

を中止してからの妊娠を勧めるべきとされている。

②FH ホモ接合体

I. FH ホモ接合体の診断

FH ホモ接合体は血清総コレステロール値 600 mg/dL 以上、小児期からみられる黄色腫と動脈硬化性疾患、両親が FH ヘテロ接合体であることから臨床診断が可能である。総コレステロール値が 600mg/dL 未満であっても FH ホモ接合体が疑われた場合には、専門医による診断、治療方針の決定が必須である。

II. FH ホモ接合体の薬物治療

FH ヘテロ接合体患者と同様に、FH ホモ接合体患者においても食事療法、運動療法、禁煙、肥満対策など生活習慣への介入は治療の基本となるが、FH ホモ接合体症例では、冠動脈疾患発症と進展のリスクが著しく高いため、若年期より強力な LDL-C 低下治療を必要とする。しかし、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。このため、1~2 週間に 1 回の LDL アフェレシス治療が必要である。プロブコールは、FH ホモ接合体に対しても一定の LDL-C 低下効果があり、またそれ以上に皮膚・アキレス腱等の黄色腫の縮小や消失を認めることがある。妊娠を希望する FH ホモ接合体症例については、安全な妊娠の継続、出産に備えて冠動脈疾患や大動脈弁狭窄・弁上狭窄症の合併をスクリーニングし、必要に応じて適切な処置を行う(12)。

III. FH ホモ接合体の LDL アフェレシス

FH ホモ接合体は、既存の薬物療法では LDL-C 値を十分に低下させることは困難であり、幼少期より対外循環を用いた LDL アフェレシス療法の継続が必要である例が多い。LDL アフェレシス療法開始年齢は、動脈硬化性疾患の進展の抑制を考えると早ければ早いほど良いと考えられるが、患児が LDL アフェレシス中の安静が保てるようになるまでは施行は困難である。現実的な治療開始の時期は、ベッド上で臥床し体外循環施行が可能となる 4 歳~6 歳ごろからとなるが、できる限り早期に治療を開始することが勧められる。

IV. FH ホモ接合体の妊娠、出産

FH ホモ接合体患者の妊娠については計画的に行うことが重要であり、妊娠の前に頸動脈エコー、心エコー、運動負荷試験等により動脈硬化症のスクリーニングを行い、動脈硬化症の状態を把握する。妊娠予定の 3 ヶ月前には胆汁酸吸着レジンを除く脂質低下薬の服薬は中止する。妊娠後期、特に出産時に心血管系に大きなストレスがかかるため、妊娠中の LDL アフェレシスの施行が望ましく、妊娠中も LDL アフェレシス治療は安全に行うことができる。

V. FH ホモ接合体特定疾患認定

平成 21 年 10 月より、FH ホモ接合体が特定疾患治療研究事業における対象疾患に認定された。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。

参考文献

1. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 1989; 79:225-232

2. Yu W, Nohara A, Higashikata T, Lu H, Inazu A, Mabuchi H: Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia: spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population. *Atherosclerosis*, 2002; 165:335-342
3. Yagi K, Hifumi S, Nohara A, Higashikata T, Inazu A, Mizuno KO, Namura M, Ueda K, Kobayashi J, Shimizu M, Mabuchi H: Difference in the risk factors for coronary, renal and other peripheral arteriosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 2004; 68:623-627
4. Hirobe K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S, Yamamoto A, Nambu S, Fujimoto K: Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1982; 44:201-210
5. Yanagi K, Yamashita S, Kihara S, Nakamura T, Nozaki S, Nagai Y, Funahashi T, Kameda-Takemura K, Ueyama Y, Jiao S, Kubo M, Tokunaga K, Matsuzawa Y: Characteristics of coronary artery disease and lipoprotein abnormalities in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia associated with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis*, 1997; 132:43-51
6. Nakamura T, Kobayashi H, Yanagi K, Nakagawa T, Nishida M, Kihara S, Hiraoka H, Nozaki S, Funahashi T, Yamashita S, Kameda-Takemura K, Matsuzawa Y: Importance of intra-abdominal visceral fat accumulation to coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 1997; 21:580-586
7. 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班昭和 61 年度報告.
8. 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. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17:667-674
9. Yamashita S, Bujo H, Arai H, Harada-Shiba M, Matsui S, Fukushima M, Saito Y, Kita T, Matsuzawa Y: Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2008; 15:292-303
10. Okada T, Murata M, Yamauchi K, Harada K: New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: the nationwide study. *Pediatr Int*, 2002; 44:596-601
11. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J: 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; 114:2710-2738
12. Thorogood M, Seed M, De Mott K: Management of fertility in women with familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2009; 116:478-479

