

表 3 健常群と神経性食欲不振症患者群における 24 時間ホルター心電計装着時の心室性期外収縮とポーズの出現頻度

	脈拍数	VPB	ポーズ
健常群	71.0 (2.8)	3.6 (1.6)	2.2 (0.7)
AN 群	63.4 (3.5)	1.8 (0.5)	3.5 (1.1)

AN : 神経性食欲不振症

VPB : 心室性期外収縮 数字は平均値 () 標準誤差

表 4 健常群と神経性食欲不振症患者群における心拍数と心拍変動

	心拍数 (bpm)	HF _n (nu)	LF _n (nu)	LF/HF
健常群 (n = 13)	73.1 (4.6)	34.0 (5.9)	31.0 (2.7)	1.5 (0.4)
AN 群 (n = 14)	56.1* (3.6)	42.3 (4.4)	38.8 (4.6)	1.2 (0.3)

AN : 神経性食欲不振症 * : p<0.05

HF : 高周波成分 LF : 低周波成分 数字は平均値 () 標準誤差

健常群	心拍数	vs	HF _n	-0.692**
			LF/HF	0.736**
	HF	vs	LF/HF	-0.813**
AN 群	罹病期間	vs	HF _n	-0.661*
			LF/HF	0.668*
			QT _c	0.653*
			QT _c	vs

図1 健常群と神経性食欲不振症患者群における心拍変動と心拍数、罹病期間の相関

AN：神経性食欲不振症 *：p<0.05、**：p<0.01

HF：高周波成分 LF：低周波成分 QT_c：補正QT

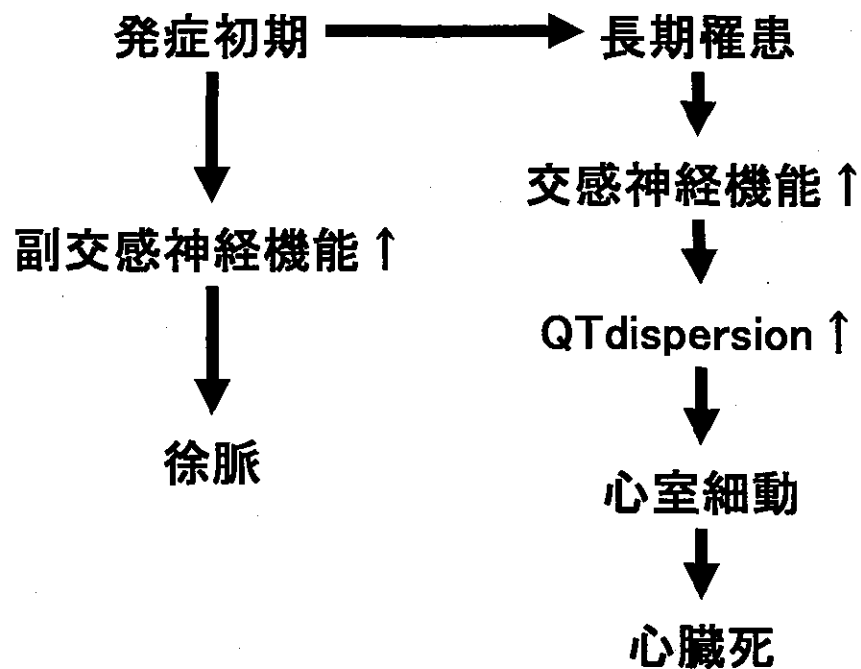


図2 神経性食欲不振症における心臓死についての病態関連図

摂食障害患者における QT variability

分担研究者 久保木 富房 東京大学大学院医学系研究科 ストレス防御・心身医学 教授

研究要旨 摂食障害患者にみられる突然死の原因として不整脈が考えられておりこれまでに空間的な substrate の存在が指摘されていることから、時間的な再分極の不均一性の指標である QT variability を用いて、心臓の電気的不安定性を検討した。DSM-IV により診断された外来患者 51 名を対象に、10 分間心電図を採取し、RR 間隔と QT 間隔を自動計測した。それを元に Berger らの式から QT variability index を計算した。結果、神経性食欲不振症患者 (n=23) 神経性大食症患者 (n=28) 共に、健常者と比較して、QT variability index が有意に増大していた。この結果から、時系列的な観点からも摂食障害には substrate が存在していることが示唆された。

研究目的

摂食障害患者、特に神経性食欲不振症患者においては、10 年間の経過観察において死亡する者の割合は 1-6%といわれており、その死因の 10-20%を突然死が占めるとも言われている。過去に突然死を来した摂食障害患者において、心電図上の異常や剖検での心筋の異常が報告されていることから、突然死の原因として不整脈が考えられている。以上から、摂食障害患者は催不整脈性を有する可能性が想定される。心臓における電気的不安定性は 1) modulating factor, 2) trigger, 3) substrate の 3つの側面から評価可能であるが、これまでに我々は加算平均心電図を用いた late potential、十二誘導心電図による QT dispersion によって substrate の検討を行い、摂食障害患者の催不整脈性を評価してきた。本研究では、これまで評価してきた空間的な substrate ではなく連続測定を行った心電図データを用いて QT variability を評価することによって、時系列的観点から substrate を評価する。

研究方法

東京大学医学部附属病院心療内科外来を受診した女性のうち、アメリカ精神医学会の精神障害の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV) により摂食障害患者と診断されたものを対象とした。対象者は 51 名であった。比較対照群として、31 名の健常女性を用いた。10 分間の安静の後、臥位状態で 10 分間心電図を採取し、AD 変換後記録した。記録した心電図データを QT 間隔測定のアプローチを有する自動解析ソフト:フラクレット(大日本製薬)を用いて RR 間隔と QT 間隔を自動計測し、それを元に Berger らの式を用いて QT variability の指標である QT variability

index (QTVI)を計算した。QTVI をはじめとする各測定項目を摂食障害患者群と健常群で比較検討した。

倫理面の配慮

全ての患者に口頭と書面にて研究内容、検査内容について説明を行い、特に研究に参加しなくても診療上の不利益をうけないことを強調した。そのうえで、書面で同意書を習得できた患者を対象として検査を行った。

研究結果

神経性食欲不振症患者 (n=23)では健常群と比べて平均の RR 間隔が延長しており、有意に除脈であった。神経性食欲不振症患者(n=23)、神経性大食症患者 (n=28)共に、健常者と比較して QTVI が増大していた (表)。

考察

これまでに、他の substrate の指標である QT interval, QT dispersion が神経性食欲不振症患者で延長していることが報告されている。また、以前に我々は神経性食欲不振症患者のみならず神経性大食症患者でも QT interval, QT dispersion が延長していること、神経性食欲不振症の既往歴のある神経性大食症患者で late potential の陽性率が高いことを報告している。さらに今回の研究において時間的な再分極のばらつき指標である QTVI が神経性食欲不振症患者と神経性大食症患者の両者において増加していたことから、これまで危険群として考えられていなかった神経性大食症患者を含めた摂食障害患者において substrate が存在している可能性が考えられた。

結論

摂食障害患者には様々な観点から催不整脈性が存在していると考えられ、不整脈発生率や突然死発生率の調査なども今後行っていく必要がある。また、臨床面においてはその心理的なものだけでなく身体面の管理にも注意が必要である。

参考文献

1. Isner JM, Roberts WC, Heymsfield SB, Yager J: Anorexia nervosa and sudden death. *Ann Intern Med* 1985;102(1):49-52
2. Takimoto Y, Yoshiuch K, Kumano H, Yamanaka G, Sasaki T, Suematsu H, Nagakawa Y, Kuboki T: QT interval and QT dispersion in eating disorders. *Psychother Psychosom.* 2004;73(5):324-8
3. Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, Tomaselli GF, Smith JM, Berger RD: Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.*1998;9(9):899-908.
4. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF: Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;96(5):1557-65.

健康危険情報

特に無し

研究発表

論文発表

1. Takimoto Y, Yoshiuchi K, Kumano H, Yamanaka G, Sasaki T, Suematsu H, Nagakawa Y, Kuboki T. QT interval and QT dispersion in eating disorders. *Psychother Psychosom.* 2004;73(5):324-8.

