

後6ヵ月未満で母乳栄養が途切れ以後人工乳となっている児に比べてLDLcが高値をとることも明らかとなった。このような乳汁栄養法の相違による血清TCやLDLc値の差異が代謝プログラミングを介して成人期の脂質代謝異常のリスクに影響を与えるとするならば、母乳栄養がMSを予防できる可能性が期待される。この点を明確にするには、わが国でも成人を対象としたpopulation-based studyによる乳児期の栄養法とMSの関連性の検討が必要である。

Owenら^[5]による生後12ヵ月までのメタアナリシスでは、それまで母乳栄養で哺育された児は人工栄養児に比べて血清TC、LDLcともに有意に高いと報告されている。彼らは、この差は母乳と人工乳のコレステロール含有量の相違を反映していると推測している。これは、人工乳のコレステロール含有量を母乳レベルにまで増量することによって、血清TCを母乳栄養児のレベルに近づけることができることから証明されている^[10]。

乳汁栄養法による生後12ヵ月時のTCの差異がいつまで持続するのかは、本研究の対象の長期的フォローが必要である。先のOwenら^[5]によるメタアナリシスでは、小児期には母乳栄養群と人工栄養群間の差が消失し、17歳以後になると、その差が逆転するという。成人期になって母乳栄養群で血清TC、LDLcが低下する機序は栄養学的プログラミングとして説明されているが、その詳細なメカニズムはまだ明らかとなっていない。

母乳中のレプチンの存在は以前より知られていた^[11]が、最近になってアディポネクチンも存在することが明らかとなった^[12]。これら乳汁中のアディポサイトカインはいずれも母体のアディポシティとの関連性が指摘されている^[11, 12]。現在、母乳中のアディポネクチンの意義については明らかでない。レプチンについては母乳中の濃度と1～2歳のBMIとは負の相関関係

にあることから、発達期の成長の調節に関与しているのではないかと推測されている^[13]が、検討症例数が少なく現時点で確定的とはいえない。また、母乳栄養児では人工栄養児に比べて血清レプチンが高いという報告^[14]や、差がないとする報告^[15]もあり意見の一致を見ていない。今回の我々の結果からは、少なくとも乳汁栄養の相違が血清アディポネクチンやレプチン値に影響を与える可能性は少ないのではないかと考えられる。

生後6、12ヵ月時点の血清アディポネクチンが、乳汁栄養法や身体計測値などの要因とは関連性がなく、唯一臍帯血アディポネクチンと良好な正の相関を持つという今回の結果は新しい知見である。臍帯血アディポネクチンが出生時の身体計測値と正の相関を持つという報告があるものの、必ずしも意見の一致を見ておらずその生理的意義は十分に明らかにされているとはいえない。MSの本態がアディポネクチン産生低下にあるとするならば、出生時の血清アディポネクチンの影響がMS発症にどのような関わりを持っているのかは非常に興味深い点である。この点を明らかにするためには臍帯血アディポネクチンの生理的意義に関する更なる検討とともに、臍帯血アディポネクチンを測定した児の長期的なフォローが必要である。

E. 結論

少数例の検討であったが、生後6ヵ月以上母乳が与えられることによって生後12ヵ月時点でも血清コレステロールが高値であることは、栄養学的プログラミングを介して将来のMSの予防につながる可能性が期待される。また、臍帯血アディポネクチンが将来のMS発症にどのような役割を担っているかについても更なる検討が必要である。

文献

- 1 Fall CH, Barker DJ, Osmond C, et al. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *BMJ* 1992, 304:80-805.
- 2 Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, et al. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child* 2000, 82:248-252.
- 3 Reiser R, Sidelman Z. Control of serum cholesterol homeostasis by cholesterol in the milk of suckling rat. *J Nutr* 1972, 102:1009-1016.
- 4 清澤功. 脂質・母乳の栄養学. 清澤功著, 金原出版: 東京, 1998, 25-36.
- 5 Owen CG, Whincup PH, Odoki K, et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics*. 2002, 110:597-608.
- 6 Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr*. 2006, 84:1043-54.
- 7 Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005, 115:1367-77.
- 8 Martin RM, Gunnell D, Smith GD. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systemic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005, 161:12-26.
- 9 中村正, 下村伊一郎. メタボリックシンドロームの臨床・基礎オーバビュー. メタボリックシンドローム病態の分子生物学. 下村伊一郎, 松澤祐次編, 南山堂: 東京, 2005, 3-12.
- 10 Wong WW, Hachey DL, Insull W, et al. Effects of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. *J Lipid Res* 1993, 36:1403-1411.
- 11 Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, et al. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997, 240:742-7.
- 12 Martin LJ, Woo JG, Geraghty SR, al. Adiponectin is present in human milk and is associated with maternal factors. *Am J Clin Nutr*. 2006, 83:1106-1111.
- 13 Miralles O, Sanchez J, Palou A, et al. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity (Silver Spring)*. 2006, 14:1371- 1377.
- 14 Savino F, Costamagna M, Prino A, et al. Leptin levels in breast-fed and formula-fed infants. *Acta Paediatr* 2002, 91:897-902.
- 15 Lonendal B, Havel JP. Serum leptin concentrations in infants: effects of diet, sex, and adiposity. *Am J Clin Nutr* 2000, 72:484-489.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

佐藤祐子, 板橋家頭夫, 中野有也, 田中大介, 井上真理, 丸山剛史, 諸星利男. 肥満研究 2007; 13: 238-243.

2) 学会発表

板橋家頭夫, 中野有也, 井上真理, 丸山剛史, 水野克己. 臍帯血コレステロールとアディポサイトカインに関する検討. 第110回日本小児科学会 2007年4月(京都).

H. 知的財産

なし

表 1 生後 12 カ月時の検査値の比較

	A 郡 (n=17)	B 郡 (n=16)	C 郡 (n=11)	P
LDL-chol (mg/dl) #	114 ± 25	105 ± 16	86 ± 25	8
T-chol (mg/dl) #	180 ± 33	172 ± 25	148 ± 31	19
T-adiponectin (mCg/ml)	110 ± 39	136 ± 47	114 ± 31	n.s.
Leptin (ng/ml)	26 ± 0.7	25 ± 3	25 ± 0.6	n.s.
上腕三頭筋皮脂厚 (mm)	12 ± 4	10 ± 3	11 ± 4	n.s.
肩甲骨皮脂厚 (mm)	7 ± 3	7 ± 2	7 ± 2	n.s.
上腕周囲長 (mm)	160 ± 14	156 ± 9	159 ± 14	n.s.

