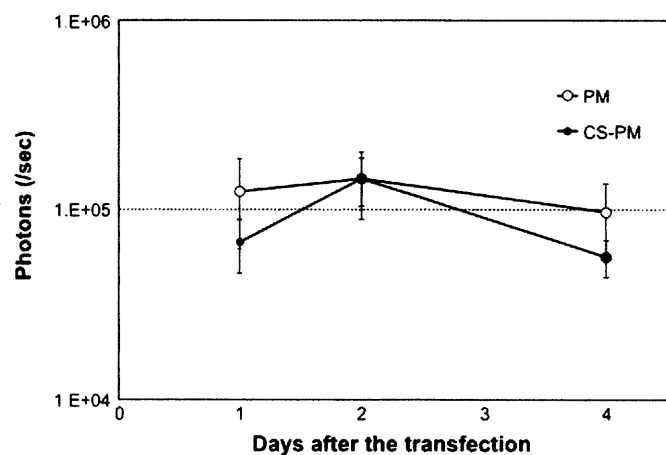
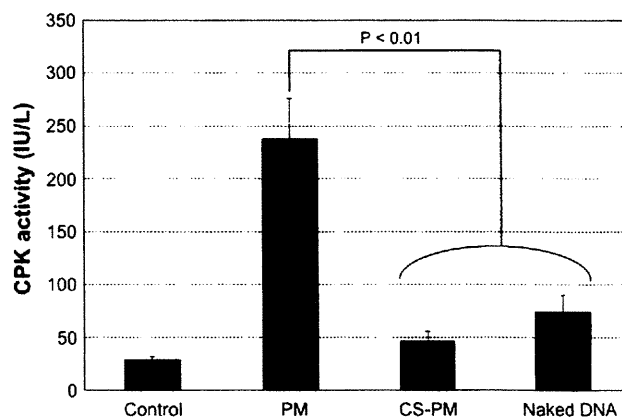


**Fig. 7.** Evaluation of pro-inflammatory cytokine (TNF- $\alpha$  and Cox-2) expression in lung tissue. PMs (N:P=20:1) and CS-PMs (N:P:CS=20:1:100) were administered intratracheally. Messenger RNA expression in lung was measured by quantitative polymerase chain reaction (PCR) at 24 h after administration. A. TNF- $\alpha$ , B. Cox-2. Results indicate relative values to untreated controls (means  $\pm$  SEMs; n = 4).

The primary reason for requiring excess polycations in their free form in the polyplex system is that these free polycations are assumed to be internalized into endosomes along with the polyplexes, thus facilitating their escape from endosomes to the cytoplasm by a proton sponge effect and/or direct perturbation of endosomal membranes. In any case, masking free polycations with CS via complexation is



**Fig. 8.** Luciferase expressions in lung after intratracheal administration. PMs (N:P=20:1; open circles) and CS-PMs (N:P:CS=20:1:100; closed circles) loaded with a luciferase-expressing gene were administered intratracheally. The time-dependent profiles of luciferase gene expression were measured with an IVIS Imaging System. Results are means  $\pm$  SEMs (n = 4).

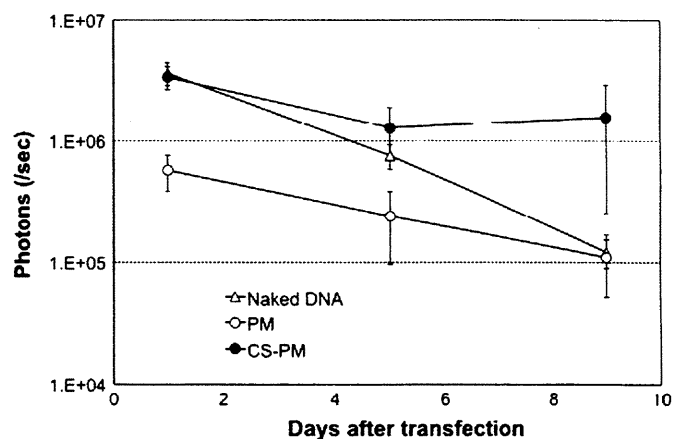


**Fig. 9.** Quantification of serum creatine phosphokinase (CPK). Serum was collected at 4 h after hydrodynamic injection of naked pDNA, PMs (N:P=20:1), and CS-PMs (N:P:CS=20:1:100). Control indicates an untreated group. Results are means  $\pm$  SEMs (n = 5).

unfavorable for promoting endosomal escape, and is inconsistent with the observed preservation, or even improvement, in transfection efficacy of CS-PMs both *in vitro* and *in vivo*.

A plausible explanation for this controversial phenomenon is to assume a rearrangement of CS/PEG-PAsp(DET) complex micelles within endosomes that is synchronized with a pH drop to release free PEG-PAsp(DET). Note that, as shown in Fig. 3, CS/PEG-PAsp(DET) complex micelles have a charge stoichiometric composition of CS:N=0.5:1 at pH 7.4. Thus, to maintain the charge stoichiometric regime, even at a lowered pH, there should be a liberation of a certain fraction of PEG-PAsp(DET) from the micelles. The pKa for the second protonation of the 1,2-diaminoethane unit of PAsp(DET) is 6.3 [9]. The endosomal pH, in turn, is reported to be  $\approx$  5.0–5.5, so that eventually PAsp(DET) in this pH range undergoes an additional protonation in the 1,2-diaminoethane unit, resulting in a shift in the charge stoichiometric ratio from CS:N=0.5:1 to 1:1 and drives the liberation of PEG-PAsp(DET) from the micelles for charge compensation.

To estimate the pH responsive release of free PEG-PAsp(DET), we used FCS measurements for mixed solutions of CS and Alexa680-labeled PEG-PAsp(DET). As expected, a substantial amount of free PEG-PAsp(DET) was found at a CS:N=0.5:1 at pH 5.5, which was consistent with the assumed liberation of PEG-PAsp(DET) from the complex micelles at the lowered pH conditions of the endosome



**Fig. 10.** Transfection efficacy in muscle after hydrodynamic injection. Naked pDNA (open triangles), PMs (N:P=20:1; open circles), and CS-PMs (N:P:CS=20:1:100; closed circles) were hydrodynamically injected into a hind limb muscle. The time-dependent profiles of luciferase gene expression were measured with an IVIS Imaging System. Results are means  $\pm$  SEMs (n = 5).

(Supplementary Fig. 4). Worth noting is that the amount of free polymers became negligible at CS:N = 1:1 and pH 5.5, which supports the formation of a charge stoichiometric complex of CS with fully protonated PEG-PAsp(DET).

Consequently, from the above estimations, it is reasonable to conclude that the cellular uptake of CS/PEG-PAsp(DET) complex micelles along with CS-PMs enhances the endosomal escape of CS-PMs by releasing free PEG-PAsp(DET) in endosomes, leading to a high transfection efficiency.

