

動脈硬化性疾患予防のための
脂質異常症治療ガイド

2013年版 改訂版



一般
社団法人 **日本動脈硬化学会**
Japan Atherosclerosis Society

家族性高コレステロール血症 (成人と小児)

- ポイント**
- 家族性高コレステロール血症 (FH : Familial Hypercholesterolemia) は、常染色体優性遺伝疾患であり、早発性冠動脈疾患発症リスクが極めて高い。
 - 早期診断・治療が重要である。
 - 治療には、スタチンを中心に併用療法も考慮し、LDL-Cの管理目標値を100mg/dL未満もしくは治療前の50%未満にする。
 - 診断には家族歴の聴取が重要である。

■ 病態と成因

- 家族性高コレステロール血症 (FH : Familial Hypercholesterolemia) は、主としてLDL受容体の完全欠損もしくは発現低下により高LDL-C血症を呈する。
- FHは極めて高リスクな病態であり、早期の的確な診断と厳格な治療が必須である。
- FHは、常染色体優性遺伝疾患であり、ヘテロ接合体も高LDL-C血症を示す。
- ヘテロ接合体は一般人口約200-500人に1人、ホモ接合体は約16~100万人に1人の頻度で認められる。

■ 診断

- 成人 (15歳以上) FHヘテロ接合体の診断は、表12-1に従う。
- 小児ヘテロ接合体 (15歳未満) はアキレス腱肥厚などの身体症状に乏しいため、主に高LDL-C血症と家族歴をもとに診断される (表12-2)。
- FHホモ接合体は血清TC600mg/dL以上、小児期からみられる黄色腫 (図12-1) と動脈硬化性疾患、両親がFHヘテロ接合体であることから臨床診断が可能である。

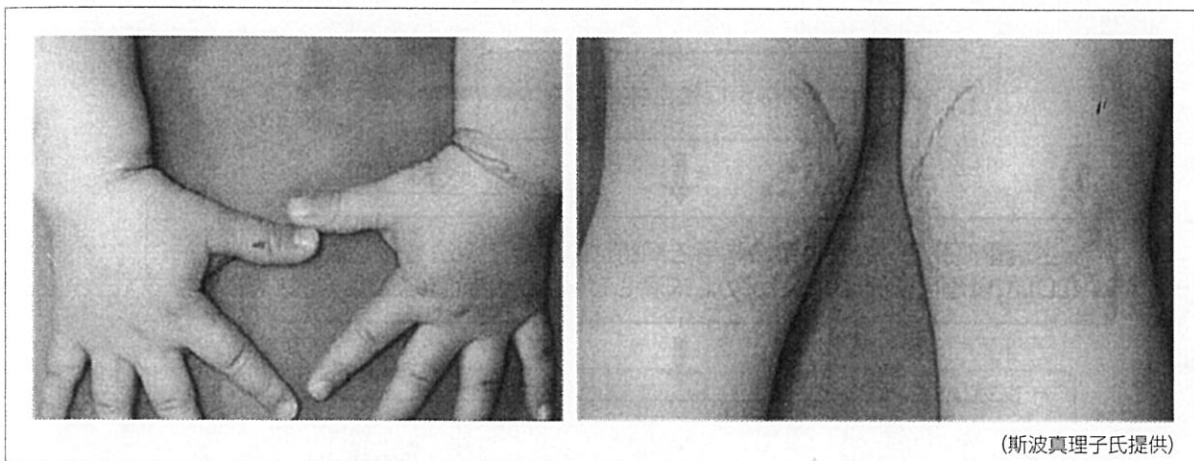
表12-1 成人 (15歳以上) FHヘテロ接合体診断基準

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項目以上が当てはまる場合、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のが望ましい。

■ 治療

- FHの治療の基本は、LDL-Cの厳格な管理による早発性の冠動脈疾患などの動脈硬化症の発症予防であり、早期診断と厳格な治療が必要である。
- FHは動脈硬化性疾患のリスクが高いため、運動療法を始める前に動脈硬化性疾患のスクリーニングが必須である。
- 成人ヘテロ接合体では生活習慣の改善のみではLDL-Cの治療目標値への低下は極めて困難であり、強力な薬物療法が必要である。
- 成人ヘテロ接合体のLDL-Cの管理目標値は100mg/dL未満とする。この目標値に到達できない場合でも、治療前値の50%未満を目指す。
- 成人ヘテロ接合体の薬物療法は、スタチンが第一選択となるが、目標値に達しない場合、エゼチミブ、PCSK9阻害薬、陰イオン交換樹脂、プロブコールなどの併用を必要とす



(斯波真理子氏提供)

図12-1 3歳男児ホモFH 皮膚黄色腫

表12-2 小児FHの診断基準

1. 高LDL-C血症：未治療時の LDL-C ≥ 140 mg/dL
(総コレステロール値 ≥ 220 mg/dLの場合はLDL-C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）

- ・ 続発性脂質異常症を除外し、2項目が当てはまる場合、FHと診断する。
- ・ 成長期にはLDL-Cの変動があるため、注意深い経過観察が必要である。
- ・ 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。必要に応じて2親等を超えた家族調査の結果も参考にする。
- ・ 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。
- ・ 黄色腫がある場合、LDL-Cは非常に高値であること（ホモ接合体）が疑われる。

