



診療と新薬 Web

# 富山 HoFH セミナー

(HoFH: ホモ接合体家族性高コレステロール血症)

2017年11月30日(木) 19:00~20:50

ホテルグランテラス富山

## ■ 開会のあいさつ

座長: 富山大学学長補佐・富山大学医学部客員教授

市田路子先生



本日は、これまで児童を対象とした生活習慣病健診に長く携わってこられた、富山県立中央病院の五十嵐登先生と、JCHO 高岡ふしき病院の宮崎あゆみ先生よりご講演いただきます。五十嵐登先生には、「富山市学童生活習慣病検診における高 LDL-C 血症児の検討」と題し、また、宮崎あゆみ先生には「たかおかキッズ健診における non-HDL コレステロール値の検討」と題して、それぞれ富山市と高岡市の検診結果をもとに、高コレステロール血症児に関する成績をご紹介します。われわれ小児科で家族性高コレステロール血症 (FH) が発見された場合、内科との連携が必要になります。その点からも、特別講演として FH 研究・診療の第一人者である斯波真理子先生に FH 治療の最前線についてお話いただきます。

本日の講演が、FH についてより関心をもっていただき、早期からの診断や治療の重要性を改めて認識していただくきっかけになればと考えています。

## ● 目次

### 演題 1 ■ 富山市学童生活習慣病検診における高 LDL-C 血症児の検討

..... 富山県立中央病院 小児科部長 五十嵐 登 先生... 2

### 演題 2 ■ たかおかキッズ健診における non-HDL コレステロール値の検討

..... JCHO 高岡ふしき病院 小児科部長 宮崎あゆみ 先生... 3

### 特別講演 ■ FH 治療の最前線 (ホモ接合体を含む)

..... 国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部長 斯波真理子 先生... 5

## 演題1 ■ 富山市学童生活習慣病検診における高LDL-C血症児の検討



富山県立中央病院 小児科部長  
五十嵐 登 先生

### 1. 肥満度別 LDL-C 値の分布と高 LDL-C 血症児の各指標の解析

近年、累積 LDL コレステロール (LDL-C) 値と冠動脈疾患発症年齢の関連や、若年期からのスタチン治療の有用性が報告され、新たに小児期薬物適応基準などが示されている。今回われわれは、富山市学童生活習慣病検診 (すこやか検診) において、高 LDL-C 血症児の特性を解析した。

対象は、受診した富山市内の平成 21～24 年度の小学 4 年生 25,479 人であるが、特に平成 24 年度の小学 4 年生 3,631 人について詳細を解析した。解析は肥満度別の LDL-C 値分布と、2017 年に発表された「小児家族性高コレステロール血症診療ガイド 2017」で高 LDL-C 血症と定義されている LDL-C  $\geq 140$  mg/dL の児童の各指標である。

### 2. LDL-C $\geq 140$ mg/dL の児童の肥満度は高く、LDL-C は年齢とともに高まる

結果であるが、平成 24 年度の全 3,631 人中 105 人 (2.9%) が LDL-C  $\geq 140$  mg/dL であり、そのうち 10 人は  $\geq 190$  mg/dL であった。家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体のカットオフ値を 180 mg/dL とすると、これらは FH ヘテロ接合体に該当することになる。次に LDL-C  $\geq 140$  mg/dL の児童の肥満度分布を検討したところ、全体の 24.8% を占めたのが標準体重 + 20% 以上の肥満度の児童であった。母集団全体の肥満度が 11.5% であったことから、肥満の割合は高くなっていた (図 1)。また、平成 21～27 年度の 25,479 人を対象に肥満度別 LDL-C 分布を検討した結果でも、肥満度が高まるにつれて LDL-C も高くなる傾向がみられた。

