

参考文献

- 1) Fredrickson DS, Lees RS.: *in* The Metabolic Basis of Inherited Disease 2nd ed. New York, MacGraw-Hill, 1966: p429.
- 2) Brunzell JD, Deeb SS.: *in* The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th ed. Vol.3., New York, MacGraw-Hill, 2000: p2789.
- 3) Brunzell JD, et al.: *J Lipid Res* 1983;24:12. .
- 4) Kihara S, et al.: *N Engl J Med* 1989;320:1255.
- 5) 村勢敏郎、大久保実: *Therapeutic Res* 2000;21:2347.
- 6) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486.
- 7) 垂井清一郎、他: 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 昭和 62 年度報告書、大阪、1988.
- 8) Burger M, Grutz O: *Arch Dermatol Syph* 1932;166:542.
- 9) Havel RJ, Gordon RS Jr: *J Clin Invest* 1960;39:1777.
- 10) Babirak SP, et al: *Arteriosclerosis* 1989;9:326.
- 11) Wion KL, et al.: *Science* 1987;235:1638.
- 12) Senda M, et al.: *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4369.
- 13) Deeb SS, Peng RL.: *Biochemistry* 1989;28:6786.
- 14) Wilson DE, et al.: *J Clin Invest* 1990 ;86 :735.
- 15) Benlian P, et al. : *N Engl J Med* 1996:335:848.
- 16) Ikeda Y, et al.: *J Lipid Res* 1990;31:1911.
- 17) Kawamura M, et al.: *J Lipid Res* 1994;35:1688.
- 18) Gilbert B, et al.: *Ann Genet* 2001;44:25.
- 19) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=lpl>
- 20) Maruyama T, et al.: *J Atheroscler Thromb* 2004;11:131.
- 21) Gotoda T, et al.: *J Clin Invest* 1991 ;88:1856.
- 22) Takagi A, et al.: *J Clin Invest* 1992 ;89 :581.
- 23) Kozaki K, et al. : *J Lipid Res* 1993;34:1765.
- 24) 池田康行、他: 第 35 回日本動脈硬化学会抄録集、2003:152.
- 25) Zsigmond E et al.: *Hum Gene Ther* 1997;8:1921.
- 26) Breckenridge WC, et al.: *N Engl J Med* 1978;298:1265.
- 27) Yamamura T, et al.: *Atherosclerosis* 1979;34:53.
- 28) Jackson CL, et al. : *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:2945.
- 29) Fojo SS, et al.: *FEBS Lett* 1987;213:221.
- 30) Levy RI, Fredrickson DS.: *in* The Metabolic Basis of Inherited Disease 3rd ed. New

York, MacGraw-Hill, 1972: p545.

31) Xiong WJ, et al.: *Am J Hum Genet* 1991;48:383.

32) Inadera H, et al.: *Biochem Biophys Res Commun* 1993;193:1174.

33) Okubo M et al. : *Atherosclerosis* 1997 ;130 :153.

34) 村勢敏郎: *in* 高脂血症診療ガイド 東京 文光堂 2005 :p100.

35) Marcais C, et al. : *J Clin Invest* 2005 ;115 :2862.

36) Zhang H, et al. : *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1995 ;15 :1695.

37) 山本章、他: *in* 最新内科学体系第9巻 東京 中山書店 1995: p33.

38) Yang WS, et al. : *J Lipid Res* 1996 ;37 :2627.

39) Zhang Q, et al.: *Clin Sci* 1997;93:335.

40) Arai T, et al. : *Atherosclerosis* 1999 ;147 :417.

表1 原発性高カイルミクロン血症の診断基準 (垂井班 1988)

原発性高カイルミクロン血症

12時間以上絶食後の血清中にカイルミクロンの存在を確認したもの(注)を高カイルミクロン血症と称し、以下の1~4に分類される。通常、血清トリグリセライド値が1,000mg/dlを超える場合はこの可能性が高い。

注:カイルミクロンの確認は48時間以上血清を静置すれば、上層にクリーム層の存在を認め、超速心法、電気泳動法(アガロースゲル)やポリアクリルアミドゲル)などでカイルミクロンを検出する。

1. 家族性リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症

- ① ヘパリン静注後血漿、脂肪組織、マクロファージのいずれかで、LPL活性の欠損を確認する。
- ② アポ蛋白C-IIが存在する。
- ③ 高脂肪負荷で血清トリグリセライドが著しく上昇し、高炭水化物食負荷では著しい上昇をみない。

①があれば確診、②かつ③のみを満たす場合は疑診

2. アポ蛋白C-II欠損症

- ① 血漿(血清)アポ蛋白C-IIの欠損を証明する。
- ② 高脂肪負荷により血清トリグリセライドが著しく上昇し、高炭水化物食負荷では著しい上昇をみない。
- ③ 正常人血漿、またはアポ蛋白C-IIの添加で活性が出現する。

