

200834026A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

原発性高脂血症に関する調査研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 山田 信博

平成 21 (2009) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書	
原発性高脂血症に関する調査研究	1
山田 信博	
(資料) I型およびV型高脂血症の診療ガイドライン(案)	11
IIb型高脂血症ガイドライン(案)	25
小児のFH診療ガイドライン(案)	31
わが国の血漿HDL-コレステロール管理基準に関する考え方(案)	43
II. 分担報告書	
1. 家族性高コレステロール血症(FH)診療ガイドラインの検証	50
斯波 真理子	
2. 家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体診断基準の有用性の検討	56
小林 淳二	
3. 高LDL血症患者におけるFHガイドラインの適応について	59
林 登志雄	
4. 急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚例の頻度と血清脂質	63
—日本医科大学附属病院集中治療室における3ヶ月間の調査—	
及川 眞一	
5. 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者の治療におけるプロブコール	66
投与の意義	
山下 静也	
6. 食後高脂血症の診断に関する再検討	74
白井 厚治	
7. Non-HDLコレステロールの臨床的意義に関する検討	78
曾根 博仁	
8. I型およびV型高脂血症の診療ガイドラインに関する研究	83
後藤田 貴也	
9. IIb型高脂血症ガイドライン	85
荒井 秀典	
10. III型高脂血症の診断に関する研究	96
衛藤 雅昭	
11. HDLの代謝異常	98
横山 信治	
12. 学童期の体重と血清脂質レベルの関連解析	101
太田 孝男	
13. 原発性高脂血症に関する遺伝子異常データベースのup date	103
鈴木 浩明	
14. ゲノム多様性の重積による動脈硬化の進展における脂質異常症の意義	115
武城 英明	
15. 日本人の血清脂質と新規SNP—大規模地域ゲノムバンクを用いた検討	118
石橋 俊	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	121
IV. 研究成果の刊行物・別刷	125

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究代表者 山田信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨

本研究班で作成した家族性高コレステロール血症（FH）の新診断基準と non-HDL-C を脂質代謝異常のリスク管理に適用することに関する妥当性について検討を行った。LDL 受容体遺伝子変異を有する患者を対象とした場合、LDL 受容体活性以外の項目で FH を診断する感度は約 100%、特異度は 50~60%であった。FH の定義を LDL 受容体遺伝子異常とするのか、LDL 受容体活性の低下による遺伝性の高コレステロール血症とするのか、今後検討が必要と考えられた。日本人 2 型糖尿病患者における non-HDL-C（10mg/dl あたり）の冠動脈疾患発症のハザード比は 1.16（95%信頼区間 1.10-1.22）であり、LDL-C（10mg/dl あたり）のハザード比 1.14（1.08-1.20）と同等であった。

原発性高脂血症の診断および管理、HDL の管理基準については、明確な指針がなく、I 型・V 型高脂血症、IIb 型高脂血症、III 型高脂血症、HDL の診療ガイドライン（案）を作成した。今後、ガイドラインの妥当性の検証が必要である。

分担研究者

及川 眞一	日本医科大学内科学講座 教授	林 登志雄	名古屋大学大学院医学系研究 科老年科学 講師
横山 信治	名古屋市立大学大学院医学系 研究科基礎医科学講座 教授	荒井 秀典	京都大学大学院加齢医学 講師
白井 厚治	東邦大学医学部附属佐倉病院 内科講座 教授	小林 淳二	金沢大学大学院医学系研究科 教授
石橋 俊	自治医科大学内科学講座 教 授	斯波真理子	国立循環器病センター研究所 バイオサイエンス部 室長
太田 孝男	琉球大学医学部育成医学 教 授	衛藤 雅昭	奥羽大学薬学部疾患薬理学 教授
武城 英明	千葉大学大学院医学研究院 教授	曾根 博仁	お茶の水女子大学人間文化創 成科学研究院 准教授
山下 静也	大阪大学大学院医学系研究科 准教授	鈴木 浩明	筑波大学大学院人間総合科学 研究科 准教授
後藤田貴也	東京大学医学部附属病院臨床 分子疫学講座 准教授		

A. 研究目的

これまでの本研究班の研究成果により原発性高脂血症の診断基準が作成されてきたが、原発性高脂血症の明確な診療指針はない。また、診断基準が作成されてから時間のたったものもあり、再度、原発性高脂血症の診断基準の妥当性を検討する必要がある。さらに、動脈硬化症予防における高LDLコレステロール血症治療の意義は確立されたが、高トリグリセリド血症や低HDLコレステロール血症が動脈硬化症の独立した危険因子であるにもかかわらず、これらについての明確な診療指針はない。

原発性高脂血症は、遺伝子異常が明らかとなっているものも多いことや小児期から症状を呈することが多いことから、診断・治療の標準化と患者の予後の向上のためには、小児を含めた原発性高脂血症の診療ガイドラインを作成する必要がある。さらに、稀少な遺伝性脂質代謝異常症については、臨床像や予後が明らかでない疾患も多く、病態の解明や治療法の開発のためにも、我が国のデータベースを構築し、症例を蓄積していく必要がある。

本年度は、平成19年度に作成されたFH診療ガイドラインおよび平成18年度に作成された高トリグリセリド血症ガイドラインの検証と、I型・V型高脂血症および小児FH、IIb型高脂血症、III型・IV型高脂血症、HDLコレステロール血症の各診療ガイドライン作成のための検討、遺伝子が高脂血症の発症に当てる影響についての検討を行った。

B. 研究方法

1. 家族性高コレステロール血症

FH診療ガイドラインの検証を国立循環器病センターおよび金沢大学附属病院脂質外来、名古屋大学附属病院老年科に通院中のFHヘテロ接合体患者対象に、FH診療ガイドラインの感度、特異度について検討した。さらに、日本医科大学付属病院において急性冠症候群を発症した患者におけるFHの頻度について検討した。

プロブコールはFHの黄色腫を退縮させるが、冠動脈疾患の予防効果については明らかでなかった。このため、FHヘテロ接合体患者におけるプロブコール投与の意義を検討するために、FHヘテロ接合体410名をコホートとし、プロブコール投与群と非投与群に分け、心血管イベント発生について後ろ向きに解析した(POSITIVE研究)。

