

図1. FHヘテロ接合体の初診時の総コレステロール値の分布



図2. 皮膚黄色腫

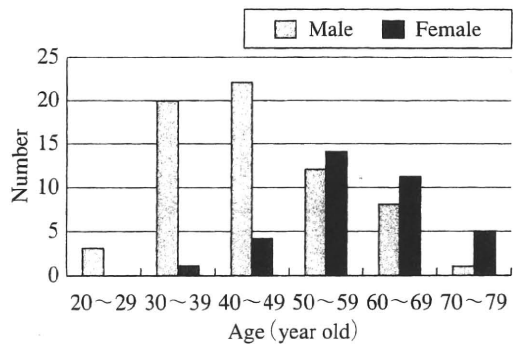


図3. FHヘテロ接合体の初発冠動脈疾患の年齢別分布

用いられるが、手背伸筋腱にも発生する<sup>10)</sup>。視診のみでも診断できることがあるが、触診が最も重要であり、正常と比較して硬く、肥厚したアキレス腱が触診される。X線軟線撮影により、9mm以上を異常とする<sup>11)</sup>。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。

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(図2)。

### 3. 動脈硬化

FHヘテロ接合体にお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ですが、男性のほうがCADを罹患する年齢が若く、罹患頻度も高い。我々は、CADの罹患年齢は、男性では平均46歳、女性では平均59歳であり、男性のほうが若年齢に分布すること(図3)、CADの罹患頻度も男性患者のほうが高いことを報告した<sup>12)</sup>。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、高血圧、糖尿病、高LDLコレステロール血症、低HDL血症、BMI、CADの家族歴を有することなどがあることを報告した<sup>13)</sup>。その他のリスク因子としては、高トリグリセリド血症、高Lp(a)血症、高ホモシステイン血症などの報告がなされている。

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。脳血管疾患については、馬淵らは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同じであることを報告している。閉塞性動脈硬化症は、8~16%のFH例に合併する。

### Ⅲ. FHに関わる遺伝子の解析

#### 1. 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45kbで、17個のイントロン、18個のエキソンからなる<sup>14)</sup>。

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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>、エキソン14のP664L<sup>17)</sup>、エキソン17のK790X<sup>18)</sup>などが報告されている<sup>19)</sup>。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。

#### 2. ARH遺伝子

1991年、我々は血清TC値が500~600mg/dL、多発黄色腫、アキレス腱肥厚、若年性動脈硬化症を伴い、臨床的にはFHホモ接

合体と考えられたが、皮膚線維芽細胞のLDL受容体活性に異常を認めなかった姉弟例を報告した<sup>20)</sup>。姉弟間でLDL受容体遺伝子のハロタイプが異なることから、LDL受容体遺伝子以外の遺伝子変異であること、母は正脂血症であり、親族にも高コレステロール血症はなく、血族結婚による姉弟のみが症状を呈することから、劣性遺伝型式をとる病気であることが示唆された。その後イタリアのサルデーニヤをはじめ、レバノン、アメリカ、イランなど様々な国で同様の症例報告が続いたが、2001年、GarciaらはARH家系のポジショナルクローニングによりARH遺伝子を同定した<sup>21)</sup>。ARH遺伝子は染色体1p35に位置し、9つのエキソンと8つのイントロンから構成される25Kbの大きさで、308個のアミノ酸をコードし、170個のモチーフを有する。

この遺伝子情報をもとに、我々は患者ゲノムDNAを用い、各エキソン部をPCR法で増幅しシーケンスを行った。第6エキソンにはCが8つ連続する部位が存在するが、患者DNAではCが1塩基挿入され、9個のCが連続しており、その結果フレームシフトを起こして、220番目のアミノ酸が終止コドンとなっていた<sup>3)</sup>。日本では我々が報告した家系のほか、金沢から1家系の報告がある。

ARHは、常染色体性劣性遺伝型式をとることでその名前が付けられたが、最近、我々はヘテロ接合体においても高コレステロール血症を示す変異についての報告を行った<sup>22)</sup>。

#### 3. PCSK9遺伝子

1999年、VerretらはLDL受容体、ApoBともに関連のない常染色体優性遺伝形式をとる高脂血症の13家計を報告し、それをFH3と呼んだ。さらに2003年、Abifadelらによりポジショナルクローニングが行われ、同部位内にPCSK9遺伝子が同定された<sup>2)</sup>。PCSK9はセ

リンプロテアーゼの一種であり、神経細胞のアポトーシスを制御するNARC-1 (neural apoptosis-regulated convertase) をコードするとされていた。

PCSK9 遺伝子の機能獲得型変異が生じると高LDLコレステロール血症、機能低下型変異が生じると低LDLコレステロール血症を示すことが知られている<sup>2)</sup>。

#### Ⅳ. 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、高LDL血症に伴う身体症状である腱黄色腫や角膜輪の存在、若年性動脈硬化症の症状である、若年性CAD(発症年齢：男性55歳未満、女性65歳未満)の存在などが診断の根拠となる。また、若年性CADや高LDL血症の家族歴も診断の助けとなる。診断基準(案)を表1に記す。LDL受容体活性は、健常人の80%未満でFHと診断できる。表1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ある、となる。

##### 1. 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。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。これらの主要リスク因子を表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。

##### 2. 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<sup>23)</sup>。FH

ヘテロ接合体において、所有する主要リスクの数(表2)に応じて中リスク群、高リスク群に分類する。

##### 3. FHの動脈硬化の診断

FH患者は、診断時に一度は専門医を受診して動脈硬化症の診断も行うこと、さらに、半年～1年ごとに専門医でフォローし、動脈硬化性疾患の早期診断、早期治療に努めるべ

表1. FH IndexによるFHの診断(成人用)

##### 1. 未治療時のLDLコレステロール値

LDL-Cholesterol levels	
160～179mg/dL	1点
180～199mg/dL	2点
200mg/dL ≤	4点

##### 2. 家族歴(2親等以内)

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)
- ・LDLコレステロール値≥180mg/dL(≥15歳)

