

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09864

研究課題名(和文) 摂食障害の衝動性に関する心理社会的要因と神経基盤についての総合的研究

研究課題名(英文) The comprehensive study about psychosocial factors and nervous basis on the impulsivity of eating disorders

研究代表者

野間 俊一 (Noma, Shun'ichi)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：40314190

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：摂食障害患者の衝動性について、脳画像研究(研究A)と窃盗受刑者の調査研究(研究B)を行った。研究Aでは、京都大学医学部附属病院にて加療中の摂食障害患者を対象として研究を行った。機能的MRI(fMRI)検査において、神経性やせ症・過食排出型の患者では罰予測時に神経活動レベルで敏感になっていた。GO-NOGO課題では、神経性やせ症・摂食制限型の患者では反応抑制中の脳活動が上昇した。AN患者は自閉スペクトラム症得点が高かった。意思決定能力を調べるため経済ゲーム課題を施行したところ、摂食障害群は不公平分配の受諾率が低かった。研究Bでは、EDのある受刑者を対象とし、75%が発症後に窃盗が生じていた。

研究成果の概要(英文)：On impulsivity of the patients with eating disorders, the brain image studies (Study A) and the investigation study of the prisoners because of theft (Study B) were conducted. The subjects of the Study A were the patients with eating disorders who were treated at the Kyoto University Hospital. The nervous activity levels of the patients with anorexia nervosa, binge/purging type during punishment anticipation task on the functional MRI were high. The nervous activity levels of the patients with anorexia nervosa, restricting type during reaction control task (GO-NOGO task) were activated. The scores of the Autism Questionnaire of the patients with anorexia nervosa were high. On the economic game task to estimate the ability of decision making, the rate of acceptance of unfair distribution of the patients with eating disorders was high. On the Study B, the thief behaviors occurred after the onset of the disease on 75% of the prisoners with eating disorders.

研究分野：精神医学

キーワード：摂食障害 脳画像 感情制御 意思決定 窃盗

## 1. 研究開始当初の背景

摂食障害(ED)は一般に、「神経性やせ症・摂食制限型(ANR)」「神経性やせ症・過食/排出型(ANBP)」「神経性過食症(BN)」「過食性障害(BED)」「他の特定される摂食障害(OSED)」に分類される。

近年、過食症状を伴う摂食障害が若い女性を中心に増加傾向にあり、日本でのBNの有病率は女性の1.4~1.9%、女子高生・女子大生の有病率はともに2.2%と高率である。

ED患者のうちとくに過食症状を伴う者は衝動性が高いことが指摘されており、さらに薬物依存、自傷、買物強迫、窃盗癖、性的乱脈といった常習的な衝動行為をしばしば伴う。こうした衝動行為は複数合併することが億、この病態は「多衝動性過食症」と呼ばれ、過食症状を伴う摂食障害の18~44%にみられる。

これらの衝動行為は、治療を困難にするばかりでなく、社会問題にも発展している。例えば、摂食障害患者の窃盗癖については、服役後の再犯が多く、拘留中に拒食あるいは自己誘発嘔吐によって体重が減少して交流継続が困難になる例が報告されている。近年、責任能力の有無や刑罰のあり方について議論が絶えず、医療のみならず司法の領域においても、摂食障害患者における衝動性の病態解明は重要性を増している。

衝動性は多様な状態を含む概念である。近年衝動性の高さには、状況判断なくすぐに行動に移してしまう「性急自発衝動性」と、少ない報酬でも早く得ようとする「報酬感受性」の2つの因子に分けられることが示され、脳神経科領域では、それぞれ「反応抑制系」と「報酬系」として知られているものである。これまで、注意欠如多動症、抜毛症、強迫性障害、慢性薬物中毒の衝動性亢進については、反応抑制系の障害が指摘され、前頭葉機能との関連性が示されてきた。他方、薬物中毒などの嗜癖疾患では報酬系の障害も示され、線条体機能との関連が指摘されている。摂食障害については、BN患者の衝動性が前頭葉機能と関連した性急自発衝動性の問題であるとの指摘や、多衝動性過食症ではED発症前から衝動制御障害をもっていることが多いという報告がある。

