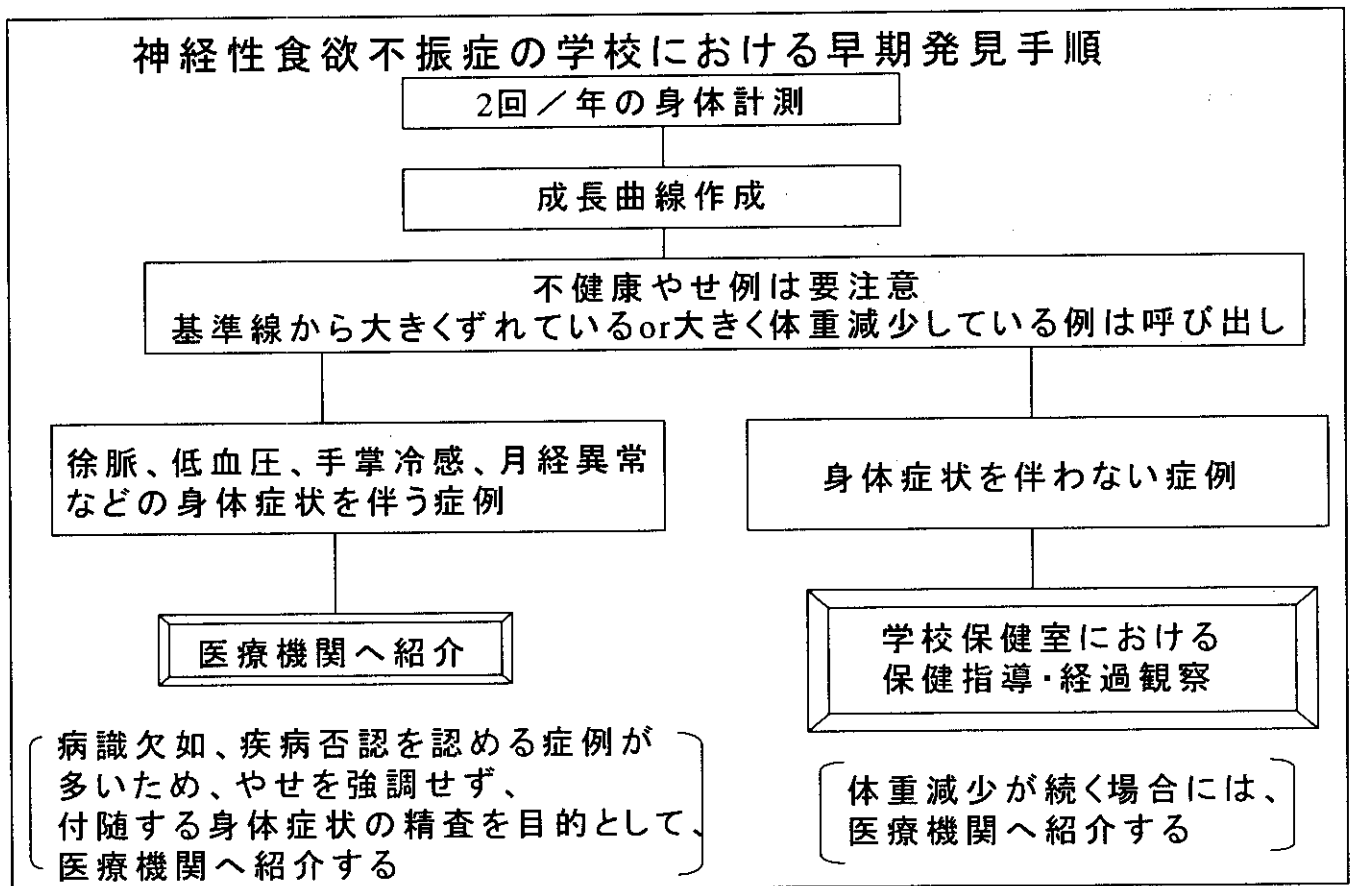


(図1)



参考文献

- 1) Bentovim DI, et al: Outcome in patients with eating disorders: a 5-year study. Lancet. 2001 Apr 21;357(9264):1254-7.
- 2) Casper Schoemaker: The principle of screening for eating disorders. The Prevention of Eating Disorders. (Ed) Walter Vandereycken, Greta Noordenbos, New York University Press, p.187-212, 1998
- 3) 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). 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, : p150-158.
- 4) 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

- 5) 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
- 6) 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. 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), : p32-34
- 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. 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, : p986-987
- 8) 渡辺久子、南里清一郎、田中徹哉: 思春期やせ症のスクリーニングと頻度調査: 成長曲線を用いた早期発見、診断方法の試み. 平成13年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書, : p 212-216
- 9) 安蔵 慎: 現代日本人小児の成長・成熟の基準値とその特性. 慶應医学, 79(4): p 447-468, 2002
- 10) Malina&Bouchard: Somatic Growth.

Growth, Maturation, and Physical Activity.

Human Kinetics Books, p60-64, 1991

11) 山崎公恵、村田光範：1990年版性別年齢別身長別体重の検討。日児誌, 98 : 96-102, 1994

12) Doyle, J. Bryant-Waugh R : Epidemiology.

Anorexia Nervosa and Related Eating disorders in Childhood and Adolescence (2nd Ed). Lask B, Bryant-Waugh R, Psychology Press, UK, P41-61
2000

13) Crisp A.H, et al : How Common is Anorexia Nervosa? A Prevalence Study.

Brit.J.Psychiat.128:549-54, 1976

14) 中井義勝：摂食障害の疫学。心療内科, 4 :
1-9, 2000

年 月

学校長、学校医、養護教諭殿

「健やか親子21」平成14年度厚生科学研究（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」

主任研究者 渡辺久子（慶應義塾大学小児科）
協力研究者 南里清一郎、田中徹哉
（慶應義塾大学保健管理センター）

拝啓

貴校におきましては、ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

この度、厚生労働省支援の下、平成14年度厚生科学研究において、思春期女子における不健康なやせの実態調査にご協力をお願い申し上げます。

近年のスリム志向を背景に、小学生にまでダイエットが広がり、思春期やせ症の増加と低年齢化が指摘されています。本症は、将来の不妊症、骨粗鬆症などにつながり、その女性と家族に深刻な影響をもたらすことが懸念されます。

私どもは発育期のやせを見逃すと本症のリスクにつながることを、不健康なやせの早期発見には、成長曲線による経過観察が必要であることを研究して参りました（同封した冊子をご覧ください）。

私どもは全国的に学校で実施されている身体検査の記録を活用し、思春期やせ症の早期発見・予防法を確立したいと考えております。具体的には、生徒一人一人の身体計測値から成長曲線を作成し、不健康やせの早期発見を試みます。