FHと診断されている …………… 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される
- ・X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(側面で最大径が9mm以上)

##### 4. 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)  
…………… 4点

##### 5. LDL受容体や関連遺伝子の変異が認められた場合

…………… 8点

LDL受容体活性低下(健常人の80%未満)は、診断の参考になり得る。

6点 ≤ FHの疑いが濃い  
8点 ≤ FHと確定診断

(原発性高脂血症調査研究班平成19年度報告書)

表2. FHヘテロ接合体の主要なリスク因子

1. 年齢 男性：≥30歳 女性：≥45歳または閉経後
2. 喫煙：現在の喫煙
3. 若年性冠動脈疾患（一親等の親類の男性<55歳あるいは女性<65歳）の家族歴
4. 未治療時のLDLコレステロール：>270mg/dLあるいはアキレス腱厚(>15mm)
5. HDLコレステロール：<40mg/dLまたはトリグリセライド：150mg/dL
6. 糖尿病（耐糖能異常を含む）
7. 高血圧(>140/90)

きである。FHヘテロ接合体は1～2年ごとにCAD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。

## V. FHの治療

FHの治療の基本は, CADなど若年齢で起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はでき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, 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, 以下に記述する薬物療法を必要とする。

### 1. 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(表3)。すなわち, 中リスク群は

表3. カテゴリーリスクに応じた目標LDLコレステロール値

カテゴリー	主要リスクの数	目標LDL-C値 (mg/dL)
中等度リスク	0～1	120
高リスク	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	100

120mg/dL, 高リスク群は100mg/dLとする。

### 2. 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。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。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, コレステロール吸収阻害剤であるエゼチミブ, 胆汁酸吸着レジンであるコレステラミンやコレステミド, あるいはプロブコールなどが併用されている。

薬物治療開始後, 3カ月間は毎月, 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。

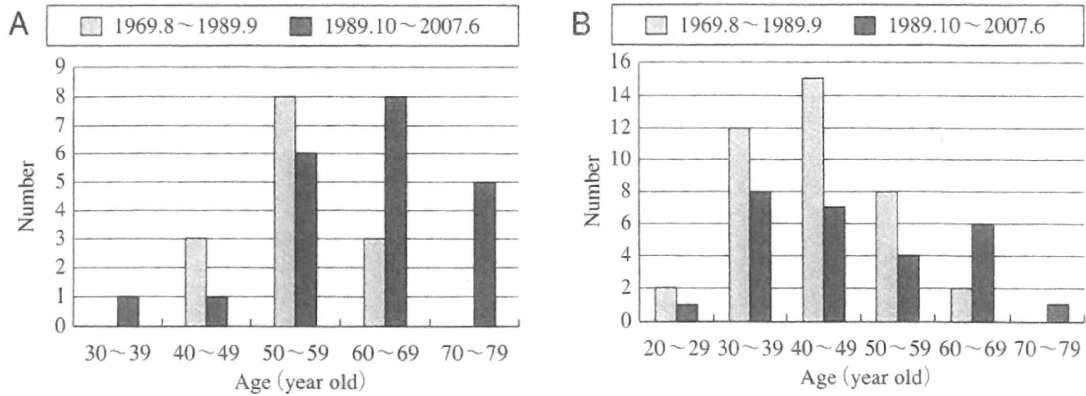


図4. FHヘテロ接合体の冠動脈疾患初発年齢の分布(A:女性、B:男性) スタチン販売前(1969.8~1989.9)とスタチン販売後(1989.10~2007.6)の比較。

3カ月後からは、3カ月に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逃さないように注意する。

### 3. FHヘテロ接合体患者に対するスタチンの効果

我々は、国立循環器病研究センターに受診歴のあるFHヘテロ接合体患者329例について、スタチンのCAD発症への効果を調べた<sup>12)</sup>。329例中、CADを有する例は101例であり、CAD発症時にスタチンを服用していた群の発症時の年齢は58.8歳、服用していなかった群の発症時の年齢は47.6歳であった。また、CADの発症の年代を、最初のスタチンであるプラバスタチンが販売された1989年10月の以前と以後で区切って解析を行うと、1989年10月以後にCADを引き起こした群は、以前に引き起こした群に比べて男女とも年齢は高齢に傾いていた(図4A・B)。これらの年齢差について、喫煙習慣、性別、LDLコレステロール値、スタチン服用の有無、アスピリン服用の有無、プロブコール服用の有無、レジン服用の有無を交絡因子として解析を行うと、スタチン服用の有無の因子のみが、年齢差を解消した。これらのことか

ら、スタチンはFHヘテロ接合体の予後に重大な効果を有することが示された。

### 4. 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250mg/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)。日本人において、CAD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。強力なLDL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販売されてから、これらのスタチンとの併用で、より厳密なLDLコレステロールの管理が可能になった。

### 5. FHホモ接合体患者の治療

#### 1) 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よるものであり、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。そのため、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ところ、平均のLDLコレステロール値は20%低下した<sup>24)</sup>。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<sup>25,26)</sup>。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、あるいはpleiotropic effectを期待して行う。我々は、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を報告している<sup>27)</sup>。

## 2) FHホモ接合体のLDLアフェレーシス療法

### ①LDL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4~6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<sup>28)</sup>。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<sup>29)</sup>。

### ②LDL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。

#### <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<sup>30,31)</sup>。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。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、アンギ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<sup>32,33)</sup>。抗凝固剤を併用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<sup>34)</sup>。

### ③FH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く、我々も国立循環器病研究センターの例について報告している<sup>29,35~37)</sup>。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<sup>37)</sup>、早期のLDLアフェレーシスの導入が望まれる。

