

D. 考察と結論

増加する若年発症 AN の疫学基礎調査として、我々は小児科学的に生徒の心身の状態が常時把握された学校集団における経時的な生徒の成長データの解析に基づく頻度調査を行った。その結果、AN 予備軍ないしは初期徴候とみなせる不健康やせ群の頻度が中学 3 年生で 9.9～26.0%、高校 3 年生で 14.1～27.4%であった。中学 3 年で「不健康やせ」を呈する子は、健康な子に比し、有意に高校 3 年で「不健康やせ」であった。また中学から高校へと経過する中で著明な体重減少、いわゆる「激やせ」を呈し、他の身体疾患が否定されるために成長曲線上の所見だけで AN と推定されるケースが 5.4～6.7%であった。

若年発症 AN の頻度調査は世界的に少なく、方法論の問題、地域性の問題、疾患定義の問題等が指摘されている。我々の成長曲線を用いた頻度調査の母集団は、ある一定社会経済レベルの子女を継続的、経時的に経過観察したものである。心の問題に踏み込むことなく、日本の学校保健の現場に定着した身体計測値を活用し、成長曲線への記入により、生徒の個人成長データの悪化をはっきりと把握するこの方法は、AN 診断の一つの有効なモデルとして提案される。対象校の保健管理には複数の AN 治療経験のある小児科医が携わり、保健室にはその小児科医が常駐し、身体診察、旅行等での食事調査を行っている。厳密に把握された集団という点で、今回の調査の信頼性を高めるものと思われる。

日本では女子のやせ傾向が進行しており、AN 患者の急増および低年齢化が重大な問題となっている。小児期発症 AN は、成長・発達の

スパート期の長期に渡る重篤な栄養障害により、回復に長期間を必要とし、場合によっては不可逆的な心身両面の発育障害をもたらす。AN の予防および早期発見が急務と考えられる。

AN 患者は、病識がなく、やせを否定し、家族が勧めても病院を受診しない。また、早期の段階では、診断が難しく単なるやせと見過ごされやすい。そのため、最終医療機関受診に至るまでには長い年月が必要で、受診時には著明なやせのため、命に関わる状態の時も多い。

AN 患者を、著明なやせに陥る前に早期発見することが、肝腎であるが、現在の日本では女子のやせが増加しているにもかかわらず、学校保健の現場では、定期身体計測が生かされず、やせが放置されている。我々はその状況を看過するべきではない⁸⁾と考え、成長曲線を用いた不健康やせをスクリーニングする方法を提案してきた。

成長には生物学的、心理的、社会的環境などすべての要素が反映され、その成長を評価するのに最も有用なのが成長曲線である⁹⁾。一般に 2～3 歳から 6 歳までの身長、体重は、その個体に固有の体格を反映し、思春期までパーセンタイル成長曲線上ほぼ同一成長区分帯（チャンネル）内を成長することが知られている⁶⁾。成長曲線のパターンから種々の成長障害の発見が可能であるが、AN の早期診断と成長曲線パターン変化との関連について検討した報告は未だ数少ない。

我々は、AN 患者の成長データを解析し、やせの始まり方を研究してきた¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。成長曲線上その児本来のパーセンタイル曲線のカーブよりも 1 チャンネル下にシフトしてやせているものは単なるやせではなく、成長が阻害された不健康なやせと考えた。この「不健康やせ群」を AN 予備軍、ないしは AN の初期兆候を示す群とみなした。B. Lask らも、AN 診断基準の体重減少の程度を、身体発育が途上である若年者の場合には、「期待される体重増加がないこと」とすべきであることを提案している¹²⁾。今回の研究でも、AN が疑われる体重減少例の大部分が、極端な体重減少の前に不健康やせの定義を満たす体重増加不良、体重減少を認めていた。このことより、身体計測値から成長曲線を作成することが、AN の予防や早期発見における有用な手段であることが改めて確認された。

また今回の研究では、中学 3 年の時点で成

長曲線パターンから不健康やせ群に分類された生徒は、高校3年の時点においても高率に不健康やせを呈していた。ANと診断されるほどの体重減少はなくても、やせ・ダイエット自体の害は、骨粗鬆症¹⁴⁾、低エストロゲン状態、更年期障害様症状、月経障害、将来の不妊症^{15) 16)}のリスクにつながることは明らかである。そのやせた状態が長く続くこと自体の成長期の身体に与える悪影響は見逃せない。

また年に1回の身体測定では、急激な体重減少を見逃すリスクが高く、身体計測の回数を増やすよう提案する。不健康やせの生徒には慎重な経過観察を行う。また体重減少が続く時生徒には、自らの成長曲線を振り返ってもらい、やせの危険について保健指導を行い、やせの進行を食い止める。それでも体重減少が続く生徒には、精査のため医療機関を紹介する。この方法により、ANの早期発見、予防が可能である。

ANは学校でその疑いある生徒を発見し、早く医療機関での確定診断につなげたい。しかし今回我々は、特に注意を要する不健康やせの生徒を保健室に呼び、問診、診察、体脂肪測定の実施を試みたところ、本人や担任教諭の予想外の神経質な反応にであった。あらためて教育現場で、思春期女子に診察に準じた行為を施すことの難しさを感じた。生徒と親・教師・医師の日頃の連携と本疾患への共通認識の大切さが示唆された。

以上の研究結果をふまえ、今後は学校教諭との連携を深めつつ身体計測の回数を増やし、不健康やせ群をプロスペクティブに調査していく。とともに、全国的調査の実施を予定している。

参考文献

- 1) Doyle, J. Bryant-Waught R: Epidemiology. In: Lask, B & Bryant-Waught, R (eds) Anorexia Nervosa and Related Eating disorders in Childhood and Adolescence P41-61 2000
- 2) 田中徹哉、渡辺久子、南里清一郎、松尾宣武他：女子中学生における神経性食欲不振症の頻度 異常やせ群のスクリーニングとその解析 (第1報) p150-158、平成9年度厚生省心身障害研究 効果的な親子のメンタルケアに関する研究
- 3) 渡辺久子、田中徹哉：女子中学生における神経性食欲不振症の頻度 過去10年間の異常やせ群のスクリーニングとその解析、p32-34、

平成10年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第3/6)

4) 渡辺久子、田中徹哉：女子中学生における不健康やせ群の頻度、p986-987、平成11年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書

5) 津崎、松尾ほか：日本人正常小児の成長曲線の作製、ホルモンと臨床 3、p255-261、1987

6) Malina & Bouchard: Somatic Growth, Growth, Maturation, and Physical Activity. Human Kinetics Books, pp60-64, 1991

7) 村田光徳、山崎公恵、伊谷昭幸ほか：5歳から17歳までの年齢別身長別標準体重について、小児保健研究、39、p93-96、1980

8) 松尾宣武、安蔵慎：身体計測、学校医マニュアル第4版、大国真彦編著、p111-121、文光堂

9) Needlman RD: Assessment of Growth. Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed). Behrman, Kliegman & Jenson, W. B. Saunders company, Philadelphia, pp57-61, 2000

10) 渡辺久子ほか：小児科における神経性食欲不振症児の診療体制づくりー成長曲線を用いた包括的治療アプローチの試み(第一報)、平成9年度厚生省心身障害研究 効果的な親子のメンタルケアに関する研究、p139-149

11) 坪田祐子、渡辺久子：神経性食欲不振症児の診断基準 体重減少の解析と若年発症患者用診断基準、平成9年度厚生省心身障害研究 効果的な親子のメンタルケアに関する研究、p168-179

12) 渡辺久子：小児期発症の神経性食欲不振症の実態と対策に関する研究、平成10年度厚生科学研究報告書(第3/6)、p35-39

12) Lask, B and Bryant-Waught, R: Early onset Anorexia Nervosa and Related Eating Disorders. J. Child Psychol Psychiatry, 33:281-300, 1992

14) 塚原典子、江澤郁子：栄養と骨塩量。骨粗鬆症と骨塩定量(森田陸司監修)。メジカルレビュー社、p199-204, 1994

15) 福岡秀興：危険がいっぱい思春期ダイエット。芳賀書店、2001

16) 宮川勇生、石丸忠之、加藤 紘、他：思春期における続発性無月経に関するアンケート調査：第一度無月経と第二度無月経の比較を中心として。日産婦誌、51:755-761, 1999

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握及び対策に関する研究
分担研究報告書

2. 思春期やせ症の生体リズムとフィットネスに関する研究
2-A 思春期やせ症における自律神経機能：身体活動度の影響を除外した検討
分担研究者 徳村光昭 慶應義塾大学保健管理センター 専任講師

