

細胞移植を用いた新規の蛋白補充技術のコンセプトを糖尿病モデルマウスとヒトインスリン遺伝子導入マウス前脂肪細胞を用いて明らかにした。本研究は、この新規技術を根本的治療法のない家族性LCAT欠損症を対象として臨床応用し新規治療法を実用化することを目的とする。

B & C. 研究方法と結果

1. 移植細胞の機能評価系の検討

1) LCAT蛋白の検出

B6マウスを用いた移植実験で採取したマウス血及び移植組織を用いhLCATの高感度免疫沈降ウェスタンブロット法(WB)、免疫蛍光染色法を確立した。

2. 移植細胞の薬効評価 (LCAT蛋白の機能発現評価)

1) LCAT活性測定法

コレステロールを含有する人工リポソームを基質とする高感度測定法を確立した。

2) コレステロールの代謝変化測定

WBを用いたヒト血清リポ蛋白プロファイルの測定法を確立した。

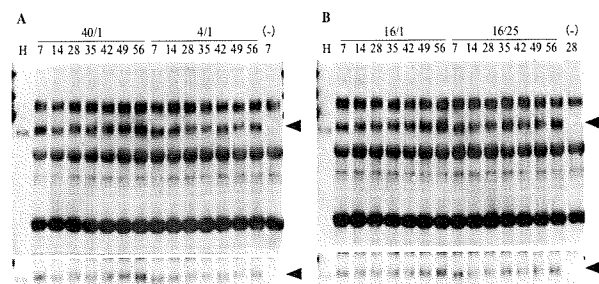


図2 LCAT遺伝子導入脂肪細胞から培養液中に分泌されるLCAT蛋白 H:HDL; Sample:培養上清30 μ L; Day 7, 14, 28, 35, 42, 49, 56 フィブリン (mg/mL)/トロンビン (U/mL); (-):細胞なし (16/1); 細胞: 1×10^7 cells/mL \rightarrow 100 μ L (1×10^6 cells/well) \blacktriangleleft :LCAT; Exposure: 上段 3 min、下段 1 min。

3) 前処置による適応能力強化の検討

移植用細胞の分化誘導処理に関しては移植実験の結果、未分化細胞と変化が認められなかった。低酸素・低栄養処理については、細胞の事前処理が細胞のviabilityに悪

い影響を与えることが分かった。

4) LCAT欠損マウスでの薬効

リポ蛋白プロファイルにおいてLCAT欠損マウス血清はヒト患者血清と同じ効果が認められず、LCAT欠損マウスは適切なモデル動物ではないと判断した。

5) 免疫不全マウスでの生着性及び安全性

フィブリノーゲン 8及び40 mg/mLでLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞をNudeマウスに移植し、継続観察中である。

3. 家族性製LCAT欠損症患者を対象とした臨床研究

平成21年7月24日の附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を受け8月5日に厚生労働大臣官房厚生科学課へ申請書類を提出した。当局からの照会事項に対する回答書を10月21日に提出した。

(倫理面への配慮)

移植細胞の薬効薬理および生着性に関する研究は、千葉大学大学院医学研究院の規定に従い、国で定められている、ヒト生体由来細胞を用いた実験、組換えDNA実験、動物取り扱いに関する指針に従い、千葉大学で開催される各委員会で実験許可を受けて実施した。移植細胞の調製業務は、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に基づく「治験薬の製造管理及び品質管理基準および治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)について」を満たす製造設備及び手順に遵守し製造した。臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する計画書などについて、千葉大学医学部附属病院遺伝子治療審査委員会において、科学的、倫理的な観点から審議を受け、承認を受け行う。

DおよびE. 考察および結論

本研究は、根本的治療法のない家族性LCAT欠損症を対象として、遺伝子導入脂肪細胞の自己移植という新規の補充療法を世界で初めて実用化するトランスレーショナル研究である。家族性LCAT欠損症に対する食事療法及び輸血によるLCAT補充療法はいずれも効果が不十分であると

ともに、遺伝子組換え型LCAT製剤の研究開発は行われていない。他の疾患治療法としてアデノウイルスベクターを用いた動物での遺伝子治療法の検討が報告されているが実用化までの課題は多い。

これらの課題を克服できる本治療法の特徴は、すでに形成外科臨床領域で行われている脂肪吸引、脂肪移植を応用して遺伝子導入脂肪細胞を製品化し、自己移植により目的蛋白を長期にわたり安定して補充するという、これまで医療経済的に蛋白補充が困難であったまれな難治性疾患に広く応用することが可能な新規技術であることである。しかしながら、自家移植した前脂肪細胞は、その生存が認められるとはいえ、移植後の減少は避けられず、治療目的に応じた移植条件の最適化検討が求められる。外来遺伝子を導入した移植細胞での治療目的蛋白質の持続的発現は動物及びヒトで一部見られているが、その安定した薬効発現のためには、*in vitro* 及び *in vivo* での多面的検討が必要である。

