

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591136

研究課題名（和文）

Adiposity reboundに着目した小児肥満症の早期介入に関する研究

研究課題名（英文）

Study on early intervention for childhood obesity focusing on adiposity rebound

研究代表者

有坂 治（ARISAKA OSAMU）

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：60151172

研究成果の概要（和文）：

出生コホートにおいて、乳児期に増加した BMI (body mass index) が、幼児期にいったん減少してから再び増加し始める adiposity rebound (AR) の時期と、12 歳時の BMI と、血清脂質値や血圧などの動脈硬化危険因子との関係を検討した結果、1) AR が早いほど、とくに 4 歳以下で AR が開始した場合、12 歳時の BMI 高値、血清脂質異常、血圧高値などの異常を伴いやすいこと、2) 乳児期の体重増加と AR の時期には相関が認められなかったことから、乳児肥満は将来の肥満にはつながりにくいと考えられること、3) 母乳栄養は人工栄養に比べて 12 歳での肥満の出現が少ないこと、4) 早期に起こる AR に影響する生活環境や生活習慣には、特徴のあることが明らかになった。AR の時期に着目した生活習慣への幼児期からの早期介入により、将来の肥満や代謝異常の予防が可能であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

We examined the relationship between body mass index (BMI) during the period of adiposity rebound (AR), in which BMI increases in babyhood and begins to increase again after temporal decrease in childhood and at the age of 12 years, and the risk factors of arterial sclerosis, i.e., serum lipid level and blood pressure, in a birth cohort. As a result, it was demonstrated that: 1) abnormal findings, i.e., high BMI at 12 years of age, dyslipidemia, and high blood pressure tended to be observed in children with early AR, especially those aged 4 years or younger, 2) since no correlation was confirmed between the increase in body weight in babyhood and the period of AR, baby obesity does not cause future obesity, 3) the incidence of obesity at 12 years of age was lower in children with maternal feeding than in those with artificial feeding, 4) the living environment and habit, which may affect early AR are characteristic. It was revealed that future obesity and metabolic syndrome could be prevented by early intervention of the living habit in childhood with a focus on the period of AR.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児肥満，乳児肥満，メタボリックシンドローム，body mass index, adiposity rebound, インスリン抵抗性，動脈硬化，LDL 粒子径，small dense LDL，母乳栄養

1. 研究開始当初の背景

心血管系疾患の原因である動脈硬化病変は小児期から存在し、年齢とともに進展していくことが明らかにされた(Berenson GS, et al. N Engl J Med 1998)。肥満に伴うインスリン抵抗性を基盤とするメタボリックシンドローム (MetS) は、脂質異常、耐糖能異常、高血圧などの動脈硬化危険因子が集積した動脈硬化形成性のハイリスクな病態であり、また MetS から 2 型糖尿病へ進展しやすい (Weiss R, et al. N Engl J Med 2004)。最近 30 年間で小児肥満が 3 倍に増加している本邦においては、MetS の頻度は小児全体 (6-15 歳) の 3%、肥満小児の中の 10-20 %程度と推定される (厚生科学研究 (大関班) .平成 20 年度総括報告書)。また、乳児肥満が幼児期、学童期の肥満につながるかどうかについてはまだ議論されており (Taveras EM, et al. Pediatrics 2009)、乳児期が肥満予防の介入時期として妥当なのかどうか結論がつかっていない。

2. 研究の目的

本研究は、小児期から将来の肥満症・メタボリックシンドローム (MetS) ・2 型糖尿病を予防するために、小児期の適切な介入時期および介入対象を決定するうえでの科学的根拠を示すことを目的として計画された出生コホート研究である。

体格指数である BMI (body mass index) は出生後から乳児期後半まで急速に増加し、その後は減少して 6 歳前後で最低値となり、再び成長が終了するまで増加する。幼児期に BMI が減少から増加に転じる現象は adiposity rebound (AR) とよばれ (Rolland-Cahera, MF, et al. Am J Clin Nutr 1984)、AR は成人肥満に向けて体脂肪蓄積が小児期より始まることを示しているとされる (Whitaker RC, et al. Pediatrics 1998)。また、幼児期の体組成の変化は、インスリン抵抗性形成のプログラミングに関与している可能性が高いとされる (Eriksson JG, et al. Diabetologia 2004, 有阪治, 他. 肥満研究 2004, Freedman DS, et al. Pediatrics 2009)。

