

総説

家族性高コレステロール血症診療の最前線

斯波 真理子¹⁾, 森田 英晃^{1, 2)}, 星賀 正明^{1, 2)}

大阪医科薬科大学病院循環器センター¹⁾, 循環器内科²⁾

1) はじめに

家族性高コレステロール血症(Familial Hypercholesterolemia: FH)は, 高LDLコレステロール(LDL-C)血症, 早発性冠動脈疾患, 腱・皮膚黄色腫を3主徴とする遺伝性疾患で, 特殊な例を除き, 常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式をとる^{1) 2)}。FHは生下時より高LDL-C血症を示し, 若年齢より動脈硬化症が進行するため, 冠動脈疾患の罹患頻度が極端に高い。FHヘテロ接合体では未治療の男性で30~50歳, 女性で50~70歳の間に心筋梗塞や狭心症などの冠動脈疾患を発症することが多い³⁾。この疾患の重要なことは, 早期に診断して適切な治療を行うことで, 動脈硬化の発症, 進展を予防できることである。

2022年に改訂された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022」では, 診断基準の特異度を保ちながら感度を上げるため, 「成人(15歳以上)」では, アキレス腱肥厚の基準が変更されたこと, 「FHを強く疑う」群が設定され

たこと¹⁾, 「小児(15歳未満)」では新たに「FH疑い」が設定された⁴⁾。本稿では, 日常診療でよく遭遇する疾患であるにもかかわらず見逃されやすいFHの動脈硬化の特徴を含む臨床像や診断・治療について解説する。

2) FHの疫学

わが国においてFHの有病率は, 一般人口の300人に1人程度, 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人程度と考えられている¹⁾。FHは実地医家がかかってもよく遭遇する心血管リスクの高い遺伝性疾患であると言える。FHホモ接合体は, 40万人に1人程度と考えられている。

3) FHの診断

(1) 成人FHの診断

診断基準を表1に示す¹⁾。診断基準は2017年版のもの⁵⁾を踏襲しつつ, アキレス腱肥厚はX線撮影によるもの

表1 成人(15歳以上) FHの診断基準(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022)

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。
- 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。
- 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。
- 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満, 女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
- 2項目以上を満たす場合にFHと診断する。
- 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。
- FH病原性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。
- FHホモ接合体が疑われる場合は遺伝学的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学的検査が有用である。
- この診断基準はFHホモ接合体にも当てはまる。
- FHと診断した場合, 家族についても調べるのが強く推奨される。

基準が男性で8.0 mm以上、女性で7.5 mm以上に変更された。従来のX線撮影でのカットオフ値(9 mm)は、1977年に公表されたものであり、特異度が高い一方で感度が低いことが危惧されていた。日本において遺伝学的に診断されたFH 485例を含む986例の解析⁶⁾から、最適なカットオフ値は男性7.6 mm、女性7.0 mmとする2021年の報告をもとに検討し、特異度を保ちながら感度を上げるため、男性8.0 mm以上、女性7.5 mm以上をアキレス腱肥厚があることに変更された。また、超音波法での評価についても標準化が進み⁷⁾、男性6.0 mm以上、女性5.5 mm以上でアキレス腱肥厚があると診断することとなった。

FHの診断において注意すべき点として、急性心筋梗塞などの重篤な疾患を合併した際には一時的にLDL-Cが低下することが報告されている⁸⁾。EXPLORE-J研究においては、急性心筋梗塞患者において、現在の診断基準で診断ができない例が多いことが報告された⁹⁾。急性期の患者を診察する際には、FHの診断の見落としを防ぐため、アキレス腱の触診や家族歴の調査を入念に実施すべきである。また、家族スクリーニング(カスケードスクリーニング)を行うことで、患者家族からFH患者を見つけ出し、早期治療につなげることが可能となるため積極的に行う必要がある。

