

図1 エネルギー摂取量と体重増加量との関係

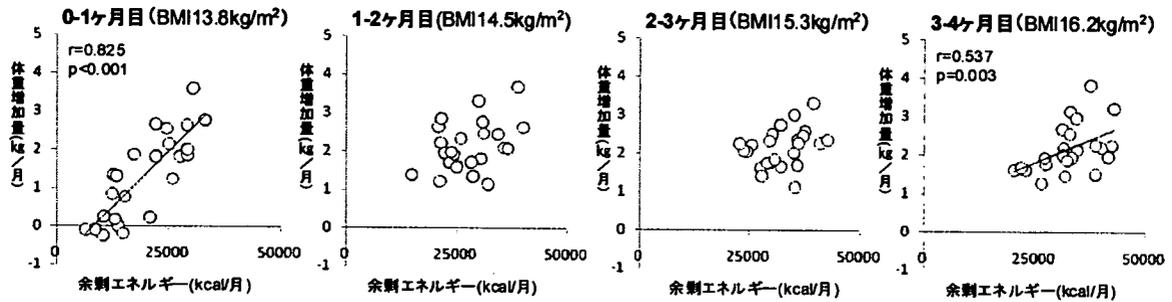


図2 治療プログラム各期間の余剰エネルギー量と体重増加量

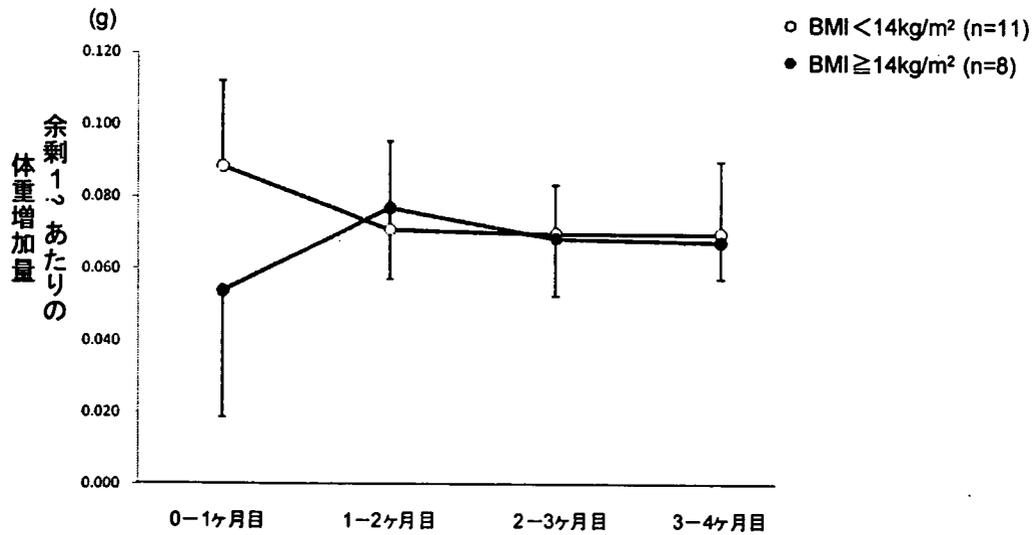


図3 BMI別の余剰1kcalあたりの体重増加量

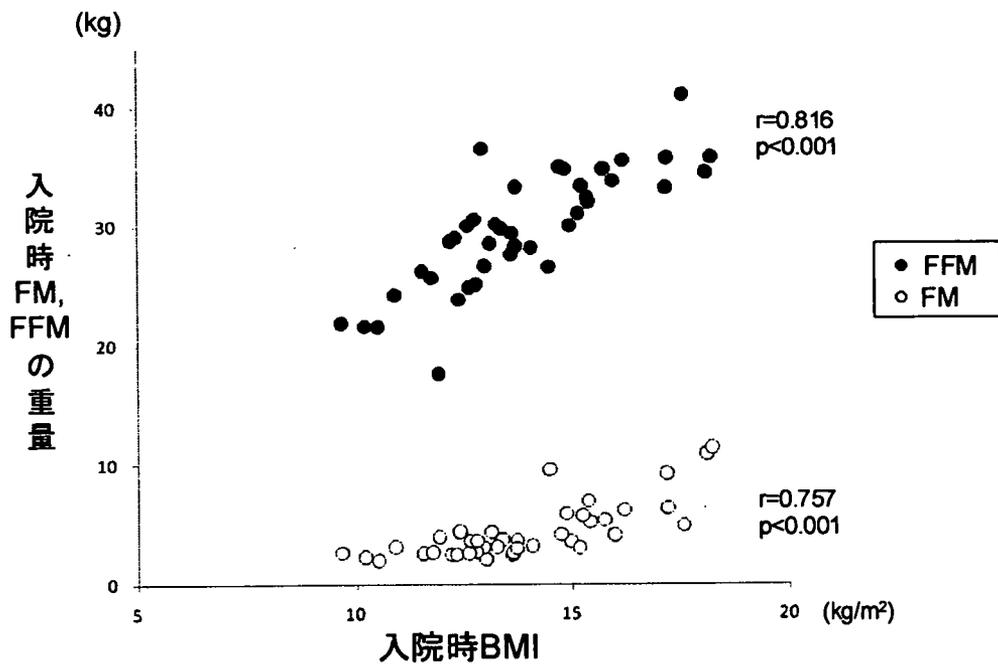


図4 入院時 BMI と FM, FFM 量

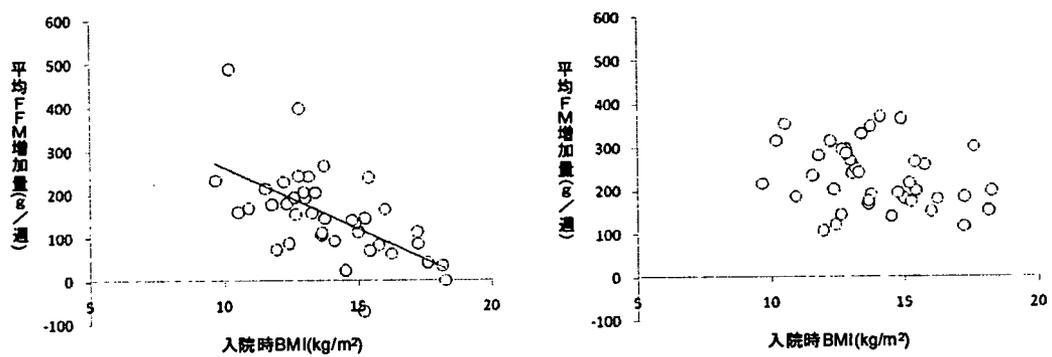


図5 入院時 BMI と FFM, FM の増加量

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

血圧計一体型携帯心電図計を用いた神経性食欲不振症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 准教授
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

研究要旨 摂食障害患者における突然死の原因として、不整脈が想定されている。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催不整脈性の 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。本年度は昨年度から引き続き日常生活下における摂食障害患者の循環器機能の評価するために、神経性食欲不振症患者と健常者を対象に、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 QT variability の日内変動を検討した。さらに、循環動態の評価のために、24時間血圧測定も行った。結果、神経性食欲不振症患者(n=20)において、QT variability が増大していた。また、健常者と同様に、心拍数、QT interval には日内変動がみられたが、QT variability には日内変動が認められなかった。血圧に関しては日中、夜間共に神経性食欲不振症患者(n=12)では、平均血圧が健常女性と比較して低値である傾向が見られた。また、神経性食欲不振症患者では夜間/昼間血圧比の低下が消失しているものの割合が多く見られた。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(Anorexia nervosa:AN)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。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、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た。さらに、電気生理学的評価のみでなく、循環動態からも心機能の評価するために24時間携帯型血圧計を用いて日常生活下における血圧を評価した。

