

## 論文の内容と要旨

論文題目 摂食障害女性患者における血中全長線維芽細胞増殖因子 23 濃度

指導教員 赤林 朗 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 大谷 真

線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor: FGF) 23 は、分子量約 26 kDa の骨芽細胞から産出されるタンパク質であり、尿中リン排泄を促進する近年発見された物質である。FGF23 は、無機リンの恒常性に重要な役割を果たしており、近位尿細管におけるリンの再吸収を抑制することで腎臓からのリンの排泄を促し、血中カルシウム濃度に影響を与えることなく血中リン濃度を低下させると言われている。また、FGF23 は、1,25-dihydroxy vitamin D の産生を強力に抑制し、間接的に腸管からのリンの吸収量を減少させることも知られている。

一方、再栄養症候群は、摂食障害患者〔特に、神経性食欲不振症（Anorexia Nervosa: AN）患者〕において、飢餓状態からの栄養リハビリテーションの過程で起きる現象としてよく知られている。再栄養症候群では、飢餓状態から急速に再栄養をすすめることで、炭水化物の摂取量が増加し、グルコース代謝への急激な移行が起これ、アデノシン三リン酸などのリンを含んだ物質の必要量が増大するため、そのためにリンが利用され、低リン血症が引き起こされるものと考えられている。再栄養症候群に伴う低リン血症は、不整脈、せん妄、突然死といった重篤な結果を引き起こす可能性があるため、摂食障害患者の治療を行うにあたり、再栄養症候群は、臨床上、非常に重要な合併症の一つである。再栄養症候群といった合併症の存在もあり、摂食障害患者にとって、無機リンの恒常性は重要なものであるが、これまでのところ、摂食障害患者における血中 FGF23 濃度を調べた研究はない。そのため、本研究は、AN 患者、神経性大食症（Bulimia Nervosa: BN）患者、健常対照群の血中 FGF23 濃度を測定し、各群間で比較検討することを目的とした。

〔横断研究－1：神経性食欲不振症患者における血中 FGF23 濃度〕

再栄養症候群といった合併症の存在もあり、AN 患者にとって、無機リンの恒常性は重要なものであるが、これまでのところ、摂食障害患者における血中 FGF23 濃度を調べた研究はない。そのため、本研究は、AN 患者、健常対照群の血中 FGF23 濃度を探索的に測定することを目的とした。

制限型 AN（以下、AN-R）6名、むちゃ食い／排出型 AN（以下、AN-BP）6名、健常者 11名を被験者とした。一晩の絶食後、空腹時採血を行い、Immutopics 社 intact FGF23 Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay（以下、ELISA）kit を用いて、血中 FGF23 濃度を測定した。

血中 FGF23 濃度は、健常者と比べ、AN-BP 患者で有意に上昇しており、AN-R 患者と健常者では有意差がなかった（図 1）。むちゃ食い・排出行動のない AN-R 患者では上昇せず、むちゃ食い・排出行動を行っている AN-BP 患者で上昇しており、むちゃ食い または 排出行動 と血中 FGF23 濃度との関連を推測させる結果であった。

#### 〔横断研究－2：神経性大食症患者における血中 FGF23 濃度〕

横断研究－1の結果は、AN 患者において、むちゃ食い または 排出行動 と血中 FGF23 濃度との関連を推測させるものであった。BN 患者も、AN-BP 患者と同様に、むちゃ食い・排出行動を認めるが、BN 患者における血中 FGF23 濃度を調べた研究はない。そのため、本研究は、BN 患者、健常対照群の血中 FGF23 濃度を探索的に測定することを目的とした。

BN 患者 13名、健常者 11名を被験者とした。プロトコールは、横断研究－1 と同じであった。た

だし、2群間の比較だけではなく、BN 患者を、①週一回以上むちゃ食いが認められる「高頻度過食群」、②むちゃ食いが週一回未満の「低頻度過食群」の2群に分けた上で、③健常者群を合わせ3群間の比較も行った。

BN 患者と健常者の2群間の比較の結果(図2)では、BN 患者で血中 FGF23 濃度が上昇しており、むちゃ食いもしくは 排出行動 と血中 FGF23 濃度の関連が推測された。3群間の比較の結果(図3)では、高頻度過食群のみで、血中 FGF23 濃度が上昇しており、むちゃ食いもしくは 排出行動のなかでも、とりわけ、むちゃ食いの頻度と血中 FGF23 濃度の関連が推測された。

[縦断研究: AN および BN 患者の入院治療前後における血中 FGF23 濃度の変化]

横断研究-1~2 の結果は、AN 患者および BN 患者で、むちゃ食い および 排出行動 (とりわけ、むちゃ食い) と血中 FGF23 濃度の関連を推測させる結果だった。しかし、現時点で、むちゃ食い または 排出行動 と血中 FGF23 濃度との関連は明らかではない。

