

→回収が高率に見込めて症例数の多い対象(中規模以上の病院)を選別する必要がある。(目標 70%以上)

●回収率が 100%に近づくほど、未回収施設へのプレッシャーとなり回収率が上がる (!) (宮本先生)

・診断率の問題 診断基準を明確にする必要がある。調査の基準を明確化

●ゴールドスタンダード検査が保険収載されておらず、遺伝子検査を全例で施行できない場合、mild な基準と strict な基準の 2 段階で基準を作り、それぞれの基準での結果が出せる。(宮本先生)

→本研究班で作成された診断基準に合致した例を登録し頻度算出。さらに確定検査を施行検討。

B. 予後調査

「追跡が必要」・・・個人情報扱うため各施設で同意取得が必要。

●サンプルの代表性は問題とされず、むしろサンプル数が多すぎると追跡業務が膨大となるおそれあり。同意を取得できた対象のみ登録するという方法になると思われる。

●解析する項目数に応じた症例数が必要 → 少数例ではほとんど解析にならない。

●稀少疾患に対しては、定義を明確にさせた確定症例のみを対象とした「記述統計」的な方法論も意味がある。

●一般性の高い FH ヘテロなどでは、HL 以外のリスク (DM・HT) なども含めてリスク評価する必要あり。

●資料：バイオバンク同意書…追跡許可の同意書となっている。追跡のための「問合わせ・行政への請求手続き」に同意していただく

○認定施設や学会専門医の要件とするなど、ある程度「縛り」をかけることも方法ではないか (石橋先生)

→循環器学会では専門医要件をかけて「専門医施設・教育関連施設は 100%」を達成している。学会員以外の施設からの返信がなかったことから、学会員対象としていくべきかもしれない。(宮本先生)

以上の点を踏まえて、対象疾患および対象施設の決定が必要である。(Method の部分)

「どの施設に」「どのような調査を」依頼するか。「どんな患者を」対象とするか。

0. 実施主体について

・「動脈硬化学会との共同事業」として行う。

1. 同意書、研究計画書について

・研究計画書の作成業務：個人情報保護の方法、同意取得の内容など、宮本先生にご指導いただく。

・中央施設としての申請施設：班長施設の自治医大での提出を目指す方向で。

各施設への依頼する「頻度アンケート調査」…倫理委員会のみで、公知すれば患者同意書は不要。

個人を追跡する「予後調査」…各施設で同意書を取っていただく必要があり、患者さんがいる施設すべてで共同研究施設になっていただく必要がある。

○遺伝子情報は「診療情報」ではないが、遺伝子研究のガイドラインにのっとって同意をとって情報を集めることが原則。通常の診療で検査した遺伝子結果を、アンケートで数のみ報告なら問題ない。

→ すべての病院で倫理委員会の許可が必要なのか。(太田先生)

→ 必要だが、ガイドラインでは通常迅速審査が可能。(宮本先生)

○遺伝子検査をするとしたら対象はどうするか。(斯波先生)

→ 新しくとるのはレジストリコホートの対象とし、同意書には「遺伝子検査を追加する可能性がある」として、採取した検体を保存しておき後日施行できるような同意書を作成する。(宮本先生)

2. ベースライン調査票について 「別添資料 2」

・「共通ベースライン調査票」

：FH(ヘテロ・ホモ)、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイロミクロン血症の共通項目を確定する。

→別紙 「共通ベースライン調査票修正案」をご参照ください。

○入力の最初に、未治療でのデータ入力を行い「エントリークライテリア」を満たすことを確認する。エントリークライテリアは、各病型の診断基準(検査値、アキレス腱肥厚など)とする等検討を。(石橋先生)

○データの必要度に応じて[必須項目]、[努力項目]などに分けてはどうか。(野原先生)

○FAME 研究のベースライン調査票も参考にすべき。(荒井先生)

○生活習慣については同意取得の用紙の裏面に問診票をつけて、細かい内容も記入してもらおう。(荒井先生)

