

表 1 患者背景(対照群・耐糖能異常群)

	Impaired glucose tolerance			Control
	OAV+GDM	OAV	GDM	
n	146	81	65	217
Age (year)	36.7±4.05***	36.3±3.87**	37.1±4.25**	34.8±4.23
Usual BMI	22.2±4.42***	22.2±4.40***	22.2±4.50***	19.9±2.22
Family history of diabetes (1st degree relations)	56(38.4%)***	32(39.5%)***	24(36.9%)***	18(8.3%)
Pregnancy by ART	27(18.5%)	13(16.0%)	14(21.5%)	30(13.8%)
Hypertension diagnosed before pregnancy	8(5.5%)	8(9.9%)	0	0
History of GDM/HFD	8(5.5%)	5(6.2%)	3(4.6%)	0
History of PIH	4(2.7%)	4(4.9%)	0	5(2.3%)
History of habitual miscarriage/preterm delivery of unknown etiology	10(6.8%)***	6(7.4%)***	4(6.2%)***	1(0.5%)
History of perinatal death of unknown etiology	5(3.4%)	4(4.9%)	1(1.5%)	2(0.9%)
History of offspring with a congenital malformation	4(2.7%)	3(3.7%)	1(1.5%)	3(1.4%)

OAV : one abnormal value in glucose tolerancetest, GDM : gestational diabetes mellitus, ART : assisted reproductive technology, HFD : heavy for date, PIH : pregnancy induced hypertension.

*** : $p < 0.001$, ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$ vs. control.

にシフトした(図 1)。低出生体重の割合は耐糖能異常群で 11.7%と対照群の 2.8%に比較して高率であり、高出生体重の割合は耐糖能異常群で 1.7%、対照群で 2.8%と同様の割合であった(図 1)。母体正常出生体重を基準とした母体低出生体重の妊娠中の耐糖能異常発症に対する粗オッズ比は 4.57、妊娠糖尿病に対する粗オッズ比 6.45 であり、妊娠中の耐糖能異常発症に関連する因子を調整後はそれぞれ 6.12、8.28 と、さらに高リスクになった(図 2)。一方で、母体高出生体重(4,000 g)の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比は、関連因子を調整後も有意ではなかった。海外の母体低出生体重の妊娠糖尿病発症リスク比は約 1.7~3.7 であることを考えると、著者らの結果が一般日本人女性に該当すると仮定した場合、母体低出生体重は日本人の妊娠糖尿病発症のより重要なリスク因子と考えられる。

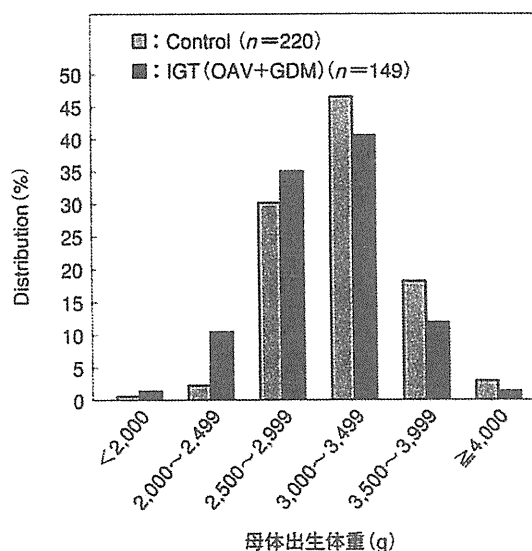


図 1 妊娠中の耐糖能異常群と対照群の母体出生体重の分布

妊娠中の耐糖能異常(OAV+GDM)149例と対照220例の母体出生体重の分布はいずれも正規分布を示し、耐糖能異常群が対照群に比べやや左に推移した。

低出生体重と妊娠中耐糖能異常発症の病態

低出生体重は一般に胎児期栄養環境不良のマーカーとして考えられるが、出生後は過栄養にもさらされることが多く、胎内栄養環境不良および出生後過栄養環境を反映している可能性がある。このような胎内・授乳幼児期の環境を受けて遺伝子の発現機構の変化(エピジェネティック変化)と臓器

発達異常が生じ、筋肉、脂肪、肝組織におけるインスリン抵抗性の増強、膵におけるβ細胞量の低下やインスリン分泌低下、視床下部下垂体副腎系の反応異常、視床下部におけるエネルギー調節機構の異常などが引き起こされた結果、成人後の耐

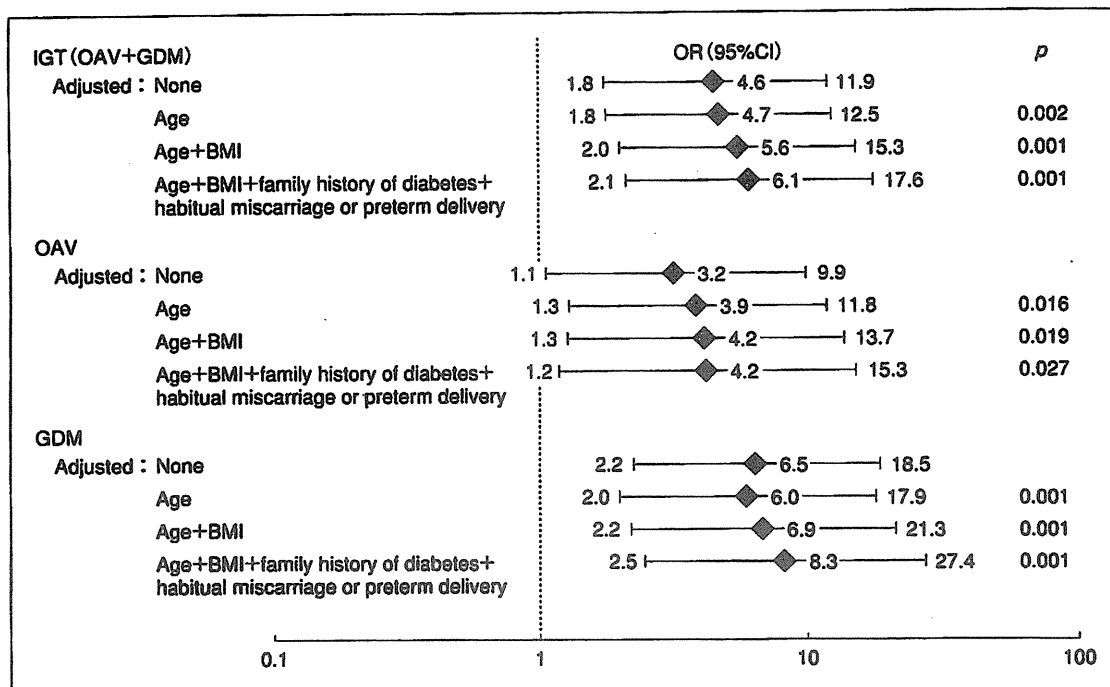


図 2 正常出生体重(2,500~3,999 g)を基準とした低出生体重(2,499 g以下)の妊娠中の耐糖能異常発症に対するオッズ比

糖能異常が発症しやすくなると考えられている¹⁴⁾。妊娠中の耐糖能異常発症についても同様の機序が推定できる。

低出生体重児の耐糖能異常発症のおもな病態として、多くの動物実験ではインスリン抵抗性の増大および不可逆的な胎児期の膵β細胞の構造と機能変化によるインスリン分泌不全が示されている^{14,15)}。低出生体重に関する臨床研究では高インスリン血症やインスリン抵抗性増強を示した報告が数多くなされているが¹⁶⁻¹⁸⁾、インスリン分泌不全を示した報告は数少ない。正期産で10パーセント未満の出生体重であった19歳男性20名とそれに対するコントロール男性20例において、インスリンランプおよび糖負荷検査によるインスリン感受性およびインスリン分泌能を比較した報告では、インスリン感受性に差はなかったが、インスリン感受性で補正したインスリン分泌能、すなわち disposition index (DI) は低出生群で30%減少していた¹⁹⁾。

さらに、第二次世界大戦中のオランダ飢餓出生コホート研究対象者(平均年齢58歳)のうち正常耐糖能者96名に経静脈的糖負荷検査を施行し、イ

ンスリン抵抗性とインスリン分泌能を飢餓に曝されていない対照群と比較した研究がある。妊娠中期に飢餓に曝されたものは、インスリン初期分泌能は20%の低下、DI値は約53%低下を示したが、インスリン抵抗性指標に差はなかった²⁰⁾。

さらに、低出生体重とその後の耐糖能障害の病態を考えるうえで、遺伝的素因やその他の環境因子も無視することはできない。遺伝的素因に関して、1999年にHattersley²¹⁾は遺伝的なインスリン機能不全が胎児の成長阻害と将来の糖尿病発症の共通要因となりうるという“胎児インスリン仮説”を提唱した。近年、2型糖尿病関連遺伝子のゲノムワイド相関解析から多くの疾患関連遺伝子が同定され、その一部の遺伝子のうちβ細胞機能不全との関連性がいわれているCDKAL1とHHEX-IDE^{22,23)}の低出生体重との関連性が報告され、β細胞機能不全と低出生体重、2型糖尿病発症の共通遺伝要因の関与も見直されている。

低出生体重女性の妊娠の次世代に対する影響 (intergenerational effects)

低出生体重で生まれると、成人後に高血圧、糖

代謝異常, 心血管疾患などを高率に発生しやすいが, これらの疾患関連遺伝子情報とともにヒストンのメチル化などの変化, すなわちエピジェネティックな変化も次世代へ継承される²⁴⁾. とくに低出生体重で生まれた女性の場合は, 自らの妊娠の際に糖代謝異常をはじめ妊娠高血圧症候群, 早産, 低出生体重児分娩, 胎児発育遅延などを合併しやすいことが報告されている²⁵⁾. このことは, 低出生体重で生まれた女性の疾患素因はさらに胎内環境という点で増幅されて次世代へ継承される可能性を示している. 次世代への疾患素因の継承を断ち切るという点から, 低出生体重で生まれた児の食事や運動, 禁煙といった生活環境の適正化と, 低出生体重で出生した女性の妊娠中は胎内環境を悪化させないための十分な妊娠管理を行う必要性があることを最後に強調したい.

