

トピックス

表 1. 性分化疾患の分類 (文献 3, 4)

(染色体構成を基にしたDSD分類. Consensus statement一部改変)

性染色体異常に伴う性分化疾患 (Sex chromosome DSD)	46,XY性分化疾患 (46,XY DSD)	46,XX性分化疾患 (46,XX DSD)
A) 45,X (Turner症候群など) B) 47,XXY (Klinefelter症候群など) C) 45,X/46,XY (混合性性腺異形成, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD) D) 46,XX/46,XY (キメラ, 卵精巢性 (ovotesticular) DSD)	A) Bipotential gonadへの分化異常 1. 性腺無形成症 2. 泌尿生殖系分化異常 (Denys-Drash症候群, Frasier症候群, WAGR症候群) B) 卵精巢性 (ovotesticular) DSD C) 視床下部-下垂体-性腺系 (HPG axis) の異常 (Kallmann症候群, 複合型下垂体機能低下症, GnRH受容体異常症, SF1 異常症, DAX1 異常症, など)	A) 性腺 (卵巣) 分化異常 1. 精巢発生異常 Testicular DSD (SRY+, dupSOX9) 2. 性腺異形成症 A) アンドロゲン過剰 1. 胎生期アンドロゲン過剰 (21水酸化酵素欠損症, 11β水酸化酵素欠損症, 3β-HSD欠損症) 2. 胎児胎盤性アンドロゲン過剰 (アロマターゼ欠損症, POR異常症) 3. 母体性 (Luteoma, 外因性など) B) その他 (総排泄腔外反, MURCS, 膈閉鎖, Rokitsky症候群など)
	A) 性腺 (精巢) 分化異常 1. 完全型性腺異形成 (Swyer症候群) 2. 部分型性腺異形成 3. 精巢退縮症候群 4. SOX9 異常によるCampomelic dysplasiaなど B) アンドロゲン合成障害・作用異常 1. アンドロゲン生合成障害 (17β-HSD欠損症, StAR異常症, 17α-水酸化酵素欠損症, 3β-HSD欠損症, 5α還元酵素欠損症, SLO症候群) 2. アンドロゲン不応症 (CAIS, PAIS) 3. LH受容体異常 (Leydig細胞無形成, 低形成) 4. AMHおよびAMH受容体異常 (Müller管遺残症) C) その他 (重症尿道下裂, 総排泄腔外反など)	

DSD : Disorders of sex differentiation, SLO : Smith-Lemli-Opitz, CAIS : complete androgen insensitivity syndrome, PAIS : Partial androgen insensitivity syndrome, AMH : anti-Müllerian hormone, POR : cytochrome P450 oxidoreductase, MURCS : Müllerian, renal, cervicothoracic somite abnormalities, WAGR : Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomaly, mental retardation syndrome.

表 1 (一部改変) である。合意文書では、性染色体核型は疾患分類には役立つが、疾患名としてはより明確に、「アンドロゲン不応症」といった名称を用い、性染色体核型に言及する必要はないと述べられている。

2. 診 断

1) 診断の手順

診断は、外陰部異常があれば新生児期に的確かつ迅速になされるべきであるが、外陰部が完

全女性型あるいは完全男性型の場合、思春期になって性分化疾患が明らかとなることもある。図 4 に手順を示した^{5,9)}。

新生児期には、男児の両側精巣を触知しない、尿道下裂・二分陰囊、尿道下裂を伴った停留精巣、矮小陰茎が検索の対象となる⁸⁾。女児では陰核肥大、共通泌尿生殖洞、性腺を触知する鼠径ヘルニアは精査が必要である。特に色素沈着を伴った女児の陰核肥大は、先天性副腎皮質過形成の可能性があり、塩喪失など生命予後に関わる問題があるので、より迅速な対応が必要であ

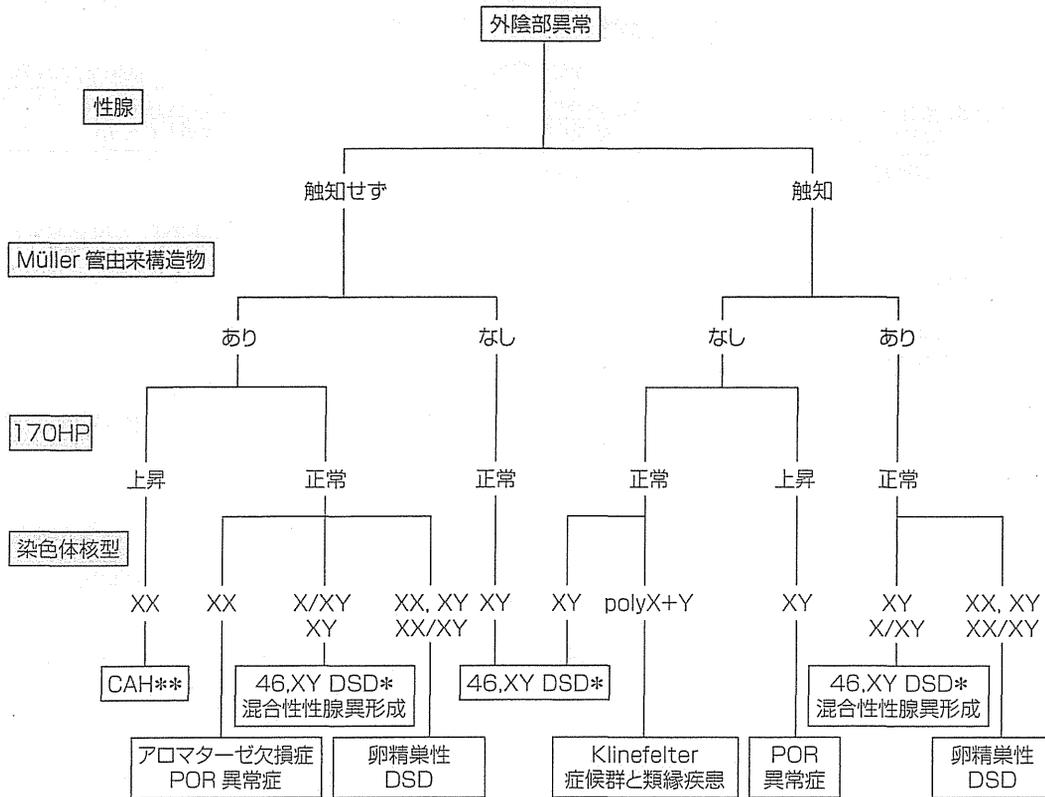


図 4

*46,XY DSD：文献3参照

**CAH：21水酸化酵素欠損症，3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症，11β水酸化酵素欠損症，POR異常症

(文献3より一部改変)