研究方法

昨年度から引き続き、東京大学医学部附属病院心療内

科を受診し、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24名のAN患者を対象として24時間ホルター心電図検査を行った。循環器疾患や循環器機能に影響を与える薬物を内服しているものは除外された、記録された24時間の心電図データをQT間隔測定のア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。同時に、24時間携帯型血圧計を装着し、24時間の血圧変動を測定、さらに携帯型端末に自覚症状発生時と定期的(1時間おき)に自覚症状や心理状態に対する質問項目に回答してもらうことにより、症状の変動も評価した。同様の検査を健常女性12名に対しても行った。

(倫理面の配慮)

本研究は、東京大学医学部倫理委員会にて審査され許可を受けたものである。また、参加した全ての患者と健常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ものを対象として検査を行った。

研究結果

昨年度から継続して測定したのべ 24 名のうち解析可能な noise level のデータは 20 名であった。健常者のデータは 12 名中 10 名のデータが解析可能であった。AN 患者 (n=20) において、健常者と同様に心拍数が夜間にかけて減少する日内変動が確認されたが、健常群にみられる変動よりも大きい傾向があった(図1)。しかしながら、健常者と比較して有意な徐脈傾向は認められなかった(日中 AN: 72.7 ± 10.9 , 健常者 77.1 ± 6.0 ; 夜間 AN: 57.5 ± 10.2 , 健常者: 60.7 ± 8.6 bpm)。QTVI に関しては、AN 患者において、健常群と比較して日中・夜間と共に有意に増大していた(日中 AN: -0.06 ± 0.01 , 健常者 -1.16 ± 0.12 ; 夜間 AN: -0.05 ± 0.02 , 健常者: -1.54 ± 0.23)。また、健常群でみられるような、夜間に低下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2)。

24 時間血圧に関しては、AN 患者 12 名と健常女性 10 名の測定が行われた。日中、夜間共に AN 患者では、平均血圧が健常女性と比較して有意に低値であった(日中 SBP AN: 93.2 ± 8.0 , 健常者: 109.3 ± 6.4 ; 日中 DBP AN: 63.2 ± 4.9 , 健常者: 71.2 ± 4.4 ; 夜間 SBP AN: 86.7 ± 10.7 , 健常者: 99.6 ± 6.4 ; 夜間 DBP AN: 60.4 ± 6.2 , 健常者: 64.8 ± 6.7 mmHg)。また、AN 患者では夜間/昼間血圧比の低下が消失しているものの割合が多く見られた(non-dipper AN: 66.7%, 健常者: 40%)。

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 AN 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 AN 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、AN の既往歴のある神経性大食患者で 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、AN 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。また、夜間/昼間血圧比において、AN 患者では心臓突然死と関連があると指摘されている夜間の降圧反応が消失する non-dipper タイプが多く見られ、血圧の日内変動の面からも循環器的なリスクがあることが示唆された。

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。

引用文献

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):1557-1565.
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. Viernes N, Zaidan ZA, Dorvlo AS, Kayano M, Yoishiuchi K, Kumano H, Kuboki T, Al-Adawi S: Tendency toward deliberate food restriction, fear of fatness and somatic attribution in cross-cultural samples *Eat Behav* 8 407-17 2007
2. Nonogaki K, Nozue K, Takahashi Y, Yamashita N, Hiraoka S, Kumano H, Kuboki T, Oka Y: Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, and 5-HT_{2C} receptor inactivation induce appetite-suppressing effects in mice via 5-HT_{1B} receptors *Int J Neuropsychopharmacol* 10 675-81 2007