①があれば確診、②かつ③を満たす場合は疑診

3. 原発性V型高脂血症

- ① 高カイルミクロン血症に加えてVLDLの増加を証明する。
- ② 高脂肪負荷および高炭水化物食負荷のいずれによっても血清トリグリセライドが上昇する。
- ③ LPL欠損、アポ蛋白C-II欠損、アポ蛋白E異常を認めない。

①、②、③で確診

4. 特発性高カイルミクロン血症

高カイルミクロン血症で上記1、2、3に該当しない場合。たとえLPLのインヒビターの存在などを示唆する例も報告されている。

表2 高カイロミクロン血症の成因による分類

A LPL-アポCII加水分解酵素系の異常に起因する高カイロミクロン血症		
	症例数	(男/女)
1 一次性(primary)高カイロミクロン血症	11	(4/7)
家族性LPL欠損症		
家族性アポCII欠損症	3	(3/0)
2 二次性(secondary)高カイロミクロン血症	6	(4/2)
糖尿病性脂血症		
先端巨大症による高脂血症	2	(0/2)
B 原因不明のV型高脂血症		
	症例数	(男/女)
1 原因不明(原発性)	33	(29/4)
2 何らかの基礎疾患をもつ例	18	(15/3)
糖尿病合併例(飲酒 なし~少量)		
アルコール多飲 非糖尿病	29	(29/7)
糖尿病	11	(11/0)
その他*	7	

* von Gierke病2例, Nelson症候群1例, Weber-Christian 1例, L-asparaginaseによる糖尿病1例, LPL阻害物質(?)2例
 注)アルコール多飲: 1日60g以上の習慣的飲酒者

(血清中性脂肪TG値 \geq 1,000mg/dLの120例についての集計)

図1 原発性V型高脂血症の発症機序

先天的(遺伝的)要因

1. 家族性複合型高脂血症(familial combined hyperlipidemia; FCHL)
頻度2~3%(日本人では1%くらい?)
2. 単一遺伝子性家族性高トリグリセリド血症(monogenic familial hypertriglyceridemia)
頻度1~2%
3. 家族性リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症(familial LPL deficiency)へテロ接合体*
頻度500人に1人(0.2%)
4. その他の遺伝子異常(アポ蛋白A-IV、A-V、Eの異常)

十

後天的(環境的)要因

1. 糖尿病(とくに2型)
2. 飲酒
3. ホルモン治療(エストロゲン、ステロイド)、妊娠
4. 薬剤(利尿剤、βブロッカー、Zolof(SSRI型抗うつ剤)、isotretinoin(ニキビ治療薬)、HIV protease阻害薬など)
5. 基礎疾患(糖尿病、異常蛋白血症)、多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、Nelson症候群、Weber-Christianなど

* 欧米では10%に認めるとの報告があるが、新井らによるTG400~1000mg/dlの日本人100人における検討では変異症例なし

表3 原発性高カイトミクロン血症の診断基準 (案)

原発性高カイトミクロン血症

12時間以上絶食後の血清中にカイトミクロンの存在を確認したもの(注)を高カイトミクロン血症と称し、以下の1~4に分類される。
 通常、血清トリグリセライド値が1,000mg/dlを超える場合にはこの可能性が高い。

注:カイトミクロンの増加は血清を4°Cで24時間以上静置し、上層に浮かぶクリーム層として確認できる。また、超遠心法や電気泳動法(アガロースゲルやポリアクリルアミドゲル)でのカイトミクロンの検出も診断の一助となる。

1. 家族性リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症

- ① ヘパリン静注後血漿、脂肪組織、マクロファージのいずれかで、LPL活性の欠損を確認する。
- ② 病因となるLPL遺伝子変異を有するホモ接合体である。
- ③ アポ蛋白C-IIが存在する。
- ④ 高カイトミクロン血症による臨床症状(急性膵炎、発疹性黄色腫、網膜脂血症、肝脾腫)を認める。
- ⑤ 家族歴に近親結婚歴を認める。
- ⑥ LPL酵素蛋白定量法により、LPL蛋白の著しい減少を認める。

①あるいは②があれば確診、③かつ④~⑥のいずれかを満たす場合は疑診

2. アポ蛋白C-II欠損症

- ① 血漿(血清)アポ蛋白C-IIの欠損を証明する。
- ② 病因となるアポ蛋白C-II遺伝子変異を有するホモ接合体である。
- ③ 正常人血漿、またはアポ蛋白C-IIの添加で活性が出現する。
- ④ 高カイトミクロン血症による臨床症状(急性膵炎、発疹性黄色腫、網膜脂血症、肝脾腫)を認める。
- ⑤ 家族歴に近親結婚歴を認める。

