

16, Miami, USA)

2. 岡孝和：慢性疲労症候群に対するアイソメトリックヨーガの安全性と有用性（第一報）．第9回日本疲労学会総会（2013, 6. 7, 秋田）

3. Takakazu Oka, Tokunari Tanahashi, Nobuyuki Sudo: Effect of isometric yoga on chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. 22nd World Congress on Psychosomatic Medicine (2013. 9. 14, Lisbon, Portugal)

4. 岡孝和：シンポジウム：運動器心身医療．心療内科の立場から：疼痛患者に対するヨガ併用療法の心身医学的意義について．第18回日本心療内科学会総会・学

術大会(2013, 12. 8. 名古屋)

5. 岡 孝和、棚橋徳成、千々岩武陽、須藤 信行：慢性疲労症候群患者に対するアイソメトリックヨーガの安全性と効果．第17回日本統合医療学会(2013, 12. 21. 東京)

H. 知的所有権の取得

特許取得なし

実用新案登録なし、
その他なし。

ストレス関連疾患に対する自律訓練法の有用性に関する検討

分担研究者 金光芳郎

研究協力者 豊村研吾

福岡歯科大学 総合医学講座 心療内科学分野

研究要旨

統合医療（complementary and alternative medicine, CAM）の有効性を検証する一環として、ストレス関連疾患患者に対する現代医学的治療と自律訓練法（autogenic training, AT）を併用した CAM の有用性の検討を行なった。心療内科外来を受診したストレス関連患者について、AT 併用の前後における、身体・精神症状、生活の質、自律神経機能、AT の練習状況、有害事象の有無を調査した。AT を併用することにより、主要症状、抑うつ、および交感神経亢進の有意な改善が見られ、また併用による有害事象は観察されなかった。AT を併用する CAM は、安全かつ有効と考えられ、治療効果の改善と治療期間の短縮や医療費の節減が期待される。

A. 研究目的

統合医療、すなわち現代医学と相補・代替医療（complementary and alternative medicine, CAM）を統合した医療の必要性が提案されているが、現時点でまだその有効性を示すエビデンスは十分に得られてはいない。

CAM で用いられる心身相関的技法の一つに自律訓練法（autogenic training, AT）がある。AT は 1930 年代にドイツの精神科医シュルツによって始められた方法で、身体感覚に関す

る「公式」を心中で反復することによりリラックス状態を作り出す手法であるが、現在も標準的な心身相関的な治療技法の一つとして、ストレス関連疾患などの治療現場で広く用いられている（岡、小山, 2012）。

そこで本研究では、ストレス関連疾患患者に対して現代医学的治療と AT を併用した CAM を行なった際の、有効性、安全性、問題点を検討することを目的とした。

B. 研究方法

(対象)

福岡大学医科歯科総合病院心療内科外来を受診したストレス関連疾患患者。参加者は10名(男性6名、女性4名)、年齢20~77歳(平均47.4歳、男性41.5歳、女性56.3歳)、疾患としてはパニック障害3名、うつ病性障害3名、身体表現性障害2名、社交不安障害1名、機能性胃腸症1名。

(観察時期・測定項目)

治療開始4週以上経過した患者に対し、約4週間のAT指導を行ない、AT導入直前、およびAT導入後4~8週間において、

- (1) 身体症状(主訴の visual analogue scale: VAS)
- (2) 精神状態(抑うつ: SDS、不安: STAI、失感情症尺度: TAS-20)
- (3) 生活の質(SF-36)
- (4) 自律神経機能検査
- (5) ATの練習状況
- (6) 有害事象の有無

(評価項目)

有害事象の有無、各種質問紙法の結果、得点の差、AT練習の度合いによる、上記指標の改善効果の差の有無。

(統計的方法と判断基準)

対応のあるt検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとみなす。

(AT指導および練習状況記録)

ATの各公式「気持ちが落ち着いている」、「両腕が重たい」、「両腕が暖かい」、「呼吸が楽だ」について、それぞれの身体感覚に意識を向けながら、心の中でゆっくりと繰り返す練習を指導した。

また自宅でのATの時間およびその内容、各回の自己評価を0~5の六段階で記録してもらった。

(自律神経機能検査)

心拍変動を自律神経機能解析装置(きりつ名人、クロスウェル)を用いて解析し、安静時(自由呼吸)における心拍変動の周波数成分のうち、0.04~0.15 HzをLF、0.15~0.4 HzをHFとし、交感神経活動指標としてLF/HF、自律神経活動指標として全周波数合計をTotal Powerとして計測した。

(倫理面への配慮)

研究参加においては、ヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に基き、十分なインフォームドコンセントを行なって賛同を得た者のみ行ない、同意後も不利益なく撤回できることを説明した。個人情報については、連結可能匿名化を行なった後に、厳重なパスワード管理下で運用された。本研究は福岡歯科大学倫理委員会の承認を得て行なわれている。

C. 結果

AT導入による諸項目の変化を表1に示す。主要症状の強度(VAS)、抑うつの程度(SDS)、交感神経活動指標(LF/HF)において、有意な改善が見られた。それらを図1にグラフで示した。不安の程度(STAI)、生活の質(SF-36)、Total Power においては有意な変化は見られなかった。

ATの熟練度の指標として、測定前7日間のAT施行自己評価の平均値を、

また AT 施行回数の指標として、測定前 14 日間の AT 施行回数の合計を、それぞれ AT の自己記録用紙から得た。さらに、諸項目のうち AT 導入によって有意な改善が見られた、主要症状の強度、抑うつ程度、交感神経活動の指標について、AT 熟練度・AT 施行回数との相関を図 2 に示す。AT 熟練度および AT 回数と主要症状強度、AT 回数と交感神経活動とに相関の傾向が見られた。一方、AT 熟練度および AT 回数と抑うつ、AT 熟練度と交感神経活動には、相関が見られなかった。

AT 施行時（指導時、および自宅練習時）に見られた事象とその対応を表 2 に示す。すべての期間中を通して、何らかの事象は存在しても軽微なものや不快感を生じないものに留まり、AT を中断するなど特に治療継続に支障となるような、有害事象は認められなかった。

項目	AT 導入前	AT 導入後
症状強度 VAS	4.80±1.8	3.91±1.4*
抑うつ SDS	50.3±7.9	43.8±7.0*
状態不安 STAI1	50.0±11.5	48.8±12.4
特性不安 STAI2	58.3±10.7	54.3±8.6
失感情尺度 TAS	52.7±12.3	51.1±12.9
生活の質 SF36 身体	48.2±11.3	48.5±12.7
SF36 精神	39.9±9.5	42.2±11.5
SF36 役割社会	29.7±10.7	36.9±15.5
LF/HF	2.83±2.6	1.76±2.6**
Total Power	3.74±1.1	3.23±1.1

