

表 9. Adiposity rebound 年齢および幼児期の体重増加と 7 歳 -10 歳の BMI との相関

①AR年齢と7-10歳のBMIには相関がある。②生後4か月までの体重増加は7歳のBMIとの相関があるが、4~8か月、8~12か月の体重増加は7歳のBMIとは関連がない

	ARの年齢	体重増加度(Δg/4か月)			
		出生時~4か月	4か月~8か月	8か月~12か月	
		7歳BMI	-0.48856	0.2092	-0.03814
p値	< 0.001	0.0339	0.7121	0.1609	
人数	145	103	96	96	
男児	10歳BMI	-0.62132	0.113159	-0.0751	0.0548
p値	<0.0001	0.3337	0.59	0.6967	
人数	82	56	53	53	
女児	7歳BMI	-0.39123	0.27255	0.05711	0.14281
p値	< 0.001	0.0082	0.5971	0.1721	
人数	124	93	88	93	
10歳BMI	-0.42277	0.17051	0.09802	0.13071	
p値	0.0006	0.2518	0.5267	0.4093	
人数	82	47	44	42	

表 10. 初期栄養法別の 10 歳時のデータ

	肥満度 (%)	BMI	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
母乳	1.5	17.4	103.5	53.6
人工乳	8.3	18.5	102.9	54.1
混合	3.4	17.5	101.8	53.0

	T-Chol (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)	HDL-Chol (mg/dl)	LDL-Chol (mg/dl)	AI
母乳	174.8	41.4	70.6	97.1	1.5
人工乳	173.9	62.8	64.3	99.3	1.8
混合	179.4	51.6	71.6	99.2	1.6

表 11. 生後 8 か月時に過体重・肥満(BMI > 19)であった児が、12 歳になった時の脂質値・血圧は、対照児と比較して差がない

動脈硬化危険因子	8か月時に乳児肥満(BMI>19)と判定された児が12歳になった時の検査所見(n=29)	コホート内小児の12歳時の検査所見(n=296)
総コレステロール(mg/dl)	169(29) [118~242]	168(27) [113~289]
HDLコレステロール	63(14) [47~88]	66(13) [35~115]
LDLコレステロール	97(26) [53~155]	93(22) [51~170]
中性脂肪	59(25) [33~146]	64(29) [24~194]
Apo蛋白B	83(24) [44~149]	80(19) [36~149]
動脈硬化指数	1.7(0.59)[0.7~3.5]	1.6(0.5)[0.5~4.4]
LDL粒子径(nm)	26.5(0.38) [25.7~27.2]	26.6(0.43)[25.4~27.8]
収縮期血圧(mmHg)	109(12) [80~140]	108(11) [76~150]
拡張期血圧	60(7) [48~80]	61(7) [42~88]

9個のパラメーター間に有意差なし 平均値(SD)最小値~最大値

表 12. 3 歳児の Adiposity rebound (AR) が早く始まることと関連していると考えられる生活環境・生活習慣

- ・兄や姉がいない(第1子ではない、ただし1人っ子ではない)\*
- ・保育園や幼稚園に通っていない\*\*
- ・睡眠時間が11時間以上か10時間未満である\*\*
- ・朝食を食べないことがある\*\*
- ・油を使った料理(揚げ物、炒め物)をよく食べる\*\*
- ・甘い菓子をよく食べる\*
- ・スナック菓子をよく食べる\*
- ・練り製品(ハム、ソーセージなど)をよく食べる\*
- ・乳製品(牛乳、ヨーグルトなど)をよく摂取する\*

3歳前にARが起った49名と3歳でまだARが始まっていないと考えられる108名の比較による。

\*印:カイ2乗検定で統計学的有意差\*\*・傾向\*あり。

思春期年齢で高度肥満(>+50%)になっている20例のBMIの変化: adiposity rebound は2例を除いて3歳前である

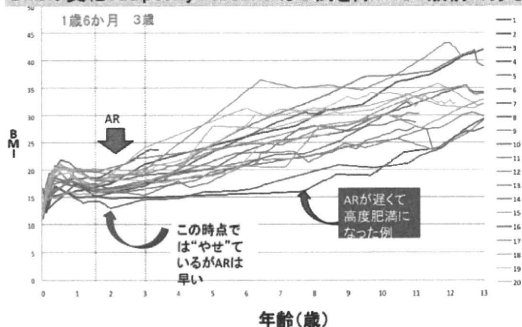


図 1. 高度肥満児の adiposity rebound

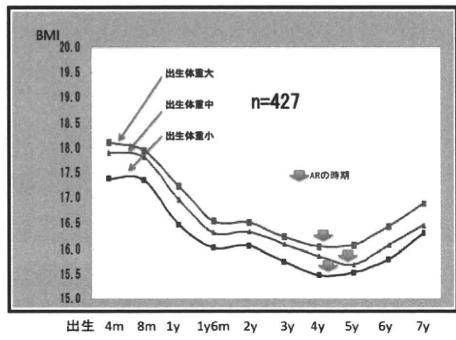


図 2. 出生体重別の 7 歳までの BMI の変化  
427 名の出生体重を大, 中, 小の 3 分位  
に分類して追跡した

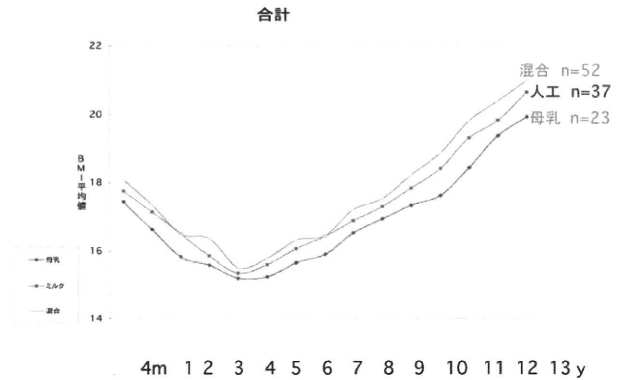


図 3. 初期栄養法と BMI との関係 (男女)

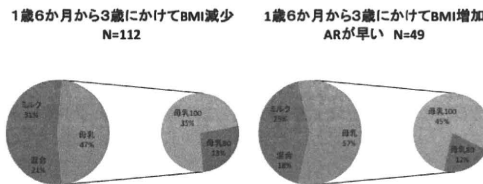


図 4. 3 歳健診での adiposity rebound と初期栄養法に関する調査

3 歳以降に AR が始まっている群 (112 人) と 3 歳前に AR が始まっている群 (49 人) との間で, 初期栄養法による差はなかった。AR が早い群には生後 5 か月まで 100% 母乳栄養児が 22 人 / 49 人 (45%), AR が 3 歳以降と考えられる群には, 39 人 / 112 人 (35%) 存在した。

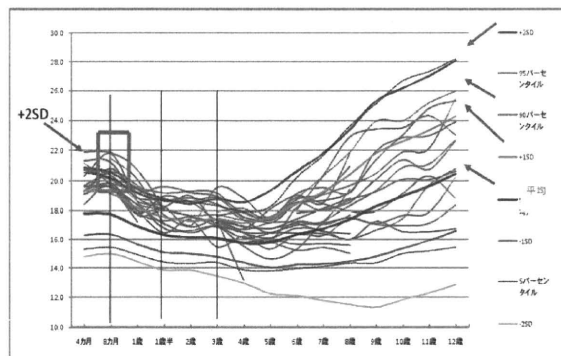


図 5. 生後 8 か月の肥満乳児 (BMI > 90th パーセンタイル) の 12 歳までの BMI の経過: 12 歳で 90th 以上の肥満になった子どもはいない。AR も早くない。乳児肥満は, 思春期年齢で肥満にはなっていない。