る。先天性副腎過形成症の男児では女児より外陰部異常はわかりにくい，色素沈着とともに陰茎は大きめである。

診断の手順を図3に，検査項目を表2に示す。まず視診・触診で上記の条件を確認する。必須採血項目は，染色体分析，17OHプロゲステロン，テストステロン，ACTH，ゴナドトロピン，一般検尿，電解質である。テストステロンは，男児では生後すぐに上昇し，3～6カ月後に下降するため，必ずしもhCG負荷試験は必要でない。ただし，一般の血中テストステロン測定は，ステロイド合成中間代謝物を多く測り込むため，ガスクロマトグラフ質量分析計(GCMS)による血

中ステロイド測定がのぞましい。尿中ステロイド測定も有用ではあるが，性ステロイドの定量には弱い面もあるので注意を要する。女児でも生後1カ月頃までは多少の上昇(100 ng/dl前後)を認めることがあるが，これも他のステロイドの交差反応の可能性が高い。21水酸化酵素欠損症(CYP21A2異常症)以外のステロイド合成酵素欠損症を疑う場合は，17OHプレグネノロン，デオキシコルチコステロン，プロゲステロン，プレグネノロン，DHEA，アンドロステンジオンを，迅速ACTH負荷試験時に併せて測定する。また，5α還元酵素欠損症を疑う場合は，hCG負荷試験でジヒドロテストステロンを，17β水

トピックス

表 2. 血液・尿検査項目（文献 9 より）

血液検査	尿検査
電解質、血清コレステロール 性腺系：テストステロン (LH, FSH) 副腎系：17OHP, コルチゾール, ACTH, PRA, PAC, その他のステロイドホルモン (遺伝子検査用の検体採取) AR, 5αR, SF-1, WT1 等	検尿 (尿蛋白) 尿中ステロイド分析

注) ステロイドの測定はアッセイにより検査値が異なること、目的のステロイド以外の代謝物をはかり込む可能性があることから、検査結果が絶対ではないことを認識し、診断は総合的に行うこと。

化ステロイド脱水素酵素欠損症 (17βHSD3 異常症) を疑う場合はΔ4 アンドロステンジオンを測定する。最近では、尿のGCMSによる分析で、負荷試験を行わなくても副腎及び性腺のステロイド合成酵素欠損症の診断がかなりの程度で可能となった。

卵巣成分の確認は、E2 の測定感度の問題があり、FSH (hMG) 負荷試験にても困難なことが多いため、次の形態学的検査にて行うことになる。

血液検査に並行して性腺・内性器の状態を超音波検査、MRI、尿道鏡、膣尿道造影にて確認する。内性器でMüller管由来構造物が存在しない場合、少なくとも胎生前期にはMüller管抑制ホルモンを分泌することができる精巣が存在していたことになる。染色体核型は、最終診断の指標とはなるが、決定的条件とはならないことも多い。

社会的性決定の判断に必要な検査を終了すれば、必ずしも新生児期に組織診までは必要ないことが多い。しかし、血液検査や画像検査結果が社会的性決定の判断材料として不十分な場合は、新生児期でも腹腔鏡での性腺検索・生検を行うこともある。また、最終診断には開腹・生検が必要となる場合もある。特に卵精巢性性分化疾患の診断は最終的に性腺の組織診断による。

性分化疾患の病因となる遺伝子を表3に示す^{3,4)}。

確定診断は、これらの遺伝子異常の確認でなされるが、現在のところ遺伝子異常が明らかとなるのは、男女合わせて 20% 程度である。

2) 社会的性の選択

新生児期の病因診断と病態把握は、社会的性の決定に密接に関係するため、社会医学的に緊急性を有する。出生届は生後 14 日以内に提出するが、その際、性別・名前は空欄でも提出できる。一度記載して提出した社会的性は、医学的な判断で変更することは可能であるが、本人・家族の社会生活に混乱を来したり、家庭裁判所の審査が必要となるなど手続きも煩雑であるため、拙速な判断は避けるべきである。しかし、社会的性の決定が遅延すればするほど家族に与える精神的負担は大きくなるため、できるだけ出生届の期限に間に合うように、遅くとも生後 1 カ月以内には決定する。このためには、小児内分泌医・小児泌尿器科医・遺伝診療医など複数の専門医による精査と協議の態勢が整っていることが望ましい。さらに家族、本人の精神的問題を支える臨床心理士・精神科医、メディカルソーシャルワーカーの参加するチーム医療が本来は必要である。このようなチーム医療の例を表に示す。そして、医療チームは社会的性の選択を提案はするが強制せず、現況と予測される予後を十分に説明した上で、家族（両親）に最終決定を委ねることが望ましい。ただし、重大

表 3. 性分化異常症に関わる遺伝子異常 (文献 3, 4)

(Consensus statementより改変)

遺伝子	染色体上の 遺伝子座位	遺伝形式	性腺	Müller 管由来 構造物	外陰部	疾患・その他の徴候
46,XY DSD						
性腺形成異常：単一遺伝子異常						
WT1	11p13	AD	精巢異形成	+/-	F/A	Wilms腫瘍, 腎疾患, 性腺腫瘍 (WAGR, Denys-Drash, Frasier 症候群)
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	精巢異形成	+/-	F/A	重症型では原発性副腎不全
SRY	Yp11.3	Y	精巢異形成/ ovotestis	+/-	F/A	
SOX9	17q24-25	AD	精巢異形成/ ovotestis	+/-	F/A	Campomelic dysplasia
DHH	12q13.1	AR	精巢異形成	+	F	神経障害
ATRX	Xq13.3	X	精巢異形成	-	F/A/M	αサラセミア, 発達遅滞
ARX	Xp22.13	X	精巢異形成	-	A	頭蓋骨異常, てんかん, 体温調節障害
性腺形成異常：染色体異常に伴う候補遺伝子異常						
DMRT1	9p24.3	モノソミー	精巢異形成	+/-	F/A	発達遅滞
DAX1 (NR0B1)	Xp21.3	dupXp21	精巢異形成/ 卵巢	+/-	F/A	
WNT4	1p35	dup1p35	精巢異形成	+	A	発達遅滞
ホルモン合成・作用の障害						
LHGCR	2p21	AR	精巢	-	F/A/矮小陰茎	Leydig細胞低(無)形成
DHCR7	11q12-13	AR	精巢	-	様々	Smith-Lemli-Opitz症候群
STAR	8p11.2	AR	精巢	-	F	先天性リポイド副腎過形成症
CYP11A1	15q23-24	AR	精巢	-	F/A	先天性副腎過形成症
HSD3B2	1p13.1	AR	精巢	-	A	先天性副腎過形成症
CYP17	10q24.3	AR	精巢	-	F/A/矮小陰茎	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	精巢	-	M/A	複合型ステロイド合成酵素機能低下症, Antley-Bixler症候群
HSD17β3	9q22	AR	精巢	-	F/A	思春期の部分男性化
SRD5A2	2p23	AR	精巢	-	A/矮小陰茎	思春期の部分男性化
AMH	19p13.3- 13.2	AR	精巢	+	正常男性	Müller管遺残症候群, 両側停留精巢
AMHR2	12q13	AR	精巢	+	正常男性	
AR	Xq11-12	X	精巢	-	F/A/矮小陰茎/ 正常男性	完全型~部分型
46,XX DSD						
腺性(卵巢)形成異常						
SRY	Yp11.3	転座	精巢/ ovotestis	-	M/A	
SOX9	17q24	dup17q24	検索なし	-	M/A	
アンドロゲン過剰						
HSD3B2	1p13	AR	卵巢	+	陰核肥大	先天性副腎過形成症
CYP21A2	6p21-23	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症
CYP11B1	8q21-23	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	卵巢	+	A	複合型ステロイド合成酵素機能低下症, Antley-Bixler症候群
CYP19	15q21	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症
ACTH	5q31	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症