本研究により、LCAT搭載レトロウイルスベクター及び移植細胞のGMP製造法と品質試験法を確立した。また、*in vitro* 及び動物でのそれらの安全性を確認し、薬効評価系及び生着率評価系を確立した。今後、本治療法の実用化に必須な移植細胞の生着率向上と製剤化の検討が必要である。移植後の持続的なLCAT産生を確保するための、移植細胞の生着率向上を目的とする製剤化検討を行うとともに、臨床研究の実施準備に着手する。これらの基礎検討を実施し十分な安全性配慮と法令等遵守のもと本治療法の安全性並びに有効性評価及び生着性を検証する臨床研究を家族性LCAT欠損症患者を対象に実施する予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Matsuo, M, Ebinuma, H, Fukamachi, I, Jiang, M, Bujo, H, Saito, Y. (2009) Development of an immunoassay for the quantification of soluble

LR11, a circulating marker of atherosclerosis. *Clin Chem.* 55, 1801-1808.

- 2) Tashiro, J, Miyazaki, O, Nakamura, Y, Miyazaki, A, Fukamachi, I, Bujo, H, Saito, Y. (2009) Plasma pre beta1-HDL level is elevated in unstable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 204, 595-600.
- 3) Takahashi, M, Bujo, H, Jiang, M, Noike, H, Saito, Y, Shirai K. (2010) Enhanced circulating soluble LR11 in patients with coronary organic stenosis. *Atherosclerosis.* in press.

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Ⅲ型高脂血症の診断基準改定に関する研究

分担研究者 奥羽大学薬学部疾患薬理学/附属病院内科 教授 衛藤雅昭

研究要旨

Ⅲ型高脂血症はアポE2/2 遺伝型を基盤として、レムナントリポ蛋白（レムナント）が血中に増加する典型的な原発性高脂血症疾患である。レムナントの増加のために早期に冠動脈硬化症を発症する。本疾患は診断が難しく、多くの症例が見逃され、不幸な転機をたどることが多い。従来の診断基準では不十分な点もあるので、保険適応されて一般的に測定可能なレムナント（RLP）コレステロール値を基準に加えてⅢ型高脂血症の診断基準とするものである。

A. 研究目的

Ⅲ型高脂血症はトリグリセリド（TG）richリポ蛋白の1つであるレムナントリポ蛋白（レムナント）が血中に増加する典型的な疾患である。レムナントはLDLと同様に動脈硬化惹起性リポ蛋白である。アポE2/2遺伝型（まれにアポE欠損）を基盤として発症し、高レムナント血症・高TG血症を呈する。レムナントが強力なatherogenicityを有するために、早期に冠動脈硬化疾患を発症する。そのために、Ⅲ型高脂血症は早期診断、早期治療が臨床重要である。しかし、その診断は難しく、一般診療で見逃されていることが多い。保険適応されて一般診療において測定可能なレムナント（RLP）コレステロール値に注目してその新たな診断基準に関して検討した。

B. 研究方法

日本人Ⅲ型高脂血症 16 名を対象とした。早朝空腹時に採血し、血漿中の脂質および、レムナントコレステロールを RLP コレステロールとして中島らの方法により、LDL コレステロールを直接法により、アポ E 濃度を免疫比濁法により分析した。アポ E2/2 遺伝型（表現型）は血漿を用いて IEF 法あるいは IEF-immunoblotting 法、白血球を用いて PCR-RFLP 法により決定した。また、ポリアクリルアミドゲル（PAG）電気泳動法によりリポ蛋白のパターン分析を行った。すべての患者

から Informed consent を得た上で本研究は行われた。

C. 研究結果

アポ E 遺伝型全員アポ E2/2 遺伝型（表現型）であった。IEF-immunoblotting 法による決定で十分であった。PAG 電気泳動法では、VLDL と LDL バンドの間に幅広いミッドバンド（レムナント）を認めた。平均血中 TG 値 381mg/dl、平均総コレステロール値 253mg/dl と両方高値であった。TG 値 > 総コレステロール値がⅢ型高脂血症の特徴であった。直接法による平均 LDL コレステロール値は 74mg/dl と低値であった（正常値 < 140mg/dl）。平均アポ E 値は 16.6mg/dl と高値であった（正常値 < 4.6mg/dl）。平均レムナントコレステロール（RLP コレステロール）値は 48.3mg/dl と異常高値であった（正常値 < 5.2mg/dl）。平均 RLP コレステロール/TG 比は 0.13 と 0.10 以上の症例が多く、Ⅲ型高脂血症の診断に有用と考えられた。

