

200926039A

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

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22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

平成20年度から新たに開始された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21年度も順調に研究が進行した。本研究事業は小児のメタボリックシンドロームに対する介入指針の提示を最終目標にしている。近年の研究の進歩と医療におけるエビデンスの蓄積から、小児期における生活習慣病の重要性がますます認識されるようになってきた。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ることから、当然その対策は成人を中心的になされてきた。

しかしながら予防の視点から、そして生活習慣の確立にとって、小児期は臨界期の一つとも言える重要な時期である。すなわち小児期における意義は言うに及ばず、成人期の健康やQOLと深くかかわることがより広く認識されるようになってきた。日本人小児のためのメタボリックシンドロームの診断基準策定と実態の解明は、医学研究の分野において、そして社会的にも各種のメディアを通じて大きな注目が集まることとなった。これを発展させて、医療機関、教育現場、そして家庭などで実際に効果的な介入が簡便に行えるようなガイドラインの作成が要請されるようになってきた。

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。多くの国々の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地球規模での現象としてとらえられるようになってきている。したがって、日本における、そして各地の特質を考慮しつつ、世界的に共通する小児医療と生活習慣を念頭においた検討が必要とされる。

本年度の研究事業は各構成員より実態に即した詳細な研究報告がなされ、小児のメタボリックシンドロームのガイドラインの確立に向けての大きな成果がえられた。この成果は小児期のみならず成人期の健康に大きく寄与することが期待され、最終年度へ向けての研究のより一層の成果と社会的なインパクトが期待される。

平成22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研究」

主任研究者 大 関 武 彦

目 次

I 研究総括				
	浜松医科大学小児科	大関 武彦	……………	1
II 分担研究報告				
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	東京女子医科大学東医療センター小児科	杉原 茂孝	……………	7
肥満小児における血中脳由来神経栄養因子レベルの検討	東京家政学院大学	朝山光太郎	……………	17
思春期 (puberty) 小児の体格指標としての BMI がもつ問題点に関する研究	和洋女子大学生生活科学系	村田 光範	……………	21
小児肥満に対する食事指導・支援プログラム開発に関する研究	和洋女子大学生生活科学系	村田 光範	……………	29
子どもの健康管理プログラムを活用した実践事例に関する研究	和洋女子大学生生活科学系	村田 光範	……………	33
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関する研究	和洋女子大学生生活科学系	村田 光範	……………	39
Adiposity rebound と肥満，代謝異常に関する出生コホート研究— 乳児期体重増加および初期栄養法と adiposity rebound との関係について	獨協医科大学医学部小児科	有阪 治	……………	53
肥満小児の血中脂肪酸の動態とメタボリックシンドローム	東京都立広尾病院小児科部長	原 光彦	……………	57
小児肥満におけるアルドステロンの検討	新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野	内山 聖	……………	65
母子手帳を用いた体格の評価とメタボリックシンドロームの リスクの評価と介入	浜松医科大学小児科	大関 武彦	……………	69
小児期肥満治療の無料相談室と医療機関での有料診療による 介入成績の比較に関する研究	国立病院機構鹿児島医療センター小児科	吉永 正夫	……………	73
小児期肥満治療の無料相談室と医療機関での有料診療による 介入成績の比較に関する研究	日本大学医学部小児科学分野	岡田 知雄	……………	79

生活習慣チェックリストの双方向利用による肥満小児への 動機づけプログラムの開発	鳥取大学医学部保健学科 母性・小児家族看護学講座	花木 啓一	81
運動系ゲーム機を用いた肥満小児の家庭内減量支援に関する検討	三重大学教育学部保健体育科	富樫 健二	89
生活習慣への介入としての健康教育の実践とその効果	京都府立医科大学小児科	藤原 寛	97
極低出生体重児の乳幼児の BMI の変化：NICU での経腸栄養法の影響	自治医科大学小児科学	河野 由美	113
小児の FMD 評価法の標準化と基準値について（中間報告）	浜松医科大学小児科	大関 武彦	119
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	日本大学医学部小児科	能登 信孝	125
小児に応用可能な種々の早期動脈硬化指標の検討 － Cardio ankle vascular index: CAVI の有用性－	東京都立広尾病院小児科部長	原 光彦	131
小児期発症 1 型糖尿病患者における FMD に関する研究	山梨大学小児科	小林 浩司	139
小児期における動脈硬化性病変のリスク Cardiovascular risk in childhood	浜松医科大学小児	岩島 覚	145
小児の FMD 検討委員会：FMD・IMT 測定による 小児期動脈硬化性病変早期検出の試み	浜松医科大学小児科	石川 貴充	149
小児期のメタボリックシンドロームのガイドライン作成へ向けて	浜松医科大学小児科	大関 武彦	153

研究総括

1) 小児のメタボリックシンドロームの実態と高リスク群

我が国の小児におけるメタボリックシンドロームないしそのリスクの実態については、これまでの研究で解明が進んでいる。しかしながらよりの確な介入を考えると、実態についての詳細なデータは効果的な対応において有用な情報となる。

腹囲はメタボリックシンドロームのリスクの簡便かつ有効な指標となる。日本人小児の診断基準に用いられる、小学生で $75\text{cm} \leq$ または腹囲身長比 $0.5 \leq$ の児は7.1%であり、男児がやや多いことが確認され、中学生以上で $80\text{cm} \leq$ または腹囲身長比 $0.5 \leq$ の児は9.9%、高校生では7.8%であったが、男女間に有意な差はなかった(井上、藤原)。

乳児期の体重増加のadiposity rebound (AR) への影響について、出生コホート小児で検討したところ、乳児期の体重増加度とARの時期との間には、男女とも相関は認められず、乳児肥満はARを早めないと考えられた。母乳栄養児は人工栄養児や混合栄養児に比べて、男女ともに3歳以下での早いARが起こらず、10歳の時点での肥満度が低く、HDL-Cは高く、動脈硬化指数が低値であった。すなわち、母乳栄養には肥満や代謝異常を予防する効果があることが示唆された(有阪)。

極低出生体重児についての検討では、出生時低値であったBMIの50パーセンタイル値は修正18ヶ月までに一般児と同等値となるが、2~3歳以降再び一般児より低値となり、4、5歳でも一般児の10~25パーセンタイル値程度の低値が続き再上昇(BMI rebound)は確認されなかった。母乳群と混合・人工乳群で比較したところ、修正1ヶ月から4歳までのBMIの50パーセンタイル値は母乳群の方が低値の傾向を示したが、統計学的有意差は認めなかった(河野)。

母子手帳を用いて出生体重および乳幼児期の成長を後方視的に確認し、小児期のメタボリックシンドロームと関連する腹囲の増加と比較した研究が行われた。出生体重の低下、および1歳6ヶ月以降の体重の増加は、腹囲の増加と有意に相関したが、0-1歳6ヶ月の間の体重増加とは関連が見られなかった。このことは子宮内発育およびアディポシティーリバウンド前後の成長が、その後の内臓脂肪の増加と関連することを示唆している(中川、松下、大関)。

小児のメタボリックシンドロームの診断には本研究事業にて策定した診断基準が広く用いられている。この診断基準は日本人のエビデンスに基づき、しかも簡便に評価が可能であるところが特筆される。残された問題として空腹時採血が一般的に困難な例が存在することであり、小学5年生、中学1年生に対して朝食摂取後の採血による検討がなされた。TG値については、食後1時間以内は空腹時の値より上昇するものの、その後3時間以内まで一定で、95%tile値に相当するTG値は3時間以内ではほぼ 180mg/dl であった。食後3時間以降では95%tile値は $150 \sim 180\text{mg/dl}$ であった。血糖値は食後1~2時間以内は変動が大きくなり、95~99%tileに相当する血糖値は食後2時間以内では $106 \sim 141\text{mg/dl}$ であった(杉原)。

