

表1 尼崎市の児童生徒の在籍者数および肥満頻度

		小学低学年		小学高学年		中学校		合計
		男子	女子	男子	女子	男子	女子	
在籍人数	H15	6239	5882	6113	5707	5390	5056	34387
	H24	5680	5188	5914	5554	5198	5108	32642
肥満者数*	H15	573	491	1055	850	831	716	4516
	H24	321	269	600	545	439	420	2594
肥満頻度	H15	(9.2)	(8.3)	(17.3)	(14.9)	(15.4)	(14.2)	(13.1)
	H24	(5.7)	(5.2)	(10.1)	(9.8)	(8.4)	(8.2)	(7.9)
対象人数#	H15	278	194	570	406	460	345	2253
	H24	125	110	271	217	229	163	1115
受診人数	H15	64	53	112	63	42	27	361
(受診割合%)		(23.0)	(27.3)	(19.6)	(15.5)	(9.1)	(7.8)	(16.0)
受診人数	H24	53	47	74	47	25	24	270
(受診割合%)		(42.4)	(42.7)	(27.3)	(21.7)	(10.9)	(14.7)	(24.2)

*; 肥満度 20%以上の数

#; 肥満度 30%以上を対象としている

表2 平成15年および24年の検査値の比較

項目	年度	小学低学年		小学高学年		中学生	
		男子	女子	男子	女子	男子	女子
収縮期血圧	H15	108±12	100±22	108±26	98±31	111±28	102±31
	H24	106±10	103±12	107±11	108±12*	118±10	111±11
拡張期血圧	H15	61±10	57±14	62±17	54±19	65±17	56±18
	H24	59±10	62±512*	63±10	66±11***	70±10	66±9**
AST	H15	26±10	26±8	31±33	22±5	34±26	18±5
	H24	25±6	26±6	26±10	25±8	29±17	17±4
ALT	H15	24±22	21±17	40±63	19±10	52±64	20±13
	H24	20±15	19±6	28±23	26±17	36±3	16±11
総コレステロール	H15	178.33	181±28	182±34	174±24	180±29	177±34
	H24	170±25	209±196	181±32	181±27	166±26*	164±26
HDL コレステロール	H15	56±20	53±10	53±12	49±10	48±9	49±18
	H24	55±9	54±10	55±11	58±12***	49±8	53±11
中性脂肪	H15	99±61	99±65	109±64	117±61	129±85	101±45
	H24	97±60	92±61	83±44***	93±65	131±142	98±56
空腹時血糖	H15	88±7	87±7	89±9	89±7	90±9	87±6
	H24	89±6	86±8	91±6*	90±8	90±8	86±5
1,5-AG	H15	29±10	29±7	32±10	29±8	34±12	29±8
	H24	32±7	28±6	31±6	30±9	35±10	28±8
尿酸	H15	4.5±1.2	4.5±1.4	5.1±1.3	5.2±1.2	6.4±1.6	5.2±1.1
	H24	4.7±1.0	4.7±1.1	5.2±1.1	5.3±1.0	6.9±1.5	4.9±0.8

略語 ; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; 1,5-AG, 1,5-Anhydroglucitol
 有意差 ; *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001.

表 3 平成 15 年と 24 年の群間比較 (χ^2 二乗検定)

計測結果	小学低学年		小学高学年		中学生	
	男子	女子	男子	女子	男子	女子
収縮期血圧	0.212	0.373	0.293	0.023	0.161	0.162
拡張期血圧	0.294	0.038	0.729	0.001	0.149	0.009
AST	0.318	0.944	0.135	0.250	0.293	0.483
ALT	0.259	0.367	0.093	0.233	0.187	0.287
総コレステロール	0.159	0.340	0.821	0.192	0.047	0.133
HDL コレステロール	0.574	0.888	0.124	0.001	0.717	0.570
中性脂肪	0.858	0.602	0.001	0.565	0.935	0.846
空腹時血糖	0.413	0.747	0.049	0.489	0.784	0.642
1,5-AG	0.062	0.379	0.448	0.333	0.640	0.323
尿酸	0.345	0.431	0.743	0.626	0.191	0.304

略語 ; AST, Aspartate aminotransferase: ALT, alanine aminotransferase: 1,5-AG, 1,5-Anhydroglucitol

小児メタボリックシンドロームの簡便なスクリーニングとしての 黒色表皮症評価の有用性について

- Screening for childhood metabolic syndrome at a glance -

分担研究者 原 光彦¹⁾、山根慎治¹⁾、斉藤恵美子¹⁾、阿部百合子²⁾、黒森由紀²⁾、岩田富士彦²⁾、
岡田知雄²⁾、麦島秀雄²⁾
所 属 東京都立広尾病院小児科¹⁾、日本大学医学部 小児科学系小児科学分野²⁾

研究要旨

【目的】頸部の視診による黒色表皮症（acanthosis nigricans: AN）の有無が、小児メタボリックシンドローム（metabolic syndrome: MetS）のスクリーニングとして利用できるか否か確認すること。【対象と方法】2010年に生活習慣病検診を受診した学童162名（男72名、女90名）を対象とした。身体計測、血圧測定を行い、随時採血で血清脂質、血糖値を測定した。検診に小児科医がANの有無を確認した。小児期MetS診断基準は、非空腹時採血の場合の診断基準を用いた（中性脂肪(TG)は150mg/dl以上、血糖は100mg/dl以上の場合に高TG血症、高血糖ありと判断）。MetS診断基準の動脈硬化RF数が0-1個を非MetS群、2個以上をMetS様群として、肥満度を用いた場合とANを用いた場合のMetS病態の存在に対する感度・特異度を検討した。【結果】対象の平均年齢は10.9±1.6歳、平均肥満度は-1.0%±17.1%。非MetS群は152名（93.8%）、MetS様群は10名（6.2%）。ANは17例（10.5%）に認められた。MetS様群の検出に対し、肥満度を用いた場合の感度、特異度は各々77.8%、95.4%、ANを用いた場合には、感度88.9%、特異度94.1%であった。【結論】視診によるANの有無の確認は、費用対効果の高い、小児のMetS様病態のスクリーニング法として利用できる可能性が高い。

A. 研究目的

頸部の視診による黒色表皮症（acanthosis nigricans: AN）の有無が、小児メタボリックシンドローム（metabolic syndrome: MetS）のスクリーニングとして利用できるか否か確認すること。

午前中に随時採血で得られた静脈血を検体として、血清脂質（TC, TG, HDLC）と血糖(BS)を測定した。

3) 黒色表皮症の有無の判定

検診の際に、2名の熟練した小児科専門医が頸部の視診で判定し、2名ともANありと判断した場合にANありとした。

B. 研究方法

1. 対象

2010年に静岡県I市の小児生活習慣病予防検診を受診した162名の学童（小学4年生、中学1年生）を対象とした。

4) 小児期MetS診断基準

今回は、随時採血であり、検診と同時に施行されたアンケート調査と突合したところ、朝食摂取時刻から採血時刻まで2時間以上空いていたため、非空腹時採血による小児期MetS診断基準B（TGは150mg/dl以上、BSは100mg/dl以上の場合に高TG血症、高血糖ありとする）を採用した（表1）。

