

(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】

正常対照群との比較で、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 (E2) が AN 群で有意に低値であった。Homovanillic acid melatonin、tryptophan、 β -hydroxybutyrate 値には両群間で差はなかった (Table 1)。心理テストでは、SDS、STAI の状態不安、MMPI の心気症尺度 (Hs)、抑うつ尺度 (D) および精神分裂性尺度 (Sc)、EDI の内界への気づきのなさおよび無力感の各項目で AN が正常対照群に比して有意に高得点であった。(Table 2)。Fluvoxamine 投与後の血清プロラクチン反応は、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)。Fluvoxamine 濃度で調整したプロラクチン反応曲線下面積は 0 ~ 2 時間値、0 ~ 4 時間値のいずれにおいても、AN 群が有意に低かった (ANCOVA: 各々 $P=0.013$, $P=0.047$)。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 (Hs)、妄想尺度 (Pa)、精神分裂性尺度 (Sc)、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、抑うつ尺度と特性不安が独立して 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)。0 ~ 4 時間の曲線下面積 / fluvoxamine 濃度に独立して影響を与える心理パラメーターはなかった。

【考察】

前年度の報告から患者症例数が 2 例増えて 8 例になったが、結果はほぼ同様であった。すなわち、神経性食欲不振症患者では不安と気分 (うつ) が独立して、fluvoxamine 負荷によるプロラクチン反応に影響を与えた。

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、すでに臨床場面では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抑うつ症状および不安症状との関連が示唆された。すなわち、うつや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 AN 患者のうつや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自体の病理との関連性については、内界への気づきのなさ、無力感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、今後症例数を

さらに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】

AN患者では、fluvoxamineによるプロラクチン反応から、中枢セロトニン機能と気分障害や不安との関連性が示唆された。

【参考文献】

1. Quedstedt 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. Kavonssi 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, Finkelshteyn 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. Komaki, G., Matsumoto, Y., Nishikata, H., Kawai, K., Nozaki, T., Takii, M., Sogawa, H., Kubo, C. Orexin-A and leptin change inversely in fasting non-obese subjects. *Eur J Endocrinol* 144: 645-651, 2001
2. 河合啓介、西方宏昭、野崎剛弘、瀧井正人、久保千春. 尿閉・躁鬱といった副作用出現でフルボキサミンの相互作用が表面化した2例. 第2回九州地区SSRI研究会学術講演会記録集. 16, 2000
3. 瀧井正人、小牧元、野崎剛弘、久保千春. 過食を伴う1型糖尿病患者の治療に関する研究—治療のマニュアル化を目指して—. 小児・思春期糖尿病研究記録4: 49-53, 2000
4. 岡本敬司、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. 栄養状態の回復期にカルニチン欠乏および高CPK血症をきたした神経性食欲不振症に1例. *心身医学* 41: 369-375, 2001
5. 野崎剛弘、久保千春: 体重減少. *産婦人科治療* 82: 697-701, 2001
6. 野崎剛弘、久保千春. 外来治療で拒食症を治す. 食べられないやめられない. 久保本富房編、日本評論社、東京、pp113-133, 2002

2. 学会発表

1. 16th World Congress of Psychosomatic Medicine. Göteborg, Sweden. August 24-29, 2001. Clinical and psychopathological features of anorexia nervosa with laxative abuse. Nozaki T, Takii M, Kawai K, Tamagawa K, Nishikata H, Komaki G, Kubo C.
2. 16th World Congress of Psychosomatic Medicine. Göteborg, Sweden. August 24-29, 2001. A cognitive/behavioral approach to type 1 diabetic females with recurrent binge eating: a three-year follow-up study. Takii M, Nozaki T, Kawai K, Tamagawa K, Nishikata H, Utigata Y, Iwamoto Y, Kubo C.
3. 第42回日本心身医学会総会 2001.5.24-25 野崎剛弘、吉村隆之、菅原英世、他: ワークショップ心療内科を受診したうつ病患者の cost-effectiveness

tiveness の検討

4. 第40回日本心身医学会九州地方会 2001.1.26-27
福岡 河田 剛、野崎剛弘、河合啓介、玉川恵一、
西方宏昭、瀧井正人、久保千春：海外長期滞在中
に発症した神経性食欲不振症の一例。
5. 第40回日本心身医学会九州地方会 2001.1.26-27
福岡 山田 祐、河合啓介、玉川恵一、西方宏
昭、野崎剛弘、瀧井正人、久保千春：下痢の持続

により hypovolemic shock をきたした Anorexia
nervosa の一例。

6. 第40回日本心身医学会九州地方会 2001.1.26-27
福岡 是枝千賀子、瀧井正人、河合啓介、西方宏
昭、玉川恵一、野崎剛弘、久保千春：複数施設
での過去八回の入院治療において、30kgを超え
たことのなかった神経性食欲不振症の一例。