①あるいは②があれば確診、③かつ④、⑤のいずれかを満たす場合は疑診

3. 原発性V型高脂血症

- ① 高カイトミクロン血症に加えてVLDLの増加を証明する。
- ② LPL欠損、アポ蛋白C-II欠損、アポ蛋白E異常を認めない。

①、②で確診

4. 特発性高カイトミクロン血症

高カイトミクロン血症で上記1、2、3に該当しない場合。

たとえばLPLのインヒビターや自己抗体の存在などを示唆する例も報告されている。

IIb 型高脂血症ガイドライン

京都大学大学院医学研究科加齢医学 荒井秀典

1. 概念および疫学

WHO 分類における IIb 型高脂血症(脂質異常症)は LDL と VLDL の増加するタイプの高脂血症であり、臨床的には LDL コレステロール 140mg/dl 以上、トリグリセリド 150mg/dl 以上の両者を満たす高脂血症と定義される。一般的に IIb 型高脂血症は 2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病(CKD)に合併しやすい高脂血症であり、また原発性高脂血症の中では家族性複合型高脂血症(Familial Combined Hyperlipidemia, FCHL)が IIb 型の表現型を呈することが多い。IIb 型高脂血症では LDL コレステロールとトリグリセリドの上昇とともに HDL コレステロールの低下や small dense LDL の増加を伴い、これらの状態はいわゆる atherogenic triad と称され、動脈硬化性疾患を発症しやすい高脂血症と考えられる。

平成 19 年度原発性高脂血症研究班において班員のコホートにおいて調査したところ、IIb 型の頻度は男性では 6.6 から 24.2%、女性では 4.8 から 14.8%であり、男性のほうが女性より多い傾向を示した。IIb 型を示す人の平均年齢はいずれのコホートにおける調査でも女性が高い傾向を示した。また、糖尿病の合併率は男性で 3.6 から 34.9%、女性で 9.0 から 25.0%であり、男女差は少なかったが、メタボリックシンドロームの合併率は男性で 32.7 から 51.7%、女性で 14.9 から 42.4%であり、いずれのコホートでも男性で高い傾向があった。脂質プロファイルを比較すると総コレステロール、LDL コレステロールにおいて男女差はほとんど認められないが、男性においてトリグリセリドが高く、HDL コレステロールが低い傾向があった。また、IIb 型高脂血症は、集団(コホート、外来患者)、世代(小児、成人、高齢)、男女を問わず、総じてその他の動脈硬化症リスク重積の傾向が強かった。さらにメタボリックシンドロームあるいは肥満やインスリン抵抗性の頻度が高い傾向があり、その素因が IIb 型高脂血症の素因としても多くを占めていることが特に男性において推測された。メタボリックシンドロームあるいは肥満やインスリン抵抗性の頻度が高い傾向があり、その素因が IIb 型高脂血症の素因としても多くを占めていることが特に男性において推測される。また IIb 型高脂血症の脂質値の指標として nonHDL コレステロールが高 LDL コレステロール血症と高トリグリセリド血症の傾向を代表しており、優れた指標であることが示唆された。

2. 高脂血症外来通院患者における IIb 型高脂血症の脂質プロファイル

2002 年から 2006 年までに京都予防医学センター高脂血症外来を受診した患者を WHO の分類に従って分けると図 1 のような結果になった。すなわち男性においては IIb 型が 26.1%と約 4 分の 1 を占めるのに対し、女性では IIb 型は 14.0%と少なく、8 割以上を IIa 型が占めた。また、WHO 分類に従って、その脂質プロファイルおよび他の臨

床データを解析した結果を表1に示す。表1に示すように総コレステロールはⅡa、Ⅱb型で高く、トリグリセリドはⅡb、Ⅳ型で高く、HDLコレステロールはⅡb、Ⅳ型で低く、LDLコレステロールはⅡa、Ⅱb型で高かった。また、ポリアクリルアミド電気泳動で判定したsmall dense LDL合併率はⅡb型で約50%であり、Ⅳ型では約60%であった。LDLサイズの指標であるRfもⅡb型、Ⅳ型において高値を示し、LDLサイズが小さいことを示した。Ⅱb型、Ⅳ型では約90%の患者にmidbandを認めた。アポBはLDLコレステロールと、アポAⅠはHDLコレステロールと、アポC2、C3、Eはトリグリセリドと同様な傾向を示した。また、BMIはⅡb、Ⅳ型においてⅡa型より高い傾向があった。糖尿病合併はⅡaに比べⅡb、Ⅳ型で多かった。

また、表2には京大病院における高脂血症外来でのⅡb型高脂血症患者の脂質プロファイル、治療薬剤、合併症の頻度などを示す。この患者群においても糖尿病、メタボリックシンドロームの合併率は男女ともに約3分の1であり、糖尿病、メタボリックシンドロームのいずれかを合併しているのは約半数にのぼった。また、治療薬剤としては約8割の患者がスタチンで治療されており、いわゆるストロングスタチンの使用頻度が高かった。