2. 高トリグリセリド血症

食前トリグリセリド値が150mg/dl以下で冠動脈造影を行った65名を対象に脂肪負荷を行い、トリグリセリドの増加量と冠動脈狭窄の有無との関係を検討した。

日本人2型糖尿病患者コホートを用いて、高トリグリセリド血症ガイドラインについて検証を行った。

3. 原発性高脂血症診療ガイドライン

I型・V型高脂血症、小児FH、IIb型高脂血症、III型高脂血症、これまでの国内外の研究報告をもとに、ガイドラインの作成を行った。

4. HDL

HDLの生成に関与するABCA1の発現制御について検討した。また、HDL-Cに関する国内外の研究報告をもとに、HDL-C診療ガイドラインを作成した。

5. 学童期における高脂血症

沖縄県那覇市で行われている小児生活習

慣病検診受診児(男児 536名、女児 343名)を対象に、血清脂質、アポB、インスリン、血糖を測定し、インスリン抵抗性(HOMA-IR)および肥満(BMISD)との関連について検討した。

6. 原発性高脂血症のゲノム解析

平成16年度に作成した原発性高脂血症遺伝子異常に関するデータベースについて、2008年までに報告された遺伝子異常を加えてデータベースのアップデートを行った。

一遺伝子塩基多型(SNP)と脂質異常との関連について、自治医科大学大規模地域ゲノムバンクと千葉大学で有する住民検診者、西暦2000年日本人の血清脂質調査登録者のゲノムデータから、ゲノムと脂質異常・動脈硬化との関連について検討した。

C. 研究結果

1. 家族性高コレステロール血症

FHガイドラインの検証

斯波班員

国立循環器病センターでFHヘテロ接合体と診断された183例について、未治療時の総コレステロール値とその頻度について検討すると、FHヘテロ接合体の15%が、血清総コレステロール値<260mg/dl(1983年に原発性高脂血症調査研究班によって提唱された診断基準の大項目のひとつ)であった。また、18.3%の症例でアキレス腱黄色腫を有していなかった。

臨床的にFHヘテロ接合体と診断された180例に対してLDL受容体の遺伝子解析を行い、98例に変異を認めた。遺伝子的にFHであると確定診断された98例について、平成19年度に作成したFH診療ガイドラインの診断基準を用いて、LDL受容体遺伝子

変異以外の情報から、どの程度診断が可能であるかを検討し、感度は97%であった。

小林班員

対象患者221名中167名にLDL受容体遺伝子変異が確認された。また、PCSK9遺伝子のE32K部分の変異の有無を解析した。221名を新しいFH診断基準に基づいて点数化した。診断基準の項目1~4の点数の和が8以上(FH確定)をカットポイントとした場合、LDL受容体遺伝子変異を有する症例を検出する感度および特異度は、それぞれ96%と46%であった。ROC曲線下面積が最大となるカットポイントは14(感度65%、特異度78%)であった。

林班員

外来患者のハイリスクIIa患者98名中、旧基準で診断されたFHヘテロ接合体患者は78名であった。これらのFHヘテロ接合体患者において、新しいFH診断基準の外来で判定可能な項目1~4で初診時スコア8点以上を満たしたのは59%、遺伝子変異を含めると79.5%、受容体低下を含めると100%となった。項目1~4におけるスコア8点以上の感度0.5898、特異度1、スコア6点以上で感度0.7179、特異度1、3点以上で感度0.8718、特異度0.8であった。

急性冠症候群患者におけるFH患者の割合 及川班員

対象の平均年齢は72.3歳であった。急性冠症候群発症前に脂質異常症治療薬を投与されていた症例は17例(23.9%)であった。また、16例(22.5%)に冠動脈疾患の既往歴があり、その中で若年性冠動脈疾患の既

往を有したのは8例(11.3%)であった。冠動脈疾患の家族歴を有するものは21例(29.6%)で、その中で1親等の若年性冠動脈疾患という条件を満たすものは1例(1.4%)のみであった。アキレス腱肥厚を有する症例は23.9%で、急性冠症候群の初発年齢が65歳未満の18例に限って解析すると、アキレス腱肥厚は6例(33.3%)であった。FHヘテロ接合体の臨床診断スコアを用いると、FHの確診例が3例、疑い例が15例存在した。

FHヘテロ接合体におけるプロブコール投与の意義

山下班員

一次予防群では、プロブコール投与群233名、プロブコール非投与群は89名であった。二次予防群では、プロブコール投与群74名、プロブコール非投与群14名であった。

Kaplan-Meier法により、一次予防群においてプロブコール投与群、非投与群で生存曲線を検討したが、両群では生存曲線に有意な差は認められなかった。一方、二次予防群においてプロブコール投与群、非投与群で生存曲線を検討すると、プロブコール投与群では非投与群に比べてLDLコレステロール値が高く、重症例であったが、イベント発生はプロブコール投与群で有意に抑制されていた(ハザード比0.13; 95%信頼区間, 0.05-0.34, $p < 0.001$)。

プロブコール投与群と非投与群において、副作用の頻度に有意差は認められなかった。

2. 高トリグリセリド血症 食後高脂血症の意義

白井班員

負荷前のトリグリセリド値および負荷後4時間目のトリグリセリドの上昇量は、冠動脈疾患を有する群と有さない群で有意な差を認めなかった。脂質及び関連因子では、冠動脈疾患保有群ではHDL-C値は低下傾向であったが有意ではなく、リポタンパクリパーゼタンパク量のみが有意に低値であった。

トリグリセリド診療ガイドラインの検証 曾根班員

冠動脈疾患の発症には、LDLコレステロール、トリグリセリド、A1Cが、また、脳卒中においては収縮期血圧が上位にみられた。そして、大血管合併症全体としてみると、喫煙を含めて古典的な心血管疾患リスクファクターが全てそろった形となった。

血清脂質指標として、LDL-C、HDL-Cの代わりにnon-HDL-Cを説明変数に投入すると、トリグリセリドが吸収消去され、脂質マーカーとしてはnon-HDLコレステロールのみが残存した。このことより、日本人2型糖尿病患者において、non-HDLコレステロールが性別を問わない有用な冠動脈疾患リスクファクターであることが示唆された。総コレステロール/HDL-C比は、LDL-Cやnon-HDL-Cを超える有用性は認められなかった。

3. 原発性高脂血症診療ガイドライン I型およびV型高脂血症

後藤田班員

I型高脂血症を来す原因にはリポタンパクリパーゼ(LPL)欠損症、家族性アポ蛋白C-II欠損症がある。わが国においてLPL

欠損症は、50~100万人に1人の頻度で認められる。

V型高脂血症は、先天的および後天的両側面を持ち、中~高度の高トリグリセリド血症を呈する様々な病態を幅広く含むカテゴリーである。

IIb型高脂血症

荒井班員

2002年から2005年までに京都予防医学センター高脂血症外来を受診したIIb型高脂血症では、約50%にsmall dense LDLを、約90%にmid bandを認めた。糖尿病もしくはメタボリックシンドロームを合併するIIb型高脂血症の頻度も約半数と高率であった。

