

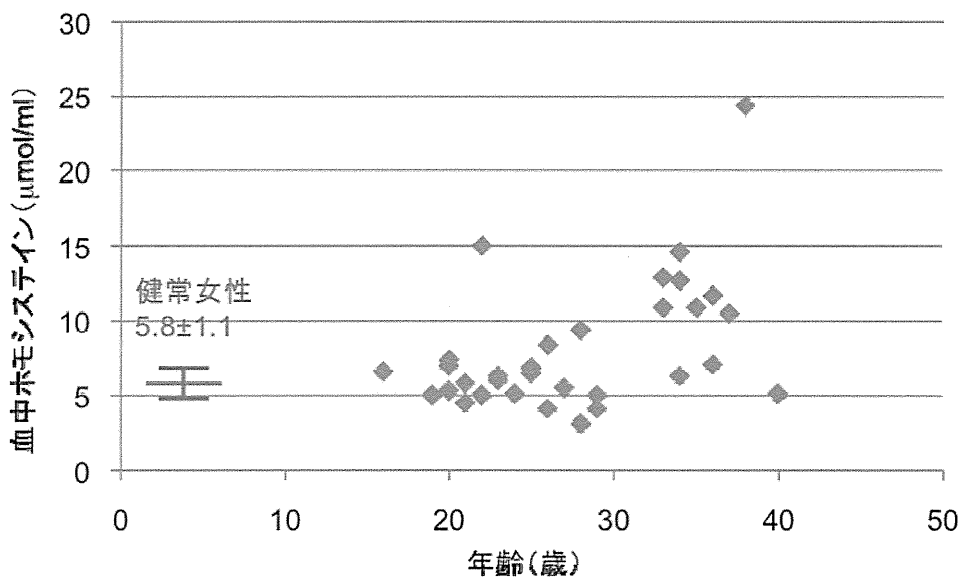
表1 健常女性と神経性食欲不振症患者の骨質マーカー

骨質マーカー	健常女性 (n=12)	神経性食欲不振症 (n=34)
ホモシステイン (mmol/ml)	6.4±0.8	7.6±4.8
ペントシジン (ng/ml)	53.7±5.5	43.8±2.9

Mean ±SD

図1 神経性食欲不振症患者における年齢と血中ホモシステイン値

n = 34



神経性食欲不振症患者における低栄養からの回復過程での、 基礎代謝・体組成・摂食関連ペプチドの変動

分担研究者	久保 千春	九州大学病院	病院長
	河合 啓介	九州大学病院心療内科	
	山下 さきの	九州大学病院心療内科	
	須藤 信行	九州大学大学院医学研究院心身医学分野	教授

研究要旨 我々は入院治療した神経性食欲不振症患者（AN）14名について、入院2週間後、6週間後、10週間後に体組成・間接熱量計による安静時代謝量（RMR）・摂食関連ペプチド（レプチン、グレリン、Neuropeptide Y など）を測定した。さらに、その14名をBMIの中央値（BMI 12.5 kg/m²）で2群に分類、低体重群に限定して検討した。入院による栄養療法のプロトコールは30-40 kcal/kg/day より開始、経鼻経管栄養を併用しながら2週間ごとに200kcal/day 増量した。全症例の検討では、摂取エネルギーは6週間後、脂肪量は10週間後から有意に増加した。RMR・除脂肪量は有意な増加に至らなかった。低体重群では、摂取エネルギー・体重・除脂肪量は6週目、脂肪は10週目から有意に増加した。経過中に体重あたりのRMRは有意な変動を示さず25-30 kcal/kg/day であった。全症例の検討で、測定を行った期間、摂食関連ペプチドに有意な変化が認められたのは、入院10週間後のレプチン値のみであった。痩せを呈する患者ではその程度により体組成の回復のパターンが異なること、RMRは健常人と同等を保っていることが明らかとなった。

研究目的

神経性食欲不振症患者（Anorexia nervosa: AN）の低栄養状態から回復は治療の基本である。そのため栄養状態の評価やその回復過程をバイオマーカー等で客観的に理解することは重要である。

我々は、これまでにAN患者の入院時のBMI値と体組成の関連を検討し、BMIが13 kg/m²以下になると、貯蔵エネルギーである体脂肪（fat mass: FM）が枯渇し、筋肉等の異化によって主にエネルギーが産生している可能性や、除脂肪量（骨格筋量・内臓重量・血液量など: fat free mass: FFM）が低下するほど身体的要因による緊急入院のリスクが増加することを報告してきた（1,2）。また、昨年度は、入院時BMIが低値（14 kg/m²以下）の患者ほど、体重が回復する初期（入院4週目）にFFMが増加する割合が高いこと、安静時代謝量（resting metabolic rate: RMR）や血清レプチン値の増加時期はFFMが増加する時期より遅れることを報告した（3）。今年度、昨年に続き、AN患者の体重増加時における体組成や摂食関連ペプチドの変化について症例数を

増加させて検討した。さらに、入院中の体組成変化を部位別に詳細に解析した。

研究方法

1. 対象は治療目的で九州大学病院に2009年以降に入院した女性AN患者のうち入院期間が10週間以上で研究に同意した患者14名。
2. 全例、AN患者への統合的治療である行動制限を用いた認知行動療法を行った（4）。食事は30-40 kcal/kg/day より開始して、2週間ごとに200kcal/dayを目安に増量した。経口摂取量が目安に満たない場合は、経鼻経管栄養を併用した。
3. 入院2週後、6週間後、10週間後にインピーダンス法（TANITA DC-320）により体重、体脂肪率、FM、FFMの測定、間接熱量計（CHESTAC-7800）でRMRの測定を行った。また同時期に採血検査にて、血清レプチン、可溶性レプチンレセプター、Neuropeptide Y（NPY）、インスリン、アシル化グレリン、デスアシル化グレリンを測定した。入院時の脱水や浮腫の影響を除外するため、初回の測定は急速な体重変動が消失す

- る入院2週目とした。
- さらに、その14名を BMI の中央値 (BMI 12.5 kg/m²) で2群に分類し、低体重群に限定して、経時的な変化を検討した。
 - また、体重当たりの RMR、FFM 当たりの RMR を2群間で比較した。
 - 全症例につき、入院時と退院時に二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA 法: HOLOGIC QDR-4500) により頭部、四肢、体幹部の重量、FM、FFM の測定を行った。骨塩量は全身量を測定した。
 - 各因子の経時的な変化は反復測定の分散分析を用いて検定を行った。また、グループ間の差は χ^2 検定を行った。p<0.05を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学病院の倫理委員会の審査で承認を得ており、参加者には全員紙面によるインフォームドコンセントを得た。

