

て地域の保健医療資源やソーシャルキャピタルを積極的に活用することを前提に、小児期における生活習慣病の早期発見・早期介入システムに関するエビデンスの整理を行い、複数のモデル地域を設定して介入研究を行う。研究成果を踏まえ、最終的には、関係者のコンセンサスを得てガイドライン等の作成を図る。また、個人情報保護に十分留意しつつ、小児期の健診等データの蓄積・伝達に関する先駆的事例を含めた実態把握を行い、そのデータの利活用の方法や効果に関する実証的研究を行う。

これらの研究により、小児期の生活習慣病の一次・二次予防に貢献できるよう、関係者全員が取り組んでいければと考えている。

参考論文

1. 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).
2. 平成 25 年度「厚生労働科学研究費補助金公募要項」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuujigyuu/hojokin-koubo-h25/>
(2012.11.12, access)

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

宮崎あゆみ¹⁾, 小栗 絢子²⁾, 市田 露子³⁾社会保険高岡病院小児科¹⁾, 高岡市医師会²⁾, 富山大学医学部小児科³⁾

Key words:

children, non-fasting triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, metabolic syndrome

Evaluation of Non-fasting Serum Triglyceride and Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels in Children

Ayumi Miyazaki¹⁾, Ayako Oguri²⁾, Fukiko Ichida³⁾¹⁾Department of Pediatrics, Shakaihoken Takaoka Hospital, Toyama, Japan, ²⁾Takaoka Medical Association, Toyama, Japan,³⁾Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Toyama University, Toyama, Japan

Background: Recently, hypertriglyceridemia, especially in the non-fasting state, has been recognized as one of the most important atherosclerotic risk factors, in addition to hypercholesterolemia, in adults. The purpose of this study was to evaluate the usefulness of measuring non-fasting triglyceride levels and low-density lipoprotein cholesterol levels in schoolchildren.

Subjects and Methods: The subjects were 2,961 fourth and seventh grade schoolchildren in Takaoka City. They received the screening for preventing life-style related disease in 2010. Along with anthropometric measurements, blood samples obtained immediately after the school lunch were tested for total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDLC), triglyceride (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDLC) levels. Some children were re-examined later during fasting, and their data were compared to those in the non-fasting state.

Results: There were no differences in the mean values of non-fasting TG between children in either grade or between the different sexes. The 50th percentile levels were 86 to 90 mg/dl, which are 20 to 30 mg/dl higher than the fasting levels in the nationwide reports. Non-fasting TG correlated with the values of body mass index, percentage overweight, atherosclerotic index, non-HDLC (TC-HDLC), and LDLC positively and with HDLC negatively. However, the subjects with high levels of non-fasting TG did not always have high levels of fasting TG. Directly measured LDLC highly correlated with non-HDLC ($r = 0.98, p < 0.001$).

Conclusions: Non-fasting TG levels are considered useful predictors of metabolic syndrome in schoolchildren. LDLC levels can be estimated from non-HDLC levels instead of measuring directly.

要 旨

背景：近年成人では、高コレステロール血症に加え高トリグリセリド血症(特に食後)が重要な動脈硬化危険因子として注目されている。よって本研究では、小児における食後のトリグリセリド(TG)、および LDL コレステロール(LDLC)を測定し、その有用性を検討した。

対象と方法：対象は、平成 22 年度に小児生活習慣病予防健診を受診した高岡市内の小学 4 年生、中学 1 年生 2,961 名である。身体計測に加え、給食後 1～2 時間の採血で、総コレステロール(TC)、HDL コレステロール(HDLC)、TG、および LDLC を測定し、種々の検討を施行した。さらに二次検診で空腹値が得られた対象に関して、食後値との比較を行った。

結果：児童生徒の食後 TG 平均値は学年差、性差を認めず、50 パーセントイル値は 86～90 mg/dl で、全国集計の空腹値より 20～30 mg/dl 高値であった。また食後 TG は BMI、肥満度、動脈硬化指数、non-HDLC(TC-HDLC)、LDLC と正相関、HDLC と逆相関を認めたが、食後高値例は必ずしも空腹時高値ではなかった。LDLC は non-HDLC ときわめて良好な相関を認めた($r = 0.98, p < 0.001$)。

2011 年 11 月 7 日受付 別刷請求先：〒 933-0115 高岡市伏木古府元町 8-5
2012 年 8 月 8 日受理 社会保険高岡病院小児科 宮崎あゆみ

結論：食後 TG は小児生活習慣病健診でのメタボリックシンドロームのスクリーニング指標として有用である。LDLC は non-HDLC より推定可能であり、直接測定の必要性は低い。

はじめに

成人の循環器疾患では、動脈硬化がその要因としてきわめて重要であるが、動脈硬化性の変化がすでに10代に端を発していることは、周知の事実となっている¹⁾。しかし動脈硬化が小児期に直接疾患の原因になることはきわめて稀であり、必ずしも小児循環器医の中で比重が大きい分野ではない。

小児の肥満児は、1980年代からのバブル期、すなわち飽食、電子機器発達などの時代の波に乗るように急増し、「小児成人病」という言葉が登場するに至った²⁾。バブル崩壊を経て、2000年頃からその割合は頭打ちにはなったものの、いまだ高い水準にある^{3,4)}。これらの肥満児は内臓脂肪増加から小児メタボリックシンドロームの状況に陥りやすいことが判明してきており⁵⁾、小児期からの動脈硬化促進が懸念されている。また、小児循環器疾患の中で重要な位置にある川崎病は、発見から50年以上を経過してその長期予後が解明される中で、急性期に心合併がなかった例でも将来的に動脈硬化性の変化が進みやすいとの報告もみられるようになってきている^{6,7)}。このような背景の下、小児循環器医にとっても動脈硬化に関する認識をより高める必要性が増している。

小児の動脈硬化の実態を把握するには、スクリーニングの場としての学校健診が貴重となる。現在全国的に自治体で実施されている小児生活習慣病健診は、1980年代後半から始まった「小児成人病健診」の流れをくむ⁸⁾。われわれの市においても、1994年に小児生活習慣病予防健診を開始して以来、主に肥満や高脂血症の児童生徒ピックアップを目的に継続されてきた。しかし小児メタボリックシンドロームの診断基準が確立された現在⁹⁾、その概念を取り入れた新たな内容への改変が課題となっている。

当市の健診は給食後採血であるため、当初より総コレステロール、HDLコレステロール測定のみを行い、メタボリックシンドロームの指標として重要なトリグリセリド測定は行ってこなかった。高トリグリセリド血症は従来動脈硬化との関連が明確でなかったが、近年は動脈硬化危険因子としての認識が定着してきており、特に食後高値の危険性が注目されている⁹⁻¹³⁾。よって昨年度の健診では、試みに食後トリグリセリドを測定し、さらにLDLコレステロール直接測定も施行し

て、それらの健診における意義、有用性を検討した。

対象・方法

対象は、平成22年度に高岡市の小児生活習慣病予防健診を受診した、市内すべての小学校(27校)の4年生1,515名(男792名・女723名)、および中学校(11校)の1年生1,446名(男744名・女702名)、計2,961名の児童生徒である。受診率は小中学校のおおの96.4%、91.9%であった。当健診は毎年9～10月に実施され、各学校における身長、体重、血圧測定、および給食後の採血検査結果から肥満や脂質異常者を二次検診に抽出している。採血は学校医および高岡市医師会検査センター職員が各学校に出向し、おおよそ給食後1～2時間で実施、同検査センターで一括して測定を行っている。検査項目は平成21年度までは総コレステロール、HDLコレステロール2項目であったが、平成22年度は試行的にトリグリセリド、LDLコレステロールの2項目を加えた。LDLコレステロール測定には、デタミナーL LDL-C(協和メデックス)を使用した。なお、当健診受診は保護者の申込書提出が前提であり、その際に今回の健診項目追加およびデータ集計結果の公表につき、書面で同意を得ている。

当健診における二次検診抽出基準は、肥満度30%以上、もしくは総コレステロール220 mg/dl以上であり、該当者には医療機関受診による精査を勧奨している。平成22年度は平成22年11月～23年1月の間に152名が二次検診を受診した。そのうち空腹時(前日夕食後は食事未摂取)と申告のあった92名(肥満64名、高コレステロール血症28名)につき、当健診でのトリグリセリド食後値と二次検診空腹値との比較を行った。

統計学的には、各学年別男女別の比較にはTukey法を、トリグリセリドと各計測値との比較にはPearsonの相関係数検定を施行し、 $p < 0.05$ を有意とした。また、トリグリセリド食後値と空腹値との比較やLDLコレステロール直接測定値と計算値(Friedewald式：総コレステロール－HDLコレステロール－トリグリセリド/5)およびnon-HDLコレステロール(総コレステロール－HDLコレステロール)との関連に関しては、単回帰分析にて検討した。これらの解析には、SPSS ver.11を使用した。

結 果

健診受診者のプロフィールおよび食後脂質値の測定結果を Table 1 に示す。総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, および non-HDL コレステロールはいずれも中 1 男で有意に低値を示し

た。トリグリセリドには有意差を認めず, いずれも平均 100 mg/dl 前後となったが, 標準偏差が大であった。各脂質をパーセントイル値で表し (Table 2), Okada らの全国データによる報告¹⁴⁾の 10 歳, 13 歳と比較すると, 総コレステロールは近似した値であったが, HDL コレステロールは高値傾向を示し, 異常値基準の 5

