

記録集

第4回 慢性便秘診断・治療研究会

2021年6月5日 Web開催

共催：慢性便秘診断・治療研究会／マイラン EPD 合同会社

一般演題

1. 日本における便秘と胃食道逆流症のオーバーラップに関するインターネット調査
愛知医科大学消化管内科 小笠原 尚高 氏
2. R2OME IV問診票を用いた当院の便秘専門外来の現状
独立行政法人国立病院機構 函館病院消化器科／水島胃腸科クリニック 水島 健 氏
3. 慢性便秘診療における完全自発排便（CSBM）の重要性
兵庫医科大学消化器内科学 森下 大輔 氏
4. 慢性便秘症患者における結腸上皮 TRPV4 発現とメチル化異常の関連
富山大学第三内科講座 三原 弘 氏
5. 当院における難治性便秘症患者の特徴と治療経過
大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学 小林 由美恵 氏
6. 高齢者の慢性便秘症患者に対するビフィズス菌摂取の有用性の検討
順天堂大学医学部消化器内科学講座 竹田 努 氏
7. 便秘が関係した訴訟事例の検討
広島大学保健管理センター 日山 亨 氏

特別公演

1. 心腸連関～心不全の慢性便秘症との意外な関係
東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 赤澤 宏 氏

一般演題 1

日本における便秘と胃食道逆流症の オーバーラップに関するインターネット調査



愛知医科大学消化管内科 小笠原 尚高氏

便秘の実態として労働生産性および QOL の低下との関連が知られており¹⁾、2016 年より開始したわれわれの調査によっても、対象者の 51.5%が便秘を自覚し、QOL 低下と関連することが認められている²⁾。また、便秘と胃食道逆流症 (Gastro Esophageal Reflux Disease : GERD) の関連も知られており、米国では GERD 患者の 28%が便秘を合併し³⁾、GERD と便秘の合併は小児でもみられる⁴⁾とする報告がある。しかしながら、わが国において便秘と GERD の合併に関する詳細な評価はほとんどない。そこでわれわれは今回、Web 調査の手法を用いて便秘と GERD の合併頻度、QOL について検討を行った。

方法は、2020 年 3 月 16~18 日の期間中、Web 調査会社が保有する一般生活者パネルモニター (10,000 名、20~69 歳、虫垂炎以外の腹部手術既往、炎症性腸疾患、消化管癌、妊娠などを除外) を対象に、主要評価項目として便秘と GERD の合併頻度、副次的評価項目として便秘と GERD の合併における QOL を SF-8 スコアにより検討した。

便秘は、ROME IV による「機能的便秘」とわが国の『慢性便秘症診療ガイドライン』⁵⁾ による「慢性便秘」の定義、さらには「便秘自覚の有無」に基づき診断を行った。GERD は、Gerd Q 問診票により診断を行い、Gerd Q 項目 1 が 1 日以上または項目 2 が 1 日以上を「広義 GERD1」、Gerd Q 項目 1 が 2~3 日以上または項目 2 が 2~3 日以上を「広義 GERD2」、Gerd Q の 6 項目合計点が 8 点以上を「狭義 GERD」とした。

パネルモニター 10,000 名の内訳は、男性 5,023 名、女性 4,977 名で 40 歳代が最も多く、合併症は高血圧 (1,187 名)、脂質異常症 (702 名)、胃・十二指腸潰瘍 (597 名)、腎疾患 (455 名)、糖尿病 (435 名) の順に多くみられた。

便秘の診断の結果、「機能的便秘」4.4%、「慢性便秘」38.0%、「便秘自覚あり」25.6%であった。慢性便秘に関し、わが国のガイドラインの定義に該当する症状について検討すると、「いきみ」(79.8%)、「硬便」(71.6%)、「残便感」(75.3%)、「閉塞感」(63.4%)が多く、「排便回数週 3 回未満」は 32.2%であった。このことから、ガイドラインの「排便回数週 3 回未満」の定義では、慢性便秘症の診断は難しいことが示唆される。一方、GERD の診断の結果、広義 GERD1 27.9%、広義 GERD2 10.1%、狭義 GERD 12.2%であった。

主要評価項目を検討した結果、便秘と GERD の合併頻度は、慢性便秘と広義 GERD1 の合併が 1,533 名 (15.3%) と最多であり、機能的便秘と広義 GERD2 の合併が 73 名 (0.7%) と最も少なかった。

副次的評価項目である便秘と GERD の合併における QOL を検討すべく、慢性便秘と狭義 GERD の群において「便秘・GERD 合併群」「便秘単独群」「GERD 単独群」「いずれもなし」の 4 群間で SF-8 スコアの比較を行った結果、「GERD 単独群」「便秘単独群」に比べ、「便秘・GERD 合併群」でよりスコアが低下していた。SF-8 の下位尺度では、「体の痛み」「全体的健康感」「心の健康」が有意に低下していた (Mann-Whitney U 検定, $P < 0.0001$) (図 1)。

同じく 4 群間で治療薬 (胃薬、便秘治療薬) 服用について検討すると、全体の 17.3%で胃薬の服用があり、「便秘・GERD 合併群」52.4%、「GERD 単独群」42.1%と、便秘を合併している群で服用頻度が高かった。胃薬の内訳は、H2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬 (Proton Pump Inhibitor : PPI) の順で多かった。

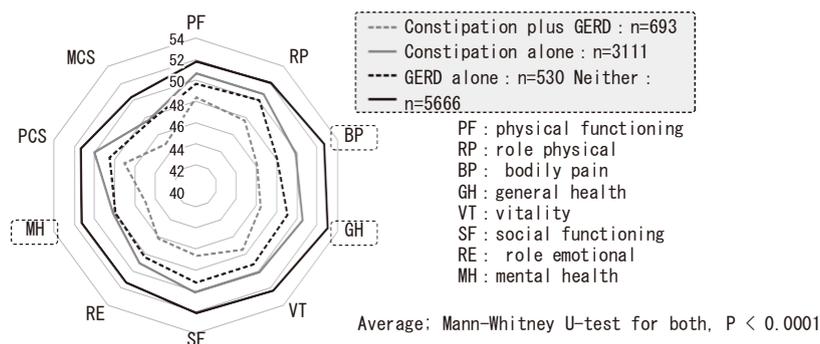
また、全体の 8.7% で便秘治療薬の服用があり、「便秘・GERD 合併群」26.0%、「便秘単独群」15.7% と、GERD を合併している群で服用頻度が高かった。便秘治療薬の内訳は、刺激性下剤、塩類下剤の順が多かった。

以上の結果をまとめると、米国の先行研究で便秘と GERD と便秘の合併頻度が 28% と報告されているのに対し、われわれの検討では、便秘と GERD の定義や評価基準の違いから 0.7~15.3% とばらつきが認められた。いずれにしても便秘と GERD の合併群では単独群と比較し有意な QOL の低下が認められており、便秘と GERD の合併は日常生活に大きく支障をきたすものと考えられる。

References

- 1) 木下芳一, 東海林真吾, 林 俊宏, 奥村広之. 日本消化器病学会雑誌. 2020 ; 117 : 504-13.
- 2) 春日井邦夫, 山本さゆり, 川村百合加, 他. 日本消化器病雑誌. 2019 ; 116 : 913-26.
- 3) Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Fett SL, et al. Neurogastroenterol Motil. 2005 ; 17 : 29-34.
- 4) Baran M, Özgenç F, Arikan Ç, et al. Turk J Gastroenterol. 2012 ; 23 : 634-8.
- 5) 日本消化器病学会関連研究会慢性便秘の診断・治療研究会 編. 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 東京 : 南江堂 ; 2017.

