

小児成人病特に循環器系を中心とした長期コホート調査研究の進め方に関する研究報告

(分担研究：長期コホート調査・研究の検討)

吉田 勝美、 近藤 健文

要約：小児成人病の予防を推進していくためには、長期にわたるコホート調査研究が必要である。長期コホート研究成果から、小児期から予防が必要とされる循環器疾患の危険因子の定量的評価が可能になる。本研究では、1)高血圧・肥満・高脂血症・糖尿病に関して現時点で疫学的に明らかにされている点、2)現状の健康診断体制、3)幼少期の事象と成人期の循環器疾患の関連に関する文献のレビューを行った。これらを評価分析することにより、循環器コホート調査における整備すべき体制・標準化・追加調査項目についてまとめた。

見出し語：小児、循環器疾患、コホート研究、危険因子

緒言

成人病は我が国の疾患構造の主体を占め、今後の健康管理の主要対象である。これら成人病は日常生活様式の偏りが長期にわたり生体に影響することにより形成されることが成人を対象とした疫学調査から知られてきた。

成人病予防には、危険因子である生活様式の偏りを是正する、更には積極的に習慣が形成されないように予防活動を行うことが要求される。特に、生活様式の大半が、小児期から形成されるので、その予防対策は成人病であっても小児期から開始されるべきものである。

しかしながら、小児期からの予防対策を立てるためには、政策決定の際に参照すべき基礎研究が十分行われているとはいえない。本研究では、循環器疾患の予防を目的に、問題点の検討、現状の把握、分析・評価、将来的整備・充実、解決策の諸観点から、長期コホート研究を実施する際の調査研究の進め方に関して従来からの知見をまとめたものである。

循環器疾患の定義

循環器疾患として、高血圧性疾患・動脈硬化性

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

(Dept. of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University)

心血管疾患などが定義される。これらの疾患は、小児期において既に顕在化しているもの、小児期には他覚的に把握することは出来ないがその基盤になる病態が形成されているもの、病態ではないが疾患の危険因子が形成されている3段階に分類される。

現在までの文献総括でも、脳卒中・虚血性心疾患などに関して、長期にわたる発症や死亡を扱った研究は皆無である。小児期の血圧・血清脂質・肥満などの要因が成人病発症に関係するという直接的指示は得られていないが、次の二つの知見から小児期におけるこれらの要因が成人病発症に関与するという間接的意見を指示するものである。

- 1) 小児期の肥満・高血圧・高コレステロール血症は数年間持続する
- 2) 小児期から成人にかけてのトラッキング現象を重視すると、これらの要因は成人病の危険因子として発症に寄与する

以上の知見から、小児期の最後の段階で肥満・高血圧・高脂血症の各要因が形成されているかを確認することを循環器長期コホート研究の結果指標とすべきであると考えられる。

顕在化

成人病の発症を観察することが因果関係を把握する上で必要であるが、発症時期を考慮すると対象集団を40～50歳（場合により、60歳）まで追跡する必要がある。発症の一つの指標として、冠動脈の脂肪線状が挙げられるが、十分な検査手技が準備されているとはいえない。

潜在化

発症まで至らなくても、成人病の基礎的病態が形成されているならば、将来的に疾患の発生を予知・予測することができる。10歳代の小児においても、動脈硬化の初期病変が成人病の潜在化病変として観察されるとしている。

危険因子

成人病の病態を形成しているわけではないが、肥満・高血圧・高脂血症などの成人期の循環器疾患の危険因子を既に小児期に形成されている状態を指す。

予防医学上、顕在化・潜在化する以前の「危険因子を保有する」段階で、予防医学の介入効果が期待されている。一方、肥満・高血圧・高脂血症などの小児期の危険因子が成人期の循環器疾患の発症にどの程度寄与しているかを明らかにすることは、疫学的に多くの解決すべき問題点を有している。

