

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

# 原発性高脂血症に関する調査研究

平成 29 年度 総括研究報告書

研究代表者 石橋 俊

平成 30 (2018) 年 5 月

## 目 次

・ 総括研究報告	
原発性高脂血症に関する調査研究	1
石橋 俊	
(資料)  班会議議事録	11
(資料)  家族性高コレステロール血症診療ガイドライン	26
(資料)  「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」	
家族性高コレステロール血症	44
その他の原発性高脂血症	50
(資料)  「脂質異常症治療ガイド 2013 年版改訂版」	
家族性高コレステロール血症	55
その他の原発性高脂血症	59
その他の原発性高脂血症	64
(資料)  263  脳腱黄色腫症  診療ガイドライン(案)	72
・ 分担研究報告	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	86
上記  . については該当する内容なし	

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究代表者 石橋 俊 自治医科大学内分泌代謝科 教授

研究要旨

本研究年度は、我が国の原発性高脂血症のうち、とくに家族性高コレステロール血症 (FH) (ホモ・ヘテロ接合体含む)、家族性 型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査である「家族性高コレステロール血症・家族性 型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査」研究のベースライン調査を行った。2017 年 12 月時点で 422 例の登録があり、FH ホモ接合体 6 例、FH ヘテロ接合体 362 例、 型 14 例、高カイロミクロン血症 35 例であった。FH ヘテロ症例の登録時 LDL-C 平均値は 141mg/dl であり、日本動脈硬化学会の定める治療目標値の 100mg/dl 未満には到達していなかった。早発性冠動脈疾患家族歴は約 3 割に認められた。89%がスタチンで治療され、さらに 59%がスタチン以外の治療を併用していた。高カイロミクロン血症症例の登録時トリグリセリド平均値は 550mg/dl であった。今後、さらなる症例の集積と、前向きな各種イベント発生および死亡の追跡により、本邦における上記疾患診療の実態を把握するとともに、各疾患患者における重症例の特徴を明らかにし、重点的に介入すべき群を同定していくことが必要である。

ガイドラインについて、日本動脈硬化学会より本研究班の石橋、山下、武城、荒井、土橋、斯波、横手、石垣、野原らが中心となり、日本動脈硬化学会編「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」を発表した。

脳腱黄色腫症について、「脳腱黄色腫症の診療実態に関する全国調査」を基に作成した診療ガイドライン案を、日本神経学会での承認が得られるよう依頼している。また、脳腱黄色腫症の遺伝子検査システムを構築し、研究班のウェブページから依頼できる体制を構築した。これらの活動から、脳腱黄色腫症の疾患啓発を進め、未診断例を診断しやすい体制を構築することで、さらなる疾患概念の確立、患者実態の把握、ひいては治療法の開発へと結び付けていくことが可能となる。

疾患啓発活動として、「脂質異常症治療ガイド 2013 年版改訂版」の「家族性高コレステロール血症」「その他の原発性高脂血症」についての診断と治療を研究班が執筆した。また同学会より 2017 年発刊予定の「2017 年度版動脈硬化性疾患診療ガイドライン」の執筆に合わせ、家族性高コレステロール血症とその他の原発性高脂血症についての執筆を班員が中心に行った。

分担研究者

寺本 民生 帝京大学臨床研究センター  
特任教授

山下 静也 りんくう医療センター病院  
院長

武城 英明 東邦大学医療センター佐倉病  
院 臨床検査医学講座 教授

荒井 秀典 長寿医療センター病院  
副院長

林 登志雄 名古屋大学医学部付属病院  
老年内科 講師

島野 仁 筑波大学大学院人間総合科学  
研究科 教授

池脇 克則 防衛医科大学校  
抗加齢血管内科 教授

後藤田貴也 杏林大学 生化学  
教授

塚本 和久 帝京大学医学部内科学講座  
総合内科 教授

土橋 一重 昭和大学医学部小児科学講座  
講師

斯波真理子 国立循環器病研究センター  
病態代謝部 部長

横手幸太郎 千葉大学大学院 医学研究院  
細胞治療内科学 教授

宮本 恵宏 国立循環器病研究センター  
予防健診部 部長

関島 良樹 信州大学医学部内科学第三  
准教授

石垣 泰 岩手医科大学 糖尿病・代謝  
内科学分野 教授

岡崎 啓明 東京大学医学部  
糖尿病・代謝内科学 助教

野原 淳 金沢大学大学院医学系研究科  
特任准教授

稲垣 恭子 日本医科大学内科学講座  
病院講師

小山 信吾 山形大学医学部第三内科  
講師

倉科 智行 自治医科大学内科学講座  
病院講師

## A. 研究目的

### 1. 家族性高コレステロール血症・家族性 型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後 実態調査

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) は、low density lipoprotein (LDL)受容体およびその関連遺伝子の変異による遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は100万人に1人の頻度で認められ、わが国における患者数は、約120人と推定される。FH ホモ接合体は、生下時より著明な高 LDL コレステロール血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では30歳まで生きられないとされている。FH ホモ接合体の治療として、現在は定期的な LDL アフェレシスが行われ、患者の予後を大きく改善している。平成21年10月より、FH ホモ接合体は特定疾患に認定されている。一方ヘテロ接合体は日本人の200~500人に1人の頻度で存在するといわれており、ホモ接合体ほどではないものの比較的若年より高

コレステロール血症を発症し、冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化性合併症のハイリスク群と考えられている。

家族性 III 型高脂血症 (Familial type III hypolipoproteinemia, broad disease) の背景には、アポリポ蛋白 (アポ)E (apolipoprotein E, apoE) の異常、すなわちアポ E2/E2 あるいはアポ E 欠損が存在する。アポ E には野生型の E3 とアイソフォームである E2, E4 が存在し、E3/E3 が大半である。E2/E2 は LDL 受容体との結合能を持たない異常であり、カイロミクロンレムナントや VLDL レムナントが肝臓へ取り込まれず血中に蓄積する。E2/E2 は我が国で 0.2% 程度存在すると推察されているが、家族性 III 型高脂血症と診断されている例は 0.01-0.02% と考えられている。本症例においては、高 VLDL レムナント・カイロミクロンレムナント血症を示し、結節性黄色腫や手掌線状黄色腫が出現することがあり、また動脈硬化症による冠動脈疾患や腎動脈狭窄による腎血管性高血圧・下肢動脈狭窄による閉塞性動脈硬化症を引き起こすことが多い。従って、迅速な診断と治療介入が必要となる。総コレステロール値、LDL コレステロール (LDL-C) 値や中性脂肪 (TG) 値は必ずしも高くない場合もあり、特に LDL-C 値はむしろ低下する。血清のポリアクリルアミドゲル電気泳動による broad pattern の証明やアポリポ蛋白の等電点電気泳動によりアポ E phenotype の確認を参考に、家族性 III 型高脂血症の診断は原発性高脂血症調査研究班 (垂井班)

で定められている診断基準を用いて診断がなされている。

高カイロミクロン血症は脂質異常症 WHO 分類での Ⅲ 型および Ⅳ 型を指し、カイロミクロン代謝に関与する種々の蛋白の欠損・機能異常を背景として発症する。例としてリポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症やアポリポ蛋白 C-Ⅰ 欠損症などがあるが、いずれも診断には遺伝子検査が必要である。高カイロミクロン血症は他の脂質異常症と異なり、急性膵炎を惹起する。しかし高カイロミクロン血症患者のなかでも膵炎を起こさない患者もいれば、重症膵炎を繰り返す患者もあり、予測することが現時点では困難である。高カイロミクロン血症は他疾患や薬剤により惹起されることもある。一般検査では中性脂肪高値の中に含まれることから診断が困難で、稀少なため、高カイロミクロン血症の予後は明らかになっていない。

我が国の原発性高脂血症のうち、とくに FH (ホモ・ヘテロ接合体含む) 家族性 III 型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査を行い、その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、上記疾患患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的とする。

## 2. 診療ガイドラインの作成 (家族性高コレステロール血症)

家族性高コレステロール血症は、若年性

冠動脈疾患を惹起する遺伝性疾患であり、多くは LDL 受容体遺伝子や PCSK9 遺伝子の単一遺伝子異常で発症する。ホモ接合体は極めて重症な高 LDL コレステロール血症を呈し、10～20 歳代での冠動脈疾患を発症するため、LDL アフェレシスを含めた高度治療を必要とする。ヘテロ接合体においても生活習慣とは無関係に高 LDL コレステロール血症をきたし、冠動脈疾患の発症率が高い。FH ヘテロ接合体は、軽症例まで含めると 200～500 人に 1 人程度の有病率が推定されており、高 LDL コレステロール血症を呈する患者でも未診断例が多い可能性が言われている。適切な診断、リスク評価と治療介入によって予後を改善できる可能性の大きい疾患群であり、脂質異常症の診療上非常に重要な治療標的疾患である。FH に関する診療ガイドラインを、最新の知見に基づき改訂することで、より国民の健康維持・増進に資することが可能となる。

### 3. 脳腱黄色腫症診療ガイドライン案の作成と遺伝子検査システムの構築

平成 29 年度より「脳腱黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成」研究班(平成 27、28 年度難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))：研究代表者 関島良樹)が本研究班と合流し、共同で研究を進めることとなった。これまでの研究で診療実態調査を行った結果、診断・治療上の問題点が明らかにされてきたことから、それらの知見を反映した診療ガイドライン案を

作成し、広く一般に周知していくことで、未診断例の減少、適切な治療選択につなげていくことが重要である。

## 4. 指定難病の疾患啓発活動

本研究班の担当する指定難病について、稀少疾患であることから、国民・一般医家向けの啓発活動により疾患認知度の向上が必要な状況である。

### B. 研究方法

#### 1. 家族性高コレステロール血症・家族性型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査

本研究への参加に同意した全国の国公立病院、大学病院関連施設および日本動脈硬化学会の会員が所属する医療機関において、研究期間中に来院した原発性高脂血症患者を登録する前向きコホート研究である。

本研究の参加に同意した各研究協力施設は、各施設の倫理委員会承認後、患者登録を開始する。協力施設が独自の倫理委員会を有しない場合は、所属長の許可を得たうえで自治医科大学の倫理審査委員会にて審査する。各研究協力施設の担当者は、本研究への参加について研究対象者から文書による同意を取得できた患者を登録する。一部の症例が多い施設に関しては過去に遡り、症例を登録する。

登録は、Electronic Data Capture システム(以下、EDC)の一つである Research Electronic Data Capture (REDCap)を用いる。(REDCap: 米国で NIH の援助によりヴァ

ンダービルト大学が開発し、アカデミアを中心に世界で広く使われているデータ管理システム。) REDCap 上には個人情報含まれず、互いの研究者間に個人情報が漏れることはない。各研究協力施設の医師は、本研究に該当する患者が来院した際に、患者を登録し、ベースライン調査項目(後述)を入力する。EDC 上には氏名、住所など個人を特定する情報は含めず、研究 ID のみを用いる。患者の氏名、住所および家族などの連絡先といった個人情報は各研究協力施設の個人情報担当者が保有し、住民票による追跡を必要とする場合にのみ研究全体の個人情報担当者からの照会を行う。過去の患者を本研究に登録する際は、担当医師が REDCap 登録するか、あるいは REDCap に登録する項目を CD-R、または USB にて収集し、データマネジメント担当者が REDCap に情報を入力する。

登録終了後、1 年毎にアウトカム調査を行う。各協力施設の担当者は、イベント発症および死亡の有無を報告する。アウトカム調査時に通院していない患者は、本人または登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に郵送、または電話にて問い合わせる。本研究参加施設以外の医療機関に転院していた場合は、各協力施設担当者が、該当する医療機関にイベント発症時の状況を問い合わせる。

各協力施設で追跡不可能な場合は、各協力施設から全体の個人情報担当者に報告する。研究者は定期的に(4 年に 1 度)患者や登録時に本人以外の連絡先として申請さ

れている家族に直接連絡を取るか、医療機関や公的機関(保健所、都道府県・市町村等)に問い合わせ、診療・介護・転出入・死亡等に関する情報について一定の請求手続き(閲覧、転記、写しの交付等:例.住民票請求、死亡小票請求)を経てアウトカムを把握する。追跡手続きについては研究参加時に説明の上で同意を取得する。

### 2-3) 測定項目

1) ベースライン調査...患者イニシャル、生年月日(重複登録の確認目的)、性別、満年齢、身長、体重、ウエスト周囲長、血圧、特徴的身体所見の有無(アキレス腱肥厚、その他の腱黄色腫、結節性黄色腫、扁平黄色腫、手掌線状黄色腫、発疹性黄色腫、角膜輪、その他)の有無、登録時血液検査データ(検査日、採血条件、総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール(総コレステロールがない場合のみ)、血糖値、インスリン、BUN、クレアチニン、GOT(AST)、(以降はデータがあれば入力)GPT(ALT)、 $\gamma$ -GTP、アルブミン、HbA1c、ヘモグロビン、アミラーゼ、膵型アミラーゼ、リパーゼ、尿酸、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE、apoA-I、apoA-II、Lp(a)、レムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)、リポ蛋白リパーゼ(LPL)(ヘパリン前後)、血中脂肪酸分画(EPA、AA、EPA/AA 比)、リポ蛋白分画 HPLC 法(HDL、LDL、IDL、VLDL、Other、その他))、生理学的検査(PWV、ABI 検査値、12 誘導心電図異常の有無、頸動脈エコーでの狭窄の有無、心エコーでの弁膜症有無)、血族結婚の有無、2 親等以内

の家族歴（若年性冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症・高中性脂肪血症）、合併症の有無（耐糖能障害、糖尿病（病型）、慢性腎臓病（CKD）、末梢動脈疾患（PAD）、冠動脈疾患（発症年齢、治療内容）、高血圧症、脳梗塞・TIA・脳出血、大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄、胸・腹部大動脈瘤、甲状腺機能低下症、急性膵炎、肝腫大、脾腫、血液疾患、自己免疫疾患）、現在の投薬状況（降圧薬、経口糖尿病薬、糖尿病注射薬、抗血小板薬・抗凝固薬）、服用中の脂質異常症治療薬の種類と用量および開始時期、LDL アフェレシスの有無と開始時期および施行頻度、生活習慣（喫煙・飲酒・運動習慣）、栄養士による栄養指導の有無、診断的検査（LDL-R 遺伝子変異、PCSK9 遺伝子変異、ARH 遺伝子変異、その他の遺伝子変異、アポ E 遺伝型、アポ E 表現型、その他の遺伝子検査）、リポ蛋白電気泳動パターン、アポ E 表現型）、アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱厚

2)アウトカム調査...冠動脈疾患の有無（急性心筋梗塞、狭心症）とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の症状、心電図変化の有無、心筋逸脱酵素上昇の有無、経皮的冠動脈インターベンションの有無、経皮的冠動脈血栓溶解療法の有無、冠動脈バイパス術の有無、冠動脈 CT/MRI 検査の有無。）脳血管疾患の有無（脳梗塞・脳出血）とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の神経症状、画像検査の有無とその所見）、心房細動の有無、塞栓源の有無、大動脈弁狭窄症および閉鎖不全症・

大動脈弁上狭窄の有無、僧房弁狭窄・三尖弁狭窄および閉鎖不全症の有無、大動脈瘤の有無、末梢血管疾患の有無、急性膵炎の有無

主要評価項目は心血管および脳血管イベント、大動脈瘤、末梢動脈疾患、急性膵炎で、副次的評価項目は全死亡としている。

（倫理面への配慮）

本研究は前向き観察研究であり、研究の遂行に伴う研究対象者本人への身体的不利益・危険性は生じない。予後追跡調査のために説明同意文書での本人の同意に基づき個人情報収集する。その保管は各研究協力施設であり、他の研究者によるアクセスは不可能である。また収集する個人情報も氏名・住所・電話番号・関係者連絡先と、一般診療の範疇内であり、研究参加者への不利益は発生しないと考える。

## 2. 診療ガイドラインの作成（家族性高コレステロール血症）

日本動脈硬化学会 FH 診療ガイドライン作成委員会には本研究班の石橋、山下、武城、荒井、土橋、斯波、横手、石垣、野原らが参加しており、「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」の作成を進めていたところである。また日本動脈硬化学会編「2017年版 動脈硬化性疾患予防ガイドライン」の刊行のため、昨年度から執筆・修正がなされている。FH について「家族性高コレステロール血症」単独の章として、本研究班の斯波真理子研究者が代表となり、小児 FH 研究会との合同で執筆してい

る。

### 3. 脳腱黄色腫症診療ガイドライン案の作成と遺伝子検査システムの構築

今年度より「脳腱黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成」研究班(平成 27、28 年度難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)):研究代表者 関島良樹)が本研究班と合流し、ガイドライン作成、診断基準の見直し、重症度分類の改訂について共同して行っていく方針となった。

#### 4. 指定難病の疾患啓発活動

前述の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」の「その他の原発性高脂血症」の章に家族性 型高脂血症、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、タンジール病についての項を設けることとなり、執筆を行った。また同学会編の「脂質異常症治療ガイド 2013 年版」改訂にあたって「低脂血症」の章に LCAT 欠損症、タンジール病、無リポ蛋白血症を取り上げるよう働きかけを行い、執筆を行った。

#### CD. 研究結果と考察

##### 1. 家族性高コレステロール血症・家族性型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査

本レジストリコホート設定から 2 年経過後の 2017 年 12 月時点で 422 例が登録された。疾患別内訳は FH ホモ接合体 6 例、ヘテロ接合体 362 例、 型 14 例、高カイロ

ミクロン血症 35 例であった。

FH ホモ症例については、全例でアキレス腱肥厚を認め軟線撮影での厚さの平均値は右 16.94mm、左 15.7 mm であった。その他の部位の角膜輪が 3 例、腱黄色腫が 2 例、結節性黄色腫が 2 例に認められた。登録時(治療中)LDL-C 平均値は 171.2 mg/dl、HDL-C は 54.0 mg/dl、TG は 81.2 mg/dl であった。背景としては、年齢 56.2 歳、男性 16.7%、女性のうち閉経後が 50.0%だった。動脈硬化に関する評価では 12 誘導心電図を確認された 5 例中 3 例(60%)に異常所見を認め、頸動脈エコー施行 5 例中 2 例(40%)に NASCET 法で 70%以上の狭窄を認めた。ABI は右 1.10、左 1.09 と低下を認めなかった。心エコー施行 5 例中 2 例(40%)で何らかの弁膜症を認めた。冠動脈疾患既往が 3 例(50%)で認められ、その発症年齢は平均 31.5 歳(最低 16 歳、最高 47 歳)であった。そのほかの合併症として、高血圧が 2 例(33.3%:降圧薬内服なし)、糖尿病が 2 型 1 例(16.7%:血糖降下薬使用なし)、脳血管疾患が 2 例(33.3%:一過性脳虚血発作(TIA) 1 例、脳梗塞 1 例)、末梢動脈疾患(PAD)が 1 例(16.7%)、大動脈弁狭窄症が 2 例(33.3%)、大動脈弁上狭窄が 2 例(33.3%)であった。治療として、全例でストロングスタチン(アトルバスタチン 4 例、ピタバスタチン 1 例、ロスバスタチン 1 例)が投与されていた。5 例で LDL-アフェレシスを定期的に施行されており、平均 2.4 週間毎の施行頻度だった。スタチン以外の経口薬は 2 症例で投与されており、エゼチミブ 2

例、イコサペント酸エチル 1 例、プロブコール 1 例であった。遺伝子検査は 4 例で施行され、LDL 受容体遺伝子異常が 4 例、PCSK9 遺伝子異常が 1 例であった。

FH ヘテロ症例については、登録時(治療中)LDL-C 平均値は 140.6 mg/dl であり、日本動脈硬化学会の定める治療目標値の 100 mg/dl 未満には到達していなかった。HDL-C は 58.1 mg/dl、TG は 102.7 mg/dl であった。背景として、年齢 52.5 歳、男性 41.4%、女性のうち閉経後が 58.2%であった。身長 160.9 cm、体重 60.4 kg、ウエスト周囲径 81.9 cm と、肥満を認めなかった。現在喫煙中症例が 10.4%であった。アキレス腱肥厚の評価に 81.0%で軟線撮影が施行され、平均値が右 11.3 mm、左 11.3 mm であった。動脈硬化に関する評価では 12 誘導心電図を確認された 268 例中 40 例(15.2%)に異常所見を認め、頸動脈エコー施行 263 例中 8 例(3.1%)に NASCET 法で 70%以上の狭窄を認めた。ABI は右 1.15、左 1.13 と低下を認めなかった。心エコー施行 135 例中 6 例(1.7%)で何らかの弁膜症を認めた。冠動脈疾患既往は 47 例(13.1%)で認められ、その発症年齢は平均 50.9 歳(最低 26 歳、最高 75 歳)であった。そのほかの合併症としては、高血圧が 76 例(21.2%)、耐糖能異常が 33 例(9.2%)、糖尿病が 60 例(16.8%：うち 1 型 1 例)、慢性腎臓病(CKD)が 9 例(2.5%)、脳血管疾患が 15 例(4.2%：うち TIA 6 例、脳梗塞 7 例、脳出血 1 例)、PAD が 7 例(2.0%)、大動脈弁狭窄症が 6 例(1.7%)、大動脈弁上狭窄が 1 例(0.3%)に認められた。

早発性冠動脈疾患の家族歴は 29.1%に、家族性高コレステロール血症の家族歴は 69.2%に認められた。現在の治療では、88.8%がスタチンで治療され、さらに 58.5%の症例でスタチン以外の治療を併用していた。併用症例のうちエゼチミブが 79.4%、コレステリドが 29.2%、プロブコールが 16.7%に使用されていた。遺伝子検査は 71 例(20.4%)で施行され、LDL 受容体遺伝子異常が 60 例(84.5%)、PCSK9 遺伝子異常が 11 例(15.5%)であった。

高カイロミクロン血症では、トリグリセリド値が未治療時 2426 mg/dl、登録時(治療中)550.4 mg/dl であった。背景として、年齢 48.9 歳、男性 85.7%であった。身長 167.4 cm、体重 71.2 kg、BMI 25.4、ウエスト周囲径 88.9 cm と、腹部肥満を認めた。現在喫煙中は 25.0%、日常的飲酒習慣ありが 58.8%で週平均 4.9 日、1 日平均アルコール摂取量は 36.1 g であった。急性膵炎の既往を 7 例(22.6%)に認めた。そのほかの合併症として、14.7%に耐糖能異常、40.0%に糖尿病を認め、32.4%に高血圧、14.3%に CKD を認めた。冠動脈疾患既往は 3 例(8.6%)であった。治療については、25.7%にスタチンが、21.0%にフィブラート(ベザフィブラート・フェノフィブラート)、31.4%に -3 系不飽和脂肪酸製剤、17.1%にエゼチミブが投与されていた。遺伝子変異では、*LPL* 遺伝子異常、*APOC2* 遺伝子異常、*APOA5* 遺伝子異常が各 1 例ずつ確認されており、また代表的な変異以外の異常が 1 例あった。

型高脂血症では、未治療時検査所見の

ある 5 例で TC 297 mg/dl、LDL-C 96.4 mg/dl、TG 702.6 mg/dl であった。背景として、年齢 66.9 歳、男性 71.4%であった。身長 163.8 cm、体重 68.0 kg、BMI 25.3、ウエスト周囲径 86.1 cm と、腹部肥満傾向を認めた。日常的飲酒習慣ありが 30.0%であった。冠動脈疾患既往は 23.1%で、平均発症年齢は 63.0 歳だった。合併症として、30.8%に耐糖能異常、15.4%に糖尿病(すべて 2 型)を認め、53.8%に高血圧、15.4%に CKD を認めた。脳血管疾患既往を持つものはいなかった。治療については、30.8%にスタチンが、71.5%にフィブラート(ベザフィブラート・フェノフィブラート)、28.6%に  $\alpha$ -3 系不飽和脂肪酸製剤、21.4%にエゼチミブが投与されていた。

今後、さらなる症例の集積と、前向きな各種イベント発生および死亡の追跡により、本邦における上記疾患診療の実態を把握するとともに、各疾患患者における重症例の特徴を明らかにし、重点的に介入すべき群を同定していくことが必要である。

## 2. 診療ガイドラインの作成(家族性高コレステロール血症)

日本動脈硬化学会編「2017 年版 動脈硬化性疾患予防ガイドライン」が刊行された。FH については「家族性高コレステロール血症」単独の章となり、上記ガイドラインの執筆者である本研究班の斯波真理子研究者が参加し、小児 FH 研究会との合同で作成された。

## 3. 脳腱黄色腫症診療ガイドライン案の作成と遺伝子検査システムの構築

「脳腱黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成」研究班で行った「脳腱黄色腫症の診療実態に関する全国調査」の結果をまとめた論文を Journal of Human Genetics 誌に投稿し採択された。さらに脳腱黄色腫症の診療ガイドライン案を作成し、日本神経学会にて承認作業を進めていただいている。脳腱黄色腫症の遺伝子検査システムを構築し、研究班のホームページ(<http://www.ctx-guideline.jp/>)から依頼できるような体制とした。これらの活動から、脳腱黄色腫症の疾患啓発を進め、未診断例を診断しやすい体制を構築することで、さらなる疾患概念の確立、患者実態の把握、ひいては治療法の開発へ結び付くと考えられる。

