

あり：9.4±2.4% で、有意に薬物治療群が高値であった（P<0.001）（図 5）。さらに治療の内容をみると、経口薬 1 剤では 5.9±1.1%，2 剤では 10.1±0.3%，3 剤では 8.8±1.6%，インスリン使用例では 11.3±1.9% と、2 剤以上の経口薬使用例とインスリン使用例のコントロールが悪かった（図 6）。

D. 結論

18 歳未満発症小児・思春期 2 型糖尿病のコントロール状況を悪化させる因子として、以下の項目が考えられた。

- 1) 糖尿病性合併症の有無
- 2) 不登校または未就職の有無
- 3) 薬物治療の有無，薬物使用例では 2 剤以上の経口薬使用の有無およびインスリン使用の有無

表現を変えれば、コントロールが悪いと 1)–3) の状態をきたしやすいとも考えられる。

今回の当科の結果をもとに、個人表によるアンケート調査用紙を作成し、対象施設を広げ分析するとともに、作成した小児・思春期 2 型糖尿病治療チャート（図 1）に関し意見を求め、より良い治療法を確立する予定である。

E. 文献

- 1) 大木由加志、大和田操、大川拓也、岸 恵、佐々木望、松浦信夫：18 歳未満発症の小児・思春期 2 型糖尿病に関する全国アンケート調査。平成 12 年度厚生科学研究報告書。厚生省，pp52-56, 2001.
- 2) 大木由加志、岸 恵、折茂裕美、大川拓也：全国アンケート調査からみた小児・思春期 2 型糖尿病児の QOL に関する問題点について。平成 13 年度厚生科学研究報告書。厚生省，pp446-447, 2002.

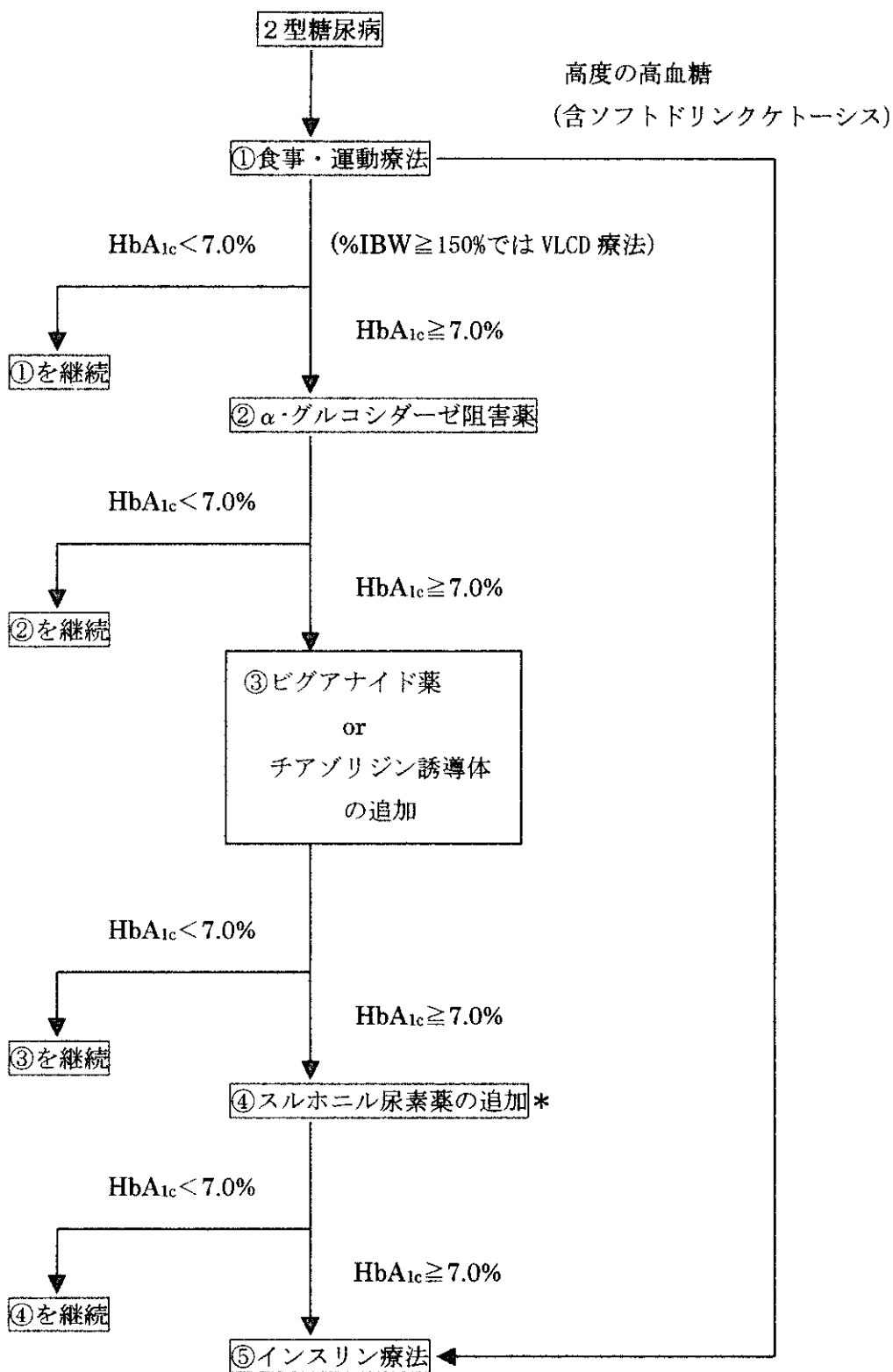


図1 小児・思春期2型糖尿病の基本治療方針

*非肥満で明らかにインスリン分泌が低下している症例では③に先行させてもよい。
また、肥満例で高インスリン血症があっても、④を使わざるをえないことも多い。

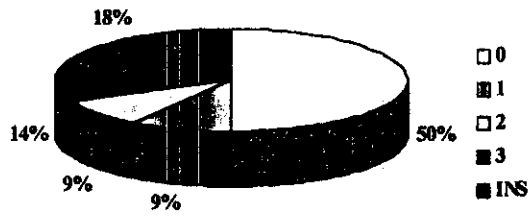


図2 薬剤の種類, 数

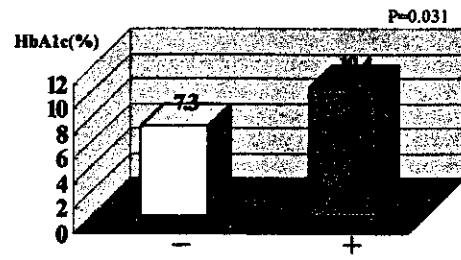


図3 HbA1c-糖尿病性合併症の有無

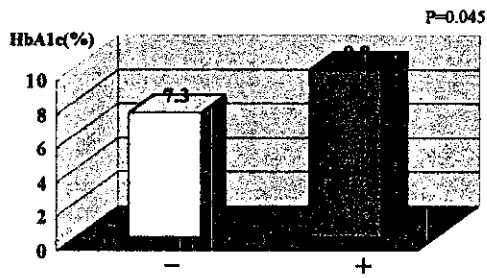


図4 HbA1c-不登校, 未就職

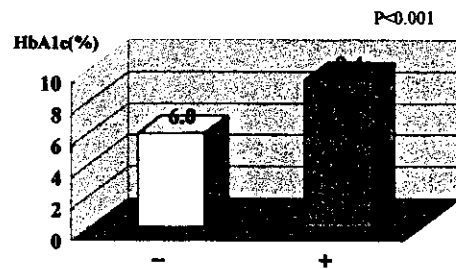


図5 HbA1c-薬物療法

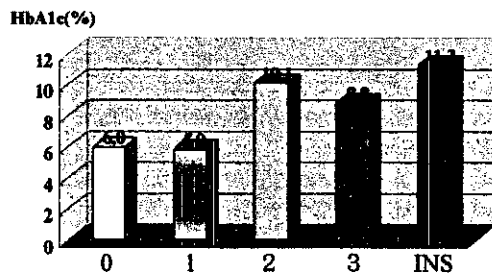


図6 HbA1c-薬剤数

Ⅲ. 小児の生活習慣と生活習慣病の 予防に関する研究

分担研究者
貴田嘉一

平成14年度厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）
「糖尿病および生活習慣病をもつ子どもの QOL 改善のための研究」