図 1. FH 診断のフローチャート

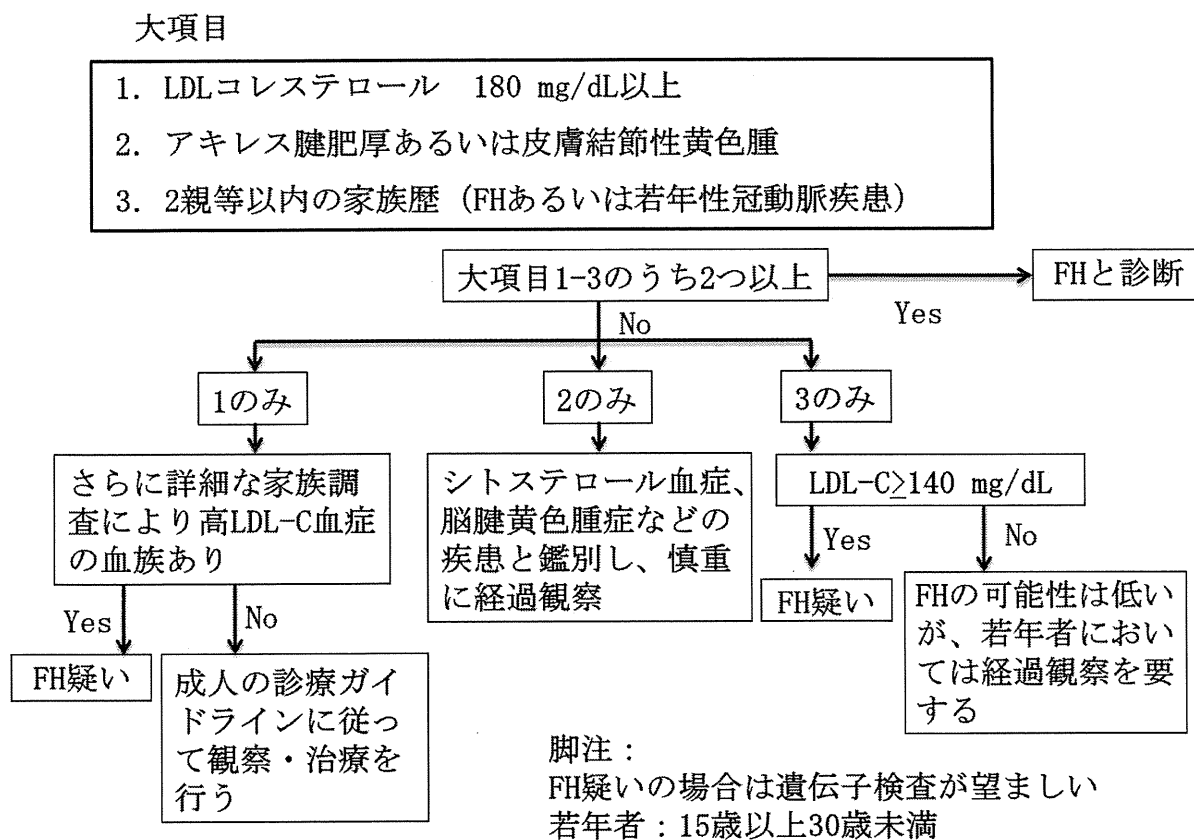


表 1. 成人(15歳以上)FHヘテロ接合体診断基準

1. 高 LDL-C 血症 (未治療時の LDL-C180mg/dL 以上)
2. 腱黄色腫 (手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚) あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴 (2 親等以内の血族)

- 続発性高脂血症を除外した上で診断する。
- 2項目が当てはまる場合、FHと診断する。1項目のみの時は図1参照。FH疑いの際には遺伝子検査による診断を行うことが望ましい。
- 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- アキレス腱肥厚は軟線撮影により9mm以上にて診断する。
- LDL-Cが250mg/dL以上の場合、FHを強く疑う。
- すでに薬物治療中の場合、治療のきっかけとなった脂質値を参考とする。
- 若年性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満と定義する。
- FHと診断した場合、家族についても調べることを望ましい。

表 2. 小児 FH ヘテロ接合体の診断基準

1. 高コレステロール血症：未治療時の LDL-C 値 ≥ 140 mg/dL (総コレステロール値 ≥ 220 mg/dL の場合は LDL-C 値を測定する。)
2. FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴(2 親等以内の血族) <ul style="list-style-type: none">● 小児の場合、腱黄色腫などの臨床症状に乏しいため診断には家族の FH について診断することが重要である。● 成長期には LDL-C 値が変動することがあるため、注意深い経過観察が必要である。● 若年性冠動脈疾患は男性 55 歳未満、女性 65 歳未満と定義する。

FH 診療ガイドライン

斯波真理子、荒井秀典、及川眞一、太田孝男、岡田知雄、岡村智教、野原淳、武城英明、横手幸太郎、若槻明彦、山下静也

ポイント

1. 家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia、以下 FH) は、高 LDL コレステロール血症、若年性冠動脈疾患、腱・皮膚黄色腫を 3 主徴とする常染色体優性遺伝性疾患であり、きわめて冠動脈疾患のリスクが高く、早期診断、厳格な治療が必要である。
2. FH ヘテロ接合体の診断は①LDL コレステロール 180mg/dL 以上、②腱・皮膚黄色腫、③2親等以内の血族の FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴のうち、2 つ以上の項目を満たすこととする
3. FH ヘテロ接合体の治療には、スタチンを中心とした厳格な脂質管理が必要である。
4. FH ヘテロ接合体の診断後は、個人のリスクを考慮した冠動脈疾患のスクリーニング検査を定期的に施行すべきである。
5. ホモ接合体および薬物療法抵抗性の重症ヘテロ接合体に対して、LDL アフェレシス治療を施行すべきである。
6. ホモ接合体および薬物療法抵抗性、小児、妊娠中及び挙児希望のヘテロ接合体は専門医へ紹介する。

① FH ヘテロ接合体

I. FH の病態、臨床像、遺伝子変異

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia、以下 FH) は、1) 高低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロール血症、2) 若年性冠動脈疾患、3) 腱・皮膚黄色腫を 3 主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。

FH 患者においては生下時より高 LDL コレステロール血症が持続し、若年時から冠動脈硬化症の進展が認められる。FH は単独で極めて冠動脈疾患のリスクが高い病態であり、未治療の男性で 30～50 歳、女性で 50～70 歳の間心筋梗塞、狭心症などの冠動脈疾患を発症することが多い¹⁾。従って、早期診断を行い、適切な治療を行うことが、若年死を予防することにつながる。

日本人においても他国と同様 300～500 人に 1 名の割合で FH ヘテロ接合体が存在し、約 30 万人の患者がいると推定される。従って、実地医家において最もよく遭遇する心血管リスクの高い遺伝疾患の一つであり、適切な診断、治療が望まれる。現状では、FH ヘテロ接合体患者は適切な診断と最適な治療を受けていないことがしばしばあり、その家族にも早期診断と治療の機会が十分に与え

られておらず、欧米では適切に診断されている FH 患者は 20%以下といわれている²⁾。FH 患者を診療する医療従事者は、本疾患は常染色体優性遺伝疾患であることを良く理解し、その家族の診断と治療でも重要な役割を果たすことが求められる。

I-1. 病態・臨床像

1) 高 LDL コレステロール血症

FH は常染色体優性遺伝を示すが、LDL 受容体など LDL 代謝に関わる対立遺伝子の一方に遺伝子変異を有するものが FH ヘテロ接合体、双方に変異を有すると FH ホモ接合体である。FH 患者とその家族の血清総コレステロール(TC)値は三峰性を示し、正常者は 179 ± 26 、FH ヘテロ接合体は 338 ± 63 、FH ホモ接合体では 713 ± 122 (それぞれ平均 \pm SD (mg/dL)) と、FH ヘテロ接合体は正常者のほぼ 2 倍、FH ホモ接合体は 4 倍の値を示す³⁾。正常者と FH ヘテロ接合体の間、FH ヘテロ接合体と FH ホモ接合体の間はオーバーラップがあり、血清脂質値だけでは区別が困難な場合がある (図 1)。また、Bujo らによれば、日本人 FH ヘテロ接合体 641 名の未治療時平均 LDL コレステロール(LDL-C)は 248mg/dL (男性 296 名、女性 345 名、平均年齢 51 歳)であった⁴⁾。LDL-C の男女差はなかったが、男性においてトリグリセライドが有意に高く、HDL コレステロール (HDL-C) は有意に低かった。