2. 検査項目

1) 身体計測、血圧測定、体脂肪率測定

身長、体重測、立位で臍高の腹囲を測定した。血圧は、自動血圧計を用い座位で測定した。体脂肪率は、ハーペンデン皮脂厚計を用いて肩甲骨下部と上腕背側の皮脂厚測定を行い、Brozekの式と長嶺の式を用いて算出した。身体計測値から、肥満度と腹囲身長比を計算した。

5) MetS様病態の有無の判定

今回は健常学童を対象とした検討でMetSの児は1名のみであったため、MetS診断基準に含まれる動脈硬化危険因子数が0-1個を非MetS群、2-3個をMetS様群とした。

2) 血液生化学検査

3. 統計学的検定

統計学的検討にはStat View 5.0Jを用い、二群間の

比較には Unpaired t-test を、発現頻度の比較には χ^2 検定を用い、いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

当検診は、事前に対象児とその保護者に十分説明し、希望者のみに実施したものである。検診データの取り扱いに関しては、匿名化して個人情報情報の漏洩がない様に十分に配慮した。

C. 研究結果

対象の年齢は9歳から13歳(平均 10.9 ± 1.6 歳)、肥満度は-26.6%から+86.0%(平均 $-1.0\% \pm 17.1\%$)であった。年齢、身長、体重、血圧に性差はなかったが、肥満度と腹囲、腹囲身長比は、男児が女児より高値であった(表2)。血清脂質や動脈硬化危険因子数には性差はなかったが、血糖値は男児が女児より高値であった(表3)。

非 MetS 群は152名(93.8%)、MetS 様群は10名(6.2%)、MetS は1名(0.6%)であった。AN は17例(10.5%)に認められ、内15例は腹部肥満を伴っていた。

ANの有無で対象を2群に分け、肥満指標や血液検査データ、動脈硬化危険因子数を比較すると、ANあり群は、年齢、肥満度、腹囲、腹囲身長比、血圧、TG、危険因子集積数がANなし群より有意に高く、HDL-Cは有意に低値であった(表4)。

MetS 様群の検出に対して、肥満度を用いた場合の感度、特異度は各々77.8%、95.4%、ANを用いた場合には、感度88.9%、特異度94.1%であった(表5)。

D. 考案

我が国では、増加する一方の心血管病やT2DMへの予防対策として、2008年から40歳以上の成人に対して、特定検診・保健指導が開始された。このような、生活習慣病予防対策は、生活習慣が確立する小児期から開始されるべきである。

小児科領域では1987年に全国28都府県で小児生活習慣予防健診が開始され、現在に至っている。この間、小児肥満に伴う研究は長足の進歩を遂げ、小児でも過剰な内臓脂肪蓄積が健康障害をもたらすことや、過剰な内臓脂肪蓄積は小児期から動脈硬化を

引き起こすことが明らかになり、小児肥満症診断基準や小児期 MetS 診断基準において、内臓脂肪蓄積を反映する腹囲や腹囲身長比評価の重要性が強調されている。

小児期からの生活習慣病予防対策は、超少子高齢化社会を迎える我が国にとって火急の問題である。しかし、小児生活習慣病予防検診は法律で定められた検診ではないため、この問題に関心が高い自治体に関係医療団体と協力して行っているのが実情である。そして、昨今の逼迫する財政赤字や、教育現場のマンパワー不足、行き過ぎた個人主義などの影響で、小児生活習慣病予防検診の予算が削減されたり、腹囲測定や空腹時採血が行われなかったといった理想的検診からかけ離れた検診形態に甘んじざるをえない状況が目立ってきている。

本研究の目的は、小児の生活習慣病予防のために最も有効性の高い総合検診の形態を模索することであるが、上述した様な厳しい状況の中で、より費用対効果の高い現実的なスクリーニング法を模索するのも一つの重要な課題である。

今回は、従来から内臓脂肪蓄積や肥満合併症と関連があると言われている AN に注目し、これを小児肥満症や MetS のスクリーニングに応用できないかという観点から研究を行った。その結果、AN の存在は、MetS の構成要素である腹部型肥満や、血圧、脂質異常、RF 数と関連があり、視診による AN の評価は、MetS 様病態のスクリーニングとして有益である可能性があることが明らかになった。今回の研究の限界は、対照数が少ない事、男女を合わせて検討したことが挙げられる。今後は更に対照数を増やし、今回の結果が確かなものか検証してゆきたい。

E. 結論

視診による AN の有無の確認は、『Screening for childhood metabolic syndrome at a glance』として、いつでも、どこでも、だれでもできる費用対効果の高いスクリーニング法として利用できる可能性がある。

謝辞

今回の検診に御協力頂いた、児童生徒、保護者、学校関係者、静岡県予防医学協会関係者に深謝いたします。

文献

- 1) 花木啓一：日本人のメタボリックシンドロームの現状
小児科臨床ピクシス 6 小児メタボリックシンドローム：22-23, 中山書店. 2009
- 2) 大関武彦、中川祐一、中西俊樹、他：小児のメタボリックシンドローム診断基準の各項目についての検討 厚生労働科学研究補助金 小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究 平成18年度総合研究報告書 2007, 5-7.
- 3) 小林 靖幸、杉原 茂孝、田中葉子、他：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：日児誌 115: 1255-1264. 2011
- 4) 山根慎治、原 光彦、岡田知雄、他：小児期メタボリックシンドローム予防検診における黒色表皮症評価とその問題点 肥満研究 18: 33-38.2012
- 5) 朝山光太郎、村田光範、大関武彦、他、小児肥満症の判定基準 肥満研究 8:204-211.2002
- 6) 原 光彦、斎藤恵美子、岡田知雄ほか：肥満小児における早期動脈硬化の評価について -総頸動脈エコー法を用いて- 肥満研究 12: 25-30.2006
- 7) 原 光彦：小児メタボリックシンドロームと腹囲身長比 肥満研究 17:27-34, 2011

F. 研究発表

1.論文・著書

- 1) 原 光彦：脂肪肝・非アルコール性脂肪性肝障害 小児生活習慣病ハンドブック 55-59.中外医学社 2012
- 2) 原 光彦：腹囲と腹囲身長比 小児科学レクチャー 972-978 総合医学社 2012
- 3) Abe Y, Okada T, Hara M, et. al: Association of changes in body fatness and fatty acid composition of plasma phospholipids during early puberty in Japanese children JAT 19:1102-1109 2012
- 4) 山根慎治、原 光彦、岡田知雄、他：小児期メタボリックシンドローム予防検診における黒色表皮症評価とその

問題点 肥満研究 18: 33-38.2012

- 5) 原 光彦：肥満 小児内科 44：88-89, 2012
- 6) 原 光彦：子どもの肥満と身体活動・食習慣 からだの発達と加齢の科学 146-154 大修館書店 2012
- 7) 原 光彦：脂肪肝・NASH 今日の小児治療指針 15 版 453-454 医学書院 2012