## 4. 指定難病の疾患啓発活動

前述の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」の「その他の原発性高脂血症」の章に家族性 型高脂血症、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、タンジール病について記載された。日本動脈硬化学会編の「脂質異常症治療ガイド 2013 年版」改訂にあたって「低脂血症」の章に LCAT 欠損症、タンジール病、無 リポ蛋白血症について記載され、2017 年 3 月に刊行された。広く一般医家に参照されるガイドで紹介することによって、これら希少な疾患の認知度が高まり、今後の適切な診断に結び付くことが期待できる。またそれによって診断例が

増加することで、詳細な疾患概念の確立、  
症例の蓄積、より適切な重症度分類の設定  
につながると考えられる。

#### **F. 健康危険情報**

特になし

#### **G. 研究発表**

特になし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

日時: 2017 年 5 月 8 日(月) 17 時 ~ 19 時 15 分

場所: 日内会館 4 階 A 会議室

参加者: 石橋俊先生、山下静也先生、村野武義先生(武城先生代理)、荒井秀典先生、島野仁先生  
後藤田貴也先生、斯波真理子先生、小倉正恒先生、宮本恵宏先生、竹上未紗先生  
土橋一重先生、横手幸太郎先生、関島良樹先生、石垣泰先生、野原淳先生、岡崎啓明先生  
稲垣恭子先生、小山信吾先生、倉科智行、野口清美さん(事務局)

オブザーバー: 厚生労働省 健康局 難病対策課 福井亮先生

国立国際医療センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部 加藤規弘先生

### 議事録要約

#### 1. 班長挨拶

#### 2. 脳腱黄色腫症の現況と今後について

・全国調査により、小児期発症例の診断が遅れがちと判明。今後疾患啓発活動を特に小児科領域でも行い、早期診断・治療につなげる。診断のための検査・治療の保険収載も重要な目標である。HP に診断基準・GL 案を提示中。

#### 3. PROLIPID について

倫理指針の改訂に対応後 FAME からの移行予定。新指针对応の計画書を提供していく予定。

#### 4. 原発性高脂血症の分類見直しについて

昭和 62 年作成の分類を改め、表現型による分類とその下に原因遺伝子による病名を組み込むような見直しを行うてはどうか? 素案を添付し検討していただく。(素案資料回覧)

#### 5. 動脈硬化学会でのシンポジウム「その他の原発性高脂血症」での発表について

疾患啓発のため FH を除く各指定難病の講演をお願いした。

#### 6. ガイドラインの作成・改訂について

各疾患についてのアップデートされたガイドラインを作成する方針。

#### 7. EAS-FHSC への協力について

現時点ではデータの供与方法や、authorship の面など、不透明な部分が多いため、当面協力はしない方針。現存の資料を精査のうえで協力するかどうかやその方法を検討する。(Ray 先生からの連絡資料回覧)

#### 8. AMED「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」への協力について

班として積極的に協力していく方針。FH 以外の原発性高脂血症についての情報もリンク可能とのことで、各種の研究成果やこれまで公表する場のなかったデータベースをリンクすることで合意。(デフォルト資料回覧)

## 9. 厚労省への要望提出の報告

FH 遺伝子検査の保険収載については、「診断に必須」でないと収載されないとの返答だった。遺伝子検査の必要性についてのエビデンスの構築が必要。

## 10. 厚労省難病対策課 福井先生より

診断基準・ガイドライン作成および改訂・重症度分類の作成は重要であるが、それ以外にも、疾患の普及啓発、診療体制の構築など、指定難病をめぐる司令塔・広告塔として広く機能していくことが求められている。今年には指定難病の臨床個人調査票のデータベース化がなされ研究に使用可能としていく予定。またすべての指定難病について、レジストリコホートの作成支援を行う予定。京都大学松田先生の研究班で、厚労省および AMED すべての研究班のゲノム情報を一元管理する方針としている。

## 議事

### 1. 班長挨拶

今年度は、脳腱黄色腫症研究班の関島先生・小山先生にご参画いただいた。小児について、太田先生の御退官されたため、土橋先生にご参加いただいた。

今年度はPROLIPIDの進行が重要である。また、国際医療センターの加藤先生のAMEDゲノム班との事業協力依頼が来ているので、活発な討議をお願いしたい。

### 2. 脳腱黄色腫症の現況と今後について（関島先生）

CTX 研究班について...平成 26 年から 2 年間で研究班として活動した。応募した時点では指定難病ではなかったが、領域別で本研究班で指定されたため、今年度から本研究班に合流する形で参加することになった。

【CTX をめぐる現況と今後についてのスライド発表】

現況: CTX について本邦の疫学的情報や治療実態を明らかにするため全国調査を行った。31 施設 41 例の詳細な情報を得られた。(対象:全国の神経内科・循環器内科・小児科の 2541 施設。期間は 2012 年 9 月から 3 年間)

・特徴:男女比はほぼ 1:1、調査時平均年齢 46 歳、家族歴 17%あり、24%血族婚あり。

主な診療科:8 割が神経内科、残りは内分泌代謝内科(アンケートは送っていないが)、循環器内科で 5%ずつ

小児科は 525 施設に調査票を送付したが、小児科からの報告はなかった。

発症年齢...小児期 25%、発症から診断までの期間:平均 10~20 年くらいだが二峰性(発症すぐと 20 年近く)

・症状:初発症状頻度...腱黄色腫が最多、ついで神経障害(形成対麻痺、認知機能障害・小脳失調など)

ほかに白内障・下痢・冠動脈疾患・骨粗鬆症の症状がある。

比較的若年で発現する症状...精神発達遅滞・下痢・てんかんなど

・検査所見:血清コレステロールが全例で上昇: 症例では平均 21 (正常 2.4±2.7)

画像...MRI での異常所見(脊髄での異常信号)、冠動脈狭窄 50%以上狭窄が 5/8 例、骨密度 14 例で 70~80%低下

・病型:従来 2 病型とされていたが、今回の調査の結果、3 病型に分けられる。

1. 古典型...大脳・小脳・脳幹に由来するさまざまな神経症状

2. 脊髄型...脊髄異常からの神経症状のみ

### 3. 非神経型・・・神経症状を呈さない

脊髄型はほかの病型より発症年齢が 10 年程度高齢

血清コレステロール値、非神経症状の頻度は古典型が高い

41 例中 19 例で遺伝子検査施行され 10 の変異が確認された。

・R405Q 31% ・R474Q 26.3% ・G145G(スプライス変異) 15.8%

Genotype と phenotype の関連はこれまでないとされていたが、日本人のコモンな mutation では、R474Q が古典型、R405Q が脊髄型、G145G が非神経型との関連が示唆された。

治療: ケノデオキシコール酸(CDCA)、スタチン、3 例で LDL アフェレシス  
臨床的な改善が 30~40%認められたとのこと。

課題と方向性:

41 例の患者が同定されたが、EXAC(6 万人のゲノム情報データベースを用いた遺伝子変異の頻度)の推計では 6 万 4 千人に一人であり、本邦に 1000 人以上、2000 人近くいるはずだが、診断されていない例が多い。

非神経型が診断されていない。

小児科領域での啓発が必要

具体的な今後の活動

診断基準改定・診療ガイドライン HP で案を公開

遺伝子検査での診断体制の整備・・・山形大学で研究費での診断が可能になっている。

最終的には診断基準、ガイドラインを今年度中に作成し、日本神経学会での承認を得たいと考えている。  
指定難病ではあるが、血清コレステロールと遺伝子診断が保険収載されていないので、保険収載を目指す。  
ケノデオキシコール酸の本症への保険適応のため治験の実施や認可を目指していきたい。

診断ピークは小児期もあるがなぜ小児科からの報告がなかったか？(荒井先生)

小児神経の先生に入っていたいたが、ほとんど知られておらず、学会でも取り上げられたことはない。

初発症状として一時的な新生児肝炎が出ることが知られてきた。その後に徐々に神経症状が出てくる経過を取る。

発症は小児期であるが、診断されるのが大人になってから、という例が多いと推測する。

遺伝子変異は true homo か？(斯波先生)

Homo もいれば compound hetero もある。総アレル数でグラフに示した。

474 の部位や 405 の部位における蛋白の機能と表現型は関連付けられるか？

構造との関連は今後検討していきたい。

保険収載に関しては、診断基準に遺伝子変異が必須と入れないと保険収載をされない、という返答がきた。

「必須ではないから認可しない」、というのはやはりおかしいので、全体で理論武装して臨む必要があるとおもう。

これまで我々が診てきた例では、非神経型だった。コレステロールレベルによって表現型が違うのか、遺伝子変異の部位によって違うのか、どのように考えられているか？(山下先生)

非神経型はこれまで論文でも提唱されていない病型である。古典型に比較して、脊髄型・非神経型はコレステロールが約半分程度。「非神経型」は今後神経症状が出てくればほかの病型になるわけだが、平均 15 年とかなり長期にわたり神

経症状を出さず、腱黄色腫や冠動脈疾患、白内障などの症状だけで経過する例があり、そのような例が見逃されている可能性はある。コレステロール値の違いは遺伝子変異の違いではないかと考えている。

以前の例はかなり高かった例があったが、最近の症例はほんの少し高めくらいの例もいる。どの程度のコレステロール値から腱黄色腫

最低で5くらいの方がいました。全国調査の結果、感度・特異度が最もよくなるのが4.5くらいであり、「4.5」を案でもカットオフとしている。

あまりコレステロール値が高くない腱黄色腫をきたす鑑別疾患は何があるか？(島野先生)

システロール血症、家族性高コレステロール血症がある。教科書的には

顔の見掛けに奇形が出るような例はあるか？(島野先生)

体表的には腱黄色腫以外にはないと思う。

CDCAで症状の進展は抑えられるのか？(石橋先生)

prospectiveなデータはまだないが、新生児期に診断された例のケースレポートで乳児期からのCDCA治療によって、ほかの家族に比較して症状を出さずに経過している。小児期からの治療により神経症状の発症・冠動脈疾患の発症を予防できる可能性はある。

7 ヒドロキシラーゼ阻害薬は治療薬としては有効か？(石橋先生)

有効な可能性はあるが、胆汁酸の合成も阻害される可能性があるので、副作用も懸念される。現状はCDCAとスタチンが有効とされる。

30年くらいフォローしているCTXの方がいるが、CDCA+スタチンで長期治療していたら、IQ80くらいであまりよくなかった反応が良くなった例があった。(山下先生)

興味深い症例です。フォロー先の先生がわかればデータベースに追加したいのでよろしくお願いします。

神経症状より認知症的な高次機能障害も起きるのか(島野先生)

認知機能障害で発症する人もいる。精神発達遅滞もある。よく聞くと下痢・胆汁うっ滞などが隠れていることがある。

### 3. PROLIPIDについて (倉科)

症例登録数が徐々に伸びている。260例程度から、本日時点で343例と症例数が伸びており、順調に蓄積されている。FAMEからの移行の準備について進めていたが、倫理指針改定が今春にあったことから、研究計画書の変更対応を参加施設へお示ししていく。

現状は5月下旬までに参加施設の先生へお送りしていきたい。

症例数のある施設などご紹介をお願いしたい。

解析は年1回契約であり、秋ごろに行う予定としている。次回班会議でまた見ていただきたい。

FH・型・カイロミクロンについては何例くらいになっているか？(山下先生)

今回は解析していないので、何例ずつかもはっきりわからない。

(山下先生)FAMEからの移行でFHは増えるが、型やカイロミクロンについては少ないため、そちらを重点的にお願いする必要があるだろう。

(竹上先生)前回(256例の時)で型1名、高カイロミクロンが21例でした。

#### 4. 原発性高脂血症の分類見直しについて (石橋先生)

分類見直しの目的: 現在も昭和62年作成の分類が使用されている。海外でのレビューでは27遺伝子の異常が原発性高脂血症原因遺伝子として挙げられ、先述の分類は限界を迎えていると感じる。

低HDL、低LDLもあり、「原発性高脂血症」から「原発性脂質異常症」への名称変更してはどうか。

monogenicな疾患のみとするか、poly-またはoligogenicなものも含めるか(FCHLなど)

血清脂質以外の表現型の疾患も含めるか(CTX、ウォルマン病など) 要検討

現行分類での「症候」名と「遺伝子」名との併記をただすか。 石橋先生素案を後日回覧しご検討いただく

FHをLDL受容体変異のみに限定するか 国際的には限定しない趨勢であり、現在もしていない。

#### 5. 動脈硬化学会でのシンポジウム「その他の原発性高脂血症」での発表について (石橋先生)

7月の動脈硬化学会総会で、シンポジウムを「FH」と別枠であるが用意していただけた。ガイドラインのシンポジウムと同時間帯になるが、指定難病の疾患啓発目的に各指定難病について発表してもらう予定である。

#### 6. ガイドラインの作成・改訂について (石橋先生)

以前本研究班で策定した診療ガイドラインのうち、新規薬剤の出現などにより現状と合わなくなっている疾患について、ガイドラインの見直しを行いたい。また、これまで策定されていない指定難病についてしっかり作っていきたいと考えている。稀少疾患であり、Mindsにのったガイドラインは難しいかもしれない。各疾患の中心的な先生方には、ご協力をお願いさせていただくことになると思う。

#### 7. EAS-FHSCへの協力について (山下先生)

EAS主体のFH患者データベースについて、カタボノ先生と佐藤理事長(当時)の間で協力確認がなされ、FAMEをしていた関係で山下先生と斯波先生がメインワーカーとして動いた。レイ先生の話では「日本にoriginalityがある」「発表時にEASから承諾がある」とのことで、PROLIPIDの例が入っていても二重投稿にはならないとのことだった。しかし契約書そのものにはそのあたりが明記されておらず、データを取られるだけの可能性も否定できないので、まだサインしていない状態。現状施設単位で話が来ているが、班として対応するかどうかよく検討してからが良いと考える。

資料(Ray先生からの連絡など)について回覧し、じっくり時間をかけて協力するかどうか決めていく。

#### 8. AMED「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」への協力について (加藤先生)

「臨床ゲノム情報統合データベース」では、重点疾患として、Actionabilityに応じて稀少疾患のうち心血管病、神経・筋疾患、先天代謝障害からHigh Priority Diseaseとして63疾患をまず選択した。各疾患のポータルサイトを作成し、広く一般に情報提供していく方針。またそれとは別に、疾患領域ごとの制限アクセスとなるデータストレージをクラウド式で用意する予定。

公開ポータルサイトの運営に、本研究班の協力を得たい。具体的には、現在デフォルトで作成したページの情報提供

内容の校正、ClinVer がない日本人特有の情報の付加、病気特有の研究をまとめて作ったデータベースの作成とそちらへのリンク、掲載情報の Update をお願いしたい。

他の DB との整合性は？ 連携していきたいと考えている。

ポータルサイトのリンクに、国循・金沢で昨年度共同研究した AMED の結果があり、そちらをリンクしてほしい。特に日本人と欧米人では遺伝子変異の pathogenicity が異なる可能性がある。

全国調査での結果(JAT)を引き継いだものも登録してほしい。

Global DB との立場の違いは？ 日本人としてのエビデンス構築を通じて保険適応につなげていきたい。

脂質生化学会と作成した DB で他の原発性高脂血症の疾患も含まれるものがあるが、リンク可能か？ ほかの疾患を載せていくのは可能。

## 9. 厚労省への要望提出の報告（山下先生）

斯波先生より、本日 FH アフェレシス患者会の副代表とともに、FH ホモ接合体に対する、専門診療拠点整備、遺伝学的研究の継続実施と推進、遺伝子検査・遺伝カウンセリングの保険収載、難病指定医の指定要件に係る専門医資格への動脈硬化専門医の追加について、要望書を提出した。しかし指定難病の診断基準で、「診断に必須」ではないので保険収載されないという返答であった。ガイドラインへの組み込みをしていくことが重要である。1 例 5 万円程度かかり、研究費で賄うには限界がある。

## 10. 厚労省難病対策課福井先生より

まず話の流れから、遺伝子検査の件は、医療費助成を受けるのに「必須な検査」については、保険収載となる。FH は Probable でも医療費助成が受けられるので、保険収載にならなかったと考えられる。しかし Probable で助成を受けられないことにしてしまうと、患者さんの「検査を受けない権利」を制限する可能性もあるため、それも難しい。癌関連であったように、エビデンスを出していくことができれば将来的には収載される道もあると思う。

また加藤先生にお伺いしたいが、臨ゲノ 2 の説明の中でお話しされていた遺伝子検査のお金はどこから出るか？

(加藤先生)レガシーデータの付加的解析について、今後 AMED に申請して解析を進めていきたい。

(福井先生)臨ゲノ 2 の主目的は指定難病各疾患のポータルサイトを作ること。遺伝学的検査は AMED からの研究費で行っていただけるよう、予算を使っていたきたい。一般的な政策研究事業についての話では、まだ 24 ほど医療費助成対象患者登録がなされていない疾患もあり、疾患の普及啓発が重要と考えている。診療体制の構築も研究班の仕事である。平成 30 年から難病拠点病院の制度が開始されるが、研究班名簿を難病情報センターに載せて、班員が拠点であると公開していく。都道府県に 1 つずつ拠点病院を設けるが、330 疾患すべてに対応できるわけではないので、各疾患の班員で対応することになると思う。

330 疾患を 70 の政策研究班で担当し、広告塔・司令塔として、行政・患者会と連携していくことが重要である。指定難病の担当班は指定席であり、不採択になることはないと考えてよいが、このグループ以外が出てきた場合、一緒に活動していただくことになるかもしれない。

今年の秋から指定難病申請書に基づくデータベースが稼働する。これまでは Web ベースでの入力を想定していたが、セキュリティの問題があるため、OCR 様式で 4 月からスタートしている。医薬基盤研にすべて集めて機械で読み込むので、都道府県に任せずすべて取り込む。平成 27 年からの申請書は人力で入力する予算も確保済みである。今後研究班の先生方には利用していただく。

7月に説明予定だが、AMEDですべての難病についてのレジストリー作成の手伝いをする計画が進行中である。300の研究班が個々にレジストリーを作ると、研究費の有効利用について、指定難病とPROLIPIDとAMED提供のレジストリーとで、項目を検討してうまく連携を図って欲しい。

またゲノムのデータベース化についても、京都大学の松田先生がゲノムデータベースの班を開始している。厚労省・AMEDが支援している研究は数多あるが、遺伝学的検査データが1か所に集まっていないのが問題と考えている。300すべての班のゲノムデータを集積する予定である。

臨床ゲノムがカバーする予定だったが、300班は難しかったので松田班を立ち上げた。

臨床ゲノムでは重点疾患以外の疾患も対応していただけるか？

(加藤先生)Actionabilityの面から当面の対象疾患を絞った。今後

最後に、本研究班は7つの指定難病を担当していただいているが、指定難病以外の疾患、とくに小児慢性、今後の指定難病候補の疾病など、広く研究していただきたい。

最後に：

(島野先生)ポータルサイトへのご協力についてはどう結論付けるか？

(石橋先生)Pathogenicityについてのデータベース提供は全く問題ないと思う。

予後とのデータとのリンクなどについては、また予算の面もあり、現状では検討を継続したい。

(斯波先生)FHのリスク遺伝子についてのデータは、原発性高脂血症の班員で確認後に提供させていただきたい。

(石橋先生)指定難病についてガイドライン論文化についてお願いすることになると思う。紙媒体で用意しなかった資料をお送りする。Mindsにのっとった構築は難しいので、レビュー的なものを想定している。CQを出してSRをしてができればよい。

(福井先生)診断基準・ガイドラインの作成が強調されてきたが、研究班のおかれた状況はさまざまであり、エフォートを割くのをガイドラインだけに限定しなくてもよい。毎年改訂も逆に混乱を招き問題。啓発活動、診療体制の構築など広告塔・司令塔としての役割を果たしていただければ高評価となると思います。

日時: 2018 年 1 月 29 日(月) 15:00 ~

場所: 日内会館 4 階会議室

参加者: 石橋俊先生、増田大作先生(山下先生代理)、武城英明先生、荒井秀典先生、林登志雄先生  
 島野仁先生、塚本和久先生、土橋一重先生、斯波真理子先生、小倉正恒先生、横手幸太郎先生  
 宮本恵宏先生、竹上未紗先生、関島良樹先生、石垣泰先生、野原淳先生、岡崎啓明先生、  
 小山信吾先生、野口清美さん(事務局)

オブザーバー: 国立保健医療科学院

要

要約

1. 班長挨拶 石橋先生

2. LCAT 欠損症に関する報告 黒田先生

- ・LCAT 欠損症に対する LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞による移植治療の第 1 例を施行することができた。
- ・安全性については「移植後疼痛」以外の有害事象なし。
- ・プロトコル上のフォローアップ期間は 24 週だが、7 年間フォローアップしていく予定。
- ・遠方の症例に対応するためのシステム構築、魚眼病患者さんへの対応、患者会の創設が今後の課題。

3. PROLIPID の現状と今後について 石橋先生

- ・FAME からの症例移行については、現時点で倫理審査が通らず、滞ってしまっている現状。
- ・研究代表者の変更に伴い、主管を国立循環器病センターとしていただく方針。
- ・症例数は FAME を含めないで 400 例近くまで登録された。
- ・型高脂血症については、疑わないと診断できないため、スクリーニング基準の策定などが必要ではないか。

4. 来年度以降の研究班について 斯波先生・小倉先生

- ・来年度以降の体制では、班のメンバーを増員して各指定難病についての責任者の先生を決めていく。(複数学会関係者を含めたオールジャパン体制の構築、小児 成人移行関連の充実)
- ・各指定難病について、現時点での知見を集積したレビューアートを、責任者を中心に作成していく。
- ・非専門の医療従事者への情報発信、学校医や他職種への教育を通じた診断率向上、QOL 向上、患者会の設立を各疾患で行っていく。
- ・PROLIPID 研究と臨個票のレジストリ化の位置づけの検討。(クリニカルネットワークに適合したレジストリにしていくべきか、など)

5. まとめ

議事記録:

1. 班長挨拶 (最後のまとめに行うことに変更)

2. LCAT 欠損症に関する報告 黒田先生

本日は遺伝子細胞治療の現状についての報告をさせていただきます。遺伝子導入脂肪細胞による LCAT 遺伝子治療について、患者さんから取り出した脂肪細胞に LCAT 遺伝子を導入して脂肪細胞を分離培養し移植します。この臨床研究は平成 25 年 5 月に旧指針下で承認を受けましたが、「再生医療と安全性確保法(平成 26 年 11 月に施行)」のもとで実施するために、それに対応した第 1 種再生医療の臨床研究として実施するに至った。平成 27 年 12 月に院内プロトコル評価部会を受け、その後大阪大学第 2 特定認定再生医療委員会で審議された。平成 29 年 6 月厚生局から厚生労働省に同年 8 月に大臣通知が発出されて遺伝子治療研究が可能となりました。第 1 症例を岡山大学の先生の御協力のもと経験することができました。69 プロリンがロイシンに置換された患者さんで、LCAT 欠損症の典型的な方でした。BML で施行可能な LCAT 活性を測定できましたが、SRL でできた自己基質法(従来の赤沼法)が今は委託できないので、自施設で施行できるように立ち上げました。RI を用いた人工基質法との 3 種類で LCAT 活性を測定し確認しました。

患者さんから脂肪吸引で採取した組織から細胞を分離し、遺伝子を導入して無菌環境下で培養し、現在患者さんに移植されたところです。患者さんの血清を二次元電気泳動法で解析し、遺伝子導入した脂肪細胞から出る LCAT が効果を示すかを確認しました。細胞上清を加えることで HDL が改善することを認めました。

脂肪細胞の増殖能も、健常者と同様に増殖しました。品質試験項目もすべてクリアし、患者さんに移植することができました。同意取得から約 1 年間の経過となっています。プロトコル上は 24 週ですが、フォローアップを 7 年間としています。その過程で第 3 者によるデータモニタリングを受け安全性・有効性の評価をえることができました。その結果、安全性に関して指摘された副作用は「移植後疼痛」のみであり、臨床研究の継続をして問題ないと判断していただいています。今後も安全性・有効性に関して注意深く継続していく予定です。

今後の課題と問題:

可能なら医師主導知見に移行していきたいです。その後に共同研究している企業による企業治験、薬事承認へと実用化に向けて進めていきたいと考えています。

問題点:

- 1)遠方の患者さんをどのようにリクルートできるか? 治験になるとこのような場合には問題になることがある。細胞の調製場所は千葉に置きたいです(金銭的に調製施設を作るのは不可能)。各施設に千葉から輸送してそのまま移植できるような製剤および輸送システムを開発していく予定です。
- 2)魚眼病の患者さんで羞明がひどいという方から治験の希望がありました。現在は計画書での対象者は「溶血性貧血」「腎機能障害」を合併している患者さんであり、受け入れられないことになっていますが、今後治験相談で PMDA と協議する際に、可能なら魚眼病の患者さんも入れたいと考えています
- 3)今後、本邦における実態把握のため、患者会を組成したいと考えています。
- 4)ご紹介いただいた患者さんの一覧を供覧。家族例も含まれています。

石橋先生:安全性は問題ないとのことだが、HDL について LCAT の活性や mass の経過はどうでしたか?