学会発表

1. 第7回摂食障害研究会 (2004年2月21日) 瀧本禎之 吉内一浩 熊野宏昭 久保木富房「摂食障害患者における late potential の検討」
2. 第45回心身医学会総会(2004年6月3日) 瀧本禎之 吉内一浩 熊野宏昭 久保木富房「摂食障害患者における late potential の検討」
3. The 11th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine (Oct 23.2004) Yoshiyuki Takimoto Kazuhiro Yoshiuchi Hiroaki Kumano Tomifusa Kuboki「The effect of mood states on QT intervals and QT dispersion in bulimia nervosa patients」
4. 第2回循環器心身医学会(2004年11月27日) 瀧本禎之 吉内一浩 熊野宏昭 久保木富房「摂食障害患者における QT variability」

知的財産権の出願・登録状況(予定も含む。)

特になし

表. 摂食障害各群における年齢, body mass index(BMI), 平均 RR 間隔, 平均 QT 間隔, QT/VI

Variable	AN (n=23)	BN (n=28)	Control (n=31)
Age (year)	23.1±6.1	23.9±4.0	23.4±2.0
BMI (kg/m ²)	15.5±2.5*	20.3±3.3	21.1±2.2
Mean RR (ms)	1104.9.0±304.4	939.4±200.4	904.9±129.0
Mean QT (ms)	406.2.2±38.9	406.2±31.2	388.0±29.8
QT/VI	-0.4±0.5	-0.4±0.5	-0.8±0.4

*p<0.05 †p<0.05

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

神経性食欲不振症患者に対する経口および経鼻経管糖負荷試験における
グレリン反応—治療前後での検討—

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	
	是枝 千賀子	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	
	瀧井 正人	九州大学大学院医学研究院心身医学	

研究要旨 神経性食欲不振症患者の経鼻経管栄養における内分泌学的動態を理解するため、経口および経鼻経管糖負荷試験におけるグレリン反応を治療前後で比較し、検討した。経鼻経管栄養では、治療前で、経口負荷では見られなかった低血糖を認めた。またグレリンの低下反応が経鼻経管栄養でより大きかったことから、胃を介しないグレリン分泌の機序が考えられた。さらに経鼻経管栄養では治療後において、グレリンがより低下し、空腹感に影響を与えている可能性が示唆された。

研究目的

神経性食欲不振症 (AN) 患者に対し、当科では、入院治療として、行動制限を用いた認知行動療法を行っているが、エネルギー摂取の方法として、経口摂取と経鼻経管栄養との併用を行っている。当科における経鼻経管栄養による治療効果、治療予後等については、既に報告した (厚生労働省精神・神経疾患研究委託、14 年度研究報告集 p480-481, 2003)。今回我々は、経鼻経管栄養の内分泌学的動態を理解するために、入院 AN 患者に対し、治療前後で、経口糖負荷試験および経鼻経管糖負荷試験を行い、グルコース、インスリン、グレリンを測定し、比較検討した。

研究方法

当科で入院治療を行った女性 AN 患者 8 名を対象群として、入院後 2 週間以内の低体重時および治療による目標体重達成後に、50g 経口糖負荷試験および 50g 経鼻経管糖負荷試験を行い、インスリン、グルコースおよびグレリンを測定した。検査は早朝空腹時に施行し、採血時間は、-30 分、0 分、15 分、30 分、60 分、90 分、120 分とした。また健康成人女性 13 名を対照群として、同様の試験を行った。

(倫理面への配慮)

以上の検査については、事前に検査の趣旨とともに、その測定結果を研究に用いる可能性があることを十分説

明し、患者もしくは家族の同意を得た上で行った。また本研究は、九州大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

研究結果

表 1 に臨床像を示した。低体重時 (治療前群)、体重回復時 (治療後群) および健常群 (対照群) 間で、年齢に有意差はなかった。BMI および体脂肪では、3 群間に有意差を認め、いずれも治療前群が治療後群および対照群より有意に低く、治療後群は対照群より有意に低かった。

血糖およびインスリン反応を比較した。まず、経口負荷試験について治療前と治療後および対照群の 3 群を比較した (図 1)。血糖については ANOVA にて 3 群間に有意差を認めた。群間比較では、健常群と治療前群、健常群と治療後群の間に有意差を認めた。インスリンについては差を認めなかった。経鼻経管負荷試験においては、血糖には 3 群間に有意差は認めなかった (図 2)。また治療前群では、90 分値で、低血糖を認めた。インスリンについても、3 群間に差は認めなかったが、治療群において 30 分値が高い傾向にあった。次に、治療前群について、経口負荷と経鼻経管負荷試験を比較した (図 3)。血糖は両負荷試験群間に有意差は認めなかったが、経鼻経管負荷では 30 分値から 90 分値に急激に低下していた。インスリンを見ると、経鼻経管負荷では高インスリン反応を示した。経鼻経管負荷での血糖の急激な低下は、高インスリン反応を反映したものと思われた。

次に、グレリンの反応について検討した。まず、健常群についてみると、経口負荷と経鼻経管負荷との間には差はなかった(図 4)。しかし、グルコースに対する低下の程度をみるため、0 分値と 60 分値の差を調べると、経鼻経管負荷のほうがグレリンの低下が大きく、抑制の程度が大きいことが示された。このことから、グルコースが胃を介さなくてもグレリンは抑制されることが分かった(図 5)。治療前で、両負荷試験で比較すると、全体として経鼻経管負荷のほうがグレリンは低値ではあったが、有意差は見られなかった(図 6)。0 分値と 60 分値の差の比較でも、有意差はなかった(図 7)。治療後の両負荷試験比較では、2 群間に差は認めなかったが(図 8)、グレリンの低下反応はより経鼻経管負荷の方が大きかった(図 9)。グレリンの推移を経口負荷試験のみで比較すると、ANOVA で 3 群間に有意に近い差を認めたが(図 10)、グレリンの低下反応には差はなかった(図 11)。経鼻経管負荷試験のみで比較すると、ANOVA にて 3 群間に差はなかったが(図 12)、グレリンの低下反応では 3 群間に差を認め、群間比較では治療前後に差を認めた(図 13)。

考察

今回の研究では、1)経鼻経管糖負荷において、高インスリン反応に伴う低血糖反応がみられた。2)健常群における経鼻経管ブドウ糖負荷は、経口負荷と比べて、グレリン反応は全体としては差はないが、0-60 分間の低下は前者がより大きかった。3)治療前 AN 群では、経鼻経管ブドウ糖負荷によるグレリンの 0-60 分間の低下は経口負荷と比べて差はなかったが、治療後には低下の程度が有意に大きかった。4)AN 治療前後での比較では、経口ブドウ糖負荷ではグレリンの 0-60 分間の低下には、差はなかったが、経鼻経管負荷では治療後が治療前に比べて有意に低下した、ことが示された。

1)より、経鼻経管栄養においては、急速注入によって低血糖反応が生じる可能性が高いので、できるだけ緩徐に注入する必要があるといえる。また、気分不良ほどのグループにおいても認められたが、低血糖は治療前の患者においてのみみられ、健常者や、治療後の検査においては見られなかったため、特に治療前期において注意が必要と思われる。2)より、グルコースが胃を介さなくてもグレリンは抑制されることが分かった。これまでも、ヒトのブドウ糖静注によりグレリンの低下反応がみられることから胃を介さなくてもグレリン反応がみられることが示されており、グレリンの分泌調節にはインスリンやレプチン、血糖などの関与が報告されている。今回は、経口と経腸栄養という、胃を介する点以外には相違の少ない二つの方法での比較を

行ったところ、胃を介しなくても、グレリン反応の遅延は認められず、むしろ経腸栄養でグレリン反応が抑制される傾向が示された。すなわち、1)、2)の結果から、経腸栄養では血行性に血糖やインスリンの変化により、グレリン反応は顕著となったのであって、必ずしも胃を介さずともグレリン分泌の抑制が生じると考えられ、前述の報告と矛盾しなかった。また、AN でのグレリンの低下反応が経口と経腸で有意な差はみられなかったものの、経腸の方で低下傾向が大きかったことから、AN によく見られる軽度の胃炎などから示唆される胃壁の状態の変化がグレリン低下に影響している可能性は否定できないと考えられた。3)、4)より、経鼻経管栄養を用いた場合に、グレリンは経口負荷よりも低下反応が大きいことや、治療後さらに低下の程度が大きくなることから、患者の空腹感や満腹感の自覚に影響を与える可能性が示唆される。実際、AN 患者では、空腹感、満腹感が正常に感じられなくなり、通常の食事のリズムと自発的な食欲のリズムと乖離しているという問題がある。したがって、空腹感、満腹感の会得が治療過程において重要な課題となり、治療段階を進める指標のひとつとなっている。グレリンは、摂食を促進する作用があり、空腹感、満腹感とも関連すると考えられる。このように経鼻経管栄養を用いた場合には、グレリンは経口負荷よりも低下反応が大きいことから、患者の空腹感や満腹感の自覚に影響を与える可能性が示唆され、前述の経腸栄養の投与速度とあわせ、経口摂取との併用時に配慮が必要であることが考えられた。

結論

グルコースが胃を介さなくてもグレリンは抑制されることが示唆された。また、経鼻経管栄養を用いた治療では、施行方法に、空腹感・満腹感に与える影響を考慮する必要が示唆された。

参考文献

- 1) 瀧井正人, 河合宏美, 高倉修, 是枝千賀子, 西方宏昭, 河合啓介, 野崎剛弘, 久保千春 (九州大学 医学部 心療内科); 摂食障害の新たな診断・治療ガイドライン作成と臨床的実証研究 当科における AN 患者の入院治療についての実践的研究 AN 患者に対する経鼻経管栄養の有効性の検証 : 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による 14 年度研究報告集 Page480-481(2003.06)
- 2) Kojima, M., et al.:Science.273:974, 1996
- 3) Cummings,D.E.,et al.:Diabetes, 50:1714, 2001
- 4) Tschop, M., et al. Diabetes, 50: 707, 2001

- 5) Ukkola, O. :Eur.J.Clin. Invest., 33: 183, 2003
- 6) Tanaka M, et al., Clin Endocrinol. 2003 Nov;59 (5):574-9.
- 7) Hotta M, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5707-12.

