

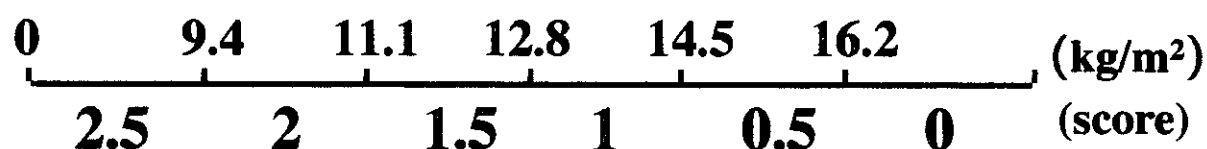
Table 2

Clinical severity score in anorexia nervosa

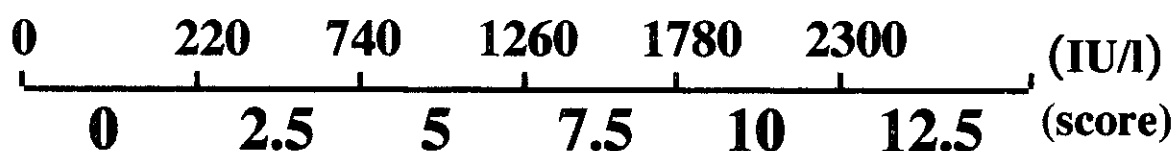
① **Complications in need of evaluation and treatment with the exception of malnutritional illnesses such as, liver dysfunction, hypokalemia, leukocytopenia, anemia, hypoglycemia, thrombocytopenia and elevation of CPK $\Rightarrow$ score 4**

② **Illness behavior (refusal of therapy) $\Rightarrow$ score 3**

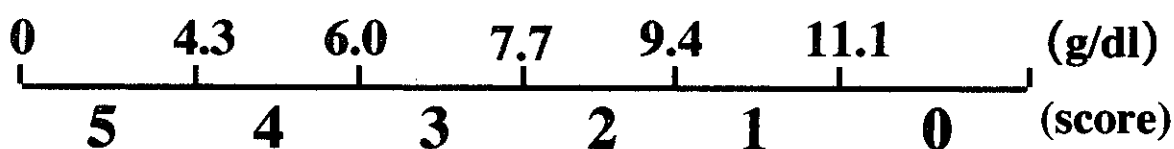
③ **Body Mass Index :**



④ **Elevation of serum aminotransferase :**



⑤ **Anemia :**



The final value is obtained by the aggregate sum :

Severe case: score ≥ 5

Fig 1

Receiver- operating- characteristic curve

(N=100)

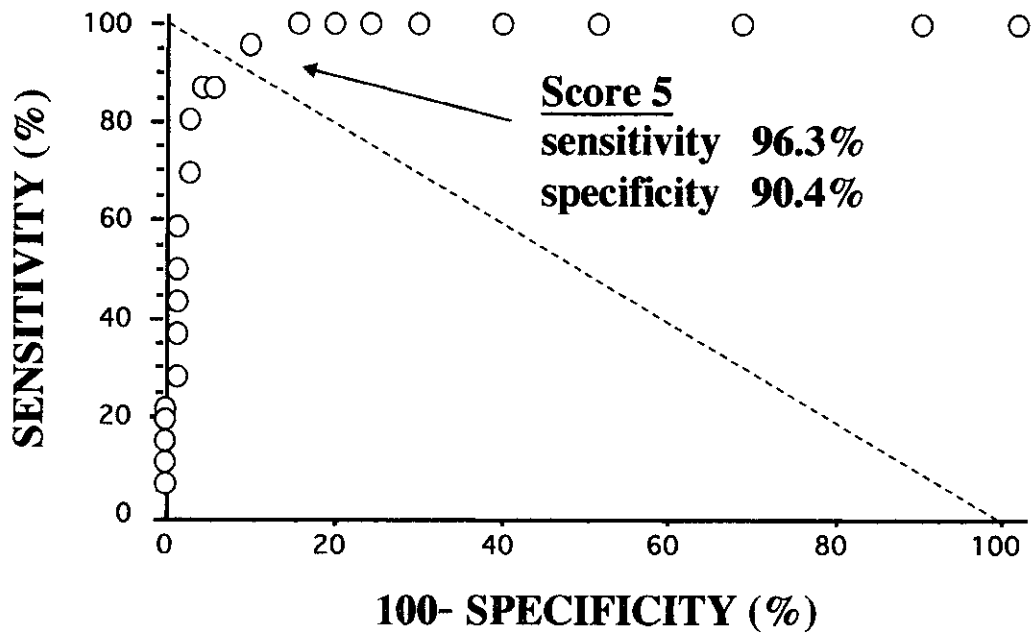
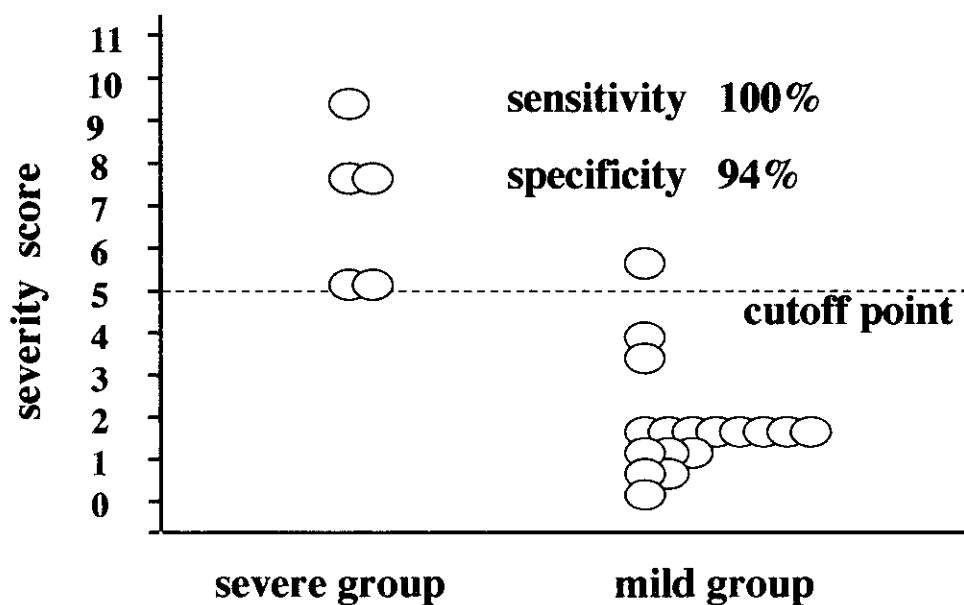


Fig 2

Cross validation (N=22)



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中枢セロトニン機能と心理的特性との関連

分担研究者	久保 千春	九州大学大学院医学研究院心身医学 教授
	野崎 剛弘	九州大学大学院医学研究院心身医学
	瀧井 正人	九州大学大学院医学研究院心身医学
	河合 啓介	九州大学大学院医学研究院心身医学

