

## 第1章 文献的考察

### 1-1 小児肥満の発症と予後

#### 1-1-1 小児肥満と成人肥満との関連

乳幼児期から小児期にかけての体格と、成人の肥満との関連については、国外に数千人以上の大規模な集団を対象とした研究がある。Starkら<sup>4,9)</sup>は、7歳時に肥満であった者が26歳時にも継続して肥満だったのは41%、Abrahamら<sup>5,10)</sup>は、10~13歳時に肥満であった者が33~38歳時にも肥満が継続していたのは63%であったと報告した。さらに対象年齢を引き下げると、Shapiroら<sup>5,11)</sup>は、6歳から9歳で肥満になった者を対象としたretrospective study（後ろ向き研究）で、男児は2~3歳と4~6歳、女児は1~2歳における体重増加が関係していると結論した。本邦での調査は対象集団が数百人台とやや小さいが、衣笠ら<sup>5,2)</sup>は3歳以降の肥満が成人肥満に継続する傾向を明らかにした。彼らはまた、各年齢と体型との相関を検討し、3歳以降の体型が思春期の体型と有意に相関することを示した<sup>5,3), 5,4)</sup>。柳ら<sup>5,5)</sup>は10歳時に肥満であった小児が、特に肥満予防対策をとられなかった場合、13歳時に肥満が継続していたこと、女児では10歳時に身長が140cm以上あった者で肥満が継続する割合が高かったことを報告した。筆者らの調査<sup>5,6)</sup>でも、小学校4年生時に高度な肥満を呈した者のほとんどが、すでに小学校入学時点で肥満児であり、肥満の発症年齢は幼児期に逆戻ると推定される。

#### 1-1-2 肥満の合併症と予後

肥満の主な合併症を表1に示す<sup>5,7) - 5,9)</sup>。糖尿病や高脂血症などの代謝内分泌系疾患、高血圧などの循環器系疾患をはじめとする多岐の病態が挙げられる。これらの病態や疾患は内科、外科・整形外科、婦人科、精神科と広い領域にわたっている。

表1 肥満の合併症

---

代謝・内分泌系	糖尿病、高脂血症、低HDL-コレステロール血症、高尿酸血症など
循環器系	高血圧、虚血性心疾患など
呼吸器系	睡眠時無呼吸症候群、Pickwick症候群など
消化器系	脂肪肝、胆石症、膵炎など
運動器系	変形性股・膝関節症、腰痛など
婦人科系	多嚢胞性卵巣症候群、不妊症、周産期合併症など
皮膚科系	偽性黒色表皮腫、間擦疹、白色皮膚線状など
その他	不登校、摂食障害など

---

文献57)、58)をもとに作成

成人では体格と有病率の関連を検討した報告は多数あり、JまたはU字型の曲線を描くとされる<sup>6 0)</sup>。日本人成人4,500人を対象とした徳永らの調査<sup>6 1)</sup>は、男女ともbody mass index (BMI、体重kg/(身長m)<sup>2</sup>) が22を越えると有病指数(単位; 疾患数/人) が著明に上昇するとの結果を示し、山川らのNIPPON DATA<sup>6 2)</sup> もこれを支持している。白水<sup>6 3)</sup> は、生命保険加入者の入院発生件数を検討し、全疾病の入院率が男性でBMI 23、女性でBMI 20が最低のJカーブを描くこと、特に、内分泌・代謝系、循環器系の疾患でその傾向が顕著であったことを報告した。

多数の疫学的調査もまた、小児期の肥満が成人に継続した場合の合併症と予後について、警鐘を鳴らしている。SwedenではMossbergら<sup>6 4)</sup> が、肥満児を40年間にわたって追跡した結果、成人期に肥満が継続していた者が47%であり、思春期における肥満と成人期における罹病率及び死亡率との間に相関があることを明らかにした。またHarvard Growth StudyにおいてはMustら<sup>4)</sup> が、男児における思春期肥満は、成人期の全死亡率については相対危険率が1.8倍、冠動脈疾患死亡率については2.3倍であり、大腸・直腸癌、痛風を罹患する確率も高かったが、女児では動脈硬化性疾患と関節炎以外に肥満と罹患率との関係は明らかでなかったと報告した。わが国でも梅崎ら<sup>6 5)</sup> が、1967~87年に外来で指導された肥満児を対象に追跡調査した結果、肥満開始時のbody mass index (BMI) と指導開始時の年齢が高いほど肥満予後が悪く、糖尿病などの罹患率が高いとする調査報告を行った。