#### 4. Conclusions

The addition of CS to PEG-PAsp(DET)/DNA polyplex micelles abrogated membrane damage after *in vitro* and *in vivo* gene transfection. Effective complexation of CS with free polymers prevented the nonspecific binding to and the resulting destabilization of cell membranes. Further, CS/PEG-PAsp(DET) complex micelles colocalized in endosomes with CS-PMs selectively liberate free PEG-PAsp(DET) in the acidic compartment of the endosome, thereby facilitating the cytoplasmic translocation of CS-PMs and leads to effective gene expression. During *in vivo* gene transfer, CS remarkably reduced the inflammatory responses and tissue damage at the injection site. Thus, this system of PEG-PAsp(DET)/DNA polyplex micelles combined with CS shows promise for safe and practical gene transfer in future clinical settings.

Supplementary materials related to this article can be found online at doi:10.1016/j.jconrel.2011.04.026.

#### Acknowledgements

This work was financially supported in part by the Core Research Program for Evolutional Science and Technology (CREST) from Japan Science and Technology Corporation (JST) (K. K.), Grants-in-Aid for Scientific Research from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (MEXT) (K. I.), and Global COE Program "Medical System Innovation through Multidisciplinary Integration" from MEXT, Japan. We thank Satomi Ogura, Yoko Hasegawa and Katsue Morii (The University of Tokyo) for technical assistance.

#### References

- [1] S.C. De Smedt, J. Demeester, W.E. Hennink, Cationic polymer based gene delivery systems, *Pharm. Res.* 17 (2) (2000) 113–126.
- [2] D. Schaffert, E. Wagner, Gene therapy progress and prospects: synthetic polymer-based systems, *Gene Ther.* 15 (16) (2008) 1131–1138.
- [3] K. Itaka, K. Kataoka, Recent development of nonviral gene delivery systems with virus-like structures and mechanisms, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71 (3) (2009) 475–483.
- [4] S. Katayose, K. Kataoka, Water-soluble polyion complex associates of DNA and poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) block copolymer, *Bioconjug. Chem.* 8 (5) (1997) 702–707.
- [5] K. Itaka, K. Yamauchi, A. Harada, K. Nakamura, H. Kawaguchi, K. Kataoka, Polyion complex micelles from plasmid DNA and poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) block copolymer as serum-tolerable polyplex system: physicochemical properties of micelles relevant to gene transfection efficiency, *Biomaterials* 24 (24) (2003) 4495–4506.
- [6] N. Kanayama, S. Fukushima, N. Nishiyama, K. Itaka, W.D. Jang, K. Miyata, Y. Yamasaki, U.I. Chung, K. Kataoka, A PEG-based biocompatible block cationer with high buffering capacity for the construction of polyplex micelles showing efficient gene transfer toward primary cells, *ChemMedChem* 1 (4) (2006) 439–444.
- [7] K. Osada, H. Oshima, D. Kobayashi, M. Doi, M. Enoki, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Quantized folding of plasmid DNA condensed with block cationer into characteristic rod structures promoting transgene efficacy, *J Am Chem Soc* 132 (35) (2010) 12343–12348.
- [8] K. Itaka, S. Ohba, K. Miyata, H. Kawaguchi, K. Nakamura, T. Takato, U.I. Chung, K. Kataoka, Bone regeneration by regulated *in vivo* gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles, *Mol. Ther.* 15 (9) (2007) 1655–1662.
- [9] K. Miyata, M. Oba, M. Nakanishi, S. Fukushima, Y. Yamasaki, H. Koyama, N. Nishiyama, K. Kataoka, Polyplexes from poly(aspartamide) bearing 1,2-diaminoethane side chains induce pH-selective, endosomal membrane destabilization with amplified transfection and negligible cytotoxicity, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (48) (2008) 16287–16294.
- [10] K. Itaka, T. Ishii, Y. Hasegawa, K. Kataoka, Biodegradable polyamino acid-based polycations as safe and effective gene carrier minimizing cumulative toxicity, *Biomaterials* 31 (13) (2010) 3707–3714.
- [11] M. Harada-Shiba, I. Takamisawa, K. Miyata, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Itaka, K. Kangawa, F. Yoshihara, Y. Asada, K. Hatakeyama, N. Nagaya, K. Kataoka, Intratracheal gene transfer of adrenomedullin using polyplex nanomicelles attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats, *Mol. Ther.* 17 (7) (2009) 1180–1186.
- [12] K. Itaka, K. Osada, K. Morii, P. Kim, S.H. Yun, K. Kataoka, Polyplex nanomicelle promotes hydrodynamic gene introduction to skeletal muscle, *J. Control. Release* 143 (1) (2010) 112–119.
- [13] S. Boeckle, K. von Gersdorff, S. van der Piepen, C. Culmsee, E. Wagner, M. Ogris, Purification of polyethylenimine polyplexes highlights the role of free polycations in gene transfer, *J. Gene Med.* 6 (10) (2004) 1102–1111.
- [14] J. Fahrmeir, M. Gunther, N. Tietze, E. Wagner, M. Ogris, Electrophoretic purification of tumor-targeted polyethylenimine-based polyplexes reduces toxic side effects *in vivo*, *J. Control. Release* 122 (3) (2007) 236–245.
- [15] T. Ito, N. Iida-Tanaka, Y. Koyama, Efficient *in vivo* gene transfection by stable DNA/PEI complexes coated by hyaluronic acid, *J. Drug Target.* 16 (4) (2008) 276–281.
- [16] T. Ito, N. Iida-Tanaka, T. Niidome, T. Kawano, K. Kubo, K. Yoshikawa, T. Sato, Z. Yang, Y. Koyama, Hyaluronic acid and its derivative as a multi-functional gene expression enhancer: protection from non-specific interactions, adhesion to targeted cells, and transcriptional activation, *J. Control. Release* 112 (3) (2006) 382–388.
- [17] T. Ito, C. Yoshihara, K. Hamada, Y. Koyama, DNA/polyethylenimine/hyaluronic acid small complex particles and tumor suppression in mice, *Biomaterials* 31 (10) (2010) 2912–2918.
- [18] T. Kurosaki, T. Kitahara, S. Kawakami, K. Nishida, J. Nakamura, M. Teshima, H. Nakagawa, Y. Kodama, H. To, H. Sasaki, The development of a gene vector electrostatically assembled with a polysaccharide capsule, *Biomaterials* 30 (26) (2009) 4427–4434.
- [19] A. Pathak, P. Kumar, K. Chuttani, S. Jain, A.K. Mishra, S.P. Vyas, K.C. Gupta, Gene Expression, Biodistribution, and Pharmacoscintigraphic Evaluation of Chondroitin Sulfate-PEI Nanoconstructs Mediated Tumor Gene Therapy, *ACS Nano* (2009).
- [20] P. Xu, G.K. Quick, Y. Yeo, Gene delivery through the use of a hyaluronate-associated intracellularly degradable crosslinked polyethylenimine, *Biomaterials* 30 (29) (2009) 5834–5843.
- [21] P.T. Vernier, Y. Sun, M.A. Gundersen, Nanoelectropulse-driven membrane perturbation and small molecule permeabilization, *BMC Cell Biol.* 7 (2006) 37.
- [22] M. Oba, K. Miyata, K. Osada, R.J. Christie, M. Sanjoh, W. Li, S. Fukushima, T. Ishii, M.R. Kano, N. Nishiyama, H. Koyama, K. Kataoka, Polyplex micelles prepared from omega-cholesteryl PEG-polycation block copolymers for systemic gene delivery, *Biomaterials* 32 (2) (2011) 652–663.
- [23] M. Ruponen, S. Yla-Herttuala, A. Urtti, Interactions of polymeric and liposomal gene delivery systems with extracellular glycosaminoglycans: physicochemical and transfection studies, *Biochim. Biophys. Acta* 1415 (2) (1999) 331–341.
- [24] K. Itaka, A. Harada, K. Nakamura, H. Kawaguchi, K. Kataoka, Evaluation by fluorescence resonance energy transfer of the stability of nonviral gene delivery vectors under physiological conditions, *Biomacromolecules* 3 (4) (2002) 841–845.
- [25] K. Itaka, A. Harada, Y. Yamasaki, K. Nakamura, H. Kawaguchi, K. Kataoka, *In situ* single cell observation by fluorescence resonance energy transfer reveals fast intra-cytoplasmic delivery and easy release of plasmid DNA complexed with linear polyethylenimine, *J. Gene Med.* 6 (1) (2004) 76–84.

