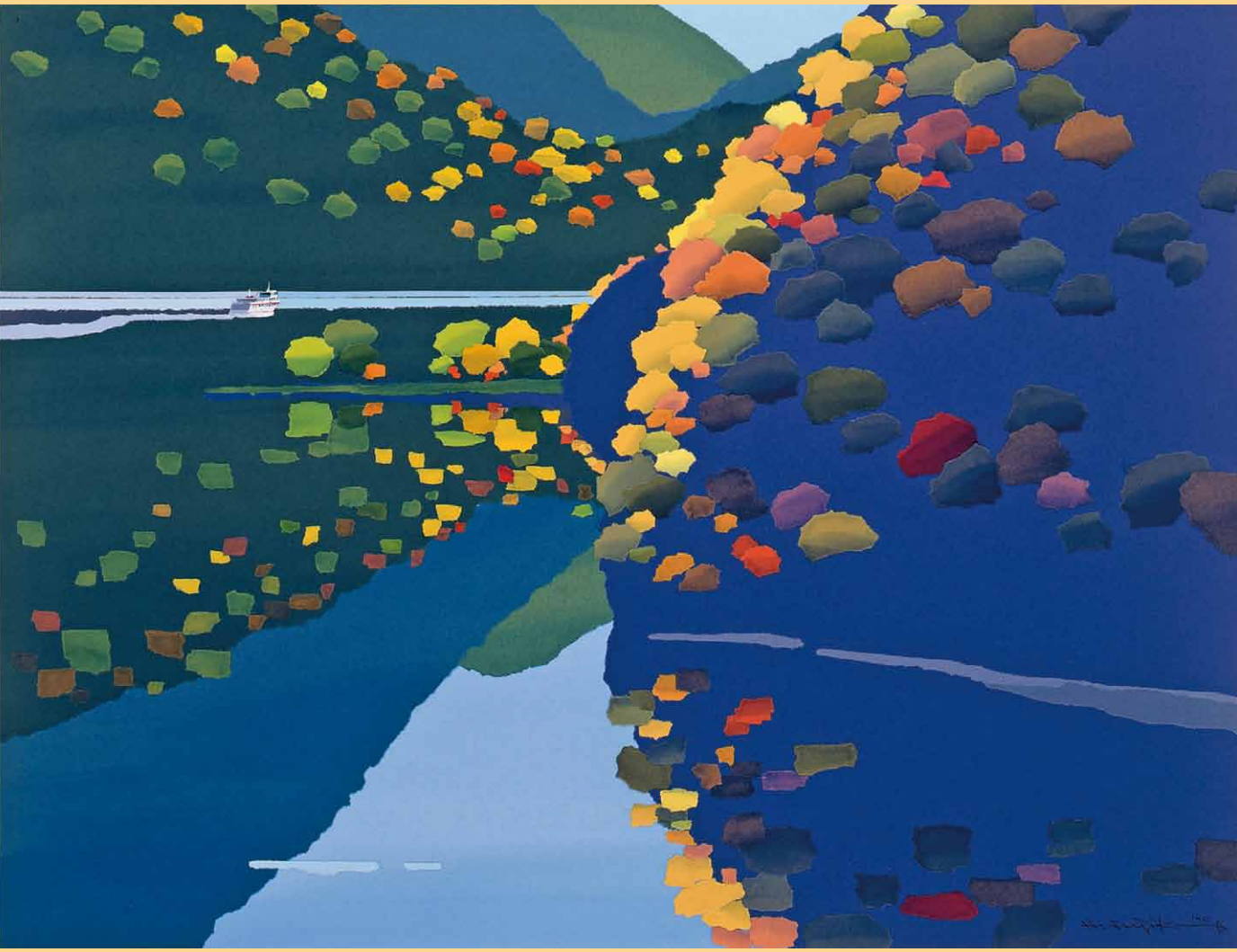
心臓・血管病から道民の健康と明るい生活を守ります

すこやかハート

No.134
2018・10月



一般財団法人 北海道心臓協会

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版 後編

家族性高コレステロール血症の診断と治療　～成人から小児まで～

札幌医科大学医学部循環器・腎臓・代謝内分泌内科学
矢 野 俊 之 氏

前編では、一般的な脂質異常症の診断と治療について解説しました。後編は、遺伝子的要因によりコレステロール値が上昇し、動脈硬化性疾患になりやすくなる“家族性高コレステロール血症”について解説します。

