

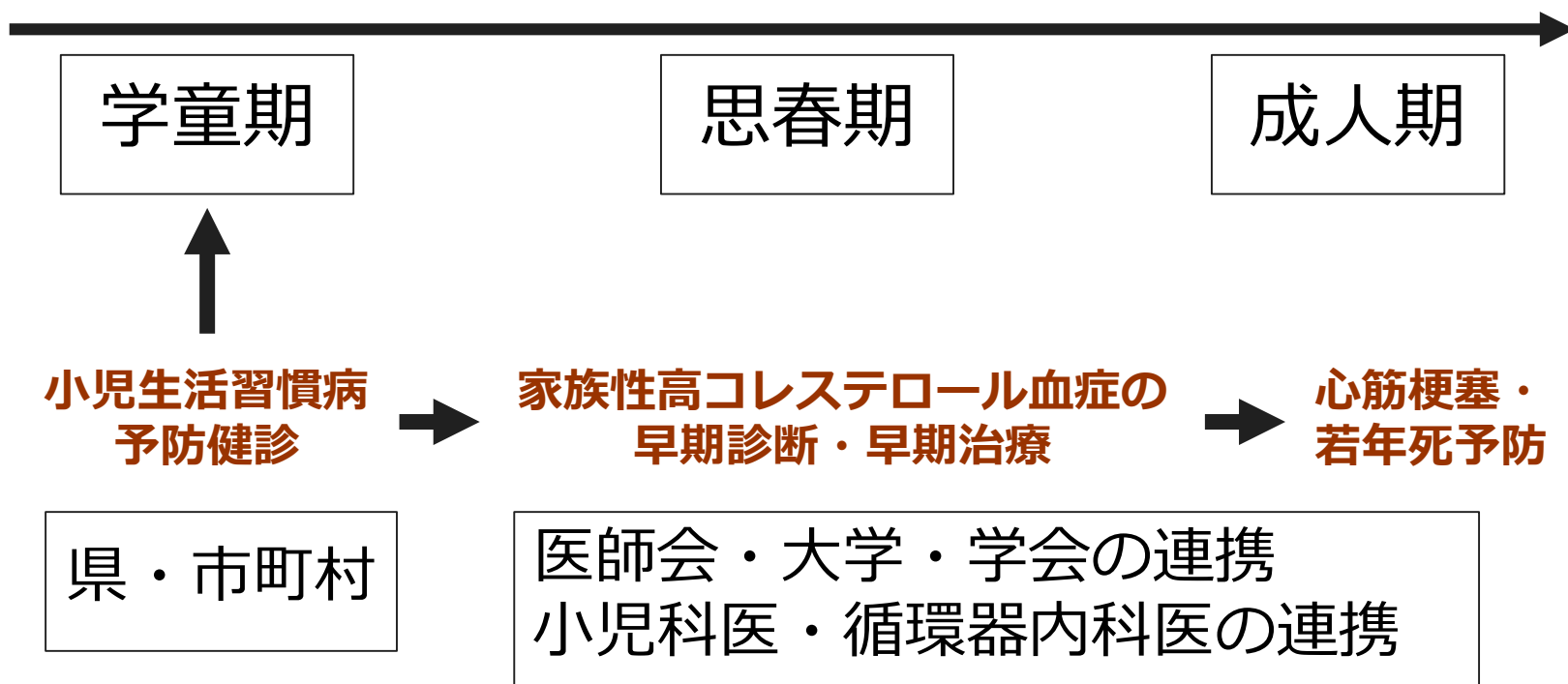
平成30年10月9日
「成育基本法成立に向けた議員連盟」
東京 議員会館

香川県小児生活習慣病予防健診により 家族性高コレステロール血症のこども とその家族を守る

香川大学医学部
小児科学／公衆衛生学／
循環器・腎臓・脳卒中内科学
日下 隆／平尾智広／南野哲男*

本日のテーマ