西暦2000年日本人の血清脂質調査におけるメタボリックシンドロームと診断された人の中でIIb型高脂血症を合併した人における高血圧、耐糖能異常の合併率は、男女ともコホート全体より約3倍高かった。

III型高脂血症

衛藤班員

日本人III型高脂血症患者16名を対象に、血漿中の脂質、レムナントコレステロール(RLP-C)、LDL-C(直接法)、アポE濃度を分析した。III型高脂血症の発症年齢は、9~81歳であった。平均血清トリグリセリド値381mg/dl、平均血清総コレステロール値253mg/dlとトリグリセリド値>総コレステロール値であった。直接法による平均LDL-C値は74mg/dl、平均アポE値は16.6mg/dl、平均RLP-C値は48.3mg/dlであった。平均RLP-C/トリグリセリド比は0.13であった。

4. HDL

横山班員

細胞がアポA-Iに接触していない時には、ABCA1はエンドサイトーシスを受け細胞内でカルパインにより分解されたが、細胞外アポA-I存在下ではABCA1はエンドサイトーシスを受けるが分解を受けず、細胞表面にリサイクルされて、結果的に表面のABCA1が増加することが明らかとなった。また、エンドサイトーシス阻害により細胞表面のABCA1は増加し、HDL新生も増加することから、ABCA1とアポA-IによるHDL新生は細胞表面で起こることが明らかとなった。また、ABCA1プロモータにactivator protein 2 (AP2)が結合し、AP2がABCA1の転写を抑制すること、protein kinase D (PKD)によるAP2のリン酸化によってAP2がABCA1プロモータと結合することが明らかとなり、AP2のPKDによる特異的リン酸化部位が同定された。

5. 学童期における高脂血症

太田班員

BMISDは、血清脂質およびアポBと有意な相関を示した。HOMA-IRで補正すると、男児ではHDL-Cのみ、女児では、LDL-C、HDL-C、アポBに有意な相関が認められた。

脂質異常症とBMISDとの関連をロジスティック回帰分析で検討すると、男児の脂質異常は、HDL-C以外はBMISDと相関が認められなかった。女児は、全ての脂質異常はBMISDと有意に相関していた。HOMA-IRで補正すると、男児のBMISDと低HDL-C血症との関連は消失し、女児

でも低 HDL-C 血症以外の脂質異常相対危険度との有意な相関は消失した。

6. 原発性高脂血症のゲノム解析

鈴木班員

新規遺伝子変異（報告された日本人における遺伝子変異数）は、*LDLR*: 36 (111), *LDLRAP1*: 0 (1), *MTTP*: 0 (3), *APOB*: 2 (5), *ABCA1*: 5 (16), *APOA1*: 4 (22), *APOA2*: 0 (1), *APOC2*: 0 (3), *APOE*: 2 (17), *LPL*: 11 (34), *LIPC*: 0 (1), *LCAT*: 0 (13), *CETP*: 0 (9), *ABCG5*: 2 (8), *CYP27A1*: 8 (0)であった。発症頻度の高い遺伝子変異や最近遺伝子変異が明らかとなった疾患では、新規遺伝子変異が報告されていた。

石橋班員

新規座位のうち、血中トリグリセリド値と *MLXIPL*, *ANGTPL3*, *TRIB1*, *GALNT2* 上の SNP 遺伝子型との間に有意な相関を認めた。LDL コレステロール値と *SORT1* ならびに *TRIB1* 上の SNP 遺伝子型との間に有意な相関を認めた。*MVK/MMAB* ならびに *NCAN/CILP2/PBX4* は、血清脂質値との相関を示さなかった。

武城班員

IMT を規定する 3SNPs によるゲノタイプ別解析から 8 種類のゲノタイプの中で 1 ゲノタイプ（*CHN2/MEP1A/INTERM:A/T/C*）において、高コレステロール血症により IMT が有意に増大した。2 ゲノタイプにおいて高 HDL コレステロール血症により IMT が有意に増大した。

LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、トリグリセリド値と最も関連す

る SNP である *LRP5*、*CETP D442G*、*MC3R* の各ゲノタイプ別による IMT 値の比較検討を行ったが、全対象、各ゲノタイプ対象ともに、*LRP5*、*CETP D442G* または *MC3R* による差異を認めなかった。

IMT は、年齢、性別、血圧、喫煙、HDL コレステロール、トリグリセリド、LDL 粒子サイズ、インスリン、可溶性 LR11 濃度と有意な相関を示した。

荒井班員

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査における遺伝子多型解析では、Iib 型を示す人では、*APOC3-SstI S2* アレルを有する者が有意に多かった。

D. 考察

FH は、若年より高コレステロール血症や黄色腫、若年性動脈硬化症を呈する遺伝疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。FH ヘテロ接合体の男性では 30 歳頃から、女性では 50 歳頃から心筋梗塞を発症する。わが国の 500 人に 1 人は FH ヘテロ接合体であると推定されており、FH の診断は、冠動脈疾患の予防と遺伝の面において重要である。及川班員の検討から、急性冠症候群を発症する患者の 25.4% が FH もしくは FH の可能性がある患者であった。急性冠症候群急性期には LDL-C は著明に低下していることを考えると、急性冠症候群における FH の頻度は高いものと想定される。

今回の研究結果より、旧診断基準では LDL 受容体活性を測定しない場合、少なくとも FH ヘテロ接合体患者が見落とされている可能性が示唆された。LDL 受容体変異を有する高コレステロール血症患者を FH

とすると、新しい FH 診断基準で遺伝子診断や LDL 受容体活性の測定を行わなくても FH と診断できる感度はほぼ 100%と十分なものであった。一方、特異度は 50%~60%と低く、LDL 受容体遺伝子異常以外の高コレステロール血症患者を多く拾ってしまうことが明らかとなった。しかし、旧基準で診断された FH 患者を対象とした林班員の結果では、逆に感度が低く、特異度が高いという結果となっている。これは、これまで LDL 受容体活性を指標に家族性高コレステロール血症と診断された患者の中に、LDL 受容体遺伝子異常を有さない患者が少なからず存在することを示している。このことは、ス波班員および小林班員の結果でも示されている。高 LDL-C 血症を来す遺伝子変異は、LDL 受容体遺伝子だけでなく、PCSK9 遺伝子や ARH 遺伝子にも認められる。欧米では、PCSK9 遺伝子変異も FH として診断されている。今回の小林班員の検討でも、FH ヘテロを疑った症例 221 名中、PCSK9 E32K 変異が 9 例確認されており、FH の定義を再検討する必要があると考えられた。