文献

- 1) Barker, D. J. and Osmond, C. : *Lancet*, 1 : 1077-1081, 1986.
- 2) Barker, D. J. et al. : *Diabetologia*, 36 : 62-67, 1993.
- 3) Gluckman, P. D. and Hanson, M. A. : *Science*, 305 : 1733-1736, 2004.
- 4) Whincup, P. H. et al. : *JAMA*, 300 : 2886-2897, 2008.
- 5) Anazawa, S. et al. : *Diabetes Care*, 26 : 2210-2211, 2003.
- 6) 末原則幸 : 糖尿病と妊娠, 2 : 35-38, 2002.
- 7) Sugihara, S. et al. : *Pediatr. Diabetes*, 9 : 285-290, 2008.
- 8) Wei, J. N. et al. : *Diabetes Care*, 26 : 343-348, 2003.
- 9) Pettitt, D. J. and Jovanovic, L. : *Diabetes Care*, 30 (Suppl. 2) : S147-S149, 2007.
- 10) Egeland, G. M. et al. : *Br. Med. J.*, 321 : 546-547, 2000.
- 11) Innes, K. E. et al. : *JAMA*, 287 : 2534-2541, 2002.
- 12) Williams, M. A. et al. : *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 13 : 452-465, 1999.
- 13) Pettitt, D. J. and Knowler, W. C. : *Diabetes Care*, 21 (Suppl. 2) : B138-B141, 1998.
- 14) Warner, M. J. and Ozanne, S. E. : *Biochem. J.*, 427 : 333-347, 2010.
- 15) Martin-Gronert, M. S. and Ozanne, S. E. : *J. Nutr.*, 140 : 662-666, 2010.
- 16) Phillips, D. I. et al. : *Diabetologia*, 37 : 150-154, 1994.
- 17) Clausen, J. O. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, 146 : 23-31, 1997.
- 18) McKeigue, P. M. et al. : *Diabetologia*, 41 : 1133-1138, 1998.
- 19) Jensen, C. B. et al. : *Diabetes*, 51 : 1271-1280, 2002.
- 20) de Rooij, S. R. et al. : *Diabetes Care*, 29 : 1897-1901, 2006.
- 21) Hattersley, A. T. and Tooke, J. E. : *Lancet*, 353 : 1789-1792, 1999.
- 22) Freathy, R. M. et al. : *Diabetes*, 58 : 1428-1433, 2009.
- 23) Morgan, A. R. et al. : *BMC Med. Genet.*, 11 : 125, 2010.
- 24) Drake, A. J. and Walker, B. R. : *J. Endocrinol.*, 160 : 1-16, 2004.
- 25) Velez, M. P. et al. : *Rev. Panam. Salud. Publica*, 26 : 112-119, 2009.

* * *

妊娠前後における女性のサプリメント摂取：BOSHI研究

原 梓¹⁾、小原 拓^{2*)}、目時 弘仁³⁾、大久保 孝義^{4,5)}、川口 麻衣子⁴⁾、佐藤 友里恵¹⁾、
 佐々木 彩乃¹⁾、星川 美奈子¹⁾、石倉 一樹⁴⁾、佐藤 倫広⁴⁾、村井 ユリ子²⁾、眞野 成康²⁾、
 岩崎 雅弘⁶⁾、八木橋 香津代⁶⁾、森 滋⁶⁾、八重樫 伸生³⁾、鈴木 雅洲⁶⁾、今井 潤⁴⁾

¹⁾東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野 ²⁾東北大学病院薬剤部
³⁾東北大学大学院医学研究科婦人科学分野 ⁴⁾東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座
⁵⁾滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学分野 ⁶⁾スズキ記念病院

Dietary supplement use among women before and after delivery : BOSHI study

Azusa HARA¹⁾, Taku OBARA^{2*)}, Hirohito METOKI³⁾, Takayoshi OHKUBO^{4,5)},
 Maiko KAWAGUCHI⁴⁾, Yurie SATO¹⁾, Ayano SASAKI¹⁾, Minako HOSHIKAWA¹⁾,
 Kazuki ISHIKURA⁴⁾, Michihiro SATOH⁴⁾, Yuriko MURAI²⁾, Nariyasu MANO²⁾,
 Masahiro IWASAKI⁶⁾, Katsuyo YAGIHASHI⁶⁾, Shigeru MORI⁶⁾, Nobuo YAEGASHI³⁾,
 Masakuni SUZUKI⁶⁾, Yutaka IMAI⁴⁾

¹⁾Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences and Medicine.
²⁾Department of Pharmacy, Tohoku University Hospital.
³⁾Department of Gynecology and Obstetrics, Tohoku University Graduate School of Medicine.
⁴⁾Department of Planning for Drug Development and Clinical Evaluation, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences.
⁵⁾Department of Health Science, Shiga University of Medical Science. ⁶⁾Suzuki Memorial Hospital.

(Received February 18, 2011 ; Accepted April 15, 2011)

The influence of the use of most dietary supplements during pregnancy on the pregnancy and infant has not been established and the condition of the use of dietary supplements during pregnancy was not known. The aim of the present study was to investigate the condition of the use of dietary supplements before pregnancy, during pregnancy, and after delivery. Among 240 subjects who participated in the babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital on Intrauterine Period (BOSHI) study and delivered in the Suzuki Memorial Hospital, postal questionnaire survey regarding the use of dietary supplements was performed. Sixty-four subjects (mean age; 31.4±4.0 years) responded the survey. The proportion of subjects who used some dietary supplements was 23.4% before pregnancy, 46.9% during pregnancy, and 18.8% after delivery. Use of dietary supplement of folic acid and those of iron dramatically increased during pregnancy (folic acid, 6.3% before pregnancy, 40.6% during pregnancy, and 6.3% after delivery; iron, 7.8% before pregnancy, 23.4% during pregnancy, and 4.7% after delivery). The most frequent reason for the use of dietary supplements was 'for health maintenance' before pregnancy, 'for benefit on pregnancy and infant' during pregnancy, and 'for health maintenance' after delivery, respectively. We should evaluate not only the condition of the use of dietary supplements but also the efficacy and the safety of the dietary supplements in women.

Key Words: dietary supplement, pregnancy, delivery, women

¹⁾ 〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-3 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

²⁾ 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学病院薬剤部

³⁾ 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学大学院医学研究科婦人科学分野

⁴⁾ 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座

⁵⁾ 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学分野

⁶⁾ 〒989-2481 宮城県岩沼市里の杜3丁目5-5 スズキ記念病院

¹⁾ Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences and Medicine. 6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan.

²⁾ Department of Pharmacy, Tohoku University Hospital. 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan.

³⁾ Department of Gynecology and Obstetrics, Tohoku University Graduate School of Medicine. 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan.

⁴⁾ Department of Planning for Drug Development and Clinical Evaluation, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences. 2-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan.

⁵⁾ Department of Health Science, Shiga University of Medical Science. Seta Tsukinowa-cho, Ohtsu, Shiga, 520-2192, Japan.

⁶⁾ Suzuki Memorial Hospital. 3-5-5 Satonomori, Iwanuma, Miyagi 989-2481, Japan.

E-mail: dontaku@mail.tains.tohoku.ac.jp

背景

近年、国民の健康志向の高まりから、サプリメントの使用が増加している。日本の一般地域住民を対象とした各種疫学研究によると、日本人の1割から3割が、日常的に何らかのサプリメントを摂取していることが報告されている¹⁻⁴⁾。その一方で、喫煙者におけるベータカロテン摂取が、肺がん死亡や全死亡リスクを増加させることなど、サプリメント摂取が必ずしも有益であるとは限らないことを示唆する報告も存在する⁵⁻⁷⁾。また、1960年代のサリドマイド薬害以降、妊婦・授乳婦における薬剤使用に対する懸念は高まっている⁸⁾。しかしながら、妊婦・胎児に対する各種サプリメントの影響はいまだ不明なものが多く、日本人妊婦における摂取状況および妊娠・出産前後での摂取状況の変化に関しては情報が圧倒的に不足している。

目的

本研究の目的は、BOSHI研究⁹⁾ (Babies and their Parents' Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital on Intrauterine Period Study)対象者の、妊娠前・妊娠中・出産後におけるサプリメントの摂取状況を明らかにすることである。

方法

本調査は、宮城県岩沼市のスズキ記念病院において実施されている母子健康手帳・家庭自己測定血圧に基づいた三代(祖父母、父母、児)の血圧・環境・遺伝要因連関と生活習慣病発症に関する研究であるBOSHI研究の一環として行なわれた。スズキ記念病院(宮城県岩沼市)は、1986年7月、我が国最初の「不妊症専門病院」として開院し、現在は、出産件数年間1,000件を越える産科専門病院である。

本研究の対象者は、2007年5月から2008年10月に、スズキ記念病院で妊娠と診断され出産したBOSHI研究参加妊婦237名のうち、出産後に郵送した自記式質問票「お薬とサプリメントに関する調査」に対して回答の得られた64名である(回収率:27%)。

自記式質問票における、サプリメントの有無、摂取内容、摂取理由、摂取する際使用上の注意の確認の有無、に関する質問項目および回答形式を以下に示す。

『薬局やドラッグストア・スーパーなどで購入するサプリメント(栄養補助食品)についておたずねします。「1. はい」または「2. いいえ」に○をつけてお答えください。また具体的にどのようなものを使用していたか教えてください。』

問. 定期的に使用していましたか?

1. はい 2. いいえ

問. どのようなサプリメントを使用していましたか?(自由記入)

問. どのような理由またはきっかけで使用しましたか?(複数回答可)

1. 健康維持のため
2. 妊娠・胎児に良いため
3. 医師・薬剤師から勧められたため
4. 病気の治療または改善のため
5. 薬が好きではないため
6. ダイエットのため
7. その他(自由記入)

問. 摂取する際に使用上の注意を読まれましたか?

1. はい
2. いいえ

上記の項目に対する回答を、妊娠前、妊娠中、現在(出産後)のそれぞれの期間について得た。

結果

対象者の基礎特性を表1に示す。対象者の妊娠前体重は52.3kg、Body Mass Indexは20.9kg/m²、であり、妊娠前の喫煙率は25.0%、飲酒率は54.7%であった。妊娠歴のある妊婦は42.2%、出産歴のある妊婦は34.4%であった。本調査へ回答した時点で『サプリメント』という言葉を知っていた割合は93.8%であった。

図1に、各期間のサプリメント摂取率を示す。対象者におけるサプリメントの摂取率は、妊娠中に46.9%と最も高く、妊娠前および出産後の2倍から3倍であった。

年齢, 歳	31.4±4.0
妊娠前体重, kg	52.3±8.7
妊娠前BMI, kg/m ²	20.9±3.0
喫煙率, %	
妊娠以前	25.0
妊娠期間中	3.1
現在(出産後)	4.7
飲酒率, %	
妊娠以前	54.7
妊娠期間中	4.7
現在(出産後)	12.5
妊娠歴あり, %	42.2
出産歴あり, %	34.4
「サプリメント」という言葉の認知率, %	93.8

表1. 対象者の基礎特性(n=64)

図2に、全対象者64名における各種サプリメント摂取の割合および内訳を示す。妊娠前において、妊娠前からの摂取が推奨されている葉酸サプリメントの摂取割合は6.3%と低値であった。妊娠前および出産後の摂取サプリメントの内訳は多岐に渡り、その割合はいずれも数%程度であった。一方、妊娠中の摂取サプリメントの大半を、鉄(23.4%)、葉酸(40.6%)が占めていた。また、妊娠中の多量摂取が注意喚起されているビタミンAを摂取していた対象者も1.6%認められた。