D. 考察

従来のⅢ型高脂血症の診断は、大項目として①血清総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）がともに高値を示す、②血漿リポ蛋白の電気泳動で VLDL から LDL への連続性の broad β パターンを示す、③アポ E の異常（アポ E2/2、

まれにアポ E 欠損) を認める、があげられている。さらに小項目として、①黄色腫 (特に手掌線条黄色腫)、②血清アポ E 濃度の増加 (アポ E /TC 比が 0.05 以上)、③VLDL-C/TG 比が 0.25 以上、④LDL コレステロールの減少、⑤閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患を伴う、があげられている。

上述の従来の診断基準では、不十分でありかつ、レムナントコレステロールという新しい測定法が日本において開発された現在、これらを考慮に入れた新しい診断基準を作成することが必要と考える。

まず、アポ E2/2 遺伝型 (表現型) の決定は診断に必須である。V 型高脂血症との鑑別のためには、アポ E2/2 の決定は重要である。現在、リポ蛋白パターンの分析は PAG 電気泳動法が主流であり、この方法により VLDL と LDL バンドの間に幅広いミッドバンド (レムナント) を認めた。従来、この分析はアガロース電気泳動法により行われ、broad β パターンという表現が使われていた。

血中 TG、総コレステロール両方高値であり、TG 高値が優位であることが III 型高脂血症の特徴であった。また、TG 値 500mg/dl 未満が大部分であった。V 型高脂血症との鑑別のため TG 値 550mg/dl 未満、アポ E2/2 は重要と考える。血中アポ E は増加し 10mg/dl 以上 (正常値 <4.6mg/dl) であれば III 型高脂血症を疑ってよいと考えられた。

III 型高脂血症では LDL コレステロールの低値が特徴であり、直接法で測定した LDL コレステロール 80mg/dl 未満が III 型高脂血症の診断に有効であった。

また、診断には本疾患の病態の主体であるレムナントそのものの増加を証明するのが有用であることも判明した。レムナントとして現在保険適応されている RLP コレステロールを空腹時で中島らの免疫吸着・酵素法により測定し、30mg/dl 以上 (正常値 <5.2mg/dl) であれば、III 型高脂血症の可能性が高い。さらに、RLP コレステロール/TG 比 0.10 以上が III 型高脂血症の診断に有用であった。

E. 結論

III 型高脂血症の診断基準改訂案を以下のように提案する。

大項目として①アポ E2/2 遺伝型/表現型 (まれにアポ E 欠損) を認める、②血清総コレステロール (TC)、トリグリセリド (TG) がともに高値を示す (TG 高値が優位であり、TG <500mg/dl) ③血漿リポ蛋白の PAG 電気泳動で VLDL と LDL バンドの間に幅広いミッドバンド (レムナント) を認める。あるいはアガロース電気泳動で VLDL から LDL への連続性の broad β パターンを示す、を挙げる。3つの大項目のうち、①アポ E2/2 は必須とする。

さらに小項目として、①血清レムナントコレステロールの増加 (RLP コレステロール 30mg/dl 以上、RLP コレステロール/TG 比 0.1 以上)、②血清アポ E 濃度の増加 (アポ E 濃度 10mg/dl 以上、アポ E/TC 比が 0.05 以上)、③VLDL-C/TG 比が 0.25 以上 (血清を超速心して VLDL を分離し、VLDL コレステロールを測定)、④LDL コレステロールの減少 (直接法で 80/mgdl 未満)、⑤閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患を伴う、⑥黄色腫 (特に手掌線条黄色腫)、を挙げる。新たに①を加え、④直接法で測定した LDL コレステロール 80/mgdl 未満を加えた。

以上により、III 型高脂血症の早期診断はより確実に行えるものと考ええる。

F. 研究発表

衛藤雅昭、服部由香、寺澤理恵、斉藤美恵子
家族性 III 型高脂血症 The Lipid 20:383-387, 2009

F. 知的所有権の取得状況

とくになし。

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 世紀医療センター臨床分子疫学 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。その中であって、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。また、臨床的な立場からは、例え随時採血であっても TG 値が 1,000mg/dl 以上であれば膵炎を引き起こす可能性があることを患者に説明する必要がある。一方、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、血清アミ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のアミ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 活性の先天性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、患者は LPL 遺伝子の異常を両親から受け継いだホモ接合体 (いわゆる compound heterozygote も含む) である。浸透率 (penetrance) は 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。女性では、妊娠中にみられた高カイロミクロン血症を契機に診断される場合もある。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℃ 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。臨床的な立場からは、例え随時採血であっても TG 値が 1,000mg/dl 以上であれば膵炎を引き起こす可能性があることを患者に説明する必要がある。その他に、本疾患では、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。一方で、LPL 遺伝子異常のホモ接合体に関しては、動脈硬化を伴いやすいか否か議論のあるところである。4名のLPL 欠損症患者を14~30年間追跡調査したカナダのグループからの報告[15]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一方、わが国のホモ接合体患者に関する報告[16] [17]では動脈硬化性病変の進展は認められていない。

