

小児家族性高コレステロール血症診療ガイド 2017

斯波真理子¹⁾、太田孝男²⁾、大竹 明³⁾、土橋一重⁴⁾、野原 淳⁵⁾、山下静也⁶⁾、横手幸太郎⁷⁾
(日本小児科学会・日本動脈硬化学会合同小児家族性高コレステロール血症
診療ガイド作成ワーキンググループ)

- 1) 国立循環器病研究センター研究所病態代謝部
- 2) 琉球大学大学院医学研究科育成医学講座
- 3) 埼玉医科大学小児科学教室
- 4) 昭和大学医学部小児科学講座
- 5) 金沢大学医薬保健研究域医学系医学教育研究センター
- 6) 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
- 7) 千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学講座

要 旨：家族性高コレステロール血症 (FH) は小児期より粥状動脈硬化が進行するため、できるだけ早期に LDL コレステロール (LDL-C) 値や家族歴によって診断することが望ましい。FH と診断された、もしくは FH の疑いがある場合、患児の家族内調査を行い、新たな患者 (児) の診断に繋げることが重要である。FH と診断されれば、速やかに食事を含めた生活習慣の改善に努める。それにも関わらず LDL-C 値 180 mg/dL 以上が持続する場合、10 歳を目安として薬物療法を考慮する。その場合、第一選択薬はスタチンとする。動脈硬化の評価は、超音波法等の非侵襲的手法を中心に行う。管理目標値は LDL-C 値 140 mg/dL 未満とする。FH ホモ接合体と診断された場合は、直ちに薬物療法による反応性を見極め、効果が不十分であれば速やかに LDL アフェレシスを開始する。

キーワード：小児、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

Copyright©2017 Japan Pediatric Society, Japan Atherosclerosis Society

はじめに

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性疾患であり、常染色体優性遺伝型式をとる¹⁾。FH の頻度は、従来、FH ヘテロ接合体 (以下、FH ヘテロ) 患者が500人に1人、FH ホモ接合体 (以下、FH ホモ) 患者が100万人に1人とされていた。しかし、最近のわが国の調査で、FH ヘテロが約200人に1人、FH ホモが約16万人に1人とともに報告されており²⁾、おそらく、FH ヘテロで200~500人に1人程度存在すると考えられる。FH は遺伝性代謝疾患の中で最も高頻度とされており、日常診療でよく見ら

れる疾患であるにもかかわらず、小児における FH の診断率は極めて低い。

FH の主な特徴は高 LDL-C 血症、腱黄色腫および早発性冠動脈疾患 (男性55歳未満、女性65歳未満での冠動脈疾患の発症) の発症である。FH の動脈硬化の進展速度は、遺伝的背景のない高脂血症患者に比べて速く、それに伴う臓器障害の程度も強いいため、高 LDL-C 血症に対する治療は動脈硬化予防を目的としたものとなる。小児期にすでに動脈硬化性の変化が現れていることは、Bogalusa Heart Study³⁾ や Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)⁴⁾ などの剖検所見からも証明されており、動脈硬化症のリスクの高い FH 患者は、小児期からの早期診断および動脈硬化予防が極めて重要である。

表 1 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 (二次性) 高脂血症を除外し、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 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 歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
 - 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。
-

FH 患者に対して、小児期 (15 歳未満) のスクリーニング、治療の種類や開始年齢、動脈硬化の評価、治療の目標をどのように設定するかなどについて、わが国において従来コンセンサスは得られていなかった。本ガイドでは、小児を対象として、できるだけ早期にスクリーニングして FH を診断し、食事療法をはじめとした治療を開始して、将来起こりうる動脈硬化症を予防することを目的とした診療ガイドを日本小児科学会・日本動脈硬化学会が合同で提案するものである。

1. 小児 FH の診断

ポイント

- 小児 FH の診断には、高 LDL-C 血症、FH および早発性冠動脈疾患の家族歴 (両親、祖父母および兄弟姉妹など) が重要である。
- 小児期には LDL-C 値の変動を認めるため、高 LDL-C 血症の診断には複数回の LDL-C 値の測定が必要である。
- FH と診断された場合は必ず家族調査を行い、新たな FH 患児・患者の診断に繋げる必要がある (カスケードスクリーニング・ファミリースクリーニング、以下、カスケードスクリーニング)。

小児期からの積極的な FH の診断の必要性

小児 FH ヘテロでは、出生時から高 LDL-C 血症が存在しているが、冠動脈疾患に関連した症状はほとんど認められない。そのため、小児生活習慣病検診や他疾患で血液検査を受け、偶然高 LDL-C 血症に気づかれる場合がほとんどである。一般的な FH ヘテロ患者では動脈硬化性心血管疾患は中高年になって発症するが、オランダで行われた小児 FH ヘテロの臨床研究により 10 歳頃から急速に動脈硬化が進行すること、さらにスタチン治療によりその進行が抑制できることが明らかにされている⁵⁾。この研究結果に基づき、欧米では FH 患者の動脈硬化性

心血管疾患発症予防のためには小児期での診断および治療開始が必要と考え、小児 FH 診断・治療指針が策定され、積極的な治療が行われ始めている⁶⁾。

小児 FH の診断基準

わが国でも 2012 年に日本動脈硬化学会で小児 FH ヘテロの診断基準が策定された⁷⁾。そこでは最も頻度の高い LDL 受容体の機能異常による FH が常染色体優性遺伝を呈するため、診断に際して家族歴が強調されている。本診療ガイドの小児 FH 診断基準 (表 1) も基本的にはこれと同じである。本基準により FH ヘテロのみならず、FH ホモも診断できるため、小児 FH の診断基準と修正した。高 LDL-C 血症を重視するが、小児では総コレステロール (TC) 値で紹介される場合も多いので、95 パーセンタイル値である 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 式で LDL-C 値を求める。

図 1 に FH 診断のフローチャートを示す。診断基準の項目 1 の LDL-C \geq 140 mg/dL および項目 2 の 2 親等以内の家族歴 (FH あるいは早発性冠動脈疾患) の両者を満たす場合、FH と診断する。

