



家族性高コレステロール血症 ホモ接合体に対する診断と 新規治療薬ロミタピドによる治療

山下静也¹⁾ / 斯波真理子²⁾ / 太田孝男³⁾ / 石橋 俊⁴⁾ / 丸山千寿子⁵⁾ /
池脇克則⁶⁾ / 吉田雅幸⁷⁾ / 野原 淳⁸⁾ / 寺本民生⁹⁾

● 要旨

重篤かつ予後不良な脂質異常症である家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia : FH) ホモ接合体は、新生児期から LDL-C 高値であることから、生涯の累積 LDL-C 値が早期に閾値に達して、若年で CVD (Cardiovascular disease) の発症に至り予後不良になると考えられている。そのため、早期診断・治療が重要である。2017年6月に「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」が発表され、LDL-C の管理目標値も示されている。「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」の発表などを契機として FH ホモ接合体への関心は高まりつつあるものの、診断率は依然として高いとはいえない。

そこで、FH ホモ接合体の早期診断・治療をより推進していくためには、循環器科の医師に対してはスタチンや PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) 阻害薬を投与しても LDL-C が管理目標値に到達しない患者に対しては、身体所見や家族歴などを精査し、遺伝子検査の必要性を含めて専門医に相談するという早期診断・治療のフローを認知・啓発させていくことが必要である。

実際に FH ホモ接合体では、PCSK9 阻害薬に対する反応が悪い例が多い。この点からも、PCSK9 阻害薬は FH ホモ接合体の診断薬的な側面があると思われる。PCSK9 阻害薬を3回程度投与したものの、CVD の既往がなく LDL-C 値が 100 mg/dL 未満を達成できないような症例については FH ホモ接合体を疑ってもよいと考えられる。また、遺伝子検査でも変異が確認できないこともあるため、既存の治療で効果不十分な場合には、FH ホモ接合体の特定疾患申請を含めて専門医と相談する必要がある。

2016年12月に、FH ホモ接合体治療薬として、新規の脂質低下作用を有する MTP (Microsomal Triglyceride transfer Protein) 阻害薬であるロミタピドメシル酸塩カプセルが新たに上市された。ロミタピドは国内外の臨床試験においても優れた LDL-C 低下作用を示しており、今後、FH ホモ接合体治療の新たな選択肢として期待がもたれている。

Key words : 家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia : FH) ホモ接合体,
家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017, LDL-C, ロミタピドメシル
酸塩カプセル (ジャクスタピッド®), LDL アフェレシス

- 1) 地方独立行政法人りんくう総合医療センター病院長・大阪大学大学院総合地域医療学寄附講座 特任教授
- 2) 国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部長
- 3) 琉球大学 名誉教授
- 4) 自治医科大学 糖尿病センター長・内分泌代謝学部門 教授
- 5) 日本女子大学 家政学部 食物学科 教授
- 6) 防衛医科大学校 内科学講座 神経・抗加齢血管内科 教授
- 7) 東京医科歯科大学 生命倫理研究センター長・大学院先進倫理医科学 開発学分野 教授
- 8) 金沢大学 保健管理センター
- 9) 帝京大学 臨床研究センター センター長

はじめに

重篤かつ予後不良な脂質異常症であるFHホモ接合体は、誕生時からLDL-C高値であることから、生涯の累積LDL-C値が早期に閾値に達して、若年でCVDの発症に至ると考えられている。そのため、早期診断・治療が重要である。2017年6月に「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」が発表され、その中でFHホモ接合体のLDL-Cの管理目標値は一次予防として100 mg/dL未満、CVDの既往歴のある症例は二次予防として70 mg/dL未満と明記されている。FHホモ接合体への関心は高まりつつあるものの、診断率は依然として高いとはいえない。

本稿では、FHホモ接合体の定義と頻度、臨床的特徴、診断と治療、遺伝子検査の現状と課題、さらには新規治療薬であるMTP阻害薬ロミタピドの臨床成績を中心に概説する。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体とは

1) FHホモ接合体の定義と頻度

家族性高コレステロール血症 (FH) は、低比重

リポ蛋白 (Low Density Lipoprotein : LDL) 受容体またはその関連遺伝子アポB-100 (アポリポ蛋白 B-100), PCSK9の変異により発症する重篤な脂質異常症であり、常染色体優性遺伝形式をとることが知られている。また、FHホモ接合体は、対立遺伝子の双方にLDL受容体, アポB-100, 機能獲得型のPCSK9の異常を有するものと定義されている (図1)¹⁾。

同じFHでもLDL受容体異常におけるFHヘテロ接合体は成人一般人口の約200~300人に1人²⁾と、比較的高頻度でみられるのに対し、FHホモ接合体は約16万人に1人存在すると推定されている。馬淵らの報告によれば17万人に1人存在するとも考えられている³⁾。LDL受容体以外の遺伝子異常によるものを含めると、頻度として極めて稀少というわけではない。わが国において、FHホモ接合体は2009年より特定疾患治療研究事業における対象疾患であり、2015年度末の特定疾患医療受給者登録数は168人だが、潜在的な患者数はより多いことが推定される。

2) FHホモ接合体の臨床的特徴

FHホモ接合体の臨床症状については、小児期よ

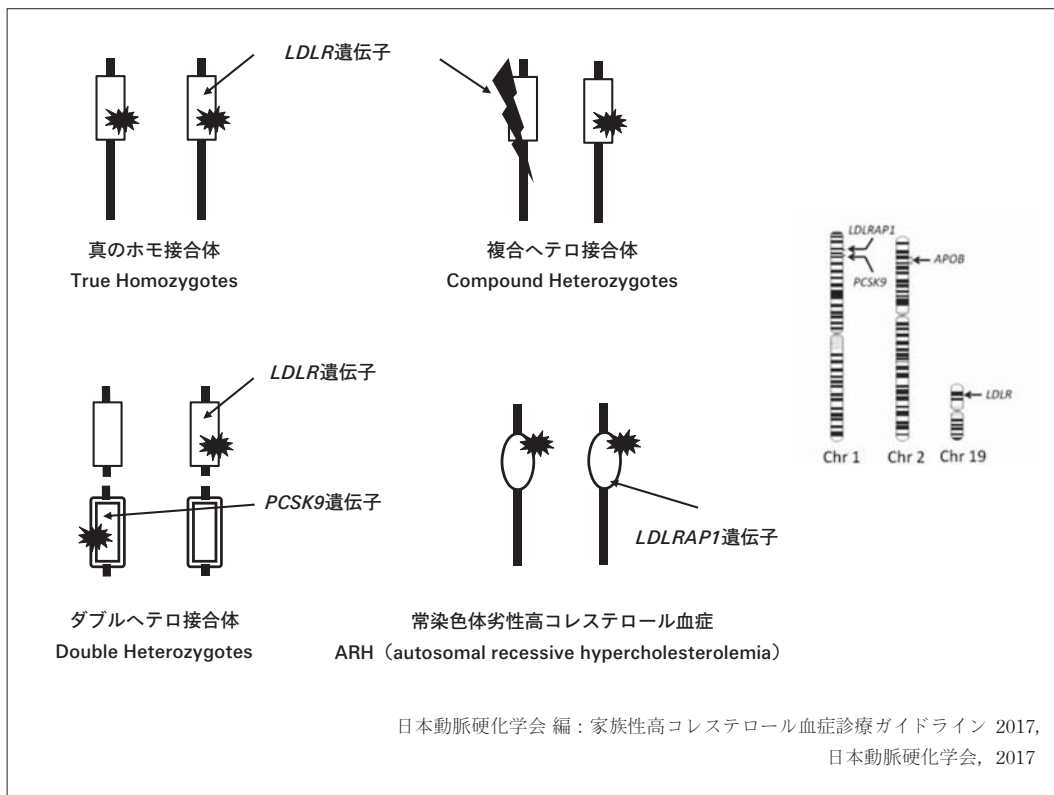


図1 臨床的にFHホモ接合体を示す遺伝子変異の組み合わせ

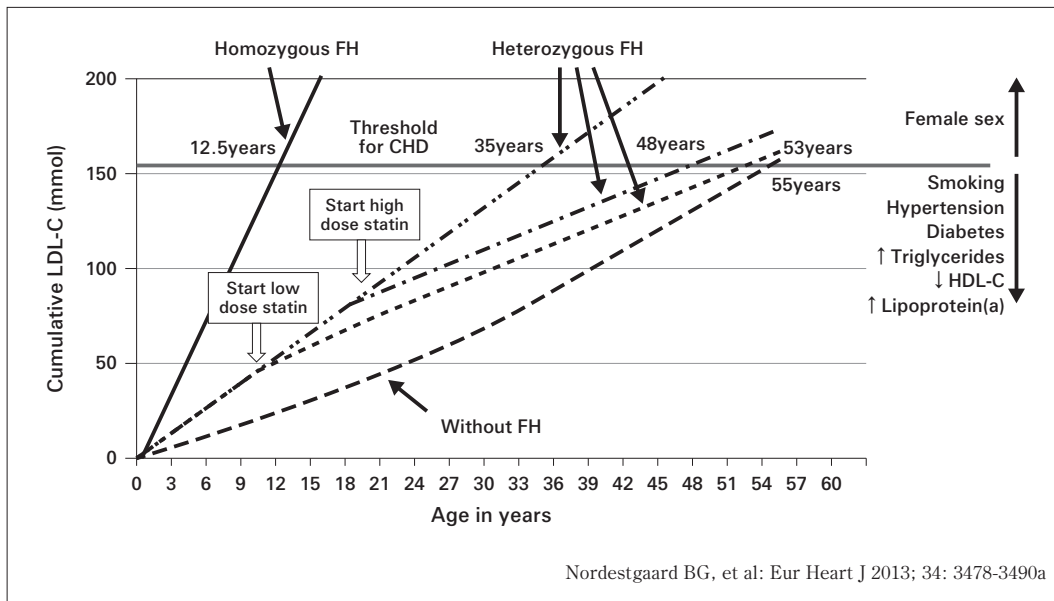


図2 LDL-Cの累積量とCVD発症の関連

り皮膚・腱・角膜などにコレステロール沈着による黄色腫が認められ、30歳頃までには約半数の症例で出現する。また、新生児期から血清総コレステロール (Total Cholesterol : TC) と血清 LDL-C の著明な上昇が認められ、一般的には LDL-C は ≥ 500 mg/dL 近くに達する⁴⁾。このように FH ホモ接合体患者では、新生児期から LDL-C 値が高値であり、生涯の累積 LDL-C 値が早期に動脈硬化発症の閾値に達することから、動脈硬化症も小児期より進行し、冠動脈や大動脈弁にも進行し、特徴的な大動脈弁上狭窄や弁狭窄を呈し、若年期より CVD を発症すると考えられている (図2)⁵⁾。CVD 以外にも頸動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症、大動脈瘤なども早期に発症するため、若年期よりバイパス手術やステント留置を必要とする症例も存在している。

このように、FH ホモ接合体は小児期より動脈硬化の進行を認めることに加えて極めて予後不良であることから⁵⁾、早期からの診断や治療が重要となる。

「家族性高コレステロール血症
診療ガイドライン 2017」における
FH ホモ接合体の診断と治療

1) 「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」の発表

2017年6月、日本動脈硬化学会より「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」¹⁾ が発

表された。従来のガイドラインでも FH に関する記載はあったものの、今回のガイドラインでは FH に関する記載が拡充されている。FH ホモ接合体についても治療のフローチャート (図3) も盛り込まれており、より実践的な内容となっていることから、これを契機に早期診断と治療が従来以上に推進されることが望まれる。

FH に関する記載が拡充された背景には、治療法の進展がみられたことが大きな理由の一つとして挙げられる。具体的には、2016年に PCSK9 阻害薬と MTP 阻害薬が登場したことで、これらの薬剤の FH ホモ接合体治療での位置づけを明確にする必要が出てきたことによる。

FH ホモ接合体は、① TC 値 600 mg/dL 以上、② 小児期からみられる黄色腫と動脈硬化性疾患、③ 両親 (2 親等以内) の FH ヘテロ接合体や早発性冠動脈硬化症の家族歴から臨床診断が可能となっている。しかし、実地臨床では前記の所見が全て揃わない症例や FH ヘテロ接合体の重症例との区別が困難な症例に比較的多く遭遇する。そのような症例は早期に専門医に相談して、遺伝子検査の必要性も含めて早期診断・治療を開始することが重要となる。

2) FH ホモ接合体に対する厳格な LDL-C 管理の必要性

FH ホモ接合体は前述したように予後不良の疾患であることから、積極的な治療を実施することが求

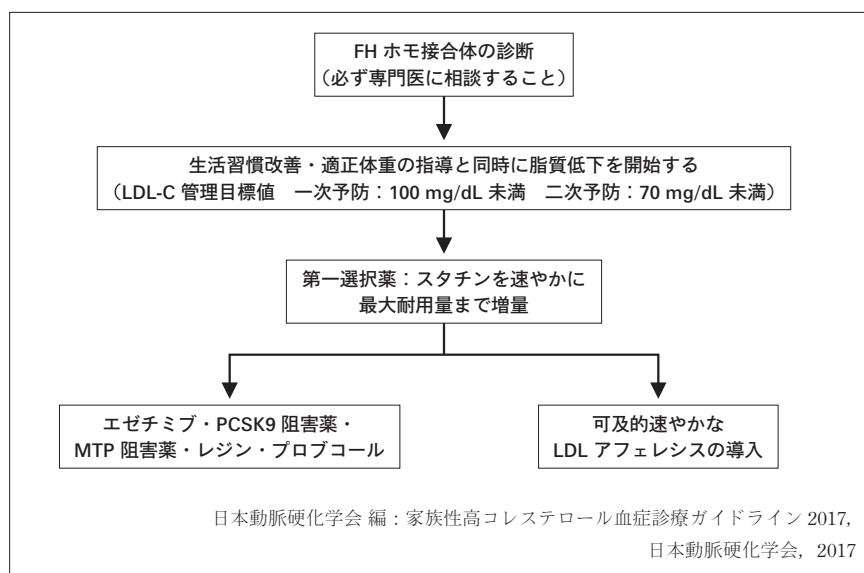


図3 成人（15歳以上）FH ホモ接合体の治療のフローチャート

められており、LDL-C は心臓所見の有無を問わず可及的速やかに低下させることが肝要である。LDL-C の管理目標値は一次予防患者では100 mg/dL 未満、二次予防患者では70 mg/dL 未満と厳格な管理が求められるが、従来の薬物治療では管理目標値に到達困難な例が多い。第一選択薬であるスタチンは速やかに最大（耐用量）まで増量する。効果不十分な場合には、エゼチミブやPCSK9阻害薬が併用される。それでもLDL-C を十分に低下させることが困難な場合、LDL アフェレシスの導入やMTP阻害薬の投与を考慮することがガイドラインにおいても推奨されている。

FH ホモ接合体に対する遺伝子検査の 現状と課題

FH ホモ接合体の確定診断では、遺伝子検査が有用となる症例が比較的多い。実際の臨床現場では、FH ヘテロ接合体が疑われる患者に対しても遺伝子検査が推奨されている。しかしながら遺伝子検査のコストに加え、FH ヘテロ接合体の患者数自体が多いことから、FH ヘテロ接合体が疑われる患者すべてに遺伝子検査を実施することは、経済的および人的側面から難しいのが実状である。

FH ホモ接合体の遺伝子検査は、特定疾患医療受給者の申請・登録で必要な検査になることがある。施設により精度の差異はあるものの、現状の遺伝子検査では常に30～40%程度は遺伝子変異を検出す

ることができないという課題がある。

FH ホモ接合体の確定診断のために遺伝子検査が必要だと思われるのは、ガイドラインの基準を満たさないが、臨床的にはFH ホモ接合体が疑われる“グレーゾーン”の症例である。具体的な症例としては、早発性のCVDの既往があり、従来の薬物治療に抵抗性を示しLDL-C値が高い症例だが家族歴が不明（患者から聴取できない）、薬物治療前のLDL-C値が不明（患者が記憶していなかったり、記録がない）、黄色腫やアキレス腱肥厚が認められない（アキレス腱の肥厚がガイドラインの基準を満たしていない）などである。

いずれにせよFH ホモ接合体を疑った場合は早期に専門医に相談することがガイドラインでも推奨されている。

遺伝子検査でのFH ホモ接合体の偽陰性と 身体所見について

1) 遺伝子検査で変異が確認できない場合 —身体所見からの診断—

FH ホモ接合体に対する遺伝子検査で、片方の遺伝子に変異が検出できない場合がある。そのような場合でFH ホモ接合体の確定診断をするためには、家族調査に加えて身体所見をしっかりと把握することが重要となる。実際には、家族歴、アキレス腱肥厚や黄色腫が存在し、LDL-C高値がみられる場合、PCSK9阻害薬などの既存の治療で効果が不十分な

症例などに対して、身体所見できちんとホモ接合体であると診断をつけることができれば、遺伝子検査の結果がなくとも、身体所見からの診断のみでFHホモ接合体として特定疾患の申請は可能である。そのほかにも、食事療法をある程度実施してもLDL-Cが400～500 mg/dLを超えているような場合、FHホモ接合体の確率がかなり高いものと思われる。

このように、遺伝子検査で変異が確認できない場合でも、身体所見を改めて精査し、既存の治療薬やLDLアフェレシスで効果不十分で、ロミタピドによる治療が必要と判断される場合に、特定疾患の申請も含めて専門医と相談することが必要である。

2) 循環器科医に対する早期診断フローの認知・啓発の必要性

FHホモ接合体の診断についてのより根本的な課題として、FHヘテロ接合体の診断率自体が非常に低いことが挙げられる⁹⁾。FHの診断率でも日本は世界的にみても低く、臨床的診断は10%にも満たないという現状がある。そのため、臨床現場において一般開業医や循環器内科医がFHホモ接合体に対して関心をもち、診断をするようになることが一人でも多くの患者を拾い上げていくためにも必要になる。以前、金沢大学附属病院の外来で検討したところ、臨床的・遺伝子的にFHホモ接合体と確定できた全症例中、約80%は臨床的に診断可能な症例であった。この結果からも、臨床診断を実施することの重要性が改めて示されているといえよう。

さらに多くのFHホモ接合体の患者に対して臨床的診断がなされるためには、FHホモ接合体という疾患自体を啓発していくことが現状では重要になる。疾患の啓発は、医師に加えて看護師などの医療従事者に対しても地道に行っていくことが必要である。なお、疾患の啓発については、産業医を教育することも重要である。事例として、健康診断時にLDL-C値が非常に高い患者を産業医が発見したら、専門医に送るよう取り決めている企業もある。このような取り組みは、一人でも多くのFHホモ接合体患者の早期からの拾い上げにつながっていくものと思われる。

FHホモ接合体の早期診断をより推進していくためには、循環器科の医師に対してはスタチンやPCSK9阻害薬を投与してもLDL-Cが目標値に到達しない患者（特に早発性CVDの既往のある患者）

に対しては、臨床症状や家族歴などを精査し、遺伝子検査の必要性を含めて早期に専門医に相談するという、早期診断・治療のフローを認知・啓発させていくことが重要となる。

PCSK9阻害薬効果不十分例からのFHホモ接合体の拾い上げについて

1) PCSK9効果不十分例に隠れているFHホモ接合体患者

FHホモ接合体患者に対しては、CVDの発症進展予防のためには若年期からの強力なLDL-C低下治療を必要とする。しかしながら、スタチンやPCSK9阻害薬などのLDL-C低下作用はいずれも、LDL-C受容体のアップレギュレーションの増強にあるため、LDL-C受容体活性が残存している患者（defective type）の中には効果を示すものの、LDL-C受容体活性が完全に欠損しているnegative typeやLDL-C受容体活性が十分残存していない患者（defective type）ではLDL-C低下効果は認められない⁷⁾⁸⁾。事実、PCSK9阻害薬を投与してもLDL-C低下効果が認められない患者の多くから、FHホモ接合体が見つかっている。黄色腫はないものの、40歳代で心筋梗塞を発症しており、スタチンやPCSK9阻害薬を投与しても効果不十分で、その後FHホモ接合体と診断されたという患者にも実際に遭遇している。このように、FHホモ接合体の患者では、PCSK9阻害薬に対する反応が悪い例が多くみられる。LDL受容体活性が正常の20%未満⁹⁾であれば、FHホモ接合体を疑ってみることも念頭に置いた方がよいかもしれない。

2) PCSK9阻害薬の効果不十分に対する判断基準

上記のような点を踏まえると、PCSK9阻害薬はFHホモ接合体の診断薬的な側面があると思われる。すなわち、PCSK9阻害薬を3回程度投与したものの、LDL-C値が100 mg/dL未満を達成できないような患者については、FHホモ接合体を疑ってもよいと考えられる。なお、現時点ではPCSK9阻害薬のhypo-responderに関する定義はないが、LDL-Cが治療前値から30%程度しか低下しない場合には、hypo-responderを疑うことも必要になるものと思われる。

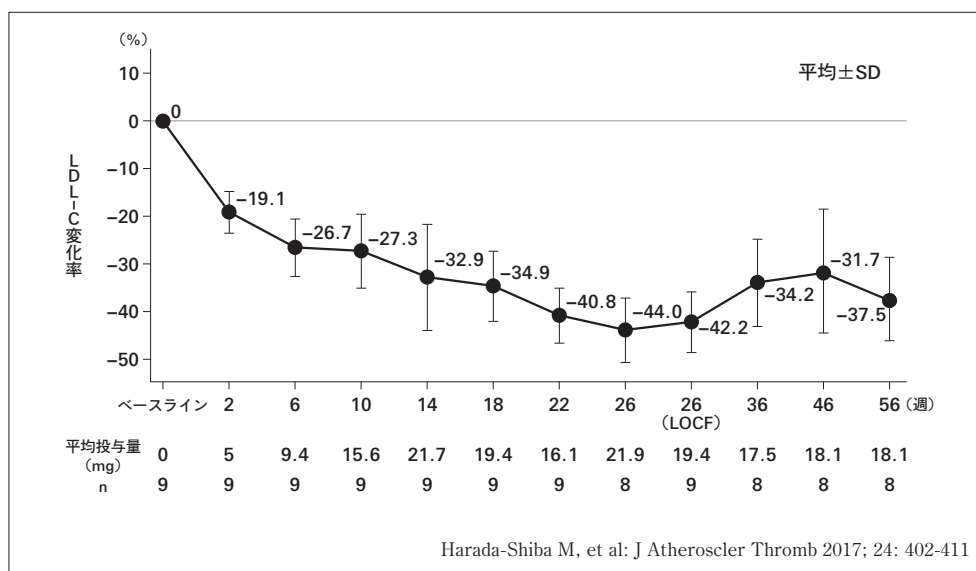
表1 26週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化量および変化率 (LOCF)

	LDL-C 測定値 (mg/dL)	LDL-C 変化量 (mg/dL)	LDL-C 変化率 (%)
ベースライン			
n	9		
平均 (SD)	199.3 (65.93)	—	—
中央値	199.0		
最小, 最大	121.0, 331.0		
[95% CI]	[148.6, 250.0]		
26週時			
n	9	9	9
平均 (SD)	117.9 (62.07)	- 81.4 (37.26)	- 42.2 (18.16)
中央値	106.0	- 83.5	- 46.9
最小, 最大	56.0, 238.0	- 141.5, - 27.0	- 64.5, - 12.2
[95% CI]	[70.2, 165.6]	[- 110.0, - 52.7]	[- 56.2, - 28.3]
p 値 ^{※1}			< 0.0001
p 値 ^{※2}			0.0001

※1: 反復測定分散分析

Harada-Shiba M, et al: J Atheroscler Thromb 2017; 24: 402-411

※2: 対応のある t 検定



Harada-Shiba M, et al: J Atheroscler Thromb 2017; 24: 402-411

図4 LDL-Cのベースラインからの変化率 (有効性および安全性評価期間)

【国内第Ⅲ相臨床試験】(表1, 図4)

対象と目的: 18歳以上の成人FHホモ接合体患者9例を対象として, 最大耐量のロミタピドおよび他の脂質低下療法(アフェレーシスを含む)を併用したときの有効性および安全性を評価した。

試験デザイン: 多施設共同, 非盲検, 単群試験

方法: ロミタピドは1日1回就寝前(夕食後2時間以降)に, 5mgを開始用量として, 各被験者の最大用量に達するまで, 10, 20, 40, 60mgへ漸増(増量間隔は, 5mgから10mgで2週間, それ以外は4週間)し, 26週に有効性を評価した。有効性評価期間の最大用量を最大用量とし, 56週まで投与して安全性を評価した。また, 導入期(6週間)から有効性評価期間(26週間)は, 併用する脂質低下療法を変更しないこととし, 試験期間中は, 低脂肪食^{※1}と栄養補助食品^{※2}を毎日摂取することとした。

※1: 脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満

※2: ビタミンE (400 IU), リノール酸 (200 mg), α リノレン酸 (ALA) (210 mg), エイコサペンタエン酸 (EPA) (110 mg) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) (80 mg) を含む

Harada-Shiba M, et al: J Atheroscler Thromb 2017; 24: 402-411

FH ホモ接合体の治療におけるロミタピド

1) ロミタピドの優れた LDL-C 低下効果

海外において FH ホモ接合体の治療薬として多くの国々で承認されている MTP 阻害薬であるロミタピドメシル酸塩カプセル (ジャクスタピッド®: 以下, ロミタピド) は, わが国においても 2016 年 12 月に新たに上市された。ロミタピドは, LDL 受容体を介さずに VLDL の合成およびカイロミクロン合成を阻害することにより, LDL-C を低下させるという新規の脂質低下作用を有する薬剤である。従来の治療薬や LDL アフェレシス効果不十分例への治療における新たな選択肢として期待されている。

ロミタピドは, 成人 FH ホモ接合体の患者 9 例を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の結果, 主要評価項目である 26 週時における LDL-C の平均変化率はベースラインに比べて -42.2% と, 有意な LDL-C 低下効果を認めている ($p < 0.0001$, 表 1)¹⁰⁾。また, 安全性評価期間である 56 週における平均変化率は -37.5% とベースラインに比べ有意な低下を認めており ($p = 0.0032$, 図 4), 優れた LDL-C 低下効果が長期間にわたって維持されることが示されている。加えて, 副次評価項目である他の脂質パラメータである, 総コレステロール, apo B, トリグリセリド, non-HDL-C, VLDL-C についても, 26 週時の時点でいずれも有意な低下作用が認められた。

なお, ロミタピドの副作用として, 高頻度で下痢と肝機能検査値異常が認められることから, 低脂肪食の徹底とアルコール摂取量を厳格に管理することが求められている。

2) LDL-C アフェレシス併用におけるロミタピドの優れた LDL-C 低下効果

LDL アフェレシスを実施しても LDL-C のコントロールが困難な症例に対して, ロミタピドを併用することで LDL-C の優れたコントロールを維持することが可能となっている¹⁰⁾¹¹⁾。また, ロミタピドの併用により, LDL アフェレシスの施行回数を低減させることが期待される。実際に国内第Ⅲ相試験において, ロミタピドを投与した複数の症例において, LDL アフェレシスの施行回数を減らしても LDL-C のコントロールが可能となったことから, FH ホモ接合体患者の QOL 改善にもつながっている。

しかしながら, LDL アフェレシスについては,

LDL-C 低下作用だけではなく, ICAM-1 などの細胞接着因子の発現抑制¹²⁾ や, フィブリノゲンや PAI-1 などの凝固線溶因子の除去による血栓形成の抑制¹³⁾ に加え, ブラジキニンや NO 産生による血管内皮機能の改善も報告されている¹⁴⁾。さらには, 動脈硬化惹起性の高いリポ蛋白である small dense LDL を除去させることも知られている¹⁵⁾。FH ホモ接合体患者は CVD 発症のリスクが高いことから, 医学的見地からは LDL アフェレシスとロミタピドによる薬物療法を併用することで, LDL-C を厳格にコントロールすることが重要だと思われる。

