

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590884

研究課題名(和文) 神経性食欲不振症の低栄養が脳機能・消化吸収能・代謝機能へ与える影響の客観的評価

研究課題名(英文) Objective evaluation of the effect that malnutrition of anorexia nervosa causes to cerebral, digestion, metabolic function

研究代表者

河合 啓介 (KAWAI, KEISUKE)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：80325521

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：神経性食欲不振症(AN)の脳波データをフーリエ変換にて、客観的に評価するスコア表を作成した。また、脳機能画像検査にて、ANでは栄養療法前後でposterior cingulatecortex (PCC)とmedial prefrontal cortex (MPFC)での活動性の変化の存在を検出した。この所見は安静時の過食行動と関連している可能性がある。ANではBody mass index (BMI)が12kg/m²以下の低栄養状態になると、飢餓時のエネルギー供給は、貯蔵脂肪から筋肉などの分解へ移行する。この状態は身体的な危機である。これらの所見は有効な治療法の開発に貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：We made the score table which assessed electroencephalographic(EEG) data of the anorexia nervosa (AN) using Fourier transfer objectively. Using fMRI study at the closed eyes rest, we proved that the activity changes in posterior cingulatecortex (PCC) and medial prefrontal cortex (MPFC) during nutrition therapy in the AN. This may catch a characteristic of AN developing for overeating at relax. For anorexia nervosa (AN), in the case of an malnutrition state with Body mass index (BMI) 12kg/m² or less, the energy supply at starvation shifts from fat store to the catabolism of the muscle and internal organ's tissue. This state leads to a physical crisis.

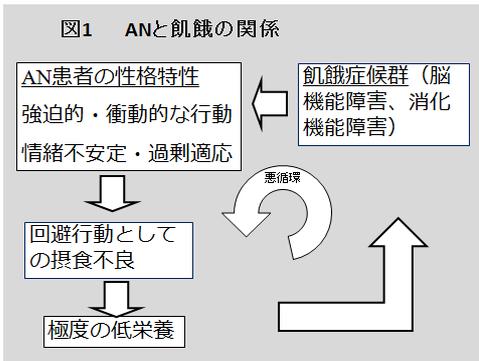
研究分野：基盤研究(C)(一般)

科研費の分科・細目：7201

キーワード：神経性食欲不振症 低栄養状態 脳機能検査 脳波 体組成

1. 研究開始当初の背景

神経性食欲不振症 (anorexia nervosa: 以下 AN) は、患者自身によって意図的に重度のい痩をきたす疾患であり、有効な治療法が確立されていない。その治療は、重篤な身体症状と強い肥満恐怖にともなう治療拒否が重なり、困難を極める。AN の精神と行動の異常は病態特有の精神的要因だけではなく、低栄養による二次的な影響が混在していること(図 1)は、臨床上理解されているが、科学的なエビデンスに乏しい。



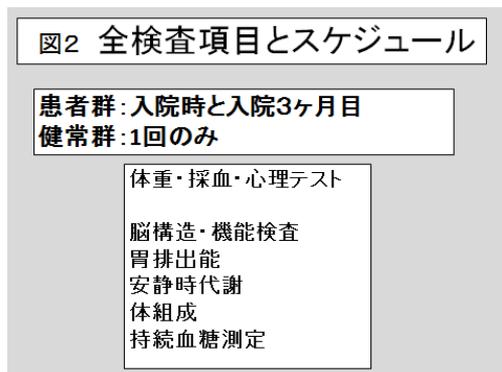
2. 研究の目的

神経性食欲不振症における低栄養状態が脳機能・代謝機能に与える影響を客観的に評価する。

3. 研究の方法

対象：入院治療する AN 患者 28 名
 対照：20 - 40 代 健康な女性 20 名

入院時と栄養状態の回復した入院 3 ヶ月目にそれぞれ以下の検査を行う(図 2)



体組成・安静時基礎代謝については、入院 2 週目、6 週目、10 週目にも測定した。入院による栄養療法のプロトコールは 30-40 kcal/kg/day より開始、経鼻経管栄養を併用しながら 2 週間ごとに 200kcal/day 増量した。

脳科学研究

脳波、脳機能・形態画像機能検査 (fMRI, MEG): AN 患者の脳波データをフーリエ変換(信号の中の周波数成分をデジタ

ル処理。映像処理等で多用されている)を用いて定量的に評価、低栄養による脳機能への影響と器質的な異常をそれぞれ評価する。安静時の脳活動状態を表す default mode network(DMN)の解析も脳波検査と同様に栄養療法前後で検査を行い多次元的に評価する。

安静時代謝(間接熱量計を使用) 体組成の研究

体組成・間接熱量計による安静時代謝量(RMR)を入院 2 週目、4 週目、6 週目に測定。さらに、その 30 名を BMI の中央値(BMI 12.5 kg/m²)で 2 群に分類、極度の低体重群と中程度の低体重通群に分けて検討した。

