

出生コホートの小児における BMI の変動と small, dense LDL との関係

有阪 治, 市川 剛, 小嶋恵美, 志村直人
獨協医科大学小児科

研究要旨

小児の出生コホート内で、出生時から9歳まで、毎年、身長・体重の測定が継続して行われていた205名の学童（9歳）のBMIの変動・BMI reboundと、メタボリックシンドローム（インスリン抵抗性）の生化学的指標の1つとされる小型高密度LDL粒子（small, dense LDL: SDDL）の出現との関係を検討した。その結果、3名にSDDL（粒子径 $\leq 25.5\text{nm}$ ）が出現した。さらに、LDL粒子径サイズの大きさ（粒子径が小 \rightarrow 大）により4群に分けて、BMI変動とLDL粒子径との関係を検討したところ、粒子サイズの小さいほうの2つの群において、粒子サイズの大きい他の2群に比べて幼児期後半のBMIの上昇が明らかであった。すなわち、幼児期のBMIの増加とLDL粒子径が小さくなるという機序には関係のあることが示唆された。

A. 研究目的

幼児期にBMI（body-mass index）が減少から増加に転ずる現象は adiposity rebound

(AR)

あるいはBMI reboundとよばれ、このARの起こる時期が早いほど、またはBMIが急激に増加する小児ほど、将来耐糖能異常や2型糖尿病などインスリン抵抗性を基盤とした代謝異常群と関連するという報告がなされている (Bhargava, SK, et al: N Engl J Med 2004)。

平成17年に引き続き、対象数を増やし（79名 \rightarrow 205名）、インスリン抵抗性の生化学的指標の1つとされる低比重リポ蛋白粒LDL粒子径を測定し、乳児期から9歳までのBMIの変動とLDL粒子径との関係について検討した。

B. 研究方法

対象は小児コホート内の205名で、肥満度・血清脂質・LDL粒子径を測定した。そのうち乳児期より9歳（2005年）まで毎年BMIの追跡で

きていた小児205名において、BMIの変動とLDL粒子径（9歳時採血）との関係を検討した。

LDL粒子径は、密度勾配電気泳動法（Arisaka O, et al: J Atheroscler Thromb, 2004で報告）で測定し、LDL粒子直径25.5 nm以下の場合にsmall, dense LDL(SDDL)と判定とした。

採血に際しては、全保護者に検診の意義を説明し、同意を文書で得た。

C. 研究結果

(1) LDL粒子径と肥満度、TC、LDL-Cとの相関は弱く、TG、HDL-C、動脈硬化指数(AI)の間には有意な相関を認めなかった。

(2) LDL粒子径のAIの相関は $r=-0.45$ ($p<0.01$)であり、AIがLDL粒子の小型化をよく反映した。

(3) 出生時より学童期までBMIを追跡できた205例のうちSDDLの出現は3名であった。うち1名のBMI最低値(BMI15)は3~4歳と早期であり、4歳以降急速に増加（9歳でBMI22）、

他の2名のBMIの最低値は4歳であり、やはりBM Ireboundが早期であった。

4) LDL粒子径サイズにより、粒子径の小さいほうから大きいほうへ4群に分けBMI変動と各群との関係を検討した。A群 (LDL粒子径 \leq 25.5 nm, n= 3), B群 (25.5 ~ 26.0 nm, n= 16), C群 (26.0 ~ 26.6 nm, n= 7), D群 (26.6 nm以上, n= 79)。

各群BMI変動との関係は、粒子サイズの小さいほうのA,B群において、粒子サイズの大きいC,D群に比べて幼児期後半のBMIの上昇が明らかであった。

D. 考察

体格指数であるBMIが5~6歳で減少から増加に転ずるBMI reboundの時期やその変化の大きさは、将来の肥満予知のみならず、インスリン抵抗性などの代謝障害の発症メカニズムを知る上で重要な意味を持つと考えられる。

今回、幼児期のBMI reboundが早期である小児にメタボリックシンドロームの生化学的指標とされるSDDLが出現していたこと、および幼児期のBMIの増加が明らかな群においてLDL粒子径が小さい傾向であったことから、幼児期BMI

の増加とLDL粒子径が小さくなるという機序との間には関係があることが示唆された。

E. 結論

幼児期のBMIの早期増加例において、9歳時のLDL粒子径の小型化、さらにはsmall, dense LDLの出現が認められた。

F. 研究発表

- 1) 有阪 治, 小嶋恵美, 山崎 弦: メタボリックシンドロームと周辺疾患 - 高脂血症と高尿酸血症. 小児内科 38: 1581 - 1586, 2006
- 2) 有阪 治, 山崎 弦, 宮本健志: 性, 年齢による予防戦略 - 小児, 若年者 冠動脈疾患の予防戦略, 代田浩之, 編, 中山書店, 東京, 378 - 381, 2006
- 3) 有阪 治: 子どもの慢性疾患への理解と対応 - 学童に起こりやすい内分泌疾患の理解と対応について. 肥満とメタボリックシンドローム: 健康教室 664集, 東山書房, 14 ^ 17, 2006
- 4) 有阪 治 医食不同源シリーズ5, 亡食の時代, むしばまれる子供, 小児期から小型高密度LDL粒子が出現している: 産経新聞 10月30日, 2006

小児期発症メタボリックシンドロームの成因分析 — 遺伝性肥満のインスリン抵抗性について —

分担研究者 花木啓一

鳥取大学医学部保健学科 母性・小児家族看護学講座

研究協力者 長石純一、木下朋絵、鞆嶋有紀、神崎 晋

鳥取大学医学部周産期・小児医学分野

研究要旨

メタボリックシンドローム（以下、MS）の発症し易さには著しい個人差がある。本研究では、遺伝性肥満のアルストレーム症候群に発症するMSの病態を明らかにするために、MSの基本病態であるインスリン抵抗性の解析を行った。インスリン抵抗性糖尿病を呈したアルストレーム症候群について、インスリンとIGF-Iの短期（単回）、長期（2ヵ月間）投与による血糖降下作用を比較・検討した。インスリン単回投与による降下率は16.8%と低下していた。一方、IGF-I単回投与による降下率は39.7%～57.5%と保たれていた。IGF-I長期投与前後のOGTTでは、高インスリン血症の明らかな軽減を認めた。本症のインスリン受容体後糖取り込み機構では、IGF-I受容体後情報伝達系で代替され得る部分についての障害が示唆された。

A. 研究目的

メタボリックシンドロームの発症し易さには、同程度の肥満でも著しい個人差があることが知られている。メタボリックシンドロームの罹患感受性を左右する最も重要なものは遺伝的因子であるとされている。

一方、遺伝性肥満に分類されるアルストレーム症候群のほとんどはMSを合併するが、このことはこの単一遺伝子異常による病態がMS発症の重要な促進因子になっていることを示している。本研究では、MSの基本病態であるインスリン抵抗性の解析を行うことにより、アルストレーム症候群のどのような生化学的異常がMS罹患感受性を高めているのかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法：(対象と方法)

当院を受診した12歳女兒で、インスリン抵抗

性糖尿病、肥満、網膜色素変性症、腎尿細管障害、脂肪肝の臨床的にアルストレーム症候群とメタボリックシンドロームの合併を認めた症例について、genomic DNAを用いてPCR-direct sequence法により遺伝子解析を行ない、単一遺伝子異常であることを確認した。

さらに、メタボリックシンドロームの部分症状としての高度なインスリン抵抗性糖尿病に対して、インスリンとIGF-1を、短期（単回投与）と長期（2ヵ月間）の2つの様式で投与し、その血糖降下作用について比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究で行ったアルストレーム症候群病因遺伝子の解析は、鳥取大学医学部ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会ですでに承認済である。