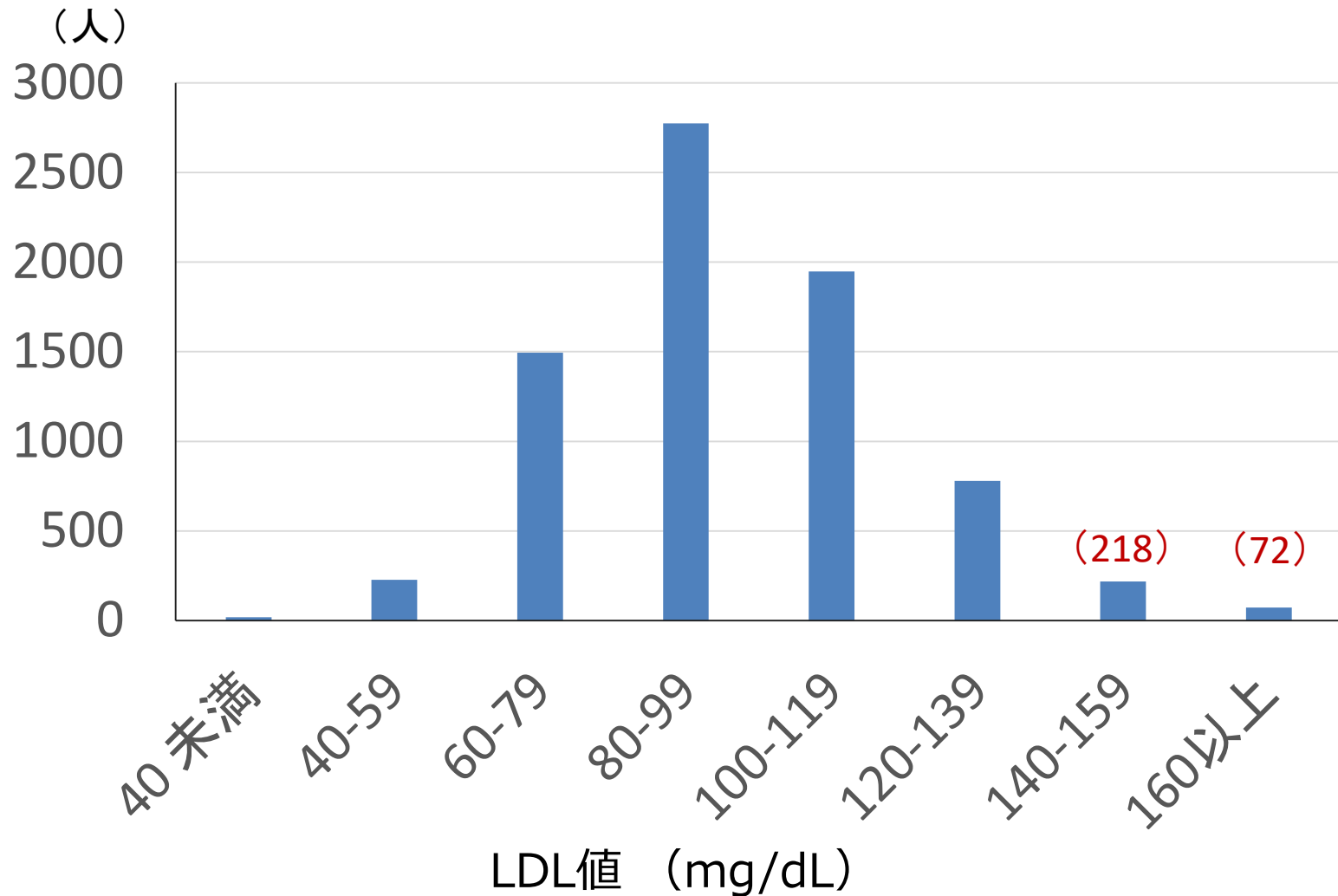
成育過程



香川県小児生活習慣病予防健診 －地方公共団体が主催

- 平成24年より、毎年実施
- 対象：小学4年生（実施率92.1%）
- 参加市町と参加人数：16市町の7,853人
- 検査項目
 1. 身長・体重
 2. 血液検査（糖代謝、脂質、肝機能）
LDL-コレステロール（悪玉）
 3. 生活習慣アンケート