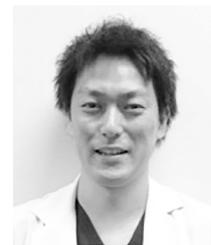
図 1 SF-8 下位尺度



一般演題2

ROME IV問診票を用いた当院の便秘専門外来の現状

独立行政法人国立病院機構 函館病院消化器科/水島胃腸科クリニック 水島 健氏



近年、新規機序の便秘治療薬の開発が相次ぎ、わが国では2017年10月に『慢性便秘症診療ガイドライン』¹⁾が発刊され便秘診療に注目が集まっている。

便秘症診断には国際統一基準であるROME分類があるが、2016年5月に発表されたROME IVは回答の選択肢が非常に多く、答えづらい側面がある。ROME IVの便秘症診断に用いられる2つの設問を例示すると、残便感の頻度を確認する設問では、回答の選択肢が0%から10%刻みで100%まで、11段階で表示され、「50%以上」を選択すると「残便感あり」と評価される。また、排便回数の頻度（週3回未満の頻度）に関する設問も同じく、回答の選択肢は11段階で表示されるが、こちらは「40%以上」を選択すると「症状あり」と評価されるなど、設問によって症状陽性のカットオフ値が異なる点がわかりづらく、実臨床では運用しにくいと考えられた。

当院は2019年5月から便秘専門外来を開設しているが、便秘診療ではROME IV問診票をシンプルに変更し、『函館版ROME IV』問診票として使用している。国際統一基準であるROME IVからの具体的な変更点として、問診は食道・胃・腸障害の範囲に限定し、各項目の設問数も減らして自動解析ソフトによる診断を可能とした。内服歴から把握が可能なオピオイド誘発性便秘は、自動解析からは除外した。さらなる変更点として、設問に対する回答は%ではなく「4回に1回以上」など具体的な頻度を1つだけ提示し、回答は「はい」「いいえ」の2択とした。

そしてわれわれは今回、2020年10月～2021年4月の期間中、当院便秘外来を受診した103名を対象に『函館版ROME IV』問診票を用いて症状チェックを行い、どのような機能性消化管障害に分類されるかの検討を行った。機能性消化管障害は機能性便秘（functional constipation:FC）、過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome:IBS）、機能性腹部膨満（functional abdominal bloating:FAB）、その他の機能性腸障害（unspecified functional bowel disorder:UFBD）、機能性下痢症（functional diarrhea:FDr）の5つとし、自動解析ソフトを用いて分類を行った。

分類の結果は、FC 59名（67.8%）、IBS 12名（13.8%）、FAB 3名（3.5%）、UFBD 13名（14.9%）、FDr 0名（0%）であった。さらにFCと診断した患者が自覚する便秘症状の項目数を算出すると5項目（28%）が最多であり、内訳では「残便感」（86.4%）が最も多く、「排便時のいきみ」（74.6%）、「排便回数の低下」（71.2%）、「排便困難感」（69.5%）、「排便時の介助」（49.2%）、「硬便」（44.1%）と続いた。

FC群とその他の群で便秘症状を比較すると、FC群では残便感のみUFBD群と比べて有意に高い結果となったが（Fisher検定、 $P<0.05$ ）、その他の症状ではFC群とその他の群で有意差を認めなかった。

さらに、FC群とその他の群で、便秘症状以外の腹部症状について比較すると、「腹痛の有無」がFC群とIBS群の間で有意差を認め（カイ2乗検定、 $P<0.05$ ）、「下剤を服用しないときの軟便・下痢の有無」がFC群とUFBD群（カイ2乗検定、 $P<0.05$ ）、FC群とFAB群（カイ2乗検定、 $P<0.05$ ）の間で有意差を認めた。よって、腹痛あるいは下剤の服用がなくても軟便や下痢をきたす症状は、FCなどの機能性腸障害の鑑別に有用な所見になる

と考えられる。

IBSと機能性上部消化管障害の合併が知られていることから、FCと機能性上部消化管障害の合併についても検討を行ったところ10.2%で合併が認められた。機能性上部消化管障害の内訳では、機能性ディスぺプシア（Functional Dyspepsia：FD）が最も多く、そのなかでは心窩部痛症候群（Epigastric Pain Syndrome：ESP）が多かった。

以上の結果をまとめると、『函館版ROME IV』問診票を用いた症状チェックでは、当院便秘外来受診者のうち約7割がFCという診断であることが明らかとなった。便秘外来受診者におけるFCは複数の便秘症状を訴え、硬便より残便感や排便困難などの頻度が高い傾向にあるほか、約10%で機能性上部消化管障害の合併が認められた。また、便秘外来受診者ではFC以外の機能性腸障害も存在することから、便秘症状以外の腹部症状の問診も重要と考えられる。

References

- 1) 日本消化器病学会関連研究会慢性便秘の診断・治療研究会 編. 慢性便秘症診療ガイドライン2017. 東京：南江堂；2017.

一般演題3

慢性便秘診療における完全自発排便（CSBM）の重要性

兵庫医科大学消化器内科学 森下 大輔氏



慢性便秘症は著しくQOLを低下させ、日常生活や社会生活、さらには労働生産性を損なうことが知られている^{1) 2)}。患者満足度の高い排便を実現するには、ブリストル便形状スケールtype 4の便形状をめざした治療が重要と考えられているが、便秘に付随する腹部膨満感、残便感といった腹部症状に悩まされている患者も多く存在する³⁾。

また近年、新規便秘症治療薬の大規模臨床試験においては、主要評価項目として残便感のない自発的排便（Complete Spontaneous Bowel Movement：CSBM）が広く用いられている。たとえば、グアニル酸シクラーゼC受容体作動薬の大規模臨床試験⁴⁾においてはCSBMが、胆汁酸トランスポーター阻害薬のわが国における大規模臨床試験⁵⁾ではCSBMに加え自発的排便（spontaneous bowel movement：SBM）が主要評価項目として検討されている。しかしながら、実臨床においてCSBMを評価した報告は少ない。

