

II-8

II章：個別診療科における便秘診療編

神経内科： 神経内科 領域での 便秘治療

舘野冬樹¹⁾ 榊原隆次²⁾

1) 東邦大学医療センター佐倉病院 内科学講座神経内科 助教

2) 東邦大学医療センター佐倉病院 内科学講座神経内科 教授

Point 1 下部消化管の運動のメカニズムを理解し説明できる。

Point 2 パーキンソン病 (PD) の便秘の病態について説明できる。

Point 3 パーキンソン病 (PD) の治療薬と便秘の関連ならびに便秘の治療方針を説明できる。

はじめに

下部消化管は複雑な自律神経支配を受けており、糖尿病性ニューロパチーなどにより、腸管壁神経叢の自律神経線維が障害されると、高度の便秘をきたすことが知られている。このうち、下部消化管機能とドパミンの関係については、あまり良く知られていないように思われる。下部消化管とドパミンの関係についてみると、健常人において、末梢性ドパミンは、腸管抑制的に働くと考えられている。神経編成疾患の代表であるパーキンソン病 (parkinson's disease; PD) では、Auerbach 神経叢の変性・レヴィー小体出現が知られており、非運動症状として便秘が高頻度にみられる。

本章では、下部消化管とドパミンそしてパーキンソン病の便秘の病態について述べ、パーキンソン病 (PD) 治療薬との関連について述べる。

1. 下部消化管とドパミン

排便機能は、①内容物の輸送 (腸管収縮による)、②直腸・肛門での蓄便 (直腸感覚と括約筋収縮を伴う)、③直腸・肛門からの排便 (腸管収縮と腹圧による) に分けられ、消化管神経系 (enteric nervous system; ENS) が大きく関与している。ENSは蠕動運動 (刺激部位吻側の収縮および尾側の弛緩反応 [図1]) などのさまざまな運動プログラムを内蔵している¹⁻³⁾。ラット、マウスなどで観察される、大腸の電気活動/圧変化にはslow wavesとspikes (giant motor complexなど)の2種類が知られている。この両者は腸管内容物の輸送に関与しており、大腸通過時間として測定される。Slow wavesは人でも直腸固有収縮として観察される。大腸のgiant motor complexは、空腹時にもみられるが、食後20~30分に顕著となる。Slow wavesは、腸管の筋層 (Auerbach)・粘膜下 (Meisner) 神経叢にあるCajal間質細胞に由来する。蠕動運動は粘膜面をこすったり壁を伸展したりすると誘発される。

