

## 1. 日本におけるメタボリックシンドローム

現在の日本のメタボリックシンドロームの現況を把握した。女性の該当者が極めて少なく、腹部肥満の設定に関しては再考の必要があり、また心血管系疾患の予知マーカーとしてのメタボリックシンドロームの診断の有効性は検討の余地がある。

## 2. 高トリグリセリド血症の診療指針と2次指標としての nonHDL コレステロール

コレステロール、トリグリセリドともに上昇している IIb 型高脂血症は、動脈硬化症のリスクが重積しやすく、メタボリックシンドロームの傾向が強かった。その際、nonHDL コレステロールは、有用な指標となっており、従来の LDL コレステロール管理に加え、高 TG 血症管理の診療指針設定においては、nonHDL コレステロールを管理目標とすることが好ましいと考え、平成18年度原発性高脂血症研究班として高トリグリセリド血症の診療指針を提唱した。

## 3. 家族性高コレステロール血症の診療ガイドライン

日本の IIa 型高脂血症の現状を把握した。LDL コレステロールが高値のハイリスク IIa 型に家族性高コレステロール血症の FH の合併が多い事と、男性における管理が不十分であることが明らかとなった。これらを踏まえた新しい FH の診療ガイドラインを提唱した。

## 4. 今後の課題

## 1.<TG/HDL>:高トリグリセリド(TG)血症の診療指針の検証

昨年度中心課題とした IIb 型高脂血症における検討を踏まえ、平成18年度報告書に掲載した nonHDL コレステロールレベルを2次標的とした高トリグリセリド(TG)血症の診療指針について、論文の投稿、掲載 (JAT 2008 in press) にいたった。

この過程において、さらに以下の様な議論と今後の課題が明らかになった。

### ① 高トリグリセリド血症管理における nonHDLコレステロール指標の有用性

国内における既存の疫学スタディについて、nonHDL コレステロールを指標とした再評価や今後の新しいエビデンスを集積していく必要がある。

### ②現状の保健診療との整合性

血中脂質検査4項目総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール、LDL コレステロールのうち保健診療内では同時測定3項目までであることを踏まえると、nonHDL コレステロールの追跡管理においては、Fridewald 式に基づいた LDL コレステロール算出の問題点 (TG>400 mg/dL では、使用不可) と LDL コレステロール測定標準化の問題点をよく勘案しながら測定項目を適宜選択し、適切に管理が必要である。

③上記の様な問題点も含めて、ひろく一般臨床にガイドラインとして汎用するには、本指針は専門性の高い内容を包含している。しかし、その必要性と現実性

をふまえて、難治性疾患の研究を目的とした原発性高脂血症研究班としての提言として今後、学会を中心として議論、修正が求められる。

④HDL コレステロールの診療指針については nonHDL との優先性も含めて今後の検討課題である。

## 2. 家族性高コレステロール血症診療ガ

### イドライン（案）の改善

本案は、原発性高脂血症研究班としての提言であり、今後関連各領域の方々による項目に対する疫学的エビデンスと科学的な論拠、スクリーニングの効率と実効性、実地医家の使用、普及に耐える明快さと簡便性を勘案しながらブラッシュアップをしていく必要がある。

## FH 診療ガイドライン (案)

### 1) 背景

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) は、low density lipoprotein (LDL)受容体遺伝子変異による単一遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる[1]。ヘテロ接合体患者は 500 人に 1 人以上、ホモ接合体患者は 100 万人に 1 人以上の頻度で認められ、わが国における FH 患者総数は、30 万人以上と推定される。遺伝性代謝疾患の中でも FH は最も高頻度であり、日常診療の中で高頻度で遭遇する。FH は高 LDL・コレステロール血症、腱黄色腫および若年性冠動脈硬化症を主徴とする。FH の動脈硬化の進展速度は遺伝的な背景のない高脂血症に比べて早く、それに伴う臓器障害の程度も強いため、高 LDL・コレステロール血症に対する治療は動脈硬化予防を目的としたものとなる。近年、頻度は稀ながら FH と同様の病態を引き起こす他の遺伝子の変異も報告されている (Table 1)[2-6]。これらの遺伝性高コレステロール血症についても、ここに述べる FH の治療方針は適切であると考える。

高 LDL コレステロール血症や冠動脈疾患のハイリスク群に対して、スタチンを用いた多数の大規模臨床試験の結果から、LDL コレステロール値の低下による一次予防[7-13]および二次予防[10, 14-16]の効果が欧米を初め日本においても報告されている。これに基づき日本でも LDL コレステロールを主要標的とした動脈硬化予防のためのガイドラインが設定されている。しかしながら、大規模臨床試験は、FH のような著明な高 LDL コレステロール血症のみを対象としていないこと、また、FH は乳幼児期より長期間にわたり高 LDL コレステロール血症にさらされていることから、遺伝的な背景のない通常の高コレステロール血症に比べて動脈硬化の進展とそれに伴う臓器障害の程度が著しく、診療上特に注意が必要である。動脈硬化予防のためのガイドライン[17-20]の中で、FH は、冠動脈疾患のハイリスクグループに属しており、早期診断や早期治療の重要性が説かれている。しかしその診療に当たって臨床所見から定量的に診断し、治療を行う指針として十分に整備されておらず[21-23]、未だコンセンサスが得られていない。本稿では、日本人における FH の診断、治療を中心とした診療ガイドラインを提案する。

### 2) FH の病因

FH は、LDL 受容体の遺伝子変異により LDL 受容体蛋白が欠損しあるいはその機能が大きく障害されて、高 LDL 血症が引き起こされる先天的疾患である。LDL 受容体遺伝子の 1 つの対立遺伝子に変異を認める場合を FH ヘテロ接合体、2 つの対立遺伝子に同じ変異を認める場合を FH ホモ接合体と呼び、常染色体性優性遺伝形式をとる[24]。2 つの対立遺伝子に異なった変異を認める二重ヘテロ接合体の病態は FH ホモ接合体と同様である。通常血漿 LDL の約 70%が肝臓で代謝されるが、ヘテロ接合体患者の肝臓での LDL の代謝は、健常人の約 50%、ホモ接合体患者では約 10%に低下しており、低下の程度に反比例して血漿 LDL 濃度は上昇し、血管壁へのコレステロールの沈着のリスクが高まる[25]。そのため、FH 患者では若年より高 LDL コレステロール血症を示し、それに起因する若年性動脈硬化症が冠動脈を中心に好発する。

### 3) FH の臨床像

FH ヘテロ接合体の臨床所見で最初に現れるのは、高コレステロール血症である。多くの例において出生時より明らかな高 LDL コレステロール血症が認められるが[26]、これが唯一の臨床症状である[27]。角膜輪や腱黄色腫は 10 歳台後半から現れ、30 歳までに半分の症例に現れる。死亡するまでには、80%の症例でこれらの症状が出現する[28]。冠動脈疾患は、男性で 40 歳以降、女性で 50 歳以降に現れると言われているが[29, 30]、これより若年齢で発症するという報告もある[31]。

FH ホモ接合体は、出生時より著明な高 LDL コレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である

[32, 33]。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する[34-36]。

#### A) FH の血清脂質値

FH ヘテロ接合体の血清総コレステロール値の平均は、320~350 mg/dl であり、日本[29, 37]および欧米[28, 38]の報告でも同様であるが、いずれの場合も個々の症例による血漿コレステロール値のばらつきは大きい。FH ホモ接合体の血清総コレステロール値は 600~1,200 mg/dl であり、FH ヘテロ接合体よりはるかに高値をとる。FH の血清中に増加しているコレステロールは主に LDL であり[29, 37, 38]、II a 型の高脂血症病型を示す例が多い。しかし、FH ヘテロ接合体、FH ホモ接合体いずれにもトリグリセライドの増加を認める例が認められ、これらは II b 型を呈する。原発性高脂血症調査研究班 1996-1998 年の報告では、FH ホモ接合体 19 例中 4 例、FH ヘテロ接合体 641 例中 130 例は II b 型であった[37]。FH においては、LDL 受容体欠損のため、VLDL などのトリグリセライドを含むリポ蛋白の代謝も遅れることが一因ではないかと考えられている。HDL コレステロールは健常人に比べてホモ接合体、ヘテロ接合体いずれも、やや低下している傾向があるが[27, 39]、原因はわかっていない。

#### B) FH の黄色腫

FH 患者の皮膚や腱に LDL 由来のコレステロールが沈着し、皮膚黄色腫、腱黄色腫と呼ばれる。黄色腫の頻度は、LDL 値の上昇の度合いと期間の長さに比例する[1]。黄色腫は、皮膚では肘関節、膝関節の伸側、手首、臀部など、機械的刺激が加わる部位に多く発生する。外傷部位や縫合部位にも発生する。腱黄色腫はアキレス腱のものが一番良く知られており、診断に用いられるが、手背伸筋腱にも発生する[40]。視診のみでも診断できることがあるが、触診がもっとも重要であり、正常と比較して硬く、肥厚したアキレス腱が触診される。アキレス腱肥厚には左右差がほとんどないが、一側のみ肥厚する場合もある。極端な左右差がある場合はむしろアキレス腱の断裂の既往やその手術痕を疑うべきである。腱黄色腫によりアキレス腱に自発痛、圧痛、歩行時の疼痛を訴えることがある。一方、眼瞼黄色腫は FH に特異的なものではなく、正脂血症の患者にも認められる[41]。

#### C) FH と動脈硬化

FH ホモ接合体では、大動脈弁上狭窄、弁狭窄、冠動脈狭窄が、乳幼児期に出現し、進行して 30 歳までに狭心症、心筋梗塞、突然死を引き起こすことが知られている[32, 38, 42]。胸部大動脈、腹部大動脈や肺動脈にも強い動脈硬化を引き起こす[42]。一方、脳血管は比較的動脈硬化の進行が遅い[43]。