健康危険情報

特になし

研究発表

論文発表

1. 河合宏美、西方宏昭、河合啓介、野崎剛弘、是枝千賀子、高倉修、瀧井正人、久保千春:当科で入院治療を行った男性神経性食欲不振症患者の臨床的特徴と転帰について. 心身医 44:25-32,2004
2. 野崎剛弘、瀧井正人、占部宏美、高倉修、是枝千賀子、西方宏昭、河合啓介、久保千春:外来治療のみで発症以前の体重まで回復できた神経性食欲不振症患者の臨床的心理的特徴. 心身医 44:121-131,2004
3. 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: 神経性食欲不振症の治療中に Refeeding syndrome が疑われた一例. 心身医 44: 209-215,2004
4. 瀧井正人:摂食障害の専門家は SMBG をどのように上手に活用しているか. 糖尿病診療マスター2: 173-178,2004
5. 瀧井正人: 摂食障害、食行動異常の場合は?. 肥満と糖尿病 3:234-236,2004
6. 河合啓介、占部宏美、是枝千賀子、村上修二、野崎剛弘、瀧井正人、久保千春: 摂食障害患者のところに影響を及ぼす身体的因子ー摂食調節ペプチド・栄養・薬物ー. 日本心療内科学会誌 3: 155-161,2004
7. 河合啓介、久保千春: 摂食障害の神経内分泌学的研究. 脳 21 4: 409-414,2004

学会発表

1. The 16th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, August 22-26, 2004,Berlin, Germany. Masato Takii, Yasuko Uchigata, Takehiro Nozaki, Keisuke Kawai, Shu Takakura, Chikako Koreeda, Yasuhiko Iwamoto, Chiharu Kubo: A comprehensive report of a treatment for type 1 diabetic females with eating disorders

2. The 16th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, August 22-26, 2004,Berlin, Germany. Takehiro Nozaki, Shu Takakura, Chiharu Morita, Chikako Koreeda, Keisuke Kawai, Chiharu Kubo: Psychopathological features with prolonged anorexia nervosa as assessed by Minnesota Multiphasic Personality Inventory
3. The 16th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, August 22-26, 2004,Berlin, Germany. Chikako Koreeda, Takehiro Nozaki, Shu Takakura, Hiromi Urabe, Keisuke Kawai, Masato Takii, and Chiharu Kubo: The effect of plasma leptin and other factors on recovery from secondary amenorrhea in anorexia nervosa.
4. Nozaki T, Takao M, T, Ishido K, Fujiwara Y, Kawai K, Takii M, Kubo C: Psychopathological characteristics of patients with long standing Anorexia Nervosa on MMPI. 11th Congress of the Asian College of Psychosomatic. Naha, Japan, October 23-24.2004
5. Kawai K, Murakami S, Semba E, Koreeda C, Nozaki T, Takii M, Kubo C: A study of estrogen receptors and serotonin function in the brains of mice exposed to endocrine-disrupting chemicals. 11th Congress of the Asian College of Psychosomatic. Naha, Japan, October 23-24.2004
6. Fujiwara Y, Kawai K, Takakura S, Tamagawa K, Hizume, Ishido K, Koreeda C, Nozaki T, Takii M, Kubo C: Three patients in whom treatment for an eating disorder led to weight recover as well as the appearance of psychotic symptoms. 11th Congress of the Asian College of Psychosomatic. Naha, Japan, October 23-24.2004
7. Ando T, Ichimaru Y, Naruo T, Okabe K, Nozaki T, Takii M, Konjiki F, Takeuchi K, Ishikawa T, Komaki G: Association of ghrelin gene polymorphism with eating disorders. 1th Congress of the Asian College of Psychosomatic. Naha, Japan, October 23-24.2004
8. 第 8 回日本心療内科学会学術大会、2004.1.9-10、大分. 河合啓介、瀧井正人、野崎剛弘、是枝千賀子、占部宏美、高倉修、盛岡佳代、久保千春:摂食障害患者のところに影響を及ぼす身体的因子ー摂食調節ペプチド・栄養・薬物ー(シンポジウム).
9. 第 43 回日本心身医学会九州地方会、2004.1.30-31、

鹿児島. 是枝 千賀子、野崎 剛弘、平本 哲哉、富岡 光直、高倉 修、占部 宏美、河合 啓介、瀧井 正人、久保 千春: 絶食森田療法中の空腹感/満腹感と摂食物質グレリンとの関係について

10. 第45回日本心身医学会総会、2004.6.3-4、小倉. 瀧井正人、野崎剛弘、盛岡佳代、占部宏美、河合啓介、高倉 修、是枝千賀子、有村達之、久保千春: 九州大学心療内科における神経性食欲不振症の入院治療
11. 第45回日本心身医学会総会、2004.6.3-4、小倉. 河合啓介、村上修二、仙波恵美子、高倉修、盛岡佳代、是枝千賀子、野崎剛弘、瀧井正人、久保千春: 内分泌かく乱物質に曝露されたマウスの行動異常—脳内エストロゲンレセプター発現やセロトニン機能の検討—
12. 第45回日本心身医学会総会、2004.6.3-4、小倉. 是枝千賀子、野崎剛弘、高倉修、盛岡佳代、河合啓介、瀧井正人、久保千春: 神経性食欲不振症における月経の再来に関する因子

13. 第45回日本心身医学会総会、2004.6.3-4、小倉. 是枝千賀子、野崎剛弘、高倉修、盛岡佳代、河合啓介、瀧井正人、久保千春: 神経性食欲不振症におけるグレリンとホルモンとの関連
14. 第45回日本心身医学会総会、2004.6.3-4、小倉. 野崎剛弘、森田千尋、盛岡佳代、高倉修、是枝千賀子、占部宏美、河合啓介、瀧井正人、松本雅裕、久保千春: 2型糖尿病患者の血糖コントロールに関連する心理・社会的因子—心理テストによる検討—
15. 第45回日本心身医学会総会、2004.6.3-4、小倉. 野崎剛弘、盛岡佳代、是枝千賀子、占部宏美、河合啓介、瀧井正人、久保千春: 神経性食欲不振症遷延例の心理特性—MMPIによる検討—

知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : 未定

表1: 臨床像

	AN患者群 (n=8)		健常群 (n=13)
	低体重時	体重回復時	
年齢(歳)	23.1 ± 8.8	22.3 ± 2.7	21.0 ± 0.7
BMI (kg/m ²) *	13.8 ± 1.7	18.0 ± 1.9	20.6 ± 1.8
体脂肪(%) *	10.1 ± 3.8	21.0 ± 5.8	26.2 ± 4.7

Mean ± SD

*3群間に有意差あり

図1: 血糖およびインスリン反応の比較

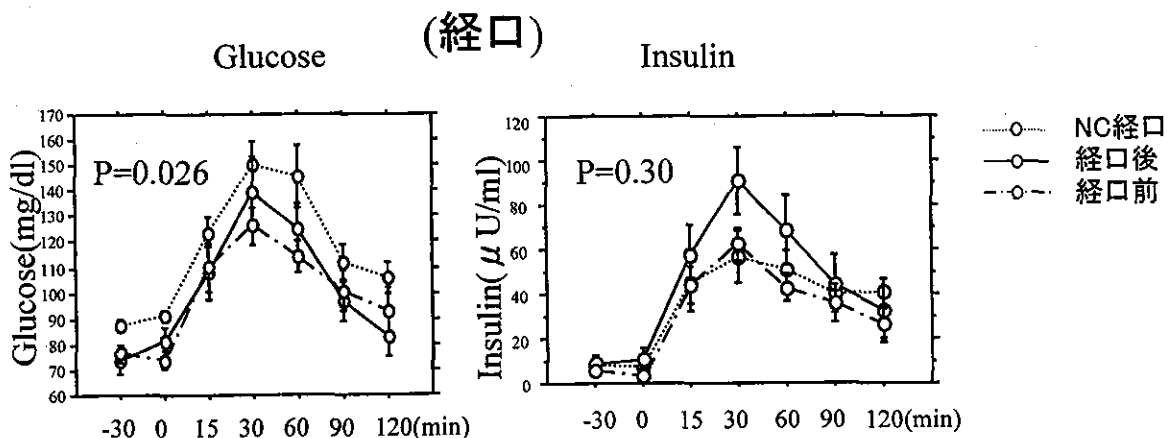


図2:血糖およびインスリン反応の比較
(経鼻)

