

量比の増加とともに増加するという結果が得られた。しかし、その変化を国際間で比較すると、アメリカ、日本、イタリア、タイ、中国の順に 10~5 年の位相をもって平行移動していた。これら 5 ヶ国は食生活やライフスタイルの欧米化、現代化のステージが異なると考えられ、小児期に存在する生活習慣病のリスクファクターの増加が、それぞれの国の生活習慣の欧米化および現代化を反映していると考えられた。

小児肥満の増加を、食生活の観点からではなく、インスリン抵抗性の指標である HOMA-R やレプチン、アディポネクチンといったアディポサイトカインという血清学的観点から検討した。肥満の指標として BMI や体脂肪率(%)を用いた場合、成人と同様、HOMA-R、血清レプチンとは正の相関、血清アディポネクチンとは負の相関を認めた。これらの結果から、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た。

これらを日米の小児間で比較した場合、BMI や体脂肪率(%)と HOMA-R、レプチン、アディポネクチンとの相関は同様であった。しかし、同様の BMI で比較した場合、日本小児はアメリカの小児と比べ、血清アディポネクチン値がより低値であった。インスリン抵抗性が強いほど血清アディポネクチン値は低値であることが知られており、今回我々が得た結果より、日本小児の方がアメリカ小児よりもインスリン抵抗性を来しやすい遺伝的素因を有する可能性が考えられ、同様の生活習慣(環境要因)であれば、日本小児の方がアメリカ小児よりもより肥満をおこしやすい、即ち小児生活習慣病のリスクファクターを持ちやすい可能性が示唆

された。これは日本人小児の血清コレステロール値は、アメリカ人小児に比べ、栄養調査から推定した理論値は低いにもかかわらず実測値は高いという我々のデータをよく説明するものである。

従って、生活習慣病予防のインターベンションを行う際、その摂取脂肪量や熱量脂肪比は、国際間で遺伝的素因が異なる可能性を十分考慮した上で作成されなければならないと思われた。

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)

肥満児の生活活動度、リポ蛋白レムナントおよび酸化ストレスの代謝障害との関連性の研究

研究要旨

肥満児における運動や新しい血清生化学指標が代謝異常に及ぼす効果についての研究を行った。肥満児 50 例で生活活動度をモニターした。RLP-C の対象は、肥満 36 例、非肥満男児 37 例、酸化 LDL の対象は、肥満児 35 例、非肥満児 19 例であった。肥満女児では肥満男児より活動量が少ない傾向があった。男児は平日に比べて休日に活動量が低下したのに対して、女児では平日から活動量が低かった。肥満男児の血中 RLP-C 値は肥満女児、非肥満男児、非肥満女児の値と比較して約 2 倍高値であった。肥満児の血中 oxLDL は非肥満児より有意に高値であった。運動不足は肥満児で代謝異常を引き起こす。肥満児の血中 RLP-C 値は metabolic syndrome 発症の指標として有用である。肥満では小児期より既に内臓脂肪の増加に伴って酸化ストレスが亢進しており、動脈硬化の進展を促している可能性がある。

研究協力者:朝山光太郎
(産業医科大学小児科助教授)

A. 研究目的

肥満児における運動や新しい血清生化学指標が代謝異常に及ぼす効果についての研究を行った。動脈硬化性疾患では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、動脈硬化の危険因子である。酸化 LDL(oxLDL)を直接測定することが可能となり、血中 oxLDL は動脈硬化の良い指標となる。小児では RLP-C や oxLDL はまだ検討されていなかった。今回肥満児の血中 RLP-C と oxLDL レベルについて検討した。

B. 研究方法

多メモリ加速度計測装置付歩数計を用いて、肥満児 50 例において生活活動度をモニターした。RLP-C の対象は、肥満男児 16 例、女児 20 例で、同年齢非肥満男児 22 例、女児 15 例を対照児とした。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。oxLDL の対象は、肥満児 35 例(男児 21 例、女児 14 例)、非肥満児 19 例(男児 13 例、女児 6 例)であった。肥満児のうち 19 例(男児 10 例、女児 9 例)については CT スキャンにより内臓脂肪面積を算出した。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

肥満女児では肥満男児より活動量が少なかった。男児は平日に比べて休日に活動量が低下したが、女児では平日から活動量が低かった。平均歩数は γ -GTP、トリグリセリド、総コレステロール、アポ A2、アポ B、空腹時インスリン値と有意な負の相関を示した。肥満男児の血中 RLP-C 値は肥満

女児、非肥満男児、非肥満女児の値と比較して約 2 倍高値であった。肥満児で血中 RLP-C 値は腹囲、トリグリセリド値、総コレステロール値、 γ -GTP、尿酸、アポ蛋白 B、インスリン値と有意な正の相関を示した。肥満児の血中 oxLDL (61.0 ± 3.1 U/L)は、同年齢非肥満児(49.1 ± 2.7 U/L)より有意に高値であった。肥満児の血中 oxLDL は、体重、肥満度、腹囲、腹囲臀囲比、V と正の相関関係にあった。また、AST、ALT、尿酸、トリグリセリド、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 と正の相関関係にあった。

D. 考察

成人では、肥満や運動不足で代謝異常が起きるとされている。小児でも肥満や運動不足で内臓脂肪蓄積、酸化ストレスの増加および成人の metabolic syndrome と同様の変化が惹起されることがわかった。肥満男児では小児期から RLP-C が上昇し、今回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は、今後検討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。小児肥満ではコレステロール・エステル転送蛋白やアディポネクチンなどの血中アディポカインが変動する。肥満はアディポカインの異常を介して、小児においてもリアルタイムに動脈硬化を促進すると、最近では考えられている。

E. 結論

運動不足は肥満児で代謝異常を引き起こすことがわかった。肥満児において血中 RLP-C 値は metabolic syndrome 発症の指標として有用であることが判明した。肥満では小児期より既に内臓

脂肪の増加に伴って酸化ストレスが亢進しており、
動脈硬化の進展を促している可能性がある。

G. 参考文献

Asayama K et al.: Free Radic Res 34: 337-347,
2001.

