

床上区別できないが、ヘテロ接合体は無症状であることから家族歴の聴取が重要である<sup>66, 67)</sup>。シトステロール血症は、ABCG5 または ABCG8 の変異による血中植物ステロール濃度の著しい上昇を伴う疾患であり、FH 同様に黄色腫を呈し、動脈硬化性疾患を合併するケースが多いが、LDL-C は正常値を示すことも多い<sup>68, 69)</sup>。鑑別には家族歴の聴取と血中植物ステロール（シトステロール、カンペステロールなど）値の測定が有用である。著しい腱黄色腫を伴う常染色体劣性疾患に脳腱黄色腫症（CTX）があげられる<sup>70)</sup>。本疾患は Sterol 27-hydroxylase の異常により血中コレスタノール値が高値となり、精神発達遅延や神経症状が合併する。遺伝学的には不明であるが同様な病態を表す疾患に Pseudohomozygous type 2 hypercholesterolemia がある。両親は通常明らかな高コレステロール血症は示さず食事療法や胆汁酸吸着レジンによく反応する<sup>71, 72)</sup>。

## 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、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 受容体の活性増加によるものであるため、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との報告がある<sup>73)</sup>。2006 年に発表された米国心臓学会（AHA）の「高リスク小児に対する心血管リスク減少のための」ステートメントでは、LDL アフェレシスに加えて、高用量スタチンやエゼチミブの併用療法を、若年期から開始することを推奨している<sup>39)</sup>。

妊娠を希望する FH ホモ接合体症例については、安心な妊娠の継続および出産に備えて、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<sup>74)</sup>。スタチンに催奇形性があることが動物実験で示されており、ヒトの妊娠中の投与に関する胆汁酸吸着レジン以外の脂質低下薬の安全性は確立していないため、ヘテロ接合体、ホモ接合体を問わず、妊娠計画の少なくとも 3 ヶ月前、及び出産後の授乳期には胆汁酸吸着レジン以外の脂質低下薬の服用を中止するよう説明する。

## III. FH ホモ接合体の LDL アフェレシス

### 1. LDL アフェレシス治療の適応

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。

## 2. LDL アフェレシス治療の開始時期

FH ホモ接合体と診断されれば、薬物による強力な LDL-C 低下が必要である。しかしながら、FH ホモ接合体患者は薬物に反応が極めて悪いため、LDL アフェレシス治療が必要となる場合が多い。このような場合、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、3.5歳時に開始した例の報告もある<sup>75)</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、10歳以降に導入した例では予後が悪いとされており<sup>76)</sup>、できる限り早期に治療を開始することが勧められる<sup>77)</sup>。幼少期は体外循環体積の少ない単純血漿交換を施行するか、既存の LDL 吸着法を用いて体外循環体積を減少させる工夫を施して施行する。

## 3. ブラッドアクセス

Ⅲ4-3 参照。

## 4. LDL アフェレシスの方法

### 4-1 単純血漿交換 (Plasma Exchange)

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である<sup>78)</sup>。本方法は自己の血漿を除去し、ヒトアルブミン製剤と置換することによりコレステロールの低下を図る方法であるため、免疫グロブリン等、生体に必要な物質も非選択的に除去される。このため現在では、FHの治療としてはホモ接合体の10歳未満の小児にのみ、体外循環血液量を減らす目的で用いられている。

### 4-2 二重膜濾過法 (Double Filtration)

吉川、岸野らにより我が国ですでに開発されていた孔径の異なる二つの濾過膜を用い、一次膜により血球と血漿を分離、二次膜により血漿成分の中でも粒子の大きなLDLとVLDLを除去する方法である。単純血漿交換法に比し、HDLの除去率が低くVLDL、LDLが選択的に除去される。ただしアルブミン(10%)やグロブリン(30～60%)も二次膜で除去されること、二次膜の目詰まりとそれによる膜圧上昇のため、血漿処理量に限界があることなどの欠点を有する。

