

図2 Wistar fatty ラットとWistar lean ラットにおけるUCP3遺伝子発現とUCP2遺伝子発現の比較

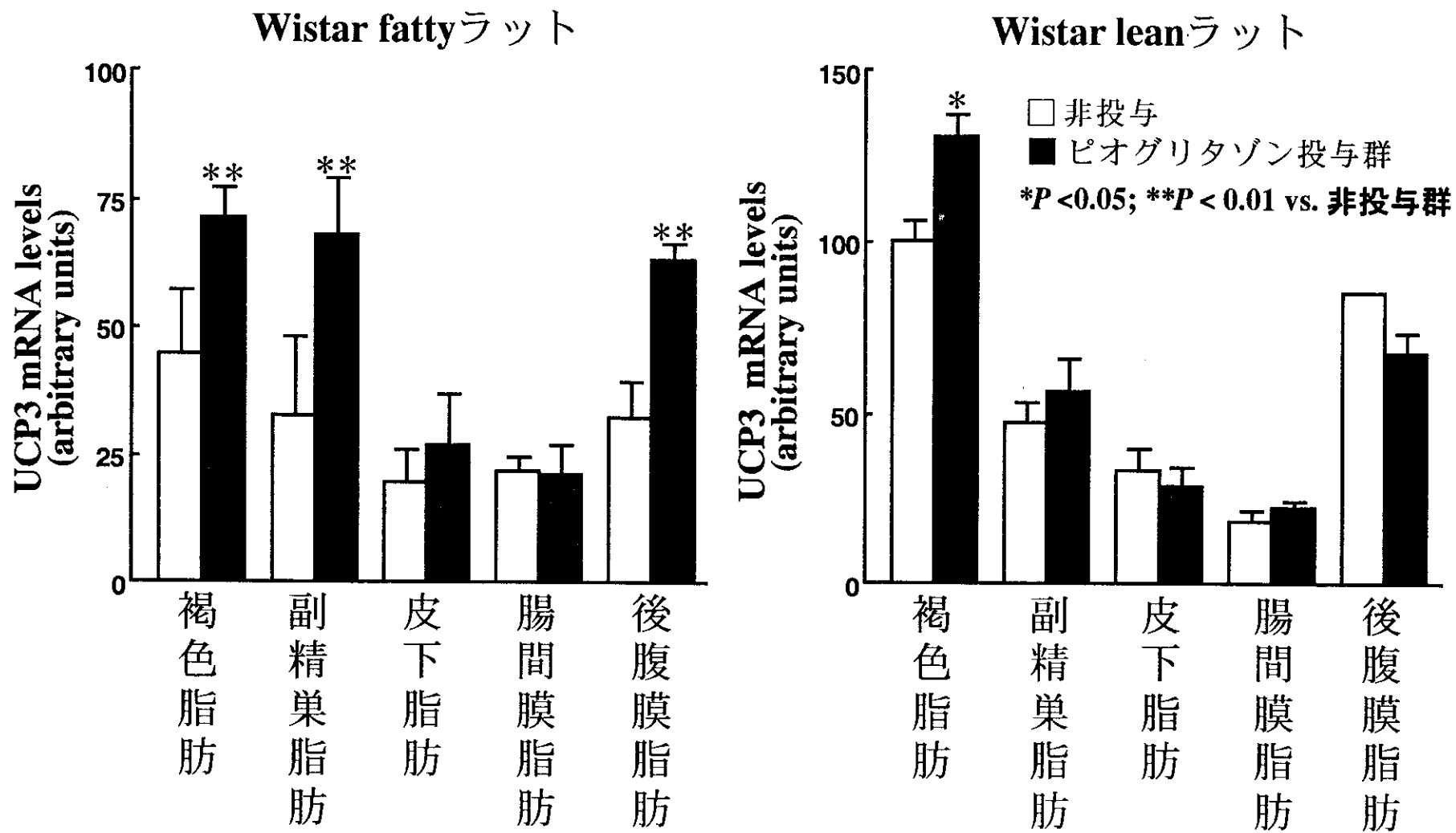


図3 ピオグリタゾン投与Wistar fatty ラットとWistar lean ラットにおけるUCP3遺伝子発現

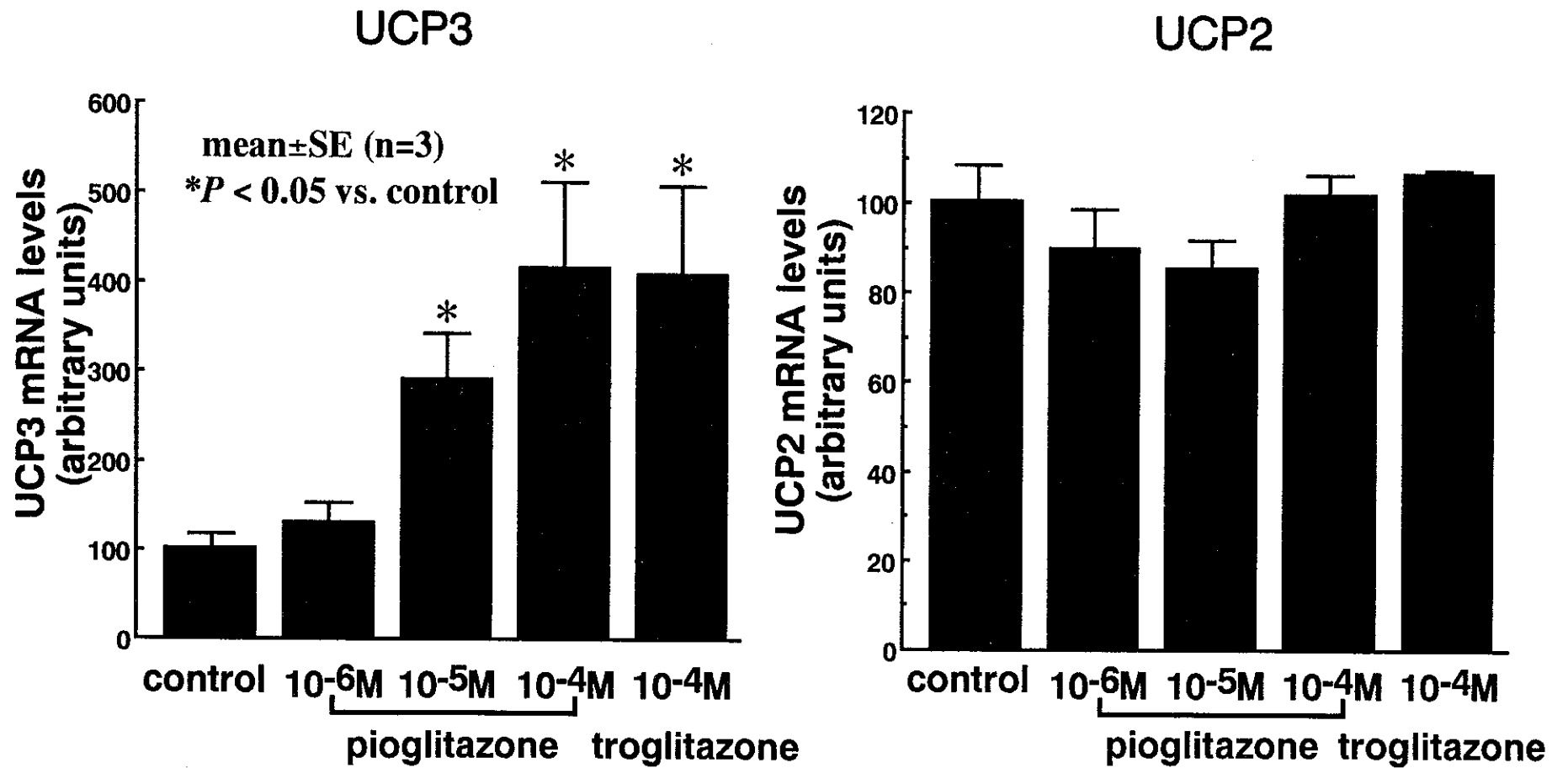


図4 SDラット初代白色脂肪細胞培養系でのUCP3遺伝子発現とUCP2遺伝子発現の、チアゾリジンによる調節

# 神経性食欲不振症患者の白血球パターンと自律神経機能

九州大学医学部心療内科

くぼちはる のぞきたけひろ こまさげん たきいまさと  
久保 千春、野崎 剛弘、小牧 元、瀧井 正人

《KEY WORDS anorexia nervosa, ratio of neutrophils to lymphocytes, autonomic nerve system, microvibration》

〔要旨〕 神経性食欲不振症(以下AN)では自律神経機能の異常がみられる。ところで最近の研究で末梢血白血球の好中球とリンパ球が自律神経の支配下にあることが報告されている。そこで我々はAN患者の末梢血白血球の好中球とリンパ球の割合(白血球パターン)と自律神経機能との関連を検討した。制限型AN女性患者の低体重時期に白血球とその分類、コルチゾールを測定した。同時にMicrovibration (MV)を用いて自律神経機能を評価し、好中球/リンパ球(N/L)比に影響を与える因子を重回帰分析を用いて検討した。その結果、制限型ANではN/L比の低下がみられ、これとMVの $\beta$ 波成分の増加および $\alpha_1$ 波成分の減少との相関が強いことが示された。即ち制限型ANはリンパ球優位の傾向にあり、これは副交感神経緊張、交感神経機能低下に働いているためと推察される。