知的財産権の出願・登録状況(予定も含む。)
特になし

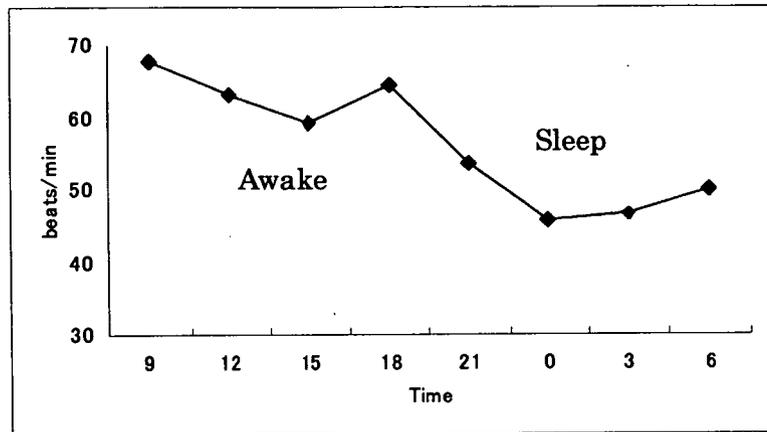


図1 神経性食欲不振症患者 (n=20) の心拍数の日内変動

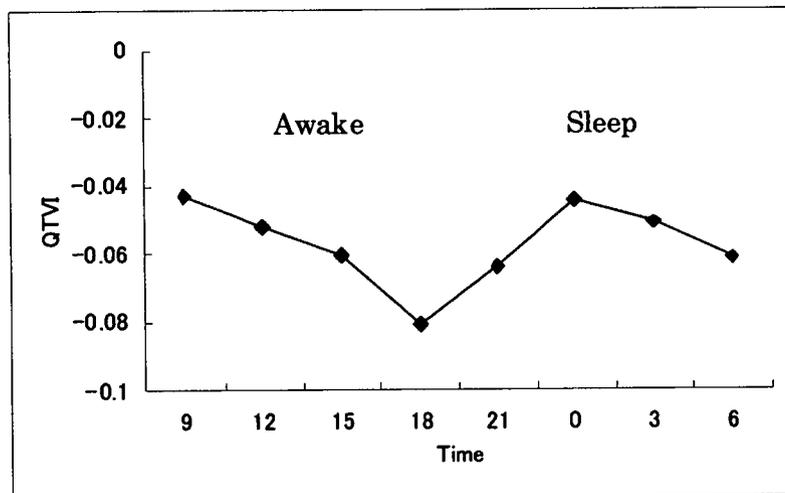


図2 神経性食欲不振症患者 (n=20) のQTVの日内変動

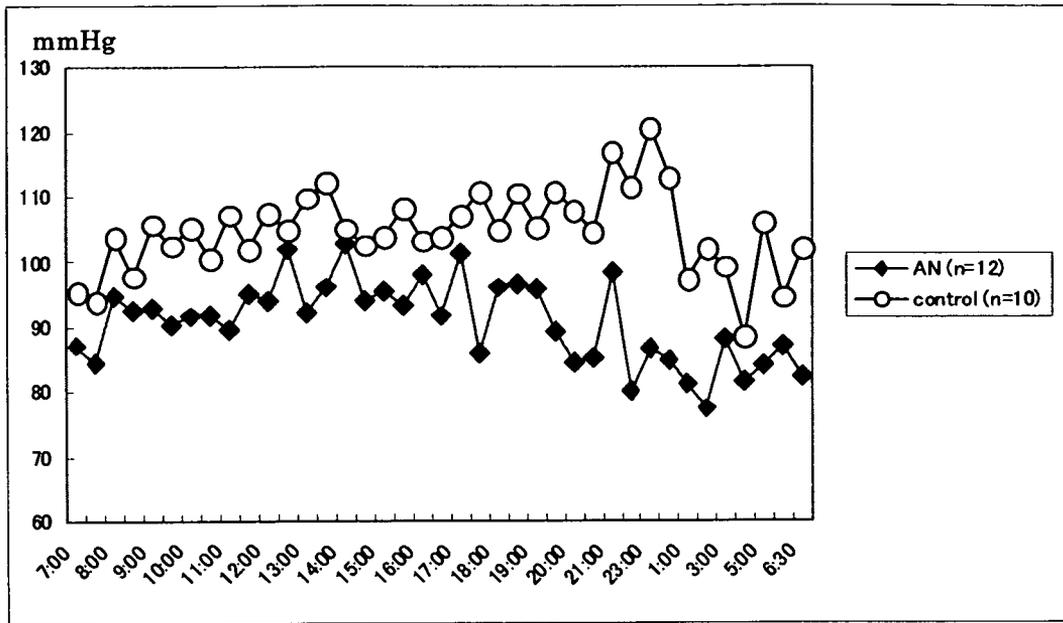


図3 神経性食欲不振症患者(n=12)と健常者(n=10)の収縮期血圧変動

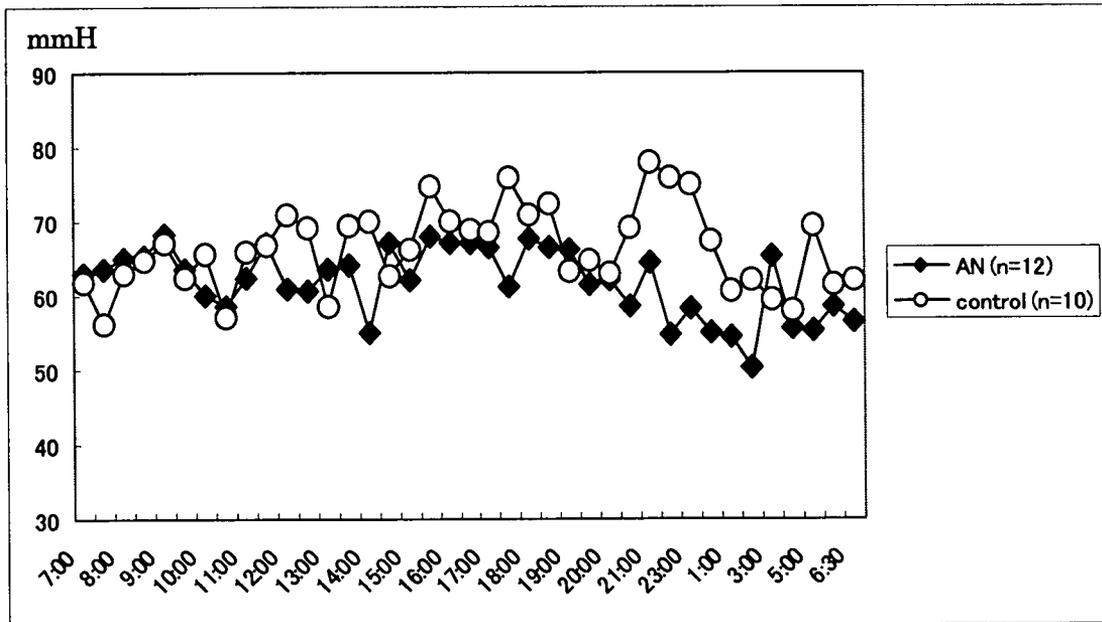


図4 神経性食欲不振症患者(n=12)と健常者(n=10)の拡張期血圧変動

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家族に対する心理教育のためのDVDの作成

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
小原 千郷 東京女子医科大学 女性生涯健康センター

研究要旨 神経性食欲不振症の治療には家族の疾患への正しい理解と有効な協力が不可欠であるため、情報提供を中心とした短期間の集団家族心理教育(家族教室)を継続実施し、その有効性を確認してきた。そこで、家族教室に参加が困難な家族を対象にしての心理教育ツールとして同家族教室の内容をまとめたDVDを作成した。内容は疾患の理解、家族の対処指針、治療法であり、DVDを視聴した家族へのアンケート調査で、手軽に複数の家族メンバーで同時に視聴し、話し合うことが出来るとの意見が多く得られた。個別例への対応が出来ないという限界もあるが、DVDは家族の心理教育のための有益なツールの一つになり得ると考えられる。

研究目的

神経性食欲不振症の治療には家族の疾患の理解と適切な協力が不可欠である。そのために、家族に集団心理教育(家族教室)を行い、本症の理解を深めて、サポート技能の向上を図ってきたが、家族教室に参加できない家族がいる。そこで、家族教室の内容をまとめたDVDを作成し、視聴した家族を対象に半構造化面接を実施し、DVDが新たな心理教育のツールとなりうるかいなかを検証することを目的とした。

研究方法

家族教室の内容をまとめたDVDを作成した。DVDの主な内容は、1. 疾患理解、2. 家族の患者への対処、3. 治療、4. 家族教室での質疑応答の実際である。家族の罪悪感の軽減をし、家族が病気に巻き込まれて疲弊することを防ぎ、具体的に科学的な情報を提供して明確な家族の対応指針を示した。

それを視聴した患者家族を対象にアンケートを実施した。

1) 東京女子医科大学 女性生涯健康センターに通院中の神経性食欲不振症患者の家族で、既に家族教室に参加し、さらにDVDを視聴した7名中6名に、購入後約1週間後に電話による半構造化面接を行った。いずれも事前に趣旨を説明し、口頭にて同意を得た

2) 当センターへの通院歴はない患者の家族で、2007年5月より8月までにインターネット等を通じてDVDを購入者22名に、購入時に質問紙を同封し、匿名で回答を求めた。そのうち5名から回答が得られた(回収率22.7%)。

研究結果

- 1) DVD視聴の利点については、症状を科学的に理解できた(2名)、家族がすべき対応がわかった(2名)、家族教室の復習になった(5名)、家族教室への非参加家族(夫・兄弟)に見てもらえて、理解が得られた(3名)、夫婦と一緒に見て、話し合うことができた(2名)、の返答が得られた。
- 2) DVD視聴で得られる情報の限界については、より具体的な家族の対処法が知りたい(4名)、今困っていること(具体例)への対応は、わからなかった(2名)、であった。

考察

摂食障害の専門的な治療機関は混雑し、家族心理教育に十分な時間を取るのが困難な場合がある。そのために、われわれはこれまで、情報提供を中心とした短期間の集団家族心理教育(家族教室)を実施してきた。しかし、家族教室への導入が困難な事例が存在すること、家族メンバー全員の参加は難しいという問題があった。そのため、より利便性の高い家族心理教育ツールの開発が望まれていた。今回、家族教室の内容をDVDにした。視聴者から、DVDの優れた点は、視覚と聴覚で理解しやすい、家族メンバーが同時に視聴して話し合いができること、繰り返し復習できることが得られた。DVD視聴によりある程度の心理教育効果が見込まれると考えられた。本研究では、個別、具体例な事柄には対応ができないこと、個々の家族のニーズにあった教育には限界があることも明らかになった。

今後の課題は、DVDによる家族心理教育の効果と限界について研究、他施設においても心理教育ツールとして使用できるように内容についてのコンセンサスを高めていくことである。

結論

以上より、治療の一環として行うDVDによる家族心理教育は家族の理解と協力を得るための一つの有効なツールになる可能性がある。

研究発表

学会発表

1. 第3回日本摂食障害学会 抄録集 2007 p43
2. 第48回日本心身医学会総会 抄録集 心身医学 47巻6号 2007 p487

知的財産権の出願・登録状況

なし

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

機能性摂食不振患者に対するグレリンの有用性に関する研究

分担研究者 寒川 賢治 国立循環器病センター研究所 所長

研究要旨 平成 16 年度 7 月から京都大学医学部附属病院・探索医療センターで実施していたグレリン投与臨床第 II 相試験「摂食不振患者への投与試験」を同 18 年度 11 月に終了した。機能性胃症患者 6 例が試験登録された。主要エンドポイントである一日摂食量に関してはグレリン投与によって統計的有意な増加傾向が認められた。副次エンドポイントでは、空腹度がグレリン投与直後有意に上昇し、体重の変動はなかったが体脂肪率の減少傾向と除脂肪率の増加傾向が認められた。有害事象に関しては、重篤なものはなかった。以上より、グレリンの安全性と摂食亢進作用が示唆され、摂食不振に対するグレリンの臨床応用に関して更なる検討が必要と考えられた。

