

研究結果

全身性脂肪萎縮症2例(15歳および33歳女性)についてレプチン治療導入前後での食欲評価を毎食前後に行った。レプチン治療により、いずれの症例においても食前の空腹感に明らかな変化は認められなかったが、食後の満腹感については増強が認められた(図1)。また食後の満腹感増強については用量依存性が認められた。

全身性脂肪萎縮症6例(11-33歳、男性2例女性4例)についてレプチン治療導入前後での体重および体組成変化を検討した。レプチン治療により、全身性脂肪萎縮症6例中5例において体重減少が認められ、成長期の1例で身長および体重の増加が認められた(図2)。レプチン治療による体重減少は、主に除脂肪重量の減少であり、脂肪重量変化の影響は軽度であった。除脂肪重量および脂肪重量の変化量は治療前のFFMIおよびFMIとそれぞれ相関が認められた(図3)。レプチン治療により全例においてインスリン感受性の改善が認められた。また6例中5例で空腹時インスリン値の低下が認められた(図4)。空腹時インスリン値の低下が認められなかった症例1では除脂肪重量の増加が認められ、この症例では成長期であることとともに血中インスリン値が体重増加に関与している可能性が考えられた。

考察

レプチン治療により全身性脂肪萎縮症症例において食欲の抑制が認められた。レプチン治療による食欲への影響は、今回、食後の満腹感について顕著であった。しかしながら今回評価した症例数は少なく、既報³⁾ではレプチンによる空腹感の抑制も報告されていることから、今後さらなる検討が必要である。

脂肪萎縮症では骨格筋量の増加がしばしば指摘され、

高インスリン血症の持続による臓器腫大の一表現型であると考えられている。レプチン治療を施行した全身性脂肪萎縮症では、高インスリン血症の是正とともに除脂肪重量を主とした体重減少が認められ、高インスリン血症と骨格筋肥大との関連が示唆された。

結論

レプチンはヒトにおいても食欲および体重の制御に関与していることが脂肪萎縮症症例において確認された。

健康危険情報

特に無し

研究発表

論文発表

1. Ebihara K, Masuzaki H, Nakao K. Efficacy of long-term leptin-replacement therapy for lipoatrophic diabetes in Japan. *N Engl J Med* 351: 615-616, 2004.
2. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetam CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O' Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341: 879-884, 1999.
3. McDuffie JR, Riggs PA, Calis KA, Freedman RJ, Oral EA, DePaoli AM, Yanovski JA. Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4258-4263, 2004.

知的財産権の出願・登録状況(予定も含む。)

特になし

図1. レプチン補償治療による空腹感の変化

—先天性全身性脂肪萎縮症—

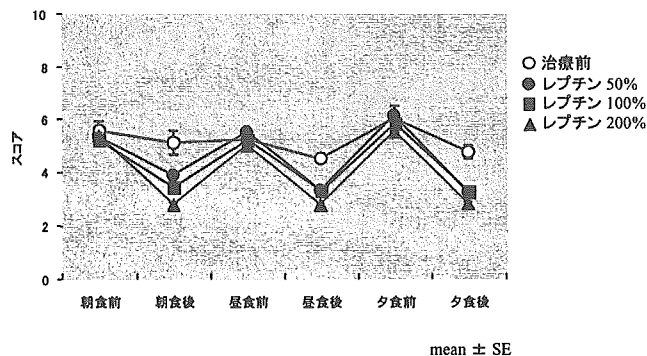


図2. レプチン治療時の全身性脂肪萎縮症における体重変化

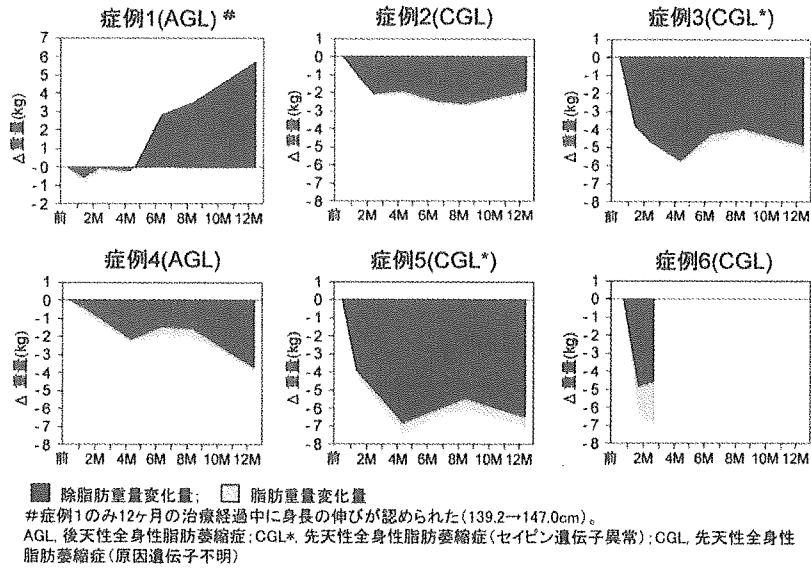


図3. レプチン治療前のBMI、FFMI、FMIとレプチン治療による重量変化量との相関

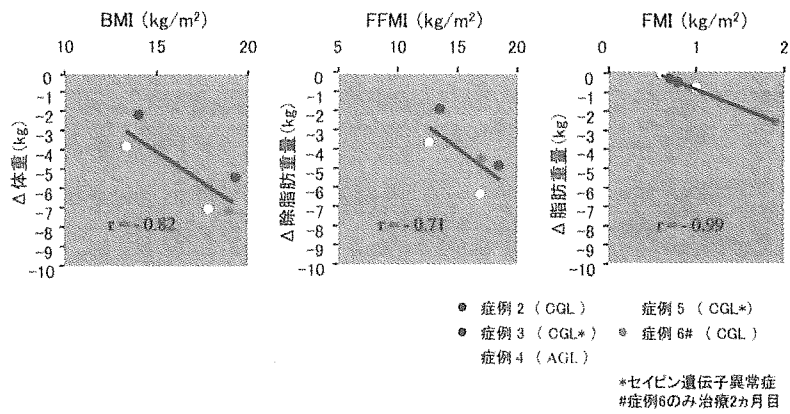
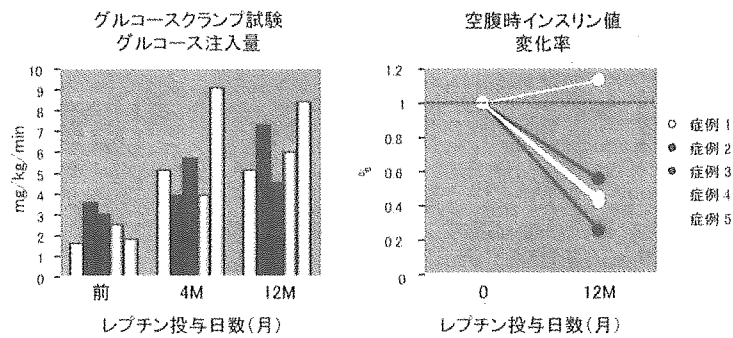


図4. レプチン補償治療による全身性脂肪萎縮症のインスリン感受性および空腹時インスリン値に対する効果



神経性食欲不振症患者 (AN) の食事量・空腹感・満腹感に影響を与える 身体的・心理的因子に関する研究 — AN の食欲モデルの構築 —

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
河合 啓介 九州大学大学院医学研究院心身医学
山田 祐 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 入院した神経性食欲不振症患者 (AN) 患者 14例について、食事量・空腹感・満腹感スコア、入院前の食行動を得点化した。これらの得点と末梢の摂食調節因子 (BMI、血清レプチン・コルチゾール・血糖・遊離脂肪酸値、血漿グレリン値) および心理因子 (SDS、STAI、EDI、MMPI) の関連について解析した。その結果、AN患者の摂取カロリーは、完全主義・やせ願望などの心理的因子に左右され、末梢の液性因子 (グレリン・レプチン) には直接影響を受けていないこと、食事量、空腹感・満腹感、食行動は、それぞれ異なる因子に影響を受けていることが明らかとなった。

