

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：12703

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590872

研究課題名(和文) グレリンの神経性食欲不振症における栄養改善薬としての臨床的研究

研究課題名(英文) The effects of ghrelin on electrogastrography in anorexia nervosa

研究代表者

鈴木 眞理(堀田眞理)(SUZUKI, Mari)

政策研究大学院大学・保健管理センター・教授

研究者番号：90128140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：グレリンを神経性食欲不振症患者の栄養改善薬として確立するために、摂食量増進作用のメカニズムを非侵襲的な検査である胃電図を用いて胃機能の面から検討した。神経性食欲不振症患者の空腹時の胃体・胃前庭部から得られた胃電図は、健常女性に比べて、% Normal powerが低下し、%Arrhythmiaが増加していた。グレリン分泌作用を有する5gの漢方薬TJ-43の1回投与では、%Arrhythmiaが有意に減少し、胃の電気運動のリズムの改善が認められた。グレリンにも胃の電気運動のリズムの改善効果がある可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：To develop a possibly new medical treatment for anorexia nervosa, we aimed to investigate the effects of ghrelin on gastric function by using electrogastrography (EGG) as a non-invasive technique. Because Rikkunshito (TJ-43), a traditional Japanese medicine, stimulates ghrelin secretion, we studied the effects of TJ-43 on the gastric electrical activity of patients with anorexia nervosa. The % normal power and % arrhythmia of EGG in patients with anorexia nervosa were significantly lower and higher than those of healthy controls, respectively. Oral administration with 5g TJ-43 resolved in 50ml water significantly decreased % arrhythmia of EGG in patients with anorexia nervosa compared to the 50ml water load. TJ-43 may improve gastric myoelectrical rhythms in patients with anorexia nervosa, suggesting that the effect of ghrelin on appetite would be related to amelioration of gastric myoelectric activity.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科学一般(含心療内科)

キーワード：神経性食欲不振症 グレリン 胃電図 六君子湯

1. 研究開始当初の背景

(1) 神経性食欲不振症における胃機能

神経性食欲不振症患者はやせの心理的メリットのために少食(制限型)や、過食衝動に負けて過食しても自己誘発性嘔吐や下剤乱用(むちゃ食い/排出型)でやせを維持する。しかし、長期間の低栄養に伴う胃腸機能の器質的、機能的障害によって(Abe et al. Gastroenterol 93:958-965, 1987)、心理的要因が緩和されても食事を増やすことができないことがある。

(2) 消化機能、栄養状態改善薬としてのグレリン

空腹時や体重減少者では血中アシルグレリン値が高い。研究代表者らは、低体重にもかかわらず血中アシルグレリンが低い、神経性食欲不振症患者がいること、経静脈性に投与されたグレリンが健康人同様に空腹感や摂食量の増加作用があること(Hotta et al. Endocrine J, 56:1119-, 2009)を報告し、グレリンの食欲と栄養状態の改善薬の可能性を示した。

(3) 六君子湯のグレリン刺激作用

漢方製剤である乾式エキス顆粒六君子湯(TJ-43)は胃からのグレリン分泌増加作用を有する。ラットではシスプラチンによるアシルグレリン分泌低下を抑制し、胃適応性弛緩を改善して、胃排出能を促進する(Takeda et al. Gastroenterol 134:2004-2013, 2008)。本製剤は消化管運動機能改善薬と位置付けられており、慢性胃炎や機能性ディスぺプシアに用いられている。

2. 研究の目的

神経性食欲不振症において、グレリンを胃機能や低栄養状態の改善を目的とした薬物療法として確立するために、摂食量増進作用のメカニズムを消化機能の面から解析することを目的とする。栄養状態が悪い本症患者の身体的負担を最小限にするために非侵襲的な検査である胃電図を用いて検討する。

