

<附録1>

香川県小児生活習慣病予防健診を用いた小児 FH スクリーニングからみえてきた未解決課題と今後のビジョン

本邦では2019年に「成育基本法」が施行され、成育過程にある子どもおよびその保護者などに対して、必要な成育医療等を切れ目なく提供することが求められている。ここでは、子どもの健全な育成は国や市町村、関係機関の責務であることを明記されており、保護者の支援を含め、教育、医療、福祉などの分野の連携が規定されている¹⁾

また、2020年に策定された「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」に基づく「循環器病対策推進基本計画」においても「小児期・若年期から配慮が必要な循環器病への対策」として²⁾、小児期から成人期にかけて必要な医療を切れ目なく行える体制を整備すること、という文言が明記されている。

疾患の頻度が高く、早期診断で治療可能で予後が改善するため、家族性高コレステロール血症(FH)は、小児期から成人期にかけて必要な医療を切れ目なく行える体制を整備すべき代表的な疾患の一つであり、行政・学会・医師会・大学・住民・患者の連携のもとで、子どもの健全な育成のために、システム構築のための努力を重ねていく必要がある。そして、FHの早期診断、早期加療、フォローアップを可能にするためには、国・地域毎に最適な脂質スクリーニングシステムを構築することの重要性が提唱されている^{3),4)}。

1) 小児を対象とした脂質スクリーニングの実例

FHに関連するスクリーニングとしては、1)カスケードスクリーニングおよびリバースカスケードスクリーニング(FHと診断された患者の近親者を対象にスクリーニングを行うこと。狭義では、成人で冠動脈イベントなどを発症した成人症例の近親者に対して、親→子などのスクリーニング(発端者の多くはイベント発症者)をカスケードスクリーニング、子→親のスクリーニング(発端者は多くはイベント未発症者)を、リバースカスケードスクリーニングと呼ぶことが多い、2)ユニバーサルスクリーニング(集団に対して、脂質スクリーニングを全例に行うこと)、オポチュニスティック・スクリーニング(早発性冠動脈疾患を発症した患者など、同定されたリスクの高い患者に行われるスクリーニング)がある。これらの3つのスクリーニングを組み合わせることで、全てのFH患者を早期に診断することが世界的に推奨されており、特に近年では、小児FHの低い検出率を改善させる唯一の方法は、小児期のスクリーニングシステムを行うことであるとされ⁵⁾、2022年9月にはヨーロッパにおける小児FHのスクリーニングに対する勧告が出されるなど⁶⁾、小児のFHスクリーニングの重要性が増している。以下に小児を対象とした脂質ユニバーサルスクリーニングの国内外の実施例を紹介する。

(スロベニアの取組み)

人口およそ200万人のスロベニアでは、1995年以降、国家レベルで5歳児を対象とした

小児 FH ユニバーサルスクリーニングが実施されている。3ステップからなるこのスクリーニングは、かかりつけ小児科医での非空腹時の総コレステロール測定実施し、240 mg/dL 以上または家族歴を有する 190 mg/dL 以上には脂質代謝専門小児科医への受診勧奨を行う（ステップ1）。専門医で空腹時 LDL コレステロール値測定を実施し、LDL コレステロール値が 140 を超えていれば遺伝子検査を実施する（ステップ2）。FH が疑われる親についてもリバースカスケードスクリーニングを行う（ステップ3）。この取り組みで対象者の 91%がスクリーニングを受け、年間 20000 人のこどもがスクリーニングをうけ、50 人の新しい小児 FH が診断されている⁶⁾。

スクリーニングの年齢については、さまざまな検討がなされているが、1-9 歳での検査が最も精度が良いとされ、新生児では有用性が乏しかったとの報告もあり⁷⁾、母乳栄養時の LDL-C 高値例は断乳後の再検が推奨されるなど³⁾、可能であれば 1-9 歳のスクリーニングが推奨されている。

