

# 動脈硬化性疾患予防 ガイドライン

2017  
年版

Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines  
for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017



一般  
社団法人 日本動脈硬化学会  
Japan Atherosclerosis Society

## ステートメント

- 家族性高コレステロール血症は頻度の高い疾患で、その大部分は常染色体優性遺伝性疾患であり、冠動脈疾患のリスクが高く、早期診断、厳格な治療が推奨される。  
(エビデンスレベル 3、推奨レベル A)
- ヘテロ接合体の治療はスタチンを中心とした厳格な脂質管理を行うことが推奨される。  
(エビデンスレベル 3、推奨レベル A)
- 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はLDLアフェレシス治療などを施行してLDLコレステロールを厳格にコントロールすることが推奨される。  
(エビデンスレベル 3、推奨レベル A)

## 1. FHの病態と臨床像

家族性高コレステロール血症 (FH) は①高LDL-C血症、②早発性冠動脈疾患、③腱・皮膚黄色腫を3主徴とする常染色体性遺伝性疾患である。まれに認められる常染色体性劣性遺伝性高コレステロール血症 (Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: ARH) 以外は優性遺伝形式をとる。FH患者では生下時から高LDL-C血症が持続し、きわめて冠動脈疾患のリスクが高い疾患であり、FHヘテロ接合体では未治療の男性で30~50歳、女性で50~70歳の間に心筋梗塞、狭心症などの冠動脈疾患を発症することが多い<sup>1)</sup>。FHは早期診断、厳格な治療に加え、家族スクリーニング (カスケード・スクリーニング) を実施することが若年死の予防につながる。日本人においても他国と同様200~500人に一人の割合でFHヘテロ接合体が存在し、30万人以上の患者がいると推定される。したがって、FHは実地医家が最もよく遭遇する心血管リスクの高い遺伝疾患である。FHは小児期から動脈硬化の進行を認めるため、小児期における診断、治療も重要な位置を占める。

## 2. FHの原因遺伝子

FHの診断においては必ずしも遺伝子診断は必須ではない。しかしながら、高LDL-C血症に加え、LDL受容体などの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。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)、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。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。極めて稀なARHはLDL受容体の取り込みに関与するアダプター蛋白であるLDLRAP1蛋白の遺伝子異常に起因する。ARHによるFHは劣性遺伝形式をとる。

## 3. FHの診断

## 1) 診断基準

診断基準を表5-1に示す。FHを診断する際には、特に注意深く家族歴を聴取する必要がある。特に患者が若年齢の場合、アキレス腱等の肥厚を認める例が少ないため、留意すべきである。急性心筋梗塞等の重篤な疾患を合併した際には一時的にLDL-Cが低下することがあるため注意が必要である。急性心筋梗塞患者を診察する際には必ずアキレス腱の触診や家族歴の調査を実施すべきである。

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特徴を有する。FHホモ接合体の黄色腫は手指関節、肘関節、膝関節など、機械的刺激を受ける部位に多発する。FHヘテロ接合体の重症例と区別が困難な場合もあり、FHホモ接合体の確定診断には、遺伝子解析による診断が必要である。

小児FHの診断基準を表5-2に示す。小児期にはFHヘテロ接合体は黄色腫などの身体症状に乏しいため、LDL-Cと家族歴のみにて診断しなければならぬ。

## 2) アキレス腱X線撮影

最大径9mm以上を肥厚ありと診断する。超音波を用いた評価も可能であるが、まだ標準化されていない。(アキレス腱X線撮影方法 巻末参照)

## 3) 鑑別診断

FHとの鑑別を要する疾患は、続発性脂質異常症をきたす疾患(糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群、胆汁うっ滞性肝障害、薬剤性(ステロイド等)など)と、類似疾患である家族性複合型高脂血症(FCHL)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、小児ではLDL-CがFHほど上昇しないことなどから鑑別しうる。

## 4. FHヘテロ接合体の治療

### 1) 管理目標値

FH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二次予防に相当すると考え、LDL-C

の管理目標値は、100mg/dL未満とすることが望ましい。しかし、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ことから、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。

二次予防のFHヘテロ接合体患者においてはさらに高リスクと考えられるため、LDL-C管理目標値は70mg/dL未満とする。

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く、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。FHの治療を行う上においてはリスクチャートによるリスク評価は適用できない。

