様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ５ 月 ２５ 日現在

機関番号：１３９０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2019
課題番号：１６Ｋ１０２１１

研究課題名（和文）病的やせを伴う摂食障害の病態解明と新規治療法に関する研究

研究課題名（英文）A research for elucidation of mechanisms of eating disorders with pathologically reduced weight and developing novel therapy

研究代表者
田中　聡（Tanaka, Satoshi）

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：００４５６６７５

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　1,500,000円

研究成果の概要（和文）：(1)患者群では低栄養により脳の広い領域が容積低下を来すことを確認し、自己身体像についての不満と関連する領域を特定した。また、低体重の影響がなくても患者群では容積が低下している脳領域を見出した。(2)慢性ストレスへの耐性との関連が疑われる生理活性物質（IL-18）について、患者群では血中濃度が低下し、体格指数との相関関係が健常者とは異なることを明らかにした。(3)一般学生にアンケート形式の調査を行っても、摂食障害を早期発見することはできないことを実証した。(4)低栄養患者の栄養療法の際に生じる肝障害について治療因子との関連を検討し、治療手技の合理化を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義
１）神経性やせ症など病的やせを伴う摂食障害について、脳画像の変化と精神症状の関係・ストレス耐性との関係が疑われる血中物質IL-18の変化について調べ、摂食障害のメカニズムの一端を明らかにした。２）アンケート形式の調査を一般大学生に対して行い、摂食障害の早期発見を試みたが、この調査形式では困難であることを明らかにした。３）病的や背の状態で栄養療法を行うと生じることがある肝障害について、その原因となる要因をあきらかにし、栄養療法の方法の合理化を行った。

研究成果の概要（英文）：In anorexic patients, 1-1) we found diffuse bulk reduction of brain MRI image and a specific lesions related with body dyssatisfaction, and 1-2) we found regional loss of cerebral volume without effect from mal-nutrition. 2) We found decline of serum IL-18 level in anorexic patients, and confirmed that its correlation with Body Mass Index disappears in patients. 3) We demonstrated that a battery of self-screening instruments and self-reported body frame cannot detect eating disorders among college students. 4) We confirmed risk factors for elevated liver enzymes during refeeding of severely malnourished patients with eating disorders.

研究分野：精神医学

キーワード：摂食障害　VBM　生理活性物質　質問紙　肝障害　再栄養療法

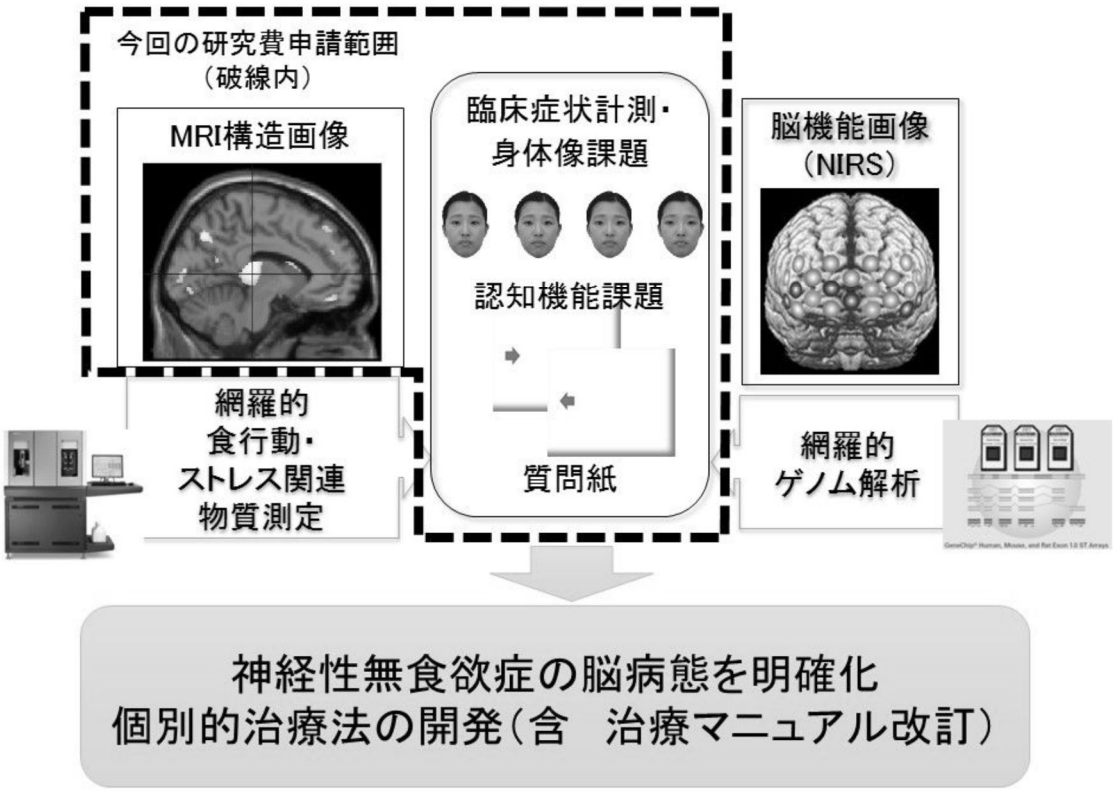
※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

