

痩せを伴う摂食障害小児の 骨密度と骨成熟の検討

The bone density and bone age of the eating disorder in children

綾部敦子・大谷良子・井上建・荒川明里・作田亮一

要約 摂食障害は成人女性だけでなく小児も罹患する。小児期に痩せをきたす摂食障害にはやせ願望のある「神経性やせ症」と、やせ願望のない「回避・制限性食物摂取症」「特定不能の食行動障害」がある。成長期である小児期に痩せを来すことは、子どもの心身、日常・社会生活に大きな影響を及ぼす。成人では骨減少症、骨粗鬆症の合併も多い。今回、子どもの骨の成長に焦点当て研究を行った。

15歳以下発症の痩せを来す摂食障害患者を対象とし、初経に関する質問紙と骨密度、骨年齢を検討した。発症時に初経未発来群が初経発来群より骨密度が低かった。二群間での年齢差を排除するために、年齢標準骨密度との差(z-score)で検討したが、それでも初経未発来群が有意に低かった。そこで、骨年齢、すなわち骨成熟の差を排除し骨密度の検討を行ったところ、発症時に初経が未発来、発来の二群で差は認めなかった。

この結果より、小児期の痩せを来す摂食障害では、骨密度だけでなく骨成熟も停滞していることが明らかとなった。将来的な骨粗鬆症予防のためには、できるだけ早期に月経が再開するように導く治療と、骨の成長が止まるまでに、骨密度が増大していく期間をより長くすることが重要であると考えられた。

Summary N-terminal cleaved variants larger than 11kda derived from prolactin was named vaso-inhibin that have anti-angiogenic and pro-apoptotic properties. Vaso-inhibin has been reported to have relation with several diseases including in pregnancy induced hypertension (PIH). Vaso-inhibin was detected from urine and amnion liquid in preeclampsia. In order to clarify pathogenic mechanisms of preeclampsia, we tried to detect vaso-inhibin amount and Cathepsin D activity in preeclampsia patient's serum and to determine the relationship between these factors and the disease. Correlations between vaso-inhibin amounts and Cathepsin D activities were analyzed by pearson product-moment correlation coefficient. Vaso-inhibin amounts at a month before delivery and the first day after delivery in patients with preeclampsia were significantly higher than those in normal controls. Furthermore, despite almost normalized blood pressure in patients with preeclampsia, vaso-inhibin amounts at a month after delivery in all patients with preeclampsia were significantly higher those in normal controls. Similarly, Cathepsin D activities at every determined period in all patients with preeclampsia were higher than those in normal controls. Vaso-inhibin amounts and Cathepsin D activities had significantly positive correlation with preeclampsia. These results suggest that vaso-inhibin may relate the occurrence of preeclampsia. Although several enzymes, such as matrix metalloproteinase family, are known to produce vaso-inhibin, this study suggests that Cathepsin D can cleave

prolactin into vasoinhibin among patients with preeclampsia. It is difficult to predict the occurrence of preeclampsia in pregnant women. We need further investigations to know whether vasoinhibin and Cathepsin D are useful marker for early detection of preeclampsia.

Key Words: anorexia nervosa, bone mineral density, bone age, children

Atsuko Ayabe, Ryoko Ohtani, Takeshi Inoue, Akari Arakawa, Ryoichi Sakuta

獨協医科大学越谷病院小児科学教室子どものこころ診療センター

Dokkyo Medical University Koshigaya hospital Center for Child Development and Psychosomatic Medicine

1. はじめに

摂食障害とはなんらかの理由で食事が摂れなくなり、身体や生活に支障が生じる疾患群である。思春期以降の女性に多く、一般にも知られることが多い「やせ願望」「体重増加への恐怖」がある神経性やせ症は摂食障害のひとつである。近年、小児期でも特に小学校高学年から中学生以降の女子に発症が見られるようになった。また、例えば学校で嘔吐したことがきっかけで食べられなくなるような、やせ願望がない「回避・制限性食物摂取症」は小学校中学年以降から中学生にみられる。いずれの疾患にせよ、成長期で身長体重が増大する過程である小児期に、体重の停滞や減少が生じる摂食障害は、身体面だけでなく精神症状をあらわすことがあり¹⁾、日常生活・社会生活、将来的な身体への影響を及ぼす²⁾。2013年に改定されたアメリカ精神医学会の診断基準(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition : DSM-5)³⁾には、小児期に多いとされていた「回避・制限性食物摂取症」が新しく診断に加わり、より臨床的な診断ができるようになった⁴⁾。