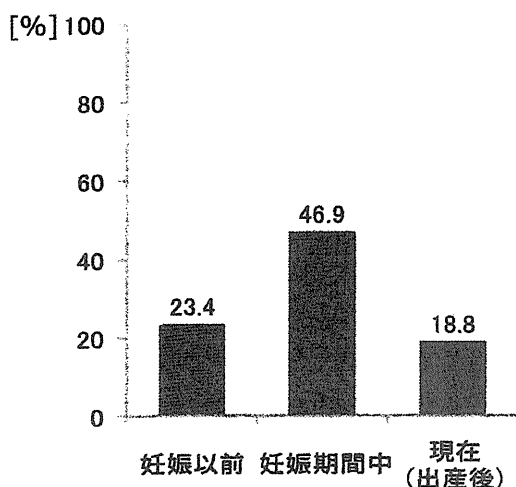


図1. サプリメント摂取率

図3に、各期間のサプリメント摂取者におけるサプリメント摂取理由の内訳を示す。妊娠前のサプリメント摂取理由としては、『健康維持のため』(86.7%)が最も多く、次いで『ダイエットのため』(20.0%)が多かった。妊娠中は、『妊婦・胎児に良いため』(86.7%)が最も多く、次いで『健康維持のため』(20.0%)が多かった。出産後は、『健康維持のため』(75.0%)が最も多く、次いで『妊娠・胎児に良いため』(25.0%)が多かった。

図4に、サプリメント摂取者におけるサプリメント使用上の注意を読む者の割合を示す。サプリメントを摂取した妊婦のうち、サプリメントを摂取する際に使用上の注意を読む者は、妊娠前で73.3%、妊娠中で86.7%、出産後で91.7%と上昇傾向が認められた。

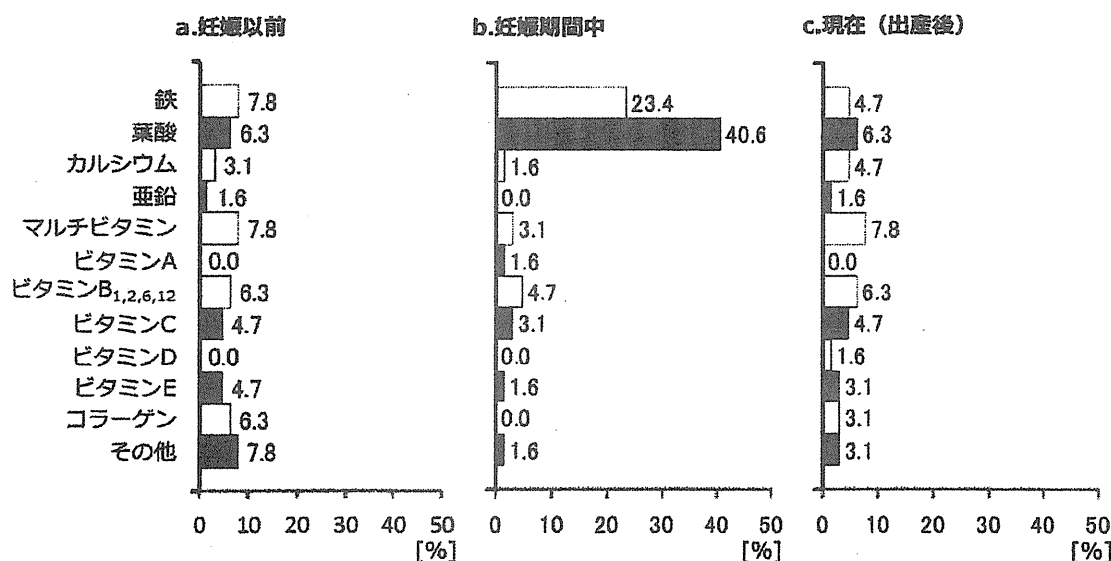


図2. サプリメント摂取内訳 (複数回答可)

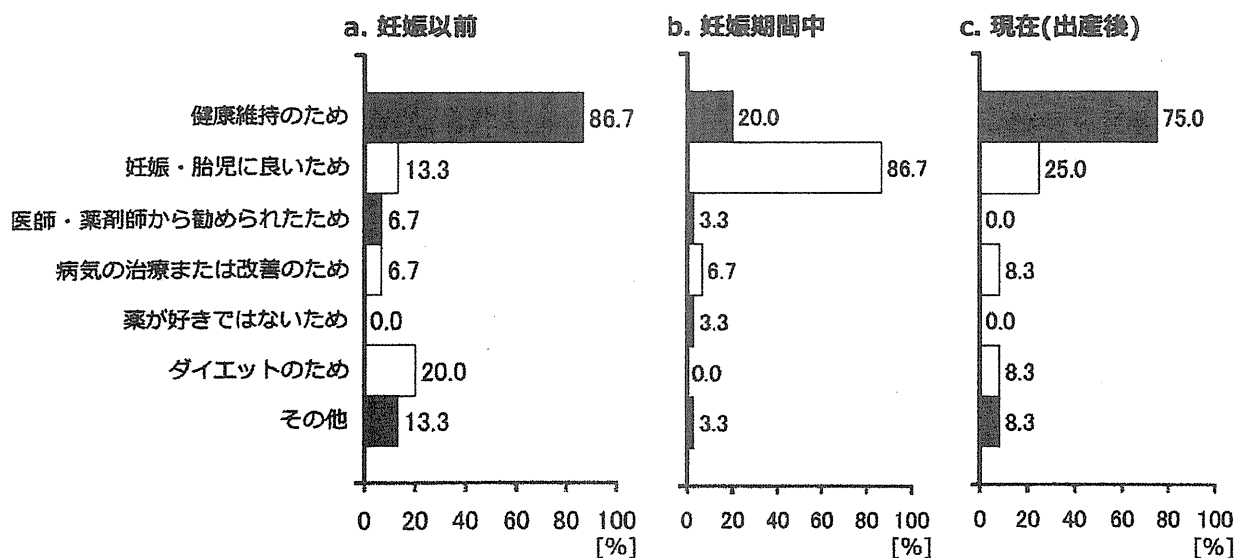


図3. サプリメント摂取者におけるサプリメントの摂取理由 (複数回答可)

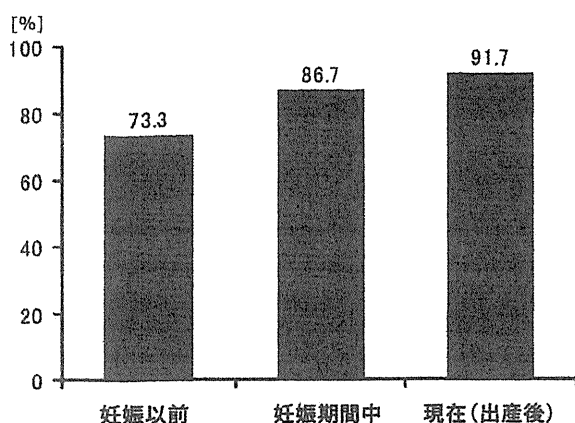


図4. サプリメント摂取者におけるサプリメント使用上の注意を読む者の割合

考 察

本研究における対象者のサプリメント摂取率は、妊娠前23%、妊娠中47%、出産後19%と妊娠・出産に伴い大きく変化していた。また、妊娠中、摂取率が最も高いサプリメントは葉酸であり、妊婦全体に占める摂取割合は41%であった。更に、サプリメントを摂取した理由として最も多かったものは、妊娠前および出産後で『健康維持のため』であったのに対して、妊娠中では『妊娠・胎児によいため』が約9割を占めていた。

本研究における妊娠中のサプリメントの摂取率は47%であり、その多くが葉酸サプリメントを摂取していた。平成17年から平成18年にかけて妊婦を対象に行なわれた調査では、妊娠中のサプリメント摂取の割合は約2割と本研究に比べ低率であったが、そのほとんどが葉酸サプリメントであり、妊娠中のサプリメント摂取の大半を葉酸サプリメントが占めるという状況は共通していた¹⁰⁾。本研究のフィールドであるスズキ記念病院には、妊娠が判明した段階で特に葉酸サプリメントの摂取を推奨していることが大きく影響していると考えられる。諸外国における妊娠のサプリメント摂取状況に関しては、フィンランドの妊婦の85%がサプリメントを摂取しており、妊婦の39%が葉酸サプリメントを摂取していたことや、オーストラリアでは約8割の妊婦が葉酸サプリメントを摂取していることが報告されている^{11,12)}。

葉酸は妊娠初期に胎児の神経管形成において重要な栄養素であり、妊娠前から充分量摂取することで、児の神経管閉鎖障害リスクを低下させることが明らかにされている¹³⁾。本邦においては、平成12年12月の厚生省通知「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について」(http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1_18.html)において、妊娠前および妊娠中に付加的に400 μg/dayの葉酸を摂取することが推奨され、母子健康手帳の中にも、葉酸摂取について記載が追記され

た。葉酸は葉ものの野菜や果物、豆類、レバーなどに多く含まれ食事からの摂取も可能であるが、食事由来の葉酸は体内での利用効率が高くなく、また各個人の食生活によっては食事からだけでは十分に葉酸を摂取することが困難であることが報告されている¹⁴⁾。そのため近年、効率的な摂取が可能であるなどの理由からサプリメントによる葉酸摂取が推奨されている。しかしながら、本研究対象者のうち妊娠前から葉酸サプリメントを摂取していた割合は6%と低率であり、妊娠中も41%と半数未満であった。国立成育医療研究センターの「妊娠とお薬相談窓口」に相談を申し込んだ妊婦を対象とした調査においても、妊娠前の葉酸サプリメント摂取の割合は8%と低値であった¹⁵⁾。また、日本人妊婦または妊娠可能年齢女性における葉酸摂取を調査した先行研究においても本研究と同様、葉酸摂取の不足が明らかにされている^{16,17)}。このように、日本人妊婦および妊娠可能年齢女性の葉酸摂取は不足しており、サプリメントによって葉酸を摂取することも必要であると考えられている。妊婦・妊娠可能年齢女性における葉酸摂取が不十分な理由の1つに医師・薬剤師等の医療従事者における、妊婦・妊娠可能年齢女性の葉酸必要摂取量や適切な摂取時期に関する知識不足が報告されている^{18,19)}。したがって、医療従事者における妊娠前からの葉酸摂取の重要性に関する認識の普及と、妊娠可能年齢女性に対する妊娠前からの葉酸摂取に関する情報提供が急務である。

葉酸に次いで、妊娠中に多く摂取されているサプリメントは鉄であった。鉄は妊娠中の鉄欠乏性貧血を補うために必要な栄養素であり、医療用医薬品として妊婦に処方される機会も多い。また、妊娠中に摂取する者が増加する葉酸サプリメントなどと一緒に含まれていることも多い。しかしながら、妊娠初期から産後にかけて葉酸と鉄をサプリメントとして同時に摂取することで、出生児の7-9歳時における知能と運動能力が向上するとの報告²⁰⁾がある一方で、妊娠中の鉄過剰摂取により妊娠糖尿病・妊娠高血圧症の増加の可能性も指摘されているため^{21,23)}、鉄補充のための処方薬とサプリメントの重複も含めた鉄過剰摂取に関しては、十分注意する必要がある。

