

図1 薬剤治療の割合

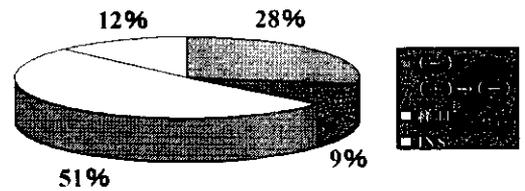


図5 最終選択薬の割合

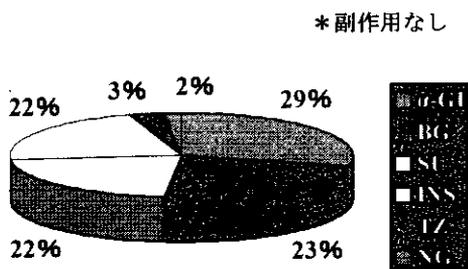


図2 治療薬の割合

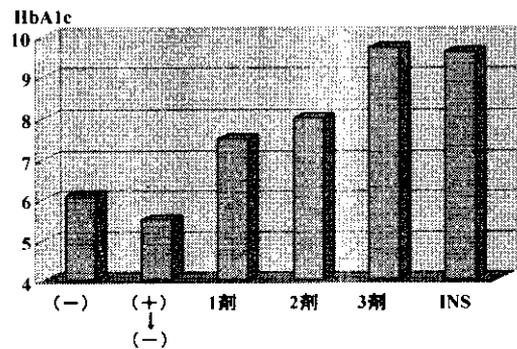


図6 最終併用薬剤数別,平均HbA1c

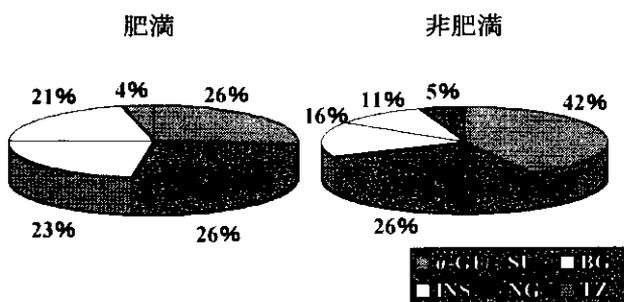


図3 第一選択薬の割合 (治療薬別)

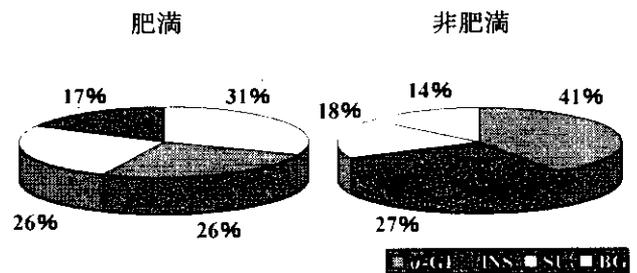


図7 最終選択薬の割合 (治療薬別)

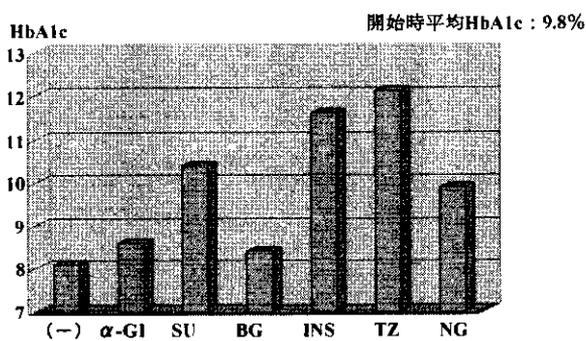


図4 第一選択薬別,開始時HbA1c

第一選択薬と最終選択薬の関係

薬剤名	肥満		非肥満	
	第一選択	最終選択	第一選択	最終選択
なし	34	45	2	2
α-GI	15	15	8	9
SU	15	15	5	4
INS	13	10	3	3
BG	12	18	2	6
TZ	2	0	1	0
NG	0	0	0	0

厚生科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)研究報告書

「糖尿病および生活習慣病をもつ子どもの QOL 改善のために研究」

分担研究「小児 2 型糖尿病の社会的背景とその QOL を改善するための研究」

平成 15 年度報告書

若年発症 2 型糖尿病の予後—網膜症の検討—

研究協力者 菊池 信行 横浜市立大学医学部小児科

研究要旨

平成 4 年度の学校検診における尿糖検査の義務化以降, 多くの 2 型糖尿病患者が尿糖検査により発見され, 治療が開始されることになったが, その予後についての疫学調査の報告は極めて少ない. 我々は昨年, 過去 25 年間に当科を受診した若年発症 2 型糖尿病の腎症の予後調査を実施した. 今回は, 同じ対象の網膜症を光凝固歴の有無にて検討した. その結果, 診断後 15 年以上が経過すると 2 型糖尿病では, 1 型糖尿病に比べ, 光凝固歴の頻度が著しく高値であることが判明した. また, 光凝固を受けたものの 2 名は 20 歳代で生活保護を受けており, 糖尿病による重症合併症の出現は本人のみならず社会的にも重要な問題と考えられた.

A. 研究目的

平成 4 年より学校検尿に尿糖検査が義務化された結果, 多くの小児 2 型糖尿病が早期診断・治療される様になった. しかし, 検診による早期発見・治療が若年発症 2 型糖尿病の予後を改善しているかは, 未だ明らかにされていない.

横浜市の学校検尿で発見された 2 型糖尿病の網膜症の予後を同世代の若年発症 1 型糖尿病と比較, 検討したので報告した.

B. 研究方法

1975 年 4 月以降, 2003 年 3 月までに当科を受診した 18 歳以下発症の糖尿病は, 403 名.

この内, 過去 2 年間に受診歴のある 219 名について検討を行った. 追跡率は 2 型糖尿病 118 名 (46%) で内訳は診断後 5 年未満で 92%, 5 年から 10 年で 76%, 10 年から 15 年で 39%, 15 年以上で 27% の把握率であった. 1 型糖尿病の追跡率 101 名 (70%) であった.

2 型糖尿病 118 名の診断年齢は平均 12.2 ± 2.1 (mean \pm SD) 歳, 罹病期間は 6.3 ± 4.3 年, 調査時年齢は 18.6 ± 4.5 歳, 1 型糖尿病は, 診断年齢 8.2 ± 4.1 歳, 罹病期間 11.1 ± 7.6 年, 調査時年齢 19.9 ± 7.0 歳であった.

なお, 1 型糖尿病以外の糖尿病を 2 型糖尿病として検討した.

C. 研究結果

1 型糖尿病の 3 名, 2 型糖尿病の 7 名に光凝固歴を認めた. また, 2 型糖尿病で光凝固歴を認めたものは Prader-Willi 症候群の 1 例を除き, すべてに治療中断歴(8-14 年)を認めた. すなわち, 視力障害の自覚症状出現による再受診後に光凝固を受ける症例がほとんどであった.