研究目的

摂食不振は種々の疾患で起こり、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実施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ける食欲不振に関しては、その原因が不明で治療に難渋する場合が多い。一方、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認められており、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 や神経性無食欲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

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、平成 16 年 1 月に倫理委員会に提出して同年 4 月に承認を受けた。

適格規準は、

- Functional dyspepsia 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（一日摂取カロリーの平均が日本人の栄養所要量〔厚生省が定める「平成 12 年第 6 次改定日本人の栄養所要量」に基づく〕以下に低下している者）およびやせを呈する（標準体重以下〔BMI < 22〕）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

除外規準は、

- 摂食低下ややせを来たすような器質性疾患
- 神経性無食欲症、非定型神経性無食欲症
- 肥満の恐怖やボディイメージのゆがみのある者
- 習慣性嘔吐を有する者
- 統合失調症や自殺念慮を有する者
- 悪性腫瘍の既往のある者
- 妊婦、授乳者
- 本試験に影響を及ぼすような薬剤の服用者、など

治療計画は、入院の上対象患者に一日 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）した（図 1）。投与量を 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、目標登録症例数を 10 例とした。投与前後各 1 週間は観察期間とし、計 4 週の入院期間であった。

主要エンドポイントは、1 日摂食量（カロリー）とした。試験薬投与開始前と投与開始 2 週後の 1 日摂食エネルギー量の差をそれぞれ 3 日間の平均で比較した。

副次エンドポイントとして以下を測定した。

- 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 (DEXA 法で測定)
- 血清 GH、IGF-I 値など
- 有害事象の発生

臨床実施期間は、平成 16 年 7 月から同 18 年 11 月であった。データ解析を平成 18 年度末から 19 年度にかけて行

った。

(倫理面への配慮)

臨床試験の実施に際しては、京都大学医学研究科医の倫理委員会の承認を受けた。

研究結果

6人が登録され、全員 Functional dyspepsia であった。うち2人はそれぞれうつ病とパニック障害を合併していた。BMIと摂食量の平均はそれぞれ $17.6 \pm 1.9 \text{ kg/m}^2$ と $63.2 \pm 17.4\%$ (mean \pm SD)であった。6人中5人は3週間のグレリン投与を完遂したが、1人は投与6日目に退院してグレリン投与中止となった。また、グレリン投与完遂5人のうち、1人は投与終了直後に退院したため、投与終了後1週間の観察ができなかった。

グレリン点滴静注投与終了時のグレリンおよびデスアシルグレリン濃度はそれぞれ 3425 ± 1032 、 $1037 \pm 249.2 \text{ fmol/ml}$ であった。グレリン投与によって、主要エンドポイントである一日摂食量は増加傾向を示したが、統計的有意には達しなかった ($1256 \pm 596 \text{ Kcal}$ v.s. $1620 \pm 703 \text{ Kcal}$, $N=5$, $P=0.084$)。摂食量の増加傾向は投与終了1週間にも持続した ($1692 \pm 815 \text{ Kcal}$, $N=4$)。

グレリン投与による空腹度は有意に増加した ($N=149$, $P<0.0001$)。その増加は朝 ($N=75$, $P<0.0001$)、夕 ($N=74$, $P=0.0002$)共に認められた。体重の変化はなかったが、体組成では体脂肪率に低下傾向、除脂肪率に増加傾向があった。血中IGF-1レベルは増加傾向を示したが、統計的有意差には至らなかった ($183 \pm 51 \text{ ng/ml}$ v.s. $226 \pm 92 \text{ ng/ml}$, $N=5$, $P=0.091$)。

重篤な有害事象は全く認めなかった。軽度の有害事象をそれぞれ36事象認め、うち11事象はグレリンと因果関係があると判断されたが、いずれもすでに報告のあるもの(胃腸蠕動運動感、空腹、胃部不快、ほてり、眠気、多汗)でグレリン投与終了後改善した。4事象の中等度有害事象があったが、グレリンとの因果関係は不明でグレリン投与終了後改善した。血液、臨床化学検査、不安尺度において特に異常を認めなかった。

考察

グレリン投与によって一日摂食量増加傾向を認めたが、統計的有意には達しなかった。その最大の要因はデータ解析可能症例数が5例と目標の8-10例に比して少なかったことが考えられる。さらに、全症例が Functional dyspepsia であったが、一部精神疾患を合併し、不均一な集団であったことも要因として挙げられよう。グレリン投与に

よる有意な空腹度亢進も認められており、グレリンの摂食不振に対する有用性に関して今後の検討が必要と考えられる。また、グレリンの作用は、摂食作用のみならず、消化管運動や食物排出作用にも影響を与える。さらに、グレリン投与終了後1週においても摂食量増加傾向を認めたことからグレリンの慢性作用が示唆される。従って、これらの点に関しても更なる検討を要すると考えられる。最後に、有害事象に関しては軽度または中等度のものしかなく、それらはグレリン投与終了後ほとんど改善したことから、グレリン反復投与は安全と考えられた。

結論

グレリン投与による一日摂食量の増加傾向を認め、グレリン投与直後の有意な空腹度上昇を認めたことから、グレリンの摂食亢進作用が示唆された。有害事象に関しては重篤なものはなく、グレリン治療の安全性が示された。今後、摂食不振に対するグレリン臨床応用の更なる検討が必要と考えられる。

健康危険情報

なし。

研究発表

論文発表

1. Arakawa M, Suzuki H, Minegishi Y, Fukushima Y, Masaoka T, Ishikawa T, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T: Enhanced ghrelin expression and subsequent acid secretion in mice with genetic H(2)-receptor knockout. *J Gastroenterol.* 42 (9): 711-718, 2007.
2. Hori Y, Kageyama H, Guan J L, Kohno D, Yada T, Takenoya F, Nonaka N, Kangawa K, Shioda S, Yoshida T: Synaptic interaction between ghrelin- and ghrelin-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul Pept. Sep 25; [Epub ahead of print]*, 2007.
3. Hosoda H, Kangawa K: The autonomic nervous system regulates gastric ghrelin secretion in rats. *Regul Pept. Jul 31; [Epub ahead of print]*, 2007.
4. Ida T, Miyazato M, Naganobu K, Nakahara K, Sato M, Lin X Z, Kaiya H, Doi K, Noda S, Kubo A, Murakami N, Kangawa K: Purification and characterization of feline ghrelin and its possible role. *Domest Anim Endocrinol.* 32(2):93-105, 2007.
5. Iwakura H, Akamizu T, Ariyasu H, Irako T,