C. 研究結果

- 1) MSを合併したアルストレーム症候群の1女児例について、本邦で初めてALMS1遺伝子異常(homozygous Trp 3512Ter)を証明しえた。
- 2) インスリン短期投与(0.1U/kg)による血糖(PG)低下率は16.8%(95→79 mg/dl)と低下していた(表1)。
- 3) IGF-I短期投与によるPG低下率は39.7%(0.2 mg/kg投与)～57.5%(0.4 mg/kg投与)であり、in vivoでのIGF-Iによる血糖降下作用は保たれていた(図1)。
- 4) IGF-I長期投与前後のOGTTで、PG(0 min) 175→79 mg/dl、IRI(0 min) 87.1→23.8 μ U/ml、PG(120 min) 262→171 mg/dl、IRI(120 min) 883→175 μ U/mlと、耐糖能の改善と高インスリン血症の明らかな軽減を認めた。

D. 考察

単一遺伝子によって発症する遺伝性肥満のインスリン抵抗性についての解析を行うことは、メタボリックシンドロームを引き起こす遺伝子異常への大きな手がかりになるものといえる。

メタボリックシンドロームの中心病態としてのインスリン抵抗性を考えるときに、それがアルストレーム症候群では単一遺伝子の異常によって招来されていることは、非常に興味深い。

アルストレーム症候群が示す高度なインスリン抵抗性はメタボリックシンドロームの典型像であるが、その異常はインスリン受容体以後の情報伝達機構にあるとされている。インスリン/IGF-1投与による今回の検討では、高度なインスリン抵抗性にもかかわらず、IGF-1投与による血糖降下作用は保たれていた。さらに、2ヵ月間のIGF-1長期投与によっても、耐糖能の著明な改善が得られた。このことは、アルストレーム症候群のインスリン抵抗性惹起部位は、インスリン受容体後情報伝達機構のなかで、IGF-1受容体

以後情報伝達機構で代替されうる経路に存在していることを予想させるものであり、今後の検証によりその責任部位の同定が待たれる。

E. 結論

小児期発症メタボリックシンドロームを惹起する候補遺伝子の絞り込みのためには、肥満罹病期間の短い小児期にすでにメタボリックシンドロームを呈しているような、強いメタボリックシンドロームの表現型を示す遺伝子多型を見いだすことが重要である。この意味では、単一遺伝子異常による遺伝性肥満：アルストレーム症候群は、小児期発症メタボリックシンドロームの疾患モデルに近似できる。

今回のIGF-1投与による検討結果は、インスリン抵抗性責任部位の絞り込みに一定の貢献を下ものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, et al. Variation analysis of β 3-adrenergic receptor and melanocortin-4 receptor genes in childhood obesity. *Pediatrics International* (in press).
- 2) Kawashima Y, Kanzaki S, Hanaki K, et al. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (8):4679-87.
- 3) Adachi M, Asakura Y, Hanaki K, et al. POR R457H is a global founder mutation causing Antley-Bixler syndrome with autosomal recessive trait. *Am J Med Genet.* 2006; 140A (6): 633-635

2. 学会発表

- 1) 長石純一, 船田裕昭, 花木啓一, 神崎晋他. 健常小児における血中多量体adiponectinの検討. 第79回日本内分泌学会総会, 2006, 東京.

- 2) Hanaki K, Nagaishi J, Kanzaki S et al. Retained Hypoglycemic Effect of Insulin- Like Growth Factor-I Administration in Alström Syndrome with Apparently Insulin-Resistant Diabetes Mellitus. The 88th annual meeting of the Endocrine Society, 2006, Boston.
- 3) 花本啓一、飯田加寿子、北川かほる、長石純一、木下朋絵、鞆嶋有紀、神崎 晋. 小

児肥満の遺伝的要因. 第26回日本肥満学会, 2005, 札幌.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 : なし
 2. 実用新案登録 : なし
 3. その他 : なし

表 1. 耐糖能とインスリン抵抗性

	0	30	60	90	120	180 (min)	
OGTT	PG	81	171	226	256	262	212 (mg/dl)
	IR	87	227	482	617	835	883 (μ U/ml)
	HOMA-R	17.2 (n < 5.0)					(1.75g/kg, 9y.0.)
	Insulinogenic Index 1.5 (n > 0.5)						
ITT		0	15	30	45	60	90 (min)
	PG	95	89	84	81	79	85 (mg/dl)
	(0.1U/kg, iv, 9y.0.)						
SSPG	Glucose Clearance = 26.5 (ml/kg/10min)						
	(n = 55~162, Type 2DM: 0~20)						
HbA1c	5.2% (7yr)		Anti-GADAb		< 0.3U/ml (n < 0.3)		
	6.7% (9yr)		Anti-insulinAb		6.5% (n < 7)		
	9.3% (12yr)		U-CPR		500 < μ 9/day (50 < n < 100)		

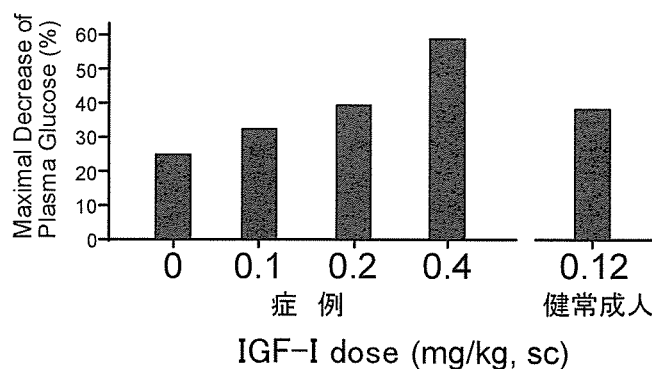


図 1 IGF-I 皮下投与の短期効果

早朝空腹時に 1 回皮下投与し絶食下に血糖の推移をみた。健康成人の値は第 1 相臨床治験による。

表 2. 1GF-Ⅰ皮下投与の長期効果

		before	2mo
Glucose metabolism	PlasmaGlucose	175	79 (m9/dl)
	IRI	87.1	23.8 (μ U/ml)
	HbA1c	8.8	6.1 (%)
Lipid metabolism	T-Chol	208	127 (m9/dl)
	HDL-C	56	44 (m9/dl)
	TG	288	148 (m9/dl)
	FFA	493	226 (μ Eq/L)
FattyLiver	ALT	228	65 (IU/L)
	CHE	251	177 (IU/L)
	γ GTP	117	43 (IU/L)
Others	CRP	0.31	0.23 (mg/dl)
	IGF-Ⅰ	438	948 (ng/ml)

早朝空腹時採血

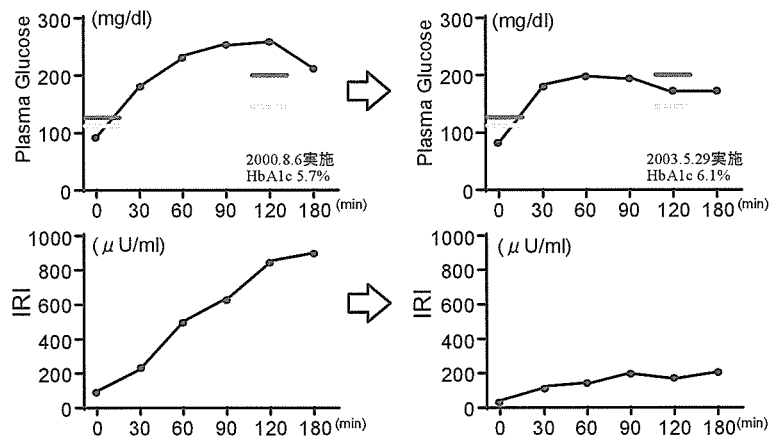


図 2. 1GF-Ⅰ投与 (2ヵ月間) 前後の 7590GTT (1.759/KgBW)

