

平成 30 年 9 月 4 日現在

機関番号：22401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12586

研究課題名(和文) 消化管知覚異常を改善させる運動時多感覚情報処理の電気生理学的検証

研究課題名(英文) Electrophysiological inspection of improvement of somatic hyperalgesia and gastrointestinal paresthesia by physical exercise

研究代表者

小川 豊太(濱口豊太)(Hamaguchi, Toyohiro)

埼玉県立大学・保健医療福祉学部・教授

研究者番号：80296186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：過敏性腸症候群(IBS)は、内臓知覚と体性知覚に関わる神経基盤の活動に特徴がある。 IBSは運動等の介入によって症状が軽減する。本研究は IBS18名と無症状者10名を対象に運動を4週間実施させ、消化器症状の改善と脱感作が生じるという仮説を検証した。運動介入の効果は、一日の平均歩行量が7000歩よりも多い群では少ない群よりも有意に消化器症状が低かった。体性知覚には運動量の違いまたは症状の変化によって違いは検出できなかった。 IBS有症状者が4週間の運動量を7000歩以上に保つと消化器症状は減弱するが、体性知覚は変化しないことがわかった。これらの機序は脳内感覚情報処理の解析により証明されるべきだろう。

研究成果の概要(英文)： Irritable bowel syndrome (IBS) is characterized by central nervous system to processing visceral and somatic information recurrent abdominal pain and altered bowel habit. IBS symptom is known to reduce by exercise intervention. This study was tested effect of exercise for 4-week in 18 people with IBS and 10 asymptomatic participants and inspected the hypothesis that improvement and the desensitization of gastrointestinal symptoms produced. Results of gastrointestinal symptoms were significantly improved in high-locomotor activity group (more than 1,000 steps/day) than low-locomotor group. There were no significantly changes in somatic perception by exercise intervention in the both group. No difference of somatic perception was found on behalf of the difference in gastrointestinal symptom kept a 4-week momentum than 7,000 steps in IBS. These mechanisms should be demonstrated by analysis of the visceral and somatic information processing in human brain.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：過敏性腸症候群 体性知覚過敏 運動療法 活動量 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

Irritable Bowel Syndrome: IBS は国際診断基準である **Rome** に記された、腹痛と便通異常および心理的不安を呈する消化器機能異常によると想定される疾患群であり、**QOL** を著しく害する。**IBS** は消化管知覚において、健常人が痛みを感じない刺激によって痛みを知覚する **Allodynia** と、同等の刺激に対してより強く知覚される **Hyperalgesia** という2つの知覚異常の特徴が知られている (**Munakata J, 1996, Fukudo S, 2002**) .

IBS の治療は、心身症診断治療ガイドラインにより3段階に分けられている。**IBS** 治療ガイドライン第1段階では生活習慣改善のために「患者の食事時刻、食事量のバランス、睡眠・休養、運動の取り方を把握し、**IBS** の増悪因子と考えられるものがあれば改善を促す。必要に応じ、薬物療法を行う。これを4~8週間続け、改善すれば治療を継続するか、あるいは治療を終了する。改善がなければ第2段階、第3段階に治療が進む。体操やヨガのような運動が **IBS** に奏功することは無作為ランダム化試験によってその効果が明らかになりつつある。

しかし、治療ガイドラインの第1段階にある **IBS** 有症状者が行うべき運動には介入方法に具体性が乏しかった。また、**IBS** 患者は体性知覚過敏を有しており、体を動かすことが不快な情動を惹起させやすく、運動習慣獲得につながらない可能性があった (**Shimizu K, 2010**) . **IBS** 有症状者に運動療法を処方するとき、運動方法や内容に留意すべき点には運動量と体性知覚過敏の状況とを含めて示される必要があると考えられる。

2. 研究の目的

IBS の特徴は、消化管から脳への求心性信号を処理するとき知覚過敏性を含んで痛みと不快に至るといった病態があった (**Fukudo S, 2013**) . その一方、**IBS** 有症状者に腹部体幹筋の他動的持続伸張によって痛みと不快を一時的に緩和しストレスの生理指標である **Chromogranin A** が低くなることわかっていった (**Hamaguchi T, 2008**) . そこで本研究は、消化管由来の痛みと不快感情を体操によって制御することを電気生理学的に証明することとした。**IBS** 有症状者に対して、適切な運動速度・持続時間・運動期間の指標を作ることを目的とした。ただし、運動期間は実験計画範囲内で限定的となった。

