

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：34314

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22590525

研究課題名(和文)小児のメタボリックシンドロームを念頭に置いた肥満・高脂血症検診とリポ蛋白異常

研究課題名(英文) Medical examinations for obesity and hyperlipidemia with a focus on pediatric metabolic syndrome, and abnormalities of plasma lipoprotein

研究代表者

山村 卓(YAMAMURA, Taku)

佛教大学・保健医療技術学部・教授

研究者番号：20132938

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：奈良県の1地域において小児生活習慣病予防対策として小児肥満・脂質異常症健診を実施している。初期の成績として、1980年度からの3年分(対象：小中学生男/女、計1,365名)と、最近の成績として、2012～2014年度の3年分(同、計995名)の成績を比較検討した。血清脂質値は両者の間には大きな差は認められなかった。肥満の頻度を学年や性別に検討すると、小学生男子で、肥満頻度は増加し、一方、やせの頻度も増加傾向にあった。中学生では男女とも肥満頻度は減少傾向が認められ、容姿に対する関心の高まりとも推測される。

研究成果の概要(英文)： Medical examinations of childhood obesity and dyslipidemia have been conducted as a preventive measure against lifestyle-related diseases in school students in a region in Nara Prefecture. We comparatively evaluated an initial set of data obtained during 3 fiscal years from 1980 (subjects: 1,365 elementary and junior high school students; males and females) and a recent set of data obtained during 3 fiscal years from 2012 to 2014 (subjects: 995 students). There was no marked difference in the serum lipid level between the two groups of students. Gender- and grade-based analyses indicated that the prevalence of childhood obesity increased in male elementary school students. On the other hand, the prevalence of being thin also increased. In both male and female junior high school students, the prevalence of childhood obesity showed a decreasing trend, presumably reflecting their growing interest in personal appearance.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：生活習慣病 リポ蛋白 メタボリックシンドローム 動脈硬化 肥満 血清脂質 脂質異常症

### 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化の発症基盤として、メタボリックシンドロームの重要性が強調されている。また、厚生労働省の研究班で、小児メタボリックシンドロームの診断基準も報告された。メタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常は、内臓脂肪の蓄積による肝臓での内因性脂肪(VLDL)の合成亢進と、インスリン抵抗性による LPL 活性の低下によるトリグリセライド(TG)-rich リポ蛋白の異化障害といえる。VLDL の合成亢進は、内臓脂肪の蓄積により門脈経由で大量の遊離脂肪酸(FFA)が肝臓に流入し、アシル CoA シンターゼ(acyl-CoA synthetase, ACS)とミクロソームトリグリセライド転送蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)の亢進によるものであり、高トリグリセリド血症を引き起こす。一方、リポ蛋白リパーゼ(LPL)の低下は血清トリグリセライド値の上昇をきたすだけでなく、リポ蛋白レベルでは小型高密度リポ蛋白(small, dense LDL)やレムナントリポ蛋白といった動脈硬化惹起性リポ蛋白を増加させ、低 HDL コレステロール血症とともにメタボリックシンドロームを動脈硬化のハイリスク因子と位置づけるものと考えられる。

近年、わが国の血清コレステロールの平均値が上昇し、若年者においては欧米のそれと同様、あるいはそれ以上のレベルになったことが指摘されている。しかし、現在、実際に虚血性心疾患を発症する中高年層では、その若年期における血清コレステロールは欧米に比べかなり低値を示し、したがって、虚血性心疾患の発症率・死亡率は欧米に比べ数分の1とかなり低い。しかしながら、血清脂質レベルが欧米並み、あるいはそれ以上とされる若年層が、動脈硬化性疾患発症年齢に達する時期には欧米並みの発症・死亡率に達することが予想される。このため、小児期における脂質代謝異常症・メタボリックシンドロームの罹患状況を把握し、将来の動脈硬化の発症予防に向けて取り組むことは非常に重要である。

奈良県 S 町(現在は K 市に合併改組)において教育委員会・学校医ならびにわれわれが共同で実施している小児生活習慣病予防対策である小児肥満・高脂血症検診は、すでに 30 年以上も実施されている貴重な成績である。この研究はこの地区の学校医である鶴山光仁 医師、ならびに大阪大学医学部脂質研究グループ主任・国立循環器病センター研究所の山本章 博士を中心にスタートし、まもなく当研究代表者の山村 卓も参加し、実施されてきた。当検診では従来から、一晩の空腹後に採血し、血清脂質・リポ蛋白値を測定している。小中学生における肥満と血清脂質異常症の推移を検討するとともに、糖代謝・インスリン抵抗性など、小児メタボリックシンドローム関連項目の実態を把握することによって、将来の動脈硬化性疾患の予防に向