表 1. AT 導入による変化（平均値±SD、*P<0.05、**P<0.001）

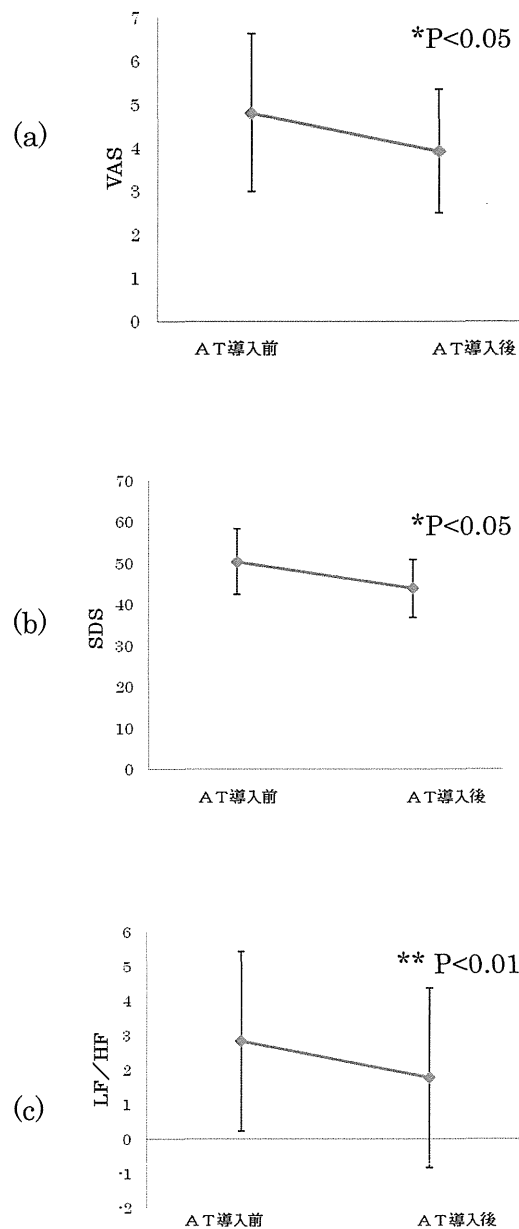


図 1. AT 導入による変化

(a) 主要症状、(b) 抑うつ、(c) 交感神経活動（平均値±SD）

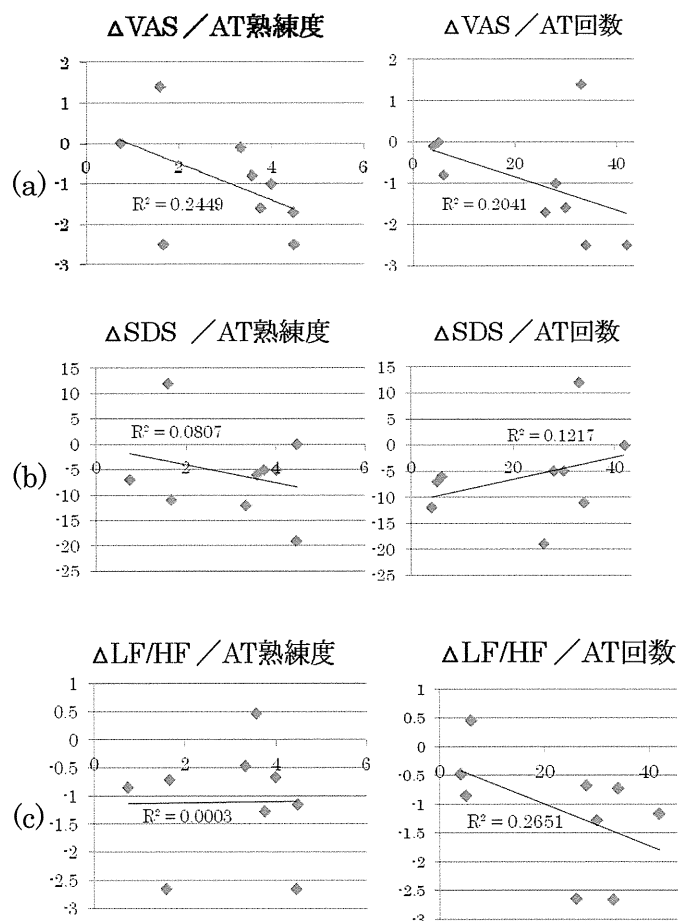


図 2. AT の熟練度・施行回数との相関
 (a) 主要症状、(b) 抑うつ、(c) 交感神経活動それぞれの AT 導入による変化量と、AT の熟練度、施行回数との相関を検討した。

表 2. AT 施行中に生じた事象と対応

	事象	対応
77 女	練習時に、手や唇に火照り感	不快感はなく継続
20 男	練習中に軽い足の違和感(一回)	特に問題なく継続可能
45 男	特になし	
22 男	特になし	
41 女	初期に開眼時に軽いふらつき	特に問題なく継続可能
42 女	眼を閉じた時に若干のふらつき感	継続可能、練習とともに軽減
65 女	特になし	
55 男	特になし	
49 男	特になし	
58 男	時にかえって緊張した	特に問題なく継続可能

D. 考察

ストレス関連疾患に対して、現代医学的治療法に加えて AT を併用した治療を行なうことによって、主訴となる症状、抑うつ、交感神経の過活動のそれぞれに、有意な改善が認められた。これらは AT による治療によって、抑うつをはじめさまざまな症状が改善することに加えて、自律神経の過緊張が関連する生理的指標の改善が認められるというメタアナリシス (Stetter F, Kupper S, 2002) の結果とも合致し、現代医学的な治療のみでは難治な症例に対しても、AT の相乗的な効果が期待できることを示唆している。

AT を併用することによって、相乗的に症状の改善が見られるのであれば、AT 施行は特別な設備や薬剤を必要としないため、他の高額な治療の必要性が減ることおよび治療期間が短縮されることにより、医療費の節減に寄与するものと考えられる。さらに、治療終了後、医療機関から離れても、AT は患者自身によって継続することが可能であり、再発予防に寄与することにより、さらに長期的な医療費の節減が可能となる。

AT の熟練度や施行回数と、症状改善度が相関傾向にあることは予測される結果であり、AT 併用の有効性を反映しているものと思われる。また一方で交感神経の緊張 (LF/HF) 緩和が AT 施行回数のみと相関するように見えることは興味深いが、他の因子が関連する可能性がある上に、サンプル数も少なく、熟練度と交感神経緊張緩和の関

連をただちに否定するものではない。

AT 自体には副反応は少ないことが予想されたが、実際には経過中に詳細に聴取すると、約半数に何らかの副反応が見られた。しかしそれらの反応は、一過性で軽微なものか、それ自体がさほど不快でないものであって、治療そのものの障害となったり、有害な作用が認められたりするものはなかった。今回得られた結果から AT は安全性が高い治療法であると考えられるが、十分な安全性を確立するためにはさらなる症例の蓄積が必要であろう。

今回の研究の限界としては、サンプルの少なさと対照群がないことがあげられる。実際には計測したほとんど全ての項目に改善傾向が見られており、サンプル数を増やすことによってさらに有意な傾向が明らかになる可能性が高いと思われる。また、対照群がないために、介入そのものによる効果が重複して観察されている可能性が否定できない。今回の結果をもとにして、今後さらに大きな規模の RCT へと発展させていくことが望ましいと考える。

E. 結論

CAM の有用性の検証の一環として、ストレス関連疾患に対する AT 併用の効果を検証した。今回の検証の範囲において、AT の併用は、症状の改善に有効であり、また安全性の高い手法であった。従来の治療法に AT を併用する CAM によって、医療費節減と、安全かつ良好な治療効果が得られることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

第 53 回日本心身医学会九州地方会
「ストレス関連疾患に対する自律
訓練法の有用性を検討する横断研
究」金光芳郎、豊村研吾、岡孝和

H. 知的所有権の取得

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

引用文献

岡孝和, 小山央. 自律訓練法の心理
生理的効果と、心身症に対する奏効機
序. 心身医学, 52(1), 25-31, 2012.

Stetter F, Kupper S. Autogenic
training: a meta-analysis of clinical
outcome studies. Appl Psychophysiol
Biofeedback. 27(1), 45-98, 2002.