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活性と蛋白量を測定して行われる。ヘパリン静注前の血漿中にもLPL蛋白が存在し、LPL蛋白欠損型では、このLPL蛋白も著減、あるいは検出されない。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、現在では研究用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、わが国でも幾つかのELISA[18] [19] [20]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[18]。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てよからう。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] [21] [22]、日本だけでも30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[23]。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) [24]とエクソン 5 での 1 塩基欠失 (A221del) [25]、そしてエクソン 8 でのナンセンス変異 (W382X) [24]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[27]。

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[27]、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

临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[28]。

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[29]。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[29]と日本[30]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、患者はアポ蛋白 C-II 遺伝子の異常を両親から受け継いだホモ接合体（いわゆる **compound heterozygote** も含む）である。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[31] [32]。

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[29] [33]、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[29]。その他にも、LPL は含むがアポ蛋白 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[34]-[36]。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 系の先天的な異常か、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 (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][37]。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 (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 II b 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) LPL 遺伝子異常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[38]。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[39]。

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[40]。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[41]。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[42]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[43]。

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、Zolofit (選択的セロトニン再取り込み阻害型抗うつ薬抗)、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な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。

参考文献

- 1) Fredrickson DS, Lees RS. : *in* The Metabolic Basis of Inherited Disease 2nd ed. New York, MacGraw-Hill, 1966: p429.
- 2) Brunzell JD, Deeb SS. : *in* The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th ed. Vol.3., New York, MacGraw-Hill, 2000: p2789.
- 3) Brunzell JD, et al. : *J Lipid Res* 1983;24:12. .
- 4) Kihara S, et al. : *N Engl J Med* 1989;320:1255.
- 5) 村勢敏郎、大久保実: *Therapeutic Res* 2000;21:2347.
- 6) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486.
- 7) 垂井清一郎、他: 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 昭和 62 年度報告書、大阪、1988.
- 8) Burger M, Grutz O: *Arch Dermatol Syph* 1932;166:542.
- 9) Havel RJ, Gordon RS Jr: *J Clin Invest* 1960;39:1777.
- 10) Auwerx JH, et al: *Eur J Clin Invest* 1989;19:433.
- 11) Wion KL, et al. : *Science* 1987;235:1638.
- 12) Senda M, et al. : *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4369.
- 13) Deeb SS, Peng RL. : *Biochemistry* 1989;28:6786.
- 14) Wilson DE, et al. : *J Clin Invest* 1990 ;86 :735.
- 15) Benlian P, et al. : : *N Engl J Med* 1996;335:848.
- 16) Ebara T, et al. : *Atherosclerosis* 2001;159:375.
- 17) Kawashiri, et al. : *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6541.
- 18) Ikeda Y, et al. : *J Lipid Res* 1990;31:1911.
- 19) Kobayashi J, et al. : *Clin Chim Acta* 1993;216:113.
- 20) Kawamura M, et al. : *J Lipid Res* 1994;35:1688.
- 21) Gilbert B, et al. : *Ann Genet* 2001;44:25.
- 22) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=lpl>
- 23) Maruyama T, et al. : *J Atheroscler Thromb* 2004;11:131.
- 24) Gotoda T, et al. : *J Clin Invest* 1991 ;88:1856.
- 25) Takagi A, et al. : *J Clin Invest* 1992 ;89 :581.
- 26) Kozaki K, et al. : *J Lipid Res* 1993;34:1765.
- 27) 池田康行、他:第 35 回日本動脈硬化学会抄録集、2003:152.

- 28) Zsigmond E et al. : *Hum Gene Ther* 1997;8:1921.
- 29) Breckenridge WC, et al. : *N Engl J Med* 1978;298:1265.
- 30) Yamamura T, et al. : *Atherosclerosis* 1979;34:53.
- 31) Jackson CL, et al. : *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:2945.
- 32) Fojo SS, et al. : *FEBS Lett* 1987;213:221.
- 33) Levy RI, Fredrickson DS. : *in The Metabolic Basis of Inherited Disease* 3rd ed. New York, MacGraw-Hill, 1972: p545.
- 34) Xiong WJ, et al. : *Am J Hum Genet* 1991;48:383.
- 35) Inadera H, et al. : *Biochem Biophys Res Commun* 1993;193:1174.
- 36) Okubo M et al. : *Atherosclerosis* 1997 ;130 :153.
- 37) 村勢敏郎: *in 高脂血症診療ガイド* 東京 文光堂 2005 :p100.
- 38) Marcais C, et al. : *J Clin Invest* 2005 ;115 :2862.
- 39) Zhang H, et al. : *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1995 ;15 :1695.
- 40) 山本章、他: *in 最新内科学体系第9巻* 東京 中山書店 1995: p33.
- 41) Yang WS, et al. : *J Lipid Res* 1996 ;37 :2627.
- 42) Zhang Q, et al. : *Clin Sci* 1997;93:335.
- 43) Arai T, et al. : *Atherosclerosis* 1999 ;147 :417.