遺伝形式 AR:常染色体劣性, AD:常染色体優性, X:X染色体伴性, Y:Y染色体伴性

外陰部 M:男性型 A:中間型 F:女性型

トピックス

な決定の責任を医学的知識を持たない親にすべて負わせずに、責任を共有することも必要な場合もある。またなお、「中間の性」という考え方もあり、これは、新生児期に性を決定せず長じてから本人が決定すべきである、というものであるが、現時点では社会的にそのような環境で生育されることの実在性と本人の心理的負担には問題がある。

社会的性決定の基本は、染色体核型にすべて依存するものではない。性腺、内性器、外性器の状態と、胎生期のアンドロゲン暴露（アンドロゲンシャワー）の程度から総合的に判断する。胎児脳のアンドロゲン暴露は、その後の性の自認とも関連しており、将来のGIDに至る可能性も考慮すべきであるが、これも絶対的指標ではない。男女ともに妊孕性は性選択の重要な指標となる。また、女兒を選択する場合、子宮の存在は月経発来が可能であることを意味するのでこれも重要な所見である。男児では、以前は陰茎の形成が困難であったため、男性ホルモン治療などによる陰茎増大により立位での排尿が可能かなどを指標としていたが、最近の形成外科・泌尿器科的技術の進歩により、かなりの程度の陰茎形成が可能となった。従って、病因にかかわらず、胎児脳のアンドロゲンシャワーも含め総合的に社会的性の選択を行うことも考えるべき時になっている。

性染色体が46,XYで、外陰部が完全女性型の場合、胎生期から男性ホルモンがほとんど産生されていなかったか、男性ホルモンへの反応性が著しく低下していた（男性ホルモン受容体異常症）ことが考えられるため、一般には胎児脳のアンドロゲン暴露は無視できる程度と思われる。このような場合は、女兒を選択する。

本人が、自身の社会的性に違和感を覚え、疑問を持つような場合は、再度チームとして社会的性の変更も含めて検討する。

これらの問題に対応するため、日本小児内分

泌学会性分化委員会では、「性分化疾患の初期対応」「性分化疾患の対応-小児期」を手引きとして策定した^{9,10)}。これらの手引きでは、医学的なアプローチとともに、もう一つの重要な点である、親への対応を示した。一般に、疾患を有する新生児を持った親に対しては、疾患に対する十分な理解が得られるような情報の提供と心理的ケアが必要である。性別がすぐに判定できない状況は、命名の保留につながり、親には混乱が生じる可能性がある。児に対する愛着形成が障害されないよう、親に対する説明に使用する言葉も十分に配慮がなされなければならない。

以下に、初期対応の手引きの概要を示す。詳細は、日本小児科学会雑誌掲載の手引きまたは日本小児内分泌学会HPを参照願いたい。性分化疾患の取り扱いについては、初期対応のみならず治療法を含めた長期のケアについても、最終的には個別の対応が必要となる。それを充分念頭に入れて、手引きとして用いてもらうのが作成の意図の一つである。

1) 性分化疾患の概要：定義、主症状、緊急に対応すべき身体状況、そして最も伝えたいメッセージとして、「性分化疾患は、その取り扱いについて経験の豊富な施設で扱うべき疾患である。」と明記した。性分化疾患初期対応の標準化を図るには、集約化が最も適切な方法である。

2) 初期対応の実際について、以下の項目に沿って表で提示した。

- ・日齢（月齢）
- ・診断と治療：診断に必要な検査、必要な治療
- ・医療者間：経験豊富な施設の専門家へのコンサルト、(両)親への説明窓口の一本化、複数科（時に複数施設）の参加したチーム医療の必要性、可能であれば心理介入を初期から開始することが望ましいこと
- ・保護者への対応：「説明時の表現（提言）、しておきたいこと」「避けたい表現・行動」に分

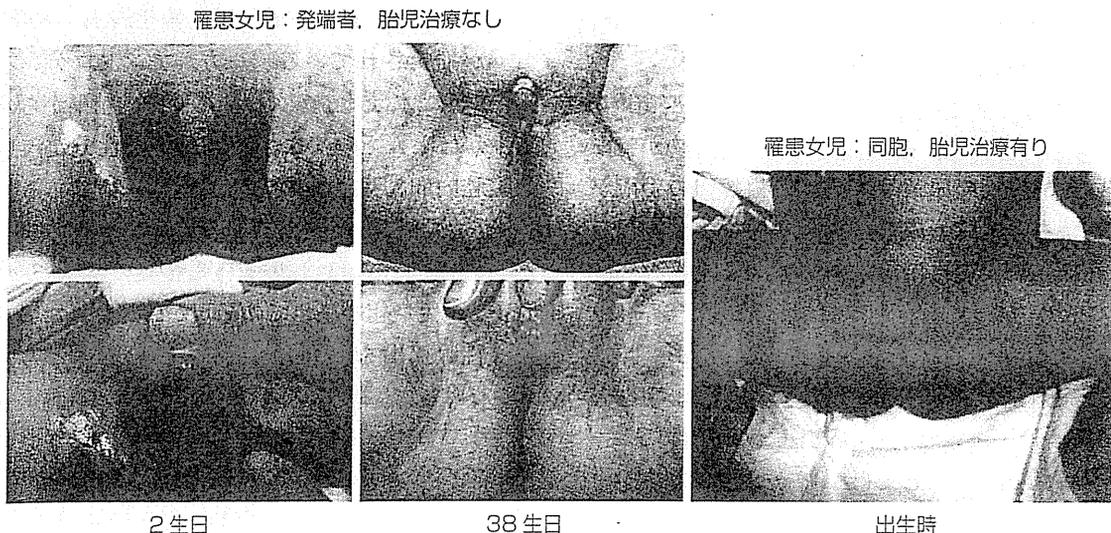


図 5. 21 水酸化酵素欠損症における女児外性器男性化と胎児治療の効果

けて提示.

