

主論文の要旨

**Social insecurity in relation to orbitofrontal
activity in patients with eating disorders:
a near-infrared spectroscopy study**

〔摂食障害患者における前頭葉眼窩皮質機能と社会的不安定性の
関連 : 近赤外線スペクトロスコピー研究〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

指導 : 尾崎 紀夫 教授

片山 寛人

【緒言】

神経性食思不振症（AN）は食事制限など不適切な食行動、強迫的な痩身願望などが特徴的で、多くの若年者が罹患するが病態は複雑で不明な点が多く、有効な治療法も乏しい社会的に重大な精神疾患である。これまでに機能的脳画像研究により、AN患者における前頭葉、頭頂葉、帯状皮質の異常が報告されている。また、AN患者の内側前頭前野における活性減少と心の理論の欠損が関連するとの報告があり、ANを含む摂食障害（ED）の社会的な認知や行動に関わる神経基盤の異常に前頭葉が関与する可能性がある。

しかし、極低体重のED患者を対象とした健常被験者（CTL）との比較研究は少ない。その一因として、極低体重のED患者の急性期には慎重な身体管理や行動抑制が必要であることが挙げられる。近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）は携帯性に優れ、非侵襲的であり、病棟での脳機能測定が可能で、極低体重のED患者における脳機能研究に適した機器である。NIRSは近赤外光が生体組織を透過して酸素化ヘモグロビン（Oxy-Hb）に吸収されることを利用して、大脳皮質のOxy-Hb濃度を高い時間分解能で測定可能な機器である。ED患者を対象としてNIRSを用いた研究はこれまでに4報が報告されているが、いずれも極低体重のED患者は対象としていない。

ED患者の対人関係に対する緊張度、不安定さ、失望感、報われなさといった社会的不安定性はEDの精神病理に強く関連することが多くの先行研究で報告されている。ED患者の前頭葉には異常があり、また前頭葉は向社会的行動との関連が報告されている。そのため、社会的不安定性と前頭葉活性の関係性がED患者とCTLでは異なることが予想される。しかしこれまでにED患者の前頭葉と社会的不安定性に直接焦点を当てた神経画像研究はなかった。

以上を踏まえ、本研究では極低体重のAN患者を中心としたED患者の、社会的不安定性の評価を含む臨床的評価尺度と前頭葉活性の関連についてNIRSを用いて検討した。

【対象及び方法】

1) 被験者

20人の女性ED群と31人のCTL群（Table 1）を対象とした。ED患者は精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV-TR）の診断基準を満たす名古屋大学病院精神科の入院患者から募集された。対象者からは、左利き、神経性大食症、17歳未満の患者は除外された。20人の患者中17人がANと診断された。3人はその他特定できない摂食障害であったが、いずれも肥満指数（BMI）は14.0未満であった。CTLはDSM-IVのI軸にあたる精神障害を診断するための構造化面接（SCID）で精神疾患の既往がないことを確認され、神経疾患、頭部外傷、身体疾患の罹病歴がなく、向精神薬の投薬も受けていなかった。全ての被験者は女性で、エジンバラスコアで右利きと判定された。本研究は名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理委員会の承認を得た。研究に際して、全被験者から書面にてインフォームドコンセントを得た。

2) 臨床症状の評価

全ての被験者を Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2) の日本語版を用いて評価した。EDI-2 は社会的不安定性尺度 (SI) を含み、SI は対象者のもつ社会的対人関係に対する緊張度、不安定さ、失望感、報われなさを評価する尺度である。NIRS による計測結果は抑うつの影響を受けるため、NIRS による計測結果と EDI-2 スコアの関連における抑うつの影響を統計処理により取り除く目的でベックうつ病スケール (BDI) の日本語版を用いて抑うつ症状を評価した。

3) 賦活課題

NIRS 計測に際して、先行研究で多く用いられている言語流暢性課題 (LFT) を用いた。タスクとして「あ」「き」「は」から始まる言葉をそれぞれ 20 秒間でできるだけ多く発声させ、単語の合計数を課題成績とした。タスク前では 30 秒間、タスク後では 70 秒間「あいうえお」を繰り返し発声させた。

