

われていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
該当する事実・予定はない。

参考文献

- 1) <http://www.kantei.go.jp/jp/innovation/saishu/070525/saishu.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>
- 3) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/dl/h0427-3b.pdf>
- 4) McCurry J: Japan unveils 5-year plan to boost clinical research, 2007; Lancet 369: 1333-1336.
- 5) 社団法人北里研究所臨床薬理研究所臨床試験管理部臨床試験コーディネーティング部門パンフレット
- 6) 大橋靖雄、荒川義弘編集：臨床試験の進め方。Ⅲ. 臨床試験の進め方 2. 組織 A. 研究事務局の設置 コラム 品質管理と品質保証 2006；南江堂，東京。

- 7) ICH について：
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
- 8) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日付。（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令：厚生労働省令第 72 号、平成 18 年 3 月 31 日公布）
- 9) 中嶋秀隆：プロジェクトマネジメント改訂 3 版。ステップ 4 ネットワーク図を作りクリティカルパスを見つける 2006；日本能率協会マネジメントセンター，東京。
- 10) 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究」平成 18 年度報告書 S-33 (32/52)（主任研究者：飯島一誠）
- 11) 飯塚悦功、棟近雅彦、上原鳴夫監修：医療の質マネジメントシステム。第 2 章 質マネジメントの基本概念

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

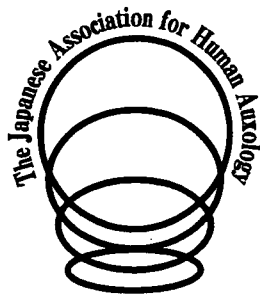
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
磯島豪, 内木康博 ，堀川玲子, 横谷 進, 田中敏章	Body Mass Index(BMI) Zスコア (SD スコア) 肥満度の相関	日本成長学会 雑誌	13 (2)	69-77	2007

研究成果の刊行物・別刷

原 著

Body Mass Index(BMI) Z スコア (SD スコア)と肥満度の相関
—内分泌外来を受診した小児における検討—

磯島 豪 内木康博 堀川玲子 横谷 進 田中敏章



日本成長学会

たなか成長クリニック内

〒154-0004 東京都世田谷区太子堂 1-12-39 堀商ビル 1F TEL: 03-5432-5281

Body Mass Index(BMI) Z スコア (SD スコア)と肥満度の相関 —内分泌外来を受診した小児における検討—

磯島 豪^{1,3)} 内木康博¹⁾ 堀川玲子¹⁾ 横谷 進^{2,3)} 田中敏章^{3,4)}

要旨：小児肥満判定に、世界では、研究にBMIが、臨床的に肥満度が多用されるが、日本では両方ともに肥満度が使用される傾向がある。理由の1つとして日本にBMIの標準曲線が存在しなかったことが挙げられるが、2006年にLMS法を用いて年齢ごとに正規化されたBMI標準曲線が報告された。国立小児病院内分泌代謝科外来を初診した1877人(男児971人、女児906人)について、肥満度と上記標準曲線の報告より算出したBMI Zスコア(SDスコア)の相関を調べたところ、有意で強い相関が認められた($p < 0.0001$)。BMIの+1SDが肥満度の約15%、+2SDが約30%に相当しており、临床上BMIを肥満度と同様の意味で、肥満判定に使うことは可能と考えられた。また、これまで肥満度において不明であった集団の中での相対関係は、今回の検討でのBMIとの相関関係を通じて推定できるようになった。しかし、そのような間接的な推定は不正確であり、本来は集団との相対的な関係を表すZスコアまたはパーセンタイル表示の可能な標準体重が必要であると考えられた。そのためには、年齢に対して正規化された2000年版身長・体重曲線と同様にLMS法を用いて、身長に対して正規化された体重曲線が作成される必要があると考えられた。今回検討した集団は低身長に偏りが存在するため、今後一般集団での検討も必要である。

Key words：肥満、Body Mass Index、Zスコア、肥満度、LMS法、べき乗変換

はじめに

近年小児肥満が世界的に増加しており、高度肥満に伴う耐糖能異常の増加も報告されている¹⁾。それとともに国内でも日常診療において、小児の肥満に遭遇する機会が増加している。診療の中で肥満を評価する際には、身長、体重に基づく体格指数が最も簡便で実用的である。体重(kg)を身長(m)の2乗で除したBody Mass Index(以下BMI)は、成人では肥満の指標として最も多く用いられ、BMI 25 kg/m²以上が肥満とされる²⁾。一方小児では、BMIは標準値が成長とともに変化するため肥満の指標に使用することは難しいとされ、標準体重に対する過体重度である肥満度($100 \times (\text{実測体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重}$)が用いられ

てきた。日本の小児肥満症の診断基準には肥満度が用いられ、BMIの意義は世代間比較、国際比較などに限られるとされている³⁾。世界的には、1997年にInternational Obesity Task Forceにおいて、種々の体格指数を検討した結果、小児肥満判定の代替指標としてBMIが完璧ではないが、最も妥当であるという合意⁴⁾がなされた後、少なくとも研究にはBMIを使用する傾向にある。ただし、体重は正規分布しないため、BMIも当然正規分布せず、身長のように直接に標準偏差(SD)スコア化できない。SDスコア化するために、多くの国ではBMI標準曲線作成の際にLMS法⁵⁾を用い、年齢別に歪度(skewness)を補正し、データを正規分布化させるべき乗変換(Box-Cox変換⁶⁾)を使用している。日本においても2006年にInokuchiらによりLMS法⁵⁾を用いてパーセンタイル曲線が作成された⁷⁾。これにより、日本でも初めてBMIをパーセンタイルまたはZスコア(SDスコア)で表現することが可

1) 国立成育医療センター 内分泌代謝科
2) 同 第一専門診療部
3) 同 臨床研究センター
4) 現 たなか成長クリニック

能になった。

そこで、今回我々は、肥満の指標として世界的に使用されているBMI Zスコアと日本で使用されている肥満度の相関について検討を行った。現在日本で頻用される肥満度には、標準体重の算出方法の異なる村田らの方法(以下村田法)⁹⁾と伊藤らの方法(以下伊藤法)¹⁰⁾があるため、それぞれについて検討を行った。さらに過去の文献を参考にして、日本で用いられている体格指数の問題点について考察した。