2.学会発表

- 1) 原 光彦、濱口冨香、斎藤恵美子、他：小児の腹部肥満は左室心筋重量係数を増加させる 第27回都立病院循環器研究会 2012年1月
- 2) 原 光彦、小川えりか、平野幹人、他：肥満小児における血中脂肪酸と各種早期動脈硬化指標との関係 第115回日本小児科学会総会 2012年4月
- 3) 小川えりか、原 光彦、平野幹人、他：小児肥満患者における血管内皮機能の評価 Endo-PAT を用いた検討 第115回日本小児科学会総会 2012年4月
- 4) 河野ひかり、原 光彦、小川えりか、他：著明な脂質異常症を伴う小児2型糖尿病に対する介入 第30回肥満症治療学会 2012年7月
- 5) 原 光彦、小川えりか、平野幹人：小児における血管内皮機能と動脈硬化危険因子との関係 第48回日本小児循環器学会総会 2012年7月
- 6) Hara M, Ogawa E, Saitou E, et. al.: Fatty acid composition and estimated desaturase activities in serum lipids of obese children with and without multiple cardiovascular risk factors 10th ISSFAL May 2012
- 7) Hara M: Metabolic syndrome in children. ISPAD science school for physician 2012
- 7) 原 光彦、岡田知雄：成長期における体脂肪蓄積と脂肪酸代謝との関係：第21回日本脂質栄養学会 2012年9月
- 8) 原 光彦、大関武彦、堀川玲子：小学生の腹部肥満予防のための生活習慣アンケート調査 第59回日本小児保健協会学術集会 2012年9月
- 9) 原 光彦、岡田知雄：我が国における学童肥満のコホート研究の現状と問題点 第33回日本肥満学会 2012年10月
- 10) Hara M, Ogawa E, Saitou E, et al.: Development of adipose tissue and the relationship between obesity and nutrition 4th

3. 特別講演など

- 1) 原 光彦：小児期メタボリックシンドロームと食育
2012年母子愛育会 総合星センター研修会 2012年1月
- 2) 原 光彦：児童生徒の生活習慣病予防対策 平成24年度
埼玉県学校栄養教諭研修会 2012年7月
- 3) 原 光彦：幼児期からの運動を介した生活習慣病予防
際19回日本小児運動スポーツ研究会 2012年10月
- 4) 原 光彦：発育期と運動 平成24年度 公認スポーツ
ドクター養成講座 2012年10月
- 5) 原 光彦：小児のスポーツ医学 第42回 香川県スポーツ
医学フォーラム 2012年12月
- 6) 原 光彦：小児生活習慣病の予防対策 平成24年度岩
手県栄養教諭・学校栄養食院研究大会 2012年12月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 非空腹時採血の小児期 MetS 診断基準

	空腹時採血の診断基準	非空腹時採血 A 基準案	非空腹時採血 B 基準案
1) 腹 囲	≥ 80 cm (男女とも) 注) 腹囲身長比が 0.5 以上 小学生では 75 cm 以上あれば 基準を満たす	同 左	同 左
2) 血清脂質	$TG \geq 120$ mg/dl かつ/または $HDLC < 40$ mg/dl	左に加えて TG 食後3h以内：180 mg/dl以上 食後3h以降：150 mg/dl以上	左に加えて TG 食後2h以降：150 mg/dl以上
3) 血 圧	$SBP \geq 125$ mmHg かつ/または $DBP \geq 70$ mmHg	同 左	同 左
4) 空腹時血糖	≥ 100 mg/dl	左に加えて 食後2h以内：140 mg/dl以上 食後2h以降：100 mg/dl以上	左に加えて 食後2h以降：100 mg/dl以上

1)を必須項目として、2), 3), 4) の内2つ以上が集積している場合にメタボリックシンドロームと診断する

小林靖幸、杉原茂幸、他：日児誌115(7)、2011:1255-1264.

表2. 対象の身体的特徴と血圧

	男児 (n = 72)	女児 (n = 90)	全体 (n = 162)	(最小 / 最大)	p 値
年 齢 (歳)	11.0 ± 1.6	10.8 ± 1.6	10.9 ± 1.6	(9.0 / 13.0)	n.s.
身 長 (cm)	145.2 ± 13.0	143.4 ± 11.5	144.2 ± 12.2	(120.0 / 170.8)	n.s.
体 重 (kg)	40.1 ± 15.1	36.5 ± 11.0	38.1 ± 13.0	(19.6 / 97.9)	n.s.
肥満度 (%)	+ 2.3 ± 20.5	- 3.5 ± 13.3	- 1.0 ± 17.1	(-26.6 / + 86.0)	< 0.05
腹 囲 (cm)	64.9 ± 11.9	61.0 ± 8.6	62.7 ± 10.4	(47.0 / 111.5)	< 0.05
腹囲身長比	0.45 ± 0.07	0.43 ± 0.04	0.43 ± 0.05	(0.36 / 0.70)	< 0.05
体脂肪率 (%)	19.9 ± 10.0	21.5 ± 7.1	20.8 ± 8.5	(10.6 / 52.8)	n.s.
収縮期血圧 (mmHg)	109.4 ± 10.7	107.6 ± 9.5	108.4 ± 10.1	(83.0 / 156.0)	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)	58.9 ± 6.5	59.0 ± 7.6	59.0 ± 7.1	(44.0 / 106.0)	n.s.

平均値 ± 標準偏差

表3. 対象の血清脂質・血糖と危険因子数

	男児 (n = 72)	女児 (n = 90)	全体 (n = 162)	(最小 / 最大)	p 値
TC (mg/dl)	165.2 ± 25.4	171.7 ± 26.5	168.8 ± 26.2	(119.0 / 253.0)	n.s.
LDLC (mg/dl)	86.1 ± 21.7	91.1 ± 20.9	88.9 ± 21.4	(49.0 / 151.8)	n.s.
TG (mg/dl)	67.9 ± 40.4	74.9 ± 42.0	71.8 ± 41.3	(19.0 / 231.0)	n.s.
HDLC(mg/dl)	65.5 ± 10.4	65.6 ± 12.2	65.6 ± 11.4	(41.0 / 107.0)	n.s.
動脈硬化指数	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.6 ± 0.5	(0.8 / 3.2)	n.s.
血糖 (mg/dl)	91.8 ± 8.1	86.2 ± 9.5	88.7 ± 5.5	(63.0 / 111.0)	< 0.01
危険因子(RF)数	1.5 ± 0.7	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.7	(0 / 3)	n.s.

LDLC = (TC-HDLC-TG/5)で算出、動脈硬化指数 = (TC-HDLC) / HDLC で算出。
RF数は、随時採血によるMetS診断基準を適用。

平均値 ± 標準偏差

表4. 黒色表皮症(AN)の有無による2群間比較

	ANなし群 (n=145)	ANあり群 (n=17)	2群間の比較
年齢 (歳)	10.8 ± 1.6	11.7 ± 1.4	p < 0.05
肥満度 (%)	- 5.0 ± 10.6	+ 33.6 ± 22.2	p < 0.01
腹 囲 (cm)	60.3 ± 6.8	83.2 ± 12.6	p < 0.01
腹囲身長比	0.42 ± 0.04	0.54 ± 0.06	p < 0.01
収縮期血圧 (mmHg)	107.1 ± 8.7	119.1 ± 14.4	p < 0.01
拡張期血圧 (mmHg)	58.1 ± 5.8	66.7 ± 11.6	p < 0.01
TC (mg/dl)	168.0 ± 25.7	175.4 ± 30.0	ns
LDLC (mg/dl)	88.1 ± 20.6	95.7 ± 26.4	ns
TG (mg/dl)	68.8 ± 38.7	97.3 ± 54.3	p < 0.01
HDLC (mg/dl)	66.2 ± 11.0	60.2 ± 13.8	p < 0.05
血糖 (mg/dl)	88.5 ± 9.3	90.2 ± 9.3	ns
危険因子数 (個)	0.3 ± 0.5	1.4 ± 0.8	p < 0.01