### 2) 生活習慣の改善

FHにおいても生活習慣の改善は実践すべきであり、その詳細は別項(第4章2生活習慣の改善)に

表5-1 成人(15歳以上)FHヘテロ接合体診断基準

- 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C値180mg/dL以上)
- 腱黄色腫(手背、肘、膝等またはアキレス腱肥厚)あるいは皮膚結節性黄色腫
- FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2親等以内)

- 続発性脂質異常症を除外した上で診断する。
- 2項目以上でFHと診断する。FHヘテロ接合体疑いは遺伝子検査による診断が望ましい。
- 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X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にする。
- 早発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。
- この診断基準はホモ接合体にも当てはまる。

表5-2 小児FHヘテロ接合体の診断基準

- 高LDL-C血症：  
未治療時のLDL-C $\geq$ 140mg/dL(総コレステロール値 $\geq$ 220mg/dLの場合はLDL-Cを測定する)
- FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2親等以内の血族)

- 続発性脂質異常症を除外し、2項目が当てはまる場合、FHと診断する。
- 成長期にはLDL-Cの変動があるため、注意深い経過観察が必要である。
- 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。必要に応じて2親等を超えた家族調査の結果も参考にする。
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満と定義する。
- 黄色腫がある場合、ホモ接合体(LDL-Cは非常に高値)が疑われる。
- この診断基準はホモ接合体にも当てはまる。

詳述する。しかしながら、冠動脈疾患のリスクが高いため運動療法を始める前に冠動脈疾患のスクリーニングが必須である。労作性狭心症の有無の問診、運動負荷心電図、心エコー検査等を行って冠動脈疾患の評価を行い、その存在が疑われるときには運動療法の前に冠動脈疾患の治療を優先する。また、禁煙、肥満対策も重要である。

### 3) 薬物療法

FHヘテロ接合体患者においては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名を対象にわ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遅延させることが示されている<sup>2)</sup>。スタチンの初期用量で十分な効果が得られない場合、スタチンの最大耐用量までの増量及びエゼチミブの併用を行う。それでも効果が不十分な場合には、PCSK9阻害薬、レジン、プロブコールなどを用いる(図5-1)。二次予防患者や糖尿病合併例など主治医が高リスク症例と判断した場合には、速やかにLDL-Cを低下させることが望ましい。なお、プロブコールに関しては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。また、スタチン(およびエゼチミブ)ですでに治療を受けているFHヘテロ接合体患者にPCSK9阻害薬であるエボロクマブ(RUTHERFORD-2試験<sup>3)</sup>)またはアリロクマブ(ODYSSEY FHIおよびFHII試験<sup>4)</sup>)を併用することにより、比較的安全にさらなるLDL-C低下効果(約60%)やLp(a)低下効果を認めたる事が報告されている。ただし、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。

### 4) LDLアフェレシス治療の適応

FHヘテロ接合体においては冠動脈疾患の診断が確定しており、生活習慣の改善及び厳格な薬物療法によって総コレステロール値が250mg/dL以下に下がらない場合、LDLアフェレシス治療を考慮し専門医にコンサルトする。

