

<sup>10)11)</sup>、興味深い。また、日本人における遺伝子の多様性とその分布の地域差<sup>12)</sup>も要因となりうると考えるが、日本国内において遺伝子分布の違いによる血圧、脂質等の地域差を論ずる報告はない。

以上より、今後この研究で全国高校生に適用可能な正常値を求めるにあたっては、気候差などの地域特性を考慮し、さらに地域を増やして検討することが望まれる。

## E. 結論

鹿児島県・千葉県・富山県における高校生の生活習慣病予防検診の結果、血圧、脂質、アディポカインなどの測定値には男女共通に鹿児島対千葉、富山の地域差が見られたが、生活習慣・食習慣とは明らかな関連がなかった。測定値地域差には気候差の関与が推測され、今後の高校生データ検討にあたり考慮する必要があると思われた。

## 謝辞

今回の検診にご協力いただいた、各県の学校関係者、生徒、および保護者の皆様に深謝いたします。

## 文献

- 1) 大関武彦、中川祐一、中西俊樹、他. 小児のメタボリックシンドローム診断基準の各項目についての検討. 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平成 18 年度報告書 2007;5-7.
- 2) 吉永正夫、篠宮正樹、大関武彦. 思春期の個々の生活習慣病基準値(暫定案)作成に関する研究. 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平成 19 年度報告書 2008; 28-32.
- 3) 坂本元子. 子供の栄養・食教育ガイド. 第 1 版. 東京. 医師薬出版、2006.
- 4) 気象庁ホームページ・気象統計情報. 2008.10.10 現在. <http://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/>
- 5) Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. Hypertension 2006;42: 155-161.
- 6) Najir DJ, Roberts RS, McQueen MJ. Monthly intra- individual

variation in lipids over a 1-year period in 22 normal subjects. Clin.Biochem. 1999;32:381-389.

- 7) Hadaegh F, Harati H, Zabetian A, et al. Seasonal variability of serum lipids in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. Med J Malaysia 2006;61:332-338.
- 8) 小泉順二、松倉知晴、澤田 武、他. 院内血清コレステロール測定値よりみた季節変動. 日本未病システム学会雑誌 2004;9:288-291.
- 9) Manttari M, Javela K, Koskinen P, et al. Seasonal variation in high density lipoprotein cholesterol. Atherosclerosis. 1993;100:257-65.
- 10) 徳永勝人、朝川秀樹、福井威志、他. 日本の各地域における肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧の頻度と生活習慣に関する検討. 肥満研究 2003;9: 64-69.
- 11) Shimozaki A, Imaki M, Yoshida Y, et al. Ecologic Study on obese and social, economic and cultural factors at prefectural levels. Seikatsu Eisei 2007;51: 172-177.
- 12) Hammer MF, Karafet TM, Park H, et al. Dual origins of the Japanese: common ground for hunter-gatherer and farmer Y chromosomes. J Human Genetics. 2006; 51:47-58.

## F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
3. 特別講演・教育講演

上記の 1. 2. 3. に関しては『分担研究 II-6 富山県 T 高校生における生活習慣病予防検診結果』に同じ

## 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：鹿児島県・千葉県・富山県における高校生男女の BMI 別分布

	BMI	～16.9	17.0～17.9	18.0～24.9	25.0～29.9	30.0～	総計
男子	鹿児島	6 (5%)	8 (7%)	83 (72%)	9 (8%)	9 (8%)	115 (100%)
	千葉	7 (3%)	19 (7%)	217 (78%)	25 (9%)	9 (3%)	277 (100%)
	富山	6 (5%)	13 (11%)	94 (81%)	3 (3%)	0 (0%)	116 (100%)
	小計	19 (4%)	40 (8%)	394 (78%)	37 (7%)	18 (4%)	508 (100%)
女子	鹿児島	11 (5%)	20 (8%)	196 (82%)	11 (5%)	1 (0.4%)	239 (100%)
	千葉	14 (5%)	15 (5%)	264 (86%)	15 (5%)	0 (0%)	308 (100%)
	富山	4 (3%)	11 (9%)	99 (83%)	5 (4%)	1 (1%)	120 (100%)
	小計	29 (4%)	46 (7%)	559 (84%)	31 (5%)	2 (0.3%)	667 (100%)
総計	48 (4%)	86 (7%)	953 (81%)	68 (6%)	20 (2%)	1175 (100%)	

表 2：鹿児島県・千葉県・富山県における測定値の比較

男	鹿児島 (K)	千葉 (C)	富山 (T)	分散分析多重比較 (Tukey 法 p<0.05)
n	83	218	94	
年齢 (year)	16.9±0.9	16.2±0.9	16.6±0.3	K-C, K-T, C-T
身長 (cm)	170.7±5.5	170.8±6.0	171.0±5.5	
体重 (kg)	60.4±6.8	61.8±6.3	60.2±5.8	
腹囲 (cm)	72.2±5.3	72.1±4.4	70.7±4.5	C-T
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.7±1.6	21.2±1.8	20.6±1.5	C-T
収縮期血圧 (mmHg)	113±10	119±9	117±10	K-C, K-T
拡張期血圧 (mmHg)	57±9	65±9	65±9	K-C, K-T
HDL コレステロール (mg/dl)	56±11	61±11	64±13	K-C, K-T
トリグリセリド (mg/dl)	73±35	51±29	49±19	K-C, K-T
血糖 (mg/dl)	90±6	87±6	86±9	K-C, K-T
インスリン (μIU/ml)	7.3±3.0	5.6±2.9	5.5±3.0	K-C, K-T
HOMA-IR	1.6±0.7	1.2±0.7	1.2±0.7	K-C, K-T
アディポネクチン (μg/ml)	9.6±4.0	11.3±4.4	10.5±3.8	K-C
レプチン (ng/ml)	1.9±1.5	1.6±1.1	1.2±0.8	K-T, C-T
デスアシルグレリン (fmol/ml)	58±46	67±50	40±20	K-T, C-T
高感度 CRP (ng/ml)	321±712	290±510	266±577	
レジスチン (ng/ml)	5.2±2.3	4.2±2.2	5.7±3.0	K-C, C-T

表 2：鹿児島県・千葉県・富山県における測定値の比較（続き）

女	鹿児島 (K)	千葉 (C)	富山 (T)	分散分析多重比較 (Tukey 法 p<0.05)
n	194	264	99	
年齢 (year)	17.1±0.8	16.4±1.0	16.6±0.3	K-C, K-T
身長 (cm)	157.9±5.2	158.3±5.3	159.6±5.7	K-T
体重 (kg)	51.3±5.0	52.4±5.7	52.5±5.9	
腹囲 (cm)	72.1±4.7	71.2±5.1	69.8±5.1	K-T
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.6±1.6	20.9±1.8	20.6±1.6	
収縮期血圧 (mmHg)	103±8	109±8	108±10	K-C, K-T
拡張期血圧 (mmHg)	57±9	64±8	65±7	K-C, K-T
HDL コレステロール (mg/dl)	59±12	71±13	71±12	K-C, K-T
トリグリセリド (mg/dl)	74±46	48±23	54±22	K-C, K-T
血糖 (mg/dl)	87±5	85±6	85±8	K-C, K-T
インスリン (μIU/ml)	9.3±3.9	5.9±2.6	7.2±4	K-C, K-T, C-T
HOMA-IR	2.0±0.9	1.2±0.6	1.5±0.9	K-C, K-T, C-T
アディポネクチン (μg/ml)	10.8±4.5	12.9±4.3	12.9±4.7	K-C, K-T
レプチン (ng/ml)	8.3±3.8	6.5±3.9	6.1±3	K-C, K-T
デスアシルグレリン (fmol/ml)	71±48	68±63	44±23	K-T, C-T
高感度 CRP (ng/ml)	223±491	218±535	158±506	
レジスチン (ng/ml)	5.8±3.6	4.7±2.2	5.3±3.2	K-C

