

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立  
及び効果的介入に関するコホート研究

平成17－19年度 総合研究報告書

平成20年3月

主任研究者 大 関 武 彦

(浜松医科大学医学部教授)

# 目 次

I 総括研究報告	大関 武彦 ……………	1
II 分担研究報告		
出生コホートにおける幼児期 BMI rebound と学童期の メタボリックシンドロームとの関連に関する研究の総括	有阪 治、市川 剛、小嶋 恵美、志村 直人 ……………	5
小児期メタボリックシンドロームの病態に関する研究	中川 祐一、李 仁善、劉 雁軍、齋 秀二、藤澤 泰子、中西 俊樹 佐野伸一郎、佐竹栄一郎、永田 絵子、大関 武彦 ……………	9
平成 19 年度：市川市の小児生活習慣病検診におけるメタボリックシンドロームの検討 ：腹囲／身長比、食後採血の場合の基準についての検討	杉原 茂孝 ……………	15
生活習慣の変調と身体発育の関連に関する疫学調査	花木 啓一、石原千絵子、南前 恵子、谷本弘子、黒沢 洋一 ……………	21
小児のメタボリックシンドロームコホート研究の 3 年間の総括	岡田 知雄、原 光彦、斉藤恵美子、黒森 由紀、岩田富士彦 稲見 育大、藤田 英寿、嶋田 優美、細野 茂 湊 通嘉、高橋 滋、麦島 秀雄 ……………	27
小児期メタボリックシンドロームの頻度、肥満発症に関わる サイトカインの関与に関する研究	吉永 正夫 ……………	29
肥満小児におけるアディポサイトカイン分泌の臨床的検討とラットにおける 摂食調節物質およびアディポサイトカインレベルの基礎的検討（研究総括）	朝山光太郎、土橋 一重、山本幸代、荒木 俊介 ……………	33
小児期発症メタボリックシンドロームの成因分析	花木 啓一、長石 純一、木下 朋絵、鞆嶋 有紀、神崎 晋 ……………	39
川崎病既往患者における血流依存性血管拡張反応（FMD）に関する検討	越後 茂之 ……………	45
小児期メタボリック症候群における高血圧の意義と効果的な介入に関する研究	内山 聖、菊池 透、長崎 啓祐、樋 浦誠 ……………	47

小児期の動脈硬化の評価とリスク要因に関する研究 井上 文夫、藤原 寛、小坂喜太郎、衣笠 昭彦、岩見 均 ……………	53
小児期メタボリックシンドローム診断基準における腹囲および腹囲身長比の解釈と 啓発・啓蒙について 高谷 竜三、笠原 俊彦、井代 学、岡空 圭輔、成山 紀子 川崎 康寛、玉井 浩、小國 龍也 ……………	71
肥満外来受診児におけるメタボリック症候群の評価 ～介入前後、運動能力などについて～ 濱島 崇、長嶋 正實 ……………	79
小児期メタボリック症候群のデータベース作成プログラムに関する研究 および乳児肥満に対する介入についての一考察 村田 光範、加藤 則子、橋本 令子 ……………	83
日本人小児のメタボリックシンドローム診断基準 大関 武彦、中川 祐一、中西 俊樹、藤澤 泰子、斎 秀二、 李 仁善、佐竹栄一郎、佐野伸一郎、永田 絵子 ……………	89
Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	93

## 総括報告(平成17年度－19年度)

メタボリックシンドロームは動脈硬化の発症と深く関連することから現代の医療においては重要な位置を占めるようになってきた。我が国においては平成20年度から成人に対する検診が実施されるようになったことは、メタボリックシンドロームの意義を示しているといえよう。小児期のメタボリックシンドロームは単に小児の健康に対する重要性はもちろんのこと、成人のメタボリックシンドロームの予防の決め手としての役割りが期待されよう。小児期においても動脈硬化の初期病変の存在が確認され、より注目されるようになってきた。本研究事業では日本人小児に関するエビデンスに基づいた診断基準の策定をめざし、本年度でその基準を提示することができた（大関、岡田、吉永、その他の研究事業構成員全員）。

日本人小児のメタボリックシンドロームの診断基準（6歳－15歳）

(1) があり、(2) ～ (4) のうち2項目を有する場合にメタボリック症候群と診断する

---

(1) 腹囲	80 cm 以上 (注)
(2) 血清脂質	
中性脂肪	120 mg/dl 以上
かつ／または	
HDL コレステロール	40 mg/dl 未満
(3) 血圧	
収縮期血圧	125 mmHg 以上
かつ／または	
拡張期血圧	70 mmHg 以上
(4) 空腹時血糖	100 mg/dl 以上

---

(注) 腹囲／身長が0.5以上であれば項目(1)に該当するとする

小学生では腹囲75 cm以上で項目(1)に該当するとする

腹囲の評価はメタボリックシンドローム診断において中心的な役割りをはたす。その基準については、CTスキャンによる計測値についてパーセンタイル、SDをはじめとする標準者における分布を検討し、CTスキャンによる内臓脂肪の値との比較を行った。同時にROC解析によるリスクファクターの出現との比較解析を行い、本事業で提示された基準がこれらの基礎的検討とも良く一致することが示され、人種差はあるものの諸外国の報告とも整合性を保っていることが確認された（大関、中川）。

小学生では血圧、脂質、血糖の項目で複数の異常値を有する腹囲を検討し腹囲75cmで効率的に判定が可能であることを明らかにした。腹囲：80cm、75cmおよび腹囲身長比：0.5の妥当性についてROC解析を用いて検討し、これらの基準値のもつ意義を確認するとともに、運用にあたって基準値の意味

を解釈・理解することを指摘した（玉井、高谷）。

メタボリックシンドロームを適切に判定することが、早期の2型糖尿病や心血管病への進展を阻止する効果が期待されることを明らかにした。ウエスト身長比0.5という基準がメタボリックシンドロームおよびその予備軍と呼ばれる対象者を同定しうるマーカーとしての意義を明らかにした（岡田）。

血压健診受診者9689名、および肥満傾向児を対象にした生活習慣病健診受診者1646名を対象に検討し90%値、+2SD値は、高血圧治療ガイドライン2004年版の基準値に比し、小学生の収縮期血圧、拡張期血圧および中学生の拡張期血圧で低い傾向があった。その傾向は、低学年ほど顕著であった。同一基準の3学年でも低学年ほど基準との差が大きかった（内山、菊池）。

肥満外来を受診した122人の内、腹囲80cm以上は男子の76%、女子の59%に認められた。腹囲/身長比0.5以上は男子の97%、女子の93%と高頻度に認められた。小児のメタボリックシンドローム診断基準を作成するに当たり、腹囲/身長比0.5以上を加味した基準の方が優れていると考えられた。2型糖尿病患者10人中7人がMSと判定された。肥満を伴う例ではMSは8例中7例（88%）と高率であった。小学校39校の小学5年生と中学校16校の中学1年生を対象とする検診で、腹囲80cmは、小5女子を除き、90～95 percentileに相当し、腹囲/身長比0.5は、小5男子を除き、90～95 percentileに相当した（杉原）。

