

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；小児の生活習慣病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)

4 年後の血圧と現在の血圧および身体計測値との関連に関する研究

研究要旨

将来の血圧を予測する因子を明らかにするために、健常男子 266 名、小学校 1 年生から 4 年生に身体計測および血圧測定を行い、4 年後に再び身体計測および血圧測定を行った。4 年後の収縮期および拡張期血圧は、開始時の血圧と最も密接な関連があった。次に、収縮期では体重が、拡張期では身長が関連していた。成人後の高血圧を予防するためには、小児期から積極的に血圧を測定し、正常～高血圧域の小児に対して、生活指導を行うことが望ましいと考えられた。

研究協力者

内山聖

(新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野教授)

協同研究者

菊池透、長崎啓祐、樋浦誠、小川洋平

収縮期血圧では、身長よりも体重と関連していた理由として、肥満小児の増加によると考えられる。

将来の血圧を予測するには、現時点での血圧測定が重要である。成人後の高血圧を予防するためには、小児肥満の対策だけでは、不十分であり、小児期から非肥満小児に対しても積極的に血圧を測定し、正常～高血圧域の小児に対して、生活指導を行うことが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

小児期からの高血圧対策を効率よく行うためには、対象の選定が重要である。そのためには、どのような小児が将来高血圧になるのかを検討する必要がある。我々は、将来の血圧と現在の身体計測値や血圧との関連を明らかにするために、以下の検討を行った。

B. 研究の対象と方法

対象は新潟県見附市の健常男子 266 名、小学校 1 年生から 4 年生に身体計測および血圧測定を行い、4 年後に再び身体計測および血圧測定を行った。4 年後の血圧と開始時の身長、体重、身長 SD スコア、肥満度および血圧との関連を単回帰分析、ステップワイズ重回帰分析で検討した。

C. 研究結果

4 年後の収縮期血圧は、開始時の収縮期血圧と最も密接な関連があり、次に体重が関連していた。4 年後の拡張期血圧は、開始時の拡張期血圧と最も密接な関連があり、次に身長が関連していた。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。

X；現在の血圧、Y；4 年後の血圧

収縮期血圧； $Y=0.703X+38.238$

拡張期血圧； $Y=0.504X+27.68$

D. 考案

収縮期血圧、拡張期血圧とも現在の血圧が、4 年後の血圧と最も関連が強かった。また、血圧上昇は身長増加と密接に関連すると言われているが、

表1、開始時の身体計測値および収縮期血圧と4年後の収縮期血圧との関連

独立変数	単回帰分析		SW重回帰分析		
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>F</i>	
身長	0.437	<0.0001		NS	R=0.644 p<0.0001
体重	0.491	<0.0001	0.291	21.523	
身長SDS	0.221	<0.001	-0.121	4.552	
肥満度	0.315	<0.0001		NS	
収縮期血圧	0.605	<0.0001	0.493	76.061	

表2、開始時の身体計測値および拡張期血圧と4年後の拡張期血圧との関連

独立変数	単回帰分析		SW重回帰分析		
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>F</i>	
身長	0.292	<0.0001	0.215	15.501	R=0.495 p<0.0001
体重	0.267	<0.0001		NS	
身長SDS	0.122	<0.05		NS	
肥満度		NS		NS	
拡張期血圧	0.448	<0.0001	0.408	55.923	

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）

小児の生活習慣病予防プログラム

研究要旨

小児の生活習慣病予防のシステム確立を目的として研究した。本年度は生育歴と生活習慣病の発症にどのような関係があるかを検討した。中学 1 年生の 1000 余名の出生時から 3 歳までの体重の増加率を、それぞれの体重パーセンタイルとして表示した。その増加が 50 以上のものを増加群とした。この体重増加群では中学 1 年時の過体重度が非増加群に比べ有意に高かった。この結果からすでに 3 歳までの体重増加傾向が中学生の体重と相関していることが示唆された。出生から比較的早期の生育状況はその後の肥満の発症の予知因子の一つになる可能性があり、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うると考えられた。

研究協力者

大関武彦（浜松医科大学小児科教授）

協同研究者

中川祐一、中西俊樹、藤澤泰子、李仁善
（浜松医科大学小児科）

荒木田美香子、安梅勅江、松本友子
（同 看護学科）

A. 研究目的

生活習慣病の検診システムを確立することにより、その予防や QOL の改善を目的として研究を行った。今年度は特に肥満・糖尿病の生育歴を検討することにより、発症機序の解明や予防法を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

静岡県西部地区の農山村地域の小学生・中学生を対象とした。行政および学校と検診・指導について協議してシステムを検討した。中学 1 年生の全学童・生徒およびその家族に対し、検査・調査内容について文書にて説明した。研究参加の希望のあったものを対象とし同意文書で意志を確認した。原則として全員の参加を目標とした。

3 年間で対象となった静岡県西部 農山村部の中学 1 年生は 1064 名（男児 725 名、女児 640 名）である。生育歴の収集、

身体計測による過体重度の算出、HbA1c の測定を行った。

3 歳時体重パーセンタイルから出生時体重パーセンタイルを減じ、50 以上を体重増加群、50 未満を体重非増加群とし、それぞれの群の中学 1 年時の過体重度を比較検討した。低出生体重児 49 名（男／女：20／29）は例数が少ないため 今回はそれを除き解析を行った。

C. 研究結果

出生時体重パーセンタイルから 3 歳における体重パーセンタイルまでの増加率が 50 以上である児を体重増加群（男／女；38／35）では、中学 1 年生における過体重度が有意に高値をとった。男子の体重増加群の平均値±標準偏差は 12.849±18.181（n=38）であり、非増加群では 5.567±14.998（517）と有意（p=0.0046）に増加群が高値であった。女子でも増加群で 11.045±18.976（35）、非増加群では 2.196±14.727（474）と有意差（p=0.0006）を認めた（図参照）。

HbA1c が標準範囲を超えたのは全対象者の中で 1 名であり、有意差は認められなかった。

乳幼児期の急速な体重の増加は中学生までの体重増加と相関することが示された。

D. 考察

生活習慣病の中で肥満・2 型糖尿病の発

症要因として、子宮内の発育不全、出生後の急速な体重の増加の2点が注目されている。これらについての検討は、生活習慣病の発症機序の解明に寄与し、また新生児医療や小児の成長学的な側面から大きな意義があると考えられる。

今回は出生から3歳までの発育と増加速度とそれ以降の体重増加の状態を比較した。男女ともに乳幼児早期の体重急速増加群においては中学一年時の平均過体重度は有意に高値であった。このことは乳幼児期の体重が急速に増加することが、後の体重増加と相関することが示された。すなわちこれが肥満の発症と関連する因子の少なくとも一つであると考えられる。現在これに引き続き詳細な検討を継続中であるが、3歳時の過体重群と体重急速増加群は必ずしも同一ではなく、この時点での体重増加の持つ意味を解析する必要がある。

肥満は2型糖尿病の中心的要因とされ、体重の急速な増加と糖尿病の発症との関連の検討は重要な意味を持っている。今回はHbA1cの上昇した児は1名のみであり、統計学的検討はなしであった。小児期の2型糖尿病の頻度は、近年の本邦では増加傾向にあるとされているものの、成人と比較すると低率である。最終的には成人期の肥満および2型の糖尿病との関連を明確にすることが目標であり、今後より長いrangeを見据えた検討が必要となろう。

胎児期・乳幼児期の発育の意義／今まで知られていない肥満・2型糖尿病の促進機序／肥満・糖尿病における頻度／低出生体重児の予防・養育指針／人種的差異などが研究の総括と今後の展望となろう。

