

特集 摂食障害：病態・診断・治療の最前線

多チャンネル近赤外線分光法（光トポグラフィー）による
摂食障害の脳病態研究上原 徹¹⁾，須田 真史²⁾，福田 正人²⁾，三國 雅彦²⁾

摂食障害は、心理・社会・生物学的要因が複雑に関与する病態である。本症の病態解明に脳画像法も用いられており、これまで形態画像、機能的 MRI や核医学法を用いた脳機能研究の知見が重ねられている。今回紹介する near infrared spectroscopy (NIRS) は、近赤外線分光技術により脳皮質血液量変化を自然な状態で非侵襲的に測定する新規の脳機能検査法である。精神疾患に適用した報告も、本邦を中心に行われている。摂食障害に関する我々の予備研究では、全般的な低賦活低消費傾向が示唆された。症例を増やした追試の結果、やせ願望やダイエットへのとらわれと関連する右前頭側頭障害と、食行動異常と関連する前頭前野眼窩面障害という、本症の中核病理に迫る結果を得た。これらを基盤とし、厚生省委託研究費切池班では、亜型別による前頭葉機能の特徴、併存行動特性による脳血液量変化の相違、加えて重症度や経過による賦活反応性について分担研究を行った。その結果、亜型分類により前頭葉の賦活反応性に大きな違いはなく、特定不能群で有意な低賦活を示した。さらに無茶食い排出や行動化などの衝動特性と、前頭前野・前頭極機能障害との関連が想定された。また、症状の重症度、病状の回復や増悪により、脳血液量賦活反応性が変化するという興味深い結果を得た。これらを治療的に生かすために、病識や動機づけの視覚化ツール、行動特性の予測、治療反応性の傍証、リハビリや外泊など行動的介入を行うタイミングを検討する補助として、本法を導入したいと考えている。

＜索引用語：神経性無食欲症，神経性大食症，前頭葉，重症度，賦活反応性＞

I はじめに

摂食障害は、狭義の精神疾患の中で最も高率に身体疾患を合併し、致命率も高い。体型・体重への病的なとらわれや食行動異常により、身体、精神、社会性が障害される。およそ半数は慢性・再発例で、遷延化した場合は生活機能が低下する。治療には専門の包括的アプローチが必要だが、対応の難しさも指摘されている。病因はいまだ未解明で、生物学的素因や、心理社会的要因が関与している。近年、脳病態解明への機運が高まっており、セロトニン神経受容体遺伝子の変異や食行動に関連する内因ペプチド異常、認知機能障害、帯状回や前頭前野などの脳形態・機能異常が注目されている。脳画像の技術革新に伴い、本症のデー

タも蓄積されている¹²⁾。光トポグラフィー (near infrared spectroscopy : NIRS) は、近赤外線分光技術により脳皮質血液量変化を自然な状態で、非侵襲的に測定する比較的新しい脳機能画像検査法である^{1,2)}。これまで我々は、精神疾患や睡眠、運動、会話などに関した報告を行っている^{3~11)}。本論は、さきに発表した総説¹³⁾から要点を抜粋し、シンポジウム当日に紹介した最新の原著¹⁰⁾や厚生労働省精神神経疾患委託研究費切池信夫班における分担研究の結果¹⁵⁾などをまとめて紹介する。なお一連の NIRS 研究は、群馬大学医学部附属病院臨床試験部 IRB で承認を受けて行われている。

II 光トポグラフィーとは？

脳機能が賦活すると神経活動が生じ、相応部位の局所脳血液動態が変化する。その際、酸素化ヘモグロビン (o-HB) と脱酸素化ヘモグロビン (d-HB) の相対的な濃度変化が起こる。近赤外線分光技術により、脳における酸素化の相対変化も測定できる。近赤外光 (約 700~900 nm) は生体を透過しやすく、o-HB と d-HB では吸光度に違いがある。大脳皮質で吸光・散乱する近赤外光を複数部位で測定し、局所ヘモグロビン濃度長変化を数理的にシミュレーションするのが、近赤外線分光法 near-infrared spectroscopy による脳機能イメージングである¹⁾。本法のパイオニアの一人である福田²⁾は、「近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) は、自然な状態の被検者の大脳皮質機能の賦活反応性を、非侵襲的で簡便に全体として、しかも時間経過に沿って捉えることができる検査」とし、他の脳機能画像と比較して、「自然な状態での測定が可能、時間分解能が高い、反復測定に有利、という特徴から、心理・精神現象の脳機能検討に適している」と指摘する。NIRS は、頭皮から 2~3 cm の大脳皮質を計測対象とし、生体への有害作用がない、装置が小型でランニングコストが安価、空間分解能は脳回程度だが時間分解能が非常に優れている、などを利点に持つ。