Ⅱb型高脂血症ガイドライン

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 荒井秀典

内容

1. 概念及び疫学
2. 家族性複合型高脂血症
3. Ⅱb型高脂血症の管理指針
4. 結論

1. 概念および疫学

a) Ⅱb型高脂血症と動脈硬化性疾患

WHO分類におけるⅡb型高脂血症(脂質異常症)の定義はLDLとVLDLの増加するタイプの高脂血症であり、臨床的にはLDLコレステロール140mg/dl以上、トリグリセリド150mg/dl以上の両者を満たす。一般的にⅡb型高脂血症は2型糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病(CKD)に合併しやすい高脂血症であり、また原発性高脂血症の中では家族性複合型高脂血症(Familial Combined Hyperlipidemia, FCHL)がⅡb型の表現型を呈することが多い。Ⅱb型高脂血症ではLDLコレステロールとトリグリセリドの上昇とともにHDLコレステロールの低下やsmall dense LDLの増加を伴い、これらの状態はいわゆるatherogenic triadと称され、動脈硬化性疾患を発症しやすい高脂血症と考えられる。

LDLコレステロールが心血管イベントの重要なリスクであることについては明らかであるが、トリグリセリドのリスクとしての意義についてはLDLコレステロールほど明確なエビデンスが乏しかった。しかしながら、最近の多くの報告ではトリグリセリドが独立した冠動脈疾患の危険因子であることを示しており(1-4)、また空腹時ではなく随時に測定されたトリグリセリドが虚血性心疾患や脳卒中の独立した危険因子になることも報告されている(5, 6)。従って、Ⅱb型高脂血症がどの程度心血管イベントのリスクになるかという報告はほとんどみられないが、Ⅱb型高脂血症は心血管イベント発症の危険因子であるLDLコレステロール、トリグリセリドが増加するとともにsmall dense LDL、レムナントなど動脈硬化惹起性のリポ蛋白の増加を伴うことが多く、また心血管イベントリスクの高い糖尿病、メタボリックシンドローム、CKD、FCHLに合併しやすいことを考えれば、Ⅱb型高脂血症に関するガイドラインを作成することは意義があることと考える。

b) Ⅱb型高脂血症の疫学

(1) 原発性高脂血症研究班における調査結果

平成19年度原発性高脂血症研究班においてはⅡb型高脂血症の頻度及び病態に関する調査を行った。代表的なコホートであるNIPPON DATA90、西暦2000年日本人

の血清脂質調査、久山町研究の結果を表 1 に示す。これらコホートにおけるⅡb 型高脂血症の頻度であるが、男性で 8.8 から 13.8%、女性で 5.0 から 12.1%であり、いずれのコホートでも男性のほうが女性より多かった。また、Ⅱb 型を示す人の平均年齢はいずれのコホート調査でも女性が高く、閉経後にⅡb 型を発症することが多いことが示唆された。また、糖尿病の合併率は男性で 3.6 から 34.9%、女性で 9.0 から 25.0%と男女差は少なかったが、メタボリックシンドロームの合併率は男性で 32.7 から 51.7%、女性で 14.9 から 33.5%であり、いずれのコホートでも男性で高い傾向があった。メタボリックシンドロームの頻度に関してはコホート全体の頻度よりⅡb型の中での頻度の方が高かった。また、年代ごと、男女別のⅡb 型高脂血症の頻度について西暦 2000 年日本人の血清脂質調査の結果を示す。表 2 に示すように、男性においては 30 歳代から 50 歳代まで 10%前後で推移し、60 歳以降減少傾向に転ずるのに対し、女性においては 50 歳代から急激に増加し、60 歳以降男性より頻度が多くなることがわかった。