Kruskal-Wallis 検定にて有意差あり

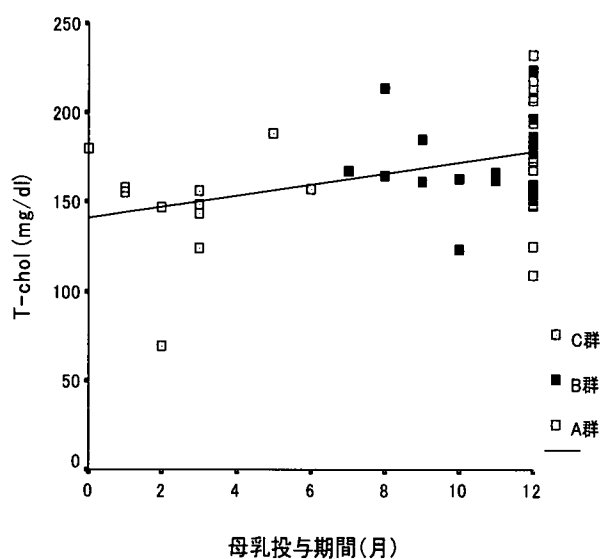


図 1 母乳投与期間と TC の相関 ($r = 0.393$, $p = 0.008$)

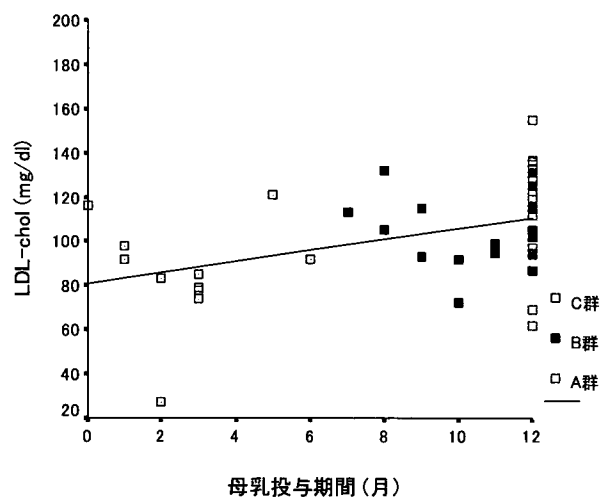


図 2 母乳投与期間と LDLc の相関 ($r = 0.470$, $p = 0.005$)

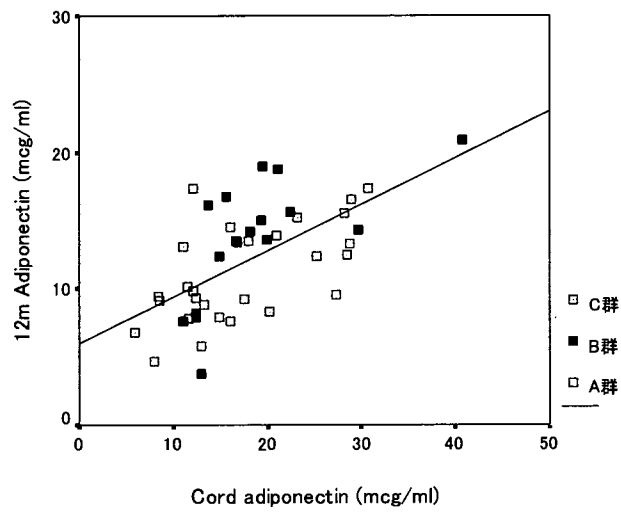


図3 臍帯血Adと生後12ヵ月時のAdの相関
($r=0.617$, $p<0.001$)

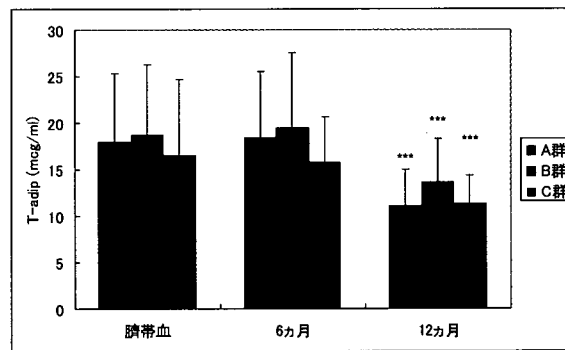


図4 血清アディポネクチン値の推移
(vs 臍帯血, 6ヵ月 *** $p<0.001$)

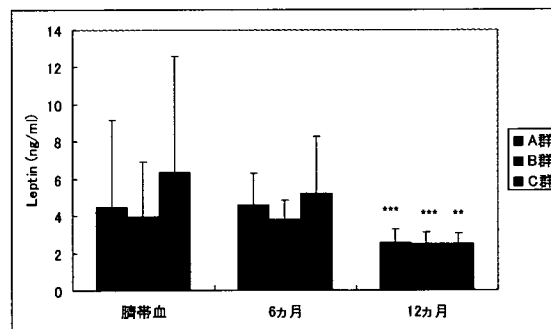


図5 血清レプチン値の推移
(vs 生後6ヵ月 *** $p<0.001$)

Light for date 児における乳児期の皮下脂肪蓄積に関する検討

岡田 知雄、稲見 育大、藤田 英寿、嶋田 優美
細野 茂春、湊 通嘉、高橋 滋、麦島 秀雄
日本大学医学部小児科准教授，日本大学医学部小児科

研究要旨

近年、生活習慣病の素因は胎児期あるいは新生児期の環境や栄養状態によって大きな部分が形成され、その後の生活習慣の負荷によって発症するのではないかとという仮説が注目されている。我々は出生時、1か月健診時に皮脂厚から計算される体脂肪率を測定し、胎児発育曲線によって分類した3群間での比較検討を行った。その結果 Light for date の児は、生後1か月で皮脂厚はキャッチアップしており、これらの児の中から、今後さらに体脂肪を過剰に蓄積する児がでるのではないかと、今後さらにフォローし検討する予定である。

A. 研究目的

我々は出生時、1か月健診時に皮脂厚から計算される体脂肪率を測定し、胎児発育曲線によって分類した3群間で比較検討を行った。Barker仮説の初発徴候の検証を目的とした。

B. 研究方法

2004年9月から12月に当院で出生し、新生児仮死のない正期産児108例のうち妊娠高血圧症合併妊娠や妊娠糖尿病合併妊娠、1か月健診日齢25未満、または36日以上を除外した91例（男児49例、女児42例）を対象とした。在胎週数（週） 38.8 ± 1.2 、出生体重（g） 3024 ± 395 （平均 \pm SD）である。Holtain caliperによる皮脂厚測定値から Schmelzle, et al. 2002の式を用い体脂肪率を求めた。

（倫理面への配慮）

日大板橋病院における臨床研究審査委員会の審査を受け許可され、両親のインフォームドコンセントをえた例に本研究を行った。

C. 研究結果

週数に対する体重は、Light for dates 15例、Appropriate for dates 68例、Heavy for dates 8例であった。生直後には3群間にて、体重は有意差がみられた。体脂肪率では、LFDとAFDとの間に有意差はみられなかったが、皮脂厚の総和（肩甲骨下部、上腕二頭筋部、上腕三頭筋部および長骨上稜部）では、3群間にて有意差を認めた（ $p < 0.01$ ）。生後1か月で、体重は3群間で有意差が残っていたが、体脂肪率も皮脂厚総和もともに、もはや有意差は消失していた。

D. 考察

1か月時、3群間の体重は依然として有意差を認めていた。しかし、体脂肪率、皮脂厚においては3群間で有意差を認めなかった。HFD, LFD児における身長や体重などキャッチアップに関する報告は多数見られる。しかし、HFD, LFD児における体組成に関するフォローアップの報告は非常に少ない。今回の報告では出生時の体組成の不均衡は新生児期ですでに回復したと考えられる結果が得られた。

さらなる症例の蓄積とフォローアップ期間の延長で検討を続けていきたい。

E. 結論

出生時、1か月健診時に皮脂厚から計算される体脂肪率を測定し、胎児発育曲線によって分類した3群間での比較検討を行った。出生時の体組成の不均衡は1か月時ですでにキャッチアップしているものと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Inami I, Okada T, Fujita H, et al.

