

肥満小児に対する食事療法と運動療法を主体とした減量が 血中グレリン濃度に及ぼす影響

川田裕樹¹⁾ 富樫健二²⁾ 増田英成³⁾ 征矢英昭⁴⁾
勝木 顕⁵⁾ 押田芳治^{1,6)} 住田安弘⁵⁾ 井口光正³⁾

IMPACT OF A DIET AND EXERCISE PROGRAM FOR OBESE CHILDREN ON SERUM GHRELIN LEVELS

YUKI KAWATA, KENJI TOGASHI, HIDENARI MASUDA, HIDEAKI SOYA, AKIRA KATSUKI,
YOSHIHARU OSHIDA, YASUHIRO SUMIDA and MITSUMASA IGUCHI

Abstract

Ghrelin, an endogenous ligand for the growth hormone (GH) secretagogue receptor, has been reported to induce a GH-releasing, orexigenic effect on weight gain, and adipogenic actions. It is, therefore, thought that ghrelin links the regulatory systems for growth and energy balance.

We examined 25 obese children undergoing a 3-month inpatient weight reduction program for obese children based on a combination of diet and exercise therapy and evaluated the change in the serum ghrelin levels.

The subjects consisted of 25 children with moderate to severe simple obesity [17 boys, 8 girls; mean age 9.9 ± 1.3 years, percent overweight (% overweight) $52.1 \pm 13.6\%$]. Height, weight, percent body fat (% BF), fat mass, fat-free mass (FFM), and serum ghrelin were measured before and after weight reduction.

After therapy, body weight, % BF and fat mass had all significantly decreased ($p < 0.001$), while height and FFM had both significantly increased ($p < 0.001$; $p < 0.05$, respectively). There were no correlations between pre-therapy serum ghrelin and any of the following: initial height, weight, % overweight, % BF, fat mass, or FFM. However, after therapy, serum ghrelin levels were negatively correlated with body weight ($r_s = -0.544$, $p < 0.01$). Serum ghrelin levels increased significantly from pre- to post-therapy (113.9 ± 30.7 to 129.6 ± 42.9 fmol/ml, $p < 0.05$). The rate of changes in ghrelin levels was negatively correlated with the rate of change in the % overweight ($r_s = -0.412$, $p < 0.05$).

These findings suggest that long-term weight reduction based on a combination of diet and exercise therapy lessens the severity of obesity and increases serum ghrelin levels in obese children.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2007, 56 : 419~428)

key word : ghrelin, obese children, weight reduction, diet, exercise

I. 緒 言

近年、肥満小児の出現頻度は増加傾向にあり、平

成18年度の文部科学省学校保健統計 (http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/001/h18.htm) によれば約10%の子どもが肥満と判定されている。肥満が生

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科 健康・スポーツ医学

〒464-8601 愛知県名古屋市千種区不老町

²⁾三重大学教育学部

〒514-8507 三重県津市栗真町屋町1577

³⁾国立病院機構三重病院

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357番地

⁴⁾筑波大学体育科学系

〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1

⁵⁾三重大学医学部

〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174

⁶⁾名古屋大学総合保健体育科学センター

〒464-8601 愛知県名古屋市千種区不老町

Department of Sports Medicine, Graduate School of Medicine,
Nagoya University, Japan

Faculty of Education, Mie University, Japan

National Mie Hospital, Japan

Institute of Health and Sports Science, University of
Tsukuba, Japan

Faculty of Medicine, Mie University, Japan

Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya
University, Japan

活習慣病の大きな基盤となることは周知の事実であるが¹⁾, 成人のみならず小児であっても肥満を呈することで高インスリン血症や低 HDL-C 血症, 肝機能障害といった様々な代謝異常を起こすことが報告されている²⁾.