2) 小児のメタボリックシンドロームの病態

血中脳由来神経栄養因子(BDNF)の小児肥満における変動及びアディポサイトカインとの関連性を検討したところ、血中BDNFレベルは、高度肥満($5.07 \pm 0.33 \text{ ng/ml}$; $n=36$)で、非肥満($6.26 \pm 0.46 \text{ ng/}$

ml) および軽中等度肥満 ($6.21 \pm 0.35\text{ng/ml}$; $n=30$) より有意に低値であった。肥満小児のうちメタボリックシンドローム (MS) 児は10例(15.1%)で、その血中BDNFレベルは $4.76 \pm 0.8 \text{ ng/ml}$ とさらに低値であった(朝山、荒木)。

肥満者ではアルドステロン産生が増加しており、動脈硬化の発症機構に重要な役割をしていると考えられている。肥満小児(6歳から15歳)を対象に検討したところ、アルドステロン(log変換後)と関連がみられた因子は、体脂肪率($\beta=0.327$)、インスリン($\beta=0.340$)、レプチン($\beta=0.309$)、アディポネクチン($\beta=0.228$)、BNP($\beta=-0.355$) NT-proBNP($\beta=-0.335$)、尿中Na/K比($\beta=-0.338$)であり、肥満小児での血管障害と関連している可能性が考えられた。アルドステロンはその本来の鉱質コルチコイド作用以外に、メタボリックシンドロームへの関与が注目されており、レニン系が成人とは異なった変動を示す小児期における動態の検討は重要である(内山聖、菊池透、長崎啓祐)。

脂肪酸とメタボリックシンドロームの関連についての検討も病態および介入の視点からも重要である。n-3系脂肪酸含量の合計、およびDHA含量とSCD活性との相関を検討したところ、負の相関が認められた。n-6系と腹囲、収縮期血圧(SBP)、TC、TG、IRI、HOMA-R、血中Leptinとの間には正相関があり、アラキドン酸とメタボリックシンドロームのリスク因子との間には有意な正相関が認められた。メタボリックシンドローム群のジホモγリノレン酸やアラキドン酸は非メタボ群より有意に高値であった(岡田、原)。

脈波伝導速度(PWV)は概ね正規分布を示し、PWV値の平均は小学生 $889.0 \pm 111.2(\text{cm/s})$ 、中学生 $933.0 \pm 104.8(\text{cm/s})$ 、高校生 $941.9 \pm 112.3(\text{cm/s})$ で、年齢に伴い上昇する傾向にあった。PWV値の年齢別暫定基準値の95tile値は、小学生 985.9cm/s 、中学生 1095.9cm/s 、高校生 1128.6cm/s であったことから、小学生 $\text{PWV}1000\text{cm/sec} \leq$ 、中学生 $1100 \text{ cm/sec} \leq$ を高値群とした場合、PWV高値群の小児は5.3%で、中学生4.3%、高校生4.9%で高値であり、男子の方が有意に高値を呈した。腹囲との比較では、小学生 $75\text{cm} \leq$ 、中学生 $80\text{cm} \leq$ を腹囲高値群として、PWVの測定結果と比較した場合、腹囲高値群の腹囲とPWV値の単相関係数は $r=0.438$ と有意な相関関係にあった。腹囲/身長比0.5を基準値として集計した結果も $r=0.419$ と同様の有意な相関関係にあった。これらの結果は、小児肥満においてもすでにPWVなどの血管病変の指標に変化が生じていることを示し、本研究事業の基本理念にかかわる重要な結果である(井上、藤原)。

3) 小児のメタボリックシンドロームにおける血管病変の評価法

小児における動脈硬化の評価法については、上記のPWVや内膜中膜複合体厚IMTなどを用いて本研究班でも検討がなされ、小児のメタボリックシンドロームと血管病変の関連が示されてきた。これは診断において、そして介入による効果判定などにも有用である。これに加えFlow-mediated dilation(FMD)は血管内皮機能の有力な評価法として注目されているが、小児期における検査法や基準値については明確にはなっていない。

小児のFMDの測定に関する方法や条件を一定化させ、さらに小児での基準値を設定することが必要である。そこで、本邦でFMDの測定を行っている主な施設による共同研究を行い、測定条件の標準化を図り、基準値を設定することとした。測定条件は「①駆血部位は前腕とする。②駆血圧は200mmHgとする。③駆血時間は5分間とする。④計測の時相は拡張末期とする。⑤食事の制限については絶食でカフェインフリーとする。」として統一することとした。103名(男性;47名、女性;56名、4~26

歳)のデータを回収したが、施設間格差はみられなかった。血管径は男性で大きい傾向がみられ、20歳未満の%FMDは平均値は12%であった。性別、年齢別の解析を行うにはあと少しのデータの集積が必要であるが、来年度の研究で最終的に集約する予定である(大関、高谷、岡田、原、岩島、石川)。

この他の指標として Cardio-ankle vascular index (CAVI) の有用性が検討された。動脈硬化の高リスク群である川崎病遠隔期の患者を対象として、内膜中膜複合体厚(Intima-media thickness: IMT)、Stiffness β 、CAVI、上腕足首間脈波伝導速度(Brachial-ankle pulse wave velocity: ba-PWV)の4種類の指標について比較検討がなされ、今後の小児へのより広範な応用が期待される(原)。

小児においてNormal群(N群)と動脈硬化リスク群(R群)の2群につき、IMT、 β インデックス、Carotid Artery Compliance (CAC), Young's Elastic Modulus (YEM)などについて比較検討し、それらの有用性が示された(岩島、石川、大関)。

早期に動脈硬化の進行する可能性のある小児期発症1型糖尿病患者においてFMD、IMTについて検討された(小林、長嶺)。

小児の基準値策定のための基礎データとして、%FMD、IMTを測定し年齢、体表面積、%FMD、IMT等のパラメーターについて相関・回帰分析を行った。その結果として Baseline 血管径は年齢・体表面積と正の相関を認めることが明らかとなった(石川、岩島、大関)。

小児メタボリックシンドローム診断の各項目に該当する児のPWV値の平均は、腹囲高値群では 1163.6 ± 156.2 cm/s、血圧高値群 987.3 ± 167.3 cm/s、脂質異常群 983.9 ± 146.9 cm/s、高血糖群 955.8 ± 161.7 cm/sであり、腹囲高値群で最も高かった。小児メタボリックシンドローム診断基準の2項目該当する児は全体の3.6%でPWVの平均値は 1159.7 ± 176.0 cm/sであった。3項目該当する児は0.8%、 1234.8 ± 90.6 cm/sとより高値であった(井上、藤原)。

これらの結果から小児期であってもメタボリックシンドロームないしそのリスクを有する児は、動脈硬化性の変化が生じていることが示唆され、メタボリックシンドローム介入の意義が確認されるとともに、診断および経過観察の重要な指標になる可能性がある。

4) 小児のメタボリックシンドロームに対する介入

必要に応じた摂取エネルギーの制限や食事内容の修正は、小児のメタボリックシンドロームにおいてもその重症度に応じて必要とされる。

脂肪酸の面からタラ肝油の効果の可能性が報告され、今後の研究テーマとしても重要であろう。投与前の肥満度、腹囲身長比が大きい症例ではSCD活性が亢進しており、投与によってSCD活性を抑制され、より重症で、内臓脂肪蓄積が大きいほどタラ肝油の投与効果が期待される。魚食の習慣がなくDHA含量少ない肥満小児では、タラ肝油投与による肥満の改善の可能性も考えられる(岡田)。

和食指導群と(9名)と非指導群(8名)を比較すると、指導群の Δ 肥満度、 Δ 拡張期血圧(DBP)、 Δ Leptin、 Δ DGLAは負の値をとり減量に伴って改善した。 Δ 5desaturase(D5D)活性を反映するAA/DGLA変化量も、指導群は非指導群より有意に低値であった。食事指導が奏功しメタボリックシンドロームの病態が改善されると、D5D活性は回復しn-6系PUFAプロファイルも正常化した。血中不飽和脂肪酸の動態は小児期メタボリックシンドロームの病態に関与しており、血中脂肪酸分析結果は食事指導の際に有益な情報をもたらすことが示された(原)。

