

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 10 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460910

研究課題名(和文) 神経性食欲不振症における低栄養状態が代謝機能・脳機能に及ぼす影響の客観的評価

研究課題名(英文) Objective evaluation of the effect that an undernutrition state in anorexia nervosa causes to metabolism and cerebral function

研究代表者

河合 啓介 (Keisuke, Kawai)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・心療内科医長

研究者番号：80325521

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)の病態解明と有効な治療法の開発が本研究の課題である。

成果(1)中鎖脂肪酸を6g/日、ANに1ヶ月投与すると食欲促進効果のある活性化グレリンとNeuropeptide Y(NPY)が有意に上昇した。中鎖脂肪酸のやせへの臨床応用が示唆された。加えて、ANの血中極長鎖脂肪酸に代謝異常があることを明らかにした。(2)安静時Default Mode Network研究では、ANでは後部帯状皮質と内側前皮質の活動性の亢進を確認した。(3)ANに心肺運動負荷試験を用いて運動耐用能力を評価。ANの運動耐用能力は、筋肉量や体重と関連しなかった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is evaluation of the pathology from physical aspect in patients with anorexia nervosa (AN) and development of the effective therapy.

Results:(1) Medium-chain triglycerides(MCT 6g/day) admiration in AN for one month activate ghrelin and increased Neuropeptide Y(NPY), which has appetite improvement effects. These results suggest that MCT may be effective for the patients of malnutrition state. In addition, we proved that there was the abnormality for the metabolism of blood very long chain fatty acid(VLCF) in AN. (2) In the Default Mode Network study, we recognized the enhancement of the activity posterior cingulate cortex and prefrontal cortex in AN. (3) We evaluated the exercise durability ability using cardiopulmonary exercise training(CPX) in AN. The exercise durability ability of AN did not correlate with muscle mass and body weight.

研究分野：心身医学

キーワード：神経性やせ症 グレリン 中鎖脂肪酸 Default Mode Network 極長鎖脂肪酸 心肺運動負荷試験

1. 研究開始当初の背景

(1) 神経性やせ症 (anorexia nervosa: 以下 AN) の精神と行動の異常には低栄養による二次的な影響が混在している。そこで心理療法の開始前に栄養改善の重要である。

(2) AN の身体的治療の課題

- ・低栄養の身体影響に関するエビデンスが乏しい
- ・脳機能研究で栄養に特化した系統的な研究がなされていない
- ・栄養療法や運動リハビリテーションのエビデンスが乏しい

2. 研究の目的

(1) 代謝研究: 低栄養が及ぼす影響について、AN のエネルギー代謝調節 (グレリンの活性化・脂肪酸代謝・体組成等) の解明。

(2) 脳科学研究: 栄養改善前後で磁気共鳴画像 (fMRI) による病態理解を目指す。AN の精神症状が、どこまでが低栄養によるのか、それは可逆的か否かが明らかにする。

(3) 心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise training: CPX): 入院時 AN に CPX を用いて運動耐用能力を評価する。

3. 研究の方法

(1) 代謝研究

グレリン活性化研究: AN 患者に中鎖脂肪酸を高濃度に含有した栄養補助食品 (ペムパル R) を経鼻経管栄養で投与 < 中鎖脂肪酸として (6g/日) > する。血中の活性化グレリン濃度、血糖値、食事量、基礎代謝、除脂肪量や骨密度の増加などを測定し、栄養状態改善への臨床応用可能か検討する。投与期間は3ヶ月。対照群は中鎖脂肪酸を含まない市販の栄養補助食品を使用する。

脂肪酸代謝研究: AN 入院時の血漿脂肪酸濃度をガスクロマトグラフィー法で測定し、そのプロファイルを調査する (判別分析)。

(2) 脳科学研究 fMRI を用いて安静時の DMN (Default Mode Network) の解明を行う。

(3) CPX 研究 運動強度がある限度を超えると好気性から嫌気性代謝になる。

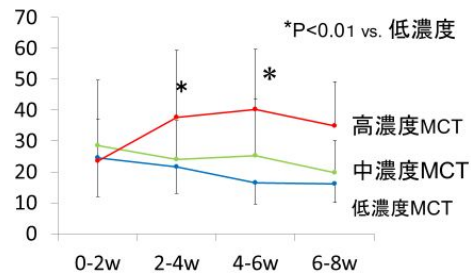
そのポイントを嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT) と呼ぶ。CPX による AT ポイント測定を行う。運動療法時の適切な運動処方が可能となる。