## 6. 特定疾患認定について

家族性高コレステロール血症ホモ接合体が特定疾患として医療費補助の対象になることが決定し、平成21年10月1日より施行された。認定基準は、LDL代謝経路に関わる遺伝子の遺伝子解析、あるいはLDL受容体活性測定にて確定診断が下される確実例に加えて、ほぼ確実例として著明な高コレステロール血症、あるいは小児期よりの皮膚黄色腫の存在や薬剤治療に抵抗する患者が認定の対象となっている。

§ 文 献

- 1) Goldstein JL HH, Brown MS : Familial hypercholesterolemia. New York, McGraw-Hill, 2863-2913, 2001.
- 2) Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al : Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-156.
- 3) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, et al : Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2541-2547.
- 4) Kwiterovich PO Jr, Levy RI, Fredrickson DS : Neonatal diagnosis of familial type-II hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1973;1:118-121.
- 5) Kwiterovich PO Jr, Fredrickson DS, Levy RI : Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest* 1974;53:1237-1249.
- 6) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al : Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989;79:225-232.
- 7) Bujo H, Takahashi K, Saito Y, et al : Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11:146-151.
- 8) Schrott HG, Goldstein JL, Hazzard WR, et al : Familial hypercholesterolemia in a large indred. Evidence for a monogenic mechanism. *Ann Intern Med* 1972;76:711-720.
- 9) Fredrickson DS LR : Familial hyperlipoproteinemia. New York, McGraw-Hill, 545, 1972.
- 10) Heiberg A : The lipoprotein and lipid pattern in xanthomatosis. *Acta Med Scand* 1975;198:183-195.
- 11) Mabuchi H, Ito S, Haba T, et al : Discrimination of familial hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia by Achilles' tendon thickness. *Atherosclerosis* 1977;28:61-68.
- 12) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, et al : Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:667-674.
- 13) Jo J, Nagaya N, Miyahara Y, et al : Transplantation of genetically engineered mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with myocardial infarction: benefit of a novel nonviral vector, cationized dextran. *Tissue Eng* 2007;13:313-322.
- 14) Lindgren V, Luskey KL, Russell DW, et al : Human genes involved in cholesterol metabolism: chromosomal mapping of the loci for the low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase with cDNA probes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:8567-8571.
- 15) Cooper DN BE, Steson PD, Philips AD, et al : The human gene mutation database at the institute of medical genetics in Cardiff. *Biological databases*, 2007.
- 16) Funahashi T, Yamashita S, Maruyama T, et al : A compound heterozygote for familial hypercholesterolaemia with a homozygous mother. *J Intern Med* 1996;239:187-190.
- 17) Soutar AK, Knight BL, Patel DD : Identification of a point mutation in growth factor repeat C of the low density lipoprotein-receptor gene in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia that affects ligand binding and intracellular movement of receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:4166-4170.
- 18) Maruyama T, Miyake Y, Tajima S, et al : Common mutations in the low-density-lipoprotein-receptor gene causing familial hypercholesterolemia in the Japanese population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1713-1718.
- 19) Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al : Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia--results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:131-145.
- 20) Harada-Shiba M, Tajima S, Yokoyama S, et al : Siblings with normal LDL receptor activity and severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1071-1078.
- 21) Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al : Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001;292:1394-1398.
- 22) Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, et al : A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010;17: 131-140.
- 23) Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP)

- expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:1434-1503.
- 24) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, et al : The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2000;153:89-98.
- 25) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Kishino B, et al : Effects of probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1983;48:157-166.
- 26) Baker SG, Joffe BI, Mendelsohn D, et al : Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with probucol. *S Afr Med J* 1982;62:7-11.
- 27) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, et al : The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2006;186:126-131.
- 28) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, et al : Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. *Acta Paediatr* 2001;90:694-701.
- 29) Makino H, Harada-Shiba M : Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2003;7:397-401.
- 30) Yokoyama S, Hayashi R, Kikkawa T, et al : Specific sorbent of apolipoprotein B-containing lipoproteins for plasmapheresis. Characterization and experimental use in hypercholesterolemic rabbits. *Arteriosclerosis* 1984;4:276-282.
- 31) Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, et al : Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1985;5:613-622.
- 32) Kojima S, Harada-Shiba, Yamamoto A : Plasma constituents other than low-density lipoprotein adsorbed by dextran-sulfate column. *Ther Apher* 1997;1:309-313.
- 33) Bambauer R, Olbricht CJ, Schoeppe E : Low-density lipoprotein apheresis for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *Ther Apher* 1997;1:242-248.
- 34) Kojima S, Harada-Shiba M, Nomura S, et al : Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation during low-density lipoprotein apheresis using a dextran sulfate cellulose column. *ASAIO Trans* 1991;37:644-648.
- 35) Mol MJ, Stalenhoef AF : Homozygous familial hypercholesterolaemia: metabolic studies and treatment with LDL apheresis. *Neth J Med* 1990;36:279-287.
- 36) Naito C, Yamamoto A, Saito Y, et al : Long term effect of LDL apheresis in Japan. LDL Apheresis Study Group. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991;19:19-26.
- 37) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, et al : Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis. *Ther Apher* 2001;5:221-225.

## PCSK9 : LDL受容体のあらたな制御機構と治療戦略

PCSK9 : New LDL receptor regulator



山本剛史(写真) 斯波真理子

Tsuyoshi YAMAMOTO<sup>1,2</sup> and Mariko HARADA-SHIBA<sup>1</sup>

国立循環器病研究センター研究所分子薬理部<sup>1</sup>, 大阪大学大学院薬学研究科生物有機化学分野<sup>2</sup>

◎現在、脂質異常症の治療に対してはスタチン(HMG-CoA 還元酵素阻害剤)が第一選択薬として用いられ、優れた治療実績を残している。スタチンのおもな薬理学的機序はコレステロール合成系の遮断による細胞内コレステロールの枯渇であり、細胞はそれに対応すべく LDL 受容体の合成を促進し、血中よりコレステロールを回収・補充する。この結果として脂質異常が改善される。本機序におけるポイントは、“LDL 受容体の機能増強”であると考えることができ、脂質異常症に対する治療戦略として一般化できる。この観点からみればスタチンは間接的 LDL 受容体制御薬であるが、間接的であるがゆえに不要に多くの生体機能物質の生合成を阻害し、横紋筋融解症を代表とする重篤な副作用の発現を惹起している。LDL 受容体をより直接的に、かつ選択的に調節することが強力な副作用の少ない治療薬開発につながると考えられており、LDL 受容体を直接的に制御している因子の同定が進められている。