(香川県の取り組み)

a. 取り組みの実際

香川県の取り組みでは、“ユニバーサルスクリーニングとリバースカスケードスクリーニングを組み合わせて FH の親子を早期診断し、FH を親子で一つの疾患群として同一施設でフォローする”ことを目指している。人口およそ 100 万人の香川県では、2018 年以降、全県下の小学校 4 年生（9 歳または 10 歳）を対象とした香川県小児生活習慣病予防健診を用いた全県レベルでの小児 FH ユニバーサルスクリーニングが実施されている。

3 ステップからなるこのスクリーニングは、小学校 4 年生の 90%以上（年間およそ 8000 人）が受診する香川県生活習慣病予防健診において、健診項目の LDL コレステロール値が 140 mg/dL 以上のこどもにかかりつけ医への受診勧奨を行う（ステップ1）、かかりつけ小児科医で家族歴の問診、LDL コレステロール値の再検査などの FH スクリーニングを行うとともに、肥満・甲状腺機能異常・ネフローゼ症候群などの二次性高 LDL コレステロール血症の除外を行う（ステップ2）、FH が疑われる場合には県内 4ヶ所の基幹病院への紹介を実施し、精査を行うとともに、FH が疑われるが診断が困難な場合には、家族および本人の同意・アセントを取得の上で脂質代謝関連遺伝子検査を行い、FH の早期診断を行う（ステップ3）、から構成されており、2年間の取り組みで、47 人の小児 FH 症例がこの取り組みを通じて診断されている⁸⁾。また、小児ユニバーサルスクリーニングで遺伝学的に診断された小児 FH 症例の親は必ず FH であるため、FH が疑われる親についても適宜リバースカスケードスクリーニングを行い循環器医紹介を実施している（別添図）。

b. 香川県ユニバーサルスクリーニングの特徴

香川県の取り組みは、ユニバーサルスクリーニングによってすべての小児を識別できること、治療が有益な若年の未治療成人（親）を多数識別できること、通常の小児予防医療の取り組みとの関連づけることで家族に受け入れられやすい、などの海外の報告とも一致するものであり⁶⁾、特に、小児生活習慣病予防健診・予防接種など通常の小児予防医療の取

り組みと関連づけていることが、システムの特徴である。また、1回の心臓発作を予防するために治療が必要なこどもの数は2人未満とされ⁶⁾、FHの早期診断・治療は医療経済学的にも効率的である可能性が高い。本邦における試算でも、FHの早期診断によって、心血管イベントの予防で年間2000人前後の死亡を防ぎ、かつ225億円の医療費が節約されること、そして、それにかかるFH治療のコストは年60億円、差し引き160億円の医療費削減に繋がるとされ⁹⁾、医療経済学的な観点からもユニバーサルスクリーニングシステムは有用な選択肢と思われる。

c. 親子でフォローアップ

加えて、親子を同一施設でフォローする取り組みはFHの診断・治療が実施できるだけでなく、小児期にFHと診断されたこどもの移行期のかかりつけ医への紹介・橋渡しも兼ねており、しかも、継続受診率が向上する可能性が報告されている。これらの点から、“ユニバーサルスクリーニングとリバースカスケードスクリーニングを組み合わせてFHの親子を早期診断し、FHを親子で一つの疾患群として同一施設でフォローする”、という、香川県の取り組みは、“FHの親子に切れ目のない医療を提供する”ための、有用なモデルの一つと思われる。

d. 小児スクリーニングの実施時期

また、小学校4年生(9歳~10歳)という年齢も、スクリーニングを考える上で極めて重要だと考えられる。本邦においては、2022年の時点では小児に保険適応がある薬剤はピタバスタチンのみであり、10歳以上である。一方で、小児のコレステロール値は思春期に低下することが知られており、男性で11歳、女性で10歳から思春期の影響でLDL-Cが低下してしまうこと¹⁰⁾、1-9歳でのスクリーニングが最も効率よくFHとnon-FHを区別できるとの報告があること¹¹⁾から考慮すると、小児スクリーニングのタイミングを可能であれば、可能な限り10歳以降に遅らせるべきではないと考えられる。13.0±2.9歳でスタチンを開始すれば、20年間のフォローアップでも心血管イベントが予防可能だったというエビデンスと合わせても¹²⁾、10歳という年齢でスクリーニングを行い、数年以内に確定診断と治療を開始するという方針は有用な選択肢と思われる。