研究結果

- 全症例における入院2週後、6週間後、10週間後のエネルギー摂取量、体重、RMR、FM、FFM の変化を図-1に示す。エネルギー摂取量は6週間後より、体重と FM は10週間後より有意な増加が認められた。
- BMI が12.5kg/m²以下の患者に絞って同様の検討を行った (図-2)。体重と FFM は6週間後より、FM は10週間後より有意な増加が認められた。RMR は経過中に有意な増加は見られなかった。
- 患者を BMI が12.5 kg/m²を境に2群に分けた場合の体重当たりの RMR と FFM 当たりの RMR を図-3に示す。2群間に有意な差は認めず、その値は25-30 kcal/kg/day であった。
- 入院中の四肢と体幹部の FM と FFM の変化量を示す (図-4)。BMI が12.5kg/m²以下の群で四肢の FFM、体幹部の FFM の増加量が共に有意に多かった。FM の変化量は部位別にみても2群間に有意差はなかった。
- 全症例における経時的な生化学検査 (血清レプチン、可溶性レプチンレセプター、NPY、インスリン、アシル化グレリン、デスアシル化グレリン) の結果を示す (図-5)。現時点では症例数が少なく評価は困難であるが、測定を行った期間で有意な増加が見られたのは、入院10

週目のレプチン値のみであった。可溶性レプチン受容体は入院6週目で低下する傾向が認められた。

考察

AN 患者の入院治療中の RMR・体組成変化・摂食関連ペプチドを経時的に測定した。

BMI が12.5kg/m²未満の極度の低体重群は入院6週間後に FFM が有意に増加していた。この結果は我々が以前より提言している、入院時に BMI が低値の患者ほど体重回復期に FM より FFM が増加する可能性を裏付ける結果であった (図-6)。

また、体重当たりの RMR、FFM 当たりの RMR は入院時と比べて6週間後、10週間後で有意な差はなかった。この結果は、18-29歳の健常な日本人女性の基礎代謝基準値 22.1 kcal/kg/day (5) と同程度であり、筋肉量の予測値にみあった RMR であった。体重が低下した AN 患者においても体重や FFM に対する代謝は一定に保たれていることが明らかとなった。

RMR は体重や FFM と相関する (6)。しかしながら、本研究では入院6週間後に FFM が増加しているにも関わらず、RMR は測定期間中に有意な増加が認められなかった。これは何らかの代謝の変化があると考えられるが、今回はその要因を明白にはできなかった。間接熱量計による RMR の測定には数種類あり、尿中窒素排泄量、呼気と吸気中の二酸化炭素量・酸素を測定する方法が各栄養素の燃焼量の測定が可能で最も正確である。本研究においては呼気中の成分のみの測定法であったため、栄養素の燃焼量までは推定できていない。いずれにしても FFM の増加と同時に RMR が増加しないことは、体重の回復には合目的であると考えられる。今後、窒素排泄量などの測定を行うことで、RMR が増加しない要因の解明につながる可能性がある。さらに、栄養素の摂取や体内動態の理解の助けとなり、AN 患者の栄養状態の評価に加え、栄養療法の統一化に貢献できると考える。

さらに、摂食関連ペプチドの検討では、入院後に有意に変化したのは入院10週目のレプチンのみであった。レプチンは食欲を抑制し、エネルギー消費を亢進させることで体重を一定に保つ方向に働く。このレプチンの変化は FM の変化に一致していた。NPY は NPY1 受容体を介して、グルココルチコイド依存性に脂肪組織の蓄積を促進、また、脂肪細胞で

も合成され、前脂肪細胞の造成を刺激していると報告されている(7,8)。しかし、今回はレプチンやFMの変動にNPYは関与していなかった。

結論

AN患者の体重と体組成変化を経時的に測定した。BMIが極度に低値の際は脂肪重量の回復より、除脂肪体重の増加が優先される。また、その際に安静時代謝量は増加しない。

参考文献

1. S Yamashita, K Kawai, T Yamanaka, et al. BMI, body composition, and the energy requirement for body weight gain in patients with anorexia nervosa. **Int J Eat Disord.** 43: 365-71. 2010
2. K Kawai, S Yamashita, T Yamanaka, et al. The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study. **BioPsychoSocial Medicine.** 5: 14, 2011
3. 久保千春, 河合啓介, 山下さきの, 瀧井正人, 須藤信行: 神経性食欲不振症患者における低栄養が心身に及ぼす影響 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
4. 河合啓介, 久保千春 中枢性異常症 心療内科的アプローチ **Pharma Medica-特集やせの医学** 27: 63-67, 2009
5. 厚生労働省 日本人の食事摂取基準(2010年版)
6. MD Mifflin, ST St Jeor, LA Hill, et al.. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. **Am J Clin Nutr** 51: 241-7, 1990
7. K Kos, AL Harte, S James, et al. Secretion of neuropeptide Y in human adipose tissue and its role in maintenance of adipose tissue mass. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 293: E1335-40, 2007;
8. K Yang, H Guan, E Arany, E. et al.. **FASEB J.** 22: 2452-64, 2008;

研究発表

論文発表

1. K Kawai, S Yamashita, T Yamanaka, M Gondo, C Morita, T Nozaki, S Takakura, T Hata,

Y Yamada, S Matubayashi, M Takii, C Kubo, N Sudo. The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study. **BioPsychoSocial Medicine.** 5: 14, 2011

2. N Amemiya, M Takii, T Hata, C Morita, S Takakura, K Oshikiri, H Urabe, S Tokunaga, T Nozaki, K Kawai, N Sudo, C Kubo. The outcome of Japanese anorexia nervosa patients treated with an inpatient therapy in an internal medicine unit. **Eat Weight Disord.** *in press.* 2011
3. 河合啓介, 山下さきの 神経性食欲不振症の栄養管理の注意点 臨床栄養 119: 29-33, 2011
4. 薬局増刊号 病気と薬 パーフェクト BOOK 2011 神経性食欲不振症(分担) 河合啓介 南山堂 62: 1083-1085, 2011

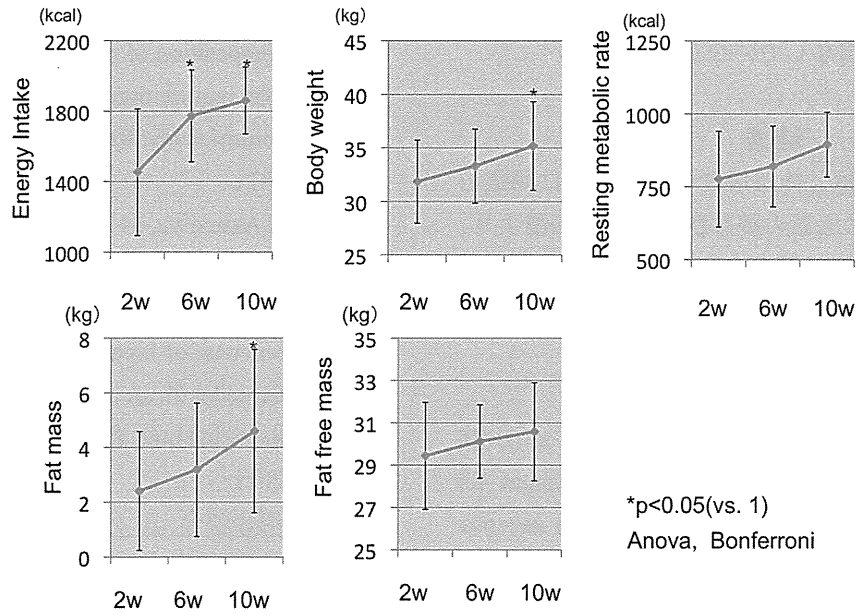
学会発表

1. K Kawai, S Yamashita, M Takii, T Nozaki, S Takakura, C Kubo, N Sudo: The change of somatic parameters in the recovery process from malnutrition state in anorexia nervosa. The 21st World Congress on Psychosomatic Medicine, August 25-28, 2011, Korea
2. 河合啓介, 瀧井正人, 久保千春, 須藤信行: シンポジウム 摂食障害の新たな展開 神経性食欲不振症のバイオマーカー 第52回 日本心身医学総会 2011.6.9-10. 横浜
3. 河合啓介, 瀧井正人, 野崎剛弘, 久保千春, 須藤信行: シンポジウム 生活習慣病の心身医学、生活習慣病のターゲット 肥満介入の光と影 身体的心理的摂食調節機構に基づく肥満治療 神経性食欲不振症のバイオマーカー 第52回 日本心身医学総会 2011.6.9-10. 横浜

