

修正版

201324014A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

原発性高脂血症に関する調査研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石橋 俊

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
原発性高脂血症に関する調査研究	1
石橋 俊	
II. 分担研究報告	
1. 「急性冠症候群例のアキレス腱肥厚について —非家族性高コレステロール血症との比較—」	20
及川 眞一	
2. 日本人における高度高中性脂肪血症（膵炎合併例を含む）の原因検索 —アポ蛋白A-V G185C 変異とリポ蛋白リパーゼ—	29
白井 厚治	
3. 原発性高脂血症に関する調査研究	33
代田 浩之	
4. 「アポ蛋白B-48測定の基準値の設定と臨床評価」	40
山下 静也	
5. 小児FHにおける動脈硬化進展の経時的変動について	47
太田 孝男	
6. 家族性LCAT欠損症を対象とした遺伝子治療による酵素補充療法の開発	49
武城 英明	
7. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版に対する意識調査	54
荒井 秀典	
8. 家族性高コレステロール血症と高トリグリセライド血症に関する研究	57
野原 淳	
9. 著明な低HDL-C血症と中枢神経および末梢神経障害を合併した1例に関する 検討	62
島野 仁	
10. 原発性高脂血症に関する調査研究	70
林 登志雄	
11. 原発性高脂血症に関する研究	73
平田 健一	
12. アポ蛋白C-II低下症の分子機構の解明	77
後藤田 貴也	
13. FHホモ接合体特定疾患認定患者実態調査	79
斯波 真理子	
14. 原発性高脂血症に関する調査研究 —家族性高コレステロール血症の動脈硬化に関する研究—	91
大須賀 淳一	
15. 原発性高脂血症に関する調査研究	97
石垣 泰	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	101
IV. 研究成果の刊行物・別刷	106

厚生労働省科学研究費補助金（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 石橋 俊 自治医科大学内分泌代謝科 教授

研究要旨

家族性高コレステロール血症（FH）、HDL代謝異常、高カイロミクロン血症、原発性高脂血症の診断・予後に関与する臨床指標を中心に班研究を行った。

急性冠症候群発症患者においてアキレス腱肥厚を有する患者は 11.6-18.5%と多く認められ、FHを合併している可能性がある。しかし、ACS後はLDL-Cが低下していることからFHと診断することは困難なことが多い。FH遺伝子異常が関与する高TG血症を合併する一群があり、非FHの高脂血症とされている可能性が示唆された。FHヘテロ接合体ではLADの1枝病変が多く、突然死など院外予後は不良である可能性もある。動脈硬化を進展させる因子として高齢、男性、低HDL-C血症、喫煙習慣が確認された。高齢のFHヘテロ接合体の解析で、動脈硬化進展に閉経、年齢、一定期間のLDL値及び遺伝子が関与していた。また、小児期のFHではIMT等を利用して動脈硬化の進展を見ながら治療管理を行うことが推奨される。FHホモ接合体に対するLDLアフェレシスは、凝固因子、血栓促進因子、炎症関連因子など除去する優れた治療法であるが、FHホモ接合体に適応できる他の治療法を開発していく必要がある。また、冠動脈疾患のハイリスクであるFHの認知度はあまり高くないので、さらなる啓発活動が必要である。

LCAT欠損症は低HDL-C血症を呈する希少疾患であるが、表現型により腎予後が異なる。LCAT欠損症に対する本遺伝子細胞治療臨床研究が承認されたことで、家族性LCAT欠損症を対象とした遺伝子治療臨床研究の実施が可能となった。血中内皮リパーゼ濃度・活性は、冠動脈疾患患者の血清HDL-C濃度の規定因子である。とくに、炎症や急性心筋梗塞などの病態でEL血中濃度が増加し、HDL-C濃度低下の要因となることが示唆された。

高度高トリグリセリド血症例において、アポAVG185C変異が主要な要因である可能性が示唆された。また、アポ蛋白C-II低下症例の遺伝子解析を通じて、アポ蛋白C-IIレベルにtransに働く新規遺伝子の存在が初めて示された。

アポ蛋白B-48は冠動脈疾患と相関しており、原発性高脂血症の診断・予後に関与する臨床指標として有用であるが、脂質異常を有さない健常者における空腹時アポB-48濃度の基準値上限は $5.7 \mu\text{g/mL}$ （基準範囲; $0.74\text{-}5.65 \mu\text{g/mL}$ ）であることが判明した。