研究目的

神経性食欲不振症 (AN) は、摂食を拒否し著しく低い状態に至るが器質的な疾患を認めない疾患である。AN では、健常人の低栄養時と同様に、食欲抑制作用のあるレプチン(1)は低下し、食欲亢進作用のあるグレリン(2)は亢進している。しかし低栄養状態においても体重増加をきたさない AN は、やせ願望・肥満恐怖といった AN の独特の心理機制 (大脳皮質連合野) が、低体重による二次的な神経ペプチドの視床下部への作用を凌駕しているように考えられる(3)。今回の研究目的は、末梢の液性摂食調節物質や心理テストの結果を用いて、AN患者の食欲を規定している因子を検討し、ANの食欲モデルを構築する。

研究方法

対象: 当科入院患者のうち同意の得られた摂食障害患者 (14名) より下記の身体的・心理的各因子を集計し、食事量と各因子との相関を検討、さらに、入院時の食欲スコアより空腹・満腹感あり群 (スコア上位7人) となし群 (スコア下位7人) に二分し、両群間での各因子の比較、入院前の病型別の違いと各因子の関連について検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

九州大学倫理委員会の承認の下、その結果を研究に用いる可能性があることを十分に説明し、患者もしくは家族の同意を得た上で行った。

身体的因子:

入院時直後と退院前のそれぞれ自由摂取の時期に以下の因子を測定した。

①自由摂取の食事量: 一日の給食総カロリー×摂取率 (0.0-1.0) で評価

②BMI、早朝空腹時のコルチゾール、レプチン、活性型グレリン、インスリン、PYY(4)を測定した。

グレリンは活性型を RIA (Linco)、PYY は ELISA (Phoenix) で測定した。

③空腹感・満腹感: 毎食前後に自己記入式のスコアを使用し以下のように算出した。

空腹感は、食事直前の自覚症状、満腹感は食直後 15分以内の自覚症状と定義。

X: なし △: 少しある ○: ある ◎: かなりある の四種類で患者にカードに記入してもらい、それぞれ X=0.5点 △=3.5点 ○=6.5点 ◎=9.5点として得点化した。朝・昼・夜の得点の合計を三で割り一日の値とした。また、献立によるバラツキをなくするため、採血前後の三日間の平均を一日のデータにした。

④病型: 入院前の習慣性過食・排出行為の有無 (DSM-IVに準拠) で AN-R (制限型) と AN-BP (むちゃ食い・排出型) に分類した。

心理的因子: 心理テストで評価: SDS (抑うつ度の測

定),STAI-1(状態不安), STAI-2(特性不安) MMPI(Minnesota Multiphasic Personality Inventory、ミネソタ多面性格検査 人格特徴に対する質問紙)EDI<摂食障害調査質問紙(5)、(総得点と以下の下位項目で評価、やせ願望、内界への気づきの欠如、過食、身体的不適、無力感、成熟拒否、完全主義、対人不信)>などを入退院時それぞれに施行しデータを採取した。

統計:二群の相関は、Spearmanの単相関解析を用いた、二群の平均値(mean ±SD)の比較はMann-Whitneyを行った(SPSS ver.12.0を使用)。

研究結果

①摂取カロリーと身体的因子(BMI、コルチゾール、レプチン、グレリン、インスリン)や心理因子(SDS:,STAI, MMPI, EDI)の関連検討

(1) 治療前

摂取カロリーと関連があった身体的因子は、インスリン、PYYのみであった(両者とも正相関)。摂食関連ペプチドであるグレリンやレプチン濃度は関連が認められなかった。(Fig-1)

摂取カロリーと関連があった心理的因子は、STAI-2(逆相関)、やせ願望(EDI:逆相関)、内界からの感受性の欠如(EDI:逆相関)、完全主義(EDI:逆相関)であった(Fig-2)。

(2) 治療後

摂取カロリーと関連があった身体的・心理的因子はD(抑うつ度:MMPI)のみが逆相関していた(P=0.034, R=-0.641)。グレリンは逆相関の傾向(P=0.09, R=0.09)があったが統計学的に有意差は認められなかった。

②空腹感・満腹感・入院前の食行動と関連がある心理・身体的因子の検討

空腹感あり群(7名)は、空腹感なし群(7名)に比べて、内界への気づきの欠如(EDI:16.3±9.9 vs. 3.5±2.9 P=0.002)と過食(EDI: 8.3±7.1 vs. 0.17±0.40 P=0.001)は有意に高値であった。摂取カロリー(1255±755 vs.1101±4667 kcal P=0.710)やグレリン濃度(226±154 vs. 282±155 pg/ml P=0.628)などでは有意差は認められなかった(Fig-3)。

満腹感あり群(7名)は、満腹感なし群(7名)に比べて、抑うつ度(SDS 59.4±7.2 vs.50.4±8.1 P=0.038)は有意に低値であったが、摂取カロリー(1247±719vs.1108±524kcal P=0.805)やレプチン濃度(2.97±2.4 vs. 2.91±2.2 ng/ml P=0.805)などでは有意差は認められなかった(Fig-5)。

③ 病型による比較

AN-BP(むちゃ食い排出群:7名)は、AN-R(制限型:7名)に比べて、BMI(15.5±1.0 vs. 13.6±1.3 kg/m² P=0.021), PYY (262.8±156.3 vs. 1.1±0.76 ng/ml P=0.001), Hs(ヒステリー:MMPI 64.4±8.1 vs. 50.9±9.0 P=0.012)が有意に高値で、内界への気づきの欠如(EDI: 4.5±3.6 vs. 15.4±10.8 P=0.038)と成熟拒否(EDI: 5.7±2.2 vs. 12.4±4.7 P=0.005)が有意に低値であった(Fig-4,5)。レプチン濃度にやや高い傾向(3.94±2.8 vs. 1.94±0.61 ng/ml P=0.092)が認められたが、摂取カロリー(1371±722 vs. 984±440 kcal P=0.249)やグレリン濃度(263±156 vs. 238±158 pg/ml P=0.784)とは関連は認められなかった。

考察

入院初期、摂取カロリーは特性不安や完全主義・やせ願望・内界からの感受性の欠如などが逆相関した。一方、視床下部に作用し摂食調節に強力に作用する(1,2)と考えられている末梢の液性因子(レプチン・グレリン)とは関連していなかった。AN患者の摂取カロリーは、大脳皮質連合野に関連あると思われる心理的因子に左右されている。摂食障害患者は、入院当初「食べたいが、食べられない」と、言葉で訴える。しかし、その根底には、摂食障害患者特有の体型への頑固なこだわりが食事量を制御していると思われる。PYY、インスリンは、食事量と正相関しているが、これは食事量増加による二次的な反応(4)と考えられる。

入院治療終了時には、これらの因子との関連はなくなり、MMPIのうつ尺度のみ逆相関となった。有意差は認められなかったが、グレリンと逆相関の傾向があったことから考えると、摂食障害の病状が改善すれば、グレリンなどの摂食調整因子との関連が認められる可能性が示唆された。

視床下部にその中枢があると考えられている空腹感や満腹感の有無は、AN患者において、食事量やレプチン・グレリン濃度と関連は認められなかった。空腹感とEDI(5)における過食や内界への感受性の欠如(自分の感情・思考や身体感覚の知覚や処理ができない)が、空腹感のある群に有意に高いことより、未治療時あるいは治療初期の摂食障害患者の訴える空腹感は、<お腹が空いた>感覚よりは精神状態の混乱に誘発された過食衝動に近い感覚ではないかと思われた。満腹感を自覚していた群は、抑うつ感の少ない症例であったり、食事量・空腹感・満腹感はそれぞれ異なる因子と関連があった。