## 5. FHホモ接合体の治療

### 1) 管理目標値

FHホモ接合体においては、可及的速やかに

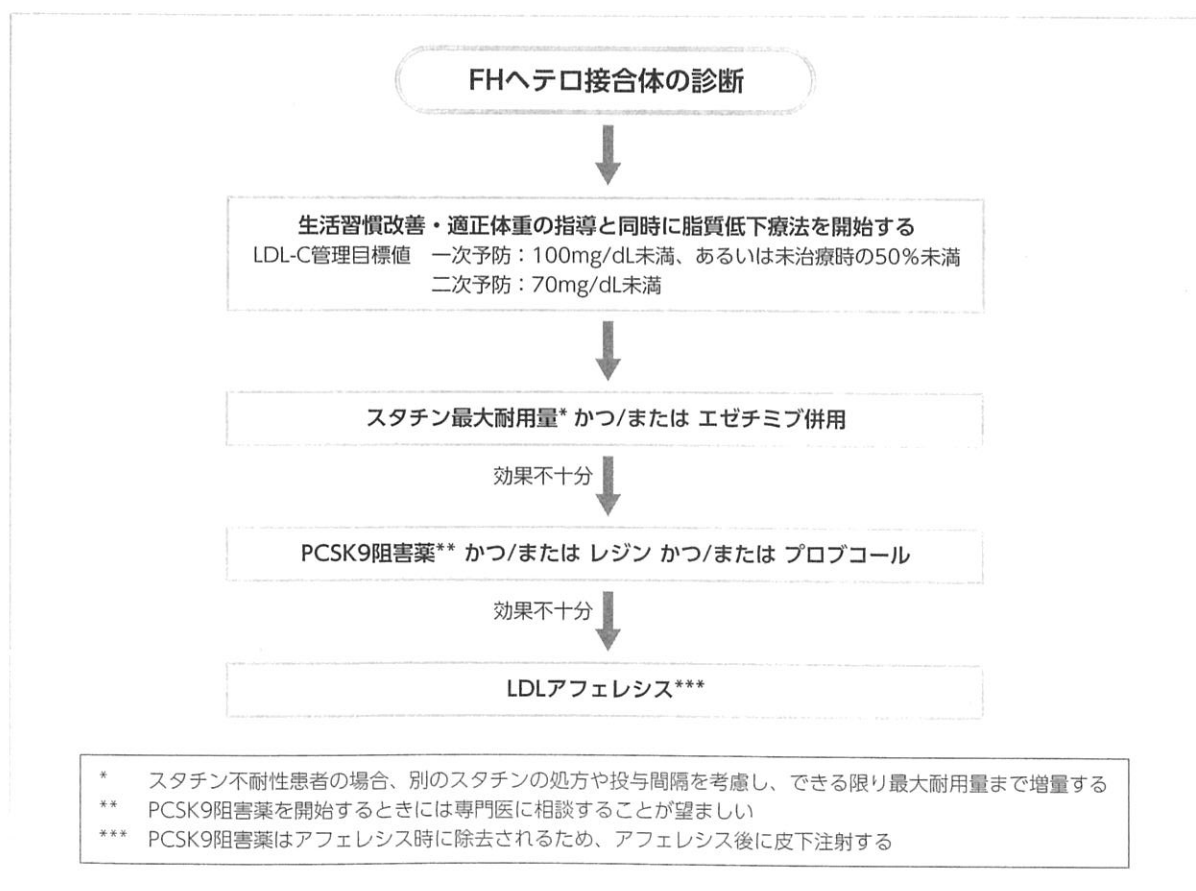


図5-1 成人(15歳以上)FHヘテロ接合体治療のフローチャート

LDL-Cを低下させることが肝要であり、積極的な治療を実施する。FHホモ接合体においてもLDL-C管理目標値は一次予防患者では100mg/dL未満、二次予防患者では70mg/dL未満であるが、到達困難である例が多い。

## 2) 生活習慣の改善

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。ホモ接合体では著しく動脈硬化の進展が早いため、特に運動療法を指導・実施する前には冠動脈疾患および弁膜症（特に大動脈弁狭窄、弁上狭窄）、大動脈瘤の評価を実施し、慎重に判断する必要がある。

## 3) 薬物療法

FHホモ接合体では、冠動脈疾患の発症進展予防のためには若年期から強力なLDL-C低下治療を要するため、可及的速やかなLDL-Cの低下を図る（図5-2）。スタチンや胆汁酸吸着レジン、PCSK9阻害薬は、いずれもその主要な作用機序がLDL受容体の発現（活性）増強であるため、LDL受容体活性がわずかに残っているdefective typeでは少ないながらも効果を認めるが、LDL受容体活性が完全に欠損

しているnegative typeではLDL-C低下効果を認めない<sup>5,6)</sup>。一方、後ろ向きの研究ではあるがFHホモ接合体の死亡率の減少にスタチン等の薬剤投与が有効であったという報告はある<sup>7)</sup>。FHホモ接合体患者を対象として開発されたMTP阻害薬はLDL-Cを約50%低下させることが報告されている<sup>8,9)</sup>が、高頻度で脂肪肝や下痢の副作用が認められるため食事の脂質やアルコールの摂取量を厳格に管理することが肝要である。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、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>10)</sup>。それでもなおLDL-Cのコントロールには1～2週間に1回のLDLアフェレシス治療が必要な場合が多い。上記すべての治療に抵抗性もしくは不耐性を示す場合には肝移植を考慮する。

