氏　名（本籍）	福（ふく）　土（ど）　審（しん）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	医　第　2192　号
学位授与年月日	平成2年2月28日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
最終学歴	昭和58年3月 東北大学医学部医学科卒業
学位論文題目	Colonic Motilty, Autonomic Function, and Gastrointestinal Hormones under Psychological Stress on Irritable Bowel Syndrome. （過敏性腸症候群に対する心理ストレス下の大腸運動，自律神経機能，および消化管ホルモンの動態）
論文審査委員	（主　査） 教授　豊田隆謙　教授　佐藤光源 教授　石森　章

論　文　内　容　要　旨

【研　究　目　的】

過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome以下IBSと略す）は腹痛と下痢，便秘，あるいは交代性便通異常が持続しているが，器質的疾患は完全に除外されているという概念の疾患であり，頻度が高いcommon diseaseである。しかし，IBSの病態は1940年代からのAlmy，Chaudhary & Truelove，Snapeなどの努力にも関らず，未だに不明な点が多い。DrossmanによればIBS患者の85%以上は心理stressによる症状の増悪を示すとされているが，IBS患者に心理stressを負荷した時の大腸運動，自律神経機能，消化管hormoneの反応を定量的に検討した報告はこれまでになかった。われわれはこの問題について検討したので報告する。

【対象と方法】

対象はIBS 20例，対照12例である。IBS群は男7例，女13例，平均年齢44.4歳で，Snape，Kruis，Whitehead，NIHの診断基準をいずれも満たす典型例である。対照群は男5例，女7例，平均年齢35.3歳で，消化器症状と自律神経症状を持たず，器質的病患が否定されている東北大学医学部附属病院の入院患者である。全例にcolonofiberscopyを行い，圧transducer（Kulite，Model 31）を下行結腸－S状結腸移行部に挿入し，colonofiberを抜去した。Transducerは増幅器に接続し，胸囲型pick－upの呼吸曲線とともにcolonofiber抜去60分後から大腸内圧曲線を記録・導出した。安静20分間の後，成和ME研・PSYMO－CF 502を用いて鏡映描写法による心理stressを10分間負荷し，再び20分間の安静を保たせた。この間，心電図，心電図R－R間隔変動係数（CV－RR），血圧を同時に測定し，各期の最後に正中肘静脈に留置したcatheterから採血した。大腸内圧曲線は圧力波の平均振幅，運動率，これらの積である大腸運動係数，分時圧力波数を求め，血圧は電子式digital血圧計で，平均R－R間隔とCV－RRはフクダ電子Autonomic－100にて100心拍から自動算出した。血液は3000rpmで5分間遠心分離し，血漿norepinephrineとepinephrineをtrihydroxy indole法，gastrin，glucagon，及びmotilinをradioimmunoassayで測定した。得られたdataは心理stress前，中，後のIBS群と対照群についてpaired，Student，Welch　t検定を用いて比較し，Spearman順位相関ならびにPearson積率相関で相関をみた。

【結　　果】

両群の分時圧力波数は心理stress負荷前には有意差がなかったが，stress負荷中にIBS群で2.62

±0.33へと有意に上昇し，対照群との間に有意差を認めた（$p<0.01$）。大腸運動係数はIBS群でstress負荷中に有意に上昇し，負荷終了によって下降したが前値には戻らず，stress負荷中（$p<0.01$）と負荷後（$p<0.01$）がいずれも対照群よりも有意な高値を示した。収縮期血圧と拡張期血圧は両群でstress負荷によって上昇したが両群間の有意差は認められなかった。平均R－R間隔はstress負荷中に両群で有意に減少したが，IBS群のR－R間隔が対照群よりも有意に長かった（$p<0.05$）。血漿norepinephrineとepinephrineはstressによって有意に上昇したが，両群間の有意差は認められなかった。Gastrinとglucagonにはstressによる変動も群間差も認められなかったが，motilinはIBS群でstress負荷に反応して負荷後値が有意に高く，ほとんど変動を認めない対照群との間に有意差を認めた（$p<0.05$）。IBS群ではstress負荷中のCV－RR値は大腸運動係数と有意な正相関を示した（$r=0.44$，$p<0.05$）。また，IBS群のnorepinephrine（$r=-0.42$，$p<0.05$），epinephrine（$r=-0.48$，$p<0.05$）はいずれも大腸運動係数とstress負荷後に有意な逆相関を示した。IBS群のstress負荷後の大腸運動係数はmotilinと有意な正相関を示した（$r=0.52$，$p<0.05$）。しかし，対照群ではこれらの有意な相関は認められなかった。