The relation between the ratio of neutrophils to lymphocytes and the function of autonomic nerve system in patients with anorexia nervosa

Chiharu Kubo, Takehiro Nozaki, Gen Komaki, Masato Takii

Kyushu University, Faculty of Medicine, Psychosomatic Medicine

Dysfunction of autonomic nerve system were often observed in patients with anorexia nervosa. Recent studies have revealed that both neutrophils and lymphocytes of peripheral leukocytes are under the control of the autonomic nerve system. Therefore, we investigated the relation between the ratio of neutrophils to lymphocytes (i.e. leukocyte pattern) and the function of autonomic nerve system which was estimated by using microvibration in anorectic patients. Multiple regression analysis was performed to clarify the effect of the autonomic nerve system on leukocyte pattern in female patients with restricting type of anorexia nervosa before treatment. The results were as follows: 1) the ratio of neutrophils to lymphocytes was low. 2) the ratio had higher correlations with the increase of  $\beta$  band and the decrease of  $\alpha_1$  band. These results suggest that the predominance of lymphocytes was caused by both parasympathetic nerve stimulation and sympathetic nerve dysfunction in restricting type of anorectic patients.

[目的]

神経性食欲不振症（以下AN）では自律神経機能の異常がみられる<sup>1)2)3)</sup>。とこ

ろで、最近の研究で末梢血白血球の好中球とリンパ球が自律神経の支配下にあることが報告されている<sup>4)5)6)</sup>。すなわち、好中球の膜表面にはアドレナリン受容体が、リンパ球の膜表面にはアセチルコリン受容体が発現し、それぞれ交感神経、副交感神経のコントロールを受けている。このように白血球膜上には自律神経受容体が発現しているが、ストレスや疾患との関連であまり論じられてこなかった。そこで我々はAN患者における末梢血白血球の好中球とリンパ球の割合（白血球パターン）と自律神経機能との関連について重回帰分析を用いて検討した。