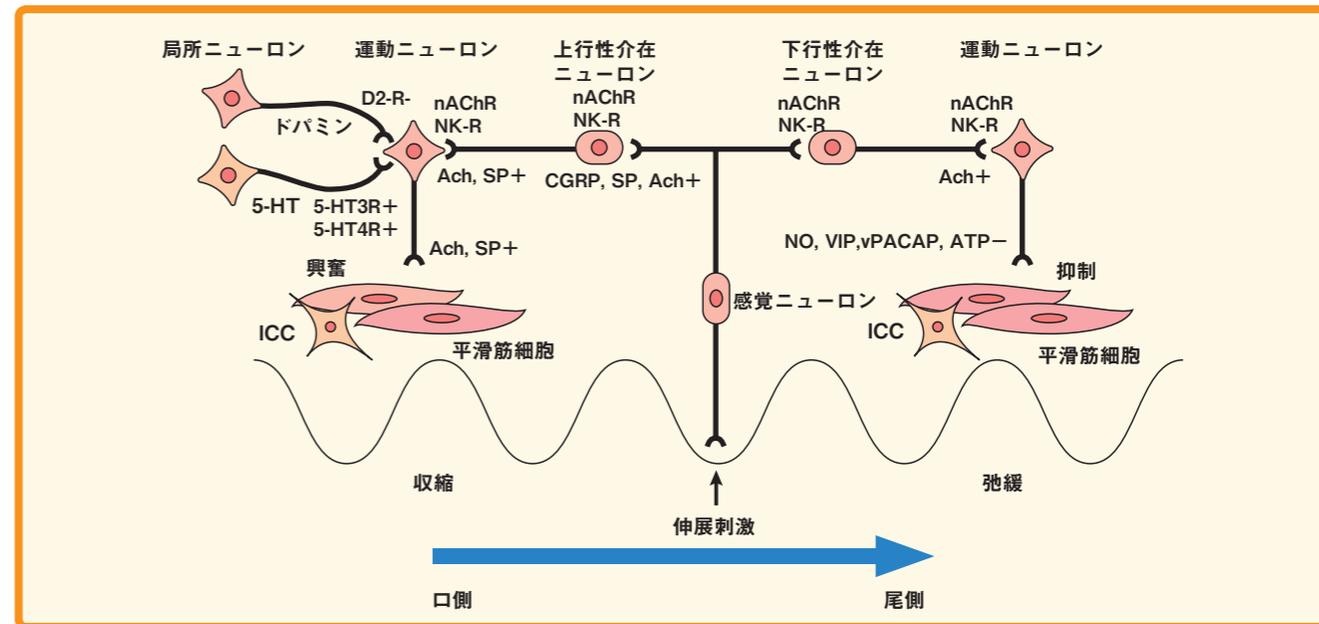


図1 蠕動運動に関連した消化管神経回路 (文献¹⁾より改変)
ドパミン神経はD₂受容体を介し吻側での腸管収縮を抑制すると考えられている (図左上:局所ニューロン)。説明本文参照。
5-HT:5-ヒドロキシトリプタミン (5-hydroxytryptamine), セロトニン, CGRP:カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-regulated peptide), SP:サブスタンスP (substance P), ACh:アセチルコリン (acetylcholine), NO:一酸化窒素 (nitric oxide), VIP:血管作動性腸管ペプチド (vasoactive intestinal peptide), PACAP:下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide), ATP:アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate), ICC:カハール介在細胞 (interstitial cells of Cajal)

神経系

ドパミンはノルアドレナリン前駆物質であるが、ENSには、交感神経系と別に、ドパミンニューロンが存在する。ドパミンニューロンおよびその受容体は、消化管吻側に多く尾側で少ない。このうちD₂受容体が、消化管運動調節にとって重要とされる。内因性ドパミンは、ドパミントランスポーターノックアウトマウスによる検討などから、腸運動抑制的と考えられている。ENSにはセロトニンニューロンも存在し、促進性5-HT₄受容体が重要である。外因性ドパミンによる薬理的検討では、胃運動抑制と大腸運動促進が知られている⁴⁾。しかしその促進効果は、ligandが非特異的にセロトニン受容体、アドレナリン受容体などを刺激した可能性も想定され結論が出ていない⁴⁾。アドレナリン受容体もENSに存在し、腸運動を調節している。

消化管外神経系 (extra-ENS) の消化管機能への関与はいまだ十分に明らかにされていない。動物では、仙髄中間外側核由来の骨盤神経叢の急性切断、迷走神経背側運動核由来の迷走神経の切断、橋Barrington核の線維連絡の切断でいずれも腸運動が低下し⁵⁾、臨床的にも同部位の病変

で排便障害が報告されている。ネコ黒質の電気刺激、ラット尾状核内へのドパミン注入は胃・空腸運動を抑制する。一方、下肢電気ショックというストレス状況下では、ドパミンの脳室内注入はラットの大腸運動を亢進する⁶⁾。PDではこれらの部位に病変をきたすことから、排便障害の一部に中枢病変が関与している可能性がある。腹圧制御の機序は十分に明らかにされていないが、青斑核, Kolliker-Fuse核, 延髄呼吸ニューロンの関与が推定されている⁷⁾。

2. パーキンソン病の便秘の病態

PDの排便障害は高頻度にみられる。筆者らの115人の検討では、排便回数の低下 (週3回未満, Rome 4基準による) が69%, 排便困難が61%にみられた³⁾。PDの排便障害の機序として、Colonic transit time (図2) による大腸通過時間と直腸肛門ビデオ内圧検査 (rectoanal videomanometry, 図3) による直腸機能検査を組み合わせた定量的排便機能検査 (quantitative lower-gastrointestinal autonomic test; QL-GAT キューエルガット) の結果、PDでは、通過遅延型便秘 (大腸通過時間延