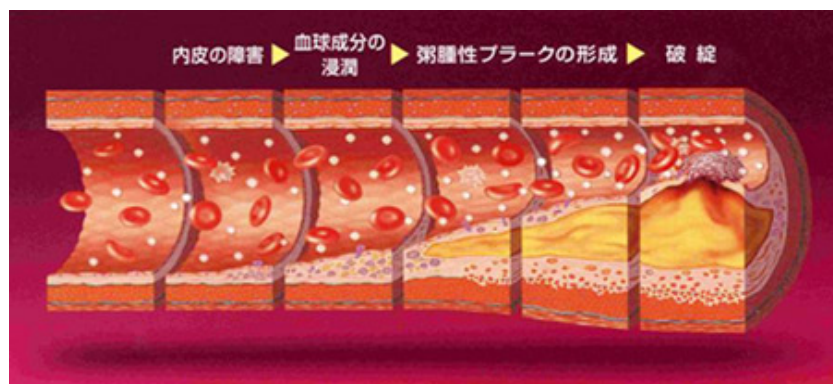
LDLコレステロールの分布



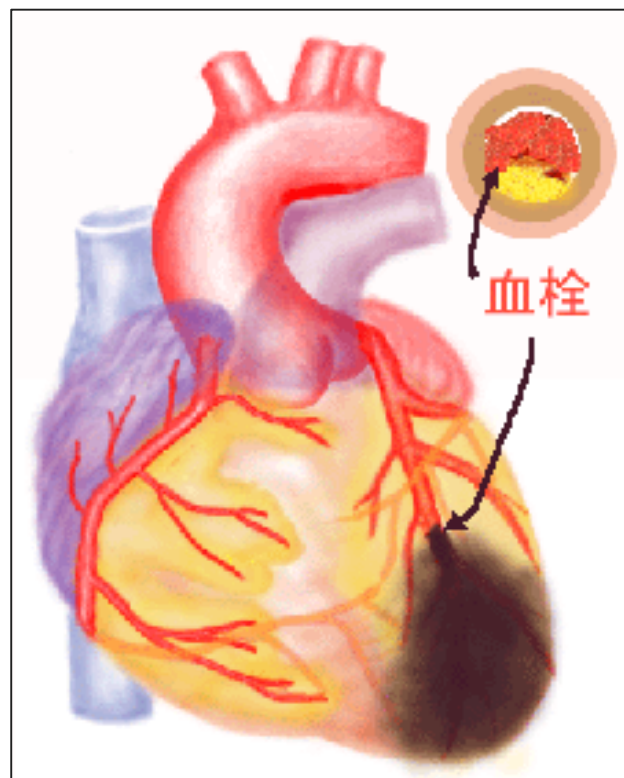
LDL-Cは心筋梗塞の危険因子

LDL-Cは動脈硬化を促進する

生命にかかわる心筋梗塞



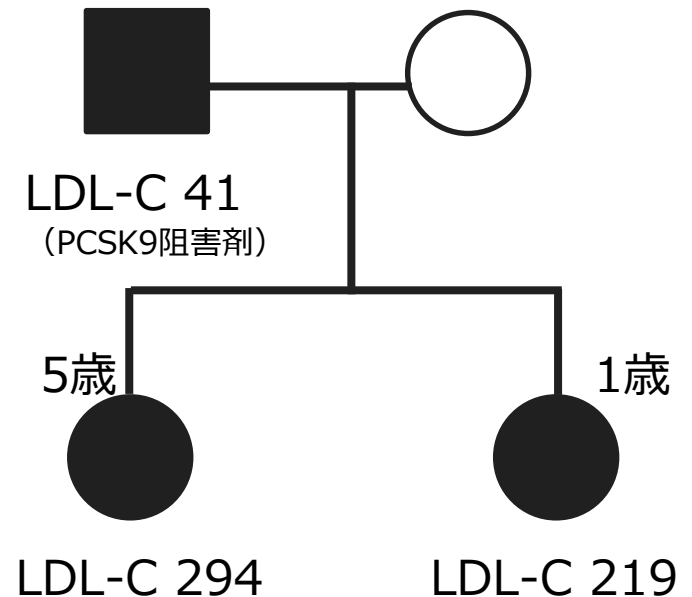
時間 (年)