対象と方法

LMS法では、相加平均、相乗平均、調和平均が組み入れられた公式から、歪度を代表するL値、中央値を代表するM値、変動係数を代表するS値が各年齢層で計算される。Inokuchiらの報告⁹⁾では、通商産業省が1978年 - 1981年に行った横断的調査により、日本13ヶ所(北海道、岩手、福島、新潟、石川、東京、静岡、愛知、京都、大阪、広島、高知、鹿児島)から得られた1.5歳から18.5歳の男児14,012人、女児13,781人のデータを使用し、各年齢層のL、M、S値を算出している。下記の(1)式にこれらの値と個々人のBMIを代入すると、BMIのSDスコアに相当するZスコアが対象者一人一人について算出される⁹⁾。

$$Z = \{(BMI/M)^L - 1\} / L/S \quad (1)$$

国立小児病院内分泌代謝科外来を1976年2月から2001年6月までに種々の理由で初診した2,244人の記録(身長、体重、暦年齢)から肥満度及びBMI Zスコアの両方が算出できた1.5歳から17.5歳の男児971人、女児906人を対象とした。対象とされた児の暦年齢、および身長のSDスコアの分布を図1、2に示す。肥満度は村田法⁹⁾、伊藤法¹⁰⁾の2つを用いて算出した。村田法は学校保健統計で報告されている年齢別身長体重相関表から、等確率偏差楕円法を用いて5%棄却楕円内に存在した資料について、身長を独立変数とする1次式で相関を求めたものである。これにより5歳以上の児に対して年齢別に身長に対応する標準体重が求められる。伊藤法は年齢別身長体重相関表から全年齢の身長体重相関表を作成した後、各身長における50パーセンタイルの体重(標準体重)を求め、標準体重の身長との相関を身長の3次式で表したものである。乳幼児発育調査に基づいて求めた式(幼児用)と学校保健統計に基づいて求めた式(学童用)の2種類存在

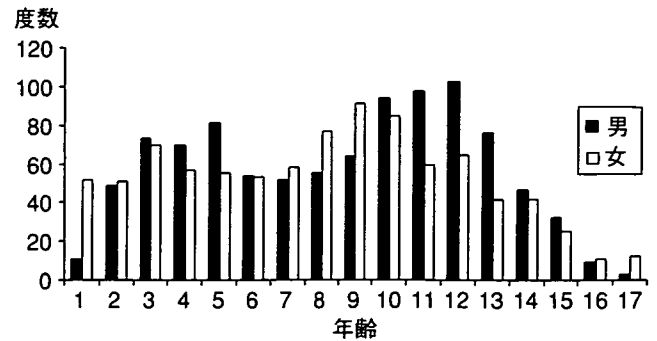


図1 対象とした小児の年齢の分布

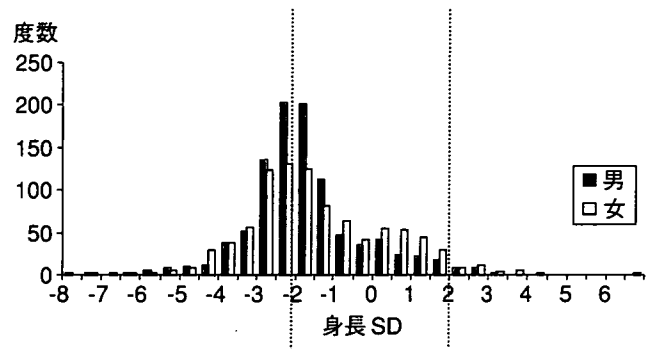


図2 対象とした小児の身長分布

するが、年齢に対する区別は幼児と学童のみで、身長に対して一義的に標準体重が決まる。

このようにして算出した数値を用いて、BMIのZスコアと肥満度との相関について検討を行った。さらに内分泌代謝科の初診外来では低身長の小児が多いことから、身長により-2SD以下(低身長)、-2SDから+2SD(普通身長)、+2SD以上(高身長)の3群に分類し、それぞれのBMI Zスコアの特徴について検討した。

結果

BMIのZスコアは、2つの肥満度との間で男女とも有意で強い相関が認められた。村田法の肥満度との相関の結果を図3a、b、伊藤法の肥満度との相関を図4a、bに示す。3次関数による回帰式はそれぞれ、以下の通りである。

男児；

$$\text{肥満度(村田法)} = 6.160 + 9.994 \times (Z\text{スコア}) + 1.686 \times (Z\text{スコア} - 0.198)^2 + 0.124 \times (Z\text{スコア} - 0.198)^3 \quad (R^2 = 0.793, P < 0.0001)$$

$$\text{肥満度(伊藤法)} = 4.471 + 10.094 \times (Z\text{スコア}) + 1.154 \times (Z\text{スコア} - 0.227)^2 + 0.043 \times (Z\text{スコア} - 0.227)^3 \quad (R^2 = 0.851, P < 0.0001)$$

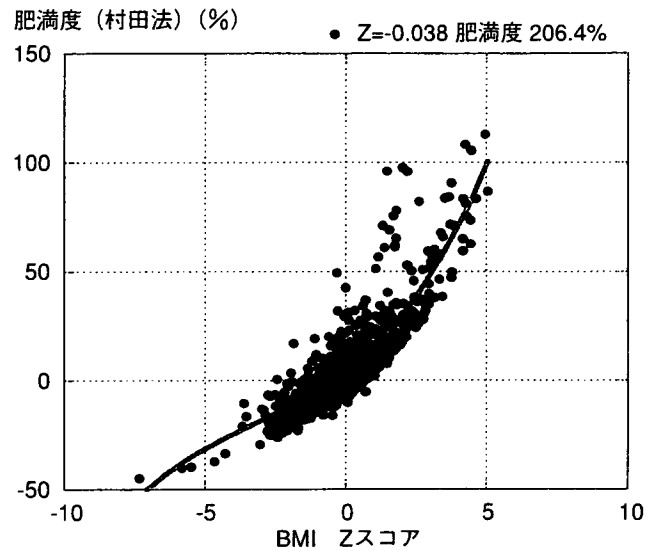
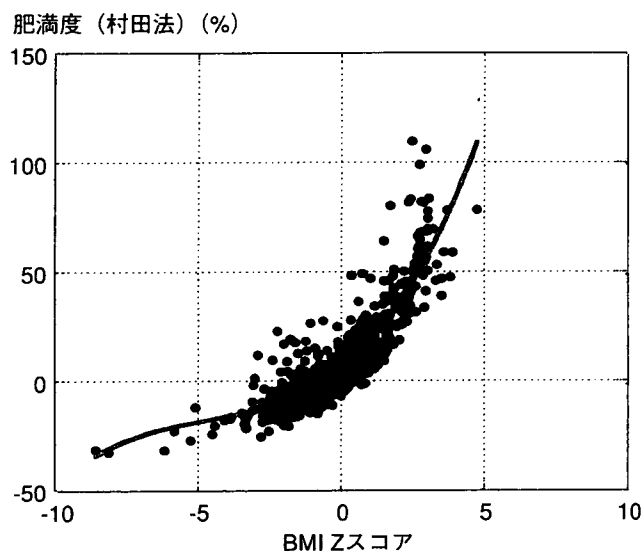
女兒；