運動療法も介入のもう一つの柱として重要である。家庭用エクササイズ支援ゲーム機が肥満小児の

肥満改善に有用なツールとなり得るか検討するため、平均年齢 10.1 ± 2.0 歳、肥満度 $37.0 \pm 17.2\%$ の肥満小児に対し介入試験が行われた。運動系ゲームは1回30分、週4回、3ヶ月間行うよう指示した。ライフコーダより求めた家庭内における運動系ゲーム実施時の歩数は30分間で 2027 ± 631 歩であり、体重、肥満度、皮下脂肪面積、LDL-Cの低下が見られた。In houseで行える運動系ゲームの活用も肥満改善にとって有用な手段の一つとなることが示唆された（富樫）。

食事・運動以外にも子どもたちの種々の生活習慣が、メタボリックシンドロームとの関連で注目されるようになった。睡眠時間との体型別比較では、男児は肥満群が 387.6 ± 123.2 分と他群より有意に少なかったが、女児では体型による有意な差はなかった。室内活動時間は肥満群男女、痩身群男児が有意に多かった。日常の生活習慣に関連する食行動や睡眠習慣では、帰宅時間や夕食の摂取時間が遅いと、就寝時間が遅く、翌日の起床時間や朝食摂取に影響がみられた（井上、藤原）。

2年連続で受診した小学生において、心血管危険因子総数が変化すれば個々の心血管危険因子の値も変化するか縦断的に検討すると、心血管危険因子総数（平均値）には初回と1年後で男女とも有意差を認めず、また男女差も認めなかった。心血管危険因子総数が1個増加すると個々の心血管危険因子値は悪化し、減少すると改善していた。肥満治療において重要であるドロップアウト群についても検討され、治療開始時の年齢や肥満の程度には差がないが、「受診回数の早期からの減少」のみが確認され、治療・介入にあたって注意すべき項目であろう（吉永）。

情報提供、結果のフィードバックは介入における一つのポイントである。検診・診断などの結果についての適切な理解、そしてその後のフォローアップにおけるコミュニケーションの確保などが特に重要となる。

医療機関では小児のメタボリックシンドロームへの保健指導は医師やコメディカルによってなされているが、多忙な医療現場での指導には限界があることが多い。小児肥満外来に通院する肥満・メタボリックシンドロームの小児について、行動の変容を効率的に支援するための手法として、短期間の双方向・非対面式の動機づけプログラムを開発し、肥満小児での効果について基礎的検討を行った。郵送における双方向の支援体制の試行で効果的な可能性が明らかとなり、IT系を使用したシステムも検討され、これらは有力な方法となることが期待される（花木）。

思春期における評価法、支援システムの実践使用や体制の検討、コンピューターの応用法なども検討されるべきであろう（村田）。

介入の場所の一つとして学校は有力なものであり、本研究事業においてもいくつかの検討がなされている。学校における各種の検診は、早期診断、適切な評価のみならず、その後の介入の場ともなりうる。学校における検診は、メタボリックシンドロームの診断のための各項目や他の生活習慣病の検査を含む包括的・総合的な検診と、身体計測を中心とした簡易なものに大別される。生活習慣病の検診は前者を本来の形とし、時に実情に応じて修正して行われてきた。しかしながら学校検診の法的条件からも、全てにおいてこのような形での導入は困難である。我々がこの研究事業の開始とともに試行している簡易型の検診はこれまでの身体計測に腹囲の測定を加えたものであり、比較的簡便に導入することが可能である。腹囲や体重の増加を評価することにより、メタボリックシンドロームを中心とする生活習慣病のリスクの有無の概略を把握することができる。これに加え、年2-3回のフォローアップ、情報提供などの支援活動を継続することにより、一定の成果を得ることができた。すなわち軽症例ないしリスク群で腹囲増加の改善が確認され、簡易型の検診システムをその後のフォロー

アップ体制とともに行うと、有効であることが示唆された（中川、松下、大関）。

経年的な介入効果の比較では、前年度と比較すると、小学6年生では、腹囲高値群は2.2%、中学生では3.7%減少していた。小児メタボリックシンドローム基準に2項目該当する児は15名中4名、3項目該当者も8名中3名が改善していた。スポーツテストによる体力・運動能力の判定結果を前年度と比較すると、能力の高い児（A群）が増加し、低い児（D、E群）が減少していた（井上、藤原）。

検診コホートにおいてメタボリックシンドロームと診断される児の減少が認められ、検診や事後指導の効果が確認された（原）。

これらの結果は検診をベースにした介入の有効性を示す結果といえ、介入策そしてガイドラインの提示において注目される。

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、小林靖幸¹⁾、田中葉子²⁾、石原博道¹⁾、
大野京子¹⁾、藤田宏夫¹⁾、滝沢直樹¹⁾、土橋正彦¹⁾

東京女子医科大学東医療センター小児科

市川市医師会小児生活習慣病検診委員会¹⁾、東京歯科大学市川総合病院小児科²⁾

研究要旨

平成17年より21年までの5年間で、市川市で市立小学校39校の小学5年生約18,000人、市立中学校16校の中学1年生約16,000人を対象として、希望者に対して生活習慣病検診（すこやか検診）を行った。学校で採血を行うため、朝食摂取後の採血となっている。メタボリックシンドロームの判定項目の中で、血中トリグリセリド（以下TG）値と血糖値は、食事摂取による影響を受けるため、現行の基準値は用いることができない。そこで、この5年間の検診結果について、食後採血の場合の基準値について検討を行った。

食後検診結果の解析から、TG値については、小学5年生のおよび中学1年生の男女とも食後1時間以内のTG値は空腹時の値より上昇するものの、その後3時間以内まで一定で、95%tile値に相当するTG値は3時間以内ではほぼ180mg/dlであった。食後3時間以降では95%tile値は150～180mg/dlとなり、軽度低下する傾向であった。

血糖値については、小学5年、中学1年ともに、食後1～2時間以内は変動が大きくなり、95～99%tileに相当する血糖値は食後2時間以内では106～141mg/dlであった。特に中学1年生男子では食後1時間以内での99%tileに相当する血糖値は141mg/dlと他の群に比べ高値であった。2時間以降では分布の変動が少なく、99%tileが110mg/dlに相当した。

以上の結果より、食後検診におけるメタボリックシンドロームの診断基準案として以下の基準が妥当であると考えられた。

- 1) 食後TG値は、 $\geq 180\text{mg/dl}$ 。
- 2) 食後血糖値は、食後2時間以内では $\geq 140\text{mg/dl}$ （OGTT 2時間値のIGT基準も加味）。食後2時間以降では $\geq 110\text{mg/dl}$ 。

A. 研究目的

生活習慣病予防の指導を目的として、平成17年より市川市で、市立小学校39校の5年生および市立中学校16校の1年生を対象として、生活習慣病検診を行っている。

現在のメタボリックシンドロームの診断基準では、トリグリセリド(TG)、血糖値の関係で空

腹時採血が必要である。しかし、この検診では学校で行う検診であるため、安全性を考慮し採血は朝食後となった。

昨年度3年間の検討で、食後採血の場合の基準として、以下の報告を行った。

- 1) 食後TGは、食後1時間以降は $\geq 180\text{mg/dl}$ (90

～95%tileに相当)。

食後1時間以内は ≥ 250 mg/dl。

2) 食後血糖値は、食後2時間以降 ≥ 110 mg/dl (99%tileに相当)。

食後2時間以内は ≥ 140 mg/dl (OGTT 2時間値のIGT基準から)。

今回その後のデータを追加し、5年間の結果をまとめて、朝食摂取から採血までの時間によって細かく分けて解析を加え、食後検診におけるTG値および血糖値の診断基準について再度検討を行った。

B. 研究方法

平成17年から21年に市川市公立小学校39校の小学5年生約18,000名、公立中学校16校の中学1年生約16,000名のうち、希望者小学5年生(受診率75.3%)男子7168名、女子6779名、中学1年生(受診率65.9%)男子5065名、女子4572名 合計23,584名に対して生活習慣病検診を行った。

学校で行う検診であるため、採血時は朝食後を基本としたが、朝食を欠食した学童についても安全性に十分に配慮して検診を行った。

検診の内容については、対象児童の保護者に説明を行い、同意を得ている。

検診結果の解析に当たっては、個人情報を除き、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. 食前における各測定値の95%tile値

