

令和 4 年 9 月 5 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09340

研究課題名(和文) 神経性やせ症の低栄養状態への治療 グレリン活性化や心肺運動負荷試験の臨床応用

研究課題名(英文) Medical treatment to an malnutrition state of Anorexia nervosa-Clinical application of ghrelin activation and evaluation of the Cardiopulmonary Exercise Training

研究代表者

河合 啓介 (KAWAI, KEISUKE)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・心療内科医長

研究者番号：80325521

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：目的：神経性やせ症患者(AN: Anorexia nervosa)の心肺運動能力をCPX (cardiopulmonary exercise training)によるAT (anaerobic threshold) 値で評価した。結果：AN15名 (BMI $15.7 \pm 1.7$ ) 健常者15名 (年齢 BMI  $19.7 \pm 1.8$ ) のAT値は、それぞれ $10.1 \pm 1.66$ 、 $15.2 \pm 2.97$  ml/kg/minであった。ANは健常者に比して有意にAT値が低下していた。ATを年齢、体重、BMI、体表面積、運動の既往などを独立変数とする重回帰分析を行ったが、ATをCPX測定以外で推定できる因子は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ANはやせが要因の致死性の疾患である。一方、その病態より、過活動になることも多い。客観的な指標で運動能力の指標を提示することは、患者のみならず治療者にとっても重要である。心肺運動能力をCPX (cardiopulmonary exercise training)で測定した。予想とおりANの心肺能力は低下していた。BMI16前後の患者では、運動は平地歩行、ヨガ、モップによる掃除に留めることが望ましい。すべての患者にCPXを施行することはできないため、BMIや罹病期間などの因子で心肺能力を推定する研究も行ったが、本研究ではそれは明らかにはできなかった。

研究成果の概要(英文)：OBJECTIVE: Cardiopulmonary exercise capacity in patients with anorexia nervosa (AN) was assessed by cardiopulmonary exercise training (CPX) using anaerobic threshold (AT) values.

RESULTS: The AT values of 15 AN (BMI  $15.7 \pm 1.7$ ) and 15 healthy subjects (age BMI  $19.7 \pm 1.8$ ) were  $10.1 \pm 1.66$  and  $15.2 \pm 2.97$  ml/kg/min, respectively The AN had significantly lower AT values compared to healthy subjects. Furthermore, multiple regression analysis of AT with age, weight, BMI, body surface area and history of exercise as independent variables was performed, but no factors other than CPX measurements could be used to estimate AT.

研究分野：心身医学

キーワード：神経性やせ症 心肺運動能力 CPX AT (anaerobic threshold) 値

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

神経性やせ症（AN）は、栄養失調を特徴とする重篤な精神疾患である。併存する精神疾患の有病率が高く、治療に対する抵抗性が顕著であり、身体的合併症による死亡リスクが高い。

ANには適切な栄養療法と身体活動の管理の両方が必要である。AN患者に対する栄養療法の重要性はよく知られている。一方、摂食障害の治療ガイドラインには、安全な身体活動レベルに関して、AN患者特有の運動生理学的特徴に基づく運動強度の基準は含まれていない。ANの治療における運動に関するガイドラインの系統的レビューや推奨案も、運動生理学に関してエビデンスに基づくものではない。

心肺運動負荷試験（CPX）は、運動強度に応じた生体反応に関する情報を提供することができる。我々は、AN患者に対してCPXを適用し、運動耐容能の評価を行った。CPXで得られたパラメータのうち、運動耐容能の指標として嫌気性閾値（AT）を用いた。ATは有酸素運動強度の上限値であり、AT以下の値は乳酸の蓄積やアシドーシスがなく運動が可能であることを示す。したがって、