○IMT 計測は標準化されておらず厚さの比較は困難。75%以上の狭窄率の有無などで判定か。(荒井先生)

○I/V 型ではアルコールに関連した症例の予後も明らかにしたい。飲酒のアルコール換算については、「何を」「どの程度」で入力すれば自動算出されるようにできれば。(岡崎先生)

○FAME 研究は企業ベースの研究であり、そのままスライドして移転するのは倫理的に弱点になりうる。あと2年の間に慎重に検討していく必要がある。(斯波先生)

→各施設に電子媒体としてデータを返却してもらい、施設から再度登録とする方向で。(荒井先生)

○国循のデータセンターに集積したデータは、各施設で他の個別の研究に使用したい場合に引き出すことができるようにしていきたいと考えている。(宮本先生)

3. 高カイロミクロン血症のベースライン調査票での追加項目の扱いについて

・EDC 入力時に「高カイロミクロン血症」の場合、追加の入力画面で入力可能。

→ 追加分の内容については「I・V 型高脂血症ベースライン調査票」の黄色、緑部分で、プルダウンメニューでの入力とする予定。(岡崎先生)

○アンケートではLPL欠損症が多いが、診断確実性に疑問が残る。またアポA-V欠損症の例も多いが、「遺伝子変異あり」でも「欠損症」ではないかもしれない。(武城先生)

→今回のアンケートデータは慎重にみる必要がある。(石橋先生)

4. アウトカム調査票について 「別添資料 3」

・アウトカム登録項目：急性膵炎以外のアウトカム登録項目は、動脈硬化学会の研究に合わせる。冠動脈疾患・脳疾患以外について検討すべき。(荒井先生)

○急性膵炎については、頻度が低くイベント数が少ないとすると、項目数をイベントの有無、診断根拠、重

症度指標(入院期間、ICU入室の有無など)など少数にとどめることも検討すべきではないか。(荒井先生)

IV. 今後の予定 (倉科)

- ・次回班会議：7月総会期間中に進捗報告を主とした班会議をもつ予定とする。スカイプ参加も検討。
- ・合同会議・合同シンポジウムの開催に向けて動脈硬化学会と調整していく。
- ・レセプトデータを用いた研究の申請は随時していく。

研究計画書策定にあたって決定すべきこと : 参入基準

研究の目的：予後調査→エントリーを対象疾患に絞る(症例数よりも診断の確実性)

エントリー基準を決定：マイルドな基準(検査値)、厳格な基準(遺伝子検査など)

対象施設：どの施設に調査を依頼するか(班員か、規模、専門医在籍、など)。

※JAS Cohort Study では評議員施設のみを対象とする予定。

出席者：石橋 俊先生、寺本 民生先生、山下 静也先生、太田 孝男先生、荒井 秀典先生
林 登志雄先生、島野 仁先生、斯波 真理子先生、小倉 正恒先生、宮本 恵宏先生
石垣 泰先生、野原 淳先生、稲垣 恭子先生、岡崎 啓明先生、倉科 智行、野口 清美(事務局)
欠席者：武城 英明先生、後藤田 貴也先生

議事要旨

1. 原発性高脂血症前向き調査研究のプロトコル確定
 - ・ JAS Cohort Study との連携について
 - ・ 各疾患の参入基準について
 - ・ アウトカムを「市町村の死亡個票」まで追うかどうかについて
 - ・ FH ヘテロ・家族性Ⅲ型・Ⅳ型を1つのプロトコルの研究とする件について
2. 学会との合同シンポジウム
 - ・ 動脈硬化学会 診療・疫学委員会（ガイドライン委員会）での決定事項
3. 遺伝子変異データベース化への参加の是非について
 - ・ 経緯の概要
4. 今後の予定

