

小児血清コレステロール・スクリーニング法の問題点； 浜田市児童生徒の動脈硬化危険因子調査から

(分担研究：小児期の成人病危険因子の効果的検出方法の開発に関する研究)

加藤裕久¹⁾ 小池茂之²⁾

要約：昭和60年から毎年浜田市内小中学校の小学1年、4年、中学1年生を対象に動脈硬化危険因子を調査している。その中で問題の多い血清脂質に関して検討した。その結果は、①精度管理が必要である、② universal screening で高コレステロール血症の頻度は17から26%である、③ targeted screening ではハイリスクグループは20.2%になるが、高コレステロール血症を選別する感度は38.0%であった、④高LDLコレステロールを選別する時、血清総コレステロールの cut off 値は200mg/dlが妥当である。

見出し語：精度管理、血清総コレステロール、universal screening, targeted screening, LDLコレステロール

浜田市医師会学校医部会では昭和60年から毎年浜田市全小中学校の小学1年、4年、中学1年生を対象に動脈硬化危険因子である、①血清脂質（総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪）、②血圧、③肥満度、④糖尿病、⑤家族性因子を調査しその結果を報告してきた¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。特に、この中でかなりの経費がかかり、観血的検査である血清脂質測定についてその問題点を検討した。

【研究方法】

1)血清脂質測定対象：浜田市（人口約50,000）の全小中学校の小学1年、4年、中学1年生を対象にした。血清脂質測定の意義を印刷物で説明し、希望者を測定の対象とした。在籍者の約98%が希

望した。

2)測定条件：朝食を絶食とし、午前9時から11時の間に採血した。採血期間は9月末から11月初旬であった。

3)検査施設：日本医学臨床検査研究所中国。

4)測定方法：総コレステロール、中性脂肪は酵素法/自動分析法(オリンパスACA-8000)で、HDLコレステロールはリントングステン酸Mg法/用手法によった。

5)精度管理：X-R管理法で内部精度管理を、日医精度管理調査によって外部精度管理を行った。

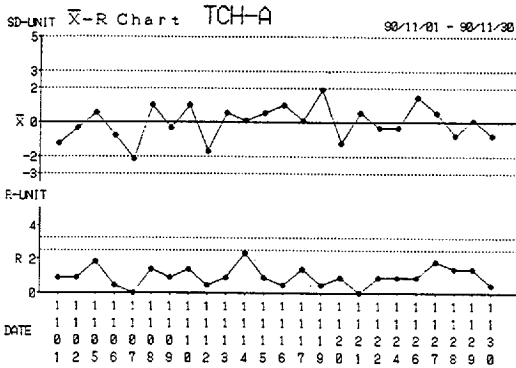
【結果】

1)精度管理：平成2年11月の総コレステロール

1)久留米大学医学部小児科 (Dep. of Pediatrics and Child Health, Kurume University of Medicine.)

2)浜田市医師会学校医部会 (Dep. of School Health, Hamada Med. Association)

図 1



のX-R管理図を示す(図1)。同一血清を毎日2回測定してその平均値(X)の変動で系統誤差を、2測定値間の差(R)の変動で偶発誤差をモニターし、両者とも1カ月間を通してWarnig Limit内、すなわち日内、日差変動は許容範囲内であることが確かめられた。

平成1年の日医精度管理調査による成績を示す(表1)。血清総コレステロールを例にとると、濃度の異なる4つの資料とも日本医学臨床検査研究所中国の測定値はM±1SD内で平均値に極めて近い値で、最も信頼できる評価であった。限られた期間の血清総コレステロールの精度管理成績を示したが、中性脂肪とHDLコレステロールとも測定した昭和60年から平成2年の間精度管理成績は同じ傾向で問題がなかった。

