

成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022

斯波真理子^{1, 2)}、荒井秀典³⁾、大村寛敏⁴⁾、岡崎啓明⁵⁾、杉山大典⁶⁾、多田隼人⁷⁾、
土橋一重⁸⁾、松木恒太⁹⁾、南野哲男¹⁰⁾、山下静也¹¹⁾、横手幸太郎¹²⁾
(日本動脈硬化学会 FH 診療ガイドライン作成委員会)

- 1) 大阪医科薬科大学・循環器センター
- 2) 国立循環器病研究センター研究所分子病態部
- 3) 国立長寿医療研究センター
- 4) 順天堂大学医学部附属順天堂医院循環器内科
- 5) 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門
- 6) 慶應義塾大学看護医療学部/大学院健康マネジメント研究科
- 7) 金沢大学附属病院循環器内科
- 8) 山梨大学医学部小児科学教室
- 9) 弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学講座
- 10) 香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科学
- 11) りんくう総合医療センター
- 12) 千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学

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、スタチン

Copyright©2022 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、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る。FH はきわめて冠動脈疾患の発症リスクが高く、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。当ガイドラインは、実臨床における FH の診断および治療の指針を示すことで、将来起こりうる動脈硬化症を予防することを目的としている。

今回、アキレス腱肥厚の基準が変更された。従来 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¹⁾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。

また、小児 FH の診療については割愛しており、新しく策定された「小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022」²⁾も合わせてご参照頂きたい。

1. BQ (background question、背景疑問) / FQ (foreground question、前景疑問)

BQ1. わが国において 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-C 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³⁾。

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⁴⁾。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⁵⁾、311人に1人⁶⁾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 らのわ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⁵⁾。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。

BQ2. FH 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⁷⁾。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^{8, 9)}。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ランダム化比較試験(randomized controlled trial: 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 ヘテロ接合体および 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¹⁰⁾。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。

FQ1. 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¹¹⁻²³⁾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^{11, 12)}、小児～青年期 FH ヘテロ接合体対象6報¹⁴⁻¹⁹⁾、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¹³⁾)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²⁰⁾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^{22, 23)}、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²⁴⁾、小児例¹⁹⁾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²⁵⁾。また、

オランダからの2447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²⁶⁾。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¹²⁾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^{11, 13, 27)}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）、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)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²⁸⁻³¹⁾。

FAQ2. 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 Risk³²⁾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ムティック・レビュー³³⁾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lipoprotein(a) [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）をまとめたシステムティック・レビューが2019年に報告されている³⁴⁾。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。

2. 総論

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。

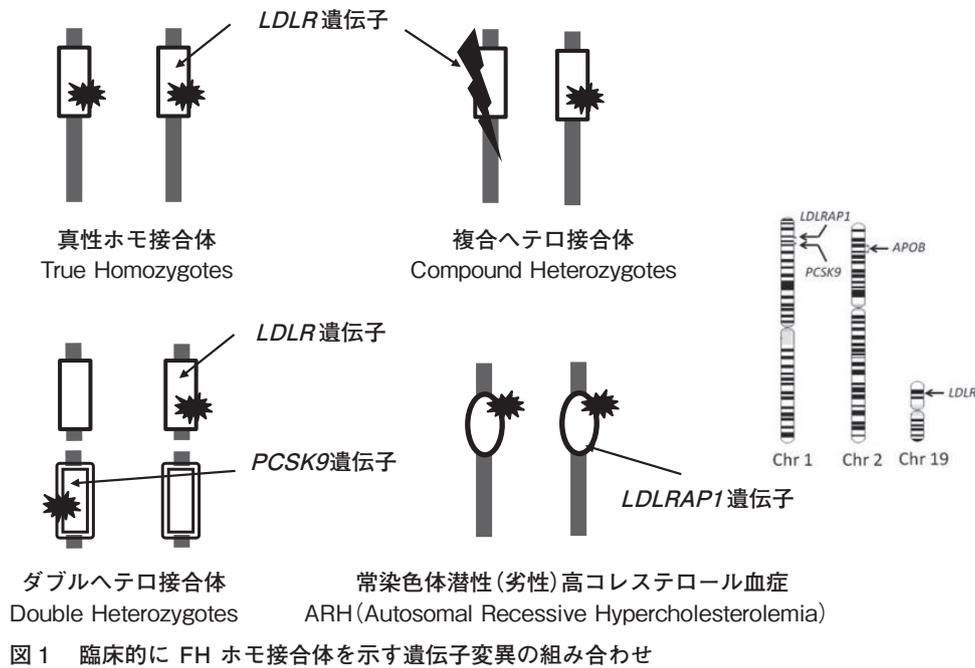
FH患者では生下時から高LDL-C血症が持続し、若年時から冠動脈硬化症の進展を認める。そのため、FHは単独できわめて冠動脈疾患のリスクが高い疾患であり、未治療の男性で30~50歳、女性で50~70歳の間に心筋梗塞、狭心症などの冠動脈疾患を発症することが多い³⁵⁾。未治療のFHヘテロ接合体では冠動脈疾患発症リスクが約13倍高いことが報告されている³⁶⁾が、高LDL-C血症自体は無症状である。したがって、高LDL-C血症患者を診察する場合にはFHを常に念頭に置き、早期診断および適切な治療を行い、家族スクリーニング（カスケードスクリーニング）を実施することが若年死の予防につながる。

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¹⁰⁾。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、本疾患が主として常染色体顕性遺伝（優性遺伝）性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。

2.1 FHの原因遺伝子

診断基準は別項の通りで必ずしも遺伝学的検査は必須



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病原性変異が確認されれば確定診断となる。遺伝学的検査は FH の診断をより確実なものとするが、遺伝学的検査ができる施設は限られている。また、発端者の遺伝学的検査がなされている場合は、家族の FH 診断も確実となる。

FH ヘテロ接合体の原因となるのは LDL 受容体の病原性遺伝子変異のほか、アポリポ蛋白 B-100 (アポ B-100) の病原性遺伝子変異および Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) の病原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。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, 37)}。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)。常染色体潜性 (劣性) 高コレステロール血症 (ARH) は low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (*LDLRAP1*) 遺伝子の病原性変異に起因する常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 性疾患で、そのホモ接合体は臨床的には FH ホモ接合体の表現型となり、FH ホモ接合体に含めて考える。

近年、上述のような LDL 受容体及びその関連蛋白の希少病原性遺伝子変異に伴う FH に加えて、LDL 代謝に関与する遺伝子座の高頻度遺伝子多型の重積に伴ういわゆる多因子 FH (polygenic FH) の存在が示唆されるようになった³⁸⁾。しかし、現時点で既知のいかなる組み合わせを考慮しても高頻度遺伝子多型の重積のみでいわゆる FH を発症する根拠は存在せず、FH の発症に関わるというより FH (及びその他の高 LDL-C 血症) の

表現型に影響を与えられとされる。

2.1.1 LDL 受容体

FH の多く (6 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病原性遺伝子変異が FH の原因として報告されている (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=LDLR>)。わが国に限っても 100 種以上の変異が報告されている³⁹⁾。

2.1.2 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 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 LDL-C 値は LDL 受容体変異に比べると全般に低めである。日本人においても報告が存在する⁴⁰⁾。アポ B は 4,563 アミノ酸からなる分子量 500 kDa の巨大な蛋白である。従って、特に網羅的遺伝子解析などでは通常多数の遺伝子変異が確認されるが、FH を来す病原性遺伝子変異は Arg3527Gln 変異にほぼ限られる (Arg3527Trp も病原性変異であるとされる)⁴¹⁾。

2.1.3 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9)

PCSK9 は LDL 受容体の分解に関与し、機能獲得型変異は LDL 受容体を減少させるため、高 LDL-C 血症をきたす。PCSK9 機能獲得型変異のホモ接合体の重症例は、

LDL 受容体変異ホモ接合体と臨床区別がつかない^{42, 43)}。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⁴⁴⁾。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³⁷⁾。臨床 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。

2.1.4 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潜性 (劣性) 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-C 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^{45, 46)}。本疾患は FH ホモ接合体として扱う。

2.2 FH の疫学

これまで長らく FH ヘテロ接合体の頻度は 500 人に 1 人程度と考えられてきたが、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³⁾。近年の分子疫学的研究のメタ解析^{5, 6)}によると、世界の一般人口における FH の頻度は概ね 300 人に 1 人程度存在すると思われる。これらの分子疫学的研究のメタ解析には、わが国のデータも含まれ合計サンプル数は数百万人を超えるものであり、本疾患の頻度に関するデータとして極めて重要である。さらには冠動脈疾患患者における FH の頻度は 30 人に 1 人程度、早発性冠動脈疾患患者における FH の頻度は 15 人に 1 人程度と考えられている。従って、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⁴⁷⁾。

