

図5 野生型 (*Wfs1*<sup>+/+</sup>) または変異型 (*Wfs1*<sup>-/-</sup>) マウス単離膵ラ氏島におけるグルコース(A)およびカルバコール(B)刺激によるインスリン分泌(文献11)

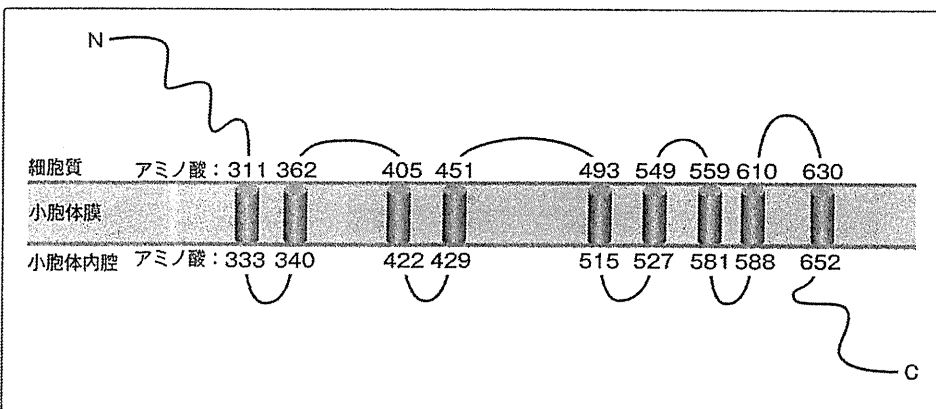


図6 WFS1の構造(文献19)  
WFS1は小胞体の膜蛋白である。アミノ末端を細胞質側に、カルボキシル末端を小胞体内腔側に向けて9回膜を貫通する構造を持つ。

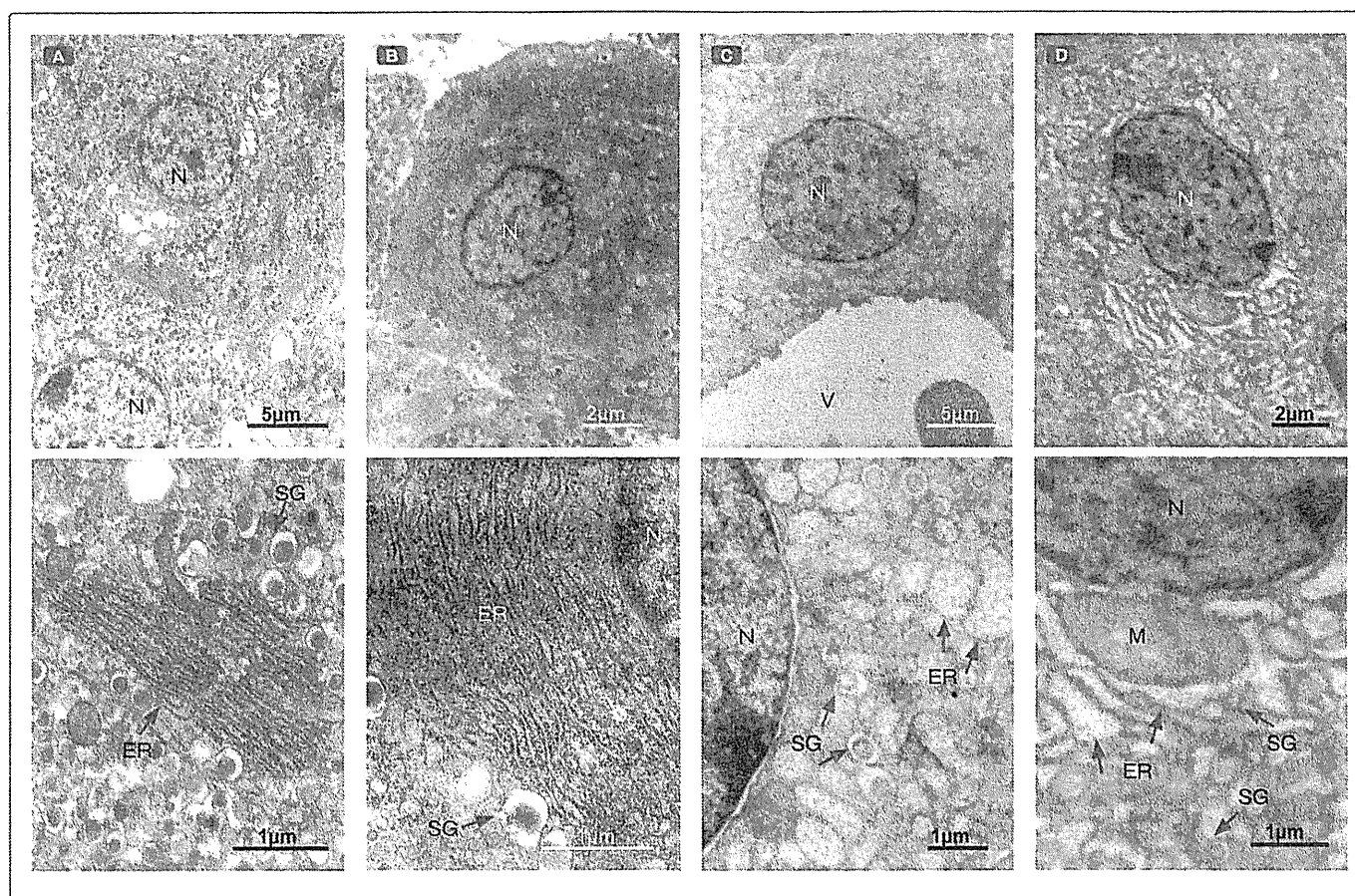
このことに関連して、後述のように筆者らは、B6 *Wfs1*<sup>-/-</sup> マウスを軽度の肥満、インスリン抵抗性にするにより、 $\beta$ 細胞の脱落が著しく加速されることを見いだしている<sup>13)</sup>。

また、*Wfs1*<sup>-/-</sup>マウスの膵ラ氏島では、 $\beta$ 細胞の量的減少のみならず機能的変化も観察された。すなわち、グルコースやカルバコール刺激によるインスリン分泌が有意に低下し(図5), 同時にグルコースによる膵 $\beta$ 細胞内のカルシウム上昇の低下が認められた<sup>11)</sup>。このとき、アデノウイルスベクターによりWFS1の発現を回復させると、インスリン分泌障害も回復した。

て9回膜を貫通する構造を持つ<sup>6)</sup>(図6)。小胞体は膜蛋白や分泌蛋白の翻訳後修飾やfoldingを行い、さらにはカルシウムを貯蔵、細胞質内に放出することによって細胞内カルシウムのホメオスタシスに重要な役割を持つ。これらの小胞体機能に対する負荷は小胞体ストレスとして知られ、細胞にunfolding protein responseと呼ばれる翻訳の停止やシャペロンの誘導など、種々の応答を誘導する。また、小胞体ストレスはときにアポトーシスを誘導する<sup>12)</sup>。最近、小胞体ストレスと糖尿病の関連が注目され、とくに膵 $\beta$ 細胞は大量のインスリンを産生・分泌することから、小胞体ストレスに曝されやすいと考えられている。事実、小胞体ストレスセンサーであるPERKの欠損は、マウスやヒトで膵 $\beta$ 細胞の脱落を伴う糖尿病を発症することが報告されている<sup>12)</sup>。膵 $\beta$ 細胞が小胞体ストレスによってアポトーシスを誘導されやすく、進行性に脱落するという*Wfs1*<sup>-/-</sup>マウスでの観察は、WFS1が小胞体ストレス応答に関連する役割を演じる可能性を示唆している。

## WFS1の機能

上述のように、WFS1は小胞体の膜蛋白である。アミノ末端を細胞質側に、カルボキシル末端を小胞体内腔内に向け



■図7 電子顕微鏡による膵ラ氏島の観察(12週齢)(文献13)

A: *Wfs1*<sup>+/+</sup> *a/a* マウス / B: *Wfs1*<sup>+/+</sup> *A<sup>y</sup>/a* マウス / C: *Wfs1*<sup>-/-</sup> *a/a* マウス / D: *Wfs1*<sup>-/-</sup> *A<sup>y</sup>/a* マウス (下段は上段の拡大図を示す)

Aの野生型マウスのβ細胞では分泌顆粒が豊富に認められ、発達した粗面小胞体が観察される。Bのagoutiマウスのβ細胞内ではさらに発達した小胞体が軽度拡張している。CのWFS1遺伝子ノックアウトマウスのβ細胞内では小胞体が膨張している。小胞体変化がごく軽度な細胞から顕著な細胞までさまざまである。DのWFS1遺伝子ノックアウトagoutiマウスではほぼすべてのβ細胞で小胞体が顕著に拡張している。

N: 核, V: 脈管腔, ER: 小胞体, SG: 分泌顆粒, M: ミトコンドリア

## WFS1 遺伝子の欠損と小胞体ストレス

WFS1 遺伝子ノックアウトマウスの膵ラ氏島において、小胞体ストレス応答の亢進が明らかにされている。また、小胞体ストレスはWFS1の発現を誘導する。*Wfs1*<sup>-/-</sup>マウスに過食・肥満をきたすagoutiマウス(*A<sup>y</sup>/a*)を交配して得た二重変異マウス(*Wfs1*<sup>-/-</sup>:*A<sup>y</sup>/a*)において、高血糖および膵β細胞の脱落が加速した。*Wfs1*<sup>-/-</sup>:*A<sup>y</sup>/a*マウスの膵β細胞においては、小胞体が著明に拡張し、野生型マウスで観察される小胞体構造は消失していた(■図7)。このような小胞体構造の変化は、小胞体ストレスに関連した膵β細胞アポトーシスをきたすマウスモデルにおいても観察される。実際に*Wfs1*<sup>-/-</sup>:*A<sup>y</sup>/a*マウスの膵ラ氏島において、アポトーシスマー

カーである活性型 caspase 3 の発現および TUNEL 陽性細胞の増加が認められた。一方、このマウスにインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン投与したところ、膵β細胞の脱落が劇的に改善するとともに糖尿病が改善した。このとき小胞体構造においてもその拡張が軽減されていた。すなわち、小胞体ストレスに対して脆弱なWFS1遺伝子を欠損している膵β細胞において、インスリン需要の増大やインスリン抵抗性に基づく種々の代謝障害によって小胞体ストレスが亢進した結果、アポトーシスが増加したと考えられた<sup>13)</sup>。

WFS1 遺伝子の欠損がどのように小胞体ストレスを増強するかについては、十分には明らかになっていない。WFS1は小胞体膜においてCa<sup>2+</sup>の小胞体への取り込みに関与することが示されており、WFS1はイオンチャネル、またはその活性を調節する蛋白質である可能性を示唆する。小胞体でのカルシウムのホメオスタシスの異常が小胞体ストレスを惹起す

