

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82122

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K20002

研究課題名(和文)小児メタボリックシンドロームに対する新しい運動介入法に関する研究

研究課題名(英文)A new approach of exercise intervention for pediatric metabolic syndrome

研究代表者

林立申(Lin, Lisheng)

茨城県立こども病院(小児医療・がん研究センター)・小児医療研究部門・研究員

研究者番号：00752510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：肥満小児に対して日常診療でも遂行可能な短期間、低密度の集団運動療法を組み込んだ介入プログラムを実施した。介入前後で対象者の身体計測値、メタボリックシンドローム関連の血液指標を解析し、また従来通りの介入(コントロール群)との比較検討を行った。低密度、短期間の運動介入であっても肥満児童の運動習慣改善が促され、コントロール群と比較して肥満をはじめとするメタボリックシンドローム関連因子の有意な改善が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は肥満小児に対して短期間で低密度、日常診療ベースで実施可能な介入プログラムを構築した。短期間でなくても肥満児童の運動習慣(運動時間)の改善が促され、肥満をはじめとするメタボリックシンドローム関連因子を改善させる効果があった。小児～成人期の健康向上に役立つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We conducted an intervention program for obese children that included short-term, low-density group exercise therapy, which is feasible in daily practice. Anthropometric data and metabolic syndrome-related hematological parameters of the subjects, before and after the intervention were analyzed. Comparison between intervention group and control group was also done. Even a low-density, short-term exercise intervention promoted improvement in the exercise habits of obese children, and significant improvements in obesity and other metabolic syndrome-related factors were observed, compared to the control group.

研究分野：小児循環器病学

キーワード：小児肥満 メタボリックシンドローム 運動療法 アディポカイン 慢性炎症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞、脳卒中などの心血管疾患は常に死因の上位にあり、その原因である動脈硬化は肥満、高血圧、高血糖、脂質異常などの生活習慣病と深く関連している。これらの生活習慣病が併存している状態では心血管疾患のリスクが相乗的に上昇することは知られており、メタボリックシンドロームと呼ばれ、その予防は重要な課題である。メタボリックシンドロームの形成は小児期からすでに開始しているため、成人期の心血管リスクを減少させるため、小児期に介入し、肥満を始めとした危険因子を改善させる必要がある。一方で小児に対してメタボリックシンドローム予防のための介入時期や介入手法は標準化されていない。

メタボリックシンドローム予防は薬物治療の他、カロリー制限・栄養バランスの是正などの食事療法、運動習慣を改善させ、スクリーンタイム（テレビ視聴・スマートフォン・タブレット使用などの時間）を減らす、いわゆる生活習慣への介入が中心となる。運動、特に有酸素運動は脂肪組織の分解を促進、インスリン感受性を改善させ、心肺機能を向上させるなどの効果があり、発育途中の小児に対して、厳しいカロリー制限よりも運動習慣の改善を中心とした介入が望ましいと考えられる。

これまでの報告では学童に対して週3回以上の運動療法が推奨されているが、一般診療において、それを実現させることは容易ではない。また小児期に介入することで後の心血管疾患の進行に寄与するアディポカイン、血液炎症マーカー、凝固線溶系マーカーや血管内皮機能がどのように変化するかはまだ不明な点が多い^{1,2)}。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)低密度(週1回)で実行可能な運動介入プログラムの確立と、(2)小児期の肥満を解消させることで血液指標や心血管機能の変化を包括的に解析し、メタボリックシンドロームの病態解明に役立つことである。

3. 研究の方法

肥満小児を対象として週1回の集団運動療法を組み込んだ介入プログラムを3-6か月間行う。介入前後に身体測定、血圧測定、生活習慣調査、空腹時血液検査（アディポカイン、炎症マーカー、凝固線溶系マーカーなど）、生理機能検査等を行う。介入前後に得られたデータを解析し、本運動介入プログラムが各パラメータに与える影響を検討する。さらに運動療法を実施しない群（従来の外来指導のみ）と並行群間比較試験を行い、本介入プログラムの有効性を検討した。

[食事指導]

1日あたりの推定エネルギー必要量の約80-100%を指示し指導する。また食事の摂取方法や栄養バランス、食習慣などについても指導する

[生活指導]

規則正しい生活リズムの確立を目的に生活習慣や食生活の見直しなどを指導する。

[運動療法]

週1回、1回1時間程度の集団運動療法を行う。運動内容は有酸素運動を中心とし、ボールゲームなどのレクリエーションも織り交ぜる。運動強度は算出した最大心拍数の40-60%程度を目標に行う。普段の運動習慣を改善させるために運動日誌を記入してもらい、週1回