統計:

各因子の経時的な変化は反復測定分散分析を用いて検定を行った。また、グループ間の差は ²検定を行った。p<0.05 を有意とした

4. 研究成果

脳科学研究

1 AN 患者の脳波

後頭部の周波数解析では、健康コントロールと比べ、入院時の優位律動の周波数が低いことを明かにした。この解析を開眼時、光刺激時の波の抑制率及び過呼吸賦活時の徐波化の項目に応用し、脳波を定量的にスコア化する基準を開発した。現在この脳波スコア表を利用して、栄養療法前後での脳波所見を評価中である。

優位律動の周波数	0= 9-11 Hz 1= 8-9 Hz 2= 8 Hz以下
開閉眼に対する反応性	0= 開眼で優位律動は抑制される 1= 開眼抑制の回数が少ない 2= 開眼抑制が見られない
光に対する反応性	0= 抑制もしくは光駆動が見られる 1= 光駆動がなく、抑制が50%以上ある 2= 光駆動がなく、抑制が50%以下である 3= 光駆動がなく、抑制が(10%以下)である
過呼吸賦活時の戻り	0= 過呼吸停止後、1分以内に戻りがある 2= 過呼吸停止後、1分を越えても戻りがない
優位律動に混入する徐波の種類と割合	0= 徐波の混入が見られない 1= 徐波(θ波)の混入が20-50%ある 2= 徐波(θ波)の混入が50%以上ある 3= θ波が50%以上混入し、δ波も見られる
広汎性徐波の特徴	0= 広汎性徐波は見られない 1= 間欠性θ波が見られる 2= 間欠性θ波に加え孤発性δ波が見られる 4= 間欠性θ波に加え間欠性δ波が見られる
AN EEG score=それぞれの総和	

表1 ANの脳波異常スコア表

2: fMRI を用いての研究 ; DMN で 栄養療法前後 で、posterior cingulate cortex (PCC) と medial prefrontal cortex (MPFC) での活動性の変化を検出した(図 3)。

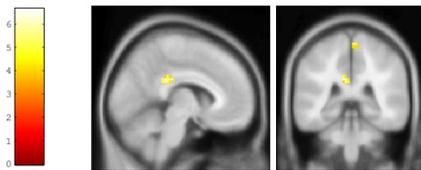


図-3 fMRI による DMN: PCC の血流変化

安静時代謝(間接熱量計を使用) 体組成の研究

入院 2 週間後、6 週間後、10 週間後のエネルギー摂取量、体重、RMR、FM、FFM の変化を経時的に評価した。いずれの因子も入院治療後に徐々に増加したが、入院 2 週間目に比べて、統計学的に有意に増加したのは、エネルギー摂取量は 6 週間後、体重と FM は 10 週間後であった。

患者を BMI が 12.5 kg/m² を境にそれぞれ 14 名ずつ 2 群に分けた場合の体重当たりの FFM と FM の経時変化を評価した。

FFM (Fat free mass 除脂肪: 筋肉・内臓・骨組織) の検討では、BMI が 12.5 kg/m² 以下の極度低栄養群は入院 6 週目より有意に増加したが、BMI が 12.5 kg/m² 以上の群では有意な増加に至らなかった(図-4a)。

FM (Fat mass 脂肪) の検討では、両群とも統計学的に有意に上昇したのは入院 10 週目であった(図 4b)。

これらの結果より、BMI が 12.5 kg/m² 以下の極度低栄養状態では、生体は筋肉組織などの除脂肪を優先的に増加させることが示唆された。

胃排泄能、持続糖代謝については、今後症例数を増加させ、検討する予定である。

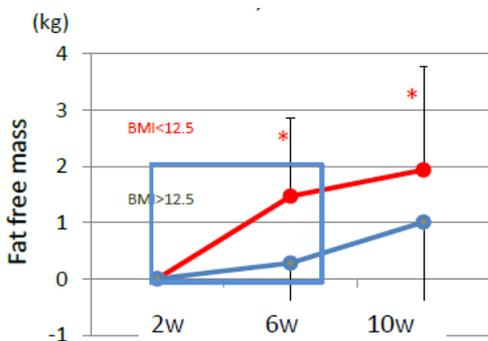


図 4a 経時的な FFM の増加

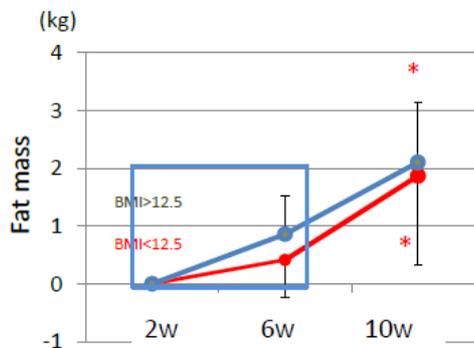


図-4b 経時的な FM の増加

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 10 件)