空腹時採血が不可能な場合、食後採血による評価が可能か否かについて検討され、トリグリセリドは180 mg/dl（約95 percentile）。食後血糖140 mg/dlが基準値の候補として提示された（杉原）。

幼児期BMIの変動と、学童期の動脈硬化形成性の代謝異常と関連について解析すると1) 学童肥満は、幼児期前半から形成され始めること、2) 幼児期早期のBMIの増加である、BMI reboundが早いほど、12歳の時点での小型高密度LDL粒子（SDLDL）出現などの、メタボリックシンドローム（MS）に伴う代謝異常の頻度が高かったとの結果がえられ、乳幼児期の意義がより注目される（有阪）。

生活習慣病予防検診を受診した肥満小学生229人等について検討したところ、メタボリックシンドロームの頻度は非肥満児童2.8%（3/109）、肥満児童7.1%（15/212）であった。レプチン高値、アディポネクチン低値は心血管危険因子の集簇を予測する独立した因子であった（吉永）。

メタボリックシンドロームの成因としての内臓脂肪蓄積の起源に内因性VLDL-TGが関与することが示された。このことは遊離脂肪酸の観点からメタボリックシンドロームの介入には、身体活動や運動が極めて重要であることを示唆する（岡田）。

肥満小児におけるアディポサイトカイン（高分子量アディポネクチン、ビスファチン、レプチン）レベルの変動と合併症との関連性について検討した。さらに1型糖尿病ラットを作成し、高血糖やインスリンレベルが及ぼすアディポサイトカイン分泌への影響について検討した。新しい脳内摂食調節物質であるGalanin-like peptideのラット視床下部での遺伝子発現への食餌の影響を検討した。これらの研究を通して、小児メタボリックシンドロームの病態の少なくとも一部にアディポサイトカインが関与していることが示された（朝山、土橋）。

メタボリックシンドロームの罹患感受性に影響すると考えられる遺伝的要因について、高頻度に見られるが軽微な表現型にとどまる遺伝子多型と、稀であるが高度なメタボリックシンドロームを呈する遺伝性肥満という二つの側面からのアプローチを行った。小児肥満においてβ3アドレナリン受容体遺伝子多型の有無は、肥満の発症とメタボリックシンドロームの指標の増加に有意な影響は与えてい

なかった。高頻度にメタボリックシンドロームを呈するアルストレーム症候群について、本邦で初めての遺伝子解析を実施し、同定した変異の解析を行ない、インスリン抵抗性の表現型との関連が明らかとなった（花木、神崎）。

小児期メタボリックシンドロームの病態を解明することを目的とし、主にストレスホルモンの代謝につき解析をおこない以下の結果を得た。糖尿病モデルマウスである db/db マウスでは体重、血糖、インスリン値、コルチコステロン値は対照に比べ増加していた。GR 受容体および 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type1 (11HSD1) の遺伝子発現も db/db マウスの肝臓では対照に比べ増加していた。GR 受容体阻害薬である RU486 により血中インスリン値には変化を認めなかったが血糖は正常化した。肝臓における GR 受容体、11HSD1 の遺伝子発現も正常化した。これらのことから一部のメタボリックシンドロームの発症には GR 受容体および 11HSD1 を介したグルココルチコイド作用の増加が関係していることが示唆された（中川）。

胎児期や乳幼児期と成長後のメタボリックシンドロームの発症が関連するとの仮説が提唱されているが、我が国の小児におけるエビデンスは多くない。新生児・乳児に母乳が与えられた期間と生後12ヵ月時点の血清総コレステロール、LDLコレステロールは有意な正の相関を認めたが、12ヵ月時点の血清アディポネクチン値は乳汁栄養や身体計測値の影響を受けず、むしろ臍帯血レベルと強い正の相関があった。このことはメタボリックシンドロームの発症そしてその予防の上で出生前の要因の重要性を示唆する結果である（板橋）。

極低出生体重児の BMI 値は出生時には著しく低値であるが、その後は急激に増加し、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 値となる。3歳、6歳では再び BMI は一般児より低値となったが、6歳 BMI が一般児の90パーセンタイル値より高値となる例が3%あった。低出生体重およびその後の急激な体重増加がメタボリックシンドロームのリスクとされることから、これらの群ではより詳細な観察や予防が必要であると考えられた（三科、河野）。

近年メタボリックシンドローム発症に関与する胎内プログラミングに関連するものとして、light for date の児の体脂肪率、皮脂厚の早期のキャッチアップが確認された（岡田）。

肥満抵抗性の体質では肝臓および脂肪組織における 11HSD1 の活性が易肥満体質に比べ充進しないことが明らかにされた。内臓脂肪・皮下脂肪の発達には男女差が存在していることが示された。これらは出生前および出生後の成人になるまでの期間にも認められ、胎児および小児における動態の意義に注目される。これらの研究結果よりメタボリックシンドロームの病態として早期からのストレスホルモン代謝が重要であることが示唆された（中川）。

肥満小児では正常体格小児に比し、血圧（特に収縮期血圧）が高く、高血圧、正常高値血圧（特に収縮期血圧）の頻度が高かった。今後、日本人小児の血圧に関するエビデンスを集積し、高血圧判定基準の基準値に関して再検討する必要がある（内山、菊池）。

川崎病既往患者の遠隔期における上腕動脈の血管内皮機能を、断層心エコー図による血流依存性血管拡張反応（Flow-mediated dilatation : FMD）を用いて評価した。川崎病既往患者の FMD の有意な低下はみられなかった。しかし、動脈硬化危険因子がある患者は、血管内皮機能の低下がみられた（越後）。

血管病変の検討のため脈波伝播速度（PWV）を指標として児童・生徒の動脈硬化の程度を測定し、生活習慣や肥満関連指標等リスク要因との関連性を検討した。効果的な介入方法としては生活習慣の

改善を見据えた健康教育を行い、生活様式や小児メタボリックシンドローム関連指標の変化を縦断的に検証した（井上、藤原）。

小児期メタボリックシンドロームへの効果的な介入方法を知るため3-5歳の幼児3,136名から生活習慣に関する情報が得られた。就寝時間の夜型化を認めたのと同時に生活リズムやTV視聴時間には著しい個人差を認め、平均よりはるかに夜型の生活をおくっている幼児が相当数いることが明らかになった。3～5歳児の肥満度は、午睡の有無、保育場所の別、テレビ視聴時間の長短によって差異を認めなかったが、母親が就業している家庭では有意に高かった。幼児期の生活習慣と身体発育の関連が示唆された（花木）。