項目 1 のみの場合、続発性 (二次性) 高脂血症を除外する。小児の二次性高 LDL-C 血症は、肥満によるものが多いため、患児に肥満があると単に肥満合併症と見なし、家族解析を行わず放置される例が多々見られる。しかし、体重と LDL-C \geq 140 mg/dL の間に有意な関連は認められない⁸⁾。したがって、小児で LDL-C が 140 mg/dL 以上の場合には肥満があっても、必ず FH を疑い 2 親等を超えた家族調査を行うことが必要である。FH 疑いの場合は遺伝子検査を受けることが望ましい。家族歴が認められない場合は、表 2 に示すような高 LDL-C 血症を呈する疾患について十分に鑑別する。

同じ LDL 受容体遺伝子変異を有していても LDL-C が高い症例から正常な症例まで認められる⁹⁻¹¹⁾。また、小児期は LDL-C 値の変動も大きいので、項目 2 のみの場合は 3 か月以上あけて複数回の LDL-C の検査を行う。再検査の結果、LDL-C \geq 140 mg/dL であることが複数

小児家族性高コレステロール血症診療ガイド

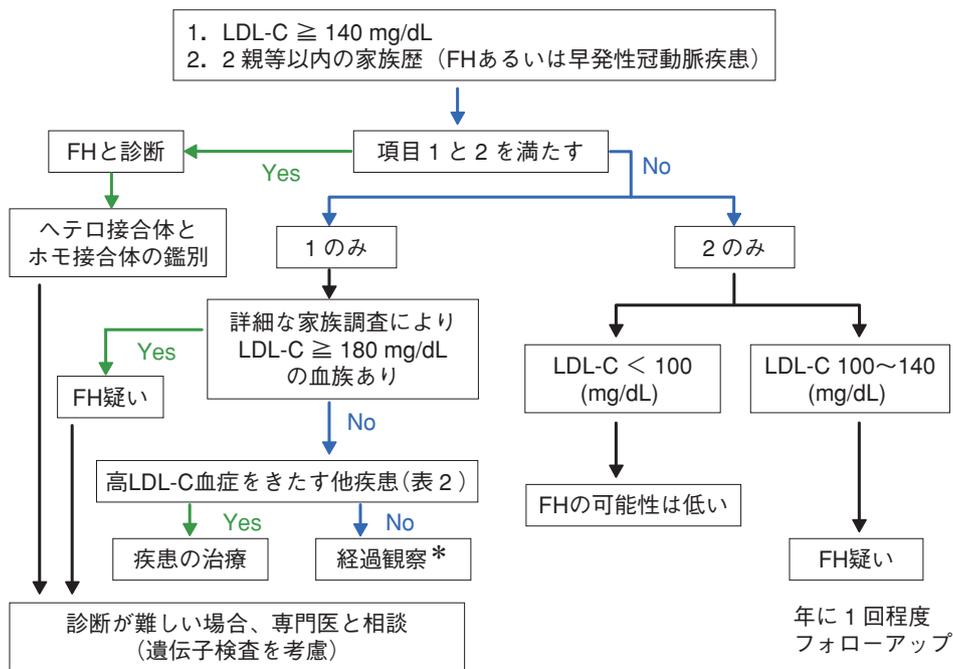


図1 小児 FH 診断のフローチャート

* : LDL-C \geq 180mg/dL が持続する場合は専門医と相談

表2 高 LDL-C 血症の鑑別診断

遺伝性疾患

| 疾患名 | 原因 | 鑑別のポイント |
|---|---|--|
| システロール血症 | ATP-binding cassette transporter G5、G8遺伝子 (<i>ABCG5</i> 、 <i>ABCG8</i>) の異常 | 常染色体劣性遺伝 血清システロールが上昇 黄色腫のわりに LDL-C はあまり高くない場合がある。乳児期に一過性に FH ホモ接合体レベルの高 LDL-C 血症を示すことがある。 |
| 脳髄黄色腫 (27-ヒドロキシラーゼ欠損症) | Sterol 27-hydroxylase 遺伝子 (<i>CYP27A1</i>) の異常 | 常染色体劣性遺伝、進行性神経障害 血清コレステロールが上昇 コレステロールは高くないが黄色腫が著明。脳にも蓄積してくる。 |
| Wolman 病 コレステリルエステル蓄積症 (リソソーム酸性リパーゼ欠損症) | Lysosomal acid lipase (リソソーム酸性リパーゼ) 遺伝子 (<i>LIPA</i>) の異常 | 常染色体劣性遺伝 肝臓腫大 典型例は著明な肝脾腫、脂肪肝・肝硬変にいたる肝障害を呈するが、重症度は様々で成人まで診断されない症例がある。成人では高 LDL-C 血症を呈することが多い。 |

二次性疾患

| | | | |
|-----------|-----------------|------------|-----------------------|
| ●ネフローゼ症候群 | ●肥満 | ●甲状腺機能低下症 | ●神経性食欲不振症 |
| ●糖尿病 | ●食事性 (乳製品の過剰摂取) | ●胆汁うっ滞性肝障害 | ●薬剤性 (ステロイド、シクロスポリン等) |

回確認できれば FH と診断する。LDL-C が 100 mg/dL 未満の場合は、FH の可能性は低い（遺伝していない）と考えられ、小児期のフォローアップは不要とする。LDL-C が 100～140 mg/dL の場合には、数年にわたる経過観察（少なくとも年に 1 回の LDL-C 測定）が必要である。

小児 FH のスクリーニング

FH のスクリーニングは 1990 年代に熊本市で行政の協力を得て 1 歳 6 か月検診を利用してユニバーサルスクリーニングが行われ、多くの小児 FH ヘテロが発見された¹²⁾。しかし、医療経済学的な観点からは、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）が現実的である。特別な FH スクリーニング体制を構築しなくとも 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。