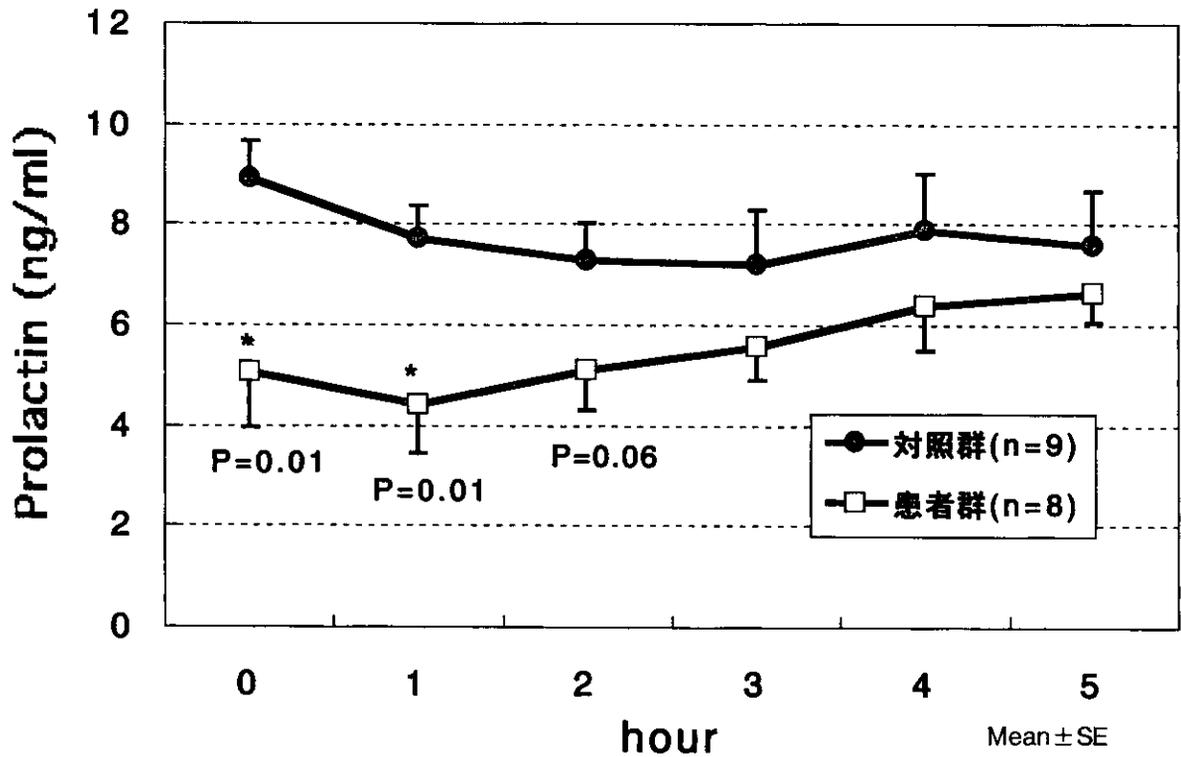


Fig. 1 Serum prolactin responses following oral administration of fluvoxamine.

Table 1 Clinical features of anorectic patients

		对照组 (n=9)	AN群 (n=8)	P
Age	(yr)	19.1±0.4	19.1±2.3	NS
BMI	(kg/m ²)	21.7±0.4	13.5±0.3	<0.001
Duration of illness	(yr)		3.03±1.1	
Cortisol	(μg/dl)	14.9±0.64	25.1±2.1	<0.001
TSH	(μU/ml)	1.69±0.18	1.71±0.32	NS
fT ₃	(pg/ml)	2.77±0.08	1.96±0.18	<0.001
fT ₄	(ng/dl)	1.18±0.05	0.88±0.05	0.001
LH	(mIU/ml)	4.98±0.76	0.32±0.13	<0.001
FSH	(mIU/ml)	6.81±0.49	2.50±1.22	<0.01
E2	(pg/ml)	46.7±9.83	16.0±3.50	<0.05
Homovanillic acid	(ng/ml)	12.5±1.1	12.3±0.92	NS
Melatonin	(pg/ml)	12.3±11	29.9±11	NS
Tryptophan	(nmol/ml)	64.6±4.0	55.4±3.4	NS
β-hydroxybutyrate	(μmol/l)	50.1±13	65.5±51	NS

Table 2 Psychopathological features of anorectic patients

	対照群 (n=9)	AN群 (n=8)	P
SDS	32.4±2.5	45.8±4.6	0.02
STAI-1	33.6±3.0	50.2±5.5	0.02
STAI-2	41.5±3.5	53.0±5.8	NS
TAS	48.7±3.4	54.4±5.7	NS
SES	34.6±1.7	31.3±4.3	NS
MPS	90.4±4.1	99.6±4.2	NS
MOCI	6.33±1.1	10.6±2.4	NS
MMPI			
Hs (心気症)	42.0±2.0	55.9±4.8	0.01
D (うつ)	43.3±3.1	67.4±5.7	<0.01
Hy (ヒステリー)	47.0±3.2	58.1±5.2	0.08
Pd (精神病質的逸脱)	45.7±3.1	54.2±3.6	0.08
Mf (男女性)	46.2±3.1	45.1±4.1	NS
Pa (妄想性)	46.3±2.9	55.9±4.3	0.08
Pt (精神衰弱)	43.1±3.4	54.9±5.2	0.07
Sc (精神分裂)	41.3±2.1	51.9±4.4	0.04
Ma (軽躁)	46.8±3.1	48.6±5.4	NS
Si (社会的内向性)	44.7±2.3	50.8±4.1	NS
EDI			
やせ願望	7.00±1.1	10.1±2.2	NS
内界への気づきのなさ	1.75±0.5	8.25±2.7	0.03
過食	2.00±0.8	4.25±2.3	NS
身体への不満	15.5±2.0	10.4±1.8	0.07
無力感	2.38±0.7	9.50±2.7	0.02
成熟への拒否	4.38±1.1	5.50±1.1	NS
完全主義	3.25±1.0	4.62±1.3	NS
対人不信	2.88±1.4	4.75±1.1	NS
総得点	38.6±4.2	57.4±11	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)	0.004	0.0041
STAI-I (状態不安)	0.023	
STAI-II (特性不安)	0.017	0.042
Hy (ヒステリー)	0.022	
Pd (精神病質的逸脱)	0.034	
Pa (妄想)	0.020	
Pt (精神衰弱)	0.034	
Sc (精神分裂)	0.018	
内界への気づきのなさ	0.017	
無力感	0.021	
EDI総計	0.045	

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

摂食障害の転帰調査

分担研究者 中井 義勝 京都大学・医療技術短期大学部 教授

【要旨】

初診後4～10年経過した摂食障害全症例327例を対象に転帰調査を行った。連絡がつかなかった89例と協力を拒否された4例を除く234例(72%)から調査結果が得られた。摂食障害分類はDSM-IVの診断基準に準拠した。初診時、神経性食欲不振症制限型(ANR)41%、同むちゃ食い/排出型(ANBP)17%、神経性大食症排出型(BNP)24%、同非排出型(BNNP)13%、特定不能の摂食障害(EDNOS)5%であった。体格指数が 17.5 kg/m^2 以上で、月経があり、食行動異常、身体像異常、問題行動がともなく、対人関係と社会関係がともに良好な状態を3ヶ月以上継続した場合を正常とした。初診後4-5年、6-7年、8-10年経過した3群間で転帰に有意の差はなかった。調査時正常56%、死亡7%であった。正常になった割合はANR 63%、ANBP 28%、BNP 55%、BNNP 63%、EDNOS 64%であった。一方死亡はANR 3%、ANBP 28%、BNP 2%、BNNP 7%であった。ANBPはANR、BNP、BNNPに比し転帰が有意の差をもって悪かった。多変量解析の結果、摂食障害の予後予測因子として、神経性食欲不振症は出席不良、comorbidity、罹病期間が、神経性大食症は社会不適応が選択された。