この方法に基づく、不健康やせの全国調査にご協力をお願い申し上げます。

貴校高校3年生女子の、小学1年から高校3年までの身長、体重を、別紙に記載していただき、ご返送をお願い申し上げます。

作成した成長曲線とその結果はフィードバック致します。

お忙しいところ恐縮ですが、記録紙の返送は 月末までをお願い致します。

なにとぞよろしくお願い申し上げます。

敬具

成長記録記載例

組番号	生年月日	小1	小2	小3	小4	小5	小6	中1	中2	中3	高1	高2	高3	初経	備考
1	身長 体重														

① 個人を特定する必要はありませんが、記載者は、1番は誰かということ、わかっている必要があります。例えば3年1組1番であればA1等と記載してください。

④ 初経欄は、生徒全員を調べていない時には、調べた生徒だけ記入してください。初経時の年齢（12歳1ヶ月等）でも、年月（96年11月等）でもどちらでもかまいません。はっきりわからない場合には、「小6時」等と記載してください。

③ 引越し等の転入、欠席で不明の際は、斜線を引いてください。

② 84年11月生まれであれば、84/11と記載してください。日にちまでは不要です。年数が、以降同じであれば、何月生まれだけ書いてください。

2															
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

⑤ 学期途中からの転入で、身体計測を4月ではなく、違う月に行なっている場合は、何月かを記入してください。

⑥ 備考欄には、ややや体重減少時の月経の状態、脈拍数、ダイエット、過食嘔吐、病院受診に関する情報があれば記載してください。
 例・病院受診を勧めたが受診せず
 ・友人からダイエットの情報あり
 ・活発に活動しているが、時折保健室で休養する
 ・無月経期間 3ヶ月以上

何かご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。
 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
 慶應義塾大学保健管理センター 田中徹哉
 TEL 03-3353-1211(内線62022)
 FAX 03-5363-3635
 E-mail: ttanaka@mxk.mesh.ne.jp

成長記録記入表

組番号	生年月日	小1	小2	小3	小4	小5	小6	甲1	甲2	甲3	高1	高2	高3	初経	備考
		身長 体重													
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（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

1. 思春期やせ症の実態把握に関する研究

1-B 思春期やせ症における成長曲線の解析

分担研究者 渡辺久子 慶應義塾大学小児科学教室 専任講師

研究要旨

成長曲線を用いて体重減少を発見することが、神経性食欲不振症の早期発見、治療につながると考える。今回、1999年1月～2003年1月に、当院小児科で包括的入院治療を行った女児22名の成長曲線を解析した。A. 急激な体重減少パターンは22名中11名（45.5%）、B. 緩徐な体重減少パターンは4名（22.7%）、C. 長年にわたる緩徐な体重減少パターンは7名（31.8%）に認められた。体重増加率減少から初診（診断治療開始）までの平均期間はA、B、Cそれぞれ平均4ヶ月、1年9ヶ月、4年で、全体では2年であった。この結果から、子どもたちの成長過程で乳幼児期から成長曲線をつけることを徹底することにより、特にBやCパターンでは、医者、親や教師によるより早期の発見と介入が可能と考えられた。

見だし語：思春期やせ症の成長曲線の解析、成長曲線パターン、早期発見早期治療

研究協力者

崔明順 慶應義塾大学医学部小児科 助手

1999年1月～2003年1月の期間に当院小児科で包括的入院治療を行った22名の女児について成長曲線の解析を行った。

A. 研究目的

神経性食欲不振症（Anorexia Nervosa）は長期に及ぶ著しい体重減少、飢餓状態を経て医療機関に至ることが多く、その結果、受診時には既に多臓器障害や精神障害を来していることが少なくない。一旦このような重篤な症状に陥ると回復は容易でなく、身体的、心理的治療は困難になる。患者が病気を否認し周囲からの助言に抵抗することも、医療機関への受診が遅れる要因である。このような悪循環を断ち切り早期発見、早期治療を可能にするため成長曲線の活用が有用であることを、既に平成10年度の研究「神経性食欲不振症患者における成長曲線による成長過程の解析」²⁾において報告した。すなわち1993年8月～1998年12月の期間に本疾患により入院治療を行った22名の女児の成長パターンを解析し、49.0%が成長曲線上の変化に注目していれば早期発見、治療ができたはずであると結論づけた。今回我々は、それ以降の

B. 方法

対象：1999年1月～2003年1月に当院小児科で神経性食欲不振症と診断され、包括的入院治療を受けた女児22名。

方法：22名の母子手帳と学校保健の記録をもとに、出生時から受診時までの身長、体重をパーセントイル成長曲線上に記入し、後方視的に解析した。田中の定義にもとづき、①体重が、その児本来の体重のパーセントイル値より、1チャンネル以上、下方へシフトした時点、②その児本来のパーセントイル値からの下方シフトは1チャンネル以下であるが、身長が本来のパーセントイル値より上方にシフトしており、本来のパーセントイル値からのシフトが身長、体重合わせて1.5チャンネル以上のものを、成長発達学的に有意なやせ状態である「不健康やせ」とみなした³⁾。体重の減少過程を、いつからどのように逸脱しているかによ

ってパターン分類し、各パターンの頻度を調査した。パターン分類は田中³⁾の提案する3分類を用い、以下のように定義した。

- A. 急激な体重減少パターン:急激に体重が減少しつづけるもの(図<成長曲線A>参照)
- B. 緩徐な体重減少パターン:体重増加率が次第にさがり、やがて体重減少に転じていくもの(図<成長曲線B>参照)
- C. 長年にわたる緩徐な体重減少パターン:体重増加率の減少が長年にわたり、やがて体重減少に転じていくもの

有効な治療が開始されるまでの時期として、平成10年度の坪田²⁾の研究では体重増加率減少から入院までの期間をみているが、今回の対象では初診後すぐに入院とならず外来治療から開始した症例が22名中5名含まれているため、体重増加率減少から初診までの期間をみた。

C. 結果

対象22名の診断は全員摂食制限型(restricting type)の神経性食欲不振症で、肥満度は-12.3%~-38.8%であった。初診時年齢は12歳2か月~16歳4か月で、平均14歳3か月であった。A.急激な体重減少パターンは22名中10名(45.5%)(表1. 症例2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 17)であった。B.緩徐な体重減少パターンは4名(22.7%)(表1. 症例11, 13, 18, 20, 22)、C.長年にわたる緩徐な体重減少パターンは7名(31.8%)(表1. 症例1, 3, 6, 14, 15, 19, 21)に認められた。

体重増加率減少から初診(診断治療開始)までの平均期間はA, B, それぞれ平均4か月、1年9か月で、C. 幼児学童期(12歳以下)発症の体重減少パターン7名では、その期間は1年9か月から5年4か月にわたり、平均4年であった。全体では平均2年であった。

D. 考察

思春期やせ症は、患児の疾病否認と周囲の認識不足から発見されにくい、成長曲線を作成することで、誰にでも目に見える形で「不健康やせ」を呈示できる。それにより患者や家族が初めて病気に向き合えるようになることも少なくない。

深刻なやせに陥るまでの過程では、まず体重増加率が減少し(表1●)、そのあとで体重減少(表1↓)が始まる。近年十代の発症に対し、成人用のDSM-IVの診断基準に代わり成長期の体重増加率の停止をもって診断基準の一つとする動向が認められる。(参考:Lask, B.の診断基準案⁴⁾)今回C.長年にわたる緩徐な体重減少パターンでは、最少8歳8か月から体重減少の始まる症例が存在した(表1. 症例3)。またこのCパターンでは、体重増加率減少から平均4年を経て初めて有効な診断と治療が開始されていることが判明した。このことから、特にCパターンのように長い期間を費やし緩徐に体重減少を示す例では、乳幼児学童期からの身体計測値を成長曲線上で縦断的に把握していくことによって、より早い発見が可能であると考えられる。

