

症例報告

子どもの高コレステロール血症が診断の契機となった
家族性高コレステロール血症の2症例澤田 鮎美¹⁾, 岡山 英樹²⁾, 日浅 豪²⁾, 城戸 信輔²⁾, 松田 健翔²⁾, 川村 豪²⁾

1) 愛媛県立中央病院臨床研修センター

2) 同循環器病センター循環器内科

要旨

症例1) 50歳代, 男性. 36歳時に急性心筋梗塞に対する経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 歴がある. CTで左前下行枝 (LAD) のステント内再狭窄を含む3枝病変が疑われ当科を紹介受診した. LADに対しPCIを施行したが, 小学生の長男が高脂血症のため内服治療中であると判明し, 精査の結果, 家族性高コレステロール血症 (FH) と診断された. 症例2) 40歳代, 女性. 20歳時に脂質異常症を指摘されていたが, 加療されていなかった. また, 10歳と20歳の二人の子がFHと診断されていた. 胸痛精査のため当科を受診し, CTにてLADに高度狭窄を認め, 同部位にPCIを施行した. 両症例ともにスタチン, エゼチミブに加え, エボロクマブを開始した. FHは常染色体遺伝性疾患であるため, 発端者の近親者を対象にスクリーニングを行うカスケードスクリーニングが重要である. さらに, 小児生活習慣病予防健診によりFHの診断機会が増加しているが, 小児を発端として親の世代の診断に繋げるリバースカスケードスクリーニングを積極的に行うことの重要性が示唆された.

Key Words : 家族性高コレステロール血症 (FH), 小児生活習慣病予防健診, リバースカスケードスクリーニング

緒言

家族性高コレステロール血症 (FH) は, 高LDL-C血症, 皮膚あるいは腱の黄色腫, 早発性冠動脈疾患を3主徴とする常染色体遺伝性の疾患であり, 早期の診断と適切な治療による動脈硬化の発症・進行の予防が極めて重要である. しかし, 日本ではFHの診断率が1%未満¹⁾と, 諸外国と比較してかなり低く, 診断率の向上が課題となっている. FHでは出生時から既に高LDL-C血症が存在し, 小児期からの治療介入が有効とされている¹⁾. そのため, 小児生活習慣病予防健診において小児のLDL-Cを測定する市町村は増加しているが, 小児を発端としてその親の世代の診断につなげるリバースカスケードスクリーニングは普及していない. 今回, リバースカスケードスクリーニングによってFHと診断し得た2症例を経験したので報告する.

症例1

患者: 50歳代, 男性

主訴: 労作時呼吸困難

現病歴: 36歳頃に経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 施行歴あり. 労作時呼吸困難を主訴に前医を受診し, 心電図でST変化, 冠動脈CTで左前下行枝 (LAD)

のステント内再狭窄, 右冠動脈 (RCA), 左回旋枝 (LCx) の新規狭窄を疑われ, 精査目的に当科を紹介受診した.

既往歴: 脂質異常症 (30代~), 喫煙 (10本/日, 30年), 高血圧症, 糖尿病

家族歴: 長男 (16歳) が小学校4年生時に家族性高コレステロール血症 (FH) と診断されており, 内服加療中 (スタチン+エゼチミブ), 妻: 高脂血症の指摘なし, 冠動脈疾患の家族歴なし

内服薬: アスピリン腸溶錠100 mg, アジルサルタン20 mg, シダグリブチン塩酸塩水和物50 mg, ロスバスタチンカルシウム5 mg, エゼチミブ10 mg

来院時現症: 身長164 cm, 体重65 kg, Body Mass Index: 23.8, 血圧: 140/86 mmHg, 脈拍: 63 bpm, 心音: 整, 雑音なし, 呼吸音: 清, 左右差なし, 下腿浮腫なし, 皮膚黄色腫なし, 角膜輪なし, アキレス腱肥厚あり

来院時検査所見: LDL-C値127 mg/dlと二次予防管理目標値を上回っていた. BNP, トロポニンの軽度上昇を認めた (表1).