議事録

1. 原発性高脂血症前向き調査研究のプロトコル確定
 - 1) JAS Cohort Study との連携について
 - 7月1日の日本動脈硬化学会ガイドライン委員会での決定事項のご報告
 - ・ JAS Cohort Study とベースライン・アウトカムの共通部分を共有することが決定。別添資料に1階部分（両研究共通）と2階部分（原発性のみ）を記載。
 - 調査票について、修正点を訂正（※項目の不足、変更点など反映してお送りします）
 - ・ 原発性国循の REDCap にデータベースを構築する方針。
 - ・ 両研究の同意書に「データの二次利用をする」という旨記載 → 研究でデータの相互利用が可能。
 - JAS Cohort Study より先に IRB にかかることになり、相互利用の件は大丈夫か？
 - ※JAS Cohort Study とは、資金の出所が異なるため、同一の研究とすることは困難。開始は来年度になることから、そこまで原発性を待っていることはできない。
 - ※相互利用については、「行政・大学・学会など公共性の高い機関の主導する研究」に限定するなど、自治

医大 IRB の先生の理解を得られるよう協議していく方針。

→ アウトカム評価委員会のようなものを組織する必要性があるのでは？

○基本的に虚血性心疾患、脳血管疾患は JAS Cohort Study の範疇に入る。原発性のみでみるアウトカム（動脈・弁疾患、急性膵炎）については、本研究班で組織する必要があるか。

→ FAME からの症例移行について

○FAME 研究はあと 2 年程度。再同意をとる必要がある。

○製薬会社主導の研究で、データベースごと提供を受けるのは NG であり、移行方法を検討する必要あり。

→本研究は「疫学研究」であり、FAME から移行を待たなくともメタ解析することは可能。

その場合には重複登録症例の判別必要（宮本先生）

→原発性のエントリー基準の部分に「FAME 研究に登録している症例である」というチェックボックスをつけることで判別可能かもしれない。

2)各疾患の登録基準について

○「20～74 歳」という年齢制限の緩和・撤廃について（林先生）

→JAS Cohort Study の参入基準は 40～74 歳。

※理由：高齢患者ほど他の要因によるイベント（ノイズ）が増加することを考慮したため。

→原発性レジストリコホートの立場としては、「実態調査」的な意味合いもあり、年齢制限は上限下限とも設けないこととする。高齢患者がどの程度いるかも情報となるため。また、小児例は FH・I/V 型が対象となるが、早期から診断がついている症例は極力早期からフォロー開始できメリットがある。特に FH ホモ。

○FH の「アキレス腱肥厚」について、施設間測定誤差がでないよう、測定基準を設けるべき。（岡崎先生）

→ 近日中に基準案を作成し、ご意見を伺う方針。

3)アウトカムを「市町村の死亡個票」まで追うかどうかについて

・原発性高脂血症レジストリコホートとしては、住民票・死亡診断書までの追跡を用いて死亡まで予後をおう、という研究デザインを考えていた。しかし追跡を中央部門が追跡を行うことでコスト高となりうる（当初の予算として「追跡システムの構築」に 150 万円を本部予算として取ってある）。医療機関レベルでの追跡率が高ければ、死亡については副次的エンドポイントとしての登録でも欠損値になりにくく、データとして用いることができ、コストを削減できる。その結果、継続可能性も高まると思われる。

※イベントをアウトカムに設定した場合

・メリット：

JAS Cohort Study と同様のデザインとなることで参加医療機関の理解がしやすくなる
死亡まで行政を利用しないことでコスト削減

(通信費・個票請求費用は追跡必要例数に依存。母数は FH ヘテロで 2000 例以上)

・デメリット:

二回目以降のイベントは登録されない

確定的な死亡率(数)調査にならない (死亡の確認は担当医療機関での追跡力に依存するため)

同意文書に抵抗を持たれる参加症例が減少

担当していた医療機関で死亡を確認できない可能性 (他の病院に入院・転院して死亡など)

→ 死亡はある程度確度を持って調べていきたい。今日この場では決定しにくい。(石橋先生)

→ 「当初は死亡まで追跡する方針として、不要であれば修正申請で対応」としてはどうか?