LDL受容体の制御, PCSK9, Idol

冠動脈疾患のリスクのなかでも LDL-コレステロール(LDL-C)値が重要であることは古くは Framingham Study において明らかになり、日本においても Nippon Data 80 などのコホート研究で明らかになっている。一方、スタチン(HMG-CoA 還元酵素阻害剤)の発見・開発に伴い、LDL-C 値の低下が可能になり、介入研究による LDL-C 低下療法の冠動脈疾患に対する一次・二次予防効果が示され、日本においても MEGA Study により一次予防効果が確認されている。冠動脈疾患の予防に対してスタチンのような“LDL 受容体制御薬”が非常に有効であることが示唆され、LDL 受容体制御機構の解明が進められている。

LDL 受容体の調節にかかわる因子として LDL 受容体のエンドサートーシスにかかわる“LDLRAP1/ARH”(LDL adaptor protein 1)<sup>1-3)</sup>や ADH(autosomal dominant hypercholesterolemia)の原因遺伝子としての“PCSK9”(Proprotein Conver-

tase Subtilin/Kexin type 9)遺伝子<sup>4-6)</sup>、また 2009 年には LDL 受容体のユビキチン化にかかわる“Idol”(inducible degrader of LDLRs)遺伝子<sup>7)</sup>が発見され、あらたな LDL 受容体制御機構および創薬標的として注目を集めている。

そこで本稿では近年発見された新しい LDL 受容体制御分子、とくに“PCSK9”を中心に創薬のコンセプトや治療薬開発の現状について言及する。

### 細胞内コレステロールの調節

細胞内コレステロール濃度は多数の制御因子により巧みに調節されている。大別すれば 2 種の因子が中心的な役割を担っている。ひとつは細胞内のコレステロール合成および LDL 受容体の調節に転写レベルでかかわっている SREBP(sterol responsive element-binding protein)、もうひとつはコレステロールの異化、排出に関する LXR

(liver X receptor)である。

SREBPは小胞体膜に存在し、細胞内のコレステロールレベルのセンシングにかかわっているSCAP(SREBP cleavage activating protein), S1P(Site-1プロテアーゼ), S2P(Site-2プロテアーゼ)によるプロセッシングを受け、膜から遊離し、核内へと移行する。ステロールの欠乏時にはこの活性化を受け、アイソフォームのひとつであるSREBP-2はとくにコレステロール合成系のHMG-CoA還元酵素やLDL受容体遺伝子の転写を促進して細胞内コレステロール量は増加に傾く。一方、LXRは酸化ステロールをリガンドとしており、過剰のステロールに反応してコレステロールの異化、排出を促進して細胞内コレステロール量は減少に傾く。標的遺伝子としてコレステロール7 $\alpha$ 水酸化酵素、CETP(cholesterol ester transfer protein), ABCA1, ABCG1などが知られている。LXRは胆汁酸の合成を促進し、小腸のコレステロール吸収を阻害する。このようにSREBPとLXRは相補的に細胞内コレステロールのホメオスタシスの維持にかかわっている。

スタチンは臨床でもっとも頻用されている脂質低下薬であり、コレステロール合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を阻害することにより細胞内のコレステロールを枯渇させる。その結果、SREBP-2が活性化を受け、合成系の酵素活性の上昇およびLDL受容体遺伝子の活性化により血中から細胞内へコレステロールを補充する。すなわち、スタチンの脂質低下効果にはLDL受容体遺伝子の活性化が鍵となっている。しかし、スタチンはLDL受容体発現制御経路のかなり上流を阻害しており、多くの生体機能物質の生合成をも阻害してしまっているために横紋筋融解症を代表とする重篤な副作用の発現を回避できないともいわれている。そこで、より直接的にLDL受容体を調節している因子に注目が集まっている。

## PCSK9

PCSK9におけるミスセンス変異は高LDL-C血症や低LDL-C血症に関連することが明らかとなっている。PCSK9に“機能喪失型”変異を有する複合ヘテロ接合体患者においては血中LDL-C

値が14 mg/dlときわめて低値を示し、PCSK9がLDL-C濃度の維持に重要な役割を果たしていることが明らかとなった<sup>8)</sup>。PCSK9はプロ蛋白質転換酵素ファミリーの9番目の因子であり、おもに肝、小腸、腎で発現している。PCSK9は3種のドメイン(N末端プロドメイン、触媒ドメイン、C末端ドメイン)からなる約74 kDaの可溶性酵素前駆体(proPCSK9)として合成され、細胞外へと放出される<sup>9)</sup>。これらPCSK9はCa<sup>2+</sup>依存的にLRLRの細胞外EGF-Aドメイン(epidermal growth factor-like repeat A domain)と相互作用し、エンドサイトーシスの形で細胞内へと取り込まれLDL受容体の分解を促進する<sup>10)</sup>。エンドソーム内のような酸性条件下ではPCSK9がLDL受容体の構造変化を妨げ、LDL受容体を分解へと誘導するものと考えられている。

PCSK9ノックアウトマウスはワイルドタイプのマウスに比較して血中LDL-C値が約半分まで低下しており、PCSK9阻害薬の有効性が示唆されている。さらに、このノックアウトマウスではスタチンに対する感受性が大きく亢進しており、PCSK9阻害剤とスタチンの併用療法の可能性についても言及されている<sup>11)</sup>。PCSK9阻害薬の開発は大きく分けて4つのアプローチで押し進められている。①小分子を用いた手法、②抗体医薬を用いた手法、③アンチセンス核酸を用いた手法、④siRNAを用いた手法である。以下、各アプローチについて概説する。