問題点として、多くの攪乱因子が存在しており、これらを疫学的に的確に補正しなければ、危険因子の発症への影響を正確に把握できない。

現時点の行政施策

健康管理を進めていく上で、現実の行政上実施し得る環境とその将来整備について十分把握しておくことが必要である。現在実施されている行政施策としては、

健康診査 1歳6カ月健診

3歳児健診

4、5歳児健診

学校健診（小学校、中学校、高等学校）

小・中・高等学校の各1年時では、胸部間接撮影
小児への保健・栄養指導
集団給食

が実施されている[1]。

3歳児健診の検査項目としては、a)身長・体重・胸囲計測、b)内科診察、c)歯科、d)精神発達、e)栄養調査、f)日常生活・既往歴、g)尿検査（糖・蛋白）、h)耳鼻科眼科であり、学校健診では追加して、坐高、尿潜血が追加されている。

観察項目

疫学的調査の end point として、観察する項目に何を採択するかは、調査解析上重要な課題である。

循環器疾患が小児期に発症することは、家族性高脂血症など特殊な病態を除けば極めて稀であり、長期のコホート調査を計画するに際して、観察終了時点で医学的結果指標を設定することが困難である。諸外国の文献調査（平成2年度小児成人病研究）でも、多くの成人病・病態に対して、小児期の血圧・肥満・生活様式が成人病の発症の危険因子であるとした研究は極めて稀である。循環器疾患が顕性化するためには、観察期間とし

て40年以上必要とするので、小児期間中に疾患の顕性化を観察することはできないからである。

また、成人病の潜在化に関しても集団を対象とした測定方法が確立していない。従って、多くの研究では成人病の危険因子が青年期に形成されたことを以って、小児期の諸因子が成人病の発症に関連しているとする間接的な健康危険評価を行うことになる。

下記の5つの要因について、

高血圧

高脂血症

肥満

糖尿病

運動習慣項目

表に、現在までの既知の知見（成人期の発症との関連、小児期での知見）、影響因子、評価基準についてまとめた。

運動習慣が及ぼす長期の影響については、調査時点で多くの攪乱因子の影響を受けるので、疫学的に十分な知見が得られていない。また、身体活動度の指標についても標準化されたものが開発されていない。しかし、肥満や高血圧児に関する介入手段として有用であることが期待されている。

表 成人病に関連する要因の既知の知見・影響因子・評価基準

	既知の知見	影響因子	評価基準
高血圧	成人病の発症をoutcomeにした研究は皆無である トラッキング現象は明確 学童期高血圧群では正常群に比較して、成人期高血圧の発生頻度が4倍	肥満、身体活動度、食生活、家族遺伝要因、身体成長・性徴、運動能力、地域差、低体重、母親の職業	成人期ならば、WHO血圧判定基準 SBP 130-140mmHg 以上 DBP 90 mmHg 以上 性別・年齢別・身長別の90パーセンタイル
肥満	多くの成人肥満は、小児期には予測できない トラッキング現象はあるが、観察期間が長くなると低下する	年齢、身長	皮脂厚、体格指数、relative weight (標準体重との比較) 幼児期以降で
高脂血症	成人病をoutcomeとした調査は皆無 トラッキング現象あり(0-12歳児を3-9年追跡)	遺伝、加齢、性差、性的成熟、肥満、食事、運動、社会経済的要因、地域差	総コレステロール \geq 200 mg/dl 中性脂肪、HDLコレステロールの基準値 確定せず
糖尿病	成人病をoutcomeとした調査は皆無 IDDM以外にも、NIDDMが小児で増加傾向	肥満(患者の80%以上で肥満度20%以上) 家族歴 2親等 45% 3親等 70%	早朝尿で連続して2回陽性時に75g糖負荷試験 HbA1c, HbA1c, フルクトサミンによる簡易判定法

諸外国での小児期の事情と成人期の循環器疾患

仮説生成に有用である ecological 研究を対象として、Elford ら[2]は小児期の種々の事情と成人期の循環器疾患の死亡率に関する総説を発表した。乳児期の死亡、妊産婦の死亡、周産期死亡を説明変数として、成人期の虚血性心疾患・脳卒中などの死亡率を結果変数(outcome)として、生態学的に検討すると共に、出生児体重・10歳時の血圧・脈拍・身長などと成人期の心血管疾患の死亡率について検討している。結果として、相関係数が高く小児期の事情と成人期の循環器

疾患には因果関係が存在する可能性を示唆するものであるが、攪乱因子として現時点の経済要因を補正すると、相関係数が消失することもあり、特異性が少なく、研究間で知見が一致しないなど、生態学的検討の限界を明らかにしており、今後の疫学解析の必要性を示唆するものであった。

Elford ら[3]は、幼少期の体験と成人病の関係に関する19個の疫学調査を総説したところ、幼少期の体験が積極的に成人病に関連すると結論できなかった。総説の中で、幼少期の事情として取り上げられている項目は、教育・小児期の社会経済事情・身長・出生児体重・1歳児体重・母

親の身長・胎盤の長さ・出生地・兄弟の死産乳児周産期死亡・両親の死亡・家族数・両親の失業・社会階級であった。また、結果変数として、虚血性心疾患・脳卒中・慢性閉塞性肺疾患・血圧・運動時の虚血所見・17歳時点の血圧が挙げられている。

総説の中で、満足のいく結果が得られなかった原因として、攪乱因子の扱い方が十分でなく、量反応関係が一定しなかったとしている。従って、小児期の体験と成人病を関連付けるためには、攪乱因子を如何に対処するかが疫学解析の今後の課題になることを指摘している。幼少期の社会・経済環境は、成人期の社会階層に関連しており、成人期の社会階層因子は、成人病の危険因子として影響することが知られている。教育歴は、成人の社会経済的地位や成人のステータスに関連することが知られている。一方、職業だけを攪乱因子として処置するだけでは限界があり、成人の日常生活様式の影響力を補正する必要がある。幼少期と成人期で大きく環境の異なる集団を追跡することが、攪乱因子の影響を解決する方法として望ましいとしている。地理的な移民や社会階層が急速に変化した集団は、環境変化の大きな集団として、疫学解析対象として興味深い。

Barkerら[4]は、成人期の循環器疾患の発症に、母体が強く影響していることを総説している。臓器発育にとって、臓器固有の臨界時期に悪影響を受けた臓器ではその後長期にわたり、生理学的・代謝学的に負担を受け、成人期に循環器疾患を発症し易くするものである。出生後1年時点での体重が少ない群では、成人期のfibrinogen(凝固促進因子として作用)・proinsulin(インスリン

分泌異常の指標)・耐糖能異常の増加を認めており、一方出生児体重が少なく胎盤重量が大きい小児では、46～54歳の男女において平均収縮期血圧が高いことを総説している。従って、Barkerら[3]が生態学的に捉えられた小児期の事情と成人期の循環器疾患について、その病理学的可能性を示唆したものである。

循環器コホート研究の調査体制

小児での疫学調査を施行する際の問題点として

対象者の追跡不能・脱落症例

対象者の参加意識の低さ

が指摘される。そこで、循環器コホート研究を推進する基本方策として、

- 1) 小児の成長に影響を与える多数の要因を総合的に観察分析する
- 2) 発育成長の過程にありかつそのパターンが一様でない
- 3) 観察期間の長さから、可能な限り母集団のサイズを大きくする

ためには、研究方法の標準化が望まれる。標準化されたプロトコルを用いることで、多研究施設間でのデータを統合して検討することが可能であり、長期にわたる疫学調査上問題になる母集団の確保も比較的容易になる。

1 研究方法標準化の必要性

疫学調査のデータの質を確保する対策として、データ収集に当たる関係者と解析を担当する疫学・統計学者の連携及び診断クライテリアの標

準化が衆知されることを重要な点として指摘している。診断クライテリアには、調査票、診察手技、測定法の標準化なども要求される。

2 調査体制・実施時期

中川ら[5]は、コホート調査遂行の要因として、

- ・ 対象者とのコンタクトの維持
- ・ 対象者選択の基準
- ・ 長期コホートでは、対象者について経時的な観察が必要であり、一つの施設で調査が可能な小地域である
- ・ 一つの医療機関で対象者の疾病動向を観察できる規模である大学や専門研究機関が存在しており、高次の診断・調査支援が得られる

を指摘している。以上の方策を立てることにより、

脱落によるバイアスの回避
サンプリングの代表性
頻回調査による対象者への干渉効果
関係者の協力

を得ることができるとしている。

具体的には、データを収集する医療関係者（医師、保健婦、看護婦）、調査対象者である児童・生徒、その保護者、更には小学校・中学校といったコミュニティの管理者である校長・担任・養護教諭など多くの人的協力体制を確立する必要がある。協力体制を確保する方法として、五十嵐[6]は関係者とのコミュニケーションを確保する

ために、地方自治体の衛生担当部署、教育委員会、保健所、地元医師会との連携を図ることを指摘している。調査研究中に必要とされる治療や助言に対しては、地元の医師会の協力を得て行うこととする。調査研究中に実施された検査成績は、地元の医師（主治医）にフィードバックするように連絡網を確保して、相互方向性の連絡体制を確立する必要がある。

3 調査項目

現行の健診項目に、
栄養
身体計測（皮脂厚）
血圧
血液検査（総コレステロール、HDLコレステロール、赤血球、ヘモグロビン）
問診（既往歴、家族歴、月経の有無、初経年齢、運動習慣）
が追加されるべきである[1]。

この中で、家族歴調査法に関しては、斉藤が開発した調査表がある。この調査表により、高危険小児の把握・定量的評価・遺伝寄与率の推定が可能であり、共通の質問表として循環器コホート調査として使用されることが望ましい。

まとめ

小児期からの成人病予防対策を効果的に行うため、わが国の小児の現状を調査することは、次期の施策を立案する上でも重要な資料となる。

本研究では、循環器コホート調査を遂行する上で、問題点の検討、現状の把握、分析、評価、将

来的整備・充実の方向と課題とその解決方策についてまとめた。

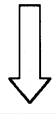
文献

- [1] 飯田恭子.長期コホート調査・研究の主として実施体制の検, 厚生省心身障害研究.小児1期からの成人病予防に関する研究 平成2年度研究報告書.56-61,1991
- [2] Elford J, Sharper AG, Whincup P. Early life experience and cardiovascular disease- ecological studies, J Epidemiol Comm Health, 1992;46:1-8
- [3] Elford J, Whincup P, Sharper AG. Early life experience and adult cardiovascular disease: Longitudinal and case-control studies, Int J Epidemiol, 1991;20:833-844
- [4] Barker DJP, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease, J Epidemiol Comm Health, 1992;46:8-11
- [5] 中川秀昭,鏡森定信,成瀬優知.小児を対象とした主な長期コホート調査の文献レビュー, 厚生省心身障害研究.小児期からの成人病予防に関する研究 平成2年度研究報告書.31-38,1991
- [6] 五十嵐正紘.小児期の行動(変容)と成人病の関連を調査研究する長期コホートの必要性、およびその維持、運営に関する検討, 厚生省心身障害研究.小児期からの成人病予防に関する研究 平成2年度研究報告書.62-66,1991

Abstract

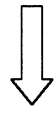
Katsumi Yoshida, Takefumi Kondo

Long term cohort study is necessary to elucidate the causal relationships between early life experience and onset of adult cardiovascular disease. This study aims to clarify the following points; 1) review the epidemiological findings concerning risk factors, such as hypertension, obesity, hyperlipidemia and diabetes mellitus. 2) review the present status of health checkups in childhood, 3) review the recent scientific papers regarding juvenile origin of cardiovascular disease. By analysing these findings, the standard research methods for good epidemiological practice were proposed.



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



要約:小児成人病の予防を推進していくためには、長期にわたるコホート調査研究が必要である。長期コホート研究成果から、小児期から予防が必要とされる循環器疾患の危険因子の定量的評価が可能になる。本研究では、1)高血圧・肥満・高脂血症・糖尿病に関して現時点で疫学的に明らかにされている点、2)現状の健康診断体制、3)幼少期の事象と成人期の循環器疾患の関連に関する文献のレビューを行った。これらを評価分析することにより、循環器コホート調査における整備すべき体制・標準化・追加調査項目についてまとめた。