研究要旨

我々は平成12年度の本報告書において、神経性食欲不振症(AN)入院患者に対して心拍変動解析を行い、ANにおける徐脈の成因が副交感神経活動の相対的優位性によることを示唆する成績を報告した。今回、身体活動度の影響を除外して自律神経機能を評価するために、厳重な安静治療を行う前に初回の心拍変動解析を行い得たAN外来患者を対象として心拍変動解析を行った。その結果、ANの極期に認められる副交感神経活動の優位性は、安静治療によりもたらされたものではなく、ANの病態そのものであることが示唆された。

見出し語：思春期発症神経性食欲不振症、徐脈、自律神経機能、心拍変動解析、身体活動度、副交感神経活動の相対的優位性

研究協力者

福島裕之 慶應義塾大学小児科学教室 助手

トル解析を行った。治療開始前と体重回復時の比較は paired t-test を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

A. 研究目的

神経性食欲不振症(AN)入院患者に対して心拍変動解析を行い、入院時は体重回復時に比し副交感神経活動が相対的に優位であることを平成12年度の本報告書において報告した[1]。ただし、身体活動度が入院時(ベッド上安静)と体重回復時(通常室内生活)で異なるため、身体活動度の違いが解析結果にもたらす影響を否定できなかった。そこで今回、厳重な安静治療を行う前に初回の心拍変動解析を行い得たAN外来患者を対象とし、身体活動度の影響を除外して自律神経機能の評価を行った。

B. 研究方法

対象はAN女子5例(12-17歳、中央値14歳)。全例に対して治療開始前および体重回復時(4-13ヵ月後、中央値7ヵ月後、ともに自覚症状がない範囲の生活を送っており、絶対安静ではない)に、24時間ホルター心電図を記録した。検査前にホルター心電図に関する説明を行い、全例から検査の承諾を得た。0.04-0.15Hzを低周波成分(LF)、0.15-0.40Hzを高周波成分(HF)、LF/HF比を交感神経活動の指標、%HF(HF/total power)を副交感神経活動の指標とするスペクトル解析と%RR50(先行RR間隔に比し50msec以上異なるRR間隔の出現頻度)を副交感神経活動の指標とする非スペク

C. 研究結果

治療開始前は体重回復時に比し、平均心拍数と交感神経活動の指標は有意に低値で、副交感神経活動の指標は有意に高値であった。(表)

D. 考察

ANにおける自律神経機能については未だ不明の点が多いが、過去にいくつかの報告がある。Kollai[2]らは、アトロピン投与に対する反応、短時間(5分間)の心拍変動解析、迷走神経反射所見から、思春期のANにおいて副交感神経活動が亢進していることを報告した。同様に Kreipe[3]らは、臥床時と起立時の心拍変動を解析し、思春期のANにおいて副交感神経活動が亢進していることを報告した。調べた限りでは、ANに対して24時間の心拍変動解析を行った報告は過去にない。昨年および本年度に我々が行った24時間の心拍変動解析結果は上記の報告に合致するものである。さらに、覚醒時のみならず、睡眠中も副交感神経活動が相対的に優位であることを示す結果であった。

我々はANの診療の場において、今回の解析結果を利用することを試みている。ANの治療を成功させるためには、患者が自分の身体状況に興味を持ち、身体感覚を正しく理解し、主体的に治療に参加することが不可欠であると考えられる[4][5][6]。そこで、我々の医療

<表> 解析結果

	平均心拍数 (bpm)	平均 LF/HF	平均%HF (%)	平均%RR50 (%)
治療開始前	65±13	1.26±0.30	27.1±6.1	37.8±12.7
体重回復時	77±15	1.87±0.32	19.0±3.3	23.4±11.4
	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05

チームに参加している循環器医が各症例の心拍変動解析結果を示したグラフ(本年度報告書、“神経性食欲不振症の体重回復時における自律神経機能”参照)を患者に呈示しながら、徐脈や起立性低血圧など副交感神経活動の優位性によってもたらされると考えられる身体所見を説明し、思考・感情と身体感覚を再統合させるきっかけを作るよう努めている。心拍変動解析結果のグラフは視覚的に分かりやすく、抽象的な表現を用いるよりもすぐれた治療効果をもたらす可能性がある。

ANの診療における最終的な目標は、その発症を予防することにあると考える。今回行った24時間の心拍変動解析は簡便で侵襲がないため、軽症ANや放置するとANを発症する危険性が高いと考えられるAN予備軍を見出す有効な手段になる可能性がある。今後、渡辺、田中が平成11年度に報告した“不健康やせ群”[7]などに対象を広げて、24時間心拍変動解析を行う予定である。

E. 結論

昨年および今回行ったANに対する24時間心拍変動解析結果は、ANの極期に認められる副交感神経活動の優位性が安静治療によりもたらされたものではなく、ANの病態そのものであることを示唆する。心拍変動解析結果を示したグラフを患者に提示することは、思考・感情と身体感覚を再統合させるきっかけとなり、AN治療に寄与すると考えられる。また、24時間心拍変動解析は軽症ANやAN予備軍の発見に有用である可能性がある。

F. 研究発表

本研究の要旨を第105回日本小児科学会学術集会(平成14年4月)にて発表した。

G. 参考文献

- 1) 渡辺久子、福島裕之: 神経性食欲不振症における徐脈の成因 -24時間心拍変動解析による検討-。心身症、特に神経性食欲不振症の実態と対策に関する研究 平成12年度厚生科学研究報告書 p407-409, 1999
- 2) Kollai M, et al.: Cardiac vagal hyperactivity in adolescent anorexia nervosa. *European Heart Journal* 15: 1113-1118, 1994.
- 3) Kreipe RE, et al: Heart rate power spectrum analysis of autonomic dysfunction in adolescents with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorder* 16: 159-165, 1994.
- 4) 渡辺久子: 拒食症と小児科医の役割. *小児科診療*, 58(6): 1029-1034, 1996.
- 5) 上牧 務, 他: 神経性食欲不振症, 私はこう治療している-小児科の立場から. *小児科診療*, 59(8): 1273-1277, 1996.
- 6) 福島裕之, 他: 摂食障害とチーム医療. *小児看護*, 20(1): 81-86, 1997.
- 7) 渡辺久子, 田中徹哉: 女子中学生における不健康やせ群の頻度, 心身症, 神経症等の実態把握及び対策に関する研究 平成11年度厚生科学研究報告書 p986-987, 2000.

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握及び対策に関する研究
分担研究報告書

2. 思春期やせ症の生体リズムとフィットネスに関する研究
2-B 神経性食欲不振症の体重回復時における自律神経機能

分担研究者 徳村光昭 慶應義塾大学保健管理センター 専任講師

研究要旨

神経性食欲不振症(AN)の体重回復時における自律神経機能を評価するため、AN3例に対し、入院時(安静)と体重回復時(安静と通常の室内生活)に24時間心拍変動解析を行った。体重回復時に通常の室内生活をした状態では、全例で副交感神経活動の優位性は消失し、交感・副交感神経活動の概日リズムが認められた。しかし、安静状態では、1例で副交感神経活動の優位性が残存し、2例で副交感、1例で交感神経活動の概日リズムが欠如していた。この成績は体重回復時にも潜在的に副交感神経活動の優位性が持続しているAN症例があることを示唆する。

見出し語 : 思春期発症神経性食欲不振症、徐脈、自律神経機能、心拍変動解析、体重回復時、副交感神経活動の相対的優位性

研究協力者

福島 裕之 慶應義塾大学小児科学教室 助手

検査前にホルター心電図に関する説明を行い、全例から検査の承諾を得た。0.04-0.15Hzを低周波成分(LF)、0.15-0.40Hzを高周波成分(HF)、LF/HF比を交感神経活動の指標、%HF(HF/total power)を副交感神経活動の指標とするスペクトル解析と%RR50(先行RR間隔に比し50msec以上異なるRR間隔の出現頻度)を副交感神経活動の指標とする非スペクトル解析を行った。%HFとLF/HFの概日リズムの有無はcosinor法におけるzero amplitude testにより判定した。

A. 研究目的

我々は平成12年度の本報告書において、ANにおける徐脈の成因は副交感神経活動の相対的優位性であり、体重回復時に通常の室内生活をした状態ではこの優位性が消失していることを示す成績を報告した[1]。今回、体重回復時に、入院時と同様な安静状態で副交感神経活動の優位性の有無を検討した。

