

家族性高コレステロール血症 診断のための アキレス腱厚測定法



道倉雅仁 (関西超音波サービス 代表取締役、大阪医科大学 循環器内科 非常勤講師
国立循環器病研究センター 糖尿病・脂質代謝内科 非常勤)

本コンテンツはハイブリッド版です。PDFだけでなくスマホ等でも読みやすいHTML版も併せてご利用いただけます。

▶ HTML版のご利用に当たっては、PDFデータダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶ シリアルナンバー付きのメールはご購入から3営業日以内にお送り致します。

▶ 弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することでHTML版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶ 登録手続

家族性高コレステロール血症 (FH) について	p2
FH被験者のアキレス腱肥厚	p2
FH診断に対するアキレス腱厚の測定	p4
超音波法とX線法によるアキレス腱厚の値が相違する原因	p5
超音波法の測定方法	p6
X線法の測定方法	p21
アキレス腱肥厚の判定時の注意点	p23
FH原因遺伝子とアキレス腱厚の関係	p23
アキレス腱厚を心血管イベントおよび 動脈硬化性疾患のリスク評価に生かす	p23
アキレス腱の軟らかさを診る	p24
FHにおけるアキレス腱厚測定の展望と課題	p25

▶ 販売サイトはこちら

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツ
を制作・販売しています。

▶ Webコンテンツ一覧

家族性高コレステロール血症 (FH) について

- ・ 家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia ; FH) は 著明な高LDLコレステロール (LDL-C) 血症, 早発性冠動脈疾患 (男性55歳未満, 女性65歳未満で発症) と, 腱あるいは皮膚結節性黄色腫 (アキレス腱肥厚) を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。
- ・ FHヘテロ接合体は300人に1人程度, 冠動脈疾患の30人に1人程度, 早発性冠動脈疾患や重症高LDL-C血症の15人に1人程度認められ, 高頻度に遭遇する疾患である¹⁾。一方で, FHホモ接合体は36万~100万人に1人以上の頻度で認められる難病法で規定される指定難病である。
- ・ FHは胎児期から高LDL-C血症であるため, 動脈硬化が進行しやすく, 一般的な発症年齢よりも15~20歳若く心血管イベントを発症する²⁾。
- ・ 冠動脈疾患発症を予防するために, 早期診断と適切な早期治療が必要であり, 動脈硬化症の進展予防が重要となる。

FH被験者のアキレス腱肥厚

ポイント

FH被験者でも30~50%はアキレス腱に肥厚を認めない。

- ・ 日本動脈硬化学会による成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン (以下, ガイドライン) 2022年版では, 下記3項目のうち2項目が該当すればFHと診断される (表1)。
 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 (第一度近親者)

表1 成人(15歳以上)FHの診断基準

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(第一度近親者)

- ・他の原発性・続発性脂質異常症を除外した上で診断する
- ・既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
- ・アキレス腱肥厚はX線撮影により男性8.0mm以上, 女性7.5mm以上, あるいは超音波により男性6.0mm以上, 女性5.5mm以上にて診断する
- ・皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない
- ・早発性冠動脈疾患は男性55歳未満, 女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する
- ・2項目以上を満たす場合にFHと診断する
- ・2項目以上を満たさない場合でも, LDL-Cが250mg/dL以上の場合, あるいは2または3を満たしLDL-Cが160mg/dL以上の場合はFHを強く疑う
- ・FH病源性遺伝子変異がある場合はFHと診断する
- ・FHホモ接合体が疑われる場合は遺伝学的検査による診断が望ましい。診断が難しいFHヘテロ接合体疑いも遺伝学的検査が有用である
- ・この診断基準はFHホモ接合体にも当てはまる
- ・FHと診断した場合, 家族についても調べるのが強く推奨される

(成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022年版より作成)