分担研究報告書

小児の生活習慣と生活習慣病の予防に関する研究

分担研究者	貴田嘉一（愛媛大学医学部小児科）
研究協力者	岡田知雄（日本大学医学部小児科）
	朝山光太郎（産業医科大学小児科）
	有阪治（独協医科大学小児科）
	杉原茂孝（東京女子医科大学第二病院小児科）
	玉井浩（大阪医科大学小児科）
	内山聖（新潟大学医学部小児科）
	衣笠昭彦（京都府立医科大学小児科）
	大関武彦（浜松医科大学小児科）

研究要旨

平成14年度の本研究では健康小児および肥満小児における代謝症候群あるいは生活習慣病リスクファクターとそれらのベースとなるインスリン抵抗性についてフィールドワークにより実態を明らかにするとともにこれらに対するインターベンションの可能性を検討した。生活習慣病リスクファクター（血清脂質、LDL 粒子サイズ、血圧、血管拡張反応）あるいはそれらを複数併せもつ代謝症候群は肥満の進行とともに頻度が大きくなることが示され、そのベースに HOMA-R で表されるインスリン抵抗性およびそれを調節するアディポサイトカインが関わっていることが明らかにされた。コミュニケーションベースのインターベンションがこれら小児の生活習慣病リスクファクターの軽減に有用であることが示されたが、食生活や運動習慣など環境因子とともに家族歴や出生児体重を加味したインターベンションを確立する必要が示唆された。

A. 研究目的

動脈硬化を原因とする血管系疾患や糖尿病などの生活習慣病は、生活習慣の現代化（欧米化）に伴い増加しているが、そのリスクファクターが小児期に既に進行し始めることが明らかにされてきた。小児期からの生活習慣の予防策が生涯を通じての QOL の鍵

をにぎると考えられている。

本研究では小児期における生活習慣病のリスクファクターおよび代謝症候群とそれらのベースとなるインスリン抵抗性の実態を明らかにし、それらに対応したインターベンションを確立することである。

B.研究方法

全国で小児期の生活習慣病リスクファクターの実態調査フィールドワークやそれらに対するインターベンションの実践を行っている研究者9名で分担研究グループを組織した。生活習慣病リスクファクターとして血清脂質(総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、レムナント様リポ蛋白コレステロール、LDL粒子サイズ、酸化LDL)、インスリン抵抗性指標(HOMA-R、アディポネクチン、レプチン)および血圧、血管拡張能を測定し、これらと肥満、出生児体重、家族歴等との関係を解析した。

C.研究結果

1. 血清脂質と肥満

健康学童集団における代謝症候群の頻度は1.8%と高くこれらはすべて肥満を伴っていた。リスクファクター集族数に最も寄与する因子はウエスト/身長比で、診断能に優れた身体計測指標はウエスト値でそのカットオフ値は70cmであった(岡田知雄)。動脈硬化と直接関係すると考えられる血中レムナント様リポ蛋白コレステロールおよび小サイズLDL粒子については前者は腹囲と相関し($r=0.41$)、後者はBMIと相関する($r=0.22$)が示された(朝山光太郎、有阪治)。

2. インスリン抵抗性と肥満

成人と同様に小児においてもインスリン抵抗性を表すHOMA-RとBMIとが高い相関($r=0.62$)を示す。さらにインスリン抵抗性を規定する血中アディポネクチンおよびレプチンがBMIと相関する($r=0.30$, $r=0.78$)ことが示された(貴田嘉一、大関武彦)。さらにHOMA-Rは出生児体重と関係することが示された($r=0.16\sim 0.22$)(内山聖)。

3. 血圧と肥満

小児の血圧に対しては、出生児体重および出生児体重SDが肥満(ウエスト径)およびHOMA-Rとは独立した因子とし

て関係することが占めされた(内山聖)。血管拡張反応(%FMD)は男児が女児に比べて有意に低く、腹囲と負の相関がみられた($r=-0.23$)。さらにインスリン抵抗性の存在を示す黒色表皮腫を伴う肥満児では%FMDが低かった(杉原茂孝)。%FMDは男女とも健常児に比べ肥満児で低下しているのが、ことに女児では肥満度($r=0.63$)、HOMA-R($r=0.49$)と相関することが示された(玉井浩)。

4. 小児肥満に対するインターベンション

地域の行政、学校をベースにしたインターベンションでは指示により肥満が改善されることが示された(-0.76 ± 12.6 vs $+4.33\pm 10.3$)。男児の方が食生活で問題が多いことが明らかにされておりインターベンションではこの点にも注意が必要である(大関武彦)。一方運動療法については、運動療法に参加した肥満小児では参加しなかったものに比べ有意に肥満度が低下しており($p<0.01$)その有用性が証明されている(衣笠昭彦)。これら食生活あるいは運動療法に対するインターベンションは一定の効果は期待できるもののその継続性や効果度についてさらに工夫が必要である。

D.考察

生活習慣病リスクファクターおよびそのベースとなるインスリン抵抗性が小児期に肥満とともに進行することが明らかになった。これらの発現進展様式は成人のそれと同様と思われるが、小児についての検討はほとんどなく今後の課題である。肥満およびそれに伴うリスクファクターがトラッキング現象を示すことはよく知られているので、成人期の生活習慣病の予防には小児期からのインターベンションが不可欠である。コミュニケーションベースあるいはスクールベースのインターベンションが有効であることが示されたが、その効果は限定的であり又必ずしも持続的ではないので、よりよいインターベンションの方法論の開発が必要と考えられる。

分担研究：「小児の生活習慣と生活習慣病の予防に関する研究」

（分担研究者 愛媛大学医学部小児科 貴田嘉一）

健常小児集団における肥満と多代謝症候群の可能性について

研究要旨

生活習慣病からみた今日の我が国の小児の健康状態において、小児にも肥満・多代謝症候群（Multiple Metabolic Syndrome: MMS）が存在するとすれば、将来の動脈硬化性疾患の発症予防のためにも、現状の病的な内用の改善のためにも何らかの対応が急がなければならない。本研究では、小児生活習慣予防健診結果を解析することによって、健常学童における MMS の頻度や特徴について検討した。MMS の診断は、肥満、高血圧、高 LDL 血症、高 TG 血症、低 HDL 血症、尿糖陽性の 6 つの動脈硬化危険因子のうち、3 つ以上を有する場合に MMS とした。更に、学童における MMS の一次スクリーニング基準として、どの身体計測指標が最も有用であるかも検討した。その結果、健常学童における MMS の頻度は 860 名中 15 例（1.8%）で、全例に肥満が認められた。年齢、性別、身体計測指標を独立変数、危険因子集簇数を従属変数とした重回帰分析では、自由度調整後の寄与率は 0.439 で第一説明変数は W/Ht であった。ROC 解析では、最も診断能が優れている身体計測指標は W で、カットオフ値は 70cm であった。健常学童にも MMS は存在し、W や W/Ht 等のウェスト関連の身体計測指標が MMS の一次スクリーニングに有用であることが明らかになった。