LCAT 活性についてはもともとより高いところになりました。またリコンビナント LCAT の静注と似ている結果として、TC が 80 だったのから 60 くらいになりました。おそらく LCAT によるものだろうと考えていますが、機序については検討中です。

塚本先生:角膜混濁について改善はありましたか？

ハンフリーの視野検査は導入しているが、眼科医によると明らかな変化はないとのこと。その一方で外部の先生から、角膜混濁が進行している患者さんも多いというお話があるので、魚眼病でも QOL 障害を防げる可能性があるのではないかと考えています。

石垣先生:移植部位は皮下脂肪か？MRI をとることで生着がうまくいっていることがわかるようなメルクマールがありますか？

MRI でははっきりとはわかりません。PEP が安全性であり、移植した細胞に異常があった場合に同定するため MRI をしています。

石垣先生:ワンショットで移植するのでしょうか？

厚みなく移植するため形成外科の先生にお願いして試行錯誤していただいています。

横手先生:移植する細胞の数・部位を今後検討していく予定です。部位:何かあったら表面に会って切除できるところ、ルーアスなところ、アクセスしやすいところで鼠径部を選択しました。鼠径部に注射して、MRI で確認しています(生検はなし。)同時に同じ細胞をヌードマウスに移植して癌化しないかを確認しています。今後も検討を加えていく予定です。

斯波先生:本症例は点変異であり、LCAT 蛋白は外来物質ではないと判断していると判断してよいでしょうか？LCAT が全くない患者さんには、抗体ができてしまうのではないのでしょうか？

ターミネーションコドンが入っている例やフレームシフト変異は除外しています。現時点では本症例での抗体はできていません。ただ、欠損の患者さんで免疫寛容が起きる可能性はゼロではないので、今後 null の患者さんにも検討していきたいと考えています。

斯波先生:蛋白の三次構造をそれほど変えないと考えられますか？

北里大学の5番目の症例を解析しました結果から、2つのシステイン残基がダイサルファイド結合を作ってリポ蛋白を認識するループを形成すると考えており、リポ蛋白認識に問題はあっても、ほかの点は問題ないだろうと考えています。

石橋先生:ほかの脂質異常症や血友病などにも応用可能な技術であり、成功が期待されますね。黒田先生どうもありがとうございました。

### 3. PROLIPID の現況と今後について

開始後3年になりますが、FAME 研究からの移行が滞ってしまっています。臨床研究に関する倫理指針の改定があったこともあり、FAME からの移行のための変更申請書を出したところ、各施設での同意書が必要だという意見がついてしまったこと、指針改定の頃から倫理審査に非常に時間がかかってしまったことがあります。

今後 FAME 移行の申請については、オプトアウトで対応可能であるという変更申請については、国立循環器センターに研究代表者が変わるため、そちらで変更申請を出していただくのが現実的ではないかと考えます。

DOT インターナショナルからの結果できたエクセルでは 400 例近く FAME がなくともいっちゃうようです。家族性型高脂血症が 14 名、高カイロミクロン血症が 35 名となっています。ただ、集計指標が 3 疾患を合わせたの結果で出されてしまったため、数値に意味がないかもしれないとのことでした。

アキレス腱肥厚が半分程度、角膜輪が 14%程度。時間はかかっていますが、症例は集まってきています。

荒井先生:HDL 最大値 354 もあるのですがこれは？

データクリーニングが必要かと考えています。どこかの段階でベースラインデータの集計が必要ですが、まだ登録を終了していないので、今後の課題となるでしょう。

年に1回フォローするイベントでは160例中5例であった。1年で160例中3例であれば、当初の5年予定では100例弱の冠動脈疾患イベントになる予想ですが、それで十分なパワーが得られるかどうかという件等もしなければならぬかもしれません。宮本先生、竹上先生今後の進め方についていかがでしょうか？

宮本先生:観察研究のため、その時々治療法などで予後は変わっていくと考えられます。一般の方よりは高いイベント率ですが、今後もイベント発生率がどうなっていくか見ていく必要があると思います。現在の治療でのイベント率を正確に出していくのが大切で、可能な限り全国登録に近くして、長期間フォローアップしていくのが大切だろうと考えます。

石橋先生:10年くらいはフォローしていきたいのですが、主治医が変わってしまってフォローが落ちてしまう可能性もありますね。

宮本先生:医療機関での登録だけではなく、患者さん自身がレジストリに登録して、新しい治療法の知見などが出た場合にアクセスできる仕組みを構築している疾患(難治性筋疾患など)もあります。本研究班でもそのような体制を考えてもいいのではないかと考えています。医療機関や主治医が変わっても、患者さんがこぼれることなく新しい治療や治験へのリクルートもしやすいと考えます。

石橋先生:食事の内容についてのベース情報があればイベントとの関連が見られないか、立上げ当初に提案したが、担当医師の入力が煩雑になること、生活習慣病ではないというご意見から現在とっていない。JDECstudy という研究では食事・運動の調査が1回だけだがかなり細かく行われた。その結果、野菜摂取や運動量などでの切り口での論文が多く出た。必要性についてこれからでも検討してはいかがか？

とりあえず症例を集めることが重要

型高脂血症については、なかなか症例数が増えないが、もししっかり実態調査をすると、より診断をしっかりと行う必要がある。

増田先生:数からは阪大の登録症例がほとんどだと思います。

石橋先生:外来にいてもドロップアウトしていってしまう。FHに比較すればそこまで予後は悪くないが、現時点で型をどこまで診断されているか、登録数の向上には診断率の向上が必要ですね。以前多く診ていらした先生は、今でも患者さんを継続して診ていらっしゃるでしょうか？

荒井先生:京大の外来について今は担当から外れてしまいましたので型患者さんはフォローしていません。

塚本先生:東大時代に2症例いましたが1症例は東北大に送りました。皆さん結構食事や薬に反応してよくなるので近隣の医療機関に逆紹介となってフォローがなくなってしまいやすい。アポE欠損症患者さんは寺本先生が以前診ていらしたことが、現在は帝京大に通院されてはいないです。

石垣先生:岩手でも1,2例くらいです。

石橋先生:報告されている頻度では1万例に1例程度なので、しっかり診断したらもっといるはずですね。

斯波先生:型とFHが合併しているのでどちらに登録すべきかわからず、どちらにも登録していないです。

石橋先生:高カイロミクロン血症の登録も伸びてきています。

小倉先生:型は診断が難しいと感じていて、アポEの高値は注目していますが、リポタンパク電気泳動がPAGE中心で施設によってはアガロースではないことがありました。先生方はどのようにされていますか？

荒井先生:外注でどちらでも出せます。ケースバイケースで出し分けています。

石橋先生:一般の先生方はどちらをどの目的で出すかも理解されていないことがあり、一般医家の先生方への啓発も重

要でしょう。

増田先生：型の診断は、「疑うかどうか」がすべてです。型を疑わない限りアポ E などを検査しないので診断できません。型のスクリーニング指針があれば、アポ E を測るきっかけになるのではないのでしょうか？

石橋先生：型の予後がどの程度か、データを具体的に新しく出すためにはレジストリの充実が望まれます。これまで英文での型の文献は作れていません。現時点での型についての診療・スクリーニングについてのまとめを整理して出せるといいと考えています。

荒井先生：型を診ている先生はアンケートから割り出せないでしょうか？大学中心だと逆紹介してしまうので患者さんを継続的に見ることができず難しいと思います。

石橋先生：順番が前後しますが、成果物については記載の通り、「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン」、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 家族性高コレステロール血症・その他の原発性高脂血症」、「脳腱黄色腫症診療ガイドライン(案)」を提出しました。

関島先生：脳腱黄色腫症ガイドラインについて日本神経学会の認知症セクションと運動疾患セクションで審議していただいて、1 ヶ月前に返事がありそれに対応し承認を頂きました。あとは理事会の承認を頂ければ正式なものとなる予定です。

石橋先生：JAS で発表していただいたように脳腱黄色腫症ガイドラインについては、かなりデータを集めたうえで構築されており、脳腱黄色腫症以外の疾患についても、参考にさせていただいて進めていければと考えています。

#### 4. 来年度以降の研究班について

斯波先生：

来年度からの本研究班の取りまとめをするよう、石橋先生からご提案をいただきました。患者さんへの貢献を目的とすべきという研究班であることから、お引き受けすることとなりました次第です。申請書を提出したという段階です。公募課題「領域別基盤研究分野における難病における医療水準の向上患者の QOL の向上に資する研究」というものに、「原発性高脂血症に関する調査研究」として応募しました。脂質異常症とすべきか意見があるところかと思いますが、こちらで取りまとめをさせていただきました。昭和 58 年からこの名称できたのもその理由です。時期の班について、厚労省難病対策課に石橋先生とともに伺いまして、将来の班のあるべき姿をディスカッションさせていただきました。

一つの学会に偏ることなく学会横断的にすること、オールジャパン体制でとのことで、本研究班は「扱う指定難病の数に比較して人数が少なすぎる」との指摘がありました。そのため、循環器学会：代田先生、先天代謝異常学会・小児科学会：中村公俊先生、とくに「小児から成人への移行期の診療について」も大きなテーマであり、土橋先生に加えて入っていただきました。京都大学の小野先生、金沢大学の川尻先生、阪大の小関先生、自治の石橋先生が顧問になれるので高橋学先生、臨床化学会として三井田先生に入ってもらうことになり、横山信二先生にも顧問に入ってくださいました。

次に何をするかについてですが、指定難病についてしっかりと行う方針です。

FH・・・ホモは指定難病だが、ヘテロとホモの違いはあいまいで、遺伝子解析をして初めてわかる例もあります。「ホモ類似のヘテロ」という診断エンティティ を確立し、指定難病として「ホモ類似のヘテロ」も含めていけないかを模索していきます。「ヘテロ」と診断されているが、臨床的には「ホモ」と考えられ、そういった症例を優先的に PROLIPIID に登録して、「ホモ」「ヘテロ」に加え「ホモ類似ヘテロ」も予後を比較できればと考えています。また、PROLIPIID は 3 疾患に対するものですが、ほかの指定難病も含めたレジストリにしていきたいです。各指定難病について担当の先生を決め

て、現在報告されている病態をレビューしてレビューアートを発表し、今後の診療について提案していきます。小児期から成人期への移行についてのメンバーは前述の通り、またレジストリ管理については引き続き宮本先生竹上先生にお願いしています。

FH ホモ接合体：新規治療によっても予防できない早発性動脈硬化症、遺伝子診断で証明できない「ホモ類似ヘテロ FH」の疾患エンティティ の確立を目指します。しかし厚労省に赴いて「LDLR 遺伝子診断の保険適応」の相談をしたが、今後一切遺伝子診断検査は保険適応にはならない方針とのことでした。理由は、「検査試薬が承認されていないため」とのことでした。検査会社自身は、お金もかかるので承認を取りに行く予定はないとのことで、学会横断的に対応する必要があると考えます。また、保険診療に関して、アフレススを施行していた患者にジャクスタピッドを使用して「TC500(アフレスス適応基準)」未満に改善したために、アフレススの保険が切られたという例の報告がありました。こういった問題に対してホモ接合体に対する診療についても、本研究班としての見解を出していかなければならないと考えています。

その他の稀少 6 疾患については、自然予後を含む実態把握、科学的根拠の収集・分析について系統だった対応をし、レビューアートを作っていく必要があります。文献検索と、臨床個人調査票の情報をを用いて作成します。各疾患担当の先生にまとめていただき、論文として発表していきたいと考えています。

学会横断的という点からは、日本動脈硬化学会をはじめ、循環器学会、小児科学会、アフレスス学会、臨床化学会、医学会、神経学会、脂質生化学会、先天代謝異常学会といった学会と連携し、難病 7 疾患についての広報をしていただきたいと考えています。学会でのシンポジウム、学会 HP への情報掲載といったことで連携していきたいです。非専門医の医療従事者への情報発信、学校医や他職種への教育を通じて診断率向上、QOL 向上、患者会の設立 (FH については国循を中心に運営している)、とくに LCAT 欠損症でも先ほど話がありましたが、患者会立上げのノウハウはありますので、指定難病各疾患で設立を検討していきたいです。難病情報センターHP にアップデートの情報を載せていくこと、生活上のポイントをまとめた冊子を作成していくことなどを考えています。申請時点で交付希望額 1000 万円での申請をしています。予算がどの程度つくかは不透明ですが、来年度以降のご協力をぜひよろしくお願いいたしますと考えています。

増田先生：型のスクリーニングについてはこの研究班では扱われる予定ですか？

斯波先生：PROLIPID では型を続けていきますが、指定難病以外をメインに扱うことは困難です。ただ、型を研究することで指定難病の研究に資すると判断される際には可能と思います。

動脈硬化学会でも指定難病についての説明はないですので、各学会で情報へのアクセスをやすくしていただくよう相談していきたいと考えています。

増田先生：広報委員会で一般向け HP の改訂を行っていますので、リンクを載せていくことは可能です。アプリやスマホから見に行けるように現在改修しています。

斯波先生：難病情報センターのトップページだとたどり着けないことがあるので、疾患そのもののページへのリンクをしてもらいたいと思います。

増田先生：LCAT については学会のページに乗せたほうがいいのでしょうか？専門医一覧へのリンクのほうが現実的かと思います。

斯波先生：学会の広報担当の先生とよくご相談し協力させていただければと思います。

塚本先生：シトステロール血症を担当することになっています。確定診断は遺伝子診断になりますが、その前段階の植物ステロール測定にもお金がかかる。中央的にシトステロールを測定できるような体制は構築できるでしょうか？または検査費用の援助システムはできますでしょうか？

斯波先生：そういった現況も含めて、経済的な面まで把握したうえでレビューをして、今後の方針を出していきたいと思っています。

塚本先生:検査を継続的にできるよう立ち上げた施設があれば、比較的安価に行うことができるようになるので、来年度ご参加いただく三井田先生にも相談していければと思います。

石橋先生:指定難病は今の7疾患で十分でしょうか?リポタンパク代謝異常としてですが。

斯波先生:このほかにも入れるべきものがありましたら取り組んでいきたいですが何かありますか?

石橋先生:ウォルマン症候群、ATGL 欠損などはどうでしたか?

小倉先生:ウォルマン症候群はライソゾーム病の研究班に入っています。鑑別診断に上がることから、そちらの研究班と連携をとれればと考えています。

関島先生:ニーマンピック病も難病になっています。

斯波先生:脳腱黄色腫症は神経学会では当たり前のような疾患でしょうか?

関島先生:ほとんど専門家がない状態なので、啓発活動が必要と考えています。私たちの行った調査の結果では、小児期の発症が多いのですが、小児期に診断されている方がいない現状でありますので、診断率向上のために小児科との連携が大切と考えています。

斯波先生:小児科学会、先天代謝異常学会とタイアップしていきたいですね。どうしても診断がつかない患者さんがいれば IRUD (未診断疾患イニシアチブ) を使用するのも手かと考えています。

宮本先生:体制についてですが、現在データマネジメントについては DOT ワールド株式会社に委託しているが、国循のメンバーだけでは対応できませんので、引き続き委託してほしいと思います。また最近の考え方としては、患者さんの登録を通じて、レジストリによって患者さんに何らかの還元がなされることが求められており、レジストリをベースにして臨床研究や治験や開発の基盤整備が言われています。本研究班はその一つになりうるだろうと感じていて、クリニカルネットワークに適合したレジストリにしていかなければならないと考えています。たとえば患者さんの情報を患者さん自身に登録してもらい、個人情報保護しながらデータを収集したりフィードバックをしたりするようなものです。コストがかかりますが、近年はこういったことが可能になってきています。ただしモニタリングの必要性などもあり、厚労科研の費用だけでは賄えないと考えられます。費用の面では企業や動脈硬化学会など、ステークホルダー集団でフォーラムを形成し、そこから資金を調達してそのような還元型レジストリを確立していけたらと思います。いかに外から資金を集めるか、関係する製薬企業とともに費用負担を分担していくような体制を組めればと考えます。

斯波先生:レムディーのようなものでしょうか?

宮本先生:精神神経センターが行っているのが「Remudy(レムディー)」です。AMED の費用でも可能ですが、システムとして現行のレジストリのままでは困難です。

小倉先生:厚労省の科研費である難治性疾患を対象とした研究に関して、企業から資金が出ることについて、COI 的に問題はないのでしょうか?

宮本先生:コンソーシアムを形成して、個別の企業ではない形でなければ難しいと思います。

斯波先生:厚労省は、レジストリは臨床個人調査票である程度できるだろうとの認識で、「両方やるつもりか」と言われました。

宮本先生:REDCap についてはほとんど費用が掛からないのですが、クリニカルネットワーク型として整備するとなると年間 500 万円くらい必要となります。

石橋先生:今の話はゲノムデータベースの話の関連ですか?

斯波先生:違う話ですが、ゲノムデータベースについても連携していく予定です。

横手先生:難病が増加したため、軽症の例は公費負担でなくなる方針となったため、軽症例は診断しても認定されない例がある。本研究班での疾患における重症度分類では、問題になるような例はありますか?重症度分類の見直しな

どはされていますか？

石橋先生:再検討はまだしていません。

斯波先生:FH ホモについては「全員重症だ」と返答しています。

斯波先生:「原発性高脂血症」と「原発性脂質異常症」とのどちらとすべきでしょうか？

石橋先生:新しいメンバーで議論していただくとよいと思います。問題点としては、厳密には低脂血症が当てはまらない点、また「原発性」という表現自体が海外では用いられていない点があります。

斯波先生:私個人としては、「原発性高脂血症」という固有名詞、ととらえております。採択通知がいつ頃かはわからないのですが、来年度の第1回班会議を夏までに開いて、方針を決めていきたいため、早期に日程調整をさせていただく予定です。

## 5. 石橋先生からの挨拶

7年前から2期、代表研究者を務めさせていただきました。担当期間中に PROLIPID の立上げと指定難病6疾患の立上げをさせていただきました。本研究班は30年の歴史のある研究班です。できた当時は私も若かったころですが、研究面ではかなり潤沢でフレキシブルな資金があり、例えば各施設の年度末の研究報告会で動物実験データを発表していたこともありました。最近は難病行政に関する目的に絞った体制になってきています。本研究班は価値のある研究を出してきた実績があり、例えば私が家族性複合型高脂血症などを調べた時に海外のデータはほとんどなかったのですが、馬淵先生・小泉先生がまとめられた貴重なデータベースが報告されていたことなど、重要なデータを出してきた研究班であると考えています。また、広報啓発活動については、山下理事長のもと JAS が FH の啓発活動を行っています。一昨年は1か所、昨年は3か所で行いましたが、本研究班との協力ができるとよいと思います。原発性高脂血症の分類についても、動脈硬化学会の治療ガイドなどが参照されるようになり、研究班報告書が参照されなくなるなどあり、学会と研究班の良好な関係ができればよいと考えています。

メディカルトリビューン誌から、PROLIPID 研究の紹介をしてほしいとの取材依頼がありました。班員の先生方のご意見を頂いてお返事する予定ですが、いかがでしょうか？未発表であり結果については出さないが、登録数増加に資する可能性はあります。よろしいでしょうか？（会場に異議なし）

前期にサポートしてもらっていた大須賀先生は宇都宮東病院、後期の倉科先生も看護学部へ異動することになった。本日はインフルエンザで来られなかった。事務方は野口さんに継続して対応してもらいご苦労様でした。

研究班は継続するはずですので、各疾患の患者さんの今後の健康福祉の向上のために我々は何をすべきかみんなで考えていただいてさらに発展させていただければと思います。

荒井先生から

FCHL の診断基準を作ってから16~17年、長寿医療のほうに専念することになりまして、京大の小野先生に後任をお願いすることになりました。この班のますますの発展をお祈りしています。

## 家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017

ス波真理子<sup>1)</sup>、荒井秀典<sup>2)</sup>、石垣 泰<sup>3)</sup>、石橋 俊<sup>4)</sup>、岡村智教<sup>5)</sup>、小倉正恒<sup>1)</sup>、土橋一重<sup>6)</sup>、  
野原 淳<sup>7)</sup>、武城英明<sup>8)</sup>、宮内克己<sup>9)</sup>、山下静也<sup>10)</sup>、横手幸太郎<sup>11)</sup>、  
日本動脈硬化学会 FH 診療ガイドライン作成委員会

- 1) 国立循環器病研究センター研究所病態代謝部
- 2) 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
- 3) 岩手医科大学糖尿病・代謝内科
- 4) 自治医科大学内科学講座糖尿病センター内分泌代謝学部門
- 5) 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
- 6) 昭和大学医学部小児科学講座
- 7) 金沢大学保健センター
- 8) 東邦大学医療センター佐倉病院臨床検査医学講座
- 9) 順天堂大学医学部循環器内科
- 10) りんくう総合医療センター、大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座・循環器内科学講座
- 11) 千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学講座

### ステートメント

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 (LDL-C) 血症、早発性冠動脈疾患、腱・皮膚黄色腫を 3 主徴とする常染色体遺伝性疾患であり、きわめて冠動脈疾患のリスクが高く、早期診断、厳格な治療に加え、家族スクリーニング (カスケード・スクリーニング) が必要である。(推奨レベル A)
2. FH の診断は① LDL-C 180 mg/dL 以上、② 腱・皮膚黄色腫、③ 2 親等以内の血族の FH あるいは早発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。(推奨レベル A)
3. FH ヘテロ接合体の治療には、スタチンを第一選択薬とする厳格な脂質管理が必要である。(推奨レベル A、エビデンスレベル 3)
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。(推奨レベル A)
5. FH ホモ接合体に対しては、LDL アフェレシス治療や PCSK9 阻害薬、MTP 阻害薬を考慮する。(推奨レベル A)
6. 薬物療法抵抗性の重症ヘテロ接合体に対しては、PCSK9 阻害薬や LDL アフェレシスを考慮する。(推奨レベル A)
7. FH ホモ接合体および薬物療法抵抗性、小児、妊娠中および育児希望の FH ヘテロ接合体は専門医へ紹介する。(推奨レベル A)

**キーワード：**成人、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体、ヘテロ接合体、診断基準、治療指針、生活習慣、薬物療法、LDL アフェレシス

## 1. 総論

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia、以下 FH) は、1) 高 LDL コレステロール (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遺伝性疾患である。稀に認められる常染色体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、若年時から冠動脈硬化症の進展を認める。FH は単独できわめて冠動脈疾患のリスクが高い疾患であり、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>。無治療の FH ヘテロ接合体では冠動脈疾患発症リスクが約 13 倍高いことが報告されている<sup>2)</sup>が、高 LDL-C 血症自体は無症状である。したがって、高 LDL-C 血症患者を診察する場合には FH を常に念頭に置き、早期診断および適切な治療を行い、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 1 人という高頻度で 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。しかし、日本における FH の診断率に関する正確な報告はないが、低いことが予想されるため、FH の診断率の向上は喫緊の課題である。

また一人の FH 患者を診断することにより、その家族の中に FH 患者を発見し、早期に治療することが可能である。FH 患者を診療する医療従事者は、本疾患が常染色体優性遺伝疾患であることをよく認識し、その家族の診断と治療にも関わることが求められる。

### 1.1 FH の原因遺伝子

診断基準は別項の通りで必ずしも遺伝子診断は必須ではないが、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。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<sup>3, 4)</sup>。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 (図 1)。

#### 1.1.1 LDL 受容体

FH の多く (8 割以上) は LDL 受容体の遺伝子変異が原因である。これまでに世界で 1,000 種以上におよぶ多くの遺伝子変異が FH の原因として報告されている (<http://www.ucl.ac.uk/fh/>)。わが国に限っても 100 種以上の変異が報告されている。

#### 1.1.2 アポリポ蛋白 B-100 (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。

#### 1.1.3 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9)

LDL 受容体の分解に関与し、機能獲得型変異 (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。PCSK9 機能獲得型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<sup>5, 6)</sup>。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、わが国では軽度機能獲得型で、LDL-C 上昇も比較的軽症な 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<sup>7)</sup>。同様に V4I 変異を FH の 6% に認め、V4I 変異が LDL 受容体変異に合併すると FH ホモ接合体類似の臨床像を呈する<sup>3)</sup>。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、ダブルヘテロ接合体となる。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。

#### 1.1.4 LDL receptor adapter protein 1 (LDLRAP1)

LDL 受容体のエンドサイトーシスに関与し、遺伝子変異を両親から受け継いだ場合に常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症 (Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: ARH) として発症する。ARH は巨大な黄色腫形成と高 LDL コレステロール血症から 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ある<sup>8)</sup>。

## 1.2 FH の疫学

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、その頻度の推定は困難である。一方、臨床像が著

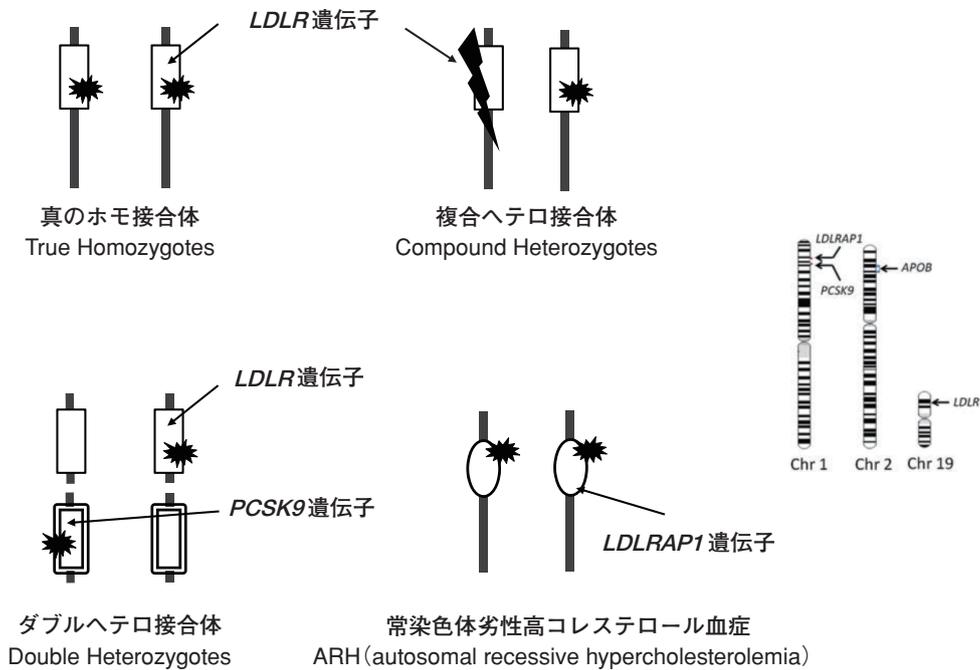


図1 臨床的にFHホモ接合体を示す遺伝子変異の組み合わせ

明なLDL受容体変異を有するFHホモ接合体が100万人に1人程度であることから、Hardy-Weinberg平衡式を用いて、LDL受容体変異を有する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、北陸地方におけるLDL受容体変異、PCSK9機能獲得型変異の解析結果から、FHホモ接合体の頻度から計算したFHヘテロ接合体の頻度は一般人208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<sup>4)</sup>。現時点では従来の頻度に幅を持たせて200~500人に1人とするのが妥当と考える。世界的にも一部の高頻度の地域(レバノンのChristian Lebanese、ケベックのFrench Canadian、南アフリカのAfrikaner、アシュケナージ系ユダヤ人Ashkenazi Jews)を除いて200~500人に1人の割合でヘテロ接合体は存在すると報告されている。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ある<sup>9)</sup>。