FH ホモ接合体と比べ、FH ヘテロ接合体に於ける動脈硬化の起こり方には、症例による個体差が大きい。FH ヘテロ接合体についての欧米における 5 つの主要な観察研究結果[44-48]によれば、男性では 40 歳代で 20% が冠動脈疾患を有し、50 歳代で 45%、60 歳代で 75% に増加を認めるといふ。一方、女性では、40 歳代で 3%、50 歳代で 20%、60 歳代で 45%、70 歳代で 75% であり、男性の方が冠動脈疾患を罹患する年齢が若く、罹患頻度も高いことがわかる。わが国においても同様で、原発性高脂血症班による調査では、冠動脈疾患の罹患数は、男性で 40 歳から、女性で 50 歳から増加し、男性のほうが頻度が高いことが報告されている[37]。FH ヘテロ接合体において、冠動脈疾患発症のリスク解析では、男性、加齢、喫煙[49]、高血圧[50]、糖尿病、高トリグリセライド血症[50]、低 HDL 血症[51]、高 Lp(a) 血症[52, 53]、BMI などが報告されている[37, 54]。

冠動脈硬化のほか、若年性動脈硬化は大動脈には腹部大動脈瘤として現れることがあり、その頻度は約 26% と報告されている[55, 56]。一方、馬淵らは、脳血管疾患については、FH の死亡例 41 例の中での脳卒中死亡率が、一般日本人のものと違いがないことを報告しており[57]、United Kingdom based Simon Broome Familial Hypercholesterolemia Register Group は、FH の男性 1,405 例、女性 1,466

例について脳卒中の死亡の比率が一般人口と違いが無いと報告している[58]。一方、フィンランドにおいては FH54 例の前向き調査で、脳梗塞の頻度は、一般人の 20 倍であったと報告されている[59]。閉塞性動脈硬化症は、8-16%の FH 例に合併する[45, 47, 48]。頸動脈や大腿動脈エコー所見では、FH において内膜-中膜の厚さが FH において肥厚していると報告されている[60-63]。特殊な例として、頭蓋内の巨大なコレステロール顆粒腫の発症の報告がある[64]。

#### 4) FH の診断

##### A) FH ホモ接合体の診断

FH ホモ接合体は、血清総コレステロール値が 600 mg/dl を超えること、皮膚黄色腫の存在、両親が FH ヘテロ接合体であることなどが、診断上の根拠となる。線維芽細胞やリンパ球における LDL 受容体活性の低下[65] (正常の 20%以下)、LDL 受容体遺伝子変異でもって診断を下すことも可能である。皮膚黄色腫を主訴として、皮膚科を最初に受診することもある。

鑑別診断上、FH ヘテロ接合体の重症例との区別が困難である場合があること、また、Pseudohomozygous type 2 hypercholesterolemia と臨床的に混同されることがある。Pseudohomozygous type 2 hypercholesterolemia は、著明な LDL 増加による高コレステロール血症(血清総コレステロール値 350~700 mg/dl)、皮膚黄色腫を示すが、両親は通常、正脂血であり、食事療法と胆汁酸吸着剤の内服が著効してコレステロール値は正常化すること[66-68]、LDL 受容体活性に異常がない点で FH と区別ができる。また、LDL 受容体の遺伝子自身ではなく、その生体内での機能発現機構に異常があると考えられる autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) は、ヘテロ接合体は無症状であるが、ホモ接合体は臨床上 FH ホモ接合体と区別できない[69-71]。

##### B) FH ヘテロ接合体の診断

FH ヘテロ接合体の診断は、未治療時の LDL コレステロール値が高値であること、アキレス腱黄色腫や角膜輪などの高 LDL 血症に伴う身体症状、若年性冠動脈疾患(発症年齢: 男性 55 歳未満、女性 65 歳未満)の存在が診断の根拠となる。また、若年性冠動脈疾患や高 LDL 血症の家族歴も診断の助けとなる。診断基準を Table 2-1 (成人用) Table 2-2 (小児用) に記す。15 歳以上では FH ヘテロ接合体と健常人の LDL コレステロール値の境界値は 161-163 mg/dl であると報告されており[72]、30 歳から 79 歳までの健常人の 90%が 160 mg/dl 以下であることから[73]、スクリーニングとして 160 mg/dl の値を用いた。FH ヘテロ患者の少なくとも 90%はこの範囲に入ることから、スクリーニングされた症例の 50-60 例に 1 例程度が FH 患者ということになる。15 歳未満の LDL コレステロール値については、健常児の 95%が 140 mg/dl 以下であることから[74]、スクリーニングとして 140 mg/dl の値を用いた。この場合、同様の予測で 25 例に 1 例程度が FH 患者となる。また、97 パーセントの値で 15 歳以上が 180 mg/dl、15 歳未満が 160 mg/dl の値を用いたが、この場合スクリーニングされた症例の 15-20 例に 1 例が FH 患者である。LDL 受容体活性は、健常人の 80%未満で FH と診断できる[75]。Table 2 の基準を用いると、点数の合計が 8 以上で FH ヘテロ接合体を確定診断、6 以上 8 未満では FH ヘテロ接合体の疑いが濃い、3 以上 6 未満では FH の疑いがある、となる。

鑑別診断は、二次性高脂血症をきたす基礎疾患(甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群など)を除外したあと、類似疾患である家族性複合型高脂血症(FCHL)などを除外することが重要である。FCHL は腱黄色腫を合併しないこと、家系内に、他のタイプの高脂血症(2b型、4型、5型)の患者が存在すること、子供では LDL コレステロール値が FH ほど上昇しないことなどから鑑別される[76, 77]。アポ B の異常による Familial Defective Apolipoprotein B-100 (FDB)[2, 78] は、症状や検査所見からは FH と区別できないが、日本での報告例は未だない[79]。

#### a) FH ヘテロ接合体のリスクの診断

FH ヘテロ接合体患者の臨床症状は、症例によって動脈硬化の発症年齢や進展速度に大きな幅があることが知られている[29]。FH ヘテロ接合体の動脈硬化発症、進展を決定している主要リスク因子として、年齢、性別、アキレス腱肥厚、LDL 受容体遺伝子変異の部位、HDL-コレステロール値などが報告されている[29, 49-52, 54, 61, 80-88]。これらの主要リスク因子を Table 3 に示す。これらの主要リスク因子の数を評価して、治療の指標とすることができる。

#### b) FH ヘテロ接合体のリスクカテゴリー

個人のリスクに応じた治療を行うことは、国際的に認められている概念である[18]。FH ヘテロ接合体において、所有する主要リスクの数(Table 3)に応じて中リスク群、高リスク群に分類する。

1. 中リスク群：リスク 1 つを有する

2. 高リスク群：リスク 2 つ以上あるいは冠動脈、頸動脈などに明らかな動脈硬化による狭窄を認める

#### c) FH の動脈硬化の診断

FH 患者は動脈硬化病変の発症進展が早い危険性が高く、ヘテロ接合体およびホモ接合体患者とも、半年に 1 度は専門医を受診、冠動脈疾患およびその他の動脈硬化性疾患の早期診断、早期治療に努めるべきである。FH ヘテロ接合体は 1~2 年毎、ホモ接合体は半年~1 年毎に Figure 1 に示す冠動脈疾患の診断を行う。また、このほかには、ankle-brachial blood pressure index (ABI)、頸動脈エコー、腹部エコーを行い、大腿動脈、頸動脈の動脈硬化および腹部大動脈瘤の評価を行う。

#### 5) LDL 受容体遺伝子と蛋白

LDL 受容体は 860 個のアミノ酸からなる 1 本鎖の糖蛋白で、その遺伝子は第 19 番染色体短腕上に存在し、全長約 45 kb で、17 個のイントロン、18 個のエキソンからなる[89]。第 1 エキソンは、21 個のシグナルペプチドのアミノ酸配列情報が含まれており、この配列は LDL 受容体蛋白が小胞体に移行する段階で切断されて 839 個のアミノ酸からなる成熟した蛋白となる[90]。第 2 エキソンから第 6 エキソンは LDL 結合領域のアミノ酸配列情報に対応している。第 7~14 エキソンは、EGF (epidermal growth factor) 前駆体と 33% 相同する 400 個のアミノ酸を持つ EGF 前駆体相同領域に対応している。この領域は、LDL と結合した LDL 受容体が細胞内に取り込まれ、エンドソームにおいて LDL と離れて再び細胞表面に戻り再利用(recycling)されるために必要な部分である[91]。第 15 エキソンは、O-結合糖領域をコードしているが、この部分の詳しい機能は、わかっていない。第 16 エキソンと、第 17 エキシソンの 5'末端は、LDL 受容体蛋白を細胞膜につなぐ、細胞膜貫通領域の 22 個のアミノ酸配列情報を含んでいる。第 17 エキシソンの残りの部分と、第 18 エキシソンの 5'末端領域は、細胞質領域の 50 個のアミノ酸に対応している。細胞質領域は、LDL 受容体のコーテッドピットへの局在と、極性のある肝細胞でのジヌソイド表面への局在を制御している[92, 93]。