Table 1 Characteristics and non-fasting serum lipid levels of the subjects

	4 th grade		7 th grade		m vs f [#]		4 th vs 7 th #	
	males	females	males	females	4 th	7 th	m	f
n	792	723	744	702				
Height (cm)	136.5 ± 5.8	136.4 ± 6.4	156.4 ± 7.6	153.7 ± 5.8	***		***	***
Weight (kg)	32.4 ± 7.3	31.3 ± 6.3	45.7 ± 9.1	44.2 ± 7.9	**	**	***	***
BMI (kg/m ²)	17.3 ± 2.9	16.7 ± 2.4	18.6 ± 2.9	18.7 ± 2.8	***		***	***
POW (%)	0.6 ± 15.7	-0.5 ± 13.9	-0.7 ± 14.9	-4.9 ± 14.2	***			***
SBP (mmHg)	102 ± 11	102 ± 12	110 ± 13	106 ± 12	***		***	***
DBP (mmHg)	61 ± 9	61 ± 9	60 ± 9	62 ± 9	**			
TC (mg/dl)	171 ± 26	172 ± 24	159 ± 24	168 ± 25	***		***	*
HDLC (mg/dl)	67 ± 13	65 ± 13	63 ± 12	65 ± 12	**		***	
non-HDLC (mg/dl)	104 ± 25	107 ± 22	97 ± 22	103 ± 23	***		***	*
AI	1.6 ± 0.6	1.7 ± 0.5	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.5	***			
TG (mg/dl)	100 ± 50	101 ± 48	98 ± 50	97 ± 44				
LDLC (mg/dl)	89 ± 22	91 ± 20	83 ± 20	90 ± 22	*	***	***	
LDL/HDL	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.4	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5				

Values were presented as mean ± standard deviation.

#Differences between children in different sexes or in either grade were evaluated using Tukey's test.

(**p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001)

BMI: body mass index (weight / height²), POW: percentage overweight, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TC: total cholesterol, HDLC: high-density lipoprotein cholesterol, non-HDLC: non-high-density lipoprotein cholesterol (TC-HDLC), AI: atherosclerotic index [(TC-HDLC) / HDLC], TG: triglyceride, LDLC: low-density lipoprotein cholesterol, LDL/HDL: low-density lipoprotein/high-density lipoprotein cholesterol

Table 2 Percentile values of serum lipid levels in the subjects

	percentile	males				females			
		50 th	75 th (25 th)	90 th (10 th)	95 th (5 th)	50 th	75 th (25 th)	90 th (10 th)	95 th (5 th)
TC (mg/dl)	4 th grade	168	187	203	214	170	187	202	216
	7 th grade	157	175	190	199	167	183	200	210
HDLC (mg/dl)	4 th grade	66	(57)	(50)	(47)	64	(56)	(50)	(46)
	7 th grade	62	(54)	(48)	(44)	64	(57)	(50)	(47)
non-HDLC (mg/dl)	4 th grade	101	119	135	148	105	120	135	147
	7 th grade	95	110	125	133	100	117	135	144
TG (mg/dl)	4 th grade	89	121	170	196	90	119	158	197
	7 th grade	87	116	157	181	86	113	149	171
LDLC (mg/dl)	4 th grade	86	103	116	127	90	103	118	127
	7 th grade	82	90	110	116	86	100	118	127

TC: total cholesterol, HDLC: high-density lipoprotein cholesterol, non-HDLC: non-high-density lipoprotein cholesterol (TC-HDLC), TG: triglyceride, LDLC: low-density lipoprotein cholesterol

パーセンタイル値はOkadaらの提唱する40 mg/dlより高い45 mg/dl程度となった。LDLコレステロールは同報告の計算値と単純比較はできないものの低値傾向を示し、95パーセンタイル値は同報告140 mg/dlに比べ125 mg/dl程度とかなり低いレベルとなった。また当健診の食後トリグリセリドは、小4男女、中1男女50パーセンタイル値がおのおの89, 90, 87, 86 mg/dlであり、全国データ空腹時のおのおの61, 65, 61, 68 mg/dlと約20~30 mg/dlの差を認めた。なお当健診食後90パーセンタイル値は170, 157, 158, 149 mg/dl、95パーセンタイル値は196, 197, 181,

171 mg/dlであり、ばらつきの大きさを考慮すると、食後値による二次検診抽出基準としては、150~180 mg/dl程度が適当と判断された。

食後トリグリセリドに関し、肥満度20%未満の非肥満児2,702名と20%以上の肥満児259名とに分けてヒストグラムを作成すると(Fig. 1)、非肥満児に比べ肥満児は明らかに高値側に偏った分布となった。さらに、食後トリグリセリドと各測定値との相関を検討したところ、BMI、肥満度、総コレステロール、non-HDLコレステロール、LDLコレステロール、動脈硬化指数、LDL/HDLと正相関、HDLコレステロールと

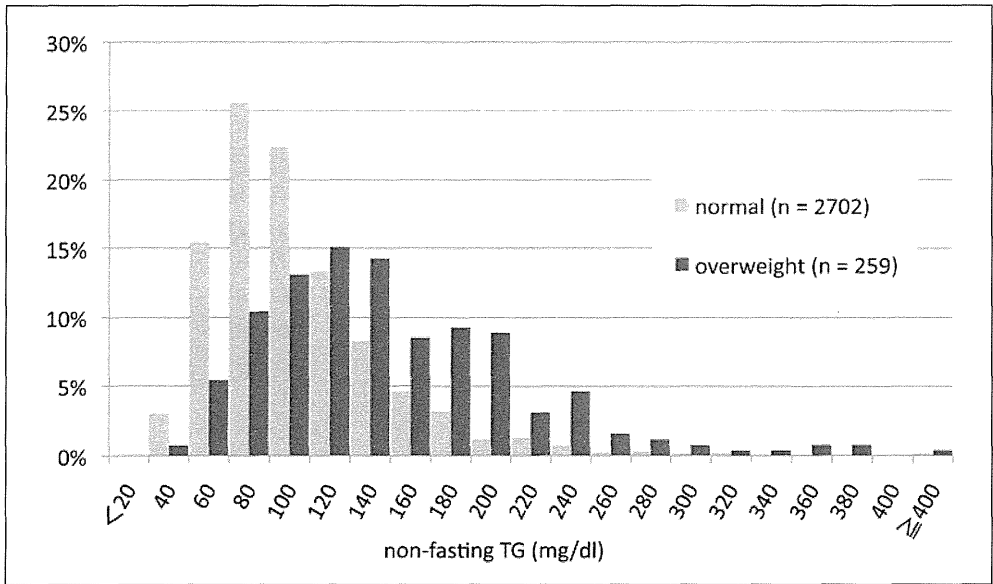


Fig. 1 Histogram according to non-fasting triglyceride (TG) levels

Table 3 Relationship between non-fasting triglyceride levels and other variables

	4 th grade		7 th grade	
	males	females	males	females
BMI	0.41**	0.25**	0.28**	0.26**
POW	0.39**	0.24**	0.30**	0.26**
SBP	0.14**	n.s.	0.08*	n.s.
DBP	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
TC	0.22**	0.09*	0.16**	0.20**
HDLC	-0.34**	-0.35**	-0.31**	-0.29**
non-HDLC	0.41**	0.30**	0.35**	0.36**
AI	0.51**	0.48**	0.49**	0.47**
LDLC	0.28**	0.14**	0.20**	0.24**
LDL/HDL	0.42**	0.37**	0.38**	0.39**

Abbreviations are listed in Table 1.
 Each relationship was examined by Pearson's correlation coefficient test.
 (**p* < 0.05, ***p* < 0.001, n.s.: not significant)

逆相関を認めた (Table 3).

二次検診で空腹時採血を行った 92 名において当健診でのトリグリセリド食後値と二次検診空腹値との関係を見ると, $r = 0.427 (p < 0.001)$ と正相関を認めた (Fig. 2). しかしばらつきが大きく, 食後高値であっても空腹時正常例が多数存在し, 逆に食後正常でも空腹時高値となる例も少数ながらみられた.

なお, LDL コレステロール直接測定値と食後脂質値を用いた計算値に関し, 食後トリグリセリド正常群

(150 mg/dl 未満) と高値傾向群 (150 mg/dl 以上) とに分けて比較を試みたところ, 正常群では測定値と計算値が良好に相関して値もほぼ同水準になったが, 高値傾向群では測定値に比べ計算値が 20 mg/dl 前後過小評価となることがわかった (Fig. 3A). さらに LDL コレステロール直接測定値と non-HDL コレステロールとの相関を検討したところ, $r = 0.982 (p < 0.001)$ と, non-HDL コレステロールがやや高い値となるものの, きわめて良好な正相関を認めた (Fig. 3B).