# カレントセラピー

別刷

月刊カレントセラピー [別刷] 2012 Vol.30 No.3 **3**月号

# 高LDLコレステロール血症

斯波真理子\*

## abstract

高LDLコレステロール（LDL-C）血症は、LDL-C値が140mg/dL以上の状態を指す。高LDL-C血症の診断の際には、家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia：FH）の鑑別診断が特に重要である。LDL-C値の管理目標値については、それぞれの患者のリスク（一次予防では低、中、高リスク、および二次予防）に応じて設定されている。高LDL-C血症の治療の基本は、食生活の是正や身体運動の増加、適正体重の維持および禁煙などの生活習慣の改善である。高LDL-C血症の第一選択薬としては、スタチンが用いられるが、必要に応じてレジンやエゼチミブが使用される。FHホモ接合体や薬物抵抗性のFHヘテロ接合体で冠動脈硬化が明らかな場合は、血液中からLDLを強制的に除去するLDLアフェレシスが適応となる。

## I はじめに

Framingham studyにおいて、動脈硬化の発症や進展における「危険因子」という言葉が最初に使用され、喫煙、年齢、高コレステロール血症、加齢、高血圧などの危険因子の重積によりこれが引き起こされるという概念が確立された<sup>1)</sup>。これらの危険因子のなかでも高LDLコレステロール（LDL-C）血症はきわめて重要な因子とされており、その後の多くの疫学研究や介入試験のエビデンスに基づいて、国内外で診断基準やガイドラインが発表されてきた。わが国で2007年に発表された『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版』<sup>2)</sup>においては、従来、高脂血症とよばれていた病態を脂質異常症とし、その診断および治療目標において、LDL-C値に軸を置いている。本稿では、動脈硬化症の予防を目的とした、高LDL-C血症の治療を中心に解説する。

## II 脂質異常症の診断

『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版』において、従来まで「高脂血症」とよばれていた病態について、重要な脂質異常である低HDL血症を含む表現としては適切でないこと、諸外国の記載と統一するための意図もあって、「脂質異常症：dyslipidemia」と呼称することが提唱された。脂質異常症の診断については、表1<sup>2)</sup>に示すように、140mg/dLをカットオフ値として高LDL-C血症と定義された。高LDL-C血症の診断の際には、家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia：FH）の鑑別診断が特に重要である。FHは、LDL-C値、黄色腫の存在および家族歴を聴取して診断を行う（表2）。

\* 国立循環器病研究センター研究所病態代謝部特任部長

## 脂質異常症の薬物療法

### 1 脂質異常症の薬物治療開始時期

動脈硬化性疾患の予防においては、食生活の是正や身体運動の増加、適正体重の維持および禁煙などの生活習慣の改善が重要である。

動脈硬化性疾患の一次予防、二次予防については、リスク別脂質管理目標値が設定されている(表3)<sup>2)</sup>。LDL-C以外の主要危険因子として、加齢、高血圧、糖尿病(耐糖能異常)、喫煙、冠動脈疾患(coronary artery disease: CAD)の家族歴、低HDLコレステロール(HDL-C)血症が挙げられ、一次予防については、これらの主要危険因子を有する数に応じて低リスク群、中リスク群、高リスク群にカテゴリ分類され、それぞれのリスクに応じた脂質管理目標値が設定された。二次予防については、LDL-Cは100mg/dL未満とされた。また、制御可能な危険因子(高血圧、糖尿病、喫煙)については、厳格に是正することが重要である。

一次予防においては、低～中リスクの場合、3～6カ月、生活習慣の改善を行ったにもかかわらず、LDL-C管理目標値に到達しない場合に薬物療法の開始を検討すべきである。高リスクや二次予防の場合、およびFHの場合には、生活習慣の改善を図るとともに、LDL-C管理目標値に到達していない例について、きわめて早期に薬物療法の開始を検討すべきである。

### 2 脂質異常症の治療薬

脂質異常症の治療薬として代表的なものの特性を以下に示す。

#### 1) HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)

スタチンは、コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を競合的に阻害することにより、コレステロール合成を抑制し、LDL受容体の合成を促進して血中LDL-Cの減少を導く。LDL-C値が増加するIIa型やIIb型高脂血症、III型高脂血症が適応になる。高LDL-C血症に対しては、第一選択薬である。

三共株式会社(現 第一三共株式会社)の遠藤章

表1 脂質異常症の診断基準(空腹時採血)

高LDL-C血症	LDL-C $\geq$ 140mg/dL
低HDL-C血症	HDL-C $<$ 40mg/dL
高TG血症	TG $\geq$ 150mg/dL

この診断基準は薬物療法の開始基準を表記しているものではない。薬物療法の適応に関しては他の危険因子も勘案し決定されるべきである。

LDL-Cは直接測定法を用いるかFriedewaldの式で計算する。  
[LDL-C=TC-HDL-C-TG/5(TGが400mg/dL未満の場合)]  
TGが400mg/dL以上の場合には直接測定法にてLDL-Cを測定する。  
(参考文献2)より引用改変)

表2 成人(15歳以上)FHの診断基準

<ol style="list-style-type: none"> <li>高LDL-C血症 未治療時のLDL-C値<math>\geq</math>180mg/dL</li> <li>高LDL-C血症の身体症状 皮膚結節性黄色腫*あるいは腱黄色腫(手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱厚<math>\geq</math>9mm)</li> <li>家族歴(二親等以内の血族) FHあるいは若年性冠動脈疾患の家族歴</li> </ol>
---

- ・続発性高脂血症を除外したうえで診断する。
- ・2項目があてはまる場合、FHと診断できる。1あるいは2の1項目があてはまる場合、注意深い経過観察/再検査(半年～1年以内)、家族に関する調査などが必要である。
- ・\*皮膚結節性黄色腫は眼瞼黄色腫を含まない。
- ・LDL-C値が250mg/dL以上の場合、2、3の項目があてはまらなくてもFHが強く疑われる。

[FH診療ガイドライン作成委員会]

