

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21610003

研究課題名（和文） 幼児期の脳内ストレス処理回路の発達と成熟に内臓知覚過敏が及ぼす影響

研究課題名（英文） Effects of visceral sensitivity on brain processing of stress stimuli in childhood

研究代表者

渡辺 諭史 (WATANABE SATOSHI)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40431506

研究成果の概要（和文）：本研究では、幼児期における脳内ストレス処理回路に内臓知覚過敏の有無が及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。対象児 200 名に国際 10-20 法に則って、脳波電極を装着し、75dB の聴覚刺激時の聴覚誘発電位と Go/Nogo 課題中の事象関連電位を測定した。機能的腹痛群は対照群に比べて N2 電位の潜時が有意に短かった。発達早期からのストレス脆弱性予防プログラムとして、機能的腹痛の改善を介した注意制御の改善という予防プログラムの有用性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we investigated the brain processing of stress stimuli with functional abdominal pain features of children. Children aged seven and their mothers (200 pairs) participated. Brainstem auditory evoked potential (BAEP) were triggered by 75 dB click sounds. Event-related potential (ERP) were recorded while children performed a modified Go/Nogo task. The N2 peak of ERP in the abdominal pain group had significantly shorter peak latency than control. The present ERP findings suggest the possibility that relevant viscerosensory information is rapidly conveyed to the stress-related brain network and is processed by the biased attention of children with functional abdominal pain.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：心身医学

科研費の分科・細目：子ども学(子ども環境学)

キーワード：内臓知覚過敏、過敏性腸症候群、小児腹痛、養育態度、注意制御、事象関連電位、聴覚誘発電位、ストレス感受性

1. 研究開始当初の背景

情動ストレスによって身体諸臓器はさまざまな影響を受ける。消化器はその代表的臓器である。このストレス-脳-消化器という軸を、我々の研究グループでは脳腸相関 (brain-gut interactions) として定義づけ、脳腸相関が病態の中心をなす疾患群の代表である過敏性腸症候群をモデル病態としてストレス感受性とその治療メカニズムの検証を推進してきた。脳腸相関研究は、ストレスがどのように脳機能を介して身体内臓機能に影響し、逆に身体内臓機能の変化が脳機能を介してストレス感受性を変化させ得るかというストレス科学を推進するモデルになり得る。

近年、乳幼児期のストレスと過敏性腸症候群の発症には関連があることが報告され始めている。幼児期における機能性腹痛と過敏性腸症候群は、慢性および反復性の腹痛によって特徴づけられる小児の機能性消化管障害の代表である。近年の調査では、幼児期における罹患率は10%以上であり、小児科の受診理由の大半を占めることが報告された。機能性腹痛をもつ子どものQOL (生活の質) 得点は、炎症性腸疾患を抱える子どもと同程度に低い水準であり、小児の不登校や適応障害の最初の要因となりうる。また、小児期の腹痛・内臓知覚過敏の既往歴は、青年期あるいは成人期の過敏性腸症候群発症の重要な危険因子である (Am J Gastroenterol, 2007)。

2. 研究の目的

以上の研究背景より、現代社会において、「幼児期における内臓知覚の健全な発達」は子どもの脳内ストレス処理回路の発達にとって重要なファクターであるという仮説を導き出すに至った。そこで本研究課題では、情動ストレス制御が未発達である幼児期における脳内ストレス処理回路の機能に内臓知覚過敏の有無が及ぼす影響を明らかにするために、以下の仮説を検証することを目的とした。

《仮説》7歳時点で内臓知覚過敏 (機能性腹痛) の既往歴を有する子どもは、これを有さない子どもに比べて、(1) 認知的コンフリクト (Go/Nogo) 刺激を呈示されたときに誘発される注意制御関連電位の反応性が高い。(2) 聴覚刺激時に誘発される大脳誘発電位の反応性が高い。(3) 母親の養育態度がストレス刺激時の誘発電位の反応性の高さと相関する。

