

- Hanada R, Sakata T. Hypothalamic neuronal histamine in genetically obese animals: its implication of leptin action in the brain. .International Sendai Histamine Symposium. 2000, Nov 22-25, Sendai, Japan.
6. 正木孝幸、吉松博信、千葉政一他 レプチン-神経ヒスタミンによる食行動、脂肪分解、糖代謝調節-Histamine H1受容体欠損マウスを用いた解析 第43回日本糖尿病学会 2000 5.25-27 名古屋
 7. 但馬大介、正木孝幸、吉松博信他 神経ヒスタミンのレプチン抵抗性肥満糖尿病モデルマウスにおける食行動、脂肪分解、糖代謝調節 第43回日本糖尿病学会 2000 5.25-27 名古屋
 8. 近藤誠哉、日高周次、吉松博信、鶴田芳男、猪立山恵美、坂田利家 ラットBrain mitochondrial carrier protein-1 (BMCP1)cDNAのクローニングと代謝変化及び加齢に伴う遺伝子発現の検討 第43回日本糖尿病学会 2000 5.25-27 名古屋
 9. 花田礼子、中里雅光、吉松博信、松倉 茂、坂田利家 Melanocortin-4受容体系におけるMelanin concentrating hormoneとOrexinへの関与 第43回日本糖尿病学会 2000 5.25-27 名古屋
 10. 後藤孔郎、深川光司、深川富美代、野口仁志、吉松博信、坂田利家 レプチンは視床下部CRHを介して、ヒスタミン神経を活性化させる 第21回日本肥満学会 2000 10.19-20 名古屋
 11. 吉松博信、坂田利家 ヒスタミンと肥満 シンポジウム 第21回日本肥満学会 2000 10.19-20 名古屋
 12. 吉松博信 ヒスタミンH1受容体を介するエネルギー代謝調節機構 ワークショップ 第21回日本肥満学会 2000 10.19-20 名古屋