付記

失感情症尺度 TAS-20 については、
国際医療福祉大学小牧元教授の許諾を
得て使用した。

身体への注目、およびメタ認知の脳機能に及ぼす影響： 脳機能画像を用いた研究

分担研究者 守口善也^{1,2}

研究協力者 村上裕樹^{1,2}、勝沼り^{1,2}、寺澤悠理^{1,2}、大場健太郎^{1,2}、元村祐貴^{1,2}、
金山裕介^{1,2}、三島和夫^{1,2}、松田 博史²

1 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

2 同センター 脳病態統合イメージングセンター

研究要旨

統合医療の必要性は叫ばれているものの、その科学的なエビデンスは必ずしも多いとは言えないのが現状である。そこで、本研究では、脳機能画像(fMRI)と心電図(心拍変動)を同時計測して、身体と脳の両方を測定しながら、その両者の関係を探ることで、代替医療についての神経科学的なメカニズムについて解明することを目的とした。

課題1:まずヨガや自律訓練法などに多く含まれる、「身体への自然な注意」について検討を行った。自身の身体に自然な注意を向けることにより、感覚野と前部島皮質の優位な活動がみられた。また、同時に測定された心拍変動のうち、副交感神経に関わる成分と、腹内側前頭皮質の活動とが相関していた。この腹内側前頭前野は、自律神経系のコントロールを司る領域である。そして、この腹内側前頭皮質の活動が高い被験者ほど、身体の気づきに関わる前部島皮質の活動も高いことが分かった。つまり、自身の身体に注意を向けると、内受容感覚の処理の中心である前部島皮質が活動するが、そうした内受容感覚に注意を向けやすい個人は、自律神経系の脳内でのコントロールもうまく機能している、という結果であった。本研究の結果は、代替医療において強調される「自己の身体への気づき」が、実際のストレスコントロールなどにも有効であることの、脳科学的なエビデンスを提供するものである。

課題2:マインドフルネスで強調される情動への気づきなどの認知的な側面について検討を行った。マインドフルネスにおいて重要な要素であるメタ認知的活動を行うことによって、前部島皮質が活動し、それに伴い、情動反応をもたらす部位とされる扁桃体の活動を制御することが確認された。

このように、代替医療における2つの側面において、同様に前部島皮質が関与していることを明らかにした。

A. 研究目的

統合医療とは、現代医学と相補・代替医療を統合した医療のことである。ヨガなどの代替医療は、心身両面からの健康増進法として、主に健康な人の中で普及し実践されている。しかしながら、疾病群を含めた幅広い層に対して、統合医療の応用の必要性は叫ばれているものの、現状ではその科学的なエビデンスは必ずしも多いとは言えない。

そこで、本研究では、主に脳機能画像 (fMRI) を用いて、代替医療についての神経科学的なメカニズムについて解明することを目的とした。代替医療のメカニズムを検討するにあたって、研究課題 1 では、ヨガや自律訓練法などに多く含まれる身体への注目について、そして研究課題 2 では、マインドフルネスで強調される情動への気づきなどの認知的な側面についてそれぞれ検討を行った。

研究課題 1

身体に注目している際の脳活動の測定

まず本研究では、ヨガ・自律訓練などの代替医療系の介入においては、特に「身体感覚への自然な気づき」を促進することが重視されていることに着目した。

ここで、自律訓練法とは、ドイツの精神科医シュルツ (Schultz, J.H.) によって催眠の研究に基づいて創案された心身の自己調整法である。これまでにストレス緩和、心身症、神経症、健康増進などに効果があるとされており、「気持ちが落ち着いている」という背景公式と、「両腕が重い」、「両腕が温かい」、「心臓が規則正しく打っている」、「楽に呼吸をしている」、「胃のあたりが温かい」、「額が涼しい」の 6 つの公式を、それぞれの身体感覚に注意を向けながら、心の中で繰り返し唱えるというものである (岡・小山, 2012)。

この自律訓練法については、これまでの研究において、不安、抑うつ、神経症の低減に加え、

心拍や血圧といった生理的指標に対する低減効果が認められている (Stetter & Kupper, 2002)。また、Schlamann et al., (2010) は、自律訓練法の熟練者と未経験者を被験者として、自律訓練法を実施している際の脳活動について検討を行った。その結果、自律訓練法の熟練者では、何もしていないときと比較して、自律訓練法を実施している際には、体性感覚野、前頭皮質、頭頂皮質、島皮質が活動したのに対し、自律訓練法の未経験者では、前頭皮質、頭頂皮質、島皮質が活動した。また、自律訓練法の熟練者と未経験者について被験者の群間比較を行ったところ、自律訓練法の熟練者は未経験者と比較して、より体性感覚野と前頭皮質に強い活動が見られた。さらに、島皮質の活動は自律訓練法の熟練者における自律訓練法を経験した年数と相関することが確認された。島皮質は内受容感覚や情動の自覚に関連する部位とされており、自律訓練法の熟練者では内受容感覚に対する感度が増していると示唆される。

しかしながら、これまでの研究において、身体に対する注目と脳機能について検討した知見は少なく、十分な検討がなされたとは言い難い。また、自律訓練などの身体に着目することによって調整される末梢の生理指標が、どのような脳領域によって調節されているかについては、これまで検討されてこなかった。

そこで、本研究では、代替医療についての神経科学的なメカニズムについて解明することを目的とし、特に、ヨガや自律訓練法などに多く含まれる「身体への注意」向けている際に活動する脳領域を、主に脳機能画像 (fMRI) を用いて同定する。同時に末梢生理指標を計測することで、身体生理反応を調節する脳領域を同定し、その両者がどのように関係しているのかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

被験者

一般公募した精神・神経疾患のない右利きの方 27 名(女性 11 名)。平均 23.0 歳(SD 3.0)。

被験者の除外基準は以下に該当する者であった: 研究の結果に影響を及ぼす治療薬もしくは物質(ステロイド剤等)を摂取している者、精神疾患に罹患している者、心臓ペースメーカーなど、体内に金属製の埋め込み物がある者、色覚異常を含めた眼疾患が認められる者。

実験プロトコル

まず、実験の内容を説明し、書面での同意を取得した。被験者にはまずリラックスさせ、その後両手の感覚に注目するよう教示し、十分に練習させた。その後、fMRI の撮像を行った。fMRI の課題は、まず「両手」という文字を 2 秒間呈示し、その後注視点を 49 秒間呈示した(図1)。被験者には注視点が出ている間自分の両手の感覚に注意を向けておくように教示をした。その後、「休憩」という文字を 2 秒間呈示し、同様にその後注視点を 49 秒間呈示した。被験者には注視点が出ている間、今度は両手の感覚に注目せず休憩しておくよう教示した。これを 1 試行として、各条件 8 試行実施した。

実験後、両条件において、それぞれ「両手に注目した程度(0-100%)」について visual

analogue scale を用いて回答を求めた。

主観報告データの解析と処理

「両手に注目した程度」について、条件間で対応のある t 検定(両側検定)を用いた。すべての被験者間解析にはピアソンの積率相関係数の算出による相関解析を行った。統計解析ソフトには SPSS statistics 20 を用いた。

心電図(Electrocardiogram, ECG)の計測と解析

ECG は被験者の首の下、腰の上に二か所電極を付け、BrainAmp MR を用いて fMRI 撮像時に同時計測した。R-R 間隔の揺らぎをパワースペクトル解析を行い 0.15-0.4 Hz の帯域のものを高周波成分として同定した。この成分は副交感神経活動を反映するとされている(Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)。

fMRI データの取得・解析

MR 画像の撮像には Siemens 社の 3T MRI Verio を使用した。まず、解析用リファレンス画像取得のために、構造画像(T1 強調 MPRAGE)

