

〈特集：小児の生活習慣病〉

学童期の生活習慣病の現状 —脂質異常症、肥満、メタボリックシンドロームについて—

太田 孝男

Lifestyle-related diseases in Okinawa school children -Dyslipidemia, Obesity and metabolic syndrome-

Takao Ohta

Summary Cardiovascular disease (CVD) risk factors are associated with weight status and/or insulin resistance. However, these associations are not fully understood in schoolchildren. In the present study, we investigated the relationship between CVD risk factors and weight status, and the effect of insulin resistance (IR) on these associations in schoolchildren who underwent screening for lifestyle-related disease in Okinawa. Body mass index z-score (BMIz) was employed as an index of weight status. Children with II b and IV hyperlipidemia had significantly higher IR than those with normolipidemia and II a, even after correcting for BMIz. BMIz were linearly associated with relative risks having adverse levels of all factors, except for glucose and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in boys, and excluding glucose, LDL-C and adiponectin in girls. These associations were weakened after adjustment for IR, but still significant in cases of blood pressure, uric acid and CRP in boys and diastolic blood pressure, high-density lipoprotein cholesterol, uric acid and CRP in girls. To prevent future development of CVD, it might be quite important for schoolchildren to maintain BMIz within the normal range.

Key words: Body mass index z-score, Cardiovascular disease risk factors, Lifestyle-related diseases, Dyslipidemia, Insulin resistance

I. はじめに

長寿県として世界的に知られていた沖縄県は平成12年度以降、男性の平均寿命は全国中位に低下し、長寿県とは言えない状況になっている。その原因として、本土より急速に進んだ生活様

式と食習慣の欧米化に伴う生活習慣病の蔓延が上げられ、特に成人肥満の頻度は男性で46.9%、女性で26.1%と全国1位の肥満県になっている。最近話題になっているメタボリックシンドロームの頻度も40歳以上の男性で32%と全国平均の25%を上回っている。この影響は沖縄のこども

琉球大学大学院医学研究科育成医学講座
〒903-0125 沖縄県中頭郡西原町字上原207

Department of Child Health and Welfare (Pediatrics),
Faculty of Medicine, University of the Ryukyus,
207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-0125, Japan

達にも現れており、那覇市の学童生活習慣病健診データでは小学校4年生での肥満児童の割合は13~15%と全国平均10%を超える状況にある。

本稿では学童期の生活習慣病の問題点について特に脂質異常症と肥満を中心に述べていく。

II. 学童期の脂質異常症

こどもの脂質異常症は原発性の頻度が高いことが特徴であり、私たちの調査研究では高コレステロール血症幼児の14%が家族性高コレステロール血症 (FH) であった¹⁾。しかし、学童期になると生活習慣病としての脂質異常症が増加してくる。学童の脂質異常症の判定には日本人学童数万人のデータに基づいた表1の値を使用している²⁾。那覇市で行っている生活習慣病健診の結果では、脂質異常症の頻度は表2のよう

であった。肥満学童と非肥満学童に分けて検討すると、高中性脂肪 (TG) 血症、タイプではIIb型及びIV型高脂血症が肥満児で多くなっていた (表3、4)。高TG血症はメタボリックシンドロームの診断基準に含まれることから、私達は高TG血症と糖代謝の関連について調べてみた。糖代謝関連の検査としては空腹時血糖、インスリンを測定し、インスリン抵抗性 (HOMA-R) を計算で求めた。脂質関連ではLDL-C、TGに加えHDL-C及びLDL粒子サイズを測定した³⁾。その結果、男女共にTGが増加するIIb型 (TG、LDL-C共に増加する) 及びIV型 (TGのみ増加する) 高脂血症児ではIIa高脂血症児や正常児に比べ、インスリン値及びHOMA-Rが非常に高くなっていた。しかし、高血糖を示す児は認められなかった (表2)。これは、IIb及びIV型高脂血症の学童ではインスリン抵抗性が高く、インスリン感受性が低下していることを意味している。さらに、IIb型及びIV型高脂血症児ではLDL粒子サイズは小さかった。表には示していないが、HDL-Cも有意に低値を示していた。表3に示すように肥満学童でこの傾向は顕著であった。しかし、IIb型高脂血症では肥満、非肥満に拘らず同様な傾向を示していた (表4)。このような脂質、リポ蛋白の特徴は家族性複合型高脂血症 (FCHL) (表5) 及びメタボリックシンドロームで報告されている成人のパターン類似していた。FCHLとメタボリックシンドロームの合併は虚血性心疾患の頻度を飛躍的に増強させるため、成人では確実に両疾患を鑑別することが大切である⁴⁾。私達の研究結果から学童に於いても成人同様にメタボリックシンドロームと診断する際にはFCHLの鑑別を充分行う必要がある

