

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(6)。女児では主としてエストロゲンに支配されている。その増加期間は短時間に終了する。これを「ウインドウの開く時期」と表現している。性成熟後に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くなるとすら言われており、思春期のエストロゲン低下は 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想定されてきた。思春期の骨量増加を抑制する疾患として AN が注目されており、本体解明と治療に対する要請は高い。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。AN 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(7)。

慶応義塾大学小児科で治療された AN 症例を分析した。AN 患者の初診時の BMD を健常女児と比較した前年度の結果(8)では、正常範囲内であったのは 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。この低骨塩量群がキャッチアップできるか否かが重要である。前年度の報告で、短時間に急激な BMD 減少を起こし、その後増加(年間約 20%近い増減)を示す例が存在していることを報告した。通例このような変動はあり得ないと考えられる。しかし現実にこの変化が生ずる群が AN にはあり、骨量のキャッチアップも可能ではとの期待が持てる。本年も同様な変化を示す症例を求めたが、治療効果があがり、体重維持が殆どの例で維持または上昇させることが出来た。確かに BMI の上昇に平行して BMD の上昇が完全に平行して推移した。但し症例 # 2 は体重の減少と共に BMD の減少が起こり体重維持増加の重要性が強く示唆される(9)。

「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 であった。エストロゲン濃度とは 15 歳前、後共に相関性はエストロゲン以上に骨量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-C 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。

このように思春期の骨成長は SM-C が中心的な因子として機能している可能性が示唆される。とくに思春期前期の 15 歳以下は SM-C が重要であるのではなかろうか。現在、Klivansky のグループ(10)は、AN の治療に recombinant SM-C が積極的に使われている。それはエストロゲン単独よりも効果が高い。しかしエストロゲンと rh (recombinant human) SM-C との併用は更に効果を挙げている。

BMD を長く経過観察できた 4 症例を示す。# 1 は 14 歳から 16 歳半ばまで観察したが、BMI の上昇に伴い増加傾向を示した。16 歳でも上昇傾向を示している。今後この増加が続き健常人の 1.00g/cm<sup>2</sup> まで到達できるかが問題である。

# 1 は、14 歳から 17 歳まで経過を見た。BMI の減少に伴い BMD の減少が平行して生じており、治療の困難性が窺われる。# 3 は 12 歳から 15 歳を見ており BMI が BMD を規定する因子であることを良く示す例と言える。

これらは、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。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。

図 5 に、BMI と SM-C の相関を見た。R=0.667, p<0.001 との高い相関性が示された。これは BMI が SM-C の良い指標になることを意味し、AN の治療効果は BMI が良い指標になることを意味するものと言える。

#### E. 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 from 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. Matkovic V, Fonta D, Tominac c, Goel P, Chestnut CH. *Am J Clin Nutr* 52: 878-888, 1990.
6. Wastney ME et al., Differences in calcium

kinetics between adolescent girls and young women. *Am J Physiol.* 271:R208-16. 1996.

7. 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.

8. 福岡秀興、渡辺久子 他. 厚生科学研究「思春期やせ小（神経性食思不振）の実態把握及び対策に関する研究」平成 13 年度研究報告書 197-233, 2002.

9. Ozawa S, et.al., Ovariectomy hinders the early stage of bone-implant integration: histomorphometric, biomechanical, and molecular analyses. *Bone* 30:137-43. 2002.

10. Grispoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2883-91, 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）の実態把握およ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 最近20年間における潜在的思春期やせ症の頻度  
 分担研究者 長谷川奉延 慶應義塾大学小児科学教室 助教授

研究要旨

小児期・思春期発症神経性食欲不振症（若年発症AN）の予防は重要である。特に 潜在的若年発症AN（いわゆる軽度のやせ）に注目し、早期介入を行うことは有効な手段であると考えられる。しかし、わが国における潜在的若年発症AN（いわゆる軽度のやせ）の頻度は明らかではない。我々は、中学1年生女児のここ20年間における潜在的若年発症ANの頻度変化の有無を検討し、有意な頻度の変化がないという結果を得た。この結果の解釈、および問題点、今後の研究課題について考察する。

見出し語 : 潜在的若年発症AN、頻度変化

研究協力者

井ノ口美香子 慶應義塾大学医学部小児科学  
 教室 助手

A. 研究目的

小児期・思春期発症神経性食欲不振症（若年発症AN）の予防が重要であることは言うまでも無い。予防策には、1. 一般集団に対する若年発症ANの知識普及、および 2. 潜在的若年発症AN（いわゆる軽度のやせ）に対する早期介入の両者が重要である。しかし、わが国における潜在的若年発症AN（いわゆる軽度のやせ）の頻度は明らかではない。我々は、最近20年間における潜在的若年発症ANの頻度変化の有無を検討する。

B. 方法

対象は、1982年、1992年、2002年の都市部中学校1年生女児、総計246例である。

入学時健診として身長、体重を測定し、肥満度を算出した；肥満度 = (体重 - 標準体重) / 標準体重<sup>1)</sup>。肥満度に関し、Mann-Whitney U 検定および $\chi^2$ 検定を用いて各年間の比較を行った。

C. 結果

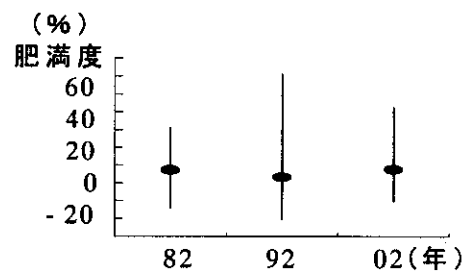
1) 各年の肥満度の中央値および範囲を示す（表1・図1）。各年間に統計学的な有意差を認めなかった Mann-Whitney U 検定）。

2) 肥満度-10%未満の占める割合の変化を示す（表2）。各年間に統計学的な有意差を認めなかった（ $\chi^2$ 検定）。

<表1> 肥満度の中央値・範囲の変化

	1982年	1992年	2002年
中央値 (%)	-2.6	-6.6	-2.4
範囲 (%)	-24.1~20.9	-30.2~50.9	-20.1~32.3

<図1> 肥満度の中央値・範囲の変化



<表2> 肥満度-10%未満の頻度の変化

	1982年	1992年	2002年
肥満度<10%の 例数 (例)	19	27	26
対象数(例)	81	80	85
頻度(%)	23.5	33.8	30.6

#### D. 考察

近年、わが国でも若年発症 AN が増加していると言われ対策が迫られている。しかしながらわが国における若年発症 AN 頻度の変化はもとより、現時点での頻度すら正確な数字はいまだ不明である。

一方、若年発症 AN の早期発見、早期治療（介入）が重要なことは言うまでもなく、さらには若年発症 AN と診断される以前の潜在的若年発症 AN（いわゆる軽度のやせ）に注目する必要性が生じていると考える。

本結果は、潜在的若年発症 AN（いわゆる軽度やせ）の明らかな増加を認めずに若年発症 AN（極端なやせ）が増加する可能性を示唆する。我々は、潜在的若年発症 AN（いわゆる軽度やせ）の増加が近年における若年発症 AN の増加の背景にある仮説を考え、本検討を行った。日本人中学1年女児の潜在的若年発症 AN（いわゆる軽度のやせ）の頻度は1982年から2002年にかけて明らかな変化を認めなかった。したがって、1. 若年発症 AN の発病には閾値が存在し、発病者は増加しているものの閾値以下（すなわち軽度やせ）の増加はない、あるいは、2. 若年発症 AN は発病後急速に悪化するため、軽度やせを発病前段階として捉えることはかならずしも正しくない、と考える。