そこでわれわれは今回、CSBM、便秘症に付随する腹部症状（腹部膨満感、腹部不快感、排便時のいきみ、残便感）、便形状とQOLとの関連について検討を行った。

方法は、2018年8月～2019年8月の期間中、当科で過去に実施した2つの臨床試験^{6) 7)}において登録された機能性便秘患者123名を対象に、4週間の治療薬内服後の患者データについて後方視的な検討を行った。

評価項目は、CSBM、SBMに加え、便形状についてはブリストル便形状スケールを、QOLについては便秘関連QOLであるPAC-QOL（Patient Assessment of Constipation of Quality of Life questionnaire）を用いて評価を行った。また、便秘に付随する腹部症状として、「腹部膨満感」「腹部不快感」「排便時のいきみ」「残便感」を評価した。これらの腹部症状は5段階（1：なし、2：軽度、3：中等度、4：重度、5：極めて重度）で評価し、「1：なし」「2：軽度」を症状なし群、「3：中等度」「4：重度」「5：極めて重度」を症状あり群と定義した。

対象となった123名の平均年齢は約41.5歳と比較的若年層が多く、96%が女性であり、身長平均159.4cm、体重平均54.6kg、BMI平均21.2であった。

便形状とQOLの関連について評価した結果、ブリストル便形状スケールtype 4の患者においてQOLが高い傾向が認められたが、type 1やtype 3と比較して有意差は認められなかった。便秘関連症状とQOLの関連の評価では、症状なし群は症状あり群と比較し、有意にQOLが高かった（t検定、 $P < 0.0001$ ）。便形状と便秘関連症状の関連について評価した結果、ブリストル便形状スケール type 4の患者は、type 1（t検定、 $P = 0.0005$ ）、type 2（t検定、 $P = 0.0162$ ）、type 3（t検定、 $P = 0.0081$ ）と比較し、有意に便秘関連症状スコアが低かった。

また、便形状と便秘関連症状スコアの関連の評価では有意な負の相関が認められたが（Spearman検定、 $P < 0.0001$ ）、SBMとQOLの関連の評価では、有意な相関は認められなかった。CSBMとQOLの関連の評価では、CSBMの増加に伴いQOLの改善を認め、有意な負の相関が認められた（Spearman検定、 $P < 0.001$ ）（**図1**）。

以上の結果をまとめると、慢性便秘症患者の便形状とQOLに関し、ブリストル便形状スケール type 4はtype

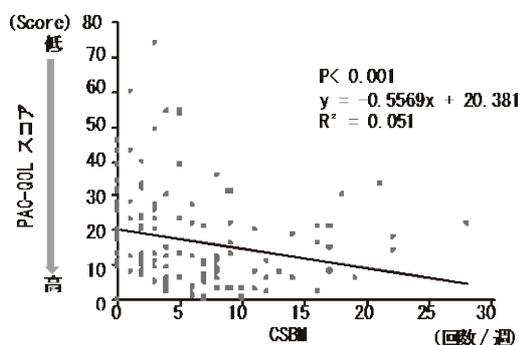
1, 2, 3と比較してQOLが高いことが明らかとなった。便秘関連症状に関しても、ブリストル便形状スケール type 4は type 1, 2, 3に比べ有意に少なかった。SBMとQOLに関しては相関を認めなかったが、CSBMはQOLと有意に相関していた。

よって、慢性便秘症の治療においてQOLを改善し、患者満足度の高い排便を実現するには、便形状や便秘症状に注目することに加え、残便感のない自発的排便であるCSBMの増加をめざすことが重要なポイントになると考えられる。

References

- 1) Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, et al. Digestive diseases and sciences. 2011 ; 56 : 2688-95.
- 2) Tomita T, Kazumori K, Baba K, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2021 ; 36 : 1529-37.
- 3) Ohkubo H, et al. Digestion. 2019 ; 1159 : 1-8
- 4) Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. N Engl J Med. 2011 ; 365 : 527-36.
- 5) Nakajima A, Seki M, Taniguchi S, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 ; 3 : 537-47.
- 6) Mori S, Tomita T, Fujimura K, et al. J Neurogastroenterol Motil. 2019 ; 25 : 563-75.
- 7) Morishita D, Tomita T, Mori S, et al. Am J Gastroenterol. 2021 ; 116 : 152-61.

図1 CSBMとQOLの関連



一般演題 4

慢性便秘症患者における結腸上皮 TRPV4 発現と メチル化異常の関連



富山大学第三内科講座 三原 弘氏

内臓過敏は微小炎症や腸内細菌叢の変化、食事の影響、伸展や熱刺激が原因で生じるといわれており^{1) -3)}、その分子機構の1つとしてわれわれはTRPV4イオンチャネルに着目している。食道の研究では、食道上皮を140%に伸展させるとTRPV4が活性化して細胞内にカルシウムが流入するが⁴⁾、同じイオンチャネルがアラキドン酸代謝物の5,6-EETでも活性化することや、低浸透圧によるカルシウム流入もみられることから、炎症物質であるトリプシン、トリプターゼ、TNF α などによる感受性上昇の関与も示唆されている⁵⁾。一方、低感受性については、直腸の低感受性が便排出障害型で報告され、腸における感受性低下が病態に関与すると考えられている^{6) -9)}。

われわれは胃の上皮細胞株にピロリ菌を感染させるとTRPV4が数日で発現抑制され、その機序がメチル化異常であることを報告している¹⁰⁾。ヒトでも同様に、ピロリ菌に感染した胃上皮ではメチル化異常によりTRPV4発現が抑制され、TRPV4のない胃では胃排出が低下することから¹¹⁾、ピロリ菌ではない腸内細菌が結腸上皮で同じように関与していると考えた。

慢性便秘症、過敏性腸症候群便秘型の腸内細菌叢の報告は多く、年齢、人種、性別、場所により変化があり、粘膜関連細菌叢の変化が重要であることや^{12) -18)}、腸内細菌以外の成分によりメチル化が誘導されることも結腸で報告されている^{19) -21)}。

われわれは2020年、結腸上皮細胞株であるCCD 841にTRPV4が発現し、活性化によりカルシウム流入がみられることを確認している²²⁾。この細胞株に腸内細菌叢で頻度が高いとされる細菌を1つずつかけると、アクネ菌やウェルシュ菌、黄色ブドウ球菌で発現が抑制され、クレブシエラ属菌や腸球菌、大腸菌で発現が増加していた。

そこでわれわれは今回、文書による同意のもと、大腸鏡が行われた便秘患者および検診異常者で無症状患者の直腸粘膜生検標本およびブラシ採取した粘膜関連腸内細菌を対象とし、背景因子として、性別、年齢、便秘スコア (Constipation Scoring System: CSS)、ブリストル便形状スケールを記録した。生検標本からはTRPV4発現を定量的PCRにて、TRPV4メチル化異常はパイロシークエンス法で定量化した。腸内細菌は16S rRNAとの比率で算出し、便秘とその関係を確認した。