保護者への説明に最も重要であると考えたのは、①虚偽を述べないこと、②わかりうる情報を可能な限り提示し共有する、③「わからない」「不完全」「異常」といった不安を与える、あるいはネガティブな表現は使用しない、④診断を頻回に変更することのないよう、安易な説明はしない、ということである。説明時の表現として、「外性器の成熟が遅れている」という表現を提示した。「未熟である」という表現よりも治療の可能性を示唆した緩やかな表現を目指した。疾患名（性分化疾患）と状態については、日本人の親の性向やインターネットの発達による情報取得の可能性から、医学的な表現で正確に伝えた方がよいと考えた。また、家族内での責任者の議論が起らないよう配慮し説明することも大切である。

3) その他

- ・早産児の取り扱い上の注意、特に注意すべき検査結果の解釈（注釈）

- ・必要な検査項目（表 1）、泌尿器科（外科）的治療プランと診断のアルゴリズム

- ・付則として、戸籍法とその解釈、適用

戸籍法については、出生届における性別、名前の保留が可能であることを記し、周知するようにした。性同一性障害と性分化疾患は同じではないことを記し、性同一性障害で設けられている事項も参考として記載した。

3. 治療

1) 内科的治療

副腎疾患は、ステロイドホルモンを補う。性ホルモンの不足には、思春期の適当な年齢から性ホルモンの補充を行う。矮小陰茎に対しては、生理的にテストステロンが上昇している生後 6 カ月までに、テストステロン軟膏・DHTジヒドロテストステロン軟膏の塗布、あるいはエンルモンデポー 25 mg を 3~4 週毎に 2~3 回筋注を行う。

21 水酸化酵素欠損症女児の外性器男性化を防止する目的で、罹患同胞がいる場合、罹患女児の胎児治療が行われ、効果を認めている（図 5）。しかし、この治療は神経学的発達等の長期予後

トピックス

が不明であることなどから、研究的治療である。

2) 外科的治療

外陰部形成術は、性の自認 (gender identity) の確立する1歳半~2歳までに終了するのが望ましいが、高度の尿道下裂などは複数回の手術が必要となる。陰形成術は小児期に行われるが、思春期年齢での再確認は必要で、再手術が必要となることが多い。小児期の陰形成術後のブジーは、必要ない。幼児期以降の処置 (尿道造影, 陰造影, 尿道鏡など) については、精神的影響を考え、全身麻酔下にて行うなど配慮が必要である。

外科的処置に関しては、確立された方法がまだ無く、小児の外陰部形成術に精通した医師も少ない。術者により術後成績が大きく異なる可能性があるため、十分な経験のある医師のいる施設にて行うべきである。

3) 性腺摘除について

性腺組織の摘除を考慮するのは、腹腔内に染色体Y成分を有する性腺が存在するか、性腺の異形成性が強い場合である。このような場合、性腺からゴナドblastomaが発生する可能性がある。ゴナドblastomaは、いわゆる前癌状態の組織と考えられ、胚細胞から発生する。いわゆるCIS (Carcinoma in situ) が分化した性腺組織から発生するのに比し、ゴナドblastomaは未分化または分化異常を来した性腺から発生する特徴がある⁶⁾。特にY染色体上の特定部分 (TSPY) が存在すると発生しやすいと考えられるが、卵巣成分を有する異形成の強い性腺からの発生もあり、Y成分の存在がその発生に絶対な訳ではない。

異形成がありY成分を有する性腺が腹腔内に存在する場合のその性腺からのゴナドblastomaの発症率は、15~30%と報告されている。合

意文書によると、この場合は「診断時に性腺摘出」が推奨されている。一方、アンドロゲン不応症や17β水酸化酵素欠損症の腹腔内精巣からの発生がほとんど無いこと、卵精巢性性分化疾患の腹腔内卵精巣からの発生も非常に稀であることから、早期の性腺摘出を疑問とする考えもある。現在のところ、組織の異形成と、Oct3/4, TSPYの免疫組織染色での発現が確認された場合は、性腺摘出を積極的に進めて良いものと考えられる⁶⁾。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：堀川玲子；研究費・助成金 (ノボルディスクファーマ, ファイザー)

文 献

- 1) Achermann JC, Hughes IA: 21-Hydroxylase (CYP21) deficiency. Chapter 22 Disorder of sex development, Williams Textbook of Endocrinology, Edition 11, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2008, 832.
- 2) Forest MG: Diagnosis and treatment of disorders of sexual development. DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology, 5th edition, Elsevier Saunders, 2004.
- 3) Hughes IA, et al. LWPES/ESPE Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 91: 554-563, 2006.
- 4) 緒方 勤, 他: 性分化異常症の管理に関する合同見解. 日児誌 112: 565-578, 2008.
- 5) Hadziselimovic F, Huff D: Gonadal differentiation—normal and abnormal testicular development. Adv Exp Med Biol 511: 15-21; discussion 21-23, 2002.
- 6) Cools M, et al: Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev 27 (5): 468-484, 2006.
- 7) 藤枝憲二: 性の分化と成熟異常. メディカルレビュー社, 2002.
- 8) 堀川玲子: 新生児内分泌ハンドブック 6. 性腺 外生殖器異常児の取り扱い. 新生児内分泌研究会, 河井昌彦, 楠田 聡編. メディカ出版, 2008.
- 9) 堀川玲子: 性分化疾患初期対応. 日本小児科学会雑誌 115: 7-12, 2011.
- 10) 大山建司: 性分化疾患の実態と初期対応. 日本小児科学会雑誌 115: 1-6, 2011.

