

prepro-orexinのmRNAレベルが2.5倍に増加した。

また、Fos様免疫活性を用いて、神経の活性化を評価することにより、低血糖下で、オレキシン神経が活性化されることが明らかになった2)。

一方、組織学的検討により、オレキシン含有神経は、ニューロペプチドY、 α MSH、AgRPなどのニューロペプチドを持った神経終末によってinnervationされていることが示唆された。一方、免疫染色により、オレキシン含有神経を染色すると神経末端は、大脳皮質、視床、辺縁系、脳幹など、広範な領域に投射していた(図3)。また、これらの領域にはオレキシン受容体mRNAの発現がみとめられた3)。

[考察]

これらの結果から、オレキシンは様々なニューロペプチドによる神経性の入力、血糖値や血中レプチン濃度といった、血液を介する情報を入力として受け、これら、視床下部内で統合された摂食行動に関する情報を最終的に脳の様々な領域へ伝える働きをしていると考えられる。

[結論]

これまで、全く知られていなかった、新しい神経ペプチドを発見し、さらにその受容体2種の構造も明らかにした。また、それらが、動物の摂食行動に深く関連していることをつきとめた。オレキシン神経末端が、大脳皮質、辺縁系、脳幹など、広範な領域に投射していたことは、摂食行動の中で、とくに認知、情動や感情のような側面に深く関連している事を示すものであり、このことから、ヒトにおける中枢性摂食障害との関わりが示唆される。

[参考文献]

- 1) Sakurai, T. et al A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92, 573-585 (1998)
- 2) Moriguchi, T., Sakurai, T., Nambu, T., Yanagisawa, M. and Goto, K. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced hypoglycemia
Neurosci. lett. in press (1999)
- 3) Date, Y., Ueta, Y., Yamashita, H., Yamaguchi, H., Matsukura, S., Kangawa, K., Sakurai, T., Yanagisawa, M., and Nakazato, M. Orexins, novel orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 748-753 (1999)