結果は、患者は27例で、男性率66.7%、年齢平均70.1歳、CSS平均3.7、ブリストル便形状スケールは平均3.9であった。TRPV4発現は平均1.3 (1が健常者)、メチル化率平均は15.6%であった。

便秘患者ではTRPV4発現が抑制される想定であったが、排便回数が減少するという重症化に伴い、あるいは病悩期間の長期化に伴いTRPV4発現が上昇する結果となった。また、年齢が高齢になるほど排便回数が減少し、大腸菌が減少する相関が認められた。

重回帰分析により残った因子 (図 1) として、排便回数の減少、病悩期間の長期化と TRPV4 の発現が関連し、排便に要する時間や「トイレに行くが出ない」と腸球菌の関連も認められた。

TRPV4 メチル化異常と TRPV4 発現抑制の検討では、弱い正の相関を示し、結腸において TRPV4 メチル化異常による TRPV4 発現抑制はみられず、結腸は胃とは異なることが今回の検討で明らかとなった。

便回数と排便補助具、病悩期間の長期化が TRPV4 の発現抑制ではなくむしろ発現上昇と関連していたことから、発現上昇が便秘の代償機構になり得ることが示唆される。また、便秘と *E. faecalis*, *C. perfringens* が関連していたが、ごく限られた菌種であることが結果から推察し得る限界である。

今後、便秘の各症状と TRPV4 発現増加の関連についてのさらなる分子機構の検討が必要であると考えられる。

References

- 1) Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. *Gastroenterology*. 2016 ; 150 : 1305-18.
- 2) Nozu T, Kudaira M, Kitamori S, Uehara A. *J Gastroenterol*. 2006 ; 41 : 217-22.
- 3) Zhou Q, Zhang B, Verne GN. *Pain*. 2009 ; 146 : 41-6.
- 4) Mihara H, Boudaka A, Sugiyama T, et al. *J Physiol*. 2011 ; 589 : 3471-82.
- 5) Huynh KW, Cohen MR, Chakrapani S, et al. *Structure*. 2014 ; 22 : 260-8.
- 6) Kwak JM, Babygirija R, Gribovskaja-Rupp I, et al. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013 ; 19 : 192-203.
- 7) Burgell RE, Scott SM. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012 ; 18 : 373-84.
- 8) Yu T, Qian D, Zheng Y, et al. *Medicine*. 2016 ; 95 : e3667.
- 9) Burgell RE, Lelic D, Carrington EV, et al. *Neurogastroenterol Motil* 2013 ; 25 : 260-7, e167-8.
- 10) Mihara H, Suzuki N, Muhammad JS, et al. *Helicobacter*. 2017 ; 22 : e12361.
- 11) Mihara H, Suzuki N, Boudaka AA, et al. *World J Gastroenterol*. 2016 ; 22 : 5512-9.
- 12) Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. *BMC Microbiology*. 2016 ; 16 : 90.
- 13) Müller M, Hermes GDA, Canfora EE, et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020 ; 318 : G361-G369.
- 14) Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, et al. *Gut*. 2016 ; 65 : 57-62.
- 15) Takagi T, Naito Y, Inoue R, et al. *J Gastroenterol*. 2019 ; 54 : 53-63.
- 16) Nishino K, Nishida A, Inoue R, et al. *J Gastroenterol*. 2018 ; 53 : 95-106.
- 17) Parthasarathy G, Chen J, Chen X, et al. *Gastroenterology*. 2016 ; 150 : 367-79.
- 18) Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. *Gastroenterology*. 2019 ; 157 : 97-108.
- 19) Takahashi K, Sugi Y, Nakano K, et al. *J Biol Chem*. 2011 ; 286 : 35755-62.
- 20) Qin Y, Wade PA. *J Biochem*. 2018 ; 163 : 105-12.
- 21) Ye J, Wu W, Li Y, Li L. *Dig Dis Sci*. 2017 ; 62 : 1155-64.

22) Mihara H, Uchida K, Koizumi S, Moriyama Y. PLoS One. 2018 ; 13 : e0206276.

図 1 便秘スコアと関連のある因子

[Results]重回帰分析				
CSS1(便回数)	非標準化係数 B	有意確率	B の 95.0%信頼区間	
			下限	上限
男性	0.021	0.959	-0.826	0.868
年齢	0.025	0.25	-0.02	0.069
アクネ	-0.034	0.766	-0.27	0.203
大腸菌	4.59E-06	0.583	0	0
クレブシエラ	-4.29E-05	0.885	-0.001	0.001
ウェルシュ	1.32E-05	0.569	0	0
腸球菌	-4.46E-05	0.512	0	0
黄色ブドウ球菌	0.006	0.746	-0.035	0.048
インファンティス	-6.10E-05	0.975	-0.004	0.004
TRPV4 発現	0.642	0.013	0.156	1.128

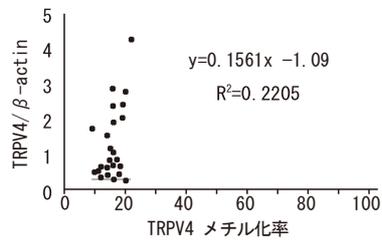
CSS5(要する時間)				
	非標準化係数 B	有意確率	B の 95.0%信頼区間	
			下限	上限
腸球菌	0.000098	0.011	0	0

CSS6(排便補助具)				
	非標準化係数 B	有意確率	B の 95.0%信頼区間	
			下限	上限
ウェルシュ	0.00002	0.003	-0.826	0.868
TRPV4 発現	0.219	0.009	0.061	0.377
腸球菌	0.00004	0.017	0	0

CSS7(トイレ行かぬ)				
	非標準化係数 B	有意確率	B の 95.0%信頼区間	
			下限	上限
腸球菌	0.00004898	0.02	0	0

CSS8(病悩期間)				
	非標準化係数 B	有意確率	B の 95.0%信頼区間	
			下限	上限
TRPV4 発現	0.71	0.01	0.186	1.235

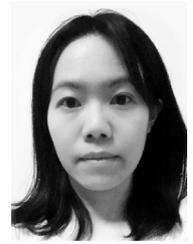
TRPV4 発現とそのメチル化異常との関連 (R²=0.22)



一般演題 5

当院における難治性便秘症患者の特徴と治療経過

大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学 小林 由美恵氏



『慢性便秘症診療ガイドライン』¹⁾では、便秘症は診断基準の6項目のうち2項目以上を満たせば診断され、硬便や排便回数の減少がなくても、過度のいきみ、残便感、排便困難感があれば便秘症と診断される。また、「慢性」の診断に関しては、6カ月以上前から症状があり、最近3カ月間以上続くことが要件となる。