### ① 小分子

Berberineは漢方生薬に含まれる有効成分として有名であり、多くの疾患に対する適応がある。脂質代謝に関してはLDL受容体mRNAの安定化およびPCSK9 mRNAの転写抑制効果が報告されており、脂質異常症患者32人に3カ月間Berberineを経口投与した場合、LDL-C値が約25%低下することが見出されている<sup>12,13)</sup>。

小分子化合物を用いるアプローチはBerberine以外にはほとんど報告されていない。小分子化合物はシーズの探索が一般的に困難であり、分子設計、スクリーニング用の化合物ライブラリや適切な薬効評価系などを必要とする。とくにPCSK9とLDL受容体はたがいに接するように相互作用

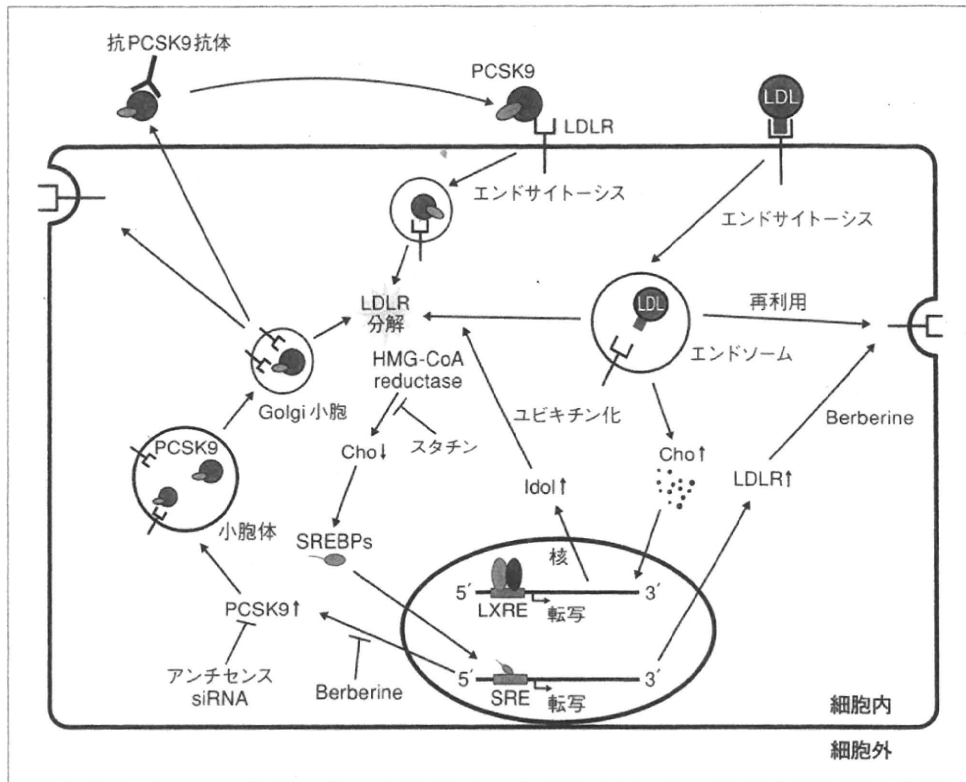


図 1 LDL受容体の制御機構

LDL 受容体はコレステロール合成系の制御にかかわる SREBPs および LXR により制御を受けている。PCSK9 および Idol はこれらの転写因子の制御下で直接的に LDL 受容体を分解する。  
LDLR : LDL 受容体。

しているため、合理的な小分子の設計が困難だといわれている。

## ② 抗体医薬

抗 PCSK9 抗体については Amgen 社の Chan らにより開発が進められている<sup>14)</sup>。彼らが開発した mAb1 は PCSK9 と相互作用することにより LDL 受容体の EGF-A ドメイン/PCSK9 の複合体形成を立体的に妨害する。サルに投与した場合には単回投与で最大 LDL-C 値が 80% 低下し、作用は 10 日間持続したと報告している。

## ③④ 核酸医薬

ISIS pharmaceuticals 社の Graham らは体内での分解に耐えるように化学修飾された DNA 鎖を用い、マウスの PCSK9 mRNA を効果的に抑制することに成功している。彼らは高脂肪食負荷マウスに対してアンチセンス核酸を投与し、肝の PCSK9 mRNA を 92%、TC 値を 53%、LDL-C 値

を 38% 低下させた<sup>15)</sup>。同社が開発中の PCSK9 を標的としたアンチセンス “BMS-PCSK9RX” に関しては、現在、前臨床試験の段階にある。そのほか、Santaris Pharma 社でも同様に、LNA とよばれる標的 mRNA の転写を高効率に抑制する人工 DNA を用いて PCSK9 に対するアンチセンス医薬の開発に取り組んでいる。さらに、Alnylam Pharmaceuticals 社の Frank-Kamenetsky らは、siRNA を脂質担体に吸着させ、その複合体をサルの静脈より投与し、LDL-C 値の良好な低下を確認している<sup>16)</sup>。

このように多くの製薬会社や研究機関が PCSK9 阻害剤の開発に着手しており、おおむね良好な結果を得ている。現在のところ先述した理由から小分子の新規開発は難しいと考えられており、抗体医薬および核酸医薬を用いたアプローチが注目を集めている。

## おわりに

PCSK9 阻害薬のコンセプトから阻害薬開発の現状について概説した(図 1)。PCSK9 は SREBP-2 により制御されており, LDL 受容体と同期して発現することにより LDL の取込みを制限している。このため PCSK9 は, 血中 LDL-C 濃度の維持に大きな寄与があり, スタチンとの併用療法だけでなく, 単剤での有効性も期待できる。