$$\text{肥満度(村田法)} = 4.355 + 10.399 \times (\text{Zスコア}) + 1.248 \times (\text{Zスコア} - 0.153)^2 + 0.123 \times (\text{Zスコア} - 0.153)^3 \quad (R^2=0.659 \quad P<0.0001)$$

$$\text{肥満度(伊藤法)} = 3.411 + 9.810 \times (\text{Zスコア}) + 1.197 \times (\text{Zスコア} - 0.0002)^2 + 0.087 \times (\text{Zスコア} - 0.0002)^3 \quad (R^2=0.853 \quad P<0.0001)$$

これらの回帰式から計算される肥満度30%、20%、-15%に対応するZスコアを表1-1に、逆にZスコア±1SD、±2SDに対応する肥満度を表1-2に示す。

さらに、これらの相関を身長群別にプロットした(図5a、b、図6a、b)ところ、男児女児ともに、村田法では低身長の児がBMI Zスコアに比べて肥満度が高い方に広く分布する傾向があった。低身長と高身長を除いた普通身長(-2SD<身長<+2SD)の児について、BMI Zスコアと肥満度との相関を検討した。図2に示したように、身長の分布は普通身長の群においてでも低身長の側に偏っていたにもかかわらず、「普通身長」だけに対象を絞ることによりR²はさらに上昇した。

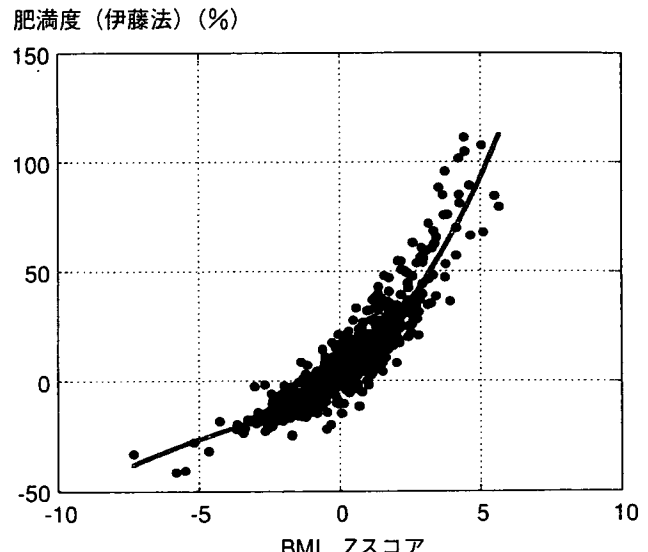
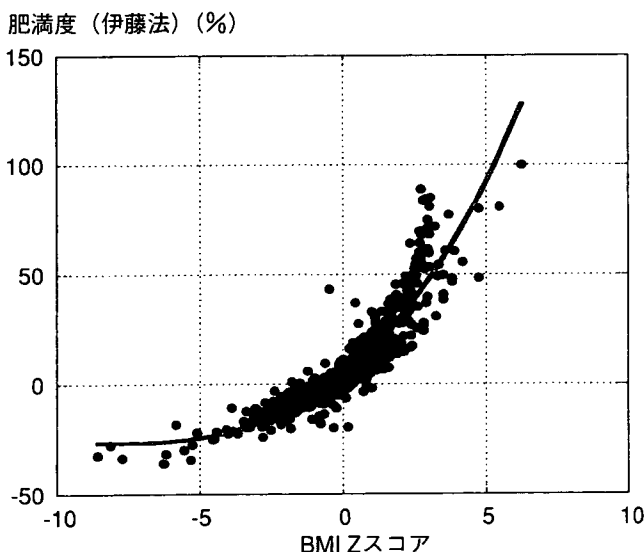


$$\text{肥満度(村田法)} = 6.160 + 9.994 \times (\text{Zスコア}) + 1.686 \times (\text{Zスコア} - 0.198)^2 + 0.124 \times (\text{Zスコア} - 0.198)^3 \quad (R^2=0.793)$$

$$\text{肥満度(村田法)} = 4.355 + 10.399 \times (\text{Zスコア}) + 1.248 \times (\text{Zスコア} - 0.153)^2 + 0.123 \times (\text{Zスコア} - 0.153)^3 \quad (R^2=0.659)$$

図3a 肥満度(村田法)とBMI Zスコアの関係(男児)

図3b 肥満度(村田法)とBMI Zスコアの関係(女児)



$$\text{肥満度(伊藤法)} = 4.471 + 10.094 \times (\text{Zスコア}) + 1.154 \times (\text{Zスコア} - 0.227)^2 + 0.043 \times (\text{Zスコア} - 0.227)^3 \quad (R^2=0.851)$$

$$\text{肥満度(伊藤法)} = 3.411 + 9.810 \times (\text{Zスコア}) + 1.197 \times (\text{Zスコア} - 0.0002)^2 + 0.087 \times (\text{Zスコア} - 0.0002)^3 \quad (R^2=0.853)$$

図4a 肥満度(伊藤法)とBMI Zスコアの関係(男児)

図4b 肥満度(伊藤法)とBMI Zスコアの関係(女児)