4. 研究成果

(1) グレリン活性化研究:

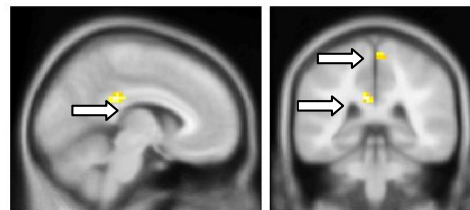
中鎖脂肪酸投与にて血中の活性化グレリン (右側上段図) と NPY は有意に増加した。中鎖脂肪酸投与量と活性化グレリン量は有意に正相関した。活性化グレリンと NPY はそれぞれ食欲促進作用があり AN の栄養状態の改善に寄与できる可能性がある。さらに、低栄養状態の高齢者やがん患者の栄養状態の改善に寄与できる可能性がある。

中鎖脂肪酸投与後の活性化グレリン値の経過



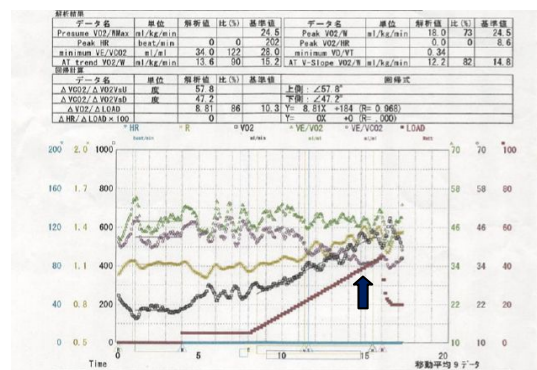
脂肪酸代謝研究: 入院時の AN-R (制限型) では炭素数 20 以上の VLCFA (極長鎖脂肪酸) のみが有意に高値を示し、AN-BP (むちゃ食い排出型) では VLCFA の高値に加え、LCFA (長鎖脂肪酸) の高値も認められ、広範囲での有意な高値を示しました。判別分析では各病型の判別に影響を与えている脂肪酸として AN-R ではエルシン酸 (C22:1 9) AN-BP ではアラキジン酸 (C20:0) が検出された。これら代謝異常の意義については、現在検討中である。

(2) 脳科学研究: fMRI を用いて安静時の DMN が栄養療法前後で、後部帯状皮質 (posterior cingulate cortex, PCC) と内側前頭前皮質 (medial prefrontal cortex, MPFC) での活動性の変化を検出した。



fMRI による DMN:PCC の血流変化 (自験例)

(3) 心肺運動負荷試験研究



平均 AT 値 (折れ線グラフ矢印) は、従来、標準体重から経験的に推測されていた運動量とほぼ同等であった。個体差が多く症例を積み重ねる必要がある。さらに、罹病期間、

筋肉量、体重とは単相関しなかった。今度の研究方針として、過去の運動歴や過活動量とATの関連に着目している。

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9件)

Kawai K, Nakashima M, Kojima M, Yamashita S, Takakura S, Shimizu M, Kubo C & Sudo N. Ghrelin activation and neuropeptide Y elevation in response to medium chain triglyceride administration in anorexia nervosa patients. *Clinical nutrition ESPEN*17(査読有):100-104, DOI10.1016/j.clnesp.2016.10.001 2017

河合啓介. ストレスで悪化する内科疾患 7. 摂食障害. *Modern Physician*, 36(9): 964-968, 2016

松原栄子、河合啓介、上久美子、黒木絵里、田崎朋子、高倉修、貴船美保、須藤信行. 摂食障害患者への心療内科病棟での看護師のかかわり. *心身医学*(査読有) 57(4): 368-375, 2016

