CQ1-1

下痢はどのように定義されるか？　また慢性下痢症はどのように定義されるか？

回答

●下痢は「便形状が軟便あるいは水様便，かつ排便回数が増加する状態」と定義される．

●慢性下痢症は「4 週間以上持続または反復する下痢のために日常生活に様々な支障をきたした病態」と定義される．

エビデンスレベル

B

解説文

下痢と慢性下痢症の世界共通の定義は存在しない．海外文献では，下痢は「便形状の変化が軟便あるいは水様便である，かつ排便回数が増加する状態」とされ，慢性下痢は，「4 週間以上，下痢が持続または反復している状態」と定義されている [1~7]．これまでしばしば便重量 200g/日以上を”科学的な”下痢の定義とされてきた．これは便重量平均が 100g/日であることから，95%信頼区間を考慮して 200g/日をカットオフ値としたものであった．しかしながら，高繊維食を摂取するヒトは正常便であっても 300g/日を超えることがあること，便重量 200g/日以上のヒトの 20%程度が正常便であったことから，現在は定義としては推奨されない [8]．便形状に関してはブリストルスケールが用いられる（BQ1-1 参照）[3]．正常排便回数は 2-3 回/日から 3 回/週とされ [8]，下痢の定義として排便回数が増加した状態は 3 回/日以上と定義されている [5~7]．ただし，排便回数は個々の食習慣によって大きく変化するものであり，個々でみとめる正常回数よりも増加した場合に排便回数の増加と定義する考え方もある [5]．一方，慢性の期間について，急性下痢の原因として最も多い腸管感染症は，通常 1 週間，長くても 4 週間で改善することから，慢性の期間について 4 週間以上と定義されている [2]．

慢性下痢症は「便形状の変化が軟便あるいは水様便である，かつ排便回数が増加する状態」が 4 週間以上持続または反復することによって，頻回の排便，便意切迫感，便失禁，腹痛などの症状 [6]から，学業，就労，睡眠といった日常生活に支障をきたす症状をきたし，検査，食事・生活指導または薬物治療が必要な病態である．また，内臓知覚鈍麻や認知症などが理由でたとえ自覚症状を訴えなくても，下痢が慢性的に続くことによって，脱水や電解質異常などの合併症を引き起こすことで日常生活に支障をきたした病態でもある．以上の背景より，慢性下痢症を「4 週間以上持続または反復する下痢のために日常生活に様々な支障をきたした病態」と定義した．

慢性下痢症をきたす代表的な機能性消化管疾患は機能性下痢症である [9]．本ガイドラインでは機能性下痢症を日常臨床に即して拡大解釈したものを「狭義」の慢性下痢症と定義した．この診断基準は Rome IV にて定義される機能性下痢症に準拠するが，Rome IV 基準の慢性の定義として「6 ヶ月以上前から始まり最近 3 ヶ月間はそれぞれの基準を満たしている」は，本邦における日常診療に必ずしも適していないと考えられるため，日常診療においては 4 週間以上とした．さらに機能性下痢症と下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）は連続したスペクトラムと考えられる疾患であり，日常診療の多様性を考慮して，慢性下痢が主症状であれば腹痛などの随伴症状は問わないとした（BQ1-1，CQ1-2 参照）．

DRAFT

文献

1) Fernandez-Banares F, Accarino A, Balboa A, et al. Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis. Gastroenterol Hepatol 2016; 39: 535-559 （該当なし）
2) Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 182-193（ガイドライン）.
3) Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut 2018; 67: 1380-1399（ガイドライン）
4) American Gastroenterological A. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D): Patient Summary. Gastroenterology 2019; 157: 856-857（ガイドライン）
5) Chu C, Rotondo-Trivette S, Michail S, et al Chronic diarrhea. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2020; 50: 100841 （該当なし）
6) Hammer HF. Management of Chronic Diarrhea in Primary Care: The Gastroenterologists' Advice. Dig Dis 2021;39:615-621 （該当なし）
7) Descoteaux-Friday GJ, Shrimanker I. Chronic Diarrhea. StatPearls. Treasure Island (FL) 2022 （該当なし）
8) Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 6-25（ガイドライン）
9) Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016;150:1393-1407（ガイドライン）

DRAFT

CQ1-2

慢性下痢症はどのように分類されるのか？

回答

●慢性下痢症は，（1）薬剤性下痢症（2）食物起因性下痢症（3）症候性（全身疾患性）下痢症（4）感染性下痢症（5）器質性下痢症（炎症性や腫瘍性）（6）胆汁酸性下痢症（7）機能性下痢症（8）下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）の 8 つに分類される．

エビデンスレベル

C

解説文

慢性下痢症の分類は，一般的に便形状や病態，病因に基づいて行われる．便性状による分類では，病態を加味して水様性下痢（浸透圧性，分泌性），脂肪性下痢（吸収不良性，消化不良性），血性・膿性下痢（炎症性下痢）に分類されることが多く，鑑別を行う上で重要な分類になる（表 1 参照）[1,2]．しかし，便検査を行わなければ分類することが出来ないことや，すべての症例に当てはまるわけでは無いこと，疾患によっては重複することもあることから [1,2]，非専門医にとって全体像がつかみにくい．

AGA （American Gastroenterological Association）における慢性下痢症ガイドラインでは，診断に則してカテゴリー化されている [3]．診察・問診（症状，生活歴，既往歴）から，薬剤性，食事起因性，症候性（全身疾患性），感染性，機能 性下痢症・下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）などのカテゴリーが鑑別として挙げ，治療を行っても症状の改善が得られないものに対しては更なる検査が行われる [3]．血液，生理学的検査，便検査，培養検査，さらには CT・内視鏡などの画像検査などの，各種検査によって，症候性，感染性，器質性（炎症性腸疾患，セリアック病，悪性腫瘍など），胆汁酸性下痢，などのカテゴリーが鑑別として挙げられていく [4,5,6,7,8]．それでも下痢の原因が特定できない場合は，機能性下痢症または下痢型過敏性腸症候群と診断される．

本診療ガイドラインが専門医のみならず非専門医の日常診療にも役立つ診療ガイドラインの作成を目的としていることや日常診療において鑑別疾患の全体像を把握することが重要であることから，本診療ガイドラインでは慢性下痢症を病因に基づいて分け，（1）薬剤性下痢症（2）食物起因性下痢症（3）症候性（全身疾患性）下痢症（4）感染性下痢症（5）器質性下痢症（炎症性や腫瘍性）（6）胆汁酸性下痢症（7）機能性下痢症（8）下痢型 IBS の 8 つに分類した（図 1）．その中で、胆汁酸性下痢症は病態に応じて 3 つの型に分類される。 1 型は回腸機能障害性（二次性）で、回腸病変のあるクローン病や回腸切除後などの回腸遠位部での胆汁酸再吸収障害により胆汁酸が大腸に異常流出することが原因と考えられている。2 型は特発性（原発性）で、原因は不明であるが（胆汁酸トランスポーターに遺伝的異常はない)、胆汁酸合成における負のフィードバック（fibroblast growth factor 19：FGF19）の制御障害に起因すると思われる胆汁酸の過剰産生の可能性が考えられている。3 型はその他の疾患で、胆嚢摘出術後、迷走神経切除後、セリアック病、細菌の過剰繁殖、膵臓機能不全（慢性膵炎、嚢胞性線維症）などがあげられ、小腸運動の変化、胆汁酸サイクルの変化、回腸内容物の組成変化が関与していると考えられている [9]．

なお，本ガイドラインで定義した「狭義」の慢性下痢症は，機能性下痢症と下痢型 IBS は連続したスペクトラムと考えられる疾患であること，機能性消化管疾患で規定される学術的な「慢性」の定義は日常診療に即さないことから，機能性下痢症を拡大解釈したものである．そのため，慢性下痢症（狭義）は，積極的に下痢型過敏性腸症候群を含むものではないが，下痢型 IBS と確定診断される前の患者や経過中に下痢主体へ移行した下痢型 IBS 患者も含まれる．（CQ1-1，BQ1-1 参照）．

DRAFT

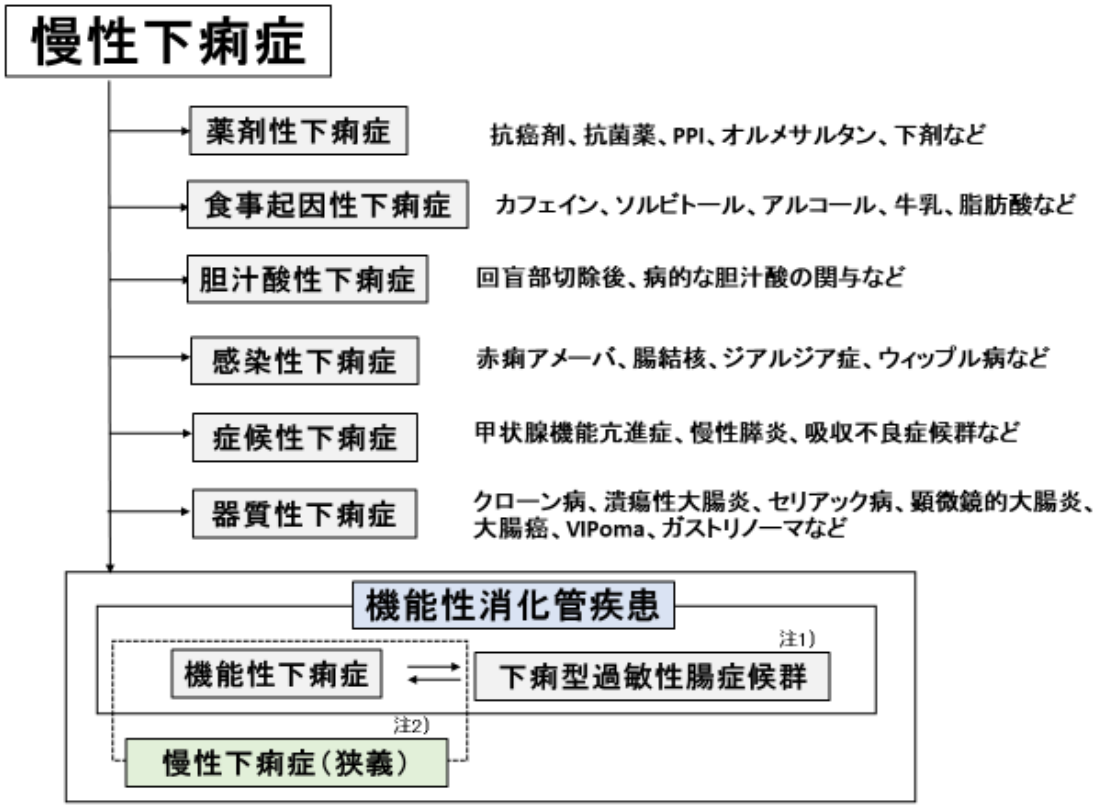
最後に，高齢化社会を迎えた本邦では高齢者のポリファーマシーが問題となっている．約 700 以上の薬剤が下痢と関与しており，実に有害事象の約 7%に相当する [1]．日常診療における慢性下痢症の診断において薬剤性下痢症を鑑別することが重要であり，代表的な下痢と関連のある薬剤を図 2 に記載した [7]．多くの薬剤は中止によって速やかに下痢症状は改善するが，対処が遅れると重篤化することもあり適切な医療面接が大切である．また，便失禁は，慢性下痢症の重要な鑑別疾患であるためこちらも念頭に入れておく必要がある．

表 1 慢性下痢の便性状による分類（文献 1,2 を改変）

水様性	
浸透圧性	
薬剤性	浸透圧性下剤（Mg, SO4, PO4 など）
難吸収性糖類，アルコール	ダイエット食品・飲料・ガム（ソルビトール，マンニトールなど）
	酵素欠損症（乳糖，スクラーゼなど）
分泌性	
薬剤性	刺激性下剤，抗生剤など
小腸内細菌異常増殖（SIBO）	
炎症性	炎症性腸疾患の一部、Collagenous colitis, Lymphocytic colitis
全身性	血管炎など
腫瘍性	カルチノイド,ガストリノーマ，甲状腺髄様癌, VIPoma など
内分泌性	副腎不全，甲状腺機能亢進症, Mastocytosis など
胆汁酸吸収不全	回腸術後，胆のう摘出後，特発性
感染症	ジアルジア，クリプトスポリジウムなど
脂肪性	
消化不良	十二指腸内胆汁塩濃度低下（肝硬変，胆管閉塞，回腸切除など）
	膵外分泌能低下（慢性膵炎，膵嚢胞線維症，胆管閉塞など）
吸収不良	セリアック病, tropical sprue，ジアルジア, Whipple 病，慢性腸間膜虚血など
	短腸症候群
	SIBO（糖尿病，強皮症，腸管術後など）
	リンパ管閉塞
血性・膿性（炎症性）	
炎症性腸疾患	潰瘍性大腸炎，クローン病
悪性腫瘍	大腸癌，悪性リンパ腫など
放射線性腸炎	
Mastocytosis	
感染症	Clostridium difficile，サイトメガロウイルス，赤痢アメーバ，腸結核，エルシニアなど
虚血性腸炎，憩室炎	

DRAFT

図１　慢性下痢症の分類



注 1）２つの疾患は連続したスペクトラムと考えられる疾患である．

注 2）本診療ガイドラインで定義する慢性下痢症（狭義）は，機能性下痢症を日常臨床に即して拡大解釈したものである．すなわち，慢性下痢症の中で器質的疾患など他の原因によるものが除外され，慢性下痢を主症状とする場合，腹痛の有無は問わず慢性下痢症（狭義）と診断する．そのため，慢性下痢症（狭義）は，積極的に下痢型過敏性腸症候群を含むものではないが，下痢型 IBS と確定診断される前の患者や経過中に下痢主体へ移行した下痢型 IBS 患者も含まれる．

