

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：32203
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2013～2015
 課題番号：25461559
 研究課題名(和文) 小児期の体重増加と肥満・代謝異常との関係を解明する探索的・系統的なコホート研究

 研究課題名(英文) An exploratory/systematic cohort study on the relationship between childhood weight increase and the development of obesity/metabolic syndrome in adolescence

 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

 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：思春期の代謝異常の出現に関与する体重増加の時期が、乳児期・幼児期・学童期のいずれであるかを出生コホートで探索的かつ系統的に解析した。その結果、乳児期ではなく幼児期の体重増加が代謝異常とより関連していた。また、1.5歳から3歳にかけてBMIが増加した場合には、BMIが減少した場合と比べて、12歳でBMIの増加に対するインスリン抵抗性(HOMA-IR)の上昇の程度が大きかった。以上より、代謝異常の予防には、3歳健診時に1歳6か月健診時からBMIが増加している幼児をhigh-risk児として抽出し、3歳以降体重増加が進行しないように、生活習慣の改善指導を行うことが有効であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We performed an exploratory and systematic analysis of a birth cohort to determine which period, i.e., babyhood, childhood, or school age, would be the “critical window,” the period of weight increase most closely related to the development of metabolic syndrome, based on adolescent obesity and insulin resistance. As a result, it was suggested that the weight increase in childhood, not in babyhood, would be closely related to future obesity and metabolic syndrome. In addition, it was estimated that children with an increase of body mass index (BMI) from the ages of 1.5 to 3 years would exhibit a greater increase of insulin resistance (HOMA-IR) for BMI increase at the age of 12 years, compared to those with a decrease of BMI, suggesting a high risk of metabolic syndrome. It was suggested that children who exhibited an increase in BMI at the 3-year medical checkup, compared to that at the 1.5-year checkup, should be selected as high-risk children.

研究分野：小児科、内分泌、代謝、栄養、成長、循環器

キーワード：肥満 BMI adiposity rebound メタボリックシンドローム インスリン抵抗性 出生体重 1歳6か月
 健診 3歳健診

1. 研究開始当初の背景

小児期の肥満、とくに思春期肥満は若年成人での代謝異常や2型糖尿病のリスクを高め、成人期での心血管疾患発症の増加につながることが明らかになっている (Baker JL, et al. N Engl J Med. 2007、Must A, et al. J Pediatr 2012)。最近では、胎児期、出生後早期、乳児期、および幼児期のいずれかの時期の急速な成長 (rapid growth) はインスリン抵抗性をプログラミングすることにより、将来の代謝異常や2型糖尿病の発症リスクを高めると考えられている。すなわち、急速な体重増加にともなう体組成 (脂肪組織と除脂肪組織の構成) の変化が、インスリン抵抗性のプログラミングに関係していると考えられる (Jonathan CK, et al. Proc Nutr Sci 2007、Alligier M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012)。しかし、プログラミング効果が最も強く起こる感受期ともいえる “critical window” がいつなのかについては、まだ見解の一致をみていない。幼児期に起こる BMI (body mass index) の増加である adiposity rebound の時期が早いほど12歳時のBMIが高値になり、脂質異常などの動脈硬化危険因子が出現しやすくなることを、先行研究で明らかにした (有阪治: Adiposity rebound に着目した小児肥満症の早期介入に関する研究. 基盤研究C、課題番号22591136、平成22~24年)。

しかし、出生後早期の体重増加あるいは体重の追いつき現象 (catch-up)、乳児期の過体重と adiposity rebound との関係は不明である。そこで、胎児期の発育 (出生体重に反映される)、乳児期の体重増加、および幼児期の体重増加のいずれの時期が、将来の肥満や代謝異常のリスクに寄与する “critical window” に相当するかを明らかにすることが求められている。とくに、乳児期の過体重や肥満が、将来の肥満やインスリン抵抗性に起因した代謝疾患の発症に関与するかどうかについては、ヒトの生涯の健康増進を考えるうえでも、重要な意味がある。