## 4) 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

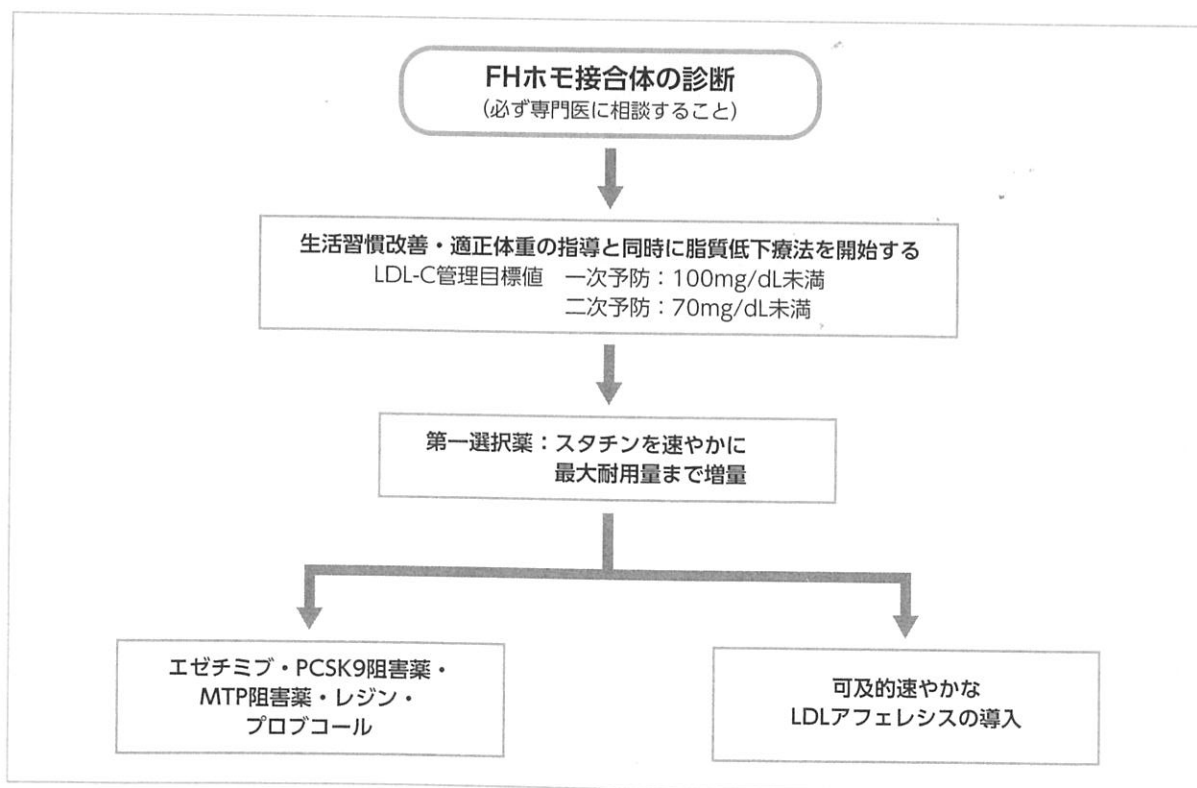


図5-2 成人（15歳以上）FHホモ接合体治療のフローチャート

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。

### 5) 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か月前には胆汁酸吸着レジン以外の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、LDLアフェレシスの施行が望ましく、妊娠中も本治療は安全に行うことができる。

### 6) FHホモ接合体特定疾患認定

平成21年10月から、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。

### 6. 小児FHの治療

FHと診断されれば、できるだけ早期に食事や運動などの生活習慣の指導を行い、LDL-Cの低下を含めた動脈硬化のリスクの低減に努める。図5-3に小児FHヘテロ接合体治療のフローチャートを示す<sup>11)</sup>。生活習慣の改善によってもLDL-C180mg/dL以上が持続する場合、男女に関わらず10歳以上で薬物療法の開始を考慮する。第一選択薬はスタチンであり、最小用量から開始する。わが国においてはピタバスタチンが2015年6月から10歳以上の小児FHに対して適応になっている。小児FHのLDL-C管理目標値は140mg/dL未満とする。早発性冠動脈疾患の家族歴がある場合や、糖尿病を合併している例では、140mg/dL未満を確実に維持する。重症例では目標達成が難しいが、薬剤の併用療法で目標にできるだけ近づけるようにする。なお、薬物療法開始後も、食事を含めた生活習慣について指導する。