【研究目的】

摂食障害（以下本症）が、わが国で増加している¹⁾。本症は、軽快と再発の起伏を伴う経過をとる慢性疾患で、時に死の転帰をとることはよく知られている²⁾。そのため近年欧米諸国において本症の長期的転帰調査が報告されている³⁻⁵⁾。しかし、その方法と結果については多くの問題点が指摘されている⁶⁾。一方わが国では、本症の長期的転帰に関する報告はまだない。この度初診後4～10年経過した摂食障害患者を対象に転帰調査を行ったので報告する。

【研究方法】

1991年11月から1996年11月までに受診した摂食障害全症例327例を対象とし電話で連絡をとった。インフォームドコンセントを得た後、厚生省精神・神経疾患研究委託費摂食障害の治療状況・予後等に関する調査研究班（主任研究者：石川俊男）の予後調査委員会（委員長：高木洲一郎）で作成した転帰調査表⁷⁾（中

井義勝ら）にもとづいて電話および郵送により半構造化面接方式による調査を行った（表1）。

連絡のとれなかった89例と協力を拒否された4例を除く、234例(72%)から調査結果が得られた。本人のみから47例、家族のみから73例、本人と家族両方から114例の回答を得た。

本調査では摂食障害分類をDSM-IV作成の摂食障害診断基準に準拠した²⁾。すなわち神経性食欲不振症制限型(ANR)、同むちゃ食い/排出型(ANBP)、神経性大食症排出型(BNP)、同非排出型(BNNP)、特定不能の摂食障害(EDNOS)である。発症時から調査時までの全経過を通じての摂食障害分類の変動を記述した。発症時期は摂食障害と関連する食行動異常の始まった時とした。

初診時、経過中最悪化時、調査時の身長、体重に加えて月経、食行動異常（食制限、むちゃ食い、嘔吐、その他）、身体像障害の有無とその程度を段階評価した。加えて、対人関係（親に過度の依存、親と不適合、

親以外の家族と不適合、家族以外の人と不適合)と社会関係(出席・出勤状況、結婚生活、社会適応)の程度も段階評価した。さらに comorbidity と問題行動のある場合にはそれを併記した(表1)。

体格指数(BMI)が17.5 kg/m²以上で、月経があり、食行動異常、身体像異常、問題行動がともになく、対人関係、社会関係がともに良好な状態を3ヶ月以上継続した場合を正常と定義した。Comorbidity を有する場合はそれを併記した。死亡例については、その死因を記載した。

【研究結果】

1) 初診時の摂食障害分類と調査時の転帰調査結果

初診時には ANR 41%、ANBP 17%、BNP 24%、BNNP 13%、EDNOS 5%であった。一方、調査時は ANR 3%、ANBP 4%、BNP 10%、BNNP 3%、EDNOS 17%、正常 56%、死亡 7%であった(図1)。正常を治癒、初診時 AN と BN で調査時 EDNOS を改善とし、治癒、改善、死亡以外を不変とすると、治癒 56%、改善 15%、不変 22%、死亡 7%であった。

初診後4-5年、6-7年、8-10年経過した3群間の正常になった割合は、各々51%、51%、62%で、死亡した割合は各々4%、6%、10%であった。転帰結果について3群間で χ^2 検定を行ったが有意差はなかった。

調査時に正常と死亡になった割合を初診時摂食障害分類別に見た。正常になった割合は ANR 98例中62例(63%)、ANBP 39例中11例(28%)、BNP 56例中31例(55%)、BNNP 30例中19例(63%)、EDNOS 11例中7例(64%)であった。一方死亡は、ANR 98例中3例(3%)、ANBP 39例中11例(28%)、BNP 56例中1例(2%)、BNNP 30例中2例(7%)であった(図2)。転帰結果について群間で χ^2 検定を行ったところ有意差があった($p<0.001$)。ANBP の転帰の良くないことが明らかとなった。

死因は、ANBP 1例、BNP 1例、BNNP 2例が自殺、残り13例は栄養失調による病死であった。なお死亡17例中14例は今回の調査で死亡が明らかとなった。

2) Comorbidity

初診時の摂食障害分類別に見ると、初診時に comorbidity を有した頻度は ANR 11%、ANBP 77%、BNP 70%、BNNP 67%、EDNOS 27%で全体とし

て44%であった(図3)。一方、調査時に comorbidity を有した頻度は全体として15%に減少していた。Comorbidity の内容は気分障害が多くを占め(ANR 11%、ANBP 69%、BNP 66%、BNNP 67%、EDNOS 27%)、不安障害(ANR 6%、ANBP 3%、BNP 13%、BNNP 17%、EDNOS 18%)、人格障害(ANR 2%、ANBP 18%、BNP 7%、BNNP 3%、EDNOS 9%)などであった。

Comorbidity を有しても、その41%が調査時に正常であったが、有さない場合の67%に比し悪かった。

3) 問題行動

初診時の摂食障害分類別に見ると、初診時に問題行動を有した頻度は ANR 13%、ANBP 51%、BNP 30%、BNNP 30%、EDNOS 27%で全体として26%であった(図4)。一方、調査時に問題行動を有した頻度は全体として8%に減少していた。

問題行動の内容は、自殺念慮、自殺企図(ANR 2%、ANBP 31%、BNP 11%、BNNP 17%)、自傷行為(ANR 1%、ANBP 23%、BNP 4%、BNNP 7%、EDNOS 9%)、ひきこもり(ANR 3%、ANBP 39%、BNP 29%、BNNP 27%、EDNOS 18%)等が多かった。問題行動を有しても、その33%が調査時に正常であったが、有さない場合の64%に比し悪かった。

