

神奈川県学校・腎疾患管理研究会 第33回研究会

日時 = 平成19年9月8日(土)

場所 = 神奈川県予防医学協会

◁ 講 演 ▷

「小児のメタボリックシンドローム」

講 師

神奈川県予防医学協会

朝山 光太郎 先生

「小児のメタボリックシンドローム」

神奈川県予防医学協会 産業保健部
(現 東京家政学院大学管理栄養士専攻教授)

朝 山 光 太 郎

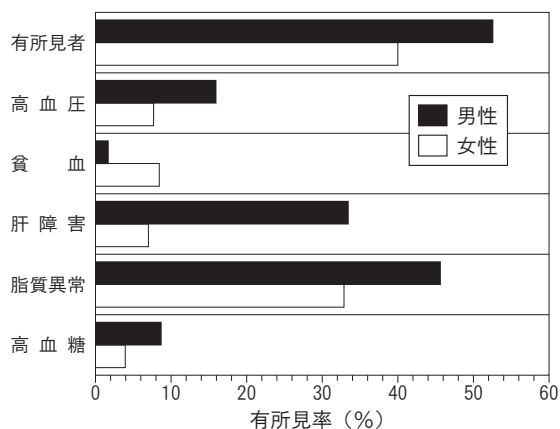
はじめに

肥満は「太っていること」であるが、医学的に問題になる健康障害とは必ずしもいえない。肥満児の判定基準は欧米と日本で異なっており、混乱を避けるためには、各基準の意味付けを明確にする必要がある。我々は5歳以降で医学的問題のある程度以上有する肥満児を小児肥満症と定義し、医学的治療介入のための基準と考えている。一方、産業保健の分野では、メタボリックシンドローム (Mets) が一般的な健康診断と保健指導の必須事項と決められてクローズアップされるに至り、成人におけると同様に内臓脂肪蓄積症 (脂肪細胞の質的異常) があり、血圧の上昇、中性脂肪 (TG) 上昇ないしは高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) の低下、または空腹時血糖の上昇のうちの2つ以上を有する場合に、小児でもMetsと考え、独自の基準で定義している。成人肥満症、成人Mets、小児肥満症などの定義とは別途に決められているので、これらの関係を整理して考える必要がある。

生活習慣病の成人と小児における差異

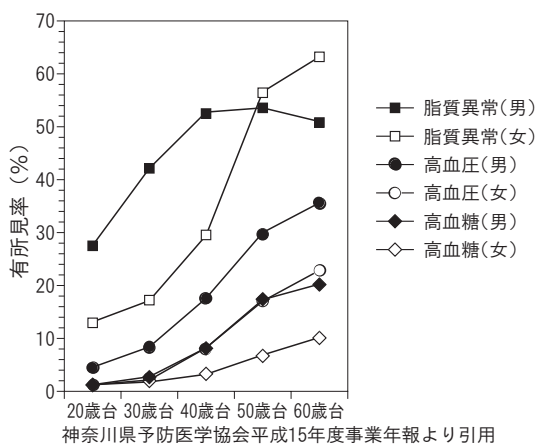
平成15年度の神奈川県予防医学協会における成人一般健診の、臨床検査値の有所見率を男女別に図1に示す。有所見率は男性では50%を越えており、脂質異常、肝障害、高血圧、高血糖の順に多い。女性では脂質異常が多く、ついで多いのは貧血である。職域においては男女を併せた場合、全体として高血圧は10%以上、脂質異常は40%近く、高血糖は5%以上の頻度で見つかるといえる。脂質異常、高血圧および高血糖について年齢別、性別に有所見率を見たのが図2である。いずれの指

標も有所見率が全般的に男性で高く年齢と共に増加している。なお、50歳台の女性で脂質異常の有所見率が男性を抜いて50%を大幅に越えてくるのは、閉経期以降の女性ホルモン分泌低下を反映して、高コレステロール血症が増加するためであり、特徴的な変化である。