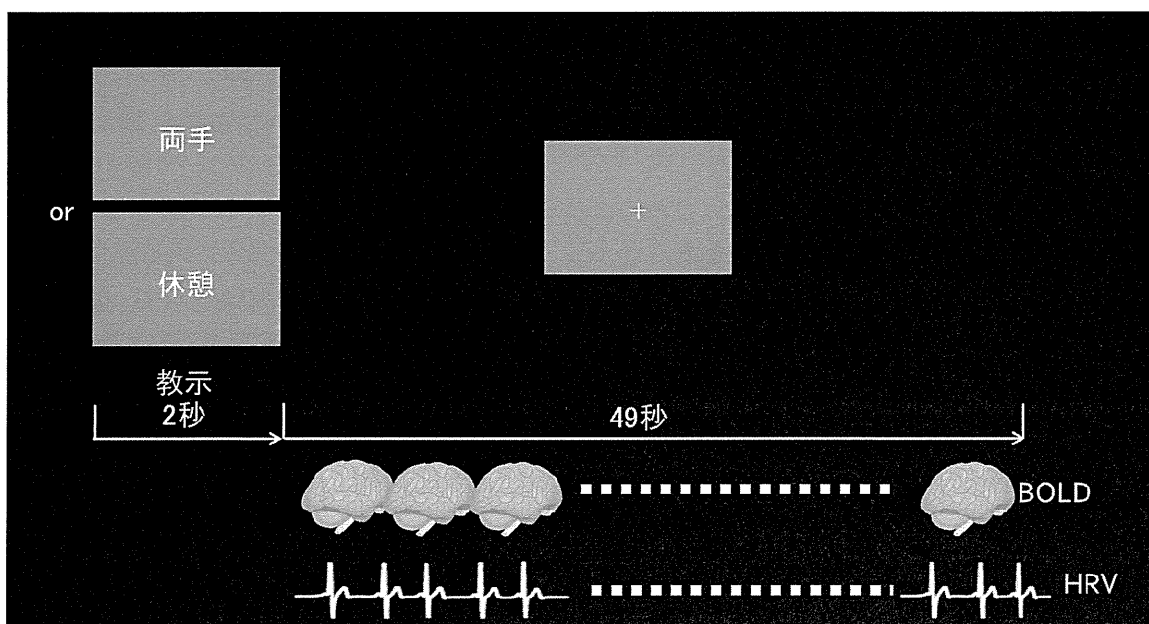


図 1 実験プロトコル

TR/TE=1900ms/2.52ms, voxel size=1mm×1mm×1mm, flip angle 9°, Field of View=256mm×192mm, を撮像した。

課題遂行中の機能画像は、Single shot echo-planar imaging (EPI) を使用した [TR/TE=3000ms/30ms, 36 axial slices, voxel size=3mm×3mm×3mm, 1mm inter slice gap, flip angle 90°, matrix size=64×64, Field of View=192mm×192mm]。1セッションにつき、277 スキャンを撮像し、最初の 5 スキャンは検定に加えなかった。

解析には SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) を用いた。各機能画像に体動補正、スライスタイミング補正、MPRAGE 構造画像へのコレジストレーション、Montreal Neurological Institute template を用いた空間的標準化、5mm FWHM Gaussian Kernel を用いたスムージングを行った。各被験者の 3D の BOLD 信号を含む時系列データは、First-level Fixed model effect による一般線形モデル (GLM) を用いて解析された。血流動態関数として、SPM に装備されている canonical HRF を用い、各条件での刺激呈示に対応して HRF を畳み込み積分し、セッションの時系列で、各条件に対応すると仮定される血流動態モデルを作成した。体動に関わる変数の時系列データはリグレッサーとしてデザインマトリクスに組み込まれた。実際の BOLD 信号を GLM によって voxel by voxel に解析し、各リグレッサーに対応するベータ値を算出した。

[倫理面への配慮]

この研究はヒトを対象とする臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言、及び「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成 20 年 7 月 31 日改正) に基づき、十分に本人に実験の主旨・内容を説明してインフォームドコンセントを得てから行い、同意をした後も同意を撤回し、実験の参加を取りやめても何らの不利益を受けないことを保証する。既

に本研究の基本部分は国立・精神神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」に基づき、安全に保管し、厳重なパスワード管理を施した上で、施設外には持ち出さない。実験データの解析に際しては、被験者の個人名は用いず連結可能匿名化し、プライバシーを保護する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票、紙ベースのデータなどは精神保健研究所・精神生理部の、個人情報管理者のみがアクセスできる書類庫に施錠して保管し、研究終了後には速やかにシュレッダーにかけ破棄するものとする。また、電子情報は登録を済ませた特定の間しかアクセスできないサーバーに保管し、外部からのアクセスは、ファイアーウォールにより厳しく制限する。研究成果の発表に際しては、個人の同定ができるような発表は行わない。

MRI 撮像における安全確保のための指針として、日本神経科学会倫理指針 (pp.15-21) 「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針」にしたがって実験を実施し安全を確保する。また、同様に偶発所見についても日本神経科学会倫理指針にしたがった対応をとる。すなわち、被験者には、実験説明時に、実験があくまでも研究目的であり、脳画像に診断精度がないことを説明しておく。また実験参加同意の際に、偶発所見が発見された場合に告知を希望するか否かの意思表示を書面で行わせる。脳画像診断の専門家に参考意見をもらい、精査が必要な所見と判断した場合、医療機関受診を勧める。課題における刺激条件は世界的に認められた安全性の基準の範囲内とする。

被験者の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法および研究期間を通じた全ての測定項目の解析結果についての資料を、被験者は入手又は閲覧することができる。

C. 研究結果

身体に注目している際の脳活動を検討したところ、左前部島皮質に活動が見られた(図 2 a)。さらに、両側の体性感覚野にも活動が確認された(図 2 b)。

HRV の高周波数成分と同期して活動する脳領域を特定したところ、腹内側前頭皮質(VMPFC; 図 3)に活動が見られた。また、身体に注目している際に活動が見られた前部島皮質と、HRV の高周波数成分に関連する腹内側前頭皮質の活動との被験者ごとの関連性を検討したところ、統計的に有意な相関関係があることが確認さ

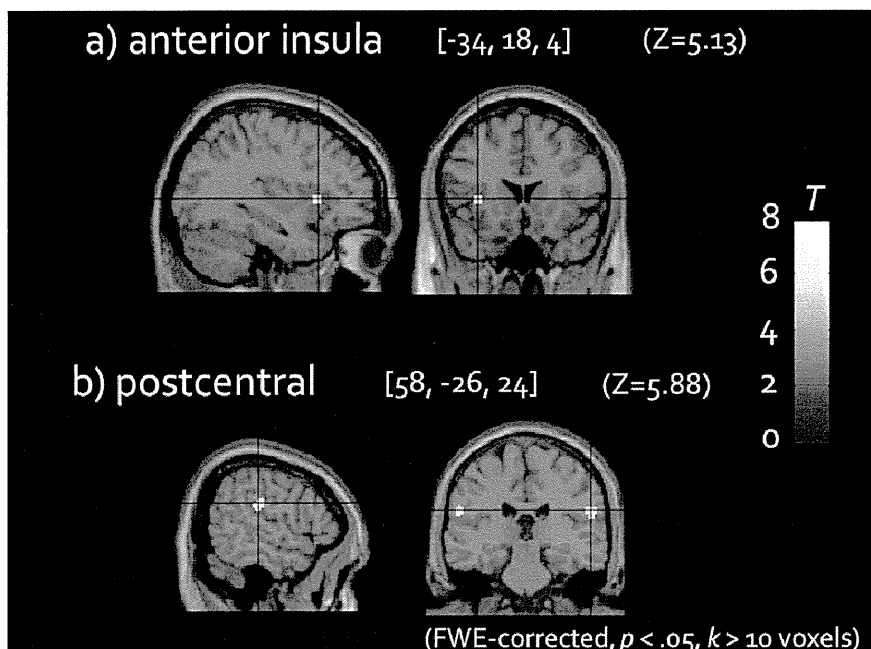


図 2 身体への自然な注意で脳の活動がみられた部位。a) 前島皮質 (anterior insula) , b) 体性感覚野 (postcentral area)

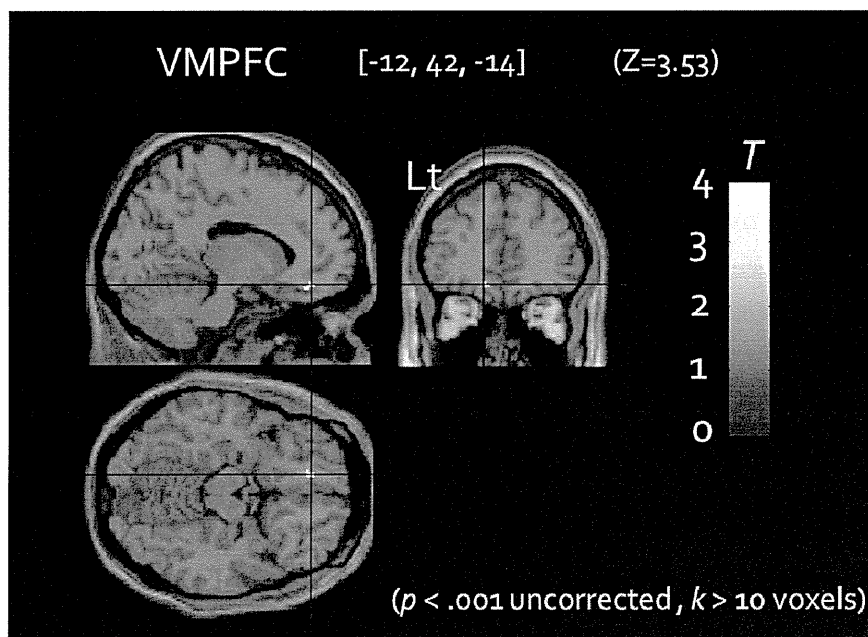


図 3 心拍変動(高周波成分 HF=副交感)と関連する脳領域 (ventromedial prefrontal cortex; VMPFC)

