

2022年10月25日放送

小児家族性高コレステロール血症の早期発見と治療

埼玉医科大学 ゲノム医療科・小児科
教授 大竹 明

家族性高コレステロール血症（FH：Familial Hypercholesterolemia）の概要

FHは、LDL受容体およびその関連遺伝子変異に伴う遺伝性疾患で、主として常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとります。その頻度は概ね300人に1人程度ですが、冠動脈疾患患者では30人に1人、早発性冠動脈疾患患者では15人に1人程度認められます。しかし脳卒中への影響は明確ではありません。病原性遺伝子変異の個数により、ヘテロ接合体・ホモ接合体の2つに分類されます。

これからのお話しは、まもなく発表される『小児FH診療ガイド2022』の内容を少し先取りしてお話しするものです。

小児FHの診断

小児FHヘテロ接合体では、出生時から高LDL-C血症が存在していますが、動脈硬化に関連した症状はほとんど認められません。そのため小児生活習慣病健診や他疾患で血液検査を受け偶然高LDL-C血症に気づかれる場合がほとんどで、その診断はなかなか難しいものです。FHの診断には臨床的診断と遺伝学的診断がありますが、小児FHの診断においては臨床的診断がほとんどで、補助的に遺伝学的検査を行います。FHヘテロ接合体では通常、小児期に皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚を認めません。そのため、他の脂質異常症を除外した上で、高LDL-C血症

表1 小児FHの診断基準

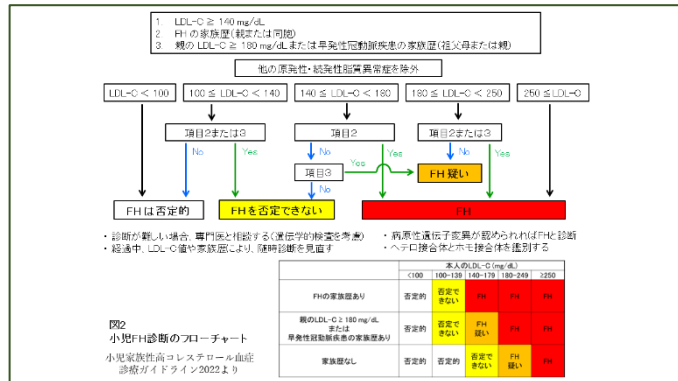
小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022より

1. 高LDL-C血症（未治療時のLDL-C値140 mg/dL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 mg/dL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2で、FHと診断する。
項目1と3で、FH疑いと診断する。本人のLDL-C 180 mg/dL以上の場合はFHと診断する。
項目1のみでも、250 mg/dL以上はFH、180 mg/dL以上はFH疑いと診断する。
- LDL-Cが250 mg/dL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の病原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病原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。

と家族歴とで診断することが基本となります。そこで今回のガイドラインの診断基準では、新たに「FH 疑い」を設定しました。これは小児期の FH の見逃し例を少なくするため、特異度を保ちつつより感度を上げ、早期から疑わしい例を含めて積極的にフォローして行くことが重要と考えたからです。

診断基準を具体的に説明します。まず FH とすぐに診断できるのは以下の 3 つの場合です。

- ① 項目 1 (LDL-C 140 mg/dL 以上。ただし思春期小児では LDL-C 値は一過性に低下することもあるので、複数回測定し確認する事が重要です。) と項目 2 (親または同胞における FH の家族歴。) の両方を満たす場合。
- ② 本人の LDL-C が 180 mg/dL 以上で項目 3 (親の LDL-C が 180 mg/dL 以上または祖父母または親に早発性冠動脈疾患の家族歴がある。) も満たす場合。
- ③ LDL-C が 250 mg/dL 以上の場合。



