

表1：対象患者のプロファイル

患者番号	発病年齢（歳）	罹病期間（年）	転帰	家族内発症
1	15	4	治癒	双生児妹
2	17	5	治癒	双生児姉
3	12	2	治癒	双生児妹
4	12	2	治癒	双生児姉
5	18	4	治癒	母
6	20	4	未治癒	母
7	18	2	治癒	妹
8	15	3	神経性過食症	姉
9	16	6	未治癒	姉
10	12	6	治癒	姉
11	20	9	未治癒	妹
12	18	6	未治癒	父方伯母
14	24	10	未治癒	父方伯母
13	15	5	治癒	母方叔母
15	15	4	治癒	父方従姉妹

表2 PCR に用いたプライマーの一覧

Exon	
1	F 5'-AAACGGCGGCCAGACTTCCCCGGGA-3' R 5'-AGAGGGATGGCCGGCGGGCTGTTAC-3'
2	F 5'-TGGACACTCGGCCTCTCTTTGACT-3' R 5'-ACTAGCCTGTGAGCCCCCTTGTTTC-3'
3	F 5'-ATTGCAGAGACGTGAGGGGCTAGGT-3' R 5'-CCTGTGCATCTGAAACTCTGGGTCC-3'
4	F 5'-AGGAAGATGGGGGTGGTAAGGAAGC-3' R 5'-GGCATGTGTTGTGGAAAAGGGTGGG-3'
5~9	F 5'-GGTTGCCCTGATGGTTTAAGACGA-3' R 5'-CCAAGAGGTAGATGTCCAATTCC-3'
10~14	F 5'-GTTTGAGATCCACCCTGAGTAACC-3' R 5'-GTAGCCTGATGTGGGAATGCAGAA-3'

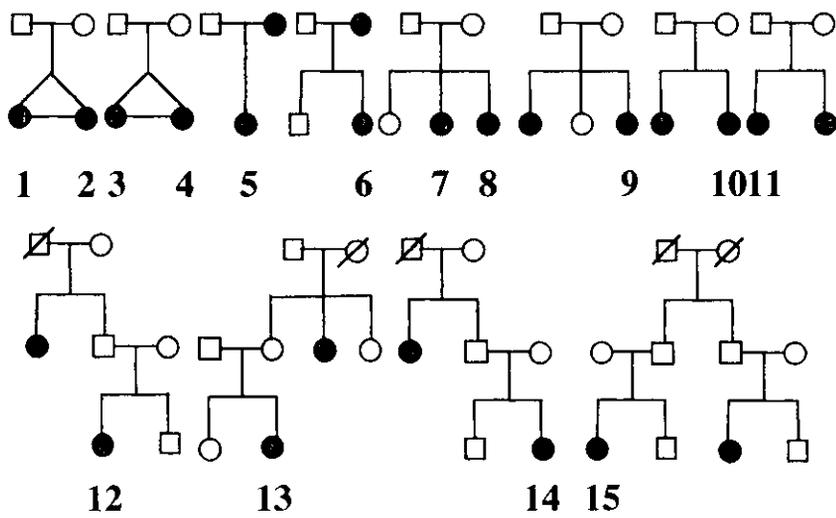


図 1

図1 対象患者の家系図

●：神経性食欲不振症患者を表わし、対象患者を番号で示す。

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

摂食関連ペプチドの認知機能への影響に関する研究

分担研究者 久保木 富房 東京大学医学系大学院ストレス防御・心身医学講座 教授
瀧本 禎之 東京大学医学系大学院ストレス防御・心身医学講座

【研究要旨】

現在多くの視床下部性のペプチドが内分泌・代謝的に摂食行動に関係していることが知られている。さらには、摂食行動の認知的側面にも関係している可能性が考えられる。視床下部性ペプチドの記憶・学習に対する影響を、ラットへの側脳室投与の系を用いて fear conditioning 法にて測定、検討を行った。その結果、摂食促進系のペプチドにて記憶・学習が阻害する結果が示された。

【研究目的】

摂食行動は、自律神経系や内分泌系はもとより、学習・記憶・認知・情動など様々な要因により引き起こされると考えられる。とりわけヒトでは精神的要因や社会的要因の摂食行動に及ぼす影響が強いと考えられ、大脳皮質や辺縁系といった認知調節系による制御の重要性が示唆される。中枢性摂食異常症のなかでも過食状態では特に解離症状といった特有の心理状態が指摘されている。そこで今回、視床下部に存在する摂食促進系ペプチドの記憶・学習に対する影響を contextual fear conditioning system(CFS)を用いて薬理的に検討することを試みた。

【研究方法】

対象動物：SD ラット雄 8 週齢（250?350g）を使用した。7 週齢時点で側脳室投与の為のカニューレ固定の ope を行い、ope 後は恒温・恒湿で照明時間が午前 7 時から午後 7 時までの動物舎にて飼育し、実験前後共に、水および固形飼料は自由に与えた。

ペプチドの投与：あらかじめ予備実験として各ペプチドを側脳室に投与し、摂食量と体重に影響を与える濃度を確認して投与濃度を決定した。その後 conditioning を行う 15 分前に、予備実験にて確認された量を投与した。

Fear conditioning : context 刺激による fear conditioning についてはペプチドを側脳室内投与後、ラットをホームケージから高さ 27cm、幅 30cm、奥行き 25cm のショック箱に移し、2 分間の探索時間後、2 秒間の 0.5mA の電撃を 60 秒間隔で 5 回負荷した。その後ラットをホームケージに戻した。24 時間後に同じショック箱に再び戻し、電撃ストレスを加えず静置し、freezing behavior の観察を行った。tone 刺激による fear conditioning については、ペプチドを側脳室投与後、ラットをホームケージから同様のショック箱に移し、2 分間の探索時間後、30 秒間の音の条件提示の後に 2 秒間の 0.5mA 電撃負荷を与えることを、60 秒間隔で 5 回繰り返した。その後ラットをホームケージに戻した。24 時間後に全く条件の異なる観察箱にいれ、電撃ストレスを加えずに tone による条件提示のみを行い、freezing behavior の観察を行った。

freezing behavior の観察については、呼吸に関するものを除いて観察しうる骨格筋とひげの動きがないことを freezing とした。観察時間を 1 分間隔にわけ、freezing behavior がみられた時間が占める割合を計算して比較した。

上記の実験過程において、電撃によるショックは実験系として成立する最小限のショックを使用し、また非常に短時間であるため実験対象動物の苦痛は小さい

と考えられた。カニューレ固定のための ope 時には麻酔を使用するなど、飼育状態などで対象動物の苦痛が最小限になるよう最大限に配慮を行った。

【結果】

NPY0.2nmol 側脳室内投与：context 刺激に対する freezing 変化なし。Tone 刺激に対する freezing 変化なし。(fig. なし)

AGRP-C 端 0.2nmol 側脳室内投与：context 刺激に対する freezing 変化なし。Tone 刺激に対する freezing 有意に低下。(fig. 1)

MCH6nmol 側脳室内投与：context 刺激に対する freezing 有意に低下。Tone 刺激に対する freezing 有意に低下。(fig. 2)