カスケードスクリーニングを行う際に忘れてはならないのが、FH が常染色体優性遺伝性疾患であることである。片親が FH ヘテロであれば 50% の確率で子も FH ヘテロとなり、両親共に FH ヘテロであれば、子は 25% の確率で FH ホモ、50% の確率で FH ヘテロとなる。早期に診断すれば動脈硬化性心疾患を予防できるので、ハイリスクの場合には採血を行い、遅くとも 10 歳までに（FH ホモはより早期に）診断することが望ましい。

なお優性遺伝性疾患としての遺伝カウンセリングの原則を附則に記す。

2. 小児 FH ホモの診断

ポイント

- 小児期から皮膚黄色腫もしくは腱黄色腫があり、LDL-C 値は FH ヘテロである両親や他の家族の約 2 倍となる。
- 父親および母親から由来する FH 原因遺伝子に 2 つの病原性変異を有する。

小児 FH ホモの臨床像

小児 FH ホモは原則として両親から FH 原因遺伝子変異を受け継いでおり、血清 LDL-C 値は FH ヘテロである両親や他の家族の約 2 倍となることから臨床的に診断される。未治療時 LDL-C は通常 500 mg/dL 以上であり、400 mg/dL 以上の場合、FH ホモを疑う。できる限り両親および家族の血清 LDL-C 値や腱黄色腫、早発性冠動脈疾患などの臨床像の確認、血族婚の有無の確認が重要である。FH ホモでは乳幼児期の手首や足首など皮膚屈

曲部における皮膚黄色腫の出現がしばしば受診のきっかけとなる。結節性黄色腫、指（趾）間部黄色腫、臀部の黄色腫も FH ホモを示唆する所見である。これらは早期からの LDL-C 低下療法により改善する。腱黄色腫は通常乳幼児期には目立たないが、FH ヘテロより早期から出現し高度に肥厚する。

FH ホモの遺伝子診断

FH 原因遺伝子に 2 つの病原性変異が 2 つの遺伝子座にまたがって確認されれば、遺伝子診断が確定となる。FH の原因となる遺伝子には、LDL 受容体（LDL receptor）をコードする *LDLR*、アポリポ蛋白 B-100（apolipoprotein B-100）をコードする *APOB*、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（PCSK9）をコードする *PCSK9*、その他最近報告された新たな遺伝子として signal transducing adaptor family member 1 をコードする *STAP1* がある¹³⁾。病原性変異が 1 つある場合に FH ヘテロ、両親由来の 2 つある場合に FH ホモとなる。FH のほとんどは *LDLR* 遺伝子変異によるが、わが国では FH ヘテロの 5% 程度が *PCSK9* 遺伝子の機能獲得型変異による。*APOB* 変異による FH は欧米人に多いが、わが国では未報告である。

常染色体劣性高コレステロール血症（ARH）は low density lipoprotein receptor adaptor protein 1 遺伝子（*LDLRAP1*）の異常に起因する常染色体劣性遺伝性疾患で、そのホモ接合体は臨床的には FH ホモの表現型となるが、ヘテロである両親は高 LDL-C 血症を呈さない。ARH は非常に稀で、わが国では数例の報告のみである^{14,15)}。

FH ホモは遺伝子診断から以下のように区別する場合がある（図 2）。常染色体遺伝子は父方および母方から遺伝しており、同じ遺伝子の同じ変異が二つある場合は True homozygote（真性ホモ接合体）、同じ遺伝子であるが異なる変異の組合せは Compound heterozygote（複合ヘテロ接合体）、異なる遺伝子の組合せの場合は Double heterozygote（ダブルヘテロ接合体）と呼ぶ。

わが国では *LDLR* 変異と *PCSK9* 機能獲得型変異によるダブルヘテロ接合体の臨床像が報告されているが、*LDLR* による真性ホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体に比べ軽症で、スタチンなどの薬物療法への反応性も保たれていた^{16,17)}。また *LDLR* 変異が 2 つの場合でも、機能低下型変異（receptor-defective type）は完全欠損変異（receptor-negative type）より軽症とされている。

遺伝子変異により治療に対する反応性が異なるため、FH ホモが疑われる場合はできるだけ遺伝子変異を確定することが望ましい。また Double heterozygote の場合は、FH ホモの表現型が片親から遺伝しうる、逆に子供が正常型の場合があるなど、表現型の遺伝が単純なメンデル遺伝形式に従わない場合があることに注意する。