当院では便秘の評価として問診、直腸診、ブリストル便形状スケール (Bristol Stool Form Scale : BSFS)、便秘重症化スコア (Constipation Scoring System : CSS)、QOLにはJPAC-QOLを用いている。CSSは症状の強さにより0~4点で採点し(30点満点)、QOLに関しては4つのカテゴリーごとに0~4点で採点して平均点を算出している。

当院便秘外来と、関連病院である市立柏原病院の患者背景を比較すると、当院患者は比較的年齢が若く、女性の割合が高く、CSSとJPAQ-QOLはいずれも高値であった。CSSの項目別に比較すると、当院患者では排便困難感と残便感の強い患者がそれぞれ71%で認められた。また、排便時間も当院患者で長く、下剤や浣腸使用といった排便の補助も多かった。QOLに関しては、当院患者では治療の満足度についての評価が低かった。これらの結果から、難治性便秘症の特徴としては、排便困難感と残便感が強く、治療に対する満足度が低いことが明らかとなった。

次に、当院で薬物治療を受けた難治性便秘症患者16名(女性7名、平均年齢68.4歳)の治療経過を示すと、治療歴は酸化マグネシウム63%、上皮機能変容薬44%、胆汁酸トランスポーター阻害薬31%、刺激性下剤63%であった。治療前後の各種内服薬の変化は、刺激性下剤の使用量・回数が減少し、胆汁酸トランスポーター阻害薬や上皮機能変容薬は用量調整が行われ、治療によって正常便の割合が増加していた。

CSSの変化をみると、排便困難感は69%から31%へと減少したが、排便回数、残便感は治療前後で変化が認められなかった。QOLの変化をみると、すべてのカテゴリーで治療後の平均値が低下し、改善が認められた。しかしながら、治療の満足度に関しては平均値2.4と依然として高値であり、治療満足度向上の難しさが示唆された(図1)。

刺激性下剤の使用回数の変化をみると、「使用なし」が37%から44%へと増加し、「週3回以上使用」が44%から19%へと減少していた。また、「使用なし」のほうで治療満足度が改善していた。

以上をまとめると、難治性便秘症の薬物治療では、BSFSの正常化により排便困難感は改善されたが残便感は改善しなかった。刺激性下剤の完全離脱は困難であるが、使用回数の減少は可能であった。また、全体のQOLは改善するが治療満足度向上は難しいことが明らかとなった。よって、薬物治療に反応しない機能性の便排出障害には、非薬物療法の導入が考慮される。

バイオフィードバック療法 (Biofeedback Therapy : BFT) は、骨盤底筋協調運動障害の治療にお

いて有効性が示されており¹⁾、薬物治療で改善しない機能性の便排出障害が適応である。直腸内圧測定計により患者自身がモニター画面で自分の肛門の動きを視覚的に理解し、意識的にコントロールすることで排便障害を矯正する。

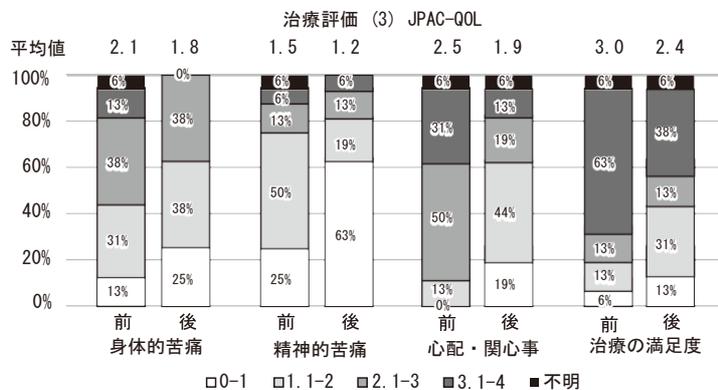
当院のBFTの症例を示す。69歳男性、刺激性下剤を多用し、CSSが12点の排便困難感が強い患者であった。治療満足度は2.3点で骨盤底筋協調運動障害が認められ、薬物治療で改善困難であった。BFTを施行すると、徐々に怒責時の肛門管内圧が低下し、CSSは9点、治療満足度は1.8点と改善が認められた。

これらの結果から、当院では薬物治療で改善しない難治性便秘症には機能検査を行い、機能性便排出障害と診断されるとBFTの適応を検討している。慢性便秘症は年齢や長期の排便習慣により生じているため、改善には時間を要する。また、難治性便秘症患者のQOLは低下しているが、BFTのような非薬物治療はQOL改善の選択肢の1つとなり、治療満足度向上に寄与すると期待される。

References

- 1) 日本消化器病学会関連研究会慢性便秘の診断・治療研究会 編. 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 東京：南江堂；2017.
- 2) Rao SS, Seaton K, Miller M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 ; 5 : 331-8.

図1 QOLの変化



一般演題 6

高齢者の慢性便秘症患者に対する ビフィズス菌摂取の有用性の検討

順天堂大学医学部消化器内科学講座 竹田 努氏



近年の次世代シーケンサーを用いた報告から、高齢者におけるビフィズス菌減少が明らかとなっている¹⁾。 *Bifidobacterium longum* BB536 は日本で独自に開発されたビフィズス菌であり、すでにヨーグルト製品として便通異常に効果を認めることが報告されているが^{2) 3)}、ビフィズス菌粉末製剤として高齢者の慢性便秘症に対する有用性は詳細に検討されていない。

そこで今回われわれは、ビフィズス菌粉末製剤 (*Bifidobacterium longum* BB536, 500 億個/包) 1 日 1 包 4 週摂取の有効性について検討すべく、前向きランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施し、摂取終了 4 週後、8 週後の時点で問診による評価を行った。

方法は、2018 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の期間中、当科外来に通院する 65 歳以上の患者のうち、ROME IV により機能性便秘あるいは便秘型過敏性腸症候群と診断された患者 (便秘重症化スコア [Constipation Scoring System: CSS] 6 点以上) を対象とし、ビフィズス菌粉末製剤 BB536 群 40 名、プラセボ群 40 名に割り付けた。続発性便秘や、便通に影響を与える医薬品の摂取、また健康食品やサプリメントの常用者は除外した。

主要評価項目は摂取後 4 週、8 週後における CSS とし、副次評価項目は 4 週、8 週後におけるブリistol便形状スケール (Bristol Stool Form Scale: BSFS)、GERD 症状頻度スケール (frequency scale for the symptoms of GERD: FSSG) 質問票、QOL スコアである出雲スケールの変化とした。

対象患者は 79 名、うち女性が 36 名であり、BB536 群 38 名、プラセボ群 41 名で 2 群間の患者背景に有意差はなかった。試験食品の接種率は両群ともにほぼ 80% 以上で有害事象は認めなかった。

その結果、CSS の評価に関しては、BB536 群ではプラセボ群と比べ摂取 4 週後の排便困難回数 ($P < 0.05^{**1}$) が、また摂取前と比較し排便回数スコア ($P < 0.01^{**1}$)、mCSS 合計 ($P < 0.01^{**1}$) で有意な改善が認められた (表 1)。CSS の変動値に関しては、摂取後、排便回数スコア ($P = 0.0084^{**1}$) で有意差が認められ、排便困難回数および mCSS 合計は改善傾向にあった。

