

新装
改訂版

見直し! 脂質異常症

■ 評価・処方

■ “いま”を押さえる

編集 小倉正恒 (順天堂大学医療科学部臨床検査学科教授)

5

■ 2章 薬を知ろう！

家族性高コレステロール血症 ホモ接合体の治療について 具体的に教えて下さい

Point

- ▶ 家族性高コレステロール血症 (FH) ホモ接合体は、小児期から心血管疾患を発症して死亡しうる予後不良の病態である。早期診断・早期治療開始が予後改善の鍵となる。
- ▶ スタチンを中心とする既存薬およびPCSK9阻害薬は、FHホモ接合体では十分な効果を得られない場合が多いが、一定の効果が得られる場合は継続する。
- ▶ ミクロソームトリグリセライド転送蛋白質 (MTP) 阻害薬は、FHホモ接合体にのみ適応がある内服薬である。副作用に注意し、増量可能であれば、FHホモ接合体でもLDL-Cを半減させる効果が得られる。
- ▶ 2024年に承認されたANGPTL3阻害薬は、FHホモ接合体にのみ適応がある注射薬である。小児から使用でき、FHホモ接合体でもLDL-Cを半減させる。
- ▶ LDL吸着療法であるLDLアフェレシスが、現在でもFHホモ接合体治療における最後の砦としての役割を果たしている。
- ▶ FHホモ接合体では、効果のある治療法をできるだけ早期から併用していく「総力戦」が重要である。

1 家族性高コレステロール血症とは？

— ヘテロ接合体は見逃し多し！ 若年でも油断ならず！

- 家族性高コレステロール血症 (FH) は、ヘテロ接合体が一般人200~300人に1人と高頻度の常染色体顕性遺伝疾患である¹⁾。日本はFHの診断率が1%未満と、最も低い国のひとつとされているが²⁾、わが国でもスタチン内服者の数%がFHヘテロ接合体とされ、プライマリケアでよく遭遇しているはずの疾患であり、すべての高LDL-C患者はFHの可能性を考えて診察する。
- FHヘテロ接合体の冠動脈硬化症は、男性では20歳頃から、女性では30歳頃から始まっている³⁾。FHは成人後に高LDL-C血症をきたした非FHとはまったく異なっており、FHであれば20歳代男性でも動脈硬化性疾患発症の可能性を念頭に置いて診察を行う。また常染色体顕性遺伝であり、FHと診断して患者の家族にも検査・治療の機会を提供

することが医療者に求められる。

- LDL受容体 (LDLR) 機能を低下させる病的バリエント (多くはLDLR遺伝子) のため、出生時より高LDL-C血症が持続することこそが心血管リスクが高い理由である。なお、FHの遺伝学的検査は2022年に保険収載されている。
- 受診時のLDL-C値でFHと非FHを鑑別することは困難である。FHに特異的なのは黄色腫であり、成人では最も出現率の高いアキレス腱黄色腫の有無を確認する。X線撮影の場合には男性で8.0mm以上、女性で7.5mm以上で肥厚あり (図1)、超音波検査の場合には男性で6.0mm以上、女性では5.5mm以上で肥厚ありと診断する。ただし、腱黄色腫の出現率は60~70%で、若年者や若年時から治療している症例では出現し