図２ 下痢と関連のある薬剤一覧

	カテゴリー	薬剤	機序
1	抗がん薬	イリノテカン、シタラビン、 メトトレキサート、フルオロウラシル等	分泌亢進、腸内細菌増殖/偽膜性腸炎、小腸大腸炎、蛋白漏出
2	免疫チェックポイント阻害薬	ニボルマブ、イピリマブ等	小腸大腸炎
3	抗菌薬	全般	分泌亢進（短鎖脂肪酸の減少）、腸内細菌増殖/偽膜性腸炎、 出血性腸炎、蛋白漏出
		ペニシリン系	浸透圧性（糖質吸収阻害）
		マクロライド系	蠕動亢進
		テトラサイクリン系、アミノグリコシド系、 ポリペプチド系	吸収不良
4	抗炎症薬	NSAIDs	分泌亢進、腸内細菌増殖/偽膜性腸炎、膠原線維性大腸炎、小腸大腸炎、蛋白漏出
		5-アミノサリチル酸	分泌亢進（アレルギー）
5	免疫抑制剤	シクロスポリン等	腸内細菌増殖/偽膜性腸炎、小腸大腸炎
		コルヒチン	分泌亢進、蠕動亢進、吸収不良
6	酸分泌抑制薬	PPI、PCAB	浸透圧性(腸内細菌叢破壊)、膠原線維性大腸炎
		H2ブロッカー	リンパ球性大腸炎
7	抗潰瘍薬	ミソプロストール(PGEI)	蠕動亢進、吸収不良、分泌亢進
8	下剤	ポリエチレングリコール、マグネシウム塩、 ラクツロース	浸透圧性
		ヒマシ油	蠕動亢進、分泌亢進
		アントラキノン系下剤、大黄を含む漢方薬、センノシド	蠕動亢進、分泌亢進
		ジフェニール系下剤	蠕動亢進
		上皮機能変容薬（ルビプロストン、リナクロチド等）	分泌亢進
9	消化管運動促進薬	モサプリド、ドンペリドン、メトクロプラミド パントテン酸、イトプリド、ワゴスチグミン	蠕動亢進
10	セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）	パロキセチン、セルトラリン等	蠕動亢進
11	降圧薬	オルメサルタン	吸収不良（小腸絨毛萎縮）
12	高脂血症治療薬	シンバスタチン	リンパ球性大腸炎、蛋白漏出
13	血糖降下薬	αGI阻害薬	浸透圧性（糖吸収阻害）
		ビグアナイド系（メトホルミン）	分泌亢進、吸収不良
14	ジギタリス製剤	ジゴキシン、ジギトキシン等	分泌亢進
15	抗血小板薬	チクロピジン	分泌亢進、蠕動亢進、リンパ球性大腸炎、蛋白漏出
16	排尿障害改善薬	シロドシン	蠕動亢進（小腸のα1A受容体遮断）
17	漢方生薬	山梔子を含む漢方薬（加味逍遥散、黄連解毒湯 等）	吸収不良（腸間膜静脈硬化症）
18	経腸栄養剤		浸透圧性、乳糖不耐、タンパクアレルギー、細菌増殖

文献

1) Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. Am J Gastroenterol 2018; 113: 660-669 （該当なし）
2) Sandhu DK, Surawicz C. Update on chronic diarrhea: a run-through for the clinician. Curr Gastroenterol Rep 2012; 14: 421-427 （該当なし）
3) Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 182-193 e3 (ガイドライン)
4) Burgers K, Lindberg B, Bevis ZJ. Chronic Diarrhea in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. Am Fam Physician 2020; 101: 472-480 （該当なし）
5) Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). Gastroenterology 2019; 157: 851-854 (ガイドライン)
6) Raman M. Testing for Chronic Diarrhea. Adv Clin Chem 2017; 79: 199-244 （該当なし）
7) 宮谷 博. 【消化管症候群(第 3 版)-その他の消化管疾患を含めて-】空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸(下) 機能障害，運動異常 慢性下痢症. 日本臨床 2020; 別冊:406-410（該当なし）
8) 穂苅 量，三浦 総. 【機能性消化管障害(FGID):診断と治療の進歩】代表的疾患の診療の現況と将来展望 機能性下痢や機能性便秘へのアプローチ 診断特に IBS との鑑別，一般的治療法. 日本内科学会雑誌 2013;102:77-82 （該当なし）
9) lan Barkun JL, Michael Gould , Henryk Pluta. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: Pathophysiology and treatment. Can J Gastroentero 2013;27:653-659(該当なし)

DRAFT

BQ1-1

慢性下痢症の診断基準は何か？

回答

●慢性下痢症の診断基準は，「軟便あるいは水様便が 4 週間以上持続または反復している病態」である．

解説文

これまで本邦では慢性下痢症の診療ガイドラインが確立されていなかったため，統一された明確な慢性下痢症の診断基準は存在しなかった．そこで，本ガイドラインでは「慢性下痢症」の診断基準を作成した（表 1）．すなわち，4 週間以上持続または反復する軟便または水様便を認める病態を指す．排便頻度の増加のみでは下痢とは表現しない．これは 2016 年に発表された Rome IV による「機能性下痢症」の診断基準[1)]ならびに 2018 年に英国消化器病学会[2)]あるいは 2019 年に米国消化器病学会（AGA）[3)]から発表された慢性下痢症診療ガイドラインの診断基準に準拠している．

上記の慢性下痢症診療ガイドライン[2,3)]では，慢性下痢症の診断基準を便形状の変化として軟便または水様便が 4 週間以上持続している状態と定義している．持続期間を 4 週間以上としたのは，感染性急性下痢症の可能性を否定することを意味する．加えて，基礎疾患と治療薬の有無，血性下痢，体重減少や貧血などの警告症状，炎症性腸疾患または大腸がんの家族歴，下痢症の好発地域への渡航歴などについて聴取し，必要な鑑別診断を考慮するべきである[3,4)]．一方，Rome IV 基準では，「機能性下痢症」を 6 ヵ月以上前から症状があり，最近 3 ヵ月間は排便の 25%以上が軟便あるいは水様便で，顕著な腹痛あるいはつらい腹部膨満感を伴わない状態と定義している[1)]．すなわち，機能性下痢症の診断基準として，腹痛を主症状とする下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）を除外しているが，機能性下痢症は下痢型 IBS と連続したスペクトラムと考えられている[1)]ため，実際の日常臨床で用いる慢性下痢症の診断基準としては，この両者の連続スペクトラム性を捉えておく．

以上より，本ガイドラインでは慢性下痢症の診断基準を「軟便あるいは水様便が 4 週間以上持続または反復している病態」とした．さらに，多くの患者は便性状の変化（軟便または水様性の便）を説明する際に，排便の緊急性または便の頻度を用いて表現するが，下痢を評価するためには頻度ではなく異常な便の形状を把握する必要があるため，慢性便秘症の診断基準と同様に，便性状を BSFS で定義した．腹痛の有無は問わないこととした．

本ガイドラインでは，慢性下痢症の中で器質的疾患などの他の原因によるものが除外され，排便の 25%以上が軟便あるいは水様便で慢性下痢を主症状とする場合，腹痛の有無は問わず「狭義」の慢性下痢症と診断する（主に機能性消化管疾患としての機能性下痢症を示すものであるが，日常診療に即して慢性の期間は 4 週間以上である．慢性下痢症（狭義）は，積極的に下痢型過敏性腸症候群を含むものではないが，下痢型 IBS と確定診断される前の患者や経過中に下痢主体へ移行した下痢型 IBS 患者も含まれる.）.

表 1. 本ガイドラインによる慢性下痢症の診断基準

	診断基準
1.	便形状の変化が軟便あるいは水様便（BSFS 6 or 7）である
2.	その変化は 4 週間以上持続または反復している
3.	器質的疾患など他の原因によるものが除外され，排便の 25%以上が軟便あるいは水様便で慢性下痢を主症状とする場合，腹痛の有無は問わず「狭義」の慢性下痢症と診断する

DRAFT

文献

1) Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-1407 （ガイドライン）
2) Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut 2018; 67: 1380-1399 （ガイドライン）
3) Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). Gastroenterology 2019; 157: 851-854 （ガイドライン）
4) Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 182-193 （ガイドライン）

DRAFT

FRQ1-1

難治性慢性下痢症はどのように定義されるか？

回答

●難治性慢性下痢症を厳密に定義した報告はなく，今後の検討課題である．

解説文

止瀉薬などの一般の下痢治療抵抗例の中には，炎症性腸疾患のほか，神経内分泌疾患や種々感染症，胆汁酸吸収不全，microscopic colitis などが含まれる[1,2]（CQ1-2 参照）．そのため，慢性下痢を呈する患者は，問診，身体診察，採血，内視鏡検査（生検含む），画像検査，微生物検査等によって可能な限りの原因究明を行うことが望ましい．検査によって診断がつけば，疾患特異的な治療が開始されるため，難治の定義は疾患毎に異なると考えられる．

これらの検討では説明できない慢性下痢症は機能性消化管疾患の診断カテゴリーに分類され，なかでも下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）と機能性下痢症が主な疾患であるが，両者は表現型が異なる連続した病態とみなされている[3,4]．一般的な治療に対する不応例や十分な治療にも関わらず反復する慢性下痢症が，「難治性慢性下痢症」に該当すると思われるが，機能性消化管疾患における難治性の評価は極めて主観的にならざるを得ない．IBS においては腹痛を主体とした自覚症状ならびに QOL に基づいた重症度の指標がよく用いられており，重症になるにつれ心理的な要因が強く関与し，多剤服用または集学的な治療が要求され難治の傾向にある[5,6,7]．Conventional な治療が効果不十分な症例に対しては中枢神経系作動薬あるいは心理社会的アプローチを含めた個別化治療の必要性があると考えられている[8]．一方で，慢性下痢を呈するが腹痛が主症状でない機能性下痢症の重症度や難治性に関する報告はほとんどない．後述の治療の CQ でも触れるが，現在のところ機能性下痢症に対する体系的な治療法は十分確立されておらず，食事指導（フルクトース，ソルビトール，カフェイン，乳糖，アルコール，高繊維食などの制限）以外ではロペラミドが頻用され，polycarbophil calcium，クロニジン，コレスチラミン，5-HT3 拮抗薬の有用性の報告もある[2,9]．難治性機能性下痢症に対してソマトスタチンアナログが効果的との報告もあるが，小規模なパイロット研究でありエビデンスに乏しい[10]．今後，機能性下痢症に対する特異的な治療法の確立と，難治に関連する因子の検討に期待したい．ただ，実臨床では疾患の活動性だけでなく，患者側の要因（併存疾患，治療嗜好性，経済的因子，地域性など）や医療者側の要因（知識や経験の不足，偏った治療薬選択，患者とのコミュニケーション不足など）も治療抵抗性に関わるため注意が必要である[8,11]．

DRAFT

文献

1) L. R. Schiller. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. Am J Gastroenterol 2018; 113: 660–669（該当なし）
2) L. R. Schiller, D. S. Pardi, J. H. Sellin. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin. Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 182-193.e3（ガイドライン）検索外
3) B. E. Lacy, F. Mearin, L. Chang,et. al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-1407.e5 （ガイドライン）
4) P. Singh, H.-N. Lee, V. Rangan, et. al. Similarities in Clinical and Psychosocial Characteristics of Functional Diarrhea and Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. Clin. Gastroenterol. Hepatol 2020; 18: 399-405.e1（コホート）検索外
5) L. A. Harris, M. M. Heitkemper. Practical considerations for recognizing and managing severe irritable bowel syndrome. Gastroenterol Nurs 2012; 35: 12–21; quiz 22–3 （該当なし）
6) A. Lembo, V. Z. Ameen, D. A. Drossman, Irritable bowel syndrome: toward an understanding of severity. Clin. Gastroenterol. Hepatol 2005; 3: 717–725 （該当なし）
7) D. A. Drossman, L. Chang, N. Bellamy, et. al. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1749–1759; quiz 1760 （該当なし）
8) L. Chang. How to Approach a Patient with Difficult-to-Treat IBS. Gastroenterology 2021; 161: 1092-1098.e3 （該当なし）
9) P. Poortmans, S. Kindt. Diagnostic approach to chronic diarrhoea and recent insights in treatment of functional diarrhoea including irritable bowel syndrome. Acta Gastroenterol Belg 2020; 83: 461–474 （該当なし）
10) R. Bisschops, V. De Ruyter, G. Demolin, et, al.Lanreotide Autogel in the Treatment of Idiopathic Refractory Diarrhea: Results of an Exploratory, Controlled, Before and After, Open-label, Multicenter, Prospective Clinical Trial. Clin Ther 2016; 38: 1902-1911.e2（非ランダム）
11) D. A. Drossman. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology 2016; 150: 1262-1279.e2 （ガイドライン）

DRAFT

FRQ2-1

慢性下痢症の診療に有用な問診票は何か？

回答

●現時点で慢性下痢症に特化して，本邦での有用性が確立された問診票は存在しない．

解説文

消化器症状全般の定量的な問診票としては Gastrointestinal Symptom Rating Scale（GSRS）[1] や出雲スケール[2] 等が知られている．

下痢症状を評価する問診票として多くの問診票が考案されているが，その多くは下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）の及ぼす生活の質への影響[3] や急性腸炎などの他の疾患，抗菌薬，抗癌剤治療に起因する二次性の下痢症[4] を評価する問診票である．

機能性消化管疾患全般に対する問診票の一コンポーネントとして下痢症状が評価されているものもあるが，下痢症状について特異的に評価する問診票は今回の検討では 1 件のみであった[5]．

問診票は言語を用いて評価が行われる．そのため，英語に代表される他の言語で考案された問診票を自国で用いるにあたり，直訳するのみではなく，その validation，すなわち妥当性の評価が必要になってくる[6]．ここでいう validation とは逆翻訳しても元言語のバージョンと同様に訳されるかという言語的な validation と対象疾患の診断，評価能力が元言語のバージョンと同等であるかという医学的な validation の双方である．その意味では前述の下痢症状に関する問診票は 1995 年に発表されているが，その後，日本語版の樹立，評価がなされていない．

今後，慢性下痢症の診療の質の向上を図るために新たな日本語の問診票の作成，もしくは海外で作成されたものの翻訳，さらにはそれらの妥当性の評価が行われることが期待される．

文献

1) Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS-a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. Dig Dis Sci 1988; 33: 129-134（コホート）

2) 古田 賢司，石原 俊治，佐藤 秀一ほか　消化器症状を有する患者の QOL 評価のための問診票「出雲スケール」の作成とその検証．　日本消化器病学会雑誌 2009; 106:1478-487（コホート）

3) Roalfe AK, Roberts LM, Wilson S. Evaluation of the Birmingham IBS symptom questionnaire. BMC Gastroenterol 2008; 8:30（コホート）

4) Keefe DM, Elting LS, Nguyen HT, et al. Risk and outcomes of chemotherapy-induced diarrhea (CID) among patients with colorectal cancer receiving multi-cycle chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacolr 2014; 74:675-680（コホート）

5) Mertz HR, Beck CK, Dixon W, et al. Validation of a new measure of diarrhea. Dig Dis Sci 1995; 40: 1873-1882（コホート）

6) Rahman MM, Ghoshal UC, Rowshon AH, et al. Translation and Validation of Enhanced Asian Rome III Questionnaires in Bengali Language for Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders. J Neurogastroenterol Motil 2015; 21: 83-92（コホート）

DRAFT

BQ2-1

慢性下痢症の診療に有用な身体診察は何か？

回答

●慢性下痢症の診療において原因疾患の鑑別を行うことは不可欠であり，有用な身体診察は，全身状態・皮膚の診察，頭頸部の診察，腹部・肛門の診察および便の観察などである．

解説文

慢性下痢症の診療における特定の身体診察の有用性に対する検討は少なく，現状では十分なエビデンスを基にした評価は困難であるが，日常診療において腹部症状に加えて身体所見に注目することで，幅広い検査項目から鑑別診断に適切な検査を行うことにつながる[1)]．

症状，病歴などの慎重な問診（CQ2-1 参照）に引き続き身体診察を行う．まずは全身状態を把握する．血圧低下や頻脈，尿量低下など脱水の所見があれば，補液などの対症療法を行う．体重減少を伴うほどの低栄養があれば，吸収不良や悪性疾患を考慮する．慢性的な下痢症状は全身性疾患に起因する可能性があるため，頭頸部や四肢等の消化管外の徴候にも留意する[2)]．また，血便，体重減少など警告徴候（CQ2-2 参照）を認める場合は器質的疾患を念頭に診察する[3)]．腹部所見からは筋性防御・腹部腫瘤の有無などから重症度や器質的疾患を考える．