1　家族性コレステロール血症（FH）とは？

遺伝的にコレステロールが高くなる病気です。

LDL（悪玉）コレステロールを肝臓に取り込む機能が落ちているために、結果として血液中にLDLコレステロールがたまります。

遺伝的にLDLコレステロールを取り込むことができないため、若い時から採血でLDLコレステロールが高くなります。

そのため、比較的若い頃から動脈硬化がすすみ、心筋梗塞や脳梗塞を発症します。そのため早期に診断し、予防していくことが重要です。

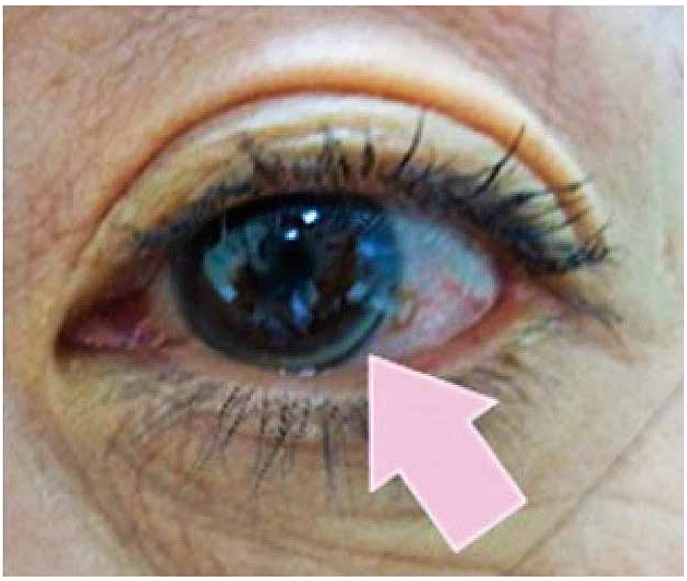


図１　角膜輪

2　頻度と遺伝

多くは常染色体優性遺伝形式をとります。簡単に言いますと、父親と母親から遺伝子を一つずつ受け継いでいますが、受け継いだ遺伝子のどちらかもしくは両方に病気の原因があると発症します。

LDLコレステロールが高くて治療を受けている人の約10%弱に潜んでいると言われており、決して稀な病気ではありません。

受け継いだ遺伝子の両方に病気の原因がある：ホモ接合体と呼ばれています。100万人に１人以上の頻度と言われています。重症型です。平成21年10月から特定疾患治療研究事業における対象疾患に認定されています。

受け継いだ遺伝子のどちらかに病気の原因がある：ヘテロ接合体と呼ばれています。500人に１人以上の頻度と言われています。

家族性コレステロール血症の中では軽症になりますが、病気としては決して軽症ではありません。

3　症状

大部分の患者さんはLDLコレステロールが高いこと以外に症状はありません。

しかし、角膜にコレステロールが沈着し、黒目のふちに白いリングが出現することがあります（図１）。

角膜輪と呼ばれています。高齢者で出現することがありますが、50歳未満でみられる場合は家族性コレステロール血症を診断するきっかけになります。さらに、重症型のホモ接合体の患者さんでは小さい頃から黄色腫（おうしょくしゅ）という黄色のかたまり・いぼが手指・肘・膝・まぶたに出

図 2　腱黄色腫

現し、診断のきっかけになることがあります（図２）。

そして、一番重要なことは、小さい頃からLDLコレステロールが高値であるために未治療の男性で30～50歳、女性で50～70歳に狭心症や心筋梗塞を発症することです。怖い話ですが、突然死の原因にもなります。

４　診断

動脈硬化性疾患予防ガイドラインに示されている成人（15歳以上）および小児を対象とした診断基準を表１・２に示します。特に、

・LDLコレステロールが180 mg/dL以上（15歳以上）もしくは140 mg/dL以上（小児）のかた

・血縁者に比較的若年で狭心症・心筋梗塞になった方がいる（男性：55歳未満、女性：65歳未満）

にあてはまる方は積極的に医療機関を訪ねて下さい。

残念ながら、多くの患者さんは狭心症・心筋梗塞で入院した際に診断されております。発症前に診断できるに超したことはありません。LDLコレステロールが顕著に高値のかたは可能な限り医療機関を受診し精査して下さい。

