

# 遺伝学的背景の解明小児期発症 メタボリックシンドロームの成因分析

花木 啓一、長石 純一、木下 朋絵、鞆嶋 有紀、神崎 晋  
鳥取大学医学部保健学科、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の罹患感受性に影響すると考えられる遺伝的要因について、本研究では、高頻度に見られるが軽微な表現型にとどまる遺伝子多型と、稀であるが高度なメタボリックシンドロームを呈する遺伝性肥満という二つの側面からのアプローチを行った。小児肥満において $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子多型の有無は、肥満の発症とメタボリックシンドロームの指標の増加に有意な影響は与えていなかった。高頻度でメタボリックシンドロームを呈するアルストレーム症候群について、本邦で初めての遺伝子解析を実施し、同定した変異の解析を行ない、インスリン抵抗性の表現型との関連を検討した。

## 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。

本研究では、高頻度に見られるが軽微な表現型にとどまる遺伝子多型と、稀であるが高度なメタボリックシンドロームを呈する遺伝性肥満という二つの側面からアプローチすることにより、小児期に発症するメタボリックシンドロームの病因解明への手がかりを掴むことを目的とした。

## B. 研究方法：(対象と方法)

### 1) 遺伝子多型解析

鳥取大学医学部附属病院小児科外来に通院中の、15歳までに肥満度+20%以上を示した小児35例(男児22人、女児13人)を対象とした。それぞれについて、 $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子の Trp64Arg 多型の有無、出生体重、在胎週数、

年齢、身長、体重、身長SD、身長増加速度、肥満度、AST、総コレステロール、HDLコレステロール、血中レプチン、を測定し比較検討した。

対象の身体的特徴としては、肥満度が男児で  $49.1 \pm 19.4\%$ 、女児で  $47.9 \pm 19.2\%$  であり、中等度から高度肥満の小児が対象となった(表1)。

$\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子 Trp64Arg 多型は、同意を得た後に末梢血からDNAを抽出し、PCR-pinpoint法によって行った。有意差の検定には Mann-Whitney-U法、 $\chi^2$ 検定を用いた。

### 2) アルストレーム症候群の解析

当院を受診した12歳女児で、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った。

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に対して、

インスリンとIGF-1の短期・長期間の血糖降下作用について比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行った $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子と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

#### $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子多型解析

1) 小児期に発症した肥満では、 $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子変異 (Trp64Arg) の頻度は一般成人や肥満成人に比して高くない (表2)。

2) Trp/Trp (WW) 群の身長SDは $0.93 \pm 1.0$  SDであり、平均 (0 SD) や Trp/Arg (WR) 群 ( $0.15 \pm 2.0$  SD) に比して有意に高値であった。

3) WR 群は WW 群に比して、肥満発症年齢が高く、減食療法へ反応しない傾向があったが有意ではなかった (図1)。

4) 肥満児の年間体重増加 (WW 群  $9.8 \pm 4.9$ , WR 群  $8.5 \pm 2.7$  kg/year) は、成人 WR 例のエネルギー消費 (RMR) 低下から予測される年間体重増加 ( $2.7 \sim 2.8$  kg/year) より明らかに高値であった。

#### アルストレーム症候群の遺伝子・表現型解析

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 (図2)。

2) 海外の報告では、この変異部位周辺に変異の集簇を認めたので、この部位はhotspotである可能性が高い。

3) MOTIF/PSORT解析では、この変異により、ALMS1蛋白のC端の核局在シグナルが欠失することが予想された (図2)。

4) インスリン短期投与 ( $0.1\text{U/kg}$ ) によるPG降下率は16.8% ( $95 \rightarrow 79$  mg/dl) と低下して

いた (表3)。

5) IGF-I 短期投与によるPG降下率は39.7% ( $0.2$  mg/kg投与)  $\sim$  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3)。

6) IGF-I長期投与前後のOGTTで、PG (0 min)  $175 \rightarrow 79$  mg/dl、IRI (0 min)  $87.1 \rightarrow 23.8\mu\text{U/ml}$ 、PG (120 min)  $262 \rightarrow 171$  mg/dl、IRI (120 min)  $883 \rightarrow 175\mu\text{U/ml}$ 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

成人肥満の遺伝的原因の一つに数えられる、 $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子Trp64Arg多型は、小児肥満の発症にはその影響は限定的であり、私たちの検討では有意な影響を見いだし得なかった。

小児肥満の発症とメタボリックシンドロームへの進展にかかわる遺伝的要因としては、 $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子を含む多くの肥満関連遺伝子の多型が関連していることは十分に予想できる。しかし、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でも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ような遺伝子多型を見いだすことが最も重要な今後の課題といえる。

このような観点から、単一遺伝子によって発症する遺伝性肥満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。アルストレーム症候群は、単一遺伝子異常による遺伝性肥満であるが、肥満の程度には不相応な強いインスリン抵抗性を示すことを大きな特徴としている。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の病因となる ALMS1 遺伝子がコードする ALMS1 蛋白の機能は未だ未解明であるが、私たちが本邦で初めて行った遺伝子解析を端緒に、その機能解析が始まったところである。

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 投与による私たちの検討では、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。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、今後の検証が必要と考えられる。

## 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。

単一遺伝子異常による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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Kawashima Y, Adachi K, Nanba E, Kanzaki S. Variation analysis of s3-adrenergic receptor and melanocortin-4 receptor genes in childhood

obesity. *Pediatr Int* 49 (2): 133-7, 2007.

- 2) Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Ohtsuka Y, Hisatome I, Ninomoya H, Nanba E, Fukushima T, Takahashi S. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (8): 4679-87, 2005.
- 3) Maegaki Y, Kurozawa Y, Hanaki K, Ohno K. Risk factors for fatality and neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics* 36 (3): 186-92, 2005.
- 4) Tomita K, Hanaki K, Hasegawa Y, Watanabe M, et al. Underrecognition of the severity of asthma and under-treatment of asthma in a rural area of Japan. *J Asthma* 42 (8): 689-96, 2005.
- 5) Adachi M, Asakura Y, Matsuo M, Yamamoto T, Hanaki K, Arlt W. POR R457H is a global founder mutation causing Antley-Bixler syndrome with autosomal recessive trait. *Am J Med Genet A* 140A (6): 633-635, 2006.

### 2. 学会発表

- 1) 長石純一, 上山潤一, 木下朋絵, 鞍嶋有紀, 花木啓一, 神崎 晋. 健常小児と肥満児における血中 adiponectin の検討. 第 78 回日本内分泌学会総会, 2005, 東京.
- 2) Ueyama J, Nagaishi J, Kinoshita T, Kawashima Y, Hanaki K, Kanzaki S. Age related changes of serum adiponectin levels in normal children and children with abnormal weight. The 87th annual meeting of the Endocrine Society, 2005, San Diego.
- 3) 花木啓一, 飯田加寿子, 北川かほる, 長石純一, 木下朋絵, 鞍嶋有紀, 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.

