厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
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

　本研究年度は、我が国の原発性高脂血症のうち、とくに FH（ホモ・ヘテロ接合体含む)、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査である「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」研究の立ち上げを行った。本研究は、患者登録後より前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、上記疾患患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的としている。

概要としては、研究参加に同意した研究協力施設で診療中の上記 3 疾患の患者を登録し、治療実態調査を行う。その後、冠動脈疾患や脳血管疾患、大動脈瘤、末梢動脈疾患、急性膵炎、死亡といったアウトカムを 1 年毎に確認し前向きに予後を調査する。登録は Web 上から行い、Electric Data Capture システム（REDCap）を用いる。

登録開始を平成 27 年 4 月と予定しており、来年度以降に登録症例の実態調査を開始していく予定である。

また、「難病の患者に対する医療等に関する法律」の成立に伴い、原発性高脂血症に含まれる稀少な先天性脂質代謝異常疾患を新規指定難病に申請した。申請には明確な診断基準の整備が必要であったことから、研究班の自験例をもとに、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、タンジール病、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、無ベータリポタンパク血症、脳腱黄色腫症の診断基準を策定し、厚生労働省へと申請を行った。新規に策定した診断基準は今後日本動脈硬化学会とも協議の上、診療ガイドラインへ反映させていく予定である。

分担研究者
寺本　民生　帝京大学臨床研究センター
特任教授
山下　静也　大阪大学大学院医学系研究科
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
林　登志雄　名古屋大学医学部付属病院
老年内科　講師
島野　仁　筑波大学大学院人間総合科学
研究科　教授
後藤田貴也　杏林大学　生化学
教授
斯波真理子　国立循環器病研究センター
病態代謝部　部長
宮本　恵宏　国立循環器病研究センター
予防健診部　部長
石垣　泰　東北大学大学院医学系研究科
准教授
野原　淳　金沢大学大学院医学系研究科
特任教授
稲垣　恭子　日本医科大学内科学講座
助教
倉科　智行　自治医科大学内科学講座
病院助教

A. 研究目的

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

家族性高コレステロール血症（Familial Hypercholesterolemia: FH）は、low density lipoprotein (LDL)受容体およびその関連遺伝子の変異による遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は100万人に1人の頻度で認められ、わが国における患者数は、約120人と推定される。FH ホモ接合体は、生下時より著明な高 LDL コレステロール血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では30歳まで生きられないとされている。FH ホモ接合体の治療として、現在は定期的なLDLアフェレシスが行われ、患者の予後を大きく改善している。平成21年10月より、FH ホモ接合体は特定疾患に認定されている。一方ヘテロ接合体は日本人の500人に1人の頻度で存在するといわれており、ホモ接合体ほどではないものの比較的若年より高コレステロール血症を発症し、冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化性合併症のハイリスク群と考えられている。

家族性III型高脂血症（Familial type III hypelipoproteinemia, broad β disease）の背景には、アポリポ蛋白(アポ)E(apolipoproteinE, apoE)の異常、すなわちアポE2/E2あるいはアポE欠損が存在する。アポEには野生型のE3とアイソフォームであるE2, E4が存在し、E3/E3が大半である。E2/E2はLDL受容体との結合能を持たない異常であり、カイロミクロンレ

ムナントやVLDLレムナントが肝臓へと取り込まれず血中に蓄積する。E2/E2は我が国で 0.2%程度存在すると推察されているが、家族性 III 型高脂血症と診断されている例は 0.01−0.02%と考えられている。本症例においては、高 VLDL レムナント・カイロミクロンレムナント血症を示し、結節性黄色腫や手掌線状黄色腫が出現することがあり、また動脈硬化症による冠動脈疾患や腎動脈狭窄による腎血管性高血圧・下肢動脈狭窄による閉塞性動脈硬化症を引き起こすことが多いとされ、迅速な診断と治療介入が必要となる。総コレステロール値、LDLコレステロール（LDL-C）値や中性脂肪（TG）値は必ずしも高くない場合もあり、特にLDL-C値はむしろ低下する。血清のポリアクリルアミドゲル電気泳動による broadβ pattern の証明やアポリポ蛋白の等電点電気泳動によりアポE phenotypeの確認を参考に、家族性 III 型高脂血症の診断は原発性高脂血症調査研究班（垂井班）で定められている診断基準を用いて診断がなされている。

