



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

河合啓介* / 久保千春 / 森田千尋 / 松原 慎 / 高倉 修 / 瀧井正人 / 野崎剛弘 / 須藤信行

抄録：近年，肥満症の治療に関して，心身両面から新しい知見が報告されている。本稿では，それらをふまえ，本症の治療法を考察したい。

1) 心理的・身体的面からの肥満臨床の概略：肥満患者の心理特性は，抑うつ，神経症，低い自尊心，衝動コントロールが苦手などと理解されている。一方，脳機能画像の研究では，肥満患者は遺伝的に，食事の線条体での報酬系の反応が鈍化している可能性も報告された。また，安静時代謝量に影響する肥満関連の遺伝子多型の存在も明らかになった。

2) 摂食・エネルギー代謝調節システムの研究：食欲は視床下部を中心に制御されている。その制御が破綻して脂肪細胞が肥大化すると，局所の炎症とそれに伴うアディポサイトカインなどの分泌異常が始まる。これが肥満をさらに増悪させる。

3) 当科での食欲の研究：健常女性に，催眠下で摂食イメージを与えると空腹感や胃電図は実際の食事と同様に変化するが，グレリンなど摂食調節物質は有意な変化を示さなかった。また，健常女性の1回食事は，重回帰分析では摂食調節物質と関連せず，＜内界への気づきの欠如＞と正の関連，＜自責感＞と負の関連を認めた。

4) 新しい肥満治療：薬物療法，心理療法ともに，リバウンドの予防が課題である。

Key words：肥満，心理的因子，身体的因子，摂食調節機構，肥満関連の遺伝子多型

はじめに

肥満症の治療ファーストラインは，食事療法，運動療法などを推進する教育的・心理的アプローチであるが，それに加え，薬物療法なども選択肢に入る。近年，新たに複数の摂食調節分子などが明らかになり，肥満症の病態理解にも変化がもたらされた。食事摂取量や体重のコントロールの中心は視床下部であるが，これらの複数の因子に加えて，ヒトでは，ヒト特有の心理ストレスなど大脳皮質や大脳辺縁系から働く種々の因子も視床下部に働いている¹⁾²⁾。本稿で

はそれらをふまえ，肥満の治療法を考察したい。

心理的・身体的，両側面からの肥満臨床の概略

「クッキーを一つ食べ出したら止められなくて…，結局，意志が弱いのだとだと思えます」「先週，足をねんざして，だから，運動できませんでした」このような会話が糖尿病・肥満外来で患者-医師間でよく聞かれる。実際，この時の患者さんと医師双方の心理状態はどのようなのであろうか？²⁾ 通常の肥満治療で改善しない患者には，全か無かなどの完全主義的な思考や，～すべきなどの教条主義的思考など認知のゆがみを伴うことがあると言われている³⁾。文献上では，肥満患者は20～30%が抑うつの

*九州大学病院心療内科（連絡先：河合啓介，〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1）

で、その性格傾向は神経症的、自尊心が低い、衝動性のコントロールが苦手、不健康な食物の選択とも関連していると報告されている^{4)~6)}。これらのことを考慮すると、治療者側が一般的な行動目標として達成可能と考える課題目標でも、ある種の肥満患者は、それらを非常に困難に感じてしまい、通常の食事指導や運動指導では効果が得にくいと容易に想像される¹⁾。

一方、Sticeら⁷⁾は、functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) を用いた研究で、肥満者では脳内 dorsal striatum (背側線状体) におけるドーパミン (DA) 神経系の食事に対する反応性が鈍化していることを報告した。これには dopamine receptor D2 (DRD2) 活動性に関連する遺伝子の polymorphisms が関与しており、肥満患者は、もともと食べる喜びを感じる機能が鈍化していることを示唆している。また、 β 3 アドレナリン受容体は、心筋、平滑筋、褐色脂肪、白色脂肪細胞に認められるが、この肥満関連遺伝子の多型をもつ人 (日本人では 33%、アメリカ白人 10%) は、内臓脂肪型の肥満になりやすく、基礎代謝量が標準タイプの人に比べて 1 日あたり 200 kcal 近く低下する⁸⁾。UCP1 (uncoupling protein 1: 脱共役蛋白) はミトコンドリア内に存在し、脂肪を代謝し、熱を産生するときに働く。この肥満遺伝子の多型 (日本人では約 20%) があると、基礎代謝量が標準タイプの人に比べて 1 日あたり 100 kcal 近く低下する。横断研究による心理的な特徴の側面にだけでなく、このような肥満に関連する遺伝子の存在を患者-医師間で共有することは、患者の体質にあわせた医療の提供に有用である⁸⁾。

厚生労働省の発表では 2009 年の 1 日摂取エネルギーは 1,861 kcal、脂質 25.6%、炭水化物 59.6%であった。45 年目前 (1965 年) では総摂取エネルギーは 2,185 kcal とむしろ多いが、脂質 14.8%、炭水化物 72.1%と脂質の比率が少ない。この 45 年で食事の欧米化 (脂質の摂取比

率の増加)が進んでいる。余剰カロリーの内訳が脂肪の場合、炭水化物や蛋白質が余剰カロリーとして摂取された場合より、脂肪酸化の増加を誘発されにくく脂肪として余剰カロリーが、蓄積につながりやすいことも報告されている⁹⁾。

摂食・エネルギー代謝調節システムの研究 (Fig. 1²⁾)

食事摂取量や体重のコントロールの中心は視床下部である。食事摂取により末梢のグレリン値の低下や脂肪量増加によるレプチン値の上昇などの摂食関連物質の変動は、迷走神経求心路や液性の経路を介して伝わる。レプチン値の上昇は、弓状核に存在する摂食促進系の neuropeptide Y (NPY)/agouti-related protein (AgRP) の低下や摂食抑制系の pro-opiomelanocortin (POMC)/cocaine amphetamine regulated transcript (CART) の上昇も引き起こして、摂食抑制・基礎代謝の増加などにより、体重増加にネガティブフィードバックをかけている²⁾¹⁰⁾。さらに、脂肪細胞の分化に必須の転写因子である Peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) は、肝での過栄養を感知して発現が増強、迷走神経を介してそのシグナルは脳に伝達、その後交感神経遠心路を用いて体重増加の制御に関与していること (臓器間連関による代謝制御機構) も最近報告された¹¹⁾。これらの複雑な因子に加えて、ヒトでは、視覚・嗅覚・味覚などの外界感覚刺激、学習、記憶、認知、心理ストレスといった大脳皮質、大脳辺縁系から働く種々の因子も視床下部に働いている。これらがヒトにおいて、食欲をコントロールするシステムに破綻をきたしやすい理由であろう¹²⁾。

1. 肥満発症後の身体の変化

脂肪細胞から分泌される局所の炎症性変化とこれによってもたらされるアディポサイトカイン (TNF- α ・IL-6 (interleukin-6)、レプチン・アディポネクチン) などの産生分泌異常は、肥

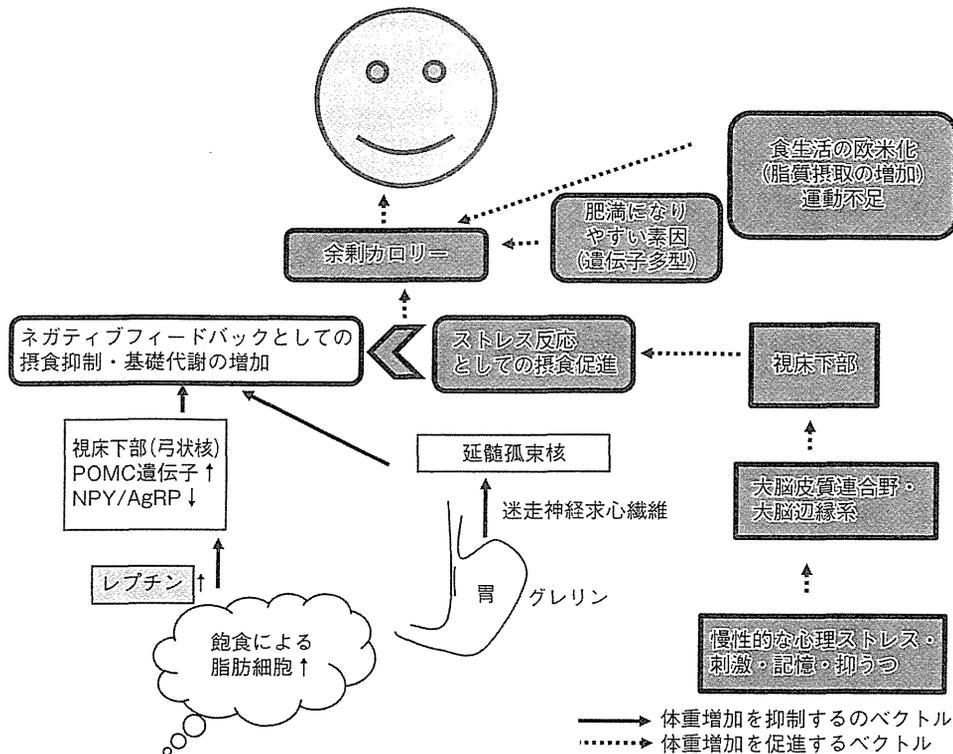


Fig. 1 ヒトの食行動の調節機構が乱れるメカニズム
文献1) 2) を改変

満を含むメタボリックシンドロームの増悪に影響を与える¹²⁾。肥満者では血中レプチン濃度が高値であるにもかかわらず、食事は低下せず肥満が是正されないことからレプチン抵抗性の状態になる。