思春期やせ症は、患児や家族に言葉で病状を説明し治療の必要性を訴えても受け入れられないことが多い。しかし、成長曲線をつけることで1チャンネル以上の下方シフトは成長に有害な「不健康やせ」であることに気づかせ、問題意識、介入意識を育てていくことができる。今後一般小児科医が、本疾患の介入の難しさや体重減少パターンをあらかじめ念頭に置き、日常の診療で成長曲線をつけることを怠らないことが、思春期やせ症の効果的なプライマリケア、セカンダリケアにつながると考える。

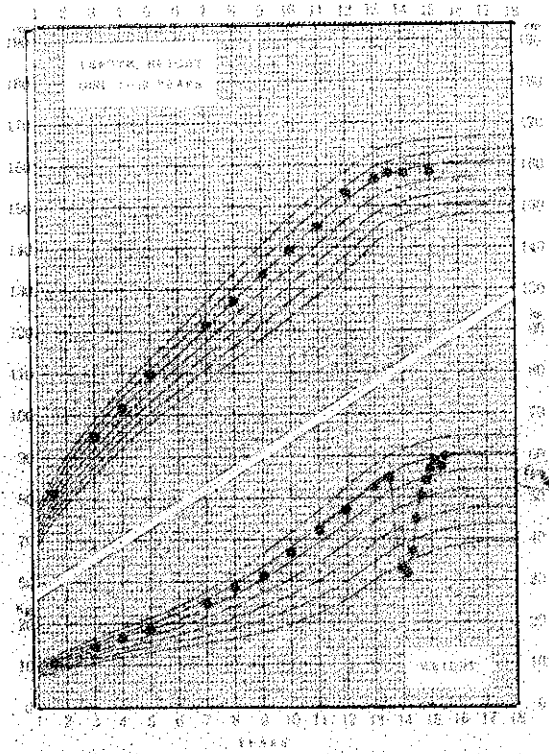
表 1. 神経性食欲不振児の体重変化

● = 体重増加率減少開始点 ↓ = 体重減少開始時点 ☆ = 初診時 (診断治療開始時点)
 ▼ = 成長曲線パターン ▽ = 体重増加率減少から診断治療開始までの期間

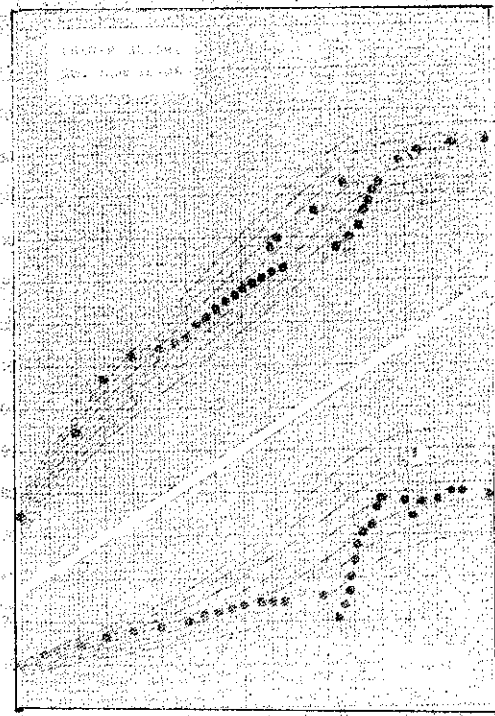
症例	☆年齢	乳幼児期			学童期				思春期				▼	▽									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			11	12	13	14	15	16	17		
1	A.S. 12:02									●		↓		☆						C	2y 11m		
2	N.R. 12:03												●	↓	☆						A	3m	
3	I.Y. 12:09									●				↓	☆						C	4y 3m	
4	S.E. 13:01													●	↓	☆					A	1m	
5	T.N. 13:03													●	↓	☆					A	3m	
6	U.T. 13:08												●		↓	☆					C	1y 9m	
7	M.S. 13:09													●	↓	☆					A	7m	
8	K.I. 13:10														●	↓	☆				A	5m	
9	T.S. 14:02															●	↓	☆			A	0m	
10	S.M. 14:03														●	↓	☆				A	1y 2m	
11	H.K. 14:08															●	↓	☆			B	1y 3m	
12	M.Y. 14:08																●	↓	☆		A	5m	
13	B.H. 14:09															●	↓	☆			B	1y 11m	
14	S.A. 14:10										●	↓								☆	C	5y 0m	
15	T.M. 14:10												●				↓		☆		C	3y 7m	
16	K.A. 14:11																●	↓	☆		A	1m	
17	H.H. 15:04																	●	↓	☆	A	8m	
18	K.M. 15:06																●		↓	☆	B	1y 11m	
19	U.H. 15:11																			☆	C	5y 4m	
20	S.Y. 15:11																	●	↓	☆	B	1y 6m	
21	M.M. 16:04																			↓	☆	C	5y 1m
22	I.M. 16:04																		●	↓	☆	B	2y 4m

- A. 急激な体重減少パターン : 10名 (45.5%)
- B. 緩徐な体重減少パターン : 5名 (22.7%)
- C. 幼児学童期 (12歳未満) 発症の体重減少パターン : 7名 (31.8%)

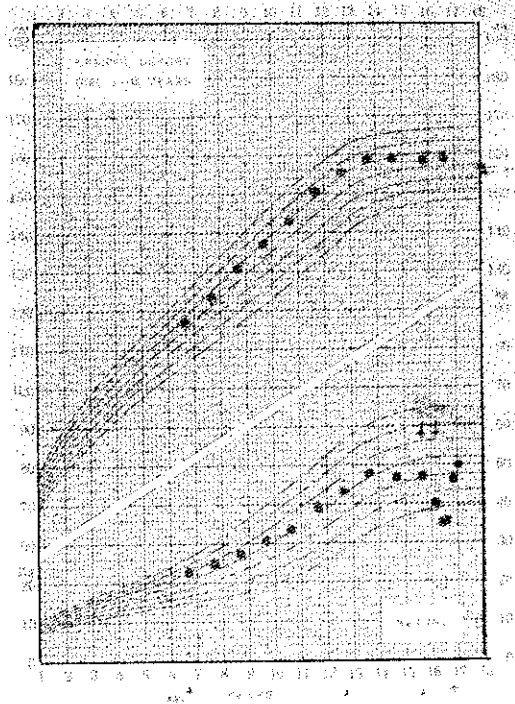
<A: 体重減少急激型>



<C: 体重減少乳幼児期学童期型>



<B: 体重減少緩徐型>



参考文献

- 1) 坪田祐子、渡辺久子：神経性食欲不振児の診断基準 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 p168-179
- 2) 坪田祐子、渡辺久子：神経性食欲不振症患者における成長曲線による成長過程の解析 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年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業） p35-39
- 3) 田中徹哉、南里清一郎：1. 思春期やせ症の実態把握に関する研究 1-C 思春期やせ症のスクリーニングと頻度調査：成長曲線を用いた早期発見、診断方法の試み 平成13年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業） p212-213
- 4) Lask, B and Bryant-Waught, R.: Early-Onset Anorexia Nervosa and Related Eating Disorders. J. Child. Psychol. Psychiatry, 33:281-300, 1992