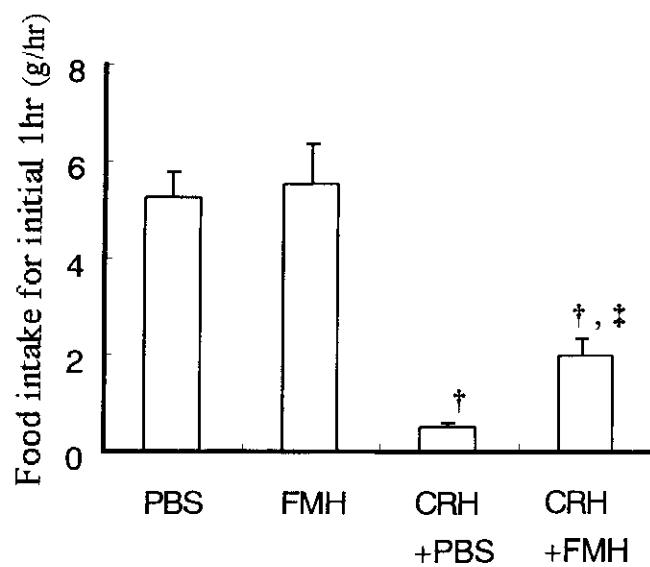


図 1、CRHの摂食抑制作用とFMHによる神経ヒスタミン枯渇の効果

† = $p < 0.01$ v.s. PBS, FMH, ‡ = $p < 0.01$ v.s. CRH

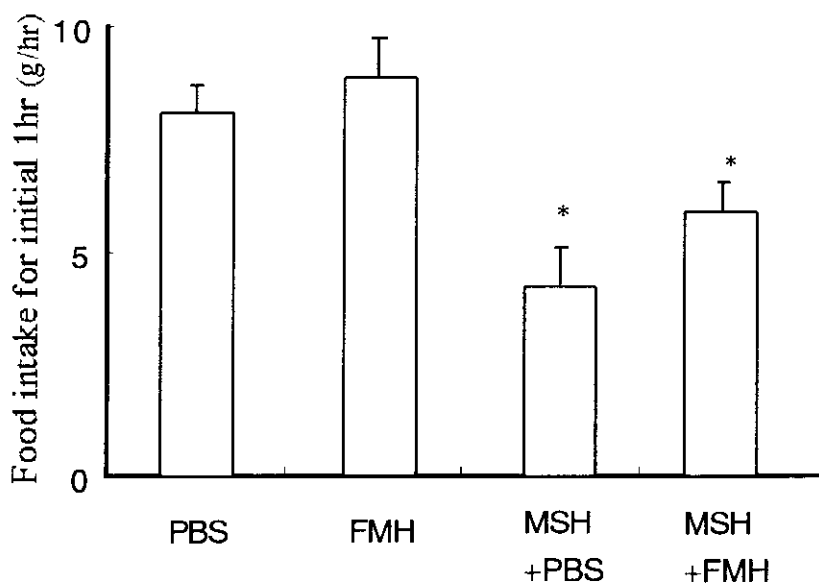


図 2、MSHの摂食抑制作用とFMHによる神経ヒスタミン枯渇の効果

* $p < 0.01$ v.s. PBS, FMH

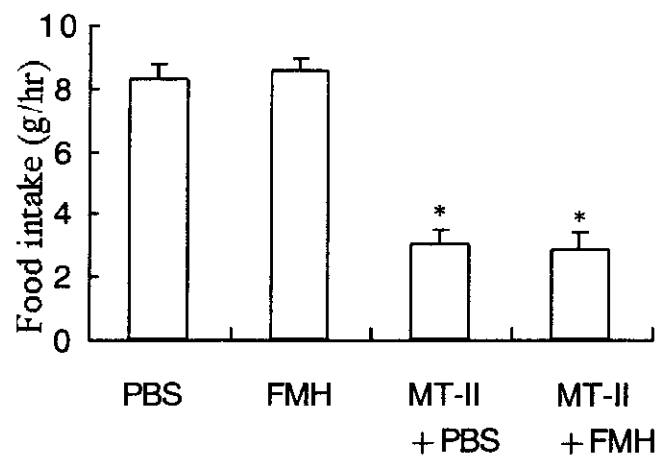


図3、MT-IIの摂食抑制作用とFMHによる神経ヒスタミン枯渇の効果

* $p < 0.01$ v.s. PBS, FMH

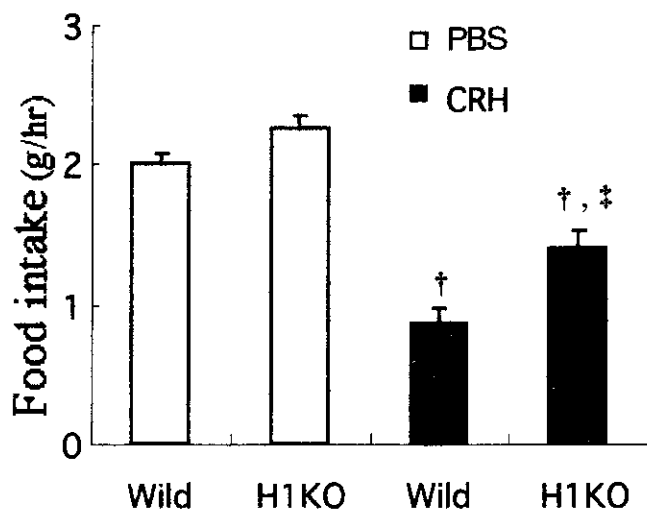


図4、H1KOマウスでのCRHの摂食抑制作用

† = $p < 0.01$ v.s. PBS ‡ = $p < 0.01$ v.s. CRH administration to Wild mice

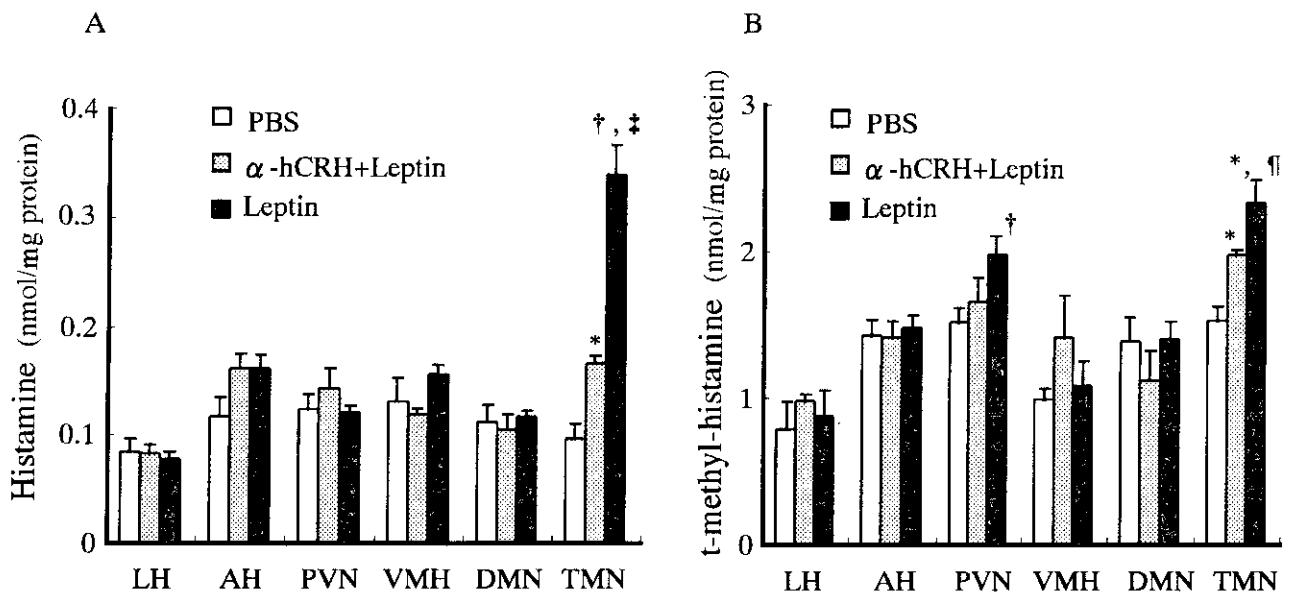


図5、レプチン中枢投与による視床下部諸核の神経ヒスタミン及びテレメチルヒスタミン含有量

*= $p < 0.05$ v.s. PBS, $† = p < 0.01$ v.s. PBS,

$†† = p < 0.05$ v.s. α -hCRH+Leptin $‡ = p < 0.01$ v.s. α -hCRH+Leptin,

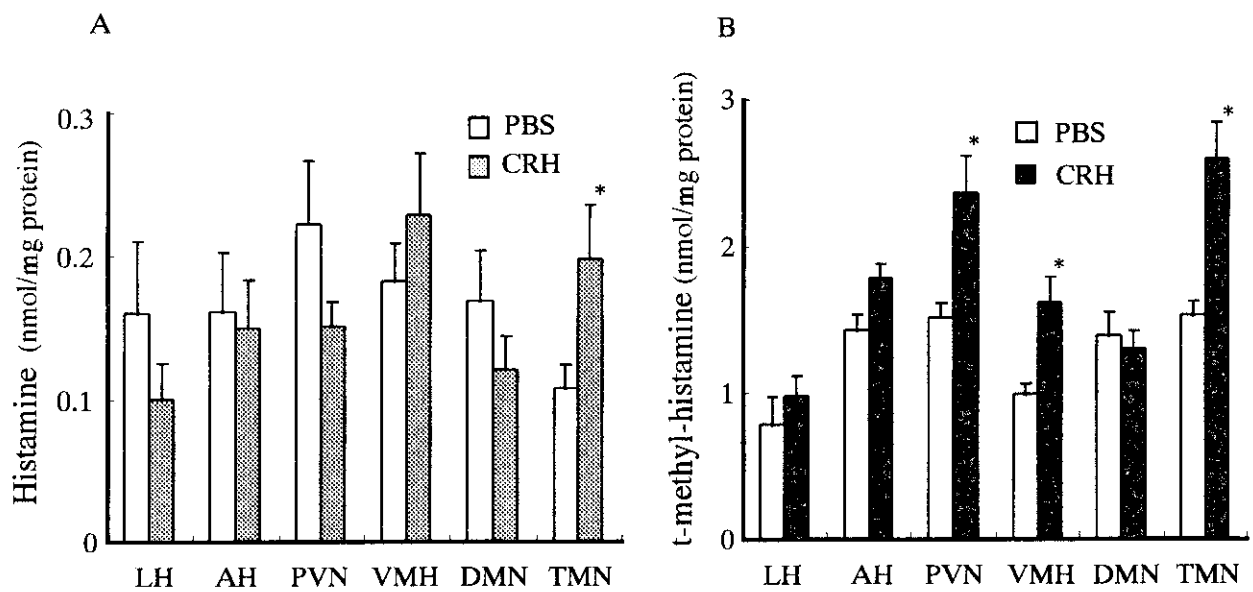


図6、CRH中枢投与による視床下部諸核の神経ヒスタミン及びテレメチルヒスタミン含有量

*= $p < 0.05$ v.s. PBS

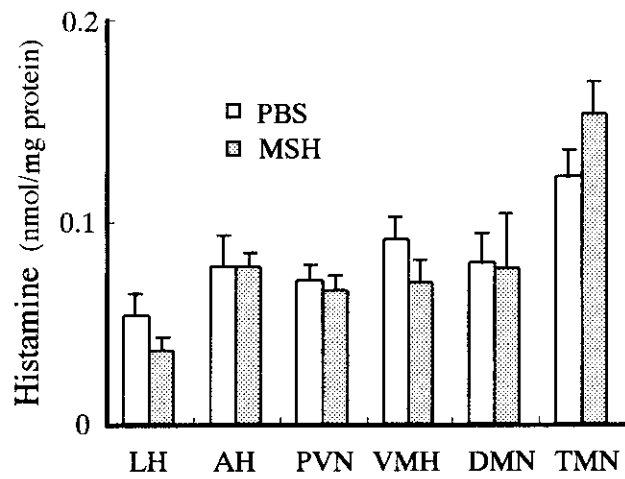


図7、MSH中枢投与による視床下部諸核の神経ヒスタミン及びテレメチルヒスタミン含有量

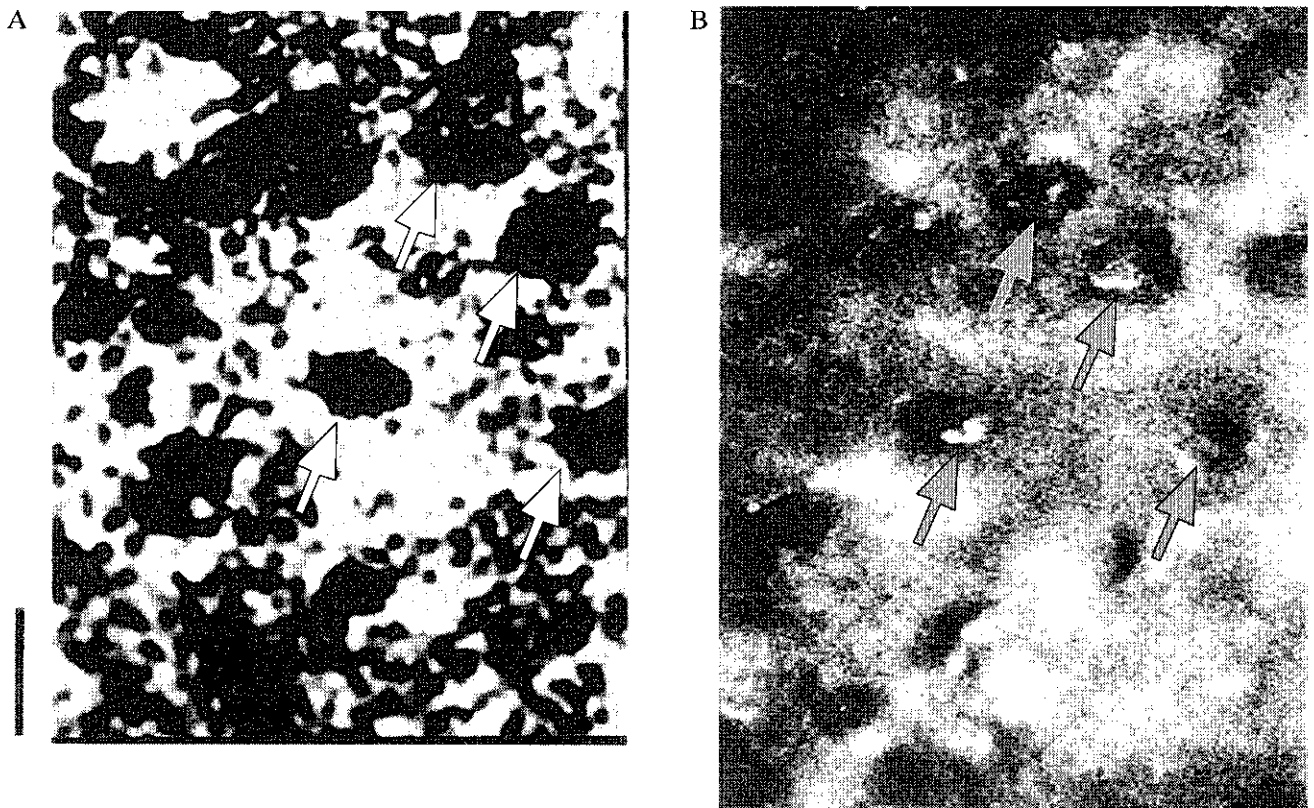


図8、抗ヒスタミン抗体と抗CRF1抗体による結節乳頭核の2重免疫染色

- A. 抗ヒスタミン抗体による染色。矢印は染色されたヒスタミン神経を示す。
 B. 抗ヒスタミン抗体と抗CRF1抗体による2重免疫染色。矢印は染色されたCRF1を示す。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