C. 研究結果 <表> <グラフ>

B. 研究方法

対象はAN女子3例(13-14歳)。全例に入院時(体重65.4±5.2%理想体重、ベッド上安静)および体重回復時(109.4±1.9%理想体重、ベッド上安静と通常の室内生活)の計3回、24時間ホルター心電図を記録した。

体重回復時に通常の室内生活をした状態では、全例で徐脈と副交感神経活動の優位性は消失し、交感・副交感神経活動の概日リズムが認められた。しかしベッド上安静では、症例3で入院時に近い徐脈(平均心拍数入院時51.4、体重回復期57.8)と副交感神経活動の

<表> 解析結果

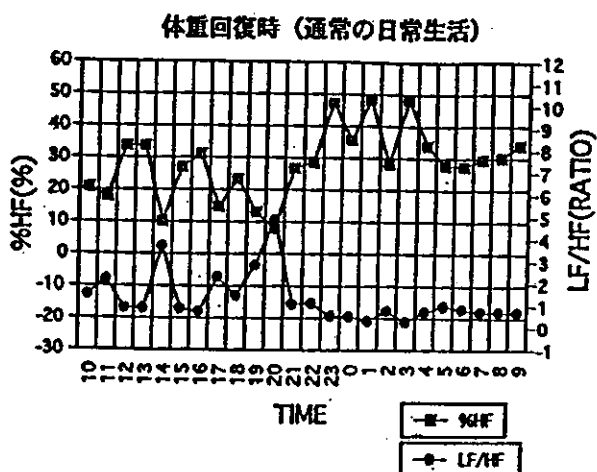
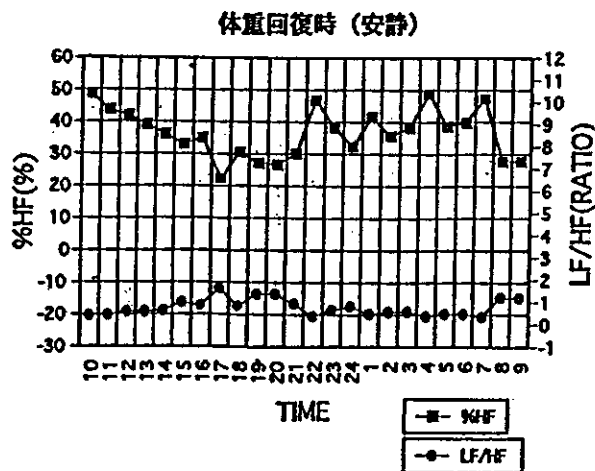
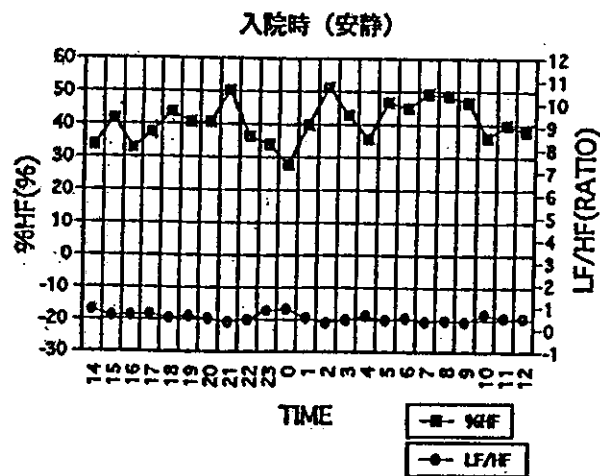
症例	平均心拍数(bpm)			平均%HF			%HF概日リズム		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
入院時(安静)	41.4	40.8	51.4	27.5	38.0	40.3	+	+	-
体重回復時(安静)	68.4	61.2	57.8	16.5	26.5	35.0	-	-	+
体重回復時(通常)	73.6	78.7	71.8	12.0	17.6	27.3	+	+	+

症例	平均%RR50			平均LF/HF			LF/HF概日リズム		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
入院時(安静)	50.3	81.6	44.0	1.27	1.07	0.53	-	+	-
体重回復時(安静)	21.5	46.6	57.8	2.39	1.48	0.71	+	+	-
体重回復時(通常)	24.7	11.3	33.4	2.34	2.36	1.00	+	+	+

%HF,%RR50:副交感神経活動の指標

LF/HF:交感神経活動の指標

〈表〉症例3における%HF、LF/HFの日内変動



優位性(%HF=35.0,%RR50=57.8, LF/HF=0.71)が残存し、症例1,2で副交感神経、症例3で交感神経活動の概日リズムが欠如していた。

D. 考察

対象とした3例は、体重回復時には入院時に見られた徐脈は消失しており、臨床的に自律神経機能は正常化したと判断された。通常の日常生活をした状態で行った心拍変動解析結果はこの判断を支持する。しかし、安静状態で体重回復時に行った解析結果は副交感神経活動の優位性が残存する症例があることを示唆する。症例3は安静にすることにより入院時に近い徐脈を呈し、入院時と同様に交感神経活動の指標が低値、副交感神経活動の指標が高値を示した。昼夜を通じて副交感神経活動の優位性が残存したために交感神経活動の概日リズムが欠如していたことが考えられる。症例2も安静にすることにより、程度は軽いが症例3と同様の変化を示しており、副交感神経活動の優位性が軽度残存している可能性がある。症例1で副交感神経活動の概日リズムが欠如していた理由は不明であるが、副交感神経活動が完全に正常化していないことを示している可能性がある。

E. 結論

今回の成績は体重が正常に復し、日常生活の上で徐脈が消失しても、潜在性に副交感神経活動の優位性が持続しているAN症例があることを示唆する。体重回復後も、ANの自律神経機能に関する継続的評価が必要であり、安静状態での心拍変動解析は有用な評価法と考えられる。

F. 参考文献

- 1) 渡辺久子、福島裕之：神経性食欲不振症における徐脈の成因 —24時間心拍変動解析による検討—。心身症、特に神経性食欲不振症の実態と対策に関する研究 平成12年度厚生科学研究報告書 p407-409,1999

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握及び対策に関する研究
分担研究報告書

2. 思春期やせ症の生体リズムとフィットネスに関する研究

2-C 思春期やせ症における運動管理

分担研究者 徳村光昭 慶應義塾大学保健管理センター 専任講師

研究要旨

小児期発症神経性食欲不振症患者において、体重回復期の運動耐容能評価から学校における運動管理について検討をおこなった。体重回復時の運動耐容能は著明に低下しさらにその改善には長期間を要した。小児期発症神経性食欲不振症では、体重回復過程および体重回復後 6 ヶ月間は個々の運動耐容能に応じて学校体育、部活動への参加等に関する適切な運動管理が必要と考えられる。

見出し語：小児期発症神経性食欲不振症、運動耐容能、運動管理

A. 研究目的

神経性食欲不振症は精神と身体の双方を蝕む疾患であり、特に小児期発症例では成長・発達のスパート期の体重減少と飢餓による多臓器障害により、深刻な心身両面の発育障害をもたらす。急性期には電解質異常や不整脈などによる突然死、また回復期には運動耐容能の低下、低身長、脳萎縮、二次性徴遅延、子宮・卵巣の発育異常、骨粗鬆症、精神障害など様々な障害がみられる。神経性食欲不振症患者の治療では、精神面だけでなくこのような身体面を考慮し児童精神科医を中心に各疾患のエキスパートを加えた医療チームによる包括的医療が必要である²。しかしながら、身体合併症を考慮した一定の治療指針は未だ確立されておらず、日常生活や学校での運動管理に関しても一定の基準がないため、治療者によってその内容が大きく異なるのが現状である。本研究では、体重回復期の小児期発症神経性食欲不振症患者を対象とした運動耐容能評価から、学校における運動管理について検討をおこなった。