- Hosoda K, Nakao K, Kangawa K: Effects of ghrelin administration on decreased growth hormone status in obese animals. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 293(3):E819-25, 2007.
6. Kaiya H, Saito E S, Tachibana T, Furuse M, Kangawa K : Changes in ghrelin levels of plasma and proventriculus and ghrelin mRNA of proventriculus in fasted and refed layer chicks. *Domest Anim Endocrinol.* 32(4):247-59, 2007.
 7. Katayama T, Shimamoto S, Oda H, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N: Glucagon receptor expression and glucagon stimulation of ghrelin secretion in rat stomach. *Biochem Biophys Res Commun.* 357(4):865-70, 2007.
 8. Miura T, Maruyama K, Shimakura S, Kaiya H, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S, Matsuda K: Regulation of food intake in the goldfish by interaction between ghrelin and orexin. *Peptides.* 28(6):1207-13, 2007.
 9. Murashita M, Kusumi I, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T: Acute administration of clozapine concurrently increases blood glucose and circulating plasma ghrelin levels in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 32(7):777-84, 2007.
 10. Sato M, Nakahara K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Regulation of GH secretagogue receptor gene expression in the rat nodose ganglion. *J Endocrinol.* 194(1):41-6, 2007.
 11. Takahashi H, Kurose Y, Sakaida M, Suzuki Y, Kobayashi S, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y: Ghrelin differentially modulates glucose-induced insulin secretion according to feeding status in sheep. *J Endocrinol.* 194(3):621-5, 2007.
 12. Tshinai K, Mondal M S, Shimbara T, Yamaguchi H, Date Y, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin stimulates growth hormone secretion and food intake in aged rats. *Mech Ageing Dev.* 128(2):182-6, 2007.
 13. Sato S, Hanada R, Kimura A, Abe T, Matsumoto T, Iwasaki M, Inose H, Ida T, Mieda M, Takeuchi Y, Fukumoto S, Fujita T, Kato S, Kangawa K, Kojima M, Shinomiya K, Takeda S: Central control of bone remodeling by neuromedin U. *Nat Med.* 13(10):1234-40, 2007.
 14. Miyazato M, Mori K, Ida T, Kojima M, Murakami N, Kangawa K: Identification and functional analysis of a novel ligand for G protein-coupled receptor, Neuromedin S. *Regul Pept.* Aug 24; [Epub ahead of print], 2007.
 15. Akamizu T, Kangawa K: Emerging results of anticatabolic therapy with ghrelin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10(3):278-83, 2007.
- 学会発表**
1. Kangawa K : Ghrelin. American Heart Association Scientific Sessions, USA, 2007.
 2. Kangawa K: Ghrelin: physiological significance and translational research. Sweden-Japan Cardiovascular and Metabolic Science Symposium. 東京.
 3. 寒川賢治:新規ペプチドホルモンの探索・発見からトランスレーショナルリサーチへ. 第7回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会. 東京.
 4. 寒川賢治:新規ペプチドホルモンの探索・発見から臨床応用へ. 第166回生命科学フォーラム. 東京.
 5. 寒川賢治:グレリンの発見:その生理的意義と臨床応用. 第14回内分泌学会東北地方会. 仙台市.
 6. 寒川賢治:生体内に存在するペプチドホルモンの探索・発見から臨床応用へ. 第12回JBDAバイオベンチャーフォーラム. 東京都.
 7. 寒川賢治:新規生理活性ペプチドの探索・発見から臨床応用へ. 第19回高遠・分子細胞生物学シンポジウム. 伊那市.
 8. 赤水尚史:グレリン創薬のトランスレーショナルリサーチ. 第80回日本整形外科学会学術総会. 神戸市.
 9. 有安宏之, 岩倉浩, 中尾一和, 寒川賢治, 赤水尚史:加齢に伴うソマトポーズ及び食欲低下に対するグレリン有用性の研究. 第34回日本神経内分泌学会. 前橋市.
- 知的財産権の出願・登録状況**
- | | |
|-----------|----|
| 1, 特許出願 | なし |
| 2, 実用新案登録 | なし |
| 3, その他 | なし |
- 研究協力者**
- | | |
|-------|--------------------|
| 赤水 尚史 | (京都大学医学部・探索医療センター) |
| 有安 宏之 | (京都大学医学部・探索医療センター) |
| 岩倉 浩 | (京都大学医学部・探索医療センター) |

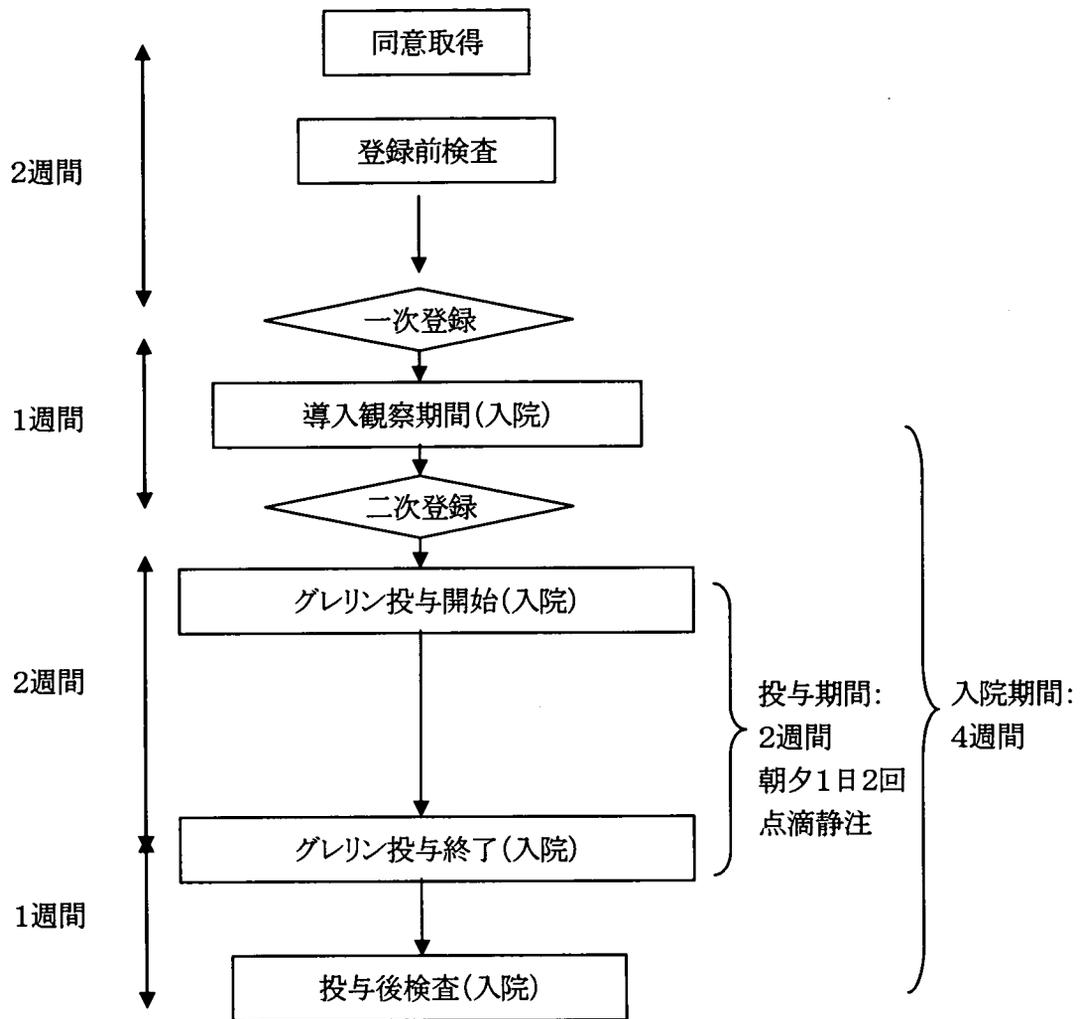


図1 機能性摂食不振患者に対するグレリン投与の臨床試験スケジュール

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おけるグレリンの栄養状態の改善効果に関する

第Ⅱ相臨床試験に関する研究

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
	大和田 里奈	東京女子医科大学 内分泌疾患総合医療センター内科
	高野 加寿恵	東京女子医科大学 内分泌疾患総合医療センター内科 教授
	赤水 尚史	京都大学医学部探索センター 教授
	芝崎 保	日本医科大学大学院医学研究科生体制御学 教授
	寒川 賢治	国立循環器病センター研究所 所長

研究要旨 グレリンの神経性食欲不振症患者の摂食量や栄養マーカーに対する効果と安全性について検討した。昨年度の4例に1例を追加検討し、計5例の栄養摂取量の解析と、その後の経過を観察した。5例中4例で3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重のグレリン投与後に胃ぜん動運動の亢進、腹部膨満感や便秘の改善が認められ、VASによる空腹感が一過性に増加した。摂食量は8~36%増加し、三大栄養素すべてが有意に増加した。1例のみ2.6kgの体重増加を認めた。総蛋白や血糖などの栄養マーカーの改善を認めた。グレリン投与直後に熱感や発汗を認めたが、眠気や血圧低下、精神症状の悪化は認められなかった。4例は、本研究で経験した消化器症状の改善を契機に退院後に体重が増加し、QOLも向上した。1例は退院時の体重を維持できた。神経性食欲不振症制限型症例において、グレリンは有害事象なく食欲と摂食量を増加させ、グレリンが本症の病態改善薬として利用できる可能性が示された。