Ⅱb 型高脂血症の脂質プロファイルと比較すると総コレステロール、LDL コレステロールの男女差はほとんど認められないが、男性においてトリグリセリドが高く、HDL コレステロールが低い傾向があった。コホート全体の平均と比較すると総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリドが高いのは当然であるが、HDL コレステロールが低値を示した。また、Ⅱb 型高脂血症は、集団、世代、男女を問わず、総じてその他の動脈硬化症リスク重積の傾向が強かった。さらにメタボリックシンドロームあるいは肥満やインスリン抵抗性の頻度が高い傾向があり、その素因がⅡb 型高脂血症の素因としても多くを占めていることが特に男性において推測された。またⅡb 型高脂血症の脂質値の指標として non-HDL コレステロールが高 LDL コレステロール血症と高トリグリセリド血症の傾向を代表しており、優れた指標であることが示唆された。

(2) 高脂血症外来通院患者におけるⅡb 型高脂血症の脂質プロファイル

外来通院患者の中でのⅡb型高脂血症の頻度を調べるため、高脂血症外来における調査を行った。2002 年から 2006 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患者を WHO の分類に従って分けると図 1 のような結果になった。すなわち男性においてはⅡb 型が 26.1%と約 4 分の 1 を占めるのに対し、女性ではⅡb 型は 14.0%と少なく、8 割以上をⅡa 型が占めた。また、WHO 分類に従って、その脂質プロファイルおよび他の臨床データを解析した結果を表 3 に示す。予想通り総コレステロールはⅡa、Ⅱb 型で高く、トリグリセリドはⅡb、Ⅳ型で高く、HDL コレステロールはⅡb、Ⅳ型で低く、LDL コレステロールはⅡa、Ⅱb 型で高かった。また、ポリアクリルアミド電気泳動で判定した small dense LDL 合併率はⅡb 型で約 50%であり、Ⅳ型では約 60%であった。LDL サイズの指標である Rf もⅡb 型、Ⅳ型において高値を示し、LDL サイズが小さいことを示した。Ⅱb 型、Ⅳ型では約 90%の患者に midband を認めた。アポ B は LDL コレステロールと、アポ A I は HDL コレステロールと、アポ C2、C3、E はトリグリセリドと同様な傾向を示した。また、BMI はⅡb、Ⅳ型においてⅡa 型より高い傾向があった。

糖尿病合併はⅡa に比べⅡb、Ⅳ型で多かった。

(3) メタボリックシンドロームにおけるⅡb 型高脂血症

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査においてメタボリックシンドロームと診断された人の中でのⅡb 型の頻度を表 4 に示す。コホート全体でのⅡb の割合と比べて、男女とも合併の頻度が高くなっているが、特に女性のメタボリックシンドロームにおけるⅡb 型高脂血症の合併率が高くなっているのは興味深い。Ⅳ型に関しては全体でも男性 19.9% がⅣ型を示すことが明らかとなったが、メタボリックシンドロームの中では男性 47.2%、女性 26.1% がⅣ型を示した。また、メタボリックシンドロームにⅡb 型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著しく高く、この集団が非常に動脈硬化性疾患のリスクの高い集団であることを表している。また、メタボリックシンドロームにⅡb 型を合併した人の脂質プロファイル及び他の臨床データを表 5 に示す。コホート全体の平均と比較すると HDL-C は低く、それ以外の全ての項目で高値を認め、リスクが重積した集団であることを示唆する。

2. 家族性複合型高脂血症(FCHL)

原発性高脂血症の中でⅡb 型を示すことが多く、冠動脈疾患患者の中の 10% 前後を占めていると考えられる FCHL について述べる(7)。FCHL は、Goldstein ら、Nikkila、Rose らにより報告された冠動脈疾患を起こしやすい高コレステロール血症と高トリグリセリド血症を合併する遺伝性高脂血症であり、臨床的には、本人がⅡa、Ⅱb、あるいはⅣ型の表現型を呈示することに加えて第一度近親者にⅡa、Ⅱb、あるいはⅣ型の表現型の高脂血症患者が存在し、本人を含め少なくとも一名にⅡb 型またはⅡa 型高脂血症が存在する場合に確定診断が可能となる。FCHL は同一個人でも家族でもⅡb を中心とする種々の表現型があり、しかも食事療法への反応性が良好であることが特徴といえる。当初は Goldstein らによって monogenic な遺伝疾患と考えられていたが(8)、その後種々の遺伝子異常や内臓脂肪蓄積などによって、門脈への遊離脂肪酸流入亢進を介して VLDL 合成・分泌の過剰状態が引き起こされ、FCHL の概念に極めて類似した病態となることが明らかになってきた。このような病態に特徴的な点は、VLDL 合成・分泌の過剰によって、LDL のコレステロール値に比べてアポ B が過剰になっていること(hyperapoB)、あるいは通常の LDL よりも小さくトリグリセリドに富み、酸化を受けやすい LDL、即ち small dense LDL の存在である。また、このような病態の発症には過栄養などの後天的要因に対して、高脂血症が誘発されやすい何らかの polygenic な遺伝的基盤が存在するものと考えられる(9, 10)。原因遺伝子については upstream stimulatory factor 1(USF1) (10)、アポ A5 (11)、Retinoid X receptor- γ (12)、肝性リパーゼ (13)などの関与が報告されている。FCHL の日本における頻度は約 100 から 200 人に 1 人と考えられている(14)。動脈硬化症を起こしやすく、虚血性心疾患の原因として最も多い遺伝疾患であり、家族性高コレステロール血症(FH)同様早期診断が重要

