

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25460884

研究課題名(和文)心身症患者の自己評価 - 神経機構の解明と認知行動療法介入の効果 -

研究課題名(英文) Self Evaluation of Patients with Psychosomatic disorders - Elucidation of the Neural Basis and Efficacy of Cognitive Behavior Therapy

研究代表者

佐藤 康弘 (Sato, Yasuhiro)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：20375033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：摂食障害や消化器心身症に代表される心身症患者は自己評価が低い。このことは発症と維持に関与し、症状による社会機能の低下が自己評価のさらなる低下を招く悪循環を生んでいる。摂食障害患者に対して心理評価と脳画像との相関解析を行った。摂食障害患者は健常者に比較して優位にRosenberg自尊感情尺度が低下していた。摂食患者の皮質厚は健常者に比べて楔前部等において低下していた。楔前部では、摂食障害患者Rosenbergの自尊感情尺度と皮質厚は正の相関を示したのに対して、健常者は負の相関を示した。また安静時機能的fMRIにおいて摂食障害患者は自己評価に関与する内側前頭前野と側頭回の機能的結合が低下していた。

研究成果の概要(英文)：Patients with psychosomatic disorders such as eating disorders and functional gastrointestinal disorders show poor self evaluation. Low self evaluation is relevant to onset and maintenance of the disorders. Social dysfunction by symptoms leads further impairment of self evaluation and these make a vicious circle. We conducted psychological evaluation of patients with eating disorders and acquired anatomical brain image, diffusion tensor image, and resting state functional magnetic resonance brain image. Patients of eating disorder showed poor Rosenberg's self-esteem scale score and showed thinner cortical surface in Precuneus and other regions than healthy controls. Resting state fMRI revealed that impaired functional connectivity between medial prefrontal cortex and temporal cortex which construct self-evaluation network.

研究分野：心身医学

キーワード：心身医学 神経科学 摂食障害 機能性消化管障害

1. 研究開始当初の背景

神経性やせ症 (anorexia nervosa: AN) は思春期女性に好発し、やせ願望、肥満恐怖から極端な食事制限あるいは過食後の排出行為 (自己誘発嘔吐、下剤・利尿剤の乱用) により、標準体重の 85% 未満の極端な低体重をきたし、女性では月経が停止する。AN は BMI10 未満の重症例も見られ、電解質異常、低血糖、腎不全などにより死に至ることもあり、心身両面に重篤な変化をもたらす代表的な心身症である。一度の入院加療で治癒することは少なく、再入院となることも多く、慢性の経過をたどるため医療経済を圧迫する。にも関わらず、疾患を決定する病態は不明である。神経性過食症患者 (bulimia nervosa: BN) もまた思春期女性に好発し、やせ願望、肥満恐怖から極端な食事制限と過食後の排出行為を行うが、体重は正常である。やせ願望が強いにもかかわらず体重が正常であることから精神的苦痛が大きく、自殺リスクが高い。また極端な過食から急性胃拡張、胃破裂など重篤な合併症を引き起こすこともある (Sato & Fukudo, 2015)。

AN 患者においては低い自己評価が核心的信念となっており (Leung, 1999)、自己評価の低さは AN 発症の危険因子となる (Fairburn, 1999)。自己評価の低さと食行動異常の発生との関連を指摘する縦断的研究もある (Tiggemann, 2005)。自己評価が低いため、患者は治療により良い変化が起こせるという期待を失ってしまい、また食事、体重、体型をコントロールすることで自己評価を回復しようと試みるため、そこに治療的介入による変化を起こすことが困難になる (Fairburn, 2003)。すなわち低い自己評価が AN 患者の治療を著しく困難にしているのである。BN においては病前性格として否定的な自己評価が認められている (Fairburn, 1997)。