本年度のまとめは以下の通りである。

1) 乳幼児期の急激な発育とその後の肥満・糖尿病などのリスクとの関連を中学1年生1064名(男児725名、女児640名)について検討した

2) 出生時から3歳時体重までの増加が著しい群(男/女;38/35)では中学1年生における過体重度が有意に高値をとった。

3) 乳幼児期の急速な体重の増加は中学生における過体重と相関することが示された。今後より長期にわたる疫学的検討および2型糖尿病患者についての解析が必要である。

E. 結論

(1) 生育歴と生活習慣病の発症にどのような関係があるかを中学1年生の1064名について検討した。

(2) 出生時から3歳までの体重パーセントイルの増加が50以上のものを増加群とすると、中学1年時の過体重度が非増加群に比べ有意に高かった。

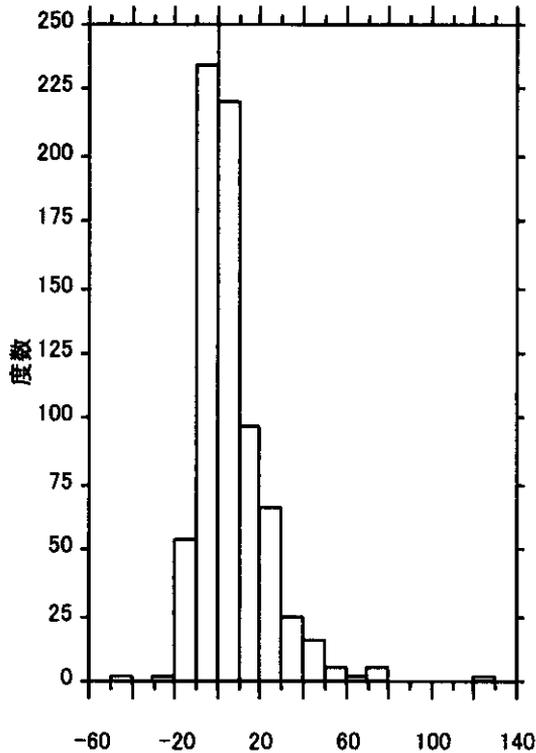
(3) この結果からすでに3歳までの体重増加傾向が中学生の体重と相関していることが示唆され、出生から比較的早期の生育状況はハイリスク群の早期発見および予防的介入の指標となりうると考えられた。

- 1) Li R, Nakagawa Y, Nakanishi T, Fujisawa Y, Ohzeki T: Different responsiveness in body weight to 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by glycyrrhetic acid treatment in obese and lean Zucker rats. *Metabolism* (in press)
- 2) Liu Y, Nakagawa Y, Wang Y, Li R, Li X, Ohzeki T, Friedman T: Leptin activation of corticosterone production in hepatocytes may contribute to the reversal of obesity and hyperglycemia in leptin-deficient *ob/ob* mice. *Diabetes* 52: 1409-1416, 2003.
- 3) Fujisawa Y, Miyamoto T, Furuhashi, K, Sano S, Nakagawa Y, Ohzeki T: Congenital nephrogenic diabetes insipidus due to a novel mutation in V2-receptor gene and associated with 21-trisomy. *Pediatr Nephrol* (in press)
- 4) 大関武彦、中川祐一、三枝弘和: 肥満症の発症における胎児期・新生児期の意義。肥満研究 9: 268-274, 2003.
- 5) 大関武彦: 学童期の肥満と対策。日医雑誌 130: 45-49, 2003.
- 6) 大関武彦、中川祐一、中西俊樹、藤澤泰子: 成人の肥満・肥満症。小児科診療 66: 925-932, 2003.
- 7) Asayama K, Ohzeki T, Sugihara S, et al: Criteria for medical intervention in obese children. *Pediatr Int* 45: 642-646, 2003

ヒストグラム

分割変数:性別

群:1.00

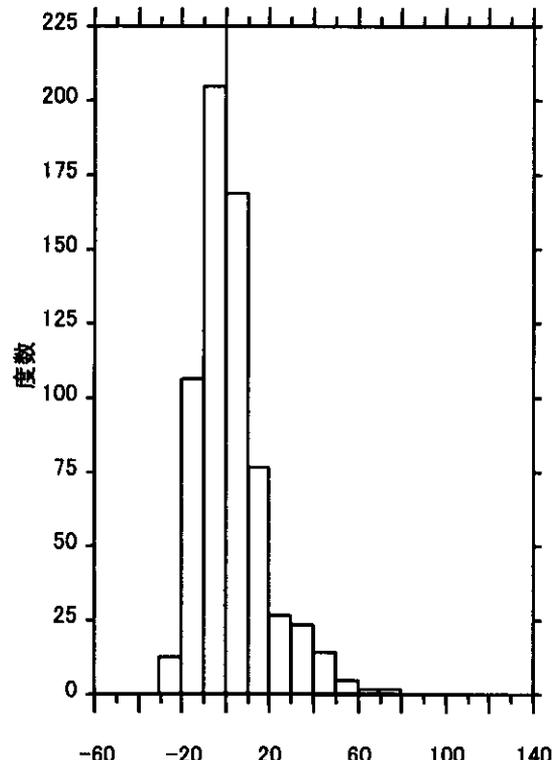


肥満度
男児

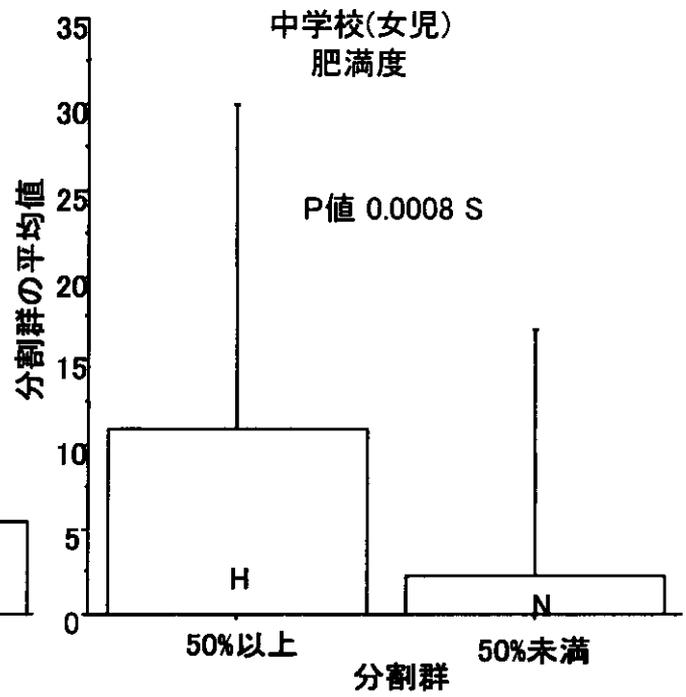
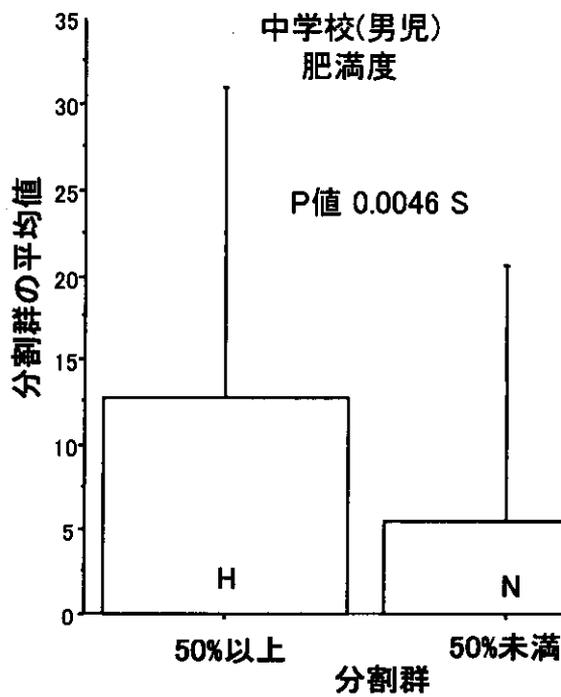
ヒストグラム

分割変数:性別

群:2.00



肥満度
女児



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)