2.3 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 主徴とする主として常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 性疾患である。

2.3.1 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 名、女性 345 名、平均年齢 51 歳) で男女差はなかった⁴⁸⁾と報告している。FH 患者とその家族の血清総コレステロール値は三峰性を示し、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⁴⁹⁾。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、若年時から LDL-C が高いことが指摘されている場合や、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⁵⁰⁾。

2.3.2 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。なお、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。高 LDL-C 血症は動脈硬化症の中でも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¹⁰⁾。高 LDL-C 血症と脳血管障害は関

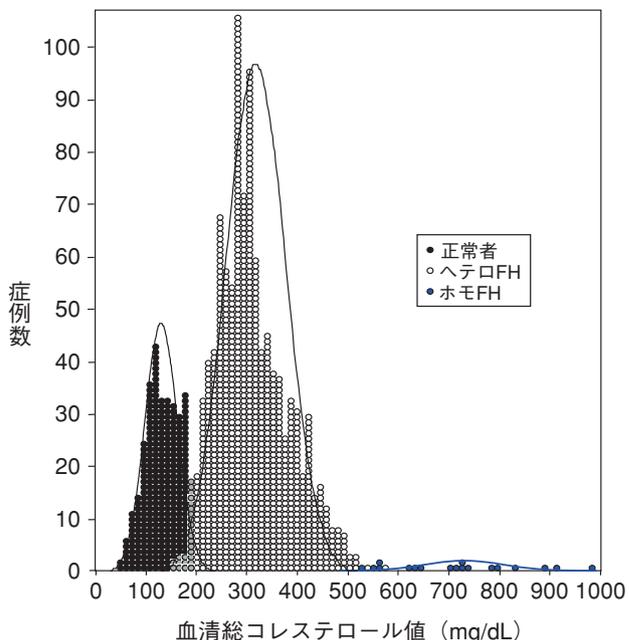


図 2 家族性高コレステロール血症家系の正常者、ヘテロ接合体、ホモ接合体の総コレステロール値 (文献 47 に症例を追加して改変)

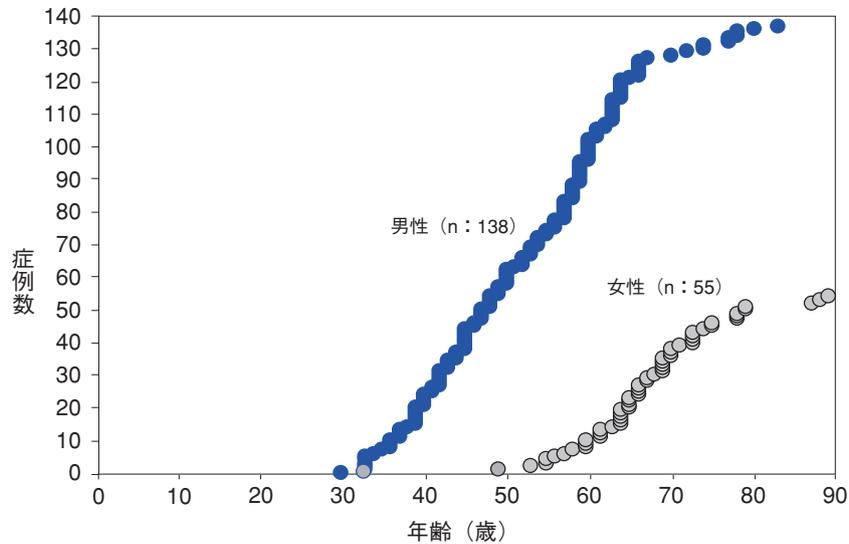


図3 FH ヘテロ接合体における心筋梗塞累積症例数（文献35に症例を追加し表示形式を改変）

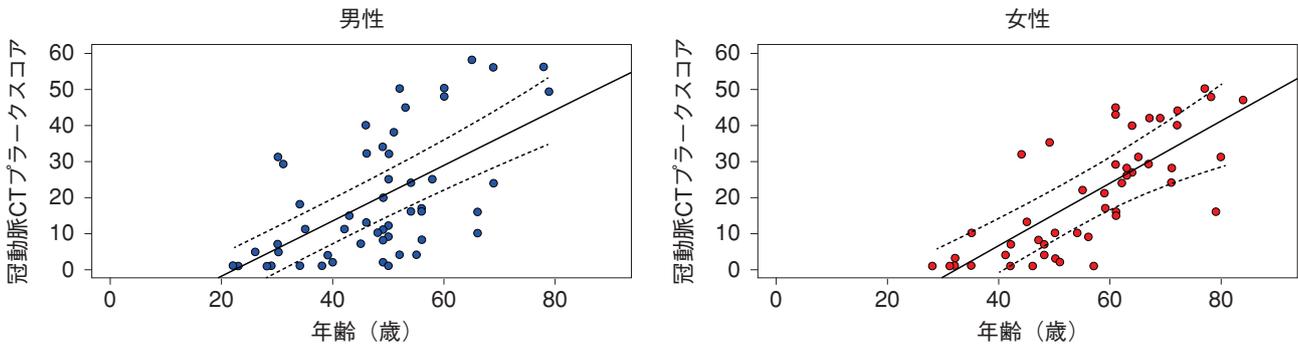


図4 FH ヘテロ接合体における冠動脈 CT プラークスコア（文献52より改変）

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^{49, 51)}。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）。また、男性では20歳代から、女性では30歳代から冠動脈CT検査での冠動脈プラークの形成が確認されている⁵²⁾（図4）。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^{36, 53)}。

2.3.3 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若年齢より著明となる（図5）。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、遺伝学的検査で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⁵⁴⁾。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、家族調査や遺伝学的検査が重要となる。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。また、アキレス腱部に肥厚とともに、石灰化を認めるような場合には強くFHを疑う。

2.3.4 角膜輪

図6に示すような角膜輪もFHに特徴的な所見である



図5 FH ホモ接合体に認められる黄色腫

22歳男性. 皮膚および結節性黄色腫
(症例：国立循環器病研究センター 斯波真理子氏提供)

3歳男児. 皮膚黄色腫
(症例：金沢大学 野原淳氏提供)



図6 FH に認められる角膜輪

(症例：国立循環器病研究センター 斯波真理子氏提供)

が、50歳未満のFH患者におけるその出現頻度は3割程度^{48, 55)}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。

2.3.5 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⁵⁶⁾、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⁵⁷⁾、Yanagiらは糖尿病、耐糖能異常の関与を⁵⁸⁾、Nakamuraらは内臓脂肪の重要性を⁵⁹⁾、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⁵⁵⁾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⁶⁰⁾。FAMEのサブ解析でも、頸動脈のIMTの増加には低HDL-C血症および高血圧が関与し

ており、LDL-C 値だけではなく包括的な管理が必要であることが報告されている⁶¹⁾。Tada らは FH 患者における動脈壁のスティッフネスと冠動脈疾患との関連を報告している⁶²⁾。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⁶³⁻⁶⁶⁾。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⁶⁷⁾。さらに Tada および Doi らは ATP-binding Cassette Transporter G5 (ABCG5)、ATP-binding Cassette Transporter G8 (ABCG8)、apolipoprotein E (APOE)、LDLRAP1、PCSK9 などの LDL コレステロール関連遺伝子の希少病原性変異を同時に有する FH ではさらに重症であることを報告している^{68, 69)}。



(症例：国立循環器病研究センター 斯波真理子氏提供)

図7 FH に認められるアキレス腱肥厚

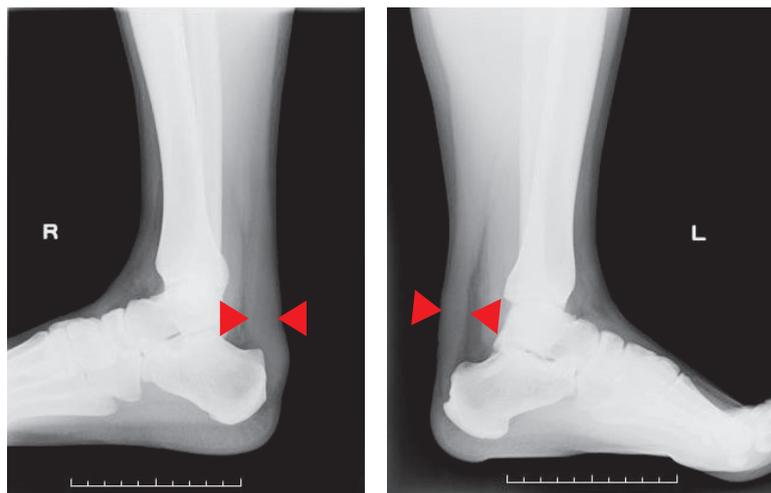
2.4 FH の診断

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7)、診断に迷うときは X 線撮影もしくは超音波検査を行い、アキレス腱の最大径を測定し、X 線撮影の場合には男性で8.0 mm 以上、女性で7.5 mm 以上で肥厚ありと診断し¹⁾(図8)、超音波検査の場合には男性で6.0 mm 以上、女性では5.5 mm 以上で肥厚ありと診断する⁷⁰⁾(図9)。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 ホモ接合体の多くは血清総コレステロール値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。黄色腫のために小児期に皮膚科を最初に受診することがあり、この時点で皮膚科医が FH ホモ接合体を見逃さないことが極めて大切である。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、遺伝学的検査が必要である。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)⁷¹⁾による診断はほとんど実施されていない。