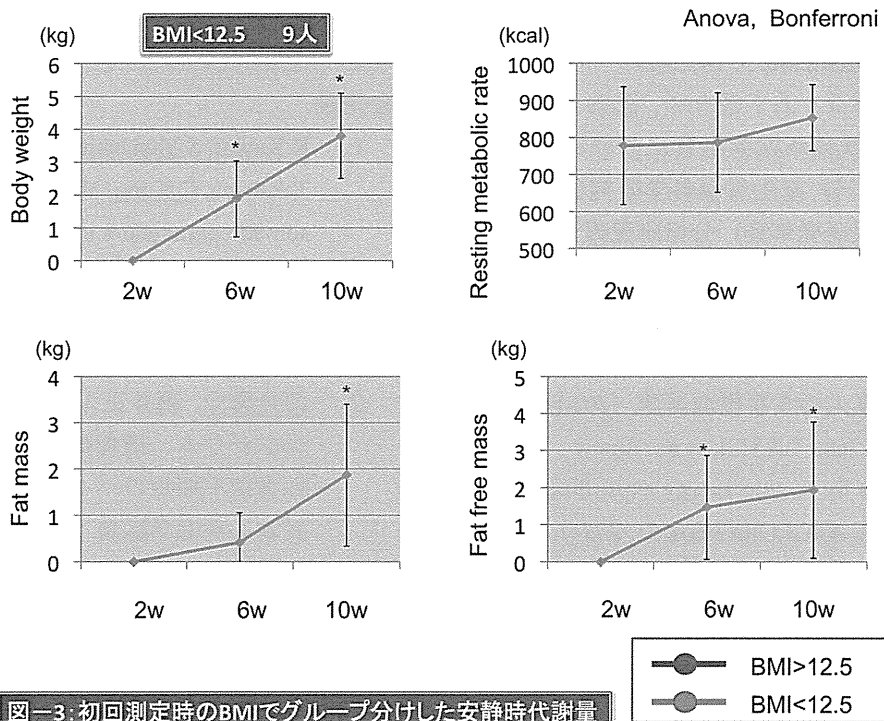
知的財産権の出願・登録状況

なし

図一：栄養療法後の摂取エネルギー、安静時代謝量、脂肪、除脂肪の変動



図二：低栄養群での栄養療法後の体重、安静時代謝量、脂肪、除脂肪の変動



図三：初回測定時のBMIでグループ分けした安静時代謝量

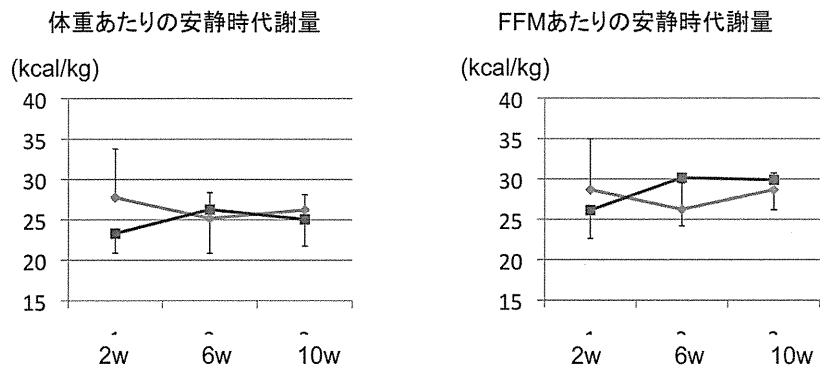


図-4. 部位別の入院中の脂肪量・除脂肪量の変化

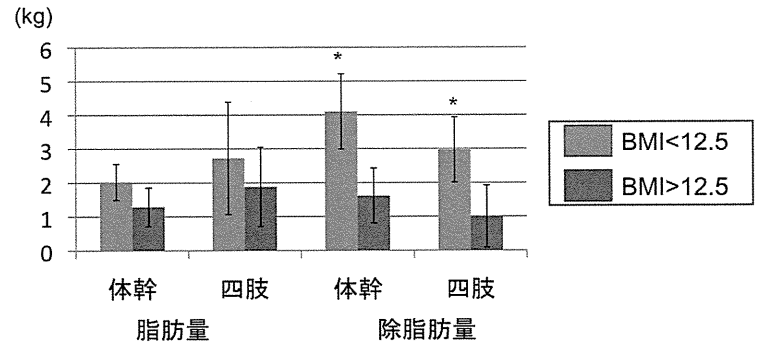


図-5. 栄養状態回復期の摂食関連ペプチドの変動

ANOVA

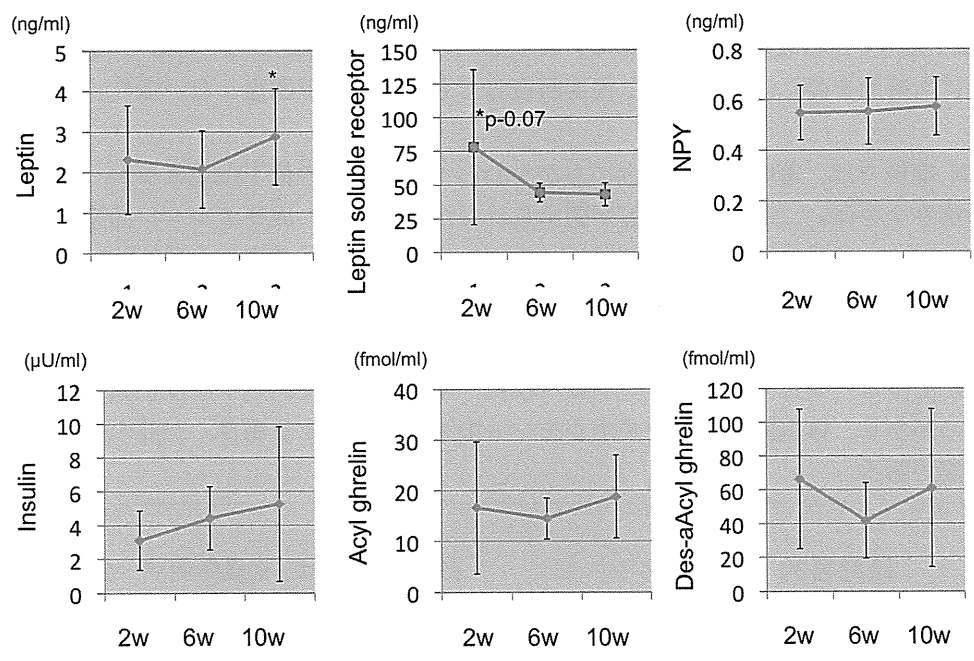


図-6. 極度の低栄養(BMI<12.5)からの回復期の体組成・安静時基礎代謝のまとめ

	2-6w	6-10w
体重	↑	↑
脂肪	→	↑
除脂肪	↑	↑
安静時基礎代謝量/除脂肪	→	→
安静時基礎代謝	→	→

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

小児思春期摂食障害の内分泌合併症
—成長ホルモン分泌不全症の合併例

分担研究者	堀川 玲子	国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長
研究協力者	生田 正憲	国立成育医療研究センター思春期心理科 医長
研究協力者	永井 章	国立成育医療研究センター小児期診療科 医長