【研究要旨】

[目的] 神経性食欲不振症(AN)患者の中枢セロトニン機能と心理的特性との関連を明らかにする。[方法] 低体重時の女性AN患者(n=6)に選択的セロトニン再吸収阻害剤(flvoxamine)を経口投与し、脳内セロトニン機能の指標と推定されている血清プロラクチン(PRL)の他、各種内分泌ホルモンを測定した。さらに、自己記入式心理テスト(SDS, STAI, MMPI, EDI, TAS-20, MPS, MOCI)を用いて、AN患者の精神病理を評価し、中枢セロトニン機能との関連性を検討した。[結果] AN患者のflvoxamine負荷後の血清PRL反応は、対照群に比して、0、1、2時間値で有意に低値であった。flvoxamine濃度を考慮したPRL反応は、うつ、不安、ヒステリー、妄想性、精神分裂病性、軽躁性、内界への気づきのなさ、無力感の各尺度との間で有意な単相関を示した。重回帰分析では、特性不安と軽躁性が独立して影響した。[結論] ANでは、中枢セロトニン機能と気分、不安との間に関連性が示唆された。

【研究目的】

神経性過食症では中枢セロトニン系の異常が指摘されているが、神経性食欲不振症(AN)患者のセロトニン機能については一貫した結論は得られていない。中枢セロトニンは情動とも関係し、うつや強迫性にはセロトニン代謝が深く関与している。ところで、AN患者の精神病理として、やせ願望、完全主義、成熟恐怖、回避的人格等々があげられているほか、うつや不安障害あるいは強迫障害の合併もしばしばみられる。しかしながら、AN患者のこうした心理特性とセロトニン機能との関連は不明である。そこで今回、我々はAN患者に選択的セロトニン再吸収阻害剤(SSRI: flvoxamine)を投与して血清プロラクチンをはじめとする内分泌ホルモンを測定するとともに、各種心理テストを用いて患者の精神病理を把握し、ANにおける中枢セロトニン機能と精神病理との関連を検討する。

【研究方法】

低体重時の女性AN患者に、早朝空腹時(午前8時)に採血後、flvoxamine 50mgを経口投与し、1時間毎に5時間まで採血し、血清プロラクチン値(脳内セロトニン値の指標と推定されている)およびflvoxamine濃度を測定した。基礎値として、血清プロラクチンのほかコルチゾール、LH、FSH、エストロゲン、甲状腺ホルモン、メラトニンおよびトリプトファンを測定した。なお患者は検査前の少なくとも6週間は向精神薬やセロトニン代謝に影響する可能性のある消化管機能改善薬の服薬歴がないことを確認した。また、自己記入式心理テストとして、SDS, STAI, MMPI, EDI, TAS-20, Multidimensional Perfectionism Scale(MPS), Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory(MOCI)を施行した。年齢をマッチさせた健康人を対照群とし、同様の検査を行った。

(倫理面への配慮)

以上の緒検査については、事前に検査の趣旨を十分説明し患者もしくは家族の了解を得た上で行った。また心理テストは当科入院患者にはほぼルーチンで施行しているものであるが、テストの趣旨の説明を行って了解を得た上で施行した。また対照群に対しても検査の趣旨を十分説明し、文書による事前の了解を得た上で行った。

【研究結果】

健康対照群との比較で、BMIは有意にAN群が低く、ホルモンではfreeT3、freeT4、LH、FSH、エストラジオールがAN群で有意に低値であったが、tryptophan値には両群間で差はなかった(Table 1)。心理テストでは、MMPIの抑うつ尺度、EDIの無力感でANが有意に高得点であり、またSDS、STAIの状態不安MMPIの心気症尺度、EDIの内界への気づきのなさでAN群が高得点の傾向を示した(Table 2)。Fluvoxamine投与後の血清prolactin反応は、AN群と対照群間で有意な差を認め(ANOVA)、基礎(0時間)値と1時間でAN群が有意に低値であった(Fig. 1)。曲線下面積/fluvoxamine濃度では、0～2時間値でAN群が有意に低値であった(Fig. 2)。0～2時間の曲線下面積/fluvoxamine濃度と心理テストの各得点との単相関では、状態不安、特性不安、ヒステリー尺度、妄想尺度、軽躁尺度、精神分裂尺度、内界への気づきのなさ、無力感と曲線下面積/fluvoxamine濃度との間で有意な相関を認めた(Table 3)。さらに重回帰分析の結果、ヒステリー尺度と軽躁尺度が独立して0～2時間の曲線下面積/fluvoxamine濃度に有意な関連性を示した(Table 3)。

【考察】

SSRIのプロラクチン分泌に関する報告は少なく 1) 3) 4)、またセロトニン機能とプロラクチン分泌との関係も明確な結論は得られていない。SSRIはシナプス間のセロトニン濃度を上げる。プロラクチンの基礎分泌はセロトニン神経の持続的な調節により支配されており、フェンフルラミンのように脳内セロトニン機能を急激に増加させる薬剤は血漿プロラクチン濃度を増加させることが知られている 2)。ヒトでSSRIがプロラクチンをどう変化させるかは統一の見解は得られていない。パロキセチンの1週間投与でプロラクチンが上

昇したとの報告がある 3)。またフルボキサミンはL-トリプトファンのプロラクチン分泌促進作用を増強する 4)。大うつ病患者にフルボキサミン8週間投与後、中枢セロトニン機能を評価するために、フェンフルラミンを与えて、プロラクチン反応をみたところ有意にプロラクチン反応が低下したとの報告がある 5)。一般的にはSSRIの急激投与ではプロラクチン濃度は上昇しないが、反復して服用すると上昇すると考えられる。対照群でのプロラクチン反応が低反応であるのは、単回投与であるためセロトニン細胞の樹状突起のオートレセプターによる抑制効果が優り、神経末端部位でのセロトニンの放出はむしろ減弱したと考えられる。AN群でも低プロラクチン反応であるが、2時間値以降は回復傾向を示した。FluvoxamineによりAN患者の低下した中枢セロトニン機能が改善する可能性が示唆され、興味深い。

ところで、SSRIが神経性過食症患者の過食嘔吐に対して効果を示すことから、すでに臨床場面でしばしば使用されている。この事実は、神経性過食症の発症機序に中枢セロトニン系の機能異常が関与していることを示唆する 6)。しかしながら、AN患者に対してはSSRIは食欲低下をもたらすことからその効果は疑問視されている。今回、AN患者にfluvoxamineによるプロラクチンの反応からANのセロトニン機能と不安症状との関連が示唆された。すなわち、不安が高い例では低プロラクチン反応であり、セロトニン機能の低下が示唆される。さらにfluvoxamine投与で、プロラクチン反応の回復がみられたことは、fluvoxamineが不安症状の改善にも寄与する可能性を示唆する。プロラクチン反応と摂食障害としての病理との関連性については、EDIの数項目と総得点との単相関がみられることからある程度の関連がみられるが、今回は症例が少なく、preliminary studyであるが、今後症例数増やしていくとともに、体重回復例での検討を進めていく。

【結論】

①健康対照群では、fluvoxamineの投与によるプロラクチン反応は抑制傾向にあった。AN群では抑制後、回復傾向がみられた。②AN患者では、fluvoxamineによるプロラクチン反応の抑制は、不安や気分と関係がみられた。

【参考文献】

1. Quedt DJ, Sargent PA, Cowen PJ. SSRI treatment decrease prolactin and hyperthermic response to mCPP. *Psychopharmacology* 1997; 133: 305-308.
2. Coccaro EF, Kavonssi RJ: Neuropsychopharmacologic challenge in biological psychiatry. *Clin Chem* 1994 ; 40 : 319-327.
3. Cowen PJ, Sargent PA. Changes in plasma prolactin during SSRI treatment evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *J Psychopharmacology* 1997; 11: 345-348.
4. Price LH, Charney DS, Delgado PL, Anderson GM, Heninger GR. Effects of desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan. Serotonergic function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatr* 1989; 46: 625-631.
5. Kavoussi RJ, Hauger RL, Coccaro EF. Prolactin response to d-fenfluramine in major depression before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Soc Biol Psychiatr* 1999; 45: 295-299.
6. Jimerson DC, Wolfe BE, Metzger ED, Finkelstein DM, Cooper TB, Levine JM. Decreased serotonin function in bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatr* 1997; 54: 529-534.