研究協力者

岡田知雄（日本大学医学部小児科）

共同研究者

原 光彦（日本大学医学部小児科、都立広尾病院小児科）

斉藤恵美子（都立広尾病院小児科）

古橋紀子、黒森由紀、宮下理夫、岩田富士彦、原田研介（日本大学医学部小児科）

A. 研究目的

健常学童における MMS の頻度と特徴を明らかにし、適切な一次スクリーニング基準を設けて、生活習慣病発症予防のための早期介入に役立てる。

B. 研究方法

保護者から文書によるインフォームドコンセントが得られた、静岡県 I 市の小児生活習慣病予防健診を受診した 860 名の学童（小学 4 年生 374 名、中学 1 年生 486 名）を対象とした（表

1)。身長(Ht)、体重(Wt)、臍周囲のウエスト周囲径(W)、ヒップ周囲径(H)、皮脂厚測定(上腕背側部、肩甲骨下部) 血圧、血清脂質(TC, TG, HDLC)の測定を行った。身体計測値から、肥満度(OI)、Body Mass Index (BMI)、ウエスト身長比(W/Ht)、ウエストヒップ比(WHR)を算出し、皮脂厚から、長嶺の式、Brozekの式を用いて体脂肪率(%Fat)を求めた。LDLCはFriedewaldの式を用いて算出した。動脈硬化危険因子は、肥満、高血圧、高LDLC血症、高TG血症、低HDLC血症、尿糖陽性の6項目について検討した。それぞれの判定基準は、日本肥満学会の小児肥満症判定基準に準拠した。危険因子を3つ以上有する場合を危険因子の集簇あり(MMS)とし、危険因子の数が3つ未満の場合を集簇なしとした。各身体計測指標(BMI、%Fat、W、W/Ht、WHR)を独立変数、動脈硬化危険因子集簇数を従属変数として重回帰分析を行った。更にROC解析を用いて、各身体計測指標の診断能やカットオフ値について検討した。

C. 研究結果 (表 2,3 図)

小児MMSの頻度は860人中15例(1.8%)で、小学生男児に多かった(8例)。危険因子を3つ有する者が11例、4つ有する者が4例であった。各動脈硬化危険因子の頻度は、肥満が最も多く15例、次いで高TG血症が12例、高LDLC血症が10例、低HDLC血症

が8例、高血圧が4例、尿糖陽性は0例であった。危険因子の集簇パターンは、肥満+高TG血症+高LDLC血症が最も多く7例で、次いで肥満+高TG血症+低HDLC血症が6例であった。年齢、性別、身体計測指標を独立変数、危険因子集簇数を従属変数とした重回帰分析では、自由度調節後の寄与率は0.439で第一説明変数はW/Ht、第二説明変数は%Fatであった。ROC解析では、MMSに関して最も診断能が良いのはWであり、次いでW/Htであった。それぞれのカットオフ値は、W = 70cm、W/Ht = 0.47であった。

D. 考察

内科領域では、たとえ軽度でも特定の個人に動脈硬化危険因子が集簇して認められる状態が長期間続いている場合に、心血管イベントの発症率が高いことが明らかになっており、MMSとして注目されている¹⁾。MMSの病態は過剰な内臓脂肪蓄積と関連が強く、松澤らは「内臓脂肪症候群」という概念を提唱し、内臓脂肪型肥満の一次スクリーニングとしてWが用いられている¹⁾。小児にも、MMSは存在し、MMSの病態は、年齢が長じるとともに顕著となるため、生活習慣病発症予防の見地からは、小児期からMMSに注目して重点的に介入する必要がある²⁾。MMSの病態形成には、内臓脂肪蓄積、高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常が重要である。現在、我が国には、

小児 MMS の確定した診断基準はない。このため、高血圧や血清脂質異常に関しては、日本肥満学会小児適正体格委員会が提言している小児肥満症の判定基準に準拠した³⁾。耐糖能障害については、現行の小児生活習慣病予防健診では、多くの場合スクリーニングのために尿糖が用いられているが、動脈硬化性疾患の発症予防を目的とした場合には、血糖や IRI も検査項目に加えるべきであろう。今回の検討で、健常学童の 1.8% に MMS が認められ、MMS の一次スクリーニングとして W や W/Ht 等のウエスト周囲径関連の指標が有用であることが明らかになった。今後は、日本人小児に適した MMS の判定基準について検討を加えるとともに、より大規模な検討が必要であると考えられる。

E. 結論

小児 MMS をスクリーニングするためのカットオフ値として $W \geq 70\text{cm}$ は有用と思われる。健常小児における MRFS の頻度は 1.8% であり全例が肥満であった。我が国の小児の現状を考慮すれば、肥満症や内臓脂肪蓄積と関連が深い MMS の疾患概念をスクリーニングの盛り込む必要性があるものと考えられる。

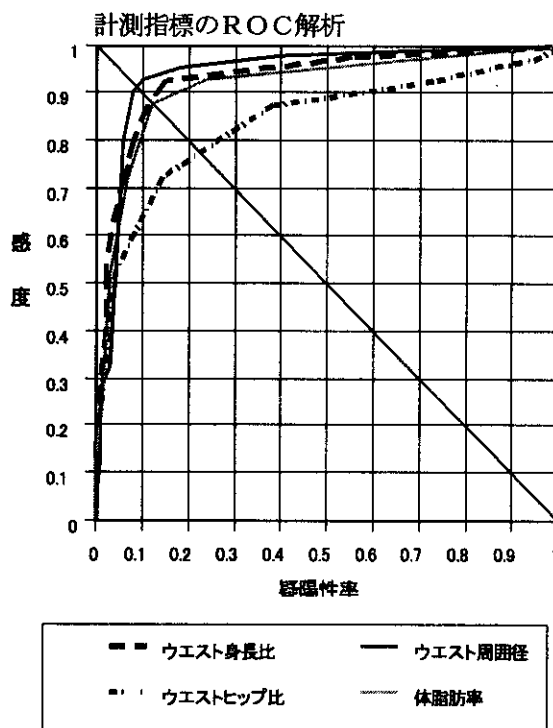
F. 参考文献

- 1) 松澤佑次：肥満症と内臓脂肪型肥満症。松澤佑次編 内臓脂肪型肥満 マルチ

ブルリスクファクター症候群として、東京：医薬ジャーナル社、4-7、1995。

- 2) Gower BA, Nagy TR, Goran MI: Visceral fat, Insulin sensitivity, and Lipids in Prepubertal Children. Diabetes vol. 48, 1515-1521, 1999.
- 3) 朝山光太郎、村田光範、岡田知雄他：小児肥満症判定基準- 小児適正体格検討委員会よりの提言- 肥満研究 Vol8(2), 204-211, 2002.