またもう一つの代表的な心身症である過敏性腸症候群 (Irritable bowel syndrome: IBS) は排便頻度および便性状の変化に、排便で軽快する腹痛を伴う疾患で、通常の大腸検査で器質的異常を認めない機能的疾患である。下痢型と便秘型、両方を繰り返す交代型がある。下痢は時に頻回となり、激しい腹痛を伴うため、日常生活機能を著しく損なう。有病率 10% とも言われ、患者数が非常に多いため、これもまた医療経済を著しく圧迫する。我々は思春期 IBS 患者で肯定的自己評価である自己効力感の低下を報告している (Endo, Shoji, Fukudo, 2011)。IBS 患者では他にも、肯定的自己評価としての自尊感情、自己効力感の低下を報告する研究も存在する (Taft, 2011)。しかし自己評価の低さが IBS の原因か結果かなど、十分な検討はなされていない。我々は 11C-Doxepine をリガンドとした PET 研究によって、AN 女性は健常女性に比較して右扁桃と左レンズ核のヒスタミン H1 受容体結合能が高いことを報告した (図 1、

Yoshizawa, Shoji, Sato, Fukudo, 2009)。

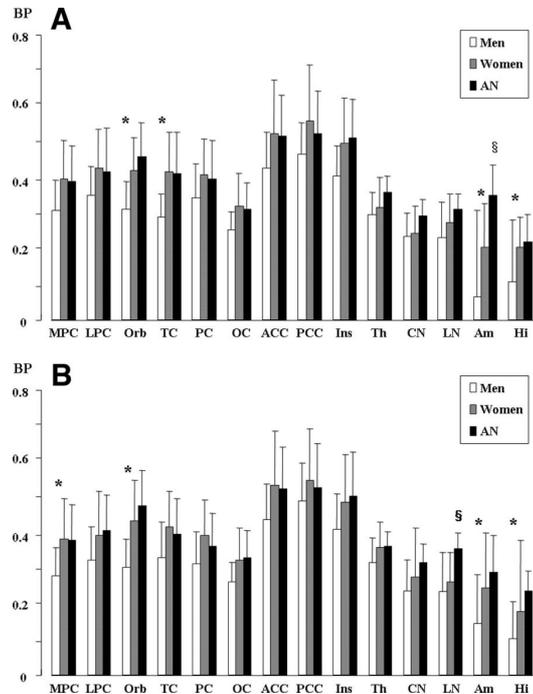


図 1. H1 受容体結合能の比較 (Yoshizawa, 2009) post hoc Tukey's test, * 男性 vs 女性, § 女性 vs AN, $p < 0.05$. A は左脳, B は右脳. MPC: 内側前頭野 LPC: 外側前頭野 Orb: 眼窩前頭野 TC: 側頭野 PC: 頭頂野 OC: 後頭野 ACC: 前帯状回 PCC: 後帯状回 Ins: 島 Th: 視床 CN: 尾状核 LN: レンズ核 Am: 扁桃体 HI: 海馬

また fMRI を用いた研究で、認知柔軟性課題施行中に AN 女性は健常女性より右腹外側前頭前野と両側海馬傍回で活動低下していることを発見した (図 2 Sato, Shoji, Fukudo, 2013)。

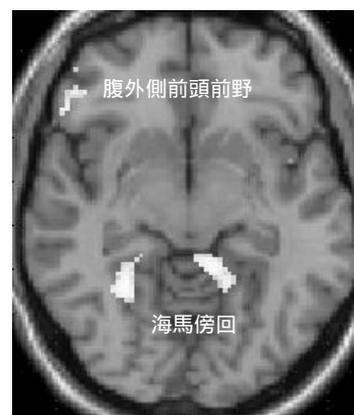


図 2. 認知柔軟性課題中の脳活動 (Sato, 2013) (AN < 健常女性) two sample t-test, $p < 0.05$, cluster wise corrected.