神経性食欲不振症患者における血清エストラジオール（E2）値と 骨代謝マーカーの関係

分担研究者 芝崎 保 日本医科大学第二生理 教授
堀田 眞理 東京女子医科大学第二内科
高野 加寿恵 東京女子医科大学第二内科

【研究要旨】

無月経は神経性食欲不振症の診断基準の一つであり、低エストラジオール（E2）血症は主要な内分泌学的異常所見である。また、本症では骨密度低下も重大な合併症の一つである。従来の血清E2の測定法では、十分な測定感度が得られないため本症患者のE2の動態についての解析は困難であった。今回、62名の本症患者の血清E2を高感度radioimmunoassay(RIA)で測定し、体重、栄養パラメーターのinsulin-like growth factor(IGF)-Iやゴナドトロピンおよび骨代謝マーカーとの関係を検討した。血清E2はbody mass index(BMI)や血清IGF-Iと高い正の相関を示し、血漿ゴナドトロピンの上昇開始が認められる前に増加した。血清E2が測定感度以下の本症患者では、骨吸収マーカーの尿中クロスラプス排泄量は著明に増加し、骨形成マーカーの血清オステオカルシンは著しく低下しており、それらは血清E2の上昇に伴って改善した。増加していた骨吸収マーカーが減少に転じた時のE2の平均値は2.67pg/mLであった。以上より、血清E2は血漿ゴナドトロピンの有意な上昇の前に血清IGF-Iと同期して増加することから、IGF-IがE2の産生に関与していると推測される。さらに骨吸収抑制因子であるE2は極めて低濃度で骨吸収を調節していることが明らかになり、これらの結果は神経性食欲不振症の重大な合併症である骨粗鬆症の治療指針を考える上で、一助になると考えられる。

【目的】

無月経は神経性食欲不振症の診断基準の一つであり、低エストラジオール（E2）血症は主要な内分泌異常所見である。しかし、従来の血清E2の測定法では測定感度が10 pg/mLで¹⁾、本症患者の約半数の血清E2が測定感度以下のために、本症における血清E2の動態についての解析は困難であった。今回、血清E2を高感度radioimmunoassay（RIA）にて測定し、体重、栄養パラメーターの一つであるinsulin-like growth factor (IGF)-I やゴナドトロピン、および、骨代謝マーカーとの関係を検討した。

【研究方法】

対象はDSMIV、および本調査研究班の診断基準を満たす女性患者62名で、すべて無月経であった。年齢は18～34.3歳（22.2±5.16 平均±SD）、body mass index (BMI)は9.6～22.8 kg/m²（15.25±3.07）、病型はrestricting：binge eating/purging が52：10名、初潮年齢は10～15歳（12.3±1.0）、無月経年齢は15.4～24.7歳（18.8±3.7）、無月経期間は6～92カ月（28.3±19.0）であった。対照として10名の健常女性（年齢24～30歳）からのサンプルを用いた。研究に先立ち、対象者に研究の趣旨を説明し同意を得た。血清と尿は同日の午前8～10時に採取した。血清E2は高感度RIA

(ESTR-US-CT, CIS International, Saclay, France)にて測定した。200 μ lの血清を固相抗E2抗体が充填されたチューブに入れ、250 μ lの0.05Mのリン酸緩衝液を加え、37°Cで60分間反応させ、 125 I-E2を加えて、さらに60分間反応させた。血漿LHとFSHはそれぞれのRIA (RIA-gnost, CIS International)で、血清IGF-Iはimmunospecific assay (Daiichi Radioisotope Laboratories, Tokyo)で測定した。骨形成マーカーとして血清オステオカルシンを、骨吸収マーカーとしてI型コラーゲンのC端のテロペプチドであるクロスラプスの尿中排泄量をenzyme-linked immunosorbent assay (Osteometer Bio Tech, Rodover, Denmark)で測定した。

【研究結果】

E2の高感RIAの典型的な標準曲線を図1に示した。最少検出濃度は1.36pg/mLで、従来の測定方法で測定不可能であった10pg/mL以下を測定できた。

患者のBMIと血清E2値を図2に示した。62名中31名の血清E2値は10pg/mL以下で、6名は1.36pg/mLの測定感度以下であった。血清E2値はBMIが低い患者では低く、BMIと高い正の相関 ($r=0.775$, $p<0.0001$)を有して増加した。

図3の如く、血清E2値はBMIが11kg/m²以下の患者では1.57 \pm 0.15pg/mLと著しく低いが、BMIが11~12kg/m²では2.74 \pm 0.75pg/mLと有意に増加し、BMIが13~14kg/m²では7.88 \pm 2.18pg/mL、BMIが16~17kg/m²では12.7 \pm 2.8pg/mLに達した。血漿LHは、BMIが16kg/m²以下では測定感度(0.5mIU/mL)以下で、BMIが16~17kg/m²で初めて有意に増加した。血漿FSHもBMIが14kg/m²以下では、22名中14名が測定感度(0.2mIU/mL)以下で、BMIが14~15kg/m²で初めて有意な増加を認めた。一方、血清IGF-IはBMIが11kg/m²以下では12.8 \pm 3.4ng/mLと著しく低いが、BMIの増加に伴い上昇し、BMIが16~17kg/m²で254.3 \pm 18.4ng/mLに達し同年齢の健常女性の平均値と有意差を認めなくなった。血清E2と血清IGF-I値との間には高い正の相関 ($r=0.712$, $p<0.0001$)を認めた。

血清E2値と骨代謝マーカーの結果を図4に示した。血清E2が感度以下では、骨吸収マーカーの尿中クロスラプス排泄量は775 \pm 91 μ g/mmol Crと著明に増加しており、血清E2が1.36~3.0pg/mLでは545 \pm 59 μ g/mmol Crと有意 ($p=0.018$)に低下した。血清

E2の上昇に伴い尿中クロスラプス排泄量はさらに低下し、血清E2が7~9pg/mLで206 \pm 23 μ g/mmol Crに低下し、同年齢の健常女性値(176 \pm 25 μ g/mmol Cr)と差を認めなくなった。図には示さないが、血清E2値が測定感度以下であった5名の患者において、BMIの増加に伴って血清E2が平均2.67 \pm 0.12pg/mLに増加した時、尿中クロスラプス排泄量は有意に低下した。骨形成マーカーの血清オステオカルシンは血清E2が感度以下では8.8 \pm 1.5 μ g/Lと低下していたが、血清E2の上昇に伴い増加し、血清E2が5~7pg/mLで13.8 \pm 1.0 μ g/Lに達して同年齢健常女性値と有意差を認めなくなった。

【考察】

高感度E2 RIA法によって、従来法では測定感度以下であった多くの神経性食欲不振症患者の血清E2値を測定し得た。本検討において、LHおよびFSHの有意な増加の前に血清E2と血清IGF-Iは同期して増加を開始することが示された。In vitroではIGF-Iが卵巣のE2産生を直接刺激することが報告されており^{2,3)}、本研究結果は臨床的にそれを示唆する結果と考えられた。すなわち、体重の回復に伴って増加した全身/局所のIGF-Iが卵巣のE2産生に関与していると推測された。

神経性食欲不振症患者の約50%に骨密度の低下を伴い、20%が骨粗鬆症と診断される。骨密度の回復は遅く、原疾患が治癒しても骨密度は健常域まで回復しないことがある。骨粗鬆症は神経性食欲不振症の重大な合併症であり、かつ後遺症でもある。我々は、これまでに、神経性食欲不振症患者の骨密度の低下の成因は、低体重に関連した骨形成の低下と骨吸収の亢進によること、骨粗鬆症の最大の危険因子は低体重期間であること、骨代謝マーカーはBMIが16.5で正常化すること、1年間の骨密度の増加量はBMIと正の相関を有し、正に転じるのはBMIが16.4であること⁴⁾、骨形成マーカーは栄養パラメーターであるIGF-IやIGFBP-2および-3と正の相関を有すること等を報告してきた⁵⁾。今回、強力な骨吸収抑制因子である血清E2と骨吸収マーカーの関係を検討し、亢進していた骨吸収マーカーは血清E2が平均2.67pg/mLで、すでに有意に抑制されることが明らかになった。これまで、閉経後女性では非常に低濃度の血清E2が骨吸収を調節していることを示唆するいくつかの報告がある。65歳以上の女性で血清E2が5 pg/mL以上の群は5 pg/mL未満の

