

高コレステロール血症小児の スクリーニングに関する研究

藪 内 百 治
野 瀬 幸
牧 一 郎
(大阪大学小児科)

研 究 目 的

現在、わが国においては、虚血性心疾患や脳硬塞などの動脈硬化を基礎病変とする疾患による死亡率が年々増加しており、これとの関係において、高コレステロール血症（以下高Ch血症）が注目されている。

動脈硬化は、silent diseaseであり、成人期になって発症する者でも、その病変の始まりは、小児期にあると言われている¹⁾。それゆえ、高Ch血症小児を早期発見し、治療することが、虚血性心疾患などの発症頻度の低下につながると考えられる。

今回、私達は、乾燥血液濾紙を用いて、高Ch血症小児をスクリーニングする方法を開発したので報告する。

〔高Ch血症小児のマススクリーニングの意義〕

小児期の高Ch血症は、家族性高Ch血症（以下FH）を中心とした原発性と、肥満や食餌などによる続発性に分類される。私達が施行した大阪近郊の小学5年から高校3年までの小児のスクリーニング結果を表1に示した。821名中FHは、3家系3名（0.4%）であったが、血清Ch値が200 mg/dl以上のものは、約15%、250 mg/dl以上のものでも15名（約2%）みられた。このことは、高Ch血症小児の大部分は、肥満や食餌性による続発性のものであることを示している。これらの、続発性の高Ch血症者への対応は、マススクリーニングによる発見ではなく、保健教育や啓蒙活動を施行し、食生活の改善による動脈硬化予防が望ましいと考えられる。しかしながら、FHは、生後早期より血清Ch値が高く、この方法では、不十分であり、患者を発見し医学的な管理のもとにおく必要がある。

ヘテロを含めたFHの我が国での頻度は、馬淵らによると、約550名に1人である。²⁾しかるに、現在把握されている患者数より推定しうる重症原発性高Ch血症患者は、約3万人に1人の頻度と言われている。³⁾これは、本症患者が、動脈硬化性疾患を発症する以前には、発見されにくいことの反映と考えられ、この点において、FH患者のスクリーニングの意義があると思われる。

〔新生児期の血清コレステロールとアポ蛋白Bの推移〕

現在おこなわれている、新生児代謝異常スクリーニングシステムを利用して、FHスクリーニングを施行しうるかどうかの検討を表2に示した。FHは紹知のごとく、血中のLow Density Lipoprotein（以下LDL）が増加する疾患である。血清Ch値とLDLの主要構成蛋白であるア

ポリポ蛋白 B (以下アポ B) の新生児期の動きを見ると、両者は、ほぼパラレルに動き、また生後 4~5 日目には、すでに 1 カ月に近い値をとるまで、上昇していることが判明した。このことから、新生児期の FH スクリーニングは、時期的には可能と考えられた。

研 究 方 法

対象は、新生児 40 名、正常成人 22 名、FH 患者 15 名である。

先天代謝異常マススクリーニングに用いる濾紙に、全血 40 μ l をスポットし、24 時間室温で乾燥させたのち、6 mm ディスク 1 枚を打ち抜き検体とした。0.15 mol/L NaCl を pH 7.4、10 mmol/L のリン酸 Na バッファー 1 L に溶解して作成したリン酸生食バッファー (以下 PBS) 400 μ l にディスクを 4 $^{\circ}$ C で 24 時間浮遊し、アポ B を溶出させた。次いで、図 1 のように、溶出液 100 μ l と、5 倍希釈したヘキスト社製抗アポ B 血清 200 μ l をキュベット内で 30 分間反応させたのち、ベーリングレーザーネフェロメーターで測定した。

結果および考案

図 2 に標準曲線を示した。10 から 150 mg/dl が測定可能な濃度の範囲と考えられた。これは、臍帯血から成人血の値までカバーしており、測定感度は、スクリーニングに必要なかつ十分と判断された。