本研究対象者において、妊娠中のビタミンAサプリメント摂取が1.6%認められた。フィンランドの調査においても、妊婦の31%がビタミンAサプリメントを摂取していることが報告されているが¹¹⁾、ビタミンAサプリメントに関しては、妊娠初期の過剰摂取により、催奇形性リスクが高まることが知られており²⁴⁾、長期間のサプリメント使用によるビタミンAの過剰摂取に対して注意喚起されている。したがって、効果的かつ安全なサプリメント摂取のためにも、妊婦におけるサプリメント使用状況の把握および情報提供が必要である。

本研究対象者のサプリメント摂取者の多くが、サプリメ

ント使用上の注意を読んでおり、その割合は妊娠・出産を経るとともに増加していた。妊娠・出産・授乳の経過を通して摂取するサプリメントに対する全体的な興味が高まっていることが予想される。BOSHI研究実施施設であるスズキ記念病院のお薬相談窓口には、妊婦・授乳婦から年間30～40件の一般用医薬品またはサプリメントに関する相談が寄せられており²⁵⁾、葉酸の適切な摂取の推奨、鉄の過剰摂取の可能性の把握や妊娠中の不適切なビタミンAサプリメント摂取などへの対応も含めて、医療従事者による適切な情報提供が必要であると考えられる。しかしながら、使用上の注意に関する記載については、サプリメントの種類や商品によって、記載内容量が大きくばらついており、妊婦・授乳婦における使用に関しては、更に情報が限られているのが現状である。したがって、妊婦・授乳婦が摂取しているサプリメントに関する詳細な情報の収集が必要であると考えられる。

本研究には、いくつかの研究限界が存在する。本研究の調査票の回収率は27%と非常に低率であった。そのため、サプリメントを服用していた者ほど回答したという過大評価の可能性が考えられる。また、スズキ記念病院では診察時・薬局・母親教室などにおいて、妊娠初期における葉酸摂取を推奨しているにもかかわらず低い摂取率であったことから、実際のサプリ摂取の割合は更に低い可能性が考えられる²⁶⁾。加えて、本研究においては摂取しているサプリメントの商品名・用量・用法をとらえておらず、適切で安全な量を摂取していたかについては検討することができなかった。更に、本研究はスズキ記念病院のみにおける結果であるため、他施設における状況は不明である。サプリメント摂取には、年齢や疾病既往、性格なども影響することが報告されており⁴⁾、今後、より多くの日本人集団を対象として、詳細かつ長期にわたる前向き調査が実施されることが望まれる。

結 論

本研究の結果、BOSHI研究対象者における、妊娠前・妊娠中・出産後のサプリメントの使用実態と摂取内容が明らかとなった。今後、本研究対象者を追跡し、妊娠中のサプリメント摂取が、対象者および出生児の健康に与える影響を明らかにすることが期待される。

謝 辞

本調査にご協力下さいましたBOSHI研究対象者の皆様に感謝申し上げます。また、本調査は、公益財団法人一般用医薬品セルフメディケーション振興財団の助成により実施された。

参考文献

1) Ishihara J, Sobue T, Yamamoto S, Sasaki S and

- Tsugane S ; JPHC Study Group : Demographics, lifestyles, health characteristics, and dietary intake among dietary supplement users in Japan. *Int. J. Epidemiol*, 32, 546-553, 2003.
- 2) Ogata M, Kuriyama S, Sato Y, Shimazu T, Nakaya N, Ohmori K, Hozawa A and Tsuji I : Impact of non-dietary nutrients intake on misclassification in the estimation of nutrient intake in epidemiologic study. *J. Epidemiol*, 16, 193-200, 2006.
- 3) Imai T, Nakamura M, Ando F and Shimokata H : Dietary supplement use by community-living population in Japan: data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J. Epidemiol*, 16, 249-260, 2006.
- 4) 原梓、大久保孝義、小原拓、坪田(宇津木)恵、菊谷昌浩、目時弘仁、井上隆輔、浅山敬、戸恒和人、星晴久、細川徹、佐藤洋、今井潤：サプリメント摂取者の人口学的特性及び生活習慣に関する研究-大迫研究、*医薬品相互作用研究*、33、7-13、2009。
- 5) The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Prevention Study Group : The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med*, 330, 1029-1035, 1994.
- 6) Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA and Hammar S : Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J. Natl. Cancer. Inst*, 88, 1550-1559, 1996.
- 7) McCormick DB : Vitamin/mineral supplements: of questionable benefit for the general population. *Nutr. Rev*, 68, 207-213, 2010.
- 8) 高儀佳代子、恩田光子、岩城晶文、西川直樹、荒川行生：妊婦・授乳婦の服薬への意識に関する調査研究、*YAKUGAKU ZASSHI*、130、1381-1385、2010。
- 9) Metoki H, Ohkubo T, Watanabe Y, Nishimura M, Sato Y, Kawaguchi M, Hara A, Hirose T, Obara T, Asayama K, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Okamura K, Mori S, Suzuki M and Imai Y ; BOSHI Study Group : Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan: the babies and their parents' longitudinal observation

- in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period study. *J. Hypertens*, 26, 2406-2413, 2008.
- 10) 菊地尚子、三浦昌朋、平野秀人、井上和幸、田中俊誠、鈴木敏夫：秋田大学医学部附属病院における妊婦のサプリメント使用実態と薬剤母乳移行性に関する認知度調査、*日本病院薬剤師会雑誌*、43、99-101、2007。
- 11) Arkkola T, Uusitalo U, Pietikäinen M, Metsälä J, Kronberg-Kippilä C, Erkkola M, Veijola R, Knip M, Virtanen SM and Ovaskainen ML : Dietary intake and use of dietary supplements in relation to demographic variables among pregnant Finnish women. *Br. J. Nutr*, 96, 913-920, 2006.
- 12) Forster DA, Wills G, Denning A and Bolger M : The use of folic acid and other vitamins before and during pregnancy in a group of women in Melbourne, Australia. *Midwifery*, 25, 134-146, 2009.
- 13) De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, Van den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS and Niyonsenga T : Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N. Engl. J. Med*, 357, 135-142, 2007.
- 14) Mito N, Takimoto H, Umegaki K, Ishiwaki A, Kusama K, Fukuoka H, Ohta S, Abe S, Yamawaki M, Ishida H, Yoshiike N : Folate intakes and folate biomarker profiles of pregnant Japanese women in the first trimester. *Eur. J. Clin. Nutr*, 61, 83-90, 2007.
- 15) 石井真理子、中島研、櫛田賢次、村島温子、山口晃史、渡邊典芳、荒田尚子、伊藤直樹、渡邊央美、入江聖子、北川道弘：妊娠と薬情報センター相談者を対象とした妊婦の葉酸服用率に関する調査、*医薬品情報学*、11、107-114、2009。
- 16) Matsuzaki M, Haruna M, Ota E, Sasaki S, Nagai Y and Murashima S : Dietary folate intake, use of folate supplements, lifestyle factors, and serum folate levels among pregnant women in Tokyo, Japan. *J. Obstet. Gynaecol. Res*, 34, 971-979, 2008.
- 17) Kondo A, Kamihira O, Shimosuka Y, Okai I, Gotoh M and Ozawa H : Awareness of the role of folic acid, dietary folate intake and plasma folate concentration in Japan. *J. Obstet. Gynaecol. Res*, 31, 172-177, 2005.
- 18) Abu-Hammad T, Dreier J, Vardy DA and Cohen AD : Physicians' knowledge and attitudes regarding periconceptional folic acid supplementation: A survey in Southern Israel. *Med. Sci. Monit*, 14, CR262-267, 2008.
- 19) 近藤厚生、下須賀洋一、小口秀紀、柴田金光、倉内修、市子哲、紀平正道、井上裕美、多田克彦、山田満尚、可世木成明、成田収、林嘉彦、山田新尚、山本真一、大浦訓章、竹村昌彦、渡辺孝紀、石原理、竹田明宏、渡邊潤一郎、脇田勝次、伊藤邦彦、二宮敬宇、松澤克治、加藤千豊、古山将康、太田俊治、藤島淑子、草西洋、芳村信子、岡井いくよ、早川ちさ、後藤亨：葉酸摂取は神経管閉鎖障害のリスクを低減する—認知率とサプリメント摂取率は変化したか—、*小児の脳神経*、33、13-20、2008。
- 20) Christian P, Murray-Kolb LE, Khattry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM, Leclercq SC and Tielsch JM : Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. *JAMA*, 304, 2716-2723, 2010.
- 21) Luan de C, Li H, Li SJ, Zhao Z, Li X and Liu ZM : Body iron stores and dietary iron intake in relation to diabetes in adults in North China. *Diabetes Care*, 31, 285-286, 2008.
- 22) Bo S, Menato G, Villois P, Gambino R, Cassader M, Cotrino I and Cavallo-Perin P : Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 201, 158. e1-6, 2009.
- 23) Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S and Jafarbegloo E : A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin \geq or = 13.2 g/dl. *BJOG*, 114, 684-688, 2007.
- 24) Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S and Milunsky A : Teratogenicity of high vitamin A intake. *N. Engl. J. Med*, 333, 1369-1373, 1995.
- 25) 岩崎雅弘、小原拓、西村美里、目時弘仁、鈴木瑛美、吉田美希、館圭、松田祐子、蛭子学、佐藤友理恵、渡邊悠美子、大久保孝義、今井潤、鈴木雅州：スズキ記念病院(産科系病院)におけるお薬相談の実績と展望、*医薬品相互作用研究*、34、145-149、2011。
- 26) 佐々木彩乃、目時弘仁、佐藤友里恵、星川美奈子、阿久津好美、小原拓、大久保孝義、岩崎雅弘、今井潤、鈴木雅州：スズキ記念病院における妊婦への処方状況：BOSHI研究、*日本薬学会第131年会要旨集*、2011。

医薬品相互作用研究
一般論文
34(3) 19-23 (2011)

スズキ記念病院(産科系病院)におけるお薬相談の実績と展望

岩崎 雅弘^{1*)}、小原 拓²⁾、西村 美里³⁾、目時 弘仁⁴⁾、鈴木 瑛美¹⁾、吉田 美希¹⁾、館 圭¹⁾、
松田 祐子¹⁾、蛭子 学¹⁾、佐藤 友理恵³⁾、渡邊 悠美子³⁾、八木橋 香津代⁵⁾、
大久保 孝義^{6,7)}、今井 潤⁶⁾、鈴木 雅州⁸⁾

¹⁾医療法人社団スズキ病院スズキ記念病院薬局 ²⁾東北大学病院薬剤部
³⁾東北大学大学院薬学・医学系研究科臨床薬学分野 ⁴⁾東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野
⁵⁾医療法人社団スズキ病院スズキ記念病院看護部 ⁶⁾東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座
⁷⁾滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 ⁸⁾医療法人社団スズキ病院スズキ記念病院産婦人科

Achievements and Perspectives Regarding Drug Counseling at Suzuki Memorial Hospital (Maternity Hospital)

Masahiro IWASAKI^{1*)}, Taku OBARA²⁾, Misato NISHIMURA³⁾, Hirohito METOKI⁴⁾, Hidemi SUZUKI¹⁾,
Miki YOSHIDA¹⁾, Kei TATE¹⁾, Yuko MATSUDA¹⁾, Manabu EBISU¹⁾, Yurie SATOH³⁾, Yumiko WATANABE³⁾,
Katsuyo YAGIHASHI⁵⁾, Takayoshi OHKUBO^{6,7)}, Yutaka IMAI⁶⁾, Masakuni SUZUKI⁸⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Suzuki Memorial Hospital. ²⁾Department of Pharmacy, Tohoku University Hospital.
³⁾Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences and Medicine.
⁴⁾Department of Gynecology and Obstetrics, Tohoku University Graduate School of Medicine. ⁵⁾Department of Nursing, Suzuki Memorial Hospital.
⁶⁾Department of Planning for Drug Development and Clinical Evaluation, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences.
⁷⁾Department of Health Science, Shiga University of Medical Science. ⁸⁾Department of Gynecology and Obstetrics, Suzuki Memorial Hospital.

