

## 家族性高コレステロール血症における虚血性心疾患の発症

## Perspectives in familial hypercholesterolemia: With particular reference to associated ischemic heart disease

三井田 孝  
相沢 義房  
山添 優  
柴田 昭

Takashi MIIDA  
Yosifusa AIZAWA  
Masaru YAMAZOE  
Akira SHIBATA

### Summary

Seventy heterozygous patients with familial hypercholesterolemia (FH), aged 3 to 91 years (37 men and 33 women), from 38 different families were studied to ascertain their clinical profiles including the pattern of distribution of total cholesterol (TC), Achilles tendon thickness (ATT), and a sex difference in age at the onset of ischemic heart disease (IHD). Eighteen family members who died of IHD were included in this study.

The TC level was  $332.2 \pm 95.0$  mg/dl (mean  $\pm$  SD), and the ATT was  $12.0 \pm 2.7$  mm. IHD was observed in 20 men and 8 women, with an incidence in men 2.5 times higher than that in women. The mean age at the onset of IHD in men was in the sixth decade, one decade younger than in women. IHD was even observed in patients with TC levels of nearly 230 mg/dl. One of the 18 family members was considered a homozygote of the disease by autopsy findings. Twelve of the remaining members died suddenly, and another five had fatal myocardial infarction.

We conclude that, (1) IHD is frequently associated with FH, even though TC levels are 230~300 mg/dl, (2) complications of IHD peak earlier in men (sixth decade) than in women (seventh decade), and (3) relatively large numbers of family members die suddenly, especially men.

### Key words

Familial hypercholesterolemia  
Coronary angiography

Ischemic heart disease

Sudden death

Coronary artery disease

### 緒 言

家族性高コレステロール血症 (FH) は常染色体優性遺伝を示し、ヘテロ接合体の頻度は 500 人に

1 人とされている<sup>1,2)</sup>。本症は若年期より高率に虚血性心疾患を合併し、突然死も少なくない<sup>1-5,11,12)</sup>。今回我々は、FH と虚血性心疾患の関わりにつき検討し、以下の知見を得たので報告

新潟大学医学部 第一内科  
新潟市旭町 1-754 (〒951)

The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Asahimachidori 1-754, Niigata 951

Received for publication December 16, 1987; accepted February 2, 1988 (Ref. No. 35-124B)

する。

対 象

馬淵ら<sup>6,7)</sup>の診断基準をみたく FH 38 家系, 70 例(男性 37 例, 女性 33 例, 平均  $47.2 \pm 19.1$  歳, 3~91 歳)を対象とした (Table 1). また, 生前の総コレステロール (TC) 値が不明のため, FH と診断できなかった同家系の虚血性心疾患による死亡 18 例(突然死 13 例, 致死的心筋梗塞 5 例)についても検討を加えた。

方 法

1. 血清脂質

原則として早朝空腹時に採血し, 総コレステロール (TC), 中性脂肪 (TG) は酵素法で, HDL コレステロール (HDL-C) は沈澱法で測定した。

Table 1. Patients with familial hypercholesterolemia in the present study by age and sex

	Age (yrs)	Number of cases	
		<15 years	70 years <
Male (n=37)	$47.5 \pm 14.9$ (11-73)	1 (2.7%)	4 (10.8%)
Female (n=33)	$46.9 \pm 22.9$ (3-91)	5 (15.2%)	5 (15.2%)
Total (N=70)	$47.2 \pm 19.1$ (3-91*)	6 (8.6%)	9 (12.9%)

means  $\pm$  SD

\* A 91-year-old woman is the oldest among patients previously reported in Japan.

2. アキレス腱厚

アキレス腱の X 線像を Blankenhorn らの方法<sup>8)</sup>で測定し, 左右の平均値をアキレス腱厚とした。

3. 虚血性心疾患の診断

狭心症, 心筋梗塞, 突然死の三つを虚血性心疾患と定義し, 典型的な病歴または心電図所見, 心筋逸脱酵素の変化より診断した。

これらをもとに, FH における血清脂質の男女差, アキレス腱厚の男女差, TC の分布を検討し, さらに冠動脈疾患群における FH の頻度, FH および FH の家族における虚血性心疾患発症年齢の分布, および男女差をも検討した。