小児の FMD 正常値と家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体例における
動脈硬化進展様式に関する研究

研究協力者:岡田知雄

(日本大学医学部小児科助教授)

協同研究者:吉野弥生、能登信孝、黒森由紀、

宮下理夫、原光彦、原田研介

(日本大学医学部小児科)

合径)、Stiffness parameter ($\beta = \ln(Ps/Pd) \times (d/s-d)$), Ps 収縮期血圧、Pd 拡張期血圧、s 収縮期血管内径、d 拡張期血管内径)である。これらと年齢、血圧やコレステロール値との関係を検討した。

C. 研究結果

C 群 負 荷 前 の 血 管 径 は $3.66 \pm 0.73\text{mm}$ (2.2~4.9mm)、前腕負荷後の最大 FMD(%) は $13.7 \pm 5.4\%$ (6.6~22.8%)、GTN 負荷後最大 FMD(%)は $22.5 \pm 4.4\%$ (15.0~27.5%)であった。C 群負荷前血管径と年齢、性、BMI との有意な関係はなかったが、負荷前血管径と前腕負荷最大 FMD($r=0.65$) および GTN 負荷最大 FMD($r=0.56$)との間に有意な逆相関が得られた。C 群負荷前血管径別($\geq 4\text{mm}$ と $< 4\text{mm}$)の最大 FMD(%)はそれぞれ $10.6 \pm 3.6\%$ ($10^{\text{th}}=6.8\%$)、 $16.3 \pm 5.9\%$ ($10^{\text{th}}=9.0\%$)と有意差($p<0.01$)が認められ、6%以上($\geq 4\text{mm}$)、9%以上($< 4\text{mm}$)が正常値として推定された。一方、FH 群で 4 例に頸動脈エコー上プラークが認められた。FH 群の前腕負荷後の最大 FMD(%)は $9.2 \pm 4.6\%$ (5.7~22.5%)と有意($p<0.01$)に C 群に比べ低値をとった。C 群の血管径別正常値を基準として FH 例を検討すると、鋭敏度 75%、特異度 91%で内皮障害を伴う動脈硬化病変の存在を FMD で診断しえた。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症 FH ヘテロ接合体は成人期に粥状効果を呈する。この経過が潜在的にどのような血管機能障害として進行し、臨床的に顕在化した血管病変となってゆくのか、FMD(flow mediated dilatation)の手法を用い人生早期から観察し得れば、動脈硬化の進展様式に関する知見として冠動脈疾患の小児期からの予防に貢献すると考えられ本研究を行った。

B. 研究方法

冠危険因子のない健常例 30 例(C 群:年齢 17.4 ± 5.0 歳、BMI $21.2 \pm 2.2\text{kg/m}^2$)とヘテロ接合体性 FH15 例(FH 群:年齢 19.1 ± 7.4 歳、BMI $21.6 \pm 2.8\text{kg/m}^2$)に前腕駆血(SysBP+50mmHg)5 分およびニトログリセリン(GTN0.3mg 舌下)投与による負荷を施行し、13MHz リニアプローブで計測した上腕動脈内径を両群で比較した。総頸動脈エコー法は、Toshiba 製超音波断層装置(SSA380-A)と AcusonSequoia7.5-10MHz リニアプローブを用いた。測定項目は IMT(中膜内膜複

D. 考察

小児において%FMD を判定する際には、血管径によりその反応性が異なる可能性があり、注意を要することが今回の検討からしられた。特に血管径が4mm未満では4mm以上群と比べて有意に%FMDは高く出る。FHヘテロ接合体の小児例では、正常と比べて明らかに血管中内膜肥厚がStiffnessの増大に先行することが示唆された。また、FH例では、血管にプラークを認めない例では%FMDは必ずしも有意な低下を示してはいず、また、プラークの存在した例では、必ず正常例より有意に%FMDは低下を示した。すなわち、血管内皮障害の病理変化の進行程度や血管中膜筋層レベルの浸襲の程度が、このような血管機能障害の表現の違いとしてあらわれるのではないだろうか。

reserve in children with Kawasaki disease. Heart87, (6):559-65, 2002

E.結論

1. 小児のFMDの判定には血管径に拠る反応差に注意しなければならない。
2. 血管にプラークの存在するFH例では、明確にFMDは低下していた。
3. IMT肥厚例であるFH例でもFMDが低下しているとは限らない。

F.発表

論文発表

Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Harada K. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions.

Pediatrics. 2001May;107(5):1095-9

Noto N, Karasawa K, Kanamaru H, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, Harada K.

Non-invasive measurement of coronary flow

厚生労働科学研究（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）

肥満児の運動療法－レジスタンス運動の効果

研究要旨

肥満児とその家族を対象にチューブを用いたレジスタンス運動を指導し、体組成や運動意識の変化を調査した。運動参加群では運動参加後に筋量の増加が認められ、BMI、体脂肪率、内臓脂肪量（VFA）などの肥満に関する指数は改善し、レジスタンス運動の効果である可能性が考えられた。今回は運動方法や内容は個人レベルで行うよう指導したが、安全面や技術面で不都合をきたし症例はなく、運動療法の一つとして十分受け入れられた。チューブを用いたレジスタンス運動は小児においても安全で手軽に行え、肥満治療に有効であることが示されたが、今後は対象年齢ごとに適した方法と内容についての検討が必要と考えられる。また、レジスタンストレーニングによって、どのような体力が変化したかをより客観的に評価することが達成感や継続のためにも不可欠であると考えられた。

見出し語：小児肥満、レジスタンス運動、チューブ、筋量、体脂肪

研究協力者：衣笠昭彦

（京都府立医科大学小児科）

共同研究者：井上文夫

（京都教育大学体育学科）

藤原寛（京都府立医科大学小児科）

A. 研究目的

肥満児の運動指導において、筋肉量を維持、増量することで基礎代謝量は増大し、運動消費エネルギー量は効率よく消費する。しかし、肥満児やその家族が肥満改善といった漠然な目標に対して、単調な運動を日常的に継続するだけ長続きしない。そこで、肥満改善や体力の維持向上のための運動指導として、気軽さや安全性に優れ、運動時の基本動作の習得と筋量の維持、増量させる効果が期待できるチューブを用いたレジスタンス運動を指導し、体組成や運動意識の変化を観察した。

B. 研究対象と方法

【対象】京都府立医科大学小児科肥満外来を受診した児32名（男児18名、女児14名）で、このうち運動指導を受けたものは11名（男児6名、女児5名）で、受けなかったものは21名（男児12名、女児9名）であった。

【方法】運動参加時にチューブによるレジスタンス運動を指導し、その前後に以下の測定項目について運動に参加していないものと比較検討した。測定項目は身長、体重、肥満度、BMI、胸囲、腹囲、体脂肪率、内臓脂肪量（VFA）、筋量であり、体脂肪率、内臓脂肪量、筋量はインピーダンス体脂肪測定器（ボディープランナー、YAMATO）で測定した。筋量は全身、上腕部、脚部においてそれぞれ1～8段階で評価した。経過観察期間は3ヶ月～6ヶ月（平均4ヶ月）であった。

C. 研究結果

- 1) BMIの変化：図1に示すように、運動参加群では運動参加後にBMIは有意ではないが低下する傾向がみられたが、非参加群では明らかな変化は見られなかった。
- 2) 体脂肪率の変化：図2に示すように、体脂肪率は、運動前では運動参加群と非参加群で有意差はなかったが、運動後では運動参加群が有意に低値であった。図3のように内臓脂肪量は運動参加群では運動後に有意に低下し、非参加群では逆に増加した。
- 3) 筋量の変化：図4に示すように運動参加群では運動参加後に筋量の増加がみられた。

