

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 8 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461750

研究課題名(和文) うつ病及び摂食障害の認知柔軟性を高める経頭蓋的脳刺激法に関する研究

研究課題名(英文) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation study in eating disorders:
examination in cognitive set-shifting abilities

研究代表者

中里 道子 (Nakazato, Michiko)

千葉大学・大学院医学研究院・特任教授

研究者番号：10334195

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、神経性過食症患者を対象として、経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の効果を、過食衝動の頻度低下、食への渴望(craving)を用いた主観評価主観評価に加え、客観的な至適治療パラメータの検討を目的に、近赤外光スペクトロスコピー(NIRS)を用いて評価した。rTMSの刺激部位は、左前頭前野とし、10Hzの磁気刺激を、1セッション、合計1000パルスで実施した。rTMS実施2時間後に、食物画像を用いた課題に対する過食衝動等を0-10点で点数化し評価した。全症例に安全に施行され脱落例はなく、介入後に過食衝動が減少し、不安尺度の軽減、左前頭前野で課題遂行中のoxyHbの減少が認められた。

研究成果の概要(英文)：The aims of this study were to assess cerebral oxygenation change induced with rTMS and to assess the short-term impact of rTMS on food craving and other bulimic symptoms in patients with bulimia nervosa (BN). Eight women diagnosed with BN according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision criteria participated in this study. We measured haemoglobin concentration changes in the DLPFC with near-infrared spectroscopy during cognitive tasks measuring self-regulatory control in response to food photo stimuli, both at baseline and after a single session of rTMS. Subjective ratings for food cravings demonstrated significant reduction. A significant decrease in cerebral oxygenation of the left DLPFC was also observed after a single session of rTMS. Measurement with NIRS after rTMS intervention may be applicable for discussing the mechanisms underlying rTMS modulation in patients with BN

研究分野：精神医学

キーワード：摂食障害 認知柔軟性 経頭蓋磁気刺激療法

1. 研究開始当初の背景

(研究1) 過食症に対する経頭蓋磁気刺激療法の効果研究

反復性経頭蓋磁気刺激法(rTMS)は大脳皮質の神経活動を興奮または抑制させることが先行研究で示唆されている。

神経性過食症(BN)に対する rTMS に対する rTMS 効果については、左背外側前頭前野(左 DLPFC) 高頻度(10-20Hz)(Walpoth, et al., *Psychotherapy and Psychosomatics* 2008; Van den Eynde, et al., *Biol Psychiatry* 2010)を用いて、過食衝動の頻度低下、食への渴望(craving)が、主観評価により明らかにされている。

(研究2) 難治性摂食障害に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法のランダム化比較試験

神経性無食欲症(Anorexia Nervosa; AN)は、未だに有効な治療法は確立されておらず、難治の精神疾患である。BN に対しては、CBT等の心理療法のエビデンスが確立されているが、患者への有効性は40%以下であるが、治療には週1回、計20週間以上を要することから、治療への動機づけの低い患者への適応が困難であることや、ドロップアウトの問題があり、また、難治例に対する治療法は十分に確立されていない。慢性化、長期化する治療抵抗性のEDに対する治療法の確立は急務を要する。ED患者に対する、脳神経回路の活動性の賦活、抑制を焦点とした、rTMSを用いた食行動異常に関する症状を緩和する治療法への期待が高まっているが、国際的にも報告件数は限られており、本邦では存在しない。

2. 研究の目的

(研究1) 本研究では、主観評価に加え、より客観的な至適治療パラメータと摂食障害に対するrTMSの効果の作用機序の解明を目的とした。

(研究2)

本研究はEDの病態解明と磁気刺激療法を用いた神経調整治療の効果検証を目的とし、薬物療法や認知行動療法に対して治療反応性の乏しい摂食障害患者に対して、過食症状に対するrTMSの効果、シャムコイル、実コイルを用いたRCTにて施行し治療効果を検証すること、及び、磁気刺激療法前に認知機能検査、脳機能画像、事象関連電位等を用いて治療反応性予測の客観的指標を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(研究1) 本研究は、千葉大学大学院医学研究院倫理委員会にて承認を得て、実施した。対象患者は、DSM-5の診断基準に基づく、神経性過食症患者7名、神経性やせ症過食/排出型の患者1名、(N=8, 千葉大学精神科外来通院中の者, 全員右利き)を対象とした。

rTMSは、先行研究(Van den Eynde et al., 2010)に基づき、使用機器: Magstim Rapid System (MRS) 1000 (Magstim Company Ltd, Wales, UK) 刺激部位: 左背外側前頭前野(左