Rome IV 基準を満たし，警告徴候や身体診察に異常を認めない症例は過敏性腸症候群（IBS）の診断的中率が高かった報告があり，慢性下痢症の診察には問診に加え身体診察を加えることは有用であると提案できる．英国のガイドラインでも機能性腸疾患の症状を有し，身体診察やスクリーニング検査が正常だと IBS の診断が可能であるとされている[3)]．以下に慢性下痢症の診療において有用な身体診察のまとめを示す．

1．全身状態・皮膚

全身的な栄養状態や脱水の有無を確認する．栄養障害が強ければ小腸の吸収不良症候群や蛋白漏出性胃腸症を考える．体重減少や全身のリンパ節腫脹を確認することで慢性感染症や悪性腫瘍を考える．結節性紅斑や壊疽性膿皮症などの典型的な皮膚症状があれば炎症性腸疾患を疑う．

2．頭頸部

顔面蒼白や眼瞼結膜の貧血様所見から慢性貧血の有無を確認する．眼球突出などの眼症状に発汗や頻脈を認めれば甲状腺疾患を確認する．顔面の紅潮や発汗，頻脈を認めれば，カルチノイド腫瘍を推測する．口腔の観察にて脱水の程度を確認し，ビタミン B12，葉酸の吸収障害あるいは鉄欠乏による舌炎の有無を確認する．

3．腹部・肛門

仰臥位で手術瘢痕を確認する．腹部膨隆，腸蠕動音・血管雑音，腹部腫瘤や腹水の有無，圧痛・反跳痛の有無などの所見を確認する．そして，血便を認めるようであれば直腸指診を行う．また，直腸指診時に肛門周囲膿瘍，腫瘤性病変，痔瘻の有無を確認する．また，肛門括約筋の収縮を確認し直腸内の糞便塞栓の存在から溢流性便失禁（下痢・便秘）を除外する．

4．便の観察（下痢便の性状）

便性状を水様性，脂肪性，炎症性に分類することが推奨されている．水様便であれば感染症による分泌性の下痢を疑い，脂肪便であれば小腸病変や膵外分泌機能を検討する．炎症性を疑う粘血便であれば炎症性腸疾患を検討する．慢性下痢症の原因疾患は多岐にわたるため，検査前に下痢

DRAFT

を分類し診断を絞り込むことが有用であると報告されている[4].

文献

1) Herbert L DuPont. Persistent Diarrhea: A Clinical Review. JAMA 2016; 315: 2712-2723（該当なし）
2) Lawrence R Schiller, Darrell S Pardi, Robin Spiller, et al. Gastro 2013; APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 6-25（該当なし）
3) Ramesh P, Steven B, Alastair F, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut 2018; 67: 1380-1399(ガイドライン)
4) Michael C, Joseph H, Kim E. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea. Gastroenterology 2017;152: 515-532（該当なし）

DRAFT

CQ2-1

慢性下痢症における警告症状・徴候は何か？　またその警告症状・徴候は有用か？

回答

●慢性下痢症の警告症状・徴候には，予期せぬ体重減少，夜間の下痢，最近の抗菌薬の服用，血便，大量・頻回の下痢，低栄養状態，炎症性腸疾患や大腸癌などの家族歴が挙げられる．しかしながら，その有用性は明らかでない．

エビデンスレベル

C

解説文

慢性下痢症の警告症状・徴候には，予期せぬ体重減少，夜間の下痢，最近の抗菌薬の服用，血便，大量の下痢，非常に多い排便回数，低栄養状態，炎症性腸疾患や大腸癌などの家族歴が挙げられる[1,2]．一般的に，このような警告症状・徴候が見られれば，さらに検査を進める必要があるが，これらの警告症状・徴候が見られない場合には，下痢症状を中心とした詳細な病歴聴取，身体診察，さらには最小限の検査を行いながら慢性下痢症の診療を進めていく[1]．

これまで警告症状・徴候の有効性に関する検討は，過敏性腸症候群（IBS）で詳細に検討されている．他の大腸疾患を対照とした場合，症状ベースでの IBS の診断の特異度は 75%程度と報告されているが[3,4,5,]，警告症状・徴候をその診断に組み込むと，特異度は約 90%にまで向上する[5]．しかしながら，警告症状・徴候が陽性の場合に器質的疾患が認められる可能性は 10%未満と低く，警告症状・徴候を器質的疾患の除外診断に用いることは難しい[2]．

以上の様に症状聴取を主体とした機能性消化管疾患の診断能は一定しておらず，必ずしも他の疾患と区別できない可能性も指摘されている[4]．すなわち，慢性下痢症を含む機能性消化管疾患から器質的疾患を区別するために警告症状・徴候の確認が提案されているが，現時点でこれらの警告症状・徴候の有用性は明らかにされておらず，今後の検討が必要である[6]．

文献

1) Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15: 182-193（ガイドライン）
2) Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393–1407 （ガイドライン）
3) Mearin F, Lacy BE. Diagnostic criteria in IBS: useful or not? Neurogastroenterol Motil 2012; 24: 791-801.（該当なし）
4) Jellema P, van der Windt DA, Schellevis FG, et al. Systematic review: accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 695-706 （メタ）
5) Whitehead WE, Drossman DA. Validation of symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: a critical review. Am J Gastroenterol 2010; 105: 814-820. （該当なし）
6) Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 137-146 （横断）

DRAFT

CQ2-2

慢性下痢症の鑑別診断に有用な臨床検査（内視鏡以外）は何か？

回答

●慢性下痢症の鑑別診断に有用な臨床検査（内視鏡以外）には血液検査，糞便検査，画像検査がある．問診や身体診察から基礎疾患や病態を考察し，必要となる検査を個別に判断して実施することを推奨する．【推奨の強さ：強（合意率：90%)】

エビデンスレベル

A

解説文

慢性下痢症の診断において，まず初めに重要となるのは問診と身体診察である[1)]．詳細は CQ2-1, BQ2-1 に記載されているが，警告症状・徴候の有無，抗菌薬，糖尿病治療薬，胃酸分泌抑制薬などの服薬歴，糖尿病や甲状腺機能亢進症などの併存疾患，手術や放射線治療などの既往歴，食生活や飲酒歴，炎症性腸疾患や癌などの家族歴，海外渡航歴などから慢性下痢症の原因を考察し，個別の病態に応じて必要となる検査を優先的に行う．

本邦では「機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020 過敏性腸症候群(IBS)」に，実臨床における診断アルゴリズムが示されている[2)]．特に警告症状や危険因子（50 歳以上での発症，大腸器質的疾患の既往歴または家族歴）がある患者，臨床検査にて異常のある患者には，大腸内視鏡検査を中心とする適切な検査を行い，器質的疾患の鑑別をする必要がある．

スクリーニングとしての血液検査では，全血球計算(complete blood cell count; CBC)，電解質，CRP，ALB，尿素窒素などがある．吸収不良症候群では，鉄，ビタミン B12，葉酸の欠乏による貧血や，低蛋白血症，低脂血症をきたしやすい．また甲状腺機能亢進症の鑑別には，甲状腺機能検査(遊離 T3，遊離 T4，TSH)を行う．海外ではセリアック病の有病率が高いため，抗トランスグルタミナーゼ抗体，抗エンドミシアル抗体の測定が勧められているが[3)]，日本における有病率は極めて低い[4)]．

病態に応じて適切な糞便検査を行うことは，疾患の鑑別に有用である[5,6)]．抗菌薬使用歴がある患者では *Clostridioides difficile* 感染症を念頭におく必要がある．また細菌性腸炎を疑う患者に便培養，寄生虫疾患に糞便虫卵検査や直接鏡検法を検討する．便潜血検査は高齢者であれば主に腫瘍性疾患，若年者であれば炎症性腸疾患(IBD)のスクリーニングとして用いられる．便中カルプロテクチン（および便中ラクトフェリン）は腸管の炎症を反映するマーカーであり，IBD において炎症と相関して上昇するため，過敏性腸症候群との鑑別に有用であることが報告されている（本邦では慢性下痢症に対する保険適用はない）[7,8)]．

腹部 CT 検査（および MRI 検査）は炎症性疾患や腫瘍性疾患における腸管の病変部位の同定に加え，腸管外病変の存在診断に用いる[1)]．すなわち，膵臓の形態異常や石灰化は，慢性膵炎など膵疾患に伴う膵外分泌機能不全の存在を示唆する．また，稀ではあるが神経内分泌腫瘍や，腹水を伴う好酸球性胃腸炎などの鑑別に有用となる．

上記の諸検査や内視鏡検査において異常を認めない患者では，IBS あるいは機能性下痢症と診断

DRAFT

されることが多いが，その中には胆汁酸性下痢症，膵外分泌機能不全，small intestinal bacterial overgrowth（SIBO）などの疾患が含まれていると考えられる[1,9,10]．それらの疾患に対する臨床検査は一般的ではないものが多く，実臨床においては各疾患を疑う場合に診断的治療が行われることもある（胆汁酸性下痢症に陰イオン交換樹脂，膵外分泌機能不全に高力価膵消化酵素薬，SIBO に抗菌薬を投与する，など）．しかしながら，診断的治療が無効であっても各疾患の存在を否定できる訳ではなく，可能な範囲で適切な臨床検査を行い，正確な診断をつけることが望ましい．

下痢型 IBS と診断された患者のうち，約 30%に胆汁酸吸収障害を伴うことが報告されている[9]．特に胆嚢摘出術，回腸末端や上部消化管の手術歴がある患者では，胆汁酸性下痢症の鑑別が必要となる．診断には selenium-75-homocholic acid taurine（SeHCAT）test，血清 7α-hydroxy-4-chlesten-3-one（C4），血清 fibroblast growth factor 19（FGF19）などがあるが，いずれも本邦では保険収載されていない[11]．そのため実臨床では，陰イオン交換樹脂の投与にて改善を認めれば，胆汁酸性下痢症と診断されている．

慢性膵炎，膵癌および膵切除後などによる膵外分泌機能不全により，慢性下痢，脂肪便を認めることがある．膵外分泌機能不全については「慢性膵炎ガイドライン 2021」にまとめられており，臨床徴候，血中や尿中の膵酵素，膵外分泌機能検査，画像検査にて診断される[12]．現在，本邦では膵外分泌機能検査として BT-PABA 試験（PFD 試験）が保険収載されている．

SIBO は小腸において腸内細菌が異常増殖した状態であり，消化管の運動障害，狭窄，慢性膵炎などにより生じる．最近のメタアナリシスでは IBS 患者のうち約 30%に SIBO を認めると報告されている[10]．診断は腸吸引液の定量培養や呼気試験により行われるが，実施できる施設は限られており，検査手法が統一されていないなど課題が残されている．

文献

1) Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut 2018; 67: 1380-1399 （ガイドライン）
2) 日本消化器病学会（編）. 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020－－過敏性腸症候群（IBS）改訂第 2 版, 南江堂，東京，2020（ガイドライン）
3) Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol 2021; 116: 17-44 （ガイドライン）
4) Fukunaga M, Ishimura N, Fukuyama C, et al. Celiac disease in non-clinical populations of Japan. J Gastroenterol 2018; 53: 208-214（コホート）
5) Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). Gastroenterology 2019; 157: 851-854 （ガイドライン）
6) Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Falck-Ytter Y, et al. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). Gastroenterology 2019; 157: 859-880（メタ）
7) Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. Inflamm Bowel Dis 2008; 14: 32-39 （ケースコントロール）
8) Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol 2015; 110: 444-454（メタ）
9) Wedlake L, A'Hern R, Russell D, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 707-717 （メタ）

DRAFT

10) Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. Am J Gastroenterol 2020; 115: 190-201 （メタ）
11) Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 24-41（ガイドライン）
12) 日本消化器病学会（編）. 慢性膵炎診療ガイドライン 2021 改訂第 3 版，南江堂，東京，2021（ガイドライン）

DRAFT

CQ2-3

慢性下痢症の鑑別診断における内視鏡検査の意義は？

推奨

●慢性下痢症に対する大腸内視鏡検査は器質的疾患との鑑別診断・除外診断において有用であるため推奨する．　【推奨の強さ：強（合意率：100 %】

●内視鏡的に異常がない場合でもリスクを勘定してランダム生検を行うことを提案する.【推奨の強さ：弱（合意率：77%)】

エビデンスレベル

A/ B

解説文

慢性下痢症に対する大腸内視鏡検査は器質的疾患との鑑別診断・除外診断において各種ガイドラインや総説でその有用性が検討され報告されている[1,2,3,4,5,6,7]．Rome IV 基準に合致する慢性下痢患者のうち，17%-28%で内視鏡検査あるいはランダム生検で異常所見を認め[8, 9]，特に下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）との鑑別において，empiric therapy 抵抗例，警告徴候を有する患者，50 歳以上では施行することが推奨されている[2, 3, 6, 9]．一方，Rome 基準では，これらに該当しないような患者では基本的に内視鏡検査は不要とされるが[3]，そのような集団の 30.3%に器質的異常所見を認めたとの報告もあり注意が必要である[10]．さらに，一見して内視鏡的に異常所見が無くても，microscopic colitis（lymphocytic colitis, collagenous colitis）や好酸球性胃腸炎，アミロイドーシス等の生検が診断に必須な疾患との鑑別のため，生検リスクを勘定して全大腸からのランダム生検を加えることが推奨されている[11]．他方で，異常所見のない回腸末端からのランダム生検は，慢性下痢症の鑑別診断にあまり有用ではないとの報告もある[12]．

また上部内視鏡検査とその際に行う十二指腸生検によって，セリアック病，tropical sprue，好酸球性胃腸炎，クローン病，アミロイドーシスに加え，Giardia や Whipple 病などの寄生虫や細菌感染の鑑別に有用な場合がある．さらに，十二指腸液の吸引採取が SIBO の除外に有用との報告やカプセル内視鏡の有用性を論じた報告もあるが，総じて大腸内視鏡検査とランダム生検ほどエビデンスレベルは高くはない[3, 13, 14]．

DRAFT

文献

1) Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A ,et, al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut 2018; 67: 1380–1399（ガイドライン）
2) 日本消化器病学会（編）..機能性消化管疾患診療ガイドライン2020－過敏性腸症候群（IBS）改訂第2版. 南江堂，東京, 2020（ガイドライン）
3) Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017; 15: 182-193.e3 （該当なし）
4) Shah RJ, Fenoglio-Preiser C, Bleau BL, et,al. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1091–1095（横断）
5) Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). J Can Assoc Gastroenterol 2019; 2: 6–29（ガイドライン）
6) Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-1407（ガイドライン）

7） Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. American Journal of Gastroenterology 2021; 116: 17–44 （ガイドライン）
8） Paudel MS, Mandal AK, Shrestha B, et al. Prevalence of Organic Colonic Lesions by Colonoscopy in Patients Fulfilling ROME IV Criteria of Irritable Bowel Syndrome. JNMA J Nepal Med Assoc 2018; 56, 487–492（横断）
9） Asghar Z, Thoufeeq M, Kurien M, et al. Diagnostic Yield of Colonoscopy in Patients With Symptoms Compatible With Rome IV Functional Bowel Disorders. Clin Gastroenterol Hepatol 2022; 20: 334-341.e3（横断）
10） H.-X. Gu, Y.-L. Zhang, F.-C. Zhi, et al. Organic colonic lesions in 3,332 patients with suspected irritable bowel syndrome and lacking warning signs, a retrospective case–control study. International Journal of Colorectal Disease 2011; 26: 935–940（ケースコントロール）
11） Harewood GC, Olson JS, Mattek NC, et al. Colonic biopsy practice for evaluation of diarrhea in patients with normal endoscopic findings: results from a national endoscopic database. Gastrointest Endosc 2005; 61: 371–375（横断）
12） Sayilir, Kurt M, Kekilli M, et al. Diagnostic value of terminal ileum biopsy in chronic diarrhea with normal endoscopic appearance. J Dig Dis 2011; 12: 188–92（横断）
13） Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 6–25（ガイドライン）
14） Poortmans P, Kindt S. Diagnostic approach to chronic diarrhoea and recent insights in treatment of functional diarrhoea including irritable bowel syndrome. Acta Gastroenterol Belg 2020; 83: 461–474（該当なし）

DRAFT

CQ3-1

慢性下痢症（狭義）の有病率はどれくらいか？

回答

日本人の慢性下痢症（狭義）の有病率はおよそ 3～5%程度，男性に多い傾向があると推定される．

エビデンスレベル

B

解説文

海外の報告によれば 4 週間以上持続する慢性下痢症の有病率は 1.0-6.6%程度と報告されており，その病因は急性下痢症に比較して多様性に富んでいる [1,2,3,4]．慢性下痢症の欧米における有病率は，人口や定義の違いにより評価が異なるが，Talley らは腹痛を伴わない排便の回数が多いという定義を加えると，欧米の人口における慢性下痢症の有病率は 4～5%と報告しており，高齢者における慢性下痢症の有病率は 7%から 14%であると報告している [5]．

本ガイドラインで定義した慢性下痢症（狭義）は主に機能性下痢症に相当する．Rome III 基準によれば，機能性消化管疾患のうち「C．機能性腸疾患」の「C4 ：機能性下痢症」に分類され，その診断基準は，「6 カ月以上前から症状があり，直近 3 カ月間に排便の 75%以上が軟便（泥状便）あるいは水様便で腹痛を認めない」と定義されている [6]．つまり，機能性下痢症は，腹痛や腹部不快感を伴わない軟便（泥状便）や水様便を特徴とする慢性的・持続的な症候群である.そして，Rome III から Rome IVへの変更点として，腹痛および腹部膨満感が主症状ではないこと（すなわち下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）の基準を満たさない），さらに，75%の便がゆるいという表現を 25%以上に変更されている [7]．機能性下痢症の疫学に関する報告は少なく，その頻度は厳密には不明であるが，Rome II を用いた調査にて，腹痛または腹部不快感を伴わず，排便の 75%以上が軟便（泥状便）あるいは水様便を満たした割合は 1%に満たなかったと報告されている [8]．Palsson らは Rome III から Rome IV への変更により，IBS の有病率は減少する一方で 4 人に 1 人以上が Rome IV 基準の機能性腸疾患を認め，機能性便秘症や機能性下痢症の有病率は増加すると報告している [9]．

米国，カナダ，英国の成人を対象とした集団調査では，機能性下痢症は 3.6～5.3%であり，IBS が 4.5-4.7%（そのうち下痢型 IBS が 30.4-40.0%）であった．機能性下痢症の有病率は 35～49 歳の年齢層で最も高く，若年層および 65 歳以上の年齢層より有意に高かった．そして，機能性下痢症の発生率に性差は認めなかったと報告されている [9]．また，全世界 33 カ国を対象に行われた Rome IV 基準によるインターネット調査（n=54,127）では，全体の機能性下痢症の有病率は 4.7% (95%CI 4.5-4.9）であり，女性 4.1% (3.8-4.3)，男性 5.3% (5.1-5.6)であった．日本に限ると 5.2% (4.3-6.0）であった [10]．これらの自己記入式の質問票を用いた調査では，セリアック病，消化管癌，炎症性腸疾患などを疑う疾患や既往歴から器質的疾患を除外している．このインターネット調査は，医療機関を受診した患者を対象にしていないため，すべての器質的疾患を鑑別しきれているとは言えないが，人口基盤に基づいた無作為抽出した多国籍同時調査データであることから，メタアナリシスとは異なる意味での質の高さを有する研究である．

一方で，わが国における IBS の有病率は対象（一般人，検診受診者，インターネット調査など），診断基準（Rome I～Ⅲなど）によってばらつきはあるが，おおむね 10～15%程度である [11, 12,13]．Miwa らの 2008 年の報告によると Rome III 基準に基づく IBS の有病率は 13.1%（1,309/10,000人）であった．29%が下痢型 IBS に分類され，20 代男性で最も高かった（7.2%）[13]．

DRAFT

また，Rome IV 基準に基づくインターネット調査（n=54,127）では，世界全体の下痢型 IBS の有病率は 1.2%（1.1-1.3）であり，女性 1.3%（1.2-1.5），男性 1.0%（0.9-1.1)であった[10]．Rome III 基準に比べ Rome IV 基準を用いた場合，IBS の有病率が大幅に低下していたが，これは基準の変更によるものである[10]. 2018-2019 年に 13,668 名を対象としたアンケート調査で, Bristol Stool Form Scale (BSFS)の便形状（BSFS タイプ 6 または 7）で定義された慢性下痢症の有病率が 3.0%であったと報告がある[14]．この研究では，過去の下痢型 IBS の研究報告同様に男性が慢性下痢症のリスクが高いことが示されている．一方で年齢と下痢の関係については若年であることが慢性下痢症の危険因子の一つであるとした．しかし，米国では 60 歳以上の高齢者が慢性下痢症と正の相関を示したとの報告もあり[3]，年齢と有病率には一定した関係性は確立されていない．しかし，本邦からの報告は単施設またはインターネット調査による横断研究であり，医療機関で精査され診断に至った真の慢性下痢症（狭義）の詳細な疫学調査結果は報告されていない．また，慢性下痢症（狭義）の研究に対するエビデンスは少なく，定義や対象により変化するため正確な評価は困難である．

文献

1） Fine KD, et al. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999; 116: 1464-1486 （ガイドライン）
2） Schiller LR. Chronic diarrhea Gastroenterology 2004; 127: 287-293 （該当なし）
3） Singh P, Mitsuhashi S, Ballou S, et al. Demographic and Dietary Associations of Chronic Diarrhea in a Representative Sample of Adults in the United States. Am J Gastroenterol 2018; 113: 593-600 （横断）
4） Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Practice Guideline Gut 2018; 67: 1380-1399 （ガイドライン）
5） Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, et al. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders Am J Epidemiol 1992; 136: 165-177 （横断）
6） Drossman DA, et al : Rome III : The Functional Gastrointestinal Disorders : Third Edition, Degnon Associates,McLean, 2006 （ガイドライン）
7） Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-1407 （ガイドライン）
8） Mearin F, Roset M, Badía X, et al. Splitting irritable bowel syndrome: from original Rome to Rome II criteria. Am J Gastroenterol 2004; 99: 122-130（横断）
9） Palsson OS, Whitehead WE, Törnblom H, et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. Gastroenterology 2020; 158: 1262-1273 （横断）
10） Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology 2021; 160: 99-114.e3 （横断）
11） Kumano H, Kaiya H, Yoshiuchi K, et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome, panic disorder, and agoraphobia in a Japanese representative sample. Am J Gastroenterol 2004; 99: 370-376 （横断）
12） Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE. Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. Dig Dis Sci 2004; 49: 1046-1053（横断）
13） Miwa H. Prevalence of irritable bowel syndrome in Japan: Internet survey using Rome III criteria. Patient Prefer Adherence 2008; 2: 143-147 （横断）

DRAFT

14) Matsumoto Y, Nadatani Y, Otani K, et al. Prevalence and risk factor for chronic diarrhea in participants of a Japanese medical checkup. JGH Open 2021; 6: 69-75 （横断）

DRAFT

CQ3-2

慢性下痢症（狭義）は QOL を低下させるか？

回答

●慢性下痢症（狭義）は QOL や労働生産性を低下させる可能性がある．

エビデンスレベル

D

解説文

本ガイドラインにおける慢性下痢症（狭義）は，主に機能性下痢症に相当する．機能性下痢症患者は下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）患者と比較して，腹痛や下痢の重症度は低いことが示されているにもかかわらず，機能性下痢症患者の 1/3 以上が不安を感じ，1/5 もの患者がうつ症状と睡眠障害を訴えたと報告されている [1)]．

また，米国の一般人口と IBS 患者を比較した検討では，健康関連 QOL の包括的尺度である SF-36 の全 8 項目において，IBS 患者の QOL が低いことが示されている [2)]．また米国からの population-based case control study では，SF-36 の中で身体機能と身体的日常役割機能を除く 6 項目で，QOL が低下していることが示されている [3)]．本邦においても IBS 患者で QOL が低下していることが示されている [4,5)]．Kanazawa らの SF-36 を用いた検討では，身体機能を除く 7 項目で，IBS 患者の QOL が健常者に比して低いことが示されている [5)]．興味深いことに，下痢型 IBS 患者では，うつ病患者と腸内細菌叢の変化が類似しているとの報告もあり，IBS 患者ではうつ病の有病率が増加していると報告されている [6)]．

慢性下痢症患者の労働生産性は有意に低下しており，特に急な便意や便失禁を伴う場合には，自信喪失や便失禁の恐怖から退職を余儀なくされる患者も多数存在することが明らかとなっている．その経済的損失は，米国消化器病学会の疾病負担調査では，年間少なくとも 1 億 3,600 万ドル以上であることが示されている．[7)]

以上より，慢性下痢症（狭義）は QOL や労働生産性を低下させることが推察されるが，本邦からの報告は限られており，慢性下痢症（狭義）の研究に対するエビデンスは少なく，定義や対象により変化するため正確な評価は困難である．

文献

1) Singh P, Lee HN, Rangan V, et al. Similarities in Clinical and Psychosocial Characteristics of Functional Diarrhea and Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 399-405（コホート）
2) Granlnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterology 2000; 119: 654-660（ケースコントロール）
3) Halder SL, Locke GR 3rd, Tally NJ, et al. Impact of fanctional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 233-242（ケースコントロール）
4) Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 1151-1156（ケースコントロール）
5) Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, et al. Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. Dig Dis Sci

DRAFT

2004; 49: 1046-1053（ケースコントロール）
6） Singh P, Mitsuhashi S, Ballou S, et al. Demographic and Dietary Associations of Chronic Diarrhea in a Representative Sample of Adults in the United States. Am J Gastroenterol 2018; 113: 593-600（コホート）
7） Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology 2004; 127: 287-293（該当なし）

DRAFT

FRQ3-1

慢性下痢症（狭義）は長期予後に影響を与えるか？

回答

●慢性下痢症（狭義）が長期予後に影響を与えるとする明らかなエビデンスは認められないものの，十分な文献がないためその詳細は不明である．

解説文

慢性下痢症（狭義）に関して長期的な予後に対する影響を論じた報告は少なく，また，本邦からの慢性下痢症（狭義）に関する長期予後を調査した報告は認められない．慢性下痢症（狭義）についても腸内細菌叢の異常を伴うことから，慢性便秘症で報告されている心血管イベントや慢性腎臓病などの発症リスクとの関係については興味が持たれるところであるが，長期的な慢性下痢症（狭義）の研究に対するエビデンスは少ない．実際に多くの慢性下痢症（狭義）では比較的に予後はよく内科的に治療可能であり，慢性下痢が死亡につながるとする報告はないため，少なくとも現時点では，慢性下痢症（狭義）が長期予後に影響を与えるとする明らかなエビデンスは認められない．一方，下痢症状（大部分は急性下痢症であるが，一部，慢性下痢症が含む）に関連した hemolytic uremic syndrome（HUS）の長期経過を評価したメタアナリシスでは約 12%の死亡が確認されている[1)]．本報告でも，急性疾患の重症度が高いほど，長期予後が悪いことと強く関連していたことが確認されており，主には急性期下痢症に関わる長期予後を論じた報告となっており，やはり，慢性下痢症（狭義）の長期予後を議論するのは時期尚早と考えられる．今後の慢性下痢症（狭義）に対するエビデンス蓄積が期待される．

文献

1） Suri RS, Barrowman N, Rehman F, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA 2003; 290: 1379-1381（該当なし）

DRAFT

FRQ4-1

慢性下痢症（狭義）の原因となる病態は何か？

回答

●慢性下痢症（狭義）に関する報告はほとんどないが，連続したスペクトラムと考えられる下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）では種々の病態が推測されている．

解説文

慢性下痢症（狭義）に関する報告はほとんどなく病態は明らかではないが，連続したスペクトラムと考えられる下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）では下痢を来たす機序として，水吸収機構の異常や腸管の微小炎症，粘膜のバリア機能の障害，ホルモン・アミン・ペプチドの異常，胆汁酸の吸収障害，短鎖脂肪酸の異常，腸管運動の異常，食物成分の吸収障害，自律神経の異常，遺伝的要因，心理的異常，生活習慣，腸内細菌の異常などが挙げられている（表 1）．心理的異常（CQ4-2）と生活習慣（CQ4-3），腸内細菌（FRQ4-4）はそれぞれの CQ および FRQ を参照されたい．

表 1　下痢型 IBS や慢性下痢症（狭義）で下痢を来たすと推測される機序

機序	関係する因子	下痢型 IBS や機能性下痢症での病態
水機構の異常	アクアポリン（AQP）チャネル	AQP チャネルの mRNA の発現をみると AQP3↓，AQP7↑，AQP8↑[1]
	嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンスレギュレーター カルシウム活性化クロライドチャネル	両者を阻害する作用をもつクロフェレマー投与で症状改善[2]
腸管の微小炎症	肥満細胞浸潤	空腸[3-5]や回腸[6, 7]，結腸[6, 8-15]，直腸[6]粘膜内の肥満細胞数↑ 肥満細胞から放出されるヒスタミンを抑制するクロモリンで症状改善[16]
	肥満細胞からの化学伝達物質	トリプターゼ[3, 4, 8, 9, 11-14]やヒスタミン[8, 9, 11, 13]，プロスタグランジン E2[9, 17]などが増加 IBS-D では便中のセリンプロテアーゼが増加[18-20]
	C reactive protein（CRP）	CRP が健常人に比べて高く，症状と高感度 CRP の値に相関あり[21]
	血清中のコリンエステラーゼ活性	炎症の抑制を減弱させるコリンエステラーゼ活性が亢進[22]
	Triggering receptor expressed on myeloid cells 1（TREM-1）	細胞間の炎症惹起に関与する TREM-1 が増加し，症状と相関あり[23]
粘膜のバリア機能の障害		粘膜の透過性が亢進[24-29] 粘膜の液性免疫が亢進[30]
ホルモンやアミン，ペプチドの異常	セロトニン（5-HT）	食後の血漿中の 5-HT 濃度[31, 32]や結腸粘膜中の 5-HT3 および 5-HT5 受容体の発現が増加[33]