心電図検査: 心拍数: 65/分のsinus rhythmでI度房室ブロックあり, 胸部誘導でのR波増高不良を認めた.

また、V1～V5に軽度のST上昇を認めた。

心臓エコー検査：EFは56%と保たれており，前壁中隔から心尖部にかけての壁運動の低下を認めた。

冠動脈造影検査：RCAのseg. 3に中等度の狭窄があり，cornus branchからLADに向かう側副血行路を認めた（図1A）。LADのSeg. 6にステント内完全閉塞とLCxのSeg. 11に90%狭窄を認めた（図1B，1C）。後日待機的にPCIを行い，seg. 6，seg. 11に対して薬剤溶出

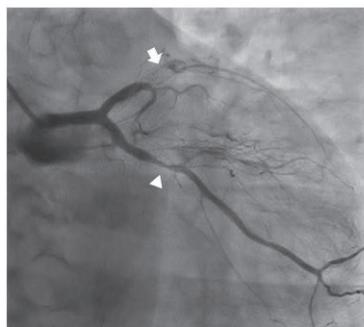
性ステントを留置した（図1D，1E）。

診断・治療後経過：X線軟線撮影ではアキレス腱が13.5mmと肥厚しており（図2），2親等以内のFHの家族歴と併せ，診断基準の2/3項目陽性であり，FHと診断した。スタチンを増量したがLDL-Cの十分な低下を認めず，PCSK9阻害薬であるエボロクマブ（140mg×2/月）を導入した。

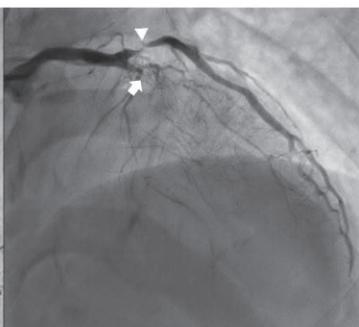
A



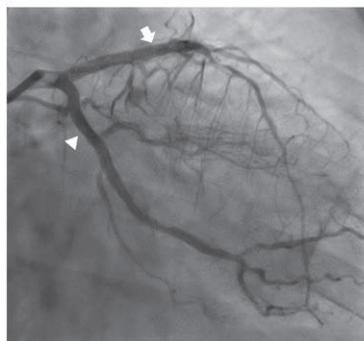
B



C



D



E

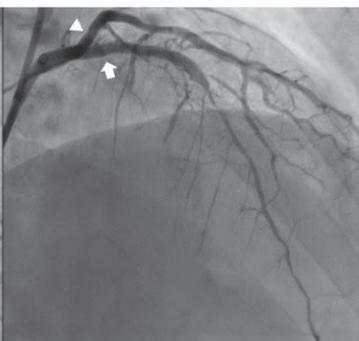


表1. 血液検査

GLU	287 mg/dl
HbA1c	7.6 %
CHO	242 mg/dl
TG	497 mg/dl
HDL-C	41 mg/dl
LDL-C	127 mg/dl
BNP	91 pg/mL
トロポニン I	33.6 pg/mL



図1. 冠動脈造影

A：RCA seg. 3に中等度の狭窄あり，cornus branchからLADに向かう側副血行路を認める。

B，C：LAD Seg. 6（矢印）にステント内完全閉塞，LCx Seg. 11（矢頭）に90%狭窄を認める。

D，E：LAD seg. 6（矢印），LCx seg. 11（矢頭）に対してステントを留置。

図2. X線軟線撮影

症例 2

患者：40歳代，女性

主訴：胸痛

現病歴：COVID-19に感染し，自宅療養中であったが，労作時の胸部違和感，胸部痛が出現し，改善ないため当科を受診した。

既往歴：脂質異常症

家族歴：二人の子（10歳・20歳）がFHと診断されている，冠動脈疾患の家族歴なし

内服薬：なし

来院時現症：身長154 cm，体重74 kg，Body Mass Index：30，血圧：128/73 mmHg，脈拍：81 bpm，心音：整，雑音なし，呼吸音：清，左右差なし，下腿浮腫なし，手指・手背に結節性黄色腫あり，角膜輪なし，

