

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月26日現在

機関番号：30110

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21234

研究課題名(和文)意思決定行動と認知行動理論を基盤としたIBS症状の維持悪化メカニズムの検証

研究課題名(英文)Verification of maintenance and aggravation mechanism of IBS symptoms based on decision-making behavior and cognitive behavior theory

研究代表者

西郷 達雄(SAIGO, Tatsuo)

北海道医療大学・心理科学部・助教

研究者番号：50622255

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文): IBSの脳機能研究により、眼窩前頭皮質の活動が、高不安とIBS重症度の関連が示唆された。本研究では、アイオワギャンブリング課題(IGT)を用いて、IBSの報酬予測機能を測定するとともに、課題前後の唾液中S-IgAの変化について検証した。その結果、IBS群は、健常者群と比較して、IGT前のS-IgA濃度が有意に高かったが、IGT成績には有意差が認められなかった。また健常者群のみ、IGT前後にS-IgA濃度が高まった一方で、IBS群のみIGT前からフォローアップ時のS-IgA濃度が低下した。本研究の結果から、IBS者は、高ストレスの維持によって、報酬予測機能が保たれていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、IBS有症状者は、健常者と比較して、認知的な負荷が身体に負荷を与えていることが示唆された。IBS有症状者のアイオワギャンブリング課題前後においては、唾液中ストレスホルモンが急激な変化を示しており、自律神経系の乱れを表していると考えられる。また、IBS有症状者における認知的な負荷として、身体感覚に対する過度な注意が消化管症状に対する不安やIBS症状に影響を及ぼすことが示唆された。本研究の結果から、IBS症状の軽減のためには、身体感覚への注意やそれに伴う認知的な負荷の改善を目的とした治療プログラムが必要であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文): Brain functions of IBS studies suggest that the orbital frontal cortex activity is associated with high anxiety and IBS symptoms severity. In this study, we used the Iowa Gambling Task (IGT) to measure the reward prediction function of IBS, and verified changes in salivary S-IgA before and after the task. As a result, in the IBS group, the S-IgA concentration before IGT was significantly higher than in the healthy group. There was no significant difference between IBS and Healthy group in IGT results. Moreover, while the S-IgA concentration increased before and after IGT only in the healthy group, the S-IgA concentration in the follow-up decreased in the IBS group from before IGT. From the results of this study, it was revealed that maintenance of high stress maintains the function of reward prediction in IBS.

研究分野：心理学

キーワード：過敏性腸症候群 アイオワギャンブリング課題 ストレス ストレスホルモン 認知行動療法 認知機能 意思決定行動

1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群 (Irritable bowel syndrome; 以下 IBS) は、心理社会的ストレスによって発症もしくは増悪する消化器心身症であり、頻度の高いストレス関連疾患である。IBS の病態生理は、消化管運動機能異常、心理的異常、内臓知覚過敏の 3 つに特徴づけられ、脳機能異常と消化管機能異常が相互関連することによる脳腸相関の異常と考えられている。

これまでの国内外の脳機能研究により、眼窩前頭皮質の活動は、IBS 有症状者の不安、および IBS 症状と関連することが報告された (Seminowicz et al., 2010)。眼窩前頭皮質は、意思決定行動や動機づけ等の認知行動的活動に関連があり、報酬や嫌悪刺激予測や期待に関連した「予期的」な活動に変化を示すことが報告されている (Eliot et al, 1999; Seymour et al, 2013)。眼窩前頭野のセロトニンの低下は、報酬予測機能の不全を引き起こすことが報告されている (Macoveanu et al, 2014)。そのため、IBS 有症状者の報酬予測機能の不全は、認知、情動、身体と相互作用していると考えられるが、これまで十分に検討されていなかった。そこで、本研究は、認知行動理論を用いて、意思決定行動と認知・身体・情動の相互作用を仮定し、IBS 症状維持悪化のメカニズムについて検討したいと考えた。

本研究における意思決定行動においては、Damasio (1996) のソマティック・マーカー仮説を用いて定義した。ソマティック・マーカー仮説とは、外部の環境から捉えた認知に基づいて、これまでに獲得あるいは学習した筋骨格系、内臓系の反応 (ソマティック・ステイト) を賦活させ、ソマティック・ステイトと認知をもとに意思決定行動を起こすという仮説である。眼窩前頭部が損傷すると認知とソマティック・ステイトを結びつけられないため、長期的な利益を約束する意思決定行動が取れなくなることが報告されている (Berchera et al, 1994)。