数値は平均  $\pm$  1SD で表し, 推計学的検討は t 検定を用いた。危険率 5% 未満をもって有意とした。

結 果

1. 血清脂質の男女差 (Table 2)

TC 平均値は, 男性  $332.7 \pm 91.4$  mg/dl, 女性  $325.9 \pm 77.3$  mg/dl で有意差はなかった。男性では HDL-C が低く, 動脈硬化指数 (AI=(TC-HDL-C)/HDL-C) が高い傾向を認めたが, 有意差はなかった。

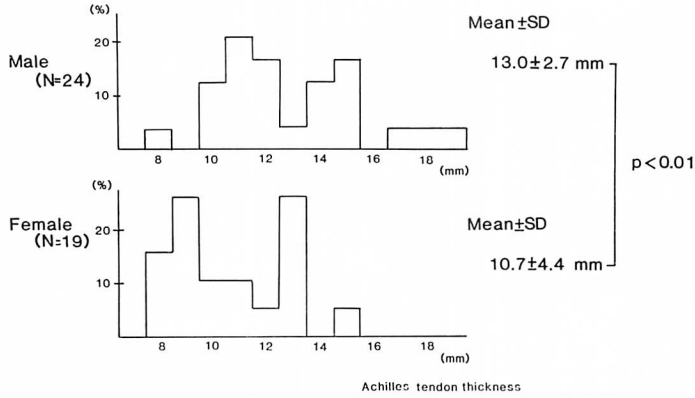
2. アキレス腱厚の男女差 (Fig. 1)

アキレス腱の肥厚を認め, X 線で厚さを測定しえた 43 症例につき検討した。TC 値には男女差を認めなかったにもかかわらず, アキレス腱厚は男性で有意に厚かった ( $p < 0.01$ )。また馬淵ら<sup>6,7)</sup>の診断基準ではアキレス腱厚が 9 mm 以上

Table 2. Lipids and atherogenic indexes (AI) in patients with familial hypercholesterolemia

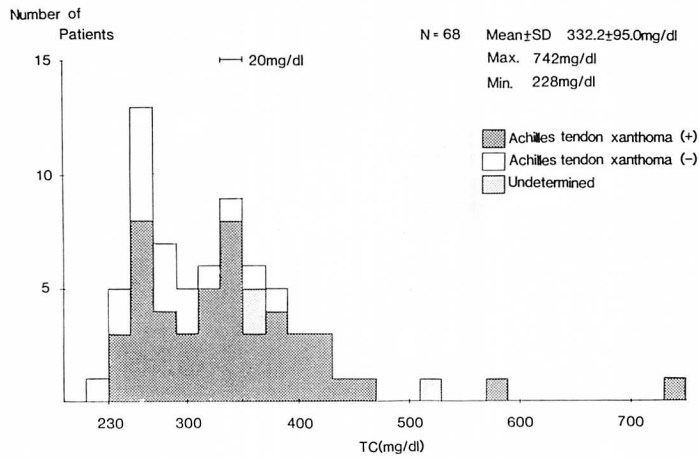
	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	AI
Male (n=36)	$332.7 \pm 91.4$	$123.4 \pm 57.9$	$44.6 \pm 14.3$	$6.89 \pm 3.30$
Female (n=32)	$325.9 \pm 77.3$	$106.0 \pm 55.5$	$53.2 \pm 17.8$	$5.78 \pm 3.14$
p value	NS	NS	NS	NS

TC=total cholesterol; TG=triglyceride; HDL-C=high density lipoprotein-cholesterol; AI=atherogenic index=(TC-HDL-C) / HDL-C; NS=not significant.



**Fig. 1. Distributions of Achilles tendon thickness in patients with familial hypercholesterolemia (FH).**

The Achilles tendon in male patients is significantly thicker than in female patients, although TC levels are nearly the same as shown in the next figure.



**Fig. 2. Distribution of serum TC levels in patients with familial hypercholesterolemia (FH).**

Two peaks are noted at 250~269 mg/dl and at 330~349 mg/dl.