【考　　察】

従来，IBSの大腸運動は食事（Connellら，1965），物理的伸展（Whiteheadら，1980），cholecystokinin（Harveyら，1973），neostigmine（Chaudharyら，1961）などの刺激によって正常以上に惹起されることが報告されて来たが，IBSの症状を引き起す最も重要な因子である心理stressが実際にIBS患者に負荷された時，大腸運動と自律神経機能，brain－gut peptideがどのように変動するかを定量的に分析した報告はなかった。われわれの結果は，厳密に診断されたIBS患者に鏡映描写法stressのような刺激を加えると，大腸の運動亢進が誘発されて来る症例が多いことを示唆している。心理的stressが生体に加えられると，norepinephrineとepinephrineの上昇に示される交感神経興奮が生じ，血圧が上昇するが，IBSではこの過程は対照と大差はなく，より長いR－R間隔及びCV－RR値の相関から示唆され得るparasympathetic toneならびにinterdigestive motor activityに関与すると言われるmotilinのようなbrain－gut peptideがその病態に関与している可能性があると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome ; IBS）に情動ストレスを負荷した時の大腸運動，自律神経機能，消化管ホルモンの反応を定量的に検討した興味深い報告である。

内容は，IBS患者と消化器・自律神経症状を持たない入院患者の対照群を対象とし，両群に鏡映描写法によって情動ストレスを負荷した結果，IBS群では大腸運動係数が対照群に比較して有意な高値を示したことが主要な成績である。IBSの病態については，消化管運動の異常を示唆する報告と，IBSの症状は神経症の消化器症状にすぎないという解釈が長年対立していた。著者は，IBSの症状を最も高頻度に増悪せしめる要因である情動ストレスを負荷した時に，自律神経興奮が生じ，IBS群では対照群に比較して消化管運動がより亢進する結果を示し，この問題の解決を方向づけている点で極めて独創的であり，評価すべきである。本研究がTohoku J. exp. Med. 誌上に公表されたのは1987年であるが，その後IBSの下部消化管を中心とする運動機能異常，特に消化管運動の亢進は続々と報告されており，その意味でも評価できる。

予備審査で指摘された諸点については，refereeに対してsupplementの形で回答がなされた。まず，方法の対照群は消化器症状・自律神経症状を持たない適応障害患者であり，IBS群の罹病期間は年余にわたる典型例で，鏡映描写法が対象者にとり十分なストレスであったことが検査後のinterviewによって明らかにされていた。次に，統計処理については著者は成書に従い，二元配置分散分析で群間差の有意性を確認した後に結果が正規分布するか否かを求め，対応がない値についてまず等分散のF検定を行い，等分散が認められればStudent t-検定，等分散が認められなければWelch t-検定，対応がある場合にはpaired t-検定を用いており，問題はないと考えられる。運動係数を討議する時は同様の統計処理をすることが一般的である。最後に，考察については随所に“in part”，“suggested”，“may”などの言葉を選んで慎重な討論をしており，副交感神経活動やmotilinについてはこれらの指標の意味や信頼性，誤差などについての配慮もなされているので問題はなく，いずれも本論文の価値をおとしめるものではないと判断した。

以上のことがらを鑑み，IBSにおける大腸運動はある種の情動ストレスによって亢進し，それに自律神経系及びgut peptideが関与しているらしいことを示唆する結果を得た本論文は，独創的かつ学術的であり，学位に値するものとして審査を終了した。