各測定値の95%tile値を表1に示す。血圧の95%tile値は、ほぼ125/70mmHgであった。TGは166mg/dl、HDL-Cは45mg/dl。食前血糖値は、100mg/dlであった。

2. 食前および食後採血の時間別の人数(図1) 全対象者23,584人について調査した結果、食前採血者は2.0%、食後1時間以内が0.8%、1～2

時間が16.9%、2～3時間が34.1%、3時間以降が46.2%であった。全体の80.3%が食後2時間以降に採血をしていた。

3. TG値の食後時間との関係

図2-Aから図2-Dにおいては採血のタイミングが空腹時(朝食前)と食後1時間以内、食後1～2時間以内、食後2～3時間以内、食後3時間以降に採血した学童の場合にわけて、それぞれにおけるTG値の平均値、標準偏差、さらに85%tile、90%tile、95%tileに相当するTG値を示す。

小学5年生のおよび中学1年生の男女とも食後1時間以内のTG値は空腹時の値より上昇するものの、その後3時間以内まで一定で、95%tile値に相当するTG値は、ほぼ180mg/dlであった。その後、食後3時間以降では95%tile値は150～180mg/dlとなり、軽度低下する傾向であった。

4. 血糖値の食後時間との関係

図3-Aから図3-Dに於いてはTG値の場合と同様に血糖値の分布について示す。

すなわち、空腹時(朝食前)と食後1時間以内、食後1～2時間以内、食後2～3時間以内、食後3時間以降に採血した学童の場合にわけて、それぞれにおける血糖値の平均値、標準偏差、さらに85%tile、90%tile、95%tile、99%tileに相当する血糖値を示す。

小学5年生、中学1年生ともに、全体としてみて、空腹時の95から99%tileに相当する血糖値は99～106mg/dlと分布は狭いが、食後1～2時間以内においては血糖値の変動および分布が大きくなり、95～99%tileに相当する血糖値は食後1時間以内では106～141mg/dl、食後1～2時間以内では101～119mg/dlであった。特に中学1年生男子では食後1時間以内での99%tileに相当する血糖値は141mg/dlと他の群に比べ高値であった。2時間以降95から99%tileに相当する血糖値は徐々に低下し、分布の変動は少なく、食後2時間以降の99%tile値はほぼ血糖値

110mg/dlに相当した。

5. 日本人小児メタボリックシンドロームへの食後採血時の診断基準追加案

今回の結果より、食後検診におけるメタボリックシンドロームの診断基準案として以下の基準が妥当であると考えられた。

- 1) 食後TG値は $\geq 180\text{mg/dl}$ 。
- 1) 食後血糖値は、食後2時間以内では $\geq 140\text{mg/dl}$ (OGTT 2時間値のIGT基準も加味)。食後2時間以降では $\geq 110\text{mg/dl}$ 。

表2に食後採血時の基準を追加記載した表の案を提示する。

今回の追加基準を用いてメタボリックシンドロームの判定を行うと、メタボリックシンドローム(および予備群)の頻度は、小学5年男子0.5(4.3)%,小学5年女子0.3(2.0)%,中学1年男子0.5(3.1)%,中学1年女子0.2(1.6)%であった(表3)。

D. 考察

現在、全国各地で医師会、教育委員会等の協力のもとに、小児の生活習慣病予防検診が行われている。しかし、学校の現場で、朝食抜きで採血を行うことは、保護者の理解を得ることが難しい。今回の市川市の検診でも、朝食後に採血を行った。

メタボリックシンドロームの判定項目の中で、血中TG値と血糖値は、食事摂取による影響を受けるため、現行の基準値は用いることができない。

以前の報告では、食後採血の場合の基準としてTGは、180 mg/dl(約95% tile)以上が妥当と報告した。また、食後血糖は、国際的なOGTTの診断基準を考慮すると140 mg/dl以上とすべきと

考えられるが、全体で0.05%と非常に頻度が少ないことを問題点として報告した。

今回は、5年間の検診結果をまとめ、朝食から採血までの時間によって細かく分けて解析を加え、食後検診におけるTG値および血糖値の診断基準について再度検討した。

食後採血の場合の基準値(表2)も参考として、小児メタボリックシンドローム診断基準に追加されることが望まれる。

E. 結論

食後検診におけるメタボリックシンドロームの診断基準案として以下の基準の追加が望ましいと考えられた(表2)。

- 1) TG値:
食後： $\geq 180\text{mg/dl}$
- 2) 血糖値:
食後2時間以降： $\geq 110\text{mg/dl}$
食後2時間以内： $\geq 140\text{mg/dl}$

F. 研究発表

- 1) 学会発表
1. 小林靖幸, 小児メタボリックシンドロームの予防対策を考えるために, 4) 市川市すこやか健診の試み, 第22回日本小児脂質研究会市民公開セミナー, 2008年12月6日, 東京. 講演抄録集 p 33, 2008.
- 2) 論文発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1. 各項目の平均と分布

全体	小学5年生男子 (n=7168)	小学5年生女子 (n=6779)	中学1年生男子 (n=5065)	中学1年生女子 (n=4572)
平均	63.3	61.3	65.9	65.5
標準偏差	9.2	7.4	8.5	6.9
95 % tile	82.2	76.0	84.0	78.5
80cmに相当する% tile値	93 % tile	98 % tile	92 % tile	96 % tile
平均	0.4	0.4	0.4	0.4
標準偏差	0.1	0.1	0.1	0.0
95 % tile	0.6	0.5	0.5	0.5
0.5に相当する% tile値	85 % tile	93 % tile	93 % tile	95 % tile
平均	103.8	103.9	107.0	105.3
標準偏差	12.1	11.7	12.3	11.5
95 % tile	124	124	127	124
125mmHgに相当する% tile値	96 % tile	96 % tile	93 % tile	96 % tile
平均	56.2	56.9	56.8	57.7
標準偏差	8.3	8.1	8.2	7.9
95 % tile	69	69	70	70
70mmHgに相当する% tile値	96 % tile	96 % tile	95 % tile	95 % tile
平均	65.0	63.4	64.9	66.1
標準偏差	13.7	12.4	13.2	12.8
5 % tile	45	45	44	47
40mg/dlに相当する% tile値	2 % tile	2 % tile	2 % tile	1 % tile
朝食摂取前	小学5年生男子 (n=114)	小学5年生女子 (n=66人)	中学1年生男子 (n=171)	中学1年生女子 (n=128)
平均	74.4	77.7	73.5	70.7
標準偏差	43.7	39.4	46.8	35.9
95 % tile	166	161	169	162
120mg/dlに相当する% tile値	87 % tile	87 % tile	87 % tile	88 % tile
平均	90.6	89.7	90.8	89.3
標準偏差	6.0	6.4	7.0	5.8
95 % tile	100	101	101	99
100mg/dlに相当する% tile値	95 % tile	94 % tile	94 % tile	97 % tile

表 2. 日本人小児メタボリックシンドロームの診断基準

危険因子	異常判定基準
腹囲 (臍囲)	≥ 80 cm(注1)
上記に加え、以下のうち2項目以上を有する場合にメタボリックシンドロームと診断する。	
1) 血清脂質	トリグリセリド ≥ 120 mg/dl(注2) かつ/または HDL-C < 40 mg/dl
2) 血圧	収縮期血圧 ≥ 125 mmHg かつ/または 拡張期血圧 ≥ 70 mmHg
3) 空腹時血糖	≥ 100 mg/dl(注3)

