

<附録 2 >

若年成人健診 LDL-C スクリーニング

～FH 早期診断と生涯累積 LDL-C 負荷の軽減のために～

[1] 若年成人 FH 診断の問題点

FH ヘテロ接合体は、約 300 人に 1 人と頻度が高いが、低診断である。FH ヘテロ接合体の LDL-C 値は、その原因となる遺伝子異常により 130～440 mg/dL 以上と様々であり(1)、LDL-C 値が高い FH ほど早期から治療することが望ましいが、LDL-C 値が比較的軽度ないわゆる mild FH でも、少なくとも若年成人期には治療が開始されていることが望ましい。しかし、FH は、特に若年成人において低診断であると言われている (2, 3)。なぜ FH は若年成人で低診断なのか、スクリーニングは十分か、診断はどうあるべきか、我々の臨床研究 (東大 young FH 研究 (4))からの知見も含めて考察する。

[2] スクリーニングの問題～若年成人期での LDL-C 健診スクリーニングの必要性～

スクリーニングには、主にカスケードスクリーニングとユニバーサルスクリーニングがある。現在は、FH 発端者をきっかけにその家族歴をスクリーニングするカスケードスクリーニングが中心である。しかし、カスケードスクリーニングは、severe な FH を同定できる一方で、LDL-C 値が mild な FH は見落とされてしまう弱点がある。例えば、国家的にカスケードスクリーニングを推進したオランダでも診断率は 35%程度、日本においては 1%未満との報告(2)もあり、ユニバーサルスクリーニングの併用が望まれる。特に、小児～若年成人期のユニバーサルスクリーニングとしては、学校や職場などでの健康診断を利用した健診スクリーニングが望まれる。

学校では、学校保健安全法、学校保健安全法施行規則に定められた健康診断の項目に基づき健診が実施されるが、検査項目に血液検査が含まれないという問題点がある。大学でも同様に学校保健安全法に基づいて健康診断を行っている。もともと学校保健安全法は、身体測定や感染症予防が主な目的であり、このような健診スクリーニングとして必要な検査項目が含まれているわけではないことが制約になっていると考えられる。

職場では、労働安全衛生法に基づいた健康診断 (雇入時、定期) が実施されており、雇入時の健康診断には血中脂質検査が含まれている。しかし、定期健康診断では、35 歳を除く 40 歳未満の者は、医師が必要でないとした場合は血中脂質検査を省略できることになっている (厚生労働省 HP)。

以上をまとめると、日本の場合、40 歳未満では、LDL-C 健診スクリーニングの機会が雇入時健康診断と 35 歳時のみと非常に少ない。小児、あるいは若年成人での LDL-C 健診スクリーニングの確立が望まれる。

では、何歳でスクリーニングするのが望ましいか。FH ホモなど severe FH を見落とさないためには、小児期、10 歳前後の LDL-C 健診スクリーニングは、非常に有意義と考えられ

る（附録1参照）。自治体によっては、小児生活習慣病予防健診（小学4-5年、中学1-2年）を実施しているが、まだ一般的にはなっておらず、今後の普及が望まれる。

一方、mild FH のスクリーニングの場合には、スクリーニングの時期としてどの時期が適切か、という問題がある。思春期では LDL-C 値に個人内変動が大きく、生理的に LDL-C 値が一時的に低下するため、思春期が含まれる時期でのスクリーニングは感度が低くなる可能性がある(5)。実際に10歳前後での LDL-C 健診スクリーニングは、予測よりも感度が低く、偽陽性率が高かったとの報告がある(6)。mild FH の場合には、スクリーニング時期が早すぎると、治療開始時期と一致しない可能性があるが、その場合、かえってフォローアップの脱落率が高くなる可能性(7)、心理的負担、スティグマ、LDL-C のスクリーニング閾値を下げることからの過剰診断などのデメリットが起こる可能性がある。治療を開始するのにふさわしい時点でスクリーニングをすることが望ましい、という観点からすれば、LDL-C 値上昇が比較的軽度な mild FH の場合には、実際に治療を開始する時期（若年成人期など）にスクリーニングすることが望ましいと考えられる。