4)FH ヘテロ・家族性Ⅲ型・I/Ⅳ型を 1つのプロトコルの研究とする件について

参入基準を個別に設定すれば、すべて共通したプロトコルであることから、一つの研究として申請・遂行していくことで検討中。FH ホモまで含める (ヘテロに限らず)。

2. 学会との合同シンポジウム

今年度の学術集会では開催できず。

来年度以降については、「プログラム委員会」の先生方の承認が得られれば(ガイドライン委員会を中心に?)

開催に向けたワーキンググループを発足していくことになった。(5月22日ガイドライン委員会会合にて)

→ JAS Cohort Study も、来年の学術集会で周知する予定。周知の意味でもシンポジウム開催を推し進めるべきと思う。(荒井先生)

3. 遺伝子変異データベース化への参加の是非について

1)経緯: 原発性高脂血症研究班に以前名を連ねていらした横山先生が、遺伝子変異データベースの作成を提案したことがあったが、研究班では実行されなかった。そのため動脈硬化学会脂質代謝部と脂質生化学会の共同事業として、「遺伝子変異データベース」を作成され、現在もインターネット上に公開されている。原発性高脂血症研究班の業績となるものが必要となったことを聞かれた横山先生から、成果を主張してもよいのではないかとご提案頂いた(2014年6月上旬の時点)

斯波先生・荒井先生をはじめ、研究班の先生方の最近の研究成果も含まれる。脂質生化学会の和泉理事長は、研究班と共同事業としていくことには賛成のお立場。

ただ、研究班の成果も事業年度(直近は平成23~25年度)で区切られることから、過去に行われた事業を後から班の業績と主張するのも不自然な面が否めない。(当該ウェブサイトには研究班のコントリビューションの記載はない。)

→10月の次年度申請においては業績が反映されていることを記載するのは問題ない。有田先生とまったく連絡がつかないので話が進められていない。(荒井先生)

→日本人の遺伝子異常についてはJATへ投稿し、謝辞に研究班を入れて英文にしてほしい。(山下先生)

→JCBLは文科省の情報公開助成からウェブサイト運営していた。財政面で期待されている可能性もあるかもしれない。サーバーメンテナンス費用など今後研究班が出す必要があるのかなど確認が必要。十分検討のうえで、各方面との協働という面で前向きに検討したい。(石橋先生)

4. 今後の予定

1)レジストリコホートについて

プロトコル確定を受け自治医大で計画書を申請。事前に中村先生と相談をしたほうがよい。

参加可能施設へメールにて依頼(アンケートで参加可能の返信のあった学会員あて)

参加可能が確認できた施設へREDCapの登録依頼、個人情報管理者の選定依頼

完了次第、症例登録

2)合同シンポジウムについて…随時進めていく。

プログラム委員会に諮っていただき、ガイドライン委員会?と共同でプロジェクトチーム結成。

次回班会議は、緊急の用件ができなければ1~2月の成果報告会になる。(石橋先生)

原発性高脂血症に関する調査研究 第4回研究会議 議事録

日時：2015年1月23日

15時～17時

場所：日本糖尿病学会 会議室

出席者：石橋 俊先生、山下 静也先生、武城 英明先生、黒田 正幸先生、村野 武義先生、太田 孝男先生
荒井 秀典先生、林 登志雄先生、島野 仁先生、鈴木 浩明先生、斯波 真理子先生
宮本 恵宏先生、竹上 未紗先生、石垣 泰先生、野原 淳先生、稲垣 恭子先生、原田 太郎先生
岡崎 啓明先生、倉科 智行、野口 清美(事務局)