表 2. 血液検査

GLU	122 mg/dl
HbA1c	5.9 %
CRP	1.49 mg/dl
TG	93 mg/dl
HDL-C	62 mg/dl
LDL-C	401 mg/dl
BNP	<5.8 pg/mL
トロポニン I	8.0 pg/mL

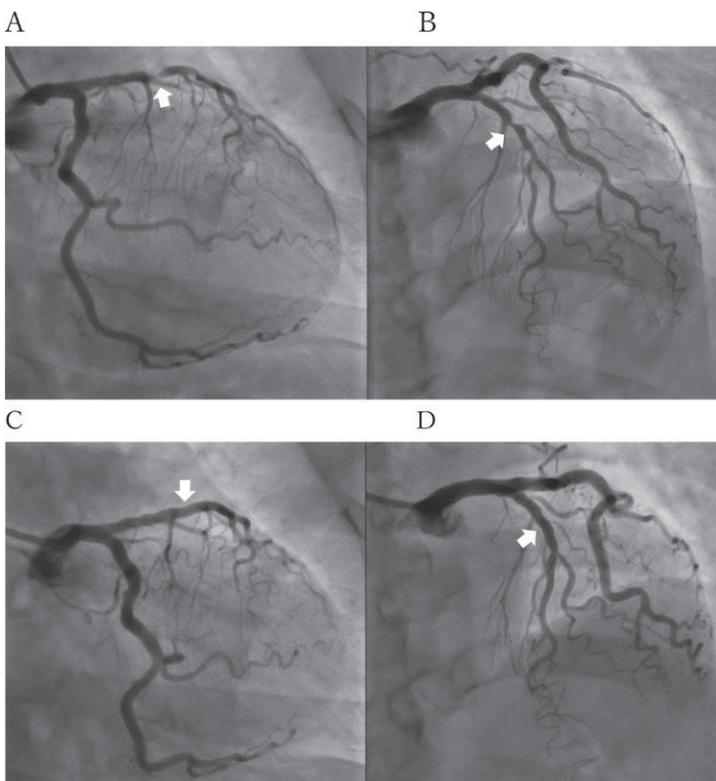


図 4. 冠動脈造影
A, B : LAD seg. 7 (矢印) に90%の狭窄を認める.
C, D : LAD seg. 7 (矢印) にステントを留置.

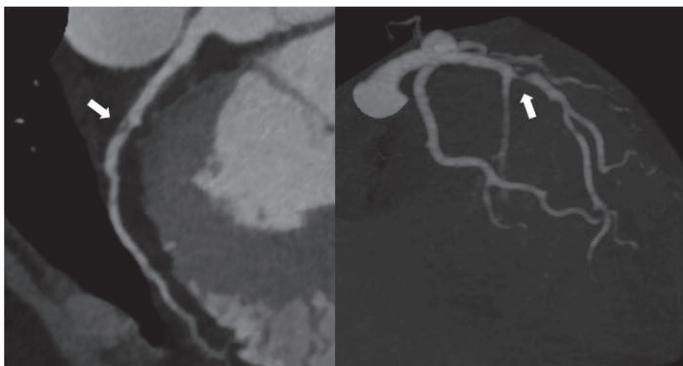


図 3. 冠動脈CT
LAD seg. 7 (矢印) に不安定プラーク所見あり，高度狭窄を認める.