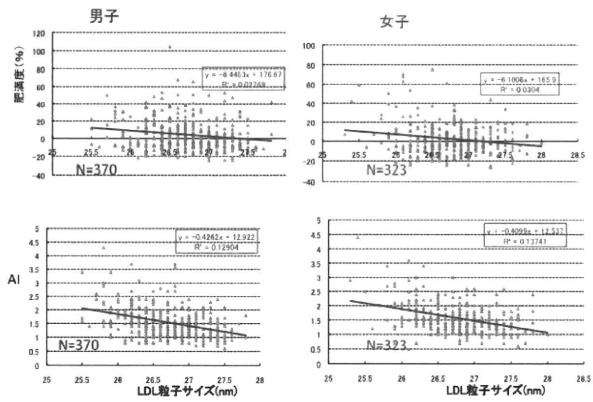


図 6. LDL 粒子径と肥満度・動脈硬化指数 (AI) との関係

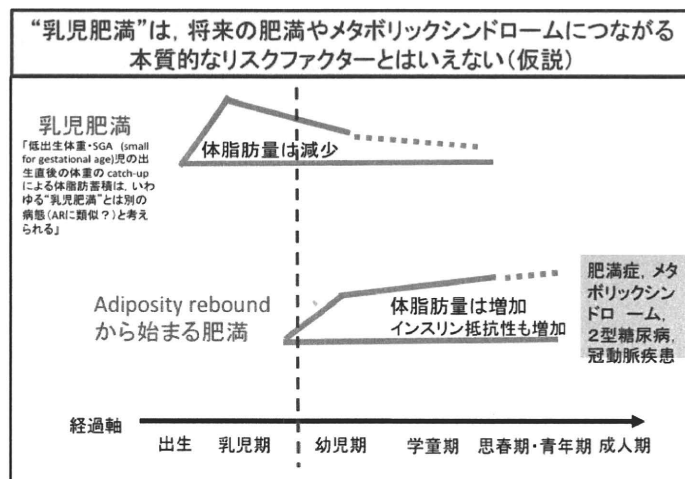


図 7. 肥満形成の考え方

## 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

1. 肥満外来受診者における皮下脂肪優位型と  
内臓脂肪優位型の臨床的検討
2. 小児メタボリックシンドロームにおける出生体重の検討
3. 食後採血の場合の小児生活習慣病検診における  
メタボリックシンドロームの 基準値の検討：

杉原 茂孝, 辻 直香, 東 久江, 松岡 尚史  
東京女子医科大学東医療センター小児科

### 研究要旨

平成 20 年度から 22 年度は、肥満外来受診者を対象として、メタボリックシンドローム病態解析を進めるとともに、予防対策の一環として、小児メタボリックシンドロームにおける出生体重の検討を行った。

さらに、小児生活習慣病予防検診における食後採血の場合の基準の検討を行った。

肥満外来受診者における皮下脂肪優位型と内臓脂肪優位型の臨床的検討では、内臓型は皮下型に比して年齢、収縮期血圧が高く、メタボリックシンドローム陽性項目数も有位に高値を示した。内臓型と皮下+内臓型では、年齢に差がなく、肥満合併症のリスクも同等であった。内臓脂肪が多いと、体脂肪率に関係なく、肥満合併症のリスクが高いことが示された。

小児メタボリックシンドロームにおける出生体重の検討では、メタボリックシンドローム群の出生体重の分布は、コントロール群（2000 年出生）に比して、低出生体重（2500g 未満）および高出生体重（3500g 以上）の比率が高く U 字型を示した。今回の検討から、低出生体重児だけでなく高出生体重児についても、小児期にメタボリックシンドローム発症の危険性が高いことが示唆され、予防的介入の対象として考慮すべきと考えられた。

食後採血の場合の小児メタボリックシンドローム基準値の検討では、現行の日本人小児メタボリックシンドロームの診断基準に以下の注を追加することが妥当と考えられた。

「食後採血の場合、食後 2 時間以降で TG 値  $\geq 150\text{mg/dl}$ 、血糖  $\geq 100\text{mg/dl}$  であれば基準を満たすとする。」この食後採血の場合の基準の追加によって学童を対象とした生活習慣病予防検診がさらに全国に広がることが期待される。

小児メタボリックシンドロームについては多くの問題点が残されており今後さらに推し進めるべき重要な研究課題と考えられる。

## 1. 肥満外来受診者における皮下脂肪優位型と内臓脂肪優位型の臨床的検討

### 1-A. 研究目的

小児肥満において、皮下脂肪型、内臓脂肪型がどの程度存在するのか、またそれらを明確に分類できるのか不明である。今回肥満外来受診者を対象に、小児における皮下および内臓脂肪蓄積の臨床的特徴、およびメタボリックシンドロームとの関連を明らかにすることを目的とした。

### 1-B. 研究方法

対象は肥満外来受診者 61 人(年齢 6～17 歳, 男子 41 人, 女子 20 人)。DXA 法で体脂肪率(%FAT)と総体脂肪量(TFV)を測定し、CT スキャンで内臓脂肪面積(VAT)と皮下脂肪面積(SAT)を測定した。軽症型(n=12): %FAT < 35% & VAT < 60cm<sup>2</sup>, 皮下型(n=9): %FAT ≥ 35% & VAT < 60 cm<sup>2</sup>, 内臓型(n=14): %FAT < 35% & VAT ≥ 60 cm<sup>2</sup>, 皮下+内臓型(n=27): %FAT ≥ 35% & VAT ≥ 60 cm<sup>2</sup> の 4 群に分類して検討した(図 1)。

### 1-C. 研究結果

内臓型は皮下型に比して年齢、収縮期血圧が高く、メタボリックシンドローム陽性項目数も有位に高値を示した(表 1)。

内臓型と皮下+内臓型では、年齢に差がなく、肥満合併症のリスクも同等であった(図 2-5)。内臓脂肪が多いと、体脂肪率に関係なく、肥満合併症のリスクが高いことが示された。

## 2. 小児メタボリックシンドロームにおける出生体重の検討

### 2-A. 研究目的

近年、DOHaD として知られるように、低出

生体重児であること、および胎内環境と出生後の環境のミスマッチにより、成人後の心血管疾患、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常などの発症のリスクが高くなることが報告されている。そこで、当科肥満外来受診者について、小児メタボリックシンドロームと出生体重の関係を検討した。

### 2-B. 研究方法

対象は肥満外来受診者 76 人(年齢 6～17 歳, 男子 51 人, 女子 25 人)。出生体重の聴取、身長、体重、腹囲、血圧の計測を行った。早朝空腹時に採血し、血糖、トリグリセリド、HDL-C、LDL-C、インスリン値、尿酸、などを測定した。

### 2-C. 研究結果

出生体重を 2500g 未満、2500-3000g、3000-3500g、3500-4000g、4000g 以上に分けて各群における分布を比較した(図 2)。コントロールは、2000 年出生の日本人新生児の出生体重分布を用いた。非メタボ群では、3000-3500g の頻度が最も多く、次いで 2500-3000g の頻度が多く、コントロールに類似していた(図 6)。

一方、メタボ群では、出生体重 3500-4000g の頻度が最も多く、次いで 3000-3500g であり、コントロールや非メタボ群とは明らかに異なる分布を示した(図 6)。

即ち、メタボ群の出生体重は U 字型を示した。

## 3. 小児生活習慣病検診におけるメタボリックシンドロームの検討：食後採血の場合の基準の検討

### 3-A. 研究目的

平成 17 年より 21 年までの 5 年間で、市川市で市立小学校 39 校の小学 5 年生約 18,000 人、市立中学校 16 校の中学 1 年生約 16,000 人を対象として、希望者に対して生活習慣病検診を

行った。学校で採血を行うため、朝食摂取後の採血となっている。メタボリックシンドロームの判定項目の中で、血中トリグリセリド（以下TG）値と血糖値は、食事摂取による影響を受けるため、現行の基準値は用いることができない。そこで、この5年間の検診結果について、食後採血の場合の基準値について検討を行った。

### 3-B. 研究方法

被検診者について採血した時間を空腹時（朝食前）、食後1時間以内、食後1～2時間以内、食後2～3時間以内、食後3時間以降に分類し、各々におけるTG値、血糖値の平均値、標準偏差、および分布（85パーセンタイル値、90パーセンタイル値、95パーセンタイル値、さらに、血糖値については上記に加え99パーセンタイル値）を計算し、TG値および血糖値について食後検診結果の解析を行った。

### 3-C. 研究結果

対象の採血時の分布は、空腹時2%、食後1時間以内0.8%、1～2時間16.9%、2～3時間34.1%、食後3時間以降46.2%であった。小学5年生、中学1年生共にTG値の90～95パーセンタイル値は、食後1時間以内に上昇し、その後の食後3時間以内ではほぼ一定で約180mg/dlとなり、3時間以降で約150mg/dl程度に軽度低下した。

血糖値は、小学5年生、中学1年生共に食後2時間以内の分布および変動が大きく、食後2時間以降では徐々に低下し、食後2時間以降の95パーセンタイル値は約100mg/dlであった。

