

リツキサン国内での使用状況

● 国内の第Ⅰ - Ⅱ相試験について
B細胞枯渇が6-9ヶ月持続するので健常者を対象とした第Ⅰ相試験は行えない。

- 2004年 国内7施設（産業医科大学 田中教授）で実施。
① 16歳以上の難治性SLE患者6例を対象とした
第Ⅱ相試験（6ヶ月間追跡）
リツキサン375 mg/ml/回（500 mg/回） 静注 1週間間隔で4回
② 16歳以上の難治性SLE患者9例を対象とした第Ⅱ相試験
リツキサン1000 mg 静注 2週間間隔で2回

<目的>
B細胞枯渇の持続期間の確認、治療効果、有害反応
<両試験の結果>
15例中9例は寛解し、この9例中4例は一度も再燃していない。
腎症の2例（①：1例、②：1例）は治療後約8ヶ月で再燃しているが腎症は改善している。

リツキサン国内での使用状況

● 国内の第（Ⅱ - ）Ⅲ相試験について
① 16歳以上のステロイド抵抗性SLE患者を対象とした
プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験（53週追跡）
リツキサン1000 mg 静注 2週間間隔で2回を1コースとした
2コース（2コース目は、1コースの第1回投与から6ヵ月後に行う）

<用量設定根拠>
英 レアルドのリツキサン1000 mg 静注 2週間間隔で2回を参考にした。
SLEは寛解導入しても再燃を繰り返すことが問題なため、
寛解維持期間を延長する目的で2コースとした。
ただし、総投与量を同じにすれば、B細胞枯渇維持効果は同じ。
リンパ節中のB細胞数は、抹消血中のB細胞数に依存する。
Fc receptor結合率は人種間で異なる（黒人では低い）。

リツキサン国内での使用状況

<併用薬>
ステロイド薬の投与量、用法を規定。
→有効性をステロイド薬中止できるかで評価する。
登録前に内服していた免疫抑制剤は用量を変更しなければ、併用可。
<中止基準をみたす再燃時の対応>
Key Openしてプラセボ対照群と判明したら、
次のプロトコル試験に移行する。
実薬群では、リツキサンの再投与は可能としている。
<安全性>
SLEでは、infusion reactionは少ない。


解決すべき問題点

- ・ 治療目標として・・
- 無再発期間
真のエンドポイントとなりうるが、長期の観察期間が必要
ベースの治療薬（ex:PSL）の減量？
ベースに行われている治療はさまざまで一律に評価はできない。
B細胞の枯渇？
B細胞出現とともに再発ある見られることが多いが、
出現しても再発しない例もある。

解決すべき問題点

- ・ 投与量・方法
- 投与量は？
現在報告されている投与量はB細胞リンパ腫で使われている375mg/mlの4回投与がほとんど、またRAやSLEではその倍の750mg/mlの2回もある。
投与間隔は？
一定期間たつとB細胞は立ち上がってくるが多い。
SLEでは初回投与6ヵ月後に再度投与されている。

解決すべき問題点

- ・ 投与量・方法
- ネフローゼ症候群に合わせた最適な投与方法を確立することが必要。

そのためには第Ⅱ相試験の用量設定が必要。

解決すべき問題点

- 副作用
 - ② Infusion reaction
 - ③ 本来の使用目的であるB細胞リンパ腫ではさまざまな副作用が報告されているが、自己免疫疾患 (SLE・RA・TTP、Wegener's Granulomatosis etc...)では重篤な副作用の報告はほとんどない。
 - ④ 免疫を担当するB細胞を枯渇させるが、重症感染症の報告も少ない。
 - ⑤ 長期的な副作用は未だ不明。

ncchd 

これまでと今後のスケジュール

- 医師会治験促進センターの公募研究課題「治験の計画に関する研究」に応募。採択される。
- 日本小児科学会理事会で”リツキサンを治験候補薬として推薦”
- 治験を行うため、医薬品・医療機器総合機構で対面相談を受ける予定。(今秋を希望)
- 対面相談の前に治験のプロトコールの作成。そのための班会議を行う。

ncchd 

小児腎臓病領域臨床試験での
データマネジメントの実際

臨床研究センター勉強会
2007年7月31日
佐古まゆみ

今日の内容

- モニタリングとは
- JSKDC01試験を例にとって
データシートを使ってデータチェック
(プロトコル違反はないか?安全性?)
⇒参加施設に問合せする項目決定
⇒記入内容確認依頼書作成

Japanese Study Group of Kidney Disease in
Children : 日本小児腎臓病研究グループ

モニタリングの目的

1. 試験に参加する被験者の権利および安全性が守られることを確実にする
2. 試験から得られたデータが正確で、信頼できるものであることを保証する

モニタリングとは

試験の進捗・安全性を確認

症例登録状況 症例報告書回収状況 不適格例
プロトコル逸脱・違反例
有害事象の発現状況 (重篤な有害事象)

顕在的及び潜在的
問題点を発見したら → フィードバック
プロトコル改訂
患者さんへの早期対応
同様の問題発生防止

中央モニタリング

- 参加医療機関の数及び地域的な分布が大規模であるなどのために、医療機関への訪問が実施困難な場合において行われる例外的なモニタリングの方法
- ① 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者などの会合及びそれらの人々に対する訓練や治験に関する詳細な手順書の提供
- ② 統計学的にコントロールされた方法でのデータの抽出と検証
- ③ 治験責任医師との電話、ファックス等による交信、等の手段が併用される

医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) 平成9年3月13日より引用

中央モニタリング

- 目的
試験が安全にかつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する
- 方法
データセンターに収集されるCRFのデータに基づいて行う
- 原則として年2回
- 定期的モニタリングレポートを作成

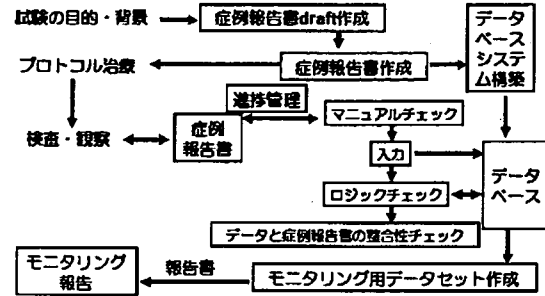
日本科学技術連盟データマネジメント研修協議会より

モニタリングの項目 (JSKDC)

- 症例登録状況
- 症例報告書回収状況
- 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者：群/施設
- プロトコル治療中/治療中止別、中止/終了理由：群/施設
- 重篤な有害事象：群/施設
- 有害反応/有害事象：群
- プロトコル逸脱：群/施設
- その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

