

天使病院遺伝医学セミナー
家族性高コレステロール血症

天使病院 糖尿病・代謝内科
辻 昌宏
masahiro.tsuji@tenshi.or.jp

2022/11/10
天使ホール

1

家族性高コレステロール血症



- ホモ 100万人に1人
- ヘテロ 500人に1人

↓

300人に1人

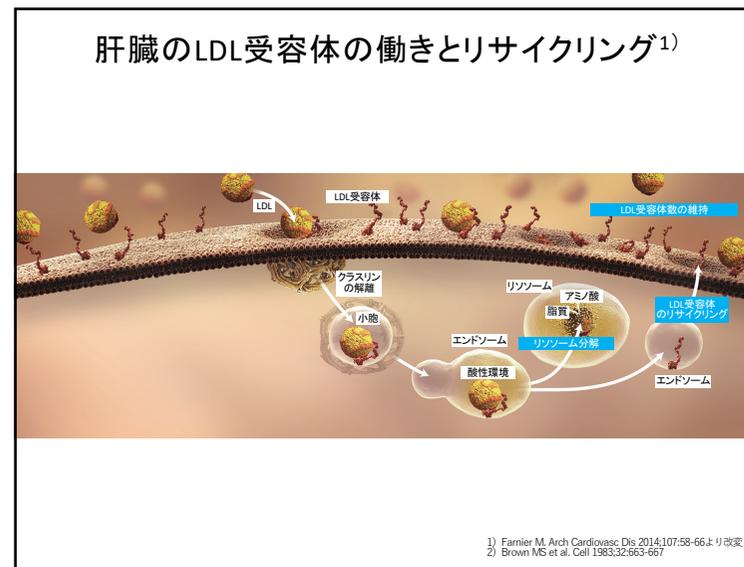
CHD 16人に1人 (18倍)

腱黄色腫

2

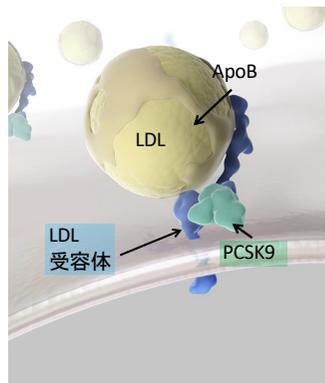


3



4

PCSK9のコレステロール代謝における役割



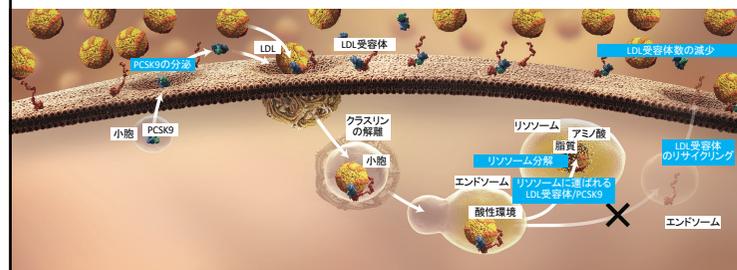
PCSK9

- Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
- 遺伝性の高コレステロール血症 (FH) に関連
- 肝臓から血中に分泌される
- 肝細胞表面のLDL受容体に結合
- LDL受容体を分解させる

斯波真理子ほか. 内分泌・糖漿病・代謝内科 2013;37:441-444より作成

5

PCSK9の機能



Farnier M. Arch Cardiovasc Dis 2014;107:58-66より改変・作図

6

PCSK9遺伝子変異によるLDL-Cの変化

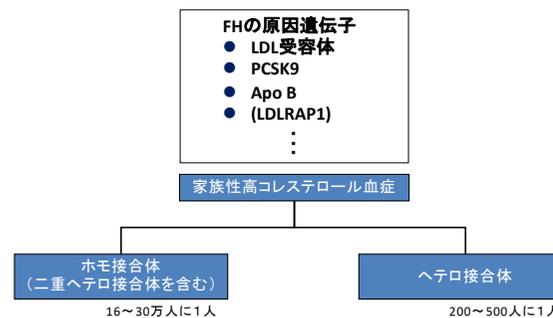


Steinberg D et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:9546-9547より作図

7

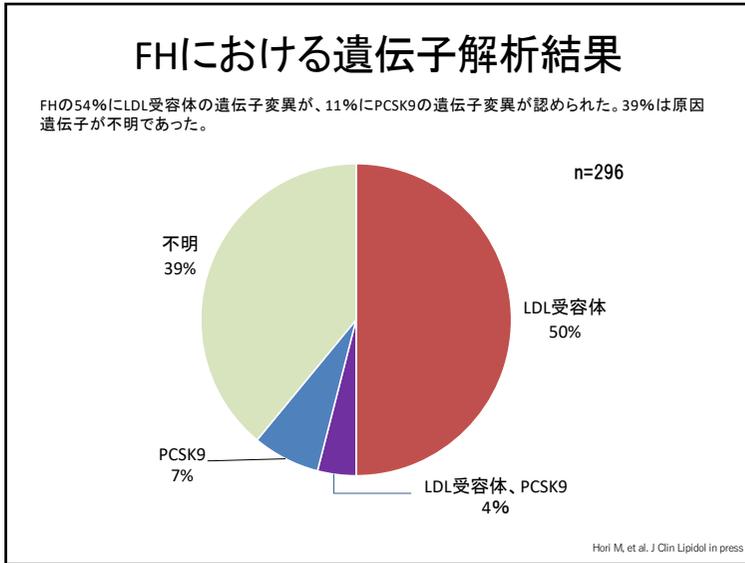
FHの原因遺伝子と分類

FHの原因遺伝子にはLDL受容体、PCSK9、ApoBなどがある。FHホモ接合体患者は16~30万人に1人、FHヘテロ接合体患者は200~500人に1人の確率で存在すると推定されている。