### 1.3 FHの臨床像

FHは、高LDL-C血症、早発性冠動脈疾患、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る。

#### 1.3.1 高LDLコレステロール血症

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業「原発性高脂血症に関する調査研究」班が1996~1997年度に実施し

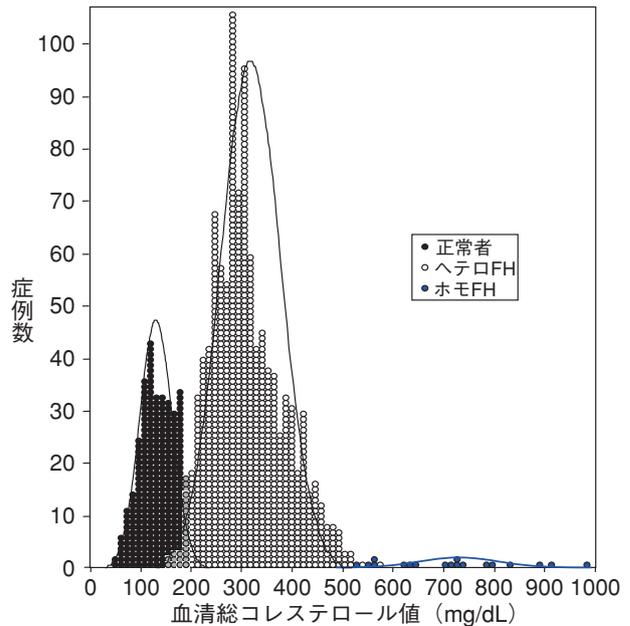


図2 家族性高コレステロール血症家系の正常者、ヘテロ接合体、ホモ接合体の総コレステロール値(文献9に症例を追加して改変)

た調査報告においてBujoらは、日本人FHヘテロ接合体641名の未治療時平均LDL-Cは248 mg/dL(男性296

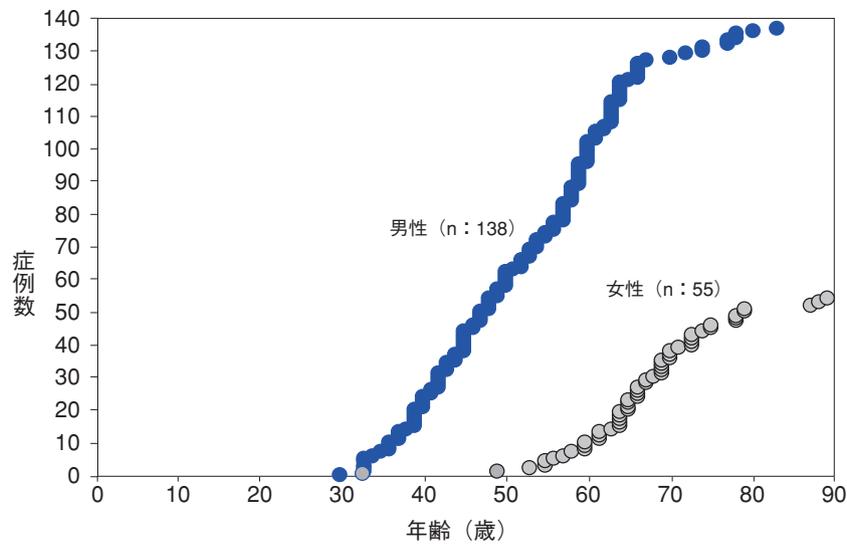


図3 FHヘテロ接合体における心筋梗塞累積症例数（文献1に症例を追加し表示形式を改変）



図4 FHホモ接合体に認められる黄色腫

名、女性345名、平均年齢51歳）で男女差はなかった<sup>10)</sup>と報告している。

FH患者とその家族の血清TC(TC)値は三峰性を示し、正常者は $179 \pm 26$ 、FHヘテロ接合体は $338 \pm 63$ 、FHホモ接合体では $713 \pm 122$ （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<sup>11)</sup>。しかし、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2）。

またスタチンなど薬物治療に対するLDL-C低下効果の反応が悪い場合には積極的にFHを疑うべきである<sup>12)</sup>。

### 1.3.2 早発性冠動脈疾患

早発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



図5 角膜輪

特に冠動脈硬化症を進行させるため、無治療のFHヘテロ接合体は心臓死が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<sup>11, 13)</sup>。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3)。しかしながら、早期診断を行い、スタチン等を用いた積極的なLDL-C低下療法を行うことで、FHヘテロ接合体の冠動脈疾患発症を遅延させることや生命予後を改善させることが可能である<sup>2)</sup>。

### 1.3.3 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4)。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。眼瞼黄色腫はFH以外でも認めることも多いため、特異度が低く、診断的価値は高くないが、FHを疑う所見ではある。腱黄色腫はアキレス腱肥厚として現れることが多く、診断には触診が重要である。しかし、黄色腫がない場合にもFHを否定してはならない。実際、遺伝子検査でFHと確定診断された患者のうち20~30%では黄色腫を認めない<sup>14)</sup>。一般に成人前には黄色腫はあっても軽度で、加齢とともに黄色腫が明確になる場合が多いが、逆に高齢でも腱黄色腫を欠く症例も存在する。また、アキレス腱断裂後では判定困難である。したがって黄色腫を欠く場合には、家族調査や遺伝子診断が重要となる。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。

### 1.3.4 角膜輪

図5に示すような角膜輪もFHに特徴的な所見であるが、50歳未満のFH患者におけるその出現頻度は3割程度<sup>10, 15)</sup>である。高齢者の多くに老人環が観察され、鑑別が困難な場合もあるが、50歳未満の患者に認められる

角膜輪は診断的価値が高い。

### 1.3.5 FHにおけるその他のリスク因子

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わ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<sup>16)</sup>、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TG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<sup>17)</sup>、Yanagiらは糖尿病、耐糖能異常の関与を<sup>18)</sup>、Nakamuraらは内臓脂肪の重要性を<sup>19)</sup>、Oguraらはスタチンを内服しているFHヘテロ接合体患者における残余リスクとして高血圧症と低HDL-C血症(およびコレステロール引き抜き能の低下)<sup>15)</sup>を指摘している。また、原発性高脂血症研究班からも冠動脈疾患合併FHにおいて高TG血症および低HDL-C血症の合併が多かったことが報告されている<sup>20)</sup>。また、高Lp(a)血症がFH患者においても冠動脈疾患のリスク因子であるという報告が海外で散見される<sup>21~24)</sup>。臨床的に診断されたFHのうち、FHに関連する遺伝子変異を有する患者で冠動脈疾患リスクが高いという報告もある<sup>25)</sup>。

## 1.4 FHの類似疾患

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、カンパステロール等)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<sup>26, 27)</sup>。

脳腱黄色腫症は常染色体劣性遺伝形式を示し、アキレス腱黄色腫に代表される腱黄色腫、知能低下、運動失調、言語障害、白内障、小脳症状などの症状、および血中のコレステロールの高値で診断される。27 $\alpha$ -hydroxylase の欠損による胆汁酸合成障害が病気の本態である<sup>28)</sup>。

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>29, 30)</sup>。

## 1.5 FH の診断

FH は高 LDL-C 血症、アキレス腱肥厚や皮膚黄色腫、および家族歴により診断する。アキレス腱肥厚は視診、触診にて診断するが (図 6)、診断に迷うときは X 線撮



図 6 FH に認められるアキレス腱肥厚

影を行い、アキレス腱の最大径を測定し、9 mm 以上で肥厚ありと診断する (図 7)。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、家系内に早発性冠動脈疾患 (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く、家族歴を正しく聴取することが、正しい診断をする上で極めて重要である。また、FH と診断された場合、必ず血族のスクリーニング (カスケードスクリーニング) を検討する。

FH ホモ接合体は血清 TC 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。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。近年、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)<sup>31)</sup> による診断はほとんど実施されていない。

### 1.5.1 FH 診断基準

FH の診断基準については前回の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012」で示したものと同一<sup>32)</sup> とする。診断基準を表 1 に示す。

注意すべき点として、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 が低下する点が挙げられる。したがって、急性心筋梗塞患者を診察する際には、アキレス腱の触診や家族歴の調査を実施すべきである。患者が若年齢の場合、特に留意すべきである。

### 1.5.2 アキレス腱 X 線撮影

アキレス腱肥厚の評価は X 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

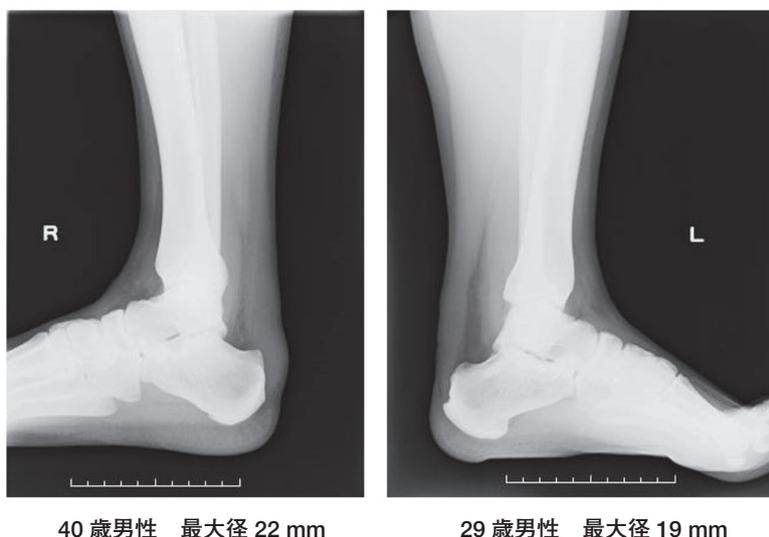


図 7 FH 患者におけるアキレス腱 X 線撮影

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-C値180mg/dL以上） 2. 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 3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（2親等以内）
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 続発性高脂血症を除外した上で診断する。</li> <li>● 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。</li> <li>● 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。</li> <li>● アキレス腱肥厚はX線撮影により9mm以上に診断する。</li> <li>● LDL-Cが250mg/dL以上の場合、FHを強く疑う。</li> <li>● 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。</li> <li>● 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。</li> <li>● FHと診断した場合、家族についても調べるのが望ましい。</li> <li>● この診断基準はホモ接合体にも当てはまる。</li> </ul>

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	200～500人に1人	約100人に1人
脂質プロファイル	多くはII a、時にII b	家族、本人とも経過中II a⇔II b⇔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

外果中心に入射する。デジタルシステムの場合の撮影距離は120cmとし、撮影条件は50kV、5.0mAs（例えば、100mA×0.05秒、50mA×0.1秒）とする。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。

### 1.5.3 鑑別診断（続発性高脂血症）

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、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（Familial Combined Hyperlipidemia、以下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（II a型、II b型、IV型）が存在すること、子供ではLDL-C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FHの類似疾患については1.4を参照

のこと。

### 1.6 FHにおける動脈硬化性疾患のスクリーニング・フォローアップ

FHは冠動脈疾患を含む全身性の動脈硬化性疾患を発症しやすい。したがって動脈硬化性疾患の早期スクリーニングおよび早期治療を実施する必要がある。日ごろから問診、聴診（心音および血管雑音（頸動脈・鎖骨下動脈・腎動脈・大腿動脈領域））、触診を心がける。問診上、冠動脈疾患を疑う症状があれば、心電図、運動負荷心電図（トレッドミル、エルゴメーター）、心エコー検査、薬剤負荷または運動負荷心筋シンチ等を施行する。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冠動脈CTもしくは冠動脈造影を行い、狭窄部位を同定する。なお、FHにおいては石灰化病変を有することが多く、冠動脈CT評価の際には注意が必要である。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、拡張病変

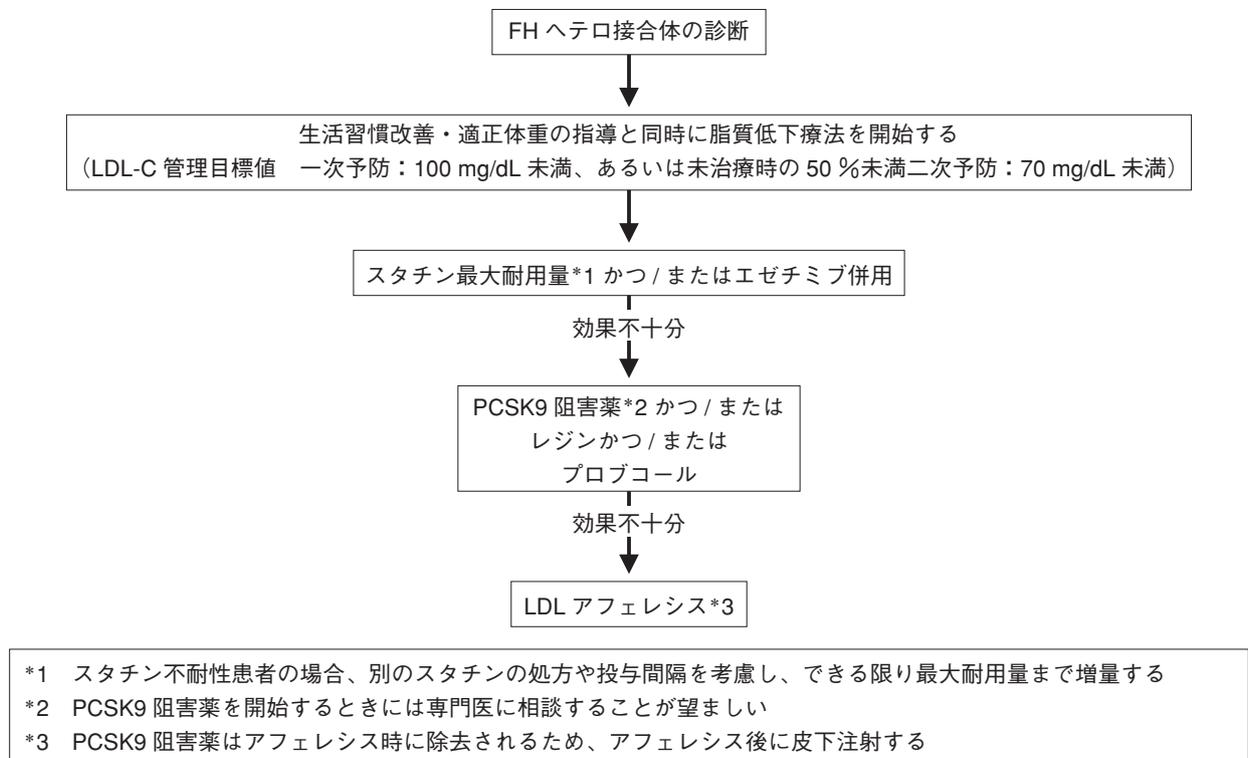


図 8 成人（15歳以上）FH ヘテロ接合体治療のフローチャート

（冠動脈瘤）が見られることなどが挙げられる。

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、問診では足の冷感や間欠性跛行の有無について聴取し、足背動脈や後脛骨動脈の触診を行う。大腿動脈の動脈硬化の評価には、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または TAVI を行う。

## 2. FH ヘテロ接合体の治療（図 8）

### 2.1 FH ヘテロ接合体における LDL-C 管理目標値

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、二次予防に相当すると考えられる。したがって、一次予防の FH ヘテロ接合体患者の管理目標値は 100 mg/dL 未満とすることが望ましい。しかしながら、FH の診療において本管理目標値を達成することは困難な場合が多い。FH 症例において 2 年間の高用量スタチン投与により LDL-C を 50% 以上低下させた場合に頸動脈エコーによる IMT の減少を認めた ASAP 研究<sup>33)</sup> の結果から、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 70 mg/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。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。

## 2.2 FH ヘテロ接合体における食事療法

FH に対しても食事療法は実践すべきであり、その方法は他の脂質異常症に準ずる。すなわち、日本動脈硬化学会により高コレステロール血症患者が食事療法で注意する点として挙げられた①飽和脂肪酸4.5%以上7%未満、②トランス脂肪酸の摂取を減らす、③コレステロール200 mg/日以下を指導する。

## 2.3 FH ヘテロ接合体における運動療法

FH ヘテロ接合体において、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。

## 2.4 FH ヘテロ接合体における薬物療法

FH ヘテロ接合体患者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、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有意に遅延させることが示されている<sup>34)</sup>。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。スタチンによるLDL-C の低下効果は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。スタチン不耐性患者に対しては、別のスタチンの処方や投与間隔を工夫（隔日、週2回など）し、最大耐用量まで増量を目指す<sup>35)</sup>。

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PCSK9阻害薬、胆汁酸吸着レジン（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。ENHANCE 試験<sup>36)</sup>により、FH 患者においてもスタチンにエゼチミブを併用することによりLDL-C のさらなる低下効果が得られることが報告された。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>37)</sup> またはアリロクマブ（ODYSSEY FHI およびFH II 試験<sup>38)</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。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く、今後明らかにする必要がある。なお、PCSK9阻害薬はアフエレス時に除去されるため、LDL アフエレスと併用する場合には、アフエレス後に投与する。

筋肉痛（CK 上昇を含む）・肝機能障害等の副作用によりスタチンをまったく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。わが国では、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<sup>39)</sup> が、QT 延長などの副作用にも留意が必要である。

## 2.5 FH ヘテロ接合体に対する LDL アフエレス

FH ヘテロ接合体については、近年、スタチンやエゼチミブ、PCSK9阻害薬などのコレステロール低下薬の開発により、多くの症例がLDL-C 管理目標値に到達し、LDL アフエレスの適応症例が減少しているが、薬剤抵抗性で高度の冠動脈疾患を有する場合は導入を躊躇する理由はない。なお、FH ヘテロ接合体に対しては、TC 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。

## 3. FH ホモ接合体の治療（図9）

### 3.1 FH ホモ接合体における LDL コレステロール管理目標値

FH ホモ接合体においては、可及的速やかに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理想的なLDL-C 管理目標値は一次予防患者では100 mg/dL 未満、二次予防患者では70 mg/dL 未満であるが、到達困難である例が多い。

### 3.2 FH ホモ接合体における生活習慣への介入

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。ホモ接合体ではヘテロ接合体に比較して著しく動脈硬化の進展が早いいため、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。

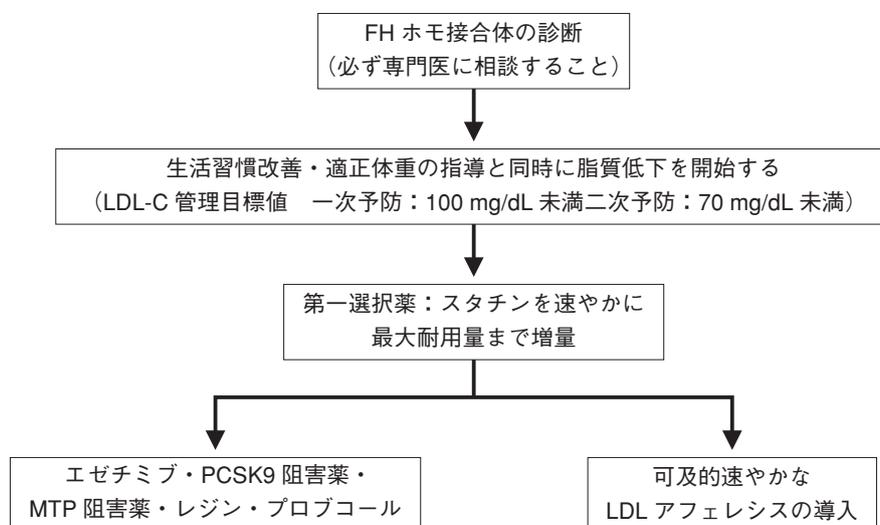


図9 成人（15歳以上）FH ホモ接合体治療のフローチャート

### 3.3 FH ホモ接合体における薬物療法

FH ホモ接合体では上記の生活習慣への介入のみではコントロールは不可能であり、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。しかし、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>40, 41)</sup>。このような観点および医療経済的な観点から、PCSK9阻害薬を投与後 LDL-C が低下しない場合には中止すべきである。しかし、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>42)</sup>。FH ホモ接合体患者を対象として開発された microsomal triglyceride transfer protein (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>43)</sup>。日本の FH ホモ接合体患者を対象とした治験も行われ<sup>44)</sup>、発売されている。しかしながら、MTP 阻害薬は高頻度で脂肪肝や下痢の副作用が認められるため、食事時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>45)</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。

### 3.4 LDL アフェレシス

#### 3.4.1 LDL アフェレシスの適応

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。

#### 3.4.2 LDL アフェレシスの効果

小児においても LDL アフェレシス治療は安全に実施可能であり、発達や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、大動脈弁狭窄／弁上狭窄、冠動脈等の動脈硬化性病変の進展抑制や改善の報告がある<sup>46～48)</sup>。また、LDL-C を低下させるだけでなく、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介して抗動脈硬化作用を有することが報告されている<sup>49)</sup>。

#### 3.4.3 LDL アフェレシス治療の開始時期

LDL アフェレシス治療の開始年齢は、動脈硬化性疾患の進展抑制のためには早ければ早いほど良いと考えられるが、患児が LDL アフェレシス中に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4～6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>50)</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報告されており<sup>51)</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>46)</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。

### 3.4.4 LDL アフェレシスの血漿処理量の設定とブラッドアクセス

LDL アフェレシスの血漿処理量は治療前のLDL-C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を60～80%低下することができる。LDL-C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(CAVG)に比例すると考えられており、

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

### 3.4.5 LDL アフェレシスの方法

#### 3.4.5.1 単純血漿交換 (Plasma Exchange)

1975年、Thompsonらによって行われた最初のアフェレシス法である。FH患者においてコレステロールの低下、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が報告された<sup>52)</sup>。しかし、本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、体外循環血漿量を減らす目的で用いられている。

#### 3.4.5.2 二重膜濾過法 (Double Filtration)

吉川、岸野らによりわ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。

#### 3.4.5.3 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>53)</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。

#### 3.4.6 LDL アフェレシスの副作用、注意点

実効循環血漿量の減少による血圧低下を認めることが多く、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。鉄欠乏性貧血も多い副作用であるが、鉄剤の内服により回復する。

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。ブラジキニンの代謝を阻害し、重篤なショック症状を引き起こす可能性があるACE阻害薬の併用は禁忌である。

### 3.5 FH ホモ接合体の指定難病手続き

FHホモ接合体は指定難病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。指定難病については、厚生労働省難病情報センターのホームページに記載されている。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html>

なお、手続きや問い合わせは最寄りの保健所で取り扱っている。

## 4. 小児の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 Study<sup>54)</sup>やPathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)<sup>55)</sup>などの剖検所見からも、FH患児では小児期からすでに動脈硬化性の変化が現れていることが報告されており、小児期からの早期診断と動脈硬化予防が極めて重要であると考えられる。

表 3 小児 FH の診断基準

1. 高 LDL-C 血症：未治療時の LDL-C $\geq$ 140 mg/dL (総コレステロール値 $\geq$ 220 mg/dL の場合は LDL-C を測定する)
2. 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。

#### 4.1 小児 FH の診断

2012年、日本動脈硬化学会で小児 FH ヘテロ接合体の診断基準が策定された<sup>32)</sup>。今回の小児 FH の診断基準(表 3)も基本的にはこれと同じである。ただし、本基準により FH ヘテロ接合体のみならず、FH ホモ接合体も診断できるため、FH の診断基準と修正された。

FH が常染色体優性遺伝を呈すること、また小児の FH ヘテロ接合体では、通常、黄色腫や角膜輪などの身体所見が現れないことから、診断に際して家族歴が強調されている。すなわち、両親のいずれかが FH であることが診断上、重要である。高 LDL-C 血症 (140 mg/dL 以上) を重視するが、小児では、TC で紹介される場合も多いため、95パーセンタイル値<sup>56)</sup>である TC  $\geq$  220 mg/dL が加えられている。高 TC 血症の場合、空腹時採血を行い、Friedewald 式から LDL-C を求める。高 LDL-C 血症の基準も健常児の95パーセンタイル値<sup>56)</sup>を用いている。

#### 4.2 小児 FH のスクリーニングについて

すべての小児において、10歳までに1度は血清脂質を測定して、脂質異常症の有無の評価を受けることが望ましい<sup>57)</sup>。本ガイドラインを小児科医にも浸透させることで FH の早期発見の増加が期待できる。

