

を増やして、各年齢、身長パーセンタールごとの高血圧基準値の作成を検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

現在、わが国では、年齢、性別のみを考慮した小児高血圧判定基準が用いられている。一方、本研究で、血圧は年齢よりも身長に大きく影響されていることが明らかになった。したがって、正確な小児高血圧の判定には、身長も考慮した判定基準の作成が必要と考えられた。

#### 参考文献

- 1) National Heart, Lung, and Blood Institute: Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. *Pediatrics* 1987; 79: 1-25
- 2) Rosner B, Prineas RJ, Loggi JMH, et al: Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. *J Pediatr* 1993; 123: 871-886
- 3) National Heart, Lung, and Blood Institute: Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Work Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-657
- 4) 内山聖：小児高血圧、CURRENT THERAPY 1997 ; 15 : 93-98
- 5) 内山聖：高血圧の定義と分類、小児内科 1992 ; 24 : 1367-1370
- 6) Uchiyama M, Otsuka T, Shibuya Y, et al: Is childhood hypertension a predictor of adult hypertension? *Lancet* 1984; i: 1247

表1、中学生男子の各身長の高血圧値 (n=462)

身長 (cm)	n	収縮期血圧			拡張期血圧			平均血圧		
		平均	標準偏差	p	平均	標準偏差	p	平均	標準偏差	p
130~140	2	99.5	7.8	0.0001	56.5	24.8	n.s.	74.5	23.3	0.0001
140~150	41	112.5	10.7		56.4	8.7		79.7	8.0	
150~160	129	117.0	10.0		55.9	8.0		80.5	8.7	
160~170	222	120.3	9.5		57.8	8.5		83.3	8.8	
170~180	68	122.3	8.8		59.5	8.0		85.7	9.2	

P: 一元配置分散分析による危険率

表2、中学生男子の各年齢の高血圧値 (n=462)

年齢 (歳)	n	収縮期血圧			拡張期血圧			平均血圧		
		平均	標準偏差	p	平均	標準偏差	p	平均	標準偏差	p
12	66	116.1	10.6	0.015	57.3	8.5	0.005	81.6	9.3	0.007
13	144	118.3	10.8		55.6	8.6		80.7	8.7	
14	166	119.3	9.3		57.0	7.6		83.3	8.4	
15	89	121.2	9.3		59.8	9.1		84.5	9.7	

P: 一元配置分散分析による危険率

表3、小学5年生~中学3年生女子の各身長の高血圧値 (n=546)

身長 (cm)	n	収縮期血圧			拡張期血圧			平均血圧		
		平均	標準偏差	p	平均	標準偏差	p	平均	標準偏差	p
130~140	36	113.3	11.1	n.s.	59.0	9.7	0.043	80.2	10.0	n.s.
140~150	122	114.6	10.8		57.2	8.7		80.5	9.9	
150~160	310	115.7	9.9		59.1	9.5		81.7	9.4	
160~170	75	116.3	11.4		61.0	9.1		82.2	9.9	

P: 一元配置分散分析による危険率

表4、小学5年生~中学3年生女子の各年齢の高血圧値 (n=546)

年齢 (歳)	n	収縮期血圧			拡張期血圧			平均血圧		
		平均	標準偏差	p	平均	標準偏差	p	平均	標準偏差	p
10	61	114.5	11.3	n.s.	58.4	9.9	n.s.	79.9	10.1	n.s.
11	69	115.2	12.2		58.9	9.7		81.5	11.6	
12	66	116.8	10.2		59.1	9.0		81.8	9.8	
13	137	115.9	9.4		57.7	9.0		81.0	8.5	
14	140	114.9	9.9		59.4	8.8		81.7	9.5	
15	73	115.4	11.1		60.7	10.2		82.4	9.5	

P: 一元配置分散分析による危険率

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

生活習慣病としての肥満の発症要因・病態とレプチンの関連

（分担研究：子どものライフスタイルと生活習慣病に関する研究）

大関武彦、中西俊樹、中川祐一、本郷輝明、松本友子\*、荒木田美香子\*  
（浜松医科大学小児科、同看護学科\*）

#### A. 研究目的

近年発見されたレプチンは、脂肪細胞から産生されるホルモンとして注目されている。レプチンは摂食の調節作用を有することから、肥満やヤセ状態において、その病態に関与したり病因となったりする可能性がある。また脂肪組織量の指標としての意義もあり、その他の性成熟などとの関連も興味深い点である。

生活習慣病として肥満は中心的疾患であるが、特に成長に伴う変動は小児において重要なものである。レプチン濃度の適切な評価やその意味づけは、これらの点から詳細な検討が必要なテーマであろう。我々は本年度の研究として、肥満のより詳しい解析を可能にするために、小児期から思春期にかけての血中レプチン濃度の、年齢に伴う変動と性差について検討した。これらはライフスタイルの調査やその解析の基礎となる研究である。

#### B. 研究方法

静岡県 A 市の小学校 1 年生から中学校 3 年生（約 9000 名）のうち生活習慣病に関する検診を希望者を対象にして検査を行った。検診を開始するにあたって、肥満や生活習慣病についての現状等につき説明のパンフレットを配布し、血液検査として脂質、肝機能などのほかに、レプチンの測定を行うことを連絡した。それらについての解説とその意義として現在すでに明らかとなっている事項と、今後の研究を要する点について記載した。

検査可能な人数に制限があるため、同意がえられ検査申込をした者のうち肥満を有する者等を優先し、654 名（男 330 名、女 324 名）について、身体計測（身長、体重）および午前 9-11 時に採血を行った。血清レプチン濃度は RIA キット（Linco 社）により測定した。レプチンと体格指数の関連を検討するために、血清レプチン濃度と過体重度（肥満度）との相関係数を算出した。また血清レプチン濃度の小児期・思春期における年令的変動を検討するために、性別・年令別の標準体重に比較した過体重度が $\pm 20\%$ 以内の正体重者（男 106 名、女 131 名）について、血清 leptin の平均値 $\pm$ 標準偏差を各 2 才毎に算出した。

#### C. 研究結果

5-15 才の対象者において血清レプチン濃度は、同一過体重度であっても女兒の

ほうが高値を示す傾向を認め、男女の体組成の差異もその原因の一つであると考えられた。男児において過体重度と血清レプチン濃度は $r=0.54$  ( $p<0.001$ )の有意の相関を認めた。女児においては $r=0.68$  ( $p<0.001$ )とより高い有意な相関を示した(図1)。

正体重者における年齢に伴う変動は表1の通りである。6-7才、8-9才ではレプチンの平均値は男女ともに3.33 ng/mlから3.82 ng/mlの範囲に入り、有意な男女差は認められなかった。10才を過ぎると男子の血清レプチン濃度は低下傾向を示し、14-15才では平均値は1.65 ng/mlであった。

女児においては10才以降で上昇が見られ、14-15才では平均値は6.03 ng/mlに上昇を示した。これは6-7才のレプチン濃度と比較して有意( $p<0.05$ )に高かった。12-13才および14-15才での男女差を比較すると、ともに有意差( $p<0.01$ )をもって女児のほうが男児より高値を示した。