3. 研究の方法

本研究実施に先立ち、被検者に書面と口頭による説明を行い、書面による同意を得た。本研究は埼玉県立大学倫理委員会の承認を得た (No. 23057) . 対象は **IBS** 有症状者 18 名 (男性 3 名、女性 15 名、平均 20 歳) と無症状者 10 名 (男性 2 名、女性 8 名、平均 21 歳) とした。

被検者に対して消化器症状検査、生活習慣

調査、運動行動変容の段階尺度、運動実施に対する自己効力感尺度、心理検査、経頭蓋磁気刺激、呼吸代謝量測定を実施した。その後 Ordinate Scale により腹部症状を聴取し、発汗量測定、心拍数測定、前頭葉皮質血流量測定を(1)安静、(2)ストレス負荷試験、(3)安静(リカバリー)の計3回実施した。ストレッチ、筋力トレーニング、ハンドマッサージのエクササイズ実演を交えて説明した。明したホームエクササイズマニュアルを配布し、4週間実施させた。その間、セルフモニタリングとしてホームエクササイズ実施日を記録させ、4週間後に同じ内容で測定を行った。

<プロトコル>

- (1) **IBS** 症状検査: ROMA 診断基準による自記式調査を行った。
- (2) 消化器症状検査: Gastrointestinal Symptom Rating Scale: GSRS は 15 項目の消化器系自覚症状から、酸逆流・腹痛・消化不良・下痢・便秘の状態をスコア化する患者記入式調査票であり、高得点ほど重症である。
- (3) 心理検査: State-Trait-Anxiety Inventory: STAI とうつ病自己評価尺度(self-rating depression scale: SDS)にて評価した。ストレス負荷前およびストレス負荷中、ストレス負荷後には腹部不快感・腹部膨満感・腹痛・便意・ストレス・眠気・不安感について1点から5点の Ordinate Scale を用いて評価した。**IBS-QOL** を用いて **IBS** の特異的 **QOL** を評価した。**IBS-QOL** の得点は、高得点になるほど **QOL** が障害されていることを示す。
- (4) 体性感覚誘発電位 (SEP): 日本光電社製ニューロパックおよび PowerLab を用いて脳波を国際 10-20 法の部位のうち Pz 領域から取得し、腹部に貼付した電気刺激を被験者毎に知覚閾値の電圧を 1Hz で 100 回刺激して取得した。
- (5) 運動介入内容(エクササイズマニュアル) 体幹・下肢のストレッチと筋力トレーニング、ハンドマッサージからなる計 15 分間の運動メニューを作成した。運動実施の有無をセルフモニタリングさせ、運動実施率(運動実施した日数/4 週間(28 日)×100)を求めた。無症状者群の平均値を求め、その値より運動実施率が高いものを **IBS** 運動実施率高群、平均値より運動実施率が低いものを **IBS** 運動実施率低群とした。また、4 週間の運動介入中にライフコーダーGS を装着させ、歩行数を記録した。無症状群の1日の平均歩行数を求め、その値より歩行数が多いものを **IBS** 歩行数高群、値より歩行数が少ないものを **IBS** 歩行数低群とした。

4. 研究成果

(1)歩行量の違いによる消化器症状の変化

無症状群と IBS 歩行数低群の GSRs 下部症状スコアを比較した結果、介入前後では IBS 歩行数低群の GSRs 値が高かった。無症状群と IBS 歩行数高群を比較した結果、介入前後に差はなかった。IBS の歩行数高群と IBS 歩行数低群の GSRs 下部スコアを比較すると IBS 歩行数低群の消化器症状のほうが重度であった。4 週間の歩行数の高低は実生活での歩行数を反映しているため、普段から歩行数が多い人は消化器症状が低いことが考えられた。