国立医療保健科学院より：武村 真治様

欠席者：寺本 民生先生、後藤田 貴也先生

要旨：

1. 本年度の研究成果報告

1) 「家族性高コレステロール血症・家族性Ⅲ型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査」

委託先との契約が済み、EDC システムもほぼ完成版に近づいている。

→班員による操作テストを3月中旬までに行い、4月からの入力開始を目指している。

2) 厚労省難病指定のための診断基準策定

添付資料からの修正をおこなった。学会での承認手続きについては学会の委員会と相談し承認に向けて努力していく。

2. 来年度以降の研究計画

1) FH コホートの拡充

・参加施設の募集：事前アンケートでの協力可能施設へメールで直接依頼

他に学会 HP からコホートの HP へのリンク、学会シンポジウムでの募集

FAME 研究登録施設情報が得られればデータセットの提供依頼をしていく。

※FAME 研究登録症例のデータは、参加施設に戻されたデータから流し込みを可能とする予定。

・海外 FH データベースとの連携について 斯波先生より

7月にFH患者会(ホモとヘテロ両方を含む)を立ち上げ、疾患啓発活動を行っていく予定。

海外からのFHデータベースへの症例提供依頼があるが、当研究班のレジストリコホートが立ち上げ段階であり、現有の断面データの提供のみにとどめ当面積極的な参画は行わない。

2) 来年度以降の新規活動案

A) 稀少な遺伝性脂質異常疾患のコホート研究：コホート維持困難が予想され、目指さない方向。

難病指定されれば登録情報の活用が可能となるため、新規難病の指定を目指す方向で。

B) 国民向け 難病情報の発信

- ・難病情報センターの Web ページ…現在特定疾患である「家族性高コレステロール血症」を掲載
今後は稀少な遺伝性脂質異常疾患についても情報発信を行っていく。(今回の「疾患概要」を掲載)
- ・その他の方法：
患者から要望の多い市民公開講座を東西 2 か所くらいでの開催を検討
(2015 年 7 月の FH 患者会結成時に開催したい?)
研究班独自のホームページ作成

C) 非専門医向けの情報発信

- すでに動脈硬化学会の HP で「ガイドラインのエッセンス」を閲覧可能。
FH については「難病指定医研修テキスト」「リピッドネット」に詳細あり。
「行うべき検査」や「専門医へ送るタイミング」などの内容も含めたものは新しい。
冊子媒体にする場合にはかなり費用がかかるため、Web ベース、PDF 化などで対応。

D) 動脈硬化学会との協調

- ・来年度の学会での原発性高脂血症シンポジウムを共同開催とできるか
→来年度の学術集会会頭の佐藤先生と、石垣先生を通じて学術委員会、あり方委員会に諮る。
- ・原発性レジストリコホートと「動脈硬化性疾患実態調査 (JAS Cohort Study)」との共同推進
- ・研究班として各疾患の診療ガイドラインを作成し、承認を得て次回の脂質異常症ガイドライン改訂時に掲載できるようにしていく。

3. 予算配分について (武村推進官より)

政策研究事業は年々縮小方向とすることが、国立保健医療科学院で既定となっている。

そのため、分野のシーズを実用化研究事業で申請して予算を獲得し、その予算内でコホート委託費を出しても構わない。政策研究事業は実用化研究事業の結果をもとにガイドライン改訂などを行うという、車の両輪のように並行して運営をしていくべき。

→ 今後も原発性高脂血症の分野において「実用化研究事業」に申請可能なシーズ、治験推進可能な施設の検討を行っていく必要がある。

4. 次回の班会議検討事項・日程について → 日程は未定

FH コホートの集計および解析内容・方法について

非専門医向けの情報作成について

稀少疾患の難病情報センターHP への登録について

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

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) 欠損症はまれな常染色体劣性疾患であり、現在のところ世界で 80 症例ほど報告されている。とりわけ、北欧や我が国での報告が多い。コレステロールのエステル化に重要な酵素 LCAT の酵素欠損や活性低下により、遊離コレステロールやレシチン(フォスファチジルコリン)が増加し、その結果 HDL コレステロールの著名な低下および血清コレステロールエステル比の低下を認める。組成の変化したリポタンパクが組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害などの症状を生じる。

2. 原因

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の異常が関与する。LCAT 蛋白欠損により、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールの極端な低下をきたす。組成の変化した異常リポタンパクが角膜・骨髄・肝・脾・腎糸球体基底膜などの組織に沈着し、泡沫細胞、組織球がみられる。大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などへの遊離コレステロールの沈着が認められる。

