

学位論文の内容の要旨

氏 名

松永圭司

論文題目

Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan

(論文要旨)

背景：家族性高コレステロール血症 (FH)は、出生時からの低比重リポタンパク質コレステロール (LDL-C)の上昇を特徴とし、200人から500人に1人の高い有病率の常染色体優勢遺伝性疾患である。早期に診断して加療を行うことで予後が改善することが知られているため、海外では遅くとも9歳～11歳でのFHのスクリーニングを行い早期診断を行うことが推奨されている。

一方で、小児のFHは成人のFHと異なり、早発性冠動脈疾患、黄色腫などの疾患に特徴的なコレステロール蓄積性の所見が乏しいため、その診断は容易ではない。海外においてはコレステロール蓄積性所見の乏しさを補うために、診断基準にFH病源性遺伝子変異の有無を加えることで対応しているが、本邦の小児FHの診断基準は簡便性・汎用性を重視し、LDL-C値と家族歴のみで診断する内容となっており、多くの小児FH患者が診断されていない可能性が以前より指摘されていた。

これらの問題点を解決するために、小児FHユニバーサルスクリーニングのデータおよび、FH病源性遺伝子変異を含めた小児FH診断に関するデータの2つが本邦では強く求められている。

目的：本研究は、香川県小児生活習慣病予防健診と連携した小児FHユニバーサルスクリーニングで同定されたLDL-C値の高い小児におけるFH病源性遺伝子の有無を評価すること、および、FH病源性遺伝子で同定された小児FH患者と現行の小児FH診断基準（小児家族性高コレステロール血症診療ガイドンス2017：日本動脈硬化学会）の関係性について検討することを目的とする。

方法：2018年から2019年にかけて、9歳または10歳の子供15,665人が、香川県小児生活習慣病予防健診で、LDL-C値の測定を含む脂質ユニバーサルスクリーニングを受けた。かかりつけ医で二次性の高LDL-C血症を除外した後、FHが疑われるLDL-C \geq 140mg/dLの67人の小児が、県内の4つの指定された病院でFH病源性遺伝子変異を検出するための遺伝子検査を受けた。FH病源性遺伝子変異の有無によってLDL-C値を比較するとともに、小児家族性高コレステロール血症診療ガイドンス2017でそれらの患者が診断基準をみたすかどうかについて検討を行なった。

結果：15,665人の小児における140および180mg/dLのLDL-C値は、それぞれ96.3および99.7パーセントイル値に対応した。遺伝子検査を受けた67人の小児のうち、41人がFH病源性遺伝子変異を有していた (LDL受容体変異 36名、プロタンパク質転換酵素サブチリシン・ケキシン9型変異 4名、アポリタンパク質B変異 1名)。LDL-C値からFH病源性遺伝子変異の存在を予測するReceiver Operating Characteristic 曲線を作成したところ曲線下の領域は0.705であった。LDL-C \geq 250mg/dLのすべての小児にFH病源性遺伝子変異が見られた。遺伝子検査を受けた67人の小児と本邦の小児家族性高コレステロール血症診療ガイドランス2017との関係を検討したところ、小児家族性高コレステロール血症診療ガイドランス2017はFH病源性遺伝子の予測に関して、特異度77%であったが感度は32%であった。

結論：香川県小児生活習慣病予防健診と連携した小児FHユニバーサルスクリーニングと、かかりつけ医での二次性の高LDL-C血症の除外の組み合わせを通じて同定され紹介された小児のほぼ60%でFH病源性遺伝子変異が確認された。小児FHユニバーサルスクリーニングで同定されたLDL-C値の高い小児において、LDL-C値のみでのFH病源性遺伝子の有無を予測することは困難であった。小児家族性高コレステロール血症診療ガイドランス2017は、FH病源性遺伝子変異で診断された小児FHの診断において、特異度は高いものの感度は低く、多くのFH病源性遺伝子変異を有する小児を診断できていない可能性が示唆された。

(1448字<1500字)

掲載誌名	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (2021): 62780. (Impact factors of year 2020: 4.928)		
(公表予定) 掲載年月	2021年 6月	出版社(等)名	Japan Atherosclerosis Society
Peer Review		○有	無

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。