平均値 ± 標準偏差

表5. 小児MetS様病態の代理マーカーとしての黒色表皮症と肥満度の比較

		小児MetSの病態		計
		あり (RFが2個以上)	なし (RFが0-1個)	
黒色 表皮症	あり	8	9	17
	なし	1	144	145
計		9	153	162

MetS病態ありの頻度 ANあり群：88.9%, ANなし群：11.1% (Odds比：128.0)
 感度 = 88.9%、特異度 = 94.1%

		小児MetSの病態		計
		あり (RFが2個以上)	なし (RFが0-1個)	
肥満度	+20%以上	7	7	14
	+20%未満	2	146	148
計		9	153	162

MetS病態ありの頻度 肥満度+20%以上群：77.8%, 肥満度+20%未満群：22.2% (Odds比：73.0)
 感度 = 77.8%、特異度 = 95.4%

就学前児、小学生の凝固線溶系とメタボリックシンドロームの関連に関する研究

研究分担者 堀米仁志¹⁾、林 立申²⁾

所 属 筑波大学医学医療系小児科学¹⁾、筑波大学大学院人間総合科学研究科（医学）²⁾

研究要旨

【目的】 健常な就学前児と小学生の集団における血液凝固線溶系指標の基準値を確立し、メタボリックシンドローム構成因子との関連を検討する。

【対象と方法】 横浜市と鹿児島市の幼稚園児 167 人（男 82 人：女 85 人）、茨城県常総市の小学 4 年生 148 人（男 71 人：女 77 人）を対象として身体計測及び朝空腹時採血を行った。血液検査項目は生化学指標、アディポカイン及び凝固線溶系指標とした。両年齢群の血液学的指標の平均±標準偏差、各パーセンタイル値を求め、さらに両年齢群をそれぞれ BMI 90 パーセンタイル以上と未満のグループに分け、各指標の比較検討を行った。また、メタボリックシンドローム構成因子累積数別に群分けし、各血液学的指標の群間比較を行った。

【結果】 就学前児と小学 4 年生の健常集団におけるアディポカイン、血液凝固線溶系指標の標準データを得ることができた。両年齢群ともに BMI 90 パーセンタイル以上のグループで有意にインスリン抵抗性、アディポカインの変動、凝固亢進、線溶低下の傾向が見られた。また、メタボリックシンドローム構成因子が累積するごとにそれぞれの指標が有意に上昇した。その傾向は小学生群でより顕著であった。

【結論】 小児期の凝固線溶系指標の基準値を確立した。また、メタボリックシンドロームの診断基準を満たさなくても、その進行とともに小児期から凝固線溶系の変化が出現していることが示唆された。本研究で得られたデータはメタボリックシンドロームの早期スクリーニングに役立つことが期待される。

A. 背景と研究目的

メタボリックシンドローム(MetS)への進行を早期に認識し、介入することは心血管疾患の予防に重要である。MetS は腹部肥満・インスリン抵抗性・高血圧・脂質異常など独立した心血管リスク因子が集簇した状態と定義されている。これら従来のリスク因子の他、アディポカインの変動・凝固亢進・線溶低下・慢性炎症・内皮機能障害、高尿酸血症などの因子も MetS や心血管疾患と深く関連していると考えられている。これらの状態を反映する血液学的指標は MetS の早期診断において重要なマーカーになり得る。しかし、日本小児の凝固線溶系指標の正常値は確立されておらず、また小児期における MetS との関連はまだ十分に解明されていない。

本研究は健常小児（就学前児、小学生）を対象として血液凝固線溶系指標の基準値を確立し、肥満や MetS との関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

- (1) 横浜市と鹿児島市の幼稚園に通う健康な 4-6 歳児 167 人（男児 82 人：女児 85 人）
- (2) 茨城県常総市の小学 4 年生 148 人（男児 71 人：

女児 77 人）

2. 方法

上記対象において身体計測と血液検査を行った。全員朝 9:00～10:30 に厳格な空腹時採血を行った。

① 血液学的指標の平均±標準偏差、最小値、最大値、及び 10、50、90 パーセンタイル値を求めた。血液学的指標は、TC、HDL-C、LDL-C、TG、空腹時血糖(FPG)、insulin、ALT、UA、高感度 CRP(hs-CRP)、leptin、fibrinogen(Fbg)、凝固第Ⅶ因子(FVII)、第Ⅹ因子(FX)、total PAI-1、protein C、protein S とした。インスリン抵抗性の指標として Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) (=FPG*insulin/405) を算出した。hs-CRP は対数変換 (ln hs-CRP)を行った。

② 就学前児群と小学生群に対して、BMI が 90 パーセンタイル値以上の群(肥満群)と未満の群(非肥満群)に分け、Student's t-test を用いて各血液指標を比較検討した。

③ 両対照群を MetS 構成因子の累積数別に群別し、各群の分散分析(ANOVA)を行った。
MetS の構成因子はそれぞれ未就学児：(1) BMI ≥90 パーセントイル、(2) 収縮期または及び拡張期血圧 ≥90 パーセントイル、(3) 空腹時血糖 ≥90 パーセントイル、(4) TG ≥90 パーセントイル、(5) HDL-C ≤10 パーセントイル。小学生：(1) 腹囲 ≥75cm または及び腹囲/身長 ≥0.5、(2) TG ≥120mg/dL または及び HDL-C ≤40mg/dL、(3) 収縮期血圧 ≥125mmHg または及び拡張期血圧 ≥75mmHg、(4) 空腹時血糖 ≥100mg/dL とした。すべての解析において p < 0.05 を有意とした。

(倫理面への配慮)

なお、対象(1)は保護者、対象(2)は本人及び保護者の同意が得られたものを対象とした。また、本研究は臨床研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)を遵守し、筑波大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

① 身体計測値、血液指標

対象の身体計測値、血液学的指標を示す(表 1-2)。身体計測値はいずれの群においても男女差はなかった。体格の分布は両群ともに文部科学省が発表した日本人データと一致し、健常集団と考えられる。就学前児に比較して、小学生で TC、TG、FPG、insulin、HOMA-IR、ALT、UA、ln hs-CRP、leptin、Fbg、FVII、Protein C、Protein S が有意に高値だった。その他の項目においては有意差を認めなかった(表 3)。

② 肥満群と非肥満群での比較(表 4)

就学前児では insulin、HOMA-IR、leptin、FVII、FX、protein S が肥満群で有意に高値だった。小学生ではそれらに加え、TG、LDL-C、ALT、UA、ln hs-CRP、PAI-1、protein C が有意に高値、HDL-C が有意に低値を示した。

③ MetS 構成因子の累積数別に見た各指標(図 1-2)

就学前児では Fbg、leptin が MetS 構成因子の累積ごとに有意に上昇した。小学生では、さらに ALT、UA、ln hs-CRP、PAI-1、FVII、FX、protein C、protein