3. 研究の方法

課題開始年の平成 23 年度に、臨床研究施設を予定していた東京女子医科大学の高血圧・内分泌内科の新任教授から、グレリン投与試験の許可が得られなかったため、グレリン分泌刺激作用を有することが既に報告されている TJ-43 の外来患者での短期投与試験に変更した。

(1) 対象

米国精神医学会による精神障害の診断と統計のマニュアル(DSM-5)と本邦の厚生労働省調査研究班の診断基準に合致する 29 名の女性 no 神経性食欲不振症患者(年齢 24.5 ± 4.8 (Mean ± SD) 歳、Body mass index (BMI): 14.1 ± 2.6 kg/m²、制限型 21 例、むちゃ食い/排出型 8 例、病悩期間: 49.6 ± 27.5 ヶ月)と年齢をマッチさせた健康女性 6 名(26.7 ± 3.2 歳、BMI: 20.8 ± 1.2 kg/m²)を対象と

した。患者は発病後に上部消化管内視鏡検査を 1 回以上受けており、胃粘膜の萎縮などの所見はあるものの潰瘍や悪性疾患は否定されている。また、Helicobacter pylori 抗体は陰性であった。全員、消化管手術、糖尿病や神経疾患はない。TJ-43 は保険収載薬である。グレリン測定用の採血検査は東京女子医科大学倫理委員会で承認され、被験者からは文書でインフォームドコンセントを得た。

(2) 方法

消化器自覚症状の評価

質問紙(出雲スケール)を用いた。全 15 問で胸焼け症状(問 1~3)、胃痛症状(4~6)、胃もたれ症状(7~9)、便秘(10~12)、下痢(13~15)で、これらの症状による QOL の低下を「まったく困らなかった(0 点)」から「我慢できないくらい困った(5 点)」の 6 段階から選択して得点化した。満点は 75 点である。

血中グレリンの測定

食欲と成長ホルモン刺激作用を有するアシルグレリン(active)とアシル基がないデスアシルグレリンは既報の方法で採血して、測定した(Hotta et al. J Clin Endocrinol Metab 89:5707-12, 2004)。

TJ-43 の投与方法

5.0g の TJ-43 を 50ml の微温湯に溶解して室温に冷ました溶液、および、対照として室温に冷ました微温湯 50ml を 30 秒以内に飲ませて胃電図を測定した。同一被験者に 1 週間以上の 1 か月以内の間隔で、クロスオーバーで行った。流動食の摂取を受け入れない、あるいは、摂取に心理的負担があるものが多い、固形食の摂取試験を行うことができなかった。

胃電図測定

前夜 21 時以降絶食とし、検査日は朝食を食わずに仰臥位で、午前中に測定した。試験前の胃電図を 30 分間記録し、50ml の飲水による胃電図の変化は一過性で 30 分以内に回復するので、水、あるいは、TJ-43 を含む水を飲み、30 分後から 30 分間、胃電図を測定した。既報より、TJ43 の苦味は胃電図に変化をもたさないと判断した。

Medtronic 社製 Polygraf を用いて 4 チャンネル(Ch)端子で経皮的に胃電図を測定した。Ch3 は腹部正中線上剣状突起と臍の中間、Ch1 は Ch3 の左 10 cm 45 度上、Ch2 は Ch3 の左 5 cm 離れた 45 度上、Ch4 は Ch3 の右 5 cm に装着する。得られた結果は専用周波数解析ソフトで解析した。周波数は Bradygastria (1~2cpm)、Normogastria (2~4cpm)、Tachygastria (4~9cpm)、Arrhythmia (分類不能)に分類され、それぞれの積算が全帯域のパワーに占める割合を%で示した。また、Normogastria のピーク周波数を Dominant frequency (DF) とした。

統計処理

対応のない 2 群の比較は Mann-Whitney's U test を、対応のある 2 群の比較は Wilcoxon's signed-rank test を用いた。

