

家族性高コレステロール血症

金沢大学附属病院循環器内科
多田隼人先生

2026/6/11



特定非営利活動法人 こどもたちのこどもたちのこどもたちのために

kodokodo
<https://www.kodokodo.or.jp/>

CONTENTS

1. 家族性高コレステロール血症（FH）とは
2. FHの遺伝学的検査
3. 遺伝学的検査の意義
4. TAKE HOME MESSAGE



家族性高コレステロール血症（FH）とは

Low Density Lipoprotein(LDL)受容体関連遺伝子の変異による遺伝性疾患であり、常染色体顕性（優性）遺伝形式をとります。FHは高LDLコレステロール(LDL-C)血症、皮膚ならびに腱黄色腫、および早発性冠動脈硬化症を主徴とします。遺伝的背景のない高コレステロール血症に比べてLDL-C増加の程度が著しく動脈硬化の進展は早く、それに伴う臓器障害の程度も強いいため、動脈硬化性疾患の予防を目的としたLDL-C低下治療が必要となります。



家族性高コレステロール血症

生まれつき悪玉コレステロール高値
既に動脈硬化が進行しています



脂質異常症

暴飲暴食、運動不足、不適切な生活習慣、
中高年になってから動脈硬化が始まります



早期発見や予防の有用性、治療について

• 早期発見や予防の有用性：

早期に診断し、早期に薬物療法などの適切な治療を開始することにより、動脈硬化の発症・進展を遅らせる効果が期待できます。一方、未治療では動脈硬化が顕著に進行し、予後は不良となるため早期発見・介入が重要です。

• 治療について：

治療の基本は、冠動脈疾患など若年齢で起きる動脈硬化症の発症および進展の予防であり、早期診断と厳格な治療が最も重要となります。ホモ接合体の治療では、出来るだけ早期に診断を下し、低脂肪食などの正しい食生活を子供時代から身につけると同時に、スタチンを第一選択薬とした薬物療法が必要です。薬物療法で十分な効果が得られない場合、LDLアフェレシスの適応となります。



家族性高コレステロール血症の早期発見や予防は有用



2022年版 FH診断基準（成人≥15歳）

1. **高LDL-C血症（未治療時のLDL-C値180 mg/dL 以上）**
2. 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
3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（第一度近親者）

- 他の原発性・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ホモ接合体が疑われる場合は遺伝子検査による診断が望ましい。診断が難しいFHヘテロ接合体疑いも遺伝子検査が有用である。
- **FH病原遺伝子変異がある場合はFHと診断する。**
- 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線撮影により男性 8.0 mm以上、女性 7.5 mm以上、あるいは超音波により男性 6.0 mm以上、女性 5.5 mm以上にて診断する。**
- **2項目以上を満たさない場合でも、LDL-C が 250 mg/dL 以上の場合、あるいは 2または3を満たし LDL-C が 160 mg/dL 以上の場合には FHを強く疑う。**
- すでに薬物治療中の場合、治療のきっ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のが望ましい。
- この診断基準はホモ接合体にも当てはまる。