痩せを来す摂食障害の身体への影響のひとつに骨粗鬆症がある²⁾。成人期の摂食障害では初診時の50%で骨粗鬆症の前段階である骨減少症を認め、骨粗鬆症による骨折の多さなどが報告されてきた⁵⁾。思春期に低体重を来し、性ホルモンを始めとする思春期ホルモンの減少をきたす摂食障害は骨代謝に影響を及ぼすと考えられているが、十分には

理解されていない⁷⁾。本研究では骨の成熟の視点を含めて骨密度を検討したので報告する。

2. 目的

- ①痩せを伴う摂食障害を発症した時の初経の有無で骨密度は異なるのかを明らかにする
- ②痩せを伴う摂食障害小児の骨成熟を加味した骨密度を検討する

3. 対象

獨協医科大学越谷病院子どものこころ診療センターで加療中の、15歳以下で神経性やせ症ないしは回避・制限性食物摂取症と診断され、同意を得られた女子26例。

本研究での検査実施時に15歳以上であっても、当センターで15歳未満から通院し診断を受けている症例も含む。

検査時年齢の中央値は13.7歳(四分位範囲13.1-15.7歳)、発症時に初経発来13例、初経未発来13例であった。

4. 方法

研究参加の同意を得たのちに初経の有無を質問紙で確認した。左手根骨撮影による骨年齢検査を実施し、骨年齢測定ソフトHONETARO rebone Ver.1.0を用い20Bone法で骨年齢を確定した。また、骨年齢検査時から3カ月以内に全身骨撮影による骨密度検査を実施した。実年齢での骨密度と、骨年齢で補正した骨密度を比較検討し、骨成熟(骨

年齢)を加味した骨密度の検討を行った。

5. 倫理的配慮

本研究は獨協医科大学越谷病院倫理員会で承認を得て実施した(研究番号1512)。症例には研究番号が与えられ、症例と研究番号の一致は獨協医科大学越谷病院子どものこころセンターでのみ可能とした。検査で得られたデータは研究番号で扱われ、データと個人の特定ができない状態で統計学的な処理を行った。

6. 結果

骨密度(Bone Mineral Density:BMD)の結果は発症時初経発来群で $0.92\text{g}/\text{cm}^3$ (四分位範囲 interquartile range: IQR $0.87\text{--}0.98\text{g}/\text{cm}^3$)、初経未発来群で $0.82\text{g}/\text{cm}^3$ (IQR $0.75\text{--}0.88\text{g}/\text{cm}^3$)で $p=0.0019$ (Mann-Whitney 検定)と有意差をもって初経未発来群のBMDが低かった(図1)。しかし、各群の検査時年齢をみると、初経発来群中央値14.9歳(IQR 13.2-17.9歳)、初経未発来群中央値13.5歳(IQR 12.5-14.5歳)であり $p=0.11$ (Mann-Whitney 検定)と有意ではないが差は小さく、年齢を考慮して解析することが望ましいと考えた。BMDを年齢標準と比較したBMD z-scoreを比較すると初経発来群中央値 -1.3SD (IQR $-1.9 \sim -0.8\text{SD}$)、初経未発来群中央値 -2.5SD (IQR $-3.0 \sim -1.7\text{SD}$)であり二群間の $p=0.012$ (Mann-Whitney 検定)と、年齢を考慮したBMD z-scoreでも初経未発来群が有意に低い値だった(図2)。

次に、暦年齢ではなく骨成熟を加味した骨密度の検討を行った。二群の骨年齢は、初経発来群中央値14.8歳(IQR 14.1-15.5歳)、初経未発来群中央値12.1歳(IQR 11.4-12.7歳)、 $p<0.001$ (Mann-Whitney 検定)であった(図3)。初経未発来群で骨年齢(骨成熟)が有意に遅延しており、骨年齢を考慮した骨密度解析が望ましいと考えた。骨年齢で調整したBMD z-scoreを比較すると、初経発来群中央値 -1.12SD (IQR $-1.5 \sim 0.0\text{SD}$)、初経未発来群中央値 -1.06SD (IQR $-1.6 \sim -0.2\text{SD}$)、 $p=0.95$ と二群間に差はなかった(図4)。