また、近年はEDと自閉スペクトラム症(ASD)の近縁性が指摘されており、EDの衝動性とASDのパニック症状との異同についても議論がなされているが、不明な点が多い。

また、衝動的な社会的行動障害の背景因子として、社会認知機能の障害やモラル情動の障害が推定される。社会認知機能を評価する心の理論課題や、モラル情動を明らかにする経済ゲーム課題については、ED患者を対象とした研究はほとんどなされていない。

## 2. 研究の目的

ED患者について、報酬系課題および反応

抑制課題遂行時の脳機能を機能的MRI(fMRI)検査を用いて調査する。さらに同一の患者に対して、心の理論課題や経済ゲーム課題を施行して、脳機能と社会認知機能の対応関係を明らかにする。一方、窃盗により服役中のED患者に、反構造化面接と心理検査を施行し、食行動異常と衝動性の関連について事例的に評価する。この両者の結果から、ED患者の衝動性について心と脳の両面から総合的に解明する。

## 3. 研究の方法

本研究は、京都大学医学部附属病院(以下「京大病院」と略す)精神科神経科にて治療中の摂食障害患者を対象として脳機能画像研究を施行し社会認知を調べる研究(「研究A」と、和歌山刑務所にて窃盗のために服役中の摂食障害患者を対象として半構造化面接と心理検査を施行する研究(「研究B」)の二本立てで行った。

### (1) 研究A(社会認知研究)

京大病院精神科神経科に通院・入院中の患者のうち、DSM-5にてEDの診断基準を満たす女性患者のうち、20歳以上を研究対象とした。ANR、ANBP、BN、健常対照群(HC)のそれぞれ約20名を撮像、評価した。診断の際には、構造化面接SCIDを用い、統合失調症スペクトラム障害群、神経認知障害群は除外した。

対象者に、WAIS-IIIによる知的水準の評価、利き手、精神科疾患の既往、家族歴など詳細な基礎情報を得る。さらに、「摂食障害調査質問紙(EDE-Q)」「過食症状評価票(BITE)」「バレット衝動性尺度(BIS-11)」「レイトン強迫調査票(LOI)」「行動抑制/行動接近尺度(BIS/BAS)」「エフォートフル・コントロール(EC)」「ベック抑うつ尺度(BDI-II)」「状態・特性不安検査(新版STAI)」「解離体験尺度(DES)」「親密な対人関係体験尺度・一般他者版(ECR-GO)」「自閉スペクトラム質問票(AQ)」を用いて評価する。衝動制御障害については、薬物乱用、自傷行為、抜毛、窃盗、買物強迫、性的奔放さのそれぞれの行動に関して、独自に作成した質問紙と半構造化面接によって詳細に評価した。

京都大学医学研究科に設置済みのMRI装置を用い、全被験者についてfMRIを撮像した。fMRI時の報酬系課題として、一定のルールのもに被験者に少額の金銭を獲得させ報酬予期や損失予期の際の脳活動を調べる「Monetary Incentive Delay Task(MIDT)」と、表示された記号に対してボタンを押すか押さないかというルールどおりに施行しようとする際の脳活動を調べる「GO-NOGO」課題を用いた。また、大脳皮質構造を計測するため、頭部MRI検査データからVoxel Based Morphometry(VBM)法を用いて灰白質体積を計測した。

また、当研究グループがオリジナルで開発

した、社会認知機能を評価する「心の理論」課題、およびモラル情動を評価する「経済ゲーム」課題を、パソコンを用いて施行した。経済ゲーム課題とは、対人相互場面での意思決定を定量的に測定するための課題であり、本研究では、自分が問題状況の当事者となる「最後通牒ゲーム」と、自分が問題状況を第三者として眺める「第三者罰ゲーム」を用いた。

#### (2) 研究 B (窃盗研究)

和歌山刑務所にて窃盗で服役中の女性受刑者のうち、DSM-5にてEDの診断基準を満たし、さらに統合失調症スペクトラム障害群および神経認知症群は除外した。対象者は28名だった。

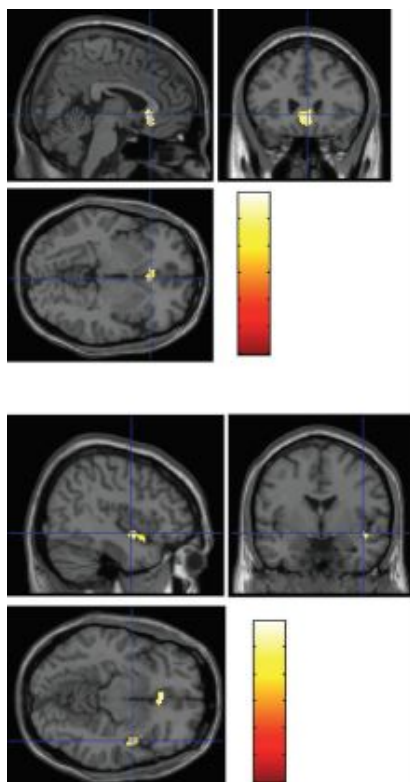
対象者には、半構造化面接によってEDの病歴、窃盗歴、現在の窃盗衝動の有無、教育年数、経済状況を調べ、さらに「摂食障害調査票 (EDI)」、「BIS-11」、「STAI」、「BDI-II」、「DES-II」、「LOI」を施行した。

### 4. 研究成果

#### <研究 A>

##### (1) 報酬予測研究

11名のANR患者、12名のANBP患者、20名のHCの3群について、MIDT課題を用いてfMRI検査を施行した結果、罰予測時にANBP群はANR群、HC群に比して、前帯状皮質吻側部と右島皮質後部で脳活動が有意に上昇していたが、報酬予測時では有意な群間差は認めなかった。損失や罰等の嫌悪刺激の予期に対し、ANBP患者はANR患者やHCよりも神経活動レベルで敏感であることが示唆された(図1)。



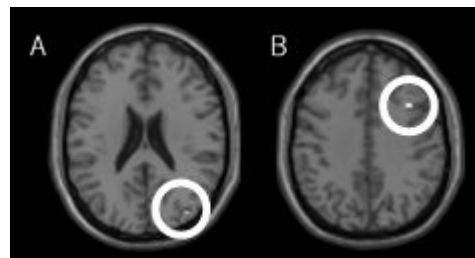
〔図1 罰予測時の前帯状皮質吻側部(上)と右島皮質後部(下)の脳活動が、ANBPではANRとHCに比して有意に上昇〕

##### (2) 反応抑制・コーピング研究

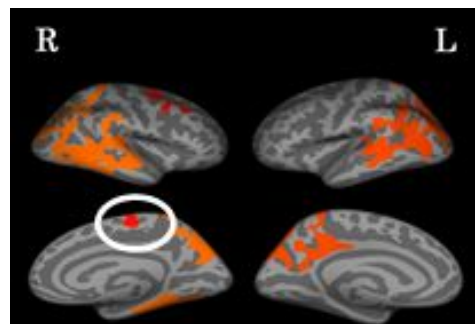
12名のANR患者、12名のANBP患者、15名のHCの3群について、GO-NOGO課題を用いてfMRI検査を施行した結果、ANR群は反応抑制課題施行中の外側前頭眼窩皮質の活動が他群に比して上昇しており、またANBP群は他群に比して「行動的諦め」「自己非難」が多く、「認知的再評価」「ユーモア」が少なく、反応抑制時の側頭前頭眼窩面の活動が「行動的諦め」と負の相関を示した。

##### (3) 自閉傾向研究

24名のAN患者群(ANR12名、ANBP患者12名)と20名のHC群について、自閉傾向を自閉症スペクトラム指数(AQ)により評価し、また頭部MRI検査により皮質構造を計測した結果、AQ合計値はANがHCに比して有意に高く、AN群の灰白質体積はHC群と比較して、角回と背外側前頭前皮質で有意に小さかった(図2)。また、AN群の皮質厚においては、HC群と比較して、右楔前部、左右頭頂葉、右前頭葉を含む部位で減少が見られた(図3)。



〔図2 灰白質体積HC群>AN群；白丸部分：A角回、B背外側前頭前皮質〕

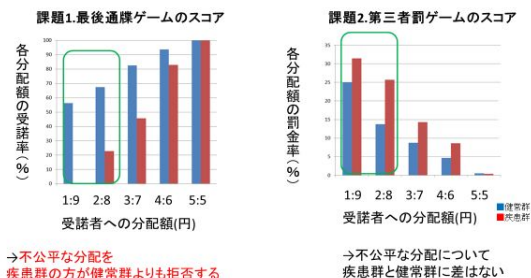


〔図3 皮質厚HC群>AN群；白丸部分：楔前部〕

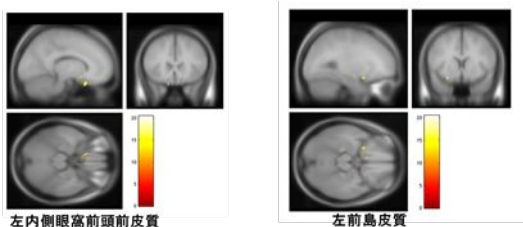
##### (4) 意思決定研究

10名のED患者群と18名のHC群に対して、最後通牒ゲーム課題と第三者罰ゲーム課題、頭部MRI検査を施行した結果、最後通牒ゲームにのみ有意差が認められ、ED群の不公平分配の受諾率が有意に低かった(図4)。脳体積の群間比較では、ED群はHC群に比して前頭

前野が有意に小さかった。また ED 群では、行動実験課題の結果と眼窩前頭皮質体積との相関が認められた(図 5)。ED 患者が社会的場面において、自身の不公平に関して敏感であることが確認された。



〔図 4 ED 群は HC 群に比べて自分の不公平分配を拒否するが、他者の不公平分配には関心を示さない〕



〔図 5 左内側眼窩前頭前皮質、左前島皮質の体積が小さいほど、不公平分配を拒否〕

#### < 研究 B >

##### (5) 窃盗研究

和歌山刑務所に窃盗(万引き)で収監されていた女子受刑者の中で、ED を有する者 28 名を対象として、各種心理検査と半構造化面接を施行した結果、平均年齢は 46.6 歳であり、ED 発症前から万引き行為に及んでいた者は 7 名(25%)、ED 発症後に万引き行為に及んだ者は 21 名(75%)であり、多くは発症後に万引き行為が生じていた。収監後も万引き衝動を有する者は 5 名で、うち 4 名は服役回数が複数に及ぶ累犯であった。

衝動性、不安、抑うつ、解離、強迫といった併発症はいずれも一定の重症度を認めた(表 1)。このことは、ED が他のさまざまな精神症状を伴っており、ED の病理が深く他の精神症状の重症度が高いことと万引き行為発現との間になんらかの関連があることが示唆された。

調査時平均年齢	46.6 歳
ED 発症年齢	27.0 歳
ED 罹患年数	19.6 年
万引き衝動有	7.1%
食行動異常(EDI)	74.6
衝動性(BIS-11)	64.8

状態不安(STAI-S)	54.1
特性不安(STAI-T)	61.6
抑うつ(BDI-II)	26.4
解離(DES-II)	20.2
強迫(LOI)・症状	24.7
性格	11.5
抵抗	16.9
障害	17.8

〔表 1 摂食障害のある窃盗犯 28 名の各項目・心理検査の平均値〕

#### 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 6 件)

Murao, E., Sugihara, G., Isobe, M., Noda, T., Kawabata, M., Matsukawa, N., Takahashi, H., Murai, T., Noma, S. Differences in Neural Responses to Reward and Punishment Processing between Anorexia Nervosa Subtypes: An fMRI Study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017, 71:647-658, doi: 10.1111/pcn.12537 査読有

Yanase, M., Sugihara, G., Murai, T., Noma, S. Shoplifting and eating disorders: an anonymous self-administered survey. *Eating and Weight Disorders – Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2017. doi:10.1007/s40519-017-0394-9 査読有

野間俊一, 村井俊哉, 過食の病理とメカニズム. *実験医学*, 査読無, 34 巻, 2016, 120-124

野間俊一, 嗜癆の観点からみた摂食障害. *臨床精神医学*, 査読無, 45 巻, 2016, 1565-1569

野間俊一, 摂食障害の診断と評価. *日本医師会雑誌*, 査読無, 146 巻, 2017, 1535-1538

梁瀬まや, 杉原玄一, 森田貴子, 山崎浩, 村井俊哉, 野間俊一, 和歌山刑務所における窃盗癖の実際と摂食障害. *臨床精神医学*, 45(12):1577-1583, 2016

〔学会発表〕(計 8 件)

Toyoda-Murao, E., Isobe, M., Sugihara, G., Noda, T., Kawabata, M.,

Takahashi, H., Murai, T., Noma, S. The Influence of Impulsivity and Personality Disorder Traits on Neural Processing of Reward and Punishment in Patients with Binge Eating and Purging: an fMRI Study. International Conference on Eating Disorders. Prague. June 2017. (Poster presentation)

Kawabata-Nishida, M., Isobe, M., Murao, E., Noda, T., Takahashi, H., Murai, T., Noma, S. Autistic trait and functional connectivity in patients with anorexia nervosa. International Conference on Eating Disorders. Prague. June 2017. (Poster presentation)

Yanase, M., Sugihara, G., Morita, T., Yamasaki, H., Murai, T., Noma, S. The Relationship Between Shoplifting and Eating Disorders: Questionnaire Survey in Japanese Female Prison. International Conference on Eating Disorders. Prague. June 2017. (Poster presentation)

Noda, T., Murao, E., Isobe, M., Kawabata, M., Sugihara, G., Murai, T., Noma, S. The neural bases of maladaptive coping style in eating disorders. International Conference on Eating Disorders. Prague. June 2017. (Poster presentation)

Isobe, M., Murao, E., Kawabata, M., Noda, T., Mori, Y., Miyata, J., M., Fukuyama, H., Noma, S., Murai, T., Takahashi, H. Decision Making in Eating Behavior of Anorexia Nervosa Patients. 第 38 回生物学的精神医学会、博多。Sep 2016. (Poster presentation)

Isobe, M., Miyata, J., Mori, Y., Murao, E., Noda, T., Kawabata, M., Kozuki, H., Noma, S., Murai, T., Takahashi, H. Functional Connectivity and Eating Attitude in Anorexia Nervosa. 第 39 回日本神経科学学会、横浜。Jul 2016. (Poster presentation)

Isobe, M., Mori, Y., Miyata, J., Fukuyama, H., Noma, S., Murai, T., Takahashi, H. Enhanced Coupling Between Salience Network and Basal Ganglia Network Predicts Distorted Eating Attitude in Anorexia Nervosa. Neuroscience. San Diego. Nov 2016. JNS-SfN (Poster presentation) Travel Award

大沼慶寿、磯部昌憲、野田智美、村尾英真、川端美智子、三木寛隆、早瀬允人、高橋英彦、村井俊哉、野間俊一、経済ゲームを用いた摂食障害患者の意思決定研究 - 脳MRI 画像を用いた神経科学的検討 - 第21回日本摂食障害学会学術集会、2017年10月、広島(口頭発表)

〔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〕  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

野間 俊一 (NOMA, Shun'ichi)  
京都大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号 40314190

### (2) 研究分担者

杉原 玄一 (SUGIHARA, Genichi)  
京都大学・大学院医学研究科・院内講師  
研究者番号 70402261

上床 輝久 (UWATOKO, Teruhisa)  
京都大学・保健管理センター・助教  
研究者番号 20447973

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

梁瀬 まや (YANASE, Maya)  
京都大学・大学院医学研究科・助教

野田 智美 (NODA, Tomomi)  
京都大学・大学院医学研究科・客員研究員

村尾 英真 (MURAO, Ema)  
京都大学・大学院医学研究科・客員研究員

磯部 昌憲 (ISOBE, Masanori)  
京都大学・大学院医学研究科・客員研究員

川端 美智子 (KAWABATA, Michiko)  
京都大学・大学院医学研究科・博士課程大学院生

三嶋 亮 (MISHIMA, Ryo)

京都大学・大学院医学研究科・博士課程大学院生

戸瀬 景茉 (TOSE, Keima)

京都大学・大学院医学研究科・博士課程大学院生

大沼 慶寿 (OONUMA, Yoshihisa)

東京大学・大学院総合文化研究科・修士課程大学院生

以上