DLPFC, BA9)、刺激頻度: 10Hz × 5sec + 55sec interval, 20 trains = 20 min, total 1000 pulses を用いて実施した。

光トポグラフィ(NIRS)を用いて、前頭前野の介入前後における認知機能課題の成績、全高揚機能の変化を測定した。使用機器は、浜松ホトニクス NIRO200、測定部位は、左右前額部に2ch装着、受光プローブは10/20法におけるFp1およびFp2、送光プローブはその30mm外側に設置して測定した。NIRSによる前頭葉のoxyHb測定中の認知機能課題として、後出しじゃんけん課題、食物の画像課題を実施した。

rTMS実施2時間後に、食物の画像を用いた課題に対する過食衝動、空腹感、緊張感、不快感を0-10点の11段階で点数化し評価した。前頭葉認知機能課題として、後出しじゃんけん課題を用いて介入前後の前頭葉機能の評価を行った。

(研究2) BN患者またはANBP患者または過食性障害(Binge-Eating Disorder: BED)患者を対象に、EDEQを用いて過去4週間に6回以上の客観的過食エピソードを満たす患者を対象に、rTMSをシャム、実コイルを用いた2週間のRCTにて実施し、介入前後に食行動異常、気分、不快感、認知機能に関する客観的評価(33), (35)を実施し、治療効果を検証する。本試験の被験者の選択基準は、下記の各項目をすべて満たすものとする。

(対象と方法)

(1). 千葉大学医学部附属病院精神神経科を受診し、本研究のインフォームド・コンセントを得た上で、DSM-5診断基準に基づき、BNまたはAN過食・排出型(Anorexia Nervosa Binge-eating/purging Type: ANBP)またはBEDの診断基準をみたした入院、または外来患者

(2). EDEQを用いた過去4週間の過食エピソード数が最低6回以上に該当する者(34)。スクリーニング時、ベースライン時におけるCGI-Sを用いた評価で重症度中等度以上(CGI>=4)

(3). 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

(4). 同意取得時において年齢が20歳以上49歳以下の患者

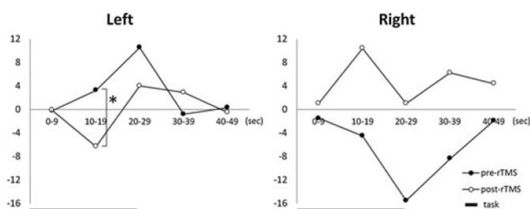
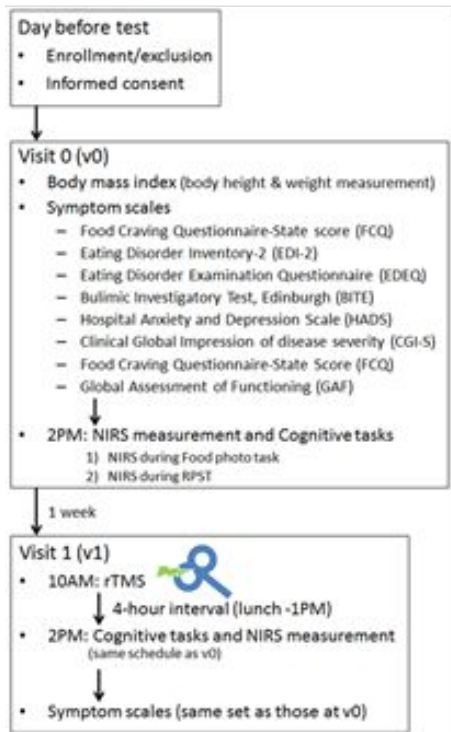
(5). 治療抵抗性の選択基準