S で同様の傾向を示した。

D. 考察

① 両対照群いずれも健常小児で構成される集団である。明らかな肥満児はほとんど含まれず、得られた値は就学前児、小児(小学4年生)の標準データとして使用できると考えられる。また小学生群において身長、体重、腹囲、BMI、血圧などの計測値で男女差がなかったため、男児、女児共通の基準値を設定できることが示唆された。

②、③ 両対照群いずれも BMI 90 パーセントイル以上グループで insulin、HOMA-IR、leptin、凝固線溶系因子が有意に高値を示した。また MetS 構成因子が累積するごとに各血液指標が上昇し、以上の結果より小児期から MetS の進展に凝固亢進、線溶低下や慢性炎症などが関与していることが示唆された。Leptin の高値は健常集団においても内臓脂肪の蓄積が小児期からすでに始まっていることを示唆している。

②と③の検討ではいずれも就学前児に比べ、小学生は多くの血液学的指標が肥満群または MetS 構成因子の累積ごとに有意に高値を示した。この差は過剰な脂肪蓄積に暴露した期間の違いによる可能性が考えられる。同一集団での検討ではないが、この結果はメタボリックシンドロームの診断基準を満たさなくても、幼児期から肥満、内臓脂肪の蓄積がすでに始まり、その状態が持続することによりアディポカインが変動し、インスリン抵抗性の獲得、脂質異常、慢性炎症、凝固線溶異常などが加わり血管内皮障害や動脈硬化へ進行することが示唆される。

E. 結論

小児期の凝固線溶系指標の標準値を確立した。また、メタボリックシンドロームの診断基準を満たさなくても、その進行とともに小児期から凝固線溶系の変化が出現していることが示唆された。本研究で得られたデータはメタボリックシンドロームの早期スクリーニングに役立つことが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) [Horigome H, Katayama Y, Yoshinaga M. et al. Significant](#)

associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children. Clin Appl Thromb Hemost. 2012; 18:189-94

- 2) Katayama Y, Horigome H, Takahashi H, et al. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer. Clin Appl Throm Hemost. 2010; 16:414-21

2. 学会発表

- 1) 堀米仁志、学童における心血管系危険因子としての可溶性トロンボモジュリンとレプチン、第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23 日、盛岡市

3. 図書

- 1) 堀米仁志、メディカルレビュー社、小児循環器疾患における血栓症, Fetal & Neonatal Medicine 2011, 6 ページ

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

表1 未就学児の計測値、血液指標

	<i>n</i>	<i>Mean</i> ± <i>SD</i>	<i>Min-Max</i>	<i>10th</i>	<i>50th</i>	<i>90th</i>
Height (cm)	167	112 ± 5.9	100 - 125.8	104.32	112.6	120
Weight (kg)	167	19.1 ± 3.1	14 - 32.4	16.08	18.7	23.12
BMI (kg/m ²)	167	15.1 ± 1.5	12.5 - 21.9	13.33	14.98	16.77
SBP (mmHg)	164	95.4 ± 8.0	78 - 117	86	95	107.17
DBP (mmHg)	164	56.1 ± 9.2	36 - 82	44	54	68
TC (mg/dL)	165	171.40 ± 23.90	120 - 251	138	170	202
HDL-C (mg/dL)	165	62.10 ± 12.60	33 - 92	46	61	79
LDL-C (mg/dL)	165	102.80 ± 193.70	36 - 166	79.2	101	129.8
TG (mg/dL)	165	44.60 ± 21.20	18 - 141	24.6	40	72.4
FPG (mg/dL)	165	86.20 ± 7.60	105 - 455	204	239	332.2
Insulin (μIU/mL)	165	2.88 ± 1.69	0.3 - 9.69	1.27	2.5	4.922
HOMA-IR	165	0.63 ± 0.40	0.07 - 2.37	0.24	0.52	1.15
ALT (IU/L)	165	13.20 ± 4.90	6 - 53	9	12	18
UA (mg/dL)	165	4.16 ± 0.63	2.6 - 5.8	3.4	4.2	5.1
hs-CRP (ng/mL)	152	1477 ± 3478	11 - 23600	59.3	339	3253
Ln hs-CRP		5.95 ± 1.52	2.40 - 10.07	4.08	5.83	8.09
Leptin (ng/mL)	163	2.23 ± 1.61	0.9 - 16.4	1.2	1.9	4
PAI-1 (ng/mL)	158	28.00 ± 18.90	10 - 137	13	22	51.3
Fbg (mg/dL)	122	255.20 ± 58.00	105 - 455	204	239	332.2
FVII (%)	158	90.10 ± 10.30	49 - 116	76	91.5	101
FX (%)	158	95.90 ± 11.10	68 - 128	83	95	113
Protein C (%)	158	87.00 ± 14.70	46 - 144	70	86	107.2
Protein S (%)	115	85.90 ± 15.80	44 - 125	66.6	83	108.8

表2 小学生の身体計測値、血液指標

	<i>n</i>	<i>Mean</i> ± <i>SD</i>	<i>Min-Max</i>	<i>10th</i>	<i>50th</i>	<i>90th</i>
Height (cm)	148	135.48 ± 6.01	117.0 - 149.0	127.40	136.00	142.82
Weight (kg)	148	33.45 ± 7.92	20.0 - 64.3	26.10	31.25	44.95
BMI (kg/m ²)	148	18.08 ± 3.33	13.81 - 31.89	14.70	17.28	22.70
SBP (mmHg)	148	104.77 ± 10.12	79 - 126	91.00	106.00	117.10
DBP (mmHg)	148	55.58 ± 6.81	31 - 70	47.00	56.00	65.00
Waist (cm)	148	62.82 ± 9.52	49.0 - 94.0	54.16	59.30	75.15
W/H	148	0.46 ± 0.06	0.38 - 0.68	0.40	0.44	0.54
TC (mg/dL)	148	180.01 ± 27.06	119 - 282	146.90	178.00	216.20
HDL-C (mg/dL)	148	64.79 ± 13.09	35 - 105	49.00	62.00	84.00
LDL-C (mg/dL)	148	106.50 ± 24.88	67 - 201	79.90	101.00	140.00
TG (mg/dL)	147	66.80 ± 41.04	19 - 230	28.60	53.00	126.20
FPG (mg/dL)	148	93.94 ± 6.32	76 - 109	85.90	94.00	102.10
Insulin (μIU/mL)	144	7.81 ± 6.46	0.3 - 49.3	2.27	6.27	15.70
HOMA-IR	144	1.83 ± 1.51	0.06 - 11.44	0.51	1.40	3.86
ALT (IU/L)	148	17.91 ± 18.87	7 - 179	9.00	13.00	27.10
UA (mg/dL)	148	4.44 ± 0.90	2.3 - 7.3	3.29	4.40	5.60
hs-CRP (ng/mL)	145	779.21 ± 2176.75	50 - 23500	50.00	203.00	2030.00
Ln hs-CRP	145	5.51 ± 1.38	3.91 - 10.06	3.91	5.31	7.62
Leptin (ng/mL)	146	6.04 ± 5.64	0.8 - 28.4	1.50	4.20	13.48
PAI-1 (ng/mL)	145	26.68 ± 16.46	10 - 97	11.00	22.00	46.40
Fbg (mg/dL)	145	236.90 ± 47.40	122 - 393	181.60	227.00	297.60
FVII (%)	145	93.59 ± 11.73	69 - 125	78.00	94.00	108.40
FX (%)	145	93.43 ± 11.86	60 - 127	76.60	94.00	108.40
Protein C (%)	145	94.59 ± 17.04	62 - 166	74.00	94.00	116.00
Protein S (%)	145	94.66 ± 14.00	67 - 137	75.00	95.00	113.40

