

知らないではすまされない 「家族性高コレステロール血症」

診断から治療までの最前線

開催日：2018年5月26日📍 会場：東京コンベンションホール



座長

国立大学法人筑波大学
医学医療系 内分泌代謝・
糖尿病内科 教授

島野 仁 先生



演者

金沢大学
保健管理センター

野原 淳 先生

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia、以下、FH) は、小児期より動脈硬化が進行し、冠動脈疾患 (coronary artery disease、以下、CAD) リスクが高いため、早期診断・治療が重要である。FHは最も高頻度の遺伝子疾患の1つで、一般診療で遭遇している可能性が高いものの、日本では疾患概念が十分に浸透しておらず、いまだに診断率が極めて低い状況にある。そこで、本セミナーでは、FH患者を見逃さないためのポイントから最新のFH治療について紹介する。

FHの疫学と病態

FHは、出生時から高LDLコレステロール (以下、LDL-C) 血症が持続しており、非常に心血管リスクの高い疾患である。そのため、早期診断・治療が重要であり、可能であれば小児期に診断することが望ましい。FHはかつて500人に1人とされていたが、ほとんどの民族で200~300人に1人の割合で存在することが分かってきた。FHは最も高頻度の優性遺伝疾患で、スタチン服用者の数パーセントがFH患者とされることから、日常臨床でも

かなりの確率で遭遇していると考えられる。しかし、世界各国のFHの診断率を検討した研究では、日本を含め多くの国でFHの診断率は1%未満と非常に低い¹⁾。日本ではFHの診断方法が十分浸透しておらず、もし投薬されていてもFH患者と診断できなければ、その家族の治療機会も失われるという点が大きな問題となる。

LDL-Cの平均値は、正常者、FHヘテロ接合体 (以下、HeFH) 患者、FHホモ接合体 (以下、HoFH) 患者の順に上昇し、男性HeFH患者では30歳ごろから心筋梗塞を発症する^{2,3)}。LDL-Cの蓄積とCADの関連を示すLDL-C

蓄積仮説では、LDL-C値×年数がおよそ6,000mg/dLを超えるとCADをいつ起こしてもおかしくないとされている¹⁾。この閾値には、FHの診断基準下限であるLDL-C値180mg/dLの場合、およそ35歳で達するが、脂質低下療法によりLDL-C値を低下させることで閾値への到達を遅らせることが可能である。成人以降に高用量のHMG-CoA還元酵素阻害薬（以下、スタチン）を用いるより、小児期から低用量のスタチンで治療を開始した方が、閾値への到達を遅らせる上で有効であり、改めて早期診断・治療の重要性が強調される。

FHの診断基準と留意事項

HeFHの診断基準は、高LDL-C血症（未治療時のLDL-C値180mg/dL以上）、腱黄色腫あるいは皮膚結節性黄色腫、FHあるいは早発性CADの家族歴のうち、2項目以上該当した場合である⁴⁾。小児FHでは、通常、腱黄色腫は認められないため、未治療時のLDL-C値140mg/dL以上と家族歴によって診断される。この診断基準の各項目について詳しく述べる。

FHは高LDL-C血症が1つの特徴であり、平均LDL-C値はおよそ250mg/dLであるが、現在の診断基準カットオフ値であるLDL-C値180mg/dL未満の患者もまれではない⁵⁾。そのため、特異性が低いLDL-C値のみでFHを診断、あるいは除外することは難しい。

FHの身体所見として特異性が高い腱黄色腫は、臨床診断の上で非常に重要である。中でもアキレス腱黄色腫は最も出現率が高く、X線撮影による肥厚として診断できるが、慣れれば触診でもかなり診断できる。皮膚黄色腫はHoFHなど重症例で多く、関節屈曲部や臀部に出現しやすい。診断基準には含まれないが、50歳未満の角膜輪もFHの身体所見である。このように腱黄色腫は重要な臨床所見ではあるが、若年時の出現率は低く、生涯出現しない患者も3~4割存在するため、黄色腫のないFH患者の存在も念頭に置いていただきたい。また、LDL-C値低下により腱黄色腫は出現しにくくなるため、治療の普及により臨床診断が困難な症例が増加すると考えられる（図1）。

腱黄色腫に加えて重要となるのが家族歴である。患者を中心とした家系図を描くことが大切であり、患者との信頼関係を築いた上で、家族構成や病歴などを聞き取っていく。1回の聞き取りで家系図を完成させることは難しいので、逐次情報を追加しながら家系図を作成していくことで、診断に役立つ重要な記録となる（図2）。