我々は当初健常者で予備的検討を重ね、スタンダードタスクとして語流暢課題 (letter version) を確立した。詳細は成書¹⁾や原著論文^{3~11)}に記載されているが、ある五十音頭字ではじまる単語を可能な限り思い出して、声に出す。「あいうえお」を繰り返す対照課題に比して、前頭前野を含む前頭葉全般で賦活を認める。我々は文献にあるように、さまざまな疾患や生理現象、行動を対象に検討を行ってきた。

III これまで何がわかったか？

①予備的研究から¹⁴⁾

予備研究の結果を、ごく簡単に紹介する。当初導入されたのは、日立 ETG-100 という 24 チャン

ネルの NIRS 機器 2 台であった。それぞれ前頭葉と側頭葉に配置し、語流暢課題による脳皮質血液量変化を検討した。対象は、摂食障害患者 11 名で、すべて女性 (神経性無食欲症 AN 7 名、神経性大食症 BN 2 名、特定不能群 NOS 2 名)、対照者は年齢・性別が合致した健常女性 11 名である。結果として、全般的 o-HB 賦活は患者群で有意に低く緩徐で、特に前頭葉では患者群のみ d-HB も有意に低下し、独特の低賦活低消費パターンを呈した。当時筆者らは、摂食障害にしばしばみられる全身の低代謝状態が、脳機能にも反映されているのではないかと考察した。すなわち、省エネモードである。一方本研究は、症例数が少なく雑多なケースを対象にしており、症状の統制もされていなかった。こうした限界を考慮し、次の Suda ら¹⁰⁾の研究が開始された。

②最新の原著論文から¹⁰⁾

この研究は、より多数の摂食障害患者を対象に、新規に開発された 52 チャンネル NIRS 装置 (Hitachi ETG-4000) を用いて、広範な脳機能変化を測定した。語流暢課題は、その後行われた機能画像や認知神経学的研究の結果から、前頭葉機能を評価する有用な方法であるという確証が得られた。本症における何らかの脳機能異常を想定し、仮説検証を試みた。その際臨床評価を厳密に行い、脳血液量変化と症状との関連性について解析を行った。

対象は、摂食障害患者 27 名 (AN 15 名、BN 8 名、NOS 4 名) と、年齢を合致させた健常者 27 名で、全例が右手利きの女性である。前頭葉賦活課題として言語流暢性課題を、対照課題として左指タッピング課題を行い、前頭部から側頭部の脳血液量変化を ETG-4000 により測定した。加えて、症状評価尺度として自記式質問紙 eating attitudes test (EAT-26) を行い、総得点・3 つの下位尺度と脳血液相対変化量との関連を検討した。

結果として、言語流暢性課題による脳血液量増加は摂食障害群が健常群に比べ全体的に低下して

おり、特に右前頭側頭部、両側の前頭前野眼窩面から下部外側前頭部で、有意に小さかった。EAT-26 下位尺度との関連では、ダイエット因子得点と右前頭側頭部の脳血液量変化が有意な負相関を、過食因子得点・拒食因子得点と左前頭前野眼窩面（それぞれ外側と内側の部位）の脳血液量変化が有意な負相関を示した。しかし、body mass index (BMI) と脳血液量変化との相関は認めなかった。また、タッピング課題による脳血液量変化は両群で差がなく、脳萎縮などによる光路長の違いが群間で影響しない傍証になった。

本研究は、摂食障害の中核病理であるやせ願望・肥満恐怖心理と行動障害（拒食、過食、嘔吐など）が、脳機能の面からも 2 つの関心領域と対応する事実を示している。体重がある程度保たれている状態では、ダイエット心理と関連する右前頭側頭葉、食行動障害と関連する左前頭葉という 2 つの脳皮質機能障害が存在し、体重減少が顕著な時期は二次的・全般的な脳機能低下が生じる可能性が示された。特に前頭前野眼窩面は、情動や衝動のコントロール、依存行動に重要な意味を持つ。食欲求の過剰抑制と、その反動としての制御不能に関与している可能性がある。いわゆる嗜癖モデルである。また、重要な中核病理の一つである身体イメージ障害が、右前頭葉や島皮質に関連するという先行研究に鑑みて、ダイエット心理と身体イメージをめぐる右前頭側頭部の関与は、今後の研究テーマとして興味深い示唆を与える。临床上は、不安耐性が低く周囲の測定環境に過敏な摂食障害のケースには、NIRS のような自然で非侵襲な検査手法が極めて好ましいと言える。