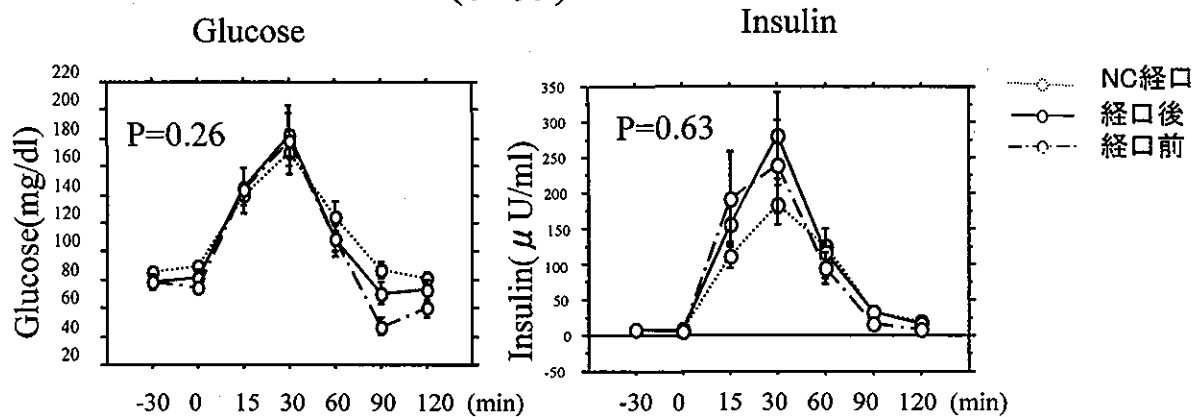


図3:血糖およびインスリン反応の比較
(治療前: 経口 vs 経鼻)

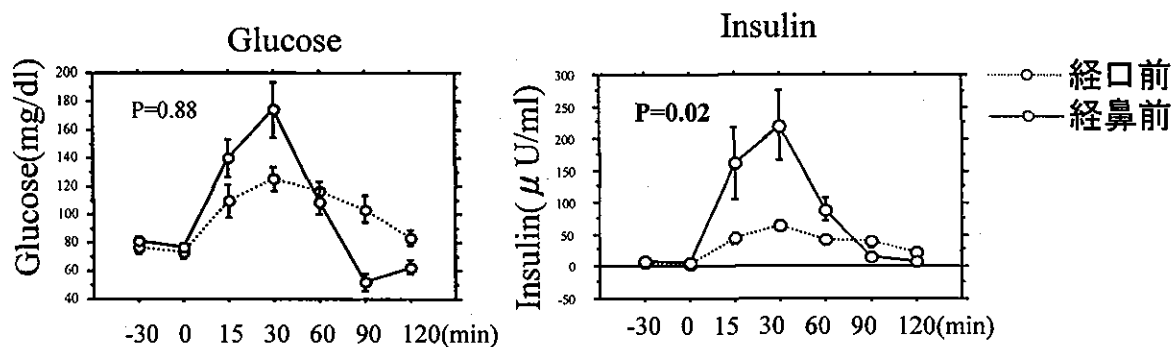


図4:50g糖負荷試験におけるグレリン反応の比較(健常群: 経口vs経鼻)

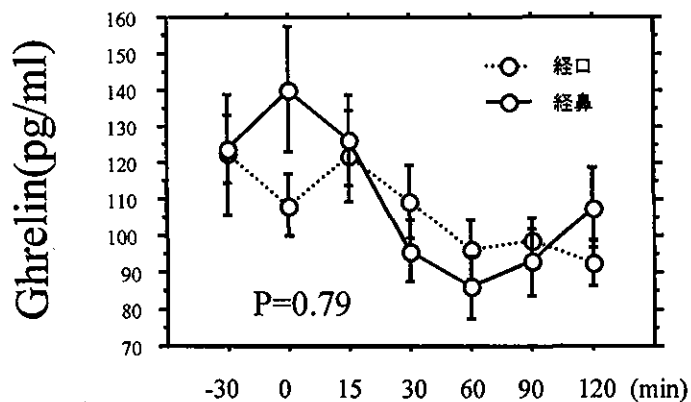


図5: Δグレリン(0-60分値)の比較
(健常群:経口 vs 経鼻)

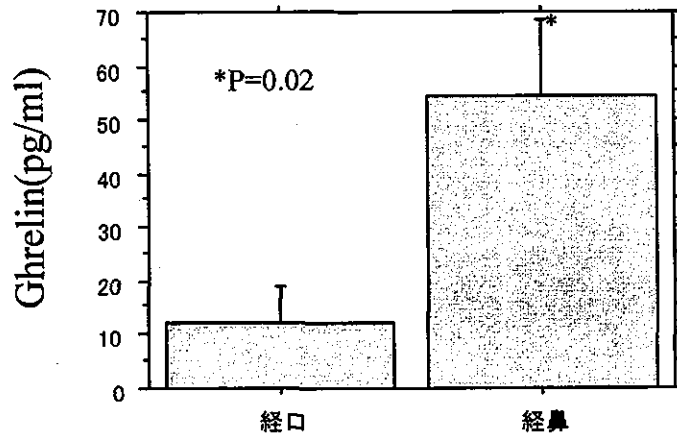


図6: 50g糖負荷試験におけるグレリン反応の比較(AN治療前:経口 vs 経鼻)

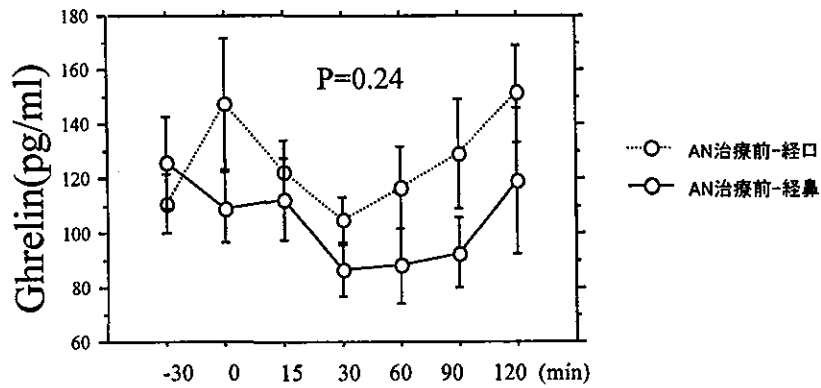


図7: Δグレリン(0-60分値)の比較
(AN治療前:経口 vs 経鼻)

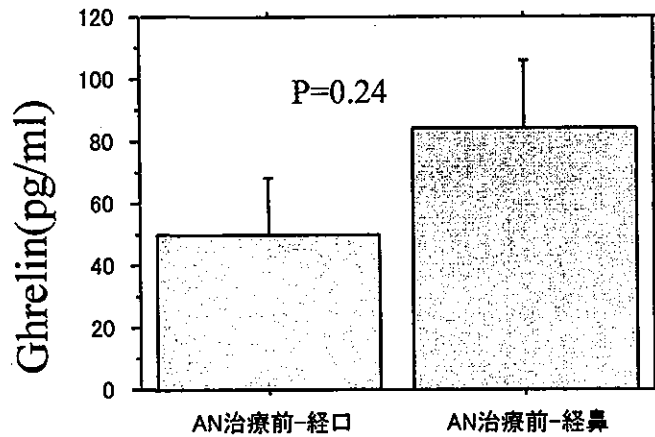


図8: 50g糖負荷試験におけるグレリンの推移の比較 (AN治療後: 経口 vs 経鼻)

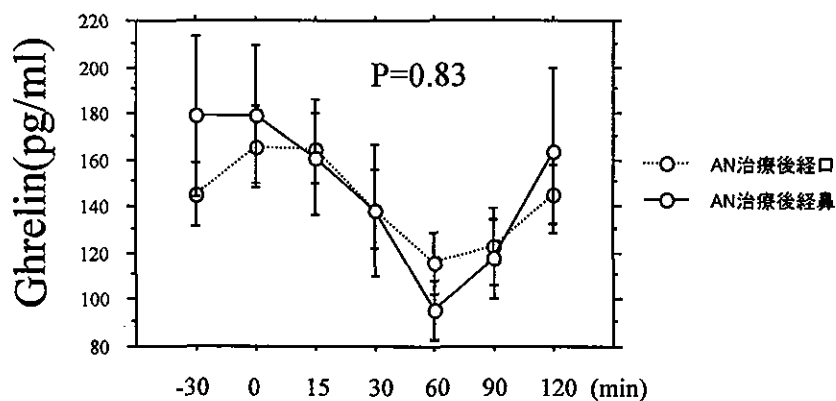


図9: Δ グレリン (0-60分値) の比較 (AN治療後: 経口 vs 経鼻)