【健康危険情報】

フルボキサミンの副作用として、嘔気、嘔吐、頭痛、眠気などが上げられているが、今回の投与では、患者群、対照群ともに、副作用の出現はみられなかった。

【研究発表】

1. 論文発表

1. 野崎剛弘、小牧元、瀧井正人、河合啓介、松本芳昭、村上修二、久保千春:神経性食欲不振症患者の末梢血白血球中の好中球/リンパ球比と自律神経機能との関連. *心身医学* 2000; 40: 611-616.
2. 野崎剛弘、河合啓介、玉川恵一、西方宏昭、瀧井正人、久保千春. Bulimia nervosaに対するフルボキサミンの使用経験. 久保木富房編. *Bulimiaの臨床*. 東京: 医学書院、2000 : 62-67.

2. 学会発表

1. The 9th Congress of Asian Chapter of the International College of Psychosomatic Medicine. Tokyo, Japan. September 29, 2000
Nozaki T, Takii M, Kawai K, Tamagawa K, Nishikata H, Komaki G, Kubo C: Clinical and psychopathological features of anorexia nervosa with laxative abuse.
2. 第3回日本摂食障害研究会 2000.1.21 大阪
野崎剛弘、小牧元、瀧井正人、河合啓介、松本芳昭、久保千春: 下剤乱用神経性食欲不振症患者の臨床的および精神病理学的特徴～制限型、自己誘発性嘔吐型との比較～.
3. 第41回日本心身医学会総会 2000.6.22-23 東京
野崎剛弘、小牧元、瀧井正人、松本芳昭、玉川恵一、河合啓介、久保千春: 下剤乱用神経性食欲不振症患者の臨床的および精神病理学的特徴.

【知的財産権の出願・登録状況】

なし

Table 1 Clinical features of anorectic patients

		対照群 (n=9)	AN群 (n=6)	P
Age	(yr)	19.1±0.4	19.1±2.3	NS
BMI	(kg/m ²)	21.7±0.4	13.6±0.4	<0.001
Duration of illness	(yr)		2.58±1.1	
Cortisol	(μg/dl)	14.9±0.64	24.9±6.9	<0.01
TSH	(μU/ml)	1.69±0.18	1.63±0.88	NS
fT3	(pg/ml)	2.77±0.08	1.90±0.58	<0.01
fT4	(ng/dl)	1.18±0.05	0.83±0.12	<0.01
LH	(mIU/ml)	4.98±0.76	0.22±0.10	<0.001
FSH	(mIU/ml)	6.81±0.49	1.97±1.30	<0.01
E2	(pg/ml)	46.7±9.83	17.0±3.97	<0.05
Homovalic acid	(ng/ml)	12.5±1.1	12.2±1.4	NS
Melatonin	(pg/ml)	12.3±11	29.9±11	NS
Tryptophan	(nmol/ml)	64.6±4.0	59.2±2.5	NS

Table 2 Psychopathological features of anorectic patients

		対照群 (n=9)	AN群 (n=6)	P
SDS		32.4±2.5	43.0±5.4	0.07
STAI-1		33.6±3.0	46.8±6.8	0.07
STAI-2		41.5±3.5	50.8±7.0	NS
TAS		48.7±3.4	49.3±7.4	NS
SES		34.6±1.7	35.2±4.9	NS
MPS		90.4±4.1	98.6±4.3	NS
MMPI				
Hs (心気症)		42.0±2.0	52.2±5.7	0.07
D (うつ)		43.3±3.1	66.8±6.5	<0.01
Hy (ヒステリー)		47.0±3.2	56.5±6.9	NS
Pd (精神病質的逸脱)		45.7±3.1	52.5±4.1	NS
Mf (男女性)		46.2±3.1	44.7±5.6	NS
Pa (妄想性)		46.3±2.9	56.0±5.9	NS
Pt (精神衰弱)		43.1±3.4	52.3±6.5	NS
Sc (精神分裂)		41.3±2.1	49.8±5.7	NS
Ma (軽躁)		46.8±3.1	43.8±4.9	NS
Si (社会的内向性)		44.7±2.3	51.5±5.6	NS
EDI				
やせ願望		7.00±1.1	9.33±2.9	NS
内界への気づきのなさ		1.80±0.5	6.83±3.1	0.09
過食		8.00±0.8	3.50±3.1	NS
身体への不満		15.5±2.0	9.67±2.3	0.07
無力感		2.40±0.7	9.17±3.2	0.03
成熟への拒否		4.40±1.1	5.00±1.5	NS

Table 3 Correlation between prolactin response adjusted for fluvoxamine levels and psychopathological factors in AN patients

心理特性	単相関(P)	重回帰分析(P)
SDS (うつ)	0.065	
STAI-I (状態不安)	0.035	
STAI-II (特性不安)	0.021	0.0076
Hs (心気症)	0.055	
Hy (ヒステリー)	0.012	
Pd (精神病質的逸脱)	0.084	
Pa (妄想)	0.017	
Pt (精神衰弱)	0.081	
Ma (軽躁)	0.003	0.0018
Sc (精神分裂)	0.022	
内界への気づきのなさ	0.018	
無力感	0.006	
成熟拒否	0.063	
EDI総計	0.072	

