

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

本研究では平成 27 年度より、「家族性高コレステロール血症・家族性 型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査」研究を行っている。2017 年 12 月時点での登録症例のベースライン調査を行った。422 例のうち FH ホモ接合体 6 例、FH ヘテロ接合体 362 例、 型 14 例、高カイロミクロン血症 35 例であった。FH ヘテロ症例の登録時 LDL-C 平均値は 141mg/dl であり、日本動脈硬化学会の定める治療目標値の 100mg/dl 未満には到達していなかった。早発性冠動脈疾患家族歴は約 3 割に認められた。89%がスタチンで治療され、さらに 59%がスタチン以外の治療を併用していた。高カイロミクロン血症症例の登録時トリグリセリド平均値は 550mg/dl であった。今後、さらなる症例の集積と、前向きな各種イベント発生および死亡の追跡により、本邦における上記疾患診療の実態を把握するとともに、各疾患患者における重症例の特徴を明らかにし、重点的に介入すべき群を同定していくことが必要である。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行に伴い、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として、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、シトステロール血症、タンジール病、高カイロミクロン血症、脳腱黄色腫症、無ベータリポタンパク血症の 6 疾患が、新規に指定難病となった。今後も日本動脈硬化学会の有識者と協議を行うことで、診断基準をより適切に改訂する方針である。

FH ガイドラインについて、日本動脈硬化学会より本研究班の石橋、山下、武城、荒井、土橋、斯波、横手、石垣、野原らが中心となり、日本動脈硬化学会編「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」を発表した。

脳腱黄色腫症について、「脳腱黄色腫症の診療実態に関する全国調査」を基に診療ガイドライン案を作成し、日本神経学会での承認を依頼している。また、脳腱黄色腫症の遺伝子検査システムを構築し、ウェブページから依頼できる体制を構築した。これらの活動から、脳腱黄色腫症の疾患啓発を進め、未診断例を診断しやすい体制を構築することで、さらなる疾患概念の確立、患者実態の把握、ひいては治療法の開発へと結び付けていくことが可能となる。

疾患啓発活動として、「脂質異常症治療ガイド 2013 年版改訂版」の「家族性高コレステロール血症」「その他の原発性高脂血症」についての診断と治療を研究班が執筆した。また同学会より 2017 年発刊予定の「2017 年度版動脈硬化性疾患診療ガイドライン」の執筆に合わせ、家族性高コレステロール血症とその他の原発性高脂血症についての執筆を班員が中心に行った。また世界 FH デーに合わせた市民公開講座、LCAT 欠損症について日本腎臓学会への疾患啓発依頼を行った。

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 りんくう医療センター病院  
院長

木下 誠 帝京大学医学部内科学講座  
総合内科 教授

武城 英明 東邦大学医療センター佐倉病  
院 臨床検査医学講座 教授

荒井 秀典 長寿医療センター病院  
副院長

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

池脇 克則 防衛医科大学校  
抗加齢血管内科 教授

後藤田貴也 杏林大学 生化学  
教授

塚本 和久 帝京大学医学部内科学講座  
総合内科 教授

土橋 一重 昭和大学医学部小児科学講座  
講師

斯波真理子 国立循環器病研究センター  
病態代謝部 部長

横手幸太郎 千葉大学大学院 医学研究院  
細胞治療内科学 教授

宮本 恵宏 国立循環器病研究センター  
予防健診部 部長

関島 良樹 信州大学医学部内科学第三  
准教授

石垣 泰 岩手医科大学 糖尿病・代謝  
内科学分野 教授

岡崎 啓明 東京大学医学部  
糖尿病・代謝内科学 助教

野原 淳 金沢大学大学院医学系研究科  
特任准教授

稲垣 恭子 日本医科大学内科学講座  
病院講師

小山 信吾 山形大学医学部第三内科  
講師

倉科 智行 自治医科大学内科学講座  
病院講師

## A. 研究目的

### 1. 家族性高コレステロール血症・家族性 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200~500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 disease ) の背景には、アポリポ蛋白 ( アポ ) E ( apolipoprotein E, 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。従って、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 broad 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 Ⅲ 型および Ⅳ 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-1 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あり、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惹起されることもある。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で、稀少なため、高カイロミクロン血症の予後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。脳髄黄色腫症では血清コレステロール蓄積によって、組織への黄色腫の沈着をきたし認知症、錐体路症状、精神症状などの神経症状をきたす。