【考察】

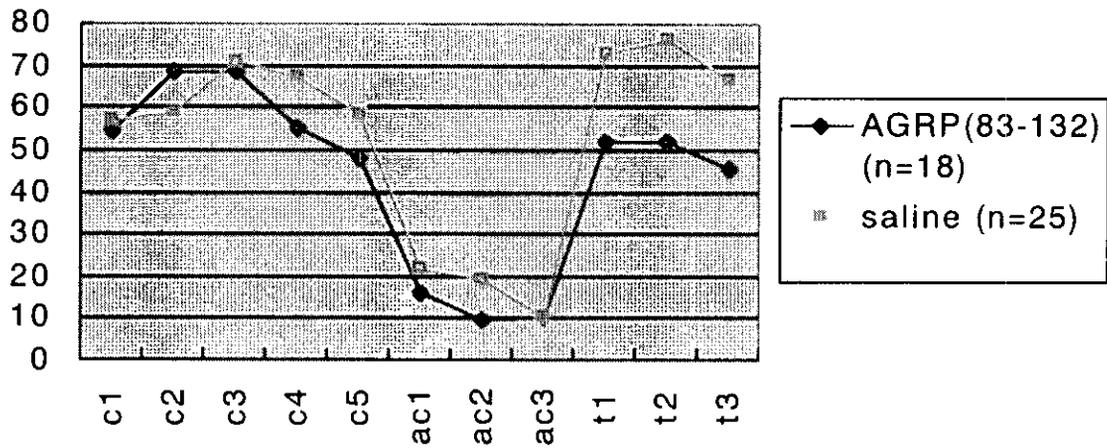
今回は特に視床下部外側野に存在する MCH を投与した際、記憶・学習に対して強く減弱させる結果となった。上記のペプチドを含むニューロンは、海馬や扁桃体などの辺縁系や大脳皮質に投射していることが解剖学的に指摘されていることから、特にその認知機能に対する影響をもっとも考えられているペプチドである。今回の結果はそのことを指示するものとなった。また AGRP-C 端に関しては、下位に MCH をもつことが指摘されているので、AGRP による影響は

これら外側野のペプチドを介している可能性が考えられる。また摂食促進系のペプチドが記憶・学習を阻害する可能性を認めたことは、過食状態における記憶障害を一症状とする解離状態との関連も考えられる。

【参考文献】

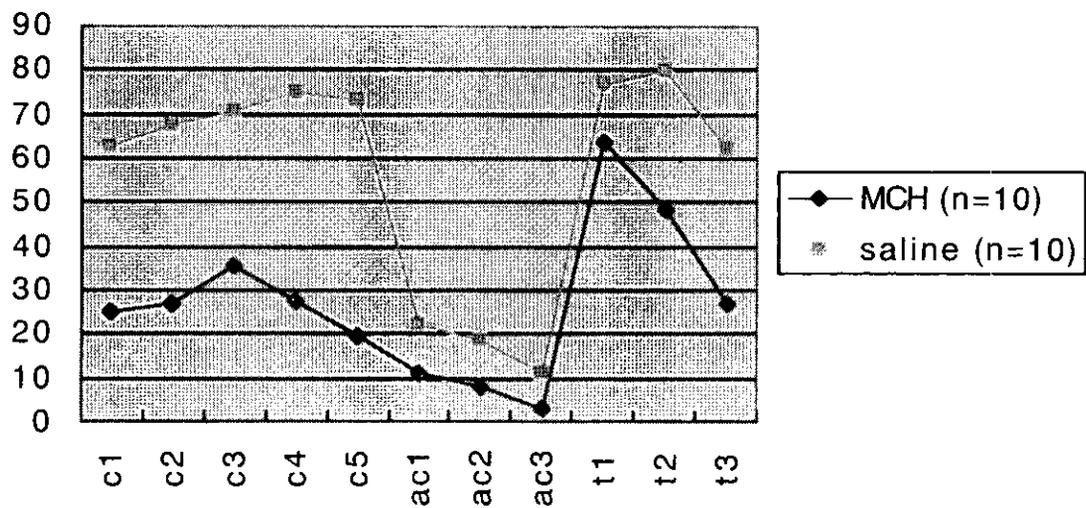
1. Phillips, R.G., LeDoux, J.E.: *Behav. Neuroscience*, 106, 274-285, 1992
2. Zola-Morgan, S.M., Squire, L.R.: *Science*, 250, 288-290, 1990
3. Kim, J.J., Fanselow, M.S.: *Science*, 256, 675-677
4. Abel, T et al.: *Cell*, 88, 615, 1997
5. Rotenberg, A., T. Abel, Hawkins, R.D., Kandel, E.R., Muller, R.U.: *J. Neurosci*, 20, 8096, 2000
6. Schwartz, M.Z. et al.: *Nature*, 404, 661-671, 2000
7. Kawachi, H. et al.: *Nature*, 305, 321-323, 1983
8. Skofitsch, G. et al.: *Brain Res Bull*, 15, 635-649, 1985
9. Qu, D. et al.: *Nature*, 380, 243-247, 1996
10. Date, Y. et al.: *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 748-753, 1999
11. Elias, C.F. et al.: *J Comp Neurol*, 402, 442-459, 1998
12. Kim, M.S. et al: *Diabetes*, 49, 177-182, 2000

Fig. 1 AGRP0.2nmol 結果



c1-5 = context 刺激に対する観察時間 1 ~ 5 分, t1-3 = tone 刺激に対する観察時間 1 ~ 3 分

Fig. 2 MCH 6nmol 結果



c1-5 = context 刺激に対する観察時間 1 ~ 5 分, t1-3 = tone 刺激に対する観察時間 1 ~ 3 分

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成長ホルモン刺激因子 「グレリン」の病態意義に関する研究

分担研究者	葛谷 英嗣	国立京都病院 内分泌代謝性疾患センター
	田上 哲也	国立京都病院 内分泌代謝性疾患センター
	有安 宏之	京都大学大学院医学研究科
	高屋 和彦	京都大学大学院医学研究科
	赤水 尚史	京都大学大学院医学研究科
	中尾 一和	京都大学大学院医学研究科
	児島 将康	国立循環器病センター
	寒川 賢治	国立循環器病センター

【研究要旨】

成長ホルモン（GH）分泌促進化学物質（GHS）受容体（GHS-R）の内因性リガンドであるグレリンがラットの胃から単離された。これまで我々は、中枢性摂食異常症（ED）にみられる高GH、低IGF-I、低T3、低E2が、骨量の減少と関係している可能性を示してきた。今回、ヒトでのグレリンの血中レベルおよびグレリン分泌に与える摂食状態の効果と、EDでの骨代謝との関係について検討した。血中グレリンは絶食によって増加し、食後低下した。EDにおいてグレリンは著明に上昇し、その値はBMI、GH、IGF-Iと有意に相関した。腰椎骨密度は、IGF-I、fT3と正に、GH、グレリンと逆相関した。骨代謝マーカーは閉経期骨粗鬆症にみられるような高回転型ではなかった。以上、グレリンの血中濃度は急性および慢性の摂食状態を反映すること、EDにおける骨量減少は必ずしもE2の減少のみによるものではないことが示された。

【研究目的】

本研究においてこれまで我々は、当センターで経験した神経性食欲不振症（AN）を含む中枢性摂食異常症（ED）のほとんどが若年女性であるにもかかわらず、その約4割の患者に骨量の減少（YAMの80%以下）を認めること、さらに各種ホルモンレベルが腰椎骨密度値とよく相関することを報告してきた。すなわち、成長ホルモン（GH）の高値、ソマトメジン-C（IGF-I）の低値、女性ホルモンでは、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストロゲン（E2）の低値、さらには、甲状腺ホルモン（T3）の低値が多くの症例で認められ、その値は腰椎骨密度の低値を反映した。

これらホルモンのうち、E2減少と骨量減少の関係は理解しやすいが、骨密度増加作用のあるGHの高値や、骨密度減少に働くT3の低値は、それらの作用効果とは逆の結果である。このうち、T3の低下は、低栄養による二次的な結果であるとされているが、GH上昇の成因は不明である。