一方, 近年胃から単離されたペプチドホルモンであるグレリン(Ghrelin)は空腹に関する情報を, 迷走神経を介して中枢に伝達しており³⁾, ラットおよびヒトの静脈内に投与すると強力な成長ホルモン(Growth Hormone: GH)分泌促進作用を示す^{4~6)}ことや, 摂食促進^{7~9)}, 脂肪蓄積作用⁷⁾を有するなど, 成長とエネルギーバランスの調節に関与する内分泌物質であると考えられている¹⁰⁾. ヒトの血中グレリン濃度は成人および小児において, 非肥満者よりも肥満者で低下していることが報告されている^{11~14)}. さらに, 最近では血中グレリン濃度の低値が高血圧および2型糖尿病の独立した危険因子である可能性¹⁵⁾や, 血中グレリン濃度の低下が他の代謝異常や内臓脂肪蓄積, 酸化ストレスなどに関連していることが報告され, メタボリックシンドロームへの関与も指摘されている^{16~19)}.

一方, 骨形成や蛋白同化, 脂質異化作用を持ち, 成長に関与しているホルモンである GH もグレリンと同様に肥満者では低下していることが知られているが^{20~22)}, 成長期の発育発達にとって重要な GH の分泌調節に関わる血中グレリン濃度が, 長期的な減量にともなるとどのように変化するかを検討した報告は少ない²³⁾. そこで本研究は, 成長期にある肥満小児を対象とし, 食事療法と運動療法を主体とした減量が血中グレリン濃度に与える影響につ

いて検討することを目的とした.

II. 方 法

A. 対 象

対象は, 医師によって基礎疾患のない原発性小児肥満症²⁴⁾と診断され, 本人および保護者の同意に基づいて1学期間(約3ヶ月), 併設する養護学校に通学しながら入院治療を行った平均年齢9.9歳(8~13歳), 肥満度52.1%の小児25名(男児17名, 女児8名)とした(Table 1). 対象児は, 後に述べる減量プログラムを1学期間にわたり実施し, この前後で各種測定を行った. なお, 本研究は, 医師が本人および保護者に研究内容を十分説明し, 文書による同意を得た後, 国立病院機構三重病院倫理委員会の承諾を得て実施した(承認番号: 99-1).

B. 形態・体組成測定

減量プログラム前後における形態・体組成の変化を検討するため, 対象児の身長, 体重を測定し, 肥満度(% overweight)を算出した[肥満度(%)=(実際の体重-標準体重)/標準体重×100]. 標準体重は対象児の性別, 年齢, 身長をもとに村田らの表²⁵⁾を用いて求めた.

また, SHIMADZU BSF-200(島津製作所)を用いた六フッ化硫黄ガス希釈法により, 体脂肪率(percent body fat: % BF), 体脂肪量(fat mass), 除脂肪量(fat-free mass: FFM)を評価した. なお, BSF-200は身体の体積が40リットルを下回ると測定精度が低下することから, 減量プログラム前, または後において体積が40リットル未満であった対象児

Table 1. Physical characteristics of the subjects.

| | all (n=25) | male (n=17) | female (n=8) |
|------------------|---------------|----------------|-----------------|
| age (yr) | 9.9 ± 1.3 | 9.8 ± 1.4 | 10.0 ± 1.1 |
| height (cm) | 143.7 ± 7.3 | 143.7 ± 7.7 | 143.9 ± 6.9 |
| weight (kg) | 54.2 ± 9.6 | 54.6 ± 11.2 | 53.4 ± 5.4 |
| % overweight (%) | 52.1 ± 13.6 | 53.1 ± 15.3 | 50.2 ± 9.7 |

mean ± SD ; % overweight : percent overweight

は体組成の解析から除外した。その結果、減量プログラム前後の両方において体組成の評価が可能であった対象児は21名(男児13名, 女児8名)であった。

C. 減量プログラム

対象児は入院後, 1学期間(約3ヶ月間)の食事療法と運動療法を主体とした減量プログラムを行った。本研究における介入時期は第1学期(4月~7月)もしくは第2学期(9月~12月)のどちらかであった。減量プログラムにおける食事療法は, 日本人の栄養所要量²⁶⁾により定められた対象児と同年齢の必要摂取エネルギー量の約75~80%となるよう, 間食を含め 1360 kcal, 1660 kcal, 1960 kcal の中から医師が指示し, それをもとに管理栄養士が献立を作成した。栄養素に関しては, 発育期であるため蛋白質量は十分とし, 糖質, 蛋白質, 脂質の割合はおよそ5:2:3とした。