3. メタボリックシンドロームにおけるⅡb型高脂血症

西暦2000年日本人の血清脂質調査においてメタボリックシンドロームと診断された人の中でのⅡb型の頻度を表3に示す。コホート全体でのⅡbの割合と比べて、男女とも合併の頻度が高くなっているが、特に女性のメタボリックシンドロームにおけるⅡb型高脂血症の合併率が高くなっているのは興味深い。Ⅳ型に関しては全体でも男性19.9%がⅣ型を示すことが明らかとなったが、メタボリックシンドロームの中では男性47.2%、女性26.1%がⅣ型を示した。また、メタボリックシンドロームにⅡb型を合併した人における高血圧、耐糖能異常の合併率は男女ともコホート全体より著しく高く、この集団が非常にリスクの高い集団であることを表している。また、メタボリックシンドロームにⅡb型を合併した人と人の脂質プロファイル及び他の臨床データを表4に示す。コホート全体の平均と比較するとHDL-Cは低く、それ以外の全ての項目で高値を認め、リスクが重積した集団であることを示唆する。

4. Ⅱb型高脂血症の遺伝子多型

西暦2000年日本人の血清脂質調査において行った遺伝子多型について、Ⅱb型の特徴を表すために正脂血症者との比較検討を行った。表5に示すようにⅡb型を示す人においてはカイ2乗検定でAPOC3-Sst1多型(アポリポ蛋白CⅢ)でのS2アレルを持つ人が多かったが、CETP-TaqIB多型、LIPC-514G(肝性リパーゼ)多型、LPL-S447X(リポ蛋白リパーゼ)多型の頻度においては有意差がなかった。これらの結果はAPOC3-Sst1遺伝子多型がⅡb型高脂血症の発症に関与することを示唆する結

果ではないかと思われる。

5. 家族性複合型高脂血症(FCHL)

原発性高脂血症の中で、II b 型を示すことが多いのが FCHL である。FCHL とは、II a、II b、あるいはIV型の表現型を呈し、一方では第一度近親者にII a、II b、あるいはIV型の表現型の高脂血症患者が存在する遺伝性高脂血症として定義されたものである。FCHL は同一個人でも家族でもII b を中心とする種々の表現型があり、しかも食事療法への反応性が良好であることが特徴といえる。当初は Goldstein らによって monogenic な遺伝疾患と考えられていたが[1]、その後種々の遺伝子異常や内臓脂肪蓄積などによって、門脈への遊離脂肪酸流入亢進を介して VLDL 合成・分泌の過剰状態が引き起こされ、FCHL の概念に極めて類似した病態となることが明らかになってきた。このような病態に特徴的な点は、VLDL 合成・分泌の過剰によって、LDL のコレステロール値に比べてアポ B が過剰になっていること(hyperapoB)、あるいは通常の LDL よりも小さくトリグリセリドに富み、酸化を受けやすい LDL、即ち small dense LDL の存在である。また、このような病態の発症には過栄養などの後天的要因に対して、高脂血症が誘発されやすい何らかの polygenic な遺伝的基盤が存在するものと考えられる[2, 3]。FCHL の日本における頻度は約 100 から 200 人に 1 人と考えられている。動脈硬化症を起こしやすく、虚血性心疾患の原因として最も多い遺伝疾患であり、FH 同様早期診断が重要となる。以下に原発性高脂血症研究班で作成した診断基準を示す。

家族性複合型高脂血症(FCHL)診断基準

<項目>

- 1) II b 型を基準とするが、II a、IV型の表現型もとり得る。
 - 2) アポ蛋白 B/LDL-コレステロール > 1.0 または Small dense LDL (LDL 粒子径 < 25.5nm) の存在を証明する。
 - 3) 家族性高コレステロール血症や糖尿病など二次性高脂血症を除く。
 - 4) 第一度近親者に II b、II a、IV型のいずれかの表現型の高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも 1 名に II b 型または II a 型が存在する。
- 1)~4) のすべてを満たせば確診とするが、1)~3) のみでも日常診療における簡易診断基準として差し支えない。

6. II b 型高脂血症の管理指針

1) 治療目標

LDL コレステロールは動脈硬化性疾患予防ガイドラインに従って、治療の目標値を設定するが、トリグリセリドについてはどこからどこまでという目標が設定されているとは言い難い。II b 型高脂血症における動脈硬化惹起性リポ蛋白が HDL 以外のリポ蛋白

(レムナント、IDL, small dense LDL)であること、また、IIb型では低HDLコレステロール血症を伴うことから、LDLコレステロールの次の目標として nonHDLコレステロール(総コレステロール-HDLコレステロール)を診療指標として用いることが平成19年度原発性高脂血症班より提唱された(図2)。nonHDLコレステロールはLDLコレステロール、レムナント、IDL, small dense LDL、HDLの要素を包含すること、食事の影響が小さいこと、新たな検査を加える必要のないことがメリットである。国内外の報告より、nonHDLコレステロールの目安は概ねLDLコレステロール+30である。

