

令和元年6月17日現在

機関番号：37116

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15282

研究課題名(和文) 体形比較課題による摂食障害の病態と治療的介入の検討

研究課題名(英文) A study of eating disorder pathology and therapeutic intervention based on a body shape comparison task

研究代表者

兒玉 直樹 (KODAMA, NAOKI)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：10352303

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)：摂食障害の神経基盤解明を目的として、MRIで構造画像および安静時fMRIを撮像し、摂食障害の中核的な症状のひとつである体形の不満との関連を検討した。機械学習アルゴリズムを利用した多変量解析を用いて構造画像のみでAN群と健常群を判別することができた(正解率 0.76,  $\chi^2$ 検定 $p=0.003$ )。またその計算結果は体形の不満という摂食障害の中核症状を反映していた。安静時脳活動では右海馬傍回から扁桃体がAN群で活動が上昇しており、右上頭頂小葉および左紡錘回の活動が低下していた。このことから情動の処理や体形を含む視覚情報の処理の異常が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経性やせ症の患者のMRI画像を機械学習を用いたアルゴリズムで解析した。MRIの画像のみで疾患の有無を判別することができ、脳の萎縮パターンと摂食障害の中核症状である体形の不満とが関連していることが示唆された。また、安静時の脳活動をMRIを使って解析した結果、神経性やせ症の患者には情動の処理や体形を含む視覚情報の処理の異常が有ることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：With the goal of elucidating the neurological basis for eating disorders, we took contrast MRI and rsfMRI images and examined the correlation with body dissatisfaction, a key symptom of eating disorders. Using multivariate analysis with a machine learning algorithm, it was possible to distinguish the AN group from the healthy control group with the contrast images (accuracy rate 0.76,  $\chi^2$  test  $p=0.003$ ). The calculated results reflected body dissatisfaction, a central symptom of eating disorders. For resting brain activity, the AN group had increased activity from the right parahippocampal gyrus to the amygdala and decreased activity in the right superior parietal lobule and left fusiform gyrus. These findings suggest abnormalities in emotional processing and visual information processing which includes body shape.

研究分野：心身医学

キーワード：摂食障害 MRI 体形の不満

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

「やせ」を美しいとする文化の中で、摂食障害患者においては、「やせている」が自己評価の基準のなかで過剰に大きくなってしまっている。これは「体形の不満」として表現される。「体形の不満」は摂食障害の中核的な特徴で、予後や寛解後の症状再燃の予測因子でもある(Norrington, C.E. & S.S. Sohlberg, 1993, Keel, P.K., et al. 2003)。また、発症や症状の維持に関与しているとされ (Fairburn and Cooper, 1997)、摂食障害で広く見られる臨床的特徴である。体形の不満に着目して摂食障害患者の脳機能を解析することで、摂食障害のより本質的な特徴を捉えられる可能性があると考えられた。

### 2. 研究の目的

神経性食思不振症では前頭葉(Joos et al. 2010)、前帯状回(Friederich et al. 2012)、頭頂葉と側頭葉(Gaudio et al. 2011)、後頭葉(Fonville et al. 2014)など様々な領域で脳の萎縮が起きていることが報告されている。個々の脳の領域の萎縮の程度と神経性食思不振症の症状がどのように関連しているかという検討は、今までいくつは報告されているが、神経性食思不振症によって引き起こされる脳全体としての萎縮のパターンが、どのように症状と関連があるかといった検討は少ない。今回は機械学習アルゴリズムを用いた多変量解析を用いて脳の萎縮のパターンと今回の研究で着目した体形の不満との関係を検討した。

また、当初は MRI 撮像中に他者の体形を提示して体形比較を行い、そのときの脳血流の差も検討することを予定していた。しかし、他者の体形を提示して体形比較を行うことは、個々の症例の治療に貢献するとは言い難く、むしろ摂食障害患者にとっては嫌悪感を惹き起こす課題であったことから、同意を得ることは予想以上に難しかった。そのために計画を変更して安静時脳活動の撮像を行った。

課題 (刺激提示や作業など) による、脳のエネルギー代謝の課題特異的变化は、安静時の脳活動に比べて非常に小さい(5%以下)と考えられている。課題による変化に着目することは、脳活動の非常に小さな断片に着目することになる。ボタン押しなどの単純な課題でもその fMRI における信号変化を 20% しか説明できず、80% の信号変化はノイズとして処理されている。一方で、安静時の脳活動は脳のエネルギー代謝の主要な部分を占めており、疾患関連の情報を多く含むと考えられている。加えて課題特異的な変化に着目するよりもシグナルノイズ比が高いと考えられており、疾患特異的なパターンを検出する上で有利である(小野田慶一 山口 修平, 日老雑誌 2015; 52: 12-17)。また、刺激提示を行って被験者の陰性感情を刺激する必要も無く、被験者に対する負担も非常に少なくすることができ、その点でも安静時脳活動のによる検討が有利であると考えられた。今回我々は、安静時脳活動の健常人との比較や、今回の研究で着目した、摂食障害の中核症状である体形の不満との関係を検討して、摂食障害で起きている脳活動の変化を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