分担研究者

及川 眞一 日本医科大学内科学講座
教授

白井 厚治 東邦大学医学部附属佐倉病院
内科学講座 教授

代田 浩之 順天堂大学医学部循環器内科学講座 教授

山下 静也 大阪大学大学院医学系研究科
准教授

太田 孝男 琉球大学医学部育成医学
教授

武城 英明 千葉大学大学院医学部研究院
教授

荒井 秀典 京都大学大学院医学研究科
教授

野原 淳 金沢大学大学院医学系研究科
特任教授

島野 仁 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

林 登志雄 名古屋大学医学部付属病院
老年内科 教授

平田 健一 神戸大学大学院医学研究科
教授

後藤田貴也 東京大学大学院医学系研究科
准教授

斯波真理子 国立循環器病研究センター
バイオサイエンス部 室長

大須賀淳一 自治医科大学内科学講座
准教授

石垣 泰 東北大学大学院医学系研究科
准教授

A. 研究目的

原発性高脂血症の新しい原因遺伝子が同定され、血清脂質値を規定する SNPs に関する知見も大きく進歩しているが、わが国における実態は不明な点が多い。また、それら遺伝子診断を勘案した予後調査も不十分である。また、診断や予後予測に用いる検査指標の適正化が必ずしも十分でない。これらの知見がなければ、有効な薬物療法の種類や開始時期についての診療ガイドラインの作成は困難である。また、希少な遺伝性脂質代謝異常症については、本邦における頻度や治療実態が不明瞭である。これまでの診断や治療に関する知見を高カイロミクロン血症、IIb 型高脂血症、III 型高脂血症、家族性高コレステロール血症 (FH) について本研究事業の成果として英文総説や論文にまとめている。更には、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」に成人と小児別に FH 診断基準の改訂がなされたが、本研究結果が反映されている。昨年度は、FH ホモ接合体の我が国初めての全国調査を施行し、治療実態を明らかにすることが出来た。

今年度は、昨年に引き続き、FH、HDL 代謝異常、高カイロミクロン血症、原発性高脂血症の診断・予後に関与する臨床指標を中心に班研究を行った。

B. 研究方法

1. 家族性高コレステロール血症 (FH)

1.1. FH ホモ接合体特定疾患認定患者実態調査

LDL アフェレンスを施行している症例 (F

H ホモ接合体 1 例、FH ヘテロ接合体 3 例)で、LDL 吸着カラム(Kaneka, Osaka)により吸着・除去される物質についてプロテオームの技術を用いて網羅的に解析した。

1.2. 急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚

新規に急性冠症候群を発症し集中治療室に入室した症例のうち、インフォームドコンセントの得られた 181 症例を対象とした。病歴と家族歴の聴取、皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚の有無を確認し、アキレス腱軟部 X 線単純撮影によりアキレス腱厚を測定した。これらは盲目的に 2 名の医師が測定を行った。

1.3. 急性冠症候群における FH ヘテロ接合体の有病率

急性冠症候群を発症した患者(連続症例)に文書による同意取得後、両側アキレス腱厚をアキレス腱軟部 X 線単純撮影により測定。①未治療時 LDL-C 値 180mg/dL 以上、②腱黄色腫あるいは皮膚結節性黄色腫、③FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2 親等以内)の 2 項目以上を満たす場合に家族性高コレステロール血症と診断し、有病率および特徴を検討する。多施設調査で 1,000 例を目標とする。

1.4. FH のトリグリセライド代謝

LDL 受容体遺伝子変異例および PCSK9 遺伝子変異例、変異が検出されない症例の臨床像の検討を行った。また、LDL 受容体遺伝子に疾患原性の遺伝子変異が確認されない 100 家系において、アポ B100 遺伝子および IDOL 遺伝子の解析を行った。更に、PCSK9

遺伝子 E32K 変異を FCHL80 家系で検討した。

1.5. FH の頸動脈硬化及びアキレス腱肥厚に影響を及ぼす因子

FH39 名を対象として、頸動脈 IMT、アキレス腱厚、併発症と種々の臨床指標の関連性について検討した。

1.6. 高齢者 FH の動脈硬化

FH 外来患者 56 名で頸動脈エコー及び FMD (Flow mediate dilatation, 血流依存性血管拡張反応)を施行し、遺伝子変異検査を含む血液検査成績と比較した。

1.7. 小児 FH の治療と動脈硬化

3 名の FH 児(1 名は複合ヘテロ接合体、2 名は兄妹でヘテロ接合体)の頸動脈内中膜厚(IMT)の数年にわたる経時的変化を検討した。また、FH ホモ接合体の病像を呈する 3 名の患児の実態調査を行った。

2. HDL 代謝異常

2.1. LCAT 欠損症の病態解析

健常人と LCAT 異常を持ちながら腎機能障害を合併しない魚眼病(FED)症例とを対照として、家族性 LCAT 欠損症(FLD)の腎機能障害合併症例のリポ蛋白をゲル濾過法で比較した。また、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞が分泌する LCAT を患者リポ蛋白に添加して変化を調べた。

2.2. 血管内皮リパーゼ(EL)と HDL 代謝

ELの濃度測定(ELISA法)及び活性測定(血清からヒトEL抗体でELを免疫沈降し、ホスホリパーゼ活性を、蛍光リン脂質(Bis-BODIPY FL C11-PC, Invitrogen社)を用いてリン脂質分解活性として測定)を確立し、冠動脈疾患やスタチンの影響について検討し