ることはよく知られており、WFS1 遺伝子の欠損が小胞体ストレスを誘導する機序の一部である可能性がある。一方、WFS1 は ATF6 のユビキチン化の調節に関与し、ATF6 の蛋白質量を制御することによって小胞体ストレス応答のブレーキとして働くことが示唆されている。魅力ある知見である<sup>14)</sup>。

## 分泌顆粒上の WFS1

筆者らは最近、WFS1 は膵β細胞において小胞体だけでなく分泌顆粒上にも存在していることを見いだした<sup>15)</sup>。野生型マウスの膵切片に対して WFS1 やオルガネラマーカーの蛍光免疫共染色を行って細胞内局在解析を行ったところ、**図8-B** - A ~ C に示すように、WFS1 と小胞体マーカーである GRP78 が共局在してみえる領域は限定的であったが、**図8-D** ~ F で示されるように、WFS1 は分泌顆粒マーカーである ChromograninA とより共局在していた。また、抗 WFS1 抗体を用いた免疫電子顕微鏡による解析においても、WFS1 免疫活性は小胞体のみならず分泌顆粒上においても顕著に認められ、WFS1 が膵β細胞において、小胞体だけでなく分泌顆粒上にも局在していることが証明された。さらに、膵β細胞分泌顆粒内酸性化の解析では、*Wfs1*<sup>-/-</sup>膵β細胞において分泌顆粒内酸性化障害が存在することが証明された。

インスリン分泌顆粒内が酸性に維持されることは、インスリンのプロセシングにとって重要であり、また最近、インスリンの開口放出の際の顆粒のプライミングに必要であることが示されている。数多くの分泌顆粒膜蛋白質は顆粒の輸送や顆粒内酸性化などの重要なプロセスに関与しており、顆粒内酸性化障害は分泌顆粒膜上の WFS1 機能障害によるものと推察された。また、*Wfs1*<sup>-/-</sup>単離膵ラ氏島ではインスリンのプロセシング障害をきたすことも確認されている。*Wfs1*<sup>-/-</sup>膵β細胞ではグルコース刺激によるインスリン分泌障害も認められており、これまでに報告さ

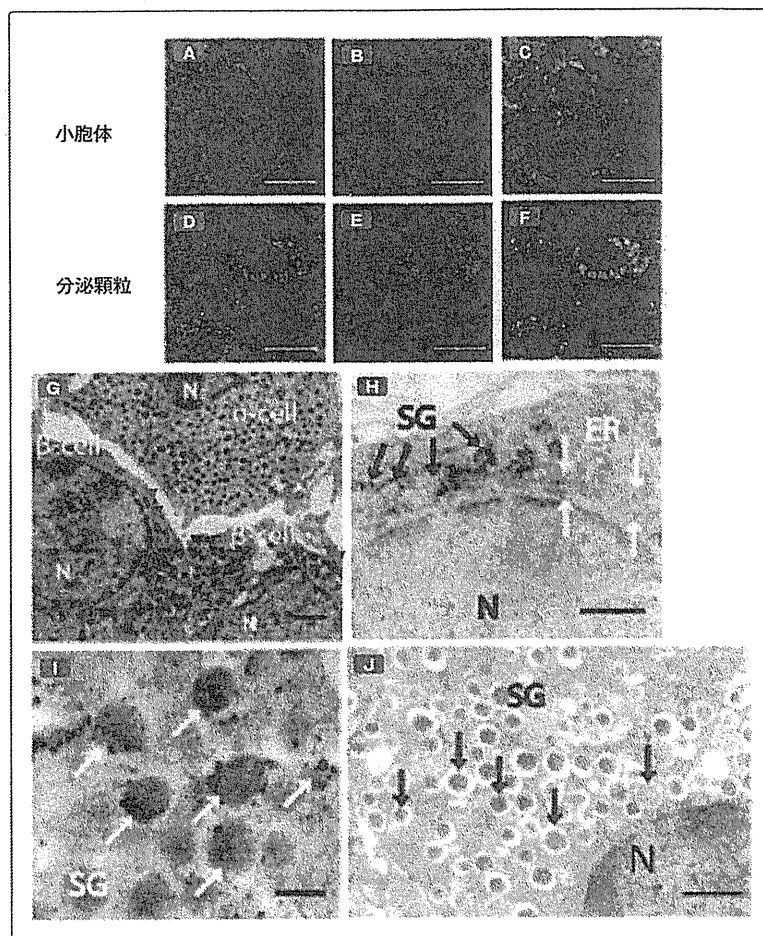
れていた WFS1 の小胞体ストレス応答に関連する機能障害以外に、新たにインスリン分泌顆粒上の WFS1 機能障害がインスリン分泌障害に寄与していることが示唆されている<sup>15)</sup>。WFS1 の機能は少しずつ紐解かれつつあり、その解明は今後加速されていくであろう。

## WFS1 遺伝子多型と一般の 1 型、2 型糖尿病との関連

従来より、Wolfram 症候群の家系には糖尿病が多発することが報告されている。Awata らは、WFS1 遺伝子の SNPs と 1 型糖尿病に相関が認められることを報告した<sup>16)</sup>。また、英国のグループは、WFS1 遺伝子の SNPs と 2 型糖尿病発症との関連を報告している<sup>17)</sup>。WFS1 遺伝子は膵β細胞量の維持に重要な役割を持つことは疑いなく、また、2 型糖尿病でも膵β細胞の質的異常のみならず量的異常がその発症や進展を規定することから、WFS1 遺伝子の変異(多型)が一般の 1 型および 2 型糖尿病の病態形成に深く関与している可能性があり、今後さらに検討される必要がある。

## おわりに

ポジショナルクローニングによって Wolfram 症候群の原因遺伝子 (WFS1) が明らかとなり、さらにノックアウトマウスの解析などから WFS1 の機能が明らかになりつつある。その解明を通して、さらに一般の糖尿病の発症機構の解明につながっていくことが期待される。また、イギリスを始めとした各国から、Wolfram 症候群患者の臨床症状、遺伝子変異についての報告がなされている。現在筆者らは日本人 Wolfram 症候群の実態解明を行っており、今後、日本における Wolfram 症候群患者の臨床的特徴が明らかになることが期待される。



【図8】 マウス膵β細胞におけるWFS1の細胞内局在解析 (文献15 改変)

A～F: 野生型マウス膵ラ氏島の蛍光免疫染色法による解析 (A: GRP78 / D: ChromograninA / B, E: WFS1 / C, F: 合成像) / G～J: マウス膵切片における免疫電子顕微鏡法 (DAB法) による解析 (G: 野生型マウス膵β細胞とα細胞 [▲はWFS1免疫活性所見を示す] / H: 野生型マウス膵β細胞 / I: 膵β細胞分泌顆粒の拡大写真 / J: *Wfs1*<sup>-/-</sup>マウス膵β細胞)  
N: 核, SG: 分泌顆粒, ER: 小胞体  
スケールバー (A～F: 10 μm, G: 1 μm, H: 500 nm, I: 200 nm, J: 500 nm)

## 文献

- 1) Wolfram DJ *et al.*, Mayo Clin Proc. 1938; 13: 715-8.
- 2) Barrett TG *et al.*, Lancet. 1995; 346: 1458-63.
- 3) Karasik A *et al.*, Diabetes Care. 1989; 12: 135-8.
- 4) Inoue H *et al.*, Nat Genet. 1998; 20: 143-8.
- 5) Takeda K *et al.*, Hum Mol Genet. 2001; 10: 477-84.
- 6) Yamaguchi S *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2004; 325: 250-6.
- 7) El-Shanti H *et al.*, Am J Hum Genet. 2000; 66: 1229-36.
- 8) Sami Amr *et al.*, Am J Hum Genet. 2007; 81: 673-83.
- 9) Ohata T *et al.*, Hum Genet. 1998; 103: 470-4.
- 10) Young TL *et al.*, Hum Mol Genet. 2001; 10: 2509-14.
- 11) Ishihara H *et al.*, Hum Mol Genet. 2004; 13: 1159-70.
- 12) Harding HP *et al.*, Diabetes. 2002; 51: S455-61.
- 13) Akiyama M *et al.*, Diabetologia. 2009; 52: 653-63.
- 14) Fonseca SG *et al.*, J Clin Invest. 2010; 120: 744-55.
- 15) Hatanaka M *et al.*, Hum Mol Genet. 2011. [Epub ahead of print]
- 16) Awata T *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2000; 268: 612-6.
- 17) Minton JA *et al.*, Diabetes. 2000; 51: 1287.
- 18) A Chaussenot MD *et al.*, Ann Neurol. 2010. [Epub ahead of print]
- 19) Rigoli L *et al.*, Clin Genet. 2011; 79: 103-17.

## Profile

松永仁恵 (まつなが きみえ)  
2006年 金沢医科大学 医学部 医学科 卒業, 社会医療法人財団慈泉会 相澤病院 研修医  
2008年 山口大学医学部附属病院 第三内科 医員  
2010年 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野 入学, 現在に至る

谷澤幸生 (たにざわ ゆきお)  
1983年 山口大学 医学部 医学科 卒業  
1987年 山口大学大学院 医学系研究科 (内科系内科学専攻) 修了  
1990年 ワシントン大学 (セントルイス) 内科内分泌代謝糖尿病部門 (M.Alan Permutt 教授) 研究員  
1993年 山口大学医学部附属病院 第三内科 医員  
1995年 同 助手  
1997年 同 講師  
2002年 山口大学大学院 医学系研究科 分子病態解析学 (旧内科学第三講座) 教授  
2006年 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野 教授 (組織替えによる名称変更), 現在に至る

## A. 小児保健の現状と課題, 提言

### 糖尿病からみて

東京女子医科大学東医療センター小児科

杉原茂孝

#### I. はじめに

糖尿病には1型, 2型, その他の特定の機序, 疾患によるもの, 妊娠糖尿病などがあり, その病因はさまざまである。1型はほとんどが自己免疫疾患であり, 肥満を伴う2型は生活習慣病の1つと考えられる<sup>1,2)</sup>。わが国では学校検尿の普及によって, 2型の多くと1型の一部が毎年発見されている。しかし, その治療およびフォロー状況は, 一部の地域を除き十分に把握されていない。小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢事業)に登録されたデータは, 全国レベルの情報を得るために非常に貴重である。本稿では平成13~19年に小慢事業に基づいてコンピューターに登録された糖尿病の全症例を対象として, 解析した結果を示す。この解析結果から小児糖尿病の現状と課題について考えてみたい。