神奈川県予防医学協会平成15年度事業年報より引用

図1



神奈川県予防医学協会平成15年度事業年報より引用

図2

一方、平成15年度の東京都予防医学協会による小中学生8,200余例の検討では(図3) 家族歴を含む有所見率が約40%で、肥満と高TC血症が10 - 15%程度となっているが、高血圧は1%以下の頻度であり、高血糖(耐糖能障害)はさらに少ないので図示されていない。小児期の糖尿病の頻度は表1に示すように、小学生で約4,000人に1人、中高校生で1,500人に1人程度である。すなわち、日本人成人では50 - 60歳台で急増する高血圧と高血糖が生活習慣病の危険因子として最も緊急性が高く、重要な異常であるが、小児期には顕在化していないので、血圧と血糖の管理によって生活習慣病を予防するという概念が小児では全く当てはまらない。しかし、これは血圧と血糖の異常が出現する年齢までは予防措置を行う必要がないという意味ではない。

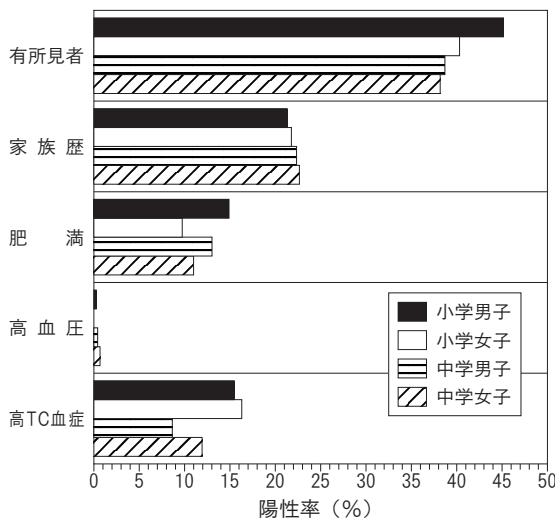


図3

表1 小・中・高等学校生徒における糖尿病の頻度

	小学生	中学生	高校生
被患実数(例)	108	132	94
被患率(%)	0.023	0.069	0.072

神奈川県教育委員会資料(平成16年度)

小児肥満の病態生理

肥満は糖尿病、高脂血症などとは独立した動脈硬化の危険因子と考えられる。米国小児の動脈硬化に関する大規模な研究であるBogalusa Heart Studyでは、2 - 39歳で死亡したヒトの動脈の硬化の程度を調べ、亡くなる前の肥満、高血圧、血中コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、中性脂肪の上昇を危険因子としてあげている。大動脈と冠動脈の動脈硬化巣で占められる割合が危険因子を3つ以上有するヒトでは危険因子がないヒトに比べて数倍になる。

肥満するとエネルギー代謝が脂肪の燃焼に偏ってきて、インスリン感受性が下がるために、脂肪合成が盛んになって、高脂血症、脂肪肝、高血圧、2型糖尿病などの原因となることは以前から定説である。最近では、脂肪細胞の機能が解明されてきて、肥満の病態生理に新たな視点が加わっている。脂肪細胞は、単にエネルギー源である脂肪の貯蔵場所と考えられていたが、皮下脂肪の20%、内臓脂肪(お腹の中の脂肪)の30%の発現形質は分泌蛋白であることが判明した。脂肪細胞は多数の生理活性物質を大量に分泌する、体内で最も活発なホルモン産生臓器である。これらの生理活性物質は、アディポサイト(脂肪細胞)から放出されるサイトカイン(細胞が分泌する生理活性物質)の意味で、アディポサイトカインと総称される。表2に代表的なアディポサイトカインを示す。肥満して特に内臓脂肪が増加すると、脂肪細胞の大きさが変化して、アディポサイトカインの分泌様式に変動が起こる。この変動が、Metsの全ての要素を一元的に説明できる。

脂肪細胞が肥大化するとレプチン、腫瘍壊死因子(TNF -)、プラスミノゲン活性化因子インヒビター - 1(PAI - 1)、コレステリルエステル転送蛋白(CETP)などは血中レベルが上昇する。一方で血管平滑筋細胞増殖抑制、脂肪利用促進、インスリン感受性増強などの作用を有する、善玉アディポサイトカインであるアディポネクチンは減少する。内臓脂肪の蓄積に伴って、脂肪組織の単球走化活性因子(MCP - 1)が増加することによって、マクロファージなどの炎症細胞浸潤が認めら