(JCOGプロトコルマニュアルversion1.11を参考に項目を決定)

モニタリングのためのデータセンター業務



データシートのチェック

- データエラー
 - 空白、明らかな日付や単位のミス、範囲逸脱値
- プロトコル逸脱・違反
 - 薬剤投与、放射線照射、外科的切除の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコル規定に従って行われなかったもの治療内容の変更は正しく行われているか

記入内容確認依頼用紙作成 (問い合わせ用紙)

- 定期モニタリングの際に問い合わせ
記入内容確認事項
- 回答により 記載もれ、誤字、報告日の誤りが確認されたら
- 治療経過報告書の該当箇所を訂正して、データセンターへFAX送信を依頼

健康食品に関する問題


JMCA6回総会、JMCAサロンでの議論も含めて

2007年8月21日
臨床研究フェロー


黒烏龍茶

- 最近のヒット商品
- 記憶に残る広告、コマーシャル
- トクホ

- トクホ、って？
- 特定保健食品




特定保健食品

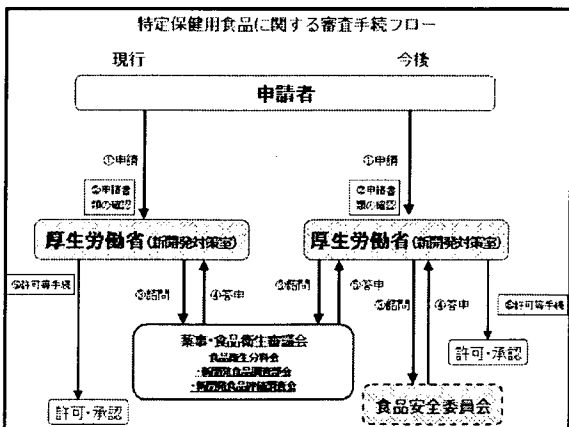


- 特定保健用食品は身体の生理学的機能等に影響を与える保健機能成分を含んでいて、特定の保健の目的が期待できることを表示できる食品。
- このような、「保健の用途」を表示するには、個別に生理的機能や特定の保健機能を示す有効性や安全性等に関する科学的根拠に関する審査を受け、厚生労働大臣の許可を受けることが必要(健康増進法第26条)。
- 許可を受けたものは許可証票がつけられる。

特定保健食品




- (1) 特定保健用食品
健康増進法第26条第1項の許可又は同法第29条第1項の承認を受けて、食生活において特定の保健の目的で摂取をする者に対し、その摂取により当該保健の目的が期待できる旨の表示をする食品をいう。
- (2) 条件付き特定保健用食品
特定保健用食品のうち、食生活において特定の保健の目的で摂取をする者に対し、その摂取により当該保健の目的が期待できる旨について条件付きの表示をすることとされたものをいう。
- (3) 特定保健用食品(規格基準型)
特定保健用食品であって、別に定める規格基準を満たすものとして許可等を受けたものをいう。
- (4) 特定保健用食品(疾病リスク低減表示)
特定保健用食品であって、疾病リスクの低減に関する表示を含むものをいう。



許可された実際の表示

- 本品は、脂肪の吸収を抑えるウーロン茶重合ポリフェノールの働きにより、食後の血中中性脂肪の上昇を抑えるので、脂肪の多い食事を摂りがちな方、血中中性脂肪が高めの方の食生活改善に役立ちます。



適切な利用法

- お食事の際に1回350mlを目安にお飲み下さい。
【成分分析表(350mlあたり)】

エネルギー0kcal
たんぱく質0g
脂 質0g
炭水化物0g
ナトリウム29mg
関与成分 ウーロン茶重合ポリフェノール (ウーロンホモビスフラバンBとして)	..70mg



成分の特性

- ウーロン茶を製造する際の、緑茶葉を半発酵させる過程でカテキン類が重合して生じるウーロン茶特有のポリフェノールであるウーロン茶重合ポリフェノール(Oolong Tea Polymerized Polyphenols;OTPP)を関与成分とする。



作用・効果および機序

- OTPPは膵リパーゼを阻害する作用を有し、腸管からの脂肪吸収を抑制することが確認されている。(1)~(6)

出典:

- (1)M.Nakai, J.Agric.Food Chem.,53(11),4593-4598(2005)
- (2)中井正晃, 肥満研究,11(1),88-90(2005)
- (3)原祐司,薬理と治療,32(6),335-342(2004)
- (4)宮川豊美,医学と生物学103(3),213-218(1981)
- (5)木村善行,日本栄養・食糧学会誌,37(3),223-232(1984)
- (6)陳文岳,日本臨床栄養学会雑誌,20(2),83-90(1998)



黒烏龍茶の力
カラダの中の脂肪吸収を抑えるメカニズム

① 黒烏龍茶を飲まなかったとき

脂肪がどんどん吸収されます。
食事で摂った脂肪は、腸のどこかで吸収されるのと同じように、膵臓は膵液(リパーゼ)を分泌し、脂肪を分解し、吸収しやすくする働きをします。その結果、腸管から吸収された脂肪は、血液中の中性脂肪として運ばれていきます。

② 黒烏龍茶を飲んでいるとき

脂肪の吸収が抑えられます。
腸管中に含まれるウーロン茶重合ポリフェノールが膵臓で、脂肪を分解して吸収しやすくする働き(リパーゼ)の働きを邪魔します。それによって膵臓の働きが弱くなり、脂肪が体へ吸収されず、その結果、血液中の中性脂肪の量が抑制される、というわけです。

黒烏龍茶を飲んでくると、食事で摂った脂肪の吸収が抑えられ、体脂肪が蓄積されにくくなります。

黒烏龍茶のトクホ認定の根拠となった文献

原祐司,薬理と治療,32(6),335-342(2004)

- ・対象:血清TG値が100~250mg/dlの成人22名(男性:12名、女性:10名)。
- ・方法:OTPPをほとんど含有しない茶飲料(対照飲料)とOTPP 68mg含有するウーロン茶(試験飲料)を用いた二重盲験交差比較試験。高脂肪食と同時に対照飲料あるいは試験飲料を1本摂取させた。
- ・結果:対照飲料摂取時に比べ、試験飲料摂取時には脂肪負荷3および5時間後の血清TG値上昇を有意($p < 0.05$)に抑制した。また、5時間後までの血清TG値変化量AUCも有意($p < 0.05$)に抑制。