GH分泌促進剤（GHS）は下垂体に存在する特異的なG蛋白共役受容体（GHS-R）を介し、GH分泌を刺激する合成化学物質である(1)。最近、GHS-Rに対する内因性のリガンド「グレリン」がラットの胃から単離された(2)。生合成されたグレリンのGH分泌刺激効果はGH放出ホルモン（GHRH）よりも顕著

であった(3)。このようにグレリンは、GHRH-ソマトスタチン系と共存する新たなGH分泌調節系を担っていることが想定されている。これまでの研究から、グレリンは動物においては食欲促進物質として作用することが示されている(4)。動物でのグレリン mRNA の発現は主に胃で、血中グレリン濃度は絶食により増加し、摂食により減少する(2)。以上のことから、グレリンは動物ではエネルギー代謝を担っていると考えられるが、今回我々はヒト、特に ED 患者における役割を研究した。

【研究方法】

文書によるインフォームドコンセントを得た上で、採血は夜間絶食後午前8時から午前10時の間になされた。測定は、ヒトグレリンのC末端16アミノ酸に対するポリクローナル抗体を作製し、RIA法で測定した(5)。測定感度は5.0 fmol/tube、測定内誤差は6.0%、測定間誤差は9.0%であった。統計解析はStat View-J 4.5を用いた。

- A. 正常人ボランティア61名(男26, 女35)。平均年齢 26 ± 1 歳, BMI $20.7 \pm 0.3 \text{ kg/m}^2$ 。
- B. 絶食と摂食による変化。正常人10名(男5, 女5)。平均年齢 27 ± 3 歳, BMI $21.3 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$ 。前日午後9時から当日午前9時まで自由飲水の絶食状態を維持した後、通常の朝食と昼食を摂取し、その間採血を行なった。
- C. 診断基準をみたま治療前のED患者31名(女31)。平均年齢 25 ± 1 歳, BMI 17.5 kg/m^2 未滿。対照として年齢をマッチさせた健康女性35名(BMI $20.4 \pm 0.4 \text{ kg/m}^2$)を解析した。そのうち2例について、経時変化を調べた。更に、ED患者44例(平均年齢25歳)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】

正常人における血中グレリン濃度

正常人における平均血中濃度は $166.0 \pm 10.1 \text{ fmol/ml}$ であった。

血中グレリン濃度における絶食と摂食の効果

正常人10人中9人で12時間の絶食後、血中グレ

リン濃度の上昇を確認した(図1 a)。前値 114.1 ± 18.7 、後値 $145.1 \pm 21.5 \text{ fmol/ml}$ であり、平均上昇率は $30.9 \pm 10.2\%$ ($p < 0.05$)であった(図1 b)。血中グレリン濃度は、朝食後1時間で 20.3% ($p < 0.05$, 図2 a)、昼食後1時間で 23.6% ($p < 0.01$, 図2 b)低下した。

神経性食欲不振症患者における血中グレリン濃度

ED患者の平均血中グレリン濃度は $401.2 \pm 58.4 \text{ fmol/ml}$ であり、年齢、性を合わせた正常対照群(194.3 ± 19.4)を大幅に上回っていた($p < 0.0001$, 図3 a)。ED患者と正常対照群において血中グレリン濃度とBMIが有意な負の相関を呈した($r = -0.57$, $p < 0.0001$, 図3 b)。中でもBMIが 11 kg/m^2 を切る重症者2例のそれは 1439.0 および 1361.7 fmol/ml に達した。更に、グレリンとGHは正の($r = -0.60$, $p = 0.004$, 図4 a)、グレリンとIGF-Iは負の($r = -0.66$, $p = 0.0015$, 図4 b)有意な相関を示した。EDの治療に伴い、体重の変化が乏しいにもかかわらず、グレリン、GHは減少し、IGF-Iは上昇した(図5)。ED44例中14例(32%)に腰椎骨密度(L2-4)の低下を認めた。L2-4はグレリン($r = -0.57$, $p = 0.0048$, 図6 a)、GH($r = -0.42$, $p = 0.0087$, 図6 b)と負の、IGF-I($r = 0.51$, $p = 0.0016$, 図6 c)、freeT3($r = 0.45$, $p = 0.011$, 図6 d)と正の有意な相関を認めた。骨代謝マーカーの平均値は、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP) $18.0 \pm 9.0 \text{ U/L}$ (基準値 $9.6-35.4$)、I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTx) $63.8 \pm 37.2 \text{ nmol BCE/mmol Cr}$ (基準値 $19-43$)、デオキシピリジノリン(DPD) $9.2 \pm 5.6 \text{ nmol/mmol Cr}$ (基準値 $2.8-7.6$)であり、特に骨量減少を認めた患者群では、BAP $19.7 \pm 7.6 \text{ U/L}$ 、NTx $46.6 \pm 23.7 \text{ nmol BCE/mmol Cr}$ 、DPD $13.0 \pm 8.0 \text{ nmol/mmol Cr}$ とNTxとDPDに解離がみられるものの、必ずしも閉経期骨粗鬆症時にみられるような高回転型ではなかった。

【考察】

ヒトにおいて血中グレリンは 102 fmol/ml のオーダーで検出された。血中グレリン濃度は12時間の絶食で上昇、摂食により速やか(1時間以内)に低下した。胃壁の伸展自体はグレリン分泌に関与しないことから(6)、血中グレリン濃度は急速な摂食状態の変化を反映し、短期のエネルギーバランスの指標として働

いていると思われる。慢性的な摂食状態の変化が血中グレリンレベルに及ぼす影響を知るために、ED患者における濃度を測定した。その結果、正常人での12時間の絶食効果よりもはるかに高い値を示し、重症例では対照群の7倍にも達した。さらに血中グレリンレベルはBMIと有意な負の相関を呈した。これらの変化が女性ホルモン低下による間接的な影響に基づく可能性は、男性の神経性食欲不振症患者においても上昇していたことから否定的である。また、入院治療によりBMIの大きな変化なしに、上昇した血中グレリンレベルが顕著に低下したことは、このホルモンがその時の栄養状態を敏感に反映することを示唆している。

GHSは摂食を刺激するとされている(7)。グレリンがGH刺激以外にも、摂食促進やエネルギー代謝に関与していることが想定される。グレリンが摂食状態を反映したことから、視床下部で絶食と低栄養状態でのエネルギーバランスを調節する中心的役割を担っていると思われる。

GH分泌に関しては、絶食により刺激され、AN患者において高値を呈する。従来、絶食や低栄養において何がGH分泌を促すか不明であった。今回の成績から、このような状態ではグレリンがGHを刺激している可能性が高い。

骨粗鬆症といえば閉経期のそれが代表的であるが、ホルモン動態は、高ゴナドトロピン低E2で、GHは不変である。EDにおけるIGF-I、T3の低値は低栄養状態の結果であると考えられるが、低ゴナドトロピン低E2と高GHは特徴的である。今回、新たに高グレリンという病態の発見が加わり、ED患者における骨代謝との関連が興味深い。すなわち骨代謝は、前者は典型的な高回転型であるが後者は必ずしもそうではなく、低E2以外の要因が考慮されるべきである。

【結論】

1. 血中グレリンは、急性の摂食状態および慢性の栄養状態をよく反映する。
2. その変化は、GHならびにIGF-Iと平行する。
3. EDにおける骨代謝は閉経期骨粗鬆症時にみられるような高回転型ではなく、腰椎骨密度はグレリン、GHと負に、IGF-I、FT3と正に相関した。

【健康危険情報】

ED患者の多くに骨量の減少がみられ、このうち、

経過の長い2例には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栄養管理を主体とした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思われる。