今回、我々は、食欲を食事量、空腹感・満腹感、食行動の三つの側面から検討した。我々はAN患者の食欲は、

研究発表

論文発表

学会発表

1. 18th World Congress on Psychosomatic Medicine
Kobe Japan 2005.8.22-26
S Matsubara, T Nozaki, C Koreeda, K Kawai, M Takii,
C Kubo : Hypnotic imagery can influence ghrelin
secretion.
2. 第一回日本摂食障害学会 2005.10.22-23 大阪
藤原裕矢、河合啓介、山田 祐、松原 慎、伊東 孝
通、有村千賀子、石堂考一、権藤元治、野崎剛弘、
瀧井正人、久保千春: 神経性食欲不振症患者が訴え
る空腹感・満腹感・食後の満足感を規定する因子－
摂食関連ペプチドや心理状態との関連－
3. 第一回日本摂食障害学会 2005.10.22-23 大阪
松原 慎、河合啓介、野崎剛弘、藤原裕矢、山田 祐、
瀧井正人、久保千春: 催眠における満腹イメージはグ
レリン分泌に影響を与える
4. うつと不安と身体症状セミナー2005 2005.11.19 東
京
河合啓介: 神経性食欲不振症患者の空腹感・満腹感
に影響を与える身体的・心理的因子－治療前後の血
中グレリン・レプチン値の変動や心理因子の改善の効
果－

知的財産権の出願・登録状況

予定なし

大脳皮質連合野に関連したやせ願望などの心理機制とレ
プチン・グレリンが共に視床下部の空腹・満腹中枢に影響
を与え、食事量を規定していると仮説を立てていたが
(Fig-6)、今回の結果より AN 患者の食事量は状態不安・
完全主義・やせ願望・内界からの感受性の欠如などの大
脳皮質連合野での心理機制が、視床下部の空腹・満腹
中枢を介さない経路で、制御している(Fig-7)と考える。

結論

AN 患者の食事量は、特性不安や完全主義・やせ願
望・内界からの感受性の欠如に影響うけている。AN 患者
の空腹感・満腹感・レプチン・グレリンと食事量には、直接
の関連は認められなかった。

参考文献

1. Boden G et al. Effect of fasting on serum leptin in
normal human subjects. J Clin Endocrinol Metab.
1996; 81(9):3419-23.
2. Kojima M et al. Ghrelin is a growth-hormone-
releasing acylated peptide from stomach. Nature.
1999 9; 402(6762):656-60.
3. 河合啓介ら 摂食障害患者のところに影響を及ぼす
身体的因子－摂食調節ペプチド・栄養・薬物 日
本心療内科学会誌 vol 8 No 3 155-161 2004
4. Kojima S et al. Altered ghrelin and peptide YY
responses to meal 2005 Clin Endocrinol (Oxf) Jan 62
(1): 74-8
5. Garner DM et al. Eating Disorder Inventory-2;
Professional Manual. Psychological Assessment
Resources, Inc., Odessa, Florida, 1991