れ、マクロファージが産生するTNF- α はインスリン抵抗性を惹起すると同時に、脂肪細胞におけるアディポネクチンの発現を抑制するためであると考えられている。

表2 アディポサイトカイン

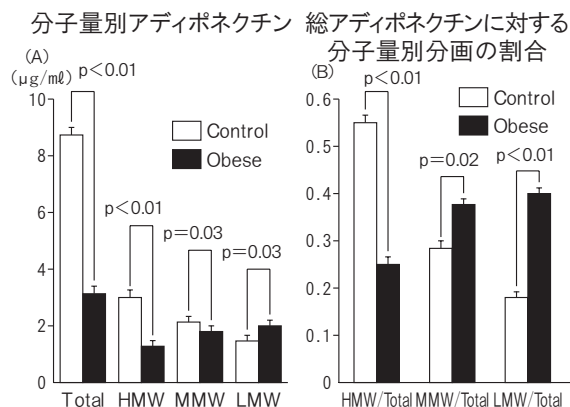
活性物質	生理作用
free fatty acid	脂質合成、インスリン抵抗性
leptin	食欲抑制
TNF- α	インスリン抵抗性
CETP	動脈硬化性リポ蛋白変動
PAI-I	血栓、動脈硬化
angiotensinogen	高血圧
adiponectin (apM1)	平滑筋細胞増殖抑制
HB-EGF	平滑筋増殖促進
Resistin	インスリン抵抗性(ヒト?)

我々は肥満児において、血中のレプチンやCETPが肥満の程度に呼応して増加すること、および血中のPAI-1は内臓脂肪面積に相関して増加することを確認している。血中総アディポネクチンは肥満児では低下しており、治療して肥満度が下がると増加することや、血中レベルが内臓脂肪面積やインスリン抵抗性と比例することも明らかにしている。アディポネクチンの血中における存在様式は多様であり、種々の多量体が存在して、高分子のものが特に生理活性が高いとされている。我々は肥満児では特に高分子アディポネクチンが選択的に減少していることや(図4)、肥満の合併症の

数を総アディポネクチンよりもよく反映すること(図5)を明らかにしている。脂肪細胞特異的遺伝子にはビスファチンという、内臓脂肪で皮下脂肪よりも発現の高い物質があるが、小児においても成人と同様に、血中ビスファチン値は内臓脂肪蓄積のマーカーであり得ることを、我々は明らかにしている。

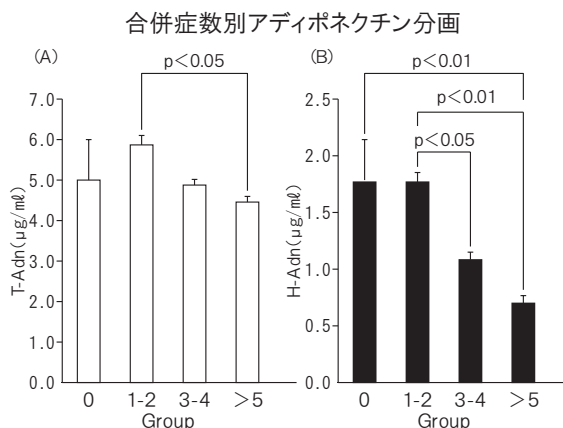
アディポサイトカインのなかには、臨床検査値の異常を介さないで、動脈に直接作用して動脈硬化を促進する物質がある。内臓脂肪は皮下脂肪よりアディポサイトカインを多く分泌するので、脂肪のなかでも特に内臓脂肪が増加すると血液異常とアディポサイトカイン分泌動態の異常が相乗的に作用して動脈硬化を促進する。以前は、慢性疾患としての血液異常がなければ、肥満は必ずしも悪いとは限らないという論理が成り立ったが、今では、肥満は乳幼児の時期からでも、からだに悪影響を及ぼすことが証明されている。じっさいに、小学生の肥満児で前腕動脈壁を超音波エコー検査で調べると、動脈硬化に先駆けてリアルタイムに内皮機能が低下していることがわかる。