- 4) 花木啓一、長石純一、神崎 晋他. 小児肥満の遺伝的要因. 第26回日本肥満学会, 2005, 札幌.
- 5) 長石純一、船田裕昭、上山潤一、木下朋絵、鞍嶋有紀、花木啓一、神崎 晋. 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.
- 6) Hanaki K, Nagaishi J, Kinoshita T, Kawashima Y, Kanzaki S et al. Retained Hypoglycemic Effect of Insulin-Like Growth Factor-I Administration in Alstrom Syndrome with Apparently Insulin - Resistant Diabetes Mellitus. The 88th

annual meeting of the Endocrine Society, 2006, Boston.

- 7) Nagaishi J, Kinoshita T, Hanaki K, et al. Cord Blood Levels of High Molecular Weight Form Adiponectin and Leptin in Appropriate for Gestational Age Infants and Small for Gestational Age Infants. The 89th annual meeting of the Endocrine Society, 2007, Toronto.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

表1. 小児肥満の肥満関連遺伝子多型解析対象

|   | 例数 | 年齢 (歳)     | 身長 (cm)      | 体重 (kg)     | 肥満度%         |
|---|----|------------|--------------|-------------|--------------|
| 男 | 22 | 10.2 ± 3.4 | 144.3 ± 19.4 | 59.0 ± 20.9 | +49.1 ± 19.4 |
| 女 | 13 | 11.6 ± 5.0 | 143.7 ± 15.5 | 59.4 ± 21.1 | +47.9 ± 19.2 |

歳までに肥満度 +20%以上を呈し、研究参加について文書による同意が得られた例を対象とした。数値は mean ± SD。Tanner I : 19例、II ~ V : 16例 (男8、女8)

#### 方 法

|           |                                       |
|-----------|---------------------------------------|
| 検体        | 末梢血リンパ球 → DNA抽出                       |
| ADRB3 解析  | Trp64Arg (TGG → CGG) を PCR-pinpoint 法 |
| 有意差・相関の検定 | Mann-Whitney-U 法・Fisher 直接法           |

表2. 変異 allele の頻度 :  $\beta 3AR$

|             |                | Arg の allele 頻度 |
|-------------|----------------|-----------------|
| 本研究対象       |                | 0.16            |
| 日本人         | 一般成人           | 0.16            |
|             | 2型糖尿病          | 0.20            |
|             | BMI > 28.6 の成人 |                 |
|             | 男              | 0.27            |
|             | 女              | 0.35            |
| Pima Indian |                | 0.31            |
| 黒人          |                | 0.12            |
| 白人          |                | 0.08            |

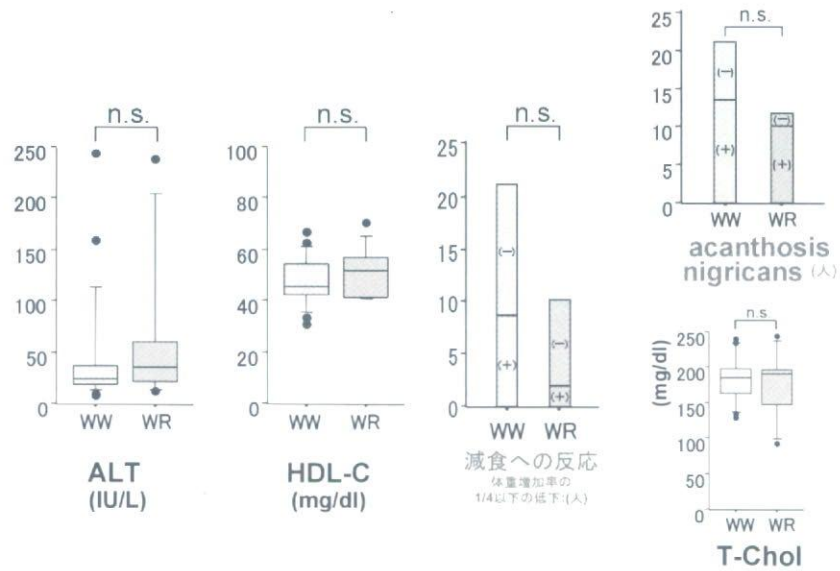


図1.  $\beta 3AR$  遺伝子型と表現型

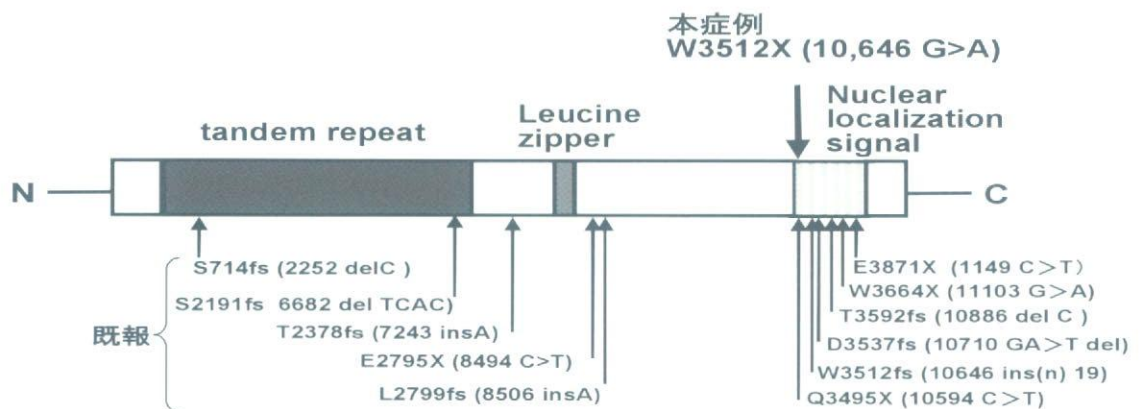


図2. *ALMS1* の遺伝子変異

表3. 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 (mg/dl)       |
|                                | IRI | 87 | 227 | 482 | 617 | 835 ( $\mu$ U/ml) |
| HOMA-R 17.2 n < 5.0)           |     |    |     |     |     |                   |
| nsulinogenic Index 1.5n > 0.5) |     |    |     |     |     |                   |
| ITT                            | 0   | 15 | 30  | 45  | 60  | 90 (min)          |
|                                | PG  | 95 | 89  | 84  | 81  | 79                |

HbA1c 9.3%

Anti-GAD Ab < 0.3U/ml (n < 0.3)