(2) 小児FHの診断

小児においても診断基準(表2)⁴⁾は基本的には2017年版¹⁰⁾を踏襲した形となっている。FHヘテロ接合体では通常、小児期に皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚などの身体所見を認めないため、他の脂質異常症を除外した上で、高LDL-C血症と家族歴とで診断することが基本となる。しかし、現実には詳細な家族歴の聴取が難しい例があり、特に生活習慣病健診などではFHの診断に至らない例も多い。2022年版においては、新たに「FH疑い」が

設定された。これは小児期のFHの見逃し例を少なくし、特異度を保ちつつより感度を上げ、早期から疑わしい例を含めて積極的にフォローしていくことが重要と考えられたためである。「FH疑い」を設定するにあたり、家族歴の扱いが変更された。2017年版はFHの家族歴と早発性冠動脈疾患の家族歴を同列に扱っていたが、今回それらを分離した。早発性冠動脈疾患の家族歴は小児では年齢的に祖父母の場合が多く、FH以外の原因もあるためである。

小児期、特に成長期にはLDL-C値に変動が見られることに注意が必要である。必要に応じて複数回検査を行い評価する。診断が難しい場合や、皮膚や腱の黄色腫を認めるなどFHホモ接合体が疑われる場合には、専門医と相談し、遺伝学的検査も考慮する。

4) FHの病態

FHは、高LDL-C血症、早発性冠動脈疾患、腱・皮膚黄色腫を3主徴とする常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性疾患である。

(1) FHの血清脂質値

FHヘテロ接合体の血清総コレステロール値の平均は、320~350 mg/dlであり、個々の症例による血清コレステロール値のばらつきは大きい。Bujoらによれば、日本人FHヘテロ接合体641名の未治療時平均LDLコレステロール(LDL-C)は248 mg/dL(男性296名、女性345名、平均年齢51歳)であった³⁾。FHの血清中に増加しているコレステロールは主にLDLであり、IIa型の高脂血症病型を示す例が多い。しかし、トリグリセライドの増加を認める例が認められ、これらはIIb型となる。

(2) FHと動脈硬化

FHヘテロ接合体に於ける動脈硬化の起こり方には、症例による個体差が大きい。男性の方が冠動脈疾患を罹

表2 小児(15歳未満) FHの診断基準(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022)

<ol style="list-style-type: none"> 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C値140 mg/dL以上、複数回確認) FHの家族歴(親または同胞) 親のLDL-Cが180 mg/dL以上または早発性冠動脈疾患の家族歴(祖父母または親)
<p>他の原発性・続発性高LDL-C血症を除外し、</p> <p>項目1と2で、FHと診断する。</p> <p>項目1と3で、FH疑いと診断する。本人のLDL-C 180 mg/dL以上の場合はFHと診断する。</p> <p>項目1のみでも、250 mg/dL以上はFH、180 mg/dL以上はFH疑いと診断する。</p>
<ul style="list-style-type: none"> ●LDL-Cが250 mg/dL以上の場合や黄色腫が認められる場合、ホモ接合体を鑑別する。 ●本人にFHの病源性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。親または同胞にFH病源性遺伝子変異が判明すればFHの家族歴(項目2)に加える。 ●早発性冠動脈疾患は、男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。 ●FH疑い例は更なる精査や脂質低下療法が必要である

患する年齢が若く、罹患頻度も高い。原発性高脂血症調査班による調査では、冠動脈疾患の罹患数は、男性で40歳から、女性で50歳から増加し、男性のほうが高い頻度を示すことが報告されている³⁾。冠動脈病変のほか、若年性動脈硬化は大動脈に腹部大動脈瘤として現れることがあり、その頻度は約26%と報告されている。脳血管疾患については、馬淵らはFHの死亡例41例の中での脳卒中死亡率が、一般日本人のものと同じであることを報告している。一方、フィンランドにおいてはFH54例の前向き調査で、脳梗塞の頻度は、一般人の20倍であったと報告されている。閉塞性動脈硬化症(末梢動脈疾患: PAD)は、8-16%のFH例に合併する。頸動脈や大腿動脈エコー所見では、内膜一中膜の厚さがFHにおいて肥厚していると報告されている。