Asayama K et al.: Int J Obes 26: 208-213, 2002.

Asayama K et al.: Obes Res 10: 439-446, 2002.

Dobashi K, Asayama K et al.: Free Radic Biol Med
35: 94-101, 2003.

Asayama K et al.: Obes Res 11: 1072-1079, 2003.

Asayama K et al.: Pediatr Int 45: 642-646, 2003.

厚生科学研究補助金（難治性疾患克服事業）

平成 13-15 年度総括報告書

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)

子どもの生活習慣病とリポ蛋白粒子サイズ：
LDL 粒子サイズからみた生活習慣病に伴う血中脂質異常値の検討

研究要旨

小児の生活習慣病の診断，介入効果の評価における LDL 粒子，HDL 粒子のサイズの測定の意義について検討した。LDL 粒子の小型化は代謝症候群の存在を示すものと考えられるが，一般臨床検査での，TG 高値，HDL-C 低値，動脈硬化指数高値が，LDL 粒子の小型化をよく反映することが明らかとなった。生活習慣病の診断および介入効果を評価する上で，TG，HDL-C，動脈硬化指数の値および変動に着目することが重要であると考えられた。また，HDL 粒子の小型化は，動脈硬化形成の脂質異常と関連することが示された。

研究協力者

有坂 治（獨協医科大学小児科教授）
共同研究者
小嶋恵美，沼田道生，今高麻理子
(獨協医科大学小児科)

B. 研究方法

小児 286 名のコーホート追跡研究。LDL および HDL 粒子径の測定は，ポリアクリルアミド密度勾配電気泳動法によった。

C. 3年間で得られた研究成果

- 1) 小型高密度 LDL (SDLDL) の出現頻度
動脈硬化形成作用の強い，粒子径 25.5nm 以下の SDLDL の頻度は，小児約 8-10%，健常成人 16%，冠動脈疾患患者 36%であった。新生児での出現はなく，SDLDL の形成には，遺伝的因子の他に環境因子が関与することが示された。
- 2) 高脂血症の基準値 (Okada T, et al.

A. 目的

代謝症候群の生化学的指標と考えられる低比重リポ蛋白 (LDL) および高比重リポ蛋白 (HDL) の各粒子径の測定の意義を明らかにし，生活習慣病の診断あるいは介入効果評価などに有用な手段となるかどうかを検討する。

Pediatr Int 2002) と SLDL 出現との関係

高 TC 血症 ($\geq 200\text{mg/dl}$) の 20%, 高 LDL-C ($\geq 140\text{mg/dl}$) の 24%, 低 HDL-C ($< 40\text{mg/dl}$) の 54%, 高 TG ($\geq 140\text{mg/dl}$) の 61%, 動脈硬化指数 (AI) 高値 (≥ 3) の 47% に SLDL が出現した。

3) LDL 粒子径測定

LDL 粒子を大小 2 つのサブクラスに分類するのみではなく、LDL 粒子径を実際に測定し、LDL 粒子の小型化を反映する血清脂質およびその値が何であるかを検討した。

その結果、TG 増加、HDL-C 低下、AI 増加が LDL 粒子サイズの小型化をよく反映した。一方、TC 増加・LDL-C 増加と LDL 粒子との間に相関は認められなかった。

4) HDL 粒子に関しては、平成 15 年度分報告書を参照。

D. まとめ

生活習慣病に伴う血清脂質異常の検出には、高 TC 血症あるいは高 LDL-C 血症が基準として用いられてきたが、インスリン抵抗性を基盤とした代謝症候群の発見・診断には、血中 SLDL の存在あるいは LDL 粒子径の経時的変化を知ることが重要である。LDL 粒子径の測定は一般検査としては行えないが、TG 高値、HDL-C 低値、AI 高値が LDL 粒子の小型化をよく反映することが明らかとなった。すなわち、小児における生活習慣病に伴う代謝

症候群の診断および介入効果を追跡する上で、TG、HDL-C、AI に着目することが重要であると考えられた。

E. 報告

小嶋恵美：LDL 粒子サイズからみた生活習慣病に伴う血中脂質異常値の検討。肥満研究 9:336-341, 2003

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
平成 13~15 年度総括研究報告書

小児期からの高血圧予防に関する研究

研究要旨

小児期からの有効な高血圧予防対策を確立するために、成長と血圧上昇との関連、将来の血圧に関連する要因の検討、肥満小児における出生体重と血圧、インスリンとの関連を検討した。1年間の血圧上昇は、身長よりも体重増加との関連が強かった。4年後の血圧は、調査開始時の血圧と最も密接な関連があった。肥満小児では、血圧と出生体重の関連はなかったが、インスリンと出生体重、SDスコアは、腹囲とは独立して負の相関があった。小児期からの高血圧予防対策として、健全な妊娠出産の支援と小児肥満予防対策が重要である。小児への健康教育は、本人の健康維持とともに次世代の健康維持のためにも重要である。小児期の血圧測定のを機会を増やし、正常～高血圧域の小児には、十分に注意を喚起する必要がある。

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

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。肥満小児では、血圧と出生体重の関連はなかったが、インスリン、HOMA-Rと出生体重、SDスコアは、腹囲とは独立して負の相関があった。

D. 考案

従来、小児期の血圧上昇は身長との関連が強いと考えられてきたが、我々の検討では、体重との関連が強かった。これは、肥満小児の増加に伴う変化と考えられる。体重増加は重要な血圧上昇要因であり、小児肥満予防対策が、成人後の高血圧予防対策に繋がると考えられる。

将来の血圧とは現在の血圧が最も密接に関連する。したがって、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。

出生体重は腹囲とは独立して、インスリンおよびHOMA-Rと負の相関が認められ、肥満小児において、出生体重は内臓脂肪蓄積とは独立して高インスリン血症/インスリン抵抗性とは負の相関があることが示唆された。