③切池班初年度報告から¹⁵⁾

2008 年度からは切池班の分担研究として、下位診断や co-morbidity による違い、症状と NIRS の波形変化の関係、複数回測定の変異について、摂食障害の前頭葉機能の特徴を検討した。対象は摂食障害患者 35 名（年齢 23.4 ± 5.7 歳、全例女性；AN 17 名・BN 11 名・NOS 7 名）と、年齢・性別を合致させた健常者 30 名（年齢

22.9 ± 2.3 歳）である。前頭葉賦活課題として言語流暢性課題を用い、前頭部から側頭部の脳血液量変化を 52 チャンネル NIRS 装置により測定した。摂食障害亜型診断（AN, BN, NOS）とむちゃ食い・排出（BEP）の有無を同定し、それぞれの前頭葉 α -HB 波形の特徴を比較検討した。また行動上の問題として、自殺・自傷企図（過量服薬、リストカット）の併存による波形への影響を検討した。さらに、症状の程度（EAT 26）により NIRS の波形変化を横断的に解析し、複数回計測を行った症例では縦断的な変化についても検討した。

下位診断や併存症による比較では、言語流暢性課題による脳血液量増加は AN 群と BN 群間で有意差が見られなかった。一方 AN・BN 両群に比べ、NOS 群では脳血液量変化が全体的に少なかった。BEP の有無による比較では、BEP 有群 18 名では BEP 無群 17 名に比べて、左外側下部前頭前野眼窩面付近のチャンネルで脳血液量変化が有意に小さかった。自殺・自傷企図がある群では、前頭極付近を中心として両外側前頭側頭部付近のチャンネルでも有意に賦活反応性が小さかった。

EAT-26 による重症度比較では、EAT-26 総得点を 25 点以下、26 から 39 点、40 点以上の 3 群に分けて波形のパターンを検討したところ、症状が重くなるにつれて全体の賦活量が小さく、増加のタイミング（ピーク）が遅くなっていった。軽症群は健常者波形に近く、重症群は低賦活の双極性障害のパターンに近似していた（図）。現在数例で複数回計測を行っているが、BMI の低い時期は全体的な脳血液量変化が少なく、身体的回復とともに賦活が増加する傾向が見られた。再燃のケースでは、前頭葉での賦活反応も再度減少していた。

以上より、摂食障害の前頭葉機能を下位分類別に検討すると、AN と BN は前頭葉の脳血液量変化がほぼ同様だが、NOS 群で全体的に賦活反応性が小さかった。先行 NIRS 研究から、摂食障害では右前頭側頭葉と両側前頭前野眼窩面の機

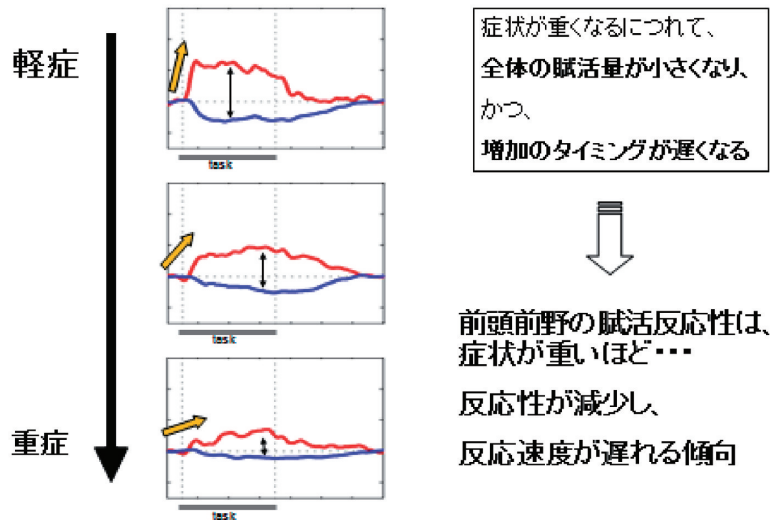


図 症状の重症度による賦活反応性の変化。EAT26 (eating attitude test) の総得点 25 点以下、26 から 39 点、40 点以上で区分した 3 群比較
代表的チャンネルでヘモグロビン濃度変化の波形を提示（上線が酸素化ヘモグロビン、下線は脱酸素化ヘモグロビンの相対変化）。