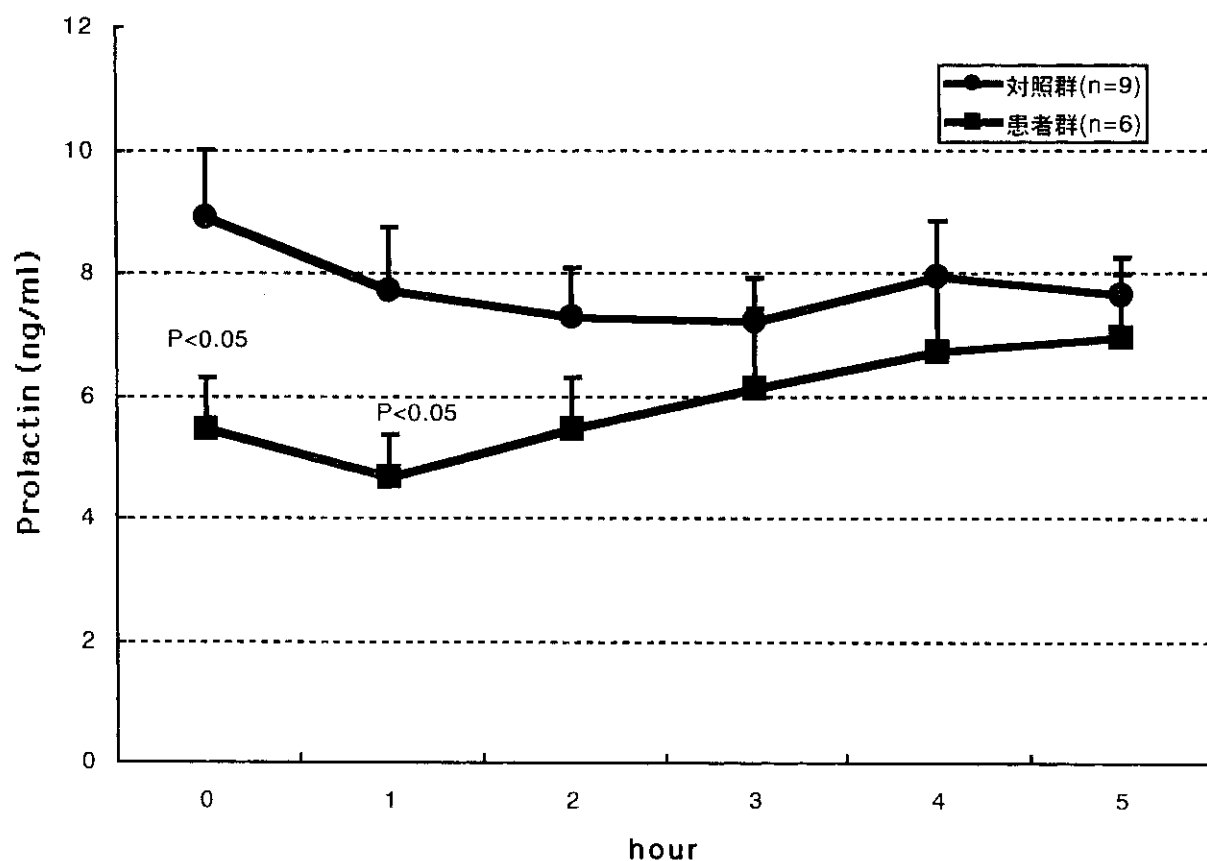


Fig. 1 Serum prolactin responses following oral administration of fluvoxamine.

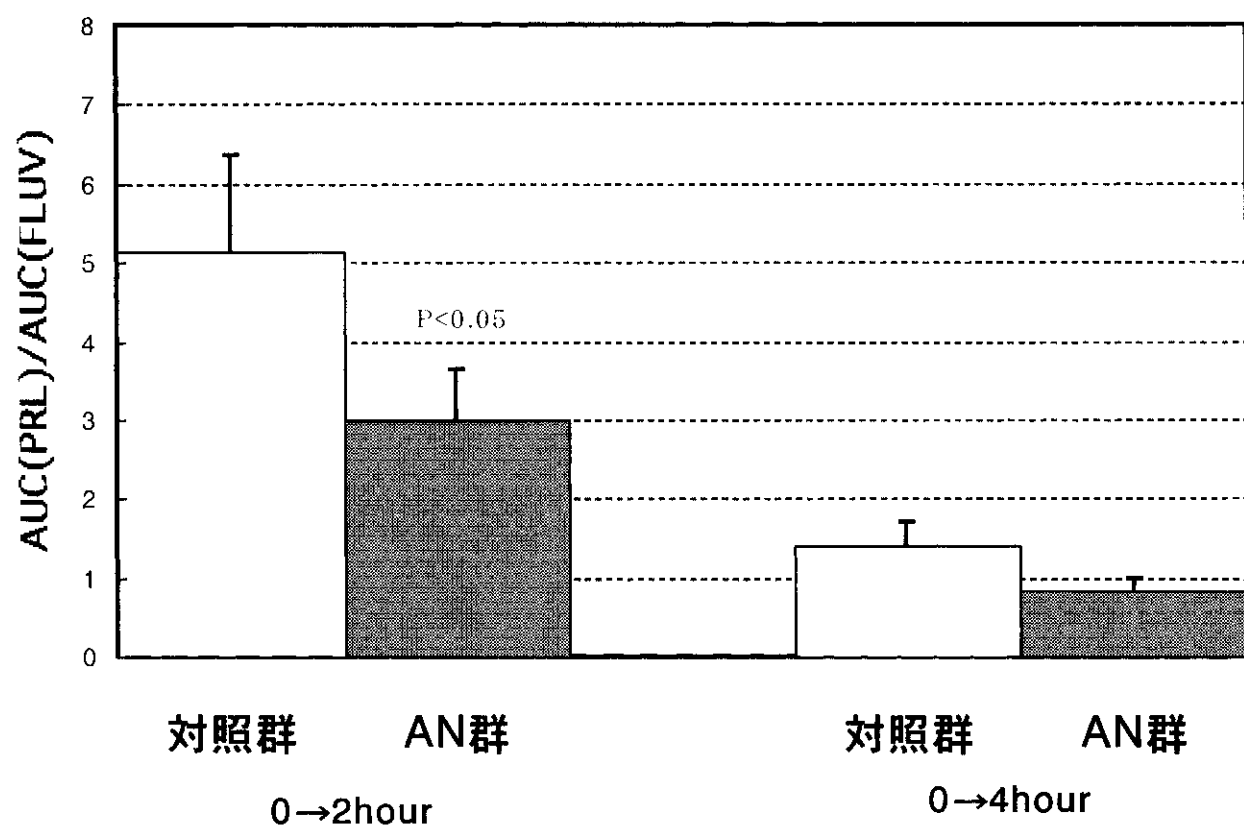


Fig. 2 Prolactin response adjusted for serum fluvoxamine levels: ratio of area under curve(AUC) of prolactin(PRL) response to AUC of fluvoxamine(FLUV) levels.

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

摂食障害の疫学・臨床像についての全国調査

分担研究者	中井 義勝	京都大学・医療技術短期大学部 教授
	藤田 利治	国立公衆衛生院・疫学部
	久保 木富房	東京大学・医学部・心療内科
	野添 新一	鹿児島大学・医学部・心身医療科
	久保 千春	九州大学・医学部・心療内科
	吉政 康直	国立循環器病センター・動脈硬化代謝部
	稲葉 裕	順天堂大学・医学部・衛生学
	末松 弘行	川村学園女子大学
	中尾 一和	京都大学・医学部・臨床病態医科学

【要旨】

次の2つの点を明らかにするため摂食障害についての全国調査を実施した。1つは神経性無食欲症（以下AN）の全国調査を実施し、過去の全国調査の結果と比較した。ANは、その患者推計数が6年前に比して2-3倍に増加している。今回の調査で制限型（以下ANR）に比し予後の悪いむちゃ喰い/排出型(ANBP)の比率が増加していることが明らかとなった。さらに発症年齢や初診年齢が高齢者の比率の増加、罹病期間が10年以上の人の割合の増加や体重減少の重篤化が明らかとなった。すなわちANはより重症化している。神経性大食症(以下BN)は患者推計数が6年前に比し6-7倍に増加している。そこで、もう一つは我が国で急増しているBNの全国レベルでの実態調査がまだないため、それを実施し、BNの疫学・臨床像を明らかにした。BNの罹病期間はANRに比し長く、身体所見、患者の性格行動特性、家族背景がANRとANBPやBNでは異なることが明らかとなった。さらにANBPやBNではうつ病性障害、不安障害、人格障害等のcomorbidityを有する割合が半数にも達することが明らかとなった。今後その臨床的意義を明らかにする必要がある。

【研究目的】

次の2つの点を明らかにするため、摂食障害についての全国調査を実施した。1つは神経性無食欲症(臨床像の変遷を明らかにする。もう1つは我が国で急増している神経性大食症(bulimia nervosa以下anorexia nervosa以下AN)の全国調査を実施し、過去の全国調査の結果と比較して、その疫学・BN)の全国レベルでの実態調査がまだないため、それを実施し、BNの疫学・臨床像を明らかにする。

【研究方法】

中枢性摂食異常症調査研究班の摂食障害の疫学・臨床像についての全国調査グループ（代表：中井義勝）において、臨床像をより明確に把握する目的で全国の医療施設を対象に調査質問紙を作成した¹⁾。対象は、診断基準を満たす摂食障害で1999年1年間に受診した患者とした。