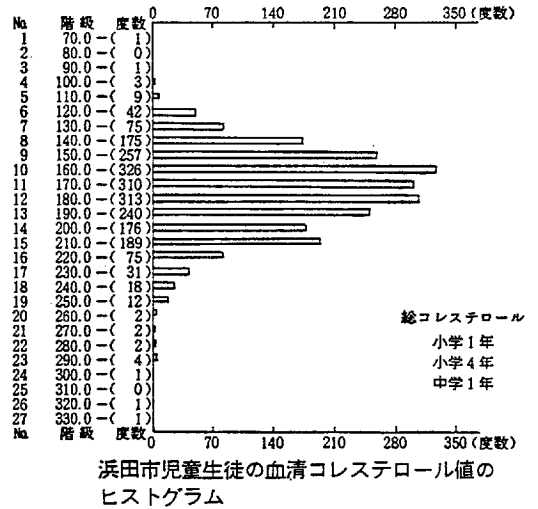
表 1 総コレステロールの外部精度管理

資料番号	施設数	平均値	標準偏差	評価Aの幅	子どもの施設の測定値と評価
1	1,939	158.2	5.3	152.9~163.5	159 (A)
2	1,937	105.9	4.0	101.9~109.9	106 (A)
3	1,944	143.5	5.0	138.5~148.5	144 (A)
4	1,943	97.0	3.9	93.1~100.9	98 (A)

(第23回日医精度管理調査・平成元年度)
*評価Aは測定値がM±1SD内に入った時の評価で、信頼できる指標

2)総コレステロールの universal screening の結果：昭和60年の血清総コレステロール値のヒストグラムを示す(図2)。160から169mg/dl区域をピークに高い値の方に裾を引く対数正規分布を示した。

図 2



血清総コレステロール値200mg/dl以上を高いとしてスクリーニングすると、昭和60年から平成2年までの高コレステロール血症の頻度(表2)は、小学1年では17~22%、小学4年22~26%、中学1年14~17%と、各学年ごと特徴的な頻度で、しかもどの学年も高頻度であることがわかった。二次性高脂血症はこの結果から除いた。

3)高コレステロール血症の targeted screening

表 2 I-Chol ≥ 200 mg/dl の頻度

	S. 60年	61年	62年	63年	H. 1年	2年
小学1年	147/664 (22%)	122/672 (18%)	103/611 (17%)	111/628 (18%)	110/544 (20%)	105/564 (19%)
小学4年	187/703 (25%)	154/703 (22%)	154/677 (22%)	153/635 (24%)	157/641 (24%)	153/593 (26%)
中学1年	127/799 (16%)	136/827 (16%)	133/771 (17%)	125/728 (17%)	104/621 (17%)	83/616 (14%)
合計	461/2166 (21%)	412/2202 (19%)	390/2059 (19%)	389/1991 (20%)	371/1806 (21%)	341/1773 (21%)

の結果⁶⁾：血清脂質の測定は経済的負担が大きく、観血的で、中性脂肪を測定すると絶食が必要であるという欠点をもっている。そこで、両親・祖母の家族性因子あり、両親の高コレステロール血症・糖尿病、あるいは本人の糖尿病・肥満・高血圧のどれか1つでももつ者をハイリスクグループとして選別し、このグループに対して血清総コレステロールを測定する targeted screening 法の有効性を検討した。

浜田市西部の一中学校区の小学1年169名、4年175名、中学1年155名、計499名を対象に行なった。その結果(表3)はハイリスクグループ

表3 血清脂質の targeted screening による効率

	高 Chol.	正常 Chol.	
高リスク (+)	19	82	101
高リスク (-)	31	367	398
	50	449	499

●高 Chol.：血清コレステロール \geq 90 percentile

- 1) 血清脂質測定対象者選別率=101/499 (20.2%)
- 2) 高コレステロール者選別感度=19/50 (38.0%)
- 3) 特異度=367/449 (81.7%)
- 4) 陽性適中度=19/101 (18.8%)

