（様式　乙 8）

氏　　名	井　代　　学
（ふりがな）	（いしろ　まなぶ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙　第　　号
学位審査年月日	平成 25 年 7 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	Association of Uric Acid with Obesity and Endothelial Dysfunction in Children and Early Adolescents （小児期における肥満や血管内皮機能障害と尿酸との関係について）
論文審査委員	（主）　教授　花房　俊昭 教授　石坂　信和 教授　林　秀行

学位論文内容の要旨

《背　景》

小児において、肥満児は年々増加し、将来的な心血管病変発症の増加につながっている。わが国でのメタボリックシンドロームは、内臓脂肪やインスリン抵抗性、高脂血症および高血圧の有無により診断され、心血管病変、腎機能不全、糖尿病などを発症しやすい病態として認識されている。そして小児においても世界的にメタボリックシンドローム有病率は増加しているとされる。

成人における高尿酸血症は心血管系病変発症との関連性が多数報告されているが、小児では、肥満・メタボリックシンドローム・高血圧において高値を呈することが少数で報告されている。小児期に心血管系危険因子を有すると、成人期において動脈硬化を発症しやすいとされており、危険因子としては、高脂血症・糖尿病・喫煙・高血圧症および肥満が

あげられている。上腕動脈の血流を利用した血管拡張率(%FMD)測定によって鋭敏に初期動脈硬化の変化を検出することが可能であることから、本研究では、日本人肥満児における血清尿酸値と、身体測定値・血液学データおよび%FMD との関連を検討した。また、血清尿酸値測定によりメタボリックシンドローム発症者を検出することが可能か否かを検討した。

《対象と方法》

大阪医科大学小児科外来を受診した BMI パーセンタイル 85%以上の日本人肥満児 1559 人(6 歳から 15 歳、男児 937 人と女児 622 人)を対象とした。本研究にあたり、児の両親には参加の同意を得た。

＜%FMD 測定＞

全参加者のうち、両親が%FMD 測定を希望した 92 人の肥満児(男児 55 人および女児 37 人)を対象とし、同じ 3 名の検査者により測定を行った。

＜血液学的データ＞

血液検査として、早朝空腹時にアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、血糖、血清尿酸値、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)、インスリン(IRI)を測定した。

＜小児メタボリックシンドロームの診断＞

日本の厚生労働省研究班が発表した基準に従い、腹囲 75ｃｍ以上(13 歳以上は 80cm 以上)に加え中性脂肪:120mg/dl 以上　または/あるいは　HDL-C:40mg/dl 以下、収縮期血圧:125mgHg 以上または/あるいは　拡張期血圧:70mgHg 以上、空腹時血糖:100mg/dl 以上の 3 項目中 2 項目以上を満たした場合、小児メタボリックシンドロームとした。

＜統計＞

尿酸値と各生化学データおよび身体計測値との相関を多変量解析（JMP, SAS Institute）にて検討した。またメタボリックシンドローム発症者の尿酸値を ROC 曲線（Receiver Operating Characteristic curve）を利用して検討した。

《結　果》

尿酸値は、男女ともに WC、ALT、TC、TG、IRI と有意に正相関した。男児では、尿酸値は年齢と正相関を、HDL-C とは逆相関を認めた。

＜血清尿酸値の年齢別平均値＞

血清尿酸値の年齢別平均値を検討すると、男児の尿酸値は年齢を追うごとに増加しているが、女児では、12 歳以降はほとんど増加しない。

＜肥満児での FMD と尿酸値との関係＞

男児での%FMD は、年齢・WC・収縮／拡張期血圧・IRI および尿酸値と逆相関した。女児では WC と逆相関した。また HDL-C は男女とも%FMD と正相関した。

＜メタボリックシンドロームと尿酸値との関係＞

肥満児においてメタボリックシンドローム発症者は、11 歳未満では男女とも 10.1%、11 歳以上では、男児男子 22.6%、女児女子 24.3%であった。ROC 曲線上、感度と特異度の和が最大となるメタボリックシンドローム発症者の血清尿酸値は、11 歳未満の男児 4.95 (mg/dl)、女児 4.85、11 歳以上の男児 5.95、女児 5.45 であった。

《考　察》

小児期の高尿酸血症は、肥満・高脂血症・インスリン抵抗性などと関連が深いとされるが、本研究において、肥満児における血清尿酸値と、肥満に関連するパラメータとの相関

を実証した。また肥満児の血清尿酸値と%FMD との関係には、女性ホルモンの影響と考えられる性差が確認された。

成人の内臓脂肪型肥満者では肝臓での尿酸産生亢進および腎排泄の低下が認められると報告されている。本研究において肥満児での血清尿酸値は WC とよく正相関することが示されたことから、血清尿酸値は小児内蔵型肥満の指標として利用できる可能性が見出された。

近年、肥満児の血管内皮機能は障害されていることが多いと報告されている。本研究でも%FMD は、WC とは逆相関および HDL-C とは正相関の結果を得たことから、小児期でも体脂肪割合や脂質代謝異常が血管内皮機能に影響する可能性が考えられる。よって将来的な心血管系疾患発症リスクを減らすために、肥満児に適切な食事運動療法の検討が必要であると考えられた。また血清尿酸値は、血管内皮機能低下の予測マーカーとして利用可能となるかもしれない。

本研究では、肥満児でのメタボリックシンドローム発症者は全年齢男児で 17.3%、全年齢女児では 12.9%であった。そのうち 11 歳以降の肥満児では、11 歳未満よりメタボリックシンドロームの発症率が 2 倍ほど高く、加齢による低 HDL-C およびインスリン抵抗性などの併発が発症率に反映していると思われた。

血清尿酸値の正常範囲は性や年齢により異なる。本研究において、メタボリックシンドロームのマーカーとして算出した血清尿酸値のカットオフ値も性・年齢で異なった。しかしながら、高い感度・特異度を設定することはできなかった。故に、本研究で算出した尿酸値のカットオフ値は、肥満児におけるメタボリックシンドローム発症に留意する参考値と考えるのが適切と思われた。

（様式　乙 9）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

肥満児は年々増加し、将来的な心血管病変発症の増加につながっており、メタボリックシンドローム有病率も増加しているとされる。本研究では、日本人肥満児における血清尿酸値と、身体測定値・血液学データおよび血管拡張率（%FMD）との関連を明らかにし、血清尿酸値測定によりメタボリックシンドローム発症者を検出することが可能か否かを検討した。日本人肥満児 1559 人(6 歳から 15 歳、男児 937 人と女児 622 人)を全対象とし、そのうち 92 人の肥満児(男児 55 人および女児 37 人)を%FMD 測定対象者とした。尿酸値と各生化学データおよび身体計測値との相関を多変量解析にて検討し、またメタボリックシンドローム発症者の尿酸値を ROC(Receiver Operating Characteristic curve)曲線を利用して検討した。尿酸値は、男女ともに肥満関連パラメータと有意に相関した。小児期の高尿酸血症は、肥満・高脂血症・インスリン抵抗性などと関連が深いとされるが、本研究において肥満児における血清尿酸値と、肥満に関連するパラメータとの相関を実証した。さらに血清尿酸値は小児内臓脂肪型肥満の指標として利用できる可能性が見出された。%FMD は、男児で年齢・腹囲・血圧・インスリンおよび尿酸値と逆相関、女児では腹囲のみと逆相関した。小児期でも体脂肪割合や脂質代謝異常が血管内皮機能に影響する可能性が考えられた。また肥満児の血清尿酸値と%FMD との関係には、女性ホルモンの影響と考えられる性差が確認された。本研究では、肥満児でのメタボリックシンドローム発症者は、11 歳以降の肥満児では、11 歳未満よりメタボリックシンドロームの発症率が約 2 倍で、加齢に伴い発症率が上昇していることが示唆された。本研究において、メタボリックシンドロームの検出目的で算出した血清尿酸値のカットオフ値は、高い感度・特異度を設定することはできなかった。故に、本研究で算出した尿酸値のカットオフ値は、肥満児におけるメタボリックシンドローム発症に留意する参考値と考えるのが適切と思われた。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Annals of Nutrition & Metabolism　62(2)：　169-176, 2013