表 3 に本測定法の再現性の検討を示した。濃度の異なった 3 例について検討したが、測定内変動、測定間変動ともに変動係数が平均 7% 台であり、良い再現性を示した。

次に濾紙を用いて測定した濾紙アポ B 値と、同時に採血した血清を用いて測定した血清アポ B 値、血清 Ch 値との関係を見ると、相関係数 r はそれぞれ、0.80、0.85 であり、危険率 P はともに 0.0001 以下であり、良い相関を示した。

濾紙アポ B 値と血清 Ch 値の関係を図 3 に示した。X 印の FH 患者は右上、O 印の新生児は左下、 Δ 印の正常者は、中間に分散し、ほぼ明瞭に区別できた。新生児の中で 1 名だけ濾紙アポ B 値が異常高値を示したものがあり、この例では血清 Ch 値も 234 mg/dl と同年令のものに比べて +5 SD の高値を示していた。このように本法は、血清アポ B 値や血清 Ch 値をよく反映し、かつ新生児期の高 Ch 血症者を pick up し得ることが確認された。

今後は、さらに例数を増し、sensitivity, specificity の良い cut off point を設定する予定である。

ま と め

- 1) 乾燥血液濾紙を用いて、レーザーネフェロメーターで、アポ B を測定する方法を開発した。
- 2) 本法の測定感度および再現性はスクリーニングへの応用の必要条件を満たしていた。
- 3) 本法は、血清アポ B 値や、血清 Ch 値をよく反映し、高 Ch 血症小児を pick up し得た。

文 献

- 1) 小児科Mook., 47:13, 1987
- 2) 医学のあゆみ, 104:229, 昭和53年
- 3) 原発性高脂血症班, 昭和61年度報告書

		N	200mg/dl以上		250mg/dl以上		FH
小学生	男	138名	51名	37%	6名	4%	1名
	女	130	30	23	3	2	2
中学生	男	187	16	9	4	2	0
	女	180	19	11	1	0.5	0
高校生	男	93	2	2	0	0	0
	女	92	7	8	1	1	0
計		821	127	15	15	2	3

表 1

新生児期の総コレステロールと ApoBの変化

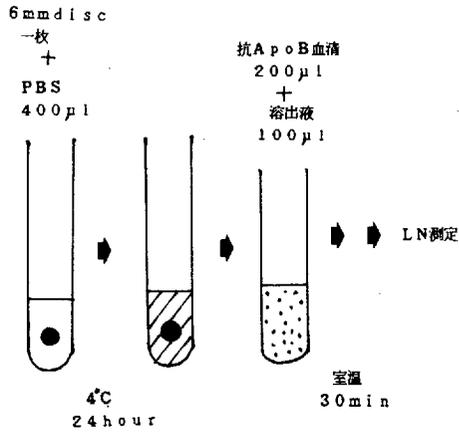
	臍帯血 (n=109)	4~5日 (n=50)	1ヵ月 (n=86)
血清総コレステロール値 (mg/dl)	73±22	132±20	138±34
ApoB値 (mg/dl)	41±15	65±20	95±34

表 2

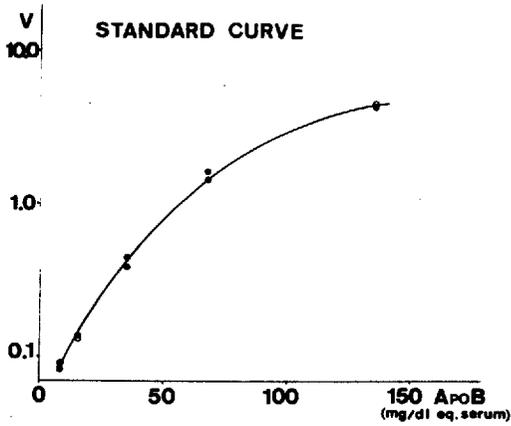
PRECISION of THE ASSAY

SAMPLES	ApoB, mg/dl		
Within assay (n=5)	MEAN	SD	CV%
A	21.6	1.3	6.2
B	33.0	1.2	3.8
C	49.1	5.8	11.8
MEAN			7.3
Between assays (n=5)			
D	22.2	2.3	10.3
E	36.6	2.3	6.3
F	48.4	3.4	6.9
MEAN			7.8