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（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 思春期やせ症の再発例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

思春期やせ症再発例における睡眠時心拍数および自律神経機能の推移をホルター心電図記録を用いて検討した。体重回復時（退院時）には一旦消失していた睡眠時徐脈および副交感神経活動の優位性が再発時には再び観察された。また、体重回復時には明瞭に存在していた自律神経機能の概日リズムが再発時には不明瞭であった。ホルター心電図による睡眠時心拍数および心拍変動解析による自律神経機能の評価は思春期やせ症の再発診断および再発に伴う病態の変化を患者に示す有用な手段であると考えられる。

見出し語：思春期やせ症再発例、睡眠時徐脈、副交感神経の相対的優位性、心拍変動解析、ホルター心電図

研究協力者

福島裕之 慶應義塾大学医学部小児科学教室
助手

低周波成分(LF)、0.15-0.40Hz を高周波

成分(HF)としたスペクトル解析を行い、LF/HF 比を交感神経活動の指標、HF を副交感神経活動の指標とした。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。

A. 研究目的

思春期やせ症（神経性食欲不振症）は一般に難治性で、病状が一旦回復した後に再発することも珍しくない。再発例では早期診断、早期治療が予後を改善する上で重要と思われるが、体重の変化のみから再発の早期診断を行うことは難しい。また、再発患者が再び治療を受けることに同意しにくい場合もある[1]。

我々は平成 12、13 年度の本報告書において、思春期やせ症の極期には副交感神経活動の相対的優位性による徐脈が認められ、体重回復期にはこれが改善することを報告した[2] [3] [4]。今回、思春期やせ症の再発例 2 例を対象としてホルター心電図記録による睡眠時心拍数と自律神経機能の評価を行い、再発診断および患者への病態説明に有用であるか否かを検討した。

C. 研究結果

2 症例の体重、睡眠時心拍数、自律神経機能の推移を表 1 に示す。2 症例ともに、一旦改善していた睡眠時の徐脈、副交感神経活動の相対的優位性（平均 HF 値の増加、平均 LF/HF 値の減少）が再発時に再び認められた。

自律神経活動の日内変動を図 1~6 に示す。日内変動をグラフに表すことにより、副交感神経活動の相対的優位性が再発時に再び認められていることをより視覚的に認識できる（上下 2 本のグラフの距離が大きいことは副交感神経活動の相対的優位性が強いことを示す）。また 2 例とも、体重回復期には明瞭となっていた交感・副交感神経活動の概日リズム（昼間は交感、夜間は副交感神経活動が優位となる日内変動）が再発時には不明瞭であった。

B. 研究方法

対象は慶應義塾大学病院小児科において治療を行った思春期やせ症再発患者 2 例（再発時年齢 16 歳（症例 1）、17 歳（症例 2）、いずれも女性）。2 例に対して、極期、体重回復期（退院時）、再発時（再入院時）の計 3 回 24 時間ホルター心電図を記録し、睡眠時心拍数および心拍変動解析による自律神経機能の評価を行った。0.04-0.15Hz を

D. 考察

思春期やせ症再発患者 2 例において、体重回復期には改善していた副交感神経活動の相対的優位性と、これによりもたらされる睡眠時徐脈が再び観察された。極期に認められた自律神経機能の

表1 体重、心拍数、自律神経機能の推移

		極期	体重回復期	再発時
症例1	体重(kg (%理想体重))	38.4(76.3%)	47.6(94.6%)	44.6(88.5%)
	睡眠時心拍数(bpm)	44	58	50
	平均HF(副交感)	7.10	6.31	6.67
	平均LF/HF(交感)	-0.28	0.40	-0.01
症例2	体重(kg (%理想体重))	35.9(72.5%)	50.7(100.8%)	45.7(90.7%)
	睡眠時心拍数(bpm)	46	61	49
	平均HF(副交感)	7.54	6.75	7.62
	平均LF/HF(交感)	0.21	0.51	0.14

%理想体重=(実測体重/年齢、性、身長から求めた標準体重)×100

異常が再発時に再現性をもって認められたことは、我々が平成12、13年度の本報告書において述べた「思春期やせ症の体重減少時には、本症の病態生理のひとつとして副交感神経活動の相対的優位性が認められる。」という考えを支持する。

思春期やせ症再発例の早期診断は重要であるが、体重減少が軽微である時期に再発の徴候を見出すことは容易ではない。徐脈は再発を示す徴候のひとつと考えられるが、外来診療時の心拍数のみでは徐脈傾向の出現を見逃す可能性がある。2例の再発時における睡眠時心拍数に着目してみると、体重回復期に比して未だ体重減少が著しくない(6%、10%)時点で睡眠時心拍数は明らかに(14%、20%)低下しており、ホルター心電図記録による睡眠時心拍数は思春期やせ症の再発を診断する上で、簡便で鋭敏な指標であると考えられる。

再発例の治療を奏効させるためには、患者自身が再発に伴う病態の変化を認識し、主体的に治療に参加することが不可欠である。自律神経機能の日内変動を示したグラフからは再発に伴う病態の変化を容易に、視覚的に捉えることができ、患者にグラフを提示して説明することは患者が自身の病態を理解する一助となる。心拍変動解析による自律神経機能評価は再発例の診断のみならず、治療の早期導入にも寄与すると考えられる。

E. 結論

思春期やせ症再発例において、体重回復期には改善していた自律神経活動の異常が再び認められた。24時間ホルター心電図記録により睡眠時徐脈や自律神経活動の異常の再燃を見出すことは思春期やせ症の早期診断、治療に有用である。

F. 総括

我々の平成12、13、14年度の研究成果は次の4点に集約される。

1. 思春期やせ症(神経性食欲不振症)の極期には副交感神経活動の相対的優位性と、これによりもたらされる徐脈が認められる。
2. 思春期やせ症の体重回復期には上記の異常が改善するが、潜在的に副交感神経活動の相対的優位性が持続している症例が存在する。
3. 思春期やせ症の再発時には上記の異常が再び認められる。
4. 24時間ホルター心電図記録による心拍数(とくに睡眠時)および自律神経機能の評価は思春期やせ症(初発、再発)の早期診断、早期治療導入に有用である。

