



Rome III

Rome III

Douglas A. Drossman

UNC Center for Functional GI and Motility Disorders,
University of North Carolina Rome委員会理事長

[監訳] 福土 審

(Shin Fukudo)

東北大学大学院医学系研究科行動医学分野教授



はじめに

機能的消化管障害(functional gastrointestinal disorder; FGID)は、消化器病学の中でも発現頻度が高く、重要な疾患分類である。集団においては概して多数の患者がFGIDに罹患し、機能的胃腸症状の発現頻度が高い。さらに、これらの疾患の診療と薬剤の増大により、直接的な問題として医療費が増大し、また仕事の欠勤などによる間接的損失はいうまでもない。この度第5回日本神経消化器病学会へのお招きにあずかり、光栄に思う。これは、日本の医学が臨床診療におけるFGIDの重要性を認識していることによるものであると同時に、研究、教育、そして臨床を通じて、機能的疾患の分野の進展に力を注ぐ多くの日本の仲間による協力の賜物だと思ふ。

西欧社会では、FGIDに対する認識の高まりにより、Rome委員会が進展していく道が開かれたといて間違いのないであろう。学術環境は、研究と臨床医療に用いることができる分類体系を受け入れやすくなっているが、これは15~20年ほど前からのことである。Rome委員会はこの頃発足し、研究と診療のためにFGIDに関する情報を修正・更新する場となっている。Rome委員会は、合意による基準作成(「デルファイ法」による)を行うグループの必要性から組織され、基準作成の過程

は過去3度と回をかさねるごとに成熟し、一連の刊行物(Rome I, II, III)を発行し、数々の意見に対してもエビデンスに基づく対応が増えた。Rome委員会は、1996年に「機能的消化管障害診断のための作業部会」として組織され、世界的な活動の拡大を反映して2003年にRome財団が設立された。Rome財団は、FGIDに関する研究と診療についての知識向上を使命として継続的に活動しており、学術機関、研究者や臨床医、医薬品監督官庁、製薬会社、連邦研究機関からの支援を受けている。

Rome委員会が行ってきた仕事の最も目にみえる成果として、最近の一連の刊行物であるGastroenterology誌(130巻5号, 2006)や、2006年8月出版の成書『Rome III』がある。これらの刊行物は、17の委員会と、学術的業績・国際的認知度・グループでの研究能力に基づいて選ばれた各国の87名の研究者によって生み出された。日本からも東北大学の福土 審教授(FGIDの性差, 加齢社会, 文化と患者の視点)と国立病院機構さいがた病院の松枝 啓博士(FGIDの治験デザイン)をお迎えできたことは喜びである。これから述べるのは、Rome委員会の活動とRome IIIの主な結果を要約したものである。



Rome委員会の経過

診断基準の作成過程は4年に及んで13段階の作

業を経た厳密なものである。

- ①編集委員会は、14の小委員会それぞれの議長と副議長としてあらかじめ設定した基準(学術研究記録, 知名度, グループ作業能力, 学問分野, 土地および性別に関する多様性の問題)を満たす者を選び出した。議長と副議長は, Gastroenterology誌の原稿および『RomeⅢ』の成書のためにより多くの原稿を作成するよう小委員会の調整にあたった。
- ②議長と副議長は, 編集委員会と協議したうえで, 先述と同様の基準を満たす6名までの国際委員会を小委員会に加えるよう勧めた。
- ③議長と副議長は, 個々の専門分野を扱う文書の初稿を作成する委員を指名した。通常こうした作業では, 個々の機能障害の生理学的・心理学的側面および診断・治療の側面, または科学的内容の文献を総合的にまとめ上げることになる。
- ④議長と副議長はその後に, すべての文書を1つの原稿に盛り込み(文書A), 全委員に検討を求めて返送した。
- ⑤委員会によるこの修正と再検討の過程を, 2年間にわたって2回以上(文書B, 文書C)繰り返した。
- ⑥2004年11月と12月の2日間に, 委員会は文書を修正するための会合をもった。対面の会議により, 診断基準と科学的内容についてコンセンサスが得られた。
- ⑦報告を要約し, 委員会全体への内容のフィードバックとすり合わせを行うため, 議長・副議長らにより1日ばかりで全体委員会へ提出した。
- ⑧議長と副議長は, その後再び文書を修正し(文書D), それを最高6名の外部の国際的な専門家と医薬産業の科学者に送り, 検討と論評を求めた。このプロセスにはRome委員会とGastroenterology誌のスタッフが協力してあたった。
- ⑨これに並行して, 編集担当者が文章のスタイルや形式について校正の必要な部分を確認し, 修