本研究班は「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たが、実際の運用に適したかたちに診断基準および重症度分類をさらに改善させる必要がある。

### 3. 診療ガイドラインの作成(家族性高コレステロール血症)

家族性高コレステロール血症は、若年性冠動脈疾患を惹起する遺伝性疾患であり、多くは LDL 受容体遺伝子や PCSK9 遺伝子の単一遺伝子異常で発症する。ホモ接合体は極めて重症な高 LDL コレステロール血症を呈し、10~20 歳代での冠動脈疾患を発症するため、LDL アフェレシスを含めた高度治療を必要とする。ヘテロ接合体においても生活習慣とは無関係に高 LDL コレステロール血症をきたし、冠動脈疾患の発症率が高い。FH ヘテロ接合体は、軽症例まで含めると 200~500 人に 1 人程度の有病率が推定されており、高 LDL コレステロール血症を呈する患者でも未診断例が多い可能性が言われている。適切な診断、リスク評価と治療介入によって予後を改善できる可能性の大きい疾患群であり、脂質異常症の診療上非常に重要な治療標的疾患である。FH に関する診療ガイドラインを、最新の知見に基づき改訂することで、より国民の健康維持・増進に資することが可能となる。

### 4. 脳髄黄色腫症診療ガイドライン案の作成と遺伝子検査システムの構築

平成 29 年度より「脳髄黄色腫症の実態把

握と診療標準化のためのガイドライン作成」研究班(平成 27、28 年度難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))：研究代表者 関島良樹)が本研究班と合流し、共同で研究を進めることとなった。これまでの研究で診療実態調査を行った結果、診断・治療上の問題点が明らかにされてきたことから、それらの知見を反映した診療ガイドライン案を作成し、広く一般に周知していくことで、未診断例の減少、適切な治療選択につなげていくことが重要である。

## 5. 指定難病の疾患啓発活動

本研究班の担当する指定難病について、稀少疾患であることから、国民・一般医家向けの啓発活動により疾患認知度の向上が必要な状況である。

### B. 研究方法

#### 1. 家族性高コレステロール血症・家族性型高脂血症・高カイト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 上には個人情報に含まれず、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 に情報を入力する。

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、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)、 $\gamma$ -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-III、

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

平成 27 年度には、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が、「難病の患

者に対する医療等に関する法律」の運用に適するよう、診断基準および重症度分類の改善を行った。

また平成 27 年度に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内容を受けて、平成 28 年度には「難病の患者に対する医療等に関する法律」の運用に適するよう、診断基準の改善を行った。

## 3. 診療ガイドラインの作成(家族性高コレステロール血症)

日本動脈硬化学会 FH 診療ガイドライン作成委員会には本研究班の石橋、山下、武城、荒井、土橋、斯波、横手、石垣、野原らが参加しており、「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017」の作成を進めた。また日本動脈硬化学会編「2017 年版動脈硬化性疾患予防ガイドライン」のため、平成 28 年度から執筆・修正がなされ平成 29 年度に刊行された。FH について「家族性高コレステロール血症」単独の章として、本研究班の斯波真理子研究者が代表となり、小児 FH 研究会との合同で執筆した。

## 4. 脳髄黄色腫症診療ガイドライン案の作成と遺伝子検査システムの構築

平成 29 年度より「脳髄黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成」研究班(平成 27、28 年度難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))：研究代表者 関島