#### D. 考察

血清レプチン濃度は成人においては女子が男子に比べ、より高値を示すことが報告されている。今回の研究では血清レプチン濃度は小児期では明確な性差を認めないが、思春期に近づくとも有意な差異が出現することが示された。このことは次のいくつかの点から、生活習慣病として重要なものの一つである肥満への対応を考えるとき重要となろう。

生活習慣病である肥満の診断や病態を検討する際には、体組成に明確な男女差の存在することを念頭に置かなければならない。今回の研究でも過体重度と血中レプチン濃度の相関を検討すると、 $r$ 値は男児に比較し女児のほうがより高値であった。これは女児において脂肪組織が体組成上より大きな比重を有していることを示している。8才以降で女児が男児より高値となり、12才以後で有意差が確認された。この原因の一つは女子における体脂肪率の高値があげられよう。成人女子と男子を比較すると、その体型の男女差のみならず、女子においてより脂肪の比率の高いことはよく知られており、性ホルモンなどの関与により8-9才以降で女子の値が男子を上回る原因になっていると考えられる。したがって思春期女子においては体脂肪の増加は生理的なものである。体格指数としてBMIを使用する場合には、それが過体重の指標とはなりうる可能性があるが、レプチン濃度が思春期で年齢と共に男女で相反する変動を示すことから、体脂肪の指標としては適当とはいえないと考えられる。

男子においてはレプチン値は年齢と共に思春期で低下傾向を示し、このことは脂肪組織以外のいわゆる除脂肪組織の相対的増加を示唆している。これにはアンドロゲン分泌増加に伴う、筋肉組織量が増えることも関連を有しているだろう。女子においてもそうであるが特に男子においては、筋肉などの損失なく肥満の治療ないし予防を行うことは重要なことである。生活習慣病として肥満の対応策を考えるうえでは、体組成の詳細な解析がより適切かつ効果的な方策を確立する上

が必要である。一方、近年の女子においては、標準体重以下のやせ体型を理想と認識するものが多いことはよく知られている。生活習慣病としての肥満の治療や摂食異常症の発症との関連で注意すべきであるが、思春期における体脂肪量体脂肪率の増加はそれ自体が脂肪沈着を嫌悪することと深く関連している。

肥満の発症には遺伝的素因と後天的要因の関与している。レプチン欠乏症やレプチン受容体異常症などが遺伝的要因として報告されているが、きわめてまれな疾患である。多数の population における研究では、レプチンが肥満発症の主因となっている可能性については否定的な結果が多いが、Pima Indian などの特別な集団では病因となっていることも考えられている。生活習慣病としての視点からは後天的な要因に注目すべきであるが、摂取カロリーの増加は先天的要因との関連が少ないと考えられ、本研究における介入を考える時に方針の一つとなろう。現在今回報告した研究と平行して小児のライフスタイルの調査を実施中であり、今後これらの結果もあわせてより詳細な検討を行う予定である。

#### E. 結論

6-15 才の血清レプチン濃度と過体重度は有意の相関を認めた。相関係数は女児でより高値であった。

年齢的な変動を検討してみると、思春期では女児では上昇し、男児では下降する傾向がみられた。

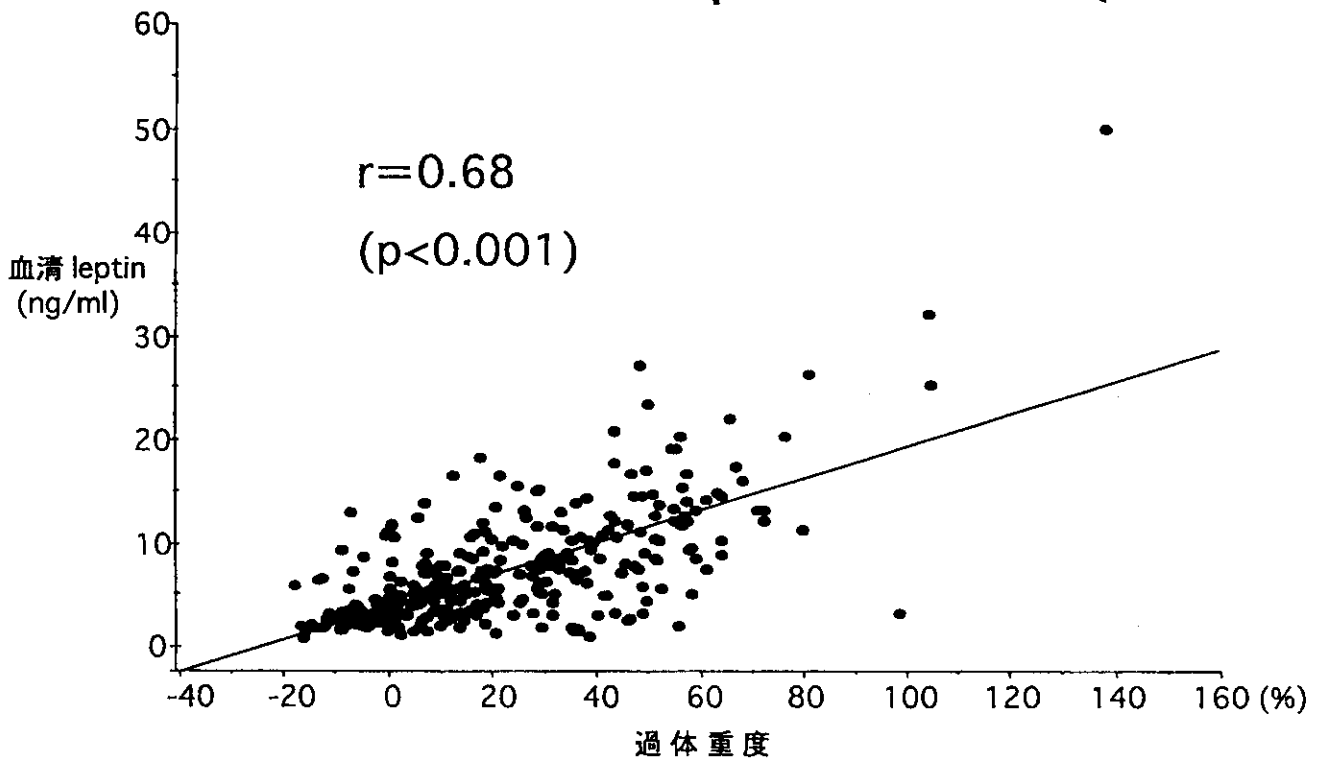
これらの結果はレプチン分泌に性差の存在することを示している。特に女児では思春期においてより高値であり、体組成における脂肪組織の関与がより大きいことを示唆している。このことは生活習慣病としての肥満の病態および治療を検討する上で重要な意義を有していると考えられる。