human*/bovine/
rat/mouse*orexin-A
rat/mouse*orexin-B
human*orexin-B

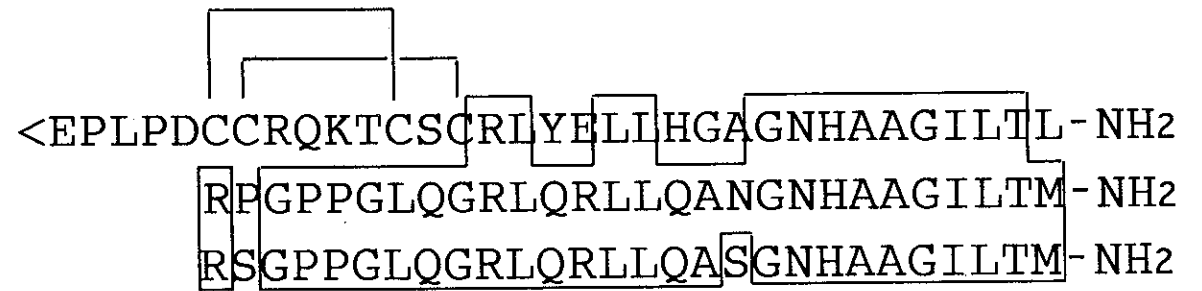
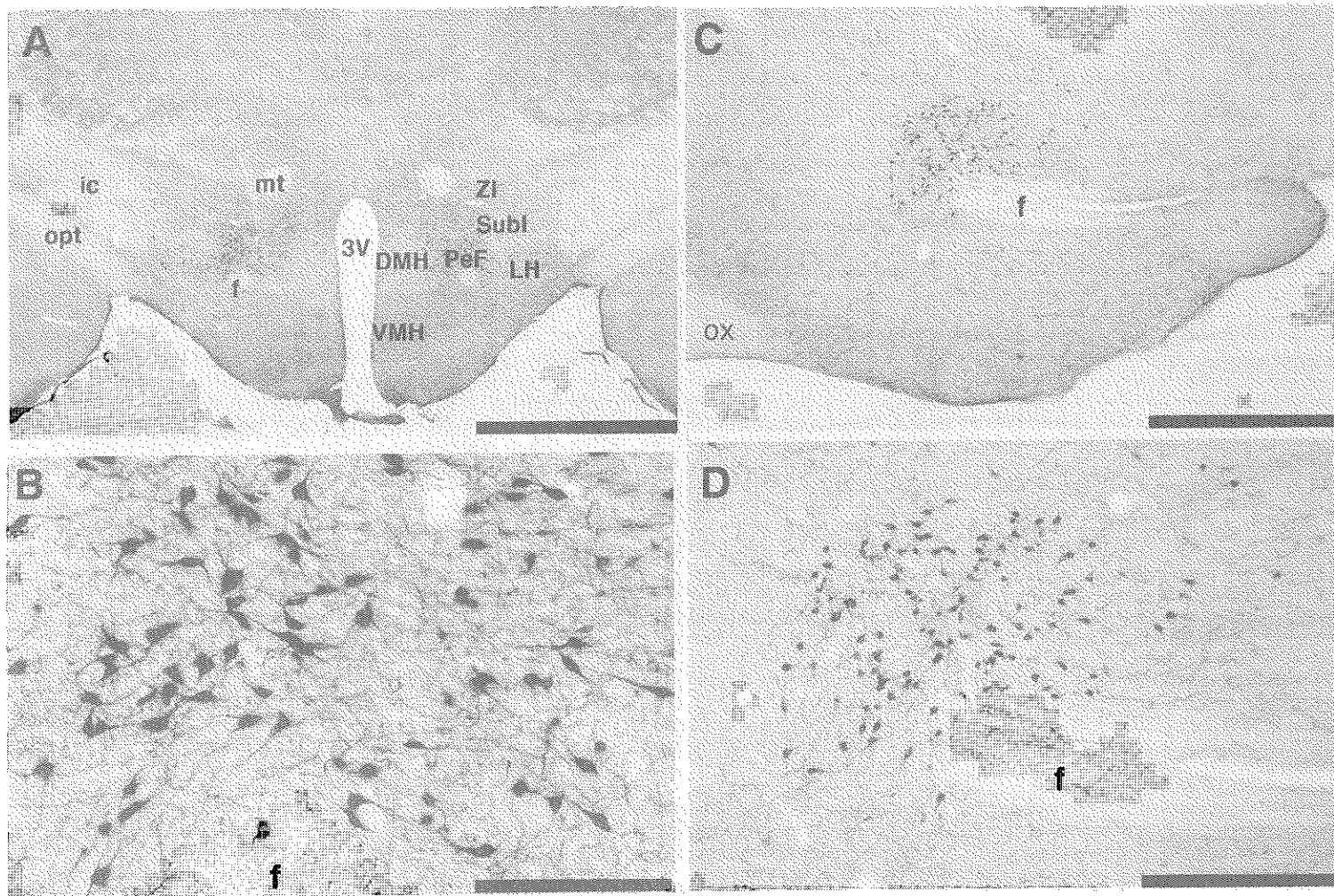


図1. 上段：ヒト、ウシ、ラット、マウスのオレキシンA, 中段：ラット、マウスのオレキシンB, 下段：ヒトオレキシンBの構造。オレキシンAは33アミノ酸残基（分子量は3,562）からなり、N末端はピログルタミン酸残基で、C末端のロイシンはアミド化されている。また、分子内に2対のジスルフィド結合を有する。対してオレキシンBは28残基（分子量2,937）の直線状ペプチドで、やはりC末端（メチオニン）はアミド化されている。両者には全体で46%（13/28）の相同性が認められ、特にC末側がよく似ている。それに対しN末端の前半部分にはかなりの違いが認められ、オレキシンBにはジスルフィド結合が認められないという大きな違いがある。両者とも他のどのペプチドとは構造上の類似性はない。*はcDNAの配列から推定されたもの。