研究要旨 本研究では、小児思春期における摂食障害のうち、神経性食欲不振症（AN）の実態把握と予後改善を目的として、内分泌合併症を検討した。症例は当科でANに合併した無月経・成長障害をフォローしている女子15名。全例で性腺機能の低下を認め、1例を除き全例で骨密度の低下を認めた。これらの症例では、性腺機能回復にも時間を要し、体重がある程度回復しても性腺機能が回復しない限り、骨密度の上昇は見られなかった。

9歳発症のAN症例では、著明なるいそうにもかかわらず、骨密度の低下は認めなかった。体重回復後も成長ホルモン分泌不全を伴い、成長率の回復が認められなかったため、成長ホルモン治療を行った。体重の回復は著しかったが、性腺機能の自然回復は緩徐であり、少量の性腺補充療法を補助的に行った。この結果、骨密度は標準範囲内で上昇を見た。

小児思春期ANでは骨密度の回復は性腺機能回復と一致し、体重回復のみでは上昇しない。積極的に性腺補充療法を進めた方がよい場合もあることが示唆された。また、AN症例の中には、成長ホルモン分泌不全を伴っているものがあり、体重回復後も成長ホルモン分泌不全が遷延する場合、一部の症例では成長ホルモン補充療法も必要である。

研究目的

神経性食欲不振症（AN）をはじめとする摂食障害の増加とその低年齢化は、先進国の共通の問題である。摂食障害の低年齢化は、現在の成長・成熟が妨げられるだけでなく、骨粗鬆症の予備軍になるなど将来にわたり身体の健康が障害され、さらには妊孕性の低下や胎児の成長が妨げられるなど、次世代への影響も懸念される。また、社会性の醸成など、精神的な成熟も不十分となる可能性もあり、社会的に問題である。本邦でも、思春期前後の児童・生徒の発症が増えていることが危惧されている。

本研究では、AN小児思春期例の骨密度の回復を明らかにすることを目的として、栄養改善に伴う骨密度の変化を調査した。このうち、骨密度正常であった若年発症の一例では、成長ホルモン分泌不全を伴っていた。この症例も併せて報告する。

研究方法

対象

国立成育医療研究センターでフォロー中のAN女子

15名。発病は、9歳発病が一例、他の14名は12～14歳で中学生になってからであった。ANの診断は、本研究班作成の診断の手引きに拠った。若年発症例では、身体所見や心理傾向などで総合的に診断した。病型は排出型4名、制限型11名であった。

12歳以降発病した者達は、9例が発病前に月経があり、発病後続発性無月経となっていた。6例は原発性無月経であるが、二次性徴の自然発来は見られていた。

罹患年数は、全例2年以上、最大5年であった。肥満度は治療前-20～-40%に分布し、治療後5例で肥満度15%以上20%以下の、肥満傾向となった。

方法

ANと診断された者に対し、治療開始前後で腰椎DEXAを施行、骨密度の変化を検討した。成長障害の著しい一例では、心理療法と栄養指導による栄養改善を図った上で、成長ホルモン分泌能の精査を行った。

研究結果

骨密度の変化

第2-第4腰椎骨密度 (AP) の Z スコアは、治療開始前-3.0-4.6SD に分布していた。易骨折性は認めなかった。治療により体重が増加しても、骨密度は改善せず、性腺機能の回復あるいは性腺補充療法によりエストロゲンの上昇後、骨密度の増加を見た。

骨密度正常・成長ホルモン分泌不全の一例

症例は現在14歳。9歳時、急激な体重減少に伴う著明なるいそう (-40%) を主訴に当院受診。広汎性発達障害の要素を背景に持った AN の診断にて、一般状態不良のため IVH と経管栄養により栄養改善をはかった。一般状態が回復した後、経口の栄養にて体重は徐々に回復。しかし、急激な体重減少が始まった時点からは、身長は年間 1 cm 程度しか伸びず、3年以上身長増加が見られないという、成長障害が顕著となり、身長は-3.5SD に低下した。成長ホルモン分泌刺激試験 (アルギニン、グルカゴン、クロニジン負荷試験) にて、成長ホルモン分泌低下を認めた。二次性徴も12歳まで全く認めなかった。頭部 MRI では以上所見を認めなかった。

以上より成長ホルモン分泌不全性低身長症を併発していると診断し、成長ホルモン治療を0.175mg/kg/w にて開始した。治療反応性は良好で、年間7cm の身長増加が2年間続いている。最近は本人も食欲があり、身長も伸びているが体重増加も著しく、肥満度は+5% に上昇した。本人の性ホルモンは緩徐な回復を認めたが、性ホルモンの少量の補充を行い、回復を補助した。

骨密度は、初診時から低下を認めず、-0.3SD であった。思春期年齢に入ると骨密度の標準曲線が上昇するが、本症例でも骨密度は上昇し、-1 SD を保っている。

考察

摂食障害の低年齢化は、現在の成長・成熟が妨げられるだけでなく、思春期年齢で獲得する最大骨量の獲得が障害され、骨粗鬆症となるなど、様々な点で健康が損なわれ、QOL の低下や精神性・社会性成熟の障害ともなっている。

今回の我々の検討では、小児・思春期年齢の AN では全例で性腺機能の低下を認め、1例を除き全例で骨密度の低下を認めた。これらの症例では、性腺機能回復にも時間を要し、体重がある程度回復しても性腺機能が回復しない限り、骨密度の上昇は見られなかった。このことは、小児期の骨密度の上昇が性ホルモン、特に女性ホルモンに依存性であり、低体重の影響はないか、あっても軽度であることを示している。

一方、9歳発症の AN 症例では、著明な類そうにもかかわらず、骨密度の低下は認めなかった。体重回復

後も成長ホルモン分泌不全を伴い、成長率の回復が認められなかったため、成長ホルモン治療を行った。体重の回復は著しかったが、性腺機能の自然回復は緩徐であり、少量の性腺補充両方を補助的に行った。この結果、骨密度は標準範囲内で上昇を見た。成長ホルモンの補充療法と性ホルモンを標準値に保つことで、骨密度は正常に保たれることが示された。

小児思春期 AN では、骨塩量の低下が問題となるが、体重回復による性腺機能回復を待つよりも、積極的なホルモン補充療法を行うことで骨塩量低下を予防できる可能性が示唆された。また、成長ホルモン低下は、低体重・低栄養によるものであることが多く、一般的には補充療法の対象とはならないが、今回の症例のように体重回復後も成長ホルモン分泌不全が遷延する場合、積極的補充療法も必要である。