肥満度20%以上の小中学生79人（男児57人、女児22人）中、高度肥満が42人（53%）と過半数を占め、メタボリックシンドロームと診断された児は17人（22%）で、肥満度別にみると高度、中等度、軽度肥満ではそれぞれ12人（29%）、4人（15%）、1人（10%）であった。メタボリックシンドロームでは、不登校5人（29%）、自閉症や広汎性発達障害4人（24%）が高頻度で認められた。介入の結果として、1年以上介入が継続できた7例中4例（57%）が診断基準を満たさなくなり、介入の効果が示された（長嶋、浜島）。

家族ぐるみの家庭体重血圧腹囲測定の見直しでは、しっかり測定していた家族では肥満に改善傾向がみられ、その有用性が示唆された。本方法が確立されれば、小児生活習慣病健診を起点とした、国民の健康増進の推進につながり、小児生活習慣病対策の意義が深まると期待される（内山、菊池）。

メタボリックシンドロームの発症において食事の要因は重要なものの一つである。検討対象となった3歳以上の幼児の7.4%が、中学生では男子27.3%、女子23.3%とのもものが肥満傾向に分布していた。幼児の食生活のなかで、おやつとの与え方が量・時刻とも決まっていなかったものが約60%もみられ、そのような食習慣を形成している子どもたちの食事バランス得点は低値であった。肥満傾向にある中学生の朝食・昼食・夕食の内容についてみると、摂取した食品の頻度は低く、種類も限られており、栄養的に問題を抱えていた。これらの結果はメタボリックシンドローム治療ないし予防の方策を考へるときに重要な示唆を与える（小松）。

約4ヵ月間の入院治療を行う中～高度肥満小児55名（男児37名、女児17名、年齢 $10.1 \pm 1.9$ 歳、肥満度 $47.7 \pm 12.4\%$ ）を対象に運動療法と食事療法を併用した減量プログラムを実施し、体重7.9kg、肥満度24.3%の改善が認められ、腹部脂肪分布も皮下脂肪で平均43.7%、内臓脂肪で32.9%の減少が認められた。腹部脂肪分布やアディポサイトカインの適正化が認められ、メタボリックシンドロームと診断される見ないしリスク項目を有するものは著しく低下した。中～高度の肥満小児に対しても積極的に減量指導を行っていくことが将来のメタボリックシンドローム、動脈硬化性疾患を防ぐ上で重要であると考えられた（富樫）。

小児期のメタボリックシンドロームのデータベース作成プログラムにより適切な対応がより簡便に可能となることが期待される（村田、加藤）

学校関係や一般への啓蒙として、本研究事業で策定された小児のメタボリックシンドローム診断基準について啓発ポスター原案を作成した。メタボリックシンドロームの意義、腹囲の評価、診断基準の各項目などをわかり易い形で提示し、今後の一般への情報提供において大きな役割りを果たすことが期待される（玉井、高谷、小国）。

# 出生コホートにおける幼児期 BMI rebound と学童期のメタボリックシンドロームとの関連に関する研究の総括

有阪 治、市川 剛、小嶋 恵美、志村 直人  
獨協医科大学医学部小児科

## 研究要旨

平成17～19年の3年間、栃木県F町の出生コホートにおいて、肥満と動脈硬化危険因子の乳児期からのトラッキングに関する調査を実施した。とくに、幼児期BMIの変動と、学童期の動脈硬化形成性の代謝異常と関連について解析した。その結果、1) 学童肥満は、幼児期前半から形成され始めること、2) 幼児期早期のBMIの増加である、BMI reboundが早いほど、12歳の時点での小型高密度LDL粒子(SDLDL)出現などの、メタボリックシンドローム(MS)に伴う代謝異常の頻度が高かった。以上より、幼児期のBMIの増加が早期に起こるほど、将来のMSのリスクが高まるという結論が得られた。幼児期から生活習慣への介入を行ってBMIの早期増加を抑制することが、将来の肥満やMSの予防にとって意義があるというエビデンスが示された。

## A. 研究目的

メタボリックシンドローム(MS)のコンポーネントには、肥満、高血圧、耐糖能異常、高中性脂肪(TG)血症、低HDL-C血症が含まれる。これらの因子が、肥満と関連しながら、どのように成人期に向けてトラッキングし、2型糖尿病や心血管系疾患の発症につながるかに関しては、まだ十分なエビデンスがない(Huang T: Finding thresholds of risk for composition of the pediatric metabolic syndrome J Pediatr 2008)。そこで、肥満およびMSに伴う脂質代謝異常との関係を明らかにすることを目的として、小児の出生コホートを設定し、乳児期から学童期まで、肥満と代謝因子の関係を追跡した。とくに、幼児期のbody mass index (BMI) reboundの時期が、その後の肥満形成やMSへの進展と関係があるかどうかを明らかにする目的で、BMI reboundの起こる年齢と、学童期でのBMI、動脈硬化危険因子、およびインスリン抵抗性の指標としての小型高密度LDL粒子(SDLDL)出現の有無との関

係を前方視的に検討した。

## B. 研究方法

対象は栃木県F町で1995～1996年に出生し、生後4か月および1～12の各歳の合計13回、体重と身長を測定を受けている小児215名(男子114名、女子101名)。小学校4年時と中学校1年時に血液脂質を測定するために採血を実施した。SDLDLは、密度勾配電気泳動法で測定し、LDL粒子径が25.5nm以下をSDLDLと判定した。

BMI reboundの起こる年齢を4歳以前の早期群から、8歳以降の遅い群まで、年齢により5つに群別し、対象が12歳になった時点でのBMI、血液脂質および小型高密度低比重リポ蛋白粒子(SDLDL)出現の有無との関係を、multivariate logistic regression analysisで解析した。p<0.05を統計学的有意差ありとした。本調査にあたっては、町、教育委員会、保護者の同意を得た。



## C. 研究結果

### 1) 幼児期から学童期にかけての肥満度の経時的变化

12歳(中学1年)で肥満(肥満度+20%以上)と判定された小児が、乳幼児期からどのような経過で肥満してきたかを図1に示した。

### 2) SLDLと動脈硬化危険因子との相関

LDL粒子径と肥満度、TC、LDL-Cとの相関は弱く、TG、HDL-C、動脈硬化指数(AI=[TC-HDL-C]/HDL-C)との間に有意な相関を認め(表1)。とくに、LDL粒子径とAIの間には $r=-0.45$ ( $p<0.01$ )と良好な相関を認め、AIがLDL粒子の小型化をよく反映した(図2)。

### 3) BMI reboundと、12歳時のBMI、動脈硬化危険因子、SLDL出現との関係

BMI reboundが早いほど、12歳の時点でのBMIが高く、TG高値、アポリポ蛋白B高値、HDL-C低値、動脈硬化指数高値などの、動脈硬化形成性の脂質異常が認められ(図3、表2)。

また、BMI reboundが4歳以前の早期に起こった場合に、MSの指標であるSLDLの出現を高率に認めた(表3)。BMI reboundが遅い場合には、SLDLの出現は認めなかった。