### D. 考察および結論

肥満小児における脂肪分布の検討では、内臓型は皮下型に比して年齢、収縮期血圧が高く、メタボリックシンドローム陽性項目数も有意に

高値を示した。

内臓型と皮下+内臓型では、年齢に差がなく、肥満合併症のリスクも同等であった。

内臓脂肪が多いと、体脂肪率に関係なく、肥満合併症のリスクが高いことが示された。特に、10歳前後の男子でかくれメタボとも呼ぶべきハイリスクの集団が存在すると考えられ、注意が必要である。

小児メタボリックシンドローム群の出生体重の分布は、コントロール群（2000年出生の日本人新生児全体）に比して、低出生体重（2500g未満）および高出生体重（3500g以上）の比率が高く、U字型を示した。これはわが国における小児2型糖尿病患者での出生体重の報告と類似する。今回の検討を通し、低出生体重児だけでなく高出生体重児についても、小児期にメタボリックシンドローム発症の危険性が高いことが示唆され、予防的介入の対象として考慮すべきと考えられた。

生活習慣病検診における食後採血の検討から、現行の日本人小児メタボリックシンドロームの診断基準に以下の注を追加することが妥当と考えられた。

「食後採血の場合、食後2時間以降でTG値 $\geq$ 150mg/dl、血糖 $\geq$ 100mg/dlであれば基準を満たすとす。

（腹囲、腹囲/身長比、収縮期血圧、拡張期血圧およびHDL-C値については食後も同じ基準を用いる。）」

この食後採血の基準値を提示することによって、今後全国的に小児生活習慣病（メタボリックシンドローム）予防検診が広がることが期待される。

### E. 研究発表

学会発表

1) 辻直香, 東久恵, 松岡尚史, 杉原茂孝 肥

満外来受診者における皮下脂肪優位型と内臓脂肪優位型の臨床的検討. 第22回日本小児脂質研究会, 2008年12月6日, 東京. 講演抄録集 p 48.

2) 辻直香, 東久恵, 松岡尚史, 杉原茂孝. 小児メタボリックシンドロームにおける出生体重の検討. 第23回日本小児脂質研究会, 2009年12月5日, 福岡市.

3) 辻直香, 東久枝, 松岡尚史, 杉原茂孝.  
肥満外来受診者における体脂肪分布の検討  
皮下優位型と内臓優位型の比較. 第28回日本思春期学会, 2009年8月28-30日  
浜松市. 抄録集 p 85.

4) 辻直香, 松岡尚史, 杉原茂孝. シンポジウム 成長・発達と脂質, 小児メタボリックシンドロームにおける出生体重の検討. 脂質栄養学会, 2010年8月, 名古屋市. 脂質栄養学 19巻2号, p 169-170.

5) 辻直香, 松岡尚史, 杉原茂孝. 小児メタボリックシンドロームにおける出生体重の検討. 日本肥満学会, 2010年10月1-2日, 前橋, 肥満研究 16巻 Suppl. p 122.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

表1. 体脂肪率(%FAT)と内臓脂肪面積(VAT)で分けた4群のメタボリックシンドローム診断項目についての比較

	A 軽症型	B 皮下型	C 内臓型	D 皮下+内臓型	P B vs C	P C vs D
%FAT&VAT(cm <sup>2</sup> )	<35 & <60	≥35 & <60	<35 & ≥60	≥35 & ≥60		
人数	12	9	14	27		
腹囲(cm)	72.7±8.0	81.6±12.4	91.7±11.6	94.1±11.3	NS	NS
腹囲・身長比	0.54±0.05	0.60±0.07	0.58±0.05	0.62±0.05	NS	NS
収縮期血圧	111±11	104±9	127±17	122±14	<0.01	NS
拡張期血圧	66±13	62±8	69±8	68±9	NS	NS
トリグリセリド	69±34	73±20	93±32	89±38	NS	NS
HDL-C	60±13	61±17	52±7	52±12	NS	NS
空腹時血糖値	95±11	90±6	94±8	93±9	NS	NS
陽性項目数*	1.0±1.1	0.6±0.7	2.0±1.0	1.9±0.8	<0.05	NS