また、小児の臨床研究同意能力を検討した論文においては、9.6歳未満では困難であり、11.2歳以上では可能で、最適なカットオフ年齢は10.4歳であったとされている¹³⁾。香川県の経験からは、10歳という年齢は検査の必要性を理解して安全に採血検査が実施可能であり、かつ、遺伝学的検査を考慮される場合にも、親と子供の両方からインフォームドコンセント・アセントを取得することが可能である。LDL-C値が140mg/dL以上と96.3%マイル値をこえる高コレステロール血症を発症している症例に対して⁸⁾、また、早発性冠動脈疾患発症前に診断を行うことが健康管理上大きな有用性があることが予測される症例に対して、遺伝学的検査を行うことは医療上妥当と考えられるが、未成年同意の取得には慎重な対応をとる必要がある¹⁴⁾。10歳という年齢は親と子供の両方から同意・アセントを取得することではじめて遺伝子検査を実施可能な年齢と考えられ、遺伝学的検査をより慎重に行

う観点からも有用な選択肢と思われる。

一方で、リバースカスケードスクリーニングの観点からは、本邦において10歳というタイミングは検討が必要である。香川県では平均初婚年齢は男性で30.4歳、女性で28.9歳であり、女性の第1子出産平均年齢は30.1歳、第2子出産平均年齢は32.1歳である¹⁵⁾。つまり、第1子が10歳の時の平均年齢は男性で40.4歳、女性で38.9歳、第2子が10歳の時の平均年齢は男性で43.6歳、女性で42.1歳程度と推定される。この年齢は、FHに対する早期治療介入という点では改善の余地があると思われる。スロバニアの5歳児のユニバーサルスクリーニングという方法は、子どもからの同意取得が困難な一方で、リバースカスケードで診断された親に少しでも早期から治療するという観点からは優れているといえる。

このように小児スクリーニングに最適な年齢は、地域や結婚年齢・出産年齢など多くの要素で検討されるべきであり、やはり地域毎に既存のシステムとの組み合わせが可能な範囲で、実現性の高い方法を優先し、地域毎に最適化していくことが重要であると思われる。

2) 香川の取り組みにより、見えてきた未解決課題と今後の提言

a. FHに関する認知度の低さ

小児FHのうち診断され治療をうけている症例は2.1-5.0%未満という報告があり⁵⁾、住民・医療者ともにFHへの関心・認識が高くないことが問題である。

提言

FHに関する正しい知識の啓蒙活動を、市民公開講座や小学校での講義など、継続するとともに、スロベニアのケースのように、国レベルでの強い推進力が、学会と連携することが必要不可欠と思われる。

b. 全国一律学校採血の困難さ

香川県では小児科医が採血日に学校に赴くことにより、学校採血を実現しているが、全国一律の学校採血は容易ではないと想像される。香川県では従来から全県下で実施されていた小児生活習慣病にFHのスクリーニングを組み合わせることでシステムが構築された⁸⁾。

提言

スクリーニングシステムが動き出すことで、医療者への大きな疾患啓蒙につながる可能性が高いことから、まずは、各地域において既存の小児生活習慣病予防健診に代表されるスクリーニングシステムと組み合わせることが重要であると思われる。

c. 行政・医療の連携、医療（二次）・医療（三次）の連携強化（紹介率アップ）

香川県の取り組みの結果からは、一次検診の受診率は90-95%と極めて高いにもかかわらず、二次検診の受診率は50-70%であると決して高くはないことが明らかになっている⁸⁾。

ヨーロッパでもスクリーニングの施設間の偏りが報告されており、333 の医療機関のうち、わずか6施設で適格患者の10%以上をFHスクリーニングを行い、スクリーニング率の高い3つのクリニックでスクリーニングが行われた、との報告があり¹⁶⁾、これらのスクリーニングを適切に行うためには、FHが常染色体顕性（優性）遺伝の疾患で早期診断と治療で心血管イベントの抑制が可能な疾患あることを十分に啓蒙することが必要である。米国の報告では、成人FH症例を提示されてもFHと診断できない医師が70%程度で、特にFH症例の1度近親者が半分の確率でFHであることを知らない医師が60%存在するとされる¹⁷⁾、目の前のFH患者に適切な診断や近親者のスクリーニングが行われていないFH患者が多く存在することを示唆する。

