

平成 26 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22790609

研究課題名(和文)過敏性腸症候群のストレス反応とその治療

研究課題名(英文)The stress reaction and therapy for irritable bowel syndrome

研究代表者

森下 城(MORISHITA, Joe)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教育研究支援者

研究者番号：00375031

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス負荷課題として、過敏性腸症候群特異的陰性情動刺激を考案した。独自に負荷刺激の作成に取り組み、機能的MRIのタスクとして特殊なソフトを使用し作成に成功した。健常者、過敏性腸症候群患者に対して、ストレス負荷を施行。健常者では情動の変化は認められず、過敏性腸症候群患者では情動の変化を認め、腹痛、便意の症状が増悪した。Voxel-based Morphometry解析では、健常者よりも過敏性腸症候群患者で、前運動野・補足運動野が有意に賦活していた。拡散テンソル解析では、健常者よりも過敏性腸症候群患者で[38, -46, -2]において有意に繊維束が増強していた。

研究成果の概要(英文)：There is no specific emotional task for patients with irritable bowel syndrome. Authors made the original task which provokes negative emotion in patients with irritable bowel syndrome. Irritable bowel syndrome-related pictures were presented to healthy controls and patients with irritable bowel syndrome. Healthy controls showed no changes in emotion, while patients with irritable bowel syndrome showed increase in negative emotion. Moreover, abdominal pain and urgency of defecation were exaggerated. This task is applicable for functional magnetic resonance imaging. In Voxel-based morphometry analysis, patients with irritable bowel syndrome showed significant increase of signal at premotor area and supplementary motor area. And in Diffusion tensor Imaging analysis, the area(38, -46, -2) represented significant increase of signal in patients with irritable bowel syndrome.

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：過敏性腸症候群 脳機能画像 脳腸相関 消化管運動機能 拡散テンソル画像

1. 研究開始当初の背景

生理的、心理的、社会的なストレスは近年増加しており、それにより、様々な身体症状が生じ、社会的な問題となっている。その中で、特に、「ストレスがかかると下痢になる」ことを訴えて、内科や消化器内科を受診し、様々な検査が施行され、結果、異常がないとされ、さらなるドクターショッピングを繰り返すことがよく経験される。この疾患群は、ROME III 診断基準にて、過敏性腸症候群と診断されることが多く、ストレス性疾患の代表的疾患である。

疫学的にも、全人口の 10~30%の有病率といわれ、その病態による生活の質 (Quality of life) の低下は、非常に悲惨なものである。日々、下痢の苦しみを味わい、トイレのないところにいられなくなり、行動制限が生じ、不安を募らせていく悪循環に陥っている。さらに、その好発年齢は 10 代、20 代の、若年層であり、今後の日本の未来を担うべき人材が、この病気のために、その能力を発揮できず、最悪の場合、いわゆるニート、引きこもりにまで至る。

医療経済学的にも非常に高コストで、各国の保険財政に多大な悪影響を及ぼしている。適切な診断、治療がなされた場合の、その利益は計り知れない。

過敏性腸症候群の QOL は便意逼迫症状が強く関与することが言われており、さらに、過敏性腸症候群の 86% が traumatic life experience があるという報告がある。

また、過敏性腸症候群では、古典的条件付けにより、脳機能変化と大腸運動機能の変化が認められている。

さらに、過敏性腸症候群では PET や functional MRI などの脳機能画像上、前頭前野、前帯状回、扁桃核、海馬での情報処理が変化していることが言われている。

近年、Voxel-based Morphometry 解析や、拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging) という MR 画像処理の発展により、解剖学的容量解析や、神経細胞束を画像として捉えることが可能となってきている。精神疾患の外傷後ストレス障害 Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) では、海馬の体積容量低下や、前頭前野の機能異常が指摘されており、拡散テンソル画像では、帯状回の異常が指摘されている。

過敏性腸症候群の患者での Voxel-based Morphometry や拡散テンソル画像による脳機能の評価は未だなされていない。

2. 研究の目的

過敏性腸症候群の患者および健常者に対して、より臨床の現場に準じた新たなストレス負荷試験を作成し、そのタスク時の脳機能を、functional MRI にて評価するとともに、脳の構造画像の撮像も行い、器質的变化を検討する。