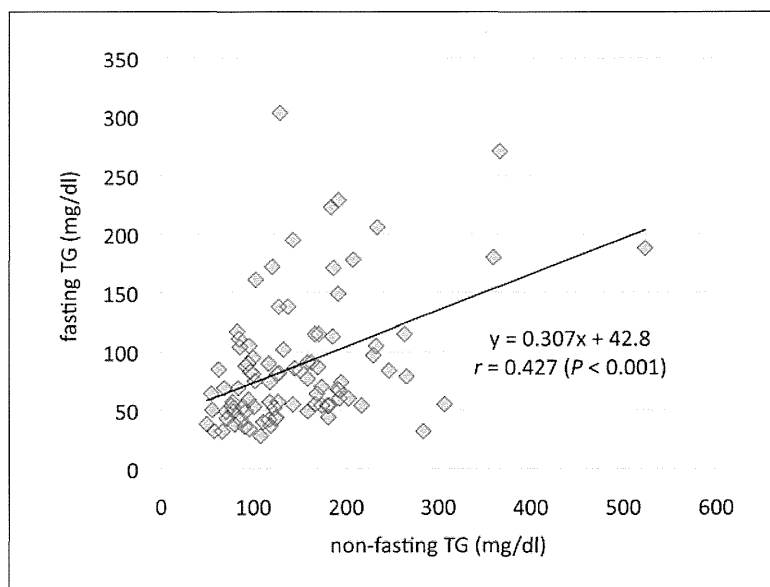


Fig. 2 Correlation of fasting with non-fasting triglyceride (TG) levels

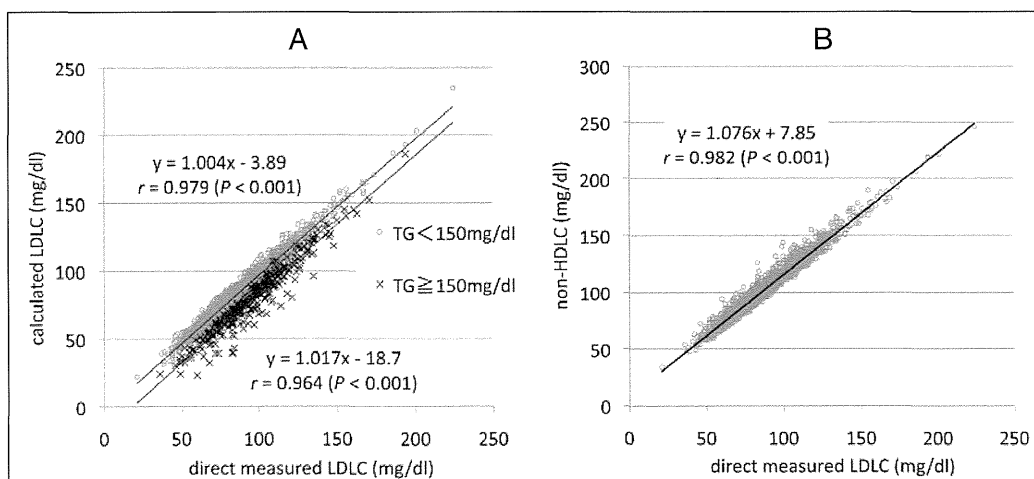


Fig. 3 Correlation of direct measured low-density lipoprotein cholesterol (LDLC) levels with other variables

A: vs. calculated low-density lipoprotein cholesterol levels
B: vs. non-high-density lipoprotein cholesterol levels

考 察

当市の小児生活習慣病予防健診は、当初より肥満度30%以上の肥満児と総コレステロール220 mg/dl以上の高コレステロール血症児を二次検診に抽出するという、単純な形式を踏襲してきた。健診の採血は各小中学校で学校医の立ち会いの下に行っており、出向できる時間帯が給食後1～2時間に限られる。そのため、総コレステロール、HDLコレステロールのみを測定し、空腹時測定が必須と考えられていたトリグリセリドや血糖の測定は行ってこなかった。しかし近年、成人に引き続き小児メタボリックシンドロームの診断基準が確立される中⁵⁾、それらの測定を加えることにより、軽度肥満以上の群から特に内臓脂肪増加に要注意の群を層別化し、対処する必要性が高まってきた。また成人では、動脈硬化に対する食後高血糖や食後高脂血症の重要性も認識されてきている。よって今回、当健診でも試みにまず食後トリグリセリド測定を施行し、その有用性を検討することとした。また、従来の総コレステロールのみによる高コレステロール血症抽出では、高HDLコレステロール例を多く抽出するという過剰診断が問題であったため、LDLコレステロールの直接測定も施行することとした。

児童生徒が給食を摂取するのは午後0時半頃、朝食後少なくとも5時間以上を経過した時点であり、そのカロリーは学校給食実施基準により800 kcal前後(うち脂質は25～30%)と決められている。よって給食は、空腹に近い状態での高脂肪でない安定した食物負荷といえる。最近の成人の報告では、通常の食事であれば脂質負荷試験のような高脂質を含有しないため、摂取による脂質値への影響は軽微であり、空腹時採血にこだわる意義は低いとされている⁹⁾。

今回、当健診で給食後1～2時間で測定したトリグリセリドは、全国の小児空腹値データ¹⁴⁾に比較して20～30 mg/dl高い値となった。この上昇は、時間的に内因性のVLDLコレステロールやそのレムナントの増加によるものではなく、主に外因性のカイロミクロンやカイロミクロンレムナントの増加を反映していると考えられる。本研究では、この食後トリグリセリドが小児の内臓脂肪増加、すなわち小児メタボリックシンドロームの指標となり得るかどうかを考察するため、さらに種々の検討を行った。まず食後トリグリセリド分布を非肥満児と肥満児別にみると、肥満児は明らかに高値側に偏った分布となった。それを反映して、食後トリグリセリドとBMIや肥満度などの体格指数との間では、小4男女、中1男女いずれも正相関を認

めた。内臓脂肪の指標である腹囲に関しては、当健診では時間的、人的制約から計測しておらず、関連が予測されるにとどまる。さらに、HDLコレステロールとは逆相関、non-HDLコレステロール、動脈硬化指数、LDL/HDLと正相関が認められたことより、食後トリグリセリドはメタボリックシンドローム診断の指標として十分有用と考える。

トリグリセリドは、内臓脂肪増加、すなわちメタボリックシンドロームの状態ではインスリン抵抗性が增大すると、その産生が亢進するとともに代謝が遅延する。トリグリセリド自体には血管内皮傷害性はないものの、その増加に派生するレムナントリポ蛋白コレステロールやsmall-dense LDLコレステロールの増加、HDLコレステロールの減少が動脈硬化促進因子となる。成人では、食後にはトリグリセリドはゆるやかに上昇して4～6時間でピークとなり、8～12時間で下降する。つまり一日の大半が食後状態であることが、食後値の重要性を増す要因となる。食後高トリグリセリド血症では、特にカイロミクロンレムナントの停滞、増加が血管内皮傷害の大きな要因とされ、将来的な心血管疾患発症との因果関係も実証されており、動脈硬化増悪因子として重要との認識が高まりつつある⁹⁻¹³⁾。

小児に関しては、最近小林らが食後トリグリセリドおよび血糖について詳細に報告している¹⁵⁾。その中で、小児のトリグリセリドは食後約3時間でピークになるとされ、各時間帯の95パーセンタイル値から、食後3時間以内では180 mg/dlが、それ以降では150 mg/dlが小児メタボリックシンドロームの食後診断基準値として提唱されている。われわれの給食後1～2時間のデータからも150～180 mg/dlが当健診における抽出基準値として適当と判断され、ほぼ一致する結果といえる。今後当健診では暫定的に180 mg/dlを食後基準値として、メタボリックシンドロームやその予備群抽出を行う方針とした。

なお、当健診での食後トリグリセリドは二次検診空腹値と相関は認めたものの、食後高値でも空腹時低値例、また逆に空腹時高値、食後低値例が少なからずみられた。これらに関しては、空腹時低値でも食後にのみ脂質代謝異常が顕在化する、あるいは同日比較ではないため各検査日前の食事量や質が大きく異なったなどの可能性が考えられるが、推測の域を出ない。成人での標準食(テストミール)負荷による経時的検討においては、空腹時トリグリセリド正常群、低値群では負荷後有意に上昇するものの軽微であり、高値群では高値が持続するのみで上昇しなかったと報告されてお

り¹⁶⁾, 少なくとも成人では通常食摂取前後での大きな値の乖離は考えがたい。小児でも同様かどうか, その特性に関しては, 今後の検討課題と考える。

一方, 動脈硬化と関係が深い LDL コレステロールは, 肥満での評価に加え, 家族性高脂血症, 家族性複合型高脂血症などの異常を検出するために重要な検査項目である。その値は原則的に空腹時の総コレステロール, HDL コレステロール, トリグリセリドより計算式から求めることとされており, 食後の場合は直接測定が推奨されている¹⁷⁾。直接測定は, 各社の測定方法により値のばらつきが大きいことが問題となっているが, 当健診で用いた方法は, 国際標準法との比較では誤差が許容範囲内と報告されている¹⁸⁾。よって今回の測定値を信頼できる値とみなしたうえで, 食後脂質値を用いた計算値と比較し, その評価を試みた。その結果, 食後計算値はトリグリセリド正常群(150 mg/dl 未満)ではほぼ正確であるものの, 高値傾向群(150 mg/dl 以上)で約 20 mg/dl も過小評価されることがわかり, スクリーニング手段としては適当でないことが確認された。その一方で, LDL コレステロール直接測定値と non-HDL コレステロールとの相関はきわめて良好であった。つまり LDL コレステロールは, 従来の測定項目で算出容易な non-HDL コレステロールから十分推定可能といえる。LDL コレステロール直接測定は, その方法がまちまちで高コストの現時点では, スクリーニング手段として有用ではあっても必要性は低いと考える。non-HDL コレステロールは, 理論上 LDL, IDL に加え VLDL やカイロミクロンレムナントリポタンが含有するコレステロールすべてを含んだ値であることより, 成人では優れた動脈硬化指標との評価を得てきており¹⁹⁾, 小児でも今後検討を進める意義は大きい²⁰⁾。