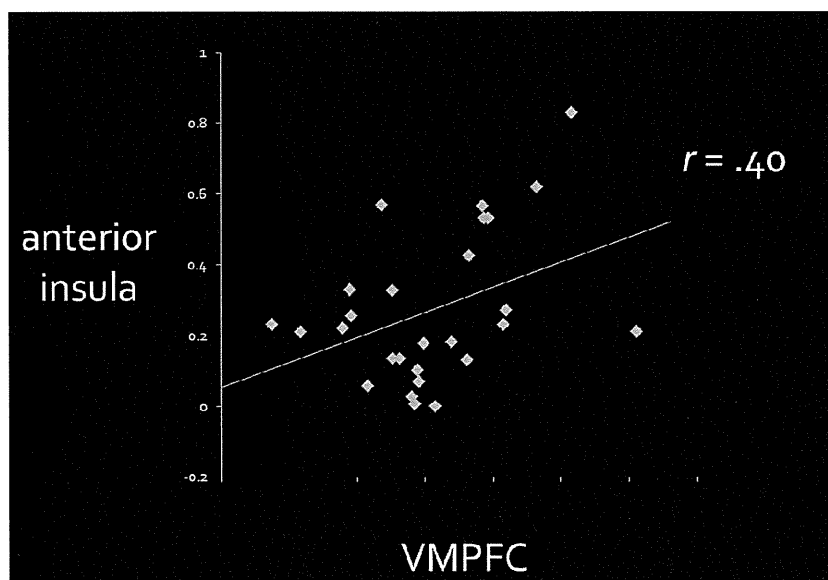


図4. 身体に注意を向けている際に活動が見られた前部島皮質 anterior insulaと、HRVの高周波数成分に関連する腹内側前頭皮質の活動との被験者ごとの関連性($p < .05$).

VMPFC; ventromedial prefrontal cortex)

れた($p < .05$, $r = .40$) (図4)。

D. 考察

本研究では、先行研究同様、身体に注意を向けることによって、体性感覚野、前部島皮質に活動が見られた。体性感覚野は身体からの感覚情報の入力を受ける領域であることから、物理的な刺激がなくとも身体感覚に注目し、集中することによって、より敏感に感覚刺激をとらえることができることが分かった。さらに、身体に注目することによって、前部島皮質における活動が高まること確認された。この部位は内受容感覚に関連する領域とされていることから、身体に注目することで、内受容感覚をより敏感にとらえるようになったと考えられる。

また、HRVの高周波数成分と関連する脳領域として、腹内側前頭皮質や、視床が同定された。HRVとイメージング研究をメタ分析した研究においても、HRVの高周波数成分と腹内側前頭皮質に関連性があることが示されていることから(Thayer et al., 2012)、本研究における結果が妥当のものであったと考えられる。腹内側前頭皮

質は情動制御(Welborn et al., 2009)や消去(Quirk et al., 2003)に関連する脳領域とされており、この脳領域が副交感神経活動を調節することで情動反応の制御に関与していると考えられる。

身体への注目と副交感神経活動との関連性を検討するため、身体に注目することで活動した前部島皮質と、副交感神経活動を司る腹内側前頭皮質の活動における相関分析を行ったところ、有意な相関関係が確認された。この結果は身体に注目することで、より前部島皮質が活動した被験者においては、より腹内側前頭皮質が活動したことを表しており、そうした個人は副交感神経活動も高いということを示唆している(図5 スキーマ参照)。先行研究において、自律訓練法を実施している際に活動する前部島皮質が、自律訓練法の熟練者においては、自律訓練法の経験年数と比例することが明らかにされているように(Stetter & Kupper, 2002)、本研究においても身体に注目している際の前部島皮質の活動に個人差が確認された。この島皮質の活動量の違いは、身体に注目するにあたってどれほど集中して内受容感覚に注意を向けることができたかを表していると考えら

れ、各個人における内受容感覚への注目の度合いによって、副交感神経活動を司る腹内側前頭

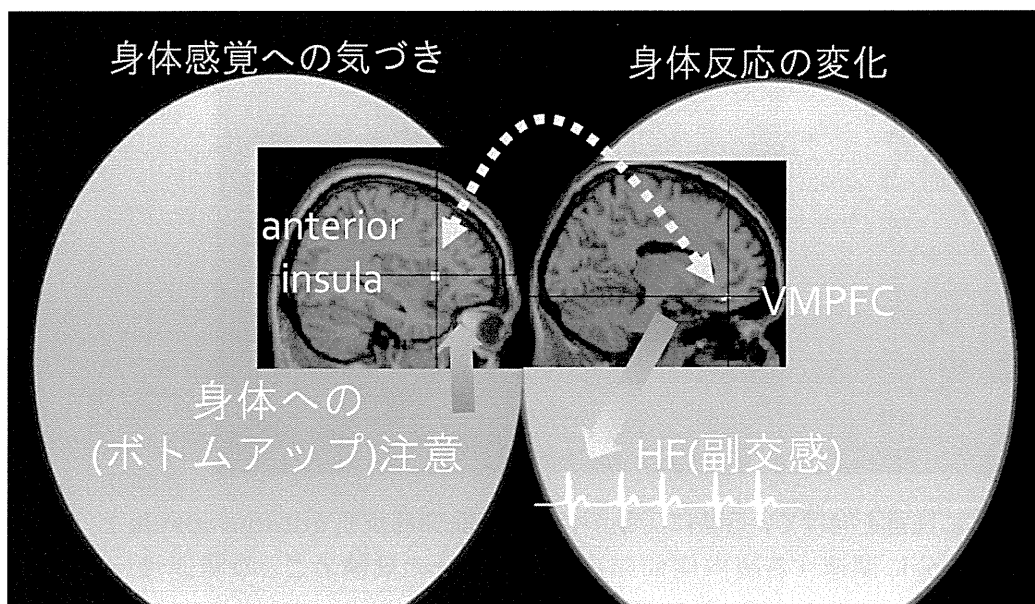


図 5. 身体への気づきと、身体反応(自律神経反応)の関連の模式図。Anterior insula: 前島皮質 VMPFC; ventromedial prefrontal cortex: 腹内側前頭前野
身体へのボトムアップ注意には、内受容感覚のキーである anterior insula が関与しており、また心拍変動の副交感成分においては VMPFC が関与し、そしてこの両者の活動が関連をしているということ、つまり、身体感覚への気づきのネットワークと身体状態の変化のネットワークが両方の神経基盤を通じてつながっていることを示唆する。

皮質の活動に影響を及ぼしたものと考えられる。

研究課題 2

メタ認知的対処による情動制御

近年、東洋由来の瞑想法を欧米の研究者が取り入れたマインドフルネスと呼ばれる技法が、ストレス・コーピングや心理療法に用いられ、世界的に脚光を浴びており、行動療法、認知行動療法に次いで第三世代の認知行動療法とされている。この技法は心理学、心身医学の領域にとどまらず、神経科学などの領域にまで幅広く関心が持たれている。

