

図 43 LPL 欠損症で認められた肘の発疹性黄色腫

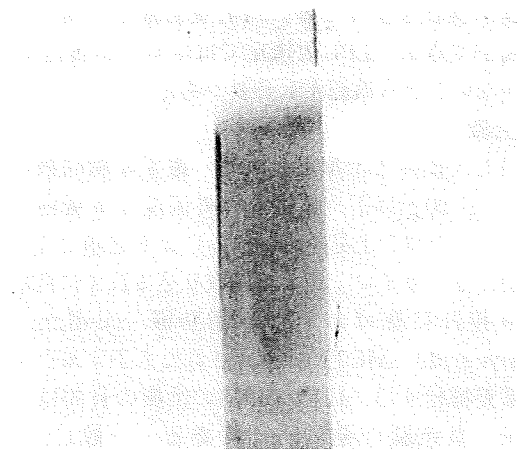


図 44 家族性 LPL 欠損症の血清

授乳期に発症することが多い。また、急性膵炎を契機に発見されることもある。

■ 病理

LPL 欠損症で認められる黄色腫の病理組織は、家族性高コレステロール血症患者などでみられる黄色腫の組織と大差はない。単球由来のマクロファージにコレステロールエステルが蓄積し、泡沫細胞となったものが集積している。

■ 疫学

LPL 欠損症のホモ接合体の頻度は 50 万～100 万人に 1 例とされる。しかし、ヘテロ接合体の頻度は比較的多いと考えられる。

■ 臨床症状

病態の中心をなすのは、血中でのカイロミクロンの著明な蓄積と、それに伴って発症する臨床症状である。最も重篤なものは急性膵炎で、時に劇症膵炎で死亡することもある。また、著明な高カイロミクロン血症が持続すると、皮膚に発疹性黄色腫（図 43）が出現したり、肝脾腫を呈したりすることがあるが、これらはカイロミクロンの TG が皮膚組織球や肝、脾の網内系へ取り込まれることにより生じるものである。血液はカイロミクロンによって白色クリーム状になり、眼底検査で眼底血管を通じて直接観察できることがあり、眼科で網膜脂血症 (lipemia retinalis) と呼ばれている。

LPL 欠損症と動脈硬化との関連について、従来動脈硬化は合併しないと考えられていたが、最近の研究では動脈硬化性疾患の合併例も存在することが報告されている。

■ 検査

検査所見としては、血清 TG の著明な上昇（通常 1,000～15,000 mg/dL）が特徴的であり、血清コレステロールは上昇しても軽度である。TG が 5,000 mg/dL を超える場合は、血清分離も困難なことがある。HDL コレステロールは低下するが、一般的に行われている沈殿法による測定は困難なことが多い。血清の

アガロース電気泳動やポリアクリルアミドゲル電気泳動で、原点にとどまるカイロミクロンの濃いバンドで確認するか、超遠心法によるリポ蛋白分析で、カイロミクロンの増加を証明する。

血清カイロミクロンと TG の増加は、食事中的脂肪含量に依存するところが大きい（したがって、本疾患を脂肪起因性高脂血症と呼ぶ）、ミルクを主食とする乳児期に重篤となることが多い。

■ 診断

血清は白色クリーム状を呈し、血清を 4℃ で 24～48 時間静置すると上層にクリーム層ができ、下層は透明である（図 44）。著明な高トリグリセリド血症（1,000 mg/dL 以上）があれば高カイロミクロン血症が存在すると考えてよい。超遠心分析やアガロース電気泳動、ポリアクリルアミドゲル電気泳動によるリポ蛋白分析で I 型高脂血症であることも診断の一助となる。LPL の基質にはカイロミクロンと同様に VLDL もなりうるにもかかわらず、LPL 欠損症で VLDL 増加がなく I 型の表現型を呈することが多い理由は不明である。

LPL 欠損症の確定診断は、ヘパリン静注後の血漿 LPL 活性の欠損ないし著しい低下を証明することである。ヘパリン静注後の血清には、LPL のみならず肝性リパーゼ (hepatic lipase: HL) も増加してくるため、活性測定にあたっては LPL と HL を分別測定する必要がある。このため、高塩濃度（通常 1 M NaCl の添加；LPL のみ活性阻害される）で測定したり、LPL もしくは HL に対する特異抗体の添加後に測定したりする。また、両酵素に対するモノクローナル抗体を用いた酵素免疫アッセイ (EIA) による酵素蛋白の定量法も開発され、蛋白量によっても診断可能である。後述するアポリポ蛋白 C-II 欠損症では LPL 欠損症と類似した高脂血症やまれに黄色腫、膵炎など

の臨床症状を呈するが、LPL蛋白量は正常であるので鑑別できる。LPL欠損症ではアポリポ蛋白 C-II 欠損がないことも確認する必要がある。

■ 治療

LPL欠損症の治療としては、嚴重な脂肪摂取の制限（1日20g以下）により、外因性リポ蛋白であるカイロミクロン上昇を抑制することが必須となる。乳児期には、カイロミクロンに取り込まれずに門脈中から直接肝に運ばれる中鎖脂肪酸（medium chain triglyceride：MCT）で構成された人工ミルクを用いて栄養補給する。LPL欠損症の治療の目的は、主に膝炎、黄色腫の発生防止である。一般に、TGが1,000 mg/dL以下であれば膝炎は発症しないことが多いといわれている。

■ 経過・予後

劇症膝炎の合併による生命のリスクはあるが、嚴重な食事療法を行えば、予後は良い。TGを減少させると、黄色腫は消退する。

3-2 アポリポ蛋白 C-II 欠損症 apolipoprotein C-II deficiency

■ 概念

- アポリポ蛋白 C-II（アポ C-II）は、カイロミクロン、VLDL、HDL 粒子に存在する分子量 8,800 の比較的小さなアポリポ蛋白であり、LPLの活性化に必須である。
- アポリポ蛋白 C-II が欠損すると、LPLの機能が障害され、家族性 LPL 欠損症と類似した高脂血症が発症する。
- LPL 欠損症と同様に膝炎の合併も認められる。
- I型高脂血症を呈する LPL 欠損症とは異なり、V型高脂血症の表現型（カイロミクロンと VLDL の両方が増加）を呈することが多い。
- 高トリグリセリド血症の程度も LPL 欠損症に比べると比較的軽度で、発疹性黄色腫もまれである。

■ 病因

アポリポ蛋白 C-II の遺伝的欠損に起因するものであるが、遺伝子変異の型として、アポリポ蛋白 C-II 蛋白合成が認められないタイプと、蛋白合成は認められるものの LPL 活性化能のない変異蛋白が存在するタイプとが報告されている。

■ 病理

発疹性黄色腫は LPL 欠損症ほど認められないが、黄色腫の組織は LPL 欠損症と同様である。

■ 疫学

本疾患はきわめてまれであり、わが国でも数家系の報告があるのみである。

■ 臨床症状

LPL 欠損症と同様に膝炎の合併も認められるが、高トリグリセリド血症の程度は軽く、発疹性黄色腫もまれである。

■ 検査

血清 TG 値の増加とカイロミクロン（V型の場合にはカイロミクロンに加えて VLDL）の増加を超速心法、アガロース電気泳動、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）などで確認する。

■ 診断

血清アポリポ蛋白 C-II の欠損を証明することで診断できるが、わが国では現在アポリポ蛋白 C-II の測定が日常検査で行われていることから、診断は容易である。LPL 欠損がないことも証明する必要がある。

■ 治療

家族性 LPL 欠損症に準じて嚴重な脂肪摂取の制限を行う。

■ 経過・予後

膝炎の発症に注意すれば予後は良好である。

3-3 家族性高コレステロール血症 familial hypercholesterolemia (FH)

■ 概念

- 原発性高コレステロール血症のなかには家族性高コレステロール血症（FH）と家族性複合型高脂血症（FCHL）が含まれる。
- FH は LDL レセプター遺伝子の変異によって発症する常染色体優性遺伝性の重篤な高脂血症である。
- 高コレステロール血症、高 LDL コレステロール血症、アキレス腱などの腱黄色腫、若年性冠動脈硬化症などを臨床的特徴とする。
- Goldstein と Brown らの精力的な研究によって、原発性高コレステロール血症のなかでは最も病態と病因が明確にされた疾患である。
- 対立遺伝子の変異のホモ接合体は 100 万人に 1 例と きわめてまれで、血清 LDL コレステロールは 500～900 mg/dL（総コレステロールは 600～1,000 mg/dL）程度にも達し、若年性に虚血性心疾患が必発する。
- 成人 FH ヘテロ接合体は一般人口の 500 人に 1 例と頻度が高く、ほとんどの症例で LDL コレステロールは 150～420 mg/dL（総コレステロールは 230～500 mg/dL）程度であり、虚血性心疾患の頻度が高い。
- ホモ接合体の治療は LDL アフェレーシスであり、ヘテロ接合体では薬物治療が主体となる。
- LDL コレステロールを低下させることにより、冠

動脈疾患の発症を予防することが重要である。

■ 病因

FHの本態はLDLレセプター(図45)の欠損であり、全身の細胞、特に肝でLDLが細胞内に取り込まれず、LDLの異化障害が起こるために血中にLDLがうっ滞する。LDLレセプターの遺伝子変異は約700種類が報告されきわめて多彩であるが、これらは5つの表現型に大別され(図46)、遺伝子変位部位と機能異常の種類には一定の対応がある。

a クラス1変異(LDLレセプター合成欠損)

LDLレセプター蛋白の合成が認められない異常である。①mRNAが検出されない型、②正常とほぼ同じ大きさのmRNAが検出される型、③大きさが異なるmRNAが検出される型に分けられる。

①では、LDLレセプター遺伝子上流のプロモーター領域を含む大きな欠失、プロモーター領域の小さな変異による転写障害などが報告されている。

②では、主として上流側エクソン内のナンセンス変異や、小さな挿入や欠失によるフレームシフト変異により早期に停止コドンが出現する例が知られており、クラス1変異のなかでは最も頻度が高い。

③では、スプライシング変異や、構造遺伝子の大きな欠失が報告されている。いずれも、mRNAが不安

定であったり合成された蛋白が速やかに分解されたりするために、クラス1の表現型を呈すると考えられる。

b クラス2変異(プロセッシング障害)

LDLレセプターのmRNAは発現するが、合成されたレセプター蛋白前駆体のプロセッシングが障害されている型で、粗面小胞体からGolgi体への輸送と糖鎖付加に障害があるため、レセプター蛋白の細胞膜表面への到達が認められない。変異様式としては、1塩基置換によるミスセンス変異もしくはフレームシフトを伴わない小さな変異が多く、アミノ酸置換によるレセプター蛋白の立体構造の変化により移送が障害されていると考えられる。

c クラス3変異(リガンド結合障害)