A. 研究目的

本態性高血圧の起源は小児期にあり、その予防は小児期から始められなければならない。効率のよい予防対策のためには、将来高血圧になりやすい要因を明らかにする必要がある。従来小児期の血圧上昇は、体重よりも身長と関連すると言われているが、肥満小児の増加の影響はあるのであろうか。また、将来の血圧と関連する最も重要な要因は何であろうか。さらに、一般小児では出生体重と血圧の関連が認められているが、高血圧が問題になる肥満小児での関連はどうであろうか。以上を明らかにするために、身長および体重増加と血圧上昇の関連、5年後の血圧と調査開始時の血圧、身体計測値との関連、肥満小児での出生体重と血圧、インスリンとの関連を検討した。

B. 研究の対象と方法

対象は新潟県見附市の健常な小中学生男子 535 名、女子 469 名を対象に、1年間の身長、体重の増加と、血圧上昇との関連を検討した。次に男子 266 名を対象に調査開始時の血圧および身長、体重、身長 SD スコア、肥満度身と 4 年後の血圧との関連を検討した。また、肥満小児 340 名を対象に、血圧、インスリン、HOMA-R と出生体重、SD スコアおよび腹囲の関連を検討した。

C. 研究結果

1年間の血圧上昇は、身長よりも体重増加との関連が強かった。4年後の血圧は、開始時の血圧と

E. 結論

小児期からの高血圧予防対策として、健全な妊娠出産の支援と小児肥満予防対策が重要である。両者とも、広く一般への健康教育が必要である。小児への健康教育は、本人の健康維持のためだけでなく、次世代の健康維持のためにも重要である。また、小児期に血圧測定のを機会を増やし、正常～高血圧域の小児には、十分に注意を喚起する必要がある。そのためには、小児科医が小児期の血圧測定の重要性と、正常～高血圧域の概念を理解する必要がある。

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）
平成 13～15 年度総括研究報告書

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）

生活習慣病の予防システムの確立についてはいくつかの方向からのアプローチが考えられるが、システム確立のためには行政・学校と連携が重要であった。我々の検討は（1）計測的なアプローチ（2）生活習慣的アプローチ、（3）生育歴からのアプローチなどからハイリスク群の早期発見をめざし予防を試みることである。

身体計測値の点からより詳細な検討するためには体組成の評価、すなわち脂肪分布、腹囲値などが重要であり、血中内分泌代謝指標の中では血清レプチン値も体脂肪量の指標として有効であった。

食生活などの生活習慣では、すでにこの年齢でも摂取率の男女差が認められ、肥満や低体重の予防を考える上で注目すべきである。生活習慣病予防の検診・指導は適切に実施すれば、有効な方策の一つとなり、

事後指導への欠席は体重面での予後不良であることが示唆された。

生育歴の解析からは、すでに 3 歳までの急速な体重増加傾向が中学生の体重と関連していることが示され、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

齋 秀二（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）

名（男児 800 名、女児 711 名）について検討された。

身長・体重の計測および標準体重に対する過体重度（肥満度）、血中総コレステロール、HDL-コレステロール（HDL-C）、HbA1c、レプチンを朝食後 3 時間の時点で採血した。食事などの生活習慣については質問用紙を用い家族により記載された結果をもとに解析した。

これらのうち体重+20%以上、総コレステロール 200 mg/dl 以上、HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、HbA1c 5.8%、レプチンが年齢の標準値を大きく上回る者を集団指導の対象とした。体重 +30%以上、総コレステロール 220 mg/dl 以上、HbA1c 5.8%以上のどれかの基準に該当する場合は個別に調査・指導を行った。

A. 研究目的

生活習慣病の予防システムの確立を目的とした。行政・学校と連携し、計測的なアプローチ、生活習慣的アプローチ、生育歴からのアプローチなどの方法論を用い、ハイリスク群の早期発見をめざし予防を試みることが有用であることが示唆された。

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。小学 4 年生と中学 1 年生の全学童・生徒およびその家族に対し、後述の検査・調査内容について文書にて説明レインフォームド・コンセントをえた。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。3 年間で小学 4 年男子 614 名、女子 563 名、計 1177 名、中学 1 年生は 1511

C. 研究結果

（1）計測的なアプローチ

過体重度が 20%以上の者は小学生の男 109 名（17.8%）、女 69 名（12.3%）の計 178 名（15.1%）であった。中学生では男 132 名（16.8%）、女 79 名（11.3%）、計 211 名（14.1%）であった。

過体重度 25%以上の小学生・中学生の血清レプチン値の年齢的な変動を正常体重者

(過体重度±20%以内)と比較した。正常体重児の標準値(男/女 ng/ml)は以下の通りである。6-7歳:3.7±1.8/3.3±1.3; 8-9歳:3.5±1.9/3.8±1.6; 10-11才:2.9±2.1/4.4±2.5; 12-13歳:2.5±1.8/4.8±2.5; 14-15歳:1.7±0.8/4.8±2.5)。

男子の過体重児のうち低年齢群のレプチン値(mean ± SD, ng/ml)は8.6±5.5、高年齢群では6.8±5.1と正常体重児の標準値より高値であった。女子においても低年齢の過体重者では9.1±5.2、高年齢群で11.6±7.4と正常体重児より高値を示した。

レプチン値はすべての群で過体重度と有意な相関を示し、相関係数は女子でより高かった。低年齢群($r=0.32, p=0.004$)、高年齢群($r=0.67, p<0.0001$)ともに有意な相関を認めたが、高年齢でより強かった。女子においても低年齢群($r=0.44, p=0.0011$)、高年齢群($r=0.67, p<0.0001$)と、男子と同様に高年齢でより強い相関を認めた。

小学4年生で総コレステロール値が200 mg/dl以上のものは男子79名(12.9%)、女子80名(14.2%)、計159名(13.5%)であった。220 mg/dl以上の者は男子36名(5.9%)、女子43名(7.6%)、計79名(6.7%)であった。HDLコレステロールが40 mg/dl未満の者は男子15名(2.4%)、女子7名(1.2%)の計22名(1.9%)であった。特にHDLコレステロールに関しては地域差が認められた。

