

家族性高コレステロール血症ホモ接合体の治療，MTP阻害薬とアフェレシスについて教えてください

Point

- ▶ 家族性高コレステロール血症ホモ接合体は，小児期から心血管疾患を発症して死亡しうる予後不良の病態である。早期診断・早期治療開始が予後改善の鍵となる。
- ▶ スタチンを中心とする既存薬およびPCSK9阻害薬は，FHホモ接合体では十分な効果を得られない場合が多い。
- ▶ 2016年に承認されたMTP阻害薬は，FHホモ接合体にのみ適応がある内服薬である。副作用に注意し，増量可能であれば，FHホモ接合体でもLDL-Cを半減させる効果が得られる。
- ▶ LDL吸着療法であるLDLアフェレシスが，現在でもFHホモ接合体治療における中心的役割を果たしている。
- ▶ FHホモ接合体では，効果のある治療法をできるだけ早期から併用していく「総力戦」が重要である。

1 家族性高コレステロール血症 (FH) とは？

— ヘテロ接合体は見逃し多し！ 若年でも油断ならず！

- 家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia ; FH) は，ヘテロ接合体が一般人200～300人に1人と高頻度の常染色体優性遺伝疾患である¹⁾。日本はFHの診断率が1%未満と最も低い国のひとつとされているが²⁾，わが国でもスタチン内服者の数%がFHヘテロ接合体とされ，プライマリケアでよく遭遇しているはずの疾患であり，すべての高LDL-C患者はFHの可能性を考えて診察する。
- FHヘテロ接合体の冠動脈硬化症は，男性では20歳頃から，女性では30歳頃から始まっている³⁾。FHは成人後に高LDL-C血症をきたした非FHとはまったく異なっており，FHであれば20歳代男性でも動脈硬化性疾患発症の可能性を念頭に置いて診察を行う。また常染色体優性遺伝であり，診断して患者の家族にも検査・治療の機会を提供することが医療者に求められる。
- LDL受容体機能を低下させる遺伝子変異(多くはLDLR遺伝子)のため，出生時より高

LDL-C血症が持続することこそが心血管リスクが高い理由である。

- 受診時のLDL-C値でFHと非FHを鑑別することは困難である。
- FHに特異的なのは黄色腫であり、成人では最も出現率の高いアキレス腱黄色腫の有無を確認する(図1)。ただし腱黄色腫の出現率は6~7割で、若年者や若年時から治療している症例では出現しにくいので、黄色腫を欠くことでFHを否定してはならず、必要に応じて家族調査や遺伝子診断を考慮する。

MEMO アキレス腱厚測定

- 慣れれば触診でもかなり正確に判断可能であるが、画像による評価は重要である。X線法による評価が普及しているが、近年超音波法による評価が標準化された(図1章5)。