高カイロミクロン血症は脂質異常症WHO 分類でのⅠ型およびⅤ型を指し、カイロミクロン代謝に関与する種々の蛋白の欠損・機能異常を背景として発症する。例としてリポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症やアポリポ蛋白C-Ⅱ欠損症などがあるが、いずれも診断には遺伝子検査が必要である。高カイロミクロン血症は他の脂質異常症と異なり、急性膵炎を惹起する。しかし高カイロミクロン血症患者のなかでも膵炎を起こさない患者もいれば、重症膵炎を繰り返す患者もおり、予測することが現時点では困難である。高カイロミクロン血症は他疾患や薬剤により生じることもある点、一般検査では中性脂肪高値の中に含まれることから診断が困難な点、患者数が稀少である点などから、高カイロミクロン血症と予後の関連は明らかになっていない。

我が国の原発性高脂血症のうち、とくにFH（ホモ・ヘテロ接合体含む）、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査を行い、その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、上記疾患患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的とする。

2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

本研究班が研究対象としてきた疾患のうち、現在指定難病になっている「家族性高コレステロール血症ホモ接合体」が最も予後不良で更なる治療の開発も望まれる疾患である。しかし、原発性高脂血症の中には稀少ではあるが他にも治療法が存在せず、長期にわたり療養が必要な疾患が多く存在する。平成 27 年１月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づき新たに指定難病を拡大する方向となったため、本研究班では以下の疾患について新たに診断基準・重症度分類の策定を行った。

高カイロミクロン血症は繰り返す急性膵炎発作をきたし、発作予防のために脂肪制

限が生涯必要である。シトステロール血症は植物ステロール蓄積により高率に早発性心血管疾患を惹起する。タンジール病は低HDL-コレステロール血症や角膜混濁、末梢神経障害などをきたし、早発性心血管疾患を惹起する。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(LCAT欠損症)は、低HDL-コレステロール血症のほか、幼少時より進行する腎障害、角膜混濁により長期にわたり日常生活に高度の支障をきたす。無ベータリポタンパク血症は低LDL-コレステロール血症を脂溶性ビタミン吸収障害の結果、早発性認知症や錐体外路症状などの進行性神経障害をきたし日常生活への支障をきたす。脳腱黄色腫症では血清コレスタノール蓄積によって、組織への黄色腫の沈着をきたし認知症、錘体路症状、精神症状などの神経症状をきたす。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」の成立に伴い新規指定難病としてこれらの疾患の診断基準を策定し、厚生労働省へ申請を行った。

B. 研究方法

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

本研究への参加に同意した全国の国公立病院、大学病院関連施設および日本動脈硬化学会の会員が所属する医療機関において、研究期間中に来院した原発性高脂血症患者を登録する前向きコホート研究である。

本研究の参加に同意した各研究協力施設は、各施設の倫理委員会承認後、患者登録を開始する。協力施設が独自の倫理委員会を有しない場合は、所属長の許可を得たうえで自治医科大学の倫理審査委員会にて審査する。各研究協力施設の担当者は、本研究への参加について研究対象者から文書による同意を取得できた患者を登録する。一部の症例が多い施設に関しては過去に遡り、症例を登録する。

登録は、Electronic Data Capture システム（以下、EDC）の一つである Research Electronic Data Capture (REDCap)を用いる。(REDCap：米国でNIHの援助によりヴァンダービルト大学が開発し、アカデミアを中心に世界で広く使われているデータ管理システム。）REDCap 上には個人情報は含まれず、互いの研究者間に個人情報が漏れることはない。各研究協力施設の医師は、本研究に該当する患者が来院した際に、患者を登録し、ベースライン調査項目（後述）を入力する。EDC 上には氏名、住所など個人を特定する情報は含めず、研究IDのみを用いる。患者の氏名、住所および家族などの連絡先といった個人情報は各研究協力施設の個人情報担当者が保有し、住民票による追跡を必要とする場合にのみ研究全体の個人情報担当者からの照会を行う。過去の患者を本研究に登録する際は、担当医師がREDCap 登録するか、あるいは REDCap に登録する項目をCD-R、またはUSBにて収集し、データマネジメント担当者が REDCap に情報入れる。

登録終了後、1 年毎にアウトカム調査を

行う。各協力施設の担当者は、イベント発症および死亡の有無を報告する。アウトカム調査時に通院していない患者は、本人または登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に郵送、または電話にて問い合わせる。本研究参加施設以外の医療機関に転院していた場合は、各協力施設担当者が、該当する医療機関にイベント発症時の状況を問い合わせる。

各協力施設で追跡不可能な場合は、各協力施設から全体の個人情報担当者に報告する。研究者は定期的に（4 年に 1 度）患者や登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に直接連絡を取るか、医療機関や公的機関（保健所、都道府県・市町村等）に問い合わせて、診療・介護・転出入・死亡等に関する情報について一定の請求手続き（閲覧、転記、写しの交付等：例．住民票請求、死亡小票請求）を経てアウトカムを把握する。追跡手続きについては研究参加時に説明の上で同意を取得する。

