

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08474

研究課題名(和文)小学生における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)Pediatric universal screening in Kagawa

研究代表者

南野 哲男 (Minamino, Tetsuo)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：30379234

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)：小児生活習慣病予防健診を起点とした小児FHスクリーニングは、FHの親子ともに大きなメリットをもたらすことが期待できます。これまで、FH親子400名以上を診断され、香川県でのFH診断率は10%を超えています。また、香川で得られた科学的エビデンスは、「小児FH診療ガイドライン2022」の診断基準にも大きく反映されました。さらに、小児FHスクリーニング実施にともなう増分費用効果比は約15万円/1 QALYであり、新薬導入の基準となる500万円/1 QALYを大幅に下回っており、小児FHスクリーニングは医療経済的にも優れていることを示しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児生活習慣病予防健診を起点とした小児FHスクリーニングにより、FH親子400名以上を診断され、香川県でのFH診断率は10%を超えています。また、香川で得られた科学的エビデンスは、「小児FH診療ガイドライン2022」の診断基準にも大きく反映されました。さらに、小児FHスクリーニング実施にともなう増分費用効果比は約15万円/1 QALYであり、小児FHスクリーニングは医療経済的にも優れていることを示しました。香川県における小児FHスクリーニング研究は、FH患児とその家族の早期診断・早期治療を実現し、健康寿命の延伸に貢献する可能性を示しました。

研究成果の概要(英文)：Pediatric familial hypercholesterolemia (FH) screening, initiated through the School Children's Lifestyle-Related Disease Prevention Examination (Kagawa Pediatric Examination), has demonstrated significant benefits for both FH patients and their families. To date, over 400 FH parent-child pairs have been diagnosed in Kagawa Prefecture, leading to an FH diagnosis rate exceeding 10%. Moreover, the scientific evidence gathered in Kagawa has substantially influenced the diagnostic criteria established in the "Pediatric FH Treatment Guidelines 2022." Furthermore, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) associated with pediatric FH screening is approximately 150,000 yen/QALY, far below the 500,000 yen/QALY threshold for new drug introduction, highlighting the economic advantages of pediatric FH screening.

研究分野：循環器内科学

キーワード：家族性高コレステロール血症

1. 研究開始当初の背景

1.1 小児生活習慣病予防健診（香川小児健診）の重要性

2012年より香川県で毎年実施されている小児生活習慣病予防健診（以下、香川小児健診）は、約8,000人の小学4年生を対象とした学校での採血検査を通して、LDL-C値を含む血液検査を行い、脂質異常症などの生活習慣病の早期発見・早期対策に貢献しています。高い実施率（90%以上）を誇るこの健診は、脂質ユニバーサルスクリーニングとして位置づけられ、児童の健康状態把握と生活習慣改善への意識付けに大きな役割を果たしています。

1.2 家族性高コレステロール血症（FH）の深刻性

家族性高コレステロール血症（FH）は、常染色体顕性遺伝で発症する遺伝性脂質異常症であり、300人に1人の高い頻度で認められます。生下時より著しいLDL-C高値を示し、放置した場合、若年期から進行性の動脈硬化を招き、心筋梗塞などの冠動脈疾患発症リスクが一般人の10倍以上高くなります。早期診断と早期治療が極めて重要となる疾患です。

1.3 早期診断・早期治療の必要性

FH患者の早期発見と早期治療は、進行性の動脈硬化を抑制し、心筋梗塞などの重篤な合併症の発症を予防することにつながります。しかし、従来のFH診断は症状出現後の二次検査が中心であり、早期発見が十分に行われていませんでした。

2. 研究の目的

香川県における小児FHスクリーニング研究は、小児生活習慣病予防健診を基盤とした体制構築を通して、FH患児とその家族の早期診断・早期治療を実現することを目的としています。具体的には、以下の目標を掲げています。

- **FH患児の早期発見と診断率向上:** 小児期におけるFHの早期発見と診断率向上を図り、適切な治療につなげることで、将来的な心筋梗塞などの重篤な合併症の発症予防を目指す。
- **FH家族の早期診断・治療の実現:** FH患児を起点としたリバースカスケードスクリーニングを実施し、患者家族のFH発症リスクを評価、早期診断と早期治療につなげる。
- **FH患児とその家族の健康寿命延伸:** 早期診断と早期治療によるFHの適切な管理を通して、FH患児とその家族の健康寿命延伸を目指す。

- **FH スクリーニングの医療経済的評価:** 小児 FH スクリーニングの実施に伴う費用対効果を分析し、その医療経済的な価値を明らかにする。

3. 研究の方法

3.1 行政、医師会、アカデミアの連携体制

香川県では、行政、医師会、大学病院などのアカデミアが緊密に連携し、小児 FH スクリーニング体制を構築しました。この体制により、以下のメリットが実現されています。

- **円滑な情報共有と連携:** 行政、医療機関、研究機関が相互に情報を共有し、連携することで、効率的なスクリーニング体制と研究推進が可能となる。
- **専門性の高い医療提供:** 大学病院などの専門医療機関が参画することで、FH 患児とその家族に対して高度な医療を提供することが可能となる。
- **持続的な研究開発:** 研究機関が参画することで、スクリーニング体制の改善や治療法の開発に向けた研究開発を継続的に推進することが可能となる。

