

小児期の高脂質血症と成人病の発症、予防 に関する研究についての文献的考察

(分担研究：コーホート調査実施の基礎的検討)

有 阪 治

要旨 小児期からの成人病予防に関する効果的な調査、研究をすすめるために、これまでの国内外の研究結果についての検討を行ない、それら研究の問題点や、今後の我われのすべ研究の方向について考察した。学童年齢以降の高脂血症の研究に関しては、外国では長期間のコーホート追跡調査により、その実態はかなり明らかにされていた。しかし、低い年齢を対象としたコーホート調査は国内外ともまだ十分ではなかった。また、高脂血症スクリーニング、介入などに関しては、hospital-base の研究が多く、まだ一定の評価、結論は得られていなかった。

見出し語：小児期、成人病予防、高脂血症、コレステロール、コーホート研究

【はじめに】

小児成人病に関する効果的な調査、研究をすすめるうえで、これまでに行われてきた国内外の調査、研究の動向を知り、かつそれらの問題点を検討することは重要なことである。そこで、動脈硬化危険因子としての小児期の高脂血症の調査、研究に関する最近の主な文献のレビューを行った。

【方法】

とくに最近約数年間に発表された、小児期高脂血症の実態、継続性に関する調査、研究論文を事項別【対象、方法、結果、考察】ごとにまとめ、それらの問題点、今後のめざすべき研究の方向について考察した。

【結果】

1) 対象および方法： 欧米では、小児期にお

ける血清脂質値、血圧、肥満、喫煙習慣などが虚血性心臓疾患の危険因子としてどの程度影響するかを明らかにする目的で、横断研究とコーホート研究が行われていた。コーホート研究の追跡期間は多くは数年であるが、十数年におよぶ研究もみられた。米国の Bogalusa Heart Study (ルイジアナ州ボガルサ(人口約 22,000))では全児童、小年(5~17歳)について1973~82年に血清脂質等を中心とした横断調査が行われ、その後も追跡調査が継続されている。Muscatine Study(アイオワ州マスカタイン)では、2,446名(8~18歳)を20~30歳まで追跡した調査結果が報告されている¹⁻⁵⁾。最近、英国からも11年間にわたる血清脂質値の追跡調査が報告されている⁶⁾。

以上の研究での対象は、児童~青壮年を中心で

順天堂大学小児科 (Department of Pediatrics,
Juntendo University School of Medicine, Tokyo)

あるが、新生児コホート(440名)で行われた、7年間にわたる血清脂質値に関する追跡調査の報告もある⁷⁾。

また、hospital-baseの高コレステロール血症スクリーニング調査、研究も試みられており、全小児を対象とするものと、心筋梗塞の家族歴を有する小児のみを対象とする2通りの研究が行われている⁸⁻¹²⁾。動脈硬化、高脂血症の家族歴の調査法は、直接のインタビュー形式(直接面接、電話)、アンケート用紙である。

本邦では、児童、生徒を対象とした学校保健の場における成人病検診が行われており、また一部の地区においてコホート調査が行われていた¹³⁻¹⁶⁾。しかし、乳幼児時期に存在する危険因子が成人期まで持続するかを調べた研究はみられなかった。

2) 結果:

①血清脂質値の継続性: 上述のコホート調査において、小児期に血清脂質値(コレステロールなど)、リポ蛋白コレステロール値の高い小児は集団の中でそれが持続し、成人期にいたる傾向にあること(トラッキング)が明らかとなった^{1-6, 16)}。家族性高コレステロール血症においても同様である¹⁹⁾。また、血清脂質値、リポ蛋白コレステロール値は、出生後より上昇し生後6ヵ月~2歳ではプラトーとなり、そのレベルが成人期のレベルと相関すると報告されている⁷⁾。本邦での、学校検診での高コレステロール血症生徒の出現頻度は10~20%とするものが多い¹³⁻¹⁶⁾。

②血清脂質値の継続性に影響を与える因子:

肥満度、運動量、喫煙習慣、経口避妊薬服用などである^{3, 7, 17)}。肥満度の改善、運動量を保つ

ことは、血清脂質値に好影響を与え、当初高コレステロール血症であってもその後改善されていた。食事内容による影響もあるが、乳児期の栄養方法(母乳、人工乳)の差異は、7~8歳時の血清コレステロール値に影響を与えないとの報告もある^{7, 18)}。また、動脈硬化、高脂血症の家族歴(遺伝的因子)は、小児の高脂血症の発症およびその継続性に強く影響を与える^{17, 19)}。

身体発育の程度も血清脂質値に関係し、血清コレステロール値は身体成長にともなって低下するという。男子においては、血中テストステロン濃度の増加によりHDL-Cは低下するとされ、思春期年齢でのHDL-C値の判定には性成熟の個人差を考慮にいれる必要がある^{20, 21)}。

③血清コレステロールスクリーニング:

米国では、心筋梗塞などの動脈硬化の家族歴をもつハイリスク小児(2歳以上)のみを対象とした報告[9]と、見逃し例をなくすために3歳以上の全小児を対象とした報告^{8, 10-12)}とがある。高コレステロール血症(>200 mg/dl)と診断された小児の約50%には動脈硬化の家族歴が認められなかったとの報告もある¹⁰⁻¹²⁾。また、コレステロール測定精度の問題や⁹⁾、血清総コレステロール値には必ずしもリポ蛋白コレステロール分画(LDL-C)の上昇が反映されない場合のあること²²⁾、また、高コレステロール血症が、HDL-C上昇による場合のあることも明らかとなった¹⁷⁾。

④介入:

高脂血症(高コレステロール血症)と診断された小児へ介入を行った報告では、低脂肪食/低コレステロール食による血清脂質値の改善効果とともに、一部の症例では栄養障害(摂取総エネルギー

—減少／脂溶性ビタミン欠乏／微量元素（亜鉛）欠乏）による成長障害が報告された²³⁾。

学校教育の場で教師が健康教育を行った介入グループ（無作為選定）は、非介入グループに比べて、開始時のベースラインデータには差がなかったが、5年後の血清コレステロール値に有意差を認めた（介入グループで低値）という、学童年齢での介入効果を認めたとする報告があり²⁴⁾、示唆に富む。

3) 記載者の考察：

小児期の高脂血症と成人病の発症との関連においては、虚血性心臓疾患や脳卒中などの発症基盤となる動脈硬化がすでに幼若小児において認められることや、死亡前（不慮の事故）に測定してあった血清脂質値の異常度と剖検で評価した動脈硬化の程度との間に相関が認められ²⁵⁻²⁷⁾を根拠に、小児においても成人と同様に高脂血症の存在が動脈硬化を進行させるであろうという前提で研究がすすめられている。

高コレステロール血症は、小児期から成人期にかけてトラッキングする傾向にあることがコーホート追跡調査で明らかになり、それが持続することは動脈硬化の進行につながると考察している。また、高脂血症の発症、血清コレステロールのトラッキングに影響を与える因子も検討され、それらの因子の排除が、将来の成人病（動脈硬化）予防につながるであろうとしている。

コレステロールのスクリーニング方法に関しては、LDL-C濃度を反映するものとしてアポ蛋白Bの測定も検討されている^{28,29)}。スクリーニングされた小児への介入に関しての慎重意見としては、ハイリスク児としてラベリングされたことの精

神心理的影響、過剰な食事制限による成長障害などの問題をあげているが、家族の理解と、医師、栄養士による適切な指導により解決できるであろうとしている^{23,30-32)}。しかしながら、小児期高脂血症が成人病の直接原因であることを証明できる程の長期間の追跡がなされておらず、また小児期での介入効果が十分評価されていない現状では、スクリーニング、介入の時期は成人（20歳）になった時点でも遅くないとする意見もみられた³²⁾。

【考察】

学童年齢から成人期へかけての血清脂質値のトラッキングなどの実態に関しては、すでに国外でのコーホート追跡調査によりほぼ明らかにされているといえるが、わが国においてのコーホート調査などは不十分である。しかしながら、国内外の研究を含め、低年齢（乳幼児期）を対象とした調査は少なかった。今後、幼児期から学童期へかけての高脂血症などの動脈硬化危険因子の実態、継続性についての研究にも重点をおく必要がある。

高脂血症児に対する介入については、それによるadverse effectをも考慮する必要があるが、介入の時期や方法、程度に関しては一定の見解はなく、今後検討する必要がある。学校教育の場で教師がおこなう健康教育にも大きな効果があるようである。

今後、高脂血症についてコーホート追跡調査をおこなう場合、高脂血症以外の成人病危険因子とされる肥満、高血圧などとの相互関係についても調査する必要がある。さらに、運動、食生活、家族歴（動脈硬化や肥満）などの因子が高脂血症の継続性にどのように影響するかも調査する必要が

あると思われる。

調査は、幼児期以降（開始は3歳前後）について行うのが適当かと思われる。なぜならば、この年齢は基本的な生活習慣が確立してくる時期とされていることと、成人期の血清脂質レベルは、この時期の血清脂質レベルをある程度反映するものと考えられ、介入調査などを行ううえでの1つの判断基準となりうると思われるからである。