意思決定行動を測定することができる神経心理学的検査として、Iowa Gambling Task (IGT) がある。IGT は、不確実な状況下で被験者が意思決定を繰り返し、その意思決定行動の選択の変化を評価する検査である。健常者は、施行を重ねるごとにリスクの少ないカードを引くことが学習され、リスクの高いカードを引く前には、ストレス反応が生じる (Damasio, 1994)。逆に、眼窩前頭部損傷患者は、検査後半にリスクの高いカードを引く回数が増加し、ストレス反応が減弱することが報告されている。

本研究においては、ソマティック・マーカー仮説に基づく意思決定行動と認知行動理論を合わせ、IBS 症状維持悪化のメカニズムの検証をするにあたって、以下 3 点について検討を行うこととなった。1 点目は、消化管症状に対する不安 (Gastrointestinal symptoms specific anxiety; 以下 GSA) の賦活のその程度が IBS 症状悪化のリスクとなるかどうかを検討することである。2 点目は、IBS 有症状者は、GSA が引き起こされる状況において、内臓感覚に対する選択的注意が高まり、内臓感覚に過敏に反応する (Craske et al, 2011)。そのため、IBS 有症状者は、脅威刺激である IBS 症状に対して選択的に注意を向けているかどうかを検討することである。3 点目は、IBS 有症状者と健常者の意思決定を行う際のストレス反応および意思決定行動を測定する IGT 課題成績の差について検討を行うことである。

2. 研究の目的

これまでの我々の先行研究から、好発年齢にあたる大学生の IBS の罹患率は 11% ~ 26% と極めて高いことが分かっている (Saigo et al, 2014)。IBS 有症状者の大学生は、学業や将来の就労に対して「予期的」な不安を感じていることを報告した (Tayama et al, 2015)。そのため、IBS 有症状者においては、脳機能異常を基盤とした GSA が IBS 症状の維持悪化に影響を与えていると考えられる。しかしながら、嫌悪刺激である IBS 症状に対する予期的な認知的活動や報酬予測機能の不全は、情動、身体と相互作用していると考えられるが、これまで十分に検討されていなかった。そこで、本研究においては、認知行動理論を用いて、意思決定行動を中心とした認知的活動が身体および情動へ及ぼす影響について検討し、IBS 症状維持悪化のメカニズムについて明らかにしたいと考えた。従って、本研究では、脳腸相関の異常によって引き起こされた認知的な障害、消化管症状に対する高不安症状、および意思決定行動との関連について検証し、以下 3 つの目的について検討した。

(1) GSA を測定する Visceral Sensitivity Index (VSI) 得点がどの程度高いと IBS を保有するリスクが高まるか、また IBS 症状悪化リスクになるかどうかを明らかにすることを目的とした。

(2) IBS 有症状者は、消化管知覚閾値の低下が認められる。知覚閾値の変化は、繰り返された消化管刺激に対する注意による感作現象によって生じている。IBS 有症状者は、身体感覚に対して過度な注意を向けることによって、消化管症状に対する予期不安が引き起こされ、消化管症状に影響を及ぼしていると考えられる。本研究では、身体感覚に対する注意が消化管症状に対する不安を引き起こし、消化管症状に影響を与えるという仮説を検証することを目的とした。

(3) これまでの脳機能研究により、眼窩前頭皮質の活動が、IBS 有症状者の高不安と IBS 重症度に関連することが示唆されている。本研究では、アイオワギャンプリング課題 (以下 IGT) を用いて、IBS 有症状者の眼窩前頭皮質の報酬予測機能を測定するとともに、課題前後の唾液

中ストレスホルモンの変化について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

研究1においては、IBS症状悪化リスクとGSAの関連について検討した。研究2においては、IBS有症状者は、脅威刺激であるIBS症状に対する過度な注意とIBS症状との関連について検討した。研究1および研究2においては、研究実施に先立ち、研究協力者に書面と口頭による説明を行った後、調査を実施した（長崎大学倫理委員会 No. 12053008）。また、研究3では、IBS有症状者と健常者の意思決定行動時のストレス反応およびIGT課題成績の差について検討を行った。研究3においては、研究1および研究2の調査研究時に、研究協力者を募り、調査を実施した（長崎大学倫理委員会 No. 1307632）。

