

機能性消化管障害の病態と心身医学的治療診療

The etiology and psychosomatic treatment of functional gastrointestinal disorders

日本赤十字社和歌山医療センター 心療内科部

西田 慎二 *Shinji Nishida*

はじめに

日常診療において、腹痛・吐き気・胸焼け・腹部膨満感・下痢・便秘などの消化管症状を訴える割に、内視鏡検査などで器質的異常を見いだすことが出来ない患者をしばしば経験する。このような病態は機能性消化管障害(functional gastrointestinal disorders: FGID)とよばれ、国際的に広く用いられている RomeⅢ基準では、食道、胃十二指腸、腸管、胆嚢・Oddi 括約筋、直腸肛門、そして小児の各領域について分類されている¹⁾。この疾患は生命を直接おびやかす疾病ではないが、QOLを大きく障害する疾患として、最近注目を浴びている。その病態は単に消化管の運動機能異常にとどまらず、倦怠感、不安、抑うつ、肩こり、動悸などの他の精神・身体症状を有することが大きく、機能性身体症候群(functional somatic syndrome: FSS)の一つとして考えたほうが良い。このため診療においても消化器症状だけでなく他の身体症状、精神症状の把握と、さらに生活指導や心理療法などの全人的な配慮が必要である。本項では、このうち日常診療で診療する機会の多い機能性ディスぺプシア(functional dyspepsia: FD)、過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)、そしてFGIDとFSSとの関連について解説する。

(平成24年8月31日受付)(平成24年9月4日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
心療内科部

西田 慎二

1. 機能性ディスぺプシア (FD)

1) 疾患概念と疫学

FDは、従来「神経性胃炎」などとよばれていた疾患イメージに近い。RomeⅢ基準では心窩部痛を主とする心窩部痛症候群(epigastric pain syndrome: EPS)と、食後のもたれ感を主とする食後愁訴症候群(postprandial distress syndrome: PDS)に大きく分類されているが、両者の合併もある(表1-1, 1-2)¹⁾。

表1-1: RomeⅢによるFDの診断基準

- 必須項目: 6か月以上前から症状があり、最近3か月間は下記基準を満たしていること
- 1. 以下の項目が1つ以上あること
 - a. 辛いと感じる食後のもたれ感
 - b. 早期飽満感
 - c. 心窩部痛
 - d. 心窩部灼熱感
- および
- 2. 症状の原因となりそうな器質的疾患(上部内視鏡検査を含む)が確認されない

表1-2: 症候によるFDの分類

- 亜分類
- B1a. 食後愁訴症候群(postprandial distress syndrome; PDS) *
- 以下のうち一方あるいはすべての項目があること
- 1. 週に数回以上、普通の量の食事でも辛いと感じるもたれ感がある
- 2. 週に数回以上、普通の量の食事でも早期飽満感のために食べきれない
- 補助的基準
- 1. 上腹部の張った感じ、食後のむかつき、大量の?気を伴うことがある
- 2. 心窩部痛症候群が併存することもある
- B1b. 心窩部痛症候群(epigastric pain syndrome; EPS) *
- 以下のすべての項目があること
- 1. 心窩部に限局した中等症以上の痛みあるいは灼熱感が週に1回以上ある
- 2. 間欠的な痛みである
- 3. 腹部全体にわたる、あるいは上腹部以外の胸腹部に局在する痛みではない
- 4. 排便、放屁では改善しない
- 5. 機能性胆嚢・オッディ括約筋障害の診断基準を満たさない
- 補助的基準
- 1. 痛みというよりは灼熱感のこともあるが、胸部の症状ではない
- 2. 痛みは通常食事摂取で誘発されたり改善したりするが、空腹時に起こることもある
- 3. 食後愁訴症候群が併存することもある
- * 6か月以上前から症状があり、最近3か月間は上記の基準を満たしていること

疫学的には、FDの頻度はRomeⅢ基準では8.5–20.2%と報告されている。日本人についての調査では、成人の9%が毎週1回以上、中等度以上のディスぺプシア症状を有し、そのうち34%は医療機関を受診しているという報告がある²⁾。

2) 病 態

FDの病態には、第一に胃の運動機能異常が考えられている。胃は健常人であれば、食物が胃内に入ると胃穹窿部の受容性弛緩が生じ、内圧を上昇させることなく食物を貯留する。ところがFD患者ではこの受容性弛緩が障害されるため、食後早期に胃内圧が上昇し、十分消化することなく食物を十二指腸に送ってしまう。そして十二指腸の拡張は胃排出を遅延するため、結果的に少量の食事でも胃に停滞して食後の膨満感を感じる事になる。