(Received October 4, 2010 ; Accepted February 17, 2011)

Patients undergoing infertility treatment, those who are pregnant, and those currently breastfeeding often express concerns about starting pharmacotherapy. At our clinic, we have offered drug counseling to these patients since 1989. Counseling records for the period between 2001 and 2006 were reviewed in the present report. The total number of counseling sessions was 1,013; of these, 22.9% took place during infertility treatment, 22.0% during pregnancy, and 16.9% during breastfeeding. The most frequent counseling topic was whether the patient should take a medication (25.8%), followed by how to take the medication (20.3%) and the side effects of the medication (16.7%). Hormone therapy was the most frequent type of medication addressed in counseling (39.0%), followed by antibiotics (15.8%). In order to avoid raising concerns about medication, it may be necessary to develop counseling guidelines for patients at the beginning of pharmacotherapy.

Key Words: drug counseling, infertility treatment, pregnancy, breastfeeding.

- ¹⁾ 〒989-2481 宮城県岩沼市里の杜3丁目5-5 医療法人社団スズキ病院スズキ記念病院薬局
²⁾ 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学病院薬剤部
³⁾ 〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-3 東北大学大学院薬学・医学系研究科臨床薬学分野
⁴⁾ 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野
⁵⁾ 〒989-2481 宮城県岩沼市里の杜3丁目5-5 医療法人社団スズキ病院スズキ記念病院看護部
⁶⁾ 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座
⁷⁾ 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
⁸⁾ 〒989-2481 宮城県岩沼市里の杜3丁目5-5 医療法人社団スズキ病院スズキ記念病院産婦人科
¹⁾ Department of Pharmacy, Suzuki Memorial Hospital. 3-5-5 Satonomori, Iwanuma, Miyagi 989-2481 Japan.
²⁾ Department of Pharmacy, Tohoku University Hospital. 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574 Japan.
³⁾ Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences and Medicine. 6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578 Japan.
⁴⁾ Department of Gynecology and Obstetrics, Tohoku University Graduate School of Medicine. 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574 Japan.
⁵⁾ Department of Nursing, Suzuki Memorial Hospital. 3-5-5 Satonomori, Iwanuma, Miyagi 989-2481 Japan.
⁶⁾ Department of Planning for Drug Development and Clinical Evaluation, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences. 2-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8575 Japan.
⁷⁾ Department of Health Science, Shiga University of Medical Science. Seta Tsukinowa-cho, Ohtsu, Shiga. 520-2192 Japan.
⁸⁾ Department of Gynecology and Obstetrics, Suzuki Memorial Hospital. 3-5-5 Satonomori, Iwanuma 989-2481 Japan.
E-mail: m.iwasaki@suzukihp.or.jp

背景

妊娠中の薬物療法においては、妊娠が疾患に及ぼす影響や妊娠期の薬物体内動態の変化に配慮し、胎児に悪影響を及ぼさない薬剤を選択する必要がある。また、胎児への影響を懸念することによって、必要な薬剤処方が控えられるといった母児への不利益も避けなければならない。しかしながら、1960年代のサリドマイド事件が教訓となり、医療従事者はもとより一般の妊婦にも薬剤の催奇形性に関する認識が普及し、むしろ過剰な不安を抱く傾向がみられる。薬剤使用による胎児への影響に対する不安は大きく¹⁾、中には全ての薬剤に催奇形性があると思込んでいる人もおり、薬剤による先天異常が過大に評価されている可能性がある²⁾。従って、妊婦自身が薬剤の必要性和安全性を理解できるように服薬を支援し、積極的に治療に参加できる環境を整えることが必要である。また、妊娠と気づかずに薬物を服薬した妊婦の中には、胎児への危険性を懸念するあまり、無用な命の中断にいたるものも少なくない。

このような状況を改善する目的で、多くの医療機関に妊娠に関連した薬剤相談窓口が設置され、妊婦・授乳婦の不安を解消し、必要以上の中絶などを防ぐために催奇形性情報の提供やカウンセリングを行っている。また、厚生労働省の事業として2005年10月に、国立成育医療センターに「妊娠と薬情報センター」が開設された³⁾。同センターは妊娠中の薬剤使用に関する情報を提供するだけでなく、妊娠中に薬剤使用した妊婦転帰の集積を行い、エビデンスを創出していくことを目的としている。全国に拠点病院を設置し、現在10病院が参加している。このように、現在、国として妊娠と薬、催奇形性に関する調査を行う体制が整いつつある。

宮城県岩沼市のスズキ記念病院(以下、当院)においても、1989年より「お薬相談窓口」を設置し、患者の服薬に関する相談に応じてきた。スズキ記念病院は、1986年7月に「不妊症専門病院」として開院し、その後、産婦人科専門病院としての機能も備え、出産件数は年間1000件を超える病院である。「お薬相談窓口」は1989年に開設され、当初は主に電話による相談を受け付け、窓口での相談は薬剤交付の際に受け付けていたが、1995年より薬局の隣に個室を設置し、原則予約制でプライバシーに配慮した環境での相談も積極的に受け付けている。なお、相談における医薬品情報の収集には、医薬品医療機器情報提供ホームページ、国立成育医療センター 妊娠と薬情報センターホームページ、JSM-DB セルフメディケーション・データベース、独立行政法人 国立健康・栄養研究所ホームページなどを利用している。「お薬相談窓口」における指導内容・方法については、必要に応じて改善を加えてきたが、これまで、相談内容に関する体系的な集計・評価は行っていないかった。

目的

当院における「お薬相談窓口」のこれまでの実績を集計・評価することにより、相談窓口に寄せられた相談内容の把握と今後の対応の体制について検討することとした。

方法

1. 対象

当院に開設されている「お薬相談窓口」に、直接または電話による相談のうち、今回は2001年から2006年の6年間の相談内容を対象とした。

2. 評価方法

「お薬相談窓口」へ相談した際、薬剤師により記入された「薬の相談受け付け票」をもとにデータを収集し、集計を行った。集計したデータのうち、相談者の基礎特性、相談件数、相談薬剤、相談内容について評価を行った。相談薬剤の薬効分類は添付文書の薬効分類、および日本商品標準分類に従った。

結果

1. 相談者の特性

相談者1,013名の98.0%が女性であった。また、相談者のうち不妊治療中の患者は22.9%、妊婦22.0%、授乳婦16.9%、その他38.2%であった。

2. 相談件数の推移

6年間での全相談件数は1,013件、平均相談件数は169件であった。6年間で相談件数の推移に大きな変化は認められなかった(図1)。

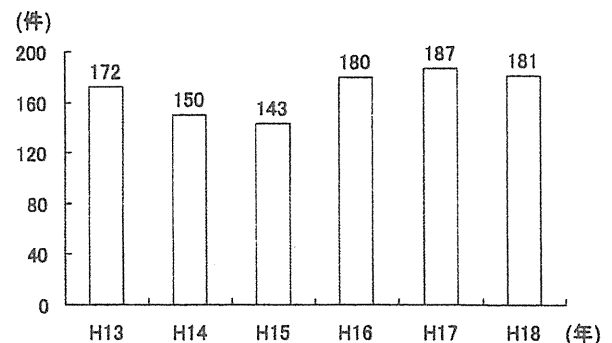


図1. 相談件数の推移

3. 全相談件数に占める相談対象の割合

相談の対象となった薬剤は医療用医薬品が最も多く89.3%、続いて一般用医薬品16.0%、サプリメント・健康食品3.1%の順であった(図2)。医療用医薬品、一般用医薬品、サプリメント・健康食品共に6年間の推移に大きな変化は認められなかった(図3)。

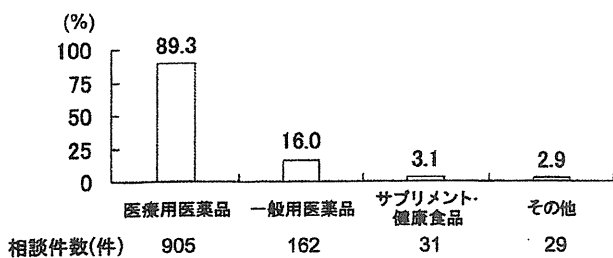


図2. 全相談件数1,013件に占める相談対象

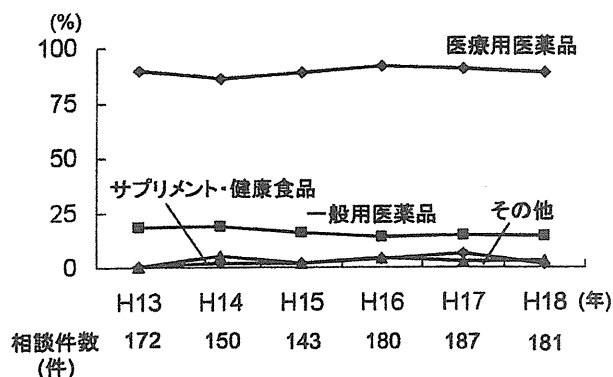


図3. 全相談件数1,013件に占める相談対象の割合の推移

4. 医療用医薬品に関する相談に占める相談薬の処方医療機関

医療用医薬品に関する相談のうち、当院から処方された薬に関する相談は56.4%、他院から処方された薬に関する相談は23.8%であった(図4)。相談薬の処方医療機関の割合に6年間で大きな変化は認められなかった。

