

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担総合研究報告書

小児期の脂質異常及び脂質異常症と動脈硬化進展について

分担研究者 太田 孝男（琉球大学大学院医学研究科育成医学講座 教授）

研究要旨 3年間の研究期間で小児期の脂質異常症と非遺伝要因及び小児期における家族性高コレステロール血症(FH)と動脈硬化の関連を検討した。子宮内発育との関連研究では、沖縄県でNICUに入院した生下時体重1500未満の100名を対象とした検討を行った。低出生体重児でも学童期にはLDL-C、TG、アポBレベルの上昇は認められず、HDL-Cはむしろ高い傾向にあった。ただ、BMIz-scoreは対象児で低値を示しており、成人迄の体格変化と脂質レベルの関連の更なる検討が必要だと思われた。脂質異常症と動脈硬化進展の関連解析はIMTを用いて検討した。その結果、LDL-CはIMTと正相関していること、HDL-Cが逆相関していること、FHヘテロ児のIMTはnon-FH児より肥厚していることが明らかになった。また、17歳まではFH児でIMTの変化は認められなかったが18歳以降compound HeteroのFH児ではIMT肥厚がスタチン使用にも拘らず認められた。症例が少なく結論は出せなかったが、小児期のFH及び高LDL-C血症ではIMT等を利用して動脈硬化の進展を見ながら治療管理を行うことが必要だと思われた。

A. 研究目的

動脈硬化性疾患は多くの場合、成人後に臨床症状が現れるため小児期にはあまり注目されていない。しかし、動脈硬化の危険因子が小児期から存在していることは多くの研究で明らかにされている。近年、欧米では小児期の危険因子と動脈硬化の関連調査が行われ、危険因子の除去が動脈硬化の進展を抑制することが明らかにされつつある。わが国ではまだ同様な研究はなされていない。本研究では、その第一歩として小児期の動脈硬化性心疾患危険因子と動脈硬化進展の関連を日本人小児を対象に検討した。また、これまでの研究の継続として、小児脂質異常症に及ぼす環境因子の影響について、子宮内発育不全と脂質異常症の関連についても検討した。

B. 研究方法

1) 初年度は沖縄県立中部病院でNICUに入院した1500g未満の小児100名(VLBW)を対象に血清脂質、ア

ポB、インスリン、血糖を測定した。採血は朝食前空腹時に行った（朝食の摂取は自己申告で摂取児は本研究対象から除いた）。インスリン抵抗性の指標としてはHOMA-IRを用いた。体重はBMI z-score (BMISD)を用いて評価した。対照群には沖縄県で行った小児生活習慣病健診受診児のデータを用いた。

2) 2～3年度は熊本市での生活習慣病予防検診で高LDL-C血症(LDL-C \geq 140 mg/dL)を呈し、IMT測定の協力が得られた児及びヘテロFHで熊本大学附属病院小児科及び琉球大学附属病院小児科フォロー中の児を対象とした。IMTの測定は日本超音波学会ガイドライン「超音波による頸動脈病変の標準的評価法」に準じて行った。7.5MHzリニアプローブを用いて、左右の総頸動脈及び内頸動脈での最大内膜中膜複合体厚(Max IMT)を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は全て保護者の同意を得て行われている。

C&D . 研究結果と考察

1) 体格を調整して各種データを比較するため、極低出生体重児、対照群ともに BMISD で 4 群に分け比較検討を行った。2.0 < A 群 < -1.0、-1.0 ≤ B 群 < 0.0、0.0 ≤ C 群 < 1.0、1.0 ≤ D 群。対照群には BMISD < -1.0 はいなかったため比較できなかった。VLBW 児は学童期でも体格的には小柄でやせ形の児が多く、Catch-up growth は不十分であった。また、VLBW 児ではコントロール群に比べ LDL-C、TG は低値であり、HDL-C は高値を示した。アポ B も VLBW 児は低値を示した。脂質レベルから判断すると、動脈硬化に関して VLBW 児は low-risk の状態であった。糖代謝に関しては、脂質レベルと同様に VLBW 群ではインスリン値は低く、インスリン抵抗性も弱かった。