## D. 考察

出生コホートにおける、同一児の乳児期から学童期までの体格の追跡の結果、12歳の肥満小児の多くは、幼児期早期から肥満が徐々に肥満度が増加し始めていたことが確認された。

インスリン抵抗性を基盤としたMSの指標であるSLDLと動脈硬化指数との間には良好な相関が認められた。動脈硬化指数の測定は、肥満やMSの小児の代謝状態を評価するうえで、SLDL測定の代用として、簡便で有用な指標になりうると考えられた。

BMI reboundが早いほど、12歳での動脈硬化形成性の脂質異常が認められ、BMI reboundが4歳以前ではSLDLが高率に出現していた。すなわ

ち、幼児期のBMIの増加が早期に起こるほど、将来の肥満やMSのリスクが高まるという結論が得られた

乳幼児期の体組成の変化と将来の動脈硬化形成性の代謝異常との関連について、同一児を長期に追跡して検討した報告は本邦ではこれまでにない。今回得られた結果は、乳幼児期から食事や運動などの生活習慣への介入を行ってBMIの早期増加を抑制することが、将来の肥満や代謝異常の予防にとって意義があるというエビデンスを示したものと見える。

## E. 結論

幼児期のBMIの増加が早期に起こるほど、将来の肥満やMSのリスクが高まるという、科学的根拠が得られた

## F. 研究発表(主なもの)

- 1) Kojima M., Kanno H, Yamazaki Y, Koyama S, Kanazawa S, Shimura N, Arisaka O. Association of low-density lipoprotein particle size distribution and cardiovascular risk factors in children. *Acta Paediatr* 94: 281 -286, 2005
- 2) 有阪治, 菅野普子, 沼田道生, 小嶋恵美, 今高麻理子: 小児の脂質代謝とその異常. *肥満研究* 11:255-266, 2005
- 3) 有阪 治: 幼児BMIリバウンドと成人肥満. *日本医師会雑* 136:900-901, 2007
- 4) 有阪治: 肥満, メタボリックシンドローム, 2型糖尿病. *小児科診療* 70:1661-1670, 2007
- 5) 山崎弦, 市川剛, 尾股普子, 小嶋恵美, 志村直人, 有阪治: 幼児期BMIリバンドとsmall dense LDL出現との関係について. 第111回日本小児科学会総会, 東京, 4月, 2008

## D. 知的所有権, 特許, 実用新案登録の取得なし

表1 LDL粒子径と動脈硬化危険因子パラメーターとの相関

肥満度	-0.206	<0.05
総コレステロール	0.130	<0.01
LDLコレステロール	0.035	0.563
HDLコレステロール	0.437	<.001
中性脂肪	-0.432	<.002
ApoA1	0.360	<.003
ApoB	-0.209	<.004
LDL-C/ApoB	0.401	<.005
動脈硬化指数	-0.450	<.006
HDL粒子径	0.240	<.007

表2 BMI reboundと12歳児の動脈硬化危険因子の異常度との関係

Age of BMI rebound	BMI	TC	LDL-C	HDL-C	TG	Apo A1	Apo B	AI
Group1(≤4y) n=60	21.5(4.3)	166.0(24.9)	96.6(21.5)	60.0(11.6)	67.2(30.2)	144.1(17.4)	85.5(17.8)	1.8(0.6)
Group2(5y) n=74	19.7(3.1)	168.3(24.2)	93.4 (21.9)	62.8(9.2)	69.5(26.9)	161.4(15.9)	82.9(15.1)	1.6(0.4)
Group3(6y) n=36	19.5(3.4)	165.9(22.5)	92.5(20.2)	62.0(7.6)	58.7(20.1)	150.0(11.4)	81.5(9.3)	1.6(0.4)
Group4(7y) n=26	17.8(1.7)	173.2(33.8)	91.6(24.5)	70.0(13.6)	54.2(18.8)	167.6(22.8)	74.2(14.9)	1.5(0.4)
Group5(≥8y) n=19	17.1(1.7)	168.9(25.4)	89.0(19.9)	69.8(11.1)	51.8(21.1)	155.8(14.3)	63.1(18.3)	1.5(0.4)
P value for trend	p < 0.01	NS	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05	NS	p < 0.01	p < 0.05

表3 BMI reboundの時期と12歳でのSDLDL出現率との関係

Age at BMI rebound	Number	Prevalence of SDLDL
Group1(≤4y)	n=60	9(15.0%)
Group2(5y)	n=74	6(8.1%)
Group3(6y)	n=36	0
Group4(7y)	n=26	0
Group5(≥8y)	n=19	0

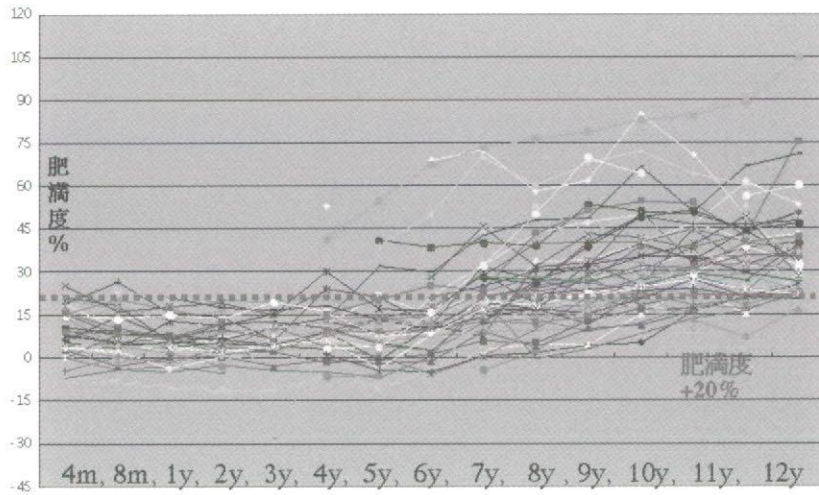


図1 12歳時に肥満と判定された小児の、乳児期、幼児期、学童期を通じて肥満度の経時的変化

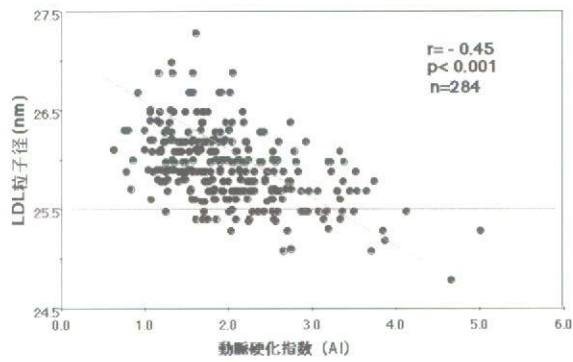


図2 LDL粒子径と動脈硬化指数との相関

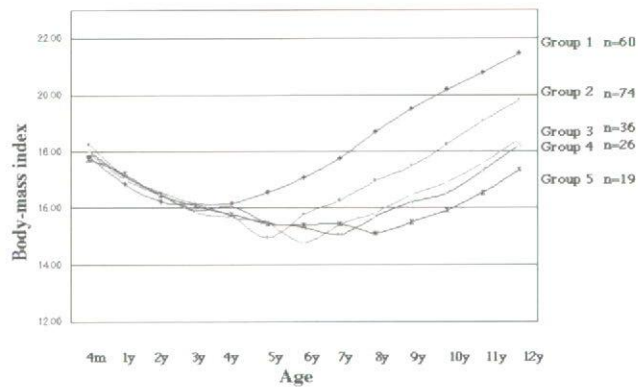


図2 MI reboundの時期 (G1～G5) と12歳までのBMI変動

# 小児期メタボリックシンドロームの病態に関する研究

中川 祐一、李 仁善、劉 雁軍、齋 秀二、藤澤 泰子、中西 俊樹  
佐野伸一郎、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

