

令和元年6月28日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16374

研究課題名(和文)拒食症の改善に伴う脳内糖代謝とデフォルトモードネットワークの変化：PETとMRI

研究課題名(英文)Change in brain glucose metabolism and default mode network during the course of recovery in anorexia nervosa

研究代表者

栗田 大輔(Kurita, Daisuke)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80585307

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)：健常者で撮像した安静時fMRIの解析後の機能結合マップをSPM12で解析した。先行研究に基づいて後部帯状皮質(PCC: 0, -53, 26 in MNI space)を中心とした半径6 mm球をシードとし、PCCと相關するボクセルを同定した($p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons)。PCCのシード周辺と内側前頭前皮質、側頭極、側頭頭頂接合部の各脳部位との時間的相關が見られ、DMNが同定された。今後、AN患者と健常者のDMNの継時的変化を比較し、さらにFDG-PETにより脳内の糖代謝との関連を検討することが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超低体重の神経性やせ症群では安静時fMRIにおけるデフォルトモードネットワークの障害や18F-FDG PETによる糖代謝の障害が健常群と逸脱していることが予測される。栄養状態回復にともなう脳画像指標と臨床症状の変化は身体状態に付随する状態依存性の指標(state marker)と考えられるが、体重が回復後もなお健常群から逸脱する脳画像指標は神経性やせ症の素因を反映する指標(trait marker)と考えられる。これら画像所見から得られる生物学的指標を比較検討することで、ANの病態や症状改善および難治性の脳内メカニズムを明らかにできると期待される。

研究成果の概要(英文)：Functional connectivity map of the healthy subject was analyzed using SPM12. According to the previous report, we computed for subject's functional connectivity map representing the default network by correlating the mean signal time course from a spherical seed region within the posterior cingulate cortex (PCC) with the time courses of other brain region, using Pearson's product moment correlation. The activation in PCC region were correlated temporally with medial frontal cortex, temporal pole, and temporo-parietal junction, in which DMN were indicated. Longitudinal change in brain glucose metabolism and default mode network during the course of recovery in anorexia nervosa comparing healthy control is now under investigation.

研究分野：摂食障害

キーワード：神経性やせ症 anorexia nervosa glucose metabolism default mode network

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

1. 研究開始当初の背景

神経性やせ症 (**Anorexia Nervosa: AN**) は若年の女性が罹患する難治の精神疾患で、生涯罹患率は **0.5 ~ 2%** で極めてありふれた疾患であり、死亡率は **5 ~ 6%** と非常に高い。遺伝要因、生物学的素因、そして、文化社会的な環境要因、心理学的な要因など複数の病因が重なって発症すると考えられているが、病因や病態は未だ不明である (**Campbell & Peebles, 2014**)。

近年、脳の血流動態を視覚化する **functional MRI (fMRI)** の研究の中でも、安静状態でのみ見られる脳活動を検出する **resting-state fMRI (安静時 fMRI: rs-fMRI)** が注目されている。**rs-fMRI** で検出されるデフォルトモードネットワーク (**default mode network: DMN**) は、自己への内省・思考の際に脳内で機能的結合をもって活動するネットワークであることがわかっている。**DMN** は前後部帯状回、楔前部、頭頂連合野の後半部、前頭葉内側面、中側頭回などの脳領域間で機能的結合を持って活動する。**2014** 年に **AN** 患者と健常者を比較した **DMN** に関する **2** つの報告がなされ、低体重 (**BMI 16**) の **AN** 群は健常群に比べ楔前部の活動が下がっていた。一方、**AN** の体重回復群は健常群に比べ、**DMN** を構成する脳内各部位の間で神経活動のより強い結びつき (**coherence**) が見られ、ネットワークを形成する楔前部の神経活動は健常者に比べて同等または増加していた (**Cowdrey, 2014; McFadden et al, 2014**)。しかし、これらの研究では **AN** おける **DMN** の異常と“やせ願望”や“肥満恐怖”など、**AN** の中核となる精神症状との関連性については検討されていない。

過去に行われた **¹⁸F-FDG PET** を用いた研究をみると、**AN** 患者の脳内ブドウ糖代謝については、全脳で低下しているとするものや (**Delvenne et al, 1999**)、頭頂葉では低下しているものの基底核ではむしろ増加しているとする報告がある (**Frank et al, 2007; Miller et al, 2004**)。また、近年の **statistical parametric mapping** による統計画像処理を用いた解析によれば、**AN** 患者では頭頂葉、前部・後部帯状回、左中側頭、右上側頭、左背外側前頭前皮質ではブドウ糖代謝が低下し、前頭葉、辺縁脳、レンズ核、梁下回では増加しているという (**Frank et al, 2007; Miller et al, 2004**)。このように、**AN** 患者の脳内ブドウ糖代謝については結果が一致していない。