表1-1 肥満度による肥満・やせ定義に対応するBMI Zスコア

肥満度		男		女	
		村田法	伊藤法	村田法	伊藤法
		+30%	+1.46	+1.73	+1.63
+20%	+1.01	+1.33	+1.14	+1.32	
-15%	-2.39	-2.46	-1.69	-2.07	

表1-2 BMI Zスコア±1SD、±2SDに対応する肥満度

Zスコア		男(%)		女(%)	
		村田法	伊藤法	村田法	伊藤法
		+2	+32.0	+28.2	+30.2
+1	+17.5	+15.7	+15.7	+14.5	
-1	-1.6	-4.0	-4.6	-5.3	
-2	-7.5	-10.6	-11.9	-12.1	

表1-3 米国のBMIパーセンタイルによる肥満・やせ定義に対応する本研究で肥満度

パーセンタイル		男(%)		女(%)	
		村田法	伊藤法	村田法	伊藤法
		95	26.6	23.6	24.7
85	17.8	15.8	16.2	15.0	
5	-5.35	-8.39	-9.47	-9.91	

表2 18歳時BMI25、30に対する各国のBMI Zスコア
(文献16のデータに文献8より算出したデータを加えて作成)

国	男		女	
	BMI=25	BMI=30	BMI=25	BMI=30
ブラジル	1.68	3.1	1.03	2.1
英国	1.30	2.37	1.19	2.25
香港	1.19	1.86	1.29	2.10
オランダ	1.60	2.71	1.52	2.73
シンガポール	1.25	2.12	1.48	2.33
米国	0.91	1.84	0.97	1.76
日本 (文献8より算出)	1.52	2.59	1.87	3.36

考案

今回の検討で明らかになった最も重要な点は、図3、4に示した通りBMI Zスコアと肥満度は強い相関を示したことである。これにより両者とも小児肥満判定の代替指標として同じように使用可能な体格指標で

あると考えられた。さらに、表1に示した通り肥満度20%、30%に相当するBMI Zスコアは+1.01～+1.33、+1.46～+1.88、BMI Zスコア+1SD、+2SDに対応する肥満度は14.5%～17.5%、28.2%～32.0%と、2つの体格指数の対応関係がある程度示されたことにより、いずれの体格指数も、臨床的に使用する際の感触をつかむことができると考えられた。米国における1998

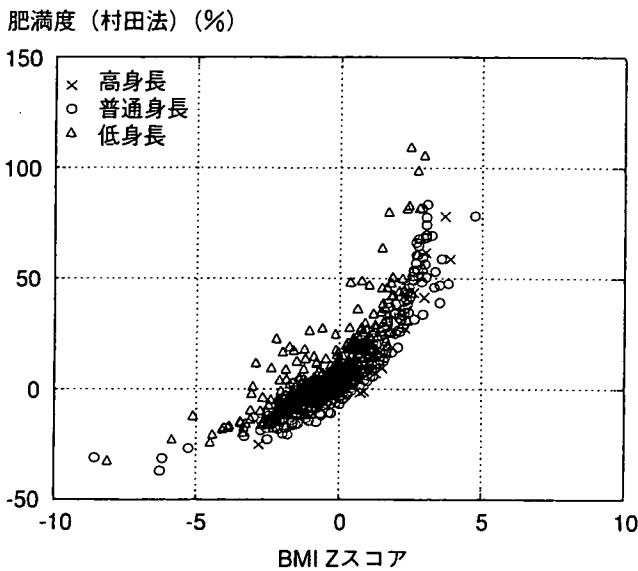


図5a 身長別の肥満度(村田法)とBMI Zスコアの関係(男児)

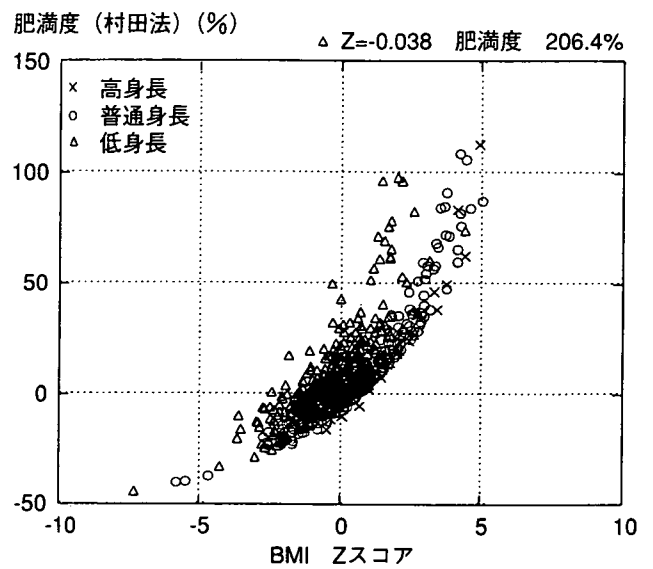


図5b 身長別の肥満度(村田法)とBMI Zスコアの関係(女児)

年の「肥満の治療と評価に関する勧告」¹³⁾によると、BMIが95パーセンタイルを超えるものは病気や死亡の危険が高まるため医学的な評価が必要とされ、85パーセンタイルを超えるものは、高血圧や脂質代謝異常が認められないか注意深く経過観察が必要とされている。ここで、BMIのパーセンタイル表示をZスコアと置き換えれば、Zスコアは分布を正規化された後に算出された値であるため、95パーセンタイルは+1.65SD、85パーセンタイルは+1.04SDとすることができる。それぞれに対応する肥満度を回帰式から求め、表1-3に示した。85パーセンタイルに対応する肥満度は、15.0%~17.8%、95パーセンタイルに対応する肥満度は、23.2%~26.6%と、2つの肥満度及び性別により多少ばらつきが認められたが、実際の临床上大きく方針を誤ることのない程度のばらつきと考えられた。すなわち米国の勧告は、95パーセンタイルを肥満度25%、85パーセンタイルを肥満度15%ほどに読みかえられる可能性を示唆している。

BMIも肥満度も正規分布を示さないことが、これらの体格指数を扱いにくくしている理由と考えられる。一般的に異常値は、集団全体の分布を考慮し、その分布全体から外れる部分として定義される。例えば、正規分布する身長では-2SD以下が低身長と定義され全体の2.28%の人がそれに該当する。集団が正規分布しない時には、何らかのべき乗変換をすることにより正規分布化してから集団からのずれを考慮することができる。BMIは正規分布しないが、Inokuchiらにより日本人における各年齢別のL、M、