#### II. 小慢事業の糖尿病患者の登録状況

小慢事業が平成17年に法制化された。糖尿病に関しては以下に示すように大きな変更点が3点挙げられる。1) 登録年齢が18歳未満から20歳未満に引き上げられた。2) 登録病名の記載が細分化され, MODYなどの遺伝子異常によるものも登録されるようになった。3) 食事・運動療法のみで内服薬やインスリン治療のない2型糖尿病が登録から外れた。従って, 法制化前後の変化についても注意して解析する必要がある。

新規登録の1型糖尿病登録症例数は, 平成13~19年では年間521~632例であり多少の変化はあるものの大きな変化はない。新規登録の2型糖尿病も215

~319例で大きな変化はない(図1)。

継続登録症例では, 1型は平成13~16年に2,847~3,045例であるのに対し, 平成17~19年には3,759~4,033例と増加がみられる。2型は平成13~16年に720~753例で, 平成17~19年には765~804例とわずかに増加している。つまり, 継続1型の症例数の増加が顕著である(図1)。この原因を解析するために, 平成15~19年の継続登録1型糖尿病の登録時年齢の分布を調べたところ, 平成17年以降, 18歳と19歳の登録症例数の大幅な増加がみられていた。すなわち, 全国的に登録年齢が18歳未満から20歳未満に引き上げられたことにより, 継続1型の登録数が著明に増加した。

法制化に伴い, 食事・運動療法のみで経口血糖降下薬の内服やインスリン治療のない2型糖尿病が登録から外れた。図2に示すように, 2型継続例では, 平成17年からHbA1c 6%(JDS値)未満の登録症例が平成16年までの半数以下に減少している。この現象は, 登録基準の変更によりHbA1cの良い症例が登録されなくなったことを意味する。それに伴い, 相対的にHbA1cの高い症例の比率が上昇している。図1に示すように, 平成17年以降新規2型の登録数はわずかに減少したものの, 2型全体の登録数は減少していない。

#### III. 1型および2型糖尿病患者における肥満度

1型であれ2型であれ, 肥満はインスリン抵抗性を惹起する因子と考えられる。5~17歳の新規1型登録例でみると, 肥満度20%以上が平成15年13.8%, 16年11.6%, 17年6.4%であり減少傾向がみられた。平成15~17年登録1型継続例について, 性別年齢別に肥満の頻度を検討すると, 男子では15

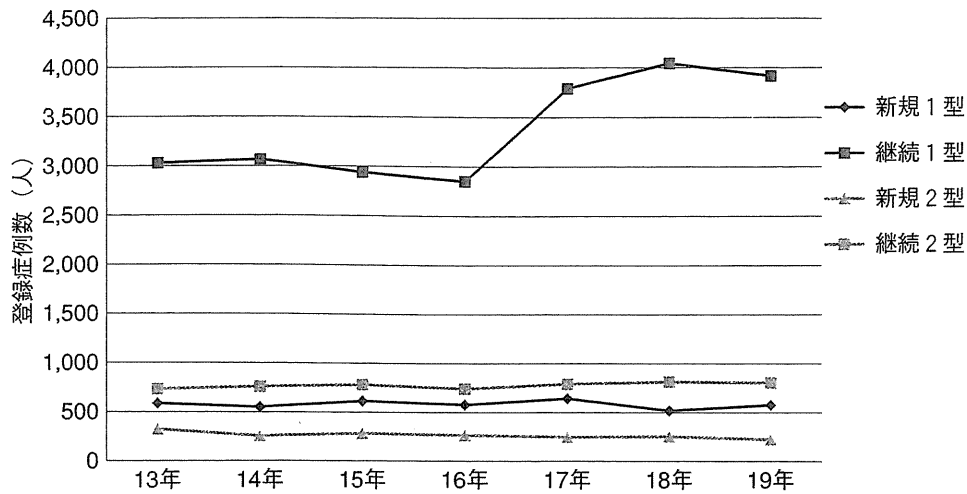


図1 1型、2型糖尿病の新規および継続登録症例数の年次推移 (平成13～19年)

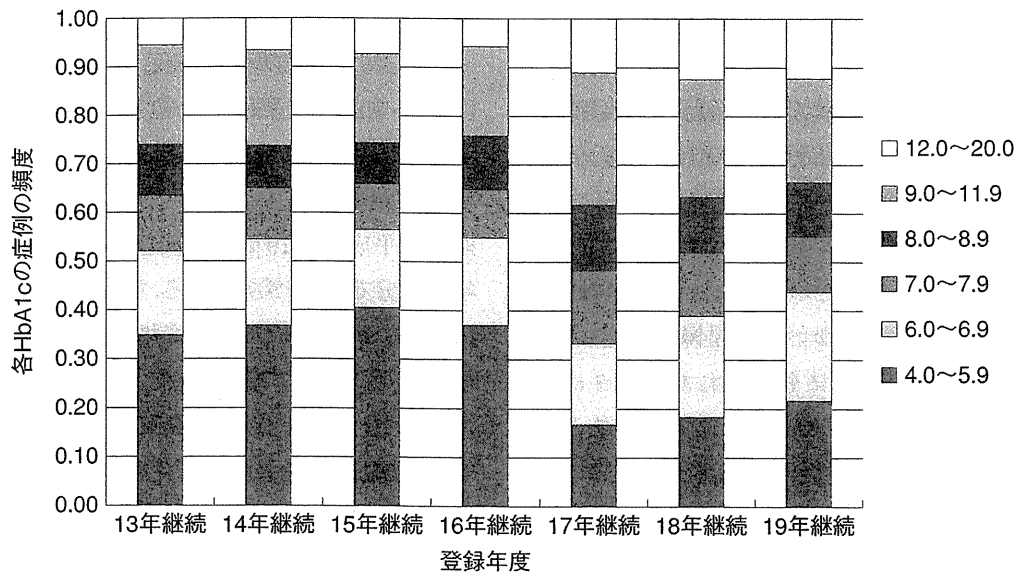


図2 継続登録2型糖尿病のHbA1c (JDS値)の年次推移

年は15歳 (16.7%) に、16年は12歳 (16.8%) と16歳 (15.1%) に、17年は17歳 (20.0%) に肥満が多かった。女子では、15～17年とも14～17歳で肥満が16.4～24.9%と高頻度にみられた。思春期女子で肥満の頻度が高くなる傾向があり注意が必要と考えられた (図3)。13～17歳女子について肥満度とHbA1cの関係のみたところ、有意な関連はなかった。従って、肥満を伴う1型糖尿病女子が、必ずしもコントロール不良というわけではないようである。

2型糖尿病については、肥満との関連が日本小児内分泌学会の全国調査からも報告されている<sup>3)</sup>。5～17歳の患者について平成17年登録例でみると、2型継続例では肥満度20%以上が68.5%を占めた。平成18年は65.2%であった。平成13～16年登録継続例で肥満は61～67%あり、肥満の改善傾向はみられて

いない。肥満を伴う2型糖尿病では、経口血糖降下薬も多く使われるようになってきているが、生活習慣の改善による肥満の改善が最も重要であることは変わらない。小慢事業のデータは、肥満の改善がいかに難しいかを物語っている。

#### IV. 小慢事業からみた糖尿病患児の血糖コントロール状況

平成19年の継続登録1型糖尿病の年齢別HbA1cの分布を図4 (男子)、図5 (女子) に示す。1型糖尿病患者では男女とも15～17歳でHbA1c 9%以上の頻度が最も高い (男子31.5%、女子36.9%)。すなわち、中学・高校生で一部血糖コントロールが悪化する。

平成19年の継続登録2型糖尿病の年齢別HbA1c



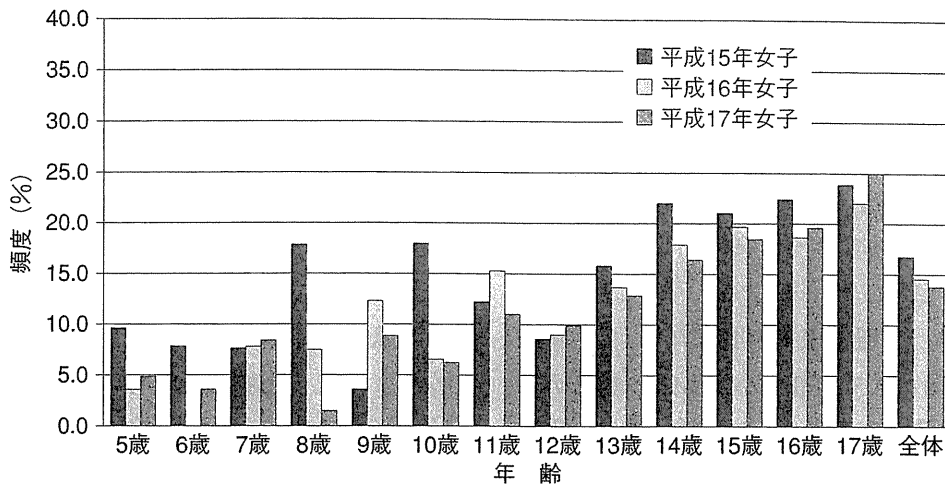


図3 小児慢性特定疾患事業への平成15～17年継続登録の1型糖尿病患者における年齢別肥満症例の頻度

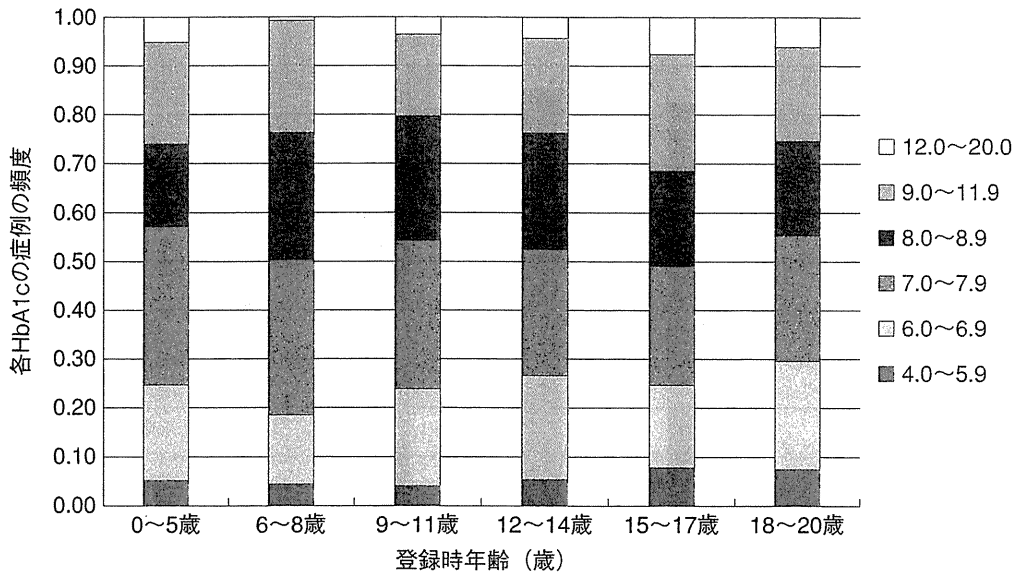


図4 継続登録1型糖尿病男子のHbA1c (JDS 値) の年齢別分布 (平成19年)

