

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：37104
 研究種目：基盤研究 C
 研究期間：2010 年 ～ 2012 年
 課題番号：22591143
 研究課題名（和文） 機能的脳画像法による思春期やせ症の病態解明と治療法に関する研究
 研究課題名（英文） Functional neuroimaging in children with anorexia nervosa
 研究代表者 永光 信一郎（NAGAMITSU SHINICHIRO）
 久留米大学・医学部・講師
 研究者番号：30258454

研究成果の概要（和文）：

思春期やせ症は、拒食による低体重の維持とやせ願望を特徴とし、社会的に孤立していく病気である。思春期やせ症を呈する児童が、乳児期早期に誰もが体験する“愛着”に強い関心を抱き、情緒的不安の程度によって、情動を司る帯状回の抑制系神経回路の活性が低下し、体重の回復とともに改善する事が機能的脳画像に科学的で示された。言葉で表現する事のできない食べ物への固執や対人不安も視線軌跡で明らかとなった。本研究結果が、家族及び本人の疾病理解に寄与する事が期待される。

研究成果の概要（英文）：

Anorexia nervosa (AN), which commonly occurs during adolescence in girls, is a disturbance of eating habits that is characterized by excessive preoccupation with body weight, shape, and food intake. The advanced neuroimaging studies showed that children with AN have remarkable concern with “attachment” which infants have experienced during their early childhood. It showed also significant decreased inhibitory neurogenic function in the cingulate cortex which control emotion, according to higher anxious and depressive symptoms. The abnormal neurogenic function returned to normal after bodyweight gained. Furthermore, eye-tracking examination revealed the evidence of preoccupation to food selectivity and shyness, which were difficult to be evaluated by patients. This study might contribute to patients and their parents for understanding well regarding AN

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：思春期やせ症 近赤外線光トポグラフィー 脳科学 摂食障害 神経性無食欲症

1. 研究開始当初の背景

思春期やせ症（摂食障害）は、減食、拒食による低体重の維持、肥満恐怖、ボディイメージの歪み、続発性無月経を呈し、思春期早期から青年期に発症する精神神経疾患である。家庭子ども研究所の調査では年々増加の一

途をたどり、最近では小学生など早期発症例が増加している。また、近年注目を集めている高機能自閉症やアスペルガー症候群などの発達障害を合併した思春期やせ症の増加も報告されている (Zucker NL et al. Psychol Bull. 2007)。思春期やせ症は、内分

泌機能障害、骨粗鬆症、不整脈、消化管機能障害、脳萎縮など様々な身体的機能障害を呈し、また注意欠陥性障害、記憶力障害、視覚認知機能障害、うつ病など中枢神経機能障害なども呈するが、身体的機能障害に比べ中枢神経機能障害の機序についての研究は数少ない。成人領域の摂食障害研究では、国内外において functional MRI などに代表される機能的脳画像によって、前頭前野、帯状回、扁桃核、頭頂様などの病巣のニューロサーキットの異常の形成機構が明らかになり、また肥満体型、高カロリー食に暴露された時の情動処理を司る扁桃核の異常な活性化など報告されている (Kojima et al. *Psychiatry Res.* 2005, Uher et al. *Am J Psychiatry.* 2004)。思春期やせ症の認知障害・情緒障害の機序を明らかにする事は、小児期の発達の精神活動を解明し、思春期やせ症の発症予防、成人期の摂食障害への移行防止に貢献すると思われる。しかしながら、技術的、倫理的弊害により子どもにおける認知機構を中心とした中枢神経系の科学研究は国内外において着手されていない現状である。一方、日本で先駆的に開発された近赤外線光トポグラフィは、非侵襲的機能的脳画像法で非拘束性、利便性、高い時間的分解能により、成人領域の認知機能の解明のみならず (Kameyama et al. *Neuroimage* 2006)、新生児領域において新生児視覚機能の発達、母親と他人の声の聞き分ける能力など発達の脳機能評価 (Kusaka T, et al. *Hum Brain Mapp.* 2004, Taga et al. *PNAS* 2003) や、脳性麻痺をはじめとする小児神経疾患におけるリハビリテーション治療効果を科学的に検証している (Suzuki et al. *Neuroimage* 2004)。fMRI に比べ空間的分解能は劣るが、時間的分解能に優れているため、様々なメンタル課題に対する経時的な大脳皮質の活動を観察する事ができる。

2. 研究の目的

思春期やせ症は、様々な精神活動の障害 (強迫、抑うつ、不安、衝動性など) を呈する事から、小児期・思春期の発達の精神活動を知る上で重要な疾患である。一方、世界に先駆けて日本で開発された機能的脳画像法のひとつである近赤外線光トポグラフィは、現在までに新生児領域の発達の脳機能の解明、小児神経疾患におけるリハビリテーションの有用性に関する科学的検証、成人領域の精神疾患の病態解明に寄与してきた。本研究の目的は、近赤外線光トポグラフィなど脳科学の技術を駆使し、正常小児の発達の精神活動を3次元画像で視覚的に捉える事と、思春期やせ症の早期治療の有用性を脳科学の視点から科学的に検証することである。以下の研究仮説について期間中に明らかにする。

研究仮説：機能的脳画像により小児期の発達の精神活動を視覚的に評価することができる。

3. 研究の方法

上記仮説を検証するうえで、16名の思春期やせ症 (平均年齢 14.4 歳) 患者と性別、年齢をマッチさせた 12名の正常対象者に対して以下の計画をたてた。

- (1) 前頭葉機能を反映する語想起課題中の前頭前野の脳活動を近赤外線光トポグラフィで測定した。コントロールタスクとして finger tapping をおこなった。
- (2) 症状関連因子である「体型」、「高カロリー食」画像暴露時の前頭葉の活動を近赤外線光トポグラフィで測定した。また、愛着課題画像も提示した。
- (3) ベンゾジアゼピン受容体に高い親和性を有するイオマゼニールを用いて GABA 抑制系ニューロン活動を急性期と回復期に測定した。神経心理尺度として Profile of mood states (POMS)、Eating attitude test (EAT-26)、Eating disorder inventory (EDI) を用いた。
- (4) 眼球運動探索装置 (Tobii) を用いて、被験者の視線の軌跡、注視点を計測した。タスクには痩身、肥満体型の人物絵画、高・低カロリー食材の写真を使用した。また顔認知課題として中性の顔写真 (感情の表情のない通常の顔) を提示した。
- (5) 視床下部-下垂体-副腎系の指標であるコルチゾールが、臨床症状の指標および予後予測因子となりうるかを検討した。

本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得ており、対象者からは同意を得た

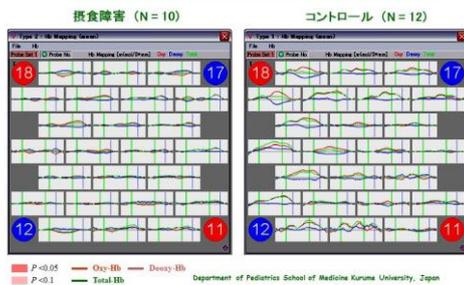
4. 研究成果

- (1) 課題中に想起された語数 (平均 21 語) は両群で差は認めないものの、正常対象群では酸化型および全 Hb 濃度がタスクと同時に上昇し、還元型 Hb はタスクと同時に下降し、タスク終了と同時にそれら Hb 値は、基準値に近づく反応を示した。一方で、拒食症群では、酸化型、全 Hb、および還元型 Hb 濃度はタスク中、タスク前後とも変化がなかった変動であった。手指タッピングによる運動機能タスクでは、正常対象群、拒食群ともタスクと同時に酸化型および全 Hb 濃度の上昇、還元型 Hb の低下の同じ反応を示した。酸化型 Hb 濃度の変化率と摂食態度スコア (Eating Attitude Test-26) との相関では、正常群が逆相関の関係に対して、拒食症群では正相関の関係を示した。両群における語想起課題中の前頭前野の反応パターンの相違

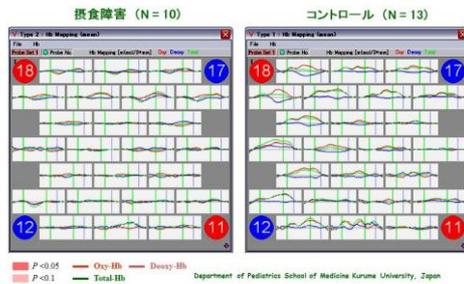
は、拒食症群における認知過程における最少ニューロサーキットの適応、また食行動没頭に関連した異なるニューロサーキットの使用が示唆された。

- (2) 症状関連因子画像の暴露において、酸化型、全Hb値は、「体型」、「高カロリー食」「愛着課題」いずれのタスクにおいても上昇したが、健康正常対照群では、「体型」、「高カロリー食」課題において、思春期やせ群より有意な酸化型、全Hb値の上昇を認めた。一方、「愛着課題」では思春期やせ群において正常対照群より有意な酸化型、全Hb値の上昇を認めた。思春期やせ症群においては臨床的に体型や食材に強い固執を示す一方、潜在的には愛着とりわけ母親への愛着について強い関心を示している事が示唆された。

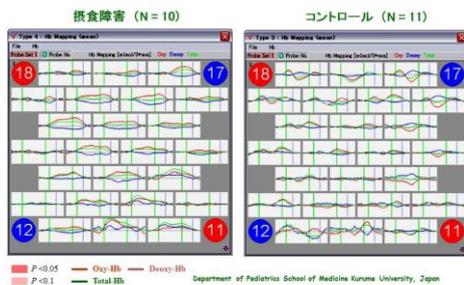
体型負荷時の各種Hb波形の変動



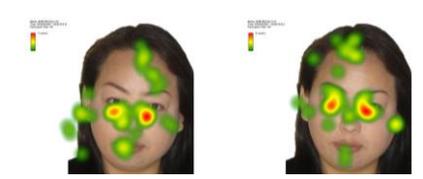
食物負荷時の各種Hb波形の変動



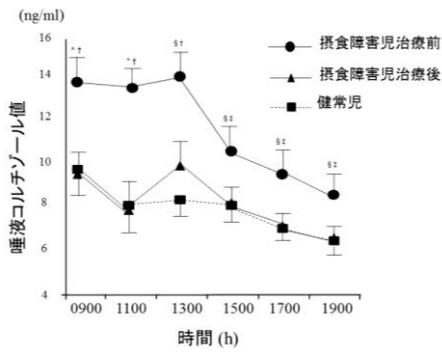
母子負荷時の各種Hb波形の変動



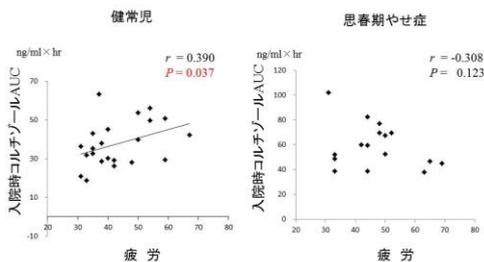
- (3) 前・後方帯状回における iomazenil の結合能が治療前には有意に低下していたが、治療後、同部位における活性が有意に上昇した。緊張—不安、怒り—敵意、混乱が強いほど前方帯状回における活性が有意に低下していた。以上の結果は、帯状回は意欲、記憶、動機付け、情動など認知機能を司っている。fMRI による研究では、症状関連因子の暴露で、前方帯状回の異常活性が報告されている。本研究における同部位の抑制系ニューロンの活動性低下が、小児摂食障害患者の不安、衝動性と強い関連がある事が示唆された。
- (4) 体型の課題では、思春期やせ症児は、瘦身女性の絵画に視線の停留点が集中していた。また食材の課題では、高カロリーよりも低カロリーの食材に対して、視線の停留点が集中していた。顔認知課題では、対象者の視線が相手の目に集中するのに対して、相手の目を避ける形で視線が分散していた。



- (5) 思春期やせ症群の治療前の唾液 cortisol 値は治療後には健常児と同じパターンを認めた。健常者では高い AUC 値ほど、強い「疲労感」を呈したが、思春期やせ症群ではこの相関を認めず、メンタルストレス下における HPA 系の反応が障害されている事が示唆された。治療前後の AUC 値の変動幅と体重増加幅の関係は、治療終了時には正の相関関係を認めたが、1 年後には相関は消失していた。また AUC 値の変動幅と月経回復にも相関を認めなかった。



コルチゾールAUCとPOMS「疲労」の相関



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 8 件)

1. Nagamitsu S, Yamashita Y, Tanaka H, Matsuishi T. Functional near-infrared spectroscopy studies in children. *Biopsychosoc Med.* 2012 Mar 20;6:7. Doi:10.1186/1751-0759-6-7. (査読有り)
2. Matsuoka M, Nagamitsu S, Iwasaki M, Iemura A, Yamashita Y, Maeda M, Kitani S, Kakuma T, Uchimura N, Matsuishi T. High incidence of sleep problems in children with developmental disorders: Results of a questionnaire survey in a Japanese elementary school. 2012 *Brain & Dev* (in press). (査読有り)
3. Nagamitsu S, Yamashita Y, Ohya T, Shibuya I, Komatsu H, Matsuoka M, Ohzono S, Matsuishi T. Pitfalls in diagnosing psychogenic nonepileptic seizures in a sexually abused child. *Brain Dev.* 2011;33:601-3. (査読有り)
4. Nagamitsu S, Araki Y, Ioji T, Yamashita F, Ozono S, Kouno M, Iizuka C, Hara M, Shibuya I, Ohya T, Yamashita Y, Tsuda A, Kakuma T, Matsuishi T. Prefrontal brain function in children with anorexia nervosa:

A near-infrared spectroscopy study. *Brain Dev.* 2011;33:35-44. (査読有り)

5. Shibuya I, Nagamitsu S, Okamura H, Komatsu H, Ozono S, Yamashita Y, Matsuishi T. Changes in salivary cortisol levels as a prognostic predictor in children with anorexia nervosa. *Int J Psychophysiol.* 2011;82:196-201. (査読有り)
6. Nagamitsu S, Yamashita F, Araki Y, Iizuka C, Ozono S, Komatsu H, Ohya T, Yamashita Y, Kakuma T, Tsuda A, Matsuishi T. Characteristic prefrontal blood volume patterns when imaging body type, high-calorie food, and mother-child attachment in childhood anorexia nervosa: A near infrared spectroscopy study. *Brain Dev.* 2010;32:162-7. (査読有り)
7. Komatsu H, Nagamitsu S, Ozono S, Yamashita Y, Ishibashi M, Matsuishi T. Regional cerebral blood flow changes in early-onset anorexia nervosa before and after weight gain. *Brain Dev* 2010;32:625-30. (査読有り)
8. Iizuka C, Yamashita Y, Nagamitsu S, Yamashita T, Araki Y, Ohya T, Hara M, Shibuya I, Kakuma T, Matsuishi T. Comparison of the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) scores between children with high-functioning autism spectrum disorder (HFASD) and attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Brain Dev* 2010;32:609-12. (査読有り)

[学会発表] (計 20 件)

1. 松岡美智子、永光信一郎、岩崎瑞枝、家村明子、山下裕史朗、松石豊次郎、前田正治、内村直尚、角間辰之：小学生の睡眠週刊と行動特性との関連について。第472回日本小児科学会福岡地方会例会 2012. 12. 8 (福岡)
2. Matsuoka M, Nagamitsu S, Iwasaki M, Iemura A, Yamashita Y, Maeda M, Kakuma T, Uchimura N, Matsuishi T. High incidence of sleep problems in children with developmental disorders: Results of a questionnaire survey in a Japanese elementary school International Pediatric Sleep Association Congress 2012

- 2012.12.6 (Manchester)
3. 永光信一郎、松岡美智子、岩崎瑞枝、家村明子、山下裕史朗、松石豊次郎 子どもの睡眠と行動特性との相関について—日本人小学生において— 第30回日本小児心身医学会 2012.9.6 (名古屋)
 4. 永光信一郎、澁谷郁彦、松岡美智子、大園秀一、大矢崇志、山下裕史朗、松石豊次郎：小児期摂食障害と抑制系ニューロン：[123I]Iomazenil SPECTによる解析. 第115回日本小児科学学術集会 2012.4.20 (福岡)
 5. 松岡美智子、永光信一郎、岩崎瑞枝、家村明子、山下裕史朗、前田正治、角間辰之、内村直尚、松石豊次郎：小学生の睡眠に関するアンケート調査—発達障害児と健常児の比較— 第115回日本小児科学学術集会 2012.4.20 (福岡)
 6. 澁谷郁彦、永光信一郎、岡村尚久、大矢崇志、山下裕史朗、松石豊次郎：唾液のcortisol awakening responseによる児童のストレス評価. 第469回日本小児科学会福岡地方会例会 2012.4.14 (福岡)
 7. 須田正勇、木下正啓、松岡美智子、水落建輝、大園秀一、大津寧、永光信一郎、山下裕史朗、松石豊次郎 血球貪食症候群を合併した神経性食思不振症の1例 第444回日本小児科学会福岡地方会 2011.12.10 (福岡)
 8. Matsuoka M, Nagamitsu S, Iwasaki M, Iemura A, Yamashita Y, Maeda M, Uchimura N, Matsuishi T. Significant relationship between sleep characteristics and behavioral attributes in Japanese school children. World Sleep 2011 2011.10.19 (Kyoto)
 9. 松岡美智子、舛田亮太、永光信一郎、大園秀一、山下裕史朗、前田正治、松石豊次郎、内村直尚 小児科との連携当院での試み—母子併行治療を行った3症例— 第452回福岡精神科集談会 2011.9.30 (大宰府)
 10. 永光信一郎、松石豊次郎 東日本大震災：福島県S町における医療支援活動から学んだこと 第29回日本小児心身医学会 2011.9.16 (大阪)
 11. 永光信一郎、大園秀一、山下裕史朗、松石豊次郎 注意欠陥多動性障害児童と、トラウマティック反応を示す児童における抑制系神経活動の違いについて 第29回日本小児心身医学会 2011.9.16 (大阪)
 12. Nagamitsu S, Matsuoka M, Ohzono Y, Yamashita Y, Matsuishi T: Different regional benzodiazepine receptor binding activity between ADHD children and children with posttraumatic reaction. Annual Meeting of the international Society for Neuroimaging in Psychiatry 2011.9.9 (Heidelberg)
 13. 永光信一郎、松岡美智子、大園秀一、前田正治、山下裕史朗、内村直尚、松石豊次郎 久留米大学病院子どもの心クリニック：現状と今後の課題について 第114回日本小児科学会 2011.8.14 (東京)
 14. 永光信一郎、山下裕史朗、松石豊次郎 性的虐待診断におけるピットホール 第3回日本子ども虐待医学研究会 2011.7.24 (北九州)
 15. 永光信一郎 小児摂食障害における「body image」、「high-caloric food」、「attachment」課題中の前頭葉活性化反応—光トポグラフィによる解析— 第52回日本心身医学総会 2011.6.9 (横浜)
 16. Nagamitsu S, Matsuoka M, Ohzono S, Yamashita Y, Matsuishi T. Characteristic prefrontal blood volume patterns when imaging body type, high-calorie food, and mother-child attachment in childhood anorexia nervosa: a near infrared spectroscopy study. 19th European Congress of Psychiatry 2011.3.14 (Vienna)
 17. 永光信一郎、小柳憲司、澁谷郁彦、岡村尚昌、大園秀一、山下裕史朗、松石豊次郎、田中英高 生物学的マーカーによる子どもの抑うつ症状の客観的評価の試み—多施設共同研究に向けて— 第28回日本小児心身医学学会 2010.9.11 (金沢)
 18. 永光信一郎、澁谷郁彦、原宗嗣、大矢崇志、山下裕史朗、松石豊次郎 ADHDの不安障害と外傷体験による不安障害の鑑別に123I-iomazenil SPECTは有用か？ 第52回日本小児神経学会 2010.5.21 (福岡)
 19. 永光信一郎、澁谷郁彦、大園秀一、原宗

嗣、大矢崇志、山下裕史朗、松石豊次郎
思春期やせ症 唾液コルチゾール値は
食行動、精神活動の指標になるか？ 第
113 回日本小児科学会 2010. 4. 24 (盛岡)

20. 向野美智子、永光信一郎、前田正治、大園秀一、山下裕史朗、内村直尚、松石豊次郎
摂食不良と体重減少をきたし摂食障害との鑑別を要した小学生男児 2 例
第 6 回日本小児心身医学会九州沖縄地方会 2010. 3. 14 (福岡)

[図書] (計 3 件)

1. 永光信一郎：子どもにみられやすい身体
化症状 大災害と子どものストレス
子どものこころのケアに向けて 藤森
和美・前田正治編集 東京：誠信書
房, 2011:24-27
2. 澁谷郁彦、永光信一郎：疫学について
起立性調節障害 小児科臨床ピクシス
田中英高編集 東京：中山書
店, 2010:6-7
3. 永光信一郎：中高生の身体症状に精神症
状が隠れていたらどうする？ かゆい
ところに手が届く小児科診療入門 森
田潤編集 東京：羊土社, 2010:169-173

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永光信一郎 (NAGAMITSU SHINICHIRO)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：30258454

(2) 研究分担者

石橋正敏 (ISHIBASHI MASATOSHI)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：20168256
岡村尚昌 (OKAMURA HISAYOSHI)
久留米大学・高次脳疾患研究所・助教
研究者番号：00454918