対象施設として、「特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班（班長 大野良之 名大教授）」が1998年に実施した「疫学・臨床像調査」での中枢性摂食異常症の対象施設を中心にして、

86施設を選択した²⁾。2000年12月31日を締切日として、調査依頼とともに調査票を2000年5月中旬に対象施設に郵送した。なお、対象医療機関の選択において、大野班の川村孝教授(京都大学)および玉越暁子助教授(名古屋大学)の協力を得た。

2001年1月現在で、23施設から1006人(重複例を除く)についての調査票が回収された(表1)。以下では、2000年調査とする。

摂食障害の疫学・臨床像についての全国調査は、過去3回実施されている。1981年調査(第1回)³⁾および1986年調査(第2回)⁴⁾はANのみであり、1993年調査(第3回)⁵⁾からBNが加えられた(表2)。それぞれの全国調査の診断基準には若干の変更が加えられているが、ANについては1981年はFeighnerのcriteria、1986年はDSM-III-Rのcriteriaがほぼ対応するものであり、1993年調査でのANとBNについてはDSM-III-Rが使用されている。2000年調査では、DSM-IVを使用した。

倫理面への配慮として、患者が特定できないように患者名はイニシャルにした。このように、患者のプライバシーを守りながら一方で、患者の重複がないよう工夫した。

【研究結果】

1. ANの時代的変遷

2000年調査で2001年1月20日までに回収された1006人について分析した。現在の病型については、ANが490人(48.7%)、BNが395人(39.6%)であり、特定不能の摂食障害(eating disorder not otherwise specified以下EDNOS)が106人(10.5%)、無茶喰い障害(binge eating disorder以下BED)が15人(1.5%)であった。1993年調査では、ANは確診と疑診をあわせて74.4%、BNは25.6%であり(AN:BN=75:25)、2000年調査ではBNの割合が著しく多くなっていた(AN:BN=55:45)。性別では、男性は3.1%(31人)であり、1993年調査の4.2%と大きな違いはみられなかった。

発症時の病型は、ANが60.2%と現在の病型と比べて多く、BNは22.3%に過ぎなかった(AN:BN=7:3)。発症時の病型がANであった女性の中で22.7%がBNへと病型が変化しており、BNからANへの変化は10.2%に過ぎなかった。

男性が少なかったことから、以下では、女性につい

て摂食障害にかかわる主な項目について、過去の全国調査との比較を行った。

表3は、ANについての2000年調査と過去の全国調査の比較結果である。過去の調査成績と比較した2000年調査でのANの特徴は、発症年齢および初診年齢の高年齢化、罹病期間の若干の長期化、最小体重についての体重減少のやや重篤化、大食・嘔吐といった食行動異常の増加が示された。

2. BNの疫学・臨床像についての全国調査

摂食障害の最近の特徴にBNの急激な増加があげられる。しかし、わが国における全国レベルでのBNの実態調査はまだない。そこで、DSM-IVのcriteriaに基づいて、日本におけるBNの臨床像をANと対比検討した。

図1はDSM-IVのcriteriaに基づいた発症時と初診時の病型である。本症の多くはANの制限型(restricting type以下ANR)から発症するが、経過中にANのむちゃ喰い/排出型(binge/purging type以下ANBP)やBNの排出型(purging type以下BNP)、非排出型(nonpurging type以下BNNP)に移行することが明らかとなった(図1)。

BNの発症年齢は18-22歳で、ANRの発症年齢が12-18歳であるのに比しやや遅れて発症することが明らかとなった。同じANでもANBPはBNと発症年齢分布が類似していた(図2)。BNの罹病期間は、ANRに比し長いことが明らかとなった。同じANでもANBPはBNと罹病期間分布が類似していた(図3)。

初診までの期間は病型により大差なく、その多くは一年以内に医療機関を受診していた。ところが、今回調査の対象としたような専門病院への受診までにどの病型も数年を要していることが明らかとなった(図4)。この結果から本症の初期治療対策を再考する必要がある。

身体症状についてまとめた。ANに特徴的な所見、無月経、低体温、産毛密生、乳房萎縮、柑皮症等はBNには少ないことがわかった。一方、唾液腺腫脹、歯牙侵食、吐きだこ等はANBPとBNPに多い所見であることがわかった(表4)。

性格行動特性で、対人関係不良やヒステリー性格はANRに少ないことがわかった(表5)。問題行動もANRは少ないことがわかった(表6)。すなわち性格行動特性、問題行動ともに同じANでもANRとANBP

では大いに異なることがわかった。

摂食障害の成因は、社会文化的背景、家族要因、個人特性からなる準備因子のある人に誘発因子が加わって発症するモデルが有力である¹⁾。

誘発因子としてダイエットとストレスが注目される。今回の調査では各病型に特徴はなかった。発症前の家族の状態、親の過保護・過干渉が最も多く、特にANRに多かった。両親の不和はANBPとBNPに多かった。発症前の本人の状態、完璧主義や強迫傾向はいずれの病型にも多く、特にANRに多かった。これらの成績は生物学的要因の解析も重要であることを示唆する。

摂食障害のcomorbidityが注目されている。Comorbidityを有すると、治療の反応性や経過、予後などが異なるためである。また病因を考える上でも重要である。うつ病性障害はANRの1/4、BNPやBNNPの約半数に存在した。しかし、発症前には1割前後の症例にしか存在しなかった。不安障害や人格障害は、ANBPやBNPに多いことがわかった。これも発症前からは1割前後の症例にしか存在しなかった。アルコール中毒や薬物乱用もANBPや、BNP、BNNPに多くANRには少ないことがわかった（表7）。

【考察】

当研究班は疫学調査班と合同で、4回目の全国規模の摂食障害実態の一次調査を実施し、その結果を昨年度報告した¹⁾²⁾。患者推計数は6年前に比し、ANは2-3倍に、BNは5-6倍に増加していた。今回は、二つのテーマについて二次調査を実施した。

最初のテーマは、AN臨床像の歴史的変遷である。最も大きな特徴は制限型ANRとむちゃ喰い/排出型ANBPの比率で、15年前ではANRとANBPの比率は3:1であった。しかし、今回の調査では、その比率は3:2でANBPが増加していた。ANRとANBPは、食行動のみでなく、その精神病理や予後も大いに異なるため、別の疾病と考える必要がある。従って、この成績は注目すべきことである。

χ^2 検定で有意差のあった主な項目は、発症年齢が30歳以上の割合および初診が30歳以上の割合が増加していた。また罹病期間が10年以上の人の割合や体重減少率が70%以下の人の割合が増加していた。すなわちANはより重症化しているといえる（表3）。

摂食障害の最近の特徴にBNの急激な増加があげら

れる。しかし、わが国における全国レベルでのBNの実態調査はまだない。

BNは、1979年にイギリスのラッセル博士が疾病単位として提唱して以来、その診断基準が提唱、改訂されてきたが、まだ確立されたとはいえない。すなわち、1980年DSM-Ⅲで提唱されたbulimiaは問題点が多いため、DSM-ⅢRで大幅に改訂された。このcriteriaが今日でも中心をなしている。ただ、BNの中でANを併せ持つものの扱いについては、未だに混乱をきたしている。今回は、DSM-IVのcriteriaに基づいて、日本におけるBNの臨床像をANと対比しながら報告した（図2-4、表4-6）。