現在明らかになっている LDL 受容体遺伝子変異は、ミスセンス/ナンセンス変異 481、欠失変異 224、挿入変異 75、スプライシング変異 58、挿入および欠失の複合変異 15、発現調節因子変異 12、Complex rearrangements 1 と、合計 866 種類に及ぶ[94]。LDL 受容体遺伝子変異にはその表現型によって Class 1 から Class 5 まで 5 つに分類される[1]。Class 1 は、LDL 受容体蛋白の発現が全く無いものであり、プロモーター領域の欠失変異や、大規模欠失変異などによる[95]。Class 2 は LDL 受容体が ER からゴルジへの移送が阻害されるものである。LDL 受容体は ER で N-や O-結合糖が付加されて 120kDa から 160kDa になる[96]。リガンド結合部位、EGF 前駆体相同ドメイン領域の変異により、この過程が阻害される。Class 3 は、正常な分子量の LDL 受容体が合成され、細胞表面まで輸送されるが、LDL との

結合に障害があり、LDL 結合部位および EGF 前駆体相同ドメイン領域の変異による。Class 4 は、LDL と結合した受容体の細胞内取り込みの障害であり、細胞質領域の変異による。Class 5 は再利用機能の障害であり、LDL と結合した LDL 受容体は細胞内に取り込まれるが、エンドソームで LDL と解離する段階が障害され細胞表面に戻ることができない[91]。EGF 前駆体相同領域の変異により起きる表現型である。

日本人において頻度の高い変異としては、エキソン 7 の C317S[97]、エキソン 14 の P664L[98]、エキソン 17 の K790X[99]などが報告されている[100]。これらの遺伝子変異の結果、ヘテロ接合体では LDL 受容体活性は健常人の 50%前後に、ホモ接合体では 20%以下に低下している。ホモ接合体の中でも、LDL 受容体活性がわずかに残存しているものは receptor-defective type、LDL 受容体活性が完全に失われているものは receptor-negative type と呼ばれる。FH ホモ接合体の中でも、receptor-negative type は若年齢での死亡率が高い[1]。

## 6) FH の治療

FH の治療の基本は、冠動脈疾患など若年齢で起きる動脈硬化症の発症および進展の予防であり、早期診断と適切な治療が最も重要である。FH ホモ接合体、ヘテロ接合体のいずれも出来るだけ早期に診断を下し、低脂肪食などの正しい食生活を子供時代から身につけると同時に、喫煙、肥満、などの動脈硬化症の増悪因子をしっかりと避け、高血圧や糖尿病を厳格にコントロールする。しかしながら、FH ホモ接合体、ヘテロ接合体ともに、生活習慣の改善のみでは、LDL コレステロール値を安全域まで十分に低下させることは困難であり[22]、以下に記述する薬物療法を必要とする。

### A) FH ヘテロ接合体患者の治療

FH ヘテロ接合体患者には、食事療法、体重のコントロール、適度な運動、禁煙、高血圧・糖尿病のコントロールを厳格に行う。食事療法は、コレステロールの摂取を控えること (200 mg/day 以下)、飽和脂肪酸の比率を低下させることを励行させる。

#### a) FH ヘテロ接合体患者のコントロール目標

FH ヘテロ接合体の LDL コレステロール目標値は、患者が有する主要リスクに応じて設定する (Table 4)。すなわち、低リスク群は 140 mg/dl、中リスク群は 120 mg/dl、高リスク群は 100 mg/dl とする。この目標値に到達しない場合、未治療時の LDL コレステロール値からの低下率として、低リスク群は 40%、中リスク群は 50%、高リスク群は 50%を治療目標の目安にする[21]。

#### b) FH ヘテロ接合体患者の薬物療法

FH ヘテロ接合体患者に対する薬物療法については、コレステロール合成経路の律速酵素である HMGCoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) が第一選択である。スタチンは、第一世代のスタチンとストロングスタチンと呼ばれる強力な作用を持つ第二世代のスタチンに分けられる。FH ヘテロ接合体に対して使用が報告されているスタチンは、第一世代のスタチンとしてプラバスタチン[101, 102]、シンバスタチン[103-105]、フルバスタチン[106, 107]があり、ストロングスタチンとしては、アトルバスタチン[108, 109]、ピタバスタチン[110, 111]、ロスバスタチン[112, 113]がある。FH ヘテロ接合体に対しては、LDL コレステロール値の低下効率から考えると、ストロングスタチンが第一選択薬になる場合が多い。

スタチンは初期用量から増量し、LDL コレステロール値の低下効果は用量依存的であるが、副作用の頻度と重症度も増すことがある[114]。スタチンに加えて、他の薬効を有する薬剤を併用すると、より LDL コレステロールの低下効果が得られることが報告されている。スタチン単剤で十分な効果が得られない場合、胆汁酸吸着レジンであるコレスチラミンやコレスチミド、コレステロール吸収阻害剤である

エゼチミブ、あるいはプロブコールなどが併用されている。胆汁酸吸着レジン、FH ヘテロ接合体に対して最初にコレステロールの低下効果が得られた薬剤であるが[115]、スタチンと併用することにより、LDL コレステロール低下に 10-20%の追加効果を認める[116, 117]。胆汁酸吸着レジン、副作用として便秘を引き起こすこと、トリグリセライドを増加させることが知られており、すべての患者に患者使用できるとは限らない。エゼチミブは、小腸でのコレステロール吸収を選択的に阻害する薬剤であり、スタチンとの併用にてさらに 14-25%の LDL コレステロール低下効果を認める[21, 118]。プロブコールは、LDL コレステロールの低下作用があり、黄色腫の退縮を促すが[119]、つよい HDL 低下作用[120]、QT の延長などの副作用があり、動脈硬化に対する効果については意見が分かれている。

薬物治療開始後、3 ヶ月間は毎月、問診で筋痛などの筋肉の症状の有無を問い、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライドを測定して効果の判定を行うと同時に、AST、ALT などの肝機能をはじめ CPK を測定して、副作用の発現に注意する。3 ヶ月後からは、3 ヶ月に 1 回は上記の検査を行い、副作用の中でも最も重篤な横紋筋融解症を見のがさないように注意する。

#### c) FH ヘテロ接合体患者の薬物療法と妊娠

出産可能年齢の女性にスタチンを投与する場合は、細心の注意が必要である。スタチンは妊娠中の薬剤の危険性に関する FDA のカテゴリー分類で、「危険性があり投与禁忌であるカテゴリー X」に分類されているため、いかなる理由によっても妊婦への投与は正当化されない。妊娠初期にスタチンを服用した患者群で、高率に中枢神経系や四肢の奇形の報告がなされている[121]。

#### d) FH ヘテロ接合体患者の LDL アフェレーシス療法

薬物を使用しても血清総コレステロール値が 250 mg/dl 以下に低下せず、明らかな冠動脈硬化を有する場合、体外循環により血漿 LDL を直接取り除く LDL アフェレーシスの適応となる（健康保険が適用される）。LDL アフェレーシスは日本で 3 種類の方法が用いられている（FH ホモ接合体の項を参照）。日本人において、冠動脈疾患を有する FH ヘテロ接合体に対する LDL アフェレーシスの有効性を証明するデータが複数報告されている[56, 122-130]。アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンといった強力なコレステロール値低下作用を持つストロングスタチンが市販されてから、これらのスタチンとの併用で、より厳密なコレステロールの管理が可能になった。

#### e) 小児の FH ヘテロ接合体患者の治療

薬物療法の開始は、小児についても主要リスクの有無に応じた対応を考慮すべきである[21]。主要リスクを 1 つでも有する場合、男児は 10 歳から、女児は思春期以後から薬物療法を開始すべきである。また、主要リスクを有しない場合、男性は 18 歳から、女性は 30 歳から開始すべきである。主要リスクを有しない女性で、近い将来に妊娠の可能性がある場合は妊娠、出産、授乳が終了してから開始することも可能である。20 歳以前に薬物治療を開始する際は特に副作用の発現の観察には細心の注意が必要である。目標の LDL コレステロール値は、主要リスクのない例で 140 mg/dl、主要リスクを有する例で 120 mg/dl を目安とする。18 歳未満の FH ヘテロ接合体患者の第一選択薬は、胆汁酸吸着レジンである。小児に対するスタチンの長期安全性のデータがまだないためである。LDL コレステロール値が目標に達しない場合、スタチンの開始を考慮する。スタチンが、小児に対しても安全で有効であるという報告がある[131, 132]。IMT の肥厚を抑制するには、なるべく若年齢からスタチンを開始すべきである、という報告もある[133]。

### B) FH ホモ接合体の治療

#### a) FH ホモ接合体の薬物療法



胆汁酸吸着レジンやスタチンなど、LDL 低下薬の薬効の主要な部分は LDL 受容体の活性の増加に依るものであり、FH ホモ接合体は、FH ヘテロ接合体に比べて薬剤に対する反応性が非常に悪い。LDL 受容体蛋白を全く持たない FH ホモ接合体 receptor-negative type に対してはこうした薬剤は無効である[115, 134]。一方、LDL 受容体蛋白を僅かながらも有する receptor-defective type に対しては、胆汁酸吸着レジンとスタチン、ニコチン酸などの併用療法が著効する例の報告もある[135]。しかし殆どの場合、FH ホモ接合体に対する薬剤の LDL の低下効果は極めて不十分で、1～2 週間に 1 回の LDL アフェレーシス治療が必要である。LDL アフェレーシス施行下に、FH ホモ接合体に対するアトルバスタチンの効果を調べた報告では、平均の LDL コレステロール値は 20%低下したが、receptor-negative type に対しては、ほとんど反応を認めなかった[136]。プロブコールは、FH ホモ接合体に対しても一定の総コレステロール値の低下効果があり (LDL と HDL の低下)、またそれ以上に皮膚黄色腫の縮小、消失を認める報告がある[137, 138]。プロブコールは QT 延長の副作用があるため[139]、定期的に心電図検査を実施する必要がある[140]。現在、FH ホモ接合体に対する薬物療法は、LDL アフェレーシス開始前の乳幼児に対して行い、LDL アフェレーシス開始後の患者に対しては、治療施行にて低下した LDL の再上昇を抑制する補助的な目的で行う。コレステロール吸収阻害剤であるエゼチミブが、FH ホモ接合体のコレステロール値の再上昇を遅らせる効果があることが報告された[141]。