小児でどのくらい内臓脂肪が蓄積すると代謝異常が出現するかという問題には、厳密には答えが出せない。前述の如く、小児期では脂肪の蓄積があっても、代謝異常は出現しないことが圧倒的に多いからである。我々はあくまでも便宜的に、内臓脂肪面積と腹囲の基準値を作成することを試みた。多施設で内臓脂肪測定のためにCTスキャンの検査を受けた286例の肥満男女児において、肝機能



Araki S et al., J Clin Endocrinol Metab. 2006

図4



Araki S et al., J Clin Endocrinol Metab. 2006

図5

異常、高トリグリセリド血症、高インスリン血症のいずれかを有するか否かで2群に分けて、ROC解析を行った(表3)。代謝異常と最も良くリンクするのは内臓脂肪面積(VAT)であり、腹囲も判定基準に用いうると考えられた。以前に少数例の検討で作成した基準値であるVAT=60cm²、腹囲=80cmは変更する必要がないことが判明した。

表3 男女におけるROC解析の成績

変数	境界値	感度(%)	特異度(%)	AUC
VAT	54.8	90.4	79.2	0.921
Total	284.7	84.3	76.7	0.859
腹囲	83.5	76.5	72.5	0.804
SAT	233.9	74.1	75.8	0.795
肥満度	61.7	45.2	89.2	0.706
体脂肪率	37.6	37.0	84.2	0.593

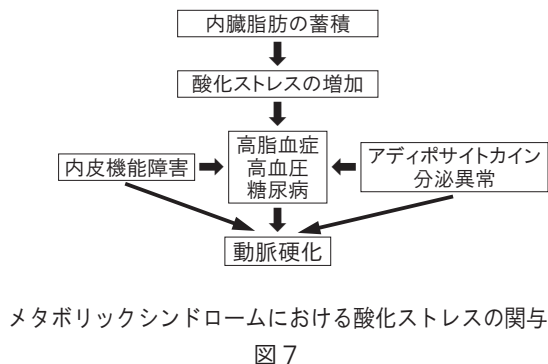
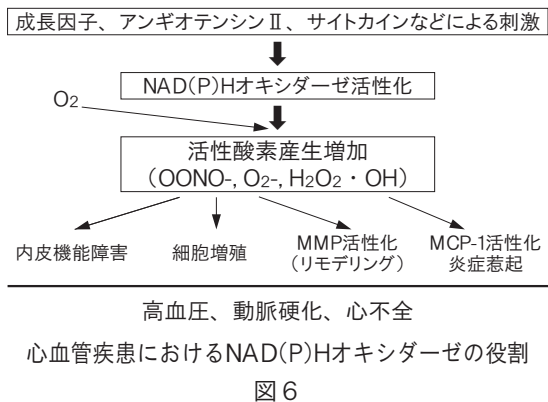
VAT>Total>腹囲~SAT>>肥満度>体脂肪率

小児のメタボリックシンドロームと小児肥満症

Metsは成人では、内臓脂肪の蓄積が前提となつて、脂質代謝異常、耐糖能障害、血圧の上昇のうちの2つ以上を合併している状態と定義される。最近では、成長因子、アンジオテンシン、サイトカインなどの刺激で、NAD(P)Hオキシダーゼが活性化して、スーパーオキシドなどの活性酸素が産生されて、動脈内皮機能障害、細胞増殖、リモデリング、炎症反応惹起などの機転によって動脈硬化を促進するとされている(図6)。すなわち、内臓脂肪蓄積が酸化ストレスを増加させ、内皮機能障害、代謝異常、アディポサイトカイン分泌異常などを介して動脈硬化が促進するのがMets発症の図式である(図7)。

40歳以降の日本人男性のうち半数以上がMetsないはその予備軍であることはひろく知られている。肥満児の出現頻度は就学時において6%、思春期で10~12%程度なので、そのかなりの部分がキャリアオーバーしたとしても、成人Metsの大部分は、就労後に発生した肥満による。従って、職域においては図8に示すように、若年成人の時には、活発に運動をしていて肥満はしておらず、就

労後に内臓脂肪を貯めてMetsにいたる男性が典型例として浮かび上がってくる。このような現象は、正規雇用者の過重労働が問題視されている事実と無縁とは言えない。一方、同年代の女性はむしろ痩せに傾いていて、閉経後にMetsを発症することも日本人における大きな特徴と考えられている。