運動療法は看護師, 児童指導員とともに, 早朝のラジオ体操および約15分間のウォーキング, 夕方には軽量のダンベルを用いたおよそ20分間のステップエクササイズや, 自分の体重を利用したレジスタンス運動を原則として毎日行った。さらに, 夕食後には週1回のバスケットボール, 週2回のエアロビクダンスエクササイズなどを1時間程度実施した。また, 日々の働きかけとして看護師・栄養士・児童指導員を中心とした食習慣・生活習慣などに関する行動療法や, 栄養教育も行った。

D. 採血方法

入院時および入院から約3ヶ月後の時期に, それぞれ10時間以上の絶食時間をおき, 医師または看護師によって午前5時半~6時に肘正中皮静脈から10mlの採血を行った。血液検体は血清分離後, 複数のマイクロチューブに分注し, 分析まで-80℃で保存した。

E. 血中グレリン濃度の定量

血中グレリン濃度は測定キット(Ghrelin(Human), RIA Kit: RK-031-30, Phoenix社)を使用し, radioimmunoassay(RIA)法によりガンマカウンター(COBRA II 5003, Packard社)を用いて各血清サンプルの濃度を測定した。

全ての測定はduplicateで測定し, 平均値を採用

した。グレリンの級内CV値は3.8%であった。

F. 統計処理

データは平均値±標準偏差で表した。減量プログラム前後における形態・体組成の変化率および血中グレリン濃度の変化率は,

変化率(%)=

$$\frac{[(\text{減量プログラム後の測定値} - \text{減量プログラム前の測定値}) / \text{減量プログラム前の測定値}] \times 100}{}$$

により算出した。統計処理にはStatView5.0J(SAS institute Inc)を用い, 減量プログラム前, または後における血中グレリン濃度と形態・体組成指標との相関, および減量プログラム前後のデータから計算された血中グレリン濃度の変化率と形態・体組成指標の変化率との相関にはSpearmanの順位相関を用いた。また, 減量プログラム前後における形態・体組成, 血中グレリン濃度の平均値の比較にはWilcoxonの符号順位検定を用いた。有意水準はいずれの検定においても $p < 0.05$ をもって有意とした。

III. 結 果

A. 減量プログラム前後での形態・体組成の変化
対象児の減量プログラム前後における身長, 体重, 肥満度, 体脂肪率, 体脂肪量, FFMをTable 2に示した。減量プログラム期間後, 身長は 1.6 ± 1.2 cm (1.1%), FFMは 1.5 ± 2.5 kg (4.7%)の有意な増加が認められ(それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.05$), 一方, 体重は 7.3 ± 2.6 kg (13.3%), 肥満度は 23.9 ± 6.6 % (47.5%), 体脂肪率は 11.9 ± 5.2 % (29.4%), 体脂肪量は 9.0 ± 3.9 kg (38.5%), 有意に減少した(全て $p < 0.001$)。

B. 減量プログラム前後における血中グレリン濃度の変化および血中グレリン濃度と形態・体組成に関する各パラメータとの関連

減量プログラム前後における血中グレリン濃度と形態・体組成との相関をTable 3に示した。減量プログラム前において, 血中グレリン濃度と身長, 体重, 肥満度, 体脂肪率, 体脂肪量, FFMとの間に有意な相関関係は認められなかった。一方, 減量プログラム後においては, 減量プログラム前と同様, 血中グレリン濃度は身長, 肥満度, 体脂肪率, 体

Table 2. Physical characteristics before and after the weight reduction program.

| | n | before | after | % changes (%) | p |
|------------------|----|-------------|-------------|---------------|-------------|
| height (cm) | 25 | 143.7 ± 7.3 | 145.3 ± 7.2 | 1.1 | $p < 0.001$ |
| weight (kg) | 25 | 54.2 ± 9.6 | 46.9 ± 8.0 | -13.3 | $p < 0.001$ |
| % overweight (%) | 25 | 52.1 ± 13.6 | 28.3 ± 11.6 | -47.5 | $p < 0.001$ |
| % BF (%) | 21 | 40.7 ± 7.0 | 28.8 ± 7.4 | -29.4 | $p < 0.001$ |
| fat mass (kg) | 21 | 23.4 ± 7.6 | 14.4 ± 5.5 | -38.5 | $p < 0.001$ |
| FFM (kg) | 21 | 33.0 ± 3.2 | 34.4 ± 3.4 | 4.7 | $p < 0.05$ |

mean ± SD

% overweight : percent overweight ; % BF : percent body fat ; FFM : fat-free mass