正のために議長と副議長に送った。

- ⑩編集委員会は, 編集者として検討過程に便宜を図り回答を行う任務にあたった。委員会の各メンバーが2つの委員会を担当した。
- ⑪委員会議長は, 求めに応じて原稿を修正するか, または評論者の懸念事項について述べた書面に回答を行い, 編集者と評論者のコメントに回答した。原稿は, 最終的に受理される前に3度の検討・修正を受ける場合もあった。
- ⑫修正原稿ならびに評論者と著者らによるコメントは, その後編集委員会に送られ, 編集委員会は2005年9月および2005年12月に会合をもち, これらの資料を批判的に検討し, 何らかの最終的コメントを著者らに示した。場合によっては, 編集者が編集を行い, 承認を求めて委員会議長と副議長に送付した。
- ⑬最終的に文書が完成し, すべてのメンバーが承認の署名を行い, 出版前の最終チェックのために原稿整理編集者に送られた。



RomeⅢの刊行物

1. Gastroenterology誌におけるRomeⅢ特集

Gastroenterology誌の130巻5号は, RomeⅢの特集となっている。本号には, 各最高7名の国際的な専門家からなる14の委員会による16の論文が掲載されている。導入記事は, その後に掲載される内容への橋渡しとなるもので, 生物心理社会的背景の中でFGIDを概念化している。続く関連記事には, 性別, 加齢, 社会, 文化, 患者の視点, および薬理学と薬物動態に関する新しいものが含まれる。また, 基礎科学, 生理学, 心理・社会的要因と治験デザインなど, RomeⅡの修正論文も含まれる。これに食道, 胃・十二指腸, 腸, 機能性腹痛, 胆嚢・胆管, 肛門・直腸, 小児消化管(新生児・幼児と小児・青年)の7つ(RomeⅡは5つ)についての基準関連の論文が続く。基準に関連した論文の増加は, 「腸」委員会から分裂した

「機能的腹痛」委員会と、2つの委員会に拡張した「小児」委員会に関連がある。本号の最終論文は、Grant Thompsonによる「The Road to Rome (ローマへの道)」であり、Rome委員会の業績をたどっている。

2. 『Rome III』書籍

『Rome III』書籍は1,000ページ以上に及び、各章に図表と数百の参考文献を加えて、Gastroenterology誌よりも総合的な情報を提供している。ほかにも、成人質問紙法に関する妥当性検証データを掲載した章がある。書籍の特徴の1つとして一連の付録があり、今回は①成人と小児科の診断のための妥当性を検証した新しいRome III 質問紙法と、それをスコア化するアルゴリズム、②その他の疾患の除外に役立つ「red flag」の質問、③精神衛生専門医への紹介が示唆されるか、または緊急に必要とされる場合に、臨床医に警告を発する一連の心理学的「red flag」の質問、④Rome II とRome III の診断基準を並べて示した比較表(2組の基準を近くに置くことにより、臨床研究者または企業内研究者が臨床試験における差を調整する助けとなりえる)、⑤用語解説、事前審査員のリスト、寄稿者のフォトギャラリーが含まれている。



Rome III 分類体系

Rome III の診断基準で新しい点を理解するには、表1で示した分類体系を見直すとよい。FGIDは、成人においては、食道(カテゴリーA)、胃・十二指腸(カテゴリーB)、腸(カテゴリーC)、機能的腹痛症候群(カテゴリーD)、胆管(カテゴリーE)、肛門・直腸(カテゴリーF)の6つの大きな領域に分類されている。小児科の体系はまず、年齢[新生児/幼児(カテゴリーG)と小児/青年(カテゴリーH)]により分類され、それから症状パターンまたは症状部位の分野により分類される。各領

域にはいくつかの疾患が含まれ、それぞれが比較的特異性のある臨床的特徴をもつ。したがって、機能的腸疾患(カテゴリーC)は過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)(C1)、機能的腹部膨満(C2)、機能的便秘(C3)、機能的下痢(C4)が含まれ、それらは解剖学的に小腸、結腸、直腸に起因している。症状(たとえば下痢、便秘、膨張感、疼痛)がこれらの疾患全体で重なる可能性がある反面、排便習慣の変化と関連する疼痛として定義されるIBS(C1)は、軟便で疼痛がないことが特徴である機能的下痢(C4)、または排便習慣の変化がない機能的腹部膨満(C2)とは異なる。各症状には、異なる診断法と治療法がある。