2.4.1 FH の診断基準

FH の診断基準を表1ならびに診断のためのフローチャート(図10)に示す。他の原発性・続発性脂質異常

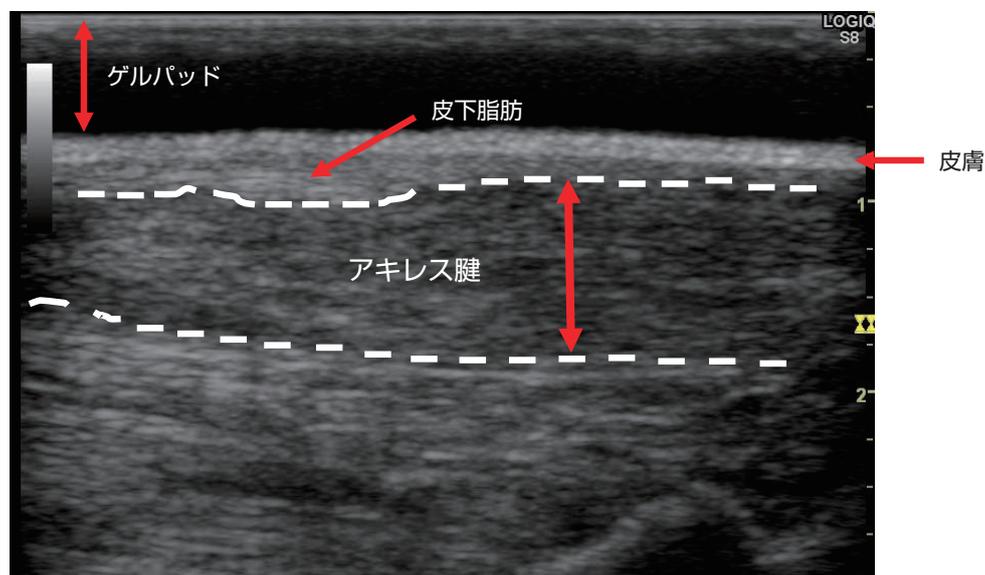


40歳男性 最大径22 mm

29歳男性 最大径19 mm

(症例：国立循環器病研究センター 斯波真理子氏提供)

図8 FH におけるアキレス腱 X 線撮影



日本動脈硬化学会・日本超音波医学会：「成人家族性高コレステロール血症スクリーニングに用いる超音波法によるアキレス腱厚測定の評価法」2018より

図9 FHにおけるアキレス腱エコー（長軸断面像）

症を除外した上で診断し、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。アキレス腱肥厚の評価は2.45を参照する。皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。表1の3項目のうち2項目以上を満たせば、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。これらに該当しない場合であっても、1または2を満たし第一度近親者のLDL-Cが180 mg/dL以上、あるいは早発性冠動脈疾患の診断または既往歴がある場合にはFHの可能性があると考え、生活指導のもと経過観察を行い、ハイリスクの症例では積極的な薬物治療を考慮する。診断が難しい場合には遺伝学的検査が有用であり、専門医への紹介を考慮する。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。なお、この診断基準はFHホモ接合体にも当てはまる。また、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。なお、若年のFHでは1しか満たさない場合もあり、またLDL-C 180 mg/dLに満たない場合もあり、注意が必要である。

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、LDL-C値は約30%程度低下するとされている⁷²⁾。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。なお、この診

断基準の感度・特異度については今後様々なコホートで検証を進める必要がある。

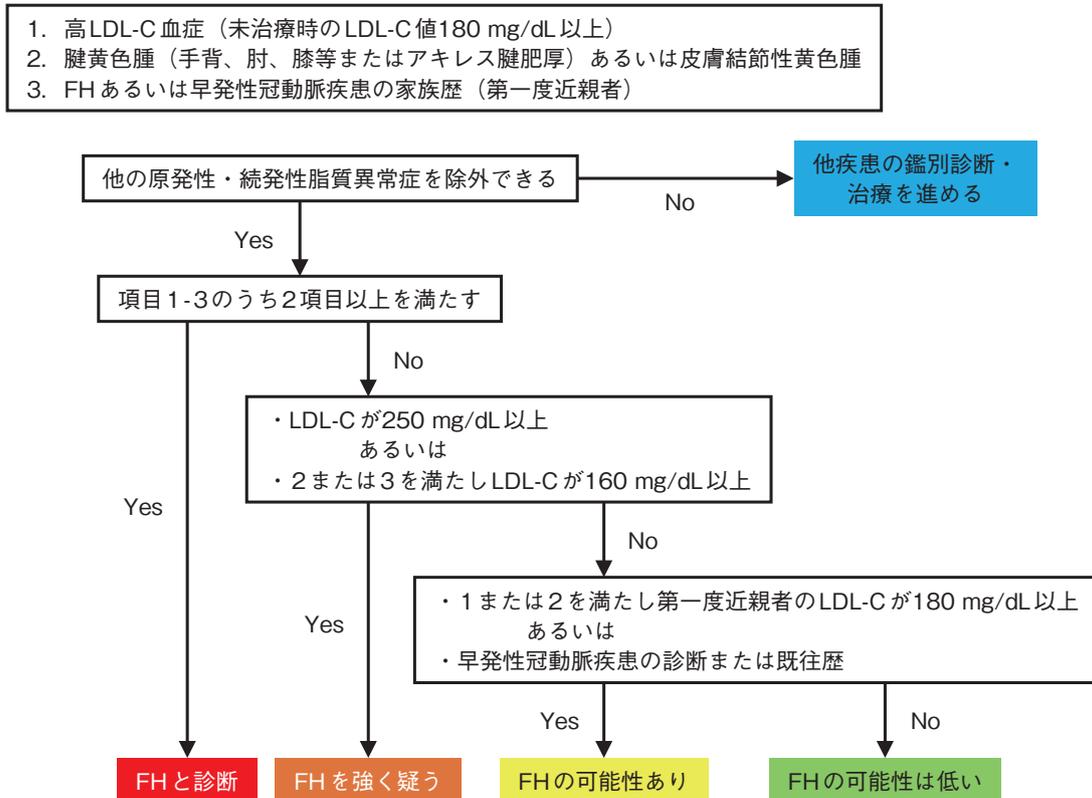
2.4.2 FHに対する遺伝学的検査について

FHに対する遺伝学的検査（生殖細胞系列ヒト遺伝学的検査）については成人であれ、小児であれ、倫理的配慮が必要である。遺伝学的検査を実施する際のガイドラインとして、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」がある⁷³⁾。すでに発症している患者（LDL-Cが高い等）の診断を目的として行われる遺伝学的検査の場合、検査前の適切な時期にその意義や目的の説明を行うことに加えて、結果が得られた後の状況、および検査結果が血縁者に影響を与える可能性があること等についても説明し、被検者がそれらを十分に理解した上で、検査を受けるか受けないかについて本人が自発的に意思決定できるように支援する必要がある。十分な説明と支援の後には、書面による同意を得ることが推奨される。これら遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解（成人におけるインフォームド・コンセント、未成年者等におけるインフォームド・アセント）の確認は、原則として主治医が行う。また、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮する。非発症保因者診断（LDL-Cが正常でその他の症候も無い場合）は、通常は当該疾患を発症せず治療の必要のない者に対する検査であり、原則的には、本人の同意が得られない状況での検査は特別な理由がない限り実施すべきではない。