Impact of Serum Adiponectin

Concentration on Birth Size and Early

Postnatal Growth.

Pediatr Res. 2007;61:604-6

2. 学会発表

Inami I, Okada T, Fujita H, et al. Sub-cutaneous fat accumulation changes from birth to first year of life in SGA babies. 3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research Oct. 7, 2007 Tokyo

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

極低出生体重児の乳幼児のBMIの変化について

三科 潤、河野 由美

東京女子医科大学母子総合医療センター

研究要旨

低出生体重児において成人期のメタボリック症候群の発症リスクが指摘されている。極低出生体重児における乳幼児期の肥満との関連した指標であるBMI値の変化を検討した。出生時には著しく低値であったBMIは急激に増加し、女児では修正6ヶ月頃、男児では修正12ヶ月頃に一般児と同等のBMI値となり、修正18ヶ月まで同等であった。3歳、6歳では再びBMIは一般児より低値となった。6歳BMIが一般児の90パーセンタイル値より高値例は3%であった。乳児期前半の急激な体重増加や、BMIの最低値となる3～6歳の時期により低値となることと、成人期のメタボリック症候群との関連が示唆されていることから継続した検討が必要である。

A. 背景と研究目的

低出生体重児、中でも子宮内発育制限児において成人期のメタボリック症候群の発症の危惧が指摘されている¹⁾。しかしながら、低出生体重児において乳幼児期から継続した、肥満に関連するデータは少ない。

本研究では極低出生体重児の乳幼児期の身体発育の特徴、中でも成人期のメタボリック症候群につながる肥満との関連をみるために、身体計測値からBMIの変化を明らかにし、すでに報告されている一般児と比較検討することを目的とした。更に6歳でのBMI高値例の発育パターンと肥満に関連する要因について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

1990年9月～2001年12月に東京女子医科大学母子総合医療センターに入院した極低出生体重児の中で、出生時と3歳健診時の身体発育値(体重、身長、頭囲)の記載のある例を対象とした。死亡例、重度障害、脳性麻痺合併例を除いた対象数は計189名であった。その内訳は男93名

(SGA45名, 超35名, 多胎20名), 女96名(SGA48名, 超33名, 多胎23名)であった。

2. 方法

対象児の退院後から6歳までの外来受診年日と身体発育値を後方視的に取得した。修正月年齢でBMIを求め、一般児のBMIのパーセンタイル値(平成12年厚生労働省調査による乳幼児身体発育値から求められたBMIパーセンタイル値)と比較した²⁾。

6歳時のBMIが一般児の90パーセンタイル値を越える例について、周産期要因、出生後の栄養法等を後方視的に検討した。

C. 研究結果

1. BMIパーセンタイル値

男児(図1)では、出生時は著しく低い急激に上昇し、一般児よりやや遅れて6～12ヶ月でピークとなりそのピーク値は一般児よりやや低い。12～18ヶ月では一般児と同等値になるが、その後低下し3歳、6歳では50パーセンタイル値が一般児の25パーセンタイル値に相当した。

女兒（図2）も、出生時は著し低いが急激に上昇し、一般児と同時期の6.7ヶ月で同等のピーク値になった。7～18ヶ月では一般児と同等値で推移するが、3歳、6歳では男児と同様、一般児より低値となった。

2. 6歳BMIが一般児の90パーセンタイル値より高値の例の検討

6歳のBMIが一般男児の90パーセンタイル値の17.2を越えた男児は4名（4.3%）であった。在胎期間は26週から32週、出生体重は1090から1434gで、1名がSGA児であった。NICU退院後の栄養法は母乳栄養2名、混合栄養2名で全例修正5ヶ月から離乳食を開始していた。3名は1歳すぎまでBMIは一般児の50パーセンタイル相当で経過し2歳前後で最低値となり、以後急激に増加するパターンを、1名は6ヶ月時よりBMIは高値となり以後高値が続くパターンを示した。

女兒で6歳のBMIが一般女兒の90パーセンタイル値17.4を越えたのは2名（2.1%）であった。在胎期間と出生体重は27週832gと34週1388gで1名がSGA児であった。2例とも退院後は混合栄養から人工乳栄養になり、修正5ヶ月、7ヶ月から離乳食を開始していた。2例とも6ヶ月時より高値となり以後高値が続くパターンを示した。

D. 考察

極低出生体重児の退院後・乳幼児期のBMIの経時的変化を在胎期間で補正した修正月齢で検討したところ、出生時には著しく低値であったBMIは急激に増加し、女兒では修正6ヶ月頃、男児では修正12ヶ月頃に一般児と同等のBMI値となり、修正18ヶ月まで同等であった。このことから乳児期の身長増加率に対する体重増加率が一般児より上回っていることが示唆された。しかし3歳、6歳では再びBMIは一般児より低値となった。この時期には体重に比し身長の増

加が大きく結果としてBMIがより低値となった可能性が考えられた。

これまでに出生後の急激な体重増加、早期のBMI最低値(early rebound)と成人期のメタボリック症候群との関連が指摘されている^{3),4)}。今回の結果で乳児期前半に身長より体重の方が急速に増加すること、BMIが最低値となる3～6歳の時期により低値となることが示唆され、注目すべき結果である。さらに対象の中で6歳時のBMIが一般児の90パーセンタイル値を越えた6例中3例が乳児期前半に急激にBMIが増加しそのまま高値であったこと、3例がBMIの最低値が2歳前後の早期であったこととも一致していた。

今後、6歳以降のBMIの追跡、胎児期の発育、出生後のNICUでの栄養管理方法、退院後の栄養法などの要因との検討を行うことが必要である⁵⁾。その結果、低出生体重児のメタボリック症候群発症の予防的介入が可能と思われた。

E. 結論

極低出生体重児の乳幼児期のBMIの経時的変化を検討した。乳児期に急速に増加し1歳までに一般児と同等値となり、その後再び低下し3～6歳では一般児より低値となることが明らかとなった。

文献

- 1) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al: Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 2:577-580, 1989
- 2) 加藤則子, 高石昌弘編: 乳幼児身体発育値—平成12年厚生省調査—。小児保健シリーズ, No.56, 小児保健協会, 東京, 2002
- 3) Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, et al: Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 350:865-875, 2004