3. 研究の方法

(1) 対象：

東北コホート調査に登録された生後84か月の児童-母親ペアのうち神経生理学検査に参加した200組を対象とした。

(2) 刺激：

①聴覚刺激；本調査の聴覚刺激は、Murata K et al. (1999) に準じて、70 dB のクリック音 (反対側は45 dB ホワイトノイズによりマスキング) を用い、刺激頻度20 Hz、2000回の刺激呈示により測定を行った。

②認知的コンフリクト刺激；本調査の認知的コンフリクト刺激には、Bunge SA et al (2002) に準じて、各試行5つの矢印で構成される刺激を用いた。対象児は、親指を使って中央の矢印の向きに合わせてボタン押しを行うよう教示された。その際、左右の残り2つの矢印にまどわされないよう、できるだけ早く正確に反応するよう教示した。Nogo 刺激として、左右2つの矢印の代わりに×印を呈示し、ボタン押し反応を行わないよう教示した。刺激呈示は、事象関連デザインとし、各刺激の呈示時間250 msec、刺激間隔平均1500 msecを100試行行った。ただし、刺激間隔は課題の難易度を上げるために、1300 msec から1700 msec の間をランダムに変動させた。

(3) 測定：

国際10-20法に則って、脳波電極を装着し、75dBの聴覚刺激時の聴覚誘発電位とGo/Nogo課題中の事象関連電位を測定した。

同時に母親からChildren Somatization Inventory (CSI) ならびにParental Bonding Instrument (PBI) を聴取した。CSIは子供の身体症状を定量化するものである。CSI腹部症状関連項目合計得点の高い群を機能性腹痛群、低い群を対照群とした。PBIは両親養育態度を定量化するものであり、

(4) 統計解析：

各指標について、分散分析を行い、群間比較を行うとともに、性差との交互作用効果を検定した。

4. 研究成果

(1) 注意制御関連電位

注意制御関連電位では、潜時200-400msecのN2電位が得られた。機能性腹痛群は対照群に比べてN2電位の潜時が有意に短かった (図1)。この群間差に性差は認められなかった。

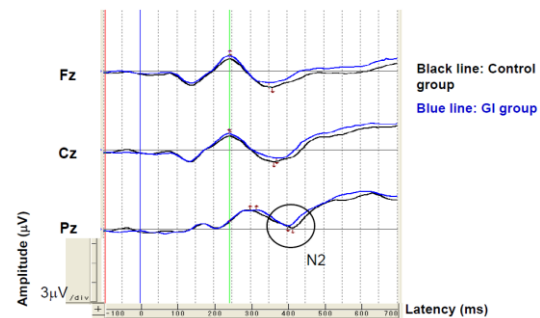


図1

(2) 聴覚誘発電位

聴覚誘発電位では、潜時 0-10msec の明瞭なピーク (I ~ V 波) が得られた。機能性腹痛群は対照群に比べて III 波の潜時が有意に短かった (図 2)。さらにこの群間差は女兒で強く認められた。

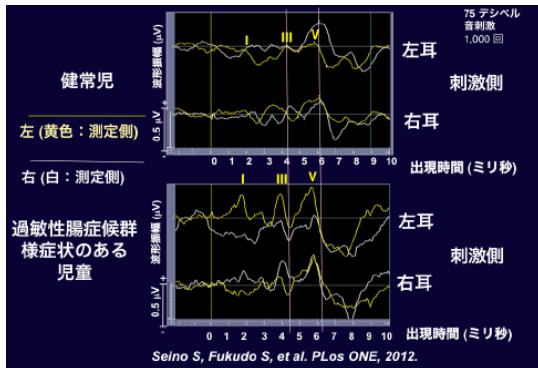


図 2

(3) 両親養育態度との関連

機能性腹痛群は、健常児に比較して、母親からのケアが少なく、過保護が多かった。

(4) 考察と今後の展望

これまでにわれわれのグループは、成人の過敏性腸症候群患者で内臓刺激に対する脳幹および背外側前頭前野の脳血流反応が増強している所見を得ている。このような脳活動の変化は 7 歳で既に生じており、その変化には一部性差があると考えられる。また、この脳活動の変化は両親養育態度の影響を一部受けていることが示された。