の集団運動療法時に内容を確認、指導する。

[評価項目]

- (1) 身体・血圧測定：身長、体重、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍測定を行う。
- (2) 生活習慣調査：個々の食事・運動習慣、出生時から現在までの体格推移、平日・休日のスクリーンタイム、保護者の体格、喫煙歴、運動習慣等。
- (3) 空腹時血液検査：生化学的指標（総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、ALT、尿酸、空腹時血糖・インスリン）、アディポカイン（アディポネクチン、レプチン）、慢性炎症マーカー（高感度 CRP）、凝固線溶系指標（フィブリノーゲン、トロロンビン・アンチトロロンビン複合体、トータル PAI-1、可溶性トロロンボモジュリン）など
- (4) そのほか：内臓脂肪量、頸動脈エコー（頸動脈の内膜中膜厚）など。

[統計解析]

- (1) 運動介入群の介入前後の各評価項目の比較検討を行う。
- (2) 運動介入群とコントロール群で介入前後の各評価項目の変化量を比較検討し、本運動介入プログラムの有効性を検証する。

4. 研究成果

(1) 県西地区

対象者は計 28 人(男 10、女 18)、年齢中央値 9 歳(8~12 歳)であった。運動介入群(集団運動療法：週 1 回、6 か月間)とコントロール群にわけ研究を実施した。両群において介入前の計測値、血液指標に有意差は認められなかった。

介入群における介入前後では、体重 52.0 ± 17.4 vs. 49.9 ± 16.0 kg ($p < .05$)、肥満度 42.9 ± 10.6 vs. 37.3 ± 14.3 % ($p < .05$)、BMI-SD スコア 2.0 ± 0.2 vs. 1.9 ± 0.4 ($p < .05$)、収縮期血圧 116.5 ± 12.6 vs. 105.0 ± 12.0 mmHg ($p < .05$)、内臓脂肪量 50.0 ± 31.8 vs. 40.0 ± 20.2 cm² ($p < .05$) と有意な改善があった。

両群における介入前後の身体組成の変化量では、 Δ BMI -0.38 ± 1.25 (介入群) vs. 0.91 ± 1.58 kg/m²(コントロール群) ($p < .05$)、 Δ 肥満度 -5.87 ± 7.21 vs. 0.98 ± 8.37 % ($p < .05$)、 Δ 内臓脂肪量(VFA) -9.59 ± 13.66 vs. 0.16 ± 7.70 cm² ($p < .05$)であった。介入群有意に肥満の改善が得られた(表 1)。血液指標では adiponectin 0.56 ± 1.32 vs. -1.12 ± 1.98 μ g/mL ($p < .05$)、Fibrinogen -37.2 ± 43.1 vs. 16.8 ± 73.4 mg/mL ($p < .05$)、高感度 CRP -0.63 ± 0.72 vs. 0.55 ± 1.78 ng/mL ($p < .05$)、可溶性トロロンボモジュリン(sTM) -0.18 ± 0.31 vs. 0.18 ± 0.45 FU/mL ($p < .05$)、と介入群で有意な改善が認められたが、その他の指標は有意差なしだった(表 2)。

表1 Comparison between intervention group and control group

amount of change	Intervention group (n=14 ,male 5)	control group (n=14 ,male 5)	p-value
Δ Height	4.01 ± 1.14	4.17 ± 3.21	0.862
Δ Weight	2.12 ± 2.75	4.63 ± 4.29	0.073
Δ BMI(kg/m ²)	-0.38 ± 1.25	0.91 ± 1.58	<0.05*
Δ BMI-SDS	-0.16 ± 0.21	-0.03 ± 0.24	0.207
Δ 肥満度(%)	-5.87 ± 7.21	0.98 ± 8.37	<0.05*
Δ Waist (cm)	-0.06 ± 3.63	3.38 ± 5.12	0.076
Δ WHtR	-0.017 ± 0.030	-0.037 ± 0.162	0.104
Δ VFA(cm ²)	-9.59 ± 13.66	0.16 ± 7.70	<0.05*
Δ SFA(cm ²)	7.03 ± 38.51	17.34 ± 30.06	0.46
Δ SBP(mmHg)	-12.14 ± 13.45	-5.22 ± 14.59	0.196
Δ DBP(mmHg)	-1.07 ± 12.32	-3.7 ± 11.51	0.557
Δ HR(bpm)	-6.54 ± 15.35	-3.48 ± 15.01	0.592

BMI, Body Mass Index; BMI-SDS, SD score of BMI; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VFA, Visceral Fat Area; SFA, Subcutaneous Fat Area
* p<0.05