図1 症例1 極期

副交感神経活動が相対的に優位で、概日リズムが明瞭でない。

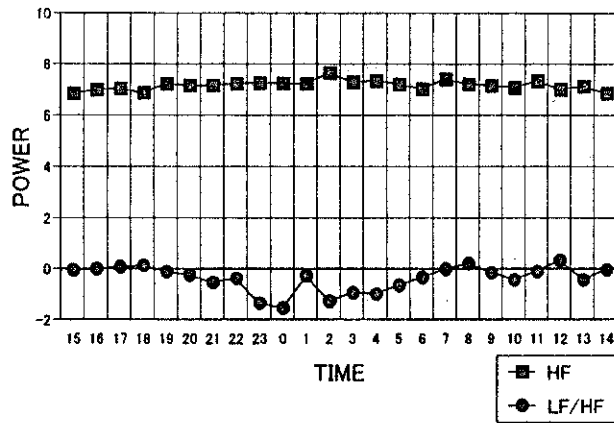


図4 症例2 極期

副交感神経活動が相対的に優位で、概日リズムが明瞭でない。

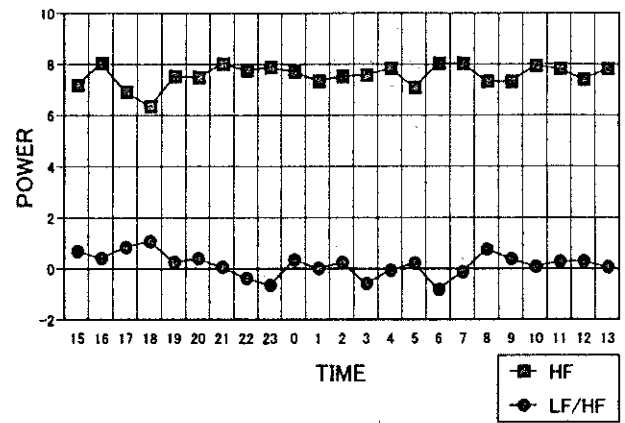


図2 症例1 体重回復期

副交感神経活動の優位性が改善し、概日リズムが明瞭。

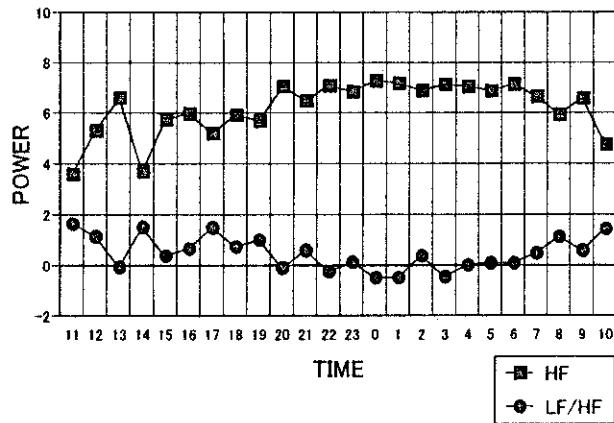


図5 症例2 体重回復期

副交感神経活動の優位性が改善し、概日リズムが明瞭。

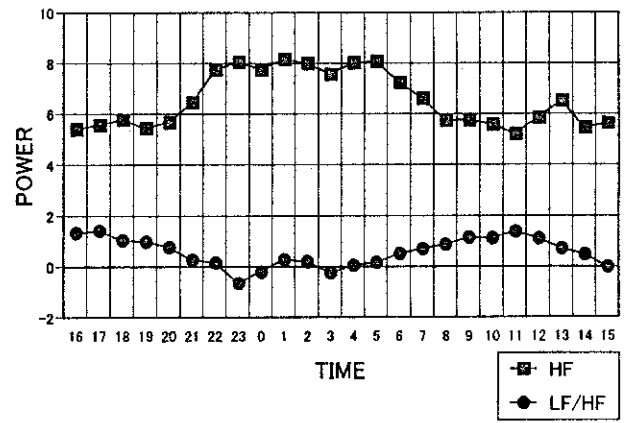


図3 症例1 再発時

再び副交感神経活動が優位となり、概日リズムが不明瞭。

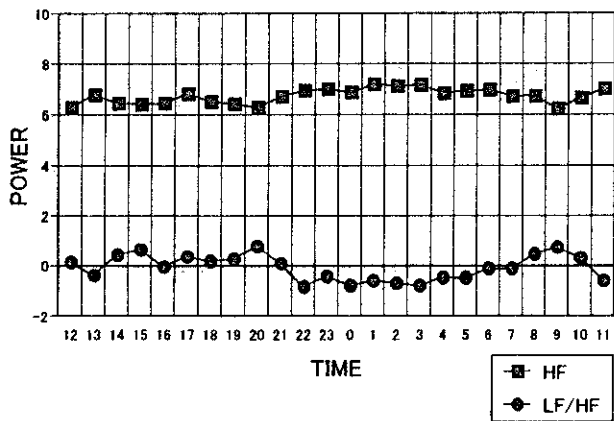
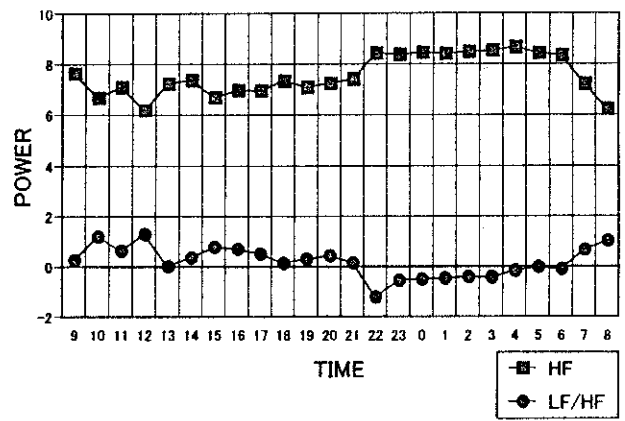


図6 症例2 再発時

再び副交感神経活動が優位となり、概日リズムが不明瞭。



G. 参考文献

1. 渡辺久子、田中徹哉、南里清一郎：思春期やせ症のスクリーニングと頻度調査：成長曲線を用いた早期発見、診断方法の試み 思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握および対策に関する研究 平成 13 年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 報告書：212-216, 2002
2. 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
3. 徳村光昭、福島裕之：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 思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握および対策に関する研究 平成 13 年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 報告書：217-218, 2002
4. 徳村光昭、福島裕之：神経性食欲不振症の体重回復時における自律神経機能 思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握および対策に関する研究 平成 13 年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 報告書：219-220, 2002

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（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 脈拍数による思春期やせ症の早期診断・再発診断

: 運動時および安静時心拍数の経時的変化と臨床経過の関係

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

体重回復期思春期やせ症患者の安静時および運動時心拍数の経時的変化を臨床経過とあわせて検討した。臨床経過において病状の再燃がみられた症例では、安静時心拍数上で徐脈が明らかでない早期から運動時の心拍数増加不良が認められ、病状進行とともに徐脈傾向の増悪がみられた。脈拍数計測による徐脈の検出は、思春期やせ症の早期診断・再発診断の有用な方法と考えられる。

見出し語：思春期やせ症、脈拍、徐脈、運動時心拍応答不良、自律神経、副交感神経の相対的優位性

A. 研究目的

思春期やせ症（神経性食欲不振症）患者では、自律神経機能上、副交感神経活動の相対的優位性により徐脈が認められる[1, 2]。徐脈は身体的・精神的回復とともに改善するが、病状再燃時には体重減少や他のデータ悪化に先行して早期から再び出現する。脈拍数は、不健康やせ群からの思春期やせ症の早期診断や[3]、経過観察中の再発早期診断の簡便で鋭敏な指標と考えられる。本研究では、体重回復期思春期やせ症患者の安静時および運動時心拍数の経時的変化を臨床経過とあわせて検討した。