能障害が示されたが、臨床実感からは AN と BN 相互の診断移行性を反映した結果ともいえる。一方、NOS は雑多な背景を有する一群であると想定できる。また、むちゃ食い・排出群では、前頭前野眼窩面の賦活反応性が小さく、自殺・自傷企図のある群では前頭極（眼窩面も影響）の賦活反応性が小さかった。これは、衝動性や抑制機能の障害を反映している可能性がある。今後、個々の NIRS データから、逆に行動特性を予測できるかもしれない。また摂食障害の前頭葉機能は、症状が重い被験者ほど、前頭前野の賦活反応性が減少し、反応速度も遅れる傾向が認められた。縦断的でも同様の傾向が見られるが、さらに多くのケースで再認されれば、追跡評価法として有用な指標となるだろう。

IV 臨床にどう生かすか？

摂食障害患者では、右前頭側頭葉と前頭前野眼窩面の脳機能障害が想定される。摂食障害の亜型分類により前頭葉機能の賦活反応性に大きな違いはなく、AN と BN は同様の特徴を有する。む

しろ BEP や行動化などの衝動特性と、前頭前野（前頭極）の機能障害との関連が想定された。また症状の重症度、病状の回復や増悪により、脳血液量のパターン（特に賦活反応性）が変化する可能性がある。今後、臨床現場への応用として、以下の可能性を考えている。まずは病識や動機づけへの強化のため、患者・家族の心理教育における視覚的ツールとして有効ではないだろうか。合併する行動上の問題を推測し、亜型移行を予測できるかもしれない。自然な状態で繰り返し行えることから、リハビリテーションや行動拡大を導入するタイミングを判断するのに役に立つかもしれない。さらには、心理的アプローチや身体管理の効果評価に導入できるのではないかと考えている。

文 献

- 1) 福田正人編集：精神疾患と NIRS 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング。中山書店、東京、2008
- 2) 福田正人：心理現象・精神疾患への近赤外線 spectroscopy (NIRS) の応用。映像情報メディカル 8 月

号 ; 906-912, 2009

3) Ito, M., Suto, T., Fukuda, M., et al.: Cortical reactivity for novelty seeking and persistence : a multi-channel near-infrared spectroscopy study in healthy subjects. *Neuropsychobiology*, 52 ; 45-54, 2005

4) Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., et al.: Frontal lobe function in bipolar disorder : A Multi-channel Near-Infrared Spectroscopy Study. *NeuroImage*, 29 ; 172-184, 2006

5) Kameyama, M., Fukuda, M., Uehara, T., et al.: Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: A Multichannel Near-Infrared Spectroscopy Study. *NeuroImage*, 22 ; 1715-1721, 2004

6) Sato, T., Ito, M., Suto, T., et al.: Time courses of brain activation and their implications for function : a multichannel near-infrared spectroscopy study during finger tapping. *Neurosc Res*, 58 ; 297-304, 2007

7) Suda, M., Takei, Y., Aoyama, Y., et al.: Frontopolar activation during face-to-face conversation : An in situ study using near-infrared spectroscopy. *Neuropsychologia*, 48 ; 441-447, 2010

8) Suda, M., Fukuda, M., Sato, T., et al.: Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex. *Brain Res*, 1252 ; 152-160, 2009

9) Suda, M., Fukuda, M., Ito, M., et al.: Decreased cortical reactivity underlies subjective daytime

light sleepiness in healthy subjects : a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neurosc Res*, 60 ; 319-326, 2008

10) Suda, M., Uehara, T., Fukuda, M., et al.: Dieting tendency and eating behavior problems in eating disorder correlate with right frontotemporal and left orbitofrontal cortex : a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatric Res*, 44 ; 547-555, 2010

11) Suto, T., Ito, M., Fukuda, M., et al.: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia : Cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry*, 55 ; 501-511, 2004

12) 上原 徹, 須田真史: 摂食障害. 専門医のための精神科臨床叢書, 5. 精神疾患と脳画像 (福田正人責任編集). 中山書店, 東京, p. 121-132, 2008

13) 上原 徹, 須田真史, 福田正人ほか: 多チャンネル近赤外線分光法による摂食障害の脳病態研究: 一連の関連研究の紹介. *臨床脳波*, 52 ; 151-158, 2010

14) Uehara, T., Fukuda, M., Suda, M., et al.: Cerebral blood volume changes inpatients with eating disorders during word fluency using multi-channel near infrared spectroscopy. *Eat Weight Disord*, 12 ; 183-190, 2007

15) 上原 徹: 摂食障害の脳病態研究: 多チャンネル近赤外線分光法による亜型診断と経過判定. 平成 20 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「摂食障害の疫学, 病態と診断, 治療法, 転帰と予後に関する総合的研究」(主任研究者 切池信夫), 平成 20 年度報告書. 2009