

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2015

課題番号：24659345

研究課題名(和文) 消化管知覚の発現機構

研究課題名(英文) Pathophysiology of gastrointestinal perception in functional gastroduodenal disorder

研究代表者

庄司 知隆 (SHOJI, Tomotaka)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：40360870

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：消化管内臓知覚過敏の基盤は内臓知覚と情動を統合処理する中枢神経の構造変化であると仮説を立て、検証を行った。Functional dyspepsia (FD) と健常者を脳MRIで脳構造画像を撮像し、消化器症および心理状態の調査票のスコアを共変量として、SPM12にてVoxel-based morphometry (VBM)解析した。FDと健常者には、右)上眼窩前頭野、左)下側頭回および右)楔前部で相違が、心理状態と左)舌状回、消化器症状と中側頭回で相関関係が指摘された。内臓知覚と情動に係る脳構造変化が慢性消化器症状の基盤である可能性が示唆され、今後の研究の展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：This research tested the hypothesis that structural change of brain was the pathophysiological basis of gastrointestinal visceral hypersensitivity. Subjects with functional dyspepsia (FD) and healthy control were carried out brain structural MRI scanning. Brain imaging analysis was performed by Voxel-Based Morphometry (VBM) using SPM12 with the self-rating scores of gastrointestinal symptom and psychological states as covariance. There was a difference in right superior orbitofrontal cortex, left inferior temporal gyrus and right precuneus between FD and control. There was a correlation between psychological state and left lingual gyrus and between abdominal symptom and middle temporal gyrus. These results suggested that structural changes of specific brain area related to visceral sensation and emotional network would be the pathophysiological basis for characteristics of gastrointestinal visceral hypersensitivity.

研究分野：心身医学

キーワード：機能性ディスぺプシア 消化管知覚 脳構造 情動 Voxel-based morphometry MRI

1. 研究開始当初の背景

機能性消化管障害 (Functional gastrointestinal disorder; FGID)は器質的異常を認めないものの慢性的に腹部症状を呈する疾患群で一般人口の 24-31%と高率にみられる common disease である。common disease であるが、生活の質の低下させる慢性かつ難治の疾患であり、欧米では医療費の増大と生産性の低下につながる観点から病態解明・治療に向けた研究が活発である。

これまでの研究により、消化管運動機能異常、消化管内臓知覚異常、脳腸関連の異常、腸内細菌異常と消化管微小炎症、ストレス応答の異常、心理的異常、さらに、免疫および脳機能に関連する遺伝子多型など様々な病態機能の役割が明らかになってきた。特に、ストレス、摂食、消化管内臓知覚異常は、消化管運動・炎症および中枢神経系異常と関連して病態の要にあたる。われわれは過敏性腸症候群 (IBS) においてストレス関連ホルモンである Corticotropin Releasing Hormone (CRH) が大腸収縮運動を亢進させ、CRH拮抗薬である α -helical CRH が IBS の大腸運動亢進と不安を抑制することを報告した。また、機能性胃腸症 (Functional Dyspepsia; FD) において心理ストレス負荷は胃容量を増加させ、胃知覚過敏を増強させ、六君子湯はこの効果を抑制することを報告した。消化管炎症などから誘発された胃腸の微細な運動異常から胃壁にかかる不均衡な圧力が消化管知覚を誘発すると想定された。さらに、最新の認知脳機能の知見では、内臓知覚を発現しやすい脳機能変化が先に存在し、消化管感染症あるいはストレス因子が内臓知覚過敏を誘発する可能性が想定された。

2. 研究の目的

内臓知覚過敏を引き起こす末梢消化管知覚過敏、中枢神経系の変調およびストレスによる影響が FD 症状の発現に相互に関連しているのは確実であり、これらの機能の統

合は中枢神経で行われていると考えられるが、中枢神経のバイオマーカーは未だ見つかっていない。本研究では、機能の変調は微細な構造変化の結果であるとの視点から、『機能性胃腸症 (FD) の症状発現には、内臓知覚およびストレス・情動に関連する脳神経構造の変化が関与している』、すなわち、内臓知覚過敏を誘発されやすい脳の構造的素因が存在すると仮説を立て検証した。理論的には、胃から辺縁系、扁桃体および前頭前野といった内臓情報と情動を統括する脳領域の構造変化が病態に関与すると推察した。