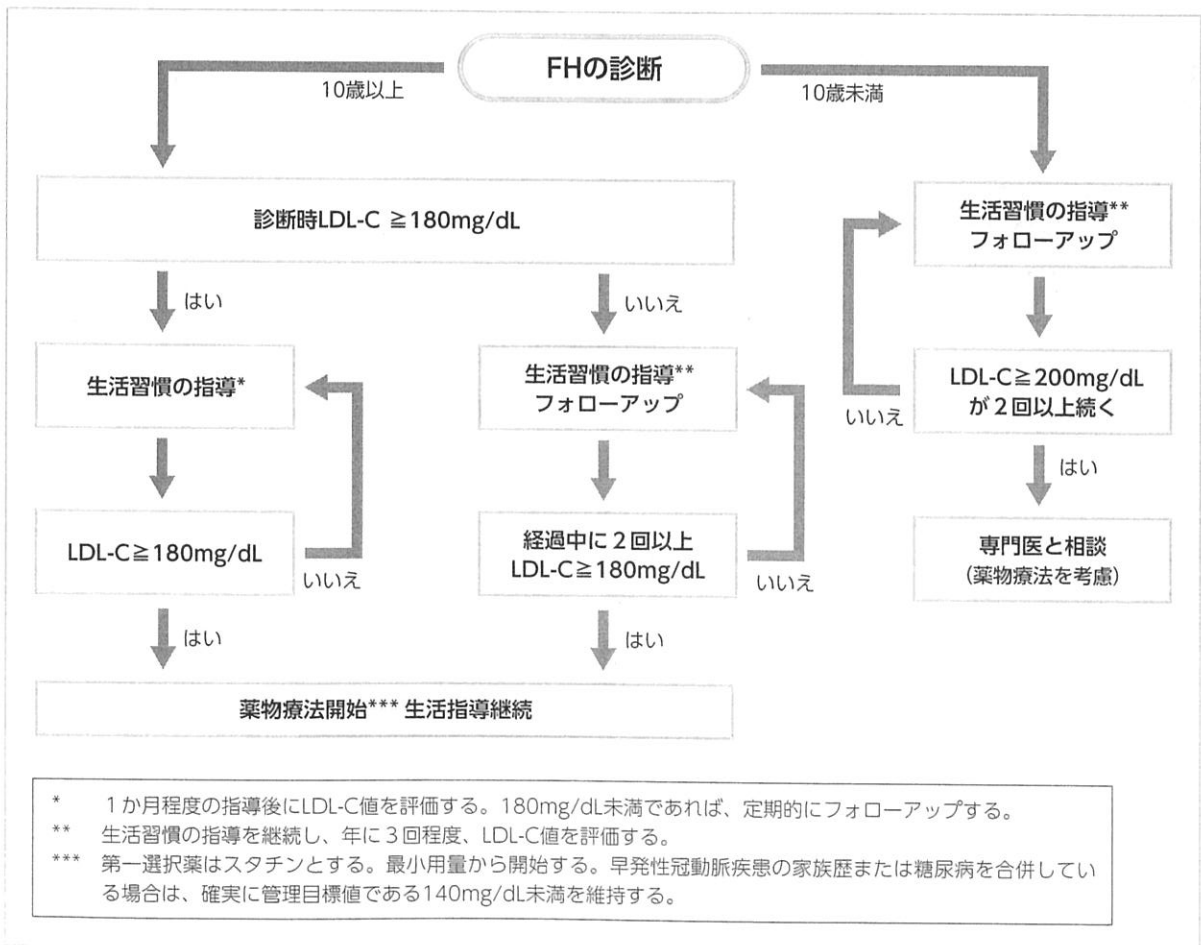


図5-3 小児FHヘテロ接合体治療のフローチャート



## 文献

- 1) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, *et al.* Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989;79:225-32.
- 2) 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; 17:667-74.
- 3) Raal FJ, Stein EA, Dufour R, *et al.* PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*;385:331-40.
- 4) Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, *et al.* ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*;36:2996-3003.
- 5) Uauy R, Vega GL, Grundy SM, *et al.* Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover. *J Pediatr* 1988;113:387-92.
- 6) Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, *et al.* Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*;128:2113-20.
- 7) Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, *et al.* Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*;124:2202-7.
- 8) Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, *et al.* Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:148-56.
- 9) Harada-Shiba, M., Ikewaki, K., Nohara, A., Otsubo, Y., Yanagi, K., Yoshida, M., Chang, Q., and Foulds, P. 2017. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 24:402-411.
- 10) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, *et al.* Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1986;57:29H-35H.
- 11) 日本小児科学会 日本動脈硬化学会 (編) 小児家族性高コレステロール血症診療ガイド 2017. 日本動脈硬化学会, 2017

