

表3、腹囲（ウエスト）測定の注意事項

1週間に1回、朝食前に測定してください。もちろん、毎日測定しても構いません。
毎週日曜日の朝食前に、立って、手をおろした状態で、おへその回りを巻き尺、0.5単位で測定してください。ゆっくりと普通に呼吸をして、息をはいた時に測定します。（測定値は、75.0cm、75.5cmなどになります。75.3cmというような細かな測定は不要です）測定後、すぐに記録用紙に測定してください。日曜日をご都合の悪い方は、他の曜日でも結構です。ただし、毎週同じ曜日に測定しましょう。

登録番号 20060041 氏名 ████████ 殿 年齢 7 歳
記録月 2007年 2 月 生年月日 01.7.0

身長 128.6 cm

日	曜	体重				血圧（朝食前）				血圧（寝る前）				腹囲	
		朝食前	夕食前	夕食後	寝る前	測定時刻	最高	最低	脈拍	測定時刻	最高	最低	脈拍		
2007/2/1	木				35.7					21:30	86	56	66		
2007/2/2	金	35.2	35.4	35.6	35.8	6:45	89	52	63	21:30	85	58	80		
2007/2/3	土	34.9	35.4	36.0	35.6	7:30	83	53	89	22:00	83	44	69		
2007/2/4	日	35.1	35.4	35.6	35.4	7:00	98	53	72	21:30	94	43	84	68	
2007/2/5	月	35.1	35.0	35.4	35.2	6:45	86	58	39	21:15	84	56	82		
2007/2/6	火	34.8	34.9	35.2	35.3	7:00	82	51	108	21:30	76	50	66		
2007/2/7	水	34.8	35.2	35.6	35.5	7:20	86	49	78	21:30	88	38	88		
2007/2/8	木	35.3	35.1	35.4	35.5	6:50	86	54	86	21:30	80	54	91		
2007/2/9	金	35.0	35.1	35.7	35.7	7:15	75	49	83	21:50	89	50	85		
2007/2/10	土	35.3	35.2	35.9	35.5	7:30	85	61	83	22:30	95	56	110		
2007/2/11	日	35.0	35.2	35.7	35.3	7:30	106	57	71	22:00	85	49	67	68	
2007/2/12	月	34.9	35.4	36.0	35.7	7:50	81	58	85	21:45	86	40	80		
2007/2/13	火	35.3	35.5	35.9	35.6	6:50	83	57	81	21:00	91	51	115		
2007/2/14	水	35.3	35.5	35.9	35.7	6:50	98	59	78	21:30	92	55	101		
2007/2/15	木	35.3	35.4	35.6	35.6	6:50	84	60	98	21:20	98	60	99		
2007/2/16	金	35.2	35.3	35.7		6:45	98	65	104						
2007/2/17	土	35.2	35.2	35.6	35.6	7:15	98	51	73	21:30	78	54	83		
2007/2/18	日	35.1	35.3	35.6	35.5	8:30	98	44	94	21:30	74	59	114	68	
2007/2/19	月	35.1	35.1	35.5	35.6	6:50	84	54	97	21:25	90	51	91		
2007/2/20	火	35.2	35.4	35.7	35.5	6:45	91	65	100	21:20	86	49	78		
2007/2/21	水	35.0			35.7	6:55	83	60	75	21:25	91	47	98		
2007/2/22	木	35.2	35.4	35.8	35.5	6:45	96	60	81	21:40	88	48	85		
2007/2/23	金	35.1	34.8	35.1	35.0	6:55	88	58	77	21:25	82	45	85		
2007/2/24	土	34.6				35.9	7:00	91	55	104		93	58	90	
2007/2/25	日	35.6	35.7	36.1	35.7	7:30	105	58	79	21:45	85	57	81	68	
2007/2/26	月	35.4	35.5	35.8	35.6	7:00	103	56	76	21:35	93	56	78		
2007/2/27	火	35.0	35.4	35.6	35.4	7:00	98	51	83	21:20	87	64	99		
2007/2/28	水	35.0	35.2	35.4	35.3	6:50	100	64	96	21:45	95	56	88		

図1、「家庭体重血圧腹囲」の記録例

家庭血圧・体重・腹囲測定結果票

新潟大学医学部小児科
梅野 隆 医師

2007年 10 月 氏名 ████████ 殿 年齢 7 歳

この度は、家庭体重・血圧・腹囲測定を実施いただき、誠にありがとうございました。
測定結果の集計をご報告いたします。今後の日常生活や医療機関の際の参考にしてください。
家庭体重・血圧・腹囲測定を継続することにより、皆さんの健康増進に必ず役立ちます。できるだけ継続しましょう。

血圧基準値	最大血圧			最小血圧		
	収縮圧	拡張圧	平均	収縮圧	拡張圧	平均
幼児	—	—	125	—	—	75
小学校低学年	—	125	130	—	—	70
小学校高学年	—	125	135	—	—	70
中学生男子	—	130	140	—	—	70
中学生女子	—	125	135	—	—	70
成人	125	135		75	80	85

肥満度判定 20~49.9%:軽度肥満 50%以上:重度肥満
BMI判定 18.5~24.9:標準 25~29.9:軽度肥満 30以上:重度肥満

性別	体重				血圧（朝食前）				血圧（寝る前）			
	測定回数	最高	最低	平均	測定時刻	最高	最低	脈拍	測定時刻	最高	最低	脈拍
測定回数	31	31	31	31	4	28	28	28	20	30	30	
月齢半平均	34.1	34.1	34.4	34.2	89.3	89	62	90	88	54	89	
月齢半平均	34.0	34.1	34.4	34.2	89.3	89	60	90	88	53	95	
月平均	34.0	34.1	34.4	34.2	89.3	89	61	92	88	53	92	

肥満度判定(%) 初日 +2.1% 月末 +2.5% BMI判定(成人) 初日 未定 月末

コメント
7月から開始した体重増加はありますが、現在は軽度肥満ですが、この調子でいけば、もうすぐ肥満ではなくなります。血圧は正常です。継続を促すために測定を継続しましょう。

ご不明な点がございましたら、下記へご連絡ください。
新潟大学医学部小児科 梅野 隆 医師 迄
TEL: 025-227-2222, FAX: 025-227-0778, E-mail: kid-toru@med.nigata-u.ac.jp

図2、「家庭体重血圧腹囲測定結果票」の例

生活習慣の改善が動脈硬化のリスク要因に与える影響

井上 文夫、藤原 寛

京都教育大学体育学科、京都府立医科大学小児科

研究要旨

動脈硬化の指標である脈波伝播速度 (PWV) は、動脈機能の微細な異変を鋭敏に感知できるツールとして有用であり、生活習慣や運動習慣との関連性について報告してきた。本研究は小児期メタボリックシンドローム (Mets) への効果的な介入手法として、日常生活への介入を目的とした健康教育が、成長期の動脈硬化のリスク要因に及ぼす影響について検討した。健康教育を通して日常生活の問題点に視点を向けさせることは、生活習慣を改善するきっかけとなり、健全な発育発達を促し、肥満予防や改善に向けた健康意識の構築に有効な手段であると確認された。

A. 研究目的

健康教育による生活習慣の改善は小児期メタボリックシンドローム (MetS) への効果的な介入方法として、有効な手段の一つである。また、動脈硬化の程度の指標として、汎用されている脈波伝播速度 (PWV) は、動脈機能のわずかな変化も反映するため、血圧測定などで感知しない微細な異変を鋭敏に感知できるツールとして有用である。しかし、健康教育と動脈硬化のリスク要因との関連性を示す報告はない。そこで、健康教育の成果を検証するために、生活習慣や運動習慣など日常生活の意識改革が動脈硬化のリスク要因や肥満関連指標に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

(対象)

岡山県下の H 中学校に在籍する生徒で、2006 年と 2007 年の脈波伝播速度の測定を含む健診を受け、健全な生活習慣のあり方についての健康教育を受講した児の中で、循環器疾患、糖尿病、脂質異常等の既往のない 2 年生 (男子 140 名、女子 124 名) および 3 年生 (男子 135 名、女子 113

名)、合計 512 名を対象とした。

(測定・調査)

全対象者の身長、体重、腹囲とともに、セキスイインピメーター」を用いて、両手甲部間より体脂肪率を測定した。血圧はオムロン製 HEM-907 を用いて左上腕部より測定し、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。また、早朝空腹時採血により、総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDL)、ALT、空腹時血糖 (FBS) を測定した。

生活習慣に関する調査は「児童生徒の健康状態サーベイランス」調査を基に質問紙を作成した。質問項目は食生活、睡眠習慣、運動習慣、帰宅後の生活など計 22 項目に、前年度の健康教育以後の生活習慣の改善や健康意識の変化に関する 12 項目の質問を加えた記名式のアンケート調査を測定時に実施した。

(分析方法)

アンケートの集計結果より、生活習慣が「改善した」と回答した群 (改善群) と「変化なし」と回答した群 (非変化群) の 2 群に分類し、PWV の経年変化や小児 MetS 関連指標と比較検討し

た。

(統計処理)

肥満関連指標や脈波速度の経年変化とアンケート調査との関連はSpearmanの順位相関係数を用い、2群間の相関に関してはPearsonの相関係数、クロス集計の解析は χ^2 検定を用いた。関連する2群間の平均値の差はt検定を行い、3群以上の平均の差は一元配置分散分析を行った。各検定の有意差は $p<0.05$ とした。

統計解析にはStat Mate III for Windows (アトムズ社)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は当該中学校の教職員の理解と全面的な協力と、保護者および本人の同意を得て行い、個人特定情報を削除して健康教育の一環として行った。

C. 研究結果

①身体計測

学年別比較では、加齢に伴い男女差は顕著に広がり、身長や体重は男子が有意に高値を示した($p<0.01$)。腹囲は3年生男子、腹囲/身長比は3年生女子が有意に高値を示した($p<0.01$)。また、体脂肪率は全学年とも女子が有意に高値であった($p<0.01$)。肥満度20%以上の児は10.0%で比較的男子に多く、肥満度-10%以下のやせ群は20.1%で、女子に多い傾向にあったが統計学的に有意な差はなかった。(表1~2)

身長と体重の前年度との比較では、それぞれの平均値(最大~最小)は、2年男子では、身長は $+10.4 \pm 3.6$ cm (18.1~0.9)で、体重は $+9.3 \pm 4.6$ kg (24.7~-3.4)で、2年女子では $+4.0 \pm 2.6$ cm (12.5~-1.1)、 $+4.4 \pm 3.2$ kg (14.4~-3.3)であった。また、3年男子は $+7.3 \pm 4.2$ cm (22.3~-1.2)、 $+8.3 \pm 4.9$ kg (32.6~-14.5)、3年女子が $+2.1 \pm 1.6$ cm (8.4~-0.9)、 $+2.7 \pm 3.3$ kg (12.7~-8.5)であった。肥満度は2年男子 $+8.8 \pm 9.4\%$ (41.9~-15.2)、2年女子 $+6.2 \pm 8.0\%$ (31.9~-

11.9)、3年男子 $+13.0 \pm 8.6\%$ (39.0~-31.8)、3年女子 $+6.5 \pm 5.9\%$ (22.8~-16.1)であった。3年男子の肥満度は他群より有意に高値を示したが、体脂肪率では $-3.7 \pm 5.1\%$ と他群より有意に減少していた($p<0.01$)。

②動脈硬化度

PWVは概ね正規分布を示した。(図1)PWV値の平均は、2年男子 867.5 ± 106.2 (cm/s)、3年男子 964.8 ± 119.6 で、2年女子 890.8 ± 105.7 、3年女子 933.9 ± 107.3 であった。PWVは加齢とともに高値を示す傾向にあり、男女別比較では3年男子は有意に高値であったが($p<0.01$)、女子間に有意な差はなかった。(図2)

PWV値の経年変化は2年男子が 20.2 ± 98.0 cm/s、3年男子 44.8 ± 111.9 で、2年女子 4.5 ± 112.5 、3年女子 25.4 ± 119.0 であった。学年、男女別比較は2年女子が有意に低値であった($p<0.01$)。(図2-2)

今回の測定結果より算出した95%tile値は1135.9cm/sであったが、年齢別評価の暫定基準より算出したPWV1100cm/sec以上を高値群、1100~900cm/sを標準群、900cm/s以下を低値群として比較した場合、PWV高値群は他群より有意に高値を示した($p<0.01$)。(図3)

③PWVとリスク要因との関連

PWVと身体計測値の比較では、学年別、性別比較において有意な関連は認められなかった。肥満度別比較では、肥満度20%以上の児は、健常群に比してPWV値は高値を示し($p<0.01$)、高度肥満群は他の肥満群より有意に高値であった($p<0.01$)。(表3、図4、図4-2)

また、肥満度や体脂肪率が10%以上増加した児のPWV値は有意に高値を示し($p<0.05$)、10%以上減少した児のPWV値は有意に低値であった($p<0.05$)。(図5)

腹囲80cmをカットオフ値として、測定結果を集計した結果、腹囲高値群はPWV値や他の測定項目全てで、有意な差がみられた($p<0.01$)。ま

た、腹囲/身長比0.5を基準値として集計した結果も、高値群は腹囲と同様の結果が得られた。(表4)

また、収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) は、学年別、男女別比較において、ともに有意な正の相関がみられた ($p<0.01$)。(図6、表5)

SBP 高値群 ($125\text{mmHg} \leq$) は 13.1%、DBP 高値群 ($70\text{mmHg} \leq$) は 11.1% で、SBP と DBP とも高値を示した児は 6.3% であった。PWV 値との比較では、血圧高値群は正常群に比して有意に高値であった ($p<0.05$)。(図7)

④血清脂質との関連

血清脂質の測定結果は、TC は男子が $173.3 \pm 22.2\text{mg/dl}$ 、女子では $174.1 \pm 19.1\text{mg/dl}$ であった。TG は男子が $99.8 \pm 24.8\text{mg/dl}$ 、女子 $91.5 \pm 23.8\text{mg/dl}$ 、HDL は男子 $56.4 \pm 8.9\text{mg/dl}$ 、女子 $55.0 \pm 8.5\text{mg/dl}$ 、ALT $11.3 \pm 6.4\text{IU/l}$ 、女子 10.0 ± 4.5 、FBS 男子 $94.3 \pm 11.2\text{mg/dl}$ 、女子が 91.5 ± 9.2 であった。各測定項目の学年別、男女別比較では有意な差はなかったが、TC の比較では PWV 高値群は他群より有意に高値で ($p<0.01$)、TG は標準群が他群より有意に低値であった ($p<0.01$)。HDL と FBS には三群間に有意な差はなかった。(図8～11)

PWV と血清脂質との関係では、男女ともに TC、TG、ALT で有意な正の相関、HDL で有意な負の相関がみられた。(表6)

動脈硬化のリスク因子の指標とされる動脈硬化指数 (TC - HDL) / HDL ratio (Arteriosclerosis Index: AI 値) の平均は男子 2.15 ± 0.8 、女子が 2.17 ± 0.7 で、全体では 2.12 ± 0.7 で、PWV 値と有意な相関がみられた ($r=0.402, p<0.01$)。(図12) また、AI 値 3.1 以上を高値とした場合、男子 24 名、女子 45 名の計 69 名が該当し、PWV 値は $1112.4 \pm 94.6\text{cm/s}$ であった。

⑤小児 Mets 基準との関係

血清脂質の測定結果を小児MetS基準に当ては

めると、TG 高値は男子 12.8%、女子 11.4%、HD 低値は男子 1.8%、女子 1.2%、FBS 高値は男子 11.7%、女子 8.8% と比較的男子に高値群が多かった。(表7、8)

小児MetS基準に該当する児の中で腹囲高値は 10.1% で PWV 値は $959.5 \pm 144.2\text{cm/s}$ 、血圧高値 13.1%、 992.0 ± 178.3 、脂質異常 12.1%、 1003.0 ± 140.3 、血糖高値 10.7%、 972.6 ± 159.2 であった。腹囲 80cm 以上で該当項目 2 項目の児は対象者の 5.5% で PWV 値は $1144.6 \pm 165.9\text{cm/s}$ であった。3 項目該当者は 0.9%、 $1206.8 \pm 97.1\text{cm/s}$ であった。(表9)

D. 考察

脈波伝播速度の低下は、動脈の病理学的所見が改善されたことを示唆し、運動習慣は動脈硬化の可逆的な退縮をもたらす可能性は極めて高いと考えられている。成長期の小児において動脈硬化の進展を評価することには、些か議論を必要とするが、二年間の測定結果から推察すると、PWV 値は血圧や筋量との関連性が考えられ、血圧は睡眠時間と有意な負の相関があることから、成長期の睡眠時間の確保が必要であると考えられた。また、成長期の運動習慣は、筋量の増加を促進させ心肺機能の向上が動脈硬化の進展を阻止するとともに、身体の健全な発育発達や体力や運動能力の向上に寄与することが改めて示唆された。

一方で、食習慣の改善には数多くの問題点が露呈した。朝食欠食が成長ホルモン (GH) の分泌低下につながることは周知の事実であるが、未だに約 1 割の生徒が朝食を欠食し、女子の痩せ願望も根強く、GH は身体の発育とともに筋量の増加や他の内分泌ホルモンの調節に影響することからも、食習慣の改善をより強調する必要があると考える。PWV 値は肥満体型とともに痩せ体型の児も高値を示し、計測値に筋量や脂肪組織の影響が考えられた。今後、筋量測定を測定

項目に加え、より詳細なPWVの変化を縦断的に観察する必要があると考えられた。

学校現場における小児MetSのスクリーニングには、教育的側面や倫理面の配慮を踏まえた健康教育を通して、学校関係者や生徒、保護者の理解を深めることが第一の課題である。次に、腹囲測定や肥満関連指標、血圧測定とともに生活習慣の調査を行い、非観血的項目による判断を行い、陽性者を対象に早朝空腹時の血液検査の実施する方法が確立されることが望ましいと考えている。最近では、小児の血液検査を導入している自治体も増加傾向にあるが、経済面や対象年齢、実施時期など数多くの課題が山積している。本研究においては、検査値が異常に高値を示す児も存在し、食事指導や採血方法、時間帯などの問題点が露呈した。今後、学校現場でのスクリーニングに際し、児童生徒の血液検査の導入に至るまでの明確な非観血的基準を早急に構築することが必要であると考えられた。

思春期の小児を対象に脈波解析装置を用いて、動脈硬化の発症や進展の可能性を検証する手法は有用であり、その裏づけとして血清脂質とともに生活習慣や運動習慣を調査したが、動脈硬化の初期病変の指標であるPWV値と血清脂質や肥満関連指標との関連性では、動脈硬化指数とPWV値が強い相関関係にあり、しかも、日常生活が改善した児のPWV値の変動が有意に少ないことから、PWVの測定や生活習慣病の危険因子に対する健康教育による日常生活への介入は動脈硬化の予防の一助を成すことが確認された。また、運動習慣が改善された児は小児MetS基準に該当する項目も少なく、思春期における、除脂肪体重の増加を伴う身体の正常な発育発達や体力の向上に好影響を与えていたことから、健康教育が徐々に機能し始めていると考えられた。このように、健康教育を通して、日常生活のリスク要因に視点を向けさせることは、生活習慣を改善するきっかけとなって、健康の維持

増進や肥満予防や改善に取り組もうとする意識が定着し、将来的にはメタボリックシンドロームの予防につながることを示唆された。

最後に、本研究は動脈硬化の一次予防の観点として二次性徴に伴うPWVの経年変化を縦断的に観察しており、非侵襲的な血圧や腹囲の日常的な測定の普及と合わせ脈波解析装置による判定を継続して実施する予定である。

E. 結論

- ・思春期の小児を対象に日常生活への介入として健康教育を行い、客観的な指標を通して、その成果を検証した。
- ・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であり、生活習慣や運動習慣の改善効果を反映する指標であると考えられた。
- ・健康教育を通して日常生活の問題点に視点を向けさせることは、生活習慣を改善するきっかけとなり、健全な発育発達を促し、健康意識の構築に有効な手段であると確認された。
- ・学校現場での小児Metsにスクリーニングの導入には、非観血的基準を早急に構築することが必要であると考えられた。

(文献)

- Hansen T, Staessen JA, et al: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 113(5):664-670,2006
- Foo JY, Wilson SJ, Williams GR, et al: Predictive regression equations and clinical uses of peripheral pulse timing characteristics in children. *Physiol* 26(3):317-328,2005F.

研究発表

- ・藤原寛、井上文夫：発育期のメタボリックシンドロームの評価として脈波伝播速度、腹囲、

血圧、血清脂質と生活習慣との関連、日本学校保健学会、2007.10、千葉

- ・ 藤原寛、井上文夫：生活習慣と血圧との関連、小児保健学会、2007.10、群馬
- ・ 藤原寛、井上文夫、他：小児期の動脈硬化の評価と血清脂質との関連、小児期の動脈硬化の進展と血清脂質との関連性についての縦断的検討、日本小児脂質研究会、2007.12、東京

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

表1 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	140	124	
身長 (cm)	162.5 ± 6.8	156.0 ± 5.4	p<0.01
体重 (kg)	53.3 ± 9.8	48.8 ± 7.7	p<0.01
腹囲 (cm)	70.9 ± 7.8	70.8 ± 6.9	
腹囲/身長	0.436 ± 0.046	0.454 ± 0.043	p<0.05
肥満度 (%)	4.4 ± 15.3	0.8 ± 11.9	
BMI	20.2 ± 3.9	19.8 ± 2.6	
体脂肪率 (%)	14.1 ± 5.7	23.4 ± 3.8	p<0.01
SBP	114.0 ± 9.8	111.1 ± 8.3	
DBP	59.1 ± 6.7	60.2 ± 6.6	
HR	73.2 ± 12.3	76.4 ± 12.6	

表2 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	135	113	
身長 (cm)	166.2 ± 5.7	156.0 ± 5.0	p<0.01
体重 (kg)	57.5 ± 10.6	49.8 ± 7.0	p<0.01
腹囲 (cm)	72.3 ± 8.5	69.7 ± 7.0	p<0.05
腹囲/身長	0.435 ± 0.048	0.447 ± 0.044	
肥満度 (%)	5.3 ± 16.4	0.8 ± 11.9	p<0.05
BMI	20.8 ± 3.8	20.5 ± 4.1	
体脂肪率 (%)	15.0 ± 5.6	23.4 ± 3.8	p<0.01
SBP	121.7 ± 12.0	111.1 ± 8.3	p<0.01
DBP	62.4 ± 7.7	60.2 ± 6.6	
HR	73.9 ± 11.7	75.7 ± 11.3	

表3 PWVと体格および肥満関連指標の比較

中学3年生男子	女子	全体	
人数	426	388	814
身長 (cm)	0.011	0.010	0.012
体重 (kg)	0.145	0.087	0.118
腹囲 (cm)	0.153	0.058	0.111
腹囲/身長	0.163	0.060	0.115
肥満度 (%)	0.185	0.102	0.048
BMI	0.183	0.007	0.126
体脂肪率 (%)	0.201*	0.137	0.146
SBP	0.438**	0.355**	0.390**
DBP	0.451**	0.345**	0.402**
HR	0.153	0.181	0.164

表4 腹囲および腹囲/身長比とPWVや肥満関連指数との比較

	腹囲		腹囲/身長比	
	80cm ≤	80cm >	0.5 ≤	0.5 >
PWV	959.5 ± 144.2**	911.7 ± 114.8	960.5 ± 143.4**	911.9 ± 115.5
Ob-Index	29.9 ± 14.8**	-1.4 ± 10.7	29.6 ± 15.2**	-1.3 ± 10.7
%fat	27.9 ± 6.5**	17.4 ± 5.5	28.9 ± 6.0**	17.3 ± 5.3
SBP	122.6 ± 12.7**	112.5 ± 9.6	21.3 ± 12.6**	112.7 ± 9.8
DBP	63.4 ± 7.8**	59.4 ± 6.5	63.5 ± 7.4**	59.4 ± 6.6
Waist	86.3 ± 5.9**	67.5 ± 5.3	85.4 ± 7.0**	67.7 ± 5.6
Wt/Ht	0.530 ± 0.040**	0.428 ± 0.033	0.536 ± 0.035**	0.428 ± 0.031

** : p<0.01

表5 血圧とPWVや肥満関連指数との比較

	収縮期血圧		拡張期血圧	
	125mmHg ≤	125mmHg >	70mmHg ≤	70mmHg >
PWV	992.4 ± 118.3**	905.1 ± 114.8	1014.6 ± 113.2**	907.4 ± 113.2
Ob-Index	12.1 ± 18.1**	0.2 ± 13.3	10.0 ± 18.7**	1.0 ± 13.9
%fat	19.8 ± 8.4*	18.2 ± 6.0	20.7 ± 8.6**	18.2 ± 6.1
SBP	132.2 ± 6.6**	110.7 ± 7.5	130.5 ± 9.8**	111.9 ± 8.9
DBP	68.7 ± 6.1**	58.4 ± 5.8	73.3 ± 3.5**	58.5 ± 5.5
Waist	75.1 ± 9.9**	68.5 ± 7.0	74.2 ± 10.5**	68.9 ± 7.3
Wt/Ht	0.462 ± 0.059**	0.435 ± 0.042	0.460 ± 0.062**	0.436 ± 0.043

** : p<0.01, * : p<0.05

表6 血清脂質とPWVとの比較

血清脂質	男子	女子	全体
TC	0.334**	0.396**	0.362**
TG	0.347**	0.358**	0.352**
HDL	-0.211*	-0.271**	-0.239*
ALT	0.194*	0.272**	0.221*
FBS	0.241*	0.157	0.202*
AI	0.395**	0.435**	0.392**

** : p<0.01,* : p<0.05

表7 PWV値と小児MetS基準別割合 (%)

PWV (cm/sec)	TG高値 120mg/dl≤		HDL低値 40mg/dl>		FBS高値 100mg/dl≤		AI高値 3.1≤	
	男子	女子	男子	女子	男子	女子	男子	女子
	12.8	11.4	1.8	1.2	11.7	8.8	9.1	7.8
1100≤	4.1	3.1	0.5	0.4	2.7	1.3	4.4	2.6
1100>	8.7	8.3	1.3	0.8	9.0	7.5	4.7	5.2

表8 血清脂質とハイリスク群の比較

	腹囲高値 80cm ≤	血圧高値 125mmHg ≤ , 70mmHg ≤
	TC (mg/dl)	179.4 ± 32.6
TG (mg/dl)	108.7 ± 21.6	94.3 ± 32.6
HDL (mg/dl)	56.8 ± 11.3	53.8 ± 10.4
ALT (IU/l)	9.1 ± 3.5	8.3 ± 4.1
FBS (mg/dl)	97.6 ± 12.7	99.8 ± 11.5
AI	2.87 ± 0.7	2.75 ± 0.8

表9 小児MetSとPWV

	腹囲高値	血圧高値	脂質異常	血糖高値	2項目	3項目
PWV値 (cm/s)	959.5	992.4	1003.0	922.6	1144.6	1206.8

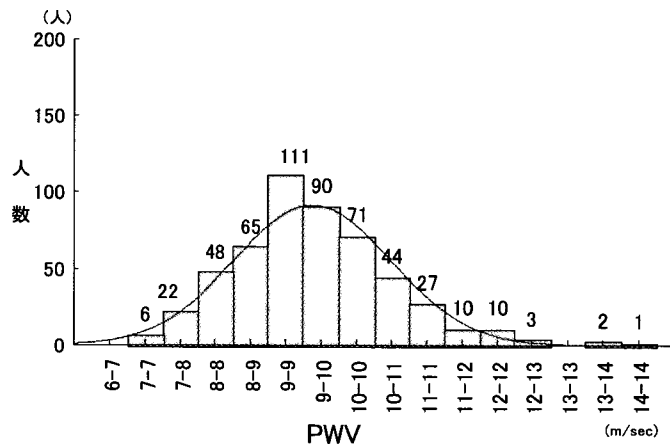


図1 脈波伝播速度 (PWV) の分布

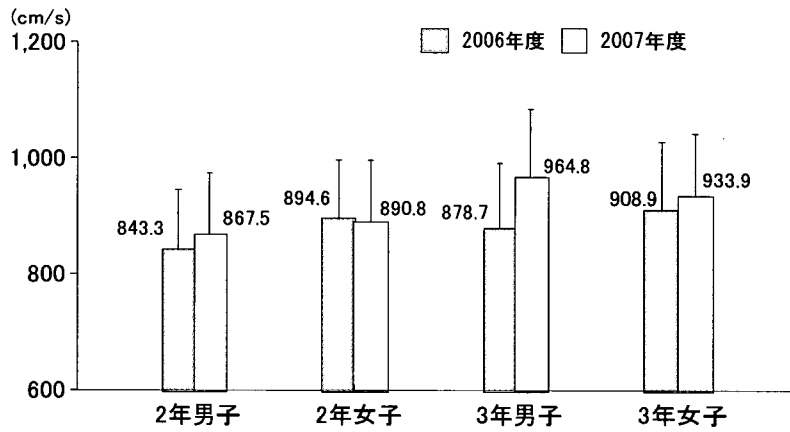


図2 PWV 脈波伝播速度 (PWV) の年間比較

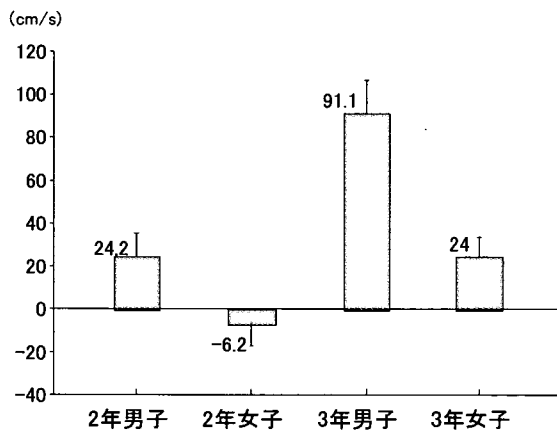


図2-2 脈波伝播速度の年間変化量

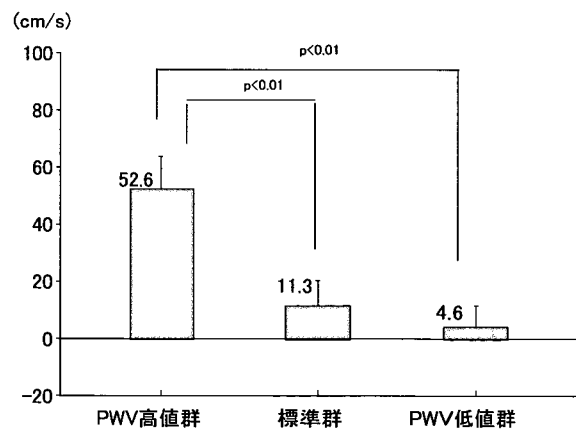


図3 脈波伝播速度の年間変化量

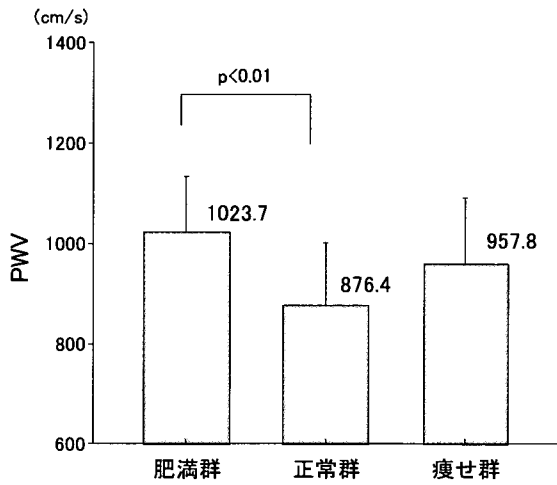


図4 肥満度とPWV

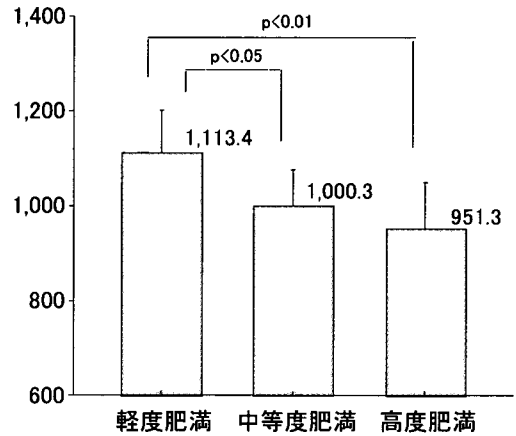


図4-2 肥満度とPWV

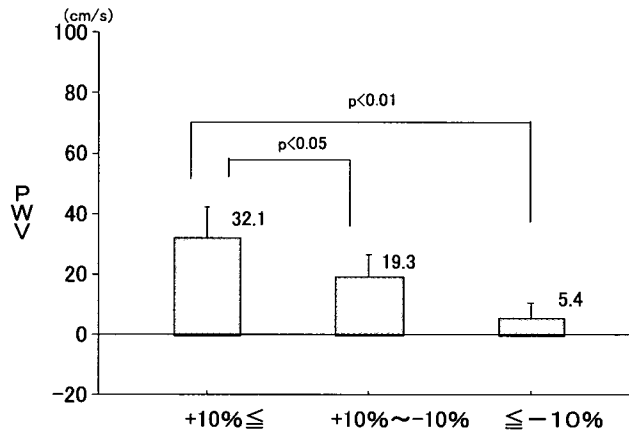


図5 肥満度の変化とPWVの変化量

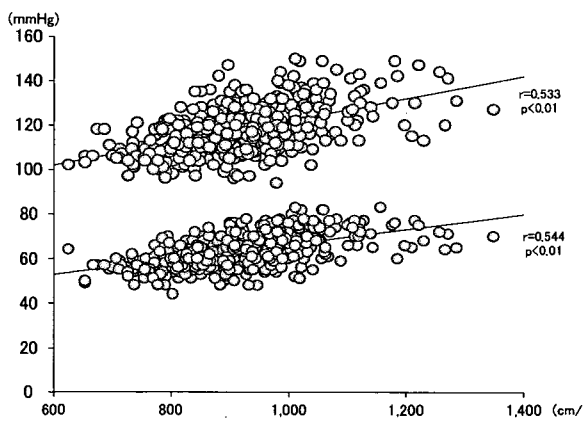


図6 血圧と脈波伝播速度 (PWV) との関係

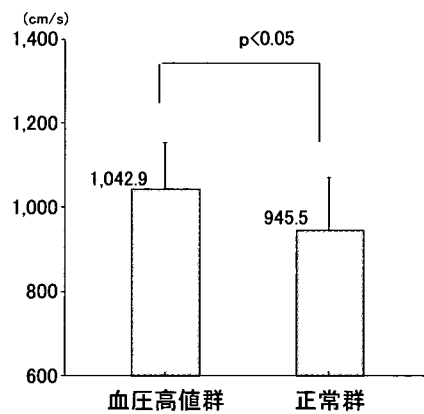


図7 血圧高値とPWVの比較

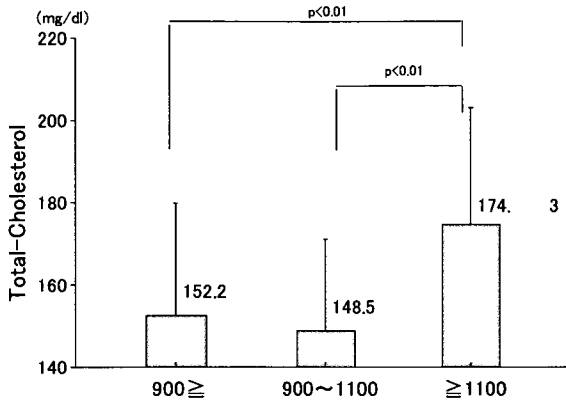


図8 総コレステロール (TC) とPWV

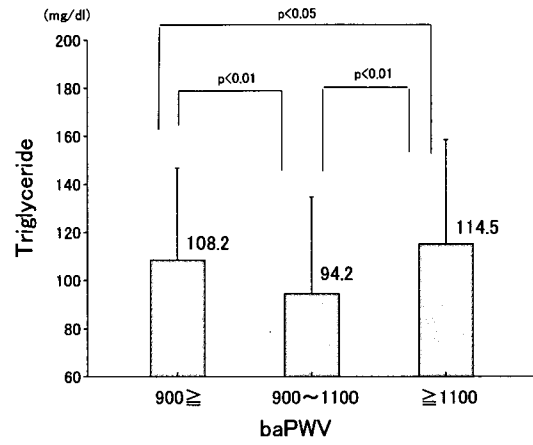


図9 中性脂肪 (TG) とPWV

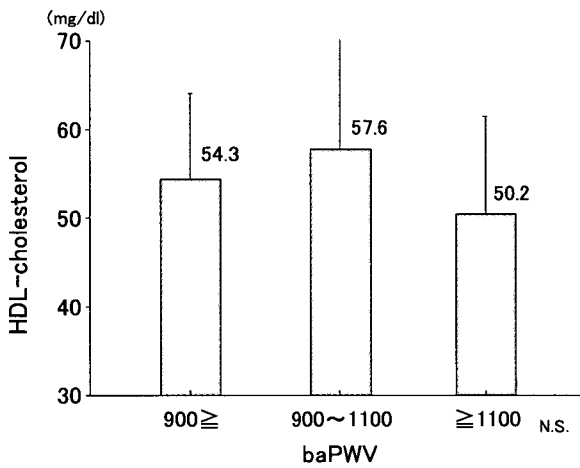


図10 HDL-コレステロール (HDL) とPWV

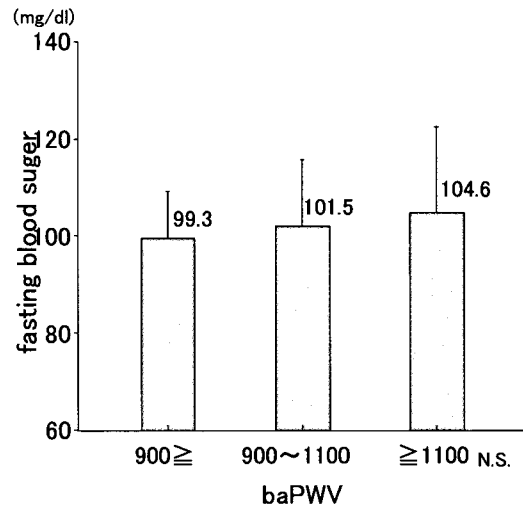


図11 空腹時血糖 (FBS) とPWV

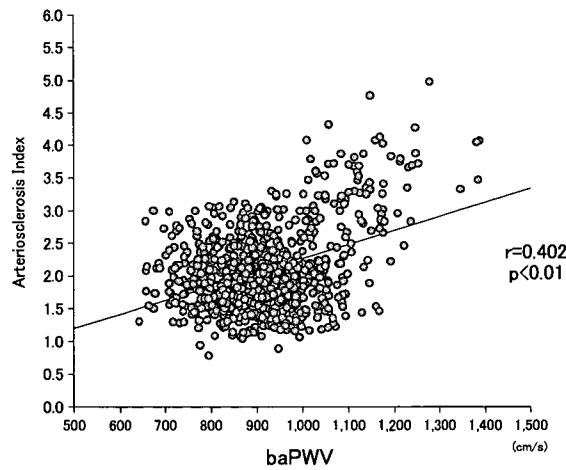


図12 AI値とPWVの関係

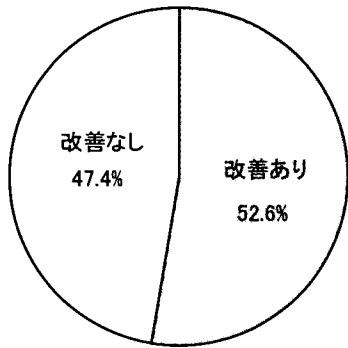


図 13 生活習慣の改善

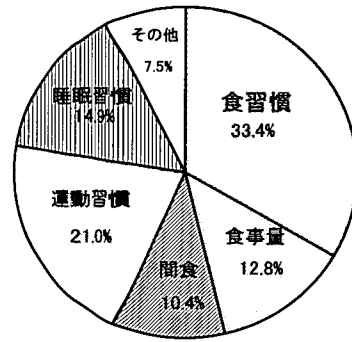


図 13-2 改善項目

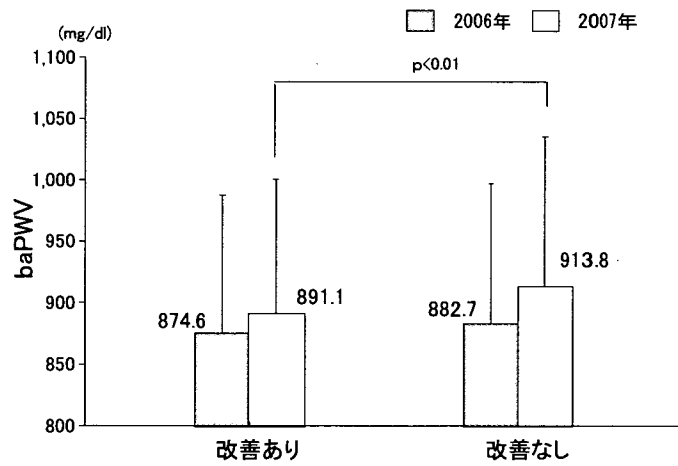


図 14 生活習慣の改善と PWV の変化

小児期メタボリックシンドロームの特徴と 血中アディポサイトカインに関する研究

岡田 知雄¹⁾、原 光彦²⁾、斉藤恵美子²⁾、黒森 由紀²⁾
岩田富士彦²⁾、麦島 秀雄²⁾
日本大学医学部小児科¹⁾、都立広尾病院小児科²⁾

研究要旨

本研究班が策定した小児期メタボリックシンドローム(以下MetSと略)最終診断基準を用いて、2006年に東京都S区及び静岡県I市で施行された小児生活習慣病予防健診受診者におけるMetSの頻度と特徴、血中アディポサイトカインと動脈硬化危険因子(RF)集積数との関係について検討した。小児期MetSの頻度は3名(1.4%)で、全例が腹部肥満+血圧高値+高TG血症の組み合わせであった。血中LeptinとRF集積数との間には正相関が、血中高分子量Adiponectin(HMW Adipo)とRF数との間には負の相関が認められた。LeptinとHMW Adipoを比較すると、むしろLeptinの方がRF集積数を良好に反映していた。

A. 研究目的

健常学童における小児期MetSの頻度や特徴を明らかにし、代表的な血中アディポネクチンとRF集積数との関係を検討して、一般学童を対象としたMetS予防健診の際に利用可能な代理メーカーを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2006年に、東京都S区及び静岡県I市の小児生活習慣病予報健診を受診者した、小学4年生と中学1年生、計217名(男児113名、女児104名)を対象とした。身長、体重、臍高で測定した腹囲、血圧、血糖、インスリン、血清脂質(TC, TG, HDLC)、Leptin, HMW-Adipoを測定した。HMW Adipoは富士レビオ社製のELISAキットを用いて測定した。身体計測値から、肥満度、腹囲身長比(腹囲cm/身長cm)を、検査結果からHOMA-R, Leptin/HMW Adiponectin(Lep/Adi)を算出した。小児期MetSの診断は、当研究班が作成した診断基準¹⁾を用い、RFの種類は小児期

MetSの診断基準に含まれるものとした。
(倫理面への配慮)

小児生活習慣病予防健診に際しては、対象学童の保護者に、事前に文書で健診内容について十分な説明を行い、インフォームドコンセントが得られた場合に限り測定を行った。また、結果報告の際には、個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

対象の平均年齢は10.6歳で、身体計測指標や血圧、血清脂質、HMW-Adipo、Lep/Adi、RF集積数には性差はなかった。血糖値は男児が、インスリン、HOMA-R、Leptinは女児が有意に高値であった(表1,2)。

RF集積数別の頻度は、RFを持たない者は58.1%、1個は31.8%、2個は8.8%、3個持つMetSは1.4%であった。MetS例は3例(中学生男児1例、小学生女児2例)で、全例が腹部肥満+血圧高値+高TG血症の組み合わせであった。RF集積数と血中アディポサイトカインとの関係は、Leptinや

Lep/Adi との間に正相関が、HMW-Adipo との間に弱い負の相関が認められた(表3)。対象をRF集積数によって0個、1個、2個以上(MetS及びMetS予備群の3群に分けて、血中アディポサイトカインを比較すると、HMW Adipoは、2個以上群は0個群より有意に低値であった。LeptinやLep/HMW Adiは3群間に有意差があり、2つ以上の群はその他の群より有意に高値であった(図)。

D. 考察

昨年度は、2006年度に静岡県I市の小児生活習慣病予防健診におけるMetSの頻度を1.9%と報告したが²⁾、今回は東京都S区の検診結果と合わせ対象数を増やして報告した。その結果、MetSの頻度は1.4%であった。2008年の春から心血管病や2型糖尿病の予防を目的として成人を対象として特定健康診査が開始される。本研究で明らかになった様に、MetSの病態は小児期から既に認められ、将来の心血管病や2型糖尿病の発症を予防するためには、小児期からの対応が必要である。現在、日本各地で小児生活習慣病予防健診が行われているが、その健診内容は必ずしもMetSの早期発見に適合しておらず、健診現場では空腹時採血が困難な場合も少なくない。このため、食事の影響を受けにくく簡便なMetSの代理マーカーが求められており、MetSの病態の中核をなすアディポサイトカインがその候補として注目されている。成人領域では、全量AdiponectinがMetSの代理マーカーとして用いられている³⁾。Adiponectinは3量体を基本構造とし、血中では多量体を形成しているが、12量体以上のHMW Adipoが抗動脈硬化作用や抗糖尿病作用が強いと言われており、肥満小児においても、HMW Adipoは総Adiponectinより内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性の指標などの代謝異常を鋭敏に反映すると報告されている⁴⁾。今回、我々は健常小児が大部分を占める(90%

はRF数が1個以内)学童を対象として、アディポサイトカインとRF集積数との関係を検討したところ、HMW Adipoは、小児の場合にも成人と同様にRF集積数が多いほど低値をとる傾向が認められた。一方、LeptinやLep/HMW AdiはRF数が多くなるほど明らかに高値を示し、一般小児を対象としたMetS健診の場合には、HMW AdipoよりLeptinの方が代理マーカーとして有益である可能性が示唆された。

E. 結論

一般学童におけるMetSの頻度は1.4%で、全例が腹部肥満+高血圧+高TG血症の組み合わせであった。一般小児を対象としたMetS健診の代理マーカーとしてはHMW AdipoよりLeptinの方が有益な可能性がある。

F. 文献

- 1) 大関武彦、中川祐一、中西俊樹、他：厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業 小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究 平成18年度総合研究報告書.5-7, 2007.
- 2) 岡田知雄、原光彦、原田研介、他：厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業 小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究 平成18年度総合研究報告書.33-36,2007.
- 3) Ryou M, Makamura T, Kihara S, Kumada M, et al.: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 68: 975-981, 2004.
- 4) Araki S, Dobashi K, Asayama K, et al.: High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 91:5113-5116, 2006 G.

研究発表

1. 論文発表

岡田知雄 小児のメタボリックシンドローム
の最近の知見 小児科臨床 60: 395-400,2007

2. 学会発表

原光彦 子どもの肥満症の治療とケア、生
活習慣病予防週間 第6回糖尿病市民セミ
ナー・東京 2008年2月3日

原光彦他 第111回日本小児科学会発表予定
2008年4月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

表1. 対象の身体的特徴

	男児	女児	全体	範囲
対象数	113	104	217	最小値 / 最大値
年齢(歳)	10.5 ± 1.5	10.6 ± 1.5	10.6 ± 1.5	9.0 / 13.0
身長(cm)	141.6 ± 10.6	142.3 ± 10.5	141.9 ± 10.5	123.5 / 167.2
体重(kg)	36.3 ± 10.1	37.6 ± 11.3	36.9 ± 10.7	20.3 / 89.2
腹囲(cm)	62.7 ± 8.8	63.4 ± 8.8	63.0 ± 8.8	48.5 / 99.5
腹囲身長比	0.44 ± 0.06	0.45 ± 0.06	0.44 ± 0.06	0.36 / 0.68
肥満度(%)	3.9 ± 17.4	4.8 ± 18.3	4.4 ± 17.8	-24.7 / +92.8
収縮期血圧(mmHg)	111.1 ± 10.7	111.2 ± 11.6	111.1 ± 11.1	80.0 / 138.0
拡張期血圧(mmHg)	63.3 ± 8.2	62.8 ± 9.0	63.1 ± 8.6	40.0 / 80.0

平均値 ± 標準偏差

表2. 対象の血清脂質・糖代謝指標・アディポサイトカイン

	男児	女児	全体	範囲
対象数	113	104	217	最小値 / 最大値
TC (mg/dl)	174.3 ± 28.3	180.8 ± 24.6	177.4 ± 26.7	114.0 / 254.0
TG (mg/dl)	58.2 ± 32.8	64.4 ± 38.2	61.2 ± 35.6	18.0 / 302.0
HDLc (mg/dl)	65.7 ± 13.1	64.0 ± 11.9	64.9 ± 12.5	34.0 / 105.0
BS (mg/dl)	90.1 ± 5.9 *	88.3 ± 5.1	89.2 ± 5.6	75.0 / 105.0
IRI (mU/L)	8.1 ± 5.3	10.7 ± 6.9 **	9.4 ± 6.2	0.7 / 47.0
HOMA-R	1.8 ± 1.2	2.3 ± 1.5 **	2.1 ± 1.4	0.1 / 10.7
Leptin (ng/ml)	5.3 ± 5.6	7.7 ± 6.8 **	6.4 ± 6.3	0.7 / 45.5
Adiponectin (μg/ml)	5.6 ± 3.8	5.8 ± 2.9	5.7 ± 3.4	0.6 / 20.0
Leptin / Adiponectin	1.5 ± 2.0	1.9 ± 2.5	1.7 ± 2.2	0.1 / 14.7
危険因子集積数	0.5 ± 0.7	0.6 ± 0.7	0.5 ± 0.7	

** : p<0.01, * : p<0.05 (男女の比較)

平均値 ± 標準偏差

表3. アディポサイトカインとRF集積数との単相関

	男 児	女 児	全 体
Leptin	0.398 ***	0.145	0.262 ***
Adiponectin (HMW)	-0.184	-0.176	-0.178 *
Leptin / Adiponectin	0.371 ***	0.131	0.241 **

***: $p < 0.0001$, **: $p < 0.001$, *: $p < 0.01$

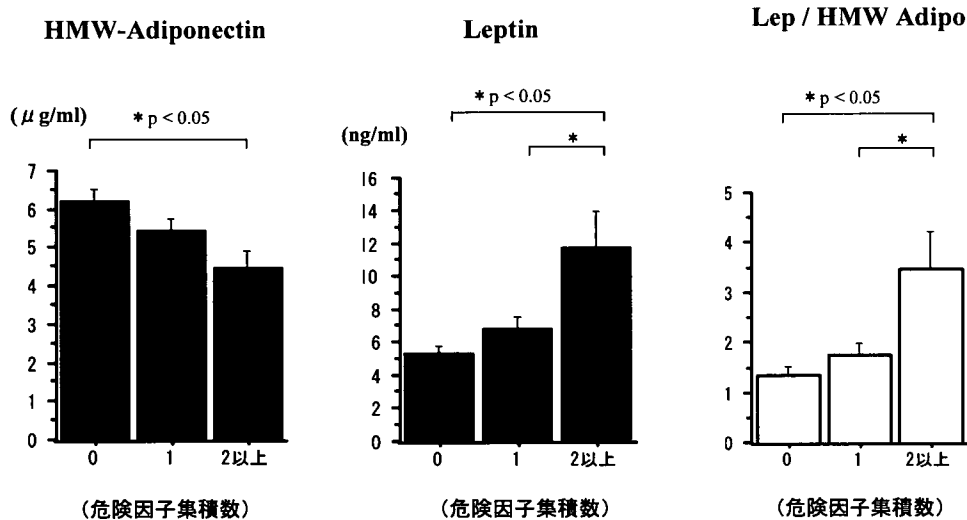


図 動脈硬化危険因子数とアディポサイトカイン

新規摂食調節物質 Galnin-like peptide のラット視床下部での 遺伝子発現の生後発達と食餌の影響

朝山 光太郎、山本 幸代、土橋 一重

東京家政学院大学家政学部教授、産業医科大学小児科

研究要旨

視床下部弓状核での Galnin-like peptide (GALP) 遺伝子発現の生後発達に伴う生理的変動と母乳制限および高脂肪負荷が与える影響について検討した。GALP の発現は新生児期後期にはじめて認められ、離乳期から思春期にかけて著増した。離乳前は母乳制限によって有意な変化はなかった。母ラットへの高脂肪負荷で、仔ラットの離乳期に発現量が有意に増加した。これら GALP の発現変動は、Neuropeptide Y および Proopiomelanocortin のそれとは異なっていた。生後早期からの高脂肪摂取によって離乳期に摂食調節機構 (GALP 系) の変化が生じることが明らかになった。このことが肥満およびメタボリックシンドロームの一因となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

小児において肥満やメタボリックシンドロームなどの小児生活習慣病が増加している。現代社会の生活習慣が、子宮内あるいは生後の栄養状態やホルモン環境に従来とは異なる変化をもたらし、脳内摂食調節機構の発達に影響を与え、恒久的な「異常」を来すことが一因とも考えられる。特に長期間に及ぶ高脂肪食摂取が脳内の食欲調節機構に影響を与えることが報告されている¹⁾。

摂食調節機構は脳内の様々な神経ペプチド・神経伝達物質によってコントロールされており、視床下部が中心的役割を果たす。近年、摂食調節に関与する新規の生理活性ペプチドが多く単離・同定されており、肥満発症への関与が明らかにされつつある。Galnin-like peptide (GALP) は、ガラニン2型受容体の内因性リガンドとして同定された新規ペプチドで、視床下部弓状核 (ARC) に遺伝子発現及び免疫活性が認められる²⁾。GALP の中枢内投与によって短期的には摂食行動が刺激され³⁾、また長期的には摂食行動が抑

制されることが報告されており⁴⁾、摂食行動調節物質として注目されている。しかし、生後発達過程での遺伝子発現の動態や食餌の変化が与える影響については報告がない。

本研究で GALP の生後発達過程における生理作用や発達過程での食餌の変化が及ぼす影響を明らかにするため、1) 生後発達に伴う遺伝子発現動態の生理的変動、2) 母乳制限が遺伝子発現に与える影響、3) 生後早期からの高脂肪負荷が遺伝子発現に与える影響を検討した。GALP と同様に ARC に発現する摂食調節ペプチドである Neuropeptide Y (NPY) と Proopiomelanocortin (POMC) の mRNA 発現も検討し、比較した。

B. 研究方法

1) 実験プロトコール

①生後発達：妊娠後期の Sprague-Dawley (SD) ラットを飼育し、出生した仔ラット〔日令1(出生当日)、8(新生児期後期)、15(乳児期)、22(離乳期)、40(思春期発来時期)、60(成熟期)]を用いた。

各日令に麻酔下に断頭後、脳を摘出し、凍結保存した。(各群雌雄6匹ずつ)

②母乳制限：出生した仔ラットを8および14日目に母ラットから一定温度(8日:34℃、15日:33℃)で保温器に分離した。

コントロール群は母ラットのゲージに残した。(各群雌雄6匹ずつ)

③高脂肪負荷：妊娠ラットをコントロール(C)群、高脂肪食(HF)群に分類し、C食(Carbohydrate53.6%, Fat31.2%, Protein 15.2%)、HF食(Carbohydrate14.5%, Fat73.7%, Protein 11.8%)を妊娠中および授乳中に投与した。出生した仔ラットは日令21に母親ラットと分離し離乳を行った。離乳後は母ラットと同じ食餌を継続した。(各群雌雄6匹ずつ)

2) *In situ*ハイブリダイゼーション法:ARCを含む脳凍結切片(12mm)を作成し、GALP遺伝子、NPY遺伝子およびPOMC遺伝子の発現をRI標識(35S)した合成オリゴヌクレオチドプローブを用い検討した。画像解析装置MCID(Imaging Research, Ontario, Canada)を用いて定量化した。

3) 統計学的解析:各日令での発現量の平均値をOne-way ANOVAによって解析した。Fisher's PLSDによって検定し、 $P < 0.05$ を有意とした。(倫理面への配慮)

すべての実験は、産業医科大学動物管理センター倫理委員会の承認の得た上で行った。

C. 結果

1) 生後発達：ARCにおけるGALP mRNA発現は生後1日目では認められず、8日目で初めてわずかに認められ、14日と40日目の間に著明に増加した(図1)。生後40日目からは発現量に変化はなかった(図1)。これに対し、NPY mRNA発現は生後1日目から認められ、14日目までは一定の発現が認められた(図2)。21日目では発現量は有意に増加し、40、60日目

では有意に低下した(図2)。POMC mRNA発現は、NPY mRNAと同様に生後1日目から認められた(図3)。生後8から14日目の間に有意に増加し、その後40日目まで増加傾向を示した(図3)。

2) 母乳制限：24時間の母乳制限で母乳制限群はコントロール群と比較し、体重、血糖値ともに有意に低下した(表1)。GALP mRNA発現は、母乳制限によって生後9および15日目とも有意な変化は見られなかった(図4)。これに対しNPY mRNA発現は15日目に有意に上昇(図5)、POMC mRNA発現は15日目に有意に低下した(図6)。

3) 高脂肪負荷：HF群では、雌雄ともに生後60日においてC群に比較し有意に体重が増加していた(図7)。GALP mRNA発現は、8、14日目ではHF、C群の間に差が認められなかった。しかし21日目の時点では、C群に対しHF群の遺伝子発現量は有意に増加していた(図8)。その後は、40、60日ともにHF、C群の間に差が認められなかった。NPY mRNAとPOMC mRNA発現はすべての日令においてHF、C群で差は認められなかった。

D. 考察

今回の検討でGALP、NPY及びPOMCは出生後発達過程では各々特異的な遺伝子発現の動態を呈することが判明した。特にGALP遺伝子の発現はNPY及びPOMC遺伝子と異なり出生当日には認められず、出生後8日目に初めて認められた。その後、14日目から40日目までの期間に著明に増加した。出生後14日目から21日目までの期間はラットでは母乳栄養からの離乳が開始され完了する期間で、出生後40日頃は思春期に相当する。離乳が進行する時期は、脳内における神経線維の髄鞘化開眼、開耳、体温調節機能の完成、摂食行動の日内変動リズムの完成など種々の発達も同時に進行する重要な時期で

ある⁵⁾、⁶⁾。出生後21日から40日頃は思春期に相当し、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) や卵胞刺激ホルモン (LH) 分泌増加などがみられる⁷⁾。GALPは、この時期における生理的作用に重要な役割を有する可能性がある。GALP遺伝子の発現とは対照的に、NPY及びPOMC遺伝子は出生当日から発現していた。GALPとは異なり出生後発達過程においてより早期から重要な役割があると示唆される。

24時間の母乳制限で体重や血糖値は有意に低下したが、GALP遺伝子の発現は変化しなかった。これに対しNPYとPOMCの遺伝子発現は成熟期に絶食負荷を行った場合と同様の変化を示した。NPYとPOMCは離乳前の時期においても成熟期と同様に摂食行動(哺乳行動)の調節に関与している可能性がある。これに対し、GALPは離乳期以降に主な役割を果たしていると考えられ、出生後発達過程では、NPY及びPOMCとは調節機構が異なることが示唆された。

母ラットに対する長期間の高脂肪食負荷によって、仔ラットのGALP遺伝子は一過性ではあるが、離乳期の発現量に差が生じることが明らかになった。GALPシステムが変化したことによって、胎児期・生後早期からの高脂肪食負荷がGALPに関連するその他の脳内摂食調節系にも影響している可能性が示唆される。これに対して、NPY、POMC遺伝子には有意な変化は認められなかった。前述のように、高脂肪食がGALP、NPYおよびPOMC遺伝子の生後発達に及ぼす影響はそれぞれ異なっており独立していることが判明した。胎児期や新生児期は視床下部の摂食調節機構が完成する時期であり、環境の変化に対して感受性が高いと考えられている。特に胎児期の子宮内環境は最も早期の環境要因であり、低出生体重児が将来、生活習慣病に罹患する率が高いことが示唆されている。小児において肥満やメタボリックシンドロームが急速に増加している背景には、生後の過食は最も重

要な因子であるが、胎児期あるいは新生児期の栄養状態が、摂食調節機構の発達に何らかの影響を与える可能性も考えられる。

E. 結論

1. GALPは離乳期から思春期において、離乳、摂食行動の発達、性腺機能の発達などの生理的作用に重要な役割を有する可能性がある。
2. GALPはNPYおよびPOMCとは生後発達過程での遺伝子発現の変動パターンも異なっており、母乳制限や高脂肪食負荷に対する反応も異なっていた。生後発達過程においてGALP遺伝子発現の調節機序は、NPYやPOMCとは独立していると言える。
3. 胎児期からの長期間の高脂肪摂取によって、脳内のGALPシステムが変化したことは、胎児期あるいは新生児期の栄養状態が摂食調節機構の発達に何らかの影響を与え、小児の肥満やメタボリックシンドロームの一因となっている可能性も考えられる。

文献

- 1) Jun Gao, Lorraine Ghibaudi, Margaret van Heek, Joyce J. Hwa. Characterization of diet-induced obese rats that develop persistent obesity after 6 months of high-fat followed by 1 month of low-fat diet. *Brain Research*;936;2002;87-90
- 2) Larm JA, Gundlach AL. Galanin-like peptide (GALP) mRNA expression is restricted to arcuate nucleus of hypothalamus in adult male rat brain. 2000;72:67-71
- 3) Matsumoto Y, Watanabe T, Adachi Y, Itoh T, Ohtaki T, Onda H, Kurokawa T, Nishimura O, Fujino M. Galanin-like peptide stimulates food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2002;322:67-69
- 4) Lawrence CB, Bauden FMH, Luckman SM. Centrally administered Galanin-like peptide modi-