3. 研究の方法

ヒトの消化管知覚の神経生理学的メカニズムを、MRI 構造画像を用いて胃知覚過敏性と脳の機能的および解剖学的構造との関連を検討する。

対照は、Functional Dyspepsia (FD) と健常者 (Healthy control; HC) を募集し、FD は Rome III 診断基準の FD の食後愁訴症候群 (Postprandial Distress Syndrome) に該当するもの、健常者は消化器症状、既往歴、頭部・腹部の手術歴および薬物服用歴のないものを被験者とした。被験者を安静閉眼させ、無刺激・安静臥床を保ち、3.0Tesla Magnetic Resonance Imaging (MRI) で脳撮像を行った。水平横断面で、脳構造、脳機能および拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging) の撮像を行った。同日、被験者から自己記入式各質問紙に対して回答を得た。消化器症状 (Gastrointestinal Symptom Rating Scale; GSRS)、心理状態 (Psychological General Well-Being; PGWB)、失感情症 (Toronto Alexithymia Scale-20; TAS-20) および生活関連 QoL (Short-Form 36-Item Health; SF-36) の質問紙調査票に回答した。

脳画像は DICOM 形式から NIFTI-1 形式に変換し、Statistical Parametric Mapping (SPM12, University College London) を用いて

Voxel-Based Morphometry (VBM) 解析を施行した。まず、灰白質画像、白質画像、脳脊髄液画像、頭蓋骨画像および脳外軟部組織画像に分割化を施行し、Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) 処理から MNI 空間処理で解剖学的標準化にて生成し、続いて画像の平滑化処理を行い、統計比較が可能な voxel 処理を施行した。関連因子の統計学的検討は、SPM12 で計画行列を作成して演算処理を行った。計画行列には、年齢、性別、FD、健常者コントロール、GSRS、PGWB、SF-36 の各質問紙スコアを共変量として、脳領域の構造と相関関係の有無に付いて検討を行った。また、脳容量の違いによる脳領域の容積比率の補正のため、各被験者の全脳容積 (total brain volume: TBV) を求め、共変量として ANCOVA 処理を行った。統計処理は、各 Voxel および脳領域のクラスターにおいて、FD と HC の有意差検定は t 検定を、各質問紙スコアとの相関検定は重回帰分析を用い、有意水準を $p < 0.05$ として解析した。

4. 研究成果

FD ($n=2$) および HC ($n=13$) 対照とした。FD 群は HC 群に比較して、GSRS total スコアが高値を示した。PGWB、TAS-20 および SF-36 スコアは両群で差を認めなかった。

VBM解析において、Rt. superior orbital gyrus (右) 上眼窩前頭野、Lt. inferior temporal gyrus (左) 下側頭回 および Rt. precuneus (右) 楔前部の各脳領域に FD と HC の間に統計学的有意差を認めた。それぞれの脳領域をクラスターレベルで Family-wise error (FEW) による多重比較補正を施行し、右) 上眼窩前頭野 ($p=0.083$)、左) 下側頭回 ($p=0.022$) および右) 楔前部 ($p=0.016$) で FD は HC より有意および有意傾向をもって高値を示した。

また、心理ならびに消化器症状と関連する脳領域を FD および HC 対象者の全数解析では、

PGWB total スコアと Lt. lingual gyrus (左) 舌状回)、GSRS total スコアと Rt. middle temporal gyrus (右) 中側頭回) で相関関係を認めた。それぞれの脳領域をクラスターレベルで FEW による多重比較補正を施行し、左) 舌状回 ($p=0.038$) および右) 中側頭回 ($p=0.01$) に有意差を認めた。GSRS、PGWB の下位尺度および SF-36 と脳 voxel あるいはクラスターレベルにおいて有意な相関は認めなかった。

眼窩前頭野および楔前部は感覚および認知・内的統制を行う領域と考えられており、本研究の結果より内臓知覚と情動に係る脳構造変化が存在することが示唆された。眼窩前頭野は、内臓疼痛の認知の調整、知覚の弁別および知覚のモニタリングを行い、不安や抑うつ の精神障害と密接に関係し、Anterior cingulate cortex (ACC; 前帯状皮質) と結合して疼痛および疼痛に関連する情動を抑制する役割を行っている。ACC は疼痛ネットワーク (Pain network) と顕著性ネットワーク (Salience network) に共通するコアに位置し、末梢からの体性痛シグナルに対する注意と痛み体験に感情成分に関与し、様々な情報の中から特定の情報、例えば内臓疼痛、に対する刺激を同定して、行動に結びつける役割を行っている。これらの脳領域の構造の変化は痛み認知の仕方と痛み対処行動を変調させる可能性を示し、FD で指摘されている内臓知覚過敏、心窩部症状に関連する不安と抑うつ情動変化、ならびに心窩部症状に対する警戒感と過剰な対処行動を示す臨床像を説明することができる。