となる。以下に原発性高脂血症研究班で作成した診断基準を示す。

家族性複合型高脂血症 (FCHL) 診断基準

<項目>

- 1) II b 型を基準とするが、II a、IV型の表現型もとり得る。
 - 2) アポ蛋白 B/ LDL-コレステロール > 1.0 または Small dense LDL (LDL 粒子径 < 25.5nm) の存在を証明する。
 - 3) 家族性高コレステロール血症や糖尿病など二次性高脂血症を除く。
 - 4) 第一度近親者に II b、II a、IV型のいずれかの表現型の高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも 1 名に II b 型または II a 型が存在する。
- 1) ~ 4) のすべてを満たせば確診とするが、1) ~ 3) のみでも日常診療における簡易診断基準として差し支えない。

3. II b 型高脂血症の管理指針

a) 治療目標

LDL コレステロールは動脈硬化性疾患予防ガイドラインに従って、治療の目標値を設定するが、トリグリセリドについてはどこからどこまでという目標が設定されているとは言い難い。II b 型高脂血症における動脈硬化惹起性リポ蛋白が HDL 以外のリポ蛋白 (レムナント、IDL, small dense LDL) であること、また、II b 型では低 HDL コレステロール血症を伴うことから、LDL コレステロールの次の目標として non-HDL コレステロール (総コレステロール-HDL コレステロール) を診療指標として用いることが NCEP-ATPIII, 原発性高脂血症研究班より提唱されている (図 2) (15, 16)。Non-HDL コレステロールは LDL コレステロール、レムナント、IDL, small dense LDL、HDL の要素を包含すること、食事の影響が小さいこと、新たな検査を加える必要のないことがメリットである。国内外の報告より、non-HDL コレステロールの目安は概ね LDL コレステロール+30 である。LDL コレステロール及び non-HDL コレステロールの管理目標が達成されたあとに HDL コレステロールの管理目標 (40mg/dl 以上) を考慮する。

II b 型高脂血症の診療にあたっては、脂質管理に加え、高血圧、糖尿病が合併している場合にはそれらに対する治療を含めて、生活習慣の改善指導を行う。糖尿病や内分泌疾患に伴う二次性高脂血症の場合には原疾患の治療を優先し、薬剤性が疑われる場合には原因薬剤の中止を考慮する。

b) 非薬物療法

高脂血症の基本は食事や運動、禁酒など生活習慣の改善である。また、喫煙者には禁煙を指導する。生活習慣の改善により LDL コレステロール、トリグリセリドの低下とともに HDL 増加、small dense LDL 減少、体重減少、血糖値低下、血圧低下を認めることが多い。

食事については LDL コレステロールを低下させるため、コレステロール摂取を 1 日

300mg 以下にするとともに、食物繊維の摂取を促す。またトリグリセリドを下げるため、アルコール、果糖、蔗糖、および飽和脂肪酸を多く含む脂質を制限し、n3 系の不飽和脂肪酸の摂取を勧める(17)。軽作業をしている外来通院患者の場合の摂取カロリーは理想体重 \times 30 キロカロリーとする。また、炭水化物の摂取を減らし、不飽和脂肪酸を含む脂質でカロリーを補うようにする。この場合、脂質の摂取は 25～35%とする(18, 19)。

有酸素運動も効果的であり、ウォーキングなどを 1 日 30 分から 60 分、週 3 回以上、合計で週 180 分以上行うよう指導する。肥満を伴う場合には週 5 回以上が望ましいが、膝関節痛や腰痛のため、ウォーキングが難しい場合には水中歩行などを奨励する。運動の強度については 50%最大酸素摂取量(50%強度)が適している。50%強度とは①心拍数 $(138 - \text{年齢}/2)$ 、②ボルグ指数(主観的運動強度)11(楽である)～13(ややきつい)を目安にする。

