

G.知的所有権の出願・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 参加者 BMI 値の度数分布

BMI	[]<17	17≤[]<18	18≤[]<25	25≤[]<30	30≤[]	総計
男子						
千葉	2 (1%)	8 (4%)	144 (80%)	19 (10%)	8 (4%)	181 (100%)
鹿児島	6 (5%)	8 (7%)	83 (72%)	9 (8%)	9 (8%)	115 (100%)
小計	8 (3%)	16 (5%)	227 (77%)	28 (9%)	17 (6%)	296 (100%)
女子						
千葉	10 (4%)	11 (4%)	216 (86%)	14 (6%)	0 (0%)	251 (100%)
鹿児島	11 (5%)	20 (8%)	196 (82%)	11 (5%)	1 (0.4%)	239 (100%)
小計	21 (4%)	31 (6%)	412 (84%)	25 (5%)	1 (0.2%)	490 (100%)
総計	29 (4%)	47 (6%)	639 (81%)	53 (7%)	18 (2%)	786 (100%)

数値は実数（頻度%）で表記した。

表2 各計測値の地域差 (18<BMI<25 を対象)

	男子			女子		
	千葉県	鹿児島県	p 値	千葉県	鹿児島県	p 値
例数	144	83		216	196	
年齢	16.5±0.9	16.9±0.9	0.002	16.4±1.1	17.1±0.8	<0.001
身長 (cm)	171±6	171±6	0.50	159±5	158±5	0.12
体重 (kg)	62±6	60±7	0.02	53±3	51±5	0.003
BMI	21.3±1.7	20.7±1.6	0.007	21.0±1.8	20.6±1.6	0.02
腹囲 (cm)	72±4	72±5	0.94	71±5	72±5	0.04
収縮期血圧 (mmHg)	119±9	113±10	<0.001	109±8	103±8	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	66±9	59±8	<0.001	64±8	57±9	<0.001
中性脂肪 (mg/dl)*	39±2	65±2	<0.001	42±2	66±2	<0.001
HDL-C (mg/dl)	63±12	56±11	<0.001	71±13	59±12	<0.001
空腹時血糖 (mg/dL)	86±6	90±6	<0.001	84±5	87±5	<0.001
例数 ¶	141	73		210	187	
アディポネチン (µg/mL)	11.6±4.7	9.8±4.1	0.008	13.0±4.3	10.9±4.5	<0.001
レプチン (ng/mL)*	1.2±1.6	1.5±1.9	0.007	5.3±1.7	7.4±1.7	<0.001
グレリン (fmol/mL)*#	46±3	43±2	0.59	40±3	55±2	<0.001
hs-CRP (ng/mL)*	179±3	141±3	0.13	108±3	112±3	0.73
レジスチン (ng/mL)*	3.8±1.6	4.6±1.6	0.005	4.3±1.6	4.7±1.8	<0.01

略語 ; BMI, body mass index; HDL-C, HDL-cholesterol; hs-CRP, 高感度 CRP.

#; グレリンはデアシルグレリンを測定

*; 中性脂肪、レプチン、グレリン、高感度 CRP、レジスチンの値は正規性を有していなかったため Log 変換後、平均値±標準偏差を算出した。その後、再変換を行なった値を記載した。

¶; アディポカイン値に関する対象者例数は希望者に行なったので心血管危険因子の例数より少なくなっている。

表3 各計測値の性差 (18<BMI<25 を対象)

	男子	女子	p value
例数	227	411	
年齢	16.7±1.0	16.8±1.0	0.40
身長 (cm)	171±6	158±5	<0.001
体重 (kg)	62±6	52±5	<0.001
BMI	21.1±1.7	20.8±1.7	0.051
腹囲 (cm)	72±5	72±5	0.14
収縮期血圧 (mmHg)	116±10	106±8	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	62±10	61±9	0.02
中性脂肪 (mg/dl)*	47±2	52±2	<0.01
HDL-C (mg/dl)	60±12	65±14	<0.001
空腹時血糖 (mg/dL)	87±6	86±6	<0.001
例数	214	397	
アディポネクチン (µg/mL)	10.9±4.6	12.0±4.5	0.003
レプチン (ng/mL)*	1.3±1.7	6.2±1.7	<0.0001
グレリン (fmol/mL)*#	45±3	46±3	0.68
hs-CRP (ng/mL)*	165±3	110±3	<0.0001
レジスチン (ng/mL)*	4.1±1.6	4.6±1.7	0.009

略語 ; BMI, body mass index; HDL-C, HDL-cholesterol; hs-CRP, 高感度 CRP.

; グレリンはデアシルグレリンを測定

*; 中性脂肪、レプチン、グレリン、高感度 CRP、レジスチンの値は正規性を有していなかったため Log 変換後、平均値±標準偏差を算出した。その後、再変換を行なった値を記載した。

表 4 高校生の心血管危険因子の基準値 (90 パーセンタイル値および暫定値)

	男子			女子		
	18≤[]<25*	17≤[]<30*	暫定値#	18≤[]<25*	17≤[]<30*	暫定値#
対象者数	227 名	271 名		411 名	467 名	
腹 囲 (cm)	79	81	80	78	80	80
収縮期血圧 (mmHg)	129	128	130	117	118	120
拡張期血圧 (mmHg)	76	75	75	73	73	75
中性脂肪 (mg/dl)	102	106	100	95	95	100
HDL-コレステロール (mg/dl)	47	47	45	49	49	50
空腹時血糖 (mg/dl)	95	95	95	92	93	95

*; 18≤[BMI]<25 あるいは 17≤[BMI]<30 の対象者の 90 パーセンタイル値。HDL-コレステロールの場合は 10 パーセンタイル値を示している。

#; 18≤[BMI]<25 あるいは 17≤[BMI]<30 の対象者に近い値で簡便な数値を採用した。できるだけ男女共通の値を採用するようにしたが、収縮期血圧と HDL-コレステロール値は別の値を採用した。

表 5 高校生のアディポカインの基準値 (90 パーセンタイル値)

