

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791195

研究課題名(和文) 神経性食思不振症に対するオキシトシンの効果 - NIRSによる検討 -

研究課題名(英文) Effects of oxytocin administration on anorexia nervosa -a near-infrared spectroscopy (NIRS) study-

研究代表者

武井 雄一 (Takei, Yuichi)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30455985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、神経性食思不振症(AN)では、背景に自閉症スペクトラム障害を有している患者が存在するという仮説の元に、社会的機能を反映すると考えられる対人場面での会話課題および様々な精神疾患で検討が行われている語流暢性課題中の脳活動を、NIRSを用いてその特徴を調べた。ANでは、健常者と比較して会話中の脳活動はほぼ維持されているが、語流暢性課題中の脳活動は一部に双極性障害のパターン(賦活ピークの遅延)を示す症例が存在することが明らかになった。またANでは体重減少時にはうつ病パターン(賦活ピークの減少)を示し、体重増加時には健常者のパターンを示す症例が存在することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that some of patients with Anorexia nervosa (AN) have combined autistic spectrum disorder, and investigated the brain function using near infrared spectroscopy (NIRS) during the face-to-face conversation task that reflect social function and the verbal fluency task that have been investigated in various psychiatric disorders. The brain activation of AN patients during the conversation task was almost maintained compared to healthy subjects. On the other hand, we found that the brain activation in some cases of AN during the verbal fluency task indicated the bipolar disorder like pattern (delayed activation peak). Also, we found the depression like brain activation pattern (lowered brain activation) in one AN at the weight loss, and the lowered brain activation was increased with recovered body weight.

研究分野：精神医学

キーワード：NIRS

## 1. 研究開始当初の背景

神経性食思不振症(AN)は思春期に好発する体重や体型への顕著なこだわりと肥満への強い恐怖のために食行動の異常をきたす疾患であり、女性での罹患率は9%にもものぼる。このようにまれな疾患ではないにもかかわらず、いまだ治療は困難を極めるものが多く、死亡率は6-10%に達する。ANの臨床像に関しては、高齢発症、若年化、遷延化など多様化している現状の中、より本質的な病態に対する治療プロトコルの確立が求められていると考えられる。

近年アスペルガー障害(Asperger's Disorder: AD)とANとの合併例の報告が複数なされており、自閉症スペクトラム指数(Autism-Spectrum Quotient; AQ)とANの関連を検討した報告もなされている。AN全体としては健常者より自閉性傾向が高く、特に自閉性が高い症例では全例排出行為を伴うという特徴があったとしている。また、Body mass index (BMI)と負の相関を示したことから、ANには、アスペルガー障害を合併した一群がおり、またその自閉性の高さはANの重症化にも関連している可能性が考えられる。しかしながら、現時点ではANの病態を、自閉症スペクトラムの観点から評価する機能画像、治療法ともに欠けている状況にある。

今までに我々は、ANにおける自閉症スペクトラムの重要性を考え、それを評価する方法を検討してきた。現在まで行われているAN、ADにおけるfMRIなど機能画像研究の多くは、多くが表情認知課題などの、特殊な環境における限定された認知機能に関連して行われたものであり、その背景は、fMRI・PETはガントリー内に頭部を固定した仰臥位かつ安静状態でないと検査ができないという測定装置の特徴が大きく影響している。実際のADの診断根拠となる社会性の障害、コミュニケーション能力の障害、

想像力の障害については、実際の会話において最も表現される特徴である。しかし測定手法の限界から、実際の会話場面における脳機能の特徴を脳機能画像により検討されたことは現在までない。

近赤外線スピクトロスコピー(near-infrared spectroscopy (NIRS))には他の脳機能画像検査法より優れた特徴がある。すなわち、ガントリー内に頭部を固定した仰臥位での安静状態でないと検査ができないfMRI・PETと異なり、発話や手指運動が可能な座位という自然な状態での検査が可能であり、時間分解能が高く、秒単位での脳血流の変化を検知することができる。侵襲性もなく、臨床現場で簡便に測定をすることができる。したがって、NIRSを用いることで臨床現場で簡便に精神疾患についての高度な機能についての時系列データを得ることができるという大きな利点がある。これらのことから、NIRSの会話課題中の反応を調べることにより、ANの自閉性についての生物学的指標を確立する事が出来る可能性がある。

