

家族性高コレステロール血症ホモ接合体

① 要約

家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合体は、常染色体優性遺伝であるFHヘテロ接合体の原因遺伝子変異を2つ有する重症例であり、LDLコレステロールはヘテロ接合体の2倍以上となりうる。かつてFHホモ接合体は100万人に1人程度とされてきたが、近年は17-30万人に1人程度であることがわかっている。FHホモ接合体ではLDL受容体機能が概ね失われているため、FHヘテロ接合体に比べLDLコレステロールが高値であるだけでなく、スタチンなどの治療に抵抗性であり、生命予後も不良であることから、ヘテロ接合体とは明確に区別することが重要である。ホモ接合体が疑わしい場合は、家族調査など臨床情報収集に加え、積極的な遺伝子診断も考慮すべきである。治療では可能な限り早期から強力にLDL低下療法を開始すべきであり、LDLアフェレシスが治療の中核を成す。しかしLDLアフェレシスだけで十分にLDLコレステロールを低下させることは困難であり、患者個別に効果がある薬剤は複数併用する必要がある。LDL受容体活性が残存する場合には、スタチン、エゼチミブ、PCSK9阻害薬の効果も期待できる。MTP阻害薬はLDL受容体機能に依存しない薬剤であるため、本疾患でも多くの場合に有効である。

② はじめに

家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia: FH)は、出生時より高LDLコレステロール血症が持続することで冠動脈硬化症を通常より早期に発症する常染色体優性遺伝性疾患である¹。疾患発症の原因となる遺伝子変異を1つ有するFHヘテロ接合体では、無治療では若年死のリスクがある疾患であるが、早期発見・早期治療が予後改善に非常に有効である。遺伝子変異を2つ有するFHホモ接合体ではLDLコレステロールがさらに高値である上に、スタチンなど既存治療薬の有効性も低く、生命予後がさらに不良であるため、より一層の早期発見とLDLアフェレシスを含む強力な治療開始が必要である。

③ 疾患の概要(特徴・合併症・自然予後等)

FHの三徴は、高LDLコレステロール血症、早発性冠動脈硬化症、皮膚と腱の黄色腫である。遺伝子異常によるLDL受容体機能低下が原因であり、ホモ接合体ではLDL受容体機能が完全にもしくは完全近く失われている。常染色体優性遺伝疾患のホモ接合体であり、稀な症例を除けば原則としてヘテロ接合体である両親もホモ接合体の半分程度の高LDL

コレステロール血症を呈する。

1) 高 LDL コレステロール血症

FH ホモ接合体では LDL コレステロール値は 500mg/dL を超えることが多いが、370mg/dL 程度の症例もある。出生時より高 LDL コレステロール血症が持続するため、動脈硬化性疾患のリスクが非常に高くなる。LDL コレステロール値×時間（年）の積算値にイベント発症の閾値があるとする LDL コレステロール蓄積仮説が、本疾患での冠動脈疾患リスク上昇をよく説明しているとされ、低めに見積もっても 11 歳程度で閾値に達する²。

2) 早発性冠動脈硬化症

小児期から狭心症や心筋梗塞を発症することに加え、しばしば認められる大動脈弁上狭窄（図 2）も心血管死の重要な原因となるため、未治療の場合、30 歳以上の存命は困難とされる。また治療を行っていても、加齢に伴い大動脈瘤や末梢性動脈疾患、脳血管疾患など全身の血管に動脈硬化性病変を生じうる。可能な限り早期から強力な LDL コレステロール低下療法を行うことが有効であると考えられる。

3) 皮膚黄色腫および腱黄色腫（図 1）

ヘテロ接合体では思春期～成人期に出現する腱黄色腫が特異的身体所見であるが、ホモ接合体では乳幼児期に皮膚黄色腫が出現することが多く、これが医療機関受診のきっかけとなりうる³。なおホモ接合体であっても乳幼児期には腱黄色腫は通常認めない。



