

長・体重・体格指数の他に、体脂肪由来のホルモンであるレプチンを測定した。これらの身体的指標と脂質の変動との関連を検討するとともに、生活習慣の調査を実施しこれらのそれぞれの現状と関係を明らかにすることにより、乳製品の小児に対する栄養学的意義と今後のライフスタイル、生活習慣病などとの関連を研究した。

(2) 対象・方法

静岡県西部の町村の小学校4年生および中学校1年生で、生活習慣病検診を希望したものを対象とした。説明パンフレットを作成し、検診の目標、検査項目の解説を行い、検診の内容について明らかとした。参加したのは小学校4年生392名（男204名、女188名）、中学校1年生460名（男245名、女215名）であった。

もうひとつの対照群として、静岡県A市の小学校1年生から中学校3年生（約9,000名）のうち生活習慣病に関する検診を希望者を対象にして行った。検診を開始するにあたって、肥満や生活習慣病についての現状等につき説明のパンフレットを配布し、血液検査として脂質、肝機能などのほかに、レプチンの測定を行うことを連絡した。それらについての解説とその意義として現在すでに明らかとなっている事項と、今後の研究を要する点について記載した。

静岡県X市の小学1年生から中学3年生で、小児生活習慣病検診を希望したものにつき検査した。全対象者は男児328名、女児322名、計650名（うち過体重度 $\geq 20\%$ のものは男児186名、女児145名、計331名）であった。

検査項目は身体計測（身長、体重）、血液検査（HbA1c、総コレステロール、HDLコレステロール、レプチン）である。結果により我々の作成した基準にしたがい講演会、個別指導、精密検査を実施した。生活習慣の実態調査として食生活を中心にしてアンケート調査を行い、同時に生活様式、活動状況、養育の実態（省略）を調査した。

過体重度の判定には性別年齢別の標準体重を使用した。採血は朝食摂取の約4時間後に静脈採血にて以下の測定用血清を採取した。それらの総コレステロール（酵素法）、HDLコレステロール（選択阻害法）を測定した。血清レプチン濃度はRIAキット（Human Leptin RIA Kit: Linco社）で測定した。

1) 研究方法

検査可能な人数に制限があるため、同意がえられ検査申込をした者のうち肥満を有する者等を優先した。レプチンと体格指数の関連を検討するために、血清レプチン濃度と過体重度との相関係数を算出した。また血清レプチン濃度の性別の小児期・思春期における年齢的変動を検討するために、性別・年齢別の標準体重に比較した過体重度が $\pm 20\%$ 未満の正体重者（男106名、女131名）について、血清レプチンの平均値 \pm 標準偏差を各2才毎に算出した。

同様に総コレステロール、HDLコレステロールの年齢別の変動を検討し、これらと体格指数およ

びレプチン濃度との相関の有無について統計学的検討を行った。

2) 結果

静岡県西部町村の対象者における肥満（過体重）に関しては過体重20%以上～30%未満のものは小学生／中学生で8.4/5.0%、30%以上のもの6.4/8.9%であった。正常体重者は小学生で85.2%、中学生で77.8%であった。

生活習慣のアンケート調査および生化学検査成績は、個別指導における結果も含め現在検討中である。

A市における対象者のうち総コレステロール、HDLコレステロール、レプチンの正常体重児における年齢による変動は図1、2、3の通りである。総コレステロール、HDLコレステロールはこの対象者では、年齢による有意な変動は認められなかった。