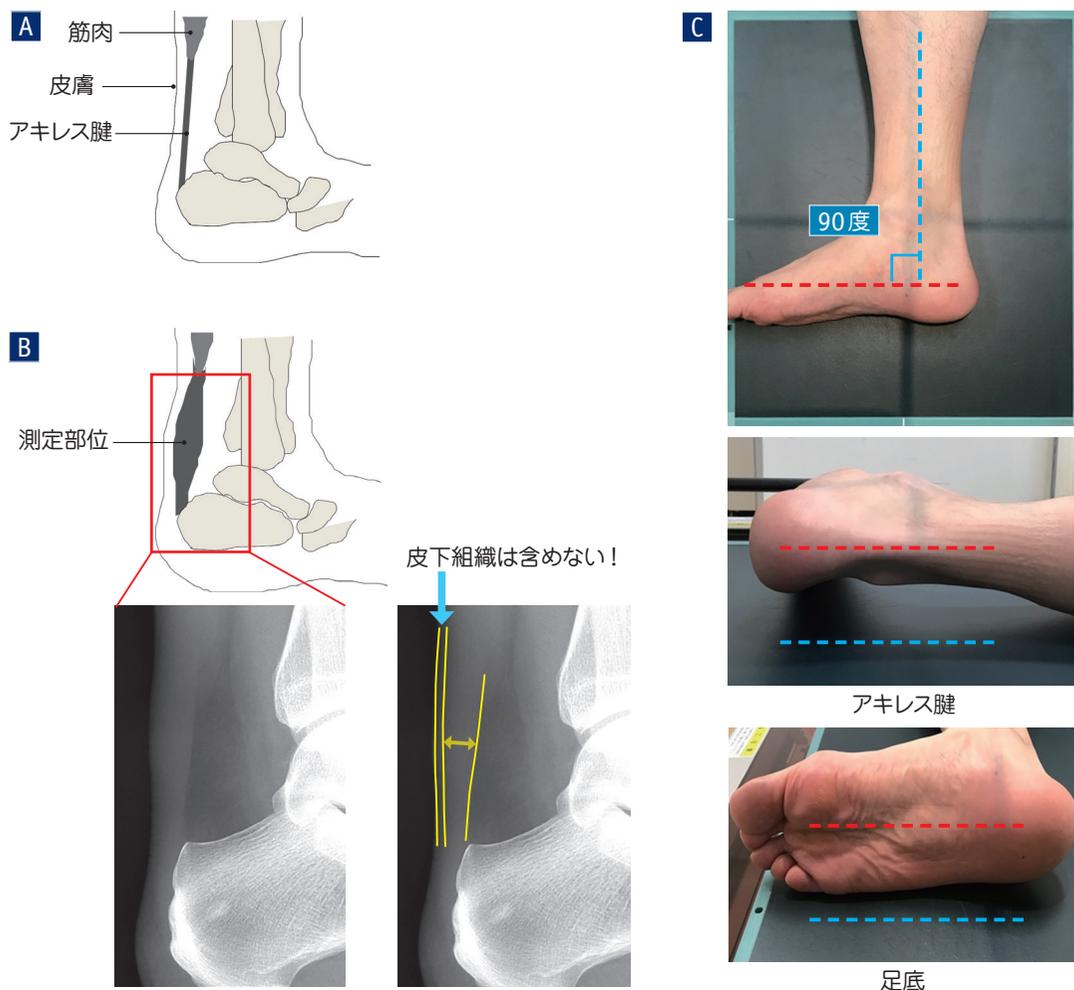


図1 アキレス腱黄色腫のX線撮像方法

A: 正常なアキレス腱の模式図

踵は直角。アキレス腱は皮膚より1 mmほど内側

B: アキレス腱黄色腫の模式図とX線画像

9.0 mm以上を「肥厚あり」とする。紡錘状を示すことが多い。最も太い部位を測定する

C: アキレス腱撮像時の肢位

1

LDL-C値が高い患者に 遭遇したら？

Point

- ▶ 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）やシトステロール血症など、一部指定難病である疾患が存在する。
- ▶ 原発性・続発性・生活習慣など原因を精査することがきわめて肝要であるが、混在する場合もある。
- ▶ 遺伝子解析は原発性高LDL-C血症の診断にきわめて重要であり、病歴や家族歴の聴取により、診断にかなり迫ることができる。
- ▶ 典型的な診断に当てはまらない場合や難治性の場合には、専門医に相談することが望ましい。

1 念頭に置くべき病態（生活習慣）

考えられる病態・生活習慣

- 原発性高LDL-C血症〔家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia; FH）、シトステロール血症など〕
- 続発性高LDL-C血症（甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群、糖尿病など）
- 生活習慣に伴う高LDL-C血症〔過食、飽和脂肪酸（乳製品、肉、チョコレートなど）の摂取〕
- 上記の混在した高LDL-C血症



基準値 ▶ LDL-C \geq 140 mg/dL（男女問わず）

① 原発性高LDL-C血症

- 原発性高LDL-C血症のうちFHは、一般人口の200～250人に1人程度存在する比較的高頻度の疾患である。未治療の場合には高頻度で冠動脈疾患を罹患するため、その診断はきわめて重要である¹⁾。
- 日常診療で高頻度に認められるのは、通常はいわゆるヘテロ接合型であり、LDL受容体やその関連分子（アポ蛋白ないしはPCSK9）に病源性遺伝子変異を1つ有することで発症すると考えられている。
- 診断には、LDL-C値とともに下記に示す家族歴の聴取や身体所見が重要であるが、遺伝子診断が診断そのもの、かつリスク層別化に対しても有用であり、考慮すべきである²⁾。LDL-C値が250 mg/dL以上である場合には、きわめて強くFHを疑うべきである³⁾。

上記遺伝子に病原性遺伝子変異を2つ有するホモ接合体(指定難病)の場合には、幼少期から著明な高LDL-C血症を呈するとともに特徴的な皮膚黄色腫を呈することが知られており、そのような症例の診断・治療については、専門医に相談すべきである(FHに対する治療については、2章4、5章2を参照)。