た。

2.3. Krabbe 病に合併した低 HDL-C 血症

症例は 23 歳の女性。両親の血縁関係なし。20 歳の時に、右上下肢の筋力低下を主訴に近医受診。頭部 MRI で左内包から放線冠、脳梁の一部に T2 高信号を認め、脳梗塞もしくは多発性硬化症を疑われ、当院紹介入院。入院時、TC 108mg/dl, TG 107mg/dl, HDL-C 9mg/dl, LDL-C 87mg/dl と著明な低 HDL-C 血症を認めた。

3. 高カイロミクロン血症

3.1. アポ蛋白 A-V G185C 変異とリポ蛋白リパーゼ

急性膵炎を起こした例も含む高度高中性脂肪血症例の症例 104 例について、アポ蛋白 A-V 遺伝子 G185C 変異の有無を調べ、リポ蛋白リパーゼの濃度との関連を調べた。

3.2. アポ蛋白 C-II 低下症の分子機構の解明

発端者は I 型高脂血症を呈し頻回に急性膵炎を繰り返す 47 歳の男性であり、血中総コレステロール値は 385mg/dl であるのに対し、血中 TG 値は 3235mg/dl に達した。家族歴の一部に近親結婚歴を認め、血中アポ蛋白 C-II 濃度は 0.6mg/dl と著減を認めた。

4. 原発性高脂血症の診断・予後に関する臨床指標、他

4.1. アポ蛋白 B-48 測定の基準値の設定と臨床評価

健康な日本人における空腹時アポ B-48 濃度の基準範囲の決定するため、健診を受診した 517 症例を対象とし、アポ B-48 濃

度と他の血清脂質を測定した。また、空腹時アポ B-48 濃度と eGFR 低下・蛋白尿増加の相関についても検討した。

4.2. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に対する意識調査

2012 年 8 月 29 日から 2013 年 3 月 28 日に開催されたガイドライン普及啓発セミナーの参加者に対して任意で自記式アンケート調査を実施した。アンケートの内容は日本動脈硬化学会広報委員会において作成した。41 会場。回答者数 724 名

(倫理的配慮)

各分担研究者の所属施設における倫理基準を遵守した。

C&D. 研究結果と考察

1. 家族性高コレステロール血症 (FH)

1.1. FH ホモ接合体特定疾患認定患者実態調査

LDL 吸着カラムから溶出され同定されたタンパク質は全部で 48 個だった。フィブリノーゲン、アンチスロンビン III、ハプトグロビンなどの凝固因子、 $\beta 2$ グリコプロテイン、フィブロネクチン、キニノーゲンなどの血栓促進因子、ApoCIII、 α 1 acid glycoprotein などの炎症性関連因子、vitronectin などの adhesion molecule など、であった。

LDL 吸着法では次の 3 つのメカニズムによると考えられる。1. VLDL や LDL に結合して除去されるシステム、2. タンパク質の分子内の陽性荷電が陰性荷電のリガンドに結

合する、3. 非特異的結合、である。フィブリノーゲンやアンチスロンビンⅢ、フィブロネクチン、 $\alpha 1-\beta$ -グリコプロテイン、vitronectin などのヘパリン結合ドメインを持つタンパク質は、陽性荷電を持つために、静電結合にて除去されると考えられる。一方、アポタンパク類は、リポタンパクに結合して除去されると考えられる。本研究では、以前には報告のない ApoCⅢや vitronectin などのタンパク質も同定された。これらは、動脈硬化症の発症や進展に重要な役割を果たすと考えられている。

1.2. 急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚

集中治療室に入室した ACS の患者連続 235 症例の中で同意の得られた 181 例に対する検討ではアキレス腱レントゲン撮影にて確実にアキレス腱肥厚ありと診断された患者は 20 例 (11.6%) と多く、ACS 患者において FH の合併頻度が高いことが示唆された。非 ACS 例として先端肥大症 (14 例) のアキレス腱厚を測定 (右 6.8 ± 1.1 mm、左 6.9 ± 1.1 mm) したが、9mm 以上を示す例はみとめられなかった。

また、アキレス腱レントゲン撮影で肥厚を認めた 20 例の入室時での血清脂質の中央値は T-cho 184 mg/dL、HDL-C 42 mg/dL、TG 34 mg/dL、LDL-C(直接法) 121 mg/dL であり高値とは考えられなかった。

FH 全例が腱肥厚を示すものではないので、FH が強く疑われたもののレントゲン上腱肥厚が認められず、FH と診断できない症例もあった。集中治療室に入室した例では

血清脂質に基づく FH 診断は困難であった。アキレス腱肥厚を示す例は 11% と、FH ヘテロの頻度 0.2% に比し高頻度であった。しかし、ACS におけるアキレス腱肥厚例が FH であるとの確診は得られず、FH 診断をどのように行うかは今後の課題である。

1.3. 急性冠症候群における FH ヘテロ接合体の有病率

今回の調査対象は 254 名 (男性 203 人、女性 51 人) で、FH の診断基準を満たす患者は 13 名 (5.1%)、アキレス腱肥厚 9mm 以上の症例は 47 名 (18.5%) であった。平均年齢は 58 歳、FH を診断されている患者は 0 名、約 60% で早発性冠動脈疾患の家族歴を認める。8 名は未治療で、平均 LDL-C 値は 170mg/dL、アキレス腱厚は 10.0mm と対照群と比較して有意に高値を示した。冠動脈病変では左前下行枝 (LAD) の 1 枝病変が多かったが、ACS の病型と院内予後に関しては両群で差がなかった。