健康危険情報

特になし

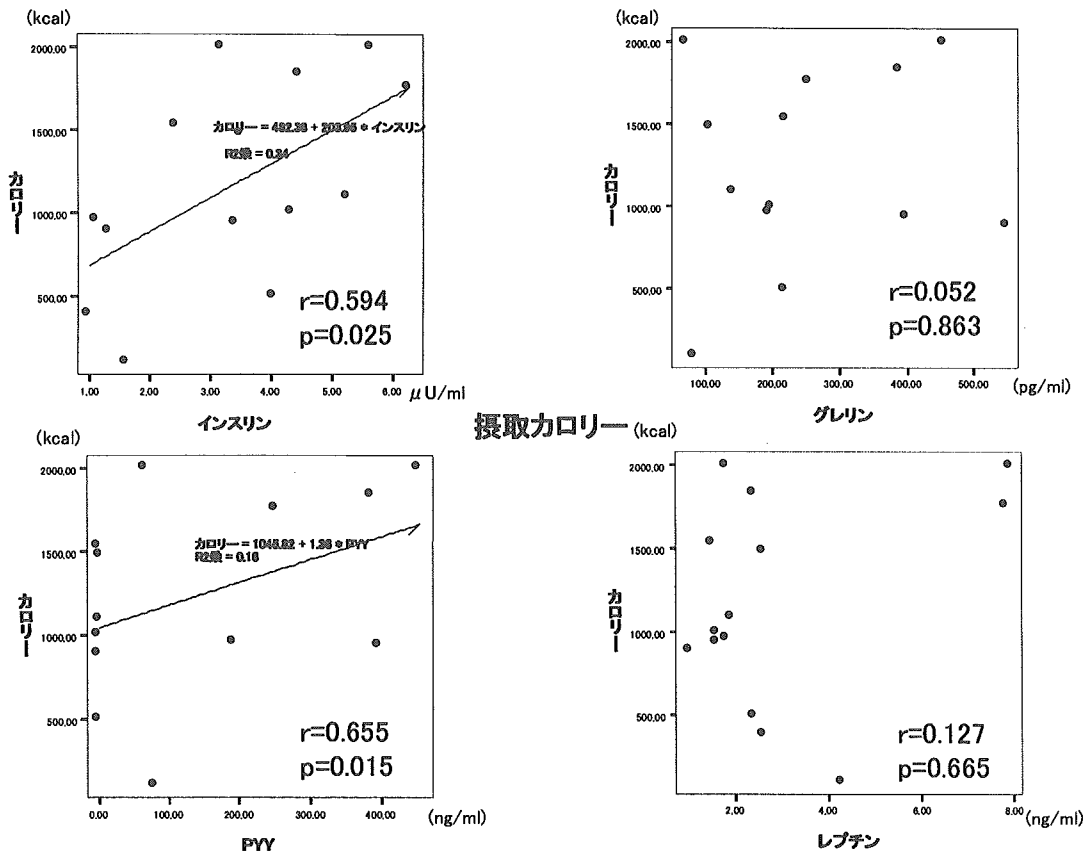


Fig-1 : 治療前の摂取カロリーと関連があった身体的因子

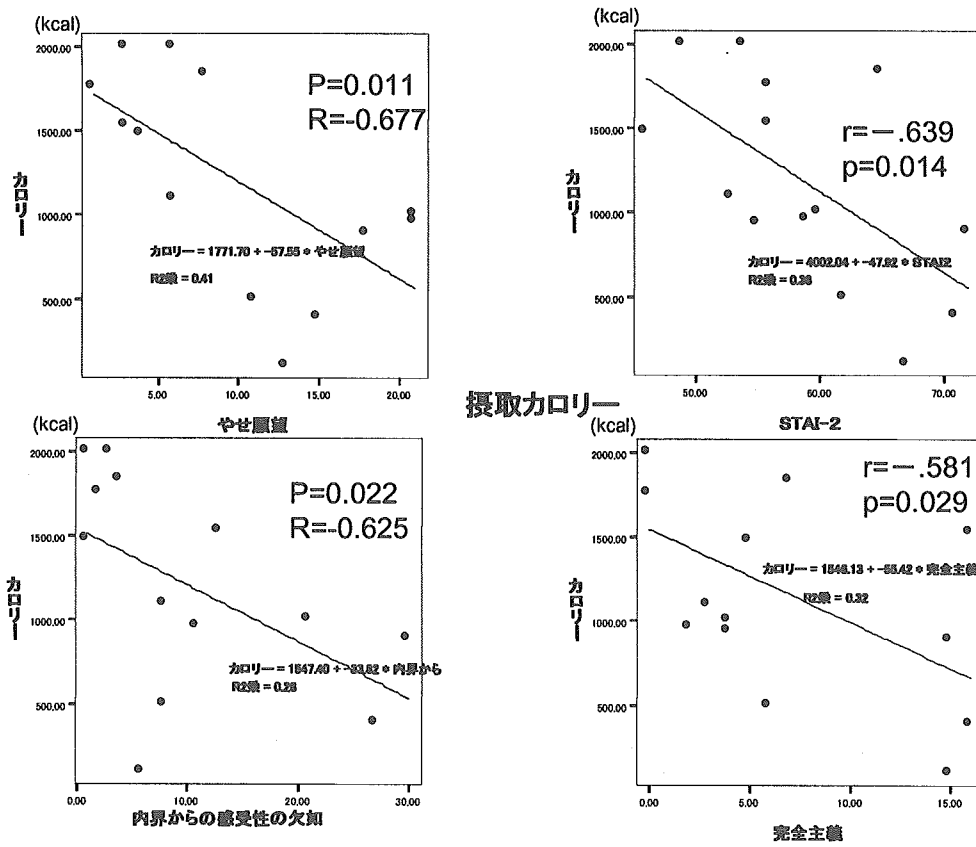


Fig-2 : 治療前の摂取カロリーと関連があった心理的因子

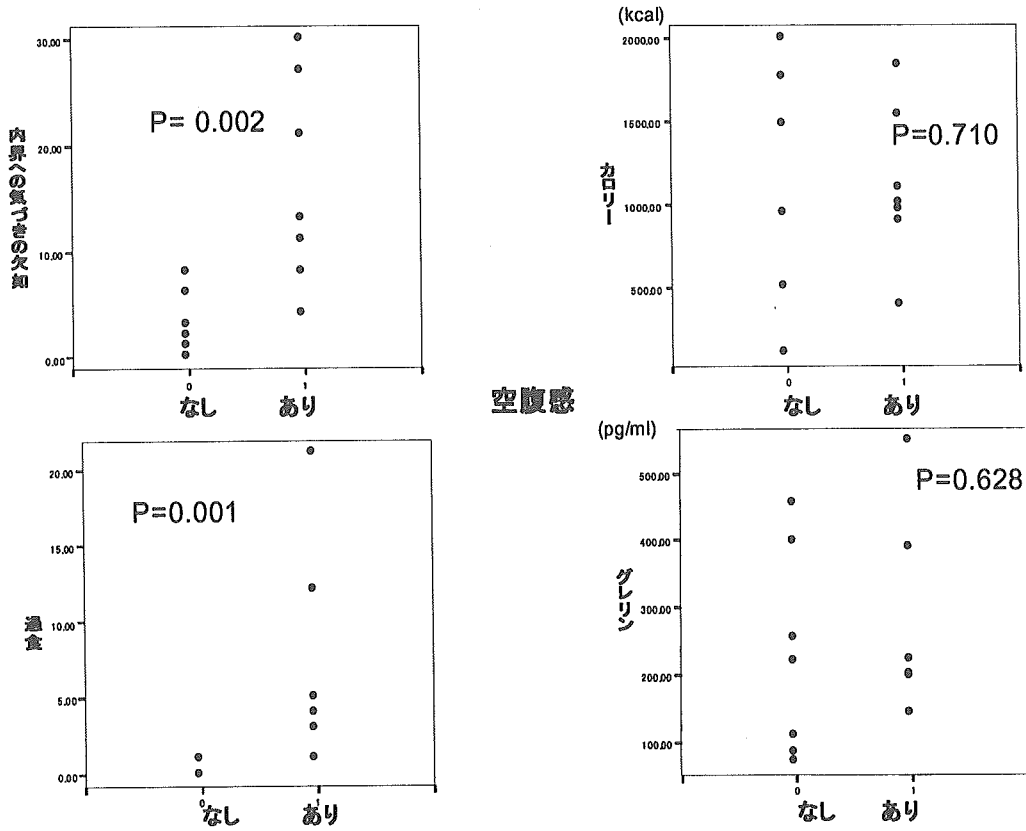


Fig-3 : 治療前の空腹感有り群となし群間で、各因子の比較

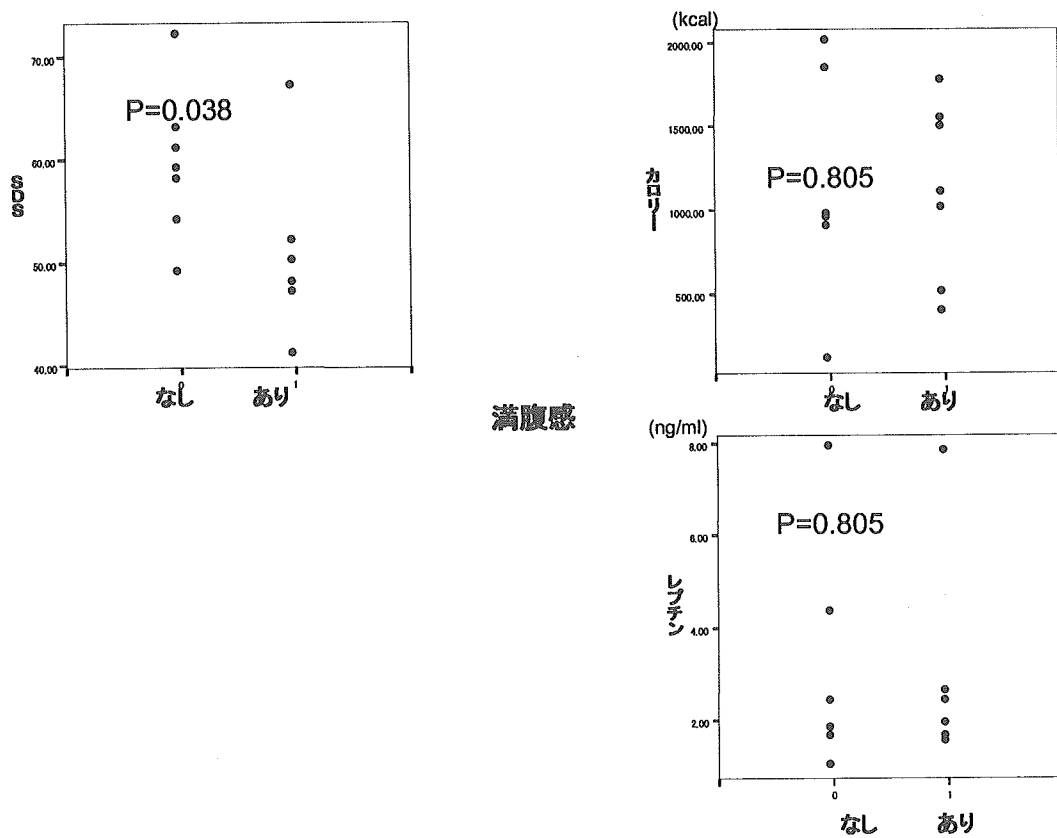


Fig-4 : 治療前の満腹感有り群となし群間で、各因子の比較

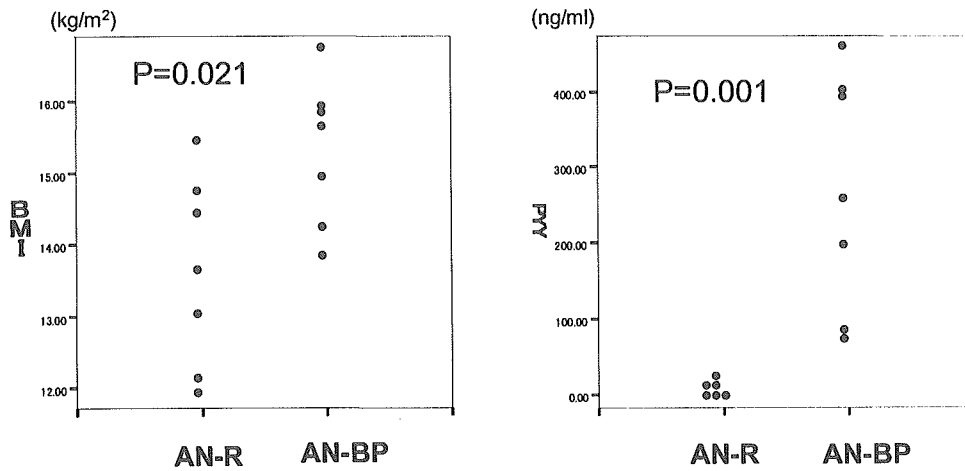


Fig-5 : AN-R 群と AN-BP 間で、身体的因子の平均値の有意差の検定