FGIDの症状は、いくつかの既知の生理学的な決定因子-運動反応性の増加、内臓知覚過敏、粘膜の免疫および炎症機能の変化(細菌叢の変化を含む)、中枢神経系-腸神経系(CNS-ENS)の抑制の変化(心理社会的および社会文化的な要因と曝露により影響を受ける)の組み合わせに関係する。一例として、機能的便失禁(カテゴリーF1)は主として運動機能の疾患である可能性があるが、機能的腹痛症候群(functional abdominal pain syndrome; FAPS)(カテゴリーD)は主として正常な内臓入力の中枢神経知覚の増幅であると理解される。IBS(カテゴリーC1)はより複雑で、運動障害、内臓過敏症、粘膜の免疫調節不全、細菌叢の変化とCNS-ENS調節不全が組み合わさった結果である。これらの要因の寄与は、人により、また同じ人でも時間の経過により異なることがある。したがって、機能的の消化管症状を表1で示すような別々の疾患に分けることの臨床的価値は、それらを確実に診断して、個別に治療することにある。



Rome II からRome III への変更

Rome III の作成過程は地道で、変更を行うべき優れたエビデンスがない限り、変更を加えないよ

表 1 . RomeⅢ機能的消化管障害(FGID)

<p>A. 機能的食道障害</p> <p>A1. 機能的胸やけ</p> <p>A2. 食道由来と考えられる機能的胸痛</p> <p>A3. 機能的嚥下障害</p> <p>A4. ヒステリー球(嚥下困難)</p> <p>B. 機能的胃・十二指腸障害</p> <p>B1. 機能的ディスぺプシア (functional dyspepsia ; FD)</p> <p>B1a. 食後上腹部愁訴症候群 (postprandial distress syndrome ; PDS)</p> <p>B1b. 心窩部痛症候群 (epigastric pain syndrome ; EPS)</p> <p>B2. げっぷ障害</p> <p>B2a. 空気嚥下症</p> <p>B2b. 極度のげっぷ</p> <p>B3. 吐き気・嘔吐障害</p> <p>B3a. 慢性の突発的な吐き気 (chronic idiopathic nausea ; CIN)</p> <p>B3b. 機能的嘔吐</p> <p>B3c. 周期性嘔吐症候群 (cyclic vomiting syndrome ; CVS)</p> <p>B4. 成人の反芻症候群</p> <p>C. 機能的腸疾患</p> <p>C1. 過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome ; IBS)</p> <p>C2. 機能的腹部膨満</p> <p>C3. 機能的便秘</p> <p>C4. 機能的下痢</p> <p>C5. 特定不能の機能的腸疾患</p> <p>D. 機能的腹痛症候群 (functional abdominal pain syndrome ; FAPS)</p> <p>E. 機能的胆嚢・Oddi括約筋障害</p> <p>E1. 機能的胆嚢障害</p> <p>E2. 機能的胆汁Oddi括約筋障害</p> <p>E3. 機能的膵臓Oddi括約筋障害</p>	<p>F. 機能的肛門・直腸障害</p> <p>F1. 機能的便失禁</p> <p>F2. 機能的肛門・直腸痛</p> <p>F2a. 慢性直腸痛</p> <p>F2a1. 肛門挙筋症候群</p> <p>F2a2. 特定不能の機能的肛門・直腸痛</p> <p>F2b. 一過性直腸痛</p> <p>F3. 機能的排便障害</p> <p>F3a. 共同運動障害性排便</p> <p>F3b. 排便促進力不十分</p> <p>G. 小児機能的消化管障害：新生児／幼児</p> <p>G1. 小児吐出</p> <p>G2. 小児反芻症候群</p> <p>G3. 周期性嘔吐症候群</p> <p>G4. 小児の疼痛けいれん</p> <p>G5. 機能的下痢</p> <p>G6. 小児の排便困難</p> <p>G7. 機能的便秘</p> <p>H. 小児機能的消化管障害：小児／青年</p> <p>H1. 嘔吐と空気嚥下症</p> <p>H1a. 青年の反芻症候群</p> <p>H1b. 周期性嘔吐症候群(CVS)</p> <p>H1c. 空気嚥下症</p> <p>H2. 腹痛関連FGID</p> <p>H2a. 機能的ディスぺプシア(FD)</p> <p>H2b. 過敏性腸症候群(IBS)</p> <p>H2c. 腹性片頭痛</p> <p>H2d. 小児機能的腹痛</p> <p>H2d1. 小児機能的腹部疼痛症候群</p> <p>H3. 便秘と失禁</p> <p>H3a. 機能的便秘</p> <p>H3b. 非保持性便失禁</p>
--	---

う努力した。その点に関して委員会は、新しい科学的データが出ると、それにすばやく対応していかなくてはならない。以下は、提案による診断基準の変更およびその根拠の概要である。

1. FGIDの診断期間の変更

今回から、FGIDの診断期間は受診と診断の6ヵ月以上前に始まり、診断前の3ヵ月間活動性(基準を満たす)でなければならない。これは、RomeⅡ(12ヵ月にわたり12週間以上の症状の継続)より厳しくなく、質問紙法または研究や臨床診療で理