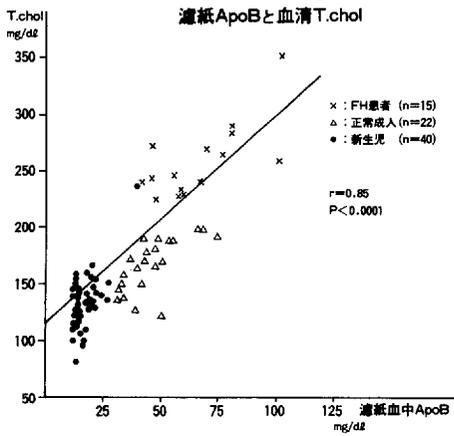
表 3



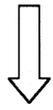
☒ 1



☒ 2

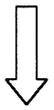


☒ 3



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

現在,わが国においては,虚血性心疾患や脳硬塞などの動脈硬化を基礎病変とする疾患による死亡率が年々増加しており,これとの関係において,高コレステロール血症(以下高 Ch 血症)が注目されている。

動脈硬化は,silent disease であり,成人期になって発症する者でも,その病変の始まりは,小児期にあると言われている。それゆえ,高 Ch 血症小児を早期発見し,治療することが,虚血性心疾患などの発症頻度の低下につながると考えられる。

今回,私達は,乾燥血液濾紙を用いて,高 Ch 血症小児をスクリーニングする方法を開発したので報告する。

〔高 Ch 血症小児のマススクリーニングの意義〕

小児期の高 Ch 血症は,家族性高 Ch 血症(以下 FH)を中心とした原発性と,肥満や食餌などによる続発性に分類される。私達が施行した大阪近郊の小学 5 年から高校 3 年までの小児のスクリーニング結果を表 1 に示した。821 名中 FH は,3 家系 3 名(0.4%)であったが,血清 Ch 値が 200 mg/dl 以上のものは,約 15%,250 mg/dl 以上のものでも 15 名(約 2%)みられた。このことは,高 Ch 血症小児の大部分は,肥満や食餌性による続発性のものであることを示している。これらの,続発性の高 Ch 血症者への対応は,マススクリーニングによる発見ではなく,保健教育や啓蒙活動を施行し,食生活の改善による動脈硬化予防が望ましいと考えられる。しかしながら,FH は,生後早期より血清 Ch 値が高く,この方法では,不十分であり,患者を発見し医学的な管理のもとにおく必要がある。

ヘテロを含めた FH の我が国での頻度は,馬淵らによると,約 550 名に 1 人である。しかるに,現在把握されている患者数より推定しうる重症原発性高 Ch 血症患者は,約 3 万人に 1 人の頻度と言われている。これは,本症患者が,動脈硬化性疾患を発症する以前には発見されにくいことの反映と考えられ,この点において,FH 患者のスクリーニングの意義があると思われる。

〔新生児期の血清コレステロールとアポ蛋白 B の推移〕

現在おこなわれている,新生児代謝異常スクリーニングシステムを利用して,FH スクリーニングを施行しうるかどうかの検討を表 2 に示した。FH は紹知のごとく,血中の Low Density Lipoprotein(以下 LDL)が増加する疾患である。血清 Ch 値と LDL の主要構成蛋白であるアポリポ蛋白 B(以下アポ B)の新生児期の動きを見ると,両者は,ほぼパラレルに動き,また生後 4~5 日目には,すでに 1 ヶ月に近い値をとるまで,上昇していることが判明した。