小児の動脈硬化やメタボリックシンドロームに関しては, 成人のように心血管疾患発症というエンドポイントを明確に置くことができないため, その評価が容易ではない。今後, これまで以上に小児のデータを集積していく必要があり, そのためには学校健診がますます重要となる。多忙な学校現場に過重な負担をかけずに, 安全かつなるべく安価で有意義な健診を展開していくことが望まれ, その際に本研究が少しでも参考になれば幸いである。

結 語

小児生活習慣病予防健診における給食後トリグリセリド測定は, 小児メタボリックシンドロームのスク

リーニングに有用である。LDL コレステロールは non-HDL コレステロールから推定可能であり, スクリーニングとして直接測定する必要性は低い。

謝 辞

当健診実施にご尽力いただいている高岡市教育委員会事務局, 学校関係者をはじめ, 本研究のデータ解析にご協力いただいた高岡市医師会事務局および検査センターの関係者各位, ならびに貴重なアドバイスをいただいた高岡市医師会の長谷田祐一会長, 小児生活習慣病小委員会委員各位に深謝いたします。

なお本論文の要旨は, 第 47 回日本小児循環器学会学術集会(2011 年 7 月, 福岡), および第 32 回日本肥満学会(2011 年 9 月, 淡路)にて発表した。

【参考文献】

- 1) Wissler RW, Strong JP, the PADY research group: Risk factors and Progression of atherosclerosis in youth. *Am J Pathol* 1998; **152**: 1023-1033
- 2) 村田光範: 小児成人病とその意味について. 小児科 MOOK47. 東京, 金原出版, 1987, pp1-7
- 3) Yoshinaga M, Ichiki T, Tanaka Y, et al: Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan. *Pediatr Intern* 2010; **52**: 213-217
- 4) 朝山光太郎: 小児肥満の疫学. 小児科臨床ピクシス 6 小児メタボリックシンドローム. 東京, 中山書店, 2009, pp126-129
- 5) 大関武彦: メタボリックシンドロームの概念と実態. 小児のメタボリックシンドローム. 東京, 診断と治療社, 2008, pp2-10
- 6) 白井伸幸, 矢花 正, 上田真喜子: 川崎病と動脈硬化. *小児内科* 2009; **41**: 34-39
- 7) Noto N, Okada T, Karasawa K, et al: Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 262-268
- 8) 山内邦昭: 小児成人病予防健診システムとその成績. *小児内科* 1992; **24**: 1385-1394
- 9) Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG: Fasting and nonfasting lipid levels: Influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; **118**: 2047-2056
- 10) Iso H, Naito Y, Sato S, et al: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001; **153**: 490-499
- 11) Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart

- disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; **298**: 299-308
- 12) Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; **298**: 309-316
- 13) Kannel WB, Vasan RS: Triglycerides as vascular risk factors: New epidemiologic insights for current opinion in cardiology. *Curr Opin Cardiol* 2009; **24**: 345-350
- 14) Okada T, Murata M, Yamauchi K, et al: New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: The nationwide study. *Pediatr intern* 2002; **44**: 596-601
- 15) 小林靖幸, 杉原茂孝, 田中葉子, ほか: 小児生活習慣病健診における食後採血での基準値の検討. *日児誌* 2011; **115**: 1225-1264
- 16) 芳野原, 富永真琴, 平野 勉, ほか: 食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察するテストミールのパイロットモデルの開発. *糖尿病* 2006; **49**: 361-371
- 17) Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, et al: Executive summary of Japan atherosclerosis society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007; **14**: 45-50
- 18) Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, et al: Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010; **56**: 977-986
- 19) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, et al: Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* 2008; **15**: 116-121
- 20) Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS: Distribution and correlates of non-high-density lipoprotein cholesterol in children: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002; **110**: e29

原著

小児期メタボリックシンドローム予防健診における 黒色表皮症評価とその問題点

山根 慎治*¹, 原 光彦*¹, 斉藤恵美子*¹, 黒森 由紀*², 岩田富士彦*²,
岡田 知雄*², 麦島 秀雄*²

*¹東京都立広尾病院小児科

*²日本大学医学部小児科学系小児科学分野

索引用語：小児期メタボリックシンドローム, 黒色表皮症, 健診

メタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome : MetS) 診断には基本的に空腹時採血が必要で、この事が小児期MetS予防健診普及の大きな障壁になっている。今回我々は、視診で評価できる黒色表皮症 (Acanthosis Nigricans : AN) が、小児期MetSの病態を反映しているか否かを明らかにする目的で本研究を行った。対象は、空腹時採血による小児期MetS予防健診を受診した164名の学童(小学4年生と中学1年生)である。ANの有無で、年齢、各種肥満指標、血圧、血清脂質、糖代謝指標、MetS診断基準を構成する各危険因子 (Risk Factor : RF) 数を比較した。ANあり群は、ANなし群よりも、体重、TG、LDLC、IRI、HOMA-Rは有意に高く、HDLCは有意に低値であった。MetS予備群以上 (RF数2以上) 診断に対するANの感度は66.7%、特異度は92.9%で、ANあり群はANなし群より有意にMetS予備群以上の頻度が多かった。しかし、ANあり群17例をMetS様病態の有無で2群に分けて比較すると、MetS診断基準に含まれる各RFに有意差がなく、ANはあるがMetSではない11例中10例は、腹部肥満のみのRFを有しており、腹部肥満に対するANの陽性的中率は88.2%とANは腹部肥満の存在を強く反映していた。ANは、必ずしも小児期MetS様病態を強く反映するものではないが、MetS診断の必須項目である腹部肥満の存在を非常に良好に反映する所見であり、AN評価は非侵襲的で特別な器具や煩雑な計算を要さないため、空腹時採血や腹囲測定が施行できない学校健診や日常の保健指導の際に、腹部肥満小児を効率よくスクリーニングするための有益な指標となりうると考えられた。

はじめに

メタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome : MetS) は腹部肥満を基盤とし、脂質異常症や血圧高値、空腹時高血糖などの動脈硬化危険因子 (Risk Factor : RF) が特定の個人に集積して

いる病態として知られており、2型糖尿病や心血管疾患の発症に関与している。小児・思春期の肥満・MetSにはトラッキングが認められ、小児期からの動脈硬化の進展が明らかになっている現状において、小児期に生活習慣病予防に対する健康教育や介入を行うこ

とは、将来の2型糖尿病や心血管疾患の発症を予防する戦略として大変意義がある^{1,2)}。

2007年に厚生労働省から小児期MetSの診断基準が策定され、従来からの小児生活習慣病予防健診は、小児期MetS対策に主眼をおいた方法に移

Is Acanthosis Nigricans can be a Symbol Marker in Screening Program on Childhood Metabolic Syndrome? It's Usefulness and the Limitation

Shinji YAMANE*¹, Mitsuhiro HARA*¹, Emiko SAITOU*¹, Yuki KUROMORI*², Fujihiko IWATA*², Tomoo OKADA*², Hideo MUGISHIMA*²

*¹ Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital

*² Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine

行しつつある。しかし, MetS診断には基本的に空腹時採血が必要であり, この事が小児期MetS予防健診普及の大きな障壁になっている。

今回我々は, 肥満に伴う高インスリン血症を反映する視診で判断できる皮膚所見である黒色表皮症 (Acanthosis Nigricans: AN) に注目し, ANの存在が, 小児期MetSの代理マーカーとして応用可能か検討する目的で本研究を行った。ANとは, 頸部・腋窩・陰股部・肛門など生理的に色素の豊富な部位に対称性に生じる, 乳頭状角質増生と黒褐色の色素沈着を特徴とする皮膚病変である³⁾。ANが生じる機序は, 肥満に伴うインスリン抵抗性によって過剰に分泌されたインスリンが, 表皮のインスリン様成長因子 (Insulin-like growth factors: IGF) 受容体を活性化させ, 表皮成長因子が刺激されて, 角化細胞の分裂・増殖や基底層でのメラニン顆粒の沈着がおきるために生ずると考えられている⁴⁻⁶⁾。

対象と方法

2009年にS県I市で施行された小児期MetS予防健診を受診した, 小学4年生と中学1年生の計164名 (男79名, 女85名) の健常小児を対象とした。今回施行された健診の受診率は, 小学4年生が83.0%, 中学1年生は75.7%であった。

健診の際, 身長, 体重, 腹囲, 血圧を測定し, 腹囲身長比や肥満度を算出した。空腹時採血で得られた静脈血を用い, 血液生化学検査 [TC, TG, HDLC, PG (plasma glucose), IRI (immunoreactive insulin)] を施行した。LDLCはFriedewaldの式を用いて算出した。ANの有無は, 健診時に熟練した小児科医2名が頸部側面におけるANの有無を確認し, 2名ともに有と判断した場合にANありとした。体脂肪率はハー