川崎病既往患者における Flow-mediated dilatation に関する研究

越後 茂之、堀田 智仙
国立循環器病センター小児科

研究要旨

川崎病既往患者の遠隔期における上腕動脈の血管内皮機能を断層心エコー図による血流依存性血管拡張反応 (Flow-mediated ; FMD) の測定することにより検討した。川崎病既往患者の FMD の有意な低下はみられなかった。

A. 研究目的

川崎病の既往が動脈硬化のリスクファクターになりうるかどうか明らかでない。動脈硬化の初期変化として血管内皮機能障害が注目されている。川崎病既往患者の遠隔期における上腕動脈の血管内皮機能を、断層心エコー図による血流依存性血管拡張反応 (Flow-mediated; FMD) を測定することにより検討した。

B. 研究方法

対象は川崎病に罹患し冠動脈障害をもつ 5 例 (男 2 例、女 3 例) KD 群である。冠動脈バイパス手術を受けた男 2 例を含む。FMD 施行年齢は 14 から 33 歳 (中央値 16 歳) で、川崎病罹患から FMD 施行までの期間は 5 から 30 歳 (中央値 16 年) であった。正常ボランティア 4 例 (男 3 例、女 1 例) N 群の FMD を測定し、KD 群と比較した。N 群の年齢は、26 から 35 歳 (中央値 30 歳) であった。

FMD 検査は午前中に絶食にて施行した。心エコー装置はアロカ 5500 を用いた。安静臥床後 5MHz の高周波リニアプローブにより、上腕動脈の長軸を猫出し、4 心拍の記録を行う。血圧計にて前腕部にマンシエットを巻き、150mmHg にて圧迫駆血を施行する。4 分 30 秒後圧迫を解除し、1 分後に上腕動脈を猫出し、4 心拍の記録

を行う。1 心拍につき血管径を 4 回測定し 4 心拍の平均を血管径の値とし、FMD 前後の血管径の変化率を %FMD とした。次に、10 分間安静臥床後、上腕動脈を猫出し、4 心拍の記録を行う。ニトログリセリン (NTG) 300 μ g を舌下に噴霧し、3 分 30 秒後の上腕動脈を猫出し、4 心拍の記録を行う。同様に血管径を測定し、NTG 前後の血管径の変化率を %NTG とした。両群において、%FMD、%NTG を比較した。

また、全例安静臥床後血圧を測定、早朝絶食にて血清脂質 (総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪) を測定した。

C. 研究結果

各群の BMI、収縮期血圧 (mmHg)、血清脂質 (総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール) mg/dl は以下のとおりであった。KD 群 21 ± 3 、 111 ± 16 、 170 ± 23 、 80 ± 31 、 55 ± 8 、N 群 23 ± 1 、 114 ± 9 、 177 ± 19 、 86 ± 40 、 65 ± 11 であった。%FMD、%NTG の平均 \pm SD は以下のとおりであった。KD 群 5.1 ± 1.0 、 15.5 ± 6.4 、N 群 5.1 ± 2.0 、 16.6 ± 8.7 であった。KD 群と N 群において、%FMD と %NTG の有意差はみられなかった。川崎病既往群 5 例中冠動脈バイパス施行 2 症例は %FMD が 4.0 以下で、低下がみられ

た。

D. 考察

川崎病既往患者のFMDの有意な低下はみられなかった。この研究の結果では、川崎病既往患者の遠隔期における上腕動脈の血管内皮機能障害はみられず、川崎病の既往が動脈硬化のリスクファクターになるとはいえない。しかし、川崎病既往群 5 例中 2 例、冠動脈バイパス施行症例に%FMDの低下があり、急性期の血管炎の重

症度により、血管内皮障害が関連していることも考えられ、さらなる検討が必要である。

E. 結論

川崎病既往患者のFMDの有意な低下はみられなかった。

F. 研究発表

1. 近畿川崎病研究会（大阪）2007

PWV 速度勾配からみた川崎病既往例の動脈硬化進展性

鮎沢 衛、能登信孝、宮下理夫、金丸 浩、岡田知雄、唐澤賢祐、住友直方、原田研介
日本大学医学部小児科

研究要旨

川崎病既往例での PWV の特徴を明確にするため、圧トランスジューサーを用いて任意の 2 点間の PWV (Pulse Wave Velocity 脈波伝播速度) を計測し、川崎病既往例と健常例との PWV 速度勾配を比較した。その結果、健常対照例では、中枢型弾性動脈から末梢型筋性動脈に至るにつれて PWV 速度勾配が増加した。KD 例の中枢型動脈と末梢型動脈の PWV 値に健常例との差はなかった。一方、KD 例では健常例で見られた速度勾配が減弱し、特に頸動脈から上腕動脈に至る中間型筋性動脈部位での PWV 速度が有意に増大していた。川崎病既往例の中枢から末梢動脈に至る非連続的な PWV 速度の増大と PWV 速度勾配の減少は、血管構造変化と病変局在を表し、今後動脈硬化の初期病変部位になる可能性が示唆された。この様な例では加齢に伴う慎重な経過観察が今後必要である。

A. 研究目的

川崎病既往例と健常例との PWV (Pulse Wave Velocity 脈波伝播速度) 速度勾配の比較から、川崎病既往例での PWV の特徴を明確にする。

B. 研究方法

(対象) KD 群として、冠動脈障害のない川崎病既往 15 例(男 10 女 5 ; 年齢 10 ~ 16 y)、および対照群として年齢、性をマッチさせ冠危険因子のない健常例 15 例について、下記の方法を用いた。

(方法)

各対象に対して、PWV 値に関与する因子 (BP、HR、上腕動脈血管径) を測定後、圧トランスジューサーを用いて任意の 2 点間の PWV を計測できる Complior®SP を使用し、以下の測定を行なった。(図 1)

1. 中枢～末梢動脈 PWV

1) 中枢型弾性動脈：carotid-femoral PWV (cf-PWV)

2) 中間型筋性動脈：carotid-brachial PWV (cb-PWV)

3) 末梢型筋性動脈：brachial-radial PWV (br-PWV)

の計測 (図 2)。

2. PWV 勾配 (cf-PWV/cb-PWV, cf-PWV/br-PWV、cb-PWV/br-PWV) の算出

1, 2 の結果より、

健常例での中枢～末梢動脈 PWV の速度勾配の有無を明らかにし、川崎病既往例と健常例との PWV 速度勾配の比較から、川崎病既往例での PWV の特徴を探った。

C. 研究結果

1. 冠危険因子の比較：KD 群と対照群では、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、BMI、上腕動脈径に有意差はなかった。

2. 各 PWV および PWV 勾配の比較

対照群および KD 群の cf-PWV, cb-PWV, br-PWV は、それぞれ 4.02, 5.11, 9.86 m/s および 5.47,

10.10, 10.85 m/s で、両群を比較すると、cf-PWV、br-PWV は有意差はなかったが、KD 群では cb-PWV が有意に高値であると同時に、PWV 勾配のうち、cb-PWV/br-PWV のみが有意に高値であった。(図 3)

cb-PWV は対照群では全例 7.0 m/s 未満であったが、KD 群では 15 例中 8 例で 8.0 m/s 以上であった。(図 4)

D. 考察

同一例の中枢型弾性動脈、中間型筋性動脈、末梢型筋性動脈の PWV については。健常対照例で見た場合、中枢型弾性動脈から末梢型筋性動脈に至るにつれて PWV と PWV 勾配はともに増加した。

川崎病既往例と健常例との PWV 速度勾配の比較では、川崎病既往例では健常例で見られた速度勾配が減弱し、特に頸動脈から上腕動脈に至る中間型筋性動脈部位での PWV 速度が有意に増大していた。この原因は明確ではないが、川崎病では、冠動脈瘤を形成していない例であっても、急性期に起こる血管炎が、遠隔期にこの部分の動脈硬化性病変を惹起している例が存在する可能性が示唆された。

E. 結論

1. 健常対照例では、中枢型弾性動脈から末梢型筋性動脈に至るにつれて PWV 速度勾配が増加した。
2. KD 例の中枢型動脈と末梢型動脈の PWV 値に健常例との差はなかった。一方、KD 例では健常例で見られた速度勾配が減弱し、特に頸動脈から上腕動脈に至る中間型筋性動脈部位での PWV 速度が有意に増大していた。
3. 川崎病既往例の中枢から末梢動脈に至る非連続的な PWV 速度の増大と PWV 速度勾配の減少は、血管構造変化と病変局在を表し、

今後動脈硬化の初期病変部位になる可能性が示唆された。この様な例では加齢に伴う慎重な経過観察が今後必要である。

4. 冠動脈障害例を含めた多数例での血管セグメント別の PWV の検討と、他の非侵襲的検査による検証が本研究には必要である。

(文献)

1. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999 May; 33 (5): 1111 - 7 .
2. Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK: Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 7;43 (1): 120 - 4 .
3. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Inoue F.: Characteristics of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese children. *Eur J Pediatr*. 2006 Sep; 165 (9): 625 - 9 .
4. Avolio AP, O'Rourke MF, Webster ME.: Pulse-wave propagation in the arterial system of the diamond python *Morelia spilotes*. *Am J Physiol*. 1983 Dec; 245 (6): R 831 - 6 .

F. 研究発表

第 26 回日本川崎病研究会

PWV 速度勾配からみた川崎病既往例の動脈硬化進展性

能登 信孝、鮎沢 衛、岡田知雄ほか

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

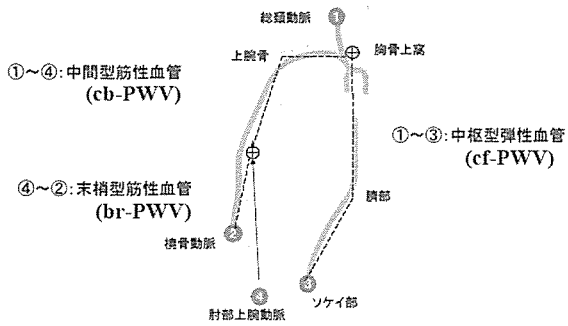


図1 PWV計測血管と測定間距離

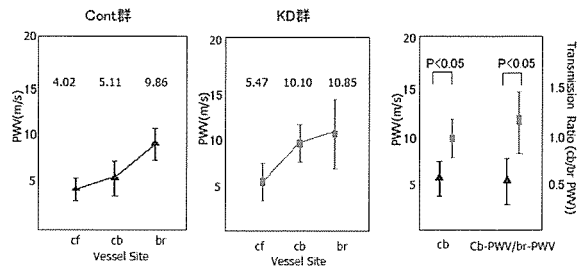


図3 川崎病既往例と対照例のPWV

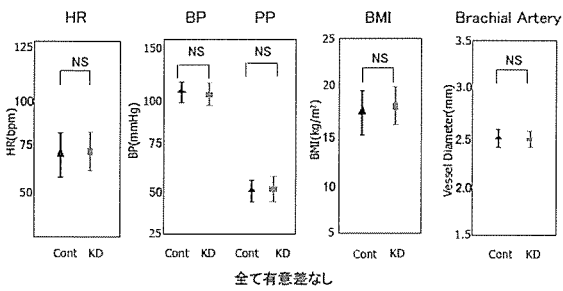


図2 PWV計測に関与する因子

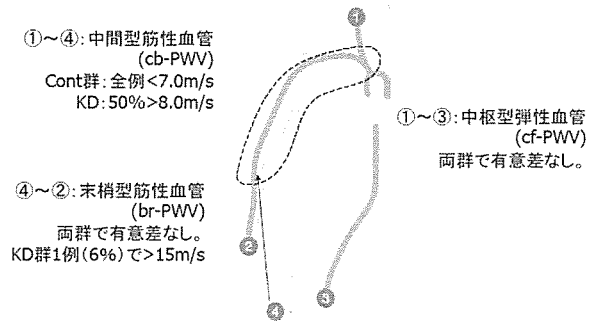


図4 結果の総括

二次性徴期の動脈硬化の評価とリスク要因との関連

藤原 寛、井上文夫、小坂喜太郎、衣笠昭彦、岩見 均
京都府立医科大学小児科、京都教育大学、久美浜病院小児科

研究要旨

われわれはすでに小児期における脈波速度 (PWV) を用いた動脈硬化スクリーニングの有効性を報告したが、今回は小児期における PWV の発育的側面を検討するために、年齢変化と、生活習慣や運動習慣との関連を検討した。PWV は各年齢ではほぼ正規分布を示し、加齢とともに高値を示した。PWV と肥満関連指標との関係では、血圧との間に有意な相関が認められた。思春期の PWV は年齢や筋肉、循環器系の発達に応じた血圧の変化により影響されると考えられるが、生活・運動習慣によっても影響を受けることが判明し、これらの影響の検討も一次予防には重要と考えられた。PWV の加齢変化をみるため、年齢別、男女別のパーセンタイル値を算出した。PWV が評価できる基準値を作成するには、今後より多くの測定数が必要であるが、今回のデータは動脈硬化性疾患のリスクの評価の一つとしてある程度は活用できるものと考えられた。今後、より多くの症例を集積し、発育との関連を検討する予定である。

A. 研究目的

成人のメタボリックシンドロームの概念はほぼ確立されつつあり、それに伴う動脈硬化性病変は虚血性心疾患や脳血管障害の主要原因とされている。一方、動脈壁のアテローム性硬化は小児期からすでに認められており、早期から動脈壁の弾力性や硬化といった伝導血管系の評価を行うことは一次予防の観点からも重要である。脈波伝播速度 (PWV) は、動脈硬化の機能的特徴である血管壁の弾力性の低下を捉える指標であり、心血管疾患の独立した危険因子である。成人においては PWV と動脈硬化、心機能については多く研究されているが、発育期の運動や生活習慣による影響については検討されていない。そこで、二次性徴期にある中学生の PWV の変化と生活習慣との関連について調査し、今後の介入効果の基礎データとすることを目的とした。

B. 研究方法

(対象)

岡山市立 H 中学校に在籍する生徒で、循環器疾患、糖尿病、高脂血症等の既往のない 12 ~ 15 歳 (13.7 ± 0.95 歳) の男女 801 名 (男子 417 名、女子 384 名) を対象とした。(表 1)

(方法)

対象者の身長、体重、腹囲とともに、体脂肪率はセクスインピメーター」を用いて両手甲部間より測定した。血圧はオムロン製 HEM-907 を用いて左上腕部より測定し、上腕-足首 PWV はオムロンコーリン社製 formPWV/ABI を用い、各測定結果や肥満関連指標と比較検討した。生活習慣に関するアンケート調査は「児童生徒の健康状態サーベイランス」調査を基に作成し、睡眠に関する質問を 4 項目、食生活に関する質問を 8 項目、ダイエットや運動に関する質問を 4 項目、学校から帰宅後の過ごし方に関する質問を 6 項目の計 22 項目により構成した質問紙を測定時

に配布し、測定終了後に回収した。運動に関しては、本年度の実施された体力・運動能力テストの測定結果を用いて、関連指標と比較検討を行った。また、積極的介入として、学級毎に測定結果の講評と肥満予防や改善を見据えた基本的な生活習慣のあり方について健康指導を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は当該中学校の教職員、保護者の理解と協力を得て、健康教育の一環として実施した。個人情報取り扱いについては疫学研究のガイドラインにそって行った。

C. 研究結果

①身体計測

学年別比較では、中学1年では、女子の身長、体重ともに男子より若干高値を示したが、腹囲および腹囲/身長比は有意に男子が高値を示し、男子の二次成長の発現の遅い児が若干多いと思われた。中学2年、3年では、腹囲/身長比は有意に男子が高値を示し、体脂肪率では女子が有意に高値であった。肥満度20%以上の児は6.7% (54名)と全国平均と比較し、若干少ない傾向にあると思われた。(表2~4)

②動脈硬化度

PWVは各年齢で概ね正規分布を示し、年齢が上昇するとともに高値を示した。男女別比較では中学1年では女子が男子より高値を示したが、それ以降は男子が女子より高値を示す傾向にあった。1100以上の対象者をPWV高値とした場合7.2% (58名)の出現率であった。(図1、2)

③血管狭窄度

ABIは各年齢で概ね正規分布を示し、年齢別比較では有意な差はなかったが、男女別比較では中学1年、2年では女子が男子より高値を示した。ABIが0.9以下の対象者をABI低値とした場合11.9% (95名)の出現率であった。(図3)

④身体計測との関連

身長や体重と動脈硬化指数に関連は認められなかった。肥満度は中学1年男子と中学2年女子で肥満度が高いほどABIが低値を示し、有意な負の相関がみられたが($p < 0.05$)、男女別全体では有意な相関にはなかった。(図4、5)

肥満度20%以上および-20%未満の児は、健常群に比してPWV値は高値、ABI値は低値を示し、有意な差がみられた($p < 0.01$)。(図6、6-2)

⑤腹囲測定との関連

腹囲とPWV値やABI値の関係では、男女別全体では有意な相関にはなかった。(図7、8)

腹囲80cmをカットオフ値として、測定結果を集計した結果、ほとんどの項目で、有意な差がみられ、また、腹囲/身長比0.5を基準値とした場合も、腹囲と同様の結果が得られた。(表5)

⑥血圧との関連

PWV値は収縮期血圧と有意な正の相関か、ABI値は有意な負の相関がみられた($p < 0.01$)。収縮期血圧高値(125 mmHg以上)は18.7% (150名)で正常群に比して高値群のPWV値は有意に高値を、ABI値は有意に低値を示した($p < 0.05$)。(図9、9-2)

また、拡張期血圧も同様にPWVとは有意な正の相関、ABI値とは負の相関がみられた($p < 0.01$)。拡張期血圧高値(70 mmHg以上)は21.8% (175名)であったが、高値群と正常群では有意な差は認められなかった。二次性徴期の高血圧と動脈硬化の関連から、この時期での早期発見には有用であると考えられるが、心拍数もPWV値や血圧と有意な正の相関関係が認められた($p < 0.01$)。(図10、11)

⑦生活習慣との関連

生活習慣の中では、運動時間が長いものでPWV値が有意に高値を示し($p < 0.01$)、運動能力が低い男子で低値を示した。睡眠時間が6時間

未満のものや、朝食の摂取がほとんどないものではPWVが高値であった。(図12～14)

⑧PWV基準値の検討

PWVの加齢変化を標準化するため各年齢別に男女別の90、75、50、30、10パーセンタイル値を算出し、基準曲線を作成した。50パーセンタイル曲線による年齢変化では、男女とも12歳から13歳は比較的变化が少なく、14歳以降に上昇しはじめ、その上昇率は男子の方が大きかった。(図15、16)

⑨腹囲や脈波伝播速度測定の有用性

腹囲80cm、腹囲/身長比0.5をカットオフ値として関連指標と比較した結果を示した。(表6) また、PWV1100cm/secをカットオフ値として、小児MetSの暫定基準との関連を示した。(表7)

D. 考察

<PWVについて>

Donaldらは、小児と成人において、内皮機能を見る指標として、PWV、PCA、FMDの3つの方法について再現性と炎症反応について検討し、PCAは小児には不適であること、PWV、FMDは小児でも炎症による変化はとらえることができるが、FMDのほうがPWVよりも再現性が良かったと報告している。Niboshiらも小児期においてPWVの変化を検討し、動脈硬化性病変のスクリーニングに有用であると報告している。今回の調査でも、肥満、腹囲増加、高血圧など、成人のメタボリックシンドロームに対応するリスクを有するものでは高値であり、思春期小児を対象に脈波解析装置を用いた動脈硬化の発症や進展の可能性を検証する手法は有用性を示唆するものであった。その裏づけとして生活習慣や運動習慣を調査する必要もあると考えられた。

PWVは血管壁の弾力性を測定しているが、血管壁の弾力性は動脈硬化のみで決まるものではない。強い運動時には血圧も高くなるため血管壁も強くなることが予想される。

ABIが年齢の増加とともに低値になることに関しても、二次性徴期では下肢の血圧測定に際して血管音の閾値が血管周囲の筋肉や脂肪などの組織の厚さにより影響されることも原因の一つと考えられる。肥満とPWV値やABI値との関係を考える際には、動脈硬化との関連ばかりではなく、体組成や生活習慣の影響も考慮する必要があると考えられる。

一方、腹囲が80cm以上では有意にPWVが高値であったことから、腹囲測定が肥満判定の指標の一つとなりうることが示唆された。腹囲測定は有益な情報を提供するが、現在学校検診項目にないことから、今後、健診項目として導入されることが望まれる。

二次性徴期では高血圧とPWVの関連が強いことから、血圧測定はこの時期での動脈硬化リスクの早期発見には有用であると考えられた。心拍数もPWVと相関がみられたが、これまで心拍数と動脈硬化の関連性を報告した研究は見当たらない。安静時心拍数が交感神経の緊張により影響される可能性がかんがえられるが、一方、運動習慣により、安静時心拍数が低下することも知られており、心拍数が高い群は非鍛錬群である可能性も考えられる。動脈硬化との関連性から、安静時心拍数の評価については今後検討する必要があると思われる。

運動習慣が多い群でPWVが高かったことは、運動が動脈硬化抑制に働くという予想と異なる結果であった。この原因としては思春期の運動の強度や時間には個人差が大きく、一概に運動といっても質や量は大きく異なると考えられる。筋肉の発達においてもばらつきが大きく、筋肉が血管の圧迫にどの程度影響しているかを明らかにするためには、今後、筋肉量の測定が必要と考えられる。

思春期のPWVが評価できる基準値を作成するには、より多くの測定数で、二次性徴や筋肉量など身体発育の生理的变化を考慮する必要があ

と思われたが、今回のパーセンタイル曲線でも、90パーセンタイル値を上回れば「高リスク群」とするなど将来の動脈硬化性疾患のリスクの評価の一つとしてある程度は活用できるものと考えられた。

今後、思春期PWVのカットオフ値設定についてはあらためて検討する必要があると考えられた。

<子どもの身体活動>

心血管リスクは小児期から始まることから、アメリカ心臓協会(AHA)は2003年に食事(脂肪制限、食塩制限、砂糖制限)、喫煙防止(新規、受動、禁煙)、身体活動からなる予防のためのガイドラインを発表した。2004年には学校教育での心血管病予防教育と身体活動量確保のための提案を行っている。2006年には、学校がリーダーシップをとり、学校内での身体活動量(体育時間とそれ以外)を確保し、クラブ活動をはじめ多くの運動機会を提供し、健康教育や行動変容スキルも行うよう提言している。今回の結果でも、朝食摂取、睡眠時間、運動時間などによりPWVが影響されることがあきらかとなり、生活習慣の重要性が示唆された。生徒の生活習慣の見直しを視座に健康教育の一環と位置づけた本研究は、血液検査などの調査にはまだまだ理解を得るに至らないが、測定結果を基に今後のPWVを含めた肥満関連指標の変化や生活習慣の改善に注目して縦断的な介入を予定している。

<小児メタボリックシンドロームについて>

小児のMetSについては、Cook(Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 821-827)が第3次国民健康栄養調査結果から、思春期ではTG \geq 110、HDL \leq 40、腹囲 \geq 90パーセンタイル、血糖 \geq 110、血圧 \geq 90パーセンタイルのうち3つ以上をMSとした場合、全体の4%、肥満者の30%がMetSであったと報告している。Retnakaran

ら(J Pediatr 2006; 148: 176-182)はTG \geq 100、HDL \leq 50(思春期男子で45)、腹囲 \geq 90パーセンタイル、血糖 \geq 110、血圧 \geq 90パーセンタイルのうち3つ以上をMSとした場合、研究に参加した236人のうち18.6%がMSであり、66.5%が1つ以上のリスクを持っており、リスクの増加に従い、CRP、レプチンなどは増加し、アディポネクチンは減少した。主因子分析から5つの因子(肥満、脂質/アディポネクチン、炎症、血圧、血糖)が抽出されたと報告している。本研究でも、PWV、ABIで異常値を示す者が存在し、思春期においても動脈硬化の疑いが見受けられた。また、動脈硬化危険因子とされている肥満をとともなう腹囲や血圧においても高値を示す者が出現していた。肥満度や腹囲と脈波速度との間に明らかな関連は認められなかったが、高血圧と動脈硬化には関連性が考えられた。今後、この結果の裏づけとして、血液検査による検討が必要である。学校現場における生活習慣病の若年化の抑制や成人期での生活習慣病の発症予防には、生活習慣病の早期発見や指導の体制づくりが強く望まれる。

E. 結論

- ・動脈硬化の指標であるPWV値やABI値と肥満関連指標との関連性を示す明確な根拠は得られなかった。
- ・PWV値やABI値は筋量や脂肪組織の影響を受けると考えられ、今後二次性徴発現による変化を縦断的に観察する予定である。
- ・動脈硬化の一次予防として、血圧や腹囲の測定とともに、メタボリックシンドロームの危険因子に対する健康教育の有効性を今後検討していく予定である。

(文献)

Hansen T, Staessen JA, *et al.*: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiff-

ness in the general population. *Circulation* 113 : 664 - 670 , 2006

の有用性の検討、小児BI法研究会、2007.1.13、東京

Foo JY, Wilson SJ, Williams GR, et al: Predictive regression equations and clinical uses of peripheral pulse timing characteristics in children. *Physiol* 126 : 317 - 328 , 2005

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

F. 研究発表

藤原寛、井上文夫、小坂喜太郎、衣笠昭彦：脈波伝播速度の基準値作成における肥満関連指標

表 1 対象者

中学生	1年生	2年生	3年生	合計
男子	149	130	138	417
女子	135	116	133	384
合計	284	146	271	801

表 2 体格および肥満関連指標（中学 1 年生）

中学 1 年生	男子	女子	p-value
人数	149	135	
身長(cm)	151.8 ± 7.9	152.0 ± 6.2	
体重(kg)	43.4 ± 8.6	44.4 ± 7.9	
腹囲(cm)	66.7 ± 7.7	63.5 ± 6.3	p<0.01
腹囲 / 身長	0.440 ± 0.047	0.418 ± 0.039	p<0.01
肥満度(%)	- 7.7 ± 13.7	- 6.8 ± 14.4	
BMI	18.7 ± 2.7	19.1 ± 2.8	
体脂肪率(%)	16.8 ± 6.1	22.8 ± 6.4	p< 0.01
SBP	112.9 ± 9.1	113.4 ± 8.3	
DBP	60.2 ± 6.4	62.7 ± 7.0	p< 0.01
HR	73.2 ± 11.3	76.1 ± 11.1	p< 0.05

表 3 体格および肥満関連指標（中学 2 年生）

中学 2 年生	男子	女子	p-value
人数	130	116	
身長(cm)	159.2 ± 7.4	153.6 ± 5.2	p< 0.01
体重(kg)	49.4 ± 10.7	46.9 ± 7.5	
腹囲(cm)	68.6 ± 8.3	65.4 ± 5.4	p< 0.01
腹囲 / 身長	0.431 ± 0.045	0.426 ± 0.034	
肥満度(%)	- 7.6 ± 14.8	- 5.9 ± 12.7	
BMI	19.3 ± 3.1	19.8 ± 2.6	
体脂肪率(%)	13.3 ± 5.8	21.7 ± 4.7	p< 0.01
SBP	119.4 ± 10.9	111.8 ± 9.9	p< 0.01
DBP	64.7 ± 7.2	63.5 ± 7.1	
HR	68.0 ± 11.3	70.8 ± 10.7	p< 0.05

表4 体格および肥満関連指標（中学3年生）

中学3年生	男子	女子	p-value
人数	138	133	
身長(cm)	164.8 ± 6.6	157.2 ± 5.0	p<0.01
体重(kg)	53.8 ± 10.0	51.1 ± 7.9	p<0.01
腹囲(cm)	71.0 ± 8.8	68.4 ± 7.3	p<0.05
腹囲/身長	0.431 ± 0.049	0.435 ± 0.044	
肥満度(%)	0.5 ± 14.5	2.0 ± 14.8	
BMI	19.6 ± 3.3	20.7 ± 2.9	p<0.01
体脂肪率(%)	12.3 ± 4.2	21.5 ± 4.7	p<0.01
SBP	121.8 ± 11.1	115.1 ± 9.2	p<0.01
DBP	66.3 ± 7.1	64.8 ± 7.6	
HR	72.8 ± 12.2	73.6 ± 10.9	

表5 血圧と動脈硬化や肥満関連指数との相関

	男子		女子	
	SBP	DBP	SBP	DBP
PWV	0.533 **	0.542 **	0.418 **	0.392 **
ABI	-0.017	-0.093	-0.776	-0.230 *
Waist	0.028	0.032	0.203 *	0.094
Wt/Ht	0.182	-0.038	0.320 **	-0.021
Ob-Ind	0.203	-0.016	0.327 **	0.247
BMI	0.254	0.018	0.344 **	0.262 *
%fat	0.127	0.014	0.092	0.147
HR	0.385 **	0.369 **	0.297 *	0.384 **

** : p<0.01、* : p<0.05

表6 腹囲および腹囲/身長比と肥満関連指数との比較

	腹囲		腹囲/身長比	
	80 cm ≤	80 cm >	0.5 ≤	0.5 >
PWV	951.7 ± 102.6 **	919.2 ± 126.1	935.6 ± 98.8 *	920.0 ± 126.8
ABI	0.963 ± 0.091 **	1.007 ± 0.092	0.965 ± 0.081 **	1.008 ± 0.092
Ob-Index	26.3 ± 13.4 **	-6.3 ± 12.3	26.4 ± 8.4 **	-6.5 ± 12.2
%fat	25.2 ± 8.3 **	17.4 ± 6.4	25.1 ± 2.9 **	17.2 ± 6.2
SBP	127.8 ± 11.6 **	115.0 ± 9.8	125.1 ± 10.7 *	115.0 ± 10.0
DBP	68.0 ± 7.5 *	62.4 ± 9.2	66.8 ± 7.3	63.4 ± 7.3
Waist	85.2 ± 8.3 **	64.8 ± 6.2	84.4 ± 8.0 **	65.9 ± 5.9
Wt/Ht	0.539 ± 0.042 **	0.423 ± 0.033	0.537 ± 0.037 **	0.423 ± 0.031

** : p<0.01、* : p<0.05

表7 PWV値と小児MetS暫定基準別割合

(人数)

PWV(cm/sec)	腹囲(cm)		腹囲/身長		収縮期血圧(mmHg)		拡張期血圧(mmHg)	
	80 ≤	80 >	0.5 ≤	0.5 >	125 ≤	125 >	70 ≤	70 >
1100 ≤	2	56	2	56	34	24	40	18
1100 >	49	694	59	684	116	627	135	608
p=	0.192		0.134		<0.01		<0.01	

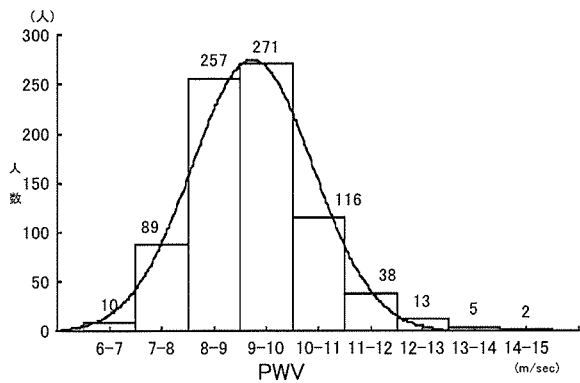


図1 脈波伝播速度 (PWV) の分布

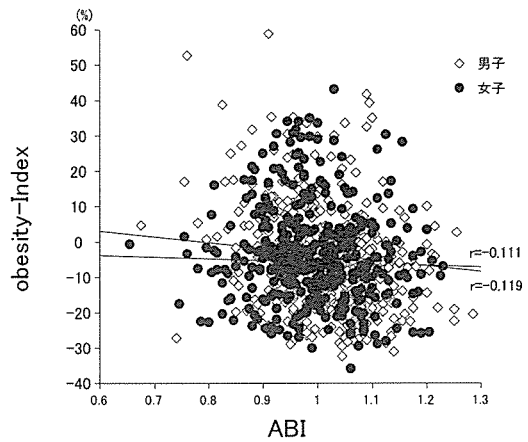


図5 肥満度とABI値

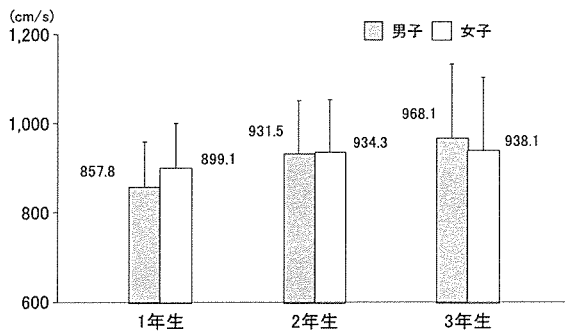


図2 学年別脈波伝播速度 (PWV)

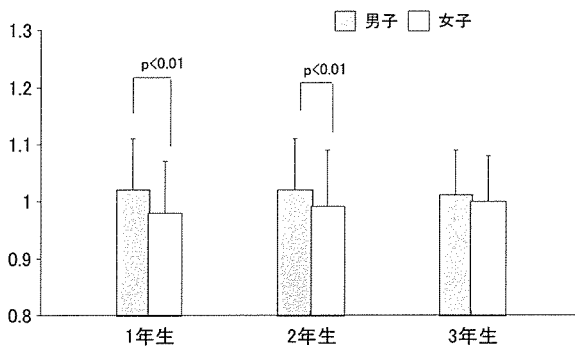


図3 学年別足関節血圧/上腕血圧比 (ABI)

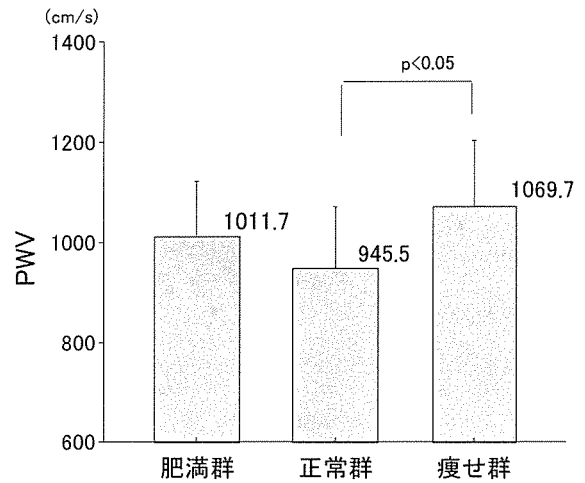


図6 PWVの比較

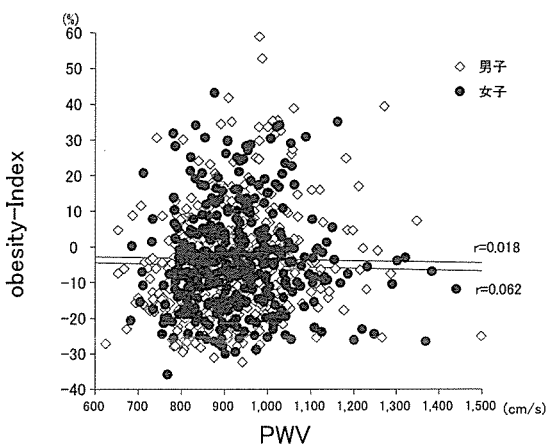


図4 肥満度とPWV値

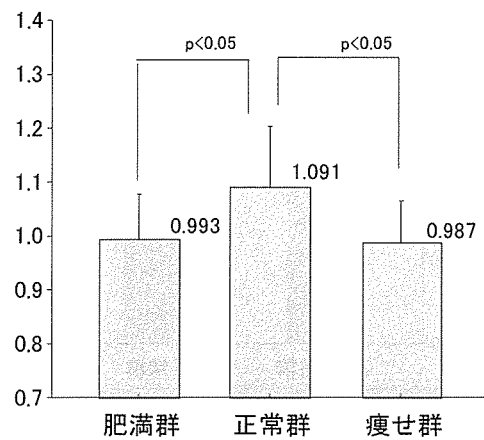


図6-2 ABIの比較

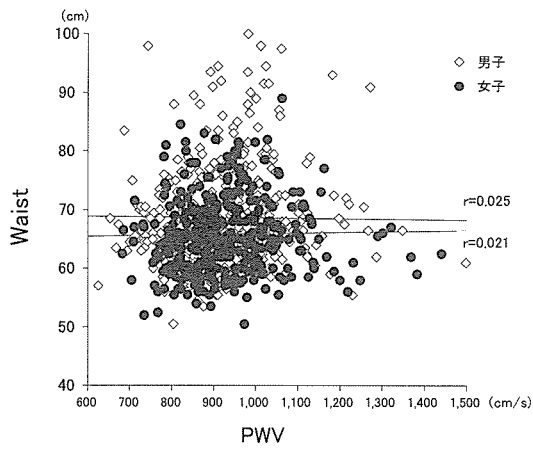


図7 腹囲とPWVの関係

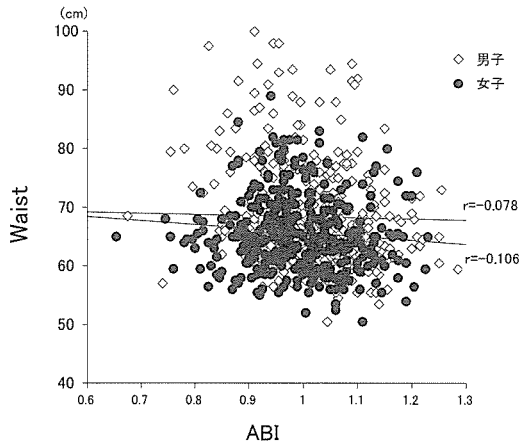


図8 腹囲とABIの関係

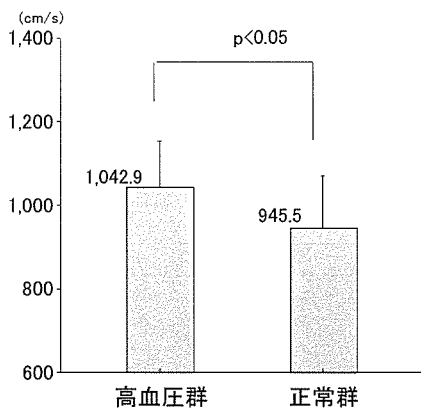


図9 PWVの比較

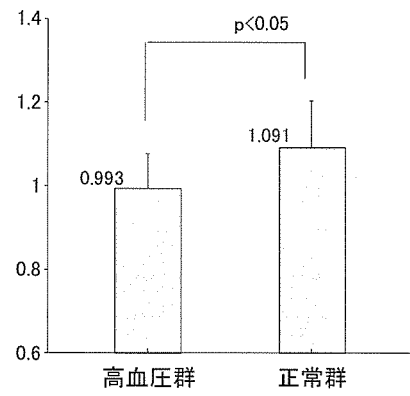


図9-2 ABIの比較

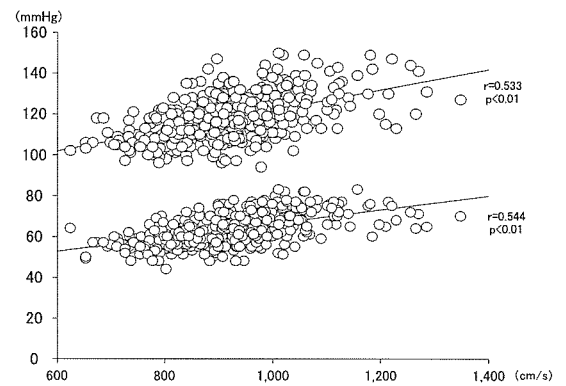


図10 血圧と脈波伝播速度 (PWV) との関係

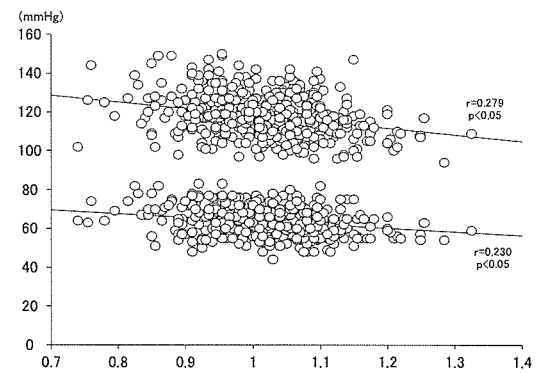


図11 血圧とABI値との関係

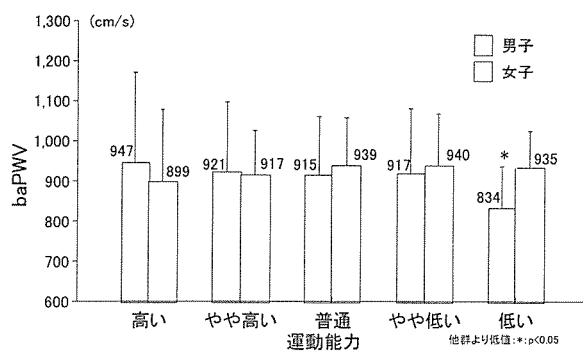


図 12 運動能力と PWV 値

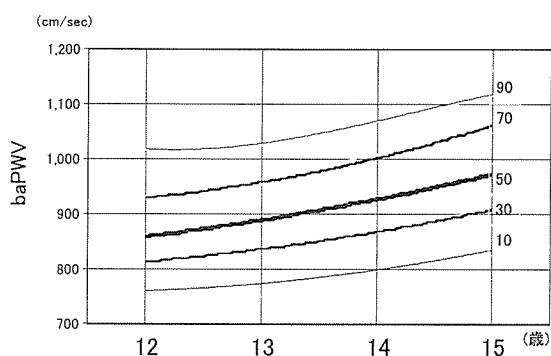


図 15 年齢別 PWV 値パーセンタイル曲線 (男子)

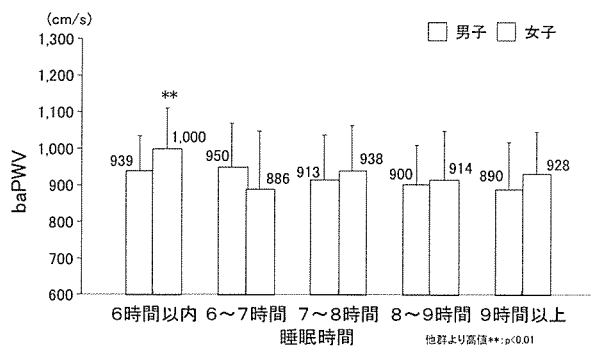


図 13 睡眠時間と PWV 値

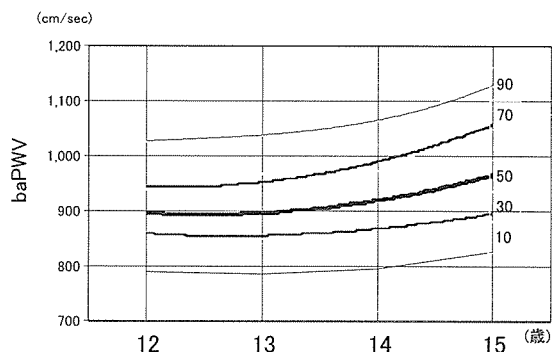


図 16 年齢別 PWV 値パーセンタイル曲線 (女子)

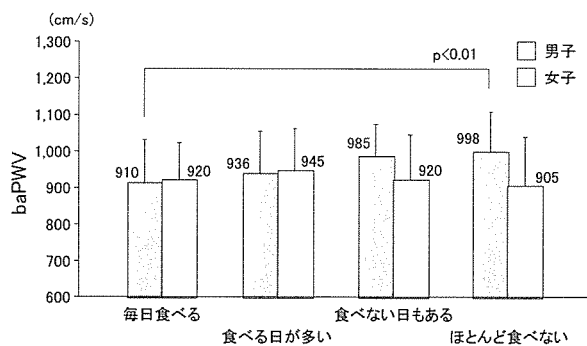


図 14 朝食摂取と PWV 値