

NPO法人 生活習慣病防止に取り組む市民と医療者の会

2023年  
11月1日



## 家族性高コレステロール血症

三咲内科クリニック 小林 淳二 先生

元気で幸せに  
暮らしましょう

コレステロール値は低いのが良い、いや高くても良い。いろいろ議論があります。それは成人後の話です。それとは別に、**生まれつきコレステロール値が高い疾患があります。**

「家族性高コレステロール血症（略称FH）」を知っていますか？ 初めて聞く方も多いでしょう。決してまれではないのに、**意外と知られていないのです。**それ故この特集を組みました。

FHの人は、そうでない人に比べて心筋梗塞を起こす確率が高いのです。治療法も進歩しています。**しっかりと診断して治療すれば、心筋梗塞などの命にかかわる病気を予防できます。**

# FH

### 「家族性高コレステロール血症」とは？

「家族性高コレステロール血症（以下FH）」は、生まれつき血液中のLDLコレステロール値が高い疾患です。血中のLDLコレステロール値は高ければ高いほど動脈硬化が進行します。血中のLDLは、LDL受容体と呼ばれるタンパク質を介して肝臓に取り込まれ、分解されます。LDL受容体の遺伝子や関連遺伝子が働かず、血中のLDLが肝臓に取り込まれず、血中に溜まるのがFHです。

### FHホモ接合体とFHヘテロ接合体

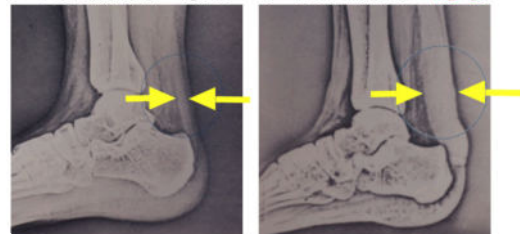
私たちの遺伝子は、父親由来と母親由来の2つが一組となってできています。この両方に変異がある場合を「ホモ接合体」、いずれか一方のみに変異がある場合を「ヘテロ接合体」と呼びます。この二つを明確に区別して考える必要があります。

FHホモ接合体では、LDLが殆ど分解されません。総コレステロール値も600mg/dl前後になります。30万人に1人いるとされる指定難病です。

一方FHヘテロ接合体では、LDLが健康人の半分程度は分解されます。総コレステロール値は300mg/dl前後になります。300人に1人いるとされています。

FHは、遺伝子変異によるものであり、子に伝わります。両親ともFHヘテロ接合体の場合、子は4人に1人の確率でFHホモ接合体となります。両親のいずれか一方がFHヘテロ接合体である場合、子は2人に1人の確率でFHヘテロ接合体になります。

非FH 比較対照 アキレス腱肥厚 なし  
FHヘテロ接合体の アキレスX線写真 アキレス腱肥厚 あり



**FHヘテロ接合体は、まれではないのに知られていない疾患です。正確な診断で、本人とその血縁者の心筋梗塞が予防できるのです。**

## 家族性高コレステロール血症（FH）について

三咲内科クリニック 院長 小林 淳二



### ◎ 要 約 ◎

用語解説は8頁です

家族性高コレステロール血症（FH）は、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールの上昇、腱黄色腫、若年で発症する冠動脈疾患の3つを特徴とする疾患です。

その診断は高 LDL血症に加えて動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）やアキレス腱などの黄色腫の有無や家族歴に基づきますが、遺伝子解析を行わないと診断困難な場合もあります。

FHの原因が LDL受容体（LDLR）の変異に起因することを1974年に米国テキサス大学の研究者が明らかにしました。この LDLRは肝細胞に主に存在し、血中から LDLを取り込む機能をつかさどっております。

1980年代 後半になりますと世界中の医学研究者がFHの成因としてLDLR遺伝子の変異を見つける仕事を精力的に行ってきました。今日では LDLRに加え、アポリポ蛋白B、Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（PCSK9）、LDLRAP1（LDL receptor adaptor protein 1）と呼ばれる蛋白の変異でも FHを呈することがわかっております。