2) FH 患児の LDL-C と IMT には有意な相関が認められた。また、HDL-C は LDL-C と異なり負の相関が認められたが、その相関は LDL-C よりも強かった。FH 患児の IMT 経時変化では、治療にも拘らず 18 歳頃より compound Heterozyote 児で IMT の進展が認められた。他の FH 児では IMT の変化は軽度であった。

E . 結論

1) 子宮内発育不全や早産児が将来の生活習慣病発症の危険因子であることから、学童期を迎えた極低出生体重児の脂質・糖代謝関連因子について検討した。しかし、私達の予想に反し、極低出生体重学童では対照群に比べ生活習慣病のリスクは低いことを示唆する結果を得た。これ迄の報告の多くは成人後のデータであり、学童期の状況についての報告は少なため本結果が成人後の状況を予測可能か否かについては明確でない。ただ、これ迄の報告では子宮内発育不全や低出生体重児は、軽度の体重増加でも小児期のインシュリン抵抗性が強まっていおり私達の結果とは矛盾している。その理由として、報告されている子宮内発育不全や低出生体重の程度が本研究の対象児に比べて軽度である点に注目している。つまり、疫学調査がなされたのは 20 年以上前であり、本研究の対象児のような極低出生体重児は含まれていなかった可能性が高い。一般に軽度の子宮内発育不全や低出生体重児には catch-up

成長が認められ、正常群との差は小さいと報告されている。しかし、私達の症例では catch-up 成長は不十分であった。もし、今後、体重の増加がこれ迄以上に起れば、急速に high risk 化する可能性も否定できない。今後も十分な医学的管理が必要だと思われる。

2) 本研究でわが国小児でも欧米と同様に IMT が LDL-C 及び HDL-C と相関する事が確認できた。

Compound Heterozyote 児は LDL 受容体遺伝子のエクソン 4-12 deletion と L547V のであり 11 歳時に FH と診断した。初診時に IMT で動脈硬化の進展が認められ、幸いにもスタチン製剤に反応が認められたので、ロスバスタチンとエゼチミブで治療を開始している症例である。薬剤治療開始 1 年著明な IMT の改善が認められ (1.3 mm から 0.7 mm) その後 0.5-0.6 mm 台でコントロールできていた。しかし、18 歳時点から 0.7mm-0.8mm と IMT の進展を認め始めている。その間の LDL-C は以前と大きな変化は認められていない。冠動脈の狭窄は 3D-CT で認められていない。IMT の値はそれほど大きくないが今後進展が進むようなら LDL apheresis の導入も検討する必要があると考えている。また、怠薬があった場合、LDL-C は 300mg/dL を超えるので、厳格な服薬指導を続けている。他の FH 児では食事及び生活指導のみで診ているが IMT の増強は殆ど認められていない。症例が少なく結論は出せないが、一般的な FH の場合は欧米と異なり、LDL-C 200mg/dL 前後では小児期での動脈硬化の進展はそれほど大きくないのかも知れない。ただ、ある時期から急速に進行する可能性もあり、個別症例の注意深い観察が必要だと思われる。最後に、小児期の FH 及び高 LDL-C 血症では IMT 等を利用して動脈硬化の進展を見ながら治療管理を行うことが必要だと思われる。動脈硬化が進展する場合に限っては、スタチン系薬剤の使用も考慮すべきであろう。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1. **論文発表**

- Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Early weight changes after birth and serum high-molecular-weight adiponectin in preterm infants. *Pediatrics Int* 53: 926-929, 2011.
- Katsuren K, Nakamura K, Ohta T. Effect of body mass index Z-score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatrics International* 54 : 200-204, 2012

2. **学会発表**

無し

H . 知的財産権の出願、登録状況

該当なし。