発達早期からのストレス脆弱性予防法プログラムとして、機能性腹痛の改善を介した注意制御、hypervigilance の改善という予防プログラムの有用性が示唆された。

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 5 件)

①Seino S, Watanabe S, Ito N, Sasaki K, Shoji K, Miura S, Kozawa K, Nakai K, Sato H, Kanazawa M, Fukudo S. Enhanced auditory brainstem response and parental bonding style in children with gastrointestinal symptoms. PLoS One. 2012;7(3):e32913. (査読有)

doi: 10.1371/journal.pone.0032913.

②Suzuki H, Hirose M, Watanabe S, Fukuda K, Fukudo S, Shimokawa H. Brain responses to cardiac electrical stimulation: a new EEG method for evaluating cardiac

sensation. Tohoku J Exp Med.

2012;226(1):3-10. (査読有)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/226/1/226_1_3/_article

③Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, Saito N, Izumiya M, Morishita J, Kanazawa M, Shima K, Mushiake H, Hongo M, Fukudo S. Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on fMRI and dynamic causal modeling.

Gastroenterology. 2012;143(5):1188-1198.

(査読有)

doi:10.1053/j.gastro.2012.07.104.

④Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, Komuro H, Aoki M, Fukudo S. Effect of 5-HT4 receptor agonist mosapride citrate on rectosigmoid sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil.

2011;23(8):754-e332. (査読有)

doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01732.x.

⑤Aizawa Y, Morishita J, Kano M, Mori T, Izumi S, Tsutsui K, Iijima T, Kanazawa M, Fukudo S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on rectal function and emotion in humans. J Gastroenterol. 2011;46(9):1071-1080. (査読有)

doi:10.1007/s00535-011-0423-9.

[学会発表] (計 8 件)

①伊藤菜見子, 他. 塩酸クロミプラミンが消化管刺激誘発性局所脳活動に及ぼす影響. 第 51 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. (2010 年 6 月 26 日-6 月 27 日). 仙台.

②相澤恵美子, 他. 過敏性腸症候群における Set Shift 時の脳活動. 第 51 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. (2010 年 6 月 26 日-6 月 27 日). 仙台.

③清野静, 他. 消化器症状を伴う小児の聴性脳幹反応と母親の養育態度の特徴. 第 51 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. (2010 年 6 月 26 日-6 月 27 日). 仙台.

④濱口豊太, 他. 繰り返された消化管刺激に対する脳活動. 第 51 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. (2010 年 6 月 26 日-6 月 27 日). 仙台.

⑤Seino S, et al. Auditory brain response in children with irritable bowel syndrome. The 32nd Annual meeting of the Japan Neuroscience of Society. (2009 年 9 月 25 日). 名古屋.

⑥Watanabe S, et al. Child functional abdominal pain and neurophysiological development of emotion regulation in 7-year-old children. The 32nd Annual

meeting of the Japan Neuroscience of Society. (2009年9月25日). 名古屋.

⑦清野静, 他. 小児機能性腸障害と脳幹刺激反応性ならびに両親の養育態度の関連. 第68回日本心身医学会東北地方会. (2009年9月12日). 福島.

⑧渡辺諭史, 他. 小児過敏性腸症候群における行動制御の神経生理学的異常. 第68回日本心身医学会東北地方会(2009年9月12日). 福島.

[図書] (計2件)

①渡辺諭史. 暗示効果. In. ストレス科学辞典. (編)日本ストレス学会. 実務出版社. 2011. p. 38-38.

②渡辺諭史. 催眠. In. ストレス科学辞典. (編)日本ストレス学会. 実務出版社. 2011. p. 342-343.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 諭史 (WATANABE SATOSHI)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40431506

(2) 研究分担者

金澤 素 (KANAZAWA MOTOYORI)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：70323003

福土 審 (FUKUDO SHIN)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80199249

(3) 連携研究者

()

研究者番号：