今回、小児出生コホート集団を後方視的 (一部前方視的) に追跡することにより、(1) 幼児期の AR の時期と学童期の肥満や代謝異常との関係を解析し、AR として捉えられる体組成のリモデリングの時期が、学童期の肥満や MetS の発症と関係しているかどうかを明らかにする、(2) AR の時期に影響する因子として、初期栄養法や幼児の生活習慣が関係するかを明らかにする、(3) 乳児期の体重増加が AR の早期化につながるかどうか、すなわち乳児肥満が将来の肥満につながるかどうかを明らかにすることを研究の目的とする。

3. 研究の方法

1) 対象

(1) 栃木県 F 町の出生コホート

平成 5 年以降に出生し、生後 4 か月、8 か月、12 か月、18 か月、2 歳から 13 歳までの各歳の身長、体重の全ての記録がある小児 (6 歳までは乳幼児健診の記録が町保健センターに保管、就学以降の記録は各学校に保管)。

(2) 栃木県 O 市の 3 歳健診コホート

2) 方法

(1) 体重および身長の記録から BMI (体重/身長²) を算出し、乳児期から 12 歳までの連続的な BMI 曲線を求め、個人毎に BMI が最低値になる adiposity rebound (AR) の年齢を求め、AR の年齢を、2 歳以下、3 歳、4 歳、5 歳、6 歳、7 歳以上の 6 群に分類した。

(2) 中学 1 年で血圧測定および採血を実施し、血清脂質 (LDL-C、HDL-C、トリグリセリド (TG)、アポ蛋白 B (Apo B)、動脈硬化指数 ([総コレステロール-HDL-C]/HDL-C)、およびインスリン抵抗性の指標として低比重リポ蛋白粒子径を測定し、AR の年齢との関係を解析した。

(3) 中学 1 年の採血時に、生後 5 か月までの早期栄養法 (母乳栄養、混合栄養、人工栄養) のアンケート調査を実施した。

(4) 3 歳健診時に生活環境・習慣アンケート調査を実施し、3 歳健診時の BMI が 1 歳 6 か月時の BMI より増加している (AR が始まっている) 場合と、AR が始まっていない場合 (3 歳 BMI < 1 歳 6 か月 BMI) とで、生活習慣に違いがあるかを検討した。

(5) 生後 8 か月時の肥満 (BMI > 90th パーセンタイル) 乳児の中学 1 年生までの BMI の経過を追跡した。

また、乳児期 (前期 (出生-4 か月) ・中期 (4-8 か月) ・後期 (8-12 か月) の体重増加と AR の年齢との関係を解析した。

(6) 小児 1,304 名 (10 歳男子 307 名, 同女子 300 名, 13 歳男子 370 名, 同女子 327 名) で密度勾配電気泳動法で LDL 粒子径 (nm) を測定し、LDL 粒子径と LDLC, HDLC, TG, ApoB, 動脈硬化指数 (AI), TG/HDL-C 比, non HDL-C との相関を検討した。

本研究の実施にあたり、市・町、地区教育委員会の了解を得て、病院生命倫理委員会の承認を得た。

4. 研究成果

1) Adiposity rebound (AR) の時期と 12 歳までの BMI の経過 (図 1)

AR が早いほど 12 歳時の BMI が高くなる傾向にあった。

2) AR の時期と 12 歳時の動脈硬化危険因子との関係 (表 1 a, b)

幼児期の BMI の増加である AR の時期が早いほど、12 歳時の BMI が高く、脂質や血圧などの動脈硬化危険因子がより動脈硬化形成性を示すことが明らかになった。すなわち AR が起こる年齢と 12 歳時の脂質値や血圧との間には密接な関連があるといえる。とくに男女とも 4 歳以下で AR が開始した場合にその傾向が顕著であった。

その理由としては、AR が早いほどインスリン感受性の高い筋肉に比べてインスリン感受性の低い体脂肪がより優位に増加する (体脂肪の比率の多い体組成がプロگرامミングされる) ために、将来の肥満やインスリン抵抗性形成につながりやすくなると考えられる。