- 4) Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J et al: Early growth and coronary heart disease in later life; longitudinal study. *BMJ* 322:949-953, 2001
- 5) Saigal S, Stoskopf B, Streiner D et al: Growth

trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr Res* 60:751-758, 2006

図1 極低出生体重児のBMIパーセンタイル値（男児）

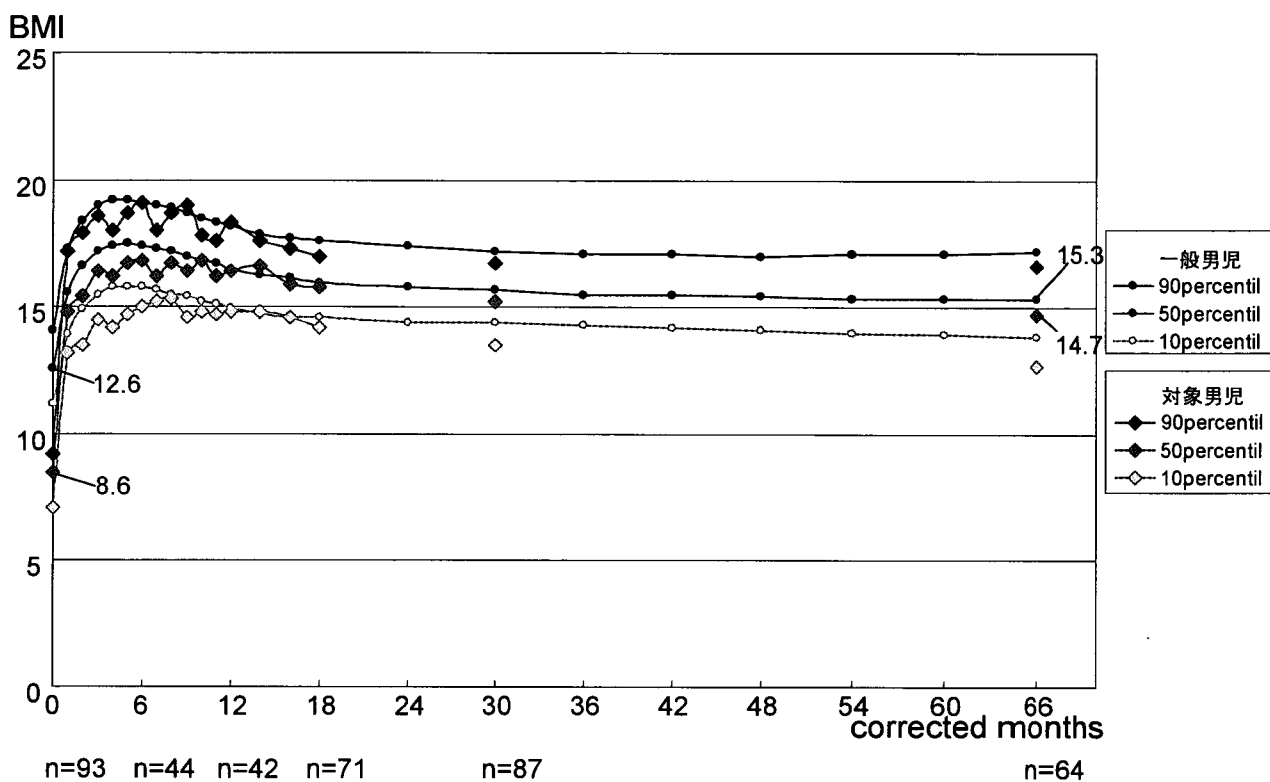
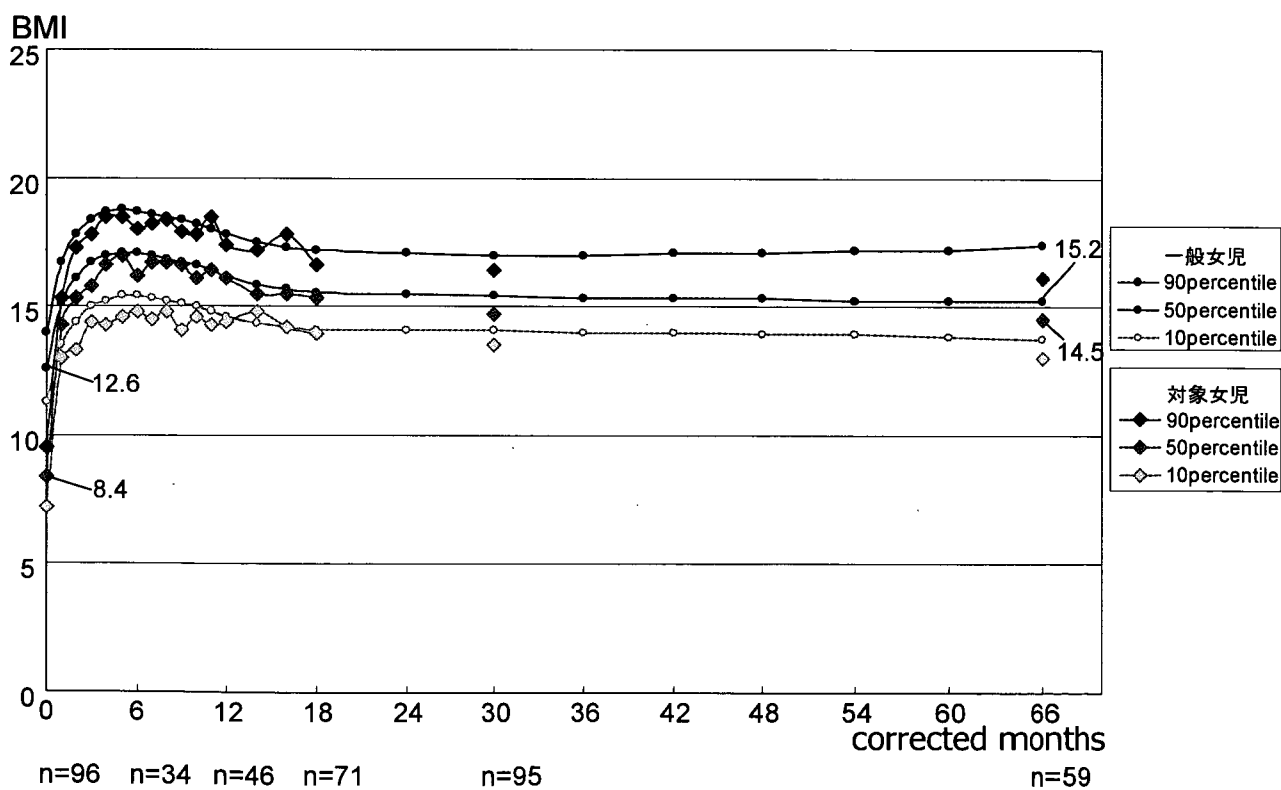