II. 臨床研究 (性腺, その他)

胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を
粘土の造形表現からみた検討島田 由紀子^{*1,2} 堀川 玲子^{*3} 有阪 治^{*1}

1 目的

これまで、胎生期の性ホルモン環境が脳機能や行動の性差に影響することは、ヒトにおいても確認されている。先天性副腎過形成症 (CAH) の女兒は活発で、乗り物やブロック遊びなど男児が好むとされている物や遊びに興味関心がある¹⁻³⁾。Iijimaらは、CAH 女兒の自由画の表現にも男児特有の特徴がみられると報告している⁴⁾。その特徴とは、描くモチーフが自動車などであること、スピード感のある描写表現がみられること、色使いも寒色系が中心であること、が挙げられている³⁾。CAH 女兒の描画表現では、一般的な男児の特徴と重なったが、空間認知脳を反映すると考えられる立体的な造形表現では、どのような傾向がみられるのか把握したいと考えた。

そこで、立体的造形作品の素材として、可塑性があり完成した作品を保存することが可能である紙粘土の造形表現について、一般幼児を対象に調

査を行った。その結果、モチーフは描画表現の性ごとの特徴に類似しており、男児はダイナミックで、少ない作品数をつくり、女兒は細かく小さな作品を複数作る、粘土ペラを用いて細かな表現技法をするなどの表現が認められたことをすでに報告した^{5,6)}。

今回、いくつかの性分化疾患 (DSD) の粘土表現の特徴について、作品のモチーフ、作品個数、表現技法について検討した。

2 対象および方法

1) 対象

CAH (21 水酸化酵素欠損) の女兒 3 例 (4 歳 2 例, 3 歳 1 例), P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症の女兒 1 例 (7 歳), 卵精巢性 DSD の女兒 1 例 (6 歳) の計 5 例を対象とした。いずれの患児も生後より女兒として養育されている。

2) 手続き

紙粘土と粘土板、粘土ペラ、マッチを渡し、好きなものを作るよう指示した。道具などの使用の有無は自由とし、制作に関して助言や援助などは一切行わない。制作後、何を作ったか質問し、記録した。

3) 材料

紙粘土、粘土板、粘土ペラ、赤い軸のマッチを材料として、それぞれに渡した。

4) 調査時間

*1 獨協医科大学小児科

*2 和洋女子大学人文学部 心理・社会学類

*3 国立成育医療センター内分泌代謝科

Yukiko Shimada¹, Reiko Horikawa², Osamu Arisaka³:
The study on the effects of fetal sex steroids on the ability of spatial perception by evaluating the creations of children's clay works.¹ Wayo Women's University.² Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development.³ Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University School of Medicine.

特に時間を設けず、本人が完成、または終了を認めるまでとした。

③ 結 果

① CAH, 女兒 (4 歳)

各作品は、左上から時計まわりに、「ハンバーガー」、「葉っぱ」、「ゴルフクラブとボール」、「顔 (2 個)」、「バットとボール」、「パトカー」、「わからない」であり、男児が好むモチーフが含まれており (図 1)、8 作品と数が多い。

表現技法では、丸める、くっつける、つなぐ、のばす等、に加え、女兒の特徴的な粘土を薄く、細く、模様をつける等が認められた。

② CAH, 女兒 (4 歳)

5 本のマッチをろうそくに見立てた「私のパースディケーキ」である (図 2)。この作品には「女兒の丁寧な表現」、「男児の本物への再現性」があると考えられる。一般的な女兒は、自分のイメー

ジする小さなケーキを並べ装飾的な表現をする
が、これほど細かな表現を持つ作品はない。ケー
キを作る男児も多いが表現技法が大きく異なる。
しかし、昆虫を作る男児の再現性と、このケー
キの再現性には共通性もある。大きくとらえながら
も昆虫の特徴をこだわるように、ケーキの人形を
作ることで、パースディケーキであることを表し
ている。

③ CAH, 女兒 (3 歳)

作品は、左上から時計回りに「トンカチ」、
「デッドバロン (ウルトラマン)」、「お皿にお肉」、
「わからない」、「お誕生日ケーキ」の 5 作品であ
る (図 3)。作りたいものの特徴をよく捉えて表
現している。「お皿にお肉」では、粘土板の凹凸
のある模様を写し取った粘土をお皿にし、その上
にお肉の塊を乗せている。「お誕生日ケーキ」で
は、一般女兒と同じように粘土の制作技法がみら
れ、粘土をまるめて軽くせんべい状にし、マッチ

棒
を
チ

査
白
般
い
チ
ギ
駮
粗
土
け
向

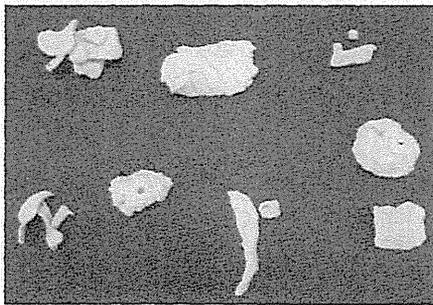


図 1 CAH, 女兒 (4 歳) の作品

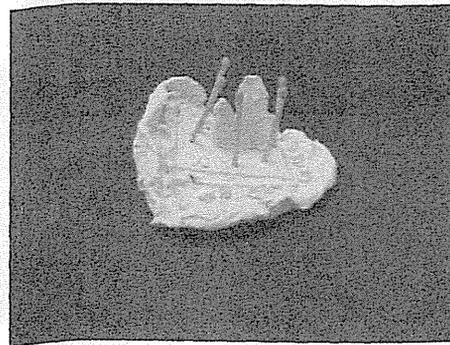


図 2 CAH, 女兒 (4 歳) の作品

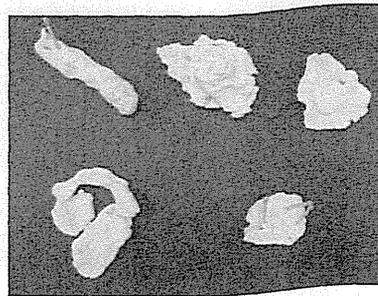


図 3 CAH, 女兒 (3 歳) の作品

棒をロウソクに見立てている。「ウルトラマン」を作る女兒は一般的にほとんどいない。「トンカチ」の道具類も男児が好む傾向がある。

④ POR 欠損症, 女兒 (7歳)

「スーパーマリオの弟」を制作した(図4)。調査例のなかではもっとも大きく、ダイナミックな印象である。人形(人間)のような作品だが、一般女兒の作る「女の子」「お姫さま」の可愛らしい表現とは異なる。作る際に、粘土の芯材にマッチ棒を使った組み立てをしている。芯材の用いや体の粘土の付け方、加え方は、粘土あそびの経験が豊富であることや、考えて組み立てながら、粘土やマッチ棒をつないでいることがわかる。粘土のつけ方は男児のように荒々しく、女兒は仕上げる際に表面の凹凸を滑らかに整えようとする傾向が多いが、この作品にはそうした形跡はない。