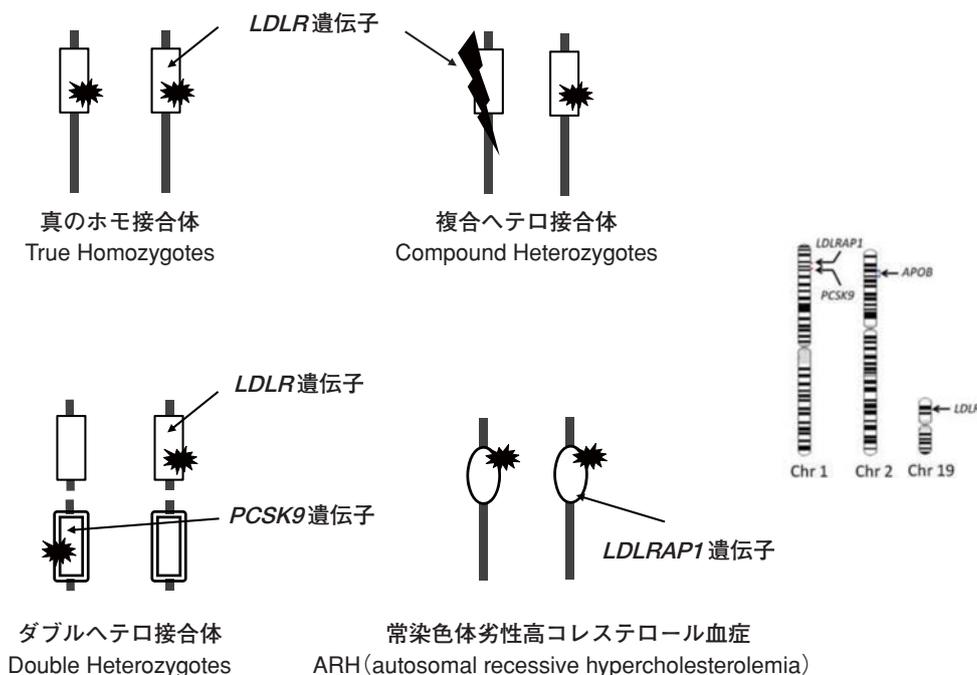


図2 臨床的に FH ホモ接合体を示す遺伝子変異の組み合わせ

診断の上での注意事項

FH ホモの臨床像にはある程度の幅があり、LDL-C 値が500 mg/dL 未満でも遺伝子解析から FH ホモと診断される場合がある。

FH ホモは、小児期から冠動脈硬化症・大動脈弁疾患(付図1)などの動脈硬化性疾患が急速に進行し、小児でも若年死することのある非常に予後不良の疾患である。また、FH ホモではほとんどの症例に皮膚黄色腫が見られる(付図2)。

皮膚黄色腫の存在や、腱黄色腫が著明である場合、LDL-C 値がFH ヘテロにしてはやや重症であるなど、FH ホモが疑われる場合には、日本動脈硬化学会の専門医による診断、治療方針の決定が必須である。FH 紹介可能な施設と担当医の一覧は日本動脈硬化学会ホームページを参照されたい (http://www.j-athero.org/specialist/pdf/fh_institution.pdf)。

なお、FH ホモは小児慢性特定疾病に加え、指定難病でもあり医療費助成が受けられる。

鑑別診断

両親ともに FH ヘテロの臨床所見が見られない場合は ARH 等が疑われる。また黄色腫が目立つ疾患としては、血清植物ステロールが高値であるシトステロール血症、血清コレスタノールが高値となる脳腱黄色腫症が挙げられる(表2)。特にシトステロール血症ではコレステロー

ル値の変動が大きく、乳幼児期に FH ホモ同様の LDL-C 値と皮膚黄色腫を呈することがある¹⁸⁾。

3. 小児 FH における動脈硬化性疾患の評価

ポイント

- FH ヘテロの患児でアキレス腱肥厚、頸動脈硬化を認める場合は冠動脈疾患を念頭においた定期的な検査を行うのが望ましい。
- FH ホモの患児では粥状動脈硬化病変が早期に進展するため、専門医による定期的な全身の動脈硬化性疾患の評価が必要である。特に、高頻度で発症する冠動脈疾患、大動脈弁・弁上狭窄症および胸部・腹部大動脈瘤の有無の評価を行うことが推奨される。
- 小児ではできるだけ被曝の影響を避けるため、超音波法(頸動脈超音波検査、経胸壁心臓超音波検査、腹部超音波検査)を中心に検査する。
- 必要時には冠動脈 CT で冠動脈疾患のスクリーニングを行い、狭窄を疑う場合は入院の上、冠動脈造影を施行する。

FH ヘテロ

FH ヘテロでは小児期には冠動脈疾患の発症頻度は少

ないが、健常児に比べて動脈硬化病変が早くに進行するため、必要時には主に非侵襲的な検査を行う。頸動脈超音波検査での肥厚やプラークの存在、アキレス腱肥厚を認める場合は動脈硬化性疾患の可能性を疑って定期的な検査を行うのが望ましい。

FH ホモ

1) 問診

小児期でも合併しうる冠動脈疾患による虚血症状としては、労作時の胸痛・前胸部圧迫感、頸部・左手への放散痛があり、安静による改善の有無についても問診する。末梢動脈疾患 (PAD) に関しては歩行時の下肢筋痛 (間欠性跛行) と安静による消失の有無を問診する。大動脈弁・弁上狭窄症では労作時の息切れの有無を問診する。

2) 身体所見

冠動脈疾患の身体所見は乏しいが、PAD では動脈拍動の有無や減弱を確認し、特に下肢では大腿、膝窩、足背動脈の触診、上下肢の血圧比 (ABI: ankle brachial index) 測定を行う。聴診での大動脈弁の収縮期雑音は大動脈弁・弁上狭窄症、四肢動脈の血管雑音は動脈狭窄を疑う。

3) 生化学的検査

急性心筋梗塞時には CK-MB、トロポニン T の上昇がある。

4) 形態学的検査

非侵襲的検査

運動負荷心電図: トレッドミルを用いた運動負荷心電図が有用であるが、大動脈弁上狭窄に起因する場合もあるので、後述する経胸壁心臓超音波検査で大動脈弁・弁上狭窄症の有無の評価後に行う。誘発された心筋虚血による心室細動等のリスクに留意する。

超音波: 末梢動脈、特に頸動脈の動脈硬化度の評価に有用で、プラークの存在の有無と内膜・中膜複合体厚 (IMT: intima-media thickness) の変化で評価し、経年的な変化率も考慮する。経胸壁心臓超音波検査では大動脈弁・弁上狭窄症の診断、心機能評価を行う。

CT (computed tomography): 小児 FH ホモでは脳血管病変は珍しく、冠動脈の評価が中心である。冠動脈 CT は被曝量が多いため、小児の場合は必要時に限って施行する。

MRI (magnetic resonance imaging)、MRA (MR angiography): 大動脈、末梢動脈、冠動脈の狭窄病変の描出が可能となっている。CT や MRI 検査では年齢によって鎮静処置を必要とするため、事故が起こらないように注意が必要である。

侵襲的検査

動脈硬化の進行を疑う場合、血管造影で血管内腔径の狭窄を評価するが、被曝量を可能な限り減らす。特に、

冠動脈疾患が疑われる場合は、入院して冠動脈造影 (CAG)、左室・大動脈造影も行う。

4. 小児 FH の治療

FH と診断されれば、できるだけ早期に生活習慣の指導を行い、LDL-C 値の低下を含めた動脈硬化のリスクの低減に努める。生活習慣の改善による効果が十分でない場合には、10歳を目安に薬物療法開始を考慮する。小児 FH ホモは、専門医と相談し、薬物療法による反応性を見極め、不十分な場合には速やかに LDL アフェレシスを開始する。