(3) FHと大動脈弁狭窄

FH診療において、冠動脈疾患は最も頻度が高く、生命予後に関与する。一方、FHホモ接合体においては、高度冠動脈病変と重症大動脈弁狭窄症の合併例が以前より報告されてきた¹¹⁾。しかし、大動脈弁狭窄症に関しては、弁上狭窄(SupraValvular)である事が多く、特殊な病態と認識されてきた。近年になり、社会の急速な高齢化と共に一般臨床(非FH例)で大動脈弁狭窄症の頻度が急増している¹²⁾。大動脈弁狭窄症は大動脈弁硬化から長年の無症状時期を経て重症化すると推察され、成因として血管の動脈硬化に類似の機序が提唱されている^{12) 13)}。危険因子の中でも高LDL-C血症の関与が重要で、大動脈弁の肉皮細胞障害が基盤になる^{14) 15)}。従って、FHヘテロ接合体は大動脈弁狭窄症のハイリスク群と考える必要がある。近年、FHヘテロ接合体における大動脈弁狭窄症の合併が高く(41% vs. 20% 非FHの高LDL-C血症)¹⁶⁾、重症大動脈弁狭窄症発症の予測因子として年齢、心血管病合併、高血圧、高LDL-C蓄積歴、高Lp(a)血症が提唱されている¹⁷⁾。

(4) FHと動脈硬化のリスク

FHヘテロ接合体において、冠動脈疾患発症のリスク解析では、男性、加齢、喫煙、高血圧、糖尿病、高トリグリセライド血症、低HDL血症、高Lp(a)血症、BMIなどの、一般的な動脈硬化のリスクの他、FHにおいては高LDLコレステロール血症(LDL \geq 260 mg/dL)、アキレス腱厚さ(\geq 14.5 mm)などがリスクとして報告されている¹⁸⁾。国際アフェシス学会では、Severe FHを下記のように決定した¹⁹⁾。動脈硬化性心血管疾患の既往がある患者、CTにて冠動脈に石灰化のある患者や、冠動脈CTにて50%以上の狭窄を認める患者、さらには高LDL-C血症とリスクの数によってSevere FHを定義した(表3)。

(5) 腱・皮膚黄色腫

FHの臨床診断で重要な身体所見は腱および皮膚黄色腫の存在である。ヘテロ接合体に比べ、ホモ接合体ではさらに黄色腫は著明となる。黄色腫は、皮膚では肘・膝関節の伸側、手首、臀部など機械的刺激が加わる部位に多く発生する。眼瞼黄色腫はFH以外でも認めることも多いため、特異度が低く、診断的価値は高くないが、FHを疑う所見ではある。腱黄色腫はアキレス腱肥厚として現れることが多く、診断には触診が重要である。しかし、黄色腫がない場合にもFHを否定してはならない。実際、遺伝子検査でFHと確定診断された患者のうち20-30%では黄色腫を認めない²⁰⁾。一般に成人前には黄色腫はあっても軽度で、加齢とともに黄色腫が明確になる場合が多いが、逆に高齢でも腱黄色腫を欠く症例も存在する。また、アキレス腱断裂後では判定困難である。したがって黄色腫を欠く場合には、家族調査や遺伝子診断が重要となる。

5) FHの原因となる遺伝子

FHの原因となるのは、LDL受容体(LDL receptor)をコードするLDLRの病原性遺伝子変異、アポリポ蛋白B-100 (apolipoprotein B-100)をコードするAPOBの病原性遺伝子変異、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 蛋白をコードするPCSK9の病原性機能獲得型遺伝子変異(Gain-of-function mutation)で、いずれもLDL受容体経路において重要な役割を果たす分子である。1つのアレルに病原性変異がある場合はFHヘテロ接合体、2つのアレルにある場合は複合ヘテロ接合体およびダブルヘテロ接合体を含みFHホモ接合体として対応する。LDLR変異によるFHがほとんどであるが、わが国ではFHヘテロ接合体の5%程度がPCSK9機能獲得型変異による。APOB変異は欧州においては創始者効果により