3歳児 手首・膝・足首

成人 手指・殿部・アキレス腱周囲

図1. FHホモ接合体で認める皮膚黄色腫

成人例では手指伸筋腱およびアキレス腱に腱黄色腫も認める

④ 疾患頻度

1970年代にはFHヘテロ接合体は500人に1人、ホモ接合体は100万人に1人とされてきた⁴。しかし近年分子遺伝学的研究などから、日本を含む多くの国々でヘテロ接合体が200-300人に1人程度、地域差はあると思われるがホモ接合体は17-30万人に1人程度と、以前の想定より高頻度であることがわかってきた⁵。

⑤ 遺伝学(病因遺伝子、遺伝形式等)

臨床診断されたFHの6-8割程度で疾患原性変異(pathogenic mutation)が同定され、そのほとんどはLDL受容体遺伝子(*LDLR*)である^{6,7}。LDL受容体に対するリガンドであるアポリポ蛋白B100遺伝子(*APOB*)でもFHの原因になる変異が主に白人で報告されている。2003年に3番目の原因遺伝子として、LDL受容体分解を制御するproprotein convertase, subtilisin/kexin-type 9 (*PCSK9*)をコードする遺伝子*PCSK9*が報告され、本邦では臨床診断されたFHの5%前後が*PCSK9*遺伝子変異によると報告されている⁸。*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*によるFHは常染色体優性遺伝形式を示し、FHホモ接合体は遺伝子診断で2つの病原性変異を有する。多くは*LDLR*遺伝子の両アレルに変異を有する(真性ホモ接合体・複合ヘテロ接合体)が、一部は二種の遺伝子(例えば*LDLR*変異と*PCSK9*変異)の組合せによる(ダブルヘテロ接合体)と報告されている⁹。真性ホモ接合体・複合ヘテロ接合体では両親はFHヘテロ接合体であるが、ダブルヘテロ接合体の場合は片親から2つの変異が遺伝する可能性があり、単純なメンデル遺伝形式に従わない。

非常に稀な劣性遺伝形式のFHホモ接合体として、常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症(Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: ARH)が本邦でも数家系報告されている^{10,11}。*LDLRAP1*遺伝子変異が原因として同定され、この場合ヘテロ接合体は高LDLコレステロール血症を呈さない。従って、両親が正脂血症の場合はARHも疑う必要がある。

逆に臨床診断されたFHヘテロ接合体の2-4割において遺伝子診断では原因遺伝子変異が確認されない。まだ知られていない原因遺伝子の可能性や、解析技術の限界などが理由と考えられる。したがって遺伝子変異が2つ確認できなくてもFHホモ接合体を否定できないことに留意する。また原因遺伝子が同定されないFHヘテロ接合体の一部はpolygenic hypercholesterolemiaとの報告があるが¹²、ホモ接合体診断での位置づけは定まっていない。したがって身体所見および家族調査などによる臨床診断を十分に行ったうえで遺伝子解析を併用することが望ましい。なお2018年11月時点でFHの遺伝子

診断は保険収載されていない。

⑥ 病態

遺伝的に LDL 受容体機能が完全もしくは完全近く失われているため、出生時から（正確には胎児期から）重度の高 LDL コレステロール血症が持続する。その結果、乳幼児期から始まる心血管疾患が生命予後を規定する。またコレステロールの組織沈着である皮膚黄色腫が乳幼児期から出現し、腱黄色腫もヘテロ接合体に比べ著明となる。

なお細胞内に血中の LDL コレステロールを取りこむ能力が低下しているが、コレステロールを前駆体として合成される性ホルモンや副腎皮質ホルモンの欠乏症などが臨床的に問題となることはない。

⑦ 我が国の診断基準と診断方法の実際

- 1) 臨床診断：典型例は血清総コレステロール 600mg/dL 以上だが¹³，総コレステロール値 450 mg/dL 以上（LDL コレステロール値 370mg/dL 以上）あれば FH ホモ接合体の可能性があり、小児期から重症の高コレステロール血症を反映する黄色腫などの症候から臨床的に診断される。小児期から動脈硬化性疾患が進行するため早期より本疾患を疑うことが重要である。