最後に本検討の問題点および今後の課題を考察する。

1) 若年発症 AN の予防として、潜在的若年発症 AN（いわゆる軽度のやせ）に対する早期介入よりも一般集団に対する若年発症 AN の知識普及のほうが有用である可能性がある。今後、一般集団に対する若年発症 AN の知識普及の具体的な施策を検討する必要がある。

2) 本検討は最近20年間のうち10年ごとの断続的な3年分のみで行ったため、その他の年における潜在的若年発症（いわゆる軽度のやせ）の変化は不明である。したがって、必ずしも本検討の結果が20年間を通じての連続的な変化の傾向を表していない可能性を否定できない。例えば、1992年以降増加があったが、近年の啓蒙活動の効果で再び減少傾向となっている可能性は否定できない。現在、本結果のさらなる検証を行うため、1993～1991、1993～2001年の経年的な検討を行っている。

3) 本検討はごく限られた都市部の1学校の生徒における変化の調査であり、対象数も少ない。対象地域、対象数をさらに増やした検討が必要である。

4) 本検討は後方視的研究である。したがってや

せ以外の症状<sup>2)</sup>の検討や、やせを生じる器質的疾患の除外は不可能である。また中学1年入学時の1ポイントのみの肥満度を検討しており、各個人の縦断的な肥満度の変化（減少）の有無の検討も不可能である。したがって中学1年では潜在的若年発症 AN（いわゆる軽度やせ）の増加を認めなかったが、中学2年、3年、さらには高校生を対象とすると増加を認める可能性を否定できない。今後前方視的検討が必要である。

#### E. 参考文献

1. 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).
2. Lask B, Bryant-Waugh R. Early-onset anorexia nervosa and related eating disorders. *J Child Psychol Psychiat* 1992; 33: 281-300.

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

4. 思春期やせ症の思春期発育障害に関する研究

4-B 早期診断された思春期やせ症の治療成績

分担研究者 長谷川奉延 慶應義塾大学小児科学教室 助教授

研究要旨

小児期・思春期発症した重症神経性食欲不振症（若年発症AN）の予後は必ずしも良好ではない。我々は、重症化する以前に若年発症ANを早期診断・早期治療することで予後を改善できるという仮説を提唱する。この仮説が実証されれば、若年発症ANの早期診断、あるいは予防の必要性の裏付けとなる。我々は、学校健診などを契機に早期診断された若年発症ANについて、その治療経過を検討し、早期診断された若年発症ANの治療経過は良好であるという結論を得た。若年発症ANの早期診断方法の確立、および診断後の一般小児科医への連携方法の確立が今後の課題である。

見出し語：若年発症AN、早期診断、早期発見、予後

研究協力者

井ノ口美香子 慶應義塾大学医学部小児科学  
教室 助手  
堀 尚明 慶應義塾大学医学部小児科学  
教室 助手

初診時検査所見：

血液検査 WBC 4600 / $\mu$ l Hb 11.6 g/dl Plt  
23.2 $\times$ 10<sup>4</sup> / $\mu$ l Na 142.4 mEq/l K 4.7 mEq/l  
Cl 103 mEq/l Ca 9.8 mg/dl P 4.1 mg/dl AST  
22 IU/l ALT 141 U/l LDH 201 IU/l ALP 399  
IU/l BUN 15.0 mg/dl CRTNN 0.7 mg/dl UA 3.7  
mg/dl TC 204 mg./dl fT3 2.2 pg/ml fT4 1.1  
ng/dl TSH 3.87  $\mu$  IU/ml LH 3.1 mIU/ml FSH  
12.2 mIU/ml E2 7 pg/ml IGF - 1 233 ng/ml  
尿検査 Pro(-) Bld(-) Glu(-) Ket(-)  
骨年齢 14歳0ヶ月～15歳0ヶ月  
胸部レントゲン CTR 43%  
心電図 Sinus rhythm Axis +80° 1st degree AV  
block  
頭部MRI 異常なし  
骨密度 0.900 g/cm<sup>2</sup>