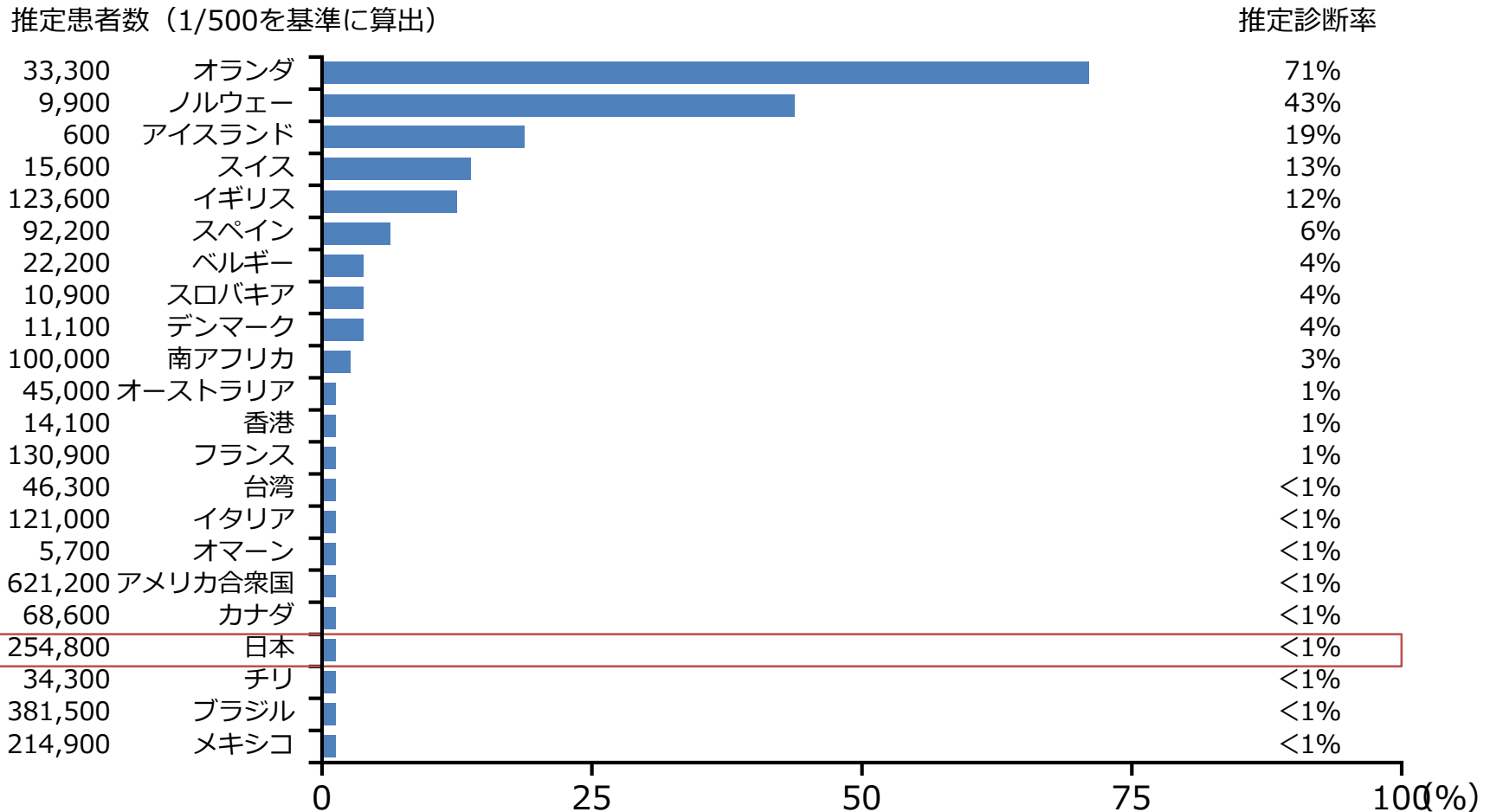
家族性高コレステロール血症 (FH)