平成 24 年度の全 3,631 人を対象とした LDL-C 値の 97 パーセントイル値は 137 mg/dL であった。今

回、LDL-C  $\geq 140$  mg/dL の児童の脂質マーカーを検討したところ、non-HDL-C、総コレステロール値、LDL/HDL 比が高値という傾向が示された。特に non-HDL-C と LDL-C については強い相関が認められた。日本小児脂質研究会の「小児脂質異常症の薬物適応基準 (試案)」をもとに、治療対象となり得る児童をピックアップした結果、3,631 人中 19 人が該当した。また、平成 21 年度時点で小学 4 年生であった児童が、平成 24 年度に中学 1 年生になった時点での LDL-C の推移を検討したところ、LDL-C が 140～160 mg/dL と 160～190 mg/dL の児童数は増加しており、年齢とともに LDL-C 値が高まる傾向が伺われた。さらに「小児 FH 診療ガイド」上、薬物治療の対象となり得る LDL-C  $\geq 180$  mg/dL の児童の割合を検討したところ、小学 4 年生では 354 人あたり 1 人、また中学 1 年生では 466 人あたり 1 人の割合となっていた。

FH ヘテロ接合体の心筋梗塞の発症については、男性では 40 歳以降、女性では 50 歳以降で発症数が増加することが明らかにされている。斯波先生らが報告された、スタチン治療有無別の FH ヘテロ接合体症例の冠動脈疾患の初発年齢を検討した成績で

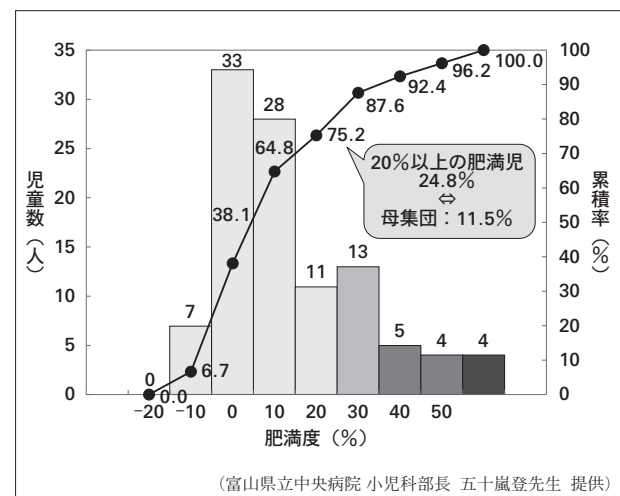


図 1 富山市内 LDL-C  $\geq 140$  mg/dL の小学 4 年生 (n = 105) の肥満度分布 (平成 24 年度)

は、スタチン治療がない場合、男性では30～49歳で発症率が高くなっており、女性では50～59歳がピークとなっている。このことから、冠動脈疾患の発症を抑制するためには、いかに早期にFHへテロ接合体を発見して治療を行うかが重要となる。

### 3. 検診の実績を踏まえた高LDL-C血症児童とその家族に伝えるべきメッセージ

これまでの検診の実績を踏まえて、LDL-C  $\geq 140$  mg/dLの児童やその家族に伝えるべきメッセージを次のように考えている。

① 冠動脈疾患の発症時期が早まる可能性がある。また、家族も同様の素因を有する可能性が高いため相談をして欲しい。

② 食事療法のみでは解決できない。

③ 親兄弟・祖父母にFHや若年性冠動脈疾患の既往が判明した場合、10歳以上であれば内服治療の保険適応があり得る。

④ ③がなくても肥満、2型糖尿病、高血圧、低HDL-C血症、喫煙などのリスク因子がある場合、またはLDL-C  $\geq 190$  mg/dLの場合、若年期から薬物療法が考慮される場合がある。また生涯を通じて上記のリスク因子には留意して欲しい。

⑤ LDL-C値は年齢とともに上昇する傾向があることから、成人期を通じて健診毎に自身のLDL-C値に注目して欲しい。

児童で高LDL-C血症が偶然発見された場合、本人の検診だけでなく、家族の検診にもつなげることが必要である。そのためにも、小児科の医師と一般内科医が連携してFHに対応していくべきだと考えている。