A. 研究目的

小児期・思春期発症した重症の若年発症神経性食欲不振症（若年発症AN）の予後は必ずしも良好ではない。我々は、重症化する以前に若年発症ANを早期診断・早期治療することで予後を改善できるという仮説を提唱する。この仮説が実証されれば、若年発症ANの早期診断、あるいは予防の必要性の裏付けとなると考える。

B. 方法

学校健診や近医における発症早期の適切対応により早期診断、治療された若年発症AN 2例について、その治療経過および予後を検討する。

C. 結果

[症例1] 14歳11ヶ月 女児

現病歴：14歳11ヶ月、学校健診で徐脈（40/分）、低血圧（82/49mmHg）、体重減少を指摘され、当院紹介受診した。

初診時現症：身長 157.0cm（50～75<sup>th</sup>-センチル）  
体重38.6kg（3～10<sup>th</sup>-センチル）肥満度 -26% 脈  
拍数 59/分 血圧 97/70mmHg 心音 整  
心雑音なし 肺野 清 腹部 軟 肝脾腫なし  
四肢末梢冷感なし 乳房 Tanner 2～3 恥毛  
Tanner 3

経過：本人および母親に「ホルモンのバランスが悪いこと（女性ホルモンの分泌不良、甲状腺ホルモンのバランス不良、IGF - 1低値）」「心臓が小さくなり徐脈であること」を伝え、栄養不足に起因することを指摘した。クラブ活動（バスケットボール）を禁止し、のんびり過ごすことを指導した。バランスよく食事摂取するように指導した。本人および母の了解が得られ、栄養状態は改善傾向となった。初診から2ヶ月後、クラブ活動の再開を許可し、その分のカロリー摂取を促した。初診から3ヵ月後、月経再開した。

4ヶ月後現症（13歳4ヶ月）：身長 157.0cm（50～75<sup>th</sup>-センチル） 体重41.3kg（10<sup>th</sup>-センチル） 肥満度 -21% 心音 整 心雑音なし 肺野 清 腹

部 軟 肝脾腫なし 四肢末梢冷感なし 乳房 Tanner 3 恥毛 Tanner 3

4ヶ月後検査所見：

血液検査 AST 20 IU/l ALT 9 IU/l LDH 217 IU/l ALP 561 IU/l TC 167mg/dl fT3 3.2pg/ml fT4 1.0 ng/dl TSH 1.56  $\mu$  IU/ml LH 0.60 mIU/ml FSH 2.1 mIU/ml E2 94 pg/ml IGF1 406 ng/ml

[症例2]13歳0ヶ月 女児

現病歴：12歳6ヶ月頃から間食を摂らなくなり、肉類を好まず野菜を好むようになった。全体の摂食量も減少したため、12歳10ヶ月、近医受診した。神経性食欲不振症を疑われ、13歳0ヶ月当院紹介受診した。

初診時現症：身長 140.2cm(3<sup>rd</sup>-センチル) 体重 28.9kg (3<sup>rd</sup>-センチル未満) 肥満度 -17% 脈拍数 65/分 血圧 91/50mmHg 心音 整 心雑音なし 肺野 清 腹部 軟 肝脾腫なし 四肢末梢冷感なし 乳房 Tanner 1~2 恥毛 Tanner 1

初診時検査所見：

血液検査 WBC 4600 / $\mu$ l Hb 11.6 g/dl plt 23.2 $\times 10^4$ / $\mu$ l TP 6.7 g/dl ALB 4.7g/dl Na 139.5mEq/l K 4.0 mEq/l Cl 103 mEq/l Ca 9.3 mg/dl P 3.7 mg/dl AST 29 IU/l ALT 27 IU/l LDH 242 IU/l ALP 300 IU/l BUN 12.7 mg/dl CRTNN 0.4 mg/dl UA 3.3 mg/dl TC 154 mg/dl HDL-C 85 mg/dl TG 21 mg/dl fT3 2.3 pg/ml fT4 1.1 ng/dl TSH 1.63  $\mu$  IU/ml LH < 0.2mIU/ml FSH 4.4 mIU/ml E2 <20pg/ml IGF-1 177 ng/ml