良樹)が本研究班と合流し、ガイドライン作成、診断基準の見直し、重症度分類の改訂について共同して行った。

## 5. 指定難病の疾患啓発活動

平成 28 年度には指定難病の普及啓発のため、関連する学会、患者会、自治体、医師会に対する働きかけを行った。

平成 29 年度には前述の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」の「その他の原発性高脂血症」の章に家族性 Ⅱ型高脂血症、高カイルロミクロン血症、シトステロール血症、タンジール病についての項を設けることとなり、執筆を行った。また同学会編の「脂質異常症治療ガイド 2013 年版」2017 年度改訂にあたって「低脂血症」の章に LCAT 欠損症、タンジール病、無 リポ蛋白血症を取り上げるよう働きかけを行い、執筆を行った。

## CD. 研究結果と考察

### 1. 家族性高コレステロール血症・家族性Ⅱ型高脂血症・高カイルロミクロン血症の予後実態調査

本レジストリコホート設定から 2 年経過後の 2017 年 12 月時点で 422 例が登録された。疾患別内訳は FH ホモ接合体 6 例、ヘテロ接合体 362 例、Ⅱ型 14 例、高カイルロミクロン血症 35 例であった。

FH ホモ症例については、全例でアキレス腱肥厚を認め軟線撮影での厚さの平均値は右 16.94mm、左 15.7 mm であった。その他の部位の角膜輪が 3 例、腱黄色腫が 2

例、結節性黄色腫が 2 例に認められた。登録時(治療中)LDL-C 平均値は 171.2 mg/dl、HDL-C は 54.0 mg/dl、TG は 81.2 mg/dl であった。背景としては、年齢 56.2 歳、男性 16.7%、女性のうち閉経後が 50.0%だった。動脈硬化に関する評価では 12 誘導心電図を確認された 5 例中 3 例(60%)に異常所見を認め、頸動脈エコー施行 5 例中 2 例(40%)に NASCET 法で 70%以上の狭窄を認めた。ABI は右 1.10、左 1.09 と低下を認めなかった。心エコー施行 5 例中 2 例(40%)で何らかの弁膜症を認めた。冠動脈疾患既往が 3 例(50%)で認められ、その発症年齢は平均 31.5 歳(最低 16 歳、最高 47 歳)であった。そのほかの合併症として、高血圧が 2 例(33.3%：降圧薬内服例なし)、糖尿病が 2 型 1 例(16.7%：血糖降下薬使用なし)、脳血管疾患が 2 例(33.3%：一過性脳虚血発作(TIA) 1 例、脳梗塞 1 例)、末梢動脈疾患(PAD)が 1 例(16.7%)、大動脈弁狭窄症が 2 例(33.3%)、大動脈弁上狭窄が 2 例(33.3%)であった。治療として、全例でストロングスタチン(アトルバスタチン 4 例、ピタバスタチン 1 例、ロスバスタチン 1 例)が投与されていた。5 例で LDL-アフェレシスを定期的に施行されており、平均 2.4 週間毎の施行頻度だった。スタチン以外の経口薬は 2 症例で投与されており、エゼチミブ 2 例、イコサペント酸エチル 1 例、プロブコール 1 例であった。遺伝子検査は 4 例で施行され、LDL 受容体遺伝子異常が 4 例、PCSK9 遺伝子異常が 1 例であった。