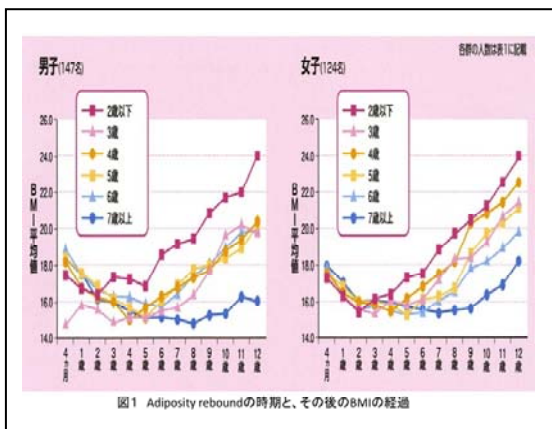


図 1 Adiposity reboundの時期と、その後のBMIの経過

表 1a ARの年齢と12歳時の動脈硬化危険因子との関係(男子)

男子		BMI	TC	LDL-C	HDL-C	TG	AI	ApB	収縮期血圧	拡張期血圧
ARO年齢	n	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
2歳以下	11	24.3(6.3)	168.6(27.1)	96.4(21.9)	61.0(12.1)	78.7(25.7)	1.8(0.5)	82.0(17.5)	114.7(13.7)	64.4(10.8)
3歳	13	21.5(3.6)	156.3(19.8)	85.7(16.5)	59.8(11.1)	63.3(26.0)	1.7(0.4)	79.4(17.7)	108.9(13.2)	61.4(10.2)
4歳	40	20.9(4.2)	164.8(28.6)	92.6(26.6)	62.3(11.7)	64.4(31.2)	1.7(0.4)	88.0(16.0)	110.0(10.3)	60.9(6.3)
5歳	39	19.3(3.1)	162.6(26.3)	86.8(18.6)	67.8(13.3)	66.7(30.3)	1.5(0.4)	83.3(14.9)	105.1(8.8)	59.2(6.5)
6歳	18	19.8(3.8)	164.2(24.7)	91.7(21.7)	65.2(13.3)	63.1(16.8)	1.6(0.5)	75.4(20.0)	107.1(10.9)	57.9(7.7)
7歳以上	26	19.9(1.5)	170.8(33.2)	92.2(27.9)	72.8(13.0)	64.8(21.8)	1.4(0.6)	67.3(17.8)	108.7(9.2)	59.3(5.7)
p for trend	147	p<0.0001		p<0.005	p<0.005	p<0.005	p<0.001	p<0.05	p<0.05	p<0.05

表 1b ARの年齢と12歳時の動脈硬化危険因子との関係(女子)

女子		BMI	TC	LDL-C	HDL-C	TG	AI	ApB	収縮期血圧	拡張期血圧
ARO年齢	n	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
2歳以下	13	23.3(5.9)	177.2(28.3)	100.9(31.2)	63.5(11.0)	77.2(41.5)	1.9(0.8)	96.3(29.7)	113.4(5.3)	64.0(3.5)
3歳	13	21.0(2.2)	174.6(26.0)	100.5(23.7)	64.5(12.2)	59.4(30.7)	1.8(0.8)	85.5(20.3)	107.1(9.9)	61.1(7.3)
4歳	27	20.9(4.2)	161.9(15.8)	86.8(17.0)	65.7(18.0)	63.5(27.6)	1.6(0.6)	88.4(19.1)	105.9(9.2)	61.0(6.7)
5歳	35	20.1(3.2)	175.3(19.5)	96.0(15.2)	68.3(9.9)	71.5(23.5)	1.6(0.4)	82.7(15.6)	106.8(12.9)	64.6(7.1)
6歳	18	19.2(3.1)	174.6(37.2)	97.4(25.5)	68.1(15.1)	63.1(22.6)	1.6(0.4)	78.4(23.3)	107.7(15.2)	59.7(8.2)
7歳以上	18	18.2(1.7)	172.2(27.4)	96.9(21.9)	66.1(11.5)	64.6(34.9)	1.6(0.4)	74.7(17.5)	110.1(12.8)	62.6(5.9)
p for trend	124	p<0.0001					p<0.005	p<0.01		