B. 研究方法

対象は慶應義塾大学病院小児科において入院治療をおこなった思春期やせ症の3例(年齢12、16、17歳、入院時肥満度-29、-24、-30%、体重減少率-18、-21、-29%)である。12歳症例は受診時初経発来前で、他の2例では二次性無月経(無月経期間7、13ヵ月)が認められた。包括的治療後に体重、心機能、内分泌機能が改善し、体脂肪率が25%に達した時点から、運動耐容能回復を目的として自転車エルゴメーターを用いた運動療法を開始した[4, 5]。運動療法開始にあたっては呼気ガス分析を併用した運動負荷試験(ramp 負荷、20watt/分)により運動耐容能を評価し、個々に運動処方をおこなった。医師・看護婦監督下の自転車こぎ運動(前後5分のウォーミングアップ・クールダウンを含め30分間/回、週5日間、運動強度は換気性アシドーシス閾値を基準に決定)を院内施設において実施した。3症例の運動療法時の運動開始前安静時心拍数および運動開始25分

後の運動時心拍数を毎回記録し、経時的変化と臨床経過の関係を検討した。

C. 研究結果

運動療法開始後、順調な身体的・精神的回復を認めた17歳症例(図1)では、安静時および運動時心拍数ともに経過中有意な変化はみられなかった。これに対して体重回復後の臨床経過中に精神面において病状の再燃悪化が出現し運動療法を中断せざるをえなかった12歳(図2)および16歳症例(図3)では、早期から運動時心拍数の明らかな減少傾向が認められた。安静時心拍数は日々大きく変動し早期に徐脈化を把握することは困難であった。

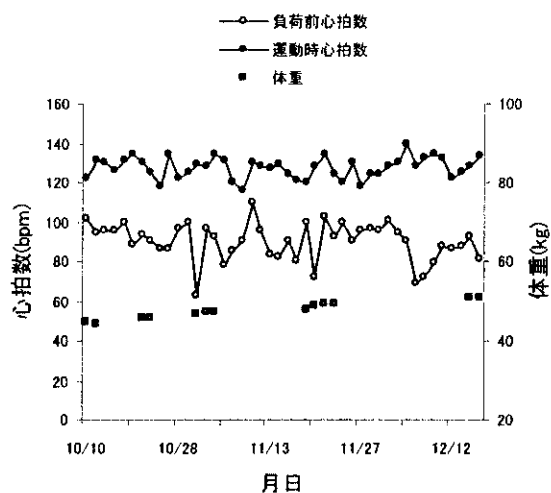


図1 17歳女子(回復例)

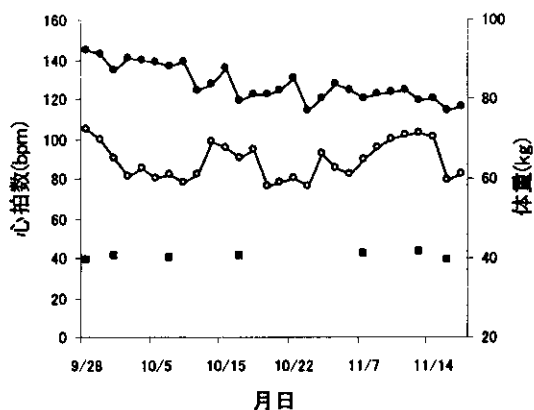


図2 12歳女子(再発例)

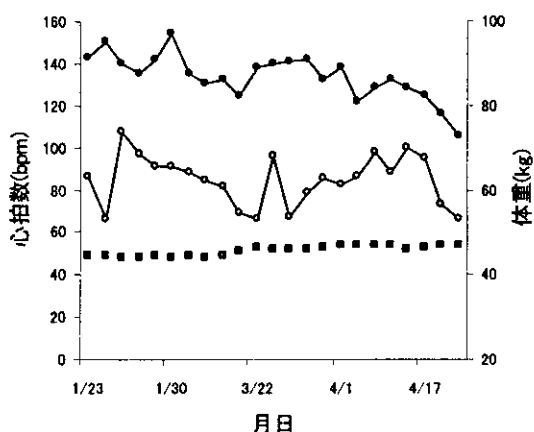


図3 16歳女子(再発例)

D. 考察

徐脈は、思春期やせ症患者の早期診断や再発診断における重要な徴候である。しかし心拍数は周囲の環境因子や精神的緊張に大きく影響され、また故意に変化させることも容易であることから、安静時心拍数単独による評価には限界がある。われわれは体重回復期思春期やせ症患者を対象に運動耐容能回復を目的として積極的な運動療法を試み良好な成績をあげているが[4, 5]、臨床経過中の病状悪化に際して早い時期から運動時の心拍数増加不良(運動時心拍応答不良)を認める症例を経験している。そこで本研究では、体重回復期思春期やせ症患者の安静時および運動時心拍数の経時的変化と臨床経過の関係について検討した。その結果、病状の再燃がみられた症例では、安静時心拍数上で徐脈が明らかでない早期から運動時心拍応答不良が認められ、病状進行と

もに徐脈傾向の増悪がみられた。

運動中の心拍数と運動強度の間には直線関係が成り立ち、運動時の心拍数は主に運動強度で決定される。また一般に軽度から中等度の強度の運動時心拍数増加には副交感神経緊張の解除が大きく関与し、中等度から強度の運動では交感神経緊張によって心拍数が増加することが知られている[6]。軽度から中等度の運動強度で行われる運動療法時の心拍応答には主に副交感神経が関与し、副交感神経活動の相対的優位性が出現する病状再発時には早い時期から運動時心拍応答の異常が現れることが推測される。また運動時では心拍数が環境因子や精神的緊張度から受ける影響が安静時に比べて小さいことも、運動時心拍応答不良が早期から検出される要因のひとつと考えられる。

しかしながら、一般に運動療法中の心拍数は運動耐容能改善にともない全体的に低下傾向を呈することから、病状再燃初期に出現する軽度の運動時心拍応答不良との鑑別が難しい場合も考えられる。脈拍数による病状評価では一回の計測値だけでなく、安静時、運動時などの種々の状況における脈拍数を総合的に判断することが必要である。特に「臥位安静時」、「夜間睡眠中」など副交感神経の相対的優位性が強調される条件での脈拍数は、徐脈化の早期把握に有用な指標と考えられる。

一定強度の運動において心拍数が減少した場合には Frank-Starling 機序により心臓は一回拍出量を増やし心拍出量を維持する。長期間の低栄養状態や安静によって心筋重量が低下している思春期やせ症患者では、運動時心拍応答不良を認める状態での過度の運動が心筋の過負荷や不整脈などを容易に引き起こす危険性が考えられ、適切な運動制限が必要である。脈拍数評価による運動時心拍応答不良や安静時徐脈傾向の検出は、思春期やせ症の早期診断・再発診断および学校における運動管理の簡便で有用な方法である。

E. 結論

思春期やせ症では体重回復期臨床経過中の病状再燃に際して、早期から運動時の心拍数増加不良が認められる。脈拍数評価による運動時心拍応答不良や安静時徐脈傾向の検出は、思春期やせ症の早期診断・再発早期診断の有用な方法である。

