

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10989

研究課題名（和文）小児IBSに対するlow FODMAP dietの有効性と腸内環境の解析

研究課題名（英文）Efficacy of low FODMAP diet and evaluation of intrainestinal environment in pediatric IBS

研究代表者

杉山 佳子（中山佳子）（Sugiyama(Nakayama), Yoshiko）

信州大学・学術研究院保健学系・教授

研究者番号：20600498

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：小児の過敏性腸症候群（IBS）において、FODMAPを制限するlow FODMAP dietの有効性、腸内細菌叢、超音波を用いた便性状評価の有用性を検討した。Low FODMAP diet導入例の一部に、「小麦」の制限が著効する症例が確認された。これらの症例において、好酸球性消化管疾患やセリアック病は否定されており、病態の解明が必要である。また、便エコー検査は、消化管に貯留している便の性状を客観的に評価でき、薬物療法の選択や治療効果判定として有用であった。現在、腸内細菌叢と代謝産物につき解析を進めている。小児IBS患者のQOLの向上を目指し、病態解明と個別化治療の開発に繋がる成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IBSは、腸脳相関の異常による自律神経を介した大脳と消化管の運動異常や知覚過敏が原因とされる。本研究は、日本独自の食生活を背景に、日本人小児においてlow FODMAP dietが有効である可能性を見出し、病態の解明に取り組んだ点が最大の学術的成果である。さらに小児IBS患者が、栄養療法としてのlow FODMAP diet、便性状の評価に基づく薬物治療など、個別化医療を行うことで、年齢相応の生活が維持できるよう支援した点が本研究の社会的な貢献と考える。

研究成果の概要（英文）：This study evaluated the efficacy of a low FODMAP diet restricting FODMAPs (oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols, etc.), gut microflora, and stool characteristics assessed by ultrasound in children with irritable bowel syndrome (IBS). The results showed that wheat restriction was effective in some patients on a low FODMAP diet. Eosinophilic gastrointestinal disease and celiac disease were excluded in these cases and the pathogenesis remains to be elucidated. Rectal ultrasound findings were useful to evaluate stool form, and it led to appropriate medication for IBS patients and to determine the efficacy of treatment. We are currently analyzing the gut microbiome and metabolites. We have obtained results that will lead to the elucidation of the pathophysiology and the development of personalized treatment, aimed at improving the quality of life of patients.

研究分野：小児消化器病

キーワード：過敏性腸症候群 小児 low FODMAP diet Celiac病 便エコー 腸内細菌叢

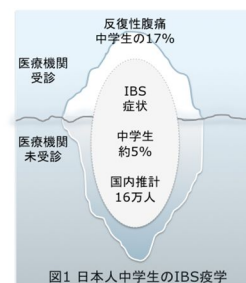
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群 (IBS) は、排便に関連した反復性腹痛と便通異常を特徴とする機能性消化管疾患である。我々は中学生のおよそ 5% が IBS 症状を有し、症状が重篤な場合には様々な心身の症状および不登校などを併い、生活に重大な支障をきたしていることを明らかにした^{1,2)}。IBS 症状を有する中学生は全国に 16 万人と推計され、対象となる患者は膨大な数にのぼる。しかし医療機関を受診する患者は有症状者のごく一部と考えられる。(図 1)。

海外において食事の FODMAP (オリゴ糖、二糖類、単糖類、ポリオール) の摂取を一時的に制限する low FODMAP diet が、IBS の症状を改善させるとの報告があり、IBS の新しい治療法として注目されている。わが国における low FODMAP diet に関する研究は不足しており、有効性や病態生理との関係は十分に解明されていない。



2. 研究の目的

Low FODMAP diet が小児 IBS 患者の症状を改善させるか、有効性を検証した。さらに low FODMAP diet 前後の消化管の腸内環境の変化を検討し、病態を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 患者の抽出