S値が定められたため、これを用いればSDスコア化することが可能になった。一方、日本の標準体重は、村田法、伊藤法いずれも年齢別身長別体重相関表から得た各年齢別身長と体重の最頻値から相関関係を用いて算出しただけのものであり、集団の中での相対的な関係を知ることができないという欠点がある。世界で多用される標準体重は、LMS法を用いて体重を身長に対して正規化したweight for heightである。その場合に肥満度は、過体重度を標準体重からの隔たりとしてパーセントとして示せるだけでなく、同じ身長の中での相対的な位置関係をパーセンタイルとして表示することもできるようになる。日本の肥満度は、集団の中での相対的な関係が不明であったが、今回の検討により、肥満度はBMIとの相関関係を通じて集団の中での位置関係を推定できるようになった。例えば、+2SDに対応する肥満度は表1-2に示したとおり男女とも約30%であるため、全体の2.28%の人が肥満度30%以上ということが推定できる。しかし、そのような間接的な方法は、推定までに様々な仮定が存在するため、不安定な推定値であり、本来は集団との相対的な関係を直接表す標準体重が必要であると考えられた。それには、2000年にLMS法を用いて年齢に対して正規化された身長・体重曲線が作成されたのと同じように、身長に対して正規化された体重曲線が用いられるようになることが、日本のオーキソロジー研究における大きな進歩になると考えられた。

肥満度とBMIをどう使い分けるかは、重要な問題

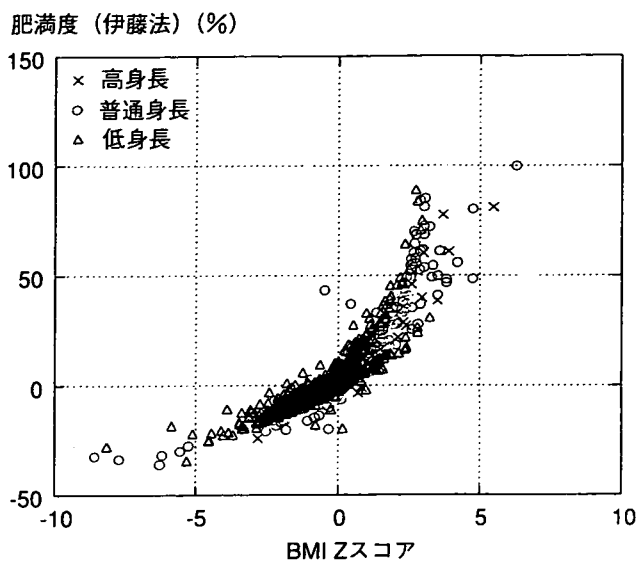


図6a 身長別の肥満度（伊藤法）とBMI Zスコアの関係（男児）

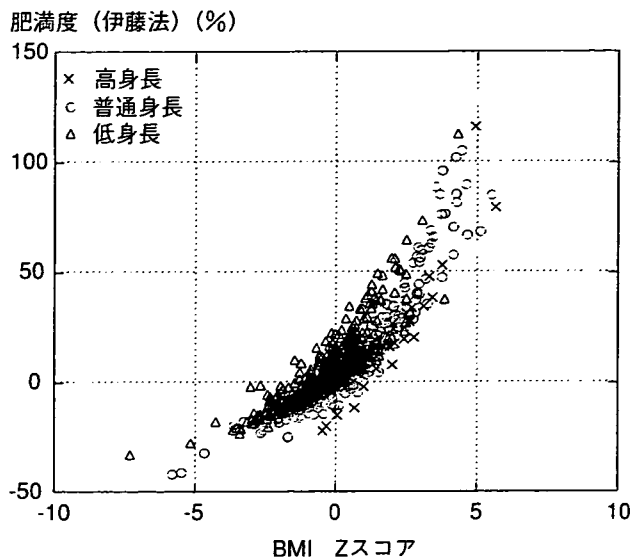


図6b 身長別の肥満度（伊藤法）とBMI Zスコアの関係（女児）

である。肥満度は、過体重の程度を標準体重との隔たりとして直感的に理解できるため臨床現場では優れた代替指標であると考えられ、これが、BMIに比べて肥満度が臨床で広く受け入れられている^{12, 13)}最も大きな理由であると思われる。BMIも、標準BMI(年齢に対して正規化されたBMI標準曲線における50パーセントイル値)に対する隔たりをパーセントで表示すれば、直感的に理解できるかもしれないが、こうした計算は通常行われていない。また、標準体重は年齢や身長が増加とともに右肩上がり増加するのに対し、標準BMIは出生後から増加し約6カ月にピークが見られた後低下し、学童期に再度上昇するという年齢変化をたどるため、直感的には標準体重よりも受け入れにくい理由と思われる。さらに1997年のInternational Obesity Task Forceの会議でも議論されたが、適切な体重が身長により規定されると考えた時に、身長の何乗で割った値が体格指数として適切か(適切な体格指数=体重/身長^pにおけるp値で、Benn Indexと呼ばれる)については、年齢とともに変化し、思春期ではp=3のローレル指数の方が適切であると考えられている¹⁴⁾。これもBMIが小児肥満の代替指標として受け入れられにくい理由の1つであると考えられている。実際2002年の米国でのアンケート調査¹⁵⁾によると、肥満の診療にあたる小児科医、小児専門看護師、栄養士が最も使用しているのは「臨床的印象」であり、肥満度も70~80%の人たちが使用していたが、BMIは20%弱の人しか使用していなかった。BMIが推奨されていても、実際の現場では、標

準体重表が手元があれば計算がしやすく直感的な肥満度の方が受け入れられているためと考えられた。一方で、研究の場では、運動プログラム等による肥満の治療効果を検討する臨床研究の主要評価項目としては、2000年を前後として肥満度からすべてBMIに変わっている¹⁶⁾。特に研究において、日本の肥満度を縦断的な研究の評価項目として用いるのは適切ではない。比較の基本は、比較されるものの性格を何らかの方法で統一する(母集団をそろえる)ことであるが、現在の日本の肥満度では年齢が違えば比較すべき母集団が異なるため、縦断的な変化は、違う母集団に対する肥満度の変化として表されるので不適切である。BMIと肥満度に関する以上の考案をまとめると、臨床では肥満度、研究ではBMIと使い分けるのも現実的な解決と考えられた。

