

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¹⁾、荒井秀典²⁾、石垣 泰³⁾、石橋 俊⁴⁾、岡村智教⁵⁾、小倉正恒¹⁾、土橋一重⁶⁾、
野原 淳⁷⁾、武城英明⁸⁾、宮内克己⁹⁾、山下静也¹⁰⁾、横手幸太郎¹¹⁾、
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¹⁾。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²⁾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^{3, 4)}。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^{5, 6)}。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⁷⁾。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³⁾。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⁸⁾。

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

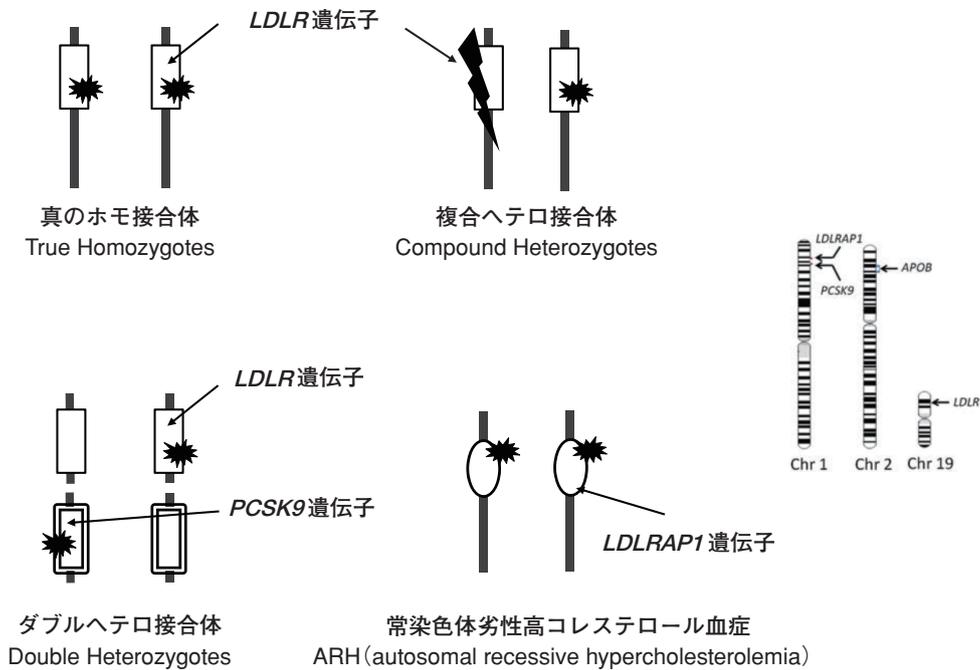


図1 臨床的にFHホモ接合体を示す遺伝子変異の組み合わせ

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⁴⁾。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、アッ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⁹⁾。

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

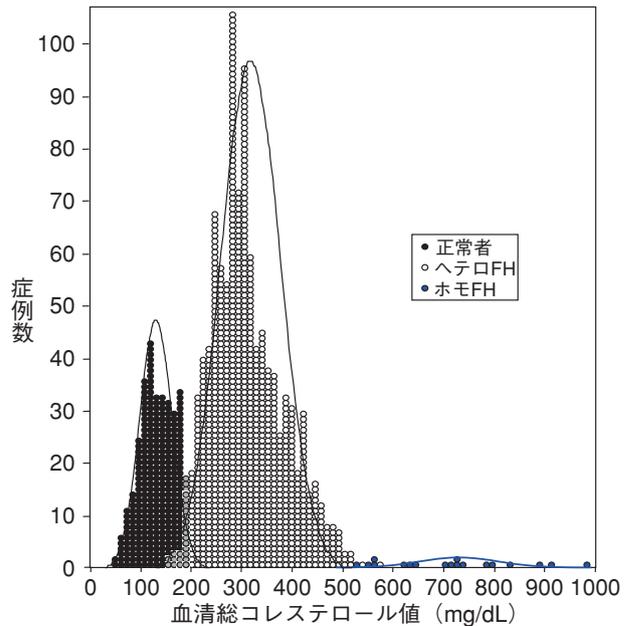


図2 家族性高コレステロール血症家系の正常者、ヘテロ接合体、ホモ接合体の総コレステロール値(文献9に症例を追加して改変)

