

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20142

研究課題名(和文) 大学生におけるLDL-コレステロールの健診スクリーニングの意義

研究課題名(英文) Universal screening for hypercholesterolemia in university-age young adults

研究代表者

岡崎 佐智子 (OKAZAKI, Sachiko)

東京大学・保健・健康推進本部・助教

研究者番号：30648720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：家族性高コレステロール血症(FH)は、高頻度な遺伝性疾患で、心血管病(CVD)ハイリスクである。しかし、特に若年成人において世界的に低診断であり、早期診断・早期治療が課題となっている。本研究では、若年成人の代表として、大学生の健康診断におけるLDL-CスクリーニングでのFH遺伝子変異陽性者の頻度や臨床的特徴を明らかにし、現在のFH診断基準に基づく診断感度を明らかにした。結果、大学生におけるLDL-Cの健診スクリーニングはFH/CVDハイリスク群の早期発見に有用と示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FHは遺伝的にコレステロールが高い病気で、心血管病のリスクが高いため、早期診断と早期治療が望ましいが、低診断が課題であった。本研究では、若年成人での健康診断でのコレステロールのスクリーニングがFH/CVDハイリスク群の早期発見に有用であることが示唆された。また、本研究から示唆されたFHハイリスク指標は、若年成人のLDL-C管理の際の参考になると考えられた。大学生をはじめ若年成人高LDL-C血症のCVDハイリスクの認識は、効果的な予防医学的施策、医療者啓発、患者啓発につながる。FHは疾患頻度が高く、CVD合併は壮年期に多いため、本研究が社会に還元されれば、医療経済への好影響も期待される。

研究成果の概要(英文)：Familial hypercholesterolemia(FH) predisposes to cardiovascular disease (CVD). Although early treatment of FH is recommended, FH remains underdiagnosed and undertreated, particularly in young adults. In this study, we tested the prevalence of genetic FH in young adults (18 to 30 years old) with hypercholesterolemia(LDL-cholesterol(C) 160mg/dL) identified by universal screening. The study demonstrated that 36% of them have FH mutations. This universal screening may detect about 90% of genetic FH in young adults. Thus hypercholesterolemic young adults are at high risk of FH and will benefit from LDL-C screening. We propose that LDL-C screening in young adults is useful for the early detection and treatment of CVD high-risk populations.

研究分野：動脈硬化性疾患と健康診断・予防医学

キーワード：家族性高コレステロール血症 スクリーニング 若年成人 早期診断 動脈硬化性疾患 高LDL-コレステロール血症 健康診断 予防医学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体(FH(hetero))は、頻度の高い単因子遺伝性疾患であり、心血管病(CVD)ハイリスクである。FH原因遺伝子(LDL受容体(*LDLR*)、*PCSK9*など)に変異があると、LDL-コレステロール(LDL-C)が生下時より高くなり、未治療の場合、典型的には男性>35歳、女性>45歳でCVDを発症する。遺伝子変異の種類によってLDL-C値は様々であり、FHのCVDリスクはLDL-C値に応じて3~30倍となる。LDL-C値が低くても、FH遺伝子変異陽性者はFH遺伝子変異陰性者よりも2倍以上もCVDリスクが高い。コレステロールは、積年的効果でCVDリスクが高くなるため、FHの早期診断と早期治療は、動脈硬化性疾患予防に極めて重要である。しかし、FHの診断率は非常に低く、特に若年成人でのFH診断率が低い。従来のFH診断は、主に、すでにCVDを発症したFH患者の家族のスクリーニング(カスケード・スクリーニング)によって行われている。この方法は、効率は良いものの、発端者が見つからなければ診断されない点で、感度に限界がある。実際に、オランダでは、国家プロジェクトとしてカスケード・スクリーニングを推進してもその診断感度は35%にとどまると報告されている。従って、FH(特に若年FH)の診断率をあげるには、健康診断でのスクリーニング(ユニバーサル・スクリーニング)が必要と考えられる。しかしながら、FHを健診で診断するための指標は未だ確立されていない。FHの診断には、一般に臨床的な診断基準が国内外で活用されているが、これらの基準の健診スクリーニングでの有用性は明らかでない。例えば、現行の日本の診断基準は、壮年期の典型的なFHを母集団に作られており、所見に乏しい若年者での有用性は検証されておらず、若年者に適用した場合には低診断となる可能性もある。