典型的なメタボリックシンドロームの例

	体育会系	→	仕事の鬼
年齢	22歳		42歳
身長	174cm		174cm
体重	67kg	→	87kg
BMI	22.1	→	28.7
腹囲	75cm	→	95cm

(体重1kg増加は腹囲1cmの増加に相当する。)

図8

日本人小児におけるメタボリックシンドロームの基準

内臓脂肪蓄積
ウエスト周囲径 \geq 中学生80cm、小学生75cm
もしくは、腹囲身長比 >0.5

または、CTスキャンで内臓脂肪面積 $\geq 60\text{cm}^2$

上記に加えて以下2項目以上のリスク

リポ蛋白異常：TG $\geq 120\text{mg/dl}$ and/or
HDL-C $< 40\text{mg/dl}$

高血圧：収縮期 $\geq 125\text{mmHg}$ and/or
拡張期 $\geq 70\text{mmHg}$

高血糖：空腹時血糖 $\geq 100\text{mg/dl}$

図9

日本人小児(6 - 15歳)におけるMetsの診断基準は、厚生労働省の班研究(主任研究者、大関武彦教授)によって作成されたものである(図9)。小児肥満症が定義された時(後述)の各項目の基準値を再検討し、基準値の適正化を図っている。特に腹囲の基準値は、小学生と中学生で異なる基準値となっており、腹囲/身長比も考慮することによって、低年齢層におけるMetsも的確に診断できるように工夫されている。この種の診断基準は、成人における場合と異なり、EBMの観点から決定することは小児では不可能と考えられるが、まず、適正と考えられる診断基準を決めてから、運用していく過程で臨床的有用性を考慮して修正を加えていくのが望ましいと考えられる。

アメリカ人の10歳台におけるMetsの頻度は非肥満者と肥満者を含む集団で、全体の4 - 8%であるが(表4)対象を肥満児に限ると25 - 50%とされている。日本ではアメリカやイギリスにおけるほど小児肥満が蔓延しておらず、15歳以下を小児として統計がとられることもあり、この年齢層では肥満児においてもまだ高血圧と高血糖の頻度が低いので、小児Metsは日本人ではアメリカ人におけるよりも低頻度の成績となることが予想できる。種々の集団で、日本人小児におけるMetsの出現頻度は肥満児の5 - 20%程度とされている(我々の肥満外来では男児で21%、女児で13%、男女あわせて18%であった)(表5)。なお、小児肥満に治療

介入するかどうかは小児肥満症の診断基準に則って決めるべきであり、Metsでなければ治療しないということにすると、肥満児の健康障害を増大することになる。小児のMetsはいわば小児肥満の重症中核群で、若年成人期に突然死を含む健康障害を起こす可能性の高いハイリスク群と考えるべきである。

表4
全般的頻度

報告者	発表年	例数	対象年齢	基準	頻度
Cookら	2003	2,430	12-19歳	NCEP	4.2%(♂6.1, ♀2.1)
Goodmanら	2004	1,513	12-19歳	NCEP	4.2%(♂3.8, ♀4.7)
Goodmanら	2004	1,513	12-19歳	WHO	8.4%(♂7.5, ♀9.5)
Moranら	2004	965	10-18歳	NCEP	6.5%
Moranら	2004	965	10-18歳	WHO	4.5%
Duncanら	2004	991	12-19歳	NCEP	6.4%

肥満児における頻度

報告者	発表年	対象年齢	基準	頻度
Cookら	2003	12-19歳	NCEP	28.7%
Goodmanら	2004	12-19歳	NCEP	19.5%(♂16.9, ♀22.8)
Goodmanら	2004	12-19歳	WHO	38.9%(♂31.0, ♀47.7)
Weissら	2004	4-20歳	NCEP	Mod.38.7%, Sev.49.7%
Moranら	2004	10-18歳	その他	26.1%
Duncanら	2004	12-19歳	NCEP	32.1%