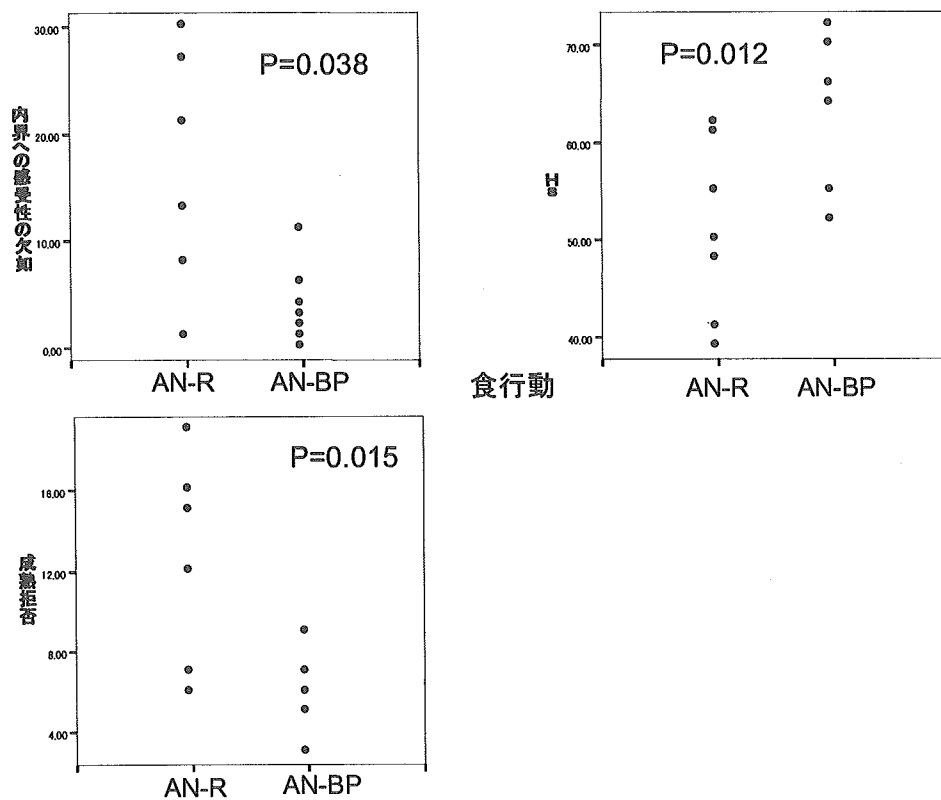


Fig-6 : AN-R 群と AN-BP 間で、心理的因子の平均値の有意差の検定

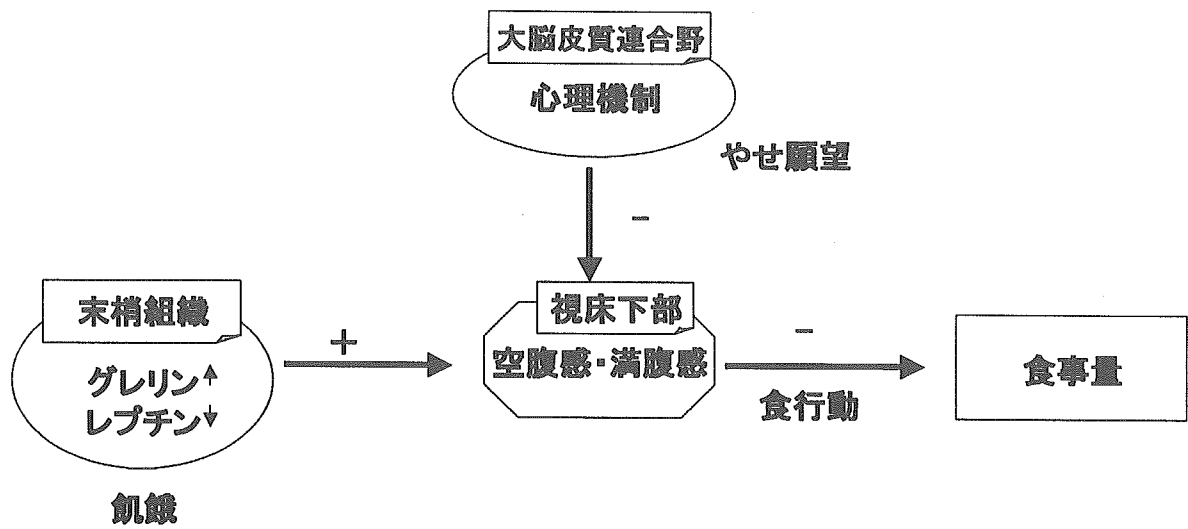


Fig-7 : AN 食欲モデルー 1

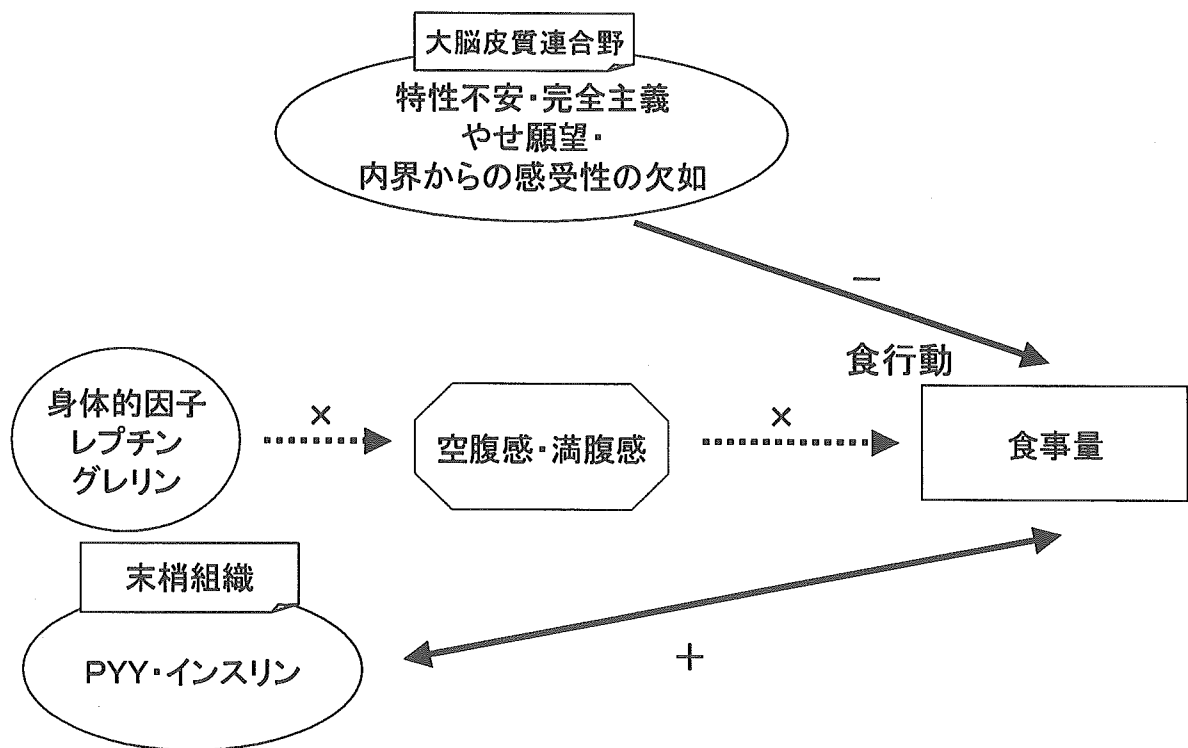


Fig-8 : AN 食欲モデルー 2

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

24 時間心電図による摂食障害患者の循環器機能の評価

分担研究者 熊野 宏昭 東京大学大学院医学系研究科 ストレス防御・心身医学 助教授
瀧本 禎之 東京大学大学院医学系研究科 ストレス防御・心身医学
吉内 一浩 東京大学大学院医学系研究科 ストレス防御・心身医学

