

綜 説

脳心血管病の現状と課題 超高齢社会における健康長寿のための保健医療： 先制予防医療の可能性

伊 澤 淳

信州大学医学部保健学科

Current Status and Issues of Cerebral/cardiovascular Disease Promoting Health Care and Longevity in the Super-aging Society : a Perspective for Advanced Medical Prevention

Atsushi IZAWA

School of Health Sciences, Shinshu University

Key words : cerebral/cardiovascular disease, the global burden of diseases, stop CVD, cardiometabolic risks, metabolic syndrome

脳心血管病, 世界疾病負荷研究, ストップ CVD, 心血管代謝危険因子, メタボリックシンドローム

I はじめに

脳心血管病 (cerebral/cardiovascular disease: CVD) は, 日本人の死亡数の第2位, 要介護の原因の第1位を占め, 国民医療費の約20%を占める病態である。超高齢化とともに罹患数の増加が予測されているため, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症などの心血管代謝危険因子のコントロールによる発症予防 (1次予防) とともに, 生活習慣の適正化による危険因子の予防 (0次予防) が大切であることは議論を待たないが未だ十分とは言えない。

本稿では, 世界の疾病負荷研究 (The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study; 以下 GBD 研究)¹⁾により明らかとされた世界・日本・長野県の保健医療の現状と課題をまとめる。脳心血管病の予防の指針として, 「脳血管疾患予防のための包括的リスク管理チャート」²⁾と, 動脈硬化性疾患予防ガイドラインに示されるリスク層別化と管理指針, そして健康寿命の延伸のために日本循環器学会と日本脳卒中学会を中心とした関連学会が推進している「脳卒中と循環器病克服5カ年計画」³⁾を紹介する。成人の指針

は明確だが, 小児期のリスク層別化や管理指針の根拠となるエビデンスは限られており, 小児の肥満およびメタボリックシンドロームの評価と介入に関する現状と課題, そして我々の取り組みについてまとめる。

II 世界疾病負荷研究

A 世界の死因と健康寿命に影響する危険因子

1990年から2013年に188カ国で調査した79の危険因子 (生活習慣, 環境, 職業, 代謝等) を解析したGBD 研究¹⁾の結果, 全ての死亡の57.2%, 障害調整生命年の41.6%に危険因子が関与することが発表された。障害調整生命年とは死亡により失われる損失生存年数と, 障害によって失われる健康的な生活の年数を加算した概念であり, 健康寿命の指標の一つである。心血管疾患に対する危険因子の影響は顕著であり, 心血管疾患による死亡の88.5%, 障害調整生命年の87.9%に危険因子が影響すると報告されている。2013年において世界の障害調整生命年に影響する主要危険因子は, 女性では, 食生活, 母子栄養障害, 高血圧, 高い体格指数 (body mass index: 以下 BMI), そして大気汚染, 男性では食生活, 高血圧, 喫煙, アルコールと薬物, 母子栄養障害, 大気汚染, 高血糖, そして高BMIであった。男女合計の主要危険因子を表1に示す。2000年から2013年の間に改善傾向の因子は, 小児

別刷請求先: 伊澤 淳 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部保健学科
E-mail: izawa611@shinshu-u.ac.jp

期の栄養障害（－45 %）と安全ではない水（－37 %）であり、一方、高血圧（＋20 %）、喫煙（＋5 %）、高 BMI（＋26 %）が増加傾向である。高血糖も31 %増加し5位であり、これらの古典的な動脈硬化の危険因子が依然上位に位置している。そのほか上昇傾向の危険因子は、大気汚染、食生活（果物や全粒粉穀物、野菜の摂取量が低い、塩分摂取量が高い）だった。年齢調整後も増加傾向の危険因子は、安全ではない性行為、赤身肉の摂取量、糖質清涼飲料水の摂取量、職業発癌物質、薬物使用の5因子のみであり、上位5因子（表1）は年齢調整の結果いずれも減少傾向である。また、危険因子の分布には明らかな地域差があり、ケ

ニアから南アフリカにかけて、第1位のリスクは安全ではない性行為であった。多くの高収入国における主要3因子は、高 BMI、高血圧、喫煙であり、CVD の危険因子に一致する。国別の分析によると、我が国の障害調整生命年に影響する主要危険因子は、上位から高血圧、喫煙、高血糖、食塩摂取量、高 BMI と報告されており、やはり CVD の危険因子である。

CVD を含む非感染性疾患の対策として世界保健機関（WHO）は、グローバル・アクション・プラン⁴⁾を発表しており、2025年までに達成すべき9つの目標を示している。危険因子のコントロールに関する主な目標は、食塩摂取量を30 %減少すること、運動不足

表1 世界の障害調整生命年に影響する危険因子

2000年		2013年		変化率中央値	
平均ランク	危険因子	平均ランク	危険因子	全年齢	年齢調整
1 1.0 (1-1)	小児期栄養障害	1.0 (1-1)	高血圧	20 % (15 - 26)	－13 % (－16 - －9)
2 2.0 (2-2)	高血圧	2.6 (2-4)	喫煙	5 % (－1 - 11)	－23 % (－28 - －19)
3 3.3 (3-4)	喫煙	2.8 (2-5)	高 BMI	26 % (22 - 31)	－7 % (－11 - －5)
4 4.0 (3-6)	安全ではない水	4.2 (3-6)	小児期栄養障害	－45 % (－51 - －39)	－50 % (－55 - －44)
5 5.2 (4-8)	高 BMI	4.6 (3-6)	高血糖	31 % (25 - 36)	－4 % (－8 - 0)