FHの原因遺伝子

FHはLDL受容体機能に関連する遺伝子変異による疾患であり、家族歴の聴取ができない場合や特異的身体所見がない場合、また重症例でHoFHの可能性がある場合は、遺伝子診断が有効かつ重要となる。ただし、すべてのFHで遺伝子変異が確定できるわけではなく、あくまで臨床診断を補完するものとして位置付けられる（図3）。

FHの原因遺伝子としては、LDL受容体（LDLR）、LDL受容体のリガンドであるアポリポ蛋白B（APOB）、LDL受容体を分解するproprotein convertase subtilisin/kexin type 9（以下、PCSK9）、LDL受容体の細胞内取り込みに重要なLDL受容体アダプター蛋白1（以下、LDLRAP1）などがある。LDLRAP1遺伝子以外は常染色体優性遺伝形式で、対立遺伝子の一方に変異がある場合はHeFH、両方に変異がある場合がHoFHとなる。

LDL-C高値の対象をFHの臨床所見と遺伝子変異の有無で割り付け、CADのオッズ比を検討した試験では、臨床所見・遺伝子変異なしの対照群と比較して、臨床所見あり群では4.6倍、遺伝子変異あり群では3.4倍、臨床所見・遺伝子変異あり群では11.6倍になることを報告している⁶⁾。そのため、遺伝子診断はFHの中でもCAD高リスク群同定にもなり得ると考えられる。

HeFHとHoFHの治療

HeFHの治療では、生活習慣改善・適正体重の指導と同時に、一次予防ではLDL-C値100mg/dL未満、あるいは未治療時の50%未満、二次予防では70mg/dL未満を目標に管理する。スタチンを最大耐用量かつ/またはエゼチミブを併用して効果不十分の場合はPCSK9阻害薬やレジンなどを使用し、それでも不十分な二次予防症例ではLDLアフェレシス導入を検討する⁴⁾。スタチンはHMG-CoA還元酵素を阻害することでコレステロール合成を抑制し、転写因子SREBP-2を介してLDL受容体とともにLDL受容体を分解するPCSK9も増加させるため、スタチン増量はしばしば効果が頭打ちになる。したがってスタチンで効果不十分な場合にPCSK9阻害薬併用は理にかなっている。

HoFHではLDL-C値が非常に高く、ほとんどの場合、小児期から著明な黄色腫が認められるため、多くは医療機関を受診しているが、早発性動脈硬化や大動脈弁上狭窄等による若年死も多い。HoFHの治療目標は一次予防でLDL-C値100mg/dL未満、二次予防で70mg/dL未満

である。生活習慣改善や適正体重の指導とともに速やかにスタチンを最大耐用量まで増量、速やかにエゼチミブやPCSK9阻害薬などの併用を検討していくが、多くの場合は不十分で、LDLアフェレシスが治療の中心を担う⁴⁾。PCSK9阻害薬はLDL受容体活性がほとんどない変異のHoFHでは効果が期待できないため、遺伝子診断は治療方針を判断する材料になり得る。また、近年HoFHに対して、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質 (microsomal triglyceride transfer protein、以下、MTP) 阻害薬が登場した。MTP阻害薬は、小腸でのカイロミクロン、肝臓での超低密度リポタンパク質 (VLDL) 産生を抑制してLDL-C値を低下させる。MTP阻害薬はその作用機序から、副作用として下痢などの消化管症状や脂肪肝に注意する必要がある。

HoFHは非常に動脈硬化症進展が早く、予後も悪いため、1つの薬剤や治療法で事足りるということはない。新しい治療薬も含めて可能な治療をすべて考慮する総力戦となることが多い。

終わりに

FHは頻度の高い遺伝子疾患であり、プライマリ・ケアで頻繁に遭遇していると思われる。FHでは小児期から動脈硬化が進行し、CAD発症リスクが高いため、早期に発見して適切な治療を開始すること、そして家族調査により家族患者も見いだすことが重要である。最近ではFHに対して新しい治療薬が登場し、特にこれまで治療が困難であったHoFHにはMTP阻害薬が登場し、予後改善への期待が高まっている。

日常診療におけるすべての高LDL-C血症患者の診察では、FHの可能性を念頭に置き、身体診察や家族歴聴取などを行って、FH患者を見逃さぬよう心掛けていただきたい。

文献

- 1) Nordestgaard BG, et al. Eur Heart J. 2013; 34: 3478-90.
- 2) Mabuchi H. J Atheroscler Thromb. 2017; 24: 189-207.
- 3) Harada-Shiba M, et al. J Atheroscler Thromb. 2012; 19: 1043-60.
- 4) 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. 日本動脈硬化学会, 2017.
- 5) Harada-Shiba M, et al. J Atheroscler Thromb. 2012; 19: 1019-26.
- 6) Tada H, et al. Eur Heart J. 2017; 38: 1573-9.