F. 参考文献

1. 徳村光昭、福島裕之：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

思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握および対策に関する研究 平成 13 年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書：217-218, 2002

2. 徳村光昭、福島裕之：神経性食欲不振症の体重回復時における自律神経機能 思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握および対策に関する研究 平成 13 年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書：219-220, 2002

3. 渡辺久子、田中徹哉、南里清一郎：思春期やせ症のスクリーニングと頻度調査：成長曲線を用いた早期発見、診断方法の試み 思春期やせ症（神経性食欲不振症）の実態把握および対策に関する研究 平成 13 年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）報告書：212-216, 2002

4. 渡辺久子、徳村光昭：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、神経症の実態把握およ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

5. Tokumura M, Yoshida S, Tanaka T, Nanri S, Watanabe H : Prescribed exercise training improves exercise capacity of convalescent children and adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Pediatr* 2003 (in press)

6. 庭野井英次：心機能障害と O₂ kinetics, AT. 心肺運動負荷テスト（谷口興一編集）. 南江堂、p225-234, 1993

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（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）の実態把握およ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障害に関する研究

3-A 思春期やせ症の骨量の推移 第2報

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（BMD）は思春期の急激な性腺機能成熟によるエストロゲンまたはアンドロゲンの増加により、急激に増加成長し20歳前に最大骨密度に到達する。将来の骨粗鬆症の予防は、まさに思春期に最大骨密度を高くすることにこそある。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も言われている。神経性食欲不振症（AN）は、著しい低栄養状態と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。我々は、今までの症例の分析を行い、果してANの骨量を規定する因子は何であるかを検討した。結果、骨量は想定されたごとく低下傾向を示すこと、BMDはエストロゲンよりもBMIに強い相関を示すとの結果を得た。症例ごとに見てもことはBMIとBMDは強い相関を示し、急激なBMIの変動に伴いBMDは同じ推移を示した。中にはBMIの推移と平行して、著しい減少と増加を示す例があり、思春期骨代謝の特異性が示され、栄養状態の管理の重要性を強く示唆する結果を得た。

見出し語：最大骨量（PBM: peak bone mass）、神経性食欲不振症、摂食障害、BMD (bone mineral density)、BMI (body mass index)、SM-C (SM-C: insulin-like growth factor, somatomedin-2)、エストロゲン

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思春期若年者の栄養所要量は十分に満たしておらず、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。特に神経性食欲不振症（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）。女子では著しい痩せにより卵巣機能が強く傷害され、性ホルモンが十分に分泌されない。ANは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り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は一生のうちで最も骨発育の盛んとなる思春期に

その発育が著しく阻害されたならば、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进行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. 方法

対象は、慶應義塾大学病院小児科病棟に入院したANの男児及び女児を含むもので、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）、SM-C（SM-C）、FSH、TSH、free T3、free T4、体脂肪率等を測定

した。これらと BMD との相関性を検討 (paired-t 検定) した。対象は、女兒 30 名、男児 2 名である。各人に対しインフォームドコンセントを得て、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 23 名であり、1 年以上 BMD の測定が可能だったのは 18 名であった。

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。

C. 結果

対象は、女兒 31 名、男児 2 名であった。入院時の体重は BMI で、 14.1 ± 1.9 (mean \pm SD) であった。BMD と各因子につき相関性を検討し t 検定を行った。その結果、相関性は、BMI (のべ n 数=101)、SM-C (のべ n 数=48, $r=0.105$)、E2 (のべ n 数=34, $r=0.23$, $p=0.173$)、の順であった。全症例について BMD との相関を取ってみたが必ずしも、されたような強い相関性は今年度は認められなかった。そこで、15 歳以前と以降について、再度相関性の検討を行った。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。

BMI と BMD の検討 (図 1)。

全年齢で相関を表示したものが図 1-1 である (のべ n 数=101, 実際の測定者数 34 名)。次いで 15 歳以前と以降に分けて検討した (図 1-2, 3)。その結果、15 歳以前では $r=0.433$ ($p<0.05$) に対し、以降では $r=0.157$ と、15 歳以前は BMI が骨量と強い相関を示した。また 15 歳以降では BMI が 18.5 以上となっても BMD の上昇が見られない症例が約 2/3 を占めた。それに対し 15 歳以前では、BMI と強い相関を示した。更に BMI 18.5 以下であっても、BMD が 0.8-1.0 という高値を示すものがあり、15 歳を境にして骨量を規定する因子が異なる可能性が示唆される。

BMD とエストロゲン (図 2)

全年齢で相関を表示したものが図 2-1 である (のべ n 数=34, 実際の測定者数 16 名, $r=0.230$)。15 歳以前と以降についても検討した (図 2-2, 3)。その結果 15 歳以前と以降共に、BMI にみられたような強い相関はなかった ($r=0.153$ 及び 0.158)。BMI と比較すると大きな違いがあり、エストロゲン濃度とは殆ど相関を認めなかった。エストロゲンが強く規定する因子と想定されていたが、この結果からは必ずしもそれが正しいとは言えない。

BMD と SM-C の検討 (図 3)

全年齢で相関を表示したものが図 3-1 である (のべ n 数=48, 実際の測定者数 23 名, $r=0.105$)。この結果は相関が認められない為に、15 歳以前と以降についても同様に分けてみた (図 3-2, 3)。15 歳以前では $r=0.467$ と極めて高値を示すのに対し、15 歳以降では逆に $r=-0.214$ という結果であった。15 歳以前では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 15 歳以前の骨発育に大きく関与していることが明らかとなった。また SM-C 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。SM-C 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ものと言える。

経過観察例 (図 4)

BMD を長期に経過観察の出来た例を提示する (図 4-1, 2)。以上の分析より、BMD は BMI との相関性が高いとの結果を得たので、長期にわたり観察できた例で、BMI と BMD との推移をみた。BMI と BMD は極めて強い相関性をもって推移している。ここには示さないがエストロゲンも測定した。BMI に見られるほど相関を持って推移するものではなかった。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はないが、皮下脂肪量はある程度脂肪量を示す指標といえる。皮下脂肪量は BMD とは相関が認められなかった (データ未掲載)。女兒の場合中枢性性腺機能低下でエストロゲン (E2) の低下がおこる。この低エストロゲン状態が骨量を低下させる要因と考えられているので、相関性が高いと予想したが、低かった。皮下脂肪量との相関がないとの結果とも一致する結果とも言える。性腺機能と甲状腺機能に関しては、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 (データ未掲載)。

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。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 (2) - (5)。

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 (4)。さらに PBM (peak bone mass) 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