B. 研究方法

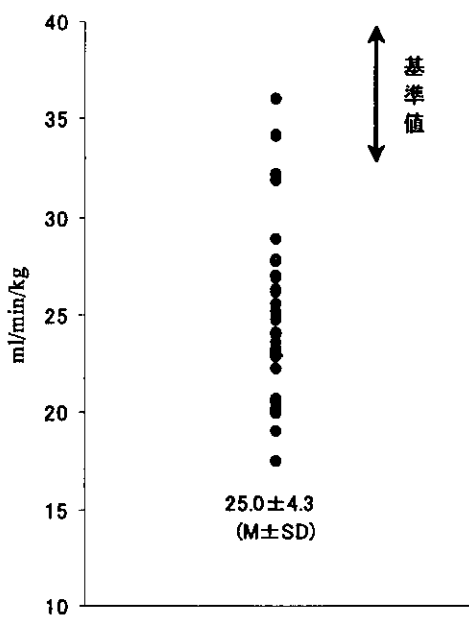
対象は平成6年から平成13年にかけてK大学病院小児科を受診し治療を受けた神経性食欲不振症の女子32名（受診時年齢10～17歳（中央値14歳）、発症時年齢8～16歳（中央値13歳）、受診時肥満度 $-50 \sim -3\%$ （平均 -29% ）、体重減少率 $-10 \sim -50\%$ （平均 -23% ））である。32例中14例は受診時初経発来前で、その他の18例では二次性無月経（無月経期間2～27ヶ月（平均8ヶ月））が認められた。32例中25例は入院、7例は自宅安静・外来通院により、医療チームによる包括的治療をおこなった。またこれらの治療と並行して、定期的な心機能検査、内分泌機能検査、体脂肪率測定（4電極インピーダンス法）を開始した。治療開始後十分な体重回復を認め、急性期にみられた心機能、内分泌機能などの検査異常値が改善し、また体脂肪率が25%に達した時点で、運動負荷試験による運動耐容能評価をおこなった（運動負荷時肥満度 $-19 \sim +20\%$ （平均 -2% ）、受診時からの体重増加 $+4 \sim$

$+103\%$ （平均 $+42\%$ ））。運動負荷は呼気ガス分析を併用した自転車エルゴメーターによる Ramp 負荷（20watt/分）をおこない、最高酸素摂取量を求めた。32例中12例では、初回運動負荷試験後3ヶ月毎に運動負荷試験を繰り返し運動耐容能の定期的評価をおこなった。

C. 結果

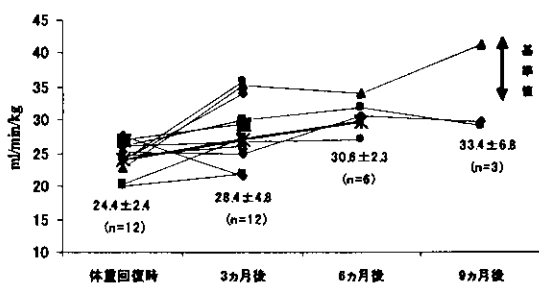
体重回復期におこなった初回運動負荷試験上の最高酸素摂取量は、 $17.5 \sim 36.0 \text{ml/分/kg}$ （平均 25.0ml/分/kg ）で、32例中30例は健康小児基準値未満の低値を呈した（図1）。なお、運動負荷試験上、不整脈などの心肺応答異常を呈した症例はなかった。3ヶ月毎に運動負荷試験を繰り返し運動耐容能の経時的変化を評価し得た12例では（図2）、初回の最高酸素摂取量平均値 24.4ml/分/kg （全例基準値未満）、3ヵ月後 28.4ml/分/kg （12例中9例基準値未満）、6ヵ月後 30.6ml/分/kg （6例中4例基準値未満）、9ヵ月後 33.4ml/分/kg （3例中2例基準値未満）と、徐々に改善傾向は認めるものの体重回復後も長期に渡って低値が継続した。

32例中19例において治療開始後1ヶ月毎の体脂肪率計測が可能であったが、19例全例において過体重のない体重回復早期からすでに体脂肪率30%以上の過脂肪症が認められた（図3）。

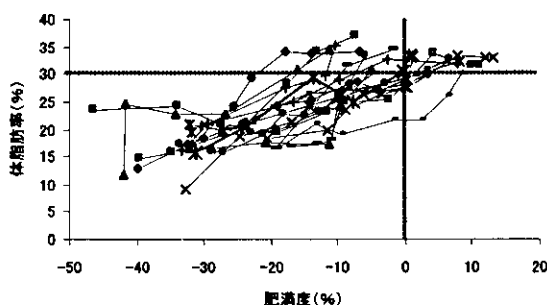


(図1) 体重回復期最高酸素摂取量

(図2) 12例の酸素摂取量変化



(図3) 肥満度と体脂肪率の関係



D. 考察

若年発症の神経性食欲不振症患者では、体重回復期に著明な運動耐容能低下および体脂肪率高値を認め、

さらにこれらの改善には6~9ヶ月以上の長期間を要した。成長期の長期に渡る低栄養状態、さらに安静治療にともなう身体活動量低下による筋肉量の減少および質的異常がその原因と考えられる。

運動耐容能低下や体組成異常の存在は、根気のなさにつながり学業をはじめとする健全な社会生活への復帰の妨げとなる。また運動耐容能が低下した状況での無理な運動は、スポーツによる障害や事故を招く可能性も考えられる。今回の成績から、若年発症の神経性食欲不振症患者では、体重回復後も約6ヶ月間は個々の運動耐容能に応じて適切な運動管理が必要と考えられる。また定期的な運動負荷試験による運動耐容能評価は、治療・管理上有用な手段と考えられる。

さらに体重回復期の運動耐容能低下の程度を低減するため、治療過程上できる限り早期から安全な範囲で身体活動量を高めていくことが必要と考えられる。我々は入院治療中の体重回復期神経性食欲不振症患者を対象として積極的な運動療法を試みているが、適切な運動は安全であり、運動耐容能を改善し、さらに治療にともなうストレスを軽減することにより治療コンプライアンスを向上することが確認されている。また運動は神経性食欲不振症患者にみられる骨密度減少を抑制し将来の骨粗鬆症発症の予防につながることが期待される³⁴。

神経性食欲不振症ではこのような身体面を十分考慮した治療、管理が必要である。今回の検討において運動耐容能低下は体重回復後も長期に渡って持続が認められた。小児期発症神経性食欲不振症では、食行動、体重、月経の回復度、および脈拍、血圧、体温、合併症の程度に加えて⁵、運動耐容能を加味した体育、部活動への参加等に関する運動管理を含めた治療プログラム作成が今後の課題と考えられる。

E. 結論

小児期発症神経性食欲不振症患者では、体重回復期に著明な運動耐容能低下および体脂肪率高値を認め、さらにこれらの改善には長期間を要する。神経性食欲不振症では、体重回復過程および体重回復後6ヶ月間は、個々の運動耐容能に応じて学校体育、部活動への参加等に関する適切な運動管理が必要と考えられる。

F. 研究発表

本研究の要旨は、第48回日本学校保健学会(平成13年11月17日、宇都宮)において報告した。

G. 参考文献

1) 徳村光昭、渡辺久子: 体重回復期の神経性食欲不振症患者を対象とした運動療法 心身症、神経症等の実態把握及び対策に関する研究 平成12年度厚生科学

研究（子ども家庭総合研究事業）報告書：402－406，
2001

2) 福島裕之、徳村光昭、小口恵子、渡辺久子：摂食障
害とチーム医療 小児看護，20(1)：81－86，1997

3) Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM.
Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Eng J
Med* 311:1601-1606, 1984

4) Close M. Physiotherapy and exercise. In: Lask B,
Bryant-Waugh R. editors. *Anorexia nervosa and related
eating disorders in childhood and adolescence*. 2nd ed.
Psychology Press; p.289-305. 2000

5) 渡辺久子：小児期発症の神経性食欲不振症児に関す
る研究 心身症、神経症等の実態把握及び対策に関す
る研究 平成 12 年度厚生科学研究（子ども家庭総合
研究事業）報告書：385－395，2001

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
思春期やせ症（神経性食思不振症）の実態把握及び対策に関する研究
分担研究報告書

3. 思春期やせ症の骨発育に関する研究

3-A 思春期やせ症における骨量の推移

分担研究者 福岡秀興 東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学 助教授

研究要旨

骨密度は思春期に急激なエストロゲンの増加により急激に増加し 20 歳前に最大骨密度に到達する。またエストロゲンの低下は急激な BMD の減少を引き起こし、低下した BMD はキャッチアップすることはないと言われている。神経性食思不振症は著しいエストロゲン減少を呈し、骨量の大幅な減少と回復不能な BMD の低下を示すといわれている。

今までの症例の分析を行った。骨量は低下傾向を示すことと、本疾患ではエストロゲンよりも BMI と骨量に強い相関を得た。また短時間に急激な BMD 減少と増加を示す例があるもそれは BMI の推移と平行して変化した。これは栄養状態の管理の重要性を強く示唆するものである。