表 1) 血清レプチン濃度 (平均値およびSD) の年齢による変動

	男子 (n)	女子 (n)
6~7 歳	3.70±1.82 (28)	3.33±1.30 (26)
8~9 歳	3.52±1.86 (22)	3.82±1.60 (28)
10~11 歳	2.93±2.14 (38)	4.38±2.19 (41)
12~13 歳	2.51±1.84 (10)	4.76±2.46 (27)
14~15 歳	1.65±0.78 (8)	6.03±3.69 (9)

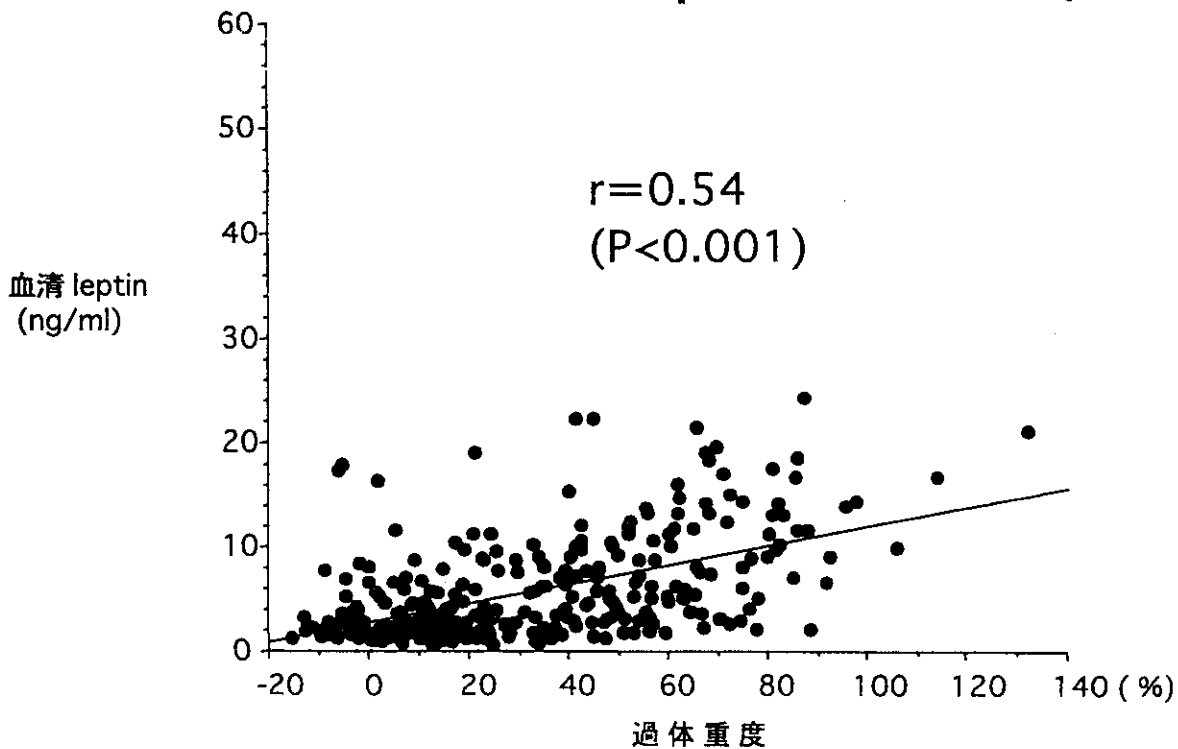
図 1) 過体重度と leptin (ng/ml) の相関

## 過体重度と血清 leptin の相関 (女子)



*Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine*

## 過体重度と血清 leptin の相関 (男子)



厚生科学研究子ども家庭総合研究事業

小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究（主任研究者 松浦信夫）  
分担研究「小児のライフスタイルの実態、生活習慣病の発症要因、予防に関する研究」（分担研究者 貴田嘉一）

研究協力者＝衣笠昭彦（京都府立医科大学 小児科）

研究課題＝「思春期骨粗鬆症予防教育事業」

要旨＝わが国の中高年女性の骨粗鬆症は生活習慣病の一つとして注目され、当該年齢の女性を対象としたキャンペーンが広く展開されている。しかし、実際には骨量が蓄積される思春期の女子に対する啓蒙活動が最も効果的であると思われるが、一方では、思春期女子には非常に強い「やせ願望」が目立ち、将来の骨粗鬆症の大きな予備軍になるのではないかと心配される。今回、われわれは中学生女子を対象に、実際に骨密度を測定するとともに、体型調査、栄養調査などを実施し、「早期からの骨粗鬆症予防」キャンペーンを実施した。結論として、中学生女子を対象とした骨粗鬆症予防教育事業は各方面から非常に好意的に受け止められ、事業の有用性は認められた。今後の課題は「介入の効果」の判定についてであり、長期にわたる経年的な経過観察が必要になると思われる。

研究目的＝将来の骨粗鬆症の発生予防に最も効果的であると思われる思春期女子を対象にした骨粗鬆症予防教育事業の実践と効果的な介入方法の研究

研究方法＝クラブ活動のため登校中の某中学校女子生徒(1, 2年生)111人を対象に平成10年7月18日～8月3日の夏休み期間中に実施した。

1) 1学期終業式に「思春期の生理的・身体的特徴と生活習慣病としての骨粗鬆症予防の重要性」を全校生徒を対象に講話し、女子だけに限った調査であることの理解を得た(医師が担当)。

2) 夏休みの週日の5日間、クラブ活動に参加中の女子を対象に骨密度(超音波法)、体脂肪率(インピーダンス法)、身長、体重を測定した。

3) 2)の測定結果をその場で説明し、同時に栄養、健康指導を実施した(医師、保健婦、栄養士が担当)。

4) 食生活、運動習慣、体型に関する意識などの調査(アンケート形式)を実施し、その場で、2)の結果とつぎ合わせて本人と話し合った。

結果と考察＝体重の軽重、運動習慣の有無、初潮の有無と骨密度との間には関連が認められた。体重は骨密度と高い相関が認められたが、一方で、中学生女子には体型意識調査で強いやせ願望が存在していた。今後は正しい体型意識ないしは体重についての健康教育が必要であると思われる。運動の有無および運動強度と骨密度にも相関があり、今後とも運動習慣の継続を維持する対策が大切であると思われる。今回の調査対象になった女子中学生にも、朝食の欠食が目立ち朝食の内容にも問題点が多かった。したがって、正しい食生活についての教育を生徒自身や保護者に実施していく必要があると思われる。

結論＝将来の骨粗鬆症の発生を予防するためには、骨量形成が最も旺盛な思春期において指導を開始しなければならない。今回、中学1, 2年生の女子を対象に、実際に骨密度を測定するとともに、肥満度(やせ度)、体脂肪率も算出し、生徒自身の体型意識とのズレを指摘し、思春期における栄養、運動、休養の大切さを教育することができた。今後も本事業を継続し、介入効果の判定方法についても検討していく予定である。

小児生活習慣病予防健診の効果に関する研究 一同一個人の危険因子の経年変化から一

日本大学医学部小児科

岡田知雄

(はじめに) 小児期からの生活習慣病予防健診の効果としての評価は、長期の成人期の成績に待たねばならないが、小児期における数年という比較的短期間におけるその効果の評価が可能かどうかを、前方視的に行った。成長期においては加齢変化の影響があるので、これをも考慮にいった評価法が必要である。特に血清脂質などの改善が、自然な加齢による変化であるのか、健診による効果といえるのかを分けて考えねばならない。