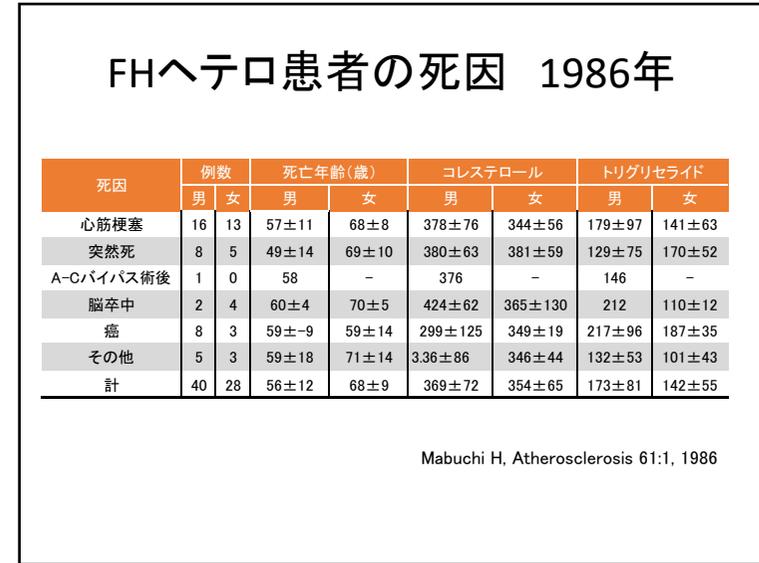


Cuchel M et al. Eur Heart J 2014;35:2146-2157
Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2013;34:3478-3490