DRAFT

		血小板のセロトニントランスポーター（SERT）の取り込みが障害[34-36] 5-HT3 受容体阻害薬[37-39]や 5-HT4 受容体阻害薬[40]が有効 セロトニンを生成する Tryptophan hydroxylase 1 の CC genotype が病態に関与[41] セロトニンの関与に性差あり[37, 42, 43]
	クロモグラニン セクレトグラニン	便中のクロモグラニン A やセクレトグラニン II 及び III が多く，結腸の通過時間を促進[44]
	Neuropeptide Y（NPY）	結腸粘膜の生検検体中の NPY 発現が低い[45]
	レプチン	結腸粘膜におけるレプチン発現が亢進[46]
	vasoactive intestinal peptide（VIP）	結腸粘膜における VIP 発現が亢進[47]
	G 蛋白質共役型エストロゲン	結腸粘膜中の G 蛋白質共役型エストロゲン受容体発現が亢進[48]
	ニューロキニン	ニューロキニン受容体阻害薬が有効[49]
胆汁酸の吸収障害		75ScHCAT retention test を用いた検討のシステマティックレビューでは，10%の患者で重度の，32%の患者で中等度の胆汁酸吸収障害あり[50] 胆汁酸のホメオスターシスに欠かせない遺伝子の β-Klotho のバリアントが IBS-D 患者における結腸通過時間に関与[51-54]
短鎖脂肪酸の異常		糞便中の酢酸やプロピオン酸，総短鎖脂肪酸が減少し，n-ブチル酸が増加[55]
腸管運動の異常		胃排出が亢進[56] 食後に結腸圧の上昇が生じるまでの潜時が短く，High amplitude propagated contractions が増加[57] 小腸[58, 59]や結腸[60]，直腸[61]の運動異常あり便秘型 IBS は下痢型 IBS に比べて有意に通過時間が遅い[62]
食物成分の吸収障害		HLA-DQ2/8 陽性患者ではグルテン除去食が腸のバリア機能を改善[63] IBS-D/M と診断された患者のうち，34%でショ糖イソ麦芽糖分解酵素欠損症あり[64]
自律神経の異常		アドレナリン系の交感神経の異常あり[65]
遺伝的要因		下痢型 IBS に関与する遺伝子は

DRAFT

		HLA-DQ[66-68)] Single nucleotide polymorphisms（SNPs）では Rs2349775 (NXPH1)が下痢型 IBS に関与 [69)] ミトコンドリアの ATP における遺伝子多型が下痢型 IBS に関与[)70] 3 つの tRNA 由来の低分子 RNA（tiRNA-His-GTG-001, tRF-Ser-GCT-113, tRF-Gln-TTG-035）が下痢型 IBS に関与[)71] グアニル酸シクラーゼ C 遺伝子の変異により家族性下痢症を発症[)72]

文献

1) Camilleri M, Carlson P, Chedid V, et al. Aquaporin Expression in Colonic Mucosal Biopsies From Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. Clin Transl Gastroenterol 2019; 10: e00019（ケースコントロール）
2) Mangel AW, Chaturvedi P. Evaluation of crofelemer in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. Digestion 2008; 78: 180-186（ランダム）
3) Guilarte M, Santos J, de Torres I, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. Gut 2007; 56: 203-209（ケースコントロール）
4) Martinez C, Vicario M, Ramos L, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. Am J Gastroenterol 2012; 107: 736-746（ケースコントロール）
5) Martinez C, Lobo B, Pigrau M, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. Gut 2013; 62: 1160-1168（ケースコントロール）
6) Park JH, Rhee PL, Kim HS, et al. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21: 71-78（ケースコントロール）
7) Wang SH, Dong L, Luo JY, et al. Decreased expression of serotonin in the jejunum and increased numbers of mast cells in the terminal ileum in patients with irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2007; 13: 6041-6047（ケースコントロール）
8) Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004; 126: 693-702（ケースコントロール）
9) Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007; 132: 26-37（ケースコントロール）
10) Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. Am J Gastroenterol 2009; 104: 392-400（ケースコントロール）
11) Buhner S, Li Q, Vignali S, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2009; 137: 1425-1434（ケースコントロール）
12) Coeffier M, Gloro R, Boukhettala N, et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in

DRAFT

irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1181-1188（ケースコントロール）
13) Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1290-1298（ケースコントロール）
14) Vivinus-Nebot M, Dainese R, Anty R, et al. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. Am J Gastroenterol 2012; 107: 75-81（ケースコントロール）
15) Doyle LA, Sepehr GJ, Hamilton MJ, et al. A clinicopathologic study of 24 cases of systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract and assessment of mucosal mast cell density in irritable bowel syndrome and asymptomatic patients. Am J Surg Pathol 2014; 38: 832-843（ケースシリーズ）
16) Stefanini GF, Saggioro A, Alvisi V, et al. Oral cromolyn sodium in comparison with elimination diet in the irritable bowel syndrome, diarrheic type. Multicenter study of 428 patients. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 535-541（非ランダム）
17) Grabauskas G, Wu X, Gao J, et al. Prostaglandin E2, Produced by Mast Cells in Colon Tissues From Patients With Irritable Bowel Syndrome, Contributes to Visceral Hypersensitivity in Mice. Gastroenterology 2020; 158: 2195-2207 e6（ケースコントロール）
18) Roka R, Rosztoczy A, Leveque M, et al. A pilot study of fecal serine-protease activity: a pathophysiologic factor in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 550-555（ケースコントロール）
19) Gecse K, Roka R, Ferrier L, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic lumenal factor impairing colonic permeability and sensitivity. Gut 2008; 57: 591-599（ケースコントロール）
20) Tooth D, Garsed K, Singh G, et al. Characterisation of faecal protease activity in irritable bowel syndrome with diarrhoea: origin and effect of gut transit. Gut 2014; 63: 753-760（ケースコントロール）
21) Hod K, Ringel-Kulka T, Martin CF, et al. High-sensitive C-Reactive Protein as a Marker for Inflammation in Irritable Bowel Syndrome. J Clin Gastroenterol 2016; 50: 227-232（ケースコントロール）
22) Hod K, Sperber AD, Maharshak N, et al. Serum cholinesterase activity is elevated in female diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients compared to matched controls. Neurogastroenterol Motil 2018; 30: e13464（ケースコントロール）
23) Du C, Peng L, Kou G, et al. Assessment of Serum sTREM-1 as a Marker of Subclinical Inflammation in Diarrhea-Predominant Patients with Irritable Bowel Syndrome. Dig Dis Sci 2018; 63: 1182-1191.（ケースコントロール）
24) Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, et al. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1288-1294（ケースコントロール）
25) Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. Pain 2009; 146: 41-46（ケースコントロール）
26) Zhou Q, Souba WW, Croce CM, et al. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. Gut 2010; 59: 775-784（ケースコントロール）
27) Gecse K, Roka R, Sera T, et al. Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. Digestion 2012; 85: 40-46（ケースコントロール）
28) Li L, Xiong L, Yao J, et al. Increased small intestinal permeability and RNA expression profiles of mucosa from terminal ileum in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Dig Liver Dis 2016; 48: 880-887（ケースコントロール）
29) Lee JW, Park JH, Park DI, et al. Subjects with diarrhea-predominant IBS have increased rectal permeability responsive to tryptase. Dig Dis Sci 2010; 55: 2922-2928（ケースコントロール）

DRAFT

30) Vicario M, Gonzalez-Castro AM, Martinez C, et al. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. Gut 2015; 64: 1379-1388（ケースコントロール）
31) Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, et al. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. Gut 2003; 52: 663-670（ケースコントロール）
32) Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, et al. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2006; 130: 34-43（ケースコントロール）
33) Yu FY, Huang SG, Zhang HY, et al. Comparison of 5-hydroxytryptophan signaling pathway characteristics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2016; 22: 3451-3459（ケースコントロール）
34) Bellini M, Rappelli L, Blandizzi C, et al. Platelet serotonin transporter in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome both before and after treatment with alosetron. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2705-2711（ケースコントロール，非ランダム）
35) Franke L, Schmidtmann M, Riedl A, et al. Serotonin transporter activity and serotonin concentration in platelets of patients with irritable bowel syndrome: effect of gender. J Gastroenterol 2010; 45: 389-398（ケースコントロール）
36) Foley S, Garsed K, Singh G, et al. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. Gastroenterology 2011; 140: 1434-1443 e1（ケースコントロール）
37) Viramontes BE, Camilleri M, McKinzie S, et al. Gender-related differences in slowing colonic transit by a 5-HT3 antagonist in subjects with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2671-2676（非ランダム）
38) Lembo AJ, Olden KW, Ameen VZ, et al. Effect of alosetron on bowel urgency and global symptoms in women with severe, diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: analysis of two controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 675-682（ランダム）
39) Lee KJ, Kim NY, Kwon JK, et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. Neurogastroenterol Motil 2011; 23: 1098-1104（ランダム）
40) Houghton LA, Jackson NA, Whorwell PJ, et al. 5-HT4 receptor antagonism in irritable bowel syndrome: effect of SB-207266-A on rectal sensitivity and small bowel transit. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1437-1444（ランダム）
41) Grasberger H, Chang L, Shih W, et al. Identification of a functional TPH1 polymorphism associated with irritable bowel syndrome bowel habit subtypes. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1766-1774（ケースコントロール）
42) Katsumata R, Shiotani A, Murao T, et al. Gender Differences in Serotonin Signaling in Patients with Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. Intern Med 2017; 56: 993-999（ケースコントロール）
43) Houghton LA, Brown H, Atkinson W, et al. 5-hydroxytryptamine signalling in irritable bowel syndrome with diarrhoea: effects of gender and menstrual status. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 919-929（ケースコントロール）
44) Ohman L, Stridsberg M, Isaksson S, et al. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? Am J Gastroenterol 2012; 107: 440-447（ケースコントロール）
45) Simren M, Stotzer PO, Sjovall H, et al. Abnormal levels of neuropeptide Y and peptide YY in the colon in

DRAFT

irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 55-62（ケースコントロール）
46) Liu DR, Xu XJ, Yao SK. Increased intestinal mucosal leptin levels in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2018; 24: 46-57（ケースコントロール）
47) Camilleri M, Carlson P, Acosta A, et al. RNA sequencing shows transcriptomic changes in rectosigmoid mucosa in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: a pilot case-control study. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2014; 306: G1089-1098（ケースコントロール）
48) Qin B, Dong L, Guo X, et al. Expression of G protein-coupled estrogen receptor in irritable bowel syndrome and its clinical significance. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7: 2238-2246（ケースコントロール）
49) Zakko S, Barton G, Weber E, et al. Randomised clinical trial: the clinical effects of a novel neurokinin receptor antagonist, DNK333, in women with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 1311-1321（ランダム）
50) Wedlake L, A'Hern R, Russell D, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 707-717（メタ）
51) Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, et al. A Klothobeta variant mediates protein stability and associates with colon transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. Gastroenterology 2011; 140: 1934-1942（ケースコントロール）
52) Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, et al. Pharmacogenetics of the effects of colesevelam on colonic transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. Dig Dis Sci 2012; 57: 1222-1226（ランダム）
53) Camilleri M, Klee EW, Shin A, et al. Irritable bowel syndrome-diarrhea: characterization of genotype by exome sequencing, and phenotypes of bile acid synthesis and colonic transit. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2014; 306: G13-26（ケースコントロール）
54) Camilleri M, Shin A, Busciglio I, et al. Validating biomarkers of treatable mechanisms in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2014; 26: 1677-1685（ケースコントロール）
55) Treem WR, Ahsan N, Kastoff G, et al. Fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: in vitro studies of carbohydrate fermentation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23: 280-286（ケースコントロール）
56) Charles F, Phillips SF, Camilleri M, et al. Rapid gastric emptying in patients with functional diarrhea. Mayo Clin Proc 1997; 72: 323-328（ケースシリーズ）
57) Choi MG, Camilleri M, O'Brien MD, et al. A pilot study of motility and tone of the left colon in patients with diarrhea due to functional disorders and dysautonomia. Am J Gastroenterol 1997; 92: 297-302（ケースコントロール）
58) Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Effect of a tricyclic antidepressant on small intestinal motility in health and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 1995; 40: 86-95（ケースコントロール）
59) Fassov J, Lundby L, Worsoe J, et al. A randomised, controlled study of small intestinal motility in patients treated with sacral nerve stimulation for irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol 2014; 14: 111（ランダム）
60) Chey WY, Jin HO, Lee MH, et al. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1499-1506（ケースコントロール）
61) van Nieuwenhoven MA, Kilkens TO. The effect of acute serotonergic modulation on rectal motor function in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and healthy controls. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24: 1259-1265（ランダム）
62) Sadik R, Bjornsson E, Simren M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;

DRAFT

22: 102-108（ケースコントロール）
63) Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. Gastroenterology 2013; 144: 903-911 e3（ランダム）
64) Kim SB, Calmet FH, Garrido J, et al. Sucrase-Isomaltase Deficiency as a Potential Masquerader in Irritable Bowel Syndrome. Dig Dis Sci 2020; 65: 534-540（横断）
65) Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. Gastroenterology 1994; 106: 945-950（ケースシリーズ）
66) Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Carlson P, et al. HLA-DQ genotype is associated with accelerated small bowel transit in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23: 481-487（ケースシリーズ）
67) Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. Association of HLA-DQ gene with bowel transit, barrier function, and inflammation in irritable bowel syndrome with diarrhea. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012; 303: G1262-1269（ケースシリーズ）
68) Yu F, Huang S, Zhou F, et al. Correlation between DQB1 genetic polymorphism and genetic susceptibility in patients diagnosed with irritable bowel syndrome with diarrhea. Genet Mol Res 2014; 13: 10285-10293（ケースコントロール）
69) Wouters MM, Lambrechts D, Knapp M, et al. Genetic variants in CDC42 and NXPH1 as susceptibility factors for constipation and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. Gut 2014; 63: 1103-1111（ケースコントロール）
70) Wang WF, Li X, Guo MZ, et al. Mitochondrial ATP 6 and 8 polymorphisms in irritable bowel syndrome with diarrhea. World J Gastroenterol 2013; 19: 3847-3853（ケースコントロール）
71) Chai Y, Lu Y, Yang L, et al. Identification and potential functions of tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) in irritable bowel syndrome with diarrhea. Pharmacol Res 2021; 173: 105881（ケースコントロール）
72) Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, et al. Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation. N Engl J Med 2012; 366: 1586-1595（ケースシリーズ）

DRAFT

FRQ4-2

慢性下痢症（狭義）の病態に心理的異常は関与するか.

回答

●慢性下痢症（狭義）の病態と心理学的異常について，関連性を示す明瞭なエビデンスはない.