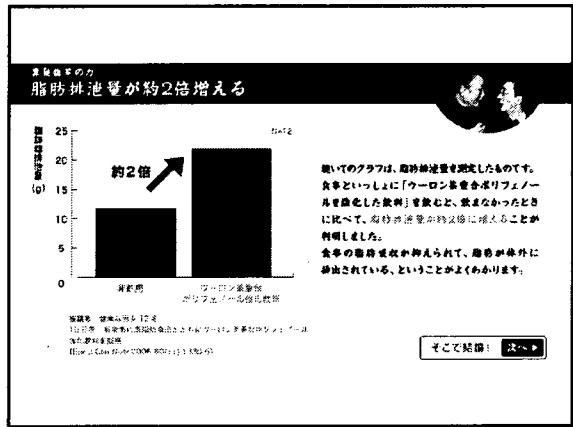
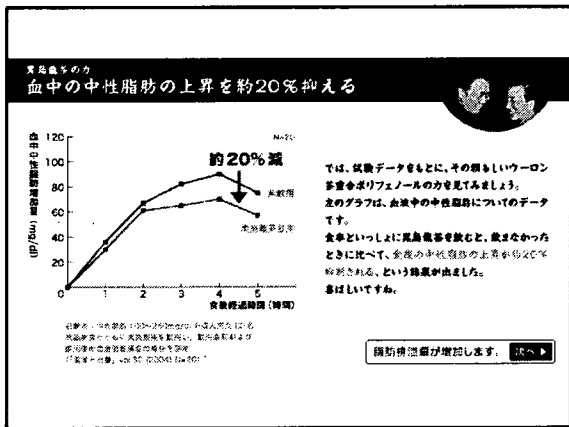
黒烏龍茶の中の脂肪吸収を抑えるメカニズム

① 黒烏龍茶を飲まなかったとき ② 黒烏龍茶を飲んでるとき

脂肪がどんどん吸収されます。
食事での脂肪は、胃の中で乳化され、小腸で、胆汁と併せて吸収されます。胆汁は膵臓から分泌され、小腸で胆汁酸として働き、脂肪の乳化を助けます。その結果、小腸の中性脂肪の上昇が認められます。

脂肪の吸収が抑えられます。
黒烏龍茶に含まれるウーロン茶ポリフェノールが、小腸で、脂肪を分解して吸収しやすくする酵素「リパーゼ」の働きを抑制します。それによって脂肪の吸収が抑えられ、腸の中性脂肪の上昇が抑制されます。その結果、食事時の中性脂肪の上昇が抑制される、というわけです。

黒烏龍茶を飲んで、食事のとき、脂肪の吸収が抑えられ、ぽっこりお腹がなくなります。



黒烏龍茶の力 結論! だから食事といっしょに黒烏龍茶

ウーロン茶含有ポリフェノールの働きにより、食事からの新たな脂肪吸収を抑える「サントリー黒烏龍茶」その効果を認められ、特選健康食品として評価されました。

サントリー黒烏龍茶で、おいしい時間をますますお楽しみ!

食品に関する情報の表示制度

以下のもの以外には、食品に関する特定の機能に関する表示は認められていない。

食品において健康や栄養に関する表示を行える制度

- 特定保健用食品・特別用途食品 (許可制/健康増進法第26条)
- 栄養機能食品 (無効基準に適合すれば許可申請や届出物は不要/健康増進法第31条)
- 栄養成分表示 (栄養成分の量や熱量等の表示を要する場合は必要/健康増進法第31条)

まとめ

- 特定保健食品とその認可について理解し、食品の臨床研究の1例を文献を質的に考察した。
- 食に対する研究の質はまだ未成熟のようである。
- また、万人に影響力をもつにも関わらず、情報はかならずしも正しい形で伝えられてはいない。
- 子どもの食に関しても、いろいろな分野の専門家が様々な持論を展開している。つまり、確かな事実が少なく、むしろ主義のほう尊重されている状況であろう。
- 子どもの食は成長や発達に重要であろうとは予測されるが、研究としてとらえるときに、その切り口がなかなかとらえられない。既存のコホート調査研究について勉強する必要がある。

2007年8月28日臨床研究センター勉強会
小児体格指数における
Body Mass Index(BMI)と肥満度のまとめ
- 秋田県学童での検討から -

国立成育医療センター内分泌代謝科
臨床研究フェロー
磯島 豪

はじめに

- 今週と来週はしつこくて申し訳ないのですが、小児体格指数と成長曲線がテーマです
- 8月28日は
BMIと肥満度についての話(秋田県学童の検討から)
(前は少し理解が浅かったので、まとめなおしました)
- 9月4日は
ターナー症候群の体格指数の検討から、
現在の日本人ターナー症候群の成長曲線が古い
(明らかにsecular trendが存在する)ことから、新しい
成長曲線は作ってみようという試みについての話

背景

- 世界的には、小児肥満判定に、研究にBMI、臨床に肥満度が多用されるが、日本では両方に肥満度を使用する傾向がある
- 1997年のInternational Obesity Task Forceの会議で、小児肥満判定の体格指標として、BMIが完璧では無いが、妥当な指標であると合意された
- BMIは、成人では研究・臨床ともに使用されているが、小児では、研究では使用されるが、臨床ではあまり使用されていない

MEDICAL NEWS & PERSPECTIVES

Improved Use of BMI Needed to Screen Children for Overweight



R Voelker. JAMA 2007;297:2684-5

・「BMIが小児肥満症の代替指標としての有用」というEvidenceが蓄積されているのに、実際にはあまり使用されていない!!!

Many pediatricians do not calculate body mass index of their young patients, despite recommendations that doing so helps identify those at greatest risk of becoming overweight.

米国でのアンケート調査

(Sarah E. et al. Pediatrics 2002; 110: 222-228)

PNP: Pediatric Nurse Practitioners

RD: Registered Dietitians

Assessment Method	% Pediatricians* (n = 178-188)	% PNPs* (n = 288-278)	% RDs* (n = 288-402)
Clinical impression	82.1	77.9	73.0
Weight-for-age percentile	80.8	78.7	82.3
Weight-for-height percent	75.8	69.3	74.7
Weight-for-height percentile	76.2	81.5	77.9
Change in weight velocity	72.3	64.0	44.6
BMI	19.2	16.6	37.8
BMI percentile	12.5	13.3	19.9
Skinfold thickness percentile	3.7	1.8	6.9
Waist-hip ratio/waist circumference	2.7	0.8	6.4

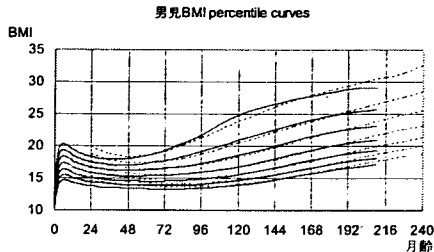
BMIとは?