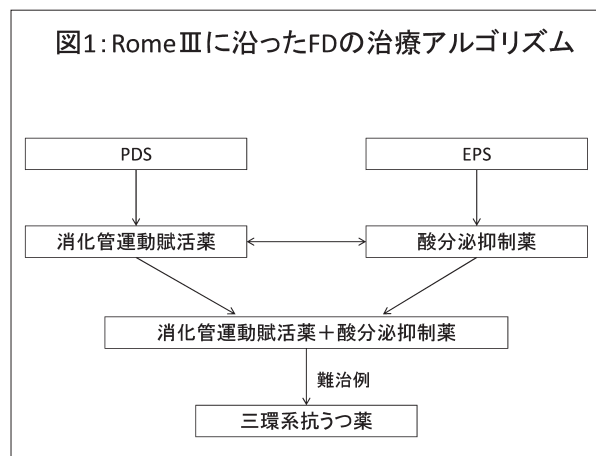
ところが、このような胃運動機能異常の割合は、FD患者のうち受容性弛緩不全は40–50%、胃排出能遅延は40%程度に認められたのみという報告もあり、全てのFD患者にみられるわけではない³⁾。これはつまりFDは運動機能異常のみならず、他の要因も関与した病態であることを意味する。その1つは、内臓知覚過敏で、FD患者は胃粘膜への刺激に対して「痛がり」であることが明らかになっている。たとえば、バロスタット検査により、胃内にてバルーンを伸展させ、その痛みを感じる閾値を調べるとFD患者では健常者に比べて有意に閾値が低いことが知られており、ある研究では35–50%のFD患者で胃伸展刺激に知覚過敏を有するとされる⁴⁾。これは胃だけでなく大脳の影響、つまり心理的要因の関与が考えられる。また、サルモネラ感染症のあとにFD発症リスクが高まるという研究などから、胃粘膜の微細な障害やサイトカイン分泌などの影響も内臓知覚過敏に影響を及ぼすと考えられている⁵⁾。このほかに遺伝子やHp感染の影響も研究が行われているが、

Hp除菌についてはメタ解析ではその有用性が認められている。しかしNNTは14–15程度、アジア人では5程度と人種によりかなり相違がある⁶⁾。

3) 薬物治療

このような病態のため、FDの薬物治療としては運動機能賦活薬だけでなく、運動機能調節薬、内臓知覚改善薬、そして時には向精神薬も必要である。実際、運動機能賦活作用を目的としてコリンエステラーゼ阻害薬であるネオスチグミンを投与して胃運動能が改善しても、自覚症状は改善しないことが知られている。ところが、最近PDS型FDに対して認可されたアコチアミドは、コリンエステラーゼ阻害薬である。よってこれは胃運動能賦活以外の作用をも有することが示唆される。その他に用いられる薬剤は、5HT₄受容体作動薬(クエン酸モサプリド)、D₂受容体遮断薬(メトクロプラミド、ドンペリドン)、末梢性オピオイド受容体作動薬(トリメブチン)などがある。なお、プロトンポンプ阻害剤(PPI)の効果についてはメタ解析では有用性があるとされたが、そのNNTは約15人で、特にEPSには有効でPDSには有意差は認めなかった。さらに、これらの薬剤でも改善が困難な場合は、三環系抗うつ薬を用いる(図1)。特にPDSよりもEPSのような疼痛が主となる患者には、疼痛閾値上昇作用が

図1: RomeⅢに沿ったFDの治療アルゴリズム



あるため、痛みを感じにくくする作用が期待できる。

なお、これらの西洋薬だけでなく、漢方薬による治療も最近注目されている。特に PDS に対しては、六君子湯がよく用いられる。六君子湯は人參、大棗、生姜、蒼朮(または白朮)、陳皮、半夏、茯苓、甘草の 8 種類の生薬からなる漢方薬で、中国の明の時代の「万病回春」という書物に記載された処方である。そこには「胃腸が弱って食欲が低下したり、悪寒発熱に伴う下痢が長期に続いたり、または熱感を自覚したり、消化が不十分で酸があがってくる、慢性消耗性疾患や、熱病の後期などにみられる熱などを治療する」とあり、虚弱者の食思不振に古くから用いられてきた。現代薬理学的研究の結果、六君子湯は胃受容性弛緩の改善、胃排出能の改善、そして胃粘膜血流の改善作用がみられることがあきらかになった。そのメカニズムは、六君子湯のグレリン産生促進作用によるところが大きい。グレリンは胃内分泌細胞で産生されるペプチドホルモンであり、迷走神経および視床下部にある成長ホルモン分泌促進因子受容体(GHS-R)に結合し、成長ホルモン分泌促進作用だけでなく、摂食亢進作用、消化管運動亢進作用を示す。実験的には、健常人に六君子湯を投与すると血漿アシルグレリン濃度が上昇すること⁷⁾、シスプラチン投与マウスに対して六君子湯を投与するとセロトニン受容体(5-HT_{2b}R, 5-HT_{2c}R)拮抗作用により、