- シトステロール血症と呼ばれるホモ接合体性FH類似疾患がある。コレステロールを含むステロールの排泄に関与する*ABCG5*ないし*ABCG8*遺伝子の病原性遺伝子変異を2つ有することで発症する希少劣性疾患で、わが国に600人以上存在する可能性がある⁴⁾。
- 母乳保育に伴い、ホモ接合体性FHと同等レベルの著明な高LDL-C血症を呈し、皮膚黄色腫を呈することから「偽性ホモ接合体性FH」と呼ばれることもある⁵⁾(図1)。乳児の場合には断乳、小児期以降にはステロール制限食により、LDL-C値の顕著な改善が得られることも特徴である。
- 治療には、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬であるエゼチミブがきわめて有効である。その他、レジンも使用される。難治例には、LDLアフェレシスが用いられることもある。
- その他の原発性高LDL-C血症として、LDL-Cに関連した高頻度遺伝子多型の重積に伴う遺伝性高コレステロール血症⁶⁾、さらには劣性遺伝性形式のFH (autosomal recessive hypercholesterolemia; ARH) も知られており⁷⁾、診断に苦慮する場合には専門医に相談すべきである。



図1 皮膚黄色腫

② 続発性高LDL-C血症

- 考えられる疾患としては、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群、糖尿病が重要である。その他の疾患には、原発性胆汁性胆管炎、閉塞性黄疸、クッシング症候群、褐色細胞腫、薬物治療(ステロイドや経口避妊薬など)がある。甲状腺機能低下症は、高LDL-C血症以外に浮腫や徐脈などを伴う場合があり、診断の補助となりうる。治療に伴い、LDL-C値は低下(改善)が得られる。
- ネフローゼ症候群に伴う高LDL-C血症では、LDL-C値はヘテロ接合体性FHと同程度かそれ以上に高値となる場合もある。浮腫を伴うため鑑別は比較的容易であるが、原疾患によっては治療に難渋する場合があり、専門医への相談が必要となる。

- 糖尿病では、LDL-C値が高値を呈する場合もあるが低値を呈する場合もある。仮に低値であっても、small dense LDLと呼ばれる分画のLDL粒子の増加を伴う場合が多く、評価の上で治療方針を決定することが望ましい。
- その他の内分泌代謝異常症などについても、その他の徴候などを参考に診断に至ることが可能である。

③生活習慣に伴う高LDL-C血症

- 一時的な過食が高LDL-C血症につながることは少ないが、継続的な過食状態は高LDL-C血症につながる。
- コレステロールを多く含む食品に加えて、脂肪酸の中でも飽和脂肪酸(乳製品、肉、チョコレートなど)の摂取は、LDL-C上昇につながりやすい。

④上記の混在した高LDL-C血症

- 原発性高LDL-C血症、たとえばFHの症例が甲状腺機能低下を伴えばさらにLDL-C値は上昇し、過食や飽和脂肪酸の多量摂取があれば、さらにLDL-C値は上昇する。

2 どのような病歴聴取・身体診察を行うか？

確認したい病歴・所見のリスト

- 家族歴：高LDL-C血症、FHの家族歴、冠動脈疾患(特に早発性の冠動脈硬化症、原因不明の突然死)の家族歴、血族婚姻の有無
- 生活歴：職業や周囲の生活環境など
- 嗜好歴：飲酒・喫煙
- 既往歴：患者自身の早発性冠動脈硬化症の既往、動脈硬化性疾患や続発性高LDL-C血症と関連する既往症の有無
- 治療歴：ステロイド投与に伴う続発性高LDL-C血症は日常診療で高頻度にみられる

①家族歴

- 高LDL-C血症やFHの家族歴はもちろん、冠動脈疾患(特に早発性の冠動脈硬化症や原因不明の突然死)の家族歴が診断に有用な場合がある。
- 血族婚姻の有無の聴取は、劣性遺伝性疾患(シトステロール血症やARHなど)の診断に有用である。
- このような家族歴の聴取は、初診外来時の1回だけで完結すべきものではない。継続的に調査することが肝要であり、究極的には診療が続く限り継続して調査すべきものである。
- また、家族の実際の健診・採血データなどを、家族の許可のもと確認することも有用である。

