Functional dyspepsiaの治療戦略

－３環系抗うつ薬をとりいれた２段階，３段階治療の効果の比較－

New strategy of therapy for functional dyspepsia－Comparison of two-step therapy using anti-depressant－

大高　道郎・神　万里夫・小田嶋　傑・和田　勲
(*Michiro Otaka*)(*Mario Jin*)(*Masaru Odashima*)(*Isao Wada*)
堀川　洋平・松橋　保・小宅　仁子・大場　麗奈
(*Youhei Horikawa*)(*Tamotsu Matsuhashi*)(*Jinko Oyake*)(*Reina Ohba*)
畠山　夏美・渡辺　純夫
(*Natsumi Hatakeyama*)(*Sumio Watanabe*)

秋田大学医学部第１内科

はじめに

機能性胃腸症(functional dyspepsia；FD)は，上腹部愁訴があってもそれを説明するに足りる内視鏡所見，生化学所見が同定できない症状群を指す。その主な症状は，心窩部不快感，心窩部重圧感，心窩部痛，悪心・嘔吐，食欲不振などである[1]。

1998年のRome委員会で新たに討議され，分類もさらに変更されようとしているが，FDは病態生理学的に定められた定義ではなく，症状をもとに定められたもので，他の器質的疾患と異なり，治療法選択の際の根拠に苦慮することも少なくない。

本邦でもFDに対する治療法に関しては，ガイドラインの作成が試みられているが，現在統一されたものはない。よって現時点では，酸分泌抑制薬や消化管運動機能改善薬，粘膜防御因子増強薬，マイナートランキライザーなどによる薬物治療が行われているが，これらの薬剤に反応しない症例が少なからず存在する。また，近年消化性潰瘍などとの関連が明らかにされている*Helicobacter pylori*の除菌がFDの症状改善に及ぼす効果に関してもさまざまな検討がなされているが，統一した見解は得られていない[2)3)]。

一方，心理的要因も症状の発現に大きく関与すると考えられている過敏性腸症候群に対しては，抗うつ薬の有用性に関して多くの報告があるのに対し，FDに対する抗うつ薬の効果が検討された報告はほとんどない。以前よりわれわれは，酸分泌抑制薬や消化管運動機能改善薬が無効のFD症例に対し，３環系抗うつ薬が有用であることを提唱してきた[4)5)]。本研究ではH_2受容体拮抗薬(H_2RA)，5-HT_4受容体アゴニスト投与無効例に対し，３環系抗うつ薬を投与する３段階および２段階治療の有用性を比較検討した。

方　法

１．３段階治療

第１段階治療としてH_2RA(ファモチジン20mg/日)を４週間投与し，無効例に対し第２段階として5-HT_4受容体アゴニスト(クエン酸モサプリド15mg/日)を４週間投与，さらに無効例に対し第３段階として３環系抗うつ薬(塩酸アミトリプチリン30mg/日)を投与した。

2．2段階治療

第1段階としてH_2RA（ファモチジン20mg/日），または5-HT_4受容体アゴニスト（クエン酸モサプリド15mg/日）を無作為に振り分け4週間投与，無効例に対し，第2段階として3環系抗うつ薬（塩酸アミトリプチリン30mg/日）を投与した。

3．効果判定

効果判定は薬剤投与前の上部消化管症状の計を10とし，病状日誌のアナログスケール（VAS）により改善度をスコア化し，著効：10～7，有効：6～3，不変：2～0，悪化：－1以下とした。原則として2週ごとに診察して経過を観察し，4週投与で無効の場合次の治療ステップに進んだ。

結　果

1．3段階治療[4)]

コーネルメディカルインデックス（CMI），自己評価抑うつ尺度（SDS）の各評価項目と塩酸アミトリプチリンの有効性には有意な相関は認められなかった。66.0%の例でファモチジン，クエン酸モサプリド（第2段階治療まで）が有効であったが，これらの薬剤が無効であった症例に塩酸アミトリプチリンを投与した場合82.3%に有効で，特に運動不全型，潰瘍型に対して効果が顕著であった。3段階治療を通しての有効率は94.0%であった。FDの病型間で効果発現時期には有意な差は認められなかった。

2．2段階治療[5)]

ファモチジンの有効率は65.0%，クエン酸モサプリドの有効率は58.5%で両群間に有意差は認めなかったものの，ファモチジン投与群のほうが有効率がやや高い傾向を認めた。これらの有効率には病型，性，年齢による差はなかった。第1段階治療が無効であった症例に塩酸アミトリプチリンを投与した場合，その有効率は71.4%（10/14）で無投薬群（23.1%，3/13）より有意に高かった。2段階治療の有効率は91.4%（89.6%；per protocol）であった。

結論および考察

①H_2RAや5-HT_4受容体アゴニストが無効のFD症例に対し，3環系抗うつ薬の投与が有用であった。

②3段階治療の有効率は94.0%，2段階治療の有効率は91.4%で有意差は認められず，症状消失期間などを考慮した場合，2段階治療で十分と考えられた。

③3環系抗うつ薬のFDに対する効果の機序として，消化管粘膜の知覚閾値上昇作用や弱い抗コリン作用に加え，FD症例に心理テストでは異常の認められない軽症のうつ状態の症例が少なからず含まれている可能性が考えられた。

結　語

今回われわれの示した結果は，従来の治療に反応しないFDの治療法として，また短期間でのFD症状の緩和を考えた場合きわめて有用と考えられ，今後症例数を増やし，このメカニズムの解明のため，さらに詳細な心身医学的な側面からのアプローチや生理学的なアプローチも加えるような検討を行い，FDの効率よい治療法の開発に寄与したいと考えている。

文　献

1) Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al : Functional gastroduodenal disorders. Gut **45** (Suppl.2) : 37-42, 1999
2) Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, et al : Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med **341** : 1106-1111, 1999
3) MaColl K, Murray L, El-Omar E, et al : Symptomatic benefit from eradicating

Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med **339** : 1869-1874, 1998

4) 大高道郎, 神万里夫, 小田嶋傑, 他：Functional dyspepsia(Non-Ulcer Dyspepsia ; NUD)の薬物療法. 日心療内誌 **6**：197-200, 2002

5) Otaka M, Jin M, Odashima M, et al : New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. Aliment Pharmacol Ther **21**(Suppl.2)：42-46, 2005