#### [対象および方法]

当科に入院したDSM-IVの診断基準を満たす制限型のAN女性患者23名（ $17.2 \pm 4.2$ 歳）を対象とした。入院後1週間以内の低体重時期（ $BMI=13 \pm 1.2$ ）に採血して白血球とその分類、コルチゾールを測定した。同時にMicrovibration（MV）を用いて自律神経機能を評価した。MVの測定は黒木<sup>7)</sup>・大野<sup>8)</sup>の方法に従い、その解析は三島ら<sup>9)</sup>が開発したパーソナルコンピューター（NEC PC-9801）を用いたパワーアレー法で行った。原則として5分間以上測定し、5分前後の安定したMV波形の積分値の振幅から $\theta$ 、 $\alpha_1 \sim \alpha_4$ 、 $\beta$ の各周波数帯域の出現率をエネルギー％(E%)として求めた。なお薬物は測定前3日間は原則として中止した。

#### [結果]

好中球数/リンパ球数（N/L）比の平均は $0.94 \pm 0.38$ で、好中球優位（ $>50\%$ ）は8名、リンパ球優位は15名であった（Fig.1）。まず単相関による検討で、N/L比と $\beta$ 波のE%との間に負の相関が、N/L比と白血球数との間で正の

相関がみられた(Table 1)。次にN/L比を目的変数に、年齢、BMI、白血球数、コルチゾール、各周波数のエネルギー%を説明変数として重回帰分析(stepwise法)を行ったところ、 $\beta$ 波、 $\alpha_1$ 波、BMIの順に選択された(Table 2)。このことはN/L比との関係において、 $\beta$ 波のE%増加および $\alpha_1$ 波のE%減少と体重減少がそれぞれ独立の相関をもつことを示す。 $\beta$ 波成分の増加は副交感神経緊張状態を、 $\alpha_1$ 波の減少は交感神経機能の低下を示すことから<sup>7)11)</sup>、N/L比の低下の原因は体重減少の他、自律神経が副交感神経優位にあり、交感神経機能が低下しているためと考えられる。なお、治療による体重増加(BMI=18±1.6)によりN/L比は1.65±0.57に上昇した(Fig.2)。

#### [考察]

AN患者には低血圧や徐脈などがみられ、これは交感神経機能の低下によるものと考えられている<sup>1)2)</sup>。一方で、副交感神経の異常も指摘されている<sup>3)</sup>。しかし自律神経機能の評価には種々の検査法が開発されているにもかかわらず確立されたものはなく、各検査が自律神経機能を独立的に反映しているかという点については疑問も多い。今回用いたMicrovibration(MV)についても異論はあるが<sup>10)</sup>、簡便な自律神経機能検査として心身医学領域で広く活用されており、速波成分が交感神経機能を、徐波成分が副交感神経機能を反映していると云われる<sup>7)11)</sup>。

ところで、近年白血球膜上には自律神経受容体が発現していることが知られるようになり、白血球が自律神経の支配を受けていることが明らかになった。これは好中球が交感神経優位である日中で増加し、リンパ球が副交感神経優位になる夜間の休息時に増加していることでも確かめられた<sup>6)</sup>。

今回AN患者の低体重期にみられたN/L比の低下には、 $\beta$ 波成分と $\alpha_1$ 波成分

が独立因子として関与していることから、副交感神経緊張がリンパ球増多へ、交感神経機能低下が好中球減少へと働いていると思われる。しかし交感神経、副交感神経機能の優位性については相対的な部分もあり、どちらが主として影響しているのかは一概には決められない。絶食などの急性飢餓では好中球増多がみられることから、交感神経緊張状態にあると考えられる。しかし飢餓が慢性になるにつれて、エネルギーの消耗を抑えるために次第に副交感神経優位に移行していくと考えられる。ANでは慢性的飢餓状態にあり、副交感神経優位になることはストレスに対する生体防御の観点から合目的な反応といえる。したがって、副交感神経優勢の結果、相対的に交感神経機能が低下したとも考えられるが、ANでは尿中カテコラミンの低下<sup>12)</sup>、血小板の $\alpha_2$ 受容体の機能異常<sup>13)</sup>が指摘されており、交感神経機能自体も副交感神経とは独立して低下している可能性が大きい<sup>11)</sup>。今回の研究でも、 $\beta$ 波成分と $\alpha_1$ 波成分が独立してN/L比に影響していることが示され、これはANでは副交感神経と交感神経が相互の影響力に関係なく、白血球に作用していることを示唆する。