解説文

心理学的異常が過敏性腸症候群（IBS）の病態に関与する報告は多い．うつ病や不安症が IBS 発症のリスク要因であるという報告[1,2]，IBS 患者において双極性障害の有病率が高いという報告[3]や，睡眠障害を伴うことが多いという報告がある[4]．本邦からも IBS 患者で有意に抑うつと睡眠障害を認めるとする報告がある[5]．しかし，下痢型 IBS に限定した患者と心理的異常との関連についての直接的な報告はない.

一方，狭義の慢性下痢症（主には機能性下痢症）と心理学的異常の関連性を示す報告もなく，現時点では両者の関連性についてのエビデンスはない.

文献

1) Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain-gut pathway in functional disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. Gut 2012; 61: 1284-1290（コホート）
2) Kim JY, Lim HM. Psychological factors to predict chronic diarrhea and constipation in Korean high school students. Medicine 2021; 100: e26422 (横断)
3) Tseng, PT, Zeng BS, Chen YW, et al. A meta-analysis and systematic review of the comorbidity between irritable bowel syndrome and bipolar disorder. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e4617（メタ）
4) Tu Q, Heitkemper MM, Jarrett ME, et al. Sleep disturbances in irritable bowel syndrome: a systematic review. Neurogastroenterol Motil. 2017; 29: e12946（メタ）
5) 佐藤研，佐竹立，櫻庭美耶子　ほか．脳腸相関に基づく消化器・心療内科診療の新展開: 一般住民における機能性消化管障害の有病率とライフスタイル，心理的要因の関連に関する検討．日本心療内科学会誌 2016; 20: 226-231（横断）

DRAFT

CQ4-1

慢性下痢症（狭義）の病態に生活習慣は関与するか？

回答

●慢性下痢症（狭義）の病態に食事内容は関与する．

●慢性下痢症（狭義）の病態に食事以外の生活習慣は不明である．

エビデンスレベル

B

解説

特定の食事が下痢を悪化させうるとの報告がある．食事内容との関連性を考える場合，果糖のように十分な量があれば正常な腸内でも下痢を引き起こす物質，乳糖不耐症における乳製品のように基礎疾患により下痢を引き起こす食品，短腸症候群のように消化または吸収を制限する腸の変化などについて考慮する必要がある．具体的には，果糖が含まれるジュース，コーヒーやエナジードリンクなどのカフェイン入り飲料，キシリトールが含まれるガムや飴などの食品の過剰摂取は下痢を悪化させうる原因となることがある [1,2,3]．

FODMAP とは，fermentable（発酵性），oligosaccharides（オリゴ糖類），disaccharides（二糖類），monosaccharides（単糖類），and polyols（ポリオール類）の略称である．これらの発酵性の糖類は小腸内において消化・吸収が行われにくく，その結果大腸へ流入し，大腸内で発酵が促進されガスを産生し，また浸透圧濃度勾配によって腸管内腔への水分を貯留させ，小腸内の水分量が増加する．その結果として，腸管に伸展刺激が加わり痛みを引き起こす，また腸管内の水分過剰による下痢・軟便症状などを引き起こすと考えられている．低 FODMAP 食により，下痢型過敏性腸症候（下痢型 IBS）患者の下痢症状を改善することが報告されている [4]．

慢性下痢症（狭義）は主に機能性下痢症を示すが，運動に関して，Ohlsson B らは不規則な食習慣に加え，余暇の運動不足が機能性下痢症の症状と関連していたと報告している [5]．一方，Lundström O らは，喫煙と機能性下痢症の症状発現とに有意な関連性は認めなかったと報告している [6]．同報告では，飲酒も機能性下痢症の症状発現に有意な関連は認めなかったと報告しているが [6]，短期間に多量の飲酒を行うことで IBS 患者の下痢症状が悪化を認めるとする報告もあり [7]，更なる検討が必要である．

文献

1) Fernández-Bañares F, Esteve-Pardo M, de Leon R, et al. Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications. Am J Gastroenterol 1993; 88: 2044-2050（コホート）

2) Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, et al. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Medscape J Med 2008; 10: 160（ガイドライン）

3) Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, et al. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 233-238（ケースコントロール）

4) Zahedi MJ, Behrouz V, Azimi M. Low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols diet versus general dietary advice in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33: 1192-1199（ランダム）

5) Ohlsson B, Manjer J. Physical inactivity during leisure time and irregular meals are associated with functional gastrointestinal complaints in middle-aged and elder subjects. Scand J Gastroenterol 2016; 51:

DRAFT

1299-1307（コホート）
6) Lundström O, Manjer J, Ohlsson B. Smoking is associated with several functional gastrointestinal symptoms. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 914-922（コホート）
7) Reding KW, Cain KC, Jarrett ME, et al. Relationship between patterns of alcohol consumption and gastrointestinal symptoms among patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2013; 108: 270-276（コホート）

DRAFT

FRQ4-3

慢性下痢症（狭義）の病態に腸内細菌は関与するか？

回答

●慢性下痢症（狭義）の病態に腸内細菌が関与している可能性がある．

解説文

慢性下痢症（狭義）における下痢症状と腸内細菌の関連に関する研究は少なく，下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）での研究がほとんどである．

Swidsinski らのケースコントロール研究では，慢性下痢を訴える患者は健常人と比較して，便中の主な常在菌である *Eubacterium rectale*，*Bacteroides*，*Faecalibacterium prausnitzii* が著明に減少していたが，比較的少数しか存在しない常在菌である *Bifidobacterium*，*Eubacterium cylindroides*，*Clostridium histolyticum*，*Clostridium lituseburense* は増加していたことが示された[1)]．

一方，IBS 患者の腸内細菌に関する定性的システマティックレビューでは，下痢型 IBS 患者では健常者と比較して *Bifidobacterium* 属や *Faecalibacterium* 属が有意に減少していたが，*Bacteroides* 属については研究毎に異なる結果であったことが示されている．IBS のサブタイプ間を比較検討した研究では，下痢型と便秘型の腸内細菌は異なるという研究結果と同様であるとする研究結果と同数存在し，結論が得られていない．下痢型 IBS 患者と健常者における腸内細菌の多様性の比較検討した研究では，そのほとんどで総細菌数に関しては差がないことが示されている[2)]．

IBS 患者の便中細菌数をみた定量的システマティックレビューでは *Lactobacillus* や *Bifidobacterium* が健常者と比較して下痢型 IBS 患者で有意に減少していた．一方で *Escherichia coli* は増加し *Bacteroides* や *Enterococcus* に有意差は見られなかった[3)]．Jabber らの大腸粘液を用いたメタプロテオミクス解析では，下痢型 IBS 患者の 40%に健常者で認められなかった *Brachyspira* 属の粘膜への定着を認めた．この現象は大腸粘膜への形質細胞・好酸球浸潤および Th 2 系サイトカインと関連性を認めた[4)]．下痢型 IBS 患者では便中 IgA 濃度が高く，IgA にコーティングされた *Escherichia–Shigella* や *Granulicatella*，*Haemophilus* の病態への関与を示唆する報告もある[5)]．

大腸以外の消化管では，十二指腸粘膜の細菌叢が下痢型 IBS 患者と健常者で異なり，下痢型 IBS 患者は健常者と比較して十二指腸と直腸粘膜の細菌叢が類似していたとする報告もある[6)]．また IBS と小腸内細菌異常増殖（SIBO）との関連性を検討したメタアナリシスでは，グルコース水素呼気試験を用いて IBS 患者は健常者と比較して約 4 倍 SIBO の罹患率が高く，下痢型は他のサブタイプよりも罹患率が有意に高いことが示されている（オッズ比 1.4）[7)]．便中の真菌叢も下痢型 IBS 患者は健常者と異なっており，下痢型 IBS 患者においては *Debaryomyces* の減少や *Sporidiobolus* の増加が排便回数の増加と有意に相関していた[8)]．

以上のように慢性下痢を訴える患者の腸内細菌叢は健常者と異なっているが，この変化が慢性下痢の原因であるのか結果であるのかは十分に解明されておらずさらなる研究が必要である．プロバイオティクスが下痢型 IBS 患者の便性状を改善させること[9)]，低 FODMAP 食や抗生物質による症状改善効果が治療前の腸内細菌叢によって異なること[10,11)]，さらには下痢型 IBS 患者に対する糞便移植がその症状改善に有効である可能性があることを考慮すると[12)]，腸内細菌叢の変化が慢性下痢の原因となっている可能性は十分に考えられる．

文献

1） Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H, et al. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. Gastroenterology 2008; 135: 568-579（ケースコントロール）

DRAFT

2) Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. Gastroenterology 2019; 157: 97-108（メタ）
3) Wang L, Alammar N, Singh R, et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. J Acad Nutr Diet 2020; 120: 565-586（メタ）
4) Jabbar KS, Dolan B, Eklund L, et al. Association between Brachyspira and irritable bowel syndrome with diarrhoea. Gut 2021; 70: 1117-1129（ケースコントロール）
5) Liu Y, Yuan X, Li L, et al. Increased Ileal Immunoglobulin A Production and Immunoglobulin A-Coated Bacteria in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. Clin Transl Gastroenterol 2020; 11: e00146（ケースコントロール）
6) Li G, Yang M, Jin Y, et al. Involvement of shared mucosal-associated microbiota in the duodenum and rectum in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33: 1220-1226（ケースコントロール）
7) Ghoshal UC, Nehra A, Mathur A, et al. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2020; 35: 922-931（メタ）
8) Hong G, Li Y, Yang M, et al. Gut fungal dysbiosis and altered bacterial-fungal interaction in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: An explorative study. Neurogastroenterol Motil 2020;32:e13891（ケースコントロール）
9) Ki Cha B, Mun Jung S, Hwan Choi C, et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2012; 46: 220-227（メタ）
10) Li Y, Hong G, Yang M, et al. Fecal bacteria can predict the efficacy of rifaximin in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Pharmacol Res 2020; 159: 104936（非ランダム）
11) Bennet SMP, Böhn L, Störsrud S, et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. Gut 2018; 67: 872-881（メタ）
12) Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2019; 50: 240-248（該当なし）

DRAFT

FRQ5-1

慢性下痢症（狭義）に生活習慣の改善は有効か？

回答

●根拠を示すエビデンスは少ないが，慢性下痢症（狭義）に対して生活習慣の改善は有効である可能性がある．

解説文

慢性下痢症（狭義）に対する生活習慣改善の有効性を検討した報告はない．しかし，慢性下痢症（狭義）の病態に生活習慣が関与するかを検討した研究が報告されている（CQ4-1 参照）．

食事内容に関して，米国で行われた慢性下痢症（狭義）の有病率と関連因子を検討した研究によると，慢性下痢症状と 1 日の炭水化物摂取量増加とに関連を認めた[1)]．

機能性消化管疾患で認める症状と休日の身体活動および食習慣との関連性を調べたコホート研究によると，休日の運動不足や食事をとらないといった不規則な食習慣が下痢症状のリスク上昇に関連していた[2)]．機能性消化管疾患で認める症状と喫煙や飲酒との関連を調べた研究では，喫煙，飲酒ともに下痢症状と有意な関連は認められなかった[3)]．

Babb は，慢性下痢を訴える患者の中には，コーヒー過剰摂取者がおり，過剰摂取を中止することにより慢性下痢症状が改善する患者がいると述べており，コーヒー過剰摂取が慢性下痢に関係する可能性が示唆される[4)]．

参考までに，慢性下痢症状に対して食事療法による介入試験はいくつか存在する．Yoon らは[5)]，入院中の経管栄養を要する 84 人の患者に対して，低 fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols（FODMAP）食，中 FODMAP 食，高 FODMAP 食に割り付け，2 週間の経管栄養を行うという二重盲検ランダム化比較試験を行った．介入前に下痢のみを訴える患者は全体の 21.4%に存在したが，介入後，低 FODMAP 群では中・高 FODMAP 群よりも有意に下痢が改善した．O'Brien らは[6)]，65 歳以上の慢性下痢症の患者に対する低 FODMAP 食の有用性を検討する非盲検介入試験を行った．対象患者は２０人で，低 FODMAP 食を 6 週間続けたところ，20 人中 18 人に下痢症状の改善（14 人が便回数減少，13 人が便性状改善）を認めた．介入期間中 1 日平均 FODMAP 摂取量は 3.75g で，主要栄養素，微量栄養素とも介入前後で差は見られなかった．Fernández-Bañares らは[7)]，下痢や腹部膨満を有する患者に対するグルテンフリー食（gluten-free Diet :GFD 食）の長期効果について検討した．その結果，GFD 食は有効であることが示された．中でも，セリアック病スペクトラムに入る low-grade coeliac enteropathy 患者群でより有効であると報告された．従って，低 FODMAP 食や GFD 食は一部の慢性下痢症（狭義）に有効である可能性はあるが，これらを用いたランダム化比較試験は存在しないため，その有効性についてはまだ明らかではない．

以上のように慢性下痢症（狭義）に対して生活習慣改善の有効性を示すエビデンスは少ないが，実施するにあたって不利益がないことより，根拠が不確実であることを理解した上で，生活習慣の改善を行うことを提案する．

DRAFT

文献

1) Singh P, Mitsuhashi S, Ballou S,et al. Demographic and Dietary Associations of Chronic Diarrhea in a Representative Sample of Adults in the United States. Am J Gastroenterol 2018; 113: 593-600（横断）
2) Ohlsson B, Manjer J. Physical inactivity during leisure time and irregular meals are associated with functional gastrointestinal complaints in middle-aged and elder subjects. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 1299-1307（コホート）
3) Lundström O, Manjer J, Ohlsson B. Smoking is associated with several functional gastrointestinal symptoms. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 914-922 （該当なし）
4) Babb RR. Coffee, sugars, and chronic diarrhea. Why a dietary history is important. Postgrad Med 1984; 75: 82, 86-87（該当なし）
5) Yoon SR, Lee JH, Lee JH,et al. Low-FODMAP formula improves diarrhea and nutritional status in hospitalized patients receiving enteral nutrition: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. Nutr J 2015; 14: 116（ランダム）
6) O'Brien L, Skidmore P, Wall C,et al. A Low FODMAP diet is nutritionally adequate and therapeutically efficacious in community dwelling older adults with chronic diarrhoea. Nutrients 2020; 12: 3002（ケースシリーズ）
7) Fernández-Bañares F, Arau B, Raga A, et al. Long-term effect of a gluten-free diet on diarrhoea- or bloating-predominant functional bowel disease: Role of the 'low-grade coeliac score' and the 'coeliac lymphogram' in the response rate to the diet. Nutrients 2021; 13: 1812（コホート）

DRAFT

CQ5-1

慢性下痢症（狭義）にプロバイオティクスは有効か？

回答

●慢性下痢症（狭義）にプロバイオティクスは有効な場合がある．しかし，効果的である菌種や投与量，投与期間に関しては明確なエビデンスはない．

エビデンスレベル

C

解説文

プロバイオティクスは，腸内細菌のバランスを改善することによりヒトに有益な作用をもたらす生菌，またはその微生物を含む薬剤や食品のことを指し，ビフィズス菌，乳酸菌，酪酸菌などの製剤が含まれる．サプリメントや医薬品として販売されているものもあり，ヨーグルトや乳酸菌飲料もプロバイオティクスの例になる．