CONTENTS

1. 家族性高コレステロール血症（FH）とは
2. FHの遺伝学的検査
3. 遺伝学的検査の意義
4. TAKE HOME MESSAGE



原発性脂質異常症難病 遺伝形式

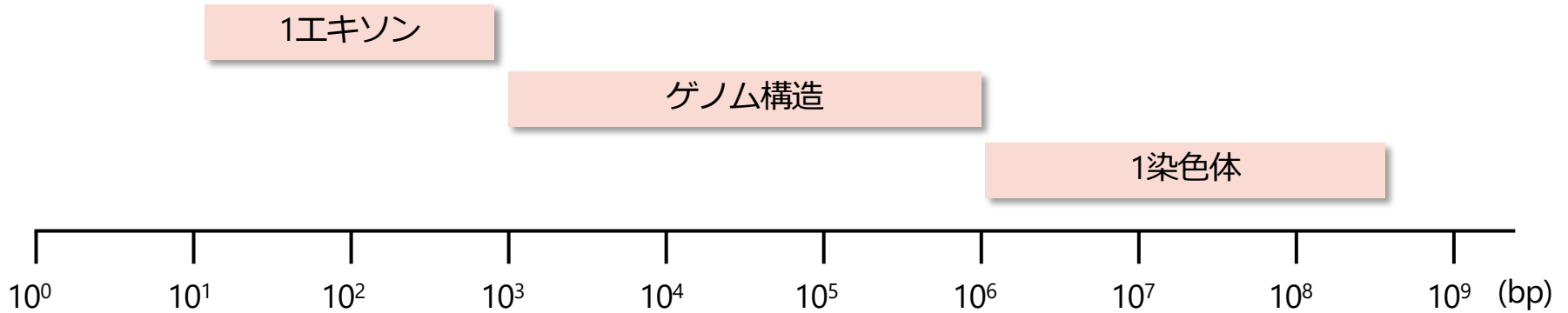
疾患	指定難病番号	遺伝形式	患者数 難病登録	原因遺伝子	保険適用
家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体)	079	AD	352	<i>LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1</i>	○
レシチンコレステロール アシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症	259	AR	4	<i>LCAT</i>	
シトステロール血症	260	AR	18	<i>ABCG5, ABCG8</i>	
タンジール病	261	AR	8	<i>ABCA1</i>	○
原発性高カイロミクロン血症	262	AR	31	<i>LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1</i>	○
脳腱黄色腫症	263	AR	44	<i>CYP27A1</i>	
無βリポタンパク血症	264	AR	5	<i>MTTP</i>	○
家族性低βリポタンパク血症1 (ホモ接合体)	336	AD	?	<i>APOB</i>	○