摂食障害患者は入院すると、一般的に、むちゃ食い・排出行動は一時的ではあるが消失する。

摂食障害入院患者を対象に、入院治療で むちゃ食い・排出行動 を消失させることにより、入院治療の前後での血中 FGF23 濃度の変化を縦断的に検討することを目的とした。さらに、入院治療前の 血中 FGF23 濃度 と むちゃ食い・嘔吐・下剤乱用の頻度、リン摂取量の関連を調べることも

目的とした。

AN-R 患者 8 名、AN-BP 患者 4 名、BN 患者 3 名、健常者 9 名 を被験者とした。入院治療の前後 (BN 患者の 1 名は治療前のみ) で、一晩の絶食後、空腹時採血を行い、Kinos 社 intact FGF23 ELISA kit を用いて、血中 FGF23 濃度を測定した。また、採血と同じ日に、むちゃ食い・嘔吐・下剤乱用の頻度について質問を行った上で、食物摂取頻度調査 Food Frequency Questionnaire based on food groups Ver.2.0 調査票に回答してもらい、リン摂取量を算出した。

AN-BP+BN 群、AN-R 群 それぞれに対し、入院治療前後の比較、および、入院治療前・入院治療後と健常者との比較を行った。さらに、全患者の入院治療前のデータに対し、横断的に、2変数間で、Spearman 順位相関係数 ( $\rho$ ) を求め、その結果から、①嘔吐の頻度を制御変数とした場合のむちゃ食いの頻度と血中 FGF23 濃度の偏相関係数 ( $\rho_{\text{嘔吐}}$ )、②むちゃ食いの頻度を制御変数とした場合の嘔吐の頻度と血中 FGF23 濃度の偏相関係数 ( $\rho_{\text{むちゃ食い}}$ ) も算出した。

<結果1: AN-BP および BN 患者> (表1)

AN-BP および BN 患者の縦断研究の結果では、患者群の むちゃ食いの頻度および血中 FGF23 濃度 は、入院治療前、健常者と比べ有意に高かったが、入院治療後、健常者との有意差がない程度にまで減少していた。また、患者群の リン摂取量 も、入院治療前、健常者と比べ有意に高い傾向にあったが、入院治療後、健常者との有意差および差の傾向もない程度にまで減少し

ていた。これらの結果は、AN・BPおよびBN患者で、むちゃ食いの頻度と血中FGF23濃度が関連することを示唆するものであり、更に、むちゃ食いの頻度・血中FGF23濃度とリン摂取量が関連している可能性を推測させるものであった。

#### <結果2:AN-R患者>(表2)

AN-R患者のFGF23濃度は、健常者と比べ、治療前、有意差がなかったものの、治療後には、有意に上昇していた。前後比較でも、治療前に比べ、治療後に有意に上昇していた。一方、入院治療の前後でリン摂取量の有意な変化は認められておらず、今回の結果からだけでは、血中FGF23濃度とリン摂取量を関連づける証拠は見つけられなかった。入院治療後のAN-R患者で血中FGF23濃度が上昇する原因については、今後の検討課題であると考えられた。

#### <結果3:入院治療前>

Spearman順位相関係数の結果(表3)から、摂食障害患者では、①血中FGF23濃度がリン摂取量と関連していること、②血中FGF23濃度がむちゃ食いの頻度と関連していること、③血中FGF23濃度が嘔吐の頻度と関連していること、④リンの摂取量がむちゃ食いの頻度と関連していること、⑤むちゃ食いの頻度と嘔吐の頻度が関連していること の5点が示唆された。しかし、偏相関分析の結果( $\rho_{\text{嘔吐}}=0.730$ ,  $p=0.003$ 、 $\rho_{\text{むちゃ食い}}=0.289$ ,  $p=0.334$ )から、摂食障害患者の場合、むちゃ食いの頻度と嘔吐の頻度のうち、血中FGF23濃度と関連しているものは、むちゃ食いの頻度の方であると推測された。

〔まとめ〕

AN-BP および BN 患者では、むちゃ食いの頻度と血中 FGF23 濃度が関連している可能性があり、むちゃ食いを定期的に行っている入院治療前には、血中 FGF23 濃度が上昇し、むちゃ食いが消失した入院治療後には、健常者と変わらない程度にまで低下した。また、AN-BP および BN 患者では、むちゃ食いの頻度および血中 FGF23 濃度の変化には、リン摂取量の変化が関連している可能性も考えられた。但し、むちゃ食いを行わない AN-R 患者でも、入院治療後に血中 FGF23 濃度の上昇が認められることも判っており、AN-R 患者の入院治療を通じての血中 FGF23 濃度の変化については、今後の更なる検討課題であると考えられた。

表1: AN-BP+BN 群と健常者のデータ

	AN-BP + BN 群		Controls
	before (n=6)	After (n=6)	(n=9)
リン摂取量 (mg/日)	2274 <sup>†</sup> (423-6215)	930 (510-1173)	781 (628-1713)
むちゃ食いの頻度	2回/日* <sup>†</sup> (1回/月・2-3回/日)	なし (なし・1回/月)	なし (なし・なし)
嘔吐の頻度	なし (なし・2-3回/日)	なし (なし・なし)	なし (なし・なし)
下剤乱用の頻度	なし (なし・2-3回/週)	なし (なし・なし)	なし (なし・なし)

iFGF23 (pg/ml) 130.2\*† (118.2-177.7) 58.3 (42.4-67.6) 50.6 (23.6-73.7)

---

All values are described as median (minimum-maximum).