D. 考察

今回運動参加群に内臓脂肪量の低下や筋量の増加がみられたが、運動指導時にはレジスタンス運動だけでなく、有酸素運動も指導しており、また、日常的に自宅でどの程度レジスタンス運動を継続しているかも影響する。従って、それらの原因がレジスタンス運動のみによるという明確な根拠は得られなかったが、運動指導により日常的な運動量の増加がみられた結果と考えられた。小児期は個人差も大きく、トレーニングの開始時期としていつが最適かについては明確な結論は得られなかったが、思春期前より個々の発育段階に応じて指導することが可能と考えられた。今後、症例を増やして検討を行っていきたい。

E. 結論

小児肥満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指導は有効と考えられ、今後、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となると考えられた。

F. 文献

Owens S et al.: Effect of physical training on total and visceral fat in obese children. *Med Sci Sports Exerc* 31: 143-148, 1999

LeMura LM, Maziekas MT: Factors that alter body fat, body mass, and fat-free mass in pediatric obesity. *Med Sci Sports Exerc* 34: 487-496, 2002

Sothorn MS: Exercise as a modality in the treatment of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 48: 995-1015, 2001

G. 研究発表

1. 論文発表

木崎善郎、藤原寛、井上文夫：肥満児の運動指導は？ 肥満と糖尿病 2：40-41、2003

井上文夫、藤原寛：自覚的運動強度は？ 肥満と糖尿病 2：42-43、2003

井上文夫、衣笠昭彦：病気の時の食事療法-単純肥満- 小児科 44：1615-1621、2003

井上文夫、衣笠昭彦：小児肥満の予後. 小児科臨床 56：2405-2413、2003

藤原寛、井上文夫、木崎善郎、衣笠昭彦：肥満児とその家族を対象とした運動指導（第二報）-五年間の取り組みと今後の展望-。肥満研究 9：70-75、2003

井上文夫、藤原寛、衣笠昭彦、白木文代、浅野弘明：京都府下における児童生徒の肥満・やせの頻度について。京都教育大学紀要 104：印刷中、2004

2. 学会発表

藤原寛、井上文夫、木崎善郎、衣笠昭彦、杉本徹：身長の急速な増加に伴う肥満児の肥満判定の検討. 第106回日本小児科学会学術集会、2003. 4. 27. 福岡

藤原寛、井上文夫、木崎善郎、杉本徹：肥満とアレルギー疾患の関連. 第50回日本小児保健学会、2003. 11. 15. 鹿児島

藤原寛、井上文夫、木崎善郎、衣笠昭彦：肥満児とその家族を対象とした運動療法（第三報）-レジスタンス運動の有用性について- 第24回日本肥満学会、2003. 11. 13. 千葉

井上文夫、藤原寛、衣笠昭彦：肥満児の血清脂質-新基準と旧基準との比較- 第24回日本肥満学会、2003. 11. 13. 千葉

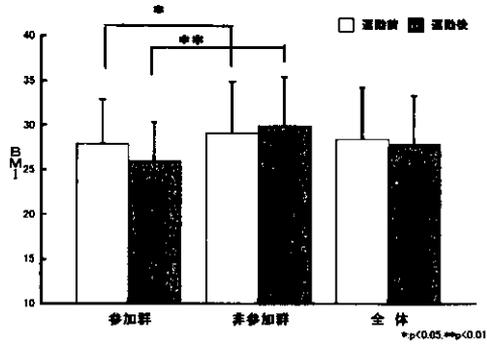


図1 運動によるBMIの変化

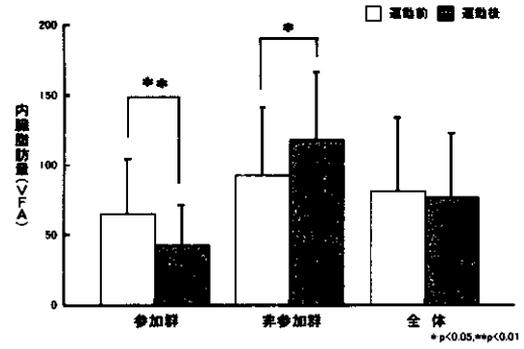


図3 運動による内臓脂肪量の変化

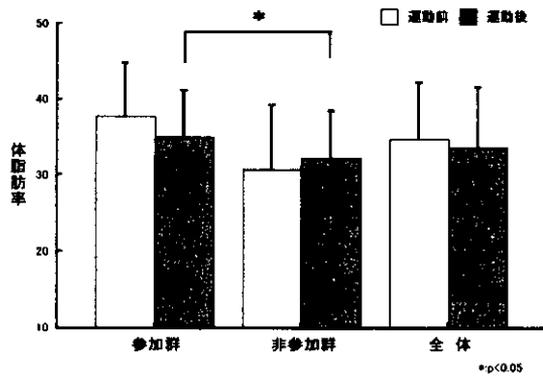


図2 運動による体脂肪率の変化

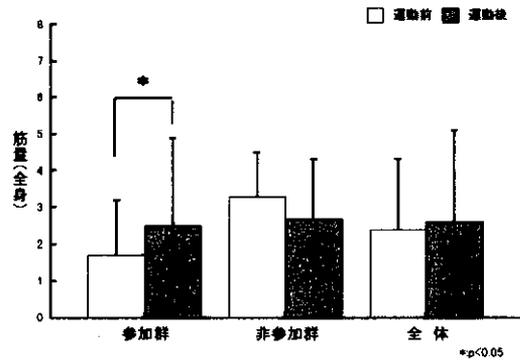


図4 運動による筋量の変化

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）

単純性肥満児の追跡調査－黒色表皮腫の有無と糖尿病

研究要旨

我々はこれまでに肥満外来の通院を中断後、糖尿病を発症した児を 2 例経験している（通院中断後 3 年 1 ヶ月の 19 歳女子と 4 年 2 ヶ月の 7 歳男子）。黒色表皮腫 (acanthosis nigricans, AN) はインスリン抵抗性の臨床的指標とされている。そこで平成 15 年度は、AN のある肥満児の長期的予後の調査を開始した。対象は、1992 年 3 月から 2003 年 8 月までに当科肥満外来を受診した単純性肥満児 204 人（男子 138 人、女子 66 人）。初診時年齢は 1.6-19.2 歳（平均 9.9 歳）、初診時肥満度は 18.2-177%（平均 59.7%）。肥満外来で継続管理できているのは、約 30%であった。AN 陽性児は全体の約 30%であった。通院期間中、肥満度の低下している児に AN の消失、肥満度の増加している児に AN の出現がみられた。中断児は数回受診しただけで通院を辞めるケースが多かった（10 回未満が 75%、5 回未満が 50%）。長期通院した児は年齢を理由に辞めているケースがほとんどであった。1 年以上通院が中断している児 136 人について電話調査を行ったところ、中断児では現在肥満が解消している児もみられた一方、肥満が継続、悪化している児も多くみられ、親が把握できていないケースもあった。通院を中断後 1 年一最大 7.1 年経過した今回の調査では、前記の 2 例以外には糖尿病発症者はいなかった。

単純性肥満児の長期的外来フォローは難しい。今後も、通院中断後の児について、引き続き追跡調査を行う必要がある。

研究協力者：杉原茂孝（東京女子医科大学附属第二病院小児科教授）

協同研究者：池崎綾子，岩間彩香，三浦直子，金恵淑，松岡尚史，伊藤けい子（東京女子医科大学附属第二病院小児科）

A. 研究目的

黒色表皮腫 (acanthosis nigricans, AN) はインスリン抵抗性の臨床的指標とされている。しかし、AN 陽性者がその後、インスリン抵抗性の病態から生ずる糖尿病などの生活習慣病を発症するか検討した報告はない。

我々はこれまでに肥満外来の通院を中断後、2 型糖尿病を発症した児を 2 人経験した（通院中断後 3 年 1 ヶ月の 19 歳女子と 4 年 2 ヶ月の 7 歳男子）。そこで今回、単純性肥満児の通院状況とその後の経過について検討した。