(1) 研究1：大学生における消化管症状に対する不安によるIBS保有リスクの増加

対象は、研究協力者は26歳以上および留学生を除く1300名であり、解析対象者は1156名となった。調査内容は、年齢、性別、Rome III Modular Questionnaire、GSAを測定するVSI、IBSによる消化管症状の重症度を測定するIBS-severity index (IBS-SI)、身体症状を有する患者の不安と抑うつ状態を評価するHospital anxiety and depression scale (HADS)であった。

統計解析は、群間比較にWilcoxonの順位和検定を用いた。次に、ROC分析を行ないIBS診断の有無におけるVSIのカットオフ値を設定した。その後、VSIによるIBS保有リスクを検討するために、IBS診断の有無を従属変数、VSIのカットオフ値を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を行なった。最後に、VSIとIBS重症度の関連を検討するために、IBS-SIを従属変数、VSIのカットオフ値を独立変数として多重ロジスティック回帰分析を行なった。

(2) 研究2：身体感覚への病的警戒と消化管症状に対する不安が過敏性腸症候群の重症度に及ぼす影響

研究協力者は26歳以上および留学生を除く大学生1735名であった（男性996名、女性739名、平均年齢 19 ± 1 歳）。調査には、IBS有症状者のスクリーニングにはRome III Modular Questionnaireを用いた。身体感覚に対する過度な注意の測定にはBody Vigilance Scale (BVS)、消化管症状に対する不安には、VSIを使用した。IBSによる消化管症状の重症度はIBS-severity index (IBS-SI)を用いた。統計解析にはBVSおよびGSAがIBS-SIに与える影響を検討するために、共分散構造分析を行った。

(3) 研究3：過敏性腸症候群におけるアイオワギャンプリング課題と唾液中ストレスホルモンとの関連について

大学生を対象に調査用紙を配布し、実験協力者を募った。その結果、IBS有症状者15名、健常者10名が対象となった。調査項目は、Rome III Modular Questionnaire、年齢、性別、IBSによる消化管症状の重症度であるIBS-severity index (IBS-SI)、GSAを測定するVSI日本語版であった。実験場面においては、IGTの他に、検査の前後およびフォローアップ時に唾液中ストレスホルモン（以下S-IgA）を測定した。

4. 研究成果

(1) 研究1：大学生における消化管症状に対する不安によるIBS保有リスクの増加

IBS診断基準に該当したIBS有症状者 (IBS-positive) は解析対象者中21%であり、237名であった。IBS-positive群はIBS-negative群と比べて、女性の比率、VSI得点、およびIBS重症度が有意に高かった ($p < 0.001$)。ROC分析の結果、IBS診断の有無によるVSIのカットオフ値は16点以上であった (High GSA: 16点 vs. Low GSA: 15点)。

共変量を調整し、多重ロジスティック回帰分析を行なった結果、High GSAのIBSに対するオッズ比は、2.64 (95%CI: 1.87-3.71)であった。次に、High GSAのIBS重症度に対するオッズ比は、moderate (中等度) で2.19 (95%CI: 1.57-3.07)、severe (重度) で5.63 (95%CI: 2.24-14.15)であった。

本研究の成果によりHigh GSA者はLow GSA者と比べてIBS保有のリスクが高いことが明らかとなった。IBS患者は、大腸刺激時において、脳機能の賦活化が認められると同時に腹痛とGSAが引き起こされる。GSAと消化管症状に対する病的な選択的注意は、内臓知覚過敏にかかわる神経基盤の活動を形成していると考えられる。また、High GSA者は、IBS症状が悪化するリスクを増加していることが明らかとなった。IBS有症状者は、外的な心理社会的ストレスだけでなく、GSAによって引き起こされた内的なストレスによって消化管症状が悪化することが先行研究から報告されており、本研究の結果を支持することができた。

