

「第18回日本臨床環境医学会学術集会シンポジウム」 (臨床環境18: 83~90, 2009)

女性の食行動の異常、摂食障害と環境・遺伝要因

安藤 哲也

国立精神・神経センター精神保健研究所 心身医学研究部

Environmental and genetic influence on eating disorders in young women

Tetsuya Ando

Department of Psychosomatic Research, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry

要約

摂食障害 (ED) は食行動の重篤な障害を特徴とし、主に神経性食欲不振症 (AN) と神経性過食症 (BN) とに分類される。思春期・青年期の女性に多く発症し、精神・身体発達や社会適応、次世代の育成に深刻な影響を与える。ED に特異的な生物学的マーカーは見つかっておらず病因・病態の解明や治療法の開発が遅れている。ED 発症には遺伝的要因の関与が大きい。筆者らは摂食調節物質グレリンの遺伝子変異が BN の罹患感受性と関連すること、同じ変異が健常女性の血漿グレリン濃度や体型の違い、「やせ願望」「身体への不満」に関連することを報告した。ED の全ゲノム相関解析を実施し AN の感受性候補領域を同定した。近年の ED の増加の背景には若年女性での不適切なダイエットの蔓延とやせの増加がある。若年女性の体型や食行動異常を決定する要因を心身相関および遺伝・環境の相互作用の観点から解明することが ED の予防のために必要である。

《キーワード》 摂食障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、摂食障害関連遺伝子、グレリン

Abstract

Eating disorders (EDs) are characterized by serious abnormalities of the dietary behaviors, and mainly classified in anorexia nervosa and bulimia nervosa. EDs usually develop in women of adolescence / the youth and have serious influences on mind / body development, social adaptation, and upbringing of the next generation. The biological marker which is specific for EDs is not found, etiology and pathology are not elucidated and development of treatment is delayed. The participation of the genetic factor is large for the EDs onset. We found that ghrelin gene variants, and their haplotypes were associated with purging type bulimia nervosa. The same ghrelin variants were significantly associated with plasma ghrelin levels, anthropometric measures and scores in the Drive for Thinness-

別刷請求宛先: 安藤哲也

〒187-8553 小平市小川東町4-1-1 国立精神・神経センター精神保健研究所 心身医学研究部

Reprint Requests to Tetsuya Ando, Department of Psychosomatic Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashicho, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan

Body Dissatisfaction in non-clinical young female. Our genome-wide association analysis with microsatellite markers identified novel candidate loci for anorexia nervosa at 1q41 and 11q22 in Japanese.

There is the wide spread of thinness and increase of an inappropriate diet in the youth woman in the background of the increase of the recent eating disorders. It is important to elucidate factors that decide a figure and the eating behavior of the youth woman from the viewpoint of mind-body correlation and gene-environment interaction, in order to promote the prevention and treatment of EDs.

《Key words》 Eating disorders, eating disorders related genes, ghrelin, anorexia nervosa, bulimia nervosa

I. はじめに

近年、メタボリック・シンドロームの概念が提唱され、中高年の肥満対策が課題となっている。一方、若年女性においては肥満の割合はむしろ減少し、やせが増加している¹⁾。やせの増加に比例して若年女性の月経異常や食行動の異常、摂食障害が急増し対策が求められている²⁾。

摂食障害 (Eating Disorders ; ED) とは、食行動の重篤な障害を特徴とする疾患である。DSM-I-TR の診断規準では極端なやせを特徴とする神経性食欲不振症 (anorexia nervosa ; AN)、無茶食いを特徴とする神経性過食症 (bulimia

nervosa ; BN)、AN と BN の何れの診断基準も満たさない特定不能の摂食障害 (eating disorder not otherwise specified ; EDNOS) に大きく分類される (表1)³⁾。

しかし、さまざまな要因が複雑に関係しあって発症する多因子疾患であるため、その病因はいまだ十分に解明されていない。また、有効な治療法の開発も遅れている

II. 摂食障害とは

1. 症状

AN では体重減少、体重や体型への歪んだ認知

表1 摂食障害 (Eating Disorders, ED) の診断と病型

- 食行動の重篤な障害を特徴：やせ願望、肥満恐怖、ボディイメージの障害
- 若い女性に多い (90%)、10~40歳
- 神経性食欲不振症 (Anorexia Nervosa, AN) (俗に、拒食症)
- 神経性過食症 (Bulimia Nervosa, BN) (俗に、過食症)。