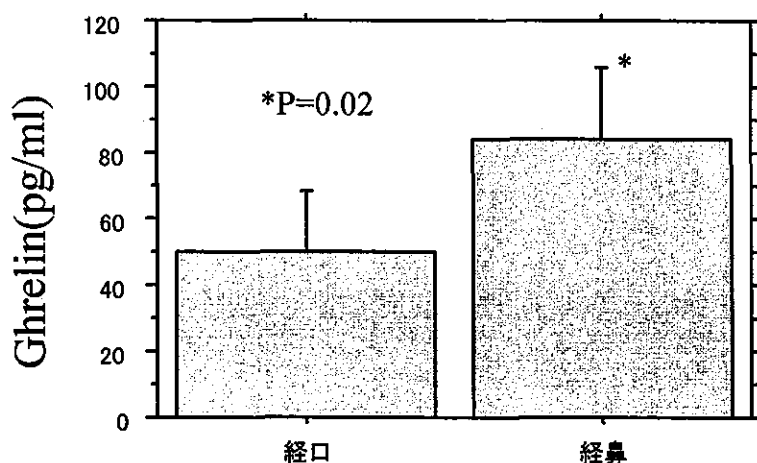


図10: 経口負荷試験におけるグレリン反応の比較

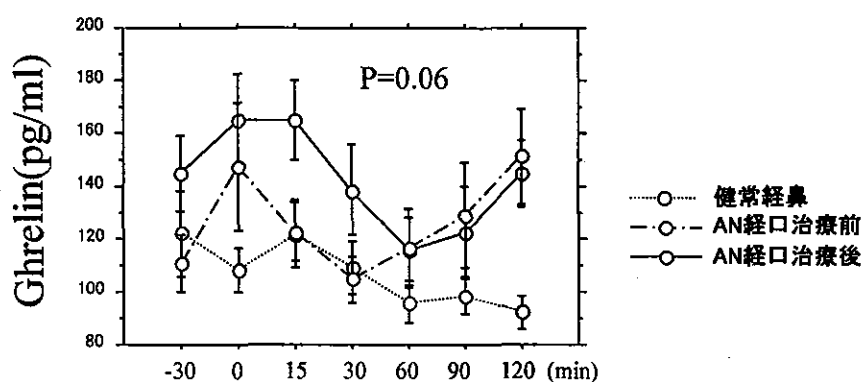


図11: Δ グレリン(0-60分値)の比較
(経口)

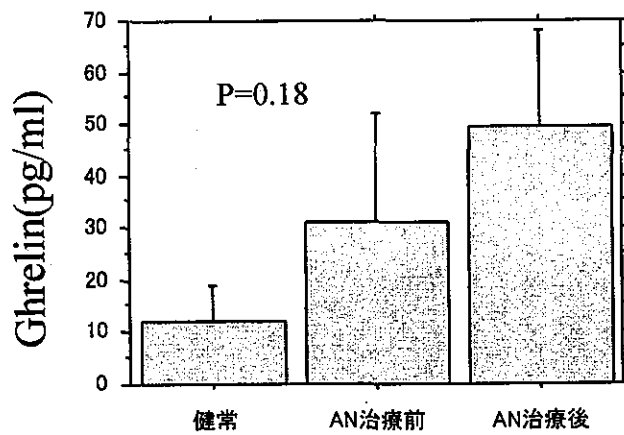


図12: 経鼻経管栄養におけるグレリン反応の比較

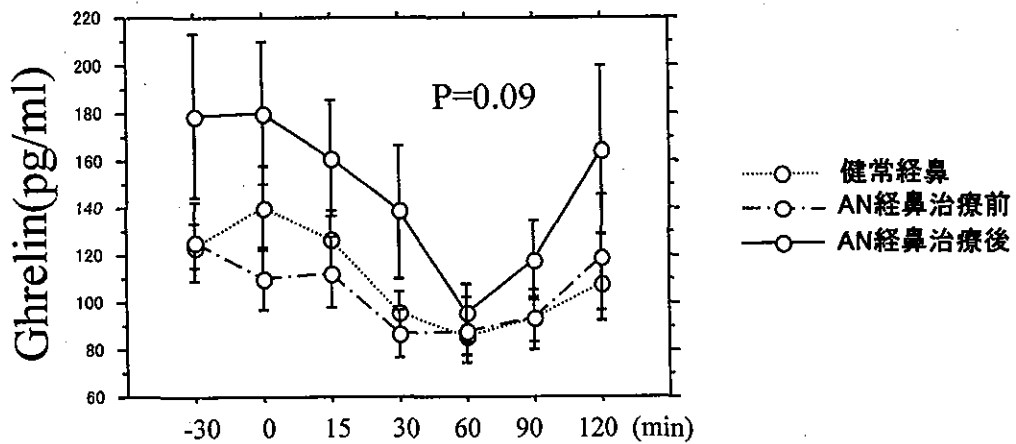
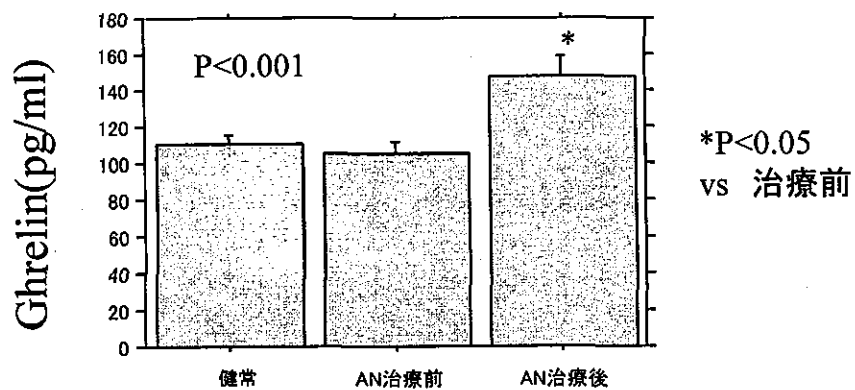


図13 Δ グレリン(0-60分値)の比較
(経鼻)



グレリン臨床第 II 相試験と血中グレリン濃度測定

分担研究者 寒川 賢治 国立循環器病センター研究所 生化学部 部長
京都大学医学部附属病院探索医療センター 客員教授

研究要旨 グレリンは成長ホルモン分泌促進作用以外に食欲増進作用などを有している。我々はグレリンの食欲亢進作用を利用して摂食不振患者に対する治療薬としての臨床応用を図っている。昨年度は、グレリンの安全性を確認する臨床第 I 相試験を施行し、グレリンの臨床効果と安全性を確認した。そこで本年度は、臨床第 II 相試験「摂食不振患者への投与試験」を計画し、本年7月から臨床試験開始した。現在、1例終了し、2例目を試験中である。今後症例を積み重ねて行き、将来は神経性食欲不振症（いわゆる拒食症）を対象とした臨床試験の計画も予定している。また、新規に開発された ELISA によるグレリン測定キットを使用して健常人の血中グレリン濃度を検討した。その結果、性差や BMI・インスリン抵抗性などとの関連を認めた。

研究目的

摂食不振は種々の疾患で見られ、体重減少、体力や気力の低下を招来し、ひいては原疾患の悪化、生命力や活動性の消失にまでつながる。その治療には、原疾患の改善が原則であるが困難または不可能な場合が少なくない。特に、Functional dyspepsia やその他の機能性摂食不振を呈する疾患において観察される摂食不振に関してはその原因が不明で治療に難渋する場合が多い。グレリンは食欲促進や正のエネルギーバランスをもたらす生物作用を有することが報告されており、末梢投与によって食欲亢進をもたらす唯一のホルモンである。そこで、上記 Functional dyspepsia や神経性食欲不振症患者以外の機能性摂食不振症における摂食量低下や体重減少に対してグレリンが有効な臨床効果を示すかどうかを検討するために、臨床第 II 相試験を施行した。

研究方法

1) 臨床試験

Functional dyspepsia やその他の機能性摂食不振を呈する患者を対象としたグレリン反復投与試験（臨床試験第 II 相）の実施計画書（プロトコル）を作成し、倫理委員会に提出して承認を受けた。

適格規準は、

- FD またはその他の機能性摂食不振と診断された者で、かつ摂食低下およびやせを呈する者。
- 臨床試験参加について文書による説明がなされ、

文書同意の得られた者

- 一年以内に上部消化管内視鏡にて器質性疾患を否定された者

治療計画は、対象患者に一日2回（毎朝夕食前）、合成ヒトグレリンを2週間点滴静注（約30分かけて）する。投与量を $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、目標登録症例数を10例とした。