けて重要な情報が得られるものと期待される。

### 2. 研究の目的

近年、血清脂質レベルが欧米並み、あるいはそれ以上とされるわが国の若年層が中高年に達する時期には、動脈硬化性疾患の発症・死亡率が欧米並みに達することが予想される。このため、小児期における肥満と脂質代謝異常症・メタボリックシンドローム関連項目の罹患状況を把握し、将来の動脈硬化性疾患の発症予防に向けて取り組むことは非常に重要である。われわれは、これまで 30 年以上にわたり奈良県 S 町(現在、K 市)において小児生活習慣病予防対策を実施している。この地区における小中学校の児童・生徒を対象に、肥満と脂質異常症の推移を検討し、また、糖代謝などを検討することによって、小児メタボリックシンドローム関連項目の実態を把握し、将来の動脈硬化性疾患の予防に向けて情報を発信することを目的とする。

### 3. 研究の方法

すでにわれわれは 30 年以上にわたり奈良県 S 町(現、K 市)の小中学生の希望者において、生活習慣病予防を目的とした肥満と高脂血症検診を実施している。身体計測とともに、空腹時採血を行い、血清脂質、貧血、肝機能、尿酸値、などを測定している。これまでのデータを基に、小児肥満と高脂血症・リポ蛋白異常症の実態とその推移を把握する。

(1) 生活習慣病予防検診： K 市の小学校と中学校において、教育委員会、学校医とともに小児生活習慣病予防検診を実施してきた。初期の頃は小学 1 年生から中学 3 年生まで、すべての学年の希望者において身体計測・空腹時採血を実施した。その後、小学 4 年生と中学 1 年生の 2 学年の希望者を対象に、検診を実施しており、これを継続する。

(2) 測定項目： 血清脂質・HDL コレステロールを測定する。また、LDL コレステロールは Friedewald の計算式により算出する。また、血液学的検査、肝機能検査、尿酸など、栄養状態の指標となる項目についても測定を行う。肥満度は既報の方法(Yamamoto A, et al: Privent Med 1988; 17:93-108, 1988.) によって求める。

(3) データの解析： 得られた成績を基に、小児メタボリックシンドロームを念頭に当該地区の小中学生の肥満と脂質異常症の実態を把握するとともに、小児における肥満・リポ蛋白代謝異常、糖代謝異常の関連について解析する。本地域での小児生活習慣病予防検診はすでに 40 年近くが経過している。最近のデータ解析に止まらず、一つの節目として、メタボリックシンドロームを念頭に置いて

この 30 年間以上の検査成績の実態・推移とその背景についても検討する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 肥満と血清脂質・リポ蛋白の現況と 30 年間の推移

この地域での肥満児健診は 1973 年に開始され、最初は肥満児について血液検査を実施し、また、非肥満児でも希望者にも血液検査を行った。その後、肥満の有無とは無関係に、長期間にわたり希望者に検査を実施した小学 4 年生と中学 1 年生の 2 学年のなかで、初期の成績として、1980 年度からの 3 年分と、最近の成績として、2010 年度からの 3 年分の成績を示す。初期の成績は、対象 1,356 名（小学生 男/女: 326/341 名、中学生 男/女: 328/361 名）全体で、総コレステロール(TC);  $172.4 \pm 27.9$  mg/dL (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同)、トリグリセライド(TG);  $67.1 \pm 24.3$  mg/dL、HDL-コレステロール(C);  $65.7 \pm 13.3$  mg/dL、LDL-C;  $93.6 \pm 23.0$  mg/dL であった。一方、最近の 3 年分では、それぞれ、対象 995 名（小学生 男/女: 294/287 名、中学生 男/女: 199/215 名）で、脂質値は、TC;  $176.3 \pm 27.5$  mg/dL、TG;  $52.7 \pm 27.4$  mg/dL、HDL-C;  $66.8 \pm 12.9$  mg/dL、LDL-C;  $98.9 \pm 23.0$  mg/dL を示していた。この期間の間には総コレステロール値に大差なかった。また、トリグリセライド値にはやや変動がみられるものの、数値上は大きな違いは認められなかった。しかし、トリグリセライド測定法の標準化は現在でもなされておらず、特に、遊離グリセロールの扱いは一定でない。トリグリセライドの平均値、高トリグリセライド血症の頻度にこの 30 年間で変化のないことは、遊離グリセロールを消去する最近の成績の方が上昇傾向にあることも否定できない。

1980 年からの肥満度の平均値の推移を学年・性別に検討した。年度によって変動は大きいですが、全体として、2000 年くらいまでは上昇傾向を示し、小学 4 年生男子ではこれ以後も上昇傾向にあった。しかし、これ以外は 2000 年以降低下傾向を示し、これは中学 1 年生女子でより強く観察された。