表1 学童の要指導・治療脂質異常症の基準値及び頻度

総コレステロール (mg/dl)		
要指導	190-219	15.8%
要治療	>220	3.8%
LDL-コレステロール (mg/dl)		
要指導	110-139	20.6%
要治療	>140	4.5%
トリグリセリド (mg/dl)		
要治療	>140	6.5%
HDL-コレステロール (mg/dl)		
低HDL血症	<40	4.8%

表2 学童の高脂血症型と糖代謝

	Normal	II a	II b	IV
Number (%)	688 (73.3)	154 (16.4)	32 (3.4)	65 (6.9)
LDL-size	27.1 ± 0.0	27.1 ± 0.1	26.2 ± 0.9 ^d	26.4 ± 0.1 ^d
BMI	19.0 ± 0.2	20.8 ± 0.3 ^d	23.6 ± 0.5 ^d	23.0 ± 0.5 ^d
ApoB	67 ± 1	96 ± 1 ^d	110 ± 3 ^d	81 ± 1 ^d
ApoB/LDL-C	0.73 ± 0.00	0.68 ± 0.00	0.80 ± 0.02	1.34 ± 0.48 ^d
Glucose	87 ± 0	89 ± 1	93 ± 1 ^d	89 ± 1
Insulin	8.1 ± 0.3	11.0 ± 0.8 ^c	20.3 ± 2.0 ^d	18.0 ± 1.8 ^d
HOMA-R	1.8 ± 0.1	2.5 ± 0.2 ^d	4.6 ± 0.5 ^d	4.0 ± 0.4 ^d

BMI: Body Mass Index. Values are mean ± SEM.

^a; p<0.05, ^b; p<0.01, ^c; p<0.001, ^d; p<0.0001

表3 肥満学童の高脂血症型と糖代謝

	Normal	II a	II b	IV
Number (%)	227 (59.1)	84 (21.8)	28 (7.2)	46 (11.9)
LDL-size	26.6 ± 0.1	26.7 ± 0.1	26.2 ± 0.2 ^d	26.1 ± 0.1 ^d
BMI	24.0 ± 0.2	24.0 ± 0.2	24.3 ± 0.4	24.8 ± 0.4 ^a
ApoB	69 ± 1	97 ± 2 ^d	111 ± 3 ^d	84 ± 2 ^d
ApoB/LDL-C	0.73 ± 0.01	0.68 ± 0.01	0.80 ± 0.02	1.57 ± 0.68 ^c
Glucose	91 ± 0	92 ± 1	93 ± 1	89 ± 1
Insulin	14.6 ± 0.6	16.2 ± 1.1	22.3 ± 2.2 ^d	22.2 ± 2.2 ^d
HOMA-R	3.3 ± 0.1	3.7 ± 0.3	5.1 ± 0.5 ^d	5.0 ± 0.5 ^d

BMI: Body Mass Index. Values are mean ± SEM.

