

BQ27 わが国において家族性高コレステロール血症（FH）の有病率はどの程度か？

総じて、一般人口の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コレステロール血症の15人に1人程度認められる。

（エビデンスレベル：E-2）

従来、FHの有病率は500人に1人とされていたが、近年、横断研究やコホート研究から、それよりも明らかに高頻度であるとする報告が欧米から相次いで発表されている。わが国からも、Mabuchiらが北陸地方における分子疫学的頻度を検討し、208人に1人と推定されることを報告している¹⁾。

2017年に発表されたシステマティック・レビュー/メタ解析（日本人を含まない）では、一般人口の250人に1人の頻度と報告された²⁾。また、その後に発表されたシステマティック・レビュー/メタ解析（日本人を含む）では、一般人口の313人³⁾、311人に1人⁴⁾の頻度と報告されている。250人に1人と報告したメタ解析は、いわゆる創始者効果（founder-effect）による極めて高頻度との報告のある文献も含めた解析であったのに対して、313人、311人に1人と報告

した後者2報はこのような研究を除外したものであった。地域によっては創始者効果による頻度の増加の影響は存在すると想定されるため、Mabuchiらの我が国における報告はあるものの、約300人に1人と考えるのが妥当と考えられる。また、冠動脈疾患患者においては30人に1人程度、早発性冠動脈疾患や重症高LDL-C血症（メタ解析では190 mg/dL以上と定義）においては15人に1人程度と考えられる³⁾。なお、上記メタ解析中の日本人のデータ数は少なく、一部地域における近親婚や人口動態のボトルネック効果などの要因による頻度の相違も想定されるが、各人種間での有意な相違を示すエビデンスはないゆえ、上述のメタ解析による結果を日本人においても適用して良いと思われる。

BQ28 家族性高コレステロール血症患者の予後・主たる合併症にはどのようなものがあるか？

- 冠動脈疾患：オッズ比は非FHと比較し10~20倍 （エビデンスレベル：E-1a*）
- 末梢動脈疾患：オッズ比は非FHと比較し5~10倍 （エビデンスレベル：E-1a）
- 脳卒中：影響は明確でない （エビデンスレベル：E-1a）
- 大動脈弁狭窄症：疫学的な関連は示されていないが、合併するFHの症例報告がある （エビデンスレベル：E-3）
- 腹部大動脈瘤：疫学的な関連は示されていないが、合併するFHの症例報告がある （エビデンスレベル：E-3）

※コホート研究のメタアナリシスは存在しないが、複数のコホート研究が存在し同一の結果が得られていることからE-1aとした。

FH患者の全身性動脈硬化症の中で主たる合併症として最も重要なものは冠動脈疾患である⁵⁾。冠動脈疾患に加えて末梢動脈疾患や頸動脈硬化症につい

ても非FHと比較して有意に有病率が高いとの報告（システマティックレビュー/メタ解析）がある^{6,7)}。一方で脳卒中に関しては、その影響は明確でないと

する報告が多い。大動脈疾患・弁膜症（大動脈瘤、大動脈弁狭窄症、弁上狭窄など）に関しては、疫学的にその関連性を示した報告はないが、それらを合併している FH の症例報告は複数ある。

FH の生命予後に関する RCT やシステマティック・レビューは皆無であるが、Mabuchi らは、わが国におけるスタチン登場前の時代と登場後の時代における FH ヘテロ接合体及び FH ホモ接合体の予後

を比較した検討結果を発表している⁸⁾。この報告によると、スタチン登場前は、FH ヘテロ接合体の男性の73%、女性の64%が心臓死であったこと、FH ヘテロ接合体の死亡年齢は、スタチン登場前は平均63歳であったのがスタチン登場後には76歳まで延長したこと、また FH ホモ接合体においてもスタチン登場前は平均28歳であった死亡年齢が登場後は59歳まで延長したこと、が示されている。

FQ25 FH ヘテロ接合体の薬物治療においてスタチンを第一選択に推奨できるか？

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を推奨する。

(エビデンスレベル：3、推奨レベル：A)

FH ヘテロ接合体におけるスタチンの LDL-C 低下効果を検証したランダム化二重盲検試験は13報⁹⁻²¹⁾あり、うちプラセボ対照試験は9報（成人 FH ヘテロ接合体対象2報^{9, 10)}、小児～青年期 FH ヘテロ接合体対象6報¹²⁻¹⁷⁾、FH ヘテロ接合体か FH ホモ接合体かの記載のない成人 FH 対象1報¹¹⁾）存在し、成人例・小児例ともに有効性・安全性は確立している。また、FH ホモ接合体ではランダム化二重盲検クロスオーバー試験1報¹⁸⁾にてその有効性が示されている。わが国からも成人、小児例ともにスタチン内服による LDL-C 低下効果を示した報告が発表されており^{20, 21)}、これは海外からの臨床試験の結果と一致する。