博士らのグループによって糸状菌から単離されたもの(ML-236B; メバスタチン)がスタチンの最初のものである<sup>3)</sup>。現在、わが国では、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、ロスバスタチンが市販されている。

スタチンのCADに対する一次予防、二次予防の効果は、数々の大規模臨床試験により証明されている。一次予防としては、WOSCOPS試験、AFCAPS/TexCAPS試験、ALLHAT-LLT試験、ASCOT-LLA試験、二次予防としては、4S試験、CARE試験、LIPID試験などの報告がある。CADに対して、日本人の絶対リスクが欧米人に比較して低いため、日本人に対するLDL-C低下による一次予防の効果について疑問をもたれることもあったが、わが国の大規模臨床試験であるMEGA試験が報告され、プラバスタチンによる18%のLDL-C低下により、33%のCAD発生抑制効果を認め、その意義が明らかになった<sup>4)</sup>。

表3  
リスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)		
		LDL-C以外の 主要冠危険因子*	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を 行った後、薬物治療の適 応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120		
二次予防 生活習慣の改善とともに 薬物治療を考慮する	CADの既往		<100		

・脂質管理と同時に他の危険因子を是正する必要がある(禁煙、高血圧や糖尿病の治療など)。  
・脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーⅢ、糖尿病があればカテゴリーⅢ扱いとする。  
・FHについては表2を参照。  
※LDL-C以外の主要冠危険因子  
加齢(男性≥45歳、女性≥55歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常含む)、喫煙、CADの家族歴、低HDL-C血症(<40mg/dL)  
[参考文献2)より引用改変]

スタチンの重篤な副作用としては、横紋筋融解症が有名であり、クレアチンキナーゼ(creatin kinase: CK)が基準値上限の10倍以上に上昇すること、血中ミオグロビンが上昇することなどから診断される。スタチンとフィブレート系薬剤との併用や腎機能障害患者に現れやすいので、注意が必要である。スタチンの妊婦、妊娠の可能性のある婦人への投与は禁忌であり、服用している場合、妊娠の3カ月前に中止することが勧められる。

2) 陰イオン交換樹脂(レジン): コレスチミド, コレスチラミン

LDL-C値が高値であるIIa型高脂血症が適応になる。副作用などによってスタチン投与が不適切である例や、妊娠の可能性のある女性に対して薬物療法が必要である場合には、レジンが選択される。レジンは、スタチンとの併用にてさらに大きな効果を得ることができる。

レジンは、その分子内にCl<sup>-</sup>イオンをもち、このCl<sup>-</sup>イオンが胆汁酸と置換されて胆汁酸吸着効果を発揮する。レジンは胆汁酸を吸着したまま糞便中に排泄されるため、胆汁酸の再吸収による腸肝循環を阻害して、コレステロールから胆汁酸への異化を促進する。結果として、体内のコレステロールプールを減少させ、LDL受容体の合成を促進し、LDL-C値の低下をきたす。一方、LDL受容体の合成促進と同時に肝臓でのコレステロール合成を促進するために、LDL-C値の低下効果の減弱や、トリグリセライド(TG)の増加をきたすことがある。

レジンの服用により、LDL-C値を12.6%低下させることにより、CAD発症リスクを19%低下、CADによる死亡も24%低下させることができたというエビデンス<sup>5),6)</sup>は、薬剤によるLDL-C低下によって、CAD発症リスクの軽減が可能であるという最初の報告であり、その後の高脂血症治療薬開発につながる画期的なものであった。

現在のところ、レジンの重篤な副作用は認められていない。スタチン、ジギタリス、ワルファリン、サイアザイド系薬剤、甲状腺製剤などの併用薬剤を吸着することが報告されており、これらの併用薬剤服用に際しては、服用間隔を空けるなどの指導が必要である。

3) プロブコール

IIa型高脂血症、黄色腫を伴う脂質異常症が適応となる。HDL-C値低下作用をもつため、低HDL-C血症に対する投与は慎重に行うべきである。

プロブコールは、酸化防止薬であるブチル化ヒドロキシトルエン(butylated hydroxytoluene: BHT)が2分子結合した構造を有し、脂溶性であるためリポタンパク中に取り込まれて強力な抗酸化作用を示し、LDL-C低下作用も有する。LDL-C低下作用は、LDLの異化促進や、胆汁へのコレステロール排泄促進が考えられているが、詳細は明らかではない。

WHHLウサギでプロブコールによる動脈硬化の予防効果が示されている<sup>7)</sup>。経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)施行後の再狭窄予防効果の報告もされ

ている<sup>8),9)</sup>。これらの作用は、脂質低下作用よりは抗酸化作用によるものが大きいと考えられている。最近、FHヘテロ接合体の二次予防にきわめて有効であるとの報告がなされた。

副作用としてQT延長症候群やtorsades de pointesなどがあり、特に不整脈の予防のために定期的な心電図の施行が望ましい。

#### 4) 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 (エゼチミブ)

エゼチミブは、小腸粘膜に存在するNiemann-pick C1 Like1 (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を低下する作用をもつ薬物である。エゼチミブは、TG値が正常の患者ではTG値に影響しないが、高TG血症患者 (TG $\geq$ 150mg/dL) では、TGを約17%低下させ、低HDL-C血症患者ではHDL-Cを約17%増加させる。

Miettinenらは、CADの既往のある患者を対象とした4Sのサブ解析で、コレステロール吸収が亢進した群では、主要冠動脈イベント再発リスクが有意に高く、シンバスタチン投与でも冠動脈イベントを抑制できないと報告している<sup>10)</sup>。また、DEBATE試験では、コレステロール吸収が低い群に比し、コレステロール吸収が高い群では脳・心血管イベントの頻度が有意に高値であった<sup>11)</sup>。これらのデータから、コレステロール吸収の促進が、心血管イベントのリスクとなっていることが示唆されていた。

## IV

### 脂質異常症の非薬物療法

FHホモ接合体は、LDL受容体遺伝子異常により生下時より、皮膚黄色腫、著明な高コレステロール血症 (450~1,000mg/dL)、若年性動脈硬化症を主徴とする疾患である<sup>12)</sup>。レジンやスタチンなどの高脂血症治療薬は、これらの主たる作用機序が肝臓におけるLDL受容体発現の亢進によるものであり、LDL-C値の低下という意味ではほとんど無効である。そこで薬物療法の限界を克服する必要性からLDLを血漿中より強制的に除去する技術 (LDLア

フェレシス) が開発されてきた。FHホモ接合体や薬物抵抗性のFHヘテロ接合体で冠動脈硬化が明らかの場合に、LDLアフェレシス (LDL-A) が適応とされている。

#### ・LDLアフェレシス (LDL-A)

##### 1) LDL-Aの方法

1975年、Thompsonらによって行われたFHで高コレステロール血症の是正、冠動脈狭窄の改善を伴う狭心痛の軽減、黄色腫の消退といった臨床症状の著明な改善を認めた最初のアフェレシス法が単純血漿交換療法である<sup>13)</sup>。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 (図A)。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。

二重膜濾過血漿交換療法は、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ふるいにかけ、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 (図B)。