## 2. 研究の目的

対人場面での会話課題によるNIRS検査法の確立、語流暢性課題と会話課題中のANの脳機能の比較を目標として検討を行った。

## 3. 研究の方法

・対人場面での会話課題によるNIRS検査法の確立

対人場面で実際に行動を行なっている時の脳機能の検査法を確立する。すでに、対面して座っている検査者と、一定の話題について自由な会話を15秒交代で6往復行うように求める(合計180秒)という対人行動課題を用いて検討を行った。

現在までの検討の中で、まだ不十分である会話中の行動評価について、客観的

な測定手法であるアイトラッカー (tobii 社) 高性能マイクによる音声測定および解析 (Praat) を取り入れることを検討した。

・ NIRS データの管理システムの確立

多数の NIRS データと様々な被験者情報のデータベースを構築できる環境を作成することを目的とし、パーソナルコンピュータにデータベースを構築するため、visual studio を用いて開発を行った。

・ AN 患者の会話課題、語流暢性課題中の脳活動の比較

以前に検討を行った統合失調症、大うつ病性障害、双極性障害で取得してある語流暢性課題施行中の NIRS データとの比較を行うため、会話課題と同時に測定した語流暢性課題中の NIRS 波形について検討を行った。AN 患者 5 例を対象とし、うち一例については体重減少時 (BMI=16.4) と体重増加時 (BMI=32.9) の比較を行った。

4. 研究成果

・対人場面での会話課題による NIRS 検査法の確立

現在までの検討の中で、まだ不十分である会話中の行動評価についての客観的な手法を取り入れることを検討した。従来の会話課題施行中のビデオカメラの測定に加えて、試行可能な客観的な行動指標について様々な検討を行った。病態生理学的な側面から特に自閉傾向に関連の深い「視線制御」について、近年開発されている視線検出装置を用いて行うこととした。視線制御の定量化については、tobii 社製のアイトラッカーを NIRS 装置と同時に用いて行うこととしその使用方法について、技術講習を受け、測定法および解析法について習熟した。

・ データ管理システムの構築

得られたデータの解析方法について購入したパーソナルコンピュータにデータベースを構築するため、データ管理用のソフトウェア「NIRS データ管理」を visual

studio により開発した。開発したソフトウェアにより、多数の NIRS データと様々な被験者情報のデータベースを構築できる環境を作成した。このことにより、対象患者の症状評価、行動評価の管理が合理化され、人為的なデータ管理ミスの起きにくい環境が構築できた。

・ AN の会話課題、語流暢性課題中の NIRS の比較

会話課題中の NIRS 活動は、一般的に側頭部、前頭部とも賦活が大きく、発話相/聴取相の変化に応じた小波も観察され、健常者と同様のパターンを示した (図 1)。

一方で語流暢性課題中の反応は、1 回測定を行った 4 例のうち 1 例は健常者に近いパターンを示し、2 例は双極性障害のパターンに似ていた。1 例はアーチファクトの混入が多く、判定が困難であった。AN 患者