上記の転帰調査結果にもとづき、摂食障害の予後予測因子を神経性食欲不振症と神経性大食症に分けて評価した(表2)。その結果、神経性食欲不振症は出席不良、comorbidity、罹病期間、問題行動、むちゃ食い、嘔吐、社会不適応、対人不適合、初診時年齢、最小BMIが予後予測因子であった。さらに変数選択重回帰分析を行うと、神経性食欲不振症の予後予測因子として出席不良、comorbidity、罹病期間が選択された。

一方、神経性大食症は、社会不適応、問題行動、comorbidity、親に依存、初診時BMIが予後予測因子であった。さらに変数選択重回帰分析を行うと、神経性大食症の予後予測因子として社会不適応が選択された。

【考察】

転帰調査の問題点として(1)ケース選択におけるバイアス、(2)診断基準、方法論のバイアス、(3)調査期

間のバイアスが指摘されている³⁾。

(1)と(3)の問題点については今回の転帰調査では、初診後4～10年経過した全症例を対象とした。摂食障害の転帰結果は初診後4年までは、大きく変化するが、4年を経過すると安定するとの意見が多い³⁾。今回、初診後4-5年、6-7年、8-10年経過した3群間で転帰結果について χ^2 検定を行ったが有意差は認められなかった。この結果は、摂食障害の転帰は4年を経過すると安定するとの意見と矛盾しない。

(2)の問題点については全症例の詳細な診察記録がコンピューターに入力されていたため、発症時から調査時までの摂食障害分類をDSM-IVの摂食障害診断基準²⁾に統一する事ができた。

転帰調査の項目は、体重、月経、食行動、身体像に加えて対人関係と社会関係の程度も段階評価した。またcomorbidityと問題行動の有無も調査した。さらに転帰判定の基準をわかりやすいものにするため、正常の基準を明確にした。

全症例について患者本人と家族両方に直接面接する方法が理想的である。今回は電話による方法ではあるが、十分に時間をかけて半構造化面接方法をとった。そのため、十分な情報は得られたと思われる。ただ31%は家族のみしか回答を得られなかった。主な理由は、本人が結婚していたり、妊娠中のためであった。また、以前に他施設より調査があり、本人が協力したところ精神的不安定になったためという理由もあった。49%は家族と本人両方から回答を得た。一部に両方で食い違う回答が見られたが、悪い方の結果を採用した。

今回のANの転帰調査で興味ある結果は、調査時正常すなわち治療していた割合が、ANRは63%であったのに対し、ANBPは28%であった。また粗死亡率もANRが3%に対し、ANBPは28%であった。ANRとANBPは食行動異常のパターンのみならず、精神病理も大いに異なるため、別の疾患群と考えるべきである¹⁾。今回の転帰調査結果も両群で大いに異なることが明らかとなった。

海外における摂食障害の予後調査でも診断基準、予後判定基準が明確にされた報告は数少なく、今回の調査と比較しうるに足る報告は、現在のところHerzogらの報告⁶⁾のみである。今回の調査結果を米国ハーバード大学のHerzogらの報告と比較すると、ANRの予後に日米で差異があり興味深い(図5)。

上記の転帰調査結果にもとづき、摂食障害の予後予測因子を神経性食欲不振症と神経性大食症に分けて評価した。変数選択重回帰分析を行うと、神経性食欲不振症の予後予測因子として出席不良、comorbidity、罹病期間が、神経性大食症の予後予測因子として社会不適応が選択された。この成績は、摂食障害の予後に社会適応が重要であることを示唆している。今後、摂食障害治療プログラムを作成する上で重視すべき結果といえる。

【結論】

転帰調査の問題点として(1)ケース選択におけるバイアス、(2)診断基準、方法論のバイアス、(3)調査期間のバイアスが指摘されている³⁾。

(1)と(3)の問題点については今回の転帰調査では、初診後4～10年経過した全症例を対象とした。摂食障害の転帰結果は初診後4年までは、大きく変化するが、4年を経過すると安定するとの意見が多い³⁾。今回、初診後4-5年、6-7年、8-10年経過した3群間で転帰結果について χ^2 検定を行ったが有意差は認められなかった。この結果は、摂食障害の転帰は4年を経過すると安定するとの意見と矛盾しない。

(2)の問題点については全症例の詳細な診察記録がコンピューターに入力されていたため、発症時から調査時までの摂食障害分類をDSM-IVの摂食障害診断基準²⁾に統一する事ができた。

転帰調査の項目は、体重、月経、食行動、身体像に加えて対人関係と社会関係の程度も段階評価した。またcomorbidityと問題行動の有無も調査した。さらに転帰判定の基準をわかりやすいものにするため、正常の基準を明確にした。

全症例について患者本人と家族両方に直接面接する方法が理想的である。今回は電話による方法ではあるが、十分に時間をかけて半構造化面接方法をとった。そのため、十分な情報は得られたと思われる。ただ31%は家族のみしか回答を得られなかった。主な理由は、本人が結婚していたり、妊娠中のためであった。また、以前に他施設より調査があり、本人が協力したところ精神的不安定になったためという理由もあった。49%は家族と本人両方から回答を得た。一部に両方で食い違う回答が見られたが、悪い方の結果を採用した。

今回のANの転帰調査で興味ある結果は、調査時

正常すなわち治癒していた割合が、ANRは63%であったのに対し、ANBPは28%であった。また粗死亡率もANRが3%に対し、ANBPは28%であった。ANRとANBPは食行動異常のパターンのみならず、精神病理も大いに異なるため、別の疾患群と考えるべきである¹⁾。今回の転帰調査結果も両群で大いに異なることが明らかとなった。

海外における摂食障害の予後調査でも診断基準、予後判定基準が明確にされた報告は数少なく、今回の調査と比較しうるに足る報告は、現在のところHerzogらの報告¹⁰⁾のみである。今回の調査結果を米国ハーバード大学のHerzogらの報告と比較すると、ANRの予後に日米で差異があり興味深い(図5)。