表3 Severe FHという概念とそのLDL-C管理目標値 文献19

動脈硬化性心血管疾患	FHかつ二次予防(極めてハイリスク)	現実的な目標値 < 治療前の50% 理想的な目標値 < 70 mg/dL
無症候性動脈硬化所見	CT撮影による冠動脈の石灰化スコア CTアンギオで狭窄評価	現実的な目標値 < 治療前の50% 理想的な目標値 < 70 mg/dL
LDL-C値	① > 400 mg/dL (> 10 mmol/L) ② > 310 mg/dL (> 8 mmol/L) + 危険因子1個 ③ > 190 mg/dL (> 5 mmol/L) + 危険因子2個	現実的な目標値 < 治療前の50% 理想的な目標値 < 100 mg/dL

比較的高頻度であるが、わが国では極めて稀である²¹⁾。一方で、常染色体潜性(劣性)高コレステロール血症(Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: ARH)はlow-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1) 遺伝子の病原性変異に起因する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性疾患で、そのホモ接合体は臨床的にはFHホモ接合体の表現型となり、FHホモ接合体に含めて考える。キャリアである両親は軽度の高LDL-C血症を呈する場合があるが、通常はFHヘテロ接合体の表現型はとらない。ARHは非常に稀でわが国では数例の報告があるのみである²²⁾。

近年、上述のようなLDL受容体及びその関連蛋白の稀少病原性遺伝子変異に伴うFHに加えて、LDL代謝に関与する遺伝子座の高頻度遺伝子多型の重積に伴ういわゆる多因子FH (polygenic FH) の存在が示唆されるようになった。しかし現時点で既知のいかなる組み合わせを考慮しても高頻度遺伝子多型の重積のみでいわゆるFHを発症する根拠は存在せず、FHの発症に関わるというよりFH (およびその他の高LDL-C血症) の表現型に影響を与えると考えられる。

6) FHにおける動脈硬化性疾患のスクリーニング・フォローアップ

FH診断例には、早い時期に動脈硬化性疾患のスクリーニングを行うべきである。Lp(a)値は必ず行うこと。動脈硬化性疾患としては、冠動脈疾患、頸動脈狭窄、脳卒中、PAD、腹部大動脈瘤、大動脈弁狭窄などを想定す

る。非侵襲的な超音波検査(心臓、頸動脈、腹部、下肢動脈)や足関節上腕血圧比(ABI)などから行うのが通常であるが、胸部症状(狭心症、息切れ)を訴えていれば、すぐに専門医に紹介すべきである。CTによる冠動脈評価が可能となり、FH患者の冠動脈疾患合併の早期発見に寄与している。無症状であっても冠動脈バイパス術が必要であった症例を経験している。初期スクリーニングの後、FHヘテロ接合体であれば1-2年毎のフォローアップは必要と考える。特にLp(a)高値群、LDL-Cコントロール不良群には短期間でのフォローアップが必要かもしれない。

7) FHの治療

(1) 成人FHヘテロ接合体の治療(図1)

FHヘテロ接合体におけるLDL-C管理目標値は、一次予防では100 mg/dL未満、二次予防では70 mg/dL未満を目標とする。

FHにおいても生活習慣の改善は実践すべきである。しかしながら、動脈硬化性疾患のリスクが高いため、運動療法を始める前に動脈硬化性疾患のスクリーニングが必須である。また、禁煙、肥満対策も重要である。実際には生活習慣への介入だけでは十分な脂質管理を得られない場合が多く、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る。スタチンの通常用量で十分な効果が得られない場合、最大耐用量までの増量及びエゼチミブの併用を行う。それでも効果が不十分な場合には、PCSK9阻害薬等を用いる。スタチン不耐を除くFHヘテ