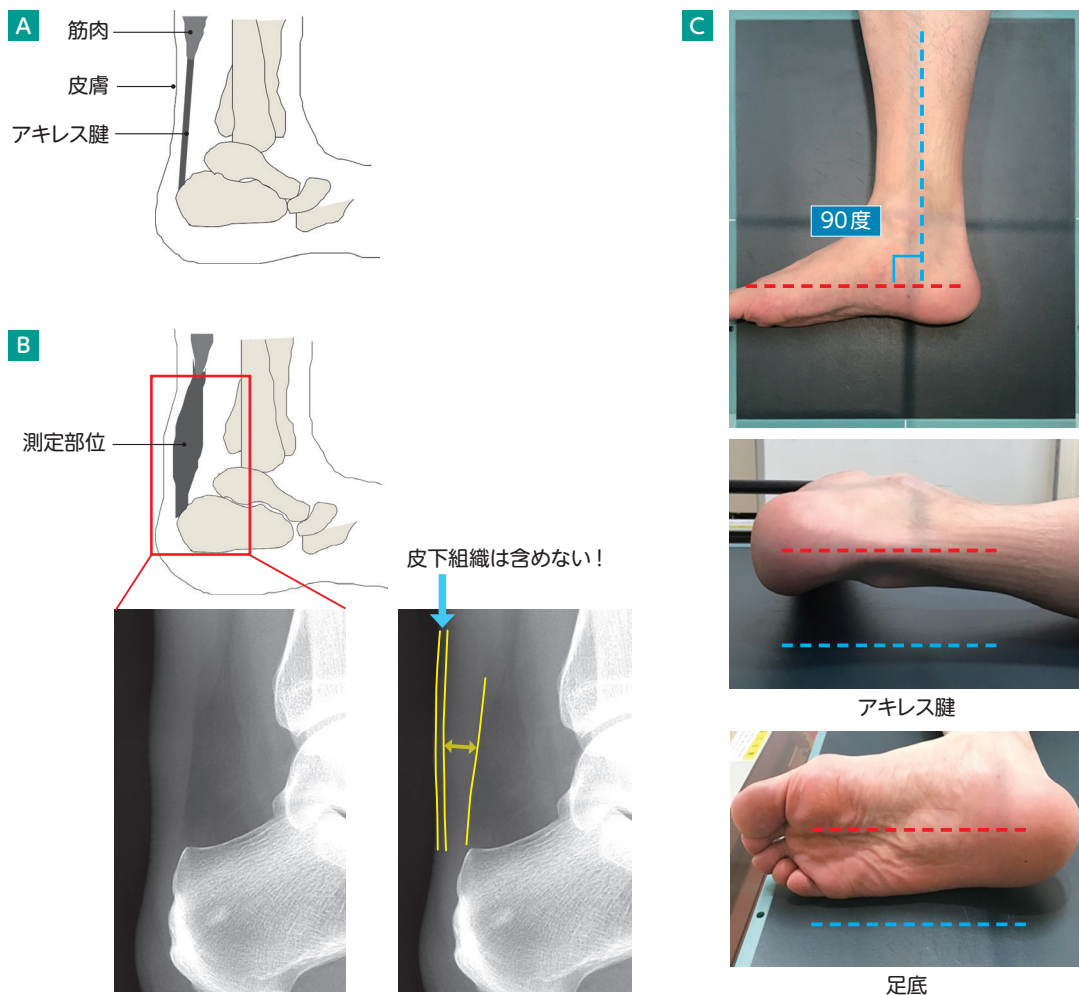


図1 アキレス腱黄色腫のX線撮像方法

- A: 正常なアキレス腱の模式図
腫は直角。アキレス腱は皮膚より1mmほど内側
- B: アキレス腱黄色腫の模式図とX線画像
男性8.0mm以上、女性7.5mm以上で肥厚あり
紡錘状を示すことが多い。最も太い部位を測定する
- C: アキレス腱撮像時の肢位