診断	病型	やせ* 無月経	無茶喰い	排出行動 (嘔吐・下剤乱用等)
AN	制限型 Restricting type (ANR)	+	-	-
	無茶喰い/排出型 Binge-Eating/Purging type (AN-BP)	+	+	+ or -
BN	排出型 Purging type (BN-P)	-	+	+
	非排出型 Non-Purging type (BN-NP)	-	+	-
特定不能の摂食障害 Eating Disorders Not Otherwise Specified (EDNOS)				

*: 標準体重の-15%以下、または BMI が17.5kg/m²以下

(極端なやせ願望、肥満恐怖、ボディイメージの障害など)、無月経、食行動の異常(極端な食事制限、無茶喰い、隠れ喰い、盗み喰い、食物の貯蔵など)、体重増加を防ぐための代償行動(自己誘発性嘔吐、下剤濫用、利尿剤濫用など)、過活動がみられる。BNでは無茶喰い(一定の時間内に大量に摂取し、自分では止められない、コントロールできない)と代償行動がみられ、自己評価は体型および体重の影響を過剰に受けている。AN、BNともに飢餓や代償行動による二次的な身体症状、検査異常、合併症がみられる。気分障害、不安障害、人格障害などの精神科疾患をしばしば併存する³⁾。

2. 疫学

欧米でのANの一般人口の有病率は0.1~0.2%である。BNの罹患率は若い女性で1%とされる。わが国の全国の病院を対象にした疫学調査で1998年のANの推定患者数は10~29歳の女性10万人あたり51.6~73.6人、BNは27.7~37.7人とされたが、実数ははるかに多いと考えられる²⁾。ANは10~19才、BNは20~29才の年齢層が多い。約90%が女性であるが、男性でも罹患する。

3. 病因と病態

発症には多くの要因が関与する。図1にEDの危険因子を示す⁴⁾。発症後は飢餓・栄養障害や食行動異常による二次的な心理的・身体的変化や、身体合併症、精神合併症、家族関係・対人関係の変化、社会的機能の障害が加わって悪循環をきたし病態は複雑化する。EDの病態と飢餓症候群⁵⁾やセロトニン系の障害⁶⁾との関連が指摘されている。

4. 治療

治療は栄養学的リハビリテーション、心理社会的治療(心理教育、行動療法(行動制限療法)、認知行動療法、対人関係療法、家族療法など)、薬物療法、身体合併症、精神科併存症の治療などからなる。チーム医療による心身両面からの包括的な治療と必要である^{7,8)}。

5. 予後

わが国の調査によるとANの4~15年後の転帰は回復47%、部分回復10%、EDNOS11%、AN13%、BN13%、死亡7%であった²⁾。欧米でのメタ解析によるとANが回復する割合は受診後4年未満で約30%、4~10年で50%であり、10年を超えると70%が回復する一方、10%強は不変