【研究発表】

論文発表

1. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating Ghrelin and feeding state determines plasma Ghrelin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 86:4753-4758, 2001.
2. 田上哲也、葛谷英嗣. 解説・厚生労働省特定疾患中枢性摂食異常症. *医療* 55(12):624-627, 2001

【参考文献】

1. Howard AD, Freighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273, 974-977, 1996
2. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402, 656-660, 1999
3. Takaya K, Ariyasu H, Kojima M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 4908-4911, 2000
4. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409, 194-198, 2001
5. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 279, 909-913, 2000
6. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407, 908-913, 2000
7. Okada K, Ishii S, Minami S, et al. Intracerebroventricular administration of the growth

hormone-releasing peptide KP-102 increases
food intake in free-feeding rats. *Endocrinology*
137, 5155-5158, 1996

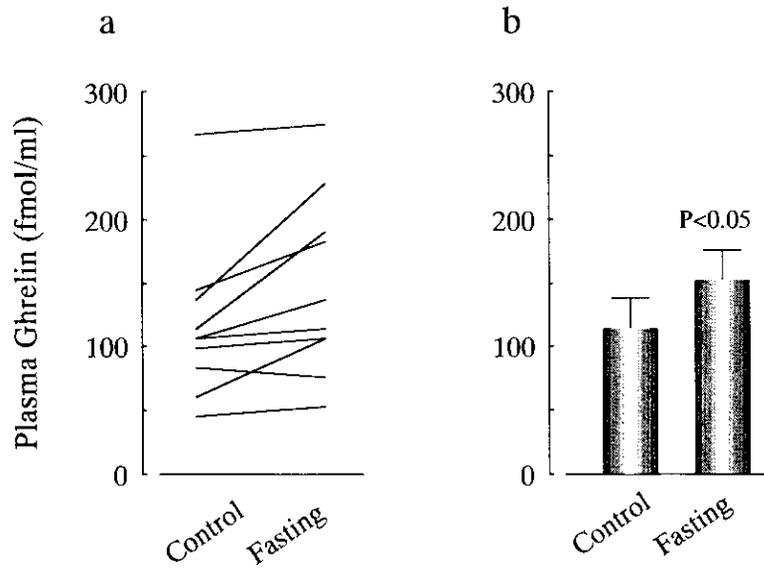


図1. Plasma Ghrelin の絶食による影響

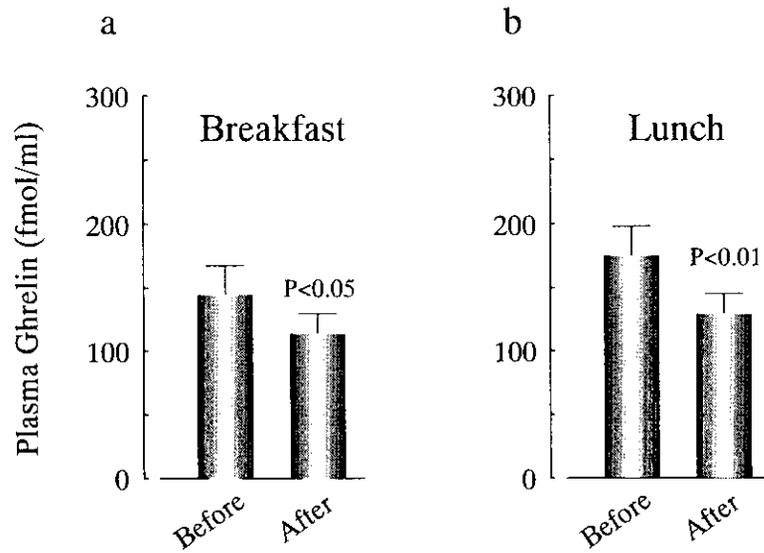


図2. Plasma Ghrelin の摂食による影響

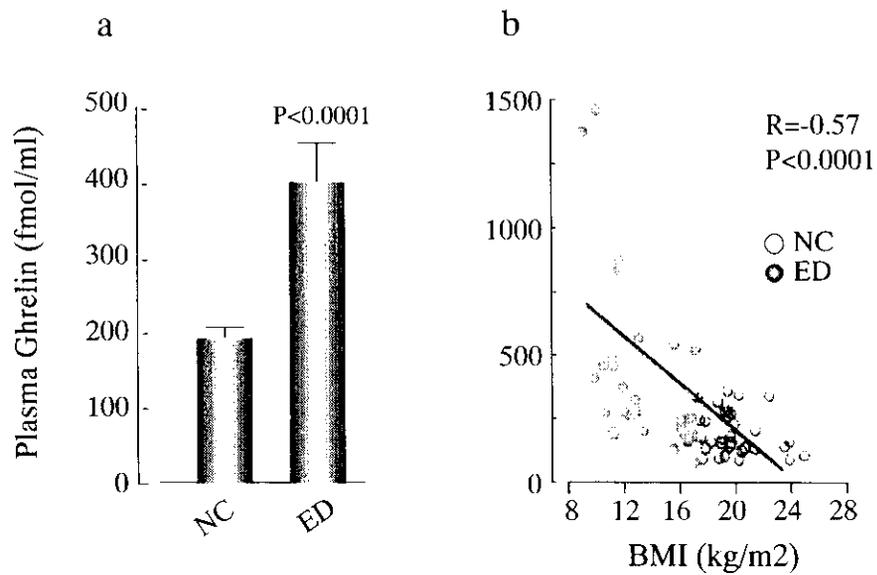


図3. EDにおけるPlasma Ghrelin Level

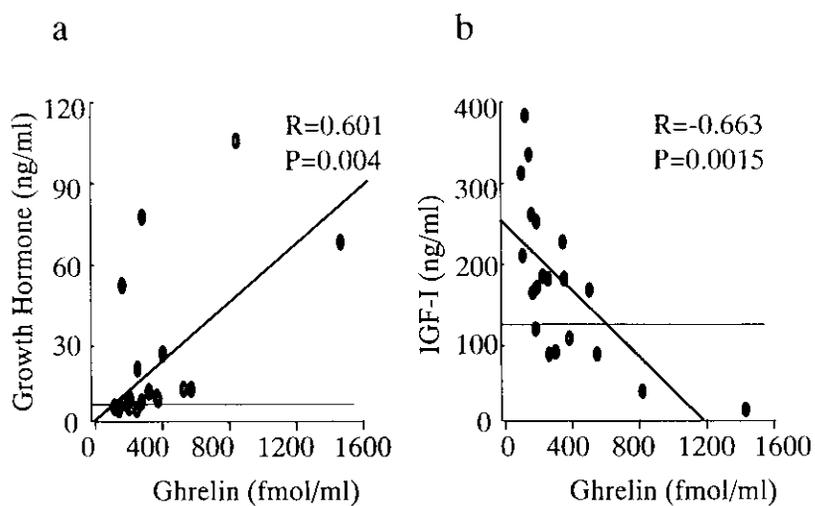


図4. EDにおけるGhrelinとGH, IGF-I

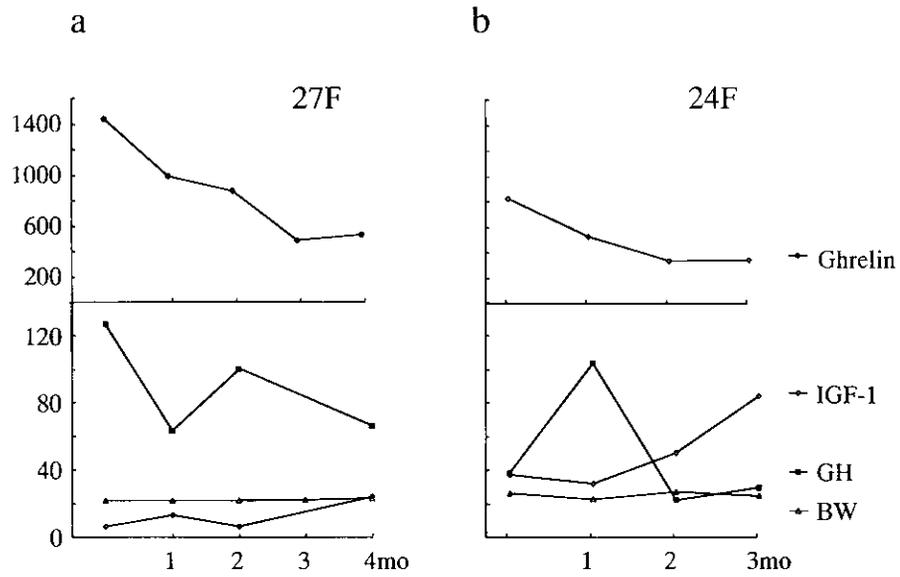


図5. EDの治療に伴うGhrelin, GH, IGF-Iの変化

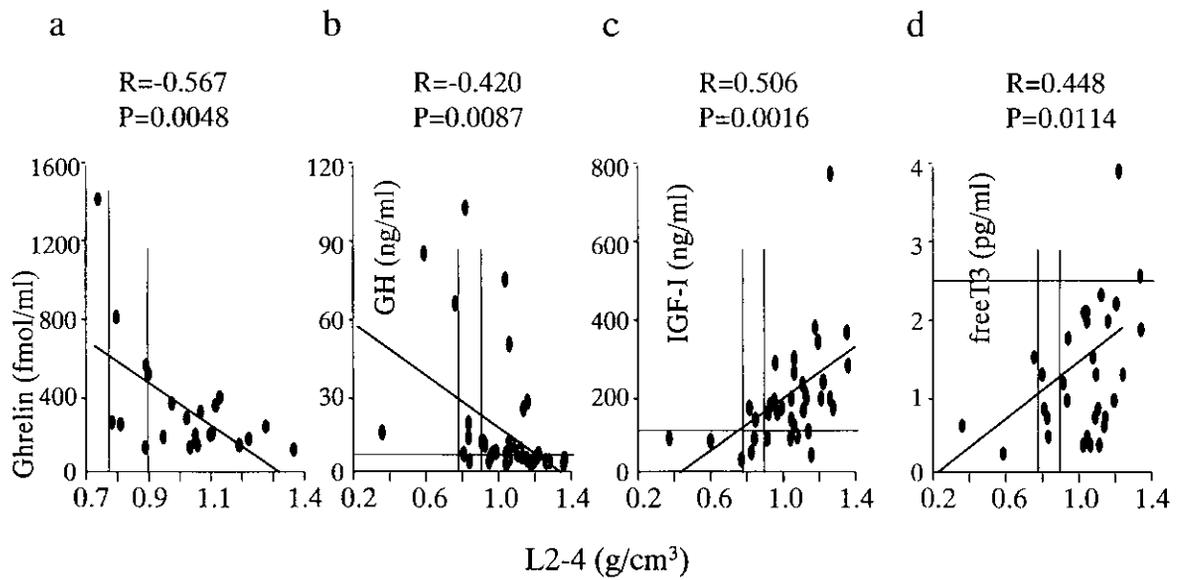


図6. EDにおけるGhrelin, GH, IGF-I, T3と骨密度

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

摂食障害の実態調査（地域間較差を含めて）に関する研究

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
	田中 宗毅	鹿児島大学医学部附属病院心身医療科	
	穂満 直子	鹿児島大学医学部附属病院心身医療科	
	村永 鉄郎	鹿児島大学医学部附属病院心身医療科	
	中井 義勝	京都大学医療技術短期大学部	
	久保木 富房	東京大学医学部心療内科	

【研究要旨】