\*陽性項目数: 腹囲80cm以上を採用

図 1. 肥満外来受診者における体脂肪率 (% FAT) と内蔵脂肪面積 (VAT) の関係

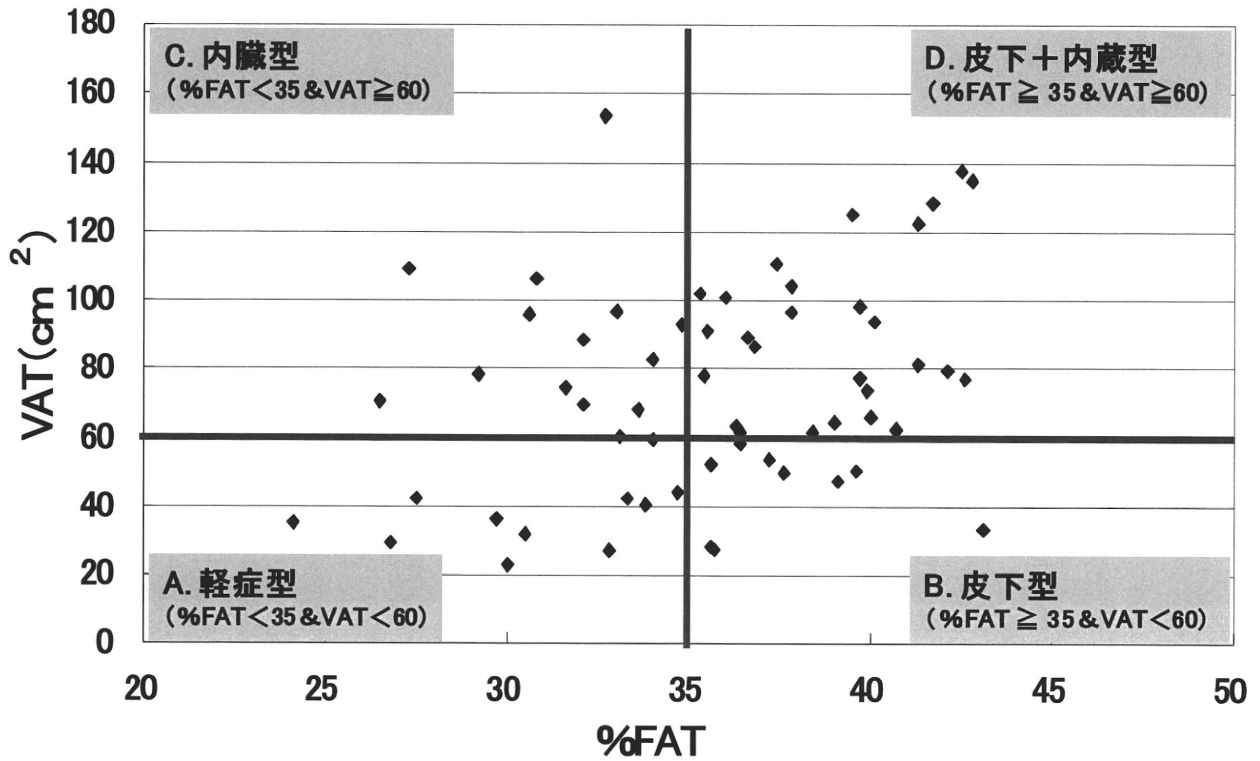


図 2. 4 群における腹囲

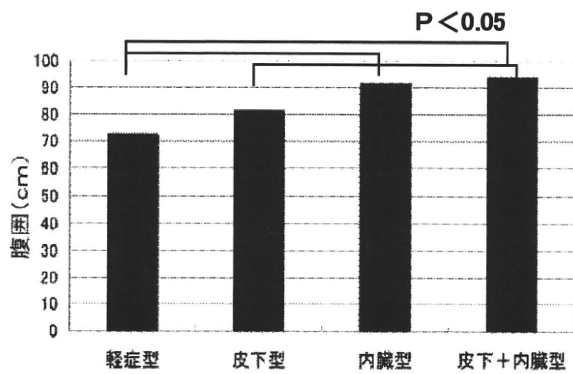


図 3. 4 群における腹囲 / 身長比

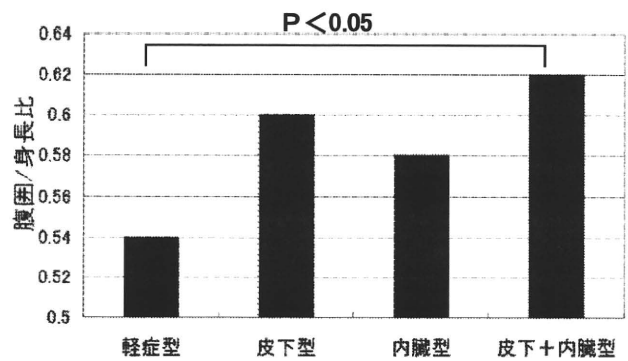


図 4. 4 群における血圧

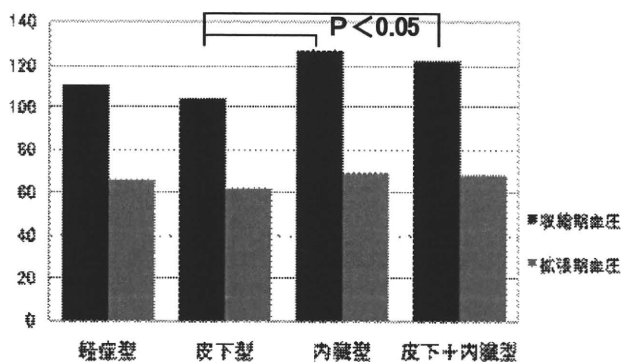


図 5. 4 群におけるメタボ陽性項目数

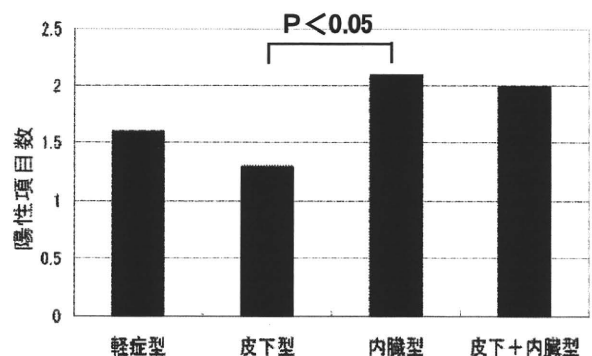
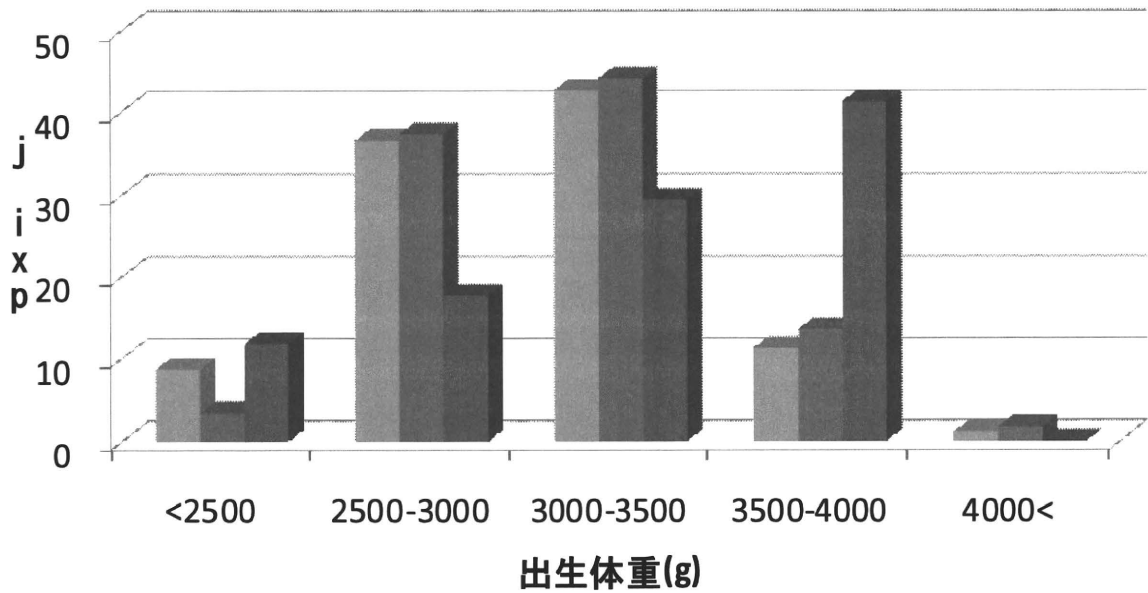




図 6. メタボリックシンドローム群と非メタボリックシンドローム群の出生体重の分布



■ 2000年出生 ■ 非メタボリックシンドローム群 ■ メタボリックシンドローム(MS)群

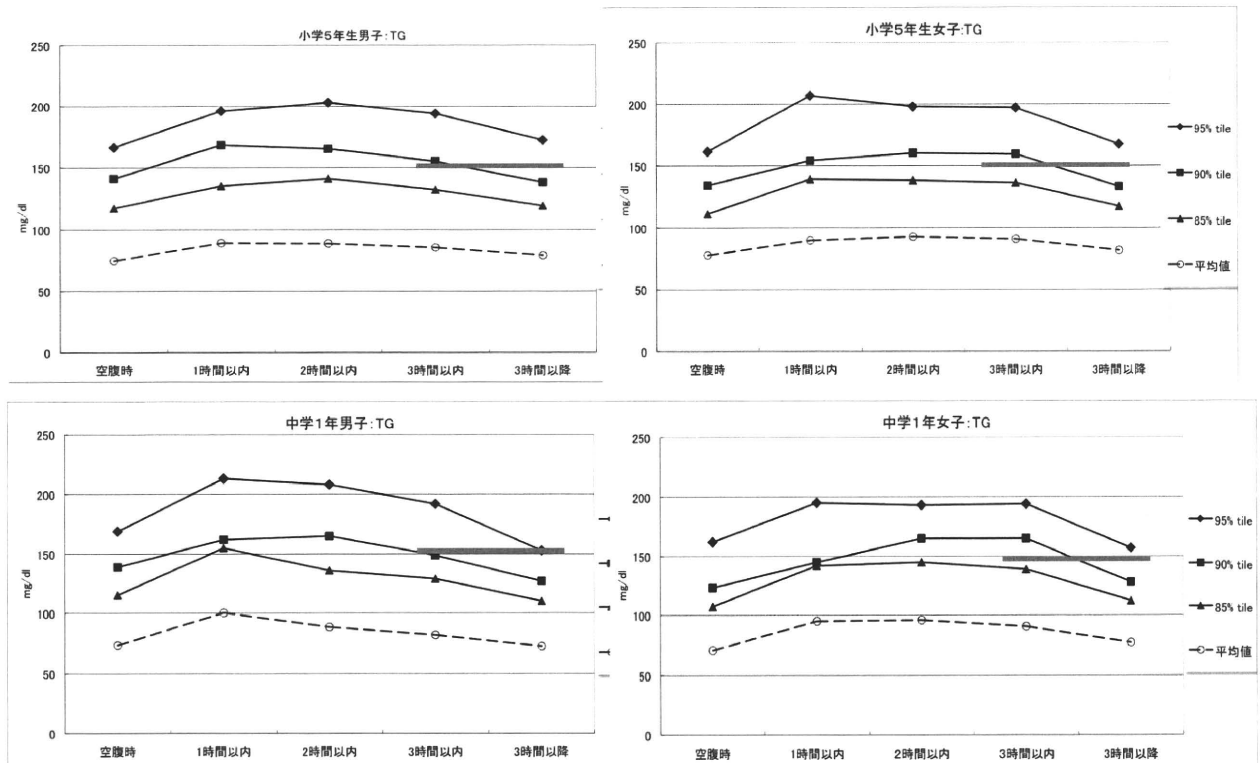


図 7. TG 値の食後時間との関係

小学 5 年生, 中学 1 年生共に TG 値の 90 ~ 95 パーセンタイル値は, 食後 1 時間以内に上昇し, その後の食後 3 時間以内ではほぼ一定で約 180mg/dl となり, 3 時間以降で約 150mg/dl 程度に軽度低下した。