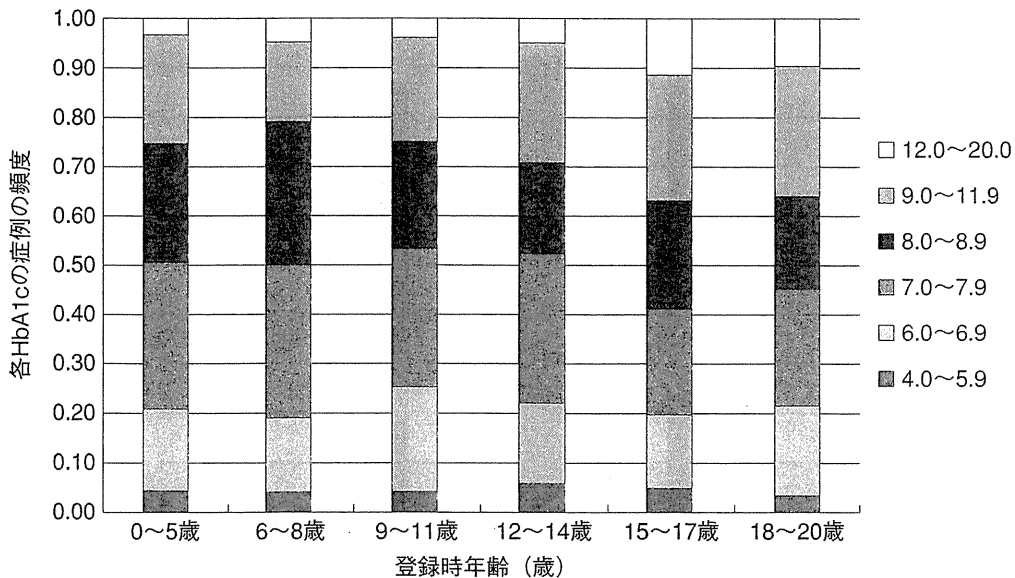


図5 継続登録1型糖尿病女子のHbA1c (JDS 値) の年齢別分布 (平成19年)

の分布を図6（男子）、図7（女子）に示す。2型糖尿病患者では、男女とも18～19歳でHbA1c 9%（JDS値）以上の頻度が最も高く（男子47.6%、女子43.6%）、高年齢ほど血糖コントロールの悪い症例の頻度が高くなる（男子 $p < 0.01$ , 女子 $p < 0.05$ ）。

## V. 考 案

平成19年では、1型糖尿病が4,637例、2型糖尿病は1,058例登録されており、小慢事業の登録データは、膨大かつ貴重なデータといえる。特に、平成17年の法制化後、1型糖尿病、2型糖尿病、およびその他の病型についても正確な入力が増加し、データの精度は向上していると考えられた。このデータは、糖尿病患者数の年次変化、血糖コントロール

の全国レベルでの現状把握に有用であると考えられた。

HbA1cによる血糖コントロール状況の検討では、1型、2型とも継続登録例の約3分の1がHbA1c 9%以上であった。1型、2型とも十代後半に非常にコントロールが悪くなるという実態が明らかとなっている。その状態が継続すれば、5～10年後には重大な糖尿病合併症が発症することは疑う余地がない。小児・思春期糖尿病治療の手引きや治療ガイドラインの作成が、世界的にもわが国でも進められている<sup>1,4)</sup>。これらガイドラインを利用し、日本各地域で思春期から十代後半の糖尿病患者に対する治療戦略の立て直しが必要と考えられる。

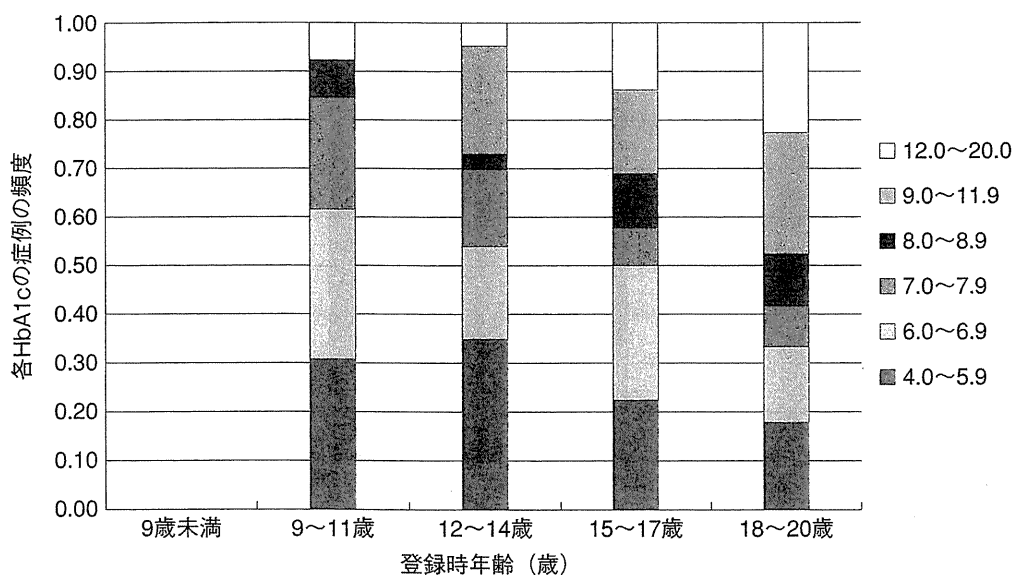


図6 継続登録2型糖尿病男子のHbA1c（JDS値）の年齢別分布（平成19年）

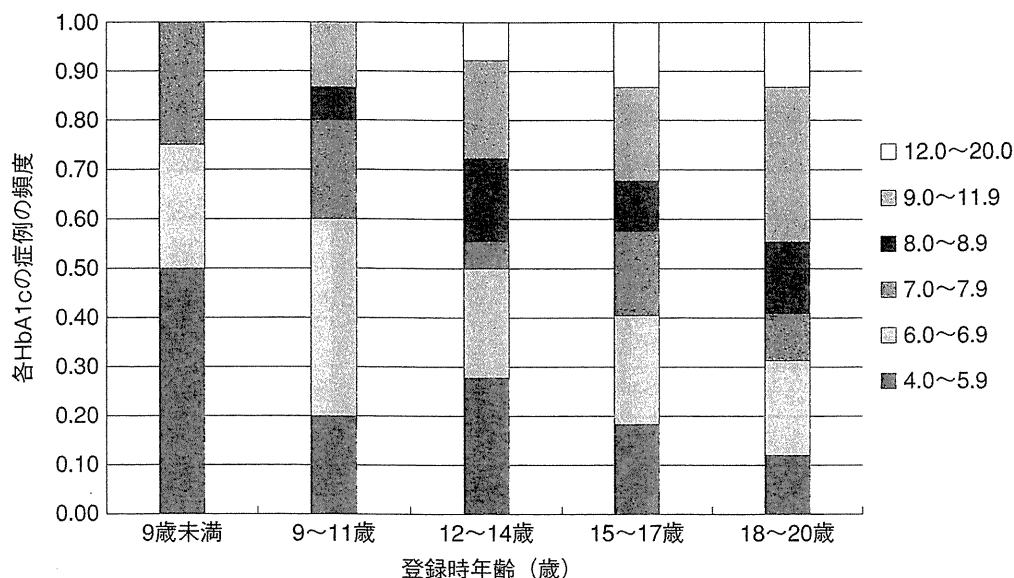


図7 継続登録2型糖尿病女子のHbA1c（JDS値）の年齢別分布（平成19年）



## 文 献

- 1) 日本糖尿病学会編. 小児・思春期糖尿病管理の手引き  
改訂第2版, 南江堂, 東京, 2007.
- 2) 日本小児内分泌学会糖尿病委員会編集. こどもの1型  
糖尿病ガイドブック. 東京: 文光堂, 2007.
- 3) Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S, et al. on behalf  
of the Committee for the Medical treatment of Child-  
hood-Onset Type 2 Diabetes Mellitus, The Japa-  
nese Society for Pediatric Endocrinology. Analysis of  
weight at birth and at diagnosis of childhood-onset  
type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes*,  
2008 ; 9 : 285-290.
- 4) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009  
Compendium. *Pediatric Diabetes* 10 (Suppl. 12),  
2009.

# 1 型糖尿病と運動療法

松岡尚史\*, 杉原茂孝\*

## はじめに

糖尿病の治療の三本柱は、食事と運動と薬物であるといわれる。肥満を伴う2型糖尿病の場合、運動療法は体脂肪量を減らし、筋肉、骨密度を上げるなど体組成を変化させ、代謝率を増大させている。これにより、血圧、LDLコレステロールの低下、HDLコレステロールの上昇を促し、脳梗塞、心筋梗塞など心血管系異常のリスク回避がなされる。

一般に2型糖尿病患者は身体活動量の少ない生活習慣をもつものに対して、1型糖尿病患者ではその傾向はなく、運動による健康増進、またレジャーとしての運動は推奨される。しかしながら、運動時における低血糖は、本疾患においてはよく経験されることである。また急激に生じる高血糖およびケトアシドーシスも経験される。

本稿では、1型糖尿病患者における運動療法の実際および低血糖回避について、国際小児思春期糖尿病学会臨床コンセンサスガイドライン2009に沿って概説する<sup>1)</sup>。

## 運動生理

運動に必要なエネルギーは人体中のブドウ糖、脂肪などの分解により得られる。運動初期には筋肉のグリコーゲンが、引き続いて血液中のブドウ

糖が利用され、さらに運動時間が延長されると、肝臓に貯蓄されたグリコーゲンが分解され、動員されたブドウ糖が利用される。脂肪も、脂肪組織が分解されてできる遊離脂肪酸が利用される。

その運動は有酸素運動と無酸素運動に大別される。有酸素運動は人体が最大に取れる酸素の範囲での運動であり、散歩、ジョギング、エアロビクス、ダンスなどである。この運動では、血糖の乱高下はあまりないが、運動強度の増大により乳酸蓄積がされ、血糖上昇がみられることがある。一方無酸素運動とは、呼吸を詰めてする運動であり、100m走、相撲、重量挙げなどで、ブドウ糖動員が激しく起こり、1型糖尿病患者では血糖上昇がみられることがある。