Anti-insulin Ab 6.5% (n < 7)

U-CPR 500 <  $\mu$ /day (50 < n < 100)

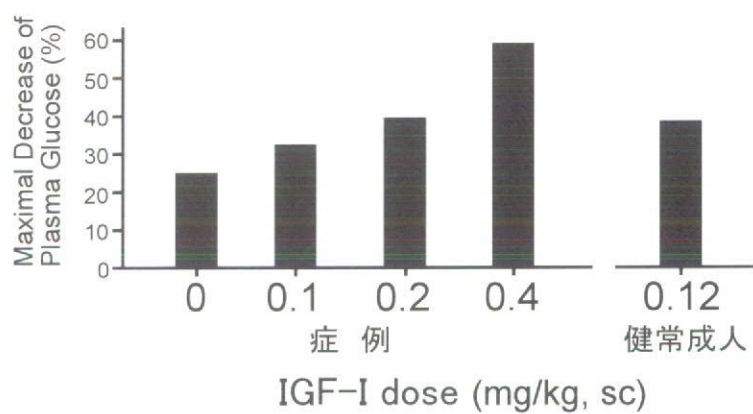


図3. IGF-1皮下投与の短期効果

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

# 川崎病既往患者における 血流依存性血管拡張反応（FMD）に関する検討

越後 茂之

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 dilatation ; FMD）を用いて評価した。川崎病既往患者の FMD の有意な低下はみられなかった。しかし、動脈硬化危険因子がある患者は、血管内皮機能の低下がみられた。

## A. 研究目的

川崎病による急性期の血管炎が、遠隔期の動脈硬化のリスクファクターになりうるかどうかは、現時点では不明である。また、動脈硬化の初期変化として血管内皮機能の低下が注目され、その検査法として、断層心エコー図を用いた上腕動脈の血流依存性血管拡張反（Flow-mediated dilatation ; FMD）が施行されている。川崎病既往患者において FMD が低下しているか否かということについては、議論のあるところである。また、FMD 検査は、血管内径のわずかな変化を測定するため、熟練を要する。そこで、検査担当者、検査法による測定誤差を極力避けるために、自動計測装置を用いることによって FMD を測定し、川崎病による冠動脈障害をもつ患者の上腕動脈の血管内皮機能の低下の有無を検討した。

## B. 研究方法

FMD 検査は、午前中に絶食にて施行した。装置は、FMD 自動計測装置ユネクス EF18G を用いた。安静臥床後、上腕部を固定し、10MHz リニアプローブにより、上腕動脈の長軸、短軸を描出し、血管内径の計測ポイントを決めた。血圧計にて前腕部にマンシェットを巻き、収縮期最高血圧+50mmHg の圧で4分30秒間圧迫し、圧

迫解除後 60 秒後の上腕血管径を連続測定した。圧迫前の血管径との変化率から %FMD が表示される。次に 10 分間安静後、同様の手順で、再度血管内径計測ポイントを決めた。ニトログリセリン（NTG）300 $\mu$ g を舌下に噴霧し、血管径を連続測定した。3分30秒後の測定値と前の血管径から変化率 %NTG が表示され、内皮非依存性血管拡張反応の指標とした。また、体重、身長、ウエスト周囲径、血圧、朝絶食にて、血糖値、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。

対象は、メタボリックシンドロームに該当しない、川崎病の既往がある男性 37 例（KD 群：年齢 14 歳～41 歳、平均 22 歳）である。内訳は冠動脈障害 35 例（うち 10 人に CABG 施行）、冠動脈瘤退縮 2 例であった。この群と正常男性 5 例（Control 群：年齢 24 歳～33 歳、平均 29 歳）とにおいて %FMD 値を比較検討した。また、KD 群において、肥満（BMI>25）、収縮期血圧<130mmHg、空腹時血糖>100mg/dl、高脂血症（中性脂肪>150mg/dl）の動脈硬化因子のうちいずれか 1 つ以上危険因子のある群とない群において、%FMD を比較した。対応のない 2 群間の比較は unpaired t 検定を用いた。

### C. 研究結果

%FMD (平均±SD) は、KD群 $7.9 \pm 3.9$ 、Control群 $7.5 \pm 1.6$ で有意差はみられなかった。KD群の%NTGは $18.8 \pm 5.4$ であった。次に、KD群で動脈硬化危険因子あり群 (n=5) となし群 (n=32) では、%FMDは $4.4 \pm 1.7$ 、 $8.7 \pm 3.8$ で、危険因子あり群はなし群に比べ、有意な低下を認めた ( $p < 0.05$ )。

### D. 考察

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、動脈硬化因子が1つ以上あると

%FMDは低下していた。

### E. 結論

川崎病既往患者の上腕動脈の血管内皮機能の低下はなかった。しかし、動脈硬化危険因子がある患者は、血管内皮機能の低下がみられた。

### F. 研究発表

- 1、第31回近畿川崎病研究会、大阪、2007
- 2、第27回日本川崎病研究会、東京、2007
- 3、川崎病既往患者における血流依存性血管拡張反応 (FMD) に関する検討 2007 Prog.Med. 27: 1545-1549.



# 小児期メタボリック症候群における高血圧の 意義と効果的な介入に関する研究

内山 聖、菊池 透、長崎 啓祐、樋 浦誠

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

## 研究要旨

小児の肥満、メタボリックシンドロームにおける血圧測定の意義を明らかにし、小児の高血圧基準値を検討し、小児生活習慣病健診の事後指導として、家族ぐるみの家庭体重血圧腹囲測定の有用性を検討した。新潟県見附市の小中学生を対象にした血圧健診（見附スタディ）受診者9689名、および新潟県三市中蒲原地区の肥満傾向児を対象にした生活習慣病健診受診者1646名を対象に検討した結果、肥満小児では正常体格小児に比し、血圧（特に収縮期血圧）が高く、高血圧、正常高値血圧（特に収縮期血圧）の頻度が高かった。将来の高血圧発症予防のために、肥満小児の合併症の基準として正常高値血圧を考慮すべきである。また、小児肥満診療での血圧測定は、高血圧の有無の確認の他に、小児肥満症、メタボリックシンドロームの非観血的な指標としての意義がある。見附スタディから得られた90%値、+2SD値は、高血圧治療ガイドライン2004年版の基準値に比し、小学生の収縮期血圧、拡張期血圧および中学生の拡張期血圧で低い傾向があった。その傾向は、低学年ほど顕著であった。同一基準の3学年でも低学年ほど基準との差が大きかった。現在の小児の高血圧判定基準には種々の課題があると考えられる。今後、日本人小児の血圧に関するエビデンスを集積し、高血圧判定基準の基準値に関して再検討する必要がある。家族ぐるみの家庭体重血圧腹囲測定の検討では、しっかり測定していた家族では肥満に改善傾向がみられ、その有用性が示唆された。しかし、参加家族が少なく、脱落もあることから、実施方法に工夫が必要と考えられた。本方法が確立されれば、小児生活習慣病健診を起点とした、国民の健康増進の推進につながり、小児生活習慣病対策の意義が深まると推測される。