注1: 腹囲については、腹囲/身長が0.5以上であれば基準を満たすとす。

腹囲については、小学生は75cm以上であれば基準を満たすとす。

注2: 食後採血の場合、トリグリセリドは180mg/dl以上とする。

注3: 食後採血の場合、食後2時間以内では 血糖値140mg/dl以上、食後2時間以降では 血糖値110mg/dl以上とする。

表3. メタボリックシンドロームの頻度（食後検診での診断基準）

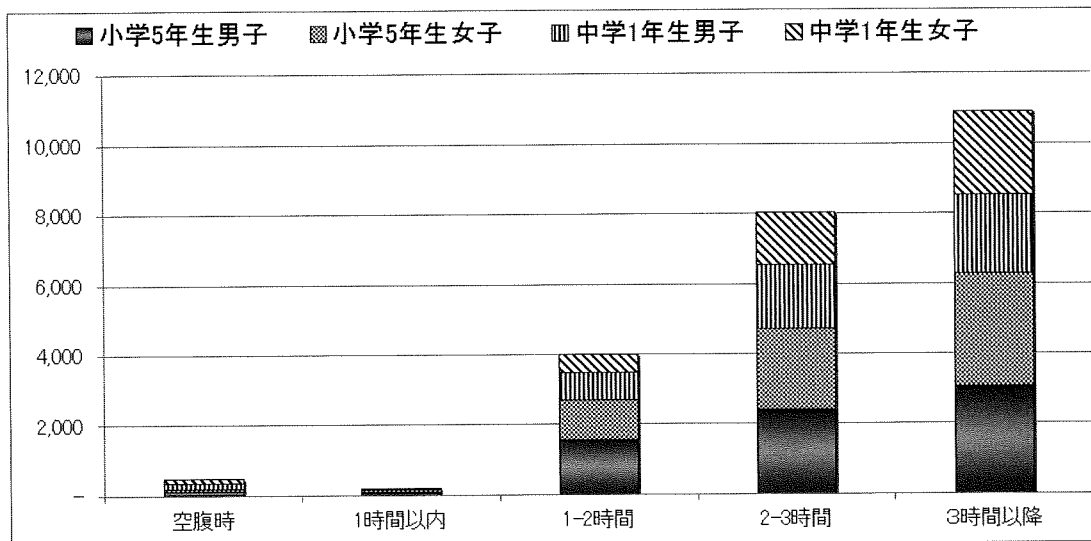
	小学5年生 男子		小学5年生 女子		中学1年生 男子		中学1年生 女子	
	人数(人)	割合(%)	人数(人)	割合(%)	人数(人)	割合(%)	人数(人)	割合(%)
全体	7168	100.0	6779	100.0	5065	100.0	4572	100.0
腹囲*	1099	15.3	497	7.3	433	8.5	272	5.9
血压	489	6.8	456	6.7	465	9.2	328	7.2
TG	419	5.8	374	5.5	264	5.2	231	5.1
HDL-C	112	1.6	92	1.4	67	1.3	36	0.8
血糖値	59	0.8	32	0.5	46	0.9	22	0.5
肥満**	782	10.9	465	6.9	387	7.6	242	5.3
MetS予備群	308	4.3	135	2.0	159	3.1	75	1.6
MetS群	33	0.5	18	0.3	26	0.5	8	0.2
痩身****	448	6.3	516	7.6	297	5.9	415	9.1

*: 腹囲 \geq 80cmまたは腹囲/身長 \geq 0.5

** 肥満度 \geq 20%

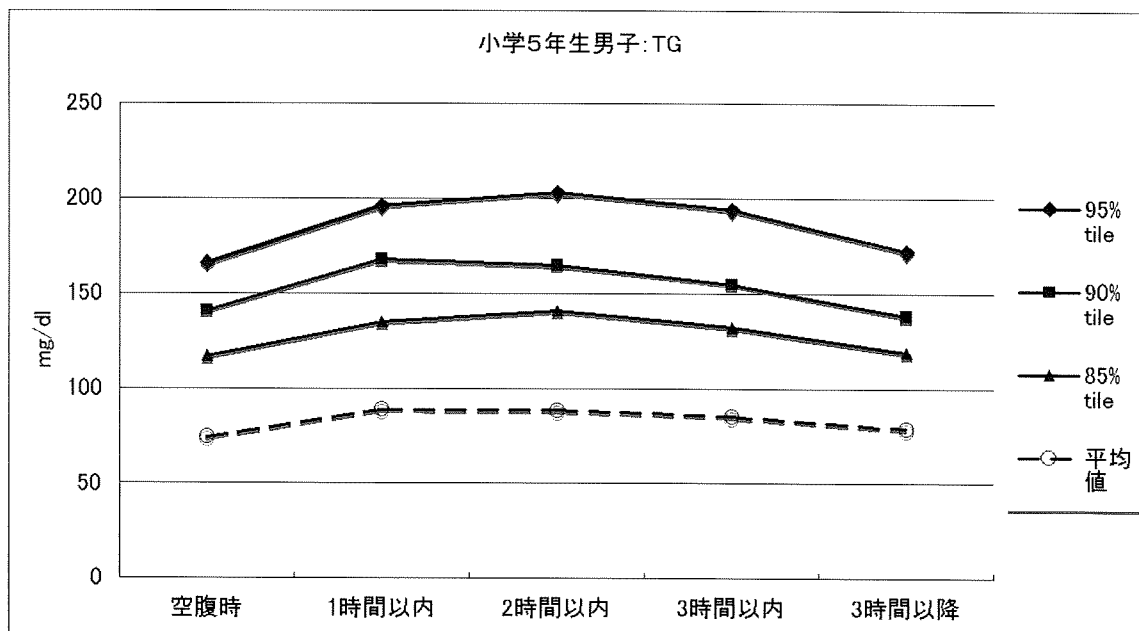
***: 腹囲の基準に加え、TG、HDL-Cまたは血糖値の基準のうち1項目以上を有する場合

****肥満度 \leq -20%



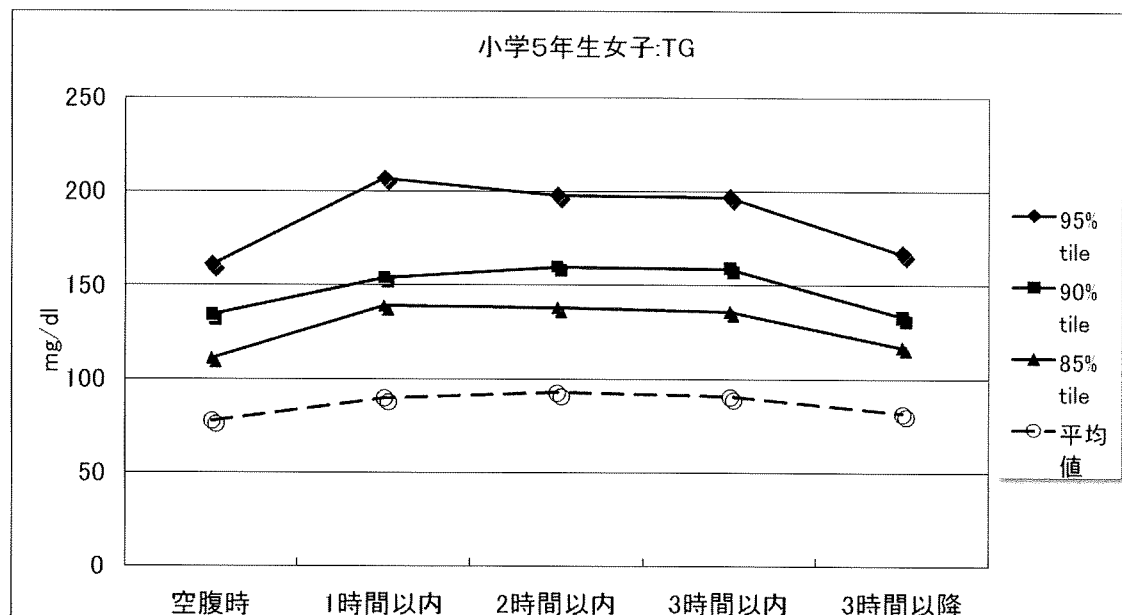
	空腹時		1時間以内		1-2時間		2-3時間		3時間以降		合計 数(人)
	数(人)	割合(%)	数(人)	割合(%)	数(人)	割合(%)	数(人)	割合(%)	数(人)	割合(%)	
小学5年生男子	114	1.6%	52	0.7%	1556	21.7%	2404	33.5%	3042	42.4%	7168
小学5年生女子	66	1.0%	44	0.6%	1146	16.9%	2295	33.9%	3228	47.6%	6779
中学1年生男子	171	3.4%	56	1.1%	754	14.9%	1828	36.1%	2256	44.5%	5065
中学1年生女子	128	2.8%	26	0.6%	525	11.5%	1513	33.1%	2380	52.1%	4572
合計	479	2.0%	178	0.8%	3981	16.9%	8040	34.1%	10906	46.2%	23584