現在の摂食障害患者の有する問題を明らかにすることを目的に全国の主要な治療施設を対象に実態調査を行った。全国的に特に大都市圏を中心に、摂食障害の発症年齢における若年化と、罹病期間の遷延化が認められた。発症の誘発因子がストレスと考えられる割合は、ダイエットより多く、全体の50.6%であった。また、嘔吐などのpurging行動や、下剤乱用などの薬物乱用は、摂食障害の病態を複雑化させ、遷延慢性化の原因の一つと考えられた。

今回の研究において、わが国では地域間較差は少なかったが、発症年齢の若年傾向より思春期・青年期の発達課題の関与が強く示唆され、罹病期間が5年以上が3人に1人、10年以上が6.5人に1人という結果も併せて、予防法ならびに治療法の早急な確立が望まれる。

【研究目的】

最近、摂食障害患者の病態の多様化と、同時に病型の変化、特に神経性過食症(BN)や、特定不能型(ED-NOS)の増加等が報告されている。また発症年齢層の拡大や、治療に対する拒否や消極性、また治療施設の不備からくと思われる慢性遷延化症例の増加が認められている。今回我々は、現在の摂食障害患者の有する問題を明らかにすることを目的に全国の主要な治療施設を対象に実態調査を行ったので報告する。

【研究方法】

厚生省特定疾患中枢性摂食異常症分科会で作成・使用した摂食障害調査表を用いて、協力の得られた全国の専門病院（表1）に依頼し、2000年度の3ヶ月間に限定した実態調査を行った。摂食障害全体の実態報告の後、疾病状況について大都市圏と地方、病型別、食行動異常の有無、及び誘発因子としてのダイエット

の有無で比較検討した。

【研究結果】

全国24カ所の専門病院より、648名の回答が得られた。但し、質問によっては未記入例が認められた。全国調査の14歳以下の発症年齢が、対象機関の一部相違はあるものの、1997年の14.9%から2000年の20.9%に割合の増加が認められた（図1）。研究協力機関を地域別に、大都市圏と地方圏に分類した（図2）。14歳以下の発症年齢において、地方圏の16.3%に対し、大都市圏は25.2%と若年発症年齢の割合が多かった（図3）。大都市圏は地方に比べ、罹病期間の割合が1年未満の割合が少なく、10年以上割合が多かった（図4）。

病型別に分けると、AN-BP群が他群と比べ、測定時BMI・理想BMIが共に低く、入院回数が多く、罹病期間が長い傾向が認められた（表2）。対象全体

を purging の有無別に分けると、purging 群は non-purging 群に比べ罹病期間が有意に長かった (図 5)。同様に、drug abuse (下剤・浣腸・利尿剤等の薬物乱用) の有無で分けると、drug abuse 群は non-drug abuse 群に比べ罹病期間が有意に長かった (図 8)。また、発症誘発因子の質問では、diet と答えたのが 49.4% であり、ストレスが誘発因子と考えられたのは 50.6% であった (図 6)。その 2 群で比較すると、diet 群は non-diet 群 (ストレス群) に比べ発症年齢が有意に低かった (図 7)。

【考察】

全国的に特に大都市圏を中心に、摂食障害の発症年齢における若年化と、罹病期間の遷延化が認められた。欧米を対象とした研究において、大都市圏は地方に比べ、AN の罹患率は変わらないものの BN は増加傾向であるとか、大都市圏では purging の率が高いという報告もある。しかし、今回の研究では、病型の分類、purging の有無も含めた種々の項目において、大都市圏と地方圏との間に有意な差は認められなかった (図の表示なし)。このことは国内において、メディアの発達等により、地域間較差が少ないことが示唆された。

また、大都市圏を中心に罹病期間の遷延化が増えてきていることは、文化的背景や治療施設等の相違というよりも、摂食障害患者自体が治療に対して消極的であるという病態の関与が考えられ、予防医学的教育の確立そして普及の重要性が示唆された。

