

令和 2 年 9 月 17 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16291

研究課題名（和文）科学的根拠に基づく小児肥満の指標のカットオフ値の探索

研究課題名（英文）Investigation of cut-off value for pediatric obesity index based on evidence

研究代表者

大久保 祐輔 (Okubo, Yusuke)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・社会医学研究部・リサーチアソシエイト

研究者番号：10795991

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：小児における肥満が急性疾患に与える影響と、肥満のカットオフ値について研究を、日米のデータベースを用いて行いました。  
まず、小児肥満が急性疾患に与える影響ですが、小児肥満は気管支喘息発作、急性下気道炎、RSウイルス感染症やインフルエンザ感染症、尿路感染症など、小児においてコモンな疾患の重症化、入院日数や医療コスト、再入院のリスクなどと関連しているのが分かりました。  
肥満の指標としては、WHOの提唱する指標を用いましたが、この指標のカットオフ値は、日本の小児の肥満の指標として使用しても、上述のアウトカムとよく相関していました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児の肥満において、乳幼児期から急性疾患に影響を示している。これは、乳幼児期においても、肥満は公衆衛生上の問題となりえ、さらに予防することで、感染症の重症化や再入院率を下げる等の効果が示唆される内容であった。

また、日本は肥満の指標として、ローレル指数、カウプ指数、肥満度などを使用してきたが、WHOの推奨する weight-for-length/heightを用いた場合、重症化の予測としては優れていた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the impacts of pediatric obesity on acute infectious illness among children hospitalized with asthma, acute lower respiratory infection, urinary tract infection, and influenza pneumonia. We observed pediatric obesity had effects on elevated risk of illness severity, increased healthcare costs and duration of hospitalization, and elevated rates of repeated admission.

For this study, we utilized obesity index referred to WHO definition, but it predicted these risk factors well.

研究分野：小児科・疫学

キーワード：小児肥満 疫学 感染症

課題番号: 17K16291

研究課題名: 科学的根拠に基づく小児肥満の指標のカットオフ値の探索

## 1. 研究開始当初の背景

### 1-1. 小児肥満は急性期疾患の重症化と関連している可能性がある

世界の小児肥満は 4200 万人と推測され、先進国のみでなく発展途上国でも著しく増加している。このため、世界保健機関 (WHO) は肥満を「21 世紀の最も重要な公衆衛生上の問題の 1 つ」と勧告している。日本では、太り気味・肥満とされる小児の割合は 1980 年代の 6% 台から 1995 年には男児が 10% 前後、女児は 8.5% 前後に上昇し、現在までの 20 年以上にわたり低下する兆しを認めていない。

アメリカにおける小児肥満はさらに深刻である。1980 年代に 8% 台であった小児肥満の割合は 2010 年代には 20% にまで上昇し、現在も増加傾向にある。

小児肥満は小児期のみ限定された問題ではなく、慢性的に生涯にわたり健康に悪影響を及ぼす。小児肥満の約 70% が成人肥満となり、高血圧・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病を合併する可能性が高まる。さらに、小児肥満は将来の心血管イベントのリスクを上げると報告されている。

近年、小児肥満が急性期疾患に与える影響が注目されつつあり、単施設レベルの報告は徐々に増加している。例えば、小児肥満は尿路感染症の発症リスクを上昇させ[1]、RS ウイルス感染の重症化の危険因子となる[2]、と報告されている。大規模な観察研究も散見されており、小児肥満は急性虫垂炎や精神疾患で緊急入院した患者の医療コストが上昇する、と米国で報告されている[3]。申請者は、専門家でも議論が大きく分かれていた小児肥満が喘息入院患者に与える影響に着目し、米国の大規模データを用いて解析した。そして、小児肥満によって喘息発作の重症化のリスクが上がり、入院日数は延長し、さらに医療コストが上昇する、と報告した[4]。

現在のところ、小児肥満が急性疾患に与える影響は単施設レベルの小規模な報告が大半であり、エビデンスレベルは低い。さらに、これら先行研究は欧米で行われたものがほとんどで、小児肥満の定義が人種により異なる可能性を考慮すると、アジア人への一般化可能性は慎重に検討すべきである。日本を含むアジア圏での大規模研究が望ましいが、現時点ではほとんど行われていない。

### 1-2. 小児肥満の定義について統一された見解がない

肥満とは“身体に脂肪組織が過剰に蓄積した状態”である。医学的には、肥満を“治療的介入を要する状態”、過体重は“医学的評価を要する状態”と規定されている。

小児肥満を適切に診断・介入することは重要であるが、CDC, WHO, 日本小児内分泌学会はそれぞれ異なる定義を提唱しており、しばしば臨床医の間でも混乱を招いている。

臨床的なアウトカムという科学的根拠に基づいて、日本の小児肥満において WHO の指標

の妥当性を検討し、カットオフ値を探索し提言する必要がある。

[参考文献]

1. Clin Pediatr 2016; 55: 952-956.
2. Allergol Int. 2011; 60: 305-308.
3. Obesity (Silver Spring), 2007; 15: 1895-1901.
4. JACI Pract. 2016.
5. Lancet. 2004; 363: 157-63.
6. Diabetes Care 2015; 38: 150-8.