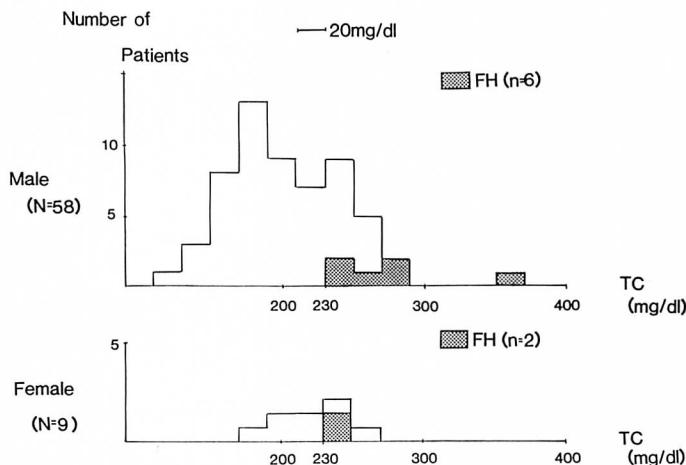
を異常としているが、女性では X 線上 8 mm であっても、紡錘状に肥厚している症例が複数例認められた。

### 3. TC の分布 (Fig. 2)

治療前 TC の正確な値が不明な 2 例を除き、68 例につき検討した。平均値は 332.2 mg/dl で、250~269 mg/dl と 330~349 mg/dl の二つのピークを認めた。

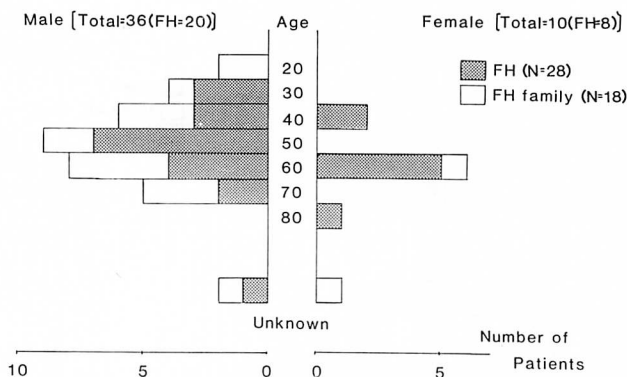
### 4. 冠動脈疾患群における FH の頻度

当科で冠動脈造影を施行した際、(1986年7月~1987年8月)、AHA 分類で 75% 以上の狭窄を認めた男性 58 例、女性 9 例の総コレステロールの分布を Fig. 3 に示す。斜線で表した FH を男性で 6 例 (10.3%)、女性で 2 例 (22.2%) 認めた。FH 8 例中 7 例は、TC 値が 230~300 mg/dl の範囲に含まれ、non-FH の冠動脈疾患群に比



**Fig. 3. Incidence of familial hypercholesterolemia (FH) in coronary artery disease.**

Six male and 2 female patients with FH were observed among 58 men and 9 women with angiographically-documented coronary artery disease. Only 1 male patient with FH had an extremely high level of TC.



**Fig. 4. Sex distribution by age at the onset of ischemic disease in familial hypercholesterolemia.**

The onset of ischemic heart disease in male patients was earlier than in females by 10 years. The peak onset of ischemic heart disease was in the sixth decade in men and in the seventh in women. The incidence of ischemic heart disease in men is 2.5 times higher than in women.

べ, TC 値が 367 mg/dl と著しく高かった FH 症例は 1 例のみであった。

5. 虚血性心疾患発症年齢の分布および男女差

虚血性心疾患を発症した FH 28 例と, 突然死または心筋梗塞ですでに死亡している FH の家族 18 例につき, 症状の初発した年齢の分布を見

たのが **Fig. 4** である。男性では 20 代, 女性では 40 代より虚血性心疾患を発症し, ピークはそれぞれ 50 代, 60 代であった。70 歳以上の高齢者で発症する例のある事も注目された。虚血性心疾患発症の男女比は, FH と FH の家族をあわせた全体で 3.6 : 1, FH のみでは 2.5 : 1 で, 男性が女

**Table 3. Ischemic events in 28 patients with familial hypercholesterolemia and 18 family members**

	Age (yr)		(Number of episodes) p value
	Males	Females	
SD	50.7±18.1 (n=12)	75 (n=2)	NS
MI	50.0±11.2 (n=17)	61.2±7.2 (n=5)	NS
AP	54.6±10.9 (n=16)	63.8±10.2 (n=6)	NS
Total	51.2±15.4 (n=45)	63.7±9.3 (n=13)	p<0.05

SD=sudden death; MI=myocardial infarction; AP=angina pectoris.