1 型糖尿病との比較では, 1 型に比し, 2 型糖尿病では罹病期間 15 年以上ではあきらかに高値であった(表 1).

表 1 罹病期間と光凝固歴発症頻度

罹病期間(年)	1 型	2 型
0-5	0.00	0.00
5-10	0.00	0.00
10-15	0.05	0.10
15-20	0.17	0.60

D. 考察

今回の検討結果から若年発症糖尿病の重症網膜症は, 1 型より 2 型で出現頻度が高いことが判明した.

1 型, 2 型の病態の違いが合併症出現率に影響した可能性もあるが, 治療中断が最も大きな要因と思われた. 実際, 継続治療患者では, 診断後 20 年まで重篤な合併症は認めず治療中断が防げれば学校検尿は有用な検診と考えられた. 今後, 小児期発症 2 型糖尿病の治療中断を防ぐためには, 転院時期を含めたフォロー体制について再度, 検討する必要があると思われた.

また, 光凝固歴を認めた 2 型糖尿病のうち,

2 名は生活保護を受けており若年発症 2 型糖尿病の予後改善は, 患者のみならず社会的にも重要な問題であると認識すべきであると思われた.

E. 結論

若年発症 2 型糖尿病の治療放置は罹病期間が 15 年以上経過すると高率に重症網膜症を発生する.

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

糖尿病をもった女性の計画妊娠 小児科の立場から: 第 19 回日本糖尿病・妊娠学会, 新潟. 2003,10

平成15年度厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服事業)研究報告書
(主任研究者:北里大学小児科 松浦信夫)

分担研究:小児2型糖尿病の社会的背景とそのQOLを改善するための研究
(分担研究者 埼玉医科大学小児科 佐々木望)

小児期発症2型糖尿病の長期追跡に関する研究(3)
研究協力者 大和田 操(日本大学小児科)

研究要旨:検診によって無症状のうちに発見される小児期発症2型糖尿病の中で、長期間継続治療を行った47例の特徴を検討した。47例中31例は女子例であり、非肥満-軽度肥満例が多く、血糖コントロールを保つために薬物療法を導入した例が多かった。近年その使用が見直されている塩酸メホルミンを肥満を伴う例を中心に使用したが、現在のところ単独使用よりもSU薬との併用が有効であった。経口血糖降下薬の使用は、小児2型糖尿病の管理に有用な手段の1つである。

A. 研究目的

小児期に無症状のうちに検診で発見される2型糖尿病の長期予後を改善するための方策を検討することが本研究の目的である。

B. 研究対象

1974年から東京の一部の地区で開始した学童糖尿病検診で発見された15歳以下発症の2型糖尿病の中で我々の施設を1-27年間継続的に受診している47例を対象とした。

C. 研究方法

(1) 治療方法と血糖コントロール状況の追跡

2001年の時点における治療方法によって47例を食事・運動療法群および薬物療法群の2群に分類し、各々における肥満度、血糖コントロール状況を比較した。

(2) 塩酸メホルミンの効果の検討

我々の施設では1998年から肥満を伴う症例を中心に塩酸メホルミンの使用を開始したが、2003年現在の状況について検討した。

D. 研究結果

(1) 継続受診例47例の状況

2003年における継続受診例の内訳は図1のようであり、男女比は16:31と女子例が多く、また、何らかの薬物を使用している例が30例であった。また、診断時および最終受診時における年齢別、身長別肥満度および血糖コントロール状況を食事療法群と薬物療法群で比較すると図2のようであり、男子に肥満傾向が強く、血糖コントロールの改善度は女子例で優れていた。

(2) 塩酸メホルミンの効果について

塩酸メホルミン500-750mg/日を導入した15例の内訳を表1に示す。これら15例の診断時の肥満度は0-80%に分布しており、男子で肥満傾向が強かった。何れの症例も食事、運動療法でひとたびはHbA1cの改善が得られたものの、それが再び悪化したために経口血糖降下薬(以下経口薬)あるいはインスリンを導入した。

図3に示すように2003年現在、塩酸メホルミンを使用している15例の中で、メホルミン単独使用例は1例のみであり、インスリンとの併用が3例、SU薬との併用例が11例で、SU薬との併用を行っている女子例において血糖コントロールが良い傾向にあった。

E. 考察・結論

以上の結果は、我々がこれまで報告してきた小児期発症2型糖尿病の追跡結果と変わっておらず、薬物、とくに経口薬を使用した女子例の血糖コントロールが良いことを示していた。若年発症2型糖尿病の長期予後が不良なことが内科領域から報告されているが、早期から適切な管理を行うことによってその予後が十分改善されることは明らかである。

そのためには、如何に脱落を防ぐかが最も大きな課題であることについて、我々は昨年度の研究報告書に述べたが、繰り返す患者教育とともに、一般小児科医、内科医に対しても小児2型糖尿病の現状を紹介する努力が必要と結論される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 大和田 操ほか:小児期発症2型糖尿病の特徴と予後に関する研究—東京地区における26年

の学童糖尿病検診から— 糖尿病学 2002, pp53-63, 診断と治療者, 2002.

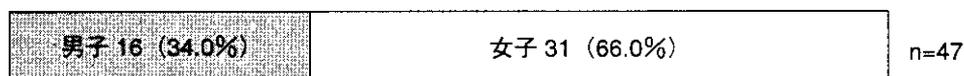
2) 似鳥嘉一ほか: 2型糖尿病における薬物療法, 小児内科 34:1648-1653, 2002.

2. 学会発表

(1) 大和田 操ほか: 小児期発症2型糖尿病の管理と問題点—26年の経験から— 第45回日本糖尿病学会年次学術集会ワークショップ 9, 2002年, 5月, 東京