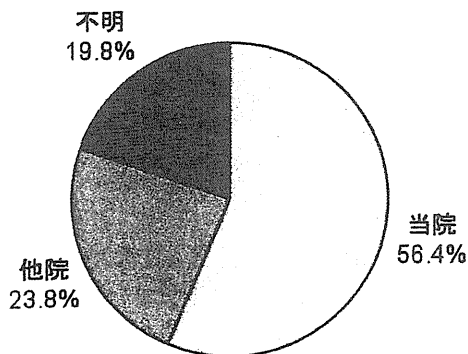


図4. 医療用医薬品に関する相談に占める相談薬の処方医療機関

5. 全相談件数に占める相談内容の割合

最も多く寄せられた相談内容は薬剤使用の可否に関する相談であり(25.8%)、続いて使用・服用方法に関する相談20.3%、副作用に関する相談16.7%、相互作用に関

する相談16.0%であった(図5)。なお、相互作用に関する相談は、当院からの処方薬と他院からの処方薬のもの、処方薬と処方薬以外の薬の間でのものが大部分を占めていた。

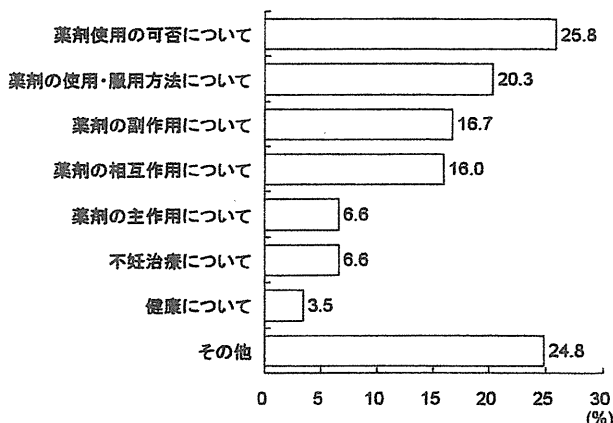


図5. 全相談件数1,013件に占める相談内容の割合

6. 全相談件数に占める薬効別薬剤の割合

相談内容を薬効別薬剤で見ると、ホルモン剤に関する相談が最も多く39.0%、続いて抗生物質15.8%、消炎・鎮痛・酵素薬14.1%であった(表1)。薬効別の相談内容をみると、ホルモン剤に関しては、薬剤の使用・服用方法に関する相談が最も多く(30.9%)、次いで、薬剤の相互作用に関する相談が多かった(20.0%)。抗生物質に関しては、薬剤の相互作用に関する相談が最も多く(29.4%)、次いで、薬剤の使用・服用方法に関する相談が多かった(10.6%)。消炎・鎮痛・酵素薬に関しては、薬剤の相互作用に関する相談が最も多く(28.7%)、次いで、薬剤使用の可否に関する相談が多かった(22.4%)。

薬効別分類	% (相談件数)	薬効別分類	% (相談件数)
ホルモン剤*	39.0(395)	切迫早産治療	2.6(26)
抗生物質	15.8(160)	活性生菌剤	2.1(21)
消炎・鎮痛・酵素	14.1(143)	副腎皮質ホルモン	2.0(20)
貧血治療	5.5(56)	対血管薬	1.9(19)
制酸・緩下・便秘	5.3(54)	ドーパミン作動薬	1.7(17)
健胃・消化	4.4(45)	喘息治療薬	1.5(15)
漢方	4.2(43)	向精神薬・睡眠薬	1.4(14)
総合感冒剤	4.1(42)	抗ウイルス薬	1.1(11)
鎮咳・去痰	3.5(35)	痔治療薬	1.0(10)
抗プラスミン	3.5(35)	抗真菌薬	1.0(10)
アレルギー薬	3.2(32)	その他	8.2(83)
鎮頭薬	2.7(27)	不明	5.3(54)

*ホルモン剤: 生殖医療科・産婦人科領域で汎用されるホルモン剤を指す。

表1. 全相談件数1,013件に占める薬効別の割合

7. 相談者別の相談内容

不妊治療中およびその他の患者では薬剤の使用・服用方法、薬剤の相互作用に関する相談が多く、妊婦および授乳婦では薬剤使用の可否に関する相談が多かった(表2)。不妊治療中の患者ではホルモン剤に関する相談が最も多く(47.0%)、次いで、一般用医薬品に関する相談が多かった(11.5%)。妊婦では一般用医薬品に関する相談が最も多く(18.0%)、次いで、貧血治療薬に関する相談が多かった(10.6%)。さらに、授乳婦では一般用医薬品に関する相談が最も多く(25.9%)、次いで消炎・鎮痛・酵素薬に関する相談が多かった(14.1%)。

% (n)	不妊治療中	妊婦	授乳婦
	(n=232)	(n=223)	(n=171)
薬剤使用の可否について	13.8(32)	21.1(47)	32.8(56)
薬剤の主作用について	3.0(7)	5.4(12)	0.6(1)
薬剤の副作用について	10.3(24)	15.7(35)	1.8(3)
薬剤の相互作用について	18.5(43)	9.9(22)	0.6(1)
薬剤の使用・服用方法について	28.5(66)	8.1(18)	4.1(7)
健康について	0.4(1)	3.1(7)	1.2(2)
不妊治療について	10.8(25)	0(0)	0(0)
その他	3.0(7)	3.6(8)	2.9(5)

表2. 相談者別の相談内容

考 察

本調査において6年間を通して相談件数の推移に変化は見られなかった。当院の6年間での平均来院者数は延べ43732名であり、来院者の約0.38%が利用している計算になる。年間の相談者数が約500～600人程度(平成12年～平成15年)である虎の門病院の「妊娠とお薬相談外来」⁹⁾と比較し規模は小さいが、本邦において有数の生殖医療科系専門病院であるため、関東や関西からも服薬に関する相談が寄せられており、「お薬相談窓口」は産婦人科系領域のみならず生殖医療科系領域の患者の服薬相談の場として重要な役割を担っていると考えられる。

相談の対象では医療用医薬品に関する相談が最も多かった。推移に変化は認められず、6年間を通して医療用医薬品、一般用医薬品、サプリメント・健康食品の順に多く相談が寄せられていた。

今回の調査においては、一般用医薬品やサプリメント・健康食品に関する相談の頻度は合計約20%であり、相談件数の推移には変化は認められなかった。しかしながら、近年、消費者の健康に対する関心の高まりに伴い、一般用医薬品やサプリメント等の使用が増加している^{5,6)}。また、妊娠を機にサプリメントの摂取を始める妊婦や妊娠を機にサプリメントの摂取を中止する妊婦がそれぞれ約20%

存在することも報告されていることから⁷⁾、今後、一般用医薬品やサプリメント等に関する問い合わせが更に増加する可能性も考えられる。

6年間における相談内容を薬効別にみると、ホルモン剤に関するものが最も多く39.0%、続いて抗生物質に関する相談15.8%、消炎・鎮痛・酵素薬に関する相談14.1%の順に多く相談が寄せられた。これらの薬剤について、その相談内容を詳しく見ると、ホルモン剤では使用・服用方法に関する相談、抗生物質、消炎・鎮痛・酵素薬では相互作用に関する相談が最も多かった。産科医療施設における相談窓口に関する過去の報告^{4,8)}では、感冒薬、解熱鎮痛消炎薬、アレルギー用薬、精神神経用剤、抗生物質に関する相談が多く認められ、ホルモン剤に関する相談が多い状況は、当院の特徴として、1986年7月、我が国最初の「不妊症専門病院」として開院し、年間約350件の体外受精を行っていることが大きく影響していると考えられる。産婦人科領域の患者において、ホルモン剤は避妊や不妊症、更年期障害、子宮内膜症の治療など様々な目的で使用される。特に、経口避妊薬のピルや子宮筋腫・子宮内膜症に用いる酢酸ブセレリン噴霧剤の使用・服用方法は複雑であるため、問い合わせが多く寄せられていた。また、抗生物質、消炎・鎮痛・酵素薬は服用する機会そのものが多いため、相談頻度が高値となったと考えられる。

本調査の結果を受け、今後のお薬相談業務に関していくつか改善の必要性が示唆された。まず第一に、対応時には診療支援端末などで必ず確認するようにしていた妊娠週数、基礎疾患、乳児の在胎週数、出産後週数等の重要な情報を、相談受付票に残していなかったため、その情報の記録方法は今後の課題である。現在当院では、特に不妊治療中に用いる使用・服用方法の複雑な薬剤についてはパンフレットを作成し配布・説明しているが、今回の調査により患者の理解が不十分な場合が存在することが明らかとなったことから、さらにパンフレットを改訂し、見本を用いたより詳細な服薬指導を行いたいと考えている。また、薬剤の相互作用に関しては、外来患者の全使用薬剤は、初診時に聞き取りにより調査し把握しているが、現状では他院から処方された全ての薬剤を把握し、当院からの処方薬剤との相互作用を説明・指導することは必ずしも可能とはいえない状況であった。今後は、他院からの処方薬剤の集約が可能なかかりつけ薬局またはお薬手帳の普及に努め、薬剤の相互作用の把握・管理が可能となるよう努めていきたい。最後に、薬剤使用の可否については、スズキ記念病院では妊娠後の母親学級において薬剤使用に関する説明の機会があり、妊娠後の服薬に関しては継続して対応したいと考えている。妊娠に気づく以前の服薬に関しては、薬剤服用・X線照射・遺伝的要因がなくとも、自然奇形発生率が2～3%程度であること^{9,10)}、および使用薬剤が胎児に及ぼすと考えられる影響に

関するエビデンスを評価し伝える形での対応となっていたが、妊娠期間中の中でも妊娠に気がつくかどうかの時期は絶対過敏期であるため、妊娠する可能性の高い女性全体へのより積極的な啓蒙活動が必要であろう。授乳中の薬剤服用に関しては、服薬が必要となった場合の対応として、搾乳や授乳を中断して人工栄養へ切り替えるなどの選択肢を事前にかつ積極的に伝えることが必要かもしれない。妊娠および授乳中であっても、薬剤使用の必要性が高いと考えられる場合には、その意義を理解して頂くことがより重要であることから、自己判断せず、今後も気軽に当院お薬相談窓口へ問い合わせをして頂けるよう、お薬相談窓口の存在そのものの認知度を高めていきたいと考えている。今後、当院における努力に加え、地域のかかりつけ薬局をはじめとする医療施設と連携をとり、地域全体で産婦人科領域の患者の不安に応える体制をとることが重要であろう。

本調査の結果、産婦人科領域の患者は薬剤使用の可否について不安を抱えていることが改めて確認された。院内における対応の改善に加え、今後、地域のかかりつけ薬局等とも連携を取り、患者の相談により的確に対応できる体制を整えていきたい。