ACS を発症した症例におけるヘテロ接合体 FH の合併率は一般人口に比較して非常に高率であるが、全例で ACS 発症前に診断がされずに放置されている症例が多い。ACS の病型と院内予後は対照群と同様であるが LAD の 1 枝病変が多く、突然死など院外予後は不良である可能性も示唆される。

1.4. FH のトリグリセライド代謝

LDL 受容体および PCSK9 変異未検出の 100 家系でアポ B100 遺伝子、さらに IDOL 遺伝子を解析したが、FH の原因となる遺伝子変異は確認されず、本邦における FH の原因としてアポ B100 および IDOL 遺伝子の関与は

少ないと考えられた。冠疾患重症度に相関するとさえるアキレス腱肥厚(軟線撮影)を LDL 受容体遺伝子変異が確定している FH200 例で検討したところ、血清 TG および apoB/LDL-C 比と正相関を呈し、高 TG 血症は FH の臨床像に少なくない影響があることが確認された。FH で腱黄色腫は必発ではなく、この場合家族性複合型高脂血症 (FCHL) と診断される場合があるが、FCHL80 家系で検討したところ PCSK9 変異は 7.5% で一般人 (1.7%) より有意に高頻度であった。FCHL はメタボリックシンドロームと明確な区別が困難な疾患であるが、非 FH とされる患者でも FH 遺伝子変異を持つ症例が少なからず混在しており、家族を含めた早期診断・早期治療に遺伝子解析が有用であると考えられた。

1.5. FH の頸動脈硬化及びアキレス腱肥厚に影響を及ぼす因子

冠動脈疾患の既往は男性に多く、低 HDL-C 血症を伴っていることが多かった。男性に多い喫煙は頸動脈 IMT とアキレス腱厚の増加と関連していた。また、頸動脈 IMT と年齢は相関していた。頸動脈 IMT とアキレス腱厚は冠動脈疾患の既往の有無で有意な差はなかったが、既往で肥厚する傾向を認めている。症例数を確保した前向きコホートで証明できれば、FH の重症度分類の確立につながることを期待される。

1.6. 高齢者 FH の動脈硬化

FH ヘテロ 80 名 (平均 66 歳) を高齢者/非高齢者に分類し IHD/CVA 合併率を中心に、各生活習慣病合併率、脂質等の検査値等もみ

た。FMD は IMT や直近の脂質成績には比例せず、閉経、年齢、一定期間の LDL 値及び遺伝子の関与が大きかった。LDL 受容体の遺伝子変異は動脈硬化進展の段階より影響し、IHD, CVA 発症率の差に繋がる可能性が示唆された。

1.7. 小児 FH の治療と動脈硬化

FH 複合ヘテロ接合体児ではスタチン治療による LDL-C の低下に伴い IMT の退縮が認められていたが、18 歳頃から肥厚が増強した。他の 2 名の FH ヘテロ接合体児では初診時から今日まで脂質低下剤の服用無しでも IMT の増強は認められない。FH ヘテロ接合体の場合、男女共に少なくとも 22-23 歳頃までは著明な動脈硬化の進展は認められないようである。

FH ヘテロ接合体の父母から肝臓を移植された FH ホモ接合体 2 症例は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬などの薬物療法下でそれぞれ LDL-C 110-160 mg/dL にコントロールされていた。また HMG-CoA 還元酵素阻害薬単剤で治療している FH ホモ接合体 1 例は、LDL-C 300 mg/dL と不十分ではあるが、未治療時から約 45% の LDL-C 低下が得られていた。FH ホモ接合体に対する LDL アフェレンス以外の治療法の有効性や問題点について検討していく必要がある。

2. HDL 代謝異常

2.1. LCAT 欠損症の病態解析

LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞が産生・分泌する rLCAT を患者 HDL に添加することにより HDL の成熟が認められた。FLD の腎不全合併には異常 LDL が関与することが報

告されている。本研究でも LDL の粒子サイズが健常人に比べて大きいことがわかった。FLD、FED の間で組成に違いの認められた LDL について rLCAT の反応性を評価した。その結果 FLD の LDL では CE の出現と PL の減少が観察され、rLCAT に反応したが、FED の LDL は rLCAT 添加に対して反応しなかった。

更に、LCAT 欠損マウスに LCAT 遺伝子導入マウス前脂肪細胞移植を行い、脂質異常の改善を確認した。これらの有効性解析結果に加え、動物試験による安全性解析等の結果をまとめ、遺伝子治療臨床研究実施計画書を厚生労働省に申請し、平成 25 年 5 月 13 日付で遺伝子治療臨床研究の実施承認を受けた。

2.2. 血管内皮リパーゼ (EL) と HDL 代謝

冠動脈疾患患者においては血中 EL 濃度・活性が HDL-C 濃度の規定因子であることが明らかとなった。とくに、炎症や急性心筋梗塞などの病態で EL 血中濃度が増加し、HDL-C 濃度を下げる要因となることが示唆された。また、スタチンは EL を抑制するとともに、コレステロール引き抜き能や抗酸化能を保った HDL を上昇させた。その機序として、EL の抑制により HDL 粒子中のリン脂質の含有量が増加させることが関与しているものと考えられた。本研究により、EL はヒトにおいて血清 HDL-C 濃度の規定因子であり、とくに、炎症や急性心筋梗塞などの病態で EL 血中濃度が増加し、HDL-C 濃度低下の要因となることが示唆された。

2.3. Krabbe 病に合併した低 HDL-C 血症

神経伝導速度では、両上下肢に脱髄優位の混合性末梢神経障害を認めた。多発性硬化症、悪性リンパ腫、MELAS、Tangier 病、apoAI 異常症によるアミロイドーシス、Charcot-Marie-Tooth 病などが疑われたが、最終的に、大阪大学で皮膚生検を施行され、ガラクトセレブロシダーゼ活性が低下していることから、Krabbe 病と診断された。低 HDL-C 血症については、患者末梢血単球由来マクロファージのコレステロール引き抜き能に低下がなく、apo AI 遺伝子にプロモーター領域を含めて遺伝子異常がないこと、LCAT 低下は認めるものの LCAT 欠損症に特徴的な所見がなく低 HDL-C 血症による二次的变化と考えられた。Krabbe 病で低 HDL-C 血症を来すという報告はなく、未知の遺伝子による疾患の可能性もある。

3. 高カイロミクロン血症

3.1. アポ蛋白 A-V G185C 変異とリポ蛋白リパーゼ

アポ蛋白 A-V G185C が高度高 TG 血症例で高頻度 58.7% (対照者=2.3%) に認められた。ヘパリン静脈注射前 LPL 蛋白量については、野生型が有意な低下傾向を認めたが ($p < 0.01$)、ヘテロ型、ホモ型間では差を認めなかった。ヘパリン静脈注射後 LPL 蛋白量については、野生型、ヘテロ型に比してホモ型で有意な高値を認めた ($p < 0.05$)。我国で本遺伝子異常が高度高 TG 血症発症や急性膵炎併発に関連している可能性が示唆され、その詳細について今後より広範な検討が必要と思われた。

3.2. アポ蛋白 C-II 低下症の分子機構の

解明

アポ蛋白 C-II 遺伝子の mRNA への転写が低下している一方、アポ蛋白 C-II 遺伝子自体にはその低下を説明する変異や多型は認めなかった。アポ蛋白 C-II 低下症の原因として、既報にあるようなアポ蛋白 C-II 遺伝子のプロモーター領域の変異や mRNA スプライシング変異以外に、アポ蛋白 C-II レベルに trans に働く別個の遺伝子の異常が関与する可能性が初めて示された。

4. 原発性高脂血症の診断・予後に関する臨床指標、他

4.1. アポ蛋白 B-48 測定の基準値の設定と臨床評価

アポ B-48 濃度は、男性（閉経女性）、BMI25kg/m² 以上、脂質異常症およびメタボリックシンドローム患者で有意に高値であり、これらのリスク因子数の増加に相関して上昇した。さらに脂質異常のない健常例では基準値上限;5.7 μ g/mL、基準範囲(平均 \pm 1.96SD);0.74-5.65 μ g/mL であった。さらに、アポ B-48 濃度を CKD 患者において検討した。アポ B-48 濃度は尿蛋白陽性群および eGFR 低値群がそれ以外より高値に分布し、log アポ B-48 濃度および log アポ B-48/TG 比は高 eGFR 尿蛋白陰性群に比較して高 eGFR 尿蛋白陽性群、低 eGFR 尿蛋白陰性群、低 eGFR 尿蛋白陽性群で有意に高値であり、その有意差は他の測定項目の中で最も強かった。eGFR は log アポ B-48 濃度と log アポ B-48/TG 比と強く相関していたが、蛋白尿は log アポ B-48 比とのみ強く相関し、log アポ B-48/TG 比は eGFR 低下の有意な規

定因子である事が判明した。

4.2. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に対する意識調査

45.4%は LDL コレステロールを直接法により求めており、78.6%は CKD が高リスク病態に加わったことを知っており、72.2%が絶対リスクの導入について知っていた。Non HDL コレステロールについては 40.1%がすでに診療で活用していると回答し、40.2%が今後活用したいと回答した。家族性高コレステロール血症の診断基準の変更に関しては 30%が新しい診断基準のほうが使えやすいと回答した。従って、依然として家族性高コレステロール血症に対する認知度は低く、今後原発性高脂血症研究班及び日本動脈硬化学会においてさらなる啓発活動の必要性が感じられた。