診断基準としては, 食後 2 時間以降で TG 値  $\geq 150$ mg/dl

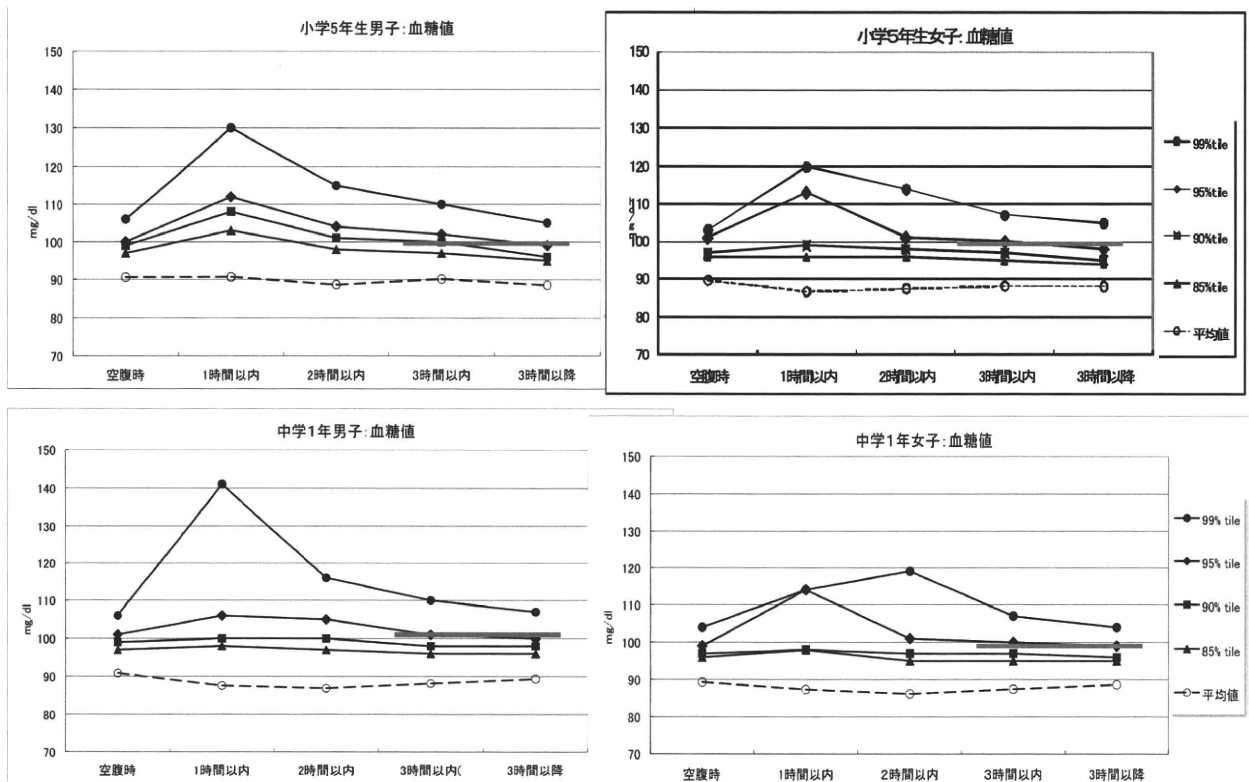


図 8. 血糖値の食後時間との関係

血糖値は、小学5年生、中学1年生共に食後2時間以内の分布および変動が大きく、食後2時間以降で徐々に低下し、食後2時間以降95パーセンタイル値は約100mg/dlであった。

診断基準としては食後2時間以降で血糖値 $\geq$ 100mg/dl

# 日本人小児の高血圧の診断基準と病態に関する研究

内山 聖、菊池 透、長崎 啓祐、小川 洋平

新潟大学医歯学総合病院長、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

日本人小児の高血圧の診断基準を検討するために、新潟県見附市の小中学生、男 5805 名、女 5970 名の血圧健診（見附スタディ）の結果を検討した。また日本人小児の高血圧の病態を検討するために、肥満男児 240 名、女児 123 名を対象に血圧と尿中アルブミンとの関連を、肥満男児 58 名、女児 36 名を対象に、血圧と血中アルドステロンとの関連を検討した。

性別学年別血圧の男子で小 1 から中 3 まで 90 パーセンタイル値は、103/58、105/59、106/59、111/60、112/60、115/60、125/66、126/66、129/67、95 パーセンタイル値は、107/61、108/61、110/61、115/63、116/63、119/63、129/66、130/66、133/67、女子の 90 パーセンタイル値は、103/58、104/58、106/57、112/61、113/61、115/61、124/68、122/67、124/69、95 パーセンタイル値は、107/61、107/60、109/60、116/63、117/63、118/63、128/71、126/70、128/72 であった。収縮期血圧と身長 SD スコアは男子では小 1 から中 3 まで、女子では小 1 から中 1 まで有意な正の相関がみられたが、身長 50 パーセンタイルの血圧と 90 パーセンタイルの血圧の差は 4mmHg 未満であった。小児の血圧は身長 SD スコアにより影響を受けるが、血圧測定 of 誤差程度の違いと考えられる。したがって、日本人小児の血圧基準値として性別学年別の基準値の採用が妥当であろう

血圧と尿中アルブミンの関連は、収縮期血圧 120 ～ 130mmHg 以上、拡張期血圧 70mmHg 以上では、尿中アルブミンが増加する傾向がみられた。また、アルドステロンと血圧との関連は認められなかったが、体脂肪率の増加、高インスリン血症に伴いアルドステロンが上昇し、血管障害と関連している可能性がある。肥満小児の心血管イベントおよび腎障害を予防するためには、小児期から正常高値血圧未満になるような血圧コントロールが必要と考えられた。

## A. 研究目的

### 診断基準に関する研究

小児の血圧は、年齢、身長、体重と相関する。米国では性別、年齢、身長のパーセンタイル値を考慮した小児高血圧のガイドラインを報告している。一方、我が国では、小児の血圧データの集積が少なかったため、年齢、身長との関連に関する詳細な検討はなされてこなかった。我々は、日本人小児の高血圧の診断基準を検討するために、1999 年～ 2008 年まで新潟県見附市の小中学生を対象に血圧健診（見附スタディ）

を実施し、性別学年毎に、血圧と身長との関連を検討した。

### 病態に関する研究

成人肥満での微量アルブミン尿の出現機序は、糸球体内毛細管圧の上昇、血管内皮障害による血管透過性の亢進であり、高血圧は直接的に微量アルブミン尿と関連があると考えられている。また、

また、成人肥満においてアルドステロンは、Na 貯留作用だけでなく、血管内皮細胞や平滑筋細胞に作用し、内皮機能障害を起こすことが

明らかになった。アルドステロンは肥満における動脈硬化の発症機構に重要な役割をしていると考えられている。

我々は、日本人小児の高血圧の病態を検討するために、肥満小児を対象に、血圧とアルドステロン、尿中アルブミンとの関連を検討した。

## B. 研究方法

### 診断基準に関する研究

対象は、新潟県見附市で、1999年から2008年までの10年間に、小学校1年生から中学校3年生まで、男5805名、女5970名である。血圧測定は、まず上腕周囲長を計測し、カフ幅が上腕周囲長の40%以上になるようカフサイズを決定した。Dainamap型自動血圧計 (Model 8104) を用い、座位で3回連続して右上腕で血圧を測定し3回目の測定値を採用した。

まず、性別、学年別の身長、体重、身長SDスコア、肥満度、収縮期血圧、拡張期血圧の平均、標準偏差を算出した。それらのデータをもとに、性別、学年別の収縮期血圧、拡張期血圧の90パーセンタイル値、95パーセンタイル値を算出した。次に、性別、学年別に収縮期血圧、拡張期血圧と身長SDスコアとの単回帰分析を行い、回帰式を作成し、性別、学年別の身長10、25、50、75、90パーセンタイル値での収縮期血圧および拡張期血圧の予測値を求め、身長差と血圧差を検討した。

### 病態に関する研究

肥満男児240名、女児123名 (6歳から15歳) を対象に、身長、体重、腹囲、血圧、脈拍、尿中アルブミン (随時尿、クレアチニン比)、空腹時血清インスリンを測定した。尿中アルブミンと血圧、インスリン、腹囲との回帰分析を行い、さらに収縮期血圧を99mmHg以下、100-109、110-119、120-129、130以上の5階級に、拡張期血圧を49 mmHg以下、50-54、55-60、61-70、70以上の5階級に分け、尿中アルブミ

ンとの関連を検討した。

また、肥満小児男子58名、女子36名 (6歳から15歳) を対象に、血中アルドステロンと、肥満度、腹囲、体脂肪率、血圧、脈拍、腹部エコーの腹壁皮下脂肪厚、腹壁内臓脂肪厚、Na、K、インスリン、レプチン、アディポネクチン、BNP、NT-proBNP、高感度CRP (空腹時採血) を測定した。尿中Na/K比、尿中アルブミン (Cre換算) との関連を検討した。