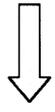
【文献】

- 1) Freedman DS, et al: Relationship of changes in obesity to serum lipid and lipoprotein changes in childhood and adolescence. JAMA 254:515-20, 1985
- 2) Clarke WR, et al.: Tracking of blood lipids and blood pressures in school children: The Muscatine Study. Circulation 58:626-34, 1978
- 3) Orchard TJ, et al: Cholesterol screening in childhood: Does it predict adult hypercholesterolemia? J Pediatr 103:687-91, 1983
- 4) Lauer RM, et al: Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: The Muscatine study. Pediatrics 82:309-18, 1988
- 5) Lauer RM, et al: Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. JAMA 264:3034-43, 1990
- 6) Sporik R, et al: Longitudinal study of cholesterol values in 68 children from birth to 11 years of age. Arch Dis Child 66:134-7, 1991
- 7) Freedman DS, et al: Cardiovascular risk

factors from birth to 7 years of age: The Bogalusa Heart Study. Serum lipids and lipoproteins. Pediatrics 82(Suppl):789-95, 1987

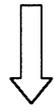
- 8) Dennison BA, et al: Parental history of cardiovascular disease as an indication for screening for lipoprotein abnormalities in children. J Pediatr 115:186-94, 1989
- 9) Recommendation from committee on nutrition. Indication for cholesterol testing in children. J Pediatr 83:141-2, 1989
- 10) Garcia RE, Moodie DS: Routine cholesterol surveillance in childhood. Pediatrics 84:751-5, 1989
- 11) Griffin TC, et al: Family history evaluation as a predictive screen for childhood hypercholesterolemia. Pediatrics 84:365-73, 1989
- 12) Starc TJ, et al: Family history fails to identify many children with severe hypercholesterolemia. Am J Dis Child 145:61-4, 1991
- 13) 森島 昭: 小児肥満症の脂質代謝に関する研究. 日見誌 88:1913-21, 1984
- 14) 保崎純郎、他: 健康小学校6年生の血圧、総コレステロール値、HDL コレステロール値について. 小児保健研究 45:552-5, 1988
- 15) 村田光範: 小児の高脂血症. Medicina 26:416-8, 1989
- 16-a) 戸田顕彦: 小児血清脂質の経年的変化に関する研究. 日見誌 91:3244-50, 1987
- 16-b) 戸田顕彦、他: 中学生の血清脂質に関する疫学的研究. 小児保健研究 49:381-5, 1990

- 17) Kwiterovich PO: Biochemical, clinical, epidemiological, genetic, and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis. *Pediatrics* 78: 349-62, 1986
- 18) Fomon SJ, et al: Indices of fatness and serum cholesterol at age eight years in relation to feeding and growth during infancy. *Pediatr Res* 18:1233-8, 1984
- 19) Mellies MJ, et al: Tracking of high- and low-density lipoprotein cholesterol from childhood to young adulthood in a single large kindred with familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 34:747-53, 1985
- 20) Kirkland, RT, et al: Decrease in plasma high density lipoprotein cholesterol levels at puberty in boy with delayed adolescence. *JAMA* 257:502-7, 1987
- 21) Duel PB, Bierman EL: The relationship between sex hormones and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy adult men. *Arch Intern Med* 150:2317-20, 1990
- 22) Dennison BA, et al: Serum total cholesterol screening of elevated low-density lipoprotein in children and adolescence: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 85:472-9, 1990
- 23) Lifshiz F, Moses N: Growth failure: A complication of dietary treatment of hypercholesterolemia. *Am J Dis Child* 143:537-41, 1989
- 24) Watler HJ, et al: Modification of risk factors for coronary heart disease. Five-year results of a school-based intervention trial. *N Engl J Med* 318:1093-1100, 1988
- 25) Holman RL, et al: The natural history of atherosclerosis - the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of 20th century-. *Am J Pathol* 34:209-35, 1958
- 26) Newman WP III, et al: Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *New Engl J Med* 314: 138-44, 1986
- 27) Tanaka K, et al: A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis* 72: 143-56, 1988
- 28) Srinivasan SR, et al.: Serum apolipoprotein A-I and B in 2,854 children from a biracial community: Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 78:189-200, 1986
- 29) Grundy SM, Vega GL: Role of apolipoprotein levels in clinical practice. *Arch Intern Med* 150:1579-82, 1990
- 30) Finberg L: Dietary advice. Responsibility for monitoring. *Am J Dis Child* 83:141-2, 1989
- 31) Havas S, et al: Does cholesterol screening results in negative labeling effects? *Arch Intern Med* 151:113-9, 1991
- 32) Newman TB, et al: The case against childhood cholesterol screening. *JAMA* 264:3039-43, 1990



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨 小児期からの成人病予防に関する効果的な調査、研究をすすめるために、これまでの国内外の研究結果についての検討を行ない、それら研究の問題点や、今後の我われのすべ研究の方向について考察した。学童年齢以降の高脂血症の研究に関しては、外国では長期間のコーホート追跡調査により、その実態はかなり明らかにされていた。しかし、低い年齢を対象としたコーホート調査は国内外ともまだ十分ではなかった。また、高脂血症スクリーニング、介入などに関しては、hospital-base の研究が多く、まだ一定の評価、結論は得られていなかった。