LXR に関しては, アゴニストは ABCA1 や ABCG1 などを活性化し, コレステロールの異化や排出を促進する一方で, SREBP-1c を誘導し, 高トリグリセリド血症を惹起することが知られている。このため, LXR に対する薬剤には長所と短所が両立しており, 臨床応用には副作用に留意すると同時に, より選択的なアゴニストの開発が必要となっている。他方で LXR が LDL 受容体の発現にかかわっていることが確認されている。LXR は, Idol とよばれる E3-ubiquitin ligase を発現上昇させ, LDL 受容体をユビキチン化することにより LDL 受容体を蛋白レベルで調節している。Idol を標的とした薬剤は LDL-C 値を低下させる効果が期待できるが, その薬効の選択性については今後検討の余地がある。また, PCSK9 と同様に, LDL 受容体を増加させるスタチンと Idol 阻害剤の併用により相乗的な脂質低下効果が期待できる。

このように LDL 受容体の発現調節にかかわる因子の発見が, より副作用の少ない脂質異常症改善薬の開発につながるものと期待されている。

## 文献

- 1) Harada-Shiba, M. et al. : Siblings with normal LDL receptor activity and severe hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb.*, **12** : 1071-1078, 1992.
- 2) Harada-Shiba, M. et al. : Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88** : 2541-2547, 2003.
- 3) Garcia, C. K. et al. : Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*, **292** : 1394-1398, 2001.
- 4) Lambert, G. et al. : Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis*, **203** : 1-7, 2009.
- 5) Horton, J. D. et al. : Molecular biology of PCSK9 : its role in LDL metabolism. *Trends. Biochem. Sci.*, **32** : 71-77, 2007.
- 6) Lopez, D. : PCSK9 : an enigmatic protease. *Biochim. Biophys. Acta*, **1781** : 184-191, 2008.
- 7) Zelcer, N. et al. : LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor. *Science*, **325** : 100-104, 2009.
- 8) Zhao, Z. et al. : Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am. J. Hum. Genet.*, **79** : 514-523, 2006.
- 9) Naureckiene, S. et al. : Functional characterization of Narc 1, a novel proteinase related to proteinase K. *Arch. Biochem. Biophys.*, **420** : 55-67, 2003.
- 10) Zhang, D. W. et al. : Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J. Biol. Chem.*, **282** : 18602-18612, 2007.
- 11) Rashid, S. et al. : Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102** : 5374-5379, 2005.
- 12) Cameron, J. et al. : Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis*, **201** : 266-273, 2008.
- 13) Li, H. et al. : Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J. Biol. Chem.*, **284** : 28885-28895, 2009.
- 14) Chan, J. C. et al. : A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106** : 9820-9825, 2009.
- 15) Graham, M. J. et al. : Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J. Lipid. Res.*, **48** : 763-767, 2007.
- 16) Frank-Kamenetsky, M. et al. : Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105** : 11915-11920, 2008.

\* \* \*

## ARHとPCSK9

斯波真理子・山下貴裕\*

国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部・\*国立循環器病センター代謝内科/しば・まりこ やました・たかひろ

### はじめに●

家族性高コレステロール血症(FH)は、高LDLコレステロール血症、皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患を特徴とする遺伝病である。Goldstein, Brownらにより、LDL受容体遺伝子が原因遺伝子として同定された。近年、高LDLコレステロール血症や黄色腫など、FHと同様の病態を示すがLDL受容体に異常がない家系の解析から、LDL受容体のアダプター蛋白であるlow density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1)やセリンプロテアーゼであ

る proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9 (PCSK9)が同定され、LDL代謝経路にかかわり、血中LDLコレステロール値の制御にかかわることがわかってきた。本項では、これらの遺伝子の機能とLDLコレステロール値制御機構について概説する。

### ARH ●

#### 1. ARHの発見

われわれは血清TC値が500~600 mg/dl、多発性皮膚黄色腫、アキレス腱肥厚、若年性動脈硬化症を伴い、臨床的にはFHホモ接合体であると考えられたが、皮膚線維芽細胞のLDL受容体活性に異常を認めなかった姉弟例を報告した<sup>1)</sup>。2001年、Garciaらは6家系からポジショナルクローニングによりLDL受容体のアダプター蛋白であるLDLRAP1遺伝子を同定し、常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症 autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH)と名づけられた<sup>2)</sup>。

#### 2. ARHの特徴

ARHは高LDLコレステロール血症、黄色腫、若年性冠動脈疾患を示すなど、臨床徴候がLDL受容体遺伝子異常により引き起こされる家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合体に非常に似ているにもかかわらず、脂質降下療法の反応がやや良いことが知られている。エゼチミブが有効であるとの報告もある。黄色腫は、FHに比べて巨大である例が多い(図1)。

#### 3. ARH遺伝子改変マウスによる検討

ARH KOマウスにおいて高LDLコレステロール血症を認め、LDL代謝回転の遅延を認めること、肝臓でのLDLの取り込みが遅延することからも、ARHがLDL受容体の取り込み機能に必須であることが裏づけられた<sup>3)</sup>。

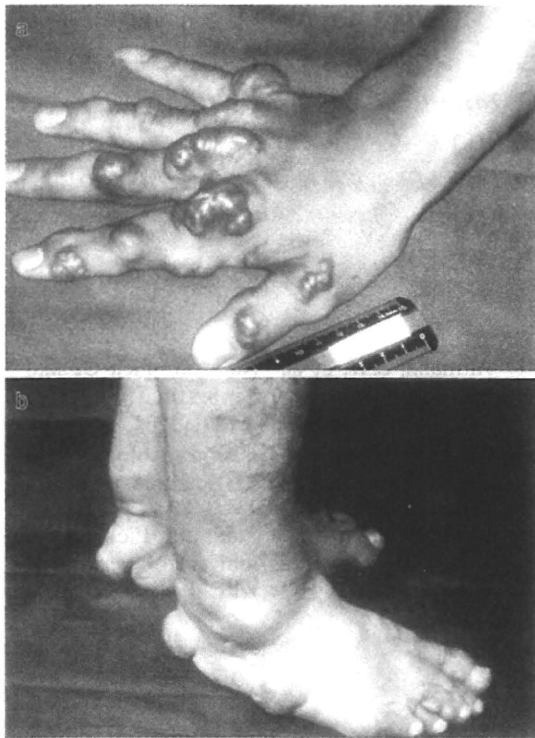


図1 ARH患者の巨大な皮膚黄色腫の写真  
a 手背の皮膚および腱黄色腫  
b アキレス腱、足指腱の肥厚  
(文献4)より引用)