男女合計、2000年と2013年の平均ランクと変化率、上位の1～5位、(95 %不確定区間)。文献1図7を引用改変。BMI：体格指数。

表2 我が国の死亡原因

1990年	2005年	2015年	2005年から2015年の変化率		
			死亡数（％）	死亡率（％）	年齢調整死亡率（％）
男女					
1 脳血管疾患	脳血管疾患	脳血管疾患	17.3(14.1－21.0)	17.9(14.6－21.4)	－19.3(－21.3－－16.8)
2 虚血性心疾患	虚血性心疾患	虚血性心疾患	26.7(23.2－30.0)	27.1(23.7－30.5)	－11.6(－13.9－－9.4)
3 下気道感染	下気道感染	下気道感染	40.2(34.3－46.0)	40.6(34.8－46.6)	－6.5(－10.5－－2.5)
4 胃癌	アルツハイマー病	アルツハイマー病	59.1(56.4－61.2)	59.6(57.0－61.8)	3.7(2.3－5.0)
5 アルツハイマー病	肺癌	肺癌	22.1(17.8－26.4)	22.6(18.3－26.8)	－8.7(－11.7－－5.5)
男					
1 脳血管疾患	脳血管疾患	下気道感染	40.1(31.5－49.5)	41.0(32.4－50.4)	－10.1(－15.6－－4.0)
2 虚血性心疾患	虚血性心疾患	脳血管疾患	13.4(9.6－18.5)	14.5(10.3－19.3)	－22.2(－24.8－－18.8)
3 下気道感染	下気道感染	虚血性心疾患	18.7(15.1－22.9)	19.7(15.9－23.7)	－16.0(－18.5－－13.2)
4 胃癌	肺癌	肺癌	17.5(11.9－22.8)	18.3(12.6－23.6)	－13.8(－17.8－－10.0)
5 肺癌	胃癌	アルツハイマー病	65.1(61.5－68.5)	66.1(62.6－69.6)	1.6(－0.1－3.5)
女					
1 脳血管疾患	脳血管疾患	脳血管疾患	20.8(17.0－25.4)	21.0(17.1－25.5)	－17.5(－20.0－－14.4)
2 虚血性心疾患	虚血性心疾患	虚血性心疾患	34.8(28.6－39.9)	34.9(28.7－40.0)	－8.0(－12.0－－4.8)
3 下気道感染	アルツハイマー病	アルツハイマー病	55.8(52.8－57.9)	55.9(53.0－58.0)	5.0(3.2－6.4)
4 アルツハイマー病	下気道感染	下気道感染	40.1(33.6－47.2)	40.3(33.7－47.3)	－6.0(－10.4－－1.3)
5 胃癌	大腸癌	大腸癌	28.4(23.0－34.9)	28.6(23.2－35.0)	－5.5(－9.2－－1.2)

1990年、2005年、2015年の原因疾患および2005年から2015年の変化率、(95 %不確定区間)。文献5図2を引用改変。

を10 %減少すること、15歳以上の喫煙者を30 %減少すること、有害なアルコール摂取を国単位で少なくとも10 %減少すること、そして疾患別には、国単位の高血圧患者数を25 %減少する、糖尿病と肥満の増加を止めるとし、心血管疾患、癌、糖尿病、慢性呼吸器疾患による早期の死亡リスクを25 %減少するとしている。

B 我が国と長野県における脳心血管病の現状と課題

GBD 研究に基づいて、我が国の死亡や障害調整生命年に影響する315の病因と79の危険因子について、1990年から2015年の変化が都道府県別に報告されている⁵⁾。期間中に平均寿命は4.2歳延長（79.0歳から83.2歳）したが、延長は2005年以降鈍化している。男女合計の疾患別年齢調整死亡率の上位1～3位は、1990年、2005年、2015年のいずれも、脳血管疾患、虚血性心疾患、下気道感染であり、不変である（表2）。2015年の男女別の死亡原因は、男性は上位から下気道感染、脳血管疾患、虚血性心疾患、女性は上位から脳血管疾患、虚血性心疾患、アルツハイマー病と、性別

により異なり、男性では下気道感染の割合が増加、女性ではアルツハイマー病が増加していることが特徴である。脳心血管病の年齢調整死亡率は男女とも減少傾向ではあるが、従来から上位の疾患であることが確認できる。我が国の障害調整生命年に関わる背景疾患では、脳血管疾患は減少傾向であるが、2015年においても第4位に位置している（表3）。虚血性心疾患は2005年から2015年にかけて年齢調整後の変化率は減少傾向だが、第1位に位置している。脳心血管病は健康寿命の損失による要介護の原因の第1位であることと一致した結果である。年齢調整による減少傾向には人口構成の超高齢化が影響しており、解釈に注意を要する。特に心血管疾患の終末像となる心不全の罹患数、入院数、死亡数の増加は、今後の重要な問題と認識されている³⁾。

長野県の疾患別年齢調整死亡率を全国と比較すると、CVDのうち、脳梗塞、脳出血、大動脈瘤が全国平均を有意に上回っており、一方、虚血性心疾患は全国よりも低値である（表4）。悪性疾患について、肺癌、

表3 我が国の障害調整生命年に影響する病態

1990年	2005年	2015年	2005年から2015年の変化（%）		
			年数	年率、全年齢	年率、年齢調整
1 脳血管疾患	脳血管疾患	虚血性心疾患	7.6(5.1 - 10.0)	8.0(5.5 - 10.4)	-14.5(-16.4 - -12.5)
2 虚血性心疾患	腰背部・頸部痛	腰背部・頸部痛	6.7(4.6 - 8.8)	7.2(5.0 - 9.2)	-0.1(-1.9 - 1.7)
3 腰背部・頸部痛	虚血性心疾患	感覚器障害	22.7(20.6 - 25.3)	23.2(21.1 - 25.7)	0.8(-0.3 - 2.0)
4 感覚器障害	感覚器障害	脳血管疾患	-0.7(-3.3 - 2.0)	-0.3(-2.9 - 2.4)	-21.4(-23.4 - -19.4)
5 胃癌	自傷	アルツハイマー病	49.6(47.1 - 51.8)	50.2(47.7 - 52.4)	3.3(2.2 - 4.5)

男女合計、1990年、2005年、2015年の背景疾患および2005年から2015年の変化を示す（95 %不確定区間）。文献5図4を引用改変。

表4 我が国と長野県の人口10万人当たりの疾患別年齢調整死亡率

A				B							
	脳梗塞	脳出血	大動脈瘤		アルツハイマー病	膀胱癌	COPD	胆嚢癌	その他の心血管疾患		
全国	25.1	20.5	5.3	全国	31.7	10.3	9.1	5.9	4.3		
長野県	30.6	22.0	5.8	長野県	31.2	10.2	8.4	6.1	4.4		

C												
	虚血性心疾患	下気道感染	肺癌	自傷	胃癌	大腸癌	C型肝炎による肝臓癌	C型肝炎による肝硬変	糖尿病・慢性腎臓病	乳癌	その他の悪性疾患	食道癌
全国	44.6	39.0	23.9	19.2	18.2	17.3	8.3	4.6	6.3	5.7	4.7	4.6
長野県	39.1	30.1	18.1	18.1	15.8	15.8	5.9	3.4	4.8	5.1	4.3	3.9

2015年、男女合計、A：長野県が全国よりも有意に高値。B：長野県が全国と同レベル。C：長野県が全国よりも有意に低値。文献5図3を引用改変。COPD：慢性閉塞性肺疾患。

胃癌、大腸癌、乳癌、食道癌はいずれも全国よりも有意に低値である。この GBD 研究では癌は種類（臓器）別に解析されている。

C 脳心血管病の予防と克服のために

1 脳卒中と循環器病克服5カ年計画

我が国の現状に基づき、日本脳卒中学会・日本循環器学会を中心とする関連学会は2016年に「脳卒中と循環器病克服5カ年計画・ストップCVD（脳心血管病）健康長寿を達成するために」³⁾を発表して取り組みが開始された。重要3疾患を脳卒中、心不全、血管病（急性心筋梗塞、急性大動脈解離、大動脈瘤破裂、末梢動脈疾患）とし、これらによる年齢調整死亡率を2021年までの5年間で5%減少、2026年までの10年間で10%減少することが目標である（図1）。現在の平均寿命と健康寿命の格差（男性約9年、女性約12年）の縮小、患者の Quality of Life: QOL, Quality of Death/ Dying: QOD の向上、医療費増大の抑制のために、5つの戦略が柱となっている（図2）。

