家族性高コレステロール血症の1例

恵寿総合病院内科 中尾真二◇ 上田幹夫
大阪大学医学部第二内科 山下静也 松沢佑次
金沢大学医学部第三内科 原田実根 松田 保

概要 症例は28才、男性。腱黄色腫とび慢性甲状腺腫の精査のため当院入院。血清総コレステロール (chol) 500mg/dl, 中性脂肪115mg/dl, T_4 23.1 μ g/dl, T_3 5.12ng/ml, 等の検査所見と、家系調査および皮膚線維芽細胞培養による 125 I-LDL結合能測定からバセドウ病を併発した家族性高chol血症と診断。血清総cholは甲状腺機能が正常化するにしたがって上昇したが、probucolの内服により最終的にはバセドウ病の治療前値以下まで低下した。本症例では著しい腱黄色腫と高chol血症を呈しながら有意な冠動脈病変がみられなかったが、その原因として食事、遺伝因子の他に、甲状腺機能亢進状態が冠動脈硬化の進展を遅らせていた可能性も考えられた。
〔日内会誌 76: 861~866, 1987〕

はじめに

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia: 以下FHと略す) は黄色腫と若年より発症する虚血性心疾患を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であり、動脈硬化と関係が深いことから近年注目を集めている¹⁾。最近ではprobucol, cholestyramine等の高コレステロール (以下chol) 血症治療薬が実用化され、FH例のchol低下に対する有効性が示されている²⁾。一方、バセドウ病ではlow density lipoprotein (以下LDL) の減少による低chol血症がみられることから³⁾、D-thyroxineやその誘導体が高chol血症の治療に用いられてきた⁴⁾⁵⁾。われわれはバセドウ病を併発したFHの1例を経験し、バセドウ病の治療中に増悪した高chol血症を治療する機会を得たので、臨床経過に冠動脈硬化症の進展におよぼす甲状腺ホルモンの影響についての考察を加えて報告する。

症 例

患者: 28才、男性、船員。

主訴: 全身の掻痒感。

家族歴(図1): 血族結婚無し。母方の祖父が脳卒中のため42才で死亡した以外に若年死はみられていない。母が甲状腺機能低下症と高chol血症のため治療中である。

既往歴: 小学校高学年の頃より手指伸側、肘関節伸側に黄色腫を認め繰り返し切除術を受けていた。昭和56年2月、前頭部陥没骨折のため手術を受け、その後diphenylhydantoinを内服している。

現病歴: 昭和59年3月20日、鎮痛薬内服後に出現した全身の掻痒感がとれないため当科を受診。この時、び慢性の甲状腺腫に加えて手背、肘部、およびアキレス腱部の黄色腫を指摘されたため精査を目的に当科に入院した。

入院時現症: 身長173cm、体重51kg、結膜に

〔昭和61年5月26日受稿〕

A case of familial hypercholesterolemia associated with Basedow's disease.

Shinji NAKAO, Mikio UEDA, Department of Medicine, Keiju General Hospital

Shizuya YAMASHITA, Yuji MATSUZAWA, The Second Department of Internal Medicine, Osaka University School of Medicine

Mine HARADA, Tamotsu MATSUDA, The Third Department of Internal Medicine, Kanazawa University School of Medicine

図1. 家系図. 数字は上段から, 年齢, 血清総コレステロール値, 中性脂肪値を示す.

貧血, 黄疸はなく, 眼瞼の黄色腫, 眼球突出もみられないが, 角膜輪を認める. 眼底は著変なし. 表面平滑, 弾性ゴム状, III度のび慢性甲状腺腫を触知するが圧痛はなし. 手背, 足外側縁部, 肘関節伸側, アキレス腱部に結節性黄色腫ないしは腱黄色腫を認める(図2). 血圧は130/74mmHgで左右差, 上下肢差を認めない. 脈拍毎分70で整, 両側橈骨動脈, 足背動脈の緊張は良好で左右差は認めない. 胸部打聴診上異常なし. 腹部は平坦, 軟で肝, 脾, 腎は触知せず, 血管雑音も聴取されない. 下肢に浮腫はないが, 手指振戦を認める. その他に神経学的異常は認めない.

入院時検査成績(表1): 検血では白血球数8600/mmと軽度の増加がみられたが分画には異常なかった. 血液生化学では, GPTが46IU/lと軽度上昇, ALPが14.3KAUと中等度の上昇, その他は全て正常値を示した.