提言

スクリーニングで診断されるFH患者数を向上させるためには、システム構築だけではなく、診療する医師に対する疾患啓発も極めて重要であり、関連学会や医師会と連携しての教育講演などを通じて、疾患啓発を行うことが重要である。

3) リバースカスケードスクリーニング・親子でフォローアップ体制構築

香川県の取り組みでは、“ユニバーサルスクリーニングとリバースカスケードスクリーニングを組み合わせてFHの親子を早期診断し、FHを親子で一つの疾患群として同一施設でフォローする”ことを目指している。

英国では、LDL-C検査による1~2歳児のユニバーサルスクリーニングを行い、次いで子どものFH遺伝子検査、さらに親のリバースカスケード検査による未診断成人の特定が、従来のFH同定の方法と比較して費用効果が高いことが明らかにされている⁶⁾。また、この方法によるFH患者の同定は、他のスクリーニング方法と比較して、最も短い期間で全てのFH患者を同定しうる方法とされ、日本で本邦が適応されれば、全FH患者のうち13年で50%が、29年で75%が診断可能とされており¹⁸⁾、疾患啓蒙と連携で小児期から成人期にかけて必要な医療を切れ目なく行える体制を整備すること、が今後ますます必要となる。

提言

小児FHの症例に、小児期から成人期にかけて必要な医療を切れ目なく行える体制を整備するためには、小児科医および循環器医などの連携が必要不可欠である。FHを親子で一つの疾患群としてとらえ、リバースカスケードスクリーニングや親子のフォローアップを行うためには、学会・医師会・行政の連携が必要不可欠だけではなく、移行期医療に対する診療報酬を含めた国レベルの連携も必要である。

4) スクリーニングを通じて早期診断されたFH症例に対する取り扱い

一方で、この取り組みを成立させるためには、行政・学会・医師会・大学・住民・患者の

連携が必須である。その基本となるのは、FHに関する正しい知識の啓蒙活動の継続であるが、それに加えて、後述するスロベニアのケースのように、国レベルでの強い推進力が、学会と連携することが、日本の各地域でスクリーニングシステムを構築するためには必要不可欠と思われる。それとともに、構築されたスクリーニングシステムを積極的に利用してもらうためには、早期診断・治療された小児 FH 症例に対して社会的な不利益が生じないようなシステムの構築が急務であり、動脈硬化進行前に診断・加療を受けている小児 FH 症例は、無治療で成人になってから診断された症例よりも医学的にはリスクは低いと考えるのが妥当と思われる、保険加入・就職などについて差別を行わないためのシステム作りが必要不可欠と思われる、この点についても、国レベルでの強い推進力が、学会と連携することが、極めて重要と考える。

提言

小児 FH スクリーニングの取り組みを推進するためには、スクリーニング制度の整備のみではなく、動脈硬化進行前に診断・加療を受けている小児 FH 症例に社会的な不利益が生じないようなシステムの構築が必要不可欠である。国および学会が連携することで、早期診断症例に対する差別を禁止する法整備が必要である。

5) 最後に

香川県における小児生活習慣病予防健診を活用した小児 FH ユニバーサルスクリーニングの経験に基づき、現在の課題・提言を記した。地域が一体となり、小児期・青年期からの早期介入により、家族が元気になる健康社会実現をしていきたい。