4. 研究成果

(1) 消化器症状と血中グレリン値

神経性食欲不振症患者の病型、BMI、病脳期間、出雲スケール総得点、出雲スケールの胃排出能に関連する胃もたれ症状の得点、血中アシルグレリン値、デスアシルグレリン値を示した(表1)。制限型患者では胃もたれ症状の得点がむちゃ食い/排出型より有意に高かった。血中アシルグレリン値は健常者では体重と高い負の相関を有するが、神経性食欲不振症患者では低下~上昇と多彩であった。患者群の血中デスアシルグレリンは上昇し、特に脱水を有する患者で高く、デスアシルグレリン/アシルグレリン比が健常者より高くなることは研究代表者らの既報の通りである。患者群では、BMIはそれぞれアシルグレリン($r=-0.47$, $p<0.01$)とデスアシルグレリン($r=-0.64$, $p<0.01$)と負の相関を認めた。低体重にもかかわらず血中アシルグレリン値が低い患者が存在した。患者群のアシルグレリン値と出雲スケールの総点($r=-0.71$, $p<0.01$)や胃もたれ症状の得点($r=-0.70$, $p<0.01$)と有意な負の相関が見られた。患者群の血中アシルグレリン値はBMIより消化器症状とより高い相関を認めた。

表1: 消化器症状と血中グレリン値

対象	制限型	むちゃ食い/ 排出型	健常女性
n	21	8	6
年齢(歳)	23.6±4.6	26.8±3.6	26.7±3.2
BMI(kg/m ²)	14.6±2.4	12.2±2.3	20.8±1.2
病脳期間(月)	46.8±28.8	57.0±23.8	
出雲スケール 総得点	27.1±9.9	10.4±3.0*	1.2±1.6
出雲スケール 胃もたれ得点	10.3±3.1	3.8±3.2*	0.0±0.0
アシルグレリン (fmol/mL)	26.4±8.7	52.0±16.9*	30.6±9.1
デスアシルグレ リン(fmol/mL)	123.6±45.2	407.1±344.5*	89.4±25.6

* $P<0.05$ vs むちゃ食い/排出型

(2) 空腹時の胃電図

胃体から胃前庭部に位置するとみなされているCh3から得られた胃電図の解析を行った。神経性食欲不振症患者の空腹時の胃電図は症例により様々で、健常女性と同様に%Normal powerが80~90%の症例が見られる一方で、26例中9例が%Normal powerは50%以下に低下し、8例で%Arrhythmiaが50%以上に増加していた。神経性食欲不振症患者は健常女性に比べて、平均値では%Normal powerが低下し、%Arrhythmiaが増加していた(表2)。

発病間もない神経性食欲不振症の胃電図所見は健常者と差を認めないこと(Ravelli Am et al. Arch Dis Child 69:342, 1993)、%Bradygastriaは病脳期間と弱い相関があることが報告されている(Ogawa A et al.

Psychiatry Clin Neurosci 58:300, 2004)が、本検討では、胃電図所見は病型、病脳期間、出雲スケールの得点、アシルグレリン値とは統計学的に有意な相関は得られなかった。3例の患者では振幅が非常に低く、データ解析できなかった。

健康人の1週間程度の朝食の欠食によって統計学的に有意ではないが%Normal powerが減少することが報告されており(脇坂しおり他, 日本栄養・食糧学会誌 62:297, 2009)、食事量の減少と%Normal powerが関連することが考えられる。本検討では、やせを呈する神経性食欲不振症を対象にしたが、%Bradygastriaや%Tachygastriaより%Arrhythmiaが高く、収縮リズムの不整が多いことが明らかになった。胃底部(Ch1)の%Normal powerが胃排出能と関連していると報告されており、今後、Ch1からのデータの解析を行う予定である。

表2: 空腹時の胃電図解析結果

対象	神経性食欲不振症	健常女性
n	26	6
% Normal power(%)	59.5±40.4*	86.1±8.2
% Bradygastria (%)	3.9±15.1	1.3±3.0
% Tachygastria (%)	7.2±8.3	6.2±8.3
% Arrhythmia (%)	29.5±18.7*	6.4±6.3
Dominant frequency (cpm)	2.95±0.36	3.04±0.23