[3] 診断基準の問題 ～若年成人では診断基準が低感度となる可能性～

日本の診断基準（成人(15歳以上)FHの診断基準(8)）では、①高 LDL-C 血症 (LDL-C $\geq 180\text{mg/dL}$)、②腱黄色腫などの身体所見、③FH あるいは早発性冠動脈疾患(CAD)の家族歴、のうち2項目以上を満たす場合に FH と診断される。また、小児 FH の診療基準(9)では、腱黄色腫などの身体症状は陽性率が低いことから診断基準の項目には含まれておらず、高 LDL-C 血症(LDL-C $\geq 140\text{mg/dL}$, 複数回確認)、家族歴（親または同胞の FH 家族歴、親の高 LDL-C 血症(LDL-C $\geq 180\text{mg/dL}$)、祖父母または親の早発性 CAD の家族歴）から診断を行う。小児と成人 FH の診断基準を比較すると LDL-C の閾値が 140mg/dL から 180mg/dL と 40mg/dL 上がるが、このギャップは、FH の LDL-C 値は年齢とともに増えるとの報告(10)からすれば妥当ではある。

しかし、移行期の若年成人の診断という観点からは、LDL-C 180mg/dL 以上の基準では診断感度が下がる可能性がある。また、腱黄色腫についても、FH のアキレス腱肥厚は年齢が高いほど、また LDL-C 値が高いほど増えることから(11)、若年期での FH の診断のためには、特に mild FH を見逃さないためには、小児期と同様にアキレス腱肥厚が診断基準にない方がよい可能性もある。また、若年成人では、家族もまだ若く CAD 発症が少ないこと、すでにスタチンなどの薬物療法が開始されている、などから、家族歴の陽性率が低い可能性がある。特に、mild FH の場合には、家族歴陰性例が多いことが指摘されている(12)。まとめると、成人の診断基準での LDL-C 値、アキレス腱肥厚、家族歴などをもとに診断を進めた場合、若年成人の FH は、特に比較的 mild な FH では、見落とされる可能性がある。

[4] 若年成人 LDL-C 健診スクリーニング～東大 young FH 研究～

筆者らは、若年成人(18~30歳)高 LDL-C 血症(LDL-C $\geq 160\text{mg/dL}$)を対象に FH 遺伝子

変異陽性率、FH 診断基準の感度を検討したところ、30-40%に FH 原因遺伝子変異陽性を認め、若年成人の高 LDL-C 血症患者は FH ハイリスクであること、この LDL-C 基準による若年成人のユニバーサルスクリーニングが有効である可能性を見出した（東大 young FH 研究）(4)。この年齢層での LDL-C>160 mg/dL はこの年齢層の全人口の約 1%であることからすれば(13)、このスクリーニングで 300 人に 1 人（約 0.33%）の FH の大部分を検出できると推定される。

さらに、若年成人においては、国内(家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017)、国外 (Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)) のいずれの基準でも、診断の特異度は高い (>90%)が、感度は低い (<30%) こと、LDL-C 値、身体所見、家族歴による診断基準では低診断になる可能性を見出した (4)。この結果は、一般人口での FH 診断における海外診断基準 (DLCN)の感度 (約 24%) の報告 (14) とほぼ一致するものであり、妥当と考えられた。なお、非肥満や生活指導後も持続する高 LDL-C 血症(LDL-C \geq 160mg/dL)では、FH 遺伝子変異陽性の頻度がより高く、若年の非肥満の高 LDL-C 血症や、若年での mild な高 LDL-C 血症の持続は、FH ハイリスクであることが示唆された (4)。

LDL-C スクリーニングの目的は、FH の診断率向上だけでなく、スクリーニング陽性となった患者本人の動脈硬化性疾患予防が目的である。近年の遺伝疫学的研究から、LDL-C の生涯累積負荷が心血管イベントリスクと相関すること、生涯累積 LDL-C 負荷(cholesterol \times years リスク)の軽減を目標とした治療の重要性が認識されてきている(15)。若年成人期の LDL-C 健診スクリーニングにあたっては、FH の診断をつけることが大切であるとともに、診断がつかない場合であっても、LDL-C 値が持続高値である場合には、LDL-C の生涯累積負荷の軽減を目標として、治療にあたることが重要であると考えられる。