小児期には皮膚黄色腫が特徴的で、皮膚科を最初に受診することがある⁹（図 1）。

FH ホモ接合体の黄色腫は手指関節、肘関節、膝関節など、機械的刺激を受ける部位に多発する。

PCSK9 阻害薬の効果が乏しいことが診断のきっかけとなる場合があるが、FH ヘテロ接合体の重症例と区別が困難な場合があり、疑わしい症例の診断には遺伝子解析が必要である。原則として両親が FH ヘテロ接合体であるが、後述するダブルヘテロ接合体などでは当てはまらない場合もある。

なお線維芽細胞 LDL 受容体活性は診断の参考になるが、現在国内で受託している検査会社はない。リンパ球 LDL 受容体活性測定の受託は行われているが（保険未収載）、診断閾値の設定が困難であり、FH ホモ接合体の診断根拠とすることは難しい。

- 2) 遺伝子診断：FH の原因となる遺伝子変異を 2 つ有する場合に FH ヘテロ接合体と診断する。遺伝子診断の上では同一変異が 2 つの場合を真性ホモ接合体，同じ遺伝子の異なる変異の組合せを複合ヘテロ接合体，異なる遺伝子の変異の組合せをダブルヘテロ接合体と呼称する⁹。常染色体優性遺伝形式となるのが *LDLR* 遺伝子，*APOB* 遺

伝子、*PCSK9* 遺伝子、常染色体劣性遺伝性形式となるのが *LDLRAP1* 遺伝子である。なおヘテロ接合体の検討から FH における原因遺伝子変異の検出率は 6-8 割程度である。2 つの変異が確認出来ない場合は臨床情報と合わせて判断する。

遺伝子診断の結果から薬剤への反応性などが予測可能であり、治療計画を立てる上でも非常に有用な情報であるため、ホモ接合体が疑われる症例では遺伝子診断が強く勧められる（保険未収載）。疾患原性の判断が難しい変異もあるため、遺伝子診断には経験のある専門医に相談が必要である。

⑧ 動脈硬化症の診断

無治療例の多くは 30 歳までに心血管死するとされる。FH ホモ接合体と診断された場合、現時点での動脈硬化症を十分に評価する必要がある。小児期でも狭心症、心筋梗塞、大動脈弁上狭窄（図 2）など生命予後を左右する疾患を有している可能性があり、無治療年齢が成人に近くなれば極めて危険である。小児期では一般に心血管病変が先行するが、年齢が高くなれば全身の動脈硬化症が進行する。

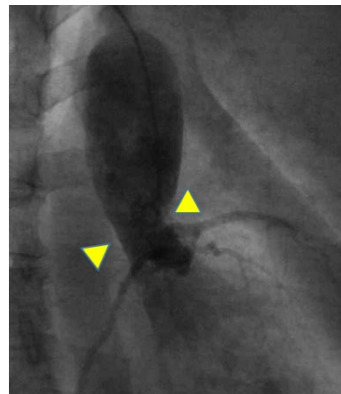


図2. FHホモ接合体で認めた大動脈弁上狭窄
大動脈弁狭窄症同様に心不全や突然死の原因となる

心エコー、頸動脈エコー、心電図などの非侵襲的検査、必要に応じて大動脈 CT 検査や、冠動脈 CT、冠動脈造影など造影検査も考慮する必要がある。運動負荷検査は心機能など安全性を慎重に評価したうえで検討する。

⑨ 鑑別疾患

高 LDL コレステロール血症および著明な黄色腫が出現する疾患を鑑別する必要がある。続発性高脂血症でもホモ接合体並みの高 LDL コレステロール血症を呈し得る。原発性胆汁性胆管炎では黄色腫すら生じることがある。

乳幼児期にホモ接合体並みの高 LDL コレステロール値と皮膚黄色腫を呈する疾患に、シトステロール血症がある（シトステロール血症の項参照）。*ABCG5/ABCG8* 遺伝子変異が原