HbA1cが標準範囲を超えたのは全対象者の中で1名であった。

(2) 生活習慣的アプローチ

牛乳については男子で29.2%が、女子の16.2%が食事中・食後に摂取する飲料としてあげ、男子に高率であった。反対に日本茶・中国茶は摂取率が男子では48.8%、女子62.2%と女子により高率であった。

間食のうち牛乳・ヨーグルトは男子35.9%、女子19.3%であり男子で著明に高値であった。アイスクリームはそれぞれ29.4%、24.5%と男子にややたかかったもののその差異は大きくはなかった。スナック菓子も45.7%と29.4%と男子におおかった。あめ・チョコレート(11.3%/10.6%)、果物(7.9%/9.4%)と男女差は著明ではなかつた。

た。

各食品栄養についてはその摂取状況もさることながら、明確な男女差が確認された。

3年後のデータの得られている376名について、過体重の有無や事後指導の出席状況との関連を検討した。標準体重群(20%未満、264名)では3年後には0.07 ± 7.99% (平均値±SD)と平均するとほぼ同程度の過体重度であった。過体重群のうち事後指導に出席した群(78名)の変化は-0.76 ± 12.56であり、SD値は小さくはないものの平均すると過体重度は前値よりわずかながら低下していた。事後指導に欠席した群(34名)では過体重度の変化は+4.33 ± 10.28と平均すると肥満が進行していると考えられた。

(3)

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、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

過体重者の頻度はこれまでの報告を上回る値であった。小児期は+8~+10%程度の報告が現在は多く見られる。しかしながらこれより高値の報告もあり、我々の今回の結果も含め未だ小児肥満の増加傾向は終止してはいないと考えられる。今回の検討は農山村部でなされことも注目すべきであり、現在では非都市部でも小児の肥満は大きな問題となっていることを示している。

レプチンは白色脂肪細胞にて合成・分泌され、その発見は近年のアディポ・サイエンスの展開の端緒ともいえる。血清レプチン値と過体重度は年齢および性別にかかわらず有意の相関を示し、体脂肪の増減の指標となりうると考えられる。肥満の診断や

病態の解明、そして新たな治療法の開発において、アディポサイトカインなどの研究は今後ますます重要となり、その成果も期待できる。

食事・間食にはその内容もさることながら、この年齢でも男女で異なった傾向を示していた点は、食事の実態調査そして指導の面から注目すべきであろう。介入にあたり留意するとともに、思春期以降の男子の体重増加、女子の低体重と関連する可能性があり、思春期の栄養学的にも留意すべき事項である。

肥満の指導は少なくともこの年齢では一定の効果をあげた。肥満指導への欠席は体重増加の危険性を示す指標の一つであるとかんがえられ、指導や経過観察がより適切に行う際に留意すべき事項であろう。

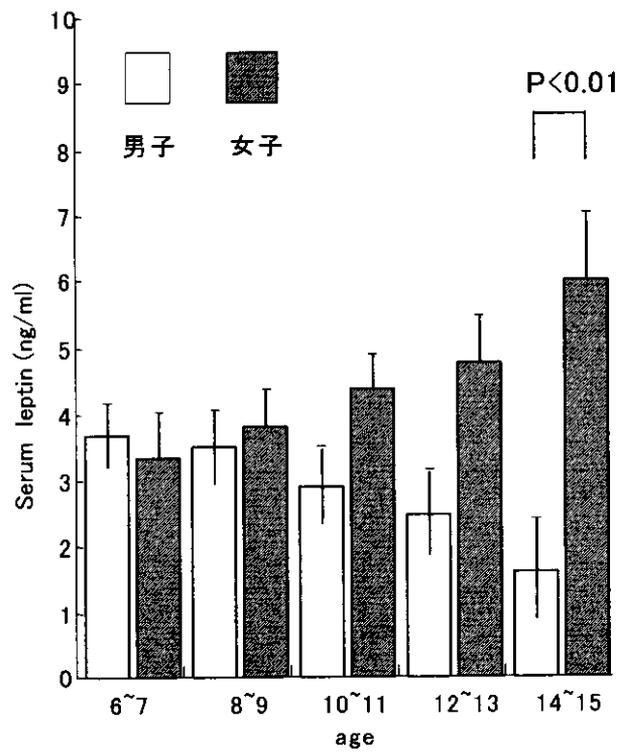
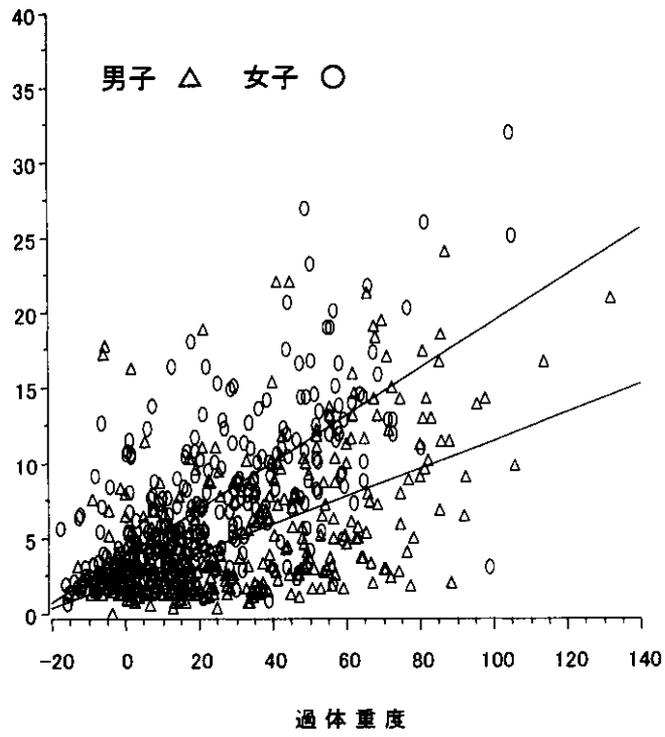
生育歴と生活習慣病の発症との関連を検討したところ、すでに3歳までの体重増加傾向が中学生の体重と相関していることが示唆され、出生から比較的早期の生育状況はハイリスク群の早期発見および予防的介入の指標となりうると考えられた。生活習慣病の中で肥満・2型糖尿病の発症要因として、子宮内の発育不全、出生後の急速な体重の増加の2点が注目されている。これらについての検討は、生活習慣病の発症機序の解明に寄与し、また新生児医療や小児の成長学的な側面から大きな意義があると考えられる。