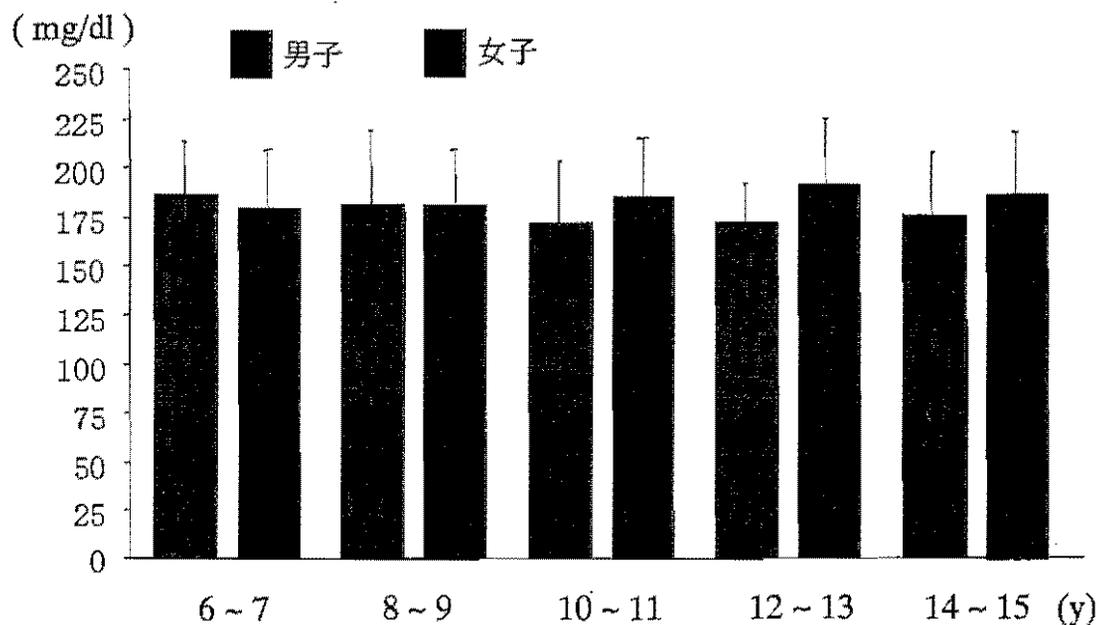
5～15才の対象者において血清レプチン濃度は、正常体重者において後述する如く、同一過体重度であっても女兒のほうが高値を示す傾向を認め、男女の体組成の差異もその原因の一つであると考えられた。男児において過体重度と血清レプチン濃度は $r=0.54$ ($p<0.001$) の有意の相関を認めた。女兒においては $r=0.68$ ($p<0.001$) とより高い有意な相関を示した。

正常体重者における年齢に伴う変動は6～7才、8～9才ではレプチンの平均値は男女ともに3.33ng/mlから3.82ng/mlの範囲に入り、有意な男女差は認められなかった。10才を過ぎると男子の血清レプチン濃度は低下傾向を示し、14～15才では平均値は1.65ng/mlであった。

女兒においては10才以降で上昇が見られ、14～15才では平均値6.03ng/mlに上昇を示した。これは6～7才のレプチン濃度と比較して有意 ($p<0.05$) に高かった。12～13才および14～15才で男女差を比較すると、ともに有意差 ($p<0.01$) をもって女兒のほうが男児より高値を示した。

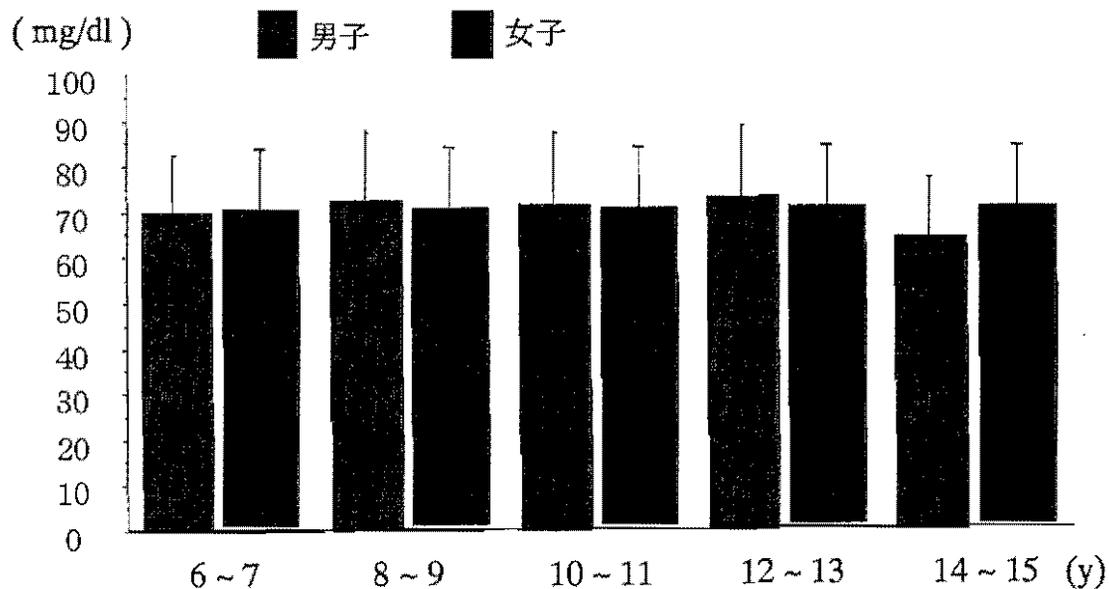
これらの各項目間の相関関係（図4、5、6）を検討すると、過体重群でHDLコレステロールとレプチンは女子では相関が見られないのに対し、男子では有意な相関 ($r=0.2$, $p=0.02$) が確認された（図6）。総コレステロールは男女とも過体重度との有意な相関は認められなかったが、HDLコレステロールは過体重度の増加に伴い低下し、有意な負の相関が示された（図4、5）。