ANBPやBNではcomorbidityを有する割合が半数にも達することが明らかとなった（表7）。今後その臨床的意義を明らかにする必要がある。

【結論】

1. ANは予後の悪いANBPが増加していた。また、臨床像も重症化していた。
2. 同じANでもANBPは、予後のみでなく臨床像や精神病理がANRと大いに異なるため、別の疾病単位とする必要がある。
3. わが国における全国レベルでのBNの臨床像をはじめて明らかにした。
4. 発症要因の分析から生物学的要因の解析も重要であることが明らかとなった。
5. ANのANBPやBNではcomorbidityを有する割合が半数にも達することが明らかとなった。その臨床的意義を明らかにする必要がある。

謝辞

日常の診療・教育・研究にご多忙の中、貴重な時間を割いて調査にご協力くださった全国の諸先生方に深く感謝申し上げます（表1）。

【参考文献】

1. 中井義勝：摂食障害全国疫学第二次調査と市民対象の頻度調査について 厚生省特定疾患対策研究事業中枢性摂食異常症 平成11年度研究報告書、
2. 厚生省特定疾患調査研究事業（重点）・特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班（主任研究者 大野良之）：平成10年度研究業績集、1998.
3. 末松弘行、石川中、久保木富房、他：神経性食思

不振症の第2次全国調査. 厚生省特定疾患 中枢性摂食異常調査研究班 昭和57年度研究報告書、1983 ; 25-39.

4. 末松弘行、稲葉裕、藤田利治：神経性食欲食思症の第2次全国調査：疫学的データの最終報告. 厚生省特定疾患 神経性食思不振症調査研究班 昭和62年度研究報告書、1988 ; 19-25.
5. 稲葉裕、末松弘行、久保木富房、他：神経性食欲不振症全国調査(1993) 解析結果(続報). 厚生省特定疾患 中枢性摂食異常症調査研究班 平成6年度研究報告書、1995 ; 45-47.

【研究発表】

論文発表

1. Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, et al. Insulin secretion, insulin sensitivity, and glucose effectiveness in nonobese individuals with varying degree of glucose tolerance. *Diabetes Care* 2000 ;23: 127-128
2. Fukushima M, Taniguchi A, Nakai Y, et al. Effect of bezafibrate on insulin sensitivity in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 ;23: 259
3. Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, et al. Role of triglyceride levels in identifying insulin resistance in nonobese type 2 diabetic Japanese patients with hypertension. *Diabetes Care* 2000 ;23: 856-857
4. Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, et al. Effect of physical training on insulin sensitivity in Japanese type 2 diabetic patients. Role of serum triglyceride levels. *Diabetes Care* 2000 ;23: 857-858
5. Fukushima M, Taniguchi A, Nakai Y, et al. Assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000 ;23: 1038-1039
6. Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, et al. The role of the body mass index and triglyceride levels in identifying insulin-sensitive and insulin-resistant variants in Japanese non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 2000 ;49:1001-1005
7. Nakai Y, Hamagaki S, Takagi R, et al. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in patients with bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 ;53:383-388
8. Fukushima M, Taniguchi A, Nakai Y, et al. Assessment of insulin sensitivity from a single sample: comparison of homeostasis model assessment (HOMA) and Ln (HOMA) with minimal model analysis. *Diabetes Care* 2000 ;23: 1434-1435
9. Taniguchi A, Nagasaka S, Nakai Y, et al. Assessment of insulin sensitivity and insulin secretion from the oral glucose tolerance test in nonobese Japanese type 2 diabetic patients: comparison with minimal-model approach. *Diabetes Care* 2000 ;23: 1439-1440
10. Taniguchi A, Fukushima M, Nakai Y, et al. Remnant-like particle cholesterol, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 ;23: 1766-1769
11. 中井義勝、濱垣誠司、高木隆郎、栗本文彦、神経性大食症と腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 精神医学 2000 ;42:141-144
12. 中井義勝、内分泌・代謝系—神経性大食症、内科で診るうつ診療の手びき 久保木富房編、ヴァンメディカル、東京 2000 : 71-76
中井義勝、摂食障害に対する緊急対応、臨床精神医学講座 S7巻 総合診療における精神医学、松下正明編、中山書店、東京 2000: 215-220
14. 中井義勝、黄俊清、木下富美子、神経性無食欲症における空腹感と満腹感 精神医学 2000 ;42:619-621
15. 中井義勝、長村義之、伊東良子、山王なほ子、五味田裕、ニコチン依存とオピオイドペプチド 脳の科学 2000 ;22:981-984
16. 中井義勝、摂食障害患者の栄養管理と血中レプチン濃度 JJPEN 2000 ;22:699-703

学会発表

1. Nakai Y, Perception of hunger to insulin-induced hypoglycemia in anorexia nervosa, The SSIB 2000 Annual Meeting, Dublin, Ireland,

2000.7.25-29

2. 黄俊清、中井義勝, 神経性無食欲症における低血糖時の空腹度と満腹度について, 第3回日本摂食障害研究会, 大阪, 2000.1.21
3. 中井義勝, 摂食障害の実態調査について, 第28回日本心身医学会近畿地方会, 神戸, 2000.2.12
4. 中井義勝, 摂食障害異常の背景, 第47回日本食品化学工学会, 東京, 2000.3.28-30
5. 谷口中、永田格、中井義勝他, 日本人NIDDMのインスリン抵抗性について, 第43回日本糖尿病学会年次学術集, 名古屋, 2000.5.25-27
6. 福島光夫、谷口中、中井義勝他, インスリン抵抗性の評価: ミニマルモデルとHOMA指数の比較、薬剤の影響, 第43回日本糖尿病学会年次学術集会, 名古屋, 2000.5.25-27
7. 中井義勝, 摂食障害医療の現状と展望, 第41回日本心身医学会総会, 東京, 2000.6.23-24

表 1 全国調査に協力いただいた機関

鹿児島大学医学部	大阪医科大学	東京大学医学部
九州大学医学部	大阪市立大学医学部	国立療養所久里浜病院
福岡徳洲会病院	黒川内科	(財) 井之頭病院
大分医科大学	国立京都病院	自治医科大学
鳥取大学医学部	京都府立医科大学	高野病院
国立呉病院	京都大学医学部	埼玉社会保険病院
県立広島病院	平川クリニック等	弘前大学医学部
広島県立総合精神保健福祉センター	こども心身医療研究所・診療所	

順不同

表 2 摂食障害の臨床像についての全国調査

回数	実施年	対象年	調査対象病型	調査患者数
第 1 回	1981 年	1980-1981 年	神経性食欲不振症 (AN)	1,023 人
			中核群	186 人
			周辺群	794 人
第 2 回	1986 年	1985 年	神経性食欲不振症 (AN)	1,040 人
			節食型	692 人
			多食型	234 人
第 3 回	1993 年	1992 年	神経性食欲不振症 (AN)	1,942 人
			確診	1,541 人
			疑診	401 人
			神経性過食症 (BN)	667 人
第 4 回	2000 年	1999 年	神経性無食欲症 (AN)	490 人
			制限型 (ANR)	286 人
			むちゃ喰い/排出型 (ANBP)	204 人
			神経性大食症 (BN)	395 人
			排出型 (BNP)	331 人
			非排出型 (BNNP)	64 人
			特定不能の摂食障害 (EDNOS)	106 人
			むちゃ喰い障害 (BED)	15 人

表 3 神経性無食欲症の臨床像の比較

	1981	1986	1993	1999
発症 30 歳以上**	2.6	1.1	1.3	4.8
初診 30 歳以上**		4.3	6.0	12.0
罹病 10 年以上*		3.6		6.4
減率 70%以下**	67.5	70.2	65.0	77.6