今回の研究活動の中で小児の生活習慣病の予防システムが構築された。その中には計測・測定、生活習慣の把握、生育歴の評価などの複合したアプローチが含まれる。この体制がより普遍的に適用されることが期待される。

F. 文献

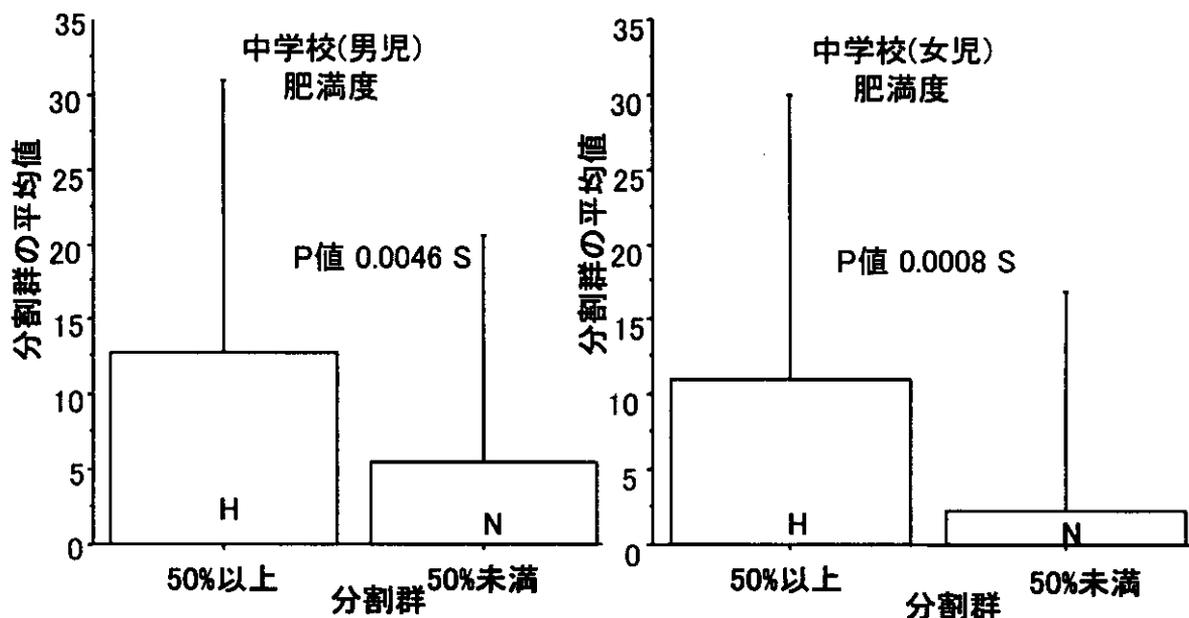
1. Liu Y-J, Nakagawa Y, Toya K, Wang Y, Saegusa H, Nakanishi T, Ohzeki T: Effects of spironolactone on systolic blood pressure in experimental diabetic rats. *Kindney Int* 57: 2064-2071, 2000.
2. Nakanishi T, Li R, Liu Z, Yi M, Nakagawa Y, Ohzeki T: Sexual dimorphism in relationship of serum leptin and relative weight for the standard in normal-weight, but not in overweight, children as well as adolescents. *Eur J Clin Nutr* 55: 980-993, 2001.
3. 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.
4. Asayama K, Ohzeki T, Sugihara S, et al: Criteria for medical intervention in obese children. *Pediatr Int* 45: 642-646, 2003.
5. 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)
6. 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)
7. 稲葉泰子、中西俊樹、中川祐一、大関武彦: 小児肥満の分子栄養学。小児科診療 64 ; 680-685, 2001.
8. 大関武彦、中西俊樹、藤澤泰子: 小児の生活習慣病。Annual Review 内分泌、代謝 2003 : 1-7, 2003
9. 大関武彦: 小児期の肥満・過体重の判定—本邦および各国の現状と今後の展望。肥満研究 7 : 21-26, 2001
10. 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.
11. 大関武彦: 学童期の肥満と対策。日医雑誌 130: 45-49, 2003.
12. 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.

過体重度と血清 leptin の相関



事後指導の出欠と3年後の過体重度の増加度

- 標準体重群(264) $0.07 \pm 7.99 *$
- 過体重群(112)
 - 出席群(78) $-0.76 \pm 12.56 *$
 - 欠席群(34) 4.33 ± 10.28
- 総計(376) 0.28 ± 9.39
- (* 欠席群に比較して $p < 0.05$ で有意差)



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

平成 13~15 年度総括研究報告書

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)

家族性高コレステロール血症における血管特性と小児の代謝症候群の特徴に関する研究

研究要旨

小児の生活習慣病のなかでも、将来、成人期における冠動脈性虚血性心疾患のハイリスク候補と考えられる家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 FH における血管特性について頸動脈エコー法 CAD および flow mediated dilatation 法を用いて人生早期からの粥状硬化進展への様式について検討した。健常例と比べて FH では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。若年者でも CAD にてプラークの存在が認められれば FMD の低下は有意であるが、IMT の肥厚例であっても小児の FH 例では FMD が低下しているとは限らないという動脈硬化の病理学的進行との相関を示唆する結果であった。もう一つのハイリスクである代謝症候群の早期スクリーニングに関して、健常小児の集団中にどのような特徴を持つか、頻度はどのようなものかを検討した。その結果、臍周囲径 W のカットオフ値として $W \geq 70\text{cm}$ は有用と思われる。健常小児における代謝症候群の頻度は 1.8% であり全例が肥満であった。今後これらのハイリスク例に関して血管機能障害の進展形式と実際の対応に関する有益性を検討する必要がある。

