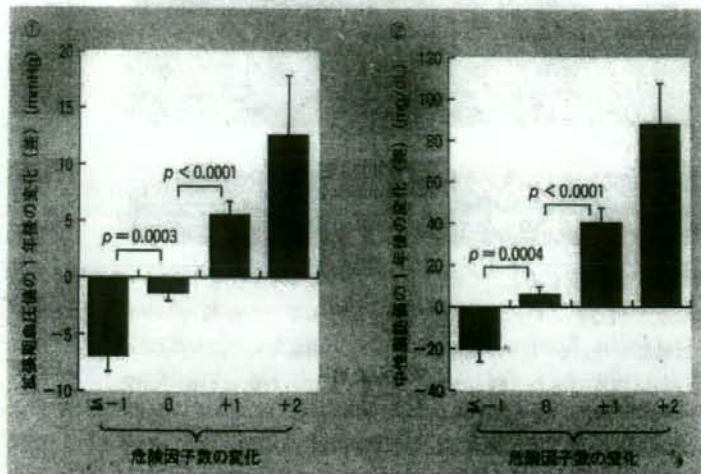


● 心血管危険因子総数の変化と個々の危険因子値の変化(差)との関係



初年度と1年後の心血管危険因子総数の差と1年間の拡張期血圧値(①)、中性脂肪値(②)の差をみると、どの危険因子の合併であっても、合併した危険因子総数が増加すると個々の因子値が悪化し、危険因子総数が減少すると因子値は軽快することがわかる。

(Yoshinaga M, et al. 2008^{*)})

ポリックシンドロームをもつことがどのような帰結を生むのかは今後の縦断的研究が必要である。しかし、心血管危険因子の集積がどのような病態をつくるかは推測可能である。

● 筆者は、6～11歳の小学生319人を1年間観察した結果を報告している^{*)}。どの危険因子の合併であっても、合併した危険因子総数が増加すると個々の因子値が悪化し、危険因子総数が減少すると因子値は軽快することがわかる(●)。メタボリックシンドロームの病態が共通したものであることを示唆していると考えられる。

■ 文献

- 1) 山田信博, メタボリックシンドロームとマルチブルリスクファクター症候群の相違. 日本医師会雑誌 2007; 136: S32-5.
- 2) Eberly LE, et al. Metabolic syndrome: Risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 2006; 29: 123-30.
- 3) Kannel WB, et al. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Framingham Study. Ann Intern Med 1979; 90: 85-91.
- 4) Yoshinaga M, et al. Association between the number of cardiovascular risk factors and each risk factor level in elementary school children. Circ J 2008; 72: 1594-7.

*3

解析方法

メタボリックシンドロームの診断基準は厚生労働省研究班(大岡班)の基準を用い、心血管危険因子として内臓肥満、高血圧、脂質異常、空腹時高血糖の4個とし、初年度と1年後の合併した心血管危険因子総数と1年後の個々の危険因子値の変化(差)を検討している。

メタボリック
シンドローム

日本小児のメタボリックシンドローム

大嶋 誠

メタボリックシンドローム診断基準の要件

- 成人に対するメタボリックシンドロームの診断基準のうち、1999年にWHOにより提唱されたものはインスリン抵抗性を中心として構成されていた。その後公表されたいくつかの診断基準は内臓脂肪の増加、すなわち腹部肥満を重視している。わが国の成人に対する基準は、腹部肥満を必須項目とし、血清脂質、血圧、空腹時血糖のうち2項目が基準に該当する際にメタボリックシンドロームと診断される。
- 小児のメタボリックシンドロームは小児期における病変を診断するのみならず、成人への移行も視野に入れる必要があり、各項目は成人の基準と整合性を有することが求められる。
- 基本項目である腹囲の値は、小児期においては年齢により変動することから、これを勘案した基準が必要となる。これまでの研究から小児では90パーセントイル値を基準とする考えが多い。
- 成人においても腹囲は各国により民族的特性に基づき、独自に設定することが提唱されており、わが国においても日本人小児のエビデンスから決定されるべきである。

腹囲^{*1}の基準と内臓脂肪^{*2}

- 小児(6~15歳)における腹囲については、各国で差異があるため日本人におけるエビデンスに基づき検討がなされてきた。
- 各種のリスクが増加する内臓脂肪面積については、わが国の小児における検討では60cm²で代謝系などの異常値が出現し、それは男女ともに腹囲約82cmに相当している。
- 年齢的には異常値の出現についての検討では11歳以後で異常の増加が著明であったが、少数ながら低年齢でも認められる。
- 標準体重者で腹囲の90パーセントイルは11歳以後では男子80cm、女子79cmであった。これらのエビデンスは男女ともに80cmが良好な基準値となる可能性を示すものである。
- 各年齢の腹囲の平均値+SDは身長×1/2と類似の変動を示す。10歳以下ではこの値が基準として使用可能である。
- 11~15歳における80cmに匹敵する特異性、感受性はないものの、75cmはそれ以前の年齢における基準として使用可能である。

その他の項目の基準値

- 脂質についてはわが国小児の検診結果を基本にして設定された。
- 中性脂肪は90パーセントイルの値が基準値として適当であると考えられた。

*1 小児の腹囲計測法

日本人小児の腹囲測定法は成人に準ずることとなっている。A(臍位)とB(肋脊弓下縁と前鋸骨稜上縁の中間)のうち、原則としてA(臍位)を用いる。立位で膝を下げた姿勢で、呼吸の終期に0.1cm単位で計測する。食後は避けメジャーが水平になるように注意する。やむをえず膝丈(1枚)で測定する場合は適宜修正する。

*2 内臓脂肪の評価はメタボリックシンドローム診断の基本的要件とされるが、CTスキャンなどによる直接的な方法は制約があるため広く行うには困難がある。したがって腹囲による評価が一般的に行われるが、これは排便であり医療機関のみならず広い範囲で使用が可能である。

- 男女差は明確ではなかったため、同一の基準がより有用性が高いと判断された。
- HDL-Cは5パーセント値に基づき基準値を設定した。
- 血圧は、正常高値血圧を基準とするのが成人を含め基準として有用であると考えられる*3。

空腹時血糖

- 血糖値については採血時刻についての検討も必要である。
- 空腹時採血が必要な点は小児の検査においては若干の制約となるが、食後の著しい上昇を考慮すると当面は空腹時採血で表れた結果で判定することとした。
- 食後血糖の上昇度や血漿インスリン濃度を測定すると、より詳細な解析が可能となるが、空腹時血糖値による評価がメタボリックシンドロームにおいては一般的である*4。
- 血糖値については比較的に民族差が少ないと考えられ、糖尿病に関連する基準も世界的に共通のコンセプトで設定されている。以前は空腹時血糖値の基準を110mg/dLとするのが一般的であった。最近の米国糖尿病学会の基準は空腹時血糖値を100mg/dLに設定している*5。

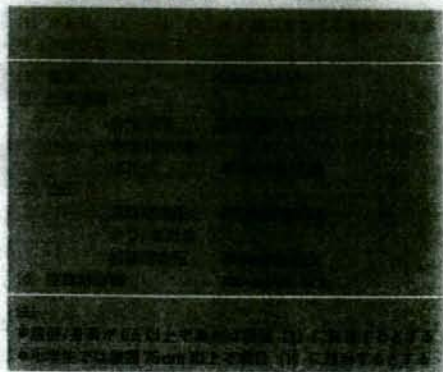
厚生労働省研究班の小児期メタボリックシンドロームの診断基準

- 厚生労働省研究班*6により、2007年度末に診断基準が提示された(①)。
- #### 日本人小児のエビデンス
- 各国の研究者がそれぞれの国におけるエビデンスに基づき基準を設定することが試みられている。
 - 腹囲については、小児では75パーセント値を基準とする研究者もあるが、90パーセント値が基準として用いられることが多い*7。
 - 成人においては異常をもたらす腹囲として男性85cm、女性90cmが基準とされている。わが国の基準はこの方向からも検討がなされている*8。

参考文献

- 1) 大関武彦. メタボリックシンドロームの概念と実践. 大関武彦, 藤枝重二編. 小児のメタボリックシンドローム. 東京: 診断と治療社; 2008. p.2-10.
- 2) Ohzeki T, et al. Criteria for metabolic syndrome in Japanese children and adolescents. *Pediatr Int* (submitted)
- 3) Cook S, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
- 4) Chi CH, et al. Definition of metabolic syndrome in preadolescent girls. *J Pediatr* 2006; 148: 788-92.
- 5) Amemiya S, et al. Metabolic syndrome in youths. *Pediatr Diabetes* 2007; 9 (Suppl): 48-54.
- 6) Okada T, et al. New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: The nationwide study. *Pediatr Int* 2002; 44: 596-601.

●小児期メタボリックシンドロームの診断基準(6~15歳)(厚生労働省研究班, 2007年度最終案)



HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol

*3 小児の血圧も各国で差異があると考えられ、それぞれの国々での基準の設定が必要である。

*4 小児においては空腹時採血が成人に比し困難なことが多いが、現在までのエビデンスからは空腹時血糖値により検討することが原則であろう。

*5 この値についての検討により妥当性が報告され、現在ではこれを基準とする研究者が多い。

*6 小児期メタボリックシンドロームの概念・診断・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究。

*7 わが国の基準である80cmは中学生における90パーセント値であり、国際的な検討においても整合性が保たれている。この方法での基準は、小児における分布を把握し、そこから逸脱するものを異常な増加として評価しようとするものである。

*8 わが国の小児においては腹囲82~83cm以上で代謝異常などの出現が高くなることから、小児の肥満症についての解析によっても明らかとなっている。すなわち標準の上限は80cmであり、異常の下限は82cmと考えられる。

※1
従来、動脈硬化による脳血管障害や心臓血管などの臓器症状を (cardio-)vascular syndrome と総称していたが、その原因となっている代謝異常を“vascular”との対比から“metabolic” syndrome (代謝症候群) とよんだのが習慣である。メタボリックシンドロームの診断基準には、内臓脂肪の増加とそれによって出現した代謝異常の指標が取り入れられている。日本の成人については、2005年に内科学会が合同で「日本人のメタボリックシンドローム診断基準」を策定した。

※2
文部科学省学校保健統計調査によれば、1970年には12歳児童の肥満率は約3%であった。そして、その30年後の2000年に40歳代になった彼らは、その数値の約25%が肥満を呈している。ところが、2000年の報告では12歳児童の肥満率は約10%に増加している。このままの傾向が続けば、次の30年後には40歳代成人の肥満率はアメリカと同様に非常に頻度の高い数値になることが予測される。

※3
言い換えれば、多くの健康な肥満小児のなかには、将来、動脈硬化へ進展しそうな萌芽をもっている児を見つけたして、より適切な保健指導・治療を行う、という概念に基づいた方策である。

●肥満とメタボリックシンドローム



診断基準の策定 を受けて

- 2008年春からは、40歳以上成人について特定健診・特定保健指導が必須となり、国全体で肥満・メタボリックシンドロームの抑制に取り組むことになった。
- 成人のメタボリックシンドロームへの保健指導を続けていても、心血管障害を減らせないことがしだいにわかってきた^{※2}。成人肥満・メタボリックシンドロームの予防には小児期での対応が必須であることが明らかになりつつある。
- 成人肥満の増加を小児期のあいだに食い止めるために、小児保健・医療の分野では種々の活動がなされた。
 - ・1980年代には「小児期からの成人病予防」をスローガンに社会啓発が進み、2001年には疾病としての小児肥満症が定義された。
 - ・2007年3月には、厚生労働省研究班(大関班)により、日本人小児のメタボリックシンドローム診断基準が公表された。これは、成人後の生活習慣病発症を防ぐために、小児のうちにメタボリックシンドロームを見つけたして早期に介入する、という目的をもって策定されたものである^{※3}。

小児のメタボリックシンドロームの頻度

- 日本人小児のメタボリックシンドローム診断基準の策定に際して、または策定された後に、小児のなかで、あるいは小児肥満のなかで、メタボリックシンドローム診断基準に合致するものの割合がどの程度であるかについて種々の報告がなされている^{1,2)}。
 - ・小児集団のなかから肥満を抽出して健診を行う肥満健診や生活習慣病健診の受診者のなかでは、メタボリックシンドロームの頻度は、男児で6.9%、女児で2.0%(玉井, 高谷)、男児で9.0%、女児で10.0%(吉永)、男児で12.0%、女児で6.5%(内山, 菊池)、男児で26.0%、女児で10.0%(杉原)、男女で7.6%(朝山, 土橋)、男女で22.0%(長嶋, 渡島)、などと報告されている。
 - ・一般小児集団のなかで調査した報告では、メタボリックシンドロームの頻度は、1.9%(岡田, 原)であった。
- 以上を総合すると、概数として、一般小児集団のなかの約1~2%の児がメタボリックシンドロームに該当し、肥満健診や生活習慣病健診でスクリーニングされた対象のなかの約10~25%がメタボリックシンドロームに該当すると考えることができる(①)。

小児医療におけるメタボリックシンドローム

- 小児のメタボリックシンドローム診断基準の策定後には、入院・外来での小児肥満患者の取り扱い・治療方針の決定について、大きな変化が観察されている^{*)}。
- メタボリックシンドロームの用語が一般化し、小児メタボリックシンドロームが診断できるようになってからは、該当する肥満小児とその家族には、将来の心血管病高リスク群としての自覚をもたせたいという積極的なアプローチが可能になった。
- 現在のところ、小児のメタボリックシンドロームは、成人肥満症のように“疾病”として保険適用されるものではない。成人の心血管病を減らすためには小児のメタボリックシンドロームを減らすしか方法がないことを考慮すると、今後は、小児のメタボリックシンドロームに広い意味での疾病としての意義をもたせて、医療との親和性を増すことが必要と考えられる。

学校保健とメタボリックシンドローム

- メタボリックシンドロームのための健診である40歳以上の特定健診・特定保健指導は、保険者や市町村がその実施主体となっている。ところが、メタボリックシンドロームの小児に対して、誰が健診して、誰が保健指導すべきなのかについては、現状では成文化された規則はない。
- 医療機関を受診するメタボリックシンドローム患児は例外的なので、ほとんどのメタボリックシンドローム患児は、健診などの機会がない限り発見されることはない。
- メタボリックシンドロームを呈するのは、小児のなかでも学童期以降なので、乳幼児を扱うことの多い保健所よりも、まず小学校や中学校でメタボリックシンドローム患児が見いだされることが多いと思われる。
- まだ規定のない小児のメタボリックシンドローム健診ではあるが、最近、非常に熱心に取り組んでいる、先進的な自治体や小・中学校、教育委員会を目にすることが多い。学校、医療、行政のそれぞれが、子どもの将来のために協同して動き出すことが肝要である。

文献

- 1) 大岡武彦編、厚生労働省科学研究「小児期の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18年度総合研究報告書、2007。
- 2) 日本小児内分秘学会編、小児のメタボリックシンドローム。東京：診断と治療社；2008。

※4

図4
従来は、肥満小児への主なアプローチは、肥満とその合併症への対応であった。ところが、小児肥満では肥満合併症の発症頻度は低いので、合併症を呈していない自覚に乏しい肥満小児に対して将来の生活習慣病発症予防の観点から生活指導を行う、という図式がほとんどであった。

メタボリック
シンドローム

体重・体脂肪の変動

伊藤 剛也

肥満については「小児肥満の疫学」と「小児肥満と成人肥満」を、腹囲については「内臓脂肪の評価法」と「腹囲の計測法と評価」を参照していただきたい。

*1
body mass index (BMI)

・BMIは体重(kg)を身長(m)の2乗で除して求められる。
・Kaup指数と計算式は同じである。

*2
adiposity rebound

・Rolland-Cacheraらによって定義された用語で、小児においてBMIがいったん最小値を示した後、再び上昇する「お返し」を意味する¹⁾。
・この増加は体脂肪の増加を反映すると解釈されている。
・このリバウンドが若年で現れるほど成人した際、肥満になるリスクが増加する。

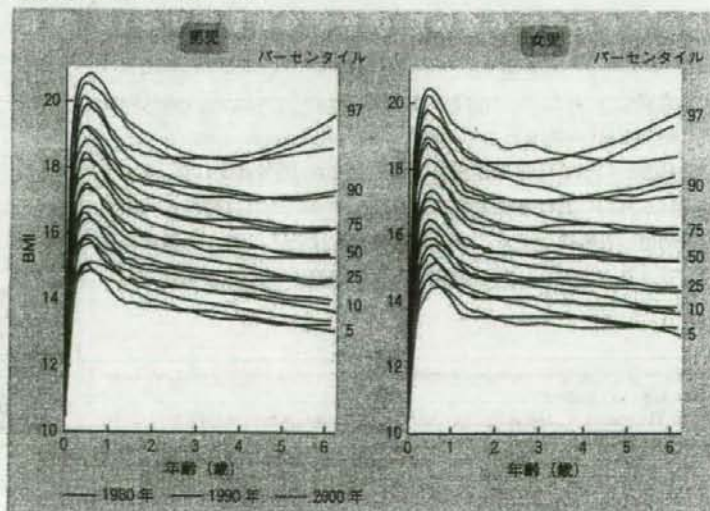
BMI からみた幼児期の体格の変化

- 10年ごとに実施されている厚生労働省乳幼児身体発育調査結果から描いたBMIパーセンタイル曲線を①に示す。
- 乳児期は男女ともに1980年から97パーセンタイル値が低下しており、集団としてはBMIの分布が狭くなった。
- 97パーセンタイル値をみると、1980年には3歳以降の上昇が顕著ではない。しかし、1990年および2000年では4歳以降の97パーセンタイル値の上昇が著しい。
- 乳幼児発育調査は横断調査ではあるが、adiposity rebound^{*2}の早期化を示唆する変化と考えられる。すなわちメタボリックシンドロームの増加を引き起こしうる集団が増加している。
- 5歳以降の5、10と25パーセンタイル値は2000年になって低下している。やせを示す幼児が増加していることを意味する。
- 5歳以降の50パーセンタイル値には変化がない。

13歳の平均的身長における体重分布

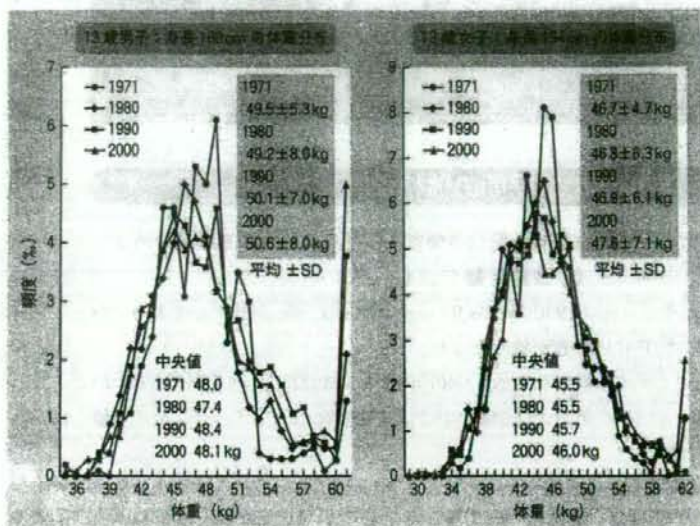
- 1971年、1980年、1990年と2000年の学校保健統計調査報告書から、13歳の平均的身長である男児160cmと女児154cmの体重分布を抽出し、類

① 乳幼児BMIパーセンタイル



(厚生労働省乳幼児身体発育調査結果より)

② 13歳の平均的身長における体重分布



(学校保健統計調査報告書より)

度を表す折れ線グラフを作成した(②)。

- 1971年以降過体重者が増加している。
- 一方で、やせを示す者が激増している。
- その結果として平均体重が増加し、標準偏差値が増加している。
- 最頻値を示す体重は軽くなり、その頻度が減少している。
- 中央値は大きな変化がない。
- 13歳で認めた変化は幼児期のBMIパーセンタイルの動向と同じ傾向である。

やせの増加は何を招くか

- 幼児期と学童期でみられるやせの増加は成人においては20～30歳代の妊娠期女性の平均BMIの低下として現れていると考えられる。
- この変化と軌を一にして低出生体重児の出生割合が10%前後になった。
- 低出生体重は子宮内における低栄養状態を意味する。それは諸種の代謝プロセスを儉約型へと変換させる。その状態で出生すると、豊かな環境においてメタボリックシンドロームを発症する危険が高い(Barker仮説)^{*3}。

文献

- 1) Rolland-Cachera MF, et al. Adiposity rebound in children: A simple indicator for predicting obesity. Am J Clin Nutr 1984; 39: 129-35.
- 2) Barker DJ, et al. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. BMJ 1993; 306: 422-6.

*3 Barker 仮説²⁾
 ・胎児期に低栄養状態であることが成人期における心血管障害のリスク因子となる。
 ・疫学データから導かれた仮説だが、動物実験のみならずヒトを対象とした諸種の研究により証明されつつある。

内臓脂肪の評価法

佐藤 幸一郎、大塚 誠

*1
内臓脂肪の評価は小児においても重要であり、適宜再評価していくことが望ましいと考えられる。

① 体脂肪量測定法

- 二重エネルギーX線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry : DEXA 法)
- インピーダンス法
- 皮下脂肪厚法
- 画像法 (CT 法、MRI 法、超音波法)

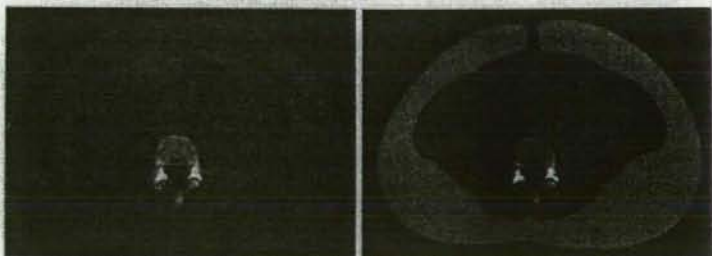
- 日本人小児のためのメタボリックシンドローム診断基準が、2007年に浜松医科大学小児科大関武彦教授を主任研究者とする厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業において策定された¹⁾。
- メタボリックシンドロームでは、体脂肪とくに内臓脂肪の評価が重要である^{*1}。
- 脂肪分布の測定に関しては、従来からさまざまな方法が試みられてきたが (①)、これらのうち、画像法による評価は基本的なものである。

CT 法

- 内臓脂肪の蓄積は、耐糖能、脂質代謝異常、高血圧などの動脈硬化因子と密接にかかわっていることが報告されている。脂肪の分布、とくに内臓脂肪の評価には、計測の精度からしても画像法が有用であると考えられる。
- 筆者らの教室では、CT 画像に脂肪分布計測ソフト (FatScan, N2 システム) を用い²⁾、内臓脂肪、皮下脂肪の計測を行ってきた。これは、皮下脂肪の CT 値をもとに腹腔内の脂肪を検知して、内臓脂肪面積をだすものである (②)。測定位置は成人同様に臍部で、腎臓が入っていない場所とする。
- 小児では中性脂肪、高インスリン血症、肝機能障害などと内臓脂肪との検討から、 60cm^2 以上を内臓脂肪蓄積としている³⁾。
- ソフトウェアを用いた計測操作は簡便であり、さらに普及していくと考えられる。DEXA 法は精密ではあるが、煩雑である。被曝の問題もあり、MRI による内臓脂肪評価法も今後検討されていくと考えられる。

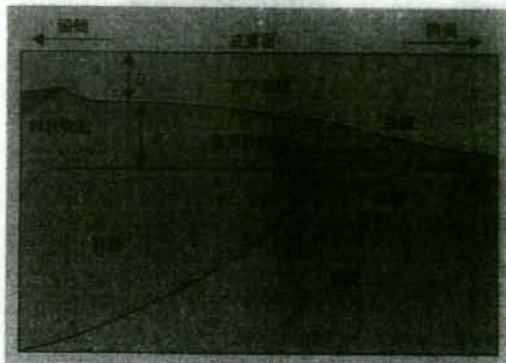
腹部超音波法

- 腹部超音波法による内臓脂肪の評価は、侵襲度の少なさから、治療に伴う

② CT 法による計測 (9 歳女児、臍囲 86.3cm)

① CT 画像。② 撮影した CT 画像を FatScan にて解析。ピンク色が皮下脂肪、赤色が内臓脂肪である。内臓脂肪面積 40.1cm^2 、皮下脂肪面積 236.3cm^2 。

⑤ 腹部超音波法による内臓脂肪の評価法



P: 腹壁前脂肪厚, S: 壁皮下脂肪厚

内臓脂肪および皮下脂肪の変動を日常的に知る目的で有用と考えられる⁴⁾が, CT に比べ評価が困難な例もある。

- リニア型のプローブを心窩部に垂直に当て, 白線に沿って剣状突起から臍までの縦走査を行い, P (腹壁前脂肪厚) と S (壁皮下脂肪厚) を測定する (⑤)。成人では P が内臓脂肪面積に, S が皮下脂肪面積と正の相関を示すことが報告されている。
- 治療経過中の内臓脂肪の変化をみるために有用である。

小児期の内臓脂肪の変動

- 内臓脂肪の蓄積は画像診断による内臓脂肪面積として評価される。これとの関連から腹囲が臨床的には有効な指標として用いられる⁵⁾。
- 内臓脂肪面積は小児期では年齢とともに変動する。10 歳以下では年齢的にもまだ内臓脂肪面積は低値を示し, 男女差も少ない。
- 15 歳以後では男女差がより明確となり, 男性では内臓脂肪が増加する。女性では皮下脂肪の増加が男性に比べ著しくなる。

■ 文献

- 1) 大関武彦ほか. 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・診断基準の確立および効果的介入に関するコホート研究」平成 19 年度総合研究報告書. 2008.
- 2) 中村 正, 善積 透. 糖尿病関連諸検査—測定法, 臨床的意義, 評価法—内臓脂肪検査 CT. 日本臨床 2008; 66 suppl 4: 592-6.
- 3) Asayama K, et al. Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: 208-13.
- 4) 武城英明. 糖尿病関連諸検査—測定法, 臨床的意義, 評価法—内臓脂肪検査 腹部超音波. 日本臨床 2008; 66 suppl 4: 587-91.
- 5) 大関武彦, 佐竹栄一郎. 小児のメタボリックシンドロームの診断基準と内臓脂肪. アディポサイエンス 2007; 4: 359-64.

内臓脂肪とメタボリックシンドロームにおけるメタボリックシンドローム

福田 明雄

*1

高 VLDL-TG 血症

VLDL-TG は VLDL 中に含まれる TG 成分であり、空腹時採血では、肝臓における VLDL 産生の重要な指標となる。TG の血中における割合は、正常からやや高値では VLDL 内のコレステロールと TG の比にて調節されるが、ある一定以上の高値の高 TG 血症に対しては VLDL 粒子自体の数を増やして対応すると考えられている。

*2

小型高密度 LDL (sdLDL)

LDL 粒子サイズは一定ではなく、高密度液体クロマトグラフィ (HPLC) による分類でも 4 種類 (large, medium, small, very small) に分類される。sdLDL は 25.5nm より小さいサイズの LDL 粒子群をさす。この粒子の割合が多いと、LDL 受容体への取り込みが悪化し LDL となり、また、血管壁への侵入が容易であるために動脈硬化が促進されやすい。

TG : triglyceride

HDL-C : high-density lipoprotein-cholesterol

VLDL-TG : very low-density lipoprotein-triglyceride

LDL : low-density lipoprotein

LPL : lipoprotein lipase

HL : hepatic lipase

FFA : free fatty acid

- メタボリックシンドロームの診断基準において、内臓脂肪蓄積を表す腹囲の測定は重要な位置を占めている。
- 内臓脂肪蓄積に関連した種々の代謝異常がもたらされるが、なかでも脂質異常は、高トリグリセリド (TG) 血症、低 HDL-C 血症、高 VLDL-TG 血症^{*1}、小型高密度 LDL (sdLDL)^{*2} という動脈硬化を促進するプロフィールを合併しやすいという特徴がある。
- これらの成因には、消化管の脂肪酸やアポタンパクの合成、カイロミクロンの異化、血管壁のリポプロテインリパーゼ (LPL) 活性、内臓脂肪から由来する遊離脂肪酸の肝臓における取り込みと VLDL の合成促進と肝臓からのその分泌、肝性リパーゼ (HL) の活性亢進などとインスリン抵抗性の因子が関係している。
- 小児のメタボリックシンドロームにおいては、これらの脂質異常のもとになる、とくに肥満に由来する遊離脂肪酸の増加と高 TG 血症が重要な役割を担っている。

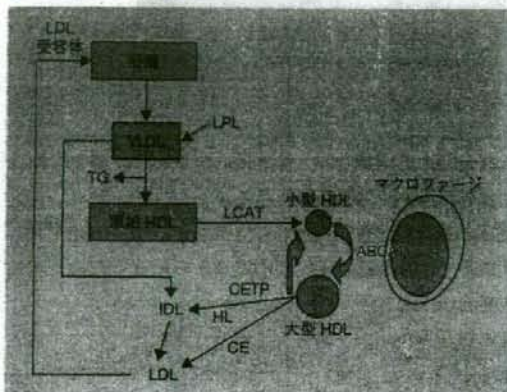
病態生理

メタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常と機序

高 TG 血症、VLDL-TG の増加、sdLDL の増加、低 HDL-C 血症

- 内臓脂肪蓄積により肝臓における内因性の VLDL 産生が亢進し、高 TG 血症を生じる。肥満者ではとくに、脂肪細胞から分解して放出される遊離脂肪酸 (FFA) が増加しており、肝臓における取り込みが亢進している。
- 高インスリン血症 (インスリン抵抗性) が存在すると、さらに肝臓における FFA の取り込みは促進され、肝臓におけるすべての脂質の基質のもとになる一価の不飽和脂肪酸の生成が増加し、VLDL の産生亢進につながっている。
- 低 HDL-C 血症と高 TG 血症とは切っても切れない関係にある。臨床的には肝臓から分泌される VLDL のような TG リッチリポタンパクが増加すると、または LPL 活性が低下しても同様に TG リッチリポタンパクは増加するが、このために次に述べる HDL の産生メカニズムが障害され、結果的に低 HDL-C 血症がもたらされるのである。
- メタボリックシンドロームでは、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインのなかの複数の炎症性サイトカインが肝臓における VLDL の分泌を高めることがわかってきた。
- sdLDL の生成増加は、やはり高 TG 血症が関係している。高 TG では通常 VLDL は TG リッチとなり粒子サイズは大型化 (VLDL1) する。インスリ

① HDL 粒子の生成機序



HDL 粒子は肝臓および小腸で合成されるアポ A-I, アポ A-II およびカイロミクロンや VLDL が異化される過程で, 円盤状の原始 HDL として生成される。これは, レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) によりコレステロールエステル (CE) を中心部に集めた球状の成熟 HDL を形成し, ABCA1 (ATP-binding cassette transporter-A1) を介して細胞内のコレステロール成分を引き抜き, HDL 中の CE は CETP (cholesterol ester transfer protein) により VLDL, IDL, LDL へと転送され, さらに肝臓に搬送される。

ン抵抗性があるとこの大型粒子の数が増え, そこに HL 活性の亢進による異化が進み, 結果的にコレステロールに富んだ小さな LDL 粒子の産生が増加する。

HDL の産生低下

- HDL 粒子は細胞内のコレステロールを引き抜き, 肝臓に搬送する役割を担っている (①)。
- HDL が低下すれば, カイロミクロンや VLDL などの TG リッチリポタンパクの異化が障害され, HDL の生成の低下がもたらされることになる。

脂質異常への対応

- 基本的には, 小児期における場合には, 生活習慣の改善により内臓脂肪蓄積を減らし, インスリン抵抗性を改善する努力で, よく改善しうる例が多い。したがって, 薬物療法の対象となるものはきわめて少ないと考えられる。
- 遺伝的な内容の濃い家族性複合型高脂血症のように, 表現型としてメタボリックシンドロームとオーバーラップするものもあるので, 鑑別のために家族調査などが必要になることもある。

参考文献

- 1) Okada T, et al. Relationship of post-heparin hepatic and lipoprotein lipases to high density lipoprotein modulation in obese children. *Atherosclerosis* 2004; 172: 195-6.
- 2) Miyashita M, et al. LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 416-20.
- 3) Kuromori Y, et al. Switchover mechanism for very-low-density lipoprotein modulation of triglyceride handling. *Clin Chim Acta* 2007; 378: 219-21.

*1

小児の血圧測定法

小児の血圧測定は適切なサイズのマンシエットを選択することが大切で、水銀血圧計用として3~6歳未満は7cm幅、6~9歳未満は9cm幅、9歳以上は成人用(12cm幅)のマンシエットが市販されている。ただし、年齢より上腕周囲長や体格に合わせたほうがよく、ゴム製の幅が上腕周囲長の40%を超え、かつ長さの上腕周囲を80%以上取り囲むものを選ぶ。水銀血圧計では、コロトフ第I音を収縮期血圧とし、第V音を拡張期血圧とする。

*2

肥満成人で報告されているインスリン抵抗性症候群が肥満小児でもみられ、そのために血圧が上昇すると考えられる。最近では高度肥満小児が増加しており、彼らが一定の年齢に達した将来、わが国の心血管疾患がさらに増加するおそれもある。小児期からライフスタイルを改善し、肥満の予防や解消を図り、血圧を正常に保つ治療戦略と社会的な支援が必要である。

*3

Bogalusa Heart Studyでも、肥満小児における高血圧の頻度は収縮期高血圧で4.5倍、拡張期高血圧で2.4倍であると報告されており、肥満の増加が高血圧の頻度にも関係する。

- わが国における三大死因は、悪性新生物、虚血性心疾患および脳血管障害であり、悪性新生物以外は動脈硬化が原因となる。
- 小児の高血圧^{*1}は肥満に伴うことが多く、さらに肥満と高血圧のいずれも主要な動脈硬化危険因子である。動脈硬化は小児期から始まるため、早期から一次予防を行う必要がある^{*2}。
- 本項では、肥満(メタボリックシンドローム)に伴う高血圧について最近の知見を含め概説する。

疫学

- アメリカにおいて小児の肥満頻度は1960年代から1990年代にかけて5%から11%に増加し、しかも高度肥満が増えている¹⁾。肥満小児における高血圧(とくに収縮期高血圧)のリスクは3~4倍高く、肥満の増加は高血圧の増加に結びついている^{1)*2}。
- アメリカで8~17歳までの小児を1988~1994年(3,496人)と1999~2000年(2,086人)に調査した成績では、肥満小児の頻度は11.7%から16.3%に上昇し、収縮期血圧は1.4mmHg、拡張期血圧は3.3mmHg高かった²⁾。血圧上昇の一因として、肥満小児の増加があげられている。
- 筆者らが行っている小児肥満健診における身体計測値と合併症の頻度を①に示す³⁾。
- 筆者らが行っている血圧健診における体格と血圧との関係を②に示す³⁾。

乳幼児期の成長と血圧

- これまでの生活習慣病対策は生活習慣だけが問題視されてきたが、近年、起源を胎生期の栄養状態に求める成績が多く報告されている。
- 乳児期における栄養法や乳幼児期において成長を促進させる要因も、将来の生活習慣病発症に大きく影響する可能性が指摘されている。
- 低出生体重児は、将来、高血圧になりやすいことが明らかにされている。低出生体重児は乳幼児期にしばしば体重が急速に増加(catch-up)するため、この急速な体重増加が成人以降の高血圧の原因になる可能性も指摘されている。
- 幼児肥満が成人肥満に移行しやすいことも成人の血圧上昇にかかわっている可能性がある。
- 人工乳で育てられた低出生体重児は母乳群より13~16歳時の平均血圧が有意に高値を示したという報告などがあり、高血圧に関しても母乳が予防効果を示すようである。

① 小児肥満健診受診者における身体測定値および各合併症の頻度

項目	人数	肥満	腹囲増加	高ALT血症	低HDL-C血症	高LDL-C血症	高TG血症	耐糖能異常
人数	696	49.3(%)	70.3(%)	43.4(%)	5.6(%)	19.1(%)	30.4(%)	10.3(%)
割合	330	42.7	52.4	23.3	6.1	14.8	30.0	1.7
割合	366	73.3	70.3	60.7	5.0	13.4	30.4	8.6

高度肥満：肥満度+50%以上、腹囲増加：80cm以上、高ALT血症：30IU/L、低HDL-C血症：<40mg/dL、高LDL-C血症：≥140mg/dL、高TG血症：≥120mg/dL、耐糖能異常：FBG≥110mg/dL、あるいは随時、2時間値≥140mg/dL、あるいはHbA_{1c}≥5.5%、高インスリン血症：≥15μIU/L
対象とした男子は約半数が高度肥満で、70.3%に腹囲増加(80cm以上)を認め、女子は約4割が高度肥満で、52.4%に腹囲増加を認めた。合併症(代謝異常)は、男子はALT異常の頻度が最も高かったが、女子は高インスリン血症の頻度が最も高かった。(菊池 透ほか、2004¹¹⁾)

② 肥満の程度による高血圧と正常高値血圧の頻度

性別	肥満程度	n	収縮期血圧			拡張期血圧								
			正常高値血圧 (%)	正常血圧 (%)	高血圧 (%)	正常高値血圧 (%)	正常血圧 (%)	高血圧 (%)						
男子	やせ	76	73	96.1	3	3.9	0	0.0	74	97.4	2	2.6	0	0.0
	正常	2,588	2,532	97.8	42	1.6	14	0.5	2,541	98.2	42	1.6	5	0.2
	肥満	335	343	98.8	39	9.9	13	3.3	383	97.0	11	2.8	1	0.3
	軽度肥満	193	177	91.7	13	6.7	3	1.6	188	97.9	4	2.1	0	0.0
	中等度肥満	166	137	82.5	22	13.3	7	4.2	156	93.2	7	4.2	1	0.6
	高度肥満	35	29	80.6	4	11.1	3	8.3	30	100.0	0	0.0	0	0.0
合計	3,058	2,945	96.4	84	2.7	27	0.9	2,896	94.7	55	1.8	6	0.2	
女子	やせ	109	106	97.2	3	2.8	0	0.0	98	89.9	10	9.2	1	0.9
	正常	2,812	2,732	97.2	68	2.3	14	0.5	2,743	97.5	64	2.3	5	0.2
	肥満	300	258	85.3	29	9.7	15	5.0	257	85.7	9	3.0	4	1.3
	軽度肥満	181	147	81.3	9	5.0	5	2.8	156	86.2	3	1.9	2	1.1
	中等度肥満	107	90	84.1	11	10.3	6	5.6	102	95.3	3	2.8	2	1.9
	高度肥満	32	19	59.4	9	28.1	4	12.5	23	71.9	3	9.4	0	0.0
合計	3,221	3,004	93.3	85	2.6	29	0.9	2,879	89.7	57	1.8	7	0.3	

やせ：肥満度 ≤ -20%、正常：-20% < 肥満度 < +20%、軽度肥満：+20% ≤ 肥満度 < +30%、中等度肥満：+30% ≤ 肥満度 < +50%、高度肥満：+50% ≤ 肥満度
収縮期血圧をみると、肥満小児は3~5%が高血圧、約10%が正常高値血圧であり、肥満のない小児と比べ明らかに血圧異常の頻度が高かった。さらに、肥満の程度との関係では、軽度肥満では正常高値血圧が増加し、中等度~高度肥満になると高血圧の頻度が増加した¹¹⁾。一方、拡張期血圧は正常体格者とあまり差がなく、これは従来からの報告に一致する。(菊池 透ほか、2004¹¹⁾)

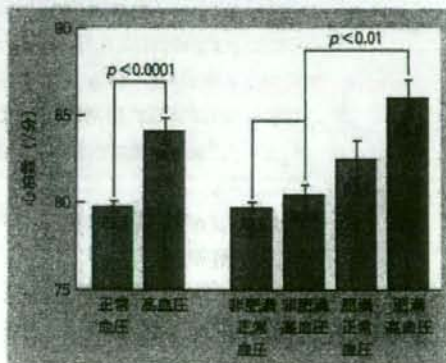
④ 小児の高血圧基準値、正常高値血圧
日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2004では、それまでに報告された小児の血圧値の95パーセンタイル値以上を高血圧、90パーセンタイル値に相当する血圧を正常高値血圧と設定した。ちなみに小児のメタボリックシンドローム診断基準における血圧基準値は、小学校高学年の正常高値血圧を採用している(●)。

③ 小児・思春期の高血圧および正常高値血圧判定基準

年齢	高血圧		正常高値血圧	
	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
幼児	≥120	≥70		
小学生	≥130	≥80	≥120	≥70
	≥135	≥80	≥125	≥70
中学生	≥140	≥85	≥130	≥70
	≥135	≥80	≥125	≥70
高校生	≥140	≥85	≥130	≥75

(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：日本高血圧学会編、高血圧治療ガイドライン2004。東京：日本高血圧学会；2004。p.75-8)

⑤ 思春期小児における体重と血圧に基づいた心拍数



(Sorof JM, et al. 2002¹²⁾)

血管病変とその
評価法

IMT

血管病変の評価

藤 光彦

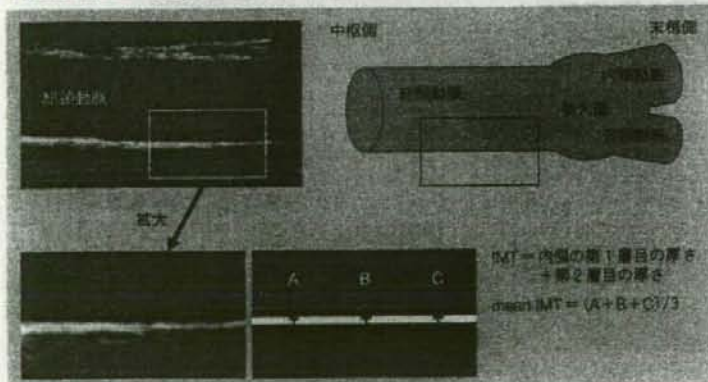
IMT とは

- 血管エコー B モード法で測定した内膜中膜複合体厚 (IMT) は、アテローム硬化を反映する代表的な早期動脈硬化の指標である^{*1}。
- 頸動脈はアテローム硬化の好発部位で、成人における頸動脈 IMT は、全身の動脈硬化を反映し、虚血性心疾患や脳血管疾患との関連性が高く¹⁾、心血管イベントの予測因子としても有用といわれている²⁾。

測定のポイント、結果の判定法

- 被検者を仰臥位にし、7.5MHz 以上の周波数のリニアプローブを用いて、B モード法で総頸動脈の短軸像を描出し、総頸動脈起始部から頸動脈洞、内頸動脈、外頸動脈にかけて走査して位置関係を把握した後、総頸動脈から頸動脈洞の部分の長軸像を描出する。
- 正常な頸動脈は血管腔から近い順に、エコー輝度が高く薄い第1層、輝度が低く薄い第2層、輝度が高く厚い第3層から成る構造物として描出される。IMT とは第1層目と第2層目の厚みを合計したものである。
- IMT の評価には血管壁の遠位側 (体表面から遠いほう) を用い、キャリパーを leading edge に正確に合わせて測定する (①)。
- 一般に動脈硬化が進行すると IMT は肥厚するが、正常な場合でも IMT は加齢とともに徐々に肥厚する。IMT の正常値は 1.1mm 未満である。
- IMT の評価法にはさまざまな方法がある^{*2}。
- 筆者らが小児の頸動脈エコー検査を施行する際には、右総頸動脈分岐部の約 2cm 中極側とその前後 1cm の部分の 3 点で IMT を測定し、それらの平

① 総頸動脈エコー図と intima-media thickness (IMT)

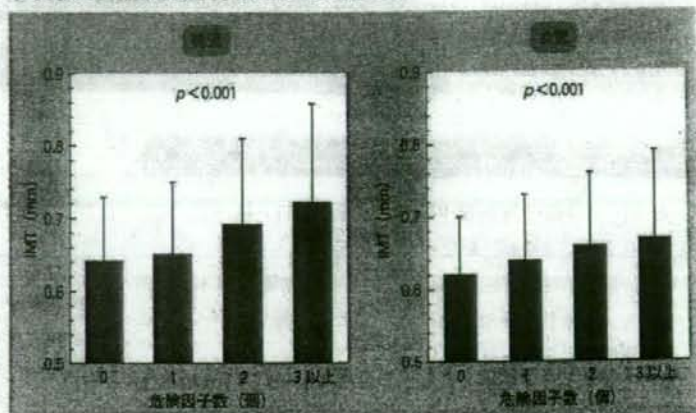


IMT : intima-media thickness

*1
血管エコー法で得られた IMT は、病理学的に評価した実際の内腔中膜複合体の厚さによく相関する。頸動脈エコー検査は簡便で非侵襲的であり、IMT は定量的や再現性に優れているため、動脈硬化のスクリーニング検査として汎用されている。

*2
IMT の評価法
成人に対する頸動脈エコー検査における IMT の評価法は、完全には標準化されていない。代表的な評価法として、日本脳神経超音波学会によるガイドライン^(案)、早期動脈硬化研究会ガイドラインがある。後者は web 上で閲覧可能である (<http://www.imt-ca.com/>)。

● 小児期の動脈硬化危険因子集積数と成人後の IMT



対象：2,229人のフィンランド人、棒グラフは平均値、エラーバーは1標準偏差
12～18歳時に診断された動脈硬化危険因子の集積数と、21年後の総頸動脈 IMT の平均値との関係について検討

注) 動脈硬化危険因子：高 LDL-C 血症 (80th 以上)、高血圧 (SBP が 80th 以上)、肥満 (BMI が 80th 以上)、喫煙習慣あり

(Raitakari OT, et al. 2003⁴⁾ から作図)

※3

動脈硬化は一般に、血管内皮機能障害に始まり、血管壁の stiffness が亢進し、次いで IMT が肥厚してプラークが形成され、ついには狭窄や閉塞をきたす。学童期の肥満やメタボリックシンドロームでは、血管内皮機能障害や stiffness の亢進は存在するが IMT の肥厚は認められないとする報告が多い¹⁾。

均値を mean-IMT として評価している。そして、プラークが観察される場合は、成人で施行されている評価法に準じて計測を行う。

- 小児の場合には、家族性高脂血症や慢性腎疾患で透析療法中の患者を除き、たとえメタボリックシンドロームと診断された例でも、著明な IMT の肥厚や隆起性病変であるプラークが観察されるケースはほとんどない⁴⁾。

EBM 情報

● Salonen らは、1,224 人の成人男性を対象に総頸動脈の max-IMT と動脈硬化危険因子との関連についての横断的研究を行い、年齢、血圧、糖尿病、LDL-C、喫煙習慣、虚血性心疾患の既往歴と max-IMT とのあいだに強い相関があったと報告している¹⁾。

● Raitakari らは、3～18 歳の 2,229 人のフィンランド人を対象として、小児期の動脈硬化危険因子の集積数が 21 年後の頸動脈 IMT に及ぼす影響を検討し、12～18 歳時の動脈硬化危険因子の集積数が多いほど、21 年後の IMT が有意に肥厚したと報告している⁴⁾。

事例

● Wunsch らは 8～9 歳の 56 人の肥満外来通院中の小児に対して減量指導を行い、1 年後の BMI (body mass index) の減少と IMT の変化について報告している。

● 肥満小児は、年齢をマッチさせた非肥満小児と比

較してベースラインの IMT は厚く、減量に成功した群では IMT が薄くなったという⁵⁾。この結果は、肥満小児の IMT 肥厚は可逆的であることを示唆している。



アドバイス

- 成人では肥満が原因では、早期動脈硬化の指標としても汎用されている。
- メタボリックシンドロームの指標が当てはまると、将来 IMT 肥厚をきたすため、定期的に評価する必要がある。
- 大部分の小児期メタボリックシンドローム児は、いまだ IMT 肥厚が生じていない段階にある。

■文献

- 1) Salonen R, et al. Determinants of carotid intima-media thickness : A population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991 ; 229 : 225-31.
- 2) O' Leary DH, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 14-22.
- 3) 原 光彦ほか. 小児メタボリックシンドロームにおける血管病変. *Adiposience* 2007 ; 4 : 405-9.
- 4) Raitakari OT, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA* 2003 ; 290 : 2277-83.
- 5) Wunsch R, et al. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 2334-40.

血管病変とその
評価法stiffness β

血管病変の評価

原 光彦

stiffness β とは

- stiffness β は、血管の物理的特性（硬さ・軟らかさ）を表す代表的な指標である。
- 摘出血管を用いて実験的に血管内圧を徐々に高めていくと、S字状の曲線が得られる。血管壁が軟らかいと血圧上昇に応じて血管径が大きく変化し、血管壁が硬いと血圧上昇に伴う血管内径の変化が少なくなる^{*1}。このS状曲線の中ほどの直線部分（比例関係のある部分）に注目して考案された血管弾性指標が容積弾性率であるが、血圧の絶対値の影響を受けるため、推定式に改良を加えて血圧の影響を受けにくくしたものが stiffness β である。
- stiffness β は、血圧と収縮期・拡張期の血管径から算出され、血管壁が硬いほど高値を示す。

測定のコツとポイント、判定法

- stiffness β の測定に最適な血管は総頸動脈である。被検者を仰臥位にして10分間の安静確保の後、7.5MHz以上の周波数のリニアプローブを用いて、総頸動脈の長軸像を描出する。内頸動脈と外頸動脈との分岐部の約2cm 中枢側の血管壁が良好に描出できる部位で、収縮期血管径 (D_s) と拡張期血管径 (D_d) を測定する。右上腕で血圧 (SBP, DBP) を測定し、①に示した式を用いて stiffness β を算出する。

*1

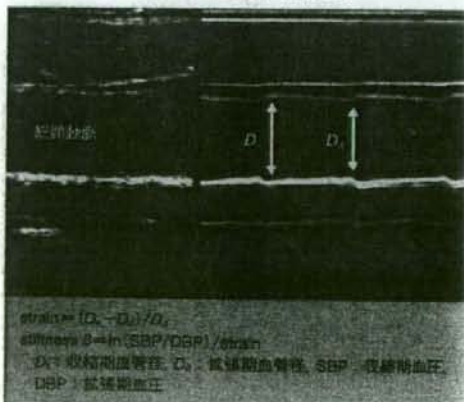
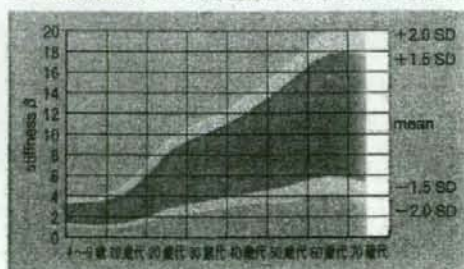
この関係はゴム弾性特性とよぶれ、次の条件を満たす場合に成立する。

- ① 血管壁が薄い（プラークやアテロームがあると成立しない）
- ② 血圧の絶対値に依存（拡張期血圧が高いと容積弾性率は見かけ高値となる）
- ③ 血管壁は均一と仮定（実際は内脈、中脈、外脈の3層構造である）

このなかで、臨床上也も問題となるのは②であるが、stiffness β を用いれば問題とはならない。

CAVI

心拍動によって生じる血管内径変化を連続記録すると、脈波にきわめて類似した波形が得られる。脈波伝導速度も血管壁の硬さの指標であるが、血圧の絶対値の影響を受けやすい。最近、脈波伝導速度から stiffness β を推定する方法 cardio-ankle vascular index (CAVI) が開発され、血圧の絶対値の影響を受けにくい血管弾性指標として成人領域で臨床応用されている。

① 頸動脈エコー図と stiffness β の算定式② 正常体格者における右総頸動脈 stiffness β の標準曲線

健康人の stiffness β は加齢とともに上昇する。■ は正常、□ は要注意、● は異常と判定する。

- 最近は、エコトラッキング法を応用した自動計測ソフト（Aloka 社 e-tracking システム）も開発され、0.01mm の精度で計測可能になった。
- stiffness β は加齢とともに生理的に上昇する。和田らは頸動脈エコー法で評価した健康成人の stiffness β を報告している¹⁾。
- ②に筆者らのデータと和田らのデータをもとに作成した stiffness β の標準曲線を示す。健康人の stiffness β は思春期に比較的急激に増大する。成人期には加齢とともに直線的に増加して、老年期にはほぼ一定となる。

EBM 情報

●成人では総頸動脈 stiffness β は、頸動脈硬化や虚血性心疾患の重症度を反映するといわれている²⁾。

●Tounian らは、高度肥満小児の頸動脈には、すでに stiffness β の亢進が認められたと報告し³⁾、Iannuzzi らは、100 人の小児に頸動脈エコーを行い、メタボリックシンドローム小児は非メタボリックシンドローム小児と比べ、IMT には差がないが、log stiffness β は高値であったと報告している⁴⁾。

IMT: Intima-media thickness

症例

当院小児科外来を受診した平均年齢 10.7 歳、平均肥満度 52.6% の肥満小児 30 例と、年齢をマッチさせた 41 例の非肥満小児に頸動脈エコーを施行して、IMT と stiffness β を測定した。同時に腹部エコー検査も行って腹膜前脂肪厚（内臓脂肪の指標）も評価した。結果は、IMT には差がなかつ