肥満児の頻度を 1980 年からの 3 年間の初期の頃の成績と、2010 年からの 3 年間の最近の成績を比較した。小学 4 年生男女の肥満度 + 20%以上の肥満頻度は、初期の成績ではそれぞれ 11.7%と 9.1%であったが、最近の成績では 15.6%と、10.1%といずれも増加傾向を示した。また、男子では 30%以上の中等度肥満児の頻度も 4.0%が 7.5%に増加していた。一方、中学生男子では、+ 20%以上の肥満生徒は 10.1%が 7.0%に、女子でも 7.2%が 5.5%に、いずれも減少傾向を示した。

以上のように、小学生、特に小学生男子で初期の頃から肥満児の頻度・程度が高く、さらにこの 30 年間の間でも増加傾向を示していた。逆に、肥満度が - 20%未満の「やせ」の児童は男女・年代にあまり差はなく、2.5%

~ 3.5%に認められた。「やせ」では貧血、低蛋白血症傾向にあり、肥満と同時に「やせ」に対しても注意する必要がある。一方、中学生の肥満は小学生に比べ頻度は少なく、また、この 30 年間でやや減少傾向が認められ、容姿に対する関心の高まりとも推測される。中学生の「やせ」については小学生と同様で、2.4% ~ 3.5%に認められた。

##### (2) 小中学生における肥満とこれに伴う合併症

2008 ~ 2010 年度の 3 年間における当地域の小学 4 年生と中学 1 年生の検診希望者 1,024 名（小学生 男/女: 327/278 名、中学生 男/女: 217/202 名）を対象として、肥満とそれに伴う異常について検討した。

肥満度が + 20%以上の肥満児は、小学生で 13.7% (男 17.8%、女 9.0%)、中学生で 8.1% (男 11.1%、女 5.0%)に認められた。また、+ 30%以上の肥満児も、小学生で 6.6%、中学生で 2.3%に存在した。逆に、- 20%未満のやせの児童・生徒は全体で 1.7%、特に中学女生徒では 2.5%に認められた。血清脂質・リポ蛋白では、小中学生全体として、総コレステロール(TC);  $175.8 \pm 27.8$  mg/dL (平均値  $\pm$  標準偏差 以下同)、トリグリセライド(TG);  $55.4 \pm 30.9$  mg/dL、HDL-コレステロール(C);  $68.2 \pm 13.2$  mg/dL、LDL-C;  $96.5 \pm 24.5$  mg/dL であった。

小児メタボリックシンドロームの基準値とされるトリグリセライド値が 120 mg/dL 以上の頻度は小学生で 3.1%、中学生で 5.3%に認められた。このうち、それぞれ 32%と 32%は肥満を合併していた。また、成人の基準値である 150 mg/dL 以上の高トリグリセライド血症はそれぞれ、1.2%と 2.6%と比較的少数であった。40 mg/dL 未満を示す低 HDL コレステロール血症は 5 名(0.5%)で、このうち 2 名は肥満児であった。

一方、LDL コレステロールでは、成人の基準値である 140 mg/dL 以上の小中学生はそれぞれ、5.1%と 3.1%であり、また、小児であることを考慮して、120 mg/dL 以上の頻度はそれぞれ、19.8%、8.8%で、小学生では特に高 LDL コレステロール血症が高頻度に認められた。この LDL コレステロール値の小中学生間の差違はおそらく、中学生では身体的な成長過程にあり、この影響で血清コレステロール値が低下傾向を示すことによるものと推測される。高トリグリセライド血症は肥満との関連が強く認められたが、高 LDL コレステロール血症は肥満者で多い反面、非肥満者でも高頻度に認められ、LDL コレステロール値の上昇には体質素因の関与が大きいことも示唆された。

今回の成績で ALT 値が 31 U/L 以上の高値を示す児童・生徒が 36 名 (3.5%)に認められた。このうちの 24 名 (77.4%)は肥満度 20%以上の肥満児であり、脂肪肝の合併が疑われた。小学生で 24 名 (男 19 名、女 5 名)

中学生で 12 名(男 11 名、女 1 名)が高 ALT 血症を呈し、いずれも男子に多く認められた。当地域の初期の成績と比較して、今回、小学生で高 ALT 血症の増加が目立つようで、これは小学生での肥満児の増加と一致するものと考えられた。

### (3) 小中学生における肥満と糖代謝

空腹時血糖、IRI、HbA1c を測定した 2000 年度の検診について、肥満と糖代謝パラメータについて検討した。小学 4 年生男女、それぞれ 69 名と 83 名、中学 1 年生男女、それぞれ 43 名と 59 名、合計 254 名を対象とした。このうち、肥満度が +20%以上の肥満児・生徒は合計 31 名 12.2%に、また、+30%以上の中等度肥満は 19 名 7.4%に認められた。