見出し語 : 神経性食思不振症、最大骨量、思春期、
卵巣機能

研究協力者

石飛裕美 東京大学大学院医学系研究科国際生物
医科学講座

A. 研究目的

成長期にある思春期には多くの栄養素が必要とされるが、現在は健常者を含め不足している。特にタンパク質、エネルギー、カルシウム、鉄、亜鉛の摂取量は不足している。これら栄養素の不足は成人後の予後を大きく左右する。特に神経性食思不振症 (AN: anorexia nervosa) 患者は、極端な栄養不足にあるため、多くの合併症を含めて成人となった後の予後に多くの障害を残す可能性がある⁽¹⁾。現在増加傾向にあり確かな対応を十分に検討することは社会的に、極めて重要な問題である。なかでも特に骨発育の障害を引き起こす可能性が指摘されている。これは極端な低栄養状態に暴露されることと、体重の極端な低下による生ずる中枢性の性腺機能障害が原因となって生ずると考えられる。骨量の増加は思春期が最も著しく、18 歳で完成するということが明らかとなってきた^{(2) (3)}。場合によっては 15 歳頃に完成するという研究者もいる⁽⁴⁾。それ故、AN は最も骨発育の盛んであるべき時にその発育が著しく阻害され、低骨塩量の状態で一生を過ごさなくてはならない。それは、それ以降の長い人生に著しい悪影響を及ぼす。即ち骨粗鬆症発症の危険性は当然高い。更に大規模な疫学調査で、骨粗鬆症の患者は認知障害、心臓血管障害の発症頻度も高いことが明らかになりつつある。それ故 AN の骨代謝および骨量の予後を分析することは極めて重要なことである。更にこの解析を通して、骨量を回復させ得る因子を明らかにすることが可能であるならば、AN の予後改善の治療指針に大きな進歩が開けることとなる。

現在摂食障害として過食症と AN が代表的疾患であ

るとされているが、骨への影響は AN の方が予後は良いとの報告もある。我々の知見から果たして予後が良いか否かも併せ検討していかなくてはならない。

我々は、今年度は今までの臨床データの解析を行い、以上の視点からこれらの因子の検討を試みた。またこの分析から解明すべき問題点の抽出も試みた。

B. 研究方法

対象は、慶応大学病院小児科病棟に入院した AN の男子及び女子を含むもので、入院後軽快し、外来で経過観察を行っている AN 患者である。更に BMI、エストロゲン濃度 (E2)、IGF-1 (SM-2)、FSH、TSH、free T3、free T4、体脂肪率等を測定した。各人に対し、患者さんのプライバシーは明らかにされないことなどの説明を行いインフォームドコンセントの得られた症例のデータを分析した。

これらと BMD との相関性を検討 (paired t- 検定) した。BMD の経過を長期に観察できた症例について、BMI の推移との相関についても検討した。経時的に BMD の推移をみて、上昇群と下降群、または不変群に分類ができるか否かについても検討した。

C. 研究結果

1) 対象: 対象は女子 30 名、男子 2 名である。入院時の体重は BMI で、 14.06 ± 1.92 (mean \pm SD) であった。DEXA 法で腰椎 L2-4 の骨密度 (g/cm^2) を経時的に測定した。測定し得たのは 22 名であり、1 年以上 BMD の測定が可能だったのは 16 名であった。

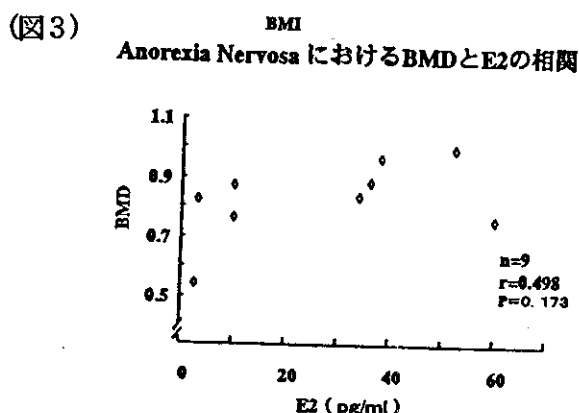
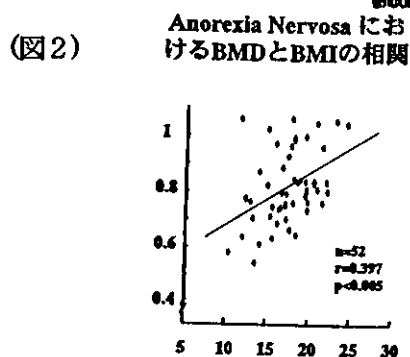
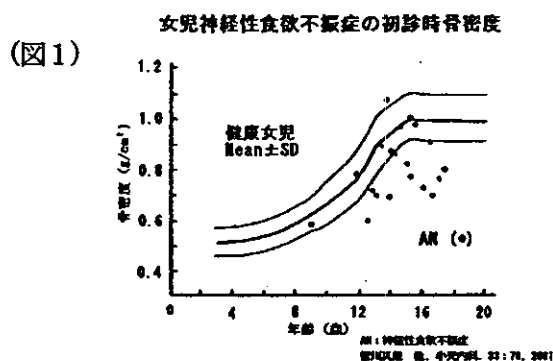
2) 初診時の BMD と健康女子の BMD との関係: AN 患者の初診時の BMD を健康な女子の BMD⁽⁴⁾ と比較した (図 1)。腰椎 BMD の成長は 15 歳前後でピークに到達し、それ以降は残念ながら、成長していかない。図で明らかのように、AN 群で初診時の BMD が正常範囲

内にあったのは40%に過ぎず、60%は骨減少症または既に骨粗鬆症と診断される骨量であった。この低骨塩量がキャッチアップできるか否かは大きな問題である。

3) BMD と上記の各因子との相関性の検討:

BMD と各因子につき相関性を検討し paired t 検定を行った。その結果、相関性は、BMI ($r=0.397, p<0.01$)、SM-2 (IGF-1) ($r=0.560, p=0.117$)、E2 ($r=0.498, p=0.173$)、free T3 ($r=0.330, p=0.230$)、体脂肪率 ($r=0.260$) の順であった。この結果、AN の骨量を規定する因子として、BMI が最も重要である可能性が明らかとなった。また脂肪組織は副腎由来のアンドロゲンをエストロゲンに転換産生する重要な内分泌臓器でもある。体脂肪量をすべて表す指標でないが皮下脂肪量はある程度脂肪量を表す指標と期待して検討した。ところが皮下脂肪量は殆ど BMD とは相関が認められなかった。

また女儿の場合中枢性性腺機能低下があり、卵巣機能が働かずエストロゲン(E2)の低下が見られており、この低エストロゲン状態が骨量を低下させる大きな要因と考えられている。そのためもっと相関性が高く見出されると予想したが低かった。皮下脂肪量との相関がないとの結果とも整合する結果とも言える。



そこで、BMI と BMD について表示したものが図2である ($r=0.397, p<0.01$)。BMD とエストロゲンの相関を見たのが図3である。エストロゲン濃度よりもむしろ BMI との相関性がより高く、栄養状態が骨の発育にむしろ大きく関与していることが明らかとなった。また SM-2 は GH の影響を受け肝臓で産生される成長因子であるが、栄養状態を示す指標でもある。SMO-2 と BMD の相関は BMI とエストロゲンとの中間に位置しており、これは BMI と BMD に強い相関のあることを示す一つの傍証ともなっている。

また甲状腺機能も骨成長に重要であるが、そのうち fT3 が比較的相関があった。

4) 性腺機能と甲状腺機能:

性腺機能に関しては FSH と E2、甲状腺機能に関しては TSH と fT3 の関係を検討したが、相関性はほとんど見出されなかった。

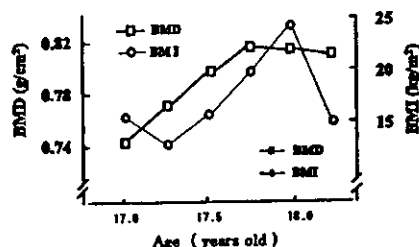
5) 経過観察例の群化:

経過観察例は、BMD の上昇群 12 名と下降群 4 名の 2 群に分かれた。この 2 群に分かれる要因の分析が重要である。特に BMI との相関性が高いとの結果を (3) で得たので、長期にわたり観察できた 2 例で、BMI と BMD との推移をみたものが図4-1、-2である。BMI の推移と BMD が極めて強い相関性をもって推移していることが分かる。両者でエストロゲンも測定したがそれは BMI 程 BMD を規定する要因ではなかった。