FSSG 質問票に関しては、BB536 群では一部の上腹部症状において改善が認められた。また、変動値の群間差では有意差は得られなかったが、改善傾向を認める所見がいくつかあり、FSSG の合計点は、BB536 摂取により改善の傾向が認められた。

出雲スケールでは、胃もたれの評価において、摂取 4 週後で有意な群間差を認めた ($P < 0.05^{**1}$)。また、便秘項目 ($P < 0.01^{**1}$) やストレス便秘の項目 ($P < 0.05^{**1}$) が BB536 群で有意に低下しており、一部の上腹部症状や排便状態などの機能性ディスぺプシアの改善も認められた。

BSFS の評価では、BB536 群で便性状の改善を認めたが、プラセボ群でも改善を認め、群間の有意差は認められなかった。

以上の結果をまとめると、BB536 摂取はプラセボと比較して排便困難回数が有意に改善し、腹痛は改善傾向を示した。プラセボでは変化はなかったが、BB536 では排便回数スコア、mCSS で摂取4週後に改善を認めた。また、摂取前からの差の検証ではプラセボと比較し、BB536 摂取により排便回数スコアが有意に改善し、排便困難回数、mCSS は改善傾向を示した。また、胃もたれ症状など一部の上部症状も改善傾向が認められた。そして、これらの改善作用は摂取終了4週間後にも部分的に維持されていた。

ビフィドバクテリウムなどのプロバイオティクスは、酪酸などの短鎖脂肪酸の産生を介して腸の蠕動を促進する^{4) 5)}、腸内細菌叢に影響してディスバイオシスを改善する^{2) 6)}、腸管免疫系を介して免疫バランスを整える⁷⁾ ことなどが報告されている。その他、腸管バリアを改善し、炎症抑制など全身的な影響を及ぼす^{8) 9)} ともいわれている。

今回のわれわれの検討でも BB536 の摂取により排便状態の改善や、一部上部症状も改善が認められ、摂取終了後4週間後にも維持されたことから、高齢者の慢性便秘症に対する BB536 摂取の安全性と有用性が示唆される。

※1: Wilcoxon 検定

References

- 1) Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. BMC Microbiol. 2016 ; 16 : 90.
- 2) Yaeshima T, Takahashi S, Matsumoto N, et al. Bioscience Microflora. 1997 ; 16 : 73-7.
- 3) Yaeshima T, Takahashi S, Ishibashi N, Shimamura S. Int J Food Microbiol. 1996 ; 30 : 303-13.
- 4) Cherbut C, Ferrier L, Rozé C, et al. Am J Physiol. 1998 ; 275 : G1415-22.
- 5) Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, et al. Am J Physiol. 2003 ; 284 : R1269-76.
- 6) Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. Benef Microbes. 2016 ; 7 : 473-84.
- 7) Sugahara H, Odamaki T, Fukuda S, et al. Sci Rep. 2015 ; 5 : 13548.
- 8) Odamaki T, Sugahara H, Yonezawa S, et al. Anaerobe. 2011 ; 18 : 14-8.
- 9) Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Nature. 2011 ; 469 : 543-7.

表1 Constipation Scoring System (CSS) 評価

	BB536			Placebo		
	摂取前 (Week 0)	摂取後 (Week 4)	後観察 (Week 8)	摂取前 (Week 0)	摂取後 (Week 4)	後観察 (Week 8)
排便回数スコア	0.89±0.88	0.47±0.94**	0.69±1.02	0.54±0.71	0.53±0.73	0.50±0.75
排便困難感	2.00±1.29	1.53±1.25	1.39±1.13**	1.76±1.02	1.38±1.05	1.32±1.11
残便感	1.95±1.00	1.31±1.12**	1.44±1.03**	2.05±0.84	1.56±0.92**	1.51±0.95**
腹痛	0.76±0.95	0.47±0.66	0.66±0.87	0.80±0.87	0.93±1.13	0.88±0.99
排便時間	1.23±0.94	0.78±0.72**	0.86±0.87*	1.24±0.92	1.00±0.88**	1.03±0.90*
排便補助	0.39±0.69	0.33±0.53	0.42±0.65	0.28±0.56	0.33±0.57	0.37±0.62
排便困難回数	0.83±0.45	0.61±0.96†	0.72±0.74	0.85±0.42	0.83±0.59	0.88±0.64
mCSS合計	8.09±2.60	5.58±3.97**	6.33±2.95*	7.49±2.74	6.43±3.27	6.73±3.70

* P<0.05, ** P<0.01, significant difference from baseline (Wilcoxon Test), † P<0.05, significant difference from Placebo group (Wilcoxon Test)
BB536 摂取群において、摂取前に比べて「排便回数」、「mCSS」スコアの有意な改善が見られた。また、摂取後(4 week)の「排便困難回数」がプラセボ群と比べて群間で有意な差(P=0.0164)が見られた。

一般演題 7

便秘が関係した訴訟事例の検討

広島大学保健管理センター 日山 亨氏



医療事故訴訟のなかには便秘が関係したものも散見される。訴訟事例の検討は日々の臨床に役立つと考え、われわれは今回、便秘が関係した訴訟事例の判決から、その特徴および裁判所の判断内容について、臨床医の視点から検討を行った。

方法は、判例データベース Westlaw Japan を用いて、2001 年～2020 年末の約 20 年間に判決が言い渡された便秘関連訴訟事例を収集し、判決から裁判所名、判決日、経過、患者の年齢、性別、主な争点、裁判所の判断について抽出した。

抽出の結果、便秘が関係する事案は 6 事例で認められ（表 1）、全例とも女性であった。患者年齢は 40 歳代が 1 事例、60 歳代が 3 事例、80 歳代が 2 事例であった。

トラブルとなった経緯として、6 事例中 2 事例が、便秘精査のための注腸造影が関係していた（医療機関側勝訴 1 事例、敗訴 1 事例）。また、浣腸による腸管穿孔が関係したものが 2 事例（医療機関側敗訴 2 事例）、医師の指導、説明内容が問題になったものが 2 事例（医療機関側勝訴 2 事例）であった。

事例 1 は、注腸造影で 2 度、膣にバリウムが誤挿入され、患者が精神的損害を被ったとして慰謝料請求に至っている。病院側は謝罪を行ったが、損害賠償額が問題となり訴訟に至り、最終的に慰謝料 100 万円、弁護士費用 10 万円で解決している。

事例 2 は、担当医は便秘との診断のもと大腸の検査を勧めていたが、患者が希望しなかったため経過観察していたところ、大腸がん多発転移と診断され、担当医が必要な検査を実施しなかったとして訴訟に至っている。担当医は十分検査を勧めていたため、裁判所も医療者側の言い分を認めた事例である。