尿検査 Pro(-) Bld(-) Glu(-) Ket(-)

骨年齢 11歳0ヶ月相当

胸部レントゲン CTR 49%

心電図 Sinus rhythm Axis +80 Right sides conduction disturbance, slight

頭部MRI 異常なし

経過：本人および母親に「ホルモンのバランスが悪いこと(女性ホルモンの分泌不良、甲状腺ホルモンのバランス不良、IGF-1低値)」「骨の成長が遅れていること」を伝え、栄養不足に起因することを指摘した。体育を禁止し、のんびり過ごすよ

うに指導した。食事はバランスよく摂取するように指導し、経腸栄養剤 1日2缶を「経口薬」として処方した。本人および母の理解が得られ、栄養状態は改善傾向となった。

4ヶ月後現症(13歳4ヶ月)：

身長 141.7cm(3<sup>rd</sup>-センチル) 体重37.2kg (10~25<sup>th</sup>-センチル) 肥満度 0% 心音 整 心雑音なし 肺野 清 腹部 軟 肝脾腫なし 四肢末梢冷感なし 乳房 Tanner 2 恥毛 Tanner 1

4ヵ月後検査所見：

血液検査 WBC 3500/ $\mu$ l Hb 12.9 g/dl Plt 23.6 $\times 10^4$ / $\mu$ l AST 37 IU/l ALT 44 IU/l LDH 260 IU/l ALP 834IU/l fT3 4.2 pg/ml fT4 1.1 ng/dl TSH 1.68  $\mu$  IU/ml LH 1.0 mIU/ml FSH 4.1 mIU/ml E2 29 pg/ml IGF-1 423 ng/ml

#### D 考察

本検討では、周囲の者がまだ問題視していない段階または発症比較的早期、すなわち軽症のうちに若年発症 AN と診断、治療を開始された2例を検討した。いずれも治療後、速やかな体重回復および検査所見の改善を認めた。

2例における良好な治療経過は、第一に学校健診あるいは近医での早期診断、第二に早期診断後の迅速な一般小児科医への紹介、に起因する。

第一に若年発症 AN の早期発見(あるいはその疑い)がその後の治療経過を良好にすることは明らかである。早期発見されない若年発症 AN は通常重症化する。若年 AN の重症化は、身体面、精神面、両方の治療をより困難にする要因である。

第二に早期発見された若年発症 AN (あるいはその疑い)が迅速に一般小児科医に紹介されることがその後の治療経過を良好にする。一般小児科医であれば、本人および家族に病態をわかりやすく説明することが可能であり、積極的な治療への参加が促される。すなわち、軽症の若年発症 AN の身体および精神両側面からの治療が可能である。

今後の課題は、若年発症 AN の早期診断方法の確立、および早期診断後の一般小児科医への連携方法の確立の2点である。

若年発症 AN の早期診断方法確立のために、まず軽症のうちに若年性 AN を早期発見する重要性を社会に啓蒙する必要がある。さらに、若年発症 AN の早期診断方法として、すべての小児期の健診、あるいは診察時に、1. 成長曲線を用いた成長スクリーニング(体重増加不良・減少の発見)、2. バイタルサインの確認の励行(徐脈・低血圧・低

体温の発見)、あるいは 3. ライフスタイルの聴取(摂食量減少、過運動の発見) などの有効性を検証する必要がある。

早期診断後の一般小児科医への連携方法の確立のために、若年性 AN を早期発見した際は迅速に一般小児科医に紹介する重要性を社会に啓蒙する必要がある。小児の診療に携わる可能性を有する地域医療関係者、学校保健に関与する教育関係者および医療関係者への啓蒙は特に重要と考える。