LDLレセプター蛋白は細胞表面に発現するが、リガンドであるLDLを結合できない変異である。リガンド結合ドメイン内での、イントロンのAlu反復構造間での組換えによる大きな挿入や欠失によるものが多く、いずれもフレームシフトが生じないためリガンド結合領域の一部が欠損、重複した異常レセプター蛋白が合成される。クラス3変異例ではLDLとの結合能はほとんど認められないが、エクソン2と3を含む10kbの欠損を示すFH_{Tonami-2}ではホモ接合体でもLDL結合能が正常の40%保持されており、FHの臨床症状も比較的軽症である。

d クラス4変異(取り込み障害)

LDLを細胞表面で結合できるが、細胞内へ取り込むことができない異常である。変異様式としては、細胞質ドメインに小さな変異のあるもの(クラス4a)と細胞膜貫通ドメインから細胞質ドメインにかけての大きな欠失があるもの(クラス4b)とに分けられる。細胞質ドメインにはLDLレセプター蛋白がコーテッドピットを認識するために必要なアミノ酸がコードされているため、前者ではこの領域の変異によりレセプ

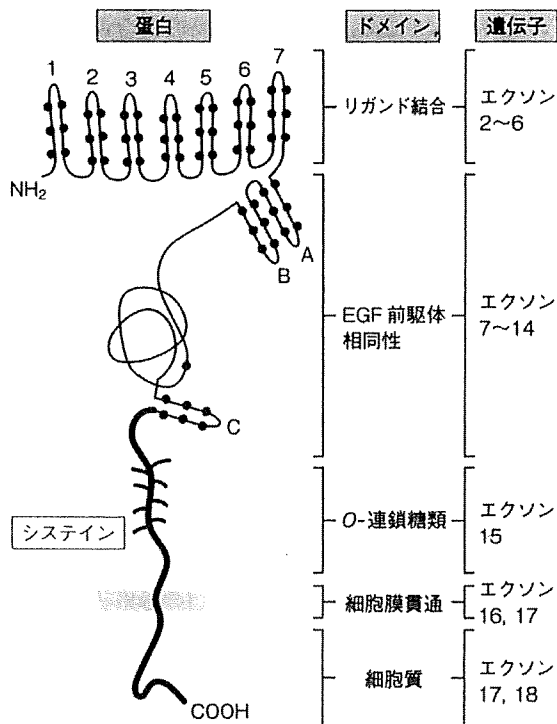


図45 LDLレセプター遺伝子と蛋白の構造

EGF: 上皮成長因子。

(Scriver CR, Beaudet AL (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases, 8th edition. McGraw-Hill: 2001.)

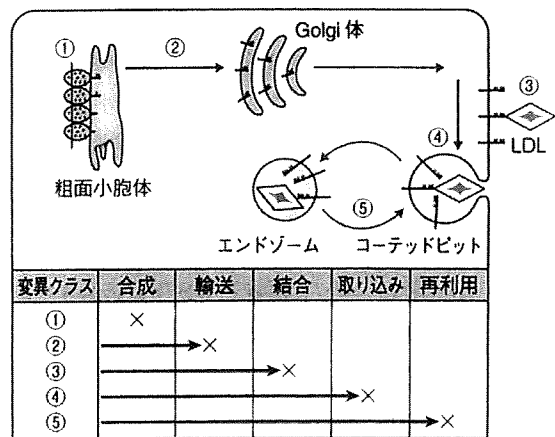


図46 LDLレセプター遺伝子変異の分類

ター蛋白がコーテッドピットに集まることができず取り込み障害が生じる。一方、後者では細胞膜貫通ドメインと細胞質ドメインをコードするエクソン16から18にかけて大きな欠失が起こっており、レセプター蛋白は細胞膜にとどまることができず細胞外へ分泌されていく。

e クラス5変異（再利用障害）

LDLを細胞内へ取り込むが、細胞内でLDLを放出することができず、LDLレセプター蛋白がLDLとともに分解されてしまう、すなわちレセプターの再利用に障害のある型である。上皮成長因子（epidermal growth factor：EGF）前駆体相同ドメインの欠失例と、同領域内のミスセンス変異が報告されており、この領域が細胞内でのLDLとレセプターの解離に重要な役割を果たしているものと考えられる。

■ 病理

FHは高LDLコレステロール血症により粥状動脈硬化が発症するモデル疾患である。遺伝性高脂血症ウサギであるWHHLウサギ（Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit）はLDLレセプターが欠損するウサギのモデルであり、動脈硬化の発症機序もこれを用いて解析がされた。FHではLDLレセプター異常によりLDLが血中にうっ滞するが、このLDLが直接マクロファージに取り込まれて動脈壁の泡沫細胞（foam cell）になるわけではない。本疾患ではLDLレセプター経由のリポ蛋白の異化が障害されているため、LDLの血中での半減期が延長し、その分血管壁でのLDLの変性（特に酸化変性）が増強すると考えられる。この変性LDLが血管内皮細胞を傷害したり、血管内皮細胞の接着因子発現を亢進させたりすることによって流血中の単球の侵入を促進し、内皮下層では

単球からマクロファージへの分化を促す。さらには、酸化LDLがマクロファージのスカルビンレセプターに取り込まれることによって、粥状動脈硬化が進展すると考えられている。FHに特徴的な黄色腫も同様のメカニズムで生じた泡沫細胞が集積して生じる。

■ 疫学

常染色体性優性遺伝形式をとり、ヘテロ接合体でも高脂血症が発症する。ヘテロ接合体は一般人口約500人に1例（0.2%）の頻度で存在し、日本と欧米で差はなく、最も頻度の高い遺伝疾患であると考えられる。なお、ホモ接合体の頻度は100万人に1例とされ、きわめてまれである。

■ 臨床症状

血清総コレステロール、血清LDLコレステロールの上昇は新生児期から存在し、治療しなければ生涯持続する。特に、FHホモ接合体では新生児期より著しい高LDLコレステロール血症を呈し、また幼少時より皮膚に扁平・結節性黄色腫、四肢の腱に腱黄色腫を合併することが多い。これらの黄色腫は膝、肘、手指の伸展側（図47）、殿部、アキレス腱（図48）など物理的刺激の加わる部位に好発するが、10歳代後半から出現し、30歳までに約半数の症例で現れる。成人のFHホモ接合体では、血清LDLコレステロールは500～900mg/dL（総コレステロールは600～1,000mg/dL）程度にも達し、虚血性心疾患が必発する。欧米では心筋梗塞が生後18か月で発症したという報告もあるが、わが国では男性では30歳以降、女性では40歳以降に冠動脈疾患が顕性になる場合が多い。冠動脈疾患以外にも頸動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症、大動脈瘤などの動脈硬化性疾患が小児期から進行するとともに、大動脈弁上狭窄症、弁狭窄症も合併しやすい。

成人のFHヘテロ接合体では、ほとんどの症例で

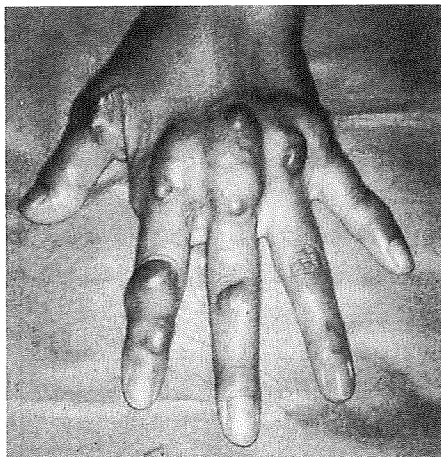


図47 家族性高コレステロール血症（FH）ホモ接合体の手背の黄色腫

（日本動脈硬化学会〈編〉：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2008年版。協和企画：2008。p.23。）

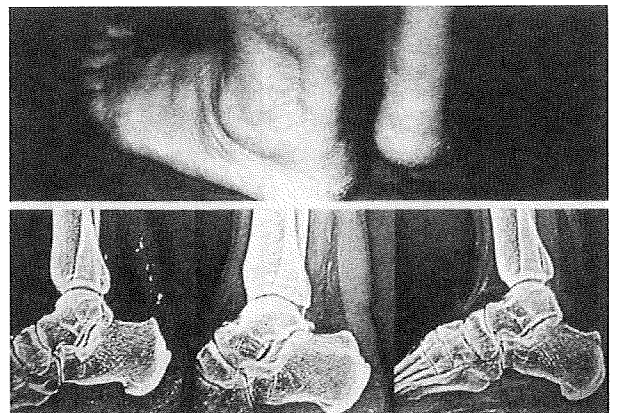


図48 家族性高コレステロール血症（FH）ホモ接合体のアキレス腱黄色腫

LDL コレステロールは 150 ~ 420 mg/dL (総コレステロールは 230 ~ 500 mg/dL) 程度の値を呈するが、食事中の脂肪量などの影響でそれ以下の場合も存在する。腱黄色腫、皮膚結節性黄色腫は特徴的な所見である。特に、アキレス腱黄色腫は FH に特徴的で診断的価値があるのみならず、X線による腱厚の測定値はコレステロール蓄積の進展や退縮の指標として重要な所見である。眼瞼黄色腫や若年性 (50 歳以下) 角膜輪の頻度も高い。

■ 検査

血清 LDL コレステロールの著しい増加を確認するが、TG は通常は正常値であるが、高トリグリセリド血症を示す場合もある。HDL コレステロールは低下することが多い。LDL 受容体の活性は FITC または放

射ラベルした LDL を用いて、患者の線維芽細胞やリンパ球との結合能を検査する。

■ 診断

FH の診断基準は、厚生労働省の原発性高脂血症調査研究班によって最近改訂され、表 37 に示したものが用いられているが、現在さらに定量的な診断基準を作成中である。FH ホモ接合体の診断は、早期から LDL コレステロールが 500 mg/dL 以上 (総コレステロールは 600 mg/dL 以上)、著明な皮膚・腱黄色腫、両親がヘテロ接合体で高 LDL コレステロール血症を示し、兄弟にも高 LDL コレステロール血症が存在することから診断は容易である。FH ヘテロ接合体の診断は、LDL コレステロールが 150 ~ 420 mg/dL (総コレステロールは 230 ~ 500 mg/dL) 程度あり、アキレス腱肥厚 (9 mm 以上)、その他の黄色腫や角膜輪の存在、高 LDL コレステロール血症の家族歴、早発性の冠動脈疾患、末梢動脈疾患の合併などが根拠となる。高 LDL コレステロール血症の家族歴は重要であり、家族調査を行い、家族内のヘテロ接合体を早期に発見し、早期に治療を開始することが大切である。高 LDL コレステロール血症と腱黄色腫を証明すれば、臨床的には確定診断としてもよいが、黄色腫がない場合や、あっても血清 LDL コレステロール値がそれほど高くない場合には、ほかの高コレステロール血症との鑑別がつきにくいことがある。この場合は家族歴の調査が必要である。甲状腺機能低下症で著明な高 LDL コレステロール血症をきたす場合があるが、アキレス腱肥厚はなく、甲状腺機能、CK、LDH の上昇などで鑑別は可能である。