図1は、インスリン分泌能正常な小児およびインスリン治療により良好にコントロールされた1型糖尿病児が中強度の有酸素運動を行った際の生理的反応を示している。正常小児では、運動によりインスリン分泌が低下するが、グルカゴン、コルチゾール、GH、アドレナリンなどのインスリン拮抗ホルモンが分泌亢進することで肝における糖新生が増加する。これが運動時における筋肉への糖取り込み増加に見合っており、運動時でも血糖は正常範囲に留まる。しかし、1型糖尿病児では膵臓が運動に反応してインスリン分泌を調節することはできない上に、拮抗ホルモン分泌も障害されていることが多い。このため体内における燃焼を調節できず、有酸素運動前に通常のインスリン量投与を行っているると低血糖が惹起されること

\* 東京女子医科大学東医療センター小児科

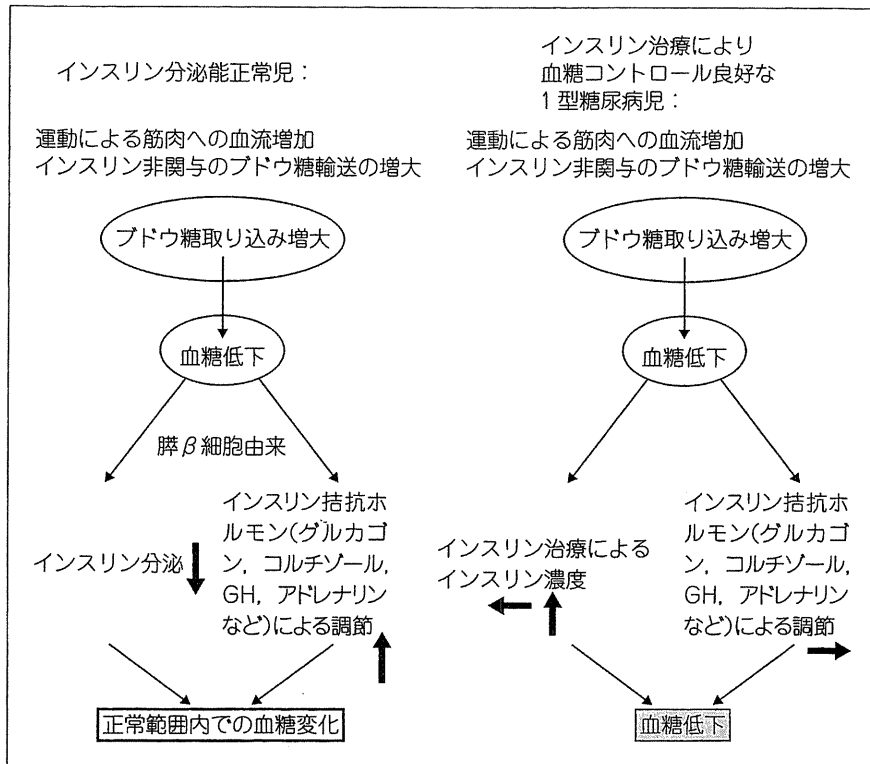


図1 ◆インスリン投与で良好な血糖管理中の糖尿病児および非糖尿病児における運動に対する生理学的反応(文献1より引用改変)

表1 ◆運動中の血糖変化に影響を与える要因(文献1より引用改変)

|      |   |  |
|------|---|--|
| 低血糖  | 高インスリン血症<br>長時間の運動<br>中等度の有酸素運動<br>経験の少ない運動     | ボーラスと基礎, 両者での至適もしくは過剰なインスリン投与量に由来する<br>30~60分以上の運動(かつ/もしくは)追加の炭水化物摂取なし<br>最大有酸素能50~75%<br>訓練時よりも多くのエネルギー消費を必要とする |
| 血糖不変 | 運動前における適切な量での<br>インスリン投与<br>至適量での炭水化物消費         |  |
| 高血糖  | 低インスリン血症<br>副腎反応<br>副腎反応の増大<br>過剰な炭水化物摂取<br>運動後 | 運動前もしくは運動中<br>競争への感情が引き起こす<br>短時間かつ間欠的な高強度無酸素運動<br><br>糖産生がその消費を上回るとき  |

となる<sup>2)</sup>.

### 運動への血糖反応

実際の日常生活において, 1型糖尿病児は運動中さまざまな血糖反応を呈する. 健常者では, 運動強度に比例して肝臓におけるグリコーゲン分解が増加して, 糖産生が増加する. それに対して1

型糖尿病児では, 安静時も運動時も糖新生が亢進しているため糖産生が増加している. 表1に示すように, 同じ患児であっても外部要因によって血糖は上下することを認識しておく必要がある<sup>3)</sup>.

長時間あるいは高強度の有酸素運動では低血糖は不可避であり, 30分以上持続する運動では, 食事またはインスリン, その両者の調節を要する. また, チームスポーツや“子ども遊び”では高強度

運動が、低または中強度運動を挟んで繰り返される。このような状況では、ノルアドレナリンの分泌が刺激されて血糖が増加する。このため、運動中、運動後の低血糖は頻度が少ない。

血糖コントロールが不良かつ運動前の血糖値が高いときは、循環しているインスリン濃度が低く、またインスリン拮抗ホルモンが分泌亢進しているためケトーシスに至る可能性が高い。

### 低血糖回避のための炭水化物補充と 身体活動量

長時間の運動をする際には、炭水化物、脂質、蛋白質などを含んだ食事を競技開始のおおよそ3, 4時間前に摂取することで消化とエネルギー蓄積が最大限可能となる。また1-2gCHO/kgの炭水化物を含んだ飲料を飲むことで、グリコーゲンおよびエネルギー蓄積ができ、水分補充のできることから脱水の予防にもなっている。

短時間の運動に対して追加の炭水化物が必要な場合、スポーツ飲料に速効性が認められる。しかしながら、糖濃度を確認することは必須であり、6%程度のアイソトニック飲料は胃からの吸収が十分であるが、8%のジュースや炭酸飲料では吸収遅延による腹痛が起こりやすい。もしインスリン投与の減量を行わないときは、運動で消費されるエネルギー量と摂取する炭水化物量が見合うように十分に算定する必要がある。

表2は、15g炭水化物投与に相当する各スポーツ別体重別身体活動量を示している。両者が見合うことで低血糖が予防できる。例えば、バスケットボールをする場合、40kgの患児では15分ごとに、60kgでは10分ごとに炭水化物15gを補充する必要がある<sup>4)</sup>。

### インスリン治療の実際

#### 1. 製剤の種類とタイミング

速効型製剤を運動前に注射する場合、低血糖のリスクが高い時間帯は2, 3時間後であるのに対して、超速効型アナログ製剤では40~90分後に注意を要する。グラルギン、デテムルなど持効型や

表2 ◆低血糖予防として摂取した15g炭水化物に相当する各スポーツ別体重別身体活動量(分)(文献1より引用改変)

| 種目                | 体重(kg) |    |    |
|-------------------|--------|----|----|
|                   | 20     | 40 | 60 |
| バスケットボール<br>(試合)  | 30     | 15 | 10 |
| クロスカントリー<br>(スキー) | 40     | 20 | 15 |
| サイクリング<br>10km/h  | 65     | 40 | 25 |
| サイクリング<br>15km/h  | 45     | 25 | 15 |
| フィギュアスケート         | 25     | 15 | 10 |
| アイスホッケー           | 20     | 10 | 5  |
| ランニング<br>8km/h    | 25     | 15 | 10 |
| ランニング<br>12km/h   |        | 10 | 10 |
| スノーシュー            | 30     | 15 | 10 |
| サッカー              | 30     | 15 | 10 |
| 水泳(平泳ぎ)           | 55     | 25 | 15 |
| テニス               | 45     | 25 | 15 |
| 徒歩<br>4km/h       | 60     | 40 | 30 |
| 徒歩<br>6km/h       | 40     | 30 | 25 |

中間型に関しては運動との関連について確証のある報告はない。

朝もしくは1日中の試合に臨む場合、翌日の運動中の基礎インスリン効果を弱めるために、中間型製剤の代わりに持効型を前夜に1回だけ投与する方法が可能である<sup>5)</sup>。

#### 2. 吸収作用

四肢にインスリン注射してから十分な運動を行うと、そこへの血流が増大して吸収が早まり、代謝作用も促進するなど注射部位は重要である。トレーニングにより筋肉が肥大しているとこの傾向は顕著であり、競輪選手では開始前に大腿部よりも腕や腹部に打つ方が血糖反応は安全である<sup>6)</sup>。

表3 ◆ 厳格な低血糖回避のため、炭水化物含有食物を摂る際に投与するインスリン減量率(%) (運動強度別持続時間別30分, 60分でのインスリンボーラス量) (文献1より引用改変)

| 運動強度             | 運動持続時間 |     |
|------------------|--------|-----|
|                  | 30分    | 60分 |
| 低強度(～25%最大酸素摂取量) | 25%    | 50% |
| 中強度(～50%最大酸素摂取量) | 50%    | 75% |
| 強強度(～75%最大酸素摂取量) | 75%    | ～   |

### 3. 投与方法の選択

頻回注射法もしくはインスリンポンプで運動習慣をもつ患児にとっては、運動前後のインスリン投与量の調節が容易であり、推奨される。肝臓での糖新生を増加させ、低血糖を予防するためには、運動前のボーラスおよび基礎インスリンの両者を減量する必要がある。2回法、3回法では運動中、運動後の血糖管理は困難で、炭水化物を摂ることで補正することが多い<sup>7)</sup>。

### 4. 投与量の調節

熱心な競技選手ほど低血糖を避けようとするあまり、インスリンを減量しすぎて代謝調節を悪化させがちである。注意深い血糖管理とインスリン投与が肝要であり、ある10～18歳の若年者集団において、最低週6時間以上競技種目に参加しているとHbA1cが有意に低下していた<sup>8,9)</sup>。

表3は低血糖を避けるために必要な、運動前のボーラス量の減量率を示している。ただし、このデータは成人例に基づいており、また運動前、運動中の炭水化物追加については考慮されていない<sup>10)</sup>。

### 遅発型低血糖

運動後数時間で低血糖は起こりうるが、中強度以上の種目ではさらに遷延化しやすい。この原因は、インスリン感受性遅発作用や肝臓、筋肉へのグリコーゲン貯蔵の補充が遅れていることである。糖尿病の有無にかかわらず、1回の運動動作により少なくとも運動後16時間にわたり骨格筋への糖輸送がなされる。