主要エンドポイントは、1日摂食量（カロリー）とし、以下の副次エンドポイントを測定する。

- ・体重
- ・VAS (Visual Analogue Scale) による空腹度スコア
- ・体脂肪率、除脂肪体重、骨塩量
- ・血清 GH、IGF-I 値など
- ・有害事象の発生

2) グレリン測定

三菱化学ヤトロンが開発した Active Ghrelin ELISA Kit と Desacyl-Ghrelin ELISA Kit を使用して、血中グレリン濃度を測定した。検体は、健常日本人36名（男性16名、女性20名）を用いた。

研究結果

1) 臨床試験

7-8月に第一例目が終了し、重篤な有害事象を認めなかった。11-12月に第二例目を投与している。データに関しては現在収集中であり、臨床試験終了後に解析する予定である。

2) 血中グレリン濃度の測定

健常人の血中アシル化グレリン濃度は、従来の RIA 法

での測定結果とほぼ同様の値であった。しかしながら、デスアシルグレリン濃度は、RIA 法から予想された値よりやや低かった。すなわち、アシル化グレリンとアシル化グレリン+デスアシルグレリンの比(約 20-25%)は、RIA 法のアシル化グレリンと全グレリンとの比(約 10%)より低く、断片化されたグレリンペプチドの存在が示唆された。血中グレリン濃度は女性で男性より有意に高かった。BMIで補正するとデスアシルグレリンにおける性差は消失したが、アシル化グレリンにおける性差は依然存在した。また、血中グレリン濃度と、BMI、インスリン濃度、インスリン抵抗性(HOMA-IR)、成長ホルモン濃度との相関が認められた(表1)。

考察

臨床試験におけるグレリンの臨床効果に関しては、目標症例数の10例に達した後のデータ解析を待つ必要がある。安全性に関しては、今のところ特記すべきものではなく、問題はない。この試験を受けて、神経性食欲不振症(いわゆる拒食症)を対象とした臨床試験の実施できるかどうか検討する予定である。

血中グレリン濃度に関しては、アシル化グレリンとデスアシルグレリンとで性別や種々のパラメーターとの相関の程度が異なることが示された。両者を分けて測定することは、グレリンの構造や病態生理学的意義に関して有用な情報を与えると考えられた。

結論

Functional dyspepsia などの摂食不振患者を対象とした第II相臨床試験の実施へ移行した。また、血中グレリン濃度をアシル化グレリンとデスアシルグレリンに分けて測定することはその構造や病態生理学的意義を探る上で有用と考えられた。

研究発表

論文発表

1. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, Kangawa K. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 (in press)
2. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Arai Y, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology.* 2004 (in press)
3. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya T, Hosoda H, Kojima M,

表1 健康人における血中グレリン濃度と種々のパラメーターとの相関

	相関係数	p
アシル化グレリン		
年齢	-0.256	0.132
BMI	-0.387	0.019
GH	0.567	0.0002
IGF-1	0.085	0.624
Insulin	-0.370	0.026
Glucose	-0.535	0.0006
HOMA-IR	-0.401	0.015
Leptin	-0.053	0.760
NEFA	0.251	0.140
デスアシルグレリン		
年齢	-0.178	0.302
BMI	-0.364	0.028
GH	0.446	0.0058
IGF-1	0.149	0.390
Insulin	-0.381	0.021
Glucose	-0.508	0.0013
HOMA-IR	-0.398	0.015
Leptin	-0.076	0.663
NEFA	0.174	0.312

太字: P < 0.05

Kangawa K, Nakao K. Genomic Structure and Characterization of the 5'-Flanking Region of the Human Ghrelin Gene. *Endocrinology*, 145: 4144-4153, 2004

4. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K. Pharmacokinetics, safety, endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol.* 150: 447-455, 2004
5. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, Kangawa K. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem.* 50:1077-80. 2004
6. Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nomura S, Kangawa K, Ishii H. *Helicobacter pylori*

- infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut*. 53:187-94. 2004
7. Hanada T, Toshinai K, Date Y, Kajimura N, Tsukada T, Hayashi Y, Kangawa K, Nakazato M. Upregulation of ghrelin expression in cachectic nude mice bearing human melanoma cells. *Metabolism*. 53:84-8. 2004
 8. Shibata K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Makino Y, Makino I, Kawarabayashi T, Futagami K, Gomita Y. Regulation of ghrelin secretion during pregnancy and lactation in the rat: possible involvement of hypothalamus. *Peptides*. 25:279-87. 2004
 9. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K. Short-term secretory regulation of active form of ghrelin and total ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 150:913-934, 2004.
 10. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K: Effects of Ghrelin Administration on Left Ventricular Function, Exercise Capacity, and Muscle Wasting in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2004, 29: 29.
 11. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, Yada T: Endogenous Ghrelin in Pancreatic Islets Restricts Insulin Release by Attenuating Ca²⁺ Signaling in beta-Cells: Implication in the Glycemic Control in Rodents. *Diabetes* 2004, 53: 3142-3151.
 12. Takeno R, Okimura Y, Iguchi G, Kishimoto M, Kudo T, Takahashi K, Takahashi Y, Kaji H, Ohno M, Ikuta H, Kuroda Y, Obara T, Hosoda H, Kangawa K, Chihara K: Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects. *Eur J Endocrinol* 2004, 151: 447-450.
 13. Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, Haruta Y, Oya H, Yamagishi M, Hosoda H, Kangawa K, Kimura H: Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170: 879-882.
 14. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, Kangawa K: Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004, 50: 1077-1080.
 15. Hanada T, Toshinai K, Date Y, Kajimura N, Tsukada T, Hayashi Y, Kangawa K, Nakazato M: Upregulation of ghrelin expression in cachectic nude mice bearing human melanoma cells. *Metabolism* 2004, 53: 84-88.

学会発表

1. Hataya Y, Akamizu T, Hosoda H, Kanamoto N, Moriyama K, Takaya K, Arai H, Kangawa K, Nakao K. Alteration of plasma ghrelin levels in rats with lipopolysaccharide-induced wasting syndrome and effects of ghrelin treatment on the syndrome. 12th International Congress of Endocrinology. August. 31-September 4, 2004, The Lisbon Congress Centre. Lisbon, Portugal.
2. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K, Hosoda H, Arai H, Kangawa K, Nakao K. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. 12th International Congress of Endocrinology. August. 31-September 4, 2004, The Lisbon Congress Centre. Lisbon, Portugal.
3. Kangawa K: Novel peptide discovery. 12th International Congress of Endocrinology (Plenary lecture), 2004, Lisbon.
4. Kangawa K: Ghrelin and feeding. The 43rd Karolinska Institutet Nobel Conference "Brain control of feeding behaviour:", 2004, Stockholm.
5. Kangawa K: Discovery of Bioactive Peptides: Ghrelin. JSPS International Meeting "Frontiers of Proteomics -Aims and Perspective-", 2004, Osaka.
6. Kangawa K: Ghrelin: Discovery and physiological significance. The 3rd Biennial Scientific Meeting of Asia Pacific Paediatric Endocrinology Society, 2004, Kobe.
7. Takamura N, Iwanaga K, Abe Y, Ohtsuru A, Hosoda H, Kangawa K, Shinzato K, Kohno S, Yamashita S, Aoyagi K: Increased plasma ghrelin and adrenomedullin in hemodialysis patients with sustained and episodic hypotension. 12th International Congress of Endocrinology, 2004, Lisbon.
8. Dezaki K, Watanabe M, Hosoda H, Kangawa K, Yada T: Suppression by ghrelin of glucose-induced insulin release via inhibition of Ca²⁺ signaling in rat pancreatic