2. 研究の目的

本研究は、出生から思春期までの成長の期間を網羅的に区分し、探索的・系統的に、小児期の体重あるいはBMIの増加が、どのように肥満や代謝異常に結びつくかを解析し、将来の肥満やインスリン抵抗性を基盤と

する代謝異常のリスクに最も強く寄与する “critical window” が、胎児期、乳児期、幼児期、および学童期のいずれの期間であるかを明らかにし、さらに、その機序を解明することである。

3. 研究の方法

県内に設定した出生コホートで、1994年以降に出生した2,000名の小児の出生時から15歳までの成長 (身体計測値) および血圧、血液検査、家族歴・生活習慣調査の結果を後方視的に追跡し解析するものである。本出生コホートでは、全員が出生時から15歳まで継続的に身体測定 (生後4か月、8か月、12か月、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15歳) を受けており、身長と体重の記録がすでに得られている。また、10歳 (小4) と12歳 (中1) 時には、血圧測定と空腹時採血が実施され、血清脂質値を測定した残りの血液検体は冷凍保存されている。身体測定記録のうち、出生 (0) から就学前6歳 (y) までの期間を、0~4か月 (m)、0~8m、0~1y、0~1.5y、0~2y、…、0~6y、…、4~8m、4~12m、4m~5y、…、4m~4y、…、4m~5y、…、1~1.5y、1~2y、1~3y、…、1~6y、…、2~3y、…、3~4y、…、4~6y、…、5~6y のように36通りの期間に網羅的に分割化し、各期間の体重増加度 (ΔBW) を求め、各期間の ΔBW と、学童期および思春期年齢での体格と各種検査値との関係を検討する。

代謝指標として、血圧や血清脂質とリポ蛋白 (総コレステロール (TC)、LDL-C、HDL-C、トリグリセリド (TG)、アポ蛋白 B) 以外に、血糖、インスリン、25水酸化ビタミン D (25OHD)、および LDL 粒子径を測定した。また、インスリン抵抗性の指標として HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance: $\text{fasting glucose (mmol/l)} \times \text{fasting insulin (mIU/l)} / 22.5$) を求めた。採血は午前中の空腹時に実施した。

4. 研究成果

1) 出生体重と adiposity rebound (AR) の開始時期

出生コホートで出生した427名の出生体重を3単位 [出生体重群 ($\leq 2,980\text{g}$ [最小体重 $1,500\text{g}$] (157人)、出生体重中間群 ($2,980 \sim 3,320\text{g}$ (157人)、出生体重大群 ($\geq 3,320\text{g}$ [最大体重 $4,500\text{g}$] (157人)) に分け、各群のARの開始年齢を求めた。その結果、Kruskal-Wallis 検定で3群間のARの開始年齢に有

意差 ($p < 0.01$) が認められ、出生体重が小さくても大きくても、出生体重中間群に比較して AR が早く開始する傾向にあることが示された (図 1)。[学会発表③]

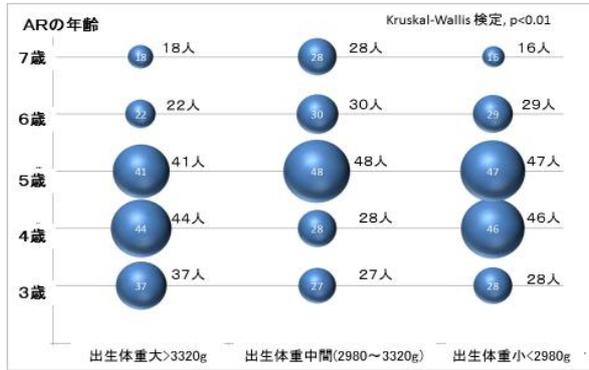


図1 427名の出生体重(3分位:大・中・小)とARの年齢との関係

2) 乳児期の体重増加と adiposity rebound との関係

幼児期の adiposity rebound (乳児期に上昇した BMI が幼児期にいったん低下し、再び上昇する現象) が早期に起こることが、将来の肥満や代謝異常のリスクを上げることは、先行研究 (Adiposity rebound に着目した小児肥満症の早期介入に関する研究課題番号:22591136 平成 21-23 年度成果報告書) ですでに報告した (図 2)。[論文発表⑨]