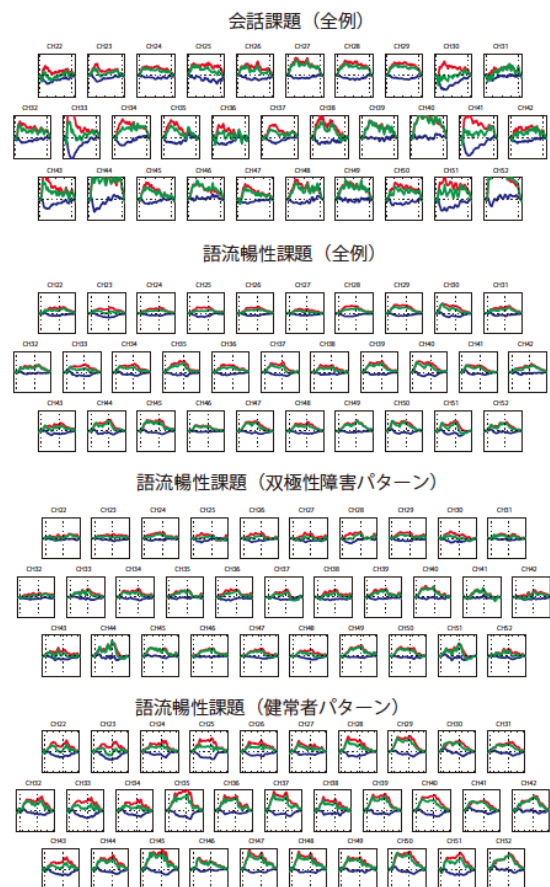


図 1 AN の会話課題と語流暢性課題中の NIRS 波形

には双極性障害の波形パターンを有するものが比較的存在することが明らかになった。また2回測定を行った症例は、体重減少時はうつ病の波形に似ており、体重増加時は健常者のパターンに近くなった。ANには体重変化とともに波形パターンが変化し、体重減少時にはうつ病パターンを示す症例が存在することが明らかになった。



図2 ANの体重増加時、体重減少時の語流暢性課題中のNIRS波形

これらのことからANでは、健常者と比較して会話中の脳活動はほぼ維持されているが、語流暢性課題中の脳活動は一部に双極性障害のパターンを示す症例が存在することが明らかになった。

我々のグループは、会話課題中の脳活動は、健常者と比較して、統合失調症、大うつ病性障害、双極性障害それぞれに特徴的な変化を示すことを報告しており、語流暢性課題と会話課題の比較をする事が、精神疾患のより正確な診断へ寄与する可能性を示した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文](計7件)

1) Fujihara K, Narita K, Suzuki Y, Takei Y, Suda M, Tagawa M, Ujita K, Sakai Y, Narumoto J, Near J, Fukuda M. (2015) Relationship of gamma-aminobutyric acid and glutamate+glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge Gambling Task. Neuroimage 109, 102-8. 査読あり

2) Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Motegi T, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M. (2014) Near-infrared spectroscopic study of frontopolar activation during face-to-face conversation in major depressive disorder and bipolar disorder. J Psychiat Res 57, 47-83. 査読あり

3) Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. J Psychiat Res 47, 1581-9. 査読あり

4) Hirose R, Narumoto J, Sakai Y, Nishida S, Ishida T, Nakamae T, Takei Y, Fukui K (2013) Reduced dorsolateral prefrontal cortical hemodynamic response in adult obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy during the verbal fluency task, Neuropsychiatr Dis Treat 9, 955-62. 査読あり

5) Narita K, Fujihara K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Majima T, Kosaka H,

Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2012) Associations among parenting experiences during childhood and adolescence, hypothalamus-pituitary-adrenal axis hypoactivity, and hippocampal gray matter volume reduction in young adults. Hum Brain Mapp 33:2211-23. [DOI: 10.1002/hbm.21354] 査読あり

6) Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Kameyama M, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M (2011) Micropolygyria in an infant born to a patient with severe anorexia nervosa: a case report. Int J Eat Disord 45:447-449. [DOI: 10.1002/eat.20927] 査読あり

7) Suda M, Narita K, Takei Y, Aoyama Y, Takahashi K, Yuki N, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M (2011) Changes in grey matter volume with rapid body weight changes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometry study. Biol Psychiatry 70:e35-e36 [DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.03.034]. 査読あり

〔学会発表〕(計 11 件)

1) 田川みなみ、藤原和之、笠木真人、茂木智和、鈴木雄介、高橋啓介、青山義之、武井雄一、成田耕介、福田正人. ヒト安静時 MEG の前部帯状回における帯域活動と MRS による GABA 濃度の関連について. 第44回日本臨床神経生理学学会学術大会 2014.11.19 福岡.

2) 茂木智和、武井雄一、藤原和之、鈴木雄介、田川みなみ、笠木真人、山口美穂、成田耕介、福田正人. ワーキングメモリー課題中の神経オシレーションと神経伝達物質の関係: MRS と MEG によるマルチモダリティ研究. 第44回日本臨床神経生理学学会学術大会 2014.11.19 福岡.

3) 武井雄一. 脳磁図による解析技術の発展と精神疾患研究の展開. 日本臨床脳磁図コンソーシアム (日本臨床神経生理学学会サテライトシンポジウム) 2014.11.18 福岡 シンポジウムに招待.