参考文献

- 1) 高桑好一：妊娠ステージからみた薬のリスクと妊婦の不安、薬局、57、2569-2573、2006。
- 2) 坂本久美子、神部順子、中田栄子、佐々木幹夫、中馬寛、山内あい子：「妊娠と薬」に関する意識調査：薬剤師、薬学生、研究者の場合、医療薬学、32、956-963、2006。
- 3) 独立行政法人国立成育医療センター 厚生労働省事業『妊娠と薬情報センター』ホームページ。
<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
- 4) 山根律子、板谷裕子、田中真砂、林昌洋：「妊娠と薬相談外来」- 虎の門病院 -、産科と婦人科、74、271-280、2007。
- 5) Werler MM, Mitchell A, Hernandez-Diaz S, Honein MA : Use of over-the-counter medications during pregnancy, Am. J. Obstet Gynecol, 193, 771-777, 2005.
- 6) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H : Dietary supplement use by community-living population in Japan: data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) , J. Epidemiol, 16, 249-260, 2006.
- 7) 菊地尚子、三浦昌朋、平野秀人、井上和幸、田中俊誠、鈴木敏夫：秋田大学医学部附属病院における妊婦のサプリメント使用実態と薬剤母乳移行性に関する認知度調査、日本病院薬剤師会雑誌、43、99-101、2007。
- 8) 中島研、石井真理子、櫛田賢次、村島温子、山口晃史、渡邊典芳、荒田尚子、伊藤直樹、渡邊央美、入江聖子、北川道弘：妊娠と薬についての相談の実際 -妊娠と薬情報センターの活動-、日本薬学会第128年会(横浜)抄録集、2008。
- 9) Slone D, Heinonen OP, Monson RR, Shapiro S, Hartz SC, Rosenberg L : Maternal drug exposure and fetal abnormalities. Material and methods, Clin. Pharmacol Ther, 14, 648-653, 1973.
- 10) 横浜市立大学 先天異常モニタリングセンター、2006年度外表奇形等統計調査結果
(<http://www.icbdsrj.jp/2006data.html>)。

◆臨床

神経性食欲不振症の病態 — 内分泌障害・骨粗鬆症など

堀川 玲子

国立成育医療研究センター内分泌代謝科

近年、わが国における中枢性摂食異常症の若年化が問題となっている。小児・思春期の摂食異常症の結果起こる低栄養状態は、成長・性腺機能に影響を及ぼし、低身長症や妊孕性の低下、骨粗鬆症の増加に至るだけでなく、心理社会的成熟も障害される可能性があり、社会的損失も懸念される。自験例、文献をまとめると、小児期の神経性食欲不振症では成長障害、最大骨量獲得の障害、性腺機能成熟障害が認められる。比較的短期間にAN発症前の身体状況まで回復すれば、これらの機能・生化学所見等は回復が見込まれるが、長期にわたる障害では回復困難となる危険性もあり、結果として成人身長低下、若年期からの骨粗鬆症を招きかねない。さらに、脳の成熟にも問題が出る可能性がある。今後、発症予防、早期発見および早期治療の体制を確立することが、喫緊の課題と考えられる。

キーワード

神経性食欲不振症, 成長障害, 最大骨量, 性腺機能低下症

はじめに

神経性食欲不振症 (anorexia nervosa: AN) に代表される、器質疾患を伴わない中枢性摂食異常症は、難治性疾患克服研究事業における臨床調査研究対象130疾患の一つである。近年、わが国における中枢性摂食異常症の若年化が問題となっている。小児・思春期の摂食異常症の結果起こる低栄養状態は、成長・性腺機能に影響を及ぼし、低身長症や妊孕性の低下、骨粗鬆症の増加に至るだけでなく、心理社会的成熟も障害される可能性があり、社会的損失も懸念される。本稿では中枢性摂食異常症の小児期の実態、および内分泌障害について、成長と成熟・骨粗鬆症の問題を中

心に述べる。

1 小児期の実態

1) 中枢性摂食異常症は低年齢化しているか
中枢性摂食異常症 (AN) が先進国で問題となってきた1960年代、この疾患は20歳以上の若年女性になりやすいとされていたが、1970年代後半には、高校生女子の間に発病を見るようになった。さらにこの10年間、小児と母性専門という我々の施設の特性から、当院を受診するAN患者の3/4は中学生であり、小学生も少なくなってきた。施設特性のバイアスはあると思われるが、中学生の発症者から学校の状況を聴取すると、各学年に患児本人以外に必ず1人以上の罹患者が存在す

る。1学年を200人程度と仮定すると、その学校では100人に1人のAN患者がいることになる。

学校間格差は存在するものと考えられ、特に女子校、外来で聴取した限りではその中でも進学校に集積する傾向があるようである。東京都内を例にとると、一般に私立の進学校では男子校も女子校も各学年の平均体重は標準を下回っており、全体にやせの傾向が示唆される(私信)。

中学校受験の加熱している首都圏では、女兒において受験を終えた中学入学後、夏休みを境にしてANの発症が増えているようである。我々の施設での経験例でも中学性の受診者のうち、受験経験者は約60%にのぼり、そのうちの約60%はこの時期の発症である。ただし、受診者は各学校の養護教諭が指摘して受診するものも多く、各学校でのANへの関心の高さや問題意識の高さにも依存しているものと考えられる。

低年齢化の問題は、小学生にも及んでいる。小学校年齢の摂食障害は広汎性発達障害(PDD)などが背景にあり、成人のANとは成因が異なる面がある。一方で、そのような背景のない、いわゆる思春期(中高生)にみられるANと同様の、ダイエットを入り口としたANが小学校高学年から見られるようになってきた。発病の一因としてのPDDを完全に除外診断することは困難であり、以前の社会環境ではこのような背景をもっていてもAN発症には至らなかったものが、現在の社会要因でANという形が疾病表現型になってきている可能性はある。いずれにしても、実際に低年齢化しているかどうかを判断するには、疾病サーベイランスが必要である。

2) 身体成熟への適応の問題

二次性徴を迎える年齢は、戦後栄養状態の改善とともに早くなり、初潮年齢では約2.5年の早期化が認められる。また、18歳時の身

長・体重も増加している。このような体格と成熟の変化(secular trend)はここ10年はほぼ横ばいで、人種的、生物学的到達点に至ったものと思われる¹⁾。

現在、厚生労働省研究班による中枢性思春期早発症の診断の手引きでは、女兒の思春期早発症は乳房腫大が7.5歳未満、陰毛8歳未満、初経10.5歳未満で開始の場合、男児では外生殖器増大9歳未満、陰毛10歳未満、変声11歳未満で開始の場合である²⁾。AN女兒では、中枢性思春期早発症の診断基準には適合しないが思春期早発傾向が見られる³⁾。

二次性徴に伴う体脂肪の沈着は、月経を迎える前後の思春期成長のピークを迎えた頃から起こり始めるが、二次性徴も含めてこれらの変化に対してネガティブな印象を持つ親が増加している。

最近の診療でよくみられるのは、「最近の子どもはどんどん大きくなっている」「二次性徴が早くくするのは子どもがかわいそう」という親の固定観念である。また、女兒の思春期に当然起こる、身体が丸みを帯びるという身体的変化に対し、理解なく「太った」と指摘する父母が多くみられる。思春期に対するマイナスのイメージを親が持っている、子どもも成熟に対してネガティブな感情を抱くようになる例があり、実際に思春期の変化と向き合っていけなくなる⁴⁾。

3) 社会環境と社会生活への適応

思春期の子どもたちは身体の成長・成熟とともに、その身体環境と社会環境の変化に誘導されて精神的成長と成熟を遂げる。この変化は通常同期して起こる事柄であるが、Gluckmanらが興味深い報告をしている⁵⁾。有史以来、200年前の産業革命の時代に都市部の生活が豊かになり栄養状態の改善が進むまでは、人類の推定初潮年齢と心理社会的成熟年齢は同期していた。ところが現代では、社会的複雑性と過栄養により、初潮年齢は早

まっているが心理社会的成熟年齢は遅れ、この二つに差が生じている、という、このような身体的成熟と精神的成熟の同期が乱れることは、200年前より以前というより、おそらく第二次世界大戦前にはなかったような問題（成熟していくことへの戸惑いや誘惑、それに対処できない未熟さ）と誤った対処法を生む。

精神的成熟が遅れている理由である社会的複雑性は、社会的多様性ということもできる。情報量が受容できる範囲を超えている一方で、判断して決定する能力は育っていない。メディア（テレビ、インターネット）から出てくる情報は強弱がなく、重要なこととそうでないこと、正しいことと正しくないこと、好ましいことと好ましくないことが全て並列で供給される。また、小児期からの人間関係の希薄さ、関係構築の稚拙さも問題である。家族において、あるいは地域において幅広い年齢層の小児が集団で行動する中で学ぶべきことが学ばれていないという現実もある。幼稚園、小学校と、同じ年齢の子どもで集団が形成され、上下の関係を学ぶ機会が少なくなっている。

「やせ願望」へのメディアの影響は広くいわれていることである。最近ヨーロッパにおいて、BMIが18を切るやせたモデルのメディアへの登場を規制するよう小児科学会から要望が出された。日本でも、明らかに病的やせであるタレントのメディアへの露出は、小児思春期の児への影響が懸念される。また、最近のお笑い番組の中で、人の身体的特徴をあげつらう場面が多く見られ、楽しい笑いの一線を越えることもあるように思われる。

メディアの影響が強く考えられる具体的な例が、低年齢のANである。比較的low年齢発症のANには、先に述べたように思春期早発傾向を認める例がある。思春期には脂肪沈着という身体組成の変化が起こってくる。乳房のふくらみといった変化への戸惑い、大人に

なることへの不安、メディアにより固定化されたやせ志向との齟齬、集団の中の他者との違いへの不安などから、ANに陥る危険性がある。

また、思春期早発傾向を認めなくても、単なる憧れと浅薄な理解でダイエットを行い、ある程度の成果が現れたためにさらにダイエットに加速がかかり、飢餓症候群を生じてANになったと思われる例もある。このような低年齢ANでは、成長そのものが停止してしまうことも少なくない。もちろん二次性徴の発来はなくなる。

2 小児中枢性摂食異常症の病態

1) 成長障害

成長期の小児の低栄養は、成長障害を引き起こす。ANの低栄養状態も成長障害の原因となる。我々は、小児ANにおける成長障害の期間と重症度、回復が可能であるかを検討した⁹⁾。対象は年齢が20歳未満のAN45例。ANの診断は、厚生労働省中枢性摂食障害研究班報告および米国精神医学会の診断基準を参考に行った。男子6例、女子39例、発症年齢は8～15歳（平均11.6歳）、年齢は8.3～16.3歳（平均13.6歳）、肥満度は-25～-44%に分布し、平均-33.5%であった。成長のデータは母子手帳・学校の健康手帳より得た。「成長障害・成長の停止」は、病的な身長体重増加不良または減少が、明らかなAN発症（急激な体重減少）前の長期間（6カ月以上）にわたって存在するものとし、具体的には成長曲線のSDラインを超える低下を示したものとして成長曲線上からピックアップした。その結果、治療開始前に、急激な体重減少に伴い成長曲線上明らかに不自然な成長率の低下を示した例は、45例中30例、66.6%に認めた。さらに、急激な体重減少以前に、「成長障害・成長の停止」は、45例中8