神経性やせ症（Anorexia Nervosa、以下 AN）は十代女性の 0.7%が罹患する頻度の高い疾患である(Fairburn, 2003)。疾病否認による治療拒否がしばしばみられることもあり、10 年死亡率は 5%、一般人口と比較した自殺率は 56.9 倍と高い。また、各種の治療介入によっても患者の 50%が慢性化する(Nielsen, 1998)(Kaye, 2009)。この疾患による社会経済的損失は甚大であり、病態のさらなる解明と効果的な治療法の開発は急務である。また、食事摂取の不良から時に重篤な予後を呈する摂食障害には、回避制限型食物摂取障害(Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder ;ARFID)などがあるが、これらの治療については AN 以上に不明な点が多く、研究も端緒についたばかりである。AN の発症機序については、一定の素因を持つ者が、後天的な影響、ダイエット行動を始めると、体重減少から神経生理学的変化を来し、否認・頑固さ・不安・抑うつ・強迫性を増強、さらにダイエット行動を増強する（悪循環を来す）という仮説が支持されている(Kaye, 2009)が、やせ願望がみられず、ダイエット行動の経験がないまま極度の低栄養(Body Mass Index <15)に陥る患者群への治療対応を我々は日常的に行っており、このように論文化された仮説だけでは説明できない病態の存在が想定できる。

２．研究の目的



今回我々は、上記シェーマの破線内について研究費の交付を受け、神経性無食欲症の脳病態を明確化し、個別的治療法の開発・治療マニュアルの改訂に向けた検討を行うことを目的とした研究活動を行った。

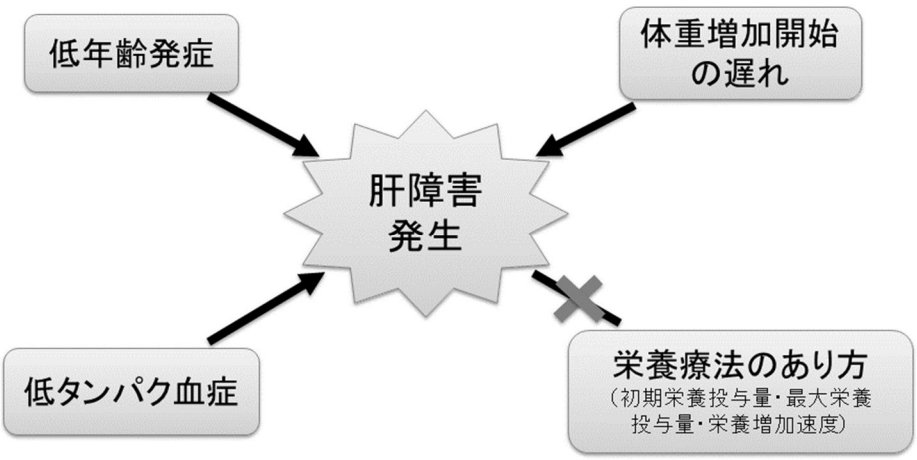
３．研究の方法

当初の予定としては、患者群体重回復期に注目し、２０例のデータ追加を目標とした。実際には、期間内に患者群低栄養期１８例、健常者８例のサンプリングが行われ、データとして追加された。取得・解析対象となった項目としては、１）脳 MRI 構造画像、２）認知機能検査（Wisconsin

Card Sorting Test(WCST)、Continuous Performance Test(CPT)、Simon Task)、３）質問紙及び臨床症状計測（Beck Depression Inventory（BDI)、Eating Disorder Inventory-II(EDI-II)、Temperament and Character Inventory-125（TCI-125)、Social Support Questionnaire-6(SSQ-6)、Parental Bonding Instrument(PBI)、Japanese Adult Reading Test-50(JART-50)、Barratt Impulsiveness Scale(BIS)）であった。他、他予算にて同一対象から取得されたモダリティについても、当予算により取得したデータとの間の関連について解析を施行した。