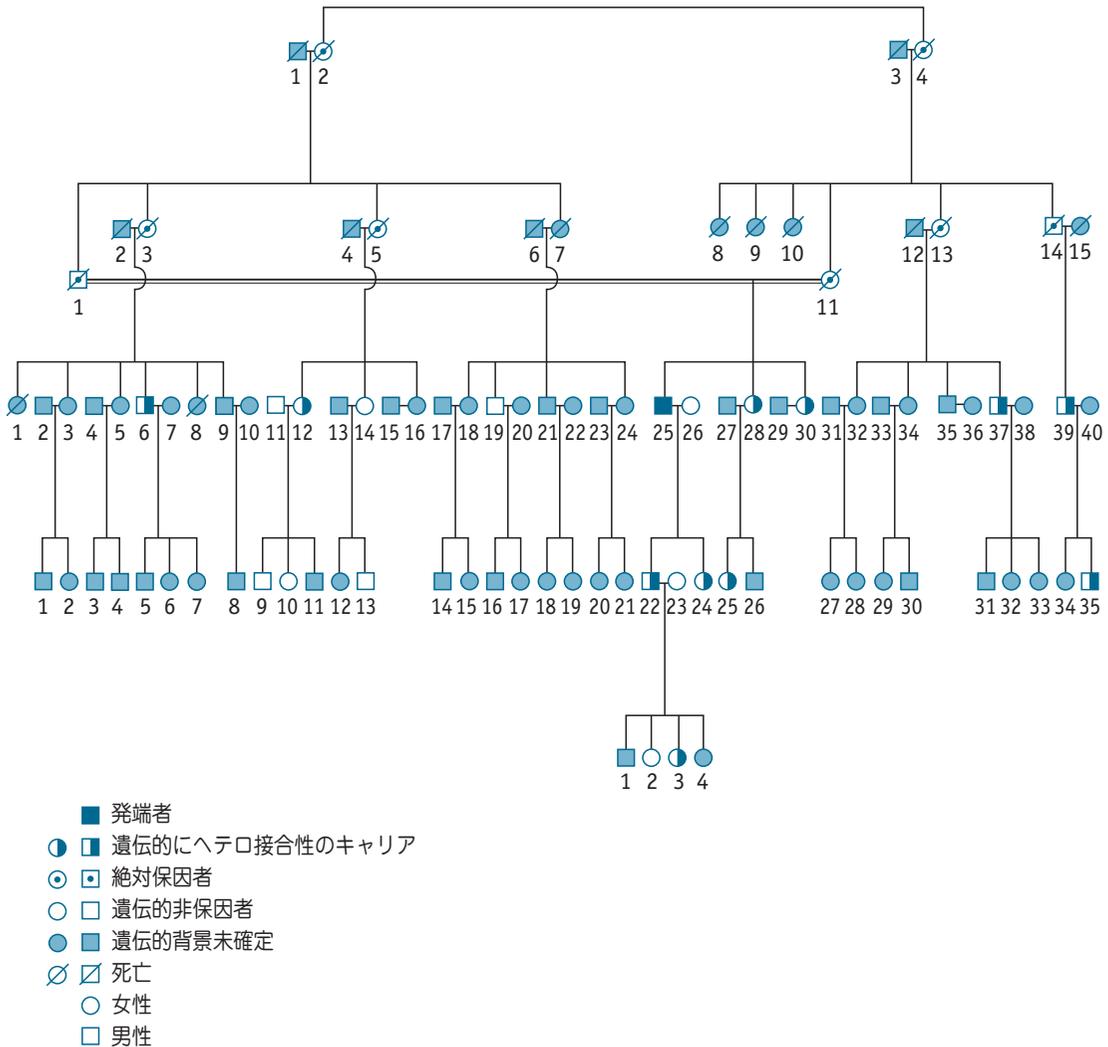


図2 劣性形式の遺伝性高コレステロール血症患者の血統

(文献7より改変)

■ 筆者が経験した劣性形式の遺伝性高コレステロール血症 (ARH) では、およそ 100 人に及ぶ患者の血縁者の情報を約 2 年にわたり収集し、家族歴を明確にした (図 2)⁷⁾。家族歴の聴取またはカスケードスクリーニングは、患者本人の診断に寄与するばかりでなく、親類の早期診断および適切な治療にもつながるため、きわめて重要である。

②生活歴

- 患者の生活環境・職場環境等の聴取が、疾患診断の補助となる場合がある。生活や職場環境によっては、高 LDL-C 血症へとつながりやすい「飽和脂肪酸の摂取が多い」など、特に生活習慣に関連した高 LDL-C 血症の診断に寄与する場合がある。
- 高 LDL-C 血症にかかわらず、患者の生活歴の聴取およびそれに寄り添った診療により、お互いの信頼関係が築きやすいというメリットもある。