上

下

図2. 患者のアキレス腱部および手の黄色腫

表1. 検査成績

検尿・検便:	異常無し
検血:	RBC $570 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 16.4 g/dl, Ht 49.0%, WBC 8600/mm ³ , Plt $21.3 \times 10^4/\text{mm}^3$
血液化学:	Na 140, K 4.0, Cl 95, mEq/l, BUN 11.8, Cr 0.8, UA 7.7 mg/dl, GOT 23, GPT 46, LDH 63 IU, ALP 14.3 KAU, T.P. 7.0 g/dl, Alb. 70.1% Glob. α_1 3.1%, α_2 10.3%, β 6.4%, γ 9.8%
血清脂質:	Total cholesterol 500, TG 115 mg/dl, HDL-cholesterol 40, phospholipid 360 mg/dl
甲状腺機能:	T_3 -RSU 39.4%, T_4 23.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$, T_3 5.12 ng/ml, TSH 2.0 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下, Free T_4 7.2 ng/dl, TBG 15.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ^{131}I uptake 69.9%, 抗マイクロゾーム抗体25600倍, 抗サイログロブリン抗体(-), TRH test no response

血清脂質では総chol 500mg/dl, リン脂質360 mg/dlと高値を示したが, triglyceride, HDL-cholは正常であった.

甲状腺機能検査では T_3 -RSU 39.4%, T_4 23.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$, T_3 5.12ng/ml, ^{131}I 摂取率69.9%, 抗マイクロゾーム抗体25600倍といずれも高値でTSHは測定閾値以下であった. 甲状腺シンチグラムではび慢性の集積を認めた.

心電図は安静時、負荷時とも異常を認めず、昭和60年8月29日福井医科大学第三内科で施行された冠動脈造影でも、右冠動脈のsegment 1に40%の軽い狭窄を認めるものの全体としては有意な病変は認められなかった。

胸部、腹部X線写真には大動脈の石灰化等の異常は認められなかった。アキレス腱は両側とも17mmと著明な肥厚を示していた。

患者の家族の血清脂質を検索したところ、図1に示すように両親、兄弟および両親の兄弟の1部に血清総chol 269~300mg/dlの高chol血症を認めたがtriglycerideは正常であった。父親、母親の2人についてはアキレス腱黄色腫の存在が確認された。しかし、家族の心電図は負荷時を含めて全て正常であった。

以上の臨床所見、血液検査、家系調査の結果から本症例はバセドウ病を併発したFHであると推定された。本症例のFHがホモ接合体(homozygote, 以下homo)かヘテロ接合体(heterozygote, 以下hetero)かのどちらかを決定するため、患者の皮膚fibroblastを用いてLDL receptor binding assayを行なった。その結果、患者fibroblastによる ^{125}I -LDLのbinding (^{125}I -LDL 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 37 $^{\circ}\text{C}$, 4h)は正常コントロールの29.8%, internalizationは20.0%, degradationは25.0%にそれぞれ低下しており、同時にassayしたFH-heteroと比べても著しい低値ではあったが、receptor-negativeのhomoの0.5~0.7%に比べると明らかな高値を示した。また、図3のように ^{125}I -LDLの添加量を変化させてdegradationの変動をみた場合にも、本症例では他のFH-heteroに比べて極めて低値ではあるもののreceptor-negativeのhomoとは明らかに異なるパターンをとった。以上のin vitroの所見と家系調査の結果および臨床所見から、本症例はreceptor-defectiveのFH-homoと診断された。

入院後経過および治療(図4): 入院後1日150mg以下の低chol食として経過をみたところ、血清総cholは500mg/dlから362mg/dlに減少した。5月9日からmethimazole 30mg/g日の投与

Specific degradation (37 $^{\circ}\text{C}$) of ^{125}I -LDL

図3. 培養皮膚線維芽細胞を用いたLDL receptor assay. ^{125}I -LDLの添加量を変化させてdegradationの変動をみた。

を開始したところ、投与7日目頃より甲状腺腫の軟化と縮小傾向がみられ、 T_3 、 T_4 も徐々に正常化した。一方血清総cholは、 T_4 が13.9 μg まで減少した5月23日頃までに一度326mg/dlまで低下したが、その後は T_4 がさらに減少するにつれて図4のように増加した。10月30日よりmethimazoleを7.5mg/日の維持量としたところ、 T_4 は8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 前後で安定化し血清総cholは448~520mg/dlとなった。昭和60年1月23日よりcholを低下させるためmelinamide 1500mg/日の投与を開始したところ2週目頃より頭痛が出現したため中止し、3月18日より新たにprobucol 1000mg/日の投与を開始した。その結果血清総cholは徐々に減少し、投与後3カ月後の6月24日には346mg/dlとバセドウ病の治療前値以下まで低下した。現在遠洋へ航海中のためその後の検索は行っていないが、methimazoleとprobucolの内服は継続している。HDL-

図4. 治療経過

cholはprobucol投与によって45.9mg/dlから36.0 mg/dlまで低下したが、正常範囲内であった。

考 案

甲状腺ホルモンは脂質代謝と深い関わりがあり、バセドウ病の患者ではLDLの低下による低chol血症のみられることが知られている³⁾。この現象は、甲状腺ホルモンが肝外組織の細胞のLDL receptor数を増加させることによってLDLの異化を促進させるためであることが、皮膚fibroblastを用いたin vitroの実験系で示されている⁶⁾。一方、FHはLDH receptorの欠損または減少によって起こる高LDL血症であることから⁷⁾、LDL receptorの増加をめざした治療法が従来より考えられている⁸⁾。甲状腺ホルモンもそのような治療法の一つとして高chol血症の治療に用いられてきた⁴⁾。本症例のようなバセドウ病を併発したFH例は甲状腺ホルモンによるFHの治療モデルの一つと考えられる。

本症例では10才頃より黄色腫を認めており、初診時の血清総chol値がFH-heteroと考えられる両親や兄弟のchol値の約2倍であったことから当初よりFH-homoが疑われた。LDL-receptor binding assayを施行したところ、本症例の培養皮膚線維

芽細胞のreceptor活性は正常コントロールや他のFH-heteroに比べて著しく低下していたが、receptor-negativeのFH-homoよりは明らかに高かった。このことから本症例はLDL receptor-defectiveのFH-homoと考えられた。しかし、FH-heteroの中にも本症例のようにreceptor活性の非常に低い症例が存在することから、FH-heteroである可能性も完全には否定できないと思われる。

バセドウ病を併発したFH-heteroの報告は、Haba⁹⁾、塩¹⁰⁾らによってなされており、いずれの症例でもバセドウ病の発症に伴う血清総cholの低下と、甲状腺機能の正常化に伴う血清総cholの再上昇が認められている。本症例ではバセドウ病がいつ頃発症したかは不明であるが、T₄がmethimazole投与により低下するにしたがって血清総cholが上昇していることから、治療前の血清総cholはバセドウ病のために低値に抑えられていたと考えられる。

FH-homoは高度な動脈硬化のため通常30才以前に心筋梗塞で死亡するといわれている¹⁾。本症例では、euthyroidでの血清総cholが520mg/dlとFH-homoのなかでは低い部類に属するが、アキレス腱黄色腫が著明であったことからかなり高度の

冠動脈硬化症の存在がうかがわれた¹¹⁾。しかし、冠動脈造影では予想に反して有意な病変は認められなかった。その理由のひとつとしては、漁師の家庭で育ち現在も船員として魚類を中心とした食生活を送っていることが考えられる¹²⁾。また、50才を過ぎたFH-heteroの両親とその兄弟に心電図上の虚血性の変化が全く認められないことから、その家系は遺伝的に冠動脈硬化症をきたしにくい素因を有する可能性も考えられる¹³⁾。さらに、甲状腺機能亢進状態が冠動脈硬化を遅らせていた可能性も否定できない。甲状腺ホルモンのうちD-thyroxineは古くから高chol血症の治療に用いられてきている⁴⁾。1972年に発表された米国のCoronary Drug Projectの成績では、D-thyroxine投与群の死亡率がプラセボ投与群より高いとされているが¹⁴⁾、その後も使用例の報告は散見され⁵⁾¹⁵⁾、最近ではD-thyroxineより副作用が少なくchol低下作用の強いetiroxateの臨床応用が検討されている¹⁶⁾。本症例ではバセドウ病の罹病期間が不明であるため、甲状腺機能亢進状態が冠動脈硬化の進展にどの程度の影響を及ぼしたかについては推測の域を出ないが、chol低下作用を介して冠動脈硬化の進展を阻止していた可能性も考えられる。甲状腺ホルモンのFH治療における有用性は、本症例のようなバセドウ病を併発したFH例の集積によりさらに明らかになると思われる。