動脈硬化症の予防効果を検討したランダム化二重盲検比較試験は成人例²²⁾、小児例¹⁷⁾それぞれ1報ずつ発表されており、成人例では高強度スタチン治療（アトルバスタチン 80 mg、本邦承認用量の2倍）が標準強度スタチン治療（シンバスタチン 40 mg、本邦承認用量の2倍）に比して、小児例では標準強度スタチン治療（プラバスタチン 20-40 mg、本邦では承認用量 20 mg で小児適応なし）がプラセボに比して、それぞれ IMT 肥厚の進展を有意に抑制している。そして、小児例の報告のサブ解析では、より早期からスタチンを開始したほうが IMT 肥厚の進展が抑制されることが示されている²³⁾。また、オランダからの2,447例の観察研究より、スタチン使用が冠動脈疾患発症率低下や全死亡率低下と関連しているとの報告がある²⁴⁾。直接比較による動脈硬化性心血管疾患の発症予防の科学的根拠は十分とは言えないも

の、非 FH における豊富なエビデンス等も踏まえると、現時点ではスタチンが最も推奨される薬物治療と考えられる。

FH を対象としたスタチンと他の脂質低下薬での LDL-C 低下作用を比較検討した臨床研究としては、陰イオン交換樹脂（レジン）であるコレステラミンと比較した試験が4報発表されている（すべて成人対象、プラバスタチン使用、FH ヘテロ接合体対象が2報、FH 対象が2報）。プラバスタチン 40 mg 内服群とコレステラミン 4 g（もしくはコレステポール 5 g）内服群を比較した報告¹⁰⁾では、両群ともベースラインから有意差をもって LDL-C が低下したが、プラバスタチン内服群ではコレステラミン群と比較して有意差をもって LDL-C が低値であった。一方、プラバスタチン 40 mg とコレステラミン 16-24 g（本邦承認用量の1.5-2倍）との比較を行った報告^{9, 11, 25)}では両群とも有意差をもってベースラインからは LDL-C は低下しているものの、両群間に有意差を認めなかった。これらの検討は1990年台初頭のプラバスタチンを用いた試験であり、新しい世代のスタチンではより強い脂質低下効果を認めることから、コレステラミンよりも高い効果が期待できる。なお、スタチンとプロブコール、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）、PCSK9（Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9）阻害薬との直接比較試験は存在しないものの、エゼチミブと PCSK9 阻害薬に関してはスタチンへの上乗せ試験が報告されている²⁶⁻²⁹⁾。

FQ26 FH ホモ接合体および薬物療法抵抗性の重症ヘテロ接合体に対しては、LDL アフェレシス治療を推奨するか？

FH ホモ接合体および薬物療法抵抗性の重症ヘテロ接合体に対しては、LDL アフェレシス治療を施行して LDL コレステロールを厳格にコントロールすることを推奨する。

(エビデンスレベル：3、推奨レベル：A)

2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk³⁰⁾にて、エビデンスレベル等の記載はないものの、LDL アフェレシスは FH ホモ接合体の治療法として推奨されている。

2016年に報告されたシステマティック・レビュー³¹⁾では、合計38報の論文（非盲検臨床試験8報、観察研究11報、レビュー/ガイドライン17報、医療技術評価2報）が解析されている。RCTは含まれていないが、LDL-C 低下効果や Lp(a) 低下効果、心血管イベント抑制効果などについて、臨床的メリットが示されている。各国で FH 診断率、アフェレシス治療へのアベイラビリティ（入手の機会）やア

クセス、適応、方法、コストなどが異なるために、わが国の状況に合わせた評価も今後必要と考えられるが、患者の身体的社会的負担は存在するものの、交通および費用面で比較的アクセスしやすい日本においては、薬物治療で十分な効果が得られない FH 患者に LDL アフェレシスは推奨されると考える。

小児の FH ホモ接合体については76報の症例報告（209名）をまとめたシステマティック・レビューが2019年に報告されている³²⁾。心血管アウトカムについて LDL アフェレシスが薬物治療単独に比較して有用か否かは示されていないものの、有害事象が少なく、総じて安全に LDL-C を低下させ、黄色腫を軽減することが報告されている。

FQ27 小児 FH 患者において早期から治療を開始することは推奨されるか？

FH は動脈硬化性疾患のハイリスク病態であり、LDL コレステロール値に応じて、早期からの治療開始を推奨する*。

(エビデンスレベル：コンセンサス、推奨レベル：A)

