

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350886

研究課題名(和文) 小児肥満に伴う内臓脂肪蓄積の継続が若年成人期の心血管系リスクに及ぼす影響

研究課題名(英文) Association between Childhood Obesity and Cardiovascular Risk Factors during Young Adulthood

研究代表者

富樫 健二 (Togashi, Kenji)

三重大学・教養教育機構・教授

研究者番号：10227564

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：小児期の肥満と若年成人期の心血管リスクとの関連を検討するため、肥満で通院した小児を対象とした予後調査を行った。小児期の平均年齢は9.8歳、成人期の平均年齢は22.4歳であり、平均経過年数は12.6年であった。小児期の肥満が高度化するほど成人期の肥満継続率は高かった(軽度肥満35.9%、中等度肥満49.1%、高度肥満77.8%)。小児期の皮下脂肪面積、内臓脂肪面積と成人期のそれとは相関を認めなかったが、小児期の血清脂質、高分子量アディポネクチンは成人期のそれと有意な相関関係を示し、肥満に伴う脂質代謝異常やアディポネクチン低値といった心血管系リスクは成人期においても残存した。

研究成果の概要(英文)：To examine the association between childhood obesity and cardiovascular risk factors during young adulthood, a follow-up survey was conducted involving individuals with a history of treatment for childhood obesity. Their mean ages at the times of the treatment and survey were 9.8 and 22.4, respectively; thus, the latter was conducted a mean of 12.6 years after the former. The prevalence of adult obesity was higher among those with a history of severer childhood obesity (mild: 35.9%, moderate: 49.1%, and severe: 77.8%). While there was no correlation between the subcutaneous/visceral fat areas during child- and young adulthood, the serum lipid/high-molecular weight adiponectin levels during the 2 periods were significantly correlated, indicating that cardiovascular risk factors, such as obesity-related dyslipidemia and reduction in the adiponectin level, persisted until young adulthood.

研究分野：運動生理学

キーワード：肥満小児 予後 内臓脂肪 生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

アメリカではBMIパーセンタイルで85%を越える小児が31.7%存在し、日本においても肥満度20%を越える児童が約10%存在するなど肥満小児の増加は世界的な問題として認識されている。小児期の肥満は、低体力の典型であるばかりでなく、心理的負担やその段階で代謝異常等を有している場合があること、成人期への移行率が高く、将来の心血管系疾患が危惧されることから早期対応が望まれている。我々は小児期からの生活習慣病予防を課題とし、肥満小児の内臓脂肪蓄積・メタボリックシンドロームの状況、食事療法と運動療法を併用した減量プログラムの効果などを長年にわたり検討してきた。その結果、小児期の肥満では量的には少ないものの、内臓脂肪と種々の代謝異常とが深く関わっており、それらは食事療法と運動療法を併用した介入により改善することを明らかにしてきた。一方で、3~6ヶ月といった短期的な介入による小児肥満の改善を目的とした検討や、小児期と成人期における体格指標(肥満度、BMI)を元にした肥満の予後調査は我々を含めいくつかの施設で行われているものの、小児期における腹部脂肪分布(皮下脂肪面積、内臓脂肪面積)やアディポサイトカイン(レプチン、アディポネクチン等)などの状態が成人期の心血管系リスクとどう関わるかについて検討した長期予後調査は国内外において存在しない。

2. 研究の目的

本研究は、過去(1998~2007年)に肥満を主訴として治療を行った小児の診療記録(407名)をもとに、平均12.6年経過した後の予後調査(後ろ向きコホート調査)を実施し、小児期の肥満に伴う病態(内臓脂肪蓄積を含む血液生化学値等)と若年成人期の生活習慣病罹患との関わりについて検討すること<検討1>、同意が得られた対象者に対して再度医療機関を受診してもらい、成人期における内臓脂肪蓄積やアディポサイトカインの状態など、心血管リスクに関わる情報を詳細に収集し、小児期の病態との関わりを検討することで、小児期からの内臓脂肪蓄積やアディポサイトカインの状況が成人期の心血管系リスクへ与える影響について検討すること<検討2>を目的とする。

3. 研究の方法

<検討1>

1998年~2007年の間に肥満を主訴として医療機関を受診した407名の肥満小児診療情報データベースを作成し、ウエスト径を含む現在の形態、生活習慣病罹患状況、栄養摂取状況(BDQ)、運動習慣、再度受診したいか等について尋ねる調査紙を作成し、郵送した。回収された結果を元に、小児期から成人期にかけての肥満トラッキング状況、小児期と成人期のウエスト径の関係、小児期における肥