LDLがデキストラン硫酸に選択的に結合する事実を基に日本で開発されたのが選択的吸着法である。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タンパクBを含むリポタンパク [VLDL, LDL, Lp (a)] を特異的に除去する方法である (図C)<sup>14)</sup>。

##### 2) LDL-Aの長期治療効果

FHヘテロ接合体については、馬淵らは、LDL-A施行群 (43例) と薬物療法群 (87例) の総死亡、心血管イベント数を比較し、平均観察期間6年間で、薬物療法群よりLDL-A施行群のほうが心血管イベント数が低いことを報告している<sup>15)</sup>。RCTとしては、Thompsonが39名のFHヘテロ接合体患者をシンバスタチンとcolestipolの薬物療法群とシンバスタチンとLDL-A療法併用群の2群に無作為に割り付けて比較し、2年後に薬物療法群と比べてアフェレシス併用群では、LDL-C, Lp (a) が有意に低下していたが、冠動脈造影所見は、両群に有意差はなかつ

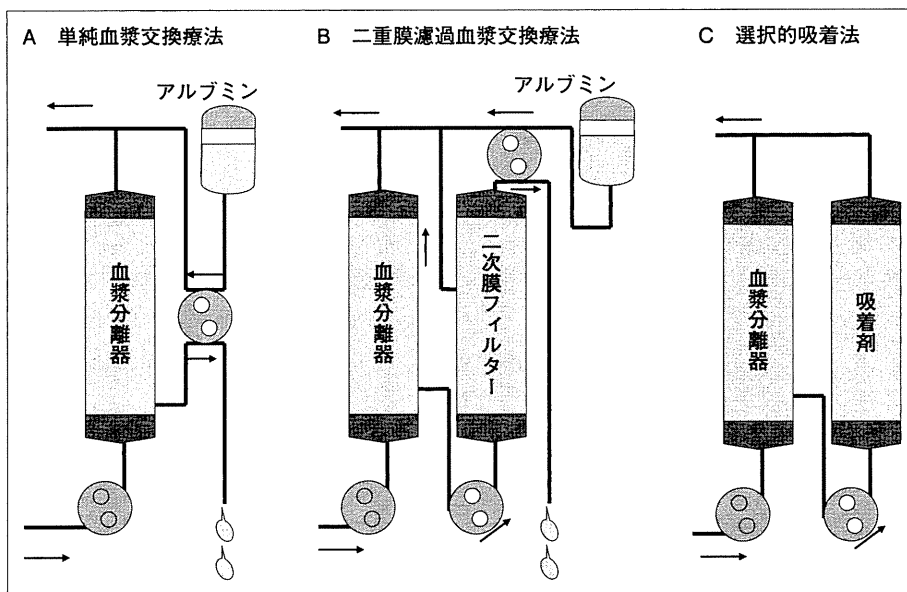


図 LDLアフェレシスの方法

た<sup>16)</sup>と報告している。LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS)<sup>17)</sup>では、男性FH患者42名をシンバスタチンを用いた薬物療法群と、シンバスタチンにLDL-A療法を併用した群の2群に無作為に割り付けし、2年間の観察期間で死亡、心血管イベント数に有意差はないものの、LDL-A療法併用群において、冠動脈粥腫の退縮効果が大きいこと、冠血流が有意に高いことを報告している。

## V おわりに

スタチンの発見、ストロングスタチンの開発、LDL-Aの開発など、この約20年間に脂質異常症に対する薬物療法および非薬物療法が確立し、CADをはじめとした動脈硬化症の予防が可能となった。これらの治療法の開発のうえで、日本が中心的な役割を果たしていることは特記すべきことである。

### 参考文献

- 1) Dawber TR, Moore FE, Mann GV : Coronary heart disease in the Framingham study. Am J Public Health Nations Health 47 : 4-24, 1957
- 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. 協和企画, 東京, 2007
- 3) Endo A, Kuroda M, Tsujita Y : ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by Penicillium citrinum. J Antibiot (Tokyo) 29 : 1346-1348, 1976
- 4) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al : MEGA Study Group : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. Lancet 368 : 1155-1163, 2006
- 5) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 251 : 351-364, 1984
- 6) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 251 : 365-374, 1984
- 7) Kita T, Nagano Y, Yokode M, et al : Probuocol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. Proc Natl Acad Sci U S A 84 : 5928-5931, 1987
- 8) Tardif JC, Côté G, Lespérance J, et al : Probuocol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probuocol Study Group. N Engl J Med 337 : 365-372, 1997
- 9) Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, et al : Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty : the Probuocol Angioplasty Restenosis Trial. J Am Coll Cardiol 30 : 855-862, 1997
- 10) Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, et al : Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. Finnish 4S Investigators. BMJ 316 : 1127-1130, 1998
- 11) Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH, et al : Cholesterol and glucose metabolism and recurrent cardiovascular events among the elderly : a prospective study. J Am Coll Cardiol 48 : 708-714, 2006



- 12) Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS : Familial hypercholesterolemia. Ed by Scriver CR, Beaudet BA, Sly WS, Valle D, pp2863-2913. McGraw-Hill, New York. 2001
- 13) Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB : Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* **1** : 1208-1211, 1975
- 14) Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, et al : Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* **5** : 613-622, 1985
- 15) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al : Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* **82** : 1489-1495, 1998
- 16) Thompson GR, Maher VM, Matthews S, et al : Familial Hypercholesterolaemia Regression Study : a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* **345** : 811-816, 1995
- 17) Tatami R, Inoue N, Itoh H, et al : Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia : a multicenter study. The LARS Investigators. *Atherosclerosis* **95** : 1-13, 1992

## 特集/脂質異常症診療の新しい展開

## 脂質異常症の病態と治療

## 家族性高コレステロール血症

斯 波 真 理 子

## I. 背 景

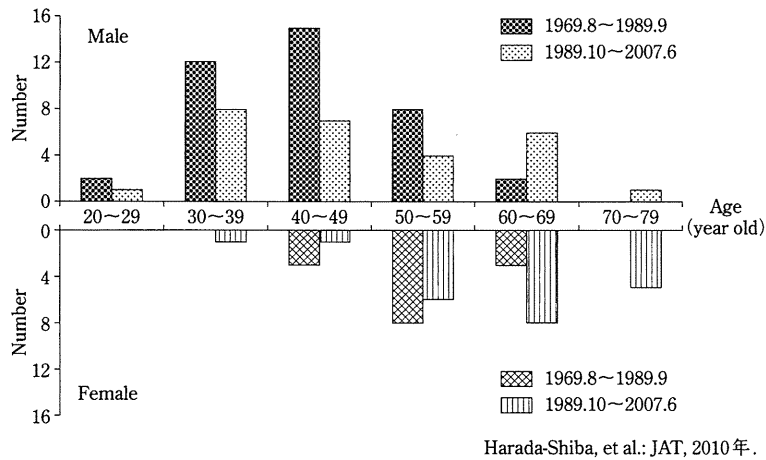
家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) は, low density lipoprotein (LDL) 受容体遺伝子変異による単一遺伝子疾患であり, 常染色体優性遺伝形式をとる<sup>1)</sup>。ヘテロ接合体患者は500人に1人以上, ホモ接合体患者は100万人に1人以上の頻度で認められ, わが国における FH 患者総数は, 25万人以上と推定される。最近, 日本において FH の数がさらに多く, ヘテロ接合体で200人に1人, ホモ接合体で17万人に1人であるとの報告もある<sup>2)</sup>。遺伝性代謝疾患の中でも 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 受容体の分解に関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性優性高コレステロール血症 (ADH) などの LDL 受容体経路に関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ており, これらも含めて FH とされている。

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。日本あるいは米国のガイドライン<sup>3)4)</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, 未だコンセンサスが得られていない。現在, 動脈硬化疾患予防ガイドライン2012に向けて, 家族性高コレステロール血症の診療ガイドラインを作成中である。

## II. 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, これが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歳以降に現れると言われているが, これより若年齢で発症するという報告もある(図1)<sup>5)</sup>。



Harada-Shiba, et al.: JAT, 2010年.