事例 3 は、盲腸に結節集簇様病変を認める側方発育型腫瘍（laterally spreading tumor : LST）があり、担当医は虫垂切除後の肉芽と診断、その後、大腸がん、がん転移と診断された事例である。肝腫瘍、CEA 高値、AFP 正常を認めた時点で原発巣検査のための大腸検査を施行しなかったのは過失であるが、この時点で大腸内視鏡検査を施行しても患者の経過は変わらず、因果関係がないとの判断で損害賠償請求は棄却された。医師側の過失は認めながらも、損害賠償は不要と判断された事例である。

事例 4 は、浣腸で腸管穿孔を起こして人工肛門になった事例である。これは病院側が過失を認め、損害賠償額が争点となったが、患者側が人工肛門閉鎖術を希望せず、人工肛門のままだったことで損害賠償額の評価が問題となった。

事例 5 も、浣腸で腸管穿孔から敗血症を発症した事例である。これは左側臥位で行うべきところ、立位の浣腸であったことから手技上の問題が指摘され、損害賠償が認められている。

事例6は、CT検査で上行結腸部分の狭窄が認められ、良性でなく大腸がんだと思われると患者に説明したが、大腸がんの確定診断が下されたと患者が受け止め、この説明内容が問題と訴えられた。患者は看護師であり、内視鏡室勤務もあったことから、確定診断が組織診断をもってなされることは職業経験から認識しているべきであり、誤解を与える説明には当たらないと判断された事例である。説明時の言葉の選び方でトラブルを回避できた可能性はあるが、病院側は勝訴となっている。

今回データベース上に出ている患者は、すべて40歳代以降の女性であった。トラブルに至った原因が注腸検査、浣腸、医師の指導、説明内容であり、直接的に便秘が改善しないことが訴訟につながったものではなかった。便秘が関係する訴訟における裁判所の過失の有無に関する判断は、臨床医の視点から見ておおむね妥当と考えられる。

表1 便秘が関係した訴訟事例

No.	裁判所	判決日	患者		経過	主な争点	裁判所の判断 (医療機関側)
			年齢	性別			
1	東京地裁	H14.2.20	60歳代	女	注腸検査で2度、腔にバリウムが誤注入される。	患者の損害賠償額	敗訴 (損害賠償額110万円)
2	東京地裁	H15.12.26	60歳代	女	便秘あり。担当医は患者に大腸検査を勧めていたが、患者は希望せず。その後、大腸癌+多発転移と診断される。	担当医が必要な検査を実施しなかった過失の有無	勝訴(過失なし)
3	神戸地裁	H16.2.10	80歳代	女	注腸検査で盲腸にLSTあり。担当医は虫垂切除後の肉芽と診断、大腸内視鏡検査を施行せず。その後、大腸癌+肝転移と診断される。	担当医が必要な検査を実施しなかった過失の有無	勝訴(経過観察義務違反等があるが、因果関係なし)
4	高松高裁	H19.1.18	60歳代	女	浣腸で腸管穿孔、人工肛門となる。	患者の損害賠償額	敗訴 (損害賠償額約6200万円)
5	大阪地裁	H24.3.27	80歳代	女	浣腸で腸管穿孔、敗血症を発症し、死亡。	浣腸を行った看護師の過失の有無	敗訴 (損害賠償額約800万円)
6	札幌地裁	H26.11.12	40歳代	女	腹部CT検査の説明で大腸癌の確定診断をしたかのような説明をされた。その後の大腸内視鏡検査では異常なし。	誤解を与える説明をしたという不法行為の有無	勝訴(不法行為なし)

特別演題

心腸連関～心不全の慢性便秘症との意外な関係

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 赤澤 宏氏



腸内細菌とさまざまな疾患の関係

近年、人体における臓器間の相互作用、連関が広く認識されるようになってきている。心臓に目を向けると、腎臓との間で体液量調節や液性分子を介した「心腎連関」が存在するほか、血管や脳、骨格筋、脂肪とも多様なメカニズムのもと相互連関していることが明らかとなりつつある。

一方、心臓と腸の連関についてはいまだ明らかになっていない部分が多い。腸は粘膜表面積 200m² に及ぶヒト臓器最大の免疫組織であり、腸内細菌の概数は 100 兆～1,000 兆個/1 個体、腸内細菌の遺伝子総数は 100 万～1,000 万にも及ぶ。血中に存在する小分子の実に 36% に腸内細菌が関与する¹⁾ ことから、腸内細菌叢は人体の恒常性維持あるいは疾患発症に大きく影響していると考えられる。

たとえば、ヒトやマウスの腸内では、肥満に伴い F/B (*Firmicutes* 門/*Bacteroidetes* 門) 比が増加することが明らかとなっており^{2) 3)}、腸内細菌叢の肥満の病態への関与が示唆される。また、腸内細菌は肥満以外にも消化器疾患、代謝疾患、自己免疫疾患、精神神経疾患、さらには心血管疾患の発症機序にも関与していること⁴⁾ が徐々にわかりつつある。

腸内細菌叢と動脈硬化・心不全

肉類、乳製品に豊富に含まれるフォスファチジルコリンは、腸内細菌の働きによりトリメチルアミン (trimethylamine : TMA) に分解され、肝臓でトリメチルアミン-N-オキシド (trimethylamine N-oxide : TMAO) へと代謝される。この腸内細菌関連代謝産物である TMAO が動脈硬化を促進することが、マウスを用いた研究から指摘されている⁵⁾。

また、ヒトにおいても、待機的冠動脈造影実施後の血漿 TMAO 値と心血管イベント発症率を検討して、TMAO 高値群は低値群に比べイベント発症率が高く、血漿 TMAO 値は心血管イベントの独立した予後因子と考えられる⁶⁾。

さらに心不全患者においては血漿 TMAO 濃度が非心不全より有意に高く、血漿 TMAO 値の上昇に伴い 5 年死亡率も上昇するため⁷⁾、血漿 TMAO 値は心不全患者の死亡の独立した予測因子ともいえる。

心不全における腸上皮障害

腸粘膜の微小循環は対向流を形成するが、心不全になると腸流減少により対向流の勾配が低下し、腸上皮が虚血に陥りやすい。その結果、タイトジャンクション減少や微絨毛障害を呈して腸管壁の透過性が亢進し、腸内細菌やエンドトキシンが侵入しやすくなる⁸⁾ と考えられる。

たとえば、心不全患者でラクツロースとマンニトールを経口摂取後 5 時間蓄尿中の permeability index (ラクツロース/マンニトール比) を測定し、コントロールに比べ高値であった⁹⁾ ことから、