マインドフルネスとは、「今ここでの経験に、評価や判断を加えることなく注意を向けること」と定義され(Kabat-Zinn, 1994)、その手法は研究者間で違いがみられるものの、大部分は共通しており、呼吸や歩行、食事中などの普段の行動や活動に注意を向け、観察するよう教示する。そして、それらに対する注意がそれると、注意がそれたことに気づき、再び注意を向けていた対象に注意を戻すよう促すというものである (Baer et al., 2004)。また、自分の思考や感情に対して距離を置いて観察し、それらが一過性のものであることに気づくといったメタ認知的気づきの能力を高めるのである。Teasdale et al. (2000)は、3回以上の大うつ病のエピソードを持つ患者に対して、マインドフルネスに基づいた 8 週間のプログラムによる介入を行った後、1 年間の追跡調査を実施した。その結果、通常治療群に比べてマインドフルネスによる介入を行った群において、顕著な再発予防効果が得られたことを報告している。

近年、性格特性などの個人特性と、脳の特定領域における神経細胞の集まりである灰白質の体積に関連性があることを示す研究知見が多数報告されている (Gianaros et al., 2007a; Gianaros et al., 2007b)。Lazar et al. (2005)は、瞑想熟練者と一般の人の脳構造について比較し検討を行った。その結果、瞑想熟練者においては、前部島皮質が発達していることを見出しており、その後の研究においても同様の結果が報告されている(Hölzel et al., 2008)。

この前部島皮質は、身体情報を脳に再表象し、情動の自覚を生起する部位とされ(Craig, 2009; Critchley et al., 2004)、この部位における灰白質の発達は、瞑想熟練者における身体感覚への気づきを反映するものと考えられている。Murakami et al. (2012)は、5 因子マインドフルネス尺度 (Baer et al., 2006) の日本語版 (Sugiura et al., 2012) を用い、マインドフルネスの個人特性と脳の灰白質体積との関連性について検討を行った。その結果、マインドフルネス傾向の高い人では、瞑想熟練者の知見と同様、前部島皮質が発達していることが確認された。これは一般の人においてもマインドフルネス傾向の高い人では、身体の情動反応における気づきが高いことを示唆している。さらに、情動反応を引き起こす脳部位である扁桃体の体積との関連性も確認され、マインドフルネス傾向の高い人では、扁桃体が大きいことが示された。扁桃体の体積が大きいほど扁桃体の活動が抑制されることについて知られていることから(Gianaros et al., 2008)、マインドフルネス傾向の高い人における扁桃体の発達は、前頭前皮質における情動反応の抑制性の制御(Quirk et al., 2003)がより適切に行われることを反映していると考えられることもできる。さらに、個人差としてのみではなく、技能訓練を行うことによって、訓練した技能と関連する脳領域における灰白質の体積が変化するという知見も報告されている(Maguire et al., 2000)、8 週間のマインドフルネス訓練と脳構造との関連性を検討した研究では、マインドフルネス訓練により軽減されたストレス感が高い人ほど、介入の前後で扁桃体の体積が増加することが示されている(Hölzel et al., 2010)。

マインドフルネス傾向と脳活動との関連性を検討した知見がいくつか報告されており、情動刺激を呈示している際の扁桃体の活動は、マインドフルネス傾向の高い人において抑制されることが確認されている(Way et al., 2010)。また、呈示された表情刺激に対して、感情のラベル付けを行う場合は、性別についてラベル付けを行う場合に比

べて、扁桃体の活動が抑制されることが知られているが(Hariri et al., 2000), その効果はマインドフルネス傾向の高い人ほど顕著であり、さらにマインドフルネス傾向の高い人では、前部島皮質や内側前頭前皮質などの活動がより高い傾向にある(Creswell et al., 2007)。これらの研究は、マインドフルネスの個人特性と扁桃体を中心とした情動反応の抑制、並びに前頭前皮質の活動との関連性を明らかにしたものであり、扁桃体の体積と活動の関連性における知見の妥当性を高めるものである。

しかしながら、これまでの知見では、マインドフルネスの個人特性に依存した研究結果が多く、実際にマインドフルな認知活動を行っている際の効果は確認されてこなかった。そこで、本研究では、マインドフルネスの主要な操作として用いられるメタ認知的対処を用いて、情動反応に及ぼす影響について検討した。さらに、マインドフルネスは心身に適応的な情動制御方略とされているが、一方心身において不適応的な情動制御方略として、「感情抑制」が知られている。これは自らの感情反応を抑え込もうと努力する方略のことであり、これまでの研究において、表面的には主観的感情を抑制することができたとしても、交感神経活動が亢進するといったストレス反応を引き起こすことが明らかにされている(Gross et al., 2003; Ohira et al., 2006)。よって、本研究では情動刺激を呈示し、不適応的な情動制御方略として知られている「感情抑制」と、マインドフルネスにおけるメタ認知的方略とを同一実験内で検討することで、2つの方略における神経基盤を比較することを目的とした。

B. 研究方法

被験者

一般公募した精神・神経疾患のない右利きの方 21 名(女性 11 名)。平均 25.1 歳(SD 5.5)。

被験者の除外基準は以下に該当する者であった: 研究の結果に影響を及ぼす治療薬もしくは物

質(ステロイド剤等)を摂取している者、精神疾患に罹患している者、心臓ペースメーカーなど、体内に金属製の埋め込み物がある者、色覚異常を含めた眼疾患が認められる者。

情動刺激

21 枚の中性画像と 63 枚の不快画像を International Affective Picture System (IAPS) (CSEA-NIMH., 2001)から選択した。IAPS は、画像の感情価と覚醒度が標準化されている。不快画像はオリジナルの評定から感情価と覚醒度をマッチングさせた3つのセットに分けられた。中性画像(セット1)と不快画像(セット2,3,4)における感情価(快)と覚醒度の平均(SD)は以下の通りである。感情価: 5.00 (.51), 2.94 (.84), 2.87 (.72), 2.93 (.90)。覚醒度: 2.58 (.34), 6.04 (.60), 6.04 (.77), 6.02 (.70)。これらの画像が日本人においても同様の値を示すかを確認するために、本実験に参加した被験者に MRI 実験の前に同様の評定を求めた。同様に、感情価(快)と覚醒度の平均(SD)は以下の通りである。感情価: 5.20 (.23), 3.11 (.53), 2.94 (.57), 3.10 (.59)。覚醒度: 2.56 (1.15), 6.27 (.90), 6.50 (.79), 6.16 (.90)。

実験プロトコル

まず、被験者には実験の内容を説明し、書面での同意を取得した。次に、情動刺激に対する感情価と覚醒度の評定を求めた。その後、3つの対処法についての練習を行った。1つ目は、注視条件であり、呈示された刺激を普段どおり見ておくように教示された。2つ目は抑制条件であり、不快な画像に対して感じるであろう不快な感情をなるべく感じないように抑制するよう教示された。3つ目はメタ認知条件であり、呈示された刺激を見ている際に自分の感情や考えていることを意識して、客観的に観察するよう教示された。

fMRI の課題は、まず情動刺激に対して行う対処法を指示するスライドを 2 秒間呈示し、その後 8 秒間情動刺激を呈示する。この間、先に指示され

た対処法を行う。その後、その刺激に対して「どれほど不快に感じたか」について画面上に呈示される visual analogue scale (VAS: 1-9)を用いてトラックボールで評定させた。最後に 4 秒間の注視点を呈示した。これを 1 試行として、各セッション 28 試行実施し、各セッション間で休憩をはさみ、3 セッション行った。課題がすべて終了した後に各対処法を行っている際にどれくらい客観的に自分を観察したかについて VAS(1-9)による評定を求めた。

fMRI データの取得・解析

MR 画像の撮像には Siemens 社の 1.5T MRI Symphony を使用した。課題遂行中の機能画像は、Single shot echo-planar imaging (EPI) を使用した [TR/TE=2500ms/40ms, 31 axial slices, voxel size=3mm×3mm×4mm, 1mm inter slice gap, flip angle 90°, matrix size=64×64, Field of View=192mm×192mm]。1 セッションにつき、236 スキャンを撮像し、最初の 5 スキャンは検定に加えなかった。