(対象と方法) 平成4年に健診を受けた小学4年生は1382人(男子732人、女子650人)、このうち3年後の中学1年生の健診を再受診したのは、598人(43.3%)であり、これらをentry群として同一個人の経年変化を、身長、体重、肥満度%および酵素法による血清総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDLC)、トリグリセライド(TG)を、またその結果として動脈硬化指数(AI)、LDLコレステロール(LDLC)を算出し、カイ自乗、Kruskal-Wallis検定を用いた統計学的な比較検討を行った。

上述の各項目についてentry群とdrop out群について平成4年の測定値に差があるかどうかの検討を行ったが、全ての項目で有意差は認めなかった。以下にentry群を標本集団の代表として個人の経年変化を検討するため、以下のようなグループ分けを行った。A群;平成4年(初年度)と3年

後の両年共に肥満度が20%未満、B群;初年度肥満度20%以上で3年後肥満度が10%以上の改善がない、C群;初年度肥満度20%以上で3年後肥満度が10%以上改善した、D群;初年度肥満度20%未満で3年後肥満度20%以上。

(結果) 1、entry群とdrop out群におけるA~D群の割合はそれぞれ男女とも、カイ自乗検定にて $p=0.0609$ と有意差は認めなかった。2、血清脂質・リポ蛋白の変化( $\Delta$ )のA~D各群間比較(Kruskal-Wallis検定)では、男子においては、肥満不変化と肥満移行のB、D群においてはA群(正常群)と比べてTC、TG、AI、LDLC、はいずれも有意に増加ないし増悪的变化を示し、HDLCは有意ではないが低下傾向を、また肥満改善のC群は、対照的に血清脂質・リポ蛋白は抗動脈硬化性に变化した。一方、女子においては男子のように肥満度変化と血清脂質・リポ蛋白の経年変化とは明確には一致しなかった。3、B、C、D群の各平均値からA群の平均値をひいてA群(正常群)を基準とした変化を求め比較した。血清脂質・リポ蛋白の経年変化には男女差が認められた。男子では肥満度の悪化が血清脂質・リポ蛋白の変化において経年的変化とは独立して動脈硬化促進的に、また肥満度の軽快が動脈硬化抵抗性に働いていた。女子ではこの傾向が明らかではなく、B群では全く逆の傾向が、しかしC、D群では一部異なる傾向は認めるものの、多くは男子と同様の傾向であった。4、Baseline(平成4年)における肥満度、TC、LDLCの各群平均値の比較。男子のB、C群の肥満度の平均値は35.0、46.5であり、それぞれ軽度肥満を維持する群、高度肥満が改善する群と言い換えられる。これに対し女子ではB、C群の肥満度の平均値は30.0、32.7



であり殆ど差がない。ところが、TC は男子では肥満度が高い C 群は 185 と高く、B 群では 176 であるのに対し、女子では B、C 群で 189、185 といずれも高値である。LDLC も同様の傾向である。

（考察および結論）短期間における効果の集積が長期の生活習慣病予防につながるとするのは、一つの考え方である。女子における血清脂質は男子と異なり、肥満以外の要素が強く反映していた。しかし経年的変化の表現に違いはあるものの、小児期からの介入は、肥満の改善と動脈硬化の進展抑止に貢献すると推定された。介入の方法として学童を対象とした生活習慣病予防健診は、有効であると評価し得た。

研究費の名称=厚生科学研究費

研究事業名=厚生科学研究（厚生省子ども家庭総合研究事業）

研究課題名=小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究

分担研究=小児のライフスタイルの実態、生活習慣病の発症要因、予防に関する研究（肥満小児の骨密度について）

研究期間=

主任研究者名=松浦信夫（北里大学医学部小児科）

分担研究者名=貴田嘉一（愛媛大学医学部小児科）

研究協力者=玉井 浩（大阪医科大学小児科）

#### A.研究目的

最近、食事・運動などの生活習慣に起因する成人病病態を生活習慣病と定義されるようになった。小児においてもライフスタイルの変化に伴い肥満は増加傾向にあり、社会的問題となっている。従来、肥満では骨量が増加することはよく知られているが、肥満小児の骨が必ずしも丈夫といえるかは明かではない。近年、2重エネルギーX線吸収法：dual energy X-ray absorptiometry (DXA) が開発され、小児においても骨代謝の一評価法として使用されるようになった。今回、我々はDXAにより得られる除脂肪組織量(fat free mass: FFM)に注目し、肥満の質と骨密度の関係について検討した。

#### B.研究方法

##### 対象

大阪医科大学小児科を受診した肥満小児 55 名、7～15 歳（男児 35 名、女児 20 名）と非肥満対照 75 名、7～15 歳（男児 36 名、女児 39 名）を対象とした。肥満はすべて単純性肥満であり、肥満度+20%以上を肥満とした。対照は骨代謝に異常のないと思われる、微小血尿や自律神経精査の患者などで肥満度-10%以上、+20%未満のものとした。

## 方法

DXA(米国、Lunar社製、DPX-L)を用い全身骨密度測定、腰椎(L2-4)骨密度測定を行った。測定時間は10~15分、被爆量は0.015mremである。

除脂肪組織の発達を知る指標として我々がすでに考案した percent fat free mass (%FFM) を用いた<sup>1,2)</sup>。

$$\%FFM = \{FFM(kg)/ideal\ body\ weight\ (kg)\} \times 100$$

FFMはDXAや生体インピーダンス法により求める。ideal body weightは文部省学校保健統計の性別、年齢別、身長別標準体重を用いた。

## C. 研究結果

1. %FFMのヒストグラムを図1に示す。対照男児は分散の広い正規分布が観察された。

対照女児では%FFM=65をピークとした分布がみられた。肥満男児では%FFM=75と85にピークをもつ2峰性の分布が観察された。肥満女児では%FFM=75に収束した。

2. 以上の結果より便宜的にこれらの中央値：男児81、女児78で肥満群を2分し、除脂肪組織の発達した肥満と除脂肪組織の発達していない肥満に分類した。

対照男児、女児共に加齢と共に全身骨、腰椎骨密度の増加がみられた。%FFM:81以上の肥満男児は同年齢の対照群より全身骨、腰椎骨密度共に高値であり、%FFM:81未満の肥満では全身骨密度は対照よりも高値であったが、腰椎骨密度は対照と同程度のものが散見された。肥満女児でも対照群に比べ全身骨、腰椎骨密度ともに高値であった。肥満女児では%FFM:78で二分したが両群の間で全身骨、腰椎骨密度ともに差はみられなかった。(図2、3)