夜間の基礎インスリン量変更がなければ、運動をした日の低血糖エピソードは、しない日の2倍になることが11～17歳の1型糖尿病児を対象とした研究で判明した。評価のためには、持続血糖測定器が有用であろう<sup>11,12)</sup>。

### おわりに

真剣にスポーツ活動をしている1型糖尿病患児をサポートすることは、医師、看護師、教師、栄養士、保護者など児を取り囲む小児糖尿病管理チームの責務である。ほとんどのスポーツ競技は、集団で行う場合ほど低血糖への対処も容易となり、本疾患では安全である。しかしながら、患児の周囲では、児1人1人のインスリン量変更や食事、補食などの状況を把握しておき、グルカゴン注射など重症低血糖への対処方法にも習熟しておく必要がある<sup>13,14)</sup>。

### 文 献

- 1) Robertson, K. et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*: 10(Supl. 12): 154-168, 2009.
- 2) Riddell, M., Perkins, B.: Type 1 diabetes and vigorous exercise: Applications of exercise physiology to patient management. *Can. J. Diab.* 30-71, 2006.
- 3) Guelfi, K. J. et al.: The decline in blood glucose levels is less with intermittent high intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1289-1294, 2005.
- 4) Riddell, M., Iscoe, K.: Physical activity, sports, and pediatric diabetes. *Pediatric Diabetes* 7: 60-70, 2006.
- 5) Tuominen, J. A. et al.: Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 38: 106-111, 1995.
- 6) Frid, A. et al.: Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care* 13: 473-477, 1990.
- 7) Perkins, B., Riddell, M.: Type 1 Diabetes and Exercise: Using the insulin pump to maximum

- advantage. Can. J. Diab. 30: 72-80, 2006.
- 8) Bernardini, A. L. et al.: Adherence to physical activity in young people with type 1 diabetes. Acta. Biomed. Ateneo. Parmense. 75: 153-157, 2004.
  - 9) Ebeling, P. et al.: Athletes with IDDM exhibit impaired metabolic control and increased lipid utilization with no increase in insulin sensitivity. Diabetes 44: 471-477, 1995.
  - 10) Riddell, M. C., Bar-Or, O.: American Diabetes Association. In: Rudeman, N. et al. eds. Handbook of exercise in diabetes: children and adolescents. American diabetes association 547-566, 2002.
  - 11) Macdonald, M. J.: Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetes patients. Diabetes Care 10: 584-588, 1987.
  - 12) Tsalikan, E. et al.: Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. J. Pediatr. 147: 528-534, 2005.
  - 13) Pollock, N. et al. (Eds.): Diabetes and recreational diving: guidelines for the future. Proceedings of the undersea and hyperbaric medical society/divers alert network 2005, June 19 workshop. Divers Alert Network, Durham, NC, 2005.
  - 14) Dorchy, H. et al. (ed.): The Child and Adolescent Athlete. Blackwell Science, Oxford 1996.

## 第7回SPTS(スポーツ理学療法セミナー) テーマ: 足部スポーツ障害治療の科学的基礎

### 概要

SPTSはアスリートの整形外科的疾患のリハビリテーションや予防法について国際的な医学論文のレビューを行うことで、世界の専門家達と同じレベルの知識(科学的根拠)を共有する場です。また第一線で御活躍の先生方をお招きし、臨床的な視点での発表をしていただきます。

また、今回は2日目に下肢リアライメントについての実技セミナーを開催します。

#### 日時:

・平成23年3月20日(日)、21日(祝日)

#### 会場:

・3月20日横浜市教育会館ホール  
・3月21日横浜市スポーツ医科学センター

#### 参加費:

1日目: 8,400円(一般) 5,250円(学生\*)  
※大学院生および25歳以上は除きます  
2日目: 10,500円、2日間: 15,750

定員: 200名(先着順)

最新情報 [spts.ortho-pt.com](http://spts.ortho-pt.com)

### 3月20日 SPTS <足部>

解剖・運動学・アライメント評価

バイオメカニクス

ランチョンセミナー: インソール

前足部障害(Lisfranc関節を含む)

中足部・後足部障害

シンポジウム:

運動療法とスポーツ復帰

### 3月21日リアライン下肢

内容: リアライン・コンセプトに基づく足部、足関節、膝関節の評価法およびマルアライメントの効果的な矯正法を含む実践的なセミナーです。インソールやバランスシューズ、膝OAに対する運動療法などについても詳しく紹介。

講師: 蒲田和芳 (広島国際大学)

※参加費にはリアライン・インソールの代金を含みます。

## 予 告

### CSPT 2011

#### 臨床スポーツ理学療法セミナー

札幌・横浜・広島の3会場で開催予定!

<概要> 円滑なスポーツ復帰には、痛みや機能回復を加速させる必要があります。そのためには、待っているだけでは治らないマルアライメントと運動異常を正常化しなければなりません。CSPTでは、関節機能を素早く回復させるための治療理論と技術を講習します。

<テーマ>

- 足部・足関節
  - 膝関節 (下腿外旋症候群・PF・ACL)
  - 腰痛・骨盤痛 (コアセラピー)
  - 上肢: (野球肩・野球肘など)
- (合計8日間で基礎理論と実技を習得!)

詳細が決まり次第WEBに掲載予定です。

<http://spts.ortho-pt.com>

お申込み: [www.GLABshop.com](http://www.GLABshop.com)

お問い合わせ: [seminar@g-lab.biz](mailto:seminar@g-lab.biz)

事務局: 株式会社GLAB (ジーラボ) 東広島市黒瀬学園台555-36 広島国際大学内 0823-70-4550



好評発売中!

スポーツ栄養・食事支援のための実践的アプローチ!

# スポーツ 栄養・食事ガイド

臨床スポーツ医学 2009 Vol.26  
臨時増刊号

競技力向上とコンディショニングのためのスポーツ栄養学

臨床スポーツ医学編集委員会 編

●B5判・464頁/定価7,350円(本体7,000円+税5%) 雑誌コード09452-11

競技分野におけるスポーツ栄養学の種々トピックスを幅広く収載し、スポーツ栄養士やアスレティックトレーナー、スポーツドクターを対象にわかりやすくかつ実践的に編集。スポーツ栄養の基礎となる生理学の知識から競技現場での実際、さらにはこの分野における最新の知見まで掲載。近年注目の高まるスポーツ栄養学分野の集大成となる1冊。



## ●主要目次●

### I. 栄養・食事と運動—スポーツ医学からみたその基礎的關係—

1. スポーツと栄養・食事の関係をめぐる科学的アプローチの歴史
2. スポーツにおけるエネルギー代謝とエネルギー需要
3. 運動・スポーツと糖質代謝
4. 運動・スポーツとたんぱく質代謝
5. 運動・スポーツとアミノ酸代謝
6. 運動・スポーツと脂質・各種脂肪酸の代謝
7. 運動・スポーツにおけるミネラル・微量栄養素代謝
8. 運動・スポーツにおける電解質代謝
9. 運動・スポーツにおける体温調節と水分摂取
10. 運動・スポーツにおけるビタミンの役割と代謝
11. 運動・スポーツにおける抗酸化物質の役割

### II. スポーツ栄養アセスメント

1. 栄養状態診査
2. 臨床検査
3. 食事調査

### III. 疾病リスク低減と栄養・食事・運動

1. メタボリックシンドローム
2. 肥満とやせ
3. 高血糖
4. 高血圧
5. 脂質異常症

### IV. 運動・スポーツにおける栄養障害対策

1. スポーツ貧血
2. 摂食障害
3. 月経障害
4. 骨粗鬆症対策
5. 脱水・熱中症対策(水分補給を中心に)
6. 低血糖対策
7. 適切なエネルギー消費量評価

### V. ライフステージ別のスポーツ栄養を考える

1. 学童期:成長と栄養・スポーツ
2. 思春期:女性の性成熟期におけるスポーツと栄養の問題
3. 成人期:アスリートの栄養・食事とコンディショニング管理
4. 実年期・高齢期
5. 女性

### VI. スポーツ種目の特性に対応した栄養と食

1. 栄養の視点から見た種目別区分の考え方
2. 持久力を主体とした種目の場合
3. 瞬発系種目の場合

### 4. 混合型の競技の場合

5. ウエイト階級のある種目の場合
6. 水中競技種目の特性と食の配慮
7. 減量・増量対策
8. 冬季競技種目の特性と食の配慮
9. オフ期をいかに過ごすか
10. 食事・スナックとトレーニングのタイミングを考える

### VII. スポーツ食品の近年の動向とその利用

1. 市販スポーツ食品・サプリメントの現状と問題点
2. 食品の安全性と有効性評価をめぐり内外の規制とその現状
3. 日常の食生活とサプリメントの活用
4. スポーツ飲料の現状とその活用
5. アスリートの給食における献立の特徴と工夫
6. スポーツ現場における栄養戦略
7. 近年における海外遠征の食事対策

### VIII. 食と栄養をめぐり最近のトピックス

1. JISSアスリートレストランにおける給食の現状
2. 女性アスリートの“energy availability”と月経異常
3. 疫学的手法による運動と栄養の健康効果の解析

和文索引/欧文索引

原 著

## 小児生活習慣病検診における食後採血での基準値の検討

市川市医師会小児生活習慣病検診委員会<sup>1)</sup>, 東京女子医科大学東医療センター小児科<sup>2)</sup>,  
東京歯科大学市川総合病院小児科<sup>3)</sup>

小林 靖幸<sup>1)</sup> 杉原 茂孝<sup>2)</sup> 田中 葉子<sup>3)</sup> 石原 博道<sup>1)</sup>  
大野 京子<sup>1)</sup> 藤田 宏夫<sup>1)</sup> 滝沢 直樹<sup>1)</sup> 土橋 正彦<sup>1)</sup>

### 要 旨

平成 17 年より 21 年までの 5 年間で, 小学 5 年生約 18,000 人および中学 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を行った. 学校で採血を行うため, 安全性等を考慮し, 朝食後の採血とした. メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: MetS) の診断項目の中で, 中性脂肪 (triglyceride: TG) 値と血糖値は, 食事摂取による影響を受けるため, 現行の小児期 MetS 診断基準を用いることができない. そこで, この 5 年間の検診結果を用いて食後採血の場合の基準値について検討を行った.

対象の採血時の分布は, 空腹時 2%, 食後 1 時間以内 0.8%, 1~2 時間 16.9%, 2~3 時間 34.1%, 食後 3 時間以降 46.2% であった. 小学 5 年生, 中学 1 年生共に TG 値の 90~95 パーセントイル値は, 食後 1 時間以内に上昇し, その後の食後 3 時間以内ではほぼ一定で約 180mg/dl となり, 3 時間以降で約 150mg/dl 程度に軽度低下した.