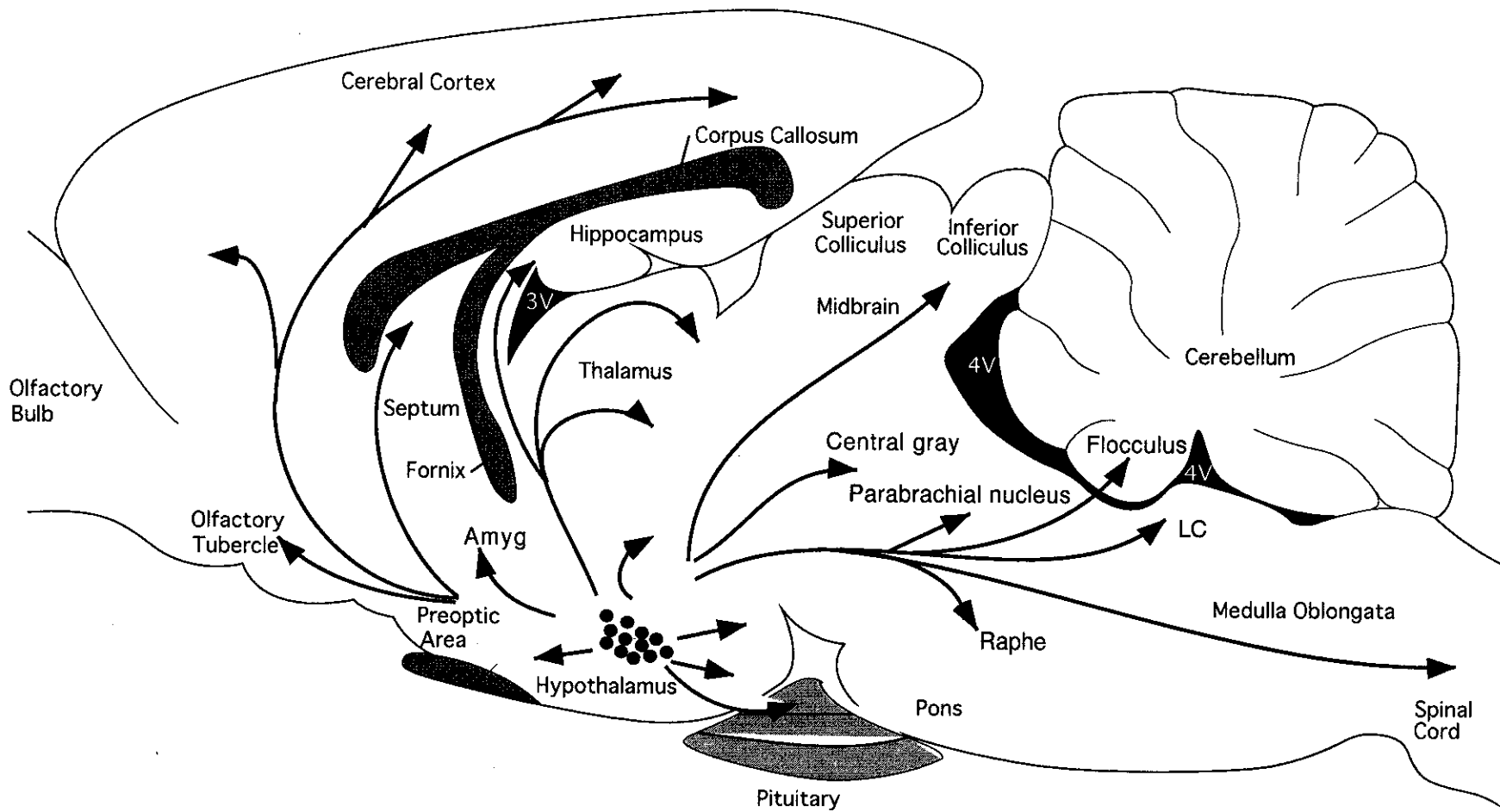


図2. 視床下部のオレキシン含有神経を免疫組織化学によって染色した。

A. 冠状断。Opt, optic tract; ic, internal capsule; mt, mammillothalamic tract; f, fornix; 3V, third ventricle; DMH, dorsomedial hypothalamus; VMH, ventromedial hypothalamus; ZI, zona incerta; PeF, perifornical nucleus; SubI, subincertal nucleus; LH, lateral hypothalamus

B. Aの強拡大 C. 矢状断面 OX, optic chiasm D. Cの強拡大

図3. ラットの視床下部におけるオレキシン含有神経の投射様式を模式的に示したもの。

中枢性摂食異常症の疫学調査

鹿児島大学医学部附属病院心身医療科

のぞえしんいち さぎやまけんいちろう ほまん なおこ なるおてつろう
野添 新一、鷺山 健一郎、穂満 直子、成尾 鉄朗

《KEY WORD 神経性摂食異常症、神経性食欲不振症、神経性過食症、
疫学、定点モニタリング》

〔目的〕 治療施設を受診が必要な摂食異常症患者の臨床疫学的な実態を把握すること。

〔方法〕 対象: 全国6県(福岡県、鹿児島県、兵庫県、大分県、新潟県、広島県)の摂食異常症治療施設を受診した患者。方法: 当研究班で作成した調査票(平成9年度研究報告書参照)を用いた。期間: 1997年9月15日から3ヶ月間。