Table 3. Correlation before and after weight loss between ghrelin and height, weight, % overweight, % BF, fat mass, and FFM.

| | n | before | | after | |
|------------------|----|--------|-----------|--------|------------|
| | | r_s | p | r_s | p |
| height (cm) | 25 | -0.189 | $p=0.354$ | -0.362 | $p=0.076$ |
| weight (kg) | 25 | -0.234 | $p=0.251$ | -0.544 | $p < 0.01$ |
| % overweight (%) | 25 | -0.050 | $p=0.808$ | -0.303 | $p=0.138$ |
| % BF (%) | 21 | 0.103 | $p=0.646$ | -0.023 | $p=0.917$ |
| fat mass (kg) | 21 | -0.025 | $p=0.910$ | -0.162 | $p=0.470$ |
| FFM (kg) | 21 | -0.137 | $p=0.540$ | -0.411 | $p=0.066$ |

% overweight : percent overweight ; % BF : percent body fat ; FFM : fat-free mass

脂肪量との間に有意な相関が認められなかったが、体重との間に有意な負の相関が認められた ($r_s = -0.544$, $p < 0.01$).

血中グレリン濃度は、減量プログラム前において 113.9 ± 30.7 (中央値: 113.4, 範囲: 54.4~220.3) fmol/ml, 減量プログラム後では 129.6 ± 42.9 (中央値: 124.4, 範囲: 56.6~225.8) fmol/ml と、減量にともない有意に増加した ($p < 0.05$) (Fig. 1).

C. 減量プログラムにともなう血中グレリン濃度の変化率と形態・体組成の変化率との関連

減量プログラム前から後にかけての血中グレリン濃度の変化率と形態・体組成の変化率との関連について検討した結果、血中グレリン濃度の変化率は身長、体重、体脂肪率、体脂肪量、FFM の変化率との間において有意な関連は認められなかったが、肥満度の変化率とは有意な負の相関関係が認められた ($r_s = -0.412$, $p < 0.05$) (Table 4).

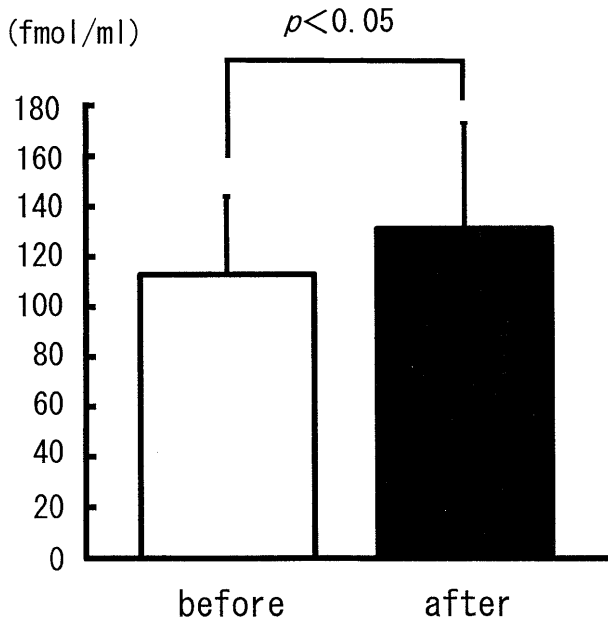


Fig. 1. Changes in serum ghrelin levels before and after weight loss.