解析には SPM8(Wellcome Department of Imaging Neuroscience <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>)を用いた。各機能画像に体動補正、スライスタイミング補正、Montreal Neurological Institute template を用いた空間的標準化、8mm FWHM Gaussian Kernelを用いたスムージングを行った。各被験者の 3D の BOLD 信号を含む時系列データは、First-level Fixed model effect による一般線形モデル(GLM)を用いて解析された。血流動態関数として、SPM に装備されている canonical HRF を用い、各条件での刺激呈示に対応して HRF を畳み込み積分し、セッションの時系列で、各条件に対応すると仮定される血流動態モデルを作成した。体動に関わる変数の時系列データはリグレッサーとしてデザインマトリクスに組み込まれた。実際の BOLD 信号を GLM によって voxel by voxel に解析し、各リグレッサーに対応するベータ値を算出した。

Functional Connectivity 解析

Functional Connectivity の解析は SPM8 のツールボックスの CONN (Alfonso Nieto-Castanon

<http://www.alfnie.com/software/conn>)を用いて行った。機能画像撮像中に seed 領域の BOLD 信号と相関して活動するボクセルを、一般線形モデルを用いて評価した。データを bandpass-filter (0.008Hz-0.09Hz)を用いてフィルタリングし、体動のパラメータはレグレッサーとして使用された。

[倫理面への配慮]

この研究はヒトを対象とする臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言、及び「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成 20 年 7 月 31 日改正)に基づき、十分に本人に実験の主旨・内容を説明してインフォームドコンセントを得てから行い、同意をした後も同意を撤回し、実験の参加を取りやめても何らの不利益を受けないことを保証する。既に本研究の基本部分は国立・精神神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」に基づき、安全に保管し、厳重なパスワード管理を施した上で、施設外には持ち出さない。実験データの解析に際しては、被験者の個人名は用いず連結可能匿名化し、プライバシーを保護する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票、紙ベースのデータなどは精神保健研究所・精神生理部の、個人情報管理者のみがアクセスできる書類庫に施錠して保管し、研究終了後には速やかにシュレッダーにかけ破棄するものとする。また、電子情報は登録を済ませた特定の間しかアクセスできないサーバーに保管し、外部からのアクセスは、ファイアーウォールにより厳しく制限する。研究成果の発表に際しては、個人の同意ができるような発表は行わない。

MRI 撮像における安全確保のための指針として、日本神経科学会倫理指針(pp.15-21)「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針」にしたがって実験を実施し安全を確保する。また、同様に偶発所見についても日本神経科学会倫理指針にしたがった対応をとる。すなわち、被験者には、実験説明時に、実験があくまでも研究目的であり、脳画像に診断精度がないことを説明しておく。また実験参加同意の際に、偶発所見が発見された場合に告知を希望するか否かの意思表示を書面で行わせる。脳画像診断の専門家に参考意見をもらい、精査が必要な所見と判断した場合、医療機関受診を勧める。課題における刺激条件は世界的に認められた安全性の基準の範囲内とする。

被験者の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法および研究期間を通じた全ての測定項目の解析結果についての資料を、被験者は入手又は閲覧することができる。

C. 研究結果

行動指標

どれくらい自分を客観的に観察したかについての VAS の平均点(SD)は各対処法で以下のようであった。注視:2.29 (1.34), 抑制:3.05 (1.49), メタ認知:6.76 (1.26) (図 6)。分散分析を行った結果、条件の主効果が有意であった $F(2, 40) = 86.83, p < .001, \eta^2_p = .81$ 。Bonferroni 法による下位検定の結果、メタ認知条件において他の条件と比較して客観視をした程度が高いことが示された($p < .01$)。これによって、メタ認知の操作によって自分を客観視する程度を適切に操作できたことが確認された。

各条件における各刺激に対する「どれほど不快に感じたか」についての VAS の平均点(SD)は、以下のようであった。注視(中性刺激):1.61 (.87), 注視(不快刺激):5.39 (1.41), 抑制:4.59

(1.35), メタ認知:4.50 (1.16) (図 7)。分散分析を行った結果、条件の主効果が有意であった $F(3,60)=48.79, p < .001, \eta^2_p = .89$ 。Bonferroni 法による下位検定の結果、注視(中性刺激)条件は他の 3 つの条件に比べて不快に感じた程度が低かった($p < .01$)。これにより本実験で用いられた刺激が、適切に不快感情を喚起していたと考えられる。さらに、注視(不快刺激)条件では、抑制、メタ認知条件と比較して、不快感情が高く評定された($p < .01$)。2 つの情動制御方略は、主観的な感情抑制には、双方とも効果があると考えられる。

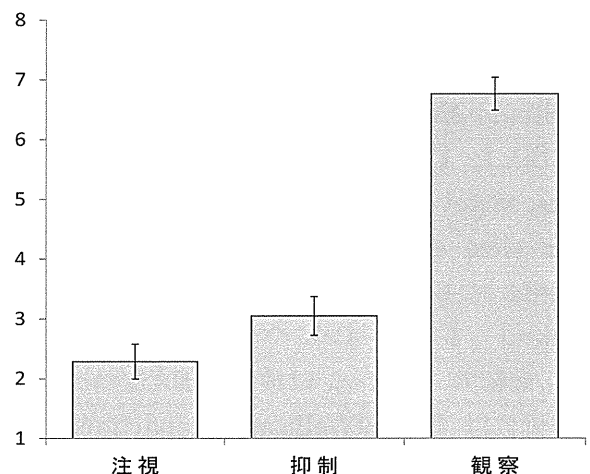


図 6. 各対処法において、どれくらい自分を客観的に観察したか(エラーバーは SE)。

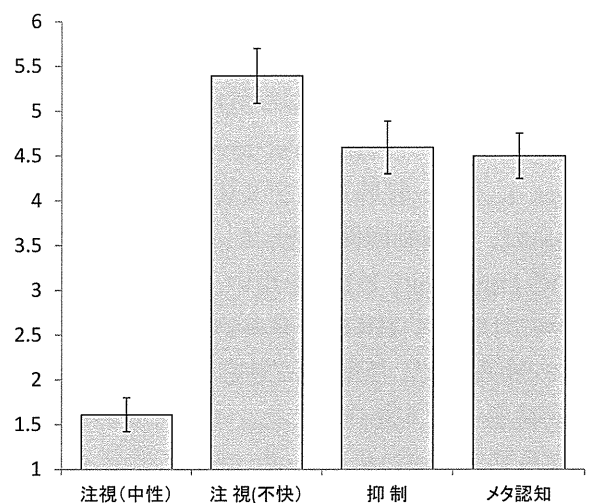


図 7. 各条件における各刺激において、どれほど不快に感じたか(エラーバーは SE)。

脳機能画像

この実験における情動刺激における脳活動を描出するため、注視条件における不快刺激を見ている際の脳活動から、注視条件において中性刺激を見ている際の脳活動を差し引いたところ、扁桃体(図 8)や中脳(図 9)などの領域に活動が見られた。

次に、2 種類の情動制御方略における脳活動の違いを検討するため、まず不快刺激に対して感情を抑制しているときの脳活動から、注視しているときの脳活動を差し引いた。その結果、左腹外側前頭皮質に活動が確認された(図 10)。同様に、不快刺激に対して客観的に自分を観察しているときの脳活動から、注視しているときの脳活動を差し引いたところ、前部島皮質(図 11)、内側前頭前皮質、下前頭皮質、前部帯状回、中側頭回における活動が確認された。

各条件における扁桃体の活動

さらに、注視条件における不快刺激を見ている際の脳活動から、中性刺激を見ている際の脳活

動を反映する脳領域として、各条件における脳活動を比較したところ、条件における主効果が確認された $F(3, 60) = 7.60, p < .005, \eta^2_p = .23$ 。