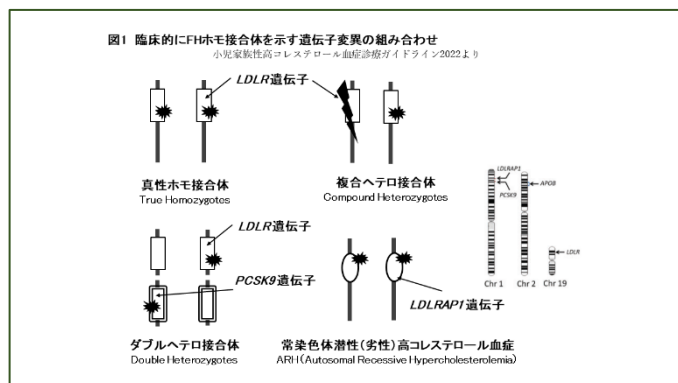
FH の診断がいたらヘテロ接合体とホモ接合体の鑑別を行うことも重要です。なお、遺伝学的検査で病原性変異が認められた場合も「FH」の診断となります。

次いで、①項目 1 と項目 3 がある場合、②本人の LDL-C が 180 mg/dL 以上のみの場合は、「FH 疑い」となります。

項目 2 または 3 があるが LDL-C が 100~139 mg/dL の場合、LDL-C が 140~179 mg/dL だが家族歴がはっきりしない場合は、FH を否定できないので年 1 回程度の経過観察を行うことが必要です。それ以外、すなわち項目 3 を含めた FH の家族歴があっても LDL-C が 100 mg/dL 未満の場合や、全く家族歴がなく 140 mg/dL 未満の場合は、FH は「否定的」(遺伝していない)と考え、その後の経過観察は不要です。

香川県では、2018 年以降全県下の小学校 4 年生を対象とした香川生活習慣病予防健診を用いた FH のユニバーサルスクリーニングが実施されています。FH 患児を発端者として、保護者の冠動脈疾患が明らかになっており、従来から行われてきたカスケードスクリーニングに加えて、小児 FH スクリーニング体制 (リバースカスケードスクリーニング) を構築することで、小児、成人共に FH の診断率は飛躍的に向上することが期待されています。

ここで少し遺伝型の呼称について説明します。FH を引き起こす遺伝子として、LDL 受容体 (LDL receptor) をコードする LDLR、アポリポ蛋白 B-100 (apolipoprotein B-100) をコードする



APOB、*PCSK9* 蛋白をコードする *PCSK9* の 3 遺伝子が知られています。病原性変異を 1 つ有する FH ヘテロ接合体と 2 つ有するホモ接合体が基本で、常染色体遺伝子は父方および母方から遺伝しております。同じ遺伝子の同じ変異が 2 つある場合は真性ホモ接合体 (True homozygote)、同じ遺伝子であるが異なる変異の組合せは複合ヘテロ接合体 (Compound heterozygote)、異なる遺伝子の組合せの場合はダブルヘテロ接合体 (Double heterozygote) と呼び、いずれもホモ接合体として扱います。

カスケードスクリーニングを行う際に忘れてはならないのが、FH ヘテロが常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 性疾患であることです。片親が FH ヘテロ接合体であれば 50%の確率で子も FH ヘテロ接合体となり、両親共に FH ヘテロ接合体であれば、子は 25%の確率で FH ホモ接合体、50%の確率で FH ヘテロ接合体となります。また、リバースカスケードスクリーニングで発見された FH ヘテロ患児の親は、そのいずれかが FH ヘテロになります。

小児 FH の治療

FH と診断されれば、できるだけ早期に生活習慣の指導を行い、LDL-C 値の低下を含めた動脈硬化のリスクの低減に努めます。生活習慣の改善による効果が十分でない場合には、10 歳を目安に薬物療法開始を考慮します。小児 FH ホモ接合体は、専門医と相談し、薬物療法による反応性を見極め、不十分な場合には速やかに LDL アフェレシスを開始します。

まず生活習慣の改善と指導です。基本は、最近の文部科学省の標語である、「早寝、早起き、朝ご飯」です。

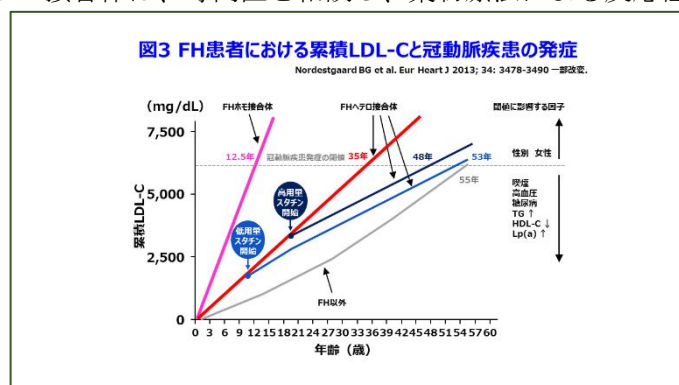
まずできるだけ早期に食事を含めた生活習慣について指導を開始することが重要です。薬物療法開始後も指導は続きます。