Takakura S, Yokoyama H, Suzuyama C, Tatsushima K, Yamashita M, Gondo M, Morita C, Hata T, Takii M, Kawai K & Sudo N. Three cases of appendicitis with anorexia nervosa under inpatient care. *Journal of Eating Disorder*(査読有), 3:38. DOI:10.1186/S10.1186/S40337-015-0076-9, 2015

河合啓介. 明日からできる摂食障害の診断 栄養サポートチームの関わり方. *精神科臨床サービス*, 15(4): 456-458, 2015

Kawai K, Yamashita S, Komaki G, Shimizu M, Nakashima M, Etou S, Takakura S,

Kubo C & Sudo N. The outcome of treatment for anorexia nervosa inpatients who required urgent hospitalization. *BioPsychoSocial Medicine*(査読有), 8:20, doi:10.1186/1751-0759-8-20, 2014

山下さきの、河合啓介、山口貞子、吉田実、大部一成、野田英一郎、高倉修、瀧井正人、久保千春、須藤信行. 神経性食欲不振症患者の Refeeding 症候群に対する高リン含有栄養補助食品の利用の試み. *静脈経腸栄養学会*(査読あり), 29(6): 1379-1383, 2014

河合啓介. 摂食障害の最近の動向: 心療内科からみた最近の動向. *心身医学*, 54(2): 134 - 139, 2014

西原千恵、高倉修、波多伴和、横山寛明、権藤元治、森田千尋、河合啓介、瀧井正人、須藤信行. たこつぼ型心筋症を合併した神経性食欲不振症の2例. *心身医学*(査読有) 54(1): 67 - 74, 2014

[学会発表](計24件)

河合啓介. 中鎖脂肪酸トリグリセリド経口投与による生体内グレリン活性化研究 神経性食欲不振症患者での検討. 第32回日本静脈経腸栄養学会、岡山国際交流センター(岡山県岡山市)、2017年2月23日~24日

河合啓介. ダイエット再考. 市民公開講座 第19回日本消化器病学会、東北大学医学部開設百周年記念ホール(宮城県仙台市)、2017年2月11日(招待講演)

河合啓介. 摂食障害の病態と治療 最近のトピックス. 九州大学QRプログラム研究事業、九州大学箱崎キャンパス文系地区共通講義棟(福岡県福岡市)、2016年12月18日(招待講演)

山下真、河合啓介、鈴山千恵、波多伴和、高倉修、須藤信行. 神経性やせ症における心肺運動負荷試験を用いた運動耐容能

についての検討．第21回日本心療内科学会、奈良春日野国際フォーラム薨(奈良県奈良市)、2016年12月3日～4日

河合啓介 シンポジウムー働く女性と摂食障害．第20回日本摂食障害学会、伊藤国際学術研究センター山上会館(東京都文京区)、2016年9月3日～4日(招待講演)
Yamashita M, Kawai K, Suzuyama C, Hata T, Takakura S & Sudo N. Evaluation of the exercise tolerability using cardiopulmonary exercise training in patients with anorexia nervosa. The 17th Asian Congress on Psychosomatic Medicine, Fukuoka (Japan), 20-21. 08. 2016

Gondo M, Kawai K, Moriguchi Y, Hiwatashi A, Takakura S, Yoshihara K, Morita C, Yamashita M, Eto S & Sudo N. Symposium Eating disorders: Clinical Improvement and Changes in Default Mode Network with the Integrated Hospital Treatment for Anorexia Nervosa. The 17th Asian Congress on Psychosomatic Medicine, Fukuoka (Japan), 20-21.08 .2016

Kawai K, Yamashita S, Takakura S, Kubo C & Sudo N. Ghrelin activation and neuropeptide Y elevation in response to medium chain triglyceride administration for anorexia nervosa. The 17th Asian Congress on Psychosomatic Medicine, Fukuoka (Japan), 20-21.08.2016

Gondo M, Kawai K, Moriguchi Y, Hiwatashi A, Takakura S, Yoshihara K, Morita C, Yamashita M, Eto S & Sudo N. Alterations of default mode network in integrated hospital treatment of anorexia nervosa. The 22nd Annual Meeting of the Organization for Human