図2 極低出生体重児のBMIパーセンタイル値（女児）



乳児期早期の肥満は良性肥満か？

村田 光範、橋本 令子

和洋女子大学客員研究員、和洋女子大学家政学部講師

研究要旨

Court and Dunlopによる1976年の報告に基づいて、Brayは2歳以前の肥満をbenign childhood obesity、2歳以降の肥満をmalignant childhood obesityとした。そこで、われわれはBrayの報告のように、early infantile obesityはbenign childhood obesityかを確認するために、症例Aと彼の両親、妹の身長と体重の成長曲線及び成長速度曲線を検討した。さらに、それらのデータを正常乳児のものと比較した。その結果、症例Aの出生時から6ヶ月までの体重成長速度は減少しており、7ヶ月以降の体重成長速度は一定であった。また、症例Aの体重成長速度は当然その程度に差はあるものの、正常乳児と同じパターンであったことから、この症例が乳児早期に肥満した理由は、正常乳児よりも彼の体重の成長速度の減速が十分でなかったと考えられた。また、彼の両親の乳児期の体重成長パターンと成長速度もこの症例と同様であった。妹（出生時体重3400g）が生まれ、4ヶ月27日現在で体重9.43kgになり、兄や両親と同じ体重増加パターンを示している。以上のことから、われわれはこの症例はBrayがいう良性肥満であると結論した。

A. 研究目的

乳児期は成長がもっとも著しい時期といわれ、事実、生後1年間に身長は25cm、体重は6～7kgの増加をみせる。しかし、この成長を速度曲線として検討すると、図1の左の図のように身長体重ともに1歳までに急速に成長速度を減じていることが分かる。右の図には3-18歳男子の身長と体重の成長速度曲線を示したが、矢印で示したように、思春期の成長は、身長体重ともに成長速度が増している。つまり、第一成長期とされる乳児期は、思春期の第二成長期とは本質的に異なることがわかる。

Court and Dunlopの報告¹⁾に基づいて、Brayは2歳以前に発症した肥満をbenign childhood obesity（良性小児肥満、以下単に良性肥満）、2歳以降の肥満をmalignant childhood obesity（悪性小児肥満、以下単に悪性肥満）と報告した²⁾。そこで、Brayの報告のように、early infantile obesity

はbenign childhood obesityかを確認することを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

症例Aと彼の両親、妹の身長と体重の成長速度曲線は、われわれが開発したMicrosoft Excelをベースにしたプログラムで解析した。このプログラムは松岡ら³⁾が正常乳児についてその身長と体重の成長速度曲線を検討した際に用いたものと同じである。

症例Aと彼の両親、それに妹の身長と体重の成長速度曲線を正常乳児のものと比較したが、正常乳児の身長と体重の成長速度曲線は松岡らが報告³⁾しているものを用いた。

（倫理面への配慮）

本研究の趣旨を十分説明し、インフォームド・コンセントを得た上に実施している。

C. 研究結果

1. 結果

ここで、われわれが経験した症例Aの身長と体重の成長曲線を図2に示した。症例Aの出生時体重は3328g、3ヶ月で身長61.9cm、体重9.13kg、6ヶ月で身長69.6cm、体重13.79kgとなった。なお、6ヶ月の時点で精密検査を行ったが、異常はみつからなかったことを述べておく。その後、7ヶ月頃から体重の増加はほぼ止まり体重成長速度は一定で、現在4歳での肥満度は38.2%で安定した経過をみせている。

次に、0歳から1歳までの身長と体重成長速度曲線について症例Aと正常乳児とを対比して図3に示した。なお、実線は正常乳児、破線は症例Aの曲線を示す。症例Aの曲線を見るとその身長と体重の成長速度曲線は程度の差はあるものの、パターンは正常乳児とほとんど同じであり、成長速度はともに生後暫くの間やや増加した後は、一貫して減少している。8ヶ月頃に正常乳児とパターンが交差しているが、これは正常乳児に比べ症例Aの身長や体重の増加速度がさらに小さくなったことを示している。これらのことから、症例Aにみられた乳児初期の急激な体重増加はその成長速度が上昇したためではなく、通常みられる出生後の身長と体重の成長速度の減速が十分でなかったと考えられる。

また、症例Aの両親の1歳半までの身長と体重の成長曲線及び体重の成長速度曲線をみたところ、父母共に症例Aとまったく同じ身長と体重の経過を示していた。父母の乳児期にみられた体重の異常増加は、症例Aと同じく乳児期の体重成長速度の減速が十分でなかったことが原因だったといえる。現在、父親は肥満体型だが、肥満が原因である健康障害はなく、母親は全くの正常体型である。なお、症例Aの妹は出生体重が3400g、現在4ヶ月27日で体重は9.43kgであり、両親や兄と同じ肥満体型を示している。妹の経過について検討した結果を図4に示したが、

この場合も体重の成長速度は減速を示している。図4では兄や両親の場合と違って、身長と体重の成長速度をそれぞれcm/月齢、kg/月齢で表わしている。これは4ヶ月から5ヶ月という早期に身長や体重の成長速度を検討するためには10進法年齢では小数点2位以下の小さな数字になり、扱いにくくなるからである。当然ではあるが、月齢でも、年齢でも成長速度曲線のパターンは本質的に同じである。

2. 考察

生後から1歳までの1年間にみられる正常乳児の身長増加量は25cm、体重増加量は6～7kgと大きい。身長、体重ともにその成長速度が増加しているためではなく、生後まもなくからその成長速度を減少した結果であることに注目する必要がある。すなわち、正常乳児の体重成長速度は生後から1ヶ月から2ヶ月まではわずかに増加し、そして2ヶ月ごろから12ヶ月までは急速に減少するのである。この症例Aの体重成長速度パターンは正常乳児のものと同じであった。この症例Aが乳児早期に肥満した理由は、正常乳児よりも彼の体重の成長速度の減速が十分でなかったと考えられる。

症例Aについて肥満(体脂肪の増加)であるとする直接的な証拠はないが、生後7ヶ月ごろから1歳2ヶ月ごろまで体重は15kg前後とほとんど変わっていないにもかかわらず、身長は10cm近くも伸びている。つまり、身長が伸びることは除脂肪重量が増加していることを意味するので、除脂肪重量が増加しているにもかかわらず、体重増加がみられないことは体脂肪重量が減少している以外に理由がみあたらない。このことは7ヶ月ごろまでにみられた体重増加はその多くが体脂肪の増加であり、症例Aは乳児肥満としてよいと考えている。

また、悪性肥満とされる2歳以降にみられる肥満は体重成長速度が増加するが、この症例Aで

は乳児早期の体重は正常児のそれに比べて異常に増加したが、体重成長速度は減少していた。また、彼の両親の乳児期の体重成長パターンと成長速度はこの症例と同様であった。また、妹も5ヶ月になるところであるが、図4に示したように兄や両親と同じく正常乳児に比べて異常増加を示しているが、その成長速度は減少している。以上のことから、症例Aは正常乳児と比較すると乳児早期に驚ろくほどの体重増加を示し、それが肥満(体脂肪増加)と考えられるが、体重増加速度は減少していることから、良性肥満であると結論できる。