また下降群の特徴は BMI の減少を伴っていた。しかしこの下降群の観察期間は短く現時点では更に経過の観察を要する。

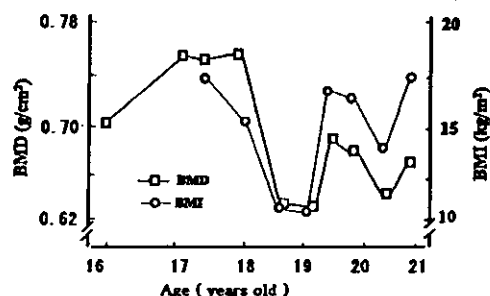
(図4-1)

AN における BMD と BMI の経時的推移 (#2)



(図4-2)

AN における BMD と BMI の経時的推移 (#3)



D. 考察

最近の骨代謝学の進歩の著しい成果の一つは、最大骨密度は20歳までに到達するとの知見である⁽²⁾。骨密度は思春期に急激に増加し20歳前に最大骨密度に到達する。15-6歳頃に最大骨密度(PBM: peak bone mass)に到達するとの報告もある。さらにPBMは20歳以降増加することは極めて困難であり、骨粗鬆症の予防は従来から言われてきた閉経以降のエストロゲン補充療法や生活習慣のみでは不可能である。即ち思春期の骨量増加は閉経期以降の骨粗鬆症の発症を予防する上で何よりも重要であることが明らかとなってきたのである。思春期は骨代謝の面からも重要といえる。思春期の急激な骨密度の増加は、成長因子の急激な増加、性腺機能の活発化による⁽⁵⁾。女兒ではこの急激な増加は主としてエストロゲンに支配されている。これらが極めて巧妙な相互作用で骨量の急激な増加をみる。しかしその増加期間は極めて短時間に終了する。これを「ウインドウの開く時期」と表現する学者もいる。その時エストロゲンが低下するならば、急激なBMDの減少を引き起こし、一旦低下したBMDはキャッチアップすることはないと言われている。一度でも無月経を経験した女性は骨粗鬆症による骨折の危険性は高いとすら言われている程である。なかでも、思春期の骨量増加を抑制する疾患としてANが注目されつつある。時代の影響で本疾患は増加傾向にあり、その本体解明と治療に対する社会的要請はきわめて高い。先進諸国でも本疾患は増加傾向にあり、以前は社会的に経済的に豊かな階層に多かったが現在は階層を問わず増加傾向にあることが指摘されている。日本にも米国と同じ傾向が現れつつある。神経性食不振症は極端な体重とエストロゲン減少を呈する疾患であり、骨量の大幅な減少と回復不能なBMDの低下を示すことが予想された⁽⁶⁾。また本疾患の分析を通じてなお不明な点が多い思春期の骨代謝の解明にも可能ではと考えられる。

そこで我々は、慶応大学小児科学教室で治療されたAN症例を分析した。その結果、思春期の骨代謝は、従来考えられてきたもの以外の因子も考慮すべきであることが示されたのである。症例によっては、短時間に急激なBMD減少と増加(年間約20%近い増減)を示す例や、極端な体重減少にもかかわらずBMDの変化を示さない例があった。このように、現在の骨代謝学の概念⁽⁷⁾とはかけ離れた推移を示す例があるのである。以下それを論ずる。

1) 初診時のBMD :図1に健康な女兒の骨密度推移とAN症例の初診時のBMDをプロットした。健康者と比べ低骨塩量量の例が多いことが示されている。約60%が既に骨量減少症または骨粗鬆症と診断されても

良い状態である。16歳以降の低骨塩量群が今後果たして骨量が増加するか否かは、成人となった以降での予後を決定することになる。詳細な分析が望まれるところである。

2) 骨量を規定する因子:「骨代謝におけるエストロゲンドグマ」という言葉に示されるように、性ホルモンは骨代謝を強く制御すると予想されている。しかしAN患者で、最も強く相関する要因は、BMI ($p<0.01$)であった。エストロゲン濃度とは強い相関性は認められなかった。また、脂肪組織は副腎由来のアンドロゲンをエストロゲンに転換する酵素アロマターゼを有しているため、皮下脂肪量とBMDも相関すると予想していた⁽⁸⁾。しかし無かった。このエストロゲンと皮下脂肪量と強い相関性の無いことは、この時期エストロゲン以上に骨量増加を規定する因子が他にあることを示す。我々の得たデータではその因子はBMIであった。全身の栄養状態を示すSM-2との相関性はエストロゲンよりむしろ高いことも、BMIの重要性を示すものといえる。

3) 症例の検討(図4-1、-2):

BMDを長く経過観察できた2症例を示す。#2は17歳から18歳半ばまで観察したが、BMDはBMIの上昇に伴い急激な増加傾向を示した。BMIが14から22まで増加するのに並行してBMDは年間約11%に達する急激な増加を示した。しかし18歳になってからはBMD25から15へと急激な体重減少を示している。しかしBMDはやや減少するものの大きな減少を示さなかった。今後これだけBMD増加が得られたのであるからBMIを何とか増加し維持できるように努力が必要といえる。#3は、16歳から21歳まで経過を見たものである。本症例は見事にBMDとBMIが密接に相関して推移することを示したものである。また、18歳の時点で、BMIが17から11に急激に低下(約10ヶ月)するのに平行してBMDは0.76から0.63にまで減少している(半年間に17%の減少)。その後、BMIが11から17に回復(半年間)すると共にBMDも0.63から0.68に増加(半年間に8%の増加)していた。その後BMIの変動に同期してBMDが増減した。この例では16歳以降という既に骨量を増加出来るウインドウの時期は過ぎており、骨量の増加は期待できない時期に達していた。それにもかかわらず19歳の時点で一旦低下したBMDの著しい増加が見られている。

これはウインドウの概念がANでは必ずしも適応されない可能性も示唆している。

本症例にみられる内分泌学的背景に関しては今後十分検索していくことが重要である。

以上より、ANの治療では、栄養状態の改善が骨成長に重要であること、またその指標としてBMIはよいマーカーとなることが明らかとなった。更にANは、症例#2、#3に見るごとくBMIは短時間で容易に大きな変動を示すことが示された。これは精神的なサポートに加え十分な注意観察を行ねばならないことを示している。そこに本疾患の治療の困難性が示されている。

E. 結論

思春期やせ症において骨量は低下傾向を示すことと、本疾患ではエストロゲンよりもBMIと骨量に強い相関を得た。また短時間に急激なBMD減少と増加を示す例があるもそれはBMIの推移と平行して変化した。これは栄養状態の管理の重要性を強く示唆するものである。

F. 参考文献

- 1) Johnsson P, Smith GJ, Amner G. The troubled self in women with severe eating disorders (anorexia nervosa and bulimia nervosa). *Nord J Psychiatry*. 55:343-9, 2001.
- 2) Theintz, G., et al., longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1060-1065, 1992.
- 3) 清野佳紀 他. 厚生省心身障害研究「生活環境が子供の健康や心身の発達に及ぼす影響に関する研究」平成7年度研究報告書 59, 1996.
- 4) 皆川真規他. *小児内科* 33: 79, 2001.
- 5) Wastney ME et al., Differences in calcium kinetics between adolescent girls and young women. *Am J Physiol*. 271:R208-16. 1996.
- 6) Munoz MT et al., The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 146:45-50, 2002.
- 7) Ozawa S, et al., Ovariectomy hinders the early stage of bone-implant integration: histomorphometric, biomechanical, and molecular analyses. *Bone* 30:137-43. 2002.
- 8) Cohen PG et al., Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. *Med Hypotheses*. 56:702-8, 2001.