## 演題2 ■ たかおかキッズ健診における non-HDL コレステロール値の検討

JCHO 高岡ふしき病院 小児科部長  
宮崎あゆみ 先生



### 1. 過去10年間の肥満度と non-HDL-C 値を解析

高度経済成長期における小児肥満の急激な増加に伴い、1980年代以降全国で小児生活習慣病予防健診が実施されるようになった。高岡市でも平成6年(1994年)から開始され、平成25年には20回目の健診を機に「たかおかキッズ健診」という名称を得ている。当健診では、身体計測と血圧測定に加え採血を実施し、総コレステロール値、HDLコレステロール(HDL-C)値、トリグリセライド(TG)値、血糖値を測定している。併せて、家族歴・生活習慣・食習慣に関するアンケート調査も実施している。今回報告する解析対象は、平成18～27年度の10年間に当健診を受診した高岡市全域の小学4年生、中学1年生の児童生徒約29,000人(受診率94%)である。まず学年別・性別に肥満度と non-HDL-C の平均値や異常児割合の経年変化を観察し

て当健診の継続効果を検討し、さらに小学4年生の男女14,609人につき、平成18～22年度(前期)と平成23～27年度(後期)における高 non-HDL-C 血症児割合の比較を行うことにより、小児家族性高コレステロール血症(FH)頻度の推計を試みた。

### 2. 脂質異常の指標としての non-HDL-C の有用性

過去の当健診解析結果では、全体における脂質97パーセントイル値は総コレステロールが219 mg/dL、non-HDL-C が152 mg/dLであった。これらを異常基準とし、同時に測定したLDL-C  $\geq 140$  mg/dLの児童生徒(約2%)の抽出をシミュレーションしたところ、総コレステロール基準では抽出漏れが多かったのに対し、non-HDL-C 基準ではほぼ全員抽出可能であった。また、LDL-C  $\approx 0.9 \times$

non-HDL-Cの強い相関も確認された。non-HDL-Cは算出が安価、簡便である上、LDL-C高値例の抽出にも優れていることより、脂質異常の指標として有用性が高いと考えられた。

今回の解析の結果、10年間の肥満度平均値と肥満児割合、non-HDL-C平均値と高non-HDL-C血症児割合はいずれの学年男女とも年を追うごとに減少傾向が認められ、当健診継続の効果を示すものと考えられた。なおnon-HDL-C値については、どの年度も小学4年生男女や中学1年生女子に比べ中1男子が有意に低く、性差、年齢差の存在が明確であった。小学4年生男女に関し、10年間全体の肥満度とnon-HDL-Cとの関係を散布図でプロットした結果、肥満度と関連しない異常高値（概ねnon-HDL-C $\geq$ 200 mg/dL）の一群が存在することが明らかとなり（図2）、これらはFH疑い濃厚例の可能性があると考えられた。また10年間の前期、後期比較では、non-HDL-Cが150～200 mg/dLの高値児割合は有意に減少しているにもかかわらず、200 mg/dL以上の異常高値児頻度には変化なく（前期0.35%、後期0.42%）、これらの大部分がFH疑い濃厚であることを裏付ける結果となった。10年間全体での頻度は0.38%であり、成人FHの頻度が0.5%前後という報告に近似した。