** p<0.01、* p<0.05、数字は%

表 4 身体症状

	ANR	ANBP	BNP	BNNP	NOS
無月経**	77.5	69.5	23.6	22.0	27.3
低体温**	31.0	22.2	7.9	0.0	12.9
産毛密生**	25.3	16.2	7.7	2.7	7.9
乳房萎縮**	11.1	17.8	2.4	2.7	4.8
柑皮症**	12.3	5.1	3.0	0.0	0.0
唾液腺腫脹**	4.6	20.2	17.9	0.0	9.5
歯牙侵食**	2.0	17.2	17.2	0.0	4.8
吐きだこ**	2.0	17.1	18.6	0.0	0.0

** p<0.01、数字は%

表 5 性格行動特性

	ANR	ANBP	BNP	BNNP	NOS
対人関係不良**	45.0	62.3	65.2	66.7	55.6
過剰適応	44.2	41.8	39.3	52.1	42.5
強迫傾向*	48.1	50.3	35.2	43.8	48.3
ヒステリー性格**	17.2	31.5	31.9	25.5	35.2

** p<0.01、* p<0.05、数字は%

表 6 問題行動

	ANR	ANBP	BNP	BNNP	NOS
自殺念慮**	5.8	23.1	32.1	19.1	11.2
ひきこもり**	19.5	31.3	32.2	35.4	24.4
盗癖**	2.9	11.3	13.4	4.2	4.5
性的逸脱**	0.0	8.1	7.9	10.6	1.1

** p<0.01、数字は%

表 7 Comorbidity

	ANR	ANBP	BNP	BNNP	NOS
うつ病性障害**	24.1 (4.3)	39.3 (7.4)	47.6 (12.6)	44.5 (6.7)	38.8 (6.2)
不安障害**	8.9 (1.7)	29.6 (5.9)	26.1 (8.9)	17.5 (2.5)	28.1 (4.9)
人格障害**	8.2 (3.3)	29.7 (11.3)	25.5 (9.6)	11.9 (7.1)	13.2 (4.8)
アルコール中毒	0.5 (0.5)	7.4 (1.5)	5.2 (0.5)	4.8 (2.4)	3.8 (0.0)
薬物乱用	1.6 (0.5)	3.6 (0.7)	5.2 (1.4)	4.8 (2.4)	5.0 (0.0)