研究目的

神経性食欲不振症では、治療意欲を持っていても、低栄養による胃腸機能の低下によって食事を増加できずに慢性化する症例がある。食欲増進剤・胃腸機能改善薬が期待されるが、現在のところ著効する薬剤はない。患者数は増加しており、慢性化や高齢化による個人のQOLの低下だけでなく、社会経済的損失や医療費の増大という社会問題を引き起こしている。

グレリンはGH分泌促進以外に、食欲促進や正のエネルギーバランスをもたらす作用を有する。既に、健康人や心不全患者ではグレリンの食欲亢進作用が報告されている^{1,2)}。そこで、神経性食欲不振症患者においてもグレリンが摂食状態や栄養状態を改善する有効な臨床効果を示すかどうかを検討し、すでに成人4例で検討した。今回は、若年者1例を追加し、さらに計5例のグレリン臨床試験後の経過を観察した。

研究方法

DSM IVおよび本邦の診断基準を満たす5例の制限型の女性患者(年齢14-35歳)を対象とした(表1)。いずれも何らかの胃腸障害を訴えていた。症例1~3は病期期間が6~12

年で、発病に至った心理的要因は改善されて社会参画しているが、消化器症状を訴えて摂食量を増やせず、BMIは13~15kg/m²で、低体重による体力低下や無月経を認め、何らかの食欲改善薬が必要な状況であった。症例4は合併症として強迫症があり、病期期間は15年と長く、社会参画できないばかりか、日常生活にも支障をきたしていた。症例5は14歳の中学生で、発病して1年3ヶ月で、低体重のため通学できない状況であった。

寒川賢治が合成したヒトグレリンを東京女子医科大学で製剤化し、発熱性物質試験とエンドトキシン試験にて陰性であることを確認して使用した。

東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センターに、投与前観察6日間、グレリン投与14日間、投与後観察6日間の計26日間の入院をして施行した。食事は、それぞれの被験者が本検討前に摂取カロリーを参考に200~300Kcalを追加した1200~1800Kcalの食事を提供した。不足した場合に追加する食品(果物など)をあらかじめ決めておいた。食事は器ごとに食事前後に計量し、摂取カロリーと栄養素を計算した。食欲はVisual analogue scales for appetite (VAS)で評価した。朝夕食15分前に、生理食塩水に3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重のグレリン

を溶解し、5分以上かけて静脈内投与した。投与前観察期間、投与開始日、投与7日目、投与14日目、投与後観察期間に血液一般、血液生化学、下垂体ホルモン、甲状腺ホルモン、性ホルモン、カテコラミン、インスリン、レプチン、インタクトグレリン、デスアシルグレリンを測定し、心理テストとしてEDI(摂食行動)、SDS(うつ状態)、STAY(不安度)を行った。

この臨床試験実施計画は東京女子医科大学倫理委員会にて了承され(平成17年12月、承認番号811)、被験者には臨床試験の目的を十分に説明し、自らの意思でこの治療に参加することを了承することを文書に作成した後に試験を施行した。

研究結果

1) 自覚症状とVAS

今回追加した1例を含めた5例中4例で、グレリン投与後に胃ぜん動運動の亢進、腹部膨満感や便秘の改善が認められ、VASによる空腹感が一過性に増加した。

2) 食事摂取量と体重

5例の摂食量は8~36%増加し、三大栄養素すべてが有意に増加した。1例のみ2.6kgの体重増加を認めた。

3) 検査所見

有意な体重増加を認めないにもかかわらず、全例で総蛋白や血糖などの栄養マーカーの改善を認めた。血液一般、血液生化学、内分泌検査で有害所見を認めなかった。

4) 心理テスト

全例で、EDIのDT(やせ願望)、BD(体型への不満)、MF(成熟恐怖)、B(過食)の変化は認められなかった。

5) 有害事象

2例で体幹のホカホカする感覚と発汗を認めた。今回の14歳症例(症例5)では、グレリン投与後1週間以降に、グレリン投与後数時間後の腸蠕動運動亢進に伴う腹痛を訴えたため、グレリンを1.5 μ g/kg体重に減量したところ、改善した。グレリンによる眠気や血圧低下、精神症状の悪化は認められなかった。

6) 本臨床試験終了後の経過

症例1と2は本試験での消化器症状の改善に伴う摂食量の増加を契機に、退院後に自力で体重をそれぞれ6kg増加させ、症例2は体力の増進を自覚し、アルバイトから社員に昇格した。症例3は体重を3.2kg増加させ、月経が再来した。症例4は退院時の体重を維持している。症例5は退院後2ヶ月に退院時より1.6kg増加させた。

考察

健康人における臨床第I相試験ではグレリンは空腹度を上昇させ、摂食量を130%程度増加させている^{1,2)}。さらに、

胃蠕動運動³⁾や胃酸分泌の亢進作用⁴⁾も報告されている。一方で、経性食欲不振症およびその回復患者ではグレリンの5時間の点滴投与はVASに何ら影響を与えなかったとの報告がある⁵⁾。本研究では、5症例中4例に空腹感、胃蠕動運動亢進の効果を認めた。グレリン投与後に何ら自覚症状を認めなかった症例を含めて全例で、摂食量の増加(8~36%)と3大栄養素すべての増量を認めた。ただし、通常より多く摂取したあとの食事では摂食量が減るという現象も見られ、その結果、摂取エネルギーの増加率は健康人より低かったと考えられた。

体幹のホカホカ感と発汗が認められたが、被験者は不快感を訴えなかった。また、過食発作の誘発や精神症状の悪化も予測されたが、それらは認められなかった。むしろ、長年の腹部膨満感や食後の上腹部もたれ感などの消化器症状がグレリン投与後一時的に改善されて喜ばれた。

症例4以外は臨床試験中に体重は増加しなかった。これは、1kgの体重を増加させるには7000~8000 Kcalの余剰エネルギーが必要で、2週間の投与期間では有意な体重増加が得られないのは当然であると考えられた。興味深いのは、臨床試験終了後、症例1、2、3、5は自力で体重を増加させた。臨床試験で胃腸症状が改善した摂食量を増やすことができたという体験がその後の体重増加に寄与していると考えられる。

神経性食欲不振症患者の血中グレリン濃度の平均値は健常群に比べて上昇している¹⁾、との報告があるが、血中のインタクト・グレリンは迅速にdegradationを受けるため、申請者らはインタクト・グレリンを測定したところ、神経性食欲不振症患者では上昇している症例や逆に低下している症例もあった⁶⁾。上昇例ではグレリン抵抗性状態にあると考えられ、低下例ではグレリン分泌細胞の萎縮があると推測される。本研究の対象者のグレリン投与前のインタクトグレリン値は健常女性と同等であったことから、血中グレリン値が低下していなくても、末梢から薬理量のグレリンを投与することにより摂食亢進作用が得られることが明らかになった。

結論

以上より、神経性食欲不振症制限型症例において、グレリンは有害事象なく、食欲と摂食量を増加させることから、グレリンが本症の病態改善薬として利用させる可能性が示された。

参考文献

1. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost

- GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5992-5995
2. 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-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 4753-8.
 3. Fujino K, Inui A, Asakawa A, Kihara N, Fujimura M, Fujimiya M. Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J Physiol.* 2003 550(Pt 1) 227-40.
 4. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 280(3) 904-7.
 5. Miljic D, Pekic S, Djurovic M, Doknic M, Milic N, Casanueva FF, Ghatei M, Porovic V. Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 1491-5.
 6. Hotta M, Ohwada R, Katakami H, Shibasaki T, Hizuka N, Takano K. Plasma levels of intact and degraded ghrelin and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 5707-12..