図1. 検診における採血のタイミング



	空腹時 (114人)	1時間以内 (52人)	2時間以内 (1556人)	3時間以内 (2404人)	3時間以降 (3042人)
95% tile	166	196	203	194	172
90% tile	141	168	165	155	138
85% tile	117	135	141	132	119
平均值	74.4	88.9	88.5	85.3	78.8
標準偏差	43.7	51.8	58.5	56.3	48.7

図 2-A. 小学5年生男子：食前・食後のTGの平均と分布



	空腹時 (66人)	1時間以内 (44人)	2時間以内 (1146人)	3時間以内 (2295人)	3時間以降 (3228人)
95% tile	161	207	198	197	167
90% tile	134	154	160	159	133
85% tile	111	139	138	136	117
平均值	77.7	89.7	92.7	90.7	81.6
標準偏差	39.4	55.2	54.9	52.6	48.5

図 2-B. 小学5年生女子：食前・食後のTGの平均と分布

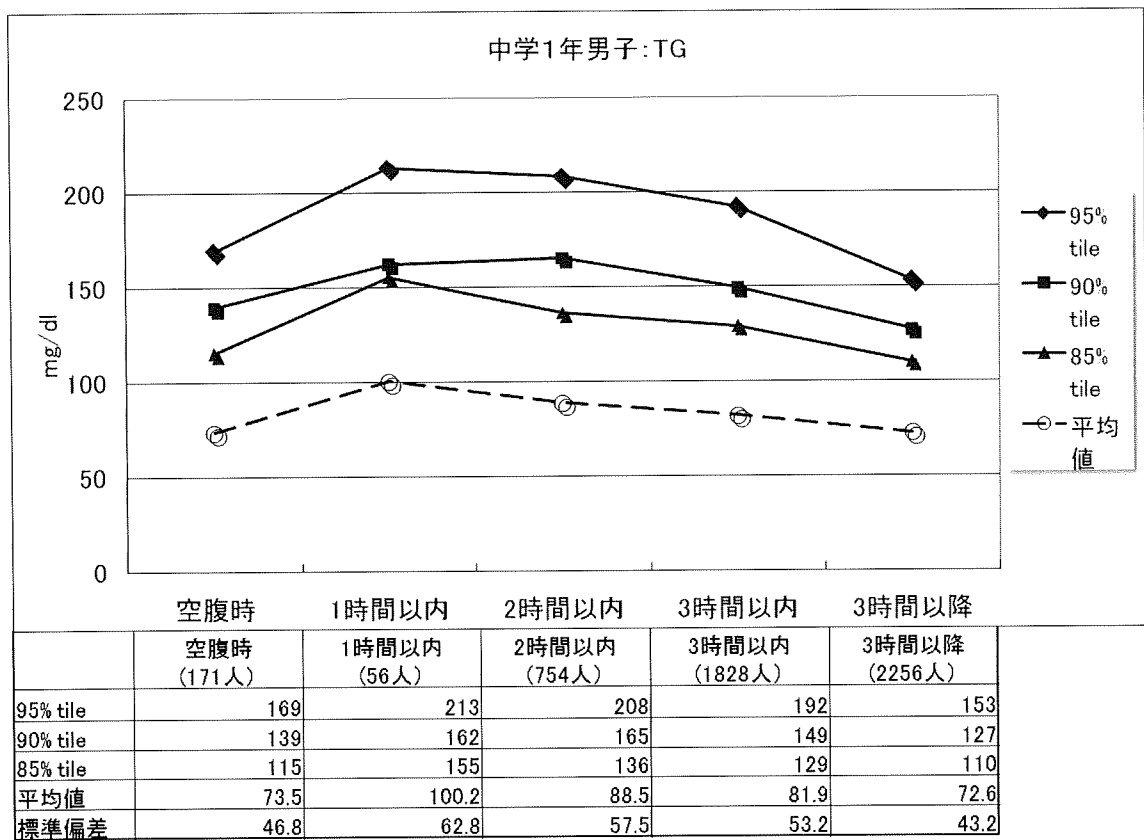


図 2-C. 中学1年生男子：食前・食後のTGの平均と分布

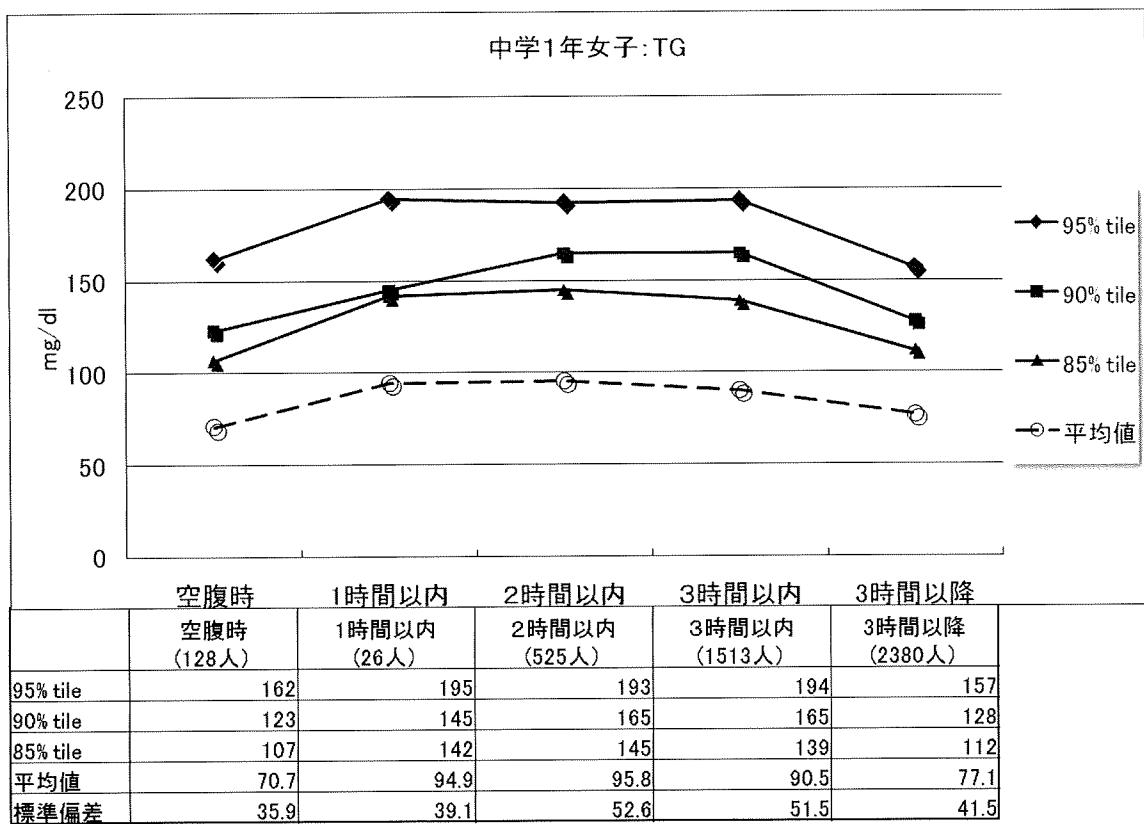
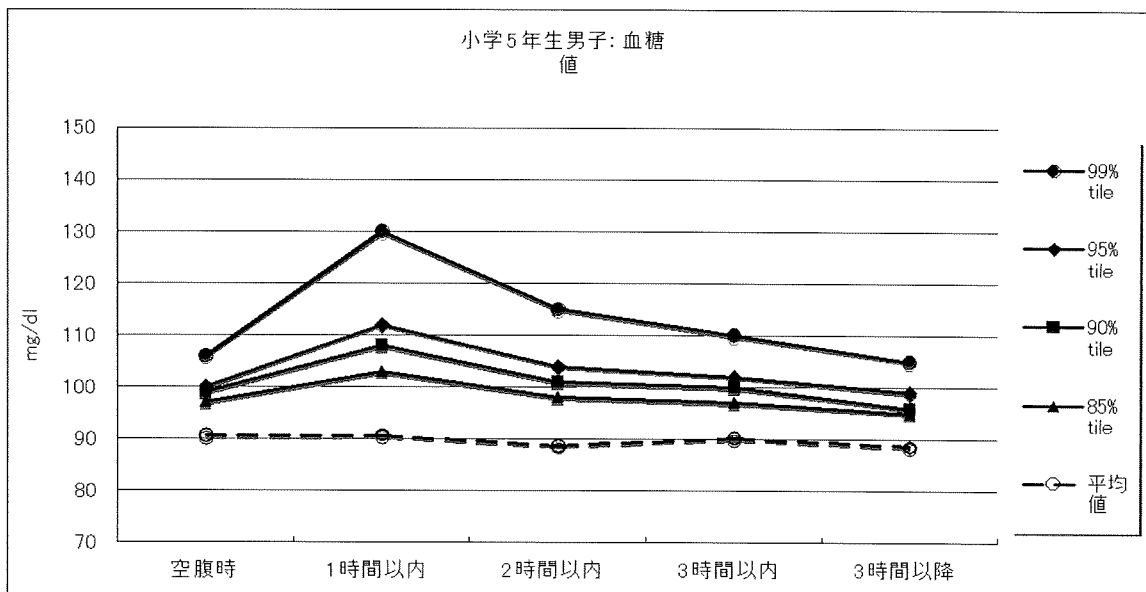
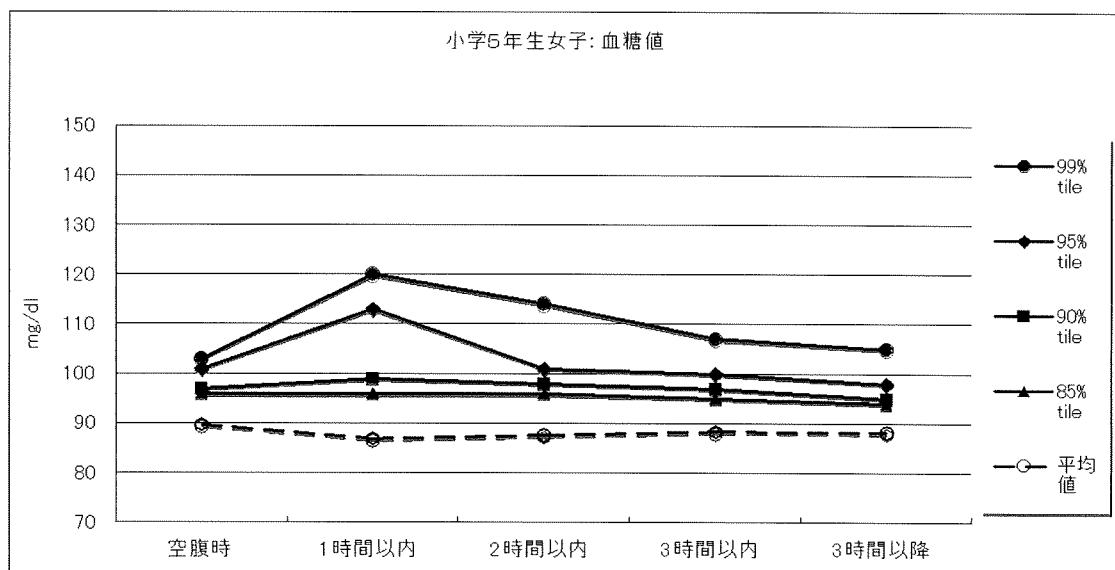