さらに我々は認知柔軟性課題中に IBS 患者が、右背外側前頭前野および右海馬の活動低下、左島皮質の活動亢進を示したことも報告している (Aizawa, Sato, Fukudo, 2012)。

健常者での fMRI 研究によると、自己評価の低い被験者は社会的拒絶状況下で前帯状回 (anterior cingulate cortex: ACC) の活動亢進を認める (Gyurak, 2011)。健常者は拒絶されることで ACC が活動亢進するとの研究もある (Eisenberger, 2011)。さらに、自己評価を行う際には ACC と後帯状回 (Posterior Cingulate Cortex: PCC)、内側前頭前野 (Medial Prefrontal Cortex: MPFC) が活性化しており、これらの領域が自己評価のネットワークを構成していると考えられている (Schmitz, 2007)。

一方摂食障害患者に ACC の異常が認められるとの報告もある。AN の安静時脳血流を測定した SPECT 研究では体重回復後も ACC の活動低下が認められた (Kojima, 2005)。食物の画像を提示した fMRI 研究では、摂食障害女性に ACC と MPFC の活動亢進を認めた (Uher, 2004)。体型画像に対する嫌悪感を評価した研究では患者の嫌悪感と MPFC の活性が正の相関を示した (Uher, 2005)。BN 患者はグルコースを投与されたときの脳活動が ACC で健常者より優位に低かった (Frank, 2006)。

一方 IBS 患者では、大腸伸展刺激中の脳活動を fMRI で計測すると、ACC の活動亢進が認められた (Mertz, 2000)。また、我々は PET を用いて健常者の大腸伸展刺激時の脳血流を測定し、ACC と MPFC の活動亢進を認めている (Hamaguchi, Fukudo, 2004)。

2. 研究の目的

以上の背景から、我々は「摂食障害患者および IBS 患者の自己評価の低さは ACC、MPFC を含む自己評価ネットワークの過活動により生じる」という仮説を立てた。この仮説を検証するため、自己評価課題を摂食障害患者、IBS 患者、健常者に施行し、その際の脳活動を fMRI で記録、群間比較を行うことにした。同時に自己評価や食行動、腹部症状、精神症状を評価する質問紙に回答させる。また解剖学的形態画像として T1 強調画像、白質線維の走行を計測する拡散テンソル強調画像、安静時脳血流を評価する安静 fMRI 画像も撮像し、質問紙のスコアとの相関解析を行なう。認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy: CBT) は心理療法としての高い有効性を評価され、2010 年からは我が国においてうつ病での健康保険の適応が認められている。摂食障害患者においても (Fairburn, 2015)、IBS においても (Oerlemans, 2011)、CBT は有効であるが報告されている。AN の CBT では AN の核心的信念である自己評価の低さを焦点に当て、その改善を図ることが大きな目的の一つになっている (Murphy, 2010)。思春期の強迫性障害患者で CBT の前後に fMRI を施行した研究では、治療前に ACC と MPFC の活動亢進が認められ、CBT 施行後正常化している (Huysse, 2010)。認知行動療法で脳がどう変化するか、摂食障害で

は報告がなく、IBS は PET で認知療法の効果を報告したものが 1 編 (Lackner, 2006) あるだけである。そこで我々は「摂食障害患者、IBS 患者に対して CBT を施行すると、ACC、MPFC を含む自己評価ネットワークが正常化する」との仮説も立てた。CBT による治療的介入の後で、症状および心理の評価、fMRI 課題、構造画像の再検を行ない、治療による脳の機能、構造の変化を総合的に評価する。治療前の脳画像データと治療反応性のデータを機械学習による重回帰分析にかけることにより、予後予測因子を特定する。本研究によって摂食障害と IBS、さらには心身症全体の病態解明に大きな前進がもたらされるものと期待される。さらに心身症に対する認知行動療法の有効性に確固たる根拠を示し、得られた知見をもとに認知行動療法をより洗練されたものとして発展させ、新たな治療戦略の構築が可能となるものと考えられる。

3. 研究の方法

対象は DSM5 診断基準を満たす女性 AN 患者 (制限型、過食排出型の両方を含む)、女性 BN 患者、ROME-IV 診断基準を満たす下痢型または交代型の IBS 患者の男女、健常男女とする。年齢は 16 歳以上、全員右利きであり、利き手はエジンバラ式利き手調査票で判定する。また閉所恐怖、色覚異常、頭部への金属埋め込み、頭部外傷や精神疾患、脳神経疾患の既往歴がないことを事前に問診票で確認しておく。