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：能登信孝、吉野弥生、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)

A. 研究目的

小児の生活習慣病に関して FH や代謝症候群というハイリスク例について、その血管機能障害の進展形式を探り、いかなる段階的な早期の対応予防措置が可能かを研究する。今回代謝症候群については、小児のスクリーニングについてまず検討する。

B. 方法

1. 超音波を用いた対象小児の血管機能諸検査に関し、健常小児を対比した検討を行う。FH ヘテロ接合体の患者 20 人の年齢は、10~34 歳(26.1 ± 7.9)、男子 15 人、女子 5 人。コントロール群として健常な小児 20 人、13~21 歳(15.0 ± 5.1)、男子 12 人、女子 8 人。総頸動脈エコー法は Toshiba 製超音波断層装置 (SSA380-A) と Acuson Sequoia 7.5 ~ 10MHz リニアプローブを用いた。測定項目は IMT、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。

2.冠危険因子のない健康例 30 例(C 群:年齢 17.4±5.0 歳、BMI21.2±2.2kg/m²)とヘテロ接合体性 FH15 例(FH 群:年齢 19.1±7.4 歳、BMI21.6 ± 2.8kg/m²)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。

3.代謝症候群のスクリーニングを行う。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 1 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。

C.結果

1. コントロールに比べて FH ヘテロ接合体例では、IMT と年齢($r=0.60$, $p=0.023$)、IMT と収縮期血圧($r=0.60$, $p=0.027$)との相関が強いことが分かった。コントロールでは、むしろ BMI や収縮期血圧と β の相関が認められた。
2. コントロール C 群負荷前の血管径は 3.66 ± 0.73 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 との相関関係はなかったが、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(≥ 4 mm と < 4 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(≥ 4 mm)、9%以上(< 4 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。

3. 小児代謝異常症候群の頻度は 860 人中 15(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。危険因子の集積パターンは、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、危険因子集族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

小児の FH 例における上述した方法による血管病変とその機能変化の探索にて動脈硬化の病理学的進行との相関を示唆する結果であっ

た。この結果は将来リグレーションの臨床的指標ともなり得ると考えられ、さらなる今後の検討が必要である。もう一つのハイリスクである代謝症候群の早期スクリーニングに関して、健常小児の集団中にそのような特徴を持つか、頻度はどのようなものであるかを初めて検討し得た。その結果、臍周囲径 W のカットオフ値として W=70cm は有用と思われる。健常小児における代謝異常症候群の頻度は 1.8%であり全例が肥満であった。今後これらのハイリスク例に関しても血管機能障害の進展形式と実際の対応に関する有益性を検討する必要があると考えられる。

E. 結論

生活習慣病のハイリスク候補と考えられる FH や代謝症候群の小児について、より詳細な血管機能の評価を加えた臨床的な病態の新たな展開が可能となった。今後これらの知見を踏まえた実際的な小児期からの予防管理に関する検討を進める必要がある。

F. 文献

1. Iwata F,Hara M,Okada T,Harada K,Li S.
Body fat ratios in urban Chinese children.
Pediatr Int.2003Apr;45(2):190-2
2. Kuromori Y,Okada T,Iwata F,Hara M,Noto N,Harada K.
Familial combined hyperlipidemia(FCHL) in children: the significance of early development of hyper apoB lipoproteinemia, obesity and aging.
JAtheroscler Thromb 9,(6):314-320,2002
3. Okada T,Murata M,Yamauchi K,Harada K,
New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: The nationwide

study.

Pediatric International 44(6):596-601,2002

4. Hara M,Saitou E,Iwata F,Okada T,Harada K,
Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese schoolchildren.

JAtheroscler Thromb 9,(3):127-32,2002

5. 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 107:1095-1099,2001

厚生労働科学研究（難治性疾患克服事業）

平成13～15年度総括研究報告書

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

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）

研究目的

小児期の肥満の原因としては過食と運動不足があげられるが、その治療手法としては食事指導が主であり、運動療法については具体的に指導あるいは処方されることは少ないのが現状である。しかし、ライフスタイルの形成時期にある小児にとって、運動療法は運動習慣の確立ばかりでなく、心理的な面からも極めて重要な意味をもつものであり、生涯の健康維持、増進にも関わるものである。そこで、肥満児の運動療法について以下の3点から検討を行った。

1. 肥満児の自覚的運動強度に関する検討

目的：肥満児は運動をするとすぐに「疲れた」といって運動を中止してしまうことから、「肥満児は体力がない」と判断されることが多い。運動の強さに伴う自覚症状の変化は自覚的運動強度(Rate of Perceived Exertion, RPE)と呼ばれ、運動処方の際の簡易的な運動強度の評価方法として用いられている。その中でも Borg 指数は最もよく用いられているもので

ある。肥満小児の運動療法の際に、子どもたちの「疲れた」「きつい」などの訴えをどのように評価するかは、指導上きわめて重要である。これまで、小児の RPE についての検討は少なく、肥満小児についてはほとんど見当たらない。そこで、肥満小児について運動負荷試験を行い、生理的パラメーターと RPE との関連について検討した。

対象と方法：対象は京都府立医科大学小児科肥満外来に受診した肥満児のうち、運動負荷試験を行った 23 名で、高度肥満 10 例、中等度肥満 7 例、軽度肥満 6 例であった。自転車エルゴメーターを用いた運動負荷試験を行い、呼気ガス分析と、Borg 指数による自覚的運動強度を目視により確認した。