上記の転帰調査結果にもとづき、摂食障害の予後予測因子を神経性食欲不振症と神経性大食症に分けて評価した。変数選択重回帰分析を行うと、神経性食欲不振症の予後予測因子として出席不良、comorbidity、罹病期間が、神経性大食症の予後予測因子として社会不適応が選択された。この成績は、摂食障害の予後に社会適応が重要であることを示唆している。今後、摂食障害治療プログラムを作成する上で重視すべき結果といえる。

【参考文献】

1. 中井義勝：摂食障害の疫学 心療内科 4:1, 2000
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington, D.C., 1994
3. Jarman M, Walsh S: Evaluating recovery from anorexia nervosa and bulimia nervosa: Integrating lessons learned from research and clinical practice. *Clinical Psychology Review* 19:773-788, 1999
4. Steinhausen HC, et al: A transcultural outcome study of adolescent eating disorder. *Acta Psychiatr Scand* 10:60-66, 2000
5. 中井義勝ら：摂食障害の転帰調査 臨床精神医学 30:1247, 2001
6. Herzog DB et al.: Recovery and relapse in anorexia and bulimia nervosa: a 7.5-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:829, 1999

【研究発表】

1. 論文発表
 1. Y. Nakai, T. Koh, Perception of hunger to insulin-induced hypoglycemia in anorexia nervosa. *Int J Eating Disorders* 29(3):354-357, 2001
 2. A. Taniguchi, M. Fukushima, Y. Nakai, et al. Effects of bezafibrate on insulin sensitivity and insulin secretion in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 50(4):477-480, 2001
 3. A. Taniguchi, Y. Nakai, M. Sakai, et al., Relationship of regional adiposity to insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24(5):966-968, 2001
 4. A. Taniguchi, M. Sakai, Y. Nakai et al., Serum nonesterified fatty acids are related with carotid atherosclerotic plaque in nonobese non-hypertensive Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24(8):1505-1507, 2001
 5. M. Fukushima, A. Taniguchi, Y. Nakai et al., Remnant-like particle cholesterol and insulin resistance in nonobese nonhypertensive Japanese glucose-tolerant relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24(9):1691-1694, 2001
 6. A. Taniguchi, M. Fukushima, M. Sakai, Y. Nakai et al., Serum nonesterified fatty acids are increased in nonobese Japanese type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 24(10):1847-1848, 2001
 7. 藤田利治、中井義勝、稲葉裕他、摂食障害の疫学・臨床像についての全国調査(中間報告) 平成12年度研究業績集 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 稲葉裕) pp.91-96, 2001
 8. 中井義勝、今井浩、柏谷久美他、摂食障害における身体イメージ異常の成因について 心身医学 41(4):281-286, 2001
 9. 中井義勝、濱垣誠司、石坂好樹他、摂食障害の転帰調査 臨床精神医学 30(10):1247-1256, 2001
 10. 中井義勝、藤田利治、中尾一和ら、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核性摂食異常症に関する調査研究、平成12年度研究報告書(主任研究者

中尾一和) pp.67-76, 2001

11. 中井義勝、藤田利治、中尾一和、他、摂食障害の臨床像についての全国調査 精神医学 43(12):1373-1378, 2001
2. 学会発表
 1. Y. Nakai, Outcome in eating disorders: A 4-to 9-year follow-up study, European Scientific Workshop The European Perspectives on Eating Disorders Research: Aetiology, Epidemiology and Effectiveness, Roma, Italy, 2001
 2. Y. Nakai, R. Y. Osamura, Y. Itoh, et al., Effect of Cigarette Smoking on beta-Endorphin and delta-Opiate Receptor, 83rd Annual Meeting of the American Endocrine Society, Denver, Colorado, U.S.A., 2001
 3. Y. Nakai, Why are some patients with anorexia nervosa going to bulimia nervosa? European Council on Eating Disorders, Barcelona, Spain, 2001.9.19-21
4. G. Okano and Y. Nakai, Eating behavior and menstrual status of female athletes: Comparison between Japan and China, European Council on Eating Disorders, Barcelona, Spain, 2001
5. 中井義勝、摂食障害患者の転帰調査、第4回日本摂食障害研究会、2001
6. 中井義勝、摂食障害における病型変化の時代的変遷について、第31回日本心身医学会近畿地方会、2001
7. 中井義勝、Outcome in eating disorders: A 4 to 10-year follow-up study、第42回日本心身医学会総会、2001
8. 中井義勝、先天性LHRH欠損症男性症例の治療、第74回日本内分泌学会学術総会、2001
9. 中井義勝、摂食障害の時代的変遷、第16回日本心身医学会近畿地区講習会、2001

表1 摂食障害転帰調査表(中井義勝ら)

個人調査

患者イニシャル(姓・名) _____ (1)女、(2)男 生年月日西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 調査方法 (1)面接、(2)電話、(3)郵送、(4)その他(_____)
 調査対象 (1)本人、(2)家族、(3)家族と本人、(4)その他(_____)
 経過中摂食障害分類¹⁾の変動²⁾ 無、有(具体的に _____)
 入院歴 無、有(具体的に _____)
 発症時期³⁾ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 初診時期 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 治癒時期 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 健康時体重 _____ kg 発症時体重 _____ kg
 最小体重 _____ kg とその時期 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 最大体重 _____ kg とその時期 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

		初診時				全経過中 ⁴⁾				調査時						
摂食障害分類 ¹⁾																
Comorbidity ⁵⁾																
身長(cm)																
体重(kg)																
月経 ⁷⁾		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
身体像障害 ⁸⁾		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
食 行 動	食事制限 ⁹⁾	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
	むちゃ食い ⁹⁾	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
	嘔吐 ⁹⁾	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
	他(_____) ¹⁰⁾	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
問題行動 ¹¹⁾																
対 人 関 係	親に過度の依存 ¹²⁾	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
	親と不適合 ¹²⁾	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
	親以外の家族 ¹³⁾	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
	家族以外 ¹³⁾	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
社 会 関 係	出席(勤)状況 ¹³⁾	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
	結婚生活 ¹³⁾	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
	社会適応 ¹³⁾	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

記入者氏名 _____ 施設名 _____
 記入年月日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 インフォームドコンセント 文書・口頭 _____