データは 平均±標準偏差 で表記した。

分散分析の後 Tukey 法により多重比較を施行し、p<0.05 を有意とした。

表 3：鹿児島県・千葉県・富山県の気温差

検診時期	鹿児島(鹿児島市)	千葉(千葉市)	富山(高岡市)
2006年8月平均	29.3°C		
2007年4月12日		12.7°C (F校)	
2007年8月平均	29.1°C		
2007年12月20日		9.0°C (W校)	
2008年4月10日		14.0°C (K校)	
2008年4月13日			10.0°C (T校)
2007年平均	19.3°C	16.6°C	14.5°C

気象庁ホームページ・気象統計情報<sup>4)</sup>より (2008.10.10 現在)

## 運動不足と肥満家族歴が思春期の肥満発症に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 馬場礼三<sup>1)2)</sup>、瀧澤雅明<sup>2)</sup>、長嶋正実<sup>2)</sup>、水野寛太郎<sup>2)</sup>、安田東始哲<sup>2)</sup>、  
奥村直哉<sup>2)</sup>、稲坂 博<sup>2)</sup>  
所 属 愛知医科大学小児科<sup>1)</sup>、愛知県医師会学校保健部会学校検診委員会<sup>2)</sup>

### 研究要旨

【目的】運動不足と肥満の家族歴の相互作用が思春期の肥満発症に及ぼす影響については解明すること。  
【対象と方法】2004 年度に愛知県立高等学校に入学し、法定の学校心臓検診を受診した男子 20,165 人、女子 19,683 人を対象とした。検診時の身長、体重から body mass index (BMI) を算出し、男女ともに BMI  $\geq 25$  を肥満 (class I 以上)、BMI  $\geq 30$  を高度肥満(class II 以上)とした。また、肥満の家族歴と運動に対する嗜好に関する問診をおこなった。【結果】肥満 (I 度 以上) の頻度は男子 8.8%、女子 5.9% であり、高度肥満 (II 度以上) の罹患率は男子 1.9%、女子 1.0% であった。肥満の家族歴がこれらの運動嫌いに合併した場合には相乗的に肥満の発症頻度を増加させていた。【結論】肥満の家族歴を有する生徒には積極的に運動勧奨を行なう必要がある。運動好きになるような教育も重要と考えられる。このような介入によって将来の動脈硬化性疾患の罹患率や死亡率を効率的に下げられるか検討が必要である。

### A. 研究目的

小児肥満は 21 世紀の世界が直面している重大な健康上の問題である。愛知県において、BMI25 以上で定義した県立高校 1 年生の肥満発症率は 1988 年には男女それぞれ 5.9% と 4.3% であったが、2002 年にはそれぞれ 9.0% と 5.7% に増加している<sup>1)</sup>。小児肥満の危険因子のひとつは遺伝的素因であり、肥満の家族歴を有するものはそのリスクが高いことが知られている<sup>2)</sup>。しかしながら、世界レベルでの爆発的な肥満の増加は遺伝的要因だけではなく運動不足などの環境要因の関与によっても説明づけられなければならない。筆者らは運動に対する“readiness”のなさは肥満発症の危険因子であると報告している<sup>2)</sup>。しかしながら、肥満の家族歴と運動不足の相互作用が思春期小児の肥満発症に及ぼす原因については充分には解明されているとはいえない。したがって、本研究では高校 1 年生における運動不足と肥満家族歴の相互作用により肥満発症がどの程度増加する

かを明らかにすることである。

### B. 研究方法

本研究では 2004 年度に行われた検診データを用い、身長、体重、肥満の家族歴、運動に関する嗜好や習慣に関する問診項目への回答を解析した。2004 年度に愛知県立高等学校に入学し、法定の学校心臓検診を受診した男子 20,165 人、女子 19,683 人を対象とした。質問項目は以下のとおりである：

- (1) 家族のなかに体重が多すぎると思われる人がいますか？ (肥満家族歴)
- (2) 中学時代は運動するのが大好きでしたか？ (運動に関する嗜好)

検診に際し体重を 0.1kg の、身長を 0.1cm の精度で測定し、body mass index (BMI) を体重 (kg) / 身長<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) で算出した。日本肥満学会の定義に基づき、男女ともに BMI  $\geq 25$  を肥満 (class I 以上) とした。家族の身長や体重に関するデータを学校

心臓検診の場で得ることは困難であったため、肥満の家族歴は本人または親の主観に基づいてなされた。

これらの因子が肥満を引き起こすオッズ比とその95%信頼域はロジスティック回帰分析を用いて行った。対照群は肥満家族歴も運動嫌いも有さないと答えた者に設定した。肥満家族歴と運動嫌いとの相乗作用はRothman's synergy index (SI)<sup>3)</sup>によって解析し、SI>1の場合に相乗作用ありとした。また、相乗作用によって引き起こされた肥満の割合(AP%)を(SI-1)/SIによって定義した<sup>3)</sup>。統計学的有意水準は0.05とした。

(倫理面への配慮)

本研究に使用したデータは愛知県教育委員会から提供された、2004年度学校心臓検診のデータを使用した。本データは、個人を同定できる部分(氏名、学校IDその他)を削除したものを当委員会に提供されている。本研究にあたっては愛知県教育委員会の同意と、愛知医科大学倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

肥満(I度以上、BMI $\geq$ 25)の頻度は男子8.8%、女子5.9%であった。高度肥満(II度以上、BMI $\geq$ 30)の罹患率は男子1.9%、女子1.0%であった。肥満の家族歴がこれらの運動嫌いに合併した場合には相乗的に肥満の発症頻度を増加させていた(表)

### D. 考察

本研究の結果、肥満の家族歴が運動嫌いに合併すると相乗的にBMIや肥満のリスクを増加させることが明らかとなった。したがって、肥満の家族歴を有する生徒には積極的に運動を勧めるように介入を行わなければならない。さらに、これらの生徒を運動好きにさせるように教育することも重要である。

### E. 結論

このような介入によって将来の動脈硬化性疾

患の罹患率や死亡率を効率的に下げることが可能になるかもしれない。

### 文献

- 1) 馬場礼三、長嶋正実、浅井利夫、加藤義弘。 高校1年生における運動習慣および運動に対する"readiness"の、肥満発症との関係。日本臨床スポーツ医学会誌 2004;12:346-351。
- 2) Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003;107: 1448-1453。
- 3) Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Little & Co. Boston, Boston 1986。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Baba R, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H. Role of exercise in the prevention of obesity and hemodynamic abnormalities in adolescents. *Pediatr Int* 2008 [Epub].
- 2) Baba R, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H, Yoshinaga M, Yokota M. Adolescent obesity adversely affects blood pressure and resting heart rate. *Circ J*. 2007;71(5):722-6.
- 3) Baba R, Iwao N, Koketsu M, Nagashima M, Inasaka H. Risk of obesity enhanced by poor physical activity in high school students. *Pediatr Int* 2006;48(3):268-273.

#### 2. 学会発表

- 1) 馬場礼三、長嶋正実、安田東始哲、加藤敏行、水野寛太郎、織瀬雅明、稲坂博。思春期肥満に伴う高血圧、安静時頻脈はメタボリック症候群の表れである。第42回日本小児循環器学会、平成18年7月15日、名古屋市。
- 2) 吉永正夫、篠宮正樹、大関武彦、岡田知雄、内山聖、伊藤善也、堀米仁志、馬場礼三、徳田正邦、花木啓一。高校生の生活習慣病予防のための基準値(暫定値)作成に関する研究。第111回日本小児科学会、平成20年4月27日、東京都。

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. 肥満家族歴の有無と運動に対する嗜好が高校1年生の肥満 (I 度以上すなわち BMI $\geq$ 25) の発症に及ぼす影響

	運動に対する嗜好	肥満者 (人)	対照 (人)	合計 (人)	罹患率	オッズ比 (95%CI)	SIAP (%)
男子							
肥満家族歴(-)	好き	476	10,789	11,265	4.2%	1	
	嫌い	385	3580	3965	9.7%	2.4 (2.1 - 2.8)	
肥満家族歴(+)	好き	444	2967	3411	13.0%	3.4 (3.0 - 3.9)	
	嫌い	459	1055	1514	30.3%	9.9 (8.6 - 11.4)	2.3    56.8%
女子							
肥満家族歴(-)	好き	169	7708	7877	2.2%	1	
	嫌い	281	6093	6374	4.4%	2.1 (1.7 - 2.6)	
肥満家族歴(+)	好き	249	2584	2833	8.8%	4.4 (3.6 - 5.4)	
	嫌い	460	2138	2598	17.7%	9.8 (8.2 - 11.8)	2.0    48.9%

AP (%) = proportion of disease attributable to the interaction, SI = Rothman's synergy index.