### 4-3 LDL 吸着法 (Liposorber System)

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開発されたのがLDL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通し、プラスに荷電したアポBを含むリポ蛋白(VLDL、LDL、Lipoprotein(a))を特異的に除去する方

法である<sup>79)</sup>。小容量 (150 ml) のカラム(LA15)2本を用い、吸着された LDL を高濃度 NaCl (5%)によって溶出させ、交互に用いる方法がとられている。LDL 吸着カラムは陰性荷電を持つため血液凝固系を活性化してブラジキニンが上昇するため、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤との併用は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。

#### 5. LDL アフェレシスの効果

小児において LDL アフェレシス治療が安全に行われ、発達、発育に影響がないこと、皮膚黄色腫の縮小や消失だけでなく、FH ホモ接合体に特徴的な大動脈弁狭窄／弁上狭窄、冠動脈等の動脈硬化性病変の増悪抑制や改善の報告がある<sup>77, 80, 81)</sup>。鉄欠乏性貧血は最も多い副作用であり、鉄剤の内服により回復する。治療施行中には循環血液量の減少による血圧低下を認めることがあり、特に大動脈弁疾患や冠動脈疾患を有する患者に対する治療時には細心の注意が必要である。

### 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、妊娠の前に心エコー、心電図、運動負荷心電図、頸動脈エコー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以外の脂質低下薬は中止する。FH 患者においては妊娠中に LDL-C 値およびトリグリセライド値がさらに上昇することが知られており、特に妊娠24週以降は LDL-C 値で約30%、トリグリセライド値で約100%の上昇認められる<sup>82)</sup>。FH 患者は妊娠時において血液凝固能、血小板機能が亢進し、血液粘調度が亢進すること<sup>83)</sup>、妊娠中における FH ホモ接合体の子宮胎盤血流は、正常妊娠に比べて低下すること、さらに、LDL アフェレシス治療により、血流は改善することが知られている<sup>84)</sup>。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い。妊娠中にも LDL アフェレシス治療は安全に行うことができ、無事に出産に至った例の報告がある<sup>77, 85, 86)</sup>。授乳中にも胆汁酸吸着レジン以外の脂質低下薬は中止し、定期的な LDL アフェレシス治療を継続して LDL-C 値を適切にコントロールすることが望ましい。

### IV. 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ている。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。従って、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に抵

抗性を示す重症高コレステロール血症も対象となり、慢性的 LDL アフェレン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、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)

医療費公費負担受給の申請は、対象患者またはその保護者等が行ない、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確認することが出来る書類である。手続き、問い合わせは、最寄りの保健所で行っている。

## 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. Rees A: Familial hypercholesterolaemia: underdiagnosed and undertreated. *Eur Heart J*, 2008; 29:2583-2584
3. 馬淵 宏: 高脂血症入門. Edited by 文光堂, 東京, 2005
4. Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Ishibashi S, Shionoiri F, Yamada N, Kita T: 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. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2004; 11:146-151
5. Neil HA, Hawkins MM, Durrington PN, Betteridge DJ, Capps NE, Humphries SE: Non-coronary heart disease mortality and risk of fatal cancer in patients with treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis*, 2005; 179:293-297
6. 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
7. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, 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*, 2011; 214:404-407
8. 多田紀夫, 吉田博, 寺本民生, 及川眞一, 齋藤康, 山田信博, 白井厚治, 石橋俊, 石川俊次, 芳野原, 平野勉: 我が国における高脂血症治療の実態調査(調査 1 高 LDL-C 血症患者と家族性高コレステロール血症患者における合併症, ならびに選択薬物の調査) -LiMAP1-. 第 37 回日

本動脈硬化学会総会, 2005;

9. Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, Tada H, Nohara A, Inazu A, Yamagishi M, Kobayashi J, Mabuchi H: The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolaemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis*, 2010; 210:166-172
10. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, Yamamoto A: Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2003; 88:2541-2547
11. Hubacek JA, Berge KE, Cohen JC, Hobbs HH: Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. *Human mutation*, 2001; 18:359-360
12. Heimerl S, Langmann T, Moehle C, Mauerer R, Dean M, Beil FU, von Bergmann K, Schmitz G: Mutations in the human ATP-binding cassette transporters ABCG5 and ABCG8 in sitosterolemia. *Human mutation*, 2002; 20:151
13. Mabuchi H, Higashikata T, Nohara A, Lu H, Yu WX, Nozue T, Noji Y, Katsuda S, Kawashiri MA, Inazu A, Kobayashi J, Koizumi J: Cutoff point separating affected and unaffected familial hypercholesterolemic patients validated by LDL-receptor gene mutants. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2005; 12:35-40
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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

18. 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. Edited by

19. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, van Lennep HW, Sijbrands EJ, Kastelein JJ: The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *Journal of internal medicine*, 2004; 256:482-490

20. Jensen HK, Hansen PS, Jensen LG, Kristensen MJ, Klausen IC, Kjeldsen M, Lemming L, Bolund L, Gregersen N, Faergeman O: Complexity of molecular genetics of dyslipidemia in a family highly susceptible to ischemic heart disease. *Clinical genetics*, 1995; 48:23-28

21. Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clinical chemistry*, 2005; 51:2067-2073

22. Nenseter MS, Lindvig HW, Ueland T, Langslet G, Ose L, Holven KB, Retterstol K: Lipoprotein(a) levels in coronary heart disease-susceptible and -resistant patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2011;

23. van Wissen S, Smilde TJ, de Groot E, Hutten BA, Kastelein JJ, Stalenhoef AF: The significance of femoral intima-media thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 2003; 10:451-455

24. 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

25. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2008; 358:1431-1443

26. Yamashita S, Hbujo 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

27. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagne C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJ: Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin

- in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52:1421-1429
28. 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*, 1997; 96:1381-1385
29. 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. *Am J Cardiol*, 1998; 82:1489-1495
30. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB, Davies G, Rees A, Mir A, Prescott RJ, et al.: Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet*, 1995; 345:811-816
31. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Brusckhe AV, Stalenhoef AF: LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation*, 1996; 93:1826-1835
32. Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, van der Werf T: Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28:1696-1704
33. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS: Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*, 2003; 290:2271-2276
34. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13:1291-1298
35. 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
36. Harttori H, Kawamura K, Ishii J, Tsuji M, Iwata F, Yamamura T, Miyake Y, Egashira T, Okada T, Cooper JA, Miller NE, Emi M, Yamamoto A: A flow cytometric procedure to measure functional LDL receptors for diagnosis of familial hypercholesterolemia. Edited by pp357-363, MEDIMOND Inc, Salzburg, 2002
37. Ohta T, Kiwaki K, Endo F, Umehashi H, Matsuda I: Dyslipidemia in young Japanese children: its relation to familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 2002; 44:602-607

38. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD: Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*, 2007; 120:e189-214
39. 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
40. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, Lauer RM: Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27:277-284
41. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM: Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*, 2001; 104:2815-2819
42. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, Levine DM: Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1993; 328:313-318
43. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 1992; 89:495-501
44. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, 2011; 128 Suppl 5:S213-256
45. Rask-Nissila L, Jokinen E, Ronnema T, Viikari J, Tammi A, Niinikoski H, Seppanen R, Tuominen J, Simell O: Prospective, randomized, infancy-onset trial of the effects of a low-saturated-fat, low-cholesterol diet on serum lipids and lipoproteins before school age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Circulation*, 2000; 102:1477-1483
46. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. *JAMA*, 1995; 273:1429-1435
47. Tolfrey K, Jones AM, Campbell IG: The effect of aerobic exercise training on the