(図) 動脈硬化危険因子集簇に関する身体



	Cut off	感度	特異度
W	70	93	90
W/Ht	0.47	87	89
%Fat	32	87	88
WHR	0.84	77	82

小児の肥満とアディポサイトカイン

研究要旨

小児のインスリン抵抗性の成立に対するアディポサイトカインの役割を明らかにするため、肥満の指標として BMI、体脂肪率を用いてアディポサイトカイン（レプチン、アディポネクチン）やインスリン抵抗性（HOMA-R）との相互の関連を検討した。BMI、体脂肪率は HOMA-R、レプチンとは正の相関、アディポネクチンとは負の相関を示し、成人での結果と同様であると考えられた。小児においてもアディポサイトカインとインスリン抵抗性の関連が示唆される結果と考えられた。

研究協力者

貴田嘉一（愛媛大学医学部小児科）

共同研究者

竹本幸司、松浦健治、濱田淳平、王雲寧、
王敏（同上）

A. 研究目的

成人では血清アディポネクチンがインスリンクランプ法で測定したインスリン感受性と相関すること、さらにはインスリン作用機序の第一ステップとなるインスリンリン酸化と相関することが知られている。小児についても遺伝的にインスリン抵抗性が大きい人種では他の人種に比べて血清アディポネクチンが低いことが知られている。一方血清レプチンは成人および小児いずれにおいてもインスリン抵抗性と平行することが知られている。

小児で肥満がインスリン抵抗性と関係することが明らかにされているので、本研究では小児の肥満と血清アディポネクチン、血清レプチンの関係を調べ、小児でのインスリン抵抗性の成立に対するアディポサイトカインの役割を明らかにすることとした。

B. 研究方法

9～10歳の小児109名（男児54名、女児59名）を対象とした。身長、

体重、血圧測定と血液検査（総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪）に加え、臍部での腹囲、体脂肪率測定器（タニタ体脂肪率 TBF-300）での体脂肪率等の測定と、血液検査で LDL コレステロール、レプチン、アディポネクチン、血糖、IRI 等の測定をした。なおその測定についてはあらかじめ保護者にインフォームドコンセントを得たうえで実施した。

C. 研究結果

様々の測定結果を、肥満の指標として BMI、体脂肪率を用いて解析した。その結果、インスリン抵抗性の指標となる HOMA-R は BMI、体脂肪率の両者と正の相関を示した（それぞれ $r=0.62$ 、 $r=0.63$ 、表1）。レプチンも BMI、体脂肪率と正の相関を示し（それぞれ $r=0.78$ 、 $r=0.81$ 、図1）、アディポネクチンは BMI、体脂肪率と負の相関を示した（ $r=-0.30$ 、 $r=-0.36$ 、図2）。

D. 考察

小児期の肥満が高率に成人肥満に移行し、糖尿病、高血圧、高脂血症などの生活習慣病の原因になることが疫学的に実証されている。成人で証明されている肥満とアディポサイトカイン（レプチン、

アディポネクチン) やインスリン抵抗性の指標である HOMA-R との相関は、今回我々が得られた結果から小児でも同様であることが示され、アディポサイトカイン (レプチン、アディポネクチン) とインスリン抵抗性との関連が示唆された。これより小児期からの、特に肥満児における生活習慣病予防の重要性をさらに支持する結果と考えられた。今後はより大規模なポピュレーションベース調査で

解析し、細部については男女別での検討、栄養調査や生活調査なども含めて関連を解析する等の課題が挙げられると思われた。

E. 結論

小児の肥満とアディポサイトカイン (レプチン、アディポネクチン) は成人と同様に相関し、それらはインスリン抵抗性と関連深いと考えられた。

表1.小児のHOMA-Rと肥満との関連

HOMA-R	
BMI	$r=0.62(p<0.001)$
体脂肪率 (%)	$r=0.63(p<0.001)$

$$\text{HOMA-R} = \frac{\text{空腹時血糖} \times \text{空腹時インスリン値}}{405}$$

(109名, 9~10歳) (貴田他 2002)

図2. 小児の血清レプチン値と肥満との関係 (縦軸レプチン値 (ng/ml))

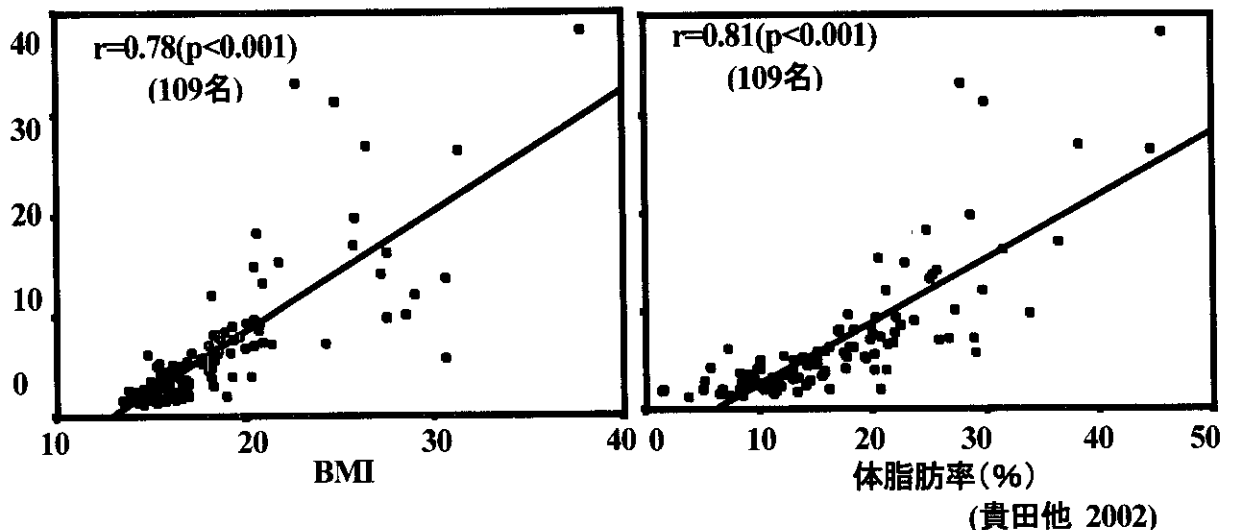
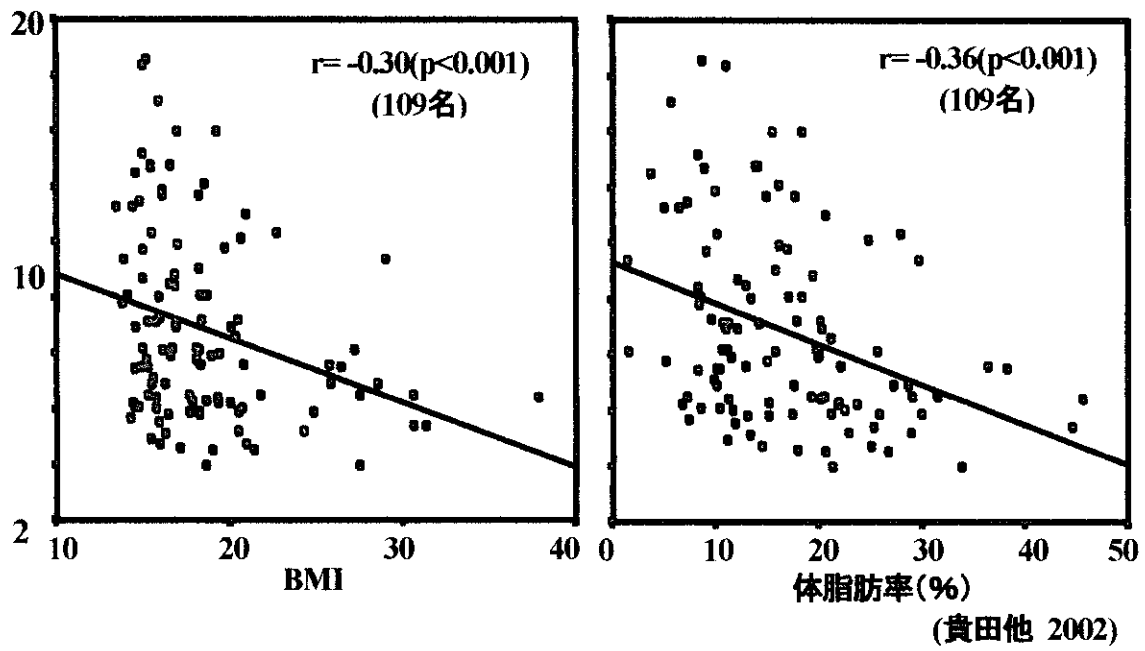