- a. 人材育成：各種医療専門職に期待される活躍が示されている。
- b. シームレスな医療・介護体制の整備：急性期から慢性期まで一貫した脳卒中・心疾患管理の多職種チームによるシームレスな連携を構築する。
- c. 登録事業の促進：包括的循環器病全国登録システム（JROAD, JROAD-DPC を土台とする）および包括的脳卒中全国登録システム（J-ASPECT, 日本脳卒中データバンクを土台とする）を確立し、データの悉皆性（対象の全てを調査登録）を向上し、データの拡充と活用を促進する。
- d. 予防・国民への啓発：4つのステージのうち、CVD の発症予防はステージ1（0次予防：生活習慣管理と危険因子発現予防）と、ステージ2（1次予防：脳卒中・循環器病の発症予防と危険因子管理）である。0次予防の具体的な目標として、禁煙（喫煙率を2015年の19%から15%へと、2割低下させ、2020年の東京オリンピック・パラリンピックの開催へ向け、職域および公共の場における受動喫煙の機会を撤廃する）、減塩（1日の塩分摂取量を2g減少させる）、節酒（アルコール換算60g/日の多量飲酒者数の割合を10%低下させる）、身体活動（運動習慣のある人の割合を倍増させる）等が示されている。
- e. 臨床・基礎研究の強化：臨床研究・基礎研究の強化により、病因・病態を解明し、オールジャパン体

制での国際水準の臨床研究・治験体制を確立し、先制医療の実現/早期発見・早期介入、革新的治療法の開発、社会復帰支援に役立てることとしている。また、疾患データベースの登録事業、バイオバンクの構築に基づくビッグデータの解析を研究の基盤整備と位置付けている。

2 脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャートと動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017

日本内科学会を中心とした関連11学会は、高血圧治療ガイドラインや糖尿病治療ガイド、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012などに基づいて、CVD の危険因子となる高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管代謝危険因子の管理目標を含み、患者個々の包括的な管理に役立つ「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート」を2015年に発表している²⁾。当時の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012では、NIPPON DATA 80⁶⁾のリスクチャートに基づき、年齢、性別、そして危険因子の保有数で脂質異常症管理のためのカテゴリーを区分していた。その後、日本動脈硬化学会では2017年に動脈硬化性疾患予防ガイドラインを改訂し、危険因子の個数ではなく、「吹田研究」（大阪府吹田市民を対象としたコホート研究）⁷⁾による「吹田スコア」に基づいてカテゴリー区分を定め、リスク区分別脂質管理目標値を発表した⁸⁾。吹田スコアにより今後10年間の冠動脈疾患発症確率が推算可能であり、絶対リスクを反映している。なお、糖尿病（耐糖能異常は含まない）、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患のいずれかを有する場合は、高リスクに区分される。このように成人におけるCVDのリスク層別化と管理指針は我が国のコホート研究の成果に基づいた指針が発表されているが、吹田スコアによるリスク層別化は35歳以上を対象としており、若年者や小児のリスク評価の根拠となるエビデンスは明確ではない。

Ⅲ 若年者の肥満症・メタボリックシンドローム

CVD の多くは動脈硬化の進行を背景としており、発症前の心血管代謝危険因子の評価と、早期介入が重要であるが、若年者のリスク層別化の根拠となるエビデンスは乏しい。過去に本学で比較的若年ながら冠動脈疾患の診断に至った40歳以下の38例について、背景を解析した結果、小児期からの中等度から高度肥満の頻度が高く、高血圧、脂質異常、糖尿病などの心血管代謝危険因子を複数有する例が増加傾向であることが示された⁹⁾。また、中学生958例の学校健診結果を解