<参考文献>

- 1) 成育過程にある者及びその保護者並びに妊産婦に対し必要な成育医療等を切れ目なく提供するための施策の総合的な推進に関する法律（成育基本法）（2018年12月14日公布、2019年12月1日施行）
- 2) 健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法（平成30年12月14日法律第105号）に基づく「循環器病対策推進基本計画」
- 3) 日本小児科学会 日本動脈硬化学会（編）：小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022 日本動脈硬化学会，2022.
- 4) Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifawi M, Almahmeed W, Alonso R, Al-Rasadi K, Badimon L, Bernal LM, Bogsrud MP, Braun LT, Brunham L, Catapano AL, Cillíková K, Corral P, Cuevas R, Defesche JC, Descamps OS, de Ferranti S, Eiselé JL, Elikir G, Folco E, Freiburger T, Fuggetta F, Gaspar IM, Gesztes ÁG, Grošelj U, Hamilton-Craig I, Hanauer-Mader G, Harada-Shiba M, Hastings G, Hovingh GK, Izar MC, Jamison A, Karlsson GN, Kayikçioğlu M, Koob S, Koseki M, Lane S, Lima-Martinez MM, López G, Martinez TL, Marais D, Marion L, Mata P, Maurina I, Maxwell D, Mehta R, Mensah GA, Miserez AR, Neely D, Nicholls SJ, Nohara A, Nordestgaard BG, Ose L, Pallidis A, Pang J, Payne J, Peterson AL, Popescu MP, Puri R, Ray KK, Reda A, Sampietro T, Santos RD, Schalkers I, Schreier L, Shapiro MD, Sijbrands E, Soffer D, Stefanutti C, Stoll M, Sy RG, Tamayo ML, Tilney MK, Tokgözoğlu L, Tomlinson B, Vallejo-Vaz AJ, Vazquez-Cárdenas A, de Luca PV, Wald DS, Watts GF, Wenger NK, Wolf M, Wood D, Zegerius A, Gaziano TA, Gidding SS. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol*, 2020;5:217-229.
- 5) Groselj U, Wiegman A, Gidding SS. Screening in children for familial hypercholesterolaemia: start now. *Eur Heart J*, 2022;43:3209-3212.
- 6) Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, Freiburger T, Peretti N, Dharmayat KI, Daccord M, Bedlington N, Sikonja J, Ray KK, Santos RD, Halle M, Tokgözoğlu L, Gutiérrez-Ibarluzea I, Pinto FJ, Geanta M. PAEDIATRIC FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA SCREENING IN EUROPE - PUBLIC POLICY BACKGROUND AND RECOMMENDATIONS. *Eur J Prev Cardiol*, 2022;doi: 10.1093/eurjpc/zwac200.
- 7) Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ*, 2007;335:599.
- 8) Matsunaga K, Mizobuchi A, Ying Fu H, Ishikawa S, Tada H, Kawashiri MA, Yokota I, Sasaki T, Ito S, Kunikata J, Iwase T, Hirao T, Yokoyama K, Hoshikawa Y, Fujisawa T, Dobashi K, Kusaka T, Minamino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2022; 29:839-849.

- 9) Yokoyama S. Finding Importance for Universal Screening of Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2022; 29:814-815.
- 10) Dobashi K. Changes in Serum Cholesterol in Childhood and its Tracking to Adulthood. *J Atheroscler Thromb*, 2022;29:5-7.
- 11) Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021;5:652-661.
- 12) Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, Kastelein JJP, Hutten BA. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2019;381:1547-1556.
- 13) Hein IM, Troost PW, Lindeboom R, Benninga MA, Zwaan CM, van Goudoever JB, Lindauer RJ. Accuracy of the MacArthur competence assessment tool for clinical research (MacCAT-CR) for measuring children's competence to consent to clinical research. *JAMA Pediatr*, 2014;168:1147-53.
- 14) 日本医学会, 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2022年3月改訂)
- 15) 厚生労働省, 平成28年度 人口動態統計特殊報告 「婚姻に関する統計」
- 16) Allen-Tice C, Steinberger J, Murdy K, Zierhut H. Pediatric cholesterol screening practices in 9- to 11-year-olds in a large midwestern primary care setting. *J Clin Lipidol*, 2020;14:224-230.
- 17) Foody JM. Familial hypercholesterolemia: an under-recognized but significant concern in cardiology practice. *Clin Cardiol*, 2014;37:119-25.
- 18) Wald DS, Bestwick JP. Reaching detection targets in familial hypercholesterolaemia: Comparison of identification strategies. *Atherosclerosis*, 2020;293:57-61.