\* P<0.025 vs. Controls, using a two-tailed Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction.

† P<0.05 vs. AN-BP + BN group after, using two-tailed Wilcoxon's signed rank test.

表2: AN-R 群と健常者のデータ

---

	AN-R 群		Controls (n=9)
	before (n=8)	after (n=8)	
リン摂取量 (mg/日)	903 (0-1709)	1004 (798-1285)	781 (628-1713)
むちゃ食いの頻度	なし (なし-ほとんどなし)	なし (なし-なし)	なし (なし-なし)
嘔吐の頻度	なし (なし-なし)	なし (なし-なし)	なし (なし-なし)
下剤乱用の頻度	なし (なし-時には)	なし (なし-時には)	なし (なし-なし)



iFGF23 (pg/ml)	38.3 (9.9-63.8)	93.0*† (66.1-148.6)	50.6 (23.6-73.7)
----------------	-----------------	---------------------	------------------

---

All values are described as median (minimum-maximum).

\* P<0.025 vs. Controls, using a two-tailed Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction.

† P<0.05 vs. AN-R group before, using two-tailed Wilcoxon's signed rank test.

表 3 : 入院治療前の摂食障害患者における血中 FGF23 濃度、むちゃ食い・嘔吐・下剤乱用の頻度およびリン摂取量間の Spearman 順位相関係数

	リン摂取量	むちゃ食いの頻度	嘔吐の頻度	下剤乱用の頻度
血中 FGF23 濃度	$\rho=0.518^*$	$\rho=0.813^*$	$\rho=0.575^*$	$\rho=0.151$
	$p=0.048$	$p<0.001$	$p=0.025$	$p=0.591$
リン摂取量		$\rho=0.662^*$	$\rho=0.284$	$\rho=0.338$
		$p=0.007$	$p=0.305$	$p=0.218$
むちゃ食いの頻度			$\rho=0.539^*$	$\rho=0.079$
			$p=0.038$	$p=0.780$
嘔吐の頻度				$\rho=0.359$
				$p=0.189$

Spearman 順位相関係数の有意性検定を行い、 $P<0.05$  のとき、統計学的に有意とした。

\*  $p<0.05$

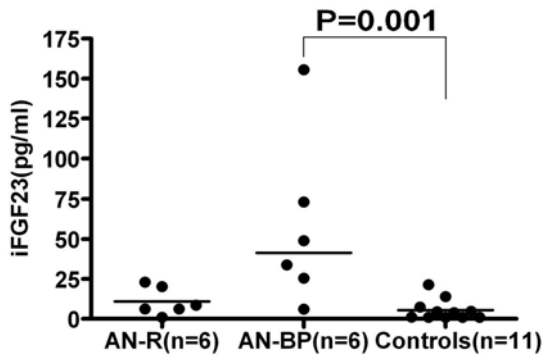


図1: AN患者と健常者の血中 FGF23 濃度

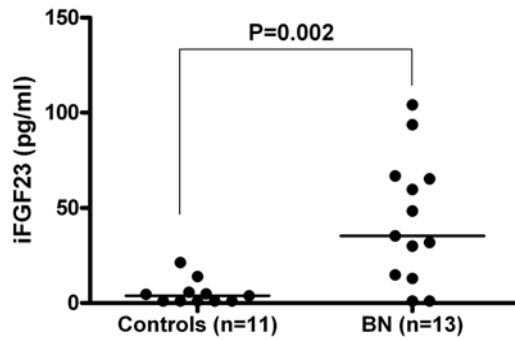


図2: BN患者と健常者の血中 FGF23 濃度

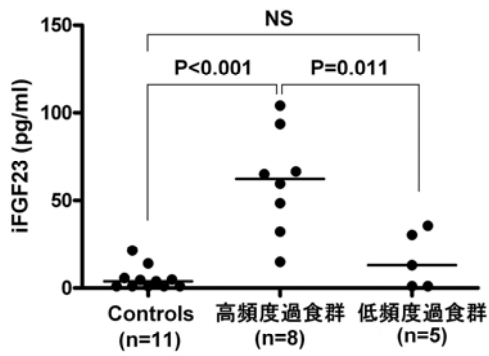


図3: BN患者(高頻度過食群と低頻度過食群)と健常者の血中 FGF23濃度