うつ病、不安症は摂食障害にも IBS にも高頻度に随伴し、部分症状の可能性があるので除外しないが、統合失調症、物質関連障害など上記以外の精神疾患に該当する者は除外する。向精神薬の服用者も除外する。健常対照者は脳疾患、精神疾患、頭部外傷、薬物濫用等の既往がなく、BMI18~24 で、女性では定期的に月経があることを採用条件とする。精神疾患既往については、精神疾患簡易構造化面接法 M.I.N.I. 日本語版を用いて確認する。

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の規定に基づき、すべての対象者に対して口頭と文書で研究内容について説明を行い、書面による同意を得る。未成年者は保護者からも同意を得る。

【症状及び心理評価】 摂食障害患者の症状評価には Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S)、Global Clinical Score (GCS)、Eating Disorder Inventory version 2 (EDI II)、Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) を用いる。IBS の症状評価には Self-reported IBS Questionnaire (SIBSQ)、包括的健康関連 QOL の評価に SF-36® (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) を用いる。摂食障害患者、IBS 患者群とも Beck Depression Inventory version 2 (BDI-II)、State Trait Anxiety Inventory (STAI)、Rosenberg Self Efficacy Esteem Scale (RSES)、Maudsley

Obsessional-Compulsive Inventory (MOCI)、Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)、Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)、Autism Spectrum Quotient (AQ)を施行して心理評価を行う。

【自己評価課題】

コンピュータープログラム化した自己評価課題を施行する。第1段階として健常学生30名(男性15名、女性15名)に対して人間の性質を評価する短文320種類が肯定的な意味を持つか、否定的な意味を持つかを、「とてもよい」を1、「とても悪い」を5とする5件法で判定する課題を施行する。被験者の回答の平均値が1.75以下なら明らかに肯定的意味を持ち、4.25以上明らかに否定的な意味を持つものと判定する。

第2段階として「私は偉い」、「私はだめな人間だ」、など自己評価する短文を提示し、その文章が正しいかどうかを評価させていく。被験者自身にとってその言葉どれほど正しいかを考えさせる。「全く正しい」から「まったく違う」までの5段階で評価して対応するボタンを押すよう指示する。同じ短文を提示して親しい友人の評価を行なう他者評価課題と、押すボタンを指定して機械的に従うだけの対照課題も行う。直後に各設問について単語の意味の理解度、自己評価のやりやすさを質問する。

この課題を健常学生30名に実施して問題なければ、fMRI課題として移植する。

【fMRI 検査】東北大学加齢医学研究所に設置されたPhillips Achieva 3.0T Quasar Dual MRI scanner に課題試行用コンピュータを接続したものをを用い、事象関連 fMRI の手法で撮像を行う。

スキャナー内で、前述の自己評価課題を施行する。課題はプロジェクトを用いて MRI 室内のスクリーンに投影、ヘッドコイル上に設置したペリスコープミラーを用いて、スクリーンの画像を MRI 装置内で仰臥位となっている被験者に提示する。課題施行時の脳血流を反映した blood oxygen level dependent (BOLD) signal を測定する。脳の構造画像として解剖学的 T1 強調画像、拡散テンソル強調画像(Diffusion Tensor Imaging: DTI)、安静時 fMRI 画像の撮像も同日に施行する。

【認知行動療法(CBT)】患者群は認知行動療法群と対照群に無作為割り付けする。摂食障害患者に対してはFairburnの拡張型認知行動療法 (CBT-E) (Fairburn, 2010) をAN患者では計40回、BN患者では計20回を施行する。CBT-Eは摂食障害患者の認知行動療法としてAN、BNの診断の枠を超えて高いエビデンスを示している。IBS患者にはIBSに特化した認知行動療法であるCBT-IE計20回を施行する。

施行するのはこれらの手法に習熟した医師または心理士で、患者と1対1での個人面接方式をとる。対照群には支持的精神療法をAN患者で40回、BN患者とIBS患者で20回施行する。間隔は1週間に2回から2週間に1回まで段階によって変化し、20回セッションでは5か