## 1. 家族性高コレステロール血症以外の原発性高脂血症

単一遺伝子異常か遺伝性の濃厚な原発性高脂血症は家族性高コレステロール血症 (FH) 以外にも存在する。病態や遺伝子異常に基づいた分類が提唱されている (表 6-1)。家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症は著明な高カイロミクロン血症を呈し、皮膚発疹性黄色腫や急性膵炎を発症する。動脈硬化性疾患の合併率は必ずしも高くない。一方、家族性Ⅲ型高脂血症や家族性複合型高脂血症では動脈硬化性疾患の発症リスクが上昇するため、早期に診断し治療を開始すべきである。いずれも専門医への紹介が望ましい。以下に主な疾患を概説する。

## 2. 家族性複合型高脂血症 (FCHL)

### 1) 成因

FCHLは心筋梗塞既往患者に多い疾患として提唱された<sup>1)</sup>。遺伝性要因と生活習慣など後天的要因が種々の程度に重なり、Ⅱb型の複合型高脂血症を呈する疾患である。食事や年齢などの影響でⅡa型・Ⅳ型へも変動しうる。第1度近親者にⅡa、Ⅱb、Ⅳ型患者が存在することが多い。常染色体優性遺伝の単一遺伝子疾患と考えられていたが、現在は多因子性基盤が推測されている<sup>2)</sup>。LPL遺伝子、USF-1 遺伝子、アポ蛋白B遺伝子、アポ蛋白C-II 遺伝子、アポ蛋白A-I /C-Ⅲ/A-Ⅳ遺伝子群のほか、LDLR遺伝子、PCSK9遺伝子など多くの関連遺伝

表 6-1 原発性脂質異常症の分類

原発性高脂血症	原発性高カイロミクロン血症	家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症 GPIHBP 1 欠損症 LMF 1 欠損症 アポ蛋白A-V欠損症 アポ蛋白C-II欠損症 原発性V型高脂血症 その他
	原発性高コレステロール血症	家族性高コレステロール血症 (LDL受容体異常症、PCSK9異常症、家族性アポB100異常症、LDLRAP 1 異常症 (常染色体劣性高コレステロール血症)、その他) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 多遺伝子性高コレステロール血症 家族性複合型高脂血症
	家族性Ⅲ型高脂血症	アポ蛋白E異常症 アポ蛋白E欠損症
	原発性高トリグリセライド血症	家族性Ⅳ型高脂血症
	原発性高HDLコレステロール血症	CETP欠損症 HL欠損症 その他
原発性低脂血症	無βリポ蛋白血症 (MTP異常症)	
	家族性低βリポ蛋白血症 (アポBまたはPCSK9異常症)	
	家族性低HDL血症	Tangier病 家族性LCAT欠損症・魚眼病 アポ蛋白A-I欠損症 アポ蛋白A-I異常症 その他
その他の脂質異常症	シトステロール血症、脳髄黄色腫症	



子が報告され、遺伝的要因に過栄養・肥満・身体活動不足などの要因が加わり発症すると考えられる。頻度は一般人口約1%と極めて高い。わが国の小児一般人口においても既に0.4%も認められる<sup>3)</sup>。

## 2) 臨床症状

FHに比し血清LDL-C上昇が軽度であり、黄色腫など身体症状はない。FHほどではないが冠動脈疾患の頻度が高い<sup>4,5)</sup>。わが国では、心筋梗塞の発症が男性で35歳、女性で55歳より認められ、65歳以下の心筋梗塞などの患者の32%にFCHLを認める<sup>6)</sup>。

## 3) 検査所見と診断

高LDL-C、高TG血症は軽度～中等度にとどまる。上記の病態を反映し、アポ蛋白Bの増加、LDLの小粒子化(small dense LDLの出現)を認める。原発性高脂血症研究班の診断基準(表6-2)に従って診断する。アポ蛋白B-100/LDL-C比 $>1.0$ 、リポ蛋白ポリアクリルアミドディスク(PAG)電気泳動によりsmall dense LDLを証明する。\*家族調査は診断に必須ではない。

## 4) 治療

FHの治療に準じる。食事療法・運動療法による生活習慣の改善や肥満是正が最も重要である。食事療法への反応性がよく、薬剤の効果はFHよりも大きい。薬物治療ではスタチン、フィブラート系薬剤、エゼチミブが有効である。冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の発症の有無が予後を規定する。