〔結果〕 調査表の解析が可能であった患者は357人。そのうち神経性食欲不振症制限型が79人(22.1%)、神経性食欲不振症無茶食い排出型が99人(27.7%)、神経性過食症非排出型が20人(5.6%)、神経性過食症排出型が91人(25.5%)、特定不能の摂食障害は68人(19.0%)だった。平均年齢は22.8才、平均発症年齢は18.5才だった。14歳以下の割合は19.5%。30才以上の占める割合は16.5%と1992年の全国調査時の7倍に増加。平均罹病期間は51.7ヶ月。排出型の平均罹病期間は64.9ヶ月、非排出型の平均罹病期間は29.5ヶ月で排出型群の方が非排出型群に比べ有意に罹病期間が長かった($p < 0.001$)。

〔総括〕 過食症が1992年に比して増加していた。過食・排出する型が全体の半数に達し、それらの疾病期間は長期化することが明らかになった。30歳以上の割合は同じく7倍に増加していた。

Epidemiology of eating disorder patients in Japan

Shin-ichi Nozoe, Ken-ichiro Sagiya, Naoko Homan

Division of Psychosomatic Medicine, Kagoshima University Hospital

[Purpose] To investigate current epidemiological condition of eating disorder patients who need treatment by using original questionnaire designed by the investigators.

[Method] This study area is Fukuoka prefecture and Kagoshima prefecture, Hyogo prefecture, Ooita prefecture, Niigata prefecture, Hiroshima prefecture. Study subjects were the outpatients who came to the hospital with complaints of eating disorder or emaciation during the three months from September 1997 to December 1997, and inpatients with eating disorders admitted to the hospital for treatment at the start of this investigation.

[Results] The number of participants were 347. 22.1 percent of the total number patients was Anorexia Nervosa(AN) Restricting type, 27.7 percent was AN Binge-eating/Purging type, 5.6 percent was Bulimia Nervosa(BN) Non-purging type, 25.5 percent was BN Purging type and 19.0 percent was Eating Disorder Not Otherwise Specified. The mean age of participants was 22.8 years old. On the average the beginning of eating disorder was 18.5 years old. The percentage of patients who were 30 years of age or over was 16.5 percent. This percentage was 7 times as large as the result of the study performed all around Japan in 1992. On the average the period of eating

disorder was 51.7 months. The mean period of purging type was 64.9 months. The mean period of non-purging type was 29.5 months. The mean period of purging type was significantly longer than that of non-purging type ($p < 0.001$).

[Conclusion] The number of BN patients was increased remarkably in the last five years. Purging type was prolonged longer than Non-purging type.

[はじめに]

近年、摂食異常症患者数の増加、年齢層の拡大とともに病態の変化や従来の診断基準に合致しない非定型例の増加が指摘されている。しかし我が国では本症の病態別比較などを含めた本格的な疫学調査は行われていない。治療施設の受診が必要な摂食異常症患者の現時点における臨床疫学的な実態を把握し、新しい診断基準作成の基礎資料を収集し、今後の治療に役立てることを目標とした。

[対象および方法]

摂食障害およびるい瘦を主訴として外来を受診した患者と、調査開始時点で摂食障害の診断にて入院中であった患者とした。病型分類にはDSM-IVの診断基準を用いた。まず、班員ならびに研究協力員と、現在摂食障害の治療・研究に従事している専門家の意見を取り入れ、調査票（患者用と医師用の2種類）（平成9年度研究報告書参照）を作成。それを用いて新潟・兵庫・広島・福岡・大分・鹿児島県の6県で定点モニタリングによる調査を施行した。診断基準はDSM-IVに準拠したが神経性食欲不振症の体重に関してはBMIが17.6未満とした。期間:平成9年9月15日から12月14日までの3ヶ月間。なお、鹿児島県においては平成9年9月15日から1年間調査を行った。

[結果]