2. 研究の目的

本研究では神経性やせ症について、画像研究により以下の点について明らかにすることを目的とした。(1)脳領域間の機能的結合 (**functional connectivity**) の強さ、および、脳内の糖代謝が体重回復の前後にどのように変化するか、(2)脳画像の指標の変化が臨床症状の改善とどのように関連するか、(3) 体重回復前後に脳画像の指標が健常者との程度異なるのか、(4)初発年齢や罹病期間が、脳画像の指標やその変化 (改善度) とどのように関連するか。

3. 研究の方法

[1] 症例の選定

患者群

診断：患者は浜松医科大学附属病院に入院患者で、DSM-5 で神経性やせ症と診断される 18 ~ 40 歳の女性 30 名を対象とする。診断には精神科診断面接マニュアル [第 2 版] (SCID) を DSM-5 用に改編したものを使用する。向精神薬の服用経験がある者、頭部 MRI にて頭蓋内占拠性病変や脳梗塞などの血管病変を有する者、てんかんなどの神経疾患をもつ者は除外する。

治療：患者は入院直後より当施設で行なっている『身体管理マニュアル / 行動制限療法マニュアル』に従って BMI 16 となるまで入院で治療を行う。全ての患者に対し厳密な身体管理、動機づけ面接、疾病教育、栄養指導等が行われる。退院後は外来通院で同様の心理教育・栄養指導を継続する。

健常群 患者群と年齢をマッチングし、本人および一親等以内に摂食障害を含む精神・神経疾患の罹患歴がない女性 30 名。

[2] 症状評価、心理検査

患者は入院後 2 週間以内 (T0) と、BMI 16 を超えた体重回復期 (T1)、体重回復半年後 (T2) にそれぞれ症状評価、心理検査、脳画像の撮像を行なう。健常者は同様の評価および検査を 1 度行なう。

精神症状評価

- (1) Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2) : 摂食障害の重症度を評価
- (2) Bulimic Investigatory Test, Edinburgh (BITE) : 過食や嘔吐等の排出行動の重症度を評価
- (3) Beck Depression Inventory (BDI) : 抑うつ症状の重症度を評価
- (4) State-Trait Anxiety Inventory (STAI) : 不安症状の重症度を評価

心理検査

- (5) 知能検査：ウェクスラ成人知能検査第 3 版 (WAIS-III) (本検査は T1 のみ施行)

[3] MRI 撮像・解析

MRI の撮像には浜松医科大学附属病院に設置されている GE 社製 3T MR スキャナ (Signa Infinity Twinspeed with Excite)、8-ch 標準ヘッドコイルを使用する。

(1) 構造画像 structural MRI

撮像：脳の位置および解剖学的部位の補正のため、IR-PREP を併用した fSPGR 法で高分解能 3 次

元画像データ取得する。撮像パラメータは TE=3.1ms, TR=7.7ms, TI=400ms, FA=11°, slice thickness=1.2mm with no gap, matrix=256×256, FOV=26cm とする。

画像解析: 得られた各被験者の構造画像データを SPM 12 を使用して標準脳に変換後、平滑化する。この変換パラメータを以下の rs-fMRI, ¹⁸F-FDG PET 撮像の解析のために使用する。

(2) 安静時 fMRI

撮像: 被験者に MR 装置内で臥床した状態で開眼したまま何も考えないように説明する。2D GRE-EPI 法にて以下の撮像条件で撮像する。TR=2.5s, TE=30ms, Flip angle=80°, Matrix size=64×64, FOV=212mm, slice thickness=3.2mm, slice gap=0.8mm, slice 数=40,

画像解析: 撮像データを SPM 12 で (1)の変換パラメータを用いて標準脳に変換する。さらに、後部帯状回を seed とする Seed-based analysis にて DMN における既知の機能的な結合を脳内の各領域間の相関マトリックスとして作成し、これを Fisher の z 値に変換する(z 値相関マップ)。

[4] ¹⁸F-FDG PET 撮像

PET の撮像には浜松医科大学附属病院 産学官共同研究センター PET-CT 棟に設置されている、SIEMENS 社製 TruePoint Biograph を使用する。

(1) 撮像前管理～撮像

¹⁸F-FDG 投与前日就寝前より絶食とする。検査当日は起床時より安静とし、午前 9 時より検査を開始する。血糖値を測定し、180 mg/dL 以下であることを確認したのちに薬剤を投与する。185 MBq±10%を標準の投与放射エネルギーとし、30 分間のダイナミック PET 撮像を行う。