(2) 似鳥嘉一ほか: 小児期発症2型糖尿病に対する薬物療法の検討 第45回日本糖尿病学会年次学術集会, 2002年5月, 東京

(1) 受診例の男女比



(2) 2001年現在の治療

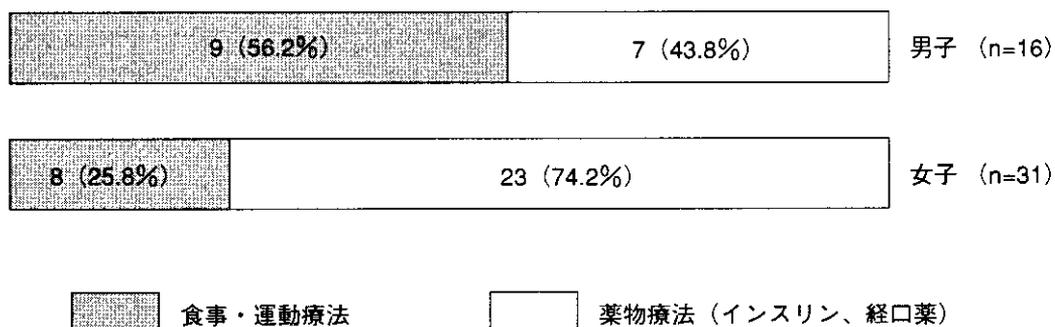


図1. 1974～1997年に診断された小児2型糖尿病47例の2003年現在の状況

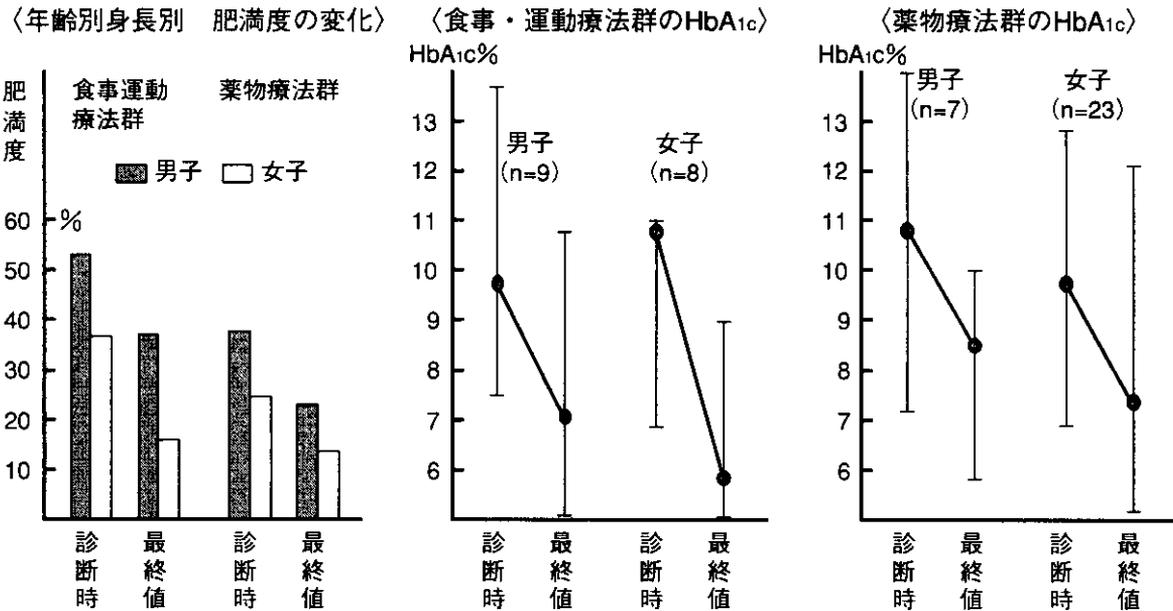


図2. 1974~1997年に発見された小児2型糖尿病47例の2003年現在の状況

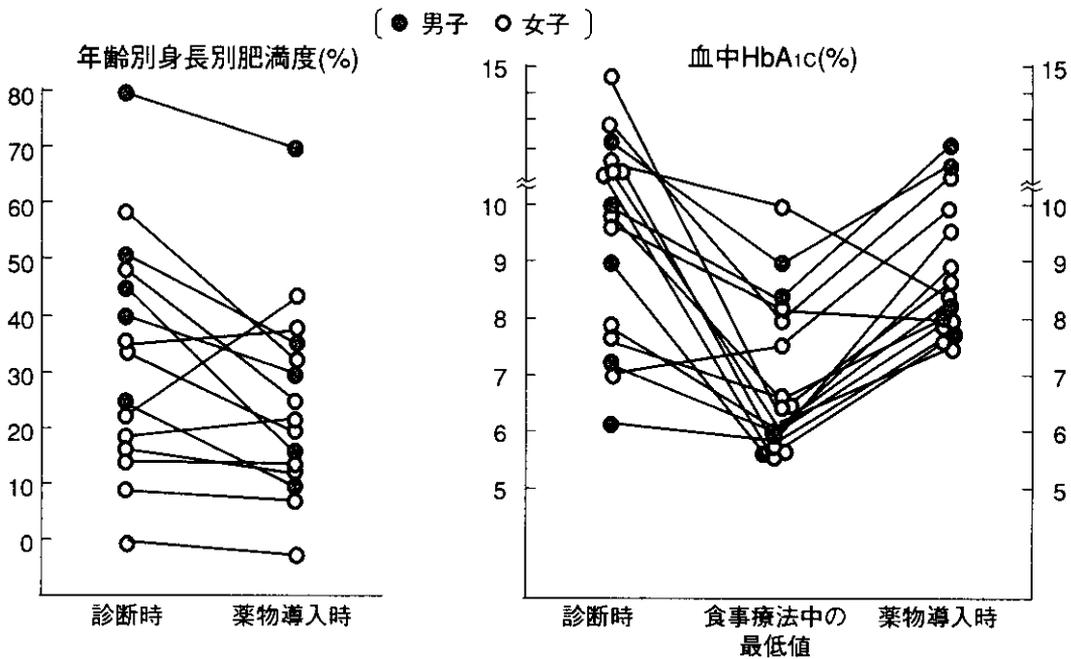


図3. 塩酸メトホルミンを使用した15例の肥満度およびHbA_{1c}の変化

表1. 塩酸メトホルミンを使用した15歳以下発症の2型糖尿病15例

<男女比>	5 : 10	<2003年現在の合併症>	
<発見時の状況>		・顕性蛋白尿	0/15
年齢 :	10歳10か月 ~14歳9か月	・微量アルブミン尿 (40mg/gcr以上)	0/15
肥満度 :	0~80%	・単純性網膜症	0/15
<追跡期間>	3~21年		
<食事療法の期間>	1か月~12年		

「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：小児 2 型糖尿病の社会的背景とその QOL を改善するための研究
（分担研究者 埼玉大学小児科 佐々木望）

小児 2 型糖尿病患者と保護者の QOL ; 1 型糖尿病患者との比較
研究協力者 中村伸枝（千葉大学看護学部）

研究要旨

1 型および 2 型糖尿病をもつ小学校 3 年生以上の子ども 616 名とその保護者に QOL に関する質問紙調査をおこない、1 型糖尿と 2 型糖尿病で比較検討を行った。その結果、2 型糖尿病の子どもは 1 型糖尿病の子どもより「生活の満足度 (QOL)」が低かった。一方、2 型糖尿病の子どもは保護者は 1 型糖尿病の保護者より疾患管理へのかかわりが少なく、負担も小さかった。従って、1 型糖尿病においては保護者の負担を少なくする支援、2 型糖尿病の子どもにおいては子どもの生活について支援を強化する必要があると考えられた。