## C. 研究結果

### 診断基準に関する研究

性別学年別血圧の男子で小1から中3まで90パーセンタイル値は、103/58、105/59、106/59、111/60、112/60、115/60、125/66、126/66、129/67、95パーセンタイル値は、107/61、108/61、110/61、115/63、116/63、119/63、129/66、130/66、133/67、女子の90パーセンタイル値は、103/58、104/58、106/57、112/61、113/61、115/61、124/68、122/67、124/69、95パーセンタイル値は、107/61、107/60、109/60、116/63、117/63、118/63、128/71、126/70、128/72であった。

収縮期血圧と身長SDスコアは男子では小1から中3まで、女子では小1から中1まで有意な正の相関がみられた。

### 病態に関する研究

尿中アルブミン (log変換) と収縮期血圧、拡張期血圧、インスリン、腹囲とは相関はみられなかった。各階級での尿中アルブミン (mg/gCre) の平均値は、収縮期血圧、男子では、4.1、3.9、4.2、7.9、8.5、女子では、8.4、11.8、11.2、8.3、56.6であった。拡張期血圧、男子では、3.9、5.9、5.4、4.3、8.6、女子では13.2、11.2、9.5、5.3、34.0であった。統計学的に有意な差はなかったが、収縮期血圧120～130mmHg以上、拡張期血圧70mmHg以上では、尿中アルブミンが増加する傾向がみられた。

アルドステロン (log 変換後) と関連がみられた因子 (年齢、性別で補正した後)、は、体脂肪率 ( $\beta=0.327$ )、インスリン ( $\beta=0.340$ )、レプチン ( $\beta=0.309$ )、アディポネクチン ( $\beta=0.228$ )、BNP ( $\beta=-0.355$ ) NT-proBNP ( $\beta=-0.335$ )、尿中 Na/K 比 ( $\beta=-0.338$ ) であった。肥満小児では、体脂肪率の増加、高インスリン血症に伴いアルドステロンが上昇していることが示唆された。このことは肥満小児での血管障害と関連している可能性がある。

#### D. 考案

##### 診断基準に関する研究

身長 50 パーセントイルと 90 パーセントイルでの予測血圧の差は、4mmHg 未満であった。また、90 および 95 パーセントイル値は小 1～3、小 4～6、中 1～3 の 3 学年ごとに、近似した値であり、実際の運用を考慮すれば、3 学年ごとの基準値も検討するべきであろう。この結果が日本人小児の標準的な結果であるかどうか、他の地域での検証が必要である。

##### 病態に関する研究

今回の検討は、小児肥満を対象に、血圧と微量アルブミン尿との関連に注目して行った。両者に直線的な相関はなかったが、収縮期血圧 120～130mmHg 以上、拡張期血圧 70mmHg では、尿中アルブミンが増加する傾向があった。しかし、統計学的に有意な差はなく、今後さらに検討をする必要がある。

今回の結果から、微量アルブミン尿の出現には、血圧がある閾値を越えることが要因の一つと推測された。小児期 MS の血圧の基準値は収縮期血圧 125mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 70mmHg である。これは、尿中アルブミンが増加しやすい血圧とほぼ一致している。肥満小児の心血管イベントおよび腎障害を予防するためには、小児期から正常高値血圧未満になるような血圧コントロールが必要と考えられた。肥満

小児の診療には、血圧測定は必須であることを再認識した。

アルドステロンは、体脂肪率、レプチンとの関連が認められ、体脂肪総量との関連が示唆された。また、腹囲、Pmax の内臓脂肪蓄積の指標とは関連はなかったが、高インスリン血症との関連は認められたため、メタボリックシンドロームの基本的病態と関連していることが推測された。さらに、血清 K とアルドステロンとの関連がなかったことも、他のアルドステロン産生促進因子の存在を示唆すると考えられる。

#### E. 結論

小児の血圧は身長 SD スコアにより影響を受けるが、血圧測定の誤差程度の違いと考えられる。したがって、日本人小児の血圧基準値としては、性別学年別の基準値の採用が妥当と考えられる。

肥満小児において、収縮期血圧 120～130mmHg 以上、拡張期血圧 70mmHg では、尿中アルブミンが増加する傾向があった。肥満小児の心血管イベントおよび腎障害を予防するためには、小児期から正常高値血圧未満になるような血圧コントロールが必要と考えられた。

肥満小児では、体脂肪率の増加、高インスリン血症に伴いアルドステロンが上昇していることが示唆された。このことは、肥満小児でのアルドステロンが、血管障害と関連している可能性がある。

#### F. 研究発表

- 1) 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: 127-131, 2008
- 2) 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: 390-394, 2008

- 3) 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: 47-51, 2008.
- 4) 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: 2-8, 2008
- 5) 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: 113-119, 2008
- 6) 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: 113-119, 2008
- 7) 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: 53-57, 2008.
- 8) 菊池透, 長崎啓祐, 樋浦誠, 田中幸恵, 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: 58-60, 2008.
- 9) 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: 12-13, 2008.
- 10) Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Ogawa Y, Uchiyama M. Usefulness of GPT for Diagnosis of Metabolic Syndrome in Obese Japanese Children. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 16: 902-092009.
- 11) 内山聖. メタボリックシンドロームにおける血圧. 小児メタボリックシンドローム (五十嵐隆総編集), 中山書店, 東京: 64 - 66, 2009
- 12) 菊池透, 内山聖. 小児の高血圧に対する薬物療法. 小児メタボリックシンドローム (五十嵐隆総編集), 中山書店, 東京: 170 - 171, 2009
- 13) 内山聖. 若年者. 高血圧診療ハンドブック (浦信行編集), 羊土社, 東京: 235 - 241, 2009
- 14) 菊池透. 高血圧. SGA 性低身長症のマネジメント. メディカルレビュー社, 東京: 127 - 133, 2009
- 16) 内山聖. 小児の高血圧の診断基準と治療はどうすべきか?. EBM循環器疾患の治療 2010 - 2011, 中外医学社, 東京: 432 - 435, 2009
- 15) 菊池透, 橋本尚士, 川崎琢也, 奥川敬祥, 高橋秀雄, 長崎啓祐, 樋浦誠, 田中幸恵, 阿部裕樹, 小川洋平, 内山聖. 思春期の体格、血圧に対する出生時および幼児期の体格、血圧との関連 ~新潟県西蒲原地区コホート調査より~. 小児高血圧研究会誌 6: 41 - 44, 2009
- 16) 内山聖. <診療ガイドライン・ガイドの解説> 高血圧. 小児内科 41: 200 - 202, 2009.
- 17) 内山聖. 小児の高血圧. 血圧 16: 250 - 253, 2009.
- 18) 内山聖. 小児の ABPM-AHA ステートメント -. 血圧 16: 296 - 297, 2009.
- 19) 内山聖. 小児の腹囲と高血圧. 血圧 16: 302 - 303, 2009.
- 20) 内山聖. 小児の家庭血圧測定. 血圧 16: 304 - 305, 2009.
- 21) 内山聖. ARB による小児高血圧治療. 血圧 16: 306 - 307, 2009.
- 22) 菊池透. 小児科医としてメタボリックシンドロームを考える. 小児保健研究 68: 168