また大腸運動機能評価 (大腸バロスタット検査) も同期的に行うことで、脳腸相関 (Brain-Gut interaction) をより科学的に明らかに病態として解明することを目的として研究を実行した。

仮説として、便意逼迫といった症状による、不安状態、切迫状態を繰り返すうちに、(学習・条件付けとして) 予期不安を生じるようになり、場面依存性の PTSD と似た状態となることが予測された。

3. 研究の方法

(1) 過敏性腸症候群の患者および健常者に対して、より臨床の現場に準じた新たなストレス負荷試験 (過敏性腸症候群特異的陰性情動負荷刺激) を施行する。

(2) 負荷時の脳機能を、最新の脳画像技術である functional MRI にて評価するとともに、大腸運動機能評価 (大腸バロスタット検査) も同時に行うことで、脳腸相関 (Brain-Gut interaction) を解明する。

(3) 過敏性腸症候群の患者での Voxel-based Morphometry 解析や、拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging) による脳機能の評価は未だなされていない。過敏性腸症候群患者で、脳機能と共に、脳に器質的变化が生じているかどうかを検討する。脳機能の器質的異常が認められれば、神経細胞が再生する事が証明されてきている昨今の研究成果から、新たな薬物療法を開発する出発点となりうる。新たな治療効果の判定方法ともなり、治療法の選択に大きく貢献できる。

(4) 過敏性腸症候群の重症度による相違の検討も非常に重要であるため、各種心理検査と共に、日本人で正当性を立証された IBS-QOL による評価も試みる。

4. 研究成果

ストレス負荷プログラム及び付随システムの構築と、健常者および患者について、検査を施行した。

ストレス負荷課題ストレス負荷課題とし

て、過敏性腸症候群特異的陰性情動刺激を考案し、独自にコンピュータ・プログラミングにて負荷刺激の作成に取り組み、fMRI のタスクとして特殊な Presentation ソフトを使用し、その作成に成功した。

健常者を 30 名、過敏性腸症候群患者を 30 名に対して、ストレス負荷試験、拡散テンソル画像検査を施行し、認知柔軟性の測定、葛藤状態の創成、強迫的状況を産出の実験的現実性の評価を施行し、ストレス負荷強度の調整と、ストレス負荷と同期した脳機能画像 Functional MRI の撮影についても、技術面で確立した。

さらに、腹部不快感、腹痛、嘔気、便意、ストレス、眠気、不安感などについて、8 段階の ordinate scale を施行し、ストレス負荷前後での比較を試みた。

健常者では、画像負荷では、情動の変化は認められなかったが、過敏性腸症候群患者では、情動の変化を認めた。また、健常者との比較において、腹痛、便意について、有意に高値を示し、本画像刺激が、過敏性腸症候群特異的陰性情動尺度であることが実証された。

新たな、過敏性腸症候群特異的陰性情動尺度の解析にて、健常者群に比し、過敏性腸症候群患者群が有意にストレスを誘発されることを確認した。

さらに、Voxel Based Morphometry 解析では、健常者よりも過敏性腸症候群患者で、前運動野・補足運動野が有意に賦活していた。さらに、Diffusion Tensor Imaging 解析では、健常者よりも過敏性腸症候群患者で、[38, -46, -2:MMNI] において有意に繊維束の増強が認められた。また過敏性腸症候群患者よりも健常者で繊維束の有意な増強部位は認めなかった。

また、パロスタット装置と、functional MRI および画像タスクの同期システムを確立した。

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 9 件)

1. Altered Cognitive Function of Prefrontal Cortex During Error Feedback in Patients With Irritable Bowel Syndrome, Based on fMRI and Dynamic Causal Modeling. Aizawa E, Morishita J, Fukudo S, 査読有り Gastroenterology, Vol. 143, p1188-1198, 2012

2. Do Protease Inhibitors Influence Visceral Pain Sensitivity in Patients With

Irritable Bowel Syndrome?