表1 小児期メタボリックシンドローム (MetS) 診断基準

(1) 腹 囲	80 cm以上 ^(注)
(2) 血清脂質	中性脂肪 120 mg/d/以上 かつ/または HDLC 40 mg/d/未満
(3) 血 圧	収縮期血圧 125 mmHg 以上 かつ/または 拡張期血圧 70 mmHg 以上
(4) 空 腹 時 血 糖	100 mg/d/以上

(1) があり (2) から (4) のうち2項目を有する場合に MetS と診断する。

(注) 腹囲/身長が0.5以上の場合であれば項目 (1) に該当するとする。

小学生では腹囲75cm以上で項目 (1) に該当するとする。

ペンデン皮脂厚計を用い, 上腕背側と肩甲骨下部の皮脂厚を測定して, 長嶺の式⁷⁾とBrozek⁸⁾の式を用いて算出した。腹囲は立位で呼気終末時に臍周囲径を測定した。腹囲身長比は腹囲 (cm)/身長 (cm) で算出した。肥満度の計算には村田らの方法を用いた⁹⁾。血圧は自動血圧計を用い座位で右上腕にて測定した。血液検査は空腹時採血で得られた静脈血を用いて施行した。小児期MetSの診断は, 表1に示す厚生労働科学研究費補助金による小児期メタボリックシンドローム研究班 (大関班) によって作成された診断基準を用いた。健診を施行するにあたり, 健診内容に関する十分な説明を行い, 書面によるインフォームドコンセントを得た。

今回の研究では以下の3つの点に関して検討を行った。

- ①ANの有無で2群に分け, 身長, 体重, MetS診断基準に含まれる各RFやRF数の平均値を比較した。
- ②ANを有する17名をRF集積数が2以上のMetS様病態群と, RF数が0~1個の非MetS群の2群に分け, 身長, 体重, MetS診断基準に含まれる各RFや, RF数の平均値を比較するとともに, 学童MetS様病態の診断に対するANの感度と特異度を検討した。
- ③ANがあるがMetS様病態のない学童

の特徴について検討した。

統計学的検討には, Stat Viw 5.0 Jを用い, 相関関係の検討にはPearsonの相関係数を, 二群間の比較にはUnpaired t-testを, 出現頻度の比較には χ^2 検定を用い, いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

対象の内訳は小学4年生83名 (男児39名, 女児44名), 中学1年生81名 (男児40名, 女児41名) の164名であった。対象の身体的特徴と血圧, 血液検査結果を表2に示す。

身長, 体重, 腹囲は小学生より中学生が有意に高値であった。肥満度, 腹囲身長比, 血圧には4群間に有意差はなかった。体脂肪率は中学生では性差があり女児が男児より有意に高値であった。TC, LDLCも中学生には性差があり, 女児が男児より有意に高値であった。TGは中学生女児が最も高く, 小学生と有意差が認められた。HDLCは中学生女児で最も低く, 小学生との間に有意差が認められた。IRI, HOMA-Rは中学生女児が最も高く, その他の3群と有意差を認めた。RF数には4群間に有意差はなかった。

RF集積数別の人数を図に示す。RF数3個のMetSに相当する者が1名 (0.6%), RF数が2個のMetS予備群が8名 (4.9%), RFを1個有する者が26

名 (15.9%), RFを持たない者が129名 (78.7%), RF数が2個以上のMetS様病態がある者は9名 (5.5%)であった。

1. ANの有無による2群間比較

ANあり群は17名 (10.4%) ANなし群は147名 (89.6%)であった。体重, 肥満度, 体脂肪率, 腹囲, TG, IRI, HOMA-R,

RF数は, ANあり群がANなし群より有意に高値であった。反対にHDLCは, ANあり群はANなし群より有意に低値であった。年齢, 身長, 血圧, LDLC, PGには両群間で有意差はなかった。RF集積数が2つ以上のMetS様病態を有する者の頻度は, ANあり群が35.3%, ANな

し群が2.0%で, ANあり群が有意に高頻度であった(表3)。

2. ANあり群におけるMetS様病態群と非MetS群の比較

ANあり群17名のうちRF数が2つ以上のMetS様病態群は6名 (35.3%), RF数が0~1個の非MetS群は11例 (64.7%)であった。年齢, 体重, MetS診断基準に含まれる各RF, 糖代謝指標, RF数に2群間に有意差はなかった(表4)。なお, 学童MetS様病態の診断に対するANの感度と特異度は, 感度が66.7%, 特異度は92.6%であった(表5)。

3. ANがあるがMetS様の病態のない学童の特徴

ANを有するがMetS様の病態を持たない11例の特徴を示す。小学生4例 (男児2例, 女児2例), 中学生7例 (男児2例, 女児5例)で肥満度+20%の者が9例であった。また, 11例中10

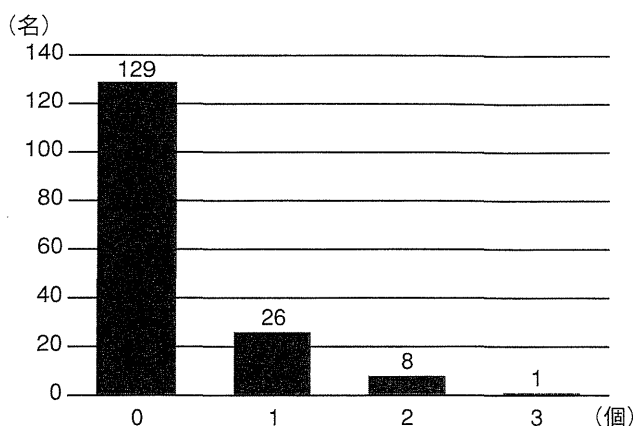


図 危険因子集積数別人数

表2 対象の身体的特徴、血圧、血液検査結果

	小学生		中学生	
	男児	女児	男児	女児
例数 (名)	39	44	40	41
年齢 (歳)	9.4 ± 0.5	9.5 ± 0.5	12.5 ± 0.5	12.4 ± 0.5
身長 (cm)	135.8 ± 7.2	134.0 ± 6.0	156.3 ± 8.0 ^{※†}	153.0 ± 3.4 ^{†‡}
体重 (kg)	32.5 ± 8.0	29.4 ± 5.8	46.8 ± 10.9 ^{※‡}	47.3 ± 9.5 ^{†‡}
腹囲 (cm)	60.3 ± 9.8	56.8 ± 6.2	67.0 ± 10.5 ^{※‡}	67.4 ± 8.1 ^{†‡}
腹囲身長比 (%)	0.4 ± 0.06	0.4 ± 0.04	0.4 ± 0.06	0.44 ± 0.05
肥満度 (%)	1.6 ± 17.0	-3.0 ± 13.6	-0.01 ± 17.8	5.6 ± 19.9
体脂肪率 (%)	20.1 ± 10.2	21.7 ± 5.0	18.5 ± 10.4	25.7 ± 11.9 [*]
収縮期血圧 (mmHg)	105.1 ± 10.9	101.9 ± 9.0	105.8 ± 8.6	108.3 ± 10.5
拡張期血圧 (mmHg)	60.1 ± 6.1	60.8 ± 7.2	58.3 ± 6.3	61 ± 8.1
TC (mg/dl)	176.4 ± 22.0 [*]	175.1 ± 22.7	162.6 ± 20.7	175.7 ± 22.8 [*]
LDLC (mg/dl)	97.1 ± 20.8	96.9 ± 20.3	89.5 ± 17.4	101.8 ± 20.0 [*]
TG (mg/dl)	45.8 ± 21.7	47.7 ± 21.6	49.3 ± 24.3	62.6 ± 29.7 ^{†‡}
HDLC (mg/dl)	70.2 ± 14.2 [‡]	68.6 ± 11.0 [†]	63.2 ± 11.9	61.3 ± 12.4
PG (mg/dl)	89.9 ± 5.0 [*]	86.6 ± 6.7	88.5 ± 5.1	89.0 ± 5.2
IRI (mIU)	6.0 ± 3.9	6.9 ± 3.7	8.1 ± 4.5	12.2 ± 6.8 ^{*†‡}
HOMA-R	1.4 ± 1.0	1.5 ± 0.8	1.8 ± 1.0	2.7 ± 1.6 ^{*†‡}
RF (個)	0.3 ± 0.7	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.3	0.4 ± 0.7

* : p<0.05 (小学生と中学生における男女間の比較)

※ : p<0.05 (男児における小学生と中学生の比較)

† : p<0.05 (女児における小学生と中学生の比較)

‡ : p<0.05 (小学生男児と中学生女児, 小学生女児と中学生男児の比較)