反復性腹痛、下痢などの消化器症状を主訴とする 6~18 歳の小児患者およそ 100 例を対象とした。器質的疾患 (炎症性腸疾患、好酸球性消化管疾患など) の鑑別のため、必要な症例では内視鏡検査を行った。明らかな症状の原因となる疾患がなく、RomeIV 分類に基づき約 30 例を IBS と診断した。なお、COVID19 パンデミックのため、医療機関への受診控えの影響を受け、研究期間を延長して患者のリクルートを行った。

(2) Low FODMAP diet

IBS 症例に FODMAP を多く含む食品を 4 週間制限する low FODMAP diet を提案した (図 2)。どの食品を制限するかは、腹痛と排便の日誌を本人が記録し、腹痛や便通異常との関連が疑われる食品を制限することにした。この際に独自に作成したパンフレットを用いた (図 3)。納豆、味噌、漬物などの日本古来の発酵食品についても、症状との関連を注意するように促した。

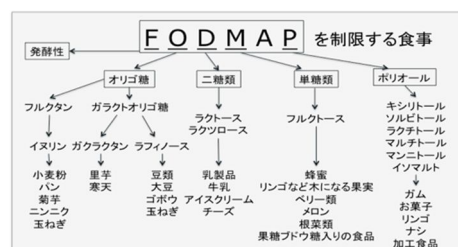


図2 Low FODMAP diet と主な対象食品リスト

(3) 腸内環境の評価

診療として必要と判断された症例では、消化管内視鏡検査と病理組織検査を行い、炎症性腸疾患や好酸球性消化管疾患の鑑別を厳密に行った。また、好中球の代謝産物で消化管炎症のバイオマーカーである、便中カルプロテクチンを測定した。腸内細菌叢と代謝産物の解析のため、便検体を採取した。



図3 独自に作成したパンフレット

(4) 便エコー

IBS 症例は思春期の症例が多く、羞恥心などから便の性状把握が難しいことがある。患者と家族の訴えが「下痢」であっても、実際には「硬便」が直腸に貯留していることも多い。このため low FODMAP diet の効果を正しく判断するためには、客観的な便性状の評価が必要と考えた。ワイヤレスエコーを診察室に常備し、便エコー所見による客観的な便性の評価を行った。

4. 研究成果

(1) Low FODMAP diet の有効性

研究への同意が得られた IBS30 例のうち 7 例は、乳製品の制限が有効であることがわかり、乳糖不耐症の合併と診断した。日本古来の発酵食品である、納豆、味噌、漬物などの除去が有効な症例は確認されなかった。

一方、小麦の除去で便通異常の著明な改善を認める症例が 5 例確認された。一部の症例では、少量の小麦摂取で激しい腹痛や下痢を呈し、小麦摂取と消化器症状との関連を詳細に精査する必要があったと考えられた。

(2) 小麦制限が有効な症例の病態解明

まず、小麦を原因とする好酸球性消化管疾患を否定するために、消化管内視鏡検査と病理組織

を評価した。小麦制限が有効であった5例は、いずれも消化管の好酸球性炎症は認めず、IBSの診断に変更はなかった。次に好中球の代謝産物で消化管炎症のバイオマーカーである、便中カルプロテクチンを測定したが、明らかな上昇を認めなかった。

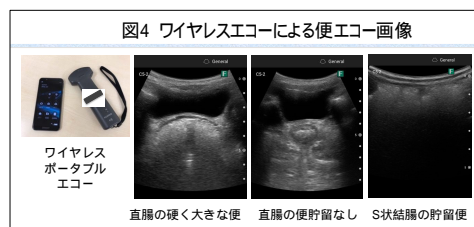
さらに小麦などの穀物に含まれるグルテンの摂取を原因として腹痛、下痢、成長障害などを引き起こす celiac 病の鑑別が必要と考えた。しかし、日本人は欧米人に比較して celiac 病の有病率が低く、celiac 病のスクリーニング検査として欧米で推奨される血清抗組織トランスグルタミナーゼ IgA (tTG-IgA) 抗体の有用性に関する、日本人小児のエビデンスがほとんどなかった。このため小児の炎症性腸疾患 20 例と IBS を含む腹痛などの適応で内視鏡検査を行った 53 例を対象として、病理組織と tTG-IgA 抗体を評価した。驚くことに 5 例が tTG-IgA 抗体が陽性であり、病理組織では celiac 病の診断基準を満たさないものの、2 例が小麦摂取後に腹痛や体重減少などの消化器症状があり、グルテン除去で症状の改善を認めることが明らかになった。日本人の小児において、潜在性 celiac 病の存在を示唆する、国内ではじめてのエビデンスを示すことができた³⁾。