▶ 脂質異常症関連の指定難病では、家族性高コレステロール血症の患者数が最も多い。

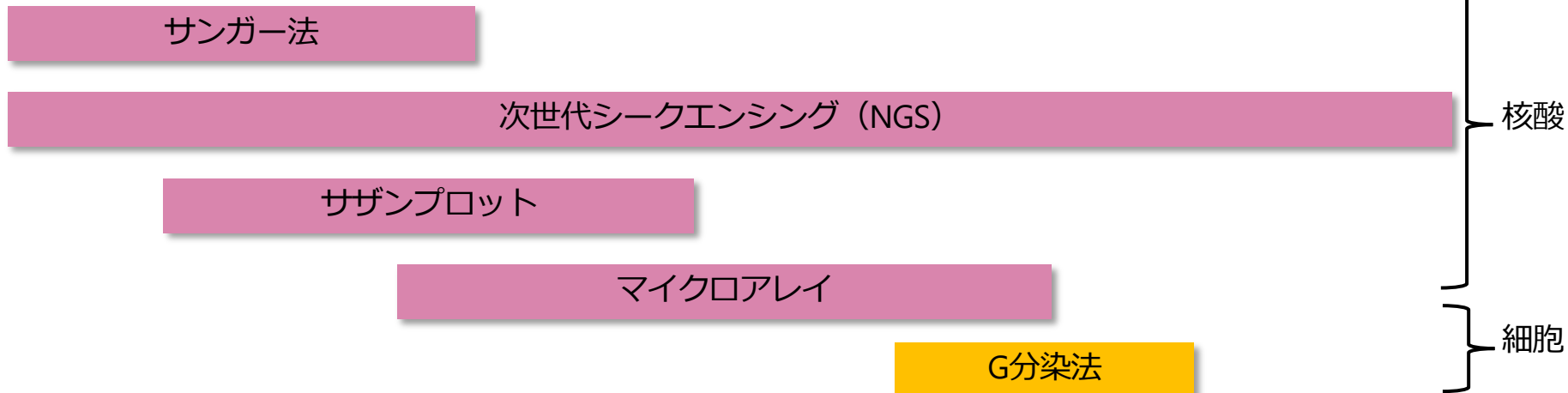


遺伝情報の大きさと解析方法

ゲノム内の単位



解析手法・検体



病的バリエーションの分類

1. Pathogenic

2. Likely Pathogenic

} 病原性あり

3. Variant of Uncertain Significance (VUS)

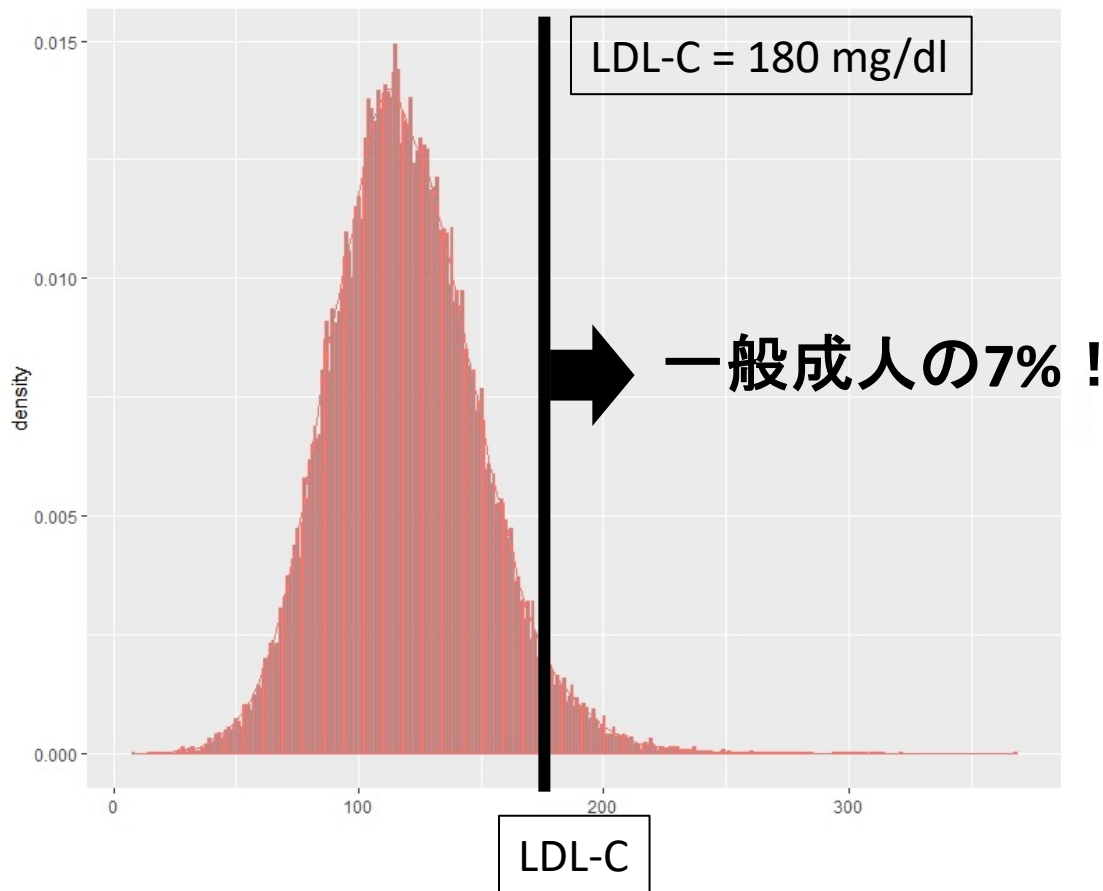
} 意義不明

4. Likely Benign

5. Benign

} 病原性なし

FH遺伝学的検査の適応とは？



究極的には LDL-C \geq 180 mg/dLの方全てとなります
(日本人成人の7%)



kodokodo

COPYRIGHT © Kodokodo. ALL RIGHTS RESERVED.

出典：金沢大学 多田隼人まとめ

CONTENTS

1. 家族性高コレステロール血症（FH）とは
2. FHの遺伝学的検査
- 3. 遺伝学的検査の意義**
4. TAKE HOME MESSAGE



FHなど原発性脂質異常症に対する遺伝学的検査の意義

目的1. 確定診断・鑑別診断

- 家族歴不明
- LDL-C基礎値不明

目的3. カスケードスクリーニング促進

- 家系内未診断例の診断および治療

目的2. リスク層別化

- 病原性遺伝子変異の存在
- 機能喪失型変異

目的4. 治療強化の動機づけ

- 病原性遺伝子変異の存在
- 機能喪失型変異



目的1. 確定診断・鑑別診断

FH確定診断困難な場合



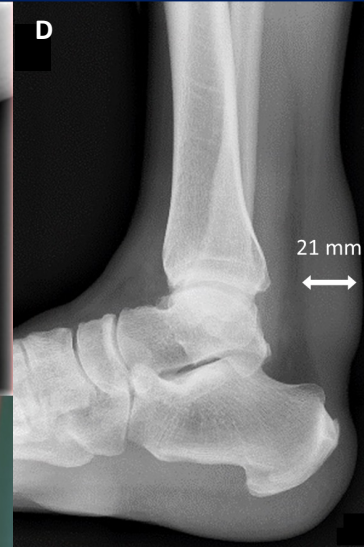
スタチン×
LDLアフェレシス
MTP阻害薬
ANGPTL3阻害薬

ホモFH
(LDLR/PCSK9)