(2) 研究2：身体感覚への病的警戒と消化管症状に対する不安が過敏性腸症候群の重症度に及ぼす影響

IBS有症状者は229名 (13.2%)であった。IBS有症状者229名を対象として、BVSを説明変数、VSIを媒介変数、IBS-SIを目的変数として共分散構造分析を行なった (図1)。解析の結果、適合度は χ^2 (df: 1) = 1.24 ($p > 0.05$)、 $\chi^2/df = 1.24$ 、GFI = 0.99、AGFI = 0.97、RMSEA = 0.033、CFI = 0.99であった。BVSがVSIを経由しIBS-SIに影響を与えることが示

された。

考察

IBS 有症状者の消化管症状は、身体感覚に対する注意の生理的基盤である前頭前野から、消化管症状に対する不安に関連した辺縁系および視床下部の賦活によって重症化していることが示唆された。また、身体感覚に対する過度な注意による条件付けが、消化管症状に対する不安を生じさせ、消化管症状に影響を与えることが示唆された。

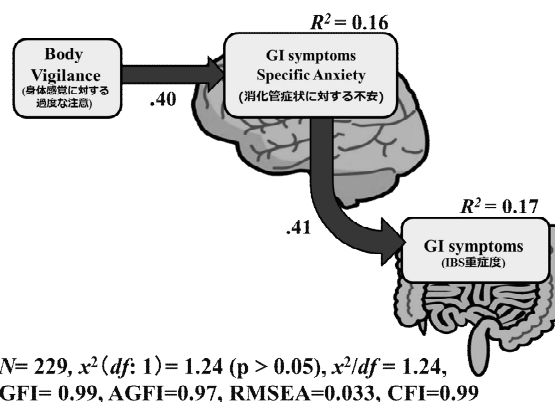


図1 身体感覚に対する過度な注意と消化管症状に対する不安が IBS 症状に与える影響

(3) 研究3: 過敏性腸症候群におけるアイオワギャンプリング課題と唾液中ストレスホルモンとの関連について

本研究の結果、IBS 群は、健常者群と比較して、IGT 前の唾液中 S-IgA 濃度が有意に高かった。IGT の成績において、両群に有意な差は認められなかった。健常者群のみ、IGT 前後に S-IgA 濃度が高まった。一方で、IBS 群のみ IGT 前からフォローアップ時の S-IgA 濃度が低下した(図2)。本研究の結果から、IBS 群は、高ストレスの維持によって、報酬予測機能が保たれている可能性がある。アイオワギャンプリング課題の成績に有意差は認められないが、IBS 群は健常者と比べて Pre-test 時の S-IgA が高く、また Post-test 時も S-IgA 濃度を高いままを維持していた。そのため、IBS 群は、健常者群と比べて認知的な負荷あるいは認知的な努力が身体に負荷がかかっている可能性がある。IBS 群において、Post-test 時から Baseline 時に S-IgA 濃度が有意に低下したことが認められた。自律神経系の活動には、IBS 有症状者の認知的評価(課題がうまくいった感覚)が高い者ほど自律神経反応を減弱させることが報告されている。本研究の結果は、IGT 課題に対する効力感が影響を与えた可能性がある。最後に、介入時期の急激な自律神経系の活動の変化が IBS の病態を表している可能性が示唆された。

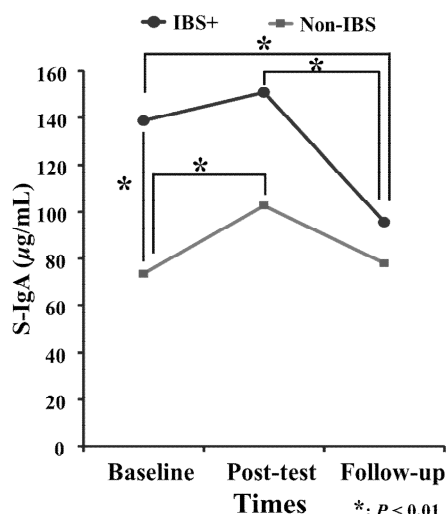


図2 IGT 課題前後の S-IgA の変化

引用文献

- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15.
- Craske, M. G., Wolitzky-Taylor, K. B., Labus, J., Wu, S., Frese, M., Mayer, E. A., & Naliboff, B. D. (2011). A cognitive-behavioral treatment for irritable bowel syndrome using interoceptive exposure to visceral sensations. *Behaviour research and therapy*, 49(6-7), 413-421.
- Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 351(1346), 1413-1420.
- Elliott, R., Rees, G., & Dolan, R. J. (1999). Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. *Neuropsychologia*, 37(4), 403-411.
- Macoveanu, J., Fisher, P. M., Haahr, M. E., Frokjaer, V. G., Knudsen, G. M., & Siebner, H. R.