2. 健常女性の暗示(イメージ)や気分と食欲の関係

われわれは実際に、イメージが食欲に及ぼす影響を検討する目的で、催眠下での摂食イメージが、満腹感・胃電図・摂食調節物質に与える影響を調査した (Fig. 2, 3)。健常女性 78 名中の特に被暗示性の高い 7 名を選出、胃電図を装着のうえ、催眠下で被験者に「好きな食べ物を満腹になるまで食べる」という暗示を与えた。その後、サンドイッチを実際に食べてもらい、実験中、満腹感の測定、血液中のグレリン、レプチン、インスリン、グルコース、胃電図を測定

した。その結果、催眠中の満腹感は無意に実食時と同様の変化を示し、胃電図は安静時と異なる傾向を認めた (Fig. 2)。興味深いことに、催眠では実食時と異なり、摂食調節物質の変化は認められなかった (Fig. 3)。暗示による満腹感の変化は、グレリンやレプチンなどの摂食調節因子を介さない pathway で引き起こされている可能性が示唆された。

さらに、別の研究¹³⁾では、健常女性 36 名にピュウフェ形式の食事を自由摂取してもらい、総摂取カロリーと心理テスト (Eating Disorder Inventory [EDI], コーピングスケール, 一般性セルフ・エフィカシー尺度など)、食事前後の摂食関連ペプチド (グレリン・レプチン NPY)、空腹満腹感との関連について重回帰分析で検討した。その結果、健常女性の 1 回食事はグレリンなど摂食関連物質と関連は認めず、心理テストの内界への気づきの欠如 (EDI) と正の関

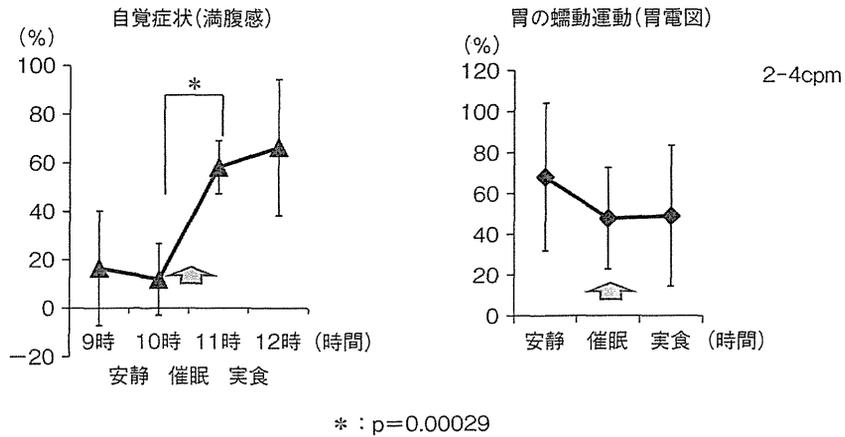


Fig. 2 健康女性：暗示が食欲に及ぼす影響の研究—満腹感および胃電図の検討—
* : p=0.00029 Matsubara S, Kawai K et al. In preparation

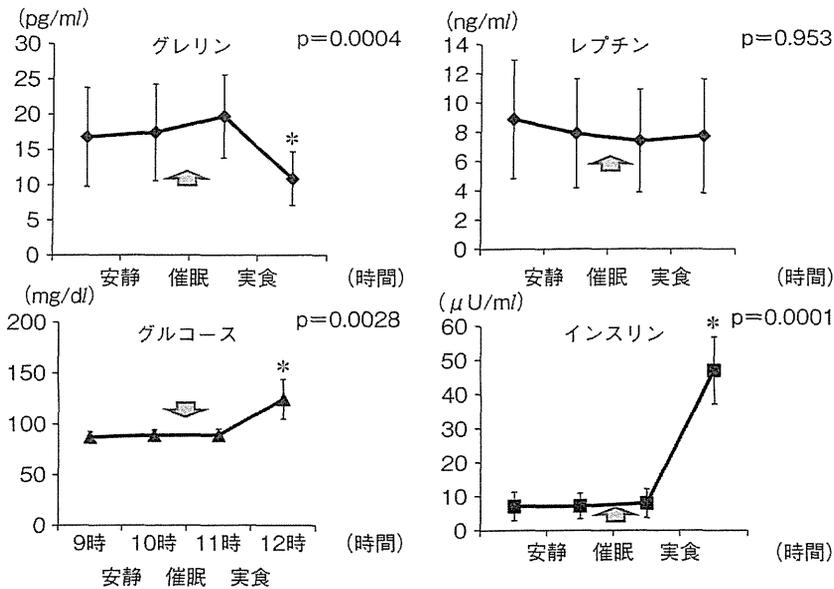


Fig. 3 健康女性：暗示が食欲に及ぼす影響の研究—摂食関連ペプチド—
Matsubara S, Kawai K et al. In preparation

Table 1 1回の食事での摂取カロリーと相関する因子 (重回帰分析)

	B	SE	t	p
内界への気づきの欠如 (EDI)	32.657	8.233	3.967	<0.01
自責 (コーピングスケール)	-143.305	50.701	-2.826	0.01

*食前値

連、自責 (コーピングスケール) と負の関連を認めた (Table 1). つまり、自分の感情・思考・身体感覚の知覚や処理ができないこと (内界への気づきの欠如) が摂取カロリーの増大をもたらし、ストレスに対して受け身で内罰的な態度 (自責という対処行動) によって、摂取カロリーの低下をきたす可能性が示された。このような傾向が強い人は、ストレス場面で食生活が乱れる可能性が高いのかもしれない。

Table 2 肥満治療についての提言

肥満治療を成功させるには、以下のように心理的、身体的摂食調節機構への理解に基づく、包括的なアプローチが必要である。

- 1) 肥満になりやすい体質（肥満遺伝子）の存在を理解する。
- 2) 炭水化物・蛋白質は燃焼しやすいが、脂肪は蓄積される。
- 3) 急激なダイエットは基礎代謝が下がりむしろ痩せない、リバウンドの危険が増す。
- 4) 臓器間の連関に自律神経機能も関与しており、その機能異常になると、基礎代謝が低下、脂肪分解能が低下する可能性がある。
- 5) 満腹感と実食は必ずしも結びついているわけではない。
- 6) 自分の感情・思考・身体感覚の知覚ができるようになり、ストレスに対処が上手にできるようになること。
- 7) 必要に応じて適切な薬物療法・外科的治療の選択を考慮する。
- 8) 減量だけではなく、その維持にも着目する。

新しい肥満治療の開発

1. 減量後のリバウンド

肥満患者は、前項で述べたように脂肪増加による高レプチン血症の状態である。急速なダイエットは、レプチン低下に代表される身体の適応反応により、空腹感（エネルギー摂取促進）・基礎代謝の低下をきたし、それがリバウンドの一因となることがある¹⁴⁾。この状態では、摂取したエネルギーは体脂肪の増加へ向かいやすい（太りやすい）、つまり、ゆっくりしたダイエットが推奨される。最近の報告でも、肥満患者が1年間で体重を約8%（食事の減量期間は最初の10週間のみで、その間に体重は平均14%の減少）した場合、レプチンの減少、グレリンの増加、ペプチドYYの減少など摂食調節物質の変動は、食事減量の1年後も依然として代償性メカニズム（体重を増加させる方向）を維持していた。このことより減量後のリバウンドには強い生理的メカニズムも関与していると考えられる¹⁵⁾。

2. 薬物治療・外科的治療

Mazindol（食欲抑制剤：サノレックス®：アンフェタミン類似ノルアドレナリンの再吸収を阻害）は、肥満度が+70%以上またはBMIが35以上の高度肥満症であることを確認したうえで適用を考慮する必要がある。Rimonabant（カン

ナビノイド1型受容体拮抗薬〔肥満または過体重患者の減量薬〕は国内で第Ⅲ相試験まで施行されたが、抑うつ反応が発現する可能性が報告された。Tesofensineは、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病治療薬として開発された。薬理作用は、脳神経内ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンの3種の再取込阻害作用を有する。薬物終了後も、半年程度の効果が報告された¹⁶⁾。実際には、現時点で長期予後がよく、日々の臨床で使用可能な薬物療法の報告はまだない。外科的治療は、高度肥満患者の多い、欧米で発展している。胃バイパス術、胃ハンデイング術、スリーブ状胃切除術などがある¹⁷⁾。高度肥満患者では、薬物療法より予後がよいが、適応基準を十分考慮する必要がある。

3. 心理療法

減量だけではなく、その後の体重を維持に焦点を当てた認知行動療法も開発されている¹⁸⁾¹⁹⁾。今後、長期予後の結果が待たれる。

身体的、心理的摂食調節機構に基づく肥満治療についての提言をTable 2にまとめた。

まとめ

肥満の臨床では遺伝的因子、高脂肪食の食生活の変化、摂食調整因子の動態、ヒト特有の心理的ストレスなどの理解に基づく包括的アプローチが重要である。

謝辞：この研究は難治性患克服事業（Research on Measures for Intractable Disease）に対する厚生労働科学研究費補助金（Health and labor Science Research Grants）により助成を受けた。