月から6カ月、40回では10から12か月の間に完了する。

【治療後の再評価とフォローアップ】心理療法完遂後に症状評価、心理評価、fMRI課題および構造画像の再検を行ない、治療前後で比較する。心理療法終了20週後に症状評価、心理評価を行う。

【一般統計解析】被験者の特性、課題の成績に関するデータは統計解析用ソフトウェアSPSS ver.23を用いて解析する。全被験者の身長、体重、Body Mass Index(BMI)、教育年数、知能検査と心理検査の結果については平均値等の基礎的統計データを算出、健常群と患者群の群間比較を行う。さらに各データ間の相関分析も行う。患者については病歴期間、入院回数、合併症、服薬状況などの基礎統計データを算出する。回答の反応時間、各設問への回答結果を集計する。群間の差異を分散分析によって比較する。

【脳機能画像解析】fMRIの結果の画像処理および統計解析にはMATLAB R2017bおよびそのモジュールであるStatistical Parametrical Mapping version12 (SPM12)と、FreeSurfer, FMRI Software Library (FSL) を用いる。課題の提示から5秒後に脳血流増大のピークが来る反応血流モデルを立て有意な活動を検出する。続いて各被験者の解析データを集団解析にかけ、患者群と健常群の群間比較を行う。また、治療前後での脳活動変化も評価する。脳機能画像データと治療反応性のデータをSupport Vector Machineを用いた機械学習での重回帰分析より、治療反応性の予測因子となる脳内ネットワークを特定する。さらに、T1解剖画像は、SPMのモジュールによるvoxel based morphometry(VBM)により標準化したうえで集団解析にかけ、またFreeSurferによって皮質厚データを標準化した上で集団解析を行う。DTIはFreeSurferのモジュールであるTraculaを用い、神経の軸索に沿った水分子運動の異方性を反映したFractional Anisotropy、Mean Diffusivityを算出して解析する。安静時fMRIのデータはSPMのモジュールCONNを用いて、安静時の長周期脳活動を検出し、関与するネットワークの解析を行う。T1、DTI、安静時fMRIの結果についても群間比較を行い、また症状評価、心理指標、治療前後での変化、治療反応性との重回帰分析で評価する。

4. 研究成果

CBT-Eを習得するため、平成27年にシカゴで開催されたFairburnのワークショップに参加した。さらにFairburnの同僚であるZafra CooperからCBTEの指導を国立精神神経医療研究センター、九州大学病院心療内科、東京大学病院心療内科、国立国際医療研究センター国府台病院、東北大学病院心療内科が共同で受けている。この結果CBT-Eを多施設で施行することが可能となっている。CBT-E効果検証の多施設共同研究は平成30年度中に開始予定となっている。

過敏性腸症状群患者用の CBT-IE は平成 28 年度から国立精神神経医療研究センターと東北大学病院心療内科が共同研究として準備を進めており、平成 30 年度より実施することが決定している。

健常学生 30 名に対して人間の性質を評価する短文が肯定的な意味を持つか、否定的な意味を持つかを判定する課題を施行した。明らかに肯定的な意味を持つ短文は 143、明らかに否定的な短文 72 を得た。これらの中から肯定的短文と否定的短文各 20 を選抜し、コンピューター課題を作成した。平成 30 年度に実施予定となっている。

fMRI 課題実施に先立って、九州大学病院心療内科、産業医科大学神経内科・心療内科、千葉大学精神科と共同で、平成 28 年 1 月より摂食障害患者と健常者に対して T1 強調解剖画像、DTI 画像、安静時 fMRI 画像の撮像と、症状・心理評価の質問紙検査を施行した。現在までに初回撮像で健常者 69 名(女性 48 名、男性 21 名)、AN 患者 40 名(制限型女性 24 名、過食排出型 16 名(1 名のみ男性))、BN 患者 12 名(うち女性 11 名)、その他の摂食障害女性患者 1 名、回復女性 1 名、計 123 名の撮像を行った。1 年後の撮像は健常者 22 名(女性)14 名、男性 8 名)、AN 患者 13 名(すべて女性、制限型 10 名、過食排出型 3 名)、BN 患者 12 名(うち男性 1 名)の計 39 名について行っている。