*図4-3 小児 FH ヘテロ接合体治療のフローチャートを参照

アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) によるガイドライン³³⁾では、小児 FH に対してプラバスタチンは8歳から、その他のスタチンは10歳から「承認」されており、わが国の診療ガイド2017にも記載されたピタバスタチンを10歳以上から「承認」という方針は世界の流れに沿った形である。2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk³⁰⁾においても、エビデンス/推奨レベルは class II a, Level C ではあるが、小児 FH に対しては8-10歳でスタチンによる治療を開始し、10歳以上では 135 mg/dL 未満を目指すことが記載されている。スタチンを使用した9つの試験をまとめた“Statins for children with familial hypercholesterolemia”では、FH 患児へのスタチン療法が肝機能や筋

症状および筋障害、発育などに影響せずに安全かつ良好に LDL-C を下げることで、そしてエビデンスレベルは高くないが頸動脈硬化を軽減させ、一部内皮機能を改善させることを報告している³⁴⁾。また、現在までの RCT および RCT のメタ解析、システマティック・レビューにおいて、10歳以上の小児患者に対してスタチンや陰イオン交換樹脂、エゼチミブを用いることは、LDL-C を低下させるという点において安全かつ有用であることが示されている。

その対象者の特性上、小児に対してスタチンを用いた RCT は数も限られており、スタチン投与期間も短いため、ASCVD の発症や心血管死、そして長期的安全性を評価できた試験はない。しかし、20年間のフォローアップ試験によると、13.0 ± 2.9 歳 (LDL-C 平均値 237.3 mg/dL) でスタチンを開始す

れば、到達した LDL-C の平均値は 160.7 mg/dL であっても、少なくとも 39 歳までに ASCVD 死を起さなかったことが示されている³⁵⁾。LDL-C の経年的蓄積値が ASCVD の発症に関連すると考えられており、さらに FH は動脈硬化性疾患のハイリスク病態であるがゆえ、小児に対しての早期からの治療開始が推奨される。

1 FH の病態と臨床像

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遺伝性疾患である。まれに認められる常染色体潜性 (劣性) 高コレステロール血症 (Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: ARH) 以外は顕性遺伝 (優性遺伝) 形式をとる。FH ヘテロ接合体の原因となるのは LDL 受容体の病源性遺伝子変異のほか、アポリポ蛋白 B-100 (アポ B-100) の病源性遺伝子変異および PCSK9 の病源性機能獲得型遺伝子変異 (Gain-of-function mutation) で、いずれの分子も LDL 代謝において重要な役割を果たす。

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) を実施し、早期介入を行うことが若年死の予防につながる。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、治療も重要である。

2 FH の診断

1) 診断基準

成人 (15 歳以上) FH の診断基準を表 4-1 に示す。FH を診断するには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。その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 ホモ接合体の多くは血清 TC 600 mg/dL 以上、小児期からみられる皮膚・腱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、遺伝学的検査が必要である。なお、FH ホモ接合体に対する遺伝学的検査は 2022 年 4 月より保険収載されることとなり、その確定診断および治療法の選択などに活用されることが期待される。

今回、アキレス腱肥厚の基準が変更された。従来の X 線撮影でのカットオフ値 9 mm は、1977 年に公表されたものであり、特異度が高い一方、感度が低いことが危惧されていた。今回、日本において遺伝学的に診断された FH 485 例を含む 986 例の解析から、カットオフ値は男性 7.6 mm、女性 7.0 mm とする 2021 年の報告³⁶⁾ をもとに検討し、特異度を保ちながら感度を上げるため、男性 8.0 mm 以上、女性 7.5 mm 以上に変更することとした。また、超音波法での評価についても標準化が進み、今回から採用することとした。ただし、今回変更した基準値の蓋然性の検討や感度・特異度の評価は今後も検討していく必要がある。

表 4-1 成人 (15 歳以上) FH の診断基準

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 高 LDL-C 血症 (未治療時の LDL-C 値 180 mg/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。
- 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。
- アキレス腱肥厚は X 線撮影により男性 8.0 mm 以上、女性 7.5 mm 以上、あるいは超音波により男性 6.0 mm 以上、女性 5.5 mm 以上に診断する。
- 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 250 mg/dL 以上の場合、あるいは 2 または 3 を満たし LDL-C が 160 mg/dL 以上の場合には 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ことが強く推奨される。