#### [結論]

制限型ANは好中球/リンパ球比が低下しており、これは自律神経が副交感神経緊張、交感神経機能低下に働いているためと推察される。

#### [参考文献]

- 1) Silvermann JA; Anorexia nervosa: clinical observations in a successful treatment plan. J Pediatr 1974;84:68-74
- 2) Freyschuss U, Fohlin L, Thoren C: Limb circulation in anorexia nervosa. Acta Paediatr Scand 1978; 67:225-558
- 3) Kollai M, Bonyhay I, Jokkel G et al: Cardiac vagal hyperactivity in



- adolescent anorexia nervosa. *Eur Heart J* 1994;15:1113-1118
- 4) Ignarro LJ et al: Hormonal control of lysosomal enzyme release from human neutrophils. *J Exp Med* 1973;139: 1395-1414
- 5) Murray DR, Irwin M, Rearden CA et al: Sympathetic and immune interactions during dynamic exercise. Mediation via a  $\beta_2$ -adrenergic-dependent mechanism. *Circulation* 1992;86:203-213
- 6) Suzuki S, Toyabe S, Moroda T et al: Circadian rhythm of leucocytes and lymphocyte subsets and its possible correlation with the function of the autonomic nervous system. *Clin Exp Immunol* 1997;110:500-508
- 7) 黒木かほる: Microvibration による自律神経機能検査. *自律神経* 1972;9:163-176
- 8) Ohno Y, Takeya T, Kuroki K et al: Microvibration and autonomic functions. *J Psychosom Res* 1976; 20:555-565
- 9) 三島徳雄、橋口悦子、北川喜久雄: パーソナルコンピュータを用いたパワースペクトラムアレー法によるMicrovibrationの解析—周波数分析による解析結果との比較について—。 *自律神経* 1987; 24:382-388
- 10) 田中浩稔、東孝、武谷慎司他: マイクロバイブレーションにおける心拍動成分の波形形成に関する研究. *自律訓練* 1995;32:307-312
- 11) 三島徳雄: 摂食障害患者におけるMicrovibration変化の機序に関する研究. *福岡医誌* 1992;83:189-200
- 12) Halmi KA, Dekimenjian H, Davis JM et al: Catecholamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatr* 1978;35:458-460

13) Heufelder A, Warnhoff M, Pirke KM: Platelet  $\alpha_2$ -adrenoreceptor and adenylate cyclase in patients with anorexia nervosa and bulimia. J Endocrinol Metab 1985; 61:1053-1060