全体での空腹時血糖は  $87.1 \pm 5.9$  mg/dL (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同)、HbA1c (JDS) は  $4.81 \pm 0.09\%$  で、空腹時血糖 110 mg/dL 以上、また、HbA1c 値が 5.8%をこえる高血糖を示す児童・生徒は認められなかった。一方、空腹時 IRI が  $15 \mu\text{g/mL}$  を超える高インスリン血症を呈する児童・生徒が 4 名 1.6% に認められ、このうち 3 名は明らかな肥満を呈していた。

肥満と糖代謝の関係を検討した。今回の対象は空腹時血糖・HbA1c はすべて正常範囲で、肥満度とこれらの値の間には有意な相関関係は認められなかった。一方、IRI は肥満度と相関係数 0.40 ( $p < 0.001$ ) の強い正相関が認められ、また、IRI はトリグリセライド値と相関係数 0.38 ( $p < 0.001$ ) の正の相関関係が認められた。

以上のことから、小中学生においても肥満に伴いインスリン抵抗性が出現し、高インスリン血症が認められるものの、耐糖能に余力があり高血糖を呈するには至らない。しかしながら、高インスリン血症に伴い、血清トリグリセライドの上昇が引き起こされるものと推測される。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

山村 卓: アポ E 異常の発見 . 臨床検査 査読無, 2014; 58(2):261-270.

Taguchi M, Ishigami M, Nishida M, Moriyama T, Yamashita S, Yamamura T. Remnant lipoprotein-cholesterol is a predictive biomarker for large artery atherosclerosis in apparently healthy women: usefulness as a parameter for annual health examinations. Ann Clin Biochem 査読有, 2011; Jul;48(Pt 4): 332-337. Epub 2011 Jun 7. DOI: 10.1258/acb.2011.010244.

Mitani A, Ishigami M, Watase K, Minakata T, Yamamura T. A novel apolipoprotein E mutation, ApoE Osaka (Arg158 Pro), in a dyslipidemic patient with lipoprotein glomerulopathy. J Atheroscler Thromb 査読有, 2011; 18(6):531-535.

Fujita K, Maeda N, Kozawa J, Murano K, Okita K, Iwahashi H, Kihara S, Ishigami M, Omura M, Nakamura T, Shirai K, Yamamura T, Funahashi T, Shimomura I. A case of adolescent hyperlipoproteinemia with xanthoma and acute pancreatitis, associated with decreased activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase. Intern Med 査読有, 2010; 49(22): 2467-2472.

山村 卓: レムナントリポ蛋白(RLP-C, RemL-C). Medical Technology 査読無, 2010; 38(13):1341-1346.

山村 卓: レムナント代謝研究の最前線 臨床病理 査読無, 2010; 58(6):613-621.

[学会発表](計 7 件)

山村 卓, 鷗山 光仁, 山本 章 . 小中学生における生活習慣病健診 - 肥満度と血清脂質値の 40 年間の推移 - . 第 53 回日本臨床化学会年次学術集会、徳島、2013 年 9 月 1 日 .

山村 卓, 石神真人, 井上昌典, 鷗山光仁, 山本 章 . 小中学生における小児生活習慣病健診 . 第 34 回日本臨床栄養学会総会 . 東京、2012 年 10 月 7 日 .

山村 卓, 石神真人, 井上昌典, 鷗山光仁, 山本 章 . 小中学生における肥満と脂質異常症 . 第 51 回日本臨床化学会年次学術集会、札幌、2011 年 8 月 27 日 .

山村 卓 . シンポジウム 3 「レムナントリポ蛋白分析 update」レムナント研究の歴史と今後の展望 . 第 21 回生物試料分析科学会年次学術集会、松山、2011 年 2 月 20 日 .

石神真人, 山村 卓 . レムナントリポ蛋白コレステロール (RemL-C) の動脈硬化危険因子としての意義に関する研究 . 第 50 回日本臨床化学会年次学術集会、甲府、2010 年 9 月 24 日 .

石神真人, 山村 卓 . 年次健康診断におけるレムナントリポ蛋白コレステロール . 第 57 回日本臨床検査医学会学術集会、岐阜、2010 年 9 月 10 日 .

Ishigami M, Kitamura M, Yamashita S, Yamamura T. In vitro demonstration of plaque stabilizing effects of apolipoprotein E via inhibition of oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage activation. 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、岐阜、2010年7月16日。

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山村 卓 (YAMAMURA, Taku)  
佛教大学・保健医療技術学部・教授  
研究者番号：20132938

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

石神 真人 (ISHIGAMI, Masato)  
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：10379266