IV. 考 察

A. 減量プログラム前後における形態・体組成の変化

本研究では平均肥満度52.1%の肥満小児に対し、1学期間の食事療法と運動療法を併用した減量プログラムを実施した。その結果、身長、FFMは有意に増加し、体重、体脂肪率、体脂肪量は有意に減少した。食事療法にともなう身長の発育遅延も危惧されたが、10歳の日本人小児における1年間の身長増加量は、男児で4.7 cm、女児で5.9 cmと報告され

ており²²⁾、本研究対象児の介入期間中における身長増加量は3ヶ月間で平均1.6 cmであったことから、ほぼ同程度の伸びであると判断された。以上の結果より、本研究における食事療法と運動療法を主体とした減量プログラムは小児の正常な発育を妨げることなく、FFMを維持もしくは増加させながら体脂肪を選択的に減少させることができ、小児肥満症の改善に有効であったと考えられた。なお、本研究の減量プログラムは「4～7月」もしくは「9～12月」と介入時期が異なるが、実施したプログラムの内容に違いはなく、どちらの介入時期においても減量にともなう各測定項目の変化は同様であると考えられた。

B. 減量プログラム前後における血中グレリン濃度と形態・体組成との関連

グレリンの主な生理作用は摂食亢進およびそれにとともなう脂肪蓄積であるが、肥満の程度と血中グレリン濃度との関連について、肥満度の上昇にとともない血中グレリン濃度は低値を示すことが成人のみならず小児において報告されている^{11-15,27)}。本研究において、減量プログラム前の血中グレリン濃度は形態、体組成に関するいずれのパラメータとも関連が認められなかったが、減量プログラム後においては体重との間に有意な負の相関関係が認められた。減量プログラム前において形態面と血中グレリン濃度との間に関連が認められなかった理由としては、本研究の対象が中等度～高度の肥満小児のみで

Table 4. Correlation between the % changes in serum ghrelin levels and changes in height, weight, % overweight, % BF, fat mass, and FFM.

| % changes (%) | n | r_s | p |
|---------------|----|--------|-----------|
| height | 25 | 0.366 | $p=0.073$ |
| weight | 25 | -0.218 | $p=0.285$ |
| % overweight | 25 | -0.412 | $p<0.05$ |
| % BF | 21 | -0.061 | $p=0.785$ |
| fat mass | 21 | -0.094 | $p=0.676$ |
| FFM | 21 | 0.060 | $p=0.789$ |

% overweight : percent overweight ; % BF : percent body fat ; FFM : fat-free mass

あり, 減量プログラム前での体重や肥満度の分布が偏っていたためと考えられる. 一方, 減量プログラム後には個人差により減量の程度に差が付き, 形態面での分布が広がったため, 体重との間に負の相関が認められるようになったと考えられた.

肥満に伴い血中グレリン濃度が低下する現象には, 生体におけるエネルギー需要の状況が関与していると考えられる. 脂肪細胞から分泌され, 摂食抑制やエネルギー消費の増大作用を有するレプチンは体内の脂肪量(体脂肪率や BMI など)と強く正相関することが知られており, 体重のセットポイントを維持するために生体のエネルギー備蓄状況をモニタリングしていると考えられている²⁸⁻³⁰⁾. Nakazato たち⁸⁾はラットを用いた実験において, グレリンの摂食亢進作用が, 視床下部弓状核に存在しレプチンからの抑制性の制御を受けているニューロペプチド Y(NPY)やアグーチ関連蛋白(AGRP)を介して起こることから, 摂食亢進や脂肪蓄積作用のあるグレリンはこのレプチンの作用と拮抗していることを示しており, このことから, 脂肪蓄積の必要のない(エネルギー需要が低下している)状態にある肥満者ほど, グレリンは低値を示すのであろう. しかし, 肥満者において血中グレリン濃度が低値となる直接的な機序については不明な点が多く, 今後より詳細な検討が必要と思われる. 一方で, グレリンは GH 分泌の促進による成長とエネルギーバランスの調節に関与していることから¹⁰⁾, 小児期の肥満にともなうグレリン濃度の低値は発育発達に影響を及ぼすことも予想される. 肥満小児において, GH の分泌反応や尿中 GH が低下していることも報告されていることから^{22,31-33)}, 今後, GH や IGF-1 等の成長促進作用を有する内分泌物質を含めた検討が必要であると考えられた.