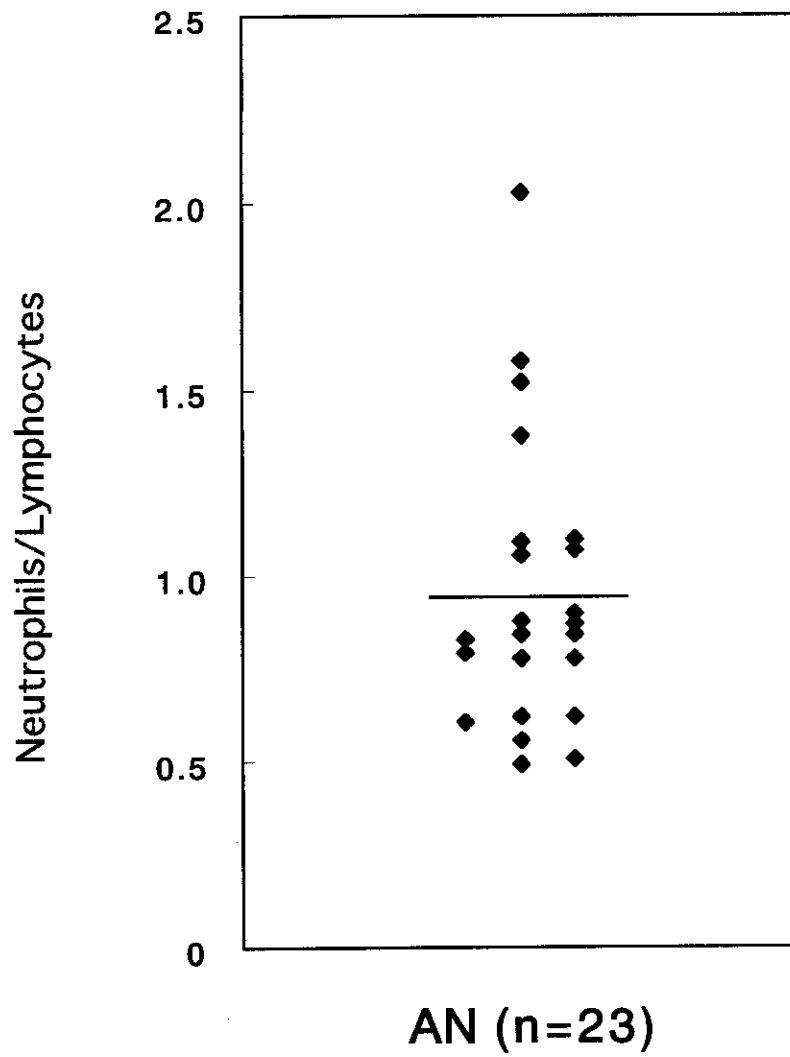
Table 1. Correlations between the ratio of neutrophils to lymphocytes in peripheral leukocytes and age, BMI, WBC, cortisol level, and power percentage of frequency band in microvibration

	Mean	SD	Correlation
Neutrophils/Lymphocytes	0.95	0.38	1
Age (yrs)	17.2	4.24	-0.077
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	13	1.2	0.257
WBC (/μl)	3345	965	0.451 *
Cortisol (μg/dl)	21.7	3.7	-0.156
Frequency band (Energy %)			
5.5 ~ 7.5 Hz (θ)	5.73	7.56	0.008
7.5 ~ 8.5 (α1)	5.03	5.42	0.118
8.5 ~ 9.5 (α2)	7.21	6.47	0.186
9.5 ~ 10.5 (α3)	9.45	9.33	0.203
10.5 ~ 13.0 (α4)	11.7	13.7	0.211
13.0 ~ 20.0 (β)	60.9	30.6	-0.554 **