血漿アシルグレリン濃度を増加させ、食欲不振を改善すること⁸⁾、ストレスホルモン(ウロコルチン)投与による食欲不振モデルにおいて、血漿アシルグレリン濃度を増加させることにより、食欲不振を改善することなどはたらきが明らかになっている⁹⁾。このように六君子湯は食欲亢進作用が強く、PDS に対して有用性が高いが、EPS にはあまり効果はみられない。六君子湯の「証」(漢方処方目標となる自他覚所見)は、虚弱で食欲が無く、食後早期膨満感を感じ、胃部振水音がある者である。この他に FD に使用される漢方薬では、茯苓飲(茯苓、蒼朮または白朮、人參、陳皮、生姜、枳実)がある。「証」は、心窩部の痞えが強く、ゲップや嘔気の強い者である。次に半夏瀉心湯(半夏、黄芩、人參、大棗、乾姜、甘草、黄連)がある。「証」は、心窩部の痞えや疼痛が強く、嘔気や下痢、ときに口内炎がみられ、舌苔の厚い者である。そして四逆散(柴胡、芍薬、枳実、甘草)は心窩部痛が強く、腹直筋が緊張し、手掌発汗があり手が冷たく、精神的にも緊張している者である。さらに柴胡桂枝湯(柴胡、半夏、桂枝、黄芩、人參、芍薬、生姜、大棗、甘草)は軽度の心窩部痛があり、軽度の腹直筋緊張と心窩部の痞えがある者である。また、安中散(桂枝、延胡索、牡蛎、茴香、甘草、縮砂、良姜)はやせ形で虚弱者のしみるような胸焼け感を有する者である。(表 2)

表 2: FD に用いられる漢方薬

処方	病型	胃症状	その他の症状
六君子湯	PDS	食後早期膨満感	やせ、胃振水音
茯苓飲	PDS	ゲップ、嘔気	心窩部抵抗
半夏瀉心湯	EPS+PDS	胸焼け、もたれ感	飲食不摂生、下痢、口内炎
四逆散	EPS	強い心窩部痛	過緊張、手掌発汗
柴胡桂枝湯	EPS	やや強い心窩部痛	肩こり
安中散	EPS	心窩部痛	やせ、虚弱

2. 過敏性腸症候群 (IBS)

1) 疾患概念と疫学

IBSは、従来「神経性腸炎」や「過敏性大腸」などとよばれていた疾患概念に近い。RomaⅢ基準では、便秘型、下痢型、混合型、分類不能型に4分類される(表3-1, 3-2)。なお、「排便に伴って腹痛が軽減する」という定義が重要であり、腹痛を伴わない便秘は単なる便秘症、腹痛を伴わずに腹が張るだけの症状は機能的腹部膨満症として区別されることなどに注意が必要である¹⁾。

表3-1: IBSのRomeⅢ基準

過去3か月間、月に3日以上にわたって腹痛や腹部不快感が繰り返し起こり、下記の2項目以上がある。

1. 排便によって症状が軽減する。
2. 発症時に排便頻度の変化がある。
3. 発症時に便形状(外観)の変化がある。

※6か月以上前から症状があり、最近3か月間は上記の基準を満たしていること。

※腹部不快感は、痛みとは表現されない不快な感覚を意味する。病態生理学的研究や臨床研究に際しては、週に2日以上の痛み/不快症状があるものを適格症例とする。

表3-2: 排便状況によるIBSの分類

- 便秘型IBS(IBC-C) 硬便または兔糞状便^{a)}が25%以上あり、軟便(泥状便)または水様便^{b)}が25%未満のもの^{c)}
- 下痢型IBS(IBC-D) 軟便(泥状便)または水様便^{b)}が25%以上あり、硬便または兔糞状便^{a)}が25%未満のもの^{c)}
- 混合型IBS(IBC-M) 硬便または兔糞状便^{a)}が25%以上あり、軟便(泥状便)または水様便^{b)}も25%以上のもの^{c)}
- 分類不能型IBS 便形状異常の基準がIBC-C、IBC-D、IBC-Mのいずれも満たさないもの