乳児期の良性肥満を早期に診断するためには、その体重増加の異常に目を奪われることなく、体重の成長速度曲線を検討することである。

乳児期の体重成長速度曲線を描くためには、われわれのように特別のプログラムを用いなくても、次ようにすれば、およその目安としての体重成長速度曲線を描くことができる。

今では、Microsoft Excelは誰でも使うことができるので、乳児期に限っていえば、身体計測時点での10進法年齢とその時の体重をExcelに入力し、それぞれの計測時点において前回体重との体重差を出し、これと前回の計測時点との経過時間(10進法による月齢差)で割れば、その間の体重増加速度(kg/月)の目安がえられる。これをグラフ化することにより、体重の成長速度曲線を描くことができる。もちろん、症例Aで示したように成長速度をkg/年齢でもよいが、乳児期の体重成長速度をExcelで計算するには10進法月齢の方が大きい数字になるので扱いやすいであろう。Excelで描いた症例Aの妹の体重成長曲線を図5に示した。こうすることで、乳児期良性肥満の早期診断が可能である。

最後に症例Aとその妹及び両親の乳児期成長パターンの類似性をみると、何らかの遺伝的背景が考えられる。しかし、祖父母の乳児期の成長パターンを知ることができないので遺伝形式

の特定はできないでいる。

3. 結論

体重の増加速度が減じている状況での乳児早期の肥満は、特別な対応をする必要のない良性肥満と考えてよい。この症例及びその家族の他にも同様の良性乳児肥満を数例経験しているが、これらの症例に共通していることは、乳児期初期にみられた急激な体重増加は乳児期後半になるとほとんどみられなくなることである。しかし、これにはかなり長期にわたる経過観察が必要である。そこで、症例Aの妹で証明されたように、体重の成長速度曲線を検討さえすれば、すでに3から4ヶ月の時点では診断がつくのである。

現在、小児についてもメタボリック症候群が問題になり、小児肥満対策が低年齢化する傾向にある。しかし、このような乳児肥満に対して、とくに著しい肥満である生後3~4ヶ月の乳児を持つ親やその家族に対して、いたずらに食事療法などを指示して不安をつのらせてはならないと考える。現に症例Aの妹は4ヶ月の乳児健診で、肥満についての忠告を受けている。このようなことがないように乳児肥満については、ぜひとも体重成長速度曲線を検討することが必要である。

(文献)

- 1) Court JM, Dunlop M: Obese from Infancy; A clinical entity. In: Recent Advances in Obesity Research I, Proc. 1st International Congress on Obesity, p34, Newman Publishing Ltd, London, 1975.
- 2) Bray GA: Who is obese? In: Major Problems in International Medicine Vol IX, p195, WB Saunders, Philadelphia, 1976.
- 3) 松岡尚史, 村上理子, 渡辺宇多子, 他: 乳児期の成長に及ぼす Fetal Growth の影響に関

する検討(第1報) 乳児期の標準化成長速度曲線(身長,体重)の作製. 日本小児科学会雑誌, 95 卷 10 号, 2134-2139,1991.

Infantile Obesity Benign Childhood Obesity? 15th International Congress of Dietetics, 2008, Yokohama (応募中) .

D. 健康危険情報

省略

E. 研究発表

1. 論文発表

現在なし

2. 学会発表

Reiko Hashimoto and Mitsunori Murata: Is Early

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

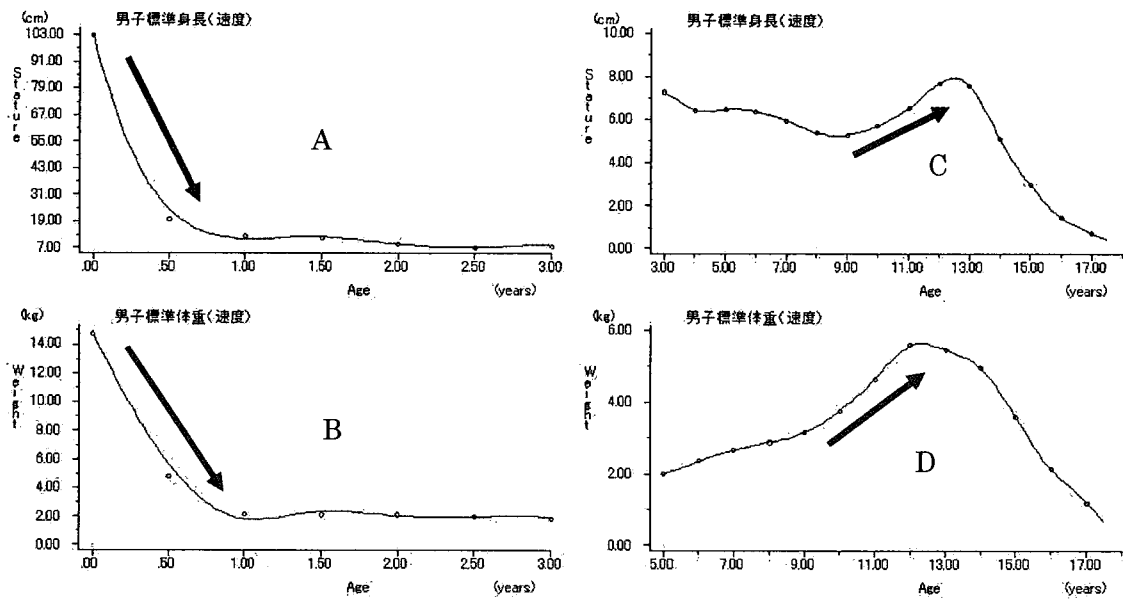


図1 男子の身長と体重の成長速度曲線 (A:1-3歳の身長成長速度曲線
B:1-3歳の体重成長速度曲線、C:3-17.5歳の身長成長速度曲線
D:3-17.5歳の体重成長速度曲線)