図1 腱黄色腫によるFH臨床診断の留意事項

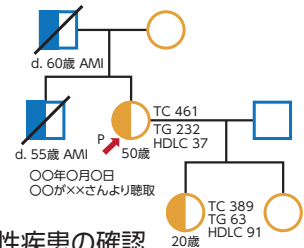
- 若年時の出現率は低い
20歳時で半分以下
- 腱黄色腫の出現率は6~7割
3~4割は無治療でも一生出現しない
- LDL-C低下療法で退縮し得る
若いうちから治療されている場合は、黄色腫出現が抑制される

**腱黄色腫が受診者に確認されない場合は、
家族の診察で黄色腫を確認することが重要**

提供: 野原 淳 先生

図2 家族歴をとるコツ

- 家系図を描く
一人一人について確認
遺伝形式も把握
- 近親者から徐々に広げていく
ご両親、兄弟、お子さん、
叔父・叔母…
- 高脂血症や動脈硬化性疾患の確認
発症年齢も確認
高脂血症は家族が知らないことも多い
検査結果が分かれば記入
- 1回で完成する必要はない
次回受診時までには家族に確認してもらって
健診データなど教えてもらう
可能なら受診してもらって
信頼関係を構築していくことが大切



提供: 野原 淳 先生

図3 FH臨床診断と遺伝子診断

FH臨床診断と遺伝子診断

	臨床診断	遺伝子診断
利点	日常診療で診断可能 コストは高くない	診断が明確 疾患浸透率によらない カスケードスクリーニングが容易になる 重症度が判断できる 治療効果や予後が推定できる
問題点	腱黄色腫がない家系 家族調査が困難な家系 疾患浸透率が低い変異 治療による黄色腫退縮	保険収載されていない コストが高い 遺伝カウンセリングなどの配慮 原因遺伝子が不明の症例がある 検出能力の限界 疾患原性の判断

必要に応じて補い合うもの

提供: 野原 淳 先生

ジャクスタピッド®カプセル 5 mg
ジャクスタピッド®カプセル 10 mg
ジャクスタピッド®カプセル 20 mg
Juxtapid.

日本標準商品分類番号 87218

薬価基準収載

ロミタピドメシル酸塩カプセル

劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

【警告】

本剤投与により、肝機能障害が発現するため、**肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともAST(GOT)とALT(GPT))を実施すること。2年目以降は少なくとも3ヵ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。【用法・用量に関連する使用上の注意】「重要な基本的注意」の項参照**

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
- (2)中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者〔薬物動態〕の項参照
- (3)中程度又は強いCYP3A阻害作用を有する薬剤を投与中の患者〔相互作用〕の項参照
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能・効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

（効能・効果に関連する使用上の注意）

他の経口脂質低下薬で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の要否を検討すること。

用法・用量

通常、成人には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして5mgの経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には2週間以上の間隔をあけて10mgに増量する。さらに増量が必要な場合には、4週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に20mg、40mgに増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1)本剤を投与中に血清トランスアミナーゼ高値を認めた場合の用量調節及び肝機能検査の実施時期は以下を参考に行うこと。

AST(GOT) 又は ALT(GPT) 値	投与方法と肝機能検査の実施時期
基準値上限の3倍以上かつ5倍未満	(1)1週間以内に再検査を実施する。 (2)高値が確認された場合は減量を行い、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、プロトロンビン時間国際標準比〔PT-INR〕等の測定）を行う。 (3)毎週肝機能検査を実施し、肝機能異常（ビリルビン上昇又はPT-INR延長）を認めた場合、血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の5倍を超えた場合、又は4週間程度経過しても基準値上限の3倍を下回らない場合には休薬する。 (4)血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍未満まで回復した後、本剤の投与を再開する場合、減量を検討するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。
基準値上限の5倍以上	(1)投与を中止し、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、PT-INR等の測定）を行う。 (2)血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍を下回った場合は、投与の再開を考慮する。再開する場合は、投与中止時の用量よりも低い用量で投与を開始するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。

(2)血清トランスアミナーゼ値の上昇が肝機能障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状等）を伴う場合、もしくは基準値上限の2倍以上のビリルビン高値又は活動性肝疾患を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。

(3)胃腸障害の発現を抑えるために服用時期（夕食後2時間以上の間隔をあけて服用）を遵守するよう指導すること。〔臨床試験において食直後に服用したときに胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。〕

(4)軽度の肝機能障害のある患者では、1日20mgを超えて投与しないこと。〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔慎重投与〕、「薬物動態」の項参照〕

