

# 論文概要

## ○論文題目

Significant associations 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を認める)

## ○指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 須磨崎 亮 教授

(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

(氏名) 林 立申(りん りしえん)

目的：日本学童における血液凝固線溶系マーカーの標準値及び心血管危険因子との関連を調査する。

対象：茨城県の1公立小学校4年生148人(男児73人、女児75人)。

方法：

上記対象において身体計測と厳格な空腹時血液検査を行った。血液マーカーの日内変動を考慮し、採血は全員朝9:00-10:30に行った。

(1) 各血液学的指標の平均、標準偏差、最小、最大値、及び10、50、90パーセンタイル値を求めた。血液学的指標は、TC、HDL-C、LDL-C、TG、空腹時血糖(FPG)、insulin、ALT、尿酸(UA)、高感度CRP(hs-CRP)、leptin、fibrinogen(Fbg)、凝固第VII因子(FVII)、第X因子(FX)、plasminogen activator inhibitor 1(PAI-1)、protein C、protein Sとした。インスリン抵抗性の指標としてHomeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR)(=FPG×insulin/405)を算出した。

(2) 対象をbody mass index(BMI)90パーセンタイル以上と未満の2群に分け、上記各血液指標を比較検討した。

(3) 心血管危険因子の累積数別で対象を群別化し、各群における血液指標の分散分析(ANOVA)を行った。心血管危険因子は小児メタボリックシンドローム(MetS)診断基準で用いられる、①腹囲 $\geq 75\text{cm}$ または及び腹囲/身長 $\geq 0.5$ 、②TG $\geq 120\text{mg/dL}$ または及びHDL-C $\leq 40\text{mg/dL}$ 、③収縮期血圧 $\geq 125\text{mmHg}$ または及び拡張期血圧 $\geq 75\text{mmHg}$ 、④空腹時血糖 $\geq 100\text{mg/dL}$ とした。

(4) 重回帰分析を用いて血液凝固線溶系やアディポカインを含む上記各指標と心血管危険因子との関連を検討した。

すべての解析において $p < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本人及び保護者の同意が得られたものを対象とした。本研究は臨床研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)を遵守し、筑波大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た上で行った。

結果：

(1) 同意が得られなかった者、体調不良者、空腹でなかった者など対象除外基準を満たした20人以外の全4年生が研究に参加された。対象群の身体計測値及び、上記各血液学的指標データを得た。身体計測値に男女差を認めなかった。

(2) BMI 90パーセンタイル以上と未満の群と比較では、BMI高値の群で有意にLDL-C、TG、insulin、HOMA-IR、ALT、UA、hs-CRP、leptin、Fbg、FVII、FX、PAI-1、protein C、protein Sが高値、HDL-Cが低値であった。

(3) 心血管危険因子の累積数が0、1、2、3の対象者はそれぞれ86(58.1%)、42(28.4%)、18(12.2%)、2(1.3%)人だった。心血管危険因子が累積するごとにALT、

UA、hs-CRP、leptin、PAI-1、FVII、FX、protein C、protein S の値が有意に上昇した。

(4) 重回帰分析では ALT、UA、hs-CRP、leptin、PAI-1、Fbg、FVII、FX、protein C、protein S はそれぞれ一つまたは複数の心血管危険因子と有意な関連を認めた。

考察：

対象群の身長、体重は文部科学省が発表した日本人データの分布と一致し、一般集団に近い群であったと考えられる。本研究で得られた血液凝固線溶系マーカーの値は過去の報告と一部異なる。これは人種や検査法の違いによる可能性が考えられる。また、本研究は一般集団に対し決められた時間帯に厳格な空腹時血液検査を行ったが、過去の報告はこれらの条件について明記していなかった。凝固線溶系マーカーは体格と関連し、また日内変動することが知られており、本研究で得た結果は小児の凝固線溶系マーカーの正確、かつ有用な参考情報となるだろう。

成人において、凝固線溶系の変動は MetS と密接に関連し、心血管疾患の重要な危険因子とされている。肥満小児は凝固亢進・線溶低下状態となることが報告されている一方、小児における凝固線溶系と肥満以外の心血管危険因子、あるいは MetS との関連はまだ一定な結論に到達していない。

本研究では小児における凝固線溶系マーカーと心血管危険因子との関連を示した。BMI が高値、あるいは心血管危険因子が累積することで Fbg、FVII、FX が高値となり、つまり凝固亢進状態にあることが示唆される。同様に PAI-1 が高値となることは線溶低下状態にあることを示唆した。本研究は過去の報告の結果を支持し、さらに一般小児集団においてもこのような好ましくない変化がすでに存在していることを示した。

本研究は一般集団をベースとした調査であり、これまでの多くの臨床ベースの調査とは対照群の特質が異なる可能性がある。肥満の有無のみに着目しリクルートされた対照群では体型と凝固線溶系の関連が過大評価され、その他の心血管危険因子であるインスリン抵抗性や脂質異常などとの関連が過小評価される可能性が考えられる。これらの危険因子が累積することで心血管疾患のリスクが相乗的に上昇するため、本研究では線溶凝固系と心血管危険因子の累積との関連に着目した。得られた結果からは小児期においても、肥満のみならず心血管危険因子の累積は有意に凝固線溶系に影響を与えることを示した。

アディポカインのアンバランス、高尿酸血症、慢性炎症は肥満や MetS と深く関連していると考えられている。本研究では、BMI が高値、あるいは心血管危険

因子が累積する児の leptin、UA、hs-CRP が有意に高値であった。これらの変化は凝固線溶系の変動と共に、小児期からすでに始まっていることを再確認した。

結論：

本研究は小児期の凝固線溶系マーカーの標準値を確立した。

一般小児集団においても凝固線溶系マーカーはBMI や心血管危険因子の累積と有意な関連を認めた。本研究で得られた結果は今後、小児期の凝固線溶系の変動と成人期の心血管疾患との因果関係を解明するための縦断観察研究や介入研究に役立つと考えられる。