図 2-D. 中学1年生女子：食前・食後のTGの平均と分布



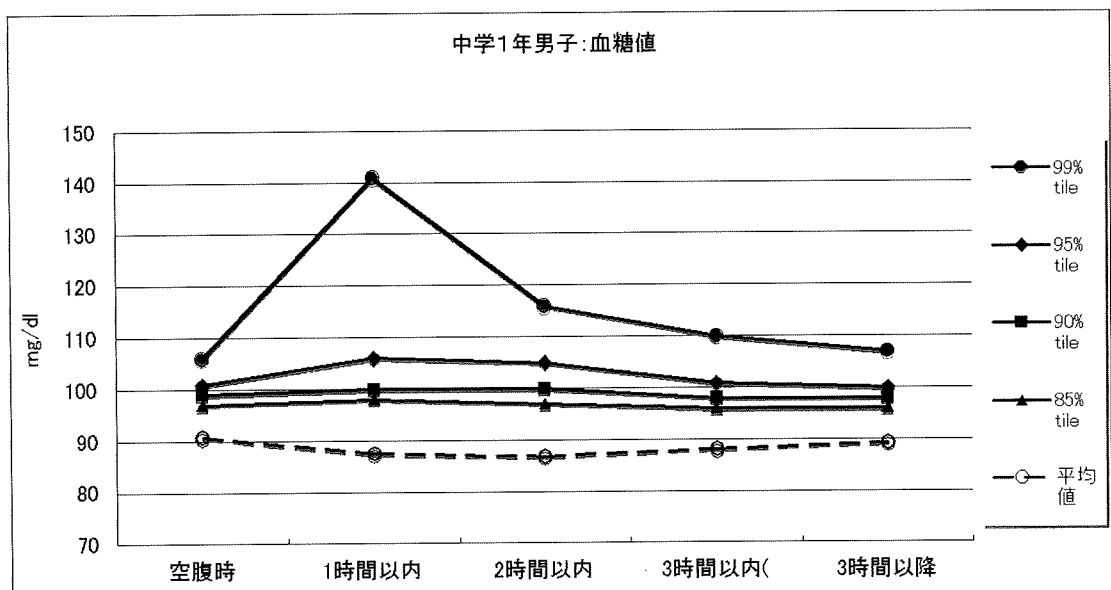
	空腹時 (114人)	1時間以内 (52人)	2時間以内 (1556人)	3時間以内 (2404人)	3時間以降 (3042人)
99% tile	106	130	115	110	105
95% tile	100	112	104	102	99
90% tile	99	108	101	100	96
85% tile	97	103	98	97	95
平均值	90.6	90.7	88.7	90.2	88.6
標準偏差	6.0	14.2	10.2	7.8	6.4

図 3-A. 小学5年生男子：食前・食後の血糖値の平均と分布



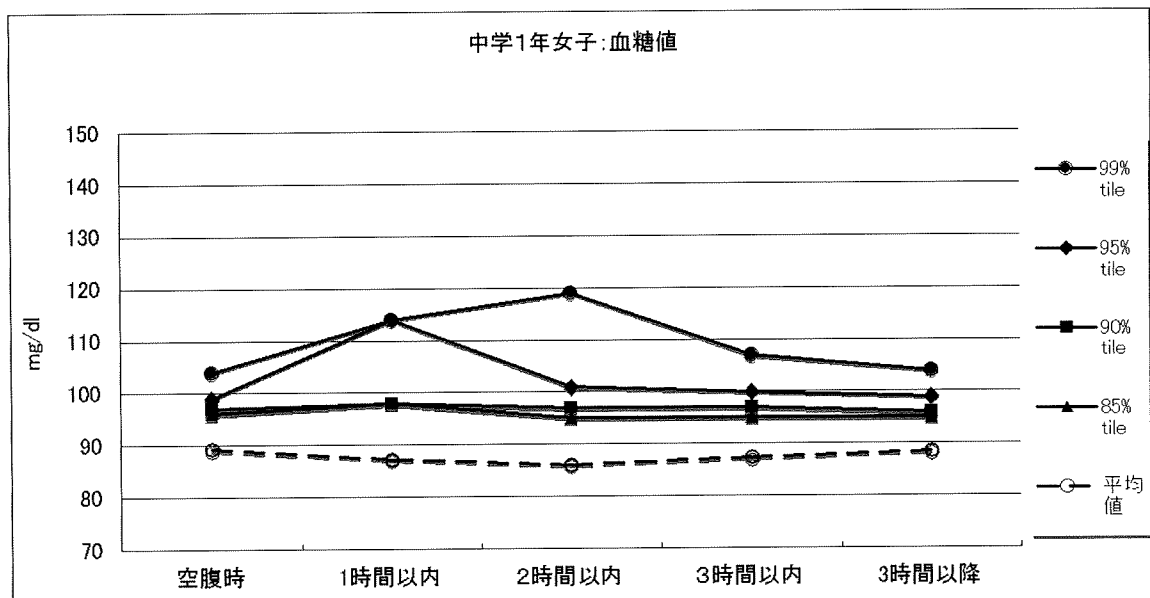
	空腹時 (66人)	1時間以内 (44人)	2時間以内 (1146人)	3時間以内 (2295人)	3時間以降 (3228人)
99% tile	103	120	114	107	105
95% tile	101	113	101	100	98
90% tile	97	99	98	97	95
85% tile	96	96	96	95	94
平均值	89.7	86.9	87.6	88.3	88.2
標準偏差	6.4	11.6	10.2	7.5	6.7