## D. 考案

肥満における骨密度の増加は周知の通りであり、小児においても同様で、特に荷重骨に骨密度の増加顕著であることを我々は既に報告した<sup>3)</sup>。一般に骨密度増加の成因として①過体重による力学的負荷の増加、②過剰栄養、③脂肪組織によるアンドロゲンからエストロゲンへの転換促進などが考えられている。しかし、その反面、肥満においても骨量を減少させる要素もあると考えられる。つまり、肥満では一般に運動不足であることや、過剰栄養といえどもこれは主に脂肪、炭水化物の過剰摂取であり、偏食例ではカルシウム摂取が充分でないことも予想される。本来、小児の骨密度は運動、充足した栄養状態、性ホルモンなどの影響を受けて増加するものであるが、肥満小児ではこれとは異なるものも存在する。

今回我々は肥満の質的差異としてFFMの発達に注目した。その結果、FFMの

発達については、1) 女児の肥満では FFM の発達は一律であり、体重増加は脂肪の増加によるものと考えた。2) 男児の肥満では FFM の発達に多様性がみられた。これらの結果はすでに我々が BIA により得た成績 1,2) と同様であり、男児における FFM の多様性は肥満の質を検討する上で興味深いと考えた。また、骨密度については、男児において FFM の発達の悪い肥満の中に骨密度が不十分と思われるものが存在した。小児肥満においても成人同様、食事療法、運動療法が基本となるが、FFM の発達や骨密度に多様性があることを考慮し、個別の指導を行う必要があると考えられた。今回、性発達の関係についての検討は行えなかったが、骨密度、FFM、性ステロイドは互いに密接な関係にあることが予想され、今後の課題と考えている。

#### E. 結論

肥満小児のなかに骨密度が不十分と思われるものが存在し、FFM の発達が関与しているものと考えた。FFM は基礎代謝を規定し、肥満の病態を把握する上で重要と思われる。今後、肥満の質を検討する際には、FFM の発達は考慮されるべき事項であると思われた。

#### 【参考文献】

- 1)小國龍也 他：小児肥満における除脂肪体重の意義. 肥満研究 1(1): 15-19, 1995.
- 2)小國龍也 他：小児肥満症における身体組成評価の有用性特に除脂肪体重の意義について. ホルモンと臨床 41(11): 1041-1045, 1993.
- 3) Ryuzo Takaya *et al* : Study on regional bone mineral density in children with simple obesity using dual energy X-ray absorptiometry. Clinical Pediatric Endocrinology 4(2): 141-148, 1995.

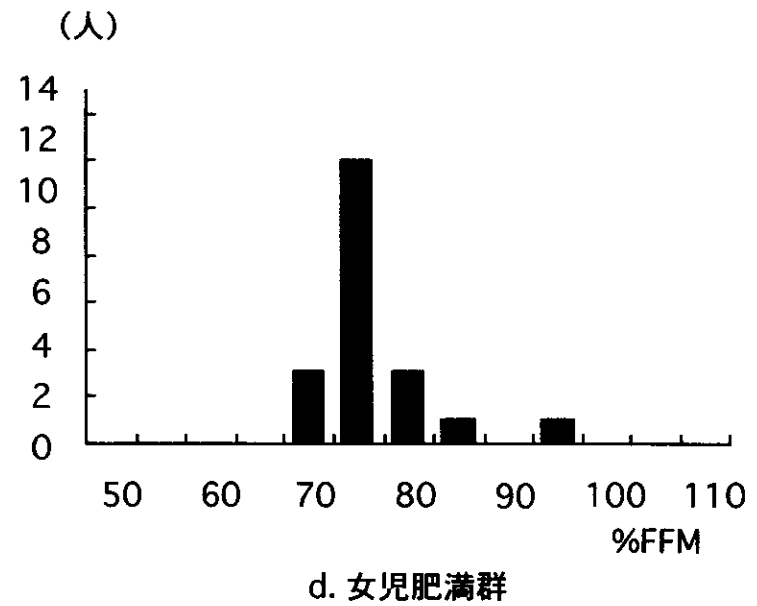
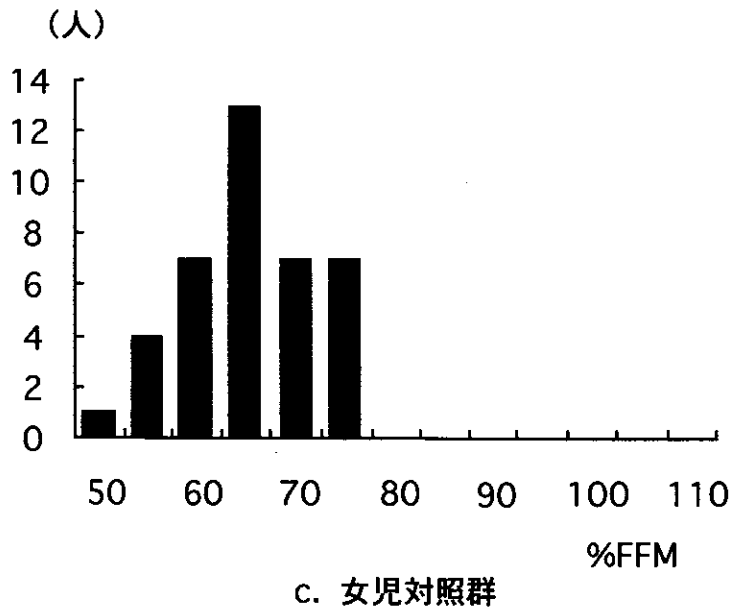
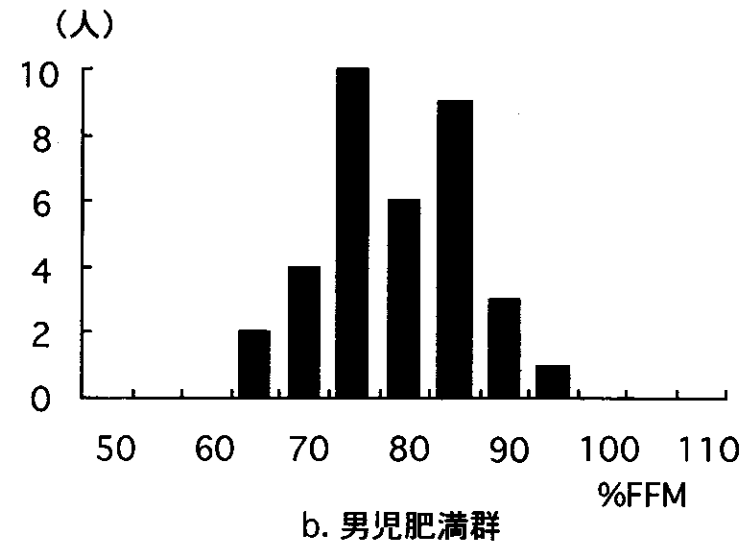
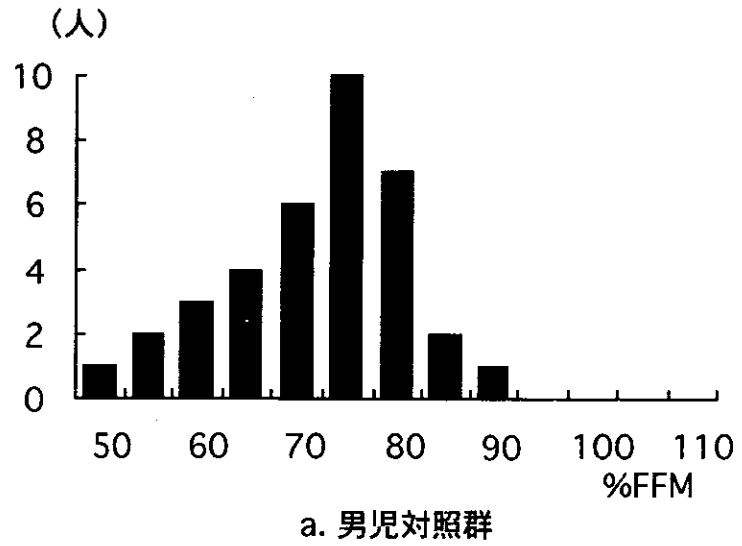