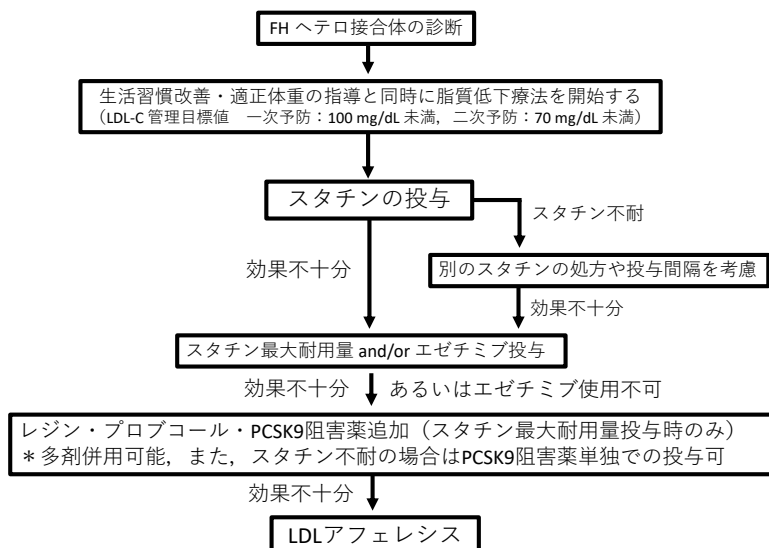


図1 成人(15歳以上) FHヘテロ接合体治療のフローチャート

ロ接合体で、通常の内服治療に加えてPCSK9阻害薬の併用療法を実施しても、期待されるLDL-C低下効果が得られない場合には、FHホモ接合体の可能性が高いため、遺伝学的検査を含めて専門医に紹介するべきである。LDLアフェレシス治療は、FHヘテロ接合体においては冠動脈疾患の診断が確定しており、生活習慣の改善及び厳格な薬物療法によってLDL-C値が170 mg/dL以下に下がらない場合に保険適応となる。

(2) 成人FHホモ接合体の治療 (図 2)

FHホモ接合体においては、可及的速やかにLDL-Cを低下させることが肝要であり、積極的な治療を実施する。FHホモ接合体においてもLDL-C管理目標値は一次予防患者では100 mg/dL未満、二次予防患者では70 mg/dL未満であるが、到達困難である例も多い。

FHホモ接合体においても生活習慣への介入は治療の基本となる。FHホモ接合体では著しく動脈硬化の進展が早いため、特に運動療法を指導・実施する前には冠動脈疾患および弁膜症などの評価を実施し、慎重に判断する必要がある。また、生活習慣への介入のみではコントロールは不可能であり、若年期から強力なLDL-C低下治療を要する。スタチンを速やかに最大耐用量まで増量しその効果を確認する。スタチンやPCSK9阻害薬はLDL受容体の発現(活性)増強を介して効果を発現するため、LDL受容体活性がわずかに残っているdefective typeでは少しの効果が望めるが、LDL受容体活性が完全に欠損しているnegative typeではLDL-C低下効果は全く望めない。PCSK9阻害薬を数回投与してもLDL-Cがまったく

低下しない場合には、医療経済的な観点からも中止すべきである。MTP阻害薬はLDL-Cを約50%低下させることが報告されている²³⁾が、副作用として肝臓への脂肪蓄積や下痢が認められるため、食事の脂質やアルコールの摂取量を厳格に管理することが肝要である。プロブコールはFHホモ接合体に対しても一定のLDL-C低下効果があり、皮膚・アキレス腱等の黄色腫の縮小や消失を認めるとの報告がある。それでもなおLDL-Cのコントロールには1~2週間に1回のLDLアフェレシス治療が必要な場合が多い。

(3) 小児FHの治療 (図 3)

FHと診断されれば、出来るだけ早期に食事や運動などの生活習慣の指導を行い、LDL-Cの低下を含めた動脈硬化のリスクの低減に努める。生活習慣の改善によってもLDL-C 180 mg/dL 以上が持続する場合、10歳以上で男女に関わらず薬物療法の開始を考慮する。第一選択薬はスタチンであり、最小用量から開始する。わが国においてはピタバスタチンが10歳以上の小児FHに対して適応となっている。小児FHのLDL-C管理目標値は140 mg/dL未満とする。早発性冠動脈疾患の家族歴がある場合や、糖尿病などのリスク因子を有している例では、140 mg/dL未満を確実に維持する。FH疑い例についても、180 mg/dL以上の高LDL-C血症が持続する例では薬物療法も考慮する。

FHの診断や治療法で迷う場合やホモ接合体を疑う重症例を診断した場合は診療経験を有する専門医と相談または紹介する。

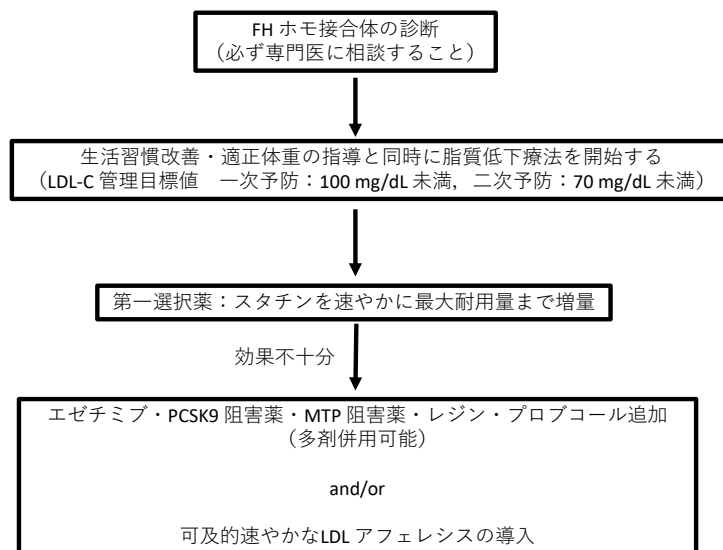


図 2 成人(15歳以上) FHホモ接合体治療のフローチャート

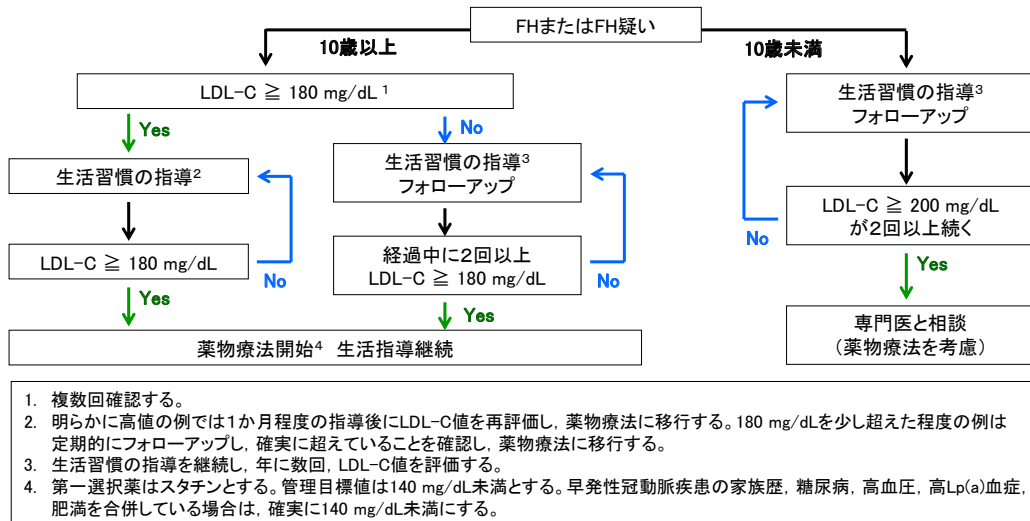


図3 小児FHヘテロ接合体に対する治療のフローチャート

まとめ

FHの診断と治療について改訂されたガイドインの要点をまとめた。今回の改訂では、診断基準の特異度を保ちながら感度を上げるため、アキレス腱肥厚の基準が変更されたことが重要なポイントである。当ガイドラインが周知されることにより、FHの診断率の向上およびFH患者とその家族の冠動脈疾患発症予防につながることを願う。

