

氏名（本籍）	林 立申		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第	7430	号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Significant association between hemostatic/fibrinolytic systems and accumulation of cardiovascular risk factors in Japanese elementary schoolchildren (日本人小学生の凝固線溶系と心血管危険因子の蓄積は有意な関連性を認める)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	島野 仁
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	長谷川 雄一
副査	筑波大学講師	博士（医学）	山岸 良匡
副査	筑波大学講師	博士（医学）	末富 崇弘

## 論文の内容の要旨

### (目的)

これまで小児一般集団で線溶凝固系マーカーと心血管危険因子の関連を検討した研究は少なく、主に医療施設に受診、または入院した小児を対象とした海外の文献に限られていた(Sosothikul, J Pediatr Hematol Oncol 2007; Monagle, Thromb Haemost 2006.)。そこで日本人小学生で血液凝固線溶系マーカーと体格・心血管危険因子の累積との関連を調査した。

### (対象と方法)

ある小学校学童を対象に、血液凝固線溶系マーカー:PAI-1, Fibrinogen, FVII, FX, protein C, protein S や体測定、代謝パラメーター:血糖、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリドなどを測定した。採血は凝固線溶系マーカーの日内変動を考慮し、血液検査は厳格な朝空腹時採血で行った。得られたデータの平均、標準偏差、最小、最大、各パーセンタイル値を求めた心血管危険因子（腹囲増大、脂質異常、高血圧、高血糖）の累積数別に群別化し（0、1、2 個以上）、各マーカーの群間比較（分散分析）し、血液凝固線溶系やアディポカインを含む各指標と心血管危険因子との関連を重回帰分析した。

倫理面の配慮については、院内倫理審査の承認を得た上、学校関係者、本人、保護者に対して生活習慣病に関するレクチャーを行った上、本人及び保護者の同意を取得して実施している。

#### (結果)

BMI 高値の群や心血管危険因子が多く累積する群で凝固亢進、線溶低下の傾向が見られた。健常小児集団においても肥満傾向や従来の心血管リスク因子の蓄積に伴いアディポカインの変動、凝固亢進、線溶低下の傾向がみられ、これらが小児期から動脈硬化の進展に関与することが示唆された。

#### (考察)

成人に関して凝固線溶系指標はBMI や心血管危険因子の累積と有意な関連が報告されているが小児についても同様の事が確認された。N = 150 と比較的小さいサンプルサイズではあるが、全国統計と同様の分布をしているため、正常集団に近いと判断された。日本小児（特に小学生）の血液凝固線溶系指標標準値の参考となるデータを得た。

本研究としての limitation は、調査対象が一つの学校のデータであるため一般集団であることの根拠にとぼしく、学童の食事習慣、思春期の有無、地域の背景因子が結果に影響する可能性があること、横断研究であるため、因果関係でなく関連にとどまる点などがあげられる。

## 審査の結果の要旨

#### (批評)

いままで測定されたことのなかった日本小児（特に小学生）の血液凝固線溶系検査に関して初めてまとまった値を示し標準値の参考となるデータを得た事は意義深い。また一般小児集団において、凝固線溶系指標はBMI や心血管危険因子の累積と有意な関連を認めたことは、小児肥満の問題を含めて日本のメタボリックシンドロームの管理に関して小児から早期介入が叫ばれている中、凝固線溶系についても検討が必要である事を示唆する。相反する凝固系、線溶系の両方が亢進していた原因、解釈、意義について議論を深める必要性が指摘された。今回選択した凝固線溶系マーカー：PAI-1, Fibrinogen, FVII, FX, protein C, protein S はそれぞれ凝固系・線溶系・線溶を抑制する代表的な指標であり、肥満やメタボリックシンドロームで変動し、成人で心血管疾患のリスクを上昇させると言われているものの、凝固系マーカーとして優れた指標の1つである FVIIa(activated factor VII)やトロンビン産生増加を反映する TAT(thrombin-antithrombin complex)に関しても測定の必要性が指摘された。

審査会において肥満児に対する運動療法の研究の予備的結果が発表されたがその様に、これら凝固線溶系の指標が運動等、肥満介入によりどのように影響されるかの縦断的スタディによる検討が今後望まれる。

平成 26 年 12 月 19 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。