## b) FH ホモ接合体の LDL アフェレーシス療法

### 1) LDL アフェレーシスの治療開始時期

FH ホモ接合体は LDL アフェレーシスの絶対適応であり、できる限り早期に LDL アフェレーシス治療を開始すべきである。現実的な治療開始の時期は、ベッド上で臥床し体外循環施行が可能となる 4 歳～6 歳ごろからとなるが、3.5 歳時に開始した例の報告もある[142]。乳児期にすでに冠動脈狭窄や完全閉塞、大動脈弁狭窄や弁上狭窄を有する例も存在し、開始の時期が遅くなるほど予後が悪くなるので、できる限り早期に治療を開始することが勧められる[36]。

### 2) LDL アフェレーシスの方法

現在、日本で行われている LDL アフェレーシス治療法には大きく分けて、単純血漿交換療法、二重膜濾過法、LDL 吸着療法の 3 種類存在する。

#### i) 単純血漿交換療法

単純血漿交換療法は、血漿成分を遠心分離法または膜分離法により分離除去して、ヒトアルブミン製剤を補う方法である[143-145]。単純血漿交換療法により、LDL コレステロールは低下し、定期的に治療を継続することで、皮膚黄色腫や腱黄色腫は退縮する[146-149]。この方法では除去する物質に選択性がなく、血漿成分がすべて除かれるため、免疫グロブリンの低下、HDL の低下が問題になる。しかし、次に述べるより選択的な LDL 除去を行う二重膜濾過法や選択的 LDL 吸着療法は体外循環量が大きく、体重が 30 kg 以下の小児には施行することができない。従って、本法が FH に対して行われるのは、こうした小児に限られる。

#### ii) 二重膜濾過法

二重膜濾過法は、一次膜フィルターによって分離された血漿成分を二次膜フィルターにおいて分子の大きさで篩いかけ、巨大粒子である VLDL および LDL を選択的に除去する治療法である[150-153]。VLDL、LDL の低下とともに、比較的大分子量を持つ HDL、免疫グロブリンやフィブリノーゲンにもある程度の低下を認める。本法は、選択性においては次に述べる選択的 LDL 吸着療法には及ばないが、低コストであり[154]、黄色腫の退縮だけでなく、動脈硬化性病変の退縮の報告もある[155]。

### iii) 選択的 LDL 吸着療法

LDL がデキストラン硫酸に選択的に結合する事実をもとに日本で開発されたのが LDL 吸着法である [156, 157]。血液を血球成分と血漿成分に分画した後、陰性に荷電したデキストラン硫酸をリガンドとして多孔質ビーズに固定したカラムを通過させ、プラスに荷電したアポリポ蛋白 B を含むリポ蛋白 (VLDL、LDL、Lp(a)) を特異的に除去する方法である。アポ B を含まない粒子は除去されず、HDL の低下を認めない。LDL 除去には、カラム(LA15) 2 本を用い、吸着された LDL を高濃度 NaCl (5%) によって溶出させ交互に用いる方法 (LA15 システム) がとられている。この方法は、小容量の LDL 吸着カラムの再利用を繰り返すことでその飽和によって LDL 除去効果が失われることを防いでおり、処理血漿量が増加しても LDL 除去能の低下が起こらない、従って、体外循環量が小さく押さえられており、心負担が軽く、心機能低下や低体重の症例にも比較的安全に使用できる。ただし LDL 吸着カラムは陰性荷電を持つため、抗凝固剤にヘパリンを用いた場合、血液凝固系を活性化しブラディキニンが上昇することが知られており、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤との併用はブラディキニン産生を急上昇させアナフィラキシー症状を引き起こすことがあるため禁忌である [158, 159]。抗凝固剤を併用をしなければならない場合、ナファモスタットメジレートに変更する必要がある [160]。LDL 吸着療法は、LDL を低下するのみでなく、細胞接着因子 (ICAM-1、ELAM-1 など) の発現抑制 [161]、フィブリノーゲン、凝固因子の低下などによる血栓形成の抑制 [162, 163]、血液粘度の改善 [164]、LDL の亜分画の改善 [165]、LDL の被酸化能の改善 [166, 167]、アフエレーシス施行後の HDL の上昇 [168] 血管内皮機能の改善 [169] などを通して抗動脈硬化作用をもつことが期待されている。

### 3) FH ホモ接合体に対する LDL アフェレーシスの長期治療効果

FH ホモ接合体に対する LDL アフェレーシス治療の長期効果については、皮膚黄色腫の退縮、狭心症の症状の軽快、冠動脈の動脈硬化性病変の進展の抑制、退縮効果など、長期間の良好な治療効果の報告も多い [36, 122, 125, 170]。一方、FH ホモ接合体に対して、LDL アフェレーシスの導入が遅れると、心筋梗塞での死亡例の報告もあり [125]、早期の LDL アフェレーシスの導入が望まれる。

### c) FH ホモ接合体に対するその他の治療法

FH ホモ接合体に対して、門脈下大静脈吻合術、肝臓移植、遺伝子治療などが行われたことがある。

#### 1) 門脈下大静脈吻合術

FH ホモ接合体患者に対して、門脈下大静脈吻合術 (portacaval shunt) が行われていたことがあり、コレステロール値の改善、黄色腫の退縮を認めている [171-176]。わが国でも 1 例の報告があるが、侵襲が大きい割に効果が少なく [177]、LDL アフェレーシスにて LDL コレステロールの低下が可能になった現在は、行われていない。

#### 2) 肝臓移植

FH ホモ接合体に対して、心肝同時移植が行われたことがある [178, 179]。肝移植後数日にして血清コレステロール値は前値の 4 分の 1 以下になり、さらにスタチンを併用することにより、血清コレステロール値は正常化した [180]。また我が国でも生体肝移植例の報告がある。しかし、死亡例の報告も複数あり、侵襲が大きい上に免疫抑制剤を長期に使用しなければならないことなど、その長期予後に対する評価は定まっていない。

#### 3) 遺伝子治療

FH ホモ接合体患者に対して、ex vivo 法を用いた遺伝子治療の臨床試験が報告されている [181, 182]。5 例の FH ホモ接合体患者に対し、肝臓を切除して肝細胞を取り、培養してレトロウィルスを用いて LDL 受容体遺伝子を導入し、門脈カテーテルを介して LDL 受容体を発現している肝細胞を再注入する方法である。5 例のうち、3 例に 6 - 25 % の LDL コレステロール値の低下を

認め、4ヶ月後の肝生検において、5例すべてにおいてLDL受容体の発現を認めたと報告された。この遺伝子治療の1例目の報告[182]がなされた直後に、LDL受容体の発見者であるBrown、Goldsteinらは、その有効性に疑問を呈している[183]。彼らは、LDL受容体の機能が低下しているタイプ(receptor defective type)の場合、手術の侵襲のために、内因性のLDL受容体の発現を増強してLDLコレステロールが低下する場合があるため、導入遺伝子が発現していることを検証することが重要であるというコメントが掲載された[183]。その後、この治療は行われていない。有効なベクターの開発が待たれている。

#### 参考文献

- [1] Goldstein JL, H. H., Brown MS, *Familial hypercholesterolemia*, Scriver CR, B. A., Sly WS, Valle D Ed. McGraw-Hill: New York, (2001); Vol. 2, 2863.
- [2] Innerarity, T. L.; Mahley, R. W.; Weisgraber, K. H.; Bersot, T. P.; Krauss, R. M.; Vega, G. L.; Grundy, S. M.; Friedl, W.; Davignon, J.; McCarthy, B. J., *Journal of lipid research*, 1990 31, 1337.
- [3] Abifadel, M.; Varret, M.; Rabes, J. P.; Allard, D.; Ouguerram, K.; Devillers, M.; Cruaud, C.; Benjannet, S.; Wickham, L.; Erlich, D.; Derre, A.; Villegier, L.; Farnier, M.; Beucler, I.; Bruckert, E.; Chambaz, J.; Chanu, B.; Lecerf, J. M.; Luc, G.; Moulin, P.; Weissenbach, J.; Prat, A.; Krempf, M.; Junien, C.; Seidah, N. G.; Boileau, C., *Nature genetics*, 2003 34, 154.
- [4] Garcia, C. K.; Wilund, K.; Arca, M.; Zuliani, G.; Fellin, R.; Maioli, M.; Calandra, S.; Bertolini, S.; Cossu, F.; Grishin, N.; Barnes, R.; Cohen, J. C.; Hobbs, H. H., *Science (New York, N.Y.)*, 2001 292, 1394.
- [5] Pullinger, C. R.; Eng, C.; Salen, G.; Shefer, S.; Batta, A. K.; Erickson, S. K.; Verhagen, A.; Rivera, C. R.; Mulvihill, S. J.; Malloy, M. J.; Kane, J. P., *The Journal of clinical investigation*, 2002 110, 109.
- [6] Hubacek, J. A.; Berge, K. E.; Cohen, J. C.; Hobbs, H. H., *Human mutation*, 2001 18, 359.
- [7] Nakamura, H.; Arakawa, K.; Itakura, H.; Kitabatake, A.; Goto, Y.; Toyota, T.; Nakaya, N.; Nishimoto, S.; Muranaka, M.; Yamamoto, A.; Mizuno, K.; Ohashi, Y., *Lancet*, 2006 368, 1155.
- [8] Shepherd, J.; Cobbe, S. M.; Ford, I.; Isles, C. G.; Lorimer, A. R.; MacFarlane, P. W.; McKillop, J. H.; Packard, C. J., *The New England journal of medicine*, 1995 333, 1301.
- [9] *Lancet*, 1994 344, 1383.
- [10] *The New England journal of medicine*, 1998 339, 1349.
- [11] Downs, J. R.; Clearfield, M.; Weis, S.; Whitney, E.; Shapiro, D. R.; Beere, P. A.; Langendorfer, A.; Stein, E. A.; Kruyer, W.; Gotto, A. M., Jr., *Jama*, 1998 279, 1615.
- [12] Sever, P. S.; Dahlof, B.; Poulter, N. R.; Wedel, H.; Beevers, G.; Caulfield, M.; Collins, R.; Kjeldsen, S. E.; Kristinsson, A.; McInnes, G. T.; Mehlsen, J.; Nieminen, M.; O'Brien, E.; Ostergren, J., *Lancet*, 2003 361, 1149.
- [13] Colhoun, H. M.; Betteridge, D. J.; Durrington, P. N.; Hitman, G. A.; Neil, H. A.; Livingstone, S. J.; Thomason, M. J.; Mackness, M. I.; Charlton-Menys, V.; Fuller, J. H., *Lancet*, 2004 364, 685.
- [14] Sacks, F. M.; Pfeffer, M. A.; Moye, L. A.; Rouleau, J. L.; Rutherford, J. D.; Cole, T. G.; Brown, L.; Warnica, J. W.; Arnold, J. M.; Wun, C. C.; Davis, B. R.; Braunwald, E., *The New England journal of medicine*, 1996 335, 1001.
- [15] Sakamoto, T.; Kojima, S.; Ogawa, H.; Shimomura, H.; Kimura, K.; Ogata, Y.; Sakaino, N.; Kitagawa, A., *The American journal of cardiology*, 2006 97, 1165.
- [16] Serruys, P. W.; de Feyter, P.; Macaya, C.; Kokott, N.; Puel, J.; Vrolix, M.; Branzi, A.; Bertolami, M. C.; Jackson, G.; Strauss, B.; Meier, B., *Jama*, 2002 287, 3215.