表1　成人（15歳以上）FHヘテロ接合体診断基準（FH=家族性高コレステロール血症）

- **高LDL-C血症（未治療時のLDL-C値180 mg/dL以上）**
- **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**
- **FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（2親等以内）**

- 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ヘテロ接合体疑いは遺伝子検査による診断が望ましい。
- 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9mm以上にて診断する。
- LDL-Cが250mg/dL以上の場合、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ことが望ましい。
- この診断基準はホモ接合体にも当てはまる。

日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版．日本動脈硬化学会，2017

表2　小児FHヘテロ接合体の診断基準（FH=家族性高コレステロール血症）

- **高LDL-C血症：**
  未治療時の LDL-C≧140mg/dL（総コレステロール値≧220mg/dLの場合はLDL-Cを測定する）
- **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）**

- 続発性脂質異常症を除外し、2項目が当てはまる場合、FHと診断する。
- 成長期にはLDL-Cの変動があるため、注意深い経過観察が必要である。
- 小児の場合、腱黄色腫などの臨床症状に乏しいため、診断には家族のFHについて診断することが重要である。必要に応じて2親等を超えた家族調査の結果も参考にする。
- 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。
- 黄色腫がある場合、ホモ接合体（LDL-Cは非常に高値）が疑われる。
- この診断基準はホモ接合体にも当てはまる。

日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版．日本動脈硬化学会，2017

5　治療

一般的な脂質異常症の治療とは目標値が異なります。狭心症・心筋梗塞を発症するリスクが極めて高いことから、LDLコレステロール100 mg/dL未満を目標に治療を行います（表３）。当然ながら、前編で解説した食事・運動療法は必須ですが、目標値を目指して積極的に薬剤を使用します。

診断の時点で既に無症状ながら冠動脈に病気がある（無症候性心筋虚血）ことも十分にあり得ることから、運動療法開始前に運動負荷試験やCT検査を行うことも必要です。これまでは、内服薬が主体でしたが、最近は強力な注射剤が登場し、目標値達成が以前よりも容易になりました。狭心症・心筋梗塞を発症後に診断に至った患者さんの場合は、LDLコレステロール70 mg/dL未満を目標に治療を行うことが勧められています。

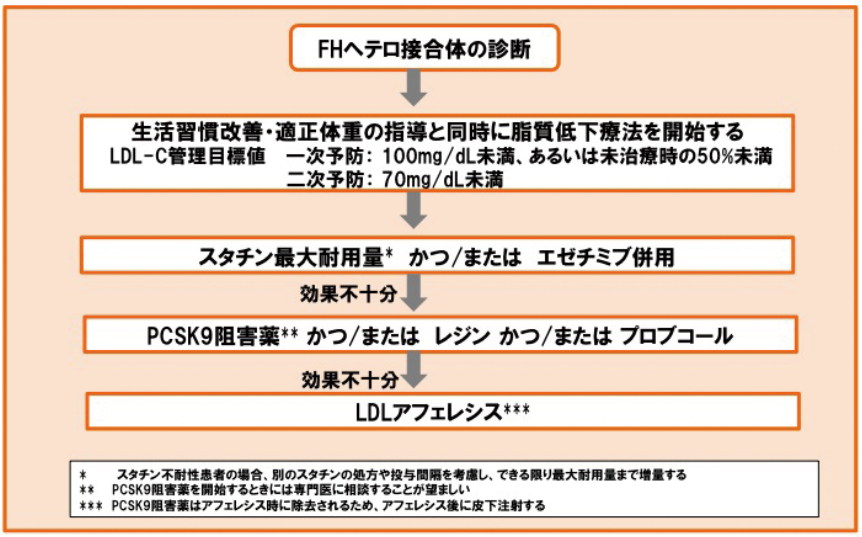
6　家族性高コレステロール血症小児例の治療（表４）

診断された時点から食事・運動などの生活習慣への介入を始めます。生活習慣が改善しても、LDLコレステロールが180 mg/dL以上の場合は、まずは140 mg/dL未満を目標に薬物治療を開始します。特に10歳未満の患者さんについては専門の医療機関への受診が勧められています。