今回、乳児の過体重・肥満が、将来の肥満や代謝異常のリスクを上げるかどうかを明らかにするために、乳児期の体重増加が AR を早めているかどうかを検討した。その結果、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なかった。したがって、乳児期の体重増加は、将来の肥満や代謝異常と密接な関係がある AR とは関連がないことが示された(表 1)。[論文発表④、⑩]

すなわち、インスリン抵抗性がプログラミングされると考えられる感受期ともいえる“critical window”は乳児期ではないことが推測された。

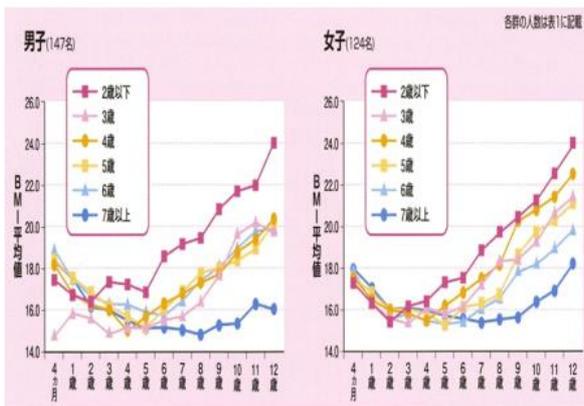


図2 Adiposity reboundの時期と、その後のBMIの経過

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

3) 乳幼児期の体重増加と 10 歳時の肥満度、動脈硬化指数、血圧との関係

出生から 5 歳までの期間を 3 つに区分(出生~1 歳、1~3 歳、3~5 歳)し、各期間の体重増加の程度 (Δg) と、10 歳時の肥満度、動脈硬化指数、収縮期血圧との関係を検討した。肥満度に関しては乳児期ではなく 1 歳以降の体重増加が、動脈硬化指数や血圧は、乳児期の体重増加と関連がなく、幼児期の体重増加と関連のあることが示された (表 2)。

すなわち、インスリン抵抗性がプログラミングされると考えられる感受期ともいえる“critical window”は幼児期にあると推測された。

表2 乳幼児期(3つに区分)の体重増加と10歳時の肥満度、動脈硬化指数、血圧との関係

10歳時のリスクファクター	出生~1歳の体重増加	1歳~3歳の体重増加	3歳~5歳の体重増加
肥満度	$r = 0.277$ ($p < 0.001$)	$r = 0.461$ ($p < 0.001$)	$r = 0.469$ ($p < 0.001$)
動脈硬化指数	$r = 0.05$ ($p = 0.527$)	$r = 0.250$ ($p < 0.005$)	$r = 0.256$ ($p < 0.005$)
収縮期血圧	$r = 0.196$ ($p < 0.05$)	$r = 0.336$ ($p < 0.001$)	$r = 0.263$ ($p < 0.001$)

4) 1.5 歳から 3 歳にかけての BMI の増減が、12 歳時の BMI と HOMA-IR との関係に与える影響

体組成の変化を反映すると考えられる 1.5 歳から 3 歳にかけての BMI 変化 (増加あるいは減少) が、12 歳の時点での BMI の増加の程度に対するインスリン抵抗性の増加度、すなわち BMI とインスリン抵抗性との関係に影響を与えるかを検討した。コホート内小児 (男児 101 名、女児 91 名) で検討した。解析方法として、BMI の対数と HOMA-IR の対数の間の回帰係数を、性別および 1.5 歳~3 歳の BMI 変化 (BMI 上昇) で層別した回帰分析により算出した。従属変数は HOMA-IR の対数で、独立変数は BMI の対数とした。BMI の変化による回帰係数の差異を検討するため、交互作用の項