群に比べて骨折率が有意に低いこと⁶⁾、低容量のエストロゲン膾錠で治療されている群の血清E2値は4.4pg/mLで前腕骨の骨密度が非治療群より有意に高いこと⁷⁾、アロマターゼ阻害薬の内服によって血清E2を3.3pg/mLから1.0pg/mLに低下させると骨吸収マーカーが上昇すること⁸⁾などである。本検討で、神経性食欲不振症患者においても閉経後女性での検討と同様に超低濃度の血清E2が骨吸収を調節している可能性が明らかになった。

【参考文献】

1. Shangold MM, Tomai TP, Cook JD, Jacobs SL, Zinaman MJ, Chin SY, Simon JA. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 1991;56:1040-1047.
2. Xu YP, Chedrese PJ, Thacker PA. Growth hormone as an amplifier of insulin-like growth factor-I action: potentiated oestradiol accumulation. *J Endocrinol* 1997;152:201-209.
3. Shores EM, Picton HM, Hunter MG. Differential regulation of pig theca cell steroidogenesis by LH, insulin-like growth factor I and granulosa cells in serum-free culture. *J Reprod Fertil* 2000;118:211-219.
4. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa; evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:276-283.
5. Hotta M, Fukuda I, Sato K, Hizuka N, Shibasaki T, Takano K. The relationship be-

tween bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF)I, and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:200-206.

6. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987;106:40-45.
7. Naessen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17 beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:115-119.
8. Heshmati HM, Khosla S, Robins SP, Geller N, McAlister CA, Riggs BL. Endogenous residual estrogen levels determine bone resorption even in late postmenopausal women. Program and abstract of 19 th annual meeting of ASBMR pS121(2000)

図1：高感度RIA法によるE2の標準曲線

mean±SE

* p<0.01 vs values at 0pg/mL of E2

** p<0.001 vs values at 0pg/mL of E2.

図2：神経性食欲不振症患者におけるBMIと血清E2の関係

○：測定感度（1.36pg/mL）以下

図3：神経性食欲不振症患者におけるBMI、血清E2、血漿ゴナドトロピン、血清IGF-I値の関係

* p<0.05 vs values at BMI below 11kg/m².