Kanazawa M, Morishita J, Fukudo S, Gastroenterology 142(5): Supplement 1: S-306: 2012, 査読有り

3. Corticotropin-Releasing Hormone is Associated With Exaggerated Brain Activity and Pituitary-Adrenal Response During Colorectal Distention in IBS Tanaka Y, Morishita J, Fukudo S, 査読有り Gastroenterology 142(5): Supplement 1: S-547-S-548:2012

4. 東日本大震災支援プログラム 大災害のストレスと心身医学 仙台・宮城からの速報 (解説) 福土審, 森下城, 金澤素 心身医学 52:388-395:2012, 査読無し

5. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on rectal function and emotion in humans. Aizawa Y, Morishita J, Fukudo S Journal of Gastroenterology 46(9): 1071-80: 2011, 査読有り

6. Neural Substrates of Decision Making in Irritable Bowel Syndrome Aizawa E, Morishita J, Fukudo S Gastroenterology 140(5):Supplement 1: S-365: 2011, 査読有り

7. Clomipramine Reduces Visceral Perception-Related Brain Activation in Humans Fukudo S, Morishita J, Tashiro M Gastroenterology 140(5):Supplement 1: S-2: 2011, 査読有り

8. Altered Brain Activity During Rule Changes in Irritable Bowel Syndrome Aizawa E, Morishita J, Fukudo S, Gastroenterology 138(5):Supplement 1: S-373: 2010, 査読あり

9. Virtual Visual Stress Enhances Gastric Hypersensitivity in Functional Dyspepsia Shoji T, Morishita J, Hongo M 査読あり Gastroenterology 138(5):Supplement 1: S-377: 2010

[学会発表] (計 7 件)

1, Yukari Tanaka, Joe Morishita, Michiko Kano, Motoyori Kanazawa, Toyohiro Hamaguchi, Manabu Tashiro, Shin Fukudo Altered Activation of Cardiac Sympathetic Discharge and Covariated Brain Region During Colorectal Distention With Corticotropin-Releasing Hormone in

Irritable Bowel Syndrome
Digestive disease week Orlando, America,
May 18-21, 2013

2, Yukari Tanaka, Joe Morishita, Motoyori
Kanazawa, Toyohiro Hamaguchi, Manabu
Tashiro, Shin Fukudo

Corticotropin-Releasing Hormone is
Associated With Exaggerated Brain
Activity and Pituitary-Adrenal Response
During Colorectal Distention in Men
Digestive disease week Chicago, America,
May 7-10, 2011

3, Emiko Aizawa, Takanori Kochiyama,
Yasuhiro Sato, Joe Morishita, Atsushi
Sekiguchi, Yuka Kotozaki, Michiko Kano,
Motoyori Kanazawa, Motoaki Sugiura, Ryuta
Kawashima, Hajime Mushiake, Shin Fukudo
Neural Substrates of Decision Making in
Irritable Bowel Syndrome
Digestive disease week Chicago, America,
May 7-10, 2011

4, Shin Fukudo, Namiko Itoh, Motoyori
Kanazawa, Satoshi Watanabe, Toyohiro
Hamaguchi, Joe Morishita, Michiko Kano,
Manabu Tashiro
Clomipramine Reduces Visceral
Perception-Related Brain Activation in
Humans
Digestive disease week Chicago, America,
May 7-10, 2011

5, Corticotropin-releasing hormone
exaggerates regional brain activity and
adrenocorticotrophic hormone and cortisol
release during colorectal distention in
men

Yukari Tanaka, Joe Morishita, Motoyori
kanazawa, Toyohiro Hamaguchi, Manabu
Tashiro, Shin Fukudo
The 34th Annual Meeting of the Japan
Neuroscience Society
2011.9.15 PacificoYokohama

6, Sekiguchi A, Sugiura M, Morishita J,
Kotozaki Y, Aizawa E, Fukudo S, Kawashima
R
Neural characteristics of cognitive
control of negative emotion in subjects
with irritable bowel syndrome"
69th Annual Meeting of the American
Psychosomatic Society, San Antonio,
Texas, USA, Mar 2011 (Citation poster)

7, Emiko Aizawa, Takanori Kochiyama,
Yasuhiro Sato, Joe Morishita, Atsushi
Sekiguchi, Yuka Kotozaki, Atsushi
Miyazaki, Michiko Kano, Motoyori
Kanazawa, Motoaki Sugiura, Ryuta
Kawashima, Hajime Mushiake, and Shin
Fukudo
Increased Activation of ventromedial
Prefrontal Cortex during Decision Making
in Irritable Bowel Syndrome
Neuro2011 Yokohama 2011.9.14-17

〔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
森下 城 (JOE MORISHITA)

研究者番号：00375031

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：