SSRIを十分量まで12週間以上投与しても、BITE重症度尺度>5, 症状評価尺度>15, CGIの変化(CGI-C)>3または、過去にSSRIを服用し、忍容性の問題で中止された者であり、BITE重症度尺度>5, 症状評価尺度>15, CGIの変化(CGI-C)>3, または、12週以上のCBTを実施し、BITE重症度>5, BITE症状評価尺度>15, CGIの変化(CGI-C)>3に該当する者。

4. 研究成果

(研究1) 全症例に安全に施行され脱落例はなく、介入後に高カロリー食課題画像課題を用いた評価で過食衝動、空腹感が減少し、

HADS 不安尺度の軽減、NIRS を用いた前頭葉機能評価では、左チャンネルで rTMS 施行後に課題遂行中の oxyHb の減少が認められた。認知課題遂行中の oxyHb の客観的評価により、rTMS が BN の DLPFC における自己抑制機能の効率を改善したことが示唆された。



(図1. 研究1 方法と結果)
左チャンネルで rTMS 施行後に課題遂行中の [oxyHb] の低下が認められた (Sutoh et al, 2016)

(研究2) 現在までに5症例の登録を終了しており、有害事象なく、難治性摂食障害に対して、rTMS は安全に実施可能である。今後、症例数を増やして本研究の継続の予定である。

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)

中里道子, 公家里依. 児童期・思春期のやせ 神経性やせ症と回避・制限性. 精神科治療学. 第 32 巻, 111-116, 2017 年. (査読無し)

Matsumoto J, Hirano Y, Hashimoto K, Ishima T, Kanahara N, Niitsu T, Shiina

A, Hashimoto T, Sato Y, Yokote K, Murano S, Kimura H, Hosoda Y, Shimizu E, Iyo M, Nakazato M. Altered serum level of matrix metalloproteinase-9 and its association with decision-making in eating disorders. Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Feb;71(2):124-134.doi:10.1111/pcn.12490. Epub 2017 Jan 14. (査読有り)

Sutoh C, Koga Y, Kimura H, Kanahara N, Numata N, Hirano Y, Matsuzawa D, Iyo M, Nakazato M, Shimizu E. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Changes Cerebral Oxygenation on the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Bulimia Nervosa: A Near-Infrared Spectroscopy Pilot Study. Eur Eat Disord Rev. 2016 Jan;24(1):83-8. (査読有り)

Matsumoto J, Hirano Y, Numata N, Matsuzawa D, Murano S, Yokote K, Iyo M, Shimizu E, Nakazato M. Comparison in decision-making between bulimia nervosa, anorexia nervosa, and healthy women: influence of mood status and pathological eating concerns. J Eat Disord. 2015 Apr 2;3:14. doi: 10.1186/s40337-015-0050-6. eCollection 2015. (査読有り)

中里道子, 木村大, 金原信久, 伊豫雅臣 摂食障害難治例の治療の工夫. 摂食障害に対する反復性経頭蓋磁気刺激法の効果 難治例への適応について(解説/特集)総合病院精神医学 (0915-5872)26 巻 2号 Page145-153(2014.04) (査読有り)

Sutoh C, Nakazato M, Matsuzawa D, Tsuru K, Niitsu T, Iyo M, Shimizu E. Changes in self-regulation-related prefrontal activities in eating disorders: a near infrared spectroscopy study. PLoS One. 2013;8(3):e59324. (査読有り)

[学会発表](計 3 件)

Kuge R, Yokota A, Numata N, Okuda T, Nakazato M. Evaluation of a Cognitive Remediation Therapy Group for Adolescents with Anorexia Nervosa: An Open Study. The 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied professions World Congress (IACAPAP). Calgary, Canada, 2016/9/21.

中里道子. 摂食障害に対する神経調節治療(特別講演) 第 82 回日本心身医学会東北地方会 東北大学星陵キャンパス内星陵会館. 宮城県, 仙台市, 2016/2/20

Nakazato M, Matsumoto J, Numata N, Okuda T, Asano K, Hirano Y, Iyo M, Shimizu E. Comparison in set-shifting, central coherence abilities in patients with eating disorders, autistic spectrum disorders and healthy subjects. Eating

Disorders Research Society, 21th annual meeting, Taormina, Italy, 2015/9/17-19.

〔図書〕(計 0 件)

〔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：

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中里道子 (NAKAZATO Michiko)

千葉大学・大学院医学研究院・特任教授

研究者番号：10334195