くいため、黄色腫を欠くことでFHを否定してはならず、積極的に家族調査や遺伝学的検査を考慮する。

MEMO アキレス腱厚測定

慣れば触診でもかなり正確に判断可能であるが、画像による評価は重要である。X線法による評価が普及しているが、近年超音波法による評価が標準化された(図1章5)。

2 FHホモ接合体とは？ —— 予後不良！ 早急に診断・治療開始が必要！

- FHを発症する遺伝子変異を1つ有するヘテロ接合体では、LDL-C値は160~350mg/dL程度(平均250mg/dL前後)である。遺伝子変異を2つ有するホモ接合体ではおよそ2倍となり、平均500mg/dL台で1,000mg/dLを超える場合もある。LDL-C値350mg/dL以上ではホモ接合体の可能性を積極的に考え、家族調査をしっかり行う。ホモ接合体の診断および治療には専門医への相談が勧められる。日本動脈硬化学会のホームページでは、FHを紹介可能な施設と担当医の一覧を公開している⁴⁾。
- FHホモ接合体では、小児期から心血管疾患を発症しうる。虚血性心疾患のほか、特徴的な大動脈弁上狭窄も生命予後に大きな影響を与える。成人前に亡くなることもめずらしくなく、無治療では30歳まで生きられないことが多いとされる。金沢大学自験例でも、最年少は11歳で心血管死している。第二次性徴前に動脈硬化が進展し、心血管疾患発症についてヘテロ接合体のような男女差はないとされる。FHホモ接合体を疑ったら、症状が乏しくても、早期に十分な心血管系動脈硬化症の画像評価を行うことが重要である。
- 身体所見として、FHホモ接合体では乳幼児期に皮膚黄色腫が出現することが多い(図2)。手足の関節部など皮膚が屈曲伸展する部位に好発し、しばしば小児科・皮膚科などの医療機関受診のきっかけになり、この段階で診断することが重要である。成長に伴い皮膚黄色腫および腱黄色腫が著明となってくる(図3)。非常に目立つことから、皮膚黄色腫は外科的に切除されていることがある。
- FHホモ接合体の診断には家族調査と遺伝学的検査が有効である。古典的には、両親がFHヘテロ接合体であり、LDL-C値は両親のおよそ倍になっていることから診断される。
- FHの大多数はLDLR遺伝子の病的バリエーションによるものであり、LDLR遺伝子の両アレルに病的バリエーションを有する場合は正常のLDL受容体を発現できない。古典的FHホモ接合体の多くはLDLR遺伝子病的バリエーションによる真性ホモ接合体もしくは複合



図2 小児FHホモ接合体の皮膚黄色腫

上段:3歳児(A:手首, B:膝関節, C:足首)

下段:4歳児(D:臀部, E:肘関節)



図3 成人FHホモ接合体の皮膚黄色腫

A・B:臀部, C・D:肘関節, E・F:指間部, G:膝関節, H:アキレス腱周囲, I:手指

1

LDL-C値が高い患者に 遭遇したら？

Point

- ▶ 家族性高コレステロール血症 (FH) (ホモ接合体) やシトステロール血症など、一部指定難病である疾患が存在する。
- ▶ FHに対する遺伝学的検査は保険適用であり、基本的にはLDL-C値が180mg/dL以上で考慮する。
- ▶ 原発性・続発性・生活習慣など原因を精査することがきわめて肝要であるが、混在する場合もある。
- ▶ 遺伝学的検査は原発性高LDL-C血症の診断にきわめて重要であり、病歴や家族歴の聴取により、診断にかなり迫ることができる。
- ▶ 典型的な診断に当てはまらない場合や難治性の場合には、専門医に相談することが望ましい。

1 念頭に置くべき病態 (生活習慣)

考えられる病態・生活習慣

- 原発性高LDL-C血症 [家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia; FH), シトステロール血症など]
- 続発性高LDL-C血症 (甲状腺機能低下症, ネフローゼ症候群, 糖尿病など)
- 生活習慣に伴う高LDL-C血症 [過食, 飽和脂肪酸 (乳製品, 肉, チョコレートなど) の摂取]
- 上記の混在した高LDL-C血症



基準値

LDL-C \geq 140mg/dL (男女問わず)

① 原発性高LDL-C血症

- 原発性高LDL-C血症のうちFHは、一般人口の200~250人に1人程度存在する比較的高頻度の疾患である。未治療の場合には高頻度で冠動脈疾患を発症するため、その診断はきわめて重要である¹⁾。日常診療で高頻度に認められるのは、通常はいわゆるヘテロ接合体であり、LDL受容体やその関連分子 (アポ蛋白ないしはPCSK9) に病原性遺伝子変異を1つ有することで発症すると考えられている。
- 診断には、LDL-C値とともに下記に示す家族歴の聴取や身体所見が重要だが、遺伝学的検査が診断そのもの、かつリスク層別化に対しても有用であり、考慮すべきである²⁾。

LDL-C値が250mg/dL以上である場合には、きわめて強くFHを疑うべきである³⁾。上記の遺伝子に病源性遺伝子変異を2つ有するホモ接合体(指定難病)の場合には、幼少期から著明な高LDL-C血症を呈するとともに特徴的な皮膚黄色腫を呈することが知られており、そのような症例の診断・治療については、専門医に相談すべきである(FHに対する治療については、[2章5](#)、[5章2](#)を参照)。

