

平成22年 4月 9日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007 ～ 2009  
 課題番号：19790456  
 研究課題名 (和文) アレキシサイミアにおける身体感覚に関する脳機能画像研究  
 研究課題名 (英文) Functional Brain Imaging Study on somatization mechanism in people with alexithymia  
 研究代表者  
 鹿野 理子 (KANO MICHIKO)  
 東北大学・大学院医学系研究科・助教  
 研究者番号：20344658

研究成果の概要 (和文)：心身症患者に特有な性格傾向であるアレキシサイミア (失感情症) の研究により、感情の働きと痛みなどの身体感覚の関係を明らかにした。自分の感情をうまく認識できないアレキシサイミアでは、腸を刺激したときに、より強く腹痛や腹部不快感を感じ、それに伴う脳の反応、ホルモン分泌反応もより強くなることを示した。これは、感情の働きと体からの信号の感じ方に関係があることを示唆するものであり、心身症のメカニズムの一端と考えられる。

研究成果の概要 (英文)：Empirical studies indicate that alexithymia exacerbates physical illness. However, direct evidence to explain the mechanism of this exacerbation has not been provided. The present study demonstrates that alexithymia is associated with hypersensitivity to visceral stimulation. This finding supports the somatosensory amplification hypothesized in alexithymics and is important to elucidate the influence of alexithymia on psychosomatic diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	0	1,400,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	570,000	3,870,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般 (含心身医学)

キーワード：心療内科学、ストレス科学

## 1. 研究開始当初の背景

一般診療において「原因不明の身体愁訴」を訴える患者は約30%にも上ると言われるが、従来型の身体因→症状という単純なモデ

ルで捉えられない病態であるために適切な対応はなされておらず、医療経済への負担、労働力低下に伴う社会的損失が膨大となっている。そのような患者の一群に心身症の病態がある。身体と心理・行動の相互作用 (心

身相関)の視点からその病態を理解し、治癒機転を研究することは緊急かつ必要性の高い課題であるが、いまだに心身症の科学的な病態解明も十分にはなされていない。

心身症の病態を解明する鍵となる概念としてアレキシサイミア(失感情症)がある。アレキシサイミアとは感情の言語化や適切な情動の表出が困難である状態で、心身症に特徴的な性格傾向とされる。さまざまな心身症患者の6割から7割でアレキシサイミア傾向が見られると報告されている。

アレキシサイミアは様々な疾患への関与の点で注目されているばかりでなく、感情研究に重要な概念であり、心理生理学、神経生物学、認知心理学、発達心理学などの他分野からも論文が盛んに出されている(Review:Taylor et al., 2004)。

特に、アレキシサイミアから心身症発症に至るメカニズムに関しては、次の3つの仮説が提唱されている(Lumley et al., 1996)。

i) 情動を言語などの認知的に発達したレベルで表出できず原始的な身体反応レベルで表出するため、自律神経系、下垂体副腎系、免疫系などが過覚醒のままとなり、機能的障害に至る。ii) 表出されない情動に伴う緊張を緩和するため、アルコールや薬物依存などの不健全な行動をとり身体障害をきたす。iii) 内臓感覚、体性感覚の知覚・認知異常があり、不快な身体感覚を増幅して身体症状の表出閾値が低い。

このうち本研究課題であるiii)については、アレキシサイミア傾向と身体感覚増幅スコアが相関すること(Nakao et al., 2002)、電気刺激による痛みに対してアレキシサイミアではその知覚閾値が低いこと(Nyklicek & Vingerhoets, 2000)が報告されている。本研究はこれらの自覚的なデータに加えて、脳機能および自律神経反応などの生理学的な他覚所見の評価によりiii)の仮説を検証しようとするものである。

## 2. 研究の目的

多くの疫学的研究がアレキシサイミアと様々な身体疾患との関連を示唆しているが、これまでにどのようなメカニズムで身体疾患を助長するのか、明確なエビデンスは示されていない。本研究では、アレキシサイミアでは不快な身体感覚を増幅するという仮説に着目し、アレキシサイミア傾向がどのように内臓感覚、体性感覚の知覚、認知に影響するか、脳機能画像を用いて検討することを目的とする。