結論

小児思春期 AN では骨密度の回復は性腺機能回復と一致し、体重回復のみでは上昇しない。AN 症例の中には、成長ホルモン分泌不全を伴っているものがあり、体重回復後も成長ホルモン分泌不全が遷延する場合、一部の症例では積極的補充療法も必要である。

研究発表

論文発表

1. 西村直子, 遠藤有里, 南前恵子, 木村真司, 高梨都, 堀川玲子, 田中敏章, 有阪治, 神崎晋, 花木啓一 低身長児が自分の身長に抱くイメージと心理社会的適応の関連: 対面式イメージ身長評価法を用いて 日本成長学会雑誌 17:33-39, 2011.
2. 堀川玲子 特集 やせとアディポサイエンス 神経性食欲不振症の病態—内分泌障害・骨粗鬆症など アディポサイエンス 7:256-261, 2011
3. 堀川玲子 低身長 (小人症) 臨床婦人科産科 65:338-343, 2011.
4. 堀川玲子 今日の小児治療指針 15 版 第7章 内分泌疾患 下垂体機能低下症 (第7章責任編集) 医学書院, 2011
5. 堀川玲子 小児慢性疾患のサポート 骨疾患 (五十嵐隆総編集 楠田聡専門編集) 中山書店 112-117, 2011.

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

中枢性摂食異常症の病因・病態に関する臨床および疫学研究

摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成
ワーキンググループ

鈴木（堀田）眞理¹⁾、堀川玲子²⁾、久保千春³⁾、尾崎紀夫⁴⁾、中里雅光⁵⁾、遠藤由香⁶⁾、横山 伸⁷⁾、
岡本百合⁸⁾、間部裕代⁹⁾

- 1) 政策研究大学院大学保健管理センター
- 2) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科
- 3) 九州大学病院
- 4) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野
- 5) 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野
- 6) 東北大学病院心療内科心身医学
- 7) 長野赤十字病院精神科精神医学
- 8) 広島大学保健管理センター精神医学
- 9) 熊本大学医学部附属病院小児発達学

研究要旨 本研究では、神経性食欲不振症（AN）実数と AN の若年化傾向の有無把握を目的とし、学校現場を対象とした全国疫学調査を行うこととした。そのパイロット研究として東京を中心とした首都圏における実態調査を進め、首都圏での AN の実態把握と調査の妥当性を検討した。全国ネットワーク拠点では、実態調査の準備を進めた。対象は、首都圏小中学校と東京都下高等学校の養護教諭と、小学校5年から中学3年までの生徒本人。

養護教諭への体重減少があり AN と診断された、あるいは疑われている症例数の質問紙調査、同意の得られた小中学校では生徒本人に対する EAT26 質問紙調査を行った。実際に調査参加した小中学校生徒は24727名、養護教諭は110名。高校生は、308校中150校（49%）から有効回答が得られた。対象となった公立/私立の女子生徒数は1年生：6679/15526人、2年生：6544/15785人、3年生：6279/15271人で、3学年で66084人であった。男子生徒の総数は44156人であった。東京を中心とする首都圏の小・中学生、高校生の神経性食欲不振症の有病率はそれぞれ、0.209%、0.674%、0.245%であった。発病は小学生でも認められ、中学に入ると女子で増加し、中3女子で著増していた。有病率では、男子にも有病者は一定頻度認められ、女子では小5からコンスタントに存在し、中2、中3と学年が進むと増加していくことが明らかとなった。

20年ぶりに実施予定の全国各地域での疫学調査は、最近の患者数の動向を把握し、予防と早期発見体制の確立を目指す点で、医学的意義は大きいと考えられる。

背景と目的

中枢性摂食異常症は若年女性に好発する心身症で、致死的な合併症を伴い、低身長や骨粗鬆症など身体的後遺症を残し、慢性遷延化すると本症特有の心理や行動異常によって社会参画の障害になる。当班では過去三回の全国調査を行なっている。旧厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班サーベイランス分科会が作成した全国の病院リストから 300 床以上の病院を対象に、1980～1981 年、1985 年、1992 年に受診した患者についての医療機関宛のアンケート方式で行った。1992 年の調査の回収率は 37.4%で、神経性食欲不振症と神経性大食症の 10～29 歳女子 10 万人あたりの有病率は

14.8 と 6.7 人であった。一方、1992 年に行われた日本教職員組合「児童生徒の健康診断実施状況調査」で、回答が得られた全国の中学高等学校の養護教諭へのアンケートでは、神経性食欲不振症の有病率は 29.2 人/中学生 10 万人 47.4 人/高校生 10 万人で、当班の調査より高率であった。病院を対象にした調査による有病率が過小に評価される可能性が考えられた。そこで、今回は、東京都・神奈川県、福岡県、愛知県、宮崎県、宮城県、長野県、広島県、熊本での地域調査を行うこととした。そのパイロット研究として、2011 年度に、東京都と神奈川県における有病率を調査した。その調査結果と他県での進捗状況を報告する。

対象と方法

(1) 東京都を中心とした首都圏の小学生、中学生

対象

日常、児童・生徒の健康状況を把握している小中学校の養護教諭と、小学校5年から中学3年までの生徒本人を対象とした。今年度の研究では、全国疫学調査に先立ち首都圏の国公立高と私立校の質問紙調査を進めた。

方法

質問紙調査では以下の3点を調査項目とした。学校の判断により、2)の調査のみの協力も可とした。

1) 小学校5, 6年、中学1, 2, 3年生の、今年度と昨年度の身長体重データ(各学年4月のデータ、および可能であれば学期ごとのデータ)

自記式質問紙と照合するためにイニシャルを記入。学校の判断によりイニシャルが個人情報に抵触するとされた場合は、イニシャルは記入なしとした。

2) 養護教諭への質問紙: 上記学年における、過去5年間の神経性食欲不振症診断確定者数、現在の疑い例数、現在治療中の例数

3) 上記学年生徒への質問紙: 自記式摂食態度検査(Eating Attitude Test:EAT26)質問紙調査、自記式身長・体重、身長・体重計測データと照合するためのイニシャルと性別。イニシャルに関しては、1)と同様に記入なしも可とした。

養護教諭への質問紙により、神経性食欲不振症の実数把握を行い、実測身長体重データより不自然な体重減少や成長停止例数を算出、また、生徒の質問紙調査により摂食障害の心性を有する実数と、身長・体重実測値からの急激な体重減少者数、生徒の質問紙中の申告体重とを検討することから、調査の妥当性も含め検討した。

(2) 東京都の高校生

高校2年生を対象に過去2年間の身長体重実測値と生徒自身が記入したEAT26結果から患者を抽出する方法を立案したが、業務多忙や学校の情報開示を拒否して、協力校が2公立高校に留まった。そこで、東京都の全日制の公立高校と、女子、および、共学の私立高校のすべての養護教諭を対象に質問紙調査を依頼した。質問項目は各校の背景(公立・私立、所在地)、学年ごとの生徒数、摂食障害の確定診断と疑い例の数、医療機関への受診状況であった。さらに、校内で実施している摂食障害の予防教育、早期発見の取り組み、受診