小児の肥満合併症は、思春期以前に認められることも稀でない<sup>6 6)</sup>。Bogalusa Heart Study<sup>6 7)</sup> は、肥満と血圧との関連について報告した。他にも、脂質異常<sup>1), 5), 6), 6 8), 6 9)</sup> や、肝機能障害<sup>1 8), 1 9), 7 0), 7 1)</sup> が挙げられる。北川らのグループは、小児のNIDDM発生率が、肥満の出現頻度と同様に右肩上がりに増加していることを報告し<sup>7 2)</sup>、小児期に発生した肥満の合併症が、思春期に表出した場合の医学的管理の困難さを警告している<sup>2 1)</sup>。

以上をまとめると、幼児期に形成された肥満は高い確率で思春期・成人期の

肥満に継続し、思春期以降、動脈硬化性疾患や代謝内分泌性疾患など種々の生活習慣病の発症と死亡に関与することが明らかである。欧米では全医療関係費用の7~8%が肥満関連疾患に使われているとの報告<sup>73)</sup>もあり、低成長予算の中で医療費削減が迫られる日本においても、肥満予防対策が重要な課題となることが予想される。従って、思春期前に肥満の発症をとらえ、継続する生活習慣指導や適宜の健診など、個別の適切な対応をとることが、肥満対策の要点であると結論づけられる。

## I-2 小児肥満の出現頻度

1970年代以降、各国で小児肥満の増加が指摘されている。最も早い時期から肥満対策に取り組んできたアメリカからは、多数の調査報告が出されている。National Health and Nutrition Examination Surveysの1963~91年にわたる調査<sup>74)</sup>では、特に男性で肥満が増加していることを、またBogalusa Heart Study<sup>75)</sup>では、学齢期の肥満が1973~94年の21年間に2倍に増加しており、特に後半の10年間で、19~24歳に目立って肥満者が増えたと報告した。1998年のInternational Obesity Task Forceのまとめ<sup>76)</sup>によると、各国成人におけるBMI>30の肥満者の出現率は、アメリカ、イギリス、オーストラリアともにこの20年間で2倍に増加しており、2020年には倍加することが懸念されている。

わが国では、毎年、全国から無作為に抽出された約5,000世帯を対象に行われている、国民栄養調査の成績<sup>76)</sup>が詳しい。平成8年度の調査では、日本肥満学会の判定基準 (BMI $\geq$ 26.4) から肥満と判定された男性の割合が、20歳代の8.1%に対し、30歳代で14.5%、40歳代で15%と増加していた。さらに30代男性では、肥満者で血圧、血糖値、総コレステロール値の高い者の割合が多かった。女性の肥満者の割合も、20歳代が4.7%と減少傾向なのに対し、40歳代12.4%、60歳代18.4%と、中高年で増加していた。

一方、小児においては、学校保健法に定期的な身体測定が定められている<sup>77)</sup>。それによると、1970 (昭和45) 年から1995 (平成7) 年の25年間で、小

学校における肥満児出現頻度は、視診判定で約2.5倍、肥満度による判定で約3倍に増加した<sup>77)</sup>。平成10年度の学校保健統計調査速報<sup>17)</sup>によると、学校医から肥満傾向と判定された者の頻度が、幼稚園、小学校、高校で横這い、中学校で増加し過去最高になったこと、昭和53年から平成10年の20年間のうち、昭和63年以降の後半10年間に、肥満傾向者が大きく増加した。特に、小学校高学年男子での増加が特徴的で、10～12歳の男児では全国平均で10人に1人が肥満と判定された。