本研究により、感情制御の問題と身体感覚、身体反応との関連経路が示され、心身症の発症メカニズムの一部が明らかになる。また、臨床上アレキシサイミア傾向をもつ身体症状

を呈する患者に対してどのように対応するかについて、示唆が得られると推測され、多大な意義をもつ。

## 3. 研究の方法

本研究ではアレキシサイミアでは、内臓感覚の知覚・認知異常があり、不快な身体感覚を増幅して身体症状の表出閾値が低いという仮説を検証する

### (1) 対象者

公募により募集し、十分な説明をした上で文書による同意を得て選定する。アレキシサイミア傾向は国際的に承認されているトロントアレキシサイミアスケール(TAS-20; Bagby et al., 1994)日本語版(Komaki et al., 2003)を用いて、TAS-20の総スコアと下位尺度、感情の同定困難(DIF)、感情の表出困難(DDF)、外向性思考(EOT)のスコアを計測する。TAS-20で61点以上をアレキシサイミア、51点未満を非アレキシサイミアとする。一般健常者の約10%がアレキシサイミアと報告されており(Honkalampi et al., 2000)、公募の応募者におけるアレキシサイミアの割合が先行研究と同等か照合する。他の心理検査の結果とともに、面接、診察により最終的な被験者の選定を行う。特にTAS-20で61点以上の対象に対しては、構造化面接(Bagby et al., 2006)を行い、他覚的評価もあわせてアレキシサイミアの判定を行う。募集への応募者、研究被験者に対しては適当な研究支援費用を支払う。

PET検査にリクルートされた被験者に対しては、事前にTAS20、body perception questionnaire、MMPI(ミネソタ多面人格テスト)、STAI(不安スケール)、SDS(抑うつスケール)、自覚ストレス検査の心理検査を施行する。

### (2) 内臓感覚

内臓感覚としては、ヒト腸管内に留置したバルーンを用いて、腸管刺激による内臓知覚を誘発し、その際の脳内情報処理過程をPET(陽電子放射断層撮影装置)を用いて観察する。コロノスコピーにて圧トランスデューサーを装着したシリコンバルーンを被験者の下行結腸に留置する。トランスデューサーを携帯型内圧計、シリコンバルーンを圧インフレーターに接続する。インフレーターによりバルーンを拡張して腸管に刺激を与え、内臓知覚を誘発する。刺激はbaseline, sham, 20mmHg(弱い刺激), 40mmHg(強い刺激)の4つのレンジを設け、被験者ごとにランダムとする。

誘発された内臓刺激に対する被験者の主観的知覚認知、痛み、感覚、それに伴う不快

感や不安感をオーディネイトスケールで評価してもらう。さらに末梢血における ACTH、コルチゾール、カテコラミン（ストレスホルモン）を計測し、内臓刺激に対する神経内分泌反応を計測する。心電図を装着し、RR 間隔のスペクトル解析を行うことにより、内臓感覚が生じている時の交感神経、副交感神経成分を分析検討する。H<sub>2</sub><sup>18</sup>O-PET による脳画像は SPM などの解析用ソフトウェアを用いて解析する。

これらの検討により、アレキシサイミアでは内臓感覚の脳内情報処理過程が非アレキシサイミア被験者と異なるのかどうかを明らかにする。

#### 4. 研究成果

45 名（男性 34 名、女性 11 名）のアレキシサイミア、非アレキシサイミア被験者において大腸内に留置したバルーンにより内臓感覚を誘発した際の PET 検査を施行した。

45 名の TAS-20 の平均値は 47.8 ± 11（平均 ± 標準偏差）であり、これまでの報告とほぼ一致した。そのうち、TAS-20 で 60 点を超え、アレキシサイミア傾向者と考えられるのは 10 名、また 50 点以下で非アレキシサイミアと考えられるのは 28 名であった。