図3. 小児の血清アディポネクチン値と肥満との関係(縦軸アディポネクチン($\mu\text{g/ml}$))



肥満児の血中レムナント様リポ蛋白コレステロールに関する研究

研究要旨

種々の動脈硬化性疾患においてレムナント様リポ蛋白中のコレステロール値(RLP-C)が上昇していると報告されており、強い動脈硬化の危険因子とされているが、小児の RLP-C についてはまだあまり検討されていない。対象は、肥満男児 16 例(平均年齢 11.3 歳、肥満度 52.0%)、女児 20 例で(平均年齢 9.3 歳、肥満度 48.7%)で、同年齢非肥満男児 22 例(年齢 11.0 歳)、女児 15 例(年齢 9.7 歳)を対照児とした。肥満男児の RLP-C は 8.34 ± 2.18 mg/dl で、非肥満男児の 4.05 ± 0.42 mg/dl、非肥満女児の 4.44 ± 0.77 mg/dl、肥満女児の 4.35 ± 0.55 mg/dl と比較して約 2 倍高値であった。肥満児において RLP-C は腹囲($r = 0.414$, $p < 0.01$)、トリグリセリド値($r = 0.706$, $p < 0.001$)、総コレステロール値($r = 0.421$, $p < 0.01$)、 γ -GTP($r = 0.368$, $p < 0.05$)、尿酸($r = 0.400$, $p < 0.02$) アポ蛋白 B($r = 0.376$, $p < 0.05$)、インスリン値($r = 0.448$, $p < 0.005$)といずれも有意な正の相関を示した。肥満児において RLP-C はマルチプルリスクファクター症候群発症の指標として有用である可能性がある。

研究協力者

朝山光太郎(産業医科大学小児科)

協同研究者

林辺英正(山梨大学医学部小児科)、土橋一重
(産業医科大学小児科)

A. 研究目的

レムナント様リポ蛋白(RLP)は、カイロミクロンおよび超低比重リポ蛋白(VLDL)がリポ蛋白リパーゼにより分解され生じるカイロミクロンレムナント、VLDLレムナントを指し、血中にうっ滞するコレステリルエステルに富んだリポ蛋白である。RLP はマクロファージに取り込まれ易く、血小板凝集作用などの生理作用もあるため、動脈硬化との関連性が注目される。成人においては、種々の動脈硬化性疾患において RLP 中のコレステロール値(RLP-C)が上昇していると報告されており、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)よりも強い動脈硬化の危険因子とされている。小児の RLP-C についてはまだあまり検討されていない。

当研究室では初年度は生活活動性が肥満児の代謝異常の有無と関係が深いことを明らかにした。今年度の研究では、肥満児の血中 RLP-C を測定し、その臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

対象は、山梨大学医学部小児科および産業医科大学小児科に通院中の肥満男児 16 例、女児 20 例で、肥満男児の平均年齢は 11.3 歳、肥満度は 52.0%、肥満女児の平均年齢は 9.3 歳、肥満度は 48.7%であった(表 1)。同年齢非肥満男児 22 例(年齢 11.0 歳)、女児 15 例(年齢 9.7 歳)を対照

児とした。

RLP-C は、空腹時採血した血液で、日本抗体研究所社製の RLP-C 測定キットを用いて測定した。抗アポ B-100 抗体、抗アポ A-1 抗体を含む RLP 試薬 300μ l に血清 5μ l を添加後、室温で 2 時間ゆっくり振とうし、15 分間放置した後の上清中のコレステロール量を測定し、RLP-C とした。アポ B-100 を含む VLDL のうち、約 1/3 を占めるアポ E-rich VLDL は、抗アポ B-100 抗体と反応せず、本測定法では、アポ A-1、アポ B-100 をもたないカイロミクロンレムナントとアポ E-rich な VLDLレムナントが RLP として検出される。

C. 研究結果

肥満男児の RLP-C は 8.34 ± 2.18 mg/dl で、非肥満男児の 4.05 ± 0.42 mg/dl、非肥満女児の 4.44 ± 0.77 mg/dl、肥満女児の 4.35 ± 0.55 mg/dl と比較して約 2 倍高値であった(図 1)。

肥満児における RLP-C と各肥満指標との間の相関関係について男女児をプールして検討したところ RLP-C は腹囲とは $r = 0.414$, $p < 0.01$ の有意な正の相関を示したが(図 2)、肥満度($r = 0.235$)、体脂肪率($r = 0.167$)、ウエスト・ヒップ比($r = 0.183$)、年齢($r = 0.228$)などとは相関しなかった。

次に、肥満児における RLP-C と他の血液生化学値との相関関係について検討した。RLP-C とトリグリセリド値の間には $r = 0.706$, $p < 0.001$ と極めて良好な正の相関が認められ(図 3)、総コレステロール値との間にも $r = 0.421$, $p < 0.01$ の有意な正の相関が認められた。同様に、RLP-C と γ -GTP との間には $r = 0.368$ ($p < 0.05$)、尿酸との間には $r = 0.400$

($p < 0.02$)といずれも有意な正の相関が認められた。また、RLP-C とアポ蛋白 B との間には $r = 0.376$ 、($p < 0.05$)、インスリン値との間には $r = 0.448$ 、($p < 0.005$)の有意な正の相関が認められた(図4)。

D. 考案

成人においては、RLP-C は男性のほうが女性よりも高値を示すこと、また、50 歳までは年齢に従って RLP-C が高値となることが報告されている。今回の検討で、肥満男児では小児期から既に RLP-C が上昇していることが明らかとなった。今回小児で認められた性差に、性ホルモンの分泌動態が関与しているか否かについては、今後の検討によって明らかにしなければならない。

冠動脈疾患、脳梗塞、頸動脈硬化症等の動脈硬化性疾患では RLP-C が有意に上昇していること、また、II 型糖尿病患者では RLP-C が高値であり、RLP-C はインスリン抵抗性と関連が深いことが既に明らかとなっている。

E. 結論

肥満児において RLP-C は腹囲や種々の血液生化学的異常と相関している点より、将来のマルチプルリスクファクター症候群発症の指標として有用である可能性がある。

次年度は、肥満児の代謝異常と、アディポネクチンの関連性につき検討し、3 年間で肥満児の代謝異常のメカニズムを解明する。

F. 文献

Campos E et al. Properties of apolipoprotein E-rich fraction of triglyceride-rich lipoproteins isolated from human blood plasma with a monoclonal antibody to apolipoprotein B-100. *J Lipid Res* 33:369-80, 1992.

Ai M et al. Relationship between hyperinsulinemia and remnant lipoprotein concentrations in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3557-60, 2000.

G. 研究発表

英文:

Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H et al.: Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(2): 208-213, 2002.

Su SB, Motoo Y, Xie MJ, Mouri H, Asayama K, Sawabu N: Superoxide dismutase is induced during rat pancreatic acinar cell injury. *Pancreas* 24(2):

146-152, 2002.

Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K et al: Increased serum cholesteryl ester transfer protein in obese children. *Obes Res* 10(6): 439-446, 2002.

Yamamoto Y, Ueta Y, Yamashita H, Asayama K, Shirahata A: Expressions of the prepro-orexin and orexin type 2 receptor genes in obese rat. *Peptides* 23(9): 1689-1696, 2002.

和文:

内田則彦、朝山光太郎ほか: 学童肥満の治療反応性に対する背景因子の影響。日本小児科学会雑誌106(3): 401-408, 2002.