## 小児期メタボリックシンドローム予防検診応用可能な代理マーカーに関する研究

分担研究者 原 光彦<sup>1)</sup>、岡田知雄<sup>2)</sup>、麦島秀雄<sup>2)</sup>、黒森由紀<sup>2)</sup>、  
岩田富士彦<sup>2)</sup>、斉藤恵美子<sup>3)</sup>  
所 属 京都立広尾病院小児科部長<sup>1)</sup>、日本大学医学部小児科<sup>2)</sup>、  
NTT 東日本関東病院小児科<sup>3)</sup>

### 研究要旨

【目的】一般中学生を対象とした小児期メタボリックシンドローム（以下 MetS と略）予防検診の際に応用可能な代理マーカーを明らかにすること。【対象と方法】2006 年から 2008 年の 3 年間に小児期 MetS 予防検診を受診した中学 1 年生を対象として、血中 Leptin、高分子量 Adiponectin (HMW Adipo と略)を測定し、厚生労働科学研究（大関班）が策定した小児期 MetS 診断基準に含まれる動脈硬化危険因子（以下 RF と略）の集積数と、アディポサイトカインや Leptin/HMW Adipo との関係について検討した。【結果】RF 集積数と HMW Adipo との間に弱い負の相関が、RF 集積数と Leptin や Leptin/HMW Adipo との間に正相関が認められた。成人では MetS の代理マーカーとして Adiponectin が有望視され、中でも HMW Adipo が肥満に伴う健康障害と関連性が強いと言われているが、一般中学生を対象とした場合には、HMW Adipo よりも Leptin が RF 数を良好に反映していた。また、血中 Leptin 値の男女別 90th 値から求めた高レプチン血症のカットオフ値を、男児 6.0 ng/ml 以上、女児 12.0 ng/ml 以上とすると、MetS 予備群以上 (RF 集積数が 2 個以上) 判定の感度は 69.2%、特異度は 93.3%であった。【結論】一般中学生を対象とした MetS 予防検診の代理マーカーとして、HMW Adipo よりも Leptin が有用である。

### A. 研究目的

一般中学生を対象とした MetS 予防検診に応用可能な代理マーカーを明らかにし、心血管病の一次予防に寄与する事を目的とした。

### B. 研究方法

2006 年から 2008 年までに、静岡県 I 市の小児 MetS 予防検診を受診した U 中学校在籍中の 1 年生 238 名（男児 122 名、女児 116 名）を対象とした。身長、体重、腹囲、血圧を測定し、空腹時採血で血糖、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 Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)、

Leptin/HMW Adipo 比を算出した。小児期 MetS の診断は、厚生労働科学研究（大関班）が作成した診断基準<sup>1)</sup>を用い、各 RF の有無の判定は小児期 MetS 診断基準で用いられているカットオフ値に準拠した。

統計学的検討は、男女の比較には Unpaired t-test を、相関関係の検討には Pearson の相関係数を、3 群間の比較には Tukey-Kramer 法を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

（倫理面への配慮）

小児期 MetS 検診を施行する前に、対象学童の保護者に対して文書で検診の意義や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を得た。結果報告の際には、個人情報保護に努めた。

### C. 研究結果

2006年、2007年、2008年の検診受診者の身体計測値や血圧、各血液検査値には有意差はみられなかったため、全体をまとめて解析した。対象の平均年齢は $12.5 \pm 0.5$ 歳で、身体計測値や肥満度、腹囲身長比、血圧には性差はなかった(表1)。血清脂質にも性差はなかったが、血糖値は男児が、インスリンやHOMA-IRは女児が有意に高値であった。また、LeptinやHMW Adipo、Leptin/HMW Adipoはいずれも女児が男児より有意に高値であった(表2)。

RF集積数別の頻度は、0個が80.3%、1個が14.3%、2個(MetS予備群)が5.0%、3個(MetS)が0.4%であった。各RFの種類別頻度は、血圧高値が8.8%、腹部肥満が8.0%、脂質異常が5.9%、血糖高値が2.9%であり、各々の頻度には性差はみられなかった。

血中アディポサイトカインとRF集積数との関係は、LeptinやLeptin/HMW AdipoとRF数との間に有意な正相関(各々 $r=0.471$ ,  $p<0.0001$ ,  $r=0.495$ ,  $p<0.0001$ )をHMW AdipoとRF数との間に非常に弱い負の相関( $r=-0.182$ ,  $p<0.01$ )が認められた。

対象をRF集積数によって0個、1個、2個以上(MetS予備群及びMetS)の3群に分け、血中アディポサイトカインを男女別に比較すると、LeptinやLeptin/HMW AdipoはRF集積数が多い群ほど高値を示し、RFを2つ以上有する群はRFを有しない群より有意に高値であった(図1,2)。一方、HMW AdipoはRF集積数が多い群ほど低い傾向があったが、3群間に有意差はみられなかった(図3)。

RF集積数を従属変数として、肥満度、性別、Leptin、HMW Adipoを独立変数として重回帰分析を行ったところ、自由度調整後の寄与率は0.316で説明変数として採用されたのは、肥満度、性別、Leptinであり、HMW Adipoは不採用であった(表3)。

血中Leptin値には性差が認められるため、男女別にLeptin値のパーセンタイル値を検討したところ、90パーセンタイル値は男児が5.9ng/ml、女児が12.0ng/mlであった。これらの値を基に、検診

現場で利用可能なLeptin高値のカットオフ値を男児6.0ng/ml以上、女児12.0ng/ml以上と設定すると、RF集積数が2個以上のMetS及びMetS予備群検出の感度は69.2%、特異度は93.3%であった。

### D. 考察

心血管病予防対策におけるMetS検診の重症性が認知され、我が国でも2008年4月から40歳以上の成人を対象として、特定検診・特定保健指導が開始された。心血管病発症の基礎となる動脈硬化は小児期からはじまる。また、小児期は生活習慣が確立される時期であり、心血管病予防対策は小児期に開始されるべきである<sup>2)</sup>。2007年に厚生労働科学研究(大関班)が小児期MetS診断基準を策定し、小児MetS予防検診が導入されつつあるが、その際に問題となるのは、現在のMetSの診断基準における血清脂質や血糖値は空腹時採血を前提としていることである。この様な背景から、食事の影響を受けにくいMetSの代理マーカーが求められている。成人では、Adiponectinや尿酸値が有益であると報告されている<sup>3)4)</sup>。しかし、我々や吉永らの検討によれば、小児期MetSの代理マーカーとしては、AdiponectinよりもLeptinの方が有益な可能性が高い<sup>5)6)</sup>。血中Leptinは体脂肪量と正相関の関係があり、高レプチン血症は交感神経系の緊張を惹起させることも知られている<sup>7)</sup>。小児でも成人と同様に肥満が生じるとLeptin抵抗性が認められる。また、小児では、内臓脂肪型肥満でも比較的多くの皮下脂肪蓄積が認められることから、内臓脂肪蓄積と関係が強いHMW Adipoよりも、内臓脂肪と皮下脂肪の総量を反映するLeptinの方が、RF集積数とより強く関連したのかもしれない。

血中Leptin値には明らかな性差があり、MetSの代理マーカーとしてのカットオフ値設定は、男女別に行う必要がある。本研究で提案する高Leptin血症のカットオフ値を、男児6ng/ml以上、女児12ng/ml以上とすれば、MetS・MetS予備群であることの特異度は90%以上であり、血中Leptin値がこれらの値以下であれば、MetSやMetS予備群の可能性は極めて低いと考えられる。



## E. 結論

一般中学生を対象とした小児期 MetS 予防検診の代理マーカーとしては、HMW Adipo よりも Leptin が有益である。

## 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 2007; 5-7.
- 2) 原 光彦、斉藤恵美子、岡田知雄、他. 肥満小児における早期動脈硬化の評価について -頸動脈エコー法を用いて- 肥満研究 2006;12:25-30.
- 3) Ryou M, Makamura T, Kihara S, Kumada M, et al.: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J 2004;68:975-981.
- 4) Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, et al.: Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. Arch Intern Med 2004;164:1546-1551.
- 5) 原 光彦、黒森由紀、岡田知雄、他. 健常中学生における動脈硬化危険因子集積数と血中アディポサイトカインの関係について 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 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方法に関するコホート研究 平成19年度総括・分担研究報告書 2009;95-99.
- 6) Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al.: Adipokines and the prediction of accumulation of cardiovascular risk factors or presence of metabolic syndrome in elementary school children. Circ J 2008; 72:1874-1878.
- 7) Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, et al.: Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. Hypertension 2003;41:1072-7079.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 原 光彦. 小児期メタボリックシンドロームの診断基準と食事療法における魚介類の有用性 **食品と開発** 2009年2月号.
- 2) 原 光彦. こどものスポーツ医学外来 肥満小児に対す

る指導 **臨床スポーツ医学** 2008;25(9).

### 2. 学会発表

- 1) 原 光彦、岡田知雄、大関武彦、他. 日本人小児におけるβ3アドレナリン受容体遺伝子多型と肥満の関係について 第111回日本小児科学会 2008年4月.
- 2) 原 光彦. 小児期メタボリックシンドロームの診断と治療 第80回東京小児科医学会学術講演会 2008年6月.
- 3) 原 光彦、平野幹人、岡田知雄、他. 小児期からの心血管予防-小児期メタボリックシンドロームの実態と介入のポイント- 第44回日本小児循環器学会 2008年7月.
- 4) 原 光彦. 小児肥満と小児期メタボリックシンドローム 平成20年度宮崎県医師会学校医部会医学会 2008年8月.
- 5) 原 光彦、岡田知雄. 小児肥満 スクリーニングから効果的介入まで 第29回日本肥満学会 2008年10月.

### 3. 特別講演・教育講演

- 1) 原 光彦. 小児期メタボリックシンドロームの調査研究 DHA EPA 協議会 第10回公開講座 2008年10月.
- 2) 原 光彦. 小児期からの動脈硬化と腹囲 第22回日本小児脂質研究会 市民公開講座 2008年12月.

## 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. 対象の身体的特徴

	男児	女児	全体	範囲
対象数	122	116	238	最小値 / 最大値
年齢 (歳)	12.5 ± 0.5	12.5 ± 0.5	12.5 ± 0.5	12.0 / 13.0
身長 (cm)	153.6 ± 7.4	153.8 ± 5.2	153.7 ± 6.4	133.2 / 174.0
体重 (kg)	44.8 ± 9.5	46.4 ± 8.8	45.6 ± 9.2	27.8 / 89.2
腹囲 (cm)	65.6 ± 9.1	65.7 ± 7.4	65.7 ± 8.3	52.0 / 99.5
腹囲身長比	0.43 ± 0.05	0.43 ± 0.04	0.43 ± 0.05	0.35 / 0.61
肥満度 (%)	1.3 ± 15.4	2.2 ± 15.3	1.7 ± 15.3	-23.4 / +72.2
収縮期血圧 (mmHg)	108.5 ± 9.7	107.1 ± 9.5	107.8 ± 9.6	77.0 / 138.0
拡張期血圧 (mmHg)	58.8 ± 6.6	58.6 ± 7.3	58.7 ± 6.9	34.0 / 84.0

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	122	116	238	最小値 / 最大値
TC (mg/dl)	165.1 ± 23.8	169.2 ± 23.1	167.1 ± 23.5	114.0 / 239.0
TG (mg/dl)	61.8 ± 33.9	67.5 ± 37.0	64.6 ± 35.5	14.0 / 302.0
HDL-C (mg/dl)	63.9 ± 13.0	62.9 ± 11.1	63.4 ± 12.1	34.0 / 111.0
BS (mg/dl)	89.5 ± 5.3 *	88.0 ± 5.2	88.8 ± 5.3	75.0 / 108.0
IRI (mU/L)	8.5 ± 5.2	10.7 ± 5.7 **	9.6 ± 5.5	2.4 / 34.8
HOMA-R	1.9 ± 1.2	2.3 ± 1.3 **	2.1 ± 1.3	0.5 / 7.7
Leptin (ng/ml)	2.9 ± 3.4	6.6 ± 5.9 **	4.7 ± 5.1	0.6 / 45.5
HMW Adiponectin (μg/ml)	5.4 ± 3.2	6.5 ± 3.2 **	5.9 ± 3.3	0.5 / 17.2
Leptin / HMW Adiponectin	0.9 ± 1.7	1.5 ± 2.1 *	1.2 ± 1.9	0.1 / 14.9
危険因子集積数	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.3 ± 0.6	0 / 3

\*\* : p<0.01, \* : p<0.05 (男女の比較)

平均値 ± 標準偏差

表3. 動脈硬化危険因子集積数に関する重回帰分析

変数		回帰係数	標準誤差	p値
RF数 (Adj. R <sup>2</sup> = 0.316)	切片	0.386	0.112	< 0.0001
	肥満度	0.008	0.003	0.0039
	性別	-0.194	0.070	0.0062
	Leptin	0.028	0.013	0.0285
	HMW Adiponectin	-0.007	0.011	0.5058