7　まとめ

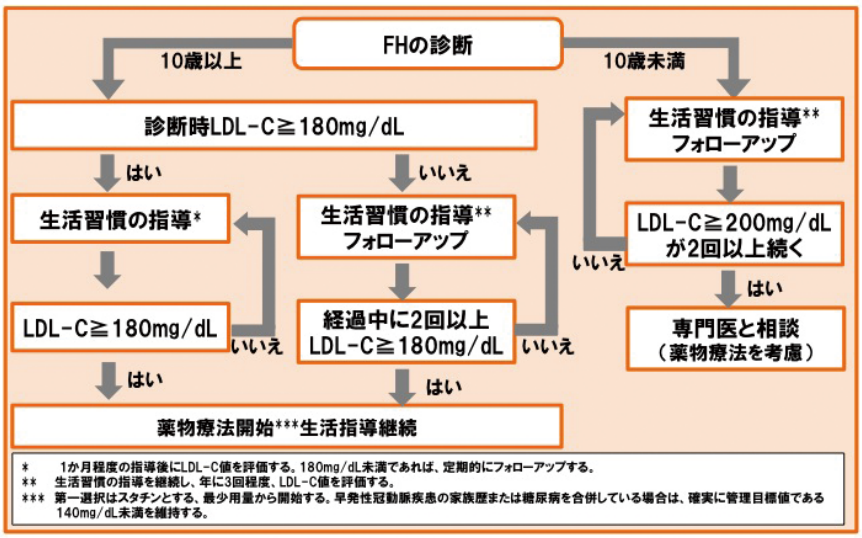
家族性高コレステロール血症は狭心症・心筋梗塞の高リスクですが、新薬の登場により予後改善が期待されています。早期発見が重要になりますので、疑わしい方は積極的に医療機関を受診して下さい。

表3　成人（15歳以上）FHヘテロ接合体治療のフローチャート



日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版，日本動脈硬化学会，2017

表4　小児FHヘテロ接合体治療のフローチャート



日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版，日本動脈硬化学会，2017

第63回日本透析医学会（JSDT）学術総会・集会

札幌南一条病院　臨床工学科
臨床工学技士　中澤　康氏

2018年６月29日から７月１日までの３日間、兵庫県神戸市の神戸国際会議場・ワールド記念ホール、他複数の場所で開催された「第63回日本透析医学会（JSDT）学術総会・集会」に参加してきました。今回は、腎代替療法を中心に「患者のためになる医療は何か」について考え、日本全体の腎代替療法の水準の向上・維持することを目標に、腎機能と患者活力の甦りを図るということで「腎甦絶技」という言葉をテーマに開かれた学会でした。

私は本学会において「慢性透析（HD）患者における９分割図の自動化によるP・Ca管理の有用性に関する検討」という演題で発表する機会をいただきました。慢性透析患者では腎機能の廃絶により、高P・低Ca血症、高PTH・FGF23血症などにより、全身の血管の石灰化・脳血管障害・冠動脈疾患・末梢動脈疾患・腎性骨異栄養症などのいわゆるCKD・MBDが生じ、これらが生命予後に大きな影響を及ぼす事が明らかにされています。

CKD・MBDの適正管理には、まず、Pの、次いで、Ca、PTHの管理が推奨されており、それには患者自身の食事管理や確実なP吸着薬の内服、十分な透析量の確保が不可欠とされています。

当院透析室では、2016年８月より当院システム開発室の協力を得て透析患者のP・Ca管理におけるJSDT推奨の９分割表を自動表示化し、個々の患者名とデータが９分割表上（G１～G９）に表示されるシステム（以下、９分割グラフ）を構築し、HD患者のP・Ca・PTH管理を行ってきました。