未成年に対して検査を実施する場合は、本人に代わっ

表1 成人（15歳以上）FH の診断基準

1. 高 LDL-C 血症（未治療時の LDL-C 値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 以上にて診断する。
 - 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
 - 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
 - 2項目以上を満たす場合に FH と診断する。
 - 2項目以上を満たさない場合でも、LDL-C が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 以上の場合は FH を強く疑う。
 - FH 病源性遺伝子変異がある場合は FH と診断する。
 - FH ホモ接合体が疑われる場合は遺伝学的検査による診断が望ましい。診断が難しい FH ヘテロ接合体疑いも遺伝学的検査が有用である。
 - この診断基準は FH ホモ接合体にも当てはまる。
 - FH と診断した場合、家族についても調べるのが強く推奨される。
-



- FH と診断した場合は治療のフローチャートへ。
- FH が強く疑われる場合は FH に準じた治療が強く推奨される。
- FH の可能性がある場合は生活指導のもと経過観察を行い、ハイリスクの症例においては積極的な薬物療法を考慮する。

図10 成人（15歳以上）FH 診断のフローチャート

て検査の実施を承諾することのできる立場にある者の代諾を得る必要があるが、その際は当該被検者の最善の利益を十分に考慮すべきである。また、被検者の理解度に応じた説明を行い、本人の了解（インフォームド・アセント）を得ることが望ましい。必要に応じて遺伝カウンセリングを提供する。既に発症している（コレステロール値が高いなど）場合の確定診断で治療法のある病気でもあり、未成年においても必要に応じて考慮しうる。一方で非発症保因者診断（コレステロールを含めて症候が全く無い）は、本人が成人し自律的に判断できるようになるまで実施を延期すべきである。

研究の枠組みとしての遺伝学的検査での偶発的／二次的所見の取り扱い、それぞれの研究責任者が方針を定め、参加者からインフォームド・コンセントを受ける際によく説明して理解を得ることとする⁷⁴⁾。

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。

2.4.3 FH における遺伝カウンセリング

遺伝学的検査・診断に際して、必要に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングを実施する。遺伝カウンセリングは、情報提供だけではなく、患者・被検者等の自発的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施することが望ましい。FH の基本型は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）性疾患であるので、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 ヘテロ接合体であればどちらかの親がFH ヘテロ接合体である。片親がFH ヘテロ接合体であれば50%の確率で子もFH ヘテロ接合体となり、両親共にFH ヘテロ接合体であれば、子は75%の確率で発症（25%：FH ホモ接合体、50%：FH ヘテロ接合体）する。FH ヘテロ接合体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FH ホモ接合体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。

2.4.4 FH に対する遺伝学的検査結果の留意点

FH に限らずあらゆる遺伝性疾患とも共通するが、現状の遺伝学的検査にも限界がある。臨床的にFH と診断された例に対する解析での病原性変異の検出率は60～80%程度と報告されている³⁹⁾。さらにはFH の原因遺伝子変異のうち10%程度は*LDLR* 遺伝子の構造変異とされている³⁹⁾。したがって、解析手法によってはこのような構造変異が同定できないため注意が必要である。

2.4.5 アキレス腱肥厚の評価

2.4.5.1 アキレス腱 X 線撮影

下腿骨と足底が90度となるようポジショニングし、側面から腓骨外果中心に入射する。撮影距離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。これらのカットオフ値を用いた場合、FH 病原性遺伝子変異陽性患者を予測する感度、特異度はそれぞれ82%、89% であることが報告されている¹⁾。また、FH の強い疑いの場合にはFH 病原性遺伝子変異陽性患者を予測する感度、特異度はそれぞれ96%、83% であることが報告されている¹⁾。

2.4.5.2 アキレス腱超音波検査

アキレス腱厚（Achilles tendon thickness：ATT）のX 線撮影による評価については、一般医家からX 線撮影の実施が困難であるという意見や、X 線読影の際に皮膚とアキレス腱の境界線が不明瞭であるために計測が困難等の意見があった。そこで、Michikura らはFH におけるアキレス腱肥厚の評価において超音波法とX 線法とが相関することを示し、わが国で初めてFH を診断するための超音波法によるATT のカットオフ値を設定し、報告している⁷⁰⁾。それを受け、2018年に日本超音波医学会・日本動脈硬化学会合同で「成人家族性高コレステロール血症スクリーニングに用いる超音波法によるアキレス腱厚測定の標準的評価法」が公表され、ATT 肥厚の診断基準値は、男性6.0 mm 以上、女性5.5 mm 以上に設定された。

測定法について概略を述べる。被検者の体位はベッド上で①膝立ち位または②腹臥位で行う。ATT が一番厚い位置で測定するが、アキレス腱は捻れながら踵骨に付着するため、単純に体表から長軸像を描出しても正しいATT は計測できない。そこで、短軸像での観察後に最大肥厚部を同定して、捻れ方向を考慮して長軸像でATT の最大肥厚部を描出した像でATT を計測する（図9）。また、検査時にはエコーゼリーを十分に用いて測定し（ゲルパッド使用可）、探触子で皮膚を強く圧迫しすぎないように注意する。

2.4.6 他の原発性脂質異常症および続発性脂質異常症との鑑別診断

FH との鑑別を要する疾患は、高LDL-C血症を呈する続発性脂質異常症（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（ステロイドなど）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（IIa型、IIb型、IV型）が存在すること、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

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IIa、時にIIb	家族、本人とも経過中IIa ⇄ IIb ⇄ 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

鑑別点を表 2 にまとめた。

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と脳腱黄色腫症があげられる。

シトステロール血症は常染色体潜性遺伝（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、カンペステロール等）の上昇で診断される。血清 LDL-C は正常のことが多いが、中等度以上の上昇を伴う症例があり、FH や ARH と鑑別が必要になる。原因遺伝子は ABCG5あるいは ABCG8である⁷⁵⁻⁷⁷⁾。過去に Pseudohomozygous type 2 hypercholesterolemia として、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陰イオン交換樹脂（レジン）によく反応する疾患概念が提起されていたが、病態等から現在ではシトステロール血症と考えられている^{78, 79)}。

脳腱黄色腫症は常染色体潜性遺伝（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機の本態である^{80, 81)}。

2.5 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心血管疾患 (ASCVD) を発症しやすい。したがって、ASCVD 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（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。

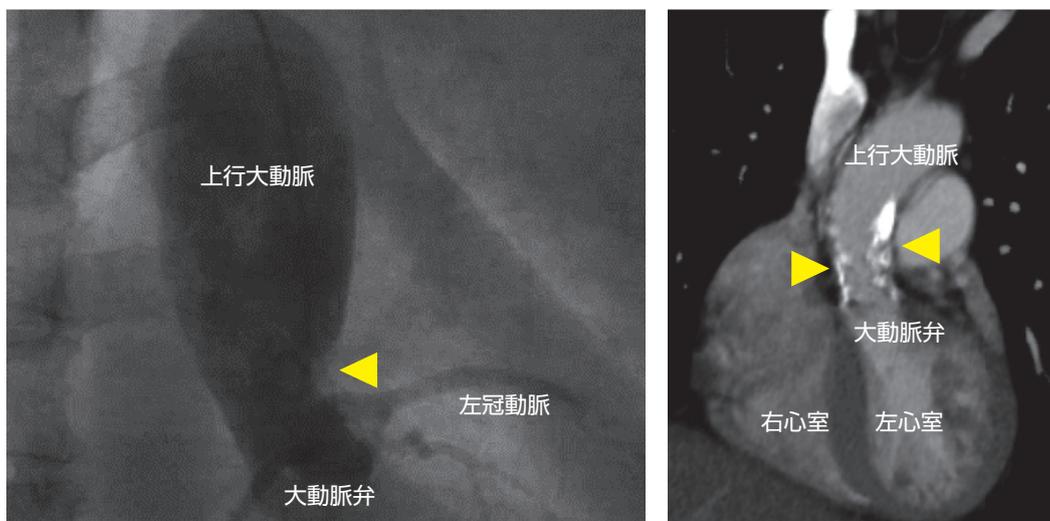
FH ヘテロ接合体では末梢動脈疾患（Peripheral Artery Disease：PAD）を合併する場合もあるが、問診では足の冷感や間欠性跛行の有無について聴取し、足背動脈や後脛骨動脈の触診を行う。大腿動脈の動脈硬化の評価には足関節上腕血圧比（Ankle Brachial Pressure Index：ABI）を測定する。さらに、狭窄が疑われる場合は大腿動脈のエコー検査（ドップラー法）や CT アンギオ、MR アンギオ等も行う。

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経カテーテル大動脈弁留置術（Transcatheter Aortic Valve Implantation：TAVI）を行う。FH ホモ接合体の場合には大動脈弁上狭窄の評価も必要である（図11）。

3. FH ヘテロ接合体の治療（図12）

3.1 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 ASCVD 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