させる工夫、治療機関とのスムーズな連携の有無、父兄への啓蒙活動について自由回答を依頼した。神経性食欲不振症、神経性大食症、特定不能の摂食障害、それぞれの診断の手引きを添付した。この研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認と、東京都教育庁の了解を得て行った。

結果

(1) 東京都を中心とした首都圏の小学生、中学生

調査依頼と同意取得

養護教諭及び生徒への調査用紙を添付した。調査依頼は、東京都下の私学女子中学校81校、私学男子中学校27校、私学共学中学校56校、国立中学校8校、国・私立小学校46校と、世田谷区立小学校64校・中学校31校に対して行った。

最終的な集計を表1に示す。返信は、中学校222校中63校、小学校109校中77校。うち、養護教諭の調査協力で同意が得られた学校は、それぞれ41校と69校であった。

生徒の身長体重データを、質問紙と連結可能な状態での提供は、中学校5校、小学校4校で、非連結可能での提供は中学校32校、小学校62校であった。

小学校におけるANの状況

公立校の対象生徒は5年生男子2706名、6年生男子2662名、5年生女子2367名、6年生女子2378名。国立・私立校の対象生徒は5年生男子190名、6年生男子172名、5年生女子526名、6年生女子522名。H17年から21年までの5年間に、ANと診断確定された人数は、私立国立校6年生女子2名であった。公立校では、5年生女子で医療機関現在受診者があり、疑いがあるが未受診が5、6年生男子及び6年生女子に各1名であった。

中学校におけるANの状況

公立中学校の対象生徒は、中1男子1778名、中2男子1799名、中3男子1755名、中1女子1521人、中2女子1529人、中3女子1496人。私立学校は、中1男子388人、中2男子350人、中3男子337人、中1女子735人、中2女子756人、中3女子763人。H17-21年にANと診断確定されたのは、公立中1女子2名、中2女子2名、中3女子3名、私立はそれぞれ3, 3, 6名で公立より高率であった。現在通院中の者は公立中1女子1名、中2女子1名、中3女子2

名、私立中3女子3名。疑いあり受診数は公立中1女子1名、私立中3女子1名、私立中2男子1名、私立中3男子1名。疑いあるも未受診数は公立中2女子3名、中3女子2名、私立中3女子1名であった。

公立中学校では、男子 AN 例は疑いも含め認めなかったが、私立中学校では2名認めた。

養護教諭のコメントに、過去に受診拒否し続け、心停止となった例があり、対応が不安であるとの訴えがあった。

質問紙調査と実際の体重減少例との相関

生徒の身長体重の記録から、慢性疾患の記載のある例と肥満の減量と思われる例を除外し、成長期にあるにもかかわらず体重減少が認められた例、急激な体重減少が認められた例を集計した結果、養護教諭の報告とほぼ一致した人数が得られた。

発病率、有病率、疑い例を含めた有病率（表2）

公立・私立をまとめ、東京を中心とした首都圏小中学生の AN 発病率は、対10万人年比で小5・小6の男女がそれぞれ1.4人、中学生男子は今回の調査では0人、中学生女子は中1が8.8人、中2が8.8人、中3が16人であった。疑い例を除いた有病率は、対1万人で男子はどの学年も0人、女子は小5、6、中1、2、3と各3.4、6.9、4.4、4.4、22.0人であった。

疑い例を含めた有病率は、男子が小5から順次3.4、3.5、0、4.7、4.8人であり、女子は6.9、10.3、8.9、17.5、53.1人であった。

発病率、有病率（疑い例も含む）の年齢別推移を図1、2に示した。発病は小学生でも認められること、中学に入ると女子で増加し、中3女子で著増していた。有病率では、男子にも有病者は一定頻度認められ、女子では小5からコンスタントに存在し、中2、中3と学年が進むと増加していくことが明らかとなった。

図1

年齢別発病率

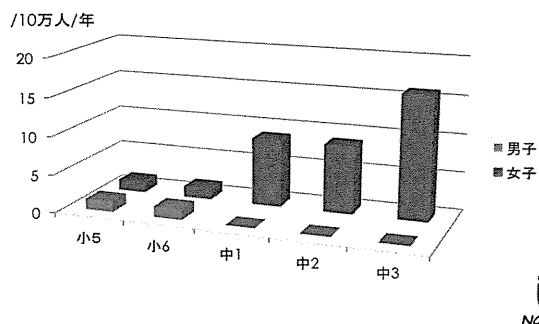
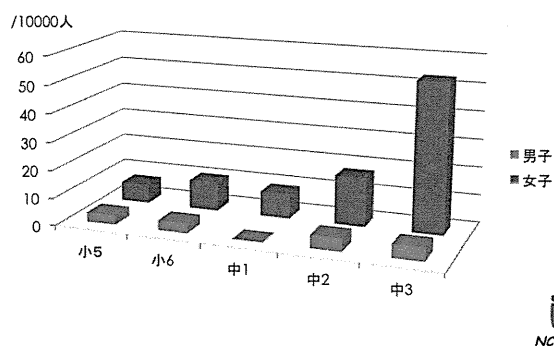


図2

年齢別有病率



(2) 東京都の高校生

都立高校 129 校中 54 校 (42%)、私立高校 179 校中 96 校 (54%)、合わせて 308 校中 150 校 (49%) から有効回答が得られた。対象となった公立/私立の女子生徒数は 1 年生：6679/15526 人、2 年生：6544/15785 人、3 年生：6279/15271 人で、3 学年で 66084 人であった。男子生徒の総数は 44156 人であった。著者らが診断して治療をしている患者が在籍しているにもかかわらず、アンケートに回答が得られない高校は 38 校に及んだ。

表 3 に示したようにこの調査方法による養護教諭の把握の限りでは、神経性食欲不振症の診断や疑い例として医療機関で加療されているのは、高校 1 年生：29 人 (0.131%)、2 年生：40 人 (0.179%)、3 年生 38 人 (0.176%) で、総数は 107 人/66084 人で、女子高校生 10 万人あたり 162 人と算出された。未受診の疑い例は、1 年生：18 人、2 年生：20 人、3 年生 18 人で、受診例と合わせると患者数は、1 年生：47 人 (0.211%)、2 年生：60 人 (0.269%)、3 年生：56 人 (0.260%) で、

総数は 163 人/66084 人 (0.247%) で、女子高校生 10 万人あたり 247 人と算出された。男子生徒の神経性食欲不振症は、公私立の 3 学年 44156 人中、疑い例も含めて 5 名であった。神経性大食症や特定不能の摂食障害の生徒数は神経性食欲不振症より少なかった。

保健体育や家庭科での予防教育や、定期健康診断や成長曲線の利用や、体育/クラブ顧問と担任教員間の情報共有で早期発見に努める学校が多かった。一方で、家族の病識のなさや専門医療機関の少なさが問題点として挙げられ、専門施設のリストを希望する学校が多かった。