- b-cells. 12th International Congress of Endocrinology, 2004, Lisbon.
9. Soya H, Iwasaki M, Hosoda H, Kangawa K, Omori T, Nishijima T: Consistent decrease in plasma ghrelin levels after prolonged exhaustive exercise in man: possible link with enhanced lipolytic condition. 12th International Congress of Endocrinology, 2004, Lisbon.
 10. 赤水尚史、五十子大雅、細田洋司、高屋和彦、寒川賢治: グレリンの臨床応用。第 77 回日本内分泌学会学術総会、国立京都国際会館。2004 年 6 月 24 日～26 日。
 11. 金本巨哲、赤水尚史、田上哲也、旗谷雄二、有安宏之、森山賢治、高屋和彦、細田洋司、児島将康、荒井宏司、寒川賢治、中尾一和: USF (Upstream stimulatory factor) はヒトグレリン遺伝子発現に関する。第 77 回日本内分泌学会学術総会、国立京都国際会館。2004 年 6 月 24 日～26 日。
 12. 有安宏之、高屋和彦、細田洋司、荒井宏司、赤水尚史、寒川賢治、中尾一和: グレリンの分泌調節と、トランスジェニックマウスによる作用の解明。第 77 回日本内分泌学会学術総会、国立京都国際会館。2004 年 6 月 24 日～26 日。
 13. 岩倉浩、細田公則、孫徹、藤倉純二、富田努、野口倫生、高屋和彦、伊藤裕、赤水尚史、益崎裕章、小川佳宏、林達也、井上元、細田洋司、児島将康、寒川賢治、中尾一和: Rat glucagon promoter-および rat insulin II promoter-ghrelin transgenic mouse の解析。第 77 回日本内分泌学会学術総会、国立京都国際会館。2004 年 6 月 24 日～26 日。
 14. 旗谷雄二、赤水尚史、細田洋司、金本巨哲、森山賢治、高屋和彦、荒井宏司、寒川賢治、中尾一和: エンドトキシン投与ラットを用いたグレリンの臨床応用への検討。第 41 回日本臨床分子医学会学術集会、九州大学医学部百年講堂、2004 年 7 月 16 日～17 日。
 15. 寒川賢治: 新規ペプチドホルモンの発見・構造決定とその基盤的研究, 第 77 回日本内分泌学会学術総会(学会賞受賞講演), 2004, 京都。
 16. 三浦直子、細田洋司、杉原茂孝、寒川賢治: 胎児および小児期におけるグレリンの発現変化と分布特異性の検討, 第 77 回日本内分泌学会学術総会, 2004, 京都。
 17. 十枝内厚次、伊達紫、嶋田充志、吉松博信、塩田清二、寒川賢治、中光里雅: ラット視床下部腹内側核破壊後のグレリン生合成の変化, 第 77 回日本内分泌学会学術総会, 2004, 京都。
 18. 真下真理、久住一郎、細田洋司、寒川賢治、小山司: 新規向精神病薬オランザピン治療による血中グレリンの変化, 第 77 回日本内分泌学会学術総会, 2004, 京都。

神経性食欲不振症(AN)患者に対する骨治療の試み

分担研究者 野添 新一 志學館大学 人間関係学部 心理臨床学科 教授
中原 敏博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学心身医療科
田中 宗毅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学心身医療科

研究要旨 近年摂食障害患者の骨量低下が問題となっているが、特に anorexia nervosa (AN)患者ではその治療抵抗性のために、骨量低下症の治療が遅れ、骨折を起こしやすいという現状がある。今回は AN 患者の骨量低下に対し内服加療を試み、有効性を検討した。

対象は外来で骨量低下を指摘された AN の制限型(AN-R)41 名で、ダイドロネル(Etidronate)群、Ca+vitD 群、プラセボ群(Control)の3群に無作為対照試験を行った。骨塩量(BMD)は頸骨超音波法 speed of sound(SOS)で評価し、服薬前と3ヶ月後に骨代謝マーカー(NTx)等を測定した。

3群共に平均年齢・体重増加などに差はなかった。体重増加にもかかわらず Control 群では3ヶ月後 SOS は低下していたが(-0.02%)、Etidronate 群(+1.24%)と Ca+vitD 群(+0.96%)では有意に改善した。また尿中 NTx は、Ca+vitD 群(-13.9%)、Control 群 (+0.43%)に対し、Etidronate 群で有意に低下(-54.9%)しており改善効果を認めた。以上より、AN 患者の骨量低下例に対し、内服加療の有用性が示唆された。

研究目的

近年、神経性食欲不振症患者(AN)の骨量低下が合併症のひとつとして問題になっており、注目されている。AN の既往がある場合40才までに50%が骨折する可能性があり、さらには健常群の3倍の骨折の危険性があるという報告もある⁽¹⁾。

しかし、その病態や治療に対する抵抗性の問題のため、骨代謝が正常に戻るといわれている BMI=16-17⁽²⁾に到達するのに困難な状況であるのが現状である。

今回は AN 患者に、骨粗鬆症治療薬の第一選択薬となっている骨吸収抑制剤のビスホスホネート(Etidronate(ダイドロネル[®]))の内服を試み、カルシウム製剤・ビタミンD製剤と共に、その効果を判定するのが目的である。

研究方法

対象は全て女性で、骨折歴や、vitD 欠乏症など骨疾患の既往のない外来治療中の神経性食欲不振症制限型(AN-R) 41 名を以下の3群に無作為に分けた。

1)ダイドロネル (Etidronate)服用群 14 名、2)カルシウム 600mg+活性型ビタミンD1 μ g 服用群(Ca+vitD)15 名、3)プラセボ服用群(Control)。

各群ともに内服前に罹病期間や無月経期間を調査し、

早朝空腹時に身体測定を行った。また採血(BAP・Ca・intactPTHなど)・検尿(尿中NTx)ならびに骨密度の測定を行った。また各群とも3ヶ月間内服加療を行った。Etidronate群のみ14日間のみ内服、以後プラセボ服用し、3ヶ月後にも同様の評価を行った。

なお、骨密度の測定は、治療に関与しない測定者によって、頸骨の超音波法 speed of sound(SOS)にて判定した。この方法は腰椎のX線を用いた DEXA 法と同等の効果判定が期待でき、簡便でかつ X 線の侵襲のない測定法である。(3)(4)(5)

統計解析には、Statview software 5.0 を使用した。本研究は、事前に十分なインフォームド・コンセントを行った。また、今回の内容は当大学の臨床研究倫理委員会にて承諾されている。

研究結果

三群とも BMI、体脂肪、罹病期間、無月経期間に差はなかった。観察期間中の三群とも有意に体重増加を認めたが($p<0.005$)、三群間に差は認めなかった($p<0.8$)(表1)。骨密度は、治療開始前は三群とも低かった(T-score -1.5前後)。三ヶ月後は Etidronate 群と Ca+vitD 群は、Control 群に比べて骨密度が有意に改善していたが、

Etidronate 群と Ca+vitD 群の間には、骨密度の改善に有意差は認めなかった(表2)(図1)。一方、骨吸収マーカーの尿中 NTx では Etidronate 群 (平均:- 54.9%) が Ca+vitD 群 (平均:- 13.3%) よりも有意に改善していた。Control 群では尿中 NTx には改善効果を認めなかった(表2)。

考察

プラセボ Control 群では体重増加は他群と変わらなかったが、骨密度の改善を認めなかった。このことは体重増加によって骨代謝が改善するが、骨密度の改善には至らないという報告と一致しており、何らかの骨治療を行っていく必要があることが示唆された。服用3カ月後、Etidronate 群と Ca+vitD 群の骨密度の改善に差は認めなかったが尿中 NTx に差が認められており、3カ月以降では Etidronate 群の方が、Ca+vitD 群よりも骨密度改善効果が高い可能性があり、追加研究を行っていく必要があると思われた。Etidronate 群では、Ca+vitD 群・Control 群に比べて Ca 濃度が有意に減少していた。使用にあたっては、採血・心電図検査などの定期的な観察が必要であると思われた。

結論

Etidronate などのビスホスホネート製剤は、Ca+vitD 製剤と同様に AN 患者に対する骨治療に効果がある可能性が示唆された。

参考文献

1. Stephan Zipfel, Bernd Löwe, Deborah L. Reas, Hans-Christian Deter, Wolfgang Herzog. (2000). Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet*, 355, 721-722.
2. Hotta M., Fukuda I., Sato K., Hizuka, N., Shibasaki T., Takano K. (2000). The Relationship between Bone Turnover and Body Weight, Serum Insulin-Like Growth Factor (IGF) I, and Serum IGF-Binding Protein Levels in Patients with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 200-206.
3. Hans D., Srivastav S.K., Singal C. (1999). Does combining the results from multiple bone sites measured by a new quantitative ultrasound device improve discrimination of hip fracture? *Journal of*

Bone and Mineral Research, 14, 644-51.

4. Schott A.M., Weill-Engerer S., Hans D., Duboeuf F., Delmas P.D., Meunier P.J. (1995). Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research*, 10, 243-249.
5. Hans D., Dargent-Molina P. (1996). Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study; *Lancet*, 348, 511-14.