ATは運動耐容能の指標として有用であり、AT以下の運動強度、すなわち有酸素性代謝の状態であれば安全であると考えられる。

CPXは、運動負荷中にATに到達した場合、ATと代謝当量（AT-METS）のデータを提供することができる。METSは、安静時の身体活動消費量に対する身体活動強度を表す単位である。METSは、患者が安全に行える身体活動を処方するために臨床的に使用される。AT-METSはATに到達したときのMETであり、この値を超える活動は嫌気性代謝を示す。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、CPXを用いて、HCと比較したAN患者の運動耐容能を評価することである。

## 3. 研究の方法

参加者は、AN患者14名と健常対照者（HC）14名。参加者は全員女性であった。患者は、2015年3月から2019年1月の間に九州大学病院に入院していた。HCとして、基礎疾患のない健康な成人女性を募集した。参加者は全員、検査担当者からCPXの目的および合併症の可能性について説明を受けた。

本研究は、九州大学倫理委員会の承認を得ている（倫理承認番号；26-191、2014年10月21日。）参加者全員が、本研究に参加する前に、書面によるインフ

フォームドコンセントを行った。

年齢、罹病期間（年）、肥満度（BMI）（ $\text{kg}/\text{m}^2$ ）、過去の最低 BMI（ $\text{kg}/\text{m}^2$ ）、過去の BMI <15（ $\text{kg}/\text{m}^2$ ）の期間（年）、運動歴は医療記録から抽出された。運動歴は、過去 2 年以上、部活や運動部などで運動する習慣があるものと定義した。

#### 4. 研究成果

(1) 本研究では、AN 患者の運動耐容能は HC よりも低かった。年齢、過去の最低 BMI、BMI15 未満の期間、運動歴は、我々の AN 患者の AT の低下に寄与する説明的要因ではなかった。

(2) 我々の AN 患者の AT-METS は  $2.9 \pm 0.52$  であった。2.8 メッツの身体活動は、子供と遊んだり、動物の世話をしたりすることに相当する。さらに、3.0 メッツは通常の歩行や室内清掃のような活動を意味する。この研究の HC の AT-METS は、 $4.4 \pm 0.91$  であった。4.0 メッツの身体活動は、ジョギングや自転車に乗るような活動に相当する。最後に、4.5 メッツは、苗木の植え付けや庭の草むしりなどの活動に相当する。

(3) 結論として、AN 患者の運動耐容能は HC より低かった。AN-AT は年齢、BMI、過去の最低 BMI、BMI <15 の期間、運動歴には影響されなかった。AN 患者には軽強度の有酸素運動を処方すべきであり、今回の知見は AN 患者の今後の身体管理ガイドラインの作成に役立つと考えられる。

#### <引用文献>

- ① Very long chain fatty acids are an important marker of nutritional status in patients with anorexia nervosa: a case control study Miki Shimizu , Keisuke Kawail, Makoto Yamashita , Masayasu Shoji , Shu Takakura , Tomokazu Hata , Megumi Nakashima , Keita Tatsushima, Kazunari Tanaka and Nobuyuki Sudo . BioPsychoSocial Medicine (2020) 14:14 <https://doi.org/10.1186/s13030-020-00186-8>
- ② Portal hypertension in prolonged anorexia nervosa with laxative abuse: A case report with liver and kidney biopsy data. Aiko Koga, Masafumi Murakami, Yu Kurihira, ; Tsuyoshi Ishida, Mariko Hosokawa, Naho Tamura, ;Masatoshi Imamura, Keisuke Kawai Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. April 2020. 26 (2) 733-738 e-ISSN 1590-1262 DOI 10.1007/s40519-020-00902-x
- ③ Portal hypertension in prolonged anorexia nervosa with

laxative abuse :A case report of three patients Aiko Koga, Kenta Toda, Keita Tatsushima, Sunao Matsubayashi、Naho Tamura, Masatoshi Imamura, Tsuyoshi Ishida, Keisuke Kawai J Eat Disord 52 (2) 211-215, 2019 doi: 10.1002/eat.23007. Epub 2019 Jan 12.