(3) 他施設の進捗状況

表 4 に地域、対象、調査方法を示した。すべて、各施設の倫理委員会で審査中、あるいは、承認されて実施中である。

考察

すでに解析が終了している東京都と神奈川県の神経性食欲不振症の女子の有病率は、小学校 5 年生 0.103%、6 年生 0.138%、中学校 1 年生 0.089%、2 年生 0.222%、3 年生 0.579%、高等学校 0.245% であった。

学校などの集団を対象とした地域調査は、調査機関や調査基準を厳密に指示すればかなり精度の高い手法とみなされている。病院を対象にした全国調査では、報告書のデータをもとに、未回収施設でも回収施設と同程度の患者がいると仮定して全国患者数や有病率を推定するので、全国をカバーできる点で優れているが、地域調査に比較して精度は落ちると言われている。摂食障害では、神経性食欲不振症患者は病識が薄く、神経性大食症患者は過食が嗜癖化しており、医療機関をすぐに受診しないので、病院を対象にすると、有病率が過小評価される可能性は容易に考えられる。学校でさえも、軽度の体重減少にとどまる神経性食欲不振症や申告していない神経性大食症や特定不能の摂食障害は把握が困難である。厳密に有病率を得るためには、身長体重の実測値と生徒自身が記入した摂食態度検査の解析、さらに、疑いのある生徒の構造化面接が必要であることは自明の理であるが、実際には、学校の業務多忙のため調査を引き受ける余裕がないこと、あるいは、学校が個人情報や情報の開示を拒否したため一部の協力校以外は施行できなかった。一方、首都圏小中学生の全調査に協力の得られた (一部修正有り) 参加校における研究においては、サンプルの得られた実

測値と養護教諭の回答はほぼ一致しており、医療機関への調査ではなく養育の現場に密着した養護教諭のアンケート調査であっても、精度は比較的高いものと考えられた。

また、過去 20 年間、学校での実態が把握されていないので、今回の調査の意義は大きいと考えられる。

これまで報告された若年女性の神経性食欲不振症の有病率は 1992 年の当班や養護教諭へのアンケートで得られた値のそれぞれ 8 倍と 5 倍で、はるかに高率であった。一方、地域調査での有病率は、1993 年の千葉県公立中学女子の 0.45%、高校女子の 0.99%、神奈川県藤枝市中学校女子の 0.3168% であり、今回の中 3 の有病率が 0.579% と同等の高い有病率がすでに報告されている。若年女性の神経性食欲不振症の有病率は、オランダ : 0.3% (2003 年)、ドイツ : 0.5% (2006 年) と報告されている。

本研究の実態調査では、低年齢での有病者が存在すること、有病率は、中 3 女子ではこれまでの医療機関への調査報告 (1~5 人/1 万人) の 10 倍以上となることが明らかとなった。中 3 で特に女子の発病が急増しており、心理的ストレスを抱えやすく、メディアの影響を受けやすい年齢であることが原因と考えられた。一方、中学 1 年女子でも発病率が増加していた。小学校から中学校へ進学し、環境が大きく変わることに対応できない生徒がいることが一因と考えられる。

低年齢での摂食障害についての最近の海外の臨床研究によると、英国の 13 歳未満の摂食障害有病率は 10 万人に 3.01 人とされ、うち 37% が神経性食欲不振症、43% が特定不能の摂食障害、1.4% が神経性大食症であった。カナダでは 5 歳から 12 歳までの小児科医が診断した制限型摂食障害の発病率は対 10 万人・年 2.3 人であった。今回の検討で、中 1 以下の 3 学年 (13 歳以下) をとってみると、有病率は対 1 万人で疑い例を除くと 14 名、疑い例を含めると 33 名となり、発病率は対 10 万人・年で 14 名と、有病率は 10 倍以上、発病率は約 6 倍の高率であった。この違いは、本邦の首都圏が特に神経性食欲不振症発病が高い可能性、本調査が医療機関を対象としない、学校現場の調査であり、より実態を反映している可能性、本邦において神経性食欲不振症が若年化し、若年者に増加していることが可能性として考えられる。以前の報告で、ドイツにおける摂食障害の割合が、ドイツ人と移民のギリシャ人との間で比較するとドイツ人に高いこと、都市部の方が農村部よりも高い事が報告されている。今回の調査対

象の背景は、私学生徒と特定地域（世田谷区）の公立校生であるが、公立校生徒の経済的背景は様々であると言える。今後、他地域での疫学調査が進展すれば、地域差など異なった環境での発病率比較が可能となる。

また、男子にも有病者が存在するが、男女の発病率、有病率には差があり、年齢のパターンも異なることが示された。若年者、特に若年男子の有病者の中には、広汎性発達障害などが基礎にある可能性がある。一方女子は、思春期の進行に伴って発病率・有病率が上昇しており、痩せ志向などが入り口になっていること、心理的問題を抱えやすい環境が女子の方に高いこと、メディアの影響も大きいと考えられる。

今回の調査で明らかになった問題は、神経性食欲不振症が強く疑われながら医療機関を受診していない生徒が総数の1/3に及ぶことである。主な要因は本症の特徴である病識のなさから受診させにくいことと考えられるが、専門医療機関の少なさも関与しているだろう。

結論

東京を中心とする首都圏の小・中学生、高校生の神経性食欲不振症の有病率はそれぞれ、0.209%、0.674%、0.245%であった。20年ぶりに実施予定の全国各地域での疫学調査は、最近の患者数の動向を把握し、予防と早期発見体制の確立を目指す点で、医学的意義は大きいと考えられる。

研究発表

学会発表

1. 鈴木（堀田）真理：シンポジウム4 摂食障害の臨床をめぐって 摂食障害の身体的治療における問題。第52回日本心身医学会学術講演会、東京、2010.6.9

2. 鈴木（堀田）真理、小原千郷、浦野綾子。荒木まり子、堀川玲子、小川佳宏：高校の養護教諭へのアンケートによる神経性食欲不振症の疫学調査 - 東京スタディ。第15回日本摂食障害学会学術集会、鹿児島、2010.9.3
3. 鈴木（堀田）真理、小原千郷、浦野綾子。荒木まり子、堀川玲子、小川佳宏：東京都の高校の養護教諭へのアンケートによる神経性食欲不振症の疫学調査。第16回日本心療内科学会総会・学術大会、東京、2011.9.26
4. 岡本百合、三宅典恵、黒崎充勇、吉原正治：大学生の摂食障害傾向の実態と背景。第52回日本心身医学会学術講演会、東京2010.6.10
5. 堀川玲子、鈴木（堀田）真理、小川佳宏：クリニカルアワー 中枢性摂食異常症に関する調査研究班報告 小児科から見た中枢性摂食異常症 -疫学調査から。第84回日本内分泌学会学術総会、神戸、2011.4. 22

論文発表

1. 西村直子，遠藤有里，南前恵子，木村真司，高梨都，堀川玲子，田中敏章，有阪治，神埼晋，花木啓一 低身長児が自分の身長に抱くイメージと心理社会的適応の関連：対面式イメージ身長評価法を用いて 日本成長学会雑誌 17:33-39, 2011.
2. 堀川玲子 特集 やせとアディポサイエンス 神経性食欲不振症の病態—内分泌障害・骨粗鬆症などアディポサイエンス 7:256-261, 2011
3. 堀川玲子 小児慢性疾患のサポート 骨疾患(五十嵐隆総編集 楠田聡専門編集) 中山書店 112-117, 2011.