[5] 若年成人高 LDL-C 血症の診断と治療～LDL-C の生涯累積負荷の軽減のために～

20 歳前後の若年成人の LDL-C \geq 160 mg/dL でのスクリーニングは、我々の検討からはこの基準により FH の大部分がスクリーニング陽性となることから FH の早期診断に有用と考えられる。また、この 160 mg/dL の基準は、小児の診断基準項目 (LDL-C 140 mg/dL 以上) と成人の診断基準項目 (LDL-C 180 mg/dL 以上) の中間であることから、若年成人での基準としても妥当と考えられる。一方、若年成人では診断基準の感度が低い可能性に注意が必要である。FH の診断がついたケースはリスクの典型的 FH として重点的に治療するとともに、FH の診断に至らないケースでも、LDL-C 高値が持続する (LDL-C \geq 160 mg/dL) 場合には、LDL-C の生涯累積負荷の軽減のために、生活指導や適宜内服加療の開始を含め LDL-C 管理をすすめることが大切と考えられる。

LDL-C の生涯累積負荷の軽減の観点からは、severe な FH ほど早期に治療を開始する必要があることを考えると、severe FH と mild FH では、治療開始時期や管理目標値について、それぞれの管理基準があると良いと思われる。また、移行期 FH の管理目標値についても、小児 FH の LDL-C 管理目標値 (140mg/dL 未満) (9)が望ましいのか、成人 FH 一次予

防の LDL-C 管理目標値 (100mg/dL 未満) (8)が望ましいのか、あるいはその中間かなど、今後の検討が望まれる。

18 歳前後の若年成人の高 LDL-C 血症 (LDL-C \geq 160 mg/dL) は、FH 遺伝子変異陽性頻度の高い心血管イベントハイリスク集団であり、この年齢の全人口の約 1%を占める (13)。LDL-C 健診スクリーニングは、severe FH の積極的な管理を推進できるとともに、severe FH ほど LDL-C 値は高くないが健常者に比べれば LDL-C 値も心血管イベントリスクも高い mild FH を診断し、治療開始するよい機会となる。学校、部活、就職、一人暮らし、結婚、妊娠、出産など移行期特有のライフイベントにも配慮しながら、治療に対するモチベーションを維持しつつ、年齢や LDL-C 値に応じて生活指導や内服加療を検討し、生涯 LDL-C 値を適正に保ち、心血管イベントリスク管理をすることが大切である。

<参考文献>

1. Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, et al. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(11):1019–26.
2. Børge G, Nordestgaard, et al. : Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease : Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society : *Eur. Heart J.* 34 : 3478–3490, 2013
3. Vallejo-Vaz AJ, Stevens CAT, Lyons ARM, Dharmayat KI, Freiburger T, Hovingh GK, et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *The Lancet.* 2021 Nov;398(10312):1713–25.
4. Okazaki S, Takase S, Tanaka M, Kubota M, Amiya E, Takanashi M, et al. Abstract 13031: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Young Adults: The Young FH Study. *Circulation [Internet].* 2020 Nov 17 [cited 2021 Sep 11];142(Suppl_3). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.142.suppl_3.13031
5. Eissa MA, Mihalopoulos NL, Holubkov R, Dai S, Labarthe DR. Changes in Fasting Lipids during Puberty. *The Journal of Pediatrics.* 2016 Mar;170:199–205.
6. Futema M, Cooper JA, Charakida M, Boustred C, Sattar N, Deanfield J, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in childhood: Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Atherosclerosis.* 2017 May;260:47–55.
7. Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, Huijgen R, Janssen TH, Wiegman A, et al. Follow-Up of Children Diagnosed with Familial Hypercholesterolemia in a National Genetic Screening Program. *The Journal of Pediatrics.* 2012 Jul;161(1):99–103.
8. 日本動脈硬化学会 (編) : 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

9. 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
10. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, Cortese C, Motti C, Martini S, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Sep;20(9):E41-52.
11. Mabuchi H, Ito S, Haba T, Ueda K, Ueda R, Tatami R, et al. Discrimination of familial hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia by achilles' tendon thickness. *Atherosclerosis.* 1977 Sep;28(1):61-7.
12. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, Pederiva C, Martini S, Abello F, et al. The Type of LDLR Gene Mutation Predicts Cardiovascular Risk in Children with Familial Hypercholesterolemia. *The Journal of Pediatrics.* 2009 Aug;155(2):199-204.e2.
13. Current state of and recent trends in serum lipid levels in the general Japanese population. Research Committee on Serum Lipid Level Survey 1990 in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 1996;2(2):122-32.
14. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science.* 2016 Dec;354(6319).
15. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016 Jun;67(22):2578-89.