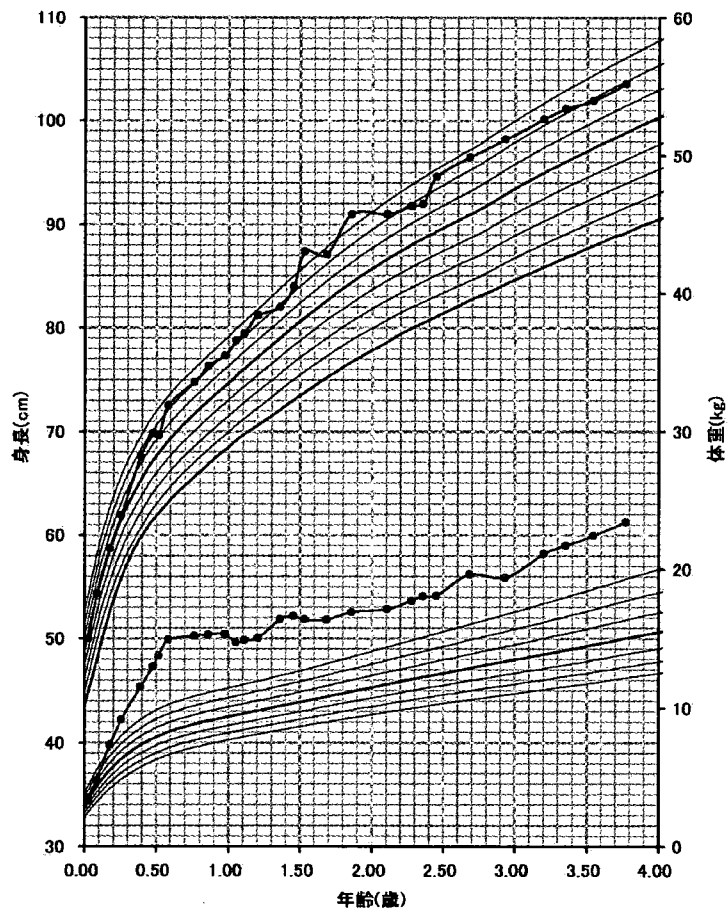


図2 症例Aの身長と体重の成長曲線

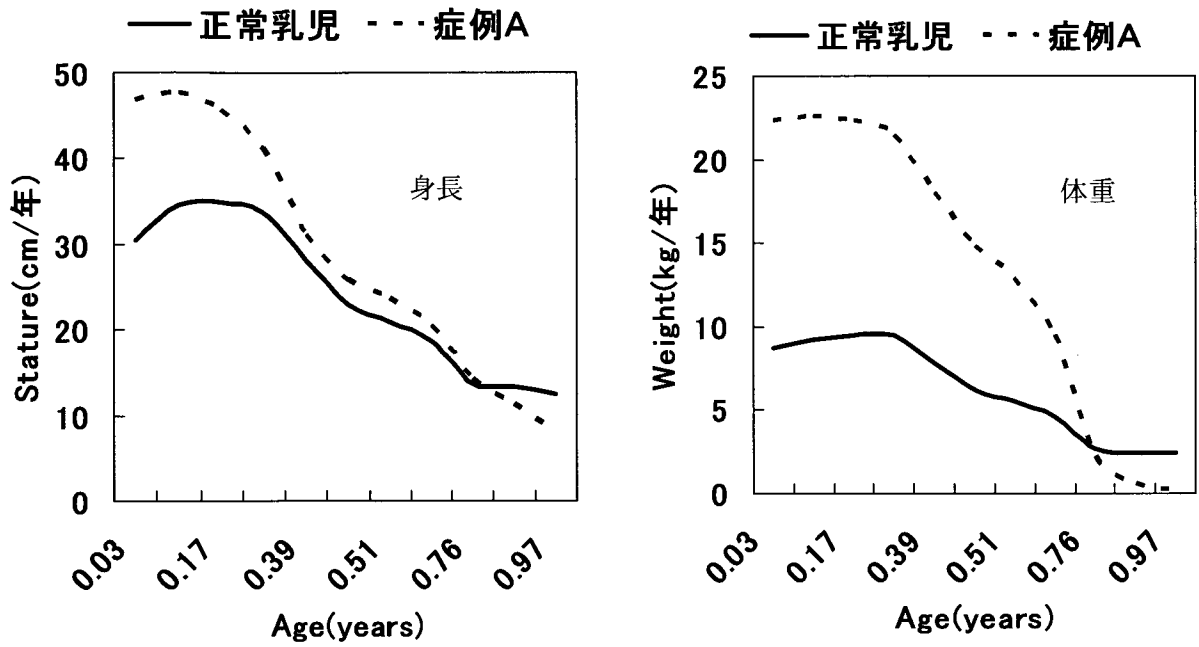


図3 症例Aと正常乳児との身長と体重の成長速度曲線比較

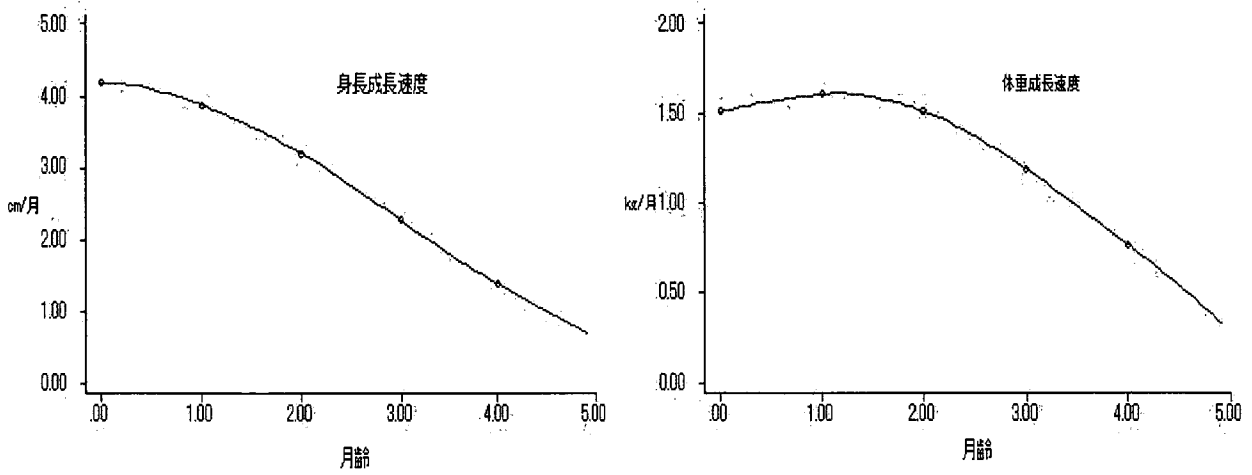


図4 症例Aの妹の身長と体重の成長速度曲線

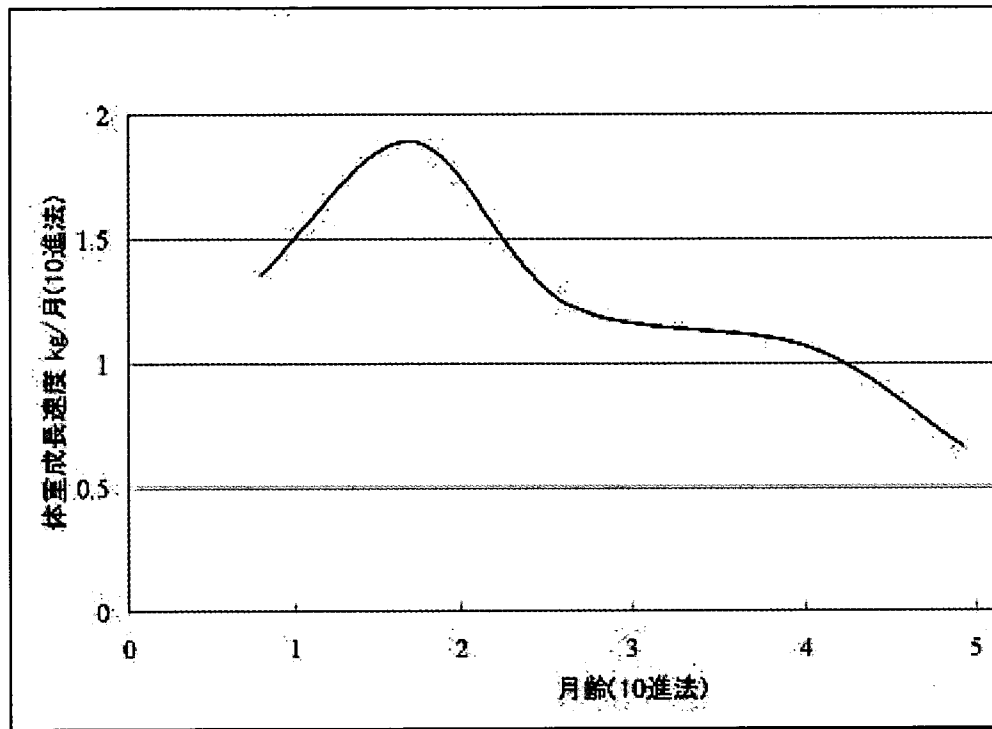


図5 簡便法による症例 A の妹の体重成長速度曲線

肥満発症とストレスホルモンの関連に関する基礎的解析

中川 祐一、李 仁善、劉 雁軍、中西 俊樹、佐野伸一朗

佐竹栄一郎、永田 絵子、大関 武彦

浜松医科大学小児科

研究要旨

ストレスが肥満をはじめとするメタボリックシンドロームの発症に関連があることがわかってきている。一方で肥満が発症しやすい体質と発症しにくい体質があることもよく知られており、これらの原因として俊約遺伝子が考えられているがすべての説明ができるわけではない。研究分担者は肥満体質を決定する因子としてストレスホルモンの代謝作用に注目し研究を進めた。標的としてグルココルチコイドホルモンにの代謝酵素である11 β hydroxysteroid dehydrogenase 1型(11HSD1)およびグルココルチコイド受容体(GR)につき解析した。今回の検討により、高脂肪食を負荷した場合、肝臓および脂肪組織における11HSD1が低下していると肥満になりにくいことがわかった。また肥満の発症は早期より起きるため、小児期における管理の重要性も示唆された。今後はストレスホルモンの調節因子を明らかにしていくことによりメタボリックシンドロームの超早期診断および効果的な介入方法の確立が課題であると思われた。

A. 研究目的

肥満体質とストレスホルモンの関連を明らかにすること。

B. 研究方法

(対象)

雌のBALB/cマウス

(方法)

1. 離乳期直後より高脂肪食にて飼育する群と標準食をにて飼育する群にわけ、20週間、体重および食事量を観察した。
2. 生後25週目に糖負荷試験をおこない、肝臓、脂肪組織中のGRと11HSD1の遺伝子発現につき解析した。遺伝子発現はリアルタイムPCR法にて測定した。

(倫理面への配慮)

動物実験は浜松医科大学の倫理規定に基づき施行した。動物に対しては可能なかぎり麻酔等

を用いて苦痛を少なくして実験を進めた。

C. 研究結果

1. 生後25週目目に体重増加の程度により、高脂肪食負荷群を易肥満群と肥満抵抗性群に分類した。体重の変化、総カロリー摂取量は図1A, 1Bに示す。易肥満群は早期より体重の増加を認めた。総カロリー摂取量は易肥満群、肥満抵抗性群、標準食群の順であった。
2. 糖負荷試験では易肥満群は他の2群にくらべ高血糖の傾向を示した(図1C)。
3. 肝臓および脂肪組織中の11HSD1遺伝子発現は易肥満群では亢進していたが肥満抵抗性群では標準食群と同様であった(図2A, 2B)。一方肝臓および脂肪組織中のGRの遺伝子発現は易肥満群、肥満抵抗性群ともに標準食群に比べ低下していた。

D. 考察

高脂肪食を離乳期直後より与えると易肥満群は早期から肥満傾向を示した。一方肥満抵抗性群は総カロリー摂取量は標準食群より多いのにもかかわらず体重の増加は標準食群と同様であった。

肝臓および脂肪組織中の11HSD1は易肥満群において亢進しておりストレスホルモンの代謝亢進が肥満体質の形成の主因となっていることが示唆された。

肥満抵抗性群では肝臓および脂肪組織中の11HSD1は標準食群と同様であり、ストレスホルモンの代謝が亢進しないことが肥満抵抗性の原因となっていることが示唆された。しかし何がストレスホルモン代謝の差異を引き起こすのかについては今のところ不明であり今後の課題であると考えられた。

肝臓および脂肪組織中のGR遺伝子発現は易肥満群および肥満抵抗性群ともに低下を認めた。易肥満群における発現の低下は11HSD1の活性亢進によりもたらされたグルココルチコイド作用の増強に対する代償性の可能性が考えられた。肥満抵抗性群における発現低下は11HSD1との関連からは説明できず、肥満になりにくい形質における特異な現象の可能性が示唆された。ただし今回の研究では同種のマウスを用いて解析をおこなっているため遺伝子の機能に影響する何らかの因子の存在が疑われた。

E. 結論