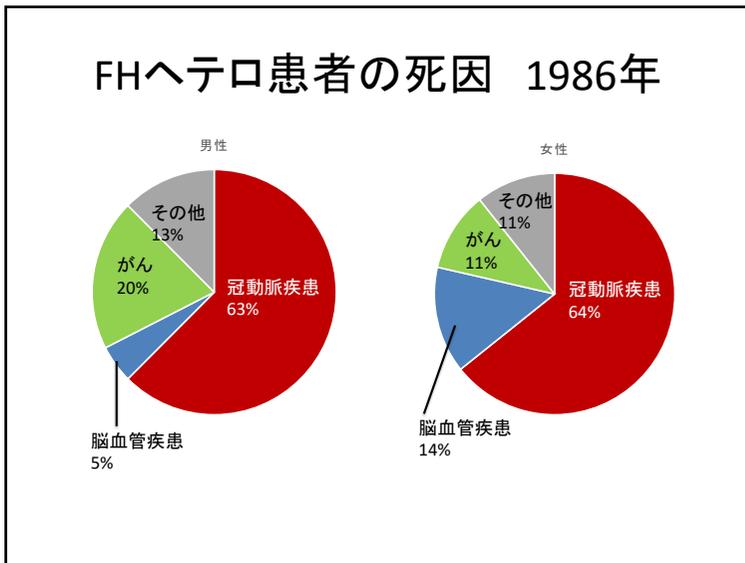
8



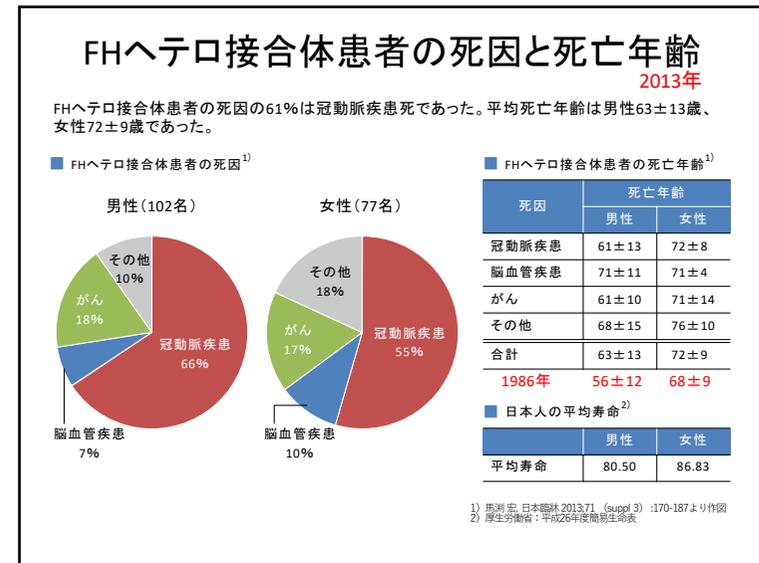
9



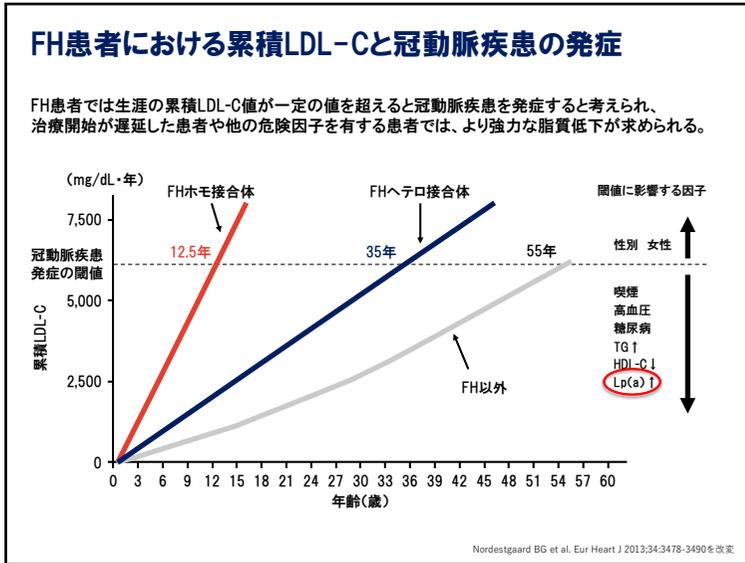
10



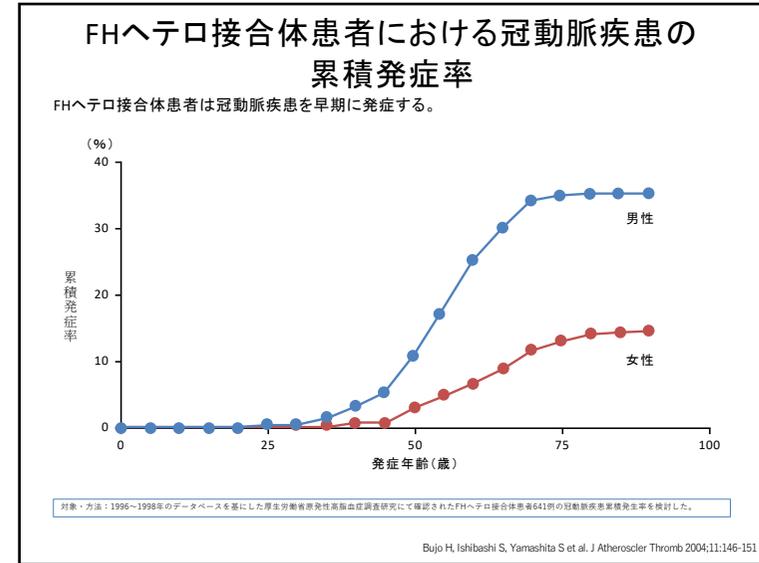
11



12



13



14

症例1 20歳代女性

以前より高LDL血症を指摘されていた。受診した近医で当院での精査を勧められ受診。

家族歴 父親 40歳代 ACS発症 父方叔母 心疾患

総ch 358mg/dl TG 90mg/dl HDLch 87mg/dl LDLch 251mg/dl
Lp(a) 104.3mg/dl

アキレス腱幅 Rt 9.1mm Lt 9.6mm

15

遺伝子解析結果

LDL受容体遺伝子フレームシフト変異(ヘテロ)
2270dup Gly758TrpfsTer24
Protein truncating variant

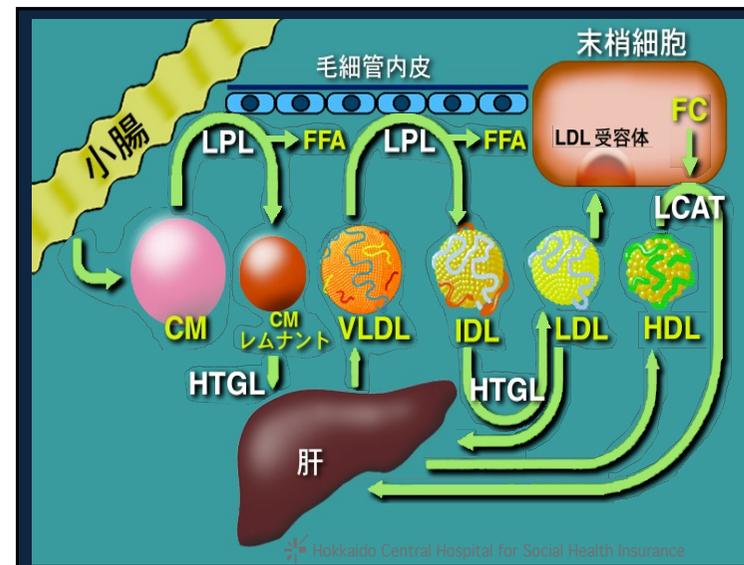
ApoE遺伝子ミツセス変異(アポE4ヘテロ)
388T>C Cys130Arg

解析：金沢大学循環器内科 多田隼人

16



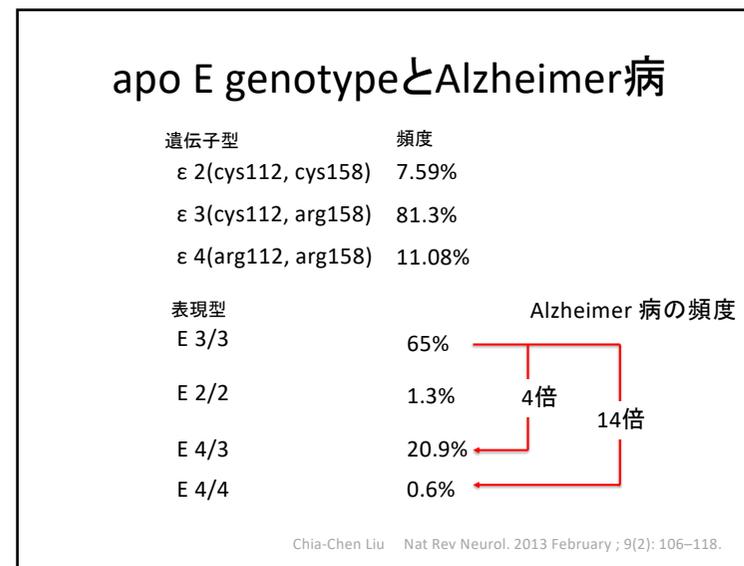
17



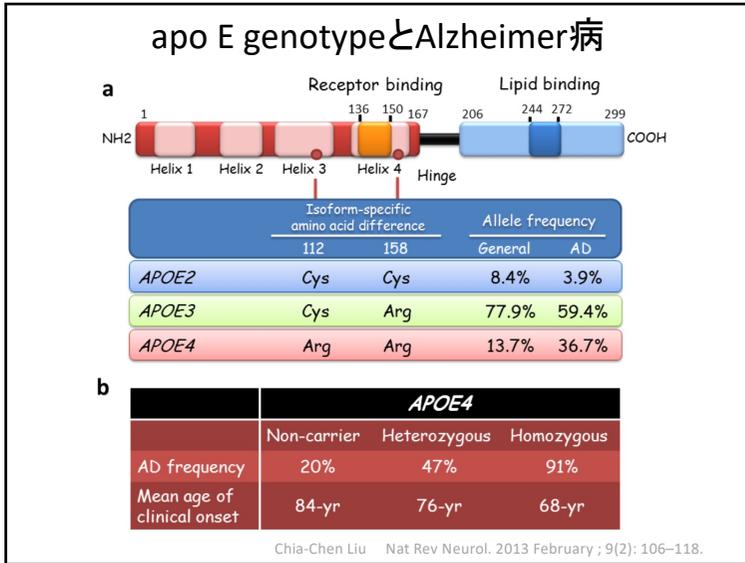
18

(正常値 mg/dl)	カイロマイクロン	VLDL	IDL	LDL	HDL
A I (112~162)					
A II (26~38)					
B 100 (59~99)					
B 48					
C II (2.2~4.7)					
C III (4.5~10.5)					
E (2.9~5.3)					