本研究では、当院外来HD患者106例のうち2016年４月から2017年８月までの16ヶ月間追跡し得た51例を対象とし、16ヶ月間の定期採血データを４ヶ月ごとに平均し９分割グラフ導入前・導入１期・導入２期・導入３期の４期間に分けて、P・Ca・PTHの管理状況の推移を観察、９分割グラフ導入の有用性を検討しました。

その結果、９分割グラフ導入後、症例全体のP・Ca値は有意に改善し、９分割グラフ導入の有用性が示されました。一方、一部の患者では、P・PTHの管理が不十分である事が明らかになりました。

そこで、管理が不十分な理由を、①食事管理の指標：⊿BW（透析間の体重増加率）・血清Alb値とHb値、②透析量：Kt／V、③P吸着薬の処方状況（コスト）の面から検討致しました。検討の結果、P・PTH管理が不十分な患者では、AlbとHbが高く、Kt／Vが低く、食事管理とそれに見合った透析量に課題がある事、かつ、P吸着薬の使用コストが高いことが判明しました。

この研究結果を主治医、透析室看護師・臨床工学士などのスタッフ、管理栄養士、薬剤師、放射線技師が共有し、それぞれの立場から、課題の一層の改善に取り組んでいるところです。

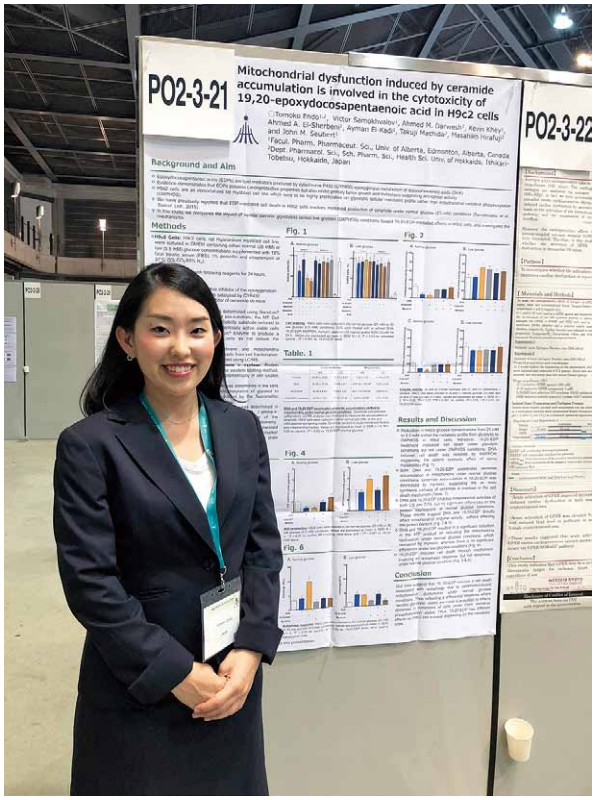
今回の学会参加で、日本各地から透析に携わる多くの職種の医療従事者の、それぞれの立場からの研究発表・討論が行われ、多くの刺激を受けました。

また、自身の発表でも質問・指摘・助言を頂くことができ、今後の研究の進展・治療の質の向上へのモチベーションを高めることができました。

最後に、本学会への参加にあたり研究開発調査助成を賜りました一般財団法人北海道心臓協会に心より感謝と御礼を申し上げます。

第18回国際薬理学・臨床薬理学会議

北海道医療大学薬学部　薬理学講座
助手　遠藤　朋子氏



2018年７月１日から６日までの６日間にわたり京都府の国立京都国際会館を会場として開催された第18回国際薬理学・臨床薬理学会議へ参加してきました。

本学会は、４年に１度行われる国際薬理学会と毎年行われる日本薬理学会年会が合同で開催された盛大なもので、薬理学及び臨床薬理学分野に携わる世界83カ国から研究者4500人以上が集まり、基礎から臨床研究に至るまでの最新の研究成果が発表、討論されました。

また、国際的にも著名な研究者による講演もあり、最新の研究や技術に大変刺激を受けました。

私は今回、『19,20-エポキシドコサペンタエン酸はミトコンドリアのセラミド蓄積を介してラット心筋芽H9c2細胞の機能を抑制する』をテーマに、ポスター発表をさせていただきました。