調査表の解析が可能であった患者は357人。そのうち神経性食欲不振症制限型(AN-R)が79人(22.1%)、神経性食欲不振症無茶食い排出型(AN-BP)が99人(27.7%)、神経性過食症非排出型(BN-NP)が20人(5.6%)、神経性過食症排出型(BN-BP)が91人(25.5%)、特定不能の摂食障害は68人(19.0%)。過食、排出を行うAN-BPとBN-BPを合わせると53.2%になる。男女比は1:38.7、平均年齢は22.8才、平均発症年齢は18.5才で青年期の女性に多かった。全患者の平均入院回数は1.49回、同じく受診施設数は2.49回で病態は中等度以上であることが示唆された(表1)。14歳以下の割合は19.5%であった。30才以上の占める割合は16.5%と1992年の全国調査の時の7倍に増えていた(図1)。平均罹病期間は51.7ヶ月と長期にわたり、罹病期間が10年以上の者が43人(12.0%)もみられた。罹病期間を排出型群と非排出型群で比較してみた。前者の平均は64.9ヶ月、後者の平均は29.5ヶ月で排出型群の方が非排出型群に比べ有意に罹病期間が長かった($p < 0.001$)(図2)。摂食異常症患者の家族背景としては親の過保護、過干渉が35.2%、両親の不和が30.4%であった。鹿児島県における1年間の調査結果をみると摂食異常症患者が女性総人口10万人あたり16.2人で1992年の全国調査時の鹿児島のデータ(4.8人)と比較して3.4倍に増えていた。また、1997年の鹿児島県の1年間のAN初回入院患者は15才から24才女性の人口10万人あたり12.52人であった。Moller-Madsen S.ら(1992年)¹⁾によると1989年のデンマークのそれは8.97人であった。

[考察・結論]

過食・嘔吐する排出型が全体の半数以上に達しそれらの疾病期間は長期化することが明らかになった。排出型の患者は入院加療した後もしばらく過食嘔吐は続くことが多いため外来通院が必要である。

30歳以上の割合は1992年に比べ7倍に増加し、家庭内問題を有する例が1/3以上に

見られた。

鹿児島県の1997年における1年間の女性総人口10万人あたりの摂食異常症患者は1992年の全国調査時より3.4倍に増加していた。胸元らは、1970年から1996年の間に鹿児島大学病院を受診した摂食障害患者について、入院、外来ともに著明な増加を示していることを報告しており2)、今回の調査はそれを裏付ける結果となっている。また、デンマークと鹿児島県におけるANの初回入院例の比較から、日本におけるANの発症率は西欧に比して少なくないことが示唆される。

摂食異常症は遷延化すると生理的能力や社会的能力の発達が阻害され社会恐怖が強くなりさらに難治化する事も知られている。今後中間施設の設置、治療スタッフの育成を含めた専門施設の充実、新しい治療法の研究が必須と考えられる。

[参考文献]

1) Moller-Madsen S., Nystrup J.: Incidence of anorexia nervosa in Denmark. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992; 86:197-200.

2) 胸元孝夫, 野添新一: 摂食障害、各ライフサイクルにおける心身症と治療 - 思春期・青年期
臨床と研究1997;74(11):2705-2709.

3) L. K. George Hsu: Epidemiology of the eating disorders. *The Psychiatric clinics of North America* 1996;19 (4) :681-700.

4) Rainer Landgraf, Tetsuro Naruo, Miklos Vecsernyes and Inga Neumann: Neuroendocrine and behavioral effects of antisense oligonucleotides. *European Journal of Endocrinology* 1997; 137:326-335.

5) Shin-ichi Nozoe, Takao Munemoto: Practical Therapy for Anorexia Nervosa. - combine Therapeutic Approach Focusing on Behavior Therapy-. *Asian Medical*

Journal 1997 ; 40(11): 557-565.

6) Yoshiaki Nakabeppu, Masayuki Nakajo, Tetsuro Naruo et al : I-123 iomazenil SPECT in patients with mental disorders. 1997; *Annals of Nuclear Medicine* 11 (4): 339-344.