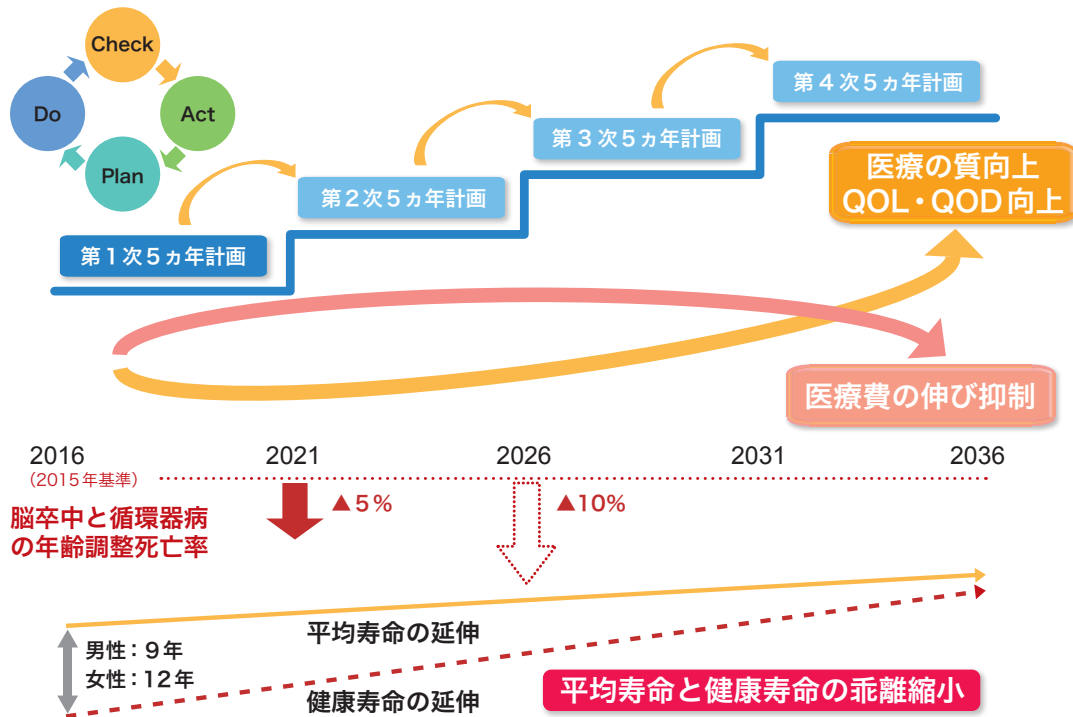


図1 脳卒中と循環器病克服5年計画が目指すもの

日本脳卒中学会・日本循環器学会ほか 脳卒中と循環器病克服5年計画 2016（文献3図9）より許可を得て転載

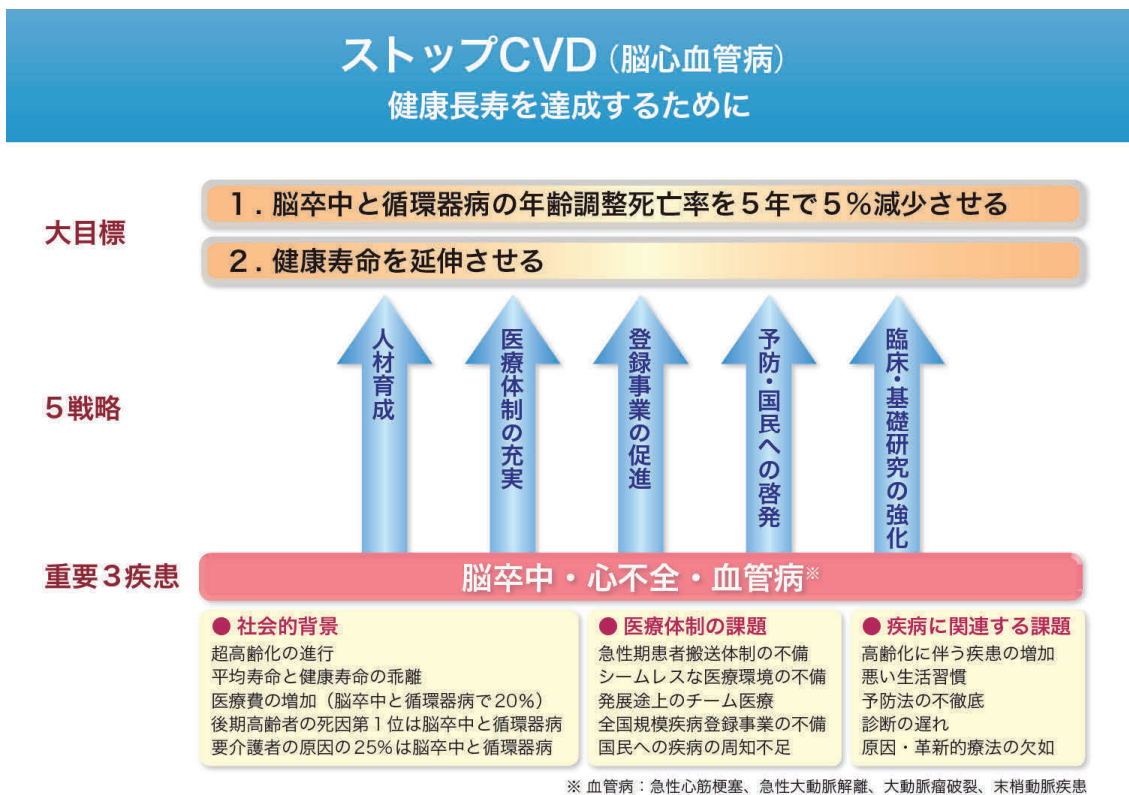


図2 「ストップCVD（脳心血管病）健康長寿を達成するために」における大目標と5戦略

日本脳卒中学会・日本循環器学会ほか 脳卒中と循環器病克服5年計画 2016（文献3図8）より許可を得て転載

析した結果、男児において尿酸値の高値が、肥満、高血圧、脂質異常と関連を認め、女児では尿酸値と肥満が関連することを報告した¹⁰⁾。さらに、中学生454例の血中シスタチンC値を測定した結果、シスタチンC値および尿酸値がともに高値の生徒ではトリグリセライド/HDL コレステロール比が高値であり、やはり心血管代謝危険因子が集積する傾向があった¹¹⁾。学校健診で身体計測値の異常のみならず心血管代謝危険因子を複数認める児童・生徒を効果的に同定し、先制的な予防指導に繋げることが大切である。また、肥満度やBMI、メタボリックシンドローム等、児童・生徒のどのような身体計測値および基準が疾患発症リスクと関連するか、長期的な検討が必要である。

A 小児肥満の評価と BMI

小児肥満症診療ガイドライン2017により、我が国の6歳以上18歳未満の肥満は、肥満度が20%以上、かつ/または体脂肪率の有意な増加（男児：年齢を問わず25%以上、女児：11歳未満30%以上、11歳以上35%以上）により評価される。学校保健統計調査に基づき、男女毎に身長に対する体重の中央値を標準体重とし、 $(\text{実測体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重} \times 100 (\%)$ が肥満度である。体格が変化する小児期では身長体重曲線（成長曲線）で長期的変化を経時的に評価することができるが、あくまでも標準（中央値）との相違（率）を示す数値である。小児肥満の病的意義について、将来の生活習慣病の予測可能性があるか、長期間の大規模追跡調査により明らかとする必要がある。

我が国ではBMIは、年齢、身長の伸びとともに増加するため、その絶対値により判定しないとされている。一方、国際肥満タスクフォース (IOTF) や WHO では、BMI 曲線を指標とした小児の肥満基準を示しており、5～19歳において、性・年齢別基準値より1標準偏差を超える場合を過体重、2標準偏差を超える場合を肥満と定義している。GBD 研究において1980年から2013年にBMI基準値により過体重と肥満が解析された結果、世界では肥満の小児が増加傾向であり、2013年には先進国では男児の23.8%、女児の22.6%が過体重または肥満と報告された¹²⁾。その後発表された1975年から2016年のBMIの変化を解析した大規模研究によると、小児のBMIの上昇は多くの先進国では高止まり傾向である¹³⁾。また、中等度から高度の痩せは世界的には2000年をピークに減少傾向であるが南アジア、東南アジアとアフリカでは痩せの頻度が高いことが問題とされている¹³⁾。

B 小児メタボリックシンドローム：診断基準と成人疾患との関連

我が国の小児（6～15歳）のメタボリックシンドロームの診断基準は、1) 腹囲の基準を満たし、2) 血清脂質、3) 血圧、4) 空腹時血糖のうち2項目を有する場合である。1) 腹囲：中学生80 cm 以上、小学生75 cm 以上、（または腹囲/身長が0.5以上）、2) 血清脂質：中性脂肪 120 mg/dL かつ/またはHDL-コレステロール 40 mg/dL 未満、3) 血圧：収縮期血圧125 mmHg 以上かつ/または拡張期血圧75 mmHg 以上、4) 空腹時血糖 100 mg/dL 以上、である。一方、海外の診断基準は人種や地域、また研究によって異なるため、小児メタボリックシンドロームの頻度や結果の解釈に注意を要する。BMIを解析している研究も多い。