プロブコールはスタチンが使用できるようになるまでは高 LDL-C 血症の治療薬として使用されていたが、LDL-C 低下作用は弱く、HDL-C を低下させるため、スタチンが臨床で使用できるようになり、スタチンの心血管予防のエビデンスが増えると、高 LDL-C 血症患者にはスタチンが第 1 選択となった。プロブコールは LDL 低下作用に加えて抗酸化作用、FH 患者のアキレス腱黄色腫退縮作用を有する薬剤であり、FH 患者の心血管イベント予防に油用である可能性がある。しかし、プロブコールの投与が

冠動脈疾患の予防に有効かどうかエビデンスがなかった。POSITIVE 研究は後ろ向き解析ではあるが、一次予防ではプロブコール群とコントロール群の心血管イベントに有意差はなかったが、二次予防においてプロブコール群で有意に心血管イベントが低下していたことは、FH ヘテロ接合体のようにストロングスタチンでも十分 LDL-C 値をコントロールできない患者においてプロブコールの投与が心血管イベントを抑制する可能性を示唆するものであり、今後ランダム化比較試験が行われることが期待される。

高トリグリセリド血症が心血管イベントの独立した危険因子であることが、JDCS を含めた様々な疫学研究で明らかとなってきた。高トリグリセリド血症患者では、動脈硬化を促進するレムナントリポタンパクや small dense LDL が増加しており、このことが心血管イベントの増加につながっていると考えられている。

食後高脂血症は動脈硬化の危険因子とされており、脂肪負荷後の血清トリグリセリド値により判別できるという報告がある。しかし、脂肪負荷後のトリグリセリド値は、負荷前のトリグリセリド値と相関しており、食後高脂血症は、単に食前のトリグリセリド値の違いを見ている可能性がある。今回の結果では、冠動脈疾患が疑われ冠動脈造影を施行された血清トリグリセリド値が 150mg/dl 以下の症例で、冠動脈病変の有無で脂肪負荷後のトリグリセリド値を比較しても、両群の負荷前のトリグリセリド値および負荷後のトリグリセリド上昇量に有意な差を認めなかった。今回の結果と空腹時トリグリセリド値と負荷後のトリグリセリド

ド値が相関することを合わせて考えると、空腹時血清トリグリセリド値が正常な患者に脂肪負荷を行うメリットは少ないと考えられる。

non-HDL-C は、アポ B 含有リポタンパクの濃度を反映しており、non-HDL-C の増加は、特に LDL かつまたはレムナントという atherogenic なリポタンパクの増加を反映している。また、総コレステロールと HDL-C から計算でき、LDL-C を計算もしくは測定する必要がない。空腹時採血も必須ではない。いくつかの海外の疫学スタディにおいて、non-HDL-C の有用性が報告されている。日本人を含むアジア人における non-HDL-C の有用性について検討した報告はほとんどない。今回、2 型糖尿病患者のコホートによる検討で、non-HDL-C が LDL-C とほぼ同等の冠動脈疾患リスクを有することが明らかとなった。また、LDL-C と HDL-C の代わりに non-HDL-C を代入することによりトリグリセリドが危険因子から外れることから、レムナントリポタンパクの増加をトリグリセリドの増加が間接的に示しているものと考えられる。今後、一般住民コホートでも同様の結果が得られるかどうか検討が必要である。

今回、FH および高トリグリセリド血症に加え、I 型および V 型高脂血症、IIb 型高脂血症、III 型高脂血症、HDL の原発性高脂血症の診療ガイドライン作成のため、基礎データや国内外の研究報告を収集し検討し、ガイドラインを作成中である。特に、HDL-C に関して明確な管理基準がないのが現状である。日本動脈硬化学会による動脈硬化疾患予防ガイドライン 2007 年版では、HDL-C < 40mg/dl を低 HDL-C 血症とし

て、動脈硬化性疾患のリスクとして扱われている。LDL-C と異なり、HDL-C では、その濃度と冠動脈疾患リスクとの関連が直線的であり、低 HDL-C 血症を定義することが困難である。高 HDL-C 血症を負の危険因子、すなわち動脈硬化性疾患の波圧勝リスクを軽減する因子として取り扱うかどうかという問題もある。Framingham risk score では、HDL-C が 60mg/dl 以上の場合、負の危険因子として取り扱っている。さらに、HDL を特異的に上昇させる薬剤がなく、HDL-C の上昇が心血管イベントの予防に有効であるかどうか、現時点ではエビデンスがない。現在、班員による review が行われており、今後 FH および高トリグリセリド血症ガイドライン同様、その妥当性について検討を行っていく予定である。

原発性高脂血症および類縁疾患の遺伝子異常が報告されており、新規遺伝子変異も少なからず報告されていることが明らかとなった。論文化されていないものもあり、その情報をデータベースとして蓄積することは、原発性高脂血症の研究・診断・治療に有用であると考えられる。また、脂質代謝に関連する遺伝子の SNP が血清脂質値に影響を与えることも明らかとなってきた。本研究においても、脂質代謝に関連する既知の SNP が脂質値に影響を与えることが示された。また、ゲノムワイド関連解析によって血清脂質値に影響を与える遺伝子座位が報告され、本研究によって日本人においても 7 座位中 5 座位で血清脂質値と有意な関連が認められた。今後、真の責任多型を明らかにすることにより、脂質代謝異常の解明と治療に結びつくことが期待される。一方、頸動脈硬化に関連する SNP につい

て検討した武城班員の研究結果から、頸動脈硬化は脂質異常が加わることによりそのリスクが増大するが、脂質異常に関連する SNPs との関連は小さく、頸動脈硬化には脂質異常に関連する SNP を有するだけでなく、実際に脂質異常が発症することが重要と考えられた。したがって、動脈硬化性疾患の予防には、生活習慣の修正が重要である。

E. 結論

新しい FH 診断基準は、LDL 受容体活性を測定せずとも LDL 受容体遺伝子異常を感度良くスクリーニングすることが可能である。日本人 2 型糖尿病患者の冠動脈疾患リスク評価指標として、Non-HDL-C は、LDL-C とならぶ有用な臨床脂質指標となりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic beta-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. Ishikawa M, Iwasaki Y, Yatoh S, Kato T, Kumadaki S, Inoue N, Yamamoto T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Kobayashi K, Takahashi A, Yamada N, Shimano H. *J Lipid Res.* 2008; 49: 2524-34.
2. Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat. Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, Baba M, Kishikawa H, Nakamura J, Oikawa S, Yamada N, Yasuda H, Shigeta Y: ADCT Study Group. *Diabet Med.* 2008; 25: 818-25.
3. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb.* 2008; 15: 116-21.
4. Sekiya M, Osuga J, Yahagi N, Okazaki H, Tamura Y, Igarashi M, Takase S, Harada K, Okazaki S, Iizuka Y, Ohashi K, Yagyu H, Okazaki M, Gotoda T, Nagai R, Kadowaki T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S. Hormone-sensitive lipase is involved in hepatic cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res.* 2008; 49: 1829-38.
5. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Nakakuki M, Hastay AH, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yamada N. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. *Diabetes.* 2008; 57: 2382-92.
6. Inoue N, Yahagi N, Yamamoto T, Ishikawa M, Watanabe K, Matsuzaka T,

番号 2007P00056【提出】2007年10月10日
日 PCT 出願 20 年 10 月 10 日

Nakagawa Y, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Hasty AH, Toyoshima H, Yamada N, Shimano H. Cyclin-dependent kinase inhibitor, p21WAF1/CIP1, is involved in adipocyte differentiation and hypertrophy, linking to obesity, and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2008; 283: 21220-9.