### 3. 学年全体の児童生徒を対象とした健診の必要性および小児FH治療の課題

たかおかキッズ健診に関する以上の検討から、脂質異常指標としてのnon-HDL-Cの有用性が示された。また、肥満度とは関連しないFH疑い濃厚な高

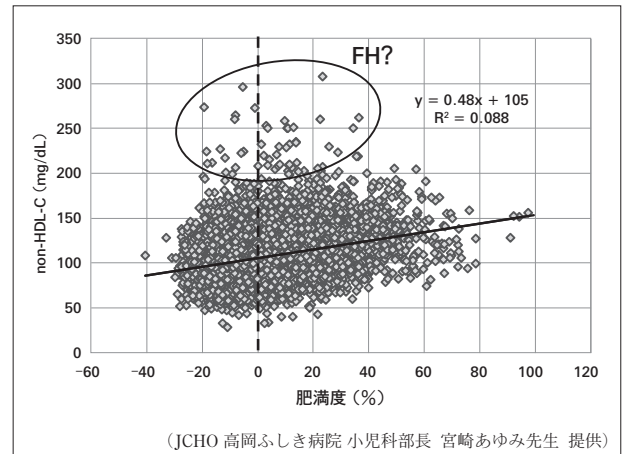


図2 non-HDL-Cと肥満度との関係（平成18～27年度：小4男女14,609人）

non-HDL-C群が存在することが明らかとなったことから、学年全体の児童生徒を対象とした健診が必須であることも明らかとなった。

小児FHに関しては、累積LDL-C値を考慮した場合、早期からの治療が望ましいと考えられるが、治療の長期化や心理的負担などを考えると画一的な対応は困難である。また、動物実験などでは早期の動脈硬化病変が可逆的であることを踏まえ、早期から周期的かつ間欠的に強力な治療を実施すれば継続治療が不要という考え方もあり、小児FH患者にとっては魅力的な治療法といえるが、現時点では確実なエビデンスは存在しない。さらにJAMAのレビュー（2016年）でも、小児におけるFHのスクリーニングと早期治療の有効性に未だエビデンスがないことが示されており、今後これらのエビデンスを構築していく必要があると考えている。

## 特別講演 ■ FH 治療の最前線 (ホモ接合体を含む)



国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部長  
斯波真理子 先生

## ■ FH ヘテロ接合体の疫学・診断・治療

## 1. 臨床的特徴と診断

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia : FH) ヘテロ接合体の患者は、200～500人に1人程度存在すると報告されている。臨床的特徴として、皮膚黄色腫 (写真1) は約5%、アキレス腱肥厚は約60%で認められるが、これらの身体所見のない患者にもFHは沢山いることを考え、診断しなければならない。臨床的に最も問題となるのが、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患である。われわれの施設における冠動脈疾患の既往を有するFH患者の割合は、男性47%、女性17%であった。また、冠動脈疾患初発の平均年齢は、男性46.5歳、女性58.7歳となっており、20、30歳代で発症する患者は、多枝病変を有するような重症例が多い。

FHの特徴的な所見であるアキレス腱肥厚については、触診で確認するのが一般的で、アキレス腱に力が入らない姿勢で行う。ガイドラインでは、X線撮影により9mm以上を肥厚としている。一方、われわれは超音波による測定を検討している。超音波を用いることにより、X線撮影装置のない施設でも、アキレス腱の厚さを正確に測定することができる。現在、日本動脈硬化学会と日本超音波学会で標準化に関する基準を作成しており、2018年に発表予定である。角膜輪もFHを診断する上で重要な所見であり、50歳未満の患者で認められる場合には、FHが強く疑われる。さらに、FHの診断で重要であるのがFHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴である。必ず家系図を書き、それぞれの方について尋ねる必要がある。1回の診療で確認できない場合には、家族でわかる人に確認していただく必要もあると考

えている。

FHの診断基準作成においては、多施設共同研究を実施し、未治療時のLDLコレステロール (LDL-C) 値、アキレス腱肥厚の有無、皮膚結節性黄色腫の有無、FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴、遺伝子解析の結果を検討した。LDL-C値のみでは明瞭にFH症例と非FH症例を判別することは困難であることが明らかであった。診断基準の作成にあたっては、治療前LDL-C値、身体所見 (腱黄色腫や皮膚結節性黄色腫)、家族歴を組み合わせることで、感度・特異度が一番高いカットオフ値を用いた。FHの診断は、①LDL-C 180 mg/dL以上、②腱・皮膚黄色腫、③2親等以内の血族のFHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴のうち、2つ以上の項目を満たすこととした。

既に薬物治療が実施されている場合には、治療開始前のLDL-C値を調べていただくことが重要である。ただし、薬物治療中の患者に対しては、FHの診断を目的とした薬物治療の中断は不要である。治療開始時のLDL-C値が不明の場合には、服用している脂質低下薬のLDL-C低下作用から推測するこ