海外の4つのコホート研究に登録された5,803人の小児を追跡した結果、小児のメタボリックシンドロームと肥満は、成人のメタボリックシンドローム（海外の基準）に繋がるリスクが2.4倍（5歳以降で有意）、そして2型糖尿病のリスクは2.6～4.1倍（8歳以降で有意）、頸動脈内膜中膜厚の増加は2.4～4.2倍（11歳以降で有意）と報告されている¹⁴⁾。また、BMI単独による予測は、小児メタボリックシンドロームの複数の基準に基づく連続スコアによる予測と同等であることからBMIが簡便で有用な指標であるとしている。慢性腎臓病を有する小児737例を対象とした横断解析では、BMIと腹囲は、ともに推算糸球体濾過量および左室肥大と有意な関連を認め、BMIの関連がより顕著だったと報告されている¹⁵⁾。BMI、腹囲、腹囲身長比の3項目について、心血管代謝危険因子（トリグリセリド、HDL-コレステロール、血圧、インスリン抵抗性：HOMA-IR）との関連を検討した研究によると、いずれも同等の関連を認めたが、BMI高値の関連がやや優れていた¹⁶⁾。これらの身体計測値による判定について、感度は高いが特異度が低い問題が指摘されている¹⁶⁾。

以上のように小児肥満およびメタボリックシンドロームと成人疾患との関連が報告されているが、身体計測の方法や診断基準は、人種や地域、研究によって異なる。最近のメタ解析では、腹囲身長比の測定意義も報告されている¹⁷⁾。疾患発症予測の感度および特異度の高い計測と診断基準による効果的なリスク層別化が課題である。

C 出生体重・胎児発育不全は成人疾患と関連するか

出生体重の高値が成人の肥満と関連するか、調査により異なる¹⁸⁾¹⁹⁾が、動脈硬化の指標となる頸動脈¹⁸⁾や橈骨動脈¹⁹⁾の壁肥厚と関連することが報告されている。

一方、胎児発育不全かつ/または低出生体重が、成人での脳心血管病(脳卒中や狭心症)²⁰⁾⁻²⁵⁾、高血圧症²⁶⁾⁻²⁹⁾、インスリン抵抗性や糖尿病²⁸⁾³⁰⁾³¹⁾などと関連することが、数多く報告されている。古くはBarkerらが英国で5,654例の男性を調査し、出生時と1歳時に低体重の例では虚血性心疾患による死亡率が高いとの報告³²⁾³³⁾に始まり、その後アジア人(南インド)517例の解析でも同様の結果が示された³⁴⁾。23の研究をまとめたメタ解析においても、2,500 g未満の低出生体重児は、冠動脈疾患を発症するオッズ比が1.19倍(95 %信頼区間:1.11-1.27)であり、出生体重が1 kg増加すると冠動脈疾患のリスクが10~20 %減少すると報告されている³⁵⁾。

糖尿病の発症と低出生体重との関連についてシステマティックレビューの結果、出生体重が1 kg増加するとオッズ比が25 %減少し(オッズ比0.75, 95 %信頼区間0.70-0.81, 調整因子:年齢, 性別), 現在のBMIで調整するとそのオッズ比は0.70に増強した³⁶⁾。我が国の日本ナースヘルス研究においても30歳以上の日本の女性看護師26,949例を解析した結果、出生体重が100 g増加すると発症リスクが7 %減少する(オッズ比0.93, 95 %信頼区間0.90-0.96, 調整因子:年齢, BMI, 糖尿病の家族歴)ことが示された³⁷⁾。

低出生体重が全身疾患の発症と関連する機序として、2つの胎児プログラミングが考えられている³⁸⁾。1つは低栄養や低酸素、胎盤血管抵抗の増加が胎児心血管系へ直接的に影響し、器官、組織、細胞や分子レベルで生じる心血管系のリモデリングである³⁹⁾。2つ目は、胎内が低栄養となった場合に適応して発現する「節約遺伝子」や、DNAのメチル化やヒストン修飾といった遺伝子のエピジェネティックな発現修飾による代謝プログラミングであり⁴⁰⁾、出生後の体重増加や肥満、メタボリックシンドロームに影響する。しかしながら、出生後の心血管代謝危険因子は食生活等の生活習慣や環境因子に大きく影響されるとの反論もあり、実際にいくつかのコホート研究において胎児の代謝プログラミングの影響は明確ではないとの報告がある⁴¹⁾⁴²⁾。なお、小児期に脂質異常などの心血管代謝危険因子を認める例では、成長発達には影響しない潜在的な甲状腺機能低下が存在する場合があるため⁴³⁾、甲状腺機能の評価は大切である。遺伝や環境、成長発達に関する今

後の研究の展開が期待される。

IV 生活習慣の改善による動脈硬化の予防効果

禁煙、至適BMI、食生活、運動習慣などの生活習慣や、コレステロール値、血圧、空腹時血糖等の心血管代謝危険因子の改善は、脳心血管病の発症を予防するか? 自明の問いであるとの意見もあろうが、前向き観察研究は長期間を要するため実際には困難である。動脈硬化の指標となるサロゲートマーカーを解析した報告がある。Young Finns Studyに登録された1,143人を21年間追跡した結果、小児期から成人まで、また若年成人から中年までのいずれの期間においても、生活習慣の改善は脈波伝播速度の改善と関連を認めた⁴⁴⁾。また、Framingham Heart Studyにおいて冠動脈CTによる冠動脈の石灰化スコアを評価した1119例を対象とし、平均6.1年間追跡した結果、191例に冠動脈石灰化の進行を認め、生活習慣の悪化は冠動脈石灰化スコアの増悪と有意に関連していた⁴⁵⁾。

我々は学校健診で食・生活習慣調査を実施し、健診異常を認めた生徒と保護者を対象とした栄養・食生活指導を「出前クリニック」として学校で実施している。食習慣調査票を活用して中学生293例の食習慣と血液検査との関連を調査した結果、清涼飲料水、ケーキ、スナック菓子の摂取量が減少した生徒では、6カ月後の尿酸値が改善することを第82回日本循環器学会(2018年3月)および欧州心臓病学会(2018年8月)で発表した。平成26年度以降これらの活動は、長野県北安曇郡松川村と信州大学医学部が締結した地域連携協定により継続されており、平成30年度には新たに、長野県東筑摩郡麻績村との地域連携協定が締結され、2つの自治体を対象として学校健診結果の追跡調査を計画している。危険因子の予防(0次予防)やCVDの発症予防(1次予防)を目指し、児童・生徒と保護者を対象とした食・生活習慣の改善指導による先制的予防医療の効果と意義を明らかにしたい。

V おわりに

世界、日本、長野県の保健医療において、CVDは現在も健康寿命を損なう最大の疾患群である。CVDは多くの場合動脈硬化を背景としており、確かに我が国の健康寿命を損なう上位の危険因子は高血圧、喫煙、高血糖、食塩摂取量、高BMIであり、動脈硬化の危険因子に一致する。我が国のCVDの年齢調整死亡率は低下傾向だが、高齢化とともに増加傾向の心不全を

中心として CVD の罹患数は顕著な増加が予測されている。CVD 克服 5 カ年計画に示された方針は保健医療が目指すべき社会的使命と思われる。

謝辞：メタボリックシンドロームの研究および長野県北安曇郡松川村と信州大学医学部との地域連携事業に

おいて、長年ご尽力になった前信州大学学術研究院教授本郷 実氏（現：JA 長野厚生連南長野医療センター新町病院）、また研究を推進した長野県立信州医療センター原田美貴子氏、そして信州大学医学部保健学科および松本大学と長野県栄養士会の研究関係者に謝意を表する。

文 献

- 1) Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, Burnett R, Casey D, Coates MM, Cohen A, Delwiche K, Estep K, Frostad JJ, Astha KC, Kyu HH, Moradi-Lakeh M, Ng M, Slepak EL, Thomas BA, Wagner J, Aasvang GM, Abbafati C, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, Abraham B, Abraham JP, Abubakar I, Abu-Rmeileh NM, Aburto TC, Achoki T, Adelekan A, Adofo K, Adou AK, Adsuar JC, Afshin A, Agardh EE, Al Khabouri MJ, Al Lami FH, Alam SS, Alasfoor D, Albittar MI, Alegretti MA, Aleman AV, Alemu ZA, Alfonso-Cristancho R, Alhabib S, Ali R, Ali MK, Alla F, Allebeck P, Allen PJ, Alsharif U, Alvarez E, Alvis-Guzman N, Amankwaa AA, Amare AT, Ameh EA, Ameli O, Amini H, Ammar W, Anderson BO, Antonio CA, Anwari P, Argeseanu Cunningham S, Arnlov J, Arsenijevic VS, Artaman A, Asghar RJ, Assadi R, Atkins LS, Atkinson C, Avila MA, Awuah B, Badawi A, Bahit MC, Bakfalouni T, Balakrishnan K, Balalla S, Balu RK, Banerjee A, Barber RM, Barker-Collo SL, Barquera S, Barregard L, Barrero LH, Barrientos-Gutierrez T, Basto-Abreu AC, Basu A, Basu S, Basulaiman MO, Batis Ruvalcaba C, Beardsley J, Bedi N, Bekele T, Bell ML, Benjet C, Bennett DA, Benzian H, Bernabe E, Beyene TJ, Bhala N, Bhalla A, Bhutta ZA, Bikbov B, Bin Abdulhak AA, Blore JD, Blyth FM, Bohensky MA, Bora Basara B, Borges G, Bornstein NM, Bose D, Boufous S, Bourne RR, Brainin M, Brazinova A, Breitborde NJ, Brenner H, Briggs AD, Broday DM, Brooks PM, Bruce NG, Brugha TS, Brunekreef B, Buchbinder R, Bui LN, Bukhman G, Bulloch AG, Burch M, Burney PG, Campos-Nonato IR, Campuzano JC, Cantoral AJ, Caravanas J, Cardenas R, Cardis E, Carpenter DO, Caso V, Castaneda-Orjuela CA, Castro RE, Catala-Lopez F, Cavalleri F, Cavlin A, Chadha VK, Chang JC, Charlson FJ, Chen H, Chen W, Chen Z, Chiang PP, Chimed-Ochir O, Chowdhury R, Christophi CA, Chuang TW, Chugh SS, Cirillo M, Classen TK, Colistro V, Colomar M, Colquhoun SM, Contreras AG, Cooper C, Cooperrider K, Cooper LT, Coresh J, Courville KJ, Criqui MH, Cuevas-Nasu L, Damsere-Derry J, Danawi H, Dandona L, Dandona R, Dargan PI, Davis A, Davitoiu DV, Dayama A, de Castro EF, De la Cruz-Gongora V, De Leo D, de Lima G, Degenhardt L, del Pozo-Cruz B, Dellavalle RP, Deribe K, Derrett S, Des Jarlais DC, Dessalegn M, deVeber GA, Devries KM, Dharmaratne SD, Dherani MK, Dicker D, Ding EL, Dokova K, Dorsey ER, Driscoll TR, Duan L, Durrani AM, Ebel BE, Ellenbogen RG, Elshrek YM, Endres M, Ermakov SP, Erskine HE, Eshrati B, Esteghamati A, Fahimi S, Faraon EJ, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Feigl AB, Fereshtehnejad SM, Ferrari AJ, Ferri CP, Flaxman AD, Fleming TD, Foigt N, Foreman KJ, Paleo UF, Franklin RC, Gabbe B, Gaffikin L, Gakidou E, Gamkrelidze A, Gankpe FG, Gansevoort RT, Garcia-Guerra FA, Gasana E, Geleijnse JM, Gessner BD, Gething P, Gibney KB, Gillum RF, Ginawi IA, Giroud M, Giussani G, Goenka S, Goginashvili K, Gomez Dantes H, Gona P, Gonzalez de Cosio T, Gonzalez-Castell D, Gotay CC, Goto A, Gouda HN, Guerrant RL, Gughani HC, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Gupta R, Gutierrez RA, Hafezi-Nejad N, Hagan H, Hagstromer M, Halasa YA, Hamadeh RR, Hammami M, Hankey GJ, Hao Y, Harb HL, Haregu TN, Haro JM, Haymoeller R, Hay SI, Hedayati MT, Heredia-Pi IB, Hernandez L, Heuton KR, Heydarpour P, Hajar M, Hoek HW, Hoffman HJ, Hornberger JC, Hosgood HD, Hoy DG, Hsairi M, Hu G, Hu H, Huang C, Huang JJ, Hubbell BJ, Huiart L, Hussein A, Iannarone ML, Iburg KM, Idrisov BT, Ikeda N, Innos K, Inoue M, Islami F, Ismayilova S, Jacobsen KH, Jansen HA, Jarvis DL, Jassal SK, Jauregui A, Jayaraman S, Jeemon P, Jensen PN, Jha V, Jiang F, Jiang G, Jiang Y, Jonas JB, Juel K, Kan H, Kany Roseline SS, Karam NE, Karch A, Karema CK, Karthikeyan G, Kaul A, Kawakami N, Kazi DS, Kemp AH, Kengne AP, Keren A, Khader YS, Khalifa SE, Khan EA, Khang YH, Khatibzadeh S, Khonelidze I, Kieling C, Kim D, Kim S, Kim Y,