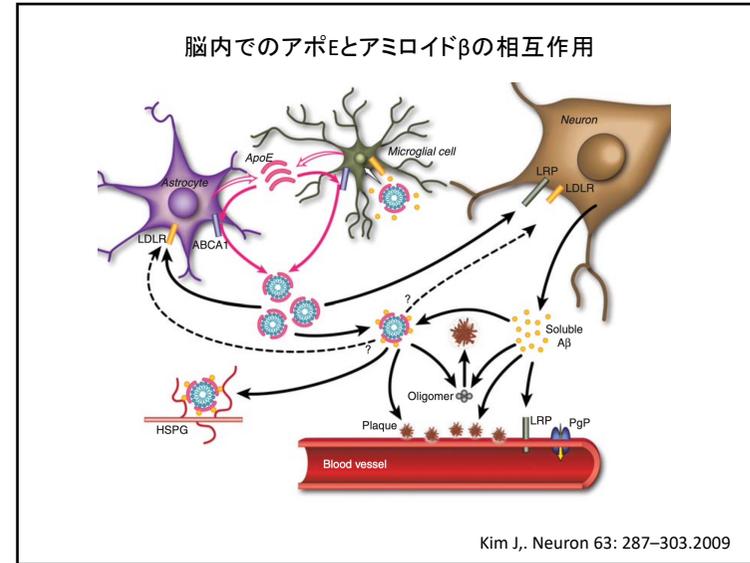
19



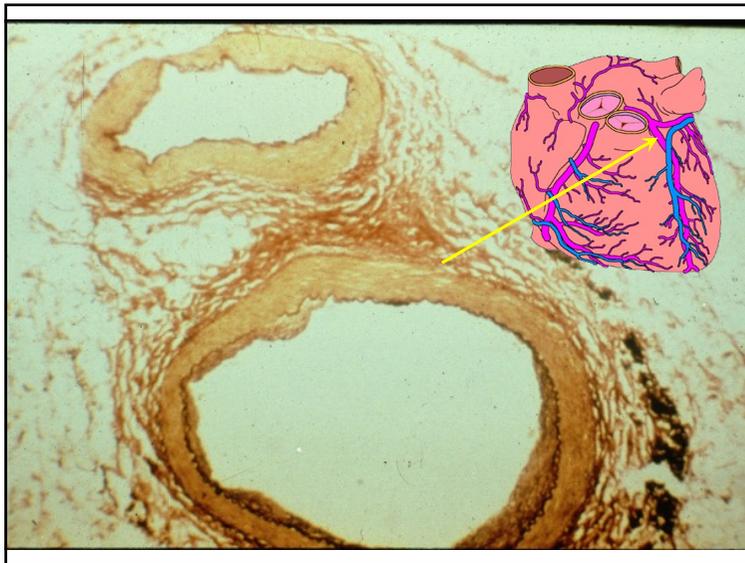
20



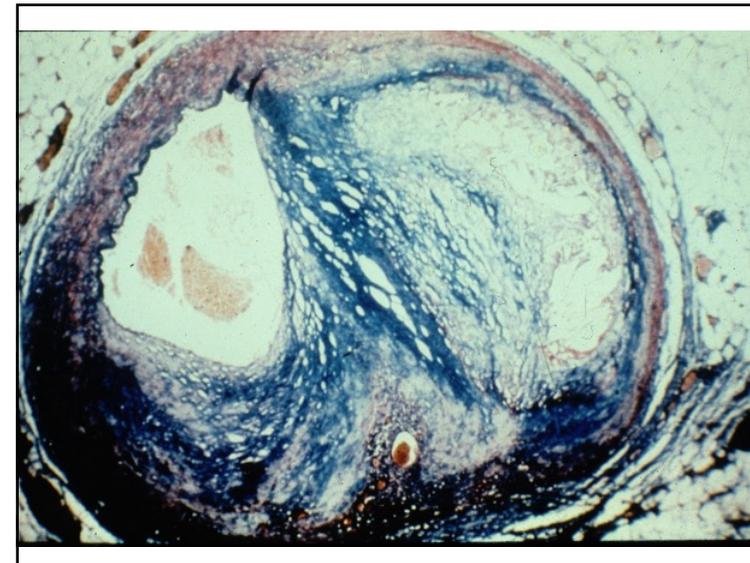
21



22



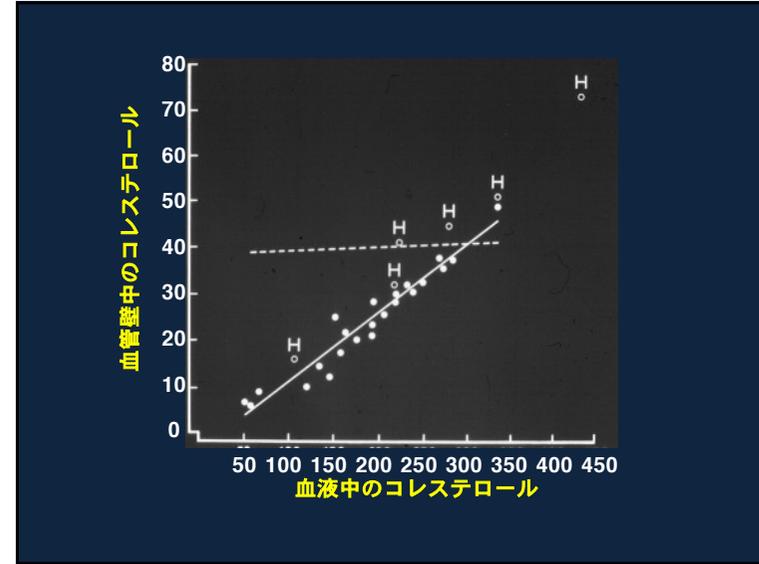
23



24

コレステロールは動脈硬化の原因か？

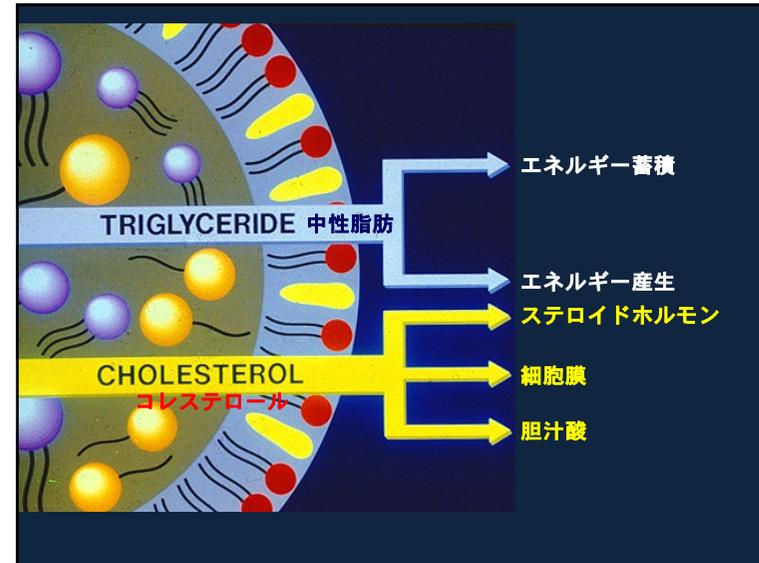
25



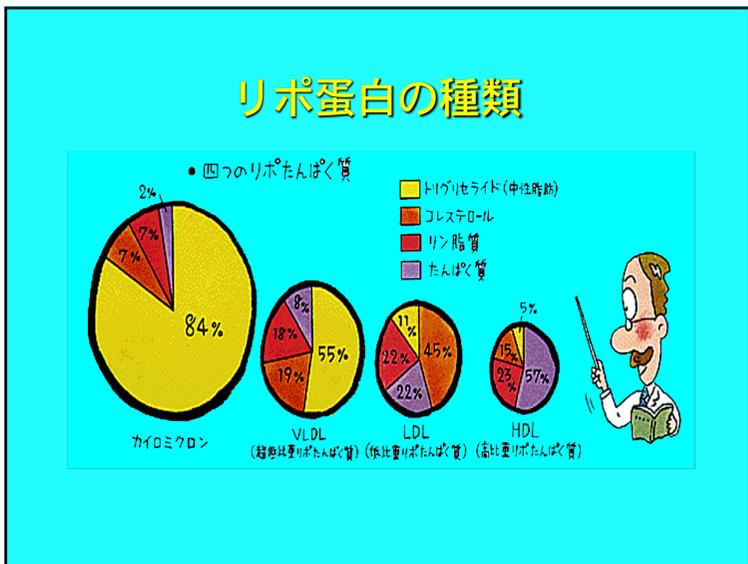
26

コレステロールとTGは全く別もの
 高コレステロールは体質
 →だから先に薬を使う
 高TGは高インスリン血症の結果
 →だから生活習慣改善が先
 薬はあと

27



28



29

LDLコレステロールの計算式

Friedewaldの式

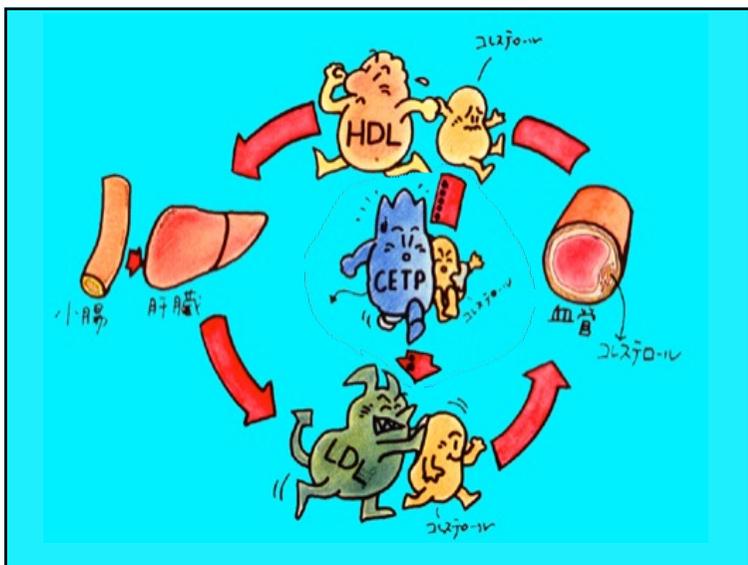
LDLch = Tch - HDLch - TG/5

LDL-C = TC - HDL-C - TG/5 (VLDL中のコレステロールに相当)

注：CM中のコレステロールは式に含まれません

TGは空腹時採血、400mg/dl未満

30



31

LDLchは運動すれば低下する？

32

アレクサンドル・ダーレ・オーエン



ダーレオーエンは2012年4月30日、米アリゾナ州北部にあるフラッグスタッフで合宿中に26歳で亡くなった。
5月上旬に行われた検視では死因が判明せず、2回目の解剖でアテローム性動脈硬化症による動脈閉塞(へいそく)があったことが分かった。監察医の報告書によると、ダーレオーエンの祖父は42歳のときに心臓病で急死していたという。

Wikipediaより

33

なぜFHではアキレス腱が腫れる？

34

アキレス腱肥厚

FHの診断基準
いままでは 9mm以上
2022年ガイドラインより
男性 8mm以上
女性 7.5mm以上



35

FHヘテロ接合体患者の軟線撮影像

皮下組織を含まず9mm以上を肥厚ありと判断する。



非FH症例 (5mm) 80歳女性 7mm (肥厚なし) 42歳女性 10mm 78歳男性 20mm 48歳女性 30mm

監修：野原 淳 先生 (金沢大学大学院医歯薬保健学総合研究科)

36

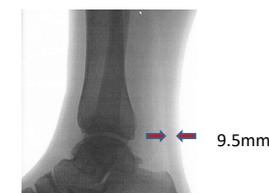
眼瞼黄色腫



37

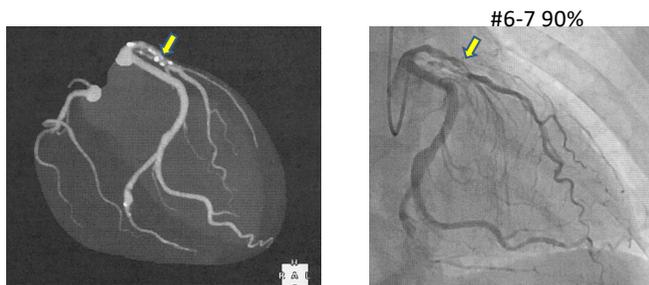
症例2 40歳代 男性

- 202x年3月健診で高LDLch血症(健診時281mg/dL)を指摘され受診→外来受診時LDLch180mg/dL
- 健診では毎回高コレステロール血症を指摘されていた。前年には治療を開始したが、忙しく通院を中断していた。
- 時に数秒続く胸痛を自覚することがある。
- 家族歴 母親 40代で突然死
- アキレス腱 右 9.5mm 左 9.6mm



38

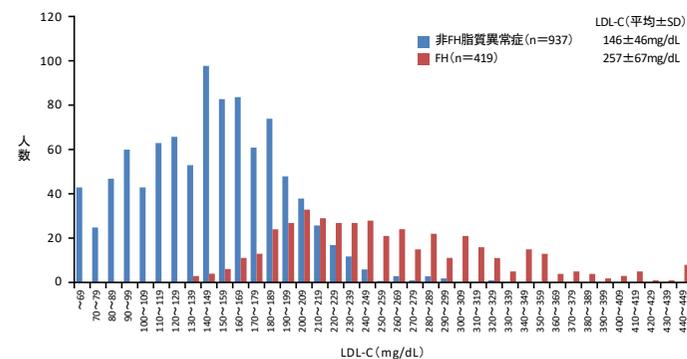
症例2 男性 冠動脈CT・造影



39

FH患者とFHでない脂質異常症患者のLDL-C値

FHは、FHでない脂質異常症患者と比較し高いLDL-C値を示す。



対象・方法: 1,356名の脂質異常症患者において、FHかどうかの診断を施し、非FH患者 (937例) とFH患者 (419例) の治療前LDL-C値の分布を検討した。

Harada-Shiba M et al. J Atheroscler Thromb 2012;19:1019-1026

40

成人(15歳以上)FHヘテロ接合体診断基準

- 高LDL-C血症 (未治療時のLDL-C値180mg/dL以上)
- 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
- FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2親等以内)

● 続発性脂質異常症を除外した上で診断する。
 ● 2項目以上でFHと診断する。FHヘテロ接合体疑いは遺伝子検査による診断が望ましい。
 ● 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
 ● アキレス腱肥厚はX線撮影により9mm以上にて診断する。
 ● LDL-Cが250mg/dL以上の場合、FHを強く疑う。
 ● すでに薬物治療中の場合、治療のきつかけとなった脂質値を参考にする。
 ● 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満と定義する。
 ● FHと診断した場合、家族についても調べることが望ましい。
 ● この診断基準はホモ接合体にも当てはまる。

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、2017：p.121.

41

14歳以下のFH診断基準

表1 小児 FH の診断基準

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。

42

FHの遺伝子診断

臨床的にFHと診断された高脂血症患者 150名

末梢血よりDNAを採取し、各 Exon毎に PCRにて増幅後 SSCP法、DGGE法にてスクリーニングを行ったのち、direct sequenceにてLDL受容体遺伝子変異を同定した。

150名中57名(34家系)に22種のLDLレセプター遺伝子変異が認められた。

Hattori H, Ishii J, Tsuji M. J Hum Genet.2002;47:80-7

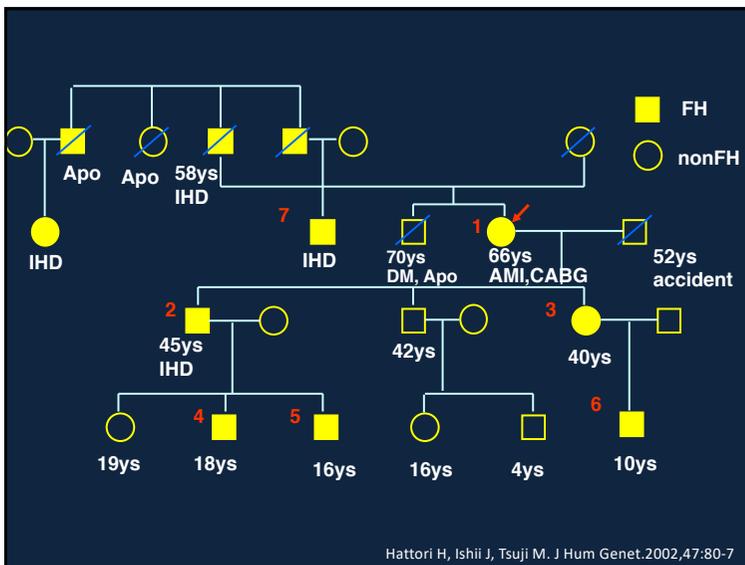
43

Exon 12 1772 G insertion

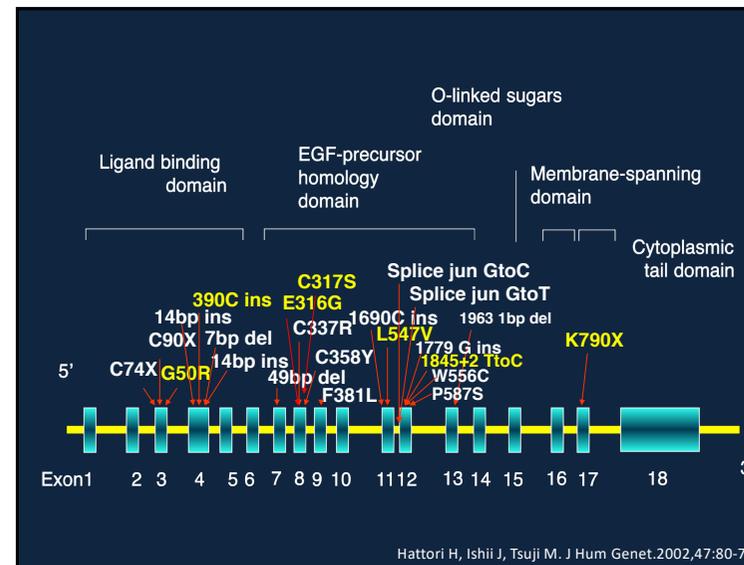
G A T C 3'

Hattori H, Ishii J, Tsuji M. J Hum Genet.2002;47:80-7

44



45



46

症例3 4x歳 女性

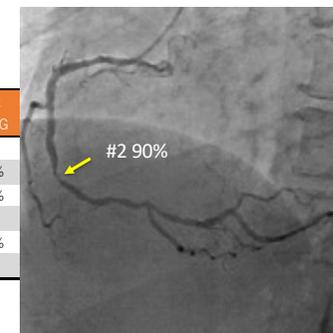
- 18歳にて高脂血症が発見され、近医で経過観察
- 23歳時に紹介受診し、LDL受容体変異を確認しFHと診断
- 結婚し妊娠希望あったため、薬物療法はおこなわれず
- 離婚後、薬物療法を開始する。

Date	年齢	LDLch	薬剤	冠動脈		Rt			Lt		
				CT&CAG	Max IMT	AV	PS	Max IMT	AV	PS	
2010/11/22	37	226	statin,prob		1	0.83	3.3	0.8	0.73	1.6	
2011/10/17	38	193	statin,prob,eze	#2 50%	1.1	0.9	5	0.9	0.75	2.3	
2013/4/15	40	246	statin,prob,eze	#2 50%	0.8	0.75	3.4	1	0.75	0	
2015/9/15	42	180	statin,prob,eze		0.9	0.9	3.6	1.2	1.13	1.6	
2017/4/3	44	246	statin,prob,eze	#2 90%	1.1	1.1	2.6	1.2	1.13	1.8	
2017/11/1	44	91	+Evolcamb								

47

症例3

Date	年齢	LDLch	薬剤	冠動脈 CT&CAG
2010/11/22	37	226	statin,prob	
2011/10/17	38	193	statin,prob,eze	#2 50%
2013/4/15	40	246	statin,prob,eze	#2 50%
2015/9/15	42	180	statin,prob,eze	
2017/4/3	44	246	statin,prob,eze	#2 90%
2017/11/1	44	91	+Evolcamb	



48



49



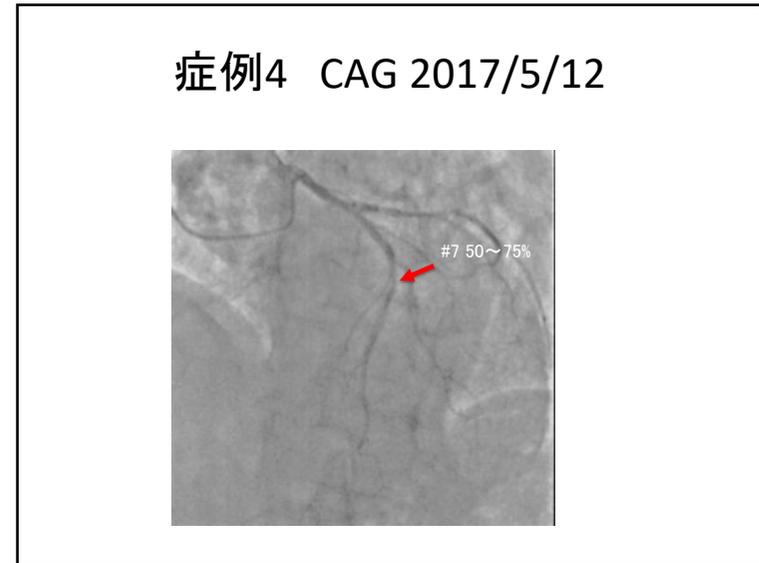
50

症例4 6x歳 女性

- 50歳代より脂質異常を指摘され内服開始
- 遺伝子検査でLDLR(K790X)とPCSK9(E32K)のダブルヘテロと判明
- スタチン以外の脂質低下薬を併用すると体調が悪いとの訴えが強く。スタチンのみで治療

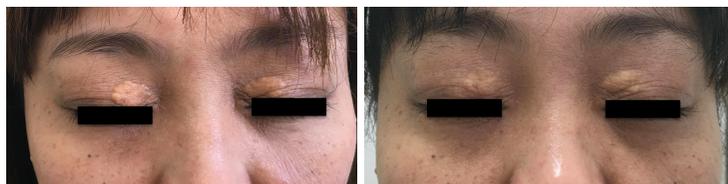
Date	年齢	LDLch	薬剤	冠動脈			Rt			Lt		
				CT&CAG	Max IMT	AV	PS	Max IMT	AV	PS		
2014/2/13	63	225	statin		0.6	0.58	0	0.7	0.7	2.8		
2014/8/25	64	229	statin		0.6	0.6	0	0.8	0.68	4.8		
2015/8/19	65	179	statin+ezet		0.6	0.6	0	0.7	0.65	7		
2017/1/26	66	229	statin	冠動脈に強い石灰化								
2017/5/12	66	217	statin	LAD #7 50~75%								
2018/9/1	67	62	+Evolcma									

51



52

脂質治療前後の眼瞼黄色腫の変化



2018.11.29

2019.10.31

Date	薬剤	Tch	TG	HDLch	LDLch	Lp(a)
2018/11/29		221	75	51	167	87.3
2019/1/10	Prob	193	65	32	148	
2019/5/9	Prob,Statin	143	60	37	101	82.6
2019/12/9	Prob,Statin	131	68	33	91	

57

難治性高脂血症 最後の治療手段は？

58

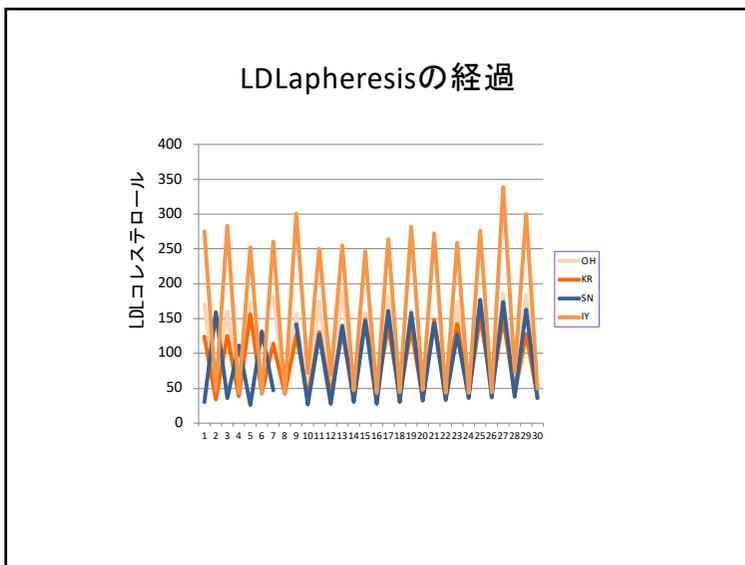
LDL apheresis



59



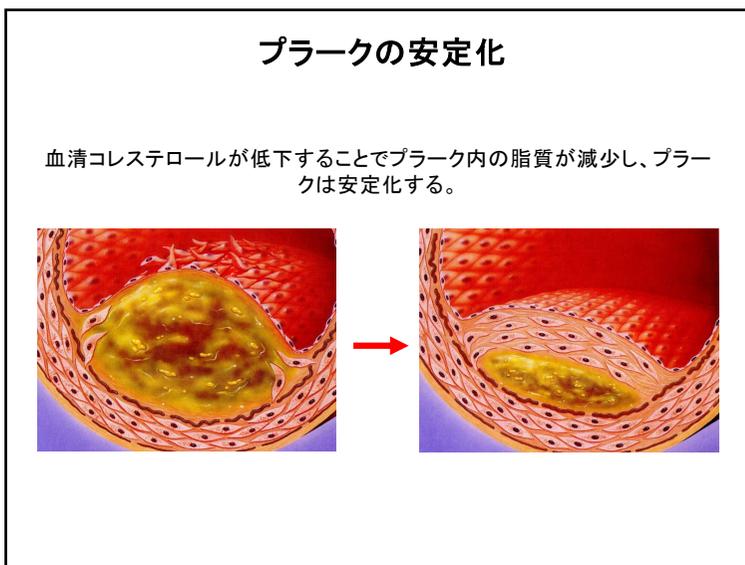
60



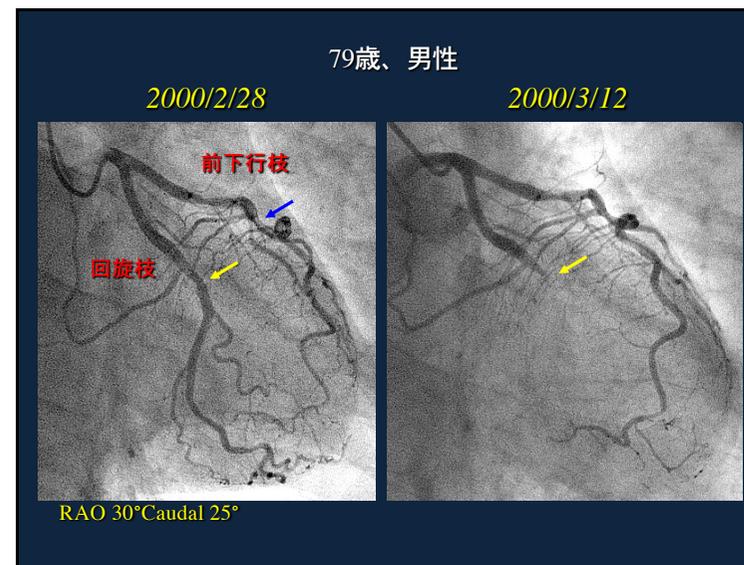
61



62



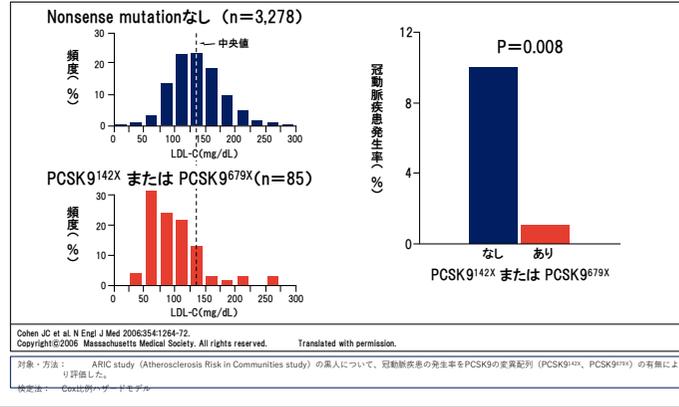
63



64

PCSK9機能喪失症例の冠動脈疾患への影響 (ARIC Study)

PCSK9の機能喪失型変異が認められた人のLDL-C値は変異が認められない人よりも28%低く、冠動脈疾患発生率は88%低かった。



65

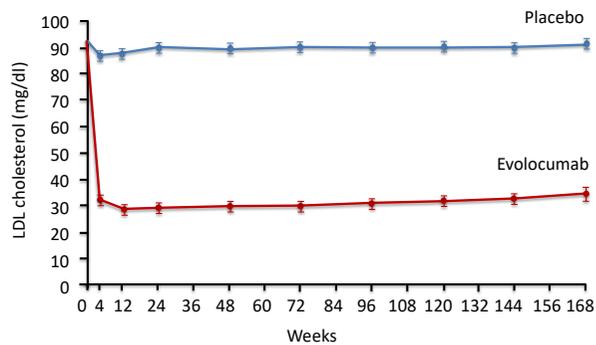
FOURIER Study

- ストロングスタチン治療を行なっているハイリスク動脈硬化性心血管疾患患者
- PCSK9阻害薬エボロクマブの有効性・安全性
- 対象患者27,564例、26ヶ月間、二重盲検
- LDLch \geq 70mg/dl, non-HDLch \geq 100mg/dl
- evolocumab 140mg 1回/2週皮下注あるいは420mg 1回/月皮下注

N Engl J Med 2017; 376: 1713-22.

66

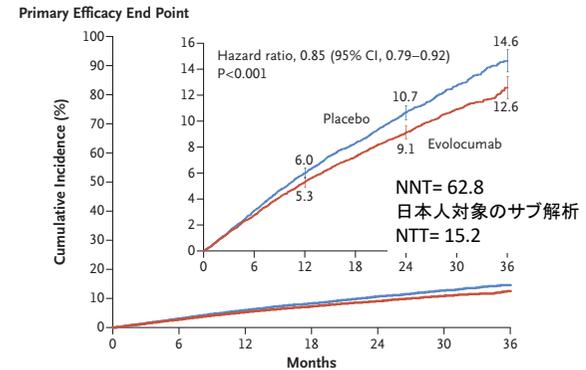
FOURIER Study



N Engl J Med 2017; 376: 1713-22.

67

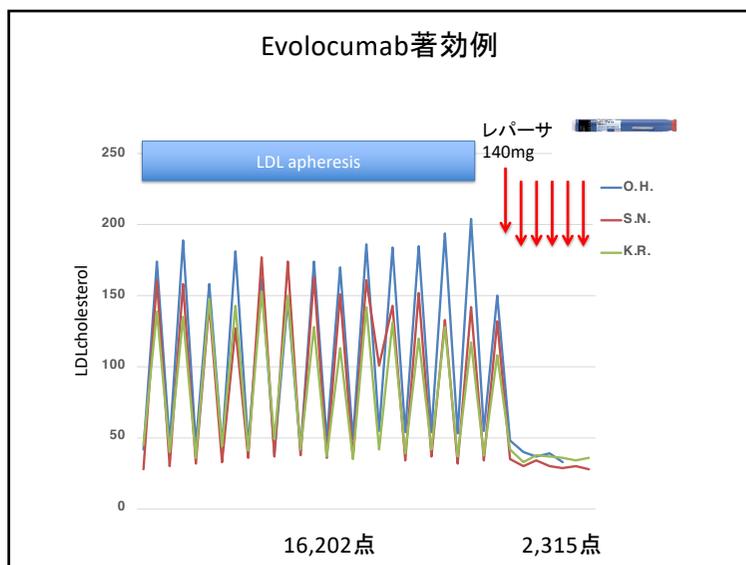
FOURIER Study



Primary End Point:
 心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、冠血行再建

N Engl J Med 2017; 376: 1713-22.

68



69

動脈硬化をもつ人の LDLchは

Lower is better
Lowest is best

70