確定診断は、皮膚生検により採取した培養皮膚線維芽細胞もしくはリンパ球を用いた LDL レセプター分析を行い、レセプター活性低下を証明することによりなされる。また、LDL レセプター遺伝子変異の同定でも診断できる。また、家族歴の調査が必要である。腱黄色腫をきたすほかの疾患としては、脳腱黄色腫症 (cerebrotendinous xanthomatosis: CTX)、シトステロール血症などがあり、鑑別が必要である。

■ 治療

FH の治療の目的は、血清総コレステロール、LDL コレステロール値を低下させることにより、高頻度に発生する早発性冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の発症と進展を予防することである。したがって、ホモ接合体、ヘテロ接合体ともに早期に診断し、早期に治療を開始しなければならない。小児期では低脂肪、低コレステロールの食事療法を行う。表 38 に示した危険因子を有さない場合は、思春期後に薬物治療の開始を考慮し、危険因子を有する場合には思春期前後のなるべく早期に薬物療法の開始を検討する。ホモ接合体な

表 37 家族性高コレステロール血症 (FH) の診断基準

- I あてはまる項目が多いほど、FH の診断的確度が上がる
 1. 未治療の LDL コレステロール値が 160 mg/dL 以上、180 mg/dL 以上、200 mg/dL 以上 (小児では 140 mg/dL 以上、160 mg/dL 以上、180 mg/dL 以上) となるに従い、診断確度が上がる
 2. 二親等までの家族が早発性冠動脈疾患 (男性 < 55 歳、女性 < 65 歳) あるいは LDL コレステロール値 > 180 mg/dL、FH と確定診断されている
 3. 腱黄色腫または、皮膚結節性黄色腫の存在が確認できる。X線軟線撮影またはゼロラジオグラフィによるアキレス腱肥厚の判定 (側面で最大径 9 mm 以上)
 4. 角膜輪 (< 50 歳) あるいは早発性冠動脈疾患 (男性 < 55 歳、女性 < 65 歳) を認める (小児ではこの項は適用外)
- II LDL レセプター遺伝子変異が確認された場合、上の要件の有無に関わらず確定診断できる

LDL レセプター活性低下 (健常者の 80 % 未満) は診断の参考になりうる

(日本動脈硬化学会 (編): 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2008 年版. 協和企画; 2008.)

表 38 家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体における冠動脈疾患の主要な危険因子

1. 年齢 男性: ≥ 30 歳, 女性: ≥ 45 歳または閉経後
2. 喫煙: 現在の喫煙
3. 早発性冠動脈疾患 (二親等以内 男性 < 55 歳, 女性 < 65 歳) の家族歴
4. 未治療時の高度の LDL コレステロール値, または顕著なアキレス腱肥厚
5. HDL コレステロール < 40 mg/dL または TG ≥ 150 mg/dL
6. 糖尿病 (耐糖能異常を含む)
7. 高血圧 (> 140/90 mmHg)

(日本動脈硬化学会 (編): 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2008 年版. 協和企画; 2008.)

どの重症例では後述する LDL アフェレーシスも早期に考慮する。喫煙、肥満、運動不足などの冠動脈疾患の危険因子をできる限り避け、糖尿病（耐糖能異常）、高血圧症を合併する場合は嚴重にこれらの治療も行う。生活習慣の改善のみでは LDL コレステロールは正常化しないので、ヘテロ接合体では強力な薬物療法、ホモ接合体では LDL アフェレーシスに加えて強力な薬物療法を施行する。

ヘテロ接合体に対する薬物療法としては、ヒドロキシメチルグルタリル CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬（スタチン）が第一選択薬となるが、LDL コレステロールの低下が十分でない場合は必要に応じて、陰イオン交換樹脂（レジン：コレステラミン、コレステチミドなど）、プロブコール、小腸コレステロールトランスporter阻害薬（エゼチミブ）、ニコチン酸誘導体などが併用される。小腸コレステロールトランスporter阻害薬（エゼチミブ）やプロブコールは LDL レセプターの欠損する FH ホモ接合体にも有効であることが報告されている。

FH ヘテロ接合体の場合の LDL コレステロールの治療目標値は、患者が保有する高 LDL コレステロール血症以外の危険因子数に応じて、100～120 mg/dL とするが、目標値に到達しない場合でも治療前の LDL コレステロール値の 50% 以下を目標としたい。FH ヘテロ接合体では、上記薬剤の単独療法で目標値を達成することは困難であることも多く、複数の薬剤の併用療法を行うことが多い。特に、スタチンと陰イオン交換樹脂の併用、スタチンと小腸コレステロールトランスporter阻害薬の併用は有効であり、プロブコールはアキレス腱黄色腫や皮膚黄色腫の退縮に有効であり、冠動脈疾患発症の二次予防にも有効である可能性がある。ただし、FH の薬物治療の場合には多剤併用や高用量の投与が多いので、副作用の発現には注意が必要である。特に、最も重篤な副作用である横紋筋融解症の発症に注意する。したがって、治療開始後、3 か月間は筋肉痛などの筋症状の有無を問診し、LDL コレステロール、TG、HDL コレステロールの変動を観察するとともに、肝機能 (AST, ALT)、CK などチェックする。

FH ホモ接合体では一般に LDL レセプター活性を増加させるスタチンは効果が弱いことが多いが、LDL レセプター活性が残存している場合は LDL コレステロールの低下も少し期待できる。FH ホモ接合体に対する強力な治療法としては、血中から物理的に LDL を除去するために、LDL 吸着カラムや二重膜濾過法を用いての LDL アフェレーシスがあり、薬物治療が無効なホモ接合体では絶対適応であり、できる限り早期に（4～6 歳）開始する。ヘテロ接合体でも動脈硬

化を合併した薬物治療抵抗性の症例では必須である。

一方、FH では全身の動脈硬化症の進展が早期に起こり、また顕著であり、冠動脈疾患その他の動脈硬化性疾患の合併の有無について検索するため、運動負荷心電図、心エコー、運動負荷心筋シンチグラフィ、頸動脈・腹部大動脈超音波検査などを定期的に施行する。合併症の冠動脈病変に対しては、経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈バイパス術などを施行し、頸動脈硬化症で狭窄病変を伴う場合は血管内ステント留置術や頸動脈内膜剝離術、閉塞性動脈硬化症に対しても経皮経管的動脈形成術 (percutaneous transluminal angioplasty : PTA) やバイパス手術を行う。

■ 経過・予後

治療しなければ、生下時より高 LDL コレステロール血症が持続するため、早期発見、早期治療が重要である。最も予後を規定する臨床症状は虚血性心疾患である。男性では 30 歳代から高頻度となり、60 歳代では約 80% が冠動脈硬化を有すると考えてよい。女性ではその発症は約 10～15 年遅れると考えられる。FH ヘテロ接合体における冠動脈疾患の主要な危険因子は、表 38 に示したような因子であり、これらの厳重な管理が予後にも大きく影響する。

【付】 家族性高コレステロール血症類縁疾患

家族性高コレステロール血症類似の臨床像を呈するものの、LDL レセプターに異常のない疾患が、まれではあるが報告されている。以下に簡単に述べる。

1 家族性欠陥アポリポ蛋白 B 血症

familial defective apolipoprotein B (FDB)

FH が LDL レセプター側の異常であるのに対し、FDB はリガンド側の LDL の構成アポ蛋白であるアポ蛋白 B100 遺伝子の異常のため、LDL レセプターへの結合能が障害され、LDL レセプター異常による FH と同様の病態を呈する疾患である。FDB ではアポ B100 の 3,500 番目の Arg → Gln 変異と、3,531 番目の Arg → Cys 変異が、原因遺伝子変異として報告されているが、わが国ではいまだ報告例はない。

2 常染色体性劣性高コレステロール血症

autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH)

ARH は FH ホモ接合体と同様の症状を呈するが、皮膚線維芽細胞における LDL レセプターの機能が完全に正常であり、FH とは異なり常染色体性劣性遺伝様式をとる。ARH で変異を示す ARH 蛋白は、LDL 受容体が細胞内に取り込まれる際にアダプター蛋白として働くと考えられているが、その詳細はなお不明である。ARH では ARH 遺伝子の新しい変異が同定されている。

3 シトステロール血症 sitosterolemia

アキレス腱の著明な黄色腫をきたす FH ホモ接合体類似の疾患としては、シトステロール血症と脳腱黄色腫症 (CTX) が有名である。小腸上皮細胞において、NPC1L1 により吸収されたコレステロールや、シトステロール、カンペステロールなどの植物由来のステロールは、ABCG5 あるいは ABCG8 というトランスポーターにより腸管腔内へ再排泄される。ABCG5 あるいは ABCG8 の遺伝的異常に起因する劣性遺伝疾患のシトステロール血症では、植物ステロールの排泄異常のために、植物ステロールの吸収が相対的に増加し、血中および組織中の植物ステロール濃度が著しく増加する。そのため、皮膚やアキレス腱などの全身性黄色腫と早発性の粥状動脈硬化を発症する。

4 その他の FH 類縁疾患

その他の FH 類縁疾患として、アポ E7 の変異例で腱黄色腫を呈した例や、LDL レセプターへの自己抗体例などの報告もある。FDB、ARH、シトステロール血症、CTX とともにきわめてまれな疾患で、頻度は不明である。

臨床症状としては、FDB や ARH はホモ接合体では FH に類似した病態をとり、著明な高 LDL コレステロール血症、アキレス腱肥厚などの黄色腫を呈する。

3-4 家族性複合型高脂血症 familial combined hyperlipidemia (FCHL)

■ 概念

- 家族性複合型高脂血症 (FCHL) は、多型リポ蛋白型高脂血症 (multiple lipoprotein-type hyperlipidemia) と呼ばれる。
- FCHL では、個々の症例は IIb 型の高脂血症を基盤とするものの、食事などの影響で IIa 型や IV 型にも変動する。
- 家族に存在する高脂血症も一定のタイプを示さず、IIa、IIb、IV 型の種々の表現型を呈しうる遺伝性高脂血症である。
- 食事療法への反応性が良いことが特徴の遺伝性高脂血症である。