Kimokoti RW, Kinfu Y, Kinge JM, Kissela BM, Kivipelto M, Knibbs LD, Knudsen AK, Kokubo Y, Kose MR, Kosen S, Kraemer A, Kravchenko M, Krishnaswami S, Kromhout H, Ku T, Kuate Defo B, Kucuk Bicer B, Kuipers EJ, Kulkarni C, Kulkarni VS, Kumar GA, Kwan GF, Lai T, Lakshmana Balaji A, Laloo R, Lallukka T, Lam H, Lan Q, Lansingh VC, Larson HJ, Larsson A, Laryea DO, Lavados PM, Lawryniewicz AE, Leasher JL, Lee JT, Leigh J, Leung R, Levi M, Li Y, Li Y, Liang J, Liang X, Lim SS, Lindsay MP, Lipshultz SE, Liu S, Liu Y, Lloyd BK, Logroscino G, London SJ, Lopez N, Lortet-Tieulent J, Lotufo PA, Lozano R, Lunevicius R, Ma J, Ma S, Machado VM, MacIntyre MF, Magis-Rodriguez C, Mahdi AA, Majdan M, Malekzadeh R, Mangalam S, Mapoma CC, Marape M, Marcenes W, Margolis DJ, Margono C, Marks GB, Martin RV, Marzan MB, Mashal MT, Masiye F, Mason-Jones AJ, Matsushita K, Matzopoulos R, Mayosi BM, Mazorodze TT, McKay AC, McKee M, McLain A, Meaney PA, Medina C, Mehndiratta MM, Mejia-Rodriguez F, Mekonnen W, Melaku YA, Meltzer M, Memish ZA, Mendoza W, Mensah GA, Meretoja A, Mhimbira FA, Micha R, Miller TR, Mills EJ, Misganaw A, Mishra S, Mohamed Ibrahim N, Mohammad KA, Mokdad AH, Mola GL, Monasta L, Montanez Hernandez JC, Montico M, Moore AR, Morawska L, Mori R, Moschandreas J, Moturi WN, Mozaffarian D, Mueller UO, Mukaigawara M, Mullany EC, Murthy KS, Naghavi M, Nahas Z, Naheed A, Naidoo KS, Naldi L, Nand D, Nangia V, Narayan KM, Nash D, Neal B, Nejjari C, Neupane SP, Newton CR, Ngalesoni FN, Ngirabega Jde D, Nguyen G, Nguyen NT, Nieuwenhuijsen MJ, Nisar MI, Nogueira JR, Nolla JM, Nolte S, Norheim OF, Norman RE, Norrving B, Nyakarahuka L, Oh IH, Ohkubo T, Olusanya BO, Omer SB, Opio JN, Orozco R, Pagcatipunan RS, Jr., Pain AW, Pandian JD, Panelo CI, Papachristou C, Park EK, Parry CD, Paternina Caicedo AJ, Patten SB, Paul VK, Pavlin BI, Pearce N, Pedraza LS, Pedroza A, Pejin Stokic L, Pekerici A, Pereira DM, Perez-Padilla R, Perez-Ruiz F, Perico N, Perry SA, Pervaiz A, Pesudovs K, Peterson CB, Petzold M, Phillips MR, Phua HP, Plass D, Poenaru D, Polanczyk GV, Polinder S, Pond CD, Pope CA, Pope D, Popova S, Pourmalek F, Powles J, Prabhakaran D, Prasad NM, Qato DM, Quezada AD, Quistberg DA, Racape L, Rafay A, Rahimi K, Rahimi-Movaghar V, Rahman SU, Raju M, Rakovac I, Rana SM, Rao M, Razavi H, Reddy KS, Refaat AH, Rehm J, Remuzzi G, Ribeiro AL, Riccio PM, Richardson L, Riederer A, Robinson M, Roca A, Rodriguez A, Rojas-Rueda D, Romieu I, Ronfani L, Room R, Roy N, Ruhago GM, Rushton L, Sabin N, Sacco RL, Saha S, Sahathevan R, Sahraian MA, Salomon JA, Salvo D, Sampson UK, Sanabria JR, Sanchez LM, Sanchez-Pimienta TG, Sanchez-Riera L, Sandar L, Santos IS, Sapkota A, Satpathy M, Saunders JE, Sawhney M, Saylan MI, Scarborough P, Schmidt JC, Schneider IJ, Schottker B, Schwebel DC, Scott JG, Seedat S, Sepanlou SG, Serdar B, Servan-Mori EE, Shaddick G, Shahraz S, Levy TS, Shanguan S, She J, Sheikhbahaei S, Shibuya K, Shin HH, Shinohara Y, Shiri R, Shishani K, Shiue I, Sigfusdottir ID, Silberberg DH, Simard EP, Sindi S, Singh A, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Sliwa K, Soljak M, Soneji S, Soreide K, Soshnikov S, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Stapelberg NJ, Stathopoulou V, Steckling N, Stein DJ, Stein MB, Stephens N, Stockl H, Straif K, Stroupoulis K, Sturua L, Sunguya BF, Swaminathan S, Swaroop M, Sykes BL, Tabb KM, Takahashi K, Talongwa RT, Tandon N, Tanne D, Tanner M, Tavakkoli M, Te Ao BJ, Teixeira CM, Tellez Rojo MM, Terkawi AS, Texcalac-Sangrador JL, Thackway SV, Thomson B, Thorne-Lyman AL, Thrift AG, Thurston GD, Tillmann T, Tobollik M, Tonelli M, Topouzis F, Towbin JA, Toyoshima H, Traebert J, Tran BX, Trasande L, Trillini M, Trujillo U, Dimbuene ZT, Tsilimbaris M, Tuzcu EM, Uchendu US, Ukwaja KN, Uzun SB, van de Vijver S, Van Dingenen R, van Gool CH, van Os J, Varakin YY, Vasankari TJ, Vasconcelos AM, Vavilala MS, Veerman LJ, Velasquez-Melendez G, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Villalpando S, Violante FS, Vlassov VV, Vollset SE, Wagner GR, Waller SG, Wallin MT, Wan X, Wang H, Wang J, Wang L, Wang W, Wang Y, Warouw TS, Watts CH, Weichenthal S, Weiderpass E, Weintraub RG, Werdecker A, Wessells KR, Westerman R, Whiteford HA, Wilkinson JD, Williams HC, Williams TN, Woldeyohannes SM, Wolfe CD, Wong JQ, Woolf AD, Wright JL, Wurtz B, Xu G, Yan LL, Yang G, Yano Y, Ye P, Yenesew M, Yentur GK, Yip P, Yonemoto N, Yoon SJ, Younis MZ, Younoussi Z, Yu C, Zaki ME, Zhao Y, Zheng Y, Zhou M, Zhu J, Zhu S, Zou X, Zunt JR, Lopez AD, Vos T, Murray CJ: Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.