- 常染色体優性遺伝
- 200人～500人に1人
(全国に25万人)
- 死因の2/3は冠動脈疾患
- 平均寿命が15年短い
男性：63歳、女性：72歳
- 香川小児健診を受ける
こども20-30人はFH

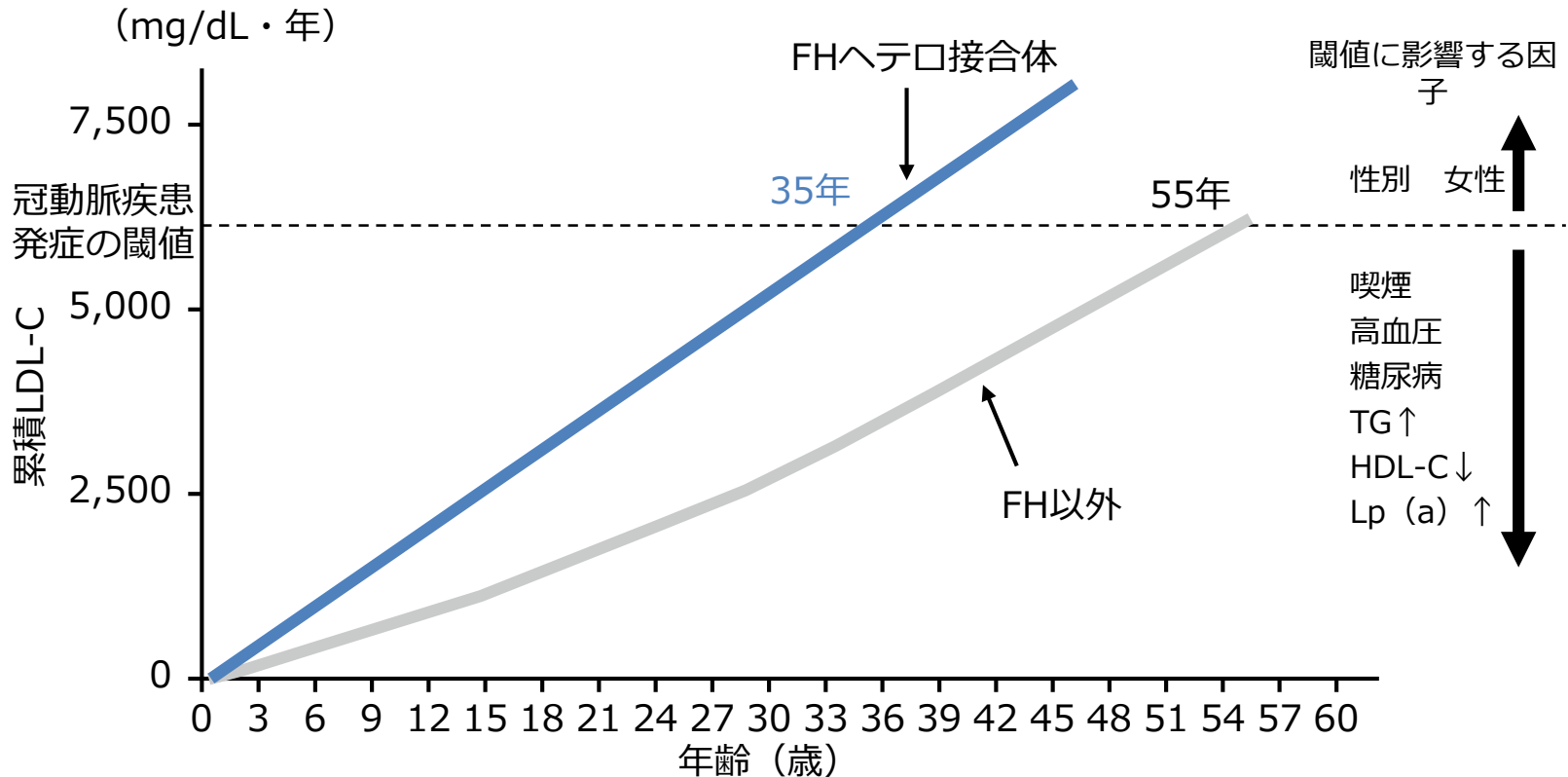
現在、39歳
29歳 LDL-C 370
急性心筋梗塞
37歳 内頸動脈閉塞症
39歳 心不全