全国の結果では、病型分類において AN は 302 人 (46.6%)、BN は 211 人 (32.6%)、EDNOS は 135 人 (20.8%) であり、1993 年の調査時は、AN:74.4%、BN:25.6% であった。他の調査でもあるように、ここ最近の BN、EDNOS の割合が急増していた。また、発症の誘発因子がストレスと考えられる割合は 50.6% であった。文献によっても差はあるが、industrial country の BN では、80.5% の割合でダイエットが誘発因子であったという報告もあった。急速に industrial country へと発展したわが国では、欧米諸国同様、あるいはそれ以上に青年期の発達課題の関与が強く示唆された。

【結論】

1. 全国的に特に大都市圏を中心に、摂食障害の発症年齢における若年化と、罹病期間の遷延化が認めら

れた。

2. 発症の誘発因子がストレスと考えられる割合は 50.6% であり、思春期・青年期の発達課題の関与が強く示唆された。
3. 嘔吐などの purging 行動や、下剤乱用などの薬物乱用は、摂食障害の病態を複雑化させ、遷延慢性化の原因の一つと考えられた。
4. 罹病期間が 5 年以上が 3 人に一人、10 年以上が 6.5 人に一人となっており、予防法ならびに治療法の早急な確立が望まれる。

【参考文献】

1. 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.
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, 1988.
3. 中井義勝: 摂食障害の疫学・臨床像についての全国調査 厚生労働省特定疾患対策研究事業中枢性摂食異常症 平成 12 年度研究報告書.
4. Hoek HW, Bartelds AI, Bosveld JJ: Impact of urbanization on detection rates of eating disorders. *Am J Psychiatry* 152(9): 1272-1278, 1995
5. Hoek HW, Hoeken D: Risk factors for eating disorders: differences in incidence rates in relation to urbanization and culture. *Eur Psychiatry* 11(4): 220, 1996.
6. Thompson KM, Wonderlich SA, Crosby RD, Mitchell JE: Sexual victimization and adolescent weight regulation practice: a test across three community based samples. *Child Abuse Negl* 25: 291-305, 2001.
7. Bulik CM, Sullivan PF, Carter FA, Joyce PR: Initial manifestation of disordered eating behavior: dieting versus bingeing. *Int J Eat Disord* 22(2): 195-201, 1997.
8. Brewerton TD, Dansky BS, Kilpatrick DG, O'Neil PM: Which comes first in the pathogenesis of bulimia nervosa: dieting or bingeing? *Int J Eat Disord* 28(3): 259-264, 2000.