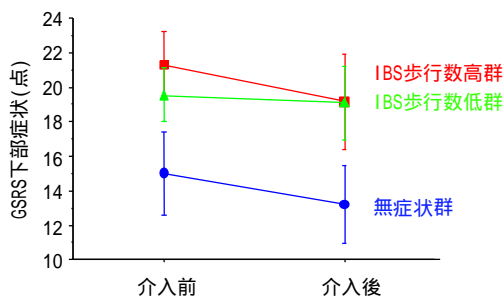


図1. 運動実施率高低で弁別した、運動介入前後における消化器症状(GSRs下部)の変化。縦軸はGSRsのうち下部症状の得点、横軸は4週間の運動介入前後の時期を表す。消化器症状(GSRs下部)を時期(4週間の運動介入前と運動介入後)と群(IBS運動実施率高群と IBS運動実施率低群と無症状群)で比較した結果、交互作用はなかった($F_{[2, 50]}=0.080, P=0.9233$)。消化器症状(GSRs下部)を群(IBS運動実施率高群と IBS運動実施率低群と無症状群)で比較した結果、群による主効果を認めた($F_{[2, 50]}=4.373, P=0.0178$)。時期による主効果は認めなかった($F_{[1, 50]}=0.621, P=0.4343$)。

(2)運動量の違いによる腹部体性感覚の変化

4 週間の歩行数の高低によって群分けし SEP を比較した結果、差はなかった(図2)。SEP の変化は歩行数の高低に影響されないことが示唆された。

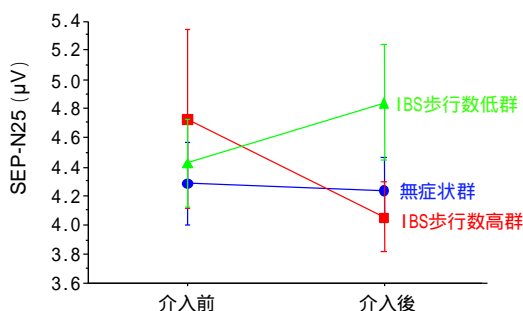


図2. 歩行数の高低で弁別した運動介入前後における腹部の体性感覚誘発電位(SEP)の変化。縦軸はN25の値、横軸は4週間の運動介入前後の時期を表す。SEPを時期(4週間の運動介入前と運動介入後)と群(IBS歩行数高群と IBS歩行数低群と無症状群)で比較した結果、交互作用はなかった($F_{[2, 554]}=1.049, P=0.3510$)。SEPを群(IBS歩行数高群と IBS歩行数低群と無症状群)で比較した結果、主効果を認めなかった($F_{[2, 554]}=0.475, P=0.6220$)。時期による主効果はなかった($F_{[1, 554]}=0.108, P=0.7422$)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

1. Tayama J, Saigo T, Ogawa S, Takeoka A, Hamaguchi T, Hayashida M, Fukudo S, Shirabe S. Effect of attention bias modification on brain function and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: A preliminary electroencephalogram and psycho-behavioral study. *Neurogastroenterology and motility* 29 (12) <https://doi.org/10.1111/nmo.13131>, 2017
2. Makoto Suzuki, Toyohiro Hamaguchi, Atsuhiko Matsunaga. Nonequivalent modulation of corticospinal excitability by positive and negative outcomes. *Brain and Behavior* 8(1) 1-14, <https://doi.org/10.1002/brb3.862>, 2017
3. Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M, Morishita J, Hamaguchi T, Van Oudenhove L, Ly HG, Dupont P, Tack J, Yamaguchi T, Yanai K, Tashiro M, Fukudo S Differential Activation in Amygdala and Plasma Noradrenaline during Colorectal Distention by Administration of Corticotropin-Releasing Hormone between Healthy Individuals and Patients with Irritable Bowel Syndrome. *PLoS one* 11(7), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157347>, 2016
4. Tayama J, Nakaya N, Hamaguchi T, Saigo T, Takeoka A, Sone T, Fukudo S, Shirabe S. Maladjustment to Academic Life and Employment Anxiety in University Students with Irritable Bowel Syndrome. *PLoS one* 10(6), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129345>, 2015
5. Kilpatrick LA, Mayer EA, Labus JS, Gupta A, Hamaguchi T, Mizuno T, Komuro H, Kano M, Kanazawa M, Aoki M, Fukudo S Serotonin Transporter Gene Polymorphism Modulates Activity and Connectivity within an Emotional Arousal Network of Healthy Men during an Aversive Visceral Stimulus. *PLoS one* 10(4), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123183>, 2015

[学会発表](計11件)

1. 濱口豊太, 鈴木誠, 原元彦, 田山淳. 過敏性腸症候群の安静 EEG パターンは α パワーを指標とした前頭部機能結合が低い. 日本臨床神経生理学学会, 2017年12月
2. 鈴木誠, 濱口豊太, 原元彦, 福田倫也. 運動前野に対する交流電流刺激に伴う一次運動野興奮性の時系列変化. 日本臨床神経生理学学会, 2017年12月