性の約3倍であった。

これら FH 28 例, FH の家族 18 例において, 突然死, 心筋梗塞, 狭心症のエピソードはのべ 58 回あった (Table 3). 突然死は女性 2 例に対して男性は 12 例と多く, 発症年齢の平均は 50.7 歳と若年であった。突然死, 心筋梗塞, 狭心症のいずれにおいても, 発症年齢は男性で若く, 全体では男性が女性と比較して約 10 歳若年で発症し, 両者の間に有意差を認めた ( $p<0.05$ ).

### 考 察

FH は腱黄色腫を伴う高コレステロール血症と, 若年期からの虚血性心疾患合併を特徴とする遺伝性疾患で, LDL リセプターの先天性異常がその本態である<sup>1-5,11,12</sup>). 今回の検討では平均 TC 値は 332.2 mg/dl で, これまでの報告<sup>1,2,5,7,12</sup>) とほぼ一致した。しかし, 虚血性心疾患を合併した FH は, TC 値が 230~300 mg/dl の範囲にも認められた。当科の冠動脈造影施行例における検討では, 大部分の FH がこの範囲に含まれ, non-FH の冠動脈疾患群の TC 値から飛び抜けて高値を示す事は少なかった。つまり, TC 値のみで冠動脈疾患患者から FH をスクリーニングすることは, 見落しの危険が高いと考えられる。した

がって, 高コレステロール血症を伴う虚血性心疾患をみた場合, 基礎疾患として FH の存在する可能性を念頭に置く必要があり, それはたとえ TC 値の上昇が軽度でも同様である。

FH における虚血性心疾患の発症は男性で女性の約 3 倍多く, そのピークは男性 50 代, 女性 60 代と, 男性で約 10 歳若い事が示された。一般に虚血性心疾患の発症は加齢とともに増加する傾向があり<sup>9</sup>), FH の虚血性心疾患合併は, より若年に起きると言える。しかし一定の診断基準を満たす FH の虚血性心疾患発症例のみを選択して検討すると, 若年期に既に死亡した予後不良の症例が含まれない恐れがある。そこで今回は, FH の家族の死亡例のうち, 突然死と致死的心筋梗塞の判明した 18 例についても検討した。このうちの 1 例は小児期より結節状黄色腫を認め, 22 歳の時, 旅行先で突然死した。剖検で, アテロームによる大動脈根部の狭窄, 両側冠動脈起始部の狭窄, および左前下行枝領域の心筋梗塞所見を認め, Allen ら<sup>10</sup>) が指摘した FH ホモ接合体に特徴的とされる所見を有していた (家系図: Fig. 5). 残りの 17 例のうち 1 例は狭心症, 1 例は心筋梗塞の既往を有し, 後に突然死した。更に 5 例は医師により診断された致死的心筋梗塞で, 他の 10 例は, すべて, 死亡前日まで全く異常を認めなかった突然死症例であった。これらの多くは, 1 時間以内に死亡している。これらの死因に FH が直接関与したか否かは不明な点もあるが, 平均発症年齢が若いことを考えると, FH の関与は十分に推定される。Jensen ら<sup>11</sup>) は, FH の死因の 51.2% (62 例中 32 例) は冠動脈疾患で, 突然死は 16.1% (10 例) に認められたと報告している。馬淵ら<sup>4</sup>) の報告でも, FH の死因の 48.8% (41 例中 20 例) は心筋梗塞で, 突然死は 22.0% (9 例) である。今回の我々の検討でも, FH の家族と FH 例で突然死が多い事が示唆された。