E. 結論

1. LDL 吸着法により凝固因子、血栓促進因子、炎症関連因子などが除去されていることが明らかになった。
2. ACS 患者において、アキレス腱肥厚を有する患者は 11.6-18.5%と多く認められ、FH を合併している可能性がある。
3. ACS 患者において FH と診断することは困難なことが多い。
4. FH ヘテロ接合体では LAD の 1 枝病変が多く、突然死など院外予後は不良である可能性も示唆される。
5. FH 遺伝子異常が関与する高 TG 血症を合併する一群があり、非 FH の高脂血症とされていることが示唆された。

6. FHにおいても、高齢、男性、低HDL-C血症、喫煙習慣は動脈硬化を進展させる因子である。

7. 高齢のFHヘテロ接合体では、動脈硬化進展に閉経、年齢、一定期間のLDL値及び遺伝子の関与が大きい事が示された。

8. 小児期のFHではIMT等を利用して動脈硬化の進展を見ながら治療管理を行うことが必要だと思われる。

9. FHホモ接合体ではLDLアフェレシス以外の治療法の有効性や問題点について検討していく必要がある。

10. LCAT欠損症に対する本遺伝子細胞治療臨床研究が承認されたことで、家族性LCAT欠損症を対象とした遺伝子治療臨床研究の実施が可能となった。

11. 血中EL濃度・活性は、冠動脈疾患患者の血清HDL-C濃度の規定因子である。とくに、炎症や急性心筋梗塞などの病態でEL血中濃度が増加し、HDL-C濃度低下の要因となることが示唆された。

12. 高度高TG血症例において、アポAVG185C変異が主要な要因である可能性が示唆された。

13. アポ蛋白C-II低下症例の遺伝子解析を通じて、アポ蛋白C-IIレベルにtransに働く新規遺伝子の存在が初めて示された。

14. 脂質異常を有さない健常者における空腹時アポB-48濃度の基準値上限は5.7 $\mu\text{g/mL}$ (基準範囲;0.74-5.65 $\mu\text{g/mL}$)であった。

15. 冠動脈疾患のハイリスクであるFHの認知度を高めるようさらなる啓発活動が必

要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

1: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K, Harada-Shiba M, Arai H, Bujo H, Nohara A, Ohta T, Oikawa S, Okada T, Wakatsuki A. Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print]

2: Shirai K, Saiki A, Oikawa S, Teramoto T, Yamada N, Ishibashi S, Tada N, Miyazaki S, Inoue I, Murano S, Sakane N, Satoh-Asahara N, Bujo H, Miyashita Y, Saito Y. The effects of partial use of formula diet on weight reduction and metabolic variables in obese type 2 diabetic patients-Multicenter trial. Obes Res Clin Pract. 2013 Jan-Feb;7(1):e1-e88.

3: Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K; Japan Atherosclerosis Society. Executive

summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(6):517-23. Epub 2013 May 11.

4: Miyamoto M, Kotani K, Okada K, Ando A, Hasegawa H, Kanai H, Ishibashi S, Yamada T, Taniguchi N. Arterial wall elasticity measured using the phased tracking method and atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2013 Aug 26;20(8):678-87. Epub 2013 May 2.

5: Okada K, Yagyu H, Kotani K, Yamazaki H, Ozaki K, Takahashi M, Nagashima S, Osuga J, Ishibashi S. Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2013;60(7):913-22. Epub 2013 Apr 10.

6: Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Kubota M, Masuda Y, Taira Y, Okazaki S, Iizuka Y, Yahagi N, Ohashi K, Yoshida H, Yanai H, Tada N, Gotoda T, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H. Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(5):481-93. Epub 2013 Mar 7.

7: Takahashi M, Yagyu H, Tazoe F, Nagashima S, Ohshiro T, Okada K, Osuga J, Goldberg IJ, Ishibashi S. Macrophage lipoprotein lipase modulates the development of atherosclerosis but not adiposity. *J Lipid Res.* 2013 Apr;54(4):1124-34.

8: Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H; Japan Diabetes Complications Study Group. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology.* 2013 Mar;120(3):574-82. Epub 2012 Nov 20.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）。

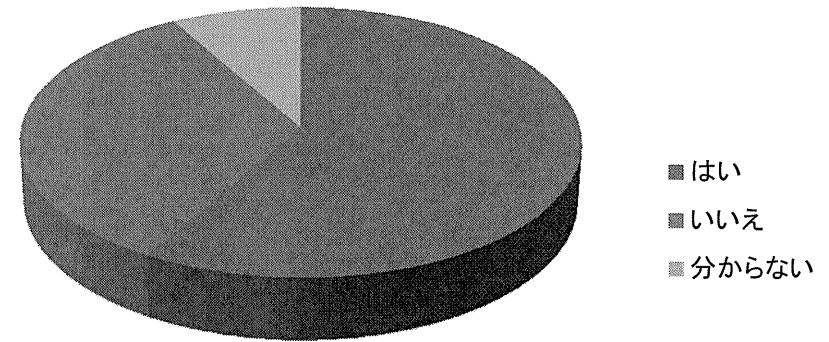
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