(2014). Effects of selective serotonin reuptake inhibition on neural activity related to risky decisions and monetary rewards in healthy males. *Neuroimage*, 99, 434-442.

Saigo, T., Tayama, J., Hamaguchi, T., Nakaya, N., Tomiie, T., Bernick, P. J., Kanazawa, M., Labus, J. S., Naliboff, B. D., Shirabe, S., & Fukudo, S. (2014). Gastrointestinal specific anxiety in irritable bowel syndrome: validation of the Japanese version of the visceral sensitivity index for university students. *BioPsychoSocial medicine*, 8(1), 10.

Seminowicz, D. A., Labus, J. S., Bueller, J. A., Tillisch, K., Naliboff, B. D., Bushnell, M. C., & Mayer, E. A. (2010). Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 139(1), 48-57. Seymour, C. W., & Angus, D. C. (2013). Making a pragmatic choice for fluid resuscitation in critically ill patients. *JAMA*, 310(17), 1803-1804.

Tayama, J., Nakaya, N., Hamaguchi, T., Saigo, T., Takeoka, A., Sone, T., Fukudo, S., & Shirabe, S. (2015). Maladjustment to academic life and employment anxiety in university students with irritable bowel syndrome. *PloS one*, 10(6), e0129345.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Saigo, T., Tayama, J., Ogawa, S., Bernick, P. J., Takeoka, A., Hayashida, M., & Shirabe, S. (2017). Increased risk of irritable bowel syndrome in university students due to gastrointestinal symptom-specific anxiety. *Acta Medica Nagasakiensia*, 61(4), 137-143.

Saigo, T., Takebayashi, Y., Tayama, J., Bernick, P. J., Schmidt, N. B., Shirabe, S., & Sakano, Y. (2016). Validation of the Japanese Version of the Body Vigilance Scale. *Psychological reports*, 118(3), 918-936.

〔学会発表〕(計 5 件)

西郷達雄

過敏性腸症候群におけるアイオワギャングリング課題と唾液中ストレスホルモンとの関連について
心身医学会北海道支部第 44 回例会, 2019 年 2 月, 北海道

西郷達雄, 田山淳, 小川さやか, 村椿智彦, 濱口豊太, 富家直明, 福土審 過敏性腸症候群における身体感覚に対する注意と消化管症状に対する不安が重症度に及ぼす影響
第 58 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 2017 年 6 月, 北海道

西郷達雄, 田山淳, 小川さやか, 武岡敦之, 村椿智彦, 濱口豊太, 富家直明, 福土審, 調漸 身体感覚への病的警戒と消化管症状に対する不安が過敏性腸症候群の重症度に及ぼす影響
第 23 回日本行動医学会学術総会 2017 年 3 月, 沖縄

西郷達雄, 田山淳, 小川さやか, 濱口豊太, 富家直明, 福土審 大学生を対象とした日本語版 VSI を利用した消化器症状に対する不安の調査
第 56 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 2015 年 6 月, 東京

西郷達雄, 田山淳, 小川さやか, 濱口豊太, 富家直明, 福土審 大学生を対象とした消化器症状に対する IBS 保有リスクの増加
第 57 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 2016 年 6 月, 宮城

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：田山淳

ローマ字氏名：TAYAMA, Jun

研究協力者氏名：小川さやか

ローマ字氏名：OGAWA, Sayaka

研究協力者氏名：濱口豊太

ローマ字氏名：HAMAGUCHI, Toyohiro

研究協力者氏名：富家直明

ローマ字氏名：TOMIIE, Tadaaki

研究協力者氏名：林田雅希

ローマ字氏名：HAYASHIDA, Masaki

研究協力者氏名：村椿智彦

ローマ字氏名：MURATSUBAKI, Tomohiko

研究協力者氏名：竹林由武

ローマ字氏名：TAKEBAYASHI, Yoshitake

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