1. 研究目的

2 型糖尿病をもつ子どもと保護者の主観的な QOL を把握し、1 型糖尿病患者の QOL と比較を行う。

2. 研究方法

小学校 3 年生以上の小児糖尿病の子どもと、その保護者に対する質問紙調査。

子どもに対して年齢、学年、性別、家族構成、学校でのインスリン注射の有無に加え、自作の生活の満足度 (QOL) と糖尿病に関連した QOL 調査表、Hvidore Study on childhood diabetes で作成された Satisfaction with life を行なった。自作の調査表は、対象の子どもの年齢による相違を加味し、小中学生用と高校生以上用の各 2 種類を作成し、信頼性・妥当性を検討した。また、保護者に対し、患児との関係、年齢、就労の有無、梅田らが作成した疾患管理の負担、Parents diabetes quality of life、自作の保護者の疾患管理への関わりを調査した。

全国 48 の協力施設に依頼し、1189 通を発送した。小中学生 308 名、高校生以上 337 名、合計 645 名の返送があった（回収率 54.2%）。病型は、1 型 484 名（75.0%）、2 型 132 名（20.5%）、その他 21 名（3.3%）、不明 8 名（1.2%）であった。今回は 1 型と 2 型の子ども 616 名を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

北里大学医学部・北里大学病院倫理委員会の承認を得た。外来受診時に主治医が研究の趣旨を子どもと保護者に文書で説明し、同意が得られたものに対して無記名で調査を行なった。

3. 研究結果及び考察

1) 血糖コントロール状態の 1 型と 2 型の 比較

2 型糖尿病の子どもの HbA1c の平均値 ($7.2 \pm 4.8\%$) は、1 型 ($8.0 \pm 2.2\%$) より有意に低く、コントロール良好であった ($t=4.83, p < 0.001$) が、分散も大きかった (図 1 参照)。

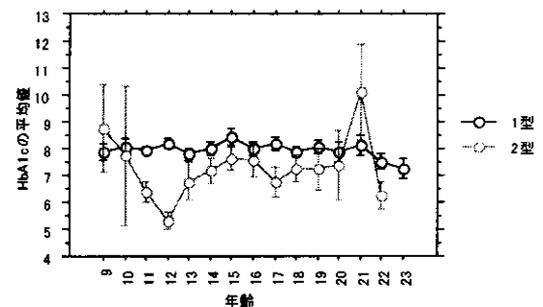


図1. HbA1cの1型・2型による比較

2) 病型による糖尿病の子どもの QOL の 比較

1 型と 2 型を比較すると、子どもの「生活の満足度 (QOL)」の総得点は、2 型 (平均 126.7 ± 18.5 点) の方が 1 型 (平均 134.5 ± 19.6 点) より有意に低く ($t=2.50, p=0.013$) (図 2、3)、QOL は低かった。しかし、糖尿病に関連した QOL のうち「糖尿病に関連した満足度」は、小中学生 ($t=1.07, p=0.28$)、高校生以上 ($t=-1.56, p=0.12$) と、共に有意差を認めず、Satisfaction with life は、2 型糖尿病の子どもの方がわずかに高かった ($t=-1.20, p=0.047$) (図 4)。

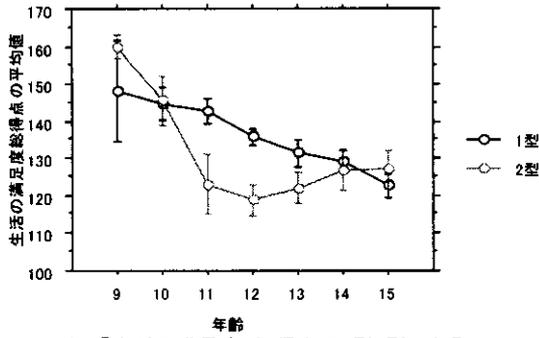


図2.「生活の満足度」総得点の1型2型による比較—小学校高学年から中学生

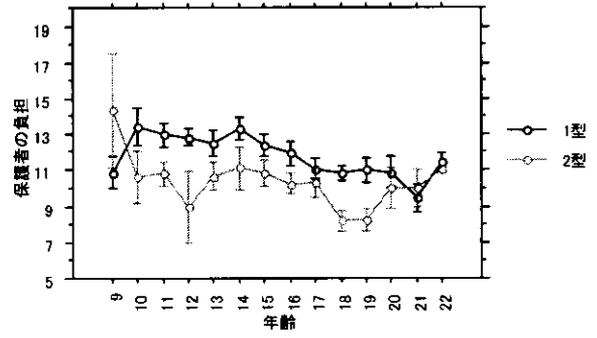


図5. 保護者の負担の1型と2型による比較

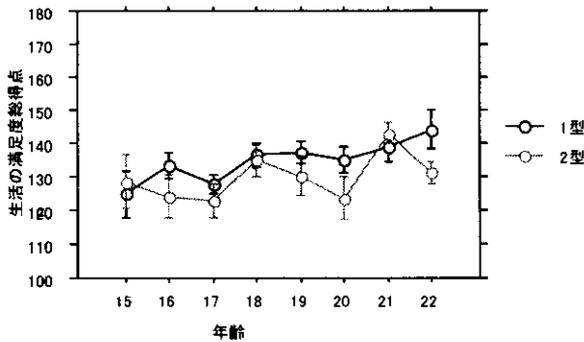


図3. 生活の満足度総得点の1型2型による比較—高校生以上

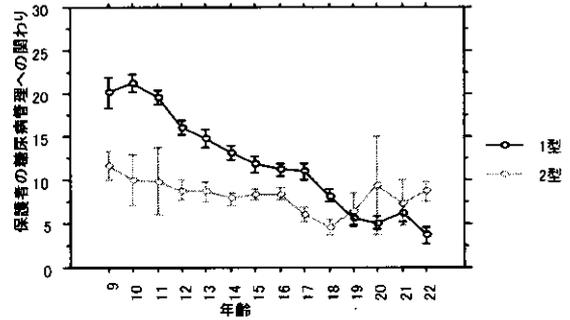


図6. 保護者の糖尿病管理への関わりの1型と2型による比較

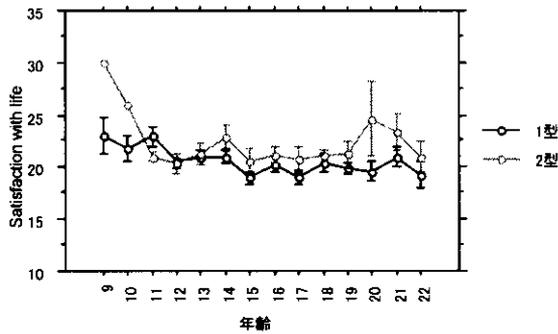


図4. Satisfaction with life の1型2型による比較

3) 病型による糖尿病の子ども保護者のQOLの比較

保護者の満足度を1型と2型で比較すると、有意差はみられなかった ($t=-0.63, p=0.528$)。一方、保護者の負担は1型 (平均 12.0 ± 4.0 点) より2型 (平均 10.0 ± 3.2 点) の方が有意に小さく ($t=4.57, p<0.001$) (図5)、保護者の糖尿病管理への関わりも、1型 (平均 12.4 ± 7.0 点) より2型 (平均 7.7 ± 4.1 点) の方が有意に少なかった ($t=6.74, p<0.001$) (図6)。