- 172, 2009.
- 23) 内山聖. 小児の高血圧. 治療学 43 : 545 - 547, 2009.
- 24) 内山聖. 高血圧治療ガイドライン第10章 小児の高血圧. 小児高血圧研究会誌 6 : 4 - 8, 2009.
- 25) 内山聖. JSH2009における改定のポイント. 小児高血圧研究会誌 6 : 9 - 11, 2009.
- 26) 内山聖. 新しい高血圧治療ガイドラインについて. 新潟県医師会報 711 : 60, 2009.
- 27) 内山聖. 小児高血圧への対応. 医学のあゆみ 230 : 378 - 382, 2009.
- 28) 長崎啓祐, 菊池透, 内山聖. 食と健康をめぐる諸問題 小児科学の観点から. 新潟医学会雑誌 123 : 285 - 289, 2009.
- 29) 内山聖. 小児高血圧の現状と診断・治療のポイント. 日本医事新報 4461 : 50 - 54, 2009.
- 30) 菊池透, 長崎啓祐, 小川洋平, 阿部裕樹, 内山聖. 小児科学見地から; 胎児および乳幼児期の成長と小児思春期のメタボリックシンドローム. 糖尿病と妊娠 : 25 - 29, 2009.
- 31) 内山聖. 高血圧 下~日本における最新の研究動向~臨床編. 日本臨床 第67巻増刊号7号 : 546 - 549, 2009.
- 31) Kikuchi T, Uchiyama M. Epidemiological Studies of the Developmental Origins of Adult Health and Disease in Japan : A Pediatric Perspective in Present Day Japan. Clin Pediatr Endocrinol 19 (4) : 83-90, 2010
- 32) 内山聖. 小児科疾患 最近の動向. 今日の治療指針 2010 (山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編集), 医学書院, 東京 : 1082 - 1084, 2010
- 33) 菊池透. 小児の肥満. 今日の治療指針 2010 (山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編集), 医学書院, 東京 : 1140, 2010
- 34) 内山聖. 小児高血圧への対応. 別冊医学のあゆみ 最新・高血圧診療 Update-JSH2009 のより深い理解のために, 医歯薬出版, 東京 : 58 - 62, 2010
- 35) 内山聖. 小児・若年者の高血圧. 心血管リスクを防ぐ! 高血圧診療ガイド, 南山堂, 東京 : 255 - 261, 2010
- 36) 内山聖. 小児の高血圧. 総合臨床 第59巻 第1号 : 45 - 47, 2010
- 37) 内山聖, 菊池透. 胎児期の栄養環境と小児メタボリックシンドロームの関連性. 保健の科学 第52巻 第1号 : 37 - 40, 2010
- 38) 菊池透, 内山聖. 高血圧. 小児科診療 第73巻 第2号 : 251 - 256, 2010
- 39) 内山聖. 特殊な状況の高血圧症の治療 小児領域の高血圧治療. 内科 第105巻 第3号 : 395 - 398, 2010
- 40) 内山聖. 小児CKDの厳格な降圧療法の有用性. 血圧 第17巻 第3号 : 190 - 193, 2010
- 41) 小児の生活習慣病の病態の解明と効果的な診断法と治療法の確立. 新潟県医師会報 第729巻 : 1-7, 2010
- 42) 菊池透, 長崎啓祐, 小川洋平, 阿部裕樹, 樋浦誠, 田中幸恵, 内山聖. 小学校1年生時から中学校3年生時までの血圧のトラッキング現象および体格との関連~見附スタディより~. 小児高血圧研究会誌 7 : 10 - 16, 2010.

# 小児期の血流依存性血管拡張反応に関する 測定方法の標準化と基準値の検討 －早期動脈硬化の評価のために－

高谷 竜三、片山 博視、森 保彦、奥村 謙一、玉井 浩、  
岡田 知雄、能登 信孝、原 光彦、石井 正浩、稲井 慶、  
中西 敏雄、杉原 茂孝、伊藤けい子、小林 浩司、  
長嶺健次郎、吉永 正夫、石川 貴充、大関 武彦  
大阪医科大学小児科、日本大学小児科、都立広尾病院小児科、北里大学小児科、  
東京女子医科大学循環器小児科、東京女子医科大学東医療センター小児科、  
山梨大学医学部小児科：富士吉田市立病院小児科、  
国立病院機構鹿児島医療センター小児科、浜松医科大学小児科

## 研究要旨

小児期メタボリックシンドロームにおける動脈硬化評価方法として血流依存性血管拡張反応 (flow mediated dilation: FMD) 測定は有用であると考えられる。しかし、測定に関する方法や条件は一定ではなく、さらに小児での基準値は設定されていない。そこで、本邦で FMD の測定を行っている主な施設による共同研究を行い、測定条件の標準化を図り、さらに基準値を設定することを目的とした。

測定条件は「①駆血部位は前腕とする。②駆血圧は 200mmHg とする。③駆血時間は 5 分間とする。④計測の時相は拡張末期とする。⑤食事の制限については絶食でカフェインフリーとする。」として統一することとした。この条件で共同研究参加施設から 134 名 (男性;68 名、女性; 66 名、6～30 歳) のデータを回収した。その結果、安静時に対する血管径の増加率 (%FMD) に施設間格差はみられなかった。また、血管径は年齢とともに増加し男性で大きい傾向がみられた。20 歳以下の %FMD の mean ± SD は女性：12.3 ± 3.7、男性：11.2 ± 3.6 であり、性差はみられなかった。20 歳以下の男女あわせた %FMD の mean ± SD は 11.7 ± 3.7 であった。以上より、20 歳未満では %FMD: 8 以下 (-1SD) を軽度低下とし、6 以下 (-1.5SD) を有意な低下とすることを提案する。また、21 歳以降の男女の %FMD は低下し、その傾向は男児で顕著であった。

FMD の測定条件を標準化し、基準値を設定した。今後、小児期の肥満症やメタボリックシンドロームにおける動脈硬化の実態解明への一助となると思われる。

## A. 研究目的

小児肥満は学童の約 10% 以上に存在し、さらにこのうち 10% 以上がメタボリックシンドロームと判定される。将来の 2 型糖尿病や動脈硬化性疾患の発症が危惧され、現在その対応が大きな課題となっている<sup>1)</sup>。動脈硬化は血管の

機能異常に始まり、質的異常から、形態的異常に進展する。血栓形成や血管内腔の狭小化などの形態変化は小児で観察されることは、川崎病、家族性高脂血症を除いては稀である。小児肥満症やメタボリックシンドロームにおける動脈硬化性変化をとらえるのに最も鋭敏な検査方法は



血流依存血管拡張反応 (Flow Mediated Dilatation: FMD)<sup>2,3)</sup> と考えられるが、現在まで多施設で研究目的に実施されているものの、測定条件は一定ではなく、基準値の設定はなされていないのが現状である。

そこで、本邦で FMD の測定を行っている主な施設による共同研究を行い、測定条件の標準化を図り、さらに基準値を設定することとした。

## B. 研究方法

① 参加施設に対し FMD 測定の実況に関するアンケート調査を行った。調査項目は表 1、2 に示す内容である。また、アンケート集計後に会議を実施し測定条件の統一を図った。

② 標準化した FMD 測定条件に従い、参加施設から正常対照のデータ (年齢、性別、身長、体重、ベースラインの血管径、%FMD) を回収し、施設格差の検証と基準値の設定を行った。年齢は 6～10 歳、11～15 歳、16～20 歳の 21 歳以上の 4 群に分類した。なお、肥満、喫煙者、起立性調節障害<sup>4)</sup>、基礎疾患のあるものは除外した。

肥満は肥満度 20% 以上を肥満とし、学校保健統計の性別、年齢別、身長別の標準体重を用い算出した。

%FMD は安静時に対する駆血解除後の血管径の増加率として算出した。

統計解析は SPSS II (Dr. SPSS for windows、エス・ピー・エス・エス株式会社、東京) を用いた。群間の比較は Mann-Whitney U 検定と一元配置分散分析を行い、有意水準は 5% 未満とした。

## 倫理面への配慮

参加各施設においてそれぞれ「小児に対する FMD 測定実施」について、倫理委員会の承認を受けている。また、正常対照のデータ回収に

おいて、氏名、患者 ID 番号は記入せず個人情報保護に留意した。

## C. 研究結果

① アンケート調査の内容及び結果について表 1 に示した。症例数は 1 施設を除き全体に少なく、川崎病、肥満が主な対象であった。施行者は 1 施設 1 名が多く、測定者間誤差の検証はされていない。駆血部位は 1 施設を除き前腕であり、駆血圧は収縮期圧 + 50mmHg が 2 施設、180mmHg が 2 施設、250mmHg が 2 施設であったが、いずれの駆血圧でも超音波上完全な駆血状態が確認されている。駆血時間は 4 から 5 分で一致していた。測定部位は上腕動脈の内膜—内膜間であり全施設で一致していた。駆血解除後の記録は 30 秒から 5 分と施設間での違いがみられた。時相は拡張末期とする施設が多かった。その他、測定環境やニトログリセリンの使用、カフェインの制限については施設間で差がみられた。

以上の結果をふまえ、全体会議の結果、表 2 に示すように測定条件を統一した。

## ② 正常対照のデータ解析

統一測定条件を遵守し、134 名 (男性 ; 68 名、女性 ; 66 名、6～30 歳) のデータが回収された。

### 1) 施設間格差の検討

女児 : 12～16 歳、男児 : 10～14 歳、男性 : 18～20 歳の各群における測定値の施設間格差について Mann-Whitney U 検定を行った (表 3)。いずれの群においても施設間で測定値に有意差はみられなかった。

### 2) 年齢と血管径の関係

男女ともに、年齢とベースライン血管径には正の相関関係 (女性 :  $r=0.50$ ,  $p<0.001$  男性 :  $r=0.67$ ,  $p<0.001$ ) がみられた (図 1、2) (表 4)。また、各年齢群で男性の血管径が女性を上回る結果であった。