■ 病因

Goldstein らによって、常染色体性優性遺伝の単一遺伝子異常と考えられていたが、最近では本症の成因として、肝におけるアポ蛋白 B100 の合成亢進、LPL の活性低下、VLDL の肝からの過剰分泌、内臓脂肪蓄積などが発症要因と考えられており、LPL 遺伝子、アポ蛋白 C-II 遺伝子、アポ蛋白 A-I/C-III/A-IV 遺伝子群などの遺伝子との関連も報告されているが、分子レベルではいまだ確定的なものはない。したがって、過栄養や運動不足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多遺伝子性の基盤が存在する可能性が示唆されている。

■ 病理

FCHL では、血清アポ B が相対的に高値で、LDL コレステロール値に比べてアポ蛋白 B が相対的に過剰 (hyper-apo B100) になり、その結果、LDL が TG に富んで小粒子化し (いわゆる small dense LDL)、動脈硬化発症の要因になると考えられている。

■ 疫学

常染色体性優性遺伝の単一遺伝子異常と考えられていたが、最近では多因子である可能性が示唆されており、その頻度は一般人口約 100 人に 1 例程度ときわめて高いと考えられている。

■ 臨床症状

FCHL の高脂血症は思春期以後から出現し、血清 LDL コレステロール値の上昇は FH よりも比較的軽度である。虚血性心疾患の合併は FH ほどではないが頻度は高い。本疾患では、血清 LDL コレステロール値に対してアポ B が相対的に高値で、LDL が小粒子化していることが多く (いわゆる small dense LDL)、動脈硬化発症の要因の一つと考えられている。

■ 検査

small dense LDL は、アポ B/LDL コレステロール比やリポ蛋白のポリプレタリルアミドゲル電気泳動により、LDL 粒子径 < 25.5 nm であれば診断可能である。

■ 診断

FCHL の診断は、厚生労働省特定疾患原発性高脂血症調査研究班の診断基準 (表 39) に従う。家族歴の調査によって、高脂血症の表現型の IIa、IIb、IV 型が混在していることを証明することが望ましいが、家族調査が困難な場合や LDL 粒子径が測定できない場合は、アポ B/LDL コレステロール比 > 1.0 または small dense LDL (LDL 粒子径 < 25.5 nm) の存在を証明す

表 39 家族性複合型高脂血症 (FCHL) の診断基準

項目	① IIb 型を基準とするが、IIa、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 1 度近親者に IIb、IIa、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 IIb 型または IIa 型が存在する
診断	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

(厚生労働省特定疾患原発性高脂血症調査研究班：平成 12 年度報告。)

ることが診断の一助となる。また、FHを否定することが重要である。

■ 治療

FCHLの治療はFHの治療に準じるが、食事療法や運動療法による生活習慣の改善や肥満の是正が重要であり、薬剤の効果はFHよりも大きい。また、本症では、スタチン、フィブラート系薬剤、ニコチン酸製剤が有効な場合が多い。

■ 経過・予後

FCHLによる高脂血症は思春期以後から出現し、血清コレステロール値の上昇はFHよりも比較的軽度である。虚血性心疾患の合併はFHほどではないが頻度は高い。冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の発症の有無が予後を規定する。

3-5 家族性 III 型高脂血症 familial type III hyperlipidemia

■ 概念

- 本症は broad β 病とも呼ばれる遺伝性高脂血症である。
- 健常者ではわずしか存在しない中間体のレムナントリポ蛋白 (VLDLレムナント (IDL) やカイロミクロンレムナント) や β -VLDL (電気泳動で β 位に泳動されるコレステロールに富んだ VLDL) が蓄積する高脂血症である。
- 電気泳動で broad β バンドを確認する。
- その基盤にアポリポ蛋白 E (アポ E) の異常 (アポ E₂/E₂ またはアポ E 欠損) が存在する。
- アポ E の異常があれば必ず高脂血症となるわけではなく、肥満、糖尿病などの後天的な因子が加わって初めて高脂血症を呈する。
- アポ E の異常があっても高脂血症とならない場合は異 β リポ蛋白血症 (dysbetalipoproteinemia) と呼ばれるが、この場合にもレムナントリポ蛋白の蓄積は認められる。
- 冠動脈疾患や頸動脈硬化、閉塞性動脈硬化症などの

全身性の動脈硬化性疾患の合併が多い。

■ 病因

アポ E は VLDLレムナント (IDL) やカイロミクロンレムナントが肝に取り込まれる際に、アポ E に対するレセプターのリガンドとして重要な働きをしているアポ蛋白で、E₃ を野生型として E₂、E₄ のアイソフォームがある。これらをコードする ϵ_2 、 ϵ_3 、 ϵ_4 の遺伝子の組み合わせでアポ E の表現型が決定されるが、E₂/E₂ (ϵ_2 のホモ接合体) は LDLレセプターへの結合能をもたない異常であり、これが本疾患の基盤である (図 49)。

本症におけるリポ蛋白代謝異常の病態を図 50 に示したが、アポ E の異常 (主としてアポ E₂/E₂ の表現型) により、カイロミクロンレムナントや VLDLレムナントの肝での取り込みが障害され、血中に蓄積していることが基本病変である。しかし、アポ E₂/E₂ のみでは著明な高脂血症が発症しないことが多く (dysbetalipoproteinemia)、さらに独立したほかの異常 (FH、FCHL、糖尿病、肥満、甲状腺機能低下症など) が合併することによって、家族性 III 型高脂血症が発症すると考えられている。

アポ E の異常としては、アポ E₂/E₂ ホモ接合体のほか、アポ E₁ や異常アポ E₃、アポ E 欠損症などほかの異常も報告されており、遺伝子変異も明らかにされている。また、III 型様高脂血症とともに蛋白尿やネフローゼを呈し、腎生検組織にて糸球体毛細血管内にリポ蛋白の沈着を認めるリポ蛋白糸球体症 (lipoprotein glomerulopathy : LPG) も報告されている。

■ 病理

比較的コレステロールに富む IDL やカイロミクロンレムナントが血中に蓄積し、血管壁でマクロファージに取り込まれて、マクロファージは泡沫細胞化して、プラークを形成する。リポ蛋白糸球体症ではアポ E の異常を基盤に、腎の糸球体の毛細血管のなかにリポ蛋白血栓が沈着するが、ほかの部位での毛細血管には沈着は認められず、その発症機序は明らかでない。

アポ E アイソフォーム	アミノ酸配列	相対的 な荷電	LDL受容体 結合活性
E ₃	1 3 112 158 244 245 299 H ₂ N ————— COOH Lys Glu Cys Arg Glu Glu His	0	100
E ₄	————— Arg	+1	100
E ₂	————— Cys	-1	<2
E ₇	————— Lys Lys	+4	23
E ₅	————— Lys	+2	217

図 49 アポ E アイソフォームの種類と特性

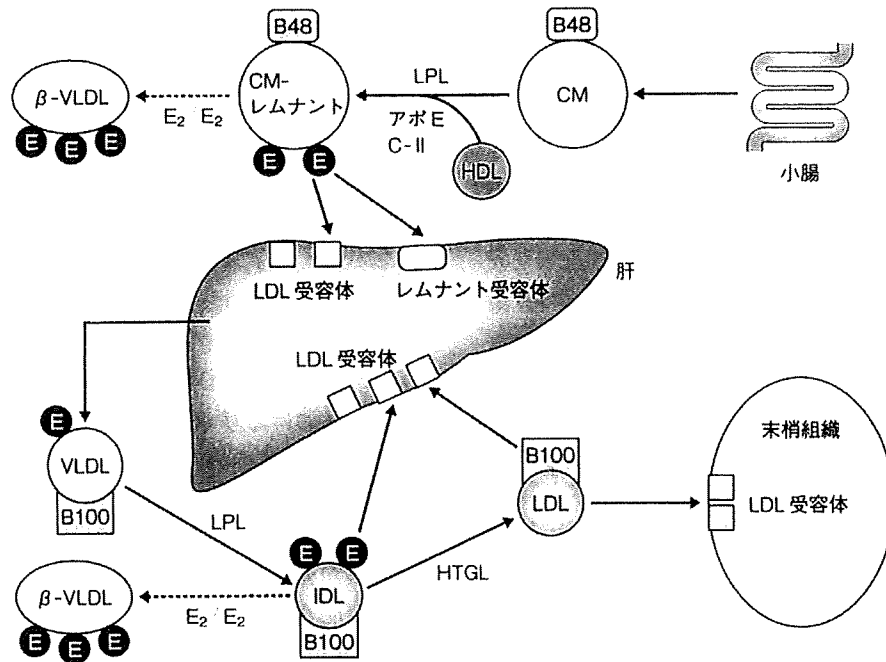


図 50 家族性 III 型高脂血症におけるリポ蛋白代謝異常のメカニズム

表 40 家族性 III 型高脂血症の診断基準

大項目	①血清コレステロール値、血清トリグリセリド値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アポリ蛋白の電気泳動で、アポリ蛋白 E の異常 (E_2/E_2 , E 欠損など) を証明する
小項目	①黄色腫 (ことに手掌線状黄色腫) ②血清中のアポリ蛋白 E 濃度の増加 (アポリ蛋白 E/総コレステロール比が 0.05 以上) ③VLDL コレステロール/血清トリグリセリド比が 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
診断	大項目の 3 個すべてそろえば確診 大項目のうち 2 個および小項目のうち 1 個以上有すれば疑診

(厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班：昭和 61, 62 年度報告.)