	男子		女子	
	18≤[]<25*	17≤[]<30*	18≤[]<25*	17≤[]<30*
例数	214	255	397	407
アディポネチン (μg/mL)	6.1 以上	6.0 以上	6.7 以上	6.5 以上
レプチン (ng/mL)	2.9 未満	3.9 未満	11.3 未満	12.3 未満
グレリン (fmol/mL)	146 未満	140 未満	144 未満	146 未満
hs-CRP (ng/mL)	851 未満	863 未満	421 未満	464 未満
レジスチン (ng/mL)	7.5 未満	7.3 未満	8.9 未満	8.9 未満

*; 18≤[BMI]<25 あるいは 17≤[BMI]<30 の対象者の 90 パーセンタイル値。HDL-コレステロールの場合は 10 パーセンタイル値を示している。

表6 文献で発表された個々の心血管危険因子の基準値

	報告年	対象 (歳)	腹囲	血圧 (mmHg)	TG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	FBS (mg/dl)
1. Cook et al ³⁾	2003	12-19	≥90th*	≥90th [§]	≥110	≤40	≥110
2. Duncan et al ⁴⁾	2004	12-19	≥90th*	≥90th [§]	≥110	≤40	≥110
3. Rodriguez-Moran et al ⁵⁾	2004	13±3	≥90th	>90th	≥90th	≤10th	≥110
4. Kim et al ⁶⁾	2007	12-19	≥90th	>90th [§]	≥110	≤40	≥110
5. Esmailzadeh et al ⁷⁾	2006	10-19	≥90th*	≥90th	≥110	≤40	≥110
6. Bosy-Westphal et al ⁸⁾	2007	#	≥90th	≥90th [§]	≥150	<40	≥110
7. Cruz et al ⁹⁾	2004	8-13	≥90th	>90th [§]	≥90th	≤10th	≥110
8. Yoshinaga et al ¹⁰⁾	2005	6-12	≥90th [†]	基準値 [‡]	≥120 [‡]	<40 [‡]	≥100
9. Lopez-Capape et al ¹¹⁾	2006	12±3	¶	≥95th [§]	≥110	≤40	≥100
10 IDF criteria ¹²⁾	2005	10-16	≥90th	130/85	≥150	<40	≥100
	2005	16-成人	&	130/85	≥150	&	≥100
11 日本人小児 ²⁾	2007	小中学生	**	125/70	≥120	<40	≥100

略語 ; TG, 中性脂肪; HDL-C, HDL-コレステロール; FBS, 空腹時血糖; IDF, 国際糖尿病連合.

*; 論文対象者の 90 パーセンタイル値

§; 米国の基準値¹³⁾

#; 男子の平均年齢および平均 BMI はそれぞれ 10.8±2.8、20.0±5.6、女子の平均年齢および平均 BMI はそれぞれ 10.7±3.9、20.3±6.0。

†; 日本人小児の 90 パーセンタイル値¹⁰⁾

‡; 日本人小児の基準値 {120/70 (低学年)および 130/80 (高学年)}¹⁴⁾

¶; スペイン小児の年齢、性別の BMI ≥ 2SD score を採用している

&; 腹囲はアジア系女性≥80cm、男性≥90cm、HDL-C は女性<50 mg/dl、男性<40 mg/dl

!; 女性≥90cm、男性≥85cm

**; 小学生≥75cm、中学生≥80cm、または腹囲/身長比≥110

思春期の頸動脈血管弾性指標に関する研究

分担研究者 吉永正夫 国立病院機構鹿児島医療センター小児科

研究要旨

【目的】 高校生の末梢血管（頸動脈）における血管弾性指標に個々の生活習慣病およびアディポカインが影響を与えているか検討すること。【対象と方法】 平成 19 年度に鹿児島で行った生活習慣病検診を受診したボランティア高校生のうち頸動脈血管エコーを希望した 178 名（男子 55 名、女子 123 名）。受診者の体格値（身長、体重、腹囲）と血圧測定、血液生化学検査、アディポカイン検査を行なった。頸動脈指標として、内膜中膜複合体厚 (IMT, intima-media thickness) を測定し、血管弾性指標を算出した。血管弾性指標のうち、拡張能の指標として Distensibility Coefficient (DC) を、硬化性指標として Young's elastic modulus (YEM) を用いた。【結果】 IMT 高値には男性 ($p=0.025$)、拡張期高血圧 ($p=0.029$)、低心拍数 ($p=0.037$) が独立した危険因子であった。拡張能低下には BMI 高値 ($p=0.006$)、収縮期高血圧 (0.007) が、血管硬化には BMI 高値 ($p<0.001$)、収縮期高血圧 (0.002)、ALT 高値 (0.001) が独立した危険因子であった。【結論】 思春期において既に BMI 高値、収縮期および拡張期高血圧、ALT 高値は血管弾性指標の独立した危険因子として働いていた。思春期でもこれらの因子の一次予防および二次予防が重要である。

A. 研究目的

近年、成人領域においては血管超音波法を用いた血管弾性指標は、全身的な動脈硬化を早期に見つけることのできる指標として報告されるようになった。小児期においても、肥満症患児や腎移植が行なわれた患児における血管弾性指標の悪化が報告されるようになった。しかし、健康なボランティア高校生を対象に、末梢血管（頸動脈）における血管弾性指標に関する研究はない。

本研究班での生活習慣病検診を受診したボランティア高校生を対象に、個々の生活習慣病およびアディポカインが頸動脈の血管弾性指標に影響を与えているか検討を行なった。

B. 研究方法

1. 対象

平成 18 年度に厚生科学研究費による生活習慣病気検診を受診したボランティア高校生 203 名（男子 64 名、女子 139 名）のうち、頸動脈エコーを希望した 178 名（男子 55 名、女子 123 名）を対象にした。

2. 方法

実施要綱、学校関係者・保護者へのボランティア参加依頼文、検査内容の説明文、生活習慣病検診受診票を参考資料として添付し、ボランティア高校生の生活習慣病への参加を呼びかけた。下記項目についてデータを収集した。

1) 受診日の計測

身長、体重、腹囲、血圧、脈拍数を測定した。体重は TANITA 社製 DC-320 にて測定した。血圧測定には A&D 社製 TM-2571 II を用いた。血圧、心拍数は 3 回測定し、2、3 回目の平均値を採用した。