(症例：金沢大学 岡田寛史氏提供)

図11 FH ホモ接合体に認められる大動脈弁上狭窄

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管理目標値は100 mg/dL未満とすることが望ましい。また、一次予防を対象とした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。

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。

3.2 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LDL-C血症患者が食事療法で注意する点として挙げられた①総エネルギー量を適正に管理し、②飽和脂肪酸の摂取エネルギー比率は4.5%以上7%未満、③トランス脂肪酸の摂取を減らす、④コレステロール200 mg/日以下、⑤大豆たんぱくや食物繊維の積極的摂取、などを指導する。

3.3 FHヘテロ接合体における運動療法

FHに対する運動療法に関する研究はほぼ見当たらないが、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。ただし、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、心エコー検査やABI等を行って動脈硬化性疾患の評価を行い、冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、PADの合併が疑われるときには適切な治療を十分に行なってから運動療法を開始する。

3.4 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、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。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、スタチン内服によるLDL-C低下療法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⁵³⁾。LDL-Cの低下効率から考えると、いわゆるストロングスタチンが中心的な治療薬となる。

FHヘテロ接合体においても、遺伝子異常や他に合併するリスクの有無により(2.3.5参照)、“LDL-C蓄積速度”は異なり、ASCVDの発症時期や発症リスクに影響を与えるため、個人のリスクを考慮した治療開始時期(the earlier, the better)と管理目標値を設定する必要がある^{52, 54, 82)}。わが国におけるFHの登録研究であるFAMEでは、男性、40歳以上、ヘテロ接合体FHスコア20点以上、高血圧、低HDL-C血症、兄妹に冠動脈疾患を認める、などが冠動脈疾患の発症リスクであった⁸³⁾。

スタチンは通常用量より開始し、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

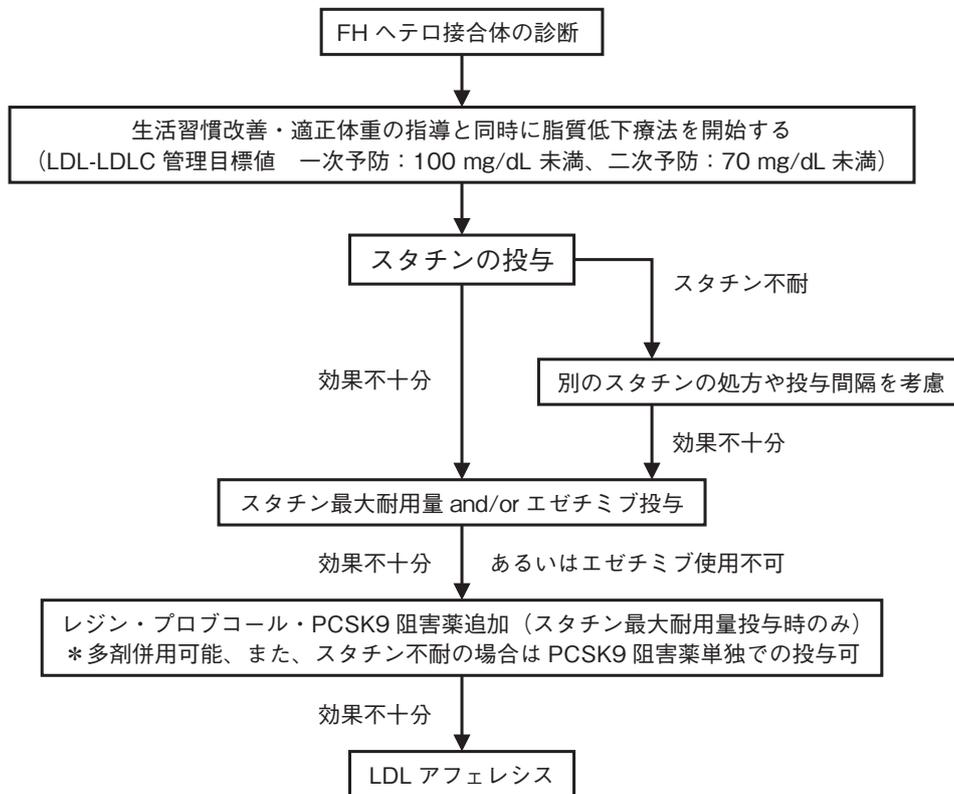


図12 成人（15歳以上）FH ヘテロ接合体治療のフローチャート

で増量を目指す⁸⁴⁾。

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、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）のほか、陰イオン交換樹脂（レジン）、プロブコールや PCSK9 阻害薬などが用いられる⁸⁵⁾。ENHANCE 試験³¹⁾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。FAME 研究の一次予防における LDL-C <100 mg/dL 達成率が12.3%、二次予防（LDL-C <70 mg/dL）においてはわずか1.8%であった⁸³⁾。日本における日常臨床においては、主にストロングスタチンが投与されているものの最大耐用量まで増量している症例が少ないこと、スタチンとエゼチミブ併用例26.3%と少ないことが明らかにされた。PCSK9 阻害薬に関しては、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エボロクマブまたはアリロクマブの併用により、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^{28, 29, 86)}、投与3年前後までの長期的な安全性が確認されている⁸⁷⁻⁸⁹⁾。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⁹⁰⁾。したがって、FH ヘテロ接合体の薬物治療においても、第一選択はスタチ

ンであり、効果不十分な場合には最大耐用量までの増量や、エゼチミブ併用などの他剤併用療法を実施する。それでも効果不十分な場合には、個人のリスクを十分に考慮した上で、PCSK9 阻害薬の追加投与を実施すべきである（図12）。とくに、二次予防高リスク症例においては、速やかに LDL-C 値を低下、管理することが望ましい。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く、今後エビデンスを集積していく必要がある。

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⁹¹⁾が、QT 延長などの副作用にも留意が必要である。

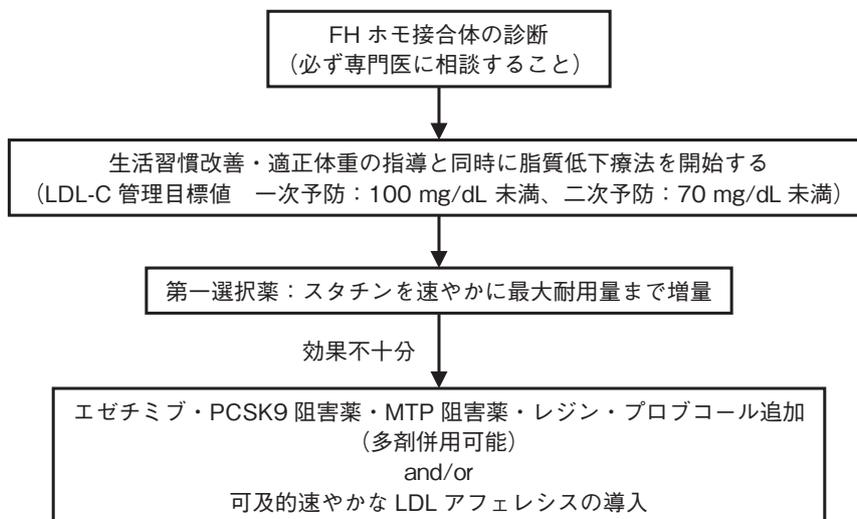


図13 成人（15歳以上）FH ホモ接合体治療のフローチャート

3.5 FH ヘテロ接合体に対する LDL アフェレシス

FH ヘテロ接合体については、近年、スタチンとエゼチミブ、PCSK9阻害薬の併用などにより、多くの症例で LDL-C 管理目標値の達成が可能となり、LDL アフェレシ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、血清総コレステロール値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。また、LDL アフェレシスと PCSK9阻害薬の併用も可能であるが、抗 PCSK9 抗体は LDL アフェレシス時に除去されるため、併用する場合には、LDL アフェレシス後に皮下注射する必要がある。一方で、LDL アフェレシスと PCSK9阻害薬による治療の併用により、約63% の症例で LDL アフェレシスを離脱し、安全に良好な LDL-C 管理が可能であったことも報告されている⁹²⁾。

4. FH ホモ接合体の治療（図13）

4.1 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、到達困難である例も多い⁹³⁾。

4.2 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。FH ホモ接合体では FH ヘテロ接合体に比較して著しく動脈硬化の進展が早いため、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。

4.3 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⁹⁴⁻⁹⁶⁾。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³⁰⁾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。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⁹⁷⁾。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（ロミタピド）は、LDL-C を約50%低下させることが報告されている⁹⁸⁾。日本の FH ホモ接合体患者を対象とした治験も行われ⁹⁹⁾、上市されている。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¹⁰⁰⁾。プロブコールは、FH ホモ接合体に対して一