	全体	神経性食欲不振症	神経性過食症	特定不能の摂食障害
人数	357	178(49.8%)	111(31.1%)	68(19.0%)
男女比	1:38.6	1:43.5	1:36	1:33
受診時年齢	22.8±7.1	22.2±7.9	23.2±6.1	23.4±6.8
発症年齢	18.5±5.5	18.1±6.1	18.6±3.9	19.4±6.1
罹病期間(月)	51.7±59.9	51.7±60.5	54.1±55.8	47.6±65.4
入院回数	1.49	1.64	1.43	1.83
受療施設数	2.38	2.43	2.63	1.83
標準体重比	80.30%	67.50%	96.8	86.10%

表1 集計結果概要

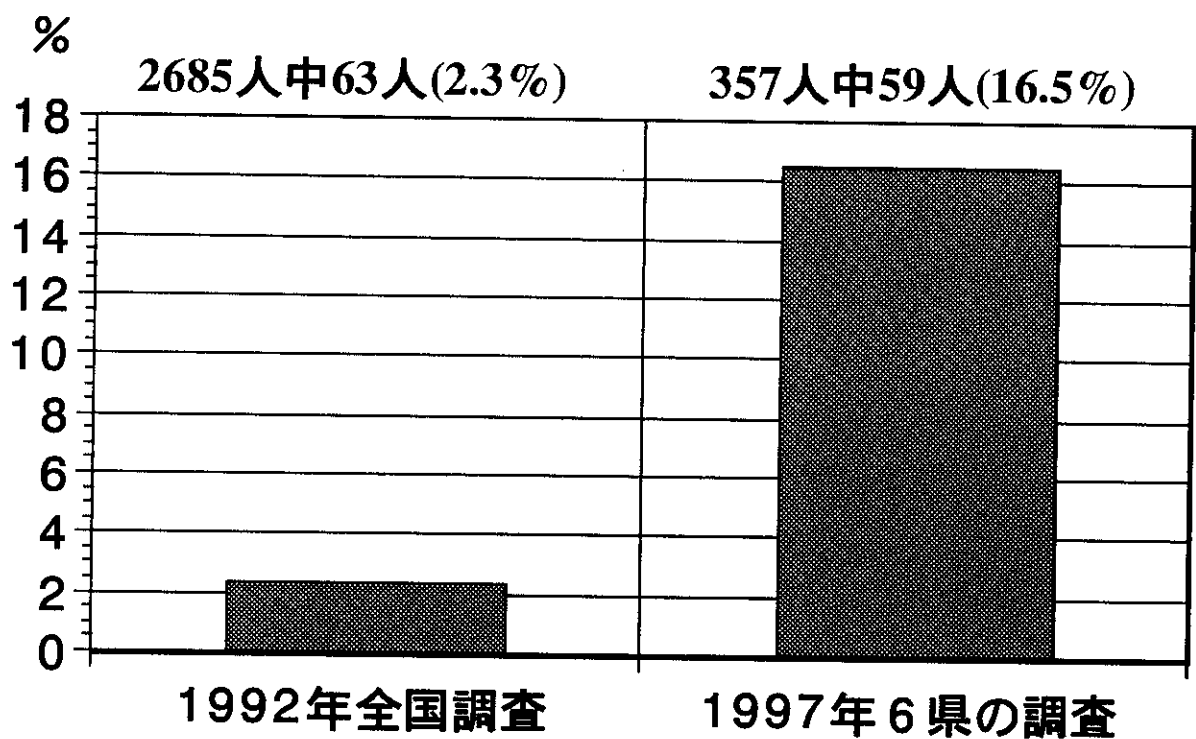


図1 30歳以上の患者の占める割合

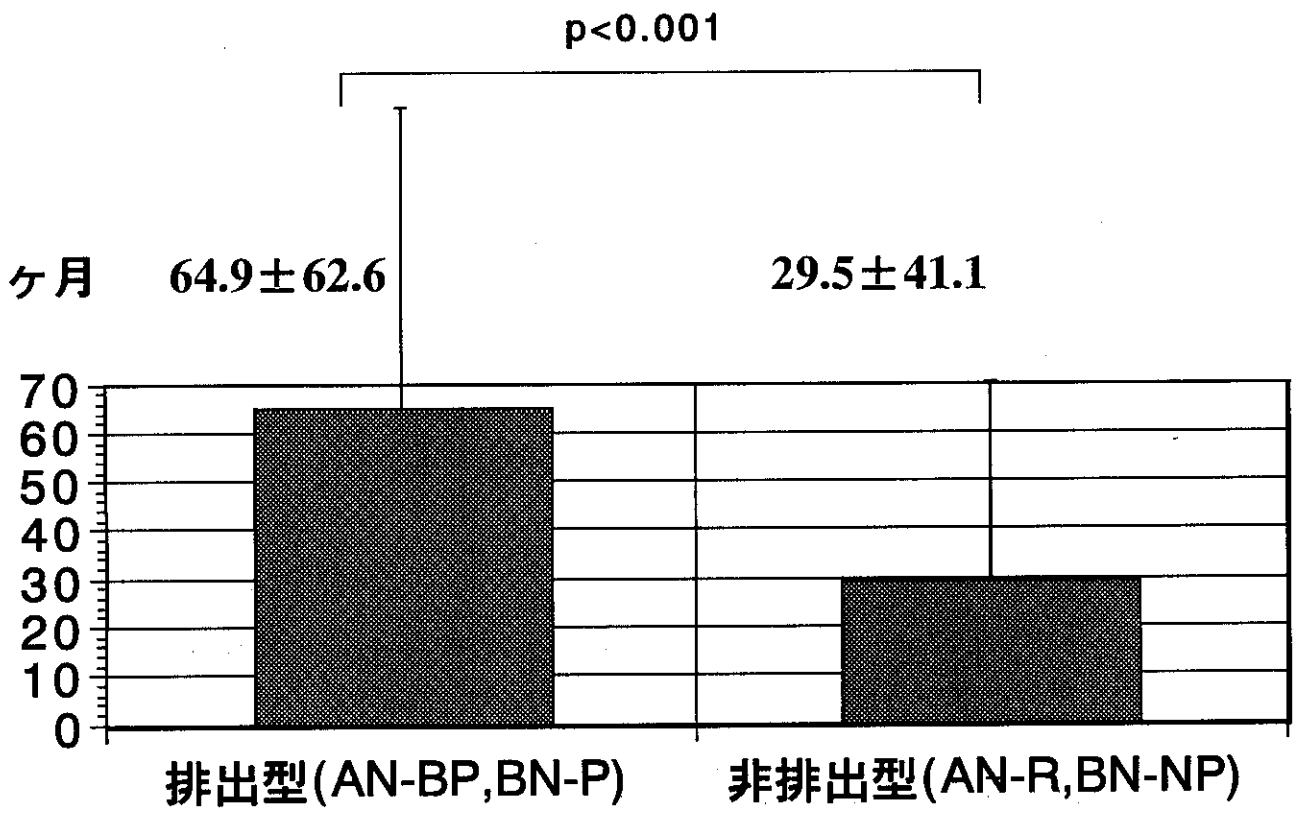


図2 罹病期間の比較 (排出型群と非排出型群)

Neuropeptide Yの食欲及び消化管運動に及ぼす影響

神戸大学医学部第2内科

いぬいあきお かすがまさと
乾 明夫、春日 雅人

《KEY WORD Neuropeptide Y、消化管運動、Y2受容体》

[目的] Neuropeptide Y (NPY) の消化管運動に及ぼす影響を検討した。

[方法] NPYをラット脳室内に投与し、胃十二指腸運動をmanometric methodを用いて検討した。

[結果] NPYは脳室内投与により摂食後のラットの消化管運動（不規則な収縮波）を空腹期のパターン（約15分-20分毎にみられる強内縮波、MMC）に変化させた。この作用はY2受容体のアゴニストであるNPY13-36にも認められた。NPY抗血清の脳室内投与は、空腹期の消化管運動（MMC）を食後期のパターンに変化させた。

[結論] NPYは複数の受容体を介し、摂食（Y1, Y5）やそれに密接に関連する消化管運動（Y2）に影響を及ぼす可能性が考えられる。

Neuropeptide Y induces fasted pattern of gastroduodenal motility
via Y2 receptors in conscious fed rat

Akio Inui, Masato Kasuga

Kobe University School of Medicine, Second Department of Internal Medicine

[Purpose] Neuropeptide Y (NPY), a 36-amino-acid peptide abundantly expressed in the brain, has been implicated in the regulation of feeding and visceral functions. This study was designed to investigate whether or not NPY specifically regulates gastroduodenal motility.

[Methods] The manometric method was used to measure gastroduodenal motility in conscious, freely-moving rats.