肥満体質を形成する因子として末梢組織におけるストレスホルモン代謝の関与が示唆された。

今後はストレスホルモン代謝を調節する因子の解明によりメタボリックシンドロームの早期診断、効果的介入への道筋が開けるものと思われた。

(文献)

1. Liu YJ, Nakagawa Y, Ohzeki T. Gene expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 in the kidneys of insulin-dependent diabetic rats. *Hypertension* 31:885-889, 1998
2. Liu YJ, Nakagawa Y, Toya K, Wang Y, Saegusa H, Nakanishi T, Ohzeki T. Effects of spironolactone on systolic blood pressure in experimental diabetic rats. *Kidney Int* 57:2064-2071, 2000
3. Liu YJ, Nakagawa Y, Wang Y, Li R, Li X, Ohzeki T, Friedman TC. *Diabetes* 52:1409-1416, 2001
4. Fujisawa Y, Nakagawa Y, Li RS, Liu YJ, Ohzeki T. Diabetic pregnancy in rats leads to impaired glucose metabolism in offspring involving tissue-specific dysregulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression. *Life Sci.* ;81(9):724-31. 2007
5. Ren-Shan Li, Yuichi Nakagawa, Yan-Jun Liu, Yasuko Fujisawa, Toshiki Nakanishi, Karen E Chapman, Jonathan R Seckl, Takehiko Ohzeki. Growth hormone inhibits 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene promoter activity via IGF-1 in HepG2 cells. *Horm Metab Res* (in press)

F. 研究発表

1. 齋秀二、中川祐一、JR Seckl、KE Chapman、大関武彦
グルココルチコイドによる11 β hydroxysteroid dehydrogenase-1プロモーターの転写調節
第80回日本内分泌学会学術総会、東京、2007年6月15日
2. Shuji Sai, Yuichi Nakagawa, Ren Shan Li, Val Lyons Jonathan R Seckl, Karen E Chapman, Takehiko Ohzeki, Glucocorticoid regulation of

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1. The 46th annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology. Helsinki. 2007.6.28.

3. Shuji Sai, Yuichi Nakagawa, Kimiyoshi Sakaguchi, Shuichi Okada, Teruaki Hongo, Jonathan R Seckl, Karen E Chapman, Takehiko Ohzeki. The different expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in glucocorticoid sensitive and resistant leukemia.

The 46th annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology. Helsinki, 2007.6.29.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし