

200825066A

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シンドロームに対する効果的な
介入方法に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21年3月

主任研究者 大 関 武 彦

(浜松医科大学医学部教授)

はじめに

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する研究」は平成20年度から開始され、小児に視点を置き生活習慣病の予防や治療を目指している。メタボリックシンドロームは糖尿病や動脈硬化と関連する重要な概念となり、現代の医療における中心的な課題となっている。冠動脈疾患、脳血管病が発症するのは大部分が成人期であり、死亡原因となったりQOLの低下をもたらしたりすることから、その対策は成人を中心的になされ、これまでわが国においても循環器病学や代謝学を中心とする内科学、疫学などの研究者により優れた研究成果が報告されてきた。

メタボリックシンドロームは生活習慣病としての側面が大きく、介入においてはライフスタイルへのアプローチが必須である。成人のメタボリックシンドロームを後方視的に観察すると、そして小児期から成人期への移行を検討すると、小児における生活習慣の意義が極めて大きいとの指摘がますます多くなっている。その理由としては小児期が生活習慣確立のスタートラインであり、また社会的な変動や混乱を成人に比べより強く受けることなどがあげられよう。多くの国々における小児肥満の統計でも著しい増加傾向が報告され、我が国のみならず現代生活に伴う世界的な傾向である。

本年度はこの研究事業の構成員より重要な研究報告がなされ、小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法の確立に向けての大きな成果がえられた。この成果は小児のみならず成人の健康に大きく寄与することが期待され、今後の研究のより一層の発展が待たれる。

平成21年3月

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

「小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する」

主任研究者 大 関 武 彦

目 次

I 総括研究報告	大関 武彦 ……………	1
II 分担研究報告		
(1) 病因と高リスク群		
幼児期 BMI rebound と学童期の動脈硬化危険因子との関係に関する 出生コホート研究	有阪 治 ……………	5
極低出生体重児の乳幼児の BMI の変化	河野 由美 ……………	9
小児期メタボリックシンドローム発症予測因子の探索 —3歳時における出生体重別 Δ BMI の解析	中川 祐一 ……………	13
乳児期のアディポサイトカインの縦断的推移に関する検討	板橋家頭夫 ……………	17
肥満外来で処方できる、短期・双方向の動機づけプログラムの開発	花木 啓一 ……………	25
胎児期・新生児期の体重増加量と周産期指標の検討 —適切な乳汁栄養指導法の根拠として—	花木 啓一 ……………	29
(2) 病態と介入方法		
生活習慣病検診を受診した小学生の1年後の心血管危険因子合併数と 個々の心血管危険因子の値の変化に関する研究	吉永 正夫 ……………	35
肥満外来受診者における皮下脂肪優位型と内臓脂肪優位型の臨床的検討	杉原 茂孝 ……………	41
小中学生におけるメタボリックシンドローム、生活習慣病予防健診の 事後指導について、特に家族歴と身体活動の重要性について —東京都 S 区平成 19 年度より—	岡田 知雄 ……………	51
小児メタボリックシンドローム予防健診の効果 —過去3年間の健診結果の比較—	原 光彦 ……………	55
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 ：食後採血の場合の基準の検討	杉原 茂孝 ……………	61

(3) 介入と血管病変		
小児FMD評価法の標準化と基準値について	高谷 竜三	69
小児期のメタボリックシンドロームにおける高血圧と臓器障害の関連 ～小児肥満における尿中アルブミンと血圧との関連～	内山 聖	73
(4) 具体的な介入方法の検討		
生活習慣の改善のための健康教育	藤原 寛	77
腹囲自己測定を導入した強化チェックリストによる肥満児の治療効果	朝山光太郎	91
小児期のメタボリックシンドロームと小児肥満症の 管理・支援プログラムの作成について	村田 光範	95
小児肥満に対する各種教材を用いた栄養指導の効果に関する研究	村田 光範	105
乳児肥満の臨床	村田 光範	111
家庭用エクササイズ支援ゲーム機(Exergame)実施時における 肥満小児のエネルギー消費量	冨樫 健二	117
アメリカの学校での肥満介入プログラム	井上 文夫	125
小児のメタボリックシンドロームの介入の原則と ガイドライン作成へ向けて	大関 武彦	133

幼児期 BMI rebound と学童期の動脈硬化危険因子との関係に関する出生コホート研究

有阪 治¹, 市川 剛¹, 小嶋恵美¹, 小山さとみ¹, 志村直人¹, 西連地利巴²

獨協医科大学医学部小児科¹, 同 公衆衛生学²

研究要旨

本研究では、幼児期に将来の肥満やメタボリックシンドロームの発生の予想が可能かどうかを検討するために、BMI reboundの時期と12歳時の体格、脂質、血圧との関係を解析した。その結果、BMI reboundが早いほど12歳でのBMI、血圧、脂質異常の程度は強いという傾向が示された。また、BMI reboundが早い(3歳BMI > 1.5歳BMI)群では、男子は12歳で血圧が高くなるオッズ比が7.6、女子で動脈硬化指数が高くなるオッズ比は6.6であった。3歳健診のBMI (Kaup指数)が1歳6か月健診より増えている場合には、学童期に肥満や脂質異常、血圧上昇を伴い易いということを念頭におき、子どもや子どもを取り巻く家族の生活習慣を点検する意味があると考えられる。

A. 研究目的

幼児期に将来の代謝異常などのリスクを予想できれば、効果的な介入が可能になる。本研究では、幼児期に将来の肥満やメタボリックシンドロームの発生の予想が可能かどうかを検討するために、BMI reboundの時期と12歳時の体格、脂質、血圧との関係を解析した。今回は、BMI reboundの時期を2歳以下まで引き下げて解析した(前回は4歳以上で検討)。さらに、BMI reboundの時期を簡便に把握する方法として、1.5歳と3歳のBMIの比較をすることにより、12歳の時点で動脈硬化危険因子を持つリスクの予想が可能であるかを検討した。

B. 研究方法

対象は、出生コホート内で4か月、8か月、1歳および1.5歳以降12歳まで毎年健診を受けた271名(男子147名、女子124名)。BMI reboundはBMI値が最低値となる年齢と規定した。12歳で血圧、血清脂質・リポ蛋白(LDL-C, HDL-C, TG, ApoB)を測定した。まず、(1) BMI rebound

を2歳以下、3歳、4歳、5歳、6歳、7歳以降の6群に分け、BMI reboundの時期が異なる各群と、12歳のBMI、血圧、血清脂質・リポ蛋白との関係を単回帰分析した。次に、(2) BMI reboundを簡便に把握する方法として、3歳のBMIが1.5歳のBMIより大である(BMI reboundが早いと考えられる)場合と、3歳でのBMIが1.5歳でのBMIより小である場合(BMI reboundが遅いと考えられる)の2群に分け、各群と12歳時の動脈硬化危険因子との関係をジスティック解析した。

C. 結果

(1) BMI reboundが早いほど12歳でのBMI、脂質異常、血圧増加の程度は強いという傾向が示された(trend $p < 0.01$) (表1a,b)。(2) BMI reboundが早い(3歳BMI > 1.5歳BMI)群では、男子は12歳で血圧125/70mmHg以上となるオッズ比が7.6、女子で動脈硬化指数が2.5以上となるオッズ比は6.6とそれぞれ高値であった(表2)。

D. 考察

BMI減少が幼児期前半に起こらずに増加に転ずることが、インスリン抵抗性などのプログラミングなどを介して、肥満、血圧上昇、脂質異常につながる事が推察された。幼児期のBMI reboundの時期は12歳時のBMI、脂質、血圧と関連しており、1.5歳から3歳にかけてBMIが早く増加する場合には、12歳での肥満や脂質異常出現の頻度が高かった。

3歳健診のBMI (Kaup指数) が1歳6か月健診より増えている場合には、学童期に肥満や脂質異常を伴い易いということを念頭におき、子どもや子どもを取り巻く家族の生活習慣を点検する意味があると考えられる。

E. 結語

幼児期早期のBMIの増加が、学童期の肥満、脂質異常、血圧増加と密接に関連すること示された。将来のメタボリックシンドロームを予防するうえで、幼児期早期からの生活習慣の改善が重要であることの根拠が示された。

F. 参考文献

- 1) Arisaka O, Ichikawa G, Koyama S, Shimura N. Relation between low-density lipoprotein particle sizes and insulin levels in diabetes mellitus. J Pediatr (in press)
- 2) Arisaka O, Ichikawa G, Koyama S, Shimura N. Non-high density lipoprotein cholesterol level and low-density lipoprotein particle size. Acta Paediatr, (submitted)
- 3) Miyamoto K, Tsuboi A, Suzumura H, Arisaka O. Relationship between aortic intima-media thickening, serum IGF-I and low-density lipoprotein particle diameter in newborns with intrauterine growth restriction. Clin Pediatr Endocrinol (in press)
- 4) 有阪 治, 相川薫. 最近の国民栄養調査からみる小児の食生活と小児科医の対応. 小児内科 71:905-912, 2008
- 5) 志村直人, 市川剛, 小嶋恵美, 山崎弦, 有阪 治: 高度な代謝異常を合併し, 治療に難渋した2型糖尿病の女子例. The Lipids 19: 203- 207, 2008
- 6) 有阪 治. 子どもたちのための「食育」最新知識 肥満. 小児内科 40:1489-494, 2008

表1b BMI reboundの起こる年齢と12歳時の各因子との関係 (女子)

BMIリバウンドの年齢	n	BMI	TC (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
2歳以下	13	23.3 (5.9)	177.2 (28.3)	100.9 (31.2)	63.6 (11.0)	77.2 (41.5)
3歳	13	21.0 (2.2)	174.6 (28.0)	100.5 (23.7)	64.5 (12.2)	59.4 (30.7)
4歳	27	25.9 (4.2)	161.9 (15.8)	86.8 (17.0)	65.7 (18.0)	63.5 (27.8)
5歳	35	20.1 (3.2)	175.3 (18.9)	96.9 (15.2)	68.3 (9.9)	71.6 (23.5)
6歳	18	19.2 (3.1)	174.6 (27.2)	97.4 (25.5)	68.1 (15.1)	63.1 (22.6)
7歳以上	18	18.2 (1.7)	172.2 (27.4)	96.4 (21.8)	66.1 (11.5)	64.8 (34.9)
p for trend	124	p<0.0001	p=0.875	p=0.810	p=0.273	p=0.603

BMIリバウンドの年齢	n	AI	ApoB (mg/dl)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
2歳以下	13	1.9 (0.8)	88.3 (29.7)	112.4 (8.3)	64.0 (3.5)
3歳	13	1.8 (0.8)	85.5 (20.3)	107.1 (9.9)	61.1 (7.3)
4歳	27	1.6 (0.8)	88.4 (19.1)	105.9 (9.2)	61.0 (6.7)
5歳	35	1.6 (0.4)	82.7 (15.9)	106.6 (12.9)	64.8 (7.1)
6歳	18	1.6 (0.4)	78.4 (23.3)	107.7 (15.2)	59.7 (8.2)
7歳以上	18	1.6 (0.4)	74.7 (17.5)	110.1 (12.8)	62.6 (6.9)
p for trend	124	p<0.005	p<0.01	p=0.611	p=0.547

表1a BMI reboundの起こる年齢と12歳時の各因子との関係 (男子)

BMIリバウンドの年齢	n	BMI	TC (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
2歳以下	11	24.3 (6.3)	168.6 (27.1)	96.4 (21.9)	61.0 (12.1)	78.7 (25.7)
3歳	13	21.5 (3.6)	156.3 (19.8)	85.7 (16.3)	59.8 (11.1)	63.3 (26.0)
4歳	40	25.9 (3.6)	164.8 (28.8)	92.6 (26.8)	62.3 (11.7)	64.4 (21.2)
5歳	39	19.3 (2.1)	162.8 (26.3)	86.4 (18.6)	67.6 (13.7)	66.7 (20.3)
6歳	18	19.8 (3.8)	164.2 (24.7)	91.7 (21.7)	65.2 (13.3)	63.1 (16.8)
7歳以上	26	16.9 (1.5)	170.8 (33.2)	92.2 (27.9)	72.6 (13.8)	64.6 (21.8)
p for trend	147	p<0.0001	p=0.7951	p=0.5307	p<0.005	p<0.005

BMIリバウンドの年齢	n	AI	ApoB (mg/dl)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
2歳以下	11	1.8 (0.5)	82.0 (17.5)	114.7 (13.7)	64.4 (10.8)
3歳	13	1.7 (0.4)	79.4 (17.7)	108.9 (13.2)	61.4 (10.2)
4歳	40	1.7 (0.4)	79.4 (17.7)	110.9 (10.3)	60.9 (6.3)
5歳	39	1.5 (0.4)	88.0 (16.0)	105.9 (8.8)	59.2 (6.5)
6歳	18	1.6 (0.5)	83.3 (14.9)	107.1 (10.9)	57.3 (7.7)
7歳以上	26	1.4 (0.6)	75.4 (20.0)	108.7 (8.2)	59.3 (5.7)
p for trend	147	p<0.005	p<0.0001	p<0.05	p<0.05

表2 1歳6か月と3歳のBMIの差の増加・非増加と12歳時の動脈硬化危険因子の相対危険度（95%CI）

	動脈硬化指数 2.5以上	高血圧 125/or70mmHg以上
男子 BMI非増加群	1	1
男子 BMI増加群	1.32 [0.25-6.90]	7.8 [1.70-33.9]
女子 BMI非増加群	1	1
女子 BMI増加群	6.6 [1.23-35.9]	0.55 [0.15-2.08]

「極低出生体重児の乳幼児のBMIの変化」

河野由美

自治医科大学小児科学 准教授

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。乳幼児期の肥満との関連した指標であるBMIの変化を、異なる2施設の極低出生体重児を対象に検討した。本年度新たに対象とした児のBMIは、出生時には著しく低値、0～1か月で急激に増加し、女児では修正6ヶ月頃、男児では修正12ヶ月頃にピークとなり、ピーク値は一般児よりやや低値であった。12～18ヶ月までは一般児と同等値となり、2～3歳にかけて再び一般児より低値となった。施設の異なる昨年度の児のBMIと50パーセンタイル値は同等値であり、修正4歳までの経時変化のパターンも同じであった。異なる施設で新生児期の管理・治療をうけていても、極低出生体重児のBMIは、乳児期前半に急激に増加し一般児に追いついた後、1歳半以降は低値となる経時変化が明らかとなった。

A. 背景と研究目的

低出生体重児は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。しかしながら、低出生体重児の乳幼児期から継続した、肥満に関連するデータは少ない。

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、極低出生体重児のBMIの乳幼児期の変化を検討した。異なる2施設で新生児期の医療をうけた極低出生体重児を対象としてBMIの経時変化を比較し、更に、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。

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（Tセンター）に入院した極低出生体重児（平成19年度報告¹⁾）に加え、2004年1月～2005年12月に自治医科大学総合周産期母子医療センター（Jセンター）に入院した極低出生体重児で、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、重度障害合併例、脳性麻痺合併例、在宅酸素療法施行例を除いた。対象数はTセンター189名、Jセンター計81名であった。対象の背景は表1に示したとおりである。

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、今年度対象に加えたJセンターとTセンターおよび一般児（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）のBMIのパーセンタイル値を比較した²⁾。

C. 研究結果

1. Jセンターの乳幼児期のBMIパーセンタイル値

男児（図1）では、出生時は著し低いが初回外来受診時相当の修正0～1か月で急激に上昇し、1～6か月にかけて増加、6～12か月で増加がゆるやかになり、一般児のピーク（6か月）

よりやや遅れて約12か月でピークとなった。ピーク値は一般児よりやや低値であった。12～18か月で一般児と同等値になり、その後低下し、修正2～3歳には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、出生時は著しく低い、修正0～1か月で一般児に近くまで増加し、その後増加はやや緩やかとなり一般児と同時期の6～9ヶ月でピークになった。ピークの50パーセンタイル値は一般児よりやや低値であった。9～18ヶ月で一般児と同等値になるが、その後低下し、修正2～3歳で男児と同様、一般児より低値となった。

3歳健診(修正33か月頃)で一般3歳児のBMI90パーセンタイル値(男17.1、女17.0)を超えた例は男児2名(5%)、女児0名であった。

2. JセンターとTセンターの児のBMI変化の比較

図3に男児の昨年度検討したTセンターのBMIの10、50、90パーセンタイル値と、今年度追加したJセンターの50パーセンタイル値を示した。出生時の値はほぼ同じで、修正0～2か月の50パーセンタイル値がJセンターの方が高値であった。3か月以降は2施設はほぼ同等値であり、ピーク時期、ピーク値、2歳以降の低下傾向も二つのセンターで同様であった。

図4に女児のTセンターとJセンターの比較を示した。ピーク時期、ピーク値、2歳以降の低下いずれも二つのセンターで同様であった。

D. 考察

極低出生体重児の退院後から乳幼児期の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。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6～9ヶ月頃、男児では修正12ヶ月頃に一般児と同等ないしはやや低値のBMIピーク値となり、以後修正18ヶ月

まで一般児と同等値であった。その後、2～3歳で再び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が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。

TセンターとJセンターの2施設の極低出生体重児で同じ方法でBMI値を求め比較検討したところ、退院後極早期の修正0～1か月のBMIには差がみられた。この時期では、両施設のNICUでの栄養管理方法の差異の影響が示唆された。しかし、修正2か月以降はほぼ同等のピーク値、ピーク時期であり、修正1歳頃にいったん一般児に追いついたのち、2歳以降再び一般児より低値となる、同じ変化パターンを示した。2施設の対象はほぼ同等な出生体重、在胎期間、多胎、SGA率であり、異なる施設で新生児期の治療・管理をうけていても、出生体重を含め上記の様な生物学的要因が同等な場合、極低出生体重児の退院後のBMIの変化は同等であることが明らかとなり、興味深い結果であった。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。極低出生体重児のBMIは乳児期前半に急速に増加すること、2歳以降一般児より再び低下することが明らかとなった。今回の検討ではJセンターの対象は約4歳までの結果であり、4～5歳以降でBMIが再び増加する時期が捉えられていないため、今後の追跡により、低出生体重児においてearly reboundがみられるか否かを明らかにしていく必要がある。

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、その後再び低下し一般児より低値となることが二つの異なる施設の対象で明らかとなった。

文献

1) 河野由美、三科 潤：極低出生体重児の乳
 幼児期のBMIの経時的变化 日児誌 112:
 377, 2008

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

表1 対象の背景

	男児		女児	
	Tセンター n=93	Jセンター n=43	Tセンター n=96	Jセンター n=38
在胎期間 (w)	29.9±3.3	29.6±2.3	30.2±3.2	29.9±3.0
出生体重 (g)	1109±259	1121±220	1106±258	1078±269
超低出生体重児	35(38%)	14(33%)	33(34%)	18(47%)
多胎	20(22%)	11(26%)	23(24%)	14(37%)
SGA*	45(48%)	16(37%)	48(50%)	16(42%)

数値は mean±SD または n(%), SGA*:出生体重または身長が標準値の10percentile 未満

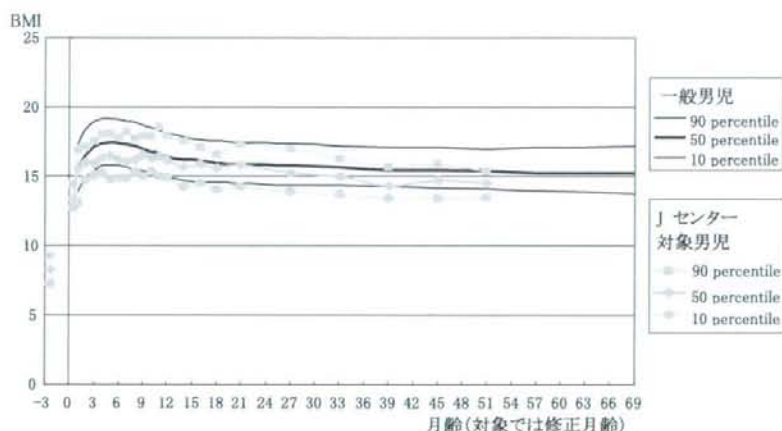


図1 Jセンターの極低出生体重児(男児)のBMIの変化

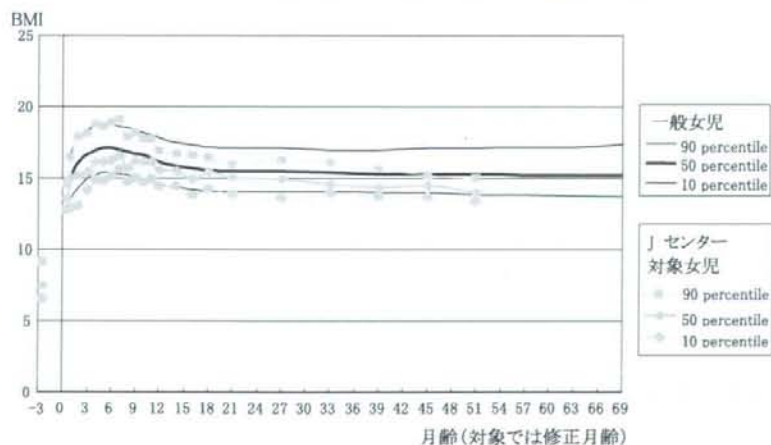


図2 Jセンターの極低出生体重児(女児)のBMIの変化

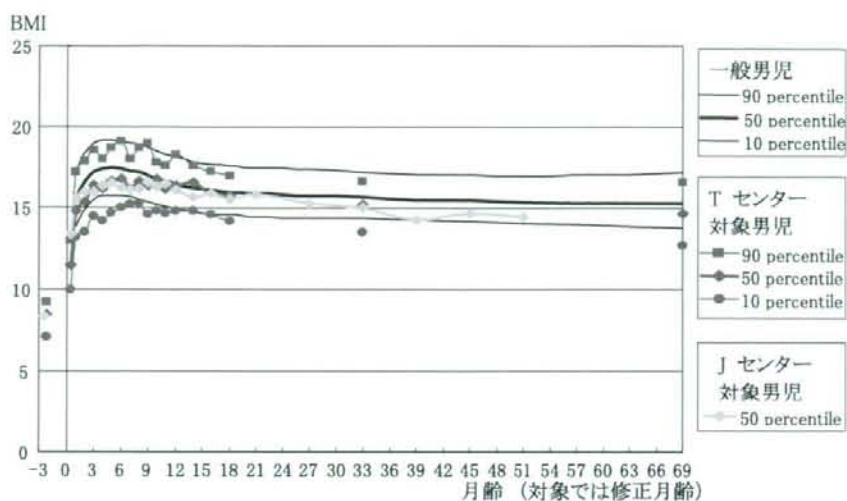


図3 Jセンター（50パーセンタイル値）とTセンターの極低出生体重児（男児）のBMIの変化

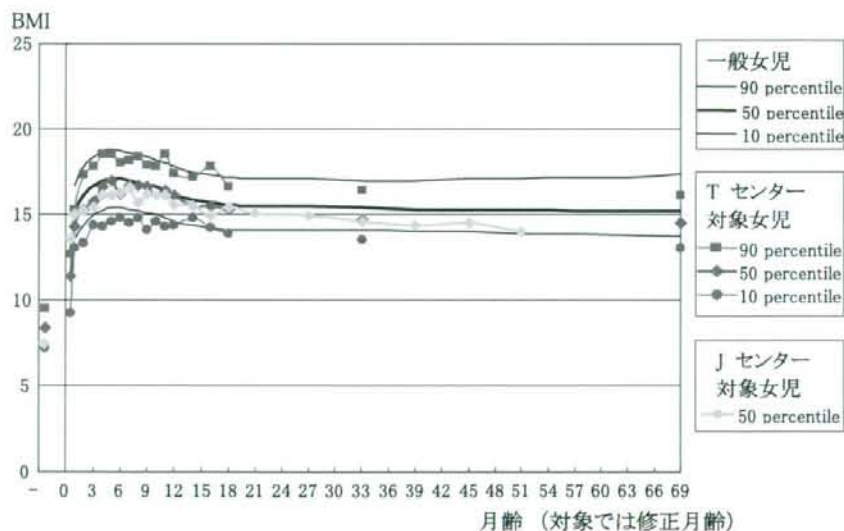


図4 Jセンター（50パーセンタイル値）とTセンターの極低出生体重児（女児）のBMIの変化

小児期メタボリックシンドローム発症予測因子の探索—3歳時における出生体重別 Δ BMIの解析

中川祐一、齋秀二、中西俊樹、藤澤泰子、劉雁軍、山口理恵、永田絵子、
佐竹栄一郎、佐野伸一郎、松下理恵、大関武彦
浜松医科大学小児科

研究要旨

メタボリックシンドローム(Mets)はいったん進行してしまうとそれを是正することは非常に難しいということはよく認識されている。それゆえいかに早期にMetsを診断できるかが大きなポイントとなる。現在小児期においても既に成人と同質のMetsが存在することが明らかになってきているため、小児期より効果的に介入することが重要である。研究分担者は効果的介入法を確立するためにはMetsの発症を予測できる因子を解明することに意義があると考え、今年度は以下の研究をおこなった。出生後早期の発育速度(3歳時BMI-出生時BMI= Δ BMI)がMets発症の予測因子となると考え、そのための基礎的検討として出生体重別(S:2500g>, M:2500-3500g, L:3500g<)における Δ BMIにつき解析した。学校検診を受診した小学4年生、中学1年生のなかで、体格が正常範囲内にあるものを対象とした。 Δ BMIは出生体重と強い負の相関を示した。出生体重別に解析した Δ BMIの値はS群:5.09 \pm 1.62(男子)、4.80 \pm 1.41(女子)、M群:3.23 \pm 1.37(男子)、3.09 \pm 1.34(女子)、L群:2.07 \pm 1.37(男子)、1.81 \pm 1.40(女子)であった。研究分担者らが考えている仮説は出生体重から予測される範囲を逸脱して成長速度(Δ BMI)が加速または減速することが健康にとって問題であり、将来における健康維持のためには小児期における成長速度を出生体重から予測される範囲内に保つことが重要であるとするものである。今年度の研究結果では出生後早期における成長速度は出生体重により異なっていることが明らかになった。この結果は出生体重ごとのBMI曲線や Δ BMIの基準値を設定することが小児期メタボリックシンドロームへの効果的な介入のためにも意義があることを示唆している。

A. 研究目的

メタボリックシンドローム(Mets)はいったん進行してしまうとそれを是正することは非常に難しいということはよく認識されている。それゆえいかに早期にMetsを見つけ出すかが大きなポイントとなる。現在小児期においても既に成人と同質のMetsが存在することが明らかになってきているため、Metsに早期より効果的に介入することが重要であると思われる。効果的介入法を確立するためにはMetsの発症を予測できる因子を解明することに意義があると考え、

今年度は以下の研究をおこなった。出生後早期の発育速度(3歳時BMI-出生時BMI= Δ BMI)がMets発症の予測因子となりうると考え、出生体重別(S:2500g>, M:2500-3500g, L:3500g<)における Δ BMIにつき解析した。

B. 研究方法

対象:浜松北部地区の小学4年生、中学1年生の男女。

学校健診にて体重、身長、血中総コレステロール、HDL、HbA1cを測定した。

出生体重、出生身長、3歳児体重、3歳児身長
のデータは保護者より得た。

今回の解析は小学4年生または中学1年生時
における体格、血中総コレステロール、HDL、
HBA1cが正常範囲内にあるものを対象とした。
出生体重によりS群(2500g $>$)、M群(2500-
3500g)、L群(3500g $<$)の3群に分け、 Δ BMI=3
歳児 BMI - 出生時 BMI につき検討した。

出生時および3歳児のBMIは体重(kg) 2/身
長(m) 3 \times 100 にてとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認のも
とに行われた。

C. 研究結果

Δ BMI は出生体重と強い負の相関を認めた
(図1)。

BMIは出生時ではS $<$ M $<$ Lの順であった。BMI
は3歳時にはある一定の範囲内に収束していく
傾向はあるものの、L群はM、S群に比べ高値で
あった(図2)。

Δ BMIはS $>$ M $>$ Lの順であった(図3、表1)。

D. 考察

肥満を基盤とするメタボリックシンドローム
(Mets)はいったん出来上がってしまうと治療す
ることが非常に困難な病態である。また小児期
においてさえMetsを発症することが明らかにな
っている。それゆえMetsをできるだけ早期に
診断し、効果的に介入していくことが社会にお
ける重要課題と考えられる。小児はMets介入の
ための重要な時期であると考えられ、この時期
により効果的かつ効率的にMetsの介入をおこな
うことが日本の将来の健康を左右するといっ
ても過言ではない。Metsに効果的かつ効率的に
介入するためにはその診断の確実性と発症を予
測する因子の解明が意義のあるものと考えら
れる。

今年度の研究では出生後早期の体格の変化率

は出生体重と密接な関連があることが明らか
にできた。これまでの研究にて低出生体重児は
成長のCatch-upを過出生体重児はCatch-downを
示すという現象については数多くの報告がされ
ている。しかしこれまで報告されているBMIの
変化についての研究結果は標準BMIとの比較
であり、用いられている一般的な標準BMI曲
線はすべての出生体重児を一緒にして作ら
れている。今年度の我々の研究結果から推測
されることは、出生後早期のBMIの変化は
出生体重ごとに規定されていることである。

このことは出生体重別BMI曲線の策定が
必要であることを示唆している。我々はMets
発症に関し、胎内環境と出生後の成長率の
両方が重要な因子であると考えている。す
なわちヒトは胎内にて予測される出生後
早期の成長率の範囲を過剰に外れた場合
にMetsを発症しやすい体質となるとする
考えである。我々は今年度この仮説を検
証していくための第一段階として出生後
早期の Δ BMIの基準値を体重ごとに設定
した。 Δ BMIは簡便性を考え、3歳時BMI
値と出生時BMI値の単純な差とした。今
後は肥満者、Mets発症者における Δ BMI
を検討し、 Δ BMIがMets発症の予測
因子となりうるかどうかの検証をしてい
く。

E. 結論

出生後早期における成長速度は出生体重
により決定される。

(文献)

1. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB, The ALSPAC Study Team. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320 (7240): 967-971.
2. Ong KK. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad?

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14 (1):30-4.

3. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. Trends Endocrinol Metab 2004; 15 (4): 183-187.
4. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental processes and the induction of cardiovascular function: conceptual aspects. J Physiol 2005; 565(1): 27-34.
5. Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. Early Hum Dev 2005; 8 (1) 1: 51-59.
6. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. Trends Ecol Evol 2005; 20 (10): 527-533.

F. 研究発表

1. 第78回日本内分泌学会学術総会（東京）
2. 第26回日本肥満学会（札幌）

G. 知的所有権の取得状況

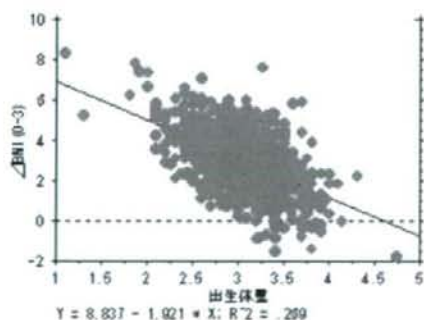
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

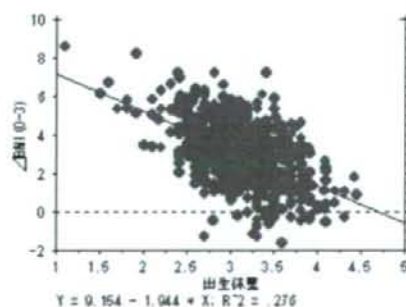
特になし

Table 1: The delta BMI from birth to 3 years old for different birth weight groups

		Low	Middle	High
boys	no	34	661	167
	delta BMI	5.09 ± 1.62 ^a	3.23 ± 1.37 ^b	2.07 ± 1.37
girls	no	52	665	106
	delta BMI	4.80 ± 1.81 ^a	3.09 ± 1.34 ^b	1.81 ± 1.40



女子



男子

図1 出生体重と幼児期BMIの変化(ΔBMI)との関係

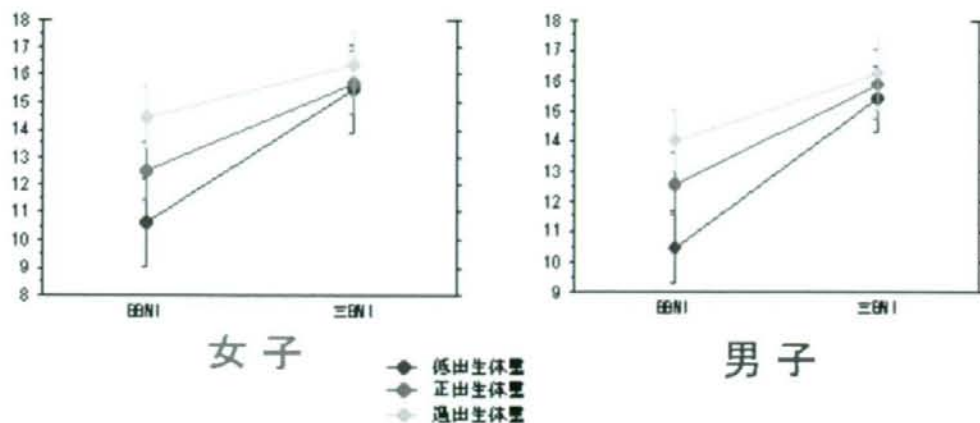


図2 出生体重別のBMIの変化 BBMI:出生時 BMI 三BMI:三歳児 BMI

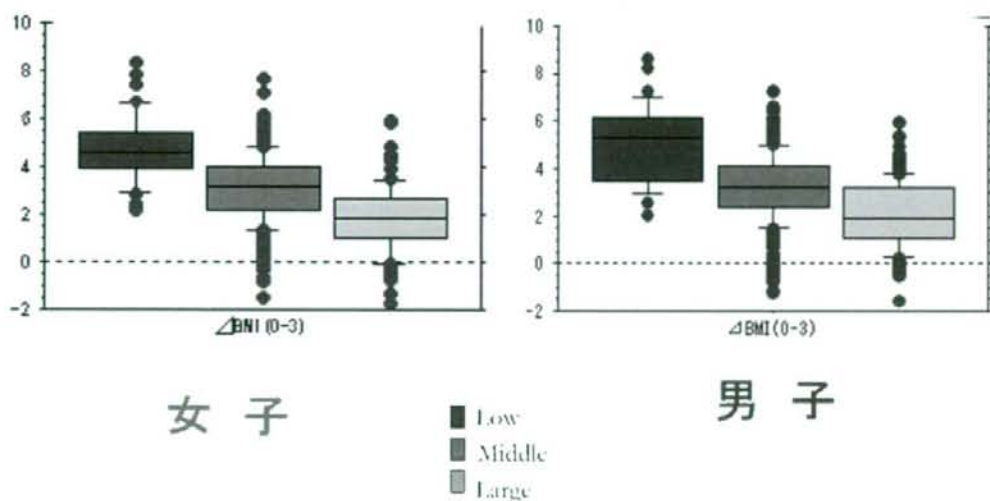


図3 出生体重別における幼児期BMIの変化(Δ BMI)

「乳児期のアディポサイトカインの縦断的推移に関する検討」

板橋家頭夫

昭和大学医学部小児科教授

要旨

乳児期の血清アディポサイトカイン（総アディポネクチン[T-ad]、high molecular weight adiponectin [HMW-ad]、レプチン）と関連する要因を明らかにするために、在胎35週以上の合併症のない新生児を対象に縦断的な検討を行った。その結果、以下の点が明らかとなった。1) 血清T-adとHMW-adは有意な正の相関が認められた。2) 臍帯血および生後6ヶ月の血清T-ad、HMW-adは生後12ヶ月時に比べて有意に高値であった。3) 重回帰分析では、生後12ヶ月時点の血清T-ad、HMW-adはそれぞれ臍帯血T-ad、HMW-adと正の相関があったが、BMIや身体計測値、母体の体重増加率、在胎期間、出生体重、性などの要因との関連性は認められなかった。一方、レプチンはBMIと有意な正の相関があった。以上の結果から、機序は不明であるが乳児期の血清アディポネクチン産生が出生前に決定されている可能性が示唆された。臍帯血のアディポネクチンのレベルがメタボリックシンドロームのリスク予測に利用できるのかどうかについては今後の検討が必要である。

A. 研究の背景と目的

アディポネクチンの産生低下は2型糖尿病[1,2]や肥満[3]、高血圧[4]、脂質代謝異常[5]などメタボリックシンドロームに関係すると考えられている。高いアディポネクチンレベルは、炎症性サイトカインの抑制[6]、インスリン感受性や脂肪酸代謝の改善[7,8]につながる事が報告されている。最近の報告では、臍帯血アディポネクチンは、母体[9-12]あるいは非肥満成人[13]に比べて高値であることが示されている。また、臍帯血アディポネクチンは出生体重と正の相関があることから、胎児期の成長に関与していることが推測されている[10-14]。

総アディポネクチン(T-ad)はlow molecular weight、middle molecular weight、high molecular weightからなる[15]。なかでも血清high molecular weight adiponectin (HMW-ad)が耐糖能異常[16]や冠動脈疾患[17]で低下することから、アディポネクチンとしての活性はHMW-ad

が最も高いと考えられている。その他、HMW-adはマクロファージによるapoptotic cellの貪食やそれに引き続くIL-8産生を抑制する作用を有することも報告されている[18]。我々の検討では、臍帯血HMW-adとレプチンは出生体重と正の相関があり、両者が胎児の成長に関わっていることが示唆されている[19]。HMW-adに関する検討は成人を対象としたものがほとんどで、新生児期から乳児期の動向については不明な点が多い。そこで今回我々は、乳児期の血清T-adおよびHMW-ad、レプチンと関連する要因を明らかにすることを目的に在胎35週以上の健康な新生児を対象に縦断的な検討を行った。

B. 対象と方法

1) 対象

帯広市にある慶愛病院（産科一次施設）において対象をリクルートした。あらかじめ出産前に両親学級において本研究の意図を説明し、文

書によるインフォームドコンセントを得た。今回の検討では2005年3月1日から2006年9月30日の間に出生し、生後12ヵ月までフォローできた在胎35週以上の合併症のないAGA新生児56名(うち37週未満の早産児5名)を対象とした。これらの児には、生後6、12ヵ月時点で来院してもらい、身体計測や診察、採血を行うとともに、乳汁栄養法や離乳食の摂取状況についても問診を行った。

生後12ヵ月までに完全母乳栄養で哺育された児は27名で、人工乳や離乳食の導入は母親の判断にゆだねた。

2) 身体計測

一般的な身体計測(体重、身長、頭囲)は熟練した看護師によって行われた。妊娠中の母体体重増加は、出産直前の体重から妊娠前の体重(自己申告)差し引いた値とした。

3) 血清アディポサイトカイン測定

臍帯静脈血と生後6、12ヵ月における静脈血中のT-ad、HMW-ad、レプチンの測定は、血液を遠心分離凍結保存し、解凍後測定に供した。T-ad、HMW-adの測定はELISA法(第一化学)、レプチンの測定はRIA法(Linco Res. Co. Ltd.)にて行った。

4) 統計解析

得られたデータはDr. SPSS (SPSS, Japan)を用いて解析した。連続変数は平均±1SEで表した。レプチン値の男女比較はMan-Whitney testにて検定した。縦断的な連続変数はFriedman testを用い検定後、post-hoc testとしてMan-Whitney testを用い、 $p < 0.0169$ を有意差ありと判定した。生後12ヵ月時点のアディポサイトカイン値を予知する臨床的要因の解析のために重回帰分析を用いた。

C. 結果

1) 対象の臨床的背景

対象となった56名の児の臨床的背景を

Table 1に示した。

2) 臍帯血、生後6、12ヵ月のアディポサイトカイン

レプチンとは異なり、臍帯血、生後6、12ヵ月のT-ad、HMW-ad、HMW-ad/T-ad比に男女差は認められなかった。臍帯血レプチンは、女児が男児に比べて有意に高値であったが、生後6、12ヵ月ではその差は消失した。生後12ヵ月のT-ad、HMW-ad、HMW-ad/T-ad比は臍帯血および生後6ヵ月に比べ有意に低値で、臍帯血と比較するとそれぞれ平均で34%、43%、17%低かった(Table 2)。

臍帯血および生後6、12ヵ月の血清HMW-adは、それぞれの時期のT-adと極めて強い相関を示した(各 $R=0.956$, $p < 0.0001$; $R=0.969$, $p < 0.0001$; $R=0.966$, $p < 0.0001$)。

3) 生後12ヵ月時点のアディポサイトカイン値と関連する臨床的要因 (Table 3)

単相関回帰では、臍帯血と12ヵ月時の相関はT-adが $R=0.609$, $p < 0.0001$ 、HME-adが $R=0.547$, $p < 0.0001$ 、HMW-ad/T-ad比が $R=0.267$, $p=0.046$ と有意であった。しかしながら、母体および生後12ヵ月時点の身体計測値や性、在胎期間、出生体重とは有意な相関は認められなかった。

重回帰分析の結果でもTable 3に示したように、生後12ヵ月時点のT-ad、HMW-ad、HMW-ad/T-ad比は、それぞれの臍帯血レベルと有意な相関があった(T-ad $\beta=0.731$, $p < 0.0001$; HMW-ad $\beta=0.680$, $p < 0.0001$; HMW-ad/T-ad比 $\beta=0.462$, $p=0.045$)。レプチン値はアディポネクチンとは異なり、生後12ヵ月時点のBMIとのみ有意な相関があった($\beta=0.462$, $p=0.020$)。

D. 考察

HMW-adはT-adに比べてインスリン抵抗性やメタボリックシンドローム、冠動脈疾患の予知に優れていることが知られている[20-22]。我々の対象では臍帯血、生後6、12ヵ月において、T-

ad と HMW-ad には強い正の相関が認められた。また、HMW-ad/T-ad 比とも相関が認められており、このことから血清 T-ad が低値であるほど HMW-ad や HMW-ad/T-ad 比が低値となると考えられる。この点はこれまでの報告とも合致していた [23]。

今回の研究では生後 12 ヶ月時点の血清 T-ad、HMW-ad は、臍帯血および生後 6 ヶ月時に比べて有意に低下することが示された。しかしながら、生後 12 ヶ月時の血清レベルは Nishimura ら [24] が報告した 9~10 歳のレベルよりも高かった。また臍帯血ではこれまでの報告 [13,14,19] でも見られるように高アディポネクチン血症であった。新生児が高アディポネクチン血症である理由として、アディポネクチンの産生が盛んな褐色脂肪が多いことや内臓脂肪が少ないために負のフィードバックがかかりにくいことなどが推測されている [11]。最近になって妊娠中期から後期にかけて中胚葉由来の組織にもアディポネクチンの発現があることが報告されており、このことが臍帯血において予想以上にアディポネクチンが高い理由の一つではないかと推測する研究者もいる [10]。