満の程度と成人期における生活習慣病保有数との関係、成人期における肥満継続・解消の要因について検討を行った。

<検討2>

<検討1>において返送された調査紙より、再検査を希望した者に来院してもらい、形態計測(身長、体重、ウエスト径)、体組成測定(体脂肪率)、臍高部CT画像撮影(皮下脂肪面積、内臓脂肪面積)、空腹時採血(ALT、AST、トリグリセライド、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、レプチン、高分子量アディポネクチン、高感度CRP測定)を実施した。その後、小児期の体格指標・腹部脂肪分布、アディポサイトカインを含んだ血液生化学値について成人期のそれと相関解析を実施した。

4. 研究成果

<検討1>

不達を除く有効配布数334通のうち、130通が回収され、有効回収率は38.9%であった。小児期の平均年齢、肥満度は9.8歳、41.4%、成人期の平均年齢、BMIは22.4歳、26.4であり、平均経過年数は12.6年であった。全体では、53.1%が成人期に肥満(BMI 25)を呈しており、小児期に軽度肥満だった者で35.9%、中等度肥満だった者で49.1%、高度肥満であった者で77.8%が成人期においても肥満であった(表1)。

表1 小児期の肥満度別にみた

小児期	成人期の肥満トラッキング状況	
	標準 (n=61)	肥満(BMI 25) (n=69)
軽度肥満	64.1%	35.9%
中等度肥満	50.9%	49.1%
高度肥満	22.2%	77.8%
全体	46.1%	53.1%

また、小児期に軽度肥満であった子どもが成人期に肥満2度(BMI 30)になる確率は15.4%、小児期に高度肥満であった子どもが成人期に肥満2度になる確率は36.1%であり、小児期に軽度肥満であった者に対し2.3倍を示した。男女ともに、小児期のウエスト径と成人期のウエスト径(男性; r=0.532、P<0.01、女性; r=0.580、P<0.05)との間に有意な正の相関関係が認められた(表2)。

表2 小児期の形態・脂肪蓄積関連指標と成人期の形態との相関係数

小児期	男性(n=73)			女性(n=53)			
	成人期	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	ウエスト径 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	ウエスト径 (cm)
肥満度(%)		0.295*	0.333**	0.456**	0.350**	0.387**	0.37
体脂肪率(%)		0.179	0.194	0.320*	0.204	0.21	0.15
ウエスト径(cm)		0.473***	0.245	0.532**	0.432**	0.431**	0.580*
皮下脂肪面積(cm ²)		0.317**	0.218	0.432**	0.307*	0.259*	0.37
内臓脂肪面積(cm ²)		0.125	0.008	0.275	0.209	0.220*	0.594**
総脂肪面積(cm ²)		0.292*	0.183	0.425**	0.315**	0.276*	0.442*

*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001

BMI カテゴリー別に成人期における生活習慣病保有数を比較すると、標準群 0.2 ± 0.5 個、肥満1度 ($25 < \text{BMI} < 30$) 群 0.2 ± 0.5 個、肥満2度群 0.6 ± 0.9 個と、肥満2度群は標準群、肥満1度群に対して有意に高かった ($P < 0.05$) (図1)。

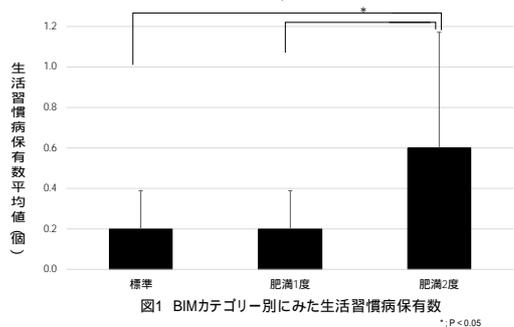


図1 BIMカテゴリー別にみた生活習慣病保有数
*: $P < 0.05$

小児期に中等度肥満であった女性では、1日のエネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物などの摂取量が肥満を継続した群より解消した群で有意に低値を示した ($P < 0.05$)。また、小児期に軽度肥満であった者では、中学校期に運動習慣があると、運動習慣のなかった者に比べ成人期の肥満解消率が2倍 ($68.0\% \text{ vs } 32.4\%$) となっていた。