大腸刺激に対する主観的な感じ方では、40mmHg の強い刺激をしたときに、TAS-20 のスコアが高い被験者ほど、腹部膨満感と不安感を強く示した。また、感情の同定困難 (DIF) の得点が高い被験者ほど腹部膨満感、腹痛、便意、ストレス感、不安感を強く示し、眠気を弱く示した。他の下位尺度、感情の表出困難 (DDF)、外向性指向 (EOT) と相関する主観的感じ方スケールはなかった。20mmHg の刺激のときには、TAS-20、DIF、DDF と相関するものはなかったが、EOT スコアが高いものほど、強い眠気を示した。また、0mmHg の見せ掛けの刺激のときにも TAS-20、DIF、DDF と相関するものはなかったが、EOT スコアが高いものほど、強い眠気を示した。

大腸刺激に対する血液内分泌反応においては、TAS-20 の得点が高い被験者ほど、40mmHg の強い刺激時のアドレナリン血中濃度が高かった。また、DIF 得点が高い被験者ほど、ACTH、およびアドレナリンの血中濃度が高かった。EOT のスコアが高い被験者ほど、ACTH の反応が低かった。20mmHg、0mmHg の刺激時には血中内分泌反応と TAS スコアとの相関は認められなかった。

40mmHg の刺激時に TAS-20 の得点が高く、アレキシサイミア傾向が高いほど増加する脳血流部位は、眼窩皮質、島皮質、前頭前野、上側頭回、一次運動野、小脳であった。アレキシサイミア傾向が高いほど、減弱する脳血流反応の部位は上頭頂回、楔状部、楔前部、

中前頭回、小脳であった。DIF と相関した脳部位は同様に、眼窩皮質、島皮質、前頭前野、上側頭回、小脳であった。DIF 得点が高いほど血流減弱する部位は楔状部、楔前部、小脳であった。DDF 得点と相関していた部位は、眼窩皮質、感覚連合野、前頭前野、島皮質であり、負相関していた部位は楔状部、楔前部などの後頭葉であった。TAS-20、DIF、DDF と相関する脳部位はほぼ同様の傾向であったが、EOT は傾向が異なり、上側頭葉、楔状部、一次感覚野、感覚連合野と正相関し、中前頭回と負相関した。20mmHg、および 0mmHg と相関する部位は見られなかった。

10 名のアレキシサイミア傾向者と 28 名の非アレキシサイミア被験者との直接比較では、40mmHg の強い刺激のときに、右の島皮質、中前頭回、中脳、帯状回前膝部、上側頭回でアレキシサイミア傾向者のほうが脳血流反応が強かった。また、内側頭回、後頭葉、感覚連合野、小脳、楔状部で、アレキシサイミア傾向者のほうが脳血流反応が低かった。

本研究では、アレキシサイミア傾向が強い被験者ほど島皮質、眼窩皮質、などのいわゆる脳内の痛みのネットワークにおける脳血流反応が強いことを示した。大腸刺激に伴う血液内分泌反応では、アレキシサイミア傾向者がストレス時に増加するといわれる ACTH やカテコレミンの血中濃度が強いことが示された。さらに、自覚症状においてもアレキシサイミア傾向者は大腸刺激に伴う、腹部膨満感や腹痛、それに伴う不安感を強く訴えることが示された。特に、アレキシサイミア傾向者と非アレキシサイミア傾向者の直接比較でアレキシサイミア傾向者において脳血流反応が増大した部位は、内臓感覚の知覚（島皮質、眼窩皮質、帯状回前膝部）とそれに伴う情動（島皮質、帯状回前膝部）、および知覚された痛みに伴う反応（帯状回前膝部、脳幹）に関連する部位であり、アレキシサイミアでは、末梢からの痛みの伝達に対する脳内での知覚、認知、反応の心身相関経路が過剰に反応することを示すものである。総じて、アレキシサイミア傾向をもつものでは、内臓感覚などの体からの信号を脳内で強く感じ、自覚的にも強く感じることを示し、またそれに伴う内分泌反応も強く表出すると言える。