表4-2 小児（15歳未満）FHの診断基準

<p>1. 高LDL-C血症（未治療時のLDL-C値140 mg/dL以上、複数回確認）</p> <p>2. FHの家族歴（親または同胞）</p> <p>3. 親のLDL-Cが180 mg/dL以上または早発性冠動脈疾患の家族歴（祖父母または親）</p>
<p>他の原発性・続発性高LDL-C血症を除外し、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・項目1と2で、FHと診断する。 ・項目1と3で、FH疑いと診断する。本人のLDL-C 180 mg/dL以上の場合はFHと診断する。 ・項目1のみでも、250 mg/dL以上はFH、180 mg/dL以上はFH疑いと診断する。

- LDL-Cが250 mg/dL以上の場合や黄色腫が認められる場合、ホモ接合体を鑑別する。
- 本人にFHの病源性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。親または同胞にFH病源性遺伝子変異が判明すればFHの家族歴（項目2）に加える。
- 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。
- FH疑い例は更なる精査や脂質低下療法が必要である。

小児（15歳未満）FHの診断基準を表4-2に示す³⁷⁾。FHヘテロ接合体は小児期には黄色腫などの身体症状に乏しいため、LDL-Cと家族歴の2項目で診断を行う。小児FH診療ガイド2017を基に「小児FH診療ガイドライン2022」が策定され、診断基準も改訂された。基準となるLDL-Cは140 mg/dLで小児のおよそ95パーセント値にあたる。家族歴の取り扱いも成人の基準とは違いがあるが、新たに「疑い」例も設定して広く診断できるものになっている。なお、小児期、特に思春期開始後は、LDL-Cが変動するため複数回の確認が必要となる。

2) アキレス腱肥厚の評価

2a) アキレス腱X線撮影

最大径で、男性8.0 mm以上、女性7.5 mm以上を肥厚ありと診断する。（アキレス腱X線撮影方法 巻末資料参照）

2b) アキレス腱超音波検査

超音波を用いた評価では、男性6.0 mm以上、女性5.5 mm以上で肥厚ありとする。（アキレス腱超音波検査法 巻末資料参照）

3) 鑑別診断

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、肥満、胆汁うっ滞性肝障害、薬剤性など）と類似疾患である家族性複合型高脂血症（FCHL）との鑑別を要する。FCHLは、LDL-CがFHほど上昇しないこと、腱黄色腫を合併しないこと、small dense LDLの存在、脂質表現型が変動（IIa型、IIb型、IV型）し、家系内に脂質異常症が存在すること、などから鑑別する（第5

章「原発性脂質異常症」参照）。

また、腱黄色腫を有する原発性脂質異常症として、シトステロール血症³⁸⁾と脳腱黄色腫症³⁹⁾があげられる。

3 成人（15歳以上）FHヘテロ接合体の治療

1) 管理目標値

FHはきわめて動脈硬化性心血管疾患の発症リスクが高く、とくに冠動脈疾患のリスクが高い疾患であることから、一次予防における発症リスクは少なくとも通常の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LDL-Cの管理目標値は100 mg/dL未満とすることが望ましい。すなわち、一次予防を対象とした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。

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未満を目標とする。

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証するものではない。

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3章2生活習慣の改善）に詳述する。しかしながら、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