たが、stiffness β は肥満群が有意に高値を示し、stiffness β と内臓脂肪蓄積とのあいだには正相関が認められた⁵⁾。この結果は、日本人の学童でも、肥満（とくに内臓脂肪蓄積）によって頸動脈硬化が加速することを示唆している。



アドバイス

- メタボリックシンドロームが疑われる小児には、積極的に頸動脈エコー検査も施行して動脈硬化の評価も行う。
- stiffness β は、メタボリックシンドロームの基本病態である内臓脂肪蓄積と関連性が高い。
- stiffness β 測定は安静時が望ましいため、IMT 測定後に stiffness β の測定を行うとよい。
- stiffness β 値の判定の際には、加齢に伴う生理的变化を考慮する。

文献

- 1) 和田 高士ほか。超音波法による総頸動脈硬化度測定とその病理所見。脈管学 1991; 31: 601-6.
- 2) Hirai T, et al. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. Circulation 1989; 80: 78-86.
- 3) Tounian P, et al. Presence of increased stiffness of common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: A prospective study. Lancet 2001; 358: 1400-4.
- 4) Iannuzzi A, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. Am J Cardiol 2006; 97: 528-31.
- 5) 原 光彦ほか。肥満小児における早期動脈硬化の評価について—頸動脈エコー法を用いて。肥満研究 2006; 12: 25-30.

メタボリックシンドロームに起因する

メタボリックシンドローム

西永正夫、高橋秀人

TNF- α : tumor necrosis factor- α

IL : interleukin

*1

autocrine

オートクリン、オートクライン、ある細胞がサイトカインやレセプターを産生することによってさらにその細胞を刺激してそれらの産生を促すこと、自己分泌。(医学英和大辞典、第12版、南山堂より引用)

*2

paracrine

パラクリン、ある細胞から分泌される物質(ホルモンやサイトカイン)が隣接細胞に直接作用する機構(医学英和大辞典、第12版、南山堂より引用)

BMI : body mass index

CRP : C-reactive protein

hsCRP : high sensitivity CRP

*3

高感度 CRP

臨床的によく用いられる CRP 測定値の測定感度下限は従来 0.3mg/dL 程度であった。現在は多くの病院、検査機関の CRP の測定感度は 0.02~0.03mg/dL になっていると思われる。高感度 CRP の下限値は 51ng/mL (0.0051mg/dL) 程度であり、現在のさらに 10 倍近くの感度で調べられる。

*4

percent relative (body) weight

percent relative body weight は元東京女子医科大学の村田光範により提唱された性別年齢別身長別標準体重から算出される肥満度の英訳として使用されることが多い。

LDL-C : low-density lipoprotein-cholesterol

HDL-C : high-density lipoprotein-cholesterol

全身および脂肪組織の炎症との関連

- メタボリックシンドロームの源流は内臓肥満、あるいはインスリン抵抗性と考えられているが、全身および脂肪組織の炎症も深くかかわっていることが証明されてきた^{1,2)}。

脂肪組織と炎症

- 1990年代初め、obese mice では脂肪細胞での TNF- α 発現が増強していることが報告された。2000年代になると、培養細胞を用いた実験で、炎症性刺激は刺激されていない脂肪細胞だけでなく、近傍のマクロファージまで活性化して IL-6 や TNF- α 分泌を増加させることもわかった。この autocrine^{*1)}、paracrine^{*2)} な働きは肥満状態とくに増強されていることもわかってきた¹⁾。

肥満、心血管危険因子と全身炎症

- 1980年代から BMI 値と白血球数が比例することに気づかれていた。また成人では low grade の炎症反応と、肥満、心血管危険因子の集積、インスリン抵抗性と相関することが報告されるようになった^{1,2)}。
- 肥満を解消すると、流血中の IL-6、CRP、TNF- α が減少することもわかってきた。そのなかで高感度 CRP^{*3)} は、成人におけるインスリン抵抗性あるいはメタボリックシンドロームの存在あるいは出現を予測するよい指標であることが示されるようになった^{1,2)}。

小児における高感度 CRP と肥満

- 小児においても、肥満と高感度 CRP との関係はよく知られている。
- Hiura らは、平均 11 歳の 144 人の日本人男子(非肥満児童 58 人、肥満児童 86 人)を対象に単回帰分析を行うと、高感度 CRP は percent relative weight^{*4)}、収縮期・拡張期血圧、LDL-C、アポリポタンパク B と正相関を示し、HDL-C と逆相関を示したと報告している。さらに、重回帰分析を行うと、percent relative weight のみが高感度 CRP と有意な相関を示したと報告している³⁾。

小児の高感度 CRP とインスリン抵抗性

- Hiura らの報告後も、高感度 CRP と肥満との関係はよく報告されている。しかし、成人と異なり、高感度 CRP は小児のインスリン抵抗性のよい指標とはなっていない。

- Lambert らは、9, 13, 16 歳の 2,224 人のカナダ人小児 (男子 1,077 人, 女子 1,147 人) を対象に検討を行っている⁴⁾。高感度 CRP は男女とも BMI および空腹時インスリン値と強い相関をもっていたが、高感度 CRP と空腹時インスリン値との相関は BMI で調整 (adjust)^{*)}すると消失し、一方、高感度 CRP と BMI との相関はインスリン値で調整しても有意な関係が残ると報告している。
- Moran らは、10~16 歳の 342 人のアメリカ人小児 (男子 189 人, 女子 153 人) で検討を行っている⁵⁾。高感度 CRP は男女とも BMI, 空腹時インスリン値, インスリン感受性, 脂肪組成 (肩甲骨下皮下脂肪厚, 体脂肪率) と有意な相関をもっていたが、BMI で調整すると空腹時インスリン値, インスリン感受性, 脂肪組成との相関は消失したと述べている。また、BMI で調整した高感度 CRP 値は個々のメタボリックシンドローム指標の総数とも有意な相関は示さなかったと報告している。

高感度 CRP とメタボリックシンドローム

- 高感度 CRP 値とメタボリックシンドロームとの関係における小児と成人の差をみると、高感度 CRP は、成人において、かつメタボリックシンドローム発症過程において、良好な指標になることが推測される⁵⁾。

文献

- 1) Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-49.
- 2) Körner A, et al. New predictors of the metabolic syndrome in children: Role of adipocytokines. *Pediatr Res* 2007; 61: 640-5.
- 3) Hiura M, et al. Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. *Hypertens Res* 2003; 26: 541-6.
- 4) Lambert M, et al. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2004; 50: 1762-8.
- 5) Moran A, et al. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care* 2005; 28: 1763-8.

*5 調整 (adjust, adjustment)

ある変数 X が他の変数 Y と関連しているとき、かつ他の変数 Z (たとえば W) も Y と X と Y の関連を単変量解析でモデル化すると (たとえば $Y = a + bX$)、Y と関連すると考えられる Z, W の効果は X と Y との関連 (X の係数 b) もともに隠される (のなかに混入すると考えられる。この Z, W の影響を除去したあとの X と Y の関連を Z, W で調整後の X と Y の関連" という。具体的には多変量モデル (たとえば $Y = a + cX + dZ + eW$) と考え、X の係数 c をもとに関連性を論じる。調整の有無の差異は、 $dZ + eW$ の項の有無であり、この項があるために従来のモデルでは、X の係数 c は、Z, W を固定したとき X が 1 変化したときの変化量、すなわち Z, W で調整したときの X と Y の関連という解釈になる。具体例をあげれば CRP が BMI および空腹時インスリン値と関連している場合、多変量解析により空腹時インスリン値を固定したときの BMI と CRP の関連を明らかにできる。この関連を、空腹時インスリン値で調整したときの BMI と CRP の関連という (注: この例では BMI を固定したときの空腹時インスリン値と CRP の関連についても論じることができる)。