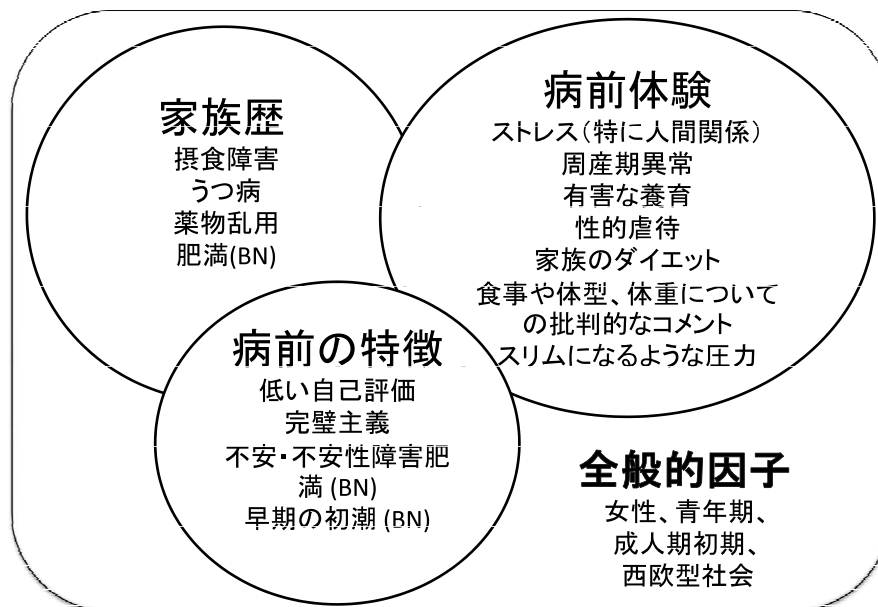


図1 摂食障害のリスクファクター

で約10%が死亡する⁹⁾。BNは5~10年で回復50%、再発30%、不変20%で死亡率は0.3%である¹⁰⁾。EDは慢性に経過し身体的にも重篤で死亡率が高い。主な死亡原因は衰弱死、不整脈、感染症、自殺などである⁷⁾。

Ⅲ. 摂食障害増加の背景

1. 若年女性のやせの増加

近年のEDの増加の背景には、若年女性のやせ傾向がある。2006の国民栄養調査によると女性のやせ(BMI18.5未満)の割合は20~29歳で25.2%(20年前は18.6%)、30~39歳で14.0%(20年前は9.5%)である¹⁾。女子大学生・短大生を対象にした調査では1992年から2002年までの10年間でやせは9.6%から17.7%へ、月経異常は9.5%から17.8%へ、ANの推定頻度は0.15%から0.3%へ、BNは0.5%から1.9%へとそれぞれ増加した¹¹⁾。中高年男性の肥満とは対照的に、女性ではダイエットの蔓延、異常なやせの一般化とそれに伴う食行動の異常、栄養障害の増加が問題となっている。

2. ストレスとストレス対処

ストレスはEDの発症の契機となる。ストレスの認知は健常女性のED傾向と関連する¹²⁾。一方、ED患者では健常者に比べてストレスへの対処のパターンに偏りがある¹³⁾。演者らは若年健常女性においてストレス対処のパターンの違いがED傾向、体型・体組成、脂質・糖代謝に影響することを示唆する所見を得ている(投稿準備中)。ストレスへの対処の仕方は教育できるのでEDの予防につながる可能性がある。

3. ダイエットの理由

女性のダイエット行動にはメディアによる瘦身の理想化や家族、友人のやせ志向などの社会的要因、親の養育態度などが影響していることが指摘されてきた¹⁴⁾。筆者らの女子大学生を対象にした調査では約80%が何らかのダイエットの経験を持っていて、ダイエットをする理由としてファッションのため、メディアによるダイエット情報、家族・友人・恋人関係でのやせるようにとの圧力、自己評価を上げるため、などがあげられた。さらにダイエットを促進する要因を解析していく必要が

ある。

Ⅳ. 摂食障害の遺伝的要因

1. 遺伝的要因の関与

家族研究や双生児研究でEDの罹患感受性に遺伝的要因の関与が大きい。AN患者の女性の第1度近親(親、子)がANに罹患する危険率(λ_1)は健常者の近親の11.3倍、BNに罹患する危険率は4.2倍であり、BN患者の女性第1度近親の危険率はそれぞれ12.3倍と4.4倍である¹⁵⁾。ANの遺伝率は58から88%、BNは28%から83%と推定されている¹⁶⁾。

2. 遺伝子研究の役割

関連遺伝子を発見し機能を解明することや遺伝子の変異と表現型(病型、経過・予後、治療への反応など)との関連を明らかにすることで発症リスクの予測や予防的介入、薬剤開発や有効な治療法の開発につながると期待される。

多因子疾患の疾患関連遺伝子の探索には候補遺伝子法による相関解析や罹患同胞対連鎖解析が用いられてきた。近年、ゲノム全体を網羅するSNPマーカーを用いたゲノムワイド相関解析(Genome wide association study, GWAS)が生活習慣病、多因子疾患の疾患関連遺伝子の同定に威力を発揮している^{16,17)}。

3. 遺伝子研究の動向

セロトニン2A受容体遺伝子の-1438G>A多型のAアレル、セロトニントランスポーター遺伝子の5-HTTLPR多型のSアレル、脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子Val66Met多型のMetアレルとANとの関連がメタアナリシスで認められている。欧米のPrice Foundation Collaborative Groupは罹患同胞対解析で第1、第2、第13染色体上にANとの連鎖を、第10染色体上にBNとの連鎖を報告している¹⁶⁾。