表3 未就学児、小学生の血液指標の比較

	<i>Preschool children</i>		<i>Elementary school children</i>		p-value
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	
TC (mg/dL)	165	171.40 ± 23.90	148	180.01 ± 27.06	<.005
HDL-C (mg/dL)	165	62.10 ± 12.60	148	64.79 ± 13.09	N.S.
LDL-C (mg/dL)	165	102.80 ± 193.70	148	106.50 ± 24.88	N.S.
TG (mg/dL)	165	44.60 ± 21.20	147	66.80 ± 41.04	<.005
FPG (mg/dL)	165	86.20 ± 7.60	148	93.94 ± 6.32	<.005
Insulin (μIU/mL)	165	2.88 ± 1.69	144	7.81 ± 6.46	<.005
HOMA-IR	165	0.63 ± 0.40	144	1.83 ± 1.51	<.005
ALT (IU/L)	165	13.20 ± 4.90	148	17.91 ± 18.87	<.005
UA (mg/dL)	165	4.16 ± 0.63	148	4.44 ± 0.90	<.005
Ln hs-CRP (ng/mL)	152	5.95 ± 1.52	145	5.51 ± 1.38	<.01
Leptin (ng/mL)	163	2.23 ± 1.61	146	6.04 ± 5.64	<.005
PAI-1 (ng/mL)	158	28.00 ± 18.90	145	26.68 ± 16.46	N.S.
Fbg (mg/dL)	122	255.20 ± 58.00	145	236.90 ± 47.40	<.01
FVII (%)	158	90.10 ± 10.30	145	93.59 ± 11.73	<.01
FX (%)	158	95.90 ± 11.10	145	93.43 ± 11.86	N.S.
Protein C (%)	158	87.00 ± 14.70	145	94.59 ± 17.04	<.005
Protein S (%)	115	85.90 ± 15.80	145	94.66 ± 14.00	<.005

表4 BMI<90 と≥90 パーセンタイルの群間比較

	<i>Preschool children (n=167)</i>			<i>Elementary school children (n=148)</i>		
	BMI < 90%tile (n=149)	≥ 90%tile (n=18)	p-value	BMI < 90%tile (n=134)	≥ 90%tile (n=14)	p-value
TG (mg/dL)	42.7±17.9	59.9±36.1	N.S.	62.4±36.1	108.9±59.9	0.013
HDL-C (mg/dL)	62.0±12.5	62.1±13.5	N.S.	65.9±12.9	54.0±9.8	0.001
FPG (mg/dL)	85.9±7.4	89.3±9.0	N.S.	93.8±6.2	94.9±8.0	N.S.
Insulin (μIU/mL)	2.7±1.4	4.8±2.6	0.004	6.6±4.1	19.0±12.1	<.001
HOMA-IR	0.57±0.32	1.17±0.64	0.003	1.55±0.99	4.40±2.75	0.002
TC (mg/dL)	170.7±24.2	174.7±19.9	N.S.	179.4±27.3	185.6±24.6	N.S.
LDL-C (mg/dL)	102.3±19.9	105.4±17.0	N.S.	104.9±23.8	122.0±30.0	0.014
ALT (IU/L)	13.0±4.8	15.1±5.6	N.S.	14.8±9.0	47.7±46.4	0.020
UA (mg/dL)	4.1±0.63	4.4±0.60	N.S.	4.4±0.9	5.1±1.0	0.003
Ln hs-CRP	7.34±8.16	6.78±7.30	N.S.	5.35±1.30	7.06±1.08	<.001
Leptin (ng/mL)	2.0±0.84	4.5±3.60	0.01	4.7±3.6	18.4±6.7	<.001
PAI-1 (ng/mL)	27.7±17.6	31.4±28.4	N.S.	24.6±14.1	46.3±23.5	0.004
FVII (%)	89.6±10.6	94.1±6.6	0.021	92.3±11.1	105.6±11.3	<.001
FX (%)	95.0±10.8	103.2±11.6	0.004	92.0±10.9	106.6±12.6	<.001
Fbg (mg/dL)	257.0±59.2	244±48.7	N.S.	231.2±43.4	290.6±51.1	<.001
Protein C (%)	87.0±15.2	87.1±11.2	N.S.	93.6±17.1	103.5±13.7	0.039
Protein S (%)	84.8±15.1	93.9±19.8	0.046	93.7±13.3	103.5±17.3	0.012