- シトステロール血症と呼ばれるホモ接合体性FH類似疾患がある。コレステロールを含むステロールの排泄に関与する*ABCG5*ないし*ABCG8*遺伝子の病源性遺伝子変異を2つ有することで発症する希少劣性疾患で、わが国に600人以上存在する可能性がある⁴⁾。母乳保育に伴い、ホモ接合体性FHと同等レベルの著明な高LDL-C血症を呈し、皮膚黄色腫を呈することから「偽性ホモ接合体性FH」と呼ばれることもある⁵⁾([図1](#))。乳児の場合には断乳、小児期以降にはステロール制限食により、LDL-C値の顕著な改善が得られることも特徴である。
- 治療には、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬であるエゼチミブがきわめて有効である。その他、レジンも使用される。難治例には、LDLアフェレシスが用いられることもある。
- その他の原発性高LDL-C血症として、LDL-Cに関連した高頻度遺伝子多型の重積に伴う遺伝性高コレステロール血症⁶⁾、さらには劣性遺伝性形式のFHである常染色体潜性高コレステロール血症(autosomal recessive hypercholesterolemia; ARH)も知られており⁷⁾、診断に苦慮する場合には専門医に相談すべきである。
- FHに対する遺伝学的検査は保険適用であり(保険点数5,000点)、基本的にはLDL-C値180mg/dL以上の場合に考慮する。



[図1](#) 皮膚黄色腫

② 続発性高LDL-C血症

- 考えられる疾患としては、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群、糖尿病が重要であり、高LDL-C血症の診療の際には、これらの3疾患の鑑別は必須である。その他の疾患には、原発性胆汁性胆管炎、閉塞性黄疸、クッシング症候群、褐色細胞腫、薬物治療(ステロイドや経口避妊薬など)によるものがある。甲状腺機能低下症は、高LDL-C血

症以外に浮腫や徐脈などを伴う場合があり、診断の補助となりうる。治療に伴い、LDL-C値は低下(改善)が得られる。

- ネフローゼ症候群に伴う高LDL-C血症では、LDL-C値はヘテロ接合体性FHと同程度か、それ以上に高値となる場合もある。浮腫を伴うため鑑別は比較的容易であるが、原疾患によっては治療に難渋する場合があり、専門医への相談が必要となる。
- 糖尿病では、LDL-C値が高値を呈する場合もあるが、低値を呈する場合もある。仮に低値であっても、small dense LDLと呼ばれる分画のLDL粒子の増加を伴う場合が多く、評価の上で治療方針を決定することが望ましい。
- また、他の内分泌代謝異常症などについても、その他の徴候などを参考に診断に至ることが可能である。

③生活習慣に伴う高LDL-C血症

- 一時的な過食が高LDL-C血症につながることは少ないが、継続的な過食状態は高LDL-C血症につながる。コレステロールを多く含む食品に加え、脂肪酸の中でも飽和脂肪酸(乳製品、肉、チョコレートなど)の摂取は、LDL-C値の上昇につながりやすい。

④上記の混在した高LDL-C血症

- 原発性高LDL-C血症、たとえばFHの症例が甲状腺機能低下を伴えば、さらにLDL-C値は上昇し、過食や飽和脂肪酸の多量摂取があれば、またさらにLDL-C値は上昇する。

2 どのような病歴聴取・身体診察を行うか？

確認したい病歴・所見のリスト

- 家族歴：高LDL-C血症、FHの家族歴、冠動脈疾患(特に早発性の冠動脈硬化症、原因不明の突然死)の家族歴、血族婚姻の有無
- 生活歴：職業や周囲の生活環境など
- 嗜好歴：飲酒・喫煙
- 既往歴：患者自身の早発性冠動脈硬化症の既往、動脈硬化性疾患や続発性高LDL-C血症と関連する既往症の有無
- 治療歴：ステロイドや経口避妊薬の内服に伴う続発性高LDL-C血症は、日常診療で高頻度に見られる