写真1 FHに認められる皮膚黄色腫

とも可能である。

FH 疑い例に対しては、遺伝子検査による診断が望ましいものの、現状では遺伝子検査の実施可能な施設は限られている。

## 2. 家族スクリーニングの重要性

2003年に発表されたJ-LAP studyの結果、FHと診断された患者は脂質異常症にて薬物治療中の患者の3.4%であったのに対し、2010～2011年に行われた同様の調査であるALWAYSでは0.5%となっていた。ストロングスタチンの普及により、FH患者でもある程度のLDL-C低下効果が得られ、結果として、FHが見逃されるようになったと思われる。しかしながら、FHは必ず診断すべき疾患である。その理由としては、① FH患者は生まれつきLDL-C値が高く、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、動脈硬化症の進行は小児期より進行する、② 通常の脂質異常症とはLDL-Cなどの管理目標値が異なる、③ その患者がFHと診断された場合、家族もFHである可能性が高いことから、その家族のスクリーニングをすることで早期診断、治療につながるためである。

また、心筋梗塞患者の約10%がFHであるといわれていることから、心筋梗塞患者の中にFH患者がみつかる可能性は高い。そのため、心筋梗塞の既往のある患者に対しては、特にアキレス腱の触診と家族歴の聴取の実施が推奨される。FHと診断された患者の家族をスクリーニングすることにより、FH患者を高率にみつけることができる。FHは若年時から心筋梗塞を引き起こしやすいことから、早期に的確に診断をして的確な治療に結びつける必要がある。

## 3. FHの遺伝子変異

FHの原因遺伝子として、LDL受容体、アポリポ蛋白B-100、PCSK9などが知られている。われわれの施設でFHと診断された患者の遺伝子解析をした結果、約50%でLDL受容体の変異がみられ、約7%でPCSK9の変異、約4%で両方の変異を有していた。そして、遺伝子変異ごとの未治療時の平均LDL-Cを検討したところ、PCSK9変異は約200 mg/dL、LDL受容体変異は約250 mg/dL、両方の変異を有する場合は約300 mg/dLであった。また、アキレス腱の肥厚度と冠動脈疾患の罹患率もこの順序で高くなっていた。LDL受容体とPCSK9遺伝子

変異の両方を有する場合にはFHホモ接合体と分類され、冠動脈疾患発症と進展のリスクが著しく高く、既存の薬物療法に抵抗性を示すことが多い。

## 4. 治療

FHヘテロ接合体患者の管理目標値は、一次予防の場合はLDL-C < 100 mg/dL（あるいは未治療時の50%未満）、二次予防の場合はLDL-C < 70 mg/dLとなっている。薬物療法ではスタチンを第一選択とする。効果が十分でない場合、スタチンを増量、エゼチミブを併用する。さらに、スタチン最大耐用量かつエゼチミブを併用しても効果不十分の場合には、PCSK9阻害薬あるいは他の治療薬を投与する。それでも効果不十分の場合にはLDLアフェレシスを施行することになる。

なお、PCSK9阻害薬投与により、体内のLDL受容体の活性をみるのが可能となっているため、PCSK9阻害薬は治療薬であるとともに、診断薬としての側面も有している。PCSK9阻害薬の投与によりLDL-C値 < 100 mg/dLを達成できない場合には、FHホモ接合体の可能性があり、遺伝子解析を実施する必要がある。

## ■ 小児FH

小児期にFHの診断をして、適切な治療を実施することにより、動脈硬化の予防、ひいては冠動脈疾患の予防が可能である。小児FHの診断基準は、続発性（二次性）高脂血症を除外し、① 高LDL-C血症〔未治療時のLDL-C  $\geq$  140 mg/dL（総コレステロール値  $\geq$  220 mg/dLの場合はLDL-Cを測定する）〕、② FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（2親等以内の血族）の2項目が当てはまる場合とする。成長期ではLDL-Cの低下傾向がみられることから、複数回のLDL-C測定により評価をする必要がある。

治療フローチャートでは、10歳未満の場合では生活習慣の指導に加え、経過観察中のLDL-Cの複数回測定で2回以上  $\geq$  200 mg/dLが継続する場合には、日本動脈硬化学会のホームページに記載されているFHの専門医に相談することになる。10歳以上の場合、LDL-C  $\geq$  180 mg/dLであれば生活習慣の指導を実施し、180 mg/dL以上が継続するようであれば薬物療法の開始を検討する。

