

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
森 保彦	主査 教授 玉 井 浩 副査 教授 北 浦 泰 副査 教授 宮 崎 瑞 夫 副査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 勝 間 田 敬 弘
主論文題名 Flow-Mediated Dilatation in Obese Children (肥満児における内皮依存性血管拡張反応)	
学位論文内容の要旨	
<p>【背景及び目的】</p> <p>肥満の診療において糖尿病と動脈硬化の進展は最も留意すべき事象である。成人の肥満が心血管病変の重要な危険因子であることはよく知られていることであるが、近年小児、思春期における肥満者が急増しており、将来我が国の心血管疾患の増加をもたらすことが危惧されている。しかし現在、小児肥満における動脈硬化の形態的変化や機能評価に関する知見は殆どない。動脈が壁不整やプラーク形成などの形態的変化を起こす以前に、動脈硬化血管ではその初期変化として血管内皮機能障害が生じる。血管内皮細胞はアセチルコリンやずり応力などの刺激により、血管弛緩作用を有する一酸化窒素(nitric oxide: NO)を産出・放出し血管のトーンスを調節しているが、この内皮細胞機能障害はNO産生障害、分泌異常、ならびにNOの失活の亢進をもたらす。そのため、動脈硬化血管ではその初期の段階から、NOを介する内皮細胞依存性血管弛緩反応が低下している。近年、非侵襲的に超音波装置にて行える血管内皮機能評価法として、Percent Flow-mediated dilatation(%FMD)があり、これは動脈硬化の初期の変化を鋭敏に反映するものとされている。我々は肥満小児を対象に、動脈硬化の初期段階の評価法である頸動脈超音波および血管内皮機能を表す%FMDを評価し、体格、生化学的合併症および酸化ストレスマーカーなどとの関係について検討した。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>対象は肥満男児20名(10.0±2.1歳)と女児17名(9.6±1.9歳)である。また健康な男児8名(8.9±2.2歳)と女児6名(8.3±2.9歳)を正常コントロールとした。方法は、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 身体計測:身長、体重、肥満度、腹囲、臀囲を計測し、生体インピーダンス法による体脂肪率、腹部超音波によるAFI(abdominal fat index)、血圧を測定した。 2. 血液検査はT-cho, TG, HDL-cho, LDL-cho, 酸化脂質であるMDA-LDL, IRI, GPT, UA, plasminogen activator inhibitor (PAI-1), また酸化ストレスマーカーであるacroleinを測定した。 3. 頸動脈超音波にて動脈内腔の壁不整やプラーク形成を評価した。 4. %FMDの測定:10分以上の安静臥床の後、上腕動脈を7.5Mzの超音波プローブを用いて描出し、その血管径及び流速を測定する。次に血圧計マンシレットを用い250mmHgで前腕を約5分間駆血する。その後、駆血を瞬時に解除し、駆血解除後10～15秒後の流速と、45～60秒後の反応性充血時の拡張血管における血管径を測定する。血管径の計測はビデオテープに録画した画像を用い、心電図のR波 	

のピークに一致させた拡張末期を用いる。計測部位は血管長軸断面における前壁・後壁の中膜・外膜の中間点であるm-lineを用い、5心拍から求めた平均血管径を測定値として用いる。安静時血管径に対するその拡張率を%FMDとして計測する($\%FMD = [(反応充血時拡張血管径 - 安静時血管径) / 安静時血管径] \times 100(\%)$)。駆血解除による血流増加によりずり応力が生じ、NOの分泌が促進され、それに反応して血管拡張がおこるが、この拡張率は血管内皮機能を表していることになる。

【結果】

1. 頸動脈超音波では全員動脈壁の不整やプラーク形成はみられなかった。
2. %FMD はコントロール群 (男児 $14.6 \pm 3.8\%$ 、女児 $16.3 \pm 5.7\%$)に比べ男児 $8.0 \pm 3.7\%$ 、女児 $7.3 \pm 1.8\%$ と有意に低下していた($P < 0.001$)。
3. 男児ではGPT, UA, HbA1c, 拡張期血圧と%FMD の間に有意な負の相関関係がみられた。
4. 女児では年齢, 肥満度, 腹囲, 臀囲, WHR, 体脂肪率, 脂肪重量, 除脂肪重量, IRI, HOMA index, DHEA-S, abdominal fat index, 収縮期血圧, 拡張期血圧と%FMD の間に有意な負の相関がみられた。

【考察】

頸動脈超音波検査による動脈硬化性変化がみられない小児肥満においても、%FMDは動脈硬化の初期段階における血管内皮機能低下を鋭敏に示しており、非侵襲的で有用な評価方法と思われた。この結果は小児の段階においてすでに動脈硬化性変化が起き始めていることを示唆していると考えられる。今回の検討では%FMDと関連するパラメーターに男女差がみられたが、女児において%FMDは年齢と相関したため、多くの体格因子についても相関関係がみられたものと考えられた。しかし、肥満度、体脂肪率との相関関係は女児において有意であり、過脂肪状態は独立した動脈硬化の危険因子であることが示唆された。今回の検討では耐糖能異常以外の生化学検査との関連は認めず、特に脂質異常(LDLコレステロール、MDL-LDL)やPAI-1、acroleinなどの血管侵襲と関連する因子との関連もみられなかった。これらは動脈硬化性変化の初期段階よりも、少し進んだ段階にて重要な役割を果たしているかもしれない。拡張期血圧は男女共に%FMDと相関が見られており、重要な指標であると考えられた。

小児肥満においても、早期から血管障害が存在していると考えられる。今後、心血管疾患の一次予防の観点から、早期からの生活指導など積極的な介入が非常に重要になると考えられる。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	森 保彦
論文審査担当者		主 査 教授 玉 井 浩	副 査 教授 北 浦 泰
		副 査 教授 宮 崎 瑞 夫	副 査 教授 花 房 俊 昭
		副 査 教授 勝 間 田 敬 弘	
主論文題名 Flow-Mediated Dilatation in Obese Children (肥満児における内皮依存性血管拡張反応)			
論文審査結果の要旨			
<p>本研究は肥満小児の動脈硬化の初期変化である血管内皮機能障害を Percent Flow-mediated dilatation(%FMD)を用いて、非侵襲的に超音波装置にて評価したものである。さらに%FMDと体格、生化学検査および酸化ストレスマーカーなどとの関係について検討を行っている。成人の肥満が心血管病変の重要な危険因子であることはよく知られているが、小児肥満における動脈硬化の形態的变化や機能評価に関する知見は殆どない。本研究において申請者は動脈硬化の初期の変化である血管内皮機能障害を鋭敏に反映する%FMDに着目し、以下の知見を得ている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 頰動脈超音波検査では、全例形態的異常を認めなかった。 2) コントロール群に比べ、肥満小児では男女共に%FMDの低下がみられた。 3) %FMDと関連するパラメーターに男女差がみられた。 4) 女兒において過脂肪状態は独立した動脈硬化の危険因子であった。 5) 拡張期血圧は男女共に%FMDと負の相関がみられた。 <p>以上、本研究は形態的な動脈硬化性変化がみられない小児肥満においても、早期から血管拡張障害が存在することを明らかにしている。心血管疾患の一次予防の観点から、早期からの生活指導など積極的な介入の重要性を示唆している。また、動脈硬化性変化の評価法として小児においても非侵襲的に行える%FMDは有用であることを指摘している。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条の定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Clinical Pediatric Endocrinology 12(1): 43-48, 2003</p>			