(DMB Hall and T J Cole. What use is the BMI? ADC 2006;91:283-286)

- BMI=(体重)/(身長)²という体格指数
- 19世紀にAdolphe Quetletが、世界で初めて体格指数として記述している
- 1950年代にAncel Keysが、体格指数として再導入し、Body Mass Indexと命名した
- 1979年にT J Coleが、BMIの小児への使用を初めて提案した

男児BMIの標準曲線(2000年)

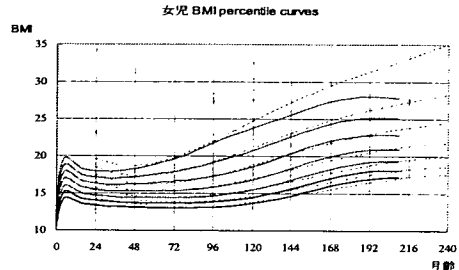
(国立保健医療科学院加藤先生の未発表データ、田中先生から頂いた)



(グラフは小児科別冊「数値から見る小児の成長と発達」に掲載されている)

女児BMIの標準曲線(2000年)

(国立保健医療科学院加藤先生の未発表データ、田中先生から頂いた)



(グラフは小児科別冊「数値から見る小児の成長と発達」に掲載されている)

Benn Index

(RT Benn. Brit J prev soc Med 1971;25:42-50)

- 適切な体重が、身長により規定されると考え、
(Benn Index(適切な体重))=(体重)/(身長)^p・・・(1)
-身長と体重が関係なければp=0
-体重が立方だと考えるとp=3
(1)式の両辺の対数を取って変形すると、
 $\log(\text{体重})=p \log(\text{身長})+\log(\text{Benn Index})$
⇒多数の人の身長、体重の対数を取り、グラフにプロットした時の直線の回帰式の傾きがpになる
P=2(BMI)となるのは、6歳未満と18歳以上である
(TJ Cole. Ann Hum Biol 1988;13:433-451)

標準体重

- 世界の主流はweight for height
⇒各身長に対して、分布をべき乗変換(Box-Cox変換)により正規化し、LMS法を使用して作成されている
⇒肥満度は、過体重度としてパーセントとしても、母集団中での位置関係としてパーセンタイルとしても表示できる
- 日本では、村田法と伊藤法の2種類
⇒両方の標準体重ともに、学校保健統計で報告されている身長体重相関表から相関関係を用いて回帰式で算出している
⇒過体重度としてパーセントでしか表現できない

村田らの標準体重の作成方法

(山崎公恵、他、日本小児科学会雑誌 1994; 98: 96-102)

- 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、等確率偏差構円法を用いて5%棄却楕円内に存在した資料について1次式で相関を求めたもの
- 5歳以上の児に対して年齢別に身長に対する標準体重が求められる
標準体重(kg)=a × 身長-b (a, bは年齢ごとに決まる)
⇒1歳ごとに身長と体重が傾きと切片の違う回帰直線から算出されるため、年齢の変化する前後では同じ身長でも標準体重が変化する
⇒年齢別に標準体重を算出することで思春期を考慮した

伊藤らの標準体重の作成方法

(伊藤善也、他、肥満、小児科診療 2003; 66: 1913-19)

- 年齢別の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を求め、身長と体重の相関式を3次式で表したもの
- 乳幼児発育調査に基づいて求めた式と学校保健統計に基づいて求めた式の2種類存在するが、年齢に対する区別は幼児と学童のみで、身長に対して標準体重が決まる

現在日本での小児肥満判定について

- 小児肥満の判定基準
幼児期 肥満度15%以上
学童期 肥満度 20%以上
- 成人と違い成長とともにBMIは変動するためBMI絶対値による判定は困難である。BMI各年齢におけるPercentile値(ないしはSD値)などを設定しこれによる判定を行うことにより、BMIによる小児の過体重の評価が可能となろう。
(村田光範他 第21回日本肥満学会 評議会報告要旨,2000年10月)

2006年に初めて日本人のBMI標準曲線が報告された!
(Inokuchi, et al. Ann Hum Biol 2006; 33: 444-53)

- 標準曲線作成にはLMS法 (Cole, et al. European Journal of Clinical Nutrition 1990; 44: 45-60)を使用
⇒各年齢層のL,M,Sが定められたために、BMIをZスコア(SDスコア)で表示することが可能になった
- 通産省が1978年 - 1981年に行った横断的調査
- 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14012人, 女児13781人のデータ

今更, 体格指数の問題を考えることが重要だと思ったのは

- 勉強する前に最初に不思議に思ったこと
- 日本人に対する初めてのBMIの標準曲線が2006年に報告されたということ
- 2006年に最初に報告された曲線が1980年前後の古いデータであるということ
- 勉強した後に初めて知ったこと
- 日本の成長曲線は2000年版以前は, 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小児科医が臨床で使用しやすいように作成したもの
⇒生データから作成していないため, BMI標準曲線作成は難しかった
- ⇒体格指数の問題は, 日本の臨床研究において観察研究のEvidenceが少ないと言われていることの1つとして挙げられるのではないかと思います

背景のまとめ(個人的な意見も含む)

個人的には, 日本の現状知らず海外での流行から勉強始めたため理解が難しかった

- 世界的に1997年以降小児肥満, 肥満症の代替指標としてBMIが有用であるというEvidenceが蓄積してきている
- Evidenceの蓄積にも関わらず, 小児科医はBMIをあまり使用していない
⇒小児が成人と違い“成長”という問題を考慮しなければいけないという本質的な問題があり, Evidenceと臨床が乖離している
- 日本ではこれまで, 体格指数の基礎データを文部科学省と厚生労働省が集め発表してきているが, それを基に臨床に応用したのが成長曲線であり標準体重である
- BMIの標準曲線無いのにBMIが小児肥満判定に使用できないという議論があったり, 生データでなく相関表から作成された標準体重が2種類あってどちらが使用しやすいといった議論がある
⇒“成長”という本質的な問題と基礎データ不足や方法論といった別の問題が混在している

秋田学童の体格指数の検討

(体格指数の検討は古くから行われているため, 前回指摘された通り最初に結論ありという問題はあるとは思いますが)

(対象)

1975年4月から1976年3月の間に秋田県で生まれ, 小学校から高校までの学校生活を送った児で6歳より17歳までの毎年1回の身長・体重の測定記録のある男子6749人, 女子6958人
(小松和男, 田中敏章他 日本小児科学会雑誌 1997; 101: 610-616で使用されたコホート)