C. 減量プログラム前後における血中グレリン濃度の変化

血中グレリン濃度は減量にともない 113.9 fmol/ml から 129.6 fmol/ml へ 13.8% 有意に増加した. 体重減少にともなう血中グレリン濃度の変化に関して, Hansen たち³⁴⁾は, 平均年齢 48.6 歳の白人肥満女性 8 名を対象に 6 ヶ月間の食事療法, 運動療法を併用した減量プログラムを行った結果, 体重は 8% 減少し, 早朝空腹時の血中グレリン濃度が 12% 有意

に増加したことを報告している. また, Cummings たち³⁵⁾は, 平均年齢 42.9 歳の肥満男性 5 名および肥満女性 8 名を対象に 6 ヶ月間の食事療法を行った結果, 24 時間のグレリン分泌量が減量にともない有意に増加したとしている. 血中グレリン濃度は空腹時や絶食状態において上昇し, 摂食にともない低下することから^{12,27,35,36)}, 本研究のような減量にともなう慢性的な負のエネルギーバランスに対する摂食促進のシグナルとしてグレリンの血中濃度が増加したことが考えられた. また, 非肥満者におけるグレリン分泌の概日リズムは朝, 昼, 夕の各食事前に血中濃度が増加し, 食後低下するという日内変動が認められるが, 肥満者では日中を通して低値のままであり非肥満者のような変動が認められないことが報告されていることから^{12,27)}, 本研究においても肥満の改善によってグレリン分泌調節の回復がもたらされた結果, 早朝空腹時における血中グレリン濃度が上昇したと考えられた.

慢性的な運動刺激が血中グレリン濃度に及ぼす影響について, Leidy たち³⁷⁾は若年非肥満女性を, 週 5 日の運動トレーニングを行いかつ体重を維持させた群, 週 5 日のトレーニングと食事制限によって体重を減少させた群, およびコントロール群に分類し, 3 ヶ月経過後の血中グレリン濃度を検討したところ, トレーニングと食事療法によって減量した群では血中グレリン濃度は有意に増加したが, トレーニングを行いながら体重を維持させた群では血中グレリン濃度に変化は認められなかったことを報告している. また, Foster-Schubert たち³⁸⁾は 50~75 歳の女性 87 名 (BMI 30.4 ± 4.1) に対し, 食事制限は実施せずに週 5 日の有酸素運動を 12 ヶ月間行わせ, 体重減少が認められなかった群 (<0.5 kg), やや体重が減少した群 (0.5~3.0 kg), 顕著に体重減少が認められた群 (>3.0 kg) に分類したところ, 顕著に体重減少が認められた群 (>3.0 kg) においてのみ血中グレリン濃度が 12 ヶ月前よりも増加していたことを報告している. よって, 本研究における血中グレリン濃度の増加も運動刺激が独立して影響していると考えられるよりも, 運動および食事療法を主体とした減量により肥満が改善したことに起因するものであると考えられた.

D. 減量プログラムにともなう形態・体組成の変化率と血中グレリン濃度の変化率との関連

本研究において血中グレリン濃度は減量プログラム後で有意に増加していたことから、減量にともなう血中グレリン濃度の変化を規定する要因を検討するため、減量プログラム前後における血中グレリン濃度の変化率と形態・体組成項目の変化率との関連性について検討した。Hansen たち³⁴⁾は成人肥満女性に対して6ヶ月間の減量プログラムを行った結果、体重の減少率が大きい者ほど血中グレリン濃度の増加率が大きかったことを報告しており、また、Holdstock たち¹⁷⁾は、胃バイパス手術を行った重度の成人肥満者では手術から12ヶ月後におけるBMIの減少率と血中グレリン濃度の増加率との間に有意な関連を認めたことを報告している。本研究においても肥満度の減少が大きかった者ほど血中グレリン濃度は大きく増加していたことから、これらの間には量的な関連性が認められることが示唆された。