表5 肥満児(男児56例、女児38例)におけるMSの頻度

	男児(%)	女児(%)	男女児(%)
年齢(M \pm SD)	10.4 \pm 2.7	10.1 \pm 2.7	10.2 \pm 2.7
肥満度	59.1 \pm 20.8	54.9 \pm 24.2	57.4 \pm 22.2
腹囲/身長 ≥ 0.5	56(100)	38(100)	94(100)
腹囲80 or 75 \geq	45(80)	27(71)	72(77)
血圧 $\geq 125/70$	18(32)	9(24)	27(29)
T ≥ 120 , H < 40	17(30)	15(39)	32(34)
血糖 ≥ 100	7(13)	4(11)	11(12)
Mets	12(21)	5(13)	17(18)

国際糖尿病連合(IDF)の小児Metsの定義が最近発表されている。10歳未満ではMetsの診断はせず、10歳以上16歳未満ではMets診断のための基準値が腹囲 ≥ 90 パーセントイル、中性脂肪 1.7 mM (150mg/dl)、HDL-C $< 1.03\text{mM}$ (40mg/dl)、血

圧 \geq 130/ \geq 85mmHg、空腹時血糖 \geq 5.6mM(100mg/dl)となっており、16歳以上では成人の基準に従って判定する。

小児肥満に治療介入するための基準として我々が考案したのが「小児肥満症」である。すでに成人では日本肥満学会において「肥満症」が定義されており、この基準に準拠して決められた診断基準である。5歳以上の肥満児で、高度肥満かどうか、肥満治療が特に必要となる医学的問題を有するか、肥満と関連が深い代謝異常などがあるか、特別な身体的因子および生活面の問題を有するかなどの項目についてスコアを決めて、合計スコアによって肥満症を診断する方法である(表6)。我々の関連大学小児科における肥満外来に登録された肥満児では、10.5歳以下でも57%、10.5歳以降では80%の児が肥満症の基準を満たしていた(表7)。治療開始基準としては妥当性が高いといえる。

おわりに

青年期や壮年期に肥満のために突然死する症例が散見され、注目されている。このような症例が生じないように警告を発する意味で、小児Metsは意義があると考えている。我々の小児肥満治療成績では、肥満発症が5歳未満、初診時肥満度が55%以上または腹囲が80cm以上の場合には長期治療成績が悪い。肥満は重症化する前に生活習慣を正すのが最も効果的な疾病の予防につながる。したがって、肥満児を観察して肥満症といえる状態に至ったらできるだけ早期に介入し、身体活動の活性化と行動修正療法を開始すべきである。

表6 肥満症の診断：5歳0ヶ月以降の肥満児で合計スコアが6点以上のもの

肥満の程度	
(1) 肥満度が50%未満。	(0点)
(2) 肥満度が50%以上	(3点)
肥満治療が特に必要となる医学的問題	
(3) 高血圧	(6点)
(4) 睡眠時無呼吸など肺換気障害	(6点)
(5) 2型糖尿病、耐糖能障害	(6点)
(6) 腹囲増加または臍部CTで内臓脂肪蓄積	(6点)
肥満と関連の深い代謝異常など	
(7) 肝機能障害(ALTの異常値)	(4点)
(8) 高インスリン血症	(4点)
(9) 高コレステロール血症	(3点)
(10) 高中性脂肪血症	(3点)
(11) 低HDLコレステロール血症	(3点)
(12) 偽性黒色表皮症	(3点)
(13) 高尿酸血症	(2点)
身体的因子および生活面の問題 (この項目では最高3点まで)	
(14) 皮膚線条、股ズレなどの皮膚所見	(2点)
(15) 肥満に起因する骨折や関節障害	(2点)
(16) 月経異常(続発性無月経が1年以上持続する)	(1点)
(17) 体育授業に著しく障害となる走行、跳躍力低下	(1点)
(18) 肥満に起因する不登校、いじめなど	(1点)

表7

	男 児			女 児		
	肥満症 (-)	肥満症 (+)	陽性率 (%)	肥満症 (-)	肥満症 (+)	陽性率 (%)
10.5歳以下	18	27	60.0	12	13	52.0
10.5歳以降	10	47	82.5	6	16	72.7
合計	28	74	72.5	18	29	61.7

肥満症陽性率:10.5歳以下40/70例(57%)、10.5歳以降63/79例(80%) $p=0.002$ で有意差を認める。