医療経済学的な観点からの現実的なスクリーニングとしては、FH と診断された患児・患者の家族解析から FH 患児・患者を発見していく方法(カスケード・スクリーニング)が良いと思われる。特別な FH スクリーニング体制を構築しなくても FH と診断された場合に家族解析を行えば、小児、成人共に FH の診断率は飛躍的に向上するはずである。

なお、小児 FH ヘテロ接合体は小児慢性特定疾病の対象疾患であり医療費助成が受けられる。

#### 4.3 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。必要に応じて、詳しい検査を行う。

#### 4.4 小児 FH ヘテロ接合体の治療法

##### 4.4.1 生活習慣の改善・指導

FH と診断されれば、できるだけ早期に食事を含めた生活習慣を調査し、その改善を指導する。これは、FH ホモ接合体もヘテロ接合体も同様である。しかし、生活習慣が改善されても、LDL-C の目標値までの低下は多くの場合難しい。その場合、薬物療法を追加するが、さらに重症例では LDL アフェレシスを考慮する。また、これらの治療開始後も生活習慣についての指導を継続する。

##### 4.4.1.1 食事療法

1日の摂取エネルギーは、肥満でなければ各年齢、体格に応じた通常量<sup>58)</sup>とする。身長、体重の増加などをみながら食事量、運動量を評価、調整していく。

栄養バランスについては、小児においても成人の脂質異常症と同様<sup>32)</sup>、脂肪エネルギー比20~25%、炭水化物エネルギー比50~60%とする。また、飽和脂肪酸はエネルギー比で7%未満とし、トランス脂肪酸の摂取は減らす、コレステロールは200 mg/日に制限する。

小児では厳格な食事療法が難しいのも現実である。近年、食の欧米化により脂肪摂取量が多い傾向にあるので、脂質と炭水化物の過剰摂取を控える。すなわち、日本食を中心として、好き嫌いをなく、野菜、大豆(製品)、魚、果物などをバランスよく摂取することを指導する。食塩摂取過剰にも注意する。

##### 4.4.1.2 肥満対策

FH においても適正な体重を維持することが重要である。肥満、特に内臓脂肪過剰蓄積は小児においても合併症を生じやすく、アディポサイトカイン分泌異常を惹起

する<sup>59)</sup>。小児の肥満の判定は、性別、年齢別、身長別の標準体重と比較する“肥満度”が一般に用いられる。学童は±20%、幼児は±15%以内が適正な体重となる<sup>60)</sup>。また、学童でウエスト周囲長（臍高部腹囲）80 cm 以上は内臓脂肪蓄積の可能性が高い<sup>59, 60)</sup>。

肥満の場合、摂取エネルギーが必要量を超過しているの、通常量に戻す。野菜摂取を多くし、飲み物や味付け（調味料）にも注意する。小児期には身長増加があるので、肥満の程度は改善しやすい。ただし、同時に体を動かす習慣もつける。高度な肥満では摂取エネルギーを制限する必要がある。

#### 4.4.1.3 運動療法

FH ホモ接合体患児や重症ヘテロ接合体例では、心臓超音波検査による大動脈弁狭窄や弁上狭窄の評価、冠動脈疾患のスクリーニング検査または精査を行ってから運動指導をする。運動による LDL-C 低下効果は少ないが、肥満予防（改善）、インスリン感受性の改善などがもたらされる。特に肥満児や運動習慣のない小児には十分に指導する。

一般に成人では、少しきついと感じるレベルの有酸素運動を 1 日30分以上、できれば毎日行うとしている。小児も同程度で良い。運動の種類は問わないが、できるだけ屋外で体を動かすようにする。楽しく継続できることが重要となる。長時間のテレビ視聴やゲーム類にも注意する。なお、心機能に問題が生じている場合は、個別に運動量を設定する。

生涯を通じて喫煙しないことを徹底する。また、受動喫煙の観点から家族や周囲の禁煙も必要である。

#### 4.4.2 薬物療法

小児期から高 LDL-C 血症が動脈硬化の独立したリスクであり、多くの小児 FH ヘテロ接合体ではすでに学童後期より IMT 肥厚が進行していることが知られている<sup>61)</sup>。近年、海外の多くのガイドラインにおいて、将来の心血管イベント予防を目的として、小児期からの治療の重要性が指摘されている<sup>62-64)</sup>。小児 FH ヘテロ接合体において、食事療法や運動療法などの生活習慣の改善でも LDL-C が180 mg/dL 以上継続する場合、男女に関わらず10歳以上で薬物療法の開始を考慮する。小児 FH ヘテロ接合体に対して薬物療法を行う上では、長期間の服用となることを鑑み、保護者および可能な限り患児に対し、治療の必要性を十分に説明して理解を得ることが重要である。10歳未満でも LDL-C が200 mg/dL 以上の高値が持続している場合、専門医と相談する。LDL-C の高さ、年齢、家族歴などを勘案して、薬物療法を考慮する。

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<sup>65)</sup> が2015年6月から10歳以上の小児に対して適応になっている。スタチンの小児適応について各国の状況を見ると、シンバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、

ロスバスタチンについては米国、欧州で小児への適応が承認済みである。適応年齢は多くは10歳からであるが、米国ではプラバスタチンは8歳から、欧州ではロスバスタチンが6歳から、豪州ではアトルバスタチンが6歳から、その使用が承認されている。

スタチン単独で十分な効果の得られない場合には、①その製剤を増量、②より強力なスタチン製剤に変更・増量、③スタチンに他の脂質低下薬を併用、を考慮する。併用薬として小児期から効果が報告されているのは、エゼチミブやレジン（陰イオン交換樹脂：コレステラミンやコレステミド）である。エゼチミブは米国、欧州で10歳以上の小児に対して適応があるが、わが国では保険適応ではない。レジンは、米国で過去に高コレステロール血症の第一選択薬とされていた経緯から、日本でも小児の第1選択薬とされてきたが、腹痛や腹部膨満感、便秘などの副作用も多く、欧州では小児への適応はなく、動脈硬化症の予防効果についても、エビデンスは乏しい。薬酸や脂溶性ビタミンの吸収を阻害するので、定期的モニターと、時にその補充が必要である。

#### 4.4.3 LDL-C の管理目標値と治療後のフォローアップ

小児 FH の管理目標値は、LDL-C 140 mg/dL 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、140 mg/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。

小児に対するスタチンの安全性および耐用性は、成人のものと同様であるとされている。スタチンの小児への使用は最小用量から開始し、AST、ALT などの肝機能、CK、血清脂質値、筋肉痛等の症状を診ていく。最初は、開始1か月後にチェックする。薬剤開始前の値と比較し、肝機能障害、ミオパチー、稀ではあるが横紋筋融解症などの副作用の発症に留意する。LDL-C の低下や副作用などの状況で、必要であれば翌月も診察および検査を行う。副作用もなく LDL-C などが安定していればその後は年に3～4回程度フォローしていく。成長および二次性徴についてもモニターする必要がある。また、血糖値や HbA1c についてもフォローアップが望ましい<sup>66)</sup>。

## 5. 妊娠可能な女性 FH 患者

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<sup>67)</sup>。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 か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。

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>68)</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 か月前、およ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など、妊娠前のカウンセリングが必要である。

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 か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 および TG 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 で約30%、TG で約100%の上昇が認められる<sup>69)</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、血液粘度度が亢進すること<sup>70)</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>71)</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>48, 72, 73)</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 を適切にコントロールすることが望ましい。

## COI

講演料：(横手) アステラス製薬、アストラゼネカ、武田薬品工業、MSD、興和創薬、田辺三菱製薬、興和、大正富山薬品、第一三共、ファイザー、日本ベーリンガーインゲルハイム、塩野義製薬、大日本住友製薬、三和化学研究所、持田製薬、小野薬品工業、ノボ ノルディスクファーマ。(荒井) 第一三共、MSD、アボットジャパン、アステラス製薬、興和創薬、アステラス・アムジェン・バイファーマ、サノフィ。(山下) 興和、MSD/Merck、バイエル薬品、興和創薬、スカイライトバイオテック、アステラス・アムジェン・バイオフィーマ、ファイザー、大日本印刷(株)健康保険組合、三和化学研究所、塩野

義製薬、武田薬品工業、バイエル薬品。(ス波) 興和創薬、ファイザー、アステラス製薬、アステラス・アムジェン・バイオフィーマ、サノフィ。(石垣) MSD、アステラス製薬、田辺三菱製薬、サノフィ、ノボ ノルディスクファーマ、ノバルティスファーマ、武田薬品工業、田辺三菱製薬、アストラゼネカ、興和創薬。(石橋) 武田薬品工業、興和創薬、MSD、三和化学研究所、日本ベーリンガーインゲルハイム、田辺三菱製薬、アストラゼネカ。(野原) アステラス・アムジェン・バイオフィーマ、アステラス製薬、サノフィ。(宮内) アムジェン、武田薬品工業、日本ベーリンガーインゲルハイム、サノフィ、MSD、バイエル薬品、アステラス製薬、プリストル・マイヤーズ・スクイープ、第一三共。原稿料：(山下) 塩野義製薬。研究費：(横手) アステラス製薬。(荒井) 大塚製薬。(山下) 興和、日本ベーリンガーインゲルハイム、小野薬品工業、バイエル薬品、協和メデックス、医薬基盤研究所、三和化学研究所、大塚製薬、塩野義製薬、興和創薬。(ス波) ピーピーディー・ジャパン。(小倉) サッポロホールディングス。奨学(奨励) 寄付金：(横手) 第一三共、武田薬品工業、プリストル・マイヤーズ・スクイープ、アステラス製薬、小野薬品工業、協和発酵キリン、田辺三菱製薬、大正富山薬品、日本イーライリリー、MSD、大日本住友製薬、ファイザー、日本ベーリンガーインゲルハイム、塩野義製薬、帝人ファーマ、持田製薬、富山化学工業、興和創薬、アストラゼネカ、サノフィ、エーザイ、ノバルティスファーマ、キッセイ薬品工業。(荒井) 第一三共、大塚製薬。(山下) 武田薬品工業、アステラス製薬、三和化学研究所、MSD、日本ベーリンガーインゲルハイム、アストラゼネカ、小野薬品工業、持田製薬。(ス波) アステラス製薬、カネカメディックス。(石垣) MSD、興和創薬、田辺三菱製薬、小野薬品工業、武田薬品工業。(石橋) アステラス製薬、大正富山医薬品、日本イーライリリー、武田薬品工業、日本ベーリンガーインゲルハイム、サノフィ、田辺三菱、第一三共、小野薬品工業、塩野義製薬、興和創薬、協和発酵キリン。(野原) サノフィ、MSD、Aegerion。寄付講座：(野原) Sanofi K.K., MSD K.K., Keiai-Kai Medical Corp., Shionogi&Co.Ltd., Kowa Co.Ltd., Astellas Pharma Inc., Astra Zeneca, Biopharm of Japan Corp., Kaneka Medix Corp., Takeda Pharmaceutical Co.Ltd。(横手) MSD。(山下) 地方独立行政法人りんくう総合医療センター、泉佐野市、市立貝塚病院、貝塚市。

## 治療・診断に関するエビデンスレベルの分類

- 1<sup>+</sup> 質の高い RCT\* およびそれらの MA/SR
- 1 それ以外の RCT およびそれらの MA/SR
- 2 前向きコホート研究およびそれらの MA/SR、(事前に定めた) RCT サブ解析
- 3 非ランダム化比較試験、前後比較試験、後ろ向きコホート研究、ケースコントロール研究およびそれらの

MA/SR、RCT 後付けサブ解析

#### 4 横断研究、症例集積

RCT：Randomized Controlled Trial（ランダム化比較試験）、MA：meta-analysis（メタ解析）、SR：systematic review（システマティック・レビュー）

\*質の高いRCTとは、① 多数例（パワー大）、② 二重盲検、独立判定、③ 高追跡率（低脱落率）、低プロトコル逸脱、④ ランダム割り付け法が明確、等を示す

#### 推奨レベル

A 強い推奨

B 弱い推奨

#### 文献

- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R : Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 1989 ; 79 : 225-232
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A : Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population : guidance for clinicians to prevent coronary heart disease : Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2013 ; 34 : 3478-3490
- Ohta N, Hori M, Takahashi A, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Fujiyama H, Miyamoto Y, Harada-Shiba M : Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2015 ; 10 : 547-555 e545
- 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
- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villegier 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
- 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
- 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.
- 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
- 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
- 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. *J Atheroscler Thromb*, 2004 ; 11 : 146-151
- 馬淵 宏. 高脂血症入門. 東京 : 文光堂 ; 2005
- Chaves FJ, Real JT, Garcia-Garcia AB, Civera M, Armengod ME, Ascaso JF, Carmena R : Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in a South European outbreed population : influence of low-density lipoprotein (LDL) receptor gene mutations on treatment response to simvastatin in total, LDL, and high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001 ; 86 : 4926-4932
- 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
- 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
- Ogura M, Hori M, Harada-Shiba M : Association Between Cholesterol Efflux Capacity and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016 ; 36 : 181-188
- 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
- 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
- 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
- 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

- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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 ; 216 : 426-432
- 24) Chan DC, Pang J, Hooper AJ, Burnett JR, Bell DA, Bates TR, van Bockxmeer FM, Watts GF : Elevated lipoprotein (a) , hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*, 2015 ; 201 : 633-638
- 25) Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, van Leeuwen EM, Natarajan P, Emdin CA, Bick AG, Morrison AC, Brody JA, Gupta N, Nomura A, Kessler T, Duga S, Bis JC, van Duijn CM, Cupples LA, Psaty B, Rader DJ, Danesh J, Schunkert H, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Lander E, Wilson JG, Correa A, Boerwinkle E, Merlini PA, Ardisino D, Saleheen D, Gabriel S, Kathiresan S : Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2016 ; 67 (22) : 2578-2589
- 26) 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
- 27) 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
- 28) Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW : Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem*, 1991 ; 266 : 7779-7783
- 29) Morganroth J, Levy RI, McMahon AE, Gotto AM, Jr : Pseudohomozygous type II hyperlipoproteinemia. *J Pediatr*, 1974 ; 85 : 639-643
- 30) Fujita M, Okamoto S, Shirai K, Saito Y, Yoshida S : Pseudohomozygous type II hyperlipoproteinemia. *Dermatologica*, 1991 ; 182 : 94-97
- 31) 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
- 32) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2012 ; 19 : 1043-1060
- 33) 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
- 34) 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
- 35) Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglul L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN. Statin-associated muscle symptoms : impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015 ; 36 : 1012-1022
- 36) Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman 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
- 37) Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Wasserman SM, Gaudet D : PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015 ; 385 : 331-340
- 38) Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, Farnier M. ODYSSEY FH I and FH II : 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*, 2015 ; 36 : 2996-3003
- 39) 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
- 40) Uauy R, Vega GL, Grundy SM, Bilheimer DM : Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia : lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover. *J Pediatr*, 1988 ; 113 : 387-392
- 41) Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ : Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2013 ; 128 : 2113-2120
- 42) Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD : Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*, 2011 ; 124 : 2202-2207
- 43) Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ : Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 148-156

- 44) Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Chang Q, Foulds P : Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2017 ; 24 : 402-411.
- 45) 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
- 46) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Tsushima M : Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis. *Ther Apher*, 2001 ; 5 : 221-225
- 47) 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
- 48) 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
- 49) Sampietro T, Tuoni M, Ferdighini 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
- 50) 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
- 51) Thompson GR : Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 2008 ; 198 : 247-255
- 52) Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 1975 ; 1 : 1208-1211
- 53) Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A : Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*, 1985 ; 5 : 613-622
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 厚生労働省 : 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」 報告書 <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>
- 59) Amemiya S, Dobashi K, Urakami T, Sugihara S, Ohzeki T, Tajima N : Metabolic syndrome in youths. *Pediatr Diabetes*, 2007 ; 8 Suppl 9 : 48-54
- 60) Dobashi K. Evaluation of Obesity in School-Age Children. *J Atheroscler Thromb*, 2016 ; 23 : 32-38
- 61) Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ : Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 2004 ; 363 : 369-370
- 62) Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R : Familial hypercholesterolemia : summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008 ; 337 : a1095
- 63) Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Aversa M, Boileau C, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O : Familial hypercholesterolemia in children and adolescents : gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*, 2015 ; 36 : 2425-2437
- 64) Kwiterovich PO, Jr : Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 ; 93 : 4200-4209
- 65) Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H : Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2016 ; 23 : 48-55
- 66) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I : Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 2010 ; 375 : 735-742
- 67) Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2004 ; 173 : 55-68
- 68) Thorogood M, Seed M, De Mott K : Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia : summary of NICE guidance. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2009 ; 116 : 478-479
- 69) Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonsstad S, Retterstol K : Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2006 ; 189 : 451-457
- 70) Amundsen AL, Khoury J, Sandset PM, Seljeflot I, Ose L, Tonsstad 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
- 71) 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
- 72) Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolemias. *Curr Opin Lipidol*, 2004 ; 15 : 413-422
- 73) 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

# 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アフェリ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

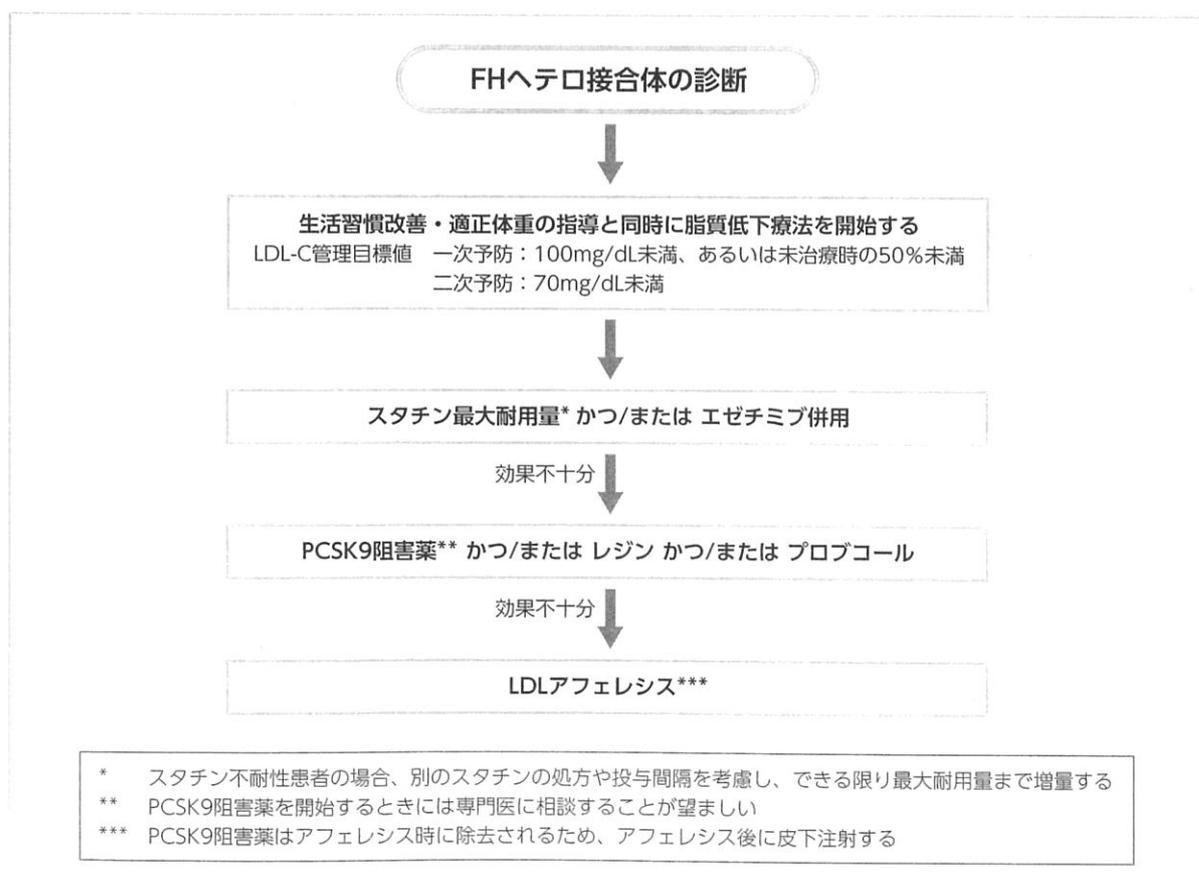


図5-1 成人(15歳以上)FHヘテロ接合体治療のフローチャート

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

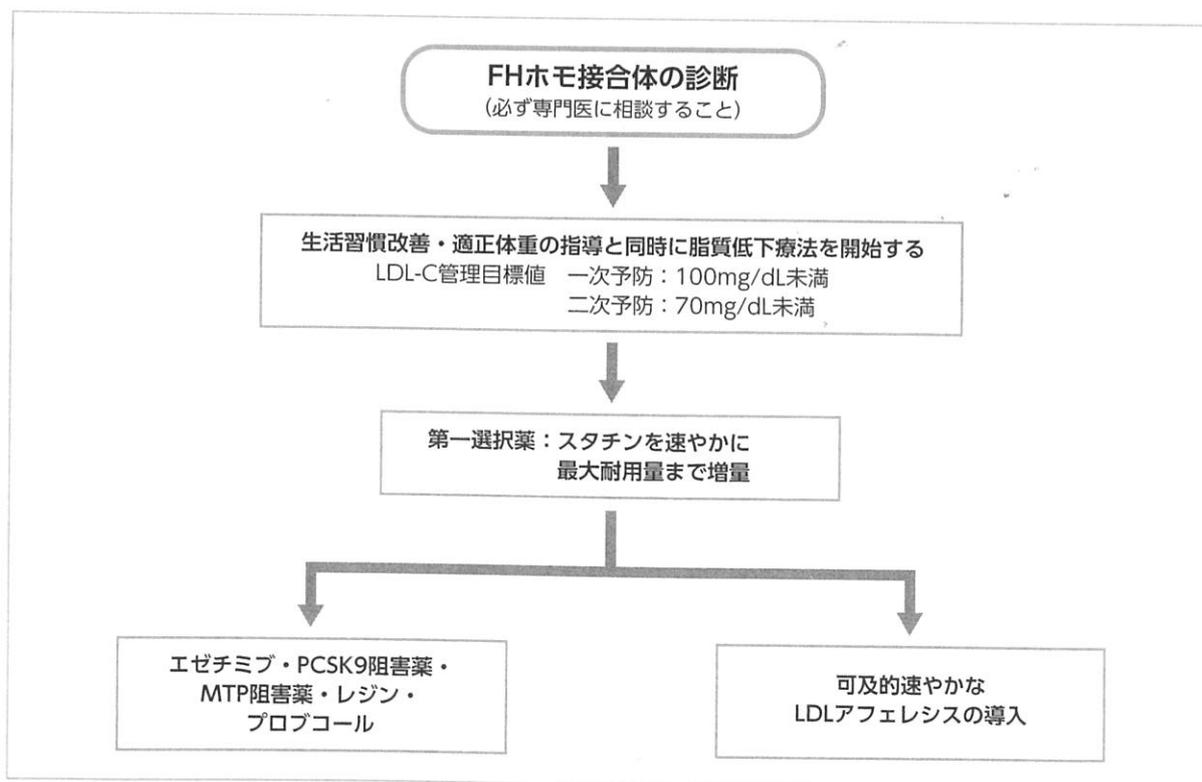


図5-2 成人（15歳以上）FHホモ接合体治療のフローチャート

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。

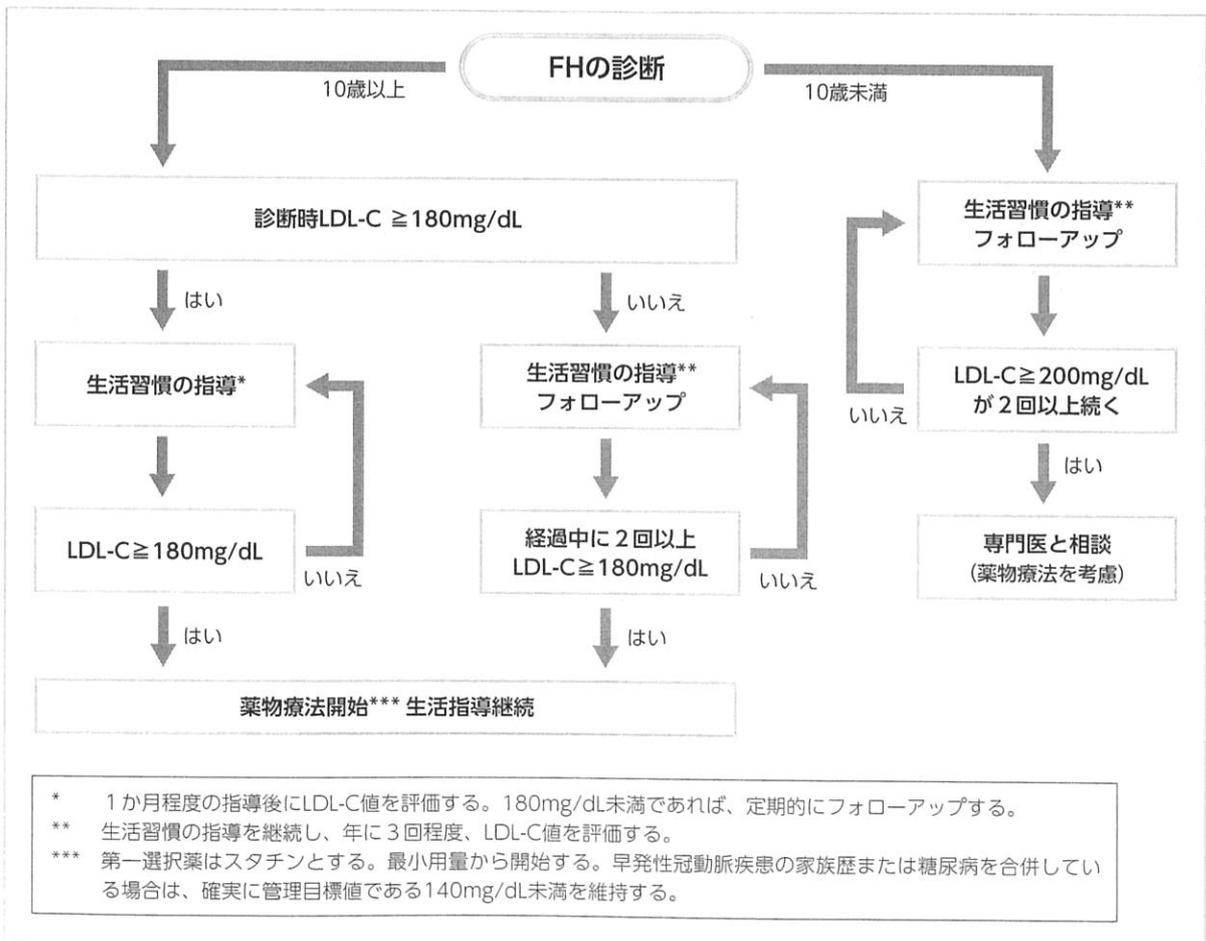


図5-3 小児FHヘテロ接合体治療のフローチャート

## 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 hypercholesterolemia (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 hypercholesterolemia. *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 dense LDL(LDL粒子径<25.5nm)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 β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 β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 (≥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ブロット、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よく反応するので、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、比較的予後は良好である。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.