4) Yuichi Takei, Kazuyuki Fujihara a, Yusuke Suzuki a, Minami Tagawa a, Yoshiyuki Aoyama, Noriko Sakurai, Miho Yamaguchi, Kosuke Narita, Koichi Ujita, Yuki Sakai, Jin Narumoto, Naruhito Hironaga, Shozo Tobimatsu, Jamie Near d, and Masato Fukuda. The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during resting state: a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. 19th International Conference on Biomagnetism 2014.8.27 Halifax, Canada.

5) Yuichi Takei, Kazuyuki Fujihara a, Yusuke Suzuki a, Minami Tagawa a, Yoshiyuki Aoyama, Noriko Sakurai, Miho Yamaguchi, Kosuke Narita, Koichi Ujita, Yuki Sakai, Jin Narumoto, Naruhito Hironaga, Shozo Tobimatsu, Jamie Near d, and Masato Fukuda. The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during working memory task: a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. 19th International Conference on Biomagnetism 2014.8.27 Halifax, Canada.

6) 武井雄一, 藤原和之, 田川みなみ, 笠木真人, 茂木智和, 高橋由美子, 鈴木雄介, 山口実穂, 廣永成人, 飛松省三, 成田耕介, 福田正人. クロスフリースクエンシーカップリングの精神疾患への応用と最近の話題. 第29回日本生体磁気学会 2014.5.29~30 大阪 シンポジウム「自発脳磁界と脳律動: クロスフリースクエンシー結合の解析を中

心として」に招待

7) 田川みなみ、藤原和之、笠木真人、茂木智和、鈴木雄介、高橋啓介、青山義之、武井雄一、成田耕介、福田正人. ヒト安静時 MEG の前部帯状回における 帯域活動と MRS による GABA 濃度の関連について. 第 16 回ヒト脳機能マッピング学会 2014.3.6 仙台.

8) Yuichi Takei, Masashi Suda, Yoshiyuki Aoyama, Kosuke Narita, Noriko Sakurai, Miho Yamaguchi, Masaki Kameyama, Masato Fukuda, Masahiko Mikuni. Hemodynamic changes of psychiatric diseases during a face-to-face conversation. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP) 2013.6.27 Kyoto.

9) 武井雄一、藤原和之、鈴木雄介、須田真史、山口実穂、成田耕介、廣永成人、飛松省三、福田正人. ワーキングメモリーとオシレーション解析. 第28回日本生体磁気学会 2013.6.7~8 新潟 シンポジウム「脳磁図の精神科領域への臨床応用の新展開」に招待

10) 武井雄一、須田真史、青山義之、成田耕介、桜井敬子、山口美穂、亀山正樹、福田正人、三國雅彦. 対話における脳活動から見える精神疾患の病態. 第42回日本臨床神経生理学会 2012.11.8~10 東京 シンポジウム「NIRS を用いた精神疾患」に招待

11) Takei Y, Kurita S, Hattori S, Kawakubo Y, Kasai K, Fukuda M, Mikuni M. Mismatch negativity in mood disorders. The Sixth Conference on Mismatch Negativity (MMN) and its Clinical and Scientific Application

2012.5.1~4 New York シンポジウムに招待

〔図書〕(計 3 件)

1) 武井雄一、管心. 神経生理検査 (MEG)、脳磁図からみる疾患. In: 笠井清登, 鈴木道雄, 三村 将, 村井俊哉, 福田正人. 『精神疾患の脳画像ケースカンファレンス』, 中山書店, pp.120-141, 335-341 (2014).

2) 武井雄一、管心、栗田澄江、笠井清登、福田正人、三國雅彦. 脳磁図 (MEG) の精神疾患診断への応用. In: 三國雅彦、福田正人、功刀浩 編集『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.161-174 (2012).

3) 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之. 精神疾患・心理現象への応用とうつ症状の先進医療. In: 酒谷薫 監修・岡田英史, 星詳子, 宮井一郎, 渡辺英寿 編集『NIRS - 基礎と臨床』, 新興医学出版社, pp.148-160 (2012).

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

該当無し

取得状況 (計 0 件)

該当無し

〔その他〕

ホームページ等

<http://psychiatry.dept.med.gunma-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武井 雄一 (Takei, Yuichi)

群馬大学・医学部附属病院・助教 研究者番号: 30455985