3) 1 歳 6 か月から 3 歳にかけての BMI の変化と 12 歳時の動脈硬化危険因子の状態

1 歳 6 か月から 3 歳にかけて BMI が増加している群のほうが、1 歳 6 か月から 3 歳にかけて BMI が減少している群に比較して、血圧と動脈硬化指数が 12 歳で高くなるオッズ比は、男児で血圧の場合は 7.6 倍(p<0.01)、女児動脈硬化指数の場合が 6.6 倍(p<0.01)であった (表 2)。

表 2 1歳6か月から3歳にかけてのBMI増減と12歳時に動脈硬化指数と血圧が高値になるオッズ比(相対危険度)

1歳6か月と3歳のBMIの比較	動脈硬化指数高値 2.5以上	血圧高値 収縮期圧125mmHg以上 あるいは 拡張期圧70mmHg以上
男子 1歳6か月BMI>3歳BMI	1	1
男子 1歳6か月BMI<3歳BMI	1.32 [0.25-6.90]	7.6 [1.70-33.9]
女子 1歳6か月BMI>3歳BMI	1	1
女子 1歳6か月BMI<3歳BMI	6.6 [1.23-35.9]	0.55 [0.15-2.08]

4) 1 歳 6 か月から 3 歳にかけての BMI の増減と 12 歳児の肥満度との関係 (図 2)

BMI が 1 歳 6 か月から 3 歳にかけて増加した場合には、減少していた場合に比べて、12 歳時での肥満の出現が高かった。

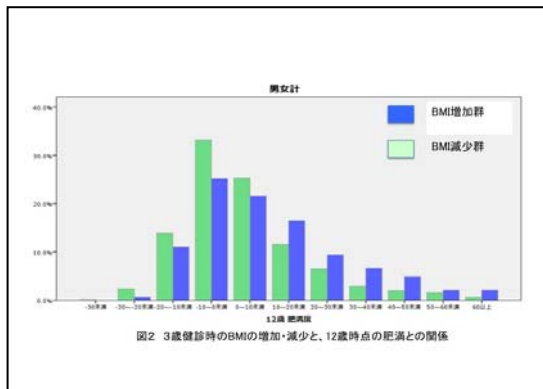


図 2 3歳健診時のBMIの増加・減少と、12歳時点の肥満との関係

5) 乳児期の体重増加と AR の関係

乳児期の前期(出生~4 か月)、中期(4~8 か月)、および後期(8~12 か月)の体重増加(Δg)と AR の起こる年齢との間には相関が認められず(表 3)、乳児期の体重増加は AR には結びつかないと考えられた。

表 3 乳児期(前期・中期・後期)の体重増加(Δg)と adiposity rebound の起こる年齢との関係

男児			女児		
乳児期の体重増加	ARの年齢	相関係数	乳児期の体重増加	ARの年齢	相関係数
出生時~4ヶ月		0.16	出生時~4ヶ月		0.07
		p値 0.1112			p値 0.5128
		人数 104			人数 93
4ヶ月~8ヶ月		0.01	4ヶ月~8ヶ月		0.22
		p値 0.9138			p値 0.0386
		人数 97			人数 88
8ヶ月~1歳		-0.01	8ヶ月~1歳		-0.15
		p値 0.9037			p値 0.1499
		人数 97			人数 93

6) 乳児肥満の長期経過

出生コホートにおいて、生後8ヶ月時にBMIが90パーセンタイル以上の過体重・肥満を12歳まで追跡した結果、12歳でBMIが90パーセンタイル以上の学童はほとんどいなかった。また、乳児期の体重増加の程度と幼児期のARの時期との間には相関が認められないことから、乳児期の体重増加は、将来の肥満につながるARの時期には影響しないと考えられる(図3)。