- lipid-lipoprotein profile of children and adolescents. *Sports Med*, 2000; 29:99-112
48. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ: Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40:2117-2121
  49. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 292:331-337
  50. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, Brewster TG, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp RH, DuJovne C, Williams CL, Isaacsohn JL, Jacobsen CA, Laskarzewski PM, Ames S, Gormley GJ: Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999; 281:137-144
  51. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, van Trotsenburg AS, Bakker HD, Kastelein JJ: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*, 2002; 106:2231-2237
  52. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, Hsia J, Kastelein JJ, Stein EA: Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:1121-1126
  53. Civeira F: Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2004; 173:55-68
  54. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O: Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*, 2003; 68:11-17
  55. Simonson SG, Martin PD, Warwick MJ, Mitchell PD, Schneck DW: The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol*, 2004; 57:279-286
  56. Wakatsuki A, Sagara Y: Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol*, 1995; 85:523-528
  57. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 1995; 273:199-208
  58. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N: Effects of combination therapy with estrogen plus simvastatin on lipoprotein metabolism in postmenopausal women with type IIa hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2000; 150:103-111

59. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med*, 1991; 325:756-762
60. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 1998; 280:605-613
61. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2002; 288:321-333
62. Lokkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard O: Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J*, 2008; 29:2660-2668
63. Bilheimer DW, Ho YK, Brown MS, Anderson RG, Goldstein JL: Genetics of the low density lipoprotein receptor. Diminished receptor activity in lymphocytes from heterozygotes with familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest*, 1978; 61:678-696
64. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villeger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003; 34:154-156
65. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH: Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*, 2005; 37:161-165
66. Harada-Shiba M, Tajima S, Yokoyama S, Miyake Y, Kojima S, Tsushima M, Kawakami M, Yamamoto A: Siblings with normal LDL receptor activity and severe hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*, 1992; 12:1071-1078
67. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S, Yamamoto A: Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:2541-2547
68. Bhattacharyya AK, Connor WE: Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest*, 1974; 53:1033-1043

69. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, Kwiterovich P, Shan B, Barnes R, Hobbs HH: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*, 2000; 290:1771-1775
70. Kim KS, Kubota S, Kuriyama M, Fujiyama J, Bjorkhem I, Eggertsen G, Seyama Y: Identification of new mutations in sterol 27-hydroxylase gene in Japanese patients with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Lipid Res*, 1994; 35:1031-1039
71. Morganroth J, Levy RI, McMahon AE, Gotto AM, Jr.: Pseudohomozygous type II hyperlipoproteinemia. *J Pediatr*, 1974; 85:639-643
72. Fujita M, Okamoto S, Shirai K, Saito Y, Yoshida S: Pseudohomozygous type II hyperlipoproteinemia. *Dermatologica*, 1991; 182:94-97
73. Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, Funahashi T, Yamamura T, Kishino B: Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 1986; 57:29H-35H
74. 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
75. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Colloridi V, Bosco G, Berni A, Rabbone I, Cerutti F, Bertolini S: Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. *Acta Paediatr*, 2001; 90:694-701
76. Thompson GR: Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 2008; 198:247-255
77. 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
78. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*, 1975; 1:1208-1211
79. Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A: Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*, 1985; 5:613-622
80. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Tsushima M: Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis. *Ther Apher*, 2001; 5:221-225
81. Mabuchi H, Michishita I, Sakai T, Sakai Y, Watanabe A, Wakasugi T, Takeda R: Treatment of homozygous patients with familial hypercholesterolemia by double-filtration plasmapheresis. *Atherosclerosis*, 1986; 61:135-140
82. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, Retterstol K: Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial

hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2006; 189:451-457

83. Amundsen AL, Khoury J, Sandset PM, Seljeflot I, Ose L, Tonstad S, Henriksen T, Retterstol K, Iversen PO: Altered hemostatic balance and endothelial activation in pregnant women with familial hypercholesterolemia. *Thromb Res*, 2007; 120:21-27

84. Beigel Y, Bar J, Cohen M, Hod M: Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998; 77:603-608

85. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK: Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol*, 2004; 15:413-422