(BMI の対数×BMI 上昇) を伴った回帰分析も実施した。

その結果、表 3 に示したように、女兒においては、1.5 歳から 3 歳にかけて BMI が増加している女子のほうが、1.5 歳から 3 歳にかけて BMI が低下している女子に比べて、BMI の増加に対する HOMA-IR の増加がより顕著であった。男子でも同様の傾向がみられたが、統計学的に有意差は証明できなかった。BMI が減少すべき時期に BMI が増加することは、将来の肥満や代謝異常のリスクを高めることにつながると思われる。このことから、1.5 歳から 3 歳にかけて BMI が増加した女兒は、中学生 1 年生で肥満すると、インスリン抵抗性がより惹起されやすいというリスクを持つことが明らかとなった (図 3)。[論文発表⑤ 学会発表②]

表 3. Impact of BMI changes from age 1.5 to 3 years on the relationship between HOMA-IR and BMI at 12 years old by gender

Gender	BMI change from 1.5 to 3.0 y	n	Regression coefficient of log (BMI) with log (HOMA-IR) at 12 years old	p-value	p for interaction
Boys	Decrease	74	1.48	<0.001	0.381
	Increase	27	1.99	<0.001	
Girls	Decrease	57	0.47	0.407	0.027
	Increase	34	1.88	<0.001	

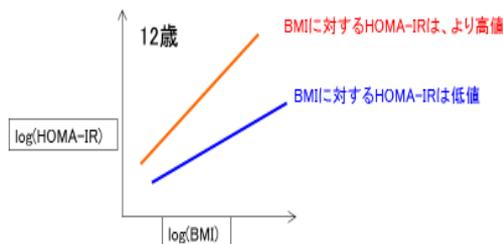
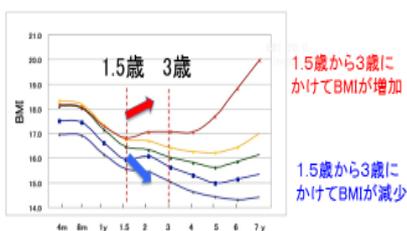


図3 1.5歳から3歳にかけてBMIが増加した場合、12歳時にBMIの増加に対するHOMA-IRの増加度がより大きい

5) 低比重リポ蛋白 (LDL) 粒子径を予想する脂質マーカー

LDL はインスリン抵抗性下で小型化され、小型高密度 LDL (small dense LDL : sdLDL) が形成される。sdLDL

はメタボリックシンドロームなどのインスリン抵抗性と関連する代謝マーカーとされる。1,578 人の学童において LDL 粒子径と脂質値および脂質パラメーターとの関係を検討した (表 4)。sdLDL の出現率は 1.3% であった。LDL 粒子径と脂質パラメーターとの相関は、動脈硬化指数 atherogenic index (AI) [(TC-HDL-C)/HDL-C]、TG/HDL-C、TC/HDL-C は $r=0.35\sim 0.38$ であり、HDL-C 単独でも同程度 ($r=0.37$) であった。予想に反して non-HDL-C との相関性は低かった。Adiposity rebound が 4 歳以下で開始する場合に、12 歳の時点で sdLDL が高頻度出現していた。[論文発表①、⑥]

表 4 LDL粒子径と脂質パラメーターとの相関

パラメーター	男児(820人)	女児(758人)
肥満度	-0.15 p<0.0001	-0.12 p<0.05
BMI	-0.15 p<0.0001	-0.08 p<0.0001
LDL-C	-0.12 p<0.0001	-0.13 p<0.0001
HDL-C	0.37 p<0.0001	0.37 p<0.0001
TG	-0.31 p<0.0001	-0.28 p<0.0001
atherogenic index	-0.35 p<0.0001	-0.38 p<0.0001
TG/HDL-C	-0.37 p<0.0001	-0.36 p<0.0001
TC/HDL-C	-0.35 p<0.0001	-0.38 p<0.0001
HDL-C/LDL-C	0.28 p<0.0001	0.31 p<0.0001
LDL-C/ApoB	-0.03 ns	-0.08 ns
Non-HDL-C	-0.18 p<0.0001	-0.19 p<0.0001

6) 25 水酸化ビタミン D と BMI 動脈硬化危険因子との関係

血清 25OHD 平均濃度は男子が女子より高く、男子では 25OHD と肥満度、BMI との間に有意な負相関が認められ、25OHD が低値であるほど血清脂質は動脈硬化形成性を示した。[論文発表⑧]