４．研究成果

（１）低栄養状態にある AN 患者に再栄養療法を行う際に生じる肝障害の成因について既報は乏しく、その対応について一致した見解はなかった。我々は、肝障害の指標としてアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下 ALT）に注目し、入院治療を受けた低栄養の摂食障害患者 167 名を対象とした後方視的コホート調査（有意な ALT 上昇を来した患者群と、それ以外の患者群の間での比較）を行い、ALT 上昇と関連する臨床指標・介入を検討した。その結果、ALT 上昇を来した患者群では、入院時の相対的低体重・入院後いったん減る体重が増加に転じるまでの期間の相対的な長さ・発症年齢の相対的な低さが検出された。これらのうち、入院後いったん減る体重が増加に転じるまでの期間の相対的な長さが、主要なリスク因子(オッズ比:1.271、95%CI:1.035-1.56、p=0.022)として同定された。再栄養量や栄養量の増加速度などは群間で有意な差はみられず、肝障害の発生には寄与していないことが示唆された（図)。



これらの知見は、査読付き英語論文(Journal of Eating Disorder 2016)などで対外発表されると共に、名古屋大学医学部附属病院における摂食障害治療マニュアルに反映され、合理的な栄養療法の実施（肝障害が生じても栄養療法を控えるべきではない）方法として日々臨床場面で活用されている。

（２）低栄養状態にある患者群23名（内訳：DSM-IV-TRの分類に基づき、摂食制限型AN（以下AN-R）7名・過食排出型AN（以下AN-BP）13名・特定不能の摂食障害（以下EDNOS）3名)、および健常者群29名を対象として、T1強調脳MRI構造画像を取得し、灰白質容積（以下GMV）をvoxel-based morphometry（以下VBM）の技法を用いて解析し、特定の質問紙項目（Eating Disorder Inventory-2（以下EDI-2）の「やせ願望」(Drive for thinness)および「身体への不満足」(Body Dissatisfaction)との関連を検討した。その際に、年齢と体格指数（以下BMI）を共変量として設定した。結果としては、a）年齢とBMIを共変量として影響を除外した比較において、患者群では、上部及び中部側頭回（STG/MTG)・視床枕(pulvinar)・上部前頭回(SFG)において健常者群よりもGMVの減少が認められた。b)年齢のみを共変量として影響を除外した（低栄養の影

響を織り込んだ）比較においては、STG/MTG・中部前頭回(MFG)・帯状回全体で患者群のGMVの減少が認められた。c)Body Dyssatisfaction指標と局所灰白質容積の関連については、STGにおいて、患者群と健常者群の間における相違が有意に認められた（表）。d)これらの結果からは、脳の各所におけるGMVの減少がANの成因に関連しているという可能性が示唆され、特に、STGにおけるGMV減少は、視空間認知の障害を通じて自己の身体に対する不満足感に影響している可能性を指摘するものである(Psychiatry Research: Neuroimaging 2017)。

Results of partial correlational analysis between regional brain volumes of interest and drive for thinness and body dissatisfaction.

Region		Patient group		Control group	
		Drive for thinness	Body dissatisfaction	Drive for thinness	Body dissatisfaction
Right superior temporal gyrus	*r*	−0.181	−0.085	−0.366	−0.471
	p	0.421	0.706	0.056	0.011*
Right middle temporal gyrus	*r*	0.148	−0.020	−0.289	−0.302
	p	0.511	0.930	0.135	0.119
Left superior frontal gyrus	*r*	0.465	0.260	0.033	0.023
	p	0.029	0.242	0.866	0.909
Left pulvinar	*r*	0.111	0.116	−0.313	−0.219
	p	0.623	0.607	0.105	0.262

* $p < 0.05/2$ (Bonferroni correction).

（３）探索的な解析として、患者群として極度の低栄養状態（BMI<15）にあるAN患者21名と、健常者39例について、血中のインターロイキン18（以下IL-18）の濃度を比較し、また、それぞれの群について血中IL-18濃度とBMIの間の相関を検討した。その結果、患者群は健常者群に比べ、有意に血中IL-18濃度が低下していた(Figure 1)。また、健常者群では血中IL-18濃度はBMIと中等度の正の相関(r=0.41, p=0.01)を示したが、患者群ではこの相関関係は消失していた(Figure 2)。なお、齧歯類において、IL-18は、慢性ストレスに対する反応の変化をもたらすことが報告されている。