日本に臨床現場で多用される標準体重には、伊藤法と村田法の2種類が存在するため、BMI Zスコアとの相関関係に基づいて2種類の特徴についても考察した。まず、伊藤法の方が村田法よりもBMI Zスコアとの相関がより良好であった。これは、村田法においては、年齢ごとに標準体重が身長の1次式で算出されるために、高身長や低身長では誤差が大きくなるためと考えられ、実際に普通身長のみを検討では両者の相関におけるばらつきの差は認められなかった。次に、身長群別の検討から、村田法では低身長の人でBMI Zスコアが高い側に分布する傾向が認められた(図5、6)。この傾向も、村田法では1次式にて相関式を導いているため、各年齢層において極端に低い

身長から算出される標準体重は信頼度の低い値となっているためと考えられた。実際に、村田法で極端に外れた値となった症例(図3b、5b)は、身長が105.2cm(-5.75SD)と極端に低かった体重18.6kgの11歳0カ月女児で、BMI 16.8 kg/m²、そのZ値を計算すると-0.038である。村田の標準体重を11歳の相関式から求めると6.07kgという極めて考えにくい体重となり、肥満度は206.4%と計算された。伊藤の標準体重は16.3kgであり、肥満度は14.1%であった。このように、村田法では極端な低身長の場合、相関式の切片により現実と矛盾する体重が算出されることがある。一方、伊藤法では、年齢については幼児と学童の2つに分けているだけで、身長により標準体重が算出されるため、村田法に比して低身長児の肥満度の過大評価が少ないと考えられた。村田法が体型の年齢的特徴を勘案しているという利点はあるものの、低身長児の評価においては、伊藤法の方が村田法よりも臨床上有用と考えられた。

今回の研究の主な限界は、対象とした集団の特徴に由来すると考えられる。国立小児病院内分泌代謝科の初診外来は低身長を主訴として来院する者が多く、今回のデータでは低身長に偏りを認め(図2)、それも極端に低身長のものが多かった。身長別の検討を行ったが、普通身長の群の中でも低身長の側に偏っており(図2)、この研究で求めた回帰式自体は日本人小児の代表を表すものではないと考えられた。また、BMI Zスコアは世界的に使用されている肥満の代替指標であるが、本検討におけるBMI Zスコアを計算するもととなったデータは、1980年前後のものであり、日本においてこの年代の値を使用することを基準としていいのかという問題も考えられた。つまり、1980年代前後はまだ成人身長が伸びている時期であり、理想の栄養状態かどうかについても議論があるところと考えられた。

BMIやBMI Zスコアについて、時代を超えて、あるいは様々な国と地域で、どのような基準を肥満の判定に用いるべきかということは、困難な問題である。例えば、集団が肥満傾向にある場合、集団から外れる人だけが肥満症とは限らないため、異常の判断はZスコアだけで行うことはできない。標準曲線の作成年代により、同じBMIでもBMI Zスコアは変化するため、Zスコアと実際のBMI値の両方を評価しなければならない。また、同じBMIでも国によりZ

スコアの値は違うため、BMIのZスコアやパーセントイルだけで肥満の基準とすることには問題がある。日本のBMI標準曲線⁹⁾における日本人18歳でのBMIが25、30に対するZスコアはそれぞれ男1.52、2.59、女1.87、3.36であったので、Coleらが検討した6カ国の18歳時BMI25、30のZ scoreとの比較を表2に示した¹⁰⁾。さらにColeらは、18歳時のBMI25、30に対応するZスコア(表2)を全年齢に適応して、それに相当するBMIの6カ国の平均値を、年齢を横軸にして図に示し、この曲線を小児肥満の判定曲線として世界的に用いる試みを提案している¹⁰⁾。こうしたデータを持たない国や地域では現実的な解決策と考えられる。しかし、予想される肥満症にかかわる人種差も考慮に入れると、日本では独自の基準についても検討する必要があるであろう。

以上をまとめると、Zスコアはコンピューターがなければ、すぐに計算できないこと、すでに便利な標準体重が存在することを考えると、実際の臨床現場では肥満度を使用するか、BMIの標準曲線(パーセントイル関数)に記入することが現実的であろう。しかし、上記の通り臨床現場で肥満度を使用している米国でさえ集団の評価にはBMIを使用しており、成人との整合性も保たれることから、疫学研究や臨床研究の評価には肥満度よりもBMIを使用の方が一般的になるであろうと考えられた。

結語

BMI Zスコアと肥満度は有意で強い相関があり、臨床現場では肥満度またはBMIのいずれの体格指数を使用しても、診療において大きな誤りはないと考えられた。一方で、研究や集団の評価、国際比較の際にはBMIが肥満の指標に使用されることが一般的であると考えられた。また日本の標準体重は集団の中での相対的關係が不明であるという問題点は解決されるべきである。

文献

- 1) Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346: 802-810, 2002.
- 2) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 他. 新しい肥満の判定と肥

- 満症の診断基準. 肥満研究6: 18-28, 2000.
- 3) 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.
 - 4.) Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index as a measure of overweight in children and adolescents. *J Pediatr* .132: 191-193, 1998.
 - 5). Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr* 70(suppl): 173S-175S, 1999.
 - 6) Cole. T J. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 44: 45-60, 1990.
 - 7) Box GEP, Cox DR. An analysis of transformations. *J R Statist Soc B* 26: 385-418, 1964.
 - 8) Inokuchi M, Hasegawa T, Anzo M, et al. Standardized centile curves of body mass index for Japanese children and adolescents based on the 1978-1981 national survey date. *Ann Hum Biol* 33: 444-453, 2006.
 - 9) 山崎公恵, 松岡尚史, 川野辺重之, 他. 1990年版性別年齢別身長別体重の検討. *日児誌*. 98: 96-102, 1994.
 - 10) 伊藤善也、藤枝憲二. 肥満. *小児科診療*. 66: 1913-19, 2003.
 - 11) Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 102: e29-e41, 1998.
 - 12) Voelker R. Improved use of BMI needed to screen children for overweight. *JAMA* 297: 2684-2685, 2007.
 - 13) Barlow SE, Dietz WH, Klish WJ, et al. Medical evaluation of overweight children and adolescents: Reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietitians. *Pediatrics* 110: 222-228, 2002.
 - 14) Frankin MF. Comparison of weight and height relations in boys from 4 countries. *Am J Clin Nutr* 70(suppl): 157S-162S, 1999.
 - 15) Whitlock EP, Williams SB, Gold R, et al. Screening and interventions for childhood overweight: A summary of evidence for the US preventive services task force. *Pediatrics* 116: e125-e144, 2005.
 - 16) Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320; 1240-1243, 2000.