[Results] The rats showed gastroduodenal phasic contractions in the fasted state which were replaced by irregular contractions after the ingestion of food. NPY powerfully affected the contractile activity after intracerebroventricular (icv) administration, changing fed patterns into phasic contractions characterized as fasted patterns. This effect was mediated via receptors with pharmacological profiles similar to rat Y2 receptors. Immunoneutralization with anti-NPY antiserum administered icv abolished fasted patterns and induced fed-like motor activities.

[Conclusion] These results indicate that fasted and fed motor activities are regulated processes and that NPY induces fasted activity through Y2 receptors which may represent an integrated mechanism linked to the onset of feeding behavior.

[目的]

拒食症、過食症をはじめとする摂食障害には、しばしば消化管機能異常が存在する1,2。胃排泄能の低下や便秘といった消化器症状は頑固であり、栄養改善をすすめてゆく上にも問題となる。現在、シサプライドをはじめ、多くの薬物が投与されているが、

その効果は不良である。Neuropeptide Y(NPY)はレプチンの下流に存在する強力な摂食促進性のペプチドである³。NPY脳室内投与によりとりわけ炭水化物摂取が促進し、各種NPYアナログやアンタゴニストを用いた成績からは、Y1及びY5受容体の関与が想定されている⁴。一方、NPYの消化管機能に及ぼす影響を検討した成績からは、NPYが胃酸分泌や膵外分泌のいわゆる脳相分泌の一翼をになう可能性も報告されている。本年度は、食行動と密接な関係を有する消化管機能調節に関わるNPY受容体を同定する目的で、NPYの消化管運動に及ぼす影響をmanometric methodを用いて検討を行った（胃及び十二指腸運動）。

[方法]

ラット側脳室に既報の方法^{5,6}でカニューレを留置し、NPYや各種NPYアナログ、peptide YY (PYY)、(Leu31, Pro34)NPY(Y1/Y5 アゴニスト)、rat pancreatic polypeptide(PP)(Y4アゴニスト)、NPY2-36(Y2/Y5アゴニスト)、bovine PP(Y5アゴニスト)の投与を行った。

胃十二指腸の運動は内圧法を用いて行い、無麻酔、無拘束下で消化管運動の影響を検討した。

[結果]

NPYは脳室内投与により摂食後のラットの消化管運動（不規則な収縮波）を空腹期のパターン（約15分～20分毎に見られる強収縮波、MMC）に変化させた(Fig.1)。この作用は摂食行動を促進させるのと同じ容量反応性をもって認められた。Y2受容体のアゴニストであるNPY13-36は同様な作用を発現したが、[Leu31, Pro34]NPY、bovine PPといった摂食促進性のY1及びY5アゴニストにはこの作用は認められなかった(Fig.2)。NPY抗血清の脳室内投与により、空腹期のパターンは食後期のパターンに

変換された。一方、NPYは空腹期の消化管運動そのものには有意の影響を及ぼさなかった。

[考察と結論]

以前より、摂食障害患者の脳脊髄中のNPYは増加していることが知られていたが、その消化管機能に及ぼす影響は明らかではなかった。今回の検討より、NPYは少なくともゲッ歯頸においては、空腹期の消化管運動の重要な担い手であり、空腹期、食後期の運動パターンも単に食物の腸管内の存在に規定される受け身的な調節のみではないことが明らかとなった。NPYのこの作用は主としてY2受容体を介すると考えられ、NPYの摂食促進作用をつかさどる受容体4と考えられているY1及びY5受容体アゴニストにはその作用は認められなかった。NPYの抗体7投与成績からは、NPYが生理的に空腹期の消化管運動調節機構に関与している可能性が考えられた。一方、同族ペプチドであり、過食症患者の脳脊髄液中での増加が報告されているPYYは、NPYと異なった作用を有し、その病態生理学的意義とともにNPY/PYY受容体のさらなる多様性が示唆された。以上、NPYは複数の受容体を介し、摂食(Y1, Y5)やそれと密接に関連する消化管運動(Y2)に影響を及ぼす可能性が考えられた。

[参考文献]

- 1) A. Inui, M. Namiki, S. Morita, M. Okada, M. Kasuga. (1996) Anorexia nervosa and intussusception. *Lancet* ; 347 : 399.
- 2) A. Inui, H. Okano, M. Kasuga et al. (1995) Delayed gastric emptying in bulimic patients. *Lancet* ; 346 : 1240.
- 3) A. Inui. (1999) Feeding and body weight regulation by hypothalamic neuropeptides—mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci* ; 22 : 62-67.