(1) 生活習慣の改善・指導

ポイント

- できるだけ早期に食事を含めた生活習慣について指導する。薬物療法開始後も指導は継続する。
- 食事療法: 総摂取量は各年齢、体格に応じた量とする。エネルギー比率は、脂肪20~25%、炭水化物50~60%とする。飽和脂肪酸はエネルギー比で7%未満に、コレステロールは200 mg/日未満にする。トランス脂肪酸の摂取は減らす。日本食を中心とし、野菜を十分にとる。
- 肥満対策: 適正な体重を維持する。高度な肥満では摂取エネルギーを制限する必要もある。正しい食事習慣と同時に運動習慣もつける。
- 運動療法: 運動の習慣をつけること、そして継続することを目指す。
- 喫煙と受動喫煙の防止: 生涯にわたって喫煙しないことを徹底する。また、家族や周囲の協力を得て受動喫煙も防止する。

生活習慣の改善

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⁷⁾。これは、FH ホモもヘテロも同様である。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¹⁹⁾。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 (図 3)。

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²⁰⁾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、動脈硬化性疾患予防ガイドライン⁷⁾では、成人の脂質異常症に対して、脂肪エネルギー比20~25%、炭水化物エネルギー比50~60%を推奨

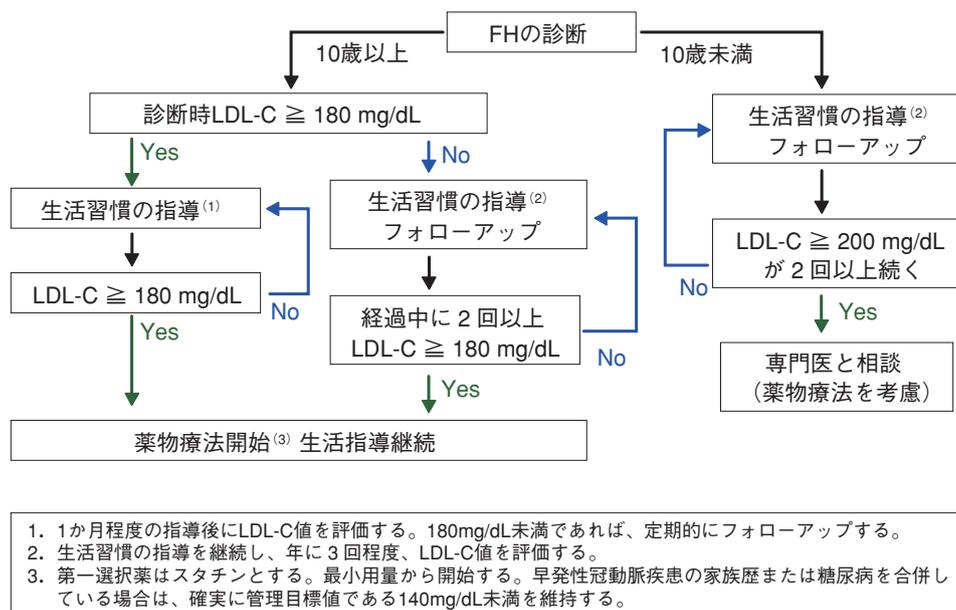


図3 小児 FH ヘテロ接合体に対する治療のフローチャート

している。2015年版食事摂取基準²⁰⁾での脂肪エネルギー比の目標量は20～30%、炭水化物のそれは50～65%であり、これは1歳から70歳以上まで同じである。すなわち、小児においても成人に準じるかたちで良いと考えられる。

コレステロール吸収には個人差がある。食事摂取基準²⁰⁾では、コレステロールの摂取制限については科学的根拠が十分でないとしている。しかし、これは高LDL-C血症患者には当てはまらないと考えられる²¹⁾。日本動脈硬化学会では、高LDL-C血症に対する食事指導として、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/日に制限することを推奨している^{7,19,21)}。

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、脂質と炭水化物を少し控えめにする。すなわち、伝統的な日本食パターンの食事を中心として、好き嫌いをなく、野菜、大豆（製品）、果物などをバランス良く摂取することを指導する。食塩摂取過剰にも注意する^{7,19)}。

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^{22,23)}。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”^{23,24)}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。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²³⁾。

肥満の場合、摂取エネルギーが必要量を超過しているので、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。

運動療法

FHホモや重症例では、心臓の超音波検査や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（検査の詳細は前項）。運動は、LDL-Cよりもトリグリセライド（TG）の低下とHDLコレステロール（HDL-C）の増加に寄与するとされるが、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^{7,19)}。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^{7,19)}。小児も同程度が良い²⁴⁾。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も避けるように注意する。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。

喫煙と受動喫煙の防止

喫煙は全ての動脈硬化性疾患に対する独立した主要なリスクであり、禁煙でそのリスクは低下することが知られている^{7,19)}。すなわち、FHにおいてはLDLの代謝が

遅延しており、LDL が酸化されやすい状態にあるため、生涯を通じて喫煙しないことを徹底する。また、受動喫煙によって冠動脈疾患や糖尿病のリスクが上昇することも報告されているので^{7,19)}、本人のみならず家族や周囲の禁煙も必要である。

(2) 小児 FH ヘテロの薬物療法

ポイント

- 小児 FH ヘテロの管理目標値は、LDL-C 値140 mg/dL 未満とし、生活習慣の指導にても到達しない場合に、10歳を目安として、薬物療法を考慮する。
- 小児 FH ヘテロの薬物療法を考慮する基準は男女にかかわらず10歳以上で LDL-C \geq 180 mg/dL とする。
- 薬物療法の第一選択薬はスタチンであり、最小用量より開始し、AST、ALT などの肝機能、CK、血清脂質値、筋肉痛等の症状を最初は1か月後、その後、投薬量が安定すれば3～4か月に1回程度フォローして、副作用の発症に留意するとともに成長および二次性徴についてもモニターする。