図1. %FFMのヒストグラム

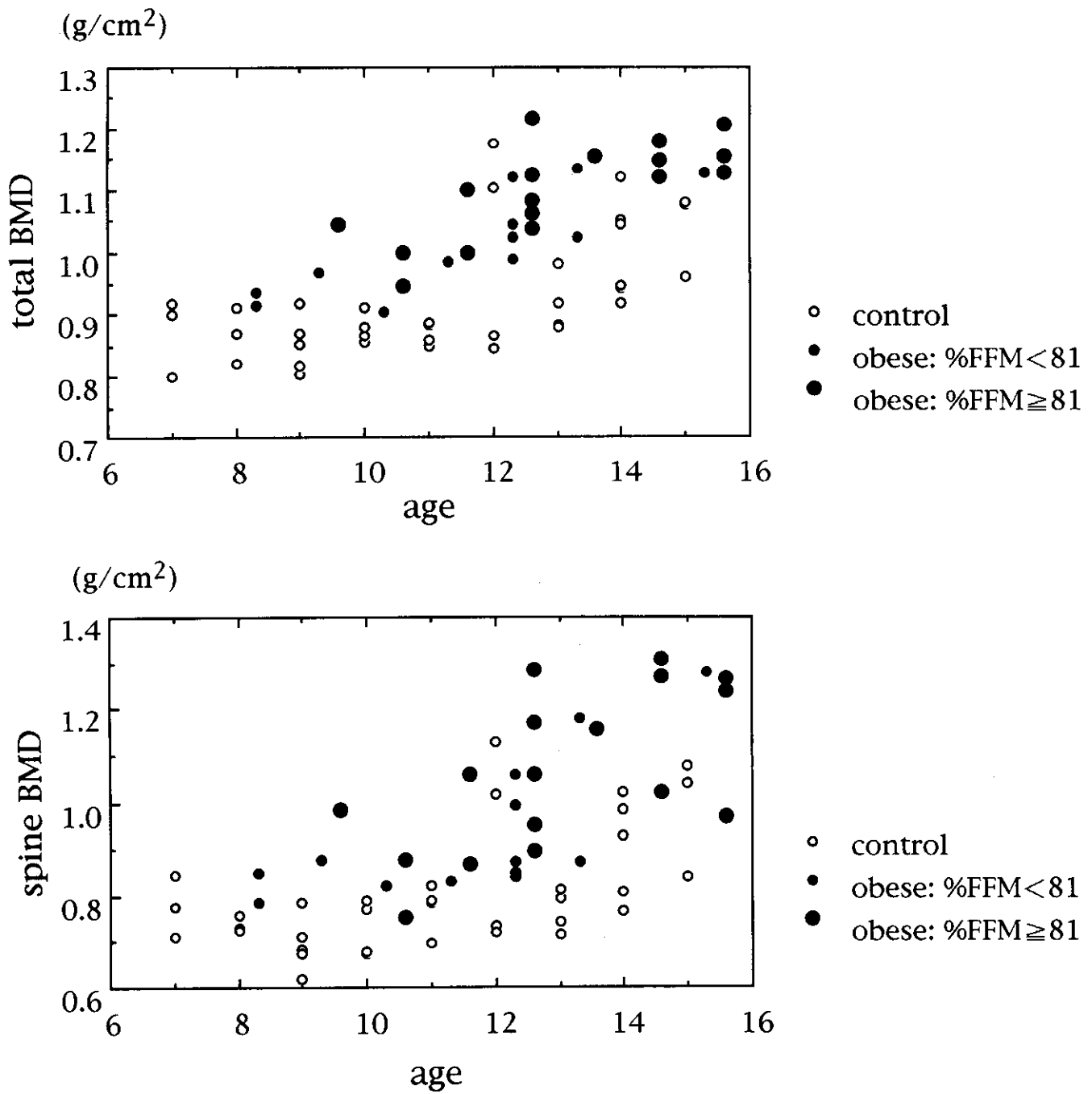


図2. 男児対照、肥満の骨密度（上段；全身骨、下段；腰椎）

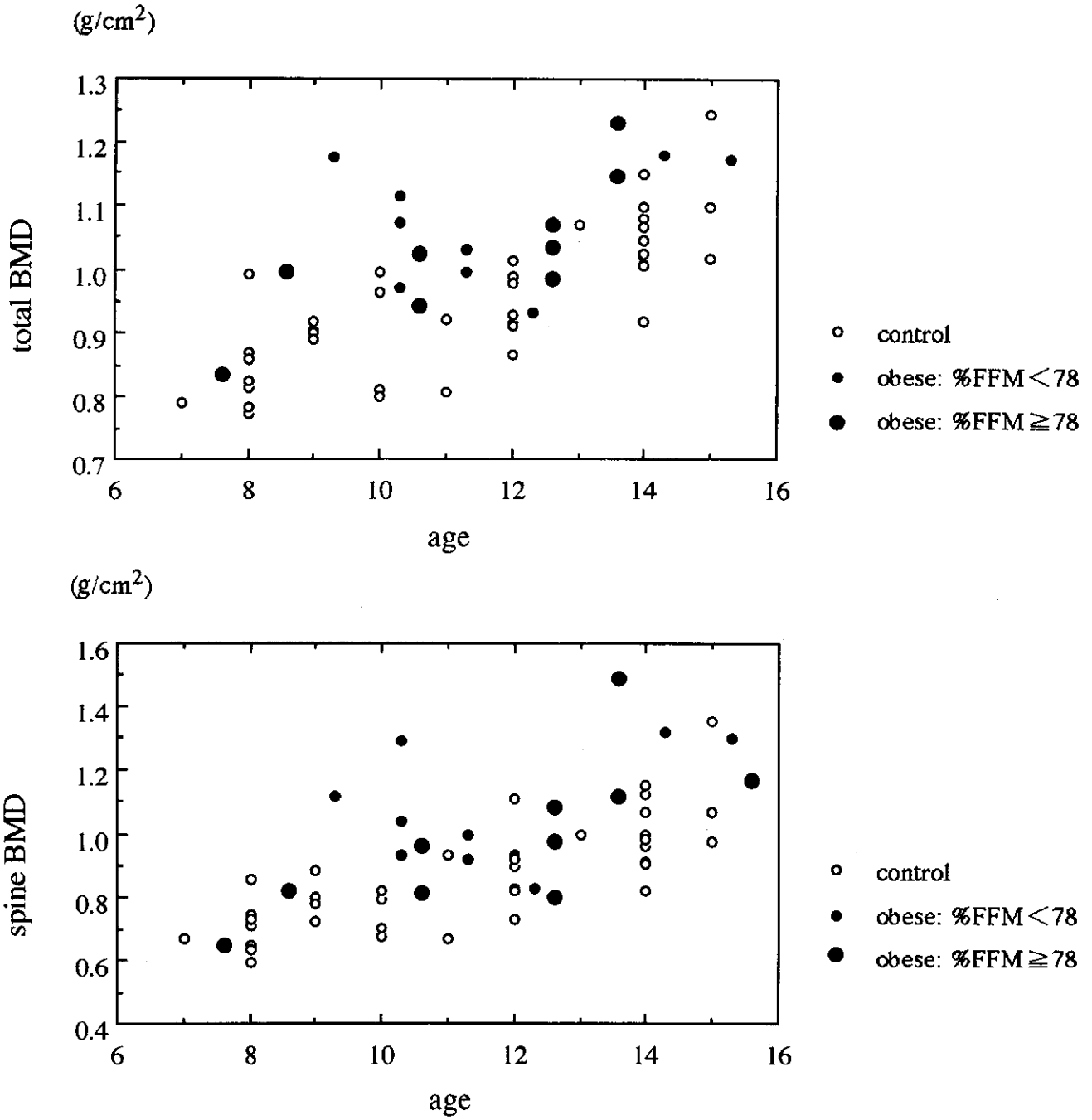


図3. 女児対照、肥満の骨密度（上段；全身骨、下段；腰椎）

肥満児の成長特性の解析：特に骨成熟促進現象とそれに伴う成長加速について  
研究協力者 杉原茂孝  
東京女子医科大学第二病院小児科 助教授

#### A. 研究目的

単純性肥満児は、標準体型の小児と比較して、身長が高く骨年齢も促進していると言われている。また、成人になった時の最終身長は必ずしも高くはなく、なかには低身長になる例があることも知られているが、現状について多数例による解析はなされていない。従来、骨年齢の評価は、欧米白人の基準を用いており、民族差や年代による変化もあるため日本人での正確な評価は困難であったといえる。それに対し近年、骨成熟研究グループ(代表 村田光範)により Tanner-Whitehouse2法(TW2法)の日本人標準化がなされた。そこで今回、肥満児の身長と歴年齢や身長年齢との関連等について解析を行うと共に、日本人標準化TW2法を用いて肥満児の骨年齢を評価し、肥満児の骨成熟促進現象の実態について検討した。さらに骨成熟促進現象と肥満度、血中レプチン値との関連についても検討した。

#### B. 研究方法

対象は、平成4年3月から10年3月までの間に肥満を主訴として当科外来に来院した3歳から16歳の単純性肥満児。男子130名、女子77名。日本人標準化TW2法を用いて骨年齢を評価し、次式により骨年齢促進度を算出した。

$$\text{骨年齢促進度} = (\text{骨年齢} - \text{歴年齢}) / \text{歴年齢} \times 100 (\%)$$

また、血清レプチン値は、LINCO社のRIAキットを用いて測定した。

