

## 妊娠時の家族性コレステロール血症治療

金沢大学大学院医学系研究科臓器機能制御学准教授

川尻 剛 照

(聞き手 池脇克則)

26歳女性、家族性高コレステロール血症の方です。9歳のとき、TC 517mg/dL、HDL 81mg/dL、LDL 408mg/dL、TG 140mg/dL、動脈硬化指数5.1と指摘されています。現在、アトルバスタチン20mgにてTC 281mg/dL、HDL 83mg/dL、LDL 195mg/dL、TG 55mg/dLです。スタチン系は妊娠時には禁忌ですが、近い将来の結婚に際し、薬剤はどのように選択すればよいかご教示ください。

<静岡県開業医>

**池脇** 家族性の高コレステロール血症、FHということで、日本において最もFHの患者さんを診ている施設の一つである金沢大学の川尻先生にお聞きします。

まず、FHに関して基本的なところから教えてください。

**川尻** 家族性高コレステロール血症、FHと省略いたしますけれども、一般的には常染色体優性遺伝をいたしまして、著明な高コレステロール血症と腱の黄色腫が特徴です。高コレステロール血症のせいで早発性の冠動脈疾患をきたします。

**池脇** これはLDL受容体遺伝子の異常による優性の病気だと考えてよろし

いのですか。

**川尻** そのとおりです。古くはLDL受容体遺伝子異常症と考えられていましたが、最近ではPCSK9という、LDL受容体の分解に関係する蛋白の機能亢進型の変異でもFHの表現形をとることが知られてきました。

**池脇** 同じ病気でも、コレステロールの値でも、あるいは臨床像でも、多様性があると思うのですけれども、総コレステロールあるいはLDL-Cはどのくらいになるのでしょうか。

**川尻** ヘテロ接合体すなわち、異常な遺伝子を持つだけ持っている方の平均の総コレステロールはおおよそ340mg/dLです。LDL-Cにしますと、だいたい

270mg/dlぐらいです。

**池脇** LDL-C 270mg/dlというと、普通の方の倍あるいはそれ以上あると考えたほうがいいですね。

**川尻** そのとおりです。

**池脇** ヘテロ接合体というのは、頻度はどのくらいなのでしょう。

**川尻** 従来、一般人の500人に1人といわれていまして、それでも単一の遺伝性疾患としては最多のものだったのですけれども、最近、PCSK9などの変異も見つかりましたし、遺伝子解析技術の向上などで、それ以上の頻度、我々は200人に1人くらいと考えています。

**池脇** 北陸地域ではきっちりとデータを取っておられて、従来よりも頻度は高いということですが、一方でFHの診断率が以前に比べると低くなったという話も聞きますけれども、どうしてなのでしょう。

**川尻** スタチンなどの薬物療法が非常に発達してきて、実地臨床の先生方でもコレステロールの高い患者さんが来れば、「スタチンを出しておけば、ある程度下がるから」という理由で、家族性高コレステロール血症という疾患があまり意識されなくなってきたという傾向があるのではないのでしょうか。

**池脇** 確かに、スタチンは使うにしても、やはりFH以外の患者さんとFHでは、冠動脈疾患のリスクというのは

違うのでしょうかね。

**川尻** おっしゃるとおりです。遺伝性疾患ですので、生まれたときから高コレステロール血症に暴露されているので、一般の高脂血症の方に比べると、冠動脈疾患のリスクなども高いと思います。

**池脇** 私もFHを疑うときには、それなりの問診ですとか、理学所見を取ったりしますけれども、FHが疑わしい場合にはどう診断をしていくのでしょうか。

**川尻** まずはコレステロールというところから入るわけですが、我々はLDL-Cが160mg/dl以上ありましたらFHの可能性があると思っています。そして、アキレス腱黄色腫が何といても特徴ですので、アキレス腱の触診を行い、FHが疑われたならば、レントゲン写真を撮って、その患者さんがFHであることを確認します。

**池脇** 家族性というからには家族歴ということになるのでしょうかけれども、このあたりもなかなか難しい気もするのですけれども、どのようにされていますか。

**川尻** FHでも、アキレス腱肥厚を伴わない方がだいたい3～4割ぐらいいらっしゃると思います。そのような方は家族歴に頼って診断を進めていくわけですが、まずは両親、あるいは兄弟、お子さん、そういった方たちに本人と同程度の高コレステロール血症の方がい

ないかを聞きますし、そういう聞き方ではなかなか患者さんが答えてくれない場合には、心筋梗塞を起こした方がいないかとか、突然死を起こした方がいないかとか、聞き方をいろいろ工夫しながら家族歴を取ります。

**池脇** いわゆるオープンクエスチョンよりも、何か工夫をしながら聞くのも大事だということですね。

**川尻** おっしゃるとおりです。

**池脇** 質問の症例に関して先生のコメントをいただきたいのですが、26歳の女性で、9歳のときに総コレステロールが517mg/dlで、HDL-Cも若干高めですが、LDL-Cが408mg/dlということで、極めて高い。この数字をどうぞ覧になりますか。