86. Klingel R, Gohlen B, Schwarting A, Himmelsbach F, Straube R: Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 2003; 7:359-364

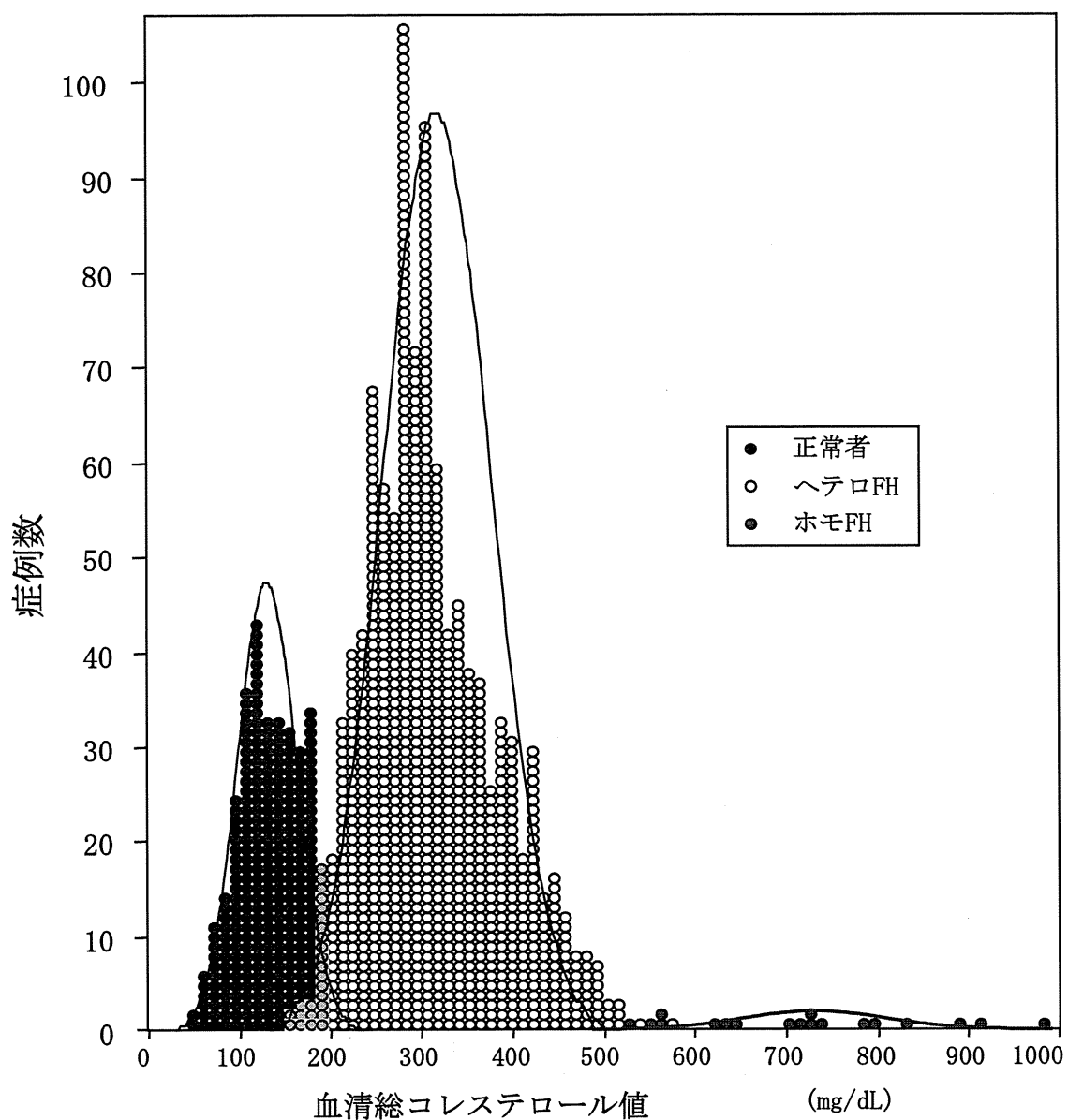