#### C. 研究結果

単純性肥満児では骨年齢が歴年齢を上まわっている児の割合は男子で全体の84.6%、女子で90.9%を占めた。低年齢群では骨成熟の明らかな促進現象が認められた。骨年齢は身長年齢と正の相関関係をしめすが、低年齢群では両年齢は近似していた。肥満児の身長について、身長SDスコアを用いて検討したところ、低年齢群では標準体型の児に比べて高身長の子がほとんどであった(平均SDスコア：男子1.25、女子1.48)が、高年齢群ではその傾向はなく低身長のものもみられた(男子0.03、女子0.38)。つまり肥満児では、骨成熟の促進に伴ない成長が早期に止まる可能性が示唆された。TW2・RUS法による骨成熟促

進度は、低年齢群では男女ともに肥満度と正の相関関係にあった(図参照)。一方、Carpal法では有意な相関関係はみられなかった。さらに、RUS法による骨成熟促進度は、低年齢群では歴年齢補正した血清レプチン増加度と正の相関を示した。

#### D. 考察

今回の検討で、肥満度および血清レプチンが骨年齢の促進度と相関することが明らかになった。体脂肪量が増えるほど骨成熟が進む機序としては、まず脂肪組織でのアロマターゼ活性によるエストラジオール増加の関与が考えられる。更に脂肪組織はレプチンその他の様々な因子を分泌するが、レプチンは視床下部に働き摂食抑制作用をもたらすと伴にゴナドトロピンの分泌を促進して性ホルモンの分泌を増加させる可能性がある。このような脂肪組織の内分泌臓器としての作用について今後さらに検討が必要であろう。

#### E. 結論

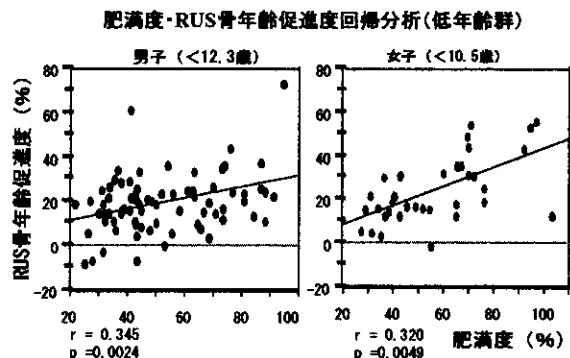
日本人標準化TW2法を用いた検討によって、単純性肥満児における骨成熟促進現象が確認された。肥満児は早熟傾向を示し成人になった時必ずしも高身長にはならない。肥満児の指導管理において、患児自身やその家族に脂肪組織の内分泌臓器としての作用やそれらが成長に及ぼす影響についても説明し、理解を深めてもらうべきであろう。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

1) 平田直子, 金恵淑, 池崎綾子, 松岡尚史, 山崎公恵, 杉原茂孝, 村田光範.