7. Takekoshi K, Isobe K, Suzuki H, Nissato S, Kawakami Y, Kawai K, Yamada N. R46Q mutation in the succinate dehydrogenase B gene (SDHB) in a Japanese family with both abdominal and thoracic paraganglioma following metastasis. *Endocr J.* 2008; 55: 299-303.

8. Kumadaki S, Matsuzaka T, Kato T, Yahagi N, Yamamoto T, Okada S, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Mouse Elovl-6 promoter is an SREBP target. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 368: 261-6.

9. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yoshizumi M, Yokote K, Kubota K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A; Japan CDM group. Importance of lipid levels in elderly diabetic individuals: baseline characteristics and 1-year survey of cardiovascular events. *Circ J.* 2008; 72: 218-25.

H.知的所有権の取得情報

1. 特許取得

林 登志雄 (他 2 名 1 番目) 特許出願整理

I型およびV型高脂血症の診療ガイドライン（案）

東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 後藤田 貴也

1) 背景

Fredricksonによる高脂血症（高リポ蛋白血症）分類（WHO分類）において、I型高脂血症は chylomicron 単独の増加を、V型高脂血症は chylomicron に加えて very low density lipoprotein (VLDL) の増加を伴う高脂血症として特徴付けられている[1]。I型高脂血症はもっとも重篤な高トリグリセライド (TG) 血症を呈する病態であり、2つの稀な遺伝性疾患、すなわち、家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症 (familial lipoprotein lipase deficiency; MIM 238600) と家族性アポ蛋白 C-II 欠損症 (familial apolipoprotein C-II deficiency; MIM 207750) によって代表される[2]。その他、I型高脂血症に含まれるものとして、さらに稀ではあるが、LPLに対する阻害因子が存在する症例 (familial inhibitor to lipoprotein lipase; MIM 118830) や自己抗体が存在する症例も報告されている[3] [4]。また一方、続発性（二次性）のものとしては、LPL がインスリン依存性の酵素であることから、I型糖尿病などのインスリン欠乏状態で認められる diabetic lipemia が有名である。すなわち、I型高脂血症は、chylomicron や VLDL といった TG-rich リポ蛋白の加水分解の律速酵素である LPL と、その活性発現に必要な補因子であるアポ蛋白 C-II のいずれかにおける決定的な異常に起因する病態といえる。一方、V型高脂血症の成因はより複雑であり、また、より雑多な病態を含むものと考えられている。稀に、家族性にみられることもあるが、遺伝様式が一定せず、多くの場合、V型高脂血症は、何らかの TG 代謝に関する先天的（遺伝的）な異常（遺伝要因）の存在のもとに後天的な環境要因の付加が加わって発症するものと考えられている。環境要因はさまざまであるが、とくにアルコールの多飲や2型糖尿病、ステロイドやエストロゲンによるホルモン治療、利尿剤やβブロッカーなどの薬剤の影響などが高頻度に見られる[5]。

動脈硬化症の予防や治療の観点から、高コレステロール血症に関する多くの診療ガイドラインが策定され[6]、また、スタチン薬を中心とした脂質治療薬によるめざましい介入効果が大規模臨床試験を通じて次々と発表されている。その一方で、高TG血症に関しては動脈硬化症との関連が高コレステロール血症ほど明確ではなく、とりわけI型およびV型高脂血症はその頻度が比較的稀であることもあり、わが国を含めて、その診療ガイドラインとして確立されたものがほとんど見当たらないのが現状である。その中にあって、厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班（垂井清一郎班長）の昭和62年度の報告書では、原発性高カイロミクロン血症の診断基準が公表されている（表1）[7]。I型およびV型高脂血症は、しばしば致命的ともなりうる急性膵炎の基礎疾患として重要であり、これらの合併症を予防・治療するためには脂肪制限などの適切な管理が重要となる。このような背景のもとに、原発性高脂血症研究班では、日本人におけるI型およびV型高脂血症の診断と治療を中心とした診療ガイドラインを提案するものである。

2) 高 chylomicron 血症の特徴

Chylomicron の半減期は数分程度で、正常 TG 値～中等度の高 TG 血症を呈する者では、12 時間絶食後の空腹時血漿中に chylomicron は存在しない。空腹時血漿中に chylomicron が出現するのは、血清 TG 値で 1,000～2,000mg/dl 程度からとされるが、身体的な症状は通常それ以上 (2,000mg/dl 以上) のレベルで生ずる。よって、高 chylomicron 血症を、血清 TG 値が 2,000mg/dl 以上で、特有の愁訴・所見を有する病態と定義するような厳格な考え方もある。ただ、稀に、血清 TG 値が 20,000～30,000mg/dl レベルでも臨床症状を全く欠く症例も存在することには留意が必要である。臨床検査において注意すべきは、血清 TG 値の著増がしばしば測定系に干渉し、血清アマラーゼやヘモグロビン、電解質 (例えば Na は TG 値 1,000mg/dl の増加あたり 2～4mEq/l 程低下して見える) などが見かけ上低値となりうる点であり、とくに、高 TG 血症に続発する急性膵炎の存在を血中・尿中のアマラーゼのみかけ上の低値をもとに誤診してはならない。