スタチンや抗 PCSK9モノクローナル抗体は、FHヘテロ接合体（ヘテロFH）（用語1）患者の治療に極めて有効な薬剤です。

1990年代 半ばから国内外での多くの臨床研究で、スタチンの長期投与によるASCVDの予後の改善が相次いで報告されました。2010年代になると抗 PCSK9モノクローナル抗体によるASCVD改善効果も国内外で明らかになっております。一方、より重症なホモFH（用語2）患者において上記2薬はその効果は限定的であり、LDLアフェレーシス（用語3）が基本的治療法です。経口薬剤として2016年にロミタピドが国内で承認され使用されております。さらに注射薬としてangiopoietin-like 3 protein inhibitors（ANGPTL3阻害薬 **evinacumab**）が米国FDA（用語4）に2021年承認され、日本でも治験終了済みで申請中です。

FHは生来 LDLが非常に高値で、冠動脈疾患のハイリスク状態です。日常診療で二次性（用語5）ではない高コレステロール血症患者に遭遇した時は、常にFHを念頭にいれ確定診断へと進め、治療を開始することが肝要です。

### はじめに

家族性高コレステロール血症（Familial Hypercholesterolemia, FH）は、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール（LDL-C）が高値で、アテローム動脈硬化性心血管疾患

（ASCVD）を合併する遺伝性疾患であり、高コレステロール血症がASCVDを起こす典型的な疾患です。

一般にヘテロ（用語1）でも発症する常染色体顕性（優性）遺伝形式をとります。成人してから発症するのではなく幼少時からLDL-Cが高いため血管（とくに冠動脈）が

高LDL血症により障害を受ける期間が長い特徴があります。

ここでは、FHについて、その研究の歴史、臨床的表現型と遺伝子型診断、およびその治療の進歩について、最近の話題も含めて述べます。

### FHの原因は何ですか？

1974年、米国テキサス大学のBrownとGoldstein (Proc Natl Acad Sci US A, 1974) は、ホモFHの症例からFHの病態解明を開始し、その病態がLDL受容体(LDLreceptor LDLR)の変異に起因することを明らかにしました。

このLDLRは血液中を流れるLDL粒子を肝細胞などが取り込む役割を担っております。1980年代になるとLDLRの遺伝子構造が解明されました。

2003年、FHの成因としてLDLR変異そのものではなく、LDLRの分解をもたらすproprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)の機能獲得型変異の関与が示されました(Nat Genet, 2003)。

すなわち、機能獲得型変異によるPCSK9活性が高まる結果LDLRの数や活性が減

少し、あたかもLDLR遺伝子変異によるFHの臨床像に類似するわけです。逆にPCSK9の機能喪失型変異保有者は血清LDLが低く心筋梗塞発症が極めて少ないと報告されております(N Engl J Med, 2006)。

アポリポ蛋白B (APOB) 遺伝子変異はFHの一成因として海外では知られていましたが我が国では報告例がありませんでした。最近、わが国の研究者がLDLRおよびPCSK9遺伝子に変異を持たない123家系216家族について遺伝子の構造を調べ、海外では知られていたアポB遺伝子p. (Arg3527Gln) 変異を日本の1家族で同定しました(J Clin Lipidol. 2020)。

LDLRAP1 (LDL receptor adaptor protein 1) と呼ばれる蛋白の変異でもFHと同様な病態を呈します。この場合、常染色体顕性(優性)遺伝形式ではなく潜性(劣性)遺伝形式をとります。

### FHはどのようにして診断されますか？

2022年改訂された動脈硬化性疾患予防ガイドでのFH診断基準を示します[表1]。著明な高LDL血症、腱黄色腫、FHまたは早発性冠動脈疾患の家族歴がある、この3項目の2つを満たすとFHと診断されます。

今回の診断基準での大きな改定点は腱黄色腫を判定するためのアキレス腱厚です。FH基準となるX線画像で測定したアキレス腱厚は従来9mmでしたが今回の改定で男性8mm、女性7.5mmとなりました。更にエコーでの診断基準も追加され男性で6mm、女性5.5mmとなります。

ただ、ここで注意すべき点はアキレス腱肥厚を伴わないFH患者が多くいるという点です(そう

**表1** 成人(15歳以上) 家族性高コレステロール血症の診断基準

1. 高LDL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(第一度近親者)

- 他の原発性・続発性脂質異常症を除外して上で診断する。
- 既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8.0mm以上、女性7.5mm以上、あるいは超音波により男性6.0mm以上、女性5.5mm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250mg/dL以上の場合、あるいは2または3を満たしLDL-Cが160mg/dL以上の場合はFHを強く疑う。
- FH病変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。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版