本研究は、筆者が2017年９月まで留学していたカナダのアルバータ大学薬学部のDr.Seubert研究室と北海道医療大学薬学部との共同研究です。

魚に多く含まれるドコサヘキサエン酸（DHA）の代謝物の１つである19,20-エポキシドコサペンタエン酸（19,20-EDP）が、ラット心臓由来細胞であるH9c2細胞に対してどのような影響を示すかについて調べた研究です。

DHA及び19,20-EDPは、循環器疾患において保護的な役割を示す一方で、近年がん細胞に対して抑制作用を示すことも報告されており、様々な作用を示すことで注目を集めています。

本研究で、H9c2細胞はグルコース濃度を変えて培養することで代謝経路が変化し、DHAおよび19,20-EDPが代謝経路依存的に異なる作用を示し、その機序にミトコンドリアへのセラミド蓄積が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

ミトコンドリアは細胞が生きていく上で重要なエネルギーであるATPの産生を担い、その機能不全は細胞機能全体に影響を及ぼします。

本研究によりDHA及び19,20-EDPは、病的な代謝経路に陥った細胞に選択的に作用し、細胞死に導くことを見出しました。

19,20-EDPをはじめとする代謝物の研究は、未解明な部分が多く、本研究はその作用機序を解明する上で一助となると考えられます。

多くの研究者より興味深い質問、意見をいただき、活発な討論に参加できたことで、今後の自分の研究を発展させるにあたり、大変貴重な見聞が得られました。

国際学会ということで、すべての発表は英語で行われました。世界で活躍するためには英語は非常に重要であるということを改めて痛感し、日頃からさらに英語に触れる機会が必要だと感じました。

最後になりましたが、本学会への参加にあたり研究開発調査助成を賜りました一般財団法人北海道心臓協会に心より厚く御礼申し上げます。

第63回日本透析医学会 学術集会・総会

札幌南一条病院　透析室
看護師　高野　博友樹氏

2017年度欧州心臓病学会が、８月26日から５日間2018年６月29日から７月１日の３日間、兵庫県神戸市にある神戸国際会議場・ワールド記念ホール他複数の場所で行われた「第63回日本透析医学会　学術集会・総会」に参加してきました。

今回は、腎代替療法を中心に「患者のためになる医療は何か」について考え、日本全体の腎代替療法の水準を向上・維持することを目標に、腎機能と患者活力の甦りを図るということで「腎甦絶技」という言葉をテーマに開かれた学会でした。私は本学会において、「透析患者の貧血管理におけるガイドラインに準拠した４分割図のシステム化とその活用の有用性」という演題名で発表する機会をいただきました。

慢性腎臓病患者における腎性貧血の適正管理は、死亡リスクの低減、QOLの向上において重要とされています。腎性貧血の成因はエリスロポエチン産生低下が主体とされていますが、加えて、鉄不足、赤血球寿命の短縮、溶血などが関与するとされており、特に、鉄の適正管理は高価な造血刺激薬（ESA）の節減につながり医療経済上も重要となります。

当院透析室では、当院システム開発室の協力を得て、検査データ管理をシステム化し、この際に、JSDT（日本透析医学会）の慢性腎臓病患者の腎性貧血治療ガイドライン2015年版に準拠し、血中フェリチン値・TSAT値による鉄管理の４分割図の自動表示化と患者のグループ化（G1～G4）を行いました。

これは、各群ごとに散布図で患者名が表示され視覚的にも患者の鉄代謝管理状況を容易に把握しやすくしたものです。これを透析室スタッフが利用して患者の鉄不足・鉄過剰の早期把握、主治医との迅速な情報交換や患者指導、治療方針の決定に活用してきました。

ガイドラインによると鉄補充療法の開始基準はTSAT20％未満、血清フェリチン100ng/mL未満が推奨されています。本システムにより、Ｇ１群：TSAT20％未満・フェリチン100ng/mL未満、Ｇ２群：TSAT20％以上・フェリチン100ng/mL未満、Ｇ３群：TSAT20％未満・フェリチン100ng/mL以上、Ｇ４群：TSAT20％以上・フェリチン100ng/mL以上に分類しました。