2) 血清生化学的検査

HDL-コレステロール、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、空腹時インスリン、尿酸、ALT を測定した。インスリン抵抗性の指標として Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) を算出した。HOMA-IR 算出には空腹時血中インスリン値 ($\mu\text{U/mL}$) x 空腹時血糖 (mg/dL) $\div 405$ を用いた。

3) アディポカイン

アディポネクチン、レプチン、デアシルグレルイン、レジスチン、高感度 CRP についてキットを用いて測定した。これらをアディポカインと総称した。それぞれの測定にはヒトアディポネクチン ELISA キット[®] (大塚製薬株式会社)、HUMAN LEPTIN RIA KIT[®] (LINCO RESEARCH, INC)、Desacyl Ghrelin ELISA[®] (三菱化学ヤトロン株式会社)、N-ラテックス CRP II (デイドベリング株式会社)、および HUMAN RESISTIN ELISA (BioVender Laboratory Medicin) を使用した。

4) 頸動脈超音波法による頸動脈血管弾性指標の評価^{1,2)}

希望者には頸動脈超音波法を行い、内膜中膜複合体厚 (IMT, intima-media thickness) と血管弾性指標を測定した。測定には echo tracking 機能を有する ALOKA 社製 汎用超音波画像診断装置 プロサウンド SSD- α 10 と 13 MHz のプローブを用いた。検査は熟練した 3 人で行なった。IMT は総頸動脈膨大部から中枢側 2 cm とその前後 1 cm の 3 点で計測し、平均値を算出した (図 1)。血管弾性指標のうち、拡張能の指標として Distensibility Coefficient (DC) を、硬化性指標として Young's elastic modulus (YEM) を用いた。DC と YEM は下記の方法で算出し、連続 5 心拍の平均値を用いた (図 2)^{1,2)}。

$$\bullet \text{ DC} = [2 \times (\text{Ds} - \text{Dd}) \times (\text{mean D}) + (\text{Ds} - \text{Dd})^2] / [(\text{SBP} - \text{DBP}) \times (\text{mean D})^2] \text{ (単位; } 10^{-3}/\text{kPa})$$

$$\bullet \text{ YEM} = [(\text{SBP} - \text{DBP}) \times \text{Dd}] / [(\text{Ds} - \text{Dd}) / \text{IMT}] \text{ (単位; } 10^3/\text{kPa})$$

略語 ; Ds, 収縮期径; Dd, 拡張期径; mean D, 平均血管径; SBP, 収縮期血圧; DBP, 拡張期血圧; IMT, 内膜中膜複合体厚。

3. 統計学的解析

平均値の検定には Mann-Whitney 法を用いた。血管弾性指標に与える危険因子を検討するため、血管弾性指標を従属因子、他の因子を独立因子として単回帰分析を行った。最終的に、血管弾性指標を従属因子、単回帰分析で有意であった因子を独立因子として重回帰分析を行なった。p<0.05 を有意とした。

(倫理面への配慮)

鹿児島地区の検診は、鹿児島県教育委員会、鹿児島市教育委員会、各高等学校長、および

国立病院機構鹿児島医療センターのホームページを通じて紹介が行われた。本検診の説明は文書を用いて行われ、家族が希望した時のみ家族は国立病院機構鹿児島医療センターを受診した。5 種のサイトカインの検査、頸部血管エコー、栄養調査についても文面を用いて説明が行われ、検査に同意した家族の生徒のみが検査対象になっている。

本研究は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理審査委員会で承認を得ている。

C. 結果

1. 各計測値、検査値について (表 1)

血管弾性指標について検査を行なった 3 人間での差は認めなかった。収縮期血圧、心拍数、HDL-コレステロール、総コレステロール、空腹時血糖、ALT、尿酸、レプチン、IMT に性差を認めた。

2. 頸動脈弾性指標に与える各計測値、検査値の影響 (単回帰分析)

IMT と有意差を認めたものは、性、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、ALT、尿酸、レプチン値であった。拡張能指標である DC と有意差を認めたものは、BMI、腹囲、収縮期血圧、インスリン、ALT であった。硬化性指標である YEM と有意差を認めたものは、性、BMI、腹囲、収縮期血圧、ALT、尿酸、高感度 CRP、であった。

3. 頸動脈弾性指標に与える各計測値、検査値の影響 (重回帰分析)

単回帰分析で有意差のあったものを独立変数として重回帰分析を行なった。男子であること (t=2.26, p=0.03)、拡張期高血圧 (t=2.21, p=0.03)、低心拍数 (t=2.26, p=0.04) は IMT 高値の独立した危険因子であった。BMI 高値 (t=2.79, p=0.006)、収縮期高血圧 (t=2.72, p=0.007) は拡張能が悪くなる独立した危険因子であった。また BMI 高値 (t=3.20, p=0.002)、収縮期高血圧 (t=3.32, p=0.0009)、ALT 高値 (t=3.24, p=0.001) は硬化度が高くなる独立した危険因子であった。

D. 考察

血管硬化は心血管病の強い予測因子であることがわかって来た。血管硬化は加齢によって進んでいくが、高血圧、腎疾患、冠動脈疾患、肥満、糖尿病などにより早期に進んでい

くこともわかって来た³⁻⁶⁾。しかし、現在まで健常な思春期を対象に大きな母集団で検査されたものはなかった。

本研究により、すでに健常な高校生において、高血圧、肥満（BMI 高値）が血管拡張能低下、血管硬化度亢進の独立した危険因子であることがわかった。また、ALT 高値は血管硬化度亢進の独立した危険因子になっていた。近年、IMT の増加に非アルコール性脂肪肝が関与していることが報告され始めた^{7,8)}。本研究において、健常な高校生の時期から ALT 高値も血管硬化度亢進の独立した危険因子となることがわかった。

E. 結論

健常な思春期の集団においても、頰動脈血管硬化度指標に血圧、肥満（BMI 高値）、肝機能異常が独立した危険因子であることがわかった。小児期・思春期からの個々の生活習慣病に対する一次・二次予防が重要であることを血管硬化度の研究も支持していた。

文献

- 1) Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens.* 2002;15(8):743-53.
- 2) Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness. Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):445-52.
- 3) Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkstein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME, Staessen JA. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens.* 2005;23(10):1839-46.
- 4) Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation.* 2004;110(1):97-101.
- 5) Diamant M, Lamb HJ, van de Ree MA, Endert EL, Groeneveld Y, Bots ML, Kostense PJ, Radder JK. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1495-501.
- 6) Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, Lakatta EG. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2004;

43(8):1388-95.

- 7) Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, Ferrara E, Dvisic G, Chiesa C. Nonalcoholic Fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res.* 2008;63(4):423-7.
- 8) Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, Valenti L, Maraschi A, Catapano A, Fargion S. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med.* 2008;121(1):72-8.

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 特別講演・教育講演
3. 学会発表

上記 1. 2. 3. に関しては『分担研究 1. 思春期の個々の生活習慣病の基準値（暫定案）作成に関する研究』に報告されているものと同じである。

G. 知的所有権の出願・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

図1 内膜中膜複合体厚の測定方法

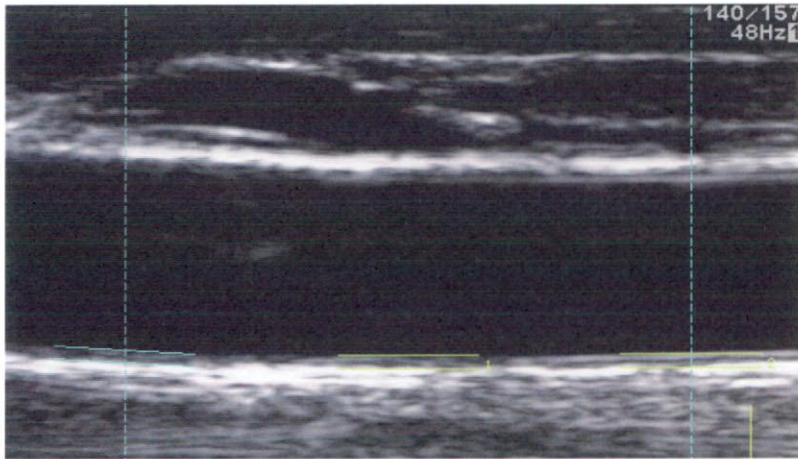


図2 収縮期径、拡張期径の測定方法

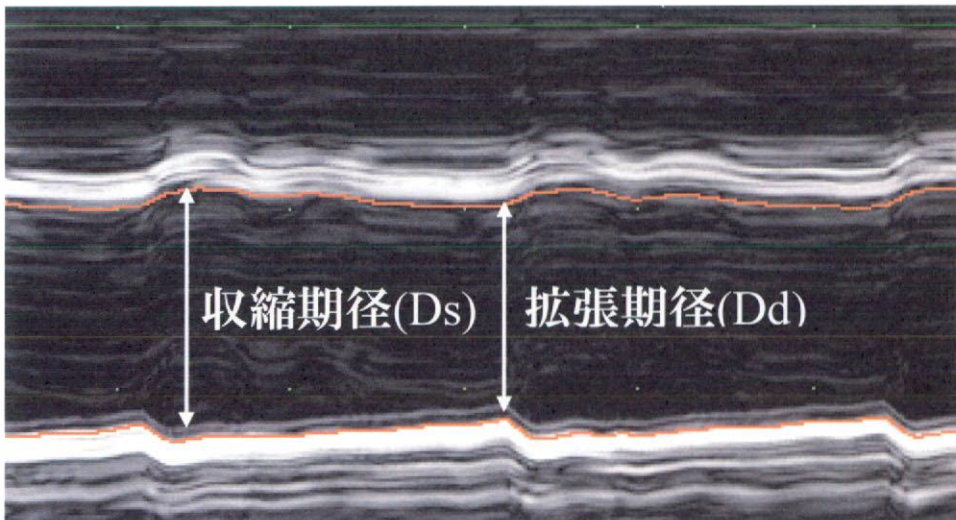


表 1 各計測値の性差

	男子	女子	p value
例数	55	123	
年齢 (歳)	16.4±0.9	16.6±0.9	0.22
身長 (cm)	172±6	158±5	<0.0001
体重 (kg)	61±10	52±5	<0.0001
Body Mass Index	20.6±3.0	20.4±2.2	0.94
腹囲 (cm)	73±8	73±5	0.42
収縮期血圧 (mmHg)	111±9	103±9	<0.0001
拡張期血圧 (mmHg)	60±7	59±8	0.92
心拍数 (beats/minute)	66±12	73±12	0.0005
中性脂肪 (mg/dl)*	66 (58-74)	72 (66 - 79)	0.27
HDL-コレステロール (mg/dl)	54±10	57±11	0.27
総コレステロール (mg/dl)	158±29	169±28	0.005
空腹時血糖 (mg/dl)	90±6	87±5	0.008
空腹時インスリン (μIU/ml)*	8.4 (7.3 - 9.5)	9.4 (8.7 - 10.1)	0.08
HOMA-IR*	0.45 (0.42 - 0.48)	0.46 (0.4 - 0.48)	0.19
ALT (U/l)	18±18	12±5	0.004
尿酸 (mg/dl)	5.6±1.2	4.4±0.9	<0.0001
アデポネクチン (μg/ml)	11.1±4.2	11.5±4.8	0.51
レプチン (ng/ml)*	2.6 (1.8 - 3.4)	8.5 (7.6 - 9.4)	<0.0001
デアシルグレリン (fmol/ml)*	65 (53 - 76)	75 (67 - 82)	0.06
高感度 CRP (ng/ml)*	356 (166 - 548)	246 (150 - 343)	0.06
レジスチン (ng/ml)*	4.3 (3.8 - 4.9)	4.6 (4.1 - 5.0)	0.66
Intima-media thickness (mm)	0.45±0.06	0.41±0.05	<0.0001
Distensibility coefficient (10 ⁻³ /kPa)	8.1±1.9	8.3±1.7	0.37
Young's elastic modulus (10 ³ /kPa)	1.3±0.4	1.1±0.3	0.002

略語 ; HOMA-IR, Homeostasis assessment of insulin resistance

*; 中性脂肪、インスリン、HOMA-IR、レプチン、グレリン、高感度 CRP、レジスチンの値は正規性を有していなかったため平均値 (95%信頼限界) として記載した。

思春期の個々の生活習慣病の集簇を予測するアディポカインの研究

分担研究者 吉永正夫 国立病院機構鹿児島医療センター小児科

研究要旨

【目的】思春期の個々の生活習慣病の集簇を予測するアディポカインを検討すること。

【対象と方法】平成 17、平成 18 年度に厚生労働科学研究費による生活習慣病検診を受診したボランティア高校生 786 名（男子 296 名、女子 490 名）。受診者の体格値（身長、体重、腹囲）、血圧、血液生化学、アディポカインの測定を行なった。個々の生活習慣病として内臓肥満、高血圧、脂質異常（HDL-コレステロール低値または中性脂肪高値）、空腹時高血糖とした。アディポカインとしてアディポネクチン、レプチン、グレリン、高感度 CRP、レジスチンを測定した。各々の個々の生活習慣病の基準値は前述の基準値（暫定値）を用いた。メタボリックシンドロームの診断基準は内臓肥満に他の二つの生活習慣病の合併があるものとした。統計学的解析には重回帰分析または Logistic regression analysis を用いた。変数が正規分布しないものは Ln 変換して解析した。【結果】レプチン高値 ($p<0.0001$)、アディポネクチン低値 ($p=0.004$)、高感度 CRP 高値 ($p=0.01$)、グレリン低値 ($p=0.02$) は年齢、性を考慮後も生活習慣病集簇の独立した危険因子であった。メタボリックシンドロームの存在を予測する因子としてはレプチン高値 ($p=0.004$, Odds 比 3.2 (95% 信頼限界; 1.5 – 6.8)) のみが年齢、性を考慮後も独立した危険因子であった。

【結論】ボランティア高校生における生活習慣病集簇にはアディポサイトカイン、炎症性マーカー、摂食促進/抑制因子ともに関与していた。その中でもレプチン高値は生活習慣病集簇あるいはメタボリックシンドロームの存在を予測する最も重要な因子であった。

A. 研究目的

小児期・思春期では成人のように採血を伴った健常時の健康診断がないため、大規模集団での個々の因子のデータ集積がほとんどなされていない。したがって、肥満、メタボリックシンドロームなどの病的状態での生活習慣病形成に与える種々の因子の検討は行なわれているが¹⁻⁷⁾、一般健常集団での検討は行なわれていないのが実情である。

思春期健康集団での生活習慣病の概念、発症過程、頻度の解明を行うために、高校生ボランティアの生活習慣病に関するデータ収集を行い、生活習慣病集簇に及ぼすアディポカインの影響に関する検討を行なった。今年度は平成 18 年度、19 年度の生活習慣病検診を受診した生徒を対象に検討した。

B. 研究方法

1. 対象

平成 17、平成 18 年度に厚生科学研究費に

よる生活習慣病検診を受診したボランティア高校生 786 名（男子 296 名、女子 490 名）を対象にした。うち千葉地区が 432 名、鹿児島地区が 354 名であった。

2. 方法

下記項目についてデータを収集した。実施要綱、学校関係者・保護者へのボランティア参加依頼文、検査内容の説明文、生活習慣病検診受診票を参考資料として添付した。

1) 受診日の計測

身長、体重、腹囲、血圧を測定した。体重は TANITA 社製 DC-320 にて測定した。血圧測定には A&D 社製 TM-2571 II を用いた。血圧は 3 回測定し、2、3 回目の平均値を採用した。

2) 血清生化学的検査

個々の生活習慣病のうち、生化学的検査として HDL-コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖を用いた。

3) アディポサイトカイン

アディポネクチン、レプチン、デアシルグレリン、高感度 CRP、レジスチンについてキットを用いて測定した。これらをアディポカインと総称した。それぞれの測定にはヒトアディポネクチン ELISA キット[®] (大塚製薬株式会社)、HUMAN LEPTIN RIA KIT[®] (LINCO RESEARCH, INC)、Desacyl Ghrelin ELISA[®] (三菱化学ヤトロン株式会社)、N-ラテックス CRP II (デイドベーリング株式会社)、および HUMAN RESISTIN ELISA (BioVendor Laboratory Medicin) を使用した。

4) 個々の生活習慣病とメタボリックシンドロームの定義

個々の生活習慣病として内臓肥満、高血圧、脂質異常 (高中性脂肪血症、低 HDL-コレステロール血症)、空腹時高血糖とした。それぞれの基準値は本研究班『幼児期・思春期における生活習慣病の概念、自然史、診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究』の基準値 (分担研究 1. 思春期の個々の生活習慣病の基準値作成に関する研究) に準拠した。

メタボリックシンドロームの診断は内臓肥満があり、他の生活習慣病を 2 個以上持つものとした。

3. 統計学的解析

統計学的解析には、Student t-test または Fisher の直接確率計算法を使用した。

個々の生活習慣病集簇を予測する因子を検討するため、個々の生活習慣病の集簇数を従属変数、性、年齢、各アディポカイン値を独立変数として重回帰分析を行なった。メタボリックシンドロームの有無を予測する因子を検討するため、メタボリックシンドロームの有無を従属変数、性、年齢、各アディポカイン値を独立変数として logistic regression analysis を行なった。

(倫理面への配慮)

鹿児島地区の検診は、鹿児島県教育委員会、鹿児島市教育委員会、各高等学校長、および国立病院機構鹿児島医療センターのホームページを通じて紹介が行われた。本検診の説明は文書を用いて行われ、家族が希望した時のみ家族は国立病院機構鹿児島医療センターを受診した。5 種のサイトカインの検査、頸部血管エコー、栄養調査についても文面を用いて説明が行われ、検査に同意した家族の生徒

のみが検査対象になっている。千葉地区の検診は学校単位で行われ、すべての項目についての意味と意義を学校・受診者とその保護者に行い、希望者のみに施行した。

本研究は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理審査委員会で承認を得ている。

C. 結果

1. 参加者の各計測値、検査値について

参加者の各計測値、検査値を性別に表 1 に示した。腹囲、血圧、HDL-コレステロール、空腹血糖ともに著明な性差を認めた。

アディポカインにおいても、グレリン以外は著明な性差を認めた。

2. 個々の生活習慣病の集簇に与えるアディポカインの影響 (表 2)

個々の生活習慣病の集簇数を従属因子、性、年齢、アディポカイン値を独立変数として重回帰分析を行なうと、レプチン高値、男子であること、アディポネクチン低値、高感度 CRP 高値、低グレリン値が独立した予測因子であった。

メタボリックシンドロームの有無を予測する因子を logistic regression analysis で解析すると、男子であること { $t=3.28, p=0.001$, Odds 比 2.1 (95%信頼限界 3.4-129)} と高レプチン値 { $t=2.92, p=0.004$, Odds 比 3.2 (95%信頼限界: 1.5-6.8)} が独立した危険因子であった。

D. 考察

健康集団と考えられるボランティア高校生では、レプチン高値と男子であることが個々の生活習慣病集簇、あるいはメタボリックシンドロームの有無を強く予測する因子であることがわかった。

アディポサイトカイン、炎症性サイトカイン、摂食促進/抑制物質が個々の生活習慣病の集簇あるいはメタボリックシンドローム形成と関連していることは成人領域ではよく知られている。¹⁻²⁾ 小児期・思春期領域でも種々の病的状態での報告は集積されつつある。³⁻⁷⁾ 多くの研究は数少ないアディポカインについての研究であることが多い。その中で Gilardini らは平均年齢 14 歳の肥満小児・思春期生徒において、アディポネクチン、インターロイキン-18、プラスミノゲン・アクティベータ・インヒビター-1、CRP、尿酸、フィブリノゲンについて検討している。その結果、

アディポネクチン低値がメタボリックシンドロームの存在を予測する因子であったと述べている。⁶⁾ Liu らも、18 歳以上の成人において低アディポネクチン値がメタボリックシンドロームの存在を予測する因子であったと報告している。⁷⁾

本研究では特にレプチン高値が強い予測因子であった。この違いは本研究が健康集団を中心としたコホート研究であることに起因していると考えられる。従来から、肥満やメタボリックシンドロームを呈すると、小児期、成人期ともレプチン値は高値になることがよく知られている。^{4,7)} 病的集団だけの解析ではレプチン値の意義が消失すると考えられ、一般集団において個々の生活習慣病の集簇、あるいはメタボリックシンドロームの存在を予測する因子としてはレプチン値が重要と考えられた。

E. 結論

ボランティア高校生を対象にした検討で、生活習慣病の集簇、あるいはメタボリックシンドロームの存在を最も強く予測する因子はレプチン値であった。今後、幼児期、小児期でも同様であるか、検討が必要である。

文献

- 1) Monzillo LU, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003;**11**:1048-54.
- 2) Vendrell J, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004;**12**:962-71.
- 3) Reinehr T, et al. Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents. *Int J Obes* 2005;**29**:362-8.
- 4) Gerber M, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:4503-9.
- 5) Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH; National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005;**28**:878-81.
- 6) Gilardini L, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006;**189**:401-7.
- 7) Liu J, et al. Lifestyle variables, non-traditional cardiovascular risk factors, and the metabolic

syndrome in an Aboriginal Canadian population. *Obesity* 2006;**14**:500-8.

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 特別講演・教育講演
3. 学会発表

上記 1. 2. 3. に関しては『分担研究 1. 思春期の個々の生活習慣病の基準値作成に関する研究』に報告されているものと同じである。

G. 知的所有権の出願・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 各計測値、心血管危険因子の地域差

	男子			女子		
	千葉	鹿児島	p value	千葉	鹿児島	p value
例数	175	101		245	228	
年齢	16.5±1.0	16.9±0.9	0.0014	16.4±1.1	16.5±0.8	<0.0001
身長 (cm)	171±6	171±6	0.72	159±5	158±5	0.07
体重 (kg)	65±11	63±12	0.22	53±7	51±7	0.003
Body mass index	22.1±3.4	21.5±3.9	0.21	20.9±2.4	20.4±2.5	0.02
腹囲 (cm)	79±8	74±10	0.80	71±6	72±6	0.17
収縮期血圧 (mmHg)	119±9	113±11	<0.0001	109±8	103±8	<0.0001
拡張期血圧 (mmHg)	66±9	58±9	<0.0001	64±8	57±9	<0.0001
中性脂肪 (mg/dl)*	42±2	68±2	<0.0001	42±2	67±2	<0.0001
HDL コレステロール (mg/dl)	62±12	55±11	<0.0001	71±13	59±11	<0.0001
空腹時血糖 (mg/dL)	86±6	90±6	<0.0001	84±5	87±5	<0.0001
心血管危険因子数	0.5±0.8	0.9±0.9	0.0004	0.4±0.6	0.5±0.6	0.06
メタボリックシンドローム頻度	4 (2%)#	7 (7%)	0.11	1 (0.5%)#	1 (0.4%)	>0.99
アディポネチン (µg/mL)	11.3±4.7	9.6±3.9	0.0002	13.1±4.4	10.7±4.5	<0.0001
レプチン (ng/mL)*	1.5±1.9	1.9±2.4	0.0003	5.3±1.8	7.4±1.8	<0.0001
グレリン (fmol/mL)*‡	43±3	42±2	0.86	41±3	53±2	0.002
高感度 CRP (ng/mL)*	196±3	167±3	0.28	111±3	119±3	0.44
レジスチン (ng/mL)*	3.9±1.6	4.6±1.6	0.007	4.3±1.6	5.1±1.8	0.0004

*; 中性脂肪、レプチン、グレリン、高感度 CRP、レジスチンの値は正規性を有していなかったため Log 変換後、平均値±標準偏差を算出した。その後、再変換を行なった値を記載した。

#; データはメタボリックシンドロームの基準を満たす実数（頻度 %）として表した。

‡; グレリンはデアシルグレリンを測定

表2 心血管危険因子集簇を予測する因子

	千葉		鹿児島		計	
	t value	p value	t value	p value	t value	p value
年齢	1.85	0.06	- 0.068	0.95	1.62	0.11
性	- 7.63	<0.0001	- 7.58	<0.0001	- 10.7	<0.0001
アディポネクチン	- 2.92	0.0002	- 1.12	0.27	- 2.87	0.004
レプチン*	9.14	<0.0001	6.15	<0.0001	10.9	<0.0001
グレリン*‡	- 1.62	0.11	- 2.12	0.04	- 2.35	0.02
高感度 CRP*	2.99	0.003	0.805	0.42	2.60	0.009
レジスチン*	0.10	0.007	- 0.34	0.74	- 0.19	0.85

*; 性は男子を1、女子を2として解析を行った。

#;レプチン、グレリン、高感度 CRP、レジスチンの値は正規性を有していなかったため Log 変換後、重回帰分析を行った

‡ ; グレリンはデアシルグレリンを測定

思春期の生活習慣病に及ぼす本人、保護者の生活習慣、食習慣に関する研究

分担研究者 吉永正夫 国立病院機構鹿児島医療センター小児科

研究要旨

【目的】高校生における生活習慣病に及ぼす本人、保護者の生活習慣、食習慣を検討すること。

【対象と方法】平成 19 年度に厚生科学研究費による生活習慣病気検診に参加したボランティア高校生のうち、アンケート調査に完全に記載していた 253 名（男子 88 名、女子 165 名）。参加者の体格（身長、体重、腹囲）、血圧、血液生化学値の測定と本人、保護者（父、母）の生活習慣、食習慣についてアンケート調査を行った。【結果】父および母の平均年齢は 48 ± 5 および 45 ± 4 歳であった。高校生本人の肥満（BMI 高値または腹囲増加）には本人および母の朝食欠食、母の BMI 高値、母の長い TV 視聴時間が独立した危険因子となっていた。高校生本人の収縮期高血圧、低 HDL-コレステロールには父親の長い TV 視聴時間および短い運動時間が独立した危険因子であった。【結論】高校生本人の生活習慣病の発症には、父および母の影響が強く関与していたが、それぞれの生活習慣病の発症は影響の強さが異なっていた。

A. 研究目的

小児期、思春期においても本人、保護者の生活習慣、食習慣に関する報告は多数存在する。しかし、本人の心血管危険因子値が把握された大きな母集団での報告はない。思春期の生活習慣病の背景、概念、発症過程の解明を行うため、健康な高校生ボランティアの生活習慣病検診を行い、同時に生活習慣、食習慣に関するアンケート調査を行った。今回は千葉地区、鹿児島地区で解析可能であった平成 19 年度前半に行なわれた生活習慣病検診でのデータ解析を行った。

B. 研究方法

1. 対象

平成 19 年度に舟橋地区、鹿児島地区で行なわれた生活習慣病気検診を受診したボランティア高校生 389 名、うち船橋地区 186 名（男子 71 名、女子 115 名）、鹿児島地区 203 名（男子 64 名、女子 139 名）を対象にした。最終対象者は生活習慣、食習慣アンケートの検討項目に完全に回答した船橋地区 87 名（男子 30 名、女子 57 名）、鹿児島地区 166 名（男子 58 名、女子 108 名）を対象にした。

2. 方法

下記項目についてデータを収集した。

1) 受診日の計測

身長、体重、腹囲、血圧を測定した。体重は TANITA 社製 DC-320 にて測定した。血圧測定には A&D 社製 TM-2571 II を用いた。血圧は 3 回測定し 2、3 回目の平均値を採用した。

2) 血清生化学的検査

HDL-コレステロール、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、空腹時インスリン、尿酸、ALT を測定した。

3) アンケート調査内容（参考資料）

本人、保護者（父、母）に生活習慣・食習慣についてアンケート調査を行った。

3. 統計学的解析

本報告で心血管危険因子との関係を検討したのは下記の変数である。

本人；年齢、性、乳児期栄養法、部活動の有無、運動時間（平日、休日別）、テレビあるいはテレビゲームをしている時間（TV 時間、平日、休日別）、同胞数、出生順位。

保護者；年齢、身長、体重、就業の有無、運動時間（平日、休日別）、TV 時間（平日、休日別）、朝食摂取（ほとんど食べない、時々食べる、毎日食べる）、喫煙の有無。

運動時間、TV 時間に関しては、平日、休日、平日・休日の合計時間のうち、それぞれの心血管危険因子と相関の一番高いものを独

立変数として採用した。

高校生本人の心血管危険因子として BMI、内臓肥満（腹囲）、収縮期血圧、HDL-コレステロールを従属変数として検討した。

心血管危険因子と生活習慣・食習慣との間の相関係数を算出し、相関関係で有意であったものを独立変数、高校生本人の心血管危険因子を従属変数として重回帰分析を行なった。

(倫理面への配慮)

鹿児島地区の検診は、鹿児島県教育委員会、鹿児島市教育委員会、各高等学校長、および国立病院機構鹿児島医療センターのホームページを通じて紹介が行われた。本検診の説明は文書を用いて行われ、家族が希望した時のみ家族は国立病院機構鹿児島医療センターを受診した。アンケート調査についても文書を用いて説明が行われ、検査に同意した家族の生徒のみが検査対象になっている。千葉地区の検診は学校単位で行われ、すべての項目についての意味と意義を学校・受診者とその保護者に行い、希望者のみに施行した。

本研究は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理審査委員会にて承認を得ている。

C. 結果

保護者の平均年齢は父 48±5 歳、母 45±4 歳であった (表 1)。高校生本人の心血管危険因子に与える本人、保護者の生活習慣、食習慣について重回帰分析の結果のみを表 1 に示した。

BMI、内臓肥満、収縮期血圧、HDL-コレステロールすべてにおいて、男子であることが心血管危険因子の独立した危険因子であった。Aging は高校生という 3 年間であっても高血圧、低 HDL-コレステロール血症の危険因子であった。

朝食を摂取しないことは、BMI 高値および内臓肥満の独立した危険因子であった。父親の平日の TV 視聴時間が長いこと、および休日の運動時間が少ないことは、高校生本人の収縮期高血圧、低 HDL-コレステロールの危険因子であった。父の BMI 値は高校生の BMI 値、腹囲値と有意に近い危険因子となっていた。母親の BMI 値が高いこと、および母親が朝食を摂取しないことは高校生の高 BMI 値の独立した危険因子となっていた。

D. 考察

今回の結果から、性、年齢を除外すると、高校生本人が朝食を摂取しないことは、BMI 高値および内臓肥満の独立した危険因子であることが判明した。

父の sedentary style (長い TV 視聴時間、短い運動時間) は高校生の高血圧、脂質異常に大きく関与していた。父の BMI 値は、母集団数が増えれば、高校生の BMI 値および内臓肥満と関係が出現することが予測される。母の BMI 値、TV 視聴時間、朝食を摂取しないことも高校生の心血管危険因子の危険因子であった。

現在進行中の特定健康診査、特定保健指導は 40 歳以上が対象になっている。本研究に参加した高校生の父の年齢は、40 歳以上が 96% を占めている。本健康診査および保健指導が 40 歳台の若年層から効果的に進めば、思春期の心血管危険因子の改善にも大きく貢献できると予測される。今後も引き続き危険因子について検討を続けていく必要があると考えられる。

E. 結論

高校生の時期であっても、本人および保護者の食習慣、あるいは保護者の sedentary style が高校生の生活習慣病発症に大きく関与している。また、高校生本人の生活習慣病の発症には、父と母の影響の強さが異なっていた。高校生本人だけでなく、保護者を含めた家族全体での取り組みが必要になっている。

最終年度も全国で同様の検診とアンケート調査を行い、更に詳しい解析を行っていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 特別講演・教育講演
3. 学会発表

上記 1.2.3. に関しては『分担研究Ⅱ-1. 思春期の心血管危険因子の基準値 (暫定案) 作成に関する研究』に報告されているものと同じである。

G. 知的所有権の出願・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

(参考資料)

保護者の皆様へ

鹿児島医療センター（循環器・がん専門施設） 小児科部長
厚生労働省生活習慣病対策事業研究班 主任研究者
吉永 正夫

高校生の生活習慣・食習慣に関するアンケート調査のお願い

保護者の皆様にはますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

小児期の肥満形成時期は、胎児期、4～6歳の幼児期、思春期と考えられています。昨年度からの私たちの厚生労働省生活習慣病対策事業の研究により、特にバブル期（1986年～1991年）以降に生まれた高校生の肥満頻度が増加していることがわかりました。そこで高校生とその保護者の皆さんの生活習慣に関するアンケート調査を行い、家族（お子さん（高校生）と保護者の皆さん）の生活習慣とお子さんの成長発達との間に関連があるか検討を行いたいと考えております。高校生時代の生活習慣と成長発達に関するこのような全国的な調査はこれまで行われたことはなく、社会に還元できる有益な結果を得ることができると考えています。最終的に高校生時代の生活習慣病予防のガイドラインを作りたいと考えております。

なお、このアンケート記入のお願いは任意で、ご協力いただけない場合でも何ら不利益をうけることはありません。本検診で得られたデータの解析は個人情報保護法（個人情報の保護に関する法律）を遵守して行うことを約束致します。この調査研究は、国立病院機構鹿児島医療センター（循環器・がん専門施設）倫理委員会の承認を得ており、厚生労働省生活習慣病対策事業の一環として行われます。この調査についてのご質問、ご疑問などありましたら下記連絡先にご連絡下さい。

お忙しい中にお手数をおかけしますが、よろしくご協力のほど、お願い申し上げます。

連絡先 〒892-0853
鹿児島市城山町8番1号
鹿児島医療センター（循環器・がん専門施設）
小児科 吉永 正夫
TEL; 099-223-1151, FAX; 099-223-7918

実施要綱

1. 対象者；高校生
2. 内容；生活習慣と食習慣に関するアンケート。

お名前 ()

高校生に質問します (時間についての項目は、平均的な数字をお答え下さい)

- 問1. 平日、起きる時間を教えてください。 () 時 () 分頃
- 問2. 平日、登校する時間を教えてください。 () 時 () 分頃
- 問3. 平日、帰宅する時間を教えてください。 () 時 () 分頃
- 問4. 運動部に在籍している場合、部名を教えてください。 () 部
- 問5. 運動時間(散歩、ジョギング、ラジオ体操、自転車、水泳、部活など)を教えてください。
1 平日は 平均 () 時間 () 分間位
2 休みの日は平均 () 時間 () 分間位
- 問6. 夕食の時間は何時頃ですか () 時 () 分頃
- 問7. 一日にテレビ・ビデオを見る時間、テレビゲームをする時間の合計時間を教えてください
1 平日は 平均 () 時間 () 分間位
2 休みの日は平均 () 時間 () 分間位
- 問8. 平日、寝る時間を教えてください。 () 時 () 分頃
- 問9. 同居している家族の人数を教えてください。 本人も含めて () 人
- 問10. 同居している家族に○をしてください
祖父 ()、祖母 ()、その他(具体的に)
- 問11. 何人兄弟(姉妹)ですか。 本人も含めて () 人、兄弟(姉妹)のうち () 番目

お父さんについて質問します

- 問1. お父さんの年齢、身長、体重を教えてください。() 歳、() cm、() kg
- 問2. お父さんの仕事について教えてください。
1 () 仕事に就いている 2 () 仕事に就いていない
- 問3. 仕事に就いている場合、帰宅時間は大体何時ごろですか。() 時 () 分頃
- 問4. 夕食の時間は大体何時頃ですか () 時 () 分頃
- 問5. 平日の夜の就床時間は大体何時ごろですか。() 時 () 分頃
- 問6. 平日の朝の起床時間は大体何時ごろですか。() 時 () 分頃
- 問7. 仕事に就いている場合、出勤時間は大体何時ごろですか。() 時 () 分頃
- 問8. 一日にテレビ・ビデオを見る時間、テレビゲームをする時間の合計時間を教えてください
1 平日は 平均 () 時間 () 分間位
2 休みの日は平均 () 時間 () 分間位