林辺英正、朝山光太郎ほか: 肥満児における血中 plasminogen activator inhibitor-1 値と内臓脂肪との関連性。日本小児科学会雑誌106(8): 994-999, 2002.

朝山光太郎、村田光範、大関武彦ほか: トピックス: 小児肥満症の判定基準: 小児適正体格検討委員会よりの提言。肥満研究 8(2): 204-211, 2002. 学会発表

Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Kodera K, Uchida N, Nakane T, Nakazawa S, Shirahata A: Serum adiponectin level in obese children. 9th International Congress on Obesity, San Paulo, Brazil 平成 14 年 8 月 24 日-29 日。

Asayama K, Dobashi K, Shirahata A: Opposing effects of cyclic AMP on regulation of nitric oxide production in 3T3-L1 and brown adipocytes. 9th Annual Meeting of The Oxygen Society, San Antonio, TX, USA, 平成 14 年 11 月 22 日-24 日。

小寺浩司、林辺英正、内田則彦、中根貴弥、土橋一重、朝山光太郎、白幡 聡、中澤眞平: 肥満児における酸化ストレスの検討—血中酸化 LDL 抗体レベルの測定。第 105 回日本小児科学会学術集会、名古屋市。平成 14 年 4 月 19 日-21 日。

土橋一重、朝山光太郎、白幡 聡: 脂肪細胞における cyclic AMP による NO 産生調節—白色脂肪細

胞と褐色脂肪細胞での差異。第24回日本フリーラジカル学会、大阪市。平成14年5月18日-19日。
朝山光太郎:シンポジウム:「これからの肥満診療と栄養療法」:小児の肥満。第20回肥満栄養障害研究会、東京都。平成14年7月6日。

林辺英正、朝山光太郎、土橋一重、小寺浩司、内田則彦、中根貴弥、白幡聡、中澤眞平:肥満児のレムナント様リポ蛋白コレステロール。第20回肥満栄養障害研究会、東京都。平成14年7月6日。

土橋一重、朝山光太郎、白幡聡:3T3-L1脂肪細胞と培養褐色脂肪細胞における一酸化窒素産生とcyclic AMPによる調節。第7回アディポサイエンス研究会、大阪市。平成14年8月17日

土橋一重、林辺英正、内田則彦、中根貴弥、小寺浩司、宮川隆之、朝山光太郎、白幡聡:肥満児における血中酸化LDL抗体レベルの検討。第29回日本小児栄養消化器肝臓学会、高崎市。平成14年9月21日-22日。

朝山光太郎、大関武彦、伊藤けい子、花木啓一、杉原茂孝、岡田知雄、玉井浩、村田光範:教育講演:小児肥満症ガイドライン。第36回日本小児内分泌学会、広島市。平成14年10月2日-4日。

林辺英正、朝山光太郎、土橋一重、白幡聡、小寺浩司、内田則彦、中根貴弥、中澤眞平:肥満児における血中アディポネクチン濃度の検討。第36回日本小児内分泌学会、広島市。平成14年10月2日-4日。

朝山光太郎、林辺英正、土橋一重、小寺浩司、内田則彦、中根貴弥:血中アディポネクチン濃度の肥満児における変動と内臓脂肪との関係。第23回日本肥満学会、京都市。平成14年10月3日-4日。

内田則彦、朝山光太郎、林辺英正、土橋一重、中根貴弥、小寺浩司、中澤眞平:小児腹囲の標準化と肥満治療による腹囲の変化について。第23回日本肥満学会、京都市。平成14年10月3日-4日。
土橋一重、朝山光太郎:cyclic AMPによるNF-κB

活性化とNO産生調節:3T3-L1脂肪細胞と褐色脂肪細胞における差異。第23回日本肥満学会、京都市。平成14年10月3日-4日。

土橋一重、朝山光太郎、白幡聡:3T3-L1脂肪細胞と褐色脂肪細胞におけるcyclic AMPによるNO産生調節の差異。日本過酸化脂質・フリーラジカル学会、第26回大会、徳島市。平成14年10月31日-11月1日。

朝山光太郎、土橋一重、小寺浩司、林辺英正、内田則彦、中根貴弥:肥満児の血中レムナント様リポ蛋白コレステロールの検討。第24回日本臨床栄養学会総会、大阪市。平成14年11月11日-12日。

内田則彦、朝山光太郎、林辺英正、土橋一重、中根貴弥、小寺浩司、中澤眞平:治療による肥満小児の腹囲の変化について。第16回日本小児脂質研究会例会、浜松市。平成14年11月29日-30日。

土橋一重、朝山光太郎、白幡聡:脂肪細胞におけるcyclic AMPによるNF-κB活性化と一酸化窒素産生の調節。第16回日本小児脂質研究会例会、浜松市。平成14年11月29日-30日。

朝山光太郎:小児における肥満症の概念。第16回日本小児脂質研究会ポストコンgressフォーラム、浜松市。平成14年11月29日-30日。

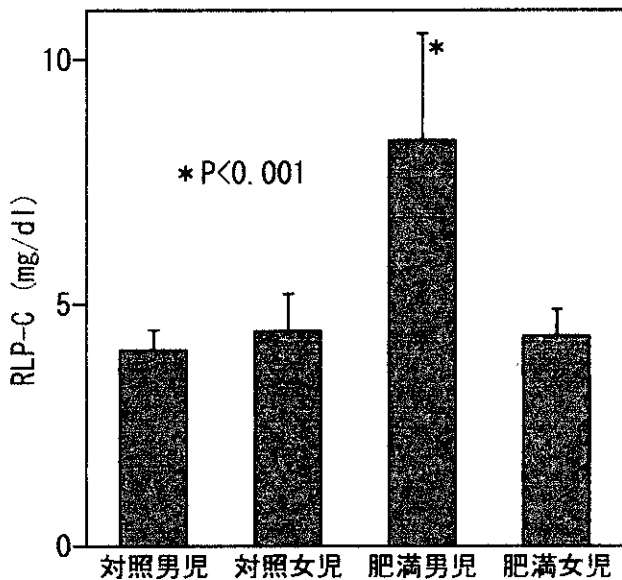
朝山光太郎、土橋一重、小寺浩司、林辺英正、内田則彦、中根貴弥:肥満児におけるCTスキャンによる内臓脂肪面積と体脂肪率、腹部縦径を含む身体計測値の関連性。第10回小児BI法研究会、東京都。平成14年12月14日。

朝山光太郎:モーニングセミナー(栄養トピックシリーズ):小児における栄養管理:学童期の肥満対策。第6回日本病態栄養学会年次学術集会、京都市。平成15年1月11日-12日。

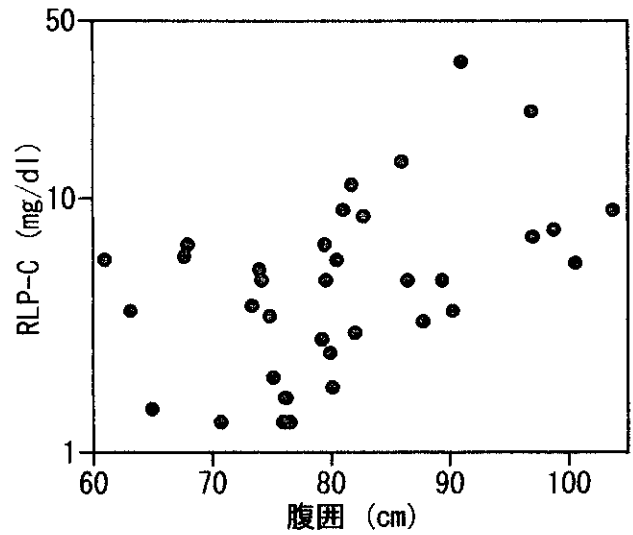
表 肥満児の身体計測値

	男児 (n=16)	女児 (n=20)
年齢(歳)	11.3± 0.6	9.3± 0.6
身長 (cm)	147.6± 3.7	134.5± 3.1
体重 (kg)	59.0± 3.9	45.6± 2.7
肥満度 (%)	52.0± 3.4	48.7± 3.4
体脂肪率 (%)	37.6± 1.3	35.2± 1.0
腹囲 (cm)	86.7± 2.6	76.0± 1.8
ウェス ト・ヒッ プ比	0.97± 0.01	0.91± 0.01