図4：神経性食欲不振症患者における血清E2と骨代謝マーカーの関係

* p<0.05 vs values of age-matched normal women, # p=0.012

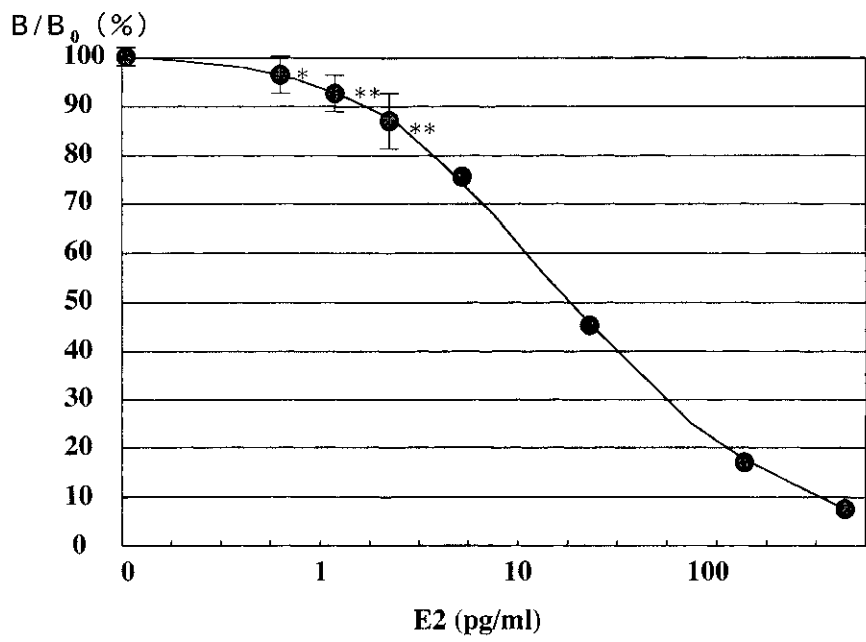


Figure 1

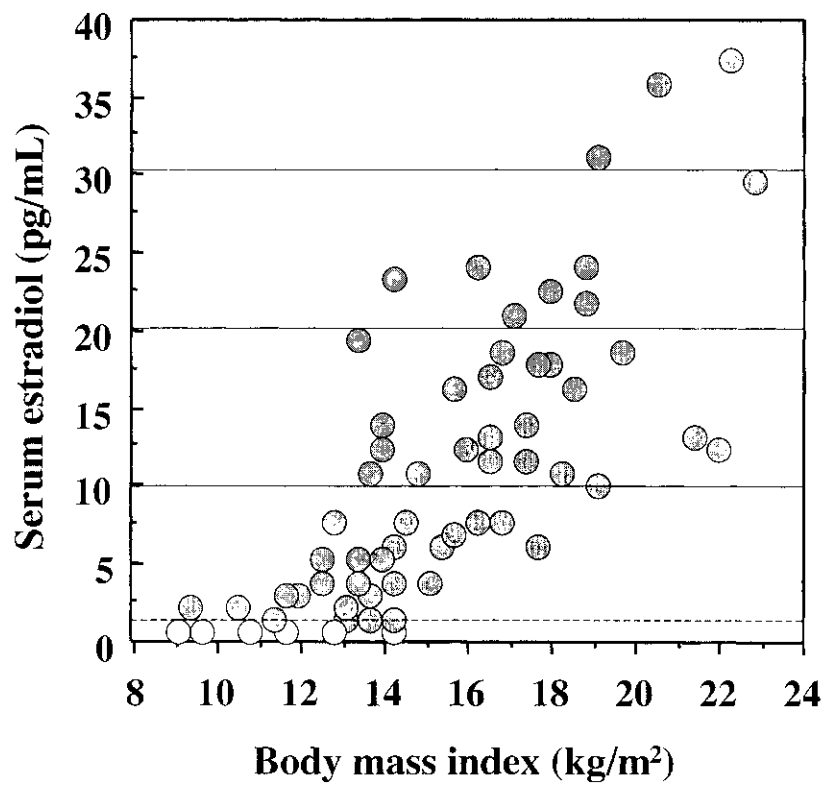


Figure 2

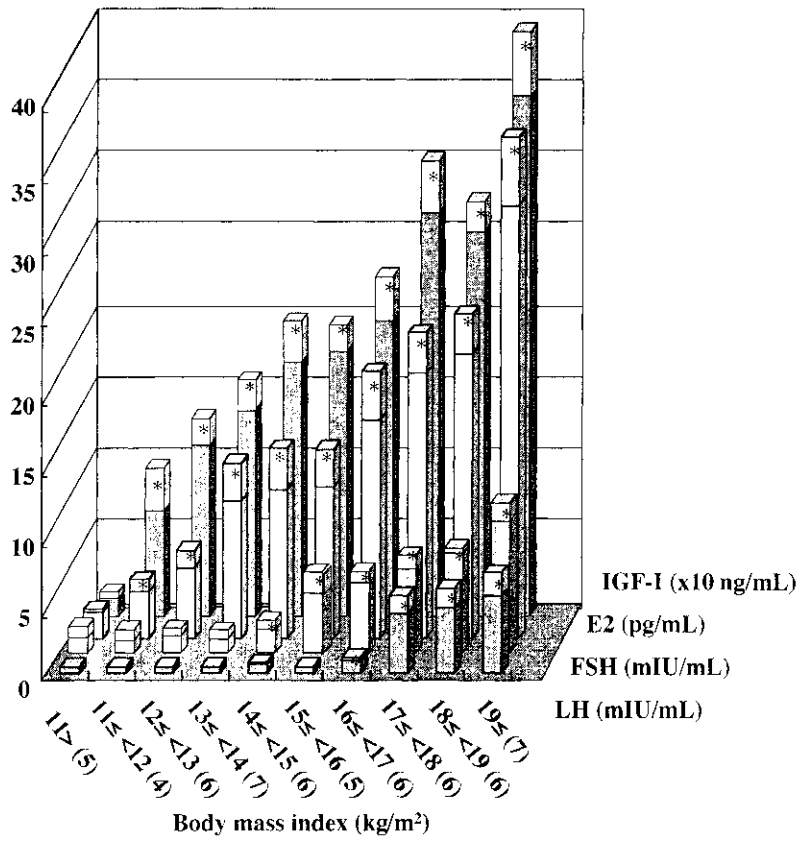


Figure 3

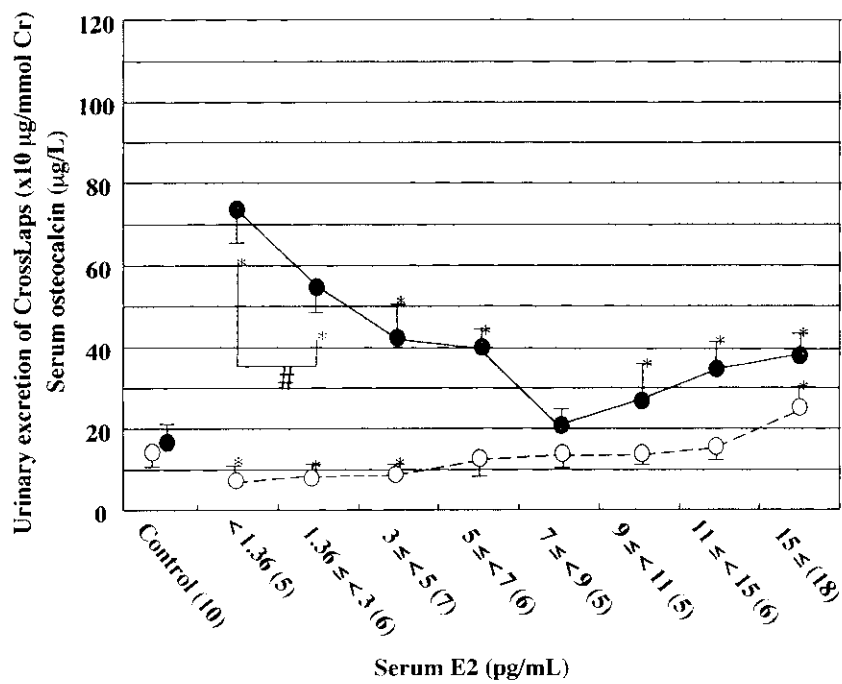


Figure 4

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

摂食障害患者のQT間隔、QT dispersion

分担研究者 久保 木富房 東京大学医学部心療内科 教授
瀧本 禎之 東京大学医学部心療内科
吉内 一弘 東京大学医学部心療内科

【緒言】

QT間隔、QT dispersionは不整脈発生の予測因子といわれている。摂食障害患者、特に神経性食欲不振症患者においてQT間隔、QT dispersionは増大するとされる一方、相反する報告もみられる。我が国でのまとまった報告はなく、また神経性過食症については過去検討されていない。摂食障害患者の突然死の一因として心臓死も考えられるため、我々は摂食障害患者のQT間隔、QT dispersionを健常者と比較検討するとともにその機序と関連して、心理指標との関係、自律神経機能の検討も併せて行った。

【方法】

1995年1月から2000年12月までに、東京大学医学部付属病院分院心療内科外来を受診した摂食障害患者のうち心電図に影響を与える薬剤を服用しておらず電解質が正常な女性134名を対象とした。対照群は健常女子大生52名とした。全患者に対して安静時十二誘導心電図を測定しQT間隔はT波終末端をLpeschinsの方法にて決定し用手にて計測Bazzetの式にて補正した。QT dispersionは最大QTと最小QTの差のうち最も大きいものとした。心理指標はPOMS日本語版を施行し、各尺度による評価と併せてtotal mood disturbanceも計算評価した。さらに9分間の心電図と連続血圧からRR間隔と収縮期血圧の時系列データを作成しMemcalc法により心拍変動とbaroreflex sensitivityを測定した。

【結果】

134名の内訳はDSM-IV診断によると神経性食欲不振症制限型(AN-R)42名、無茶食い／排出型(AN-BP)23名、神経性過食症排出型(BN-P)54名、非排出型(BN-NP)11名、特定不能型4名であった。特定不能型

は4名のみのため以後の解析からは除外した。摂食障害患者各群のQT間隔はBN-PのQTcが最長で平均459.5msであり、Dunnetによる多重比較にてBN-NPを除く3群は統計上有意に健常群と比較しQT間隔が有意に延長していた。QT dispersionはAN-BPが最大で平均60.1msであり、BN-NPを除く3群はDunnetによる多重比較にて健常群と比較し有意にQT dispersionが増大していた。

さらに10名のAN-Rについて体重回復後のQT間隔、QT dispersionの変化を検討した。治療前の平均BMIは13.1回復後の平均BMIは18.3、BMIの改善率の平均は39.4%であった。回復後はQT間隔QT dispersion共にWilcoxonの符号付き順位和検定にて有意な改善が認められた。

心理指標とQT間隔、QT dispersionの関係の検討では、心理状態の全般的な障害を表すtotal mood disturbanceの得点別での比較で、いずれも高得点者でQT間隔QT dispersionが増大している傾向があり、特に摂食障害患者全体群ではQT間隔が高得点者において有意に延長していた。POMSの各尺度得点での検討では摂食障害患者全体群で不安を表すT-Aの高得点

者のほうが有意にQT dispersionが増大し、BN群ではうつ状態を表すDepressionの高得点者のほうが有意にQT dispersionが増大していた。

心拍変動とBRSはAN患者で平均LF:960ms²、HF:1270ms²、LF/HF:1.04、BRS:15.6、BN患者で平均LF:396ms²、HF:1040ms²、LF/HF:0.96、BRS:13.8であった。

【考察】

健常者と比較して摂食障害患者では電解質、心拍数に関係なくQT間隔の延長、QT dispersionの増大が認められ、AN患者において回復後にQT間隔、QT dispersionが正常化したことから低体重を含めた摂食障害による病態の関与が確認された。またBN群でも延長がみられることから低栄養状態だけでなく他の機序の関与も考えられた。QT間隔、QT dispersion増大の機序は一致した見解はないものの、イオンチャネルの変性と不安抑うつによる自律神経機能のimbalanceが指摘されている。今回、自律神経機能に影響を与えていると考えられる心理状態とQT間隔QT dispersionの関係を検討した結果、心理指標とQT間隔、QT dispersionの関連が示唆された。摂食障害患者ではHFがやや高値でLF/HFがやや低値であることから副交感神経系の亢進状態が疑われた。摂食障害患者では低栄養状態だけでなく心理状態の障害も自律神

経系を介してQT間隔、QT dispersionに影響を与えていることが考えられたが、今後不整脈発生の評価などを行っていくことが必要である。

【参考文献】

1. Cooke RA, Chambers JB, Singh R, et al: QT interval in anorexia nervosa. *Br Heart J* 72:69-73, 1994
2. Swenne I, Larsson PT: Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: Risk factor for QTc interval prolongation and dispersion. *Acta Paediatr Scand* 88:304-9, 1999
3. Constandina P, Brian WM, Katherine H, et al: Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders. *Pediatr* 105:1100-1105, 2000
4. Durakovic Z, Durakovic A, Korsiv M: Changes of corrected QT interval in the electrocardiogram of patients with anorexia nervosa. *Int J Cardiol* 45:115-121, 1994
5. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, et al: Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety. *Hypertension* 34:242-246, 1999

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

中枢性摂食異常症患者における各種ホルモンレベルと 骨密度に関する研究

分担研究者 葛谷 英嗣 国立京都病院 院長
田上 哲也 国立京都病院

【研究要旨】

中枢性摂食異常症(ED)患者では、無月経をはじめとする種々の内分泌学的異常を伴い、骨粗鬆症の発症頻度が高いことが指摘されている。当院におけるED患者において各種ホルモンレベルと腰椎骨密度を測定し、内分泌代謝異常と骨量の関係について解析した。ED患者32例中、22%に骨量減少症、19%に骨粗鬆症を認めた。骨密度と最低体重、最低BMI、血中総蛋白、アルブミンとの間に各々有意な正の相関を認めた。ホルモンレベルでは、IGF-I、LH、FSH、フリーT3との間に正の、GHとの間に負の相関を示した。骨形成マーカーのオステオカルシンや骨吸収マーカーのデオキシピリジノリンは骨密度とは相関せず、ED患者においてはホルモンレベルがより鋭敏な骨量減少のマーカーになりうる可能性が示唆された。

【研究目的】

昨年度、我々は、当センターで経験したED患者において各種ホルモンレベルと腰椎骨密度との関係を解析し、25例中11例(44%)でT3の低下を認め、骨密度との間に有意な正の相関を認め、低T3症候群が骨量減少を反映する可能性を報告した。今回、さらに症例を増やし、種々のホルモンレベルと骨密度との関係を解析した。

【研究方法】

平成11年から平成12年に当院を受診したED患者32例(平均年齢25歳、AN17、BN9、BED4、NOS2)で腰椎骨密度を測定し、臨床像及び骨代謝マーカー、各種ホルモンレベルとの関係について検討した。

(倫理面への配慮)

