

第 2 分科会
7

長野県医師会

長野県飯田医師会域内で実施された
過去 5 年間の学童検診から
～脂質パラメータに対する採血時刻の影響評価～

新野診療所 (長野県飯田医師会学校医委員会)

原 政博

中島医院 (長野県飯田医師会学校医委員会)

中島 貞男

久田小児科医院 (長野県飯田医師会学校医委員会)

久田 俊和

【はじめに】

小児メタボリック症候群診断基準の脂質項目の判定基準値は、空腹時採血を条件として、中性脂肪が 120mg/dl 以上ないしは HDL コレステロール 40mg/dl 未満であるが、2010 年に厚生労働省研究班より採血が食後 2 時間以降である場合は、中性脂肪 160mg/dl 以上を基準としてスクリーニングを行う、との付則が追加された。学童検診は学校での集団採血を前提としているため、一般的には朝食後の随時採血とならざるを得ない。

長野県飯田医師会は、域内の中核都市である飯田市と協力し市内 19 小学校の学童脂質検診(検診項目;BMI、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪)を 2007 年度から実施し、昨年度までに総計 5 年分(男児 2,486 人、女児 2,456 人)が集積した。朝食摂取時刻の聴取から、採血は概ね食後 2 時間以降に行われていた。そこで我々は、採血開始時刻が午前 10 時前・後で小学校を 2 群に分け、学校での採血時刻が脂質パラメータに与える影響を評価した。2 群間で比較したところ、中性脂肪は有意差をもって午前 10 時前採血群で高値を示したが、その他の検診項目には群間差を認めないなど、興味ある結果を得たので報告する。

【対象および方法】

長野県飯田市が管轄する 19 の市立小学校に所属する小学校 6 年生の男女児童を対象に 2007 年度から学童の脂質検診を開始し、2011 年までの 5 年間

分のデータが蓄積した。採血業務並びに臨床検査は財団法人中部公衆医学研究所に委託し、例年行われている貧血検査時に脂質検査用の採血(随時採血)を同時に行った。脂質検査項目は、中性脂肪(TG)、総コレステロール(TC)、LDL-コレステロール(LDL-C)、HDL-コレステロール(HDL-C)の 4 種類であるが、TC の測定は 2007 年度及び 2010 年度と 2011 年度に実施した。また、LDL-C の定量には直接測定法を用い、2007 年度から 2009 年度までの 3 年間に測定を実施した。従って、当該の 5 年間に渡り継続的に測定された TG と HDL-C を今回の解析に利用した。

体格指数 Body Mass Index (BMI [体重 kg/身長 m²]) を算出するに必要な児童の身長と体重の測定は、各学校単位にて養護教諭の管理下に行われ、集計を脂質検査結果も含めて飯田市が行った。

次に、対象となる 19 の小学校を採血開始時刻が午前 10 時前と午前 10 時後で 2 群に分け、この 2 群間で TG、HDL-C、BMI の差異を比較検討した。

データの解析は、飯田下伊那地区包括医療協議会学校保健対策委員会学童脂質健診小委員会および飯田医師会学校医委員会の所属医師が行った。データ解析上の有意差検定は、全て Student's T-test を用いて行った。

【結果と解析】

2007 年度から 2011 年度までの過去 5 年間の対象児童数は 4,942 人(女児 2,456 人、男児 2,486 人)であっ

た。

女兒に於いて、採血開始時刻が午前10時前の群(10時”前”群)は1,583人、午前10時後の群(10時”後”群)は873人であった。この2群間のTG、HDL-CとBMIの平均値(μ)、標準偏差(σ)、群間差(Δ)、Student's T-testのp値を表1に示す。同表には、正規分布での95%信頼区間の上限値に対応するTGとBMIの $\mu + 2\sigma$ の値と、下限値に対応するHDL-Cの $\mu - 2\sigma$ の値を付記する。また、両群のTGとBMIの平均値(μ)と $\mu + 2\sigma$ の値、及びHDL-Cの平均値(μ)と $\mu - 2\sigma$ の値を図-1に示す。表-1並びに図-1から、女兒の2群間ではBMIとHDL-Cには統計学的に群間差を認めなかった。しかし、TGに関しては10時”前”群は10時”後”群よりも平均値(μ)は明らかな有意差(p値 = 2×10^{-12})をもって13.8 (mg/dl) 高く、さらに95%信頼区間の上限値に対応する $\mu + 2\sigma$ の値は35.1 (mg/dl) 高いことが示された。