因の劣性遺伝形式を呈する¹⁴。LDL コレステロールは離乳後に低下するが、血中植物ステロール(シトステロール、カンペステロールなど)高値は持続する。

脳腱黄色腫症は脳および腱に黄色腫が出現する常染色体劣性遺伝疾患で、*CYP27A* 遺伝子変異による胆汁酸合成障害である。コレステロールではなく血中コレスタノール高値で診断される。しばしば中枢神経症状(精神発育遅滞、認知症、運動失調など)を伴う。

⑩ 現在の治療法

小児期から致死的心血管疾患に罹患する可能性があるため、可能な限り速やかかつ強力な LDL コレステロールの継続的低下が重要である^{9,13}(図 3, 4)。小児期であっても心血管疾患合併の可能性が高く、冠動脈疾患、弁疾患(特に大動脈弁上狭窄)、大動脈瘤などの評価を行い病状に応じた治療を行う。

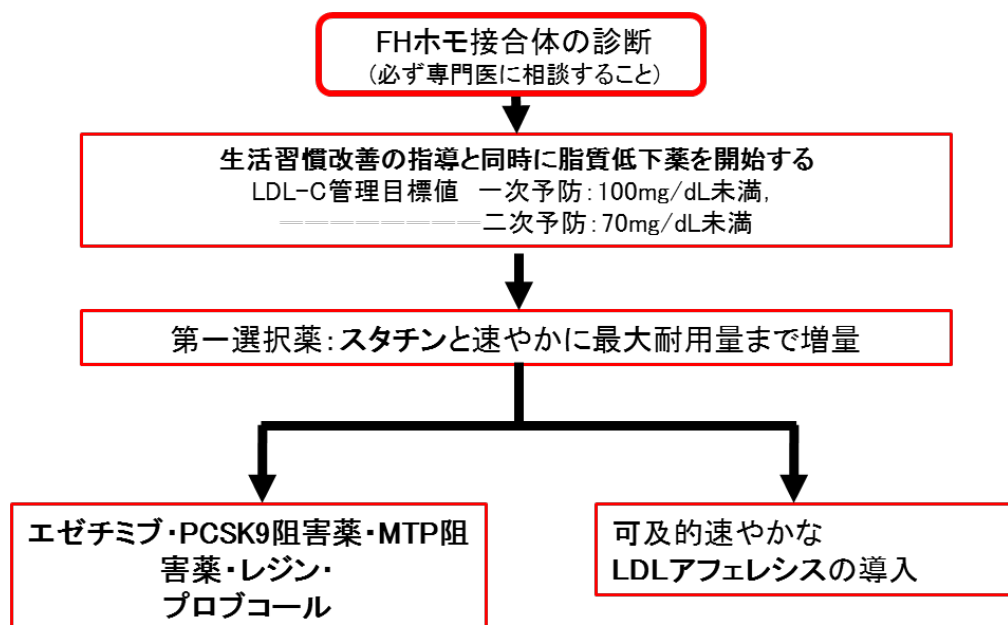
1) 成人 FH ホモ接合体(図 3)

LDL コレステロールの管理目標値は、一次予防では 100mg/dL 未満、二次予防では 70mg/dL 未満であるが¹⁵、その達成は容易ではない。まずスタチンを速やかに最大耐用量まで増量する。LDL 受容体の残存活性があれば、スタチン、エゼチミブ、レジン、PCSK9 阻害薬の効果も期待できる。MTP 阻害薬(lomitapide)は、LDL 受容体機能に依存しない薬剤であり、FH ホモ接合体に有効な内服薬である^{16,17}。十分な栄養指導、節酒指導の上、ごく少量から開始し、消化器症状、肝障害などの副作用に注意して徐々に増量する。

最大耐用量のスタチンの効果は一ヶ月程度で判定し、更に、エゼチミブ、レジン、プロブコール、PCSK9 阻害薬などの薬剤も併用する。効果が十分でなければ LDL アフェレンス開始を考慮する¹³。

FH ホモ接合体では薬物療法で LDL コレステロールを管理目標値まで低下させることは

多くの場合困難であり、LDL アフェレシスが治療の中核をなす。治療前後の LDL コレステロール値を確認しながら 1-2 週に 1 回施行する。静脈のブラッドアクセスで十分な場