に属する者は101/499 (20.2%)で、targeted screening ではこれらが採血、血清脂質測定の対象になり、経済的負担は universal screening のおよそ $\frac{1}{4}$ に減る。この targeted screening で高コレステロール血症(90 percentile以上)の子どもをどれくらい漏れなく拾い上げられるかを示す感度(sensitivity)は19/50(38.0%)で、62.0%は偽陰性になる。特異度(specificity)は367/449(81.7%)で、18.3%が偽陽性になる。targeted screening による陽性的中度は19/101(18.8%)、陰性的中度は367/398(92.2%)であった。これらの結果から targeted screening の効率はよくないことがわかる。

スクリーニング効率がよくない理由を検討するためハイリスク各選別因子の頻度をみた(表4)。ここで注目されることはハイリスク因子として重要性が特に大きいと思われる虚血性心疾患の家族歴が9.8%、高コレステロール血症の家族歴が2.6%と低いため、血清脂質測定者がかなり減少した代償に高コレステロールのスクリーニングの率が落ちたと考えられる。

表4 各選別危険因子の頻度

選別危険因子	No.	頻度(%)
両親・祖父母の虚血性心疾患	49	9.8
両親・祖父母の脳卒中	133	26.6
両親の高コレステロール血症	13	2.6
両親の糖尿病	8	1.6
糖尿病	0	0
肥満	36	7.2
高血圧	0	0

*選別因子重複例あり

高コレステロール血症の家族歴の頻度が、小児の頻度約20%¹⁾に比べて極めて低い理由を検討した(表5)。両親とも自分の血清コレステロール値について認識がない者が71.4%とかなり高く、両親とも知っているのは8.2%にすぎなかった。

4)血清総コレステロールによる高LDLコレステロール・スクリーニングの結果：血清総コレステロールの上昇がHDLコレステロール上昇の結果であることもある。したがって動脈硬化の危険因子としてより重要な意味をもつ高LDLコレステロール(95 percentile以上)を血清総コレステロールに

表5 血清コレステロール測定値の認識状況

	No.	%
両親とも知っている	41	(8.2%)
片親のみ知っている	102	(20.4%)
父のみ	70	
母のみ	32	
両親とも知らない	356	(71.4%)
合計	499	100%

よってスクリーニングしようとするとき、その cut off 値をいくらししたら効率がよいかを検討した。

浜田市西部の一中学校区の小学1年、4年、中学1年の男子1013名、女子1004名、計2017名を対象にした。LDL-Cholは(T-Chol)-(HDL-Chol)-(TG/5)の式で算出した。

T-Cholのcut off値を180mg/dlから220mg/dlまで10区切りで、それぞれの値について高LDL-Cholスクリーニングの感度、特異度、的中度を算出した(表6)。感度は男女とも200から210に移るところで急落し、特異度は190から200に移るところで急上昇する。したがって高LDLコレステロールをスクリーニングするとき、血清総コレステロールのcut off値は男女とも200にするのがよいと考える。

表6

高LDL-Chol(95 percentile以上)の小児をscreeningするための各T-Chol Cutoff Pointと感度、特異度、適中度の関係

T-Chol Cutoff Point(mg/dl)	感度(%)		特異度(%)		陽性適中度(%)		陰性適中度(%)	
	男	女	男	女	男	女	男	女
180	100	100	61	58	18	15	100	100
190	100	100	79	73	28	21	100	100
200	99	99	90	85	44	32	100	100
210	83	94	97	91	70	44	99	100
220	60	84	99	97	80	65	97	99

【考察】

1)血清総コレステロールの生理的変動と測定技術誤差

血清総コレステロールのスクリーニングにあたって問題になる因子として、季節変動、日内および日差変動、各検査施設の測定技術誤差がある。とくに、スクリーニング後の治療効果判定にあたって、高コレステロール血症の食事療法効果は10

から15%までであるため、生理的変動を認識しておかないと治療効果を過大あるいは過少評価してしまう可能性が大きい。血清総コレステロールは冬期は上昇し、夏期は低下するのが普通で、年間を通じての変動幅は20%まではある⁷⁾。日内、日差変動は10%以内でありうるといわれている⁸⁾。この変動因子の解決のために複数回測定して平均する方法が考えられるが、費用と手間からみてスクリーニングとしての実用性には問題がある。