以上の結果より、小児期の肥満の程度が高くなってから対応を受けた者ほど成人肥満への移行率が高くなることが示唆された。また、小児期のウエスト径や皮下脂肪面積、内臓脂肪面積などの腹部脂肪分布は成人期の体重やウエスト径と関連していることが示唆された。さらに、小児期の肥満の程度が軽度肥満、中等度肥満であった者は高度肥満であった者に比べ、食生活や運動習慣の改善に伴い成人期において肥満を解消する可能性が高いことが示唆された。

< 検討 2 >

< 検討 1 > における調査紙返却の段階で再検査を希望した 52 名に対し電話連絡を行い、27 名が応諾し臨床検査を実施した。最終的な対象者は成人期に HbA1c (NGSP) 6.5% 以上の糖尿病型を示した 2 名を除いた 25 名 (男性 19 名、女性 6 名) とした。小児期の年齢、肥満度は 9.3 ± 1.8 歳、 $37.8 \pm 13.9\%$ 、成人期の年齢、BMI は 23.6 ± 2.7 歳、 27.1 ± 5.6 であり、平均経過年数は 13.8 ± 2.9 年であった。成人期には 25 名中 11 名 (44%) が非肥満者 ($\text{BMI} < 25$) となっていた。

< 検討 1 > の 130 名においては、小児期の体格指標・腹部脂肪分布と成人期のウエスト径との間に有意な相関が認められたが、< 検討 2 > における 25 名の再検査希望者では、小児期の体格指標・腹部脂肪分布と成人期のそれとの間に相関性は認められなかった。生化学値において AST、ALT、尿酸値、血糖値については小児期と成人期の間で有意な関連は認められなかったが、総コレステロール ($r=0.507$, $P < 0.05$)、トリグリセライド ($r=0.541$, $P < 0.01$)、LDL コレステロール

($r=0.599$, $P < 0.01$)、HDL コレステロール ($r=0.582$, $P < 0.01$) といった脂質系の項目では有意な相関関係が認められた (表 3)。

表3 小児期と成人期における血清脂質の関係

	成人期	総コレステロール	トリグリセライド	LDL-C	HDL-C
小児期					
総コレステロール		0.507**	0.100	0.411*	-0.069
トリグリセライド		-0.039	0.541**	-0.077	-0.186
LDL-C		0.544**	-0.305	0.599**	-0.167
HDL-C		-0.099	-0.029	-0.376	0.582**

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

また、小児期と成人期のレプチンには相関を認めなかったが、小児期の高分子量アディポネクチンと成人期の高分子量アディポネクチン、高感度 CRP との間に有意な相関関係が認められた (それぞれ $r=0.519$, $P < 0.05$, $r = -0.416$, $P < 0.05$) (表 4)。

表4 小児期と成人期におけるアディポサイトカインの関係

	成人期	高分子量アディポネクチン	高感度CRP
小児期			
高分子量アディポネクチン		0.519*	-0.416*

*: $P < 0.05$

これらのことから、検査を希望した 25 名という限られた対象者数では小児期の体型指標・腹部脂肪分布 (皮下脂肪面積、内臓脂肪面積) と成人期のそれとの関係性を認めることはできなかったが、小児期の中性脂肪や HDL コレステロールなどの血清脂質や高分子量アディポネクチン値は、肥満解消の有無にかかわらず成人期のそれと有意な相関を示し、成人期の心血管系リスクを小児期から推定する上で有効なパラメータとなる可能性が示唆された。

< まとめ >

本研究では小児期に肥満を有していた者に対し、平均 13 年経過後に調査紙調査、臨床検査を実施した。小児期の肥満は 53.1% が若年成人期の肥満へと移行し、その頻度は小児期に判定された肥満の程度が高い者ほど高かった (小児期軽度肥満 35.9%、中等度肥満 49.1%、高度肥満 77.8%)。成人期に肥満を解消していた者は、小児期に肥満の程度が中程度までの者で多く、食習慣や運動習慣を改善していた者が多かった。

小児期と成人期における体型指標の関連は対象者数の違いにより相関性が異なり、また、小児期の内臓脂肪蓄積量と成人期のそれとは相関しなかった。これは、小児期において内臓脂肪が少なかった者でもその後の生活により成人期に内臓脂肪を過剰蓄積している例があったことによると考えられた。一方、小児期の血清脂質や高分子量アディポネクチンは成人期のそれと有意な相関を示し、成人期の心血管系リスクを予想するパラメータとして有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