7) 小児集団でのインスリン抵抗性の分布

本邦では community based で小児のインスリン抵抗性を検討した報告は見られない。学童集団での HOMA-IR の分布を表 5 A に示した。次に、肥満度 20% 以上を除外した集団での HOMA-IR の分布を表 5 B に示した。肥満予防対策が有効に機能し、小児肥満の発生が抑制された場合には、集団としてのインスリン抵抗性が低下することになり、この集団からの生活習慣病 (non-communicable diseases: NCD) の発生が抑制されることになる。[論文発表②、③、⑪]

表5A HOMA-1Rのパーセンタイル値 (739名)

	5th	10th	50th	90th	95th
小4 男	0.30	0.30	0.80	1.70	1.96
小4 女	0.30	0.40	1.10	2.00	2.62
中1 男	0.50	0.60	1.20	2.60	3.23
中1 女	0.60	0.70	1.20	2.40	3.23

表5B 肥満度20%以上の学童を除いた集団でのHOMA-1Rのパーセンタイル値(644名)

	5th	10th	50th	90th	95th
小4 男	0.30	0.30	0.70	1.41	1.70
小4 女	0.30	0.40	1.00	1.90	2.10
中1 男	0.50	0.50	1.10	2.10	2.47
中1 女	0.60	0.70	1.20	2.20	2.80

表6 1歳6か月から3歳にかけてのBMIの増減と10歳、12歳の肥満度との関係(1,307名)

男子	10歳 肥満度	12歳 肥満度
BMI増加群 (199名)	+15.0%(20.9)	+11.8%(20.1)
BMI減少群 (454名)	+7.0%(17.1)	+4.7%(16.4)

女子	10歳 肥満度	12歳 肥満度
BMI増加群 (271名)	+10.9%(18.1)	+9.0%(19.0)
BMI減少群 (383名)	+4.0%(14.7)	+1.9%(15.6)

※ p<0.001 平均値(標準偏差)

8) 3歳児健康診査を利用したNCDの予防

本研究において、3歳前にBMIが増加した幼児は12歳の時点で、BMIの増加に対するインスリン抵抗性(HOMA-1R)の増加度がより大きいこと、すなわち代謝異常のリスクが高くなることが予想された(図3, 4)。BMIが減少すべき時期にBMIが増加することは、将来の肥満やメタボリックシンドロームのリスクを高めることにつながると考えられる。また、実際、1.5歳から3歳にかけてのBMIが増加した場合には、減少した場合と比べて、10歳、12歳時の肥満度が高い(表6)。

したがって、3歳健診において1.5歳(1歳6か月)健診時よりBMI(カウブ指数)が増加している幼児は、将来の肥満や代謝異常のリスクが高いhigh-risk児と考え、健康的な生活習慣を身につけ、過体重が進行しない介入指導を行うことが望ましいと考えられた。また、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が重要である。

[論文発表③、⑦、⑫ 学会発表①、④]

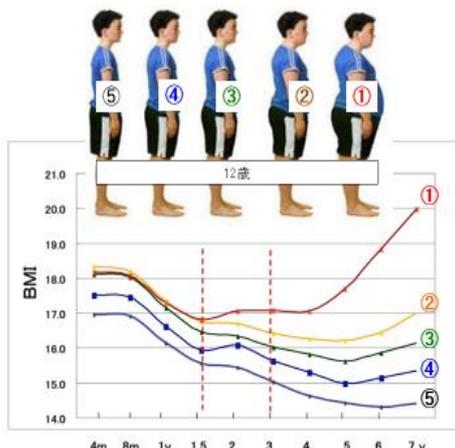


図4 1歳6か月から3歳にかけてBMIが増加すると思春期に動脈硬化危険因子を持つリスクが高い

結語

- 1) 出生体重が大きくても、小さくても、adiposity reboundは早くなる傾向にある。
- 2) 乳児期ではなく、幼児期早期の体重増加が、その後の肥満や動脈硬化危険因子の出現とより強く関連する。
- 3) 1.5歳から3歳にかけてBMIが増加した場合は、減少した場合と比べて、12歳の時点でBMIの増加に対するインスリン抵抗性(HOMA-1R)の増加度がより大きいので、肥満により代謝異常を伴いやすい。
- 4) 学童期以降の肥満や代謝異常を予防するためには、3歳児健診において、1.5歳児健診時からBMIが増加している幼児をhigh-risk児として、過体重が進行しないように健康指導を行うことが有効である。
- 5) 3歳児健診でのこのような対策が、我が国の生活習慣病(NCD)発症の抑制につながることが期待される。