知的財産権の出願・登録状況

なし

表1: 被験者のプロフィールと臨床試験の結果

被験者	1	2	3	4	5
健康時体重(BMI)	48 (18.5)	48 (19.5)	44.2 (18.1)	50 (21.0)	43
発病年齢	16	24	17	20	13
病悩期間	12	6	8	15	1.25
最低体重(BMI)	29 (11.2)	30 (12.2)	32 (13.11)	23 (9.70)	27.4(12.2)
エントリー体重(BMI)	36 (13.9)	33 (13.4)	35.8 (14.7)	23 (9.70)	28.1(12.6)
消化器系自覚症状	食後のもたれ 下痢	膨満感	膨満感 食後のもたれ	食後のもたれ	少量で満腹
摂取カロリーの増加率	112%	136%	116%	133%	108%
試験終了時の体重	37	30.7	35	27.5	28.4
2008年1月現在の体重	43	36.8	38.2 月経(+)	34	30

神経性食欲不振症のプライマリケアのためのガイドライン（2007年）

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「中枢性摂食異常症に関する調査研究班」

主任・分担研究者

芝崎 保、熊野 宏昭、鈴木 眞理、小川 佳宏、桜井 武、中尾 一和、
寒川 賢治、久保 千春、児島 将康、吉松 博信、乾 明夫

研究協力者

河合 啓介、山田 祐、権藤 元治、大和田里奈、瀧本 禎之、大島 久幸

本ガイドラインについて

我が国の神経性食欲不振症患者は増加しており、本症患者の約7割が最初に一般医を受診します。このため多くの一般医が本症の診療に携わり、疾患の性質上その対応にはしばしば難渋します。そこで、一般医が本症の重症度に応じたプライマリケアを適切かつ迅速に行い、さらに専門医と連携するための留意点と指針を示すことを目的に、本ガイドラインを作成しました。

I. 神経性食欲不振症とは

1 診断基準

本症は、主に10～20代の女性において、多くはその年代に特有の心理的ストレスに対処できないことを契機に、やせ願望や肥満恐怖に基づく食行動の異常のためにやせを来す疾患であり、その程度に応じて様々な合併症を呈する。表1に厚生労働省研究班で作成された診断基準を示す。標準体重として国際的にはBMIが用いられることが多いが、表1の診断基準では、日本人の体型を考慮して平田の方法などが推奨されている。

病型には制限型（小食）とむちゃ食い排出型（やせを維持するための過食後の自己誘発性嘔吐や下剤・利尿剤の乱用）がある。

表1 神経性食欲不振症の診断基準（厚生労働省特定疾患・神経性食欲不振症調査研究班 平成元年）

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 標準体重の-20%以上のやせ2. 食行動の異常（不食、大食、隠れ食いなど）3. 体重や体型についての歪んだ認識
（体重増加に対する極端な恐怖など）4. 発症年齢：30歳以下5. （女性ならば）無月経6. やせの原因と考えられる器質性疾患がない。 |
|--|

（備考）1、2、3、5 は既往歴を含む。（例えば、-20%以上のやせがかつてあれば、現在はそうであっても基準を満たすとする。）6項目すべてを満たさないものは、疑診例として経過観察する。

- 1 ある時期にはじまり、3ヶ月以上持続。典型例は-25%以上やせている。-20%は一応の目安である。（他の条項をすべて満たしていれば、初期のケースなどでは、-20%に達していなくてもよい。）米国精神医学会の基準（DSM-IV-TR）では-15%以上としている。標準体重は15歳以上では身長により算定（例、平田の方法）するが、15歳以下では実測値（例、平成12年度学校保健統計調査報告書）により求める。

平田法	身長	標準体重
	160cm 以上	(身長 cm - 100) × 0.9
	150~160cm	(身長 cm - 150) × 0.4 + 50
	150cm 以下	(身長 cm - 100)

- 2 食べないばかりでなく、経過中には過食になることが多い。過食には、しばしば自己誘発性嘔吐や下痢利尿剤乱用を伴う。その他、食物の貯蔵、盗食などがみられる。また、過度に活動する傾向を伴うことが多い。
- 3 極端なやせ願望、ボディイメージの障害（例えば、ひどくやせていてもこれでよいと考えたり、肥っていると感じたり、下腹や足など体のある部分がひどく肥っていると信じたりすること）などを含む。これらの点では病的と思っていないことが多い。この項は、自分の希望する体重について問診したり、低体重を維持しようとする患者の言動に着目すると明らかになることがある。
- 4 まれに 30 歳をこえる。ほとんどは 25 歳以下で思春期に多い。*
- 5 性器出血がホルモン投与によってのみ起こる場合は無月経とする。その他の身体症状としては、うぶ毛密生、徐脈、便秘、低血圧、低体温、浮腫などを伴うことがある。ときに男性例がある。
- 6 統合失調症による奇異な拒食、うつ病による食欲不振、単なる心因反応（身内の死亡など）による一時的な摂食低下などを鑑別する。 **

* 最近の傾向では 30 歳以上の発症例も多く見られる。

** やせをきたす器質性疾患には下垂体・視床下部腫瘍、慢性炎症性腸疾患、感染症、慢性膵炎、甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍などがある。

2 合併する異常

診断基準に含まれるやせや無月経以外に表 2 に示すような合併症が認められる。

表 2 本症患者の身体的合併症及びその頻度（外来/入院）

1. 60/分以下の徐脈 (38%/40%)
2. 36℃以下の低体温 (31%/15%)
3. 収縮期血圧 90mmHg 以下の低血圧 (36%/23%)
4. 骨量減少*(51%/66%), 骨粗鬆症** (26%/24%)
5. 貧血 (28%/42%), 白血球減少 (55%/47%), 血小板減少 (23%/14%)
6. 低ナトリウム血症 (3%/13%), 低カリウム血症 (13%/22%)
7. ALT 上昇 (38%/35%), AST 上昇 (47%/29%)
8. 低血糖 (70 mg/dl 以下) (26%/26%)
9. 歩行困難や起き上がれないなどの運動障害 (2%/7%)
10. 意識障害 (1%/7%)

*若年健常女性の平均値の 80%以下 **若年健常女性の平均値の 70%以下

(注)外来例の合併症頻度は2000~2004年間の東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センター内科初診246例、入院例のそれは2003~2006年間の九州大学病院入院94例のデータに基づく。

II. プライマリケア

1 栄養状態の評価

栄養状態の評価をする。体重が最も重要な指標である。体重が減りつつある場合は減少速

度の速い方が、同体重ならば増加より減少経過にある方が重症である。基礎体温の低下や徐脈も参考になる。

%標準体重	やせの重症度
75%以上	軽症
65%以上75%未満	中等症
65%未満	重症

2 緊急入院の適応指針

本症の死亡率は6~20%で、他の精神疾患より高いので、救命のために緊急入院の適応の有無の判断をする。主な死因は内科的合併症、飢餓、自殺である。

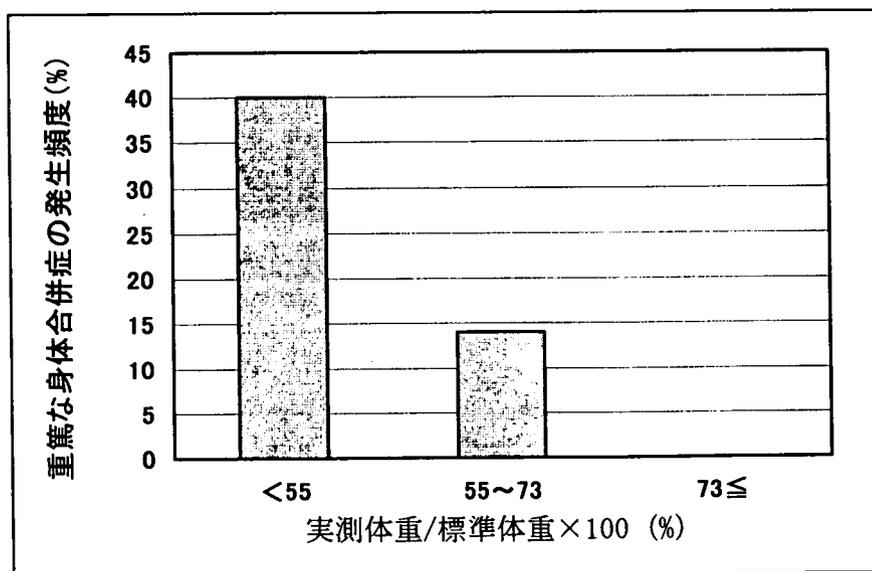
次の場合には緊急入院が必要であり、内科病棟での積極的な治療が望ましい。この段階では向精神薬、カウンセリングなどによる治療よりも全身状態の改善が最優先される。