FH ヘテロ症例については、登録時(治療

中)LDL-C 平均値は 140.6 mg/dl であり、日本動脈硬化学会の定める治療目標値の 100 mg/dl 未満には到達していなかった。HDL-C は 58.1 mg/dl、TG は 102.7 mg/dl であった。背景として、年齢 52.5 歳、男性 41.4%、女性のうち閉経後が 58.2%であった。身長 160.9 cm、体重 60.4 kg、ウエスト周囲径 81.9 cm と、肥満を認めなかった。現在喫煙中症例が 10.4%であった。アキレス腱肥厚の評価に 81.0%で軟線撮影が施行され、平均値が右 11.3 mm、左 11.3 mm であった。動脈硬化に関する評価では 12 誘導心電図を確認された 268 例中 40 例(15.2%)に異常所見を認め、頸動脈エコー施行 263 例中 8 例(3.1%)に NASCET 法で 70%以上の狭窄を認めた。ABI は右 1.15、左 1.13 と低下を認めなかった。心エコー施行 135 例中 6 例(1.7%)で何らかの弁膜症を認めた。冠動脈疾患既往は 47 例(13.1%)で認められ、その発症年齢は平均 50.9 歳(最低 26 歳、最高 75 歳)であった。そのほかの合併症としては、高血圧が 76 例(21.2%)、耐糖能異常が 33 例(9.2%)、糖尿病が 60 例(16.8%：うち 1 型 1 例)、慢性腎臓病(CKD)が 9 例(2.5%)、脳血管疾患が 15 例(4.2%：うち TIA 6 例、脳梗塞 7 例、脳出血 1 例)、PAD が 7 例(2.0%)、大動脈弁狭窄症が 6 例(1.7%)、大動脈弁上狭窄が 1 例(0.3%)に認められた。早発性冠動脈疾患の家族歴は 29.1%に、家族性高コレステロール血症の家族歴は 69.2%に認められた。現在の治療では、88.8%がスタチンで治療され、さらに 58.5%の症例でスタチン以外の治療を併用してい

た。併用症例のうちエゼチミブが 79.4%、コレスチミドが 29.2%、プロブコールが 16.7%に使用されていた。遺伝子検査は 71 例(20.4%)で施行され、LDL 受容体遺伝子異常が 60 例(84.5%)、PCSK9 遺伝子異常が 11 例(15.5%)であった。

高カイロミクロン血症では、トリグリセリド値が未治療時 2426 mg/dl、登録時(治療中)550.4 mg/dl であった。背景として、年齢 48.9 歳、男性 85.7%であった。身長 167.4 cm、体重 71.2 kg、BMI 25.4、ウエスト周囲径 88.9 cm と、腹部肥満を認めた。現在喫煙中は 25.0%、日常的飲酒習慣ありが 58.8%で週平均 4.9 日、1 日平均アルコール摂取量は 36.1 g であった。急性膵炎の既往を 7 例(22.6%)に認めた。そのほかの合併症として、14.7%に耐糖能異常、40.0%に糖尿病を認め、32.4%に高血圧、14.3%に CKD を認めた。冠動脈疾患既往は 3 例(8.6%)であった。治療については、25.7%にスタチンが、21.0%にフィブラート(ベザフィブラート・フェノフィブラート)、31.4%に -3 系不飽和脂肪酸製剤、17.1%にエゼチミブが投与されていた。遺伝子変異では、*LPL* 遺伝子異常、*APOC2* 遺伝子異常、*APOA5* 遺伝子異常が各 1 例ずつ確認されており、また代表的な変異以外の異常が 1 例あった。

型高脂血症では、未治療時検査所見のある 5 例で TC 297 mg/dl、LDL-C 96.4 mg/dl、TG 702.6 mg/dl であった。背景として、年齢 66.9 歳、男性 71.4%であった。身長 163.8 cm、体重 68.0 kg、BMI 25.3、ウエスト周囲径 86.1 cm と、腹部肥満傾向

を認めた。日常的飲酒習慣ありが 30.0%であった。冠動脈疾患既往は 23.1%で、平均発症年齢は 63.0 歳だった。合併症として、30.8%に耐糖能異常、15.4%に糖尿病(すべて 2 型)を認め、53.8%に高血圧、15.4%に CKD を認めた。脳血管疾患既往を持つものはいなかった。治療については、30.8%にスタチンが、71.5%にフィブラート(ベザフィブラート・フェノフィブラート)、28.6%に  $\omega$ -3 系不飽和脂肪酸製剤、21.4%にエゼチミブが投与されていた。