本検討において、IBS 症例では tTG-IgA 抗体の陽性例はなく、小麦摂取による症状の増悪の病態についてはさらなる腸内環境の解明が必要と判断し、腸内細菌叢や短鎖脂肪酸を含む代謝産物の解析を進めている。小麦除去を一定の期間行った症例の一部は、少量の小麦摂取の再開後に明らかな症状の増悪を認めないこともわかった。これらの症例では、環境の変化や患者自身のストレスコーピングによって、腸脳相関の異常が改善された可能性が考えられた。今後、どのような症例において、どのような FODMAP 制限が有効であるのか、そして患者が食べたい食品を我慢せずに腹痛や便通異常の苦痛から解放されるよう、さらなる病態の解明と治療の開発に取り組む必要があると考えられた。

(3) 便エコーと IBS 治療

IBS 患者を対象に、ワイヤレスポータブルエコーを用いた便性状の評価を行った。直腸の貯留の有無、貯留している便の大きさや硬さ、S 状結腸など直腸以外の便貯留も評価ができた。

Low FODMAP diet が無効な症例では、患者の希望があれば薬物療法を行った。便が硬い症例では便秘型 IBS として緩下剤を処方し、便が軟らかい症例では止痢剤などを投与した。便エコーによる客観的な便性状の評価は、low FODMAP diet の効果の判定と薬物療法の決定や薬剤の効果判定においても有用と考えられた。



<引用文献>

1. Nakayama Y, Horiuchi A, Kumagai T, et al. Psychiatric, somatic, and gastrointestinal disorders, and *Helicobacter pylori* infection among children with recurrent abdominal pain. Arch Dis Child 91: 671-4, 2006.
2. Nakayama Y, Lin Y, Hongo M, et al. *Helicobacter pylori* infection and its related factors in junior high school students in Nagano Prefecture, Japan. Helicobacter 22 :2017.
3. Kurasawa S, Sado T, Kato S, Iwaya M, Nakayama Y. Serum positivity of serum anti-tissue transglutaminase immunoglobulin A antibodies in Japanese children with inflammatory bowel disease. Pediatr Int 65: e15485, 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kurasawa S, Sado T, Kato S, Iwaya M, Nakayama Y.	4. 巻 65(1)
2. 論文標題 Serum positivity of serum anti-tissue transglutaminase immunoglobulin A antibodies in Japanese children with inflammatory bowel disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 e15485
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.15485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中山佳子	4. 巻 85(9)
2. 論文標題 機能性消化管疾患とは	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 1141-1144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中山佳子	4. 巻 55(3)
2. 論文標題 Rome IVに基づいた小児の機能性消化管疾患の診断	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 346-368
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 倉沢伸吾
2. 発表標題 血清抗組織トランスグルタミナーゼIgA抗体を用いた日本人小児の炎症性腸疾患におけるセリアック病の合併に関する検討
3. 学会等名 第23回日本小児IBD研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 中山佳子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 144
3. 書名 「はじめて学ぶ子どもの下痢・便秘」「小児におけるRomeIV基準 1 Rome基準の概要」	

1. 著者名 中山佳子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 144
3. 書名 「はじめて学ぶ子どもの下痢・便秘」「小児におけるRomeIV基準 4 H2b. 過敏性腸症候群」	

1. 著者名 中山佳子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 912
3. 書名 クリニカルガイド小児科「下痢，便秘」	

〔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	加藤 沢子 (Kato Sawako) (80762814)	信州大学・医学部附属病院・助教(診療) (13601)	

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
研究協力者	倉沢 伸吾 (Kurasawa Shingo)		
研究協力者	佐渡 智光 (Sado Tomomitsu)		

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