表3 黒色表皮症 (AN) の有無による比較

	ANあり群	ANなし群	p 値
例数 (名)	17	147	
年齢 (歳)	11.1 ± 1.5	10.9 ± 1.6	0.625
身長 (cm)	148.7 ± 9.6	144.1 ± 12.0	0.134
体重 (kg)	55.6 ± 13.5	37.0 ± 10.1	<0.001
腹囲 (cm)	80.9 ± 8.6	60.7 ± 7.5	<0.001
腹囲身長比 (%)	0.54 ± 0.05	0.42 ± 0.04	<0.001
肥満度 (%)	34.1 ± 16.5	-2.9 ± 12.7	<0.001
体脂肪率 (%)	41.7 ± 9.2	19.2 ± 6.9	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	109.6 ± 12.0	104.7 ± 9.6	0.051
拡張期血圧 (mmHg)	61.8 ± 6.9	59.9 ± 7.0	0.291
TC (mg/dl)	171.7 ± 26.8	172.6 ± 22.2	0.88
LDLC (mg/dl)	102.7 ± 25.0	95.6 ± 19.2	0.168
TG (mg/dl)	86.8 ± 29.0	47.3 ± 21.2	<0.001
HDLc (mg/dl)	51.6 ± 9.8	67.5 ± 12.1	<0.001
PG (mg/dl)	90.9 ± 5.1	88.1 ± 5.7	0.054
IRI (ml/U)	15.9 ± 7.7	7.4 ± 4.2	<0.001
HOMA-R	3.6 ± 1.8	1.6 ± 1.0	<0.001
RF (個)	1.4 ± 0.7	0.2 ± 1.4	<0.001
MetS様病態あり	6/7 (35.3%)	3/147 (2.0%)	<0.001

表4 ANあり群における MetS様病態群と非MetS群の比較

	MetS様病態群	非MetS群	p 値
例数 (名)	6	11	
男/児 (男の頻度)	5/1 (83.3)	4/7 (36.4)	0.178
年齢 (歳)	10.8 ± 1.7	11.2 ± 1.5	0.590
身長 (cm)	149.6 ± 13.2	148.2 ± 7.7	0.778
体重 (kg)	58.8 ± 19.3	53.8 ± 9.7	0.476
腹囲 (cm)	85.3 ± 11.8	78.5 ± 5.4	0.120
腹囲身長比 (%)	0.57 ± 0.06	0.53 ± 0.04	0.117
肥満度 (%)	39.4 ± 23.8	31.1 ± 11.3	0.340
体脂肪率 (%)	41.5 ± 10.5	41.8 ± 8.9	0.941
収縮期血圧 (mmHg)	115.5 ± 16.7	106.5 ± 7.7	0.142
拡張期血圧 (mmHg)	62.2 ± 9.2	61.5 ± 5.9	0.866
TC (mg/dl)	187.2 ± 31.6	163.3 ± 20.7	0.078
LDLC (mg/dl)	117.4 ± 30.3	94.7 ± 18.7	0.073
TG (mg/dl)	90.7 ± 40.9	84.6 ± 22.1	0.695
HDLc (mg/dl)	51.7 ± 13.8	51.6 ± 7.6	0.995
PG (mg/dl)	93.3 ± 6.3	89.6 ± 4.1	0.169
IRI (ml/U)	15.0 ± 9.8	16.5 ± 6.9	0.718
HOMA-R	3.5 ± 2.3	3.7 ± 1.7	0.820

例が腹部肥満のみの1つのRFを有していた(表6)。ANの有無を腹部肥満のスクリーニングとして用いた場合の陽性的中率は15/17 (88.2%)であった。

考察

我が国の肥満小児の頻度は1970年代から2000年の30年間に2~3倍に増加

しており、小児期からMetSの病態を呈する者も存在する。MetSの病態を有する小児には、既に早期動脈硬化性変化が生じており^{10,11)}、小児肥満やMetSは高率に成人肥満や成人MetSに移行するばかりか、2型糖尿病や脳血管障害の罹患率や死亡率を上昇させることが知られている¹²⁾。したがって小児期にMetS様の病態を有する児童を効率よくスクリーニングして、適切な生活指導や必要な治療を行うことは、将来の心血管病変や2型糖尿病予防のために効果的である。

厚生労働省研究班(大関班)が策定した小児期MetSの診断基準によれば、腹部肥満を必須として、血清脂質異常、血圧高値、空腹時血糖の3つのRFの内2つ以上が特定の個人に集積している場合にMetSと診断される。そして、MetS診断のためには、基本的に空腹時採血が必要である。しかし、学校現場における空腹時血液検査という障壁が小児期MetS健診の普及を妨げる一因となっている可能性が高く、最近、非空腹時採血による小児期MetSの診断基準案が報告された¹³⁾。

ANとは肥満に伴いやすい皮膚病変で、高インスリン血症やインスリン抵抗性と強く関連しており、ANの出現と体重、腹囲、HDLc、PG、IRI、HOMA-Rには有意な相関があると報告されている¹⁴⁻¹⁸⁾。本研究においても、ANあり群はANなし群と比較して、体重、肥満度、体脂肪率、腹囲、TG、IRI、HOMA-R、RF数が有意に高値で、反対にHDLcが有意に低値であり、従来の報告と同様の結果が得られた。更に、ANあり群のMetS様病態を有する者の頻度はANなし群より有意に高率であった。しかし、今回の対象とした健常児を多く含む学童に対して、MetS様病態のスクリーニングのためにANの有無を用いた場合の感度と特異度は各々、66.7%と

表5 学童MetS様病態の有無に対するANの感度と特異度

	MetS様病態あり	非MetS群	計
ANあり群	6名	11名	17名
ANなし群	3名	144名	147名
計	9名	155名	164名

感度66.7% 特異度92.6%
(χ^2 検定 $p < 0.0001$, Odds比 26.2)

表6 ANはあるがMetS様病態がない学童の特徴

	年齢	学年	性別	肥満度	腹囲	W/Ht	腹部肥満	血圧高値	脂質異常	高血糖	RF数
1	9	小4	男	9.6	73.7	0.52	+	-	-	-	1
2	10	小4	女	30.6	73.4	0.55	+	-	-	-	1
3	12	中1	男	31.1	87.0	0.57	+	-	-	-	1
4	9	小4	男	41.6	81.0	0.60	+	-	-	-	1
5	13	中1	女	23.5	75.0	0.49	-	-	-	-	0
6	12	中1	女	45.1	82.0	0.53	+	-	-	-	1
7	12	中1	女	42.3	79.2	0.52	+	-	-	-	1
8	12	中1	女	43.8	82.1	0.53	+	-	-	-	1
9	13	中1	男	28.4	83.8	0.56	+	-	-	-	1
10	10	小4	女	27.5	77.0	0.52	+	-	-	-	1
11	12	中1	女	19.3	68.8	0.45	-	+	-	-	1

注: W/Ht 腹囲身長比. 症例11の血圧は112/75mmHg

92.6%であり、感度はそれほど高くなかった。そこで、ANあり群を、MetS病態群と非MetS群に分けて検討したところ、MetS診断基準を構成する各RFには2群間に有意差はなく、ANがあるが、MetS様の病態を持たない児童の11例中10例(90.9%)は、MetS診断の必須項目である腹部肥満のみを有する者であった。

以上の結果から、学童におけるANの存在は、腹部肥満を強く反映する所見であり、ANを有する者の約35%にMetS様の病態を有していることが分かった。したがって、ANの存在は、必ずしもRFの集積という小児期MetS様の病態を強く反映する所見ではないが、MetS診断の必須項目である腹部肥満の存在を非常に良好に反映する、小児肥満スクリーニングにとって非常に有益な指標であると思われた。

AN評価の利点は、非侵襲的であること、特別な測定器具の必要がないこと、煩雑な計算を要さないこと、腹囲測定の際に問題となるプライバシー確保や羞恥心への対応の必要性がほとん

ど無いことが挙げられる。一方、AN評価の欠点は、ANの評価は観察者の主観によるため、アトピー性皮膚炎などにより頸部に苔癬化が見られる場合や黒色人種の学童では判定困難例があることである。

本研究の限界は、今回は、単年度の特定地域における協力校から得られた限られたデータを基に検討したため、今回の結論が一般化できるレベルに至っていない点である。しかし、我々の調べ得た範囲では、小児期MetS予防健診の際にANの評価を行った報告はない。今後、各地で小児MetS予防健診に携わっている先生方によって、今回の結果の検証を行って頂ける事を期待したい。

まとめ

学童における頸部ANは、腹部肥満の存在を強く反映し、ANを有する学童の35%にMetS様の病態の者が存在していた。

学童に対するAN評価は、空腹時採血や腹囲測定が困難な状況下での、腹

部肥満小児を効率よくスクリーニングするための有益な指標となりうる。

文献

- 1) 大関武彦: メタボリックシンドロームの基本概念. 小児診療 2010, 73: 177-184.
- 2) 原光彦: 小児のメタボリックシンドロームの現状. 小児内科 2006, 38: 1569-1573.
- 3) 旗持淳: 肥満と皮膚病変. 診断と治療 1995, 83: 369-372.
- 4) 杉原茂孝: トピックス 小児肥満と黒色表皮腫. 肥満研究 2001, 7: 110-111.
- 5) Ice CL, Murphy E, Minor VE, et al.: Metabolic syndrome in fifth grade children with acanthosis nigricans: result from the CARDIAC project. World J Pediatr 2009, 5: 23-30.
- 6) Brickman WJ, Huang J, Silverman BL, et al.: Acanthosis Nigricans Identifies Youth at High Risk for Metabolic Abnormalities. J pediatr 2010, 156: 87-92.
- 7) 長嶺晋吉: 肥満とやせの判定法. 臨検Mook 1982, 14: 1-7.
- 8) Brozek J, Grande F, Anderson T, et al.: Den-sitometric analysis of body composition: Revision of some quantitative assumptions. Ann NY Acad Sci 1963, 110: 113-140.
- 9) 村田光範, 山崎公恵, 伊谷照幸ほか: 5歳から17歳までの年齢別身長別標準体重について. 小児保健研 1980, 39: 93-96.
- 10) Wissler RW, Strong JP, PDAY Research Group.: Risk factors and Progression of Atherosclerosis in Youth. Am J Pathol 1998, 153: 1023-1033.
- 11) 原光彦, 齊藤恵美子, 岡田知雄: 小児のメタボリックシンドロームにおける血管病変. Adiposience 2007, 4: 405-409.
- 12) Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al.: Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. N Engl J Med 2010, 362: 485-493.