表2 摂食障害の予後予測因子

神経性食欲不振症： 出席不良、comorbidity、罹病期間、問題行動、むちゃ食い、 嘔吐、社会不適応、対人不適応、初診時年齢、最小BMI
神経性大食症： 社会不適応、問題行動、comorbidity、親に依存、初診時BMI

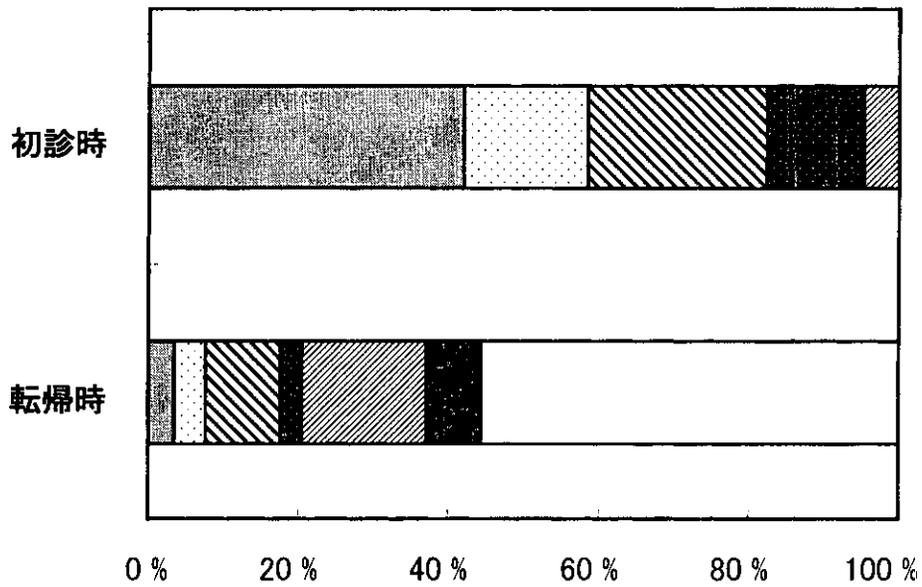


図1 初診時の病型（上段）と転帰調査結果（下段）

■ ANR □ ANBP ▨ BNP ■ BNNP ▩ EDNOS ■ 死亡 □ 正常

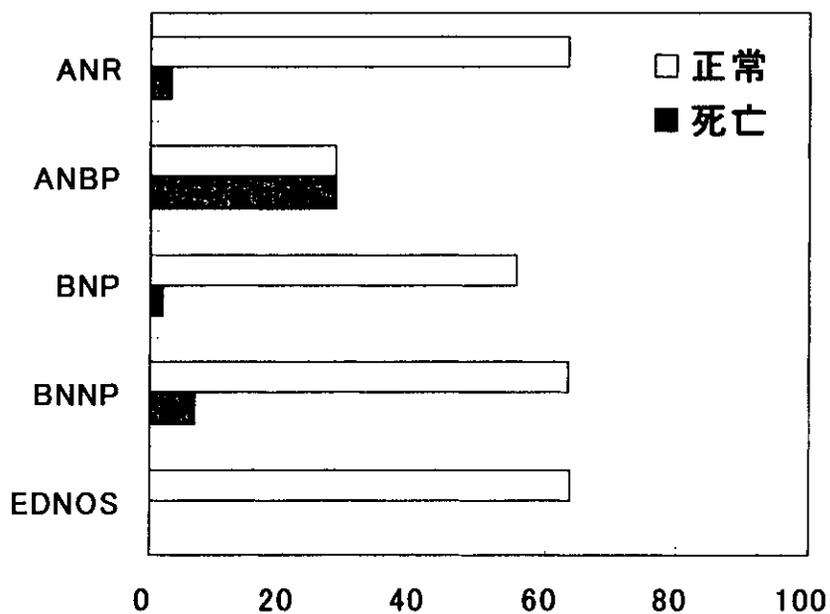


図2 初診時の摂食障害病型別に見た、調査時に正常と死亡になった割合
 ANR 98例、ANBP 39例、BNP 56例、BNNP 30例、EDNOS 7例の正常と死亡になった割合を百分率(%)
 で表示した。

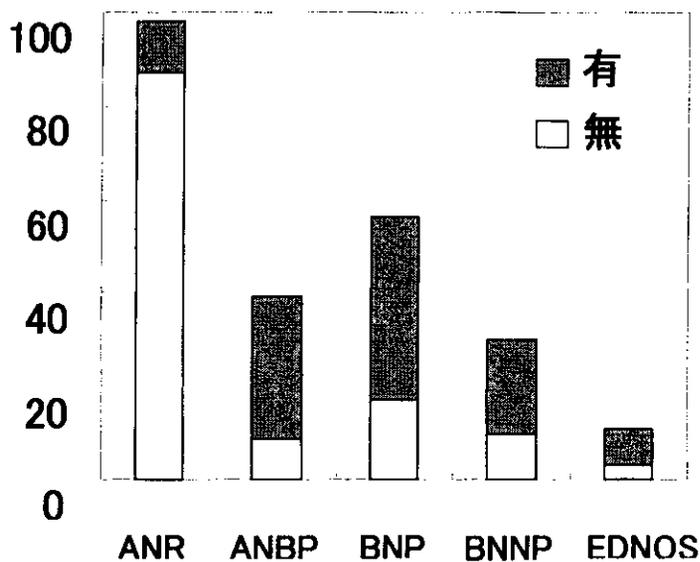


図3 初診時の摂食障害病型別に見た、comorbidityを有した頻度
 ANBP、BNP、BNNPはANR、EDNOSに比しcomorbidityを有した割合が高かった。