表2 changes in hematological parameters between intervention and control group

amount of change	Intervention group	control group	p-value
Δ TG (mg/dL)	-5.58 ± 18.37	0.21±0.78	0.153
Δ HDLC (mg/dL)	1.50 ± 7.90	0.69 ± 7.08	0.545
Δ ALT (IU/L)	-2.67 ± 6.56	1.00 ± 4.38	0.264
Δ UA (mg/dL)	-0.14 ± 0.52	0.21 ± 0.78	0.091
Δ HOMA-IR	0.38 ± 1.33	-0.59 ± 1.53	0.43
Δ Liptin (ng/mL)	1.64 ± 6.54	1.97 ± 7.18	0.685
Δ Adiponectin (μg/mL)	0.56 ± 1.32	-1.12 ± 1.98	<0.05*
Δ Resistin (ng/mL)	0.36 ± 1.20	0.92 ± 2.45	0.793
Δ Ghrelin (fmol/mL)	23.83 ± 69.00	-13.54 ± 66.97	0.583
Δ Ln hs-CRP (ng/mL)	-0.63 ± 0.72	0.55 ± 1.78	<0.01**
Δ Fibrinogen (mg/dL)	-37.2 ± 43.1	16.8 ± 73.4	<0.01**
Δ vWF (%)	-5.75 ± 14.73	-1.31 ± 19.82	0.867
Δ sTM (FU/mL)	-0.18 ± 0.31	0.18 ± 0.45	<0.05*

TG, triglyceride; HDLC, high density lipoprotein cholesterol; ALT, alanine aminotransferase; UA, uric acid; HOMA-IR, homeostasis model assessment; Ln, logarithms nature; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; vWF, von Willebrand factor; sTM, soluble thrombomodulin
* p<0.05, ** p<0.01

(2) 水戸地区

計 20 名の肥満児童に対して運動介入プログラム(集団運動療法：週 1 回、3 か月間)を実施した。3 か月間の介入で対象者の肥満度は 39.6 ± 4.5 から 35.7 ± 13.6 % (p<0.05)、BMI-SD スコア 2.00 ± 0.59 から 1.93 ± 0.62 (P<0.05)となり、有意に低下した(表 3)。

血液指標では尿酸(UA) 4.9 から 4.9 mg/dL (p=0.91)、中性脂肪 105 から 78 mg/dL (p<0.01)、T-CHO 173 から 173 mg/dL (p=0.83)、HDL-C 57 から 58 mg/dL (p=0.51)、ALT 31 から 33 IU/L (p=0.55)、leptin 25.9 から 24.4 ng/mL (p=0.59)、adiponectin 9.8 から 11.2μg/mL (p=0.14)、fibrinogen 281 から 258 mg/dL (p=0.22)、PAI-1 26.2 から 28.1 ng/mL (p=0.53)

となった。多くの血液指標は介入前後で明らかな変化はなかったが、中性脂肪は有意に低下、adiponectin は上昇傾向にあった(表 4)。生活習慣調査では介入後に運動時間が有意に増加した。保有する心血管危険因子数は減少した。

表3 介入前後の身体計測値

	介入前	介入後	p-value
肥満度 (%)	38.3 ± 13.5	35.7 ± 13.6	0.011
BMI-SDS	2.00 ± 0.59	1.93 ± 0.62	0.007
腹囲 (cm)	77.1 ± 8.3	76.6 ± 8.1	0.417
SBP (mmHg)	113 ± 15	108 ± 17	0.094
DBP (mmHg)	65 ± 10	66 ± 7	0.717
HR (bpm)	82 ± 13	80 ± 11	0.301

表4 介入前後の血液指標

	介入前	介入後	p-value
尿酸 (mg/dL)	4.9 ± 0.8	4.9 ± 1.1	0.913
グルコース (mg/dL)	91 ± 6	88 ± 20	0.593
ALT (IU/L)	30.6 ± 35.5	33.0 ± 45.5	0.546
TG (mg/dL)	106 ± 44	78 ± 32	0.003
TCHO (mg/dL)	174 ± 24	173 ± 25	0.832
HDLC (mg/dL)	57 ± 13	58 ± 13	0.507
Insulin (μ IU/mL)	12.3 ± 10.2	13.7 ± 7.5	0.664
Leptin (ng/mL)	25.9 ± 11.3	24.4 ± 10.9	0.587
hs-CRP (ng/mL)	1601 ± 2816	616 ± 586	0.114
Adiponectin (μ g/mL)	9.8 ± 5.0	11.2 ± 5.4	0.144
Fibrinogen (mg/dL)	281 ± 118	258 ± 66	0.222
PAI-1 (ng/mL)	26.2 ± 10.0	28.1 ± 12.0	0.529