河合啓介:「摂食障害治療最近の工夫-身体面の治療と心理療法について」心身医学 査読なし 第 53 巻 834-840(2013)

河合啓介:「行動制限を用いた認知行動療法」臨床精神医学 査読なし 第42巻 第5号 621-626 (2013)

N. Amemiya, M. Takii, T. Hata, C. Morita, S. Takakura, K. Oshikiri, H. Urabe, S. Tokunaga, T. Nozaki, K. Kawai, N. Sudo, and C. Kubo. The outcome of Japanese anorexia nervosa patients treated with an inpatient therapy in an internal medicine unit. Eat. Weight Disord. 査読あり 17:e1-8, 2012

M Gondo, Y Morigichi, N Kodama, N Sato, N Sudo, C. Kubo, G Komaki, Daily physical complaints and hippocampal function: An fMRI study of pain modulation by anxiety. Neuroimage 査読あり 2012

河合啓介、山下さきの、久保千春、瀧井正人、須藤信行 神経性食欲不振症のバイオマーカー 第 52 回 日本心身医学会総会ならびに学術総会シンポジウム: 摂食障害の新たな展開 心身医学 査読なし vol

52, No.3.201-207, 2012.

河合啓介、久保千春、森田千尋、松原慎、高倉 修、瀧井正人、野崎剛弘、須藤信行身体的心理的摂食調節機構に基づく肥満治療 第 52 回 日本心身医学会総会ならびに学術総会シンポジウム:生活習慣病の心身医学 - 生活習慣病のターゲット、肥満介入の光と影 心身医学 査読なし vol 52, No.10 .911-917, 2012.

河合啓介 摂食障害の神経内分泌・代謝に関する研究 医学のあゆみ 査読なし vol 241 No.9 649-654 2012

河合啓介 摂食調節物質からみた心理行動科学的アプローチ 特集糖尿病患者のこころとからだ - 心理行動科学的アプローチによる治療戦略 月刊糖尿病 査読なし vol.4 No.4 65- 469, 2012

K Kawai, S Yamashita, T Yamanaka, M Gondo, C Morita, T Nozaki, S Takakura, T Hata, Y Yamada, S Matubayashi, M Takii, C Kubo, N Sudo. The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study. **BioPsychoSocial Medicine**. 査読あり 5: 14, 2011

河合啓介、山下さきの 神経性食欲不振症の栄養管理の注意点 臨床栄養 査読なし 119: 29-33, 2011

〔学会発表〕(計 5 件)

K Kawai, M Nakashima, S Takakura, M Takii, C Kubo, N Sudo. Ghrelin activation in response to medium chain fatty acid administration in patients with Anorexia nervosa. The 22st World Congress on Psychosomatic Medicine, September 12-15, Lisbon

Portugal 25-28, 2013

河合啓介 「摂食障害治療の最近の進歩 - エネルギー代謝の側面から」第 17 回 日本心療内科学会総会・学術大会 2012.11.17-18, 福岡

Keisuke Kawai. 「Recent progress in the treatment of eating disorders from the viewpoint of energy metabolism」.Th 15 congress of the asian college of psychosomatic medicine 2012.8.23-25. Ulaanbaatar, Mongol

河合啓介, 山下 さきの, 高倉 修, 瀧井正人,野崎剛弘, 久保 千春, 須藤 信行 「神経性食欲不振症患者における低栄養からの回復過程での、基礎代謝・体組成・摂食関連ペプチドの変動」 第 52 回 日本心身医学会総会ならびに学術総会 2012.5.25-26, 鹿児島

K Kawai, S Yamashita, M Takii, T Nozaki, S Takakura, C Kubo, N Sudo:The change of somatic parameters in the recovery process from malnutrition state in anorexia nervosa. The 21st World Congress on Psychosomatic Medicine, August 25-28, 2011, Korea

〔図書〕(計 2 件)

摂食障害治療ガイドライン 日本摂食障害学会監修 河合啓介 医学書院 166-170. 2012.2
薬局増刊号 病気と薬 パーフェクト BOOK 2011 神経性食欲不振症 (分担) 河合啓介 南山堂 62: 1083 - 1085, 2011

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cephal.med.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河合 啓介 (KAWAI, Kesisuke)

九州大学病院心療内科・講師

研究者番号：80325501

(2) 研究分担者

久保 千春 (KUBO, Chiharu)

九州大学病院長

研究者番号：80117100

(3) 研究分担者

吉浦 敬 (YOSHIURA, Takashi)

九州大学病院 放射線科 准教授

研究者番号：40322747

(3) 連携研究者

飛松 省三 (TOBIMATSU, Shozo)

九州大学体情報科学講座 (脳神経生理学)・教授

研究者番号：40164008