なお, 著明な高コレステロール血症を示す FH で, 虚血性心疾患合併に男女差を認めるが, この理由については, 性ホルモンや他の危険因子の影

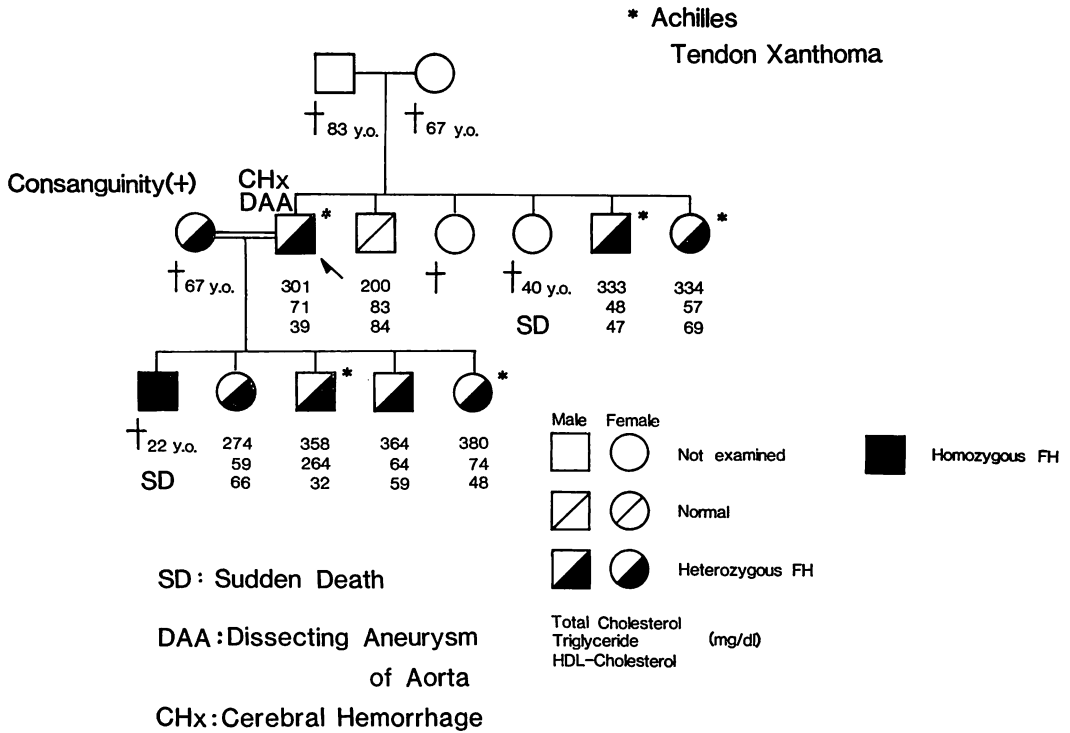


Fig. 5. Pedigree of one case of familial hypercholesterolemia.

The son of proband was considered to be a homozygote of FH. He died suddenly at the age of 22 years and he had coronary heart disease. His uncle also died suddenly at the age of 40 years. There was consanguinity; parents were cousins.

響などが考えられている。Beaumont ら<sup>12)</sup>は、女性の FH でも、喫煙者では虚血性心疾患の発症に男女差を認めなくなるとしている。広部ら<sup>13,14)</sup>は、FH の虚血性心疾患発症に、高血圧、喫煙、HDL コレステロール低値といった危険因子が関与すると報告している。この問題については、今後症例を増して検討する必要があると思われる。

### 結 論

1. 虚血性心疾患における FH の頻度は一般人口のそれに比し高く、TC 値が 230~300 mg/dl の範囲でも、虚血性心疾患を合併した FH は少なくなかった。
2. 虚血性心疾患発症は、男性で 50 代、女性

で 60 代にピークがあり、男性で約 10 歳若い傾向があった。虚血性心疾患発症の頻度も、男性が女性の約 3 倍と高率であった。

3. FH の家系に多くの突然死例を認めた。

### 要 約

家族性高コレステロール血症における虚血性心疾患発症の特徴と、冠動脈疾患における本症の重要性につき、臨床的に検討した。

馬淵らの診断基準を満たす家族性高コレステロール血症 38 家系、70 例(男性 37 例、女性 33 例、3~91 歳、平均 47.2±19.1 歳)を対象とし、総コレステロール (TC) およびアキレス腱厚の分布、虚血性心疾患の発症年齢とその男女差などにつき検