2) 冠動脈硬化症

若年性冠動脈疾患患者で LDL-C 高値であれば FH を疑う必要がある。高 LDL-C 血症は動脈硬化症の中でも特に冠動脈硬化症を進行させるため、FH ヘテロ接合体は無治療では心臓死が 60%前後と多い。高 LDL-C 血症と脳血管障害は関連があるとされるが、FH ヘテロ接合体では 5-10%程度で多くはない^{3, 5)}。男性では 30 歳以降に心筋梗塞がほぼ一定の割合で増加するが、女性では 50 歳以前では稀であり明らかな男女差が認められている (図 2)。しかしながら、早期診断を行い、十分な LDL-C 低下療法を行うことで、FH ヘテロ接合体の生命予後は十分に改善可能である。

3) 腱・皮膚黄色腫

FH の臨床診断で重要な身体所見は腱黄色腫、皮膚黄色腫の存在である。ヘテロ接合体に比べ、ホモ接合体ではさらに黄色腫は著明となる (図 3)。黄色腫は、皮膚では肘・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肥厚として現れることが多く、視診のみでも診断できることがあるが、触診が重要である。注意すべきは黄色腫がないことで FH を否定してはならない点である。遺伝子検査で FH と確定診断されても 20-30%の患者では黄色腫を認めない⁶⁾。黄色腫を欠く場合は、家族調査や遺伝子診断が重要となる。一般に成人前には黄色腫はあっても軽度で、加齢とともに

に黄色腫は明確となる場合が多いが、逆に高齢でも腱黄色腫を欠く症例は珍しくはない。また、アキレス腱断裂後では判定困難である。眼瞼黄色腫は正脂血症で認めることも少なくないため診断的価値は高くない。なお FH ではアキレス腱炎によるアキレス腱部の疼痛を訴える場合がある。

4) 角膜輪

図 4 に示すような角膜輪も FH に特徴的な所見であるが、その出現頻度は高くなく、3 割程度である。60 歳以上においては多くの人に老人環が認められるが、角膜輪は境界が明瞭であり、鑑別は可能である。ただ、実際には鑑別が容易でないケースもあるため、50 歳以上において認められる角膜輪は診断的価値に乏しいと考えられる。

I-2. 疫学

FH ヘテロ接合体は確定診断されていない症例が多いため、臨床像が著明な FH ホモ接合体が 100 万人に 1 人程度であることから、ハーディー・ワインベルグ平衡式を用いて、FH ヘテロ接合体の頻度は一般人口 500 人に 1 人と算出されている。近年は遺伝子診断技術の進歩により FH ホモ接合体と確定される症例が増加しており、Mabuchi らは、北陸地方において高頻度の LDL 受容体変異が存在し、FH ホモ接合体の頻度からは FH ヘテロ接合体は一般人約 200 人に 1 人と従来よりも高頻度と推定されることを報告している⁷⁾。確かに、French Canadian などのように FH には地域的な集積があるのは事実であり、北陸地方での頻度は他地域に比べ高い可能性があるが、日本人全体での FH ヘテロ接合体の正確な頻度に関する調査はない。現時点では従来 of 頻度に幅を持たせて 300-500 人に一人とするのが妥当と考える。また、FH は稀な疾患ではなく、治療を受けている高 LDL-C 血症患者の約 8.5% を占めるとする報告がされている⁸⁾。

I-3. 原因遺伝子

診断基準は別項の通りであるが、高 LDL-C 血症に加え、LDL 受容体など LDL 代謝に関わる遺伝子に変異が確認されれば確定診断となる。遺伝子診断は FH の診断をより確実なものとするが、遺伝子診断ができる施設は限られている。また、発端者の遺伝子診断がなされている場合は、家族の FH 診断も確実となる。

FH の原因となるのは LDL 受容体のほか、アポリポ蛋白 B-100 (アポ B-100)、Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) の遺伝子変異で、いずれも LDL 代謝において重要な役割を果たす分子である。臨床診断された FH ヘテロ接合体の 6-8 割で原因遺伝子の変異が確認される。

1) LDL 受容体

FH のほとんどは LDL 受容体の遺伝子変異が原因である。非常に多くの遺伝子変異が同定されており、これまで世界で 1000 種におよぶ遺伝子変異が FH の原因として報告されている (<http://www.ucl.ac.uk/fh/>)。本邦に限っても 100 種

以上の変異が報告されている。

2) アポ B-100

LDL 受容体に対するリガンドであるアポ B-100 の遺伝子変異でも FH 類似の臨床像を示し、家族性欠陥アポリポ蛋白 B-100 血症 (Familial Defective Apolipoprotein B-100: FDB) と呼ばれる。欧米の白人ではかなり高頻度だが、他民族では頻度が低い。血清脂質値は LDL 受容体変異に比べると全般に軽症である。日本人における報告はまだない。

3) PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9)

LDL 受容体の分解に関与し、機能亢進型変異 (Gain-of-function mutation) は LDL 受容体を減少させるため、高 LDL-C 血症をきたす。欧米では LDL 受容体変異同様の臨床像を示す変異が報告されている。必ずしも FH の様な高度の高 LDL-C 血症をきたすとは限らず、本邦では軽度機能亢進型で、LDL-C 上昇も比較的軽症の E32K 変異を一般人の 1-2%、臨床診断 FH の 6% と高頻度に認めている。E32K 変異が LDL 受容体による FH ヘテロ接合体に合併すると FH ホモ接合体類似の臨床像を呈するが、薬物治療への反応性は LDL 受容体の FH ホモ接合体に比べると良好である⁹⁾。PCSK9 遺伝子変異が FH をきたしているかどうかについては専門施設での判断を必要とする。

4) その他の類似疾患

常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症 (Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH)) は、その名の通り劣性遺伝を示すことから、FH ホモ接合体が疑われるが両親に高 LDL-C 血症が認められないときに疑うべき非常に稀な疾患で、原因遺伝子は LDL receptor adapter protein 1 (LDLRAP1) である¹⁰⁾。シトステロール血症は、常染色体劣性遺伝形式を示し、若年時より皮膚黄色腫や腱黄色腫が著明で、血中の植物ステロール (シトステロール、カンペステロール等) の上昇で診断される。血清コレステロールは正常のことが多いが、中等度以上の上昇を伴う場合は FH や ARH と鑑別が必要になる。原因遺伝子は ATP-binding Cassette Transporter G5 (ABCG5) あるいは ATP-binding Cassette Transporter G8 (ABCG8) である^{11, 12)}。これらの遺伝疾患はその臨床像は FH に類似するが、その遺伝形式などにより FH とは区別される。