- 常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症 (ARH) は, LDL 受容体のアダプター蛋白 (LDLRAP1) をコードする遺伝子の変異によるものである.
- セリンプロテアーゼである PCSK9 は, LDL 受容体の分解にかかわっており, 高コレステロール血症治療のターゲット分子として注目されている.

## PCSK9 ●

### 1. PCSK9 について

1999年, VerretらはLDL受容体, apoBともに異常のない常染色体優性遺伝形式をとる高脂血症の13家計を報告し, それをFH3と呼んだ. 2003年, Abifadelらによりポジショナルクローニングが行われ, PCSK9遺伝子が同定された<sup>4)</sup>.

### 2. PCSK9の機能

PCSK9はproteinase Kファミリーの一つであり, 神経細胞のアポトーシスを制御するNARC-1 (neural apoptosis-regulated convertase 1) をコードするとされていた. PCSK9はLDL受容体の分解にかかわる分泌蛋白であり, その機能上昇変異により肝臓におけるLDL受容体の蛋白量が減少し, 高LDLコレステロール血症をきたすこと, さらに機能低下変異により, 低LDLコレステロール血症をきたすことが知られている.

### 3. PCSK9遺伝子変異によるADHの臨床像

PCSK9はLDL受容体の分解にかかわり, その発現増加により肝臓におけるLDL受容体の蛋白量が減少し, 高LDLコレステロール血症をきたす. D374Y変異を有するイギリス人の4家系の報告では<sup>5)</sup>, FHヘテロ接合体よりも若年齢で高コレステロール血症, スタチン治療への抵抗性を示していた. 一方, S127R, F216L変異を持つフランス人の報告ではコレステロール値はさほど高値を示さない.

わが国においては, LDL受容体およびapoB遺

伝子変異を伴わない臨床的FH患者におけるPCSK9遺伝子変異の検討が金沢で行われているが, 低頻度であると報告されている.

### 4. PCSK9を標的とした高コレステロール血症治療薬

PCSK9が機能低下変異により低コレステロール血症を示すことから, 次世代の高コレステロール血症治療薬のターゲットとしてアンチセンスやsiRNAなどの核酸医薬の開発がなされており, 臨床試験が進行中である.

## 文 献

- 1) Harada-Shiba, M. et al. : Siblings with normal LDL receptor activity and severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 12 : 1071-1078, 1992
- 2) Garcia, C.K. et al. : Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 292 : 1394-1398, 2001
- 3) Harada-Shiba, M. et al. : Disruption of autosomal recessive hypercholesterolemia gene shows different phenotype in vitro and in vivo. *Circ Res* 95 : 945-952, 2004
- 4) Abifadel, M. et al. : Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34 : 154-156, 2003
- 5) Naoumova, R.P. et al. : Severe hypercholesterolemia in four British families with the D374Y mutation in the PCSK9 gene : long-term follow-up and treatment response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 : 2654-2660, 2005

## 家族性高コレステロール血症の治療

斯波真理子・山下貴裕\*

国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部・\*国立循環器病センター代謝内科/しば・まりこ やました・たかひろ

### 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<sup>1)</sup>。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、25万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、日常診療において高頻度で遭遇する。FHは高LDLコレステロール血症、皮膚および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、LDL受容体のアダプター蛋白であるLDLRAP1の遺伝子変異による autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH)、LDL受容体の分解にかかわるプロテアーゼの1種である proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9 (PCSK9)の遺伝子変異による常染色体優性高コレステロール血症 (ADH)などのLDL受容体経路にかかわる遺伝子の変異によってFHと同様の病態を引き起こす例の報告もなされ、FH類縁疾患とも呼ばれる。

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および二次予防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、遺伝的な背景がなく、中年以降に出現する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、診療上とく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<sup>2,3)</sup>の中で、FHは、冠動脈疾患のハイリスクグループに相当するとして、早期診断や早期治療の重要性が説かれている。しかしその診療にあ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、未だコンセンサスが得られていない。ここでは日本人におけるFHヘテロ接合体の治療を中心として厚生労働省原発性高脂血症調査研究班で作成した診療ガイドラインに沿って解説する。

### 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、これが出生時における唯一の臨床症状である。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。冠動脈疾患は、男性で40歳以降、女性で50歳以降に現れるといわれているが、これより若年齢で発症するという報告もある。

#### 1. 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、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

- わが国における FH 患者総数は 25 万人以上と推定される。
- FH の主要な症状の一つであるアキレス腱肥厚は、アキレス腱軟線撮影で 9 mm 以上で診断されるが触診で診断できる例も少なくない。



図 1 アキレス腱軟線撮影

いるコレステロールは主に LDL であり、IIa 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 IIb 型となる。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延することが一因ではないかと考えられている。

## 2. 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。腱黄色腫はアキレス腱のものが一番良く知られており、FH ヘテロ接合体の診断根拠として重

要である。視診のみでも診断できることがあるが、触診が最も重要であり、正常と比較して硬く、肥厚したアキレス腱が触診される。正確には X 線軟線撮影により、9 mm 以上を肥厚とする(図 1)。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。