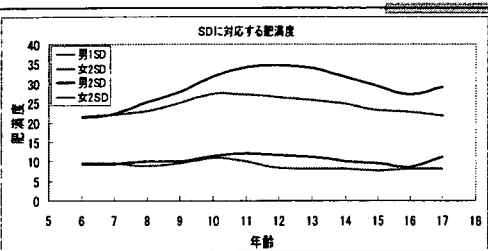
(方法)

- 日本のBMIの標準曲線が1980年前後の横断的調査のデータであるため, 身長, 肥満度の計算も時代を揃えて検討した
- 身長SDスコアは1980年版身長標準曲線(Suwa S, et al. Clin Pediatr Endocrinol 1993; 2: 87-97のAppendix, Fig 3, 4)を用いて算出
- 肥満度は村田らの標準体重(村田光範他, 小児保健研究 1980; 39: 93-96)を用いて算出
- BMI Zスコアは前述の標準曲線(Inokuchi, et al. Ann Hum Biol 2006; 33: 444-53)から逆算して算出した

今回の検討内容

- BMI Zスコアと肥満度の相関について
⇒小児適正体格検討委員会の「小児肥満判定にBMIを用いるのには無理がある」という否定的な見解は正しいか?
- Benn Index Power (p)の推移について
⇒BMIが小児肥満判定の代替指標として普及しない一つの理由と考えられている
- 身長とBMI, 肥満度について
⇒BMIによる肥満の評価が難しいと言われる理由の1つに身長の問題が挙げられる。

BMI Zスコアと肥満度対応関係



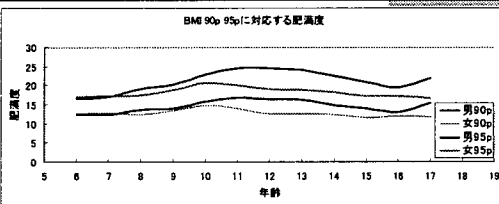
全年齢での回帰式では,
 1SD⇒10.8%(男), 9.0%(女) 2SD⇒30.2%(男), 24.7%(女)

日本人におけるBMIによる肥満の定義

- International Obesity Task Forceに日本も参加しており、会議上日本の小児肥満判定はBMIでも行われており、基準は90パーセンタイルとなっている (M Guillaume. Am J Clin Nutr 1999;70(suppl):126S-30S)
- 国際的には、日本はラテンアメリカとアジアの中で唯一小児肥満判定にBMIを使用している事になっている (M Guillaume. Am J Clin Nutr 1999;70(suppl):126S-30S)

In Latin America and Asia weight-for-height is often used, except in Japan, where BMI is reported.

BMI 90,95パーセンタイルに対応する肥満度



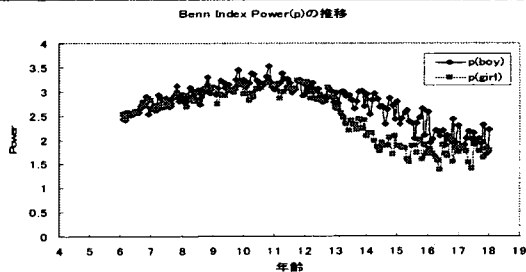
全年齢での回帰式では,
 90パーセンタイル⇒15.3%(男), 12.9%(女)
 95パーセンタイル⇒22.3%(男), 18.6%(女)
 BMI 95パーセンタイルに対応する肥満度は、男児:16.6%-24.6%, 女児:17.0-20.7%

検討(1) BMI Zスコアと肥満度の相関の総括

- BMI Zスコアと肥満度は、有意で強い相関をしている
- 男女ともに、成長率の一番高い年齢で両者の相関は最もばらついたが、それでもR²は男児で0.927, 女児で0.870と有意で強い相関であった
- BMIによる小児肥満判定の基準を95パーセンタイル、即ちZスコアにして1.65とすると、年齢により少し差を認めたが、現在の肥満度による判定基準20%と臨床的には大きな違いはないと考えられた (男児:16.6%-24.6%, 女児:17.0-20.7%)

検討(2) Benn Index Power(p)の推移

Benn Indexの各年齢におけるPower(p)を、縦軸にlog(体重)、横軸にlog(身長)を取ってデータをプロットし、直線回帰式の傾きからpを算出した



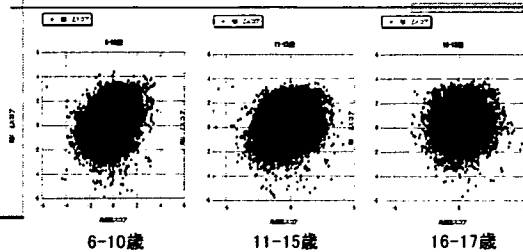
検討(2) Benn Index Power(p)の推移の総括

- Benn Indexのpの推移は、日本人学童での既報(Hattori K, et al. Am J Hum Biol 2002;14:275-279)と同様であった
 - pは2.5前後から上昇し、思春期には3を超える
 - 女児では12-14歳で急激に低下し、男児では14-16歳で女児よりも緩やかであるが急速に低下する
- ⇒ 女児の方が思春期が早く始まり、全体として早く終了する
 - 18歳ではpは、男女ともにおよそ2となる
- 学童期には、一般集団で最も多い人を正常と考えるならば、pは2よりも3の方が適切である
- 昔から学童期には肥満のスクリーニングにBMIでなくローレル指数(体重/身長²)が使用されてきた

検討(3) 身長とBMI

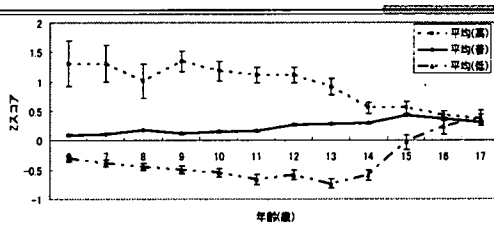
- Benn Index Powerが急速に変化する年齢から
 男児は、6-10歳,11-15歳,16-17歳
 女児は、6-9歳,10-13歳,14-17歳
 の3群に分けて、
 縦軸にBMI Zスコア,横軸に身長SDスコアをプロット
- 年齢別に - 2SD以下を低身長,+2SD以上を高身長とし、その間を低身長と定義して、各年齢層のBMI Zスコアの平均を算出