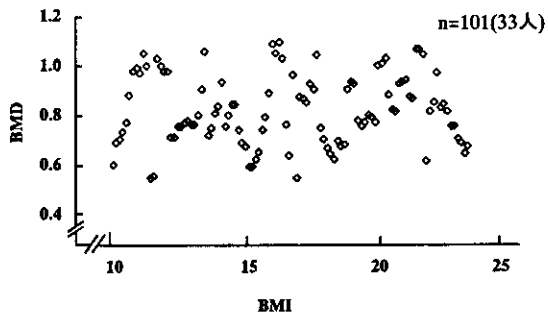


図1-1. ANにおけるBMDとBMIの相関

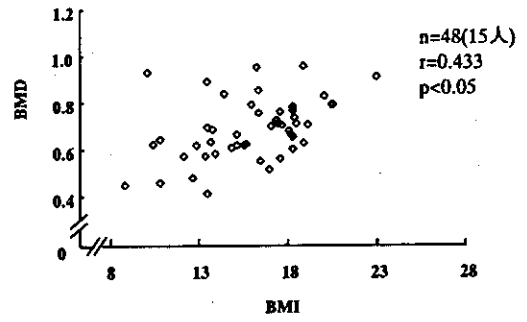


図1-2. ANにおけるBMDとBMIの相関(<15歳)

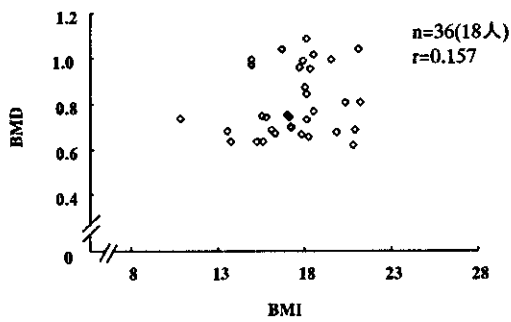


図1-3. ANにおけるBMDとBMIの相関(≥15歳)

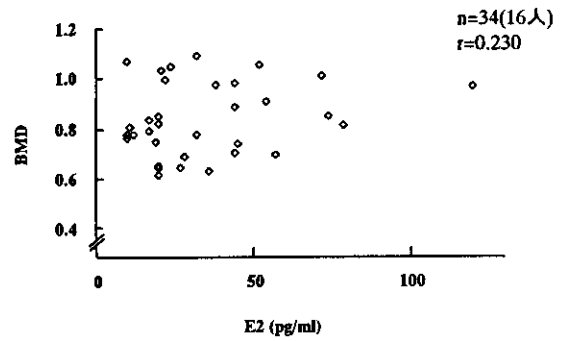


図2-1. ANにおけるBMDとE2の相関

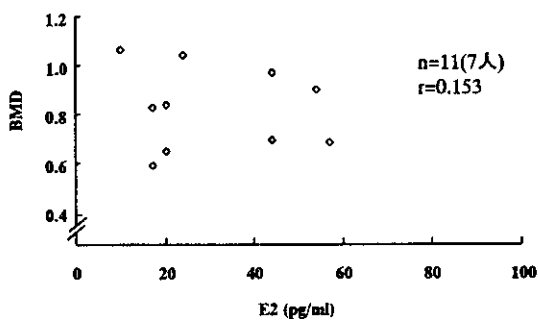


図2-2. ANにおけるBMDとE2の相関(<15歳)

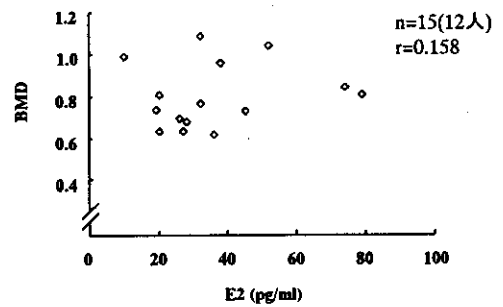


図2-3. ANにおけるBMDとE2の相関(≥15歳)

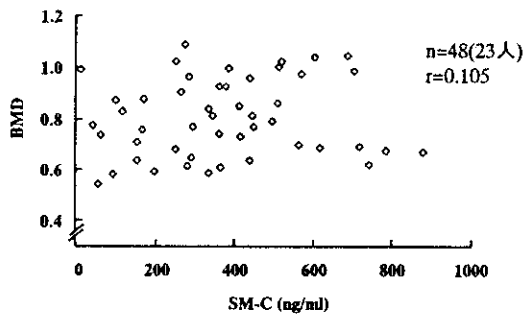


図3-1. ANにおけるBMDとSM-Cの相関

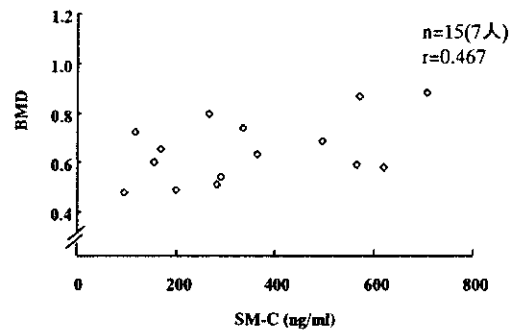


図3-2. ANにおけるBMDとSM-Cの相関(<15歳)

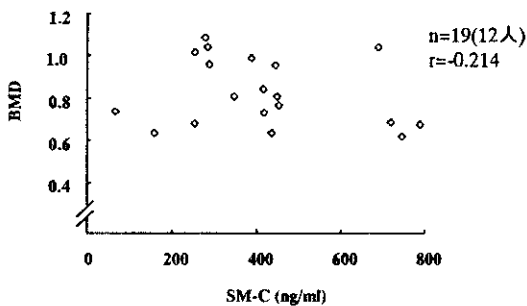


図3-3. ANにおけるBMDとSM-Cの相関(≥15歳)

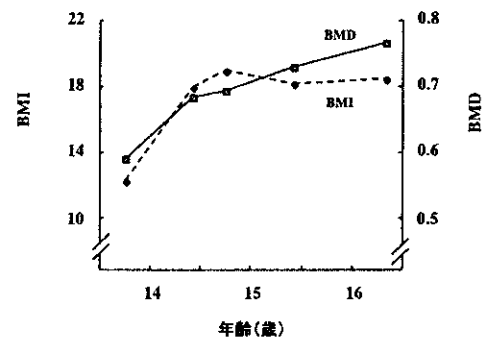


図4-1. BMIとBMDの経時的変化(#1)

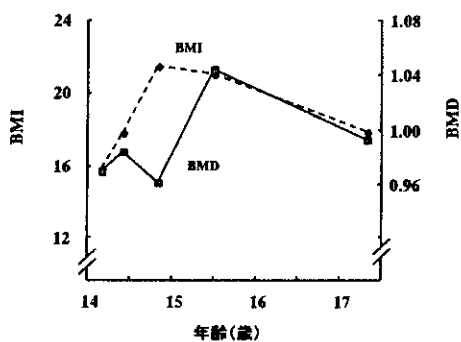


図4-2. BMIとBMDの経時的変化(#2)

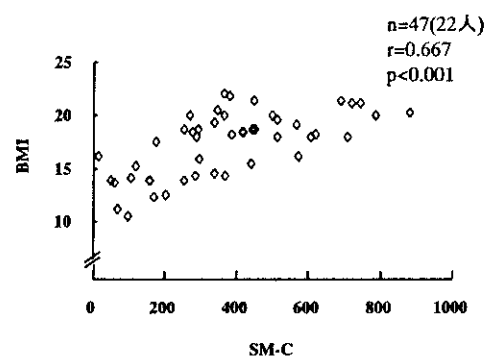


図5. ANにおけるBMIとSM-Cの相関