今後、さらなる症例の集積と、前向きな各種イベント発生および死亡の追跡により、本邦における上記疾患診療の実態を把握するとともに、各疾患患者における重症例の特徴を明らかにし、重点的に介入すべき群を同定していくことが必要である。

## 2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

平成 27 年度には、本研究班が策定し、「難病の患者に対する医療等に関する法律」により新規に難病指定された 6 疾患(LCAT 欠損症、シトステロール血症、タンジール病、原発性高カイロミクロン血症、脳腱黄色腫症、無リポタンパク血症)の診断基準・重症度分類(新規認定申請書類含む)を策定した。

平成 28 年度にはこれら 6 疾患の診断基準について、難病認定の漏れや過剰認定を避けるために必要な改訂を、日本動脈硬化学会の有識者と協議の上で行った。

## 3. 診療ガイドラインの作成(家族性高コレ

## ステロール血症)

日本動脈硬化学会編「2017 年版 動脈硬化性疾患予防ガイドライン」が刊行された。FH については「家族性高コレステロール血症」単独の章となり、上記ガイドラインの執筆者である本研究班の斯波真理子研究者が参加し、小児 FH 研究会との合同で作成された。

## 4. 脳腱黄色腫症診療ガイドライン案の作成と遺伝子検査システムの構築

「脳腱黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成」研究班で行った「脳腱黄色腫症の診療実態に関する全国調査」の結果をまとめた論文を Journal of Human Genetics 誌に投稿し採択された。さらにこれまでの研究で診療実態調査を行って把握した診断・治療上の問題点を反映させた「脳腱黄色腫症の診療ガイドライン案」を作成し、日本神経学会にて承認作業を進めていただいている。脳腱黄色腫症の遺伝子検査システムを構築し、研究班のホームページ(<http://www.ctx-guideline.jp/>)から依頼できるような体制とした。これらの活動から、脳腱黄色腫症の疾患啓発を進め、未診断例を診断しやすい体制を構築することで、さらなる疾患概念の確立、患者実態の把握、ひいては治療法の開発へ結び付くと考えられる。

## 5. 指定難病の疾患啓発活動

平成 28 年度に、世界 FH デーにあたる 9 月 24 日、国立循環器病センターにて家族性

高コレステロール血症アフェレシス患者会 10 周年を記念して、市民公開講座を開催した。FH 患者およびその家族 76 名が参加し、医師、栄養士、患者会会員などの講演のほか、集団討議・質疑応答も行われた。事後アンケートではほぼすべての参加者より好意的な回答が得られ、継続的な開催を希望する声も多かった。来年度以降の開催についても検討していく方針である。

また LCAT 欠損症について、低 HDL-コレステロール血症が主な表現型であるが、腎障害を呈し人工透析の原因となりうる疾患である。しかし既診断例の腎機能についての検討では、腎障害のない例と末期腎不全の透析例に二極化していることが明らかとなり、保存期腎不全症例に LCAT 欠損症の未診断例が存在することが推測された。そこで日本腎臓学会・日本透析医学会、近隣都道府県の医師会および県疾病対策課にむけ、腎臓病予防啓発活動の一環として LCAT 欠損症の啓発活動を依頼した。具体的には「蛋白尿を伴い、HDL-コレステロール 20mg/dl 未満」の例に対し、積極的に LCAT 欠損症を疑って検査を行っていただくよう依頼した。

平成 29 年度には、前述の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」の「その他の原発性高脂血症」の章に家族性 Ⅱ型高脂血症、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、タンジール病について記載された。日本動脈硬化学会編の「脂質異常症治療ガイド 2013 年版」改訂にあたって「低脂血症」の章に LCAT 欠損症、タンジール病、無 リポ

蛋白血症について記載され、2017 年 3 月に刊行された。広く一般医家に参照されるガイドで紹介することによって、これら希少な疾患の認知度が高まり、今後の適切な診断に結び付くことが期待できる。またそれによって診断例が増加することで、詳細な疾患概念の確立、症例の蓄積、より適切な重症度分類の設定につながると考えられる。

#### 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