### 1-3 肥満の判定

肥満とは、「身体に脂肪が過剰に蓄積した状態」と定義されている<sup>9)、58)、78)、79)</sup>。即ち身体を構成する組織を、水分と固形組織を合わせたlean body massと、脂肪組織に分けてとらえ、必要な量の脂肪組織量を上回って脂肪が存在する状態のことである。従って、小児の肥満診断においても、身体組成に占める脂肪組織の量を測定することが必要となる。ここで、小児の特徴として、成長に伴い身体組織の比率が変化すること<sup>80)</sup>が挙げられる。新生児期の体脂肪率は12～15%と少なく、乳児期に急速に増加して23～25%になる。小学校低学年では男女児とも約20%であるのに対し、小学校高学年ころから第二次性徴により脂肪分布に性差が出現するため、中学生以上では男子が約15%、女子が23～25%となっている<sup>81)</sup>。

最も正確な体脂肪率測定法と考えられる水中秤量法などの全身測定法は、測定施設が必要な上、低年齢の小児では行い難かった。そのため、従来、これらの全身測定法と高い相関を示すことが確認されている、皮下脂肪測定値からの推測式が広く使用されてきた<sup>10)、82)</sup>。1980年代に、バイオインピーダンス法<sup>81)、83)、84)</sup>や近赤外分光法<sup>85)、86)</sup>などの非侵襲的かつ簡便な体脂肪測定法が開発され、全身測定法との相関も高いことから、現在、広く小児科領域にも応用されている。しかし、これらの方法にしても、測定機器が必要であること、体密度を計算する測定式や測定条件により結果が変化する可能性があることか

ら、集団を対象としたスクリーニングなどの場においては限界がある。

現在、本邦の学校や臨床現場で最も簡便に広く使用されている肥満の判定は、身長と体重から算出される体格指数を用いたものである(表2)<sup>16)、87)、88)</sup>。カウプ指数は、主に乳児期に用いられる体格指数であり、 $\{ \text{体重kg} / (\text{身長cm})^2 \times 10^4 \}$ で算出される。正常値は15~18で、20以上を肥満と判定する。これに対して、ローレル指数は主に学齢期に用いられ、 $\{ \text{体重kg} / (\text{身長cm})^3 \times 10^7 \}$ で算出され、身長ごとに肥満の判定基準が異なっている。このように、カウプ指数及びローレル指数は、年齢や身長によって用いる指数や判定基準が異なるために、同一個人の時期的変化をあらわすことが困難である。これに対して肥満度は、 $\{ (\text{現在体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重} \times 100 \}$ で算出され単位は%であり、20%以上が肥満と判定される体格指数であり、基本となる標準体重は、文部省学校保健統計に基づき性・年齢・身長から決定されている<sup>89)、90)</sup>。現時点における本邦での小児肥満の判定は、多数の中から肥満をスクリーニングする目的には体格指数を用い、臨床現場での肥満の評価や治療効果の把握には体脂肪測定を加えるという、複数法の組み合わせが一般的である。

なお、肥満判定の指標として、世界標準となりつつある体格指数Body Mass Index (BMI) は、 $\text{体重kg} / (\text{身長m})^2$ で算出され、日本人成人においては男女ともに22が標準と考えられている<sup>60)~62)</sup>。従って、性と年齢にかかわらず $(\text{身長m})^2 \times 22$ が標準体重であり、標準体重より20%増し即ちBMI 26.4以上を肥満と判定している<sup>91)</sup>。しかし小児においては現在、発育という小児の特性をふまえてInternational Association for Study of Obesity (IASO) がBMIによる統一判定基準を検討中<sup>92)</sup>である。本研究は日本人のみの単一人種を対象としていることから、肥満の判定には肥満度を主として用い、BMIを付記する形で検討を行った。