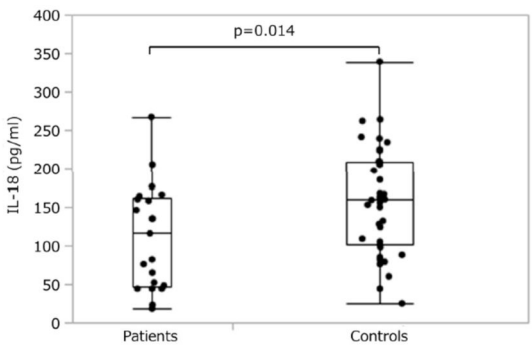


Figure 1. Plasma IL-18 concentrations by group. Box-and-whisker plot shows range, interquartile range, and median values.

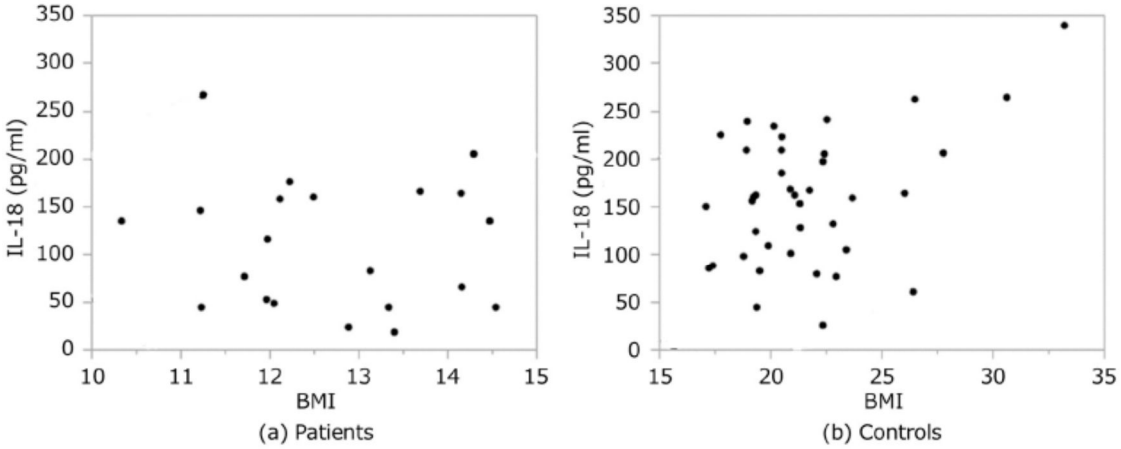


Figure 2. Correlations between plasma IL-18 concentration and BMI in (a) patients and (b) controls. BMI: body mass index.

今回の結果からは、IL-18は患者群において、低栄養以外の要因により影響を受けている可能性があり、その濃度低下はANの慢性化の機転と関連している可能性が示唆された(Nutrients 2019)。