いう方は高LDL血症と家族歴でFHと診断される方です)。くれぐれもアキレス腱肥厚がない時点で、「この患者さんはFHではない」と思考停止しないで欲しいです。

**FHに関連する遺伝子にはどんなものがありますか？**

1980年代から我が国も含め世界中の研究者がFHの成因を突き止めるための遺伝子解析を行ってきました。

その結果、今日数多くのLDLR遺伝子の変異、PCSK9遺伝子、アポB遺伝子の変異が同定されました。

一方で診断基準に従ってFHと臨床的診断されても遺伝子変異がみつからない場合があります。FH関連遺伝子としてLDLR、PCSK9、アポリポ蛋白B、LDLRAP1 (LDL receptor adaptor protein 1)

**表2** 小児 (15歳未満) FHの診断基準

1. 高LDL-C血症 (未治療時のLDL-C値 140以上 複数回確認) 2. FHの家族歴 (親または同胞) 3. 親のLDL-Cが180以上 または早発性冠動脈疾患の家族歴 (祖父母または親)
他の原発性・続発性高LDL-C血症を除外し、 ○ 項目1と項目2で、FHと診断する。 ○ 項目1と項目3で、FH疑いと診断する。 本人のLDL-C 180以上で FHと診断する。 ○ 項目1のみでも 250以上はFH、180以上はFH疑いと診断する。
● LDL-Cが250以上の場合や黄色腫が認められる場合、ホモ接合体を鑑別する。 ● 本人にFH病源性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。親または同胞にFH病源性遺伝子変異が判明すればFHの家族歴 (項目2) に加える。 ● 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。 ● FH疑い例は更なる精査や脂質低下療法が必要である。
動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版

続いて小児の診断基準を示します [表2]。小児の場合、LDL-Cの基準が180mg/dLではなく140mg/dL以上であること、また腱黄色腫に関する項目がありません。

**図1** ヘテロFH患者に診られた身体所見 43歳男性



J Atheroscler Thromb. 2017;24:189-207

**図2** ホモFH患者にみられた身体所見 24歳男性



J Atheroscler Thromb. 2017;24:189-207

があります。

**FHの頻度はどのくらいでしょうか？**

従来一般人口におけるFHの頻度は一部の地域を除き世界的にヘテロFH [図1] で500人に1人、ホモFH [図2] で100万人に1人と推定されてきました。

しかしながらここ10年くらいの世界中の研究者による精力的な研究の結果、実際にはもっと頻度が高いことが明らかになっております。現在では、一般人口におけるヘテロFHの頻度は300人に1人程度と推測されます。

上述のようにFH診断基準をもとにFHと診断されても、必ずしもLDLRなどのFH関連遺伝子に変異がみつかるとは限りません。

実際にFH関連遺伝子がFH患者のどのくらいの頻度で検出されるかを詳細に調べた研究があります。馬淵ら (Atherosclerosis, 2014) は北陸のFHを調査しFH遺伝子変異の割合はLDLRが73%、PCSK9が6.6%に対し、残り20.8%では変異が検出されないと報告しております。

FHは冠動脈疾患のハイリスクですが、一方で冠動脈疾患患者でのFHの頻度がどれくらいかは興味深い点です。Nanchenらは若年急性冠症候群患者1451例において70人（4.8%、[95%信頼区間 3.8- 6.1%]）がprobable/definite FH（用語6）と判定され、684人（47%、[95%信頼区間 44.6-49%]）がFHの可能性があったと報告しています（Eur Heart J, 2015）。

欧州の研究ではありますが、若年急性冠症候群に遭遇した場合、約半数でFHの可能性を否定できないこととなります。

### ヘテロFHの治療法にはどんなものがありますか？

世界中で広く使用されるコレステロール合成酵素（HMG-CoA還元酵素）阻害剤（＝スタチン）ですが、その発見者が日本人であることを知らない方も少なからずおられると伺います。

1971年、遠藤 章 博士は、コレステロール低下薬の探索を開始し6,000種類のカビからの代謝物をスクリーニングし、初めてのスタチン系薬剤であるコンパクチンを発見しました（J Lipid Res, 1992）。遠藤博士は秋田県の農家出身で子供の頃から菌類に大変興味を持っていた背景があります。