文献

- 1) 河合啓介：ストレスと代謝疾患—摂食障害を含む—。日本心療内科学会誌 12：92-96, 2008
- 2) 河合啓介：糖尿病と食行動異常。内分泌・糖尿病科 29：44-50, 2009
- 3) 木村 穰：メタボリックシンドロームに対する具体的介入方法。medicina 144：2033-2035, 2007
- 4) Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al：Mood disorders in the medically ill：scientific review and recommendations (Reviews). *Biol Psychiatry* 58：175-189, 2005
- 5) Lykouras L：Psychological profile of obese patients (Reviews). *Dig Dis* 26：36-39, 2008
- 6) Gibson EL：Emotional influences on food choice：sensory, physiological and psychological pathways. (Reviews). *Physiol Behav* 89：53-61, 2006
- 7) Stice E, Spoor S, Bohon C, et al：Relation Between Obesity and Blunted Striatal Response to Food Is Moderated by TaqIA A1 Allele. *Science* 322：449-452, 2008
- 8) 吉田俊秀：肥満における遺伝子多型の臨床的意義。ホルモンと臨床 53：903-458, 2005
- 9) Jéquier E, Tappy L：Regulation of Body Weight in Humans. *Physiol Rev* 79：451-480, 1999
- 10) Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML：The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans：a review. *Obes Rev* 8：21-34, 2007
- 11) Uno K, Katagiri H, Yamada T, et al：Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312：1656-1659, 2006
- 12) 山本貴信, 菅波孝祥, 小川佳宏：肥満細胞組織と合併症形成機構。治療学 44：382-387, 2010
- 13) 久保千春, 河合啓介, 森田千尋：「健常者の食事量と内容に影響を与える身体的因子及び心理的因子」に関する研究。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, pp40-42, 2009
- 14) 小川佳宏：レプチン(3) 臨床応用と今後の展望。臨床栄養 113：824-825, 2008
- 15) Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al：Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 365：1597-1604, 2011
- 16) Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al：Effects of liraglutide in the treatment of obesity：a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 372：1906-1913, 2009
- 17) 川村 功：肥満症の外科的手術。Medical ASA-HI 3月号, pp20-21, 2011
- 18) Cooper Z, Fairburn CG, Hawker DM (著), 小牧 元(監訳)：肥満の認知行動療法—臨床家のための実践ガイド。金剛出版, 2006
- 19) 野崎剛弘, 松林 直：肥満患者の心理療法。糖尿病診療マスター 9：59-64, 2011

摂食障害の神経内分泌・代謝に関する研究

Study on neuroendocrinology and metabolism studies in eating disorders



河合啓介

Keisuke KAWAI

九州大学病院心療内科

◎摂食障害は大きく分類すると、著しいいそを呈する神経性食欲不振症(AN)と、体重は標準の範疇にある神経性大食症(BN)に分けられる。神経内分泌・代謝に関する因子の変化の多くは飢餓や食行動異常による二次的変動であるが、その変動は食欲や高次中枢機能に影響する。本稿ではこれらの因子について、大きく3項目に分類して述べる。

① 気分・不安・報酬系：病前の性格、記憶などに関与する因子としてセロトニン(5-HT)受容体、COMT(catechol-o-methyltransferase)などの遺伝的多型性とANの発症との関連が報告されている。

② 食欲の制御：ストレスとの関連で、食欲低下の作用があるCRF(corticotropin-releasing factor)の産生亢進や脳内ヒスタミン神経系の活性化が報告されている。レプチンやグレリンなどの摂食関連ペプチドの変化は、多くは食欲増進に傾いているが、ANのやせを追求する心理機制が神経ペプチドの効果を凌駕している。さらに、ANでは飢餓が慢性化しており、これらの因子の影響は複雑である。

③ 代謝：著者らはAN患者における臨床研究で、BMI(body mass index)が12~13 kg/m²以上では、飢餓時のエネルギーの消費は脂肪分解に、それ以下では生体の維持に必要な蛋白質の異化が中心となっている可能性を報告した。さらに、実際にやせが進行して除脂肪量が減少するほど低血糖や歩行困難な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いる。



神経性食欲不振症、やせ、食欲、レプチン、グレリン、基礎代謝

摂食障害(eating disorder: ED)の診断基準は本稿では割愛するが、神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)は拒食あるいは排出行為を行い、著しいいそ状態に至る。神経性大食症(bulimia nervosa: BN)は、過食後に嘔吐や過度な運動などの代償行為を行うため、標準体重の症例も多い。これらの病態は本質的に共通の部分が多い。食行動異常やそれに起因する飢餓症候群、さらに慢性的なストレス状態などにより種々の神経内分泌・代謝の異常が観察され、これらの変動は逆に食欲や高次中枢に影響する¹⁾。本稿では、EDの病態の基本であるANの神経内分泌・代謝の異常についておもに述べる。

ヒトにおける食欲調節のシステム

食事摂取量や体重のコントロールの中心は視床下部である。食事量減少による末梢のグレリン値の増加や脂肪量減少によるレプチン値の低下などの摂食関連物質の変動は、迷走神経求心路や液性の経路を介して視床下部に伝わる。レプチン値の減少は、弓状核に存在する摂食促進系のneuropeptide Y(NPY)/agouti-related protein(AgRP)の増加や摂食抑制系のpro-opiomelanocortin(POMC)/cocaine amphetamine regulated transcript(CART)の低下を引き起こす。その結果、摂食促進・基礎代謝の減少により、体重の回復へ向かうフィードバック機構が働く(図1)²⁾。

一方、やせとは反対の過栄養に関するマウスの実験では、脂肪細胞の分化に必須の転写因子であ

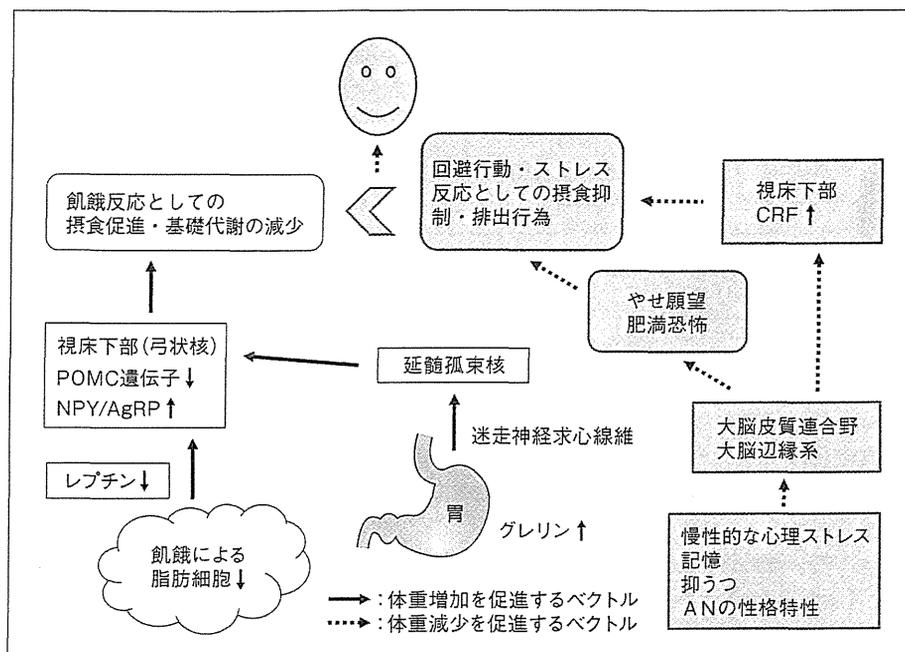


図 1 神経性食欲不振症におけるやせのメカニズム

る peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) は肝での過栄養を感知して発現が増強し、迷走神経を介してそのシグナルは脳に伝達、その後交感神経遠心路を用いて体重増加の制御に関与しているという、肝と自律神経系の関連についての研究も報告された³⁾。これらの複雑な因子に加えてヒトでは、視覚・嗅覚・味覚などの外界感覚刺激、学習、記憶、認知、心理ストレスといった大脳皮質・大脳辺縁系から働く種々の因子も視床下部に働いている。これらがヒトにおいて食欲をコントロールするシステムに破綻をきたしやすい理由であろう。

1. 心理的ストレスや気分・不安・報酬系との関連

病前の性格特性として完全主義、強迫的・高い達成目標、抑うつなどがあげられる。それに加えて何らかの心理的なエピソードが重なり ED を発症する。

性格特性との関連については、AN とセロトニン (5-HT) 受容体の polymorphisms の報告は多い。気分や不安に関与するモノアミン神経伝達物質であるセロトニンやドパミン、さらにうつ病と関連がある蛋白質である脳由来神経栄養因子

(brain-derived neurotrophic factor : BDNF) と AN との関係について表 1 に概略をまとめた^{1,4,5)}。

一般に、セロトニン (5-HT) 受容体のサブタイプとして、5-HT₁ 受容体は神経抑制、睡眠、摂食亢進、体温調節、不安脳血管収縮など、5-HT₂ は神経興奮、平滑筋収縮、血管収縮・拡張、血小板凝集、胃収縮など多岐の分野に関連があるといわれている。作用が多岐にわたるため、一元的な評価は困難であるが、5-HT に関しては急性期・回復期ともに中枢神経抑制系が優位に働いているのかもしれない。また、過食の抑制や抑うつ感の改善などの目的で AN・BN の治療に用いられている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI) は、予後に関係するか結論がでていない^{1,2)}。AN では統合失調症の病態との関連が示唆されているドパミン受容体 (DR-D2) の SNPs (single nucleotide polymorphism) の報告、ドパミンの分解に必要な酵素である COMT (catechol-o-methyltransferase) 遺伝子の val 型をもつ者は、AN になるオッズ比が 2.5 倍であるという報告、大麻に含まれる化学物質の受容体であるカンナビノイド受容体は食欲・記憶・痛覚・脳内報酬系に働くといわれているが、

表 1 ANの気分に関するバイオマーカーの研究(血液・脳画像の研究)⁵⁾

	急性期 AN	回復期 AN
5-HI _{AA} (セロトニン代謝産物)	↓	↑
5-HT _{1A} 受容体(PET)	↑	↑
5-HT _{2A} 受容体(PET)	↓	↓
血中 BDNF(脳由来神経栄養因子)	↓	
線条体でのドパミン受容体(DA2)(PET)		↑

AN: anorexia nervosa(神経性食欲不振症), 5-HT: 5-hydroxytryptamine(セロトニン), PET: positron emission tomography, BDNF: brain-derived neurotrophic factor.