I-4. 診断と治療の意義

早期診断と適切な治療による若年死の予防が、FH ヘテロ接合体の治療目標である。FH ヘテロ接合体は、無治療では冠動脈疾患発症リスクが 20 倍程度高いとされているが、高 LDL-C 血症自体では無症状である。無症状の若年期に確定診断を行い、適正な治療を動脈硬化が生じる前に開始することが、若年死予防の重要なポイントである。そのためには高 LDL-C 血症を呈する患者を診た場合には FH を積極的に疑い、腱・皮膚黄色腫と家族調査により確定診断を行う。FH へ

テロ接合体と確定診断されれば、本人に適切な治療を行うことに加え、本人以外の家族に早期診断と治療の機会がもたらせるよう配慮することが大切である。

II. FHヘテロ接合体の診断

FHはIIa型あるいはIIb型の脂質異常症とともにアキレス腱肥厚や皮膚黄色腫、及び角膜輪の存在が特徴である。アキレス腱肥厚は視診、触診にて診断するが(図5)、診断に迷うときは軟線撮影を行い、アキレス腱の最大径を測定し、9mm以上で肥厚ありと診断する(図6)。皮膚・腱黄色腫は手、肘、膝関節などの伸側に好発する。また、その遺伝形式上、家系内に若年性冠動脈疾患(発症年齢:男性55歳未満、女性65歳未満)の発症を認めることが多い。

II-1. 新たなFH診断基準

Mabuchiらは、遺伝的に診断したFHヘテロ接合体と家系内非FHのLDL-C値の平均値はそれぞれ260.8、114.8mg/dLであり、LDL-Cが161-163mg/dL以上の場合、FHヘテロ接合体の可能性が高くなると主張している¹³⁾。30歳から79歳までの健常人の90%が160mg/dL以下であることから、斯波らはスクリーニングとして160mg/dLをカットオフとして用い、遺伝的に診断が確定しているFHヘテロ患者の中で90%がこの範囲に入ることを見いだした。また、97パーセンタイルの値である180mg/dL以上を用いた場合、スクリーニングした中で15-20例に1例がFH患者であった。また、西暦2000年血清脂質調査によれば、20歳から79歳までの一般集団におけるLDL-C180mg/dL以上の頻度は3.7%、190mg/dL以上のそれは1.9%であり、FHヘテロ接合体の頻度を0.2%とした場合、それぞれ18.5、9.5人に一人がFHということになる。

LDL-Cの基準について旧診断基準は総コレステロール260mg/dL以上を大項目の一つとしていたが、ガイドラインにおける脂質管理基準がLDL-Cを中心としているため、今回FHの診断基準を作成する上でLDL-Cを用いることが適当と考えた。これまでの研究成果及び予備的な研究により高LDL-C血症、アキレス腱肥厚または皮膚黄色腫、2親等内の血族にFHまたは若年性冠動脈疾患の存在を大項目とし、2項目以上を満たす場合をFHとすると高い感度、特異度でFHを診断できることが明らかとなった。従って、LDL-Cのカットオフを決定するため、国立循環器病研究センター、大阪大学、京都大学、千葉大学、日本医科大学、金沢大学における高脂血症外来患者(FH439名、非FH958名、計1397名)の未治療時のデータを解析した。その結果、180mg/dL以上を用いた場合、感度91.6%、特異度99.2%であり、190mg/dL以上を用いた場合、感度86.1%、特異度99.2%であった。従って、特異度に変化がなく感度が高いLDL-Cのカットオフとして180mg/dLを採用した。なお、今回の解析ではLDL-Cを用いた方が総コレステロールを用いるより感度、特異度ともに優れていた。今回作成した新たな診断基準を表1に、診断に至るフローチャートを図7に示す。今回の解析でLDL-Cが

250mg/dL 以上で FH ではなかった症例は 5%であったが、今回の解析対象は高脂血症専門医において経過観察を受けている症例であり、一般臨床においては LDL-C が 250mg/dL 以上を示す症例においてほとんど非 FH はいないと考えられる。従って、本診断基準において LDL-C が 250mg/dL 以上であれば、それだけで FH を強く疑うとした。なお、前回の診断基準に含まれていた角膜輪に関してはその出現頻度が 3 割程度であり、角膜輪はあるが、アキレス腱肥厚を示さないケースはきわめて稀であることから、今回の診断基準には採用しなかった。また、前回の診断基準で大項目に採用されたリンパ球の LDL 受容体活性については、診断基準に入れるための十分なデータの蓄積がないと判断し、採用しなかった。

一般的に急性心筋梗塞などの重篤な疾患を合併した際には LDL-C が低下し、来院時は LDL-C が高値を示さないことがある。従って、急性心筋梗塞の患者を診た際には、アキレス腱の触診や家族歴の調査を行うべきである。

II-2. アキレス腱軟線撮影

アキレス腱肥厚の評価は軟線撮影で行う。下腿骨と足底が 90 度となるようポジショニングし、側面から腓骨外果中心に入射する。撮影距離は 120cm とし、撮影条件は 50kV、5.0mA とする。超音波を用いたアキレス腱肥厚の評価も可能であるが、まだ標準化されていない。

II-3. 鑑別診断

FH との鑑別を要する疾患は、高 LDL-C 血症を呈する続発性高脂血症（糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群など）と、類似疾患である家族性複合型高脂血症（FCHL）が主である。FCHL は腱黄色腫を合併しないこと、small dense LDL の存在、家系内に他のタイプの脂質異常症（IIa 型、IIb 型、IV 型）が存在すること、子供では LDL-C 値が FH ほど上昇しないことなどから鑑別しうる。FCHL との鑑別点を表 2 にまとめた。

腱黄色腫を有する疾患で鑑別すべき疾患は I-3.4) を参照のこと。

II-4. FH ヘテロ接合体のリスク因子と LDL-C の管理目標値

FH ヘテロ接合体患者における冠動脈疾患の合併は、症例によって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が、以下の報告のように我が国において冠動脈疾患発症に関してリスク因子の関与が報告されている。Yagi らは北陸地方の FH ヘテロ接合体 117 名の検討により、糖尿病と低 HDL-C 血症を有意な危険因子として抽出し¹⁴⁾、斯波らは同じく近畿地方の FH ヘテロ接合体の解析により喫煙、冠動脈疾患の家族歴、アキレス腱肥厚、LDL-C 高値、低 HDL-C 血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、高血圧を抽出した。Hirobe らも FH の冠動脈疾患発症における低 HDL-C 血症の関与を指摘し¹⁵⁾、Yanagi らは糖尿病、耐糖能異常の関与を¹⁶⁾、Nakamura らは内臓脂肪の重要性を指摘している¹⁷⁾。また、原発性高脂血症研究班においても冠動脈疾患を持つ FH において高トリグリセラ

