

## 総説 (平成26年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞研究)

## 過敏性腸症候群の脳腸相関における認知的要因の役割

菅 谷 渚

横浜市立大学大学院医学研究科 疫学・公衆衛生学部門

**要 旨:** 過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS) は心理的要因が発症・悪化に関与することの多い消化器系心身症である。中枢神経系から腸へ、あるいは腸から中枢神経系へ双方向的に影響しあっており、それらの関連を視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) 系や自律神経系、免疫系等が媒介する可能性が示唆されている。このようなネットワークがIBSの病態生理において重要な役割を持つと考えられる。また、IBSは心身両面からの介入が必要な疾患であり、心理的介入として認知療法あるいは認知行動療法の有効性が実証されている。近年では認知行動療法による介入効果やそのターゲットとなる認知とIBSの脳腸相関にかかわる各系との関連について報告されつつある。たとえば、IBS患者において、痛みに対する破局的認知の強さは右背外側前頭前野の厚さと強い負の相関を示されている。また、IBS保有者では急性ストレスに対するコントロール可能性の評価の低さと副腎皮質ホルモンとの相関が強く、IBSにおける認知とHPA系の関連の強さがうかがえる。さらに介入研究においては、認知療法によって海馬傍回と右帯状皮質下部の神経活動は低下し、辺縁系活動の変化は腹部症状や不安の改善に付随していることも報告されている。

以上のように、脳腸相関における認知的要因の役割を解明することは、認知行動療法をはじめとした心理的介入をよりIBSの特徴に適したものに発展させることにも貢献すると期待できる。

**Key words:** 過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome), 脳腸相関 (brain-gut axis), 認知的要因 (cognitive factor), 認知行動療法 (cognitive behavioral therapy)

## はじめに

過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS) は機能的消化管障害のひとつである。また、ストレスを機に発症・悪化することの多い消化器系心身症であることから、心身両面からの治療が重要である。国際的に用いられている診断基準である Rome III 基準では、IBSを「腹痛あるいは腹部不快感が1ヶ月につき3日以上ある状態が3ヶ月以上続き、その腹痛あるいは腹部不快感に①排便によって軽快する、②排便頻度の変化で始まる、③便性状(外観)の変化で始まる、の3つの症状のうち2つ以上を伴うもの」と定義されている<sup>1)</sup>。IBSの病態として、①消化管運動の異常、②消化管知覚閾値の低下、③心理的異常(不安、うつなど)が挙げられている。これらには脳と腸の機能的関連(脳腸相関)の異常が関わってお

り、これがIBSの病態において重要な役割を担っていると考えられている。さらにはIBSに対する心理的介入として認知療法あるいは認知行動療法(思考などの認知に働きかけて感情や行動を変容させる心理療法)の有効性が実証されつつあり<sup>2)</sup>、脳腸相関にかかわる指標への効果についても報告されている。Tonerら<sup>3)</sup>はIBSにおける認知行動療法を行う目的について、①IBSに対する見方を Helplessness・Hopelessness から Resourcefulness・Hopefulnessへ再構成することを援助すること、②思考・感情・行動・環境・IBS症状の関連性を同定するのを援助すること、③QOLを向上させるためIBSへのより効果的なコーピング方略を明らかにし、実行すること、と述べている。IBS症状をどのようにとらえるかという認知的要因やその変容を試みた先行研究はIBSに特化した心理的介入の発展に有益なエビデンスを提供してきたとい

える。

本稿では神経・内分泌・免疫学的側面からIBSの脳腸相関について概説したうえで、認知行動療法による介入効果やそのターゲットとなる認知とIBSの脳腸相関にかかわる各系との関連について紹介する。

## II 双方向性の脳腸相関

多くの先行研究によって、中枢神経系から腸へ、あるいは腸から中枢神経系へ双方向的に影響しあっており<sup>4)</sup>、それらの関連を視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) 系や自律神経系、免疫系等が媒介する可能性が示唆されてきた (Figure 5<sup>1)</sup>。