討した。また、同家系における虚血性心疾患による死亡 18 例(突然死 13 例, 致死的心筋梗塞 5 例)についても検討を加えた。

家族性高コレステロール血症と診断された 70 例のうち、正確な治療前値が判明している 68 例の平均 TC 値は  $332.2 \pm 95.0$  mg/dl (最高 742 mg/dl, 最低 228 mg/dl) で、従来の報告と一致し、 $250 \sim 269$  mg/dl と  $330 \sim 349$  mg/dl の 2 つのピークを認めた。アキレス腱厚は、平均  $12.0 \pm 2.7$  mm であった。虚血性心疾患発症例は 28 例で、男性では 30 代、女性では 40 代より認められ、ピークはそれぞれ 50 代と 60 代であった。男女比は 2.5 : 1 であった。虚血性心疾患の発症は TC 値 230 mg/dl 程度の本症例にも認められた。また本症の家系内における虚血性心疾患による死亡 18 例中、22 歳で突然死した 1 例は、剖検所見より家族性高コレステロール血症ホモ接合体と考えられた。他の 17 例中、虚血性心疾患の既往を認めない突然死が 12 例、狭心症または心筋梗塞の既往を認める突然死がそれぞれ 1 例、致死的心筋梗塞が 5 例認められた。これらの突然死 14 例中 12 例は男性で、女性に比べ男性の家族性高コレステロール血症は予後不良であることが示唆された。

症例を御紹介いただいた県立十日町病院、県立六日町病院、県立中央病院、新潟市民病院、新潟こばり病院、桑名病院、木戸病院、知命堂病院、立川総合病院、厚生連豊栄病院、厚生連中央総合病院の諸先生方に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. *in* The Metabolic Basis of Inherited Disease. 5th ed, (ed by Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JB, Brown MS), McGraw-Hill Book Co, New York, 1983, p 672
- 2) 馬淵 宏, 多々見良三, 上田幸生, 上田良成, 羽場利博, 亀谷富夫, 伊藤清吾, 小泉順二, 太田正之, 宮元進, 竹田亮祐: 日本人の家族性高コレステロール血症. 医学のあゆみ **104**: 229-235, 1978
- 3) 羽場利博, 酒井泰征, 坂井健志, 吉村 陽, 渡辺彰, 若杉隆伸, 多々見良三, 上田幸生, 上田良成,

- 亀谷富夫, 小泉順二, 宮元 進, 馬淵 宏, 竹田亮祐, 竹下治生, 小野 進, 大家他喜男, 竹越忠美, 太田正之, 山秋義人: 家族性高コレステロール血症の予後. 動脈硬化 **9**: 569-568, 1981
- 4) Mabuchi H, Miyamoto S, Ueda K, Oota M, Togashi T, Wakasugi T, Takeda R: Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **61**: 1-6, 1986
- 5) 広部一彦, 原 齊, 亀田 芳, 徳永勝人, 久保正治, 首藤弘史, 松沢佑次, 石川勝憲, 垂井清一郎, 山本 章, 南部征喜, 藤本 淳: 家族性高コレステロール血症における冠動脈硬化発症について——ヘテロ接合体についての検討——. 呼吸と循環 **30**: 87-93, 1982
- 6) 馬淵 宏, 多々見良三, 上田幸生, 上田良成, 羽場利博, 亀谷富夫, 伊藤清吾, 小泉順二, 宮元 進, 太田正之, 竹田亮祐, 竹越忠美: 日本人の家族性高コレステロール血症の診断基準について. 日本老年医学会雑誌 **14**: 475-479, 1977
- 7) 馬淵 宏: 家族性高リポ蛋白血症と治療. 治療学 **15**: 642-650, 1985
- 8) Blankenhorn DH, Meyers HI: Radiographic determination of Achilles tendon xanthoma size. *Metabolism* **18**: 882-886, 1977
- 9) Omae T, Ueda K: Hypertension and other risk factors in cardiovascular disease—Hisayama study. Proc of two important symposia at the 18th Asian-Pacific Congress of Cardiology, Taipei, *Excerpta Medica*, 1984, pp 12-21
- 10) Allen JM, Thompson GR, Myant NB, Steiner R, Oakley CM: Cardiovascular complications of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J* **44**: 361-368, 1980
- 11) Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V: Coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* **36**: 77-82, 1976
- 12) Beaumont V, Jacotot B, Beaumont JL: Ischemic disease in men and women with familial hypercholesterolemia and xanthomatosis: A comparative study of genetic and environmental factors in 274 heterozygous cases. *Atherosclerosis* **24**: 441-450, 1976
- 13) Hirobe K, Matuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S, Yamamoto A, Nambu S, Fujimoto K: Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **44**: 201-210, 1982
- 14) 広部一彦, 中島忠久, 中村 正, 船橋 徹, 山下静也, 亀田 芳, 松沢佑次, 垂井清一郎: 家族性高コレステロール血症における冠動脈硬化の危険因子についての検討. 脈管学 **26**: 1195-1200, 1986