- [17] 日本動脈硬化学会,
- [18] *Jama*, **2001** *285*, 1434.
- [19] *European heart journal*, **1998** *19*, 1434.
- [20] *Heart (British Cardiac Society)*, **2005** *91 Suppl 5*, v1.
- [21] Civeira, F., *Atherosclerosis*, **2004** *173*, 55.
- [22] Hopkins, P. N., *International journal of cardiology*, **2003** *89*, 13.
- [23] Sullivan, D., *Heart, lung & circulation*, **2007** *16*, 25.
- [24] Goldstein, J. L.; Brown, M. S., *Annual review of genetics*, **1979** *13*, 259.
- [25] Bilheimer, D. W.; Stone, N. J.; Grundy, S. M., *The Journal of clinical investigation*, **1979** *64*, 524.
- [26] Kwiterovich, P. O., Jr.; Levy, R. I.; Fredrickson, D. S., *Lancet*, **1973** *1*, 118.
- [27] Kwiterovich, P. O., Jr.; Fredrickson, D. S.; Levy, R. I., *The Journal of clinical investigation*, **1974** *53*, 1237.
- [28] Schrott, H. G.; Goldstein, J. L.; Hazzard, W. R.; McGoodwin, M. M.; Motulsky, A. G., *Annals of internal medicine*, **1972** *76*, 711.
- [29] Mabuchi, H.; Koizumi, J.; Shimizu, M.; Takeda, R., *Circulation*, **1989** *79*, 225.
- [30] Yamamoto, A.; Kamiya, T.; Yamamura, T.; Yokoyama, S.; Horiguchi, Y.; Funahashi, T.; Kawaguchi, A.; Miyake, Y.; Beppu, S.; Ishikawa, K.; et al., *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)*, **1989** *9*, I66.
- [31] 斯波真理子, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 原発性高脂血症に関する調査研究 平成 18 年度報告書, **2006** 年 3 月,
- [32] Khachadurian, A. K.; Uthman, S. M., *Nutrition and metabolism*, **1973** *15*, 132.
- [33] Khachadurian, A. K., *The American journal of medicine*, **1964** *37*, 402.
- [34] Beppu, S.; Minura, Y.; Sakakibara, H.; Nagata, S.; Park, Y. D.; Nambu, S.; Yamamoto, A., *Circulation*, **1983** *67*, 878.
- [35] Haitas, B.; Baker, S. G.; Meyer, T. E.; Joffe, B. I.; Seftel, H. C., *The Quarterly journal of medicine*, **1990** *76*, 731.
- [36] Makino, H.; Harada-Shiba, M., *Ther Apher Dial*, **2003** *7*, 397.
- [37] Bujo, H.; Takahashi, K.; Saito, Y.; Maruyama, T.; Yamashita, S.; Matsuzawa, Y.; Ishibashi, S.; Shionoiri, F.; Yamada, N.; Kita, T., *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, **2004** *11*, 146.
- [38] Fredrickson DS, L. R., *Familial hyperlipoproteinemia*, Stanbury JB, W. J., Fredrickson DS Ed. McGraw-Hill: New York, (1972); 545.
- [39] Streja, D.; Steiner, G.; Kwiterovich, P. O., Jr., *Annals of internal medicine*, **1978** *89*, 871.
- [40] Heiberg, A., *Acta medica Scandinavica*, **1975** *198*, 183.
- [41] Gofman, J. W.; Rubin, L.; Mc, G. J.; Jones, H. B., *The American journal of medicine*, **1954** *17*, 514.
- [42] Sprecher, D. L.; Schaefer, E. J.; Kent, K. M.; Gregg, R. E.; Zech, L. A.; Hoeg, J. M.; McManus, B.; Roberts, W. C.; Brewer, H. B., Jr., *The American journal of cardiology*, **1984** *54*, 20.
- [43] Postiglione, A.; Nappi, A.; Brunetti, A.; Soricelli, A.; Rubba, P.; Gnasso, A.; Cammisa, M.; Frusciante, V.; Cortese, C.; Salvatore, M.; et al., *Atherosclerosis*, **1991** *90*, 23.
- [44] Jensen, J.; Blankenhorn, D. H.; Kornerup, V., *Circulation*, **1967** *36*, 77.
- [45] Slack, J., *Lancet*, **1969** *2*, 1380.
- [46] Heiberg, A., *Acta medica Scandinavica*, **1975** *198*, 249.
- [47] Beaumont, V.; Jacotot, B.; Beaumont, J. L., *Atherosclerosis*, **1976** *24*, 441.

- [48] Stone, N. J.; Levy, R. I.; Fredrickson, D. S.; Verter, J., *Circulation*, **1974** *49*, 476.
- [49] Hill, J. S.; Hayden, M. R.; Frohlich, J.; Pritchard, P. H., *Arterioscler Thromb*, **1991** *11*, 290.
- [50] Ferrieres, J.; Lambert, J.; Lussier-Cacan, S.; Davignon, J., *Circulation*, **1995** *92*, 290.
- [51] Hirobe, K.; Matsuzawa, Y.; Ishikawa, K.; Tarui, S.; Yamamoto, A.; Nambu, S.; Fujimoto, K., *Atherosclerosis*, **1982** *44*, 201.
- [52] Seed, M.; Hoppichler, F.; Reaveley, D.; McCarthy, S.; Thompson, G. R.; Boerwinkle, E.; Utermann, G., *The New England journal of medicine*, **1990** *322*, 1494.
- [53] Wiklund, O.; Angelin, B.; Olofsson, S. O.; Eriksson, M.; Fager, G.; Berglund, L.; Bondjers, G., *Lancet*, **1990** *335*, 1360.
- [54] Alonso, R.; Castillo, S.; Civeira, F.; Puzo, J.; de la Cruz, J. J.; Pocovi, M.; Mata, P., *Medicina clinica*, **2002** *118*, 487.
- [55] Kita, Y.; Shimizu, M.; Sugihara, N.; Shimizu, K.; Miura, M.; Koizumi, J.; Mabuchi, H.; Takeda, R., *Angiology*, **1993** *44*, 491.
- [56] Takahashi, T.; Nakano, S.; Shimazaki, Y.; Kaneko, M.; Hirata, N.; Nakamura, T.; Matsuzawa, Y.; Kitamura, S.; Matsuda, H., *The Annals of thoracic surgery*, **1993** *56*, 499.
- [57] Mabuchi, H.; Miyamoto, S.; Ueda, K.; Oota, M.; Takegoshi, T.; Wakasugi, T.; Takeda, R., *Atherosclerosis*, **1986** *61*, 1.
- [58] Huxley, R. R.; Hawkins, M. H.; Humphries, S. E.; Karpe, F.; Neil, H. A., *Stroke: a journal of cerebral circulation*, **2003** *34*, 22.
- [59] Kaste, M.; Koivisto, P., *Stroke: a journal of cerebral circulation*, **1988** *19*, 1097.
- [60] Hutter, C. M.; Austin, M. A.; Humphries, S. E., *American journal of epidemiology*, **2004** *160*, 430.
- [61] Wittekoek, M. E.; de Groot, E.; Prins, M. H.; Trip, M. D.; Buller, H. R.; Kastelein, J. J., *Atherosclerosis*, **1999** *146*, 271.
- [62] Wendelhag, I.; Wiklund, O.; Wikstrand, J., *Arterioscler Thromb*, **1992** *12*, 70.
- [63] Wendelhag, I.; Wiklund, O.; Wikstrand, J., *Arterioscler Thromb*, **1993** *13*, 1404.
- [64] Francis, G. A.; Johnson, R. L.; Findlay, J. M.; Wang, J.; Hegele, R. A., *Cmaj*, **2005** *172*, 495.
- [65] Bilheimer, D. W.; Ho, Y. K.; Brown, M. S.; Anderson, R. G.; Goldstein, J. L., *The Journal of clinical investigation*, **1978** *61*, 678.
- [66] Morganroth, J.; Levy, R. I.; McMahan, A. E.; Gotto, A. M., Jr., *The Journal of pediatrics*, **1974** *85*, 639.
- [67] Low, L. C.; Lin, H. J.; Lau, K. S.; Kung, A. W.; Yeung, C. Y., *The Journal of pediatrics*, **1991** *118*, 746.
- [68] Fujita, M.; Okamoto, S.; Shirai, K.; Saito, Y.; Yoshida, S., *Dermatologica*, **1991** *182*, 94.
- [69] Harada-Shiba, M.; Takagi, A.; Miyamoto, Y.; Tsushima, M.; Ikeda, Y.; Yokoyama, S.; Yamamoto, A., *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **2003** *88*, 2541.
- [70] Harada-Shiba, M.; Tajima, S.; Yokoyama, S.; Miyake, Y.; Kojima, S.; Tsushima, M.; Kawakami, M.; Yamamoto, A., *Arterioscler Thromb*, **1992** *12*, 1071.
- [71] Harada-Shiba, M.; Takagi, A.; Marutsuka, K.; Moriguchi, S.; Yagyu, H.; Ishibashi, S.; Asada, Y.; Yokoyama, S., *Circulation research*, **2004** *95*, 945.
- [72] Mabuchi, H.; Higashikata, T.; Nohara, A.; Lu, H.; Yu, W. X.; Nozue, T.; Noji, Y.; Katsuda, S.; Kawashiri, M. A.; Inazu, A.; Kobayashi, J.; Koizumi, J., *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, **2005** *12*, 35.