動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

図3. 成人(15歳以上)FHホモ接合体に対する治療

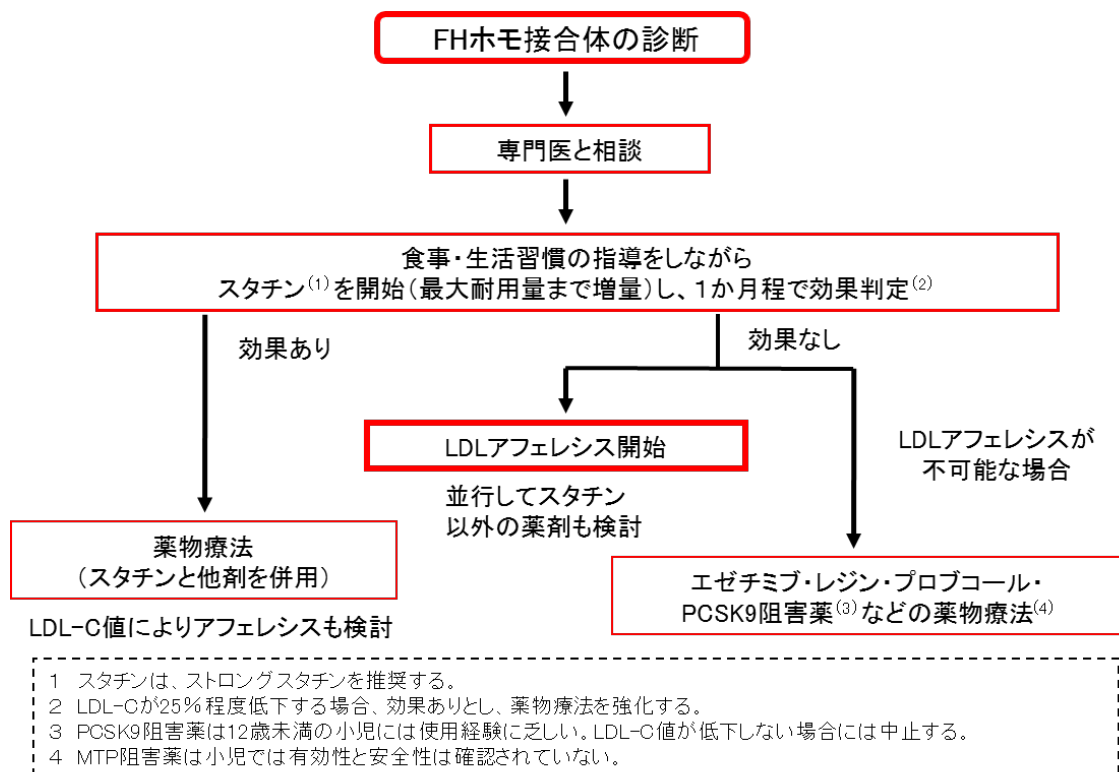
合が多いが、必要であればシャント作製を行う。

2) 小児 FH ホモ接合体 (図 4)

LDL コレステロール低下療法が生命予後を大きく左右するため、乳幼児期でも専門医に相談し治療を開始する。小児においてもまずスタチンを最大耐用量まで増量するが、効果が十分なければ LDL アフェレシス開始を考慮する。スタチンで効果がある場合はエゼチミブ、レジン、PCSK9 阻害薬など他の薬剤も有効である可能性が高く、スタチンと併用する。この場合も十分 LDL コレステロールを低下できなければ LDL アフェレシスを検討する。

体外循環が可能となるのは 4-6 歳頃であるが、3.5 歳から開始した報告もある⁹。FH ホモ接合体は乳児期で既に心血管疾患に罹患することもあり、薬物療法の反応が十分でなければ LDL アフェレシスは可能な限り早期の導入が望ましい。硫酸デキストランによる LDL 吸着療法を中心になるが、体重 30kg 未満の小児では体外循環量を抑えるため、単純血漿交換法が選択されることがある。

LDL アフェレシスが不可能な場合には、エゼチミブ・レジンをプロブコール・PCSK9 阻害薬などの薬剤による治療を検討するが、可能となれば早急にアフェレシス導入をはか