ANにおいて polymorphisms を認めるという報告などがある⁴⁾。“食”に対する満足度がANでは遺伝的に健常人と異なることが、今後明らかになるかもしれない。

ヒトでもコルチゾールの過剰産生はストレスマーカーとして応用されているが、ANでは血中コルチゾール値は上昇し、日内リズムの乱れや消

失も認められる。これらの異常は食行動の異常とその背後にある精神的ストレスの関与によって視床下部CRH(corticotropin-releasing hormone)⁶⁾が過剰産生されることや、コルチゾールの代謝遅延によると考えられている。このCRHを絶食ラットの脳室内に慢性投与すると、用量反応性に摂食量が低下する⁶⁾。また、communication boxによる心理ストレス負荷下ではラットの摂食量は低下し、体重増加量は減少する。さらにこのラットにCRH受容体拮抗薬を投与すると、この減少は阻止される⁶⁾。これらより、ANではやせ願望などの摂食障害特有の心理規制だけではなく、一般的な心理ストレスも直接的に食欲低下に関与していることが考えられる。

2. 食欲制御の研究との関連

おそらくAN発病初期では、レプチンやグレリンなどのシグナルは健常人と同様にBMI(body mass index)増加の方向へ影響を与えていると想像される。慢性期のANの場合、飢餓状態に身体が順応しているためその評価は複雑になる。心理ストレスは、大脳皮質連合野・大脳辺縁系に働き、やせ願望や肥満恐怖を引き起こし、摂食低下に至る(図1)。

以下に、主要な摂食関連ペプチドの概略とANに関する最近の研究を紹介する(「サイドメモ」参照)。

① **レプチン**: ANでは血漿および脳脊髄液中のレプチン濃度は減少している⁷⁾。レプチンはインスリンほど食後の短時間に変化を示さないが、体脂肪の変化率より大きく変化し、12時間~数日のタイムスケジュールである⁸⁾。AN患者が過食行動で急速にカロリーを摂取した場合、肥満への不安に加え、体重がさほど増加していなくてもレ

サイドメモ

レプチン, グレリン, NPY, オキシトシン・バゾプレシン, PYY

レプチン: 脂肪細胞から分泌されるホルモンである。視床下部にあるレプチン受容体に働き食物摂取の減少, エネルギー消費増進, 交感神経活動亢進の効果がある。

グレリン: 内因性の成長ホルモン分泌促進因子受容体として胃から発見された。グレリンは脳室内投与によって強力な摂食作用を示す。また、迷走神経求心路が末梢グレリンの摂食調節作用に重要な役割を果たしている。食欲と関連がある活性化型のアシル化グレリンと不活性型のディスアシルグレリンの2つのタイプが存在する。

ニューロペプチドY(NPY): 視床下部を含む大脳辺縁系を中心に大脳皮質全体や脊髄・副腎髄質に存在する。摂食促進系ペプチドもネットワーク調節機構の中心である。

オキシトシン・バゾプレシン: とともに下垂体後葉から分泌されるホルモンである。末梢での射乳や子宮収縮あるいは抗利尿作用, 血圧上昇作用などの生理作用は以前から認識されている。

ペプチドYY(PYY): 小腸より単離されたペプチドで、ニューロペプチドYなどととも1つのペプチドファミリーを形成している。PYYは摂食により分泌が誘導され、グレリンと同様に迷走神経求心路が摂食調節作用に重要な役割を果たしている。

表 2 ANのBMIに影響を及ぼす身体的因子・心理的因子¹¹⁾

Somatic factor	Psychological factor
caloric intake(kcal)	SDS(depression)
age(yr)	STAI- I (State), II (Trait)
duration of AN(month)	EDI(8 subscales)
glucose(mg/dL)	maturity fears($\beta = -0.375$)
insulin(μ U/mL)	hunger feeling(VAS)
cortisol(μ g/dL)	fullness feeling(VAS)
Ccr(mL/min)	
leptin(ng/mL)	
active ghrelin(fmol/mL)	
desacyl ghrelin(fmol/mL)	
($\beta = -0.486$)	

VAS : visual analog scale. Daily food intake was assessed by Total calories of the meal×intake ratio(%) (an average of three days).

プチンが上昇することで、食事摂取が困難になることがあるかもしれない。

② グレリン：AN患者では血中総グレリン濃度の上昇が認められる。BNは健常人とBMIでは差がなかったが、グレリン値は高値であった⁹⁾。習慣的な過食・嘔吐はグレリン値に影響を与えているようである。ただし、グレリンの急性効果と慢性効果は分けて考えたほうがよい。ラットにグレリンを連続皮下投与すると、摂食量やエネルギー消費には変化をきたさなかったが、脂肪代謝を減少させることで有意な体重増加をきたした¹⁰⁾。慢性的な高グレリン血症はエネルギー代謝抑制作用がある。ANにおいては慢性効果のほうが強いかもしれない。著者らは重回帰分析を用いて、慢性期AN患者のBMI値は食事量と関連があるアシル化グレリン値やレプチン値と関連はなく、ディスアシルグレリン値や心理的因子である eating disorder inventory の成熟拒否と負の関連があることを報告した(表2)¹¹⁾。ディスアシルグレリンの意義については今後の検討が必要であるが、ANにおいては心理的因子が摂食関連ペプチドの働きを凌駕している。グレリンの臨床応用としてANの食欲不振症状への治療効果が期待された。現時点での報告は少数例のパイロット研究にとどまっている。

③ ニューロペプチドY(NPY)：ANでは脳脊髄液中のNPYが増加しており、それはグレリン増加による影響と考えられている。

④ オキシトシン・バゾプレシン：最近、これらのペプチド含有神経終末および受容体が脳内にも広く分布し、愛着・絆・信頼に基づくヒトの行動に重要な役割を果たしていることが知られるようになった¹²⁾。ゲームの理論に基づいた神経科学的実験においてオキシトシンを経鼻的に投与された健常男性は、相手への信用が増加して自己資金の全額に近いお金を資金運用に預ける傾向があった¹³⁾。自閉症、不安障害などの病態とこれらのホルモンとの関連が注目されているが、摂食障害との関連も興味深い。

⑤ ヒスタミン：脳内ヒスタミン神経系は飢餓状態で活性化され、副腎のカテコールアミンを介して肝で血糖値を上昇させるが、その上流に位置するレプチンと関連し食欲は抑えられる。

3. ダイエット後のリバウンド

急速なダイエットはレプチン低下に代表される身体の適応反応により空腹感(エネルギー摂取促進)・基礎代謝の低下をきたし、リバウンドをきたしやすいと想像される。さらに、最近の報告では肥満患者が1年間で体重を約8%減少(食事の減量期間は最初の10週間のみで、その間に体重は平均14%の減少)した場合、レプチンの減少、グレリンの増加、ペプチドYY(PYY)の減少など、摂食調節物質の変動は食事減量を開始1年後もいぜんとして代償性メカニズム(体重を増加させる方向)を維持していた¹⁴⁾。このことより減量後のリバウンドには強い生理的メカニズムも関与していると考え

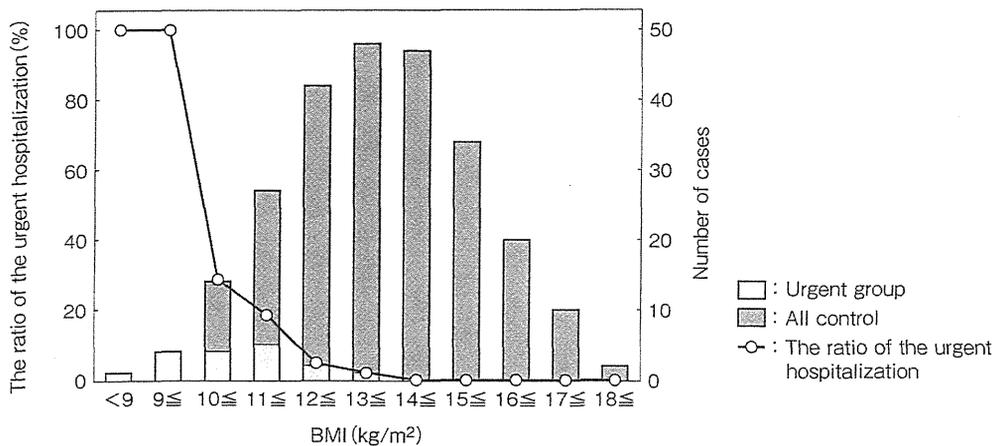


図 2 初診時BMIと緊急入院したANの比率¹⁸⁾
 $p < 0.01$, exact Cochran-Armitage test for trend.