## 2 . 研究の目的

小児肥満の定義が定まらない理由として、臨床的なアウトカムという科学的根拠に基づき、小児肥満の定義の検討が十分になされていない点が挙げられる。

そこで、申請者は、小児期に頻度の高い急性期疾患 [気管支喘息、気道感染症（肺炎/気管支炎）など]を対象として、WHOが推奨する小児肥満の指標・カットオフ値を用いて、小児肥満が入院後アウトカム（重症化や再入院のリスクなど）に与える影響を検討する。

## 3 . 研究の方法

### 3-1. 方法の概要

解析には、日米それぞれの大規模情報データベースを使用することで、強固なエビデンスに基づく小児肥満の指標とカットオフ値を提言する。本研究は、アメリカの大規模データベース（KIDやNHANES）および日本のデータベース（DPCデータベース）を使用し、小児肥満が急性期疾患に与える影響を定量化し、臨床的に妥当な小児肥満の指標のカットオフ値の探索を行う。

### 3-2. データベース

KID (Kids Inpatient Database)には全米4000 以上の急性期病院から年間300 万人以上の小児入院患者のデータが収録されている。申請者は既にKID を合計6 年分(合計1800 万人以上の入院患者データ)を取得しており、日本においても使用可能である。KID に収録されている0～18 歳の患者を対象とし、ICD-9 code を用いてデータを抽出する。

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)は、全米で2年に1度行われる全国調査である。米国全国健康・栄養調査を用いて、小児の肥満と関連しそうな因子、あるいは関連性が指摘されていた因子の妥当性の評価を行う。

DPC(Diagnosis Procedure Combination)データベースには、2011 年から年間約700 万人の成人・小児を含む退院記録が含まれている。一般社団法人診断群分類研究支援機構が所有するDPCデータは1000 以上の急性期病院からDPC 情報を収集しており、日本の入院症例の約半数のデータが収録されている。DPC データベースに収録されているICD-10 code を用いて対象疾患で入院した0～18 歳の患者情報を抽出する。

### 3-3. 統計学的手法

統計学的手法は、ロジスティック回帰分析を基本とし、交絡因子を対処しながらの検討となる。さらに、KID や NHANES では、全米規模の推定を行うため、サンプリング確率をもと

にした逆確率重み付け ( sampling weight ) を用いて解析をする。さらに、肥満の指標は連続変数であり妥当なカットオフ値を模索するため、restricted cubic spline model を使用する。

## 4 . 研究成果

### 4-1. 概要 : アクセプトされた論文について

最終的に 8 本の査読付き医学英語論文が出版された。内訳として、DPC データベースを使用した研究は 3 本、KID を使用した研究は 4 本、NHANES を使用した研究は 1 本であった。各論文は 4-2 ~ 4 において雑誌名および PMID を付して解説する。

### 4-2. DPC データベースを使用した研究

DPC データベースを用いて、小児の喘息・インフルエンザ感染症・RS ウイルス感染症で入院となった症例を対象に、肥満が重症化や再入院に与える影響を推定した。

小児肥満が喘息の入院患者に与える影響を、3 ~ 15 歳を対象に行なった。気管支喘息は慢性的な気道の炎症があるため、繰り返し入院することがあり。これをアウトカムとして関連性を推定した。結果は、喘息入院患者において、肥満は 30 日以内の再入院のリスクが上昇していることが判明したオッズ比 1.26 [95%CI, 1.03 ~ 1.54] )。さらに、WHO の肥満の指標を用いると、このカットオフ値は 91 percentile であった ( Okubo, et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 763-7 [PMID: 29044803] )。

インフルエンザウイルスへの感染症と小児肥満の関連性は、18 歳未満の生来健康な小児を対象として行なった。入院患者が対象であり、研究結果を解釈しやすくする目的で、インフルエンザ気管支炎・肺炎のみにターゲットを絞った。結果は、小児肥満とインフルエンザ感染症の重症化は関連を認めなかったが、るいそうと再入院に関しては関連性を認めた ( オッズ比 1.68 [95%CI, 1.28 ~ 2.18] )。また、この関連性を背景としたカットオフ値は 17 percentile であった ( Okubo, et al. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53: 218-23. [PMID: 29265591] )。

RS ウイルス感染症と肥満の関連性については、1 歳未満の生来健康な小児を対象に行なった。WHO の weight-for-length という指標をもとに解析を行なったが、乳児の肥満や過体重は集中治療を要する重症化と関連していた ( オッズ比 1.35 [95%CI, 1.18 ~ 1.82] )。さらに、restricted cubic spline model を使用したところ、98 percentile を超える肥満から統計学的な有意差が生じており、乳幼児においては 1 つのカットオフ値と考えられる ( Okubo, et al. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53: 461-6. [PMID: 29359458] )。