# 3. 家族性Ⅲ型高脂血症

## 1) 成因

broad  $\beta$  病とも呼ばれる遺伝性高脂血症でIDL、カイロミクロンレムナント、 $\beta$ -VLDL(電気泳動で $\beta$ 位に泳動されるコレステロールに富んだ

VLDL)などのレムナントリポ蛋白が蓄積する<sup>7,8)</sup>。レムナントリポ蛋白の肝臓への取り込みにはアポEが必要である。アポEには3種類のイソフォームが存在する。最も頻度の高い野生型のE3以外にE2、E4のイソフォームがある。家族性Ⅲ型高脂血症はアポEの機能異常に起因し、アポE2/E2のほか、アポE1や異常アポE3、アポE欠損症などの遺伝子変異も報告がある。欧米では家族性Ⅲ型高脂血症の頻度は成人男性の0.4%、成人女性の0.2%と推定されている<sup>9)</sup>。E2/E2はわが国の一般人口あたり0.2%程度の頻度と推察されるが、家族性Ⅲ型高脂血症と診断されている例は0.01～0.02%と極めて少ない。

アポEの異常によりカイロミクロンレムナントやIDLの肝臓への取り込みが障害され血中に蓄積する。アポE2/E2のみでは著明な脂質異常は発症しないことが多く、他の異常(糖尿病、肥満、甲状腺機能低下症など)が合併することにより脂質異常が発症する。

## 2) 臨床症状

レムナントの組織内への蓄積により手掌線状黄色腫や皮膚結節性黄色腫が出現することがある。早発性動脈硬化性疾患(冠動脈疾患、頸動脈硬化症、腎動脈硬化症、PADなど)を発症しやすく、腎血管性高血圧やPADによる間歇性跛行の合併もある。欧米では冠動脈疾患の発症リスクは5～8倍に増加する<sup>10)</sup>。わが国でも冠動脈疾患の合併頻度は高い<sup>11)</sup>。

## 3) 検査所見と診断

血清TC、TGともに上昇するが、正常を少し超える程度の症例からTC500mg/dL、TG2,000mg/dLに達する症例もある。診断には原発性高脂血症調査研究班の診断基準(表6-3)が用いられる。TC、

表6-2 家族性複合型高脂血症(FCHL)の診断基準

項目	① II b型を基準とするが、II a、IV型の表現型もとり得る
	② アポ蛋白B/LDLコレステロール $>1.0$ または <small>small dense LDL</small> (LDL粒子径 $<25.5\text{nm}$ )の存在を証明する
	③ 家族性高コレステロール血症や、糖尿病などの二次性高脂血症を除く
	④ 第1度近親者にII b、II a、IV型のいずれかの表現型の高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも1名にII b型またはII a型が存在する
診断	①～④のすべてを満たせば確診とするが、①～③のみでも日常診断における簡易診断基準として差し支えない

(厚生労働省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 平成12年度報告より)

表 6-3 家族性Ⅲ型高脂血症の診断基準

大項目	① 血清コレステロール値、血清トリグリセライド値がともに高値を示す
	② 血漿リポ蛋白の電気泳動でVLDLからLDLへの連続性のbroad $\beta$ パターンを示す
	③ アポリポ蛋白の電気泳動で、アポリポ蛋白Eの異常 (E 2 / E 2、E欠損など) を証明する
小項目	① 黄色腫 (ことに手掌線状黄色腫)
	② 血清中のアポリポ蛋白E濃度の増加 (アポリポ蛋白E/総コレステロール比が0.05以上)
	③ VLDLコレステロール/血清TG比が0.25以上
	④ LDLコレステロールの減少
	⑤ 閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患を伴う
診 断	大項目の 3 個すべてそろえば確診 大項目のうち 2 個および小項目のうち 1 個以上有すれば疑診

(厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 昭和61、62年度報告より)