4) NIRS 計測

NIRS の計測は 22 チャンネル (Ch) の NIRS 装置 (FOIRE-3000; 島津製作所) を用いて実施された。パッドは送光/受光プローブが 3cm 間隔で 3×5 に配置され、9×15cm の領域を 22 の測定点で計測した (Figure 1)。NIRS 装置は送光・受光プローブの midpoint で大脳皮質の Oxy-Hb 濃度を測定する。測定部位は右上から左下にかけて Ch 1~22 まで標識された。NIRS のパッドは被験者の前頭部に、脳波の国際 10-20 法に従って最下段のプローブが Fp1-2 線上に来るように、最下段の中央のプローブが Fpz に来るように配置された。Ch と大脳皮質の測定部位の対応は virtual registration method によって表示された。

5) データ解析と統計

それぞれの Oxy-Hb データは タスクとタスク後の 2 つのセグメントに平均化されブロックデザイン法が採用された。60 秒間のタスク中の Oxy-Hb 値の平均を算出し、基準値としてタスク前 30 秒間の最後 10 秒間の Oxy-Hb 値の平均を用いた。タスク中の平均 Oxy-Hb 値から基準値を減じた値をタスク中の平均 Oxy-Hb 変化量 ($\overline{\text{Oxy-Hb}}$) とし、これを用いて ED 群と CTL 群を比較するために各 Ch 毎に独立したサンプルの t 検定を行った。タスク後 70 秒間における Oxy-Hb についても同様の解析を行った。有意水準は false discovery rate (FDR) 法を用いた多重比較検定により調整され、検定数は 22 とした。また、平均値と標準偏差から効果量 Cohen's d が計算された。次に $\overline{\text{Oxy-Hb}}$ と EDI-2 の下位分類スコアとの相関について、Ch 毎にピアソンの相関係数を用いて解析した。多重比較においては統計学的な有意水準が 0.05 となるように p 値を調整した。年齢、教育年数、BMI、BDI スコアを制御変数として、 $\overline{\text{Oxy-Hb}}$ と EDI-2 の下位分類スコアとの偏相関係数を求めた。

【結果】

Table 1 に、年齢、教育年数、検査時点での入院回数、入院日数、入院日数の累計、検査時BMI、BDIスコア、LFT成績の個々の情報を、Table 2にEDI-2の下位分類スコ

アを記載した。CTL群とED群におけるLFT中のOxy-Hbの全体平均波形をFigure 2に示す。

ED群では Oxy-Hb は CTL群に比べて有意に小さかった。タスク後の平均 Oxy-Hb 変化には有意差は見られなかった。Oxy-Hb に関して、独立したサンプルの t 検定において、眼窩前頭皮質 (OFC) を含む Ch10, 11, 14, 16, 18, 22 ($p < 0.01$, Cohen's $d = 0.77 \sim 0.96$) において有意差が明らかになった。

EDI-2 における SI は ED 群では CTL 群に比べて有意に大きかった。Oxy-Hb と SI の相関分析において、FDR 調整前には Ch12,16,17,19~22 において相関係数 0.62 ~ 0.88、 $p < 0.05$ となった (Figure 3)。FDR 調整を行った偏相関分析では、OFC を含む Ch20, 21 (偏相関係数 0.84, 0.88、 $p < 0.05$, $p < 0.01$) において ED 群では有意な正の相関がみられた。CTL 群では FDR 調整前には Ch1,5,10,13,17,18,22 において相関係数 -0.38 ~ -0.56、 $p < 0.05$ となった (Figure 3) が、偏相関分析後に FDR 調整を行うと有意な相関は認めなかった。

【考察】

OFC は不測の事態において結果を予測する際に働くと報告されている。Oxy-Hb の変化は神経活動を反映するとされており、本研究により OFC の活性について ED 群では低く、CTL 群では高いことが示された。本研究では LFT 中の OFC の Oxy-Hb が高い CTL ほど社会的不安定性を感じず、また OFC の Oxy-Hb が低い ED 患者も社会的不安定性を感じないという結果が得られた。これは、OFC の活性が高い CTL 群は不測の事態において結果を予測して適応的に行動するため社会的孤立を生じず、OFC の活性が低い ED 群では不測の事態において結果を予測できずに不適応をおこすため社会的孤立を生じるが、OFC の活性が低いほど社会的孤立の自覚が乏しくなる可能性があるためと考えられた。

【結論】

CTL においては前頭葉の高活性と SI の低値が関連し、極低体重の ED 患者においては前頭葉の低活性と SI の低値が関連した。極低体重の ED 患者は前頭葉の活性が低いほど社会的孤立の自覚が乏しくなる可能性があると考えられた。