### 4-3. KID を使用した研究

小児の肥満が急性下気道感染症に与える影響を KID を使用して推定した。使用したデータベースは、2003 ~ 2012 年である。2 ~ 20 歳の小児を対象にしたところ、肥満は人工呼吸器の使用、敗血症や菌血症といった重篤な合併症と関連していることが判明した ( Okubo, et al. *Clin Respir J.* 2018; 12: 1479-84. [PMID: 28842971] )。

2012 年の KID を使用して、小児肥満と尿路感染症の重症化のリスクを比較した。この研究結果によると、肥満のある小児は入院後の高血圧のリスクが 4.4 倍高く、急性腎障害のリスクは 1.64 倍高い傾向にあるのが判明した ( Okubo, et al. J Pediatr Urol. 2017; 13: 455.e1-5 [PMID: 28579134] )。

2003 ~ 2012 年の KID を利用して、鎌状赤血球症のある小児において、肥満が重症化に与える影響を推定したところ、オッズ比が上昇しているのが判明した ( オッズ比 3.35 [95%CI, 1.94 ~ 5.78] )( Takahashi, Okubo, et al. Pediatr Crit Care Med. 2018; 19: 801-9 [PMID: 29923940] )。一方で、vaso-occlusive crisis に関しては関連性を認めなかった( Takahashi, Okubo, et al. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65. [PMID: 29134776] )。

#### 4-4. NHANES を使用した研究

かつて Bisphenol A (BPA)の過剰摂取は小児や成人の肥満の危険因子とみられ多くの報告があり、FDA なども加工食品に含有しないように推奨もされていた。しかし、BPA と肥満の関連性を研究した報告は 2005 ~ 2010 年代のものが多く、それ以降は妥当性が評価されていないため、本研究を行なった。6 ~ 19 歳の小児において、BPA と肥満の関連性は 2003 ~ 2008 年においては認められたが、2009 ~ 2014 年では認められなかった。このように BPA と肥満の因果関係は不明確で、過去の報告が selective reporting ( 選択された報告 ) であった可能性もあり得ると考えた(Okubo, et al. Pediatr Obes. 2019 Dec; 14 (12): e12566 [PMID: 31364316])。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 9件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okubo Yusuke, Morisaki Naho, Michihata Nobuaki, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo	4. 巻 53
2. 論文標題 Dose-dependent relationships between weight status and clinical outcomes among infants hospitalized with respiratory syncytial virus infections	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Pulmonology	6. 最初と最後の頁 461 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ppul.23949	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 該当する
1. 著者名 Yusuke Okubo	4. 巻 13
2. 論文標題 The impact of obesity on pediatric inpatients with urinary tract infections in the United States.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pediatr Urol.	6. 最初と最後の頁 455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpurol.2017.03.038.	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 該当する
1. 著者名 Okubo Yusuke, Nochioka Kotaro, Testa Marcia A.	4. 巻 12
2. 論文標題 The impact of pediatric obesity on hospitalized children with lower respiratory tract infections in the United States	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Clinical Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 1479 ~ 1484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/crj.12694	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 該当する
1. 著者名 Okubo Yusuke, Michihata Nobuaki, Yoshida Koichi, Morisaki Naho, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo	4. 巻 28
2. 論文標題 Impact of pediatric obesity on acute asthma exacerbation in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 763 ~ 767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pai.12801	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 該当する

1. 著者名 Okubo Yusuke, Michihata Nobuaki, Uda Kazuhiro, Morisaki Naho, Miyairi Isao, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo	4. 巻 53
2. 論文標題 Dose-response relationship between weight status and clinical outcomes in pediatric influenza-related respiratory infections	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Pulmonology	6. 最初と最後の頁 218 ~ 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ppul.23927	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 該当する

1. 著者名 Okubo Yusuke, Morisaki Naho, Michihata Nobuaki, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo	4. 巻 53
2. 論文標題 Dose-dependent relationships between weight status and clinical outcomes among infants hospitalized with respiratory syncytial virus infections	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Pulmonology	6. 最初と最後の頁 461 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ppul.23949	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 該当する

1. 著者名 Okubo Yusuke, Handa Atsuhiko, Belin Thomas	4. 巻 14
2. 論文標題 Serial cross sectional study for the association between urinary bisphenol A and paediatric obesity: Recent updates using NHANES 2003 2014	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Obesity	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijpo.12566	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Takuto, Okubo Yusuke, Pereda Maria A., Handa Atsuhiko, Miller Scott	4. 巻 19
2. 論文標題 Factors Associated With Mechanical Ventilation Use in Children With Sickle Cell Disease and Acute Chest Syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 801 ~ 809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PCC.0000000000001643	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Takuto, Okubo Yusuke, Handa Atsuhiko	4. 巻 65
2. 論文標題 Acute chest syndrome among children hospitalized with vaso-occlusive crisis: A nationwide study in the United States	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 e26885 ~ e26885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.26885	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----