図 1

### 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、320~350mg/dlであり、個々の症例によるばらつきは大きい。FHホモ接合体の血清総コレステロール値は600~1,200mg/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、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、9mm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。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。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、高トリグリセライド血症、低HDL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FH 54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。

## Ⅲ. FHヘテロ接合体の診断

### 1. FHヘテロ接合体の診断基準

FHヘテロ接合体の診断は、未治療時のLDL

表 1

1. 高 LDL コレステロール血症 未治療時の LDL コレステロール $\geq 180\text{mg/dl}$
2. 高 LDL コレステロール血症の身体症状 皮膚結節性黄色腫* あるいは 腱黄色腫 (アキレス腱肥厚)
3. 家族歴 (二親等以内の血族) FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴

2項目があてはまる場合、FHと診断できる。1あるいは2の1項目があてはまる場合、注意深い経過観察/再検査(半年～1年以内)、家族に関する調査等が必要である。  
\*皮膚結節性黄色腫は眼瞼黄色腫を含まない。LDL-C値が250mg/dl以上は単独でもFHが強く疑われる。

FH診療ガイドライン作成委員会

表 2

① 一般的冠動脈疾患リスク
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 現在の喫煙</li> <li>• 冠動脈疾患の家族歴</li> <li>• 低 HDL コレステロール血症 (40mg/dl 未満)</li> <li>• 高トリグリセリド血症 (150mg/dl 以上)</li> <li>• 糖尿病 (耐糖能異常を含む)</li> <li>• 高血圧</li> <li>• 慢性腎臓病 (CKD)</li> </ul>
② FHの冠動脈疾患リスクとして特に注意すべき因子
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 「男性」, 「45歳以上または閉経後の女性」</li> <li>• 未治療時の LDL コレステロール260mg/dl 以上 または15mm以上のアキレス腱肥厚</li> <li>• Lp(a) 50mg/dl 以上</li> <li>• メタボリックシンドローム</li> </ul>

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皮膚結節性黄色腫などの高 LDL 血症に伴う身体症状、FH や若年性冠動脈疾患の家族歴が診断の根拠となる。診断基準を表 1 (成人用) に記す。

## 2. FHヘテロ接合体のCAD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は、①一般的なCADリスクと、②FH固有のCADリスクが存在する。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。

## 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

表 3

目標 LDL-C 値
100mg/dl または 50%以上の低下

- FHの治療には、専門医の指導のもとに上記値を目標にして行う。
- 15歳未満の小児、妊娠可能年齢の女性については、この基準は適当されない。
- 目標 LDL-C 値は、実際に到達できるかは現実的に難しい場合がある。その場合でも、未治療時の LDL-C 値の50%以上の低下を目指す。
- 目標値に到達していても、イベントをなくすことを保障するものではない。

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。

## IV. 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は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、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な場合が多く、専門医の指導のもとに、以下に記述する薬物療法を行う。

### 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CADリスクは一般的に二次予防程度と考えられるため、LDLコレステロール目標値は、100mg/dlとする。この目標値に到達しない場合でも、50%以上の低下を治療目標の目安にする。15歳未満の小児、妊娠可能年齢の女性については、この基準は適応されない(表3)。

### 2. 成人(15歳以上)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 HMG-CoA 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。胆汁酸吸着レジジンは、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。胆汁酸吸着レジジンは、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のが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。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3ヵ月前にはスタチンを中止すること、妊娠期間中には LDL コレステロール値やトリグリセライド値が上昇することが多いので、定期的にこれら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 アフェレシスの適応となる (健康保険が適用される)。LDL アフェレシスは日本で3種類 (単純血漿交換療法、二重膜濾過法、LDL 吸着療法) 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。

### 5. FH ヘテロ接合体に対する LDL アフェレシス療法と心血管イベント

FH ホモ接合体に対する治療として開発された LDL アフェレシスは LDL コレステロールを低下させるのみでなく、細胞接着因子 (ICAM-1, ELAM-1 など) の発現抑制、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、アフェレシス後の LDL が酸化されにくいこと、LDL のサブタイプが改善することなどを通して抗動脈硬化作用をもつことが報告されている<sup>6)</sup>。実際 LAARS などの臨床研究において FH 患者における LDL アフェレシスが冠動脈病変の改善をもたらすことが報告されている<sup>7)</sup>。ヘテロ接合体に対する LDL アフェレシスは、ど

のような症例に、どこまでコレステロールを低下させればよいか問題となってくる。前述のLAARSにおいてLDLアフェレシス前後のコレステロール値は前値で247mg/dl、後で105mg/dlであったが、特に100mg/dl以下まで低下させた症例で、冠動脈疾患の改善を認めている。馬淵らは、Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Studyにおいて、冠動脈造影にて虚血性心疾患を診断されたFHヘテロ接合体130例について6年間の経過観察でLDLアフェレシス施行群は薬物療法単独群に比し、非致死性心筋梗塞、PTCA、CABG、心臓死といった心事故発生率が有意に低下していることを報告している<sup>8)</sup>。これらの結果からFHヘテロ接合体では特に重症の冠動脈疾患を有する症例は積極的にアフェレシスを行う方がよいと考えられる。治療目標値は施行の頻度は2～4週に一回で、アフェレシス前の総コレステロール値で200mg/dl程度とするのがよい。

## V. 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る。FH特定疾患認定手続きについては、厚生労働省難病情報センターの特定疾患治療研究事業のHPに記載されている。

[http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\\_kenkyu\\_45.htm](http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kenkyu_45.htm)

手続きや問い合わせは保健所で取り扱っている。

## 参 考 文 献

- 1) Goldstein, J. L. H. H., Brown, M. S.: Familial hypercholesterolemia. Edited by Scriver, C. R. B. A., Sly, W. S., Valle, D., McGraw-Hill, New York, pp2863-2913, 2001.
- 2) Mabuchi, H., Nohara, A., Noguchi, T., Kobayashi, J., Kawashiri, M. A., Tada, H., Nakanishi, C., Mori, M., Yamagishi, M., Inazu, A., Koizumi, J.: Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis*.
- 3) 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.
- 4) Executive Summary of TheThird 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*, 285: 1434-1503, 2001.
- 5) Harada-Shiba, M., Sugisawa, T., Makino, H., Abe, M., Tsushima, M., Yoshimasa, Y., Yamashita, T., Miyamoto, Y., Yamamoto, A., Tomoike, H., Yokoyama, S.: Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 17: 667-674, 2010.
- 6) Sampietro, T., Tuoni, M., Ferdeghini, M., Ciardi, A., Marraccini, P., Prontera, C., Sassi, G., Taddei, M., Bionda, A.: Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 96: 1381-1385, 1997.
- 7) Kroon, A. A., Aengevaeren, W. R., van der Werf, T., Uijen, G. J., Reiber, J. H., Brusckhe, A. V., Stalenhoef, A. F.: LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation*, 93: 1826-1835, 1996.
- 8) Mabuchi, H., Koizumi, J., Shimizu, M., Kajinami, K., Miyamoto, S., Ueda, K., Takegoshi, T.: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *The American journal of cardiology*, 82: 1489-1495, 1998.