3) I 型高脂血症

A) 家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症

a) 概念・定義

LPL は血中 TG の加水分解を担う酵素であり、その活性の異常が I 型高脂血症の多くの、また V 型高脂血症の一部の病因となっている。家族性 LPL 欠損症は最も重篤な高 chylomicron 血症を呈する稀な遺伝性疾患であり、1932 年に近親結婚歴のある家系に生まれた男児に関する最初の記載が行われ [8]、1960 年に Havel らによりその異常が chylomicron の加水分解の律速酵素である LPL 活性の先天的欠損によるものであることが証明された [9]。家族性高コレステロール血症 (FH) における分類にならない、LPL 蛋白の異常の種類から、LPL 蛋白の完全欠損をきたす class I 変異、酵素活性を欠いた不活型蛋白が産生される class II 変異、ヘパリンへの親和性を欠いた不活型蛋白が産生される class III 変異に分類することが提唱されている [10]。

b) 病因

ヒト LPL 遺伝子の異常に起因し、浸透率 (penetrance) 100% で常染色体劣性遺伝形式により遺伝する。なお、ヒト LPL 遺伝子は第 8 番染色体短腕 (8p22) 上に位置し、その全長は約 35kb で 10 個のエクソンを含み、448 アミノ酸からなる酵素蛋白をコードしている [11] [12] [13]。

c) 臨床症状

本疾患は比較的稀な常染色体劣性遺伝性疾患であり、本邦においても 30 家系以上の報告があり、患者となるホモ接合体の頻度は約 50～100 万人に 1 人程度といわれている。家族歴に近親結婚歴をもつ場合が多く、患者は幼少期より脂肪摂取時の膵炎による腹痛発作や高 chylomicron 血症による乳糜血清を呈するため、多くは授乳中～幼少期に発見され

る。高 chylomicron 血症に続発する急性膵炎による腹痛発作は、しばしば急性腹症として誤って開腹手術に至る場合もあり注意を要する。乳幼児期から脂肪摂取を避ける食習慣を身に付けて成長障害をきたす症例もみられる一方、成年期まで大きな腹痛発作もなく見過ごされていた例もあり、頑固な腹痛に高 TG 血症を伴う症例では、まず鑑別すべき疾患である[2]。

高 chylomicron 血症自体も主要な臨床所見であり、血清 TG 値は 1,500mg/dl 位から 20,000mg/dl 以上にも達する。chylomicron の存在は、簡便法としては血清を 24 時間 4°C で静置するか、軽く遠心することにより上層に浮遊してくる白色クリーム層として確認され、典型的な症例では chylomicron 単独の増加を反映して下層は透明で白濁はしない。血清 TG 値が 1,500mg/dl 以上で血清総コレステロール値が血清 TG 値の 1/10 前後もしくはそれ以下であれば、LPL 欠損症である可能性が高い。その他の臨床所見はいずれも chylomicron の著増に伴う症状であり、まず、血清 TG 値が 2,000mg/dl 以上になると出現する発疹性黄色腫 (eruptive xanthoma) が症例の約半数に認められ、四肢伸側、臀部、肩などを好発部位として TG レベルに連動して出現し、消退する際は数週間～数ヶ月かけて徐々に消失する。血清 TG 値が 4,000mg/dl を越えるようになると、乳糜血清により眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える網膜脂血症 (lipemia retinalis) が認められるが、視力は障害されない。その他では、血管外でマクロファージが脂質を貪食した泡沫細胞の浸潤による肝脾腫 (hepatosplenomegaly) を認めることが多く、とくに肝腫大の頻度が高く、またこれらは血清脂質の改善に伴って比較的急速 (1 週間以内) に軽快する可逆的変化である。しかし、あくまでも、最も重篤な合併症は急性膵炎 (acute pancreatitis) であり、これは予後規定因子となることがあるため、慎重に対応すべきである。その他に、呼吸困難や痴呆、鬱、記憶障害などの神経症状も報告されている。

家族性 LPL 欠損症のホモ接合体患者の主要な予後規定因子は、前述したように急性膵炎の合併であり、しばしば致命的である。初期の調査では、急性膵炎にて死亡した数名の欠損症患者の解剖所見で血管に著明な動脈硬化が認められなかったことと、ヘテロ接合体には血清 TG 値を含めて際立った異常が認められなかったことより、長い間 LPL 欠損はヒトの動脈硬化発症とはあまり関係がないものと推測されてきた。しかし、詳細な研究により、500 人に 1 人とされるヘテロ接合体では、通常は脂質レベルに大きな異常は認められないが、後述するように、糖尿病を合併したり、高度な肥満や過度の飲酒、妊娠などの負荷が加わることにより高 TG 血症を呈しやすいたことが報告され、ヘテロ接合体では動脈硬化発症に関係する common な高脂血症である家族性複合型高脂血症 (FCHL) [10] や、単一遺伝子性家族性高 TG 血症 [14] が高率に発症するとの報告もなされている。そして、4 名の LPL 欠損症患者を 14～30 年間追跡調査した結果では、心血管造影で全例に 55 才以前の時点で冠状動脈に動脈硬化による狭窄の存在が示されている [15]。

d) 診断

活性型の LPL は毛細血管内皮細胞表面のヘパラン硫酸に結合して係留されている

ため、ヘパリンを静注することによって初めて流血中に出現する。そのため診断は、通常、ヘパリン (10~50U/kg) 静注 10 分後の血漿中の LPL 活性を測定して行われる。ヘパリン静注後血漿中の総リパーゼ活性のうち LPL によるものは約 1/3 で、残りのほとんどは肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) によるものであるため、単なる総リパーゼ活性の測定では本疾患の診断はできない。LPL 活性の分別測定のためには抗 LPL 抗体や抗 HTGL 抗体が必要であるが、硫酸プロタミンや 1M NaCl にて LPL を失活させる方法もある。安定した合成基質が必要とされるなど熟練を要したが、現在では検査試薬として測定キットも市販されている。また、脂肪組織や血液の単球由来マクロファージを検体として利用できれば、HTGL との分別が不要となる。一方、LPL 蛋白量の変化を伴う場合には免疫学的な蛋白量の測定が有効であり、幾つかの ELISA [16] [17] が報告されており、一般臨床検査としても採用されている [16]。LPL 活性が著しく低下しており、LPL の補因子であるアポ蛋白 C-II 濃度が正常もしくはそれ以上であればまず本疾患と考えるとよかろう。家族歴の詳細な聞き取りがしばしば有用であることは言を待たない。そして、後述するように極めて稀に LPL に対する阻害因子や自己抗体の存在する例が知られているが、患者血清が正常対照者血清中の LPL 活性を抑制するかどうかを調べることにより最終的に除外できる。