a) ブリストル便形状スケール1~2

b) ブリストル便形状スケール6~7

c) 止瀉薬、緩下剤を使用していないこと

疫学的には、IBSの頻度はメタ解析では北米で10-15%、日本ではRomaⅢ診断基準で14.2%、1年間の罹患率は1-2%との報告があり¹⁰⁾、FD同様に非常に頻度の高い疾患である。

2) 病態

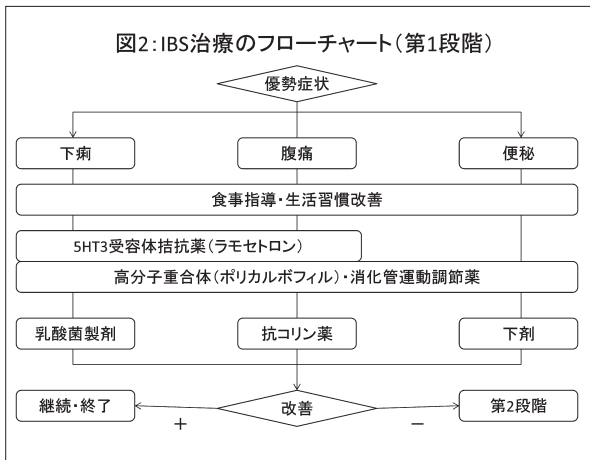
IBSの病態もFDと同じく、腸管の運動機能異常、内臓知覚過敏、感染症の影響、そして中枢神経(心理的要因)などがあるが、それ

に加えて腸内細菌の影響が注目されている。特に最近特に注目されているのが感染後IBS(post infectious IBS: PI-IBS)で、これは腸管感染症に罹患後、炎症が消失したにもかかわらずIBSと全く同様の症状が出現するものである。この病態を観察した結果、炎症を契機として消化管壁内神経叢から中枢神経へ至る感覚路の感作と連合学習の機序が示唆されている。さらにPI-IBSでは腸クロム親和性細胞内のセロトニンなどの増加を認め、食後血漿中のセロトニン値も上昇することがわかっており、セロトニンがIBSに重要な役割を果たしていることが考えられている。また、PI-IBSでなくとも、IBS患者の大腸粘膜ではリンパ球が増殖したり、肥満細胞の数が増加していたという報告もある¹¹⁾。このことはIBSの原因の一つに腸管の炎症があり、これはつまり腸内細菌叢がIBSの発症に密接に関与していることを意味する。そして、IBS患者では健常者よりも*Lactobacillus*ならびに*Veillonella*が多く、便内有機酸で酢酸、プロピオン酸、総有機酸濃度が高かった。しかもIBSの重症度とともに酢酸、プロピオン酸が多くなることが明らかになった。*Lactobacillus*はグルコースを乳酸に代謝する細菌で*Veillonella*は乳酸を酢酸、プロピオン酸に転換する細菌である。このように腸内細菌はIBSの発症に何らかの役割を果たしていると考えられている。

3) 薬物治療

IBSの薬物治療としては、第一段階では高分子重合体制剤、消化管運動改善剤、乳酸菌製剤などや病型により抗コリン剤、下剤などを併用する。特に下痢型のIBSには、5HT₃受容体拮抗薬であるラモセトロンが有効である(図2)。これらの薬剤が無効な場合は第二段階として三環系抗うつ薬などを用いる。なお三環系抗うつ薬は疼痛閾値上昇による鎮痛効果だけでなく、抗コリン作用を有するので

腹痛の強い下痢型には非常に使いやすいが、便秘型には便秘が余計に悪化する可能性もあるので注意が必要である。



FD 同様、IBS にも漢方薬は有効である。最もよく使用される処方は桂枝加芍薬湯(桂皮, 芍薬, 大棗, 生姜, 甘草), 桂枝加芍薬大黃湯(桂枝加芍薬湯+大黃), そして小建中湯(桂枝加芍薬湯+膠飴)である。これらの処方は芍薬を多く含み、激しい腸管の疼痛を緩和させる作用がある。腹証は腹直筋が上下に緊張していることが多いが、ときに軟弱なことがある。次に半夏瀉心湯は芍薬を含んでおらず、桂枝加芍薬湯よりも腹痛が軽度である。腹証ではみぞおちの痞えが特徴的で、舌苔はやや黄色で厚い者が多い。水分や脂の濃い食品の多量摂取、飲酒過多などの食事の不摂生を背景に有する者が多く、心身症というよりも生活習慣病の側面を持つ。さらに精神的過緊張のある場合は、四逆散を用いる。これも芍薬を含み腹痛に効果的であるが、柴胡も含