Correlation between body mass index (BMI) z score and %overweight (%OW) in
Japanese children: a hospital-based study

Tsuyoshi Isojima¹⁾³⁾, Yasuhiro Naiki¹⁾, Reiko Horikawa¹⁾, Susumu Yokoya²⁾³⁾, Toshiaki Tanaka³⁾⁴⁾

1) *Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child health and Development*

2) *Department of Medical Subspecialties, National Center for Child health and Development*

3) *Clinical Research Center, National Center for Child health and Development*

4) *Tanaka Growth Clinic*

Abstract

Background : BMI is globally used as a surrogate marker of obesity also in children. In Japan, however, %OW is more often used than BMI, partly because BMI had not been standardized for Japanese children. Recently standardized BMI using LMS method was published.

Objective : The aim of this study is to evaluate the correlation between %OW and BMI Z score.

Methods : We calculated BMI Z score and %OWs(Murata's method and Ito's method) in 1877 children(971 boys and 906 girls) who visited Division of Endocrinology and Metabolism, National Children's Hospital between 1976 and 2001 for a variety of reasons. We calculated correlations between BMI and %OW of the two methods.

Results : Both %OWs showed strong correlation with BMI Z score($R^2= 0.658-0.8534$, $p<0.0001$). +1SD of BMI corresponded to approximately +15%OW and +2SD to +30%OW. %OW of Ito's method correlated more strongly with BMI Z score than Murata's method, mainly because the latter tended to give higher %OW if children are short.

Discussion : The present study indicated that %OW strongly correlated to BMI Z score. Body weight data are skewed with a longer tail to the higher side. Therefore, %OW is likely overestimated for an extremely obese child. Since ideal weights from Murata's method are calculated by linear formulas of weight, they are not reliable in extremely short children.

Conclusion : %OWs correlate strongly with BMI Z score, and can be used as a surrogate marker in children like globally used BMI Z score. Ito's method is more reliable especially in short children than Murata's method.

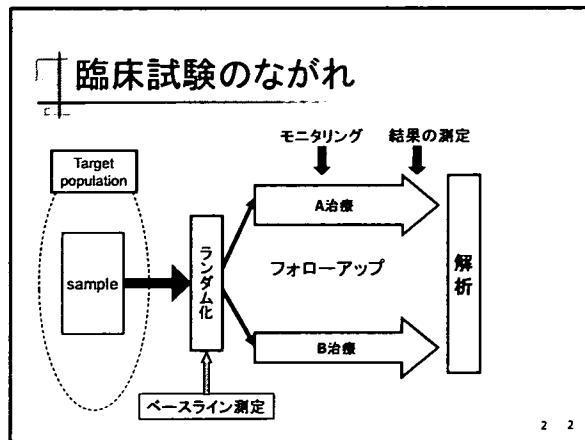
Key Words : Obesity, Body Mass Index, % Overweight, Z score, LMS method, Power transformation

内部臨床研究基盤整備勉強会資料

実験的研究をデザインする 臨床試験

Designing Clinical Research 2nd Chap10, 11
Apr2007臨床研究センター勉強会
国立成育医療センター臨床研究フェロー
斉藤真梨

1



目次

- 対象者の選択
- ベースラインデータの測定
- ランダム化
- 介入の実施
- アドヒアランスとフォローアップ
- エンドポイント
- 結果の解析
- 脱落とその取り扱い
- モニタリング
- その他の実験的研究デザイン

3 3

- ## 対象者の選択
- 選択基準 (selection criteria)
 - 適格基準
 - Entry criteria, Inclusion criteria, Eligibility criteria
 - 除外基準
 - Exclusion criteria
- 4 4

- ## 選択基準
- 適格基準
 - 結果変数について適当な発生率を有する
 - 治療効果が期待できる
 - 研究結果が一般化しやすい
 - リクルートしやすい
 - アドヒアランスが高い
 - フォローしやすい
 - 除外基準
 - 副作用のリスクが大きい
 - プラセボ治療が許されない
-
- 5 5

- ## 稀な結果因子の場合
- 発症リスクの高い集団
 - より多くイベントが観察される
 - リスク因子を持っている、対象疾患の既往がある
 - 治療効果が大きい集団
 - 対照群との差が大きくなる
 - 過剰な選択
 - 一般化可能性の損失
 - リクルート困難
- 6 6

ベースラインデータ

- 治療前の値
- 基本的属性
 - 年齢、性別、治療歴...
- 結果指標とする項目
- 検体バンク
 - 研究開始後にわかったリスク因子についても測定できる

7 7

ランダム化とは

- 予見不可能に群を決定すること
 - Selection biasを防ぐ
- 群間の比較可能性を確率的に保証する
 - 未測定の因子についても保証する
 - 偶然偏ることもある(Accidental bias)
- 第三者が割り付けるのが理想

8 8

大規模研究におけるランダム化

- 第三者機関で割付
 - 登録センター
 - 被検者がエントリーするたびにFAX、メールなどで連絡
 - センターで割付、結果を返信
- 研究者の意図が入らないことが大事

9 9

ランダム化の方法

- ランダム化法
 - 通常のランダム化(Fixed Randomization)
 - ブロックランダム化
 - 層別ランダム化
 - 動的割付(Adaptive Randomization)

10 10

通常のランダム化

- シンプルランダム化
 - 偏ることがある
- ブロックランダム化
 - 「割付ブロック」を用いる
 - 治療群をブロック内で均等に配列
 - ブロックを割りつける
- 層別ランダム化
 - 男性の層、女性の層それぞれでランダム化