各検査施設の測定系の問題から来る測定値の変動も無視できない。施設での測定値が、正確度と精密度において信頼できるという保証が必要である。そのために精度管理が実施されていなければならない。私どもの検査機関は施設内での内部精度管理を \bar{X} -R管理法で、他の検査機関との間での外部精度管理を日医精度管理調査に参加して行っている。その結果はいづれも問題のないことが確認されている。

日医精度管理調査は、各施設が配布された同一検体を測定、報告し、集められた測定値から平均値を出し、3標準偏差をはづれたものを除き、再び平均値と標準偏差を求める。測定値がこの平均値 ± 1 標準偏差内に入っていると信頼できる施設になる。ここで問題になることは表1からわかるように、信頼できる施設でも同一検体の血清総コレステロール測定値に約10mg/dlの差があることである。いいかえると信頼できる機関でも検査施設が異なると血清総コレステロール値の10mg/dlまでの差は同じに評価しなければならないことになる。 \bar{X} -R管理図からわかるように信頼できる同一施設での日内、日差測定変動は極めて小さい。

2) universal screening について

マススクリーニングの成立条件⁹⁾として、①重要な健康問題であること、②適切な治療法があること、③異常者を診断、治療する施設があること、④早期の段階で発見しうること、⑤集団的に実施可能で受けいられる検査法であること、⑥疾病の自然史が明らか、⑦スクリーニングの実施により対策の効率が上がること、⑧継続的に実施可能であることがあげられている。この中にはこれからクリアしなければならない事項もある。

私どもの多人数を対象とした血清総コレステロールの universal screening では高値の子どもが高頻度に見られる(表2)ことがわかり、地域の重要な健康問題であることが明らかになった。

3)高コレステロール血症の targeted screening の効率

血清総コレステロールのスクリーニングは、結果のところ述べてきたようにいくつかの欠点をもつ。これらの欠点をできるだけ軽減する(血清コレステロール測定者が減る) targeted screening が高コレステロールをスクリーニングする上でどの程度の効率であるかをこれまでの universal screening のデータをもとに検討した。

高コレステロールの targeted screening universal screening と比較して測定対象者は $\frac{1}{4}$ に減り、その分だけ経済的負担は減少するという結果であった。これは利点であるが、この代償に高コレステロールの子どもを拾い上げるという効率面では38.0%になり、過半数がこのスクリーニングでは漏れてしまうという結果になった。その原因は、ハイリスクグループを拾い上げる因子として重要な高コレステロール血症の家族歴が不完全であることが、調査結果から判明している(表4、

5)。その理由は、①測定されていない、②測定はしているが、結果が不明、③片親がいないため不明、④ cut off 値が平均値と標準偏差から求めた正常値上限(240から250mg/dl)で判断されたり、疫学的調査から導きだされた理想値(200から220mg/dl)から判断されたり混乱がある

(今までは前者で判定されることが多く、ハイリスク者が少なくなっていたと思われる)などの要因があった。平成2年から労働安全法にもとづく職場検診に血清コレステロールと中性脂肪の測定が追加採用されたため、今後高コレステロールの家族歴の選別は改善されていくと思われる。

国家的保健事情から動脈硬化危険因子スクリーニングがかなり以前から問題になっている米国では血清総コレステロールのスクリーニングは勧められているものの、universal か targeted かに関しては議論がある。^{10) 11) 12)}

4)血清総コレステロールによる高LDLコレステロール・スクリーニング

LDLコレステロールは成人にとって冠動脈疾患の主要な危険因子であり、若年者にとっては初期動脈硬化と関連が深い。しかし、LDLコレステロールはスクリーニングでの実測に難点があり、実用的な算出方法として、中性脂肪が400mg/dlを越えていないことを条件に、総コレステロール-HDLコレステロール-中性脂肪/5(Friedewaldの式)¹³⁾が提唱され、普及している。Strong¹³⁾は小児においてもLDLコレステロールの算出にこの式を勧めている。