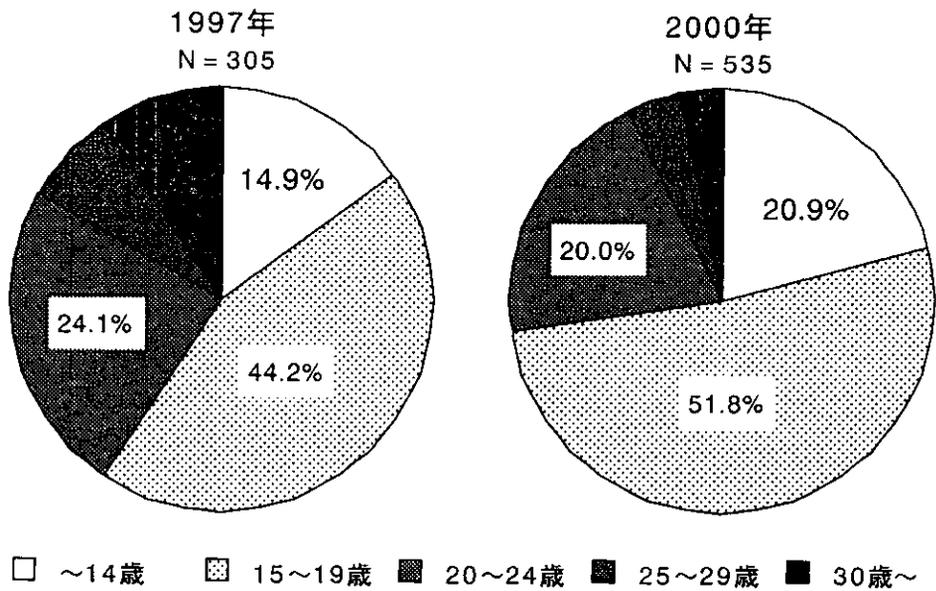


図1 摂食障害の発症年齢の変化

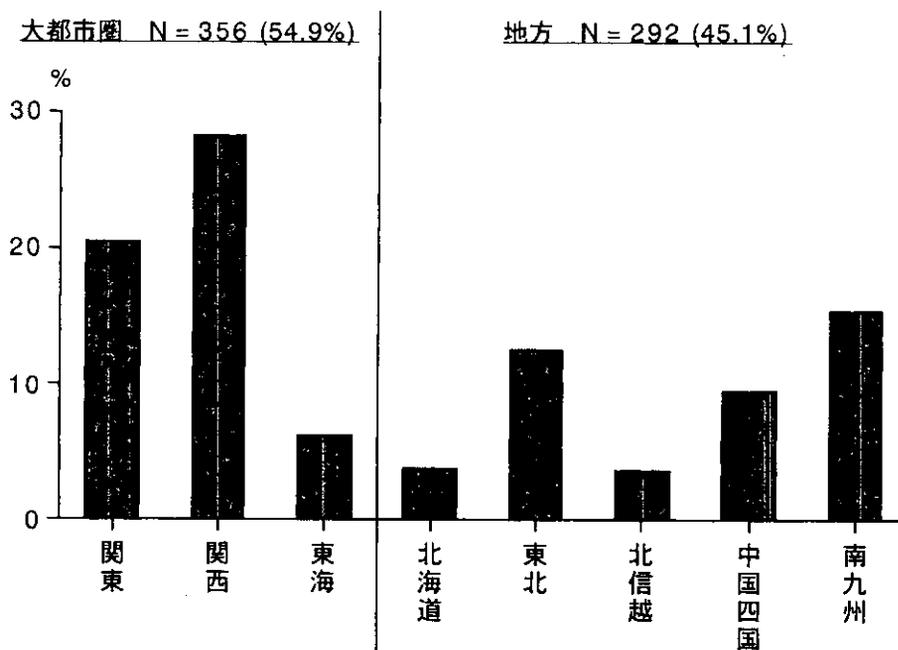


図2 対象者の地域分布

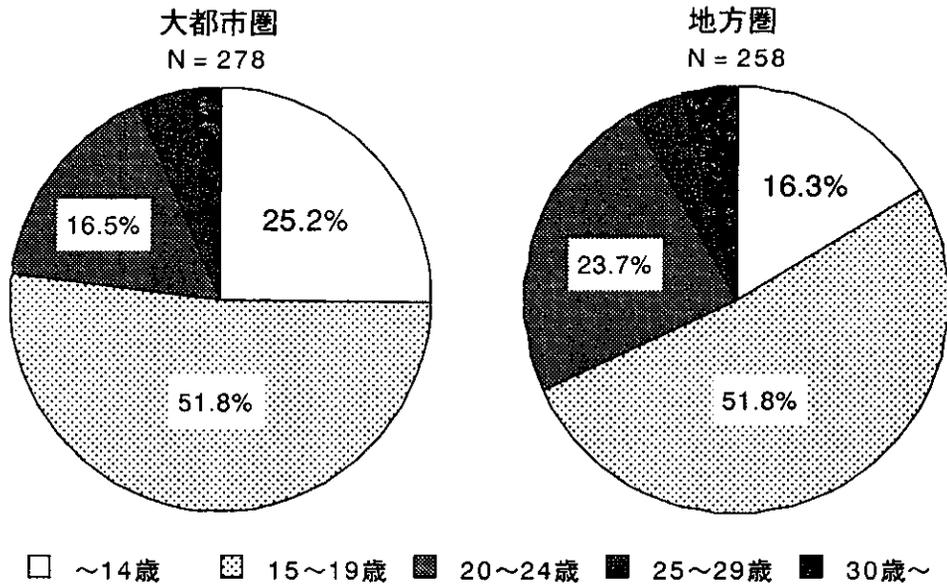


図3 地域別発症年齢

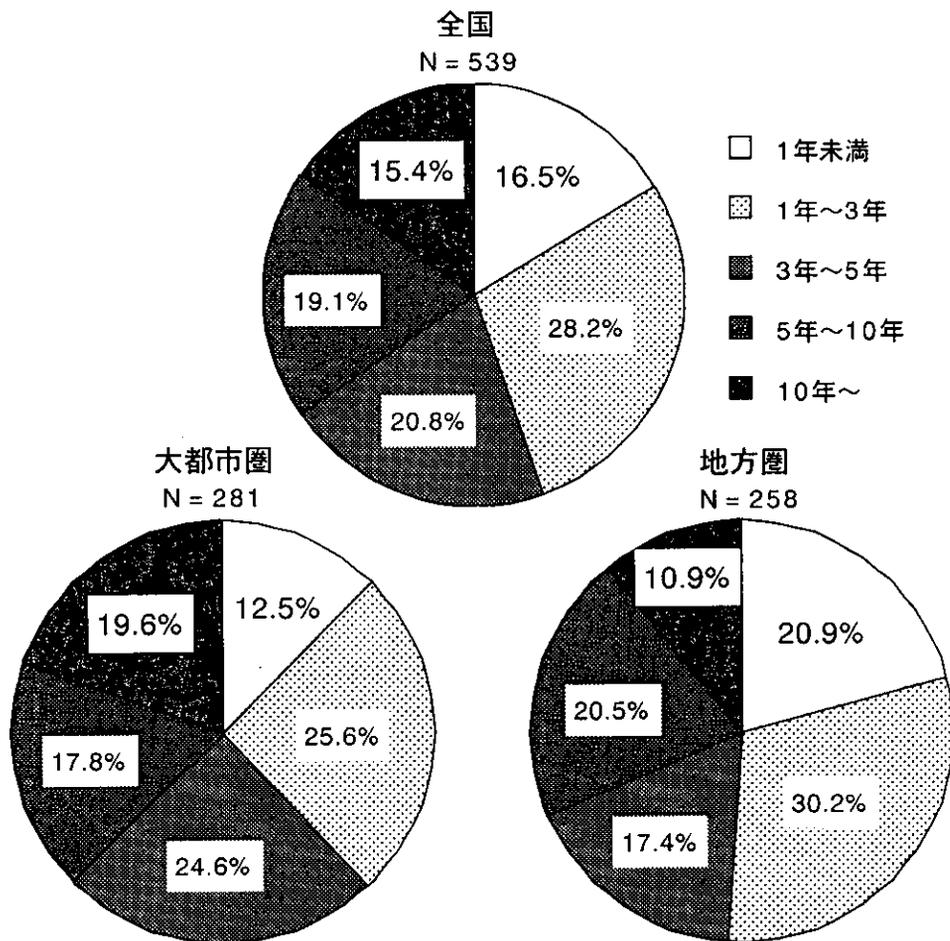


図4 地域別罹病期間

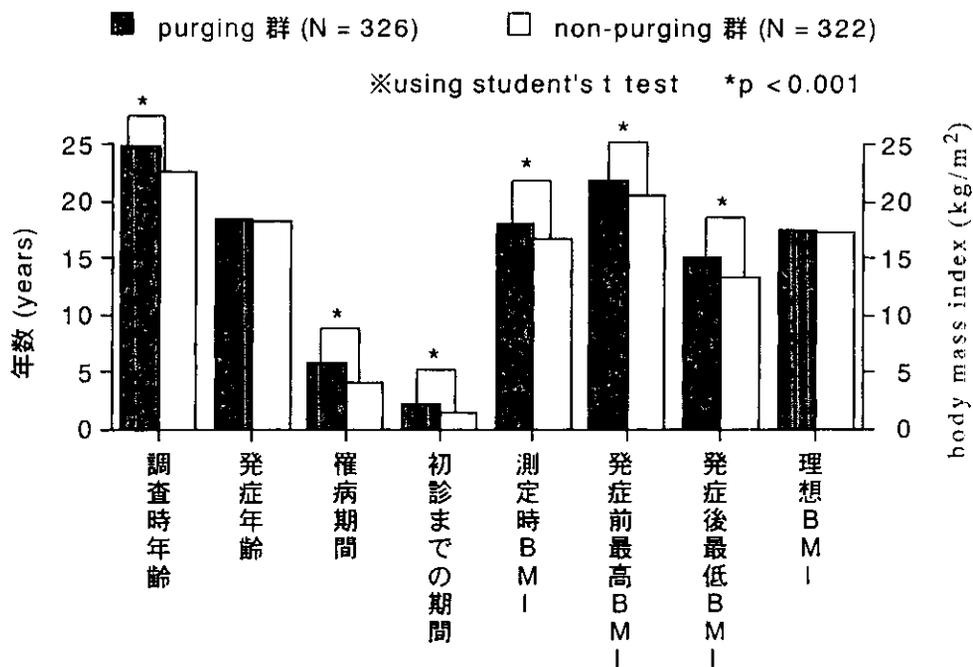


図5 purgingの有無別の臨床的特徴の比較

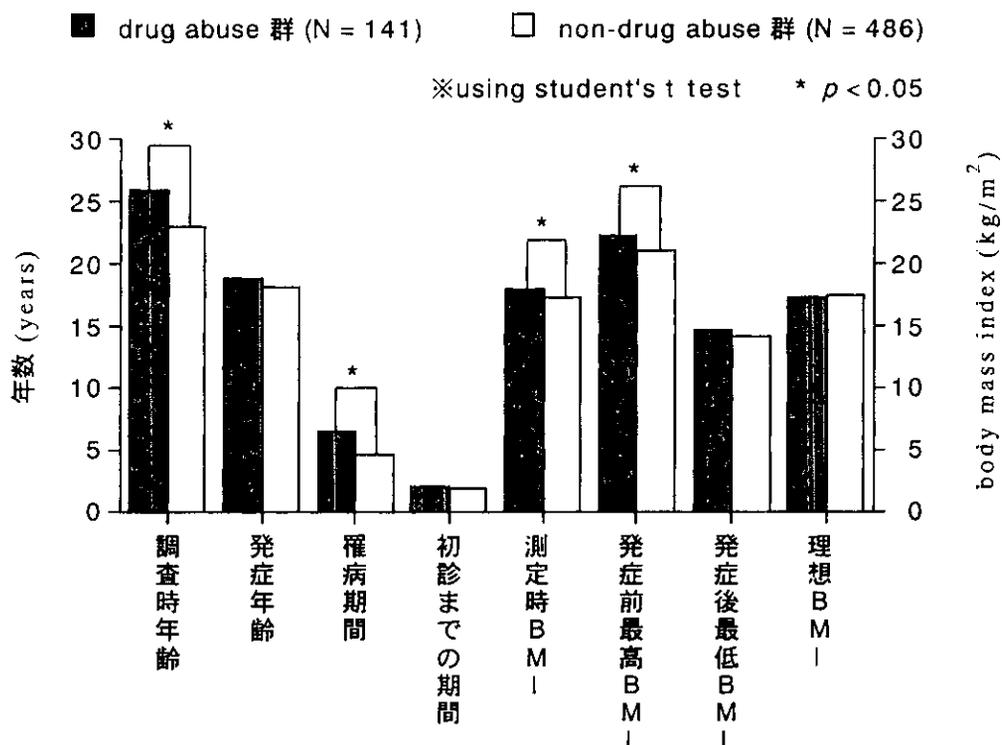


図6 drug abuseの有無別の臨床的特徴の比較

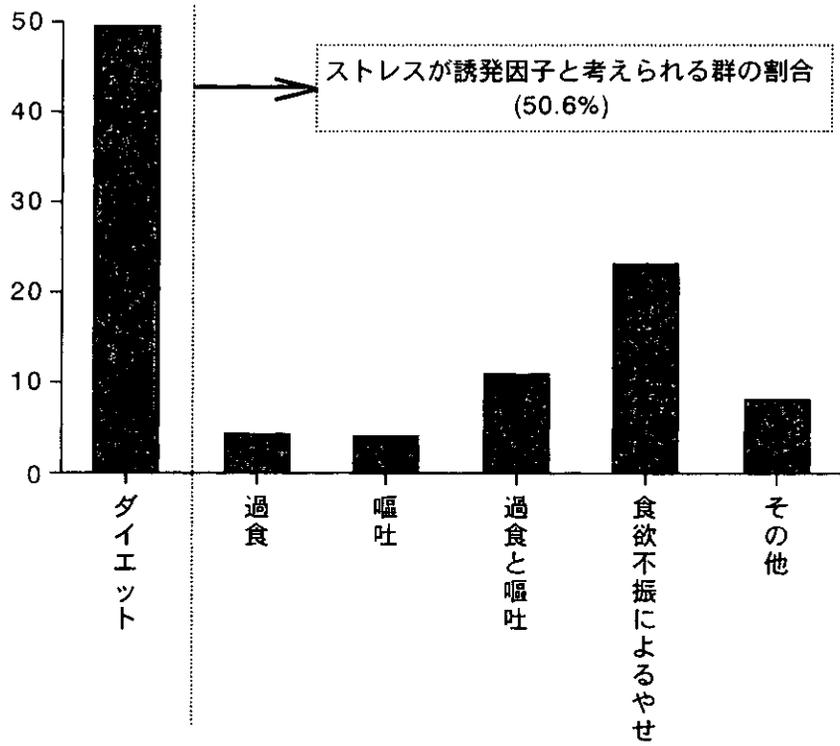


図7 発症誘発因子の割合

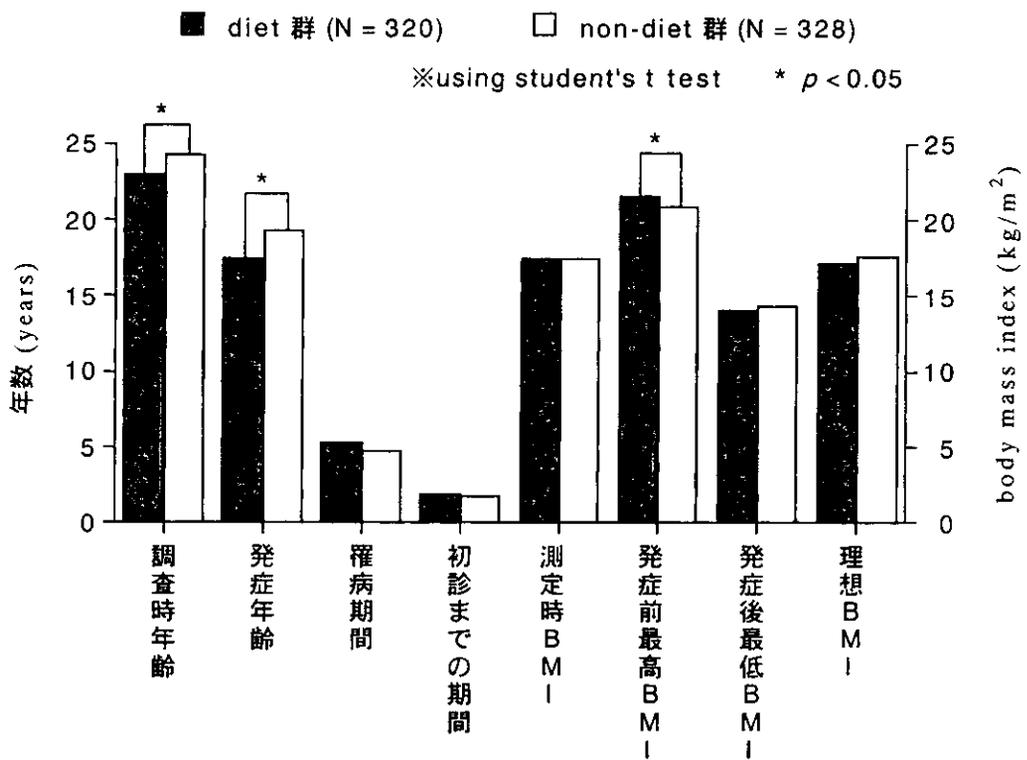


図8 dietの有無別の臨床的特徴の比較

表 1 全国の研究協力施設

札幌明和病院	岩手水沢病院	盛岡友愛病院
東北労災病院	東北大学医学部	福島県立大学医学部
福島一陽会病院	金沢大学医学部	名古屋第二赤十字病院
東京大学医学部	京都大学医学部	京都南病院
大阪市立大学医学部	大阪医科大学	天理万相談所病院
神戸大学医学部	神戸赤十字病院	西神戸医療センター
鳥取大学医学部	県立広島病院	

順不同

表 2 病型分類別の平均値

N =	AN-R 160	AN-BP 142	BN-NP 34	BN-P 177	EDNOS 135	Kruscal- Wallis test
	Mean SD	Mean SD	Mean SD	Mean SD	Mean SD	
調査時年齢 (ys)	21.4 6.8	25.9 7.6	25.3 9	24 5.7	23.1 6.5	$P < 0.01$
発症年齢 (ys)	17.7 4.6	18.6 5.2	18.8 4.2	18.7 4.3	18.1 4.3	$P < 0.01$
罹病期間 (ys)	3.5 4.1	6.4 5.7	5 4.9	5.1 4.5	5.1 4.5	$P < 0.1$
初診までの期間 (ys)	1.4 1.4	2.1 1.7	2 1.6	2.2 1.6	1.5 1.4	$P < 0.01$
調査時BMI (kg/m ²)	14.6 1.7	14.9 2	22.2 3	19.5 2.9	19.5 3.2	$P < 0.01$
発症後最低BMI	12.6 1.9	12.8 2.1	15.6 3	16.2 2.4	14.9 3.3	$P < 0.01$
理想BMI	17 1.5	16.6 2.3	18.3 1.4	17.9 1.6	17.9 3.6	$P < 0.01$
入院回数	1.4 1.9	2.3 2.7	1.8 3.4	1 1.7	1.3 1.8	$P < 0.01$

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=8) に選択的セロトニン再吸収阻害剤 (fluvoxamine) 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, MOCD) を用いて、AN 患者の心理特性を評価し、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 fluvoxamine 負荷後の血清 PRL 反応は、対照群に比して、0、1 時間値で有意に低値であった。Fluvoxamine 濃度を考慮した PRL 反応は、うつ、不安、ヒステリー、妄想性、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、特性不安と抑うつ尺度が独立して PRL 反応に影響した。[結論] AN では、中枢セロトニン機能と不安、気分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: fluvoxamine) 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心理特性との関連を検討した。

【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、fluvoxamine 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 fluvoxamine 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。