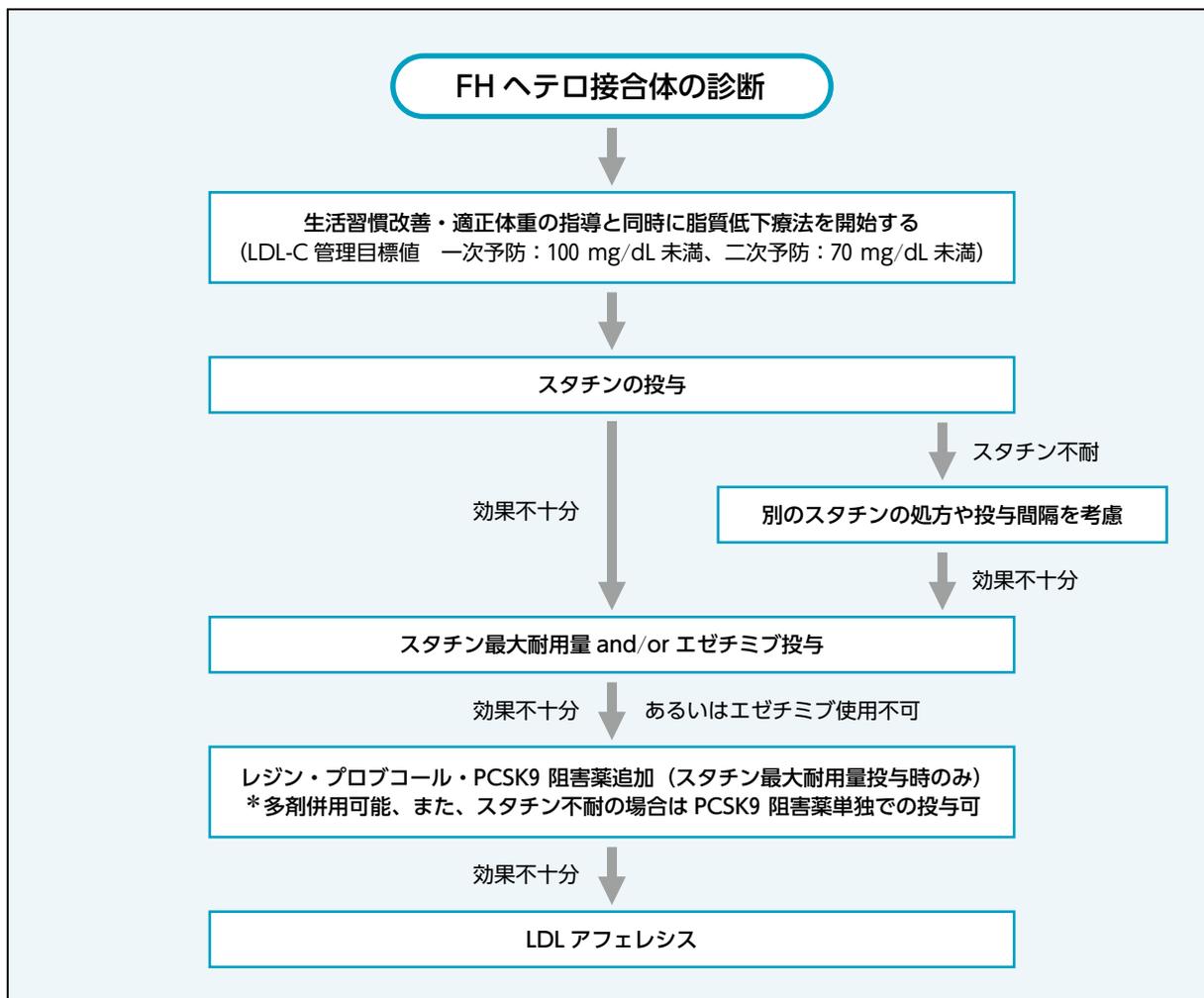


図 4-1 成人（15歳以上）FH ヘテロ接合体治療のフローチャート

スクリーニングが必須である。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、スタチンを第一選択薬とした薬物療法の併用が推奨される。スタチンの通常用量で十分な効果が得られない場合、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、陰イオン交換樹脂（レジン）、プロブコールなどを用いる（図 4-1）。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。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 ヘテロ接合体患者へのエボロクマブまたはアリロクマブの併用により、さらなる LDL-C 低下効果（約60%）や Lp(a) 低下効果を認め^{26, 27)}、投与3年前後までの長期的な安全性が確認されている。また、スタチン不耐の FH 患者でも平

均35%の LDL-C 低下効果と安全性が確認されている⁴⁰⁾。スタチン不耐を除く FH ヘテロ接合体で、通常の内服治療に加えて PCSK9 阻害薬の併用療法を実施しても、期待される LDL-C 低下効果が得られない場合には、FH ホモ接合体の可能性が高いため、遺伝学的検査を含めて専門医に紹介するべきである。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。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⁴¹⁾が、QT 延長などの副作用にも留意が必要である。

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 TC 値が 250 mg/dL 以下に下がらない場合、LDL アフェレシス治療が保険適応となる。専門医にコンサルトの上で決定する。