2-3) 測定項目

1)ベースライン調査…患者イニシャル、生年月日（重複登録の確認目的）、性別、満年齢、身長、体重、ウエスト周囲長、血圧、特徴的身体所見の有無（アキレス腱肥厚、その他の腱黄色腫、結節性黄色腫、扁平黄色腫、手掌線状黄色腫、発疹性黄色腫、角膜輪、その他）の有無、登録時血液検査データ（検査日、採血条件、総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール(総コレステロールがない場合のみ)、血糖値、インスリン、BUN、クレアチニン、GOT(AST)、(以降はデータがあれば入力)GPT(ALT)、γ-GTP、アルブミン、HbA1c、ヘモグロビン、アミラーゼ、膵型アミラーゼ、リパーゼ、尿酸、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE、apoA-I、apoA-II、Lp(a)、レムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)、リポ蛋白リパーゼ(LPL)(ヘパリン前後)、血中脂肪酸分画（EPA、AA、EPA/AA 比)、リポ蛋白分画 HPLC 法(HDL、LDL、IDL、VLDL、Other、その他))、生理学的検査(PWV、ABI 検査値、12 誘導心電図異常の有無、頸動脈エコーでの狭窄の有無、心エコーでの弁膜症有無)、血族結婚の有無、2 親等以内の家族歴（若年性冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症・高中性脂肪血症)、合併症の有無(耐糖能障害、糖尿病（病型)、慢性腎臓病(CKD)、末梢動脈疾患(PAD)、冠動脈疾患（発症年齢、治療内容)、高血圧症、脳梗塞・TIA・脳出血、大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄、胸・腹部大動脈瘤、甲状腺機能低下症、急性膵炎、肝腫大、脾腫、血液疾患、自己免疫疾患)、現在の投薬状況(降圧薬、経口糖尿病薬、糖尿病注射薬、抗血小板薬・抗凝固薬)、服用中の脂質異常症治療薬の種類と用量および開始時期、LDL アフェレシスの有無と開始時期および施行頻度、生活習慣（喫煙・飲酒・運動習慣)、栄養士による栄養指導の有無、診断的検査（LDL-R 遺伝子変異、PCSK9 遺伝子変異、ARH 遺伝子変異、その他の遺伝子変異、アポ E 遺伝型、アポ E 表現型、その他の遺伝子検査)、リポ蛋白電気泳動パターン、アポ E 表現型)、アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱

厚

2)アウトカム調査…冠動脈疾患の有無(急性心筋梗塞、狭心症)とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の症状、心電図変化の有無、心筋逸脱酵素上昇の有無、経皮的冠動脈インターベンションの有無、経皮的冠動脈血栓溶解療法の有無、冠動脈バイパス術の有無、冠動脈CT/MRI検査の有無。）脳血管疾患の有無(脳梗塞・脳出血)とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の神経症状、画像検査の有無とその所見)、心房細動の有無、塞栓源の有無、大動脈弁狭窄症および閉鎖不全症・大動脈弁上狭窄の有無、僧房弁狭窄・三尖弁狭窄および閉鎖不全症の有無、大動脈瘤の有無、末梢血管疾患の有無、急性膵炎の有無

主要評価項目は心血管および脳血管イベント、大動脈瘤、末梢動脈疾患、急性膵炎で、副次的評価項目は全死亡としている。

（倫理面への配慮）

本研究は前向き観察研究であり、研究の遂行に伴う研究対象者本人への身体的不利益・危険性は生じない。予後追跡調査のために説明同意文書での本人の同意に基づき個人情報を収集する。その保管は各研究協力施設であり、他の研究者によるアクセスは不可能である。また収集する個人情報も氏名・住所・電話番号・関係者連絡先と、一般診療の範疇内であり、研究参加者への不利益は発生しないと考える。

2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

国内外の文献や確定診断患者の情報をもとに、原発性高脂血症に関する調査研究班での協議を経て本邦での各疾患の診断基準を策定した。

C&D. 研究結果と考察

1. 家族性高コレステロール血症・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

本研究年度は、研究班全体での会合を重ねて上記研究の計画・準備を行った。主管となる自治医科大学で、平成26年12月9日付で疫学研究倫理審査委員会の研究許可を得ている。平成27年4月からの開始を予定している。

2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

策定した各疾患の診断基準を添付資料に示す。指定難病への新規指定に向けて申請を行っている。また、日本動脈硬化学会とも協議の上、診療ガイドラインへ反映させていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

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