薬物治療開始考慮の基準

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²⁵⁾。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^{6,26,27)}。小児 FH ヘテロにおいて、食事療法や運動療法などの生活習慣の改善でも LDL-C 180 mg/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^{6,26,27)}。小児 FH ヘテロ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 値が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、年齢、家族歴などを勘案して、薬物療法を考慮する。

薬剤の選択

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を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、欧州において、10歳以上の小児に対して適応がある。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。葉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。

LDL-C の管理目標値

小児 FH の管理目標値は、LDL-C 値を正常範囲内に低下させることをめざし、140 mg/dL (95パーセントイル値)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。

フォローアップ

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 値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、小児の場合、激しい運動を行うために CK 上昇を認めることも多いため、薬剤による上昇との鑑別は重要である。成人においてスタチンが糖尿病の新規発症を増加させることが報告されているため²⁸⁾、血糖値や HbA1c についてもフォローアップが望ましい。高用量のスタチンを服用している場合には、副作用について、特に留意が必要である。

スタチンが使用できない例に対して

副作用が強く発現し、スタチンの継続が難しい例がある。現在、我が国では6種類のスタチンが使用できるが、LDL-C 低下の強さや代謝経路が少し異なる。1つのスタチンで副作用が強い場合、他のスタチンでは副作用が弱く使用できる場合がある。複数のスタチンが用いられない、いわゆるスタチン不耐症の例に対しては、エゼチミ

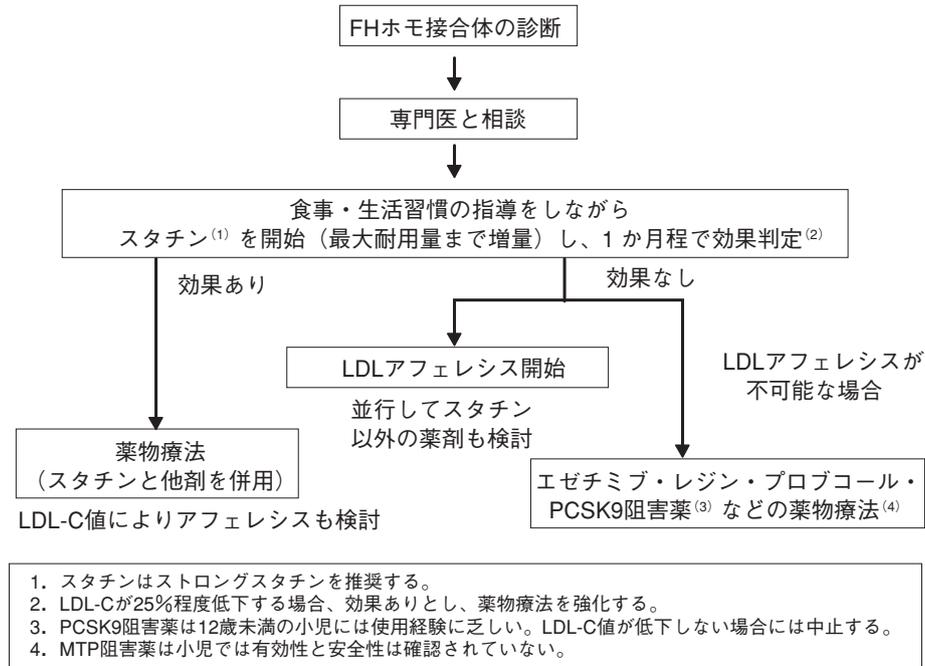


図4 小児 FH ホモ接合体に対する治療のフローチャート

ブ、レジン、プロブコールなどに切り替える必要がある。

妊娠

妊娠中のスタチン内服による胎児の催奇形性が報告されているため、女兒にスタチンを開始する際には、あらかじめ本人および保護者に催奇形性のリスクと計画妊娠の必要性について説明する。

(3) 小児 FH ホモの薬物療法

ポイント

- FH ホモと診断されれば、スタチンの効果を見極め、LDL-C 値の低下が十分でなければ、速やかに LDL アフェレシス治療の開始を行う。並行して、他剤の追加投与を検討する。
- プロブコールは、皮膚黄色腫の縮小、消失を促す効果を有するが、QT 延長の副作用に留意する。

遺伝子変異と薬物療法の効果

スタチン、エゼチミブやレジンなど、脂質低下薬の薬効の主要な部分は LDL 受容体活性の増加によるものであり、FH ホモは、FH ヘテロに比べて薬剤に対する反応性が悪い例が多い。LDL 受容体活性を全く持たない receptor-negative type の FH ホモに対しては、LDL-C

値を低下させるという意味において上記薬剤の有効性は低い。一方、LDL 受容体活性をわずかながらも有する receptor-defective type に対しては、レジン、スタチン、ニコチン酸などの併用療法が著効する例の報告がある³⁰⁾。LDL 受容体機能低下型変異と、PCSK9機能獲得型変異を有するダブルヘテロ接合体と呼ばれる例では、一定の効果が期待できる。

薬物療法の実際

FH ホモと診断されれば、これらのいずれの病態であっても、まずはスタチンを開始し、最大耐用量まで増量する。約1か月後にスタチンの効果を判定し、効果不十分であれば LDL アフェレシスを開始する。並行して、スタチン以外の薬剤（エゼチミブ・レジン・プロブコール・PCSK9阻害薬など）の効果を検討する（図4）。LDL アフェレシス治療施行下に、FH ホモに対するアトルバスタチンの効果を検討した報告では、LDL-C 値は平均約20%低下したが、receptor-negative type に対しては、ほとんど反応を認めなかった³¹⁾。プロブコールは、FH ホモに対しても一定の総コレステロール値の低下効果があり（LDL-C と HDL-C の低下）、皮膚黄色腫の縮小、消失を認める報告がある³²⁾。我が国の成人 FH ヘテロを対象とした後ろ向き研究において、プロブコール投与例では心血管イベントの再発が有意に少ないことが報告さ

れている³³⁾。ただし、プロブコールは QT 延長の副作用があるため³⁴⁾、定期的に心電図検査を実施する必要がある³⁵⁾。LDL アフェレシス治療中の FH ホモに対して、エゼチミブが治療後の LDL-C 値の再上昇を遅らせる効果があることが報告されている³⁶⁾。