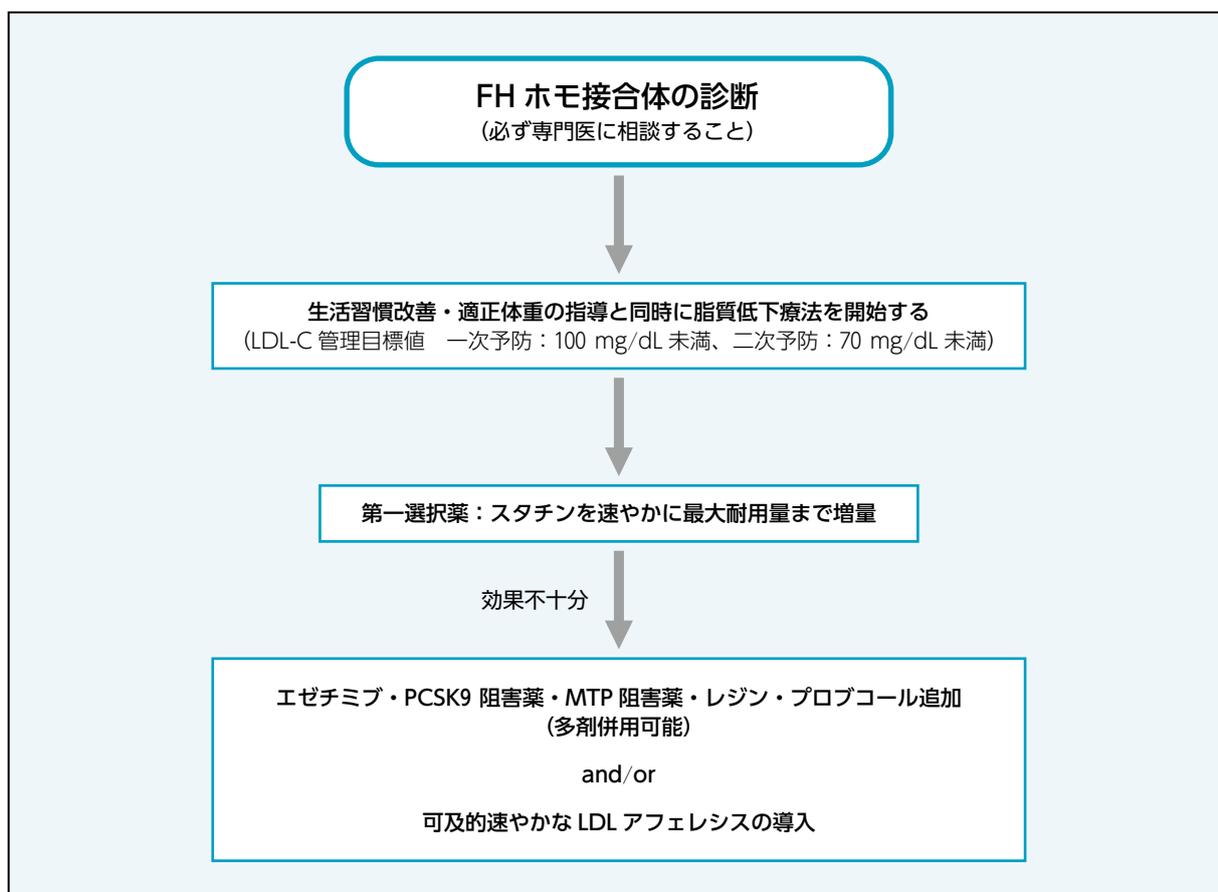


図 4-2 成人（15歳以上）FH ホモ接合体治療のフローチャート

4 成人（15歳以上）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 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 100 mg/dL 未満、二次予防患者では 70 mg/dL 未満であるが、到達困難である例も多い。

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。FH ホモ接合体では著しく動脈硬化の進展が早いと、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、冠動脈疾患の発症と進展のリスクが著しく高いと、生活習慣の改善に加えて、若年期から強力に、かつ可及的速やかに LDL-C の低下を図る必要がある（図 4-2）。スタチンや陰イオ

ン交換樹脂（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^{42, 43)}。成人 FH ホモ接合体患者を対象とし、PCSK9阻害薬の LDL-C 低下効果を検証した試験²⁸⁾において、PCSK9阻害薬の LDL-C 低下作用（30%程度）は確認されているものの、このような観点および医療経済的な観点から、PCSK9阻害薬を数回投与しても LDL-C がまったく低下しない場合には中止すべきである。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⁴⁴⁾。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^{45, 46)}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⁴⁷⁾。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も治療の選択肢となるが、現在のところ日本での実施例はごく少数である^{48, 49)}。

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、幼少期より体外循環を用いた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歳ごろからとなる。