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¹⁰¹⁾。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^{102, 103)}。

4.4 LDL アフェレシス

4.4.1 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。

4.4.2 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¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾。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¹⁰⁷⁾。

PCSK9阻害薬や MTP 阻害薬の上市に伴い、LDL アフェレシスを離脱しても LDL-C を管理できる症例が相当数存在するようになった。しかし、LDL アフェレシス治療には LDL-C 低下作用のみならず上述のような効果も期待されるため、LDL アフェレシスの離脱を考慮する際には十分に検討することが必要である¹⁰⁸⁾。今後、LDL アフェレシス離脱後の ASCVD 新規発症をターゲットにする前向き試験が望まれる。

4.4.3 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、動脈硬化性病変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¹⁰⁹⁾。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¹¹⁰⁾、できる限り早期に治療を開始することが勧められる¹⁰⁴⁾。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。

4.4.4 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 (C_{AVG}) に比例すると考えられており、 $C_{AVG} = C_{min} + 0.73 (C_{max} - C_{min})$ 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。

4.4.5 LDL アフェレシスの方法

4.4.5.1 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¹¹¹⁾。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、体外循環血液量を減らす目的で用いられている。

4.4.5.2 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。

4.4.5.3 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カラムに通し、陽性に荷電したアポ 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¹¹²⁾。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。

4.4.6 LDL アフェレシスの副作用、注意点

実効循環血液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。

4.5 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学的検査、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。

<https://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。

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、多くの場合薬物療法を用いて、LDL-C を低下させる必要がある¹¹³⁾。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べきである。

妊娠中における陰イオン交換樹脂 (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。

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する。ハイリスク症例においては、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¹¹⁴⁾。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陰イオン交換樹脂 (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陰イオン交換樹脂 (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 か月前には陰イオン交換樹脂 (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¹¹⁵⁾。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¹¹⁶⁾、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¹¹⁷⁾。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^{106, 118-120)}。授乳中にも陰イオン交換樹脂 (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。

システマティック・レビュー委員

岡田寛史 (金沢大学附属病院循環器内科)、小倉正恒 (東千葉メディカルセンター代謝・内分泌内科/千葉大学大学院医学研究院総合医科学講座)、片岡有 (国立循環器病研究センター病院心臓血管内科冠疾患科)、田中仁啓 (ノースウェスタン大学予防医学教室)、土井貴仁 (コペンハーゲン大学病院ヘアレウ・ゲントフテ臨床生化学科/国立循環器病研究センター心臓血管内科)、西川哲生 (国立循環器病研究センター移植医療部)、野村章洋 (金沢大学附属病院先端医療開発センター/循環器内科)、山本雅 (千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学)

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
コンセンサス	統括委員、作成委員のコンセンサスによる

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。

疫学研究のエビデンスレベルの分類

E-1a	コホート研究のメタアナリシス
E-1b	コホート研究
E-2	症例対象研究、横断研究
E-3	記述研究 (ケースシリーズ)

推奨レベル

A	強い推奨
B	弱い推奨

利益相反

日本動脈硬化学会 成人 FH 診療ガイドライン作成委員の2017年～2021年の利益相反を下記の通り開示する。

氏名 (五十音順)	開示項目 1	開示項目 2	開示項目 3	開示項目 4	開示項目 5	開示項目 6
	開示項目 7	開示項目 8	開示項目 9	開示項目 10	開示項目 11	開示項目 12
荒井秀典	該当なし	該当なし	該当なし	アステラス・アムジェン・バイオフーマ(株)、アステラス製薬(株)、アボットジャパン(株)、MSD(株)、大塚製薬(株)、興和創薬(株)、サノフィ(株)、第一三共(株)、武田薬品工業(株)、ファイザー(株)	該当なし	該当なし
	第一三共(株)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
大村寛敏	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
岡崎啓明	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	興和(株)、東ソー(株)、(株)ミノファージェン製薬
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
岡田寛史	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
小倉正恒	該当なし	該当なし	該当なし	アステラス製薬(株)、アムジェン(株)、アステラス・アムジェン・バイオフーマ(株)、アステラス製薬(株)、サノフィ(株)、興和(株)	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
片岡 有	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
斯波真理子	該当なし	リードファーマ(株)	該当なし	アステラス製薬(株)、アムジェン(株)、アステラス・アムジェン・バイオフーマ(株)、カネカメディックス(株)、サノフィ(株)	該当なし	A E G E R I O N PHARMACEUTICALS(株)、パレクセル・インターナショナル(株)
	A E G E R I O N PHARMACEUTICALS(株)、MSD(株)、カネカメディックス(株)、興和創薬(株)、サノフィ(株)、武田薬品工業(株)、レコルダティ・レア・ディーズ(株)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
杉山大典	味の素冷凍食品(株)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
多田隼人	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
田中仁啓	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	American Heart Association (AHA)、日本ライフライン(株)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

成人 FH 診療ガイドライン WG

土井貴仁	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
土橋一重	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
西川哲生	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
野村章洋	(株) CureApp	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
松木恒太	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
南野哲男	該当なし	該当なし	該当なし	第一三共(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	該当なし	(株)エー・アンド・ディー、オムロン(株)、松谷化学工業(株)、メロディー・インターナショナル(株)
	アステラス製薬(株)、大塚製薬(株)、協和発酵キリン(株)、協和キリン(株)、サノフィ(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
山下静也	該当なし	該当なし	該当なし	アムジェン(株)、MSD(株)、大塚製薬(株)、興和(株)、(株)スカイライト・バイオテック、ノバルティスファーマ(株)、バイエル薬品工業(株)、(株)林原、(株)東日本技術研究所	該当なし	メディカルフォトニクス(株)
	小野薬品工業(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、MSD(株)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
山本 雅	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022

横手幸太郎	該当なし	該当なし	該当なし	アステラス製薬(株)、アステラス・アムジェン・バイオファーマ(株)、アストラゼネカ(株)、MSD(株)、小野薬品工業(株)、協和発酵キリン(株)、興和(株)、興和創薬(株)、サノフィ(株)、第一三共(株)、大正製薬(株)、大正富山薬品(株)、大日本住友製薬(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、日本イーライリリー(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、ノバルティスファーマ(株)、ノボノルディスクファーマ(株)、ファイザー(株)、ヤンセンファーマ(株)	該当なし	アステラス製薬(株)、大正製薬(株)、大正富山薬品(株)
	アステラス製薬(株)、アボットジャパン合同会社、MSD(株)、小野薬品工業(株)、花王(株)、興和(株)、興和創薬(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正製薬(株)、大正富山薬品(株)、大日本住友製薬(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、帝人ファーマ(株)、日本イーライリリー(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、ノボノルディスクファーマ(株)、バイエル薬品(株)、ファイザー(株)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

【開示項目】

1. 企業や営利目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体から支払われた年間100万円以上）
2. 株の保有とその株式から得られる利益（1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該企業の全株式の5%以上の保有）
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（一つの特許使用料が年間100万円以上）
4. 企業や営利を目的とした企業や団体より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）（一つの企業・団体から支払われた講演料・日当が年間合計50万円以上）
5. 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料（一つの企業・団体から支払われた原稿料が年間合計50万円以上）
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（一つの臨床研究に対して支払われた総額が年間100万円以上）
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄付金（一つの企業・団体から支払われた申告者個人または申告者が所属する講座・分野あるいは研究室に支払われた総額が年間100万円以上）
8. 企業などが提供する寄付講座（金額を問わず寄付講座に所属している場合）
9. その他の報酬（一つの企業・団体から受けた研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの報酬が年間合計5万円以上）

申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者の申告事項

10. 企業や営利目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体から支払われた年間100万円以上）
11. 株の保有とその株式から得られる利益（1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該企業の全株式の5%以上の保有）
12. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（一つの特許使用料が年間100万円以上）