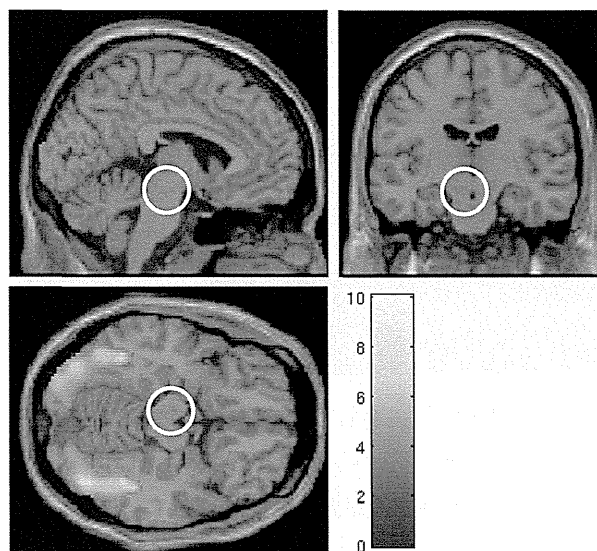


図 9. 注視条件における不快刺激を見ている際の脳活動から、注視条件において中性刺激を見ている際の脳活動を差し引いた際に確認された中脳($p < .001$ uncorrected, $k > 10$ voxels)。

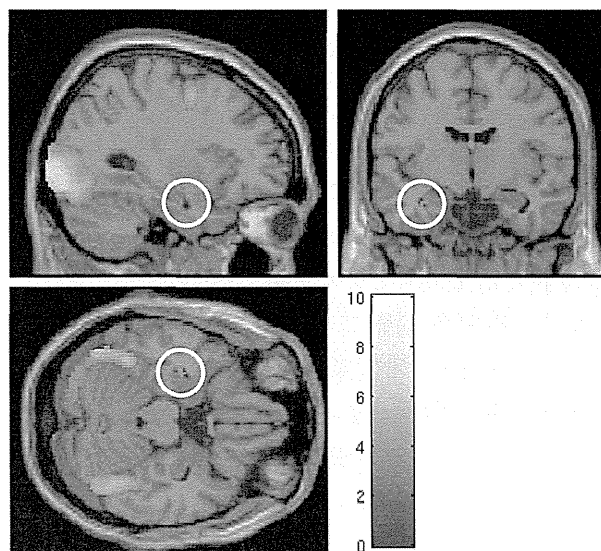


図 8. 注視条件における不快刺激を見ている際の脳活動から、注視条件において中性刺激を見ている際の脳活動を差し引いた際に確認された扁桃体($p < .001$ uncorrected, $k > 10$ voxels)。活動を差し引いた際に確認された扁桃体を情動反

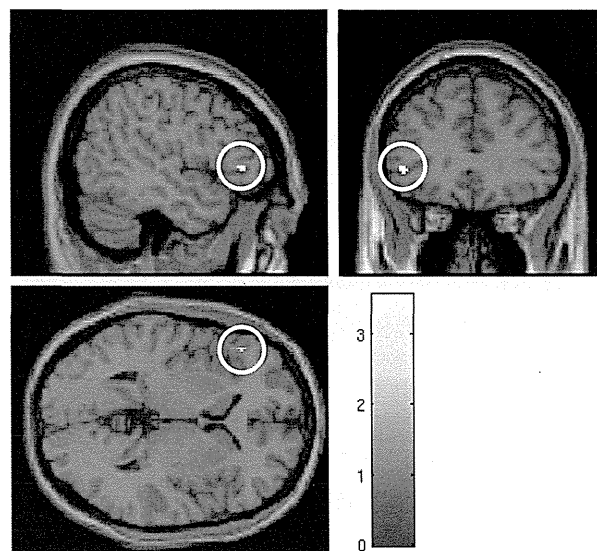


図 10. 不快刺激に対して感情を抑制しているときの脳活動から、注視しているときの脳活動を差し引いた際に確認された左腹外側前頭皮質($p < .001$ uncorrected, $k > 10$ voxels)。

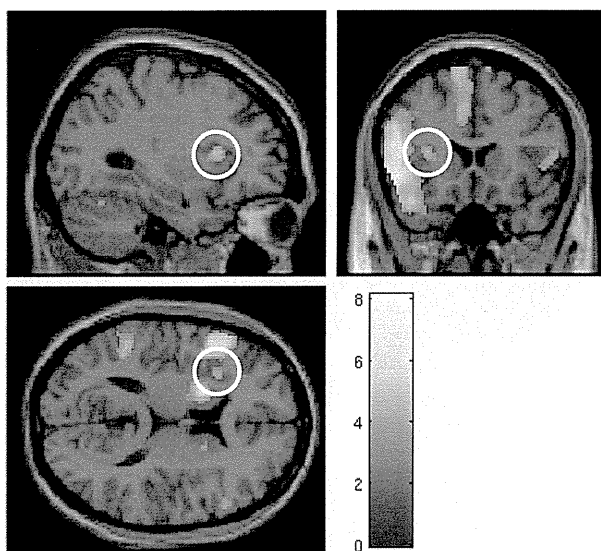


図 11. 不快刺激に対して客観的に自分を観察しているときの脳活動から、注視しているときの脳活動を差し引いた際に確認された前部島皮質($p < .001$ uncorrected, $k > 10$ voxels)。

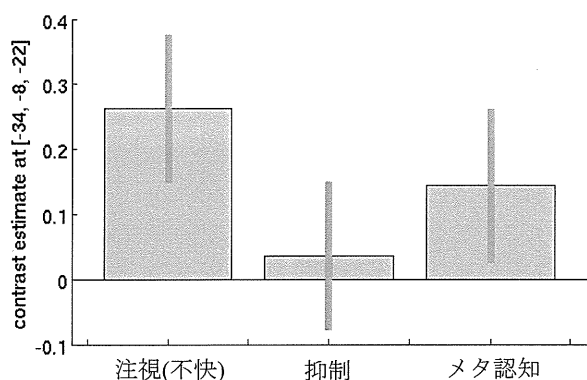


図 12. 注視(中性刺激)条件の活動を差分した各条件における扁桃体の活動

下位検定の結果、注視(不快刺激)条件においてのみ注視(中性刺激)条件との有意な差が確認された($p < .05$) (図 12)。

扁桃体との Functional Connectivity

2 種類の情動制御方略において、扁桃体の活動の抑制に寄与した脳領域を特定するため、注視(不快刺激)条件の脳活動を差し引いた抑制条

件、メタ認知条件それぞれの脳活動において、扁桃体との Functional Connectivity 解析を行った。その結果、メタ認知条件においてのみ前部島皮質と扁桃体の活動に負の相関が確認された(図 13)。

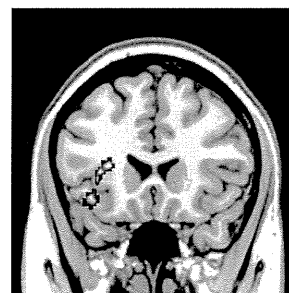


図 13. メタ認知条件において扁桃体の活動と負の相関が確認された部位。

D. 考察

本研究では、代替医療のひとつであるマインドフルネスの神経基盤について、不適応的な情動制御方略とされる感情抑制と比較して検討した。その結果、2 種類の感情制御方略において、普段通り情動刺激を見た場合と比較して、不快であると感じた程度が低くなった。この傾向は、情動反応を引き起こす脳部位である扁桃体の活動においても確認された。これらの結果から、主観並びに神経活動において 2 種類の方略とも、情動制御の面では成功していたと考えられる。

次に、各情動制御方略時に活動した脳領域を特定したところ、抑制条件においては、特別な情動制御方略を用いなかった場合と比較して、左腹外側前頭皮質に活動が確認された。この領域は感情抑制の先行研究においても活動することが確認されている脳領域であり(Ochsner & Gross, 2005; Ohira et al., 2006)、意図的な感情抑制に関わる部位とされている。一方、メタ認知条件においては、前頭皮質の広範囲な領域に活動が確認された。

さらに、扁桃体の活動を抑制している部位を特