# 家族性高コレステロール血症の診断と治療

斯波真理子

キーワード●家族性高コレステロール血症, LDL 受容体遺伝子, PCSK9

## ■はじめに

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia ; FH) は, 高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 (coronary artery disease ; CAD) などを主徴とする遺伝性疾患であり, 常染色体優性遺伝形式をとる<sup>1)</sup>. 原因遺伝子としては古くから LDL 受容体遺伝子が知られているが, 近年, LDL 受容体の機能にかかわる proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) や autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) などの遺伝子の報告もなされている<sup>2,3)</sup>.

FH 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るといわれており, わが国における FH 患者総数は 25 万人以上と推定される. 最近, 日本において FH 患者の数がさらに多く, ヘテロ接合体で約 200 人に 1 人, ホモ接合体で約 17 万人に 1 人との報告もある<sup>4)</sup>.

FH は遺伝性代謝疾患のなかで最も高頻度であり, 日常診療においても高頻度に遭遇する. CAD, 大動脈弁狭窄など動脈硬化による血管疾患を高率に引き起こすため, FH の診療においては早期診断および早期治療による動脈硬化性

疾患の発症, 進展の予防が重要である.

本稿では FH の臨床像, 診断法, 治療法について, これまで得られた知見を基に解説する. 本稿の内容は, 『動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版』の発表に向けて, 現在, 日本動脈硬化学会ガイドライン委員会で検討され, 修正を重ねている段階である.

## 1 臨床像

### 1. 血清脂質値

FH ヘテロ接合体の臨床所見で最初に現れるのは, 高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症である. 多くの例において, 出生時より明らかな高 LDL-C 血症が認められるが<sup>5)</sup>, これが唯一の臨床症状である<sup>6)</sup>. 血清総コレステロール (TC) 値は 230~500mg/dl (LDL-C 値は 150~420 mg/dl) であり, いずれの場合も個々の症例によるばらつきは大きい.

FH ホモ接合体の血清 TC 値は 450~1,200 mg/dl (LDL-C 値は 370~900mg/dl) であり, 乳児期より著明に高値をとることが多い.

### 2. 角膜輪と黄色腫

FH ヘテロ接合体の角膜輪や腱黄色腫は 10 歳代後半から現れ, 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<sup>7)</sup>. 角膜輪は, 初期には半月

Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia

Mariko Shiba : Department of Molecular Innovation in Lipidology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

国立循環器病研究センター研究所病態代謝部特任部長

状に見えることもあり、脛を挙上して観察する必要がある。腱黄色腫はアキレス腱のものがいちばんよ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<sup>8)</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>9)</sup>。眼脛黄色腫は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-C血症を呈し、皮膚結節性黄色腫が特徴的である。

### 3. 動脈硬化

FHヘテロ接合体において、CAD発症のリスク解析では、男性、加齢、喫煙、高血圧、糖尿病、高LDL-C血症、低HDL血症、BMI、CADの家族歴を有することなどが報告されている<sup>10)</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。

若年性動脈硬化は、大動脈に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、馬淵らが、FHの死亡41例の脳卒中死亡率が一般日本人と違いがないことを報告している。一方、閉塞性動脈硬化症は8~16%のFH例に合併する。

## II FHの診断

FHヘテロ接合体の診断は、未治療時のLDL-C値が高値であること、高LDL-C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、FHの家族歴(二親等以内の血族)などが診断の根拠となる。FHインデックス法による診断基準(15歳以上)を表1に、簡易法によるFH診断基準(15歳以上)(案)を表2に記す。

### 1. FHヘテロ接合体のリスクの診断と分類

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

表1 FHインデックス法による診断基準(15歳以上)

1. 未治療時のLDL-C値 160~179mg/dl 180~199mg/dl ≥200mg/dl	1点 2点 4点
2. 家族歴(二親等以内)について以下の項目に該当の場合 ・若年性CAD(男性<55歳, 女性<65歳) ・あるいはLDL-C値≥180mg/dl ただしFHと確定診断されている場合	4点 6点
3. 黄色腫について以下の項目に該当の場合 ・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≥9mm)	6点
4. 若年性角膜輪(<50歳)または若年性CAD(男性<55歳, 女性<65歳)を認める場合	4点
5. LDL代謝経路に関わる遺伝子変異が認められた場合	8点
各項目の合計点数が6点以上でFHの疑いが濃い、8点以上でFHと確定診断する。	

※LDL受容体活性低下(健常人の80%未満)は診断の参考になりうる。

表2 簡易法によるFH診断基準(15歳以上)(案)

①高LDL-C血症 未治療時のLDL-C値≥180mg/dl
②高LDL-C血症の身体症状 皮膚結節性黄色腫*あるいは 腱黄色腫(アキレス腱肥厚)
③家族歴(二親等以内の血族) FHあるいは若年性CADの家族歴
・2項目があてはまる場合、FHと診断できる。
・①および②の1項目がpositiveの場合は注意深い経過観察/再検査(半年~1年以内)、家族の調査等が必要である。
*皮膚結節性黄色腫は眼脛黄色腫を含まない。LDL-Cが250mg/dl以上は、単独でもFHが強く疑われる。

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、HDL-C値などが報告されている。これらの主要リスク因子を表3に示す。また、所有する主要リスクの数に応じて高リスク相当群、二次予防リスク相当群に分類できる(表4)。



表3 FHヘテロ接合体の主要なリスク因子

1. 年齢 男性, 女性:  $\geq 45$ 歳または閉経後
2. 喫煙 現在の喫煙
3. 若年性CAD (二親等以内の血族の男性 $< 55$ 歳, 女性 $< 65$ 歳)の家族歴
4. 未治療時のLDL-C値:  $\geq 260$ mg/dl あるいはアキレス腱肥厚 ( $\geq 15$ mm)
5. HDL-C値:  $< 40$ mg/dl またはトリグリセリド値:  $\geq 150$ mg/dl
6. 糖尿病 (耐糖能異常を含む)
7. 高血圧 ( $> 140/90$ mmHg)

表4 FHヘテロ接合体のカテゴリーリスクに応じた目標LDL-C値

カテゴリー	主要リスクの数	目標LDL-C値
FH追加リスク 0~1	0~1	120mg/dl あるいは 50%以上の低下
FH追加リスク 2以上	2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	100mg/dl あるいは 50%以上の低下