■疫学

ϵ_3 遺伝子の頻度が圧倒的に高く、 ϵ_2 , ϵ_4 はまれであるため、 E_2/E_2 はわが国で 0.2% 程度と推察されている。家族性 III 型高脂血症として診断されている例はきわめて少なく、0.01 ~ 0.02% の頻度とされている。

■臨床症状

レムナントリポ蛋白はマクロファージに取り込まれるため、結節性黄色腫や手掌線状黄色腫 (手指や指間) が出現することがあるとされており、FH ほどには高頻度ではないが動脈硬化性疾患も合併する。本疾患の

場合、冠動脈に加え腎動脈や下肢動脈の動脈硬化が起こりやすく、腎血管性高血圧や閉塞性動脈硬化による間欠性跛行で発症することもある。

■検査

血清高脂血症として、総コレステロール、TG 値ともに上昇するが、その範囲はきわめて広く、正常を少し超える程度のもことから、総コレステロール 500 mg/dL 程度、TG 2,000 mg/dL 程度に達するものまでである。リポ蛋白異常は特徴的であり、正常ではほとんど検出できないレムナントリポ蛋白の増加が、電気泳動や超遠心分離による分析で証明される。LDL コレステロールは増加せず、むしろ低下する。

■診断

家族性 III 型高脂血症の診断には、原発性高脂血症調査研究班の診断基準 (表 40) が用いられる。総コレステロール、TG ともに上昇をきたしている症例にリポ蛋白分析を行い、III 型の表現型を呈することを証明し、さらにアポ E の分析を行う。リポ蛋白電気泳動で VLDL と LDL が連続して泳動される broad β パターン (図 51) を証明することや、血清アポ E/総コレステロール比が 0.05 を超えることなどで日常診療でもスクリーニングが可能である。

さらに、超遠心分離によるリポ蛋白分析で、IDL 分画 ($1.006 < d < 1.019$) のコレステロールが著しく増加すること、および VLDL 分画 ($d < 1.006$) のコレステロール/TG 比の高値 (≥ 0.42) を確認するとともに、等電点電気泳動またはアポ蛋白 E のウェスタンブロットによってアポ E_2/E_2 の存在を証明して

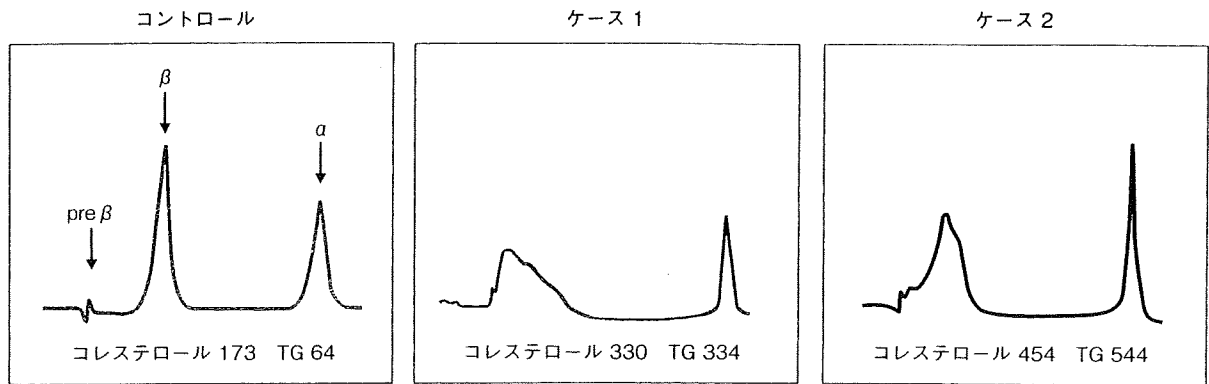


図 51 家族性 III 型高脂血症（アポ E₂/E₂）患者血清のポリアクリルアミドゲル電気泳動

確定診断を行う。

■ 治療

家族性 III 型高脂血症は外因性のカイロミクロンレムナントの蓄積が主病変の一つであることから、治療としては食事中的脂肪制限が必須であり、またその効果も大きい。本症は食事療法や運動療法を中心とした生活習慣の改善によく反応するので、その早期診断、早期治療がきわめて大切である。糖尿病や肥満、甲状腺機能低下症などの合併例ではそれらの治療が高脂血症の治療にも有効である。薬物治療としてはフィブラート系薬剤が第一選択薬であるが、ニコチン酸誘導体、スタチンも有効である。

■ 経過・予後

早期発見と早期治療により、予後は悪くない。冠動脈疾患、頸動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症などの発症を予防するために、定期的な検査を行う。

3-6 家族性 IV 型高脂血症

familial type IV hyperlipidemia

■ 概念

- 家族性 IV 型高脂血症は基礎疾患や誘因なしに血中の VLDL が増加し、比較的軽度の高トリグリセリド血症（150～700 mg/dL）を呈する高脂血症である。
- 家系内に同じ IV 型を呈する者が存在する場合をいう。
- 肥満、高インスリン血症、耐糖能低下、高尿酸血症などと合併することが多く、また過食や飲酒によって増悪する。
- 治療は高トリグリセリド血症の治療に準じる。

■ 病因

病因として、炭水化物の過剰摂取が増悪因子であるため、VLDL の合成亢進または VLDL の異化障害のいずれかが検討されてきたが、いまだ結論は出ていない。常染色体性優性遺伝形式と考えられている。

■ 病理

動脈硬化との関連は不明である。膵炎の合併もまれである。

■ 疫学

一般人口中の頻度は 1～数%に達するとされているが、診断基準が必ずしも明確でないため正確ではない。

■ 臨床症状

一般に、本疾患は無症状で、成人病検診などで血清 TG 値の異常として見出されるものが大半である。家族内にも高トリグリセリド血症が存在する。肥満、高インスリン血症、耐糖能低下、高尿酸血症などと合併することが多く、また過食や飲酒によって増悪する。しばしば二次性高トリグリセリド血症との区別がつきにくい。過食や飲酒、肥満や耐糖能異常においても多くが高脂血症を呈することを考えると、二次性に上昇したとしても原発性の素因を有していると考えてもよいと思われる。

動脈硬化との関連は必ずしも明らかではないが、本症はしばしば HDL コレステロールの低下を伴い、また時に耐糖能異常や高血圧を伴うマルチプルリスクファクター症候群様の病態を呈するため注意を要する。増悪時に V 型高脂血症の表現型を呈することがあるが、一時的であるため膵炎などはあまり合併しない。

■ 検査

血清総コレステロール値は正常で、高トリグリセリド血症を示し、特にリポ蛋白の分析では VLDL の増加を示す。低 HDL コレステロール血症を合併することが多い。家族にも高トリグリセリド血症が存在する。

■ 診断

家族歴とリポ蛋白分析により診断する。

■ 治療

高トリグリセリド血症の治療に準じる。糖質制限な

ど、増悪因子の除去が重要である。

■ 経過・予後

治療に反応するので、膵炎を合併することもまれで、予後は比較的良好である。

3-7 家族性 V 型高脂血症 familial type V hyperlipidemia

■ 概念

● 家族性 V 型高脂血症は、誘因となる疾患もなく V 型の表現型（カイロミクロンと VLDL の増加）を呈する高脂血症である。

● 家系内でも同じタイプが認められることが多い。

■ 病因

本症は誘因となる疾患もなく、V 型の表現型（カイロミクロンと VLDL の増加）を呈する高脂血症で、家系内でも同じタイプが認められることが多い。本症の病因はいまだに不明であるが、本症の高脂血症が食事の炭水化物、脂肪のいずれの過剰摂取でも増悪することから、VLDL の合成亢進、カイロミクロン、VLDL の異化障害が組み合わされた異常であることが推察されている。

■ 病理

重症の場合は膵炎を合併することがある。

■ 疫学

家族性 V 型高脂血症の頻度はまれである。

■ 臨床症状

症候としては、著明な高トリグリセリド血症、高カイロミクロン血症を呈するが、過栄養や飲酒などの負荷をかけなければ LPL 欠損症よりも比較的軽度である。糖尿病の合併や、上記の食事性の負荷で悪化し、膵炎を発症することもある。

■ 検査

リポ蛋白電気泳動、超遠心法、HPLC による解析でカイロミクロンと VLDL の増加を確認する。LPL 活性・蛋白量、アポ蛋白 C-II の低下がないことを確認する。家族の採血も行い、遺伝性を確認する。

■ 診断

診断としては、V 型高脂血症を呈した症例で、LPL 欠損症、アポ C-II 欠損症でないことを証明する。家族性 IV 型高脂血症でも、糖尿病の合併や過栄養などによって V 型の表現型を呈することがあるが、原発性 V 型高脂血症ではこれらの増悪因子のない場合でもカイロミクロンの上昇があることで鑑別することができる。

■ 治療

治療としては、脂肪および炭水化物の過剰摂取を控え、運動、節酒、体重コントロールを指示する。

■ 経過・予後

劇症の膵炎を防止できれば、予後は良好である。

（山下静也）

【文献】

- 1) 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班（班長垂井清一郎），昭和 58 年-62 年報告書。
- 2) 日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版。東京：協和企画：2007。
- 3) 日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2008 年版。東京：協和企画：2008。
- 4) Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al : Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001 ; 292 : 1394.

4 二次性高脂血症 secondary hyperlipidemia

4-1 定義

二次性高脂血症とは、①各種疾患（内分泌・代謝疾患、腎疾患、肝・胆道疾患、免疫疾患）に随伴する高脂血症、②薬剤や③食事により惹起される高脂血症である（表 41）。遺伝子異常により発症する原発性高脂血症は除外しなければならない。

二次性高脂血症は、これを惹起する疾患自体の治療および原因となる薬剤や食事因子を除去することにより、血漿脂質値は正常化する。正常化しないときは、家族性高コレステロール血症（FH）、III 型高脂血症、I 型高脂血症、V 型高脂血症、家族性複合型高脂血症などの原発性高脂血症が基礎に存在する可能性を考慮する必要がある。

4-2 二次性高脂血症を惹起する主な疾患

4-2-1 内分泌・代謝疾患

1) 糖尿病

糖尿病における血漿脂質、リポ蛋白（Lp）、アポ蛋白の量的・質的異常は多彩であり、糖尿病の病型、インスリン欠乏の程度により異なる。糖尿病では、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症がともに生じる。特にトリグリセリド（TG）多含有リポ蛋白（カイロミクロン、VLDL）の代謝異常が多く認められるので高トリグリセリド血症の合併頻度が高い。時には IDL の蓄積、低比重リポ蛋白（LDL）の増加も認められる。

一般に未治療糖尿病患者では、約 30～70% に高脂血症を合併する。これらの高脂血症は冠動脈硬化症や閉塞性末梢動脈硬化症の危険因子となりうるので、

Standard Textbook of Internal Medicine

7 内科学書

Vol.

5

内分泌疾患
代謝・栄養疾患

●総編集

小川 聡

●部門編集

伊藤 裕

花房 俊昭

中山書店

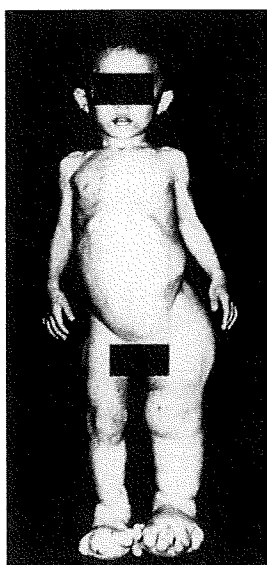


図 58 進行性局所型リポジストロフィ

(新潟大学宮下先生より提供)

が起こり、それが脂肪組織の萎縮を引き起こすとされている⁵⁾。

診断

HIV-プロテアーゼ阻害薬 (ロピナビル, リトナビル, tipranavir) を投与中に、脂肪組織の萎縮を認めることで診断できる。インスリン抵抗性や脂質異常症を伴う。

治療

チアゾリジンジオン系薬剤が、糖尿病に有効な例がある。

[白井厚治]

[文献]

- 1) Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, et al : AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 21.
- 2) Magre J, Delepine M, Khallouf E, et al : Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 365.
- 3) Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, et al : Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 532.
- 4) Hudon SE, Coffinier C, Michaelis S, et al : HIV-protease inhibitors block the enzymatic activity of purified Ste24p. *Biochem Biophys Res Commun* 2008 ; 374 : 365.
- 5) Brown TT : Approach to the human immunodeficiency virus-infected patient with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 2937.