イド血症及び低 HDL-C 血症の合併が多かったことが報告されている¹⁸⁾。

海外での報告では、Rama らはオランダの FH1698 名の解析で NCEP-ATPIII の基準を用いて診断したメタボリックシンドローム合併 FH の心血管リスクが 1.5 倍に増加することを明らかにした。また、Lipoprotein (a) は一般集団においても心血管イベントのリスク因子であることが知られているリポ蛋白であり、日本人の基準値は 40mg/dl 未満であるが、Jensen らはオランダの 2400 名の FH ヘテロ接合体のコホート研究で Lipoprotein (a) が 30mg/dL 以上で心血管イベントのリスクが 1.5 倍増加することを示した^{19, 20)}。Holmes らはカナダの FH ヘテロ接合体のコホート研究で Lipoprotein (a) が 56mg/dL 以上で心血管イベントのリスクが約 2.5 倍増加することを示した²¹⁾。さらに最近 Nenseter らは Lipoprotein (a) が 35mg/dL 以上で FH ヘテロ接合体における有意なリスク因子であることを示した²²⁾。日本では斯波らが Lipoprotein (a) が 50mg/dL 以上で有意に心血管イベントの増加を示している。また、リスク因子の数と冠動脈疾患合併との関係をロジスティック回帰分析により従来の冠動脈疾患リスクが 2 つ以上で有意にリスクが上昇することを明らかにした。

冠動脈リスクに関しては、すでに動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 において年齢、高血圧、糖尿病（耐糖能異常を含む）、冠動脈疾患の家族歴、低 HDL-C 血症、喫煙が挙げられており、今回新たに CKD が加わった。これまでの研究成果をもとに、FH においては、男性 30 歳以上、女性で 45 歳以上または閉経後、未治療時の LDL-C 260mg/dL 以上、15mm 以上のアキレス腱肥厚、Lipoprotein(a) 50mg/dl 以上、メタボリックシンドロームが追加して考慮すべきリスク因子である。従って、FH の動脈硬化性疾患予防のためにはこれらの因子を勘案し、LDL-C 以外のリスク管理をも十分に行うことが求められる。

LDL-C の管理目標値に関しては、FH ヘテロ接合体はきわめて冠動脈疾患のリスクが高い疾患であることから 2 次予防に相当すると考えられる。従って、その管理目標値は 100mg/dL 未満とすることが望ましい。しかしながら、FH の診療において LDL-C が 100mg/dL 未満という管理目標を達成することは困難なケースが多い。325 名の FH 症例を高用量アトルバスタチン（80 mg/日）またはシンバスタチン 40 mg/日に割り付けて 2 年間追跡した ASAP 研究では、シンバスタチン群（LDL-C : 321→185mg/dL）に比べ、アトルバスタチン群で より大きな LDL-C の低下（308→149mg/dL）を認めた。さらに、頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚度（IMT）の測定でも、シンバスタチン群では IMT が増加したのに対し、アトルバスタチン群では有意な低下が見られた²³⁾。従って、この結果から治療前値から 50%以上 LDL-C を低下させることは、動脈硬化の進展をさらに遅らせる可能性があると考え、LDL-C が管理目標値に到達しない場合、治療前値の 50%未満を目指すことも可とする。なお、FH を対象として脂質低下療法を行わない臨床

試験を行うことは倫理的に許されないため、これらの数値目標に関して明確なエビデンスがあるわけではない。無論、LDL-C が目標値に到達していても、イベントが起こらないことを保障するものではない。また、FH の治療を行う上においては日本動脈硬化学会から出されているリスクチャートによるリスク評価は適応できないことに留意する。

この治療目標は 30 歳以上の FH に適応し、その治療は原則として専門医の指導の元で行うことが望ましい。なお、15 歳以上 30 歳未満の FH に対する治療は必ず専門医の指導のもとに行うこととし、妊娠可能年齢の女性に関する治療方針は別項にて詳述する。

Ⅲ. FH ヘテロ接合体の治療法

FH は重度の高 LDL-C 血症を示すため、食事や運動などの生活習慣の改善による予後への影響力が弱いのではないかという議論がある。しかしながら、生活習慣の改善は、LDL-C 低下の程度からいえば数%であってもその効果は期待される。また、FH において冠動脈疾患リスクとして LDL-C 以外のリスクである高血圧、糖尿病、メタボリックシンドロームも重要であり、これらのリスクをコントロールするとともに喫煙している場合には禁煙指導を行うことが重要である。

Ⅲ-1 食事療法

FH においても食事療法は実践すべきものの一つであり、その食事療法は他の脂質異常症に準ずる。食事療法は脂質異常症に特化したものではなく、まして、FH に対する特殊な食事療法を勧めるものでもない。一般的な食事療法が求められる。しかし、FH においてこれらの実践は特に強く求められる。生来、LDL-C 高値にさらされた状態は不安定なプラークの出現を早期に惹起することが懸念される。これをできるだけ安定した状態の組織を得るための食事療法であることを認識したい。

Ⅲ-2 運動療法

FH において、運動療法もまた実践すべきものであるが、動脈硬化性疾患のリスクが高いため、運動療法を始める前に動脈硬化性疾患のスクリーニングが必要である。問診、心電図、運動負荷心電図、心エコー検査等を行って動脈硬化性疾患の評価を行い、虚血性心疾患の存在が疑われるときにはその治療を十分に行なってから運動療法を行う。具体的な運動療法の実施については、運動療法の項を参照する。

Ⅲ-3. 薬物療法

FH においては食事療法、運動療法、禁煙、肥満対策など生活習慣への介入だけでは十分な脂質管理を得られない場合が多く、通常薬物療法を併用する。薬物療法では、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）が第一選択薬となる。FH ヘテロ接合体患者 329 名を対象に我が

国で行われた後ろ向き解析でも、スタチンの使用が冠動脈疾患の発症を有意に遅延させることが示されている²⁴⁾。LDL-Cの低下効率から考えると、現在ではいわゆるストロングスタチンが中心的な治療薬となる。