4. マイクロサテライトマーカーを用いたGWAS

小牧らは「ED遺伝子解析研究協力者会議」を組織し、参加する約60の協力施設から血液試料と臨床データを収集する体制をつくっている。国立国際医療センターの笹月らとの共同でマイクロサテライトマーカーを用いたGWASを実施し、神

経細胞接着関連分子遺伝子領域 (11q22)、脳関連遺伝子クラスター (1p41) 領域に AN 感受性 SNP を検出し解析を進めている¹⁸⁾。

5. 遺伝子研究の今後の方向性

ED でこれまで罹患同胞対連鎖解析、候補遺伝子法による相関解析、マイクロサテライトマーカーを用いた GWAS が実施されその成果が現れつつある。今後、SNP マーカーを用いた網羅的 GWAS の実現を目指すべきであろう。また、遺伝と環境の相互作用の観点からの研究も重要である。

V. グレリン遺伝子変異の摂食障害への関与

1. グレリン

脳の視床下部には摂食調節中枢が存在し、中枢性・末梢性の調節物質が摂食・体重調節に関与している (図2)。グレリンは28個のアミノ酸からなるペプチドで主に胃から分泌され、成長ホルモン分泌促進、摂食促進、脂肪代謝減少、体重増加等の作用を持つ。グレリンレベルは空腹時に上昇し満腹時に低下して短期の摂食調節を行い、体重

増加で低下し体重減少で上昇して長期の体重調節に関与する。AN では低体重にもかかわらず、血中のグレリンの濃度は必ずしも上昇していないとの報告がある。BN では食後のグレリンの低下反応が弱く、このことが食事摂取後も摂食衝動が持続する理由ではないかと考えられている¹⁹⁾。

2. グレリン遺伝子多型と ED 感受性との関連

グレリン遺伝子は第3染色体3p26-25にある。筆者らは、排出型の BN 患者ではグレリン遺伝子の Leu72Met SNP の Met72アレルと3056T>C SNP の3056C アレルの頻度がそれぞれ高いこと、この二つの SNP によるハプロタイプのうち Met72-3056C の頻度が高いことを報告し、グレリン遺伝子の変異が BN の罹患感受性に関連していることを示した (表2)¹⁹⁾。

3. 若年女性の体格、身体への不満との関連

遺伝的要因は ED に関連する摂食態度・行動、心理特性などの量的形質、たとえば「やせ願望」や「身体への不満」、完璧主義などにも関与する。筆者らはグレリン遺伝子の3056 T>C SNP の