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いる。摂食障害患者においては、これまでに実験室における心電図検査から substrate の存在が指摘され、心臓の電氣的不安定性が示唆されている。今回日常生活下における摂食障害患者の循環器機能を評価するための予備調査として、DSM-IV により診断された神経性食欲不振症入院患者 20 名を対象に、24 時間ホルター心電図を測定し、RR 間隔と QT 間隔を自動計測した。それを元に心拍数、QT interval、Berger らの式から計算された QT variability index の日内変動を検討した。結果、神経性食欲不振症患者(n=17)において、健常者と同様に、心拍数、QT interval の日内変動がみられたが、QT variability index では日内変動が認められなかった。神経性食欲不振症患者においては、心臓電気生理学的指標の日内リズムが変化しており、日常生活下における循環器機能の評価を行う必要性が示唆された。

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。心臓における電氣的不安定性は 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空間的再分極不均一性の指標である QT dispersion、連続測定を行った心電図データを用いた空間的再分極不均一性の指標である QT variability 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。その結果、摂食障害患者において substrate の存在が示唆された。本研究では、これまで行ってきた検査室における短時間の心電図による評価ではなく、24 時間心電図を用いて日常生活下での循環器機能の評価を試みる。

研究方法

日常生活下の評価の予備調査として、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) により診断された神経性食思不振症患者のうち、東京大

学医学部附属病院心療内科に入院したものを対象として、治療前に 24 時間ホルター心電図検査を行った。記録された 24 時間の心電図データを QT 間隔測定のアлゴリズム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。心拍数、QT interval、QTVI に関して、その日内変動の有無を検討した。

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=17)において、心拍数が夜間に掛けて減少する日内変動が確認されたが、通常健常群にみられる変動よりも大きい傾向があった(図1)。QT interval は健常群で見られるような夜間に掛けて増大する日内変動が認められた。日中の QT interval は 400ms 以下であり、夜間ピーク時には 450ms にも達していた(図2)。QTVI に関しては、健常群で見られるような、夜間に増加するような日内変動が認められず、日中夜間通じて高値であった(図3)。

考察

これまでに、検査室における短時間心電図データによって 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, QT variability 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。今回、我々は 24 時間心電図を用いて、上記 substrate 指標の日内変動を検討した。結果、時間的な再分極のばらつき指標である QTVI の日内変動が認められなかったことから、神経性食欲不振症患者においては循環器機能の日内変動が変化していることが示唆され、不整脈のリスクと関係していることが考えられた。

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, 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
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.
5. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Jampala VC, Jayaraman A.: Twenty-four-hour QT interval variability: increased QT variability during sleep in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 46(1):1-6.

研究発表

論文発表

1. Takimoto Y, Yoshiuchi K, Kumano H, Kuboki T. "Bulimia Nervosa and Abnormal Cardiac Repolarization" *Journal of Psychosomatic Research*, in press

学会発表

1. 63th World Congress of American Psychosomatic Society (Mar 7, 2005) Yoshiyuki Takimoto Kazuhiro Yoshiuchi Hiroaki Kumano Tomifusa Kuboki 「Increased QT interval variability in patients with eating disorders」

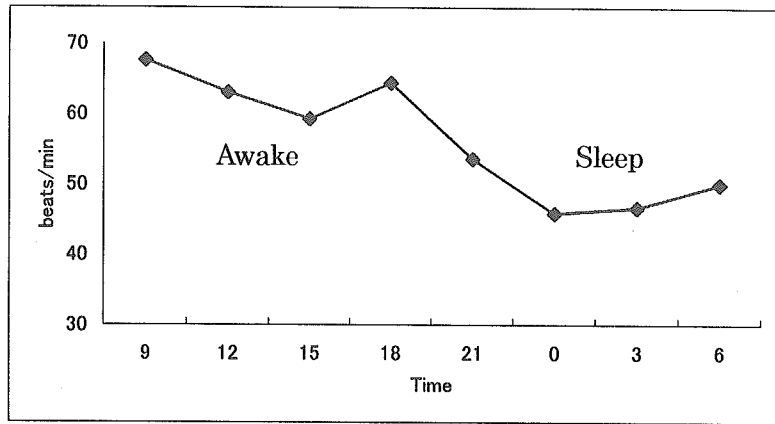


図1 神経性食欲不振症患者(n=18)の心拍数の日内変動

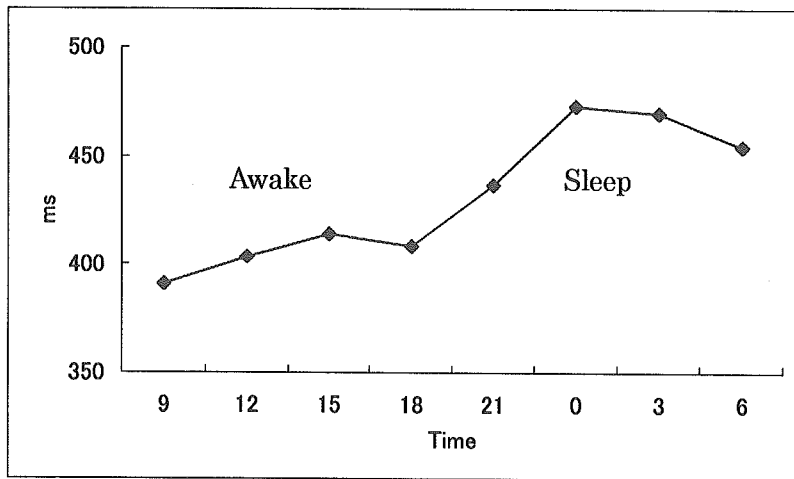


図2 神経性食欲不振症患者(n=18)のQT intervalの日内変動

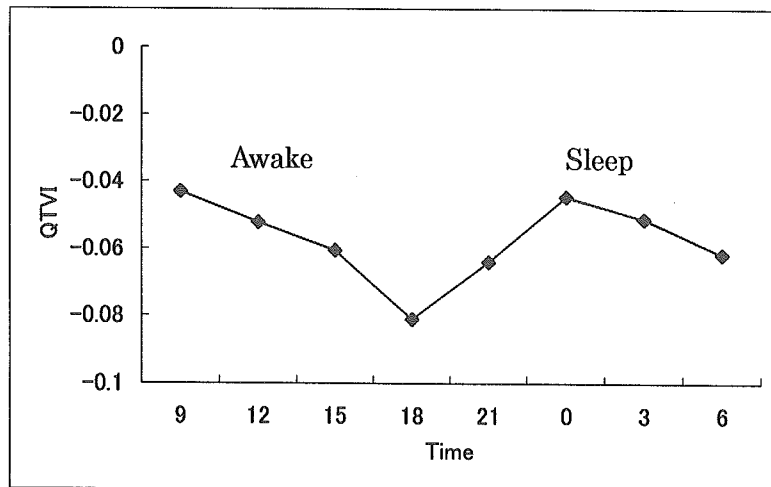


図3 神経性食欲不振症患者(n=18)のQT/VIの日内変動

神経性食欲不振症におけるRANKL/RANK/OPGの動態

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 神経性食欲不振症患者の主たる合併症である骨粗鬆症の病態の解明を目的に、破骨細胞機能の調節系であるRANKL/RANK/OPG系の検討を行った。本症患者では、血清RANKL、および、OPG値は同年齢の健常女性より上昇していた。血清OPG値は体重、血清IGF-I、血清E2値と負の相関を示し、閉経後女性と同様に、低E2状態の骨吸収の亢進に対して代償性に増加していると考えられた。

研究目的

神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)の約50%は、初診時に骨密度が低下しており、25%は骨粗鬆症と診断され、主要な合併症である¹⁾。

近年発見されたreceptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)は骨芽細胞系統の細胞膜上に発現して、その受容体であるRANKを有する破骨前駆細胞の破骨細胞への分化と機能を促進する。骨芽細胞が分泌するosteoprotegerin (OPG)はRANKLのデコイレセプターとしてRANKLの作用を阻害し、破骨細胞の分化を抑制する²⁾。エストロゲンはRANK-RANKL-OPG systemを介して破骨細胞の分化を抑制的に調節している³⁾。低エストロゲン状態で骨吸収が亢進しているANにおける骨代謝の病態を検討し、治療方法を確立する目的で、血清エストラジオール値、OPG、および、RANKLを測定した。