このうち東北大学担当分は初回撮像で健常者 33 名(女性 21 名、男性 11 名)、AN 患者 22 名(すべて女性、制限型 14 名、過食排出型 8 名)、BN 患者 7 名(うち男性 1 名)、計 61 名の撮像を行った。1 年後の撮像は健常者 19 名(女性 12 名、男性 7 名)、AN 患者 9 名(すべて女性、制限型 6 名、過食排出型 3 名)、BN 患者 4 名(すべて女性)の計 32 名となっている。

摂食障害(ED)患者 24 名(AN21 名、BN3 名、すべて女性)と健常者 30 名(女性 21 名、男性 9 名)の試験的解析を行った。ED 患者の年齢は 28.8 ± 11.8 歳(平均 \pm 標準偏差)、健常者は 23.6 ± 11.8 歳で両群間に有意差はなかった。BMI は ED 群が 15.3 ± 2.5 kg/m²、健常群が 20.9 ± 1.7 kg/m² で患者群が有意に低かった。Rosenberg 自尊感情尺度は ED が 21.1 ± 6.8 、健常者が 30.0 ± 4.7 で患者群が有意に低かった。

T1 強調解剖画像を FreeSurfer で試験的に解析した結果、楔部、楔前部、内側前頭前野、上側頭回、外側後頭野、弁蓋部、上縁回、眼窩前頭野、上頭頂小葉などで患者の皮質厚が有意に低下していた(図 3)。

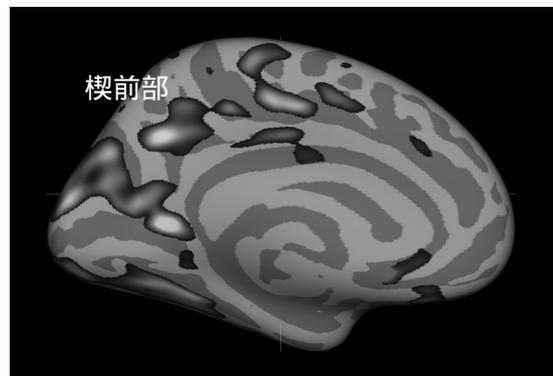


図 3. 患者で有意に皮質厚の低下していた領域
Two sample T-test, cluster-wise FDR corrected.

楔前部は自身の身体マップが存在する領域であり(Cavanna, 2006)自己評価にとって重要な領域であると考えられる。思春期 AN 患者に対する fMRI 研究では、自己評価よりも友人の評価にあたって有意に楔前部の活動が高かった者の方が予後良好であったとの報告もある(Xu, 2017)。これも楔前部が自己評価に深くかわる領域であることを示唆しており、この部位の皮質厚が患者で有意に低下していることは興味深い所見であると言える。

また、Rosenberg の自尊感情尺度と楔前部皮質厚の相関解析では患者は正の相関を示したのに対して、健常者は負の相関を示し、両群間には有意差があった($p < 0.05$)。

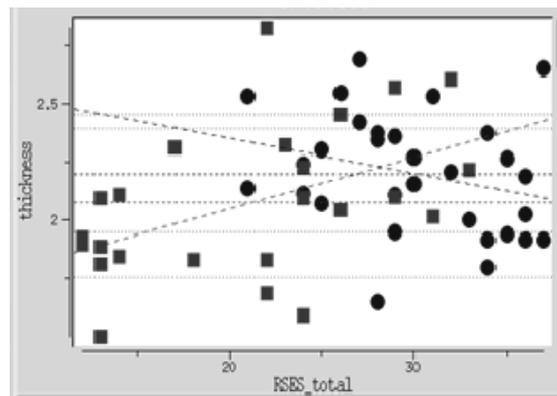


図 4. 自尊感情と楔前部皮質厚の相関。
摂食障害患者 () 健常者 ()