LPL 遺伝子レベルでの診断も広く行われている。これまでに世界中で 220 種類以上 [2] [18] [19]、日本だけでも 20 種類を超える異なった遺伝子変異が同定・報告されている [20]。症例の 97% に変異が同定されるとされ、変異の種類としては、アミノ酸の置換を伴うミスセンス変異が 7 割近くと最多で、とくに LPL の活性中心 (catalytic domain) をコードするエクソン 4~6 に集中しているのが特徴である。従って、未知の変異の遺伝子診断においても、この部位から検索すべきであろう。なお、アミノ酸置換は、 α ヘリックスや β シート領域において脂溶性の低下をもたらす置換が多くみられる。その他にも、ナンセンス変異、数塩基の挿入欠失に由来するフレームシフト変異や大規模な遺伝子断片の挿入や欠失変異、あるいは、ドナースプライス部位やアクセプター部位の変異によるスプライス変異などが知られている。大多数の症例で、上記のような決定的な変異が同定されていることから、プロモーター領域などの発現調節の変化による症例は極めて稀であると思われる。

日本でも少なくとも 34 種類の変異が報告されており、とくにエクソン 3 でのナンセンス変異 (Y61X) [21] とエクソン 5 での 1 塩基欠失 (A221del) [22]、そしてエクソン 8 でのナンセンス変異 (W382X) [21] が複数の日本人患者家系において同定されており、日本人の LPL 遺伝子上に比較的広く分布しているものと考えられている。一方、機能亢進型の多型と考えられる S447X は、TG 低下と HDL-コレステロール (HDL-C) 増加をもたらすことが示されている [23]。

LDL 受容体遺伝子や LPL 遺伝子の変異は比較的稀なものではあるが、疾患の重篤度を鑑みると診断は重要と考えられ、それらの中で比較的頻度の高いものに関しては臨床検査の一部としてすでに検査可能となっている。また、池田らによるインベーター法を用いた LPL 遺伝子検査では、22 種の既知の変異を同時にスクリーニングすることが可能であり [24]、今後同様な試みに

よってより広範囲な遺伝子検査が可能となることが期待される。

e) 治療

臨床上問題となる本症の合併症は急性膵炎であり、治療の目的は膵炎の発症・重症化の回避である。脂肪摂取の制限が基本であり、食事中の脂肪を1日20g以下、もしくは総カロリーの15%以下に抑え、食後のTG値を悪くとも1,500mg/dl以下に維持する[2]。乳児では、chylomicronを介さずに大循環に移行するmedium chain triglyceride (MCT)のミルクや脱脂粉乳を与え、またMCTは調理にも用いることができる。妊娠中の第2、第3 trimesterでは1日2gの脂肪制限によっても新生児に影響がないことが報告されている[2]。急性膵炎の治療は絶食、低カロリー輸液とし、経静脈的にも脂肪製剤の投与や高カロリー輸液は行わないこととする。本症においては、脂質治療薬の効果はほとんど認められないが、VLDLも増加を示すような成人症例では、フィブラート薬の使用も考慮する。遺伝子治療の有効性は、各種動物モデルにおいて示されている[25]。

B) 家族性アポ蛋白 C-II 欠損症

a) 概念・定義

アポ蛋白 C-IIは、主として chylomicron、VLDL、HDL の構成成分として存在し、とくに TG-rich リポ蛋白の表面にあつては LPL の活性化に必要な補因子 (co-factor) として働く。そのため遺伝性の欠損は、家族性 LPL 欠損症同様に多くの場合は I 型もしくは V 型高脂血症の形の著しい高 TG 血症を引き起こす常染色体劣性遺伝性疾患となる。1978 年に最初に報告された症例は高 chylomicron 血症に伴い急性膵炎を繰り返す 58 歳の男性で、合併する糖尿病に対してインスリン治療も行われたが改善せず、たまたま貧血に対する対症療法としての輸血が著効したことから同定されている[26]。LPL 欠損症同様に患者の家族歴には近親結婚歴を認める場合が多いが、本疾患の頻度は LPL 欠損症に比べてさらに低いと推測されており、1970 年代にカナダ[26]と日本[27]で発見されて以来現在までに世界でも二十家系ほどの報告があるのみである。

b) 病因

ヒトアポ蛋白 C-II 遺伝子の異常に起因し、浸透率 100%で常染色体劣性遺伝形式により遺伝する。なお、ヒトアポ蛋白 C-II 遺伝子は第 19 番染色体短腕(19q13.2)上に位置し、4 個のエクソンを含み、79 個のアミノ酸よりなる分子量 8,800 の蛋白をコードしている[28][29]。

c) 臨床症状

臨床症状はいずれも高 chylomicron 血症に続発するものであるため、先に述べた LPL 欠損症におけるものとはほぼ同様であるが、LPL の活性化にはアポ蛋白 C-II に依存しない部分もあるため、臨床像は全般に LPL 欠損症に比べてやや軽症である場合が多く、そのため、診断時期も LPL 欠損症に比べて遅い場合が多い。しかし、LPL 欠損症に比べて幼少期から嚴重な脂肪制限下に置かれることが少ないため、成人症例ではむしろ急性膵炎の発

症率が高いとの報告もあり[26][30]、また、VLDLの上昇も伴う場合が多い。ヘテロ接合体では、正常の約50%程度のアポ蛋白C-IIが血中に存在し、血清TG値を含め一般に異常を認めない。

d) 診断

通常、診断はLPL欠損症類似の臨床症状に加え、一般臨床検査として実施可能な血清アポ蛋白の測定における、アポ蛋白C-IIの選択的な欠損または著しい低下の証明をもって行われる。家族歴に近親結婚歴があればより確実となる。またLPL活性が測定可能な場合には、患者血清中において低下しているLPL活性が正常ヒト血清や純化したアポ蛋白C-IIの添加により速やかに活性を回復する現象が観察される。これは、最初のカナダ人患者における報告においても、貧血の治療に輸血を行ったところ直ちに高TG血症が改善(血清TG値が1,750mg/dlから196mg/dlへ低下)したことからも示される[26]。その他にも、LPLは含むアポ蛋白C-IIを欠くウシのミルクを利用した測定法も知られている。

現在までに報告されている多くの家系について遺伝子レベルでの解析が行われており、同定されたアポ蛋白C-II遺伝子の変異は多岐にわたり、日本人患者症例でも3種類の遺伝子変異が報告されている[31] [33]。LPL欠損症の場合とは対照的に、多くの症例ではアポ蛋白C-II遺伝子のスプライシング変異やナンセンス変異によりアポ蛋白C-IIが血中に全く存在しないものと考えられるが、まれにLPL活性化能を欠いた構造異常をもつアポ蛋白C-IIが血中に少量検出される症例もある。その他のアポ蛋白では、chylomicronの増加とLDLおよびHDLの減少を反映して、アポ蛋白C-III、Eが増加し、A-I、A-II、Bの減少を示す。

e) 治療

本症における治療の目的は膵炎の発症・重症化の回避であり、治療はLPL欠損症の治療に準ずる。LPL欠損症と大きく異なるのは、急性膵炎などの緊急時に、正常血漿の輸血によって血清TG値を速やかに低下できる点である。