従って、1型糖尿病においては保護者の負担を少なくする支援、2型糖尿病の子どもにおいては子どもの生活について支援を強化する必要があると考えられた。

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 15 年度厚生労働科学研究(難治性疾患克服事業)
「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

研究組織

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

研究概要

小児肥満は高率に成人肥満へトラッキングし、生活習慣病のリスクファクターの 1 つになることが知られている。また、肥満をベースとしたインスリン抵抗性の増大が 2 型糖尿病だけでなく、高血圧や脂質代謝異常を惹起し、動脈硬化のリスクとなることも知られている。加えて、心筋梗塞や脳血管障害等の動脈硬化性疾患の潜在的進行が 10~20 歳代という若年から引き起こされ、肥満や高血圧や高コレステロール血症等の生活習慣病がそのハイリスク群となることも示されている。平成 15 年度の本分担研究では、生活習慣病のリスクファクターである小児肥満の生育歴やその進行、脂質代謝異常の中で HDL 粒子サイズや酸化 LDL のもつ意義、インスリン抵抗性とアディポサイトカインとの関連の人種差、小児の高血圧のトラッキングの有無やその対策、小児の血管機能と体格指数や生化学的合併症やアディポサイトカイン等との関連からみた動脈硬化のリスクの予測、そしてそれらの予防としての運動療法の効果について各研究協力者が研究した。

研究計画・方法

各研究協力者のフィールドワークである学童、生徒を対象として、前述したような項目につき、各施設が独自に工夫、開発してきた方法で、小児の生活習慣病や動脈硬化のリスク、その予防方法について調査、検討した。

研究結果

- (1) 出生時体重パーセンタイルから3歳時体重パーセンタイルまでの増加率が50以上である体重増加群は、体重非増加群に比べ、中学1年生における過体重者が有意に高値であった(大関)。また、インスリン抵抗性の体格的指標である黒色表皮腫(AN)を伴った肥満者が肥満外来の約30%にみられ、継続管理後に肥満度が低下した児にANの消失、肥満度の増加していた児にANの出現がみられた(杉原)。しかし、肥満外来で継続管理できていたものは約30%であり、通院中止したものに肥満の継続、悪化しているものも多くみられた(杉原)。
- (2) HDL粒子サイズはHDL-C、ApoA1と有意な正の相関、BMIと有意な負の相関を認め、トリグリセリドとの関係でもHDL粒子径が11nm以下の場合に有意な負の相関を認めた(有阪)。肥満児の酸化LDLは同年齢の非肥満児に比べ有意に高値であった(朝山)。また、酸化LDLは、体重、腹囲、腹囲殿囲比、GOT、GPT、尿酸、トリグリセリド(TG)、総コレステロール、LDLコレステロール、アポB、アポB/アポA1と有意な正の相関を示した(朝山)。
- (3) 日米小児ともBMIや体脂肪率とインスリン抵抗性の指標であるHOMA-R、アディポサイトカインであるレプチン、アディポネクチンとの相関を認めた(貴田)。しかし、日米小児を同じBMIで比較すると、血清レプチン値には差がなかったが、血清アディポネクチン値は、日本小児の方が有意に低値であった(貴田)。
- (4) 小学1年生と4年生で血圧測定したところ、4年後の収縮期血圧は開始時の収縮期血圧次いで体重に、4年後の血圧は開始時の拡張期血圧次いで身長に最も密接な関連があることが示された(内山)。
- (5) 家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体と冠危険因子のない健常例(C)を比較すると、前腕負荷後のFMD(%)はFH群で有意に低値であり、FH群の15例中4例に頸動脈上プラークが認められた(岡田)。また、C群の前腕負荷前の血管径別($\geq 4\text{mm}$ 、 $< 4\text{mm}$)でFMD(%)に差がみられた(岡田)。肥満児の%FMDは、男児で年齢と負の相関を認め、体脂肪量とも負の相関がみられ、特に腹囲との関連が強かった(玉井)。アディポサイトカインのうちPAI-1、レプチンは%FMDと正の相関がみられた(玉井)。
- (6) 肥満児の運動療法としてチューブを用いたレジスタンス運動の効果をみたところ、運動参加群では運動非参加群に比べ、運動前後で有意にBMI、体脂肪率、内臓脂肪量が低下し、筋量が増加した(衣笠)。

考案

幼児期の肥満が中高生の肥満に、小児肥満が成人肥満にトラッキングする事実はよく知られている。今回の研究で、体重の値そのものだけでなく、出生時体重パーセンタイルから3歳時体重パーセンタイルまでの増加率が中学1年生の過体重度とよく相関しているという結果が得られた。従って、出生から比較的早期の生育状況がハイリスク群の早期発見

および予防的介入の指標となりえると考えられた。しかし、肥満外来の長期フォロー状況をみると、継続管理をできているのは約 30%で、通院中断したものに肥満の継続、悪化しているものも多くみられ、継続管理の困難性が改めて浮き彫りとなった。

また、肥満によりインスリン抵抗性が増大し、2型糖尿病や高血圧、高脂血症などの生活習慣病、ひいては動脈硬化性疾患のリスクが高くなることが知られている。それらを国際間(日米)で比較すると、日米小児とも体格(肥満)の指標である BMI、体脂肪率とインスリン抵抗性の指標となる HOMA-R やアディポサイトカインであるレプチン、アディポネクチンとは同様の相関がみられ、小児におけるインスリン抵抗性とアディポサイトカインの関連には日米間で差がないと考えられた。しかし、同様の BMI で比較すると、日本小児はアメリカ小児と比べ有意にアディポネクチンが低値で、よりインスリン抵抗性を来しやすい素因をもつと考えられ、インスリン抵抗性の遺伝的素因に人種差があると思われた。

生活習慣病の 1 つである脂質代謝異常について、HDL 粒子サイズとの関連からみると、動脈硬化関連因子との相関では、HDL-C、ApoA1、BMI と相関がみられ、総トリグリセリドとの関係でも HDL 粒子径が 11nm 以下の場合に、有意な負の相関を認めた。この結果より、HDL 粒子の小型化は、低 HDL-C、高 TG などの動脈硬化形成性の脂質代謝を反映し、HDL 粒子の大型化は抗動脈硬化性の脂質代謝を反映することが示唆された。また、直接マクロファージに取り込まれ、動脈硬化を引き起こすと考えられている酸化 LDL についての検討では、肥満児は非肥満児に比べ酸化 LDL が有意に高値であり、特に内臓脂肪肥満の指標となる腹囲や内臓脂肪量そのものと有意な正の相関を認め、肥満の中でも内臓脂肪型肥満の方が酸化 LDL が高値、即ち、動脈硬化のリスクが高い可能性が示唆された。