神経性食思不振症制限型 9 名 (AN 群) および健常対照群 25 名 (健常群)。神経性食思不振症は DSM-5 によって診断した。参加者は全員右利きで、ペースメーカーや体内の金属などは無く、閉所恐怖症なども無かった。本検討は産業医科大学医学部倫理委員会の承認を受け、全例、書面による同意を得て行われた。

脳画像は構造画像として T1 強調画像、機能画像として 7 分間の開眼安静時の T2\* 画像を撮像した。

構造画像は FreeSurfer software library version 6.0 用いて 109 の解剖学的領域ごとの皮質体積および皮質の厚さを求めた (図 1)。領域ごとの体積は被験者ごとの全頭蓋内容容積で補正し、皮質の厚さは被験者ごとの皮質の厚さの平均で補正を行った。その値を LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) algorithm (以下 lasso) および L1 正則化線形 Support Vector Classification (以下 L1SVC) を用いた機械学習アルゴリズムによる多変量解析を行った。この多変量解析には汎用プログラミング言語である Python と、その機械学習ライブラリである scikit-learn (<https://scikit-learn.org/stable/>) を使用した。

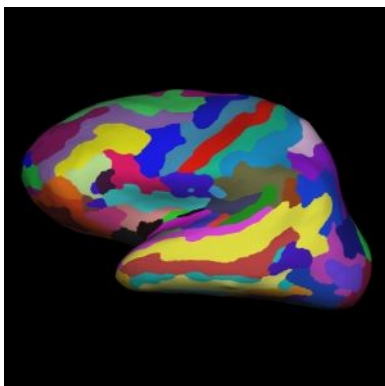


図 1 FreeSurfer により解剖学的領域ごとの皮質体積と皮質厚を求めた

皮質体積および皮質の厚さを使用して lasso および L1SVC を使って作成したモデルを leave-one-out 交差検証によって検証し AUC(Area Under Curve)をつかって作成されたモデルの評価を行った。

安静時脳活動はSPM12(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>)およびCONN : functional connectivity toolbox ver.18.b(<https://web.conn-toolbox.org/>)を用いて解析を行った。AN 群と健常群の比較は安静時の脳活動の指標での 1 つである fALFF(Fractional amplitude of low-frequency fluctuations)を用いて行った。健常人と AN 群で有意に差がみられた領域に関しては、EDI-2(Eating disorder inventory-two)のサブスケールの体形の不満や EDEQ(Eating Disorder Examination-Questionnaire)の体形へのとらわれとの相関も検討した。

#### 4 . 研究成果

##### 構造画像

皮質体積を使い lasso で作成した時の AUC は 0.83、皮質の厚さを使い lasso で作成した時の AUC は 0.87、皮質体積を使い L1SVC で作成した時の AUC は 0.89、皮質の厚さを使い L1SVC で作成した時の AUC は 0.90 であり、いずれも良好な予測性能を持つことが示唆された(図 2)。

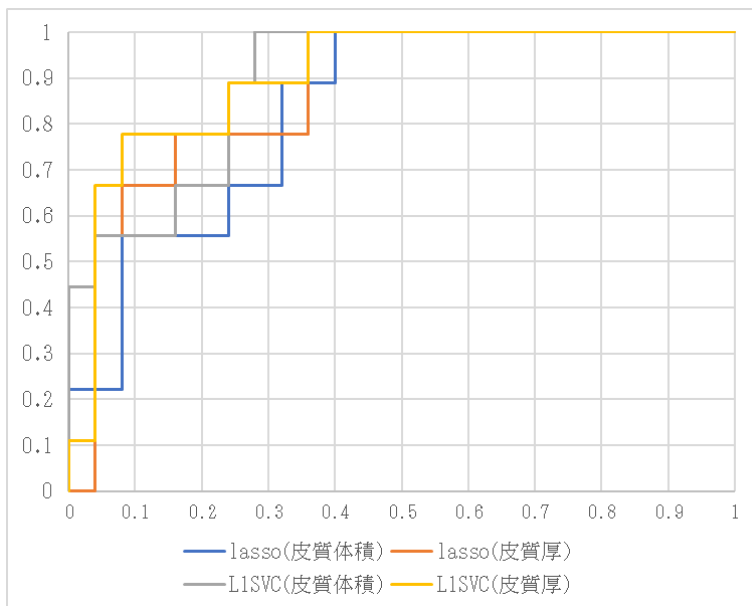


図2 モデルごとの AUC(Area Under Curve)