Brain Mapping, Geneva (Switzerland), 26-30.06.2016

山下真、河合啓介、鈴山千恵、波多伴和、高倉修、須藤信行．神経性やせ症における心肺運動負荷試験を用いた運動耐容性の評価．第57回日本心身医学会、仙台国際センター(宮城県仙台市)、2016年6月4～5日

権藤元治、河合啓介、守口善也、樋渡昭雄、高倉修、森田千尋、山下真、吉原一文、江藤紗奈美、須藤信行．シンポジウム 目に見えるストレス：ニューロイメージング心身医学の新展開 心身医学における安静時機能的MRI研究 第57回日本心身医学会、仙台国際センター(宮城県仙台市)、2016年6月4～5日(招待講演)
河合啓介．小児生活習慣病(やせ)について．福岡市教育委員会講習会、福岡市医師会館(福岡県福岡市)、2016年2月4日(招待講演)

河合啓介．低栄養とメンタルヘルス．第55回日本心身医学会九州地方会、九州大学医学部百年講堂(福岡県福岡市)、2016年1月23～24日(招待講演)

権藤元治、河合啓介、須藤信行．神経性やせ症の治療前後における安静時脳機能の変化．第20回日本心療内科学会、いわて県民情報センターアイーナ(岩手県盛岡市)、2015年11月21～22日

権藤元治、河合啓介、須藤信行．神経性やせ症の安静時の脳機能の変化．第19回日本摂食障害学会、パピヨン24(福岡県福岡市)、2015年10月24～25日(招待講演)

Gondo M, Kawai K & Sudo N. Default mode network in Anorexia nervosa. The 21st Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping Honolulu (USA), 14-18.07.2015

Kawai K, Yamashita S & Sudo N. The

outcome of treatment for anorexia nervosa inpatients who required urgent hospitalization. The 23rd World Congress on Psychosomatic Medicine Glasgow (UK), 19-22-08.2015

河合啓介、山下さきの、高倉修、須藤信行．身体的要因で緊急入院した神経性やせ症の心理社会的特徴と予後に関する研究．第56回日本心身医学会、タワーホール船堀（東京都江戸川区）2015年6月26～27日

清水美希、河合啓介、高倉修、須藤信行．神経性食欲不振症における血中脂肪酸濃度の検討．第56回日本心身医学会、タワーホール船堀（東京都江戸川区）2015年6月26～27日

権藤元治、河合啓介、守口善也、樋渡昭雄、高倉修、須藤信行．神経性食欲不振症のデフォルトモードネットワーク．第56回日本心身医学会、タワーホール船堀（東京都江戸川区）2015年6月26～27日

⑳ 河合啓介．摂食障害の現状と患児・家族への対応について．福岡市学校医連絡会、福岡市医師会館（福岡県福岡市）、2015年3月25日（招待講演）

㉑ 河合啓介．摂食障害治療の最新の知見．熊本心身医療カンファレンス、KKRホテル熊本（熊本県熊本市）2015年2月3日（招待講演）

㉒ 清水美希、河合啓介、高倉修、須藤信行．飢餓における脂肪酸代謝 神経性食欲不振症における検討．第55回日本心身医学会、幕張メッセ国際会議場（千葉県千葉市）2014年6月6～7日

㉓ 河合啓介．教育講演 摂食障害と栄養管理．第87回日本内分泌学会学術総会、福岡国際会議場（福岡県福岡市）2014年4月24～25日（招待講演）

6．研究組織

(1)研究代表者

河合 啓介（Kawai, Keisuke）
国立国際医療研究センター・国府台病院・
心療内科・医長
研究者番号：80325521

(2)研究分担者

田中 一成（Tanaka, Kazunari）
長崎県立大学・看護栄養学部・教授
研究者番号：20179740

(3)研究分担者

須藤 信行（Sudo, Nobuyuki）
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：60304812

(4)研究分担者

久保 千春（Kubo, Chiharu）
九州大学・総長
研究者番号：80117100