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

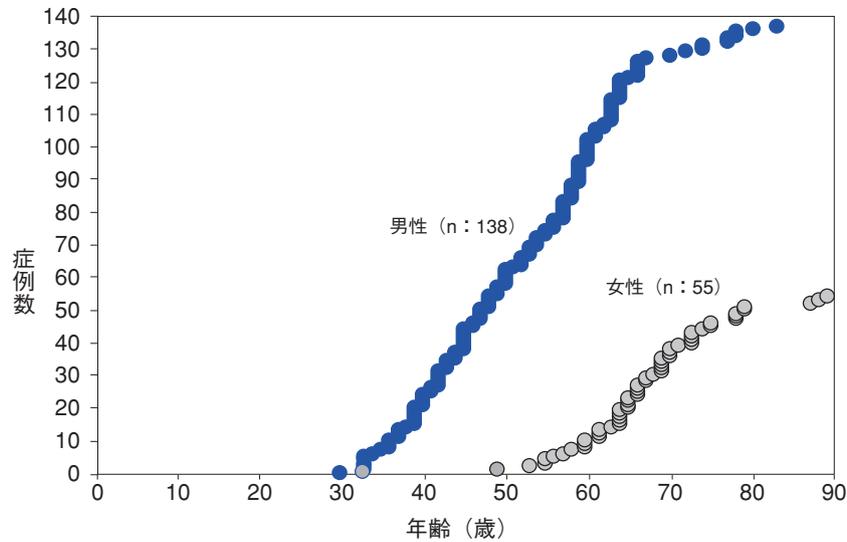


図3 FHヘテロ接合体における心筋梗塞累積症例数（文献1に症例を追加し表示形式を改変）



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¹⁰⁾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 ± 26 、FHヘテロ接合体は 338 ± 63 、FHホモ接合体では 713 ± 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¹¹⁾。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¹²⁾。

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^{11, 13)}。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²⁾。

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¹⁴⁾。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^{10, 15)}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¹⁶⁾、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¹⁷⁾、Yanagiらは糖尿病、耐糖能異常の関与を¹⁸⁾、Nakamuraらは内臓脂肪の重要性を¹⁹⁾、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)¹⁵⁾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²⁰⁾。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^{21~24)}。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²⁵⁾。

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^{26, 27)}。

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 α -hydroxylase の欠損による胆汁酸合成障害が病気の本態である²⁸⁾。

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^{29, 30)}。

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)³¹⁾ 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」で示したものと同一³²⁾ 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

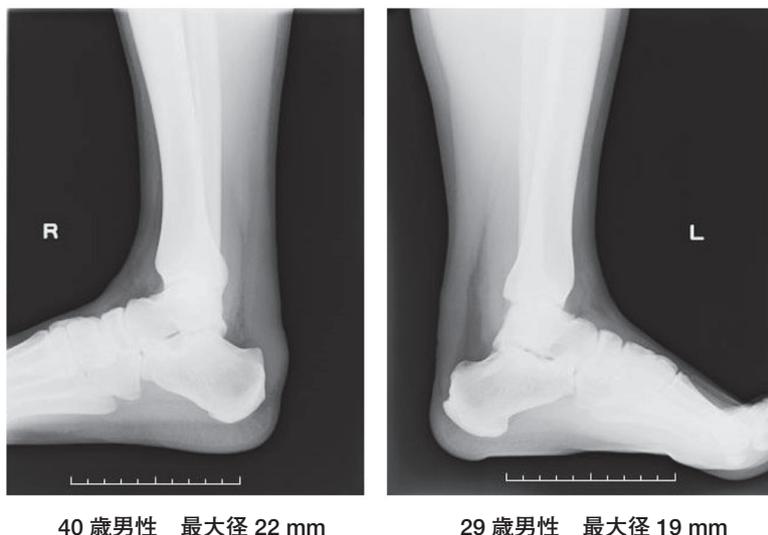


図 7 FH 患者におけるアキレス腱 X 線撮影

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）
● 続発性高脂血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120 cmとし、撮影条件は50 kV、5.0 mAs（例えば、100 mA×0.05秒、50 mA×0.1秒）とする。最大径9 mm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