班員を対象としたアンケート調査集計

Q1「原発性高脂血症」の名称について

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年度版」の中で「高脂血症」に代わって「脂質異常症」という名称が使用されるようになってから、診療現場では「脂質異常症」の呼称が定着しました。それに伴って「原発性高脂血症」も「原発性脂質異常症」と改めるべきとお考えですか？

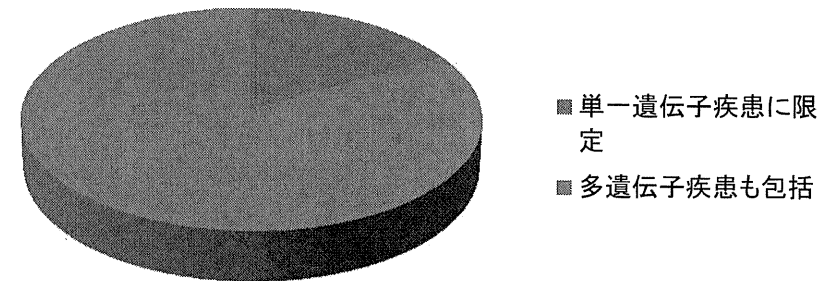
Q1 名称について



Q2「原発性高脂血症」の定義について

「原発性」は「続発性」に対比した概念ですが、基礎疾患がなくとも脂質異常症を呈する多遺伝子(polygenic)な病態が存在します。そのような病態も「原発性」に含めるべきでしょうか？あるいは、単一遺伝子(monogenic)疾患に限定すべきでしょうか？

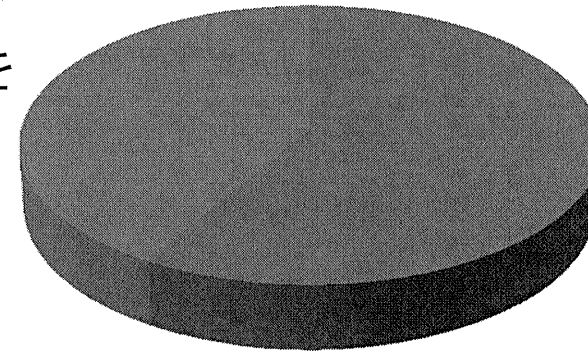
Q2 定義について



Q3「原発性高脂血症」の分類について

これまで原発性高脂血症調査研究班の提唱した分類が行われてきました(表1)。一方、アメリカの教科書では原因遺伝子別に疾患を列挙する表を提示しています(表2)。原因遺伝子の解明が進んだ現在、分類を見直すべきでしょうか？

Q3 分類について



- 見直すべき
- 見直す必要なし

表1 原発性高脂血症の分類

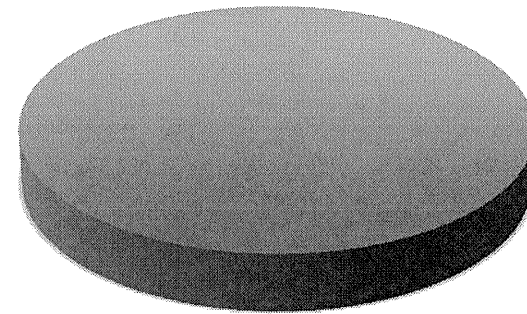
原発性高カイロミクロン血症	家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症 アポリポ蛋白C II欠損症 原発性V型高脂血症 原因不明の高カイロミクロン血症
原発性高コレステロール血症	家族性高コレステロール血症 家族性複合型高脂血症 特異性高コレステロール血症
内因性高トリグリセリド血症	家族性IV型高脂血症 特異性高トリグリセリド血症
家族性III型高脂血症	
原発性高HDLコレステロール血症	

表2 primary hyperlipoproteinemiaの分類

Genetic Disorder	Protein (Gene) Defect	Lipoproteins Elevated	Clinical Findings	Genetic Transmission	Estimated Incidence
Lipoprotein lipase deficiency	LPL (<i>LPL</i>)	Chylomicrons	Eruptive xanthomas, hepatosplenomegaly, pancreatitis	AR	1/1,000,000
Familial apolipoprotein C-II deficiency	ApoC-II (<i>APOC2</i>)	Chylomicrons	Eruptive xanthomas, hepatosplenomegaly, pancreatitis	AR	<1/1,000,000
ApoA-V deficiency	ApoA-V (<i>APOA5</i>)	Chylomicrons, VLDL	Eruptive xanthomas, hepatosplenomegaly, pancreatitis	AD	<1/1,000,000
GPIIIBP1 deficiency	<i>GDIHBP1</i>	Chylomicrons	Eruptive xanthomas, pancreatitis	AD	<1/1,000,000
Familial hepatic lipase deficiency	Hepatic lipase (<i>LIPC</i>)	VLDL remnants	Pancreatitis, CHD	AR	<1/1,000,000
Familial dysbetalipoproteinemia	ApoE (<i>APOE</i>)	Chylomicron and VLDL remnants	Palmar and tuberous xanthomas, CHD, PVD	AR	1/10,000
Familial hypercholesterolemia	LDL receptor (<i>LDLR</i>)	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AD	1/500
Familial defective apoB-100	ApoB-100 (<i>APOB</i>)	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AD	<1/1,000
Autosomal dominant hypercholesterolemia	PCSK9 (<i>PCSK9</i>)	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AD	<1/1,000,000
Autosomal recessive hypercholesterolemia	<i>LDLRAP</i>	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AR	<1/1,000,000
Sitosterolemia	<i>ABCG5</i> or <i>ABCG8</i>	LDL	Tendon xanthomas, CHD	AR	<1/1,000,000