高密度リポ蛋白 (HDL) 代謝異常

1 HDL の性状と代謝

高密度リポ蛋白 (high density lipoprotein : HDL) は、超遠心法により比重 1.063 ~ 1.21 の範囲で浮上してくるリポ蛋白で、電気泳動上の易動度から“αリポ蛋白”とも呼ばれる。HDL はリポ蛋白のなかで最も比重が大きく、粒子径は最も小さい球状の粒子である。HDL はトリグリセリド (TG) に乏しく、リン脂質、コレステロールおよび蛋白に富む。成熟 HDL はアポ蛋白 (アポ) A-I, A-II を主要アポ蛋白とし、これに少量のアポ C 群および E を有する。HDL はさらに軽くて大きい HDL₂ (比重 1.063 ~ 1.125) と、重くて小さい HDL₃ (比重 1.125 ~ 1.21) とに細分画される。HDL₃ のほうが HDL₂ よりも蛋白が豊富である。

HDL の血中濃度は、通常 HDL 分画に含まれるコレステロールの濃度を HDL コレステロール (HDL-C) として測定されている。その測定には超遠心法、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 法、沈殿法などが用いられてきたが、最近では自動分析が可能で簡便な直接法が主流となっている。血清 HDL-C 値は、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の患者で低下することが多くの疫学調査によって解明され、またコレステロール負荷ウサギに HDL やその主たるアポ蛋白であるアポ A-I を投与した研究で動脈硬化の進展が抑制され、HDL は動脈硬化を防御するリポ蛋白と考えられている。HDL-C 値は一般に女性のほうが男性より高い。

HDL は肝と小腸で合成、分泌されるが、分泌直後の HDL (原始 HDL) はアポ蛋白 A-I とリン脂質を主成分とする円盤状粒子である。末梢細胞の細胞膜の外層に存在する遊離コレステロール (FC) は、① HDL から遊離したアポ A-I ないし原始 HDL (pre-β HDL) が ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) というトランスポーターに結合して起こる特異的なコレステロール引き抜き (cholesterol efflux)、② 球状の HDL が ABCG1 などのトランスポーターと結合して起こる特異的なコレステロール引き抜きと、③ 受動拡散による HDL の表面へのコレステロールの非特異的取り込みの 3 つの機序により細胞外へ引き抜かれる (図 59)。③ は非特異的な物理化学的経路であり、細胞膜とリポ蛋白の間のコレステロール勾配が大きく影響する。

ABCA1 は遺伝性の HDL 欠損症である Tangier 病の原因遺伝子として発見されたもので、主に脂質に乏しいアポ A-I がコレステロールやリン脂質を細胞から引き抜く際に重要である。ABCA1 は MDR や SUR

-BIへの結合後、internalizationされずにCEのみが選択的に取り込まれる。肝に取り込まれたコレステロールの一部は再利用され、一部は胆汁酸として胆汁中に排泄される。

以上のように、末梢組織から肝へ向かうコレステロールの流れは、組織へのコレステロール蓄積を防御する役割を果たしており、コレステロール逆転送系 (reverse cholesterol transport) と呼ばれる。一方、血中のHDL₂とHDL₃間の相互転換には、肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL)、内皮リパーゼ (EL)、CETP、リン脂質転送蛋白 (PLTP) なども関与しており、HDL-Cレベルは多くの分子によって制御されている。

2 HDL 代謝異常をきたす疾患

HDLの代謝異常をきたす状態は、原因に従い本態性 (遺伝性) と原疾患に基づく二次性の2つに大別されるが、本態性のものとしては、血清HDL-Cの低下する①家族性レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症、②Tangier病、③アポリポ蛋白A-I欠損症と、血清HDL-Cの増加する④コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症などがあげられる。

2-1 家族性レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症

■ 概念

LCAT (lecithin-cholesterol acyltransferase) は、リン脂質画分中のレシチンのβ位の脂肪酸をFCに転位させることにより、HDL上で遊離型コレステロールをコレステロールエステル (CE) に変換する酵素である。

家族性LCAT欠損症は、その遺伝的な欠損により、血清HDL-C濃度や血清コレステロールエステル比が著しく低下し、角膜混濁、貧血、腎障害などの症候をきたす常染色体劣性遺伝疾患である。

■ 病因

患者におけるLCATの活性と蛋白量を測定すると、両者ともほとんど欠損する症例 (古典型LCAT欠損症)、蛋白量は存在するが活性の欠損する症例、または蛋白量、活性ともある程度存在する症例の3種類に分類される。ヒトLCAT遺伝子は第16番染色体短腕に存在し、4.2 kbの大きさで6個のエクソン、5個のイントロンから成る。LCAT欠損症の遺伝子異常に関して多くの報告がなされているが、その大部分は点突然変異である。

■ 病理

FCとリン脂質に富む異常リポ蛋白が、各組織、とりわけ角膜や骨髄、肝、脾、腎糸球体基底膜に沈着する。これらの組織では泡沫細胞、組織球が存在し、大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などにコレステロールの沈着が認められている。

■ 疫学

LCAT欠損症はきわめてまれな疾患であるが、わが国における正確な頻度は不明である。

■ 臨床症状

脂質の沈着による角膜輪あるいは角膜混濁 (図60)、正色素性貧血、蛋白尿などが認められる。アルブミンを中心とした蛋白尿は大部分の症例で認め、腎不全に至る場合もある。角膜混濁は全例に認められるが、溶血性貧血や蛋白尿を認めない症例もある。ほかの合併症としては粥状動脈硬化症があるが、ほかのHDL欠損症ほど高頻度ではない。一部の症例では視神経、聴神経、末梢神経障害も認められる。

■ 検査

患者の血清コレステロール値には一定の傾向はないが、HDL-Cは正常の約10%に減少し、コレステロールエステル比は10%以下に低下するのが特徴である。したがって、血清中のFC、レシチンは増加する。LDLは増加し、TGは正常または増加傾向を示す。

患者のHDLは円盤状の形態を呈し、FCとレシチンに富み、蛋白質に乏しい。VLDLやLDLの粒子サイズは正常より縮小している。赤血球膜ではFCとレシチンの含量の増加があり、膜の脆弱性が高まり、標的赤血球 (target cell, 図61) といわれる赤血球の形態異常や溶血性貧血を呈する。このため、溶血性貧血を生じ、赤血球寿命は短縮する。腎障害は糸球体への泡沫細胞の出現と脂質の沈着によって生じ、進行性腎不全となり、血液透析を余儀なくされることもある。

LCAT欠損症には、古典型 (活性10%以下) と部分欠損型 (活性15~40%) があり、後者では腎機能障害を認めない。

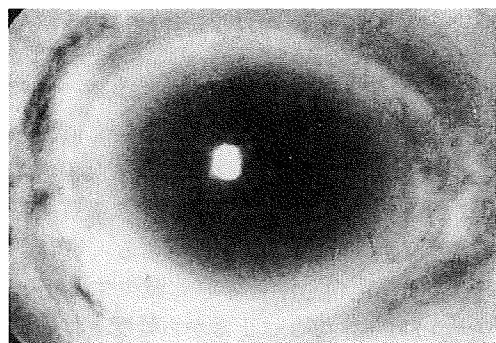


図60 家族性LCAT欠損症患者の角膜混濁

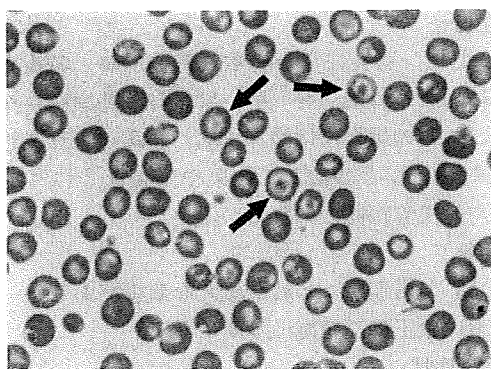


図 61 家族性 LCAT 欠損症に認められた標的赤血球

■ 診断

角膜混濁（遊離コレステロールの角膜への蓄積）、蛋白尿、貧血、赤血球形態異常、血清 HDL-C およびコレステロールエステル比の低下で診断する。確定診断には LCAT 活性、LCAT 蛋白量の測定を行い、遺伝子変異の同定、家系調査を行う。LCAT は肝で合成されるため、肝疾患（肝硬変、劇症肝炎）、胆道閉塞、低栄養、悪液質などの肝での蛋白合成が低下する病態ではコレステロールのエステル比が低下するが、肝機能検査により鑑別しうる。低 HDL コレステロール血症をきたす遺伝性疾患の鑑別診断として、Tangier 病、アポ A-I 異常症などがあるが、これらではコレステロールエステル比の低下はなく、それぞれの臨床的な特徴から鑑別は容易である。

■ 経過・予後

本症の予後を規定する因子は腎機能障害であり、その進行の防止が最重要である。脂肪摂取量が多いと腎機能障害が悪化することが同一家系内で明らかになっており、低脂肪食や低蛋白食が推奨されているが、その長期での予後改善効果は不明である。

■ 治療

LCAT 欠損症の根本的治療としては LCAT を補充することが確実であるが、LCAT の大量合成と精製はまだ確立しておらず、遺伝子治療も動物実験レベルでしか行われていない。輸血や腎移植が対症療法として行われているが、根本的に有効な治療法はいまだない。

〔付〕 魚眼病 fish eye disease

魚眼病は著明な低 HDL コレステロール血症と特異な角膜混濁を特徴とする疾患で、LCAT 欠損症の一亜型である。眼症状は角膜周辺部に強く、煮魚の眼のように白濁するため、視力障害を生じる。患者の血清 HDL-C は 3～9 mg/dL と著しく減少するが、コレステロールは正常、TG は正常から軽度上昇する。本症も LCAT の遺伝子の変異によることが確認されて