** p<0.01、() 発病前、数字は%

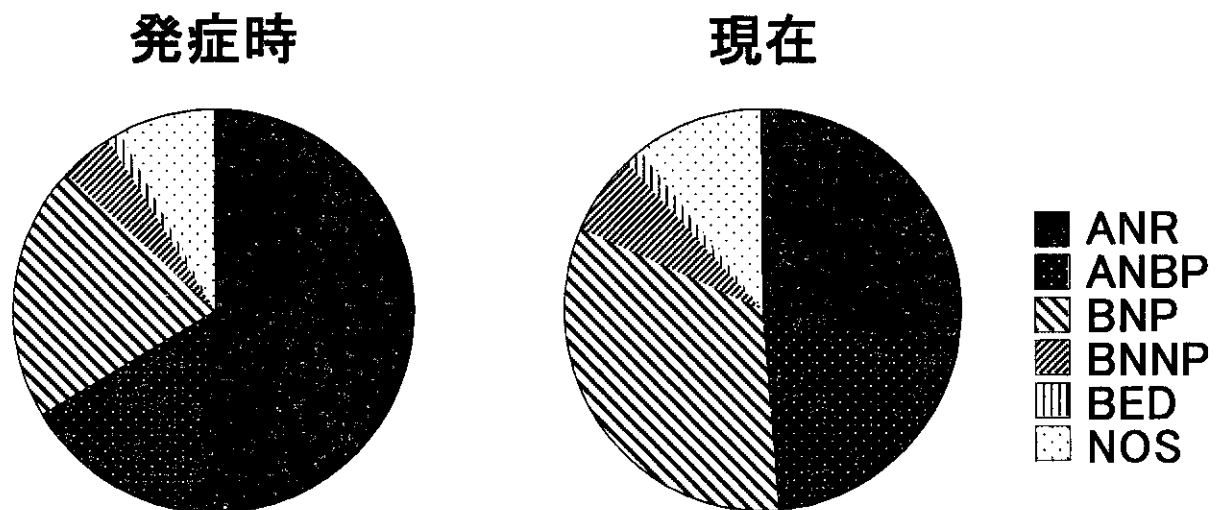


図1 摂食障害の病型の変化

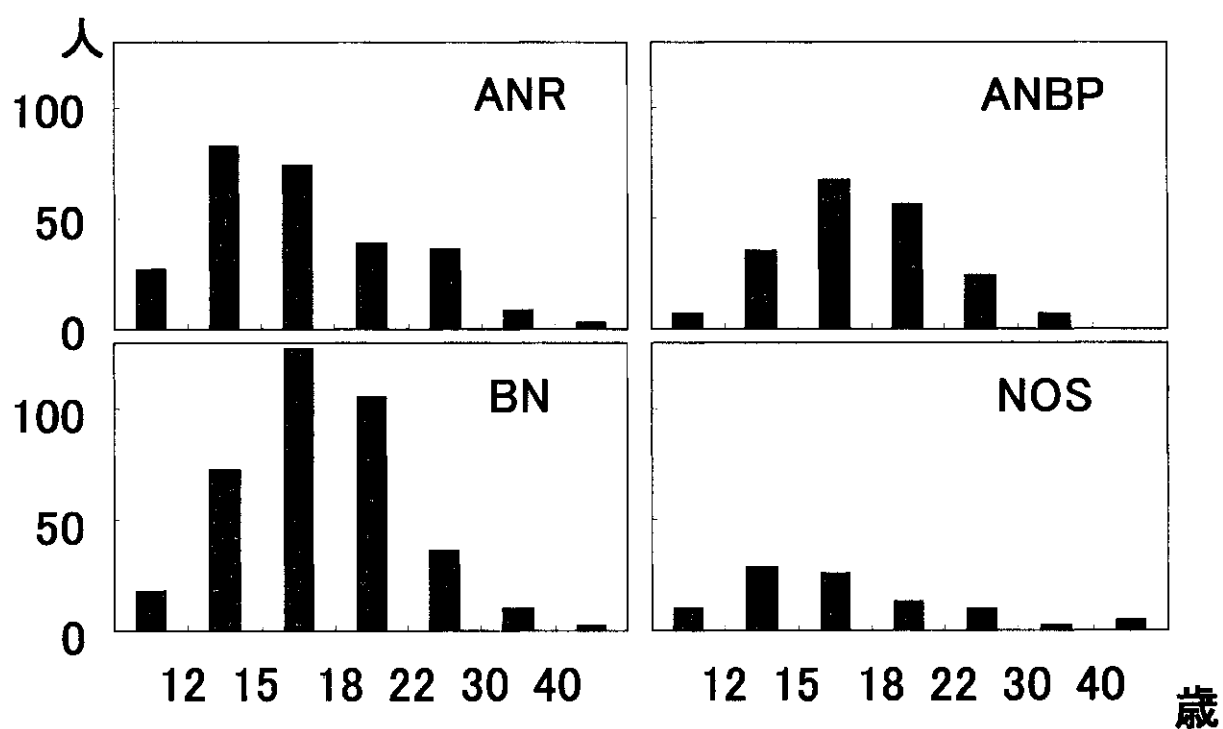


図2 摂食障害の発症年齢

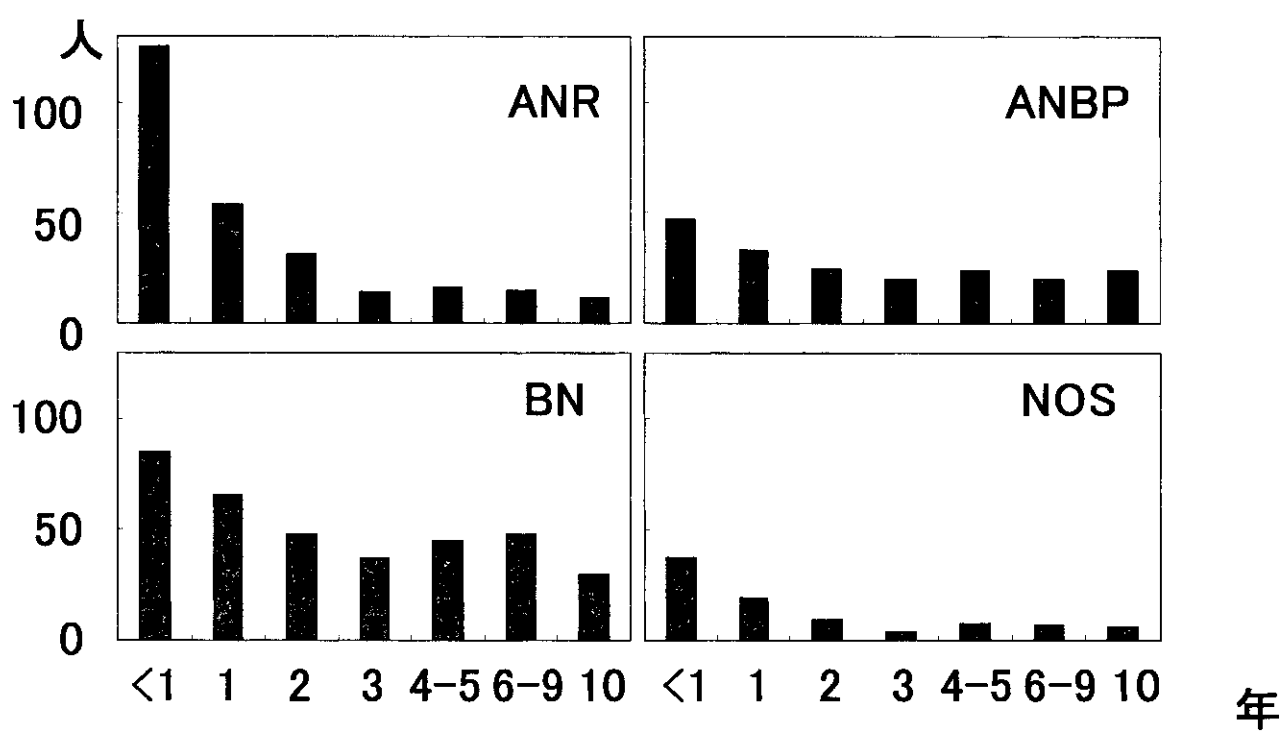


図3 摂食障害の罹病期間

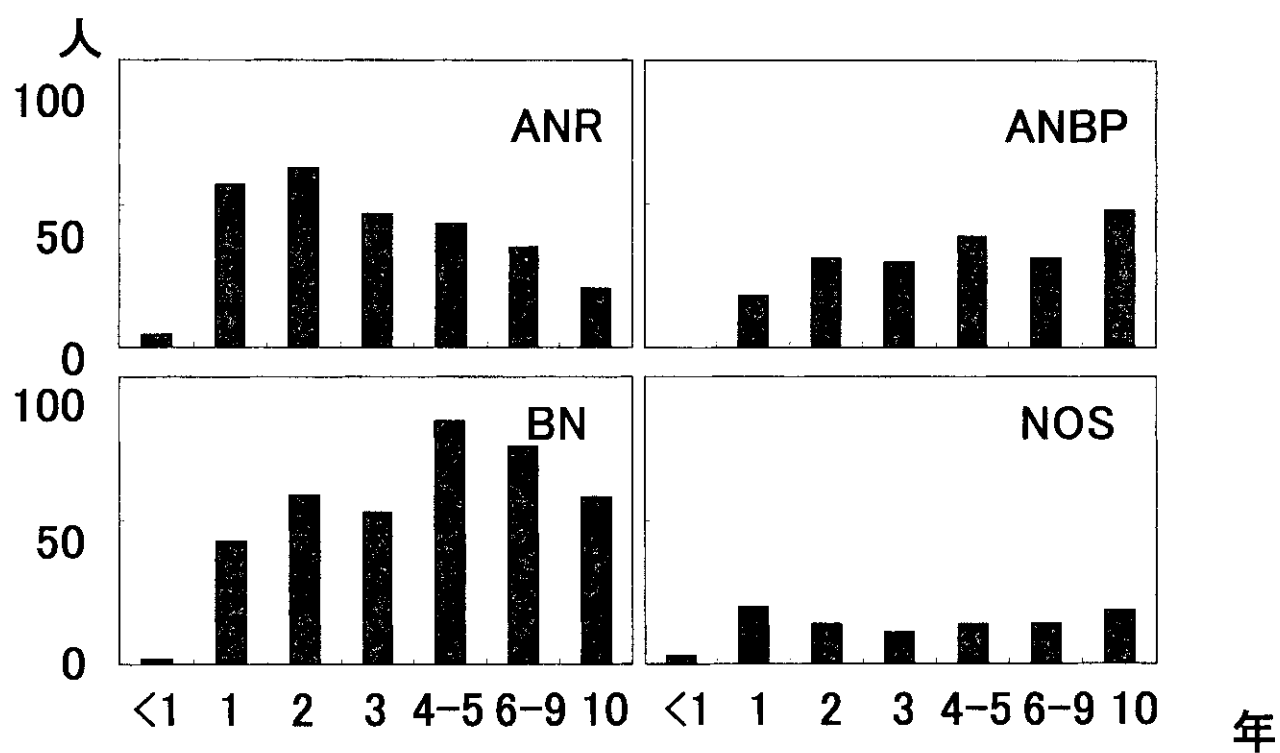


図4 現施設までの期間

Ⅲ．研究の成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al.	Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension.	J Clin Invest	105	1243-1252.	2000
Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al.	Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans.	J Clin Endocrinol Metab	85	4908-4911	2000
Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, et al.	Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway.	Diabetes	50	227-232	2000
Matsuoka N, Ogawa Y, Masuzaki H, et al.	Decreased triglyceride-rich lipoproteins in transgenic skinny mice overexpressing leptin.	Am J Physiol	280	E334-E339	2000
Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S	A role for ghrelin in the central regulation of feeding.	Nature	409	194-8	2001
Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K	Ghrelin and Des-acyl Ghrelin: Two Major Forms of Rat Ghrelin Peptide in Gastrointestinal Tissue.	Biochem Commun	279	909-13	2000
Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al.	Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans.	Endocrinology	141	4255-61	2000
Nakazato M, Hanada R, Murakami N, et al.	Central effects of neuromedin U in the regulation of energy homeostasis.	Biochem Commun	277	191-4	2000
Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, et al.	Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats.	Biochem Commun	276	905-8	2000
Kojima M, Haruno R, Nakazato M, et al.	Purification and identification of neuromedin U as an endogenous ligand for an orphan receptor GPR66 (FM3).	Biochem Commun	276	435-8	2000
Date Y, Murakami N, Kojima M, et al.	Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats.	Biochem Commun	275	477-80	2000
Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K	Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor.	J Biol Chem	275	21995-2000	2000