5 小児 (15歳未満) 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4-3に小

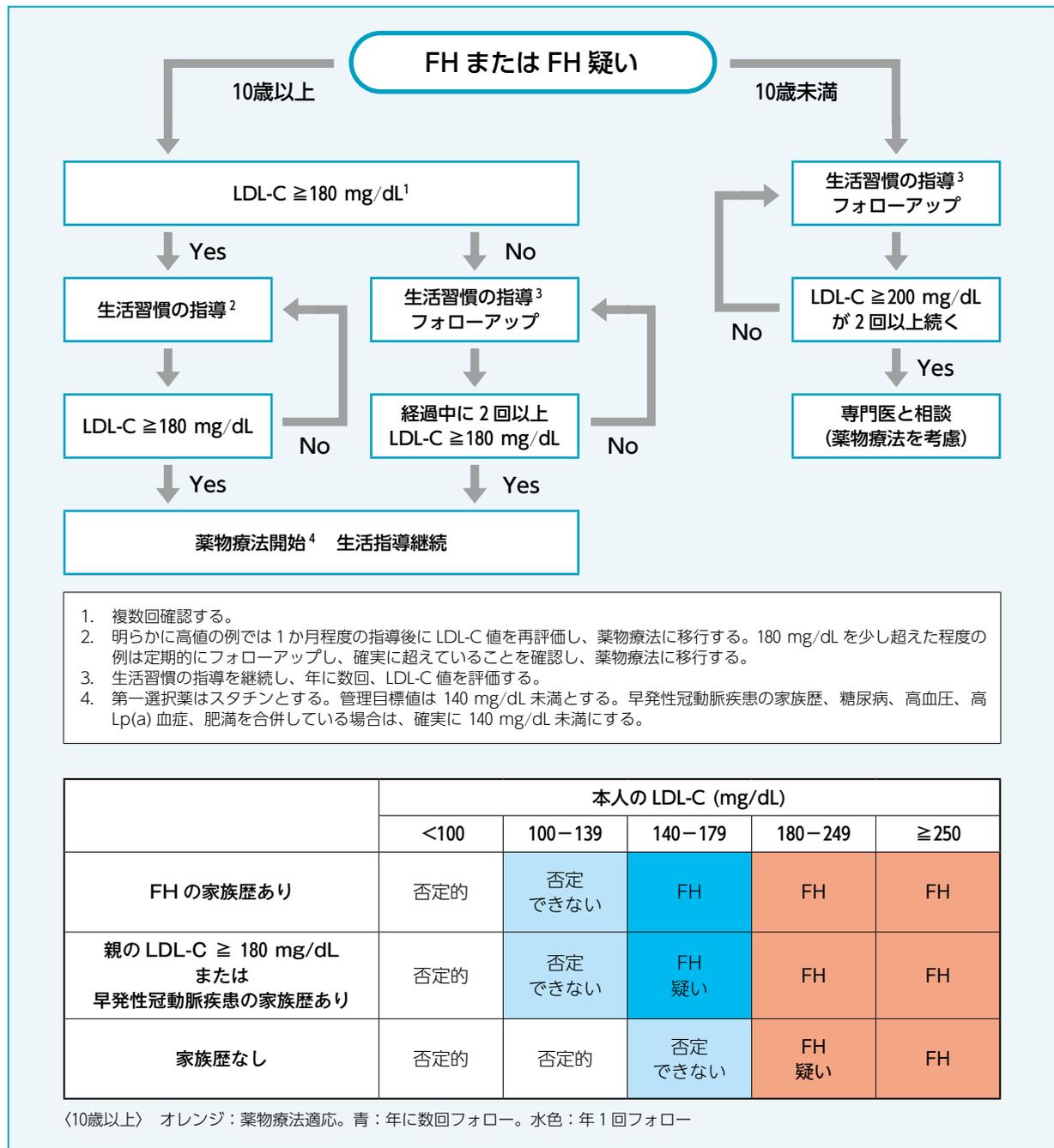


図4-3 小児 (15歳未満) FH ヘテロ接合体治療のフローチャート

児FHヘテロ接合体治療のフローチャートを示す³⁷⁾。生活習慣の改善によっても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。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140 mg/dL未満とする。早発性冠動脈疾患の家族歴がある場合や、糖尿病などのリスク因子を有している例では、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。

FH疑い例(表4-2)についても、180 mg/dL以上の高LDL-C血症が持続する例では薬物療法も考慮する³⁷⁾。FHの診断や治療法で迷う場合やホモ接合体を疑う重症例を診断した場合は専門医と相談または紹介する。

6 FH患者の妊娠、出産

妊娠を希望するFH患者については、安全な妊娠の継続および出産に備えて、あらかじめ頸動脈エコーなどで動脈硬化の状態を確認し、妊娠前のカウンセリングを十分に行うことが必要である。妊娠中における陰イオン交換樹脂(レジン)以外の脂質低下薬の投与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、陰イオン交換樹脂(レジン)以外の脂質低下薬を投薬中に妊娠が判明した場合にはただちに投薬を中止するべきであり、また、投薬中に挙児希望がある場合には、投薬を3か月間中止してから妊娠を試みるべきとされている。出産後の授乳期も、陰イオン交換樹脂(レジン)以外の脂質低下薬の投薬は中止する。