また、CONN を用いて内側前頭前野をシード領域とする安静時 fMRI の機能的結合解析も行った。左側頭回との機能的結合が患者で有意に低下していた(図 5)。

この領域は思春期健常者が自己評価を行う際に活動が高まり、他者について否定的評価を行う時に活動が低下する(Debbané, 2017)。

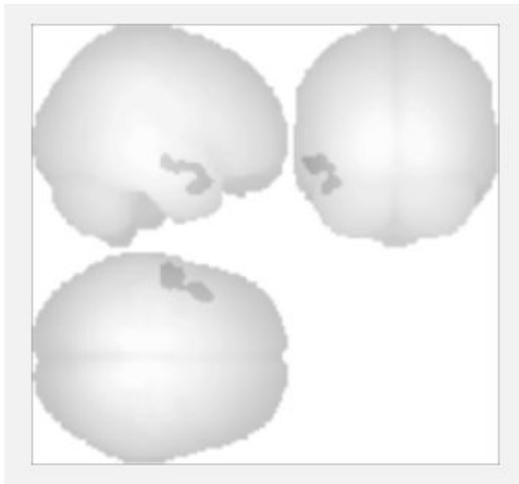


図 5. 内側前頭前野をシード領域とする安静時 fMRI の機能的結合解析を健常者と患者で群間比較、患者で有意に低下していた領域($p < 0.05$, cluster-wise FWE correct)。

自己評価を行う時には内側前頭前野と側頭回が協調していることも報告されている (Jankowski, 2014)。摂食障害患者の内側前頭前野と側頭回の機能的結合の低下が、自己評価障害の原因であるかもしれない。

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 3 件)

佐藤 康弘、福土 審

摂食障害における中枢神経系の変化(脳機能画像研究) 査読なし
臨床栄養、127:891-894, 2015.

佐藤 康弘、福土 審

脳の科学から見た摂食障害、査読なし
精神科臨床サービス、15:293-299, 2015.

佐藤 康弘、福土 審

特集: これからの摂食障害臨床 第 3 章
生物学的病態理解 3. 摂食障害と脳機能画像、査読なし
臨床精神医学、42:599-605, 2013

[学会発表](計 5 件)

佐藤康弘、福土審.

シンポジウム: ストレス関連疾患としての摂食障害. ストレス関連疾患としての摂食障害: 脳画像研究によるアプローチ.
第 57 回日本心身医学会総会, 仙台, 06.04, 2016.

Y Sato, E Aizawa, A Sekiguchi, Y Endo, T Shoji, D Tamura, T Machida, T Machida, S Fukudo.

Disrupted White Matter Integrity in Anterior Corona Radiata of Patients

with Anorexia Nervosa

The 23rd World Congress on Psychosomatic Medicine (Glasgow) 2015.8

佐藤 康弘、相澤 恵美子、関口 敦、遠藤 由香、庄司 知隆、田村 太作、町田 知美、町田 貴胤、橋田 かなえ、福土 審

神経性食思不振症患者の意思決定機能の脳機能画像的検討

第 54 回日本心身医学会総会 平成 25 年 5 月 横浜

Y Endo, T Shoji, D Tamura, Y Sato, To Machida, Ta Matchida and S Fukudo

Abdominal symptoms are changeable in adolescent irritable bowel syndrome: two-year follow up study

The 22nd World Congress on Psychosomatic Medicine (Lisbon) 2013.9

Y Sato, E Aizawa, A Sekiguchi, Y Kotozaki, M Sugiura, Y Taki, H Hashizume, T Shoji, Y Endo, T Kochiyama, R Kawashima, and S Fukudo.

Altered brain activity in patients with anorexia nervosa during decision making: an fMRI study.

The 22nd World Congress on Psychosomatic Medicine (Lisbon) 2013.9

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 康弘 (SATO, Yasuhiro)

東北大学・病院・助教

研究者番号: 20375033

(2) 研究分担者

田村 太作 (TAMURA, Daisaku)

東北大学・病院・助教

研究者番号: 60375029

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし