

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22591283

研究課題名(和文) 摂食障害に伴う脳高次機能障害の回復可能性に関する研究

研究課題名(英文) A research for restoration possibility of damaged brain function associated with eating disorders

研究代表者

田中 聡 (Satoshi, Tanaka)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00456675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：低栄養をきたす摂食障害の患者群・健常者群それぞれ約40例についてサンプリングを行った。患者群の脳MRI構造画像における局所的な容積減少、病中性格の特徴と抑うつ指標との相関関係、自己顔画像を提示した際の患者群の特徴的な肥瘦判断およびその基盤となる顔画像系列、近赤外線トポグラフィによる脳機能の特徴と社会的孤立指標との特徴的な相関、サイモン課題におけるストループ効果の増強、再栄養療法と肝障害の関係、などについて明らかとし、一部は、専門誌への掲載・国内学会での発表を行い、一部は投稿準備を行っている。これらの所見を元に、治療マニュアルの改訂を行っている。

研究成果の概要(英文)：We have retrieved multi-modal data from eating disordered patients with malnutrition and controls, each around 40 samples. We found in patients 1) focal decrease of cerebral volume by MRI study, 2) signature temperament and character, and their correlations with depression, 3) characteristic cognition of thinness of self image, 4) signature cerebral functioning pattern by NIRS and its correlation to social insecurity, 5) build-up of stroop effect in Simon task and 6) relationship between nutrition therapy and liver dysfunction. Some of these findings have been submitted to professional journals, and one have been published, others have been reported orally in academic conferences. We also have utilized these for improvement of therapeutic manual for eating disorder patients.

研究分野：精神医学

キーワード：摂食障害 神経性やせ症

1. 研究開始当初の背景

やせを伴う摂食障害は思春期の女性に好発する疾患であり、「思春期やせ症」「拒食症」などとも呼ばれる。疾患による死亡率は、5～18%と高い。本邦における一般女子学生に対する調査では、神経性無食欲症 (Anorexia Nervosa, AN) は1.4%、神経性大食症 (Bulimia Nervosa, BN) はほぼ同率、特定不能の摂食障害は8.7%と高率に認められた。摂食障害による社会経済的損失は甚大であり、病態のさらなる解明と早期のスクリーニングツールの開発が必要とされている。

その発症機序については様々な仮説があるが、ストレスや思春期の自立葛藤、やせ願望などを契機としつつ、脳の高次機能障害などの身体的基盤が影響を与え、低栄養と精神機能の低下が相互誘導的な悪循環を来しているものと推定されている。

摂食障害に関連する脳画像(構造・機能)・神経心理学的機能・精神病理・生化学異常などについての報告はすでに多数が存在しているが、治療後にこれらの機能が回復するのかどうかは一致しておらず、また、これら各側面を統合的に検討した研究成果は依然として乏しい。また、再栄養療法には合併症として肝機能障害などがしばしば付随するものの、これらの成因やその適切なマネジメントについても十分な証左が得られていない。

2. 研究の目的

本研究においては、低栄養状態の治療前後において、脳の高次機能(主に注意力と記憶)やパーソナリティ傾向(気質・性格など)・精神病理(抑うつ尺度など)の定量的変化、認知の歪み(質問紙指標及び顔画像の認知)の定量的変化、脳MRI (Magnetic Resonance Imaging) 画像、近赤外線トポグラフィ(NIRS)による脳機能画像について、これら計測項目間の相関関係を含め、経時的検討および健常者群との比較検討を行い、(1)性格や注意力と記憶力を主とした機能・認知の歪みは治療により改善するのか先行研究の追試も含めて明らかにし、(2)それは脳画像上の局所・全体変化といかに相関するのかを明らかにすることを目的とした。また、これに付随して、やせを伴う摂食障害にしばしばみられる肝機能障害について、その転帰について検討し、再栄養療法における肝機能障害の適切なマネジメントのあり方について明らかにすることも試みた。

3. 研究の方法

当院当科に入院したやせを伴う摂食障害の女性患者のうち、研究参加の同意(非自発的入院を行っている場合、及び未成年者(17歳以上、17歳未満は対象から除外)の場合には、本人の同意および、入院同意者など家族の同意)が得られた者に対し、(1)入院治療初期、(2)栄養状態の部分回復後、の2時点においてデータを採取した。平行して、

性別及び年齢を一致させた健常者からほぼ同種のデータを採取した。

採取項目としては、治療においてルーチンとして行われている、身体検査、頭部MRI構造画像、血液生化学および血球数検査、に加え、研究目的で以下を追加で採取した。

(1) 構造化面接

Structured Clinical Interview for DSM Disorders-IV (SCID-IV) module H; 患者群に対して、米国の診断基準に基づいて分類を行った。

Structured Clinical Interview for DSM Disorders Non-patient Edition (SCID-NP); 健常者群に対して、精神疾患の既往がないことを確認するために行った。

(2) 質問紙検査

Beck Depression Inventory (BDI) 日本語版; 抑うつの評価尺度。

Eating Disorder Inventory-II (EDI-II) 日本語版; 摂食障害の精神病理についての評価尺度。

Temperament and Character Inventory (TCI-125) 日本語版; パーソナリティ構造の評価尺度

Barratt Impulsiveness Scale, 11th version (BIS-11) 日本語版; 衝動性尺度

Social Support Questionnaire (SSQ-6) 日本語版; 社会的サポートの認知についての評価尺度

Parental Bonding Instrument (PBI) 日本語版; 養育体験の評価尺度

Japanese Adult Reading Test (JART-50); 病前の知的機能の推定

(3) 神経心理学的検査

Continuous Performance Test Identical Pairs version (CPT-IP); 主に注意力に関する評価

Wisconsin Card Sorting Test (WCST); 主にセットシフティング(思考の柔軟性)に関する評価

Simon Task; ストループ効果

顔画像認知検査; 対象者の顔画像を素材とし、モーフィング技術を用いて「やせた顔 - 太った顔」という合成写真の系列を作成して、自己イメージの歪みの変化をみる。「現在の自分に最も近い顔」「これ以上はやせすぎと思われる顔」「これ以上は太りすぎと思われる顔」などを被験者が選ぶ。

(4) 脳機能画像検査

近赤外線トポグラフィ(NIRS); 言語流暢性課題を施行中の前頭部の活性を計測した。3週間間隔で2回の計測を行った。

(5) また、上記の前方視的研究に併行して、後方視的に、当院当科に入院しやせを伴う摂食障害の女性患者のうち、短期間の治療中断退院などの事例を除き、年

年齢・入院時 BMI・診断などの基本データと共に、再栄養療法として投与された栄養量の変化と BMI 変化、血液生化学検査値の変化について収集し、分類・解析を試みた。

採取したデータの解析方法としては、

患者群の病中性格や、高次機能障害の有無・性質を検討することを目的に、質問紙検査指標と神経心理学的指標について、患者群低栄養期と健常者群とを統計的に比較を行った。また、これらの一部については、体格指数 BMI (Body Mass Index) や抑うつ指標 (BDI) との間の相関を検討し、群間でそのパターンの違いを検討した。

頭部 MRI 構造画像について、VBM (Voxel-Based Morphometry) 技術を用いた解析を行った。

I. 患者で生じている脳の機能低下を推定することを目的として、患者群低栄養期と健常者群について、局所脳容積の比較を行った。なお、共変量として年齢、BMI、頭蓋内容積を設定した上で比較を行うことで、低栄養の影響を受けて生じる局所容積変化の影響を除外して、疾患特異的に生じる容積変化を取り出すことを試みた。

II. 患者群の脳機能低下による高次機能障害の局在を明確化することを目的として、患者群低栄養期の局所脳容積を説明変数、質問紙指標・神経心理学的指標を目的変数と設定し、回帰分析を行った。

患者群における脳機能の変化と各種心理指標の変化との関係を明確化することを目的として、NIRS 機能画像を用い、言語流暢性課題を施行中の前頭部活性 (局所脳血流変化量) について、患者群低栄養期と健常者群で統計的に比較を行った。併行して、局所脳血流変化量と各種質問紙指標・神経心理学的指標との間の相関を解析し、群間で比較を行った。患者群における自己身体像知覚の歪みを定量化することを目的として、

I. 自己顔画像について、モーフィング技術を用いて、横幅が -9% ~ +9% の範囲で肥瘦を変形させた写真系列を作り、「痩せすぎと感じる点」「太りすぎと感じる点」について回答を得た。未知の他者顔画像、既知の他者顔画像についても同様に回答を得た上で、これらを、患者群と健常者群について統計的比較を行った。

II. これに関連する予備実験として、未知の他者顔画像のうち、顔の布置情報 (目などの配置) を画像処理により変化させた顔写真の系列を、健常成人女性に提示し、両目間の距離の

比率の操作が顔の肥瘦判断に与える影響について検討した。

再栄養療法を行う際にしばしば問題となる合併症としての肝機能障害と、患者の個体差や栄養療法の内容との間の関連を検討することを目的として、

I. 入院再栄養療法を行った患者について、後方視的に、初日摂取栄養量・栄養量増加速度・最大摂取栄養量・BMI 増加率のそれぞれ中央値で分類、また、肝特異的な逸脱酵素であるアラニンアミノフォスファターゼ値の異常上昇の有無で分類、デモグラフィックデータおよび BMI 値、血液生化学値について統計的に比較を行った。続いて、上記にて統計的有意差 (マンホイットニー検定、 $p < 0.10$) のついた項目を投入する形で回帰分析を行った。

II. 血中のアラニンアミノトランスフェラーゼに注目し、入院再栄養を行った患者に対し後方視的に、異常上昇のあり・なし、入院後 4 日以内にピーク・それ以後にピーク、の 2 方法で分類し、デモグラフィックデータおよびその他の血液生化学値などを統計的に比較した。

なお、患者群体重回復期のデータについては、期間内の採取例数が当初予定を大幅に下回っており、統計的に有意な検討が難しく、現時点では解析対象とはできなかった。

4. 研究成果

(1) 重度のやせ ($BMI < 15$) を持つ患者群の病中性格について健常者群と比較し、検討した。報酬依存・自己志向性指標については患者群で低下していた。固執指標については患者群で上昇していた。抑うつ指標は患者群で上昇していた。すべての下位指標は BMI との間に相関を認めず、健常者群では、損害回避指標は抑うつ指標 BDI との間に正の相関を認め、自己志向性指標は BDI との間に負の相関を認めた。患者群では統計的に有意とはならなかったが、上記と同様の傾向を認めた (現在専門誌に投稿中)。

(2) MRI 構造画像

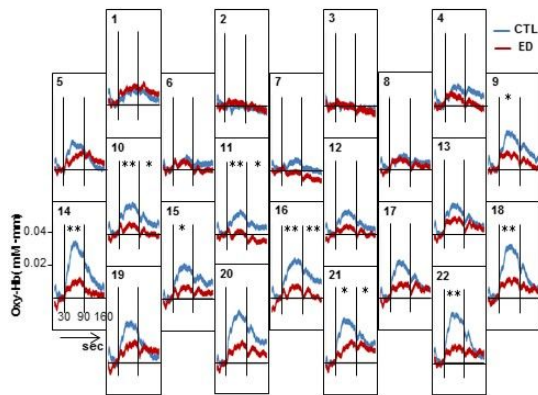
低栄養の患者群に見られる局所容積変化として、年齢、BMI、頭蓋内容積の影響を除外した上で、7 つの領域 (右側の中・下側頭回、左側の前頭前部・下前頭部・下側頭回・頭頂部・視床枕) において体積の低下を認め、これらは疾患特異的にみられる局所容積変化である可能性が考えられた (現在専門誌に投稿準備中)。

自記式質問紙である EDI- の 11 の下位項目および総得点のそれぞれ

と、上記7領域のそれぞれについて、ほぼすべてに $r = -0.3$ から -0.6 の負の相関を認めた。重回帰分析では、EDI- の総得点およびやせ願望、大食、身体への不満、完璧主義、対人不信、禁欲主義に右側側頭部の萎縮が、無力感、身体感覚への敏感さ、成熟拒否、衝動制御に左側側頭部および頭頂部の萎縮が大きく関わることが示された(現在専門誌に投稿準備中)。

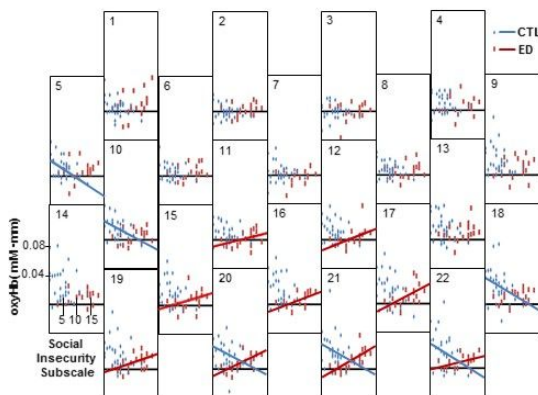
- (3) NIRS 機能画像による検討で、
- (4) 言語流暢性課題を施行中および直後の前頭部血流変化量は、全22チャンネルのうち複数のチャンネルにおいて、患者群での有意な低下が認められた(図1)。

(図1: 前頭部血流変化量の比較。CTL(青); 健常者群、ED(赤); 患者群、* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)



自記式質問紙である EDI-II の下位項目である社会不安サブスケール Social Insecurity Subscale の値と両側眼窩皮質の血流変化量の関係について、患者群では正の相関・健常者群では負の相関が認められた(図2)。

(図2: 局所脳血流変化量と社会不安サブスケールの相関。CTL(青); 健常者群、ED(赤); 患者群)

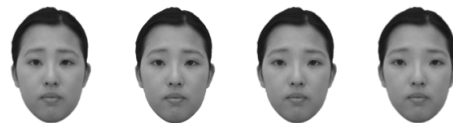


これらの結果からは、眼窩皮質の活動が社会に対する不安と関係しており、その活動低下が、患者群の特徴として見られ

ることのある病識の欠如や社会的孤立の基盤となっている可能性が示唆された(BMC Psychiatry 2014)。

- (5) 自己身体像知覚の歪みを患者群で検討するために、顔ならではの知覚特性を把握する予備実験として、顔の横幅および肥満の判断に対する顔の布置情報の影響を健常成人女性群にて確認した。顔の幅に対する両目間の距離の比率を操作した女性の顔写真(図3)は、比率が高いほど顔の横幅が広く見える一方太く見える度合については条件間の差が縮小するものの同傾向であることを確認した(国内学会でポスター発表)。

(図3: 両目間の距離を操作した顔画像系列)



- (6) 入院再栄養療法において、アラニンアミノフォスファターゼ上昇群と正常値群の間で比較したところ、入院時年齢、入院時 BMI、入院1日あたりの栄養増加勾配などの指標に有意差はなかった(国内学会で口演)。また、アラニンアミノトランスフェラーゼが上昇した群を、入院当初のピークのある群(初期ピーク群)と入院4日目以後にピークのある群(後期ピーク群)に分けて比較したところ、初期ピーク群は相対的にやせがより重度であり、後期ピーク群では体重増加が遅れやすい傾向が認められた。

これらの結果からは、栄養投与の増加速度や最大栄養量のちがいにより肝障害が誘発されるわけではないという可能性があり、再栄養療法開始後、遅れて肝障害が生じる群では、それぞれの個体の未知の要因により肝障害の発生が規定される可能性がある、ことが導かれ、臨床上の手技に影響を与えるものである(国内学会で口演、現在専門誌に投稿準備中)。

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1件)

Hiroto Katayama, Kunihiro Kohmura, Satoshi Tanaka, Miho Imaeda, Naoko Kawano, Yukihiro Noda, Kazuo Nishioka, Masahiko Ando, Branko Aleksic, Tetsuya Iidaka, Norio Ozaki, Social insecurity in relation to orbitofrontal activity in patients with eating disorders: a near-infrared spectroscopy study. BMC Psychiatry, 査読有, 14 巻, 2014, 173-173. DOI:

[学会発表](計3件)

河野直子、矢野円郁、大川佳純、田中聡、飯高哲也、西岡和郎、尾崎紀夫、顔の肥瘦判断と錯視:顔の布置情報の変化に対する過小評価、第33回基礎心理学会、2014/12/6、首都大学東京南大沢キャンパス(東京都八王子市)

今枝美穂、加藤咲、平田陽子、片山寛人、幸村州洋、河野直子、田中聡、西岡和郎、尾崎紀夫、摂食障害患者の肝機能異常に関する要因と予後に関する考察、第18回日本摂食障害学会学術集会、2014/9/13、大阪国際会議場(大阪府大阪市)

加藤咲、今枝美穂、田中聡、片山寛人、河野直子、幸村州洋、福田奈菜、西岡和郎、尾崎紀夫、摂食障害に伴う低栄養による肝逸脱酵素上昇と投与カロリーに関する後方視的検討、第17回日本摂食障害学会学術集会、2013/11/2、神戸市産業振興センター(兵庫県神戸市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 聡 (TANAKA, Satoshi)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 00456675

(2)連携研究者

尾崎 紀夫 (OZAKI, Norio)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 40281480

木村 宏之 (KIMURA, Hiroyuki)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 50378030

飯高 哲也 (IIDAKA, Tetsuya)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 70324366