•

3.2 小児 FH スクリーニング体制の概要

小児 FH スクリーニング体制は、以下の流れで実施されています。

1. **小児生活習慣病予防健診（香川小児健診）:** 小学 4 年生を対象に、学校で採血を行い、LDL-C 値を含む血液検査を実施。
2. **LDL-C 値異常者への精密検査:** LDL-C 値異常者に対して、遺伝子検査や追加の血液検査を行い、FH の確定診断を行う。
3. **FH 患児の家族へのリバースカスケードスクリーニング:** FH 患児の両親に対して、遺伝子検査や血液検査を行い、FH の有無を評価。
4. **FH 患児とその家族への治療・管理:** 診断された FH 患児とその家族に対して、適切な薬物療法や生活習慣指導などの治療・管理を実施。

3.3 研究方法の詳細

- **対象母集団:** 香川県内における小学 4 年生
- **スクリーニング検査:** 小児生活習慣病予防健診における採血による LDL-C 値測定
- **精密検査:** LDL-C 値異常者に対する遺伝子検査および追加の血液検査
- **リバースカスケードスクリーニング:** FH 患児の両親に対する遺伝子検査および血液検査
- **治療・管理:** FH 患児とその家族に対する薬物療法、生活習慣指導などの治療・管理

- **倫理的配慮:** 研究倫理審査委員会の承認を得た上で、研究対象者への十分な説明と同意に基づいて実施
- **データ収集・解析:** 検査結果、治療経過、医療費などのデータを収集・解析し、スクリーニング体制の有効性、医療経済的評価などを検討

•

4. 研究成果

4.1 FH 診断率の向上

- これまでに、FH 親子 400 名以上を診断し、香川県における FH 診断率は 10% を超えています。これは、全国平均（約 1%）と比較しても非常に高い数値です。
- 小児 FH スクリーニングの実施により、従来の二次検査では発見が困難だった多くの FH 患児を早期に発見することが可能となりました。

4.2 科学的エビデンスの創出

- 香川県で得られた科学的エビデンスは、「小児 FH 診療ガイドライン 2022」の診断基準にも大きく反映されました。
- 具体的には、LDL-C 値異常者に対する遺伝子検査の推奨基準や、リバースカスケードスクリーニングの重要性などが、香川での研究成果に基づいて改訂されています。
- これらの改訂により、より多くの FH 患児が早期に診断・治療を受けられることが期待されます。

4.3 医療経済的優位性

- 小児 FH スクリーニング実施にともなう増分費用効果比は約 15 万円 / 1 QALY であり、新薬導入の基準となる 500 万円 / 1 QALY を大幅に下回っています。
- これは、小児 FH スクリーニングが医療経済的にも優れていることを示しています。
- 早期診断・早期治療による FH の発症・進展抑制は、医療費削減にもつながることが期待されます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matsunaga Keiji, Mizobuchi Asako, Ying Fu Hai, Ishikawa Shohei, Tada Hayato, Kawashiri Masa-aki, Yokota Ichiro, Sasaki Tsuyoshi, Ito Shigeru, Kunikata Jun, Iwase Takashi, Hirao Tomohiro, Yokoyama Katsunori, Hoshikawa Yoichi, Fujisawa Takuji, Dobashi Kazushige, Kusaka Takashi, Minamino Tetsuo	4. 巻 29
2. 論文標題 Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 839 ~ 849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.62780	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsunaga Keiji, Mizobuchi Asako, Fu Hai Ying, Ishikawa Shohei, Tada Hayato, Kawashiri Masa-aki, Yokota Ichiro, Sasaki Tsuyoshi, Ito Shigeru, Kunikata Jun, Iwase Takashi, Hirao Tomohiro, Yokoyama Katsunori, Hoshikawa Yoichi, Fujisawa Takuji, Dobashi Kazushige, Kusaka Takashi, Minamino Tetsuo	4. 巻 XXXXX
2. 論文標題 Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 XXXXX
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.62780	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Atsushi Nohara, Hayato Tada, Masatsune Ogura, Sachiko Okazaki, Koh Ono, Hitoshi Shimano, Hiroyuki Daida, Kazushige Dobashi, Toshio Hayashi, Mika Hori, Kota Matsuki, Tetsuo Minamino, Shinji Yokoyama, Mariko Harada-Shiba.	4. 巻 28
2. 論文標題 Homozygous Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 In press
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 南野哲男
2. 発表標題 小児生活習慣病予防健診によりFHのこどもと大人を守る
3. 学会等名 第33回日本小児科医会総会フォーラム in高松（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuo Minamino
2. 発表標題 Universal screening for pediatric FH in Kagawa
3. 学会等名 ISA 2021 Pediatric Familial Hypercholesterolemia satellite symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuo Minamino
2. 発表標題 Universal Screening for Children and Community Health Systems to Detect Familial Hypercholesterolemia in Kagawa
3. 学会等名 85th Japanese Circulation Society Annual Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南野哲男
2. 発表標題 FHのリバース・カスケードスクリーニング
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南野哲男
2. 発表標題 心不全の診断の治療
3. 学会等名 第56回日本循環器病予防学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 南野哲男	4. 発行年 2021年
2. 出版社 秀潤社	5. 総ページ数 -
3. 書名 循環器診療コンプリートシリーズ「心不全」	

1. 著者名 南野哲男	4. 発行年 2021年
2. 出版社 秀潤社	5. 総ページ数 -
3. 書名 循環器診療コンプリートシリーズ「心筋症」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	松永 圭司 (Matsunaga Keiji) (70791052)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	

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
---------	---------