なぜ肥満が大きく改善した者ほどグレリン濃度が大きく増加するのは明らかではないが、一般に、重要なエネルギー調節因子の1つであるインスリンは肥満者において血中濃度が高値を示し、減量にともなう減少することから、機序のひとつとして減量にともなう血中インスリン濃度の変化が関与していることが考えられる。Holdstock たち¹⁷⁾はBMIの減少率が血中グレリン、アディポネクチンの増加率と有意な正の相関を、血中インスリン、レプチン濃度の増加率とは有意な負の相関を示し、また、血中グレリン濃度の増加率とインスリン濃度の増加率との間に負の相関を示したことを報告しており、さらに、血中インスリン濃度の増加率を従属変数としてStepwise 回帰分析を行った結果、BMIの減少率とは独立して血中グレリン濃度の増加率が独立変数として採択されたことから、減量にともなうインスリン、グレリンの血中濃度が密接に関連していることを示唆している。ヒトへのインスリン投与が血中グレリン濃度を低下させることが報告されていることから³⁹⁾、本研究においても減量にともなうインスリン分泌の低下が摂食促進や脂肪蓄積のシグナルであるグレリンの分泌量に影響を及ぼしているのかもしれない。

小児を対象とした本研究において、減量により肥満が大きく改善された者ほど血中グレリン濃度は大

きく上昇したことから、グレリン分泌は肥満の改善にともない増加することが示唆された。肥満者は非肥満者と比べて内分泌・代謝機能に様々な差異が認められるが、肥満の改善によって空腹刺激に対するグレリン分泌が亢進され、グレリンの日内リズムを改善するとともに肥満者で低下しているとされるGHの分泌を亢進した可能性が考えられたことから、成長期にある肥満小児において、減量にともなうGH分泌とグレリン分泌との関連や発育発達との関わりについて、今後検討する必要があると考えられた。

V. ま と め

本研究は、肥満小児25名を対象として約3ヶ月間にわたる食事療法と運動療法を主体とした減量プログラムを行い、血中グレリン濃度との関連について検討を行った。

その結果、血中グレリン濃度は減量にともない有意に上昇し、さらに減量前後における肥満度の変化率は血中グレリン濃度の変化率と有意な負の相関が認められたことから、減量によって肥満を改善することで、小児においても血中グレリン濃度は増加することが示唆された。内因性グレリンの生理的意義はまだ不明な点も多く存在するが、一方で血中グレリン濃度の低下が腹部脂肪分布やインスリン抵抗性、酸化ストレスなど様々な生活習慣病危険因子と関連していることが報告されていることから、今後、成長期の肥満小児において、生活習慣病危険因子やGH分泌とグレリン分泌との関連性を長期的に観察していくことが課題であると考えられた。

謝 辞

本研究を行うにあたり、被検者としてご協力いただいた国立病院機構三重病院小児科の患者の皆様に対し、深謝致します。また、本研究は平成15~18年度科学研究費基盤研究C(代表研究者 富樫健二)の助成を受けて実施したものである。

(受理日 平成19年6月4日)

参考・引用文献

- 1) 土橋一重, 朝山光太郎. 肥満と脂肪細胞. 小児科臨床, (2003), **56**, 2277-2296.
- 2) Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Kodera K, Uchida N, Nakane T, Araki T, Nakazawa S. Threshold