図1 年齢別のT. Cholesterolの推移 (Mean±SD)



Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

図2 年齢別のHDL-Cholesterolの推移 (Mean±SD)



Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

図3 年齢別のleptinの推移 (Mean±SD)

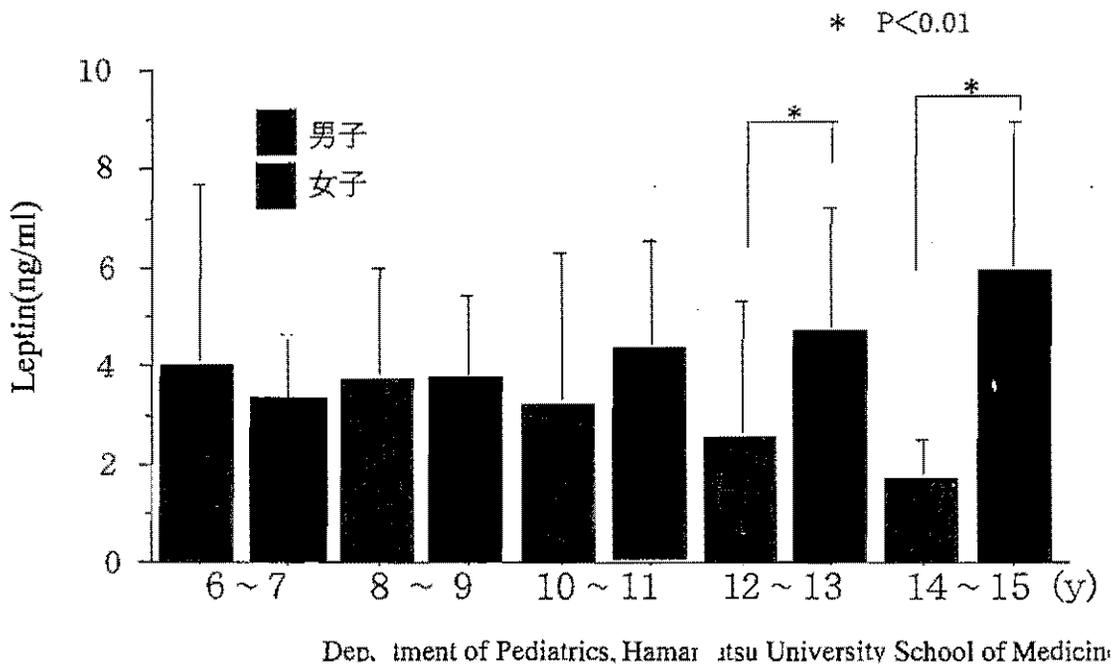


図4 T. Cholesterolと過体重度との相関 (過体重度 \geq 20%)

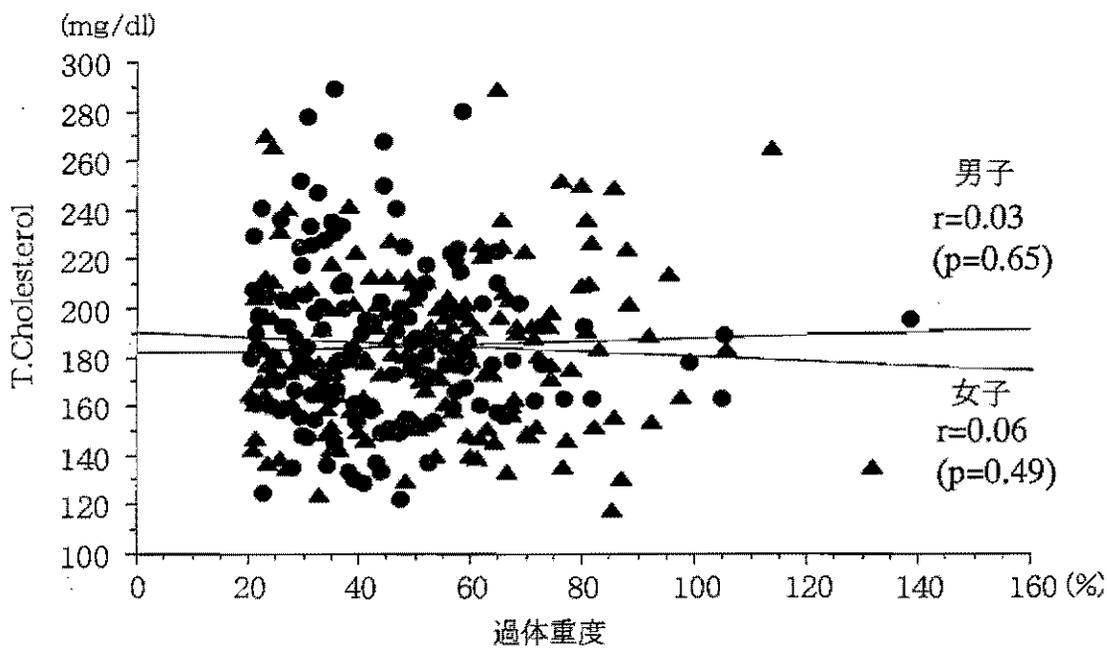
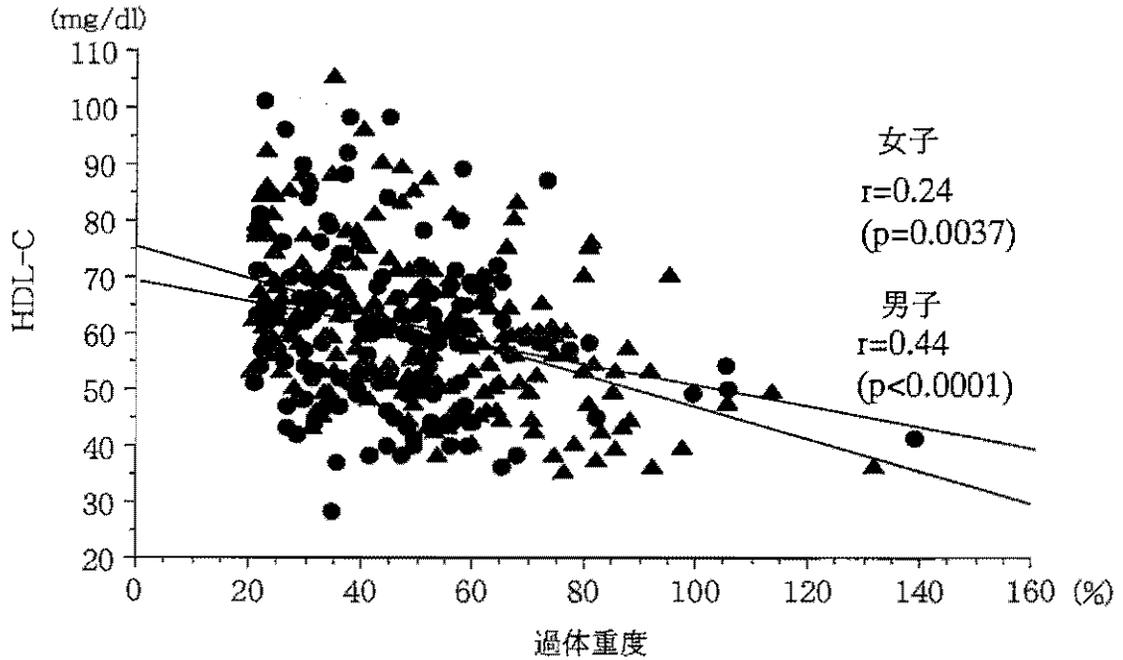
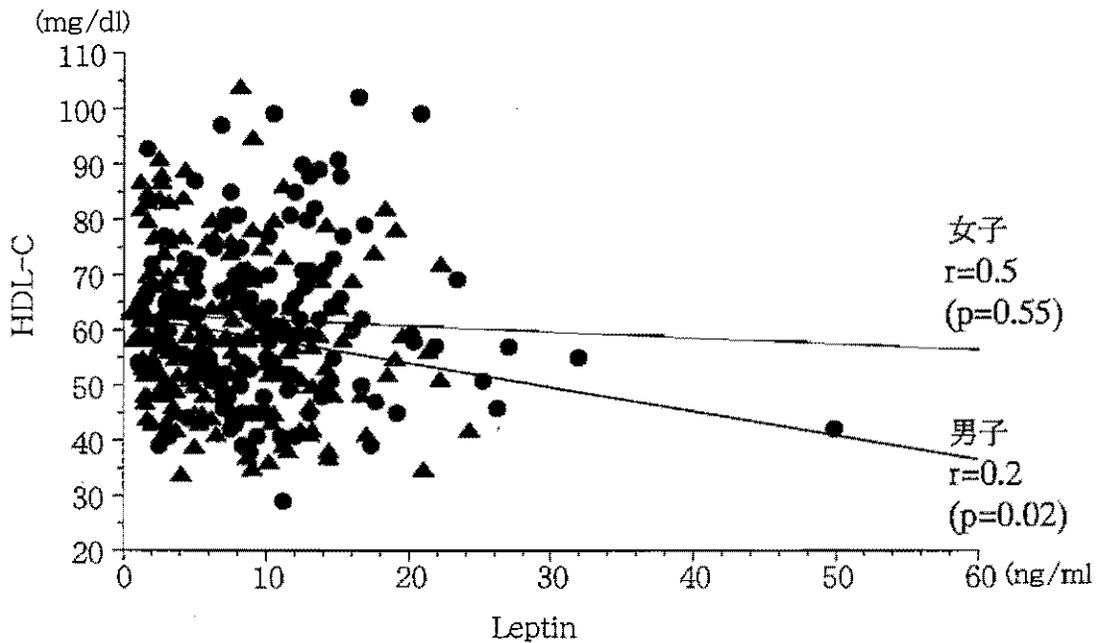