小児期メタボリックシンドロームの病態を解明することを目的とし、主にストレスホルモンの代謝につき解析をおこない以下の結果を得た。1) 糖尿病モデルマウスである *db/db* マウスでは体重、血糖、インスリン値、コルチコステロン値は対照に比べ増加していた。GR 受容体および  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11HSD1) の遺伝子発現も *db/db* マウスの肝臓では対照に比べ増加していた。GR 受容体阻害剤である RU486 により血中インスリン値には変化を認めなかったが血糖は正常化した。肝臓における GR 受容体、11HSD1 の遺伝子発現も正常化した。これらのことから一部のメタボリックシンドロームの発症には GR 受容体および 11HSD1 を介したグルココルチコイド作用の増加が関係していることが示唆された。2) 11HSD1 のプロモーター解析にてグルココルチコイドホルモンが、11HSD1 プロモーターに作用し、C/EBP $\alpha$  と協調的に 11HSD1 プロモーター活性を上昇させることが明らかとなった。3) 肥満抵抗性の体質では肝臓および脂肪組織における 11HSD1 の活性が易肥満体質に比べ亢進しないことが明らかにされた。これらの研究結果よりメタボリックシンドロームの病態としてストレスホルモン代謝が重要であることが示唆された。4) 脂肪組織の発達に関する研究にて内臓脂肪・皮下脂肪の発達には男女差が存在していることが明らかにされた。男児において内臓脂肪の発達が女子に比べ著しいことがわかり、メタボリックシンドロームが男児に発症しやすい原因であることが示唆された。

## 1. 糖尿病とグルココルチコイド代謝について

### A. 研究目的

メタボリックシンドロームの発症に及ぼすグルココルチコイド代謝異常の影響について明らかにすること

### B. 研究方法

(対象)

10 週令の雄 *db/db* マウスおよび対照として同週令の雄 *db/+* マウス

(方法)

1. 生食水またはグルココルチコイド受容体阻害薬である RU486 (25mg/kg) を腹腔内へ 3

週間投与した。

2. 体重、血糖、血中インスリン、血中コルチコステロンを測定した。グルコースは酵素法、インスリン、コルチコステロンは RIA 法にて測定した。

3. 肝臓中の GR と 11HSD1 の遺伝子発現および酵素活性につき解析した。遺伝子発現はノーザンブロット法にて測定した。酵素活性はステロイドを抽出後、薄層クロマトグラフィーにてコルチコステロン (B) とデハイドロコルチコステロン (A) を分離後、B から A への転換率より求めた。

## C. 研究結果

体重、血中インスリン、血中コルチコステロン、血糖は対照に比べ雄 *db/db* マウスでは高値を示した。RU486の投与は雄 *db/db* マウスでは血糖を低下させたが対照マウスでは変化を認めなかった。対照マウスおよび雄 *db/db* マウスともRU486投与にて体重、血中インスリン値の変化を認めなかった。RU486投与により両群とも血中コルチコステロンは増加していた。

肝臓における 11HSD1 の遺伝子発現および酵素活性は雄 *db/db* マウスでは対照に比べ増加していた。GRの遺伝子発現も対照に比べ増加していた。RU486は雄 *db/db* マウスの肝臓における 11HSD1 の遺伝子発現・酵素活性そしてGRの遺伝子発現を低下させた。

## D. 考察

メタボリックシンドロームの発症に関しては様々な議論がされている。研究者の中にはメタボリックシンドロームの存在そのものを否定する見解を持つもひともあるが、単なる糖尿病・高血圧・高脂血症等にあてはまらない病態が存在することも確かである。

我々はメタボリックシンドロームの発症要因としてグルココルチコイド代謝異常注目し研究を続けている。これまでのいくつかの研究においてグルココルチコイド活性の増加が少なくとも一部のメタボリックシンドロームの原因であることがわかっている。今回の結果から雄 *db/db* マウスのメタボリックシンドロームの発症には副腎からのグルココルチコイド分泌の増加のみでなく、末梢組織（今回の解析では肝臓）におけるGRおよび11HSD1の機能亢進が重要な役割を果たしていることが確認できた。

さらに雄 *db/db* マウスではGRの阻害薬であるRU486の投与により肝臓におけるGRおよび11HSD1の正常化を認めるとともに血糖の正常化も認めた。作用機序としては血中インスリン

値には変化を認めないため耐糖能の正常化はインスリン感受性の改善によるものまたはインスリンとは異なる経路、すなわちグルココルチコイド依存性経路によるグルコース増加を抑制したことによるものと思われた。このことからメタボリックシンドロームの少なくとも一部にはグルココルチコイド代謝異常が関与している病態があり、グルココルチコイド作用の阻害薬がメタボリックシンドロームの治療に有用であることが示唆された。

今後はグルココルチコイドがどのようにメタボリックシンドロームの発症に関与しているのかについて明らかにしていくことが研究課題であると思われる。

## 2. メタボリックシンドロームの発症機構、グルココルチコイドによる11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1の転写調節について

### A. 研究目的

メタボリックシンドロームは、欧米諸国・日本を中心に現在注目されている病態である。特に肥満は脂肪組織内の特異的なグルココルチコイドホルモン過剰状態が、病因のひとつとして考えられており、組織内グルココルチコイド濃度を調節する酵素の11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11HSD1) が、重要な役割を果たしていると考えられている。一般的に肥満患者の脂肪組織では、11HSD1の活性が上昇しており、その上昇がグルココルチコイド作用の増強をきたし、結果として肥満を引き起こす。11HSD1を調節する因子の解明は重要であり、現在のところIL-1, TNF $\alpha$ などのサイトカイン、PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$ , C/EBP $\alpha$ などが報告されている。グルココルチコイドホルモンもまた11HSD1へ影響をあたえる因子と考えられている。今回の検討ではグルココルチコイド自身がどのように11HSD1プロモーターに影響を及ぼすか、11HSD1プロモーターを3T3細胞にトランスフェクション

して検討を行った。

## B. 研究方法 (対象)

11HSD1 プロモーターを3T3-L1細胞にトランスフェクションし、グルココルチコイドホルモン (dexamethasone; 10-6M) を投与し、コントロールと比較検討を行った。脂肪分化のレギュレーターである C/EBP $\alpha$  をコトランスフェクションし、その影響についても検討した。