1. 全身衰弱（起立、階段昇降が困難）
2. 重篤な合併症（低血糖昏睡、感染症、腎不全、不整脈、心不全、電解質異常）
3. 標準体重の55%以下のやせ

重篤な身体合併症である意識障害・運動障害の発生頻度は入院時の体重が標準体重の55%以下では40%と増加し（図1）、やせの程度は意識障害・運動障害の合併を予測する主要な因子である。

重ねて説得しても入院治療に応じない場合は、家族に精神科への相談と入院の必要性を説明し、入院させる。

図1 神経性食欲不振症患者の意識障害・運動障害発生頻度



(注) 2003~2006年間の九州大学病院での入院94例の結果

3 やせの程度による活動制限の指針

本症患者ではやせにもかかわらず過活動で、就学・就労や競技スポーツへの参加を強く希望し、制止を守らないことが多い。病状の悪化や事故を回避するためにやせの程度に応じた活

動制限を指示する必要がある。ただし、内科的合併症がある場合には単に体重だけでなく異常検査値の程度も考慮して判断すべきである。

やせの程度による身体状況と活動制限の目安（15歳以上の症例の臨床経過の解析結果に基づく）を表3に示す。

表3 やせの程度による身体状況と活動制限の目安

%標準体重	身体状況	活動制限
55未満	内科的合併症の頻度が高い	入院による栄養療法の絶対適応
55～65	最低限の日常生活にも支障がある	入院による栄養療法が適切
65～70	軽労作の日常生活にも支障がある	自宅療養が望ましい
70～75	軽労作の日常生活は可能	制限つき就学・就労の許可
75以上	通常の日常生活は可能	就学・就労の許可

（備考）

- ・標準体重の50%未満の患者の60%に低血糖による意識障害が認められる。
- ・標準体重の55～65%では思考力の低下や消化機能障害のため、一般に摂食のみによる体重増加は困難なことが多く、入院による栄養療法が勧められる。また、走れない、機敏な動作ができないなど日常生活に支障が多く、転倒等の危険がある。
- ・標準体重の65～70%では重篤な合併症の併発率は低下するが、身体能力の低下があり、通常の就学・就労は避けるべきである。ただし敢えて就学・就労を希望する場合は、通学時の付き添いや送迎、出席時間の短縮、隔日通学、保健室での補食、体育の禁止、短縮勤務などの対応が必要である。
- ・標準体重の70～75%では就学・就労が許可できるが、水泳、長距離走、遠足、登山、体育系クラブ活動等の運動や重労作の労働は禁止する。75%以下では成長障害が生じ、骨粗鬆症が悪化する。
- ・標準体重の75%以上で重労作の身体活動を状況に応じて許可する。

4 栄養指導および栄養療法の指針

1) 治療上の留意点

- ① 救命や合併症・後遺症の治療・予防、精神的治療への導入のために栄養状態の改善、体重の増加が必要である。
- ② 体重増加を容易には受け入れず恐怖心を抱くが、体重増加による利点を自覚させるような動機づけが最も重要である。
- ③ 強引な栄養療法の導入や急激な体重増加は治療関係を悪化させる。

2) 外来での栄養指導

- ① 小食や偏食で低カロリー食品へのこだわりが多い食事を批判しないで、本人が食べやすい食品を追加して摂取エネルギーを増やす。栄養分析を行い、不足するカロリーや栄養素は高カロリー流動食、栄養食品、薬剤で補う。
- ② 自覚症状や検査所見の改善をフィードバックして良い食行動を強化する。
- ③ むちゃ食いは身体的飢餓の反動であり、体重をある程度増加させない限り改善しない。
- ④ 自己嘔吐や下剤の乱用等の排出行為はさらにむちゃ食いを増長するので、排出行為を減らすよう指導する。

3) 入院による栄養療法

外来診療で体重増加が不良の場合は入院治療を勧める。

- ① 食事は 500～1000 キロカロリー程度から開始して漸増し、退院時にはその時の体重を維持できるエネルギーを摂取できるように指導する。
- ② 体重増加の速度は個々の例によるが、0.5～1 kg/週 以内が妥当である。
- ③ 脱水の改善とエネルギー補充のために輸液をすることが多い。1日の液量は 1000ml 程度、糖質は 100 g が適切で、ビタミン B₁ も併用する。
- ④ 体重増加が不良の場合には経管栄養法や経静脈栄養法を併用する。両者の比較を表 4 に示す。本症患者では低体重・低栄養により消化機能やインスリン分泌能が低下しているため、いずれの方法でも水分やエネルギー量は少量から開始して、症状、検査値に注意しながら漸増する。

表 4 経管栄養法と経静脈栄養法の比較

栄養方法	経管栄養	経静脈栄養
利 点	生理的 安全	体重増加が効率的
併発症	胃腸症状の悪化 下痢	カテーテル感染症
注意点	胃腸症状を強く訴える場合は投与量を一時減量する	ビタミン B ₁ や必須脂肪酸（脂肪製剤）を必ず投与する

- ⑤ 栄養療法の方法にかかわらず、再栄養時には、全身浮腫*、脂肪肝による肝機能障害**、Refeeding 症候群***、微量元素の不足****が起こり得る。
 *全身浮腫に対しては経過観察することが多いが、胸腹心嚢水の増加、下肢の疼痛、皮膚の亀裂が生じる場合は、少量のループ利尿薬とカリウム保持性利尿薬を併用する。
 **過剰栄養による肝機能障害に対しては投与エネルギーを一時減量する。
 ***低栄養状態時に摂取カロリーが急激に増加すると、体内のリン酸が急速に消費されて低リン血症（血清リン値<1.0mg/dl は危険域）による心不全をおこしたり、細胞内にカリウムが流入して低カリウム血症になったりする病態である。再栄養後 2 週間目に多いので定期的な血清電解質の測定と必要に応じた補充が必要である。
 ****亜鉛、鉄、銅、セレン等の微量元素は年単位の低栄養では低下していることが多く、再栄養時に需要が高まってさらに低下するので必要に応じた補充が必要である。

5 無月経と骨粗鬆症の治療指針

1) 無月経

- ① 標準体重の 85%以上の体重になると、一般にその 6 ヶ月以降に月経は再来する。
- ② 貧血や低栄養状態の悪化を防ぐために、低体重時には原則として女性ホルモン療法は行わない。しかし、標準体重の 70%以上では子宮の萎縮を予防するために、必要に応じて婦人科と連携をしながら数ヶ月に 1 回程度月経を誘発してもよい。

2) 骨粗鬆症

- ① 骨密度低下の回復は体重や月経の回復よりも遅れ、正常域まで回復しない場合があり、将来の骨粗鬆症の予備軍となる危険性がある。
- ② 骨密度の低下は低体重の程度と期間に依存するので、低栄養状態からの回復そのものが予防や治療となる。
- ③ 薬物療法（カルシウムと活性型ビタミン D₃、あるいはビタミン K₂）により低体重時の骨密度のさらなる低下を防ぐことができる。