まれ抗精神作用がある。腹証では桂枝加芍薬湯と同じく腹直筋の緊張が目立つが、さらに胸脇苦満(季肋部の圧痛と抵抗)がみられ、手足が冷たく、時に発汗していることが多い。また冷えを有する虚弱者で、主に便秘型のIBSには大建中湯(人參, 乾姜, 山椒, 膠飴)を用いる。つまり痩せていて自覚的に腹部の寒冷を訴えたり、あるいは腹部や下半身を冷やすと腹痛が増強し、温めると緩解したりするなどの特徴がみられるような者である。腹証は腹力が非常に軟弱で、手を当てると吸い込まれそうのように沈み、またムクムクと動く腸管蠕動が望見できることが多い。また、小建中湯か大建中湯か紛らわしいときは、両者を合方して「中建中湯」と称して処方することもある。さらに、便秘の強い者には大黃含有処方である大黃甘草湯や、桂枝加芍薬大黃湯を合方することもある。さらに、同じく冷えを有する虚弱者で、下痢をする者には真武湯(茯苓, 芍薬, 朮・生姜, 附子)を用いる。(表4)。

3. 機能的身体症候群 (FSS) と FGID

近年、欧米において原因の特定できない疲労感、疼痛、動悸、腹痛などの患者についての関心が高まっている。このような原因の特定出来ない多彩な身体症状は medically

表4: IBSに用いられる漢方薬

処方	病型	腸管症状	その他の症状
桂枝加芍薬湯	すべて	強い腹痛	腹直筋緊張
小建中湯	すべて	強い腹痛	腹直筋緊張、虚弱体質
桂枝加芍薬大黃湯	便秘型	強い腹痛と便秘	腹直筋緊張
半夏瀉心湯	下痢型	軽度の腹痛と下痢	心窩部抵抗、口内炎
四逆散	すべて	強い腹痛	不安・抑うつ、手掌発汗
大建中湯	便秘型	便秘と腹部の冷え	腹壁軟弱、高齢者
真武湯	下痢型	下痢と腹部の冷え	冷え症、虚弱体質

unexplained symptoms(MUS)とよばれてきたが、これに対して機能的身体症候群(functional somatic syndrome:FSS)という新しい概念が提唱された。FSSは、「明らかな器質的原因によって説明できない身体的訴えがあり、それを苦痛と感じて日常生活に支障をきたす病態」と定義されており¹²⁾、身体表現性障害やいわゆる「自律神経失調症」などと近似している。

このFSSは

- ① 各疾患には似通った愁訴・症状が多く、診断基準に共通点も多い。
- ② FSSに含まれる疾患は他のFSS疾患の診断基準を満たすことがある。
- ③ FSSに含まれる疾患が相互によく合併する。例えば慢性疲労症候群(CFS)の60%は過敏性腸症候群(IBS)を合併、線維筋痛症(FM)の40%は筋緊張性頭痛、30~40%はCFS、75%は顎関節症を合併、間質性膀胱炎の12.8%がFMを合併する。
- ④ 不安、うつ、緊張、興奮、認知的問題など多彩な精神症状をよく伴う。
- ⑤ 几帳面、徹底性、完全性、強迫性、神経質など類似した性格的特性を持つ。
- ⑥ 共通して抗不安薬、抗うつ薬、抗けいれん薬などの薬物治療に反応しやすく、カウンセリングや認知行動療法など心理療法の対象となる。
- ⑦ FSSは女性に多い。などという特徴があり、FDやIBSなどのFGIDもFSSの一つとしてとらえることができる(表5)¹³⁾。

表5:FSSの種類

- 消化器科:機能的ディスぺプシア、過敏性腸症候群
- 婦人科:月経前症候群、慢性骨盤痛
- 膠原病科:線維筋痛症
- 循環器科:非定型・非心臓性胸痛
- 呼吸器科:過換気症候群
- 感染症科:慢性疲労症候群
- 神経内科:緊張型頭痛
- 歯科口腔外科:顎関節症、非定型顔面痛
- 耳鼻咽喉科:咽喉頭異常感症
- アレルギー科:化学物質過敏症