スタチンは初期用量より開始し、その効果および副作用の有無を観察しながら増量する。LDL-Cの低下効果はスタチンの用量依存的に増強するが、副作用の頻度や重症度も増すことがあるので注意が必要である。薬物治療開始後、3ヶ月間は毎月、問診で筋肉痛の症状の有無を問い、LDL-CやHDL-C、トリグリセライドを測定して効果判定を行うと同時に、AST、ALTなどの肝機能やCKの評価により副作用の発現に注意する。3ヶ月以降も3ヶ月に1回はこれらの検査を行ない、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注意する。

スタチン単独投与で十分な効果が得られない場合、ほかの脂質低下薬の併用により、さらに大きなLDL-Cの低下効果が得られる。併用薬としては、小腸特異的コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）や胆汁酸吸着レジジン（コレステラミンやコレステミド）、プロブコール、フィブラート系薬剤、ニコチン酸製剤などが用いられる。但し、これらの併用療法が、スタチンによる単独治療に比べてFH患者の心血管イベントをより有効に抑制するかは未だ明らかでない。一例として、720名のFHヘテロ接合体症例を、シンバスタチン80mg/日単剤またはエゼチミブ10mg/日との併用に割り付けて24カ月間観察したENHANCE試験において、LDL-Cの低下は併用療法群で有意に大きかった（併用群58% vs 単独群41%、 $p < 0.01$ ）が、頸動脈IMTには両群間で有意差が見られなかった（併用群0.0111mm vs 単独群0.0058 mm）²⁵⁾。ただ、IMTはあくまでもサロゲートマーカーであり、また、本試験ではFHヘテロ接合体にしては治療開始前のIMTが正常範囲であったことから、スタチンによる単独治療に比べて追加療法がFHの心血管イベントを有意に抑制するかは今後明らかにする必要がある。

筋肉痛・肝機能障害等の副作用によりスタチンを使用することができない患者では、上述の脂質低下薬を単独または併用で投与するが、その動脈硬化予防効果は十分には確立していない。我が国では、プロブコールの使用がFHヘテロ接合体における冠動脈疾患の再発を遅らせることが、後ろ向きの検討から示唆されている²⁶⁾。

FHに対するさらなる安全性の確立には、より長期かつ大規模な検討が必要である。現時点では、粥状動脈硬化のリスクと安全性のバランスを個々の患者において判断し、本人や家族とも十分な話し合いの上、スタチン治療を実施することが望ましい。併用療法についても、ヘテロ接合体の青年男女248名を対象とした検討で、シンバスタチンとエゼチミブの併用は、シンバスタチン単剤投与に比べて有害事象の増加を認めていない²⁷⁾。なおスタチンとフィブラート系薬剤との併用は腎機能低下がある場合禁忌である。

III-4 LDL アフェレシス

LDL アフェレシスは、体外循環装置を用いて血液中の LDL を分離、除去するものであり、FH ホモ接合体の血中の LDL を除去することを目的として開発されたものである。FH ホモ接合体に対して若年性動脈硬化症の発症予防や退縮に効果を示し、重症 FH ヘテロ接合体にも適応されるようになった。LDL アフェレシスを行う方法としては、日本では単純血漿交換法、二重膜濾過法と、選択的 LDL 吸着法が主に用いられている（方法については、FH ホモ接合体の項を参照）。

1. LDL アフェレシス治療の適応

FH ヘテロ接合体に対しては、総コレステロール値が食事療法下の定常状態（体重や血清アルブミンが維持できる状態）において 400 mg/dL を超え、250 mg/dL 以下に下がらず、黄色腫を伴い冠動脈病変が明らかな場合保険適応が認められている。

FH ヘテロ接合体に関しては近年、強力なスタチンやエゼチミブなどのコレステロール低下薬が開発され、重症 FH ヘテロ接合体に対しても著効を示し、コレステロール値が正常化する例も少なからず存在するようになったことから、LDL アフェレシスの適応となる症例がやや減少しているが、薬剤に抵抗性で高度の冠動脈疾患を有する場合は適応を躊躇する理由はない。

2. LDL アフェレシス治療の実際

LDL アフェレシスの血漿処理量は治療前の LDL-C 値と、患者の血漿量（体重に比例）により決定する。通常 3～6L の血漿を処理することにより、LDL-C 値を 60～80% 低下することができる。LDL-C 値は治療施行後速やかに上昇し、次の治療時まで上昇を続ける。LDL アフェレシスの治療効果は、時間積分平均値 (C_{AVG}) に比例すると考えられており、

$$C_{AVG} = C_{min} + 0.73(C_{max} - C_{min})$$

で推定できるとされている。治療においては、この LDL-C 値の積分平均値を低下させるように、血漿処理量、治療頻度、併用薬剤を設定する。

LDL アフェレシスは、LDL-C を著明に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²⁸⁾。

3. ブラッドアクセス

LDL アフェレシスのブラッドアクセスは、肘静脈、上腕静脈を使用することが多い。腎不全における血液透析とは異なり血流速度は 50～150 mL/分程度であるため、シャントを作成しなければならない例は限られる。FH は、腎不全患者と異なりヘマトクリットが正常であることなどから、シャント閉塞が起きやすく、

注意が必要である。

4. FH ヘテロ接合体に対する LDL アフェレシスの治療効果

FH ヘテロ接合体について、馬渕らは、LDL アフェレシス施行群（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 アフェレシス施行群の方が心血管イベント数が低いこと、しかし、総死亡においては、有意差がないことを報告している²⁹⁾。Randomized control study としては、Thompson が Familial Hypercholesterolemia Regression Study として報告している。39 名の FH ヘテロ接合体患者をシンバスタチン 40mg/日とコレステロール 20g/日の薬物療法群とシンバスタチン 40mg/日と LDL アフェレシス療法（デキストラン硫酸カラム）併用群の 2 群に無作為に割り付け比較し、2 年後に薬物療法群と比較してアフェレシス併用群では、LDL-C、Lipoprotein(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った³⁰⁾。LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS) では、男性 FH 患者 42 名をシンバスタチン 40mg/日を用いた薬物療法群と、シンバスタチン 40mg/日に LDL アフェレシス療法（デキストラン硫酸カラム：頻度は 2 週に 1 回）を併用した群の 2 群に無作為に割り付け、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 アフェレシス併用群において、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が報告されている^{31, 32)}。このように LDL アフェレシスによる LDL-C 値の低下は、冠動脈疾患を含む動脈硬化症の予防に有効であることが示されているが、FH 患者の生命予後に対する改善効果の報告はまだなく、今後のさらなる検討が必要である。