1980年、山本らはFHを含む11例の高コレステロール血症患者にコンパクチンを投与した成績を本邦で初めて報告しております（Atherosclerosis, 1980）。この薬を4～8週投与したところヘテロFHなどで総コレステロール（TC）が平均27%低下しております。

翌年馬淵らは7例のヘテロFH症例にコンパクチンを投与した成績を報告しております（N Engl J Med, 1981）。コンパクチンを24週投与したヘテロFH患者ではLDL-Cは29%減少したものの、HDL-Cは変化しませんでした。

現在、FH治療薬としてスタチン系薬剤に次いで使用される薬剤がエゼチミブです。

エゼチミブは小腸からのコレステロール吸

収を抑制し、血中コレステロール値を低下させます。副作用も少なくスタチンとの相性が良いのでFHの治療にスタチン系との併用薬として普及しています。FH以外でも高コレステロール血症治療薬として使われます。

従来、LDLを低下させ冠動脈疾患発症予防効果があるのは数多くの研究結果から証明済みのスタチンのみと考えられておりました。しかし、ある臨床試験の結果、エゼチミブにも冠動脈疾患発症予防効果があると明らかにされました（N Engl J Med, 2015）。

陰イオン交換樹脂（コレステリドなど）は一般的にはスタチン、エゼチミブ併用のその次の併用薬として使用されます。また我が国ではプロブコールが併用されることもあります。

抗PCSK9モノクローナル抗体は注射薬ですが、2週間に一度の投与でLDLを著明に低下させます。PCSK9は血中に存在する蛋白でLDLRと結合しその分解を促進させ、それによりLDL粒子の代謝が阻害されLDLの血中濃度が増加します。

さらにRNA干渉を利用して肝臓でのPCSK9の産生を阻害する新しい治療薬として、低分子干渉RNA（small interfering RNA；siRNA）製剤インクリシラン（inclisiran）（N Engl J Med, 2020）が開発され、2021年米国FDAで承認されました。我が国でも2023年に承認されました。

### ホモFHの治療法にはどんなものがありますか？

ホモFH患者では、スタチンや抗PCSK9モノクローナル抗体は両薬ともにLDLR増加によるLDL低下をその機序とするためその効果は限定的です。とくにLDLR活性をほとんど持たない患者さんでは効果を期待できません。

その他の治療として、これまで肝臓移植やLDLR遺伝子治療の導入が試みられてきましたが患者の負担が大きく、普及していません。現在最も確立している治療法がLDL-アフェレーシスです。馬淵らはホモFHの男性患者に、LDL-アフェレーシスによる治療を35年以上継続した（J Atheroscler Thromb, 2017）ところ、重度の黄色腫症は著明に縮小し頻繁に起きていた狭心症発作はほとんど消失しております【図3】。



承認されているその他の治療法として、経口薬であるミクロソームトリグリセリド転送蛋白（MTP）阻害剤ロミタピドがあります（Lancet, 2013）。MTPは小腸でのカイロミクロン形成や肝臓での超低密度リポ蛋白の形成に必須な蛋白です。ロミタピドで血漿コレステロールは低下しますが、その機序から脂肪肝や下痢が生じることがあり、厳格な脂肪制限が必要です。

最近では注射製剤angiopoietin-like 3 protein inhibitors（ANGPTL3阻害薬evinacumab）（N Engl J Med, 2020）が米国FDAに2021年承認。日本でも治験が終了し申請中です。