FHの有病率は、国内外の研究から200~250人に1人とされている。一方、日本人の若年成人(20歳前後)ではLDL-C値が160 mg/dl以上のものは疫学的に約1%である、とされている。FHの多くはLDL-C値が160 mg/dl以上であることから、20歳前後で健診LDL-C値が160 mg/dl以上であれば、2~2.5人に1人はFHと推定される。これが本当であれば、大学生などの若年成人の健診でのLDL-Cスクリーニングの意義は高い、と推測された。

東京大学保健・健康推進本部(保健センター)では、新入生健診や学生健診においてLDL-C値の測定を行なっている。東京大学医学部附属病院脂質異常症外来では、大学の健診をはじめとする健康診断が契機となり高LDL-C血症を指摘された患者が紹介され、診療を行なっている。研究代表者は東京大学保健・健康推進本部に所属しており、かつ、東京大学医学部附属病院脂質異常症外来にも所属しており、健診の機会を活用した本研究を実施可能と考えた。

## 2. 研究の目的

本研究は、FHを早期診断・早期治療すべき若年成人を対象とし、①特に大学生でのLDL-Cスクリーニングの有用性について検討、②現行のFHの臨床的な診断基準の感度を評価、FH診断のためのスクリーニング基準・診断基準について検討することにより、大学生をはじめとする若年成人における高コレステロール血症治療・FH診断の効果的なアルゴリズムを提案することを目的としている。

## 3. 研究の方法

(1) 東京大学医学部附属病院脂質異常症外来では、東京大学の健診(新入生健診、学生健診、職員健診等)をはじめとする健康診断で高LDL-C血症を指摘された患者が、大学内外より多く紹介され、診療を行なっている。本研究では、東京大学医学部附属病院脂質異常症外来に通院中の患者のうち、「18-30歳かつLDL-C値が160 mg/dl以上」で同意を得られたものを対象に遺伝子解析を行った。*LDLR*、*PCSK9*などのFH原因遺伝子の全蛋白翻訳領域をPCRにて増幅後、サンガーシーケンス法で解析した。臨床的情報を参考に、変異がない場合の一部の症例は、その他の遺伝子変異、蛋白翻訳領域以外の変異の可能性などについて検索した。

(2) FH原因遺伝子解析を行い、臨床的情報を収集し、以下の検討を行った。

- ① 若年成人での健診高LDL-C血症におけるFH(FH遺伝子変異陽性)の頻度を明らかにする。
- ② 若年成人FHの、臨床的特徴を明らかにする。
- ③ 若年成人FHの、現在の診断基準に基づく診断感度を明らかにする。
- ④ ③の感度が低い場合は、若年成人FHの、スクリーニング基準・新たな診断基準を提案する。

## 4. 研究成果

(1) 若年成人での健診高LDL-C血症におけるFH(FH遺伝子変異陽性)の頻度を明らかにする

対象者98症例中36%がFH原因遺伝子変異陽性であった。これまでの疫学的調査から、「18-30

歳かつ LDL-C 値が 160 mg/dl 以上」は、約 1%と予測されるため、計算上、この若年成人における健康診断の LDL-C のユニバーサル・スクリーニングで、FH の約 90%が同定できる可能性があり、FH ハイリスク群の早期発見に有用であると考えられた。

さらに、「FH 原因遺伝子変異あり」は、「BMI $\geq$ 24」で 19%、「BMI $<$ 24」で 41%であり、非肥満の若年成人高 LDL-C 血症では、「FH 原因遺伝子変異あり」がさらに高率であった。

## (2) 若年成人 FH の、臨床的特徴を明らかにする

健診時、生活習慣改善後、生活習慣改善後 LDL-C 最低値について検討した。遺伝子変異陰性群は生活指導後に LDL-C 値が 160 mg/dL 未満に減少する傾向が認められ、遺伝子変異陽性群では生活指導後も LDL-C 値が 160 mg/dL 以上を持続する傾向にあった。LDL-C 持続高値の、FH 診断における感度は 65%、特異度は 78%であった。以上のことから、LDL-C 持続高値は、FH ハイリスクであり、スクリーニング指標として有用と考えられた。