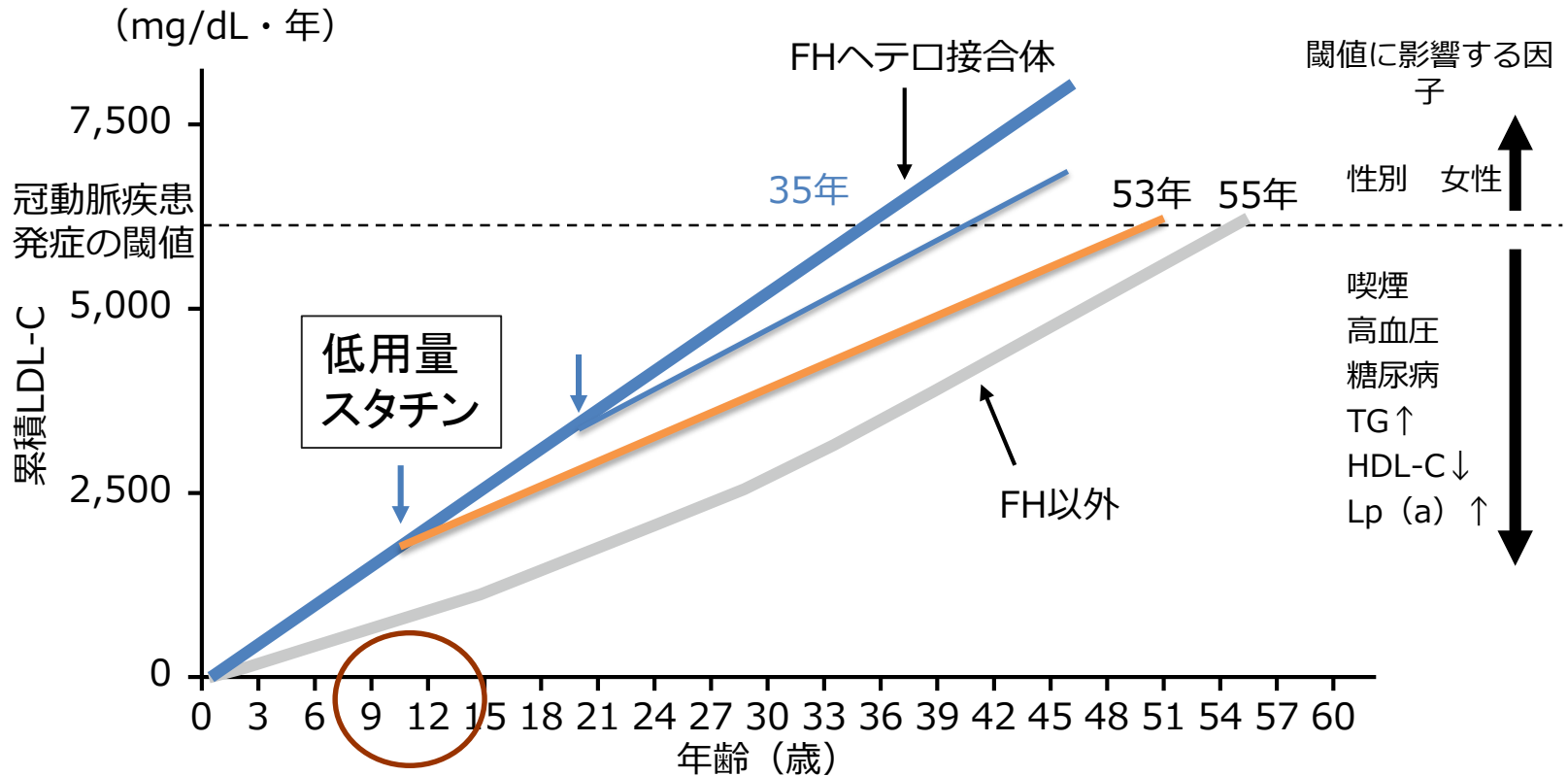
世界各国のFHの診断率



FHのこどもは新生児からLDL-Cが高い



FHには小児期からの治療介入が有効



早期診断に基づく小児期からの介入が必要
小児科・循環器内科の連携が必要

日本におけるFH診療の課題

- 日本ではFHの診断率が低い（1%未満）
- 成育過程で早期診断・早期加療が困難
- 小児科医・循環器内科の連携が十分でない
- FH原因遺伝子の40%は未解明

目的

小児生活習慣病予防健診により
家族性高コレステロール血症の
子供とその家族を守る

研究体制

オール香川で小児FHとその家族を守る

地方自治体

- ・香川県
- ・16市町

香川県医師会

- ・小児医会
- ・循環器部会



大学・病院

- ・香川大学医学部附属病院（事務局）
- ・四国こどもとおとなの医療センター
- ・香川県立中央病院
- ・三豊総合病院

学会

- ・小児科学会
- ・動脈硬化学会
- ・循環器学会

オール香川で小児FHとその家族を守る

香川小児生活習慣病予防健診

地方公共団体

↓ (受診勧奨)

高LDL血症の児童 (LDL-C \geq 140)・家族

↓ (受診)

かかりつけ医

(医師会)

FHスクリーニング

FH (疑) ↓↑

香川大学医学部附属病院
四国子どもとおとなの医療センター
県立中央病院・三豊総合病院
(小児科・循環器内科)

(大学・基幹病院)
診断・治療・研究

小児FHの診断基準

表1 小児 FH の診断基準

-
1. 高 LDL-C 血症：未治療時の LDL-C \geq 140 mg/dL
(総コレステロール値 \geq 220 mg/dL の場合は LDL-C を測定する)
 2. FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴 (2 親等以内の血族)
-

- 続発性 (二次性) 高脂血症を除外し、2 項目が当てはまる場合、FH と診断する。
 - 成長期には LDL-C の変動があるため、注意深い経過観察が必要である。
 - 小児の場合、腱黄色腫などの臨床症状に乏しいため、診断には家族 FH について診断することが重要である。必要に応じて 2 親等を超えた家族調査の結果も参考にする。
 - 早発性冠動脈疾患は男性 55 歳未満、女性 65 歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
 - 黄色腫がある場合、LDL-C は非常に高値であること (ホモ接合体) が疑われる。
-

日本小児科学会・日本動脈硬化学会合同

小児家族性高コレステロール血症.
診療ガイド作成ワーキンググループ
小児FH診療ガイド2017

FH診断には遺伝子解析も必要

- FHを含む遺伝性脂質異常症の既知原因21遺伝子
ABCA1, ABCG5, ABCG8, ANGLPTL3, APOA1, APOB, APOC2, APOC3,
APOA5, APOE, CETP, GPIHBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPG, LIMF1,
LPL, MTP, PCSK9, SAR1B