## A. 研究目的

高血圧は、メタボリックシンドロームの重要な病態の一つである。小児肥満でも、すでに成人の肥満と同様の病態が存在し、血圧が上昇するといわれている。我々は、小児の肥満、メタボリックシンドロームにおける血圧測定の意義を明らかにするために、以下の検討を行った。また、高血圧治療ガイドライン2004年版の日本人小児の高血圧判定基準は、既存の報告の平均値+2SDから作成されており、2～3%は高血圧と判定されると予測される。しかし、実際の小

児生活習慣病健診では、1%前後しか高血圧と判定されない。したがって、現在の小児の高血圧判定基準の再検討を要する可能性があると考えられ、検討を行った。

さらに、小児生活習慣病健診等においては事後指導が最も重要であるが、従来から行われている講義を中心した単回の集団指導では、効果は期待できない。また、受診者が、保健所等へ赴く個別指導では、参加者が限定されてしまう。したがって、効果的な事後指導の確立が最も重要な課題の一つである。肥満治療で行われている

行動療法の一つである連日の体重測定は、家族ぐるみで実施することにより、家庭全体の行動変容が可能になると推測される。また血圧、腹囲の測定も行うことにより、親、祖父母等の高血圧やメタボリックシンドロームの発見や治療など健康増進に繋がると推測される。小児生活習慣病健診の事後指導の方法として、「家族ぐるみの家庭体重血圧腹囲測定」の有用性を検討した。

## B. 研究方法

新潟県見附市の「いきいき健康づくり事業」の一環として実施している小中学生(男子3059名、女子3221名)を対象にした血圧健診(見附スタディ)、および新潟県三市中蒲原地区の肥満傾向児を対象にした生活習慣病健診(男子1111名、女子535名)を対象に、血圧、身体計測を行った。また、肥満小児では、空腹時採血を行い、インスリン、血糖、HbA1c、TC、LDL-C、HDL-C、TG、ALT、UAの測定および腹囲、腹部エコーによる内臓脂肪厚および皮下脂肪厚計測を行った。血圧測定および高血圧の判定に関しては、高血圧治療ガイドラインに準じた。体格正常児、肥満児の血圧の平均の比較。体格正常児、肥満児の高血圧および正常高値血圧の頻度の比較、肥満児での、インスリンおよび内臓脂肪量と血圧との関連、肥満児での高血圧を除く、肥満合併症および肥満症スコア(小児肥満症判定基準)と血圧との関連の検討を行った。

次に、見附スタディ参加者の小中学生9689名(男4757名、女4332名)を対象に、男女別学年毎に収縮期血圧および拡張期血圧の90、95パーセンタイル値、+2SD値を算出し、現在の基準値と比較した。また、現在の基準値で判定した正常高値血圧、高血圧の頻度および小児期メタボリックシンドローム診断基準案 125/70mmHgでの判定した際の頻度を算出した。

新潟県三市中蒲原地区での肥満健診受診者

198名の中で、4家族13名が「家庭体重血圧腹囲測定」に参加を希望した。参加家庭には、測定機器として、自動血圧計(ES-P2100、テルモ)およびデジタル体重計(HD-654、タニタ)および巻き尺を貸与した。参加者は、家庭で体重(1日4回(朝食直前、夕食直前、夕食直後、寝る前)血圧1日2回(朝食前、寝る前)、腹囲(1週間に1回)を測定し、所定の記録用紙に記載していただいた。開始した平成19年2月から8月までの6ヶ月間の測定回数、体重、腹囲、血圧の変化に関して検討した。

## C. 研究結果

肥満小児では、やせ、正常に比し、収縮期血圧および拡張期血圧が高かった。また、肥満の程度が高い程、収縮期血圧が高い傾向がみられた。次に肥満小児では、やせ、正常に比し収縮期血圧および拡張期血圧とも高血圧および正常高値血圧の頻度が高かった。また、肥満の程度が高い程、収縮期血圧での高血圧および正常高値血圧の頻度が高い傾向がみられた。肥満児での、インスリンおよび内臓脂肪量と血圧との関連では、肥満小児では、血圧と空腹時インスリンおよびHOMA-Rは生の相関がみられた。また、血圧は、腹部エコーで計測した皮下脂肪厚に比し内臓脂肪厚により正の関連がみられた。肥満児での高血圧を除く、肥満合併症および肥満症スコア(小児肥満症判定基準)と血圧との関連の検討では、肥満小児を、小児肥満症判定基準(肥満学会)を用い、合併症数とスコアを算定した。その内、血圧に関するスコアを除いたものと、血圧をspearman順位相関で検討した。合併症数およびスコアは血圧と正の相関があった。次に血圧基準値の検討結果を述べる。男子の収縮期血圧では、小学生では、正常高値血圧、高血圧基準値とも高い傾向がみられた。特に同じ基準値である3学年の中でも、低学年の方が、その傾向が強かった。中学生でも同様に傾向が

あったが、中学3年生では、基準値との違いはあまりなかった。

男子の拡張期血圧でも、収縮期血圧よりも基準値が高い傾向がみられた。中学3年生でも、高血圧基準値は明らかに高かった。同様であった。

女子の収縮期血圧では、小学生では、正常高値血圧、高血圧基準値とも高い傾向がみられた。特に同じ基準値である3学年の中でも、低学年の方が、その傾向が強かった。中学生でも同様に傾向があったが、中学生では、正常高値血圧基準値との違いはあまりなかったが高血圧基準値は高い傾向がみられた。

女子の拡張期血圧でも、小学生では、収縮期血圧よりも基準値が高い傾向がみられた。中学生では、正常高値血圧基準値との違いはあまりなかったが高血圧基準値は高い傾向がみられた。

高血圧治療ガイドライン2004年版にもとづく正常高値血圧、高血圧の頻度、また、小児期メタボリックシンドロームの基準の一つである血圧125/70 mmHg以上の頻度の検討を述べる。

男子の収縮期血圧では、小学生の高血圧は、1%未満で、正常高値血圧では、2%未満であった。125 mmHg以上は、ほぼ2%未満であった。中学生の高血圧では、3%未満であった。正常高値血圧では、3.7～9.3%、125/70 mmHg以上は、11.5～18.8%であった。

高血圧、正常高値血圧、125mmHg以上とも高学年ほど頻度が高くなった。小学生では、期待される頻度より低い傾向があったが、中学生では、期待される頻度に近い値と考えられる。

男子の拡張期血圧では、小学生の高血圧は、0.4%未満で、正常高値血圧では、1.4%未満であった。70 mmHg以上は、2%未満であった。中学生の高血圧では、0.2%未満であった。正常高値血圧、70 mmHg以上では、3.5～5.4%であった。高血圧は、どの学年も頻度が低く、正常高値血圧、70mmHg以上とも高学年ほど頻度が高くなった。小学生、中学生とも、期待される頻度より低い

傾向があった。

女子の収縮期血圧では、小学生の高血圧は、1%未満で、正常高値血圧では、1.6%未満であった。125mmHg以上は、ほぼ2%未満であった。中学生の高血圧では、3%未満であった。正常高値血圧、125 mmHg以上は、では、4.5～9.2%であった。高血圧、正常高値血圧、125mmHg以上とも高学年ほど頻度が高くなった。小学生では、期待される頻度より低い傾向があったが、中学生では、期待される頻度に近い値と考えられる。女子の拡張期血圧では、小学生の高血圧は、0.2%未満で、正常高値血圧、70 mmHg以上では、1.6%未満であった。中学生の高血圧では、0.8%未満であった。正常高値血圧、70 mmHg以上では、5.7～6.8%、であった。

高血圧は、どの学年も頻度が低く、正常高値血圧、70 mmHg以上とも高学年ほど頻度が高くなった。小学生、中学生とも、期待される頻度より低い傾向があった。

次に、「家庭体重血圧腹囲測定」の検討をでは、しっかり測定した家族では、健診受診者本人の体重増加が抑制されたり、父の体重減少がみられるなど、肥満の改善傾向がみられた。

#### D. 考案

肥満小児では正常体格小児に比し、血圧（特に収縮期血圧）が高く、また、高血圧および正常高値血圧と判定される頻度が高いことが明らかになった。またそれは、腹部内臓脂肪蓄積、高インスリン血症と関連していた。これは、成人の本態性高血圧あるいはメタボリックシンドロームの病態と同一である。

高血圧を除いた肥満症診断基準の合併症数およびスコアと血圧（特に収縮期血圧）は正の関連があり、血圧がメタボリックシンドロームのマーカーになる可能性を示している。血圧測定は、高血圧の有無の確認の他に、小児肥満症、メタボリックシンドロームの非観血的な指標とし

ての意義がある。

以上より小児期からの血圧測定が、メタボリックシンドロームの予防になると考えている。小児での血圧測定の意義が、一般小児科医にも普及させることが、今後のメタボリックシンドロームの増加を防ぐことに繋がると考えられる。次に、本検討での90パーセントイル値および+2SD値は、高血圧治療ガイドライン2004年版の高血圧および正常高値血圧の基準値に比し低い傾向であった。その傾向は、低学年ほど顕著であり、かつ同一基準の3学年の中でも低学年ほど基準との差が大きかった。この結果は、現在の基準値の再検討および各学年毎の基準値の作成の必要性を示唆するものである。

「家庭体重血圧腹囲測定」では、しっかり測定した家族では、肥満の改善傾向がみられた。本人の改善が少なくても父が改善した家族もあった。これは、毎日体重や血圧を測定することにより、家族全体が、食事、運動等の生活習慣を見直す契機になったためと考えられる。しかしながら、参加家族のなかでも脱落があったり、そもそも参加家族が少ない(2%)ことから、さらに簡易な方法も検討する必要がある。

#### E. 結論

肥満小児では正常体格小児に比し、血圧(収縮期>拡張期)が高く、高血圧、正常高値血圧の頻度が高い(収縮期>拡張期)。

将来の高血圧発症予防のために、肥満小児の合併症の基準として正常高値血圧を考慮すべきである。また、肥満小児の血圧上昇は、内臓脂肪蓄積に伴う高インスリン血症が関連している小児肥満診療での血圧測定は、高血圧の有無の確認の他に、小児肥満症、メタボリックシンドロームの非観血的な指標としての意義がある。メタボリックシンドロームの予防のためには、一般小児科医に血圧測定の意義を普及させる必要がある。

血圧健診からえられた90%値、+2SD値は、高血圧治療ガイドライン2004年版の基準値に比し、小学生の収縮期血圧、拡張期血圧および中学生の拡張期血圧で低い傾向があった。その傾向は、低学年ほど顕著であった。同一基準の3学年でも低学年ほど基準との差が大きかった。現在の小児の高血圧判定基準には種々の課題があると考えられる。今後、日本人小児の血圧に関するエビデンスを集積し、高血圧判定基準の基準値に関して再検討する必要があると考えられた。小児生活習慣病健診の事後指導として、家族ぐるみの家庭体重血圧腹囲測定の検討をでは、その有用性が示唆された。しかし、参加家族が少なく、脱落もあることから、実施方法に工夫が必要と考えられた。本方法が確立されれば、小児生活習慣病健診を起点とした、国民の健康増進の推進につながり、小児生活習慣病対策の意義が深まると推測される。

#### F. 研究発表

- 1) 菊池透, 長崎啓祐, 樋浦誠, 田中幸恵, 小川洋平, 内山聖. 小児肥満における血圧測定の有用性の検討. 肥満研究11(1):69-73, 2005
- 2) 菊池透, 長崎啓祐, 樋浦誠, 小川洋平, 田中幸恵, 内山聖, 小児肥満の疫学的アプローチ, 肥満研究, 10, p12-17, 2004
- 3) M. Nishina, T. Kikuchi, H. Yamazaki, K. Kazuhiro, M. Hiura, M. Uchiyama, Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children, Hypertens Res, vol. 26, p281-288, 2003
- 4) 菊池透, 山崎恒, 亀田一博, 樋浦誠, 内山聖. 全校児童生徒を対象にした血圧健診の健康教育に対する有用性. 小児保健研究60: 57-61, 2001.
- 5) 菊池透, 内山聖. 小児生活習慣病と運動

- 3、高血圧. 臨床スポーツ医学 23 : 647-652, 2006.
- 6) 内山聖, 菊池透, 長崎啓祐, 朴直樹. メタボリックシンドロームと周辺疾患 高血圧. 小児内科 38 卷 : 1577-1580, 2006.
- 7) 内山聖. 臨床編 V. 治療 小児高血圧. 日本臨床 第64巻 増刊号6 高血圧(第3版) 下巻 : 353-356, 2006.
- 8) 内山聖. 血圧異常. 小児内科 38 : 612-613, 2006.
- 9) Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Ogawa Y, Uchiyama M. Lower Birth Weight Associated with Current Overweight Status Is Related with the Metabolic Syndrome in Obese Japanese Children. Hypertens Res 30 : 627-634, 2007.
- 10) Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Abe Y, Ogawa Y, Uchiyama M. Developmental origins of adult health and disease : A pediatric perspective in current Japan. 2nd Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry : 61-64, 2007.
- 11) 菊池透, 長崎啓祐, 樋浦誠, 小川洋平, 田中幸恵, 内山聖. 高血圧治療ガイドライン2000年版にもとづいた小児の高血圧の頻度に関する検討. 小児高血圧研究会誌 4 : 28-30, 2007.
- 12) 菊池透, 長崎啓祐, 樋浦誠, 内山聖. 肥満小児における血圧と高インスリン血症およびインスリン抵抗性および腹壁脂肪厚との関連. 小児高血圧研究会誌 4 : 31-33, 2007.
- 13) 小川洋平, 菊池透, 長崎啓祐, 樋浦誠, 田中幸恵, 内山聖. 肥満小児におけるメタボリックシンドロームの指標としてのアディポネクチンの検討. 小児高血圧研究会誌 : 34-36, 2007.
- 14) 菊池透, 長崎啓祐, 樋浦誠, 小川洋平, 田中幸恵, 内山聖. 肥満小児の血圧上昇と家族歴、腹囲、出生体重との関連. 小児高血圧研究会誌 4 : 37-39, 2007.
- 15) 内山聖, 菊池透, 長崎啓祐. 胎児期に始まる生活習慣病. 小児科 48 : 517-521, 2007.
- 16) 菊池透, 内山聖. 本態性高血圧. 小児科 48 : 682-687, 2007.
- 17) 内山聖, 菊池透. 出生体重と小児期高血圧. 周産期医学 37 : 601-604, 2007.
- 18) 内山聖. 血圧異常 小児高血圧. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ4 循環器症候群 (第2版) I : 35-39, 2007.
- 19) 菊池透, 内山聖. 脂質異常症. 小児科 48 : 1727-1732, 2007.

# 小児期の動脈硬化の評価とリスク要因に関する研究

井上 文夫、藤原 寛、小坂喜太郎、衣笠 昭彦、岩見 均

京都教育大学体育学科、京都府立医科大学小児科、京都府立医科大学小児科

京都府立こども発達支援センター、久美浜病院小児科

## 研究要旨

動脈硬化の危険因子である肥満、高血圧、脂質異常や血糖高値などは、児童・生徒から、高い確率で成人期に移行するトラッキング現象の存在が認められているが、小児期の発症機序に関する報告は本邦では少ない。そこで、脈波伝播速度（PWV）を指標として児童・生徒の動脈硬化の程度を測定し、生活習慣や肥満関連指標等リスク要因との関連性を検討した。そして、効果的な介入方法として生活習慣の改善を見据えた健康教育を行い、生活様式や小児メタボリックシンドローム（MetS）関連指標の変化を縦断的に検証した。

## 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、脈波伝播速度（PWV）の測定結果と肥満関連指標や血清脂質との関連から、小児期のPWV値のカットオフ値の診断基準の検討を行い、効果的な介入として、生活習慣や運動習慣の改善を見据えた健康教育を通して、生活様式や小児MetS関連指標の変化を縦断的に検証することを目的とした。

## B. 研究方法

### <対象>

2005年度：京都府下K市の一地区の小学校7校、中学校2校に在籍する児童生徒で、小学4年

生109名（男児45名、女児64名）と中学2年生125名（男児67名、女児58名）、合計234名  
2006年度：岡山市内HおよびR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中学1年生から3年生の1647名（男子851名、女子796名）

2007年度：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1年生（男子149名、女子135名）と前年度にPWVの測定やアンケート調査を含む健診を受けた2年生、3年生（男子289名、女子259名）、合計801名

尚、K市の中学2年生とO市内のH校とR校の中学2年生、およびO市内のH校とR校の学校別、学年別、男女別比較に有意な差はなかった。

### <測定方法および調査>

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Ⅲ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を用い左上腕部を測定し、PWV値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、2005年度には総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、HDLコレステロール（HDL）を測定し、2007年度には、全対象者より、TC、TG、HDLに加えて、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項目について記名方式のアンケート調査を実施した。また、2007年度の対象者には、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調査を測定前に実施し、測定終了後に回収した。体力・運動能力に関する調査は、文部科学省制定の新スポーツテストの結果を採用した。

<解析方法>

アンケートの集計結果より生活習慣とPWVや血圧、その他の肥満関連指標と比較検討した。2007年度の対象者に関しては、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。PWVの基準値検討に関しては、動脈硬化指数（ $(TC/HDL)/HDL$ : Arteriosclerosis Index, AI値）を算出し、AI値3.1以上を動脈硬化疾患のAIカットオフ値として、ROC解析より動脈硬化疾患を判別するPWVの最適の値を算出した。統計処理方法は、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 $\chi^2$ 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。基準値作成にはROC解析を行った。各検定の有意水準は $p<0.05$ とした。統計解析ソフトはSPSS11.0jおよびStat Mate III for Windowsを用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は当該小学校、中学校の教職員の理解と全面的な協力を得て、保護者に研究の趣旨や内容を記した趣意書を事前に配布し、同意を得られたものについて健診を行い、個々人の守秘義務に留意して、当該校の健康教育の一環として行った。

## C. 研究結果

### ①体型

男女別学年別比較では、小学生では体型に有意な差はなかったが、中学生になると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（ $p<0.01$ ）。腹囲は中学1年、3年男子、腹囲/身長比は1年女子が有意に低値を示した（ $p<0.01$ ）。また、体脂肪率は小学生では有意な差はなかったが、中学生では女子が有意に高値であった（ $p<0.01$ ）。肥満度20%以上の児は全体の11.8%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1～4）

2007年度の対象者の身長と体重の前年度との比較では、中学男子では、身長と体重は有意に増加していたが（ $p<0.01$ ）、中学女子に有意な差はなかった。肥満度は男女とも有意に増加し、特に3年男子は顕著な増加を示した（ $p<0.001$ ）。一方、体脂肪率は3年男子が他群より有意に減少していた（ $p<0.01$ ）。

### ②脈波伝播速度（PWV）

PWVは概ね正規分布を示し、加齢とともに上昇傾向にあった。（図1）

PWV値の比較では、K市小学生は男児が $934.4 \pm 111.7$ cm/s、女児は $945.2 \pm 129.6$ cm/sであった。K市中学生では男子が $964.1 \pm 130.7$ cm/s、女子は $960.5 \pm 129.1$ cm/sであった。一方、O市中学生では男子は1年男子 $872.4 \pm 95.6$ 、2年男子 $867.5 \pm 106.2$ cm/s、3年男子 $964.8 \pm 119.6$ 、1年女子 $883.4 \pm 101.2$ cm/s、2年女子 $890.8 \pm 105.7$ 、

3年女子  $933.9 \pm 107.3$  cm/s であった。K市とO市の比較では、K市小学生、K市中学生は男女ともO市中学1年生、2年生よりも有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。O市での学年別、男女別比較では、3年男子は他群より有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。(図2)

### ③ 血圧

収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) ともに小学生は中学生より有意に低値で、加齢に伴い高値を示した。K市とO市の比較では有意な差はなく、O市の中学3年男子は他群より有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。また、血圧の経年変化では、男子が有意に前年度より高値を示した。(図3)

### ④ 血清脂質

血清脂質の測定結果は、小学生のTCは  $171.0 \pm 28.1$  mg/dl、TGは  $62.2 \pm 29.4$  mg/dl、HDL  $66.3 \pm 14.0$  mg/dl であった。一方、中学生では、TCは  $173.8 \pm 23.2$  mg/dl、TG  $94.7 \pm 26.3$  mg/dl、HDL  $56.4 \pm 8.6$  mg/dl、ALT  $10.7 \pm 6.6$  IU/l、FBS  $92.6 \pm 11.1$  mg/dl であった。各測定項目の比較では、小学生のTGが中学生より有意に低値で、HDLが高値であった ( $p < 0.01$ )。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K市の生徒の方が有意に高値で、TGはO市の生徒の方が有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。HDLはK市の方がO市よりも有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。(図4～8)

動脈硬化のリスク因子の指標とされる動脈硬化指数 (AI値) の平均は男子  $2.15 \pm 0.8$ 、女子が  $2.17 \pm 0.7$  で、全体では  $2.12 \pm 0.7$  であった。地域別、学年別、男女別比較では有意な差はなかった。

### ⑤ 生活習慣

#### 1. 食習慣

朝食の摂取状況で、「欠食」や「欠食することがある」と回答した児は、小学生は2.1%であったが、中学生は男子11.6%、女子12.3%と有意に

中学生が多く、男女とも3年生が多かった。欠食理由は「時間がない」と「量が多い」に大別され、その割合に各群の差はなかった。また、夜食は中学生男児、間食は小学生や女児に多かった。

#### 2. 運動習慣

休日や帰宅後の運動時間は、1週間の運動の総時間の平均は小学生が  $486$  分  $\pm 39.8$  分、中学生で  $757$  分  $\pm 71.9$  分で中学生が有意に多かった ( $p < 0.01$ )。男女間を比較すると、男子の方が有意に多かった ( $p < 0.01$ )。K市とO市を比較すると、O市の方が多かったが、有意な差はなかった。日常的な運動は、小学生が戶外遊び、中学生はクラブ活動であった。(図9)

#### 3. 睡眠習慣

就寝時間は小学生が午後9時51分  $\pm 39$  分、中学生が午後11時12分  $\pm 64$  分と中学生の方が有意に遅く ( $p < 0.01$ )、就寝時間は加齢に伴い遅くなる傾向にあったが、K市小学生とO市中学1年生とを比較すると有意な差はなかった。起床時間は小学生が午前6時43分  $\pm 21$  分、中学生が午前6時53分  $\pm 24$  分で有意な差はなかった。睡眠時間は、小学生は8時間45分  $\pm 40$  分、中学生が7時間37分  $\pm 63$  分と中学生が有意に短く、中でも男子中学生が有意に少なかった ( $p < 0.01$ )。K市とO市との比較では、K市の生徒の方が男女とも睡眠時間は有意に少なかった ( $p < 0.01$ )。(図10)

また、睡眠時間はSBPと有意な負の相関関係がみられた ( $r = -0.383$ ,  $p < 0.01$ ) (図11)

#### 4. 日常生活

帰宅後の生活時間は、小学生が  $267$  分  $\pm 165$  分で、中学生は  $285$  分  $\pm 141$  分で有意な差はなかった。K市とO市の学年別、男女別比較で有意な差はなかった。

帰宅後の過ごし方は、小学生はテレビや学習時間が多く、中学生ではゲームに興じる時間が多かった。塾や習い事や学習時間の割合はO市の



生徒の方がK市より有意に多かった ( $p<0.01$ )。

## ⑥脈波伝播速度 (PWV) との比較

### 1. 体型、肥満関連指標

PWV 値と身体計測値との Pearson 相関係数を表5に示した。PWV と身体計測値の比較では、地域別、学年別、男女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 ( $p<0.01$ )。(図12、12-2)

腹囲80cm (小学生75cm) をカットオフ値として、集計結果とPWV 値を比較した結果、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、高値群も同様の結果が得られた。(表6)

### 2. 血圧

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PWV 値と有意な正の相関がみられた ( $p<0.01$ )。(図13、表7)

SBP 高値群 ( $125\text{mmHg} \leq$ ) のPWV の平均値は  $1067.3 \pm 90.9\text{cm/s}$ 、健常群は  $949.0 \pm 125.9\text{cm/s}$  で、高値群は健常群に比してPWV 値は有意な差に高値であった ( $p<0.05$ )。SBP 高値群は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。(図13-2) K市とO市との割合を比較すると、血圧高値群はK市の方が有意に多かった。

### 3. 血清脂質

PWV 値と各測定項目を比較すると、PWV 値はTC、TG、FBSと有意な正の相関、HDLとは有意な負の相関関係にあった ( $p<0.01$ )。また、PWV 高値群のTCは他群より有意に高値で ( $p<0.01$ )、標準群のTGは他群より

有意に低値であった ( $p<0.01$ )。HDLとFBSには各群間に有意な差はなかった。(表8) 動脈硬化指数AI値とPWV 値とは有意な相関がみられた ( $r=0.402, p<0.01$ )。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。(図14)

小児MetS基準に該当する児の中で腹囲高値は10.3%でPWV 値は  $959.5 \pm 144.2\text{cm/s}$ 、血圧高値13.8%、 $1072.0 \pm 178.3$ 、脂質異常11.4%、 $1003.0 \pm 140.3$ 、血糖高値10.7%、 $972.6 \pm 159.2$ であった。腹囲高値で該当項目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。MetS 基準に該当する小学生はなく、K市とO市でも割合に有意差はなかった。(表9、10)

### 4. 生活習慣

週当たりの運動時間とPWV 値との比較では、小学生は運動時間とPWVの間には有意な相関が認められた ( $r=0.316, p<0.05$ ) が、中学生では ( $r=0.223, p=0.056$ ) と有意な相関係数は得られなかった。また、O市中学生で、体力、運動能力スコアとPWV 値との比較において、男子はスコア高値群のPWV 値は低値群よりも有意に高値を示し、女子では、逆にスコア低値群が高値群より有意に高値を示した ( $p<0.05$ )。(図15)

帰宅後の生活時間や間食、夜食の摂取習慣とPWV 値に有意な関係はなかったが、朝食の欠食傾向にある中学生男子のPWV 値は  $994.3 \pm 125.6\text{cm/s}$  で、摂取傾向にある児が  $918.2 \pm 104.3\text{cm/s}$  と有意な差がみられた ( $p<0.01$ )。(図16)

睡眠習慣とPWV 値の関連では、睡眠時間が少ない小学生、中学生は睡眠時間の多いものよりPWV 値は有意に高値を示した。男女別比較において、中学生では睡眠時間が

6時間以内のものは、9時間以上の睡眠時間を確保しているものより有意にPWV値が高値であった。(図17)

#### ⑤PWV値の基準値

PWVの発達との関連を検証するために、測定結果より、男女別、年齢別にパーセントイル曲線を作成した。男子は加齢に伴い漸増傾向にあり、女子では14歳以降に増加する傾向が見られた。(図18、18-2)

また、動脈硬化疾患のAI値3.1をカットオフ値として、ROC解析を用いて動脈硬化疾患を判別する最適のPWV値を求めた。PWV値は全測定結果より算出した95%tile値が1135.9cm/sであったことから、PWV値1050cm/s、1100cm/s、1150cm/sの3段階で診断的有用性を男女別に検討した。ROC曲線面積(AUC)より、男女ともに1100cm/sが最も高いことが判明した。尤度比より、動脈硬化疾患を診断するPWV値は、男子が1122.4cm/s、女子は1108.4cm/s以上であった。(図19、20)

また、今回の暫定基準より、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21)

#### ⑦生活習慣への介入

生活習慣の介入として、2006年度の測定結果返却時に各学級別に、発育発達や生活習慣に関する健康教育を行い、その成果を検証するためにアンケート調査を2007年度の健診時に実施した結果、生活習慣の改善群52.6%で、その内訳は、食習慣43.0%、食事量16.5%、間食13.4%、運動習慣27.4%、睡眠習慣14.9%であった。体型や肥満関連指標の比較では、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( $p<0.05$ )。改善群の身長や体重と肥満度は非変化群に比して有意に高値で

あったが( $p<0.01$ )、腹囲や血圧、体脂肪率は両者に有意な差はなかった。週当たりの運動量は改善群のほうが有意に増加していた。また、睡眠習慣や食習慣など他の生活習慣に有意な差はなかったが、改善群は非改善群よりも食欲不振や貧血、起立性障害など不定愁訴の割合は有意に少なかった( $p<0.05$ )。食行動に関しては女子が、運動習慣に関しては男子が比較的多かった。(図22、22-2、23)

学年比較では、PWV値の経年変化は2年男子20.2±98.0、3年男子44.8±111.9、2年女子4.5±112.5、3年女子25.4±119.0で、2年女子が有意に低値であった( $p<0.01$ )。また、学年比較でも3年生は有意に高値であったが( $p<0.01$ )、血圧の変化量には男女別、学年別比較に有意な差はなかったが、SBPが124mmHg以下に改善した児は6名(1.2%)と少なかったが、PWV値は前値より低値を示す傾向にあったが、改善例が少なく、有意な差はみられなかった。

#### 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、過去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重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、食習慣の改善を視座に介入する必要があると考える。本研究において、K市小学生のPWV値がO市中学生と変わらず、K市中学生のPWV値も高値であったことから、K市は日本海側の寒冷な漁業中心の地域で、O市は瀬戸内の温暖な商業都市であることから、生活様式の介入より、食習慣への介入が有効であると推察している。また、脈波伝播速度は、動脈機能のわずかな変化も反映するため、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、血管の内径などの影響がバイアスとして考えられた。今後、筋量測定を測定項目に加え、より詳細なPWVの変化を多角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、小児を対象に各種の血液検査を導入している自治体も増加傾向にあるが、対象年齢とともに、検査費や実施時期など数多くの課題が山積しているが、検査の意義をより明確にすることが必要であると考えられる。本研究においても、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、過去の健診から、思春期以降には有用であ

ると考えるが、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含めた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、本研究は健康教育による介入として、動脈硬化の一次予防の観点から二次性徴に伴うPWVの経年変化を縦断的に観察しており、非観血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

1. 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、生活習慣の改善効果を客観的な指標を通して、その成果を検証した。
2. 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が反映する指標であると考えられた。
3. 動脈硬化のリスク要因は、睡眠習慣や食習慣特に朝食摂取状況との関連性が示唆された。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。

4. 学校現場での小児Metsを評価する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。

## F. 健康危険情報

小児期の動脈硬化の進展は、血圧や筋量との関連性が考えられ、血圧は朝食欠食や睡眠時間と相関関係が強いことから、成長期の睡眠時間の確保や朝食摂取は必要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 藤原寛、井上文夫：学校現場における肥満判定とその問題点、肥満研究12-3; 214-219、2006
2. 藤原寛、井上文夫、小坂喜太郎、他：小児期の腹囲の発育パターンの検討、肥満研究(投稿中)
3. 藤原寛、野々上敬子、井上文夫：脈波伝播速度と生活習慣との関連、学校保健研究(投稿中)

### 2. 学会発表

1. 藤原寛、井上文夫：学校現場における肥満判定とその問題点、第26回日本肥満学会、2005. 10. 14、札幌
2. 井上文夫、藤原寛：脈波速度による小児の動脈硬化の評価について、第52回日本学校保健学会、2005. 10. 29、仙台
3. 藤原寛、井上文夫、他：成長期における小児の血清脂質と動脈硬化、第19回小児脂質研究会、2005. 12. 3、那覇

4. 藤原寛、井上文夫、小学校低学年児の腹囲を指標とした肥満判定の検討、第13回小児BI法研究会、2006. 2. 4、東京
5. 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、第21回小児脂質研究会、2006. 11. 2、宇都宮
6. 藤原寛、井上文夫、他：脈波伝播速度の基準値作成における肥満関連指標の有用性の検討、第14回小児BI法研究会、2007. 1. 13、東京
7. 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、第54回日本学校保健学会、2007. 9. 15、市川
8. 藤原寛、井上文夫：生活習慣と血圧との関連、第54回小児保健学会、2007. 9. 21、前橋
9. 藤原寛、井上文夫：小児期の腹囲の発育パターンの検討、第28回日本肥満学会、2007. 10. 20、東京
10. 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. 7、東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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