

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 2 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07381

研究課題名(和文) 過敏性腸症候群の身体・精神症状とグルテン感受性の関連及び新規治療手段の検討

研究課題名(英文) Relation between physical/psychiatric symptoms of irritable bowel syndrome and gluten sensitivity

研究代表者

前林 憲誠 (Maebayashi, Kensei)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：10595317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：過敏性腸症候群( IBS )とグルテン不耐症の関連性について調査を行った。グルテン不耐症患者と健常群を対象とし、血中の抗グリアジンIgG抗体を測定した。IBS、身体/精神症状、QOLなどを評価し、グルテン不耐症群のIBS有無、健常群のIBS有無の4群で比較した。グルテン不耐症患者の約6割がIBSの診断基準を満たし、グルテン不耐症の約4割、IBSの約4割が抗グリアジンIgG抗体陽性であった。IBSとグルテン不耐症はオーバーラップしており、IBS患者にグルテン不耐症患者が含まれている可能性がある。グルテン制限で症状が改善するIBS患者のマーカーとして、抗グリアジンIgG抗体が有用な可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、IBSとグルテン不耐症はオーバーラップしており、IBS患者にグルテン不耐症患者が含まれている可能性が示唆され、グルテン制限やグルテンフリーで症状が改善するIBS患者のマーカーとして、抗グリアジンIgG抗体が有用な可能性があることが分かった。今後、抗グリアジンIgG抗体陽性のIBSに対するグルテンフリー食の治療有効性を検証し、有効性が認められれば、治療選択の最適化が可能になると想定される。グルテンフリー食という介入方法は、安全性に優れ、臨床応用も容易であり、有益なものとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the association between irritable bowel syndrome (IBS) and gluten intolerance. Anti-gliadin IgG antibodies were measured in blood of patients with gluten intolerance and healthy subjects. We assessed

IBS, physical/psychiatric symptoms, and quality of life. Approximately 60% of patients with gluten intolerance met the diagnostic criteria for IBS, and approximately 40% of gluten intolerant and 40% of IBS patients were positive for anti-gliadin IgG antibodies. There is an overlap between IBS and gluten intolerance, and it seems that patients with gluten intolerance are included among IBS patients. Anti-gliadin IgG antibodies may be useful as a marker for patients with IBS whose symptoms improve with gluten restriction.

研究分野：精神医学

キーワード：グルテン不耐症 グルテン感受性 過敏性腸症候群 グルテンフリー食 抗グリアジンIgG抗体

### 1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群(Irritable Bowel Syndrome: 以下 IBS と略す)は、代表的な機能性腸疾患であり、腹痛あるいは腹部不快感とそれに関連する便通異常が慢性もしくは再発性に持続する状態と定義され、有病率は10%前後と報告されている。IBS 患者の QOL は低下しており、それには消化器症状以外の症状、特に精神症状の関与が示されている。IBS の原因は、未だ不明であるが、ストレスや不安やうつ症状の関与、感染症後の IBS 発症リスクの増加から粘膜炎症の関与が明らかにされており、その粘膜炎症の源流として、腸内細菌の他に、食物アレルギー、グルテンなどの食物が関与している。グルテンは小麦に含まれるグリアジンとグルテニンが結合して生成されるタンパク質である。欧米ではグルテンに対する過剰な感受性を持ち、腹痛、下痢、皮疹、頭痛、頭がぼんやりする、倦怠感、抑うつ、不安等の様々な身体・精神症状を呈するグルテン感受性患者が多く存在することが明らかになっており、その有病率は5~10%と高いが約9割のグルテン感受性患者はその自覚がないことも判明している。グルテン感受性と IBS については、下痢型 IBS 患者にプラセボ対照二重盲検試験でグルテンを投与したところ、グルテン投与群は1週間以内に IBS 症状が増悪したことや、IBS 患者の約50%がグルテンフリー食摂取で症状が改善したとの報告があるが、IBS 患者でのグルテン感受性の疫学や臨床特徴は未だ不明である。多くの研究におけるグルテン感受性の定義は、グルテンフリー食による身体・精神症状の自覚的改善をその根拠としており、血清学的マーカーは測定されていない。血清学的マーカーを利用した研究は、グルテンに対する自己免疫疾患であるセリアック病の抗体陽性をグルテン感受性群と定義した1つのみである。近年、グルテン感受性の血清学的マーカーとして抗グリアジン IgG 抗体が確立されているが、これを利用してグルテン感受性を定義し、IBS 患者での疫学や臨床特徴検討した研究は未だ存在しない。また、グルテン感受性 IBS 患者にグルテンを投与すると、身体症状のみならず抑うつ症状が増悪することがプラセボ対照二重盲検試験で確認されており、グルテン感受性 IBS 患者へのグルテン投与が抑うつ症状、不安症状と関連している可能性が示唆されている。しかしこれらについても血清学的マーカーを基に分類し比較した研究はない。