Q8 家族性高コレステロール血症(FH)を常染色体優性の高LDLコレステロール血症と定義すると、LDLレセプター以外にPCSK9等の変異に起因するものも含まれます。一方、LDLレセプターの異常症のみをFHと定義する考え方があります。FHの定義としてどちらが適当でしょうか？

Q8 FHの定義について



- LDL受容体異常症のみ
- 常染色体優性の高LDL-C

表3 成人FHへテロ接合体診断基準

表21 成人（15歳以上）FHへテロ接合体診断基準

1. 高LDL-C血症（未治療時のLDL-C180mg/dL以上）
2. 腱黄色腫（手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚）あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（2親等以内の血族）

- 続発性高脂血症を除外した上で診断する。
- 2項目が当てはまる場合、FHと診断する。FH疑いの際には遺伝子検査による診断を行うことが望ましい。
- 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- アキレス腱肥厚は軟線撮影により9mm以上にて診断する。
- LDL-Cが250mg/dL以上の場合、FHを強く疑う。
- すでに薬物治療中の場合、治療のきっかけとなった脂質値を参考とする。
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満と定義する。
- FHと診断した場合、家族についても調べることが望ましい。

表22 小児FHへテロ接合体の診断基準

1. 高コレステロール血症：未治療時のLDL-C \geq 140mg/dL （総コレステロール \geq 220mg/dLの場合はLDL-C値を測定する）
2. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（2親等以内の血族）

- 小児の場合、腱黄色腫などの臨床症状に乏しいため診断には家族のFHについて診断することが重要である。
- 成長期にはLDL-Cが変動することがあるため、注意深い経過観察が必要である。
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満と定義する。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年度版

<アンケート意見>

- 大項目として遺伝子診断を入れる（Simon Broomeやオランダ基準同様）
- LDL受容体やPCSK9遺伝子異常がないFH症例の中に田因子遺伝の例が含まれている可能性があり、FHの定義を再考する必要がある

表5 家族性複合型高脂血症(FCHL)の診断基準

表 24 家族性複合型高脂血症 (FCHL) の診断基準

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、糖尿病などの二次性高脂血症を除く
	④ 第1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
診 断	①~④のすべてを満たせば確認とするが、①~③のみでも日常診断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年度報告より)

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年度版

<アンケート意見>

問題点として、IIb, IIa, IVのどの表現型もとりうるので、診断が困難である。Small dense LDLの測定が一般臨床医では簡単にできない。DMに伴うものとの鑑別も現実には困難である。もう少し確定診断につながる診断法も必要ではないか。

- 項目②アポ蛋白B/LDLコレステロール>1.0は厳しすぎないか。海外の診断基準は0.8程度が多い。

表6 家族性Ⅲ型高脂血症の診断基準

表 25 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TG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アポリポ蛋白の電気泳動で、アポリポ蛋白Eの異常 (E2/E2、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血清中のアポリポ蛋白E濃度の増加 (アポリポ蛋白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
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年度報告より)

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年度版

<アンケート意見>

- 項目③電気泳動もしくは遺伝子検査でアポリポ蛋白Eの異常 (E2/E2, E欠損など) を証明する

		原因遺伝子		所属部門として 累積経験数	所属部門として 現患者数
原発性高カイロミクロン血症	家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症	LPL		22	14
	アポリポ蛋白C II 欠損症	APOC2		3	1
	アポリポ蛋白A-V欠損症	APOA5		40	40
	GPIHBP1欠損症	GPIHBP1			
	家族性肝性リパーゼ欠損症	HL			
	原発性V型高脂血症			24	20
	原因不明の高カイロミクロン血症			112	101
	原因未特定			100	105
原発性高コレステロール血症	家族性高コレステロール血症	LDLR	ホモ接合体	26	13
			複合ヘテロ接合体	18	12
			ヘテロ接合体	2704	545
	家族性アポB-100異常症	アポB			
	常染色体優性高コレステロール血症	PCSK9		67	57
	常染色体劣性高コレステロール血症	LDLRAP		1	1
	シトステロール血症	ABCG5またはABCG8		9	8
	家族性複合型高脂血症			333	221
特発性高コレステロール血症			50	40	
原因未特定			5	5	
内因性高トリグリセリド血症	家族性IV型高脂血症			24	12
	特発性高トリグリセリド血症			207	105
	家族性III型高脂血症	APOE	E2/2	57	24
			E2/2以外	8	6
	原因未特定			10	10