B. 研究方法

対象は、1992 年 3 月から 2003 年 8 月までに当科肥満外来を受診した単純性肥満児 204

人（男子 138 人、女子 66 人）。初診時年齢は 1.6-19.2 歳（平均 9.9 歳）、初診時肥満度は 18.2-177%（平均 59.7%）である。

現在も通院中の児を通院児、1 年以上通院を中断している児を中断児とした。カルテと電話調査により、AN の有無、初診時の年齢と肥満度、受診の経緯、最終受診時の年齢と肥満度、通院期間（受診回数）、現在の年齢と肥満度、糖尿病発症の有無などの情報を得た。AN は項頸部に見られたものを陽性とした。

C. 研究結果

肥満外来で継続管理できているのは、約 30%であった。AN 陽性児は全体の約 30%であった。

通院期間中、肥満度の低下している児に AN の消失、肥満度の増加している児に AN の出現がみられた。

中断児は数回受診しただけで通院を辞めるケースが多かった（10 回未満が 75%、5 回未満が 50%）（図 1）。長期通院した児は年齢を理由に辞めているケースがほとんどであった。

1 年以上通院が中断している児 136 人につ

いて電話調査を行ったところ、92人(67%)から回答が得られた。現在の年齢は5-22.8歳、現在の肥満度は1.8-106.9%である。肥満度低下が51人(55.4%)にみられ、内14人で肥満が解消していた。肥満度上昇が23人(25.0%)、不変が13人(14.1%)、不明が5人(5.4%)であった(図2)。即ち、中断児では現在肥満が解消している児もみられた一方、肥満が継続、悪化している児も多くみられ、親が把握できていないケースもあった。

通院児に糖尿病発症者はいなかった。また、通院を中断後1年~最大7.1年経過した時点では、既に治療中の2名以外、新たな糖尿病発症者はいなかった。

D. 考案

肥満による糖尿病などの合併症を予防していくことは非常に重要であるが、継続管理していくことは難しく、親の意識改善にも努めていく必要がある。

肥満児のANの臨床的意義について今後も長期的に調査を必要とする。

E. 結論

単純性肥満児の長期的外来フォローは難しい。今後も通院中断後の児について、引き続き追跡調査を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 三浦直子, 杉原茂孝, 他. 単純性肥満児における黒色表皮症と β アドレナリン受容体遺伝子多型との関連. 小児内分泌学の進歩 2003, ホルモンと臨床, 51:1021-1025, 2003
- 2) 池崎綾子, 杉原茂孝, 他. 肥満児におけるDXA法による体脂肪分布の検討—アディポサイトカインとの関連について. 小児内分泌学の進歩 2003, ホルモンと臨床, 51:1027-1032, 2003
- 3) 杉原茂孝. 小児糖尿病治療のポイント, 診断と治療, 91:1641-1645, 2003
- 4) 岩間彩香, 杉原茂孝, 他. 単純性肥満児における黒色表皮腫とインスリン抵抗性, アディポサイトカインとの関連. 日本小児科学会雑誌, 107:893-897, 2003
- 5) 池崎綾子, 杉原茂孝. 栄養 アディポサイトカイン, 小児科, 44:641-642, 2003

2. 学会発表

- 1) 香川麻子, 杉原茂孝, 他. 高度肥満を伴う家族性高コレステロール血症の入院治療経過(会議録). The Lipid, 14:416-417(2003.07)
- 2) 三浦直子, 杉原茂孝, 他. 単純性肥満児におけるAcanthosis Nigricansと β アドレナリン受容体遺伝子多型との関連についての検討(会議録) 糖尿病 46巻臨増, S258(2003.04)
- 3) 杉原茂孝. 小児生活習慣病 2型糖尿病(会議録) 日本内分泌学会雑誌, 79:38(2003.04)
- 4) 松岡尚史, 杉原茂孝, 他. 体脂肪の身長増加に及ぼす影響(会議録) 日本小児科学会雑誌, 107:567(2003.03)
- 5) 池崎綾子, 杉原茂孝, 他. 肥満児におけるDXA法による体脂肪分布の検討(会議録), 日本小児科学会雑誌, 107:284(2003.02)

図1. 単純性肥満児の初診時から最終受診時までの期間

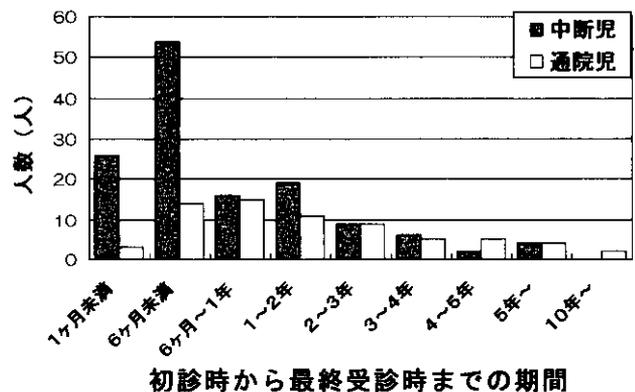
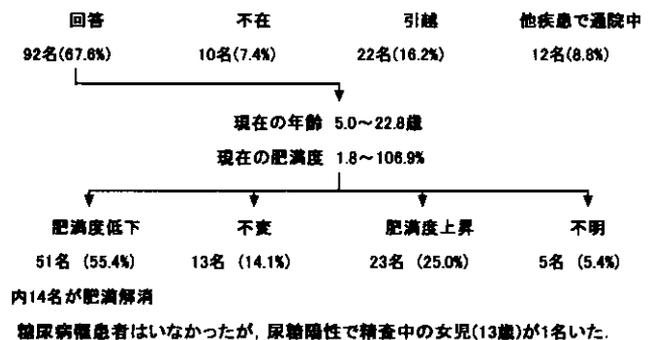


図2. 中断児の追跡調査—通院中断児136名の電話調査の結果.



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）

肥満児の動脈硬化リスクに関する研究

研究要旨

肥満小児の動脈硬化に関する検討として血管の形態・機能についての報告は殆どない。平成 14 年度の本研究で肥満小児の血管内皮機能は低下していることを報告した。

本年度は肥満小児の血管内皮機能と身体的特徴、生化学的合併症さらにアディポサイトカインとの関連について検討した。

肥満男児 55 名（6～15 歳）、肥満女児 39 名（6～15 歳）に対し、%flow mediated dilatation (%FMD) を実施した。また、各種身体計測、血液検査に加えレプチン、アディポネクチン、PAI-1 および高感度 CRP の測定を行った。

その結果、①%FMD は男児では年齢と負の相関を認めたが女児では相関しなかった。②%FMD は体脂肪量と負の相関がみられ、身体計測値の中で特に腹囲との関係が強い（男児； $r=-0.387$ 、女児； $r=-0.471$ ）。③アディポサイトカインのうち PAI-1（男児 $r=-0.374$ 、女児 $r=-0.314$ ）、レプチン（男児； $r=-0.288$ 、女児； $r=-0.255$ ）は %FMD と負の相関関係がみられた。

%FMD は内臓脂肪に影響を受けており、アディポサイトカインのうち PAI-1 と最も関連が強いと考えられた。小児においても内臓脂肪蓄積型肥満はより厳格な管理が必要であると思われる。

研究協力者

玉井 浩（大阪医科大学小児科）

してレプチン、アディポネクチン、PAI-1 および高感度 CRP の測定を行った。

A.研究目的

小児の肥満は増加傾向にあり、今後さらに日本人の 2 型糖尿病、動脈硬化性疾患の増加が予想される。しかし、現在まで肥満小児における動脈硬化に関する研究は少なく、特にその形態的変化・血管機能に関する検討は少ない。

本研究では肥満小児における動脈硬化の実態を調査し、そのリスクファクターを明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

① Elermajaer¹ の方法により %flow mediated dilatation (%FMD) を評価した。②頸部超音波により壁不整、プラークの形成を評価した。③身体測定および生体インピーダンス法による身体組成評価を行った。④TC、TG、HDL-C、MDA-C、GPT、IRI、FBS、UA を測定した。④アディポサイトカインと