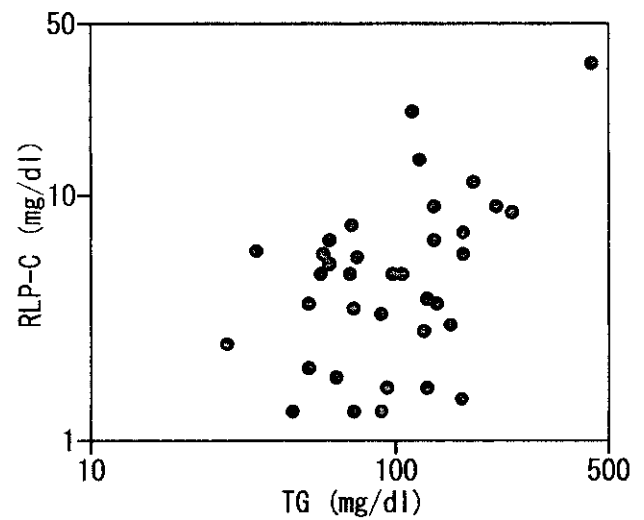
(図1)



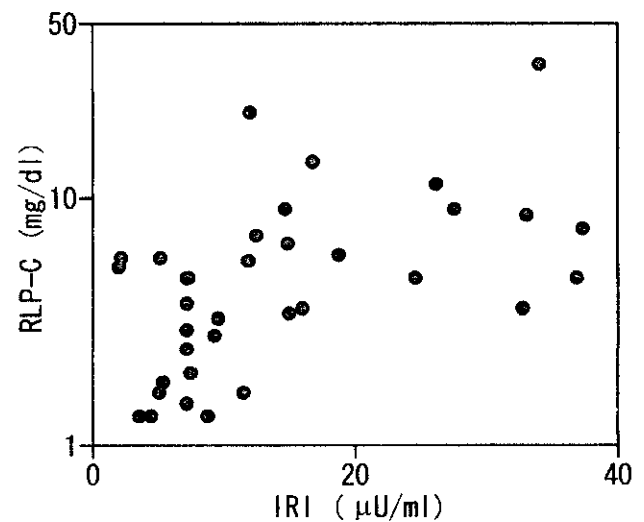
(図2)



(図3)



(図4)



平成 14 年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)研究報告書

分担研究「小児の生活習慣と生活習慣病の予防に関する研究」

(分担研究者 愛媛大学医学部小児科 貴田嘉一)

小児における LDL 粒子および HDL 粒子サイズについて

研究要旨

小児肥満などの生活習慣病とインスリン抵抗性を基盤とする代謝症候群との関係を明らかにする目的で、代謝症候群のマーカーの1つと考えられる血清中低比重リポ蛋白(LDL)および高比重リポ蛋白(HDL)の各粒子径を測定し、肥満度や血清脂質値との関係、および LDL と HDL の各粒子径との関係を検討した。LDL 粒子の小型化と良く相関したのは HDL-C の低下と動脈硬化指数であり、コレステロールとの相関はなかった。LDL 粒子径と HDL 粒子径の間にも正相関を認めたが、HDL 粒子径小型化の意義は明らかでない。

研究協力者

有坂 治(獨協医科大学小児科)

共同研究者

小嶋恵美, 沼田道生(同上)

A. 目的

血清リポ蛋白である LDL および HDL の粒子サイズをインスリン抵抗性の代謝マーカーとして、肥満に伴う代謝症候群の実態と血清脂質値との関係を明らかにする。

B. 研究方法

対象は小児コーホートの新生児 32 名, 小学生 233 名。LDL 粒子および HDL 粒子は 10 μ l の血清をポリアクリルアミドゲル密度勾配電気泳動法で測定した。

C. 研究結果

(1) HDL 粒子サイズは平均 11.4 nm であり, LDL 粒子サイズは平均 26 nm であった。男女差は認めなかった。

(2)動脈硬化形成性である粒子サイズ 25.5 nm 以下の小型 LDL の出現頻度は, 新生児出現なし(32名中), 学童7%(233名中), 一般成人17%(214名中), 冠動脈疾患患者 39%(213名中)であった。

(3) LDL 粒子径は TC, LDL-C との相関はないが, 肥満度($r = -0.17$), HDL-C ($r = 0.55$), TG ($r = -0.43$), 動脈硬化指数 AI ($r = -0.57$)との間に相関を認めた。

(4)HDL 粒子径と肥満度や各種血清脂質値との相関は明かでなかったが, AI との間に弱い相関 ($r = -0.23$) が認められた。

(5) HDL と LDL の各粒子径には $r = 0.33$ ($p < 0.05$) の相関関係(図)が認められた。

D. まとめ

小型 LDL 粒子はそれ自体が動脈硬化形成性が強く, さらにインスリン抵抗性を基盤とした代謝異常を集約した代謝マーカーとしての意義があると考えられる。一方, HDL 粒子径の代謝症候群における意義は LDL 粒子ほど明かではないが, 今回の検討で両粒子径には相関(正)が認められた。

TC 高値あるいは LDL-C 高値と LDL 粒子径の小型化とは関係ない。血清 HDL-C 低値, TG 高値および AI 高値の場合に LDL の小型化(血清中の小型 LDL 粒子の存在)が推測可能であった。今後, リポ蛋白粒子サイズへの遺伝的影響(人種差)を検討予定である。

E. 学会発表

- 1) 沼田道生, 小嶋恵美, 金澤早苗, 今高麻理子, 栗林武男, 有阪治: 小児におけるHDL粒子サイズの検討. 第36回日本小児内分泌学会, 広島市, 平成14年, 10月.
- 2) 菅野普子, 小嶋恵美, 沼田道生, 金澤早苗, 有阪治: 乳児期から学童期にかけてのBMIの経過についての検討: 肥満になりやすい脂肪発達の特性はあるか? 第36回日本小児内分泌学会, 広島市, 平成14年10月.
- 3) 菅野普子, 小嶋恵美, 有阪治: 生後4ヶ月から7歳にかけてのBMIの変化の検討: 肥満になりやすい脂肪発達の特性はあるか? 第23回日本肥満学会, 京都市, 平成14年10月.
- 4) 沼田道生, 小嶋恵美, 金澤早苗, 今高麻理子, 栗林武男, 有阪治: 小児におけるHDL粒子サイズの検討. 第16回日本小児脂質研究会, 浜松市, 平成14年11月.