富樫健二、運動を通じた小児肥満・メタボリックシンドロームの予防と改善、教育医学、査読無、62(2)、2016、294-300

富樫健二 他 3 名(1 番目)、子どもの肥満およびやせにおける身体活動・運動の果たす役割、子どもと発育発達、査読無、62(2)、2016、196-202

富樫健二 他 3 名(1 番目)、小児の肥満と性差、小児科診療、査読無、69(8)、2016、31-38

富樫健二、子どもの肥満への対応 ~運動編~、健康教室、査読無、777、2015、22-25

富樫健二、小児肥満症ガイドライン 運動療法、肥満研究、査読無、20(2)、2014、xxiii-xxiv

〔学会発表〕(計 13 件)

富樫健二、貝沼圭吾、腹部脂肪分布情報を有する肥満小児の長期予後、第 37 回日本肥満学会、2016.10.8、東京ファッションタウン(東京都・江東区)

富樫健二、貝沼圭吾、肥満小児の長期予後からみた小児肥満対策、第 4 回デュアルインピーダンス法を用いた内臓脂肪測定法研究会(基調講演)、2016.9.10、オムロンラーニングセンター(京都府・京都市)

富樫健二、肥満小児の病態と長期予後からみた早期対応の必要性について、第 20 回体力医学会東海地方会(シンポジスト)、2016.3.13、中京大学(愛知県・名古屋市)

富樫健二、発育発達と肥満の科学、日本発育発達学会 日本教育医学会地方月例研究会第 30 回記念大会(シンポジスト)、2016.2.6、十八楼(岐阜県・岐阜市)

富樫健二、肥満小児の運動療法、第 10 回子どもの食育を考えるフォーラム~肥満と痩せ~(シンポジスト)、2016.1.23、飯田橋レインボービル(東京都・板橋区)

AKIMA, Hiroshi, KAINUMA, Keigo, TOGASHI, Kenji、Relationship between abdominal muscles attenuation by computed tomography and visceral fat size in obese children, The 8th Asia-Oceania Conference on Obesity, 2015.10.3、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

富樫健二、肥満小児の長期予後、第 36 回日本肥満学会(シンポジスト)、2015.10.2、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

富樫健二、肥満小児におけるアディポサイトカインと好酸球性炎症マーカーとの関連、第 70 回日本体力医学会大会、2015.9.19、和歌山県民文化会館(和歌山県・和歌山市)

富樫健二、肥満小児の病態とその長期予後、第 23 回日本運動生理学会(シンポジスト)、2015.7.26、日本体育大学(東京都・世田谷区)

AKIMA, Hiroshi, KAINUMA, Keigo, TOGASHI, Kenji、Potential Risks And Distribution Pattern Of Intramuscular Fat In Obese Children、American College of Sports Medicine 62nd Annual Meeting、2015.5.28、San Diego (USA)

貝沼圭吾、富樫健二 他 3 名(2 番目)、肥満と好酸球性炎症 新たなリンクを考える、第 51 回日本小児アレルギー学会、2014.11.8、四日市文化会館(三重県・四日市市)

富樫健二 他 2 名(1 番目)、肥満小児の異所性脂肪蓄積と生活習慣病リスクとの関連、第 35 回日本肥満学会、2014.10.24、シーガイアコンベンションセンター(宮城県・宮崎市)

富樫健二、小児期の肥満と成人期における生活習慣病リスクとの関連、第 69 回日本体力医学会大会、2014.9.19、長崎大学(長崎県・長崎市)

〔図書〕(計 1 件)

富樫健二、真興交易出版、ニュー運動生理学(宮村実晴 編)、2015、415(309-319)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富樫健二 (TOGASHI, Kenji)
三重大学・教養教育機構・教授
研究者番号: 10227564

(2) 研究協力者

藤澤 隆夫 (FUJISAWA, Takao)
国立病院機構三重病院・院長

長尾みづほ (NAGAO, Mizuho)
国立病院機構三重病院・小児科医師

貝沼 圭吾 (KAINUMA, Keigo)
国立病院機構三重病院・小児科医師

荒木 里香 (ARAKI, Rika)
国立病院機構三重病院・内科医長