C.研究結果

頸動脈超音波：全例で壁の不整、プラークの形成を認めなかった。

%FMD と身体計測値、身体組成値の関係：%FMD は男児では年齢と負の相関を認めたが女児では相関しなかった。%FMD は体脂肪量と負の相関がみられ、身体計測値の中で特に腹囲との強い相関関係がみられた（男児； $r=-0.387$ 、女児； $r=-0.471$ ）。

%FMD と血液生化学検査との関係：脂質との関連は HDL-C でみられたが TC、TG、LDL-C、MDA-C の間に相関関係はみられなかった。男児では IRI および尿酸値との間に %FM と負の相関関係がみられた。

%FMD とアディポサイトカインの関係：PAI-1（男児 $r=-0.374$ 、女児 $r=-0.314$ ）、レプチン（男児； $r=-0.288$ 、女児； $r=-0.255$ ）は %FMD と負の相関関係がみられた。アディポネクチンと高感度 CRP は %FMD との相関関係がみられなかった。

%FMD と身体計測値、身体組成値の関係

	female		male	
	r	p	r	p
age	-0.259	N.S.	-0.343	0.0099
height	-0.306	N.S.	-0.373	0.0047
weight	-0.392	0.0131	-0.366	0.0056
%IBW	-0.373	N.S.	-0.255	N.S.
waist	-0.472	0.0022	-0.387	0.0035
hip	-0.444	0.0042	-0.35	0.0084
%fat	-0.201	N.S.	-0.202	N.S.
fat	-0.37	0.0196	-0.315	0.0187

%FMD と生化学検査成績との関係

	female		male	
	r	p	r	p
Glu	0.058	N.S.	-0.2	N.S.
IRI	-0.198	N.S.	-0.274	0.0429
HbA1c	0.042	N.S.	-0.318	N.S.
TC	0.219	N.S.	-0.019	N.S.
TG	0	N.S.	-0.169	N.S.
HDL-C	0.324	0.0434	0.265	0.05
LDL-C	0.058	N.S.	-0.126	N.S.
MDA-C	-0.091	N.S.	-0.092	N.S.
GPT	-0.17	N.S.	-0.199	N.S.
UA	-0.314	N.S.	-0.421	0.0012

%FMD とアディポサイポカインとの関係

	female		male	
	r	p	r	p
PAI-1	-0.394	0.0124	-0.374	0.0046
leptin	-0.255	N.S.	-0.288	0.0358
adiponectin	0.291	N.S.	0.163	N.S.
ホモシチン	-0.251	N.S.	-0.164	N.S.
HS-CRP	-0.171	N.S.	-0.205	N.S.

D. 考案

血管内皮機能としての FMD の概念は以下の通りである。疎血後再還流時にずり応力が働くと、血管内皮から産生される NO により血管拡張がみられる。血圧計マンシエットで前腕を 250mmHg の圧で 5 分間駆血し、圧解除の前後での上腕動脈の径を超音波で計測する。

健常小児では 15% の拡張率が観察される。成人において、冠動脈疾患、糖尿病などで FMD が低下していることが報告²されている。動脈硬化の形成は酸化 LDL をマクロファージが取り込み、泡沫細胞を形成することによるが、FMD はそれ以前の血管内皮機能を表す指標である。肥満小児では超音波上動脈の形態的变化はみられないが、機能的にはすでに低下しており、これに高脂血症が加われば、形態的变化が急速に進展することが予想される。

FMD は身体計測値や体格指数との関連がみられたが、このなかでとくに腹囲との相関関係が強く、内臓脂肪による影響を受けているものと考えられ、PAI-1、レプチンとの相関関係がみられた。

小児の生活習慣病予防あるいは動脈硬化性疾患の進展防止の観点から、肥満小児のうち内臓脂肪蓄積型肥満はより厳格な管理が必要であると思われる。

F. 文献

1. Celermajer DS, et al: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 340:1111-5, 1992.
2. Clarkson P et al: Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. JACC 28: 573-9, 1996.

G. 研究成果

論文発表

Yasuhiko Mori: Flow-mediated Dilatation in Obese Children. Clin Pediatr Endocrinol 12(1): 43-48, 2003.

IV. 小児1型糖尿病の長期予後改善のための疫学研究

分担研究者
田嶋尚子

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「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(平成 15 年度)

1 型糖尿病長期予後の改善を図る疫学研究
小児糖尿病の長期予後調査(2000 年現在)

分担研究者 田嶋 尚子(慈恵医大)

研究協力者 原田正平(池田町立病院) 豊田隆謙(東北労災病院) 今田進(こんだこども医院)
浦上達彦(駿河台日大病院) 内潟安子(女子医大) 菊池信行(横浜市大) 堀田饒(名古屋大)
川村智行(大阪市立大) 一色玄(大阪市立大) 武田倬(鳥取県立中央病院) 戒能幸一(町立吉田総合病院)
仲村吉弘(敬天会東和病院) 陣内富男(陣内病院) 西村理明(慈恵医大) 松平透(慈恵医大)
佐野浩斎(慈恵医大)

研究要旨

日本の地域人口を対象にした小児 1 型糖尿病計 3505 名の長期予後調査を行った。1) 標準化死亡比(SMR)からみた長期予後は、1965 - 79 年診断群の標準化死亡比(SMR) 11.5 に比べると、1986 - 90 年診断群の SMR は 7.7 まで低下しており、改善が示唆されたが、今後さらに追跡率を向上させる必要がある。2) 1975-79 年診断群の長期予後は 1965-69 年診断群に比べると改善した。3) 網膜光凝固療法に関しては、1965-69 年診断群における光凝固療法施行率に比べて、1975-79 年診断群の施行率は有意差を認めなかった。4) 腎代償療法(人工透析/腎移植)に関しては、1975-79 年診断群の腎代償療法導入率は、1965-69 年診断群の導入率に比べて、有意に低下していた。5) 家族歴調査での有効回答者の 25.4% に家族歴を認めた。1 型糖尿病の家族歴ありは 4.6% に、2 型糖尿病の家族歴ありは 15.4% であった。

【目的】

日本の地域人口を対象にした小児 1 型糖尿病患者コホートの 1) 死亡率を明らかにすること(死亡率調査)、2) 合併症の発生率を調査すること(合併症発症率調査)、3) 死因を明らかにすること(死因調査)、4) 糖尿病の家族歴を調査すること(家族歴調査)を目的に、小児糖尿病患者の長期予後調査(2000 年現在の調査)を行った。

【対象】わが国において、18歳未満で小児1型糖尿病と診断された患者のうち、診断後1ヶ月以内にインスリンを開始した症例を対象とした。これまでの全国調査で集積された、1965～1979年および1986～1990年に診断された計3505名を対象とした。これらは、母集団を代表する集団であると考えられる。対象患者の内訳は、1965-1979年診断群は男性566名、女性842名の計1408例、1986-1990年診断群は男性886名、女性1208名、性別不明3名の計2097例であった。

【方法】2000年1月1日以降の通院状況、合併症の有無(有りの場合は初発年月)、および家族歴に関して主治医に対する質問票調査を行った。質問票調査の記載に際して、患者本人の同意を得た。死亡例については遺族の同意のもと、臨床情報などを収集し、標準化した方法で死因を分類した。研究計画については、分担研究者の所属する東京慈恵会医科大学倫理委員会で承認された。

【解析】生命表解析を用いて追跡 30 年までの累積生存率、累積合併症発生率を求めた。また、各年代診断群(1965-69 年診断群、1975-79 年診断群、1986-90 年診断群)における予後や合併症発症率を比較検討した。