たとえば、我々はストレスを受けると、HPA系が活性化し、視床下部室傍核から放出されたコルチコトロピン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone: CRH) が下垂体前葉に作用して副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) が放出され、それが副腎皮質束状層に作用してコルチゾールが分泌される。コルチゾールは粘膜免疫系のT helper 1 type (Th1) / T helper 2 type (Th2) バランスをTh2反応に移行させる (肥満細胞などの上昇)<sup>6,7)</sup>。さらにCRHは肥満細胞の脱顆粒を引き起こし<sup>8)</sup>、それが腸管の透過性を上昇させ<sup>9)</sup>、多くの抗原やアレルゲンが消化管粘膜の上皮下層を貫通する<sup>10)</sup>。自律神経系もまた、直接的あるいは間接的に大腸の浸透性を調節し、それによって抗原やバクテリアの大腸免疫へのアクセスを変化させる<sup>11)</sup>。また、身体的ストレスは免疫生成物質は情動運動系の反応性を調節する可能性も示唆されている<sup>12)</sup>。腸管からの侵害シグナルは脊髄神経の感覚ニューロンを発火させると脊髄後根から脊髄後角ニューロンにシグナルが伝わる。そのような内臓性求心シグナルは脊髄視床路を上行し刺激を視床に伝達する。さらにそこから主要な身体感覚領域 (島皮質、前帯状皮質、前頭前皮質など) が賦活される。これらの領域の賦活は中脳中心灰白質の下行性疼痛抑制系を活性化し、内因性オピオイド、ノルアドレナリン神経、セロトニン神経を介して内臓痛を抑制する<sup>13)</sup>。

以上の知見からも、IBSの双方向的な脳腸相関を想定することができ、このようなネットワークがIBSの病態生理において重要であると考えられる。

## IBSにおける神経・内分泌・免疫学的特徴と認知との関連

### A 腹痛に対する注意・予期との関連

Tillischらのメタ分析<sup>14)</sup>によると、腸管拡張刺激によってIBS患者と健常者ともに内臓求心性の処理にかかわる

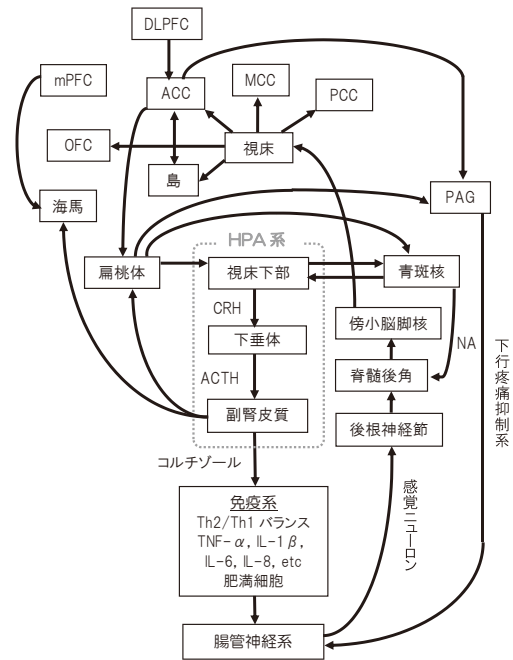


Figure IBSの脳と腸における双方向性の関連 (文献5より引用)

mPFC: 内側前頭前皮質, DLPPFC: 背外側前頭前皮質, OFC: 眼窩前頭皮質, ACC: 前帯状皮質, MCC: 中部帯状皮質, PCC: 後部帯状皮質, PAG: 中脳中心灰白質, CRH: コルチコトロピン放出ホルモン, ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン, NA: ノルアドレナリン