図 5. X線軟線撮影

アキレス腱肥厚あり

来院時検査所見：LDL-C値401 mg/dlと著明な高値を認めた（表2）。

心電図検査：心拍数：63/分のsinus rhythmで，II，III，aVFに陰性T波を認め，V4～V6でT波の平坦化がみられた。

心臓エコー検査：EFは61%程度と保たれており，明らかな壁運動異常は認めなかった。

心臓CT検査：RCA，LCxには有意な狭窄は無かったが，LADのseg. 7に高度狭窄を認めた（図3）。CT-FFR値は0.68であった。

冠動脈造影検査：LADのseg. 7に90%の狭窄を認め（図4A，4B），ad-hoc PCIでseg. 7に薬剤溶出性ステントを留置した（図4C，4D）。

診断・治療後経過：X線軟線撮影ではアキレス腱が20 mmと肥厚しており（図5），LDL-Cが180 mg/dl以上，2親等以内のFHの家族歴があったため，診断基準の3項目全て陽性でFHと診断した。スタチン，エゼチミブを導入するもLDL-Cの管理目標値に到達しなかったため，エボロクマブ（420 mg/月）を導入した。

考 察

家族性高コレステロール血症（FH）は，高LDL-C血症，皮膚あるいは腱の黄色腫，早発性冠動脈疾患を3主徴とする常染色体遺伝性の疾患であり，日本人を含むシステマティック・レビュー/メタ解析では，一般人口の313人²⁾，311人³⁾に1人の頻度で存在すると報告されている。FHは冠動脈疾患の発症リスクが高く，冠動脈疾患の30人に1人程度，早発性冠動脈疾患や重症高LDL-C血症の15人に1人程度認められる²⁾。スタチンが普及するまでは，FHヘテロ型の男性の73%，女性の64%が心臓死であったとも報告されている⁴⁾。また，FHでは，出生時から高LDL-C血症が既に存在しており，未治療の場合には男性で30～50歳，女性では50～70歳の間に心筋梗塞，狭心症などの冠動脈疾患を発症することが多い⁵⁾。小児期からの治療介入が有効とされており¹⁾，治療介入により心筋梗塞の発症リスクを80%低下させることが可能である¹⁾。そのため，早期の診断と適切な治療による動脈硬化の発症・進行の予防が極めて重要である。FHヘテロ接合体患者においては食事療法，運動療法，禁煙，肥満対策など生活習慣への介入だけでは管理目標値に到達しない場合が多く，スタチンを第一選択薬とした薬物療法の併用

が推奨されている。日本で行われたFHヘテロ接合体患者を対象とした後ろ向き研究では，スタチン内服による薬物療法が冠動脈疾患の発症を有意に遅延させることが示されており⁶⁾，成人例・小児例共に有効性と安全性が確立している。スタチンのみでLDL-C値の十分なコントロールができない場合には，小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）や陰イオン交換樹脂（レジン），プロブコール，PCSK9阻害薬などを併用することによってLDL-C値の十分な低下が期待できる⁷⁾。これらの薬剤を直接比較した臨床試験は存在しないが，エゼチミブとPCSK9阻害薬に関してはスタチンへの上乗せ試験が存在する。高LDL-C血症患者において，スタチンにエゼチミブを併用した場合，LDL-C値が12～19%低下すると報告されており^{8),9)}，PCSK9阻害薬に関しては，FHヘテロ接合体患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照試験においてスタチンでのコントロール不良な症例に対してスタチンと併用することにより，60%のLDL-C値の低下を認めたと報告されている¹⁰⁾。基本的に第一選択はスタチンであり，効果不十分な場合には最大耐用量までの増量や，エゼチミブ併用などの他剤併用療法を実施する。それでも管理目標値に達しない場合には，冠動脈疾患を発症するリスクを考慮してPCSK9阻害薬の追加投与を実施すべきである。

高LDL-C血症患者を診た場合にはFHの可能性を考慮した家族歴などの問診を行い，カスケードスクリーニングを行うことによって早発性冠動脈疾患による若年死を予防することが必要である。しかし，日本ではFHの診断率が1%未満と，諸外国と比較してかなり低く¹⁾，診断率の向上が課題となっている。