- [73] *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 1996 2, 122.
- [74] Okada, T.; Murata, M.; Yamauchi, K.; Harada, K., *Pediatr Int*, 2002 44, 596.
- [75] Harttori H, N. M., Kawamura K, Ishii J, Tsuji M, Iwata F, Yamamura T, Miyake Y, Egashira T, Okada T, Cooper JA, Miller NE, Emi M, Yamamoto A, *A flow cytometric procedure to measure functional LDL receptors for diagnosis of familial hypercholesterolemia*, MEDIMOND Inc: Salzburg, (2002); 357.
- [76] Brunzell, J. D.; Albers, J. J.; Chait, A.; Grundy, S. M.; Groszek, E.; McDonald, G. B., *Journal of lipid research*, 1983 24, 147.
- [77] Austin, M. A.; Horowitz, H.; Wijsman, E.; Krauss, R. M.; Brunzell, J., *Atherosclerosis*, 1992 92, 67.
- [78] Innerarity, T. L.; Weisgraber, K. H.; Arnold, K. S.; Mahley, R. W.; Krauss, R. M.; Vega, G. L.; Grundy, S. M., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1987 84, 6919.
- [79] Yu, W.; Nohara, A.; Higashikata, T.; Lu, H.; Inazu, A.; Mabuchi, H., *Atherosclerosis*, 2002 165, 335.
- [80] *Atherosclerosis*, 1999 142, 105.
- [81] *BMJ (Clinical research ed)*, 1991 303, 893.
- [82] Kotze, M. J.; De Villiers, W. J.; Steyn, K.; Kriek, J. A.; Marais, A. D.; Langenhoven, E.; Herbert, J. S.; Graadt Van Roggen, J. F.; Van der Westhuyzen, D. R.; Coetzee, G. A., *Arterioscler Thromb*, 1993 13, 1460.
- [83] Hopkins, P. N.; Stephenson, S.; Wu, L. L.; Riley, W. A.; Xin, Y.; Hunt, S. C., *The American journal of cardiology*, 2001 87, 547.
- [84] Tonstad, S.; Joakimsen, O.; Stensland-Bugge, E.; Leren, T. P.; Ose, L.; Russell, D.; Bonna, K. H., *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1996 16, 984.
- [85] Bertolini, S.; Cantafora, A.; Averna, M.; Cortese, C.; Motti, C.; Martini, S.; Pes, G.; Postiglione, A.; Stefanutti, C.; Blotta, I.; Pisciotta, L.; Roller, M.; Langheim, S.; Ghisellini, M.; Rabbone, I.; Calandra, S., *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2000 20, E41.
- [86] Smilde, T. J.; van Wissen, S.; Wollersheim, H.; Kastelein, J. J.; Stalenhoef, A. F., *The Netherlands journal of medicine*, 2001 59, 184.
- [87] Taira, K.; Bujo, H.; Kobayashi, J.; Takahashi, K.; Miyazaki, A.; Saito, Y., *Atherosclerosis*, 2002 160, 391.
- [88] Real, J. T.; Chaves, F. J.; Martinez-Uso, I.; Garcia-Garcia, A. B.; Ascaso, J. F.; Carmena, R., *European heart journal*, 2001 22, 465.
- [89] Lindgren, V.; Luskey, K. L.; Russell, D. W.; Francke, U., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1985 82, 8567.
- [90] Yamamoto, T.; Davis, C. G.; Brown, M. S.; Schneider, W. J.; Casey, M. L.; Goldstein, J. L.; Russell, D. W., *Cell*, 1984 39, 27.
- [91] Davis, C. G.; Goldstein, J. L.; Sudhof, T. C.; Anderson, R. G.; Russell, D. W.; Brown, M. S., *Nature*, 1987 326, 760.
- [92] Davis, C. G.; Lehrman, M. A.; Russell, D. W.; Anderson, R. G.; Brown, M. S.; Goldstein, J. L., *Cell*, 1986 45, 15.
- [93] Yokode, M.; Pathak, R. K.; Hammer, R. E.; Brown, M. S.; Goldstein, J. L.; Anderson, R. G., *The Journal of cell biology*, 1992 117, 39.
- [94] Cooper DN, B. E., Steson PD, Philips AD, Howells K, Mort ME, The human gene mutation

database at the institute of medical genetics in Cardiff, In *Biological databases*: (2007).

- [95] Hobbs, H. H.; Leitersdorf, E.; Goldstein, J. L.; Brown, M. S.; Russell, D. W., *The Journal of clinical investigation*, **1988** *81*, 909.
- [96] Pathak, R. K.; Merkle, R. K.; Cummings, R. D.; Goldstein, J. L.; Brown, M. S.; Anderson, R. G., *The Journal of cell biology*, **1988** *106*, 1831.
- [97] Funahashi, T.; Yamashita, S.; Maruyama, T.; Ueyama, Y.; Menju, M.; Nagai, Y.; Takemura, K.; Miyake, Y.; Tajima, S.; Matsuzawa, Y., *Journal of internal medicine*, **1996** *239*, 187.
- [98] Soutar, A. K.; Knight, B. L.; Patel, D. D., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1989** *86*, 4166.
- [99] Maruyama, T.; Miyake, Y.; Tajima, S.; Harada-Shiba, M.; Yamamura, T.; Tsushima, M.; Kishino, B.; Horiguchi, Y.; Funahashi, T.; Matsuzawa, Y.; et al., *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, **1995** *15*, 1713.
- [100] Maruyama, T.; Yamashita, S.; Matsuzawa, Y.; Bujo, H.; Takahashi, K.; Saito, Y.; Ishibashi, S.; Ohashi, K.; Shionoiri, F.; Gotoda, T.; Yamada, N.; Kita, T., *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, **2004** *11*, 131.
- [101] Mabuchi, H.; Haba, T.; Tatami, R.; Miyamoto, S.; Sakai, Y.; Wakasugi, T.; Watanabe, A.; Koizumi, J.; Takeda, R., *The New England journal of medicine*, **1981** *305*, 478.
- [102] Mabuchi, H.; Kamon, N.; Fujita, H.; Michishita, I.; Takeda, M.; Kajinami, K.; Itoh, H.; Wakasugi, T.; Takeda, R., *Metabolism: clinical and experimental*, **1987** *36*, 475.
- [103] Mol, M. J.; Erkelens, D. W.; Leuven, J. A.; Schouten, J. A.; Stalenhoef, A. F., *Lancet*, **1986** *2*, 936.
- [104] Leclercq, V.; Harvengt, C., *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, **1989** *27*, 76.
- [105] Stalenhoef, A. F.; Mol, M. J.; Stuyt, P. M., *The American journal of medicine*, **1989** *87*, 39S.
- [106] Leitersdorf, E.; Eisenberg, S.; Eliav, O.; Berkman, N.; Dann, E. J.; Landsberger, D.; Sehayek, E.; Meiner, V.; Peters, T. K.; Muratti, E. N.; et al., *European journal of clinical pharmacology*, **1993** *45*, 513.
- [107] Koizumi, J.; Haraki, T.; Yagi, K.; Inazu, A.; Kajinami, K.; Miyamoto, S.; Ueda, K.; Ohta, M.; Takegoshi, T.; Takeda, M.; et al., *The American journal of cardiology*, **1995** *76*, 47A.
- [108] Wierzbicki, A. S.; Lumb, P. J.; Semra, Y. K.; Crook, M. A., *Qjm*, **1998** *91*, 291.
- [109] Hoogerbrugge, N., *Journal of internal medicine*, **1998** *244*, 143.
- [110] Kajinami, K.; Koizumi, J.; Ueda, K.; Miyamoto, S.; Takegoshi, T.; Mabuchi, H., *The American journal of cardiology*, **2000** *85*, 178.
- [111] Noji, Y.; Higashikata, T.; Inazu, A.; Nohara, A.; Ueda, K.; Miyamoto, S.; Kajinami, K.; Takegoshi, T.; Koizumi, J.; Mabuchi, H., *Atherosclerosis*, **2002** *163*, 157.
- [112] Ballantyne, C. M., *International journal of clinical practice*, **2002**, 22.
- [113] Mabuchi, H.; Nohara, A.; Higashikata, T.; Ueda, K.; Bujo, H.; Matsushima, T.; Ikeda, Y.; Nii, M., *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, **2004** *11*, 152.
- [114] 寺本民生, *薬理と治療*, **2006** *34*, 931.
- [115] Levy, R. I.; Fredrickson, D. S.; Stone, N. J.; Bilheimer, D. W.; Brown, W. V.; Glueck, C. J.; Gotto, A. M.; Herbert, P. N.; Kwiterovich, P. O.; Langer, T.; LaRosa, J.; Lux, S. E.; Rider, A. K.; Shulman, R. S.; Sloan, H. R., *Annals of internal medicine*, **1973** *79*, 51.
- [116] Mabuchi, H.; Sakai, T.; Sakai, Y.; Yoshimura, A.; Watanabe, A.; Wakasugi, T.; Koizumi, J.;