られる。

4. 代謝・体組成との関連

B-3 アドレナリン受容体は心筋、平滑筋、褐色脂肪、白色脂肪細胞にも分布している。この肥満遺伝子の変異(日本人では約 1/3, アメリカ白人 10%)をもつ者は内臓脂肪型の肥満になりやすく、基礎代謝量が標準の者に比べて 1 日当り 200 kcal 近く低下する¹⁵⁾。また、脱共役蛋白 1 (uncoupling protein 1: UCP1) はミトコンドリア内に存在し、脂肪を代謝、熱を産生するときに働く。この肥満遺伝子の変異(日本人では約 24%)をもつと、基礎代謝量が標準の者に比べて 1 日当り 100 kcal 近く低下するといわれている¹⁵⁾。このように、個々人で体質が異なることは肥満だけではなく、AN・BN の発症や持続に関与している可能性を理解しておく必要がある。また、AN 患者に 4 時間かけてエネルギーを投与すると、その間に間接熱量計で測定される食事産生熱効果は上昇するが、同時に、食事の満足感に関連する β エンドルフィン は減少し、不安に関連するコルチゾールは上昇する。さらに、安静時基礎代謝の増加に影響を与えるカテコールアミンも上昇することが報告された¹⁶⁾。AN 患者が体重増加しにくい場合は、病的な食事の廃棄、嘔吐、長期飢餓状態による消化管の吸収能力の変化だけではなく、個人の代謝・体組織などの要因も関与しているのかもしれない。

AN 患者 94 名の入院時の BMI 値と脂肪量およ

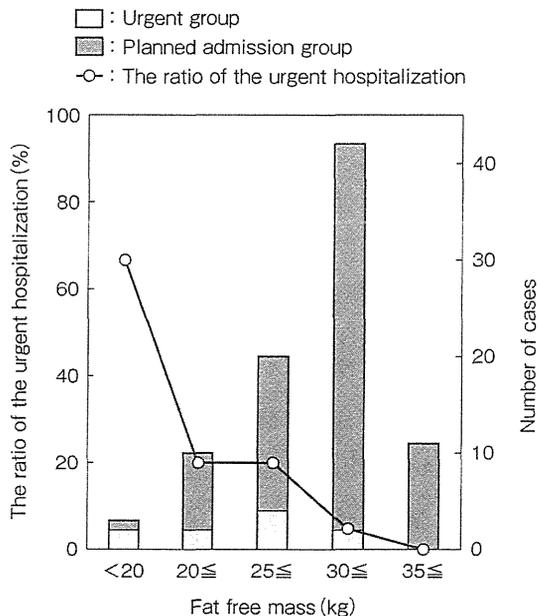


図 3 入院時の除脂肪量と緊急入院したANの比率¹⁸⁾
 $p < 0.01$, exact Cochran-Armitage test for trend.

び除脂肪量(筋肉、骨格、内臓、血液量など)の関連を検討した著者らの研究では、それは非線形の関係にあり、その曲線は BMI 13 kg/m²あたりを境に変化する傾向にあった¹⁷⁾。入院時 BMI が 13 kg/m²以上の症例群では BMI が減少するに伴って脂肪量がおもに減少し、入院時 BMI が 13 kg/m²以下の症例群では除脂肪量がおもに減少していた。言い換えれば BMI が 13 kg/m²以下になる

と、貯蔵エネルギーとして使用される脂肪が枯渇し、筋肉などの異化によっておもにエネルギーが消費されることが考えられる。

実際、外来受診した患者 249 名の BMI 値と、意識障害・歩行困難で緊急入院した患者の割合を検討すると、緊急入院した BMI が 13 kg/m²以下の AN では身体的要因で緊急入院をきたすリスクが上昇していた(図 2)¹⁸⁾。この外来患者のなかで入院した 92 名について体組成を調査したところ、やせが進行して除脂肪が減少すると緊急入院をきたすリスクが有意に上昇していた¹⁸⁾(図 3)。この時期は治療において、除脂肪組織の合成につながる身体管理が重要であると考えられる。

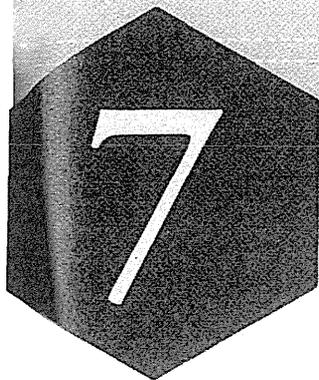
おわりに

神経内分泌・代謝の研究の進展により、摂食障害の食行動や認知に関する理解は著しく進歩した。これらのあらたな知見を踏まえたうえでの治療法の開発がより有用であると考えられる。

文献

- 1) Treasure, J. et al.: Eating disorders. *Lancet*, **375**: 583-593, 2010.
- 2) Klok, M. D. et al.: The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes. Rev.*, **8**: 21-34, 2007.
- 3) Uno, K. et al.: Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science*, **312**: 1656-1659, 2006.
- 4) Rask-Andersen, M. et al.: Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain Res. Rev.*, **62**: 147-164, 2010.
- 5) 河合啓介・他: 神経性食欲不振症のバイオマーカー. *心身医学*, **52**: 201-208, 2012.
- 6) Shibasaki, T. et al.: Antagonistic effect of somatostatin on corticotrophin-releasing factor-induced anorexia in the rat. *Life Sci.*, **42**: 329-334, 1988.
- 7) Nakai, Y. et al.: Leptin in women with eating disorders. *Metabolism*, **48**: 217-220, 1999.
- 8) Kolaczynski, J. W. et al.: Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **81**: 4162-4165, 1996.
- 9) Tanaka, M. et al.: Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur. J. Endocrinol.*, **146**: R1-R3, 2002.
- 10) Tschöp, M.: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, **407**: 908-913, 2000.
- 11) Kawai, K. et al.: Somatic and psychological factors related to the body mass index of patients with anorexia nervosa. *Eat. Weight Disord.*, **13**: 198-204, 2008.
- 12) Donaldson, Z. et al.: Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, **322**: 900-904, 2008.
- 13) Kosfeld, M. et al.: Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, **435**: 673-676, 2005.
- 14) Sumithran, P. et al.: Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N. Engl. J. Med.*, **365**: 1597-1604, 2011.
- 15) 吉田俊秀: 肥満における遺伝子多型の臨床的意義特集内分泌関連疾患に関わる遺伝子多型研究の現状. *ホルモンと臨床*, **53**: 903-907, 2010.
- 16) Rigaud, D. et al.: Hormonal and psychological factors linked to the increased thermic effect of food in malnourished fasting anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**: 1623-1629, 2007.
- 17) Yamashita, S. et al.: BMI, body composition, and the energy requirement for body weight gain in patients with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.*, **43**: 365-371, 2010.
- 18) Kawai, K. et al.: The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study. *Biopsychosoc. Med.*, **5**: 14, 2011.

* * *



特集 糖尿病患者のこころとからだ —心理行動科学的アプローチによる治療戦略—

摂食調節物質からみた心理行動科学的アプローチ

河合啓介

九州大学病院 心療内科

糖尿病患者の95%を占める2型糖尿病は、複数の遺伝的素因と生活習慣が重なって発症し、持続する(■図1■)。その治療の基本は、食事療法、運動療法、薬物療法である。とくに食事療法の実践によって糖尿病状態が改善され、糖尿病合併症のリスクは低下する¹⁾。糖尿病の発症に関連したメタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)のオッズ比は、報告により違いがあるが、約3~6の間であることがわかっている²⁾。糖尿病患者における肥満は、内臓脂肪蓄積量の増加を背景にインスリン抵抗性を増悪させる。内臓脂肪を少なくすることが糖尿病の予防や治療に有用であることは明らかであり、実際、メタボリックシンドロームを有する患者は、体重を数%減少するだけで耐糖能異常、脂質代謝、血圧が改善するといわれている。つまり、2型糖尿病を治療する際には、糖尿病の病態の根幹にかかわる肥満を改善することが重要であるといえる。ただし、その重要な食事療法の実践に苦勞が伴うことは、糖尿病患者だけではなく、私たち治療者も自覚している。

本稿では、糖尿病患者を含めた肥満症患者の心理状態、食事を摂取と報酬系の研究、肥満関連遺伝子、エネルギー調節システム、体重減量後のリバウンドなどに関する最近の研究について、心理行動科学的アプローチの側面を中心に述べる。

心理的身体的両面から食事量をコントロールするための臨床の概略(■図2■)³⁾

「クッキーをひとつ食べ出したら止められなくて…、結局意志が弱いのだと思います」「先週、足をねんざして、だから運動できませんでした」このような会話が糖尿病や肥満外来で患者-医師間でよくなされる。実際、このようなときの患者と医師双方の心理状態はどのようなものであろうか^{3,4)}。メタ解析の研究では、糖尿病患者の26%でうつ病の併発がみられる⁵⁾。また、肥満患者は20~30%が抑うつ的で、その性格傾向は神経症的、自尊心が低い、衝動性のコントロールが苦手と報告されている^{4,6)}。これらの

ことを考慮すると、治療側が一般的な行動目標として達成可能と考える課題目標でも、ある種の患者はそれらを非常に困難に感じており、その結果通常の食事指導や運動指導では効果が得られにくいと考えられる^{3,4)}。

一方、Sticeらは、functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)を用いた研究で、肥満者では脳内のdorsal striatum(背側線状体)におけるドーパミン(DA)神経系の食事に対する反応性が鈍化していることを報告した⁷⁾。これには、dopamine receptor D2(DRD2)の活動性に関連する遺伝子のポリモルフィズム(遺伝的多型)が関与しており、肥満患者の一部は、もともと食べる喜びを感じる機能が鈍化していることを示唆している。さらに β -3アドレナリン受容体は、心筋、平滑筋、褐色脂肪、

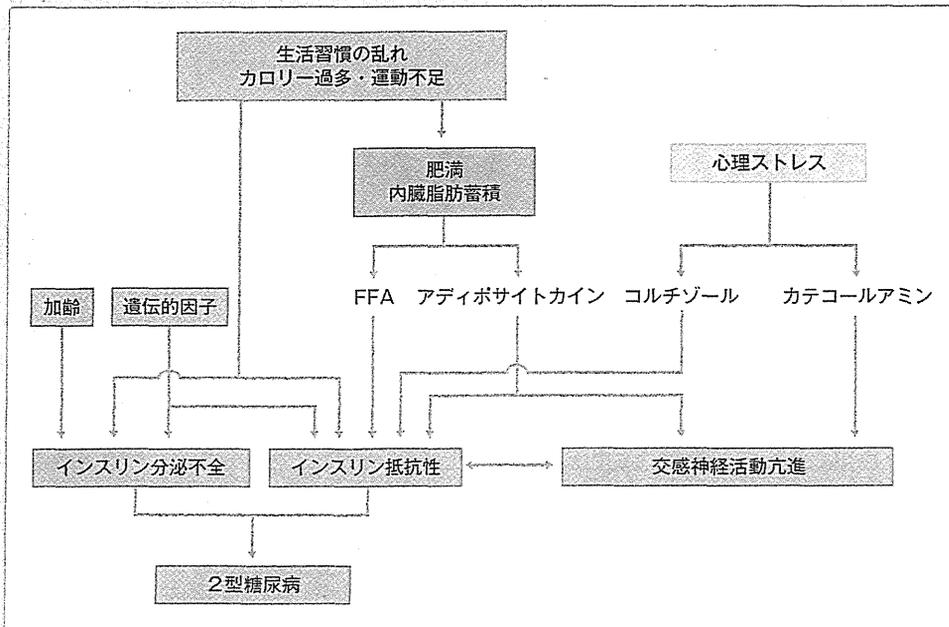


図1 肥満と2型糖尿病の関連
FFA: free fatty acid (遊離脂肪酸)

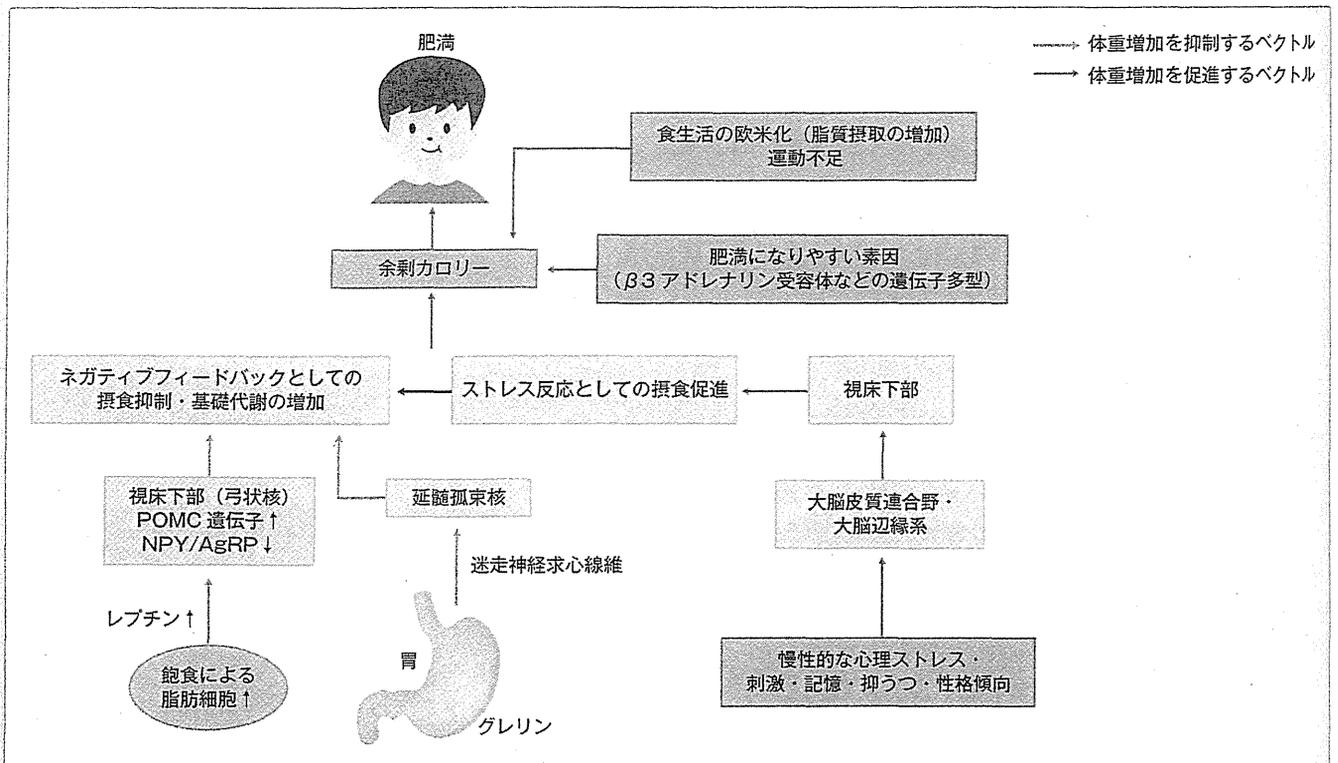


図2 食行動の調節機構と肥満の関連(文献3改変)

白色脂肪細胞において発現が認められるが、この肥満関連遺伝子の多型を持つ人(日本人では33%、米国白人10%)は、内臓脂肪型の肥満になりやすく、基礎代謝量が標準タイプの人と比べて1日あたり200 kcal近く低下する⁸⁾。脱共役蛋白(uncoupling protein 1; UCP1)はミトコンド

リア内に存在し、脂肪を代謝して熱を産生するときに働く。この肥満遺伝子の多型(日本人では約20%)があると、基礎代謝量が標準タイプの人と比べて1日あたり100 kcal近く低下する⁸⁾。これらの因子を持つ人は、脂肪量の蓄積増加を経てインスリン抵抗性をきたしやすく、2型糖尿

病の早期発症につながる事が推測される。横断的な研究による心理的な特徴だけではなく、このような肥満に関連する遺伝子の影響の可能性を患者-医師間で共有することは、患者の体質に合わせた医療の提供に有用である⁸⁾。

摂食・エネルギー代謝調節システム(図2)³⁾

食事摂取量や体重のコントロールの中心は視床下部である⁹⁾。食事摂取によって生じる、末梢のグレリン値の低下や脂肪量増加によるレプチンの上昇などの摂食関連物質の変動は、迷走神経求心路や液性の経路を介して伝わる。レプチンの上昇は、弓状核に存在する摂食促進系の neuropeptide Y (NPY) / agouti-related protein (AgRP) の低下や、摂食抑制系の pro-opiomelanocortin (POMC) / cocaine amphetamine regulated transcript (CART) の上昇も引き起こして、摂食抑制・基礎代謝の増加などにより、体重増加に対して負の作用を及ぼしている^{3,9)}。さらに、脂肪細胞の分化に必須の転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) は、肝での過栄養を感知して発現が増強し、迷走神経を介してそのシグナルは脳に伝達され、その後交感神経遠心路を用いて体重増加の制御に関与していること(臓器間連関による代謝制御機構)も最近動物モデルを用いた研究で報告された¹⁰⁾。これらの複雑な因子に加えて、ヒトでは、視覚・嗅覚・味覚などの外界感覚刺激、学習、記憶、認知、心理ストレスといった大脳皮質、大脳辺縁系から働く種々の因子も視床下部に作用している。これが、ヒトでは食欲をコントロールするシステムに破綻をきたしやすい理由であろう^{3,4)}。

肥満発症後の身体の変化

肥大化した脂肪細胞から分泌される局所の炎症性変

化と、これによってもたらされるアディポサイトカイン (TNF- α , interleukin-6 [IL-6], レプチン・アディポネクチン) などの産生・分泌の異常は、肥満を含むメタボリックシンドロームの増悪に影響を与える¹¹⁾。肥満者では血中レプチン濃度が高値であるにもかかわらず、食事は低下せず、肥満が是正されないことから、レプチン抵抗性の状態になる。さらに、アディポサイトカインや遊離脂肪酸 (FFA) は、糖尿病患者のインスリン抵抗性にも関与しているといわれている。また運動不足も、GLUT4 蛋白やインスリンの情報伝達に関与する蛋白の減少、脂肪量の増加、骨格筋への血流の減少などを介してインスリン抵抗性をきたす¹²⁾。

健常女性における暗示(イメージ)や気分と食欲の関係

実際に、イメージが食欲に及ぼす影響を検討する目的で、筆者らは、催眠下での摂食イメージが満腹感・胃電図・摂食調節物質に与える影響を調査した(図3・図4)。健常女性78名中のとくに被暗示性の高い7名(22.2 \pm 1.6歳)を選出、胃電図を装着のうえ、催眠下で被験者に「好きな食べ物を満腹になるまで食べる」という暗示を与えた。その後、サンドイッチを15分以内に実際に食べてもらい、実験中、1時間ごとに、満腹感の測定、血液中の総グレリン、レプチン、インスリン、グルコース、胃電図を測定した。その結果、催眠中の満腹感は有意に実食時と同様の変化を示し、胃電図は安静時と異なる傾向を認めた(図3)。興味深いことに、催眠では実食時と異なり、摂食調節物質の変化は認められなかった(図4)。暗示による満腹感の変化は、グレリンやレプチンなどの摂食調節因子を介さない経路によって引き起こされている可能性が示唆された。