プライバシーの保護に十分な配慮を行なった。

【研究結果】

32例中、YAM80%以下の骨量減少症が7例(22%)、70%以下の骨粗鬆症が6例(19%)で、計41%に骨量の減少を認めた。臨床像では、骨密度と最低体重および最低BMIとの間に各々有意な正の相関を認めた。血中総蛋白は28%、アルブミンは17%で低下しており、骨密度と有意な正の相関が得られた。骨代謝では、骨形成マーカーのオステオカルシンは42%で低下、骨吸収マーカーのデオキシピリジノリンは測り得た17例中10例(59%)で亢進していたが、骨密度とは相関しなかった。ホルモンレベルでは、GHが38%で亢進、IGF-Iが33%で低下しており、各々有意な負および正の相関を示した。女性ホルモンでは、50%でLHの低下、27%でFSHの低下を認め、有意な正の相関を示した。E2は56%の症例で感度以下であったが骨密度を反映しなかった。フリーT3は測り得た19例中13例(68%)で低下していた。以前の症例をあわせると41例中22例(54%)でフリーT3は低下しており、骨密度と有意な正の相関を示した。

【考察】

今回の検討では、骨形成マーカーのオステオカルシンや骨吸収マーカーのデオキシピリジノリンは骨密度とは関連しなかった。この原因は症例数の不足による可能性がある。今後の継続した検討が必要である。

【結論】

ED患者においては、IGF-I、LH、FSH、T3、GHなどのホルモンレベルがより鋭敏な骨量減少のマーカーになりうる可能性が示唆された。

【健康危険情報】

ED患者の41%に骨量の減少がみられ、このうち、経過の長い2例に多発性脊椎圧迫骨折を認めた。ED患者においては、定期的な骨密度の測定と早期からの予

防対策が必要であり、ホルモンレベルは治療や予防の効果判定や予測に利用できると考えられる。

【研究発表】

学会発表

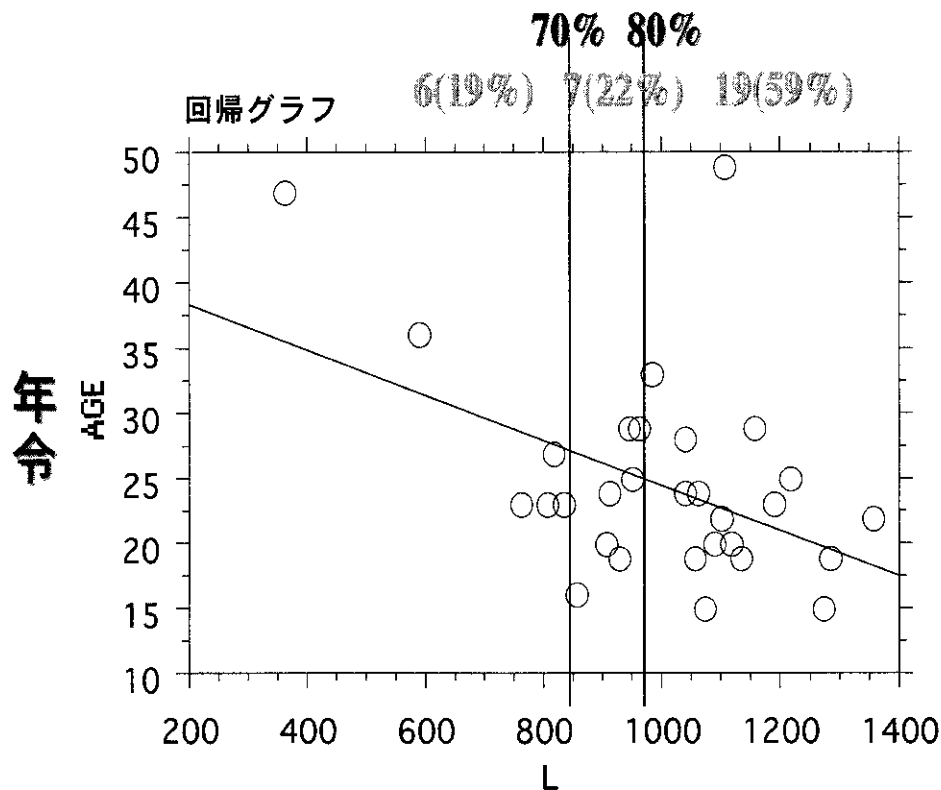
田上哲也、臼井健、岡新治、山田和範、東淑江、葛谷英嗣 神経性食欲不振症により重症の骨鬆症をきたした一症例 第10回臨床内分泌代謝Update,H12.3.17-18, 高松市

【参考文献】

Becker AE, Grinspoon SM, Kibanski A, Herzog DB: Current Concepts Eating Disorders N Engl J Med 340: 1092-1097, 1999

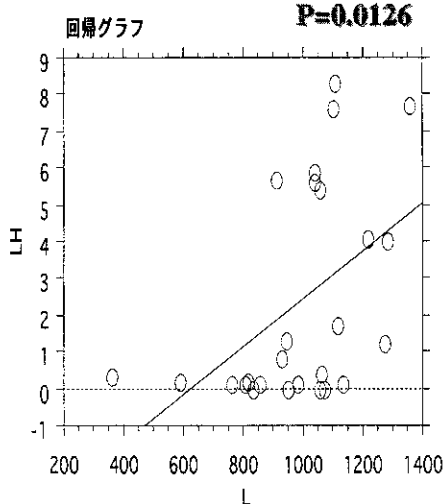
図 1

L₂₋₄ BMD (mg/cm²)

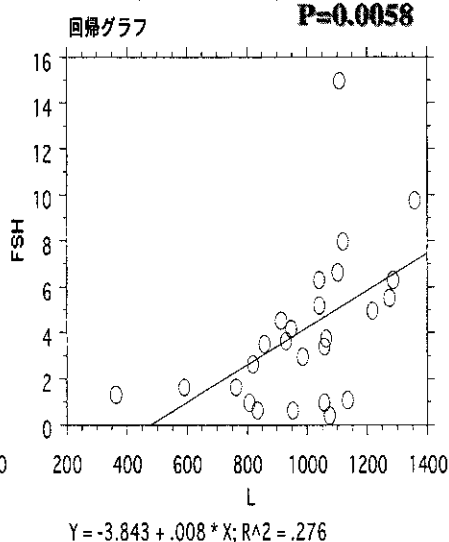


P=0.0108
N=32;
 AN=17,
 BN=9,
 BED=4,
 NOS=2

LH (mIU/ml)



FSH (mIU/ml)



E2 (pg/ml)