食事療法は、総摂取エネルギー量は年齢、身長別の必要摂取カロリーとします。エネルギー比率は、脂肪 20~25%、炭水化物 50~60%です。飽和脂肪酸はエネルギー比で 7%未満に、コレステロールは 200 mg/日未満にします。トランス脂肪酸の摂取は減らします。伝統的な日本食を中心とし、野菜を十分にとることになります。

次いで肥満対策ですが、適正な体重を維持することが大事です。高度な肥満では摂取エネルギーを制限する必要もあります。正しい生活リズム、食事習慣、運動習慣を身につけます。

運動療法としては、まず運動の習慣をつけること、そして継続することが大切です。座位時間の長い生活を避けるなど、活動的な生活を送るように促します。

忘れてはいけないのが、喫煙と受動喫煙の防止で、本人が生涯にわたって喫煙しないことを徹底する他、家族や周囲の協力を得て受動喫煙も防止します。



最後に薬物療法です。時間の関係で、ここではヘテロ接合体への指導のみにします。

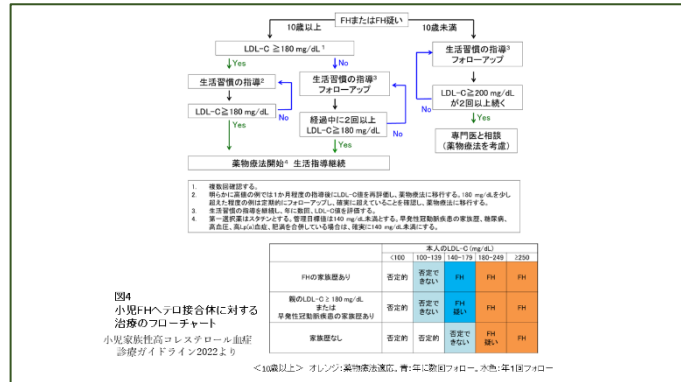
十分な生活習慣の指導後も LDL-C 180 mg/dL 以上が続く場合、男女にかかわらず、10 歳を目安に薬物療法を考慮します。その管理目標値は、LDL-C 値 140 mg/dL 未満です。薬物治療の第一選択薬はスタチンで、その最小用量より開始します。脂質値だけでなく、肝機能、CK などの血液検査や筋肉痛などの症状を最初は 1 か月毎、投薬量が安定すれば 3~4 か月に 1 回程度フォローして、副作用の発症に注意します。同時に成長および二次性徴についてもモニターすることが大切です。

「FH 疑い」例も FH と同様に考えて十分な生活習慣の指導を行い、LDL-C 値、背景因子を勘案し、薬物療法も考慮します。

まとめ

小児家族性高コレステロール血症 (FH) (15 歳未満) の診断の基本は、高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症と FH の家族歴によります。「FH」もしくは「FH 疑い」と診断されれば、速やかに食事を含めた生活習慣の指導に努めることが大切です。また、家族内調査を行い新たな患者の診断に繋げることも重要です。LDL-C 値 180 mg/dL 以上が継続する場合、10 歳を目安として薬物療法を考慮します。第一選択薬はスタチンで、管理目標値は LDL-C 値 140 mg/dL 未満とします。FH ホモ接合体を疑う場合は、専門医と相談し、動脈硬化症の評価を行うと同時に直ちに薬物療法による反応性を見極め、効果が不十分であれば速やかに LDL アフェレシスを開始することが重要です。

以上、FH では小児期より粥状動脈硬化が進行するため、早期発見、早期治療が大変重要な疾患であることを、皆様是非忘れないで下さい。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>