図1. 家族性高コレステロール血症家系の正常者、ヘテロFH、ホモFHの総コレステロール値を示す(文献3に症例を追加して改変)。

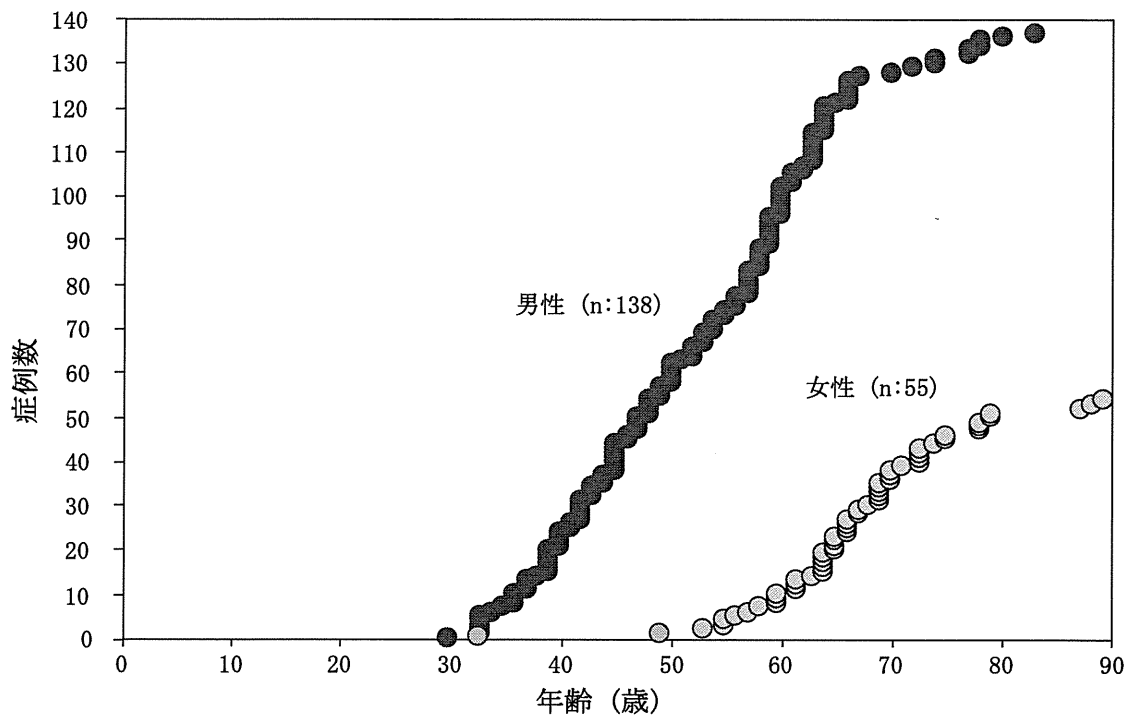


図2. FHヘテロ接合体における心筋梗塞累積症例数(文献1に症例を追加し表示形式を改変)