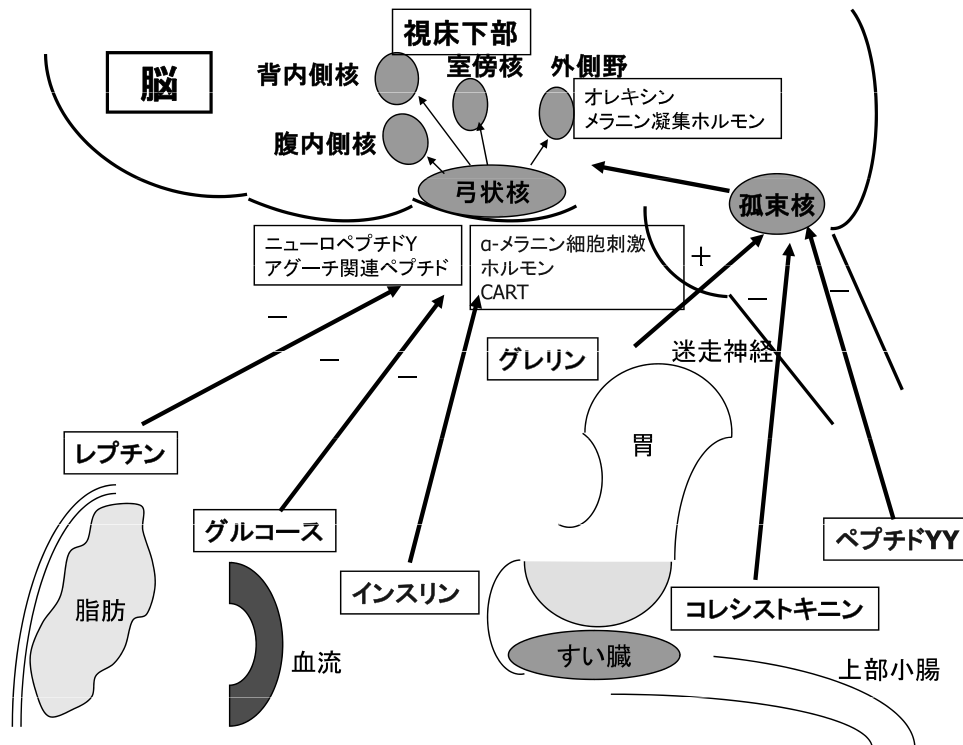


図2 中枢性および末梢性の摂食調節物質

表2 摂食障害患者のグレリン3056 T>C SNPの遺伝子型とアレルの頻度

SNPs 3056 T>C	n	遺伝子型、n (%)			P	アレル、n (%)		P	オッズ比と 95%信頼区間
		CC	TC	TT		C	T		
全摂食障害	336	38 (11)	152 (45)	146 (44)	0.03	228 (34)	444 (66)	0.01	1.4 (1.1-1.7)
神経性食欲不振症 制限型	131	13 (10)	58 (44)	60 (46)	0.29	84 (32)	178 (68)	0.16	1.3 (0.9-1.7)
神経性食欲不振症 むちゃ喰い/排出型	97	12 (12)	38 (39)	47 (48)	0.46	62 (32)	132 (68)	0.22	1.3 (0.9-1.8)
神経性過食症 排出型	108	13 (12)	56 (52)	39 (36)	0.006	82 (38)	134 (62)	0.005	1.6 (1.2-2.3)
対照群	300	26 (9)	112 (37)	162 (54)		164 (27)	436 (73)		