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握及び対策に関する研究
分担研究報告書

4. 思春期やせ症の思春期発育障害に関する研究

4-A 思春期やせ症における最終身長

分担研究者 長谷川奉延 慶應義塾大学小児科学教室 専任講師

研究要旨

小児期、思春期に発症する神経性食欲不振症（若年発症AN）における最終身長について後方視的な検討を行った。既に最終身長に達している16 - 23歳の若年発症AN女性14例を対象とした。全例において、最終身長を計測した。最終身長と両親の身長から算出した標的身長範囲および標的身長とを比較検討した。また、最終身長と経過中の最低の肥満度とを比較検討した。若年発症ANにおける最終身長は、全例において標的身長範囲内であり、標的身長と有意の正の相関を示した。最終身長は経過中の最低の肥満度と有意の相関を認めなかった。治療後の若年発症ANにおける最終身長に関する予後は良好であることが判明した。

見出し語：若年発症AN、最終身長、標的身長範囲、標的身長、肥満度

研究協力者

堀尚明 慶應義塾大学小児科学教室 助手

A. 研究目的

若年発症の慢性疾患において最終身長の予後は必ずしも良好ではない(1)。慢性疾患における最終身長予後不良のメカニズムは必ずしも解明されていないが、低栄養がその一因である可能性がある。一方、長期低栄養状態の代表的疾患である若年発症神経性食欲不振症（若年発症AN）における最終身長の予後は不明である。我々は、若年発症ANにおける最終身長の予後を調査することを目的として後方視的に検討を行った。

B. 研究方法

対象は、1993年から2000年の7年間に慶應義塾大学病院小児科で治療し、既に最終身長に達した16歳から23歳（中央値 19.5歳）の若年発症AN女性14例である。ANの診断は若年発症ANの診断基準を用いた(2)。最終身長到達は身長増加が1 cm / 年 以下になったときと定義した(3)。

両親の身長から標的身長範囲、および標的身長を下記の計算式で算出した(4)。なお、標的身長範囲とは標的身長の ± 2 標準偏差すなわち 95%信頼限界であり、標的身長とは両親の実測身長から点推定される子供の最終身長である。

標的身長範囲 (cm) =

男児 標的身長 ± 9

女児 標的身長 ± 8

標的身長 (cm) =

男児 (PH+MH+13) / 2

女児 (PH+MH-13) / 2

PH：父親の実測身長 MH：母親の実測身長

最終身長が標的身長範囲内である確率を計算した。また最終身長と標的身長の関係を Sperman の順位相関を用いて検討した。

ANにおける低栄養の指標として、経過中の最低の肥満度（最低肥満度）を算出した；肥満度 = (体重 / 標準体重) / 標準体重 (5)。

最終身長と最低肥満度との関係を Sperman の順位相関を用いて検討した。

尚、身長及び体重測定、各種検査については本人および親権者に必要性を説明し同意を得て行なった。

C. 研究結果

1. 最終身長は 147.0cm ~ 167.0cm（中央値 156.5cm）であった。
2. 最終身長は全例標的身長範囲内であった（最終身長が標的身長範囲内である確率=100%）。
3. 最終身長と標的身長は統計学的に有意の正の相関を認めた ($r=0.872$)。
4. 最低肥満度は -50.0% ~ 0%（中央値 -27.5%）であった。
5. 最終身長と最低肥満度に統計学的に有意の相関を認めなかった。

D. 考察

治療後の若年発症ANにおける最終身長の予後は良好であることが判明した。すなわち最終身長は全例において標的身長範囲内であり、最終身長と標的身長との間に有意の正の相関を認めた。若年発症AN最終身長と標的身長との間の相関係数 $r=0.872$ は、一般集団における最終身長と標的身長との間の相関係数 $r=0.75 \sim 0.78$ (6) に近似した。また最終身長は経過中の最低の肥満度と有意の相関を認めなかった。したがって若

年発症 AN における最終身長に寄与する因子として遺伝的素因の関与の大きさが示唆された。しかしながら、本検討で最終身長に対する低栄養の関与を完全に否定することはできない。低栄養の指標として経過中の最低の肥満度のみを用いたからである。今後、肥満度に加えて他の栄養の指標(血中 IGF-1 など) (7) も使用し、かつ経過中の最低値ではなく平均値を用いることにより最終身長と低栄養との関係をさらに検討する予定である。

E. 結論

治療後の若年発症 AN における最終身長に関する予後は良好である。

F. 参考文献

1. 伊藤善也:小児期1型糖尿病の成長に関する検討
1型糖尿病患者の最終身長は低下している
ホルモンと臨床 48(11): 981-85, 2000
2. Lask B, Bryant-Waugh R. Early-onset anorexia nervosa and related eating disorders. *J Child Psychol Psychiat* 1992; 33: 281-300.
3. Catherine DV, et al. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. *Pediatrics* 1998;101:663-668
4. 緒方勤, 松尾宣武:日本人の target height および target range について. *日本小児科学会誌* 1990; 94(7) :1535-1540
5. Yamazaki K, Matsuoka H, Kawanobe S, Hujita Y, et al. Evaluation of standard body weight by sex, age, and height-on the basis of 1990 school year data. *Nihon Shonika Gakkai Zasshi* 1998; 98: 96-102 (In Japanese) (Abstract in English).
6. Luo ZC et al. Target height as predicted by parental heights in a population-based study. *Pediatric Research* 1998; 44(4):563-571
7. Caregaro L ,et al. Insulin-like growth factor I(IGF-I), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clinical Nutrition* 2001 Jun; 20(3):251-257

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
 思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握及び対策に関する研究
 分担研究報告書

4. 思春期やせ症の思春期発育障害に関する研究
 4-B 思春期やせ症における内分泌学的異常と肥満度との関係
 分担研究者 長谷川奉延 慶應義塾大学小児科学教室 専任講師

研究要旨

小児期、思春期に発症する神経性食欲不振症（若年発症AN）における内分泌学的異常に対する低栄養の寄与について、後方視的な検討を行った。11～17歳のANの女性25例を対象とした。insulin-like growth factor-I (IGF-I) および甲状腺ホルモンすなわちfree triiodothyronine (fT3)、free thyroxine (fT4)、fT3/fT4のZスコアと肥満度との関係を Spearman の順位相関を用いて検討した。若年発症ANにおけるIGF-I、fT3、fT4 およびfT3/fT4のZスコアは過去の報告と同様に低値であったが、すべて肥満度と明らかな相関を認めなかった。このことは若年発症ANにおける内分泌学異常には低栄養以外の因子の関与があることを示唆する。

見出し語 : 若年発症AN、IGF-I、甲状腺ホルモン、肥満度

研究協力者

井ノ口美香子 慶應義塾大学小児科学教室 助手

A. 研究目的

成人発症ANにおいてIGF-Iおよび甲状腺ホルモンが低値であることはよく知られている(1)。これら内分泌学的異常のメカニズムは解明されていないが、低栄養がその一因であることが予想される。我々は、若年発症ANにおける内分泌学的異常が本症における低栄養状態に起因するかどうかを知ることを目的として後方視的に検討を行った。

B. 研究方法

対象は、1993年から2001年の9年間に慶應義塾大学病院小児科に入院した11歳から17歳（中央値 14歳）のANの女性25例である。ANの診断は若年発症ANの診断基準を用いた(2)。入院適応は治療ガイドラインにそって決定した(3)。対象には各検査の必要性および集団としてのデータの使用（個人のプライバシーの保護）についての説明を行なった。

内分泌データとして、初回入院時に血中 IGF-I、freeT3、freeT4 を測定し、fT3、fT4 に関してはその比を算出した。IGF-I は radioimmunoassay または immuno radiometric assay を用いて測定し、日本人年齢別基準値を用いて Z スコアを算出した(4)。fT3 および fT4 は radioimmunoassay、chemiluminescent enzyme immunoassay または electrochemiluminescence immunoassay を用いて測定し、当院基準値を用いて Z スコアを算出した（非公的データ）。

肥満度は低栄養の指標として算出した；肥満度=（体重 - 標準体重）/標準体重（5）。

IGF-I、fT3、fT4 および fT3/fT4 それぞれの Z スコアと肥満度との関係を Spearman の順位相関を用いて検討した。

C. 研究結果

各内分泌データの Z スコアを表に示す。若年発症ANにおける IGF-I、fT3、fT4、および fT3/fT4 の Z スコアは いずれも低値であった。

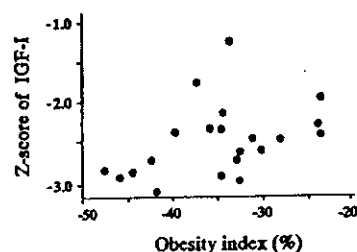
肥満度の範囲は - 50.0 ~ - 23.5%（中央値 - 34.2%）であった。

IGF-I fT3、fT4、および fT3/fT4 の Z スコアはすべて肥満度と明らかな相関を認めなかった。IGF-I の Z スコアと肥満度との関係を図に示す。

〈表〉 内分泌学的データ

Endocrinological parameters	Range (Z-score)	Less than normal range
IGF-I	-3.1 ~ -1.3	18/21
fT3	-6.7 ~ -2.0	22/23
fT4	-3.5 ~ 0.5	9/23
fT3/fT4	-4.9 ~ 0.0	17/23

〈図〉 IGF-I の Z スコアと肥満度との関係



D. 考察

若年発症 AN における内分泌学的データは肥満度と明らかな相関を認めなかった。このことは若年発症 AN における内分泌学異常は低栄養状態だけに起因するものではなく、その他の因子の関与があることを示唆する。AN において自律神経系の異常が指摘されており(6)、これら内分泌学的異常の一因である可能性がある。

しかしながら、本検討で内分泌学的異常に対する低栄養の関与を否定することはできない。理由は以下の2点である。1) 本検討の対象は入院適応を満たした症例に限られており、それは当院で診療を行っている AN 症例全体の 20% に満たない。2) 本検討では低栄養の指標として肥満度のみしか検討していない。

今後、入院症例に限らないすべての若年発症 AN の対象において、他の栄養の指標を用い(摂取カロリーなど)、内分泌学的異常と低栄養との関係を検討していく必要がある。

E. 結論

若年発症 AN における内分泌学異常には低栄養以外の因子の関与がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Inokuchi I, Hasegawa T, Hori N, et al. Lack of correlation between the endocrinological abnormalities and obesity index in anorexia nervosa in childhood and adolescence. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2002 (in press)

2. 学会発表

第15回小児成長障害研究会(2001.11.3 福岡)で発表。

G. 参考文献

1. Jeffrey SF, Foster DW. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors, *Williams Textbook of Endocrinology* 9th edition, WB Saunders, 1998: 1061-1097.