図3. FHホモ接合体に認められる黄色腫

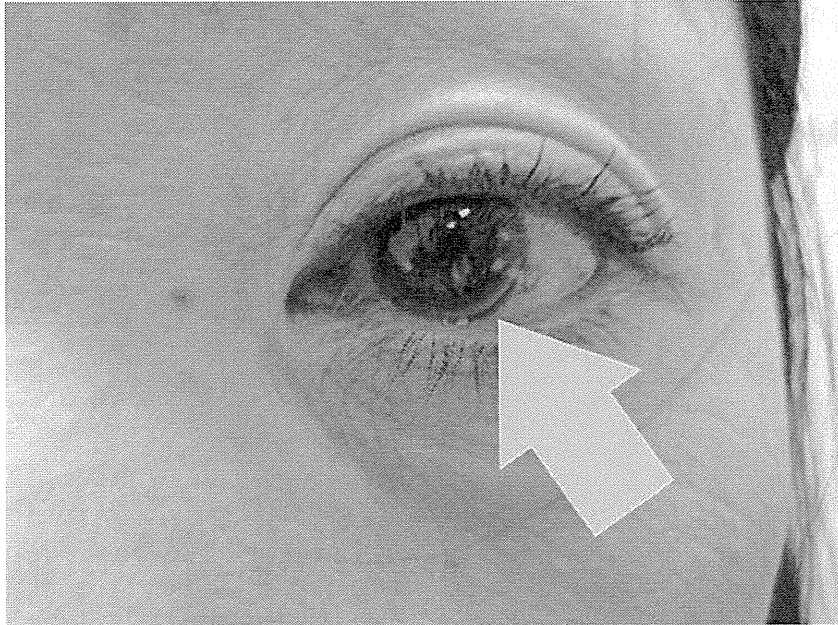


図 4. FH に認められる角膜輪



図 5. FH に認められるアキレス腱肥厚

図6. アキレス腱軟線撮影。アキレス腱測定部位を矢印で示す。

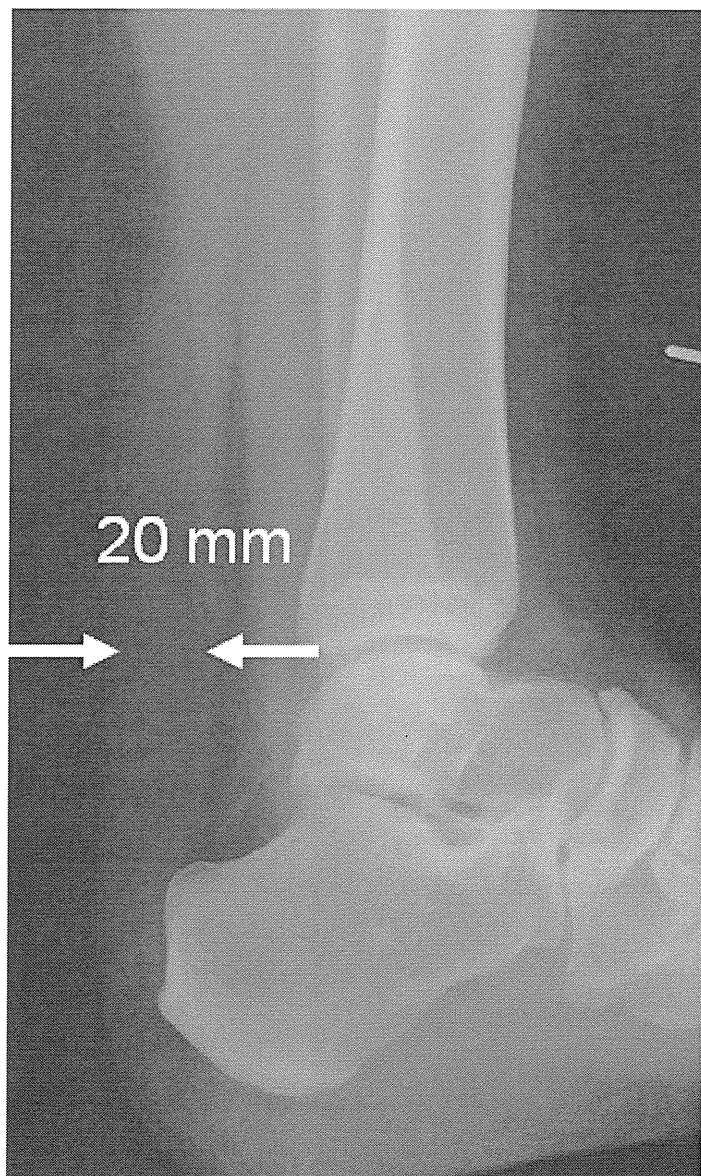




図 7. FH 診断のフローチャート

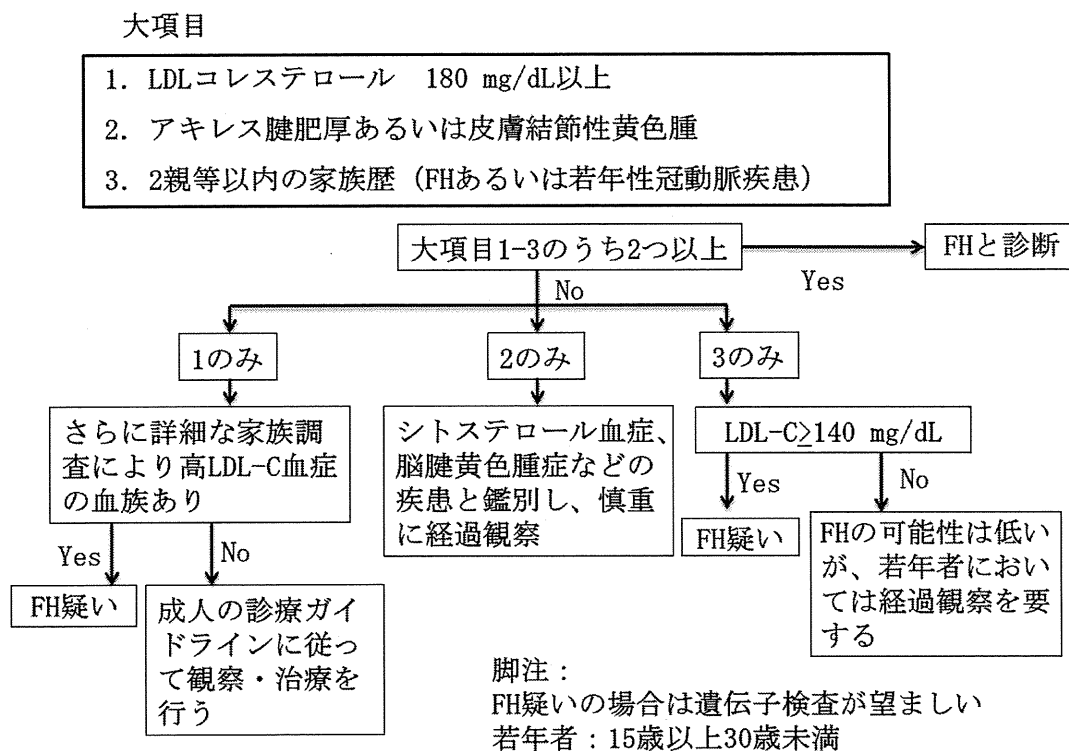


表 1. 成人(15歳以上)FHヘテロ接合体診断基準

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. 家族歴(2親等以内) : FH あるいは若年性冠動脈疾患

- 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4参照。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のが望ましい。

表 2. FH(家族性高コレステロール血症)とFCHL(家族性複合型高脂血症)との鑑別点

	FHヘテロ接合体	FCHL
原因遺伝子	LDL受容体、PCSK9、アポB-100など単一遺伝子異常	USF-1、LPLなどが候補として考えられているが、原因遺伝子未確定、多遺伝子異常
頻度	400～500人に1人	約100人に1人
脂質プロファイル	多くはⅡa、時にⅡb	家族、本人とも経過中Ⅱa⇔Ⅱb⇔Ⅳの3つの表現型を取り得る
アキレス腱肥厚、皮膚黄色腫	あり	なし
若年性角膜輪	あり	なし
Small dense LDLの存在	少ない	多い
インスリン抵抗性合併	少ない	多い

PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

USF-1: upstream transcription factor 1, LPL: lipoprotein lipase

表 3. 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 $\geq 140$ mg/dL (総コレステロール値 $\geq 220$ 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"><li>● 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。</li><li>● 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。</li><li>● 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。</li></ul>