目標LDL-C値は, 実際に到達できるかは現実的に難しい場合がある。その場合でも, 未治療時のLDL-C値の50%以上の低下を目指す。

また目標値に達していても, イベントをなくすことを保障するものではない。

## 2. 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を行うこと, 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きである。FHヘテロ接合体患者は1~2年ごとにCADの診断を行う。また, このほかにankle-brachial 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。

## III 治療

FHの治療の基本は, CAD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はできるだけ早期に診断を下し, 低脂肪食などの適切な食生活を子ども時代から身に付けると

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-C値を安全域まで十分に低下させることは困難であり, 薬物療法が必要となる。

## 1. FHヘテロ接合体患者の治療

### (1) コントロール目標

FHヘテロ接合体患者の目標LDL-C値は, 患者が有する主要リスクの数に応じて設定する。すなわち, FH追加リスク0~1群は120mg/dlあるいは50%以上の低下, FH追加リスク2以上群は100mg/dlあるいは50%以上の低下とする(表4)。

### (2) 薬物療法

薬物療法については, 男性の場合, コレステロール合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)が第一選択である。スタチンは初期用量から増量し, LDL-C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-C値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薬であるエゼチミブ, 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。

女性の場合, スタチンは妊娠時には絶対禁忌であるため, 妊娠の可能性のある場合はレジンによる薬物治療を考慮する。リスクに応じて薬物療法を考慮する。これらの治療は専門医の指導の下に行うことが望ましい。

薬物療法開始後3か月間は毎月, 問診で筋痛などの筋肉の症状の有無を問い, LDL-C, HDL-C, トリグリセリ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か月後からは, 3か月に1回は上記の検査を行い,

副作用のなか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) LDL アフェレーシス療法

薬物を使用しても血清 TC 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-C 値低下作用をも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-C 値の管理が可能になった。

## 2. FH ホモ接合体患者の治療

### (1) 薬物療法

胆汁酸吸着レジンやスタチンなど、LDL-C 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 アフェレーシスが必要である。プロブコールは、FH ホモ接合体に対しても一定の TC 値の低下効果があり、また、それ以上に皮膚結節性黄色腫の縮小、消失を認める報告がある。

### (2) LDL アフェレーシス療法

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。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>11)</sup>。

## Ⅳ 特定疾患認定について

FH 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

日から適用された。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結節性黄色腫の存在や、薬物療法に抵抗性の患者が認定の対象となっている。

### …………… 文 献 ……………

- 1) Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS : Familial Hypercholesterolemia, eds Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, *et al*, In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, McGraw-Hill, New York, 2001 ; 2863-2913.
- 2) Abifadel M, Varret M, Rabès 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) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, *et al* : Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 2011 ; 214 : 404-407.
- 5) Kwiterovich PO Jr, Levy RI, Fredrickson DS : Neonatal diagnosis of familial type-II hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1973 ; 1 : 118-121.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Heiberg A : The lipoprotein and lipid pattern in xanthomatosis. *Acta Med Scand* 1975 ; 198 : 183-195.
- 9) Mabuchi H, Ito S, Haba T, *et al* : Discrimination of familial hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia by Achilles' tendon thickness. *Atherosclerosis* 1977 ; 28 : 61-68.
- 10) 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.
- 11) 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.

# 家族性高コレステロール血症をどのように診るか？

▶ *How to treat familial hypercholesterolemia*

斯波真理子（国立循環器病研究センター研究所病態代謝部）

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia ; FH) は、高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 (coronary artery disease ; CAD) などを主徴とする遺伝性疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる<sup>1)</sup>。原因遺伝子としては古くから LDL 受容体遺伝子が知られているが、近年、LDL 受容体の機能にかかわる proprotein convertase, subtilisin/kexin-type 9 (PCSK9) や autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) などの遺伝子の報告もなされている<sup>2,3)</sup>。FH 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るといわれており、わが国における FH 患者総数は 25 万人以上と推定される。最近、日本において FH の数がさらに多く、ヘテロ接合体で 200 人に 1 人、ホモ接合体で 17 万人に 1 人であるとの報告もある<sup>4)</sup>。FH は遺伝性代謝疾患のなかでも最も高頻度であり、日常診療においても高頻度で遭遇する。CAD、大動脈弁狭窄など動脈硬化による血管疾患を高率に引き起こすため、FH の診療においては早期診断および早期治療による動脈硬化症の発症、進展の予防が重要である。

本稿では、FH の診断法、遺伝子解析、治療法について、これまで得られた知見をもとに解説する。

## FH の臨床像

### (1) 血清脂質値

FH ヘテロ接合体の臨床所見で最初に現れるのは、高 LDL 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<sup>5)</sup>、これが唯一の臨床症状である<sup>6)</sup>。血清総コレステロール値は、230～500mg/dL (LDL コレステロール値は 150～420mg/dL) であり、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450~1,200mg/dL(LDLコレステロール値は370~900mg/dL)であり、乳児期より著明高値をとることが多い。

### (2) 角膜輪と黄色腫

FHヘテロ接合体の角膜輪や腱黄色腫は10歳代後半から現れ、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<sup>7)</sup>。角膜輪は、初期には半月状にみえることもあり、脛を挙上して観察する必要がある。腱黄色腫はアキレス腱のものが一番よく知られており、診断に用いられるが、手背伸筋腱にも発生する<sup>8)</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>9)</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。

### (3) 動脈硬化

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が報告されている<sup>10)</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。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例のなか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。閉塞性動脈硬化症は、8~16%のFH例に合併する。

## 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、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、FHの家族歴(二親等以内)などが診断の根拠となる。FH index法による診断基準(案)を表1に、簡易法によるFH診断基準を表2に記す。

表1 FH index法によるFHの診断

1. 未治療時のLDLコレステロール値	
160~179mg/dL	1点
180~199mg/dL	2点
200mg/dL以上	4点
2. 家族歴(二親等)	
以下の項目に該当の場合	2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)	
または、FHと確定診断されている場合	4点
3. 以下の項目に該当の場合	6点
・腱黄色腫または、皮膚結節性黄色腫が存在する	
・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)がある場合	4点
5. LDLレセプター関連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(健康人の80%未満)は診断の参考とする。
- ・各項目ごとの合計点数が、6点以上でFH疑い、8点以上で確定診断とする。

表2 簡易法によるFHの診断

1. 高LDLコレステロール血症	
未治療時のLDLコレステロール値 $\geq$ 180mg/dL	
2. 高LDLコレステロール血症の身体症状	
皮膚結節性黄色腫*あるいは、	
腱黄色腫(アキレス腱肥厚)	
3. 家族歴(二親等以内の血族)	
家族制高コレステロール血症あるいは、	
若年性冠動脈疾患の家族歴	
2項目があてはまる場合、FHと診断できる。1あるいは2があてはまる場合、注意深い経過観察/再検査(半年~1年以内)、家族に関する調査などが必要である。	
*皮膚結節性黄色腫は眼瞼黄色腫を含まない。LDL-C値が250mg/dL以上は単独でもFHが強く疑われる。	
(FH診断ガイドライン作成委員会)	