FHホモ接合体患者の妊娠についてはより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、運動負荷心電図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。FHホモ接合体においても、妊娠予定の3か月前には陰イオン交換樹脂(レジン)以外の脂質低下薬の投薬は中止する。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い。妊娠中もLDLアフェレシスは安全に行うことができる。

文 献

1) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, *et al.* Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis*

2011;214:404-7.
 2) Akiyamen LE, Genest J, Shan SD, *et al.* Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016461.
 3) Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, *et al.* Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2553-66.
 4) Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, *et al.* Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2020;141:1742-59.
 5) Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, *et al.* Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004;160:421-9.
 6) Hutter CM, Austin MA, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 2004;160:430-5.
 7) Akiyamen LE, Tu JV, Genest J, *et al.* Risk of ischemic stroke and peripheral arterial disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: a meta-analysis. *Angiology* 2019;70:726-36.
 8) Mabuchi H. Half a century tales of familial hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:189-207.
 9) Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF, *et al.* Treatment of familial hypercholesterolemia. United Kingdom lipid clinics study of pravastatin and cholestyramine. *BMJ* 1992;304:1335-8.
 10) Hoogerbrugge N, Mol MJ, Van Dormaal JJ, *et al.* The efficacy and safety of pravastatin, compared to and in combination with bile acid binding resins, in familial hypercholesterolemia. *J Intern Med* 1990;228:261-6.
 11) Wiklund O, Angelin B, Fager G, *et al.* Treatment of familial hypercholesterolemia: a controlled trial of the effects of pravastatin or cholestyramine therapy on lipoprotein and apolipoprotein levels. *J Intern Med* 1990;228:241-7.
 12) Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, *et al.* Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1121-6.
 13) Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, *et al.* Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005;116:682-8.
 14) de Jongh S, Ose L, Szamosi T, *et al.* Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106:2231-7.
 15) Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, *et al.* Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1996;39:867-71.
 16) Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., *et al.* Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:137-44.
 17) Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, *et al.* Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:331-7.
 18) Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, *et al.* Efficacy of rosuvastatin in children with homozygous familial hypercholesterolemia and association with underlying genetic mutations. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1162-70.
 19) Lambert M, Lupien PJ, Gagné C, *et al.* Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediatrics* 1996;97:619-28.
 20) Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, *et al.* Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese male children with familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:48-

- 55.
- 21) Nozue T, Michishita I, Ito Y, *et al.* Effects of statin on small dense low-density lipoprotein cholesterol and remnant-like particle cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:146-53.
 - 22) Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, *et al.* Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP) : a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
 - 23) Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, *et al.* Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664-8.
 - 24) Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, *et al.* Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:252-60.
 - 25) Jay RH, Sturley RH, Stirling C, *et al.* Effects of pravastatin and cholestyramine on gonadal and adrenal steroid production in familial hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:417-22.
 - 26) Raal FJ, Stein EA, Dufour R, *et al.* PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.
 - 27) Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, *et al.* ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
 - 28) Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, *et al.* Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.
 - 29) Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, *et al.* Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
 - 30) Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
 - 31) Wang A, Richhariya A, Gandra SR, *et al.* Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
 - 32) Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, *et al.* Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2019;13:31-9.
 - 33) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5: S213-56.
 - 34) Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, *et al.* Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019.
 - 35) Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, *et al.* 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019;381:1547-56.
 - 36) Tada H, Hori M, Matsuki K, *et al.* Achilles tendon thickness assessed by x-ray predicting a pathogenic mutation in familial hypercholesterolemia gene. *J Atheroscler Thromb* 2022;29:816-24.
 - 37) 日本小児科学会. 日本動脈硬化学会. 小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022. In : 日本動脈硬化学会 2022. https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/FH_G_P2022.pdf
 - 38) Tada H, Nomura A, Ogura M, *et al.* Diagnosis and management of sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:791-801.
 - 39) Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: molecular pathogenesis, clinical spectrum, diagnosis, and disease-modifying treatments. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:905-25.
 - 40) Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, *et al.* Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017;7:238.
 - 41) Yamashita S, Bujo H, Arai H, *et al.* 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.
 - 42) 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.
 - 43) 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* 2013;128:2113-20.
 - 44) 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* 2011;124:2202-7.
 - 45) 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.
 - 46) Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, *et al.* Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:402-11.
 - 47) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, *et al.* Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1986;57:29h-35h.
 - 48) Shirahata Y, Ohkohchi N, Kawagishi N, *et al.* Living-donor liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia from a donor with heterozygous hypercholesterolemia. *Transpl Int* 2003;16:276-9.
 - 49) Kawagishi N, Satoh K, Akamatsu Y, *et al.* Long-term outcome after living donor liver transplantation for two cases of homozygous familial hypercholesterolemia from a heterozygous donor. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:94-8.