我々の対象では T-ad や HMW-ad の高値が生後 6 ヶ月まで維持されていた。一般に BMI が最初の 6 ヶ月で急速に増加するが、これはこの間に脂肪細胞の数や大きさが増加することと関連している。またアディポネクチンの産生は脂肪細胞の分化により増加するといわれている [25]。それゆえ生後 6 ヶ月までアディポネクチンが高値を持続していたのは、脂肪組織の分化とも密接に関連している可能性がある。アディポネクチンやレプチンは乳汁中にも存在する [26] ことが知られており、乳児期では消化管が乳汁由来のアディポサイトカインに暴露されている。しかしながら、乳汁の種類とこれら血清アディポサイトカインに明らかな関連性がなかったことから、乳汁中のアディポサイトカインの影響

は少ないと思われる。そのほか、母乳や食事などに由来する長鎖多価不飽和脂肪酸がアディポサイトカイン産生を増加させるという報告がある [27] が、今のところ明らかでない。

Iñiguez ら [28] は健康な幼児の血清アディポネクチン値は 1 歳から 2 歳にかけて約 25% 程度低下すると報告している。最近になって Inami らは生後 1 ヶ月の血清アディポネクチンが臍帯血より高値であること示していることから、新生児期から生後 6 ヶ月までのアディポネクチンが必ずしも一定であるという根拠は乏しいかもしれない。生後 6 ヶ月から 12 ヶ月の間で、T-ad、HMW-ad、HMW-ad/T-ad 比は明らかに低下を示しており、臍帯血と比較するとそれぞれ平均で 34%、43%、17% の減少を認めている。T-ad の低下は HMW-ad 産生がダウンレギュレーションされたためと推測されるが、この機序については今回の検討で明らかにすることはできなかった。

生後 12 ヶ月の BMI と血清レプチンは有意な正の相関を認めていたが、これはこの時点の血清レプチンが脂肪組織の発達と関連することを示すものである。その一方で、血清アディポネクチンは BMI や身体計測値とは関連性がなかった。これまでの報告でも生後 1 ヶ月 [29] や 2 歳時点 [30] において同様の報告がなされている。成人で見られるようなアディポシティと血清アディポネクチンとの逆相関や、新生児で見られるような正の相関関係が生後 12 ヶ月で存在しないのは、おそらく乳児期特有のアディポネクチンの産生の制御システムがあるのかもしれない。

今回の検討で臍帯血と生後 12 ヶ月時点の T-ad、HMW-ad が有意な正の相関を示していることはこれまでの報告になかった新しい知見である。この結果は、アディポネクチンの産生が子宮内でプログラミングされている可能性を示唆する。また、Rothenbacher ら [30] が報告しているように、アディポネクチン産生に関わる遺伝子の多型性による可能性もあるのかもしれない。

いずれにせよ、メタボリックシンドロームの本態がアディポネクチン産生低下によるものとするならば、臍帯血レベルとメタボリックシンドローム発症の関連性の有無は興味深いものである。将来この点が証明されるならば、新生児期にメタボリックシンドローム発症のリスクを予知することも可能となるため、今後大規模な前方視的検討が必要である。

E. 結論

今回の研究で、臍帯血および生後6か月の血清T-ad、HMW-adは生後12ヵ月時に比べて有意に高値であることが示された。重回帰分析では、生後12ヵ月時点の血清T-ad、HMW-adは、それぞれ臍帯血T-ad、HMW-adと正の相関があったが、BMIや身体計測値、母体の体重増加率、在胎期間、出生体重、性などの要因との関連性は認められなかった。この結果は、出生後の血清アディポネクチン産生は、少なくとも乳児期においては、出生前に決定されている可能性を示唆する。

文献

1. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergman MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AM 2002 Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 361:226-228
2. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Tominaga M, Kato T 2003 Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care* 26:2015-2020
3. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T,

- Matsuzawa Y 1999 Paradoxical decrease of an adipose-specific protein adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83.
4. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T 2004 Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 43:1318-1323
5. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S 2002 Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2764-2769
6. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME 2004 Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 316:924-929
7. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L 2001 Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 108:1875-1881
8. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T 2002 Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8:1288-1295
9. Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD 2003 Scottish multicentre Study of Diabetes Pregnancy. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diabetes Care* 26:2244-2249
10. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi

- V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P, Spada A 2005 Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2397-2402
11. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schieff E, Hemi R, Kanety H 2003 Adiponectin in human cord blood: Relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5656-5660
 12. Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, Wu LC, Yeh YT, Chung YF, Jong SB, Su JH. 2004 Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birth weights. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:165-169
 13. Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y 2004 Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positive correlated with birth weight. *Clin Endocrinol* 61:418-423
 14. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chio CH, Hsu YW, Ho SC, Chu CH 2004 Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy neonates: Positive correlation with birth weight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol* 61:88-93
 15. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Frogue P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T 2003 Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. *J Biol Chem* 278:40352-40363
 16. Fisher FF, Trujillo ME, Hanif W, Barnett AH, McTernan PG, Scherer PE, Kumar S 2005 Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologica* 48:1084-1087
 17. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, Funahashi T, Matsuzawa Y 2004 Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 94:e27-31
 18. Saijo S, Nagata K, Nakano Y, Tobe T, Kobayashi Y 2005 Inhibition by adiponectin of IL-8 production by human macrophages upon culturing with late apoptotic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 334:1180-1183
 19. Inoue M, Itabashi K, Nakano Y, Nakano Y, Tobe Y 2008 High-molecular-weight adiponectin and leptin levels in cord blood are associated with anthropometric measurements at birth. *Horm Res* 70:268-272
 20. Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K, Okuno T, Inoue T, Node K, Tobe T, Inukai T, Nakano Y 2006 Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* 55:1954-1960
 21. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A 2006 High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 91:5113-5116
 22. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T 2006 Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29:1357-1362
 23. Körner A, Wabitsch M, Seidel B, Fischer-Posovszky P, Berthold A, Stumvoll M, Blüher M