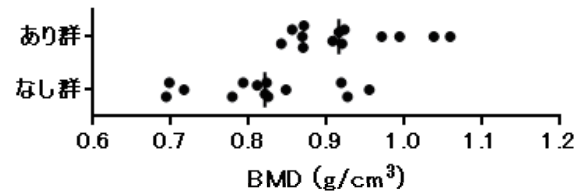


図1. 骨密度分布図

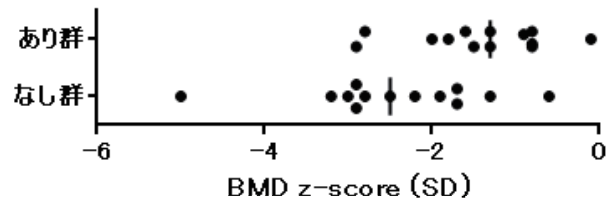


図2. 骨密度 z-score 分布図

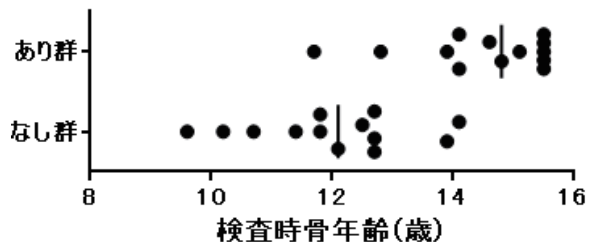


図3. 骨年齢分布図

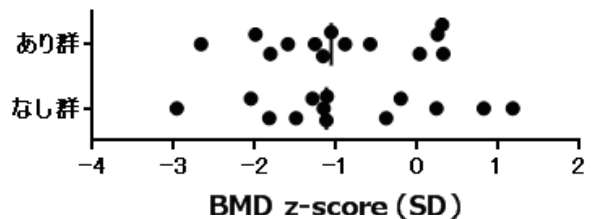


図4. 骨年齢で調整した BMD z-score 分布図

7. 考察

発症時に初経があり、なしの二群において、骨年齢と暦年齢による差を取り除いた骨密度を比較したところ、差はないという結果が得られた。このことから、発症時に初経がない群では骨密度の増大とともに骨成熟の遅延も生じていることがわかった。

これまで成人の摂食障害患者で骨粗鬆症が発症する要因としては、栄養失調や低体重、女性ホルモンやIGF-1といったホルモンの分泌低下が示されている。無月経が始まった年齢に骨減少症の程度が依存するのではないかと、摂食障害患者の原発性無月経患者が二次性無月経患者よりも高度な骨

密度の低下を示す、といった報告がある。今回の結果から、小児期に発症すると、「骨年齢」および「骨密度の増大」いずれもが停滞することが明らかとなった。骨年齢はいずれゆるやかに上昇し骨端線が閉じる時期が来るため、痩せの状態が長引けば、骨密度が増大しないまま骨端線が閉じることとなり、骨密度の予後は悪化すると予想される。

若年女性の摂食障害患者においてエストロゲン補充よりも、自然発生的な月経再開により骨密度が約20%増大したという報告がある⁸⁾。小児の摂食障害においても、いかに早期に月経再開に至る体格まで回復させるかが、将来的な骨密度の予後を左右すると考えられた。

Herzog DB & Saxe VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 80 898-904

[文献]

- 1) 高橋雄一、清家洋二、庄紀子ら。子どもの摂食—小児の摂食障害の長期転帰と精神科治療の検討—。児童青年精神医学とその近接領域 54(2):186-195,2013
- 2) 作田亮一。小児の摂食障害。臨床栄養 127(7):895-900,2015
- 3) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.
- 4) 切池信夫。食行動障害および摂食障害群。臨床精神医学 43 (増刊):139-146,2014
- 5) Baker D, Roberts R & Towell T. Factors predictive of bone mineral density in eating-disordered women: a longitudinal study. *International Eating Disorders* 2000 27 29-35
- 6) Muñoz MT, Morandé G, García-Centenera JA, Hervás F & Argente J. Implications of calcium phosphate metabolism in the development of osteopenia in adolescents with anorexia nervosa. *Hormone Research* 1996 46 (Suppl) 327.
- 7) Zipfel S, Lowe B, Reas DL, Deter HC & Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet* 2000 355 721-722.
- 8) Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld DA,