下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS），抗菌薬関連下痢症，腸管感染症・化学放射線療法による下痢症等におけるプロバイオティクスの臨床的有効性は報告されている一方で[1]，慢性下痢症（狭義）に対する有効性の報告は少ない．Yang らは慢性下痢を認める患者を対象に *Lactobacillus plantarum* CCFM1143 を 4 週間投与したところ，臨床症状と QOL の改善を認め，TNF-α や IL-6 の抑制効果を報告している[2]．2022 年には症例数は少ないが，便中カルプロテクチン高値を示した Rome IV基準をみたす機能性下痢症患者に対し *Lactobacillus plantarum* CJLP243 を 2 か月間投与すると軟便と腸管炎症が改善したと報告がある[3]．

一方，参考までにプロバイオティクスは，主に IBS の治療薬としては非常に多くの介人研究，メタアナリシス，システマティックレビューが報告されている[4,5,6]．菌種やその組み合わせ，摂取量，摂取期間など様々でその作用機序にも不明な点も多い問題点はあるものの，プロバイオティクスは総合的に有効と考えられ，本邦の機能性消化管疾患ガイドライン 2020-過敏性腸症候群（IBS）でも治療法として高く推奨されている[7]．2021 年の英国のガイドラインでもプロバイオティクスは推奨度が低いものの，下痢症状も含めた腹部症状の改善効果や有害事象の発生率が低いことから 12 週間の服用は妥当とされている[8]．

しかし，プロバイオティクスの慢性下痢症（狭義）に対するメカニズムについて詳細に解明はされておらず，どの菌種が有効であるかについては今後さらなる検討が必要である．すなわちこれまでの報告から慢性下痢症（狭義）に対してプロバイオティクスによる治療を行うことを推奨や提案することはできない．しかし，一方で，行わないように提案するだけのエビデンスがないことから，本 CQ については推奨度をつけないこととした．

文献

1) Eamonn M,M Quigley. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 333-344（メタ）
2) Bo Yang, Yue Yue, Yang Chen, et al. Lactobacillus plantarum CCFM1143 Alleviates Chronic Diarrhea via Inflammation Regulation and Gut Microbiota Modulation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Front Immunol 2021; 12: 746585（該当なし）
3) MinAh Jung, Susie Jung, NamKyu Kim, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lactiplantibacillus plantarum CJLP243 in Patients with Functional Diarrhea and High Fecal Calprotectin Levels. Nutrients 2022; 14: 389（メタ）

DRAFT

4) Darren M Brenner, Matthew J Moeller, William D Chey, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1033-1049; quiz 1050 (メタ)
5) P Moayyedi, A C Ford, N J Talley, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut 2010; 59: 325-332 (メタ)
6) Alexander C Ford, Lucinda A Harris, Brian E Lacy, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2018; 48: 1044-1060 (メタ)
7) 日本消化器病学会(編). 機能性消化管疾患ガイドライン 2020 過敏性腸症候群(IBS), 南江堂, 東京, 2020 (ガイドライン)
8) Dipesh H Vasant, Peter A Paine, Christopher J Black, et al.British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut 2021; 70: 1214-1240 (ガイドライン)

DRAFT

CQ5-2

慢性下痢症（狭義）には止瀉薬は有効か？

回答

●ロペラミド塩酸塩は慢性下痢症（狭義）の症状緩和に最も汎用され，有効な薬剤である．

エビデンスレベル

C

解説文

慢性下痢症状に対する治療薬剤として，臨床試験においてその有効性が検証されている止瀉薬は少ない．一般的な止瀉薬として臨床現場で最も良く汎用される薬剤として，ロペラミド塩酸塩が用いられるが，本薬剤は腸管神経に存在するμオピオイド受容体に作用して(μオピオイド受容体アゴニスト)胃腸管の収縮を増強し，肛門側の蠕動運動を抑制し，腸内容物の移送を遅らせる作用を有しており，内容物の移送時間の延長が腸管を通る水や液体の吸収を促進することになり，回腸における NaCl の能動的吸収も促進する．その有効性に関する知見については必ずしも多くはないが，Allison らは[1]，慢性下痢症患者 14 名を対象に，ロペラミド，プラセボを用いた下痢抑制効果を二重盲検クロスオーバー試験において比較検討した．その結果，ロペラミド投与群では期間中の試験離脱は少なく，慢性下痢症患者の便の硬さのコントロールにおいて，プラセボより優れていることを明らかにしている．さらに，Sun らは[2]，慢性下痢および便失禁患者に対して無作為プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を通じて酸化ロペラミドの有効性を評価し，酸化ロペラミドが湿性便の重量を減少させ，患者症状を改善することを報告している．本邦からも臨床使用経験として[3,4]，慢性下痢症の症状改善効果についての報告があり，副作用は確認されていないことも併せて報告されている．また，ロペラミド塩酸塩については，胆汁酸性下痢症[5]や下痢症状が主体の慢性放射線性腸炎[6]，化学療法にともなう下痢症状[7]などについても症状緩和に有効であることが示されている．これらの知見から，慢性下痢症状の症状緩和に対してロペラミド塩酸塩を第一選択薬として投薬することは有効であると判断される．一方，ロペラミド塩酸塩を投薬される患者によっては，下痢とロペラミド塩酸塩の副作用である便秘症状との適切なバランスを見つけることは困難となることがあり[8]，また，慢性的に高用量のロペラミド塩酸塩の服用では QT 延長，torsades de pointes などの重篤な心イベントを引き起こす可能性が報告されており[9]，注意を要する．ただし，これまで慢性下痢症（狭義）に対する研究報告は極めて少数の試験にとどまり，エビデンスの集積は十分とは言えず，ロペラミドによる治療を行うことを推奨や提案することはできない．しかし，一方で，行わないように提案するだけのエビデンスがないことから，本 CQ については推奨度をつけないこととした．

参考として，下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）に対して，ロペラミドは便の硬さ[10,11,12]や頻度[11]の観点にて良好な成績を示している．また，μ・κオピオイド受容体アゴニストかつδオピオイト受容体アンタゴニストである eluxadoline(経口薬)も下痢型過敏性腸症候群を対象とした大規模 RCT にて腹痛軽減と便性状改善に有効性が報告されている[13]．

一方，他の止瀉薬としては，収斂薬に分類されるビスマス製剤についても小児慢性下痢症における有効性が検証されており，Gryboski らは[14]，プラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験において，ビスマス製剤投与により体重が有意に増加し，便回数を有意に減少させることを報告している．なお、本邦では他に収斂薬に分類されるタンニン酸アルブミン、吸着薬に分類される天然ケイ酸アルミニウムなども古くから慢性下痢症に汎用されているが、その有効性を示すエビデンスは存在せず，今後の課題である。

DRAFT

文献

1) Allison MC, Sercombe J, Pounder RE. A double-blind crossover comparison of lidamidine, loperamide and placebo for the control of chronic diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 1988; 2: 347-351（該当なし）
2) Sun WM, Read NW, Verlinden M. Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients with chronic diarrhoea and faecal incontinence. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 34-38（該当なし）
3) 岸本 真也, 梶山 梧朗, 大徳 邦彦. PJ-185G(ロペミン細粒)の試用経験.薬理と治療 1985; 13: 1801-1820（該当なし）
4) 鎌田 武信, 上田 尚彦, 高岸 慎八. ロペミン細粒剤の臨床使用経験.薬理と治療 1985; 13: 1789-1800（該当なし）
5) Walters JRF, Arasaradnam R, Andreyev HJN. Diagnosis and management of bile acid diarrhoea: a survey of UK expert opinion and practice. Frontline Gastroenterol 2020; 11: 358-363（該当なし）
6) Zimmerer T, Böcker U, Wenz F, Singer MV. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis—is there any proven therapy? A short review. Z Gastroenterol 2008; 46: 441-448 （該当なし）
7) Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol 2004; 22: 2918-2926（該当なし）
8) Cangemi DJ, Lacy BE. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. Therap Adv Gastroenterol 2019; 12: 1756284819878950（該当なし）
9) Spinner HL, Lonardo NW, Mulamalla R, et al. Ventricular tachycardia associated with high-dose chronic loperamide use. Pharmacotherapy 2015; 35: 234-238（該当なし）
10) Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, et al. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). Dig Dis Sci 1984; 29: 239-247(メタ)
11) Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol Suppl 1987; 130: 77-80 (メタ)
12) Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, et al. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). Dig Dis Sci 1984; 29: 239-247（該当なし）
13) Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. N Engl J Med 2016; 374: 242-253 (メタ)
14) Gryboski JD, Hillemeier AC, Grill B, et al. Bismuth subsalicylate in the treatment of chronic diarrhea of childhood. Am J Gastroenterol 1985; 80: 871-876（該当なし）

DRAFT

FRQ5-2

慢性下痢症（狭義）にセロトニン(5-HT3)受容体拮抗薬は有効か？

回答

●慢性下痢症（狭義）に対する 5-HT3 受容体拮抗薬の効果に関するエビデンスはない．慢性下痢症（狭義）に対する 5-HT3 受容体拮抗薬の有効性は不明である．

解説文

慢性下痢症（狭義）に対する 5-HT3 受容体拮抗薬の効果を詳細に検討した報告は，国内・海外ともに皆無であり，その有効性は不明である．慢性下痢症（狭義）の病態に 5-HT3 が関与しているかの基礎的な検討も十分になされていない．

参考までに，5-HT3 受容体拮抗薬は下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）に対して有意に腹痛や腹部不快感を緩和し，便意切迫，便通の回数や性状を改善させることが国内外から報告されている．海外ではオンダンセトロンやアロセトロンの有用性が主に報告されているが，重度の便秘や虚血性腸炎などの副作用の懸念があるうえ，本邦では慢性下痢症や下痢型 IBS に対して保険適応になっていない[1, 2]．本邦の下痢型 IBS 治療において保険適応になっている 5-HT3 受容体拮抗薬はラモセトロンであり，日本人を対象とした質の高い RCT[3, 4]をもとに，機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020 で下痢型 IBS 患者に対して投与することを推奨されている[5]．システマティック・レビューにおいては，ラモセトロンは腹痛改善だけでなく下痢型 IBS 患者における確かな下痢症状の改善（便回数の減少と便性状の硬化）の効果も報告されている[6]．副作用として重篤な便秘が発現するおそれがあり，特に，女性では男性に比べ便秘及び硬便の発現率が高いため注意が必要である．

機能性下痢症と下痢型 IBS は表現型が異なる連続した病態と考えられており[7, 8]，下痢型 IBS 患者と同様に，一部の慢性下痢症（狭義）の患者に対して 5-HT3 受容体拮抗薬が効果的な可能性があるが，その有効性・実効性の評価には大規模な臨床研究での検証が必要である．

DRAFT

文献

1） K. J. Lee, Pharmacologic Agents for Chronic Diarrhea. Intest Res 2015; 13, 306–312（該当なし）

2） L. R. Schiller, D. S. Pardi, J. H. Sellin, et al. Diagnosis and Management. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017; 15: 182-193. e3（該当なし）.

3） Fukudo S, Ida M, Akiho H, et. al. Effect of Ramosetron on Stool Consistency in Male Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014; 12: 953-959. e4 （ランダム）

4） Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, et al. Ramosetron Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea and Improves Quality of Life in Women. Gastroenterology 2016; 150: 358-366. e8 （ランダム）

5） 日本消化器病学会（編）.機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020－過敏性腸症候群（IBS）改訂第 2 版. 南江堂，東京, 2020（ガイドライン）.

6） Q. Qi, Y. Zhang, F. Chen, et al. Ramosetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol 2018; 18: 5（該当なし）

7） B. E. Lacy, F. Mearin, L. Chang, W. D. Chey, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393-1407.e5（ガイドライン）.

8） P. Singh, H.-N. Lee, V. Rangan, et al. Lembo, Similarities in Clinical and Psychosocial Characteristics of Functional Diarrhea and Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 399-405. e1（該当なし）.

FRQ5-3

慢性下痢症（狭義）に抗コリン薬は有効か？

回答

●慢性下痢症（狭義）に対する抗コリン薬の効果に関するエビデンスはない．慢性下痢症（狭義）に対する抗コリン薬の有効性は不明である．

解説文

本邦において消化器領域で使用可能な抗コリン薬は，ブチルスコポラミン臭化物，チメピジウム臭化物水和物，ピレンゼピン塩酸塩，チキジウム臭化物，ブトロピウム臭化物，ロートエキス・ゲンチアナ末，プロパンテリン臭化物，ピペリドレート塩酸塩などである．

狭義の慢性下痢症に対する抗コリン薬の有効性に関する研究はほとんどない．参考として，過敏性腸症候群（IBS）の包括的症状の改善に関する研究は比較的多くみられるが，下痢症状に対する効果を示すデータは極めて少ない．2002 年の Glende らによる RCT のサブ解析では，本邦未発売の抗コリン薬 otilonium bromide（OB）は 15 週間の治療で下痢を伴う IBS 患者の割合を約 60%減少させた[1)]．一方で下痢型 IBS 患者への効果について検討した RCT では排便回数や便性状への効果は認められていない[2)]．また OB が IBS global symptom の改善に有効であったとするメタアナリシスが存在するが，下痢症状への効果は不明である[3)]．IBS に対する Cimetropium bromide（CB）の 3 か月間投与の効果を調査した RCT では，CB は腹痛の程度や頻度を 85%程度減少させた．下痢症状の重症度スコアも約 50%低下させたが，プラセボと比較して統計学的な有意差は認められていない[4)]．

文献

1） Glende M, Morselli-Labate AM, Battaglia G, et al. Extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, 15-week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 1331-1338 （メタ）

2） Lee JH, Kim JI, Baeg MK, et al. Effect of Samryungbaekchul-san Combined with Otilonium Bromide on Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Pilot Randomized Controlled Trial. J Clin Med 2019; 8: 1558（ランダム）

3） Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, et al. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 1253-1269（メタ）

4） Dobrilla G, Imbimbo BP, Piazzi L, et al. Longterm treatment of irritable bowel syndrome with cimetropium bromide: a double blind placebo controlled clinical trial. Gut 1990; 31: 355-358（ランダム）

DRAFT

FRQ5-4

慢性下痢症（狭義）に漢方薬は有効か？

回答

●慢性下痢症（狭義）に対する漢方薬の有効性は不明である．

解説文

漢方薬は，自然界に存在する植物，動物や鉱物などの薬効となる部分である生薬を複数組み合わせて構成された医薬品である．

慢性下痢症（狭義）に対する漢方薬の効果を検証した臨床試験はない．桂枝加芍薬湯は鎮痛・鎮痙作用や腸管の攣縮を抑制する作用があり，腹痛や下痢を含む排便症状を改善する．桂枝加芩薬湯の腸管運動に関するラットの検討では，安静時の小腸の通過時間は変化が無かったが，ネオスチグミンによる小腸の蠕動運動亢進を抑制した[1)]．参考までに，過敏性腸症候群（IBS）患者に対して，桂枝加有薬湯と対照薬を比較した多施設二重盲検試験において，サブタイプ別に解析すると下痢型IBS では症状の改善に有意に優れていたと報告されている[2)]．