診療にあたっては、男性においてはメタボリックシンドロームを、女性についてはメタボリックシンドロームに加えて原発性高脂血症の可能性を意識して管理すべきである。リスク重積は虚血性心疾患をはじめとして、動脈硬化がより促進されるため、IIb型の診療にあたっては、高脂血症管理に加え、高血圧、糖尿病、生活習慣の改善指導に努める必要がある。

糖尿病に伴う2次性の場合には糖尿病の治療を優先し、薬剤性が疑われる場合には原因薬剤の中止を考慮する。

2) 非薬物療法

高脂血症の基本は食事や運動、禁酒など生活習慣の改善である。また、喫煙者には禁煙を指導する。生活習慣の改善によりLDLコレステロール、トリグリセリドの低下とともにHDL増加、small dense LDL減少、体重減少、血糖値低下、血圧低下を認めることが多い。

食事についてはコレステロール摂取を1日300mg以下にするとともに、トリグリセリドを下げるため、アルコール、果糖、蔗糖、および飽和脂肪酸を多く含む脂質を制限し、n3系の不飽和脂肪酸の摂取を勧める[4]。軽作業をしている外来通院患者の場合の摂取カロリーは理想体重 \times 30カロリーとする。また、炭水化物の摂取を減らし、不飽和脂肪酸を含む脂質でカロリーを補うようにする。この場合、脂質の摂取は25~35%とする[5, 6]。

有酸素運動も効果的であり、ウォーキングなどを1日30分から60分、週3回以上行うよう指導する。肥満を伴う場合には週5回以上が望ましいが、膝関節痛や腰痛のため、ウォーキングが難しい場合には水中歩行などを奨励する。

3) 薬物療法

薬物療法としては動脈硬化性疾患予防ガイドラインに従って、リスク評価を行い、かつ上に記したような非薬物療法を3~6ヶ月間行った後、目標値に達成しない場合に行う。

a) ストロンゲストアチンを中心とした管理

LDLコレステロール、トリグリセリドをいずれも強力に低下させるストロンゲストアチンであるアトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンを用いる。初期投与量で目標値を達成しない場合にはスタチンの増量あるいは以下の併用療法を考慮する。まずは

LDLコレステロールの目標値を達成した後、non-HDLコレステロールの目標値の達成を目指す。スタチンに併用する薬剤としてはフィブラート(フェノフィブラート、ベザフィブラート)、ニコチン酸(ニセリトロール、コレキサミン)、EPA、エザチミブがある。ただし、添付文書上スタチンとフィブラートの併用は原則禁忌となっているため、併用する場合は、ハイリスクで、治療効果によるメリットが副作用のリスクを上回ると判断された場合のみとし、患者に十分説明したのち、慎重に行う。腎機能低下がある場合、横紋筋融解症を来しやすく、腎機能の悪化を招くため、スタチン・フィブラートの併用は禁忌である。ニコチン酸との併用でも横紋筋融解のリスクは高くなる。

b) フィブラートを中心とした管理

トリグリセリドを強力に低下させ、LDLコレステロールも軽度低下させるとともにHDLコレステロールを増加させるフィブラート(フェノフィブラート、ベザフィブラート)をまず用いる。フィブラートのみでLDLコレステロールが目標値に達成しない場合にはエザチミブ、胆汁酸レジン、プロブコールを併用する。重症例ではさらにスタチンの併用も可能であるが、上記のような注意が必要である。

平成19年度原発性高脂血症患者における外来患者の調査ではIIb型高脂血症患者に対する薬剤はスタチンを投与している症例が38から92%で、フィブラートを投与している症例が3.2から38%で、スタチンを投与している症例が多いことが示された。京大病院における治療実態も他の病院と同様、スタチンを中心とした脂質管理が行われていることが明らかとなった。

7.まとめ

LDLコレステロール、トリグリセリドがともに上昇するIIb型高脂血症は、動脈硬化症のリスクが重積しやすく、糖尿病、メタボリックシンドロームを合併する傾向が強かった。IIb型高脂血症は、またFCHLによって発症することも多く、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化症に対するハイリスク予備軍として、リスク管理が重要である。脂質異常症の管理に際して薬物療法を行う際には、スタチン、フィブラートいずれかを中心とした治療が望ましいと考える。その際、従来のLDLコレステロール管理に加え、nonHDLコレステロールを管理目標に加えることが好ましいと考える。

参考文献

- [1]Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1973;52:1544-68.
- [2]Wierzbicki AS, Graham CA, Young IS, et al. Familial combined hyperlipidaemia: under - defined and under - diagnosed? Curr Vasc Pharmacol

2008;6:13-22.