- Lancet 386 : 2287-2323, 2015
- 2) 脳心血管病に関する包括的リスク管理合同会議：脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャートについて. 日内会誌 104 : 824-864, 2015
 - 3) 脳卒中と循環器病克服5カ年計画, 日本循環器学会, 2016, (28 May, 2018, at http://www.j-circ.or.jp/five_year/).
 - 4) Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020, World Health Organization, 2013, (28 May, 2018, at http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/).
 - 5) Nomura S, Sakamoto H, Glenn S, Tsugawa Y, Abe SK, Rahman MM, Brown JC, Ezoe S, Fitzmaurice C, Inokuchi T, Kassebaum NJ, Kawakami N, Kita Y, Kondo N, Lim SS, Maruyama S, Miyata H, Mooney MD, Naghavi M, Onoda T, Ota E, Otake Y, Roth GA, Saito E, Tabuchi T, Takasaki Y, Tanimura T, Uechi M, Vos T, Wang H, Inoue M, Murray CJL, Shibuya K : Population health and regional variations of disease burden in Japan, 1990-2015 : a systematic sub-national analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 390 : 1521-1538, 2017
 - 6) Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. Circ J 70 : 1249-1255, 2006
 - 7) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y : Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score : the suita study. J Atheroscler Thromb 21 : 784-798, 2014
 - 8) 一般社団法人日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患の絶対リスクと脂質管理目標. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. pp 49-57, 2017
 - 9) Imamura H, Izawa A, Kai R, Yokoseki O, Uchikawa S, Yazaki Y, Kinoshita O, Hongo M, Kubo K : Trends over the last 20 years in the clinical background of young Japanese patients with coronary artery disease. Circ J 68 : 186-191, 2004
 - 10) Hongo M, Hidaka H, Sakaguchi S, Nakanishi K, Ichikawa M, Hirota N, Tanaka N, Tsuruta G, Yazaki Y, Kinoshita O, Ikeda U, Koike K : Association between serum uric acid levels and cardiometabolic risk factors among Japanese junior high school students. Circ J 74 : 1570-1577, 2010
 - 11) Harada M, Izawa A, Hidaka H, Nakanishi K, Terasawa F, Motoki H, Yazaki Y, Ikeda U, Hongo M : Importance of cystatin C and uric acid levels in the association of cardiometabolic risk factors in Japanese junior high school students. J Cardiol 69 : 222-227, 2017
 - 12) Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwar P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Hussein A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhaus ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E : Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 384 : 766-781, 2014

- 13) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390:2627-2642, 2017
- 14) Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Prineas R, Sabin MA, Burns T, Berenson G, Bazzano L, Venn A, Viikari JSA, Hutri-Kahonen N, Raitakari O, Dwyer T, Juonala M: Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc.* 2017 Aug 16; 6(8). pii: e005632. doi: 10.1161/JAA.117.005632.
- 15) Patel HP, Saland JM, Ng DK, Jiang S, Warady BA, Furth SL, Flynn JT: Waist Circumference and Body Mass Index in Children with Chronic Kidney Disease and Metabolic, Cardiovascular, and Renal Outcomes. *J Pediatr* 191: 133-139, 2017
- 16) Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Grontved A, Andersen LB, Ekelund U: A Comparison between BMI, Waist Circumference, and Waist-To-Height Ratio for Identifying Cardio-Metabolic Risk in Children and Adolescents. *PLoS One* 11: e0149351, 2016
- 17) Ochoa Sangrador C, Ochoa-Brezmes J: Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Obes* 13: 421-432, 2018
- 18) Skilton MR, Siitonen N, Wurtz P, Viikari JS, Juonala M, Seppala I, Laitinen T, Lehtimäki T, Taittonen L, Kahonen M, Celermajer DS, Raitakari OT: High birth weight is associated with obesity and increased carotid wall thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34: 1064-1068, 2014
- 19) Johnsson IW, Naessen T, Ahlsson F, Gustafsson J: High birth weight was associated with increased radial artery intima thickness but not with other investigated cardiovascular risk factors in adulthood. *Acta Paediatr.* 2018 May 23. doi: 10.1111/apa.14414. [Epub ahead of print]
- 20) Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GD, Leon DA: Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 112: 1414-1418, 2005
- 21) Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ: Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 322: 949-953, 2001
- 22) Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD: Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 348: 1478-1480, 1996
- 23) Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD: Birthweight, adult risk factors and incident coronary heart disease: the Caerphilly Study. *Public Health* 110: 139-143, 1996
- 24) Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH: Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 315: 396-400, 1997
- 25) Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, Lithell UB, McKeigue PM: Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 317: 241-245, 1998
- 26) Law CM, Shiell AW: Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 14: 935-941, 1996
- 27) Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, Lithell UB, McKeigue PM: Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* 312: 401-406, 1996
- 28) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36: 62-67, 1993
- 29) Huxley RR, Shiell AW, Law CM: The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic

- blood pressure : a systematic review of the literature. *J Hypertens* 18:815-831, 2000
- 30) Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P: Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults : the CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol* 15:73, 2016
 - 31) Feng C, Osgood ND, Dyck RF: Low Birth Weight, Cumulative Obesity Dose, and the Risk of Incident Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2018:8435762, 2018
 - 32) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 2:577-580, 1989
 - 33) Fall CH, Vijayakumar M, Barker DJ, Osmond C, Duggleby S: Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ* 310:17-19, 1995
 - 34) Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ: Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 348:1269-1273, 1996
 - 35) Wang SF, Shu L, Sheng J, Mu M, Wang S, Tao XY, Xu SJ, Tao FB: Birth weight and risk of coronary heart disease in adults : a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Dev Orig Health Dis* 5:408-419, 2014
 - 36) Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsen T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hypo-ponen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE: Birth weight and risk of type 2 diabetes : a systematic review. *JAMA* 300:2886-2897, 2008
 - 37) Katanoda K, Noda M, Goto A, Mizunuma H, Lee JS, Hayashi K: Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index : The Japan Nurses' Health Study. *J Epidemiol* 27:428-434, 2017
 - 38) Crispi F, Miranda J, Gratacos E: Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction : biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol* 218:S869-s879, 2018
 - 39) Crispi F, Bijnsens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacos E: Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 121:2427-2436, 2010
 - 40) Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359:61-73, 2008
 - 41) Parsons TJ, Power C, Manor O: Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort : longitudinal study. *BMJ* 323:1331-1335, 2001
 - 42) Harville EW, Srinivasan S, Chen W, Berenson GS: Is the metabolic syndrome a "small baby" syndrome? : the bogalusa heart study. *Metab Syndr Relat Disord* 10:413-421, 2012
 - 43) Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F: Subclinical hypothyroidism in childhood-current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol* 12:734-746, 2016
 - 44) Aatola H, Hutri-Kahonen N, Juonala M, Laitinen TT, Pakkala K, Mikkilä V, Telama R, Koivisto T, Lehtimäki T, Viikari JS, Raitakari OT, Kahonen M: Prospective relationship of change in ideal cardiovascular health status and arterial stiffness : the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Am Heart Assoc* 3:e000532, 2014
 - 45) Hwang SJ, Onuma O, Massaro JM, Zhang X, Fu YP, Hoffmann U, Fox CS, O'Donnell CJ: Maintenance of Ideal Cardiovascular Health and Coronary Artery Calcium Progression in Low-Risk Men and Women in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 11:e006209, 2018

(H 30. 6. 29 受稿)