①家族歴

- 高LDL-C血症やFHの家族歴はもちろん、冠動脈疾患(特に早発性の冠動脈硬化症や原因不明の突然死)の家族歴が診断に有用な場合がある。

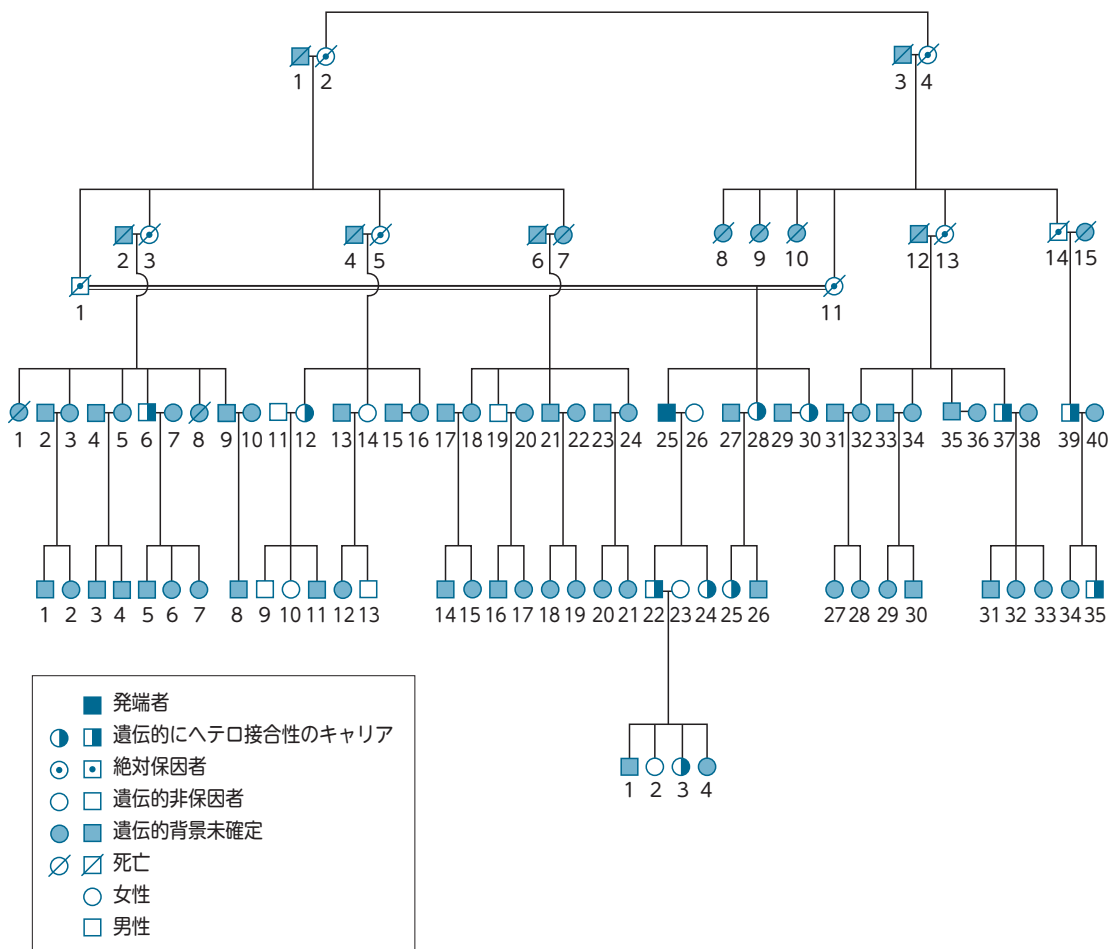


図2 潜性形式の遺伝性高コレステロール血症患者の血統

(文献7より改変)

- 血族婚姻の有無の聴取は、潜性遺伝性疾患(シトステロール血症やARHなど)の診断に有用である。このような家族歴の聴取は、初診外来時の1回だけで完結すべきものではなく継続的に調査することが肝要であり、究極的には診療が続く限り継続して調査すべきものである。
- また、家族の実際の健診・採血データなどを、家族の許可のもと確認することも有用である。筆者が経験したARHでは、およそ100人に及ぶ患者の血縁者の情報を約2年にわたり収集し、家族歴を明確にした(図2)⁷⁾。家族歴の聴取またはカスケードスクリーニングは、患者本人の診断に寄与するばかりでなく、親類の早期診断および適切な治療にもつながるため、きわめて重要である。

②生活歴

- 患者の生活環境・職場環境などの聴取が、疾患診断の補助となる場合がある。生活や職場環境によっては、高LDL-C血症へとつながりやすい「飽和脂肪酸の摂取が多い」な