### 2. 研究の目的

本研究では、日本の IBS 患者におけるグルテン感受性を、血清学的マーカーである抗グリアジン抗体等を用いて評価し、その臨床的背景との関連性を明らかにする。

### 3. 研究の方法

IBS 患者の血液を採取し、グルテン感受性の血清学的マーカーである抗グリアジン IgG 抗体を測定し、対象患者の臨床的背景を調査するとともに身体・精神症状等々を評価する。患者群は、IBS の RomeIV 診断基準を満たす者とする。大腸癌、炎症性腸疾患、重度の肝障害や心不全のある患者は除外する。健常対照群は、20歳-70歳の IBS、精神障害のない者とする。評価方法は、血液を採取し、酵素結合免疫吸着法にて、抗グリアジン IgG 抗体を測定し、抗グリアジン IgG 抗体陽性のグルテン感受性群と、陰性の非グルテン感受性群の2群に分け背景因子を比較する。背景因子は、IBS 症状の重症度を評価する IBS severity index (IBSSI)、IBS の腹部症状に関する QOL を評価する IBS-QOL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument)、不安症状を評価する Generalized Anxiety Disorder (GAD)-7、うつ症状を評価する Patient Health Questionnaire (PHQ)-9、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)、身体症状を評価する PHQ-15、社会

生活機能を評価するための GAF(機能の全体的評定:Global Assessment of Functioning)、SOFAS(社会的職業的機能評定尺度:Social and Occupational Functioning Assessment Scale)、健康に関連した生活の質を評価する SF-36、重症度を評価する CGI-S(臨床全般印象・重症度スコア:Clinical Global Impression of illness Severity)に加え、罹病期間、教育年数、就労状況、平均的な食行動や内容などを聴取し評価する。

#### 4. 研究成果

2020 年～2023 年に兵庫医科大学病院グルテン専門外来を受診したグルテン不耐症患者 49 名と、年齢と性別をマッチさせた健常対照群 100 名を対象とした。血中の抗グリアジン IgG 抗体を ELISA 法で測定し、陽性をグルテン感受性とした。また、背景因子、IBS、身体/精神症状、IBS に伴う QOL などを評価し、グルテン不耐症群の IBS あり/なし、健常群の IBS あり/なしの 4 群で比較した。グルテン不耐症患者の約 6 割が IBS の診断基準を満たし、グルテン不耐症の約 4 割、IBS の約 4 割がグルテン感受性であった。IBS とグルテン不耐症はオーバーラップしており、IBS 患者の中に、自覚していない、または気づかれていないグルテン不耐症患者が含まれている可能性がある。そのためグルテン制限を行うことで症状が改善する IBS 患者のマーカーとして、抗グリアジン IgG 抗体が有用な可能性がある。IBS とグルテン不耐症の両方があると、IBS だけをもつ患者より、IBS-QOL が有意に低下しており生活への影響が大きく、身体症状が多く、不安も高い。また、消化器症状を呈する割合も高い傾向にある。IBS 患者の診療においては、グルテン不耐症の存在を考慮するべきであることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 本山美久仁, 山田恒, 前林憲誠, 吉村知穂, 松永寿人
2. 発表標題 グルテン専門外来受診者における免疫学的グルテン感受性と精神・身体症状
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本山美久仁, 山田恒, 前林憲誠, 吉村知穂, 松永寿人
2. 発表標題 グルテン感受性と過敏性腸症候群-グルテン専門外来のデータから-
3. 学会等名 第25回神経消化器病学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉村 知穂  (Yoshimura Chiho)  (10648166)	兵庫医科大学・医学部・助教    (34519)	
研究分担者	山田 恒  (Yamada Hisashi)  (20464646)	兵庫医科大学・医学部・講師    (34519)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	本山 美久仁  (Motoyama Mikuni)  (20873615)	兵庫医科大学・医学部・博士研究員    (34519)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関