^a; p<0.05, ^b; p<0.01, ^c; p<0.001, ^d; p<0.0001

表4 非肥満学童の高脂血症型と糖代謝

	Normal	II a	II b	IV
Number (%)	461 (83.2)	70 (12.6)	4 (0.7)	19 (3.4)
LDL-size	27.4 ± 0.0	27.5 ± 0.1	26.4 ± 0.4 ^a	27.2 ± 0.2
BMI	16.6 ± 0.1	16.8 ± 0.3	18.2 ± 0.7	18.4 ± 0.5 ^d
ApoB	66 ± 1	96 ± 1 ^d	107 ± 7 ^d	73 ± 2 ^c
ApoB/LDL-C	0.72 ± 0.00	0.69 ± 0.01 ^d	0.80 ± 0.04 ^c	0.78 ± 0.02 ^d
Glucose	85 ± 0	84 ± 1	93 ± 1 ^a	87 ± 1
Insulin	4.7 ± 0.2	4.4 ± 0.4	7.0 ± 2.1	7.1 ± 1.3 ^b
HOMA-R	1.0 ± 0.0	0.9 ± 0.1	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.3 ^a

BMI: Body Mass Index. Values are mean ± SEM.

^a; p<0.05, ^b; p<0.01, ^c; p<0.001, ^d; p<0.0001

表5 家族性複合型高脂血症 (FCHL) の診断基準 (原発性高脂血症に関する調査研究班)

1. II b 型を基準とするが、II a、IV 型の表現型もとり得る。
2. アポ蛋白B/LDL-C>1.0 または small dense LDL (LDL size<25.5 nm) の存在を証明する。
3. 家族性高コレステロール血症や糖尿病など二次性高脂血症を除く。
4. 第一度近親者に II b、II a、IV 型のいずれかの表現型の高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも 1 名に II b または II a 型が存在する。
1)~4) のすべてを満たせば確診とするが、1)~3) のみでも日常診療における簡易診断基準として差し支えない。

表6 肥満小児のLDL粒子サイズ

非肥満男児 (n=159)	27.12 ± 0.07 (nm)	P<0.0001
肥満男児 (n=157)	26.36 ± 0.08 (nm)	
非肥満女児 (n=187)	27.41 ± 0.07 (nm)	P<0.0001
肥満女児 (n= 83)	26.51 ± 0.10 (nm)	

と思われた。特に、沖縄の学童は肥満になった場合、メタボリックシンドロームと診断される可能性が高いことから慎重な対応が必要である。高LDL-C血症に関しては、表3、4に示したよ

うにII a型高脂血症は肥満学童で増加していた (LDL-C>120 mg/dL)。しかし、要治療域 (LDL-C>140 mg/dL) の値をとる学童の数は肥満、非肥満で違いは認めなかった。このことか

ら、LDL-Cは肥満で上昇するが、要治療域まで高くなるには肥満以外の要因（遺伝）が関与している可能性が高い。従って、学童期の高LDL-C血症ではFHやFCHLの可能性を明確にするためにも家族解析が必要だと思われた。LDLの質的な違いについてもLDL粒子サイズで検討しているが、LDL粒子サイズは表6に示す様に肥満児で有意に小粒子化していた。LDL-Cと異なり、小粒子LDL（直径<25.5 nm）の出現頻度は肥満男児で19.5%、女児で12.8%であり。非肥満男児の4.3%、女児の2.2%に比べ有意に増加が認められた。またLDL粒子の小粒子化には体重と共にインスリン抵抗性が大きく関与していた⁹⁾。成人糖尿病患者と同様に肥満児でもLDL-Cが上昇

していなくてもLDLの質的な以上が認められる可能性が高いので、LDL粒子サイズのマーカーになるアポB/LDL-C比を見ていくことも肥満児の脂質管理のためには必要だと思われる。

Ⅲ. 学童期の肥満と合併症

最近こどものメタボリックシンドロームの診断基準が発表された様に、こどもの肥満でも成人肥満と同様にインスリン抵抗性、脂質異常症、高血圧を合併するケースが多い。特に、学童期になるとその傾向が強くなるようである。学童肥満とその合併症の関連を明確にするため、私達は肥満児に認められる種々の動脈硬化性心疾患

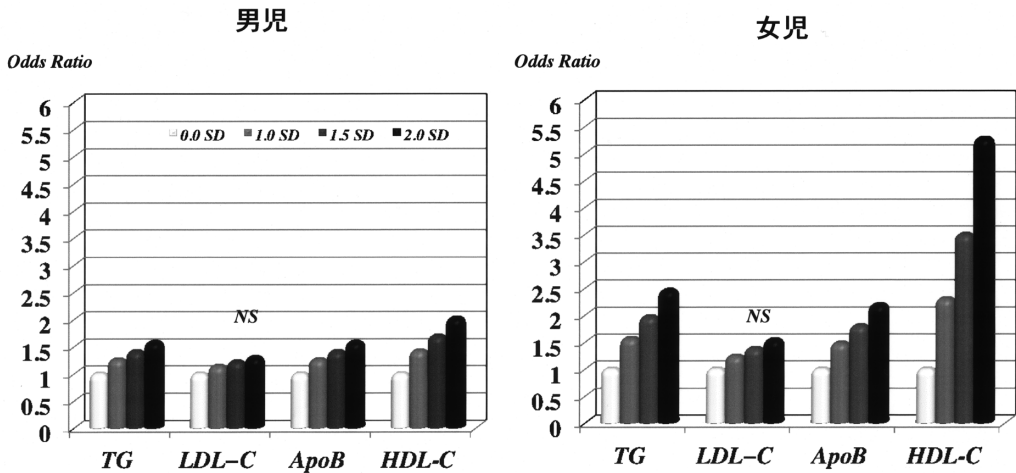


図1 学童期のBMIZと脂質異常の関係 (NS: not significant)

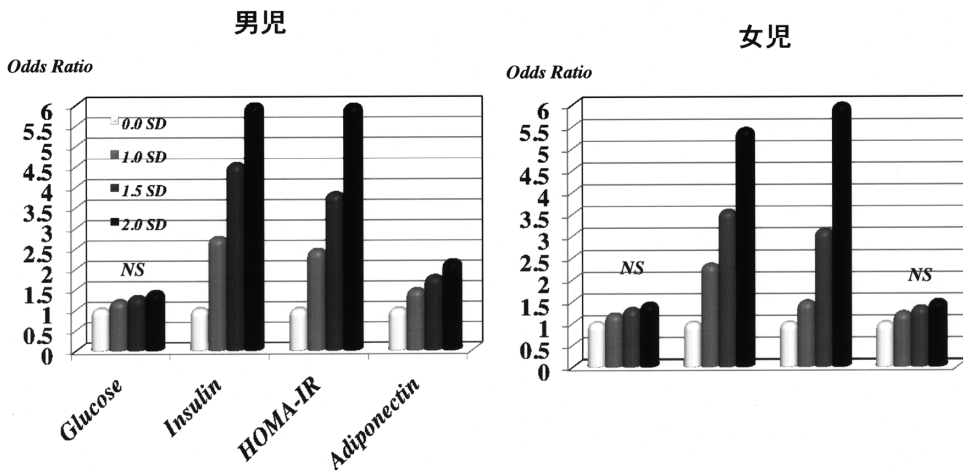


図2 学童期のBMIZと耐糖能異常の関係 (NS: not significant、女児の項目は男児と同様)

危険因子（収縮期血圧SBP、拡張期血圧DBP、LDL-C、apoB、TG、HDL-C、グルコース、インシュリン、HOMA-R、尿酸、アディポネクチン、高感度CRP）とBody Mass Index Z-score (BMIZ) の関連を検討した。その結果、血糖を除く全ての項目はBMIZと有意な相関を示した。特にインシュリンとHOMA-RはBMIZと最も強い相関を示した ($r=0.561\sim 0.568, p<0.001$)。そこで、測定項目が90パーセンタイル以上或は10パーセンタイル以下（アディポネクチン、HDL-C）を呈する（異常高値 or 異常低値）危険度とBMIZの関係を調べた。図1に示す様に、脂質異常との関連では、LDL-Cの異常高値とBMIZとに相関は認められなかった。TG、apoB、

HDL-Cの異常値はBMIZの増加に伴いオッズ比が男女共に有意差を持って増加した。血糖、インシュリン、HOMA-R、アディポネクチンとBMIZの関連は図2に示す様に血糖値と女兒のアディポネクチンを除いて、有意な相関が認められた。インシュリン、HOMA-RのBMIZの増加に伴うオッズ比の増加は顕著であった。図3には血圧、高感度CRP、尿酸とBMIZの関連を示した。女兒の収縮期血圧以外では有意な相関を認めた。次にHOMA-Rで補正後の各種指標とBMIZの相関を検討した。図4に示す様に男児では血圧、尿酸、高感度CRP、女兒では尿酸、HDL-C、高感度CRP、拡張期血圧の異常値がインスリン抵抗性補正後もBMIZと有意な相関を示してい

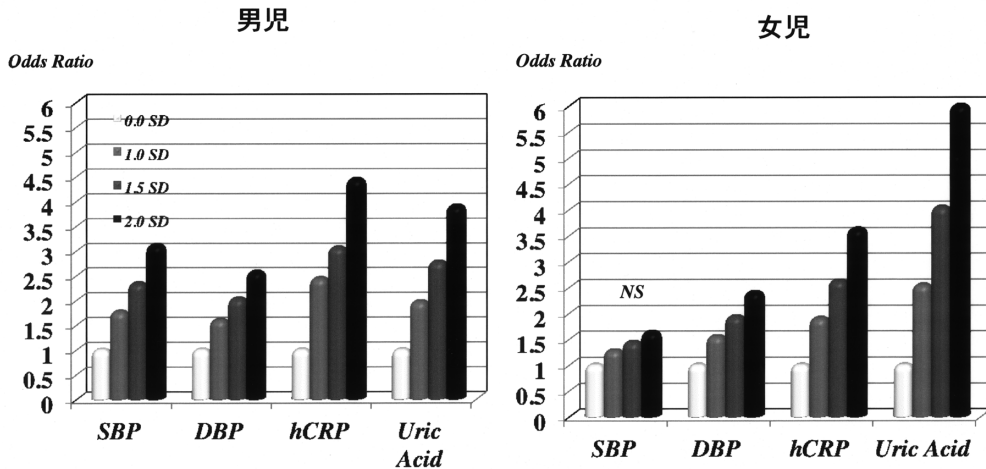


図3 学童期のBMIZと血圧、hCRP、尿酸との関係 (NS: not significant)

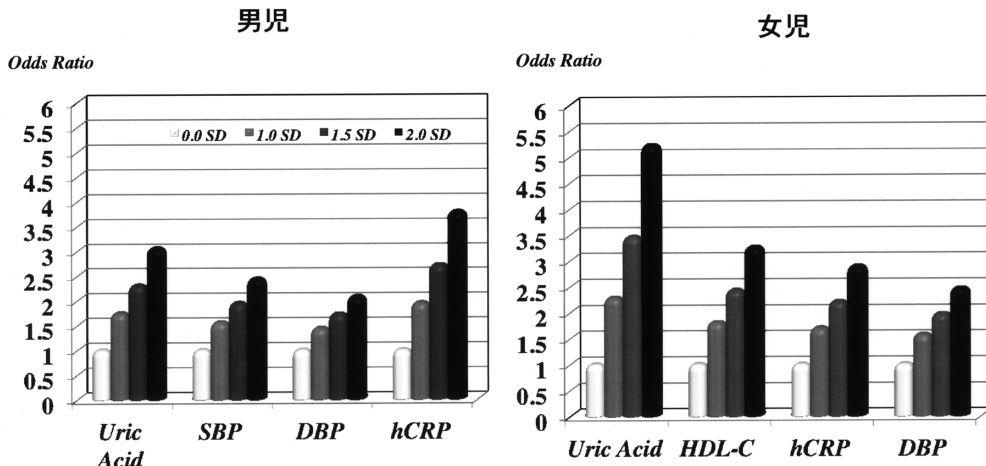


図4 HOMA-R補正後のBMIZと各測定因子の関係

表7 メタボリックシンドローム診断基準

成人診断基準		小児診断基準	
内臓肥満 腹囲	M ≥ 85 cm, F ≥ 90 cm	内臓肥満 腹囲	≥ 80 cm (小学生75 cm or 腹囲/身長≥0.5)
中性脂肪 or HDL-C	≥ 150 mg/dl < 40 mg/dl	中性脂肪 or HDL-C	≥ 120 mg/dl < 40 mg/dl
血圧 空腹時血糖	≥ 130 ≥ 85 mmHg ≥ 110 mg/dl	血圧 空腹時血糖	≥ 125 ≥ 70 mmHg ≥ 100 mg/dl

腹囲+2項目以上で診断可

た。その他の指標はインスリン抵抗性補正後に有意差は消失した。以上の結果から肥満の合併症にはインスリン抵抗性によって起きるものとインスリン抵抗性に関連しないものがあることが明らかになった。特に、高尿酸血症や高CRP血症はメタボリックシンドロームの診断基準にもないため、将来の心血管疾患発症予防のためには学童期肥満の精査のためには検討が必要な因子だと思われた。

IV. 学童肥満とメタボリックシンドローム

最近、表7に示す日本肥満学会で小児期のメタボリックシンドロームの診断基準が作成された。この診断基準に基づき、那覇市での小児生活習慣病検診受診学童のメタボリックシンドロームの割合を検討した。その結果、肥満学童男児で13.5%、女児で12.4%がメタボリックシンドロームの診断基準に合致した。メタボリックシンドローム児ではそうでない児に比べ、男女ともにBMIZは高値を示した。言い換えれば、学童では肥満の程度がひどくなる程、メタボリックシンドロームになり易いことになる。その他の指標では、インスリン抵抗性がメタボリックシンドローム児で強く、男児ではCRPが有意に高値を示していた。また、有意差は認めなかったが、アディポネクチンはメタボリックシンドローム児で低値を示した。成人ではメタボリックシンドロームは予防医学的に対応が中心であるが、私達の研究結果からは学童期のメタボリックシンドロームは直ちに医学的介入が必要な肥満症としての治療管理が必要だと思われた。

V. 結語

沖縄県では肥満が病気であるとの認識は低く、治療が必要な肥満学童でも医療機関を受診する割合が非常に低いのが現状である。その理由の一つにはあまりにも成人肥満の頻度が高く、肥満に違和感がないことがあると思われる。この状況を如何に変えていくかに、長寿県の復活は掛かっている。

文献

- 1) Ohta T, Kiwaki K, Endo F, Umegashi H, Matsuda I: Dyslipicemia in young Japanese children: its relation to familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia. *Pediatr Int*, 44: 602-607, 2002.
- 2) Okada T, Myrata M, Yamauchi K, Harada K: New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children. The nationwide study. *Pediatr Int*, 44: 596-601, 2002.
- 3) Asato Y, Katsuren K, Ohshiro T, Kikawa K, Shimabukuro T, Ohta T: Relationship between lipid abnormalities and insulin resistance in Japanese school children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 2781-2786, 2006.
- 4) Carr MC, Brunzell JD: Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 2601-2607, 2004.
- 5) Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T: Low-Density Lipoprotein Particle Size and Its Regulatory Factors in School Children. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 2923-2927, 2004.