いるが、LCAT 反応速度を反映するコレステロールエステル生成速度が健常者の 50% 以上に保たれているものの、HDL や人工基質を用いた場合の LCAT 活性 (α -LCAT 活性) は完全に欠損している。したがって、魚眼病は変異した LCAT 蛋白の基質特異性において、通常の LCAT 欠損症とは差がある病態と考えられる。

2-2 Tangier 病

■ 概念

本症は血清 HDL-C やアポ蛋白 A-I 濃度が著しい低値を示す常染色体劣性遺伝疾患であり、オレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害が特徴である。

Tangier 病は患者が発見されたアメリカ北東部のチェサピーク湾にある島の名前にちなんで命名された。

本症はアポ A-I による細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ABCA1 の遺伝子異常に起因することが解明された。

■ 病因

本症ではアポ蛋白 A-I の合成は正常下限に近く、異化率が著しく亢進している。その発症機序としてアポ A-I の構造異常説や、プロアポ A-I から成熟アポ A-I への転換障害説が従来唱えられたが、細胞（マクロファージや線維芽細胞）からのアポ A-I を介するコレステロール、リン脂質の引き抜きと細胞内での脂質輸送の異常が推定されていた。最近、本症は ABCA1 遺伝子の異常によって起こることが解明された。図 62 に ABCA1 の構造を示したが、ABCA1 ノックアウトマウスでは HDL-C が著しく減少し、Tangier 病の表現型を呈することから、ABCA1 はアポ A-I によるコレステロール引き抜きに重要な細胞表面蛋白であることが明らかになっている。従来、家族性低 HDL 血症 (familial hypoalphalipoproteinemia) と呼ばれていたもののなかに、ABCA1 の遺伝子異常（ヘテロ接合体）を有するものが報告されている。

■ 病理

ABCA1 は、アポ A-I を介した細胞からのコレステロールやリン脂質の引き抜きに参与する ABC トランスポーターの 1 つである。ABCA1 の遺伝的欠損のために、細胞内からのコレステロールの搬出異常を生じ、コレステロールエステルが全身の細網内皮系、皮膚、粘膜、末梢神経の Schwann 細胞などに蓄積し、泡沫細胞 (foam cell) が骨髓 (図 63)、肝、脾、リンパ節、皮膚、大腸粘膜などに認められる。

■ 疫学

本症は世界的にみてもきわめてまれな疾患で、わが国でも 10 家系程度である。

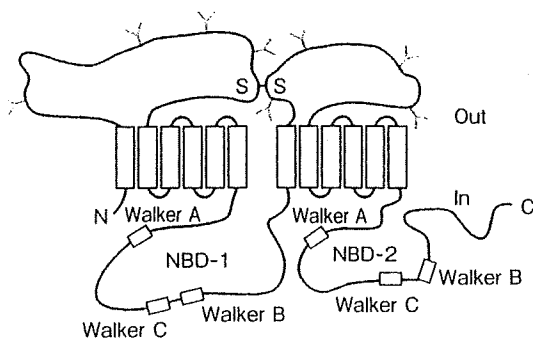


図 62 ABCA1 の構造

NBD-1, NBD-2 : ヌクレオチド結合ドメイン.

(Oram JF, et al : ATP-binding cassette transporter A1 : A cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2005 ; 85 : 1343.)

■ 臨床症状

オレンジ色の咽頭扁桃肥大 (図 64), 角膜混濁, 肝脾腫, リンパ節腫脹, 末梢神経障害 (知覚異常) を示す. 多数の症例を集積した解析の結果, 本症では LDL-C 値は著しく低いにもかかわらず, 早発性冠動脈疾患の頻度は高いといわれている.

■ 検査

血清総コレステロールは正常の 1/2 ~ 2/3 (50 ~ 125 mg/dL) に低下するが, TG や VLDL は正常または上昇する. HDL-C はホモ接合体で正常の 3% 以下に低下し, アガロース電気泳動では α リポ蛋白 (HDL) のバンドは検出されない. HDL-C はヘテロ接合体で平均 27 mg/dL である.

アポ蛋白ではアポ蛋白 A-I は正常の約 1% (1 ~ 2 mg/dL), A-II は 10 ~ 15% に低下し, A-I/A-II 比も低下する. HDL の分解が速いために, アポ蛋白 A-I の前駆体であるプロアポ蛋白 A-I が相対的に増加する点特徴的であるが, その確認にはアポ蛋白 A-I を免疫沈降により濃縮してアポ蛋白の二次元電気泳動を行い, 未熟なプロアポ A-I のバンドを検出する.

本症ではアポ蛋白 B 含有リポ蛋白の代謝にも異常を認め, 異常カイロミクロンの出現, LDL 減少, LDL 中のコレステロールエステル減少と TG の増加を認める.

患者から皮膚線維芽細胞を培養し, アポ A-I によるコレステロール引き抜き能を測定し, 著しい低下を確認する. HDL によるコレステロール引き抜き (ABCG1 など介する) は軽度に低下する.

■ 診断

特徴的なオレンジ色の咽頭扁桃肥大, 肝脾腫, 角膜混濁, 末梢神経障害に加えて, HDL-C, アポ蛋白 A-I の著しい低下, プロアポ蛋白 A-I の増加があれば本

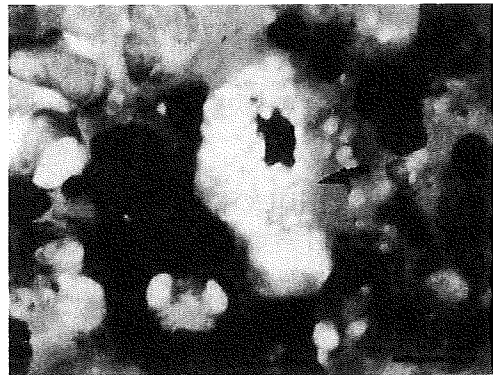


図 63 Tangier 病患者に認められた骨髄の泡沫細胞

Tangier 病は, オレンジ扁桃やスライドに示す泡沫細胞が全身に蓄積する病態である. 近年, ABCA1 の変異であることが報告され, 筆者らも最近新しい変異を見出した.

(Komuro R, et al : Tangier disease with continuous massive and longitudinal diffuse calcification in the coronary arteries : Demonstration by the sagittal images of intravascular ultrasonography. *Circulation* 2000 ; 101 : 2446.)

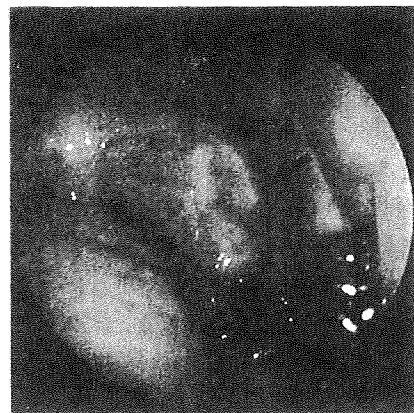


図 64 Tangier 病患者に認められたオレンジ色の咽頭扁桃肥大

症と診断する. コレステロールエステル比は正常であり, この点で LCAT 欠損症とは異なる. また, 遺伝子解析により, ABCA1 遺伝子の変異が確認できれば確定診断となる.

■ 経過・予後

本症の予後は, 合併する冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる. 狭心症, 心筋梗塞などの発症に留意し, 定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である.

■ 治療

Tangier 病に対する根本的な治療 (遺伝子治療による ABCA1 の補充) はなく, 合併症としての動脈硬化性疾患の発症防止と早期発見に努める. 糖尿病 (耐糖

能異常)を合併することが多く、その治療や高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

2-3 アポリポ蛋白 A-I 欠損症

■ 概念

アポ蛋白 A-I は HDL の構成アポ蛋白であり、LCAT の活性化因子であるとともに、ABCA1 や HDL による末梢細胞からのコレステロール、リン脂質の引き抜きに関与しており、コレステロール逆転送系において重要な蛋白である。アポ蛋白 A-I と C-III, A-IV の遺伝子は、第 11 番目の染色体上に連続してクラスターとして存在する。このアポ A-I 遺伝子の異常により、血清アポ A-I が著しく低下するため、早発性の粥状動脈硬化症を合併する場合があります。アポ A-I/C-III/A-IV 欠損症、アポ A-I/C-III 欠損症やアポ A-I 単独欠損症が知られている。

アポ A-I 遺伝子の異常には血漿中にアポ A-I 蛋白を検出しないアポリポ蛋白 A-I 欠損症と、蛋白は存在するが等電点電気泳動上での蛋白の電荷の差異により変異体として検出できるアポリポ蛋白 A-I 異常症があるが、いくつかの変異体は低 HDL コレステロール血症を呈する。

■ 病因

アポ蛋白 A-I/C-III/A-IV 欠損症は、アポ A-I/C-III/A-IV 遺伝子の大きな欠失により、またアポ A-I/C-III 欠損症はアポ A-I/C-III/A-IV 遺伝子群の逆転により発症する。アポ A-I 単独欠損症は、アポ A-I 遺伝子のフレームシフト変異によりアポ A-I の合成障害を示す症例が確認されている。また、アポ A-I 遺伝子のプロモーター領域に変異を有する症例も報告されている。

■ 病理

角膜混濁や早発性の冠動脈硬化を合併することが多い。病理学的には著しい粥状動脈硬化症を認める。

■ 疫学

アポ A-I 欠損症はきわめてまれで、アポ A-I/C-III/A-IV 欠損症、アポ A-I/C-III 欠損症がそれぞれ世界で 1 家系報告されており、アポ A-I 単独欠損症は十数家系報告されている。

■ 臨床症状

アポ蛋白 A-I 欠損症は低 HDL コレステロール血症、低アポ A-I 血症、冠動脈疾患、角膜混濁、黄色腫などを呈するが、症例によって臨床症状は大きく異なる。アポ A-I 欠損による HDL 欠損症ではコレステロール逆転送系が阻害され、角膜混濁や早発性の冠動脈疾患などの脂質蓄積が起こると考えられる。

■ 検査・診断

アポ蛋白 A-I/C-III/A-IV 欠損症、アポ蛋白 A-I/C-III 欠損症では血清 HDL-C の著しい低下とアポ A-I や C-III の欠損を確認する。アポ A-I 単独欠損症ではアポ A-I のみの欠損であり、アポ C-III 値は正常である。本症では Tangier 病でみられるようなオレンジ色の扁桃腫大は認めず、また LCAT 欠損症のようなコレステロールエステル比の低下はない。

■ 経過・予後

本症の予後は遺伝子異常の種類や症例によっても差が大きいが、合併する冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の程度により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

■ 治療

本症に対する根本的な遺伝子治療法は試みられていない。合成したアポ A-I の補充療法が考えられるが、効果に関する報告はない。合併症としての動脈硬化性疾患の発症防止と早期発見に努める。糖尿病、高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