**川尻** 確かに非常に重症でして、先ほどヘテロ接合体の平均のLDL-Cが270mg/dlという話をいたしましたけれども、それを100mg/dl以上上回っているわけですので、従来であれば重症ヘテロと呼んでいました。私たちはこのような患者さんの中に、LDL受容体とPCSK 9のそれぞれの異常を持った、ダブルヘテロ接合体を最近よく経験しています。もしかしたらそういう患者さんなのではないかなと疑っています。

**池脇** 一般的なヘテロ接合体よりも冠動脈疾患のリスクは高くなりますか。

**川尻** まだそこまでの知見は得られていませんけれども、当然コレステロールが高ければ高いほど動脈硬化性疾

患の進行は早いと思います。

**池脇** 質問の先生は、この女性に対してスタチンの一種のアトルバスタチン20mgを投与して、まずまず反応はいいのでしょうか、LDL-Cが200mg/dlちょっと切るぐらいまで来ているということで、FHにおいての治療の柱はスタチンということでよいのでしょうか。

**川尻** おっしゃるとおりです。まずは、この患者さんが妊娠可能な女性だということですが、ヘテロ接合体の場合には、私たちは挙児を希望しなくなった段階を薬物治療の開始点としています。しかしながら、この患者さんはダブルヘテロ接合体の可能性もある非常に重症な方ですので、まずは動脈硬化のスクリーニング、頸動脈エコーとか運動負荷心電図とか、そういうところから入ります。しかしながら、この時点で薬物療法ということも当然考えられると思います。

**池脇** そういう意味では、特に若い女性の場合には出産も考慮したうえで、場合によっては待つのも一つの選択だということですね。

**川尻** そうですね。平均的な女性のヘテロFHであれば、30歳過ぎぐらいまでは薬物療法を行わなくても大丈夫なケースが多いです。

**池脇** LDL-C 408mg/dlに比べたら、今のLDL-Cは、195mg/dlと半分以下ですから、よく下がってはいると思うのですが、例えばアトルバスタチ

ンだけでは不十分な場合、追加する薬にはどういふものがあるのでしょうか。

**川尻** まずは胆汁酸吸着レジンです。その安全性は保証されていますし、女性の場合、妊娠中も使用しても問題ありません。ですので、レジンです。しかしながら、レジンの作用はかなり限定的ですので、エゼチミブの併用も当然考えられてきます。

**池脇** プロブコールに関しては、専門家レベルでも使う先生、使わない先生、若干分かれている印象を受けるのですけれども、先生方のところはどうかのでしょうか。

**川尻** 私どもはプロブコールはあまり使わない傾向にあります。

**池脇** その理由の一つは、例えばHDLが下がるとか、そういうことなののでしょうか。

**川尻** そうですね。HDLが下がりますし、かなり古い薬ですけれども、動脈硬化性疾患予防のエビデンスはいまだないというのが理由です。

**池脇** 確かにスタチンに比べるとエビデンスはまだしっかりしたものが少ないのは事実ですね。今、解説の途中で言われましたけれども、妊娠のときに安全に安心して使えるのはレジンということになりますか。

**川尻** 今のところはレジンしかないとします。

**池脇** そうすると、質問の女性の場合に、近い将来、結婚を考えると

と、残念ながらスタチンを続けることは安全性の面からはできないですね。

**川尻** できません。

**池脇** そうすると、レジンにして、お子さんを産んで、もういいですということになってから治療になりますか。

**川尻** そういふことになると思います。

**池脇** 最近ではFHの治療に関して、先ほどPCSK9の異常ということが出ていましたけれども、治療のほうでもそういふもので新規の薬が開発されていると聞いていますけれども。

**川尻** そうですね。その中でも最も有望なのが、PCSK9を阻害する抗体製剤です。現在、第Ⅲ相が日本でも行われていますので、近い将来、使える時代が来るのではないかと期待しております。

**池脇** 注射薬ですので、普通の高脂血症という適応ではなくて、例えばスタチンがなかなか使いつらいとか、あるいはこういふFH重症の患者さんが適応になるのでしょうか。

**川尻** そうですね。まさしくこのような患者さんにスタチンと併用することで高い効果が期待されると思います。

**池脇** 最後に、スタチンを使うと筋肉痛が起こる。私もちょっと苦労しますが、そういふときにはどういふ工夫をされているのでしょうか。

**川尻** コエンザイムQ10のサプリメントがドラッグストアなどでも入手で

きます。コレステロールの合成をブロックしますと、コエンザイムQ10も低下しますので、それをサプリメントとして補うやり方が、全例ではないです

けれども、半数弱ぐらいの患者さんには有効かなと思っています。

**池脇** どうもありがとうございます。