③ 嗜好歴

- 飲酒歴を聴取することで、一緒に摂取する揚げ物や肉類の摂取状況を把握できる。加えて、喫煙歴も聴取することにより、動脈硬化性疾患のリスク評価につながる。
- 高LDL-C血症診療でなくとも、あらゆる診療で聴取すべき情報と思われる。

④ 既往歴

- 患者自身の早発性冠動脈硬化症の既往、動脈硬化性疾患や続発性高LDL-C血症と関連する既往症の有無により、たとえばFHを強く疑う契機となりうるとともに、診療方針の決定に際して重要な情報となりうる。
- 続発性高LDL-C血症につながる甲状腺疾患やネフローゼ症候群、糖尿病などの既往歴は、注意深く聴取すべきである。

⑤ 治療歴

- ステロイド投与や経口避妊薬に伴う続発性高LDL-C血症は日常診療で高頻度にみられるため、注意が必要である。
- 副腎癌の治療で使用されるミトタン投与に伴い、著明な高LDL-C血症を呈することがあると報告されている⁸⁾。

3 専門医に相談すべき患者像

- 明らかなホモ接合体性を含む重症な表現型を呈するFH (LDL-C \geq 400 mg/dLや、幼少期からの黄色腫など)
- 薬物治療抵抗性
- 確定診断に至らないグレーゾーンの症例
- 指定難病に該当する場合

- 明らかなホモ接合体性を含む重症な表現型を呈するFH (LDL-C \geq 400 mg/dLや、幼少期からの黄色腫など) の場合には遺伝子診断が必要なことも多く、確定診断が難病指定(ホモ接合体性FH、シトステロール血症)につながる場合も存在するため、専門医への相談が望ましい。重症例の場合、LDLアフェレシスの適応の場合がある。
- スタチンなどの薬物に抵抗性を示す(スタチン不耐を含む) 場合には、ホモ接合体性FHやシトステロール血症の可能性がある。診断の見直しとともに、適切な治療を検討するために、専門医への相談が望ましい。
- 現在の診断基準には該当しないが、かなり近いゾーンに該当する場合には、遺伝子診断を含めた精査が有用な場合がある。
- ホモ接合体性FH、シトステロール血症は指定難病であり、上述の症状がみられる高

LDL-C血症で診断に苦慮する場合には、専門医への相談が望ましい。

4 LDL-C基礎値が不明な場合(既に薬物治療下)

- 実臨床においては、患者が既にスタチン等のLDL-C低下療法下にあり、本人に対する病歴聴取だけでは基礎値が不明で診断に苦慮する場合がある。そのような場合、筆者は患者本人に対して、治療を開始した医療機関名を思い出して頂き、当該医療機関に診療情報の問い合わせをする、または、健康診断等の検査機関に本人より検査結果の再送付等の手続きを踏んで頂くなどして、できるだけ確実・正確な方法でLDL-C基礎値を確かめるようにしている。
- 記録が古くて保存されていない、あるいは医療機関の閉鎖などに伴いどうしても不明な場合には、治療内容にもよるが、たとえば治療下のLDL-C値を0.7で除することで基礎値を推定することも研究としては広く受け入れられている⁹⁾。たとえば、アトルバスタチン10 mgで治療中の患者のLDL-C値が126 mg/dLであれば基礎値は180 mg/dLであると推定され、家族歴や身体所見によってはFHの診断となる可能性がある。
- しかし、患者の服薬コンプライアンスや薬物治療への反応性などを個別に勘案することが必要である。原発性(遺伝性)を疑う場合には、カスケードスクリーニングにより未治療の親類を精査することで診断に至る場合がある。

文献

- 1) Mabuchi H: J Atheroscler Thromb. 2017; 24(3): 189-207.
- 2) Tada H, et al: Eur Heart J. 2017; 38(20): 1573-9.
- 3) Harada-Shiba M, et al: J Atheroscler Thromb. 2012; 19(11): 1019-26.
- 4) Tada H, et al: J Atheroscler Thromb. 2018; 25(9): 783-9.
- 5) Tada H, et al: JIMD Rep. 2015; 21: 115-22.
- 6) Talmud PJ, et al: Lancet. 2013; 381(9874): 1293-301.
- 7) Tada H, et al: Circ Cardiovasc Genet. 2012; 5(1): 35-41.
- 8) Tada H, et al: J Atheroscler Thromb. 2014; 21(12): 1326-9.
- 9) Liu DJ, et al: Nat Genet. 2017; 49(12): 1758-66.

(多田隼人)