動脈硬化性疾患予防のための  
**脂質異常症治療ガイド**

**2013**年版 改訂版



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

# 家族性高コレステロール血症 (成人と小児)

- ポイント**
- 家族性高コレステロール血症 (FH : Familial Hypercholesterolemia) は、常染色体優性遺伝疾患であり、早発性冠動脈疾患発症リスクが極めて高い。
  - 早期診断・治療が重要である。
  - 治療には、スタチンを中心に併用療法も考慮し、LDL-Cの管理目標値を100mg/dL未満もしくは治療前の50%未満にする。
  - 診断には家族歴の聴取が重要である。

## ■ 病態と成因

- 家族性高コレステロール血症 (FH : Familial Hypercholesterolemia) は、主としてLDL受容体の完全欠損もしくは発現低下により高LDL-C血症を呈する。
- FHは極めて高リスクな病態であり、早期の的確な診断と厳格な治療が必須である。
- FHは、常染色体優性遺伝疾患であり、ヘテロ接合体も高LDL-C血症を示す。
- ヘテロ接合体は一般人口約200-500人に1人、ホモ接合体は約16~100万人に1人の頻度で認められる。

## ■ 診断

- 成人 (15歳以上) FHヘテロ接合体の診断は、表12-1に従う。
- 小児ヘテロ接合体 (15歳未満) はアキレス腱肥厚などの身体症状に乏しいため、主に高LDL-C血症と家族歴をもとに診断される (表12-2)。
- FHホモ接合体は血清TC600mg/dL以上、小児期からみられる黄色腫 (図12-1) 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。

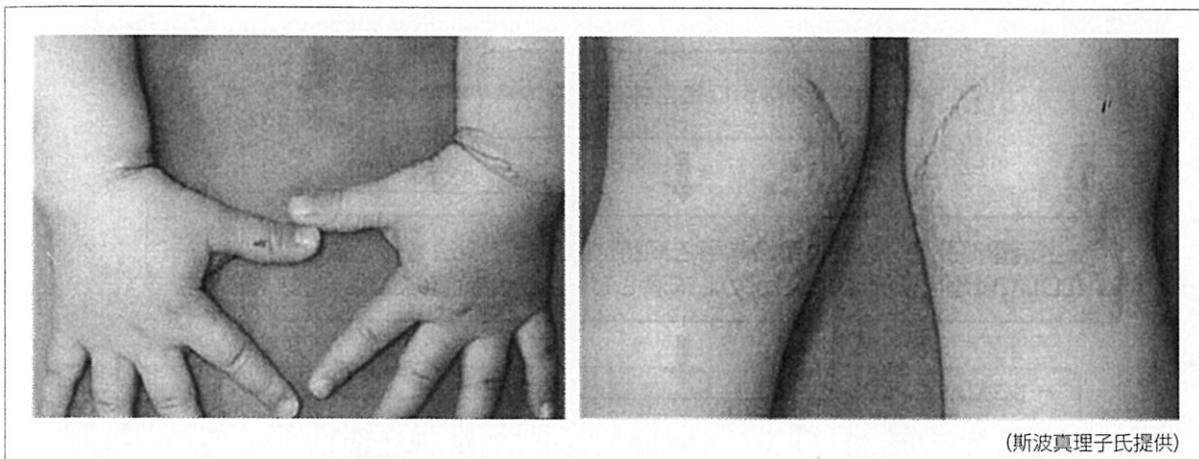
表12-1 成人 (15歳以上) FHヘテロ接合体診断基準

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あるいは早発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項目以上が当てはまる場合、FHと診断する。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。
- 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。

## ■ 治療

- FHの治療の基本は、LDL-Cの厳格な管理による早発性の冠動脈疾患などの動脈硬化症の発症予防であり、早期診断と厳格な治療が必要である。
- FHは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須である。
- 成人ヘテロ接合体では生活習慣の改善のみではLDL-Cの治療目標値への低下は極めて困難であり、強力な薬物療法が必要である。
- 成人ヘテロ接合体のLDL-Cの管理目標値は100mg/dL未満とする。この目標値に到達できない場合でも、治療前値の50%未満を目指す。
- 成人ヘテロ接合体の薬物療法は、スタチンが第一選択となるが、目標値に達しない場合、エゼチミブ、PCSK9阻害薬、陰イオン交換樹脂、プロブコールなどの併用を必要とす



(斯波真理子氏提供)

図12-1 3歳男児ホモFH 皮膚黄色腫

表12-2 小児FHの診断基準

1. 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)
2. 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、LDL-Cは非常に高値であること（ホモ接合体）が疑われる。

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より引用

ることが多い（図12-2）。

- ホモ接合体では、PCSK9阻害薬が有効でなければ、MTP阻害薬、LDLアフェレシス（57ページ参照）などを必要とする。
- 小児ヘテロ接合体に対し、生活習慣の改善にてもLDL-C値が180mg/dL未満に到達しない場合に、男女にかかわらず10歳を目安として薬物療法を考慮する（図12-3）。
- 小児ヘテロ接合体の薬物治療の第一選択薬はスタチンであり、最少用量より開始し、肝機能、CK、血清脂質値、筋肉痛等の症状をフォローして、副作用の発症に留意するとともに成長および性成熟についてもモニターする。
- 小児ヘテロ接合体の管理目標値は、LDL-C値 140 mg/dL未満とする。
- FH患者は動脈硬化病変の発症進展が早く、できる限り定期的に専門医を受診し、冠動脈疾患および他の動脈硬化性疾患の早期診断・早期治療に努めることが望ましい。また、

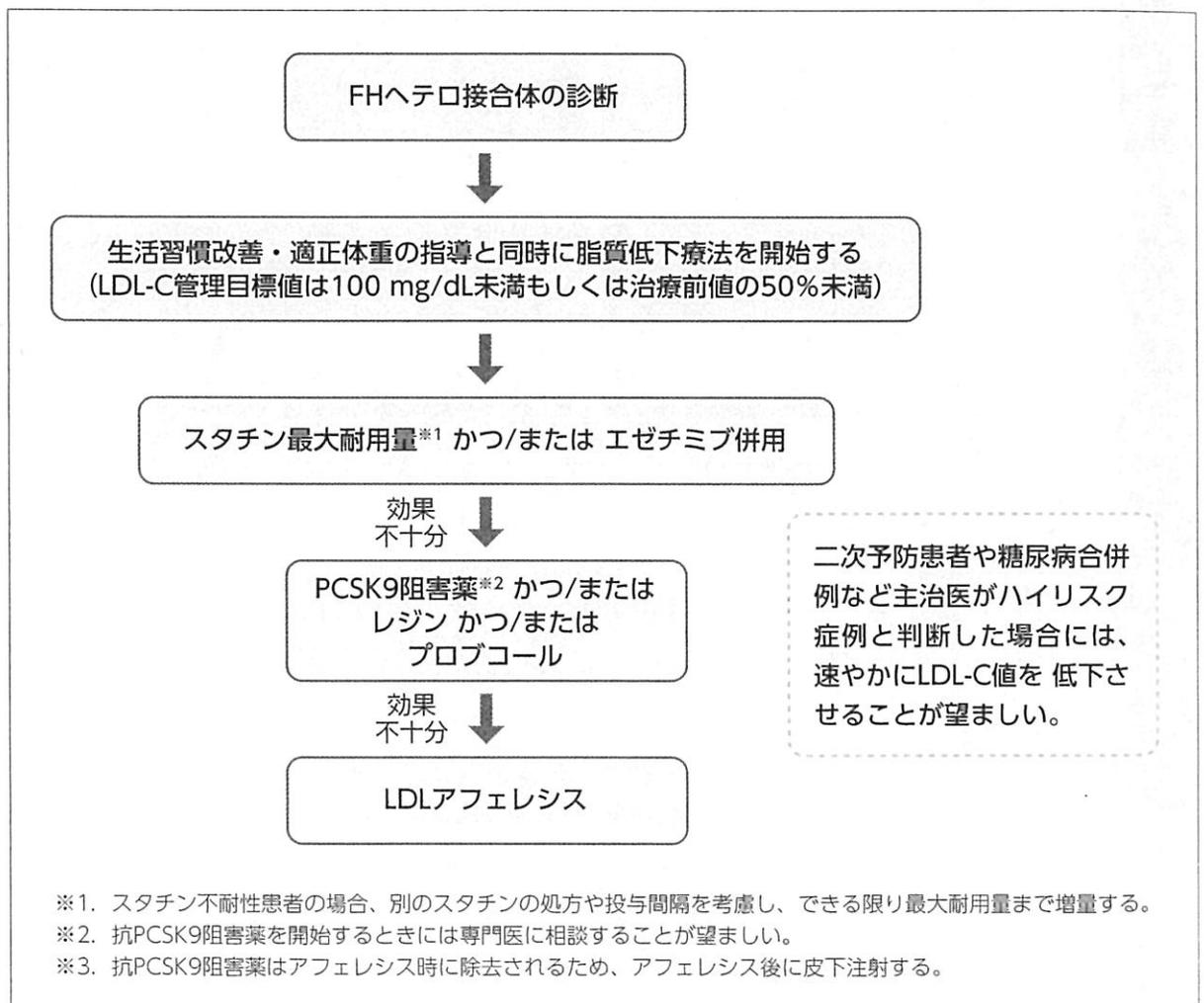


図12-2 成人（15歳以上）FHヘテロ接合体治療のフローチャート

ankle-brachial blood pressure index (ABI)、頸動脈エコー、心エコー、腹部エコーなどにより、大腿動脈、頸動脈の動脈硬化、大動脈弁・弁上狭窄症および胸・腹部大動脈瘤の評価を行うことが推奨される。

- 小児FHヘテロは小児慢性特定疾病の対象疾病であり、FHホモは「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく指定難病でもあり医療費の公的助成が受けられる。

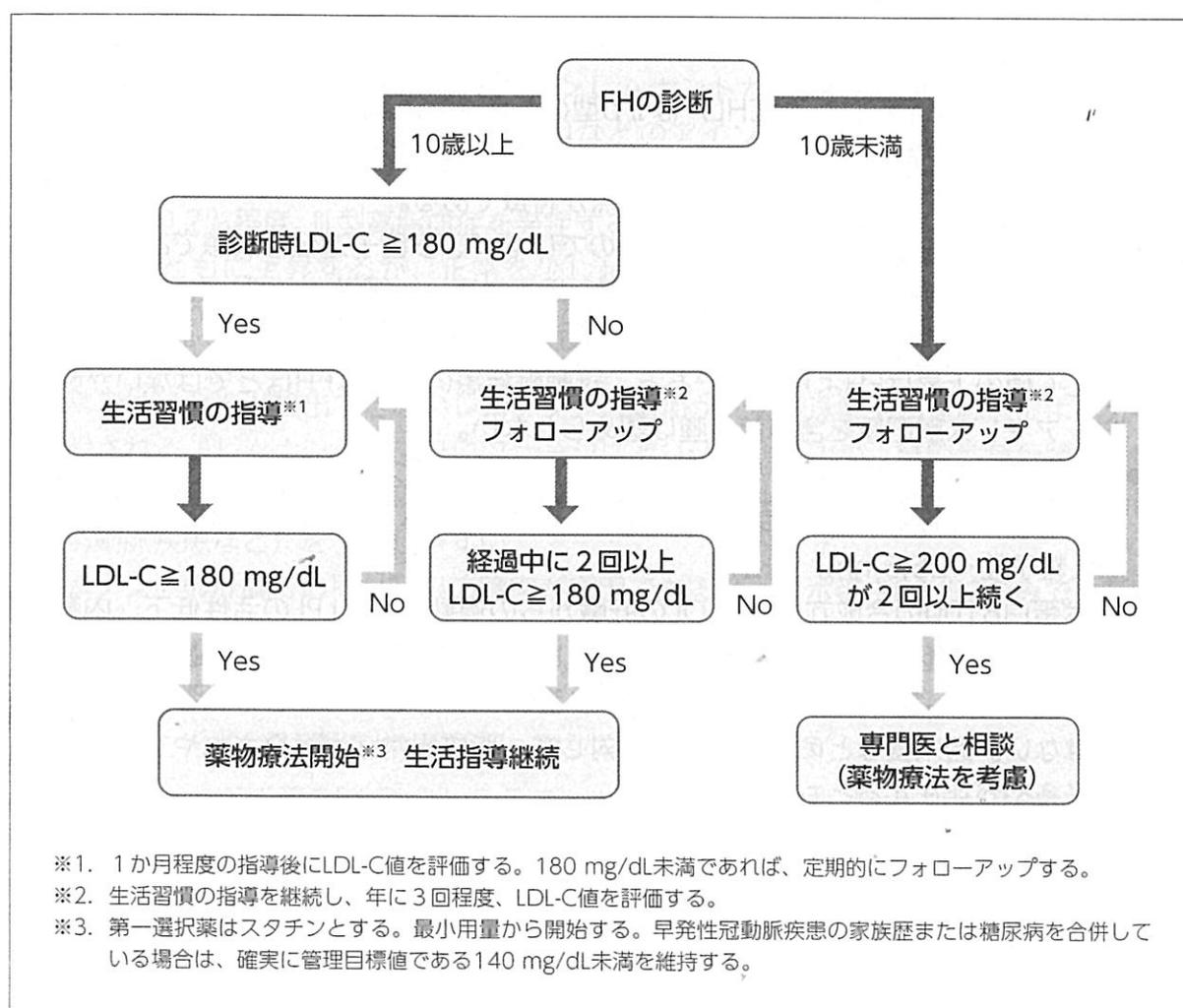


図12-3 小児FHヘテロ接合体治療のフローチャート

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より引用

- ポイント**
- 家族性複合型高脂血症（FCHL）はⅡa、Ⅱb、Ⅳ型の表現型を呈する遺伝性高脂血症で、冠動脈疾患になりやすいが、食事療法に対する反応性が良い。
  - 家族性Ⅲ型高脂血症ではアポ蛋白Eの異常によりレムナントが蓄積し、冠動脈疾患や末梢動脈疾患になりやすいが、食事療法に対する反応性が良い。
  - 家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症は著しい高TG血症、発疹性黄色腫を特徴とし、急性膵炎発症予防のため、厳重な脂肪制限が必要である。

## 家族性複合型高脂血症

### 病態と成因

- 家族性複合型高脂血症（FCHL）はⅡb型の高脂血症を基盤とするが、食事などの影響でⅡa型やⅣ型も呈する。家族の表現型も一定ではなく、Ⅱa、Ⅱb、Ⅳ型の表現型を呈しうる。食事療法に対する反応性が良い点が特徴である。
- 遺伝形式は単一遺伝子異常に基づくものではなく、多因子遺伝性疾患であることが示唆されている。頻度は約100人に1例程度と極めて高い。肥満は必ずしも伴わない。
- 高脂血症は思春期以降の発症が多いが、幼児期から出現する場合もある。
- LDL-C値の上昇はFHより軽度である。冠動脈疾患の合併はFHほどではないが頻度は高い。アキレス腱肥厚を含め黄色腫は認められない。
- 肝臓でのVLDLの合成過剰を基盤として、LDLはコレステロールに比しアポ蛋白B100が相対的に過剰（hyper-apo B100）で、TGに富み小粒子化（small dense LDL、LDL粒子径<25.5 nm）する。
- アポ蛋白B100の合成亢進、VLDLの肝臓からの過剰分泌、LPLの活性低下、内臓脂肪の蓄積などが成因として考えられており、LPL遺伝子、アポ蛋白C-Ⅱ遺伝子、アポ蛋白A-Ⅰ/C-Ⅲ/A-Ⅳ遺伝子群などの遺伝子多型との関連も報告されているが、確定的なものはない。過栄養などの後天的要因に対して、脂質異常症が誘発されやすい何らかの遺伝子多型が存在するとも考えられる。

### 診断

- 診断には高脂血症の表現型のⅡa、Ⅱb、Ⅳ型の混在の家系調査による証明が大切であるが、家族のリポ蛋白分析は困難な場合が多いため、代わりに、特徴的なリポ蛋白像（hyper-apo B100あるいはsmall dense LDL）（表13-1）を認めても診断できる。

## ■ 治療

- 治療はFHに準じるが、生活習慣の改善が重要であり、食事・運動療法や薬物療法の効果はFHよりも大きい。
- 薬物療法として、スタチン、エゼチミブ、フィブラート系薬やニコチン酸誘導体が有効である。

## B 家族性Ⅲ型高脂血症

### ■ 病態と成因

- Broad  $\beta$ 病とも呼ばれ、レムナントが蓄積する高脂血症である。
- 血清リポ蛋白電気泳動ではLDLのピークが低下し、LDLとVLDLのピークが結合して、Broad  $\beta$ バンドを呈する。
- 基盤にアポ蛋白Eの異常（アポ蛋白E2/E2ないしアポ蛋白E欠損）が存在する。アポ蛋白EはVLDLレムナントやカイロミクロンレムナントが肝臓に取り込まれる際に重要なアポ蛋白で、E3を野性型としてE2、E4などのアイソフォームがある。E2/E2（E2のホモ接合体）はLDL受容体への結合能をもたず、レムナントが蓄積する。わが国でE2/E2は0.2%程度、Ⅲ型高脂血症を発症するのは0.01~0.02%の頻度とされている。
- TC、TGともに上昇するが、正常を少し超える程度のものからTC 500mg/dL程度、TG 2,000mg/dL程度に達するものまである。ただし、E2/E2であっても高脂血症を示さないことがある。
- 正常ではほとんど検出できないレムナントの増加が、電気泳動や超遠心法による分析で証明される。レムナントはマクロファージに取り込まれるため、結節性黄色腫や、手掌線状黄色腫（手指や指間、21ページ参照）、動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、腎動脈硬化、末梢動脈疾患など）を合併しやすい。
- レムナントの肝臓での取り込みの障害が原因であるが、アポ蛋白E2/E2のみでは脂質異

13

その他の原発性高脂血症の診断と治療

表13-1 家族性複合型高脂血症の診断基準

項目	①Ⅱb型を基準とするが、Ⅱa、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 dense LDL（LDL粒子径<25.5nm）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Ⅱb、Ⅱa、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Ⅱb型またはⅡa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

常症は発症しないことが多く、加齢、閉経、生活習慣の乱れに加え、他の異常（FH、家族性複合型高脂血症、糖尿病、肥満、甲状腺機能低下症など）の合併によって脂質異常症が発症する。

## 診断

- 原発性高脂血症調査研究班の診断基準（表13-2）に従い診断する。TC、TGとも高い症例にリポ蛋白分析を行い、broad  $\beta$  パターンを証明し、アポ蛋白E分析（等電点電気泳動、ウエスタンブロットなど）を行う。アポ蛋白E欠損による家族性Ⅲ型高脂血症は血清アポ蛋白E濃度の測定により確定診断できる。
  - 血清アポ蛋白E/TC比 $\geq 0.05$ を満たせば、Ⅲ型の可能性が高い。LDL-Cはむしろ減少する\*。
- \*LDL-CはFriedewaldの計算式で算出することを日本動脈硬化学会は推奨しているが、LDL-C直接法で評価される場合もある。キットによってはレムナントをLDL-Cとして測定してしまうため、Ⅲ型高脂血症でLDL-Cが低値とならない場合があり、注意が必要である。
- IDL分画（ $1.006 < d < 1.019$ ）のコレステロールが著増およびVLDL分画（ $d < 1.006$ ）のコレステロール/TG比の高値（ $\geq 0.42$ ）を確認し、等電点電気泳動またはウエスタンブロットでアポ蛋白E<sub>2</sub>/E<sub>2</sub>を証明して確定診断する。

## 治療

- 外因性のカイロミクロンレムナントの蓄積が主病変の1つであることから、食事の脂肪制限が必須であり、効果も大きい。
- 薬物療法ではフィブラート系薬が第一選択で、ニコチン酸誘導体、スタチンも有効である。
- 糖尿病や肥満等の合併例はその治療が脂質改善にも有効である。本症は治療によく反応するので、動脈硬化性疾患の発症防止を目指しての早期診断、早期治療が極めて重要である。

表13-2 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TG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 <sub>2</sub> /E <sub>2</sub> 、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/TC比が0.05以上）
	③VLDLコレステロール/血清TG比が0.25以上
	④LDL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定
	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

## その他

### 1) 家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症

#### 病態と成因

- カイロミクロンやVLDL中のTGを水解するリポ蛋白リパーゼ (LPL) の遺伝的欠損に起因する常染色体劣性遺伝疾患である。
- 通常 I 型の表現型を呈し、著明な高カイロミクロン血症、高TG血症が基本的な病態である。
- 高カイロミクロン血症はホモ接合体でのみ発症し、頻度は50~100万人に1例である。ヘテロ接合体でも脂肪摂取や大量飲酒等の後天的影響で II b型、IV型あるいは V型高脂血症を呈しやすい。
- 病態の中心はカイロミクロンの著明な蓄積とそれに伴う臨床症状、特に急性膵炎の発症である。急性膵炎は重症化すると死亡に至りうる。著明な高カイロミクロン血症が持続すると失神発作、狭心痛、皮膚発疹性黄色腫 (21ページ参照) や肝脾腫を呈する。眼底検査で網膜脂血症を認めることがある。
- 血液は白色クリーム状を呈し、TGの著明な上昇 (通常 1,000~15,000 mg/dL) が特徴的であり、TCは軽度上昇にとどまる。HDL-Cは一般に低下する。
- 血中カイロミクロン、TGの増加は食事中的脂肪量に大きく依存し、ミルクが主食の乳児期に発症することが多い。成人では急性膵炎を契機に発見されることがある。

#### 診断

- カイロミクロン増加は血清を4℃で24時間以上静置し、血清上にカイロミクロンがクリーム層として浮上することで確認する。超遠心分析や電気泳動で I 型高脂血症の確認も診断の一助となる。
- ヘパリン静注後の血漿LPL活性の欠損で確定診断する。特異的モノクローナル抗体を用いた酵素免疫アッセイによる酵素蛋白定量法でも診断可能である。
- アポ蛋白C-IIやアポ蛋白A-Vの欠損症ではLPL活性化障害により、LPL欠損症類似の高脂血症、膵炎等が生じるので鑑別が重要である。
- 最近、glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1) やlipase maturation factor 1 (LMF1) 遺伝子の異常によるLPL活性の欠損症例が報告されている。

#### 治療

- 高カイロミクロン血症の治療には、厳重な脂肪制限 (1日20g以下) を行い、カイロミクロン上昇を抑制することが必須である。
- 乳児期には、カイロミクロン形成に関与せずに門脈中から直接肝臓に運ばれる中鎖脂肪酸TG (MCT)\*で構成された人工ミルクを用いて、栄養補給を行うが、成人でもMCTが推奨される。

\*中鎖脂肪酸 TG (MCT) : 炭素数 8 あるいは 10 からなる中鎖脂肪酸からなるトリグリセリド。吸収されると門脈を介して直接肝臓へ運ばれてβ酸化を受けるため、カイロミクロンを形成しない。

## 2) CETP欠損症

### ■ 病態と成因

- CETP欠損症はわが国における高HDL-C血症の原因の大部分を占める。TCは中等度の増加、HDL-Cは80~250mg/dLと著増する。アポ蛋白A-I、C-III、Eも著増し、アポ蛋白Bは低値傾向を示す。HDL-C増加はHDL2分画のコレステロールの増加に由来する。
- HDLはコレステロールエステルに富み大粒子化している。
- CETP欠損症による高HDL-C血症では動脈硬化症合併例も認められ、ハワイ在住の日系米人の調査ではCETP欠損症で冠動脈疾患発症の頻度が高い。フラミンガム研究やLURIC研究でも、CETP活性・蛋白低下は冠動脈疾患発症を増加させた。