⑤卵精巢性 DSD, 女兒 (6歳)

作品は「かごの中にうさぎ」で、完成したもの

は、図5の左のようにかごの中にうさぎが入った状態である。

女兒らしい作品である。「うさぎ」「かご」は女兒が好むモチーフである。「うさぎ」の耳や手足は、細長く繊細な印象を与えている。胴から手足を作るために粘土を細くひねり出し、ちぎれないよう注意深く形を整えた様子がみられる。別の粘土を細くのばして耳に、目や鼻も別の粘土を丸めてつぶし、あとからつけている。「かご」は平らにのばした粘土をいくつも貼り合せながら、凹みのある器状の形態にし、取っ手はひも状に作ってから側面につけている。モチーフはもちろん、小さな作品の細かい部分まで丁寧につくっていることから、女兒的な特徴を持つ作品である。

4 考 察

これまでの著者らの一般幼児(369名)における粘土造形表現の技法の検討においては、一般女

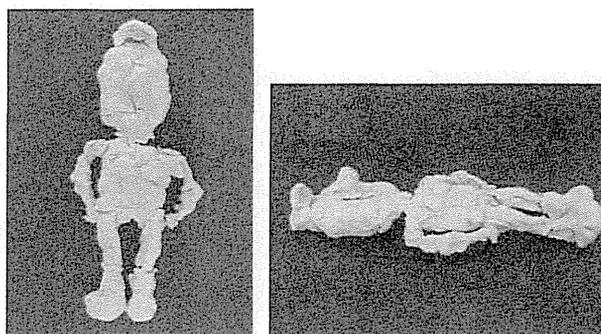


図4 POR 欠損症, 女兒 (7歳) の作品 (左: 上から撮影, 右: 横から撮影)

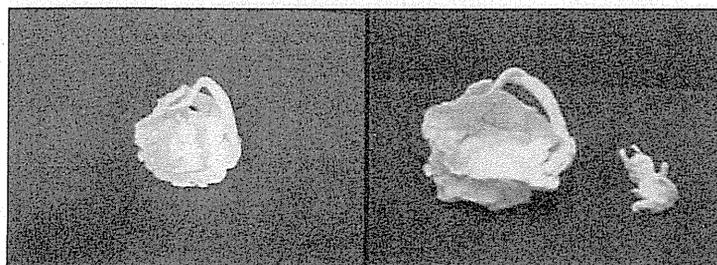


図5 卵精巢性 DSD, 女兒 (6歳) の作品

児の場合、一人の子どもが制作する作品の数が多く、さらに「丸める」、「つまむ」、「包む」、「輪にする」、および「おせんべいにする」などの、指先を使って細かく表現しようとする技法が多くみられた。一方、男児の場合、作品数が少なく、また、「巻く」、「つなぐ」、「包む」などの細かい技法を用いることなく、シンプルな形態で表現する特徴がみられた。このことは、女児では目の前の物の詳細を表現しようとする傾向があること、男児では俯瞰して物の全体を見てとらえ表現する傾向があると考えられた^{5,6)}。

今回の検討でCAH女児は、男女両方の造形表現を持ち合わせていることが認められた。モチーフの一部に男児の好みとされるものがあったこと、また、表現技法では女児的な指先の巧緻性が高い表現がある一方、大きく形をとらえて表現する、実物と同じ構成にする、といった男児的な表現もあった。

POR欠損症では、女児では出生時に外性器の男性化を認める症例もあるが、CAHとは異なり出生後は進展しない。今回検討した症例では、粘土の付け方がダイナミックで表面は粗いなど、男性的な表現が認められた。胎児期の脳へのアンドロゲンの作用があったと考えられた。

卵精巢性DSDでは、粘土表現は、繊細さと大胆さが融合し、男女それぞれの特徴が認められた。本疾患における胎生期の性ホルモン環境は複雑であり、脳の性分化の程度は、脳へのアンドロゲンが作用する量や時期によって多様であると考

えられる。

結 語

空間認知能を反映すると考えられる粘土の造形表現を介して、性分化疾患における立体的な造形表現の特徴を把握することを試みた。胎生期に脳へのアンドロゲンの暴露を受けた女児は、一般女児には少ない表現技法である、積む、重ねる等を用いて、形の全体をとらえ立体的に作っていた。

謝 辞 本研究は、科学研究費補助金「胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討（萌芽研究19659270）」の助成を受けた。

文 献

- 1) Hines, M.: Prenatal gonadal hormones and sex differences in human behavior : 92 : 56, 1982.
- 2) 有坂 治: 日本小児科学会雑誌, 104 : 1073, 2000.
- 3) Berenbaum, S. A., Beltz, A. M.: Front. Neuroendocrinol., 32 : 183, 2011.
- 4) Iijima, M., et al.: Horm. Behav., 40 : 99, 2000.
- 5) 島田由紀子, 他: 胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討 (第1報), 第42回日本小児内分泌学会抄録集, p154, 米子, 10月, 2008.
- 6) 島田由紀子, 他: 胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討 (第2報), 第43回日本小児内分泌学会抄録集, p151, 宇都宮, 10月, 2009.

● 中枢性摂食異常症

小児思春期発症摂食障害の現状と予後

— 内分泌学的問題点を中心に —

堀川 玲子*

要 旨

日本人小児思春期の摂食障害は近年増加傾向にあり、低年齢化が懸念されている。中枢性摂食異常症研究班では、本邦における小児思春期での神経性食欲不振症 (AN) 発病率・有病率を首都圏において調査した。いずれも、医療機関を対象とした 2000 年の疫学調査の約 10 倍以上と高率であった。特に女子において、中学 1 年、3 年で発病率が急激に増加していた。また、男子でも一定の割合で AN 症例が存在することが示された。合併症として、成長障害、性腺機能障害、若年での骨粗鬆症が高率に認められた。小児期発症 AN の長期予後は必ずしも良好でなく、次世代への影響も懸念されるため、発病予防と早期発見・早期治療の体制確立が急務である。

はじめに

近年我が国において、神経性食欲不振症 (AN) に代表される器質疾患を伴わない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。中枢性摂食異常症研究班では、本症の有病率を調査し、現在の若年化の状況などを検討している。本稿では中枢性摂食異常症、特に AN の小児期の実態、および内分泌障害につ

いて述べる。

小児思春期中枢性摂食異常症の実態

1. 小児思春期における中枢性摂食異常症の現状と背景

中枢性摂食異常症、特に AN が先進国で問題となってきた 1960 年代、この疾患は 20 歳以上の若年女性が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、当院では中学生・小学生も少なくなってきた。当院通院中の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