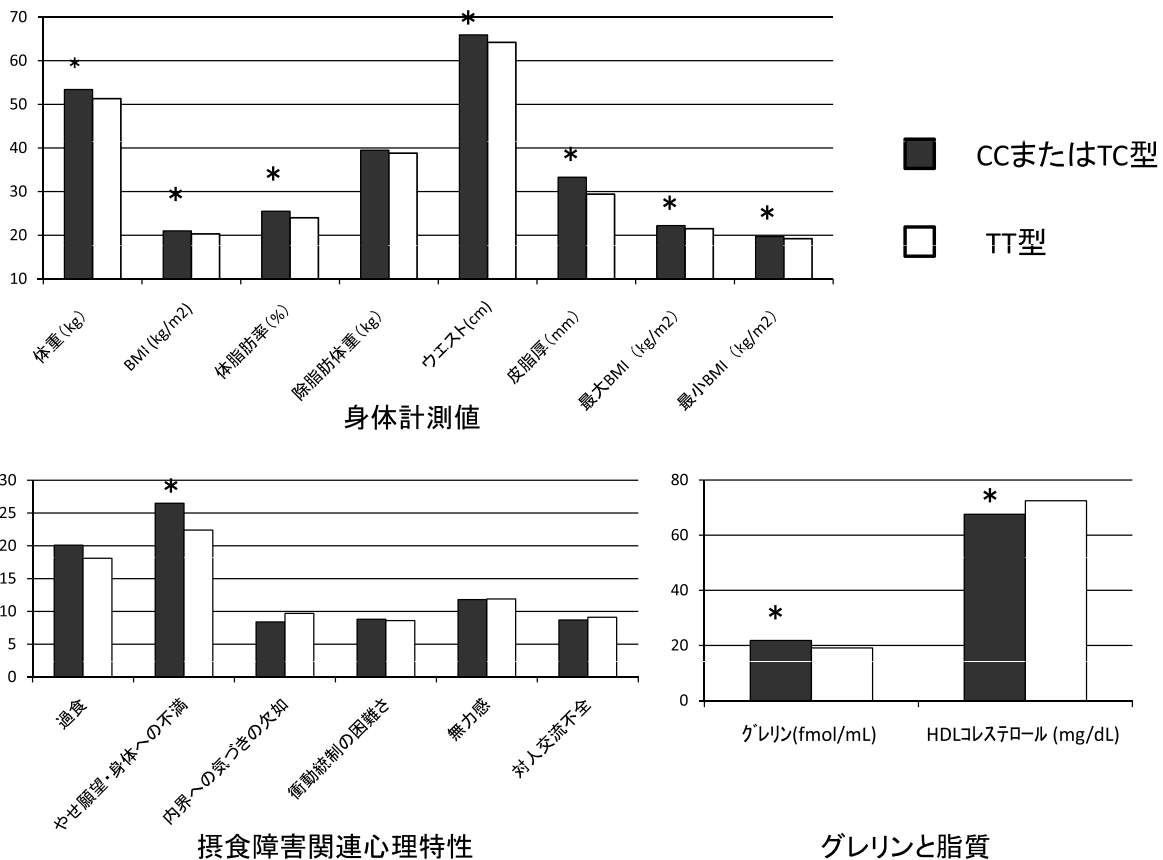


図3 グレリン3056 T>C SNPによる身体計測値、血液生化学検査と心理テストの比較

3056C アレルが若年健常女性の体重、BMI、脂肪量、腹囲、皮脂厚の増加、空腹時の血漿活性型グレリン濃度の上昇、「やせ願望」「身体への不満」の得点の増加と関連することを見出した (図

3)²⁰⁾。

4. EDの病型変化との関連

制限型AN (食事制限のみで無茶喰いや排出行動をしないタイプのAN) 患者の約半数が経過中

に無茶喰いを始めたり、BNに移行したりする。演者らはグレリン遺伝子3056T>C多型が制限型ANの発症から体重が回復する率に影響することを報告した²¹⁾。

VI. 終わりに

若年女性の体型や食行動異常を決定する要因を心身相関の観点および遺伝・環境の相互作用の観点から明らかにして、若年女性の栄養状態の改善や摂食障害の発症の予防策の開発のための基盤をつくる必要がある。

文献

- 1) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：平成19年国民健康・栄養調査結果の概要」厚生労働省報道発表資料
- 2) 中井義勝：疫学と予後、in 摂食障害の診断と治療 ガイドライン2005. Edited by 文石鈴鈴中西. マイライフ社、2005、pp1-4
- 3) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington DC, APA, 2000
- 4) Fairburn CG, Harrison PJ: Eating disorders. *Lancet* 361: 407-16, 2003
- 5) Keys A, Brozek J, et al: The biology of human starvation (2 vols.). Minneapolis, University of Minnesota Press, 1950
- 6) Schmidt U: Aetiology of eating disorders in the 21st century. *European Child & Adolescent Psychiatry* 12: 30-37, 2003
- 7) American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders, third edition. Washington DC, APA, 2006
- 8) 切池信夫 (ed)：摂食障害・治療のガイドライン. 医学書院、2003
- 9) Steinhausen HC: The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 159: 1284-1293, 2002
- 10) Keel P, Mitchell J: Outcome in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 154: 313-321, 1997
- 11) 中井義勝、佐藤益子、他：大学と短大の女子大学生を対象とした過去20年間における摂食障害の実態の推移. *精神医学* 45: 1319-1322, 2003
- 12) 加藤佳子：女子大学生のストレス過程および痩せ願望と食行動との関連——甘味に対する態度や食行動の異常傾向に注目して——. *日本家政学会誌* 58: 453-461, 2007
- 13) Nakahara R, Yoshiuchi K, et al: Coping skills in Japanese women with eating disorders. *Psychological Reports* 87: 741-746, 2000
- 14) 前川浩子：青年期女子の体重・体型へのこだわりに影響を及ぼす要因——親の養育行動と社会的要因からの検討. *パーソナリティ研究* 13: 129-142, 2005
- 15) Strober M: Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 157: 93-401, 2000
- 16) 安藤哲也、小牧元：摂食障害の遺伝子研究——候補遺伝子法から全ゲノム相関解析へ. *心身医学* 49: 47-56, 2009
- 17) Sladek R, Rocheleau G, et al: A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445: 881-885, 2007
- 18) Nakabayashi K, Komaki G, et al: Identification of novel candidate loci for anorexia nervosa at 1q41 and 11q22 in Japanese by a genomewide association analysis with microsatellite markers. *J Hum Genet* 54: 531-537, 2009
- 19) Ando T, Komaki G, et al: Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *Am J Med Genet* 141B: 929-934, 2006
- 20) Ando T, Ichimaru Y, et al: Variations in

- the preproghrelin gene correlate with higher body mass index. *Am J Clin Nutr* 86: 25-32, 2007
- 21) Ando T, Komaki G, et al: A ghrelin gene variant may predict crossover rate from restricting type anorexia nervosa to other phenotypes of eating disorders: a retrospective survival analysis. *Psychiatric Genetics* in press