結果：最大負荷時および無酸素性作業閾値での運動負荷量(METS)は高度肥満では有意に低値であった。最大負荷時の体重当たりの酸素消費量も高度肥満では低値であったが、心拍数には有意差はみられなかった。一方、Borg 指数からみた自覚的運動強度は高度肥満では高値であった。

考察：自覚的運動強度は運動処方の際に運動強度を簡易的に指示する際に有用であるが、他の指標と異なり主観的なものであり、心肺能力、筋力ばかりでなく心理的な要素の影響が大きい。ことに運動の好き嫌いは大きく影響し、日常の運動習慣の影響も大きいと推測

される。今回の研究では肥満が高度になるほど最大負荷時の運動負荷量は低くなり、逆に自覚的運動強度は高くなる傾向が見られた。従って、運動指導の際に肥満児が「疲れた」「きつい」と訴えてきた場合には、生理的にも、心理的にも負荷がかかっていると考えられる。このような場合に心拍数の測定などの客観的指標を併用し、運動の仕方や周囲の雰囲気などに配慮し、適切なアドバイスをしていく必要があると考えられた。

2. 肥満児の運動療法と健康意識

目的：小児肥満の治療の原則としては、食事療法と運動療法であるが、実際の医療現場においては食事療法が主となっているのが現実である。発育期の小児にとって、肥満は運動発達の妨げになるばかりでなく、運動嫌いを作り、心理的にも悪影響をきたす可能性もあり、肥満児への運動指導は大きな意味を持つ。われわれは5年間にわたり、肥満児とその家族を対象として運動療法を継続してきたが、今回アンケート調査を行い、その効果と問題点について検討した。

対象と方法：京都府立医科大学病院小児科が肥満児とその家族を対象として実施している運動指導に1998年1月より2002年12月の5年間に一年以上継続して参加した経験のある児とその家族を対象とした。生活習慣および運動に対する意識や態度の改善状況に関して12項目からなるアンケート用紙を作成し、郵送法にて送付回収を行った。アンケート用紙は87家族に郵送し、64家族(73.6%)から回答を得た。回答のあった肥満児を一年間に5回以上参加した31例を参加群、4回以下33例を非参加群として両者を比較した。また、肥満度の横断的検討を行い、肥満度が「とて

もやせた ($-20\% \geq x$)」、「少しやせた ($-20 > x \geq -10\%$)」、「変わらない ($-10 < x < 10\%$)」、「少し太った ($10\% < x < 20\%$)」、「とても太った ($20\% \leq x$)」の5群に分類した。

結果：(1)運動療法への参加と肥満度の変化：1年間の肥満度の変化では性差はなかったが、運動療法との関連では、参加群は非参加群に比べて有意に肥満度が減少したものが多かった($p < 0.01$)。

(2)運動量の変化と肥満度の変化：運動量が増加した児が32.8%、減少したものが15.6%、変わらないが51.6%であった。運動習慣との関係は、参加群が非参加群に比べて有意に運動量は増加傾向を示し、肥満度との比較では肥満度が増悪傾向にある児の方が、有意に運動量の減少傾向を示した($p < 0.01$)。

(3)運動療法への参加と不定愁訴の有無：不定愁訴があると回答したものは35例(54.9%)であり、不定愁訴の内容は疲労感(21.4%)、頭痛(12.9%)、腹痛(8.6%)の順で多かった。運動習慣との関係では、参加群は非参加群に比べて有意に不定愁訴が少なかった($p < 0.01$)。

考察：運動が苦手な肥満児にとり、家族と運動できる場面をどのように設定するかが問題である。家族が肥満児と一緒に運動を楽しめるプログラムとして「体力を高める運動」、「自分の得意な運動」、「家族や仲間と楽しめる運動」を取り入れた。月1回の指導で、家族に肥満児の運動レベルを理解してもらい、運動の楽しさを共有させることで、継続して参加する児が増加し、結果的には肥満の改善傾向や運動習慣の定着がみられたことは一応の成果と考えられた。しかし、肥満度の高い児や家族ほど運動を強要すれば参加しなくなることから、肥満児に運動意欲を引き出すまで粘り強い指導が必要であると考えられた。

肥満改善を目的とした運動指導は望ましく

ない生活習慣をより健康的なものへ変容させ、その副産物として肥満が改善し、維持することにある。しかし、それを阻害する要因は多面的であり、単純に身体的アプローチしてきた従来の運動指導では生活習慣や行動を変容させることが難しい。肥満児の多くは何らかの不定愁訴を有するものが多く、運動を開始、継続させるために、本人の主体的意思だけでなく問題とされる身体的条件や社会的、心理的要因の相互の関連性への留意が必要である。将来的には、運動指導を通して身体の変化に合わせて心理的、社会的に活力ある日常生活が期待できると考える。

3. 肥満児のレジスタンス運動の効果

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、身体組成の変化について検討した。運動方法や内容は個人レベルで行うよう指導したが、BMI、体脂肪率、内臓脂肪量 (VFA) などの肥満に関連する指数は運動参加後に改善し、レジスタンス運動による効果と考えられた。レジスタンス運動は体組成の改善ばかりでなく運動意識の高揚も期待できる安全で有用なトレーニングであると考えられ、今後、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。

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。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。

対象と方法：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うけたものは 10 名 (男児 5 名、女児 5 名) で、受けなかったものは 22 名 (男児 13 名、女児 9 名) であった。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。

結果：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。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。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。運動参加群では運動参加後に筋量の増加がみられた。

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は今回調査できなかった。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、おそらく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、またそのことにより運動意識の改善

がみられたと考えられた。本研究では運動方法や内容は個人レベルで行うよう指導したが、内臓脂肪量（VFA）、体脂肪率などの肥満指数は全体として改善し、運動指導による効果の可能性が考えられた。運動参加群の筋量は増加傾向を示したが、運動効果がある程度まで達するとプラトーになり、運動に対するコンプライアンスも悪くなり始めると考えられた。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きたい。