※ 社名は申告時の社名で記載

文献

- 1) Tada H, Hori M, Matsuki K, Ogura M, Nohara A, Kawashiri MA and Harada-Shiba M: Achilles Tendon Thickness Assessed by X-ray Predicting a Pathogenic Mutation in Familial Hypercholesterolemia Gene. *J Atheroscler Thromb*, 2022; 29: 816-24
- 2) 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. 2022; https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/FH_G_P2022.pdf
- 3) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Yamagishi M, Inazu A and Koizumi J: Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis*, 2011; 214: 404-407
- 4) Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A and Tu JV: Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2017; 7: e016461
- 5) Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A and Nordestgaard BG: Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 75: 2553-2566
- 6) Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, Genest J, Ray KK and Vallejo-Vaz AJ: Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 2020; 141: 1742-1759
- 7) Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL and Humphries SE: Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*, 2004; 160: 421-429
- 8) Hutter CM, Austin MA and Humphries SE: Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol*, 2004; 160: 430-435
- 9) Akioyamen LE, Tu JV, Genest J, Ko DT, Coutin AJS, Shan SD and Chu A: Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Arterial Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis. *Angiology*, 2019; 70: 726-736
- 10) Mabuchi H: Half a Century Tales of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2017; 24: 189-207
- 11) Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF, Durrington PN, Evans GR, Flax H, Jay RH, Lewis-Barned N, Mann J, Matthews DR and University College and Middlesex School of Medicine, Middlesex Hospital, London.: Treatment of familial hypercholesterolaemia. United Kingdom lipid clinics study of pravastatin and cholestyramine. *BMJ*, 1992; 304: 1335-1338
- 12) Hoogerbrugge N, Mol MJ, Van Dormaal JJ, Rustemeijer C, Muls E, Stalenhoef AF and Birkenhäger JC: The efficacy and safety of pravastatin, compared to and in combination with bile acid binding resins, in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*, 1990; 228: 261-266
- 13) Wiklund O, Angelin B, Fager G, Eriksson M, Olofsson SO, Berglund L, Lindén T, Sjöberg A and Bondjers G: Treatment of familial hypercholesterolaemia: a controlled trial of the effects of pravastatin or cholestyramine therapy on lipoprotein and apolipoprotein levels. *J Intern Med*, 1990; 228: 241-247
- 14) Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, Hsia J, Kastelein JJ and Stein EA: Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1121-1126
- 15) Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, Johnson-Levonas AO and Kwiterovich PO: Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*, 2005; 116: 682-688
- 16) de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, van Trotsenburg AS, Bakker HD, Kastelein JJ and Simvastatin in Children Study G: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*, 2002; 106: 2231-2237
- 17) Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A, Büller HR and Bakker HD: Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*, 1996; 39: 867-871
- 18) Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, Brewster TG, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp RH, DuJovne C, Williams CL, Isaacsohn JL, Jacobsen CA, Laskarzewski PM, Ames S and Gormley GJ: Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama*, 1999; 281: 137-144
- 19) Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, Sijbrands EJ and Kastelein JJ: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama*, 2004; 292: 331-337
- 20) Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, Skovby F, Gaudet D, Sokal E, Charng MJ, Mohamed M, Luirink I, Raichlen JS, Sundén M, Carlsson SC, Raal FJ and Kastelein JJP: Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 70: 1162-1170
- 21) Lambert M, Lupien PJ, Gagné C, Lévy E, Blaiçhman S, Langlois S, Hayden M, Rose V, Clarke JT, Wolfe BM, Clarson C, Parsons H, Stephure DK, Potvin D and Lambert J: Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediat-*

- rics, 1996; 97: 619-628
- 22) Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H and NK-104-PH 01 study registration group: Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2016; 23: 48-55
 - 23) Nozue T, Michishita I, Ito Y and Hirano T: Effects of statin on small dense low-density lipoprotein cholesterol and remnant-like particle cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2008; 15: 146-153
 - 24) Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ and Stalenhoef AF: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2001; 357: 577-581
 - 25) Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ and Hutten BA: Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation*, 2007; 116: 664-668
 - 26) Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJP and Hutten BA: Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 68: 252-260
 - 27) Jay RH, Sturley RH, Stirling C, McGarrigle HH, Katz M, Reckless JP and Betteridge DJ: Effects of pravastatin and cholestyramine on gonadal and adrenal steroid production in familial hypercholesterolemia. *Br J Clin Pharmacol*, 1991; 32: 417-422
 - 28) 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, Scott R, Wasserman SM and 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
 - 29) 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 and 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
 - 30) Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM and Stein EA: Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015; 385: 341-350
 - 31) Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E and Investigators E: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1431-1443
 - 32) 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
 - 33) Wang A, Richhariya A, Gandra SR, Calimlim B, Kim L, Quek RGW, Nordyke RJ and Toth PP: Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*, 2016; 5:
 - 34) Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, Wiegman A, Bruckert E, Schmitt CP and Groothoff JW: Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review. *J Clin Lipidol*, 2019; 13: 31-39
 - 35) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M and Takeda R: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 1989; 79: 225-232
 - 36) 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, Averno M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR and Tybjaerg-Hansen A: Familial hypercholesterolemia 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: 3478-3490a
 - 37) Ohta N, Hori M, Takahashi A, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Fujiyama H, Miyamoto Y and Harada-Shiba M: Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2016; 10: 547-555.e545
 - 38) Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, Harrison SC, Li K, Drenos F, Karpe F, Neil HA, Descamps OS, Langenberg C, Lench N, Kivimaki M, Whittaker J, Hingorani AD, Kumari M and Humphries SE: Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Lancet*, 2013; 381: 1293-1301
 - 39) Tada H, Hori M, Nomura A, Hosomichi K, Nohara A, Kawashiri MA and Harada-Shiba M: A catalog of the pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2020; 14: 346-351.e349
 - 40) Hori M, Takahashi A, Son C, Ogura M and Harada-Shiba M: The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c.10580 G>A: p. (Arg3527Gln). *J Clin Lipidol*, 2020; 14: 482-486
 - 41) Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z and Andersen RL: Familial defective apolipoprotein B-100: A review. *J Clin Lipidol*, 2016; 10: 1297-1302
 - 42) Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger 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 and Boileau C: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003; 34: 154-156
- 43) Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK and Hobbs HH: Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*, 2005; 37: 161-165
- 44) Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, Tada H, Nohara A, Inazu A, Yamagishi M, Kobayashi J and 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
- 45) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, Tsushima M, Ikeda Y, Yokoyama S and Yamamoto A: Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 2541-2547
- 46) D'Erasmus L, Minicocci I, Nicolucci A, Pintus P, Roeters Van Lennep JE, Masana L, Mata P, Sánchez-Hernández RM, Prieto-Matos P, Real JT, Ascaso JF, Lafuente EE, Pocovi M, Fuentes FJ, Muntoni S, Bertolini S, Sirtori C, Calabresi L, Pavanello C, Averna M, Cefalu AB, Noto D, Pacifico AA, Pes GM, Harada-Shiba M, Manzato E, Zambon S, Zambon A, Vogt A, Scardapane M, Sjouke B, Fellin R and Arca M: Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2018; 71: 279-288
- 47) 多田紀夫, 吉田博, 寺本民生, 及川真一, 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
- 48) Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Ishibashi S, Shionoiri F, Yamada N and 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
- 49) 馬淵宏: 高脂血症入門, 2005
- 50) Chaves FJ, Real JT, García-García AB, Civera M, Armengod ME, Ascaso JF and 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
- 51) Neil HA, Hawkins MM, Durrington PN, Betteridge DJ, Capps NE and Humphries SE: Non-coronary heart disease mortality and risk of fatal cancer in patients with treated heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis*, 2005; 179: 293-297
- 52) Tada H, Kawashiri MA, Okada H, Teramoto R, Konno T, Yoshimuta T, Sakata K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M and Hayashi K: Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*, 2015; 115: 724-729
- 53) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Yamamoto A, Tomoike H and Yokoyama S: Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 667-674
- 54) Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H and Yamagishi M: Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolemia. *Eur Heart J*, 2017; 38: 1573-1579
- 55) Ogura M, Hori M and 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
- 56) Yagi K, Hifumi S, Nohara A, Higashikata T, Inazu A, Mizuno KO, Namura M, Ueda K, Kobayashi J, Shimizu M and Mabuchi H: Difference in the risk factors for coronary, renal and other peripheral arteriosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circ J*, 2004; 68: 623-627
- 57) Hirobe K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S, Yamamoto A, Nambu S and Fujimoto K: Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1982; 44: 201-210
- 58) 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 and 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
- 59) Nakamura T, Kobayashi H, Yanagi K, Nakagawa T, Nishida M, Kihara S, Hiraoka H, Nozaki S, Funahashi T, Yamashita S, Kameda-Takemura K and Matsuzawa Y: Importance of intra-abdominal visceral fat accumulation to coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997; 21: 580-586
- 60) 垂井清一郎: 原発性高脂血症調査研究班 昭和61年度研究報告書 (昭和61年度厚生省特定疾患). 1987 ;
- 61) Ogura M, Harada-Shiba M, Masuda D, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S and Yamashita S: Factors Associated with Carotid Atherosclerosis and Achilles Tendon Thickness in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Subanalysis of the Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb*, 2022; 29: 906-922