血糖値は, 小学 5 年生, 中学 1 年生共に食後 2 時間以内の分布および変動が大きく, 食後 2 時間以降では徐々に低下し, 食後 2 時間以降の 95 パーセントイル値は約 100mg/dl であった.

以上の結果を踏まえ, 食後検診における小児期 MetS の診断基準を 2 試案提示する. すなわち, 《A 診断基準案》

「TG 値: 食後 3 時間以内  $\geq$  180mg/dl, 食後 3 時間以降  $\geq$  150mg/dl.

血糖値: 食後 2 時間以内  $\geq$  140mg/dl, 食後 2 時間以降  $\geq$  100mg/dl.」

《B 診断基準案》

「食後 2 時間以降 TG 値  $\geq$  150mg/dl, 食後 2 時間以降血糖値  $\geq$  100mg/dl」

を現行の小児期 MetS の診断基準に追加することが妥当と考えられた.

キーワード: 小児, メタボリックシンドローム, 生活習慣病検診, 診断基準, 食後採血

### はじめに

内臓脂肪型肥満, 高血圧, 脂質異常症, 耐糖能異常などインスリン抵抗性を示す病態により動脈硬化性病変<sup>1)</sup>が発症・促進し, 将来的に心筋梗塞や脳梗塞に発展するとされる. そのため, 小児期からの予防的見地<sup>2)</sup>から 2007 年には厚生労働省研究班 (主任研究者 大関武彦教授) によって日本人小児 (6~15 歳) メタボリックシンドローム (MetS) の診断基準が発表された (表 1)<sup>3)</sup>. 従って, 本来小児の MetS を診断するにはこの診断基準に従い, 空腹時での採血にて検査を行うこととなっている. すなわち, 食前の中性脂肪 (TG) 値, 血糖値を測定し, それらを診断基準に照らし合わせる

必要がある. いっぽう, 学校など教育現場で生活習慣病検診を行う際, 空腹時採血に対しては教育委員会, 学校関係者および保護者が心配・危惧することもあること, 検診業者の検査時間が必ずしも午前中早い時間に行われるとは限らないことなどにより, 学校での検診では現実的には空腹時採血での生活習慣病検診が難しい場合もある. 私どもは小児期 MetS を判定する際には空腹時採血での結果を推奨するものの, 実際には市川市に於ける大規模小児生活習慣病検診では上記理由で採血時間を原則的に食後とした.

しかしながら, 現在のところ食後採血における小児期 MetS の診断基準はない. そのため, 平成 17 年から 21 年までの 5 年間に市川市で施行した小児生活習慣病検診での結果を空腹時 (朝食前), 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 時間以降に分類し, それぞれの TG 値, 血糖値を参考に, 食後採血における小児期 MetS の診断基準について検討

(平成 22 年 4 月 8 日受付) (平成 23 年 2 月 14 日受理)

別刷請求先: (〒272-0815) 市川市北方 1-9-14

小林医院

小林 靖幸

E-mail: gah03333@nifty.ne.jp

表1 小児期(6~15歳)のメタボリックシンドロームの診断基準(大関研究班)と診断基準案

| 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シンドロームと診断する |  |  |  |
|--|--|--|--|
| 危険因子   | 2007 年厚生労働科学研究,<br>大関班診断基準   | A 診断基準案  | B 診断基準案                                  |
| 1) 腹囲  | 80cm 以上<br>(注)<br>* 腹囲/身長が 0.5 以上あれば項目 1) に該当するとする<br>* 小学生では腹囲 75cm 以上で項目 1) に該当するとする | 左記と同じ  | 左記と同じ                                    |
| 2) 血清脂質  | 空腹時<br>中性脂肪: 120mg/dL 以上   | 左記に加えて<br>中性脂肪<br>食後 3 時間以内: 180mg/dL 以上<br>食後 3 時間以降: 150mg/dL 以上 | 左記に加えて<br>中性脂肪<br>食後 2 時間以降: 150mg/dL 以上 |
|  | かつ/または<br>HDL コレステロール: 40mg/dL 未満  | かつ/または<br>左記と同じ  | かつ/または<br>左記と同じ                          |
| 3) 血圧  | 収縮期血圧: 125mmHg 以上<br>かつ/または<br>拡張期血圧: 70mmHg 以上  | 左記と同じ  | 左記と同じ                                    |
| 4) 血糖値   | 空腹時血糖: 100mg/dL 以上   | 左記に加えて<br>血糖値<br>食後 2 時間以内: 140mg/dL 以上<br>食後 2 時間以降: 100mg/dL 以上  | 左記に加えて<br>血糖値<br>食後 2 時間以降: 100mg/dL 以上  |

した。

### 対象と方法

生活習慣病予防の指導を目的として、平成 17 年より平成 21 年まで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た。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 7,168 名、女子 6,779 名、中学 1 年生(受診率 65.9%)男子 5,065 名、女子 4,572 名 合計 23,584 名を今回解析の対象とした。

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。

検診項目は厚生労働省研究班による小児期 MetS の診断基準に合わせ、以下の項目について検診を行った。腹囲(cm): 腹囲測定は臍部の高さでの腹囲とした。腹囲(cm)/身長(cm)比: 腹囲を身長で割った比を個々の被検者で計算した。血圧測定(以下収縮期血圧: SBP, 拡張期血圧: DBP): 血圧は安静とした上で 3 回測定し、最も低い収縮血圧値を採用した。血液検査として、HDL コレステロール(HDL-C), TG, 血糖検査を行った。

被検者者について採血した時間を空腹時(朝食前)、

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 時間以降に分類し、各々における TG 値、血糖値の平均値、標準偏差、および分布(85 パーセンタイル値, 90 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値、さらに、血糖値については上記に加え 99 パーセンタイル値)を計算し、TG 値および血糖値について食後検診結果の解析を行った。

### 結 果

#### 1) 食前および食後採血の時間別人数

検診における採血した時間は図 1 の如く、全体数に対する割合は空腹時: 2%, 食後 1 時間以内 0.8%, 食後 1~2 時間以内: 16.9%, 食後 2~3 時間以内: 34.1%, 食後 3 時間以降: 46.2% であった。全体の 80.3% が食後 2 時間以降に採血を受けていた。食後検診を原則とした場合、98% で朝食摂取が守られていた。

#### 2) 各測定値の平均および分布

検診結果を表 2 に示す。腹囲、腹囲/身長比、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)および HDL-C 値については本稿では詳細を省くが、朝食前と朝食後の比較で平均および分布は変化しないため、食前後で分けずに一括して平均値、標準偏差値、95 パーセンタイル値または 5 パーセンタイル値、さらに小児期 MetS の診断基準のカットオフ値に相当するパーセンタイル値を示した。

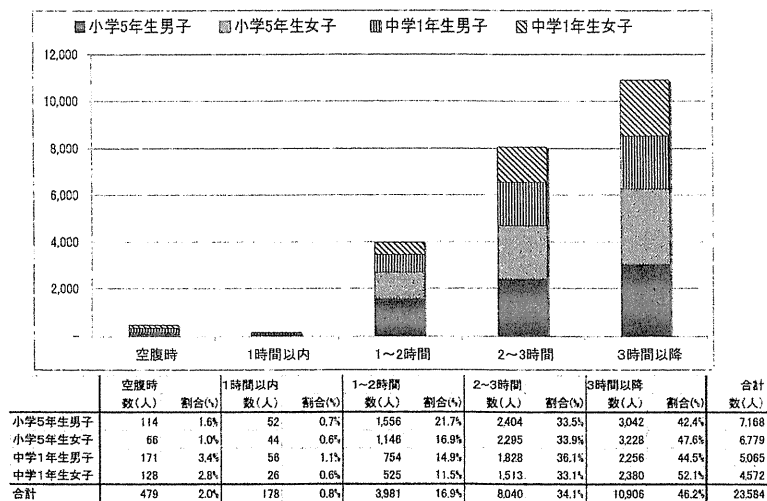


図1 検診における採血のタイミング

食前および食後採血の時間別の人数を示す。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。

TG 値および血糖値については表 2 では朝食前で採血した学童の平均、標準偏差、95 パーセントイル値、さらに小児期 MetS の診断基準のカットオフ値 (TG では 120mg/dl、血糖値では 100mg/dl) に相当するパーセントイル値を示した。

小児期 MetS の診断基準におけるカットオフ値に相当するパーセントイル値についての結果は、全体で見ると、腹囲 80cm に相当する値は 92~98 パーセントイル、腹囲/身長比 0.5 に相当する値は小学 5 年生女子および中学 1 年生男女では 93~95 パーセントイル、小学 5 年生男子では 85 パーセントイルであった。SBP 125 mmHg および DBP 70mmHg に相当するパーセントイル値は 93~96 パーセントイルであり、HDL-C 値 40 mg/dl に相当する値は 1~2 パーセントイルであった。

空腹時 (朝食前) に採血した学童の場合では TG 120 mg/dl に相当するパーセントイル値は 87~88 パーセントイルで、血糖値 100mg/dl に相当する値は 94~97 パーセントイルであった。

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 パーセントイル、90 パーセントイル、95 パーセントイルに相当する TG 値を示す。小学 5 年生および中学 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 パーセントイル値に相当する TG 値は 3 時間以内ではほぼ 180mg/dl であった。その

後、食後 3 時間以降では 95 パーセントイル値はほぼ 150~180mg/dl で軽度低下する傾向であった。

4) 血糖値の食事時間との関係

図 3-A から図 3-D に於いて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 パーセントイル、90 パーセントイル、95 パーセントイル、99 パーセントイル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 95~99 パーセントイル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 パーセントイル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。また、1 時間以内の 95~99 パーセントイルに相当する血糖値は女子より男子の方が高い傾向にあり、特に中学 1 年生男子では食後 1 時間以内での 99 パーセントイル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 95~99 パーセントイル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 95 パーセントイル値はほぼ 100mg/dl に相当した。

5) 小児生活習慣病検診での小児期 MetS の頻度  
《A 診断基準案》

「TG 値：食後 3 時間以内  $\geq$  180mg/dl、食後 3 時間以降  $\geq$  150mg/dl。

血糖値：食後 2 時間以内  $\geq$  140mg/dl、食後 2 時間以

表2 各項目の平均と分布

腹囲、腹囲/身長比、収縮期血圧、拡張期血圧およびHDL-Cについては被験者全体での平均と分布を示す。TGおよび血糖値については採血が朝食前だった被験者のみでの平均と分布を示す。