香川県では2018年以降，県下全17市町において小児生活習慣病予防健診でLDL-Cを含めた血液検査が行われており，小児を対象とした大規模な脂質ユニバーサルスクリーニングが実現している¹¹⁾。また，小児の脂質ユニバーサルスクリーニングに加え，親の世代の診断に繋げるリバースカスケードスクリーニングを行い，FH患児とその親を発見し，フォローアップする体制の構築・整備を目指している¹¹⁾。

愛媛県内でも多くの市町で小学校4年生と中学校1年生を対象に，小児生活習慣病予防健診を実施している。しかし，法的な義務はなく，あくまでも自主的な取り組みであり，実施されていない地域も存在する。また，小児生活習慣病予防健診で異常を指摘されて

も、医療機関の受診を勧められるだけでその後のフォローアップ体制の構築は不十分であり、リバースカスケードスクリーニングも行われていないのが現状である。遺伝子変異を有する小児FHのいずれかの親が必ずFHであることを利用したリバースカスケードスクリーニングが機能していれば、早期に治療介入を行うことによって今回のような冠動脈イベントを防ぎ得たかもしれない。今後、香川県で行われているような、FH患児とその親を同一施設でフォローアップできるような仕組み・体制の構築や、小児科・循環器内科の連携の見直しが必要である。

結 語

子どもの高コレステロール血症が診断の契機となったFHの2症例を経験した。

遺伝子変異を有する小児FHのいずれかの親が必ずFHであることを利用したリバースカスケードスクリーニングを実施することの重要性が示唆された。

文 献

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al: 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: 3478–90.
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A et al: Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2553–66.
- Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT et al: Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2020; 141: 1742–59.
- Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF et al: Treatment of familial hypercholesterolaemia. United Kingdom lipid clinics study of pravastatin and cholestyramine. *BMJ* 1992; 304: 1335–8.
- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989; 79: 225–32.
- Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H et al: Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 667–74.
- Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T et al: Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2012; 109: 364–9.
- Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A et al: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409–15.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R et al: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125–34.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R et al: PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHER-FORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–40.
- Matsunaga K, Mizobuchi A, Fu HY et al: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb* 2022; 1: 839–49.

Two cases of familial hypercholesterolemia in which hypercholesterolemia in a child triggered the diagnosis

Ayumi Sawada¹⁾, Hideki Okayama²⁾, Go Hiasa²⁾, Shinsuke Kido²⁾,
Kensho Matsuda²⁾ and Go Kawamura²⁾

1) Clinical Training Center, Ehime Prefectural Central Hospital

2) Department of Cardiology, Ehime Prefectural Central Hospital

Abstract

Case 1 : The patient was a male in his 50s. He had a history of percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction at age 36. He was referred to our department because of suspected three-vessel lesion including in-stent restenosis of the left anterior descending branch (LAD) on computed tomography (CT). He underwent PCI for LAD, but his eldest son, an elementary school student, was found to be on medical treatment for hyperlipidemia, and was diagnosed with familial hypercholesterolemia (FH). Case 2 : The patient was a woman in her 40s. She had been diagnosed as having dyslipidemia at the age of 20, but had not received any treatment. She had two children, aged 10 and 20, who had been diagnosed with FH. The patient came to our department for a thorough examination of chest pain, and CT showed severe stenosis in the LAD, and PCI was performed at the same site. Both patients were started on statins, ezetimibe, and evolocumab. Since FH is an autosomal hereditary disease, cascade screening of close relatives of the patient is important. In addition, the importance of reverse cascade screening, in which the diagnosis of FH is made in the parents' generation starting from children, is suggested.

Key Words : Familial hypercholesterolemia (FH), Pediatric lifestyle-related disease prevention health screening, Reverse cascade screening