研究方法

DSM IVおよび本邦の診断基準を満たす26名のAN患者(全員女性で無月経、年齢 23.2 ± 0.8 (mean \pm SD)歳、Body mass index (BMI): 13.8 ± 0.6 kg/m²、制限型19名とむちゃぐい/排出型7名、腰椎骨密度: 0.71 ± 0.03 g/cm²)を対象とした。健常女性7名(年齢 24.6 ± 0.8 (mean \pm SD)歳、BMI: 21.4 ± 0.5 kg/m²)を対照とした。

約12時間の絶食後、午前8:00~9:00に採血し、遠心分離後に得た血清および血漿を測定まで -80°C に保存した。また、起床後の第二尿を採取した。その検体を用いて、血清カルシウム(Ca)、リン(P)、intact PTH (iPTH)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、intactオステオカルシン(iOC)とglu化オステオカルシン(gluOC)、尿中クロスラプス排泄量(CTX)、インスリン様成長因子(IGF)-I、トリヨードサイロニン(T3)、レ

プチンを測定した。血清エストラジオール(E2)は高感度RIAで、血清RANKLとOPGはELISA法(Immunodiagnostic, Bensheim, Germany)で測定した。

得られた結果はmean \pm SEMであらわし、AN群と健常群の比較はMann-Whitney法を、骨代謝マーカー間の相関はSpearman's ranked correlation法を用いて解析した。

研究結果

体重によって影響され、栄養パラメーターでもある血清インスリン様成長因子(IGF)-I、トリヨードサイロニン(T3)、レプチン値は、健常群に比べてANでは有意に低下していた。ANと健常群間で血清Ca、P、およびiPTH値には有意差を認めなかった。

骨代謝マーカーでは、骨形成マーカーのBAPには有意差を認めなかったが、iOCとgluOCはAN群で低下傾向を示した(表1)。骨吸収マーカーの尿中CTX排泄量はAN群で有意に上昇していた。血清RANKLもOPGもAN群で有意に上昇していた。ANの血清RANKL値はBMIや他の栄養マーカーや血清E2値とは有意な相関を認めなかった。血清OPG値はBMI($r = -0.59$, $p < 0.001$)、血清IGF-I($r = -0.52$, $p < 0.001$)、血清E2($r = -0.628$, $p < 0.001$)(図1)と有意な負の相関を認めた。

考察

我々はこれまでに、ANの骨代謝異常は、体重に依存した骨形成因子の血清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⁴⁾。

エストロゲンは骨芽細胞のOPG合成を促進して、破骨細胞機能に抑制的に調節している。避妊目的で経口的にエストロゲンを内服している若年女性では血清OPGが非

内服女性より有意に上昇していた⁵⁾。一方、閉経後女性は低エストロゲン状態で骨吸収が亢進しているが、血清 OPG は閉経前女性より上昇しているとの報告がある⁶⁾。血清 OPG は、低エストロゲン状態にもかかわらず、亢進した骨吸収に対して代償性に上昇していると考えられる。

本研究では、AN は閉経後女性と同様に、血清 RANKL も OPG も有意に上昇していた。

さらに、血清 OPG は栄養状態と関係する BMI や IGF-I や血清 E2 と負の相関を有し、亢進した骨吸収に対して代償性に上昇している可能性が示唆された。

結論

AN 血清の OPG 値は、低 E2 状態の骨吸収の亢進に対して代償性に増加していると考えられた。

参考文献

- 1) 堀田真理、大和田里奈、高野加寿恵 神経性食欲不振症の身体的合併症と後遺症 日本心療内科学会誌 8: 163-168, 2004
- 2) Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. J Clin Endocrinol Metab 85:2355-2363, 2000
- 3) Bord S, Ireland DC, Beavan SR et al. The effects of estrogen

on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. Bone 32:136-41, 2003

- 4) Hotta H, Fukuda I, Sato K et al. 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. J Clin Endocrinol Metab 85:200-206, 2000
- 5) Hofbauer LC, Schoppet M, Schiller P et al. Effects of oral contraceptives on circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand serum levels in healthy young women. Clin Endocrinol 60:214-9, 2004
- 6) Oh KW, Rhee EJ, Lee WY et al. The relationship between circulating osteoprotegerin levels and bone mineral metabolism in healthy women. Clin Endocrinol 61:244-9, 2004

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 健常女性と神経性食欲不振症患者における骨代謝マーカー、血清 RABKL, および、OPG 値 $p < 0.001$ vs. Controls

	Controls	AN
BAP(U/l)	26.9±0.9	24.5±4.4
iOC(ng/ml)	10.7±0.9	7.3±1.1
gluOC(ng/ml)	2.1±0.4	1.6±0.3
CTx(μg/mmolCr)	176±25.5	360.5±41.7*
RANKL(ng/ml)	50.2±10.2	150.9±23.8*
OPG(pg/ml)	72.5±4.4	111.6±6.1*

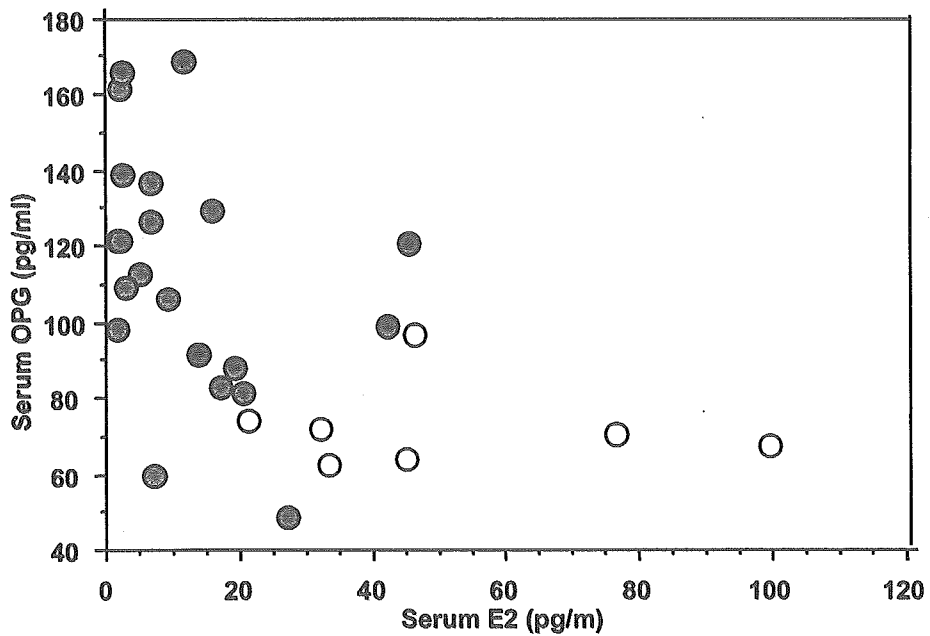


図1 健常女性と神経性食欲不振症患者における血清 OPG 値と E2 との関係
○：健常女性、●：神経性食欲不振症

神経性食欲不振症の家族心理教育プログラムの確立

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 神経性食欲不振症の家族心理教育プログラムの確立を試み、短期集中型と長期継続な心理教育を行った。短期プログラムのメリットは治療早期から家族の理解と協力が得られ、家族の負担が少ないことで、短期＋長期の心理教育を組み合わせるメリットは、基本的な知識を共有した上での建設的なディスカッションが可能となり、複数回参加者から新参加者へ適切な対処技能が伝達されることであった。

研究目的

神経性食欲不振症(Anorexia nervosa:AN)の治療で、家族の資源を治療に生かし、家族をエンパワメントすることを目的として1)、家族心理教育プログラムの確立を試みた。

研究方法

1)短期集中型心理教育

患者の受診開始早期に、スタッフ医師1名と臨床心理士1～2名のスタッフが、5～6家族を対象として、1回3時間、2週間の間隔をあけて2回行った。ANについての知識、特に、低栄養によって生じる身体的合併症と、飢餓によって生じる異常な心理や行動について説明し、それに対する家族の適切な対処方法やサポート法の情報提供をした。ついで、現在、家族が困っている問題について解決志向でグループディスカッションを行い、具体的な行動レベルでの対処方法を提示した。