## (3) 若年成人 FH の、現在の診断基準に基づく診断感度を明らかにする

①アキレス腱肥厚(ATT)：現在の本邦の FH 診断基準では、ATT 9 mm 以上を ATT 肥厚ありとしているが、本研究の母集団において、「ATT  $\geq$  9 mm」の FH 診断における感度は 25.7%、特異度は 92%であった。すなわち、ATT 9 mm 以上の基準は、FH の確定診断には有用だが、健診スクリーニングに適用すると低診断となる可能性が示唆された。また、「ATT  $\geq$  8mm」を基準とした場合の感度は 42.9%、特異度は 83%であった。すなわち、ATT 8 mm 以上の基準を満たす場合は、FH のリスクは高くなるため、FH ハイリスク指標としては有用であると考えられるが、特異度は低いいため、確定診断に用いると誤診断につながる可能性が示唆された。

②家族歴：若年成人の家族歴の感度が著しく低いことが明らかになった。その原因として、若年成人の場合は家族(親や同胞など)もまだ若く CVD の発症が少ないこと、家族がすでにスタチンなどで良好に LDL-C 管理されていること、mild FH の場合は、そもそも CVD 発症が少ないこと、などが理由として考えられた。

③現行の日本の診断基準では、「高 LDL-C 血症(180 mg/dL 以上)」、「腱黄色腫あるいは皮膚結節性黄色腫(特にアキレス腱厚 $\geq$ 9 mm(軟線撮影))」、「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)」のうち、2 項目陽性を FH としている。この基準を用いた場合、若年成人では、低感度であること(約 30%未満)、しかし特異度が高いこと(約 90%以上)が明らかになった。海外の FH 診断基準でも同様の結果であった。このことから、現行の診断基準は、確定診断としては有用であるが、低診断になりやすいことに注意が必要であると考えられた。

## (4) 若年成人 FH の、新たな診断基準を提案する

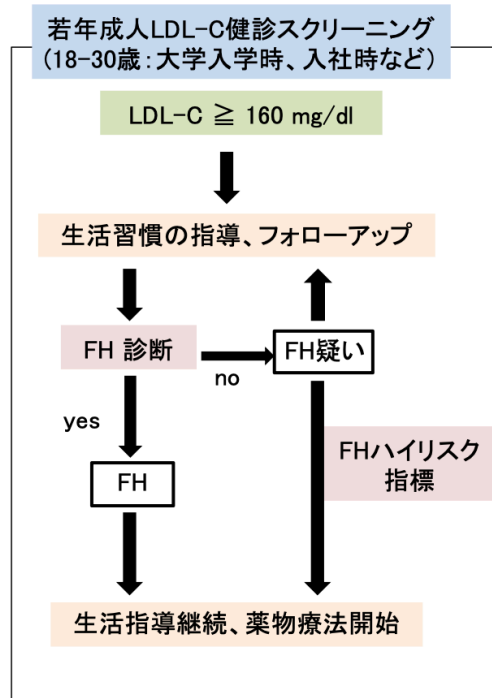
本研究から、FH の可能性が高いことを示す指標(FH ハイリスク指標)として、①若年成人の高 LDL-C 血症(LDL-C $\geq$ 160 mg/dL)、非肥満、②生活習慣改善後に持続する高 LDL-C 血症(LDL-C $\geq$ 160 mg/dL)、③「ATT $\geq$  8 mm」などが挙げられた。

若年成人の高コレステロール血症患者を診療する際には、これらの FH ハイリスク指標を参考に、FH/CVD ハイリスク群を継続的にフォローし、LDL-C 管理をすすめることが動脈硬化性疾患予防のために重要であると考えられた。

さらに、FH の診断がついた場合には、FH では CVD リスクがさらに高いことから、より積極的に治療をすることが大切である。

これらの結果をもとにして、若年成人のコレステロール管理のスキーム案(右図)が提案できる。FH であってもなくても、若年高 LDL-C 血症は CVD ハイリスクであることから、スクリーニング陽性の者全員において、コレステロール低下による CVD 予防の意義を理解し、コレステロールだけでなくその他の CVD リスクも含めた健康的なライフスタイルを確立することが大切である。さらに FH では、より積極的に治療することが大切である。

社会人直前の大学生時代は、生涯にわたる健康的な生活へのターニングポイントであり、CVD ハイリスクの診断とその予防的介入のメリットは多大である。今回の研究から、大学生における LDL-C の健診スクリーニングは、FH/CVD ハイリスク群の早期発見、早期治療に有用であり、動脈硬化性疾患予防において有意義であると考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nohara Atsushi, Tada Hayato, Ogura Masatsune, Okazaki Sachiko, Ono Koh, Shimano Hitoshi, Daida Hiroyuki, Dobashi Kazushige, Hayashi Toshio, Horii Mika, Matsuki Kota, Minamino Tetsuo, Yokoyama Shinji, Harada-Shiba Mariko	4. 巻 28
2. 論文標題 Homozygous Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 665 - 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 岡崎 佐智子, 高瀬 暁, 久保田 みどり, 田中 督記, 網谷 英介, 高梨 幹生, 李 驍驍, 石 セイセン, 能登 洋, 飯塚 陽子, 柳元 伸太郎, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明
2. 発表標題 動脈硬化性疾患予防のための若年成人健診LDL-Cスクリーニングの有用性
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡崎 佐智子, 高瀬 暁, 田中 督記, 久保田 みどり, 網谷 英介, 高梨 幹生, 李 驍驍, 石セイセン, 能登 洋, 飯塚 陽子, 柳元 伸太郎, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明
2. 発表標題 動脈硬化性疾患予防のための若年成人LDL-コレステロール健診の意義
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会学術総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sachiko Okazaki
2. 発表標題 Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in young adults
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡崎佐智子、高瀬暁、田中督記、久保田みどり、網谷英介、高梨幹生、李驍驍、石セイセン、能登洋、飯塚陽子、柳元伸太郎、門脇孝、山内敏正、岡崎啓明
2. 発表標題 若年成人における健診LDL-Cスクリーニングの意義 FH低診断の克服
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎佐智子、高瀬暁、久保田みどり、田中督記、網谷英介、高梨幹生、李驍驍、石セイセン、能登洋、飯塚陽子、柳元伸太郎、門脇孝、山内敏正、岡崎啓明
2. 発表標題 家族性高コレステロール血症早期診断のための健診スクリーニングの有用性および若年成人のための診断基準についての検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sachiko Okazaki, Satoru Takase, Masaki Tanaka, Midori Kubota, Eisuke Amiya, Mikio Takanashi, Chengcheng Li, Jingxuan Shi, Hiroshi Noto, Yoko Iizuka, Shintaro Yanagimoto, Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi, Hiroaki Okazaki.
2. 発表標題 Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Young Adults : The Young FH Study
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎佐智子、高瀬暁、久保田みどり、田中督記、網谷英介、高梨幹生、木村武史、李驍驍、小倉正恒、斯波真理子、能登洋、飯塚陽子、柳元伸太郎、門脇孝、山内敏正、岡崎啓明
2. 発表標題 家族性高コレステロール血症の早期診断のための若年成人LDL-C健診スクリーニングの意義
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎佐智子, 高瀬暁, 久保田みどり, 田中督記, 網谷英介, 高梨幹生, 木村武史, 小倉正恒, 斯波真理子, 能登洋, 飯塚陽子, 柳元伸太郎, 門脇孝, 山内敏正, 岡崎啓明
2. 発表標題 家族性高コレステロール血症の早期診断のための健診スクリーニングの有用性
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎佐智子, 高瀬暁, 田中督記, 久保田みどり, 網谷英介, 高梨幹生, 飯塚陽子, 柳元伸太郎, 門脇孝, 山内敏正, 岡崎啓明
2. 発表標題 家族性高コレステロール血症の健診スクリーニング
3. 学会等名 第57回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医学部 糖尿病・代謝内科 第2・11研究室ホームページ  
<http://plaza.umin.ac.jp/~lipid/>

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------