* $p<0.05$ vs 健常女性

(3) TJ-43 急性投与の胃電図に及ぼす影響

50mlの水、あるいは、5gのTJ-43を溶解した水50mlを10名の制限型の患者(年齢:25.6±5.6歳、BMI:14.4±2.0kg/m²、出雲スケール総得点26.6±12.8点、胃もたれ症状得点9.3±3.7点)に投与前30分と、投与後30分後から30分の胃電図を測定した。TJ-43投与後に%Arrhythmiaが有意に減少した。

表3: 水とTJ-43の胃電図に及ぼす影響

投与	水	
	前	後30分
% Normal power (%)	51.4±15.0	45.6±16.4
% Bradygastria (%)	4.9±6.7	6.6±6.1
% Tachygastria (%)	3.7±5.6	8.6±7.1
% Arrhythmic (%)	40.2±14.0	39.5±8.3
DF (cpm)	3.03±0.31	2.98±0.25

投与	水+TJ-43	
	前	後30分
% Normal power (%)	48.4±20.3	60.1±21.4
% Bradygastria (%)	3.9±5.1	3.3±4.9
% Tachygastria (%)	7.2±8.3	5.0±6.3
% Arrhythmic (%)	40.5±18.7	31.6±10.4
DF (cpm)	2.95±0.36	3.01±0.21

* $p<0.05$ vs 投与前

TJ-43 は胃運動のリズムと収縮力の改善効果を有し、自覚症状の改善には1週間以上の投与が必要と考えられている (Ohno T et al. Clin Exp Gastroenterol 4:291, 2011) が、動物実験では1回投与で胃排出能 (Kido T et al. J Pharmacol Sci 98:161, 2005) の改善が認められ、本検討でも1回投与により胃の電気活動のリズムの改善が認められた。グレリンにも同様の効果があることが推測された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

(査読あり) Ayako Urano, Mari Hotta et al. Vitamin K deficiency evaluated by serum levels of undercarboxylated osteocalcin in patients with anorexia nervosa with bone loss. Clin Nutr 2014 May 28 (in press)

(査読あり) 鈴木(堀田)眞理. 身体的視点からみた最近の動向. 心身医学 54 巻:128-133, 2014 年

(査読あり) 鈴木(堀田)眞理. 神経性食欲不振症患者への在宅静脈栄養法の導入の試み. 心身医学 53 巻:841-848, 2013 年

(査読なし) 鈴木(堀田)眞理. 摂食障害の身体管理. 臨床精神医学 42 巻:537-545, 2013 年

(査読なし) 鈴木(堀田)眞理. 中枢性摂食異常症. 内分泌・糖尿病・代謝内科 37 巻:495-501, 2013 年

(査読あり) 鈴木(堀田)眞理. 摂食障害の身体治療における問題. 心身医学 52 巻:286-295, 2012 年

(査読なし) 鈴木(堀田)眞理. 摂食障害の身体的治療. 医学のあゆみ 241 巻: 690 ~ 695, 2012 年

〔学会発表〕(計 1 件)

鈴木(堀田)眞理 第 85 回日本内分泌学会学術総会 厚生労働省難治性疾患克服研究事業各研究班トピックス - 中枢性摂食異常症調査研究班の業績 2012. 2013 年 4 月 26 日、仙台国際センター、仙台市

〔図書〕(計 2 件)

鈴木(堀田)眞理. 摂食障害の身体的治療. 摂食障害 Update-研究と診療の最前線. p62-67. 切池信夫(編) 2013 年、医歯薬出版

Mari Hotta et al. Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. Methods in Enzymology Vol.514 Ghrelin. p381-398. Masayasu Kojima and Kenji Kangawa (eds.) Academic Press, 2012.

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 眞理 (SUZUKI, Mari)

政策研究大学院大学・保健管理センター・教授

研究者番号 : 90128140