単純性肥満児における骨年齢促進現象の検討。ワークショップ5, 第19回日本肥満学会, 1998年12月3日-4日





#### 4.小児糖尿病（インスリン依存型糖尿病）の予後に 関する疫学研究

分担研究者  
田嶋尚子

厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)

分担研究報告書

小児糖尿病(インスリン依存型糖尿病)の長期予後に関する疫学研究

分担研究者 田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学 内科学講座第3 教授

研究要旨

本研究の目的は1965年～1979年に18歳未満で診断された全国の小児糖尿病患者1410名を対象に、1995年現在の生存状況及び慢性合併症の発生状況を明らかにすることである。調査項目は、生存状況及び慢性合併症(光凝固療法、失明、人工透析、腎移植、心筋梗塞、脳梗塞、及び四肢切断)の有無とし、主治医への郵送調査を行った。また、死亡症例に関しては死亡した病院に問い合わせ、より詳細な情報を収集した。

死亡症例は計137例で、追跡開始後25年の時点の累積生存率は81%(95%信頼区間77-85)であった。また、診断年代別にみると、1960年代診断群の追跡15年後の累積生存率は88%(84-91)であったのに対して、1970年代診断群では96%(95-97)と著明な改善を認めた。

合併症に関しては、追跡25年後における累積発生率は光凝固療法45%(40-50)、失明13%(10-17)、人工透析26%(21-31)であった。また、診断年代別の生命表解析を行ったところ、光凝固療法は1960年代診断群と1970年代診断群で施行率がほぼ同等であったのに対して、失明発生率には有意な差がみられた。人工透析導入率も1970年代診断群では減少していた。

1970年代後半以降の医療環境の改善及び治療の進歩が小児糖尿病患者の予後の改善に寄与したことが示唆された。

研究協力者

福島直樹	市立札幌病院
豊田隆謙	東北大学医学部
今田進	千葉社会保険病院
浦上達彦	駿河台日本大学病院
一色玄	大阪大学医学部
堀田饒	名古屋大学医学部
武田倬	松江赤十字病院
戒能幸一	愛媛大学医学部
仲村吉弘	福岡赤十字病院
陣内富男	陣内病院
松島雅人	東京慈恵会医科大学
リサーチレジデント	
浅尾啓子	東京慈恵会医科大学

A. 研究目的

本研究は1965年から1979年に診断された全国の小児糖尿病患者1410名を対象に1995年1月1日現在の生存状況及び慢性合併症の発生状況を明らかにすること、また死亡症例の死因を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は、1970年及び1981年の全国調査で見出された糖尿病患者のうち、以下

の条件を満たすものである。

1. 1965年～1979年に18歳未満で糖尿病と診断。
2. 診断後1ヶ月以内にインスリンが開始。
3. 1965年～1969年に診断された患者では1970年、1970年～1979年に診断された患者では1980年の時点で生存が確認。

対象患者は計1410名で、男性566名、女性844名、糖尿病発症年齢は $8.8 \pm 4.1$ 歳(平均±標準偏差)であった。

調査項目は、生存状況及び、慢性合併症の有無及びその発症年月日とし、光凝固療法、失明、人工透析、腎移植、心筋梗塞、脳梗塞、及び四肢切断を調査した。主治医への郵送調査を基本とし、生存状況に関しては住民票による情報を加えて用いた。また、死亡症例に関しては死亡した病院に問い合わせ、より詳細な調査票の記入を依頼し、さらに診療録、死亡診断書、及び剖検報告書を収集した。

統計解析は生命表解析を用いた。なお、診断年代別の解析ではより正確に比較するため1965年～1969年(1960年代診断群)及び1975年～1979年(1970年代診断群)に診断された対象のみを含めた。追跡開始は1960年～1969年に診断された症例では1970年、1970年～1979年に診断された症例では1980年とした。

### C. 研究結果

1999年3月現在における追跡率は、生存状況に関して98.4%、合併症に関して86.5%～94.4%であった。追跡期間は $17.3 \pm 4.5$ 年である。

死亡症例は前回1990年の調査までに明かになった90例を含めて計137例で、死亡時年齢は $26.6 \pm 6.6$ 歳であった。死亡率は573/10万人年、標準化死亡比は1220%であった。生命表解析によると、追跡開始後15、20、25年における累積生存率はそれぞれ94%(95%信頼区間93-95)、89%(87-91)、81%(77-85)であった(図1)。また、診断年代別にみると、追跡開始後15年間における1960年代診断群の死亡率は792/10万人年、標準化死亡比は1430%(1280-1610)であったのに対して、1970年代診断群では死亡率は256/10万人年、標準化死亡比は662%(583-754)と著明な改善を示した。生命表解析を図2に示す。

死亡症例の死因についてはフィンランドとの共同作業により死因を分類している。現在までに127例の分類が終了し、結果を集計中である。

眼合併症に関して、光凝固施行ありは309例、失明91例で、累積発生率は追跡25年において光凝固45%(40-50)、失明13%(10-17)であった。また、診断年代別に生命表解析を行ったところ、光凝固は1960年代診断群と1970年代診断群で施行率がほぼ同等であったのに対して、失明発生率には有意な差がみられた(図3、図4)。

腎合併症に関して、透析施行ありは135例、腎移植11例で、累積発生率は追跡25年において人工透析26%(21-31)であった。また、診断年代別の生命表解析を行ったところ、透析導入は1960年代診断群と比較し1970年代診断群では減少がみられた(図5)。

また、心筋梗塞は 5 例、脳梗塞は 7 例、四肢切断は 8 例でみられた。

#### D. 考察

追跡 25 年後において小児糖尿病(インスリン依存型糖尿病)患者の生命予後は一般人口と比較すると明らかに不良であるが、診断年代が新しくなるにつれて予後は改善している。

1970 年代後半以降、学校検尿の普及やサマーキャンプの広がり、小児慢性特定疾患研究事業による公費負担の開始、さらに 1980 年代以降にはインスリン自己注射や血糖自己測定の実用化など小児糖尿病患者を取り巻く医療環境は劇的に改善している。また、強化インスリン療法の有用性が明らかにされて以来、わが国におけるインスリン治療の質的向上もめざましいものがある。これらの変化が小児糖尿病患者の予後の改善に寄与したことは間違いないが、1960 年代又は 1970 年代に受けた初期治療の影響を引きずっていることもまた容易に想像できる。そのために、1960 年代診断群は 1980 年代以降の医療環境の改善の恩恵を受けてはいるものの 1970 年代診断群ほど予後はよくないのだと思われる。

合併症に関しても、治療の進歩の影響は大きい。特に光凝固療法の施行率は診断年代によって差はなかったが、失明の発生は明らかに減少している。その一つの理由として光凝固療法の積極的な導入が失明の予防に寄与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

小児糖尿病患者の長期間にわたる生存状況と合併症の発生率を検討した。1970 年代診断群では 1960 年代診断群と比較して予後の改善がみられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) R. Nishimura, N. Tajima, M. Matsushima, et al, for the DERI Study Group. Puberty, IDDM, and Death in Japan. *Diabetes Care* 21: 1674-9, 1998

##### 2. 学会発表

1) 浅尾啓子、松島雅人、丸山道彦、他 DERI 研究班。小児期発症インスリン依存型糖尿病患者における自殺の頻度---DERI Mortality Study---。第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会。和歌山。

2) K. Asao, for DERI Study Group. Mortality of patients with insulin-dependent diabetes mellitus in Japan. *British Epidemiology and Public Health Course*. Hiroshima, Japan.

3) N. Tajima. IDDM mortality in Japan. Graduate School of Public Health 50<sup>th</sup> Anniversary Celebration, University of Pittsburgh. Pittsburgh, USA. (Lecture)

4) N. Tajima. IDDM epidemiology. Asia Pacific Diabetes Epidemiology Training Course. Suwon, Korea. (Lecture)