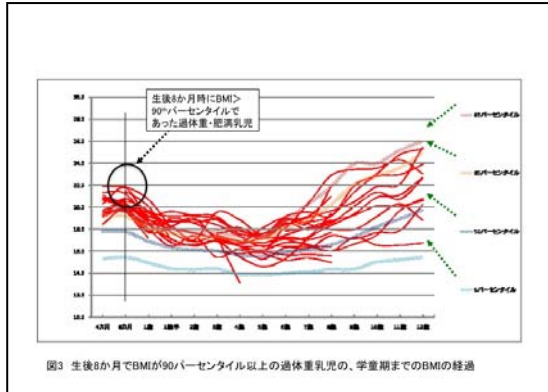


図3 生後8か月でBMIが90パーセンタイル以上の過体重乳児の、学童期までのBMIの経過

7) 生活環境・習慣とARの時期との関連

ARを遅らせる生活環境・生活習慣因子は、兄・姉がいないこと、集団生活をしていること、朝食の欠食がない、睡眠時間が10~11時間であった。ARを早める因子は、油を使った料理をよく食べる、甘い菓子類をよく食べる、睡眠時間が10時間未満あるいは11時間以上であった。予想に反して、外遊び時間、果汁・ジュース類の摂取回数はARの時期に影響を与えていなかった。

8) 初期栄養と肥満と関係

初期栄養法の違いがARに影響するという結果は得られなかった(データ未提示)。しかし、出生から10歳まで同一小児を追跡した結果、母乳栄養児は人工栄養児に比べて、BMI、肥満度、コレステロール、中性脂肪、動脈硬化指数は、有意差はないもののすべて下回っていた。母乳栄養児では学童年齢での高度肥満の発症は認められなかった(表4)。母乳栄養は幼児期以降の肥満や代謝異常の予防効果が期待できると考えられた。

表4 生後5か月までの栄養法と12歳時の肥満出現との関係

生後5か月までの初期栄養法	12歳時の平均肥満度	SD	人数	肥満の頻度	軽度肥満	中等度肥満	高度肥満
母乳	0.8%	14.2	19	10.8%	1	1	0
人工乳	2.7%	18.2	40	12.5%	2	3	1
混合	5.2%	17.4	46	23.9%	6	4	1

9) LDL粒子径の代理マーカー

LDL粒子径との相関の高い脂質パラメーターの上位3つ(すべて $p < 0.001$)は以下のとおりである。

10歳男子では、TG/HDL-C ($r = -0.420$) > ②AI ($r = -0.416$) > ③HDL-C ($r = 0.377$)、10歳女子では、TG/HDL-C ($r = -0.399$) > ②AI ($r = -0.355$) > ③HDL-C ($r = 0.333$)、13歳男子では、HDL-C ($r = 0.418$) > AI ($r = -0.359$) > TG ($r = -0.303$)、13歳女子では、AI ($r = -0.369$) > ②TG/HDL-C ($r = -0.369$) > HDL-C ($r = 0.355$)。

non HDL-Cは、 $-0.139 \sim -0.259$ であった。インスリン抵抗性の指標とれるLDL粒子径を反映する脂質パラメーターとしては、10歳では男女ともTG/HDL-Cが優れ、13歳では動脈硬化指数あるいはHDL-Cが優れていたが、全ての年齢で動脈硬化指数がLDL粒子径の変化を良く反映した。

結語

今回の検討により、乳児期ではなく、幼児期の体組成変化(体脂肪増加)が、学童期の体脂肪蓄積やインスリン抵抗性を基盤とした代謝状態と関係することが明らかとなった。ARの意義が明らかとなり、小児肥満の大部分は幼児期早期に起こるARに伴い始まり、同時にインスリン抵抗性もプログラミングされると考えられた。ARが早く始まらないように生活習慣の改善指導を行うことは、その後の肥満やMetSの予防につながる。また、乳児肥満はARの時期を早めないで、乳児肥満は将来の肥満にはつながりにくい。

本研究の目的であるARに着目した小児肥満症の早期介入の方法としては、(1)3歳健診時のBMIを母子手帳に記録されている1歳6か月時のBMIと比較することにより学童期に肥満や動脈硬化危険因子を持つリスクの高い子どもを抽出し、(2)リスクを持つ幼児に対して生活習慣の点検を行い、(3)さらに、母子手帳の成長曲線を利用して3歳以降の体重増加の経過を観察することにより肥満の進行を防ぐことである。

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15件)

[雑誌論文]