## C. 研究結果

Dexamethasone (dex) は、11HSD1 プロモーターを上昇させた (1.4-fold activation)。C/EBP $\alpha$  は、肝臓・脂肪・肺組織において11HSD1の発現に必要な不可欠な因子であり、11HSD1 プロモーター上の結合領域に作用し、11HSD1 プロモーター活性を上昇させると報告されている。今回の検討でも、C/EBP $\alpha$  は11HSD1 プロモーター活性を有意に上昇させた (6.2-fold activation)。C/EBP $\alpha$  が存在している状態では、dexは11HSD1 プロモーター活性をさらに上昇させた (10.7-fold activation)。

## D. 考察

11HSD1 が細胞内グルココルチコイドホルモン濃度を調節し、グルココルチコイド作用を増強することは良く知られている。今回の検討によりグルココルチコイドホルモン自身もまた、11HSD1 プロモーター活性を調節していることが明らかにされた。

3T3-L1細胞は、マウスの fibroblast 細胞で、分化誘導することにより、脂肪細胞となる。その分化の過程で、誘導因子である C/EBP $\alpha$  や 11HSD1 の発現は、急激に上昇していくことが知られている。しかしグルココルチコイドホルモンとの相互調節機構については明らかではない。今回の検討によって、グルココルチコイドホルモンによる 11HSD1 プロモーター活性の上昇が、preadipocyte の 3T3-L1 細胞で認められた。さらに

このレギュレーションは、C/EBP $\alpha$  と協調的に行われていると考えられる。

Cushing's 症候群が、中心性肥満を呈することは、よく知られており、グルココルチコイドホルモン過剰状態は、肥満の原因となる。グルココルチコイド過剰状態・11HSD1 の上昇・肥満という3つの因子は、非常に密接な関係があると考えられる。今回の結果から、11HSD1 の上昇は、グルココルチコイド自身によっても誘導されていることが明らかになった。また脂肪細胞が分化した状態、つまり肥満患者の脂肪組織では、C/EBP $\alpha$  が非常に多く発現しているため (12)、グルココルチコイドによる感受性が高く、11HSD1 が上昇しやすい状態となっていると考えられた。今後の課題は、1) 11HSD1 プロモーター上のグルココルチコイド反応領域の同定 2) 分化状態の 3T3-L1 細胞での検討 3) C/EBP $\alpha$  による影響のメカニズムの解明などである。

## 3. 肥満体質におよぼすストレスホルモンの関与について

### A. 研究目的

肥満体質とストレスホルモンと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)

3. 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。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。
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。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。

### 4. 小児期における内臓脂肪面積の推移について

#### A. 研究目的

成人におけるメタボリックシンドローム(MS)の診断基準が設定されたが、小児においてもMSないしその予備群には注目する必要がある。今回我々は、本研究の中心的目的である、小児メタボリックシンドローム診断基準作成のため、腹囲および内臓脂肪面積の基準値について臨床的根拠を得ることを目的に研究を行った。

#### B. 研究方法

(対象) 6-20歳までの非肥満の男女130名(男性69名、女性61名)につき、腹部CTとFat Scan(N2システム)を用いて腹囲および皮下脂肪・内臓脂肪面積を計測した。さらに年齢を6歳以降で5歳刻みに区分し(6-10歳:小児期群、11-15歳:思春期群、16-20歳:思春期後期群とした)年齢推移を検討した。

#### C. 研究結果

腹囲は男子では年齢と伴に増加していたが、女子では思春期頃より皮下脂肪の増加に伴って著増し、その後ゆるやかな増加傾向を示した。内臓脂肪面積は男子が女子に比べ増加傾向にあった。一方皮下脂肪面積は女子において増加しており、全体の脂肪面積も女子の方が増加していた。

これらの男女差は性ホルモンを含むいくつかの因子が関与していると考えられ、小児期においてもメタボリックシンドロームの診断を考える場合に性差も考慮していく必要があると思われる。

## 1. 論文発表

1. 大関武彦、中川祐一：グルココルチコイドとメタボリックシンドローム  
内分泌糖尿病 21 (1):8-15,2005
2. 大関武彦、中川祐一、藤澤泰子、中西俊樹、三枝弘和：肥満－最近の視点小児肥満の病態。CLINICAL NEUROSCIENCE 24 (8)：863-866, 2006.
3. 大関武彦、中川祐一、中西俊樹、藤澤泰子：メタボリックシンドローム－病因解明と解明と予防・治療の最新戦略－VI. 予防・治療・管理 我が国における小児肥満の現状と対策。日本臨床 64(9)：723-728、2006.
4. Shuji Sai, Yuichi Nakagawa, Val Lyons, Karen Anderson, Makrina Totsika, Takehiko Ohzeki, Jonathan Seckl, Karen Chapman. Nuclear receptors regulate transcription of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase.  
Horm Res 64 (suppl 1):269,2005
5. Yuichi Nakagawa, Yasuko Fujisawa, Li Ren-Shan, Shuji Sai, Toshiki Nakanishi, Yuji Sakakura, Yan-Jun Liu, Karen Chapman, Jonathan Seckl, Takehiko Ohzeki. Diabetic pregnancy leads to impaired glucose metabolism in offspring involving tissue-specific amplification of glucocorticoid by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Horm Res 64 (supl 1): 138, 2005
6. Nakagawa Y, Li R S, Fujisawa Y, Sai S, Nakanishi T, Natsume H, Liu Y J, Chapman K, Seckl J, Ohzeki T : Growth hormone attenuates peripheral glucocorticoid activity by inhibiting 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 promoter

activity in HepG2 cells. Horm Res 65 (Suppl 4):146, 2006.

7. Sakakura Yuji, Nakagawa Y, Ohzeki T. Differential effect of DHEA on mitogen-induced proliferation of T and B lymphocytes. J Steroid Biochem Mol Biol. 99 (2-3):115-20, 2006
8. Fujisawa Y, Nakagawa Y, Li R S, Liu Y J, Ohzeki T. Diabetic pregnancy in rats leads to impaired glucose metabolism in offspring involving tissue-specific dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression. Life Sci. ;81 (9):724-31.2007
9. Ren-Shan Li, Yuichi Nakagawa, Yan-Jun Liu, Yasuko Fujisawa, Toshiki 浜松, 2006年9月 Nakanishi, Karen E Chapman, Jonathan R Seckl, Takehiko Ohzeki. Growth hormone inhibits 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene promoter activity via IGF-1 in HepG2 cells. Horm Metab Res (in press)
2. 学会発表
  - 1) 中川祐一、大関武彦：胎児発育と小児肥満 第26回日本肥満学会 2005年10月札幌
  - 2) 中川祐一、劉雁軍、藤澤泰子、齋秀二、李仁善、中西俊樹、大関武彦：グルココルチコイド受容体阻害薬 RU486 の *db/db* マウスの肥満・耐糖能に対する作用機序の解析 第26回日本肥満学会、札幌、2005年10月
  - 3) 中川祐一、劉雁軍、藤澤泰子、齋秀二、中西俊樹、夏目博宗、久保田晃、三枝弘和、大関武彦：2型糖尿病モデル *db/db* マウスの肝臓における11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 およびグルココルチコイド受容体の解析－糖尿病の病態生理におけるグルココルチコイドの関与について 第78回日本内分泌学会学術総会、東京、2005年7月
  - 4) 齋秀二、中川祐一、Val Lyons, Karen J Anderson, Makrina, Totsika, 大関武彦、Jonathan R Seckl, Karen E Chapman：核内レセプターに