5. 副作用

実効循環血液量の減少による血圧低下が最も多く、循環器疾患を有する患者への治療であるので、細心の注意が必要である。選択的 LDL 吸着療法は、その陰性荷電にて LDL 中のアポ B-100 と結合して LDL を吸着除去するが、一方では血液凝固系を活性化してブラジキニン産生が促される。ACE 阻害薬を服用していると、ブラジキニンの代謝も阻害され、重篤なショック症状を引き起こす可能性があり、併用は禁忌である。

IV. 動脈硬化性疾患のスクリーニング、フォローアップ

FH ヘテロ接合体は冠動脈疾患を含む全身性の動脈硬化性疾患を早期に発症するため、それらの合併の有無を早期にスクリーニングし、また疾患の合併が発見された場合は早期に治療し、慎重に経過観察する必要がある。冠動脈疾患は致死性であるので、少なくとも 1~2 年毎に冠動脈疾患の有無について検査を行うことが推奨される。冠動脈疾患の診断には問診とともに、心電図、運動負荷心電図（マスターダブル、エルゴメーター、トレッドミル等）、心エコー検査、運動負荷心筋シンチ等を施行する。問診やこれらの検査で冠動脈疾患が疑われ

る場合は、冠動脈狭窄部位を明らかにするために造影剤を用いた冠動脈 CT (MD-CT) を行い、狭窄部位を同定する。FH ヘテロ接合体の冠動脈造影所見の特徴としては、起始部に病変が強いことや、しばしば拡張病変（冠動脈瘤）が見られることなどが挙げられる。MD-CT で狭窄が疑われる場合は、冠動脈造影を施行する。なお、FH においては石灰化病変を有することが多く、MD-CT 施行の際には注意が必要である。有意な狭窄部位が認められた場合は、冠動脈内超音波検査 (IVUS) や場合により冠動脈内視鏡でのプラーク性状の評価と共に、経皮的冠動脈形成術 (PCI)、ないし冠動脈バイパス術を施行する。FH の冠動脈病変は重症、多枝病変であることが多い。FH ヘテロ接合体では全身の動脈の粥状動脈硬化が進行している場合が多いので、血栓・塞栓症等の合併症にも注意しつつ、慎重に検査を行う。

FH ヘテロ接合体の頸動脈の粥状動脈硬化の評価には、診察での血管雑音の聴取とともに、頸動脈エコーを行い、狭窄が疑われる場合は MR アンギオ、CT アンギオ、血管造影等も行う。また、脳梗塞の有無の評価には MRI や CT も適宜行う。

FH ヘテロ接合体の高齢者では大動脈瘤なども合併することが多い。胸部大動脈瘤の評価には胸部 X 線撮影や CT、腹部大動脈瘤の評価には腹部エコー検査か CT を施行し、心臓血管外科とも連携して診療を行う。

FH ヘテロ接合体では末梢動脈疾患 (PAD) を合併する場合もあるが、問診では間欠性跛行の有無について聴取し、大腿動脈の動脈硬化の評価には、ankle-brachial blood pressure index (ABI) を測定する。さらに、狭窄が疑われる場合は大腿動脈のエコー検査 (ドップラー法) や CT アンギオ、MR アンギオ等も行う。

大動脈弁狭窄症 (AS) 等の弁膜症の評価には心エコー検査を行い、必要に応じて心臓カテーテル検査を施行する。大動脈弁口面積が狭小化し、大動脈弁の圧較差が大きく、重症の場合には大動脈弁置換手術を行うが、その際には合併する動脈硬化病変、特に冠動脈疾患の事前評価が必要である。

V. 小児 FH

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、Bogalusa Heart Study³³⁾ や Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)³⁴⁾ などの剖検所見からも、小児期にすでに動脈硬化性の変化が現れていることが証明されており、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。

V-1 小児の 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表 7 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³⁵⁾、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 以上の患児 15~25 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³⁶⁾、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。

V-2 小児 FH のスクリーニングについて

FH のスクリーニングは乳幼児期にも可能ではあるが³⁷⁾、食事治療の精神身体発育への影響の大きさ及び動脈硬化病変の進展を考慮すれば、10 歳頃までに FH の診断を確定することで充分であると思われる。理想的には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^{38, 39)}。しかし、わが国ではほとんどの小児は 10 歳までには種々の疾患で病院を受診し、少なくとも数回は採血検査を受けている。その際、総コレステロール検査も施行される場合が多い。従って、本ガイドラインを小児科医にも徹底させる事で FH の早期発見率の増加が期待できる。FH の発見を目的とする小児期の採血スクリーニングの実施はわが国では現実的ではないと思われる。また、成人で FH と診断された場合に、小児の検査を行うことを徹底させることで小児期の FH 診断率は飛躍的に高まるはずである。

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 LDL-C 血症や若年性冠動脈疾患の家族歴のある例についてはできる限り若年齢において精査を行い、FH ホモ接合体の可能性の否定、および確定診断を下す必要がある。表 4 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。

V-3 小児 FH のリスク因子

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^{33, 40-42)}、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。FH ヘテロ接合体患児の主要リスク因子として冠動脈疾患の家族歴（二親等以内の血族）、肥満（肥満度 20% 以上）、糖尿病（耐糖能異常を含む）、高血圧（125/70）、低 HDL-C 血症、喫煙が挙げられる。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。

V-4 小児の動脈硬化の診断

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 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。

V-5 小児 FH ヘテロ接合体の治療法

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。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 7-10%とする。食事性コレステロールの摂取は 300mg/日以内に制限する^{43, 44)}。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合わせ、同様に食事の脂肪、飽和脂肪酸の摂取制限を行う。栄養指導としては、米国の NCEP にあるように、まず 6 か月から 1 年の食事療法を行う⁴³⁾、わが国での食習慣からは第 1 段階は通常食はクリアされており、第 2 段階で行う。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⁴⁵⁻⁴⁷⁾。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

FH ヘテロ接合体患者に対し、何歳から治療を行なうべきかのエビデンスは我が国ではまだ確立していない。ヘテロ接合体においても冠動脈の粥状動脈硬化性変化は若年期より見られることから、若年期より適切な LDL-C 管理を実施することが推奨される。米國小児学会の提言では“LDL-C 190mg/dL 以上”または“LDL-C 160mg/dL 以上で若年性粥状動脈硬化性疾患の家族歴か 2 つ以上の危険因子を有する”場合には、小児であっても脂質低下治療を開始すべきとし、生活習慣改善の効果が十分でない場合、8~10 歳以上の男子または初経を迎えた女子には薬物治療も考慮するとしている³⁹⁾。なお、臍黄色腫や大動脈弁狭窄症の合併、粥状動脈硬化の著しい家族歴があるなどリスクが極めて高いと考えられる症例では、FH ホモ接合体の鑑別診断を行なうとともに、より若年期からの薬物治療開始も考慮する。