表2-1 小学5年生男女

| 検査項目                        |                       | 小学5年生男子 (n=7,168)         |                            | 小学5年生女子 (n=6,779)         |                            |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
|                             |                       | 朝食前・<br>食後合計<br>(n=7,168) | うち肥満度<br>+20%以上<br>(n=782) | 朝食前・<br>食後合計<br>(n=6,779) | うち肥満度<br>+20%以上<br>(n=465) |
| 腹囲 (cm)                     | 平均                    | 63.3                      | 81.6                       | 61.3                      | 77.4                       |
|                             | 標準偏差                  | 9.2                       | 8.5                        | 7.4                       | 7.6                        |
|                             | 95%tile               | 82.2                      | 97.0                       | 76.0                      | 89.5                       |
|                             | 80cmに相当する %tile 値     | 93%tile                   | 48%tile                    | 98%tile                   | 51%tile                    |
| 腹囲/身長比                      | 平均                    | 0.44                      | 0.55                       | 0.42                      | 0.53                       |
|                             | 標準偏差                  | 0.06                      | 0.04                       | 0.05                      | 0.04                       |
|                             | 95%tile               | 0.55                      | 0.64                       | 0.51                      | 0.60                       |
|                             | 0.5に相当する %tile 値      | 85%tile                   | 10%tile                    | 93%tile                   | 25%tile                    |
| 収縮期血圧<br>(mmHg)             | 平均                    | 103.8                     | 112.5                      | 103.9                     | 112.6                      |
|                             | 標準偏差                  | 12.1                      | 12.0                       | 11.7                      | 11.9                       |
|                             | 95%tile               | 124                       | 131                        | 124                       | 132                        |
|                             | 125mmHgに相当する %tile 値  | 96%tile                   | 85%tile                    | 96%tile                   | 87%tile                    |
| 拡張期血圧<br>(mmHg)             | 平均                    | 56.2                      | 59.3                       | 56.9                      | 59.5                       |
|                             | 標準偏差                  | 8.3                       | 8.7                        | 8.1                       | 8.7                        |
|                             | 95%tile               | 69                        | 74                         | 69                        | 74                         |
|                             | 70mmHgに相当する %tile 値   | 96%tile                   | 90%tile                    | 96%tile                   | 90%tile                    |
| HDL-C<br>(mg/dl)            | 平均                    | 65.0                      | 55.2                       | 63.4                      | 54.6                       |
|                             | 標準偏差                  | 13.7                      | 11.4                       | 12.4                      | 11.3                       |
|                             | 5%tile                | 45                        | 39                         | 45                        | 39                         |
|                             | 40mg/dlに相当する %tile 値  | 2%tile                    | 7%tile                     | 2%tile                    | 8%tile                     |
| 肥満度 (%)                     | 平均                    | -1.2                      | 33.6                       | -4.1                      | 31.9                       |
|                             | 標準偏差                  | 16.4                      | 13.0                       | 14.3                      | 11.0                       |
|                             | 95%tile               | 31.2                      | 60.5                       | 23.7                      | 54.5                       |
|                             | 肥満度 $\geq$ 20%の割合     | 782人 (10.9%)              |                            | 465人 (6.9%)               |                            |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 平均                    | 17.7                      | 24.4                       | 17.0                      | 23.6                       |
|                             | 標準偏差                  | 3.2                       | 2.8                        | 2.7                       | 2.4                        |
|                             | 95%tile               | 24.0                      | 30.0                       | 22.3                      | 28.0                       |
|                             | 肥満度 $\leq$ -20%の割合    | 448人 (6.3%)               |                            | 516人 (7.6%)               |                            |
| 検査項目                        |                       | 朝食摂取前<br>(n=114)          | うち肥満度<br>+20%以上<br>(n=23)  | 朝食摂取前<br>(n=66人)          | うち肥満度<br>+20%以上<br>(n=14)  |
| TG (mg/dl)                  | 平均                    | 74.4                      | 115.9                      | 77.7                      | 101.4                      |
|                             | 標準偏差                  | 43.7                      | 54.0                       | 39.4                      | 26.8                       |
|                             | 95%tile               | 166                       | 225                        | 161                       | 228                        |
|                             | 120mg/dlに相当する %tile 値 | 87%tile                   | 56%tile                    | 87%tile                   | 68%tile                    |
| 血糖値<br>(mg/dl)              | 平均                    | 90.6                      | 91.3                       | 89.7                      | 91.2                       |
|                             | 標準偏差                  | 6.0                       | 7.6                        | 6.4                       | 8.9                        |
|                             | 95%tile               | 100                       | 106                        | 101                       | 120                        |
|                             | 100mg/dlに相当する %tile 値 | 95%tile                   | 78%tile                    | 94%tile                   | 87%tile                    |

降 $\geq$ 100mg/dl.]

《B 診断基準案》

「食後2時間以降TG値 $\geq$ 150mg/dl, 食後2時間以降血糖値 $\geq$ 100mg/dl]

という食後採血での2試案の基準を現行の小児期MetS診断基準(2007年厚生労働科学研究, 大関班)に

加え, 生活習慣病検診を受診した小学5年生男子7,168名, 同女子6,779名, および中学1年生男子5,065名, 同女子4,572名における各項目の異常値の割合, MetS予備群(腹囲の基準を満たし, 血清脂質, 血圧, 血糖の危険因子のうち1つもつもの)およびMetSの頻度を調べた。

表 2-2 中学1年生男女

| 検査項目                        |                      | 中学1年生男子 (n=5,065)   |                            | 中学1年生女子 (n=4,572)        |                            |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
|                             |                      | 食前食後合計<br>(n=5,065) | うち肥満度<br>+20%以上<br>(n=387) | 全食前食後<br>合計<br>(n=4,572) | うち肥満度<br>+20%以上<br>(n=242) |
| 腹囲 (cm)                     | 平均                   | 65.9                | 86.6                       | 65.5                     | 81.8                       |
|                             | 標準偏差                 | 8.5                 | 9.5                        | 6.9                      | 7.4                        |
|                             | 95%tile              | 84.0                | 104.0                      | 78.5                     | 97.5                       |
|                             | 80cmに相当する %tile 値    | 92%tile             | 24%tile                    | 96%tile                  | 44%tile                    |
| 腹囲/身長比                      | 平均                   | 0.41                | 0.54                       | 0.42                     | 0.52                       |
|                             | 標準偏差                 | 0.05                | 0.05                       | 0.04                     | 0.05                       |
|                             | 95%tile              | 0.52                | 0.63                       | 0.50                     | 0.62                       |
|                             | 0.5に相当する %tile 値     | 93%tile             | 25%tile                    | 95%tile                  | 42%tile                    |
| 収縮期血圧<br>(mmHg)             | 平均                   | 107.0               | 115.8                      | 105.3                    | 114.5                      |
|                             | 標準偏差                 | 12.3                | 11.8                       | 11.5                     | 11.2                       |
|                             | 95%tile              | 127                 | 136                        | 124                      | 133                        |
|                             | 125mmHgに相当する %tile 値 | 93%tile             | 80%tile                    | 96%tile                  | 82%tile                    |
| 拡張期血圧<br>(mmHg)             | 平均                   | 56.8                | 60.1                       | 57.7                     | 61.2                       |
|                             | 標準偏差                 | 8.2                 | 8.5                        | 7.9                      | 8.6                        |
|                             | 95%tile              | 70                  | 74                         | 70                       | 75                         |
|                             | 70mmHgに相当する %tile 値  | 95%tile             | 90%tile                    | 95%tile                  | 85%tile                    |
| HDL-C<br>(mg/dl)            | 平均                   | 64.9                | 52.7                       | 66.1                     | 56.8                       |
|                             | 標準偏差                 | 13.2                | 10.2                       | 12.8                     | 10.7                       |
|                             | 5%tile               | 44                  | 39                         | 47                       | 40                         |
|                             | 40mg/dlに相当する %tile 値 | 2%tile              | 7%tile                     | 1%tile                   | 5%tile                     |
| 肥満度 (%)                     | 平均                   | -1.2                | 35.0                       | -4.1                     | 32.5                       |
|                             | 標準偏差                 | 16.4                | 14.2                       | 14.3                     | 13.3                       |
|                             | 95%tile              | 31.2                | 63.0                       | 23.7                     | 58.9                       |
|                             | 肥満度 $\geq$ 20%の割合    | 387人 (7.6%)         |                            | 242人 (5.3%)              |                            |
|                             | 肥満度 $\leq$ -20%の割合   | 297人 (5.9%)         |                            | 415人 (9.1%)              |                            |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 平均                   | 17.7                | 25.8                       | 17.0                     | 25.8                       |
|                             | 標準偏差                 | 3.2                 | 3.0                        | 2.7                      | 2.6                        |
|                             | 95%tile              | 24.0                | 31.6                       | 22.3                     | 31.1                       |

| 検査項目           |                       | 朝食摂取前<br>(n=171) | うち肥満度<br>+20%以上<br>(n=20) | 朝食摂取前<br>(n=128) | うち肥満度<br>+20%以上<br>(n=17) |
|----------------|-----------------------|------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
| TG (mg/dl)     | 平均                    | 73.5             | 122.8                     | 70.7             | 87.8                      |
|                | 標準偏差                  | 46.8             | 54.4                      | 35.9             | 37.7                      |
|                | 95%tile               | 169              | 255                       | 162              | 162                       |
|                | 120mg/dlに相当する %tile 値 | 87%tile          | 55%tile                   | 88%tile          | 68%tile                   |
| 血糖値<br>(mg/dl) | 平均                    | 90.8             | 91.4                      | 89.3             | 89.6                      |
|                | 標準偏差                  | 7.0              | 4.8                       | 5.8              | 5.3                       |
|                | 95%tile               | 101              | 106                       | 99               | 100                       |
|                | 100mg/dlに相当する %tile 値 | 94%tile          | 91%tile                   | 97%tile          | 95%tile                   |

TG 値および血糖値の異常値を示した頻度は表 3 の如くで、MetS 頻度は A 診断基準案に於いては小学 5 年生男子では 1.2%、小学 5 年生女子では 0.6%、中学 1 年生男子では 1.0%、中学 1 年生女子では 0.4% であり、B 診断基準案に於いては小学 5 年生男子では 1.5%、小学 5 年生女子では 0.7%、中学 1 年生男子では 1.2%、中学 1 年生女子では 0.4% であった。

さらに、腹囲 80cm 以上（小学生では腹囲 75cm 以

上）または腹囲/身長比 0.5 以上の学童（腹囲群）における MetS の頻度は A 診断基準案に於いては小学 5 年生男子では 7.3%、小学 5 年生女子では 7.3%、中学 1 年生男子で 11.3%、中学 1 年生女子では 7.0% であり、B 診断基準に於いては小学 5 年生男子では 9.5%、小学 5 年生女子では 9.1%、中学 1 年生男子では 14.8%、中学 1 年生女子では 8.3% であった。また、肥満度 20% 以上の学童（肥満群）における MetS の頻度