次に、男児に於いては、採血開始時刻が午前10時前の群(10時”前”群)は1,586人、午前10時後の群(10時”後”群)は900人であった。この2群間のTG、HDL-CとBMIの平均値(μ)、標準偏差(σ)、群間差(Δ)、Student's T-testのp値を表2に示す。同表には、正規分布での95%信頼区間の上限値に対応するTGとBMIの $\mu + 2\sigma$ の値と、下限値に対応するHDL-Cの $\mu - 2\sigma$ の値を付記する。また、両群のTGとBMIの平均値(μ)と $\mu + 2\sigma$ の値、及びHDL-Cの平均値(μ)と $\mu - 2\sigma$ の値を図-2に示す。表-2並びに図-2から、男児に於いても女兒と同様に、男児の2群間ではBMIとHDL-Cには統計学的に群間差を認めなかった。しかし、TGに関しては10時”前”群は10時”後”群よりも平均値(μ)は明らかな有意差(p値 = 4×10^{-6})をもって8.8 (mg/dl) 高く、さらに95%信頼区間の上限値に対応する $\mu + 2\sigma$ の値は22.2 (mg/dl) 高いことが示された。

以上の結果を要約すると、男女児共に、10時”前”群と10時”後”群の両群間にはBMIに有意差はなく(BMIは均一)、HDL-Cは採血時刻の影響を受けないが、TGは採血時刻の影響を受けることが示された。

尚、男女間では、TGは女兒でより高く、HDL-C

とBMIは男児でより高い傾向を示した。

【考察】

小児メタボリック症候群診断基準の脂質項目の判定基準値は、従来は空腹時採血を条件としてきたが、2010年に厚生労働省研究班より採血が食後2時間以降である場合は、中性脂肪160mg/dl以上を基準値としてスクリーニングを行う、との付則が追加された。我々が実施している学童脂質検診は学校での集団採血を前提としているため、便宜上朝食後の随時採血とならざるを得ない。実際のデータは無いが、一般臨床の現場では、小児の脂質スクリーニングが非空腹時採血で行われる事は決して少なくないと推察される。

小児の脂質パラメータに関し、空腹時と非空腹時採血の値を比較検討した報告は、我々が検索した限りに於いては極めて少ないが、Michael J. Steiner等¹⁾は以下の報告をしている。米国のNational Health and Nutrition Examination Survey(1999-2008年)の結果から小児12,744人(3-17歳)を対象として、採血前8時間以上の絶食期間の有無で2群に分けて脂質パラメータ(TC、HDL、LDL、TG)を比較した。その結果、TC、HDL、LDLには2群間で僅かな差しか認めなかったが、TG値は軽度の有意差を持って8時間以上の絶食群は非絶食群に対し7mg/dl低かった(p=0.02)。Steinerらが当研究を行った動機は、脂質検査は空腹時採血を推奨しているが、小児の脂質スクリーニング検査では米国でも空腹時採血は困難であることを挙げ、結論として、小児では空腹時採血は必要ではないかもしれないと述べている。

今春改訂された日本動脈硬化学会発行の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」における脂質異常症診断基準では、脂質パラメータの測定は全て10~12時間以上の絶食後(空腹時)が原則とされており、食後の脂質パラメータに関する記載はほとんどない²⁾。しかし、食後に高TG値を示す、もしくはそのピークが遅延する状態は食後高TG血症と呼ばれ、成人に於ける動脈硬化性疾患の新たなリスク群として注目されている事は、当ガイドラインにも記述されている。即ち、Iso等³⁾による日本人の成人男女11,068人(40~69歳)を

対象とした前向き調査の結果によると、TC 低値群（男性 183mg/dl 以下、女性 195mg/dl 以下）でも、非空腹時 TG 値が高い男性（165mg/dl 以上）では冠動脈疾患の発症リスクが上昇したと報告されている。さらに、海外の報告によると、Borge G. Nordestgaard 等⁴⁾ は、女性 7,587 例と男性 6,394 例を平均 26 年間追跡し、非空腹時 TG 値の上昇は、男女いずれにおいても心筋梗塞、虚血性心疾患、および死亡リスクの増加と関連し、特に女性において強い関連性が見られたと報告している。また、Jacob J. Freiberg 等⁵⁾ によって、非空腹時 TG 値は虚血性脳卒中の危険因子であることも報告されている。

さらに、Sandeep Bansal 等⁶⁾ は、女性 26,509 例を中央値 11.4 年間追跡した。その結果、非空腹時 TG 値は、従来の心血管危険因子、他の脂質パラメータの値、インスリン抵抗性指標とは独立して心血管イベント発生に関連しているのに対し、空腹時 TG 値には独立した関連性がほとんどないことを見出した。さらに、被験者を食後の経過時間で層別化した 2 次解析では、食後 2～4 時間に測定した TG 値が心血管イベントと最も強い関連性を示し〔最高三分位を最低三分位と比較した完全調整 HR (95% 信頼区間), 4.48 (1.98～10.15) (傾向検定の $P < 0.001$)〕、この関連性は経過時間が長くなるにつれて次第に低下した、との極めて興味深い報告をしている。

我々の研究に於いて、養護教諭が各学校単位で行った聴き取りから、児童の朝食摂取時刻は概ね午前 7 時前後であった。従って、午前 10 時は朝食後 3 時間程度を経過した時期であり、我々の検討に於ける採血時刻が午前 10 時”前”群の多くは食後 2～4 時間に採血が行われ、方や採血時刻が午前 10 時”後”群の多くは食後 3～5 時間に採血が行われたと考えられる。食後 TG 値として、10 時”前”群と 10 時”後”群の統計学的有意差は、先に示した Bansal らの成人女性を対象にした研究報告と近似する結果と考えられる。但し、小児に於いて、食後 TG 値と心血管イベントの関連性を検討した報告は、我々が知る限り、未だない。

Okada 等⁷⁾ は、日本人学童の脂質データを解析し、TG は 95th percentile (140mg/dl) を、HDL-C は 5th percentile (40mg/dl) を cut-off 基準値として提案している。この TG の cut-off 基準値は、今回我々

が示した TG の $\mu + 2\sigma$ の値と比較すると、男女児ともに 10 時”前”群と 10 時”後”群より低い値であった。しかし、HDL-C の cut-off 基準値は、今回我々が示した HDL-C の $\mu - 2\sigma$ の値と比較すると、男女児ともに、ほぼ一致する値であった。この結果は、HDL-C は食事の影響を受け難いが、TG は食事の影響を受け易いことを示唆していると考えられる。

また、Asato 等⁸⁾ は、日本人学童の脂質異常とインスリン抵抗性の関係を検討している。その中で、非肥満女児（対象年齢； 9.8 ± 1.8 歳）の TG は 73 ± 40 mg/dl（平均値 \pm 標準偏差）並びに HDL-C は 62 ± 12 mg/dl、非肥満男児（対象年齢； 9.7 ± 1.6 歳）の TG は 73 ± 41 mg/dl 並びに HDL-C は 63 ± 12 mg/dl と報告している。これらを我々が示した平均値 (μ) と比較すると、男女児共に我々の値の方が概ね高めであるが、10 時”前”群の TG 値との乖離はより大きかった。TG と HDL-C の標準偏差も、TG の方が大きく、TG は HDL-C と比し、バラツキが大きいことが推察される。これ等ことから、TG は食事の影響を受け易いことが示唆される。

日本人成人の血清 TC 値は、過去 40 年間に上昇傾向を示し、2000 年の調査では平均 200mg/dl を超え、ほぼ米国人と同水準となっている。特に顕著に増えているのが TG 値で、壮年期男性での上昇が目立っている。この TG 値の上昇は、BMI の増加と相関すると報告されている⁹⁾。このような脂質プロファイルの変化は、近年の生活習慣の変化がもたらした結果と考えられるが、成人のみならず小児にも影響が及んでいるとの危惧から、小児メタボリック症候群の概念が提唱されたとも捉えられる。小児メタボリック症候群診断基準の脂質項目に関し、HDL-C 値 40mg/dl は、我々が示した $\mu - 2\sigma$ の値とほぼ一致し、非空腹時採血にも通用する基準値と考えられる。然るに、TG の食後 2 時間以降採血のスクリーニング値である 160mg/dl は、我々が示した $\mu + 2\sigma$ 値と比較すると、男女児共に 10 時”前”群（女児 189.0 mg/dl、男児 177.1mg/dl）よりは低く、10 時”後”群（女児 153.9 mg/dl、男児 154.9mg/dl）よりは高い値となっているため、食後の経過時間に依存して過大評価～過小評価の結果を招く可能性があると考えられ、非空腹時の TG のスクリーニング値を決定する困難さが推察された。

【参考文献】

- 1) Michael J. Steiner et al, Fasting Might Not Be Necessary Before Lipid Screening: A Nationally Representative Cross-sectional Study, PEDIATRICS, Volume 128, Number 3, September 2011.
- 2) 日本動脈硬化学会発行「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版」
- 3) Iso H. et al. Serum Triglycerides and Risk of Coronary Heart Disease among Japanese Men and Women, Am J Epidemiol, 2001;153:490-9.
- 4) Børge G. Nordestgaard, et al. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women, JAMA 2007; 298: 299-308
- 5) Jacob J. Freiberg et al. Nonfasting Triglycerides and Risk of Ischemic Stroke in the General Population, JAMA 2008; 300(18): 2142-2152
- 6) Sandeep Bansal et al. Fasting Compared With Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women, JAMA 2007; 298: 309-316
- 7) Tomoo Okada et al, New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: The nationwide study, Pediatr Int, 2002 Dec;44(6):596-601.
- 8) Yoshihide Asato et al, Relationship Between Lipid Abnormalities and Insulin Resistance in Japanese School Children, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006;26:2781-2786
- 9) Hiroyasu Iso et al, Changes in Coronary Heart Disease Risk Among Japanese, Circulation. 2008;118:2725-2729