* 国立成育医療研究センター 内分泌代謝科 医長

キーワード：摂食障害、性腺機能低下症、成長障害、小児思春期

に女子校のいわゆる進学校でより高率とな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 の発症が増える傾向が認められる。我々の施設での経験例でも、中学生の受診者のうち受験経験者は約 60% に上り、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受診時期は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 (中学生) に見られる 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持っていても AN 発症には至らなかつたものが、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。

2. 疫学調査

中枢性摂食異常症研究班（研究代表者 小川佳宏）では、AN 実数と AN の若年化傾向の有無把握を目的として、学校現場を対象とした全国疫学調査を行うこととし、平成 23 年度に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。対象は、首都圏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。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、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生徒は 24,727 人、養護教諭は 110 人。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 有病率は、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（図 1, 2）。これらのデータは、医療機関を対象とした 2000 年の調査の 10 倍以上であった。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。

小児思春期 AN の背景

1. 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、男児では外性器増大 9 歳未満、陰毛 10 歳未満、変

図1 年齢別発病率

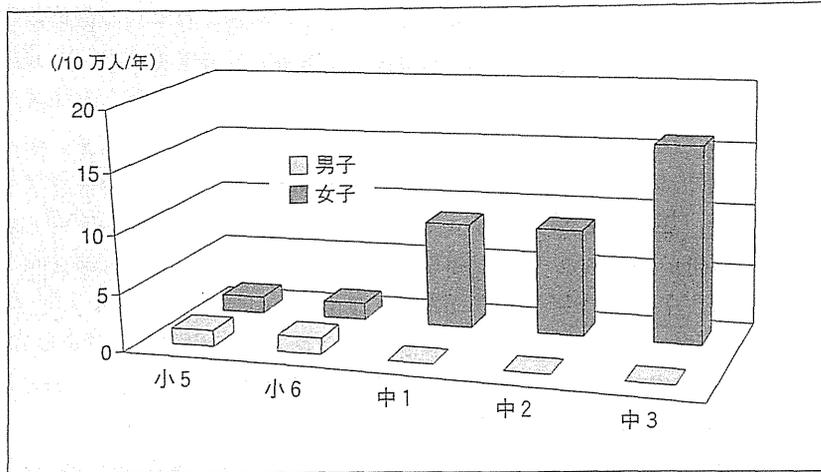
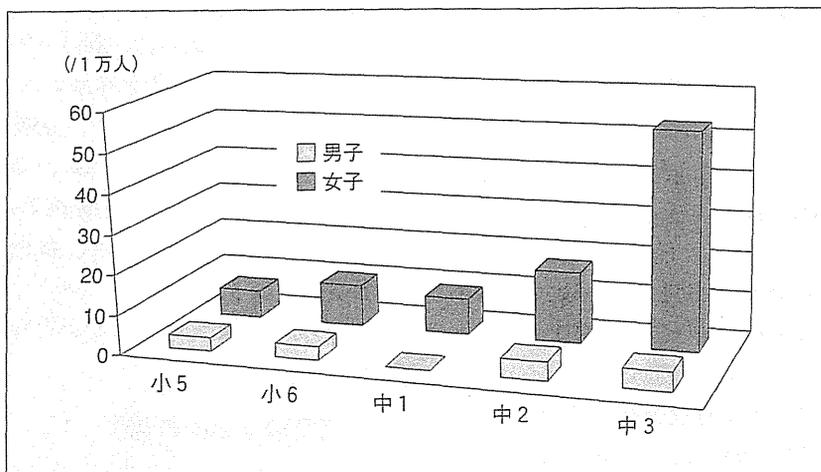


図2 年齢別有病率



声 11 歳未満で開始の場合である²⁾。AN 女児では、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、二次性徴も含めこれら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。

最近の診療でよく見られるのは、「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見られる。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っている例があり、実際に思春期の変化と向き合っていけなくなる⁴⁾。

2. 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⁹⁾。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2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、多分第二次世界大戦前はなかったような問題-成熟していくことの戸惑いや誘惑、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多く、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すべ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んでいくことが学ばれていない現実がある。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しまう。

「やせ願望」へのメディアの影響は、広く言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要望が小児科学会から出された。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。先に述べたように、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。

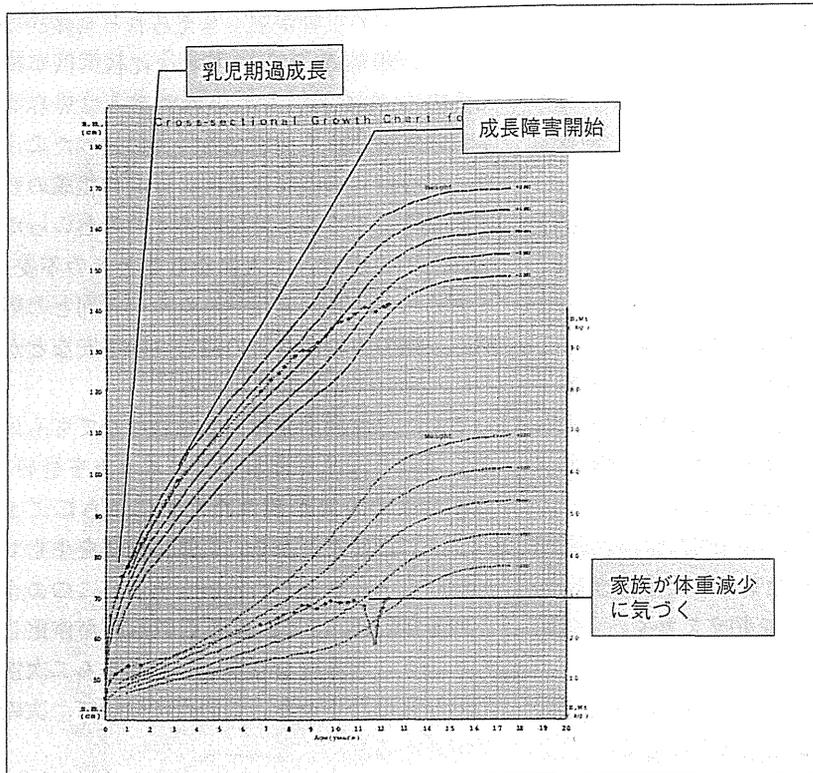
また、思春期早発傾向を認めなくても、単なる憧れと浅薄な理解でダイエットを行い、ある程度の成果が現れたためにさらにダイエットに加速がかかり、飢餓症候群を生じて AN になったと思われる例もある。このような低年齢 AN では、成長そのものが停止してしまうことも少なくない。もちろん二次性徴の発来はなくなる。この点について、次の項で述べる。