本研究では、４分割図導入後の貧血・鉄代謝管理の有用性を当院入院外来維持透析患者を対象に調査、検討し、結果として、４分割図の自動表示化導入により、鉄代謝、特に鉄不足例の迅速な表示・把握が可能となり、鉄管理の適正化によるHb10g/dL未満、かつ、鉄不足群の有意な減少、目標Hb値・フェリチン値・TSAT値の達成率の向上とESA使用コストの削減に繋がったことがわかりました。

４分割図はフェリチン・TSATの低い鉄不足例のみならず、持続的な鉄過剰例の把握・管理にも有用と考えられます。

今回の学会参加では、全国から多くの医療従事者による様々な研究発表・討論がなされ、多くの刺激を受ました。自分の発表の場でも、複数の先生方から本研究へのご指摘やご助言をいただくことができ、今後の研究の進展・診療の質の向上へのモチベーションを高めることができました。本研究をさらに進め、その成果を継続して発表できるよう、日々精進していきたいと思っています。

最後になりますが、本学会への参加にあたり研究開発調査助成を賜りました一般財団法人北海道心臓協会に心より厚く御礼申し上げます。

北海道心臓協会 市民フォーラム2018
願いは健やかハート
10月20日(土)道新ホール

「糖尿病と心臓病のつながり」
三浦　哲嗣氏
札幌医科大学
循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座　教授

「食は命なり運命なり」
星澤　幸子氏
星澤クッキングスタジオ主宰・料理研究家

講演聴講ご応募ください　入場無料 定員６５０名
１３：１０開場　１３：３０開演　１６：００終了予定

＜講演聴講券の応募方法＞はがき又はメールで本人及び同伴者の郵便番号、住所、氏名、年齢、職業、電話番号を記入の上、「聴講希望」と明記し下記まで。
10月８日(月)必着。聴講券をお送りします(申し込み多数の場合は抽選)。
応募者の個人情報は本事業以外では使用しません。
〒060-0004札幌市中央区北４西４ 伊藤組内　北海道心臓協会 フォーラム係
mail：sinzoukyoukai@aurora-net.or.jp

無料健康相談をご利用ください
事前申し込み不要　お気軽にお越しください
医師、看護師、薬剤師、栄養士による循環器疾患に関する相談
11:30～13:15 道新ホール 特設コーナー

主催：北海道心臓協会、北海道新聞社
後援：北海道、北海道医師会、札幌市医師会、北海道国民健康保険連合会
北海道看護協会、北海道薬剤師会、北海道栄養士会
協賛：アクテリオンファーマシューティカルズジャパン㈱、アステラス製薬㈱、アストラゼネカ㈱、
アボットバスキュラージャパン㈱、イムノサイエンス㈱、エーザイ㈱、㈱SMC、MSD㈱、
奥井商事㈱、大塚製薬㈱、小野薬品工業㈱、㈱カネカメディクス、
グラクソ･スミスクライン㈱、興和創薬㈱、サノフィ㈱、沢井製薬㈱、㈱三和化学研究所、
第一三共㈱、大正富山医薬品㈱、大日本住友製薬㈱、武田薬品工業㈱、㈱竹山、
田辺三菱製薬㈱、帝人在宅医療㈱、帝人ファーマ㈱、テルモ㈱、トーアエイヨー㈱、
日本イーライリリー㈱、日本新薬㈱、日本ベーリンガーインゲルハイム㈱、
日本メジフィックス㈱、日本メドトロニック㈱、日本ライフライン㈱、
ノバルティスファーマ㈱、バイエル薬品㈱、バイオトニックジャパン㈱、ファイザー㈱、
富士フイルム富山化学㈱、ブリストル･マイヤーズスクイブ㈱、
ボストン･サイエンティフィックジャパン㈱、北海道エア･ウォーター㈱、
北海道和光純薬㈱、メドアシスト㈱、㈱ムトウ、持田製薬㈱

表紙
「湖上の秋」
藤倉　英幸

■発行　平成三〇年一〇月　一三四号
一般財団法人北海道心臓協会
〒060-0004
札幌市中央区北四条西四丁目㈱伊藤組内
☎（〇一一）二四一-九七六六
■ホームページアドレス
http://www.aurora-net.or.jp/life/heart/
印刷・株式会社須田製版