表1

首都圏小中学校参加に関する回答

対象	学校数	返信数	生徒の調査票・身体測定データ協力可	養護調査票の協力可
私立女子中学校	84	22	3 (生徒875)	6 (生徒数2008)
私立男子中学校	38	2	2 (生徒557)	2 (生徒数557)
私立共学中学校	69	3	0	1 (生徒数711)
国立中学校	9	4	0	0
公立中学校	32	32	(32) (生徒数9878)	32 (生徒数9878)
私立・国立小学校	47	15	4 (生徒578)	7
公立小学校	62	62	(62) (生徒数7407)	62 (生徒数7407)
計	中学校222 小学校109	63 77	5 (+32) 4 (+62)	41 69



表2 首都圏小中学生に対する調査のまとめ

調査のまとめ

学年	性	調査対象数	発病率 (対100000人・年)	有病率 (対10000人)	疑い例を含めた有病率
小5	男	2893	1.4人	0	3.4人
	女	2893	1.4人	3.4人	6.9人
小6	男	2834	1.4人	0	3.5人
	女	2900	1.4人	6.9人	10.3人
中1	男	2166	—	0	0
	女	2256	8.8人	4.4	8.9
中2	男	2149	—	0	4.7
	女	2285	8.8人	4.4	17.5
中3	男	2092	—	0	4.8
	女	2259	16人	22	53.1

さらに若年症例もあり(小3, 小4)。
養護教諭より:疑った時の対応、紹介先病院・科のリストの要望有り。



表3 東京都の高校生における神経性食欲不振症患者

全校	高校1年	高校2年	高校3年
生徒数(人)	22205	22329	21550
医療(人)	29	40	38
未受診(人)	18	20	18
患者数(人)	47	60	56
患者数%	0.21	0.27	0.23

表4 地域調査の進捗状況

地域	対象	調査方法
福岡県福岡市	3つの私立中高一貫校 男女2000名	①養護教諭への質問紙 ②身長・体重実測値 ③生徒のEAT26
愛知県名古屋市	名古屋大学1年生 625名	神経性無食欲症と自閉症スペクトラムの心理テストと面接
宮崎県	県立高校39校、私立高校16校 崎市立小中学校76校	宮 ①養護教諭への質問紙 ②身長・体重実測値 ③生徒のEAT26
宮城県	宮城県全中学校222校	養護教諭への質問紙
広島県	広島県内の小、中、高等学校	①養護教諭への質問紙 ②身長・体重実測値 ③生徒のEAT26
	広島大学1年生2552名	学生のEAT26
長野県	1小学校、1中学校、7高校 約1000名	①養護教諭への質問紙 ②身長・体重実測値 ③生徒のEAT26
熊本県	小、中、高等学校	①養護教諭への質問紙 ②身長・体重実測値 ③生徒のEAT26

平成 23 年度

IV. 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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Tanaka, T. Suganami, M. Kim-Saijo, C. Toda, M. Tsuiji, K. Ochi, Y. Kamei, Y. Minokoshi, Y. Ogawa	Role of central leptin signaling in the starvation-induced alteration of B-cell development	J Neurosci	31	8373-8380	2011
亀井康富、杉田聡、服部真季、小川佳宏	特集 やせとアディポサイエンス 飢餓における骨格筋代謝調節	アディポサイエンス	7	220-224	2011
C. Takahashi, H. Ohata, T. Shibasaki	Corticotropin-releasing factor (CRF) receptor subtypes in mediating neuronal activation of brain areas involved in response to intracerebroventricular CRF and stress in rats	Peptides	32	2384-2393	2011
T. Nemoto, A. Mano, T. Shibasaki	Increased expression of miR-325-3p by urocortin 2 and its involvement in stress-induced suppression of LH secretion in rat pituitary.	Am J Physiol Endocrinol Metab		in press	2012
T. Sato, Y. Nakamura, Y. Shiimura, H. Ohgusu, K. Kangawa, M. Kojima	Structure, regulation and function of ghrelin.	J Biochem	17	119-128	2012
佐藤貴弘、大楠英子、三浦芳樹、児島将康	病因・病態解明のためのグレリンの基礎知識	最新医学	66	140-149	2011
T. Yoshimura, H. Usui, N. Takahashi, A. Yoshimi, S. Saito, B. Aleksic, H. Ujike, T. Inada, M. Yamada, N. Uchimura, N. Iwata, I. Sora, M. Iyo, N. Ozaki	Association analysis of the GDNF gene with methamphetamine use disorder in a Japanese population.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	35	1268-1272	2011
鈴木（堀田）眞理	摂食障害の身体的治療における問題	心身医学		in press	2012
鈴木（堀田）眞理	摂食障害の治療におけるチーム医療と医療連携	心身医学	51	692-700	2011
鈴木（堀田）眞理	神経性食欲不振症	神経症性障害の治療ガイドライン 精神科治療	26	222-226	2011
N. Amemiya, M. Takii, T. Hata, C. Morita, S. Takakura, K. Oshikiri, H. Urabe, S. Tokunaga, T. Nozaki, K. Kawai, N. Sudo, C. Kubo	The outcome of Japanese anorexia nervosa patients treated with an inpatient therapy in an internal medicine unit.	Eat Weight Disord		in press	2012
K. Kawai, S. Yamashita, T. Yamanaka, M. Gondo, C. Morita, T. Nozaki, S. Takakura, T. Hata, Y. Yamada, S. Matubayashi, M. Takii, C. Kubo, N. Sudo	The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study	BioPsychoSocial Medicine	5	14	2011
河合啓介、山下さきの	神経性食欲不振症の栄養管理の注意点	臨床栄養	119	29-33	2011
河合啓介	神経性食欲不振症	薬局増刊号 病気と薬 パーフェクトBOOK 2011	62	1083-1085	2011
堀川玲子	特集 やせとアディポサイエンス 神経性食欲不振症の病態-内分泌障害・骨粗鬆症など	アディポサイエンス	7	256-261	2011

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
鈴木（堀田）眞理、 小川佳宏	神経性食思不振症	門脇 孝、下村伊一郎	代謝・内分泌・診療最新ガイドライン	総合医学社	2012	in press
鈴木（堀田）眞理	第8章 入院治療 1. 一般内科病棟での入院治療	日本摂食障害学会	摂食障害治療ガイドライン	医学書院	2012	145-149
鈴木（堀田）眞理	摂食障害に合併する内科的問題 とその治療	中山和彦	脳とこころのプライマリケア7 食事と性	シナジー	2011	142-156
堀川玲子	内分泌疾患 下垂体機能低下症	大関武彦，古川漸， 横田俊一郎，水口雅	今日の小児治療指針15版	医学書院	2011	223-224
堀川玲子	骨疾患	五十嵐隆，楠田聡	小児慢性疾患のサポート	中山書店	2011	112-117

厚生労働省科学研究費補助金（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 平成23年度 研究報告書

発行者 厚生労働科学研究費補助金（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
主任研究者 小川 佳宏

連絡先 〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45 M&D タワー14階
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
糖尿病・内分泌・代謝内科
TEL: 03-5803-5966, FAX: 03-5803-0261