これらの脳機能の変化は遠心神経シグナルにより消化管運動、知覚ならびに消化管ホルモンを変調させ、内臓知覚過敏、胃運動および胃受容性弛緩の障害を引き起こす。末梢からの異常な求心神経性のシグナルは中枢神経における内臓知覚の処理過程を変調させて症状として認知されて悪循環を形成する。本研究の結果は、中枢の疼痛知覚領域の異常のみ

ならず、内的感覚を統制し情動と結びつけて処理する脳領域が異常な内臓感覚の発現と関連することを指摘した。これは、身体知覚が認知や情動により形成され、内臓知覚は情動から切り離すことができない性質のものであることを示唆している。

本研究はプレリミナリーであるが、内臓知覚を発現持続させる神経基盤の存在を指摘した。今後は本研究のさらなる展開が期待される。

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3件)

1. 著者名 庄司知隆、福土審
論文名 消化器疾患に対する心身医学的アプローチ FDの向精神薬治療と心理要因へのアプローチ
学術誌名 : 日本医事新報 4781 巻、36 ~ 42 頁、2015 査読なし
2. 著者名 庄司知隆、白取美幸、遠藤由香、金澤素、本郷道夫、福土審
論文名 ストレスによる心窩部症状および消化管機能反応に対する六君子湯の効果
学術誌名 日本東洋心身医学研究 29 巻、21 ~ 25 頁、2014 査読なし
[URL:http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=el7toshi&ye=2014&vo=29&issue=1%2F2&UserID=130.34.173.69](http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=el7toshi&ye=2014&vo=29&issue=1%2F2&UserID=130.34.173.69)
3. 著者名 庄司知隆、福土審
論文名 FDの病態・症状と抗うつ薬・抗不安薬を使いこなすためのコツ
学術誌名 消化器の臨床 16 巻 6 号、618 ~ 626 頁、2013 査読なし

[学会発表](計5件)

1. 発表者名 庄司知隆、矢神里紗、中谷直樹ら
演題名 Functional dyspepsia におけ

る chlorogenic acid 増量かつ hydroxyhydroquinone 減量コーヒー飲料と通常コーヒー摂取時のディスペプシア症状ならびに glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の影響

第 82 回日本心身医学会東北支部 2016.2.20 東北大学医学部開設百周年記念ホール、仙台市

2. 発表者名 庄司知隆、白取美幸、遠藤由香、金澤素、本郷道夫、福土審
演題名 ストレスによる上腹部症状に対する六君子湯の効果
第 17 回日本神経消化器病学会 2015.11.12 沖縄科学技術大学院大学、沖縄県
3. 発表者名 庄司知隆、遠藤由香、町田知美、町田貴胤、田村太作、佐藤康弘、福土審
演題名 悪心嘔吐障害患者の胃電気活動：機能性ディスペプシアとの比較
第 56 回日本心身医学会総会 2015.6.26 タワーホール船堀、東京都
4. 発表者名 庄司知隆、白取美幸、遠藤由香、本郷道夫、福土審
演題名 視覚ストレス反応性の胃内臓知覚、胃壁緊張および自覚症状に対する六君子湯の効果
第 50 回日本東洋心身医学研究 2014.3.1 品川インターシティホール、東京都
5. 発表者名 Shoji T, Endo Y, Machida T, Machida T, Tamura D, Satoh Y, Hashida K, Noda S, Tanaka Y, Kano M, Kanazawa M, Hongo M and Fukudo S
演題名 Impacts of Japan Earthquake and Tsunami 2011 on physical and psychological symptoms in patients with psychosomatics
第 22 回 World Congress of Psychosomatic Medicine 2013.9.14 Lisbon Marriott

Hotel, Lisbon, Portugal

〔図書〕(計1件)

1. 著者名 庄司知隆、福土審
論文名 FDの診断 3. 心身症と考えるべきか? 診療での線引きは?
学術誌名 機能性ディスペプシア(単行本) 45~55頁、2014

〔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

庄司 知隆 (SHOJI, Tomotaka)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号: 40360870

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: