

表 4 施設別データ回収状況

	小児		18歳以上		
	女性	男性	女性	男性	
施設1 (ALOKA e-T)	3	2	2	6	13
施設2 (フィリップ°5005)	0	0	11	6	17
施設3 (フィリップ°ie33,ps33)	2	1	5	0	8
施設4 (ALOKA e-T)	24	24	5	2	55
施設5 (Toshiba Aplio)	4	2	0	3	9
施設6 (フィリップ° HD11XE)	0	1	0	0	1
	33	30	23	17	103

表 5 施設間格差

18歳以上、男性	N	Mean±SD	P
施設1	6	12.3±6.5	0.935
施設2	6	12.5±3.5	
18歳以上、女性			
施設2	11	10.2±7.3	0.534 0.079
施設3	5	12.4±3.0	
施設4	5	9.3±1.6	
0.783			
女兒			
施設4	24	12.9±3.1	0.560
施設5	4	11.6±5.4	

表 6-a male

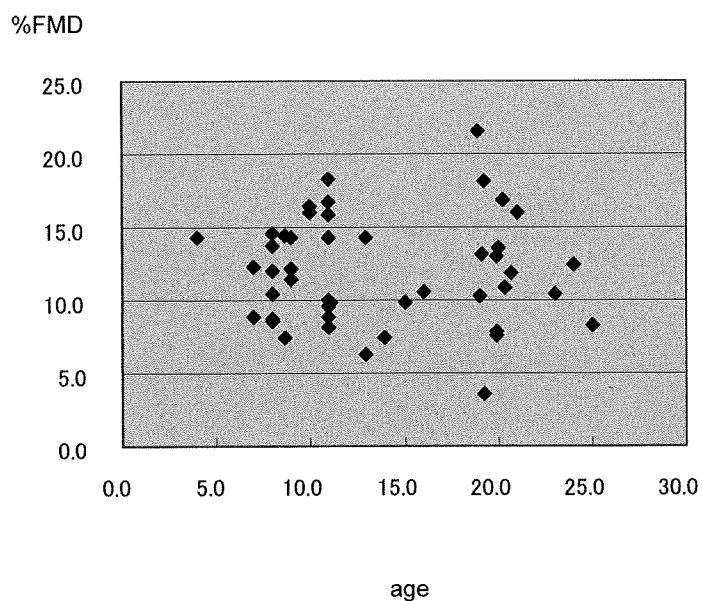


表 6-b female

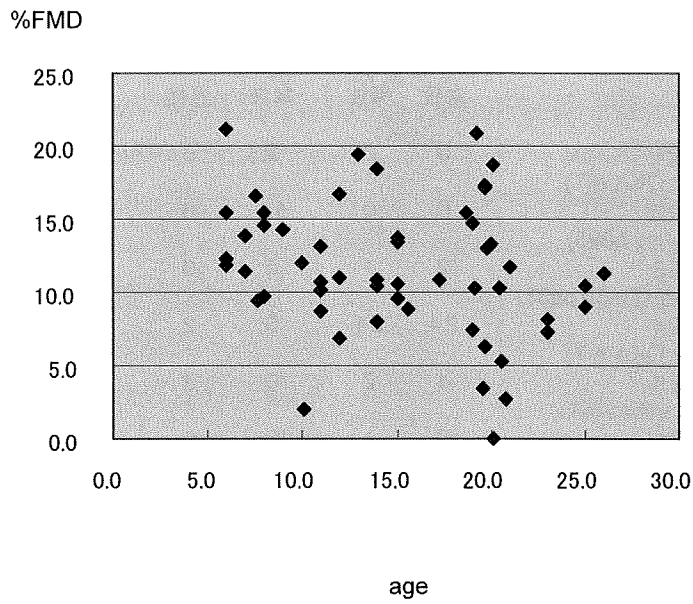


表 7 年齢別、性別の血管径と%FMD

Age	Sex	N	Base血管径	%FMD
-11	Male	25	2.83±0.39	12.3±3.1
	Female	19	2.61±0.34	12.3±3.9
12-15	Male	4	3.98±0.50	9.5±3.5
	Female	12	2.86±0.33	12.4±4.0
16-19	Male	8	4.20±0.50	12.3±5.7
	Female	13	3.90±1.60	12.3±5.0
20-	Male	9	4.30±0.84	12.0±3.1
	Female	12	3.76±1.02	9.0±4.9

小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する研究

能登信孝、岡田知雄

日本大学医学部小児科

研究要旨

小児FMD計測上の問題点に関する検討を行った。Baseline 血管径により正常値が異なること、血管最大拡張部位、及び最大血管拡張タイミングに個人差があること、超音波計測上 near wall の描出が困難な例では自動計測が困難なこと、体動と阻血解除後の血管ドリフトにより小児では固定具の利用が困難であり、recovery画面を利用した簡便法が有用であること、検者の習熟度に依存した計測であること、等に留意する必要がある。

A. 研究目的

小児期のメタボリックシンドロームに対する効果的な介入方法に関する研究の一端として、健常小児例のFMD正常値を算出する際に留意すべき計測誤差の原因と測定上の注意点の検討を行った。

B. 研究対象

当院の倫理委員会に了承され、インフォームドコンセントに同意した健常小児ボランティア 50例（年齢 17.4 ± 5.0 歳、BMI 21.2 ± 2.2 kg/m²）を対象に、上腕動脈baseline血管径の検者内、検者間誤差を測定し、200mmHg 5分間阻血による%FMD値、ニトログリセリン（0.3mg舌下）による%GTN値とbaseline血管径との関係、阻血解除後30、60、90、120秒後の%FMD測定による最大拡張タイミングの計測とoff-line自動計測によるマニュアル計測の検証、および計測時相（収縮末期または拡張末期）による%FMD誤差の検討を行った。

C. 研究結果

① Baseline血管径は $2.2\text{--}5.0\text{mm}$ (mean \pm SD: $3.3 \pm$

0.7mm) であった。同一検者内誤差と複数検者間誤差はそれぞれ $2.01 \pm 1.27\%$ 、 $4.55 \pm 2.86\%$ であった。

- ② Baseline血管径と%FMDとの関係は有意の負の相関関係 ($y = -5.66x + 32.9$ $r = -0.64$ $p = 0.0001$) が存在した。また同様にBaseline血管径とニトログリセリン (0.3mg舌下) による%GTNとの間にも有意な負の相関関係 ($y = -9.98x + 58.9$ $r = -0.67$ $p = 0.0003$) があった。
- ③ Baseline血管径の平均値である 3.3mm を境に2群 ($\geq 3.3\text{mm}$ 、 $< 3.3\text{mm}$) に分類した際、baseline血管径が小さい群では大きい群に比べ有意 ($p = 0.009$) に%FMDが増大していた。一方、FMDに伴う血管径変化 (0.44 ± 0.15 vs. $0.42 \pm 0.11\text{mm}$) は両群で差がなかった ($p = 0.629$)。
- ④ 上腕動脈長軸像を用いた数名の検討では、計測部位により最大血管拡張に差が生じていた。短軸断面のみの評価では正確に%FMDを表すことができない例が存在した。
- ⑤ 阻血解除後の最大血管拡張タイミングの評価では、殆どの例で阻血解除後60秒に最大

拡張をきたしたが、2例で阻血解除後30秒に、また2例で解除後90秒に最大血管拡張を示す非典型例が認められた。

- ⑥ 阻血解除後の血管ドリフトにより、評価血管断面が変化することが頻繁に認められた。この場合にはbaseline画面をrecovery画面で代用することで簡便評価することができた。阻血後画面の連続記録によるOff-line解析を利用した再評価%FMDとrecovery画面を利用した%FMDとはほぼ一致した結果であった。
- ⑦ 測定タイミングの検討で、各10例の拡張末期および収縮末期の最大法（最大値1点評価）と3点法（3点計測の平均値）の差（D%FMD、D%GTN）を求めた。両時相とも有意差は認められなかった（それぞれ、 $p=0.947$ 、 $p=0.126$ ）。

C. 考察

今回の検討で、血管径変化は同一にも拘らずbaseline血管径に差があるため%FMDに差が生じることが明らかとなった。従って%FMD正常値はある程度の幅が必要であることが判明した。また血管拡張部位に差があることから、短軸1断面の評価では過小評価する可能性があり、長軸断面の3点計測が最適であると予想された。さらに最大血管拡張タイミングに個人差があるため、少なくとも阻血解除後からrecoveryまでの連続記録を行わないと過小評価する可能性が示

唆された。阻血解除により血管ドリフトは容易に起こるため微調整の煩雑さから小児では固定具の使用頻度は限られる。このような場合にはrecovery画面のbaseline画面への代用により同一血管連続評価することが簡便法として有用と思われた。FMD自体が生体反応であるため、評価血管断面を変えずにいかに明瞭に描出し維持するかが検査上の問題となる。今後はon-line storage imageやoff-line解析ソフトを利用した検証が測定誤差を少なくするためには重要になると予想された。

D. 結論

%FMD測定には、幅を持たせた正常値の設定、長軸断面による3点評価、明瞭な血管描出、少なくとも阻血解除から回復期までの連続記録、簡便法の利用、on-line storage画面や、off-line解析を利用した検証が必要である。

E. 研究発表

①論文発表

Noto N, Okada T, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Harada K, Mugishima H. Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 262-268.

②学会発表

なし。

Table 1 N群 (n=76) における各種指標との相関関係

	Age	BMI	AC	BF
IMT	0.065	0.025	-0.005	-0.036
SysBP	0.630*	0.580*	0.598*	0.355*
Beta	0.430*	0.478*	0.472*	0.330*
CAC	-0.521*	-0.547*	-0.567*	-0.381*
YEM	0.542*	0.595*	0.612*	0.417*

Abbreviations: BMI, body mass index , BF. Body fat, AC, abdominal circumference, IMT, intima-media thickness, Sys BP, systolic blood pressure, CAC, carotid artery compliance , YEM, Young's elastic modulus, * p<0.05, significance.

Table 2 N群とR群との比較

	N (n=76)		R (n=42)	
IMT (mm)	0.444	(0.041)	*0.477	(0.068)
Sys BP (mmHg)	101	(12)	*112	(15)
Dys BP (mmHg)	63	(7)	66	(11)
Beta index	1.88	(0.27)	*2.01	(0.26)
CAC (%10mmHg)	0.72	(0.33)	*0.54	(0.17)
YEM (mmHg/mm)	365.3	(138.7)	*431.1	(138.6)

Abbreviations: IMT, intima-media thickness, Sys BP, systolic blood pressure, Dys BP, Dyastolic blood pressure, CAC, carotid artery compliance , YEM, Young's elastic modulus, * significance. P<0.05

IMT肥厚を認めた5症例

No.Age (sex)	IMT	Diagnosis	BP sys/dys (mmHg)
1. 23y4m (m)	0.74	ALL chemo後	110/70
2. 13y4m (m)	0.61	MCLS AN(+)	131/79
3. 18y3m (m)	0.60	CoA post ICR	130/70
4. 27y2m (m)	0.59	TGA3 post ICR	139/94
5. 25y5m (m)	0.54	SV post Fontan	123/71

Discussion 1

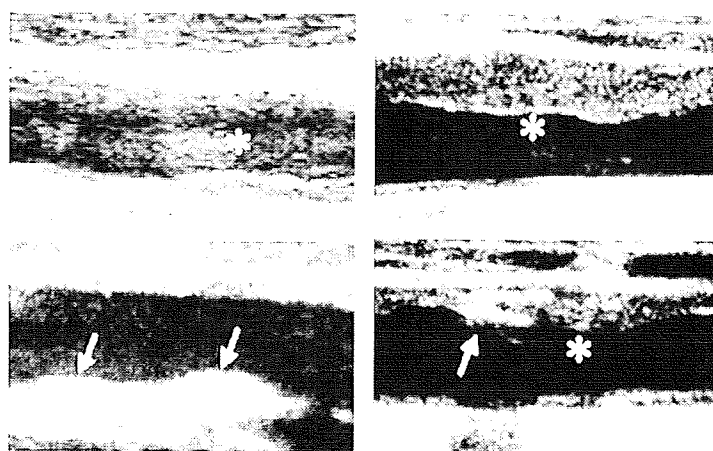


Table 3 Significant Independent Predictors of Multiple Complex Coronary Lesions Identified by Logistic Regression Analysis

	Chi-squared statistic*	p value	Adjusted OR (95% CI)
<i>Clinical variables</i>			
Metabolic syndrome	3.93	<0.05	1.86 (1.01–3.44)
Hypertension	1.60	0.21	1.54 (0.79–3.06)
Diabetes mellitus	1.07	0.30	1.36 (0.76–2.46)
<i>Carotid ultrasonographic variables</i>			
Carotid artery remodeling	15.58	<0.0001	5.96 (2.52–15.10)

*Derived from the logistic regression model for multiple, complex coronary lesions.
OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Kato, M. et, al.(Circ J 2007;71: 1229 – 1233)

Discussion 2

我々は、超音波検査を用い小児期おける動脈硬化病変の検出について検討し、**IMT**の評価が年齢の影響をうけにくく、簡便に計測できる指標であり小児期においても有用な指標であることを報告してきた。(第111回日本小児科学会総会、第45回日本小児循環器学会)。成人領域においては**1.0mm**以上の**IMT**肥厚が形態的動脈硬化性病変といわれるが、小児科～思春期領域にかけてリスク群においては、これらの変化が既に始まっており、適切な管理により動脈硬化性病変への進展を予防できる可能性がある。今後は形態的評価だけでなく**FMD**など機能的評価を加え早期動脈硬化性病変の検出を行う予定である。

Conclusion

動脈硬化リスク群において超音波検査にて動脈硬化所見を認めた。

IMTは年齢の影響をうけにくく、簡便に計測できる指標であり小児期においても動脈硬化のリスクを認める症例においては定期的な計測が必要である。

今後は早期治療介入について検討することが重要である。

小児に応用可能な種々の早期動脈硬化指標の検討 - Cardio ankle vasculer index: CAVIの有用性 -

原 光彦

東京都立広尾病院小児科部長

松吉志麻、浅野達雄、斉藤恵美子

都立広尾病院小児科

岡田知雄、阿部百合子、黒森由紀、麦島秀雄

日本大学医学部小児科

研究要旨

川崎病遠隔期の患者を対象として、様々な早期動脈硬化指標の比較検討を行った。今回検討したのは、頸動脈エコー法で得られた内中膜複合体厚 (Intima-media thickness: IMT) や Stiffness β 、Cardio ankle vasculer index: CAVI、上腕足首間脈波伝導速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: ba-PWV) の4種類の指標である。IMT と他の早期動脈硬化指標との間には相関関係がなかったが、Stiffness β 、CAVI、ba-PWVの間には、いずれも有意な正相関が認められ、特に女兒においてはCAVIと頸動脈 Stiffness β との相関は極めて良好であった。しかし、各々の測定値の絶対値は異なり、Stiffness $\beta < \text{CAVI} < \text{ba-PWV}$ の関係があるため、異なる評価法で得た結果を比較する場合には、補正の必要がある。川崎病に伴う冠動脈後遺症の有無で早期動脈硬化指標を比較すると、IMTには有意差はないが、後遺症を有する群は後遺症のない群より、Stiffness β 、CAVI、ba-PWVは有意に高値であった。また、Stiffness β 及びCAVIは血圧の絶対値の影響を受けないが、ba-PWVは血圧の影響を受けていた。

CAVIは、測定に特別な技術を必要とせず、短時間に頸動脈 Stiffness β と同程度の早期動脈硬化の評価が可能で、測定機器も比較的安価なため、小児から成人までの早期動脈評価指標として有益である可能性が高い。

A. 研究目的

近年、非侵襲的な早期動脈硬化評価法が開発され、肥満やメタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome: 以下 MetS と略) や2型糖尿病、川崎病既往児など Subclinical な動脈硬化の評価のために臨床応用されている。血流依存性血管拡張反応試験 (Flow mediated dilatation: FMD) は、血管内皮機能を反映し、極早期の動脈硬化性機能障害を評価できる点で有益である¹⁾。しかし、測定手技に高度の熟練を要し、検査に時間がかかり、技検者の協力が必須であるなど、小

児に適用しにくい問題点がある。一方、頸動脈エコー検査で得られる Stiffness β は、肥満に伴う内臓脂肪蓄積や川崎病による血管障害で上昇し、FMDと比べて手技も簡便であるため小児にも臨床応用されている^{2,3)}。また、脈波伝導速度 (Pulse wave velocity: PWV) も古くから動脈硬化指標として用いられており、最近では小児にも応用されている⁴⁾。

最近、PWVを応用した新しい早期動脈硬化指標としてCAVIが開発された⁵⁾。CAVIはPWV原法から Bramwell-Hillの式を応用して、Stiffness β

にスケール変換したものである。CAVI診断装置は、比較的安価で、極めて簡便かつ非侵襲的に、短時間で早期動脈硬化の評価が可能で、成人では冠動脈病変の重症度を良好に反映することから循環器領域で注目されている⁶⁾。

今回、早期動脈硬化指標を日常の小児科臨床に応用する目的で、IMT、Stiffness β 、CAVI、ba-PWVの比較検討を行った。

B. 研究対象

都立広尾病院の小児循環器外来を受診した川崎病遠隔期の患者24名を対象とした(男性14名、女性10名)。内4名に冠動脈後遺症があり、冠動脈瘤退縮例が2名、冠動脈瘤残存例が1名、冠動脈狭窄例が1名であった。

身体計測(身長、体重、腹囲)を行い、頸動脈エコー検査に引き続いて、CAVIを測定した。頸動脈及び腹壁エコー検査は、Aloka社製のSDD-6500SVを用い、13-MHzのプロローブを使用した。

頸動脈のIMTやStiffness β は、披検者を仰臥位にして、右総頸動脈で評価した。頸動脈Stiffness β は、血管径の測定部位によって絶対値が異なるため、near wallの内膜からfar wallの内膜間のマニュアル計測による血管径から求めたStiffness β をint Stiffness β 、near wallの外膜からfar wallの外膜間のマニュアル計測による血管径から求めたStiffness β をext Stiffness β 、Aloka社製の自動解析ソフト(e-track)を用いて得られたStiffness β をe-track Stiffness β とした。血圧は、CAVI測定時に仰臥位で右上腕から測定した血圧を用いた。

CAVI測定はフクダ電子社製のVS-1000を使用し、統計解析には、左右のCAVIの平均値を用いた。ba-PWVはVS-1000で測定した左上腕動脈と左右の後脛骨動脈のPWVの差を ΔT とし、大動脈弁口から足首までの長さをLa、大動脈弁口から上腕までの長さをLbとして、 $La (cm) = 0.8129$

$\times 身長 (cm) + 12.328$ 、 $Lb (cm) = 0.2195 \times 身長 (cm) - 2.0734$ 、 $baPWV = (La - Lb) / \Delta T$ で算出した。

統計学的検討は、相関関係の検討には、Pearsonの相関係数を、二群間比較にはUnpaired t-testを用い、危険率が5%未満の場合に有意とした。

(倫理面への配慮)

対象児とその保護者には検査の目的や意義に関して十分な説明を行い、同意が得られた者のみを対象とした。

C. 研究結果

対象の身体的特徴と種々の早期動脈硬化指標を表1に示す。対象児は4歳から33歳(平均 11.0 ± 6.9 歳)で、平均肥満度は $+2.6 \pm 7.9\%$ (-7.3% から $+20.1\%$)で1名以外は全て正常体格者であった。年齢、体格、血圧、全ての早期動脈硬化指標に性差はなかった。

表2にCAVIと様々な方法で得られたStiffness β の相関係数を示す。

対象全体では、CAVIといずれの方法で得られたStiffness β との間にも、有意な正相関が認められ、最も相関が良いのは、int Stiffness β との間の相関で、女児では $r=0.935$ 、 $p<0.0001$ と極めて強い正相関が認められた。図1に男女別のCAVIとint Stiffness β との回帰直線を示す。

血圧と早期動脈硬化指標との関係は、血圧とIMT、Stiffness β 、CAVIの間には相関関係はなかったが、血圧とba-PWVの間には、 $r=0.411$ 、 $p<0.05$ の正相関が認められた。

図2に冠動脈後遺症の有無による、動脈壁弾性指標の2群比較を示す。IMTには2群間に有意差はなかったが、冠動脈後遺症を有する群は、有しない群より、Stiffness β 、CAVI、ba-PWVがいずれも有意に高値であった。

D. 考察

死亡した若年者の冠動脈の病理学的検討では、小児期から動脈硬化は始まっており、動脈硬化危険因子 (RF) 集積数が多いほど、動脈硬化病変の面積が広い⁷⁾。

全身の中小動脈炎として特徴づけられる川崎病は、わが国だけでも年間約10000例の報告があり、2008年末の時点で成人に至った川崎病既往者は10万人を超過している⁸⁾。川崎病の既往が、若年性動脈硬化の原因になるか否かは議論がある所ではあるが、急性期に冠動脈合併症を生じた者や冠動脈後遺症を有する者は、若年性動脈硬化に進展しやすい⁹⁾。一方、急性期に冠動脈合併症がない例は、必ずしも若年性動脈硬化が進展しないという報告がある¹⁰⁾。しかし、現在の子ども達を取り囲む環境は、生活習慣病に罹患しやすい要素に溢れており、一般学童におけるMetSの頻度は1-2%に至っている。この様な背景から、小児に対する早期動脈硬化の評価の重要性は増加している¹¹⁾。

今回の検討によって、小児でも頸動脈Stiffness β とCAVI値との間には正相関があり、特に女児では極めて強い相関関係があることが明らかになった。そして、int Stiffness β とCAVIとの相関が、他の方法で得られたStiffness β とCAVIとの相関より良好であった。その理由として、理論上はe-track Stiffness β の方がマニュアル計測より測定精度が高いはずであるが、実際には呼吸運動やその他の体動に伴い動脈の位置が変動するために、tracking最中に、tracking gateが外膜側から内膜側に移動してしまう場合が多く、このことが誤差の原因になっているものと思われる。また、頸動脈エコーで得られたStiffness β の絶対値は、CAVI値より低値であり、異なる測定法で得た測定結果を比較する際は補正が必要である。

Stiffness β とCAVI値の相関関係の性差の原因として、交感神経トーンスの性差の影響が推定

される。CAVI値は、大動脈から脛骨動脈に至る動脈壁のStiffnessを反映するが、脛骨動脈は筋性動脈であるため交感神経系の影響を受けやすい。男性は女性よりも交感神経系トーンスが強く変動しやすいため、Stiffness β とCAVI値との間の相関係数が、女児のそれより低くなったものと思われる。

今回、冠動脈後遺症の有無によって種々の早期動脈硬化指標を比較したところ、IMTには2群間に差はなかったが、Stiffness β 、CAVI、ba-PWVはいずれも後遺症を有する群で有意に高値であった。IMTは、成人の早期動脈硬化指標として好んで用いられるが、高LDLC血症などの脂質異常をより強く反映するため、川崎病既往者やMetSなどStiffness亢進が主体となる病態下では、有用性が低いと思われる。早期動脈硬化評価の際には、病態に応じた検査法の選択が必要である。

今回の検討でも、Stiffness β やCAVIは血圧から独立していたが、ba-PWVは血圧の絶対値の影響を受けていた。ba-PWVは、この点で早期動脈硬化指標としての客観性にやや問題がある。

川崎病罹患者の%FMDは正常対象児より低値であり、特に冠動脈合併症を有する場合に著明に低くなる事が報告されている¹²⁾。我々は、肥満小児を含む8例の男児に対してStiffness β と%FMDを連続測定した。その際のStiffness β と%FMDとの相関をみると、 $r=-0.696$, $p<0.05$ の有意の負の相関が認められ、Stiffnessの亢進と血管内皮機能障害との関連性を示唆する結果が得られた。(未発表データ)

川崎病既往者に対する早期動脈硬化評価の指標として、簡便性、経済性、妥当性の点で、CAVIは最も有用である可能性が高い。

E. 結論

代表的な早期動脈硬化指標である頸動脈エコーで得られたIMTやStiffness β 、CAVI、ba-

PWVを比較した。IMT以外の3種類の早期動脈硬化指標の間には、それぞれ有意な正相関を認め、絶対値はStiffness β < CAVI < baPWVであった。したがって、異なる検査法で得られた結果の比較には補正が必要である。CAVIは頸動脈Stiffness β との相関も良好で、測定に特別な技術を必要とせず、測定機器も安価で、血圧の絶対値に依存しないため、小児を対象とした早期動脈硬化指標として有益と思われた。

文献

- 1) Clermager DS, Sorensen KE, Gooch VN, et al.: Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340: 1111-1115 1992.
- 2) Noto N, Okada T, Harada K, et al.: Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki Disease and coronary artery lesions. *Prsiatrics* 107: 1095-1099, 2001.
- 3) 原 光彦、斎藤恵美子、岡田知雄：肥満小児における早期動脈硬化の評価について。肥満研究 12: 25-30, 2006.
- 4) Niboshi A, Hamada K, Sakata K, et al.: Characteristics of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese children. *Eur J Pediatr* 165: 625-629 2006.
- 5) Shirai K, Utino J, Otsuka K, et al.: A novel blood pressure independent arterial wall stiffness parameter; Cardio ankle vasculer index (CAVI). *J atheroscler Thoromb* 13; 101-107 2006.
- 6) Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, et al.: Cardio-ankle vasculer index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis; *Circ J.* 72; 598-604, 2008.
- 7) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al.: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults *N Eng J Med.* 338; 1650-1656, 1998.
- 8) 津田悦子：成人になった川崎病患者の問題。小児内科 41; 80-83 2009.
- 9) Kato H: Cardiovascular complications in Kawasaki disease; Coronary artery lumen and long-term consequences. *Prog Periatr Cardiol* 19: 137-145 2004.
- 10) Ikemoto Y, Ogino H, Teraguchi M, et al.: Evaluation of predictal atherosclerosis by flow-mediated dilatation of brachial artery and carotid artery analysis in patients with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 26: 782-786 2005.
- 11) 岡田知雄、井口洋美、阿部百合子：メタボリックシンドロームの発症要因 生活習慣・環境因子 小児科診療 53: 217-221, 2010.
- 12) Kadono T, Sugihara H, Hoshiai M, et al.: Endothelial function evaluated by flow-mediated dilatation in pediatric vascular disease. *Pediatric Cardiol* 26: 385-390 2005.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 原 光彦：小児のメタボリックシンドロームで認められる病態 脂質代謝異常。小児科診療 Vol. 73 (2), 257-262, 2010.
- 2) 原 光彦：子どものからだの仕組みとはたつき 現代の子どもの体は蝕まれているか？子どもと発育発達 Vol. 7 : 107-112. 2009.

2. 学会発表・講演会

- 1) 原 光彦、斎藤恵美子、伊藤祐佳、黒森由紀、岩田富士彦、岡田知雄、麦島秀雄、笠岡宣代：小児肥満とタウリン動態に関する研究。第30回日本肥満学会，浜松，2009，10

月

- 2) Mitsuhiro Hara, Emiko Saitou, Tomoo Okada, Yuki Kuromori, Fujihiko Iwata, Hideo Mugishima : High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of an accumulation of cardiovascular risk factors in Japanese school children. 第41回日本動脈硬化学会, 下関, 2009, 7月
 - 3) 原 光彦, 浅野達雄, 伊藤祐佳, 斎藤恵美子, 平野幹人, 山本康仁, 黒森由紀, 岩田富士彦, 岡田知雄, 麦島秀雄: 小児期メタボリックシンドローム予防健診における血中ALT測定の意義. 第112回日本小児科学会総会, 奈良, 2009, 4月
 - 4) Mitsuhiro Hara: Pediatric Metabolic Syndrome and NASH (Symposium 12 Childhood Obesity). 11th APPSPGHAN, Seoul, 2009. 9
 - 5) 新しい動脈壁弾性指標 CAVI (Cardio-ankle vasculer index) の小児への臨床応用について. 第23回小児脂質研究会, 福岡, 2009, 12月
 - 6) 原 光彦: こどものメタボを防ぐための運動と栄養 (シンポジウム スポーツと栄養 2 小・中学校現場で生かすスポーツ栄養). スポーツサイエンステクノロジー2009, 東京, 2009, 10月
 - 7) 原 光彦: 高度肥満化した小児の肥満治療とその問題点 (ワークショップ 小児肥満症の問題点と解決策). 第2回肥満症治療学会, 東京, 2009, 7月
 - 8) 原 光彦: 小児期メタボリックシンドローム (MTE Category 9. 外来でみる代謝内分泌疾患). 第19回日本外来小児科学会年次集会, 大宮, 2009, 8月
 - 9) 原 光彦, 斎藤恵美子, 伊藤祐佳, 黒森由紀, 岩田富士彦, 岡田知雄, 麦島秀雄, 笠岡宣代: 小児肥満症に対する効果的な介入法 (シンポジウム 4 小児肥満症の原因と介入法についての最新知見). 第30回日本肥満学会, 浜松, 2009, 10月
 - 10) 原 光彦: 小児期からの動脈硬化の評価とその予防 (シンポジウム Lifelong disease としての動脈硬化). 第51回日本老年学会学術集会, 横浜, 2009, 6月
 - 11) 原 光彦: 小児期からのメタボリックシンドローム対策, 女性医療ネットワーク 公開セミナー, 東京, 2009, 3月
 - 12) 原 光彦: 小児生活習慣病の予防 (メタボにならず, より良く生きてゆくためには). 平成21年度 多摩市教育委員会講演, 東京, 2009, 12月
 - 13) 原 光彦: 子どものメタボが危ない! -メタボ対策における脂肪酸選択の重要性- 大森医師会生活習慣病フォーラム, 東京, 2009, 11月
 - 14) 原 光彦: 小児期メタボリックシンドロームと食育 -胎児期から思春期まで- 第6回すこやか子ども食育健康フォーラム, 郡山, 2009, 11月
 - 15) 原 光彦: 小児肥満とメタボリックシンドローム -妊娠中から考える母と子の健康- 第387回母子保健指導員研修会, 東京, 2009, 6月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

表1 対象の身体的特徴と種々の早期動脈硬化指標

	男性	女性	全体	性差
年齢 (歳)	11.4 ± 8.3	10.5 ± 4.7	11.0 ± 6.9 (4, 33)	n.s.
身長 (cm)	136.6 ± 22.3	136.4 ± 14.0	136.6 ± 19.0 (107.7, 176.6)	n.s.
体重 (kg)	36.6 ± 18.6	32.9 ± 11.0	35.0 ± 15.7 (16.9, 76.0)	n.s.
腹囲 (cm)	64.5 ± 11.0	60.2 ± 7.2	62.7 ± 9.6 (51.2, 87.0)	n.s.
肥満度 (%)	4.4 ± 7.9	0.1 ± 7.5	2.6 ± 7.9 (-7.3, +20.1)	n.s.
収縮期血圧 (mmHg)	106.0 ± 9.7	104.1 ± 13.2	105.2 ± 11.0 (88, 138)	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)	60.4 ± 8.0	60.3 ± 8.8	60.3 ± 8.1 (50, 81)	n.s.
内中膜複合体厚:IMT (mm)	0.43 ± 0.09	0.40 ± 0.07	0.42 ± 0.08 (0.3, 0.6)	n.s.
int Stiffness β	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.3 (1.5, 2.8)	n.s.
ext Stiffness β	2.3 ± 0.3	2.4 ± 0.2	2.3 ± 0.3 (1.7, 2.8)	n.s.
e-track Stiffness β	5.4 ± 2.1	4.5 ± 1.4	5.0 ± 1.9 (2.1, 10.9)	n.s.
Mean CAVI	4.9 ± 0.7	5.0 ± 0.8	5.0 ± 0.7 (4.0, 6.3)	n.s.
Mean ba-PWV (m/秒)	8.9 ± 1.0	9.1 ± 0.9	9.0 ± 0.9 (7.7, 10.8)	n.s.

(最小値, 最大値)

平均値 ± 標準偏差

表2 CAVI 値と様々な方法で得られた Stiffness β との単相関

	男性	女性	全体
int Stiffness β	0.540 *	0.935 ***	0.695 ***
ext Stiffness β	0.189	0.746 *	0.423 *
e-track Stiffness β	0.467	0.742 *	0.508 *

***: p < 0.001, **: p < 0.01, *: p < 0.05

数字は相関係数

男 児

女 児

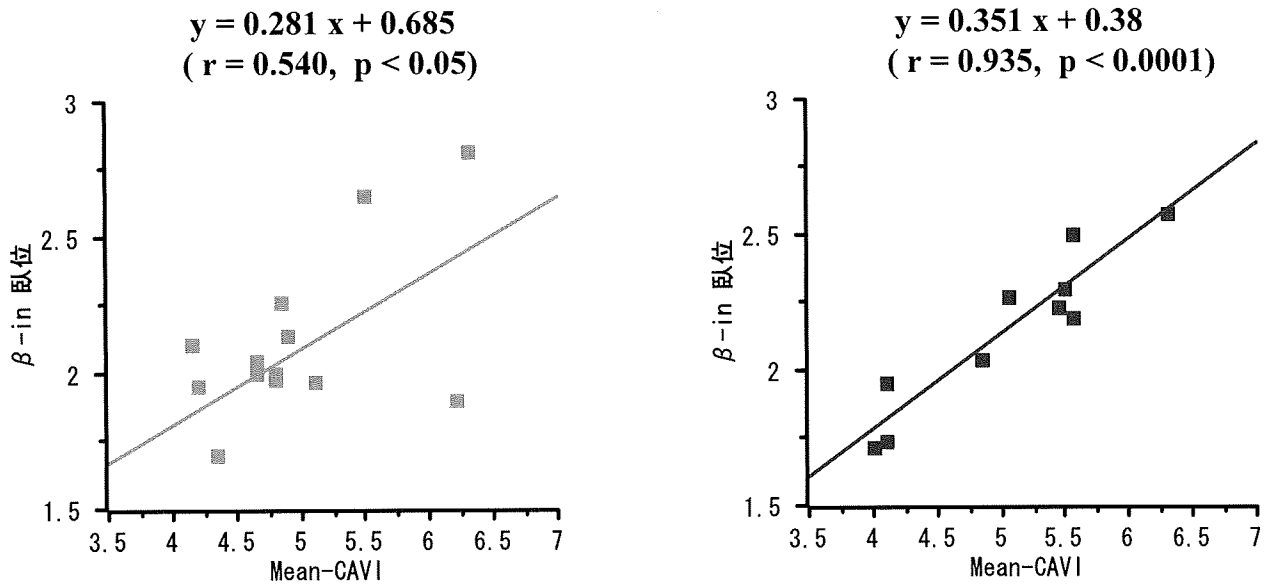


図1 CAVI値とint Stiffness β との単相関関係の性差

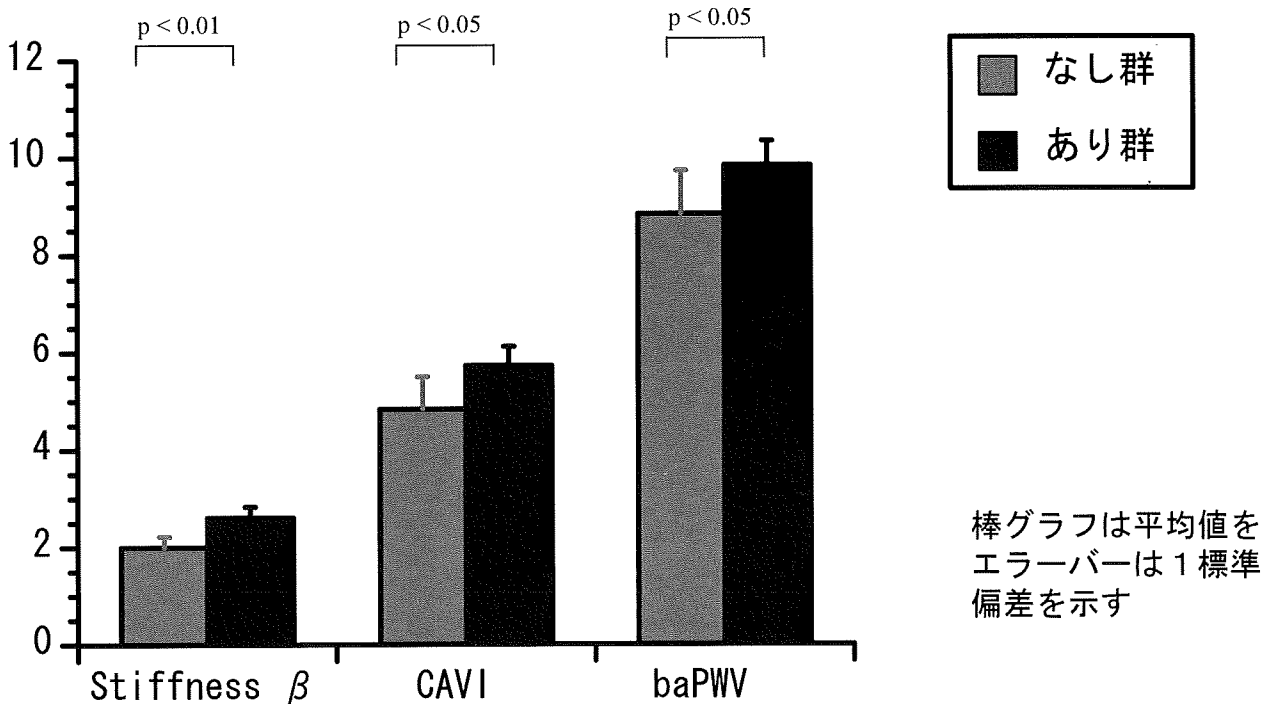


図2 冠動脈後遺症の有無による動脈壁弾性指標の比較

小児期発症1型糖尿病患者におけるFMDに関する研究

小林浩司、長嶺健次郎

山梨大学小児科

研究要旨

小児1型糖尿病患者でも、青年期には各種慢性合併症の出現が認められ、早期の予防は極めて重要である。今回、動脈硬化の非侵襲的指標として用いられているFMD、IMTを小児期発症1型糖尿病患者で測定し検討することを目的とした。

A. 研究目的

2型糖尿病や肥満患者と同様に、1型糖尿病患者においても動脈硬化性疾患の発症、進展の予防は重要である。成人領域においては、PWV（脈波伝播速度）、ABI（足首最高血圧／上腕最高血圧比）、FMD（血流依存性血管拡張反応）、IMT（頸動脈内膜中膜複合体肥厚度）の測定は、動脈硬化の非侵襲的指標として広く用いられている。小児1型糖尿病患者でも青年期には各種合併症の出現が認められ、早期の予防が重要であることは自明である。今回、小児期発症1型糖尿病患者でのPWV、ABI、FMD、IMTを測定し、臨床所見および生化学的所見との関連について広く検討した。

B. 研究対象

検査項目は、身長、体重、BMI、肥満度、血圧の対象者の計測データに加え、動脈硬化の生化学的指標として、前述の4項目を測定した。PWV、ABIはform血圧脈波検査装置を使用し計測した。FMDは安静時、上腕動脈内径を測定し、前腕を200mmHgで5分間駆血し、駆血解除後最大血管径を測定し、その変化率を求めた。

また関連する生化学的指標としてTotal Cholesterol (TC)、HDL-C、LDL-C、動脈硬化指数(AI)、TG、FFA、HbA1c等の糖脂質代謝、高感度CRP、

Leptin、またインスリン抵抗性の指標、動脈硬化の進展を抑制すると報告されているTotal Adiponectinと、その中でもより良い指標となるHMW Adiponectinを測定した。

検討1は、小児期発症1型糖尿病患者58名で4つの動脈硬化評価指標を測定し、脂質などの生化学的指標との関係を検討した。内訳は男児24名、女児34名で、平均年齢15.5歳、平均罹病期間7.7年である。

検討2は、1型糖尿病患者を16歳未満34名のA群（平均年齢12.7±2.3歳）、16歳以上24名のB群（平均年齢19.5±4.1歳）に分け、またB群と年齢、体格をマッチさせた対照群26名（平均年齢19.7±0.6歳）との比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

対照者および患者にはインフォードコンセントを行い、紙面で了解を得た。また、倫理においては、個人が特定されることが無いように匿名化を行った。

C. 研究結果

結果1。

1型糖尿病患者の男女間では罹病期間、発症年齢、BMI、肥満度、インスリン体重比に有意差はなかった。PWV（1097±167 v.s 1042±168cm/

sec)、ABI(1.04±0.09 v.s 1.06±0.10)、FMD(8.6±3.8 v.s 10.1±5.6%)、IMT(0.50±0.08 v.s 0.47±0.07mm)でも有意差はなかった。

糖脂質代謝、高感度CRPでも有意差は認めなかった。Leptinは従来の報告通り女兒で有意に高値であった(5.42±2.79 v.s 10.86±5.95ng/ml, p=0.0001)。AdiponectinはTotal、HMWともに有意差はないが女兒で高値であった(12.29±3.64 v.s 13.65±4.90µg/ml, 7.51±2.79 v.s 8.27±4.28µg/ml)。

生理学的指標では、1型糖尿病患者全体でのPWVは1065cm/secであり、年齢、罹病期間、収縮期血圧、拡張期血圧と正相関を認め、従来の報告と同様であった。IMTは0.48mmであり、年齢、罹病期間とは相関は認めず、今回の検討ではインスリン体重比と正相関を認めた。ABI、FMDは他の指標と有意な相関を示さなかった。血液検査所見との関連では、PWV、ABI、FMD、IMTは糖脂質代謝指標と相関は認めなかった。また、高感度CRP、Leptin、Adiponectinとも相関は認めなかった。

結果2。

A群B群間では発症年齢に差はないものの、罹病期間がB群で長くなっていた(4.7±3.0 v.s 12.0±5.2年, p<0.0001)。また、4項目のうちPWVのみ有意差が認められ、A群よりB群で悪化がみられた(1028±159 v.s 1117±171cm/sec, p=0.0464)。他の3項目はB群で悪化傾向がみられた(ABI;1.06±0.09 v.s 1.04±0.10, FMD;10.1±5.3 v.s 8.5±4.2%, IMT;0.48±0.08 v.s 0.50±0.07mm)。その他の指標では有意差は認められなかった。

B群と対照群を比較すると、PWV(1117±171 v.s 1078±102cm/sec)、ABI(1.04±0.10 v.s 1.05±0.09)に有意差は認めなかったが、FMDは対照群より有意に低値(8.5±4.2 v.s 12.0±5.5%, p=0.0179)であり、IMTは対照群より有意に高値(0.50±0.07 v.s 0.45±0.50mm, p=0.0277)であった。また、動脈硬化指標に有用であるHMW/Total Adiponectin比がB群で低下していた(0.59±0.13

v.s 0.75±0.19, p=0.0020)。

D. 考察

1型糖尿病では同年齢の対照群と比べ、PWVは有意差を認めなかったが、年齢依存性の進行をした。FMD、IMTは、1型糖尿病の幼少期と思春期青年期では有意差を認めていないが、思春期青年期と対照群では有意差が認められたことから、1型糖尿病の患者では幼少期から、すでにFMD、IMTは悪化傾向、動脈硬化が進展している事が示唆された。1型糖尿病では同年齢の対照群と比べ、HMW/Total Adiponectin比が低下していることから、動脈硬化が進展していることが示唆された。

E. 結論

思春期青年期の1型糖尿病の動脈硬化の早期発見にはFMD、IMTが有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nocturnal Blood Glucose and IGFBP-1 Changes in Type 1 Diabetes: Differences in the Dawn Phenomenon between Insulin Regimens. Yagasaki H, Kobayashi K, Saitou T, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Kobayashi K, Cho H, Ohyama K, Amemiya S, Nakazawa S. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Oct 15. [Epub ahead of print]

1型糖尿病患者の日本食摂取時における Carbohydrate Counting 法(500法)の適応の検討. 西村明子, 望月美恵m, 斎藤朋洋, 矢ヶ崎英晃, 三井弓子, 小林浩司, 岡本裕子, 雨宮伸, 大山建司. *小児保健研究*: Vol. 68 No.1 Page. 53-57, 2009

小児 2 型糖尿病に対するメトホルミン単独療法. 松浦信夫, 竹内正弘, 雨宮伸, 佐々木望, 杉原茂孝, 横田行史, 田中敏章, 中村秀文, 大木由加志, 浦上達彦, 宮本茂樹, 菊池信行, 小林浩司, 堀川玲子, 菊池透. 糖尿病: Vol. 51 No.5 Page .427-434, 2008

小児・思春期糖尿病 思春期 1 型糖尿病における心血管病変の進展. 望月美恵, 長嶺健次郎, 小林基章, 小林浩司. Diabetes Front: Vol. 17 No.5 Page. 619-623, 2006

2. 学会発表

ミニマルモデル法と Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) を用いた小児・思春期の肥満・2 型糖尿病患者でのインスリン抵抗性の評価. 矢ヶ崎英晃, 小林浩司, 西村明子, 斎藤朋洋, 長嶺健次郎, 三井弓子, 望月美恵, 小林基章, 大山建司, 雨宮伸. 第 51 回日本糖尿病学会 2008/5/22-24、東京

日本人思春期肥満 2 型糖尿病におけるブドウ糖刺激に対する不十分な初期インスリン分泌の代償. 小林浩司, 長嶺健次郎, 望月美恵, 小林基章, 大山建司, 菊池信行, 雨宮伸. 第 51 回日本糖尿病学会 2008/5/22-24、東京

小児 1 型糖尿病におけるインスリン拮抗ホルモンに関する検討. 西村明子, 小林基章, 斎藤朋洋, 矢ヶ崎英晃, 三井弓子, 望月美恵, 小林浩司, 太田正法, 杉田完爾, 大山建司, 長秀男, 雨宮伸. 第 51 回日本糖尿病学会 2008/5/22-24、東京

小児期発症 1 型糖尿病患者における生理学的動脈硬化指標の有用性. 長嶺健次郎, 望月美恵, 斎藤朋洋, 矢ヶ崎英晃, 三井弓子, 小林基章, 小林浩司, 大山建司, 雨宮伸. 第 50 回日本糖尿病

学会 2007/5/24-26、仙台

小児・思春期発症 1 型糖尿病患者における Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) と血糖コントロールとの関係. 斎藤朋洋, 矢ヶ崎英晃, 小林基章, 長嶺健次郎, 三井弓子, 望月美恵, 小林浩司, 大山建司, 西村明子, 雨宮伸. 第 81 回日本内分泌学会 2008/5/16-18、青森

小児 1 型糖尿病におけるインスリン拮抗ホルモンに関する検討. 小林基章, 斎藤朋洋, 矢ヶ崎英晃, 三井弓子, 望月美恵, 小林浩司, 太田正法, 杉田完爾, 西村明子, 大山建司, 雨宮伸. 第 81 回日本内分泌学会 2008/5/16-18、青森

小児 1 型糖尿病患者におけるインスリン拮抗ホルモンに関する検討. 斎藤朋洋, 小林基章, 西村明子, 矢ヶ崎英晃, 長嶺健次郎, 三井弓子, 佐野友昭, 小林浩司, 太田正法, 大山建司. 第 43 回日本小児内分泌学会、2009/10/1-10/3、宇都宮

小児における経口ブドウ糖負荷試験からの Matsuda Index による評価の妥当性. 小林浩司, 雨宮伸, 小林啓二, 星野正也, 斎藤朋洋, 赤塚淳弥, 小林基章, 大竹明, 松浦信夫, 佐々木望. 第 43 回日本小児内分泌学会、2009/10/1-10/3、宇都宮

超速効型インスリンによる持続皮下インスリン注入療法(CSII)施行患者の長期経過. 長嶺健次郎, 望月美恵, 矢ヶ崎英晃, 三井弓子, 佐野友昭, 小林浩司, 小林基章, 雨宮伸, 杉田完爾, 大山建司. 第 42 回日本小児内分泌学会、2008/10/2-10/4、米子

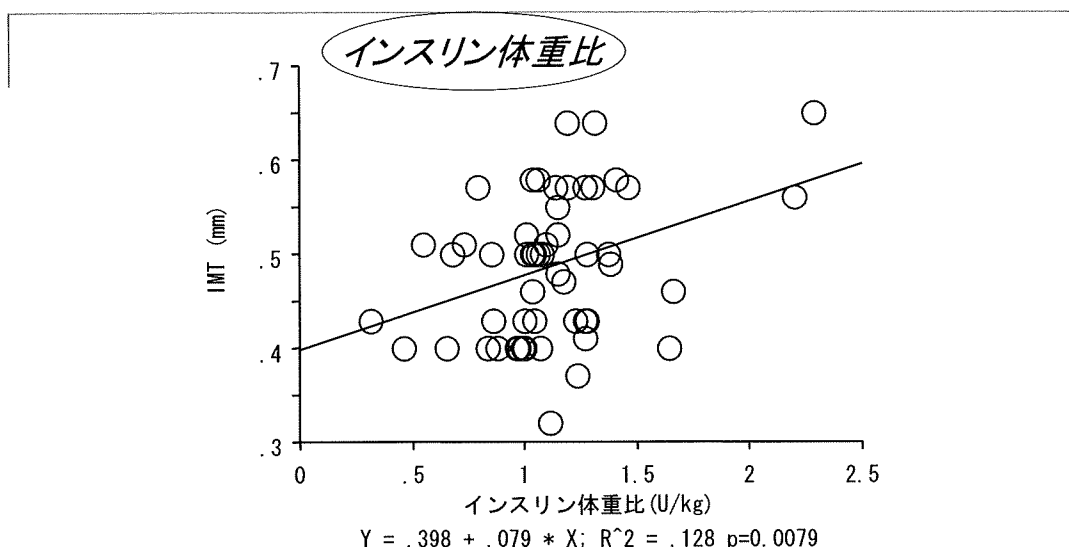
当科における持効型インスリンアナログ・デテムルの使用経験について

斎藤朋洋, 小林浩司, 小林基章, 望月美恵, 三

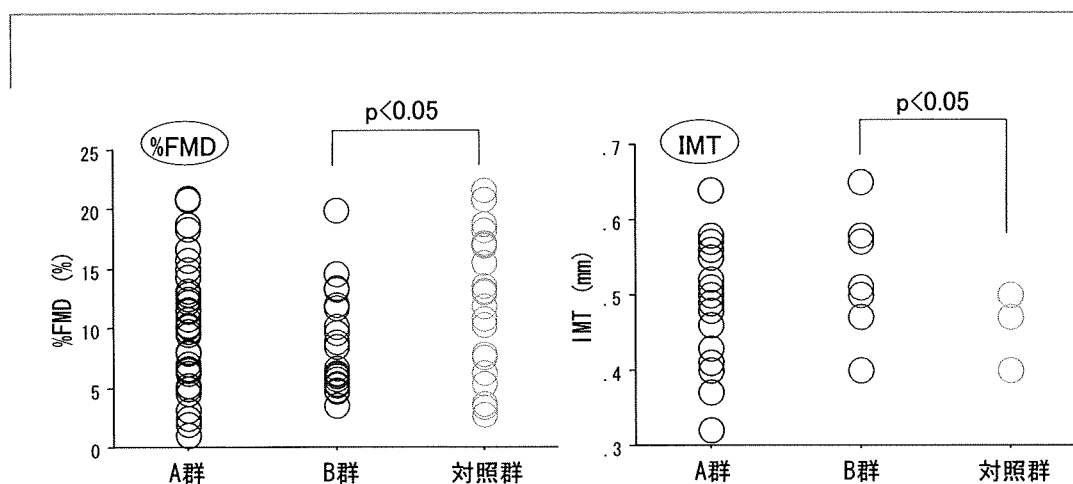
井弓子, 矢ヶ崎英晃, 杉田完爾, 大山建司. 第
114回日本小児科学会甲信地方会 2008/11/9、長
野

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
なし



結果1: 1型糖尿病ではIMTとインスリン体重比で正相関を示した。%FMDとは相関がなかった。



結果2。 1型糖尿病では同年齢の対照群と比べ、%FMDは低値を、IMTは高値を認めた。

小児期における動脈硬化性病変のリスク Cardiovascular risk in childhood

岩島 覚、大関武彦、石川貴充、中川祐一、
中西俊樹、藤沢泰子、斎 秀二、李 仁善、
佐野伸一郎、佐竹栄一郎、永田絵子
浜松医科大学小児

研究要旨

小児期における動脈硬化性病変のリスク Cardiovascular risk in childhood

A. 研究目的

本研究の目的は超音波検査を用い簡便で成長発達の影響をうけにくい動脈硬化性病変検出の指標を検討するとともに小児科領域における早期動脈硬化病変リスク群を検出する。

B. 研究対象

対象は平成19年7月から平成21年1月までに浜松医科大学附属病院小児科に入院または外来受診した118例。平均年齢は 11.6 ± 5.3 歳、男女比、72:46、平均身長 142.3 ± 16.7 cm、平均体重 38.2 ± 14.9 kg、BMI 18.2 ± 3.8 kg/m²、体脂肪率(BF) 19.1 ± 7.1 %、腹囲 63.4 ± 11.4 cm。方法はこれらの対象について超音波検査にて各種動脈硬化指標を計測した。第1の研究として小児期における各種動脈硬化指標は年齢、発達の影響をうけやすいため器質的心疾患を認めないNormal群(N群)における各種動脈硬化指標と年齢、BMI、腹囲等との相関関係を検討した。第2の研究として各種動脈硬化指数をN群と早期動脈硬化リスク群(R群)の2群にわけ比較検討を行った。R群の内訳は先天性心疾患術後23例、悪性疾患化学療法後9例、家族性高コレステロール血症4例、川崎病冠動脈病変合併例3例、その他3例である。動脈硬化判定の指標は血圧、Intima Me-

dia Thickness (IMT), Beta index (Beta), Carotid Artery Compliance (CAC), Young's Elastic Modulus (YEM)を指標とした。Beta Index; $\text{Beta} = \ln(Ps/Pd) / (Ds - Dd/Dd)$, Carotid artery compliance; $\text{CAC} = ([Ds - Dd]/Dd) / (Ps - Pd)$, Young's elastic modulus; $\text{YEM} = ([Ps - Pd] \times Dd) / ([Ds - Dd]/\text{IMT})$ Dd; diastolic diameter, Ds; systolic diameter, Ps; systolic blood pressure, Pd; diastolic blood pressure.

超音波機器はPhilips HD11を用い仰臥位にて右内径動脈長軸面を描出。IMTの計測はQLAB systemから10mm幅のAreaを設定し50点自動計測における平均値を用いた。各種動脈硬化指数の計測は収縮期と拡張期の動脈内腔(IMTは含まず)を測定。血圧は自動血圧計にて仰臥位、右もしくは左肘動脈で測定。統計学的解析はSPSSを用い各種指標との相関はPearsonの相関係数を用い2群間の比較はMann-Whitney U検定を用いp値0.05未満を有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

口頭で研究の目的、検査結果の説明、個人情報、研究結果の発表について説明し同意を得た症例を対象とした。