小児家族性高コレステロール血症診療ガイド2017

図4. 小児 FHホモ接合体に対する治療

る。

3) 妊娠中の LDL 低下療法

FH ホモ接合体では妊娠可能年齢には既に冠動脈疾患を合併していることも多く、妊娠中は更に一層 LDL, VLDL が増加することもあり、LDL 低下療法継続が重要である。スタチンなど多くの薬剤は妊娠中および授乳中は禁忌であり、レジンのみが投与可能であるが効果は限定的である。妊娠中の FH ホモ接合体には LDL アフェレシスが唯一有効な治療法であると報告がされており¹⁸、経験のある専門医に相談する。

⑪ 将来の展望

単独で十分に有効な FH ホモ接合体の治療はいまだ存在せず、複数の治療法を併用する必要があるため、さらなる新しい治療の登場が望まれている。現在、開発中または治療実施中の治療法として以下の方法がある。

低分子干渉 RNA (siRNA) を利用して PCSK9 を阻害する inclisiran が開発されており、1 回の投与で半年から 1 年持続する LDL コレステロール低下効果が示されていることから、PCSK9 阻害薬で効果がある FH ホモ接合体症例での選択枝となりうると考えられる。

ANGPTL3 抗体(evinacumab)は FH ホモ接合体でも LDL コレステロール低下効果が報告されており期待される。現在国内外で治験中である。

なお APOB アンチセンス医薬(mipomersen)が FH ホモ接合体の治療に米国では承認されているが、副作用の問題と LDL コレステロール低下効果が中等度であるため、欧州および本邦では認められていない。

LDLR 遺伝子治療が試みられているが、克服すべき課題はまだ多い。国内ではヒト幹細胞臨床研究として同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法が試みられているが、現在は安全性の確認を行っている段階にある。

おわりに

FH ホモ接合体の診断および治療においては、FH ヘテロ接合体とされていた重症例が遺伝子診断でホモ接合体と診断される事例が増え、また薬物療法でも PCSK9 阻害薬や MTP 阻害薬が使用可能となるなど、この 10 年で明らかな進歩が見られている。一方でもっと早期に診断し治療が開始できたはずの症例もいまだに少なくない。

本疾患は早期診断・早期治療が患者の生命予後改善に必須であり、治療の進歩を活かすためにも本疾患のさらなる啓蒙が喫緊の課題である。

<<PROLIPID研究について>>

*家族性高コレステロール血症ホモ接合体は難病指定されている。病態のさらなる解明、新たな治療薬の開発、動脈硬化ハイリスク群を見分けるための診断指標同定などが喫緊の課題である。全国規模のシステマティックな症例蓄積が必須であり、厚労省の「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、PROLIPID研究を開始し家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体およびホモ接合体のコホート研究を開始している。

文献

1. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:751-70.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. 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;34:3478-90a.
3. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, et al. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:539-53.
4. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-68.
5. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 2011;214:404-7.
6. Mabuchi H. Half a Century Tales of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:189-207.
7. Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017.
8. Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, et al. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolaemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis* 2010;210:166-72.
9. 斯波真理子, 太田孝男, 大竹明, et al. 小児家族性高コレステロール血症診療ガイド 2017. *日本小児科学会雑誌* 2017;121:1-8.
10. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2541-7.
11. Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, et al. Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:35-41.
12. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-

control study. *Lancet* 2013;381:1293-301.

13. 日本動脈硬化学会（編）．家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017 日本動脈硬化学会.

14. Tada H, Kawashiri MA, Takata M, et al. Infantile Cases of Sitosterolaemia with Novel Mutations in the ABCG5 Gene: Extreme Hypercholesterolaemia is Exacerbated by Breastfeeding. *JIMD Rep* 2015;21:115-22.

15. 日本動脈硬化学会（編）．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2017.

16. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:402-11.

17. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J Atheroscler Thromb* 2018.

18. Ogura M, Makino H, Kamiya C, et al. Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis* 2016;254:179-83.

(執筆責任者：野原淳)