- よる 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1 promoter の転写調節 第 13 回日本ステロイドホルモン学会、名古屋、2005 年 11 月
- 5) 中川祐一、劉雁軍、藤澤泰子、中西俊樹、三枝弘和、夏目博宗、久保田晃、大関武彦  
2 型糖尿病モデル *db/db* マウスの肝細胞における 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 に及ぼすグルココルチコイド阻害薬 RU486 の影響, 第 79 回日本内分泌学会学術総会、神戸、2006 年 5 月 21 日
- 6) 中川祐一、李仁善、劉雁軍、藤澤泰子、中西俊樹、K E Chapman, J R Seckl, 大関武彦:  
小児内分泌の最新の進歩 抗メタボリックシンドローム治療薬としての GH 作用に関する基礎的解析, 第 40 回日本小児内分泌学会学術集会,
- 7) 藤澤泰子、中川祐一、中西俊樹、李仁善、大関武彦  
糖尿病合併妊娠母体からの出生群における局所的グルココルチコイド代謝
- 8) 齋秀二、中川祐一、J R Seckl, K E Chapman, 大関武彦  
グルココルチコイドによる 11 $\beta$ -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
- 9) Yuichi Nakagawa, Yasuko Fujisawa, Li Ren-Shan, Shuji Sai, Toshiki Nakanishi, Yuji Sakakura, Yan-Jun Liu, Karen Chapman, Jonathan Seckl, Takehiko Ohzeki., Diabetic pregnancy leads to impaired glucose metabolism in offspring involving tissue-specific amplification of glucocorticoid by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. ESPE/LWPES 7th Joint Meeting, Lyon, 2005. 9
- 10) Shuji Sai, Yuichi Nakagawa, Val Lyons, Karen Anderson, Makrina Totsika, Takehiko Ohzeki, Jonathan Seckl, Karen Chapman, Nuclear receptors regulate transcription of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, ESPE/LWPES 7th Joint Meeting, Lyon, 2005. 9
- 11) Nakagawa Y, Li R S, Fujisawa Y, Sai S, Nakanishi T, Natsume H, Liu Y J, Chapman K, Seckl J, Ohzeki T : Growth hormone attenuates peripheral glucocorticoid activity by inhibiting 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 promoter activity in HepG2 cells. ESPE 45th Annual Meeting, Rotterdam, 2006. 6.
- 12) Shuji Sai, Yuichi Nakagawa, Ren-Shan Li, Val Lyons Jonathan R Seckl, Karen E Chapman, Takehiko Ohzeki, Glucocorticoid regulation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1. The 46th annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology. Helsinki. 2007. 6. 28.
- 13) Shuji Sai, Yuichi Nakagawa, Kimiyoshi Sakaguchi, Shuichi Okada, Teruaki Hongo, Jonathan R Seckl, Karen E Chapman, Takehiko Ohzeki. The different expression of 11 $\beta$ -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

平成 17～18 年度：  
当科肥満外来受診者および糖尿病患者における  
メタボリックシンドロームの検討

平成 19 年度：  
市川市の小児生活習慣病検診におけるメタボリックシンドローム  
の検討：腹囲／身長比，食後採血の場合の基準についての検討

杉原 茂孝

東京女子医科大学東医療センター小児科

### 研究要旨

平成 17、18 年度は、当研究班より出された暫定的な基準を用い、当科肥満外来受診者および 2 型糖尿病患者でのメタボリックシンドローム (MS) の検討を行った。対象は、当科肥満外来受診者 122 人と 2 型糖尿病患者 10 人である。肥満外来を受診した 122 人の内、腹囲 80cm 以上は男子の 76%、女子の 59% に認められた。腹囲/身長比 0.5 以上は男子の 97%、女子の 93% と高頻度に認められた。MS の判定において腹囲 80cm 以上のみを必須項目とすると、腹囲 80cm 以上の基準を満たさないが他項目陽性のその他 (判定困難例) が 17 例 (14%) あった。腹囲/身長比 0.5 以上を加味すると、判定困難例がほぼ消失し、MS の頻度は 23% から 25% とあまり変わらないが、MS 予備群 (2 項目陽性) が 36% から 47% へと増加した。

内臓脂肪面積 100cm<sup>2</sup> 以上の 89%、腹囲 100cm 以上の 57%、HOMA-R 7.0 以上の 71% に MS がみられ、内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性と MS の強い関連が示唆された。小児の MS 診断基準を作成するに当たり、腹囲 80cm 以上のみを必須項目とすると特に低年齢、低身長で判定困難例が多く出現する恐れがある。腹囲/身長比 0.5 以上を加味した基準の方が優れていると考えられた。

診断時に検査できた 2 型糖尿病患者 10 人中 7 人が MS と判定された。肥満を伴う例では MS は 8 例中 7 例 (88%) と高率であった。肥満のある 2 型糖尿病では発症早期から血糖コントロールとともに心血管病変予防対策の重要性が示唆された。

平成 19 年度は、市川市で市立小学校 39 校の小学 5 年生と市立中学校 16 校の中学 1 年生を対象として、平成 17 年より行われている生活習慣病検診の検診結果について、腹囲、腹囲／身長比その他検査結果の分布、および食後採血の場合の基準値について検討を行った。腹囲 80cm は、小 5 女子を除き、90～95 percentile に相当し、腹囲／身長比 0.5 は、小 5 男子を除き、90～95 percentile に相当した。これらの結果から、腹囲 80cm、および腹囲/身長比 0.5 は、IDF の基準をはじめ世界的に用いられている 90 percentile 値を用いるという考え方に照らしても妥当な基準と考えられた。

食後採血の場合の基準としてトリグリセリドは、180 mg/dl (約 95 percentile) 以上が妥当と考えられた。食後血糖は、国際的なガイドラインを考慮すると 140 mg/dl 以上とすべきと考えられる。

## A. 研究目的

小児期からのメタボリックシンドロームで、腹囲80cm以上のみを必須項目とする2005年度案と、腹囲/身長比0.5以上を加味した2006年度案が出されていた。そこで、平成17、18年度は、肥満小児について腹囲のみの判定と腹囲/身長比を加味した判定を実際に行い比較検討した。