[3]Lee JC, Weissglas-Volkov D, Kyttala M, et al. USF1 contributes to high serum lipid levels in Dutch FCHL families and U.S. whites with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2222-7.

[4]Sacks FM. Dietary fat, the Mediterranean diet, and health: reports from scientific exchanges, 1998 and 2000. Introduction. *Am J Med* 2002;113 Suppl 9B:1S-4S.

[5]Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. The effects of low-fat, high-carbohydrate diets on plasma lipoproteins, weight loss, and heart disease risk reduction. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:421-7.

[6]Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1379-87.

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、常染色体優性遺伝型式をとる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、約25万人と推定される。FHは遺伝性代謝疾患の中でも最も高い頻度で存在すると言われており、日常診療でよく見られる疾患である。FHの主な特徴は高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の症状である。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の人に比べて早く、それに伴う臓器障害の程度も強い²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。小児期にすでに動脈硬化性の変化が現れていることは、Bogalusa Heart Study²やPathological Determinants of Atherosclerosis in Youth(PDAY)³などの剖検所見からも証明されており、動脈硬化症のリスクの高いFH患者は、小児期からの予防が極めて重要であると考えられる。

FHヘテロ接合体患者に対して、小児期（16歳未満）においてどのようにスクリーニングをするべきか、何歳からどのような治療を開始するべきか、治療の目標をどのように設定するかについて、コンセンサスを得られていない。本項では、FHヘテロ接合体患者をできるだけ早期にスクリーニングして診断し、食事療法を始めとした治療を開始して、将来起こりうる動脈硬化症を予防することを目的として、小児FHヘテロ接合体患者を対象とした診療ガイドラインを提案するものである。

2) 小児FHヘテロ接合体の診断

FHヘテロ接合体に最初に現れる症状は高LDL-C血症であり、小児期にはアキレス腱黄色腫や角膜輪などの高LDL-C血症に伴う身体症状が現れない例が多い。そのため、小児FHは、主に高LDL-C血症と家族歴をもとに診断される。小児のFHを診断するには、両親のいずれかがFHであると診断されていることが決め手にもなるため、高LDL-C血症を有する親がいれば、親のFHの診断を確定することが重要である。小児FHヘテロ接合体の診断基準をTable 1に示す。健常児の95%のLDL-C値が140 mg/dL以下であることから⁴、スクリーニングの判断基準値を140 mg/dLとした。つまり、LDL-C値が140 mg/dL以上の患者25人に1人位の割合でFH患者である計算になる。LDL受容体活性は、健常人の80%未満でFHと診断できるとされているが⁵、成人に比べて小児は低値を示すことが多く、注意が必要である。

1. スクリーニングの対象および診断基準

FH ヘテロ接合体は、小児期に冠動脈疾患などの動脈硬化症が臨床的に問題となることはない。しかしながら、小児期に冠動脈疾患の危険因子、中でも高LDL-C血症で肥満の患者が、成人になって、IMT、冠動脈石灰化、血管内皮機能の低下を示すエビデンスがあることなどから^{2,6,8}、小児期におけるリスクの評価とその対応が重要であると考えられる。

すべての小児を対象に、10歳時までに1度は血清脂質値を測定してFHのスクリーニングを行い、評価をうけることが望ましい^{9,10}。LDL-C値が140 mg/dLを超える例や家族がFHであると診断された例、高コレステロール血症や若年性冠動脈疾患の家族歴のある例については精査が必要である。Table 1に示す診断基準は小児FHをスクリーニングする目的のものであり、FHである疑いがあれば、専門医の診察を受けることが必要である。

2. ハイリスクグループの診断

FH ヘテロ接合体患者の臨床症状は、症例によって冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患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¹¹。FH ヘテロ接合体の動脈硬化の発症や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-C値などが報告されている^{11,26}。FHヘテロ接合体の患児への治療的アプローチを考える場合、リスクに応じた治療法を選択する必要がある。

FHヘテロ接合体患児の主要リスク因子をTable 2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。主要リスク因子を1つでも持っていればハイリスクグループに分類され、特に積極的に治療することが望ましい。

3. 動脈硬化の診断

小児FHヘテロ接合体の動脈硬化の評価は、非侵襲的な方法を用いることを基本とする。頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚(IMT)の測定は、動脈硬化の進行の評価や治療の効果を判定するための良い指標となる。

3) 小児のFHヘテロ接合体の治療

1. 栄養指導、生活習慣の改善

FHヘテロ接合体であると診断すれば、できるだけ早期に患児および保護者に対して生活習慣の改善を指導する。喫煙の習慣を持つ患児に対して禁煙の指導をすることはもちろんのこと、生涯にわたって喫煙を避けることを指導し、家族に対しても禁煙の指導を行うことが重要である。栄養指導としては、Table 4に示すような脂質摂取を実践する。体重が標準体重の20%未満(肥満ではない場合)であれば、食事中の脂肪をエネルギー推奨レベルの30%未満とし、飽和脂肪酸の割合は10%未