PCSK9阻害薬は、海外においても12歳未満の使用経験は乏しい。LDL-C 値が低下しない場合には、すぐに中止する。PCSK9阻害薬は、わが国では、最大耐容量のスタチンと併用することとなっている。

Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 阻害薬は内服薬であるが、消化器症状と肝機能障害、脂肪肝の副作用を有することが報告されており、特に小児への適応には注意が必要である。現在、小児の適応はいずれの国でも承認されていない。

5. LDL アフェレシス

ポイント

- 薬物治療の効果が十分でない場合、速やかに LDL アフェレシス治療を開始する。
- LDL アフェレシス治療は治療前後の LDL-C 値を見ながら 1～2 週間に 1 回施行する。
- 単純血漿交換法、二重膜濾過法、選択的 LDL 吸着法の 3 種類の方法が用いられている。

LDL アフェレシスの治療開始

FH ホモは一般に薬剤の反応が悪く、LDL アフェレシス治療が適応となる例が多い。現実的な治療開始の時期は、ベッド上で臥床し体外循環施行が可能となる 4 歳～6 歳ごろからとなるが、3.5 歳時に開始した例の報告もある³⁷⁾。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、開始の時期が遅くなるほど予後が悪くなるので、薬剤の反応性が悪い場合には、LDL アフェレシス治療開始を躊躇すべきではない³⁸⁾。LDL アフェレシス不可能な低年齢児には、定期的な診察と検査を行う。可能であれば薬物療法を行い、アフェレシス可能な時期まで対処する。

LDL アフェレシスの方法

LDL アフェレシスは、治療前後の LDL-C 値を見ながら 1～2 週間に 1 回行う。プラッドアクセスは通常、両上肢の肘静脈とする。アクセスが悪い場合にはシャント手術を行うこともあるが、LDL-C 値が高値であることなどから閉塞の危険性が高いので留意が必要である。

現在、日本で行われている LDL アフェレシス治療法には大きく分けて、単純血漿交換療法、二重膜濾過法、LDL 吸着療法の 3 種類が存在する。二重膜濾過法や LDL 吸着療法は、選択的に LDL を除去できるため広く

用いられている。これらの治療法は、体重が 30 kg 未満の場合には体外循環体積が大きいいため、単純血漿交換法が用いられることがある。

FH ホモに対する LDL アフェレシスの長期治療効果

FH ホモに対する LDL アフェレシス治療の長期効果については、皮膚黄色腫の退縮、狭心症の症状の軽快、冠動脈の動脈硬化性病変の進展の抑制、退縮効果など、長期間の良好な治療効果の報告も多い³⁸⁻⁴¹⁾。一方、FH ホモに対して、LDL アフェレシスの導入が遅れると、心筋梗塞での死亡例の報告もあり⁴¹⁾、必要な例に導入を躊躇してはならない。

6. 附則

公的助成

小児 FH ヘテロは小児慢性特定疾病⁴²⁾の対象疾病であり、FH ホモは小児慢性特定疾病に加え「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⁴³⁾でもあり、医療費の公的助成が受けられる。

遺伝カウンセリング⁴⁴⁾

FH の基本型は常染色体優性遺伝性疾患であるが、ここでは 3 つの病因遺伝子 (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) 異常について説明する。子が FH ヘテロであればどちらかの親が FH ヘテロである。片親が FH ヘテロであれば 50% の確率で子も FH ヘテロとなり、両親共に FH ヘテロであれば、子は 75% の確率で発症 (25% : FH ホモ、50% : FH ヘテロ) する。突然変異での発症例はほとんどなく、FH ヘテロ患児の両親共に臨床的に異常の見つからない時には、患児に起きた突然変異、両親の症状が軽い、あるいは養子等で真の血縁関係がないなどの可能性を考える必要がある。出生前診断や着床前診断も一部で試みられているが、たとえホモであっても知的異常がなく治療法も存在するので、慎重に考える必要がある。

7. 利益相反

アドバイザー料：大竹 明 (興和創薬)。講演料など：斯波真理子 (興和創薬、アステラス・アムジェン・バイオファーマ、サノフィ)。大竹 明 (ノボルディスクファーマ、日本イーライリリー、大塚製薬、大日本住友製薬、JCR ファーマ、ファイザー、Meiji Seika、ファルマ、サノフィ)。山下静也 (興和、MSD/Merck、バイエル薬品、スカイライトバイオテック、メディカルレビュー社、アステラス・アムジェン・バイオファーマ、ファイザー、大日本印刷(株)健康保険組合)。野原 淳 (アステラス・アムジェン・バイオファーマ、サノフィ)。研究費：山下静也 (興和、バイエル薬品、三和化学、大塚製薬、協和メデックス、日本ペーリンガーインゲルハイム。奨

学 (奨励) 寄付金: 斯波真理子 (アステラス製薬、カネカメディクス)。野原 淳 (塩野義製薬、エージェリオンファーマシューティカルズ、アレクシオンファーマ)。山下静也 (武田薬品工業、アステラス製薬、持田製薬)。寄付講座: 山下静也 (大阪大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座: りんくう総合医療センター、市立貝塚病院)。

8. 文献

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia, 8th edn, vol. 2. McGraw-Hill: New York, 2001, 2863-2913
- Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Yamagishi M, Inazu A, Koizumi J, Hokuriku FH Study Group: Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis*, 2011; 214: 404-407
- 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
- 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
- Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rosenberg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*, 2004; 292: 331-337
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén 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 AFH, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Wiklund O on behalf of for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decade of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*, 2015; 36: 2425-2437
- 日本動脈硬化学会 (編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 日本動脈硬化学会, 2012
- Katsuren K, Nakamura K, Ohta T: Effect of body mass index Z-score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatr Int*, 2012; 54: 200-204
- Ohshiro T, Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T: An 11-year-old boy with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas and advanced atherosclerosis, who responded to lipid-lowering therapy using statin. *J Atheroscler Thromb*, 2009; 16: 698-701
- Ohshiro T, Mabuchi H, Ohta T: An 11-year-old boy with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas and advanced atherosclerosis, who responded to lipid-lowering therapy using statin. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 1113
- Miyagi Y, Harada-Shiba M, Ohta T: Effect of statin therapy in 4-year-old dichromatic and diamniotic twin with familial hypercholesterolemia showing multiple xanthomas. *J Atheroscler Thromb*, 2016; 23: 112-117
- Ohta T, Kiwaki K, Endo F, Umehashi H, Matsuda I: Dyslipidemia in young Japanese children: Its relation to familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia. *Pediatr Int*, 2002; 44: 602-607
- Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, Zelcer N, Kastelein JJ, Defesche JC, Hovingh GK: Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res*, 2014; 115: 552-555
- Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsumura M, Ikeda Y, Yokoyama S, Yamamoto A: Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 2541-2547
- Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, Terao Y, Noguchi T, Nakanishi C, Tsuchida M, Takata M, Miwa K, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M: Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012; 5: 35-41
- 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 hypercholesterolemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis*, 2010; 210: 166-172
- Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Inoue T, Mori M, Tada H, Nakanishi C, Yagi K, Yamagishi M, Ueda K, Takegoshi T, Miyamoto S, Inazu A, Koizumi J, Hokuriku FH Study Group: Genotypic and phenotypic features in homozygous familial hypercholesterolemia caused by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gain-of-function mutation. *Atherosclerosis*, 2014; 236: 54-61
- Tada H, Kawashiri MA, Takata M, Matsunami K, Imamura A, Matsuyama M, Sawada H, Nunoi H, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M: Infantile cases of sitosterolemia with novel mutations in the ABCG5 gene: Extreme hypercholesterolemia is exacerbated by breast feeding. *JIMD Rep*, 2015; 21: 115-122
- 日本動脈硬化学会: 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, 2013
- 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/stf/shingi/0000041824.html>
- 日本動脈硬化学会: コレステロール摂取量に関する声明、http://www.j-athero.org/outline/cholesterol_150501.html
- Amemiya S, Dobashi K, Urakami T, Sugihara S, Ohzeki T, Tajima N: Metabolic syndrome in youths. *Pediatr Diabetes*, 2007; 8 Suppl 9: 48-54.
- Dobashi K: Evaluation of Obesity in School-Age Children. *J Atheroscler Thromb*, 2016; 23: 32-38
- 日本肥満学会小児肥満症検討委員会: 小児肥満症ガイドライン 2014 (概要). *肥満研究* 20: i-xxvi, 2014
- Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJG, Kastelein JP: Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 2004; 363: 369-370
- Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R: Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *Br Med J*, 2008;

- 337: 509-510
- 27) Kwiterovich PO Jr: Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 4200-4209
 - 28) Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JEL, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PCD, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li KW, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MCW, Tzoulaki I, Buxbaum S G, van der A DL, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RGJ, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarengo P, Nakamura H, McMurray JJV, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SRK, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WMM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimäki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar Naveed; HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and body weight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*, 2015; 385: 351-361
 - 29) 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
 - 30) Malloy MJ, Kane JP, Kunitake ST, Tun P: Complementarity of colestipol, niacin, and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med*, 1987; 107: 616-623
 - 31) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, Sakai S, Mikami Y, Imai T, Ito T, Kato H, Endo M, Sato I, Suzuki Y, Hori H: The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis*, 2000; 153: 89-98
 - 32) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Kishino B, Hayashi R, Hirobe K, Kikkawa T: Effects of probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1983; 48: 157-166
 - 33) Yamashita S, Bujo 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
 - 34) Jones DB, Simpson HC, Slaughter P, Lousley S, Carter RD, Cobbe SM, Mann JI: A comparison of cholestyramine and probucol in the treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 1984; 53: 1-7
 - 35) Buckley MM, Goa KL, Price AH, Brogden RN: Probucol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in hypercholesterolaemia. *Drugs*, 1989; 37: 761-800
 - 36) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, Kusakabe N, Tanioka T, Kato H, Shoji T: The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis*, 2006; 186: 126-131
 - 37) Stefanutti C, Giacomo SD, Vivencio 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
 - 38) 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
 - 39) Mol MJ, Stalenhoef AF: Homozygous familial hypercholesterolaemia: metabolic studies and treatment with LDL apheresis. *Neth J Med*, 1990; 36: 279-287
 - 40) Naito C, Yamamoto A, Saito Y, Muto E, Nishide T, Shinomiya M, Mukai M, Tomono S, Sato T, Yasuda K, Yamauchi T, Mabuchi H, Kobayashi J, Ueda H, Nonaka K, Wada N, Yamasaki S, Ono T, Yoshimura A, Harada M, Nakamura H, Kondo K, Ageta M, Matsui T, Mayuyama H, Fukuo Y, Matsuzawa Y, Irie Y, Kon T, Endo M, Yuasa Y, Takahashi Y, Koda Y, Hara Y, Kikkawa T, Oikawa S, Ito H, Homma Y, Iino Y, Takahashi Y, Ito H, Teramoto T, Takahashi K, Mimori A, Takada H, Suzuki M, Kawanishi H, Yashiro A, Tazaki H, Segawa J, Sugano, Kawashima T, Matsushima T, Nakajima Y: Long term effect of LDL apheresis in Japan. *LDL Apheresis Study Group. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol*, 1991; 19: 19-26
 - 41) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Tsushima M: Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis. *Ther Apher* 2001; 5: 221-225
 - 42) 小児慢性特定疾病情報センター、<http://www.shouman.jp/>
 - 43) 厚生労働省 指定難病 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html>
 - 44) Youngblom E, Joshua W Knowles JW: Familial Hypercholesterolemia. *Gene Reviews*® [Internet] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/> (Mar 8th 2016)

編集：日本小児科学会 日本動脈硬化学会

発行：日本動脈硬化学会

発行日：2017年1月31日



大動脈弁上狭窄

付図1 大動脈弁上狭窄



付図2 3歳男児ホモ FH 皮膚黄色腫