表-1. 女兒の採血開始時刻(午前10時前・後)が脂質パラメータに与える影響

検診項目と児童数	10時"前"群	10時"後"群	△	p値(T検定)
女兒数(人)	1583	873	710	
TG (mg/dl)	$\mu \pm \sigma$ 89.6 ± 49.7	75.7 ± 39.1	13.8	$2 \times 10^{-12} *$
	$\mu + 2\sigma$ 189.0	153.9	35.1	
HDL-C (mg/dl)	$\mu \pm \sigma$ 65.1 ± 12.2	65.2 ± 11.9	-0.05	0.927
	$\mu - 2\sigma$ 40.7	41.3	-0.6	
BMI (kg/m ²)	$\mu \pm \sigma$ 17.6 ± 2.5	17.7 ± 2.4	-0.1	0.525
	$\mu + 2\sigma$ 22.7	22.5	0.2	

△: 10時"前"群と10時"後"群の差分。 μ : 平均値。 σ : 標準偏差。

*: Student's T test の p 値 < 0.01。

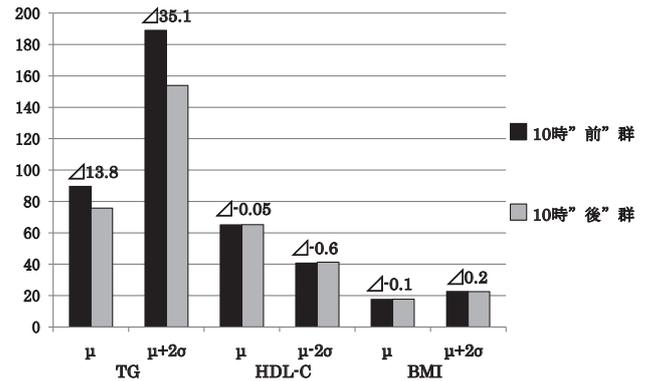


図-1. 女兒の採血開始時刻(午前10時前・後)が脂質パラメータに与える影響
△: 10時"前"群と10時"後"群の差分。

表-2. 男兒の採血開始時刻(午前10時前・後)が脂質パラメータに与える影響

検診項目と児童数	10時"前"群	10時"後"群	△	p値(T検定)
男兒数(人)	1586	900	686	
TG (mg/dl)	$\mu \pm \sigma$ 80.5 ± 48.3	71.7 ± 41.6	8.8	0.000004*
	$\mu + 2\sigma$ 177.1	154.9	22.2	
HDL-C (mg/dl)	$\mu \pm \sigma$ 67.2 ± 13.2	67.3 ± 13.8	-0.1	0.800
	$\mu - 2\sigma$ 40.7	39.7	1.0	
BMI (kg/m ²)	$\mu \pm \sigma$ 17.9 ± 2.9	18.0 ± 2.9	-0.1	0.516
	$\mu + 2\sigma$ 23.7	23.8	-0.1	

△: 10時"前"群と10時"後"群の差分。 μ : 平均値。 σ : 標準偏差。

*: Student's T test の p 値 < 0.01

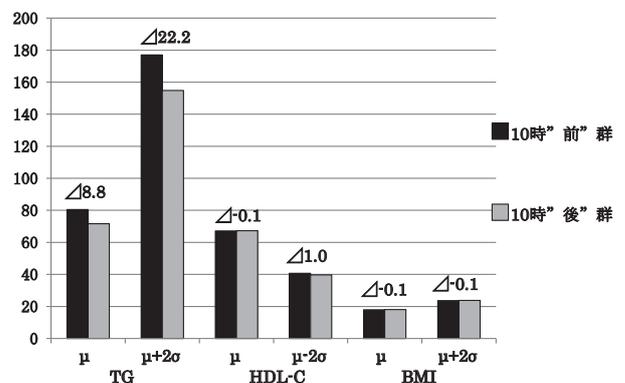


図-2. 男兒の採血開始時刻(午前10時前・後)が脂質パラメータに与える影響
△: 10時"前"群と10時"後"群の差分。