3. T. Hamaguchi, J. Tayama, T. Saigou, T. Tomiie, H. Takizawa M. Kanazawa and S. Fukudo . The Relevant Approach to Physical Activity Varies in IBS by Executing of Exercise and Gastrointestinal Symptoms .14th International Congress of Behavioral Medicine , 2016
4. J. Tayama, T. Saigo, S. Ogawa, T. Hamaguchi, K. Inoue, H. Okamura, J. Yajima, A. Takeoka, S. Fukudo, S. Shirabe . Attention Bias Modification for Irritable Bowel Syndrome . 14th International Congress of Behavioral Medicine , 2016
5. Ogawa S, Saigo T, Takeoka A, Yamasaki H, Hamaguchi T, Shirabe S, Tayama J. Irritable Bowel Syndrome in university students is associated with higher experiencing maladjustment and employment anxiety. *Psychother Psychosom* 2015;84(suppl 1):1-82, p71 DOI: 10.1159/000438780 (World Congress on Psychosomatic Medicine, 2015, Glasgow, the United Kingdom)
6. Tayama J, Nakaya N, Hamaguchi T, Saigo T, Ogawa S, Sone T, Fukudo S, Susumu S. Type A behavior pattern in relation to obesity: a cross-sectional study in Japanese workers. *Psychother Psychosom* 2015;84(suppl 1):1-82, p53 DOI: 10.1159/000438780 (World Congress on Psychosomatic Medicine, 2015, Glasgow, the United Kingdom)
7. Hamaguchi T, Tayama J, Saigou T, Tomiie T, Kanazawa M, and Fukudo S. The effects of physical exercise on symptoms and quantity of ambulation in Japanese students with irritable bowel syndrome. *Psychother Psychosom* 2015;84(suppl 1):1-82, p29 DOI: 10.1159/000438780 (World Congress on Psychosomatic Medicine, 2015, Glasgow, the United Kingdom)
8. Hamaguchi T, Tayama J, Saigou T, Tomiie T, Kanazawa M and Fukudo S. Changes in Heart Rate Variability after Physical Exercise in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *International Journal of Behavioral Medicine* 21(Suppl 1): s116. (ISSN1070-5503) 13th International Congress of Behavioral Medicine (ICBM2014 , Groningen, The Netherlands)
9. Jun Tayama, Tatsuo Saigo, Sayaka Ogawa, Peter Bernick, Nozomi Fukuhara, Toyohiro Hamaguchi, Tadaaki Tomiie, Naoki Nakaya, Shin Fukudo, Masaki Hayashida, Susumu Shirabe . Effectiveness of group cognitive behavioral therapy for the prevention of depression: pilot study. *International Journal of Behavioral Medicine* 21(Suppl 1): s168. (ISSN1070-5503) 13th International Congress of Behavioral Medicine (ICBM2014 , Groningen, The Netherlands)
10. Jun Tayama, Naoki Nakaya,

Toyohiro Hamaguchi, Tadaaki Tomiie, Masae Shinozaki, Tatsuo Saigo, Susumu Shirabe, and Shin Fukudo. Neuroticism and Irritable Bowel Syndrome. *International Journal of Behavioral Medicine* 21(Suppl 1): s98. (ISSN1070-5503) 13th International Congress of Behavioral Medicine(ICBM2014 , Groningen, The Netherlands)

11. Hamaguchi T, Kano M, Kanazawa M, Itoh M, Yanai K and Fukudo S. Preceding stimulation affects brain activation in response to visceral stimulation. *International Journal of Behavioral Medicine* 21(Suppl 1): s55. (ISSN1070-5503) 13th International Congress of Behavioral Medicine (ICBM2014 , Groningen, The Netherlands)

〔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 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
 (濱口豊太) Hamaguchi Toyohiro
 埼玉県立大学・保健医療福祉学部・教授
 研究者番号：80296186

(2) 研究分担者
 (田山 淳) Tayama Jun
 長崎大学・教育学部・准教授
 研究者番号：10468324

(3) 研究分担者
 (原 元彦) Hara Motohiko
 埼玉医科大学・医学部・教授
 研究者番号：30386007