図5 HDL-Cと過体重度との相関（過体重度 $\geq 20\%$ ）



Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

図6 HDL-Cとleptinとの相関（過体重度 $\geq 20\%$ ）



Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

(3) 考 察

高脂血症、高血圧、そして肥満などは、近年では生活習慣病の概念で総括することが提唱されている。これらの発症には食事、運動などのライフスタイルが大きく関与すると考えられている。この中で牛乳・乳製品の摂取は脂肪、蛋白質、カルシウムなどと深く関連することから、特に注目すべきである。

生活習慣病に対する介入は小児期よりの開始が有効であるとするものが多いが、それを実証するためには長期間の詳細な観察が必要である。とくに生活習慣という比較的数量化しにくい因子については、その評価法の検討も必要とされるであろう。またそれらが生化学的検査、循環器系の機能、体組成とどのように関係しているかを証明する必要がある、この両面からの解析を行うべきであろう。今回我々は、2つの対象群において上記のごとき検討を行った。

生化学的データ上で問題となるのは小児期における年齢的な変動であろう。血清脂質については以前から各年齢における標準値が報告されてきた。今回は我々もこれまでの研究と同様に正常体重者における年齢的な変動を確認し、異常ないしはハイリスク者の判定に対する基礎的検討を行った。

脂肪細胞由来のホルモンであるレプチンは、生活習慣病、肥満などとの関連から今後より重要となる可能性がある。しかしながらレプチンが発見されたのが比較的新しいことから、本邦における小児期の標準値についても未だ完全には確立されてはいない。我々の検討では思春期の進行とともに男女差が明らかとなり、性ホルモン、体組成の変動との関連によると思われる。

HDLコレステロールとレプチンの相関に男女差が存在したことは興味深いだが、その明確な差異の原因は確認できない。性ステロイドをはじめとする内分泌因子の男女差が、この両者に異なった作用をおよぼしていると考えているが、今後検討を重ねる予定である。

食生活や運動などの生活習慣因子が糖代謝・脂質代謝などに与える影響を考える時に、それらが肥満という病態を介して最終的な生活習慣病の発症・完成に至るか否かは興味ある点である。総コレステロールおよびHDLコレステロールが動脈硬化性病変と深く結びついていることは疑いない。これに加えHDLコレステロールは体重の増加と相関したとの結果を得たことは、肥満に伴う代謝異常を考える上で重要なものである。

血清レプチン濃度は成人においては女子が男子に比べ、より高値を示すことが報告されている。今回の研究では血清レプチン濃度は小児期では明確な性差を認めないが、思春期に近づくとき有意な差異が出現することが示された。このことは次のいくつかの点から、生活習慣病として重要なものの一つである肥満への対応を考えるとき重要となろう。

生活習慣病である肥満の診断や病態を検討する際には、体組成に明確な男女差の存在することを念頭に置かなければならない。我々の研究でも過体重度と血中レプチン濃度の相関を検討すると、r値は男児に比較して女児のほうがより高値であることを示す結果を得ている。これは女児において脂肪組織が体組成上より大きな比重を有していることを示している。

8才以降で女兒が男児より高値となり、12才以後で有意差が確認された。この原因の一つは女子における体脂肪率の高値があげられよう。成人女子と男子を比較すると、その体型の男女差のみならず、女子においてより脂肪の比率の高いことはよく知られている。この成因の一つは明らかに性ホルモンであり、8～9才以降で女子の値が男子を上回る原因になっていると考えられる。したがって思春期女子においては体脂肪の増加は生理的なものである。

体格指数としてBMIを使用する場合には、それが過体重の指標とはなりうる可能性があるが、レプチン濃度が思春期で年齢と共に男女で相反する変動を示すことから、体脂肪の指標としては必ずしも適当とはいえない恐れもあると思われる。

レプチン値は男子においては年齢と共に思春期で低下傾向を示し、このことは脂肪組織以外のいわゆる除脂肪組織の相対的増加を示唆している。これにはアンドロゲン分泌増加に伴う、筋肉組織量が増えることも関連を有しているだろう。女子においてもそうであるが特に男子においては、筋肉などの損失なく肥満の治療ないし予防を行うことは重要なこととなるであろう。生活習慣病として肥満の対応策を考えるうえでは、体組成の詳細な解析がより適切かつ効果的な方策を確立する上で必要であろう。

女子においては近年、標準体重以下のやせ体型を理想と認識するものが多いことはよく知られており、生活習慣病としての肥満の治療や摂食異常症の発症との関連で注意すべきである。横断的な視点で自らの体重・体型の認識を考えると、それは同年齢の女兒と比べて、いいかえれば標準体重との比較により自らが過体重であるか低体重であるかを判断する。

縦断的な体型の認識の変動は、以前の体型からどれだけ脂肪が増加したかが大きな比重を占め、思春期における体脂肪量、体脂肪率の増加はそれ自体が脂肪沈着を嫌悪することと深く関連している。現在今回報告した研究と平行して小児のライフスタイルの調査を実施中であり、今後これらの結果もあわせてより詳細な検討を行う予定である。

生活習慣病の解析は未だすべての結果を呈示出来る段階に至っていないが、思春期においては、生活習慣、内分泌因子、体組成、精神心理的特性の男女差をも念頭においた対応が必要となるであろう。

(4) ま と め

6～15才の血清レプチン濃度と過体重度は有意の相関を認めた。相関係数は女兒でより高値であった。年齢的な変動を検討してみると、思春期では女兒では上昇し、男児では下降する傾向がみられた。

総コレステロール、HDLコレステロールの年令的変動および体格指数との関連を検討した結果、特にHDLコレステロールと体重との相関が有意であり、肥満および脂質代謝との関連の上から、より意義があると考えられる。

これらの結果はレプチン分泌に性差の存在することを示している。特に女兒では思春期においてよ

り高値であり、体組成における脂肪組織の関与がより大きいことを示唆している。HDLもまた体格、体組成との関連が大きいと思われる。このことは生活習慣病としての肥満の病態および治療を検討する上で重要な意義を有していると考えられる。

(5) 結 論

小児の生活習慣病の対応においては生活習慣の把握と、生化学・循環器学からのアプローチの両面が必要であり、年齢的な変動を含めた解析、介入を考慮すべきであろう。レプチンやHDLコレステロールなどの体組成と関連の深い指標は、より重要性を増す可能性が考えられる。

(6) 文 献

- 1) Ohzeki T., Hanaki K., Tsukuda T., et al. : Fat areas on the extremities in normal weight and overweight children and adolescents : Comparison between age-related and weight-related changes in adiposity. *Am. J. Hum. Biol.* 8 (4) : 427-431, 1996.
- 2) Ohzeki T., Ohtahara H., Hanaki K., et al. : Maternal perception of children's weight in relation to eating disorders. *Acta Psychiatr. Scand* 94 : 279-280, 1996.
- 3) Tsukuda T., Nagata T., Sawada H., Murakami J., Hanaki K., Urashima H., Kaneda T., Shimizu N., Kaibara N., Kodama N., Ohzeki T., Shiraki K. : Partial monosomy 10q and partial trisomy 9q with anal atresia due to maternal translocation : t (9 ; 10) (q32 ; 26). *Clin. Genet.* 50 : 220-222, 1996.
- 4) Liu Y-J, Nakagawa Y, Toya K, Ohzeki T : Sex-Specific effects of growth hormone on hepatic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity and gene expression in hypothyroid rats. *Life Science* 61 : 325-334, 1997.
- 5) Tsukuda T, Ohzeki T, Hanaki K, Urashima H, Nagaishi J, Ohtahara H, Nakashima M, Shiraki K : Height 2 to resistance ratio for assessment of lean body mass and fat tissue in children. *Horm Res* 48 (suppl 2) : 54, 1997.
- 6) Liu Y-J, Nakagawa Y, Ohzeki T : Gene expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 in the kidneys of insulin-dependent diabetic rats. *Hypertension* 31 : 885-889, 1998.
- 7) Liu Y-J, Nakagawa Y, Ohzeki T et al : Effects of thyroid hormone (T4) and testosterone on hepatic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid and activity in pubertal hypothyroid male rats. *Metabolism* 47 : 474-477, 1998.
- 8) Ohzeki T, Liu Y-J, Nakagawa Y, Toya K, Endo A, Nasuda K, Saegusa H, Yamada S, Nakanishi T :

Decreased gene expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in kidneys in streptozotocin-induced diabetes rats. *Horm Res* 50 (suppl 3) : 108, 1998.

- 9) Takeuchi R, Nakagawa Y, Takeuchi H, Ohzeki T : Responsiveness of type 1 procollagen carboxy-terminal propeptide (P1CP) to testosterone and dihydrotestosterone in a human osteosarcoma cell line. *Horm Metab Res* (submitted).
- 10) 大関武彦：小児の主な症状と診療の要点－肥満。 *Mod Physician* 16 : 871-873, 1996.
- 11) 大関武彦，他：摂食異常症の診断と治療。 *日本医事新報* 3776 : 27-32, 1996.
- 12) 大関武彦：摂食障害の最前線。小児科からみた摂食障害。 *日本医師会雑誌* 116 : 1068-1072, 1996.
- 13) 大関武彦，中西俊樹，中川勇一，竹内浩規，花木啓一，佃 宗紀，浦島裕史，白木和夫，中島匡博：小児医療から成育医療へ。小児肥満とその管理。 *小児科診療* 61 : 1119-1125, 1998.
- 14) 大関武彦：乳幼児の肥満。 *日本医事新報* 3896 : 94-95, 1998.
- 15) 大関武彦：教育講演。摂食異常症の早期発見と治療。 *日本小児科学会雑誌* 102 : 951-954, 1998.