

## 79 家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)

### ○ 概要

#### 1. 概要

家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolaemia: FH)は、LDL 受容体遺伝子変異による単一遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は100万人に1人程度の頻度で認められる。FHは高LDL-コレステロール血症、腱黄色腫及び若年性冠動脈硬化症を主徴とする。ヘテロ接合体とホモ接合体は、出現する症状や総コレステロールの値の程度、治療への反応性が全く異なり、その管理においても全く別の取り扱いをする必要がある。

#### 2. 原因

FHは、LDL受容体の遺伝子変異によりLDL受容体蛋白が欠損し、あるいはその機能が大きく障害されて、高LDL血症が引き起こされると考えられている。通常血漿LDLの約70%が肝臓で代謝されるが、ホモ接合体患者では、肝臓でのLDLの代謝が正常の約10%に低下しており、低下の程度に反比例して血漿LDL濃度は上昇し、血管壁へのコレステロールの沈着のリスクが高まる。そのため、FH患者では若年より高LDLコレステロール血症を示し、それに起因する若年性動脈硬化症が冠動脈を中心に好発する。

#### 3. 症状

FHホモ接合体は、出生時より著明な高LDLコレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する。黄色腫の頻度は、LDL値の上昇の度合いと期間の長さ按比例する一方、眼瞼黄色腫はFHに特異的なものではなく、正脂血症の患者にも認められる。

FHホモ接合体では、大動脈弁上狭窄、弁狭窄、冠動脈狭窄が、乳幼児期に出現し、進行して30歳までに狭心症、心筋梗塞、突然死を引き起こすことが知られている。胸部大動脈、腹部大動脈や肺動脈にも強い動脈硬化を引き起こす。一方、脳血管は比較的動脈硬化の進行が遅い。冠動脈硬化のほか、若年性動脈硬化は大動脈には腹部大動脈瘤として現れることがあり、その頻度は約26%と報告されている。

#### 4. 治療法

FHの治療の基本は、冠動脈疾患など若年齢で起きる動脈硬化症の発症及び進展の予防であり、早期診断と適切な治療が最も重要である。出来るだけ早期に診断を下し、低脂肪食などの正しい食生活を子供時代から身につけると同時に、喫煙、肥満などの動脈硬化症の増悪因子をしっかりと避け、高血圧や糖尿病を厳格にコントロールする。

胆汁酸吸着レジンやスタチンなど、FHホモ接合体に対する薬物療法は、LDLアフェレシス開始前の乳幼児に対して行い、LDLアフェレシス開始後の患者に対しては、治療施行にて低下したLDLの再上昇を抑制する補助的な目的で行う。FHホモ接合体はLDLアフェレシスの絶対適応であり、できる限り早期にLDLアフェレシス治療を開始すべきである。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。

FH ホモ接合体に対する LDL アフェレシス治療の長期効果については、皮膚黄色腫の退縮、狭心症の症状の軽快、冠動脈の動脈硬化性病変の進展の抑制、退縮効果など、長期間の良好な治療効果の報告も多い。一方、FH ホモ接合体に対して、LDL アフェレシスの導入が遅れると、心筋梗塞での死亡例の報告もあり、早期の LDL アフェレシスの導入が望まれる。

生体肝移植も治療法のひとつとして選択される場合がある。

## 5. 予後

FH ホモ接合体は、出生時より著明な高 LDL コレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
140 人
2. 発病の機構  
不明(LDL受容体の遺伝子変異と考えられている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法なし。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(日本動脈硬化学会関与の診断基準)
6. 重症度分類  
診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているとする。

### ○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋俊

## <診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

## <疾患概念>

家族性高コレステロール血症(FH) ホモ接合体は、LDLの代謝に関わる遺伝子の障害によりその異化が阻害され、血中LDLコレステロール値が著明に上昇して若年性に重度の動脈硬化症を来す疾患であり、皮膚や腱の重篤な黄色腫を伴う。出来るだけ早期に発見し、LDLアフェレシス(血漿交換を含む)などの積極的な治療により血漿LDL濃度の低下を必要とする。

## 1. 主要項目

### (1)理学所見

皮膚黄色腫、腱黄色腫、角膜輪の存在、頸部雑音及び心雑音に注意する。FHホモ型は、幼少期からの皮膚黄色腫が特徴的である。

### (2)血液・生化学的検査所見

小児期より高LDLコレステロール血症を示すことが多いが、高LDLコレステロール血症に高中性脂肪血症が加わる例もある。リンパ球や線維芽細胞のLDL受容体活性はホモ接合体で健常人の20%以下に著明低下を示し、診断の参考となる。

LDL受容体、ARH、PCSK9などのLDL代謝経路に関わる遺伝子の解析により、確定診断を下すことができる。

## 2. 参考事項

FHは、冠動脈および大動脈弁に若年性動脈硬化を来すことが問題となる。冠動脈硬化は、心筋梗塞や狭心症を引き起こすことから、注意が必要である。大動脈弁狭窄、大動脈弁上狭窄を合併することが多く特にホモ接合体では弁置換術を必要とすることもあり、注意が必要である。

## 3. 鑑別診断

シトステロール血症、脳腱黄色腫など皮膚黄色腫を示す疾患との鑑別診断、甲状腺機能低下症やネフローゼ症候群などの高LDLコレステロール血症を示す疾患との鑑別診断が問題となる。

## 4. 診断のカテゴリー

Definite、Probableを対象とする。

Definite:

LDL代謝経路に関わる遺伝子の遺伝子解析、あるいはLDL受容体活性測定によってFHホモ接合体であると診断されるもの。

Probable:

空腹時定常状態の総コレステロール値が450 mg/dL(LDLコレステロール値が370mg/dL)以上、あるいは小児期より皮膚黄色腫が存在するなど重度の高コレステロール血症の徴候が存在し、薬剤治療に抵抗するもの。

### <重症度分類>

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものを全て対象とする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。