- 13) 小林靖幸, 杉原茂孝, 田中葉子ほか :
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. 日小児会誌 2011,
115 : 1255-1264.
- 14) Guran T, Turan S, Akcay T, et al. :
Significance of acanthosis nigricans
in childhood obesity. J Paediatr Child
Heath 2008, 44 : 338-341.
- 15) Madeiral IR, Carvalho CN, Gazolla FM,
et al. : Impact of obesity on metabolic
syndrome components and adipokines
in prepubertal children. J Pediatr 2009,
85 : 261-268.
- 16) Yamazaki H, Ito S, Yoshida H :
Acanthosis nigricans is a reliable
cutaneous marker of insulin resistance
in obese Japanese children. Pediatr
Int. 2003, 45 : 701-705.
- 17) 岩間彩香, 伊藤けい子, 池崎綾子ほ
か : 単純性肥満児における黒色表皮腫
とインスリン抵抗性, アディポサイトカ
インとの関連. 日小児会誌 2003, 107 :
893-897.
- 18) Miura N, Ikezaki A, Iwama S, et
al. : Genetic factors and clinical
significance of acanthosis nigricans
in obese Japanese children and
adolescents. Acta Paediatr 2006, 95 :
170-175.

(受付日 : 2011年5月13日)
(採択日 : 2011年9月26日)

高脂血症の薬物療法

原 光彦*

はじめに

高脂血症は、原発性高脂血症と二次性高脂血症に大別される。小児では高脂血症に対する薬物療法の適応例は、成人と比較してまれであるが、家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia: FH) やシトステロール血症に適應される場合がある。二次性高脂血症では、基礎疾患に対する治療が優先され、基礎疾患の治療を行っても著しい高脂血症が改善しない場合や、基礎疾患の治療自体が困難な場合には薬物療法も考慮される。

今回は、比較的頻度が高く、日常臨床で遭遇する可能性が高い FH ヘテロ接合体に対する薬物療法を中心に論じてみたい。

I. 小児の高脂血症の診断基準

高脂血症は、心血管病 (cardio vascular disease: CVD) 発症の主要な危険因子 (risk factor: RF) として知られ、成人における高脂血症の診断や治療は、主に CVD の発症予防を目的として行われている。一方、成長発達の過程にある小児では、血液中の脂質は、エネルギー源としての役割ばかりでなく、中枢神経系や視力の発達に欠かせないため、低ければ低いほど良いわけではない¹⁾。

Hara Mitsuhiko

* 東京都立広尾病院小児科

[〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿 2-34-10]

TEL 03-3444-1181 FAX 03-3444-3196

E-mail: hara@hiroo-hospital.metro.tokyo.jp

表 1 小児の高脂血症診断基準

	TC (mg/dL)	LDLC (mg/dL)
高 値	220 以上	140 以上
境界域	190~220	110~140
正常値	190 未満	110 未満
	TG (mg/dL)	
正常値	140 未満	

(岡田ら²⁾, 2002)

表 1 に岡田らが報告した、日本人学童 (9~16 歳) の高脂血症診断基準を示す。総コレステロール (total cholesterol: TC) と低比重リポ蛋白コレステロール (low density lipoprotein cholesterol: LDLC), 中性脂肪 (triglyceride: TG) に関する正常値の定義は、それぞれ 75 パーセント未満。高 TC 血症, 高 LDLC 血症, 高 TG 血症の定義は、それぞれ 95 パーセント値以上としており、TC と LDLC については、75 パーセント値以上、95 パーセント値未満を境界域としている²⁾。

II. 小児高脂血症の診断の進め方

随時採血で高脂血症が疑われた場合には、空腹時採血で血清脂質検査 (TC, TG, HDLC) とリポ蛋白電気泳動を行って高脂血症の表現型を決定する。近年、LDLC 評価が重視されており、極端な高 TG 血症がなければ Friedewald の式を用いて算出する。増加しているリポ蛋白の種類によって WHO の表現型分類を行う。原発性高脂血症の診断に家族歴はきわめて重要である。診察時には、高脂血症や若年発症の CVD に関する家族歴を詳しく問診する。さらに、日常の食習慣や運動習慣の有無に関する情報を収集する。

小児期高脂血症の大部分は無症状であるが、FH では、アキレス腱の肥厚や黄色種などが認められる例もあり診断価値が高い。

II. 家族性高コレステロール血症

FH は、高コレステロール血症、黄色種、若年性動脈硬化による冠動脈疾患 (coronary artery disease: CAD) を主徴とする遺伝性疾患であり、常染色体優性遺伝の形式をとる。LDL 受容体機能に関係する遺伝子に異常が生じ、LDL 受容体活性が低下するために高コレステロール血症が引き起こされる。対立遺伝子の片方の変異が認められるヘテロ接合体と両方に異常が認められるホモ接合体がある。FH ヘテロ接合体は、一般人口の 500 人に 1 名、FH ホモ接合体は約 100 万人に 1 名程度の頻度で存在する。FH ホモ接合体は出生直後から著しい高コレステロール血症を生じ、高用量の薬剤を使用しても効果は乏しく、LDL アフェレーシスの絶対適応である。一方、FH ヘテロ接合体は比較的頻度が多く、小児期から薬物療法が適用される例がある³⁾。FH の診断基準を表 2 に示す。なお、この診断基準は 15 歳以上に用いられ、小児では未治療時の LDLC が 140~159 mg/dL が 1 点、160~179 mg/dL が 2 点、180 mg/dL 以上が 4 点に相当する。

FH ヘテロの血清 LDLC 値は、症例によって非常に幅があるため、診断したらずちに薬物療法を開始するわけではなく、多くの例ではまず生活習

表 2 FH インデックス法による FH の診断基準 (15 歳以上)

1. 未治療時の LDLC 値	
160~179 mg/dL	1 点
180~199 mg/dL	2 点
200 mg/dL 以上	4 点
2. 家族歴 (二親等以内) について以下の項目に該当する場合	4 点
・若年発症の冠動脈疾患 (男性<55 歳, 女性<65 歳)	
・LDLC 180 mg/dL 以上	
FH と確定診断されている場合	6 点
3. 黄色種について以下の項目に該当している	6 点
・腱黄色種または皮膚結節性黄色種の存在が確認できる	
・X 線軟線撮影またはゼログラフィーによるアキレス腱肥厚 (9 mm 以上) あり	
4. 若年性角膜輪 (<50 歳) または若年性冠動脈疾患を認める場合 (男性<55 歳, 女性<65 歳)	4 点
5. LDL 代謝経路に関わる遺伝子変異が認められた場合	8 点

各項目の合計点数が 6 点以上で FH の疑いが強い。8 点以上で FH と確定診断する。

(日本動脈硬化学会編: 脂質異常症治療ガイド³⁾, 2008)

慣の改善を指導する。すでに CAD を発症している例や、6 か月以上経過をみても目標とするレベルに到達しない場合に、はじめて薬物療法が考慮される。FH ヘテロ患者の LDLC 目標値は、各症例がどの程度 CAD のリスクを有しているかによって異なる。成人で用いられている FH ヘテロの主要リスクと、それに応じた LDLC 目標値を表 3 に示す⁴⁾。

表 3 FH ヘテロの主要リスク因子とリスク数別目標 LDLC 値

主要なリスク因子	
1. 年齢 男性 30 歳以上, 女性 45 歳以上または閉経後	
2. 喫煙: 現在喫煙している	
3. 早発性冠動脈疾患の家族歴あり (二親等以内 男性<55 歳 女性<65 歳)	
4. 未治療時の LDLC が 260 mg/dL 以上あるいは著しいアキレス腱肥厚 15 mm 以上	
5. HDLC が 40 mg/dL 未満または TG が 150 mg/dL 以上	
6. 糖尿病 (耐糖能異常を含む)	
7. 高血圧 (140/90 mmHg 以上)	
主要リスク数に応じた目標 LDLC 値	
主要リスク数	目標 LDLC 値
0~1 個	120 mg/dL あるいは 50%以上の低下
2 個以上 または冠動脈や頸動脈に動脈硬化による明らかな狭窄あり	100 mg/dL あるいは 50%以上の低下

(斯波⁴⁾, 2011)

表 4 FDA によって小児への使用が認められたスタチンとその投与量

一般名 (日本での商品名)	投与年齢 (歳)	投与量 (mg/日)	代謝経路	脂溶性の程度
シンバスタチン (リポバス)	10~17	10~40	CYP3A4 substrate	+++
ロバスタチン (クレストール)	10~17	10~40	CYP3A4 substrate	++
アトロバスタチン (リピトール)	10~17	10~20	CYP3A4 substrate ; CYP3A inhibitor	+
プラバスタチン (メバロチン)	8~13 14~18	20 40	CYP3A4 substrate ; CYP3A4, CYP2C8/9, CYP2D6 inhibitor	-

(Belay ら⁶⁾, 2007)