2. Lask B, Bryant-Waugh R. Early-onset anorexia nervosa and related eating disorders. *J Child Psychol Psychiat* 1992; 33: 281-300.

3. Fisher M, Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE, et al. Eating disorders in adolescents: a background paper. *J Adolesc Health* 1995; 16: 420-437.

4. Hasegawa Y, Hasegawa T, Anzo M, Aso T, et al. Comparison between insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) measurement in the diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocrine J* 1993; 40: 185-190.

5. Yamazaki K, Matsuoka H, Kawanobe S, Hujita Y, et al. Evaluation of standard body weight by sex, age, and height on the basis of 1990 school year data. *Nihon Shonika Gakkai Zasshi* 1998; 98: 96-102 (In Japanese) (Abstract in English).

6. Petretta M, Bonaduce D, Scalfi L, de Filippo E, et al. Heart rate variability as a measure of autonomic nervous system function in anorexia nervosa. *Clin Cardiol* 1997; 20: 21-24.

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握及び対策に関する研究
分担研究報告書

4. 思春期やせ症の思春期発育障害に関する研究
4-C 神経性食欲不振症の病態解明：プロトコルを用いた前方視的研究
分担研究者 長谷川奉延 慶應義塾大学小児科学教室 専任講師

研究要旨

神経性食欲不振症（AN）の病態は不明の点が多く、検討も未だ充分ではない。今後さらなる病態を解明し、適切な治療法および予防法を確立するための前方視的検討が必要と考える。

我々は特に小児期、思春期に発症するAN（若年発症AN）の病態を解明することを目的に、プロトコルを用いた前方視的研究を行う。

見出し語：若年発症AN、前方視的研究

研究協力者

井ノ口美香子 慶應義塾大学小児科学教室 助手

A. 研究目的

ANの病態は不明の点が多く、検討も未だ充分ではない。我々はこれまでも若年発症ANについて、様々な方向から後方視的研究を行ってきた。今後さらなる病態の解明を進めるにあたり、前方視的研究が必要と考える。

我々は若年発症ANの病態を解明することを目的に病態把握のプロトコルを作成し、同一のプロトコルを用いて、AN患児を前方視的に追跡研究する。

B. 研究方法

対象は、2001年以降の慶應義塾大学病院小児科及び関連施設における初診AN患児である。ANの診断は若年発症ANの診断基準を用い(1)、入院適応は治療ガイドラインにそって決定するものとする(2)。

初診時すなわちAN急性期から治療回復期に至るまで、診察および検査に関するチェック項目と時期を検討し、プロトコルを作成した。本プロトコルを用いて全対象に対し前方視的な追跡研究を開始した。

C. 研究結果

- 1) 若年発症ANに対する診察・検査プロトコル表に示す。
- 2) 本プロトコルを用いて得られたデータの検討に関しては、追跡期間が短いためまだ具体的な結果に至っていない。

D. 考察

現在、多臓器不全を有する若年発症ANに対して様々な治療が試みられている。しかし病態に不明な点が多く、重症度の指標および早期治療効果の判定に有用な指標は確立されていない。よって個人に適したオーダーメイド治療は不可能である。プロトコルを用いた前方視的研究は、若年発

症ANの多臓器不全に関連する客観的データを急性期から回復期に至るまで系統的に継続して集積することにより、若年発症ANの病態を解明することを目指している。すなわち若年発症ANにおける多臓器不全の中心的臓器または物質を明らかにし、さらに各臓器または各物質の相互関係を考察することができる。また、予後（あるいはその改善など）や後遺症（月経不順、無月経、骨密度低下など）と最も関連するデータを検討すれば、治療開始時の重症度判定や治療早期の効果判定に有用な指標を得ることができる。これらの指標は、将来のANに対するオーダーメイド治療の確立にも有用である。

プロトコルを用いた問題点としては検査による患児の負担を考慮する必要がある。初診時の検査項目には、本プロトコルに示す主に患児のANとしての重症度や治療効果の判定に有用と考えられる項目の他に、他の疾患を除外するための項目が必要になる。このため、初診時の検査は必然的に多くなり、検査室間の移動や採血量に関して、患児の状態によっては負担となる可能性がある。特に入院適応のある患児の場合、初診時に行う検査は、入院1週間以内に行う検査として項目を振り分ける必要がある。

なお、患児および両親に対して診察および検査の必要性について、十分な説明を行い、同意を得た上で行うこととする。

E. 参考文献

1. Lask B, Bryant-Waugh R. Early-onset anorexia nervosa and related eating disorders. *J Child Psychol Psychiat* 1992; 33: 281-300.
2. Fisher M, Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE, et al. Eating disorders in adolescents: a background paper. *J Adolesc Health* 1995; 16: 420-437.

表 若年発症神経性食欲不振症診察・検査プロトコール

週数	0	2	4	備考
身体計測				
身長	○	○	○	診察毎
体重	○	○	○	診察毎
頭囲	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
腹囲	○	○	○	診察毎
皮脂厚・上腕周囲径	○	○	○	診察毎
眼底	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
Tanner stage	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
BMI・肥満度	○	○	○	診察毎
骨年齢	○		⇒	初診時、3.6ヵ月後、以後6ヵ月毎
末梢血				
WBC・Hb・PLT	○	○	○	診察毎
網状赤血球	○	○	○	診察毎
電解質・血液ガス				
Na・K・Cl	○	○	○	診察毎
Ca・P	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
肝機能				
GOT・GPT・LDH	○	○	○	診察毎
腎機能				
BUN・CRTNN	○	○	○	診察毎
一般検尿	○	○	○	診察毎
栄養				
IGF-1	○	○	○	診察毎
TP・ALB	○	○	○	診察毎
糖	○		○	初診時、1、3ヵ月後、以後3ヵ月毎
Fe・フェリチン・TIBC	○		⇒	初診時、以後3ヵ月毎
微量元素(Cu・Zn・Mn・Mg)	(⇒)			必要時(ストック検体)
脂質				
TC	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
HDL-C・LDL-C	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
TG	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
レプチン	(⇒)			必要時(ストック検体)
腹部CT(内臓脂肪定量)	(⇒)			必要時
免疫能				
IgG・IgM・IgA	○		(⇒)	初診時、以後必要時
骨代謝				
骨塩定量	○		⇒	初診時、以後6ヵ月毎
骨型ALP	○		⇒	初診時、以後6ヵ月毎
PICP・オステオカルチン	(⇒)			必要時(ストック検体)
尿中デオキシピリジノリン	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
神経機能				
頭部MRI(またはCT)	○		⇒	初診時、以後必要時(1年毎)
心機能				
胸部XP	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
ECG	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
ホルターECG	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
心エコー(Mモード含む)	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
間脳下垂体機能				
GH	○		⇒	初診時、以後必要時
LH・FSH	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
TSH	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
PRL	○		⇒	初診時、以後必要時
ACTH	(⇒)			必要時
三者負荷試験	○		⇒	初診時、以後3ヵ月毎
甲状腺機能				
fT3・fT4	○		○	初診時、以後1ヵ月毎
副腎・性腺機能				
コルチゾール	(⇒)			必要時
E2	○		⇒	初診時、以後1ヵ月毎
プロゲステロン	(⇒)			必要時
E1	(⇒)			必要時(ストック検体)
腹部エコー	○		⇒	初診時、以後3ヵ月毎
尿ステロイドプロフィール	○		○	初診時、以後1ヵ月毎

○:行う ⇒:以後定期的に行う (⇒):必要時に行う