男児



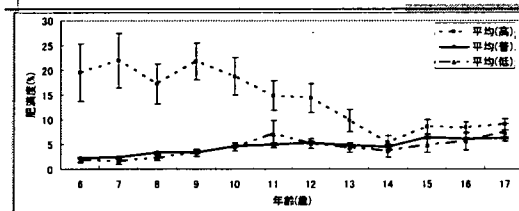
6-10歳 11-15歳 16-17歳
 思春期を終了した16-17歳ではBMIは身長に対して関係なく分布しているが、若年齢層BMIは身長に比例して分布しているように見える

男児:身長別年齢別BMI Zスコアの平均の推移



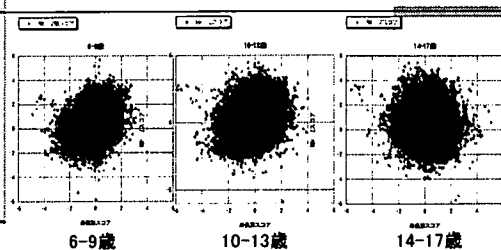
年齢とともにBMIの身長による平均の差は認めなくなる
 (クラスカル-ウォリスの順位検定で6-15歳は有意,16-17歳は有意差なし)
 ⇒肥満の児は思春期が早いことと関係があるのでは?

男児:身長別年齢別肥満度の平均の推移



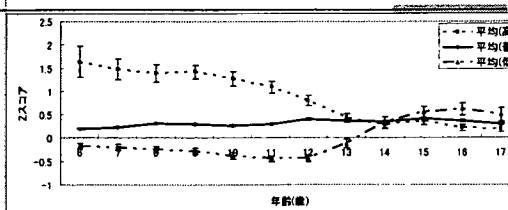
BMI同様の傾向を示す(クラスカル・ウォリスの順位検定で6-13歳は有意差あり,14-17歳は有意差なし)
 ⇒肥満度もBMI同様に思春期の影響を受ける

女児



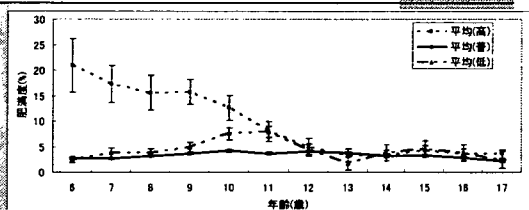
6-9歳 10-13歳 14-17歳
 男児と同様に、女児でも若年齢ほどBMIは身長に比例して分布しているように見える

女児:身長別年齢別BMI Zスコアの平均の推移



男児と同様に高身長群が低年齢でBMIが高いが、男児よりも早い年齢で身長による平均の差を認めなくなり、その後再度差を認めるようになる(クラスカル・ウォリスの順位検定で6-13歳は有意差あり,14-15歳は有意差なし,16-17歳は有意差あり)⇒身長によるBMIの評価の差には思春期が最も重要な要素だと考える

女兒:身長別年齢別肥満度の平均の推移



BMI同様の傾向を示す(クラスカル・ウォリスの順位検定で6-11歳は有意差あり,12歳は有意差なし,13歳は有意差あり,14-17歳は有意差なし)

⇒肥満度もBMI同様に思春期の影響を受ける

検討(3) 身長とBMIの総括

- 若年齢では高身長群でBMI・肥満度が高く,低身長群でBMI・肥満度が低い
 - 年齢とともに身長によるBMI・肥満度の平均の差は認めなくなる
 - 女兒の方が男児よりも早く,身長によるBMI・肥満度の平均の差が無くなる
- ⇒肥満児は思春期が早く,女兒の方が思春期が早いことと関係していると考えられる
- ⇒BMIだけでなく,肥満度も思春期の影響を受ける

標準体重とBMIの比較

	標準体重	BMI
集団との位置関係	世界では○ 日本では×	○ (日本のデータは1980年代とsecular trend以前である)
成人との整合性	△ (成人ではBMIの基準値から標準体重を計算)	○ 成人では,肥満の代替指標のスタンダードである
50パーセンタイルの値	○ 身長・体重ともに増加するため理解しやすい	△ 約6ヶ月までは増加,その後低下して,4-6歳で最低となり,再度上昇するため,理解しにくい
思春期の影響	△ 影響される。思春期を考慮した村田法でも思春期の影響は受ける。しかし,身長・体重ともに思春期でスパイクがかかるため,1対1対応の分変化が理解しやすい。	△ 影響される。身長・体重ともにスパイクがありさらに両者の値の変化にも差があるため,思春期の影響は大きい。年齢に対して標準化されているが,思春期発来年齢は個人差が大きい。

まとめ

- 小児肥満の代替指標として,BMIは使用可能である
 - ただし,BMIは,以下の点で臨床的には受け入れにくい
 - ・標準値(50パーセンタイル値)が,年齢とともに単純に上昇していかない
 - ・成長(Infant, Childhood, Puberty)に大きく影響される
 - ・思春期での値の増加が,必ずしも肥満と連動しない
- 以下個人的な意見
- BMIの小児への導入の利点は,成人との整合性だけではないかと思われる
 - 小児肥満と成人後の病気との関係を研究するには,BMIを使用した方が良いので,BMI使用における臨床と研究の乖離は,仕方がないのではと思う

2007年9月4日勉強会
Turner症候群の新しい成長曲線作成の試み
成長ホルモン治療開始前のデータから

国立成育医療センター内分泌代謝科
臨床研究フェロー
磯島 豪

はじめに - この試みを始めたきっかけは?

- BMIをSD曲線の勉強をしてLMS法を知った
- 最近の論文でも、ダウン症候群やウィリアムス症候群など疾患別の成長曲線の論文が存在し、さらにその曲線作成に使われた症例数はそんなに多く無かった(次のスライド)
- 正しい曲線でなく、使える曲線ならば、ある程度の数があれば、参照曲線が作れるのでは??
- Turner症候群の体格指数を検討するのに、試みに成長曲線を作ってみて一般の成長曲線と比較すれば、何かわかるのではと思った

ORIGINAL ARTICLE
New height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome
N D T Martin, W R Smith, T J Cole, M A Preece

Table 1. Frequencies of measurement by age and sex

Age (years)	Male	Female	Total
0	44	49	93
1	35	31	66
2	38	31	69
3	35	31	66
4	35	31	66
5	30	27	57
6	31	25	56
7	34	22	56
8	21	22	43
9	20	19	39
10	15	14	29
11	12	13	25
12	10	13	23
13	11	9	20
14	11	15	26
15	9	8	17
16	2	7	9
17	4	7	11
18	1	1	2
19	2	1	3
20+	29	31	60
Total	440	421	861