2-4 コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症

■ 概念

HDL に含まれるコレステロールエステルは、血漿中に存在するコレステロールエステル転送蛋白 (cholesterol ester transfer protein: CETP) によって VLDL, IDL, LDL などのアポ蛋白 B を含有するリポ蛋白へ転送される。CETP が遺伝的に欠損すると、HDL 中にコレステロールエステルが蓄積し、血清 HDL-C 濃度は著しく増加し、高 HDL コレステロール血症を呈する。

CETP 欠損症は、ほとんどの症例がわが国で発見されており、遺伝性高 HDL 血症の成因として重要である。

■ 病因

ヒト CETP 遺伝子は第 16 染色体に位置し、16 個のエクソンと 15 個のイントロンから成り、LCAT 遺伝子と近接する。

CETP 欠損症の遺伝子異常として、14 番目のイントロンの最初の塩基 G (グアニン) が A (アデニン) に置換した点突然変異により CETP の合成異常をきたした症例がわが国で多数発見されている。また、エクソン 15 の A が G に置換したため、442 番目のアスパラギン酸がグリシンに変化したミスセンス変異による CETP 活性欠損症例も高頻度に報告されているが、その他の遺伝子変異も存在する。

■ 病理

CETP 欠損症では冠動脈疾患や頸動脈硬化症を合併する場合があるが、その組織所見については報告がない。

■ 疫学

CETP 欠損症は欧米でも報告されているが、わが国に比べると圧倒的に頻度が少ない。上記の2変異がわが国の CETP 欠損症の半分以上を占めている。

■ 臨床症状

本症と動脈硬化との関連については、CETP 欠損症のイントロン 14 スプライス変異が、秋田県大曲地域においてきわめて高頻度に集積していることが明らかにされた。さらに、この地域の疫学調査で、CETP 欠損症による高 HDL 血症患者は冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の合併率が高く、また長寿症候群でもないことが確認されている。日系アメリカ人でのスタディでも、CETP 欠損症では冠動脈疾患の頻度が高いとの報告がある。

また、頸動脈の超音波検査でのプラーク形成度や経食道超音波検査による大動脈の動脈硬化度の検討でも、同様に CETP 欠損症において動脈硬化症の進行がみられるが、その程度は家族性高コレステロール血症患者におけるほどではない。また、肝性リパーゼ活性の低下した CETP 欠損症患者で動脈硬化症の合併が多く認められる。

■ 検査・診断

ホモ接合体では、総コレステロールは高値で HDL-C は 130 ~ 220 mg/dL と正常 (41 ~ 63 mg/dL) の 3 ~ 5 倍ときわめて高値を示す。アポ蛋白ではアポ A-I, C-III, E が著しく増加し、アポ B は低値傾向を示す。HDL-C の増加は HDL₂ 分画の増加に由来し、HDL の粒子径は拡大し、コレステロールエステルに富む(図 65)。LDL は不均一でエステル型コレステロールに乏しく、小粒子化する。CETP 欠損症のヘテロ接合体の HDL-C 値は正常あるいは軽度増加する。CETP 蛋白はイントロン 14 スプライス変異のホモ接合体ではまったく検出されず、ヘテロ接合体では正常の約 50 % を呈する。家族調査とともに、CETP 活性・蛋白濃度の測定、CETP 遺伝子変異の同定によって確定診断する。

■ 経過・予後

CETP 欠損症による高 HDL 血症では動脈硬化合併例も認められ、上述のハワイ在住の日系アメリカ人の調査では、対照に比し冠動脈疾患患者で CETP 欠損症の頻度が高いとの報告もある。開発中の CETP 阻害薬 torcetrapib を用いた臨床試験が施行されていたが、死亡率増加により開発中止となった。CETP 阻害薬の冠動脈および頸動脈の動脈硬化に及ぼす効果に関

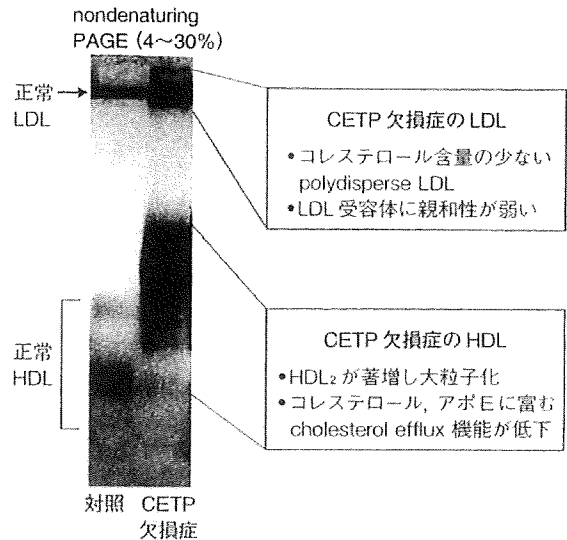


図 65 CETP 欠損症におけるリポ蛋白の異常

する試験の結果も最近 3 つ発表されたが、いずれも CETP 阻害薬による HDL-C 上昇、LDL-C 低下は認められるものの、動脈硬化の抑制も認められていなかった。この結果が torcetrapib という薬物自体に起因するのか、CETP 阻害という方法論に起因するのかについてはなお明らかでない。これに対して、HDL の合成増加による高 HDL 血症では動脈硬化の発症が少ないと推定される。

■ 治療

高 HDL 血症の患者を診た場合は成因を検索し、CETP 欠損症を疑う場合は狭心症の有無の聴取、負荷心電図、頸動脈超音波検査などを施行する。薬物療法に関して一定の見解はないが、動脈硬化を合併する場合にはほかの危険因子の軽減に努める。

2-5 二次性の HDL 代謝異常症

2-5-1 二次性低 HDL コレステロール血症

■ 概念

コレステロール逆転送系に関与する種々のアポ蛋白、酵素、転送蛋白、受容体、トランスポーターの発現レベルによって、血清 HDL-C レベルは変動することが知られている。また、HDL-C レベルは種々の疾患、生活習慣や薬物の投与によって低下し、これを二次性低 HDL コレステロール血症と呼んでいる。

上述の遺伝性低 HDL コレステロール血症はきわめてまれであるのに対して、続発性低 HDL コレステロール血症のほうが頻度ははるかに高い。

■ 病因

表 45 に低 HDL コレステロール血症をきたす主な

表 45 二次性低 HDL コレステロール血症の成因

食事（低脂肪・高糖質食，多価不飽和脂肪酸）
 運動不足
 喫煙
 糖尿病
 肥満
 肝硬変末期
 高トリグリセリド血症
 アンドロゲン，プロゲステロン
 降圧薬（β遮断薬，サイアザイド系利尿薬）
 プロブコール

疾患，生活習慣や薬物を示した。喫煙は LCAT 活性を低下させるため，HDL-C は低下する。高トリグリセリド血症は一般に低 HDL コレステロール血症を合併することが多い。一般に血清 HDL-C レベルは肥満，食事，運動不足，喫煙など，生活習慣に大きく依存する。

■ 病理

続発性低 HDL コレステロール血症では冠動脈疾患などの粥状動脈硬化症が進行しやすく，冠動脈，大動脈にはコレステロールを蓄積した泡沫細胞が集積する。

■ 疫学

日本動脈硬化学会の動脈硬化予防ガイドラインでは，HDL-C < 40 mg/dL を低 HDL コレステロール血症と呼んでおり，HDL-C < 40 mg/dL では HDL-C 値が低いほど冠動脈疾患の頻度が増えることが明らかになっている。

■ 臨床症状

続発性低 HDL コレステロール血症自体は角膜混濁，黄色腫などの臨床症状は必ずしも伴わないが，粥状動脈硬化性疾患を合併する頻度は高いので，冠動脈疾患，脳血管疾患，閉塞性動脈硬化症などに伴う症状を有することがある。

■ 検査・診断

低 HDL コレステロール血症が認められた場合，遺伝性のものかどうかを家族歴の調査で確認し，成因として表 45 に示したような疾患，生活習慣，薬物投与がないかどうかを検索し，その成因を明らかにする。

■ 経過・予後

脂質異常症の治療薬であるプロブコールは，LDL の酸化を抑制するのみならず，血清 HDL-C レベルを低下させるが，プロブコールによる HDL-C の低下は動脈硬化を必ずしも進行させない。

■ 治療

低 HDL コレステロール血症の治療として，まず肥満を合併する場合は食事療法，運動療法による体重の是正を行い，喫煙者の場合は禁煙を徹底させる。運動不足の場合には，ウォーキングなどの有酸素運動を継

表 46 二次性高 HDL コレステロール血症の成因

長期大量飲酒
 原発性胆汁性肝硬変
 CETP 活性抑制蛋白過剰
 多発性対称性脂肪腫症
 甲状腺機能低下症
 慢性閉塞性肺疾患（肺気腫など）
 運動
 薬物
 グルココルチコイド
 インスリン
 エストロゲン
 HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）
 フィブラート系
 ニコチン酸とその誘導体
 H₂ 受容体拮抗薬
 シクロスポリン
 ビタミン A 中毒
 フェニトイン
 ある種の殺虫剤（chlorinated hydrocarbon）など
 その他

続させる。これらの方法でも低 HDL コレステロール血症が改善しない場合は，薬物治療も考慮する必要がある。フィブラート，ニコチン酸誘導体は HDL-C 上昇効果が強い。また，スタチン，エゼチミブなども HDL-C 上昇作用があるので，動脈硬化症の合併例ではこれらの投与も考慮する。

2-5-2 二次性高 HDL コレステロール血症

■ 概念

血清 HDL-C レベルは種々の疾患，生活習慣や薬物の投与によって上昇し，これを二次性高 HDL コレステロール血症と呼んでいる。

■ 病因

表 46 に二次性高 HDL コレステロール血症をきたす疾患，生活習慣や薬物を示した。原発性胆汁性肝硬変や長期の大量飲酒者では高 HDL 血症を認める。前者では肝性リパーゼ活性の低下，後者では CETP 活性の低下が病因とされている。スタチン，フィブラート，ニコチン酸誘導体，小腸コレステロールトランスポーターなどの脂質異常症の治療薬でも HDL-C は増加する。

■ 病理・臨床症状

続発性高 HDL コレステロール血症では角膜混濁や，粥状動脈硬化による冠動脈疾患を合併する場合もある。原発性胆汁性肝硬変では黄色腫を認める場合がある。

■ 検査・診断

高 HDL コレステロール血症が認められた場合，遺伝性のものかどうかを家族歴の調査で確認し，成因として表 46 に示したような疾患，生活習慣，薬物投与がないかどうかを検索し，その成因を明らかにする。