小児中枢性摂食異常症の合併症

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、検討した⁹⁾。対象は年齢が 20 歳未満の AN 45 例。AN の診断は厚生労働省中枢性摂食異常症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 ヶ月以上) にわたって存在するものとし、具体的

図3 神経性食欲不振症 (AN) の成長障害 (1)



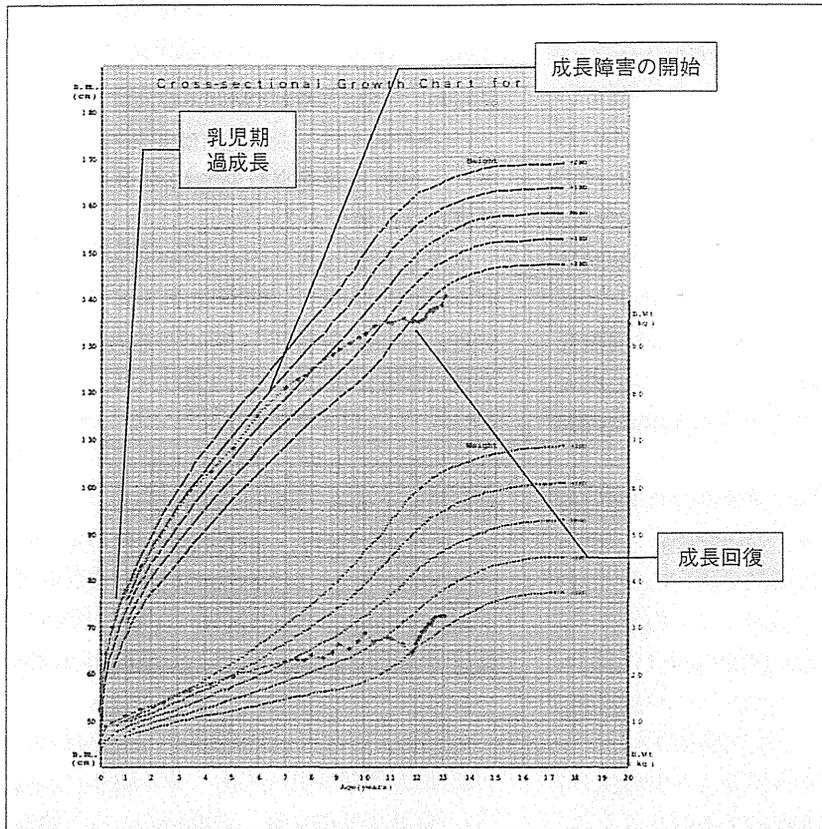
AN と診断される以前からの成長障害を認めている。

には成長曲線の SD ラインを超える低下を示したものと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 例 (男児 1 例, 女児 7 例) に認め、その期間は 49.5 ± 14.23 ヶ月 (平均 \pm SD 27~70 ヶ月) であった。急激な体重減少の見られた 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いて、成長率の改善は体重が急激な体重減少前の体重以上に復したものでのみ認められた (図 3, 4)。

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だろうか。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、GH 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見ると、過大反応を示し

図 4 神経性食欲不振症 (AN) の成長障害 (2)



AN と診断される以前からの成長障害を認め、治療により成長が回復している例。

た症例との差異はなく、比較的短期間で GH 分泌が落ち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併せると、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。

GH 分泌能低下例に GH 治療の適応があるか否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 GH を使用するのには、代謝の面では負に働く可能性がある。また、GH 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、治療適応があるとしたら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 ~ 8 ml と思春期初期

の大きさを、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、危険回避や危険をあえて冒す判断などに繋がるとされている。したがって、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次に述べる骨密度の観点から、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、これを越し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約16歳で最大骨量(PBM)に達する。PBMは20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GH分泌(特に思春期のGH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、GH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3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、成長の回復に伴った骨年齢の進行に併せて骨密度が上昇する。すなわち、骨成熟の進行、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の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を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、当面は経過観察で良いと思われる。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良いと思われる。

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、生化学所見など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、脳の成熟にも問題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、以下の研究費によった。

- ・厚生労働省難治性疾患克服研究事業 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 A.S, 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: 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, 2001.
- 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 P.D, et al: Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 17: 7-12, 2006.
- 6) Horikawa R, et al: 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 C.L, et al: The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 7: 1040-1047, 2004.
- 8) 中村恵子, 他: 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. *小児の精と神* 35: 109, 1995.
- 9) Misra M, et al: Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 7 (1-2): 91-99, 2006.

Current Situation and Endocrinological Outcome in Children and Adolescents with Eating Disorders

Reiko Horikawa

Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development



Therapeutic Potential of Ghrelin in Restricting-Type Anorexia Nervosa

Mari Hotta^{*,†,1}, Rina Ohwada[†], Takashi Akamizu[‡],
Tamotsu Shibasaki[§], Kenji Kangawa[¶]

^{*}Health Services Center, National Graduate Institute for Policy Studies, Tokyo, Japan

[†]Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

[‡]Department of Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

[§]Department of Physiology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

[¶]National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Osaka, Japan

¹Corresponding author: e-mail address: marihs@grips.ac.jp

Contents

1. Introduction	382
2. Pathophysiology of AN	383
2.1 Medical complications and sequelae due to malnutrition in AN	383
2.2 Gastrointestinal symptoms and complications	384
3. Plasma Ghrelin in AN	384
3.1 Plasma levels of intact and degraded ghrelin in patients with AN	385
3.2 Effects of glucose on plasma levels of intact and degraded ghrelin	388
4. Clinical Application of Ghrelin in Patients with AN	389
4.1 Study design	389
4.2 Effects of ghrelin infusion on hunger sensation and gastrointestinal symptoms	392
4.3 Effects of ghrelin infusion on food intake and body weight	393
4.4 Effects of ghrelin infusion on biochemically nutritional markers	394
4.5 Adverse effects of ghrelin infusion	394
5. Conclusions	395
Acknowledgments	395
References	395

Abstract

Anorexia nervosa (AN) is an eating disorder characterized by a decrease in caloric intake and malnutrition. It is associated with a variety of medical morbidities as well as significant mortality. Nutritional support is of paramount importance to prevent impaired quality of life later in life in affected patients. Some patients with restricting-type AN who are fully motivated to gain body weight cannot increase their food intake because of malnutrition-induced gastrointestinal dysfunction. Chronicity of AN prevents