(結果) 30名の遺伝子解析中

いずれもヘテロ

さぬき 1. ENST00000558518.1:c.2378T>C, ENSP00000454071.1:p.Val793Ala

さぬき 2. ENST00000558518.1:c.1136G>A, ENSP00000454071.1:p.Cys379Tyr

さぬき 3. 希少有害変異は確認されませんでした

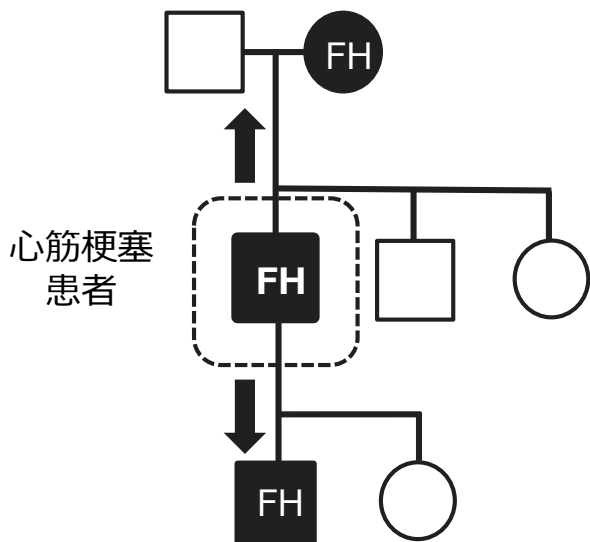
さぬき 4. ENST00000558518.1:c.1702C>G ENSP00000454071.1:p.Leu568Val

さぬき 5. 希少有害変異は確認されませんでした

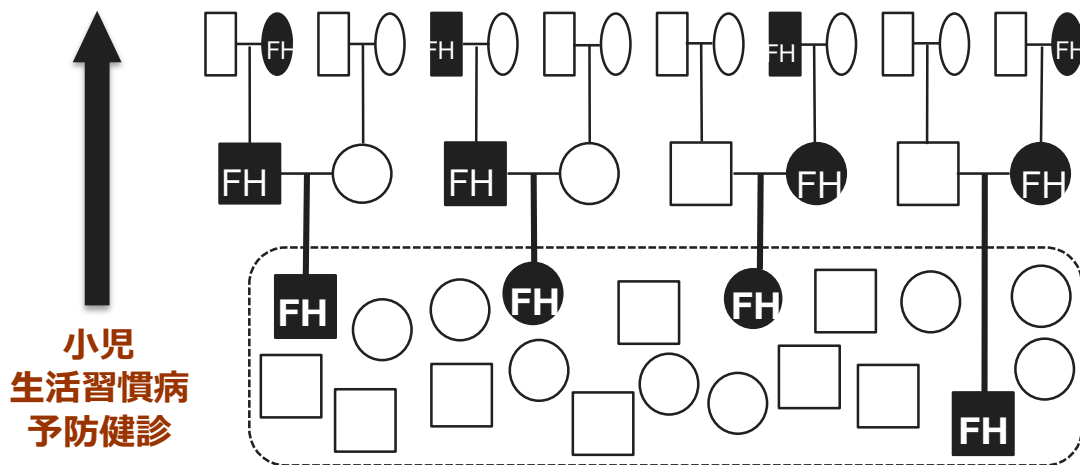
(香川大学、金沢大学、国循、大阪大学の共同研究)

“リバース”カスケードスクリーニングにより FH診断率を1%から30%へ

カスケードスクリーニング



世界初の“リバース”カスケードスクリーニング



- 子供だけではなく家族も助ける
- 香川県のFH診断率を1%未満から30%に

期待できる成果

- 小児生活習慣病予防健診による世界初のFHスクリーニング体制の確立
 - ⇒ 高いFH診断率の達成（臨床・遺伝子診断）
 - ⇒ 早期診断・早期治療の実現
- 小児FH成育過程におけるデータ集積
 - ⇒ ガイドラインに役立てたい
 - ⇒ 小児科医から内科・循環器内科への円滑な移行
- 新規FH原因遺伝子の同定
 - ⇒ FH遺伝子パネルの充実、創薬ターゲット

本研究の課題

- 健診後、病院受診率向上（現在、60%前後）
 - －行政レベル・保健師・学校医・市民啓蒙
- 診療所でのFHスクリーニング体制整備
診療所から基幹病院・大学への紹介制度
 - －医師会による支援・医療従事者啓もう
- 学術レベル向上（頸動脈エコー・遺伝子検査）
 - －学会からの助言・支援
- 医療従事者・市民への啓もう
 - －医師会・学会からの支援

最後に

- 行政・医師会・大学・学会が一体となり、小児FHの心身が穏やかに育成することに貢献する
- 小児健診によるFH患者の“リバーズ”カスケードスクリーニングの有効性を検証し、香川の制度を日本全国・世界へ展開する
- 香川での取組みを継続・発展させるため、小児健診実施（財政・技術的支援）、研究（厚生労働事業、AMED）のご支援をよろしくお願いします。