図 3-B. 小学5年生女子：食前・食後の血糖値の平均と分布



	空腹時 (171人)	1時間以内 (56人)	2時間以内 (754人)	3時間以内 (1828人)	3時間以降 (2256人)
99% tile	106	141	116	110	107
95% tile	101	106	105	101	100
90% tile	99	100	100	98	98
85% tile	97	98	97	96	96
平均値	90.8	87.5	86.8	88.1	89.3
標準偏差	7.0	12.7	11.1	8.8	7.0

図 3-C. 中学1年生男子：食前・食後の血糖値の平均と分布



	空腹時 (128人)	1時間以内 (26人)	2時間以内 (525人)	3時間以内 (1513人)	3時間以降 (2380人)
99% tile	104	114	119	107	104
95% tile	99	114	101	100	99
90% tile	97	98	97	97	96
85% tile	96	98	95	95	95
平均値	89.3	87.3	86.1	87.4	88.6
標準偏差	5.8	11.9	11.1	8.2	6.4

図 3-D. 中学1年生女子：食前・食後の血糖値の平均と分布

肥満小児における血中脳由来神経栄養因子レベルの検討

朝山光太郎、荒木 俊介、山本 幸代

東京家政学院大学、産業医科大学小児科

研究要旨

外来通院中の肥満児66例および非肥満児32例を対象とし、血中脳由来神経栄養因子 (BDNF) の小児肥満における変動及びアディポサイトカインとの関連性を検討した。血中BDNFレベルは、高度肥満児 (5.07 ± 0.33 ng/ml; n=36) で、非肥満 (6.26 ± 0.46 ng/ml) および軽中等度肥満 (6.21 ± 0.35 ng/ml; n=30) より有意に低値であった。男女差は認められなかった。肥満小児のうちメタボリックシンドローム (MS) 児は10例で、その血中BDNFレベルは 4.76 ± 0.8 ng/ml とさらに低値であった。さらに血中BDNFレベルは、肥満度および血中ビスファチンと有意な負相関、出生体重と有意な正相関があり、重回帰分析でも肥満度および出生体重との関連があった。高度肥満やMSを呈する小児の血中BDNFレベルは低値である結果から、BDNFが小児肥満の発症・進展においても重要な役割を演じている可能性が示唆された。

A. 研究目的

脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor : BDNF) は神経細胞の生存や分化に関わる神経栄養因子の一つとして知られているが、BDNFヘテロ欠損マウスが肥満を呈することなどから、BDNFが摂食抑制やエネルギー代謝亢進作用を有することが明らかとなってきた。

肥満モデル動物や成人での検討により、血中のBDNFレベルは肥満により低値となることが報告されているが、小児肥満やメタボリックシンドロームにおける血中BDNFレベルの変動についてはこれまで明らかとなっていない。さらに、今回われわれは出生体重やアディポサイトカインとの関連についても検討を加え、BDNFと小児肥満の発症、進展との関連性について明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

当院小児科外来通院中の肥満小児66名 (男児

42例、女児24例：軽・中等度肥満児30例、高度肥満児36例) および同年齢非肥満児32例 (男児17例、女児15例) を対象とした (表1)。早朝空腹時に採取した血液を用いて、血中BDNFレベルをELISA法で測定した。出生体重、各種身体計測値、CTによる脂肪面積、一般生化学検査値、血中アディポサイトカイン (アディポネクチン、ビスファチン、レプチン) 値との関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、本人及び家族のインフォームド・コンセントを得た症例を対象とした

C. 研究結果

血中BDNFレベルは、高度肥満児 (5.07 ± 0.33 ng/ml) で、非肥満 (6.26 ± 0.46 ng/ml) および軽中等度肥満 (6.21 ± 0.35 ng/ml) より有意に低値であった (図1)。男女差は認められなかった。肥満児のうちメタボリックシンドローム (MS) の

基準を満たした児は10名で、2名は軽中等度肥満児であったが、その血中BDNFレベルは 4.76 ± 0.8 ng/mlとさらに低値であった。血中BDNFレベルは、単相関で、肥満度 ($r=-0.303$) および血中ビスファチン ($r=-0.262$) と有意な負相関、出生体重 ($r=0.264$) と有意な正相関を認めたが(図2、3)、年齢、腹囲、内臓脂肪面積、空腹時インスリン値やアディポネクチン、レプチンとの有意な相関はなかった。従属変数を血中BDNFレベルとした重回帰分析では肥満度および出生体重が有意な独立変数であった。

D. 考察

今回われわれは、肥満児を肥満度50%以上の高度肥満群と肥満度が20~50%の軽・中等度肥満群の2群に分けて検討した結果、非肥満児と軽・中等度肥満児では差がなかったが、高度肥満児及びメタボリックシンドロームの基準を満たす児では有意に低値となった。血中のBDNFはanorexia nervosaやbulimia nervosaなどの食行動異常を呈する疾患では低値となることから、小児においても高度肥満への進展にはBDNFが関与する食行動異常のメカニズムが存在する可能性も考えられる。さらに、体重減少に伴って、血中のBDNFが増加するとの報告もあり、肥満治療での認知行動療法による食行動異常の改善がBDNFレベルと関連するかについても今後の検討が必要である。

Gharbawayらは3-19歳の小児で血中のBDNFレベルについて検討し、肥満児で有意に低下し男女差はなく、BMIや体脂肪との有意な相関はないこと、年齢や血小板数との有意な相関があったことを報告している。われわれの検討では肥満児で低下し、男女差がない点は同じであるが、年齢との相関はなかった。これは対象が5-15歳と年齢の幅が狭いためと考えられたが、これまでの報告でも加齢による変化は明らかとなっていない。また、BDNFは血小板からも放出

されることも報告されており、血小板数との関連については今後の検討課題としたい。

これまで、血中のBDNFレベルとアディポサイトカインとの関連性についての検討は報告がない。BDNF、レプチンは血中と髄液レベルが相関することが知られているが、血中のBDNFとレプチンとの相関が無かったことは、BDNFがレプチンとは異なった経路で中枢神経において摂食抑制作用を有することを示唆する結果であると考えられる。また、BDNFは血中のビスファチンレベルと有意な負相関を有していたが、BDNFが2型糖尿病では、肥満に関係なく低下するとの報告もあり、ビスファチンのインスリン様作用との関連性やBDNFが有する代謝亢進作用、糖代謝に与える影響として、興味深い結果であった。

今回の検討では、血中BDNFレベルは出生時体重と有意な負の相関を有し、重回帰分析でも出生時体重は有意な独立変数であった。出生後の臍帯血を用いた検討では、血中のBDNFレベルと出生体重や在胎週数との関連性についての報告が散見され、出生時の血中BDNFレベルは在胎週数が短いほど低値となり、これは中枢神経の成熟を表していると考えられている。一方で、出生体重との関連性については一定の見解はなく、さらに肥満を呈した児での出生体重の検討はこれまでなかった。これまでの結果から血中BDNFレベルの低下は肥満の発症、進展に影響を及ぼす可能性が高く、今回の出生体重が軽いほどBDNFレベルが低値となった結果が、低出生体重児が生活習慣病のリスクが高いとするDOHaDo (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説を支持する結果となり得るかもしれない。今後は生後の体格の変化に伴う血中BDNFレベルの変化についても検討を加えることにより、新たな知見が得られると考えられる。