満とする。体重が標準体重の20%以上の場合、摂取エネルギーは肥満の治療にあわせ、同様に食事中的脂肪、飽和脂肪酸の摂取の制限を行う。NCEPの第1段階は、わが国における思春期の栄養摂取実態とほぼ同じレベルであり、現状ではこのレベルでわが国の小児のFHヘテロ接合体の多くは通常の生活をしていると考えられる。小児のFHヘテロ接合体は、本来第2段階への適応となっているので、診断がつけば最初から第2段階を採用することも可能である。ただし、成長に関する影響などを継続的に観察すべきである。

これらの生活習慣の改善は、リスク因子の軽減には役に立つが、LDL-C値の低下が不十分な例も多い²⁷⁻²⁹。その場合、症例ごとにリスクを考慮に入れて薬物療法の開始を検討する。

2.薬物療法

小児FHヘテロ接合体患者で、6ヶ月から1年の食事療法や生活習慣の改善を試みてもLDL-C値の低下が十分でない場合には、薬物療法の開始を検討するべきである。小児FHヘテロ接合体患者に対する薬物療法は、LDL-C値を低下させることによって動脈硬化の進行を止めること、さらに将来の冠動脈疾患を始めとした動脈硬化性疾患を予防することを目的とする。小児FHヘテロ接合体に対する薬物療法として用いられるのは胆汁酸吸着レジン(コレステミド、コレステラミン)、スタチン(プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン)、プロブコール、エゼチミブなどであるが、日本においてはいずれの薬剤も小児における安全性が確立されていないとされている。小児FHに対する薬物療法の開始時期や薬剤の選択は、LDL-C値やそのほかのリスク因子(肥満、糖尿病、高血圧)などを考慮にいれながら、個々の症例で判断すべきであるが、第一選択薬としては胆汁酸吸着レジンである。胆汁酸吸着レジンでは十分にLDL-C値の低下作用が得られない場合も多いが、その場合、スタチンの開始を検討する。参考までに、米國小児科学会より発表された「10歳以上の小児に薬物療法開始を推奨されるLDL-C値」をTable 3に示す。

A)胆汁酸吸着レジン

NCEPガイドラインでは、小児FHヘテロ接合体患者に対しての第一選択薬は胆汁酸吸着レジンとされている³⁰。胆汁酸吸着レジンは、小腸内で胆汁酸を吸着して体外に排泄し、腸肝循環を断絶して体内のコレステロールプールを減少する。体内に吸収されないために、胆汁酸吸着レジンは小児に適しているとされる。副作用として、トリグリセライド値の上昇や腹痛、便秘などの消化管症状の出現、脂溶性ビタミンの吸収阻害、他の薬剤の吸収阻害などがある。胆汁酸吸着レジンのLDL-C

値低下効果は約 20%であり、単剤で目標値に到達するのは難しい³¹⁾。

B)HMGCoA 還元酵素阻害剤 (スタチン)

スタチンは、コレステロール合成系の律速酵素である HMGCoA 還元酵素を競合的に阻害して細胞内のコレステロールプールを減少させる。結果として LDL 受容体を活性化することにより、血清 LDL-C 値を低下させる。LDL-C 値低下効果は 20~50%であり、スタチンの種類と容量による。小児に対するスタチンの効果および安全性に関する臨床試験の報告によると³²⁻³⁸⁾、その脂質低下効果と発達、発育を含めた安全性に問題がなく、メタアナリシスでも一定の結論が出ている³⁹⁾。高コレステロール血症の小児に対して、スタチンが血管内皮機能の改善や IMT の減少に効果があるという報告もある^{40,41)}。小児に対してスタチンを使用する場合、長期の安全性が確立していないことを鑑みながら、将来の冠動脈疾患進展を予防する効果と、副作用などのリスクとを考慮した上で投薬開始を行うかどうかを判断し、副作用の出現には細心の注意を払う必要がある。IMT などにより動脈硬化が進行していると評価される例については、スタチンの積極的な使用が必要である。

スタチンの小児への使用は最小容量から開始し、AST、ALT などの肝機能、CPK、血清脂質値、筋肉痛等の症状を最初の 3 ヶ月は毎月、その後は 3 ヶ月に 1 回はフォローして、肝機能障害、ミオパチー、稀ではあるが横紋筋融解症などの副作用の発症に留意する他、成長および性成熟についてもモニターする必要がある。スタチンは基本的には 10 歳未満の小児に使用すべきではない。国内では使用実例が少ないので安全性が確立していないとされている。FDA は複数のスタチンについて「小児及び青年期のヘテロ FH の治療のために食事および生活習慣の改善の補助として、十分な食事療法を施行後も LDL-C \geq 190mg/dl または LDL-C \geq 160mg/dl かつ早発性の冠動脈疾患家族歴または 2 つ以上の冠動脈疾患危険因子を有する場合に投与」を認可している⁴²⁾。また、認可されていないスタチンについても、現在、小児例について臨床試験が進行中である。女兒に対してスタチンを使用する場合、催奇形性の強い薬剤であることを鑑み⁴³⁾ (FDA 分類で X)⁴⁴⁾、妊娠の可能性には特に注意する必要がある。