- Takeda, R., *The New England journal of medicine*, 1983 308, 609.
- [117] Yamamoto, A.; Yamamura, T.; Yokoyama, S.; Sudo, H.; Matsuzawa, Y., *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 1984 22, 493.
- [118] Stein, E.; Stender, S.; Mata, P.; Sager, P.; Ponsonnet, D.; Melani, L.; Lipka, L.; Suresh, R.; Maccubbin, D.; Veltri, E., *American heart journal*, 2004 148, 447.
- [119] Kosasayama, A.; Yoshida, M.; Okada, S., *Artery*, 1992 19, 147.
- [120] Anderson, J. L.; Schroeder, J. S., *Journal of cardiovascular pharmacology*, 1979 1, 353.
- [121] Edison, R. J.; Muenke, M., *The New England journal of medicine*, 2004 350, 1579.
- [122] Naito, C.; Yamamoto, A.; Saito, Y.; Muto, E.; Nishide, T.; Shinomiya, M.; Mukai, M.; Tomono, S.; Sato, T.; Yasuda, K.; et al., *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol*, 1991 19, 19.
- [123] Koga, N.; Iwata, Y.; Yamamoto, A., *Artificial organs*, 1992 16, 171.
- [124] Tatami, R.; Inoue, N.; Itoh, H.; Kishino, B.; Koga, N.; Nakashima, Y.; Nishide, T.; Okamura, K.; Saito, Y.; Teramoto, T.; et al., *Atherosclerosis*, 1992 95, 1.
- [125] Yamamoto, A.; Harada-Shiba, M.; Kawaguchi, A.; Tsushima, M., *Ther Apher*, 2001 5, 221.
- [126] Tasaki, H.; Yamashita, K.; Saito, Y.; Bujo, H.; Daida, H.; Mabuchi, H.; Tominaga, Y.; Matsuzaki, M.; Fukunari, K.; Nakazawa, R.; Tsuji, M.; Kawade, Y.; Yamamoto, S.; Ueda, Y.; Takayama, K., *Ther Apher Dial*, 2006 10, 32.
- [127] Mabuchi, H.; Koizumi, J.; Shimizu, M.; Kajinami, K.; Miyamoto, S.; Ueda, K.; Takegoshi, T., *The American journal of cardiology*, 1998 82, 1489.
- [128] Nishimura, S.; Sekiguchi, M.; Kano, T.; Ishiwata, S.; Nagasaki, F.; Nishide, T.; Okimoto, T.; Kutsumi, Y.; Kuwabara, Y.; Takatsu, F.; Nishikawa, H.; Daida, H.; Yamaguchi, H., *Atherosclerosis*, 1999 144, 409.
- [129] Matsuzaki, M.; Hiramori, K.; Imaizumi, T.; Kitabatake, A.; Hishida, H.; Nomura, M.; Fujii, T.; Sakuma, I.; Fukami, K.; Honda, T.; Ogawa, H.; Yamagishi, M., *Journal of the American College of Cardiology*, 2002 40, 220.
- [130] Kroon, A. A.; Aengevaeren, W. R.; van der Werf, T.; Uijen, G. J.; Reiber, J. H.; Brusckhe, A. V.; Stalenhoef, A. F., *Circulation*, 1996 93, 1826.
- [131] Stein, E. A.; Illingworth, D. R.; Kwiterovich, P. O., Jr.; Liacouras, C. A.; Siimes, M. A.; Jacobson, M. S.; Brewster, T. G.; Hopkins, P.; Davidson, M.; Graham, K.; Arensman, F.; Knopp, R. H.; DuJovne, C.; Williams, C. L.; Isaacsohn, J. L.; Jacobsen, C. A.; Laskarzewski, P. M.; Ames, S.; Gormley, G. J., *Jama*, 1999 281, 137.
- [132] de Jongh, S.; Ose, L.; Szamosi, T.; Gagne, C.; Lambert, M.; Scott, R.; Perron, P.; Dobbelaere, D.; Saborio, M.; Tuohy, M. B.; Stepanavage, M.; Sapre, A.; Gumbiner, B.; Mercuri, M.; van Trotsenburg, A. S.; Bakker, H. D.; Kastelein, J. J., *Circulation*, 2002 106, 2231.
- [133] Rodenburg, J.; Vissers, M. N.; Wiegman, A.; van Trotsenburg, A. S.; van der Graaf, A.; de Groot, E.; Wijburg, F. A.; Kastelein, J. J.; Hutten, B. A., *Circulation*, 2007 116, 664.
- [134] Uauy, R.; Vega, G. L.; Grundy, S. M.; Bilheimer, D. M., *The Journal of pediatrics*, 1988 113, 387.
- [135] Malloy, M. J.; Kane, J. P.; Kunitake, S. T.; Tun, P., *Annals of internal medicine*, 1987 107, 616.
- [136] Yamamoto, A.; Harada-Shiba, M.; Kawaguchi, A.; Oi, K.; Kubo, H.; Sakai, S.; Mikami, Y.; Imai, T.; Ito, T.; Kato, H.; Endo, M.; Sato, I.; Suzuki, Y.; Hori, H., *Atherosclerosis*, 2000 153, 89.
- [137] Yamamoto, A.; Matsuzawa, Y.; Kishino, B.; Hayashi, R.; Hirobe, K.; Kikkawa, T., *Atherosclerosis*, 1983 48, 157.
- [138] Baker, S. G.; Joffe, B. I.; Mendelsohn, D.; Seftel, H. C., *South African medical journal* =



*Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 1982 62, 7.

- [139] Jones, D. B.; Simpson, H. C.; Slaughter, P.; Lousley, S.; Carter, R. D.; Cobbe, S. M.; Mann, J. I., *Atherosclerosis*, 1984 53, 1.
- [140] Buckley, M. M.; Goa, K. L.; Price, A. H.; Brogden, R. N., *Drugs*, 1989 37, 761.
- [141] Yamamoto, A.; Harada-Shiba, M.; Endo, M.; Kusakabe, N.; Tanioka, T.; Kato, H.; Shoji, T., *Atherosclerosis*, 2006 186, 126.
- [142] Stefanutti, C.; Di Giacomo, S.; Vivencio, A.; Colloridi, V.; Bosco, G.; Berni, A.; Rabbone, I.; Cerutti, F.; Bertolini, S., *Acta Paediatr*, 2001 90, 694.
- [143] de Gennes, J. L.; Touraine, R.; Maunand, B.; Truffert, J.; Laudat, P., *Bulletins et memoires de la Societe medicale des hopitaux de Paris*, 1967 118, 1377.
- [144] Thompson, G. R.; Lowenthal, R.; Myant, N. B., *Lancet*, 1975 1, 1208.
- [145] Thompson, G. R.; Myant, N. B.; Kilpatrick, D.; Oakley, C. M.; Raphael, M. J.; Steiner, R. E., *British heart journal*, 1980 43, 680.
- [146] Stein, E. A.; Adolph, R.; Rice, V.; Glueck, C. J.; Spitz, H. B., *Clinical cardiology*, 1986 9, 115.
- [147] Berger, G. M.; Miller, J. L.; Bonnici, F.; Joffe, H. S.; Dubovsky, D. W., *The American journal of medicine*, 1978 65, 243.
- [148] Graisely, B.; Cloarec, M.; Salmon, S.; Polonovski, J.; Polonovski, C.; Delacotte, J. M.; Cavalier, J.; Vergoz, D.; Salmon, C., *Lancet*, 1980 2, 1147.
- [149] King, M. E.; Breslow, J. L.; Lees, R. S., *The New England journal of medicine*, 1980 302, 1457.
- [150] Mimori, A.; Takahashi, K.; Mitamura, T.; Kato, H.; Teramoto, T.; Komuro, I.; Honda, Z.; Toma, S.; Miyamoto, T., *Journal of clinical apheresis*, 1987 3, 209.
- [151] Yamamoto, A.; Yokoyama, S.; Satani, M.; Kikkawa, T.; Kishino, B., *Progress in clinical and biological research*, 1988 255, 357.
- [152] Suzuki, M.; Yamane, S.; Matsugane, T.; Nobuto, T.; Azuma, N.; Nishide, T.; Shinomiya, M.; Saito, K.; Sasaki, N.; Nose, Y., *Artificial organs*, 1996 20, 296.
- [153] Mabuchi, H.; Michishita, I.; Sakai, T.; Sakai, Y.; Watanabe, A.; Wakasugi, T.; Takeda, R., *Atherosclerosis*, 1986 61, 135.
- [154] Leitman, S. F.; Smith, J. W.; Gregg, R. E., *Transfusion*, 1989 29, 341.
- [155] Thompson, G. R., *Lancet*, 1981 1, 1246.
- [156] Yokoyama, S.; Hayashi, R.; Kikkawa, T.; Tani, N.; Takada, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, A., *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)*, 1984 4, 276.
- [157] Yokoyama, S.; Hayashi, R.; Satani, M.; Yamamoto, A., *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)*, 1985 5, 613.
- [158] Kojima, S.; Harada-Shiba, M.; Yamamoto, A., *Ther Apher*, 1997 1, 309.
- [159] Bambauer, R.; Olbricht, C. J.; Schoeppe, E., *Ther Apher*, 1997 1, 242.
- [160] Kojima, S.; Harada-Shiba, M.; Nomura, S.; Kimura, G.; Tsushima, M.; Kuramochi, M.; Yamamoto, A.; Omae, T., *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs*, 1991 37, 644.
- [161] Sampietro, T.; Tuoni, M.; Ferdeghini, M.; Ciardi, A.; Marraccini, P.; Prontera, C.; Sassi, G.; Taddei, M.; Bionda, A., *Circulation*, 1997 96, 1381.
- [162] Kojima, S.; Harada-Shiba, M.; Toyota, Y.; Kimura, G.; Tsushima, M.; Kuramochi, M.; Sakata, T.; Uchida, K.; Yamamoto, A.; Omae, T., *The International journal of artificial organs*, 1992 15, 185.
- [163] Lorenzini, J. L.; Dutrillaux, F.; Mousson, C.; Lassale, B.; Maynadie, M.; Rifle, G., *Journal of*