半夏瀉心湯の薬理作用には，大腸内の水分吸収亢進作用[3)]や腸管蠕動運動抑制作用[4)]などが報告されている．参考までに 6 例の下痢型 IBS に対して半夏瀉心湯を投与した国内の検討では，便形状スコアが有意に低下し，全例で全般症状の改善を認めたと報告されている[5)]．

作用機序から，慢性下痢症（狭義）に対しても漢方薬が有効である可能性はある．しかし，エビデンスレベルは十分ではなく，今後の検討が必要である．

文献

1） Saitoh K, Kase Y, Ishige A, et al. Effects of Keishi-ka-shakuyaku-to (Gui-Zhi-Jia-Shao-Yao-Tang) on diarrhea and small intestinal movement. Biol Pharm Bull 1999; 22: 87-89（該当なし）

2） 佐々木 大輔，上原 聡，　樋渡 信夫，ほか．過敏性腸症候群に対する桂枝加芍薬湯の臨床効果: 多施設共同無作為割付群間比較臨床試験．臨牀と研究 1998; 75: 1136-1152（メタ）

3） Kase Y, Hayakawa T, Aburada M, et al. Preventive effects of Hange-shashin-to on irinotecan hydrochloride-caused diarrhea and its relevance to the colonic prostaglandin E2 and water absorption in the rat. Jpn J Pharmacol 1997; 75: 407-413（該当なし）

4） Kito Y, Teramoto N. Effects of Hange-shashin-to (TJ-14) and Keishi-ka-shakuyaku-to (TJ-60) on contractile activity of circular smooth muscle of the rat distal colon. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012; 303: G1059-1066（該当なし）

5） 備前 敦．心理的ストレスを伴う下痢型過敏性腸症候群に対する半夏瀉心湯(錠剤)の検討．医学と薬学 2012; 68: 127-133（ケースシリーズ）

DRAFT

FRQ5-5

慢性下痢症（狭義）に心理療法は有効か？

回答

●慢性下痢症（狭義）に対する心理療法の有効性は不明である．

解説文

慢性下痢症（狭義）[1]に対して心理療法を実施した研究の報告はない．急性ストレスが腸管通過を加速させるとの報告[2]があるが，慢性ストレスと機能性下痢症との関連は不明である[1]．また，慢性下痢症（狭義）とを学術的に診断した機能性下痢症における心理的特性は，下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）同等の関与がないと考えられているため，IBS に対する心理療法と同程度の有用性は期待できず，慢性下痢症（狭義）に対する心理療法は限定的と考えられる．

参考までに，IBS に対する心理療法は有用と考えられており，機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020 過敏性腸症候群（IBS）改訂第 2 版[3]においても心理療法を実施することが推奨されている［推奨の強さ：強（合意率 100%），エビデンスレベル：B］．しかし，機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020 過敏性腸症候群（IBS）改訂第 2 版[3]における IBS に対する心理療法の有効性については，下痢型 IBS に限定したものではなく，便秘型，混合型，分類不能型を含むすべての IBS 患者に対する検討結果を反映したものである．これまでに下痢型 IBS に限定した心理療法に関する研究報告はない．

慢性下痢症（狭義）に対する心理療法の効果を詳細に検討した報告は皆無であるが，慢性下痢症（狭義）を学術的に診断した機能性下痢症と下痢型 IBS は表現型が異なる連続した病態と考えられており，慢性下痢症（狭義）に対して効果的な症例が存在する可能性はあり，今後の検討課題である．

文献

1） Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-1407（ガイドライン）

2） Cann PA, Read NW, Cammack J, et al. Psychological stress and the passage of a standard meal through the stomach and small intestine in man. Gut 1983; 24: 236-240（該当なし）

3） 日本消化器病学会（編）.機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020－過敏性腸症候群（IBS）改訂第 2 版. 南江堂，東京, 2020（ガイドライン）

FRQ5-6

慢性下痢症（狭義）に抗菌薬は有効か？

回答

●慢性下痢症（狭義）に対する抗菌薬の有効性は不明である．

解説文

慢性下痢症（狭義）に対して抗菌薬の効果を検討した研究の報告はない[1)]．2022 年に発表されたヨーロッパ消化器病学会，ヨーロッパ神経消化器病学会共同の下痢を主症状とする機能性腸疾患の診療ガイドラインで示されているステートメントでは非吸収性抗菌薬であるリファキシミンについて下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）における使用を推奨するが，プラセボと比較した上乗せ効果は大きくなく，慢性下痢症（狭義）を学術的に診断した機能性下痢症に対する有効性のエビデンスもほとんどないとされている[2)]．

IBS に対する抗菌薬の使用について，機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020 過敏性腸症候群（IBS）改訂第 2 版の『下痢型 IBS に抗菌薬は有用か？』という CQ において『現在日本では，IBS の治療法として一部の非吸収性抗菌薬は有効であり，用いることを提案する［推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：A］』とされた[3)]．前回のガイドラインでは「現在日本では，IBS の治療法として抗菌薬を用いないことを提案する」とされていたが，海外で IBS に対する有効性が報告されているリファキシミンが，他疾患に対して保険適用となり本邦で利用可能になったことを受けて変更となった．

慢性下痢症（狭義）に対する抗菌薬法の効果を詳細に検討した報告は皆無であるが，慢性下痢症（狭義）を学術的に診断した機能性下痢症と下痢型 IBS は表現型が異なる連続した病態，すなわち同じ症例においても時期によって，移行しうると考えられており，慢性下痢症（狭義）に対して効果的な症例が存在する可能性はあり，今後の検討が必要である．

文献

1） Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-1407（ガイドライン）

2） Cann PA, Read NW, Cammack J, et al. Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. United European Gastroenterol J 2022. doi: 10.1002/ueg2.12259. Online ahead of print（該当なし）

3） 日本消化器病学会（編）．機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020－過敏性腸症候群（IBS）改訂第 2 版. 南江堂，東京, 2020（ガイドライン）

DRAFT

FRQ5-7

慢性下痢症（狭義）に高分子重合体は有効か？

回答

●慢性下痢症（狭義）に対する高分子重合体の有効性は不明である．

解説文

ポリカルボフィルカルシウム（PC）は，消化管から吸収されることなく，腸内の水分を吸水することで膨潤・ゲル化しながら排泄されるポリマー（高分子重合体）である．慢性下痢症（狭義）に対する PC の有用性を示す報告は現時点では存在しない．マウスやラットなどの下痢型動物モデルにおいて，PC は便秘を誘発せずに下痢抑制効果を示したとする報告[1)]や，高齢者の経管栄養導入時に生じる下痢を有意に抑制することを示した多施設無作為化比較試験[2)]があることから，PC は慢性下痢症に対しても有効である可能性があるが現時点ではエビデンス不十分のため結論づけることはできない．

参考までに PC は海外のランダム化比較試験[3)]，またトリメブチンマレイン酸を対照とした国内第Ⅲ相試験[4)]で過敏性腸症候群（IBS）に対する有効性が示されたことから，我が国のガイドラインでも強く推奨され[5)]，IBS に対して日常的に用いられている．PC は下痢時には余剰な水分を吸水することで便を有形化し，便秘時には保持した水分により便が軟化するため，下痢と便秘の両病態に有効である[6)]．慢性下痢症（狭義）を学術的に診断した機能性下痢症と下痢型 IBS は表現型が異なる連続した病態，すなわち同じ症例においても時期によって移行しうると考えられており，慢性下痢症（狭義）に対して効果的な症例が存在する可能性はあり，今後の検討が必要である．

文献

1) Saito T, Mizutani F, Iwanaga Y , et al. Laxative and anti-diarrheal activity of polycarbophil in mice and rats. Jpn J Pharmacol 2002; 89: 133-141（該当なし）
2) 新垣 昌利, 三宅 達也, 狩野 稔久 他. ポリカルボフィルカルシウムを用いた経管栄養患者の便通異常に対する有効な導入方法の検討.消化器の臨床 2006; 9: 204-208（該当なし）
3) Toskes PP, Connery KL, Ritchey TW. Calcium polycarbophil compared with placebo in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7: 87-92（該当なし）
4) 正宗 研, 三輪 剛, 福富 久之 他.【過敏性腸症候群治療剤ポリカルボフィルカルシウム(HSR-237)の臨床的研究】過敏性腸症候群に対するポリカルボフィルカルシウム錠(HSR-237)の第 III 相試験　マレイン酸トリメブチンを対照薬とした二重盲検群間比較試験. 薬理と治療 1998; 26(Suppl.5): S967-S996（該当なし）
5) 日本消化器病学会（編）. 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2020－過敏性腸症候群（IBS）改訂第 2 版. 南江堂, 東京, 2020（ガイドライン）
6) 今村 祐志, 楠 裕明, 眞部 紀明, ほか.【IBS 診療 Up to Date　QOL 改善のための診療の進め方】QOL 改善のための IBS 治療の実際　薬物治療に用いる薬剤の特徴とその使い方　ポリカルボフィルカルシウム. 消化器の臨床 2009; 12: 169-172（該当なし）

DRAFT

FRQ 5 -8

慢性下痢症（狭義）にアドレナリン作動薬は有効か？

回答

●慢性下痢患者（狭義）に対するアドレナリン作動薬の有効性は不明である．

解説文

慢性下痢患者（狭義）を対象としたアドレナリン作動薬の効果を調査した研究はなく，現在までに慢性下痢症（狭義）を学術的に診断した機能性下痢症に対してアドレナリン作動薬を推奨するエビデンスはない．

アドレナリンα２受容体作動薬について，下痢を主症状とする過敏性腸症候群（下痢型 IBS）の患者 44 人を対象とした試験では，プラセボ，0.05mg，0.1mg の α２受容体作動薬であるクロニジン 1 日 2 回を服用させたところ，症状が十分に改善された患者の割合はそれぞれ 46%，42%，67%との報告がある [1)]．また，ケースシリーズにて糖尿病患者の難治性慢性下痢症状を改善することが報告がされており [2)]，健常人ボランティアに対して施行されたプラセボコントロール研究では，クロニジンは健常人の大腸のコンプライアンスを高め，緊満感，疼痛，腹部ガス感，直腸切迫感を軽減することや，腸管通過時間を延長させる効果があることが報告されている [3)]．ラットやマウスを使った動物実験では，薬剤で誘発した下痢や，糖尿病モデルでの下痢を改善させる効果があることが報告されている [4,5,6)]．

慢性下痢症（狭義）においてもα2 受容体作動薬が奏功する症例が存在する可能性はあり，今後の検討が必要である．

文献

1) Camilleri M, Kim DY, McKinzie S, et al. A randomized, controlled exploratory study of clonidine in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 111-121（該当なし）
2) Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. Ann Intern Med 1985; 102: 197-199（該当なし）
3) Viramontes BE, Malcolm A, Camilleri M, et al. Effects of an alpha(2)-adrenergic agonist on gastrointestinal transit, colonic motility, and sensation in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 281: G1468-1476（該当なし）
4) Spraggs CF, Bunce KT. Alpha 2-adrenoceptors and the delay of castor oil-induced diarrhoea by clonidine in rats. J Pharm Pharmacol 1983; 35: 321-322（該当なし）
5) Doherty NS, Hancock AA. Role of alpha-2 adrenergic receptors in the control of diarrhea and intestinal motility. J Pharmacol Exp Ther 1983; 225: 269-274（該当なし）
6) Thollander M, Hellström PM, Svensson TH. Suppression of castor oil-induced diarrhoea by alpha 2-adrenoceptor agonists. Aliment Pharmacol Ther 1991; 5: 255-262（該当なし）

DRAFT

FRQ5-9

慢性下痢症（狭義）にソマトスタチンアナログは有効か？

回答

●慢性下痢症（狭義）に対してソマトスタチンアナログ製剤が有効である可能性はあるが，エビデンスは未集積であり今後の検討課題である．

解説文

ソマトスタチンアナログ製剤は，ソマトスタチン受容体への結合を介して薬理活性を発揮する薬剤で，本邦ではオクトレオチド酢酸塩とランレオチド酢酸塩，パシレオチドパモ酸塩が保険承認されている[1]．いずれも腸管運動や水分電解質輸送を低下させる作用を有しているが[2]，オクトレオチド酢酸塩のみが消化管ホルモン産生腫瘍に伴う下痢症状や進行・再発癌患者の消化管閉塞に伴う消化器症状の改善薬として本邦で保険適応となっている．

慢性下痢症（狭義）に対するソマトスタチンアナログ製剤の効果を検証した試験は少なく，唯一ベルギーで行われた多施設共同前向き試験があるのみである．プラセボのない非対照前向き試験で36名と小規模の解析であるが，ランレオチド酢酸塩120mgを28日間隔で2回皮下注射した際の効果が検証されている．標準止痢薬（吸収剤，ロペラミド，プロバイオティクス）に反応しない1か月以上続く慢性下痢症状を訴える患者を対象として，42.4%の患者で症状が改善し，統計学的に有意にQOL，便回数，および便の硬さが改善したことが示されている．外科手術に起因する慢性下痢症患者は除外されているが，エントリー患者の半数以上（66.7%）に消化器外科手術歴があった点は解釈に注意が必要である[3]．

広義の慢性下痢症に対する効果を検証した前向き試験はもう少し多く，AIDS関連の下痢や化学療法後の下痢，腸管切除に伴う下痢症に対して非対照前向き試験やランダム化比較試験（RCT）が約30試験行われている[2, 4]．非対照前向き試験全体の有効率は73%，RCT全体の有効率は64%であり，十分な患者データが得られた9つのRCTに対して行われたメタ解析では，相対リスクが0.49（95%信頼区間 0.27-0.90）とソマトスタチンアナログの有効性が示されている．しかし，対象患者や投与方法，評価方法にバラツキが大きく，さらにサブ解析では，AIDS関連の下痢では有効性は低く，化学療法後の下痢では有効性が高いなど，すべての患者群で同様に有効性が示されているわけではない点は注意が必要である[2]．

作用機序や既報から，慢性下痢症（狭義）に対してもソマトスタチンアナログ製剤が有効である可能性はあるが，エビデンスレベルは十分ではない．

DRAFT

文献

1) Samson SL. Pasireotide in Acromegaly: An Overview of Current Mechanistic and Clinical Data. Neuroendocrinology 2015; 102: 8-17（該当なし）
2) Szilagyi A, Shrier I. Systematic review: the use of somatostatin or octreotide in refractory diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1889-1897（該当なし）
3) Bisschops R, De Ruyter V, Demolin G, et al. Lanreotide Autogel in the Treatment of Idiopathic Refractory Diarrhea: Results of an Exploratory, Controlled, Before and After, Open-label, Multicenter, Prospective Clinical Trial. Clin Ther 2016; 38: 1902-1911 e2（該当なし）
4) Fried M. Octreotide in the treatment of refractory diarrhea. Digestion 1999; 60 Suppl 2: 42-46（該当なし）