- ・腱黄色腫の存在はわが国だけでなく, 欧州(Dutch Lipid Clinic Network)や英国(Simon Broome Register Group)など諸国のガイドラインにも採用されており, FHにおいて腱黄色腫の特異度はとても高い。
- ・わが国では腱黄色腫の有無に加えて, アキレス腱の肥厚も診断基準の1つとなっている。体重負荷や機械的刺激によって損傷を受けたアキレス腱の修復にコレステロールが利用されるが, 損傷と修復の回数が多い成長期にLDL-Cが著明に高値なFHでは, 余剰な脂質がアキレス腱部の細胞外マトリックスにトラップされる。その後脂質は酸化変性を受け侵入してきたマクロファージによって貪食され泡沫細胞となり, アキレス腱部に沈着しアキレス腱が肥厚していく(図1)。

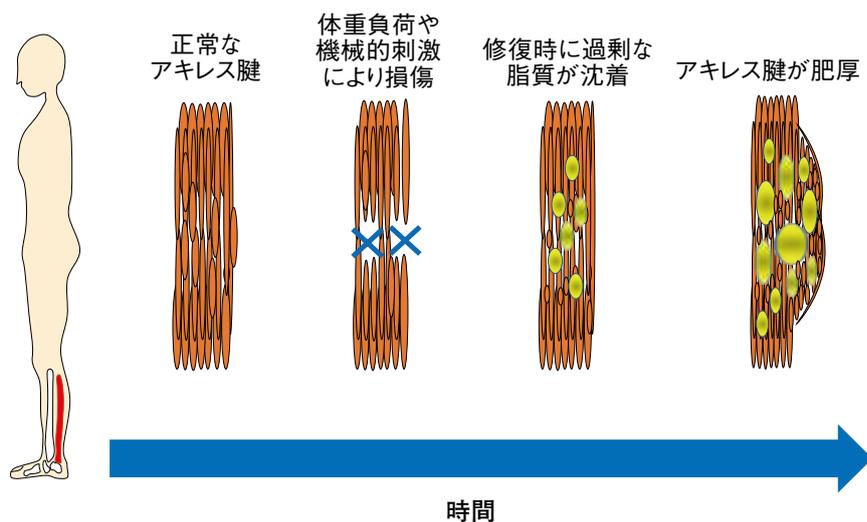


図1 FHにおけるアキレス腱肥厚の機序

- ・アキレス腱肥厚への喫煙の関与が明らかとなっており³⁾，喫煙による炎症や酸化ストレスがマクロファージによる細胞外マトリックスにトラップされた脂質の貪食能を亢進し酸化変性を促進すると考えられている。
- ・FH被験者でもアキレス腱が肥厚していない被験者は30～50%程度存在し⁴⁾⁵⁾，肥厚の程度も様々で，アキレス腱の肥厚にはLDL-Cの量だけでなく，原因遺伝子⁶⁾⁷⁾やHDLのコレステロール引き抜き能⁸⁾などの関与が考えられる。

FH診断に対するアキレス腱厚の測定

ポイント

超音波法とX線法ではアキレス腱厚の測定結果が異なることがある。

- ・2017年版ガイドラインでは，X線撮影法（以下，X線法）によりアキレス腱厚が9mm以上で肥厚ありと診断されていた。しかし，診断に対する特異度は非常に高いが，感度に改善の余地があった。
- ・2022年にガイドラインが改訂され，X線法による肥厚の基準値が男性で8.0mm以上，女性では7.5mm以上に変更され，診断の特異度は若干低下するが，診断能としての特異性は担保した上で感度が上昇し⁹⁾，

アキレス腱が肥厚しにくい女性や若年者を診断できる可能性が高くなった。

- ・2022年版ガイドラインからアキレス腱厚の測定に超音波法も採用された。超音波法ではX線の被ばくを受けないため、妊孕性のある女性や小児への積極的な検査が可能となった。
- ・超音波法では男性で6.0mm以上、女性で5.5mm以上あれば、アキレス腱肥厚と規定されている。
- ・X線法と超音波法との相関性は高いが、同一部位を測定しているにもかかわらずモダリティにより結果が異なり、後述するが、X線法は超音波法に比べると過大評価となることが多い³⁾。

超音波法とX線法によるアキレス腱厚の値が相違する原因

ポイント

アキレス腱はねじれて踵骨に付着するため、X線法では過大評価する可能性がある。

- ・X線法によるアキレス腱厚値は、超音波法での測定結果より大きくなることが多い。
- ・1つ目の原因として、X線法では電圧などを調整してコントラストを高めているが、アキレス腱と皮膚のX線の透過度合いが近似しているため両者の境界が不明瞭となることも多く、皮膚や皮下組織も含めてアキレス腱厚として測定している可能性がある。
- ・2つ目の原因として、アキレス腱はヒラメ筋および腓腹筋から踵骨にかけてねじれており、X線の照射方向に対してアキレス腱は斜めに位置している。このため、陰影を測定するX線法ではアキレス腱のねじれ度によって過大評価する可能性がある (図2)。

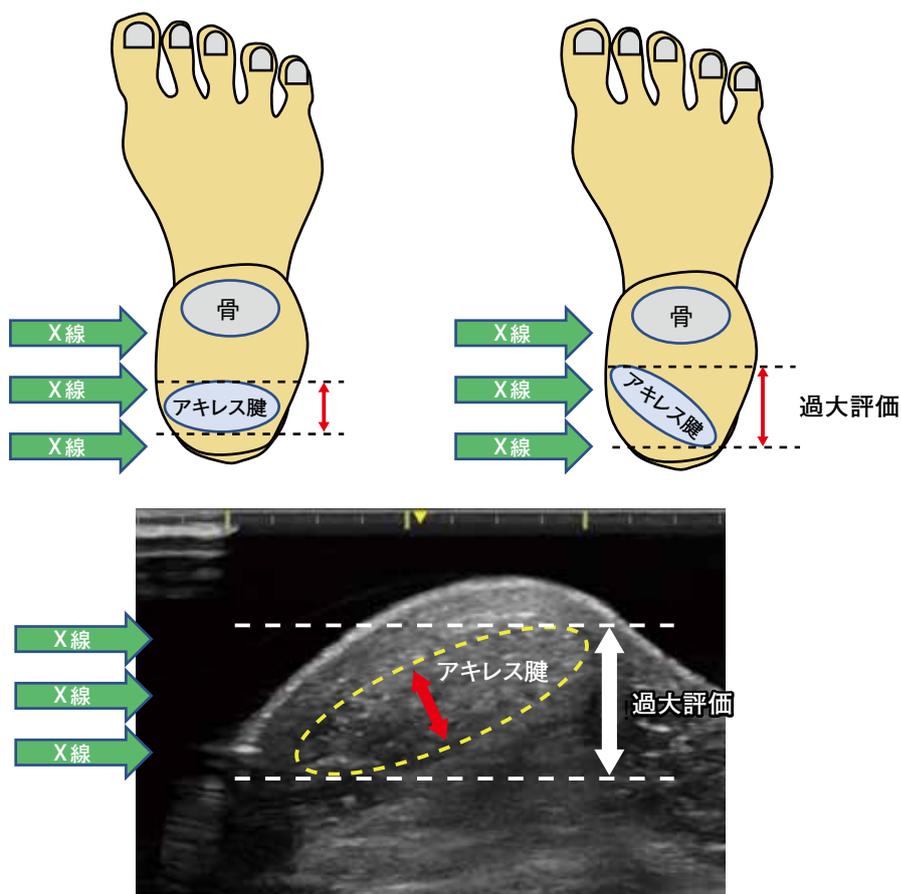


図2 X線の照射方向とアキレス腱の位置が一致しない場合は過大評価する可能性がある

- ・CTやMRIなどのモダリティによる研究も進んでおり、これらは正確にアキレス腱厚を測定できるが、費用対効果が低いため現時点ではあまり実臨床では用いられていない。

超音波法の測定方法

機器の条件設定

ポイント

特殊な設定でなく日常使用している頸動脈や運動器用のプリセットで検査は可能である。

- 1) プリセット：機器設定は、頸動脈用、筋肉などの運動器用や甲状腺、乳腺などの体表臓器用を用いる。内部性状を観察するには運動器用と体表臓器用が優れているが、頸動脈用は境界が明瞭になるため、アキレス腱厚