各年齢で6-93測定、合計861測定で成長曲線を作成している。男児、女児別々の曲線を作成しているので実際にはその半分で作成している

背景

- Turner症候群は、低身長と原発性無月経を主な特徴とする染色体異常症である
- 頻度は2000人に1人と比較的多い症候群である
- 日本におけるTurner症候群に対する成長ホルモン治療は、1991年に認可された
- Turner症候群は、主に二次性徴が来ないことにより、成長のパターンが一般集団と違うため、Turner症候群の成長曲線(clinical reference)は、成長ホルモンの治療効果を判定するために有用である
- 日本のTurner症候群の成長曲線は、1955年 - 1989年生まれの704例、6255測定(病院に対するアンケート調査)を解析して1992年に報告された
(Suwa S. Acta Paediatr Jpn 1992;34:206-221)

新しいTurner症候群成長曲線作成の意義

- 現在の成長曲線の基礎データが、日本におけるsecular trendが終わっていないデータを用いて作成されている
 - 時代間の集団の比較ができる
 - secular trendが存在するならば、古い成長曲線を使用すると、成長ホルモン治療の効果を過大評価する
- 臨床的な実用性としては、成長ホルモン治療効果の参照に使用する事である
 - 成長ホルモンを使用せずに、二次性徴も無かった人の自然な成長曲線が望ましい
 - 成長ホルモン治療前の横断的調査から作成した成長曲線は、成長ホルモン治療の効果判定に良い資料ではないかと考えた

対象

- Turner症候群に対する成長ホルモン治療を開始する際に担当医師により記載され「成長科学協会」に送付された「ヒト成長ホルモン治療適応判定依頼書」(骨端線閉鎖を伴わないTurner症候群)に記載されている計測値
- 1970年 - 2002年(中央値1985年)に出生した、上記コホートに登録された思春期未発来Turner症候群女児
- 「ヒト成長ホルモン治療適応判定依頼書」の中には、歴年齢、身長(治療直前と1,2年前の計測値が存在)、体重(治療直前の計測値)、診断の根拠(染色体検査が全員に行われている、核型)、思春期の有無、骨年齢、合併症、両親の身長、出生時体重、身長、甲状腺機能、合併症、治療歴が含まれる⇒別紙参照

除外基準

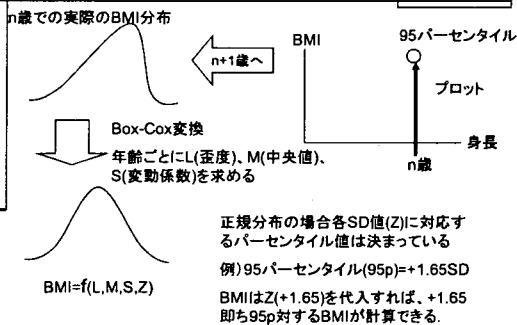
- 開始前に成長促進治療(蛋白同化ホルモン, 治療での成長ホルモン)を行ったもの
- 思春期の自然発来したもの
- 思春期が不明なもの
- 身長・体重のデータが, 明らかにありえないもの (実際の論文では, $\pm 5SD$ よりも外れる人を除いているものもあります. 同様に行うならば, 現在のターナー症候群身長, 体重曲線で外れる人を除くかと思っています.)

方法

- 思春期未発来のTurner症候群の開始直前の1点だけの横断的計測値, 成長率は1年前の身長の計測値を用いて1人1計測による横断的計測値とした
- ColeらのLMS法(Cole, et al. European Journal of Clinical Nutrition 1990; 44: 45-60)を用いて, 身長(height for age), 体重(weight for age), 標準体重(weight for height), BMI(BMI for age), 成長率(growth velocity for age)のパーセントイル曲線(=SD曲線)を作成する

LMS法の概念的イメージ

(実際のLMS値は年齢ごとに求められるのではなく, 先に曲線が描かれて, 後から求められる. 元もデータを用いてその値が検定される)



LMS法について

(Cole, et al. European Journal of Clinical Nutrition 1990; 44: 45-60)

- 分布をべき乗変換(Box-Cox変換)をすることで, 分布が正規分布に変換できることを仮定している
- 歪度(skewness)を代表するL, 中央値を代表するM, 変動係数を代表するSの3つの値からパーセントイル曲線(=SD曲線)が描かれる
- 尖度(kurtosis)をあまり考えなくていい指標に用いることができる(尖度を考えるにはさらに発展した手法を用いる)

L, M, S値の実際の計算方法

実際のデータから平均(M), 変動係数(S)を相加, 相乗, 調和の3種類出す

$$A = \log(S_a/S_h)$$

$$B = \log(S_a S_g / S_h^2)$$

$$L = -A/2B \quad (\text{標準誤差} = 1/\alpha(nB))$$

$$S = S_g \exp(AL/4) \quad (\text{標準誤差} = S\alpha([S^2 + 0.5]/n))$$

$$M = M_g + (M_a - M_h)L/2 + (M_a - 2M_g + M_h)L^2/2$$

$$(\text{標準誤差} = MS/\alpha n)$$

(略語 a=arithmetic g=geometric h=harmonic)

L値, M値, S値を各層ごとに計算する

LMS法

(Cole, et al. European Journal of Clinical Nutrition 1990; 44: 45-60)

$$C100\alpha(t) = M(t)[1 + L(t)S(t)Z\alpha]^{1/L(t)} \quad (1)$$

- LMS法とは, 正数である独立変数を年齢特異的にBox-Cox変換することでデータを正規分布に使用しようということを前提としている
- 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
- 上記公式(1)においてZ α は, α 領域における標準正規偏差(正規分布に相当する標準偏差)であり, C100 α (t)は, Z α に対応するパーセントイル値を示す. tは年齢であり, L(t), M(t), S(t), C100 α (t)は, 年齢tに対応する曲線を示す. 実際には, あるパーセントイルに対応する標準正規偏差(SD)をZ値に入れ(例えば97パーセントイルにZ=+1.881を入れる), それぞれの年代のL値, M値, S値(表1)を式(1)に代入することで得られた値をそのパーセントイルのBMIとしてプロットすることで作成されたものがLMS法で作成されたパーセントイル曲線である。