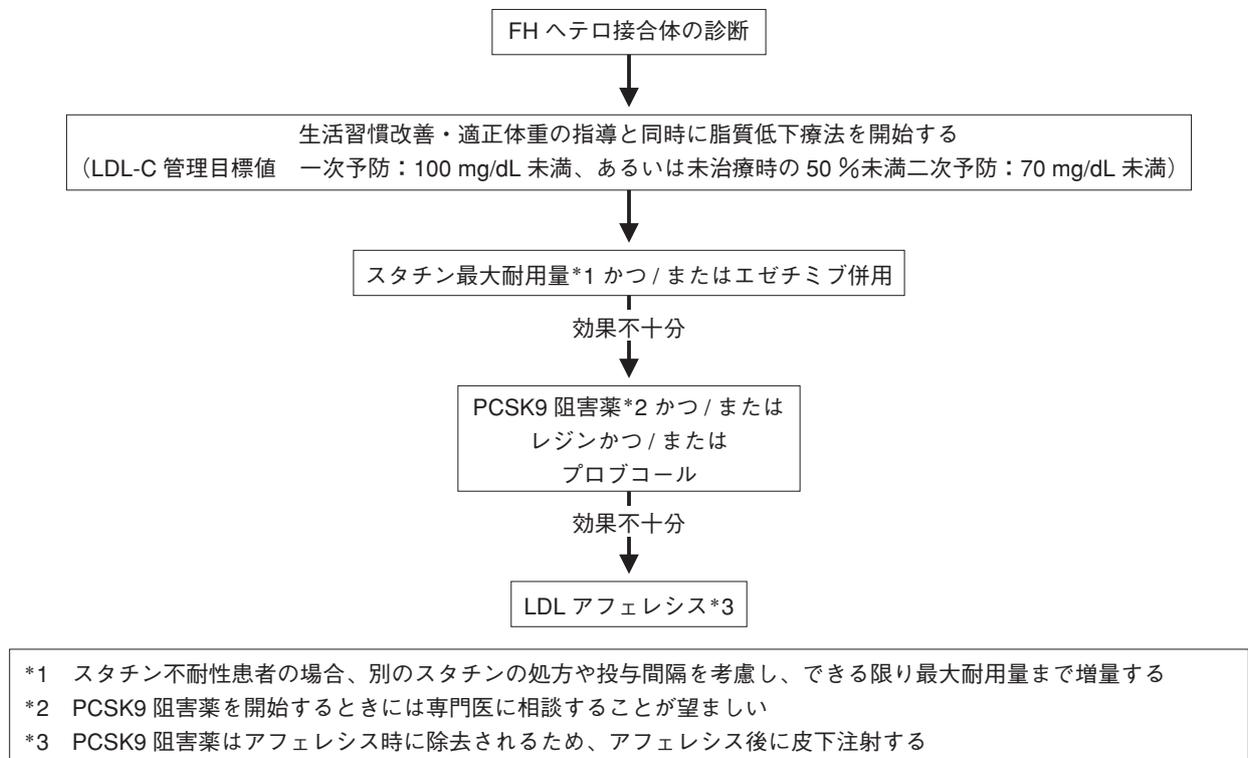


図 8 成人（15歳以上）FH ヘテロ接合体治療のフローチャート

（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³³⁾ 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³⁴⁾。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³⁵⁾。

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³⁶⁾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³⁷⁾ またはアリロクマブ（ODYSSEY FHI およびFH II 試験³⁸⁾）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³⁹⁾ 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。

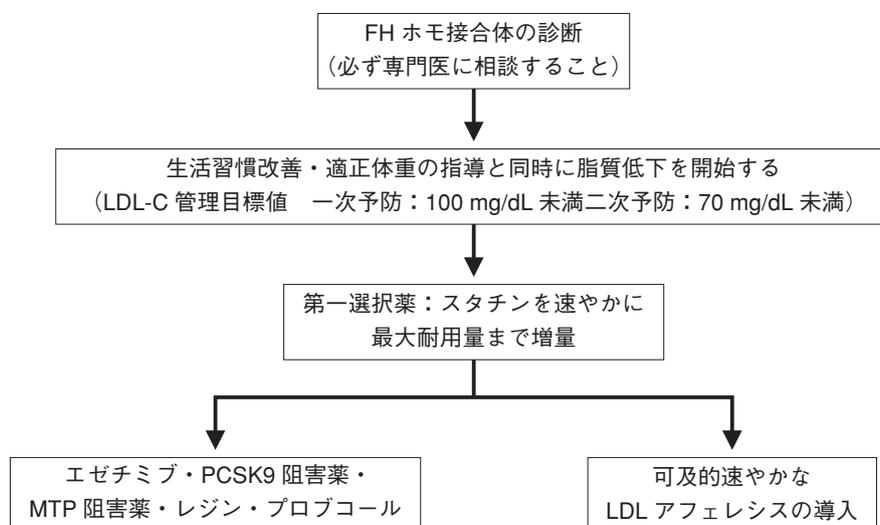


図9 成人（15歳以上）FH ホモ接合体治療のフローチャート

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^{40, 41)}。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⁴²⁾。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⁴³⁾。日本の FH ホモ接合体患者を対象とした治験も行われ⁴⁴⁾、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⁴⁵⁾。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^{46～48)}。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⁴⁹⁾。

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⁵⁰⁾。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⁵¹⁾、できる限り早期に治療を開始することが勧められる⁴⁶⁾。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⁵²⁾。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⁵³⁾。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 Study⁵⁴⁾やPathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)⁵⁵⁾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³²⁾。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⁵⁶⁾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⁵⁶⁾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⁵⁷⁾。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⁵⁸⁾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³²⁾、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⁵⁹⁾。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⁶⁰⁾。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^{59, 60)}。

肥満の場合、摂取エネルギーが必要量を超過しているで、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。

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⁶¹⁾。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⁶²⁻⁶⁴⁾。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⁶⁵⁾ 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。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。

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⁶⁶⁾。

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⁶⁷⁾。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⁶⁸⁾。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⁶⁹⁾。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、血液粘調度が亢進すること⁷⁰⁾、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⁷¹⁾。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^{48, 72, 73)}。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⁺ 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