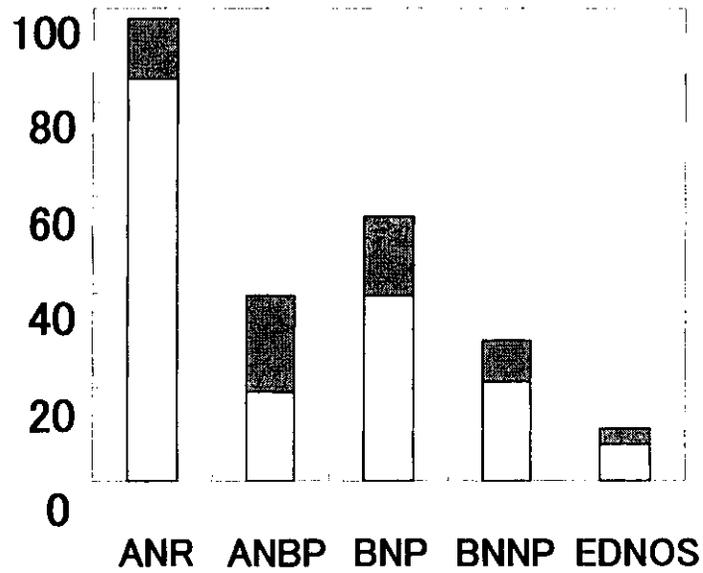


図4 初診時の摂食障害病型別に見た、問題行動を有した頻度

ANBP、BNP、BNNPはANR、EDNOSに比し問題行動を有した割合が高かった。

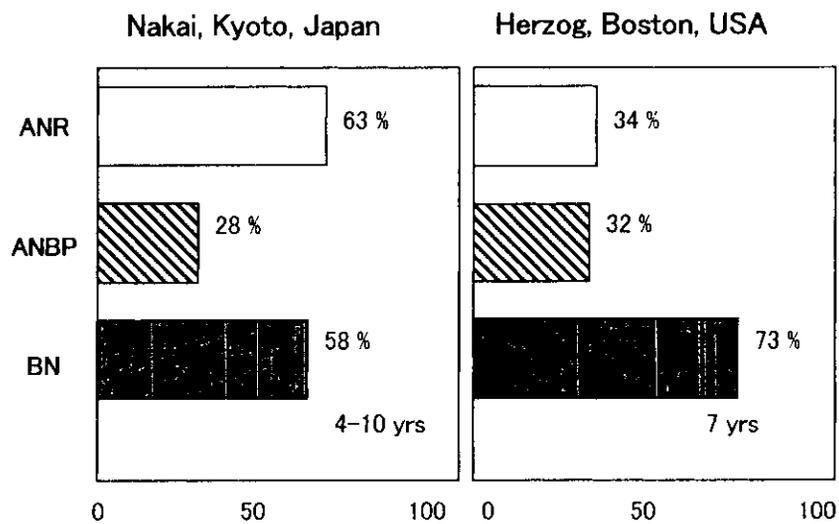


図5 摂食障害の転帰調査を比較した図

今回の成績(左)とHerzogらの成績(右)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, et al.	Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipotrophic diabetes.	Diabetes	50	1110-1118	2001
Kobayashi H, Ogawa Y, Shintani M, et al.	A novel homozygous missense mutation of melanocortin-4 receptor (MC4R) in a Japanese woman with severe obesity.	Diabetes	51	213-216	2002
M. Shintani, Y. Ogawa, K. Ebihara, M. Aizawa-Abe, F. Miyanaga, K. Takaya, T. Hayashi, G. Inoue, K. Hosoda, M. Kojima, K. Kangawa, and K. Nakao.	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	2001
M. Shintani, H. Nishimura, S. Yonemitsu, Y. Ogawa, T. Inoue, and K. Nakao.	Troglitazone not only increases GLT4 but also induces its translocation in rat adipocytes.	Diabetes	50	2296-2300	2001
Kojima M, Hosoda H, Kangawa K	Purification and distribution of ghrelin: the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor	Horm Res	56, Suppl 1	493-7	2001
Date Y, Nakazato M, Iwashiguchi S, Dezaki K, Wondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S	Ghrelin Is Present in Pancreatic alpha-Cells of Humans and Rats and Stimulates Insulin Secretion.	Diabetes	51	121-129	2002
Nagaya N, Miyatake K, Fematsu M, Oya H, Shimizu W, Hosoda H, Kojima M, Nakaniishi A, Mori H, Kangawa K	Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure.	J Clin Endocrinol Metab	86	5851-9	2001
Nagaya N, Umatsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, Hosoda H, Hirota Y, Ishida H, Mori H, Kangawa K	Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure.	Circulation	104	1130-1135	2001
Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, Matsuo H, Kojima M, Hayashi, Y, Kangawa K	Structure-activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides.	Biochem Biophys Res Commun	287	112-116	2001
Matsumoto M, Kitajima Y, Iwanami T, Hayashi Y, Tanaka S, Minamitake Y, Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K	Structural similarity of ghrelin derivatives to peptidyl growth hormone secretagogues.	Biochem Biophys Res Commun	284	655-659	2001

Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K	Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers.	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	280	R1483-1487	2001
Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S	Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration.	Biochem Biophys Res Commun	281	1220-1225	2001
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
Arizyasu H, Takaya K, Tagami, T et al.	Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans.	J. Clin. Endocrinol. Metab.	86	4753-4758	2001
Kanamoto N, Akamizu T, Hosoda H, et al.	Substantial production of ghrelin by a human medullary thyroid carcinoma cell line.	J. Clin. Endocrinol. Metab.	86	4984-4990	2001
Sou C, Hosoda K, Matsuda J, et al.	Upregulation of UCP3 gene expression by fatty acids and agonists for peroxisome proliferator-activated receptors in C6 myotubes.	Endocrinology	142	4189-4191	2001
Fujikura J, Yamato E, Yonemura S, et al.	Differentiation of embryonic stem cells is induced by GATA factors.	Genes and Development.	16 (7)	784-789	2002
Ihara J, et al.	Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia and Obesity	Neuron	30	345-354	2001
Muroya S, et al.	Lowering glucose concentrations increases cytosolic Ca ²⁺ in orexin neurons of the rat lateral hypothalamus	Neurosci. Lett.	309	165-168	2001
Chou TC, et al.	Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin	J. Neurosci.	21	1-6	2001
Iqbal J, et al.	Evidence that orexin-containing neurons provide direct input to gonadotropin-releasing hormone neurons in the ovine hypothalamus	J. Neuroendocrinolog	13	1033-1041	2001
Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T, Sakata T.	Targeted disruption of histamine H1-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice.	Diabetes	50	385-391	2001
Akehi Y, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Sakata T, Ito H, Ito S, Oho J.	VLDL-induced weight loss improves heart rate variability in moderately obese Japanese.	Exp. Biol. Med.	226	440-445	2001
Yoshimichi G, Yoshimatsu H, Masaki T, Sakata T.	Orexin-A regulates body temperature in coordination with arousal status.	Exp. Biol. Med.	226	468-476	2001
Katsuragi I, Okeda T, Yoshimatsu H, Utsunomiya N, Ina K, Sakata T.	Transplantation of normal islets into the portal vein of otsuka long evans tokushima fatty rats prevents diabetic progression.	Exp. Biol. Med.	226	681-685	2001
Yoshimatsu H, Hidaka S, Miijima A, Sakata T.	Histamine neurons down-regulates ob gene expression in rat white adipose tissue	Inflamm. Res	50	72-73	2001