注：性別 男児：1、女児：2

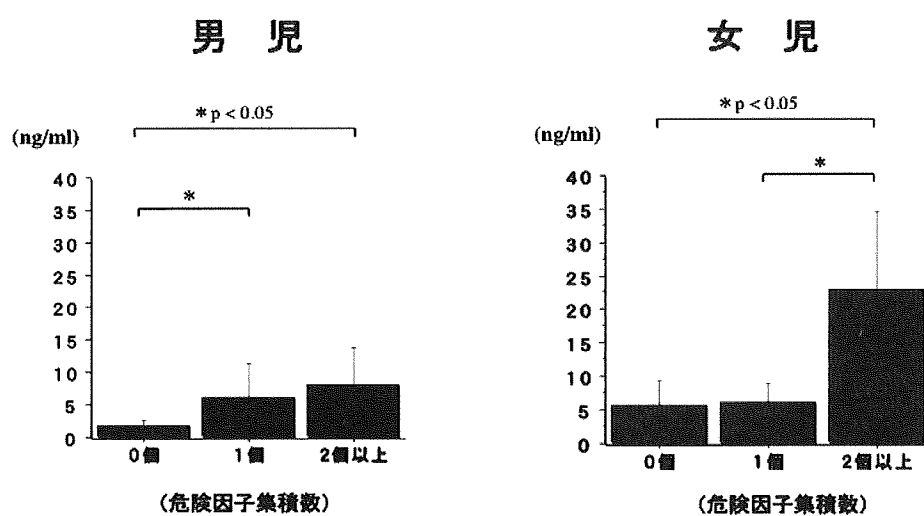


図1. 動脈硬化危険因子集積数と血中 Leptin 値

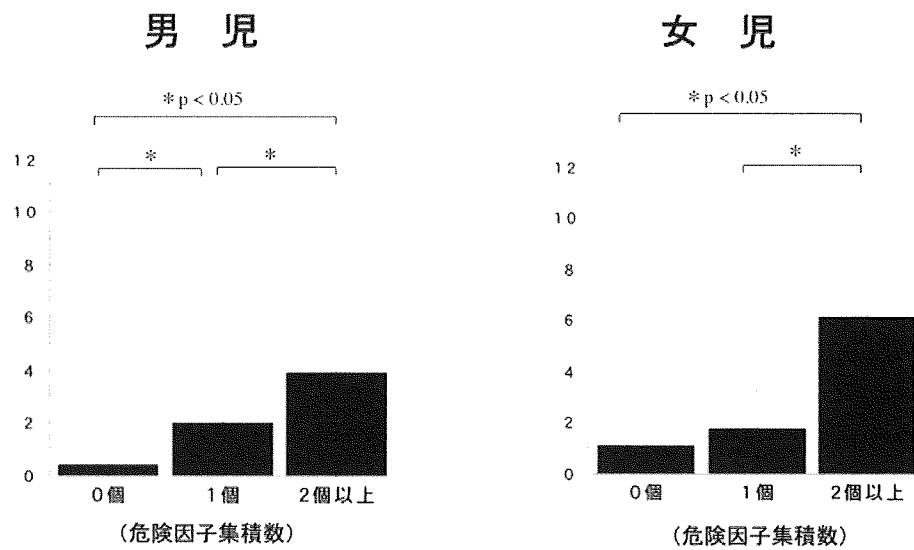


図2. 動脈硬化危険因子集積数と血中 Leptin / HMWAdiponectin

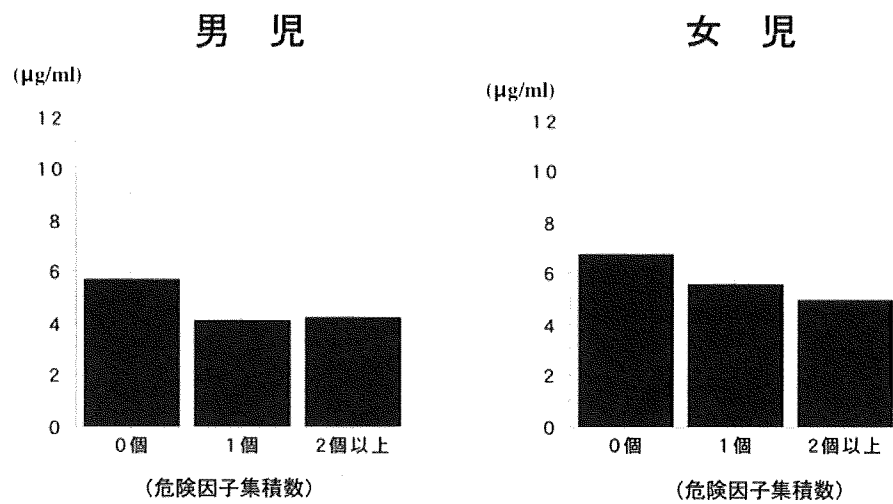


図3. 動脈硬化危険因子集積数と血中HMWAdiponectin

## Developmental origins of health and disease (DOHaD)としての生活習慣病の起源と幼児の血清脂質値、小児期ハイリスク因子早期例としての家族性高コレステロール血症 FH ヘテロに関する研究

分担研究者 岡田知雄、原 光彦、稲見育大、藤田英寿、阿部百合子、斉藤恵美子、黒森由紀、嶋細野茂春、高橋 滋、原田研介、麦島秀雄

所 属 日本大学医学部小児科学分野

### 研究要旨

1) 生後 1 か月において、体重に関しては出生時と同様に LFD 児は少なく HFD 児は多いにもかかわらず、皮脂厚に関しては有意な差を認めなかった。つまり、脂肪組織は生後早期に急速に補正されていると考えられた。2) 学童の血清脂質との大きな違いは、幼児では生活歴が浅いためか肥満との関連性は、あまり強くなく、唯一 HDL-C が肥満群にて有意に低い値を示すものが多かった。3) 思春期以降の FH ヘテロは、アキレス腱や IMT の肥厚が顕著化する。また、成人で云われているような Lp(a) の高値も男子では動脈硬化促進の因子の一つと考えられた。

### A. 研究目的

1) 低出生体重児の体脂肪 catch up に関する研究  
特に妊娠末期の胎内環境において低栄養などの因子が胎児胎内環境にエピジェネティックに作用し、儉約遺伝子にスイッチが入ると、胎児は、出生後の環境について不適合を起こし、インスリン抵抗性を獲得してしまい、肥満、2 型糖尿病、そして循環器疾患を発症しやすいという一連の生活習慣病への進展メカニズムが知られてきた。これについて、かようなメカニズムの初発徴候として新生児期における体脂肪の catch up の状態を観察する。

### 2) 幼児の血清脂質の値

日本人の幼児期における血清脂質の状態を研究した報告は少ない。関東の東京近郊における幼児の血清脂質についてどのような特徴があるかを、生活習慣病の発症の視点から再考察する。

### 3) FH ヘテロ小児のハイリスク状態の評

FH ヘテロと診断された小児の内中膜肥厚度 (IMT) と成人リスクファクターの一つと考えられている Lp(a) について検討した。

### B. 研究方法

1) 正期産児 91 人における出生時と生後 1 か月時の Holtain caliper により皮脂厚計測を含めた身体計測値について、厚生省研究班から出されている出生時の妊娠週数別の標準体重をもとに Light for dates (LFD) (n=15)、Appropriate for dates (AFD) (n=68)、Heavy for dates (HFD) (n=8) に分類して検討した。

2) 2005 年、杉浦らによって日本人幼児の血清脂質基準値が報告された (表 1)。これまで、我が国には幼児期に限定された基準値はなかったが、新基準値は 1984 年から 2001 年までの多くの疫学調査に基づいた結果であり、今後の幼児期の血清脂質を判定する場合にきわめて有用と考えられる。1991 年に千葉県 K 市で行われた幼児の生活習慣病健診より得られたデータを、新基準値に基づいて再評価することを目的とする。対象は 1991 年に千葉県 K 市内 3 つの幼稚園で行われた、生活習慣病予防健診に参加した 4 歳から 6 歳の園児 490 名である。

身長、体重を測定し、性別身長別標準体重に基づいて肥満度を求めた。安静、座位にて血圧を測定した。採血は、午前中に食事制限することなく行い、総コレステロール、HDL コレステロールを測定し（酵素法）、動脈硬化指数 {AI=(TC-HDL)/HDL} を算出した。血清脂質の判定は、新基準値に基づいて行った。（総コレステロール値；正常域 175 mg/dl 未満、境界域 175～204 mg/dl、高値域 205 mg/dl 以上、HDL コレステロール値；正常域 40 mg/dl 以上、低値域 40 mg/dl 未満、動脈硬化指数；正常域 2.3 未満、境界域 2.3～2.9、高値域 3.0 以上）

3) 対象：21 家系の FH ヘテロの思春期例、平均年齢 15.6±5.7 歳

血清脂質は酵素法、LDL-C は Friedewald 式を用いた。Lp (a) :immunochemical 法、アキレス腱厚 (ATT) はレントゲンにて、IMT は B-mode ultrasound にて測定した。FH ヘテロの診断は、LDL-receptor gene mutation は denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) を用いた。今回のケースの大部分は Human Mutation, Mutation in Brief #248 1999 にて報告済み。家族歴にて高コレステロール血症の三代に渡る垂直伝播 はすべてに確認した。（倫理面への配慮）

日大板橋病院における臨床研究審査委員会の審査を受け許可され、両親のインフォームドコンセントをえた例に本研究を行った

### C. 研究結果

1) 出生時において皮脂厚は LFD 児で有意に薄く、HFD 児で有意に厚かった。しかし、生後 1 か月の計測において、体重に関しては出生時と同様に LFD 児は少なく HFD 児は多いにもかかわらず、皮脂厚に関しては有意な差を認めなかった。つまり、脂肪組織は生後早期に急速に補正されていると考えられた。

2) 身長、体重、肥満度、血清脂質、血圧、すべての項目において男女差は認められなかったため、以後男女をまとめて検討した。

各項目の測定結果を表 2 に示した。肥満度の分布は、-16.7 から 47.4 までであり、15 以上の肥満は 43 名 (8.8%) に認められた。総コレステロール値、HDL コレステロールがそれぞれ正常域にある幼児は 69.2%、76.9%であり、動脈硬化指数が正常域にある幼児はわずか 42.9%であった。つぎに、肥満群、非肥満群における血清脂質判定区分の出現頻度を検討した。総コレステロール値、動脈硬化指数については、肥満群と、非肥満群の間で分布の有意差は認められなかったが、HDL コレステロール値については肥満群において有意に低 HDL コレステロール血症の頻度が高かった（カイ二乗検定  $p=0.0283$ ）。

3) FH ヘテロにおける IMT と Lipoprotein (a) の相関では、思春期の男児では  $R^2=0.295$ 、 $p=P=0.0080$  と正相関を示したが女児では、有意ではなかった。思春期の FH ヘテロは、ATT や IMT の肥厚が著明かする。LP (a) 高値の男子例では、IMT の肥厚が著明であった。男子例では、LDL-C と Lp (a) は正相関を示した (Spearman rank correlation coefficient;  $\sigma=0.250$ ,  $p=0.0392$ )。思春期以降の特に男子における高 LDL-C や Lp (a) はアキレス腱の肥厚や IMT の厚さの増大が、加齢変化として示される。FH ヘテロの思春期以降の対応として薬物療法の開始時期はこれらの所見を総合して考慮されるべきである。

生活習慣病の予防のためには、胎内環境や乳幼児の栄養、遺伝的な素因、肥満など人生の早期から始まる種々の要因を踏まえねばならない、ことにハイリスク例の検出とその対応が重要である。

### D. 考察

小児における生活習慣病の素地は、その自然歴から多方面におよび、環境、遺伝、生活習慣自体という 3 要件に該当する幅広いものであることを、今回の成績は示している。特に今回の検討にて、中でも将来ハイリスクとなると考えられる因子の起源としてメタボリックシンドロームの起源である DOHaD の体脂肪 catch up の初発徴候や、幼児期の血清脂質の影響因子、そして家族性高コレ

ステロール血症の思春期以降の動脈硬化の促進状況が示された。これらの所見を参考に生活習慣病の予防のための具体的な対応に関する内容が示されたと考えられる。

### E. 結論

生活習慣病の予防のためには、胎内環境や乳幼児の栄養、遺伝的な素因、肥満など人生の早期から始まる種々の要因を踏まえねばならない、ことにハイリスク例の検出とその対応が重要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Inami I, Okada T, Fujita H, et al. Impact of Serum Adiponectin Concentration on Birth Size and Early Postnatal Growth. *Pediatr Res* 2007;61:604-6.
- 2) Kuromori Y, Okada T, Harada K. Switchover mechanism for very-low-density lipoprotein modulation of triglyceride handling. *Clin Chim Acta* 2007Mar; 378(1-2):219-21.
- 3) Fujita H, Okada T et al. Heterogeneity of high-density

lipoprotein in cord blood and its postnatal change. *Clin Chim Acta* 2008;389:93-97.

- 4) 岡田知雄. 小児の高脂血症と肥満とメタボリックシンドローム. *内分泌・糖尿病科* 2007;24: 511-517.

#### 2. 学会発表

- 1) Inami I, Okada T, et al. Subcutaneous fat accumulation changes from birth to first year of life in SGA babies. **3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research Oct 7,2007 Tokyo**
- 2) Saito E, Okada T, et al. Lipoprotein (a) levels affect both intima-media thickness of the common carotid artery and Achilles tendon thickness in children with mutation of low density lipoprotein receptor gene. **3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research Oct 7,2007 Tokyo**

### 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 日本人幼児の新血清脂質基準値

杉浦ら、小児保健研究、2005;64:82-88. (総サンプル数 4,612)

	正常域	境界域	高値域
総コレステロール(mg/dl)	<174	175-204	>205
動脈硬化指数	<2.2	2.3-2.9	>3.0
	低値域	正常域	
HDL コレステロール(mg/dl)	<39	>40	

表 2 幼児のプロフィール n:490

	平均値±標準誤差
年齢 (歳)	5.2 ± 0.03
身長 (cm)	110.7 ± 0.3
体重 (kg)	20.0 ± 0.5
肥満度	2.6 ± 0.4
収縮期血圧 (mmHg)	103.6 ± 0.5
拡張期血圧 (mmHg)	59.5 ± 0.4
総コレステロール (mg/dl)	163.2 ± 1.2
HDL-コレステロール (mg/dl)	48.8 ± 0.5
動脈硬化指数	2.5 ± 0.1

## 日本人幼児の高血圧基準値に関する検討および思春期の体格、血圧と 出生時、幼児期の体格、血圧、生活習慣病との関連に関する検討

分担研究者 内山 聖、菊池 透、長崎啓祐、小川洋平  
所 属 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

日本人幼児の高血圧基準値を検討するために、新潟県内の保育所で、3～6 歳、5040 名（男 2650 名、女 2390 名）を対象に施行した血圧健診の結果を検討した。血圧測定は、右上腕周囲長を計測し、その 40% 以上の幅のカフを用い Dianmap 型自動血圧計で座位で 3 回連続測定し、3 回目の記録を採用した。各年齢の血圧の 90 および 95 パーセンタイル値 (mmHg) は、それぞれ男子、3 歳、110/65、113/68、4 歳、110/62、114/65、5 歳、113/63、118/67、6 歳、113/66、116/69、女子、3 歳、110/65、114/69、4 歳、112/64、115/67、5 歳、114/65、118/68、6 歳、115/65、120/69 であった。米国の小児高血圧のガイドラインの基準値よりも収縮期血圧は高く、拡張期血圧は低かった。今後、日本人幼児の血圧に関するエビデンスを集積し、高血圧判定基準値に関して検討する必要があると考えられた。

新潟県西蒲原地区の 3 村において 1994 年から開始したコホート調査をもとに、思春期の体格や血圧と出生時および幼児期の体格、血圧等との関連を検討した。1991 年出生（満 3 歳）の全小児、141 名を登録し、2006 年（満 14 歳、中学校 3 年生）までの 12 年間追跡できた男 58 名、女 48 名、計 106 名を対象にした。14 歳時 BMI、肥満度、腹囲、収縮期血圧 (SBP) を従属変数、性別、高血圧家族歴、在胎週数、出生体重、3 歳時 BMI（あるいは肥満度）、3 歳時 SBP、6 歳時 BMI（あるいは肥満度）、6 歳時腹囲、6 歳時 SBP を従属変数として、重回帰分析で検討した。14 歳時の BMI、肥満度、腹囲は、6 歳の BMI、肥満度、腹囲と関連し、14 歳時の収縮期血圧は、6 歳時の収縮期血圧と体格との関連がみられた。出生時および 3 歳時の体格所見との関連はなかった。思春期の肥満、高血圧を予防するためには、6 歳までの幼児期に肥満予防を行い、6 歳時（就学時）に血圧測定も含めた生活習慣病健診を行い、肥満傾向児や高めの血圧の者に対して有効な介入を行うことが重要と考えられた。また、幼児期の生活習慣と 14 歳時の肥満、腹囲増大、高血圧との関連を検討したが、明らかに関連がある生活習慣を明確にすることはできなかった。将来のメタボリックシンドロームを予測するような問診内容の検討が必要であろう。

### A. 研究目的

日本では、幼児の血圧に関する検討は少なく、年齢毎の基準値は作成されていない。幼児期からのメタボリックシンドローム予防対策のためには、幼児期の血圧は重要であり、日本でもその基準値の作成が望まれる。我々は保育所での血圧健診の結果から日本人幼児の高血圧基準値を検討した。また、学童期以降の肥満やメタボリックシンドロームの発症には、出生時の体格と幼児期の成長、生活習慣が大きく影響していると推測される。出生時、乳幼児期からの体格、血圧の縦断的解析により、小児期に思春期以降のメタボリックシンドローム発症を予測できる危険因子を特定できると推測され、小児期からのメタボリックシンドローム予防対策にとって重要な検討である。今回、我々は、新潟県西蒲原地区の 3 村で実施したコホート調査をもとに、思春期の体格や血圧と出生時

ームの発症には、出生時の体格と幼児期の成長、生活習慣が大きく影響していると推測される。出生時、乳幼児期からの体格、血圧の縦断的解析により、小児期に思春期以降のメタボリックシンドローム発症を予測できる危険因子を特定できると推測され、小児期からのメタボリックシンドローム予防対策にとって重要な検討である。今回、我々は、新潟県西蒲原地区の 3 村で実施したコホート調査をもとに、思春期の体格や血圧と出生時



および幼児期の体格、血圧、生活習慣との関連を検討した。

## B. 研究方法

新潟県内の保育所で血圧健診を行なった。対象は、3～6歳 5040名（男 2650名、女 2390名）で、右上腕周囲長を計測し、その40%以上の幅のカフを用いDianmap型自動血圧計で座位で3回連続測定し、3回目の記録を採用した。

男女別年齢毎に90、95パーセンタイル値を算出し、米国の身長50パーセンタイル値での高血圧の基準値と比較した。

新潟県西蒲原地区の3村において1994年からコホート調査を開始した。対象は、1991年出生（満3歳）の全小児、141名を登録した。調査項目は、身長、体重、腹囲、血圧、脈拍であり、開始時には、出生体重、身長、2親等までの高血圧、糖尿病の家族歴、生活習慣を調査した。コホート調査は、2006年（満14歳、中学校3年生）までの12年間実施した。転居等により、対象数は減少し、最終的には男58名、女48名、計106名となった。

14歳時のBMI、肥満度、腹囲、収縮期血圧と関連がある出生時および幼児期の体格、血圧、生活習慣等を明らかにするために、重回帰分析を行った。従属変数を14歳時のBMI、肥満度、腹囲、収縮期血圧とし、独立変数モデル1、2を設定し解析した（表2、3）。

また、幼児期の生活習慣と14歳時の体格、血圧との関連を明らかにするためにロジスティック解析を行った。目的変数として、14歳時の①肥満度20%以上（18名）、②腹囲80cm以上（15名）、③腹囲身長比0.5以上（17名）、④収縮期血圧125mmHg以上（12名）とした。独立変数として、①出生時BMI ②3歳時BMI ③3歳時の生活習慣の問診 ④糖尿病家族歴 ⑤高血圧家族歴 ⑥性別とした。また、生活習慣の問診内容は、①お子さんは几帳面あるいはせっかちなほうか。②お子さんは間食をたくさんとるほうか。③お子さんは食事をたくさん食べるほうか。④お子さんは好き嫌いの激しいほうか。⑤お子さんはあまり運動をしないほうか。⑥お子さんは日頃、

朝食を食べるほうか。⑦ご両親は共働きか。の7項目とした。

## C. 研究結果

各年齢の血圧の90および95パーセンタイル値（mmHg）は以下の通りであった（表1）。

次に、新潟県西蒲原地区コホート調査の解析結果を示す。14歳時BMIは、モデル1では、6歳時BMIとのみ正の相関を認めた。14歳時肥満度は、モデル1で、6歳時肥満度、腹囲と正の相関を認めた。14歳時腹囲は、モデル1、2で6歳時BMI、腹囲、肥満度と正の相関をみとめた。14歳時収縮期血圧は、モデル1では、6歳時収縮期血圧、腹囲と正の相関を認めた。モデル2では、6歳時収縮期血圧、肥満度、腹囲と正の相関を認めた。いずれのモデルでも高血圧家族歴との関連はなかった。

次に、幼児期の生活習慣と14歳時の体格、血圧との関連の解析結果では、14歳時の肥満度20%以上は3歳時のBMIと好き嫌いありと関連していた。しかし、14歳時の腹囲80cm以上、腹囲身長比0.5以上、収縮期血圧125mmHg以上、と関連した3歳時の生活習慣の問診内容はなかった。

表1、各年齢の収縮期および拡張期血圧の90および95パーセンタイル値と米国の基準との比較

	性別	年齢	n	平均	SD	90%	95%	米国90%	米国95%
収縮期血圧 (mmHg)	男子	3歳	553	97	10	110	113	105	109
		4歳	793	99	9	110	114	107	111
		5歳	856	101	10	113	118	108	112
	女子	3歳	448	102	9	113	116	110	114
		4歳	495	97	10	110	114	103	107
		5歳	705	99	10	112	115	104	108
拡張期血圧 (mmHg)	男子	3歳	801	102	10	114	118	106	110
		4歳	389	103	10	115	120	108	111
		5歳	553	52	10	65	68	61	65
	女子	3歳	793	52	8	62	65	65	69
		4歳	856	53	8	63	67	68	72
		5歳	448	55	8	66	69	70	74
	男子	3歳	495	53	9	65	69	63	67
		4歳	705	53	8	64	67	66	70
		5歳	801	54	9	65	68	68	72
	女子	3歳	389	55	8	65	69	70	74

表2. 14歳時のBMI、腹囲、収縮期血圧を従属変数とした重回帰分析の標準重回帰係数 (モデル1)

従属変数 独立変数	BMI	腹囲	収縮期血圧
性別	0.075	0.018	-0.28**
高血圧家族歴	-0.099	-0.069	0.072
在胎週数	0.051	0.041	0.024
出生時体重	-0.068	-0.004	-0.075
3歳BMI	-0.14	-0.133	-0.142
3歳SBP	0.111	0.087	0.072
6歳BMI	0.726***	0.534**	0.228
6歳腹囲	0.139	0.269*	0.320*
6歳SBP	0.051	0.066	0.290**

※性別(男=1、女=2)、高血圧家族歴 (なし=0、あり=1)

表3. 14歳時の肥満度、腹囲、収縮期血圧を従属変数とした重回帰分析の標準重回帰係数 (モデル2)

従属変数 独立変数	BMI	腹囲	収縮期血圧
性別	-0.003	0.023	-0.294***
高血圧家族歴	-0.133	-0.097	0.036
在胎週数	0.069	0.062	0.05
出生時体重	-0.125	-0.05	-0.136
3歳肥満度	0.057	0.002	-0.138
3歳SBP	0.054	0.043	0.061
6歳肥満度	0.368***	0.287*	0.330**
6歳腹囲	0.394***	0.458***	0.297**
6歳SBP	0.045	0.062	0.286***

※性別(男=1、女=2)、高血圧家族歴 (なし=0、あり=1)

## D. 考察

日本人幼児の血圧について、

男女とも収縮期血圧が米国の基準値よりも高値であり、拡張期血圧がやや低値であった。収縮期血圧での相違の原因は不明であるが、拡張期血圧では、使用した自動血圧計の違いに起因する可能性もある。米国の小児高血圧のガイドラインでも、幼児では、自動血圧計での測定を推奨しており、今後、自動血圧計の検討も必要であろう。

今後、日本人幼児の血圧に関するエビデンスを集積し、高血圧判定基準値に関して検討する必要があると考えられた。

14歳時のBMI、肥満度、腹囲、収縮期血圧、出生時および幼児期の体格、血圧、生活習慣との関連の検討について

14歳時のBMI、肥満度、腹囲という体格の指標は、6歳時のBMI、肥満度、腹囲という体格の指標との関連が強く、3歳時の体格との関連は少なく、出生時の体格との関連はなかった。思春期の肥満

度の危険因子として、6歳の肥満が重要であろう。その予防には、3歳時からの6歳時での幼児期の肥満予防が不可欠と考えられる。

14歳時収縮期血圧では6歳の収縮期血圧と体格が関連していた。一方、3歳の収縮期血圧との関連はなかった。6歳の時点で、肥満と収縮期血圧の上昇が関連しており、その関連は、思春期にかけて持続すると推測される。14歳時の収縮期血圧は成人後の収縮期血圧と関連することが予測される。したがって、成人後の収縮期高血圧を予防するためには、3歳から6歳までの、肥満予防と、6歳時(就学時)に血圧測定も含めた生活習慣病健診を行い、肥満傾向児や高めの血圧の者に対して有効な介入を行うことが重要であろう。

以上より、思春期以降の肥満、メタボリックシンドローム予防対策は、幼児期から始めなければ効果が期待できないと考案される。

14歳時の肥満や高血圧と関連があった幼児期の生活習慣は、「好き嫌が多い」だけであった。今回の検討では、幼児期の生活習慣は問診時の体格とは関連があると考えられるが、思春期の体格を予測するとはいえなかった。将来のメタボリックシンドロームを予測するような問診内容の検討が必要であろう。

保育所の血圧健診から得られた90および95パーセンタイル値は、米国の基準値と同程度の結果ではなかった。今後、日本人幼児の血圧に関するエビデンスを集積し、日本人の基準値を作成し、その妥当性を検討する必要がある。

新潟県西蒲原地区コホート調査から、14歳時のBMI、肥満度、腹囲は、6歳のBMI、肥満度、腹囲と関連し、14歳時の収縮期血圧は、6歳時の収縮期血圧と体格との関連がみられた。思春期の肥満、高血圧を予防するためには、6歳までの幼児期に肥満予防を行い、6歳時(就学時)に血圧測定も含めた生活習慣病健診を行い、肥満傾向児や高めの血圧の者に対して有効な介入を行うことが重要である。

幼児期の生活習慣は思春期の体格や血圧と明らかな関連はなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hashimoto N, Kawasaki T, Kikuchi T, Uchiyama M. Criteria of normal blood pressure and hypertension in Japanese preschool children. **J Hum Hypertens** 1997; 11:351-4.
- 2) 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** 2006;23:647-652.
- 3) 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** 2006; 38: 1577-1580.
- 4) 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** : 2006;353-356.
- 5) 内山 聖. 血圧異常. **小児内科** 2006;38: 612-613.
- 6) 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.** 2007;30: 627-634.
- 7) 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** 2007;61-64.
- 8) 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** 2007; 4: 28-30.
- 9) 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** 2007; 4:31-33.
- 10) 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** 2007; 34-36.
- 11) 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** 2007; 4:37-39.
- 12) 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** 2007; 48:517-521.
- 13) 菊池 透、内山 聖. 本態性高血圧. **小児科** 2007;48: 682-687.
- 14) 内山 聖、菊池 透. 出生体重と小児期高血圧. **産科医学** 2007; 37:601-604.
- 15) 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) □ 2007;35-39.
- 16) 菊池 透、内山 聖. 脂質異常症. **小児科** 2007; 48:727-732.
- 17) 内山聖. 高血圧と肥満. **よくわかる 子どもの肥満**、永井書店、大阪市 2008;127-131.
- 18) 内山 聖. 小児・思春期の高血圧管理. **新・心臓病診療プラクティス 11. 高血圧を識る・個別診療に活かす**、文光堂、東京 2008;390-394.
- 19) 菊池 透、内山 聖. 小児のメタボリックシンドロームにはどのような異常がみられるか 3) 血圧の異常とその評価. **小児のメタボリックシンドローム**、診断と治療社、東京 2008; 47-51.
- 20) 内山 聖. 小児期から始まる生活習慣病—高血圧を中心に. **生活習慣病ナーシング7 小児生活習慣病**、メヂカルフレンド社、東京 2008; 2-8.
- 21) 菊池 透、内山 聖. わが国における疫学的研究. **DOHaD その基礎と臨床 生活習慣病の根源を探る:胎生期から乳児期までの環境と成人期の健康問題**、金原出版株式会社、東京 2008;113-119.
- 22) 菊池 透、内山 聖. DOHaDの視点からみた高血圧発症機序. **DOHaD その基礎と臨床 生活習慣病の根源を探る:胎生期から乳児期までの環境と成人期の健康問題**、金原出版株式会社、東京 2008;113-119.
- 23) 菊池 透、長崎啓祐、樋浦 誠、田中幸恵、阿部裕樹、内山 聖. 小児期メタボリックシンドロームの血圧と脈拍の検討. **小児高血圧研究会誌 第5巻 第1号** 2008;53-57.
- 24) 菊池 透、長崎啓祐、樋浦 誠、中幸恵、阿部裕樹、内山 聖. 小児肥満における血圧と尿中アルブミンとの関連. **小児高血圧研究会誌 第5巻 第1号** 2008;58-60.
- 25) 内山 聖. 小児における高血圧の診断の見落とし. **血圧 第15巻 第1号** 2008;12-13.

## 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

## 幼児における生活習慣病関連指標としての血液凝固線溶系と アディポカインに関する研究—健常幼児を対象とした標準値の確立—

分担研究者 堀米仁志<sup>1)</sup>、片山靖富<sup>1)</sup>、高橋秀人<sup>2)</sup>、吉永正夫<sup>3)</sup>  
所 属 筑波大学大学院人間総合科学研究科・疾患制御医学専攻・小児内科学<sup>1)</sup>、筑波大学大学院人間総合科学研究科・生命システム医学専攻・疫学分野<sup>2)</sup>、国立病院機構鹿児島医療センター小児科<sup>3)</sup>

### 研究要旨

【目的】生活習慣病の起源は胎児期から小児期にあると考えられているが、幼児期におけるその診断基準はなく、血液学的指標の標準値すら確立されていないのが現状である。本研究では、健康な幼児における凝固線溶系・アディポカインを含む生活習慣病関連指標の標準値を確立し、BMI、腹部肥満との関連を検討することを目的とした。【対象と方法】横浜市と鹿児島市の幼稚園に通う健康な 4-6 歳児 167 名（男児 82：女児 85 名、腹囲  $50.7 \pm 4.0$  cm、BMI  $15.1 \pm 1.5$  kg/m<sup>2</sup>）を対象として、身体計測（身長、体重、腹囲、心拍数、血圧）と血液検査を行った。血液検査項目は生化学指標（TC、HDL-C、LDL-C、TG、空腹時血糖、インスリン、ALT、尿酸、高感度 CRP）、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、レジスチン）及び凝固線溶系指標（フィブリノーゲン、トロンボモジュリン、プロテイン C/S 抗原、凝固因子活性(FVII, FVIII, FX)、von Willebrand 因子(vWF)、PAI-1）とした。空腹時採血を徹底し、日内変動の影響を避けるため、すべて朝 9:00～10:30 に採血した。【結果】これらの多くの指標について標準値を設定することができた。BMI  $\geq 90$  percentile (n=16)と BMI  $< 90$  percentile (n=151) に分けて平均値の差を検討した結果、両群間で有意差が認められたのは、心拍数、血圧、インスリン値、尿酸、アディポカインではレプチン、グレリン、凝固系指標では第 VII 因子、第 X 因子、フリープロテイン S 抗原量であった。また、心血管系危険因子（BMI 高値、高血圧、高血糖、トリグリセリド高値、HDL コレステロール低値）をいくつか持つか、その個数によって対象を群別化して、群間でアディポカイン、凝固線溶系指標を比較検討した結果、因子数が多いほど有意に高値を示したのはフィブリノーゲン、レプチン、高感度 CRP であった。【結論】脂肪の蓄積を表す BMI が凝固促進・線溶低下を示す指標およびレプチンと相関したことは、これらが幼児期から生活習慣病の進展に関与していることを示唆している。また、これらの指標が幼児期生活習慣病の診断に敏感な指標となり得ることを裏付けている。

### A. 研究目的

日本経済のバブル期以降、幼児期から小学校低学年にかけての肥満児の頻度は著しく増加し、全学童の 10%以上に達している。成人期の生活習慣病の起源は胎児期から小児期にあるということを裏付ける研究成果が増える中、我が国でも小児期生活習慣病の診断基準の確立が求められている。メタボリックシンドロームは成人では内蔵肥

満（腹囲の増加）を前提として、それ以外に高血糖、脂質異常、高血圧の中から 2 つ以上を満たす場合に診断されるのが一般的であるが、他の血液生化学的指標も重要であり、脂肪細胞が分泌するアディポネクチンやレプチンなどのアディポカインのみならず、凝固線溶系指標、血管内皮機能の指標が注目されている。実際、凝固線溶系、内皮機能は動脈硬化病変の進展に密接な関係があ