### 3) 年齢と %FMD の関係

年齢と %FMD の関係を図 1、2 および表 4 に示した。男女とも、6～10 歳、11～15 歳、16～20 歳の 3 群において一元配置分散分析を行い、各群で有意差はみられなかった。20 歳以下では年齢および性別に有意差がみられなかったことより、20 歳以下の %FMD の mean ± SD は 11.7 ± 3.7 であり、近似値として平均値は 12% であり、-1.0SD 値は 8%、-1.5SD 値は約 6% であった。

一方、21 歳以降には、%FMD は男女ともに有意に低下した。

## D. 考察

### ① FMD 評価の意義

肥満に伴う様々な病態において血管内皮機能の低下が報告されている<sup>5-7)</sup>。

血流依存血管拡張反応のメカニズムは、血管内腔にずり応力が働くと内皮細胞から一酸化窒素 (NO) が産生され、この NO が血管を拡張させるものである。肥満症やメタボリックシンドロームでみられる高血糖、高インスリン血症<sup>8)</sup>、高 TG 血症、低 HDL コレステロール血症、高血圧、酸化ストレスの増加などはいずれも内皮細胞を障害し、NO 産生を低下させる。また、NO は抗酸化作用、抗炎症作用や血管平滑筋の遊走、増殖を抑制する作用があり、NO 産生抑制は動脈硬化を促進する。

また、血管内皮機能は生活習慣改善や薬剤などの適切なインターベンションにより改善することが報告されており、臨床的意義は深い。<sup>9-12)</sup>

### ② 小児に対する有用性

小児肥満症や小児期メタボリックシンドロームが注目されようになり、病態の解明、診断法の確立ならびに効果的な介入方法が現在検討されている。動脈硬化の予防こそが重大な課題であるが、現在小児に対し動脈硬化の評価は日常診療において十分には実施されていない

のが現状である。小児期には動脈壁不整や血栓形成などの形態的变化を来すことは非常に稀であり、質的評価としての脈波速度や機能的評価としての FMD を評価することが望ましい。特に FMD は初期段階の動脈硬化性変化を評価しうるものであり、小児に対しては有用性が高いと考えられる。Mori<sup>13)</sup> は非肥満正常対象にくらべ肥満小児の %FMD は有意に低下しており、%FMD は腹囲および PAI-1 などのアディポサイトカインとの有意な相関関係がみられることを報告している。

### ③ FMD 測定条件の標準化

FMD は成人においては JACC (2002) のガイドラインに準拠し評価されている<sup>2)</sup>。その概要は

1) 検査環境：8-12 時間の絶食 (\* 絶食又は低脂肪食) とし、静かな温度調整された部屋での検査をおこなう。可能であれば、血管に作用する薬剤は 4 半減期以上前に中止する。

カフェイン、高脂肪食、ビタミン C、タバコなどの摂取は 4-6 時間前から控える (\* 2 時間前)。被検者の月経周期を把握する。

2) 装置、記録：長軸断面像を用いる。計測は基本的に B モードで行う。(M または A モードとの比較はなされていない)

3) FMD 計測については、駆血圧を収縮期圧 + 50mmHg (\* または成人：300mmHg, 小児 200mmHg) とし、駆血時間は 5 分とする。駆血解除後、30 秒～2 分間連続記録する。血管径計測のタイミングは R 波の始まり、T 波の頂点などとする。

4) NTG 負荷については、FMD との間隔を 10 分以上あける。スプレー又は舌下錠 0.4 mg を負荷する (\* 0.025 mg) (\* は European Society of Hypertension のガイドライン：J hypertension 2005) などである。

小児では測定方法、測定条件などの取り決めがなされていないのが現状である。そこで、本邦

においてFMDを実施している主な施設の共同研究として、測定条件の統一化と基準値の設定を試みることにした。

測定条件の標準化については①欧米成人のガイドラインから大きく逸脱しないこと②現在作成中である本邦の成人のガイドラインと整合性があること③小児特有の問題点を解決することなどの事項に留意した。

小児の特性としては、以下の事項に留意する必要がある。

- I. 小児ではbaselineの血管径そのものが異なる。
- II. baselineの血管径が細くなると、FMDが増大する傾向にある。
- III. baselineの血管径が細くなると、誤差のFMDに対する影響が大きくなる。
- IV. 成人に比べ、安静が保ちにくい。
- V. 女児の場合、第二次性徴の前後でestrogenなどの性ホルモンの分泌が大きく異なる。
- VI. NTG負荷時の至適投与量を決定する必要がある。
- VII. 完成された動脈硬化病変は少ないため、NTGに対する反応が強くなる可能性がある。
- VIII. 健常小児のデータがとりにくい。

当初行ったアンケート調査では施設間での測定方法・条件には異なる点がみられたが、参加施設で検討を加え、駆血部位、駆血圧、駆血時間、計測の時相、食事の制限について統一化を図った(表2)。測定条件を統一した後、回収されたデータを解析したところ、施設間の差異は認めなかった。ただし、集積データが多くないため、すべての施設、すべての年齢層での検証は困難であった。

#### 基準値の設定

これまでに%FMDの基準値として、成人ではばらつきがみられ、5～15%というところであるが<sup>14)</sup>明確には設定されていない。

小児において%FMDは20歳以下での平均値は約12%であり、-1.0SD値は8%、-1.5SD値は約6%であった(表4)。以上より、%FMD:6.1～8.0%を軽度低下、%FMD:6.0%以下を有意な低下と定義することを提案する。実際に肥満症の検討として、Mori<sup>13)</sup>は、非肥満対象の%FMDが11～12%であるのに対し、肥満症例では男女とも約6%であり、測定条件も今回の統一条件に一致しており、われわれが今回提案する基準値は矛盾しないものと思われる。

また、既報での健常成人対照の%FMDは年齢依存性に低下するとされているが、本研究でも21歳以降で%FMDは男女ともに有意に低下していた。

#### E. 結論

測定条件を以下のように標準化した「①駆血部位は前腕とする。②駆血圧は200mmHgとする。③駆血時間は5分間とする。④計測の時相は拡張末期とする。⑤食事の制限については絶食でカフェインフリーとする」。20歳未満の%FMDは6以下を有意な低下とすることを提案する。今後、小児期の肥満症やメタボリックシンドロームにおける動脈硬化の実態解明への一助となると思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 小児期の血流依存性血管拡張反応に関する測定方法の標準化と基準値の検討—早期動脈硬化の評価のために— 高谷竜三 他. 肥満研究 2011.4 (印刷中)
2. 学会発表 小児の血流依存性血管拡張反応評価法の標準化と基準値について. 高谷竜三 他. 第44回日本小児内分泌学会.

## 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

## 文献

- 1) 大関武彦：厚生労働科学研究補助金 循環器疾患等生活習慣病対策研究事業 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19年度総合報告書 2007, 1-3.
- 2) Corretti MC, Anderson JT, Benjamin EM, et al.: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:257-265.
- 3) Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al.: Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004, 109: 613-619.
- 4) 奥村謙一：ODにみられる末梢循環調節不全—血管内皮機能併存病態．田中英高編．小児科臨床ピクシス13 起立性調節障害，東京：中山書店，2010: 40-41
- 5) Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, et al.: Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertension Res* 2000, 23: 233-238.
- 6) Olli TR, Lai N, Griffiths K, et al.: Enhanced peripheral vasodilation in human after a fatty meal. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 417-422.
- 7) Fan L, Santago P, Jiang H, et al.: Ultrasound measurement of brachial flow-mediated vasodilator response. *IEEE Trans Med Imaging*, 2000, 19: 621-631.
- 8) Hsueh WA, Lyon CJ, Qui\_ones MJ: Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004, 117: 109-117.
- 9) Higashi Y, Yoshizumi M.: Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther* 2004, 102: 87-96.
- 10) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al.: Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restringing nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998, 97: 2222-2229.
- 11) Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al.: Relationship between the angiotensin-converting enzyme genotype and forearm vasodilator response to estrogen replacement therapy in postmenopausal. *J Am Coll Cardiol*. 2001, 37:1529-1535.
- 12) Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, et al.: Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997, 96: 3287-3293.
- 13) Mori Y : Flow-mediated dilatation in obese children. *Clin Pediatr Endocrinol* 2003, 12 : 43-48.
- 14) 東 幸仁：FMD. *Vascular Lab* 2009, 6:388-392.