さらに筆者らは、別の研究において、健常女性36名にビュッフェ形式の食事を自由摂取してもらい、総摂取カロリーと心理テスト(eating disorder inventory [ED]コー

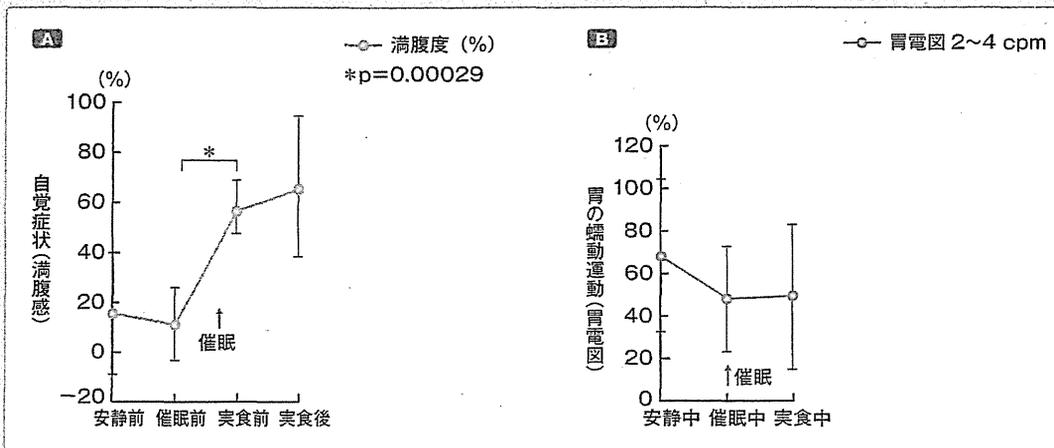


図3 健常人における暗示が食欲に及ぼす影響の研究—満腹感および胃電図の検討— (Matsubara S, Kawai K et al., in preparation)
A: 自覚症状(満腹感) / B: 胃の蠕動運動(胃電図)

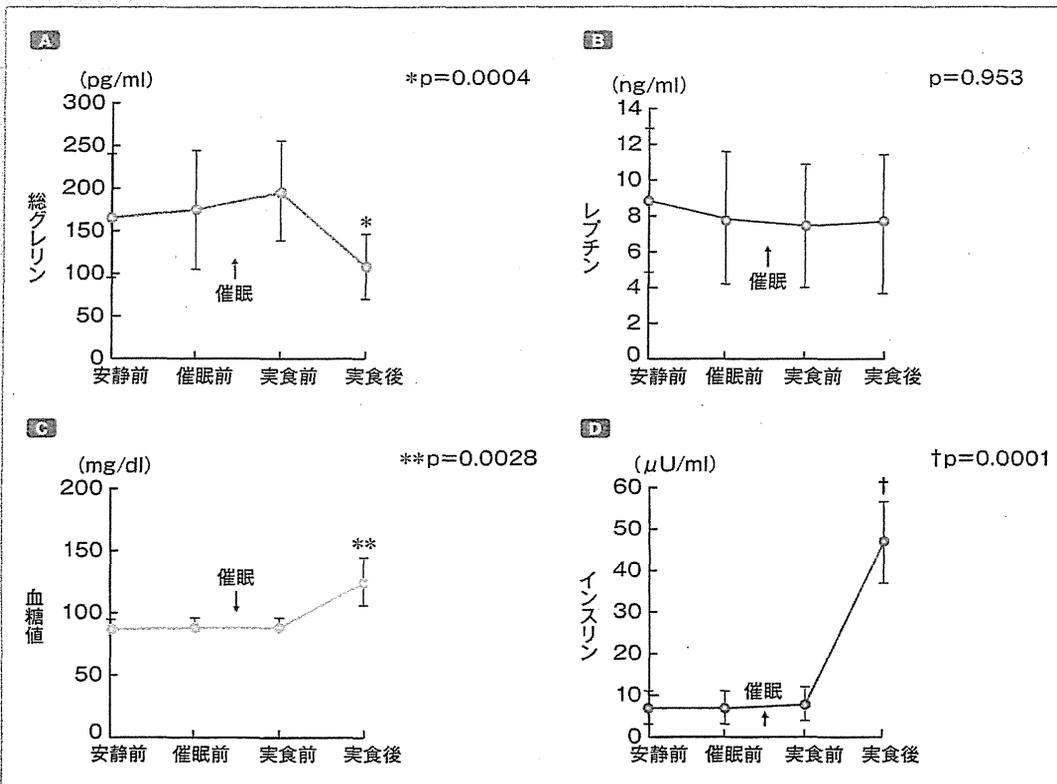


図4 健常人における暗示が食欲に及ぼす影響の研究—摂食関連ペプチドの変動— (Matsubara S, Kawai K et al., in preparation)
A: グレリン / B: レプチン / C: グルコース / D: インスリン

ピングスケール, 一般性セルフ・エフィカシー尺度など), 食事前後の摂食関連ペプチド(活性型および不活性型グレリン, レプチンNPY), 空腹満腹感との関連について, 重回帰分析で検討した。その結果, 健常女性の1回食事は, グレリンなど摂食関連物質との関連は認めず, さらに心理テストにより, 自分の感情・思考・身体感覚の

知覚や処理ができないこと(内界への気づきの欠如)が摂取カロリーの増大をもたらし, ストレスに対して受け身で内罰的な態度(自責という対処行動)によって, 摂取カロリーの低下をきたす可能性が示された。このような傾向が強い人は, ストレス場面で食生活が乱れる可能性が高いのかもしれない。

肥満の新しい治療法の開発

減量後のリバウンド

肥満患者は、前項で述べたように、脂肪の増加による高レプチン血症の状態である。急速なダイエットは、レプチン低下に代表される身体の適応反応により、空腹感(エネルギー摂取促進)・基礎代謝の低下をきたし、それがリバウンドの一因となることがある¹³⁾。この状態では、摂取したエネルギーは体脂肪の増加へ向かいやすい(太りやすい)。つまり、時間をかけたゆっくりとしたダイエットが推奨される。最近の報告でも、肥満患者が体重を1年間で約8%減少(食事の減量期間は最初の10週間のみで、その間に体重は平均14%の減少)させた場合、食事減量の1年後も、レプチンの減少、グレリンの増加、peptide YYの減少といった摂食調節物質の変動は、依然として代償性メカニズム(体重を増加させる方向)を維持していた。この結果から、減量後のリバウンドには、強い生理的メカニズムも関与していると考えられる¹⁴⁾。

薬物治療

現時点では、長期予後が良好というエビデンスが確立

された病院臨床で、簡便に使用が可能な薬物の報告はまだない。マジンドール(食欲抑制剤[販売名サノレックス[®]])：アンフェタミン類似ノルアドレナリンの再吸収を阻害する)は、肥満度が+70%以上またはBMIが35以上の高度肥満症であることを確認したうえで適用を考慮する必要がある。リモナパン(カンナビノイド1型受容体拮抗薬：肥満または過体重患者の減量薬)は、国内で第Ⅲ相試験まで施行された薬剤であるが、抑うつ反応が発現する可能性が報告されている。テソフェンシン(tesofensine)は、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病治療薬として開発された薬剤で、脳神経内ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリンの3種の再取り込み阻害作用を有する。本薬物の服用終了後も、半年間の効果の持続が報告されている¹⁵⁾。

おわりに

肥満の臨床では、心理的ストレスなどの理解に加え、遺伝的素因、摂食調節因子の動態の理解に基づく包括的アプローチが重要である。

文献

- 1) Franz MJ *et al.*, J Am Diet Assoc. 1995; 95: 1009.
- 2) Ford ES, Diabetes Care. 2005; 28(7): 1769-78.
- 3) 河合啓介, 内分泌・糖尿病科. 2009; 29 (1) : 44-50.
- 4) 河合啓介, 日本心療内科学会誌. 2008; 12 (2) : 92-6.
- 5) Evans D L *et al.*, Biol Psychiatry. 2005; 58(3): 175-89.
- 6) Lykouras L, Dig Dis. 2008; 26(1): 36-9.
- 7) Stice E *et al.*, Science. 2008; 322(5900): 449-52.
- 8) 吉田俊秀, ホルモンと臨床. 2005; 53 (9) : 903-458.
- 9) Klok MD *et al.*, Obes Rev. 2007; 8(1): 21-34.
- 10) Uno K *et al.*, Science. 2006; 312(5780): 1656-9.
- 11) 山本貴信 他, 治療学. 2010; 44 (4) : 382-7.
- 12) Chibalin A *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(1): 38-43.
- 13) 小川佳宏, 臨床栄養. 2008; 113 (7) : 824-5.
- 14) Sumithran P *et al.*, N Engl J Med. 2011; 365(17): 1597-604.
- 15) Astrup A *et al.*, Lancet. 2008; 372(9653): 1906-13.