TGともに上昇をきたしている症例のリポ蛋白電気泳動でbroad  $\beta$ パターンを証明し、アポE/TC比が0.05を超えることなどで日常診療でもスクリーニングできる。他にも、アポE/アポB>0.20かつアポE/アポCIII>1.0<sup>12)</sup>、TC/アポB>6.2かつTG/アポB<10<sup>13)</sup>、RLP-C/TG>0.1<sup>9)</sup>、non-HDL-C/アポB>3<sup>14)</sup>、アポB48/TG>0.11<sup>15)</sup>等の指標が提唱されている。超遠心分離やHPLCによるリポ蛋白分析では、LDL-Cは低下する。また、超遠心分離においてIDL分画 (1.006<d<1.019) のコレステロールが著増し、VLDL分画 (d<1.006) 中のコレステロール/TG比の高値 ( $\geq 0.42$ ) を確認する。そしてアポEアイソフォームの異常を、等電点電気泳動かそのウエスタンプロット、または遺伝子解析で証明する。

#### 4) 治療

脂肪制限のような食事療法や運動療法などの生活習慣の改善に比較的良好に反応するので、早期診断と治療が大切である。糖尿病や肥満、甲状腺機能低下症などの合併例ではその治療によって脂質異常症も改善する。薬物としてはフィブラート系薬剤が第1選択薬であるが、ニコチン酸誘導体、スタチンも有効である。早期の診断と治療により、比較的良好である。冠動脈疾患、頸動脈硬化症、PADなどの発症予防のための定期検査を行う必要があり、脂質代謝の専門家受診が望ましい。

#### 4. その他の原発性脂質異常症

原発性高カイロミクロン血症 (家族性LPL欠損症、アポC-II欠損症など) は、著明な高カイロミクロン血症のため高TG血症を呈し、典型例ではI型高脂血症を伴うがV型高脂血症を呈する場合もある。しばしば急性膵炎の原因となるため厳重な脂肪制限 (1日15~20g以下) を行う。なお、アポA-V遺伝子異常に伴う高TG血症では動脈硬化のリスクとなる可能性に注意が必要である。また早発性冠動脈疾患をきたす稀少疾患として植物ステロールが蓄積するシトステロール血症、コレスタノールが蓄積する脳髄黄色腫症が、また低HDL血症を呈するタンジール病があり、上記疾患は2015年より指定難病となっている。診断・治療指針の詳細は難病情報センターホームページ「代謝系疾患」(www.nanbyou.or.jp/entry/504#04) より参照可能である。また、高カイロミクロン血症と家族性Ⅲ型高脂血症はPROLIPIDという予後調査研究の対象となっている。

#### 文 献

- 1) Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, *et al.* Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-68.
- 2) Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:131-40.
- 3) Iwata F, Okada T, Kuromori Y, *et al.* Screening for familial combined hyperlipidemia in children using lipid phenotypes.

- J Atheroscler Thromb* 2003;10:299-303.
- 4) Austin MA, McKnight B, Edwards KL, *et al.* Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777-82.
  - 5) Pitsavos C, Skoumas I, Masoura C, *et al.* Prevalence and determinants of coronary artery disease in males and females with familial combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2008;199:402-7.
  - 6) 馬淵宏、小泉順二. 家族調査により確定診断した家族性複合型高脂血症の血清脂質と冠動脈硬化症. 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 1998.
  - 7) Mahley RW, Huang Y, Rall SC. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999;40:1933-49.
  - 8) Hopkins PN, Brinton EA, Nanjee MN. Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:440.
  - 9) LaRosa JC, Chambless LE, Criqui MH, *et al.* Patterns of dyslipoproteinemia in selected North American populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1986;73:112-29.
  - 10) Hopkins PN, Nanjee MN, Wu LL, *et al.* Altered composition of triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease in a large case-control study. *Atherosclerosis* 2009;207:559-66.
  - 11) Eto M, Saito M, Nakata H, *et al.* Type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 genotype in Japan. *Clin Genet* 2002;61:416-22.
  - 12) 山村卓. 家族性Ⅲ型高脂血症. 日内会誌: 日本内科学会 1992:1772-7.
  - 13) Sniderman A, Tremblay A, Bergeron J, *et al.* Diagnosis of type III hyperlipoproteinemia from plasma total cholesterol, triglyceride, and apolipoprotein B. *J Clin Lipidol* 2007;1:256-63.
  - 14) Murase T, Okubo M, Takeuchi I. Non-HDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio: a useful distinguishing feature in the screening for type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol* 2010;4:99-104.
  - 15) Yuasa-Kawase M, Masuda D, Kitazume-Taneike R, *et al.* Apolipoprotein B-48 to triglyceride ratio is a novel and useful marker for detection of type III hyperlipidemia after antihyperlipidemic intervention. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:862-71.