11 11

大規模試験では

- 「層別ブロックランダム化」が多い
- 層別因子
 - 変動の少ない、重要なものを2~3個
- ブロックサイズ
 - 治療群の数の倍数(4~8が多い)
 - サイズは混ぜることもある

12 12

動的割付

- 背景因子の偏りを見ながら割り付ける
- 均等にしたい因子が多い場合に有用
- 層別割付より若干検出力が高い
 - 最小化法が一般的

13 13

最小化法(Minimization)

- それまでの割付結果に応じて割付確率を変える

		A治療	B治療
性別	男性	20	19
	女性	10	11
重症度	I、II	19	20
	III、IV	11	10

- 次の患者: 男性、III
 - A: $21+12=33$
 - B: $20+11=31$

⇒ 偏りが事前に設定した閾値を超えたら Bに入る確率を高くする(P=2/3など)

14
14

介入の実施

- Blinding (Masking、盲検化)
- 介入の選択
- コントロールの選択

15 15

盲検化

- 試験を実際に行う人が割付を知らないこと
 - 比較治療同士が見分けがつかない
- 研究過程でのバイアス混入を防ぐ
 - 割付の遵守におけるバイアス
 - 重症な患者に新治療を割り付ける
 - プラセボ群の被験者が他の薬に頼る
 - 結果の評価におけるバイアス
 - よくなった気がする

16 16

盲検化のレベル

- Un-blinding (非盲検)
- Single Blinding (単盲検)
 - 被験者のみが知らない
 - 併用治療や評価においてバイアスがりうる
- Double Blinding (二重盲検)
 - 臨床医も被験者も知らない

17 17

盲検化のコスト

- 盲検化に必要なもの
 - プラセボの製造
 - コード番号の貼付
 - 記録の保持
 - コード番号のみでの配送、配役
 - 薬剤部との連携
 - 緊急時のためのKey

18 18

盲検化の維持

- 検査結果を誰が管理するか
 - 治療者、被験者に検査結果を知らせない
 - ダミーデータを用いる
 - 基準値を超えたときはそれだけを伝える
- 被験者に対する推量テスト
 - バイアス混入の可能性について議論する

19 19

盲検化できないとき

- わかってしまう薬もある
 - におい、色、味、注射跡、痛み...
- PROBE試験
 - Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint
 - 結果の評価だけは盲検的に行う
- 「ハード」な結果指標が望ましい
 - 客観性があるもの
 - 変動が少ないもの

20 20

介入の選択

- 効果と安全性のバランス
 - 重篤な疾患、致死率の高い疾患の治療
 - 治療効果優先
 - 最大許容量(Maximum Tolerable Dose)
 - 重篤度の低い疾患の治療、予防的治療
 - 安全性の確保を重視
 - 最低効果量(Lowest Effective Dose)

21 21

多剤併用する場合

- 効果の原因が特定できない
 - 「エストロゲン+プロゲステロン」に効果があった
 - どちらの薬剤の効果？
 - 単剤では効かない？
 - 単剤で行われた先行研究が必要
- 介入はシンプルのほうがよい
 - 実施可能性、コスト、解釈の点で

22 22

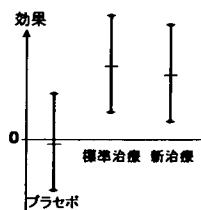
コントロールの選択

- 理想
 - 「試験治療を受けた人」が、治療を受けずにそれ以外の点で全く同じ状態で無治療の場合
- 現実
 - 試験治療群と背景が似ている集団
 - 治療を受けていない(プラセボを服用している)盲検下の集団

23 23

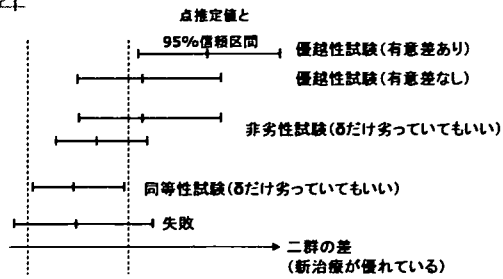
プラセボが不可能な場合

- 標準治療がある
- 新治療の効果は標準治療と同程度
- 他の利点がある
 - 副作用が少ない
 - 服用回数が少ない
 - 安価
- 治療効果で優越しなくてよい
- 非劣性試験、同等性試験



24 24

優越性、同等性、非劣性



大標CE12回より 25 25

アドヒアランスとフォローアップ

- アドヒアランスの問題
 - 割り付けられた治療と違う治療を受けた
 - 途中でやめた
 - 併用禁止薬を用いた
- フォローアップの問題
 - 追跡中に受診しなくなった
 - データがとれなかった
- 影響
 - サンプルサイズ不足
 - 効果の推定にバイアス

26 26

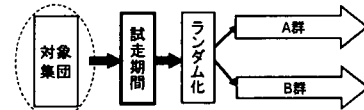
アドヒアランスへの工夫

- アドヒアランスを高める
 - 受診日を対象者にあわせて調整する
 - 決まった時間に内服してもらう
 - 薬を小分けにする
- アドヒアランスを確認する
 - 日記などにより自己申告してもらう
 - 残った薬の数を数える
 - 尿中や血中の濃度を測定する

27 27

事前に確認

- ランダム化前に対象者を選ぶ
 - ためし受診(screening visit)
 - 試走期間(run-in-period)
 - 結果の一般化可能性は損なわれる
 - × ランダム化後に行うと比較可能性が崩れる
 - × 副作用の過小評価、漏れ



28 28

フォローアップの工夫

- 教科書158頁の表11-1
- アドヒアランスが高そうな患者を選ぶ
- 対象者が受け入れやすいように介入を工夫する
- 測定を痛みがないようにする
- 参加者に重要性を理解してもらう
- 試験を続けられるよう支援する
 - 連絡をまめに取る
- 脱落した人を探す
- 7章のコホート研究と同じ

29 29

エンドポイント

- 精度(precision)と正確性(accuracy)のあるもの
- 通常は主要なものをひとつ決める
 - それを元にデザイン、症例数を決定する
- 複数用いると
 - 結論を強固にできる
 - バラバラだった場合解釈しづらい
 - 多重性の問題が生じる

30 30