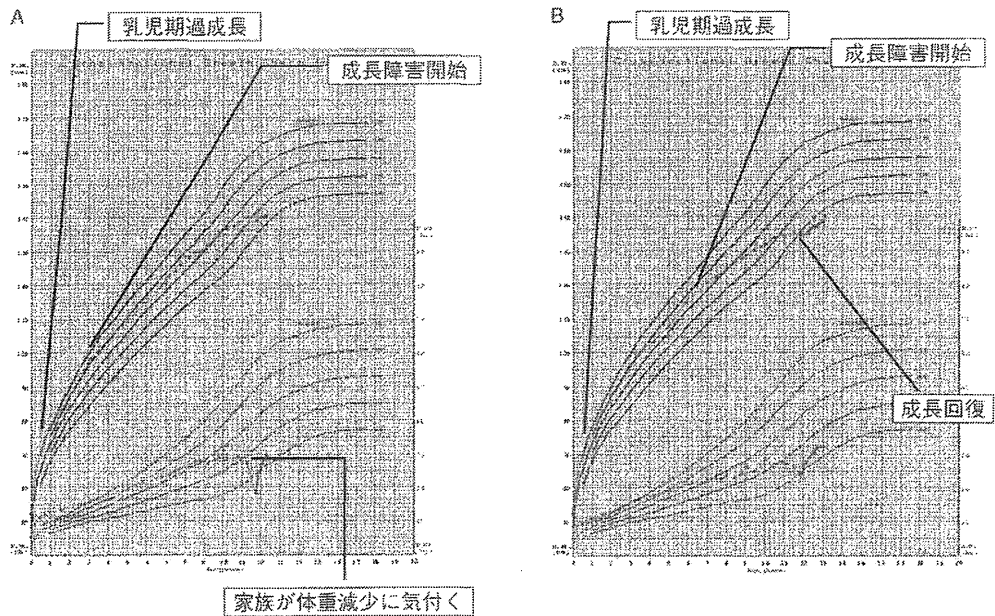


図1 小児期発症ANの成長曲線

A: 成長回復例

B: 成長未回復例

両症例ともに明らかな体重減少の前に身長体重増加不良の時期が長期間存在する。

例（男児1例、女児7例）に認め、その期間は 49.5 ± 14.23 カ月（平均 \pm SD、27～70カ月）であった。急激な体重減少のみられたAN発症時の身長SDは -1.27 ± 0.07 SD（ $-2.2 \sim 2.0$ SD）で、初診時身長SDは $-2.6 \sim +0.74$ SDに分布し、平均 -0.86 SDであった。遺伝的素因を考慮し、両親の標的身長SDと現在の身長SDとを比較したところ、 -0.65 ± 0.17 SDの差が認められた。治療後、骨端線が閉鎖しておらず最終身長に達していないと思われた症例における成長率の改善は、体重が急激な体重減少前の体重以上に回復したもののみ認められた（図1）。

成人ANでは成長ホルモン（GH）分泌が過剰となることが知られている。GH分泌は、低栄養状態では短期的には上昇、長期的には低下するとされているが、小児のANにおける成長率低下にどのような内分泌機能の変化

が関与しているのであろうか。我々が調査した45例では、血中IGF-I値は全例低下していたが、成長ホルモン分泌について調べたところ、GH分泌負荷試験を行った12例中4例で低下反応を認め、過大反応を認めたのは4例のみであった。また、負荷試験に対しGH分泌が正常であった4例でも、2例でGH夜間分泌の低下を認めた。GH分泌低下を認めた症例の罹病期間をみると、過大反応を示した症例との差はなく、比較的短期間でGH分泌が低下する可能性が示唆された。このように、GH分泌は負荷試験に対する反応性と内因性分泌を合わせると、約半数例で低下していた。小児ANの成長障害には、GH分泌能の低下も関与している可能性が示唆された。

このように小児期のANでは、骨端線が閉鎖していない成長期にある場合、身長SDが約 -1 SD低下する成長障害を来し、さらに約

20%の症例では、体重の停滞に伴う成長障害は平均4年前から始まっており、成長をフォローすることで早期発見が可能であった。

成長ホルモン分泌能低下例に成長ホルモン治療の適応があるかどうかは議論のあるところである。Non-thyroidal illnessに甲状腺ホルモンを補充することに問題があるように、脂肪組織の代謝促進に作用する成長ホルモンを使用するのは、代謝の面では負に働く可能性がある。また、成長ホルモン治療は栄養が保たれていなければ有効性が低いことはよく知られており、治療適応は体重が回復しつつある例に限られると考える。

2) 性腺機能とその影響

小児期のANにおいても中枢性の性腺機能低下が認められる。初潮のあった症例は無月経となり、初潮を迎えていない女児では二次性徴の遅滞を認める。男児においても同様で、我々の経験した2症例では、18歳になっても精巣容積が5~8mLと思春期初期の大きさで、男性ホルモン分泌も感度以下であった。

思春期の性ホルモン、特に女性ホルモンは脳神経回路の再構築に重要であるとされている⁷⁾。脳神経系のネットワークは可塑性があり、思春期の性ホルモン上昇期より20歳代までネットワークの再構築がなされる。これが人間関係の構築や物事の決定能力、危険回避や危険を取って冒す判断などにつながるとされている。つまり、この時期に性腺機能低下がありこのような脳内ネットワークの成人化がなされないと、その後の社会生活に影響が及ぶことになる。

性腺機能低下例に対する性ホルモン補充療法の是非は議論のあるところである。小児のANでは、発病の一因に成熟拒否があると言われている。小児精神科領域では、性ホルモンの投与はこのような心理状態に負に作用するという考え方があり、性ホルモンの補充療法には否定的である⁸⁾。一方で婦人科からは、

将来の妊孕性の確保や骨密度の観点から積極的な補充療法を勧められることが多い。一般に思春期遅発症の定義は、女児で14歳、男児で15歳まで二次性徴が認められない場合である。我々はこの定義に基づき、これを超えた年齢の症例に対しては、精神療法を併用しながら本人の同意が得られれば積極的に性ホルモン補充を行っている。精神療法の成果もあるが、積極的に性ホルモン補充を行い月経を誘導した症例では、その後の体重回復が顕著に認められている。

3) 骨密度の低下

骨塩量は、二次性徴開始期より上昇して16歳前後で最大骨量 (Peak Bone Mass: PBM) に達する。PBMは20歳代後半まで維持され、その後低下していく。PBM獲得に必要な要素は、主として性ホルモン、支持する要素として成長ホルモン分泌 (特に思春期の成長ホルモン分泌上昇)、さらに体重増加、加重運動が挙げられる。これまで述べてきたように、ANでは性腺機能低下、成長ホルモン分泌低下 (あるいはIGF-I低下)、体重減少が見られ、PBM獲得を妨げる状態である。図2に症例を示す。この症例は新体操の選手であり、運動量が豊富であるにもかかわらず、骨密度は低値である。

小児・思春期ANにおける骨密度低下が不可逆的であるかどうかは、議論のあるところである。Misraらは思春期ANの骨密度低下はその後に体重が回復しても上昇しないとし

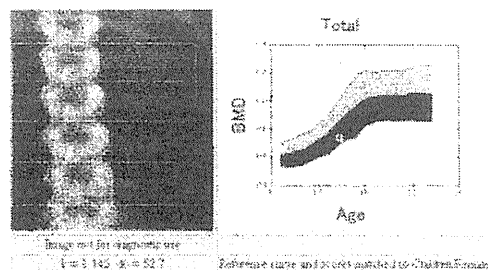


図2 若年スポーツ選手における骨密度の低下

ている⁹⁾。一方、思春期遅発を示す小児ANでは、性ホルモンの上昇・成長の回復に伴う骨年齢の進行に併せ、骨密度が上昇する。すなわち、骨成熟の信仰・身体成熟の進行がどの程度であるかによって、測定値が異常に低値であるかどうかを判断すべきであり、成人のように単純に骨密度測定値が低値＝骨粗鬆症とは診断できないことに留意する必要がある。

治療適応についても同様で、暦年齢相当の骨密度が低値であっても、骨年齢相当の骨密度が標準範囲内か著しい低値をとっていないければ、当面は経過観察でよいと思われる。ただし、長期にわたる低栄養状態の持続が認められ、性腺機能の回復が遅れる場合、血中のビタミンKの不足を認めるため、ビタミンK製剤の投与は考慮してもよいと思われる。

まとめ

小児期のANでは成長障害、最大骨量獲得の障害、性腺機能成熟障害が認められる。比較的短期間にAN発症前の身体状況まで回復すれば、これらの機能・生化学所見等は回復が見込まれるが、長期にわたる障害では回復困難である可能性もあり、結果として成人身長低下、若年期からの骨粗鬆症を招く可能性がある。さらに、脳の成熟にも影響が出る可能性がある。今後発症予防、早期発見・早期治療の体制を確立することが喫緊の課題と考えられる。

本稿に記載した研究は、以下の研究費に拠った。
厚生労働省難治性疾患研究事業 中枢性摂食異常症研究班（主任研究者 小川佳宏）
厚生労働省成育委託研究事業

文献

- 1) Parent AS et al: The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr Rev* 24(1): 668-693, 2003
- 2) 厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班: 平成13年度総括研究事業報告書. 中枢性性成熟症（思春期早発症）診断の手引き
- 3) 堀川玲子: 中枢性摂食異常症の病因・病態に関する臨床研究 中枢性摂食異常症研究班 厚生労働科学研究報告書, 2008
- 4) 堀川玲子: 思春期医学-何が問題なのか. *小児科臨床* 60(1): 13-22, 2006
- 5) Gluckman PD, Hanson MA: Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 17(1): 7-12, 2006
- 6) Horikawa R: Stunted Growth and hypothalamic-pituitary dysfunction before and after eating disorders in children and adolescents. *Clin Pediatr Endocrinol* 14 (suppl 24): 59-62, 2005
- 7) Sisk CL, Foster DL: The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 7(10): 1040-1047, 2004
- 8) 中村恵子ほか: 15歳以前に発症した摂食障害の臨床的特徴—11年間の44例について. *小児の精神と神経* 35: 109, 1995
- 9) Misra M, Klibanski A: Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* (1-2): 91-99, 2006

筆者プロフィール

堀川 玲子（ほりかわ れいこ）

1983年東北大学医学部卒業、1983～1985年国立病院医療センター（現国立国際医療センター）小児科研修医、1989年東京女子医科大学大学院修了、1989～1994年国立小児病院内分泌代謝科レジデント、国立小児医療研究センター内分泌研究室研究員、1994～1996年米University of Virginia Postdoctoral Research Fellow（米国）、1996～2002年2月国立小児病院内分泌代謝科医員、2002年3月国立成育医療センター総合診療部思春期診療科医長、2004年7月より現職。