(5)腎機能障害患者では増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮し、末期腎不全患者では1日20mgを超えて投与しないこと。〔腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔慎重投与〕、「薬物動態」の項参照〕

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1)軽度の肝機能障害のある患者〔警告〕、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照
 - (2)腎機能障害のある患者〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「薬物動態」の項参照
 - (3)吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は脾疾患を有する患者〔重要な基本的注意〕の項参照
 - (4)出血傾向及びその素因のある患者〔重要な基本的注意〕の項参照
 - (5)高齢者〔高齢者への投与〕の項参照
2. 重要な基本的注意
 - (1)本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。〔禁忌〕及び〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
 - ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。
 - ・避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。
 - ・妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。
 - (2)肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともAST(GOT)とALT(GPT))を実施すること。2年目以降は少なくとも3ヵ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。〔警告〕、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照
 - (3)本剤投与により肝脂肪の増加が認められ、脂肪性肝炎や肝臓の線維化に至るおそれがあることから、投与中は定期的に超音波検査や血液検査等を行うこと。
 - (4)飲酒によって肝脂肪が増加し、肝機能障害を誘発又は悪化させるおそれがあるため、飲酒を控えるよう指導すること。
 - (5)肝機能障害を生じるおそれのある他の薬剤と本剤を併用する場合には慎重に行い、肝機能検査をより頻回に実施することが望ましい。
 - (6)本剤投与による胃腸障害を低減するため、本剤服用中は低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満）を摂取するよう指導すること。
 - (7)本剤投与によって小腸における脂溶性栄養素の吸収が低下するおそれがあるため、本剤服用中は、食事に加えてビタミンE、リノール酸、 α リノレン酸（ALA）、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）を毎日摂取するよう指導すること。
 - (8)本剤投与によりビタミンKの吸収が低下し、出血が発現するおそれがあるため、本剤投与時には、定期的にPT-INRを測定し、出血の発現に注意すること。
3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3Aで代謝される。本剤はCYP3A、CYP2C9、P-糖タンパク質（*in vitro*）阻害作用を有する。

【併用禁忌（併用しないこと）】

薬剤名等 強いCYP3A阻害剤〔クラリスロマイシン（クラリス）、インジナビル（クリキシパン）、イトラコナゾール（イトリゾール）、ネルフィナビル（ピラセプト）、サキナビル（インビラゼ）、テラプレビル（テラビック）、ポリコナゾール（ブイフェンド）、リトナビル含有製剤（ノビア、カレトラ、ヴィキラックス）、コピシスタット含有製剤（スタリバルド）〕／中程度のCYP3A阻害剤〔アプレピタント（イメンド）、アタザナビル（レリアタツ）、シプロロキサシン（シプロキサ）、クリゾチニブ（ザーコリ）、ジルチアゼム（ヘルベッサ）、エリスロマイシン（エリスロシン）、フルコナゾール（ジフルカン）、ホスアンプレナビル（レクシヴァ）、イマチニブ（グリベック）、ペラバミル（ワソラン）、イストラデフィリン（ノウリアスト）、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）（フロリドゲル経口用、フロリドF注）、トフィソラム（グランダキシン）〕

【併用注意（併用に注意すること）】

薬剤名等 弱いCYP3A阻害剤（アトルバスタチン、シメチジン、シロスタゾール、経口避妊薬等）／CYP3A誘導剤（リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、モダフィニル等）／CYP3Aの基質となる薬剤（シンバスタチン、トリアゾラム、ロスバスタチン等）／ワルファリン／P-糖タンパク質の基質となる薬剤（コルヒチン、ジゴキシン、フェキソフェナジン等）／陰イオン交換樹脂（コレステラミン等）／グレープフルーツジュース／抗凝固剤（ヘパリン、エドキサパン、ワルファリン等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプラザ等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン、クロピドグレル等）

4. 副作用

国内第Ⅲ相試験において、安全性解析対象9例中9例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢8例（89%）及び肝機能検査異常3例（33%）であった。海外第Ⅲ相試験において、安全性解析対象29例中25例（86%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢23例（79%）、悪心18例（62%）、嘔吐9例（31%）、腹部不快感8例（28%）、消化不良7例（24%）及び腹痛7例（24%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1) 肝炎（頻度不明）^{注1)}、肝機能障害（32%）^{注2)}
 肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇が見られることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な措置を行うこと。

2) 胃腸障害（90%）^{注2)}
 重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

注2) 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験より算出した。

●その他の使用上の注意を含む詳細については最新の添付文書をご参照ください。
 ●資料は当社医薬情報担当者またはカスタマーサポートセンターまでお問い合わせください。