### ■ 診断

- CETP欠損症の診断にはCETP活性、蛋白量を測定する。
- CETP欠損症の遺伝子異常はイントロン14のスプライスドナーサイトのG→A変異とエクソン15のミスセンス点変異 (D442G) が大部分である。
- 高HDL-C血症の患者を診た場合は原発性胆汁性肝硬変、甲状腺機能低下症などの二次性疾患を除外し、CETP活性、蛋白量を測定して成因を検索し、CETP欠損症を疑う場合は動脈硬化性疾患の有無を検査する。

### ■ 治療

- 薬物療法については一定の見解はない。

- ポイント
- 続発性（二次性）低脂血症か原発性低脂血症かを鑑別診断する。
  - カイロミクロン・VLDL・LDLなどのアポB含有リポ蛋白が減少する低脂血症とHDLが減少する低脂血症に分けられるが、両方低下する場合もある。
  - 無βリポ蛋白血症（ABL）は、発育不全や脂溶性ビタミン欠乏に起因する多彩な症状を呈する。
  - 家族性低βリポ蛋白血症（FHBL）は無症状の場合が多い。APOB、PCSK9、ANGPTL3の3種類の原因遺伝子が知られている。アポB異常に起因するFHBLは脂肪肝を合併しやすく、PCSK9異常に起因するFHBLは冠動脈疾患を発症しにくい。
  - HDL欠損症の原因疾患には、アポA-I欠損症、Tangier病、家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）欠損症、魚眼病がある。

明確な定義はないが、血清脂質が基準値を満たさない状態、すなわち、TC120mg/dL未満、TG30mg/dL未満、LDL-C70mg/dL未満、HDL-C40mg/dL未満のいずれかを満たす場合には低脂血症と診断できる。特に、LDL-CまたはHDL-Cの低下が重要である。

- 過去に測定した脂質値が正常または高値であることが確認できれば、続発性低脂血症である。
- LDL-C低下をきたす疾患：重症肝疾患、甲状腺機能亢進症、副腎不全、吸収不良、栄養不良、悪性腫瘍、骨髄増殖性疾患、慢性感染症、慢性炎症性疾患、Gaucher病、薬剤（ニコチン酸誘導体）。
- HDL-C低下をきたす疾患：喫煙、肥満、2型糖尿病、慢性腎不全、栄養不良、Gaucher病、薬剤（蛋白同化ステロイド、β遮断薬、プロブコール）。
- 続発性の要因がない低脂血症は遺伝性の低脂血症を疑い、以下の疾患を鑑別する。

## 3 低脂血症の診断と治療

### ① 無 $\beta$ リポ蛋白血症 (Abetalipoproteinemia : ABL)

(ABL ; Bassen-Kornzweig症候群 ; Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 200100)

#### 遺伝・疫学

- 常染色体劣性遺伝を示すため、患児の両親の血清脂質やアポ蛋白B (Apolipoprotein B、以下アポB) 濃度は正常である。
- 極めて稀。日本人の報告は10家系程度。

#### 成 因

- ミクロソームトリグリセライド転送蛋白 (MTP) の機能欠失変異により、小腸上皮の原始カイロミクロンと肝細胞の原始VLDLに脂質が転送されないため、カイロミクロンとVLDLが生成されない。

#### 検査所見と臨床症状

- 血清TCも血清TGは著明に低下する。LDL-CやアポBは欠損レベルであり、HDL-Cも著明低値となる。
- 乳児期の下痢や発育不良を認め、脂肪吸収不全、有棘赤血球を認める。消化器症状は成長につれて軽症化する。食事性脂肪を自発的に避けるためでもあると考えられる。深部腱反射・振動覚・位置覚などが進行性に障害され、筋力低下も加わって、20~40歳までに脊髄小脳変性症による歩行障害や網膜色素変性症による夜盲症・失明を呈する。稀に、重度の不整脈を伴う心筋症を認めることがある。また、脂肪肝の合併率が高く、肝硬変への進展例の報告もある。
- 内視鏡的に、十二指腸粘膜は白色~黄色調を呈し、組織学的には脂肪滴を充満した絨毛上皮細胞が観察される。
- 脂溶性ビタミン欠乏を認め、特にビタミンEの欠乏が著しい。ビタミンA、ビタミンKも中程度低下する。臨床症状の大半はこれらのビタミン欠乏に起因する。

#### 診 断

- 血清アポB濃度が欠損レベルであり (5mg/dL未満)、上記の臨床症状か検査値異常を認め、他の低脂血症が除外できれば、ABLが強く疑われる。
- 後述する家族性低 $\beta$ リポ蛋白血症 (FHBL) ホモ接合体との鑑別には、遺伝形式が参考になる。すなわち、常染色体劣性遺伝のABLの1親等親族には低脂血症を認めないが、常染色体共優性遺伝のFHBLホモ接合体の1親等親族には中等度の低脂血症を認める。従って、両親・兄弟の血清脂質・血清アポB濃度が参考になる。
- *MTP*に遺伝子変異を同定する。
- 診断基準は厚労省HP参照 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101237.pdf> (2017年3月9日付)。ただし、現在改訂作業中。

## 治療

- 下痢を回避するためには脂肪の摂取制限が必要である。乳児には中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) のミルクを用いる。必須脂肪酸が不足しないように配慮する。
- ビタミンEとビタミンAの大量補充療法を早期に開始すれば、これらの欠乏症に起因する症状の進行を遅らせることができる。ビタミンD・ビタミンKの補充が必要な場合もある。
- 2015年から「指定難病」として、医療費給付の対象となっている。

## 家族性低βリポ蛋白血症 (Familial Hypobetalipoproteinemia : FHBL)

(FHBL1, OMIM615558 ; FHBL2, OMIM605019)

### 遺伝・疫学

常染色体共優性の低LDL-C血症 (通常80mg/dL未満) である。

ヘテロ接合体は500~1000人に1人と高頻度だが、ホモ接合体は稀。

### 成因

- *APOB*、プロタンパク質変換酵素スブチリシン/ケキシン9 (*PCSK9*)、Angiopoietin-like protein 3 (*ANGPTL3*) の3種類の原因遺伝子が知られている。
- FHBLの過半数はアポB遺伝子の塩基置換か欠失によるナンセンス変異に起因する (FHBL1, OMIM615558)。短縮アポBが生成される結果、VLDLやカイロミクロンの分泌障害と異化亢進をきたし、低LDL-C血症となる。N末端のβα2ドメイン内のR463Wをはじめとしたミスセンス変異もFHBLの原因として報告されている。この場合、変異アポBがMTPに強固に結合して、MTPによる脂質輸送が障害される結果、VLDL分泌が低下するためと考えられている。
- *PCSK9*の機能欠失変異でも低LDL-C血症を呈する。この場合、LDL受容体が分解されないために、LDL受容体機能が亢進し、LDLの異化が亢進する。
- *ANGPTL3*の機能欠失変異を有するホモ接合体または複合ヘテロ接合体でも低LDL-C血症を呈する (FHBL2, OMIM605019)。海外では、FHBLの10%程度と推定されている。HDL-Cも同時に低下するため、家族性複合型低脂血症 (familial combined hypolipidemia) とも呼ばれている。*ANGPTL3*はリポタンパクリパーゼ (LPL) と内皮リパーゼ (EL) 活性を阻害する。従って、*ANGPTL3*の欠損は、LPLとELの作用亢進を招き、低脂血症を発症すると考えられている。

### 検査所見・臨床症状

- ヘテロ接合体は概ね無症状だが、アポBの変異に起因する場合には脂肪肝を伴うことがある。肝硬変への進行例や肝癌合併例も報告されている。
- アポBの変異に起因するFHBLホモ接合体はABL類似の重篤な症状を呈しうる。
- アフリカ系アメリカ人には*PCSK9*にY142XやC679Xのナンセンス変異保有者が多く、20~30%のLDL-C低下に伴い、90%近く冠動脈疾患発症リスクが低下する。

- *PCSK9* ナンセンス変異のホモ接合体または複合ヘテロ接合体患者が報告されている。ABLのレベルに近いLDL-C低下にもかかわらず、臨床症状はほとんどないようである。
- *ANGPTL3* の機能欠失変異ホモ接合体によるFHBLでは、頸動脈の内中膜厚 (IMT) の増大が報告されている。HDLの機能障害のためと考えられている。

### 診断

- 常染色体優性の低LDL-C血症であればFHBLと診断できる。従って、1親等親族にも低LDL-C血症を認める。
- 短縮アポBの存在はSDS/PAGE電気泳動またはそのウエスタンブロットで確認する。検出されれば、そのサイズに対応した部位のアポB遺伝子の変異を検索する。しかし、アポB-30よりも短い短縮アポBは血中に検出されない。従って、短縮アポBが検出されない場合にはアポBのN末端側30%に相当するエキソン1~25の塩基配列を決定する必要がある。
- *PCSK9* と *ANGPTL3* の血中濃度の測定が可能になっている。しかし、血中蛋白の欠損を認めないからと言って、これらの遺伝子異常によるFHBLを除外してはならない。
- *APOB*、*PCSK9*、*ANGPTL3* の遺伝子変異を同定する。しかし、これらの遺伝子に変異を同定できないFHBLも少なくない。

### 治療

合併症がない場合には治療を要しない。しかし、アポBの遺伝子異常に起因し、高度の脂肪肝を合併する場合には、肥満の是正や脂肪の摂取制限を指導する。

## カイロミクロン停滞病 (Chylomicron Retention Disease : CMRD)

(CMRD, Anderson病 ; OMIM246700)

### 遺伝・疫学

- 常染色体劣性遺伝を示すため、患児の両親の血清脂質やアポB濃度は正常である。
- 極めて稀。日本人の報告例はない。

### 成因

- 小胞体からゴルジ体にカイロミクロンを輸送するのに必要なsmall G蛋白であるSar1bの欠損に起因する。

### 検査所見・臨床症状

- 血清LDL-Cは著明に低下するが、血清TG値は正常範囲にある。
- 脂肪を経口負荷しても、血中TG値の上昇はほとんど認められない。
- ABLの臨床症状に近似し、脂肪吸収不全、下痢、発育障害、神経障害などを呈する。CPKの上昇を認める場合が多い。肝腫大や脂肪肝を20%程度に認めるが、肝硬変への進行例の報告はない。心筋症合併の報告もある。
- ABLと同様の内視鏡所見が十二指腸に観察される。

## 診断

- 血清TCとLDL-Cが顕著に低下する一方、血清TGは正常範囲であればCMRDが強く疑われる。
- SAR1B*の遺伝子変異を同定する。

## 治療

- ABLの治療に準じる。

## Smith-Lemli-Opitz (SLO) 症候群

(RSH症候群；OMIM270400)

### 遺伝・疫学

- 北欧起源のコーカソイドでは2～10万出生に1人と比較的高頻度の常染色体劣性の奇形症候群であるが、日本人における頻度は明らかではない。

### 成因

7-デヒドロコレステロール (7DHC) 還元酵素 (*DHCR7*) の先天的欠損の結果、コレステロールが欠乏し、7DHCが過剰蓄積する。

### 検査所見・臨床症状

- 血清LDL-Cは正常範囲から1mg/dLの著明低下例まで様々である。
- 発育不全、小頭症、精神発達遅滞、小顎症、鞍鼻、口蓋裂、多指症、合趾症、尿道下裂(男性)、幽門狭窄、心奇形の種々の奇形を合併する。

### 診断

- 血中の7DHCの増加を証明する。
- DHCR7*の変異を同定する。

### 治療

- コレステロール補充療法による神経症状の部分的な改善が報告されている。

臨床的特徴の比較を表14-2に示す。

表14-2 HDLが低下する遺伝病の臨床症状の比較

	アポA- I 欠損症	Tangier病	古典的LCAT欠損症	魚眼病
原因遺伝子	<i>APOA1</i>	<i>ABCA1</i>	<i>LCAT</i>	<i>LCAT</i>
角膜混濁	+	+	+	+
黄色腫	+	-	-	-
扁桃腫大	-	+	-	-
末梢神経障害	-	+	-	-
腎障害	-	-	+	-
若年性冠動脈硬化	-~+	-~+	-	-

## A アポA- I 欠損症・異常症

(OMIM604091)

### ■ 遺伝・疫学

- 臨床症状は常染色体劣性遺伝、血清脂質値は常染色体共優性遺伝。
- 極めて稀。6種類のアポA- I 変異のホモ接合体または複合ヘテロ接合体が日本人のアポ蛋白A- I (Apolipoprotein A- I、以下アポA- I) 欠損症として報告されている。

### ■ 成 因

- HDLの主要構成蛋白のひとつアポA- I 欠損の結果、HDLも欠損レベルになる。
- アポA- I 遺伝子座のある11番染色体上の近傍に、アポC-III、アポA-IV、アポA-Vもあるため、これら複数の遺伝子を同時に欠損する場合もある。

### ■ 検査所見・臨床症状

- LCATの活性が障害されるためアポA- I 欠損症では遊離コレステロールが増加し、角膜混濁や扁平黄色腫を認める。若年性冠動脈疾患も認める。
- アポA- I のミスセンス変異やナンセンス変異が低HDL-C血症患者から見ついている。しかし、アポA- I の変異の多くは低HDL-C血症を伴わず、若年性冠動脈疾患の合併率の高くない。173番目のアルギニンがシステインに置換するアポA- I Milanoは、HDL

の急速異化の結果、低HDL-C血症を呈するが若年性冠動脈疾患の増加はない。

- 特定の ApoA-I 変異は全身性アミロイドーシスの原因になる場合がある。

### 診断

- *APOA1* の遺伝子変異を同定する。

### 治療

- 特異的な治療法はない。

## Tangier病 (ABCA1欠損症)

(OMIM : 205400)

### 遺伝・疫学

- 臨床症状は常染色体劣性遺伝、血清脂質値は常染色体共優性遺伝。
- 極めて稀。100以上の ABCA1 変異の報告がある。日本人の報告例は10家系程度。
- HDL-C値下位1%未満の集団の10%に *ABCA1* 変異が同定されている。

### 成因

- 細胞内の遊離コレステロールとリン脂質を ApoA-I に受け渡す輸送体、ATP binding cassette transporter A1 (*ABCA1*) の変異による機能異常に起因する。

### 臨床症状・検査所見

- HDL-Cが5mg/dL未満、ApoA-Iも著明低値(10mg/dL未満)となる。LDL-Cも中等度に低下し、軽度の高トリグリセライド血症を伴う。
- マクロファージにコレステロールが沈着する結果、肝脾腫、オレンジ色の咽頭扁桃腫大、角膜混濁、末梢神経障害を認める。スフィンゴミエリン蓄積症に似た症状も呈する。
- 動脈硬化の発症リスクは増大する。
- ヘテロ接合体では中等度の低HDL-C血症(15~30mg/dL)を呈し、若年性冠動脈疾患の発症リスクが増大する。

### 診断

- HDL-Cまたは ApoA-I が欠損レベルであり、上記の臨床症状を認め、他のHDL欠損症が除外できれば、Tangier病が強く疑われる。
- *ABCA1* の遺伝子変異を同定する。
- 診断基準は厚労省HP参照 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101237.pdf> (2017年3月9日付)。ただし、現在改訂作業中。

### 治療

- 特異的な治療法はない。
- 動脈硬化予防のために、喫煙などの動脈硬化のリスクファクターを管理する。
- 2015年から「指定難病」として、医療費給付の対象となっている。

## ⑨ 家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症

(FLD ; Norum病 ; OMIM245900)、魚眼病 (Fish eye disease, FED ; OMIM136120)

### ■ 遺伝・疫学

- 常染色体劣性遺伝を示すため、親族の血清脂質やLCAT活性は一般に正常である。
- 有病率は100万人に1人未満と稀である。世界で80家系程度が報告され、日本人ではFLDを呈したLCAT変異が11種類、FEDを呈したLCAT変異が2種類報告されている。

### ■ 成 因

- リポ蛋白に含まれる遊離コレステロールをエステル化する酵素であるLCATが欠損する為に、血清総コレステロールに占める遊離コレステロールの比が増加する。成熟HDLの形成が阻害され、アポA-Iの異化が亢進して、低HDL-C血症 (10mg/dL未満) をきたす。軽度の高TG血症を伴う。

### ■ 検査所見・臨床症状

- 古典的な家族性LCAT欠損症 (FLD) では溶血性貧血と進行性の腎障害を呈し、末期腎不全に至る例もある。
- 角膜混濁のみ認める魚眼病 (Fish eye disease, FED) と呼ばれる亜型もある。HDL粒子のコレステロールをエステル化する $\alpha$ LCAT活性は欠損するが、VLDLやLDL粒子のコレステロールをエステル化する $\beta$ LCAT活性は保たれる一種の部分欠損症とされる。
- HDL-C、アポA-I、アポA-II、LDL-Cが低下する。遊離コレステロールの比やアポEが増加し、Lp-Xが出現することがある。

### ■ 診 断

- HDL-Cの著しい低下を認め、血清コレステロールのエステル比の低下 (正常70%) があれば、LCAT活性を測定する。LCATの極度の低下または欠損が認められ、肝疾患など続発性LCAT欠損症を除外できれば家族性LCAT欠損症と診断できる。
- LCATの遺伝子異常を同定する。
- 診断基準は厚労省HP参照 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101237.pdf> (2017年3月9日付)。ただし、現在改訂作業中。

### ■ 治 療

- 腎障害の進行を予防する目的に、食事性脂肪の摂取制限やアンギオテンシン変換酵素阻害薬かアンギオテンシンII受容体拮抗薬の投与が効果のあった報告がある。
- 組換えヒトLCATの補充療法等の治験が進行中である。
- 2015年から「指定難病」として、医療費給付の対象となっている。

# 15 | 専門医への紹介

15

専門医への紹介

## A 専門医に紹介すべき脂質異常症とは

- 著明な高LDL-C血症を示す家族性高コレステロール血症、TGとTCがともに高値を示すⅢ型高脂血症、タイプがⅡa、Ⅱb、Ⅳと変化する複合型高脂血症などの遺伝的な要素が濃厚な症例では専門医の意見を聞いて対応する。診断基準は25ページを参照。
- 難治性脂質異常症：治療に反応せず、期待される薬物療法の効果が得られない症例。
- 著明な高TG血症：TGが500mg/dL以上ある場合、高カイロミクロン血症を示していることが多く急性膵炎を起こす症例がある。遺伝学的検討が必要であり、かつ特殊な食事療法を要することがある。
- 著明な低HDL-C血症：HDL-C30mg/dL未満の著明な低HDL-C血症は冠動脈疾患の強い危険因子であり、原因究明が重要である。時に遺伝学的検討も必要である。また治療も困難であり工夫を要する。
- 家族歴が濃厚な早発性動脈硬化性疾患症例。
- LDLアフェレシスが必要と考えられる症例：一般的には家族性高コレステロール血症の難治例がこれに該当する（57ページ参照）。

## B 情報提供書を記載する際の留意点

- 脂質異常症診断のきっかけと経緯：健康診断でみつかったのか、冠動脈疾患などの合併症として確認されたのか、黄色腫で来院したのか、それとも続発性高脂血症を考えさせる症状を伴って来院したのかは診断上、重要である。
- 治療経過：使用薬剤と検査値の変化。
- 使用薬剤の種類と量、それに対応する検査値の変動はその後の治療方針に大きく影響を与える。無駄な繰り返しの検査や治療を避けるためにも必要である。
- 副作用の有無：使用薬剤による副作用があった場合には絶対に必要な情報である。医師との信頼関係にも影響し、重篤な副作用発現を避けるためにも必要である。

# 診療ガイドライン案

## 脳腱黄色腫症 Cerebrotendinous Xanthomatosis

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成」研究班

### 疾患概念

### 疫学

### 臨床症状・病型

- <古典型>
- <脊髄型>
- <新生児胆汁うっ滞型>

### 検査所見

- <生化学的検査>
- <画像検査>
- <遺伝子検査>

### 脳腱黄色腫症の診断基準

### 重症度分類

### 鑑別診断

### 治療

- <ケノデオキシコール酸>
- <ヒドロキシメチルグルタリル CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬>
- <LDL アフェレーシス>
- <個々の症状に対する治療>

### 確定診断後のフォローアップの指針

### 予後

### 文献

### 重要度分類表

## 疾患概念

脳腱黄色腫症(MIM#213700)は、*CYP27A1* 遺伝子変異を原因とする常染色体劣性の遺伝性疾患である<sup>1-4)</sup>。*CYP27A1* 遺伝子は、ミトコンドリアに局在するシトクロム P 450 酵素の一つである 27-水酸化酵素(CYP27A1, EC 1.14.15.15)をコードしており、脳腱黄色腫症の患者では遺伝子変異により本酵素活性が著しく低下している。27-水酸化酵素は、肝臓における一次胆汁酸の合成に必須の酵素であり、酵素欠損により胆汁酸の合成障害をきたす(図)。一次胆汁酸のうち、コール酸は胆汁アルコールを介して合成されるが、本症患者ではケノデオキシコール酸の合成が著減し、血清中コレスタノールが上昇する(図)。また、ケノデオキシコール酸は胆汁酸合成経路の律速酵素であるコレステロール7 $\alpha$ -水酸化酵素の発現を抑制しているが、本症患者ではこのネガティブフィードバックが減少し、血清中コレスタノールが更に上昇する結果となる(図)<sup>5)</sup>。上昇したコレスタノールが脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの全身臓器に沈着し、様々な臓器障害を惹起する。下痢や胆汁うっ滞は、ケノデオキシコール酸の欠乏や胆汁アルコールの上昇などコレスタノールの蓄積以外の機序によると推測される。

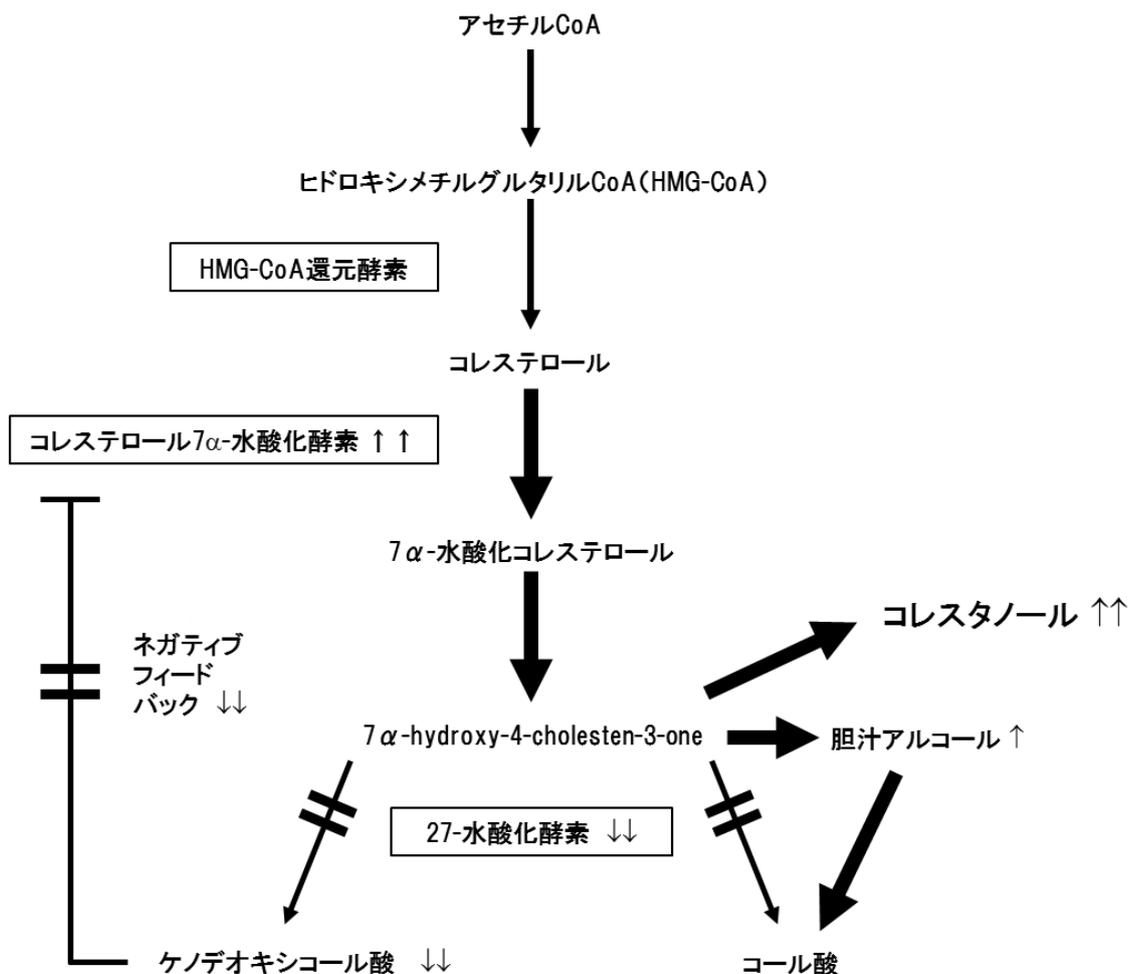


図 脳腱黄色腫症患者における胆汁酸合成障害

## 疫学

これまでに本邦から約 60 例の報告がある。また、「脳髄黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成」研究班が実施した全国調査では、2012 年 9 月～2015 年 8 月の 3 年間に日本全国で 45 例の脳髄黄色腫症患者の存在が確認された。

一方、ExAC (The Exome Aggregation Consortium) と呼ばれるコントロール集団のデータベースを用いた *CYP27A1* 遺伝子の病原性変異頻度の検討による本症の頻度は、ヨーロッパ人で 134,970～461,358 人に 1 人、アフリカ人で 263,222～468,624 人に 1 人、アメリカ人で 71,677～148,914 人に 1 人、東アジア人で 64,267～64,712 人に 1 人、南アジア人で 36,072～75,601 人に 1 人と推測されている<sup>6)</sup>。この推測が正しいと仮定すると本邦の患者数は 1,000 例以上となり、非常に多くの未診断患者が存在する可能性がある。