(結論)

短期間で低密度の運動介入プログラムであっても肥満児童の運動習慣(運動時間)改善が促され、肥満をはじめとするメタボリックシンドローム関連因子を改善させる効果があった。一方で血液指標の多くで明らかな変化が認められなかったのは介入期間が短期間であったと推測された。持続的な介入、あるいは長期的な生活習慣の改善が重要と思われる。本研究では生活習慣への影響、長期的効果については不明であり、今後さらなる検討が必要である。

引用文献

1. Cesa CC, Sbruzzi G, Ribeiro RA, et al. Physical activity and cardiovascular risk factors in children: meta-analysis of randomized clinical trials. *Prev Med* 2014; 69: 54-62
2. Hoek EV, Feskens EJ, Bouwman LI, et al. Effective interventions in overweight or obese young children: systematic review and meta-analysis. *Child Obes* 2014; 10: 448-460

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Masao Yoshinaga, Ayumi Miyazaki, Machiko Aoki, Hiromitsu Ogata, Yoshiya Ito, Takashi Hamajima, Masakuni Tokuda, Lisheng Lin, Hitoshi Horigome, Hideto Takahashi, Masami Nagashima	4. 巻 0
2. 論文標題 Promoting physical activity through walking to treat childhood obesity, mainly for mild to moderate obesity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics international	6. 最初と最後の頁 976-984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14253	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Toshihiro, Lin Lisheng, Horigome Hitoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Soluble thrombomodulin and cardiovascular disease risk factors in Japanese children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Coagulation & Fibrinolysis	6. 最初と最後の頁 273-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MBC.0000000000001035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shima Yuriko, Horigome Hitoshi, Nozaki Yoshihiro, Lin Lisheng, Ishiodori Takumi, Yano Yusuke, Takahashi Miho, Murakami Takashi, Yamasaki Hiro, Takada Hidetoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Successful trans-maternal nadolol pharmacotherapy in a fetus presenting with long QT syndrome type 2 complicated by torsade de pointes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 265-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2020.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Lin Lisheng, Murakami Takashi, Shiono Junko, Kodama Osamu, Yamada Naoki, Ohtani Haruo, Horigome Hitoshi	4. 巻 50
2. 論文標題 Congenital right ventricular diverticulum formed by pulmonary regurgitative jet flow in a fetus with tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Pathology	6. 最初と最後の頁 107295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carpath.2020.107295	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohtani Haruo, Nozaki Yoshihiro, Murakami Takashi, Lin Lisheng, Shiono Junko, Miyazawa Masaaki	4. 巻 60
2. 論文標題 An autopsy case of acute myocarditis with unique lymph node findings characterized by the proliferation of reactive plasmablasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 108-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.20023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horigome Hitoshi, Ishikawa Yasuhiro, Kokubun Norito, Yoshinaga Masao, Sumitomo Naokata, Lin Lisheng, Kato Yoshiaki, Tanabe Kameda Yuri, Ohno Seiko, Nagashima Masami, Horie Minoru	4. 巻 25
2. 論文標題 Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen Tawil syndrome with KCNJ2 mutations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Noninvasive Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 e12721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/anec.12721	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 菊池 敏弘, 林 立申, 中村 昭宏, 亀田 有里, 山脇 英範, 堀米 仁志
2. 発表標題 肥満小児に対する短期間の運動療法がメタボリックシンドローム関連指標に与える影響
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 立申, 黒澤奈々子, 矢野悠介, 塩野淳子, 堀米仁志
2. 発表標題 複雑先天性心疾患児の早期発達とそのリスク因子
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩野淳子, 矢野悠介, 林 立申, 村上 卓, 堀米仁志
2. 発表標題 小児の心室期外収縮の管理の現状
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 立申, 矢野悠介, 塩野淳子, 杉山香緒里, 柳沢裕美, 堀米仁志
2. 発表標題 多くの患者集積が認められた大動脈弁上狭窄症の1家系 ~胎児心エコー診断を含めて~
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伍藤新平, 林立申, 塩田逸人, 勝田絵梨, 稲川恵, 野崎良寛, 小池和俊, 阿部正一, 坂有希子
2. 発表標題 先天性心疾患術後患者に対する呼吸介助は横隔膜運動を改善させる
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林立申, 矢野悠介, 塩野淳子, 堀米仁志
2. 発表標題 胸痛を主訴に受診された基礎疾患のない小児患者の臨床像
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 林 立申 , 堀米 仁志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (株)診断と治療社	5. 総ページ数 7
3. 書名 QT延長症候群,Brugada症候群 (特集 研修医必携!心電図判読のコツ) 小児科診療	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------