これらの生活習慣指導を 2,3 ヶ月間継続しても効果が十分に得られない場合にはさらに食事指導の強化を行うことも考慮する。たとえば、LDL コレステロールをさらに低下させるためにはコレステロール摂取量を 200mg 以下とし、減量効果が十分でない場合には摂取カロリーの目標を理想体重 \times 25 キロカロリーとする。

c) 薬物療法

動脈硬化性疾患予防ガイドラインに従ってリスク評価を行い、かつ上に記したような非薬物療法を 3～6 ヶ月間行った後、目標値に達成しない場合に薬物療法を考慮する。薬物療法を考える際、脂質異常の正常化と心血管イベント抑制という2つの観点から考える必要があるが、主目的は後者であることを理解する。

1) スタチンを中心とした管理

スタチンには LDL コレステロールの低下効果とともにトリグリセリドの低下効果があるが、トリグリセリドの低下効果については主としてトリグリセリドが高値を示す患者において認められる。すべてのスタチンにはトリグリセリド低下効果があるが、いわゆるストロングスタチンであるアトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンのほうが、LDL コレステロール及びトリグリセリドの低下効果が大きく、LDL コレステロールを 30%以上低下させる必要がある場合にはストロングスタチンを用いることが推奨される。初期投与量で目標値を達成しない場合にはスタチンの増量あるいは以下の併用療法を考慮する。まずは LDL コレステロールの目標値を達成した後、non-HDL コレステロールの目標値の達成を目指す。第 3 の目標は HDL コレステロールとなる。スタチンに併用する薬剤としてはフィブラート(フェノフィブラート、ベザフィブラート)、ニコチン酸(ニセリトロール、コレキサミン)、EPA、エゼチミブがある。ただし、添付文書上スタチンとフィブラートの併用は併用注意となっているため、併用する場合は、十分な注意が必要である。腎機能低下がある場合、横紋筋融解症を来しやすく、腎機能の悪化を招くため、スタチン・フィブラートの併用は原則禁忌である。ニコチン酸との併用でも横紋筋融解のリスクは高くなる。

2) フィブラートを中心とした管理

トリグリセリドを強力に低下させ、LDL コレステロールも軽度低下させるとともに HDL コレステロールを増加させるフィブラート(フェノフィブラート、ベザフィブラート)をまず用いる。フィブラートのみで LDL コレステロールが目標値に達成しない場合にはエゼチミブ、胆汁酸レジン、プロブコールを併用することにより LDL コレステロールの低下を目指す。フェノフィブラートとエゼチミブ併用による効果については Tribble らによる報告がある(20)。重症例ではさらにスタチンの併用も可能であるが、上記のような注意が必要である。

3) 心血管イベント抑制を示すエビデンス

Prospective Pravastatin Pooling Project の報告によれば、トリグリセリド $>220\text{mg/dl}$ の群では、薬剤介入群で有意なリスクの低下が認められなかった(21)。しかしながら、Cholesterol Treatment Trialist のメタ解析の結果は $1.4<\text{トリグリセリド}<2.0\text{mmol/l}$ でもトリグリセリド $>2.0\text{mmol/l}$ でも有意にイベント抑制が得られた(22)。CARDS 試験におけるイベント抑制効果は、トリグリセリド $>1.7\text{mmol/l}$ で有意で、トリグリセリド $<1.7\text{mmol/l}$ で有意でなかった。これらのことから、II b 型高脂血症に対するイベント抑制効果はストロングスタチンの方が強いかもしれない。FIELD は 2 型糖尿病患者に対するフェノフィブラートのイベント抑制効果をみた試験であるが、トリグリセリド高値例を対象にしており、 $3.0<\text{LDL コレステロール}<3.5\text{mmol/l}$ でも LDL コレステロール $>3.5\text{mmol/l}$ でもイベント抑制効果は有意ではなかった(23)。

これらを含む大規模臨床試験の結果から II b 型高脂血症患者に対する脂質低下療法に関しては、ストロングスタチンを用いた脂質低下療法を推奨レベル A とし、フィブラートによる治療を推奨レベル B とすべきと考える。

4) II b 型高脂血症患者の治療実態

平成 19 年度原発性高脂血症研究班において II b 型高脂血症の治療実態に関する調査を行った。表 6 には京都大学医学部付属病院における高脂血症外来での II b 型高脂血症患者の脂質プロファイル、治療薬剤、合併症の頻度などを示す。この患者群においても糖尿病、メタボリックシンドロームの合併率は男女ともに約 3 分の 1 であり、糖尿病、メタボリックシンドロームのいずれかを合併しているのは約半数にのぼった。また、治療薬剤としては約 8 割の患者がスタチンで治療されており、いわゆるストロングスタチンの使用頻度が高かった。

平成 19 年度原発性高脂血症班における他施設における調査では、スタチンを投与している症例が 38 から 92% で、フィブラートを投与している症例が 3.2 から 38% で、スタチンを投与している症例が多いことが示された。

4. 結論

LDL コレステロール、トリグリセリドがともに上昇する II b 型高脂血症は、動脈硬化症