（4）大学新入生 7738 名を対象として、摂食障害を持つ者を検出することを目的として、【一次調査】質問紙(Eating Attitudes Test-26、以下 EAT-26)および身長体重の自己申告をバッテリーとする匿名調査を行った。4552 名(58.8%）から回答が得られ、【二次調査】これらのうち、希望者 131 名に構造化面接を行い、摂食障害の診断を試みた。二次調査に応じた者のうち、EAT-26 がカットオフ値を超えた 6 名は、構造化面接では摂食障害の診断が否定された。3 名が摂食障害の診断が得られたが、これらの者はすべて EAT-26 はカットオフ値を下回っていた。これらの結果からは、臨床場面以外の場における調査では、EAT-26 は構造化面接による摂食障害の診断と合致せず、このバッテリーを用いた調査は不適当であることが示唆された(BMC Research Notes 2019)。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計7件（うち査読付論文　7件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Tanaka Satoshi、Oya-Ito Tomoko、Murakami Yuki、Saito Kuniaki、Furuta Sho、Yu Yanjie、Imaeda Miho、Kunimoto Shohko、Ozaki Norio	４．巻 11
２．論文標題 Decline of Plasma Concentrations of Interleukin-18 in Severely Malnourished Patients with Anorexia Nervosa: Exploratory Analysis	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Nutrients	６．最初と最後の頁 540～540
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu11030540	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 田中聡	４．巻 33
２．論文標題 重症の神経性やせ症患者に対する精神療法的介入は可能か	５．発行年 2018年
３．雑誌名 精神科治療学	６．最初と最後の頁 1431-1436
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 永田 利彦，山下 達久，山田 恒，水原 祐起，水田 一郎，野間 俊一，田中 聡，崔 炯仁，和田 良久，岡本 百合，鈴木 眞理，宮岡 等	４．巻 120
２．論文標題 無視されてきたダイエットと痩せすぎの危険性―痩せすぎモデル禁止法に向けて―	５．発行年 2018年
３．雑誌名 精神神経学雑誌	６．最初と最後の頁 741-751
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Kohmura Kunihiro、Adachi Yasunori、Tanaka Satoshi、Katayama Hiroto、Imaeda Miho、Kawano Naoko、Nishioka Kazuo、Ando Masahiko、Iidaka Tetsuya、Ozaki Norio	４．巻 267
２．論文標題 Regional decrease in gray matter volume is related to body dissatisfaction in anorexia nervosa	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	６．最初と最後の頁 51～58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pscychresns.2017.07.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Miho Imaeda, Satoshi Tanaka, Hiroshige Fujishiro, Saki Kato, Masatoshi Ishigami, Naoko Kawano, Hiroto Katayama, Kunihiro Kohmura, Masahiko Ando, Kazuo Nishioka, Norio Ozaki	4．巻 4
2．論文標題 Risk factors for elevated liver enzymes during refeeding of severely malnourished patients with eating disorders: a retrospective cohort study	5．発行年 2016年
3．雑誌名 Journal of Eating Disorders	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40337-016-0127-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 田中聡、尾崎紀夫	4．巻 45（増）
2．論文標題 神経性やせ症【神経性無食欲症】の入院治療・身体管理	5．発行年 2016年
3．雑誌名 臨床精神医学	6．最初と最後の頁 312-315
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Hayakawa Norika、Tanaka Satoshi、Hirata Naoko、Ogino Sachiko、Ozaki Norio	4．巻 12
2．論文標題 A battery of self-screening instruments and self-reported body frame could not detect eating disorders among college students	5．発行年 2019年
3．雑誌名 BMC Research Notes	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-019-4672-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計7件（うち招待講演　1件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 石島洋輔、田中聡、佐藤未音、石塚佳奈子、山本真江里、木村宏之、尾崎紀夫
2．発表標題 摂食障害の栄養療法中に生じた上腸間膜動脈症候群の3例
3．学会等名 第22回日本摂食障害学会学術集会
4．発表年 2018年

１．発表者名 田中聡
２．発表標題 名古屋大学医学部附属病院の精神病床における入院再栄養療法の実際
３．学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 石川新,田中聡,横山優俊,尾崎紀夫
２．発表標題 腸管刺激性下剤の長期常用から糞便性イレウスを起こした一例
３．学会等名 第176回東海精神神経学会
４．発表年 2018年

１．発表者名 Arisa Goto, Aiko Hoshino, Satoshi Tanaka, Norio Ozaki
２．発表標題 The change of the physical and mental state according to treatment progress of inpatients with eating disorder
３．学会等名 The 1st Asia-Pacific Occupational Therapy Symposium（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 田中　聡
２．発表標題 極低体重例への入院再栄養療法ー拠点施設ではない大学病院精神科独自の取り組みー
３．学会等名 第113回日本精神神経学会学術総会
４．発表年 2017年

１．発表者名 今枝 美穂、田中 聡、藤城 弘樹、加藤 咲、石上 雅敏、河野 直子、 片山 寛人、幸村 州洋、安藤 昌彦、西岡 和郎、尾崎 紀夫
２．発表標題 極度の低栄養を伴う摂食障害入院患者の再栄養療法中に生じる肝酵素上昇に関与する要因とその臨床的意義
３．学会等名 第113回日本精神神経学会学術総会
４．発表年 2017年

１．発表者名 皆森麗、田中聡
２．発表標題 当院を受診した摂食障害患者の治療経過について
３．学会等名 東海精神神経学会
４．発表年 2017年

〔図書〕　計1件

１．著者名 田中聡（編著：飯高哲也）	４．発行年 2018年
２．出版社 理工図書	５．総ページ数 149-168
３．書名 メディカルスタッフ専門基礎科目シリーズ　精神医学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究協力者	今枝　美穂 (Imaeda Miho) (00813651)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教 (13901)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究協力者	伊藤（大矢）　友子 (Oya-Ito Tomoko) (80329648)	修文大学・健康栄養学部・准教授 (33942)	
研究協力者	早川　徳香 (Hayakawa Norika) (20410756)	南山大学・人文学部・准教授 (33917)	
研究協力者	尾崎　紀夫 (Ozaki Norio) (40281480)	名古屋大学・大学院医学系研究科・教授 (13901)	