①有阪 治, 小児肥満の問題と対策

-adiposity reboundの観点から, 日本医事新報, 査読無, 2013, 4630号, 78-84

②有阪 治, 小児の食・栄養の問題と対応, 日本医師会雑誌, 査読無, 2013, 査読無, 142巻, 259-262

③有阪 治, 鈴木宏, 乳幼児期の成長パターン

- とメタボリックシンドロームのリスク, 周産期医学, 査読無, 2012, 42 巻, 899-904
- ④ 小山さとみ, 市川 剛, 山崎 弦, 神原亜紀子, 志村直人, 西連地利巳, 有阪 治, 早期 adiposity rebound は 12 歳時における肥満, 動脈硬化形成性の代謝異常出現のリスクとなる, 小児高血圧研究会誌, 査読有, 2012, 9 巻, 63-66
- ⑤ Imataka G, Ichikawa G, Shimura N, Arisaka O, Transient ischaemic attack in a case of a morbidly obese girl associated with metabolic syndrome, Acta Paediatr, 査読有, 2012, 101 巻, e483-484
- ⑥ Arisaka O, Kariya K, Ichikawa G, Fasting non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein particle size, J Pediatr, 査読有, 160 巻, 2012, 531-532
- ⑦ 有阪 治, 子どもの肥満にかかわる最新の話題: 乳幼児の肥満は学童, 思春期肥満につながるのか?—adiposity rebound と肥満との関係, チャイルドヘルス, 査読無, 2011, 1768-1773
- ⑧ Okada T, Ohzeki T, Nakagawa Y, Sugihara S, Arisaka O: Study group of pediatric Obesity and its related metabolism. Impact of leptin and leptin-receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children, Acta Paediatr, 査読有, 2010, 299 巻, 1213-1217
- ⑨ 有阪 治. 低出生体重児の脂質代謝と心血管疾患との関係, 医学のあゆみ, 査読無, 2010, 235 巻, 851-857
- ⑩ 市川 剛, 有阪 治, 西連地利巳, 武藤孝司, 山崎弦, 小山さとみ, 幼児期 adiposity rebound と 12 歳時の肥満・代謝異常との関係—1 歳 6 か月と 3 歳の BMI の比較による将来のリスクの予知. ホルモンと臨床, 査読無, 2009 (2010 年 12 月発刊), 5 巻, 1007-1012

[学会発表] (計 17 件)

- 1) 有阪 治, 教育講演-小児期からの成人肥満予防-adiposity rebound に着目した早期介入について. 第 13 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会, 2012 年 2 月 15 日, 宇都宮市
- 2) 有阪 治, 子どもの肥満を防ぐには—基礎知識と最新情報. 読売新聞社-医療ルネッサンスフォーラム, 2012 年, 10 月 19 日, 青森市
- 3) 有阪 治, 小児肥満症の予防-乳幼児健診からみた問題点と対策, 第 30 回日本肥満治療学会, 2012 年 6 月 29 日, 東京
- 4) 有阪 治, 刈屋 桂, 市川 剛, 小山さとみ, 志村直人, 空腹時採血による小児の脂質値と肥満度・BMI との相関に関する出生コホートにおける検討, 第 46 回日本小児内分泌学会, 2012 年 9 月 29 日, 大阪市

- 5) 有阪 治, 小児期からのメタボリックシンドロームの予防: adiposity rebound に着目した小児肥満の早期介入について, 第 28 回日本医学会総会, 2011 年 4 月 11 日, 東京
- 6) 有阪 治, 小山さとみ, 西連地利巳: 肥満症はいつどのようにして生ずるか—胎児期から小児期発症の要因—Adiposity rebound に影響する初期栄養と 3 歳児の生活習慣—出生コホート調査から, 第 32 回日本肥満学会, 2011 年 9 月 23 日, 淡路島
- 7) 有阪 治, Adiposity rebound と小児生活習慣病. 第 40 回日本小児科学会セミナー, 2010 年 10 月 10 日, 那覇市

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

有阪 治 医療ルネッサンス- 小児肥満

<http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.js?p?id=66790>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有阪 治 (ARISAKA OSAMU)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号: 60151172

(2) 研究分担者 無し

(3) 連携研究者

西連地利巳 (SAIRENCHI TOSHIMI)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 70453404

志村直人 (SHIMURA NAOTO)

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号: 70211290

小山さとみ (KOYAMA SATOMI)

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号: 70364643

山崎 弦 (YAMAZAKI YUZURU)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号: 90566647

市川 剛 (ICHIKAWA GO)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号: 80438712