小児 FH 患者に対しては、確実に診断を実施して、正しい生活習慣を身に付けることが必要である。患者自身は生涯にわたる禁煙が必要であることに加え、家族や周囲の人々の禁煙も必要である。また、遺伝性疾患であることを本人および保護者に十分に説明することも重要であり、薬物療法を実施する場合には、保護者にその必要性和副作用について十分に理解してもらうことも必要である。

## ■ FH ホモ接合体

FH ホモ接合体は、著明な高 LDL-C 血症、皮膚黄色腫を特徴とし、幼少期からの動脈硬化症により、大動脈弁疾患や冠動脈疾患をひきおこしやすい。FH ホモ接合体は、著明な高 LDL-C 血症、皮膚黄色腫、両親が FH ヘテロであることより診断される。近年、FH ホモ接合体は、頻度は 17 万～100 万人に 1 人存在すると考えられている。

FH ホモ接合体は、LDL 受容体活性が完全に欠損、もしくはわずかな活性しか認められないことが多いことから、LDL 受容体活性により効果が得られるスタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬では LDL-C の低下効果は期待できない。FH ホモ接合体の治療は、これまで LDL アフェレシス治療が中心であった。

LDL アフェレシスは、VLDL および LDL を吸着して除去するものであり、FH ホモ接合体および重症ヘテロ接合体に対して保険適応となっている。LDL を除去することにより、FH ホモ接合体に対しても、LDL-C 値を 50 mg/dL 以下に低下させることができる。しかしながら、LDL-C 値は上昇をつづき、1 週間後には 250～300 mg/dL までにもなる。そのため、LDL アフェレシスは、動脈硬化の進行を遅らせることはできるが、止めることはできなかった。

FH ホモ接合体に対する治療薬である MTP 阻害薬ロミタピド (ジャクスタピッド®) は、わが国において 2016 年 12 月に新たに上市された。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、LDL 受容体を介さずに VLDL の合成およびカイロミクロンの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作用機序を有す

る。成人 FH ホモ接合体患者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 -42.2% と、有意 ( $p < 0.0001$ ) な LDL-C 低下効果が認められている。実際に投与した FH ホモ接合体患者では、LDL-C 低下効果とともに黄色腫の退縮も認められている。

『家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017』の治療フローチャートでは、FH ホモ接合体と診断後に、生活習慣改善・適正体重の指導と同時に脂質低下を開始する。LDL-C の管理目標値は、一次予防では 100 mg/dL 未満、二次予防では 70 mg/dL 未満となっている。薬物療法では、第一選択薬はスタチンを速やかに最大耐用量まで増量し、それで効果不十分な場合には PCSK9 阻害薬や MTP 阻害薬などの薬剤を投与する。特に PCSK9 阻害薬で反応が悪い例では、遺伝子解析を実施するとともに、ロミタピドの投与を考慮する必要がある。また、可及的速やかな LDL アフェレシスの導入が必要となる。

日常の診療では、LDL-C が高値であれば FH ホモ接合体を疑い、アキレス腱の触診を実施して家族歴を確認することが必要である。そして、可能な限り早期に診断し、適切な治療を実施する。特に、皮膚黄色腫があり、LDL-C  $\geq 300$  mg/dL の重症 FH ヘテロ接合体症例、FH ヘテロ接合体と診断され PCSK9 阻害薬を処方しているが PCSK9 阻害薬に対して反応が悪い例、さらに FH ホモ接合体の診断基準の全てを満たさない、いわゆるグレーゾーンの症例に対しては FH ホモ接合体を疑い、遺伝子解析を含めて専門医への相談を考慮すべきである。

## ■ 質疑応答

**市田 (座長) :** 斯波先生、大変わかりやすくご講演いただきましてありがとうございます。せっかくの機会ですので、質問を受け付けたいと思います。

**宮崎 :** 小児では治療の長期化に抵抗が大きいので、内服薬の投与・中止を繰り返す周期的リセット療法の考え方が魅力的ですが、そのような治療は可能でしょうか。小児でも投薬を中断すると、LDL-C 値が再上昇することで心血管イベントのリスクは高まるのでしょうか。