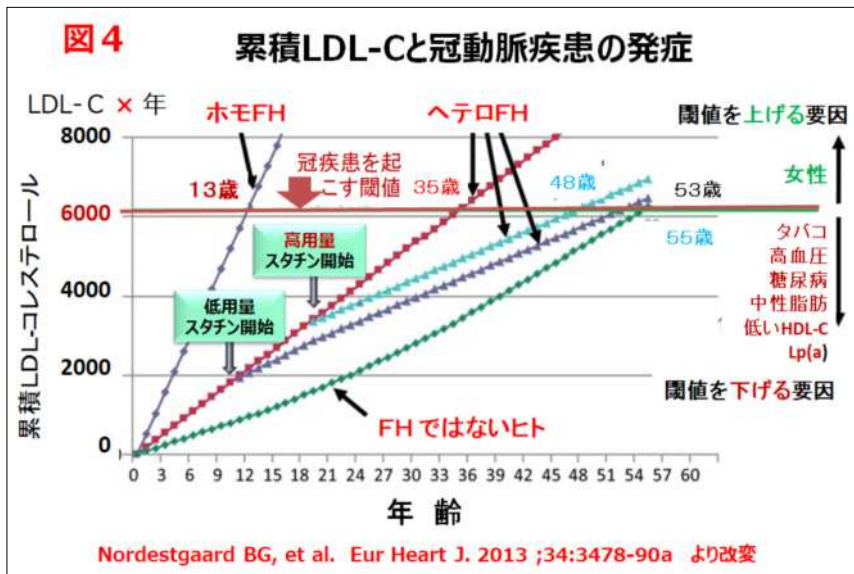
**FHの治療開始年齢は何歳くらいが適切でしょうか？**

結論から言いますと、ホモFHは10代で心不全によって死亡する可能性もあり幼児の時期であろうと診断確定後ただちに治療開始すべきです。

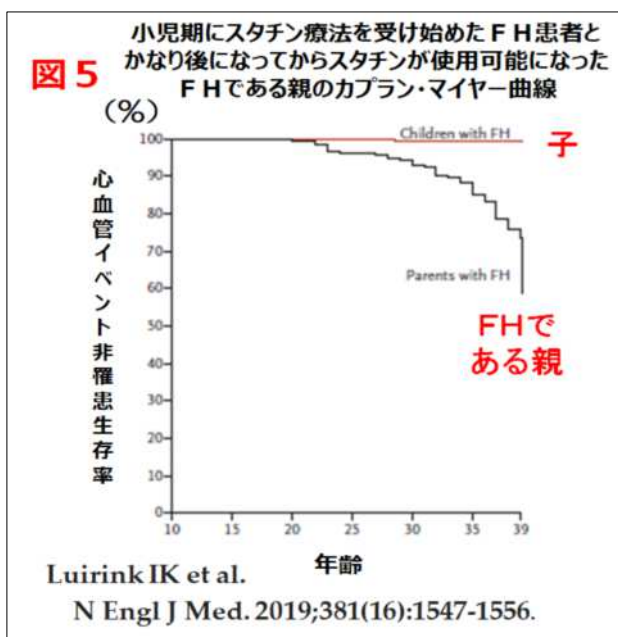
一方ヘテロFHでは可能であれば12歳前後での治療開始が望ましいです。理由を以下に述べます。

FH患者では生涯の累積LDL-C値が一定の値を超えると冠動脈疾患を発症すると考えられ、治療開始が遅延した患者や他の危険因子を有する患者ではより強力な脂質低下が求められます。この考え方によると治療しないとホモFHは12.5歳、ヘテロFHは35歳で冠動脈疾患を発症します【図4】。

ヘテロFHでは、治療開始年齢に関し従来議論があります。興味深いのは、ヘテロFHは12歳前後に低用量スタチンで治療開始した方が20歳前後に高用量スタチンで治療開始した場合より冠動脈疾患発症年齢をより遅れさせられる点です【図4】。



遺伝学的診断されたFHの親とカスケードスクリーニング（用語7）によりFHと診断された子との予後を約20年間のスタチン投与中の追跡調査で比較しています。遅い年齢でスタチン治療を開始した親よりも、13歳でスタチン治療を開始した子のほうが、心血管イベント非罹患生存率（心筋梗塞を起こさず生存している割合）が良好でした【図5】。



(Luirink IK et al. N Engl J Med, 2019)

我が国では10歳以上小児FHの脂質低下薬としてピタバスタチン（1日2mgまで）が承認されております。

2013年、デンマークの研究者らにより我が国のFH診断率が1%未満と推測する報告（Eur Heart J, 2013）がなされました。これは随分低い数字です。スタチン普及により健診

やドックでもLDL-C値が目立たないこと、腱黄色腫がない時点でFHを否定してしまうことなどがその一因として推測されます。

現在、我が国でも9~10歳の小児を対象としたユニバーサルスクリーニング（用語8）の手法で小児FHの早期発見に積極的に取り組む自治体もあり（J Atheroscler Thromb, 2022）、今後このような動きが高まれば、わが国でのFH診断率の向上へ繋がると期待されます。