血圧との関連については、4年後の収縮期血圧は開始時の収縮血圧ついで体重、4年後の拡張期血圧は開始時の拡張期血圧次いで身長と最も密接な関係があったが、収縮期および拡張期血圧と肥満度との関連は少なかった。従って、血圧に関しては、小児肥満と独立して、非肥満であっても、正常～高血圧の小児に積極的な生活指導が必要な可能性が示唆された。

成人においては、冠動脈疾患、糖尿病などで%FMD が低下していることが報告されている。血管拡張能を%FMD 等を用いて検討し、小児期からの動脈硬化のリスクファクターを研究したところ、肥満者であっても頸動脈エコーで壁の不整やプラーク形成は認めず、形態的な変化は小児期には引き起こしていない可能性が示唆された。しかし、肥満者の%FMD は体脂肪量、腹囲と有意な負の相関がみられ、内臓脂肪型肥満で特に血管拡張能が低下し、動脈硬化のリスクが高まると考えられた。また、将来的な動脈硬化のリスクを有すると考えられる家族性高コレステロール(FH)ヘテロ接合体と冠危険因子をもたない健常者を比較した場合、FH で%FMD は有意に低値であること、また、同じ FH でもプラークを認める例ではプラークを認めない例に比べ%FMD は有意に低下していることより、血管拡張能の低下が血管中内膜肥厚や stiffness の増大に先行することが示唆される結果が得られた。

生活習慣病の予防的介入として、肥満児にチューブを用いたレジスタンス運動をとりい

れたところ、運動参加群が運動非参加群に比べ、運動前後で有意に BMI、体脂肪率、内臓脂肪量が低下し、筋量は増加した。従って、有酸素運動とともに行うレジスタンス運動にも効果が認められる結果となり、年齢を考慮した内容や指導方法が工夫できれば、手軽で安全な治療手段になると考えられた。

これらの本年度の本研究結果より、疫学、血清学的、(血管)機能的に小児生活習慣病における小児肥満(特に内臓肥満)の重要性、またそれがもつ動脈硬化の進行の危険性が総合的に示されたこととなり、欧米小児に比べ人種遺伝的にインスリン抵抗性が大きい日本人小児では、小児生活習慣病や将来的な動脈硬化性疾患の予防のために小児期早期からの積極的な介入が必要であるという結論が導きだされたと言えよう。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

平成 15 年度分担研究報告書

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 貴田嘉一 愛媛大学医学部小児科教授)

インスリン抵抗性の人種差に関する研究

研究要旨

平成 14 年度の我々の研究により、小児においてもインスリン抵抗性とアディポサイトカインの関連が示唆される結果が得られた。そこで本年は、インスリン抵抗性の原因となるレプチン、アディポネクチンという血中アディポサイトカインレベルが、人種が異なる日米の小児間でどのような関係にあるかを比較検討した。体格(肥満)の指標として BMI と体脂肪率(%)を用いた場合、日米の小児ともレプチンとは正の相関、アディポネクチンとは負の相関がみられ、米国の小児においても日本の小児と同様、インスリン抵抗性とアディポサイトカインとの関連が示唆された。しかし、同じ BMI で比較すると、血清レプチン値は日米間でほとんど差がなかったが、血清アディポネクチン値は日本の小児の方がより低値であり、インスリン抵抗性を惹起しやすい遺伝的素因をもつと考えられた。従って、環境素因である食生活等の生活習慣に対するインターベンションを行う際、より注意が必要であると考えられた。

研究協力者：貴田嘉一

(愛媛大学医学部小児科教授)

協同研究者：竹本幸司、松浦健治、濱田淳平

(愛媛大学医学部小児科)

A. 研究目的

肥満により血中アディポサイトカインレベルが上昇し、それによりインスリン抵抗性が惹起される。肥満者ほど血清レプチン値は高値で、血清アディポネクチン値は低値であり、肥満とインスリン抵抗性は相関することが知られている。平成 14 年度の我々の研究により、小児においてもインスリン抵抗性とアディポサイトカインの関連が示唆される結果が得られた。本年は、アディポサイトカインである血清レプチン、アディポネクチン値を日米の小児で比較し、小児のインスリン抵抗性に関連すると考えられるアディポサイトカインの人種差に関する検討、研究を行った。

B. 研究方法

9～10 歳の日本の小児 290 名、同年齢の米国の小児 304 名について、身体的測定として身長、体重、体脂肪測定器(タニタ体脂肪率 TBF-300)による体脂肪率を測定し、血液検査によりアディポサイトカインである血清レプチン、アディポネクチンを測定した。体格(肥満)の指標として BMI、体脂肪率(%)を用い、日米小児間での血清レプチン、アディポネクチン値との関連を比較検討した。なお、身体的測定、血液検査については、両国ともあらかじめ保護者にインフォームドコンセントを得た上で実施した。

C. 研究結果

BMI と血清レプチン値(ng/ml)は、日米小児とも正の相関(日本小児 $r=0.78$, $p<0.001$ 、米国小児 $r=0.69$, $p<0.001$)を示した(図 1)。また、BMI と血清アディポネクチン値($\mu\text{g/ml}$)は日米小児とも負の相関(日本小児 $r=-0.30$, $p<0.001$ 、米国小

児 $r=-0.338$, $p<0.01$) がみられた(図 2)。日米小児とも体脂肪率(%)と血清レプチン、アディポネクチン値の関係においても BMI と同様の傾向がみられた(結果未掲載)。日本小児の平均 BMI は $17.8 \pm 0.13 \text{ kg/m}^2$ 、平均血清アディポネクチン値は $12.7 \pm 0.3 \mu \text{ g/ml}$ 、米國小児の平均 BMI は $20.7 \pm 0.3 \text{ kg/m}^2$ 、平均血清アディポネクチン値は $14.5 \pm 0.4 \mu \text{ g/ml}$ であった(表 1)。

D. 考察

日米小児とも、体格(肥満)の指標となる BMI、体脂肪率(%)は、血清レプチン値とは正の相関、血清アディポネクチン値とは負の相関を示した。平成 14 年度の我々の研究結果より、日本の小児においてもインスリン抵抗性とアディポサイトカインとの関連が示唆される結果が得られており、本年の結果と併せると、日本の小児だけでなく、米國小児においてもインスリン抵抗性とアディポサイトカインとの関連があると考えられた。しかし、同じ BMI で比較すると、特に血清アディポネクチン値は日本小児においてより低値であった。また、日本小児は米國小児と比べ平均 BMI が低い、即ち肥満傾向が弱いにもかかわらず血清アディポネクチン値がより低値であるという結果が得られた。血清アディポネクチン値は、肥満者においてより低値であるという結果が小児においても得られているが、同様の BMI でも血清アディポネクチン値に日米小児間での人種差があることは、肥満やインスリン抵抗性をきたす遺伝的素因に差があることが示唆され、特に日本小児では米國小児と比べ、肥満がさほど顕著でなくともインスリン抵抗性を来しやすい可能性があると思われた。従って、食生活に代表される環境的素因である生活習慣に介入する際には、人種間でその脂肪摂取量の上限に相違をもたせることが必要と認識し、介入プランを作成することが肝要であると考えられた。