5. 主な発表論文等 [雑誌論文 12件]

- 1) Arisaka O, Ichikawa G, Koyama S, Shimura N, Imataka G, Kurosawa H, Nitta A, Early adiposity rebound and small dense low-density lipoprotein in childhood obesity, *J Obest Weight Loss Ther*, 査読有, 2016, 6(1) <http://dx.doi.org/10.4172/2165-7904.1000301>, Accessed May 3 2016
- 2) 有阪治, 乳幼児肥満の問題点と対応, *日本小児科学会雑誌*, 査読有, 2016;120巻:547-559
- 3) 有阪治, ライフステージにおける小児肥満. 肥満研究, 査読無, 2016, 22巻, 6-16
- 4) Koyama S, Sairenchi T, Shimura N, Arisaka O, Association between timing of adiposity

rebound and body weight gain during infancy. J Pediatr, 査読有, 2015, 166巻, 309-312, doi:10.1016/j.jpeds.2014.10.003

5) Arisaka O, Ichikawa G, Koyama S, Sairenchi T. Increase in BMI from 1.5 to 3 years of age is a risk for cardiometabolic disease, Jacobs J Obest, 査読有, 2015, 6(1) <http://obesity.jacobspublishers.com/index.php/articles-obesity/article-in-press-obesity>, Accessed May 3 2016

6) Watabe Y, Arisaka O, Miyake N, Ichikawa G, Koyama S, Shimura N. Estimation of LDL particle size using lipid indices: A population-based study of 1,578 schoolchildren, Metab Syndr Relat Disord, 査読有, 2015, 13巻, 465-469, doi:10.1089/met.2015.0054

7) Arisaka O, Ichikawa G, Koyama S, Shimura N. Anthropometric indices and metabolic comorbidities. J Pediatr, 査読有, 2015, 16巻:1548-1549. doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.005

8) 有阪治: 小児のビタミンD・カルシウム欠乏の要因・診断・対応. 日本臨床栄養学会雑誌2015: 37(1):8-20.

9) Koyama S, Ichikawa G, Kojima M, Shimura N, Sairenchi T, Arisaka O, Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome, Pediatrics, 査読有, 2014, 133:e114-119, doi:10.1016/j.jpeds.2014.02.050

10) Arisaka O, Koyama S, Ichikawa G, Kariya K, Yoshida A, Shimura N. Pediatric obesity and adult metabolic syndrome, J Pediatr, 査読有, 2014, 164巻, 1502-1503, doi:10.1542/peds.2013-0966

11) 有阪治, 刈屋桂, 子どもの生活習慣病, その疫学. 成人病と生活習慣病, 査読無, 2014, 44巻, 15-19

12) 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, 第4630号, 78-84

[学会発表] (計4件)

1) 有阪治, 乳幼児肥満の経過と対応-コホート調査結果から, 第36回日本肥満学会, 名古屋, 2015年10月3日

2) 有阪治, 教育セミナー-アディポシティリバウンドと生活習慣病-どのように小児肥満を予防するか, 第117回日本小児科学会, 名古屋市, 2014年4月10日

3) 市川剛, 西連地利巳, 小山さとみ, 有阪治, 出生体重とアディポシティリバウンド開始年齢との関係, 第48回日本小児内分泌学会, 浜松市, 2014年9月25日

4) 市川剛, 有阪治, 3歳健診での肥満ハイリスク群への介入の試み, 第36回日本臨床栄養学会, 東京, 2014年10月5日

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 (SHIMIRA 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

市川 剛 (ICHIKAWA GO)
獨協医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80438712