すなわち, CVD の発症をより確実に抑制するという面からは, ロミタピドに PCSK9 阻害薬や LDL アフェレシスを併用する価値は大きいと考えている。特にロミタピドと LDL アフェレシスとの併用に関する成績については, 日本は世界的にも数少ない LDL アフェレシスの実施国であることから, 今後日本からの発信が期待されている。なお, 現時点でロミタピドと PCSK9 阻害薬併用に関する公表されたデータはない。

ま と め

日本動脈硬化学会より 2017 年に発表された「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」では, FH ホモ接合体に対する薬物療法における, ロミタピドの位置づけなどについて記載されている。

ロミタピドの登場により, FH ホモ接合体に対する薬物療法の選択肢が広がった。最大耐用量のスタチン, あるいは PCSK9 阻害薬などを投与しても LDL-C のコントロールが不十分な FH 症例に対しては, 早期に FH ホモ接合体の確定診断をつけてロミタピドの投与を検討することも必要になると思われる。またロミタピドは, LDL アフェレシスとの併用でも優れた LDL-C 低下作用が示されている。

「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」の発表やロミタピドの登場を機会に, FH ホモ接合体に対する関心が高まりつつあるものの, 多くの患者は発見されずに, 診断・治療がなされていないという現状がある。FH ホモ接合体は, 可及的速やかに LDL-C を低下させることが重要であり積極的な治療を実施することが求められている。

一人でも多くの FH ホモ接合体の患者を早期に見つけて治療につなげていくためにも, 今後は医療従

事者に対する FH ホモ接合体の疾患啓発に加えて、特に循環器科に対しては早期診断・治療のためのフローを認知・啓発していくことが重要になるものと思われる。

実地臨床において FH ホモ接合体を疑った場合 (特にガイドラインの診断基準を完全に満たさない“グレーゾーン”症例を診た場合) や、FH ヘテロ症例として既存の薬物治療で LDL-C 値が治療管理目標をクリアできない症例に遭遇した場合は、FH ホモ接合体を早期に鑑別し、適切な治療を推進するために専門医へ相談することが重要となる。

文 献

- 1) 日本動脈硬化学会 編: 家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017, 日本動脈硬化学会, 2017
- 2) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al; Hokuriku FH Study Group: Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 2011; **214**: 404-407
- 3) 馬淵 宏: 原発性脂質異常症の病因・病態・診断・治療 原発性高コレステロール血症 家族性高コレステロール血症 (FH). *日本臨牀* 2013; **71** (増刊 3): 170-187
- 4) Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia: Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; **35**: 2146-2157
- 5) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; **34**: 3478-3490a
- 6) Rader DJ, Kastelein JJ: Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; **129**: 1022-1032
- 7) Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al: Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; **124**: 2202-2207
- 8) Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al: Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; **356**: 148-156
- 9) Bilheimer DW, Ho YK, Brown MS, et al: Genetics of the low density lipoprotein receptor. Diminished receptor activity in lymphocytes from heterozygotes with familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1978; **61**: 678-696
- 10) Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al: Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017; **24**: 402-411
- 11) Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S, et al: Management of homozygous familial hypercholesterolemia in real-world clinical practice: A report of 7 Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol* 2016; **10**: 782-789
- 12) Sampietro T, Tuoni M, Ferdeghini M, et al: Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; **96**: 1381-1385
- 13) Kobayashi S, Oka M, Moriya H, et al: LDL-apheresis reduces P-Selectin, CRP and fibrinogen — possible important implications for improving atherosclerosis. *Ther Apher Dial* 2006; **10**: 219-223
- 14) Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; **95**: 76-82
- 15) Yuasa Y, Osaki T, Makino H, et al: Proteomic analysis of proteins eliminated by low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2014; **18**: 93-102