- ④ 山本ゆりえ 田村 奈穂 庄子 雅保 河合啓介 摂食障害患者の下剤乱用に対する病棟薬剤師介入の有効性 心身医 vol 60 No.8 719-727、2020. 12
- ⑤ 河合 啓介 緊急対応・入院が必要なケース 特集 I あらためて摂食障害に焦点を当てる 精神科 疾患 臨床と研究 38 巻 3 号 257-261, 2021
- ⑥ 河合啓介 山本ゆりえ 心療内科医からみた思春期の摂食障害—認知行動療法の視点—「思春期の摂食障害：診療の課題 最前線」子の心とからだ [JJSPP] 2021, 29 (4) : 388-39
- ⑦ 河合 啓介 司会の言葉 第 2 回日本心身医学関連学会合同集会シンポジウム：心身症の治療戦略—極度の低体重神経性やせ症患者の入院治療 心身医学 61(1)： 31-32 2021
- ⑧ 河合 啓介 摂食障害 特集 プライマリーケアでよく診る精神疾患 臨床と研究 97 巻 9 号 1083-1088, 2020
- ⑨ 藤本 晃嗣 河合 啓介 思春期摂食障害の特徴 特集 思春期を再考する HORMONE FRONTER IN GYNECOLOGY vol 27 No.3 191-197 2020
- ⑩ 河合 啓介 藤本晃嗣「こころ」と「からだ」をつなぐもの—最近の遺伝学や精神神経免疫学からの知見 臨床心理学 116 vol 20(2) 155-160 2020. 3
- ⑪ 河合 啓介 藤本晃嗣 杉山真也 摂食障害の生きつらさ—代謝調節異常・精神疾患として摂食障害を考える—最新の遺伝子解析研究から こころの科学 vol209 38-41 2020
- ⑫ 河合啓介 摂食障害(拒食症・過食症)とその最近の治療 特集 摂食障害～心と体へのアプローチ Stress & Health Care No.233. 2-4 2019
- ⑬ 河合啓介 摂食障害の今日的理解と治療 I 摂食障害の生物学的メカニズムの今日的理解—内分泌など生理的機能を中心に—精神科治療学 Vol133 1305-1311 2018