3. 症状

遊離コレステロールの角膜への沈着により、全例にびまん性の角膜混濁が認められる。赤血球膜では遊離コレステロールとレシチンの増加のため膜の脆弱性が高まり、溶血による正色素性貧血を起こす。LCAT 欠損症には古典型(LCAT 活性 10%未満)と部分欠損型(LCAT 活性 15~40%)がある。古典型ではアルブミンを中心としたタンパク尿は大部分の症例で認められ、進行性の腎障害を呈し末期腎不全に至るが、部分欠損型では腎機能障害を認めない。また腎障害をきたさず角膜混濁のみを呈する「魚眼病」という LCAT 欠損症の一亜型も存在する。

4. 治療法

古典型 LCAT 欠損症に対して、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省より認定されている。

5. 予後

進行性の腎障害が予後を規定する。タンパク尿から始まり、40~50 歳で末期腎不全に至る。角膜混濁では角膜移植が必要となる例もあり、QOL の低下が問題となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明（LCAT 遺伝子異常が関与している）

3. 効果的な治療方法

未確立（LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省に認定された）

4. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満を対象とする。

情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

LCAT 欠損症の診断基準

必須項目

血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満

A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
 - (1) 貧血 (ヘモグロビン値 < 11g/dl)
 - (2) 赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
 - (3) コレステロールエステル比の低下 (正常 70%)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症 (タンジール病、アポリポタンパク A-I 異常症)

肝疾患 (肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

D 遺伝学的検査

1. LCAT 遺伝子の変異、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

<診断のカテゴリー>

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Definite、Probable を対象とする。

シトステロール血症

○ 概要

1. 概要

シトステロール血症は、常染色体劣性遺伝をとる遺伝性脂質代謝異常であり、果物や野菜に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中または組織にシトステロールが蓄積し、黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する疾患である。

2. 原因

シトステロール血症は、ATP 結合カセットトランスポーター(ABC)G5/8 の遺伝子変異が病態形成に関与する。食物中に含まれるステロール類は、小腸のステロール輸送蛋白 NPC1L1 により吸収される。小腸上皮内でコレステロールはエステル化されカイロミクロン形成の材料となるが、利用されない植物ステロールは ABCG5/8 を介して腸管内へと排泄される。本症では ABCG5/8 遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールの排泄が障害され、体内に蓄積する。蓄積した植物ステロール(多くはシトステロール)は皮膚や腱などの組織に沈着し黄色腫を形成、また血管壁に蓄積して動脈硬化プラークを形成する。

3. 症状

皮膚・腱黄色腫、早発性冠動脈疾患を呈する。本症での動脈硬化プラークには植物ステロールの蓄積が確認されている。異常赤血球、溶血発作、血小板減少、関節炎などがみられることもある。

4. 治療法

根治療法はなく、対症療法のみである。

- ・食事療法として、植物ステロールを多く含む食品(植物性オイル、マーガリン、ナッツ、アボカド、チョコレートなど)や貝類を極力避ける。それ以外の野菜・果物は摂取可能である。しかし食事療法による効果が得られない例も散見される。
- ・薬物療法としてエゼチミブ(小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬)、コレステリド(陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する)などがある。
- ・外科的治療法として、小腸におけるステロール吸収面積を低下させる部分的回腸バイパス手術がある。
- ・プラズマフェレシスが一部有効との報告もある。

5. 予後

早発性冠動脈疾患により生命予後が規定され、不良となることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

7. 患者数

100 人未満（「シトステロール血症」医中誌検索で 1987 年以降 35 例、世界的にも報告例は 80 から 100 例とされている (Kidambi and Patel, 2008)）

8. 発病の機構

不明（ABCG5/8 遺伝子異常の関与が示唆されている）

9. 効果的な治療方法

未確立（食事療法（植物ステロール制限）、薬物療法（エゼチミブ、コレステミド）、部分的回腸バイパス術、プラズマフェレシスなど）

10. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）

11. 診断基準

あり（研究班の提案する暫定的診断基準。症候から疑われた例に遺伝子検査で確定）

12. 重症度分類

あり（研究班提案の重症度分類）

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

3. 皮膚黄色腫または腱黄色腫の存在
4. 早発性冠動脈疾患(男性 45 歳未満、女性 55 歳未満)