(2) 画像解析

PET 画像の解析は[3](1)と同様に MRI の構造画像変換パラメータを PET 画像に適用し、標準化・平滑化した後、パラメトリック画像を作成する。

[5] 統計解析

下記の項目について統計解析を行う。

(1) 体重回復の前後、さらに体重の回復後長期間(半年)を経た後の脳領域間の機能的結合(functional connectivity)の強さの比較については、[3](2)で作成した Fisher の z 値相関マップを用いて、反復測定分散分析にて解析する。さらに、post-hoc analysis で T0 と T1、T1 と T2、T0 と T2 の間で比較検討する。脳内の糖代謝については同様に[4](2)で作成した画像解析後のパラメトリック画像を用いて反復測定分散分析および post-hoc analysis で検討する。

(2) 脳画像の指標の変化と臨床症状の改善との関係については、SPM 上で z 値相関マップおよび糖代謝のパラメトリック画像と精神症状および認知機能評価の指標との関連を検討する。患者群と健常群とのグループ間比較については、T0、T1、T2 の各タイムポイントについて、患者群と健常群の z 値相関マップおよび糖代謝のパラメトリック画像を two-sample t-test で比較検討する。

4. 研究成果

健常者で撮像した T1 強調画像、安静時 fMRI の解析後の画像を示す(図)。activation map は、標準プロトコルの画像データを SPM12 で解析した結果である。先行研究(van Dijk et al., Neuroimage 59, 431-438, 2012)に基づいて後部帯状皮質(PCC: 0, -53, 26 in MNI space)を中心とした半径 6 mm 球をシードとし、PCC と相関するボクセルを表示した(p < 0.001 uncorrected for multiple comparisons)。PCC のシード周辺で、楔前部や内側前頭前皮質、側頭極、側頭頭頂接合部の DMN が同定された。

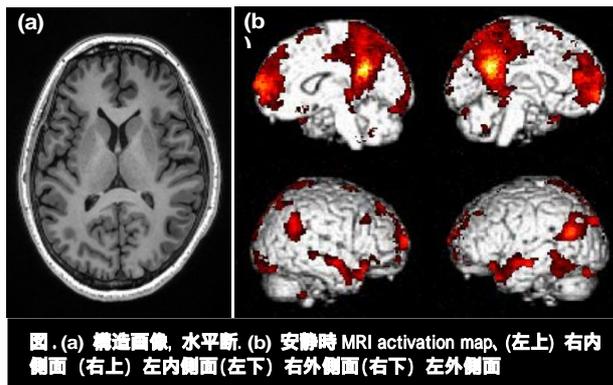


図. (a) 構造画像、水平断。(b) 安静時 MRI activation map、(左上) 右内側面 (右上) 右外側面(左下) 左内側面(右下) 左外側面

AN 患者と健常者の DMN を比較した先行研究によれば、低体重(BMI 16)の AN 群は健常群に比べ楔前部の活動が下がっていることが知られている(Cowdrey, 2014)。一方、AN の体重回復群は健常群に比べ、DMN を構成する脳内各部位の間で神経活動のより強い結びつき(coherence)が見られ、ネットワークを形成する楔前部の神経活動は健常者に比べて同等または増加しているとの報告がある(McFadden et al., 2014)。本研究で健常者における DMN が同定されたことから、今後、AN 患者について入院治療で体重増加前後の DMN および脳代謝の継時的な変化を測定し、健常者と比較することにより摂食障害の病態解明へとつながることが期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

1. 栗田大輔, 竹林淳和. 神経性やせ症に対する包括的入院治療プログラム 静岡県摂食障害診療ネットワークの構築, 精神神経学雑誌, 85-92, 2018.

[学会発表](計 3 件)

1. 刀根那津美, 竹林淳和, 井上順, 望月洋介, 栗田大輔, 山末英典. 浜松医科大学精神科

における神経性やせ症患者に対する包括的入院診察プログラム導入後の効果(第4報), 第22回日本摂食障害学会総会・学術集会, 2018.

2. 竹林淳和、栗田大輔、磯部智代、望月洋介、井上淳、山末英典. 大学病院を中心とする医療連携の実際 院内の治療体制の整備から第7次医療計画の医療連携までの道のり, 第22回日本摂食障害学会総会・学術集会, 2018.
3. 竹林淳和、栗田大輔、刀根那津美、山末英典. 神経性やせ症患者に対する包括的入院診療プログラムの効果:退院1年後の予後調査, 第115回日本精神神経学会学術総会, 2019.

〔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

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

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。