2)長期継続型心理教育

短期集中型プログラムを終了した家族で、希望者を対象に、年2回、1回3時間の講演会と、過食嘔吐への対応・低体重・社会復帰・慢性化などの個別のテーマ別に年1～2回のミーティングを定期的に行い、情報提供や対処技法の指導を継続的に行った。

研究結果

短期集中型心理教育には74家族が参加し、ドロップアウト率は4%(3家族)と低かった。受講前後のアンケートで、家族の、患者の問題行動に対する理解度と対処可能感を点数化して回答を得たところ、点数は有意に上昇した。また、長期継続型心理教育には、74家族中55家族(74%)が登録した。

考察

神経性食欲不振症の治療には、家族の協力が不可欠で、多忙な外来以外の場で、家族の病気に対する理解と対処技能の増大を図る必要がある。家族機能の改善には、集団心理教育が有効である¹⁾。また、患者の療養の場は家庭であり、患者には家族に自分の病気を理解してほしいというニーズがある²⁾。さらに、家族の資源を治療に生かし、家族が病気に巻き込まれて疲弊することを防ぐことが重要である³⁾。

短期集中型心理教育のメリットは、1クール2回のため、ほぼ毎月開催でき、家族の新規参加の機会が多いこと、家族が必要としている情報を集中的に提供できること、診療早期から家族の理解と協力が得られることであった。また、2回で終了するため、家族の負担が少なく、ドロップアウト率は低かった。

長期継続型プログラムは、他人数の希望家族全員に長期的な心理社会的サポートの提供を保証し、個々の家族のニーズに対応した心理教育を行うためにテーマ別ミーティングも行った。短期集中＋長期継続型の心理教育を組み合わせるメリットは、基本的な知識を共有した上での建設的なディスカッションが可能となり、複数回参加者から新参加者へ適切な対処技能が伝達されることであった。

今後の課題は、家族のニーズに合致し、かつ、本人の回復に貢献する、効果的な心理教育の方法を洗練することである。

結論

我々の行った、AN患者の家族を対象にした短期集中＋長期継続型の心理教育は、家族の、①知識・情報の共

有と②対処技能の増大が期待でき、③心理・社会的サポートを提供して家族をエンパワメントする一助になると考えられた。

参考文献

- 1) 後藤雅博 家族教室のすすめ 金剛出版 1998
- 2) 堀田眞理 内科医にできる摂食障害の診断と治療 三輪書店 2001
- 3) 伊藤順一郎 家族で支える摂食障害 保健同人社 2005

健康危険情報

なし

研究発表

1. 鈴木 眞理 ダイエット障害 少年写真新聞社 2005
2. 堀田眞理 神経性食欲不振症 治療学 38 285-28868 2005
3. 堀田眞理 神経性食欲不振症の治療:漢方治療の役割 第5回日本小児漢方懇話会記録集 4 104-127 2005
4. 堀田眞理 摂食障害の身体的合併症とその治療 精神科治療学 20 711-717 2005
5. 堀田眞理 ダイエットに続発する無月経 小児内科 37 1101-1104 2005

知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編纂者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
児島将康	脳とグレリン	松尾壽之	脳とホルモン	共立出版	東京	2005	85-98
堀田眞理	[単著]		ダイエット障害	少年写真新聞社	東京	2005	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Mori K, Miyazato M, Ida T, Murakami N, Serino R, Ueta Y, Kojima M, Kangawa K	Identification of neuromedin S and its possible role in the mammalian circadian oscillator system.	EMBO J	24	325-335	2005
Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, 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	90	6-9	2005
Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, Kangawa K	Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD.	Chest	158	1187-1193	2005
Date Y, Toshinai K, Koda S, Miyazato M, Shimbara T, Tsuruta T, Nijima A, Kangawa K, Nakazato M	Peripheral interaction of ghrelin with cholecystokinin on feeding regulation.	Endocrinology	146	3518-3525	2005
Mondal M S, Date Y, Yamaguchi H, Toshinai K, Tsuruta T, Kangawa K, Nakazato M	Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus.	Regul Pept	126	55-59	2005
Shinomiya T, Fukunaga M, Akamizu T, Irako T, Yokode M, Kangawa K, Nakai Y	Plasma acylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients.	Scand J Gastroenterol	40	648-653	2005
Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, Kangawa K, Nakao K	Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype.	Endocrinology	146	355-364	2005
Iwakura H, Hosoda K, Son C, Fujikura J, Tomita T, Noguchi M, Ariyasu H, Takaya K, Masuzaki H, Ogawa Y, Hayashi T, Inoue G, Akamizu T, Hosoda H, Kojima M, Itoh H, Toyokuni S, Kangawa K, Nakao K	Analysis of rat insulin II promoter-ghrelin transgenic mice and rat glucagon promoter-ghrelin transgenic mice.	J Biol Chem	280	15247-15256	2005
Ida T, Mori K, Miyazato M, Egi Y, Abe S, Nakahara K, Nishihara M, Kangawa K, Murakami N	Neuromedin S is a novel anorexigenic hormone.	Endocrinology	146	4217-4223	2005

Shousha S, Nakahara K, Sato M, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N	Effect of neuromedin S on feeding regulation in the Japanese quail.	Neurosci Lett	10	10	2005
Yokoyama M, Nakahara K, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N	Influencing the between-feeding and endocrine responses of plasma ghrelin in healthy dogs.	Eur J Endocrinol	152	155-160	2005
Shousha S, Nakahara K, Kojima M, Miyazato M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N	Different effects of peripheral and central ghrelin on regulation of food intake in the Japanese quail.	Gen Comp Endocrinol	141	178-183	2005
Shousha S, Nakahara K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N	Endogenous neuromedin U has anorectic effects in the Japanese quail.	Gen Comp Endocrinol	140	156-163	2005
Takachi K, Doki Y, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, Murata K, Nakajima H, Hosoda H, Kangawa K, Sasakuma F, Imaoka S	Postoperative Ghrelin Levels and Delayed Recovery from Body Weight Loss after Distal or Total Gastrectomy.	J Surg Res	20	20	2005
Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T	Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia.	Psychoneuroendo crinology	30	106-110	2005
Tajima D, Masaki T, Hidaka S, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H.	Acute central infusion of leptin modulates fatty acid mobilization by affecting lipolysis and mRNA expression for uncoupling proteins.	Exp Biol Med	230	200-206	2005
Yasuda T, Masaki T, Kakuma T, Hara M, Nawata T, Katsuragi I, Yoshimatsu H.	Dual regulatory effects of orexins on sympathetic nerve activity innervating brown adipose tissue in rats.	Endocrinology	146	2744-2748	2005
Chiba S, Itateyama E, Oka K, Masaki T, Sakata T, Yoshimatsu H.	Hypothalamic neuronal histamine modulates febrile response but not anorexia induced by lipopolysaccharide.	Exp Biol Med	230	334-342	2005
Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T, Noguchi H, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H.	Glucagon-like peptide-1, corticotropin-releasing hormone, and hypothalamic neuronal histamine interact in the leptin-signaling pathway to regulate feeding behavior.	FASEB J	19	1131-1133	2005
Tsubone T, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H.	Ghrelin regulates adiposity in white adipose tissue and UCP1 mRNA expression in brown adipose tissue in mice.	Regul Pept	130	97-103	2005
Tanaka T, Hidaka S, Masuzaki H, Yasue S, Minokoshi Y, Ebihara K, Chusho H, Ogawa Y, Toyoda T, Sato K, Miyanaga F, Fujimoto M, Tomita T, Kusakabe T, Kobayashi N, Tanioka H, Hayashi T, Hosoda K, Yoshimatsu H, Sakata T, Nakao K.	Skeletal Muscle AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation Parallels Metabolic Phenotype in Leptin Transgenic Mice Under Dietary Modification.	Diabetes	54	2365-2374	2005