Ⅲ. FH ヘテロに対する薬物療法

NCEP (National Cholesterol Education Program) は、小児期高脂血症に対する薬物療法として、以前から副作用が少ない胆汁酸吸着レジン (コレステラミド, コレステラミン) を薦めている⁵⁾。しかし、胆汁酸吸着レジン量は多く味が悪いため、小児にとって内服が難しく、脂質降下作用が弱いことが問題であった。現在、FH に対する薬物療法の第 1 選択は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) である⁶⁾。米国食品医薬品局 FDA (Food and Drug Administration) は、10 歳以上の FH の治療薬として表 4 に示す 4 種類のスタチン系薬剤を認可している。スタチンは降脂効果が高いが、肝機能障害、ミオパチー、横紋筋融解症などの重篤な副作用が報告されており、催奇形性の問題があるため妊婦への投薬は絶対的禁忌である。症例によっては、スタチンを高用量で使用しても目標とする LDLC 値に達しない例もある。その場合には、コレステロール吸収阻害薬であるエゼチミブを併用するとよい。

FH ヘテロに対する薬物療法の開始時期については、現在も議論の的となっている。前述したように、コレステロールは小児の正常な成長発達に欠かせないため、一般には思春期以後の投薬開始が薦められている。思春期前に投薬を考慮すべき特殊なケースとしては、高 LDLC 血症に加えて頸動脈エコー検査などでプラーク形成や狭窄病変など、暦年齢と比較して著しく進行した明らかな

動脈硬化所見が認められる場合があげられる。

薬物療法開始後には、開始してから 3 か月までは 1 回/月の頻度で受診させ、筋痛などの筋症状の有無と、血清脂質値、肝逸脱酵素、CK 値を確認して、治療効果と副作用の出現の有無を評価する。また、FH ヘテロは動脈硬化の進展が早いいため、6 か月から 1 年に 1 回、頸動脈エコー、大動脈エコー、脈波伝導速度検査などを施行して、動脈硬化の進行度を客観的に評価する。

Ⅳ. その他の高脂血症に対する薬物療法

1. シトステロール血症に対する薬物療法

シトステロール血症は植物性ステロールの吸収亢進と排泄の低下によって、血中植物ステロールが上昇し、腱黄色種や早発 CVD、血小板減少、関節炎などが生じる疾患で、常染色体劣性遺伝を示し、*ABCG5/ABCG8* 遺伝子の機能喪失型変異が本態である。本疾患に対する薬物治療は、胆汁酸吸着レジンやエゼチミブが有効である⁷⁾。

2. 二次性高脂血症に対する薬物療法

二次性高脂血症は、原疾患に対する治療が優先される。原疾患の治療が困難なケースや、生活習慣の改善と原疾患の治療を行っても著しい高脂血症が改善されない場合には、薬物療法も考慮される。表 5 に各種高脂血症治療薬の特性と主な一般名を示す。原疾患の重症度や脂質異常症の病態、服用のしやすさ、副作用、性別や年齢を考慮して適切な薬剤を選択し、少量から開始する。薬

表 5 脂質異常症治療薬の特性

分類	LDLC	TG	HDLC	主な一般名
スタチン	↓↓↓	↓	↓	プラバスタチン, シンバスタチン, アトルバスタチン, ロスバスタチン etc
陰イオン交換樹脂	↓↓	—	↑	コレステラミド, コレステラミン
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	↓↓	↓	↑	エゼチミブ
フィブラート系	↓	↓↓↓	↑↑	ベザフィブレート, クリノフィブレート, クリノフィブレート, クロフィブレート
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	ニセリトロール, ニコモール, ニコチン酸トコフェロール
プロブコール	↓	—	↓↓	プロブコール
EPA	—	↓	—	イコサペント酸エチル

注) ↓↓↓: 25%以上の低下 ↓↓: 20~25%の低下 ↓: 10~20%の低下 ↑: 10~20%の上昇
↑↑: 20~30%の上昇 ↑↑↑: 30%以上の上昇

(日本動脈硬化学会編: 脂質異常症治療ガイド³⁾, 2008)

物療法開始後は、効果と副作用の出現の有無について定期的にフォローしてゆく。

Key Points

- ① 一般に小児期高脂血症治療の第1選択は食事運動療法である。
- ② 小児期から薬物療法が適応となりうる代表的疾患はFHである。
- ③ FHヘテロに対する第1選択薬はスタチン系薬剤である。
- ④ スタチンには催奇形性、肝障害、横紋筋融解症などの副作用がある。

文 献

1) Calder PC, Dangour AD, Diekman C, et al :

Essential fats for future health. *European J Clin Nutr* **64** (Suppl 4) : 1-13, 2010

2) Okada T, Murata M, Yamauchi K, et al : New criteria of serum lipids in Japanese children : The nationwide study. *Ped Intern* : 596-601, 2002

3) 日本動脈硬化学会編: 脂質異常症治療ガイド 2008年版, 協和企画, 東京, pp51-53, 2008

4) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症の診断と治療. *日医会誌* **140** : 1247-1250, 2011

5) National Cholesterol Education Program (NCEP) : Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol Levels in children and adolescents. *Pediatrics* **89** : 495-501, 1992

6) Belay B, Belamarich PF, Revzon CT : The use of statins in pediatrics : Knowledge base, limitations, and future. *Pediatrics* **119** : 370-380, 2007

7) Niu DM, Chong KW, Hsu JH, et al : Clinical observations, molecular genetic analysis, and treatment of sitosterolemia in infants and children. *J Inherit Metab Dis* **33** : 437-443, 2010

* * *

日本人小児期・思春期の肥満頻度の横断的・縦断的研究

崎向幸江^{*1,3}、吉永正夫^{*2}、Sachie Sakimukai, Masao Yoshinaga

^{*1}国立病院機構鹿児島医療センター栄養管理室（現；³国立病院機構指宿病院）、^{*2}小児科

^{*1}Nutritional Management Room and ^{*2}Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kagoshima Medical Center, ^{*3}Nutritional Management Room, National Hospital Organization Ibusuki Hospital.

研究要旨

日本人小児について長期間に亘って、横断的および縦断的に研究されたデータは少ない。5~17歳の32年間（1979~2010年）の横断的、縦断的な肥満頻度の変化を検討した。

文部科学省発行の学校保健統計調査のデータを用いた。性別年齢別身長別標準体重により肥満度を算出し、20%以上を肥満、50%以上を高度肥満とした。横断的研究として1979年から2010年までの肥満頻度の推移を、縦断的研究として1975, 1980, 1985, 1990, 1995, 2000年生まれのコホートについて肥満頻度の推移を検討した。年度間（1980、1990、2000、2010年）における体格の変化を、肥満度の50、95、98パーセンタイル値を用いて検討した。また肥満頻度と出生体重との関係を検討した。

2010年度単年度のデータでは、肥満頻度は男女とも5歳時が各々2.6%、2.7%と最も低く、最高値は男子が11歳時12.4%、女子が12歳時9.7%であった。横断的推移では、男女の全年齢で2000年~2005年の間にピークとなり、その後漸減していた。縦断的推移では、男女ともに1990年生のコホートが最も高い肥満頻度で成長していた。小学生時代の肥満頻度の著明な増加は2000年出生コホートでも続いていた。肥満度の98パーセンタイル値は5歳~15歳の男女とも2000年に最大値を示し、2010年には減少していた。しかし、16歳、17歳男女では2010年でも悪化し続けていた。現在の肥満頻度と該当するコホートとの出生体重の関係は、一定していなかった。

小児期・思春期の肥満頻度は減少傾向にある。しかし、小学生時代の肥満頻度の著明な増加が続いており、高校生の高度の肥満の程度がさらに悪化しつつある。

キーワード: 小児、肥満、横断的・縦断的研究

はじめに

小児においても成人においても肥満の増加は世界的な問題である。厚生労働省の平成22年国民健康・栄養調査の概要でみると、20歳以上の肥満者{Body mass index (BMI); 25 kg/m²以上}の割合は、男性30.4%、女性21.1%である¹⁾。肥満頻度が高いのは40~49歳男性と50~59歳の男性であり、それぞれ35.2%および37.3%となっている。成人の肥満頻度を減少させるためには、小児期、思春期からの予防が必要である。

一方、日本人における生活習慣病の特徴は小児、成人とも高度肥満でなくても肥満に関連する合併症を合併しやすいことにある²⁾。小児では軽度肥満からインスリン抵抗性が出現²⁾、成人においても肥満基準を満たさない肥満予備群 (BMI ; 23.0-24.9 kg/m²) は非肥満群 (BMI ; 18.5-22.9 kg/m²) に比し、心血管危険因子値が有

意に悪化する³⁾ことが報告されている。日本においては一次予防が特に重要であることを示している。

小児期の肥満の一次予防には、小児期において肥満の出現する時期を特定し、介入する必要があると考えられる。BMI値を用いた1978年~2007年までの横断的、縦断的研究は既に報告されている⁴⁾が、日本で頻用されている性別年齢別身長別標準体重による肥満度を用いた検討は未だ報告されていない。本研究の目的は、肥満度を用いて5~17歳の日本人小児の32年間（1979年~2010年）の横断的、縦断的な肥満頻度の変化を調査することである。

方法

1. 準拠したデータ

5歳から17歳までの身長、体重は、文部科学省が発行