実際には全体の曲線を自由度を決めたモデルで作成して年齢ごとのL, M, S値が決定され, それが実際のデータとフィットするか検定される

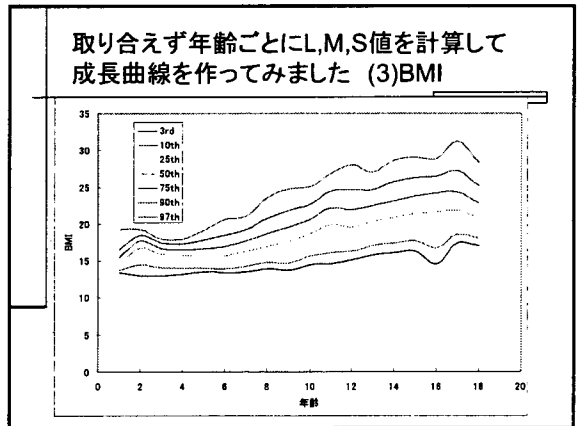
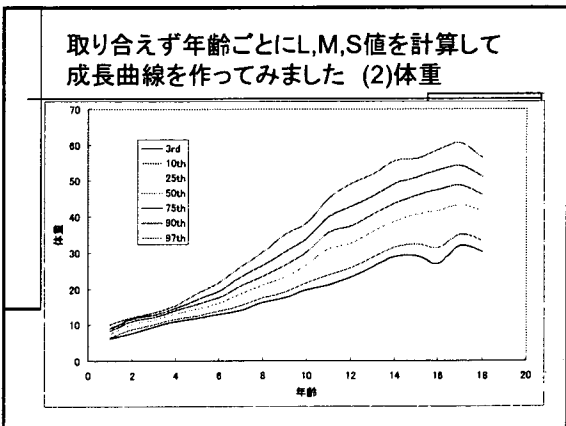
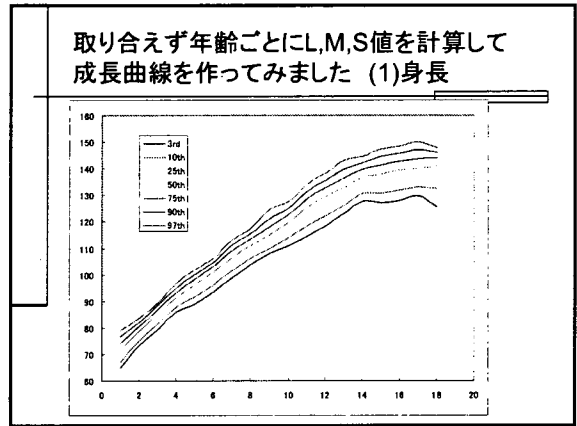
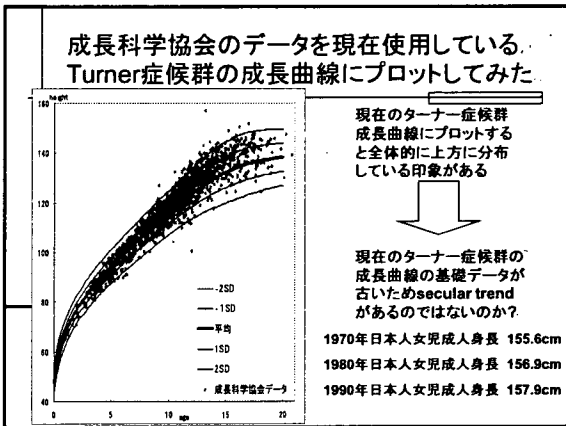
年齢	人数
0	1
1	9
2	13
3	38
4	65
5	99
6	103
7	103
8	113
9	158
10	171
11	186
12	146
13	97
14	79
15	64
16	44
17	29
18	16
19	4
20	3
合計	1541

結果:解析対象者

- 1991年 - 2003年の間に1867人のTurner症候群患者が成長科学協会に登録された
- 除外患者は326人であった
 - ▷144人⇒思春期の記載なし
 - ▷147人⇒登録時思春期自然発来
 - ▷2人⇒身長・体重が0より得ない数字だった
 - ▷33人⇒成長促進治療
- 最終的に1541人を解析対象者とした
- 対象者の年齢分布は左図の通りであった
- Mid Parental height(両親の身長の平均 - 6.5)は,155.8cm(132人がデータ欠損のため除)

結果:対象者の核型

- 現在手持ちのデータには欠損が多いので、成長科学協会訪問して調べようと思っています
- 現在の成長曲線作成の際には、最初は(45, X)とそれ以外を分けて平均を計算したところ差がなかったため、核型については分類せずに成長曲線が作成されている(世界からの報告でも、核型をまとめて成長曲線を作った報告が多い)
- データがそろえば上記比較は行う必要はある



実際に試作してみたこと

- 年齢ごとにL,M,S値を公式通り計算してみたが、スムーズな曲線にはならない
 - 実際に計算してみたが、計算通りのL,M,Sにも標準誤差があり、結構な範囲である
 - スムーズにするために、L,M,Sの値で回帰式を作りそこからグラフを描いたところ、最初の曲線よりスムーズになったが、スムーズでない部分が残る
- ⇒実際にsmoothingの方法についての論文を読みましょう
(統計の論文のため、ほぼ理解できていません。何となくやっている事だけを示します)

LMS法のsmoothingの方法についての論文を読みました(Cole, et al. Statistics in medicine 1992; 11: 1305-19等)

- 原型は、年齢ごとにL,M,Sの3つの変数を算出するが、年齢の分け方が恣意的だし、見た目もきれいにしない
 - Maximum penalized likelihoodという手法を使用して、3つのパラメータをそれぞれ3次スプライン関数で回帰する
 - Smoothingの程度はequivalent degrees of freedom (edf)というsmoothing parametersで表現される
 - Smoothingした曲線のgoodness of fitを確かめる(Q test, worm plot法など)
- ⇒よくわからないのであらかじめかけていましたが、...

LMS法によるreference percentile curve 作成ソフトが存在しました!

- lmsChartMaker lightとproがあり、lightの方は下記のURLから無料でダウンロードできる
<http://www.healthforallchildren.co.uk/>
<http://homepage.mac.com/tjcole>
- lightではreference percentile curveを書くことができ、proでは出来上がったcurveのgoodness of fitを見ることが出来る

lmsChartMakerによる成長曲線の実際

- ① データを入れる、または、移す
- ② モデルを決定 (L,M,Sの各自由度と(計算式上、影響の強い順にM,S,Lの順番に決定、自由度は小さいほどsmoothingな曲線が描ける)、年齢を変換するかどうかを決める)
- ③ モデルを確かめる (実際のデータのZスコアのプロット、Qテスト(-2~+2だとよくfitした曲線と言える)、worm plot(flatであるほど仮定したモデルとデータがよくfitしていると言える)⇒これらの方法も限界があるようですが、
⇒持っているデータで、できるだけfitする曲線をきれいに作るというのが現実。データ上完全にfitしなくても、影響をできるだけ減らして作成する
⇒いかに効率よく、臨床上有用な曲線を作るかという方法論?