E. 結論

日米小児のインスリン抵抗性とアディポサイトカインの間にはともに相関があると思われたが、その人種差が存在する可能性が示唆された。

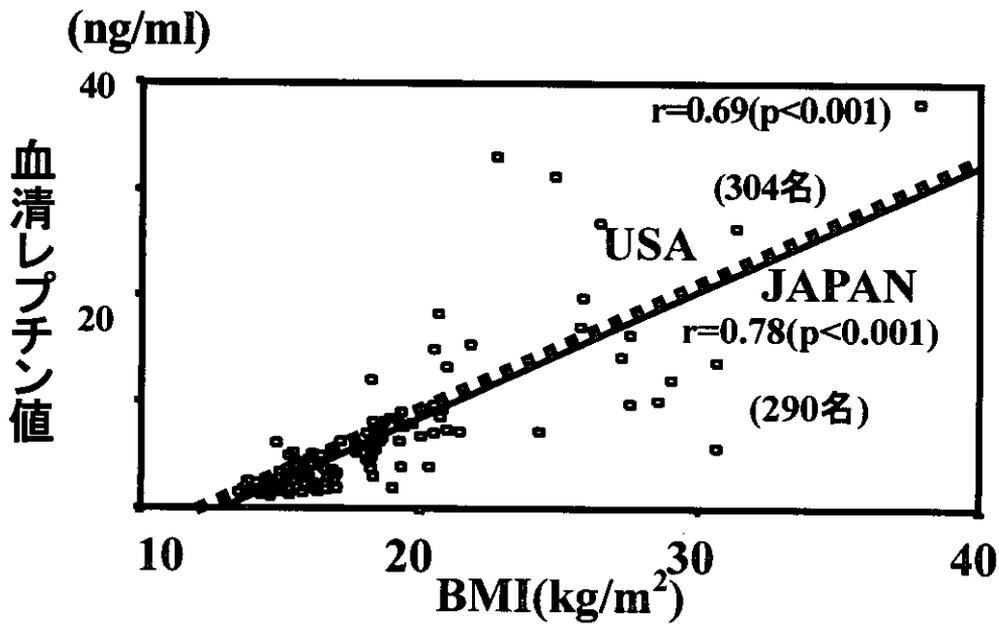


図1.小児の血清レプチン値と肥満との関係

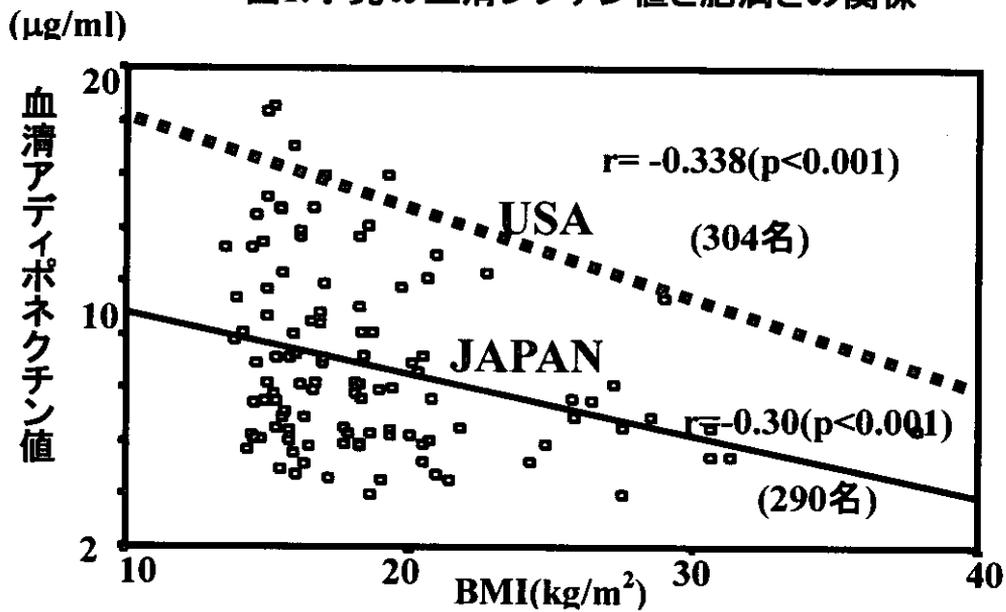


図2.小児の血清アディポネクチン値と肥満との関係

	血中濃度		p
	日本	アメリカ	
アディポネクチン	12.7±0.3	14.5±0.4	<0.05
(µg/ml)	(n=290)	(n=304)	
BMI	17.8±0.13	20.7±0.3	<0.01
(kg/m ²)	(n=290)	(n=304)	

表1.日米小児の血清アディポネクチン値とBMI

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)
平成 15 年度分担研究報告書

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 貴田嘉一 愛媛大学医学部小児科教授)

肥満児における血中酸化 LDL レベルの検討

研究要旨

酸化ストレスの増加により酸化変性を受けた low-density lipoprotein (LDL)は直接マクロファージに取り込まれ動脈硬化を引き起こすが、小児の検討成績は未だ報告がない。肥満児 35 例と同年齢非肥満児 19 例を対象とした。酸化 LDL は ELISA キットで測定した。肥満児の酸化 LDL は 61.0 ± 3.1 U/L と同年齢非肥満児の 49.1 ± 2.7 U/L より有意に高値であった($p < 0.001$)。酸化 LDL は体重、腹囲、腹囲臀囲比、AST、ALT、尿酸、トリグリセリド(TG)、総コレステロール(T.Chol)、LDL-コレステロール、アポ B、アポ B/アポ A1 などと有意に相関し、肥満児における酸化ストレス増加と動脈硬化の進展の指標と考えられる。

研究協力者:朝山光太郎

(産業医科大学小児科助教授)

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

酸化ストレスの増加により酸化変性を受けた low-density lipoprotein (LDL)は直接マクロファージに取り込まれ動脈硬化を引き起こす。最近、酸化 LDL(oxLDL)の測定が直接可能となり、酸化ストレスの良い指標となることが判明しつつある。酸化 LDL は動脈硬化の良い指標となるとされているが、小児においては oxLDL を測定した成績は未だ報告されていない。肥満は酸化ストレスを増加させる要因であることが成人における研究で明らかにされているが、今回我々は肥満児における血中 ox LDL レベルについて検討した。