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miki Shimizu, Keisuke Kawai, Makoto Yamashita, Masayasu Shoji, Shu Takakura, Tomokazu Hata, Megumi Nakashima, Keita Tatsushima, Kazunari Tanaka and Nobuyuki Sudo	4. 巻 14
2. 論文標題 Very long chain fatty acids are an important marker of nutritional status in patients with anorexia nervosa: a case control study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13030-020-00186-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Chisato Ohara, Atsushi Sekiguchi, Shu Takakura, Yuka Endo, Naho Tamura, Hiroe Kikuchi, Kazushi Maruo, Norio Sugawara, Kenji Hatano, Hitomi Kawanishi, Misako Funaba, Ayako Sugawara, Nobuhiro Nohara, Keisuke Kawai, Shin Fukudo, Nobuyuki Sudo, Zafra Cooper, Kazuhiro Yoshiuchi and Tetsuya Ando	4. 巻 14
2. 論文標題 Effectiveness of enhanced cognitive behavior therapy for bulimia nervosa in Japan: a randomized controlled trial protocol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13030-020-0174-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 1. 河合啓介, 伊藤沙織, 山本ゆりえ, 藤本晃嗣, 田村奈穂, 立森久照, 安藤哲也	4. 巻 25
2. 論文標題 摂食障害支援ネットワークの現状とその課題 千葉県摂食障害診療の調査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本心療内科学会誌	6. 最初と最後の頁 10-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山本ゆりえ, 田村 奈穂, 庄子 雅保, 河合啓介	4. 巻 60
2. 論文標題 摂食障害患者の下剤乱用に対する病棟薬剤師介入の有効性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心身医	6. 最初と最後の頁 719-727
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aiko Koga, Masafumi Murakami, Yu Kurihira,; Tsuyoshi Ishida, Mariko Hosokawa, Naho Tamura,;Masatoshi Imamura, Keisuke Kawai	4. 巻 26
2. 論文標題 Portal hypertension in prolonged anorexia nervosa with laxative abuse: A case report with liver and kidney biopsy data.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity	6. 最初と最後の頁 733-738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40519-020-00902-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 河合 啓介 藤本晃嗣	4. 巻 116
2. 論文標題 「こころ」と「からだ」をつなぐものー最近の遺伝学や精神神経免疫学からの知見	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床心理学	6. 最初と最後の頁 155-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河合 啓介 藤本晃嗣 杉山真也	4. 巻 209
2. 論文標題 摂食障害の生きつらさー代謝調節異常・精神疾患として摂食障害を考える-最新の遺伝子解析研究から	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 こころの科学	6. 最初と最後の頁 38-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河合啓介	4. 巻 233
2. 論文標題 摂食障害(拒食症・過食症)とその最近の治療 特集 摂食障害~心と体へのアプローチ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stress & Health Care	6. 最初と最後の頁 2-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aiko Koga, Kenta Toda, Keita Tatsushima, Sunao Matsubayashi, Naho Tamura, Masatoshi Imamura, Tsuyoshi Ishida, Keisuke Kawai	4. 巻 52
2. 論文標題 ortal hypertension in prolonged anorexia nervosa with laxative abuse :A case report of three patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Eat Disord	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eat.23007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 河合 啓介	4. 巻 33
2. 論文標題 摂食障害の今日的理解と治療 摂食障害の生物学的メカニズムの今日的理解 内分泌など生理的機能を中心に	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 1305-1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 権藤 元治、河合 啓介、守口善也、樋渡昭雄、高倉 修、須藤信行	4. 巻 57
2. 論文標題 心身医学における安静時機能的MRI研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 心身医	6. 最初と最後の頁 724-729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件(うち招待講演 4件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 河合啓介
2. 発表標題 身体からみる摂食障害の病態理解と治療
3. 学会等名 第132回 日本心身医学会関東地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河合啓介
2. 発表標題 「メタボ精神疾患」としての神経性やせ症の病態理解
3. 学会等名 第24回日本摂食障害学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河合啓介
2. 発表標題 心療内科臨床における栄養サポートの提案
3. 学会等名 第25回日本心療内科学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keisuke Kawai, Aiko Koga, Sunao Matsuubayashi, Masayasu Shoji, Naho Tamura.
2. 発表標題 Portal Hypertension in Prolonged Anorexia Nervosa with Laxative Abuse
3. 学会等名 The 24st World Congress of International college of Psychosomatic Medicine(ICPM)（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河合 啓介
2. 発表標題 摂食障害の栄養療法 摂食障害の心理教育に役立つコンテンツ ミニマムエッセンシャルズ
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keisuke Kawai Aiko Koga, Kenta Toda, Keita Tatsushima, Naho Tamura
2. 発表標題 Portal hypertension in prolonged anorexia nervosa with laxative abuse
3. 学会等名 Deutsch Congress of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 真 戸田健太 麻生千恵 波多伴和 高倉修 須藤信行
2. 発表標題 神経性やせ症患者における間接熱量計を用いた呼吸商の評価
3. 学会等名 第59回日本心身医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下 真 鈴山千恵 波多伴和 高倉修 河合啓介 須藤信行
2. 発表標題 神経性やせ症患者における基礎エネルギー消費量の推定
3. 学会等名 第58回日本心身医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Makoto Yamashita, Chie Suzuyama, Tomokazu Hata, Shu Takakura, Keisuke Kawai, Nobuyuki Sudo
2. 発表標題 Estimation of basal energy expenditure in patients with anorexia nervosa
3. 学会等名 24th World Congress on Psychosomatic Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	山下 真  (Yamashita Makoto)  (40770805)	九州大学・大学病院・助教   (17102)	
研究 分担者	田村 奈穂  (Tamura Naho)  (10798383)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局 等・心療内科医師  (82610)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------