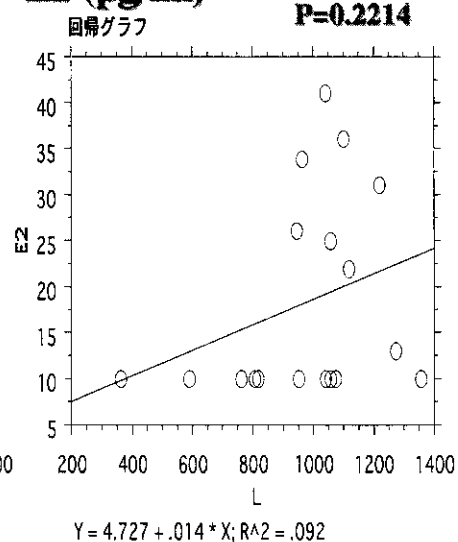
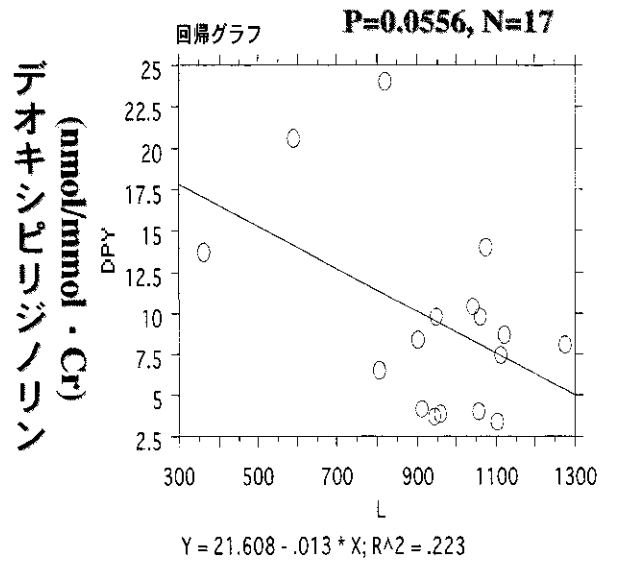
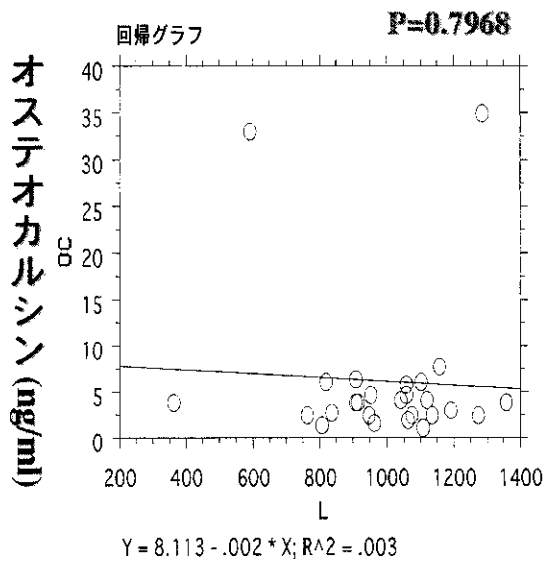
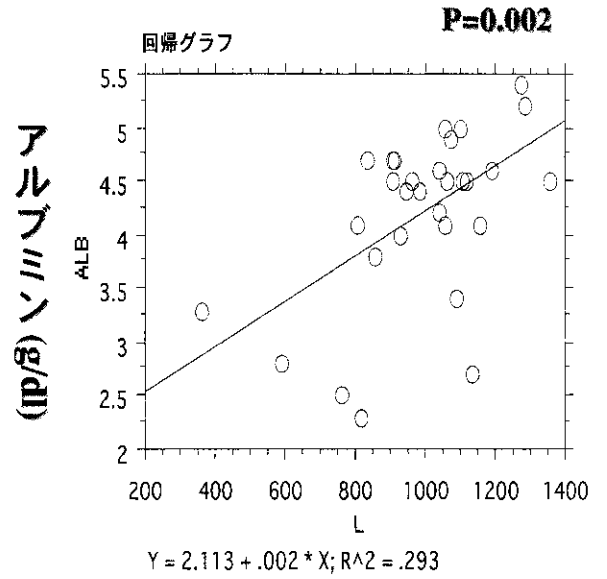
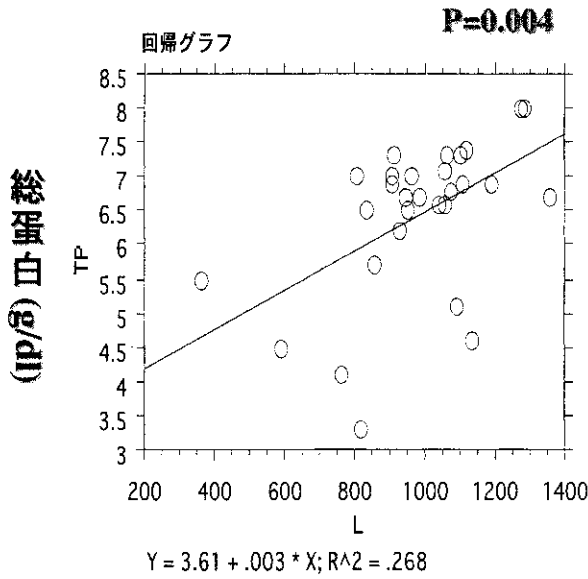
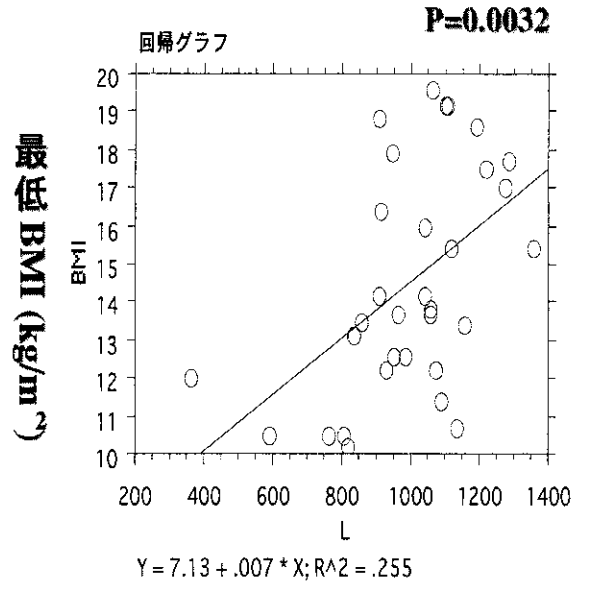
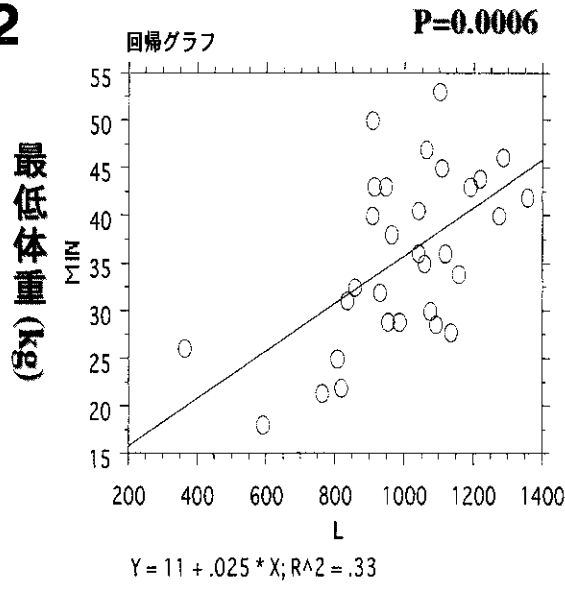


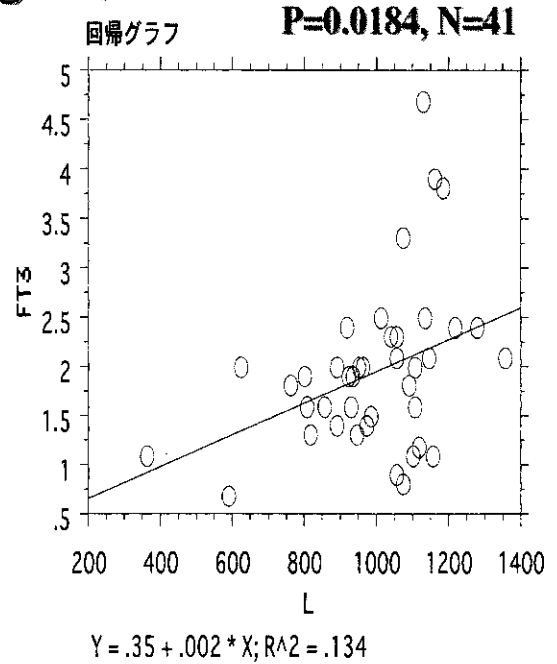
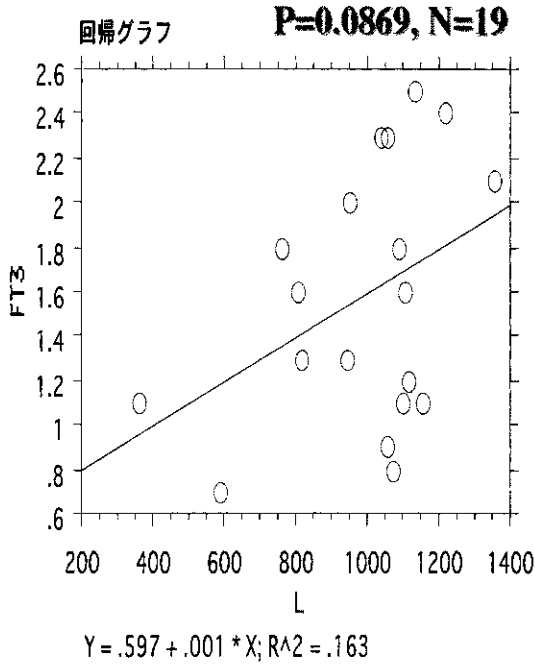
図2



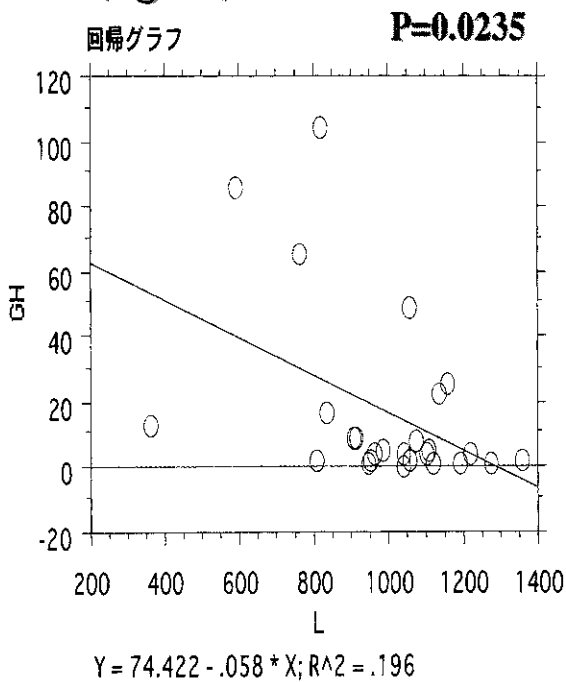
L₂₋₄ BMD (mg/cm²)