図1 就学前児の MetS 構成因子累積数で見た血液学的指標

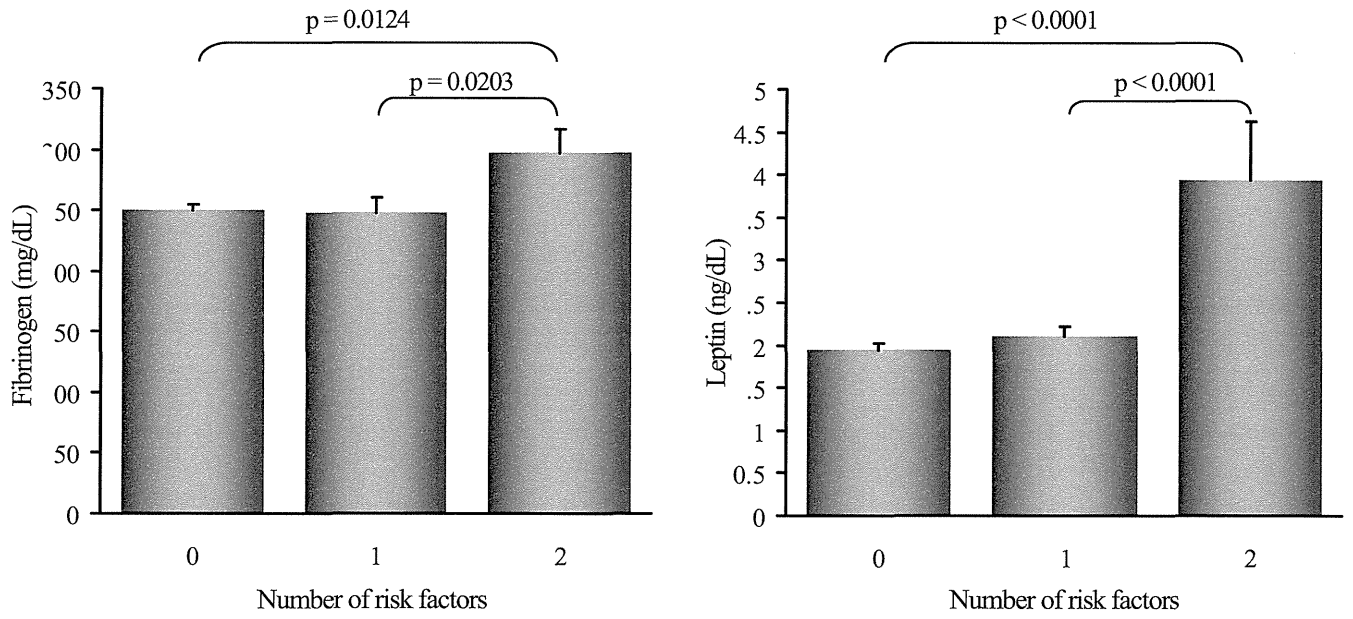
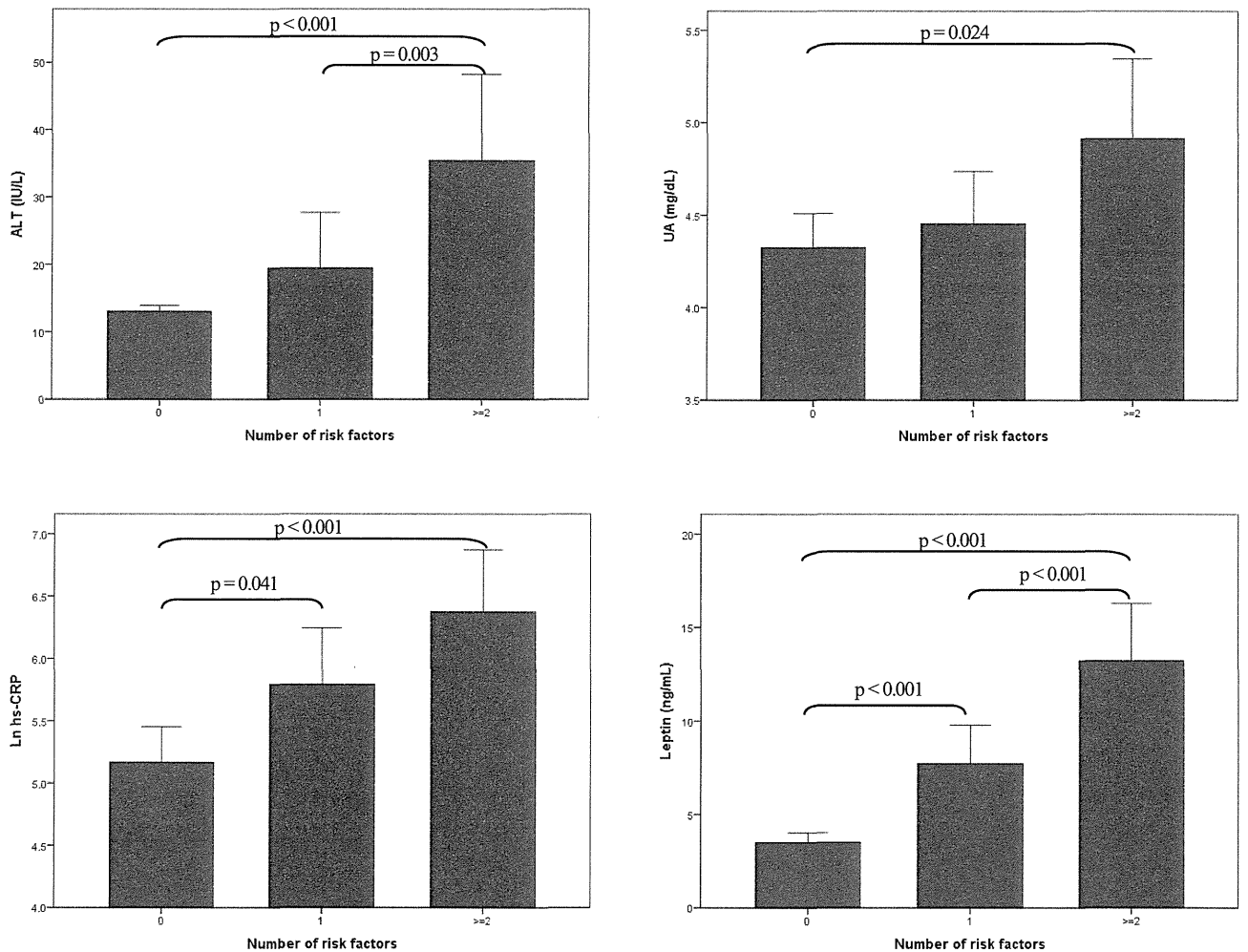
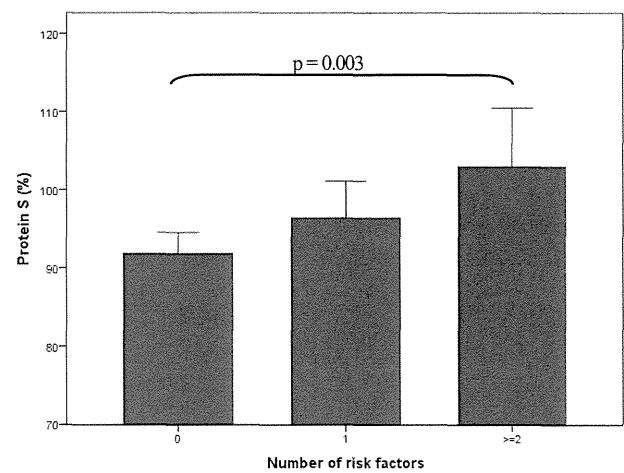
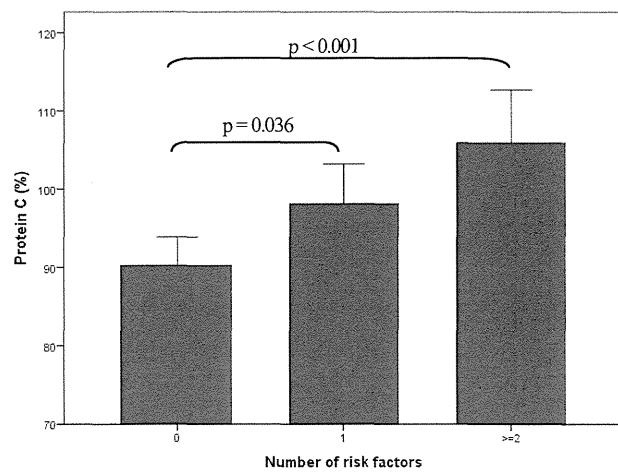
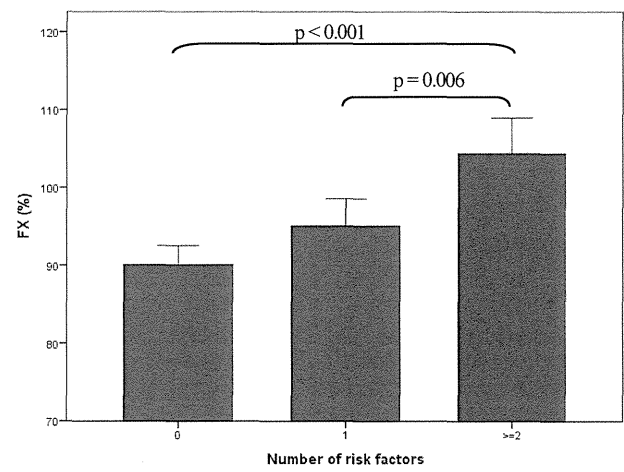
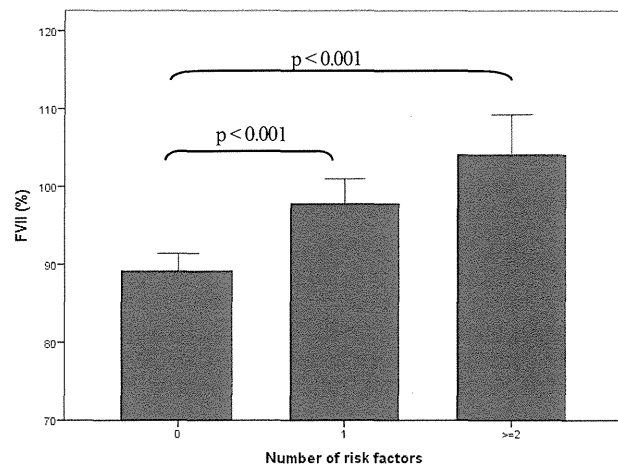
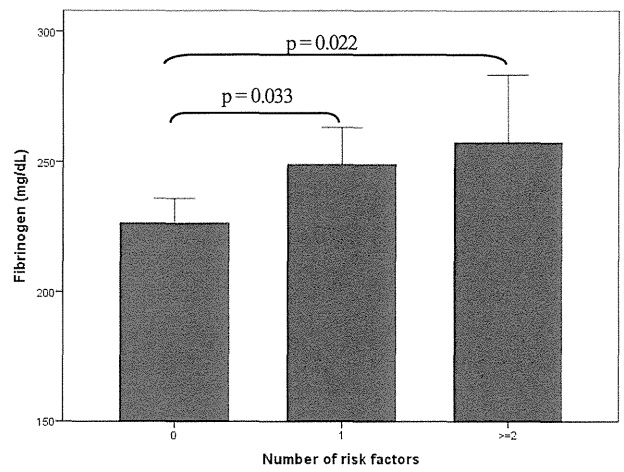
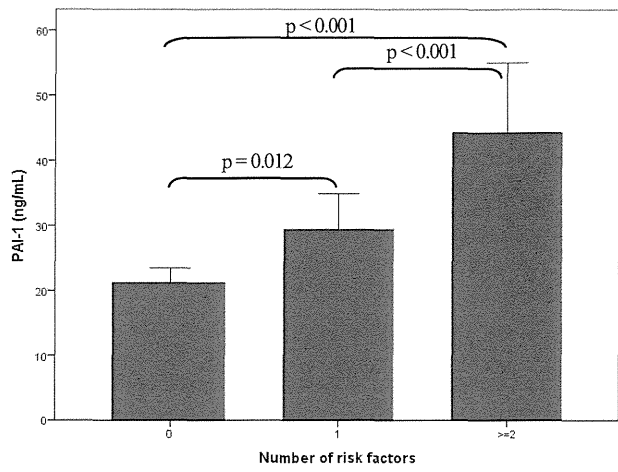