また、この中で 皮質体積を使い lasso で作成したモデルの予測は統計学的に有意ではなかったが( 2 検定  $p=0.1$ )、皮質の厚さを使 lasso で作成したモデル、皮質体積を使い L1SVC で作成したモデル、皮質の厚さを使い L1SVC で作成したモデルの予測は統計学的に有意であった( 2 検定でそれぞれ  $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.003$ )。

統計的に有意であったモデルのうち、皮質体積を使い L1SVC で作成した時が、最も少ない領域(13 領域)で予測モデルが作成された。皮質体積を使い L1SVC で作成したモデルで AN 群と対照群は正解率 (Accuracy)0.76、感度 (Sensitivity)1、特異度(Specificity)0.68 で判別された。このモデルによって選択された領域は両側下前頭回三角部 (Model Coefficients lt.: -0.28, rt.: -0.05) 左楔前部 (Model Coefficients -0.22) 左上後頭溝・横後頭溝 (Model Coefficients -1.1) 左中前頭回 (外背側前頭前野) (Model Coefficients -0.07) など、これらの領域の皮質体積が小さいほど、より AN らしいと判定されるモデルとなった。このモデルによって選択された下前頭回三角部は心理的葛藤の処理に関連するとされている。同様に外背側前頭前野は情動制御に関連し、楔前部は自己評価に関連するとされており、いずれも神経性食思不振症の神経基盤として考えうる領域であった。

このモデルの計算結果の 1 つである confidence scores は体重との相関が有意であった (Spearman's rho = -0.45,  $p=0.008$ )。しかし、体重の影響を除いても、EDI-2(Eating disorder inventory-two)の体形への不満 (Spearman's rho = 0.74,  $p=0.000009$ ) や EDEQ(Eating Disorder Examination-Questionnaire)の体形へのとらわれ (Spearman's rho = 0.71,  $p=0.000004$ ) と有意に相関した。結果として、今回の検討では MRI 構造画像のみで AN 群と健常群を判別することができた。また、その計算結果は単に体重減少に伴う脳萎縮を反映しているのではなく、体形の不満という摂食障害の中核症状を反映することが示唆された。

##### 安静時脳活動

安静時脳活動の強さの指標である fALFF を AN 群と健常群で比較したところ、AN 群は右海馬傍回 ~ 右扁桃体の領域で fALFF が有意に高く、右上頭頂小葉および左紡錘回では fALFF が有意

に低かった( $p < 0.001$  uncorrected at peak level,  $p < 0.05$  FWE corrected at cluster level) (図2、図3)。右上頭頂小葉の fALFF が低いほど有意に EDI-2 の体形の不満が高く (Spearman's  $\rho = -0.36$ ,  $p = 0.037$ )、同様に左紡錘回の fALFF が低いほど有意に EDI-2 の体形の不満が高かった (Spearman's  $\rho = -0.37$ ,  $p = 0.036$ )。

海馬傍回や扁桃体は不安感などの陰性感情と関連のある領域で、安静時においても AN 群では過活動の状態にあることが示唆された。また、上頭頂小葉は空間的な視覚に関連し、紡錘回には Fusiform body area と呼ばれる体形などを含む人体に関する視覚的情報を処理する領域が含まれる。これらの領域の活動の低下は、体形の不満の形成に関与していることが示唆された。今後さらなる解析や症例集積をすすめて研究の結果を発表していく予定である。

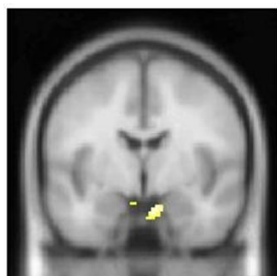


図2 海馬傍回から扁桃体(AN 群>対照群)

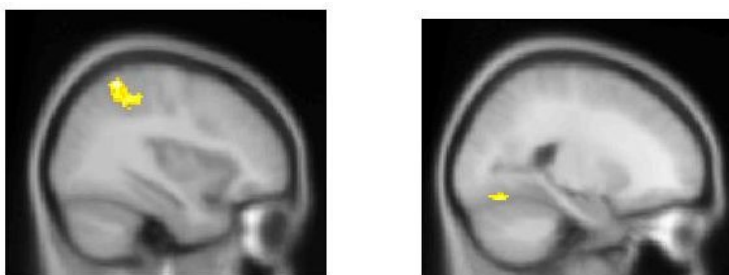


図3 右頭頂小葉と左紡錘回(対照群>AN 群)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

兒玉直樹、高橋 昌稔. 【目に見えるストレス:ニューロイメージング心身医学の新展開】 脳画像と機械学習  
心身医学 (0385-0307)57 巻7号 Page730-735(2017.07)査読無(総説)

〔学会発表〕(計2件)

兒玉直樹. 脳機能画像解析と機械学習. 第56回日本心身医学会九州地方会. 2017年1月. 熊本

兒玉直樹. エンドユーザーからみた機械学習. 第20回日本摂食障害学会. 2016年9月. 東京.

〔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:

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：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。