図3

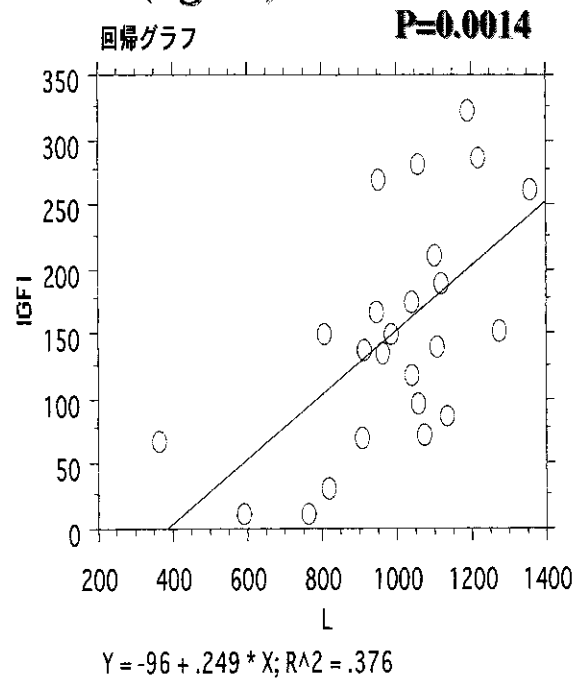
FT3 (pg/ml)



GH (ng/ml)



IGF-I (ng/ml)



L₂₋₄ BMD (mg/cm²)

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

神経性食欲不振症患者の専門施設受診を検討するための ガイドライン作成

分担研究者 野添 新一 鹿児島大学医学部附属病院心身医療科 教授
安原 大輔 鹿児島大学心身医療科
建部 佳記 鹿児島大学心身医療科
出口 大輔 鹿児島大学心身医療科

【研究要旨】

神経性食欲不振症において重症例・遷延化例の増加が指摘されているが、本研究ではこうした症例に対する早期治療介入を目的として、primary care levelにて専門医療機関受診に際して有用と考えられる重症度スコアによるガイドラインの作成を行う。

【研究目的】

近年、神経性食欲不振症（AN）患者の増加、特に重症例・遷延化例の増加が指摘されている。本症患者においては、初回入院加療を受けるまでに複数の医療機関を受診し、早期治療介入が為し得ていない状況が認められるが、その一因として本疾患における受療行動上の問題、およびprimary care levelにおける専門医療機関との連携体制の問題が挙げられる。本疾患における治療戦略として、①重症・遷延化症例に対する早期治療介入、②初回治療以後の新たに学習された適応行動の維持、家族を含めたsocial support systemの調整・確立が挙げられるが、本研究では前者に焦点を置き、早期治療介入のために有用と考えられる専門施設受診を検討するための重症度スコアの作成を行う。なお、本研究における重症例の定義として、“心身医学的治療を基軸とした入院治療が必要であるが、こうした管理下にて早期に身体面における精査及び内科的治療を要する症例”とした。

【研究方法】

対象は、平成7年から11年に当科および当科関連病院に入院となったAN100例。重症度スコアの妥当性評

価のためのcross validationの対象として、平成12年に入院加療を行った22例を更に検討した。方法としては、外来通院中あるいは入院後早期の治療介入前に、①合併症（低栄養性障害以外の合併症；Hallの分類においてgrade 2以上をスコア化、Hall RCW 1989）、②受療行動（治療拒否、自殺企図の既往、発症してから専門医療機関入院までの期間）、③理学所見（BMI、SBP60以下あるいはHR40以下の循環動態の有無、Mehler 1997）、④血液検査所見（低栄養性障害に関する項目；肝機能障害、低カリウム血症、白血球減少症、貧血、血小板減少症、低血糖、高CPK血症）の各13項目からなる重症度予測因子を評価した。各項目のsampleの分布に基づいた標準化を行った後、これら13項目を独立変数とし、早期の内科的治療管理の必要性の有無を従属変数とするMultiple logistic regression modelを作成した。また、logistic modelの回帰係数を基に重症度スコアを作成した。同スコアにおけるcutoff pointを設定するため、ROC curve(Receiver-operating-characteristic curve)を用いてoptimal cutoff pointを求めた。前述の22例を対象に、同スコアの妥当性を検討するためcross validationを施行した。

【研究結果】

上記の独立変数を基にMultiple logistic regression analysisを施行した結果、forward/backward stepwise selectionにて、合併症・受療行動（治療拒否）・肝機能異常・貧血の4項目からなるmodelが得られた。項目の選定に関して、臨床的な構成概念妥当性（Mehler 1997）を考慮して相関性が次点に高かったBMIを含めると、Table 1のような5項目からなるmodelが得られた。相関性は有意（ $R^2=0.697$, $p<0.0001$ ）であり、正誤率は94%であった。logistic modelの回帰係数は従属変数に対する各独立変数相互の関連性を示しているため、回帰係数を基に5項目の各変数の得点の割り付けを行い、Table 2の重症度スコアを作成した。ROC解析(Fig 1)により同スコアのoptimal cutoff pointの設定を行い、スコア5にて感度96.3%、特異度90.4%にて重症例の判別が可能であった。次に、同スコアの妥当性を検討するため、新たに平成12年度に入院加療を行った22例を対象にcross validationを施行した。Fig 2に示すように、実際に入院早期に内科的治療を要した5症例は感度100%にて重症例との判別が可能であり、入院早期の内科的加療を要さなかった17例は特異度94%にて非重症例との判別が可能であった。

【考察】

本研究では、重症例・遷延化例に対する早期治療介入（入院管理）という観点から、評価因子の選定を、重症合併症の有無、低栄養性障害の状態、受療行動の客観的評価の3点にて行った。摂食障害の重症度評価因子（Garfinkel 1977）として、家族関係、社会適応性等の関係性の評価、および摂食状況、comorbidity等を検討する必要があると考えられるが、今回の研究の主眼が心理的評価に精通していないprimary care levelにおける重症度評価である点、および治療介入前においては本症患者の特性上、質問紙による病態評価・把握が必ずしも容易ではない点を考慮して、上記の客観的dataに基づいた重症度評価を行った。

客観的評価に基づいた各独立変数より5項目よりなるlogistic modelが得られたが、重症度評価の簡便性を考慮してmodelを参考にしたスコアを作成した。結果として診断精度の高いスコアが作成できたが、今後は症例数、および評価因子の再検討（病態の増悪に関する速度因子など）を重ね、より有用性の高い重症度

スコアを作成していきたいと考えている。また、治療介入時において遷延化症例を予測する重症度スコアの作成にも取り組んでいきたいと考えている。

【結論】

ANにおいて、早期に入院管理下にての精査・加療を要する重症例を選定し、専門施設受診を検討するための重症度スコアの作成を行った。同スコアにて5点以上を、入院管理下にて精査・内科的治療を早期に要する重症例とした。AN患者は病識の欠如・治療拒否等、受療行動上の問題を有するため、専門医療機関への受診が遅れると重症化・遷延化を来しやすいと考えられる。病態・予後を考慮しても、可能な限り早期の病態評価・治療介入が必要であり、同スコアを用いた適切な専門医療機関へのconsultationおよび重症・遷延化例の予防が望まれる。

【研究発表】

第252回 日本内科学会九州地方会
第42回 日本心身医学会総会

【参考文献】

1. Garfinkel P.E., Moldofsky H., Garner D.M.: The outcome of anorexia nervosa. In ; Anorexia Nervosa (ed. by Vigersky, R.A.), pp.315-329, Raven Press, New York, 1977
2. Hall R.C.W., Hoffman R.S., Beresford T.P., et al: Physical illness encountered in patients with eating disorders. Psychosomatics 30(2):174-191, 1989
3. Sharp C.W., Freeman C.P.L.: The medical complications of anorexia nervosa. Br J Psychiatry 162: 452-462, 1993
4. Comerci G.D.: Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Adolescent Medicine 74(5):1293-1310, 1990
5. Henry C.J.K.: Body mass index and the limits of human survival. Eur J Clin Nutr 44: 329-335, 1990
6. Mehler P.S. et al : Medical complications of anorexia nervosa. J Women's Health 6(5):533-541, 1997

Table 1

Multiple logistic regression analysis of predictors of physical treatment in AN

Variable	β	Wald χ^2	p	Exp(β)
Complications	3.93	11.04	0.001	50.81
Illness behavior	2.95	8.92	0.003	19.05
Body Mass Index	0.70	1.67	0.196	2.02
Liver dysfunction	2.58	9.61	0.002	13.13
Anemia	0.94	4.11	0.043	2.57
Constant	-6.80	13.40	0.000	

$R^2=0.697$, $p<0.0001$, Overall % correctly classified : 94%