**斯波 :** 成人の場合、不安定狭心症を発症する可能性

が高まりますので、実施すべきではないと思いますが、小児の場合、周期的リセット療法を実施しても問題ないと思います。

**宮崎**：現在治療中の小児の患者ですが、ちょうどFHと診断されたのが10歳の誕生日で、本人は「最悪の誕生日になった」としょげていました。小児に対するインフォームドコンセントは難しいと感じていますが、何かコツのようなものはありますか。

**斯波**：遺伝性疾患の場合、患者さんの受け入れは決して良くありません。「遠い昔、多くの人類が飢餓で死亡していた頃には、コレステロールが高いことは生存していく上で有利な遺伝子だったことが考えられる。それで、この生存に有利な遺伝子が残っているのです」というように、この遺伝子が環境によって生存に有利な遺伝子になったり、病気にもなることを一生懸命伝えると、大部分の患者さんは気持ちが楽になるようです。

**五十嵐**：小児FHの診断についてですが、FHヘテロ接合体の場合、アキレス腱肥厚は何歳頃から顕在化するのでしょうか。また、小児FHの患者さんのご家族がしばらくすると冠動脈疾患を発症する可能性がありますね。その場合、家族歴についてはどの程度調査したらよいのでしょうか。

**斯波**：FHヘテロ接合体においては、アキレス腱の肥厚は、30歳ぐらいで約半数の患者で出現しますが、小児の時点ではほとんど出現しないと思います。そのため、小児FHの診断基準は、LDL-C値と家族歴のみとなっています。また、FHの診断ですが、家族歴は、父、母、祖父、祖母、父母の兄弟まで、家系図を書きながら聴取する必要があります。一方、アキレス腱の肥厚がないような診断基準に該当しない患者をどのように診断していくかが次の課題となっています。海外の診断基準では、Dutch Criteriaのように点数化して疑い例をピックアップします。今後は、そのような形で家族歴を含めてFH疑い例をピックアップすることも必要になると考えています。

**市田**：アキレス腱肥厚については自覚症状のようなものはあるのでしょうか。

**斯波**：ほとんど自覚症状はありませんが、一部の患者では痛みを訴えることがあります。

**市田**：そうしますと、検査所見、身体所見などの

データを踏まえてしっかり患者教育をしないと、病識は得られないのでしょうか。

**斯波**：そう思います。例えば頸動脈エコーで撮影した肥厚した内膜の写真を見せながら、治療したら肥厚が退縮することを説明することは、治療に取り組むモチベーションにもつながると思います。

**フロア1**：糖尿病、高血圧のリスクのない場合、40歳以上の患者のLDL-Cの管理目標値は<160 mg/dLと考えてもよいのでしょうか。

**斯波**：リスクのない場合はそのように考えていただいてもいいと思いますが、高齢者の場合、加齢自体がリスクであることに留意する必要があります。

**フロア1**：われわれの健診センターでは、頸動脈エコーによる検査を実施していますが、約半数でプラークをはじめとして何らかの病変が認められます。40歳未満で病変が認められる場合、多くの場合、LDL-C $\geq$ 140 mg/dLとなっています。そのため、若年時からLDL-Cがある程度高値の人に対しては、早期から治療すべきだと考えています。

**斯波**：私もthe lower is the betterの考え方をもっていますので、おっしゃる通りだと思います。若年時から頸動脈プラークが認められる場合は、小児期からLDL-Cが高値である可能性があります。PCSK9遺伝子変異が軽度の場合、FHに至ることはありません。しかし、年齢が高くなるにつれてLDL-C値も次第に上昇し、最終的には動脈硬化に至る例が多くみられます。そのような方は日本人で多くみられます。頸動脈プラークを認めれば、治療を開始すべきだと思います。

**フロア2**：FHの場合、HDLについてはどのように考えたらよいのでしょうか。

**斯波**：HDLには末梢からコレステロールを引き抜く役割があります。約250例のFH患者を対象にHDLの引き抜き能力を検討したところ、動脈硬化性疾患を発症している患者では引き抜き能力は低くなっていました。FHの場合、LDL-Cがリスクであると考えてきましたが、この結果からもHDLの機能が悪いこともイベント発生のリスクになると考えています。

**市田**：本日は、先生方から様々な貴重なお話を伺うことができました。ありがとうございました。