Takahashi N., Nakagawa M., Saikawa T., Oote T., Yufu K., Shigematsu S., Hara M., Sakino H., Katsuragi I., Okeda T., Yoshimatsu H., Sakata T.	Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients.	J. Am. Coll. Cardiol	38	232-237	2001
Hidaka S., Yoshimatsu H., Kondou S., Oka K., Tsuruta Y., Sakino H., Utateyama E., Noguchi H., Iimeno K., Okamoto K., Teshima Y., Okeda T., Sakata T.	Hypoleptinemia, but not hypoinsulinemia, induces hyperphagia in streptozotocin-induced diabetic rats.	J. Neurochem	77	993-1000	2001
Ilanada R., Nakazato M., Murakami N., Sakihara S., Yoshimatsu H., Toshinai K., Hanada T., Suda T., Kangawa K., Matsukura S., Sakata T., Yoshimatsu H., Chiba S., Tajima D., Akehi Y., Sakata T.	A role for neuromedin U in stress response.	Biochem. Biophys. Res. Commun	289	225-228	2001
Masaki T., Yoshimatsu H., Chiba S., Watanabe T., Sakata T.	Histidine suppresses food intake through its conversion into neuronal histamine.	Exp. Biol. Med	21	63-68	2001
坂田利家 千葉政一 吉松博信 吉松博信	Central infusion of histamine reduces fat accumulation and upregulates UCP family in leptin-resistant obese mice.	Diabetes	50	376-384	2001
坂田利家 千葉政一 吉松博信	ストレス耐性獲得を促進する紅蔘の慢性経口投与	Ginseng Rev	29	58-61	2001
吉松博信 坂田利家 吉松博信 葛城 功	肥満および摂食調節における分子機構	輸液・栄養ジャーナル	23	201-210	2001
吉松博信 坂田利家 吉松博信 坂田利家 吉松博信 坂田利家 吉松博信 坂田利家	肥満症 患者の気持ちを治療に向かわせるコツ 食事、運動、禁煙、適正飲酒の指導法 インスリン抵抗性と肥満 肥満症の治療 肥満症の行動療法 エノルギー代謝調節における神経ヒスタミン機能 末梢代謝調節の異常による食行動の調節障害	Mebio Medical Practice 内科 日本内科学会雑誌 肥満研究 日本臨床	18 18 87 90 7 59	107-111 241-259 937-942 154-165 166-171 456-465	2001 2001 2001 2001 2001 2001
Ohata, H., Arai, K. and Shibasaki, T.	The effect of chronic administration of a nonpeptide corticotropin-releasing factor type 1 receptor antagonist, CRA1000, on body weight, motor activity and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats	Eur J Pharmacol			in press
田上哲也、葛谷英嗣	解説・特定疾患対策研究「中枢性摂食異常症に関する調査研究班」中枢性摂食異常症	医療	55(12)	624-627	2001

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
久保木高房	心理・精神機能 食行動の異常 1 2 5 巻 8 号付録 1 症候から診断へ 第 4 集	日本医師会雑誌		87-92	2001
Ando T, Komaki G, Karibe M, Kawamura N, Hara S, Takii M, Naruo T, Kurokawa N, Takei M, Tatsuta N, Ohba M, Nozoe S, Kubo C, Ishikawa T.	5-HT2A promoter polymorphism is not associated with anorexia nervosa in Japanese patients	Psychiatric Genetics	11	157-160	2001
Ando T, Ishikawa T, Kawamura N, Karibe M, Oba M, Tatsuta N, Hara S, Takii M, Naruo T, Takei M, Kurokawa N, Nozoe S, Kubo C, Komaki G.	Analysis of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphisms in anorexia nervosa	Psychiatric Genetics	11	161-164	2001
Naruo T, Nakabppu Y, Deguchi D, Nagai N, Tsutui J, Nakajo M, Nozoe S.	Decreases in blood perfusion of the anterior cingulate gyri in anorexia nervosa restrictors assessed by SPECT image analysis.	BMC Psychiatry	1	2	2001
Shiiba T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondai MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S.	Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion.	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	87	240-244	2002
成尾鉄朗	摂食障害の画像解析研究	心身医学	41	327-334	2001
松本聡子、熊野宏昭、坂野雄二、野添新	体型や食事に関する信念尺度作成の試み：摂食障害における偏った思考パターンを探る	心身医学	41	335-342	2001
松本聡子、佐々木直、熊野宏昭、久保木高房、野村忍、坂野雄二、成尾鉄朗、野添新	摂食障害の各サブタイプにおける認知的障害の程度は同じか？：認知行動理論からの横断	心身医学	41	529-537	2001
成尾鉄朗、野添新	今すぐ精神科臨床に使える脳イメージング：摂食障害	精神科治療学	16	1003-1009	2001
中山孝史、野添新	神経性無食欲症 - 疫学、病因、病態、治療、予後 -	日本臨床	59	534-539	2001
田川宗繁、野添新	話題の疾患と向精神薬 摂食障害	臨床と研究	78	1806-1807	2001
Komaki G, Matsumoto Y, Nishikata H, Kawai K, Nozaki T, Takii M, Sogawa H, Kubo C.	Orexin-A and leptin change inversely in fasting non-obese subjects.	Eur. J Endocrinol	144	645-651	2001