【研究結果】

(1)進捗状況

平成 13-15 年における 2000 年調査の業務は、基本的に、病院管理業務、調査票発送業務、調査票回収業務の 3 つである。

2000年調査(平成16年2月10日現在)の進捗状況は、1965-79年診断群では、調査用紙送付総数1408例に対して、回収総数は1076例で、回収率は76.4%であった。その内訳は、通院中(同意あり)573例、通院中(同意なし)42例、転院91例、死亡188例(今回の調査で判明した死亡総数は40例)、不明182例で、生存状況判明(%)803例(57%)であった。1986-90年診断群では、調査用紙送付総数2097例に対して、回収総数は929例で、回収率は44.3%であった。その内訳は、通院中(同意あり)441例、通院中(同意なし)33例、転院123例、死亡13例、不明319例で、生存状況判明(%)487例(23%)であった。1965-79年診断群、1986-90年診断群を合わせた調査用紙回収状況は2005例で、3505例全体の57.2%を占めた。

また、家族歴は、同意ありが、1965-79 年診断群では、490 例(80%)、1986-90 年診断群では、388 例(82%)で、1965-79 年診断群、1986-90 年診断群を合わせた全体では、878 例(81%)であった。

(2)死亡率調査(死亡率と標準化死亡比(SMR))

平成 16 年 2 月 10 日現在で、生存状況判明率が 1965-79 年診断群では 1408 名の対象者中 803 名(57%)、1986-90 年診断群では 2097 名の対象者中 487 名(23%)であった。平成 16 年 2 月 10 日現在、1986 - 90 年診断群の死亡率(対 10 万人年)と標準

化死亡比(SMR)は、それぞれ 269 および 7.7 で、1965 - 79 年診断群の 562、11.5 と比較するといずれも著明に改善していた。

(3)死因調査

今回の調査期間中に死亡と判明したのは、53 症例(1.5%)(1965 - 79 年診断 40 例、1986 - 90 年診断 13 例)である。全例の主治医に対して、死亡診断書や死亡前の状況に関する情報の提供を依頼し、死因の特定を行っている。現時点では、3 症例の死因が判明し、脳幹部梗塞、下肢壊疽に伴う呼吸不全、胃癌(1965 - 79 年診断群 3 例、1986 - 90 年診断群 0 例)であった。

(4)予後の年次推移

1965 - 69 年診断群 280 例、1975 - 79 年診断群 748 例、1986 - 90 年診断群 358 例について、その予後を追跡した。1965 - 69 年診断群では、追跡 10 年、20 年および 30 年の時点の生存率は、それぞれ 93.4%、79.3 % および 72.4 % であった。1975 - 79 年診断群では、追跡 10 年および 20 年の時点の生存率は、それぞれ 97.8% および 94.7 % であった。1986 - 90 年診断群では、追跡 10 年の時点の生存率 97.3 % であった。1975 - 79 年診断群、1986 - 90 年診断群は、1965 - 79 年診断群に比べて、有意に($P < 0.0001$)生存率が改善していた。

(5)合併症発症率調査

糖尿病合併症のうち、(A)網膜症、(B)失明、(C)腎代償療法(人工透析/腎移植)施行、(D)心筋梗塞罹患、(E)脳梗塞罹患、(F)壊疽罹患に関して調査した。1965 - 69 年診断群 280 例、1975 - 79 年診断群 748 例、1986 - 90 年診断群 358 例について、合併症の状況が判明した。

(A)網膜症：網膜症に関しては、1965 - 69 年診断群 129 例、1975 - 79 年診断群 161 例、1986 - 90 年診断群 15 例が光凝固療法施行症例であった。1965 - 69 年診断群では、追跡 10 年、20 年および 30 年の時点の累積施行率は、それぞれ 4.0 %、31.0 % および 73.5 % であった。1975 - 79 年診断群では、追跡 10 年、20 年の時点の累積施行率は、それぞれ 5.7%、34.8 % であった。1986 - 90 年診断群では、追跡 10 年の時点の累積施行率は 2.0 % であった。1975 - 79 年診断群、1986 - 90 年診断群は、1965 - 69 年診断群に比べて、累積施行率に有意差は認めなかった。(N.S.)

(B)失明：失明に関しては、1965 - 69 年診断群 63 例、1975 - 79 年診断群 15 例、1986 - 90 年診断群 1 例が失明症例であった。

(C)腎代償療法導入：腎代償療法(人工透析/腎移植)導入に関しては、1965 - 69 年診断群 84/5 例、1975 - 79 年診断群 34/3 例、1986 - 90 年診断群 0/0 例

が腎代償療法(人工透析/腎移植)導入症例であった。1965 - 69 年診断群では、追跡 10 年、20 年および 30 年の時点の累積導入率は、それぞれ 2.1%、19.6% および 38.7% であった。1975 - 79 年診断群では、追跡 10 年および 20 年の時点の累積導入率は、それぞれ 0.7% および 4.8% であった。1986 - 90 年診断群では、追跡 10 年の時点の累積導入率は 0% であった。腎代償療法導入率に関しては、1975-79 年診断群は、1965-69 年診断群に比べて、有意に($P < 0.0001$)低下していた。

(D)心筋梗塞罹患：心筋梗塞に関しては、1965 - 69 年診断群 4 例、1975 - 79 年診断群 1 例、1986 - 90 年診断群 0 例であった。

(E)脳梗塞罹患：脳梗塞に関しては、1965 - 69 年診断群 5 例、1975 - 79 年診断群 5 例、1986 - 90 年診断群 0 例であった。

(F)壊疽罹患：壊疽に関しては、1965 - 69 年診断群 9 例、1975 - 79 年診断群 2 例、1986 - 90 年診断群 1 例であった。

(6)家族歴調査

(A)1 型糖尿病に関する家族歴調査

有効回答数 811 例中、両親に 1 型糖尿病の家族歴をもつのは 12 例(1.5%)(父親 1 名/母親 11 名)、子供に 1 型糖尿病の家族歴をもつのは 4 例(0.5%)(男児 3 名/女児 1 名)、同胞に 1 型糖尿病の家族歴をもつのは 21 例(2.6%)(男 5 例/女 15 例/男女 1 例)で、全体では、37 例(4.6%)に 1 型糖尿病の家族歴を認めた。

(B)2 型糖尿病に関する家族歴調査

有効回答数 811 例中、両親に 2 型糖尿病の家族歴をもつのは 104 例(12.8%)(父親 54 名/母親 47 名/父親母親 3 名)、子供に 2 型糖尿病の家族歴をもつのは 2 例(0.2%)(男児 1 名/女児 1 名)、同胞に 2 型糖尿病の家族歴をもつのは 14 例(1.7%)(男 9 例/女 5 例)で、全体では、120 例(14.7%)に 2 型糖尿病の家族歴を認めた。

【結論】(1)調査の対象症例の 36.8%の生存状況が判明した。(2)1975-79 年診断群の長期予後は、1965-69 年診断群に比べると改善していた。1986-90 年診断群における死亡率も改善傾向にあったが、追跡率の向上が急務である。(3)網膜光凝固療法に関しては、1965-69 年診断群の網膜光凝固療法施行率と 1975-79 年診断群の施行率の間では有意差を認めなかった。(4)腎代償療法に関して、1975-79 年診断群における腎代償療法導入率は、1965-69 年診断群における導入率に比べて、有意に低下していた。(5)家族歴調査での有効回答者の 25.4%に家族歴を認めた。1 型糖尿病の家族歴ありは 4.6%に、2 型糖尿病の家族歴ありは 15.4%であった。

研究協力者報告書

(2)大阪地区における小児糖尿病患者の合併症調査の進捗状況

(分担研究：小児 1 型糖尿病の長期予後改善のための疫学研究)

研究要旨

Osaka Registry に登録されている糖尿病患者 1318 名の内、生年月日、発症年齢の明らかであり 18 歳未満発症の 1 型糖尿病患者 762 名に対し、平成 15 年 9 月 - 12 月の大阪地区の 1 型糖尿病における合併症疫学調査は、を行った。285 名からの回答を得た。調査内容は身長・体重、インスリン療法、網膜症、腎症、神経障害、高血圧、高脂血症、白内障、心筋梗塞、脳梗塞、胃潰瘍、結婚・出産である。結果、以下のことが明らかになった。