私どもはこの式にしたがってLDLコレステロールを算出し、95 percentile 以上の明らかに高いLDLコレステロールの子どもを総コレステロール

値からスクリーニングするには cut off 値をどの点にしたら最も効率が良いかを検討し、男女とも 200mg/dl が妥当だという結論を得た。従来、小児の高コレステロール・スクリーニングの cut off 値は色々な理由¹⁴⁾から一般に 200mg/dl が採用されてきたが、高 LDL コレステロールのスクリーニングの面からもこれを支持する結果が得られた。

文 献

- 1) 小池茂之ら：浜田市児童生徒の動脈硬化危険因子調査（第1報）；血清脂質の検討，島根医学，7:609, 1986
- 2) 小池茂之ら：浜田市児童生徒の動脈硬化危険因子調査（第2報）；血清脂質と関連する因子，島根医学，7:992, 1987
- 3) 小池茂之ら：浜田市児童生徒の動脈硬化危険因子調査（第3報）；血圧の検討，島根医学，8:13, 1988
- 4) 島根県医師会学校医部会浜田支部：浜田市児童生徒の動脈硬化危険因子調査（第4報）；高コレステロール児の2年間の追跡，島根医学，8:189, 1988
- 5) 小池茂之ら：浜田市児童生徒の動脈硬化危険因子調査（第5報）；事後措置について，島根医学，9:208, 1989
- 6) 小池茂之：小児の血清コレステロール・スクリーニング法とその問題点；targeted screening を中心に，島根医学，10:150, 1990
- 7) 五島雄一郎：コレステロールを減らす本，講談社，1984
- 8) 櫻林郁之助：日本医事新報，No. 3354, P162
- 9) 柳川 洋・編：疫学マニュアル，南山堂，1988
- 10) Committee on Nutrition (American Academy of Pediatrics): Indications for cholesterol testing in children, Pediatrics, 83:141, 1989
- 11) Garcia, R.E. & Moodie, D.S.: Routine Cholesterol surveillance in childhood, Pediatrics 84:751, 1989
- 12) Feldman, W.: Routine cholesterol surveillance in childhood (to the editor), Pediatrics, 86, 150, 1990
- 13) Strong, W. B. & Dennison, B. A.: Pediatrics preventive cardiology; Atherosclerosis and coronary heart disease, Pediatrics in Review PIR303, 1988
- 14) 村田光範：小児高脂血症のマススクリーニング，小児科の進歩（4），診断と治療社，P72, 1984

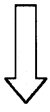
Abstract

Problems of Serum Total Cholesterol Screening in Children; The Hamada Heart Study

Hirohisa Kato, Shigeyuki Koike

The risk factors atherosclerosis have been studied in children of the first, fourth and seventh grade in Hamada city from 1985. In this report, problems of serum cholesterol were discussed. The following results were obtained: ① The quality control for cholesterol measu-

rement must be carried out, ② frequency of a hypercholesterolemia was 17% to 26% in the universal screening, ③ in the targeted screening, high risk group was 20.2%, sensitivity which select a hypercholesterolemia was 38.0%, ④ a serum total cholesterol cut of point of 200mg/dl was appropriate for the screening of elevated LDL-cholesterol.



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



要約:昭和 60 年から毎年浜田市内小中学校の小学 1 年、4 年、中学 1 年生を対象に動脈硬化危険因子を調査している。その中で問題の多い血清脂質に関して検討した。その結果は、精度管理が必要である、 universal screening で高コレステロール血症の頻度は 17 から 26%である、 targeted screening ではハイリスクグループは 20.2%になるが、高コレステロール血症を選別する感度は 38.0%であった、高 LDL コレステロールを選別する時、血清総コレステロールの cut off 値は 200mg/dl が妥当である。