本症例ではmethimazole投与直前の血清総cholが362mg/dlとかなりの高値を示していたため、euthyroidに戻すことによって起こると予想される著しい高chol血症の内科的コントロールが困難になるのではないかと、当初懸念された。しかし、血清総cholは最高値で520mg/dlまで上昇したが、probucol 1000mgの内服により急速に低下し、投与3ヵ月目には346mg/dlとmethimazole投与前値以下まで低下した。Probucolの作用機序についてはいまだ明らかにされていないが、家兎を用いた実験成績¹⁷⁾やFH-homoにも有効例があることから¹³⁾、LDL receptor以外の経路を介してLDLを低下させる機序が考えられており、本症例のようにLDL receptorが高度に減少しているFHでも有

効性が高いと考えられる。今後、cholestyramineやcompactinとの併用によりさらに血清総cholを低下させることも可能と思われる。

結 語

バセドウ病を併発したFHで、methimazole投与後に増悪した高chol血症をprobucolで治療したところ速やかな血清総cholの低下がみられた。初診時から著しい高chol血症と黄色腫を呈しながら有意な冠動脈病変が認められなかった原因については食事性因子、遺伝性因子の他に、甲状腺機能亢進状態が冠動脈硬化に予防的に作用していた可能性も考えられた。FH治療における甲状腺ホルモンの有用性を明らかにする上で、本症例の長期的な経過観察と類似症例の集積が重要と思われる。

謝辞 本症例の冠動脈造影を施行して頂いた福井医科大学第三内科脂質、循環器グループの諸先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Fredrickson DS, et al: The familial hyperlipoproteinemias. stanbury JB, et al, ed, The metabolic basis of inherited disease, 4th ed, McGraw-Hill, New York, 1978, p604.
- 2) Mellis MJ, et al: Effect of probucol on plasma cholesterol, high and low density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein A1 and A2 in adults with primary familial hypercholesterolemia. Metabolism 29: 956, 1980.
- 3) Walton KW, et al: The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. I. The relation between serum lipoproteins, carotenoids and vitamin A in hypothyroidism and thyrotoxicosis. Clin Sci 29: 199, 1965.
- 4) Bechtol LD and Warnar WL: Dextrothyroxine for lowering serum cholesterol. Angiology 20: 565, 1969.
- 5) Schwandt P and Weisweiler P: The effect of D-thyroxine on lipoprotein lipids and apoproteins in primary type II a hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis 35: 301, 1980.
- 6) Chait A, et al: Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. J Clin Endocrinol Metab 48: 887, 1979.
- 7) Goldstein JL and Brown MS: The low-density-lipoprotein pathway and its relation to

- atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 46: 897, 1977.
- 8) 馬淵 宏, 他: 高コレステロール血症の治療. *医学のあゆみ* 123: 71, 1982.
 - 9) Haba T, et al: A case of heterozygous familial hypercholesterolemia associated with hyperthyroidism: Effects of triiodothyronine on low-density lipo-protein receptor and cholesterol synthesis. *Metabolism* 32: 1129, 1983.
 - 10) 塩 宏: 甲状腺機能亢進症と糖尿病を合併した家族性高コレステロール血症の1例. *内科* 55: 389, 1985.
 - 11) Adams CWM, et al: Lipid deposits in aging human arteries, tendons and fascia. *Atherosclerosis* 19: 429, 1974.
 - 12) Kromhout D, et al: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *New Engl J Med* 312: 1205, 1985.
 - 13) 山下静也, 他: 長寿家系に発生した家族性高コレステロール血症homozygoteの1例. *日内会誌* 72: 1163, 1983.
 - 14) The Coronary Drug Project Research Group: The coronary drug project: Findings leading to further modification of its protocol with respect to dextrothyroxine. *JAMA* 220: 996, 1972.
 - 15) Brun LD, et al: Effect of dextrothyroxine on the pituitary-thyroid axis in hypercholesterolemic children and goitrous adults. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1306, 1980.
 - 16) Weisweiler P and Schwandt P: Effect of etiroxate on low density and high density lipoproteins in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 39: 45, 1981.
 - 17) Naruszewicz M, et al: A novel mechanism by which probucol lowers low density lipoprotein levels demonstrated in the LDL receptor-deficient rabbit. *J Lipid Res* 25: 1206, 1984.
-