## 臨床症状・病型

脳髄黄色腫症は、多彩な臨床症状を呈する古典型 (classical form)、痙性対麻痺を主徴とする脊髄型 (spinal form) に大別することができる。更に、新生児期～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞を主徴とする病型が近年注目されている。以下に各病型の臨床症状を記載する。

### <古典型>

古典型は、古くから知られている典型的な脳髄黄色腫症の病型である<sup>7)</sup>。古典型は新生児期～小児期に発症することが多く、初発症状としては、遷延性黄疸・胆汁うっ滞、下痢、白内障、精神発達遅滞、てんかん、歩行障害が多い<sup>7,8)</sup>。本症で最も早期に出現しうる症状は、遷延性黄疸・胆汁うっ滞であり、一定数の患者に新生児期の遷延性黄疸の既往があることが明らかになっている (後述)<sup>9,10)</sup>。下痢は、10 歳未満で発症することが多く<sup>7,10)</sup>、約半数の患者が小児期に下痢を反復し小児科医を受診しているとの報告がある<sup>10)</sup>。白内障は、71～96%の患者で認められ<sup>7,8,10-12)</sup>、10 歳代に気づかれることが多い<sup>7,10)</sup>。以上から、慢性の下痢や白内障を有する小児に遭遇した場合、脳髄黄色腫症を疑うべきであるとの指摘がある<sup>13)</sup>。

腱黄色腫は 20 歳代に生じることが多く<sup>7,10)</sup>、アキレス腱に好発するが、膝 (膝蓋腱)・肘 (上腕三頭筋の腱)・手指伸筋の腱など他の部位に見られることもある。また、本症患者でも経過を通して腱黄色腫が認められない症例も稀ではない<sup>7,8,10,12)</sup>ことに注意が必要である。若年性の骨粗鬆症も本症に特徴的であり、その頻度は 21%～67%で<sup>10,11)</sup>、30 歳代の発症が多い<sup>10)</sup>。動脈硬化による冠動脈疾患の合併も報告されている<sup>14,15)</sup>。

本症における神経症状は、精神発達遅滞、認知機能障害、小脳失調、ジストニアやパーキンソニズムなどの錐体外路症状、錐体路障害による痙性歩行、てんかん、末梢神経障害など多彩である。個々の症状の出現頻度は、錐体路徴候が 64%～100%、小脳失調が 36%

～89%，知的障害が48%～61%，精神症状が44%～61%，てんかんが26%～33%，パーキンソニズムが9%と報告されており，末梢神経障害も神経生理学的検査でのみ検出される潜在性の障害も含めると41%～79%と高頻度に認められる<sup>7,8,10,12)</sup>。神経症状の平均的な出現年齢は，知的障害が10歳未満，てんかんが10歳代～20歳代，錐体路徴候・小脳失調・精神症状が20歳代，パーキンソニズムが30歳代と報告されている<sup>7,10)</sup>。

#### < 脊髄型 >

古典型とは別に，下肢の痙性や感覚障害などの慢性に進行するミエロパチーを主症状とする脊髄型の病型が存在することが，オランダやスペインから報告されている<sup>8,16)</sup>。これらの論文に記載されている脊髄型の症例は，痙性麻痺以外の高度の神経症状，腱黄色腫，下痢を呈する例は比較的少なく，古典型に比べ比較的予後が良好である<sup>8,16)</sup>。画像所見としては，頸髄～胸髄の側索および後索に長軸方向に長いT2強調像高信号病変を呈する症例が多い（後述）。

上記の症例に加え，近年，ミエロパチー以外の神経症状を全く欠く，純粋な脊髄型の脳腱黄色腫症が数例報告されている<sup>17-20)</sup>。このうち2例は本邦からの報告であり，いずれの症例も成人発症で緩徐進行性の痙性対麻痺と脊髄性感覚障害による歩行障害を主訴に神経内科を受診している<sup>17,18)</sup>。これらの報告から，原因不明の痙性対麻痺やミエロパチーとして見逃されている脳腱黄色腫症患者が存在する可能性があり，慢性に進行するミエロパチーの鑑別として本症を考慮すべきである。

#### < 新生児胆汁うっ滞型 >

脳腱黄色腫症で最も早期に出現しうる臨床症状は，新生児期から乳児期の遷延性黄疸や胆汁うっ滞であり，多くの症例は原因不明のいわゆる新生児肝炎・乳児肝炎などと診断されている。脳腱黄色腫症と診断された患者の後方視的検討<sup>9,10)</sup>によると，新生児期から乳児期に明らかな遷延性黄疸や胆汁うっ滞所見の記録が残っていたのは11%～15%であったが，記録が残っていなかったり見過ごされていた症例が多いと考えられ，実際の新生児期から乳児期の遷延性胆汁うっ滞の頻度はより高いと予想される。記録が確認された症例の中には2ヶ月～8ヶ月間に及ぶ黄疸の遷延を認める例もあるが，基本的に乳児期に自然軽快している<sup>9)</sup>。しかし，肝不全が進行し生後4ヶ月で死亡した症例<sup>21)</sup>や，本症罹患者の同胞が13ヶ月齢時に胆汁うっ滞を伴って死亡したという報告<sup>9)</sup>もみられる。また，本症患者の同胞で胎児期に死亡したものが44家系中4名存在したと報告されている<sup>9)</sup>。乳児期の胆汁うっ滞に関して詳細な経過報告のある症例では，いずれもトランスアミナーゼとアルカリフォスファターゼの上昇は認めたものの，γグルタミルトランスぺプチダーゼ（γGTP）は上昇していなかった<sup>9,21,22)</sup>。これは，胆汁うっ滞の原因が胆汁酸合成障害による胆汁分泌障害であるため，胆管の障害が起こりにくくγGTPが上昇しないためと考えら

れている。従って、新生児期・乳児期の胆汁うっ滞を示す例でこのような逸脱酵素のパターンをとっている場合には、脳腱黄色腫症をより強く疑う必要がある<sup>21)</sup>。乳児期に肝生検を施行した例では、巨細胞の出現とリンパ球浸潤、胆汁うっ滞等を呈する非特異的肝炎の所見であったと報告されている<sup>9,21,22)</sup>。

新生児期から乳児期に胆汁うっ滞を呈した脳腱黄色腫症患者の予後に関する前向き研究はなく、これらの症例の何%が将来古典型または脊髓型の脳腱黄色腫症に移行するのかは不明である。

## 検査所見

### <生化学的検査>

脳腱黄色腫症では、27-水酸化酵素の活性低下による生化学検査異常が認められる(図)。最も重要なのは血清コレステロール高値であり、本邦ではSRLで測定可能である。本邦で実施した全国調査における脳腱黄色腫症患者(全例成人)の血清コレステロールの平均値は $21.4 \pm 10.5 \mu\text{g/mL}$ ( $5.8 \sim 49.6 \mu\text{g/mL}$ )であった(健常者の平均値  $\pm$  SD:  $2.35 \pm 0.73 \mu\text{g/mL}$ , SRLのデータ)。海外の複数の多数例の検討でも乳幼児(2.9~5.0歳)を含む全例(130例)で血清コレステロールの上昇が認められている<sup>7,8,10-12)</sup>。

本症患者では尿中への胆汁アルコール排泄増加も認められるが、現在本邦で臨床検査として測定可能な検査施設は存在しない。

### <画像検査>

MRIで両側性に小脳歯状核、淡蒼球、皮質脊髄路、小脳脚、脳室周囲白質にT2強調像高信号を認めることが本症の特徴である。病変の出現頻度は、脳室周囲白質が71~100%、歯状核が76~79%、皮質脊髄路が67~86%、淡蒼球が63~86%と報告されている<sup>7,23,24)</sup>。さらに、ミエロパチーを呈する症例では、頸髄~胸髄の側索および後索にT2強調像高信号を認める場合がある<sup>16,17)</sup>。

腱黄色腫もMRIを用いることにより定量的な評価が可能である。また、理学所見やMRIで腱黄色腫が明らかでない患者において、<sup>67</sup>Gaシンチグラフィーで微細な黄色腫が検出された報告もある<sup>17)</sup>。

### <遺伝子検査>

脳腱黄色腫症の原因遺伝子は、*CYP27A1* 遺伝子であり、患者は変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で有する。これまでに50種類以上の変異が報告されており、ミスセンス変異が65%、ナンセンス変異が20%、欠失・挿入変異が16%、スプライス変異が18%を占める<sup>25)</sup>。明らかな臨床型と表現型との相関は見いだされていない。*CYP27A1* 遺伝子以外の原因遺伝子は知られていない。

## 脳腱黄色腫症の診断基準

---

### A 症状

1. 腱黄色腫
2. 進行性の神経症状または精神発達遅滞\*
3. 若年発症の白内障
4. 若年発症の冠動脈疾患
5. 小児～若年発症の慢性の下痢
6. 若年発症の骨粗鬆症
7. 新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞

\*進行性の神経症状としては、認知機能障害、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、脊髄性感覚障害、末梢神経障害などの頻度が高い

---

### B 生化学的検査所見

血清コレステロール濃度 4.5  $\mu\text{g/mL}$  以上

(健常者の平均値  $\pm$  SD : 2.35  $\pm$  0.73  $\mu\text{g/mL}$ )

---

### C 遺伝学的検査

*CYP27A1* 遺伝子の変異

(変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で認める)

---

### D 鑑別診断

以下の疾患による血清コレステロール高値を除外する。

- 家族性高コレステロール血症
- シトステロール血症
- 閉塞性胆道疾患
- 甲状腺機能低下症

上記疾患の鑑別が困難な場合や上記疾患と脳腱黄色腫症の合併が否定できない場合は、*CYP27A1* 遺伝子検査を実施する。*CYP27A1* 遺伝子の病原性変異が確認された場合は、上記の疾患を合併していても脳腱黄色腫症の診断が可能である。

---

### <診断のカテゴリー>

Definite : A の 1 項目以上 + B + C + D

Probable : A の 1 項目以上 + B + D

Possible : A の 1 項目以上 + B

## 重症度分類

文末の表を参考に重症度を決定する。

## 鑑別診断

臍黄色腫と血清コレスタノール高値を呈する家族性高コレステロール血症とシトステロール血症が重要な鑑別疾患となる。但し、これらの疾患では、胆汁うっ滞、慢性の下痢、白内障、骨粗鬆症、神経症状を呈することはないため、これらの症状を認める場合は臍黄色腫症が強く疑われる。この他、閉塞性胆道疾患や甲状腺機能低下症で血清コレスタノールが上昇する場合があります鑑別が必要である。

神経症状の観点からは、脊髄小脳変性症や痙性対麻痺との鑑別が重要である。原因が特定できない小脳失調症や痙性麻痺の症例、特に MRI で小脳歯状核、淡蒼球、皮質脊髄路、小脳脚、脳室周囲白質、または頸髄～胸髄の側索および後索に T2 強調像高信号を認める症例では、本症を疑い血清コレスタノールの測定を実施する必要がある。

## 治療

### <ケノデオキシコール酸>

臍黄色腫症の治療は、*CYP27A1* 遺伝子変異に起因する胆汁酸合成障害（図）によって著減しているケノデオキシコール酸の補充療法が中心となる。ケノデオキシコール酸投与により胆汁酸合成経路の律速酵素であるコレステロール 7 $\alpha$ -水酸化酵素へのネガティブフィードバック（図）が正常化し、血清コレスタノールの上昇や尿中への胆汁アルコール排泄増加といった生化学的検査異常が改善する。また、その結果として組織へのコレスタノールの蓄積が抑制される。

臨床的にも、ケノデオキシコール酸の投与により下痢は速やかに改善し<sup>26)</sup>、臍黄色腫も退縮傾向を示す場合もある<sup>27)</sup>。骨粗鬆症に関しても骨密度が増加したとする報告がある<sup>28)</sup>。認知機能、痙性麻痺、小脳症状、末梢神経障害などの精神・神経症状や脳波所見に関しても、早期治療による改善が期待できる<sup>12,29)</sup>。

ケノデオキシコール酸の投与量は成人例では 750 mg/日<sup>12)</sup>、小児例では 15 mg/kg/日<sup>29)</sup>が推奨されている。本剤の副作用としては肝機能障害が多く、このため薬剤の減量や中止をせざるを得ない場合もある<sup>17)</sup>。乳幼児では本剤投与により肝腫大を伴う黄疸を呈した例も報告されている<sup>30)</sup>。この症例では、5 mg/kg/日の投与量で治療を再開したところ、2.8 歳までの観察で肝機能障害の再燃はなく、血清コレスタノールも基準値内に維持され、精神運動発達も良好に経過したと報告されている<sup>30)</sup>。同様に、比較的低用量でも血清コレスタノールの低下が認められる症例があり、推奨量での治療が困難な場合には、副作用がない範囲の投与量での継続が望ましい。

本邦ではケノデオキシコール酸（チノカプセル<sup>®</sup>）は胆石症に対して認可されており、

脳髄黄色腫症に対する使用は保険適応外となる。

#### <ヒドロキシメチルグルタリル CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬>

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン製剤）は高コレステロール血症の治療薬として広く用いられているが、本剤によりコレスタノールの産生も抑制される（図）可能性が高いことから、脳髄黄色腫症に対してもスタチン製剤による治療が試みられている（保険適応外）。スタチン製剤単独の有効性に関しては、ロバスタチン（13mg/日）で血清コレスタノールの正常化と黄色腫の縮小が認められたとの報告<sup>31)</sup>がある一方で、ロバスタチン（40mg/日）は血清コレスタノール値を低下させなかったとの報告もあり<sup>32)</sup>、その評価は一定していない。

多くの症例ではケノデオキシコール酸との併用でスタチン製剤が用いられており、ケノデオキシコール酸にスタチン製剤を追加することにより血清コレスタノールの更なる低下が認められた報告<sup>27,33)</sup>や、尿中への胆汁アルコール排泄が正常化したとの報告がある<sup>34)</sup>。一方、併用療法からスタチン製剤単独へ変更することで、コレスタノールの再上昇とともに臨床症状の増悪をきたしたとの報告もある<sup>27,34)</sup>。

#### <LDL アフェレーシス>

LDL アフェレーシスにより脳髄黄色腫症患者の血清コレスタノールの低下が認められるが（保険適応外）、その臨床症状に対する効果については一定の見解は得られていない<sup>35-37)</sup>。また、LDL アフェレーシスの2週間後には血清コレスタノールは前値に戻ってしまうことが報告されている<sup>37)</sup>。脳髄黄色腫症では長期的な疾患管理が必要であることや、治療侵襲性という観点から、LDL アフェレーシスは本症の治療として現実的な選択ではないとする意見がある<sup>38)</sup>。

#### <個々の症状に対する治療>

脳髄黄色腫症の全身症状のうち高頻度に認められる白内障は手術療法の適応となる。髄黄色腫に関しては、疼痛や機能障害を呈する場合や整容上の問題がある場合には手術療法を考慮する<sup>39,40)</sup>。

本症に関連した精神・神経症状は多彩であり、個々の症状に対する対症療法が必要となる。具体的には、うつなどの精神症状に対する薬物療法<sup>41)</sup>、てんかんに対する抗てんかん薬<sup>42,43)</sup>、パーキンソニズムに対するL-ドーパ療法<sup>44)</sup>、ジストニアに対するボツリヌス療法<sup>45)</sup>などが挙げられる。てんかんは、抗てんかん薬でコントロール良好な例が多い<sup>7)</sup>。パーキンソニズムに関しては、L-ドーパの効果は限定的であり、ケノデオキシコール酸による治療にもかかわらず進行性の経過をとる例が多いとされている<sup>44)</sup>。

## 確定診断後のフォローアップの指針

新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞や冠動脈疾患の急性期，白内障や腱黄色腫症に対する外科的手術の際には入院管理が必要である．状態が落ち着いていれば，1～3ヶ月毎の外来評価を実施する．

- 外来では，一般的な身体所見に加え，神経学的な評価を行う．
- 一般的な血液生化学検査（血算，肝・腎機能，脂質）は年2回程度，治療薬変更後や異常値が認められた際にはより頻回に実施する．
- 血清コレステロール（保険適応外）は治療効果判定の指標となるため，最低年1回，治療薬変更後はより頻回に検査することが推奨される．
- 白内障などの眼科的評価，骨密度の測定，心電図・胸部レントゲン・心エコーなどによる心機能評価，脳・脊髄MRI，脳波，神経生理検査は，各症状の好発年齢や状況に応じて1～数年ごとに実施する．

## 予後

新生児～乳児期に肝不全や胆汁うっ滞で死亡する場合がある<sup>9,21)</sup>．小児期以降は，精神・神経症状の重症度が患者のQOLを大きく左右する．また，本症において生じうる若年性動脈硬化症・心血管病変は，成人以降に致死的なイベントとなりうる<sup>15)</sup>．治療前の血清コレステロール値と治療反応性との相関はないとされている<sup>8)</sup>．

脳腱黄色腫症は治療可能な疾患であり早期治療により良好な経過をとりうるが，一旦重篤な精神・神経症状が確立してしまうと治療による症状の改善は限定的であり，神経症状が進行していくことが報告されている<sup>8,13)</sup>．治療反応性，機能予後，生命予後の改善には早期診断・早期治療が極めて重要である<sup>46)</sup>．

## 文献

- 1) Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, *et al.* Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991;266:7779-83.
- 2) Cali JJ, Russell DW. Characterization of human sterol 27-hydroxylase. A mitochondrial cytochrome P-450 that catalyzes multiple oxidation reaction in bile acid biosynthesis. *J Biol Chem* 1991;266:7774-8.
- 3) 小山信吾，加藤丈夫．脳腱黄色腫症の病態．*臨床神経* 2016;56:821-6.
- 4) 関島良樹．脳腱黄色腫症の疾患概念と臨床像の多様性．*神経内科* 2017; 86:368-73
- 5) Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, *et al.* Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science (New York, NY)* 1999;284:1362-5.
- 6) Appadurai V, DeBarber A, Chiang PW, *et al.* Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Molecular genetics and*

metabolism 2015;116:298-304.

- 7) Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, *et al.* Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000;123:908-19.
- 8) Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol* 2011;18:1203-11.
- 9) Clayton PT, Verrips A, Sistermans E, *et al.* Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of inherited metabolic disease* 2002;25:501-13.
- 10) Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, *et al.* A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of inherited metabolic disease* 2014;37:421-9.
- 11) Lee MH, Hazard S, Carpten JD, *et al.* Fine-mapping, mutation analyses, and structural mapping of cerebrotendinous xanthomatosis in U.S. pedigrees. *J Lipid Res* 2001;42:159-69.
- 12) Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984;311:1649-52.
- 13) Berginer VM, Gross B, Morad K, *et al.* Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. *Pediatrics* 2009;123:143-7.
- 14) Inanloorahatloo K, Zand Parsa AF, Huse K, *et al.* Mutation in CYP27A1 identified in family with coronary artery disease. *Eur J Med Genet* 2013;56:655-60.
- 15) Valdivielso P, Calandra S, Duran JC, *et al.* Coronary heart disease in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of internal medicine* 2004;255:680-3.
- 16) Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, *et al.* Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 1999;122:1589-95.
- 17) Abe R, Sekijima Y, Kinoshita T, *et al.* Spinal form cerebrotendinous xanthomatosis patient with long spinal cord lesion. *The journal of spinal cord medicine* 2016;39:726-9.
- 18) Yanagihashi M, Kano O, Terashima T, *et al.* Late-onset spinal form xanthomatosis without brain lesion: a case report. *BMC neurology* 2016;16:21.
- 19) Nicholls Z, Hobson E, Martindale J, *et al.* Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Practical neurology* 2015;15:280-3.
- 20) Saute JA, Giugliani R, Merkens LS, *et al.* Look carefully to the heels! A potentially treatable cause of spastic paraplegia. *Journal of inherited metabolic disease* 2015;38:363-4.
- 21) von Bahr S, Bjorkhem I, Van't Hooft F, *et al.* Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2005;40:481-6.
- 22) Pierre G, Setchell K, Blyth J, *et al.* Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis

- with cholic acid therapy. *Journal of inherited metabolic disease* 2008;31 Suppl 2:S241-5.
- 23) Barkhof F, Verrrips A, Wesseling P, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology* 2000;217:869-76.
- 24) De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, *et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001;124:121-31.
- 25) Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* 2006;27:143-9.
- 26) van Heijst AF, Wevers RA, Tangerman A, *et al.* Chronic diarrhoea as a dominating symptom in two children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 1996;85:932-6.
- 27) Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, *et al.* Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1991;40:741-6.
- 28) Martini G, Mignarri A, Ruvio M, *et al.* Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcified tissue international* 2013;92:282-6.
- 29) van Heijst AF, Verrrips A, Wevers RA, *et al.* Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr* 1998;157:313-6.
- 30) Huidekoper HH, Vaz FM, Verrrips A, *et al.* Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. *Eur J Pediatr* 2016;175:143-6.
- 31) Lewis B, Mitchell WD, Marenah CB, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: biochemical response to inhibition of cholesterol synthesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:21-2.
- 32) Batta AK, Salen G, Tint GS. Hydrophilic 7 beta-hydroxy bile acids, lovastatin, and cholestyramine are ineffective in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 2004;53:556-62.
- 33) Verrrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, *et al.* Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1999;48:233-8.
- 34) Luyckx E, Eyskens F, Simons A, *et al.* Long-term follow-up on the effect of combined therapy of bile acids and statins in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;118:9-11.
- 35) Mimura Y, Kuriyama M, Tokimura Y, *et al.* Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis

- with low-density lipoprotein (LDL)-apheresis. *J Neurol Sci* 1993;114:227-30.
- 36) Dotti MT, Lutjohann D, von Bergmann K, *et al.* Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci* 2004;25:185-91.
- 37) Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, *et al.* Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 2003;216:179-82.
- 38) Berginer VM, Salen G. LDL-apheresis cannot be recommended for treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 1994;121:229-32.
- 39) 村松英俊, 齋藤昌美, 梁井まり, 他. 脳髄黄色腫症に対する外科的治療の経験. 日本形成外科学会会誌 2009;29:27-33.
- 40) 梶ひろみ, 梶彰吾, 鶴田純二, 他. 巨大なアキレス腱黄色腫を free flap で再建した脳髄黄色腫症の 1 例. 形成外科 1993;36:693-9.
- 41) Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Translational psychiatry* 2013;3:e302.
- 42) Arlazoroff A, Roitberg B, Werber E, *et al.* Epileptic seizure as a presenting symptom of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsia* 1991;32:657-61.
- 43) Koyama S, Kawanami T, Tanji H, *et al.* A case of cerebrotendinous xanthomatosis presenting with epilepsy as an initial symptom with a novel V413D mutation in the CYP27A1 gene. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:1021-3.
- 44) Su CS, Chang WN, Huang SH, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis patients with and without parkinsonism: clinical characteristics and neuroimaging findings. *Mov Disord* 2010;25:452-8.
- 45) Lagarde J, Sedel F, Degos B. Blepharospasm as a new feature of cerebrotendinous xanthomatosis. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:764-5.
- 46) Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, *et al.* Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clinical neuropharmacology* 2013;36:78-83.

## 重症度分類表

modified Rankin Scale (mRS), 食事・栄養, 呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて, いずれかが3以上を対象とする.

### 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

	modified Rankin Scale	参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚症状はあるが, 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが, 自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが, 日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが, 歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが, 通常歩行, 食事, 身だしなみの維持, トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行, 食事, 身だしなみの維持, トイレなどには介助を必要とするが, 持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり, 失禁状態, 常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

## 食事・栄養 (N)

0. 症候なし.
1. 時にむせる, 食事動作がぎこちないなどの症候があるが, 社会生活・日常生活に支障ない.
2. 食物形態の工夫や, 食事時の道具の工夫を必要とする.
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する.
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養, 中心静脈栄養など)を必要とする.
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している.

## 呼吸 (R)

0. 症候なし.
1. 肺活量の低下などの所見はあるが, 社会生活・日常生活に支障ない.
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある.
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる, あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる.
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要.
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要.

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状, 検査所見等に関して, 診断基準上に特段の規定がない場合には, いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし, 当該疾病の経過を示す臨床症状等であって, 確認可能なものに限る).
2. 治療開始後における重症度分類については, 適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で, 直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする.
3. なお, 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが, 高額な医療を継続することが必要な者については, 医療費助成の対象とする.

原発性高脂血症に関する調査研究

研究成果の刊行に関する一覧表 平成29年度

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
斯波真理子ほか	家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017	日本動脈硬化学会	家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017	日本動脈硬化学会	東京	2017年	1-17
斯波真理子ほか	家族性高コレステロール血症	日本動脈硬化学会	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017	日本動脈硬化学会	東京	2017年	120-125
石橋俊ほか	その他の原発性高脂血症	日本動脈硬化学会	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017	日本動脈硬化学会	東京	2017年	126-129
斯波真理子ほか	家族性高コレステロール血症（成人と小児）	日本動脈硬化学会	脂質異常症治療ガイド2013年版改訂版	日本動脈硬化学会	東京	2017年	76-79
石橋俊ほか	その他の原発性高脂血症	日本動脈硬化学会	脂質異常症治療ガイド2013年版改訂版	日本動脈硬化学会	東京	2017年	80-84
石橋俊ほか	低脂血症	日本動脈硬化学会	脂質異常症治療ガイド2013年版改訂版	日本動脈硬化学会	東京	2017年	85-92

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年