- 62) Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H and Yamagishi M: Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2018; 12: 397-402.e392
- 63) Jensen HK, Hansen PS, Jensen LG, Kristensen MJ, Klausen IC, Kjeldsen M, Lemming L, Bolund L, Gregersen N and Faergeman O: Complexity of molecular genetics of dyslipidemia in a family highly susceptible to ischemic heart disease. *Clin Genet*, 1995; 48: 23-28
- 64) Holmes DT, Schick BA, Humphries KH and Frohlich J: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem*, 2005; 51: 2067-2073
- 65) Nenseter MS, Lindvig HW, Ueland T, Langslet G, Ose L, Holven KB and Retterstøl K: Lipoprotein(a) levels in coronary heart disease-susceptible and -resistant patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2011; 216: 426-432
- 66) Chan DC, Pang J, Hooper AJ, Burnett JR, Bell DA, Bates TR, van Bockxmeer FM and 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
- 67) 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, Ardisson D, Saleheen D, Gabriel S and Kathiresan S: Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67: 2578-2589
- 68) Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, Teramoto R, Hosomichi K, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Tajima A and Yamagishi M: Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease. *J Clin Lipidol*, 2018; 12: 1436-1444
- 69) Doi T, Hori M, Harada-Shiba M, Kataoka Y, Onozuka D, Nishimura K, Nishikawa R, Tsuda K, Ogura M, Son C, Miyamoto Y, Noguchi T, Shimokawa H and Yasuda S: Patients With LDLR and PCSK9 Gene Variants Experienced Higher Incidence of Cardiovascular Outcomes in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*, 2021; 10: e018263
- 70) Michikura M, Ogura M, Yamamoto M, Sekimoto M, Fuke C, Hori M, Arai K, Kihara S, Hosoda K, Yanagi K and Harada-Shiba M: Achilles Tendon Ultrasonography for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia Among Japanese Subjects. *Circ J*, 2017; 81: 1879-1885
- 71) Bilheimer DW, Ho YK, Brown MS, Anderson RG and 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
- 72) Rosenson RS: Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 22: 933-940
- 73) 日本医学会：医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011；<https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 74) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省：人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. 2021；<https://www.mhlw.go.jp/content/000769923.pdf>
- 75) Hubacek JA, Berge KE, Cohen JC and Hobbs HH: Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. *Hum Mutat*, 2001; 18: 359-360
- 76) Tada H, Nohara A, Inazu A, Sakuma N, Mabuchi H and Kawashiri MA: Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*, 2018; 25: 783-789
- 77) Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, Tsukamoto K, Dobashi K, Nakamura K, Hori M, Matsuki K, Yamashita S, Yokoyama S, Kawashiri MA and Harada-Shiba M: Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb*, 2021; 28: 791-801
- 78) Morganroth J, Levy RI, McMahan AE and Gotto AM, Jr: Pseudohomozygous type II hyperlipoproteinemia. *J Pediatr*, 1974; 85: 639-643
- 79) Fujita M, Okamoto S, Shirai K, Saito Y and Yoshida S: Pseudohomozygous type II hyperlipoproteinemia. *Dermatologica*, 1991; 182: 94-97
- 80) Cali JJ, Hsieh CL, Francke U and Russell DW: Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem*, 1991; 266: 7779-7783
- 81) Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Miida T, Harada-Shiba M, Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health Labour and Welfare of Japan: Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments. *J Atheroscler Thromb*, 2021; 28: 905-925
- 82) Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, Kastelein JJP and Hutten BA: 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2019; 381: 1547-1556
- 83) Yamashita S, Masuda D, Harada-Shiba M, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N and Oikawa S: Effectiveness and Safety of Lipid-Lowering Drug Treatments in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb*, 2022; 29: 608-638
- 84) Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ and 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
- 85) Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Konno T, Hayashi K, Fujino N, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H and Yamagishi M: Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2012; 109: 364-369
 - 86) Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB, Jr. and Waksman R: The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*, 2016; 37: 536-545
 - 87) Dufour R, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Hovingh GK, Qing Z, Yang F, Andisik M, Torri A, Pordy R and Gipe DA: Open-label therapy with alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Results from three years of treatment. *Int J Cardiol*, 2017; 228: 754-760
 - 88) Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Bacchara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian G and Guyton JR: Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. *Atherosclerosis*, 2018; 278: 307-314
 - 89) Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, López JAG, Bray S, Kurtz CE, Hamer AW and Raal FJ: Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 75: 565-574
 - 90) Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J and Xu D: 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
 - 91) Yamashita S, Hbujo H, Arai H, Harada-Shiba M, Matsui S, Fukushima M, Saito Y, Kita T and 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
 - 92) Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von Stritzky B, Du Y and Manvelian G: Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*, 2016; 37: 3588-3595
 - 93) Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, Daida H, Dobashi K, Hayashi T, Hori M, Matsuki K, Minamino T, Yokoyama S and Harada-Shiba M: Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2021; 28: 665-678
 - 94) Uauy R, Vega GL, Grundy SM and 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
 - 95) Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R and Raal FJ: Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2013; 128: 2113-2120
 - 96) 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 and 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
 - 97) Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ and Marais AD: Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*, 2011; 124: 2202-2207
 - 98) Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE and Rader DJ: Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2007; 356: 148-156
 - 99) Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Chang Q and Foulds P: Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2017; 24: 402-411
 - 100) Kameyama N, Maruyama C, Kitagawa F, Nishii K, Uenomachi K, Katayama Y, Koga H, Chikamoto N, Kuwata Y, Torigoe J, Arimoto M, Tokumaru T, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M and Harada-Shiba M: Dietary Intake during 56 Weeks of a Low-Fat Diet for Lomitapide Treatment in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2019; 26: 72-83
 - 101) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, Funahashi T, Yamamura T and Kishino B: Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 29h-35h
 - 102) Shirahata Y, Ohkohchi N, Kawagishi N, Syouji M, Tsukamoto S, Sekiguchi S, Koyamada N, Oikawa S and Satomi S: Living-donor liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia from a donor with heterozygous hypercholesterolemia. *Transpl Int*, 2003; 16: 276-279
 - 103) Kawagishi N, Satoh K, Akamatsu Y, Sekiguchi S, Ishigaki Y, Oikawa S and Satomi S: Long-term outcome after living donor liver transplantation for two cases of homozygous familial hypercholesterolemia from a heterozygous donor. *J Atheroscler Thromb*, 2007; 14: 94-98
 - 104) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A and Tsushima M: Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis. *Ther Apher*, 2001; 5: 221-225
 - 105) Mabuchi H, Michishita I, Sakai T, Sakai Y, Watanabe

- A, Wakasugi T and Takeda R: Treatment of homozygous patients with familial hypercholesterolemia by double-filtration plasmapheresis. *Atherosclerosis*, 1986; 61: 135-140
- 106) Makino H and Harada-Shiba M: Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*, 2003; 7: 397-401
- 107) Sampietro T, Tuoni M, Ferdeghini M, Ciardi A, Marzaccini P, Prontera C, Sassi G, Taddei M and Bionda A: Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 1997; 96: 1381-1385
- 108) Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, Ogura M, Matsuiki K, Hosoda K and Harada-Shiba M: Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis. *J Atheroscler Thromb*, 2019; 26: 679-687
- 109) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Colloridi V, Bosco G, Berni A, Rabbone I, Cerutti F and Bertolini S: Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. *Acta Paediatr*, 2001; 90: 694-701
- 110) Thompson GR: Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 2008; 198: 247-255
- 111) Thompson GR, Lowenthal R and Myant NB: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*, 1975; 1: 1208-1211
- 112) Yokoyama S, Hayashi R, Satani M and Yamamoto A: Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*, 1985; 5: 613-622
- 113) Civeira F: Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2004; 173: 55-68
- 114) Thorogood M, Seed M and De Mott K: Management of fertility in women with familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BJOG*, 2009; 116: 478-479
- 115) Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S and Retterstøl K: Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2006; 189: 451-457
- 116) Amundsen AL, Khoury J, Sandset PM, Seljeflot I, Ose L, Tonstad S, Henriksen T, Retterstøl K and Iversen PO: Altered hemostatic balance and endothelial activation in pregnant women with familial hypercholesterolemia. *Thromb Res*, 2007; 120: 21-27
- 117) Beigel Y, Bar J, Cohen M and Hod M: Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998; 77: 603-608
- 118) Naoumova RP, Thompson GR and Soutar AK: Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol*, 2004; 15: 413-422
- 119) Klingel R, Göhlen B, Schwarting A, Himmelsbach F and Straube R: Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial*, 2003; 7: 359-364
- 120) Ogura M, Makino H, Kamiya C, Yoshimatsu J, Soran H, Eatough R, Perrone G, Harada-Shiba M and Stefanutti C: Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis*, 2016; 254: 179-183

編集：日本動脈硬化学会
 発行：日本動脈硬化学会
 発行日：2022年7月7日