#### I-4 肥満の分類

表2 体格指数を用いた小児肥満の判定法

体格指数	用いられる年齢層	計算方法	肥満の判定基準値
カウプ指数	乳児期	$\{ \text{体重kg} / (\text{身長cm})^2 \} \times 10^4$	20以上
ローレル指数	学齢期	$\{ \text{体重kg} / (\text{身長cm})^3 \} \times 10^7$	身長110～129cmでは180以上 身長130～149cmでは170以上 身長150cm以上では160以上
肥満度	全年齢	$\{ (\text{体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重} \} \times 100$	20%以上
BMI	全年齢	$\text{体重kg} / (\text{身長m})^2$	小児の基準は作成中 (成人は26.4以上)

文献16)、87)、88) をもとに作成

#### 1-4-1 成因による分類

肥満を成因で分類すると、表3のように、原発性（単純性）肥満と二次性（症候性）肥満に大別される<sup>5,8), 88), 91)</sup>。ほとんどの肥満は原発性（単純性）であり、経済や文化などの社会的要因、食事と運動のアンバランスによるエネルギー過剰な生活、心理的因子その他が複合した結果と考えられる。一方、二次性（症候性）肥満は、中枢性、内分泌性、遺伝性に分類され、肥満以外に低身長や性発達の異常などの症状を伴っている。

肥満小児においては、成長曲線の記載、知能発達の評価、視診での奇形や特徴的症候の有無の確認と性発達の評価、一般的な血液検査、骨年齢の評価、皮下脂肪厚測定などを行うとともに、二次性肥満が疑われる場合には、頭部単純X線によるトルコ鞍撮影や代謝内分泌学的検査などが必要である。

#### 1-4-2 体型による分類

原発性肥満と診断されても、さらに、治療の対象にすべき肥満か否かの鑑別が必要である。治療が必要な肥満とは、すでに耐糖能異常や肝機能障害、血清脂質の異常など合併症を有する場合、または、肥満が継続した場合に合併症を発症しやすいと考えられる肥満（いわゆる上半身型肥満、内臓脂肪型肥満など）である（表3）<sup>8), 15), 57), 91)</sup>。

以前から、肥満合併症の発症は、肥満の程度と必ずしも一致しないことが知られており、肥満を質的な面から検討した報告も多い。すでに1956年にVagueら<sup>8)</sup>は、上半身に脂肪蓄積の多い男性型肥満が下半身に脂肪蓄積の多い女性型肥満に比べて、動脈硬化性疾患や糖尿病、痛風の罹患率が高いことを報告した。1982年、Kissebahら<sup>93)</sup>は、ウエスト／ヒップ比（waist-hip ratio；WHR）を測定し、肥満を上半身型と下半身型に分類すると、上半身型肥満に糖尿病や高脂血症の発症率が高いことを示した。その後、上半身肥満に伴う重複合併症が心血管リスクを増加させる、いわゆる” syndrome X”<sup>94)</sup>や



表3 肥満の分類

---

I	成因による分類
---	---------

---

1.	原発性肥満（単純性肥満）
2.	二次性肥満（症候性肥満）
	(1)中枢性肥満
	Frolich症候群
	脳腫瘍
	外傷・炎症後など
	(2)内分泌性肥満
	Cushing症候群
	甲状腺機能低下症
	性腺機能低下症など
	(3)遺伝性肥満
	Prader-Willi症候群
	Laurence-Moon-Biedle症候群など
	(4)薬剤性肥満
	ステロイドホルモン
	向精神薬など

---

II	体脂肪の分布状況による分類
----	---------------

---

1.	体型による分類
	上半身型肥満
	下半身型肥満
2.	腹部脂肪の蓄積による分類
	内臓脂肪型肥満
	皮下脂肪型肥満

---

文献8)、15)、57)、88)、91)をもとに作成

” deadly quartet”<sup>95)</sup> といった概念が提唱された。さらにMatsuzawa、Tokunagaらの腹部CTスキャンを用いた研究<sup>15)、58)</sup>により、上半身肥満の本態は内臓脂肪蓄積であることが明らかにされた。現在では、肥満に伴う血圧、脂質や耐糖能の異常が、体脂肪の分布状況に関係すると考えられている。

上半身肥満の指標として現在、成人においては簡便法としてWHRが用いられており、日本人の場合男性1.0以上、女性0.9以上が上半身型肥満と判定<sup>58)、91)</sup>される。しかし、ヒト集団の地域特性によりWHRの平均値や分散が異なることから判定基準が一定しないこと<sup>96)、97)</sup>、女性はWHRによる肥満型分類と合併症の存在との相関性が男性より低い<sup>5)、96)、98)</sup>などの問題点がある。腹部脂肪蓄積を確実に診断するためには、CTスキャンや超音波診断装置などを用いて、腹部の体脂肪を皮下脂肪と内臓脂肪に分類し、面積や距離とそれらの比などから検討する必要がある。

#### I-5 腹部CTスキャンを用いた体脂肪分布状況の検討

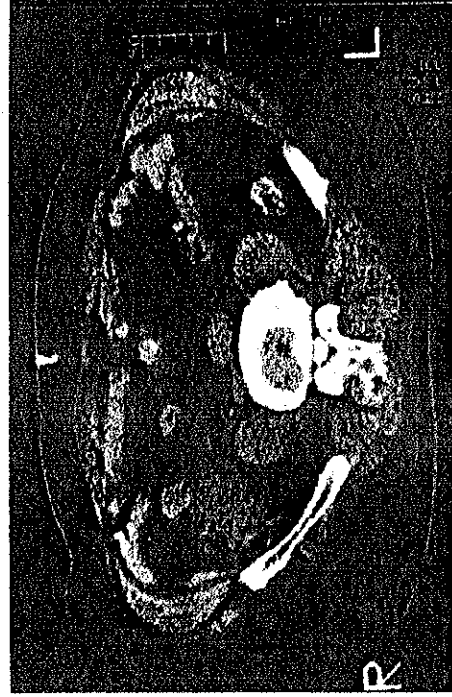
腹部CTスキャンを用いて、体脂肪分布を検討するために、もっとも広く行われているのが、臍高部の断面像から内臓脂肪面積と皮下脂肪面積を計測する方法である。Matsuzawaら<sup>14)、15)</sup>は、内臓・皮下脂肪面積比と耐糖能異常や血清脂質異常の出現頻度との関連を検討し、成人では内臓・皮下脂肪面積比 $\geq 0.4$ を内臓脂肪型肥満と定義した(図1)。

この方法は、CTスキャン装置の改善と普及に伴い日本では広く行われつつあるが、X線被爆、装置の費用や保険制度上の制約などの問題点<sup>99)</sup>がある。これに対して、X線被爆のない他の方法、たとえば、磁気共鳴画像診断装置

(MRI)には、高価、専用施設が必要、体動の多い小児に向かないなどの、超音波診断装置には、測定部位による誤差が大きい、皮下脂肪が厚いと測定が困難などの問題がある<sup>100)~103)</sup>。

また、腹部CTスキャンを撮影する利点として、肝臓への脂肪蓄積の程度を、非侵襲的に観察できることが挙げられる<sup>104)~108)</sup>。単純性肥満に合併する脂