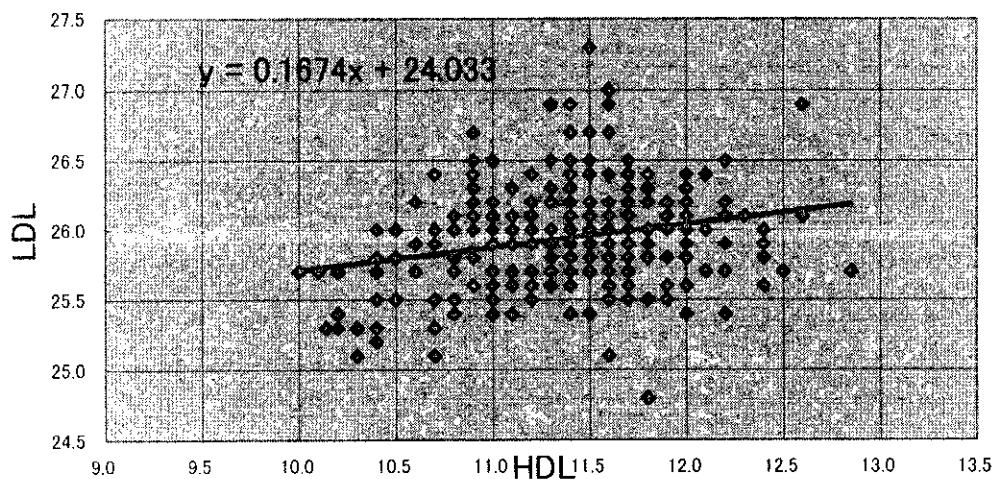


図 LDL粒子径とHDL粒子径との相関($r=0.33, p<0.05$)

単純性肥満児における血流依存性血管拡張反応（%FMD）の検討

研究要旨

生活習慣病のなかで、動脈硬化は最も重要な病態である。血流依存性血管拡張反応（flow mediated dilatation: FMD）は、主に血管内皮における一酸化窒素（NO）の産生によるものと考えられている。%FMD の低下はこの NO 産生障害という血管内皮障害の指標であり、動脈硬化のごく初期の病変と考えられている。そこで今回、この%FMD に着目し、単純性肥満児での血管反応性の障害について、性差、黒色表皮腫（acanthosis nigricans, AN）の有無などとの関連について検討した。その結果、%FMD は男子の方が女子よりも低値であり、男子において血管内皮障害が進行しやすいことが示唆された。また、%FMD は肥満男子において、AN 陽性群の方が陰性群より低い傾向があったが、有意な差ではなかった。

研究協力者

杉原茂孝、岩間彩香、池崎綾子、伊藤けい子（東京女子医科大学 附属第二病院小児科）
近藤千里（同 放射線科）

A. 研究目的

黒色表皮腫（acanthosis nigricans, AN）は、肥満児の項部や腋窩に認められることが多く、インスリン抵抗性の指標と考えられている。我々は、当科外来通院中の単純性肥満児の約 40% に AN を認めること、高度肥満および思春期年齢の児で AN 出現率が増加し、AN 陽性児では ALT が有意に高いこと、等を報告してきた。さらに、AN の存在が空腹時インスリン値、HOMA-R といったインスリン抵抗性の指標と強い関連をもつこと、AN 陽性の児では肥満度、BMI、腹囲が有意に大きく、レプチン、PAI-1 も高値であることを報告している。

今回は、血管内皮障害の指標となる血流依存性血管拡張反応（FMD）に着目し、単純性肥満児での血管反応性の障害および、AN の有無との関連について検討した。

B. 研究方法

当科外来通院中の単純性肥満児 59 人（男児 49 人、女児 10 人）を対象とした。肥満度は 22～131%、年齢は 5～19 才。

マンシットで前腕を 5 分間駆血し、駆血解放後の上腕動脈の最大拡張率（%FMD）を超音波装置により測定した。

C. 研究結果

男子の AN 陽性は 21 人、AN 陰性 28 人。女子の AN 陽性は 3 人、AN 陰性 7 人であった。

%FMD は肥満男子（ $n=49$ ）で、 $6.7\pm 4.9\%$ （ $\text{mean}\pm\text{SD}$ ）、肥満女子（ $n=10$ ）で、 $12.4\pm 5.2\%$ であり、男女間に有意な差がみられた。なお、この男女間に年齢分布や肥満度、体脂肪率、腹囲、血中インスリン値、HOMA-R の分布に有意な差はみられなかった。さらに、年齢と肥満度をマッチさせた男子 18 例、女子 9 例で比較しても有意に男子の%FMD が低値であった。

次に、肥満男子を AN の有無で分けると、AN 陽性児（ $n=21$ ）では、 $5.9\pm 4.7\%$ 。AN 陰性児（ $n=28$ ）では、 $7.3\pm 5.0\%$ であり、AN 陽性児の方が陰性児よりも%FMD が低い傾向がみられたが、統計学には有意な差ではなかった。

また、肥満男子（ $n=49$ ）において%FMD は、年齢、肥満度、体脂肪率、血中インスリン値、HOMA-R、TC、LDL-C、HDL-C と有意な相関を示さなかった。腹囲とは負の相関の傾向がみられた（ $r_s=-0.230$ 、 $P=0.110$ ）。

正常体型児については今回、男子 6 例、女子 7 例の計 13 例のみの検討であるが、 $13.1\pm 5.3\%$ であった。正常体型児についても男子の方が女子よりも%FMD はやや低い傾向がみられたが、有意な差ではなかった。

D. 考案

血流依存性血管拡張反応は、主に血管内皮における一酸化窒素（NO）の産生によるものと考えられている。%FMD の低下はこの NO 産生障

障害という血管内皮障害の指標であり、動脈硬化のごく初期の病変と考えられている。肥満児におけるインスリン抵抗性の増大には、アディポサイトカインである TNF- α の影響が大きいと考えられており、TNF- α は血管内皮のNO合成酵素の活性を低下させるという報告もある。また、我々のこれまでの検討でも血中 PAI-1 濃度は、インスリン抵抗性の指標と正の相関を示す事が明らかとなっている。

今回、男女間で%FMD に有意な差がみられた。年齢や肥満度などをマッチさせてもやはり%FMD に有意な差があるので、性に関連する因子の関与を検討する必要がある。さらに多数例の正常体型児について男女差があるか検討する必要があるが、もし正常体型児についてもその傾向があるならば、性ホルモン等の影響も考慮すべきであろう。

今回の対象においても、AN 陽性児では陰性児に比し、明らかにインスリン抵抗性が高く、PAI-1 も高いため、AN 陽性児で%FMD が低値となることが予測された。しかし、結果として男子の AN 陽性児の方が陰性児より%FMD が低い傾向はみられたものの両群間で有意な差は認められなかった。この点についてはさらに症例を増して検討を行う予定である。

E. 結論

肥満小児において、%FMD を測定したところ、男子の方が女子よりも低値であり、男子において血管内皮障害が進行しやすいことが示唆された。また、%FMD は肥満男子において AN 陽性群の方が陰性群より低い傾向があったが有意な差ではなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikezaki, A., S. Sugihara, et. al. Clinical characteristics of obese Japanese children with acanthosis nigricans. Clin Pediatr Endocrinol, 10: 47-52, 2001.
- 2) Matsuoka, H., S. Sugihara, et. al. Impact of polymorphisms of human β -adrenergic receptor gene on changes in height during growth hormone treatment. Endocrine J, 49:21-28, 2002.
- 3) Ikezaki, A., S. Sugihara. et. al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. Diabetes, 51:3408-3411, 2002.
- 4) 杉原茂孝. トピックス 小児肥満と黒色表皮腫、肥満研究、7 : 110-111、2001.
- 5) 朝山光太郎, 杉原茂孝, 他. トピックス 小児肥満症の判定基準—小児適性体格検討委員会よりの提言. 肥満研究, 8 : 96-103, 2002.

2. 学会発表

- 1) Kondo, C., S Sugihara, et al. Impaired flow-mediated vasodilatation, raised PAI-1, and leptinemia are associated with myocardial wall thickness in normotensive obese children and adolescents. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, April 24-26, 2002, Sapporo, (Circulation Journal, Vol. 66 Supplement I, p227)