- values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, (2002), **26**, 208-213.
- 3) Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niijima A, Matsuno H, Kangawa K, Nakazato M. The role of gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. (2002), **123**, 1120-1128.
 - 4) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, (1999), **402**, 656-660.
 - 5) Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, (2000), **85**, 4908-4911.
 - 6) Tassone F, Broglio F, Destefanis S, Rovere S, Benso A, Gottero C, Prodam F, Rossetto R, Gauna C, van der Lely AJ, Ghigo E, Maccario M. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, (2003), **88**, 5478-5483.
 - 7) Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, (2000), **407**, 908-913.
 - 8) Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, (2001), **409**, 194-198.
 - 9) Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, (2001), **86**, 5992.
 - 10) Ukkola O, Poykko S. Ghrelin, growth and obesity. *Ann. Med.*, (2002), **34**, 102-108.
 - 11) Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J, Me E, Broglio F, Prodam F, Ghigo E, Bona G. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J. Endocrinol. Invest.*, (2002), **25**, RC13-15.
 - 12) English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, (2002), **87**, 2984.
 - 13) Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, (2001), **50**, 707-709.
 - 14) Rosicka M, Krsek M, Matoulek M, Jarkovska Z, Marek J, Justova V, Lacinova Z. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. *Physiol. Res.*, (2003), **52**, 61-66.
 - 15) Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, (2003), **52**, 2546-2553.
 - 16) Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes*, (2002), **51**, 3408-3411.
 - 17) Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides : effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, (2003), **88**, 3177-3183.
 - 18) Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.*, (2004), **151**, 573-577.
 - 19) Suematsu M, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Matsumoto K, Kitagawa N, Akatsuka H, Hori Y, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y. Decreased circulating levels of active ghrelin are associated with increased oxidative stress in obese subjects. *Eur. J. Endocrinol.*, (2005), **153**, 403-407.
 - 20) Cordido F, Casanueva FF, Vidal JJ, Dieguez C. Study of insulin-like growth factor I in human obesity. *Horm. Res.*, (1991), **36**, 187-191.
 - 21) Langendonk JG, Meinders AE, Burggraaf J, Frolich M, Roelen CA, Schoemaker RC, Cohen AF, Pijl H. Influence of obesity and body fat distribution on growth hormone kinetics in humans. *Am. J. Physiol.*, (1999), **277**, E824-829.
 - 22) Nakagomi Y, Ohyama K, Fujimoto M, Ota M, Yamori T, Shimura Y, Sano T, Kato K. Interrelationship of urinary growth hormone levels, obesity index, growth velocity, and bone maturation : A study in groups of 7 and 10 year-old children. *Clin. Rediatr. Endocrinol.*, (1993), **2**, 59-65.
 - 23) Reinehr T, Roth CL, Alexy U, Kersting M, Kiess W, Andler W. Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, (2005), **29**, 362-368.
 - 24) 朝山光太郎, 村田光範, 大関武彦, 伊藤けい子, 杉原茂孝, 岡田知雄, 玉井浩, 高谷竜三, 花木啓一. 小児肥満症の判定基準—小児適正体格検討委員会よりの提言. *肥満研究*, (2002), **8**, 204-211.
 - 25) 村田光範, 山崎広恵, 伊藤昭幸, 稲葉美佐子. 5歳から17歳までの年齢別身長別標準体重について. *小児保健研究*, (1980), **39**, 93-96.
 - 26) 健康 栄養情報研究会 編集. 第六次改定 日本人の栄養所要量—食事摂取基準— 第一出版, (2001).

- 27) Lindeman JH, Pijl H, Van Dielen FM, Lentjes EG, Van Leuven C, Kooistra T. Ghrelin and the hypsomatotropicism of obesity. *Obes. Res.*,(2002), **10**, 1161-1166.
- 28) Levin BE, Routh VH. Role of the brain in energy balance and obesity. *Am. J. Physiol.*,(1996), **271**, R491-500.
- 29) Friedman JF, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*,(1988), **395**, 763-770.
- 30) Friedman JF. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev.*,(2002), **60**, S1-14.
- 31) Theodoridis CG, Brown GA, Chance GW, Rayner PHW. Growth-hormone response to oral glucose in children with simple obesity. *Lancet*,(1969), **31**, 1068-1069.
- 32) Canelutti M, Del Guercio MJ, Chiumello G. Influence of growth hormone on the pathogenesis of obesity in children. *J. Pediatr.*,(1970), **77**, 285-293.
- 33) Glass AR, Burman KD, Dahms WT, Boehm TM. Endocrine function in human obesity. *Metabolism*,(1981), **30**, 89-104.
- 34) Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jorgensen JO. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin. Endocrinol.*,(2002), **56**, 203-206.
- 35) Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*,(2002), **346**, 1623-1630.
- 36) Muller AF, Lamberts SW, Janssen JA, Hofland LJ, Koetsveld PV, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Ghigo E, Van der Lely AJ. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur. J. Endocrinol.*,(2002), **146**, 203-207.
- 37) Leidy HJ, Gardner JK, Frye BR, Snook ML, Schuchert MK, Richard EL, Williams NI. Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*,(2004), **89**, 2659-2664.
- 38) Foster-Schubert KE, McTiernan A, Frayo RS, Schwartz RS, Rajan KB, Yasui Y, Tworoger SS, Cummings DE. Human plasma ghrelin levels increase during a one-year exercise program. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*,(2005), **90**, 820-825.
- 39) Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2002), **87**, 3997-4000.