アレキシサイミアの概念は、自己の情動を認識できず、情動の調整をうまくできないことである。申請者の先行研究では、アレキシサイミア傾向者では、人の情動を表出した顔表情を見ているときに、非アレキシサイミア傾向者とは異なる脳活動が見られることを報告した。ヒトにおける情動あるいは感情の発達過程においては、最も原始的レベルから、体の感覚に伴う快・不快情動、情動行動、個人的な情動、情動の混合、さらに複雑な情動の混合という高次のレベルまで、5 つの階層

があることが提唱されている (Lane RD, Cognitive Neuroscience of Emotion, 2000)。この階層は脳の階層とよく相当しているとされ、それぞれ、一番原始的レベルから脳幹、間脳、辺縁系、傍辺縁系、前頭前野と高次のシステムを司る。申請者の先行研究ではアレキシサイミアは、顔の認知に特異性を示し、本研究では、身体感覚に伴う情動、情動反応の過剰を示すという知見を得た。この2つの研究より、アレキシサイミアでは顔の情動認知などの高次の情動階層における反応は弱く、身体感覚に伴うより原始的な情動反応は強くみられることが推測される。このことから、情動の高次レベルまでの発達がない場合、身体化につながる、情動の原始レベルでの反応が強く見られるのではないかと、情動の機能と身体化にそのような関連があるのではないかとということが示唆された。

また、アレキシサイミア下位尺度のうち、DIF 尺度とペインネットワークにおける脳血流反応や血液内分泌反応、自覚的認知の反応がより強く関連したことから、情動の機能の中でも、自己の感情の同定困難、自分がどのような感情を持っているか自覚できること、が身体感覚やそれに伴う反応を制御する上で重要なかもしれないということが示唆された。

この結果は、心身症のメカニズムの一端を示し、心身症加療のヒントとなるものであり、また情動の機能の解明、情動と身体化の関連メカニズムを明らかにする上で、非常に重要な意味のあるものである。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

- ① Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage*. 2009;47:946-51 (査読有)
- ② Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M, Karahasi M, Endo Y, Morisita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, Hongo M. Increased brain histamine H1 receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2009;65:329-35. (査読有)
- ③ Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between

alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain*. 2007;132:252-63. (査読有)

- ④ Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Role of histaminergic neurons in hypnotic modulation of brain processing of visceral perception. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19:831-8. (査読有)
- ⑤ 鹿野理子、佐々木雅之. 入試を契機に過食に転じ改善した神経性食思不振症の1例. *心療内科*, 2007; 11: 462-465 (査読無)
- ⑥ 鹿野理子、佐々木雅之. 食行動異常、体重減少、貧血、心嚢液貯留を認め、神経性食思不振症を疑われたCNSループスの1例. *心療内科*, 2007; 11: 129-133 (査読無)

[学会発表] (計12件)

- ① Kano M, Coen SJ, Farmer A, Fukudo S, Aziz Q. Individual Deference of Brain-Body Interactions for homeostatic control. *Tohoku University-Taiwan Neuroscience Workshop for Young Scientists 2010*, Taipei, Taiwan, January 21-24, 2010
- ② Kano M, Coen SJ, Farmer AD, Aziz Q, Fukudo S, O'Gorman RL. Individual variability on resting brain function measured by ASL perfusion. *The 68th Annual Meeting of American Psychosomatic Society*, Portland, USA, March 10-14, 2010
- ③ 鹿野理子、福土 審、谷内一彦. うつ病の脳機能イメージング シンポジウム「うつ病の未病」第16回日本未病システム学会学術総会 大阪 2009年10月31日-11月1日
- ④ 鹿野理子、濱口豊太、伊藤正敏、福土 審 アレキシサイミアにおける内臓感覚の増幅—H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET研究 第49回心身医学会 総会 札幌 2008年6月12-13日
- ⑤ Kano M, Itho M, Fukudo S, The Neural Substrate Of Decision-Making In Alexithymic Individuals. *American Psychosomatic Medicine annual meeting*, March 12-15, Baltimore

Marriott Waterfront Baltimore, MD  
USA, 2008

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鹿野 理子 (KANO MICHIKO)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：20344658

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：