結果、以下のことが明らかになった。

1. 発症年代別の初回光凝固年齢に改善がみられた。
2. 発症年代別の末期腎不全発生年齢に改善は見られなかった。これは sampling bias が原因と推定された。
3. 発症年齢別の初回光凝固年齢に差を認めなかった。つまり年少期の罹病期間は合併症に与える影響はほとんど無いと推定できた。長期合併症調査は、1 型糖尿病の予後・QOL の改善に有益かつ必要である。今後さらなる Sampling 方法の改善と調査の長期継続が必要である。

研究協力者：

川村智行（大阪市立大学発達小児医学）

木村佳代（大阪市立大学生活科学部）

一色 玄（大阪市立更生療育センター）

A. 研究目的：

大阪府下在住、1 型糖尿病患者の長期合併症の現状を把握し、予後改善の手がかりを検討する。

B. 研究方法：

対象；我々の教室では平成 2 年度以来厚生省の研究班員として、大阪地区の小児期発症 1 型糖尿病患者の合併症・生活調査を続けている。Osaka Registry として患者登録を行っている。今回の調査対象は Osaka registry

に登録されている糖尿病患者 1318 名の内、生年月日、発症年齢の明らかな 18 歳未満発症の 762 名。

方法：平成 15 年 9 月より 12 月にかけて合併症・生活調査を患者直接・主治医宛にアンケートを郵送することで行った。

調査内容は、合併症（網膜症、腎症、神経障害）の状況身長・体重。インスリン療法。高血圧、高脂血症、白内障の有無、心筋梗塞、脳梗塞、胃潰瘍の既往、結婚・出産状況など。

C. 研究結果：

1. 回答のあったのは 322 名。そのうち評価可能な合併症の情報のあったものは 281 名（女子 186 名、男子 95 名）であった。
2. 発症年齢、女子 9 歳、男子 8 歳。調査時

平均年齢、女子 25 歳、男子 23.3 歳。(図 1) 平均罹病期間、女子 15.9 年、男子 15.7 年、発症年代別の人数を、図 2 に示す。

3. 調査時年齢別の網膜症、腎症の合併率を検討した。どちらも 20 歳頃より合併症が出現し、25 歳頃より急速に進展していることがわかった。
4. 発症年代別の初回光凝固年齢を観察期間として生存曲線を作成した。
結果、2001 年の調査と同様に年代順に光凝固患者比率が改善している様子がわかった。1960 年台発症の患者よりそれ以降発症の患者の方が有意に光凝固年齢が遅れている事がわかった。(図 3)
5. 腎不全の発症年齢を観察期間として生存曲線を作成した。今回のデータではグループ間に改善傾向は認めなかった。(図 4) これは罹病期間を観察期間にしても同じであった(図 5)

D. 考察

18 歳未満発症の 1 型糖尿病患者の合併症としての網膜症、腎症の発生する年齢は、20 歳ごろからであり、罹病期間よりも年齢が合併症出現の重要要因である。

観察期間を年齢とし発症年代別のグループに分けた合併症の進展を生存曲線による検討を行った。

事項発生を初回光凝固年齢とした場合、1960 年代より 1970 年代、1970 年代より 1980 年代の患者のほうが有意に光凝固年齢に改善が認められた。合併症の全国調査の光凝固年齢の検討で年代別の改善が認められていない。大阪での調査との不一致の理由には以下の点が考えられる。まず一つは地域差である。大阪のデータは先進的

な糖尿病専門施設に通院中の患者が中心になっており全国データと比較しても医療的に先進的であるのかもしれない。なぜなら同じように発症年代別に網膜症の発症を検討した海外の研究では、大阪のデータと同じようなはっきりした改善が報告されているからである。もう一つ考えられる理由としては、我々の検討は観察期間として年齢を用いているのに対して、全国調査では罹病期間であることである。この点については全国調査との比較検討を今後行っていく必要がある。

一方、事項発生を透析導入年齢とした場合の生存曲線においては今回どの年代グループにおいても優位な改善は見られなかった。これは、透析導入された患者が通院病院の変更などにより我々の調査から漏れてしまっていることが大きな理由ではないかと考えられる。いわゆるサンプリングバイアスである。

今後サンプリング方法の改善や、縦断的な患者データ解析により調査精度を高め、1 型糖尿病患者の長期予後の実態を把握し、予後改善の手がかりを解明したい。

E. 結論

大阪地区の 1 型糖尿病患者の予後は楽観できるものではない。しかし年々予後の改善傾向は認められる。今後も予後調査の精度を高め継続することがさらなる予後の改善につながるものと考えられる。

図1 2003 調査回答患者年齢分布

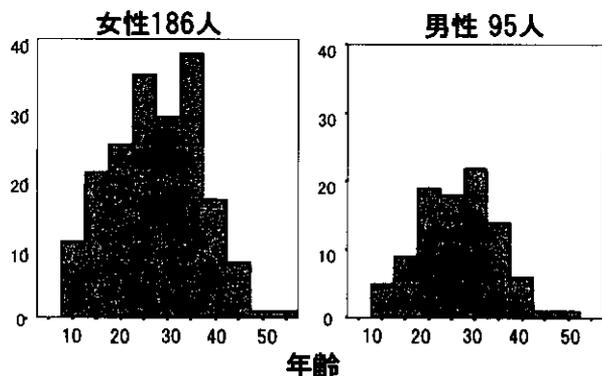


図2 2003年調査回答者発症年代

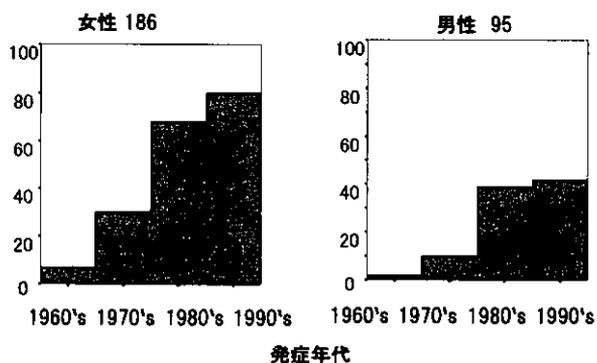


図3 発症年代別の初回光凝固年齢

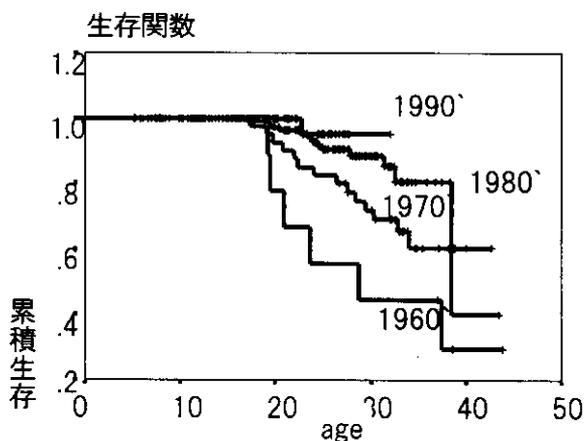


図4 発症年代別透析導入年齢

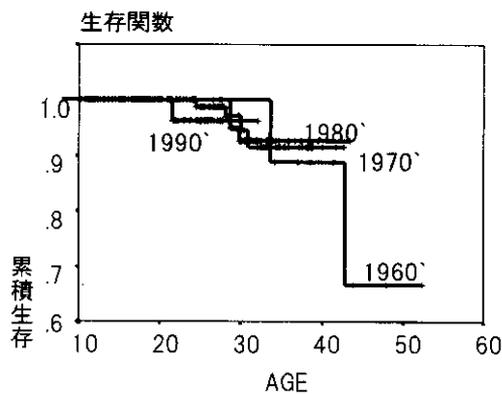


図5 発症年代別透析導入罹病期間