心不全患者の腸透過性亢進が裏付けられる。腸上皮の染色（FISH法）からも、心不全患者では腸液中の細菌量が多く⁹⁾、とくに全身浮腫があると血漿エンドトキシン値が高いことも報告されている¹⁰⁾。また、腹部CTにより心不全患者の腸壁厚を計測すると、心臓の拡張能低下に伴い腸壁厚が増加しており、腸壁厚が全死亡の独立した危険因子であることも示されている¹¹⁾。

これらのことから、心不全があると動脈・静脈系双方の影響で腸上皮の機能不全・バリア破綻を呈するという心腸連関のメカニズムが想定される（図1）。

心不全患者の腸内細菌叢解析

心不全患者の腸内細菌叢を16S rRNA菌叢解析により健常者と比べると、菌種の数、多様性で差はないが、UniFrac解析により細菌叢構成の変化が認められ、心不全患者は健常者に比べ短鎖脂肪酸産生菌である *Eubacterium rectale* あるいは *Dorea longicatena* が有意に減少していた（t検定、 $P < 0.05$ ）¹²⁾。

さらに心不全患者を若年者と高齢者に分けて比べると、菌種の数、多様性で差はないものの、高齢者では短鎖脂肪酸産生菌である *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium clostridioforme* が減少、乳酸菌産生菌である *Lactobacillus salivarius* が増加しており¹²⁾、これは高齢者に高血圧の合併が多い影響と考えられた。これを裏付けるように、高血圧モデルラットを用いて糞便のマイクロバイオーム解析を行うと、F/B比が増大して短鎖脂肪酸産生菌が減少、乳酸産生菌が増加する結果が得られている¹³⁾。

短鎖脂肪酸を介した心腸連関のメカニズム

短鎖脂肪酸産生菌は、G蛋白質共役受容体（G Protein-coupled receptor：GPCR）の直接活性化やヒストン脱アセチル化酵素（Histon Deacetylase：HDAC）阻害に加え、腸上皮のエネルギー代謝基質となることが報告されている¹⁴⁾。よって、心不全になるとdisbiosisにより短鎖脂肪酸産生低下をきたし、心筋細胞への受容体を介したシグナル伝達や、HDAC阻害を介した心筋細胞へのエピゲノム修飾といった影響が想定される。さらに、先に述べた腸上皮機能障害によるエンドトキシン増加や、炎症抑制作用のある短鎖脂肪酸の産生低下による慢性炎症の持続あるいは活性化も心不全の病態に影響する可能性がある。

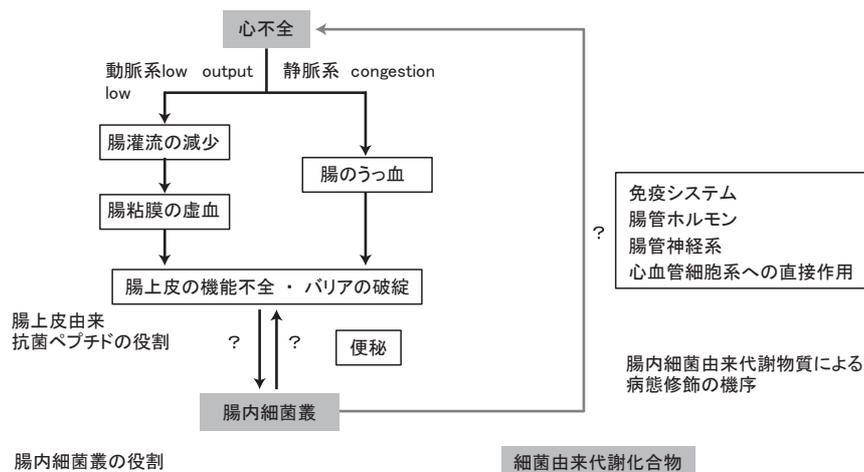
心不全と便秘

心不全患者では9割以上が息切れや倦怠感を自覚し、便秘症状も25～30%の頻度で認められている¹⁵⁾。便秘の背景には、カルシウム拮抗薬、抗不整脈、血管拡張薬投与による細胞内のカルシウム流入抑制が腸管平滑筋を弛緩することや、利尿剤投与による腸管内水分量抑制が挙げられる。また、排便時のいきみによる血圧の上昇が示唆されており、とくに高齢者では排便直前から排便後30分は収縮期血圧が上昇することや¹⁶⁾、排便頻度の低下に伴い循環器系疾患死亡リスクが増大すること¹⁷⁾も報告されている。

『慢性便秘症診療ガイドライン』¹⁸⁾において保存的治療の推奨度1で記載されている上皮機能変容薬ルビプロストンは、小腸上皮に存在するクロライドチャンネルを活性化して腸管内水分分泌を促進するため、便秘を併発している心不全患者の便秘症治療に効果が期待できる。

今後、心腸連関の基盤研究として心不全の病態解明が進み、心腸連関を標的とした新たな治療の基盤構築や、腸内細菌叢の構成やパターン、代謝化合物の解析からバイオマーカー開発につながることを循環器内科医として期待したい。

図1 心腸連関の新しいメカニズム



References

- 1) Hood L. Science. 2012 ; 336 : 1209.
- 2) Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Nature. 2006 ; 444 : 1022-3.
- 3) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. Nature. 2006, ; 444 : 1027-31.
- 4) Cani PD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 ; 14 : 321-2.
- 5) Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Nature. 2011 ; 472 : 57-63.
- 6) Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. N Engl J Med. 2013 ; 368 : 1575-84.
- 7) Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. J Am Coll Cardiol. 2014 ; 64 : 1908-14.
- 8) Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. J Am Coll Cardiol. 2013 ; 62 : 485-95.
- 9) Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. J Am Coll Cardiol. 2007 ; 50 : 1561-9.
- 10) Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Lancet. 1999 ; 353 : 1838-42.
- 11) Ikeda Y, Ishii S, Fujita T, et al. Int J Cardiol. 2017 ; 230 : 120-6.
- 12) Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Plos One. 2017 ; 12 : e0174099.
- 13) Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Hypertension. 2015 ; 65 : 1331-40.
- 14) Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. Cell. 2016 ; 165 : 1332-45.

- 15) Riley JP, Beattie JM. ESC Heart Fail. 2017 ; 4 : 81-7.
- 16) 小池伸亨. 月刊ナーシング. 2010 ; 30 : 8-11.
- 17) Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, et al. Atherosclerosis. 2016 ; 246 : 251-6.
- 18) 日本消化器病学会関連研究会慢性便秘の診断・治療研究会 編. 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 東京 : 南江堂 ; 2017.
- 19) Moeser AJ, Nighot PK, Engelke KJ, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007 ; 292 : G647-56.
- 20) Kato T, Honda Y, Kurita Y, et al. PLoS One. 2017 ; 12 : e0175626.
- 21) Jakab RL, Collaco AM, Ameen NA. Dig Dis Sci. 2012 ; 57 : 2826-45.
- 22) De Lisle RC. BMC Gastroenterol. 2012 ; 12 : 156.