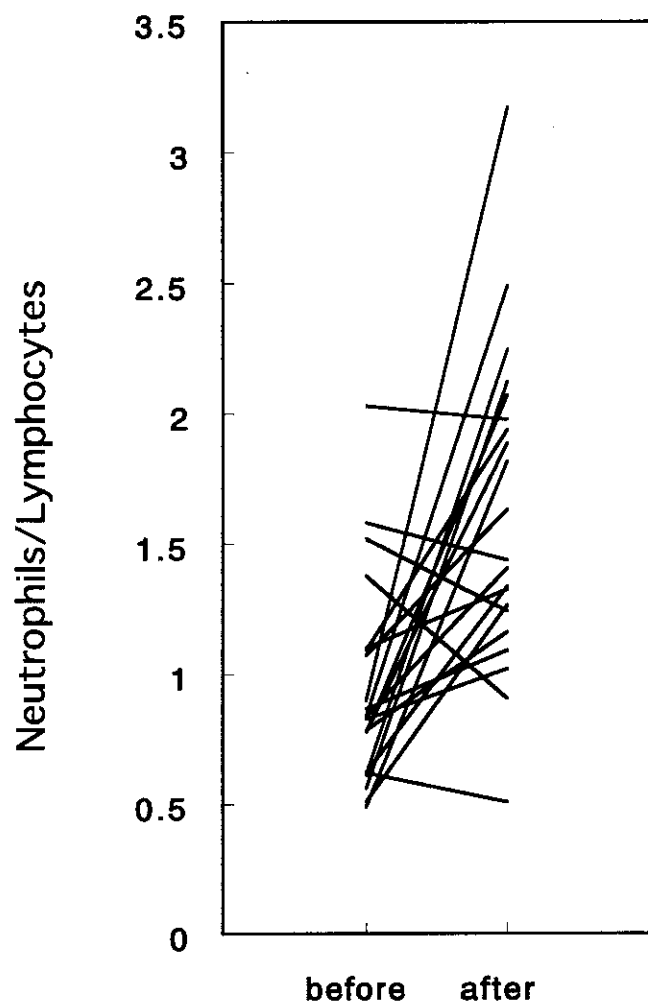
\*P<0.05, \*\*P<0.01

Table 2. Multiple regression analysis on the factors for the ratio of neutrophils to lymphocytes in peripheral leukocytes in anorectic patients

Variables	Standardized Partial Reg. Coefficient	t	P
$\beta$	-1.3081	-4.169	0.0001
$\alpha_1$	-0.8945	-6.079	0.0005
BMI	0.3608	2.804	0.0113
Multiple R=0.83124,		Multiple R Square=0.69096	



**Fig. 1** Ratio of neutrophils to lymphocytes in peripheral leukocytes in anorectic patients before treatment.



**Fig. 2** Change of the ratio of neutrophils to lymphocytes in peripheral leukocytes in anorectic patients before and after body weight restoration.

# 日本人Prader-Willi症候群患者の成長曲線に関する研究—第3報—

慶應義塾大学小児科、獨協医科大学越谷病院小児科

まつおのぶたけ    ながいとしろ  
松尾宣武、永井敏郎

《KEY WORDS Prader-Willi症候群、成長曲線、低身長、  
中枢性摂食異常症》

〔目的〕 日本人Prader-Willi症候群患者の疾患特異的成長曲線は存在しない。われわれは、日本人Prader-Willi症候群患者の成長曲線を作成し、白人Prader-Willi症候群患者のそれと比較検討した。

〔対象・方法〕 患者252名（男153名、女99名）の半縦断データに基づき"時間的重み付け移動平均法"及び"eye-fit法"を用い身長、体重成長曲線を作成した。また身長、体重計測値の平滑化を行い性別、年齢別基準値を設定した。身長は平均値、標準偏差値により表示したが、体重は正規分布を示さないため、パーセンタイル値により表示した。

〔結果〕 臨床応用を目的とするため、0~2歳、2~17歳の年齢区分、男女別の身長、体重曲線12種類を作成した。体重データは、個々の患者の食事および活動度により、大きな影響を受けるため、必ずしも自然歴を反映したものではない。17歳平均身長は男子148cm、女子、141cmに近似した。17歳平均身長の性差は約7cmで、健常人17歳平均身長の性差約12cmに比し、明らかに低値であった。

〔総括〕 日本人におけるPrader-Willi症候群疾患特異的成長曲線を完成した。成長障害は男子により顕著に認められ、思春期以降一層明らかになることが判明した。肥満

度は、男女両性において、白人患者に比し軽い傾向であった。

## Standards for height and weight in Prader-Willi syndrome

Nobutake Matsuo<sup>1</sup>, Toshiro Nagai<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of  
Medicine

[Purpose] The purpose of this study is to set standards of height (length) and weight for Japanese Prader-Willi syndrome patients between 0-17 years of age.