最後に過去40年余りのFH診療の変遷を示します【表3】（Hegele RA 2020 FH Global Summit Session 1 The Future of Genetics and Heart Disease）。

FHの一般人口における頻度も以前考えられていたより多いことが判明し、原因遺伝子の解明とFHの治療法に大きな進歩がみられています。

おわりに

FHは生来LDLが非常に高く冠動脈疾患を起こしやすいので、糖尿病や甲状腺機能低下症などの原因がない高コレステロール血症では、常にFHを念頭にいれ確定診断をすることが大切です。アキレス腱肥厚などの黄色腫がなくてもFHを否定できないことを強調致します。FHと診断したらその方の治療だけでなく、その子供さんを対象にスクリーニングを行い診断し早い時期からの治療の機会を逸しないことも重要です。



**表3** 家族性高コレステロール血症(FH)の変遷

	1980's	2020
頻度	ヘテロホモ 1:500	1:250~300
	1:100万人	1:30万人
遺伝形式	常染色体優性	さまざま
遺伝子	LDL-R アポB	LDL-R アポB PCSK9 LDLRAP1
臨床徴候	腱黄色腫、角膜輪、 眼瞼黄色腫、早発性ASCVD、 AS	腱黄色腫、角膜輪、 眼瞼黄色腫、早発性ASCVD、 AS
診断	臨床診断	臨床診断 DNA
治療法	スタチン、レジン、 LDLアフェレーシス	スタチン、レジン、 LDLアフェレーシス エゼチミブ、ロミタピド、 PCSK9阻害薬 mRNA/RNAi、 ペンペド酸、エビナクマブ

Hegele RA 2020 FH Global Summit Session 1  
The Future of Genetics and Heart Disease より改変

## 用語解説

1. **ヘテロ**： 両親の片方から変異した遺伝子を引き継ぐケースのことです。今回の場合は、両親の片方から変異のあるLDLR遺伝子を引き継ぐ場合を指します。
2. **ホモ**： 両親の双方から変異したLDLR遺伝子を引き継ぐ場合を指します。
3. **LDLアフェレシス**： LDLアフェレシスとは、血液を体内から体外へ出し、血球成分と血漿成分を分離したのち、血漿成分に含まれるプラスに荷電したLDLコレステロールを、マイナスに荷電したビーズに吸着させることで取り除いた後、LDLコレステロールが少なくなった血漿を血球成分とともに再び体内に戻す治療法です。
4. **FDA**： アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration）の略称で、日本の厚生労働省に似た役割を持ちます。
5. **二次性**： 甲状腺機能低下症、クッシング症候群、ネフローゼ症候群などが原因でおこる脂質異常症のことです。
6. **probable/definite FH**： 直訳すると、「たぶんFH、決定的FH」です。この時点でFHと診断されないものの除外してはいけない、という意味でこういう言い方が生まれました。
7. **カスケードスクリーニング**： FH患者の遺伝子変異が判明した場合、その人の子供たちの遺伝子変異の有無を調べる手法です。これによりFHの早期発見・早期治療に繋がります。
8. **ユニバーサルスクリーニング**： ある条件を満たす（この場合LDLコレステロールが140 mg/dL以上）の子供たち（香川県の場合小学4年生）にかかりつけ医を受診してもらい、二次性（用語5）の脂質異常症を除外します。その結果FHが強く疑われるときに、大学病院で本人と家族の同意のもと遺伝子解析を行うことです。これもFHの早期発見・早期治療に繋がります。

小象の会の活動は、  
小象の会のホームページ  
<https://www.kozonokai.org>  
に掲載されています。



### ◇お問い合わせ連絡先◇

小象の会 事務局  
e-mail : [naika@2427.jp](mailto:naika@2427.jp)  
電話 : 043-263-1118  
FAX : 043-265-8148  
活動にご協力ください!

### ◇小象の会役員（50音順）◇

<b>理事長</b>	篠宮正樹	<b>副理事長</b>	榎方絢子 栗林伸一 中野英昭
<b>理事</b>	内田大学 梅宮敏文	小倉明 鈿持登志子	高橋信一 高柳佐土美
	田代 淳 田所直子	古市雅雄 柳澤葉子	
<b>監事</b>	櫻井義人 蛭田隆		
<b>顧問</b>	金塚 東 齋藤 康	高橋金雄 萩原 博	