C) LPLに対する阻害因子や自己抗体を認める症例

家族性にLPLに対する阻害因子が血中に存在する家系が報告されており、常染色体優性遺伝形式をとるものと考えられている[3]。そのため、このような症例では、血中のLPL活性のみが欠損しており、組織のLPL活性は正常であるという。

一方、木原らは、ITP、Graves病の既往をもつ若年女性にLPL欠損症類似の症状を認め、その患者血清中にLPLと肝性トリグリセリドリパーゼ(HTGL)の両者に反応するIgA自己抗体の存在を報告している[4]。

4) V型高脂血症

Fredrickson分類(WHO分類)においてV型高脂血症とは、chylomicronに加えてVLDLの増加を伴う高リポ蛋白血症として定義されている。I型高脂血症のほとんどが、

LPL・アポ蛋白 C-II系の先天性の異常か、I型糖尿病などの極度のインスリン作用不足による LPL・アポ蛋白 C-II系の二次的な異常に起因する病態と整理されるのとは対照的に、V型高脂血症は先天性（遺伝的）および後天的（続発性）な両側面をもち、中等度～高度のTG血症を呈する様々な病態を幅広く含むカテゴリーであると考えられている。実際に、患者の家族を詳細に調査すると高TG血症を有する者が散見され、一方、患者の多くには糖尿病や飲酒などの二次的な要因が加わっている場合が多い。V型は頻度的にはI型を大きく上回るため、臨床上経験する高 chylomicron 血症の多くはV型高脂血症であるといえる。V型高脂血症の頻度を正確に推計するのは困難であるが、Lipid Research Clinicにおける約4万人を対象とした調査では、血漿TG値が2,000mg/dl以上の者の頻度は、約0.018%と報告されている[2]。なお、III型高脂血症でも chylomicron の代謝が阻害されるため、血中に chylomicron を認める場合がある。

わが国における調査報告は多くはないが、村勢らは、血清TGレベル $\geq 1,000$ mg/dlの日本人120名（I型22名、V型98名）に関して検討した結果を報告している[5] [34]。この対象者における急性膵炎の既往は約17%に認められ、欧米人に比べて脂肪摂取量が少ないと考えられる日本人においても、やはり高率に膵炎の合併が確認され、その予防と管理の重要性が示唆された。成因別の分類では、家族性LPL欠損症が11例、家族性アポ蛋白 C-II欠損症が3例、diabetic lipemiaなどの続発性のI型高脂血症も8例に認められている（表2）。一方、V型高脂血症患者の約2/3には、糖尿病や飲酒といった基礎疾患や寄与因子の存在が確認されたが、残りの1/3にはそのような基礎疾患等は確認されていないという。そのような患者の多くは、通常はIV型高脂血症を呈し、家族歴に高TG血症を認める者も多いという。

V型高脂血症の背景となる先天性（遺伝的）異常としては、（1）アポ蛋白 BとVLDLの合成亢進を伴い、通常IIb型やIV型高脂血症を呈する家族性複合型高脂血症（familial combined hyperlipidemia; FCHL）、（2）TGの合成亢進を伴いIV型を呈する単一遺伝子性家族性高トリグリセライド血症（monogenic familial hypertriglyceridemia）、および（3）家族性LPL欠損症のヘテロ接合体もしくはLPL遺伝子の発現異常、が重要であると考えられている（図1）。これらの遺伝的異常は、一般人口中の数%に存在すると考えられ、通常はIV型高脂血症を中心とした異常を呈するが、環境負荷因子が加わることにより一部はV型に移行するものと考えられる。また最近、アポ蛋白 A-Vがアポ蛋白 C-IIとLPLとの相互作用を高める働きをもつことが示され、家族性アポ蛋白 A-V欠損症は高 chylomicron 血症を呈する可能性も示唆されている[35]。また、従来から、アポ蛋白 Eの異常（E2やE4）がV型高脂血症の発症に関与するとの報告も多い[36]。

LPL欠損のホモ接合体の診断は容易であるが、ヘテロ接合体は表現型が極めて軽度のIV型高脂血症のみであったり、全く無症状であるため発見が難しい。しばしば、妊娠や糖尿病、肥満、アルコール多飲を契機としてIV～V型の高脂血症を呈する場合がある[37]。また、より common な高脂血症である家族性複合型高脂血症（FCHL）や家族性高TG血症の

家系のなかには LPL 活性低値の症例があり、これらの背景にある原因として LPL 遺伝子異常の関与が注目されている。その異常は、LPL 遺伝子の発現異常も含み、実際に、プロモーター領域における 1 塩基多型が転写因子 Oct-1 の結合を障害し、転写活性を 15%以下に減少し、FCHL や虚血性心疾患と関連する可能性も示唆されている[38]。欧米の研究においては、V型高脂血症患者の 10%に LPL 遺伝子異常を認めるとの報告[39]もあるが、新井らによる血清 TG400~1,000mg/dl の日本人 100 人を対象とした検討では LPL 遺伝子変異症例はまったく認められなかったことが報告されている[40]。

一般に、後天的な負荷因子としてもっとも高頻度なものは糖尿病の血糖コントロール不良であり、その他に、飲酒、エストロゲン、ステロイド、妊娠、Zoloft (選択的セロトニン再取り込み阻害型抗うつ薬)、isotretinoin (ニキビ治療薬)、利尿剤、βブロッカー、HIV protease inhibitors、異常蛋白血症、多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫などが報告されている。

V型高脂血症においても高 TG 血症に随伴する臨床症状はいずれも可逆的なものであるため、根本的な治療は TG 値の低下に他ならない。FCHL や家族性高 TG 血症のホモ接合体などの先天的要因が極めて強い場合には、I型に準じた厳しい脂肪摂取制限が必要になる場合もある。V型ではふつう後天的な環境因子の負荷が存在するので、まず第一にその除去に努める。脂質低下薬では、フィブラート薬やニコチン酸、ストロングスタチン薬などが適応になるが、糖尿病患者ではニコチンによる耐糖能の悪化に注意が必要である。一方、肥満者における極端な減量は、体重のリバウンド時にかえって重度の高 TG 血症と急性膵炎を招来する危険性があることに留意が必要である。

5) 原発性高カイロミクロン血症診断基準 (案)

最後に、以上のような背景のもとに、原発性高カイロミクロン血症診断基準 (案)を示す (表 3)。垂井班による診断基準 (表 1) [7]をもとに、遺伝子診断が可能となったことに加えて、臨床症状や家族歴の有無も項目に加えてみた。世界的にもこの種の診断基準・診療ガイドラインは確立されておらず、多くの議論が必要とされている。