[Patients and Methods] We utilized semi-longitudinal height and weight data on 252 Japanese patients (153 males and 99 females) who were clinically and cytogenetically diagnosed as Prader-Willi syndrome. These data were mathematically treated to obtain the conceptual data at each time point in each patient. The graphs, expressed in terms of standard deviations or percentiles were drawn by the eye-fit method.

[Results] Twelve Prader-Willi syndrome specific growth curves were constructed for height and weight of both sexes between 0 to 17 years of age. The average smoothed height at 17 years of age was 148cm for male and 141cm for female, respectively, indicating that the growth of the male patients was more disturbed than that of the female patients.

[Conclusions] We have established the standards of height and weight for the Japanese Prader-Willi syndrome patients. In comparison with those of the



Caucasian patients, the Japanese patients tended to be less obese in each age. We suspect that various environmental factors play an important role in the genesis of devastating obesity in Prader-Willi syndrome.

#### [研究目的]

Prader-Willi症候群は、中枢性摂食異常症の代表的疾患モデルである。大部分の患者は進行する高度の肥満により糖尿病及び呼吸不全を合併、早期に死亡する。欧米では、行動療法(behavior modification) および成長ホルモン療法の有用性が報告されているが、日本人患者における検討は殆どなされていない。また、これら治療的介入の効果を判定するためには、Prader-Willi症候群疾患特異的成長曲線が必要不可欠であるが、わが国には存在しない。われわれは、日本人Prader-Willi症候群疾患特異的成長曲線(身長標準偏差表示、体重パーセンタイル表示)を作成し、白人のそれと比較検討した。

#### [研究方法]

日本人患者総数252名(男153名、女99名)を対象とした。全例、臨床的に本症と確定診断された症例である。大部分の症例で、細胞遺伝学的検査がなされ、第15染色体長腕の欠失もしくは母性ダイソミーが確認されている。これらの症例の身長、体重計測値を時間的重み付け移動平均法により処理し、成長曲線を作成した。ついで、上記成長曲線をeye-fit法により平滑化し、これを最終的に基準値とした。

#### [結果]

結果は図1~12に示す。1) 17歳患者の平均身長は、男子148cm、女子141cmで、平均身長の性差は7cmであった。2) 0~17歳患者の身長は、思春期年齢前においては男女ともに健常児のM-2SDに近似し、思春期年齢後においては、男女共に健常児のM-2

SDから次第に下方シフトした。3) 0～17歳患者の体重は、2歳以前、健常児を下回ったが、2歳以降、健常児を次第に上回り、肥満は年齢と共に増大した。4) 2～17歳患者の体重は、社会的因子(運動、食事)により大きく影響された。

#### [考察・結論]

1) 臨床応用を目的としたPrader-Willi症候群患者(0～17歳、男女)の身長、体重成長曲線を作成した。本成長曲線の完成により、成長ホルモン治療、運動療法など治療効果の客観的判定がはじめて可能となった。

2) 日本人Prader-Willi症候群17歳患者の平均身長の性差は、白人Prader-Willi症候群17歳患者の平均身長の性差に近似した。上記所見は、Prader-Willi症候群における成長障害が男子により強く発現することを示唆する。

3) 日本人患者の肥満の程度は、白人患者に比し、軽度の傾向を示し、また患者の生活スタイルにより大きく異なった。これらの所見は、Prader-Willi症候群の肥満が、早期治療介入により、コントロールしうることを示唆する。

#### [参考文献]

1) Butler MG, Meaney J. Standards for selected anthropometric measurements in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 1991;88:853-860.

2) Butler MG. Prader-Willi syndrome : current understanding of cause and diagnosis.

*American Journal of Medical Genetics* 1990;35:319-332.

3) Greenswag,LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1987;29:145-152.

4) Wallmann HA, Schultz U, Grauer ML, Ranke MB. Reference value for height

and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients. *European Journal of Pediatrics* 1998;157:634-642.

⊠ 1

### Lenght in PWS Males