C)エゼチミブ

エゼチミブは、小腸粘膜に存在する NPC1L1 と結合して、食事および胆汁由来のコレステロール吸収を阻害することにより、血中 LDL-C 値を低下させる作用を持つ薬物である。エゼチミブは、小児に対する安全性のデータはまだないが、スタチンでコントロールが困難な重症例に併用薬として用いられる。また、消化管などへの副作用のために良好なコンプライアンスを得るのが難しいレジンに代わる薬剤として、今後、注目に値する薬剤である。

Table 1 FH ヘテロ接合体の診断基準 (小児: 16 歳未満用)

-
1. 未治療時の LDL-C 値が 140 mg/dL (TC 値 220 mg/dL) 以上。
 2. 二親等までの家族が FH と診断されている。
 3. アキレス腱黄色腫 (注 1) または、皮膚結節性黄色腫の存在が確認できる場合。
 4. 二親等までの家族が若年性冠動脈疾患 (男性 < 55 歳、女性 < 65 歳)、未治療時 LDL-C 値 > 160 mg/dL のいずれかを有する。
 5. LDL レセプター遺伝子変異を有する。
-

注 1 アキレス腱黄色腫は、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で側面で最大径 9 mm 以上として診断する。

注 2 LDL レセプター活性低下は、診断の参考になり得る。

1 と 2 あるいは 3 があてはまれば確定診断。1 と 4 があてはまれば疑診。5 のみで確定診断。

Table 2 FH 接合体小児のリスク

- | |
|------------------------|
| 1. 冠動脈疾患の家族歴（二親等以内） |
| 2. 肥満（肥満度 20%以上） |
| 3. 糖尿病（耐糖能異常を含む） |
| 4. 高血圧（125/70） |
| 5. 喫煙 |
| 6. 低 HDL 血症(<40 mg/dl) |

Table 3 10 歳以上の小児に薬物療法開始を推奨される LDL-C 値⁴⁵

(米国小児科学会 2008 年発表)

カテゴリー	推奨されるカットオフ値
CAD のリスクなし	食事療法を行っても LDL-C 値が常に 190mg/dL 以上
CAD の家族歴、肥満、高血圧、 喫煙、低 HDL-C 血症のうち 1 つ	食事療法を行っても LDL-C 値が常に 160mg/dL 以上 以上のリスクを有する
糖尿病を有する	LDL-C 値が 130mg/dL 以上

Table 4 NCEP による小児の高脂血症への食事勧告³⁰

	第一段階	第二段階
総脂肪	総カロリーの 30%未満	総カロリーの 30%未満
飽和脂肪酸	総カロリーの 10%未満	総カロリーの 7%未満
多価不飽和脂肪酸	総カロリーの 10%未満	総カロリーの 10%未満
一価不飽和脂肪酸	残りの総脂肪カロリー%	
コレステロール	300mg 未満	200mg 未満
糖質	総カロリーの約 55%	
タンパク質	総カロリーの 15-20%	
総カロリー	正常の成長発育を促し、かつ望ましい体重を 達成・維持できるように	

参考文献

1. Goldstein JL, Brown MS. *Familial hypercholesterolemia*, 8 edn, vol. 2. McGraw-Hill: New York, 2001, 2863-2913pp.
2. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM *et al*. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Jama* 2003; **290**(17): 2271-2276.
3. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb* 1993; **13**(9): 1291-1298.
4. Okada T, Murata M, Yamauchi K, Harada K. New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: the nationwide study. *Pediatr Int* 2002; **44**(6): 596-601.
5. Harttori H, 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, 357-363pp.
6. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA *et al*. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**(2): 277-284.
7. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001; **104**(23): 2815-2819.
8. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY *et al*. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; **328**(5): 313-318.
9. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007; **120**(1):

e189-214.

10. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW *et al.* Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; **114**(24): 2710-2738.
11. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989; **79**(2): 225-232.
12. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999; **142**(1): 105-112.
13. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Bmj* 1991; **303**(6807): 893-896.
14. Kotze MJ, De Villiers WJ, Steyn K, Kriek JA, Marais AD, Langenhoven E *et al.* Phenotypic variation among familial hypercholesterolemics heterozygous for either one of two Afrikaner founder LDL receptor mutations. *Arterioscler Thromb* 1993; **13**(10): 1460-1468.
15. Hirobe K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S, Yamamoto A, Nambu S *et al.* Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1982; **44**(2): 201-210.
16. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1991; **11**(2): 290-297.