文献

- 1) Harada-Shiba M, Arai H, Ohmura H, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adult Familial Hypercholesterolemia 2022. J Atheroscler Thromb 2023;30:558-586.
- 2) Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Dis Primers 2017; 3:17093.
- 3) Bujo H, Takahashi K, Saito Y, et al. Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. Journal of atherosclerosis and thrombosis 2004;11:146-51.
- 4) Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. J Atheroscler Thromb 2023;30:531-557.
- 5) Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. and Working Group by Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Familial H. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. J Atheroscler Thromb 2018;25:751-770.
- 6) Tada H, Hori M, Matsuki K, Ogura M, Nohara A, Kawashiri MA and Harada-Shiba M. Achilles Tendon Thickness Assessed by X-ray Predicting a Pathogenic Mutation in Familial Hypercholesterolemia Gene. J Atheroscler Thromb 2022;29:816-824.
- 7) Michikura M, Ogura M, Yamamoto M, Sekimoto M, Fuke C, Hori M, Arai K, Kihara S, Hosoda K, Yanagi K and Harada-Shiba M. Achilles Tendon Ultrasonography for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia Among Japanese Subjects. Circ J 2017;81:1879-1885.
- 8) Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. J Am Coll Cardiol 1993;22:933-940.
- 9) Harada-Shiba M, Ako J, Hirayama A, et al. Familial Hypercholesterolemia in Patients with Acute Coronary Syndrome: Genetic Insights from EXPLORE-J. J Atheroscler Thromb 2022;29:1201-1212.
- 10) Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, et al, Joint Working Group by Japan Pediatric S and Japan

- Atherosclerosis Society for Making Guidance of Pediatric Familial H. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:539-553.
- 11) Beppu S, Minura Y, Sakakibara H, et al. Supravalvular Aortic Stenosis and Coronary Ostial Stenosis in Familial Hypercholesterolemia: Two-dimensional Echocardiographic Assessment. *Circulation* 1983;67:878-884.
 - 12) 星賀正明. 総説 超高齢社会における循環器医療. *大阪医大誌* 2017;76:6-10.
 - 13) Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Aortic Valve Stenosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. eds. *Braunwald's Heart Disease*. 12th Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2022:1399-1418.
 - 14) Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N, et al. Angiotensin receptor-1 blocker inhibits atherosclerotic changes and endothelial disruption of the aortic valve in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr 3;49(13):1482-1489.
 - 15) Fujisaka T, Hoshiga M, Hotchi J, et al. Angiotensin II promotes aortic valve thickening independent of elevated blood pressure in apolipoprotein-E deficient mice. *Atherosclerosis* 2013 Jan;226(1):82-87.
 - 16) Ten Kate GR, Bos S, Dedic A, et al. Increased Aortic Valve Calcification in Familial Hypercholesterolemia: Prevalence, Extent, and Associated Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2687-2695.
 - 17) Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, et al. Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2021;42:2201-2211.
 - 18) Sugisawa T, Okamura T, Makino H, Watanabe M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Iwamoto N, Yamamoto A, Yokoyama S and Harada-Shiba M. Defining patients at extremely high risk for coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:369-375.
 - 19) Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S and International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia P. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:850-861.
 - 20) Yu W, Nohara A, Higashikata T, et al. Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia: spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population. *Atherosclerosis* 2002;165:335-342.
 - 21) Hori M, Takahashi A, Son C, Ogura M, Harada-Shiba M. The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c.10580 G>A: p.(Arg3527Gln). *J Clin Lipidol* 2020;14:482-486.
 - 22) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2541-2547.
 - 23) Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:402-411.