健康危険情報

今回使用したビスホスホネート製剤は、骨成長期の小児・妊娠適齢期の女性には慎重投与の必要性がある。

研究発表

論文発表

1. Toshihiro Nakahara, Nobuatsu Nagai, Muneki Tanaka, Tetsuro Muranaga, Shinya Kojima, Shin-ichi Nozoe, and Tetsuro Naruo, The Effects of Bone Therapy on Tibial Bone Loss in Young Women with Anorexia Nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, (in press)

学会発表

第45回日本心身医学会総会(2004.6.3-4,福岡)

中原敏博, 田中宗毅, 長井信篤, 成尾鉄朗, 野添新一
神経性食欲不振症患者の骨粗鬆症に対する治療の試み

鷲山健一郎, 前村和俊, 迫口武夫, 濱田聡史, 村永鉄郎, 中原敏博, 野添新一
肋骨骨折を合併していた40代女性の神経性食欲不振症の2症例についての検討

第8回摂食障害研究会(2004.11.6,福岡)

中原敏博, 田中宗毅, 中村竹男, 前村和俊, 鷲山健一郎, 兒島真哉, 安原大輔, 長井信篤, 村永鉄郎, 増田彰則, 成尾鉄朗, 野添新一
一般演題V「摂食調節物質・骨代謝」

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
特になし。

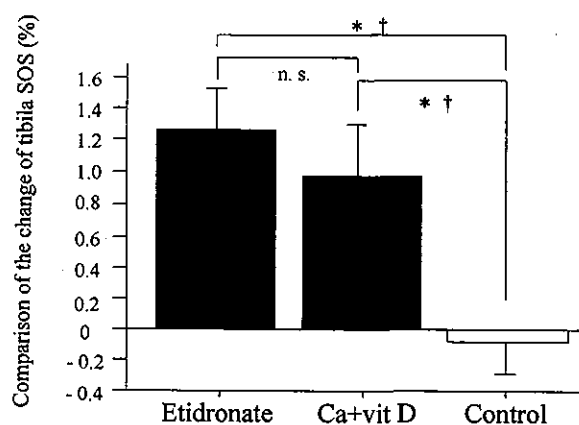


図1. 頸骨超音波法による治療前後の骨密度の変化

(% change) Error bars expressed as a mean \pm SEM. * $P < .001$ vs. Control Group, followed by one-factor ANOVA with Scheffe's test.

† $P < .05$ vs. Control Group; followed by ANCOVA analyzed by weight gain.

	Etidronate (n = 14)		Ca+VitD (n = 15)		Control (n = 12)	
	Baseline	Month 3	Baseline	Month 3	Baseline	Month 3
Age (years)	24.7 \pm 6.3	-	25.6 \pm 6.8	-	23.9 \pm 3.3	-
Height (m)	156.9 \pm 4.0	-	158.3 \pm 9.2	-	157.0 \pm 4.2	-
BMI (kg /m ²) *	14.4 \pm 1.7	15.8 \pm 1.6	14.7 \pm 2.0	15.5 \pm 2.1	14.2 \pm 2.3	15.4 \pm 1.7
Body fat mass (kg) †	3.2 \pm 1.9	4.7 \pm 2.0	4.1 \pm 2.8	5.6 \pm 3.2	3.8 \pm 2.3	4.7 \pm 1.9
Duration of illness (months)	57.3 \pm 27.7	-	57.7 \pm 91.7	-	41.1 \pm 15.0	-
Duration of amenorrhea (months)	48.3 \pm 25.4	-	49.3 \pm 76.6	-	36.0 \pm 14.9	-

表1. AN患者の身体的特徴とその変化

	Etidronate (n = 14)		Ca+vitD (n = 15)		Control (n = 12)	
	Baseline	Month 3	Baseline	Month 3	Baseline	Month 3
Tibial SOS * (m/s)	3834.2 \pm 56.1	3876.2 † \pm 67.7	3873.8 \pm 45.3	3902.5 † \pm 38.2	3860.2 \pm 48.8	3855.9 \pm 50.4
T- score (m/s)	-1.57 \pm 0.64	-0.98 \pm 0.48	-1.58 \pm 0.48	-0.87 \pm 0.40	-1.49 \pm 0.45	-1.47 \pm 0.42
Urinary-NTx † (nmolBCE/mmol·Cr)	79.3 \pm 43.5	35.8 \pm 13.8 §	82.4 \pm 22.9	71.5 \pm 35.2	65.8 \pm 30.7	68.8 \pm 22.6
BAP (U/L)	18.4 \pm 5.6	19.2 \pm 3.5	20.4 \pm 6.8	24.2 \pm 2.9	16.9 \pm 4.2	20.1 \pm 9.8
Ca (mg/dl) &	9.1 \pm 0.5	8.6 \pm 0.3 §	9.5 \pm 0.3	9.4 \pm 0.3	9.3 \pm 0.2	9.2 \pm 0.3
Intact-PTH (pg/mL)	24.3 \pm 3.1	25.5 \pm 4.4	27.5 \pm 6.8	29.3 \pm 5.7	31.2 \pm 11.0	31.0 \pm 8.4

表2. 治療前後の骨密度・骨マーカー等の変化 (mean \pm SD)

神経性食欲不振症に伴う骨粗鬆症の治療

分担研究者 鈴木(堀田) 眞理 政策研究大学院大学 保健管理センター 教授

研究要旨 骨密度の低下を伴った神経性食欲不振症患者で、ビタミン K2 や活性型ビタミン D3 の骨代謝マーカーと骨密度に及ぼす治療効果を検討した。対照群の 2 年間の腰椎骨密度はさらに 12.3%低下したが、ビタミン K2 群、活性型ビタミン D3 群、両剤併用群の 2 年間の腰椎骨密度の変化率はそれぞれ 3.9%、1.2%、2.3%であった。ビタミン K2 や活性型ビタミン D3 は単独で骨密度の低下の進行を阻止する治療法になりえる。ただし、両剤併用による相加作用は認められなかった。

研究目的

骨粗鬆症は神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)の主要な合併症であり、かつ後遺症でもある¹⁾。我々はこれまでに、その危険因子は骨代謝異常をきたすBMI<16 kg/m²の低体重期間であり²⁾、骨形成因子の血清IGF-Iと骨吸収抑制因子の血清エストラジオールの低下が関与していることを報告した³⁾。骨密度の回復も体重に規定され、BMI<16.4±0.3 kg/m²で骨密度のさらなる低下を阻止できるが、患者はなかなか体重増加を受け入れないので、骨密度低下を阻止する治療法の確立が必要である。今回、ビタミンK2(VitK2)と活性型ビタミンD3(VitD3)のANの腰椎骨密度に及ぼす治療効果を検討した。

研究方法

DSM IV および本邦の診断基準を満たし、Body mass index (BMI)が 16.4 kg/m² 以下(14.7±1.6(mean±SD) kg/m²)で、腰椎骨密度は 0.715±0.098g/cm²と低下していた AN 患者 40 名(全例女性で無月経、年齢 18~30 歳)を対象とした。対照群(乳酸カルシウム 2g/日)、VitK2 群(乳酸カルシウム 2g + メナテトレノン 30~45mg/日)、VitD3 群(乳酸カルシウム 2g + 活性型ビタミン D3 0.5µg/日)、併用群(乳酸カルシウム 2g + メナテトレノン 30~45mg + 活性型ビタミン D3 0.5µg/日)の4群にわけて治療を開始した。

治療前、3 ヶ月後に、午前中、朝食前に 15 分間の安静をとって、採取した血液と尿(当日第二回目の尿)で、血清 Ca, P, intact PTH, 骨代謝マーカー(骨形成マーカー:骨型アルカリフォスファターゼ、骨吸収マーカー:尿中 NTx)を測定した。

治療前、1年、および2年後に第2~4腰椎の前後方向の骨量を、Hologic QDR-2000 (Hologic Inc. Waltham, MA, USA)によるDual X-ray absorptiometry法で測定し、結果は平均値をg/cm²で表わした。

研究結果

年齢、身長、治療前後のBMI、治療前のDXA法による腰椎骨密度に有意差はなかった(表1)。対照群の2年間の腰椎骨密度はさらに12.3%低下したが、VitK2群、VitD3群、併用群の2年間の腰椎骨密度の変化率はそれぞれ3.9%、1.2%、2.3%であった(表2)。骨代謝マーカーでは、本症患者では尿中NTxが同年齢の健常女性に比べて増加していた。治療後に、VitD3群の尿中NTxが有意に低下したが、ほかの群では統計学的に有意な変化を認めなかった。

考察

これまでの研究で腰椎骨密度の変化は体重に依存することを明らかにしてきた。本研究では対象患者の 2 年後の平均 BMI は 16 kg/m² 以下であり、骨密度のさらなる低下は予想されたが、カルシウムの補充を行っても 2 年間で 12%も低下し、減少の程度は非常に大きかった。

本症の骨代謝異常は骨形成の低下と骨吸収の亢進である³⁾。活性型ビタミン D3 は本来のカルシウム代謝調節機能に加えて、骨では骨吸収を抑制して、さらにそれに伴う骨形成を促進する⁴⁾。AN では血中 25(OH)D は正常であるが、1,25(OH)₂D が低下しており、骨吸収は亢進していることから、活性型ビタミン D3 の適応と考えられた。一方、AN におけるビタミン K2 不足についての報告はないが、ビタミン K2 は骨形成促進作用があり⁵⁾、すでに骨密度減少の阻