B.研究方法

山梨大学医学部小児科肥満外来を受診した肥満児 35 例(男児 21 例、 10.6 ± 0.3 歳;女児 14 例、 10.0 ± 0.3 歳; $M \pm SEM$)と一般外来を受診した同年齢非肥満児 19 例(男児 12 例、 11.5 ± 0.8 歳;女児 7 例、 11.4 ± 1.4 歳)を対象とした。肥満度は肥満男児が $53.0 \pm 4.1\%$ 、肥満女児が $43.3 \pm 4.4\%$ 、腹囲は肥満男児 85.6 ± 2.7 cm、 80.1 ± 3.2 cm と男女間にやや差があった。肥満女児検体はインフォームドコンセントを得た後空腹時採血し、oxLDL を Mercodia 社製 ELISA キットで測定した。

C.研究結果

肥満児の酸化 LDL は 61.0 ± 3.1 U/L と同年齢非肥満児の 49.1 ± 2.7 U/L より有意に高値であった($p < 0.001$)。肥満児の oxLDL と身体計測指標の相関を表 1 に示す。血中 oxLDL は年齢、身長とは相関し

なかったが、体重、腹囲、腹囲臀囲比と有意な正の相関を示した。一方、肥満度や体脂肪率と oxLDL の相関は有意ではなかった。肥満児の oxLDL と血液生化学所見との相関を表 2 に示す。血中 oxLDL は AST、ALT、尿酸、トリグリセリド(TG)、総コレステロール(T.Chol)、LDL-コレステロール、アポ B、アポ B/アポ A1 と良好な正の相関関係を示した。肥満児 19 例(男児 10 例、女児 9 例)で内臓脂肪は oxLDL と $r=0.439$ ($p < 0.05$)と有意な正相関を示した。皮下脂肪面積、内臓脂肪面積皮下脂肪面積比とは有意な相関は認めなかった。

D.考案

肥満児では oxLDL が腹囲や内臓脂肪増加の程度に比例して上昇していた。肥満児では小児期より酸化ストレスが増加しており、動脈硬化の進展を促している可能性がある。

E.参考文献

Myara I, Alamowitch C, Michel O, et al.: Lipoprotein oxidation and plasma vitamin E in nondiabetic normotensive obese patients. *Obes Res* 11: 112-20, 2003.

表1 血中oxLDLと身体計測値の相関

	相関係数	p値(n=35)
年齢	0.300	N.S
身長	0.216	N.S
体重	0.355	p<0.05
腹囲	0.443	p<0.005
WHR	0.421	p<0.005
%FAT	0.215	N.S
肥満度	0.256	N.S

表2 血中oxLDLと血液生化学指標の相関

	相関係数	p値(n=35)
AST	0.683	p<0.001
ALT	0.667	p<0.001
尿酸	0.611	p<0.001
TG	0.506	p<0.005
T.Chol.	0.698	p<0.001
HDL-C	-0.315	n.s.
LDL-C	0.692	p<0.001
apo A1	-0.300	n.s.
apo B	0.792	p<0.001
B/A1	0.713	p<0.001
IRI	0.192	n.s.

厚生科学研究補助金（難治性疾患克服事業）

平成 15 年度分担研究報告書

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 貴田嘉一 愛媛大学医学部小児科教授）

小児における HDL 粒子サイズ測定の意義について

研究要旨

平成 15 年度は、動脈硬化危険因子と HDL 代謝との関連を明らかにする目的で、HDL 粒子サイズと動脈硬化関連因子との関係を検討した。その結果、HDL 粒子の小型化は低 HDL-C、高 TG などの動脈硬化形成性の脂質代謝を反映し、一方、HDL 粒子の大型化は、抗動脈硬化性の脂質代謝を反映することが明らかとなった。

研究協力者

有阪 治（獨協医科大学小児科教授）

1.61) で解析して、HDL 粒子径を測定した。

共同研究者

沼田道生、小嶋恵美、今高麻理子
（獨協医科大学小児科）

C 研究結果

(1) HDL 粒子径に男女差はなかった (11.4 ± 0.61 nm (平均 \pm SD) vs. 11.4 ± 0.5)。

A. 目的

小児における高比重リポ蛋白 (HDL) 粒子径測定の意義を明らかにする。

(2) 思春期前年齢 (10 歳未満) と思春期年齢 (10 歳以上) の比較でも、HDL 粒子径に年齢差は認められなかった (11.8 ± 0.55 nm [n=146] vs. 11.5 ± 0.62 [n=122])。

B. 研究方法

対象は 7 歳～13 歳の児童、生徒 268 名 (男子 137 名、女子 131 名)。HDL 粒子径は、Perusse らの方法 (2001) に基づき、4～25% の polyacrylamide gradient gel 上で血清検体と標準物質を泳動させた後に脂肪染色し、泳動像をスキャナー (Epson GT-6500) にて取り込み、画像データをコンピュータソフト (NIH Image

(3) HDL 粒子径と動脈硬化関連因子との相関で有意差を認めたものは、HDL-C ($r=0.363$, $p<0.01$)、ApoAI ($r=0.31$, $p<0.05$)、AI ($r=-0.316$, $p<0.05$) および BMI ($r=-0.138$, $p<0.05$) であった。一方、TC、LDL-C、ApoB、肥満度および血圧との間には有意な相関は認められなかった。

(4) TG との関係では、HDL 粒子径が 11nm 以下の場合に、有意な負の相関を認めた

($r=-0.546$, $n=75$, $p<0.05$)。

D 考察とまとめ

HDL は LDL に比べてその代謝が複雑であるが、HDL 粒子径の変化は、流血中 HDL 粒子の末梢からのコレステロールの取り込み、輸送および他のリポ蛋白への放出の状態を反映する。HDL 粒子サイズに影響する因子として、LCAT、リポ蛋白間のコレステロールエステルと TG の相互交換をつかさどるコレステリルエステル転送蛋白 (CETP)、リン脂質転送蛋白 (PLTP)、および HDL 中の TG を水解して粒子を小型化する肝性 TG リパーゼなどがあげられる。また、CETP や PLTP は脂肪細胞から分泌されるので、肥満やインスリン抵抗性状態でその作用が増強し、HDL 粒子を小型化する方向に作用する。

今回の検討より、HDL 粒子の小型化は低 HDL-C、高 TG などの動脈硬化形成性の脂質代謝を反映し、一方、HDL 粒子の大型化は抗動脈硬化性の脂質代謝を反映することが明らかとなった。しかし、HDL 粒子径と HDL-C 濃度との相関が必ずしも高くなく ($r=0.363$)、さらに TC や LDL-C との間に相関が認められなかったことより、HDL 粒子サイズは動脈硬化性脂質代謝を反映する指標として、従来の血清脂質値とは異った意義を持つものと考えられた。

HDL 粒子の小型化は、高 TG・低 HDL-C を特徴とする脂質異常を反映する代謝指

標であると考えられた。

E 報告

Numata M: High-density lipoprotein particle size in children: relation to atherogenic dyslipidemia

Clin Pediatr Endocrinol 2004, in press