若年の FH ヘテロ接合体に対する薬物治療は、成長・発育等への安全性の観点から、これまで消化管から吸収されない胆汁酸吸着レジンが主に用いられてきており、第一選択薬とされる。しかしながら、胆汁酸吸着レジンには LDL-C の低下効果や内服アドヒアランスの点で十分な方法とはいえない。最近では、小児

～青年期の FH ヘテロ接合体患者にスタチンを投与し、その安全性と有効性を示す臨床研究が増えている。ヘテロ接合体の小児において、シンバスタチンが内皮機能を改善させたことや2年間のプラバスタチン投与により頸動脈 IMT の退縮を認めたことが報告されている^{48, 49)}。安全性の面では、8歳以上の青少年ヘテロ接合体患者 200 名前後を対象とした検討で、少なくとも2年以内の短期投与では、成長、性成熟、精巣容量や血中の性腺ホルモン、ゴナドトロピン、肝酵素、筋酵素などの数値に異常を与えることなく、有効に LDL-C を低下させたことが、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチンやロスバスタチンにおいて報告されている⁵⁰⁻⁵²⁾。これらのことから、小児 FH においてアキレス腱や IMT などの肥厚がある場合などは、スタチンの開始が必要である。ただし、小児 FH に対する薬物療法は、専門医の指導のもとに行うべきである。

VI. 女性の FH ヘテロ接合体

VI-1 閉経前女性

生活習慣の是正が基本であるが、薬物療法を用いて、LDL-C を低下させる必要がある⁵³⁾。この場合、思春期以降に脂質異常症治療の専門家にコンサルトし、専門医はリスクの程度を個々の症例ごとに勘案し、薬物治療の開始、薬物の種類なども含めて検討するべきである。

妊娠中における胆汁酸吸着レジン以外の薬物療法は胎児奇形などの発症リスクが懸念されるため慎重になるべきである。National Institute for Health and Clinical Excellence によれば、薬物治療中に妊娠が判明した場合にはただちに中止するべきであり、薬物治療中で妊娠の可能性のある場合には、3ヶ月間の薬物投与を中止してから妊娠を試みるべきとされている。

近年、経口避妊薬(OC)は避妊以外にも月経痛や月経過多の改善目的で使用する場合も多い。健常女性への OC が心筋梗塞のリスクに与える影響を検討した報告によれば、第1世代 OC のオッズ比は 2.21(1.30-3.76)、第2世代 OC では 2.17(1.76-2.69)と有意に上昇するが、第3世代 OC では 1.27(0.96-1.67)とリスクのないことが報告されている⁵⁴⁾。また、健常女性を対象にスタチンと OC の併用療法を行った検討によれば、スタチンは OC のホルモン効果を減弱させる悪影響は認めず、LDL-C の低下など脂質改善効果は温存されることを報告している⁵⁵⁾。従って、FH を有する閉経前女性の OC とスタチン併用療法は必ずしも禁忌ではないが、かれらの研究は比較的小規模で、信頼区間が大きいことから、併用療法を選択する場合にはリスク・ベネフィットにつき十分な説明が必要となる。

VI-2 閉経後女性

一般的に閉経後に LDL-C が上昇することが知られているが⁵⁶⁾、FH を有する女性の場合、その上昇度は健常女性よりも大きい。従って、生活習慣の改善はもちろん、スタチン製剤などの薬物療法により LDL-C を積極的に低下させる必要

がある。

ホルモン補充療法(HRT)は従来更年期障害の治療に用いられてきたが、それ以外にも LDL-C を低下させ、HDL-C を上昇させる脂質代謝改善効果も有し⁵⁷⁾、健全な閉経後女性を対象とした HRT とスタチンの併用療法は、LDL-C を強力に低下させることが報告されている⁵⁸⁾。また、これまで観察試験ではあるが、HRT が心筋梗塞リスクを低下するとの報告があったため⁵⁹⁾、高 LDL-C 血症のみならず、FH を有する閉経後女性にも HRT が考慮されてきた。しかしその後、2 重盲検試験で行われた Women's Health Initiative (WHI)⁶⁰⁾ や Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS)⁶¹⁾ により、HRT の心筋梗塞リスクに対する 1 次、2 次予防効果は否定され、逆にリスクが増加することが示された。これらの HRT に関するエビデンスはエストロゲンの経口投与の結果であったが、近年欧州で行われた経皮的エストロゲン投与の観察試験によれば、経口とは異なり、心筋梗塞リスクが有意に低下すると報告されている⁶²⁾。従って、投与ルートの違いを考慮することは心筋梗塞リスクの評価の際には重要と考えられる。しかし、現時点で FH を有する閉経後女性への HRT が心筋梗塞リスクにどのような影響を与えるかは不明である。

②FH ホモ接合体

I. FH ホモ接合体の診断

FH ホモ接合体は血清総コレステロール値 600 mg/dL 以上、小児期からみられる黄色腫と動脈硬化性疾患、両親が FH ヘテロ接合体であることから臨床診断が可能である。小児期からみられる黄色腫が特徴的であり皮膚科を最初に受診することがある。FH ヘテロ接合体の重症例と区別が困難な場合は、線維芽細胞やリンパ球における LDL 受容体活性の低下(正常の 20%以下)⁶³⁾、LDL 受容体遺伝子変異により診断を確定することが可能である。

FH ホモ接合体は対立遺伝子双方に LDL 受容体、アポ B-100、または機能獲得型の PCSK9 の異常をもつものと定義される。日本における FDB の報告はまだないが^{59,60)}、PCSK9 変異はその部位により高 LDL-C 血症と低 LDL-C 血症を引き起こす場合がそれぞれあり、PCSK9 変異ホモ接合体の重症例は LDL 受容体変異ホモ接合体と臨床上区別がつかない^{64,65)}。治療反応性が FH ホモ接合体と異なる可能性があること、比較的頻度が高いことから LDL 受容体異常と PCSK9 異常を合併することに注意が必要である。すなわち、臨床上 FH ホモ接合体と区別することは困難な場合があるが、LDL 受容体と PCSK9 変異をそれぞれの対立遺伝子に持つ場合は遺伝学的にはホモ接合体ではなく、コンパウンドヘテロ接合体となる。鑑別診断する原発性高コレステロール血症として、常染色体劣性遺伝疾患である ARH とシトステロール血症があげられる。ARH ホモ接合体も FH ホモ接合体と臨