解されやすい。

2. 分類カテゴリーの変更

- ①反芻症候群は、機能的食道障害(カテゴリーA)から機能的胃・十二指腸障害(カテゴリーB)に移動した。これは胃と腹壁の筋層で生じる圧力から症状が始まるとのエビデンスを反映したものである。
- ②FAPSを機能的腸疾患(カテゴリーC)から独自のカテゴリー(カテゴリーD)へ移動した。これは、FAPSが消化管内での機能異常より、むしろ正常な調節力をもつ内臓信号のCNSでの増幅に関連するとのエビデンスの増加に基づいている。この新しいカテゴリーのために選出された委員は、脳と腸の相互作用に関わる心理学者、精神科医、胃腸病学者などであった。
- ③2つの小児科のカテゴリーの創出。小児機能的消化管障害のRome II分類は、Rome IIIとなった現在、小児機能的消化管障害：新生児／幼児(カテゴリーG)と小児機能的消化管障害：小児／青年(カテゴリーH)として分類されている。これは、2つのカテゴリーの間に、小児の成長と発達に関連する異なる臨床的症状が存在することを反映する。

3. 基準変更

1) 機能的ディスペプシア

Rome IIIでは、機能的ディスペプシアはその症状が不均一であることから、研究のための1つの疾患単位としての重点を置かない。その代わりに、胃・十二指腸委員会は、包括的な用語であるディスペプシア症候群を使用するよう推奨し、それは重なり合う可能性がある食後上腹部愁訴症候群(postprandial distress syndrome; PDS)と心窩部痛症候群(epigastric pain syndrome; EPS)の2つの疾患に下位分類される。これは、Rome IIの運動障害様および潰瘍様ディスペプシアに類似しているが、今回は、心窩部不快感または疼痛の

単一症状に基づく代わりに、要因分析研究に由来する基準のいくつかの項目と生理学的な裏付けがある。この変更の妥当性を検証するために、さらに研究が必要である。

2) 胆嚢とOddi括約筋の機能障害に関するより限定的な基準

FGIDの中でより複雑で議論の余地のある分野の1つは、機能的胆嚢・胆道障害の患者の診断と治療に関連するものである。これは、その他のFGIDと比較して有病率が低いことにも関係する。これらの疾患の研究は難しく、命に関わらない疾患であるのに、内視鏡的逆行性胆道膵管造影法(endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP)やOddi括約筋内圧測定法(sphincter of Oddi manometry; SOM)のような侵襲的評価により診断したり、またはそれらを不必要な外科手術や内視鏡的括約筋切開術により治療するといった医原性のリスクがある。したがってRome IIIは、特異的な判定基準を作り、症状に基づく診断のための除外基準を作成した。そうすることで、この基準を用いれば診断を確定して治療を開始させやすくとともに、侵襲性の検査(ERCPやSOM)を後に必要とする患者人口を減少させられる。

3) IBSの亜型分類の見直し

便秘型IBS(IBC)と下痢型IBS(IBD)のRome IIサブタイプ分類は、臨床診療での使用が難しかった。さらに、IBSでは、これら2つの亜型の基準を満たさない患者を分類する方法がなかった。Rome IIIでは、下痢型、便秘型と混合型、ならびに分類不能型のサブタイプが便の形状に関する単一の分類(プリストル便性状スケールにより判定)に基づいて単純化された。この基準は、排便頻度よりも腸管輸送能と生理学的により関連している。臨床医や研究者は、IBS-DとIBCに関する腸のRome IIサブタイプ分類スキームも使用できる。



今後について：RomeⅢ以降

進行中のいくつかの新しい進取的な活動がある。第一に、RomeⅢをその他の言語に翻訳する議論が始まっており、『RomeⅢ』書籍を国際的に普及させていく努力が現在なされている。私たちは、6つの委員会で、『RomeⅢ』書籍の内容を図表を用いて表示・更新する300~400のパワーポイント画像を作成するCDスライドプロジェクトも発足させた。CDの刊行は2008年になると予想される。さらに、2つの新しい委員会で、脳の画像診断法の標準化とFGIDの重症度の評価についての取り組みが進行中である。また、治験を適切に

実施する方法を定めるためにも、製薬会社や監督官庁と協力する方法を見出しつつある。



おわりに

RomeⅢに関する活動とRome委員会の更新作業によって、日本の医師と科学者に貢献できたことを嬉しく思う。多大な感謝を編集委員会、18カ国を代表するわが国際的委員会のメンバー、60名を超える外部の評論者、運営スタッフ、George Degnon常任理事、Carlar Blackman運営部長兼編集長、Degnon AssociatesのKathy Haynes氏に贈る。