## 3. FH と動脈硬化

FH ヘテロ接合体における動脈硬化の起こりかたには、症例による個体差が大きい。男性のほうが冠動脈疾患を罹患する年齢が若く、罹患頻度も

- FHの診断には、高LDLコレステロール血症、皮膚および腱黄色腫、家族歴、若年性角膜輪や若年性冠動脈疾患などが重要な手がかりとなる。

表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	
160~179 mg/dl	1点
180~199 mg/dl	2点
≥200 mg/dl	4点
2. 家族歴(二親等まで)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によるアキレス腱肥厚の判定(側面で最大径9mm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
参考:	
LDLレセプター活性低下(健康人の80%未満)は、診断の参考になり得る	
診断:	
各項目の合計点数が	
4点以上でFHの疑いがある	
6点以上でFHの疑いが濃い	
8点以上でFHと確定診断とする	

高い。原発性高脂血症調査班による調査では、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、男性のほうが高い頻度を示すことが報告されている。FHヘテロ接合体における冠動脈疾患発症のリスク解析では、男性、加齢、喫煙、高血圧、糖尿病、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症、高Lp(a)血症、BMIなどが報告されている。

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。脳血管疾患については、馬淵らは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

とを報告している。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。閉塞性動脈硬化症は、8~16%のFH例に合併する。頸動脈や大腿動脈エコー所見では、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。

#### 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コレステロール血症に伴う身体症状、若年性冠動脈疾患(発症年齢:

- FH に対しては、診断を下すと同時に主要なリスク因子の有無を調べ、中等度リスクあるいは高リスクにカテゴリー分類して、目標 LDL コレステロール値を定める。

表2 FH ヘテロ接合体の主要なリスク因子

1. 年齢 男性：≥30歳 女性：≥45歳または閉経後
2. 喫煙：現在の喫煙
3. 冠動脈疾患の家族歴
4. 未治療時の LDL コレステロール：>270 mg/dl あるいはアキレス腱厚 (>15 mm)
5. HDL コレステロール：<40 mg/dl またはトリグリセライド：≥150 mg/dl
6. 糖尿病(耐糖能異常を含む)
7. 高血圧(>140/90)

表3 カテゴリーリスクに応じた目標 LDL コレステロール値

カテゴリー	主要リスクの数	目標 LDL コレステロール値 mg/dl
中等度リスク	0~1	120
高リスク	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	100

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 コレステロール血症の家族歴も診断の助けとなる。診断基準を表 1 (成人用)に記す。LDL 受容体活性は、健常人の 80% 未満で FH と診断できる。表 1 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ある、となる。

#### 1. 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。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。これらの主要リスク因子を表 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。

#### 2. 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<sup>3)</sup>。FH ヘテロ接合体において、所有する主要リスクの数(表 2)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 つ以下を有する
- 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

#### 3. 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、半年に一度は専門医を受診。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 年ごとに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。

#### FH の治療●

FH の治療の基本は、冠動脈疾患など若年齢で起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 はでき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、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、以下に記述する

成人 FH ヘテロ接合体に対する第一選択薬はスタチンである。  
LDL コレステロール値の低下効果をみながら、効果が足りない場合には  
増量や他剤の併用も検討する。

薬物療法を必要とする。

#### 1. 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(表 3)。すなわち、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、中リスク群は 40%、高リスク群は 50% を治療目標の目安にする。

#### 2. 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、シンバスタチン、フルバスタチンがあり、ストロングスタチンとしては、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンがある。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。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テラミンやコレステミド、コレステロール吸収阻害薬であるエゼチミブ、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、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。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 コレステロール値低下効果を認める。プロブコールは、LDL コレステロール値の低下作用があり、黄色腫の退縮を促すが、強い HDL 低下作用、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ヵ月間は毎月、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ヵ月後からは、3ヵ月に 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逃さないように注意する。

#### 3. 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 の胎児危険度カテゴリー分類で、「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、中枢神経系や四肢の奇形の報告がなされている。妊娠希望の際には、受精の 1ヵ月前にはスタチンを中止すること、妊娠期間中には LDL コレステロール値が上昇することが多いので、定期的に LDL コレ

スタチンは妊娠中に服用すると奇形を引き起こす可能性があるため、妊娠可能年齢の女性に投薬する場合は注意が必要である。  
FH ホモ接合体は、特定疾患として認定された。

ステロール値をモニターすべきである。

#### 4. 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。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。強力な LDL 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 LDL コレステロールの管理が可能になった。

#### 特定疾患認定について●

家族性高コレステロール血症ホモ接合体が特定疾患として医療費補助の対象になることが決定し、平成 21 年 10 月 1 日より施行された。認定基準は、LDL 代謝経路にかかわる遺伝子の遺伝子解析、あるいは LDL 受容体活性測定にて確定診断が下される確実例に加えて、ほぼ確実例として著明な高コレステロール血症、あるいは小児期よりの皮膚黄色腫の存在や薬剤治療に抵抗する患者が認定の対象となる。したがって、典型的な FH ホモ接合体患者に加えて、遺伝子診断による確定には至らないものの(薬剤治療が困難な)重症高コ

レステロール血症も対象となり、慢性的 LDL フェレーシスへの医療費補助が受けられるようになった。FH 特定疾患認定手続きについては、生労働省難病情報センターの特定疾患治療研究の HP に記載されている。

[http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\\_kenkyu.htm](http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kenkyu.htm)

医療費公費負担受給の申請は、対象患者またその保護者などが行い、必要書類は、

- (1) 特定疾患医療受給者証交付申請書
- (2) 臨床調査個人票(医師の診断書)
- (3) 住民票
- (4) 患者の生計中心者の所得に関する状況を認することができる書類(自己負担限度が、生計中心者の所得税課税年額により定されている)

であり、手続きや問い合わせは保健所で取り扱っている。

#### 文 献

- 1) Goldstein, J.L. et al.: Familial hypercholesterolemia, McGraw-Hill, New York, p.2863-29. 2001
- 2) 日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版
- 3) Executive Summary of The Third Report The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285: 2486-2497, 2001