結論

肥満児の運動療法の意義としては、運動発達の面、生活習慣の面、健康面の3つからとられる必要がある。運動能力を構成する各要素は独自の発達変化を示すため、各要素を効率的に向上させるためには運動を実施する時期とその内容に注意が必要である。そのために、運動プログラムでは、幼児期には立つ、走る、跳ぶ、投げるといった基本動作を含む複合的な運動を多く経験させ、肥満が改善したときに積極的に運動できる環境を整えることを重要視した。児童期以降は、ボールやラケットを用いた運動によってスポーツに関連する技能の習得やゲーム形式での運動により調整力を高める指導を行った。一般に、なわとびは肥満児には適さない運動とされているが、なわとびは学校体育でも積極的に導入され、技術や回数など客観的な評価の得やすい運動であり、膝や腰への過剰な負担に留意しながら、家族で楽しめるような内容を選択して指導した。

柔軟性と筋力のバランスは傷害の予防と運動技能の向上が期待できる。筋力は身長が発育速度がピークになる時期（13～15歳）までは、高強度での筋力トレーニングは控えているが、適切な強度でトレーニングを行えば筋力の向上に有効な手段であると考え、ゴムチューブを用いた軽いレジスタンス運動を行っている。体前屈で評価される柔軟性は、腹部に脂肪量の多い肥満児には120度の開脚静止を目標に指導しているが、女兒の方が男児より成績が良い。全身持久力は12歳以降に著しく増加するが、全身持久力の発達は身体の発育に伴う変化でもあり、ある程度ゆとりのあるペースでの有酸素運動（歩行やジョギングなど）を指導している。ウォーキング指導に毎回に参加している児とその家族は余裕をもって歩いているが、初めて参加した家族は疲れきった光景が見られる。全身持久力は思春期以前の児においても軽い運動で、その効果が認められた。

肥満児の運動指導を継続して運営するには問題点は多い。ハード面として、施設や用具の維持管理、指導者の確保、運営資金の捻出、事故や傷害時の保証などを危惧している。ソフト面では学校や家庭の事情で参加人数が大きく変動し、参加呼びかけに応じない家族の対応にも苦慮している。運動指導においては、家族や兄弟姉妹との体型の違いから、本人の負担が大きい。また、肥満を伴う他の疾患を有する児も多く参加しており、一斉指導が難しい。激しい運動を指導すると参加者が激減し、実施種目や運動内容も制限される。しかし、これらの問題点を解決しながら、いかに運動指導を継続していくかが今後の最大の課題である。

研究発表

1. 論文発表

井上丈夫、衣笠昭彦：肥満小児と学校生活、
肥満研究 7：66-67, 2001

木崎善郎、藤原寛、石野雄一、村田美由紀、
井上丈夫、衣笠昭彦：小児の栄養・消化器疾
患—これからのトータルケア/肥満、小児内科
33：1309-1313, 2001

井上丈夫、藤原寛、木崎善郎、衣笠昭彦、杉
本徹：小学校高学年の運動の好き嫌いとは体脂
肪率との関連。小児保健研究 61：328-333,
2002. 3

藤原寛、木崎善郎、衣笠昭彦、井上丈夫：肥
満児の自覚的運動強度の評価。肥満研究
8：190-194, 2002

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

井上丈夫、藤原寛：自覚的運動強度は？ 肥
満と糖尿病 2：42-43, 2003

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

井上丈夫、衣笠昭彦：小児肥満の予後。小児
科臨床 56：2405-2413, 2003

藤原寛、井上丈夫、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

井上丈夫、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、井上丈夫、木崎善郎、衣笠昭彦、杉
本徹：ウエスト周囲径（臍周囲径）計測によ
る小児肥満の検討、第 105 回日本小児科学会
学術集会、2001. 5. 19、仙台

井上丈夫、衣笠昭彦、藤原寛、木崎善郎、杉
本徹：京都府下児童・生徒の肥満及びやせの
頻度—地域差の検討—、第 22 回日本肥満学会、
2001. 10. 11、前橋市

藤原寛、井上丈夫、木崎善郎、衣笠昭彦、杉
本徹：小児肥満判定におけるウエスト周囲径
測定の有用性、第 22 回日本肥満学会、
2001. 10. 11、前橋市

井上丈夫、大西晴子、藤原寛、木崎善郎、衣
笠昭彦、杉本徹：小学生の肥満と歯の健康と
の関連、第 48 回日本小児保健学会、
2001. 11. 17、東京

藤原寛、大西晴子、井上丈夫：肥満児の体育
指導、第 48 回日本小児保健学会、2001. 11. 17、
東京

藤原寛、井上丈夫、木崎善郎、松尾敏、衣笠
昭彦：肥満児とその家族を対象とした運動指
導。第 23 回日本肥満学会、2002. 10. 4. 京都
藤原寛、井上丈夫、木崎善郎、杉本徹：思春
期女子の体型認識と体力、身体組成との関連。
第 49 回日本小児保健学会、2002. 10. 12. 神
戸

藤原寛、井上丈夫、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、井上丈夫、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、井上丈夫、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

井上丈夫、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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）
平成 13-15 年度総括研究報告書

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）

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）

近藤千里（東京女子医科大学放射線科）

1. 3年間の研究の概要

1) 単純性肥満児における黒色表皮腫と血流依存性血管拡張反応（FMD）の検討

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。これまでの検討で AN のある肥満児では動脈硬化のリスクが高いことが推測されているが十分な検討はなされていない。そこで平成 13 年度と 14 年度にわたり、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。

その結果、%FMD は肥満男子（ $n=49$ ）で、 $6.7 \pm 4.9\%$ （mean \pm 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（ $rs=-0.230$, $P=0.110$ ）。

以上まとめると、%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。

2) 単純性肥満児の追跡調査—黒色表皮腫の有無と糖尿病

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、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。通院を中断後 1 年—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。

通院を中断後 1 年—最大 7.1 年経過した今回の調査では、前記の 2 例以外に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。特にリスクが高いと考えられる 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どの程度の頻度で発症するか検討した報告はない。

今後、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。