図2 小学生の MetS 構成因子累積数別にみた各血液学的指標





研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉永 正夫	思春期の生活慣・食習慣と心血管危険因子値.	清水俊明	小児生活習慣病ハンドブック	中外医学社	東京	2012	80-83
原 光彦	脂肪肝・非アルコール性脂肪性肝障害	清水俊明	小児生活習慣病ハンドブック	中外医学社	東京	2012	55-59
原 光彦	脂肪肝・NASH	大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅	今日の小児治療指針15版	医学書院	東京	2012	453-4

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Horigome H, Katayama Y, Yoshinaga M, Kato Y, Takahashi H, Sumazaki R.	Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children.	Clin Appl Thromb Hemost	18(2)	189-94	2012
Saito E, Okada T, Abe Y, Odaka M, Kuromori Y, Iwata F, Hara M, Mugishima H, Kitamura Y.	Abdominal adiposity is associated with fatty acid desaturase activity in boys: Implications for C-reactive protein and insulin resistance.	Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids	88(4)	307-11	2012
Abe Y, Okada T, Iguchi H, Saito E, Kuromori Y, Iwata F, Hara M, Mugishima H, Kitamura Y.	Association of changes in body fatness and fatty acid composition of plasma phospholipids during early puberty in Japanese children.	J Atheroscler Thromb	19(12)	1102-9	2012
吉永正夫	小児の肥満・メタボリックシンドロームの現状と対策	日小児循環器会誌	28(2)	103-9	2012
吉永正夫	学校における生活習慣病検診の現状と歩むべき方向	若年者心疾患・生活習慣病対策協議会会誌	40(2)	25-28	2012
宮崎あゆみ, 小栗絢子, 市田露子.	小児における食後トリグリセリドおよびLDLコレステロール測定の意義	日小児循環器会誌	28(5)	274-81	2012
山根慎治, 原 光彦, 岡田知雄, 他	小児期メタボリックシンドローム予防検診における黒色表皮症評価とその問題点	肥満研究	18(1)	33-8	2012
原 光彦	高脂血症の薬物療法	小児内科	44(6)	859-62	2012
崎向幸江, 吉永正夫.	日本人小児期・思春期の肥満頻度の横断的・縦断的研究	肥満研究	in press		2013
有働舞衣, 吉永正夫, 崎向幸江, 橋本有吏, 渡邊和美.	生活習慣改善による小児肥満治療効果と効果の予測因子に関する研究.	肥満研究	in press		2013

3

思春期の生活習慣・食習慣と
心血管危険因子値

小児から成人まで生活習慣・食習慣が心血管危険因子値に影響を与えることはよく知られている。しかし、心血管危険因子値に影響を与える因子は、運動時間の減少、座りがちな生活習慣の増加、栄養価の高い食材の摂取など本人の生活習慣・食習慣に限らず、保護者の生活習慣・食習慣にも影響されている^{1,2)}。これらすべての因子について検討した報告はほとんどない。私たちは2006年から2008年まで厚生労働省科学研究費をいただき、高校生の生活習慣・食習慣と心血管危険因子値との関係を検討した³⁾のでお示ししたい。

A 対象

思春期の生活習慣病の基準値作成を目的に、千葉、鹿児島、高岡の3地域において、健康ボランティアを募集し、研究を行った。内容は、

- ① 体格値，腹囲，血圧の測定
- ② 心血管危険因子値，アディポカインの測定
- ③ 生活習慣・食習慣アンケート
- ④ 地域により，頸動脈血管エコーまたは腹部エコー

である。3地域で1358名に参加していただいた。うち、アンケート項目にすべて回答した755名（男子331名，女子424名）を対象にした。

B 方法

1 心血管危険因子とアディポカイン

心血管危険因子としてbody mass index (BMI)，腹囲，血圧，HDL コレステロール，LDL コレステロール，中性脂肪，空腹時血糖，インスリンを用いた。インスリン抵抗性の surrogate marker としてhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) を用いた⁴⁾。アディポカイン/炎症系因子値としてアディポネクチン，レプチン，高感度CRPを用いた。

2 生活習慣・食習慣に関するアンケート項目

高校生の就寝時間，起床時間，体育系部活動参加の有無，平日・休日の運動時間（歩行，ジョギング，サイクリング，部活を含む），TV視聴時間（TVゲームを含む），朝食摂取の有無（ほとんどない，時々食べる，毎日食べる），同胞数について調査した。保護者の生活習慣（喫煙歴を含む）についても調査した。

食事内容については半定量的調査を実施した。「日本食品成分表」⁵⁾に基づき，エネルギー量，蛋白質，脂質，炭水化物，脂肪酸，コレステロール，食物繊維，食塩相当量等の1日摂取量を算出した。