內臟脂肪型肥滿



皮下脂肪型肥滿

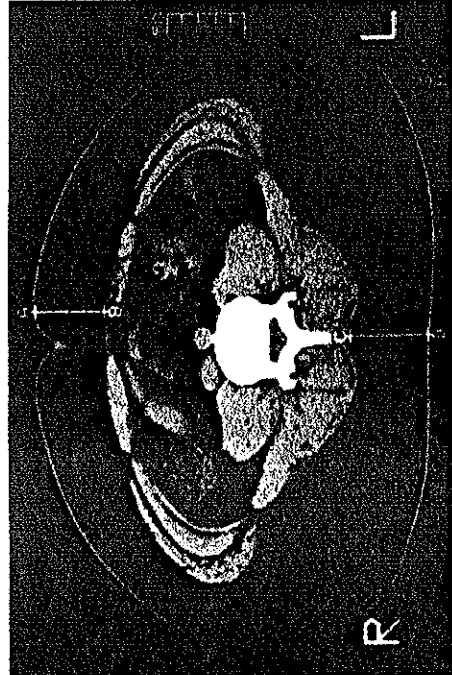


圖1 內臟脂肪型肥滿之皮下脂肪型肥滿

肪肝において、繊維化や肝硬変など予後不良な所見が認められることは、Adlerら<sup>109)</sup>が初めて報告した。以後、肥満児でも同様の報告<sup>18), 19), 110)</sup>があったことから、現在では、小児でも、肥満に合併した脂肪肝は、積極的に治療する必要があると考えられている。しかし、脂肪肝を組織学的に確定診断するための肝針生検には、出血・血腫や気胸などのリスクがあるため、非侵襲的な手段として、CTスキャンを用いることが多い。CTにおける肝臓と脾臓のCT値は、どちらも50~70HUであり、通常、肝臓・脾臓CT値比は1.0付近の値を示す<sup>105), 107)</sup>。脂肪組織のCT値は-30~-190HUと非常に低値なので、肝臓に脂肪が蓄積すると肝CT値が低下し、肝臓・脾臓CT値比は低くなる。肝生検組織像とCT画像との照合研究から、肝重量の30%以上が脂肪であるいわゆる脂肪肝では、肝臓・脾臓CT値比が0.90未満に低下すると報告されており、成人におけるびまん性脂肪肝の厳しい診断基準は、肝臓・脾臓CT値比<0.85とされる<sup>111)</sup>。

しかし、腹部CTスキャンを用いて、小児の腹部脂肪分布状況や、肝臓への脂肪蓄積を分析した研究は少なく<sup>110), 112)</sup>、成人領域のように、一定した判定基準がないのが現状である。

#### I-6 肥満の遺伝的素因に関する研究の現状

1994年、Zhangら<sup>31)</sup>は遺伝性肥満動物である*ob/ob*マウスから*ob*遺伝子の単離に成功し、この遺伝子が脂肪細胞で生成・分泌され中枢組織で摂食抑制に作用するホルモンをコードすることを確認し、レプチン (leptin) と命名した。*ob/ob*マウスは、*ob*遺伝子の変異によりレプチンが分泌されないため、摂食抑制が欠如し肥満を形成する。さらに、遺伝性肥満動物である*db/db*マウスにおいて、*db*遺伝子が不完全なレプチン受容体をコードしており<sup>32)</sup>、レプチンが分泌されても、シグナル伝達が行われないうえに、著明な肥満と糖尿病を発症することが確認された。さらに、食欲亢進と脂肪蓄積作用を持つ、視床下部性ニューロペプチドY<sup>113)</sup>など、近年の遺伝工学的手法の発達により、さ

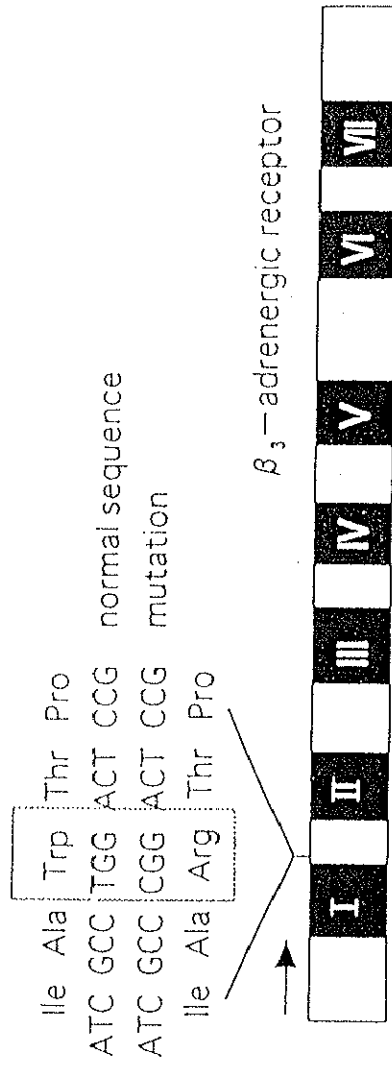
さまざまな肥満候補遺伝子についての解析が進められている。

一方、原発性肥満についても、古くから、親が肥満であればその子どもも肥満になることが多いことが知られてきた。Stunkardら<sup>28)</sup>が行った一卵性及び二卵性双生児各約2,000組を対象とした研究では、遺伝的に同一である一卵性双生児において、肥満の一致率が二卵性に比較し約2倍高く、肥満の発症に遺伝が関与することを示した。現在では、ヒトの原発性肥満には、これらの肥満候補遺伝子を含む多因子遺伝と、食事や運動の習慣や地域の文化などの環境要因が複合して関与すると考えられており<sup>25)・28)・29)</sup>、肥満の診断や治療に活用されている<sup>42)・47)</sup>。

#### I-7 $\beta_3$ -AR遺伝子Trp64Arg変異の発見と研究の経過

$\beta_3$ -ARは、脂肪細胞に特異的に存在する交感神経 $\beta$ 受容体のひとつであり、 $\beta_1$ -AR、 $\beta_2$ -ARと同じく、7回膜貫通型の構造を持つ<sup>114)</sup>。ヒトの褐色脂肪組織における $\beta_1$ -、 $\beta_2$ -、 $\beta_3$ -ARの発現比率は、それぞれ、28%、63%、9%で、 $\beta$ 受容体全体による熱産生の約10%が、 $\beta_3$ -ARによるとされる<sup>115)</sup>。また、 $\beta_3$ -ARは、皮下脂肪に比べて、内臓脂肪に多く分布し、門脈系への遊離脂肪酸の輸送に関与している<sup>116)・118)</sup>。1980年代後半から、動物モデルにおいて $\beta_3$ -ARと肥満の関連が示唆<sup>114)</sup>されていたが、1989年にEmorineら<sup>119)</sup>がヒト $\beta_3$ -AR遺伝子のコードを解析した。1995年、Walstonら<sup>14)</sup>は、成人で肥満とインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)の発症が高率に見られるPima Indiansで、 $\beta_3$ -AR遺伝子の第1細胞膜内ループにある64番目のコドンが、TrpからArgに置換されたミスセンス変異を発見した(図2)。Arg64の対立遺伝子頻度は、Pima Indiansでは0.31であるが、その後、日本人では約0.20と、白人の約0.10に比べて高い頻度であることが報告<sup>39)・43)</sup>され、多因子遺伝の候補遺伝子の一つとして研究が進められている。

本変異の機能解析は端緒についたばかりであるが、1997年にPietri-Rouxelら<sup>120)</sup>の行った、in vitroでの実験では、本変異を組み込んだ細胞系で、 $\beta_3$ -



図中のローマ数字は、細胞膜貫通部分を示す

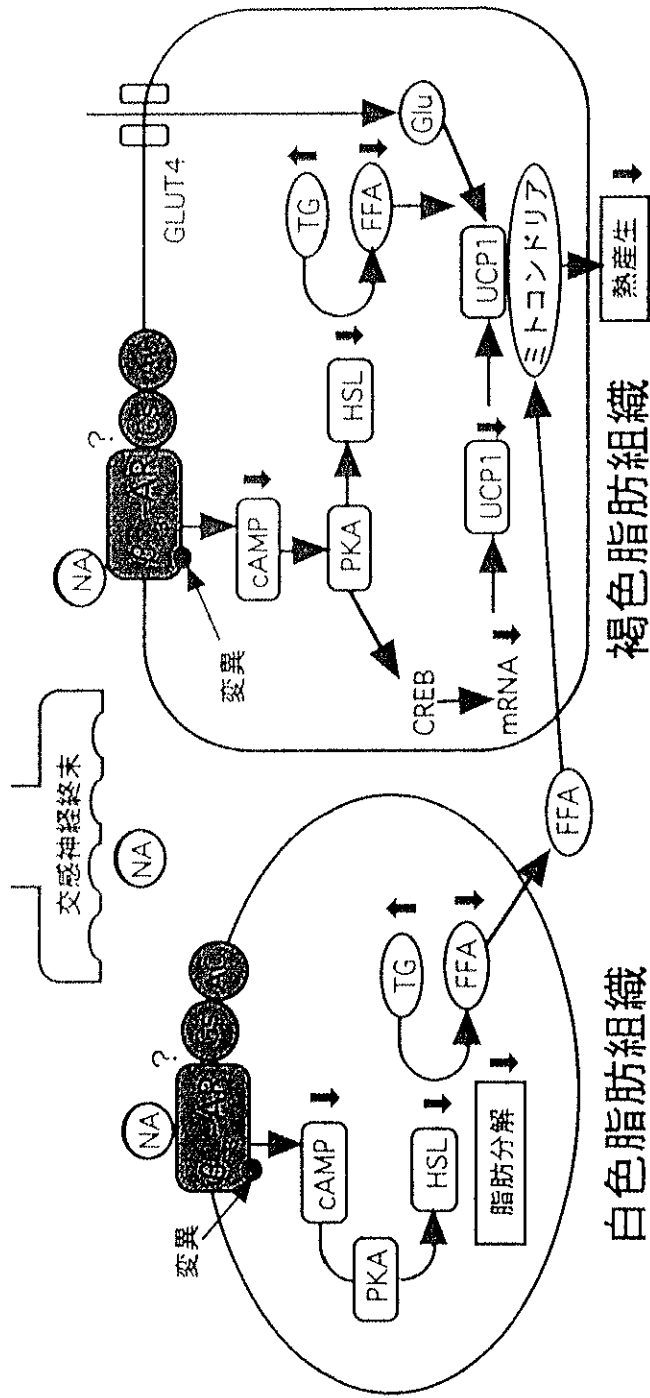
図2  $\beta_3$ -AR遺伝子の構造とTrp64Arg変異のシエーマ

AR刺激剤を投与した際のcAMPの蓄積量が、変異のない細胞系に比較し有意に少ないことが確認された。図3に示すように、本変異の存在により、脂肪組織において、 $\beta_3$ -ARの細胞膜内立体構造が変化し、共役タンパク質の結合が阻害されるため<sup>1,2,1)</sup>に、アデニル酸サイクラーゼからcAMP以下に至る細胞内情報伝達機構が十分に機能せず、脂肪分解や熱産生の低下が起こると推測される。すでに薬理学分野においては、動物モデルで $\beta_3$ -AR拮抗薬の投与により、脂肪細胞における熱産生の増大が確認<sup>1,2,2), 1,2,3)</sup>されており、ヒトの抗肥満薬の開発と臨床応用が進められている。

#### I-8 研究目的

以上の文献的考察から、肥満や肥満合併症と遺伝的素因との関連について、小児領域での検討が必要と考えられた。本研究では、日本人に出現頻度が高いとされる $\beta_3$ -AR遺伝子Trp64Arg変異を取り上げ、

- 1) 遺伝的素因の候補遺伝子としての $\beta_3$ -AR遺伝子Trp64Arg変異と、小児肥満との関連
  - 2)  $\beta_3$ -AR遺伝子Trp64Arg変異と、臨床所見との関連
  - 3)  $\beta_3$ -AR遺伝子Trp64Arg変異と、体脂肪分布との関連
- について検討、考察することを目的とした。



NA: ノルアドレナリン、Gs: G蛋白、AC: 7 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ、PKA: プロテインキナーゼ A、HSL: 脂質感受性  
 リパーゼ、CREB: cAMP 応答配列結合蛋白質、GLUT4: 4型ブドウ糖輸送体、UCP: 非共役蛋白質  
 文献114)、118)、120)、121)をもとに作成

図3  $\beta_3$ -AR遺伝子Trp64Arg変異と、脂肪組織における脂肪分解・熱産生経路