Profile

河合啓介 (かわい けいすけ)
 1989年 愛媛大学 医学部 卒業, 九州大学 医学部 心療内科 入局
 1994~6年 カナダ・トロント大学 内分泌研究所 留学
 1997年 九州大学 心療内科 医員
 2000年 九州大学 心身医学 助手
 2005年 九州大学病院 心療内科 講師, 現在に至る

I. 診断の進歩

5. 性腺 性分化疾患の臨床的アプローチ

堀川 玲子

要 旨

ヒトを含む多くの動物が雌雄異体で、各々特徴的な身体構造を有し、生殖において役割分担している。このような性腺と身体構造の分化を性分化といい、この過程に異常があり、性腺・内性器・外性器の分化が非典型的であるものを性分化疾患という。近年分子生物学の進歩により、多くの性分化疾患の原因が同定されてきた。性分化疾患では、生化学的・分子生物学的アプローチによる的確な診断と共に、社会的性や性自認の問題など、社会医学的側面も重要である。

〔日内会誌 101: 965~974, 2012〕

Key words 性分化疾患, 性腺, 外性器, 内性器

はじめに

ヒトを含む多くの動物が雌雄異体で、各々特徴的な身体構造を有し、生殖において役割分担している。このような性腺と身体構造の分化を性分化といい、この過程に異常があり、性腺・内性器・外性器の分化のいずれの段階が非典型的であり、不一致を生じたものを性分化疾患という。近年分子生物学の進歩により、多くの性分化疾患の原因が同定されてきた。性分化疾患では、生化学的・分子生物学的アプローチによる的確な診断と共に、社会的性や性自認の問題など、社会医学的側面も重要である。本稿では、性分化疾患の病態と疾患分類、また社会的性の決定など初期の対応について述べる。

1. 病態生理

1) 性分化の過程

全ての生物は生殖によって種を維持してきたが、ヒトを含む多くの動物が雌雄異体で、それぞれに特徴的な身体構造を持ち、生殖においては役割分担している。このような性腺と身体構造の分化を性分化といい、この過程における異常を性分化疾患という。

ヒトの「性」は、生物学的性、社会的性、精神的性の3つに大きく分類される。生物学的性は、遺伝的（性染色体の）性、性腺の性、内・外性器の性に分けられ、発生の過程でこの順に決定されていく。遺伝的性は、主に受精卵の性染色体構成により決定される。性腺の性は「性

国立成育医療研究センター内分泌代謝科

Endocrine Disease: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: I. Progress in Diagnosis; 5. Gonad: Clinical approach to disorder of sex development (DSD).

Reiko Horikawa: Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Japan.

トピックス

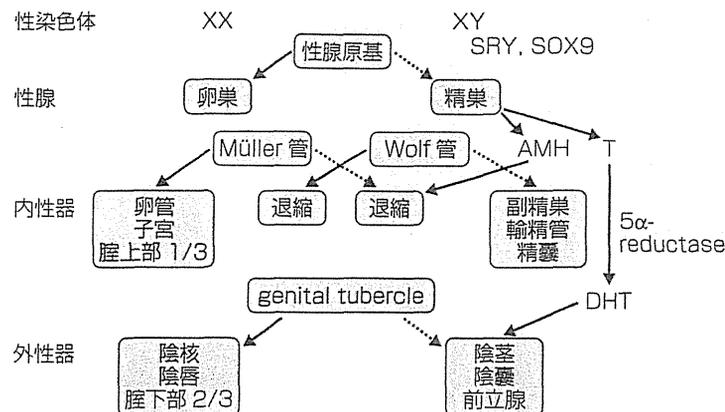


図 1. 性分化の過程

の決定 (sex determination) の段階であり, WT-1, LIM-1, SF-1, SOX-9, SRY, WNT-4, RSPO, DAX-1 などの転写因子の作用により誘導され, 泌尿生殖隆起から未分化副腎生殖腺原基, 未分化性腺を経て精巣と卵巣に分化していく. この過程は胎生 5 週から 7~8 週におこり, これに先立つ胎生 4 週頃から, 性腺へと分化する組織への生殖細胞の走入が開始される. 内性器と外性器の性は, 分化した精巣のLeydig細胞から分泌されるテストステロンとSertoli細胞から分泌されるMüller管抑制ホルモン (AMH) により誘導・形成されていく^{1,2)}. テストステロンは, 外陰部皮膚に存在する 5 α 還元酵素により男性ホルモン活性の高いジヒドロテストステロンに変換され, 外陰部を男性化する (図 1). この過程を「(狭義の) 性の分化 (sex differentiation)」といい, 胎生 12 週頃までに分化の基本的過程は完了し, その後は男児の陰茎伸長や精巣の陰嚢内への下降がおこる (図 2). 胎生期の男性ホルモンは胎児の脳にも作用し, 脳の男性化, すなわち思考や嗜好の男性化がおこる.

なお, 広義の性分化疾患は, 二次性徴発来の異常も含む. これには性腺そのものの分化異常に加え, 視床下部-下垂体-性腺系 (HPG axis) の異常が関与している.

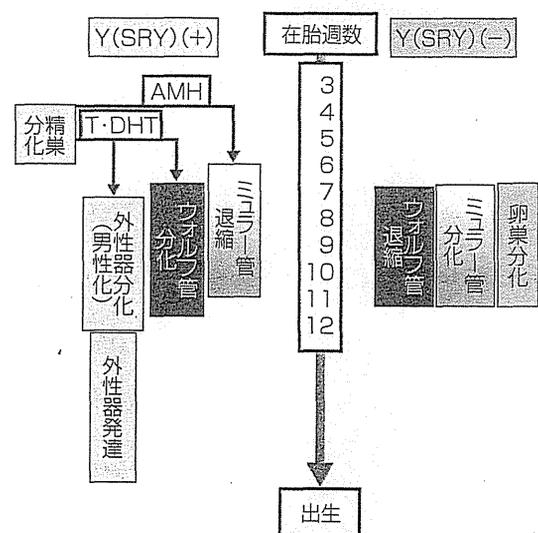
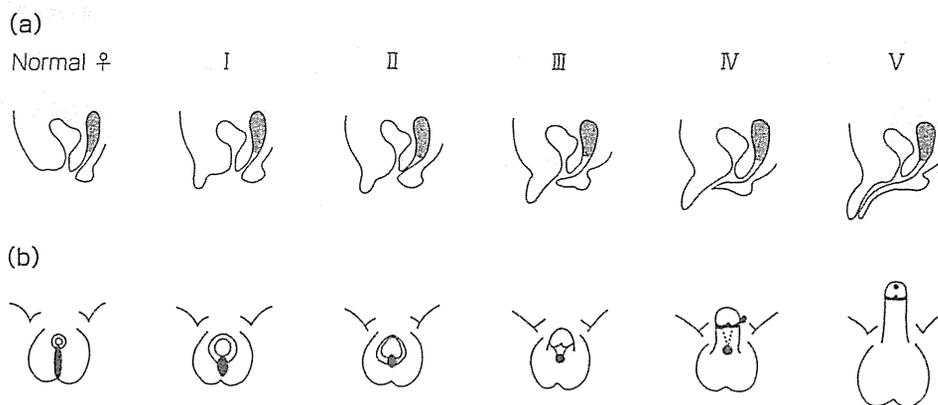


図 2. 胎生期の性分化

2) 病因と病態

(1) 病因

性の決定の過程に染色体構成や性腺分化を誘導する転写因子に異常がある場合, しばしば性腺形成異常を来す^{3~7)}. 性腺形成異常は, 染色体異常を伴う場合と伴わない場合がある. 性染色体構成に異常のある主な疾患としては, 混合性性腺異形成症などがあり, 転写因子群の異常としてはDenys-Drash症候群, Frasier症候群, Cam-



Virilization of the external genitalia. A continuous spectrum is shown from normal female to normal male in both saggital section (a) and perineal views (b), using the staging system of Prader. Disorders of external genitalia can occur either by the virilization of a normal female, as in congenital adrenal hyperplasia, or because of an error in testosterone synthesis in the male. In females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-OHD, the degree of virilization correlates poorly with the presence or absence of clinical signs of salt loss.

図3. 21水酸化酵素欠損症における女児外性器の男性化

pomelic骨異形成症などが挙げられる。

性腺が精巣と卵巣に分化した後の異常として、ステロイド合成酵素異常症、ゴナドトロピン欠損症、女児の胎盤性アロマトーゼ欠損症、男児の男性ホルモン不応症などがある。この結果、遺伝的性が男性の場合に十分な男性ホルモン産生がなされないと、外性器不完全男性化がおり、遺伝的性が女性の場合に男性ホルモン過剰状態が持続すると女児の外性器男性化がおこる。女児の女性ホルモン産生能低下は外性器異常を伴わず、二次性徴の欠如がおこる。卵精巢性性分化疾患（真性半陰陽）は、卵巣と精巣の両組織を有する場合を言い、キメラの状態と考えられるが、この病因はいまだ明らかでない。

(2) 病態

外性器の形態は、様々な程度で完全な男性と女性の間型をとりうる(図3)¹⁾。外性器が完全男性型・完全女性型であっても性腺の性と一致しない場合は性分化疾患に含まれることになる。

社会的性は外性器の性と性腺機能により選択することが多い(社会的性の決定については後述する)。社会的性は、通常は性染色体の性と一

致するが、性分化疾患では一致しないことがある。

また、遺伝的および社会的性と精神的性(性の自認: gender identity)に不一致が見られることもあり、これを「性同一性障害(GID: Gender Identity Disorder)」と呼ぶ。性同一性障害は、性分化疾患の治療の上で重要な問題点であり、現状では十分なケアのなされていない分野である。

3) 性分化異常症の分類

2006年に性分化異常症の専門家による国際会議が開催され、病名、診断、治療、社会的問題など全般にわたる合意文書を発表した^{3,4)}。それによると「インターセックス」「半陰陽(hermaphroditism)」は、不適切な呼称であるとして、国際的には「性分化異常症(DSD: Disorder of Sex Development)」を使用することが提案されている。すなわち、男性仮性半陰陽は46,XY DSD、女性仮性半陰陽は46,XX DSD、真性半陰陽はovotesticular DSD、XX,maleは46,XX testicular DSD、XY sex reversal (XY female)は46,XY complete gonadal dysgenesisとなる。

性染色体構成に基づきDSDを分類したのが、