B 検査所見

2. 血液・生化学的検査所見(Cut Off 値を設定)

血清シトステロール濃度 1mg/dL 以上 (本症患者では通常 10~65mg/dL)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

D 遺伝学的検査

1. ABCG5/8 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1 および B-1 を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A-1 および B-1 を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1、2 および B-1 を満たすもの

タンジール病

○ 概要

1. 概要

タンジール病は、血清 HDL コレステロール・アポリポタンパク 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、HDL コレステロール欠損症のほか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。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 ATP binding cassette transporter A1(ABCA1)の遺伝子異常が関与していることが明らかになっている。世界的にもまれで我が国では 10 家系程度の報告しかない。若年性冠動脈疾患をきたすため、早期の診断が重要である。

2. 原因

血中の遊離アポ A-I が ABCA1 に結合することで HDL コレステロールの形成の第一段階である。ABCA1 は細胞内からコレステロール搬出する機能を持ち、アポ A-I と結合することでコレステロールを付加して pre β -HDL とする。本症では ABCA1 の機能喪失により HDL コレステロールが産生されない。また細胞内からのコレステロール搬出が障害された結果、コレステロールエステルが細網内皮系、皮膚、粘膜、末梢神経のシュワン細胞などに蓄積し、骨髓、肝、脾、リンパ節、皮膚、大腸粘膜、平滑筋などに泡沫細胞が認められ、その結果種々の症状をきたす。

3. 症状

臓器腫大

オレンジ扁桃：扁桃は分葉・腫大し、明らかなオレンジまたは黄～灰色の表面を持つ。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。

脾腫：軽度の血小板低下症と網状赤血球増加を伴う。

肝腫大：約 3 分の 1 に認めるが、肝機能障害は通常認めない。

その他臓器へのコレステロール蓄積：リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚、角膜(角膜混濁をきたす)

末梢神経障害：軽度から重症まで様々な末梢神経障害が報告されている。

知覚障害、運動障害または混合障害が、一過性にあるいは持続性に出現する。深部知覚や腱反射の低下はまれで、脳神経を含む末梢神経の再発性非対称性障害や下肢に強い対称性の末梢神経障害や脊髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。

心血管病変

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)中の 20%で動脈硬化性心血管病変の症状が認められる。さらに 35～65 歳のタンジール病患者では 44%と対照群(男性 6.5%、女性 3.2%)と比較すると高頻度であるとされる。ただ、ABCA1 のミスセンス変異の機能障害の違いにより動脈硬化の程度は個々の症例により異なる。

血清脂質検査

タンジール病(変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体)の患者では、血中 HDL コレステロールは 3 ± 3 mg/dl と正常の約 6%に低下しており、アポ A-I 値も 10mg/dl 以下に低下する。LDL コレステロールも約 37%に低下している。軽度

のトリグリセリド血症を認めることが多い。一方変異 ABCA1 遺伝子ヘテロ接合体では血中 HDL コレステロールおよびアポ A-I 値は正常者の約 50%である。

4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病(耐糖能異常)を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

5. 予後

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。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人未満

2. 発病の機構

不明 (ABCA1 遺伝子変異が関与する)

3. 効果的な治療方法

未確立 (併存する動脈硬化性疾患危険因子の予防・治療が重要である)

4. 長期の療養

必要 (遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため)

5. 診断基準

なし

6. 重症度分類

血清 HDL コレステロールが[§] 10mg/dl 未満を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

タンジール病の診断基準

A 必須項目

- 1) 血清 HDL コレステロールが^g 10mg/dl 未満
- 2) 血中アポ A-I 濃度 10mg/dl 未満
- 3) 以下の疾患を除外できる。:LCAT 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症