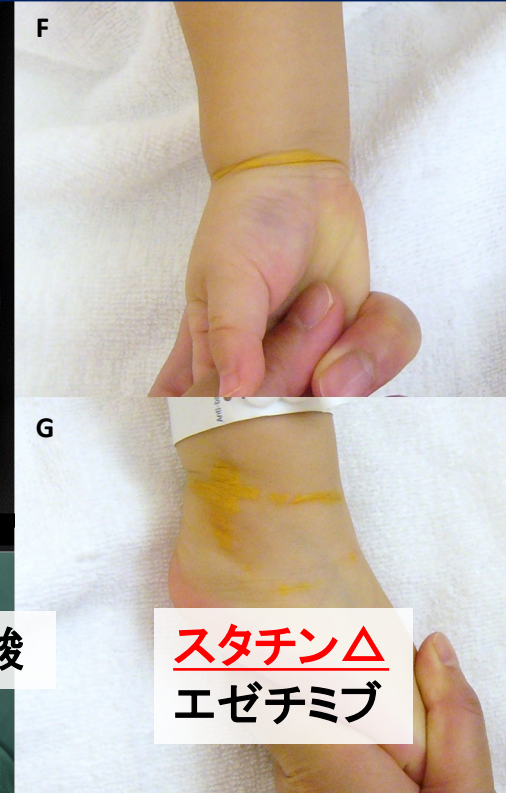
スタチン○
エゼチミブ
PCSK9抗体

ARH
(LDLRAP1)



ケノデオキシコール酸

脳髄黄色腫症
(CYP27A1)



スタチン△
エゼチミブ

シトステロール血症
(ABCG8)

目的2. リスク層別化

FH遺伝子変異陽性により冠動脈リスク高

高LDL-C血症 (LDL-C \geq 180mg/dL)

家族性高コレステロール血症 (FH) の遺伝子異常
(LDL受容体、PCSK9)



なし

あり



なし

FHの臨床所見
(アキレス腱黄色腫等
・家族歴)

冠動脈疾患オッズ比

1.0 reference
n=76

3.4 (1.0 – 10.9)
n=78

あり

4.6 (1.5 – 14.5)
n=58

11.6 (4.4 – 30.2)
n=424

* オッズ比は年齢、性別、高血圧、
糖尿病、喫煙、LDL-C値で補正

対象・方法：LDL-C値 \geq 180mg/dL (15歳未満の場合、 \geq 140mg/dL) の男女500例を対象に、FHの原因遺伝子 (LDLR、PCSK9、apoB) およびLDL関連修飾遺伝子 (LDLRAP1、ABCG5/8、apoE) のエクソン領域を解析した。有害遺伝子の有無により対象を4群に分け、LDL-C値と冠動脈疾患の有無を検討した。

目的2. リスク層別化

FHの Precision Medicine (個別化医療)

コレステロール測定
(検診など)

家族性高コレステロール血症診断

個別化医療



腱黄色腫

家族歴

遺伝子変異

陰性

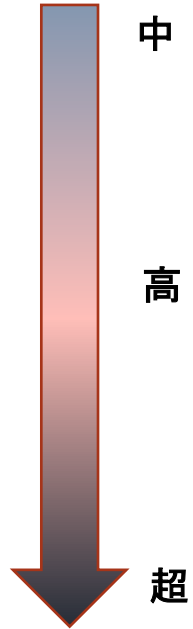
機能低下型変異陽性

機能喪失型変異陽性

- 生活指導
- スタチン製剤
- エゼチミブ

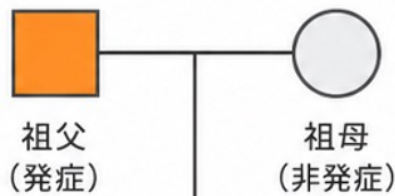
- 生活指導
- スタチン製剤
- エゼチミブ
- PCSK9阻害薬
- 家系調査