平成17年より市川市で市立小学校39校の小学5年生約3800人、市立中学校16校の中学1年生約2900名を対象として、希望者に対して生活習慣病検診(すこやか検診)を行っている。この検診の特徴として、(1)メタボリックシンドロームの概念を取り入れ、腹囲、腹囲/身長比の測定を行った。(2)学校で行う検診であるため、採血は朝食後を基本とした。平成19年度は、検診結果について、腹囲、腹囲/身長比その他検査項目の分布、および食後採血の場合の基準値について検討を行った。

## B. 研究方法

平成17、18年度研究の対象は、当科肥満外来受診者122人と2型糖尿病患者10人である。肥満外来受診者は、男子93名、女子29名で年齢は5-18歳(10.4±2.7歳、平均±SD;男子10.4±2.6歳、女子10.2±2.9歳)。対象の肥満度は、11.0~130.7%(56.4±26.4%;男子57.0±22.9%、女子54.6±25.3%)であった。

小児2型糖尿病患者は、男子5人、女子5人。診断時肥満を伴うものが8人、非肥満が2人であった。年齢は男子13.6±0.9歳、女子12.6±2.1歳であり、肥満度は肥満群で27.0~80.6%、非肥満群で-15.4%、7.7%であった。

外来および入院中に身体計測、血圧測定、および早朝空腹時の採血をおこなった。一部の患者については、臍部CTによる内臓脂肪面積(VAT)、皮下脂肪面積(SAT)の測定をおこなった。検査の内容について、対象の肥満小児、お

よび保護者に説明を行い同意を得た。

平成19年度の対象は、市川市立小学校39校の小学5年生、市立中学校16校の中学1年生のうち検診を希望した者である。食前検査の児は除き、食後検査の児のみを解析対象とした。保護者に説明を行い、同(MS)の予防、およびMSへの早期介入が重要である。MSの診断基準とし意を得ている。個人情報除去され、匿名化されたデータについて統計学的解析を行った。

## C. 研究結果

### 1. 当科肥満外来受診者におけるMS判定基準の陽性率

肥満外来を受診した122人の内、腹囲80cm以上は男子の76%、女子の59%に認められた。腹囲/身長0.5以上は男子の97%、女子の93%に認められた。他の判定項目の陽性率は、血圧:男児57%、女児34%、リポ蛋白異常:男児29%、女児17%、高血糖:男児26%、女児17%であった。

腹囲80cm以上があり、リポ蛋白異常、高血圧、空腹時高血糖のうち2項目を有する場合をMSと診断すると、全体で28例(23%)にMSが認められた。また、腹囲80cm以上の基準を満たさないが、他項目陽性のその他(判定困難例)が17例(14%)あった。

MSの判定に腹囲/身長比0.5以上を加味すると、その他(判定困難例)がほぼ消失した。MSの頻度は、28例(23%)から31例(25%)とあまり変わらないが、MS予備群(2項目陽性)が36%から47%へと増加した。

### 2. VATと腹囲、腹囲/身長比の関係、およびMSの関係

VAT60cm<sup>2</sup>未満ではMSの頻度は0%、60-100cm<sup>2</sup>では20%、100cm<sup>2</sup>以上で89%であった。即ち、VATとMSの強い関連が示された(図1)。

VATと腹囲は、有意な正の相関を示す(n=48、r=0.678、p<0.001)。VATと腹囲/身長比はやや弱いものの正の相関を示す(n=48、r=0.435、

p=0.002)。

腹囲別にMSの頻度をみると、腹囲の増加とともにMSの頻度は増加し(P<0.0005)、腹囲100cm以上の57%、にMSがみられた(図2)。腹囲/身長比では、0.5~0.55で14%に、0.6以上で32%にMSがみられた。インスリン抵抗性との関連を調べるために、HOMA-R別にMSの頻度を調べたところ、HOMA-Rの増加とともにMSの頻度は増加し、HOMA-R 7.0以上では71%にMSがみられた(P<0.0005)。

### 3. 診断後早期の小児2型糖尿病患者におけるMSの検討

診断時に検査できた2型糖尿病患者10人中7人がMSと判定された。肥満を伴う例ではMSは8例中7例(88%)と高率であった。

### 4. 腹囲と腹囲/身長比の分布(表1)

小5男子、中1男子、小5女子、中1女子の腹囲の分布をみると、各群の90 percentileは、それぞれ76.5cm、78.0cm、70.5cm、75.0cmであった。男女差が小5では6cm、中1では3cm認められた。また、年齢差が、男子で1.5cm、女子で4.5cm認められた。見方をかえると、腹囲80は小5女子を除き、90~95 percentileに相当した。小5女子では、97 percentileに相当した。

小5男子、中1男子、小5女子、中1女子の腹囲/身長比の分布をみると、各群の90 percentileは、それぞれ0.52、0.49、0.48、0.48であった。男女差が小5では0.04、中1では0.01認められた。また、年齢差が、男子で0.03であったが、女子ではなかった。見方をかえると、腹囲/身長比0.5は、小5男子を除き、90~95 percentileに相当した。小5男子では85 percentileに相当した。

### 5. トリグリセリドと血糖値の分布

小5男子、中1男子、小5女子、中1女子の血中トリグリセリドの分布をみると、各群の95 percentile値は、それぞれ184、166、177、174であった(表2)。この結果から食後採血の場合の基準として、トリグリセリドは、180 mg/dl(約

95 percentile)以上が妥当と考えられた。

食後血糖の基準は国際的なガイドラインを考慮すると、140 mg/dl以上とすべきと考えられるが、全体で0.04%(5人/11,636人)と非常に頻度が少なかった。

## D. 考察

平成17、18年度の報告で、私どもは肥満外来受診者において、腹囲はVATと関連し、腹囲の増加とともにMSの頻度が明らかに増加することを報告した。しかし、MSの判定において腹囲80cm以上のみを必須項目とすると、腹囲80cm以上の基準を満たさないが、他項目陽性のその他(判定困難例)が14%も出現したことから、腹囲は身長、年齢の増加に伴い増加することが問題であると報告した。

腹囲/身長比は腹囲と関連し、VATと正相関するが、腹囲とVATとの関係よりは弱い。しかし、腹囲/身長比は腹囲とは異なり、身長や年齢と関連しない。

海外では、90 percentile値を用いるということで成長による腹囲の変化に対応しようとしているが、それも煩雑であり、検診の現場では使えない。

平成19年度の研究結果より、集団の90 percentile値を1つの基準と考えとしても、小5、中1共に腹囲80cm、または腹囲/身長比0.5が妥当な基準と考えられた。

## E. 結論

腹囲80cm、および腹囲/身長比0.5は、IDFの基準をはじめ世界的に用いられている90 percentile値を用いるという考え方に照らしても妥当な基準と考えられた。

食後採血の場合の基準として、トリグリセリドは180 mg/d以上、食後血糖は140 mg/dl以上が妥当と考えられた。