領域 (視床、島皮質、前部中帯状皮質) の賦活が見られるが、活動部位の範囲や特異性が異なっており、さらにIBS患者では健常群よりも感情喚起にかかわる領域 (膝周囲部前帯状皮質、扁桃体) や内因性疼痛抑制にかかわる中脳が賦活していた。このような腹痛と生物学的指標との関連に症状に対する予期が媒介している可能性を示した報告がある。たとえば、IBS患者に対して下行結腸伸展刺激の先行刺激を与えた際の内臓知覚が増大しており、右帯状回、右島皮質、右背外側前頭前皮質の変化が起きており、先行刺激を受けた後は偽刺激によっても情動・内的感覚に関連する領域が活動亢進していた<sup>15)</sup>。また、同様の伸展刺激を用いて鎮痛作用があると教示されたプラセボ薬の効果を検討した研究では、IBSの有無でプラセボによる鎮痛効果は差異がないが、IBS群では健常群よりもプラセボが情動・認知にかかわる領域 (島、中帯状回、前頭前皮質) の活動を増大させており、痛みを予期している間にも前頭前皮質がより賦活していた<sup>16)</sup>。このような腸管拡張刺激を予期することで脳神経活動の変化が見られるという報告は、IBSの腹部症状に関連する認知的要因がIBSの病態に大きく関与する可能性を示唆している。なお、健常な人を対象にした研究ではあるが、直腸拡張刺激を負荷するとその刺激の予期に対するストレス反応として不安、ACTH、コルチゾールの上昇を示したと報告されている<sup>17)</sup>。IBS患者では腹部症状<sup>18)</sup> や痛み<sup>19)</sup> に対して過度に注意を向けていることが示され

Table 認知的評価と副腎皮質ホルモンの相関（文献27を改変）

IBS	Cortisol	DHEA	Cortisol/DHEA 比
脅威性の評価	0.61*	0.41	0.37
チャレンジ	0.08	-0.03	0.15
コントロール可能性の評価	-0.64*	-0.33	-0.71**
コントロール群	Cortisol	DHEA	Cortisol/DHEA 比
脅威性の評価	0.32*	0.29	0.04
チャレンジ	-0.28	-0.22	-0.06
コントロール可能性の評価	-0.25	-0.19	0.00

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$ 

DHEA：デヒドロエピアンドロステロン

ており、そのことが腹部症状を悪化させる可能性が示唆されている<sup>20-22</sup>。以上のことから、腹痛に過度な注意を向け、痛みが起きることを予期することがIBSの脳腸相関において大きな役割を持つことが推測できる。

## B 痛みに対する破局的認知との関連

疼痛の重症化において pain catastrophizing（痛みに対する破局的認知）が重要な役割を担うことが着目されており、腹痛を主体とするIBSの重症度とも関連している<sup>23</sup>。IBS患者において、痛みに対する破局的認知の強さは右背外側前頭前野の厚さと強い負の相関を示すことが報告されている<sup>24</sup>。

## C ストレス理論における認知的評価との関連

IBS保有者にとって慢性的に頻発する腹部症状自体がストレスラーとなり、腹部症状悪化をもたらす悪循環に拍車をかけると考えられる。Lazarusらのストレス理論においてストレスラーに対する認知的評価（「チャレンジ」、「有害な影響」、「脅威」、「コントロール可能性」に分類されている）が重要な構成要素の一つであることが古くから知られている<sup>25</sup>。著者らはIBS保有者における腹部症状に対する認知的評価（「コミットメント（Lazarusの理論における『チャレンジ』に相当）」、「影響性の評価」、「脅威性の評価」と不安の関連を報告した<sup>26</sup>。また、著者らはIBS保有者におけるストレス負荷時のコルチゾールおよびデヒドロエピアンドロステロン（dehydroepiandrosterone: DHEA）の反応にも着目している<sup>27,28</sup>。DHEAはACTHに刺激されて副腎皮質網状層から分泌されるホルモンであり、免疫系に対してコルチゾールと逆に作用すること（Th1の上昇）が示唆されていることから<sup>29</sup>、コルチゾールとの比が有用である。著者らの実験結果ではIBS保有者では急性ストレスラーに対する認知的評価（コントロール可能性）とコルチゾール/DHEA比との強い負の相関を示し、IBS非保有者には同

様の結果がみられなかったことから（Table）、IBSにおける認知とHPA系の関連の強さを示唆したといえる<sup>27</sup>。これらの結果を総合すると、IBSにおいて感情面と生理面に関与する認知的評価の構成要素はいくらか異なると推測できるが、同時にIBSの心理-生理モデルを構築する上で症状をはじめとしたストレスラーのとらえ方の具体性を追求する必要性を示していると考えられる。

## D 認知機能との関連

IBSにおける神経・免疫・内分泌学的特徴と記憶をはじめとした認知機能との関連を明らかにすることが心理的介入の発展に寄与することも期待できる。IBS患者において、Wisconsin Card Sorting Testで測定される「認知的柔軟性」が低下しており、それは前頭前野および扁桃体の活動低下や島の賦活、前頭前野と前補足運動野との結合の弱さが寄与していると推測されている<sup>30</sup>。また、IBS患者では対連合学習テストに含まれる視空間記憶テストのエラー数が健常者より多く、この結果は精神疾患の併存を統制してもみられ、さらにコルチゾール反応性と視空間メモリのエラーとの間に負の相関がみられた<sup>31</sup>。また、健常者を対象にした研究において、腹部症状にかかわるとされる生理指標と認知機能の関連が報告されており、IBS研究への応用可能性が期待できる。たとえば、ノルアドレナリンの上昇が頭頂部と前頭部の機能的結合を変化させて注意やワーキングメモリに影響する可能性があることや<sup>32</sup>、IL-6の上昇が注意、ワーキングメモリや実行機能などの低下と相関すること<sup>33</sup>が報告されている。このような腹部症状にかかわる生理指標がIBSにおける認知機能の特徴にどのように影響するかについても検討の意義があると考えられる<sup>34</sup>。さらに、中枢におけるコルチゾールとノルアドレナリンが投薬によって上昇することでネガティブな情報に対する扁桃体の反応が亢進するという報告があり<sup>35</sup>、記憶をコード化する過程における扁桃体の賦活の強さがネガティブな情報の想起と

相関することも確認されている<sup>36)</sup>。これらのことから、IBSにおいてもコルチゾールやノルアドレナリンの上昇が感情にかかわる情報の記憶の固定を間接的に促進する可能性があり<sup>34)</sup>、さらにはそのような現象が腹部症状などのネガティブな刺激に対する注意バイアスにかかわるかについても検討の意義があると考えられる。

## E 介入研究に見られる IBS における認知と生理指標との関連

多くの先行研究が IBS 患者における不安、抑うつ、QOL、腹部症状に対する認知療法あるいは認知行動療法の効果を実証してきた<sup>37, 38)</sup>。認知療法によって海馬傍回と右帯状皮質下部の神経活動は低下し、辺縁系活動の変化は腹部症状や不安の改善に付随していることも報告されている<sup>39)</sup>。これらの脳領域は過度の警戒や情動的記憶に関連する<sup>34)</sup>。認知行動療法は IBS 症状に直接的な効果をもたらす、その効果は心理的な苦痛 (QOL) に対する効果とは独立していたと報告する先行研究があり、心理的な苦痛の改善が IBS 症状をやわらげるのではなく、むしろ IBS 症状の軽減は心理的な苦痛を改善するという考察がされている<sup>40)</sup>。すなわち IBS における認知の変容は IBS の脳腸関連のプロセスに直接的に関与することで腹部症状の改善に貢献している可能性があるという点は興味深い。

## おわりに

本稿では、認知行動療法による介入研究やそのターゲットとなる認知と IBS の病態生理の中核をなす脳腸関連にかかわる神経・内分泌・免疫学的な要因との関連を概説した。このような脳腸関連と認知的要因の関係を解明することは、認知行動療法をはじめとした心理的介入をより IBS の特徴に適したものに発展させることにも貢献することが期待できる。一方で、下痢型・便秘型などのサブタイプによる差異や、性差についても報告されていることから、精神疾患の併存の有無も含め、これらの要因を考慮したさらなる病態理解も必要となる。

## 謝 辞

横浜市立大学医学研究奨励賞に選出いただき、選考委員の先生方ならびに横浜医学会の関係者の皆様に心より御礼申し上げます。また、日頃ご指導いただいております横浜市立大学社会予防医学教室の水嶋春朔教授ならびに関係の先生方にも感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Drossman DA: The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, **130**: 1377–1390, 2006.
- 2) Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ, et al: Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006442, 2009.
- 3) Toner BB, Stuckless N, Ali A, Downie F, Emmott S, Akman D: The development of a cognitive scale for functional bowel disorders. *Psychosom Med*, **60**: 492–497, 1998.
- 4) Stasi C, Rosselli M, Bellini M, et al: Altered neuroendocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol*, **47**: 1177–1185, 2012.
- 5) 菅谷 渚: 身体と精神のクロストーク: 過敏性腸症候群における脳腸関連. *精神科*, **24**: 288–294, 2014.
- 6) Chrousos GP: Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol*, **106**: S275–S291, 2000.
- 7) Elenkov U, Chrousos GP: Stress hormones, Th 1/Th 2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab*, **10**: 359–368, 1999.
- 8) Barreau F, Cartier C, Leveque M, et al: Pathways involved in gut mucosal barrier dysfunction induced in adult rats by maternal deprivation: corticotrophin-releasing factor and nerve growth factor interplay. *J Physiol*, **580**: 347–356, 2007.
- 9) Santos J, Saunders PR, Hanssen NP, et al: Corticotropin-releasing hormone mimics stress-induced colonic epithelial pathophysiology in the rat. *Am J Physiol*, **277**: G391–G399, 1999.
- 10) Wallon C, Söderholm JD: Corticotropin-releasing hormone and mast cells in the regulation of mucosal barrier function in the human colon. *Ann N Y Acad Sci*, **165**: 206–210, 2009.
- 11) Söderholm JD, Perdue MH: Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **280**: G7–G13, 2001.
- 12) Watkins LR, Wiertelack EP, Goehler LE, et al: Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Res*, **654**: 15–26, 1994.
- 13) Fukudo S: Stress and visceral pain: Focusing on irritable bowel syndrome. *Pain*, **154** Suppl 1: S63–S70, 2013.
- 14) Tillisch K, Mayer EA, Labus JS: Quantitative meta-

- analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, **140**: 91 – 100, 2011.
- 15) Hamaguchi T, Kano M, Kanazawa M, et al: Differential activation of the brain by experience of visceral stimulation in humans. *J Psychosom Res*, **58**: S55, 2005.
  - 16) Lee HF, Hsieh JC, Lu CL, et al: Enhanced affect/cognition-related brain responses during visceral placebo analgesia in irritable bowel syndrome patients. *Pain*, **153**: 1301 – 1310, 2012.
  - 17) Yágüez L, Coen S, Gregory LJ, et al: Brain response to visceral aversive conditioning: a functional magnetic resonance imaging study. *Gastroenterology*, **28**: 1819 – 1829, 2005.
  - 18) Afzal M, Potokar JP, Probert CS, Munafò MR. : Selective processing of gastrointestinal symptom-related stimuli in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*, **68**: 758 – 761, 2006.
  - 19) Chapman S, Martin M: Attention to pain words in irritable bowel syndrome: increased orienting and speeded engagement. *Br J Health Psychol*, **16**: 47 – 60, 2011.
  - 20) Peterson, R. A., & Reiss, S. (1992) . *Anxiety Sensitivity Index manual*. ( 2 ed.) . Worthington, OH: International Diagnostic Systems.
  - 21) Martin M, Chapman SC: Cognitive processing in putative functional gastrointestinal disorder: rumination yields orientation to social threat not pain. *Eur J Pain*, **14**: 207 – 213, 2010.
  - 22) Keough, M. E., Timpano, K. R., Zawilinski, L. L., & Schmidt, N. B. (2011) . The association between irritable bowel syndrome and the anxiety vulnerability factors: body vigilance and discomfort intolerance. *J Health Psychol*, **16** ( 1 ) : 91 – 98, 2011.
  - 23) van Tilburg MA, Palsson OS, Whitehead WE: Which psychological factors exacerbate irritable bowel syndrome? Development of a comprehensive model. *J Psychosom Res*, **74**: 486 – 492, 2013.
  - 24) Blankstein U1, Chen J, Diamant NE, Davis KD: Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors. *Gastroenterology*, **138**: 1783 – 1789. 2010.
  - 25) Lazarus RS, Folkman S.: *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer Publishing Company, 1984.
  - 26) Sugaya N, Nomura S, Shimada H: Relationship between cognitive factors and anxiety in individuals with irritable bowel syndrome. *Int J Behav Med*, **19**: 308 – 315, 2012.
  - 27) Sugaya N, Izawa S, Kimura K, et al.: Adrenal hormone response and psychophysiological correlates under psychosocial stress in individuals with irritable bowel syndrome. *Int J psychophysiol*, **84**: 39 – 44, 2012.
  - 28) Sugaya N, Izawa S, Saito K, Shirotaki K, Nomura S, Shimada H: Effect of prolonged stress on the adrenal hormones of individuals with irritable bowel syndrome. *BioPsychoSocial Med*, **9**, 2015.
  - 29) Evans P, Hucklebridge F, Clow A: *Mind, Immunity and Health – the Science of Psychoneuroimmunology*. Free Association Books, London, pp. 49 – 52, 2000.
  - 30) Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, et al: Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on FMRI and dynamic causal modeling. *Gastroenterology*, **143**: 1188 – 1198, 2012
  - 31) Kennedy PJ, Clarke G, O'Neill A, et al: Cognitive performance in irritable bowel syndrome: evidence of a stress-related impairment in visuospatial memory. *Psychol Med*, **44**: 1553 – 1566, 2014.
  - 32) Cordero MI, Venero C, Kruyt ND, Sandi C: Prior exposure to a single stress session facilitates subsequent contextual fear conditioning in rats – evidence for a role of corticosterone. *Horm Behav*, **44**: 338 – 345, 2003.
  - 33) Marsland A, Petersen K, Sathanoori R, et al: Interleukin- 6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers. *Psychosom Med*, **68**: 895 – 903, 2006.
  - 34) Kennedy PJ, Clarke G, Quigley EM, et al: Gut memories: towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*, **36**: 310 – 340, 2012.
  - 35) Kukulja J, Schläpfer TE, Keyzers C, et al: Modeling a negative response bias in the human amygdala by noradrenergic-gluocorticoid interactions. *J Neurosci*, **28**: 12868 – 12876, 2008.
  - 36) McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*, **27**: 1 – 28, 2004.
  - 37) Leibbrand R, Hiller W: Cognitive behavior therapy for functional gastrointestinal disorders: is group treatment effective? *Acta Neuropsychiatrica*, **15**: 242 – 248, 2003.
  - 38) Lackner JM, Jaccard J, Krasner SS, Katz LA, Gudleski GD, Holroyd K: Self-administered cognitive behavior therapy for moderate to severe irritable bowel syndrome: clinical efficacy, tolerability, feasibility. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **6** : 899 – 906, 2008.
  - 39) Lackner JM, Lou Coad M, Mertz HR, et al.: Cognitive therapy for irritable bowel syndrome is associated with reduced limbic activity, GI symptoms, and anxiety. *Behav Res Ther*, **44**: 621 – 638. 2006.

- 40) Lackner JM, Jaccard J, Krasner SS, Katz LA, Gudleski GD, Blanchard EB: How does cognitive behavior therapy for irritable bowel syndrome work? A mediational analysis of a randomized clinical trial. *Gastroenterology*, **133**: 433–444, 2007.

**Abstract**

THE ROLE OF COGNITIVE FACTORS IN THE BRAIN-GUT  
CONNECTION IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Nagisa SUGAYA

*Department of Epidemiology and Public Health,  
Graduate School of Medicine, Yokohama City University*

Irritable bowel syndrome (IBS) is a gastrointestinal psychosomatic disorder, and the onset and course of IBS are influenced by psychological factors. The central nervous system and gut influence each other, and this relationship is reportedly mediated by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, autonomic nervous system, immune system, or some combination thereof. This brain-gut network has an important role in pathophysiology of IBS. Individuals with IBS need both mental and physical interventions, and the utility of cognitive therapy or cognitive behavioral therapy has been demonstrated. Recently, the relationship between various biological variables relating to the brain-gut axis and the effect of cognitive behavioral therapy or cognitive factors has been examined. For example, IBS patients showed a strong negative correlation between dorsolateral prefrontal cortex thickness and pain catastrophizing. Individuals with IBS showed a significant correlation between salivary adrenal hormone and low controllability for acute stressors. Moreover, an interventional study found that neural activity in the parahippocampal gyrus and the inferior portion of the right cortex cingulate were reduced after cognitive therapy, and limbic activity changes were accompanied by significant improvements in GI symptoms and anxiety. An improved understanding of the role of cognitive factors in the brain-gut axis may contribute to development of psychological interventions, including cognitive behavioral therapy, that are suitable for IBS.