治療強度

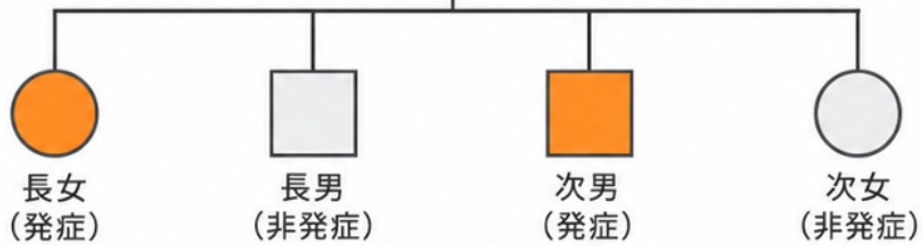


目的3.カスケードスクリーニング促進

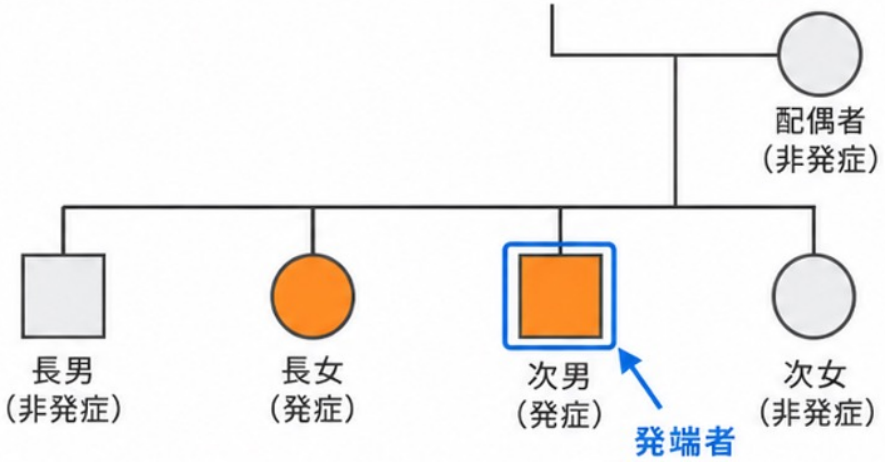
第Ⅰ世代



第Ⅱ世代



第Ⅲ世代



家系内に高リスク者がいる可能性があり、
早期発見・早期治療するメリットがある。

目的4. 治療強化の動機づけ

・FHヘテロ、FHホモに適応する薬剤：

投与方法

薬剤名(作用機序)

適応



エボロクマブ・インクリシラン(PCSK9阻害薬)

ヘテロFH・ホモFH
冠動脈疾患・スタチン不耐



エビナクマブ(ANGPTL3阻害薬)

ホモFH



ロミタピド(MTTP阻害薬)

ホモFH

・令和4年度診療報酬改定(遺伝学的検査保険収載追加)：

臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合に、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生(支)局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できるもの

- ・家族性高コレステロール血症(5,000点)
- ・原発性高カイロミクロン血症(5,000点)
- ・無βリポタンパク血症(5,000点)
- ・家族性低βリポタンパク血症1(ホモ接合体)(5,000点)
- ・タンジール病(8,000点)

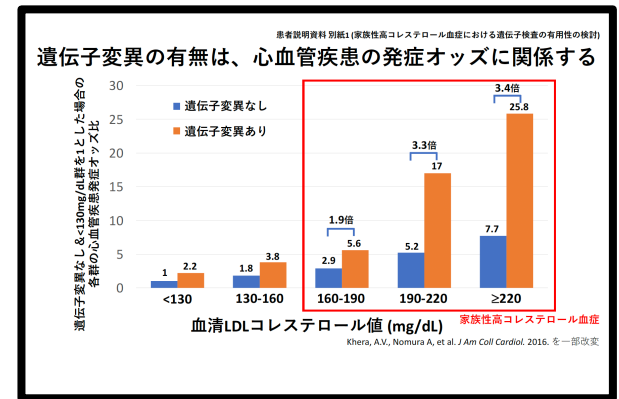
FHの遺伝学的検査は保険適用されている。予防医学の現場(人間ドックなど)で低価格の簡易スクリーニングも有意義。

目的4. 治療強化の動機づけ



外来での患者への説明
(遺伝カウンセリングを含む)

遺伝子変異の有無を加味した疾患リスクの患者説明文書を新たに作成



FH患者に対して、従来までの外来での情報提供・診察に加え、遺伝学的検査の結果に基づいた将来の心血管リスクを説明することで、患者満足度を維持しながらLDL-Cも下げていく

CONTENTS

1. 家族性高コレステロール血症（FH）とは
2. FHの遺伝学的検査
3. 遺伝学的検査の意義
4. TAKE HOME MESSAGE



Take Home Message

- 脂質異常症関連の指定難病では、家族性高コレステロール血症の患者数が多く、早期介入の効果は大きい。
- 遺伝的な体質に合わせて個別化治療・予防が可能で、家系内に高リスク者がいる可能性があり、早期発見・早期治療するメリットがある。
- FHに対する遺伝学的検査は保険適応だが、人間ドックなどで自費診療としてリスクを知ることにも意義がある。