*clinical apheresis*, 1993 8, 141.

- [164] Fadul, J. E.; Sandhagen, B.; Linde, T.; Vessby, B.; Wikstrom, B.; Danielson, B. G., *Blood purification*, 1997 15, 182.
- [165] Lepage, S.; Nigon, F.; Bonnefont-Rousselot, D.; Assogba, U.; Goulinet, S.; Chancharme, L.; Delattre, J.; Bruckert, E.; Chapman, M. J., *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 2000 5, 87.
- [166] Inoue, I.; Takahashi, K.; Kikuchi, C.; Katayama, S., *Diabetes care*, 1996 19, 1103.
- [167] Napoli, C.; Ambrosio, G.; Scarpato, N.; Corso, G.; Palumbo, G.; D'Armiento, F. P.; Mancini, F. P.; Malorni, A.; Formisano, S.; Ruocco, A.; Cali, A.; Chiariello, M., *American heart journal*, 1997 133, 585.
- [168] Yokoyama, S., *Journal of clinical apheresis*, 1988 4, 66.
- [169] Tamai, O.; Matsuoka, H.; Itabe, H.; Wada, Y.; Kohno, K.; Imaizumi, T., *Circulation*, 1997 95, 76.
- [170] Mol, M. J.; Stalenhoef, A. F., *The Netherlands journal of medicine*, 1990 36, 279.
- [171] Starzl, T. E.; Chase, H. P.; Putnam, C. W.; Nora, J. J.; Fennell, R. H., Jr.; Porter, K. A., *Lancet*, 1974 2, 1263.
- [172] Starzl, T. E.; Chase, H. P.; Ahrens, E. H., Jr.; McNamara, D. J.; Bilheimer, D. W.; Schaefer, E. J.; Rey, J.; Porter, K. A.; Stein, E.; Francavilla, A.; Benson, L. N., *Annals of surgery*, 1983 198, 273.
- [173] Bilheimer, D. W.; Goldstein, J. L.; Grundy, S. M.; Brown, M. S., *The Journal of clinical investigation*, 1975 56, 1420.
- [174] Forman, M. B.; Baker, S. G.; Mieny, C. J.; Joffe, B. I.; Sandler, M. P.; Mendelsohn, D. U.; Seftel, H. C., *Atherosclerosis*, 1982 41, 349.
- [175] Sharma, S. K.; Kaushal, R.; Chattopadhyay, T. K., *British medical journal (Clinical research ed)*, 1985 291, 1644.
- [176] Mitchell, S. C., *Lancet*, 1983 1, 193.
- [177] Hoeg, J. M., *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1991 623, 275.
- [178] Starzl, T. E.; Bilheimer, D. W.; Bahnson, H. T.; Shaw, B. W., Jr.; Hardesty, R. L.; Griffith, B. P.; Iwatsuki, S.; Zitelli, B. J.; Gartner, J. C., Jr.; Malatack, J. J.; et al., *Lancet*, 1984 1, 1382.
- [179] Bilheimer, D. W.; Goldstein, J. L.; Grundy, S. M.; Starzl, T. E.; Brown, M. S., *The New England journal of medicine*, 1984 311, 1658.
- [180] East, C.; Grundy, S. M.; Bilheimer, D. W., *Jama*, 1986 256, 2843.
- [181] Grossman, M.; Raper, S. E.; Kozarsky, K.; Stein, E. A.; Engelhardt, J. F.; Muller, D.; Lupien, P. J.; Wilson, J. M., *Nature genetics*, 1994 6, 335.
- [182] Grossman, M.; Rader, D. J.; Muller, D. W.; Kolansky, D. M.; Kozarsky, K.; Clark, B. J., 3rd; Stein, E. A.; Lupien, P. J.; Brewer, H. B., Jr.; Raper, S. E.; et al., *Nature medicine*, 1995 1, 1148.
- [183] Brown, M. S.; Goldstein, J. L.; Havel, R. J.; Steinberg, D., *Nature genetics*, 1994 7, 349.

図 1

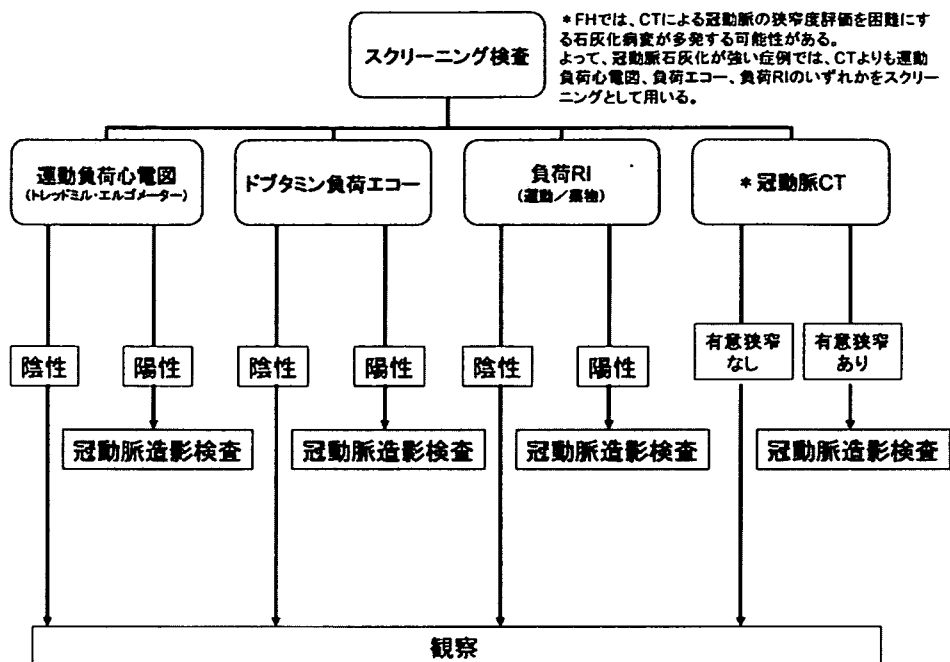


表 1

Table 1 FH および類縁疾患

疾患名	変異遺伝子	遺伝型式
FH		
Familial hypercholesterolemia (FH)	LDLR	Dominant
FH 類縁疾患		
Familial defective apo B-100 (FDB)	Apo B	Dominant
Autosomal dominant hypercholesterolemia (FH3)	PCSK9	Dominant
Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH)	ARH	Recessive
Cholesterol 7 alpha-hydroxylase deficiency	CYP7A1	Recessive
Familial sitosterolemia	ABCG 5 and ABCG 8	Recessive
Hypercholesterolemia associated with rare apo E	apo E	Dominant or Recessive

Table 2-1 FH ヘテロ接合体の臨床診断（成人用）

## 1. 未治療時の LDL コレステロール値

160-180 mg/dL, .....	1 点
180-200 mg/dL .....	2 点
>200 mg/dL.....	4 点

## 2. 家族歴（一親等）について

以下の項目に該当の場合..... 4 点

若年性冠動脈疾患（男性<55 歳、女性<65 歳）あるいは

LDL コレステロール値>180 mg/dL

ただし FH と確定診断されている場合..... 6 点

## 3. 黄色腫について以下の項目に該当の場合..... 6 点

- ・ 腱黄色腫または、皮膚結節性黄色腫の存在が確認できる
- ・ X線軟線撮影またはゼロラジオグラフィーによるアキレス腱肥厚の判定  
（側面で最大径 9 mm 以上）

4. 若年性角膜輪（<50 歳）あるいは若年性冠動脈疾患（男性<55 歳、女性<65 歳）を認める場合  
..... 4 点

## 5. LDL レセプター遺伝子変異が認められた場合..... 8 点

LDL レセプター活性低下（健常人の 80%未満）は、診断の参考になり得る。

各項目の合計点数が

6 点以上で FH 疑い

8 点以上で FH と確定診断とする。