B 症状

1. オレンジ色の特徴的な扁桃腫大
2. 肝腫大または脾腫
3. 角膜混濁
4. 末梢神経障害

C 遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

上記 A をすべて満たす例のうち、B の 2 項目以上をみたし、C を認める例をタンジール病と診断する。

原発性高カイロミクロン血症

○ 概要

1. 概要

カイロミクロン代謝に必要な酵素の欠損や、輸送蛋白の欠損などにより、血中に異常にカイロミクロンが蓄積し、黄色腫(発疹性黄色腫)や、時に急性膵炎を発症させる疾患である。脂質異常症の WHO 分類では I 型(カイロミクロンの増加)および V 型(カイロミクロンと VLDL の増加)を呈し、高トリグリセリド血症を示す。

原発性高カイロミクロン血症の原因となる疾患として、リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症、アポリポタンパク A-V 欠損症、GPIIb/IIIa 欠損症、LMF1 欠損症、原発性 V 型高脂血症が知られている。いずれの疾患も血清トリグリセリド上昇により急性膵炎の発症・重症化リスクが高くなる。

2. 原因

原発性高カイロミクロン(食物由来の、中性脂肪に富む軽くて大きなリポ蛋白)血症の遺伝的原因として、カイロミクロン中の中性脂肪を分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)、あるいはこの分解反応に必要なアポリポ蛋白 C II、GPIIb/IIIa、LMF1 の先天的欠損症がある。アポリポタンパク A-V の遺伝子変異では、トリグリセリド低下作用が障害され高カイロミクロン血症となる。原発性 V 型高脂血症は原因不明である。

LPL 欠損症は常染色体劣性遺伝を示し、患者となるホモ接合体は約 50~100 万人に 1 人とされる。アポリポタンパク C-II、GPIIb/IIIa、LMF1 および A-V 欠損症はさらに頻度が低いとされている。

3. 症状

血清トリグリセリド値の上昇が主要な臨床所見である。血清トリグリセリド値が 1,000mg/dl を超えると急性膵炎の発症リスクが高まり、発症例ではほとんどが 2,000mg/dl を超えているとされる。そのため、食後でも 1,500mg/dl を超えない程度にまで食事での脂肪摂取を制限する。

小児期から脂肪摂取後時の膵炎による上腹部痛を繰り返す。また、肝臓や脾臓の腫大がおきる。皮膚には発疹性黄色腫という小さなピンクがかかった黄色い皮疹ができる。

血清トリグリセリド値が 4,000mg/dl をこえると、網膜脂血症(眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える)を呈する。

4. 治療法

高カイロミクロン血症に対しては、食事療法が中心となる。1 日の脂肪を 15~20g 以下、または総カロリーの 15% 以下にする脂質制限を行う。中鎖脂肪酸は小腸におけるカイロミクロン形成に関与しないため、高カイロミクロン血症の予防および治療に有効である。

LPL 欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症に対しては薬物療法の効果は限定的である。VLDL も上昇を示す成人例に対してはフィブラートを用いることがある。原発性 V 型高脂血症では発症要因とされる環境因子(糖尿病、飲酒、エストロゲンやステロイド補充、妊娠、利尿剤や β 遮断薬、他疾患の合併)の是正を行い、フィブラートおよび ω

-3系多価不飽和脂肪酸製剤を用いる。

海外では家族性 LPL 欠損症に対する遺伝子治療薬が近年認可されており、膵炎発作の減少効果が期待されている。

5. 予後

急性膵炎の発症、重症度により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

13. 患者数

約 300 人

14. 発病の機構

不明（リポ蛋白リパーゼやアポタンパク C-II、GPIHBP1、LMF1 およびアポリポタンパク A-V の関与が考えられている）

15. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。食事療法（脂肪制限、中鎖脂肪酸）の他、薬物療法（フィブラート、 $\omega 3$ 系不飽和脂肪酸製剤）が有効である場合がある）

16. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続、治療に抵抗性で致死合併症を伴うため）

17. 診断基準

あり（原発性高脂血症研究班による）

18. 重症度分類

研究班提案の、空腹時血清トリグリセリド値、急性膵炎の既往による分類で判定する。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