そこでIBSの消化管と消化管外の身体合併症について調査した研究では、IBSは対照群に比べて2倍の身体合併症を持ち、消化管合併症としてはFDを40%に認め、消化管外合併症としては慢性頭痛を34-50%、線維筋痛症を32.5%、顎関節症を16%、腰背部痛を38%、慢性疲労症候群を14%にみられた¹⁴⁾。さらに精神疾患については、感情障害の患者が一つ以上の消化器症状を持つオッズ比は2、身体化障害のオッズ比は20という報告もある¹⁵⁾。このように、FGIDは単に消化管疾患としてとらえるだけでなく、以下の5つの視点:

- ① 消化管機能に関連していると思われる症候群特異的な症状。
 - ② 全体としての腹部症状。
 - ③ 全体的健康観(疲労感、睡眠障害)。
 - ④ 他の身体器官由来の身体症状や症候群。
 - ⑤ 精神症状や精神疾患。
- から捉える必要がある¹⁵⁾。

以上のような理由から、FGIDの患者の中には、単に消化管作動薬を投与するだけでは治療抵抗性の者も多い。そのような患者に対しては、向精神薬、漢方薬などの補助的な薬物はもちろん、生活指導、心理療法なども行う必要がある。生活指導については、特にFD患者では生活リズムの乱れを有する者が多いとの研究もあり、睡眠・起床や食事のリズムの正常化が必要である。またIBSでは腸内細菌叢の点からも食事内容の調整が必要であろう。心理療法としては、一般的な支持・受容的アプローチが基本であるが、特にIBSの下痢型ではトイレの無い状況に対する恐怖を有する者が多く、自律訓練法の指導や系統的脱感作を用いた行動療法などが有効なことも多い。最後に重要な事は、FGIDは器質的疾患と異なり、「一生付き合っただけでゆかなければならない疾患」であるということにある。よって医師はFGIDの症状はストレスや生活習慣の乱れからの危険信号であると患者に

認識させ、セルフコントロールに導いてゆく必要がある。

4. まとめ

FGIDのうち、特にFDとIBSについて病態と治療について述べた。FGIDは消化管の運動機能異常、内臓知覚過敏、中枢神経の影響(心理的影響)などが複雑に絡んだ疾患であり、FSSとして治療をする必要がある。そのためには患者の消化器症状だけを診るのではなく、他の身体症状、精神症状そして心理社会的背景についてのアプローチが必要である。FGIDは死に至る疾病ではないが患者の苦痛は大きく、また有病率も高いことから、そのよりよい治療が今後望まれるであろう。

文 献

- 1) Drossman DA, et al eds. : ROME III, the Functional Gastrointestinal Disorders, Third Edition, Degnon Associates, McLean VA, USA, 2006
- 2) Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors : results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). Scand J Gastroenterol Suppl 1999 ; 231 : 20-28.
- 3) Tack J. Functional Dyspepsia : Impaired Fundic Accommodation. Curr Treat Options Gastroenterol 2000 ; 3 : 287-294.
- 4) Tack J, Caenepeel P, Fischler B, et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. Gastroenterology 2001 ; 121 : 526-535.
- 5) Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak : one-year follow-up cohort study. Gastroenterology 2005 ; 129 : 98-104.
- 6) Moayyedi P. The health economics of Helicobacter pylori infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007 ; 21 : 347-361.
- 7) Matsumura T, Arai M, Yonemitsu Y, et al. The traditional Japanese medicine rikkunshito increases the plasma level of ghrelin in humans and mice. J Gastroenterology 2010 ; 45 : 300-307.
- 8) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, et al. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism. Gastroenterology 2008 ; 134 : 2004-2013.
- 9) Yakabi K, Noguchi M, Ohno S, et al. Urocortin 1 reduces food intake and ghrelin secretion via CRF(2) receptors. Am J Physiol Endocrinol Metab 2011 ; 301 : E 72-82.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Wessely S, Nimnuan C, Sharp M. Functional somatic syndrome : one or many? Lancet 1999 ; 354 : 936-939.

- 13) Barsky AJ, Borus JF. Functional Somatic Syndromes. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 910–921.
- 14) Riedl A, Schmidtman M, Stengel A, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome : a systematic analysis. *J Psychosom Res* 2008 ; 64 : 573-582.
- 15) Alpers DH. Multidimensionality of symptom complexes in irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *J Psychosom Res* 2008 ; 64 : 567-572.