日本小児科学会 日本動脈硬化学会（編）：小児家族性高コレステロール血症診療ガイド2017 日本動脈硬化学会、2017より引用

ることが多い（図12-2）。

- ホモ接合体では、PCSK9阻害薬が有効でなければ、MTP阻害薬、LDLアフェレシス（57ページ参照）などを必要とする。
- 小児ヘテロ接合体に対し、生活習慣の改善にてもLDL-C値が180mg/dL未満に到達しない場合に、男女にかかわらず10歳を目安として薬物療法を考慮する（図12-3）。
- 小児ヘテロ接合体の薬物治療の第一選択薬はスタチンであり、最少用量より開始し、肝機能、CK、血清脂質値、筋肉痛等の症状をフォローして、副作用の発症に留意するとともに成長および性成熟についてもモニターする。
- 小児ヘテロ接合体の管理目標値は、LDL-C値 140 mg/dL未満とする。
- FH患者は動脈硬化病変の発症進展が早く、できる限り定期的に専門医を受診し、冠動脈疾患および他の動脈硬化性疾患の早期診断・早期治療に努めることが望ましい。また、

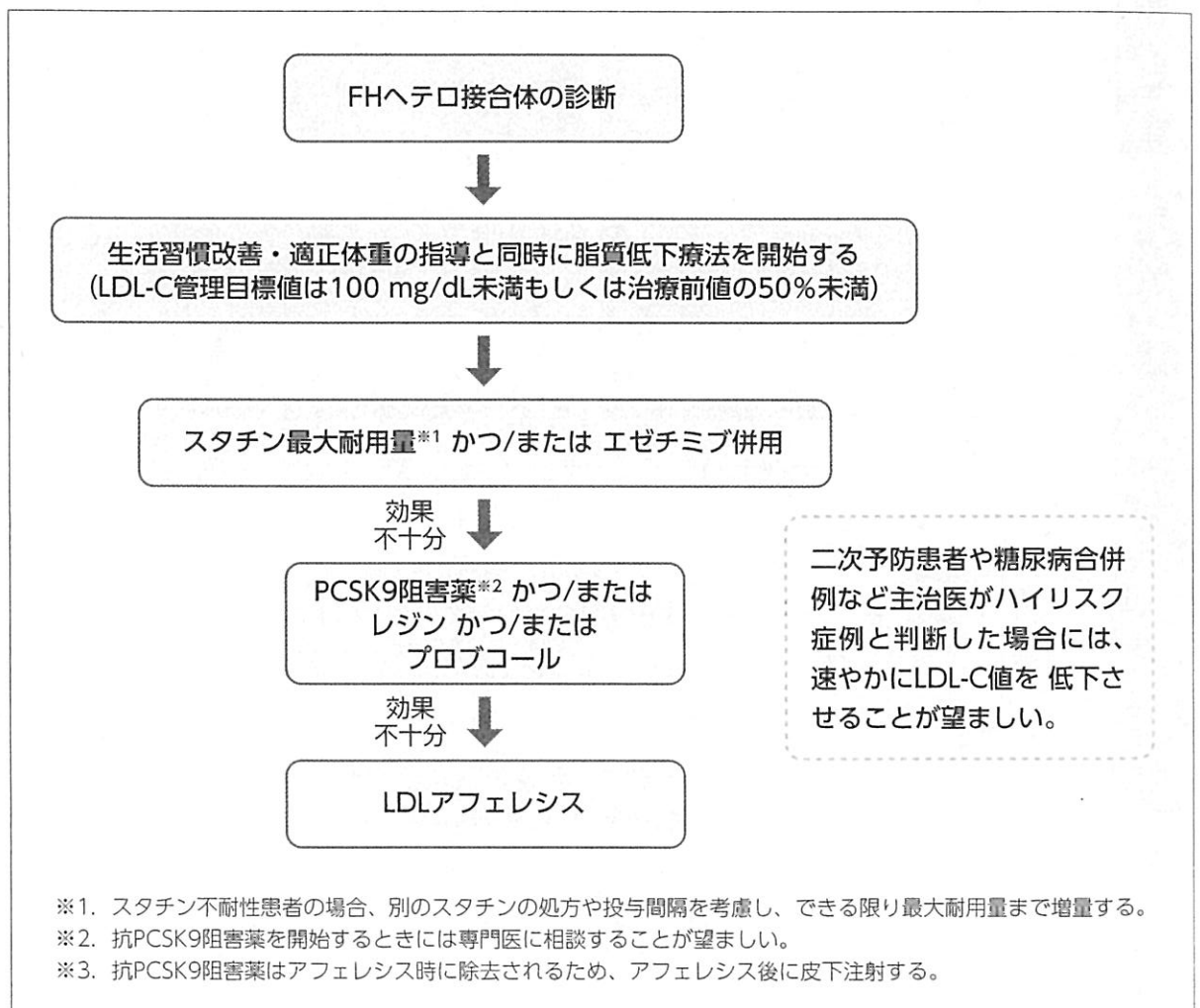


図12-2 成人（15歳以上）FHヘテロ接合体治療のフローチャート

ankle-brachial blood pressure index (ABI)、頸動脈エコー、心エコー、腹部エコーなどにより、大腿動脈、頸動脈の動脈硬化、大動脈弁・弁上狭窄症および胸・腹部大動脈瘤の評価を行うことが推奨される。

- 小児FHヘテロは小児慢性特定疾病の対象疾病であり、FHホモは「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく指定難病でもあり医療費の公的助成が受けられる。

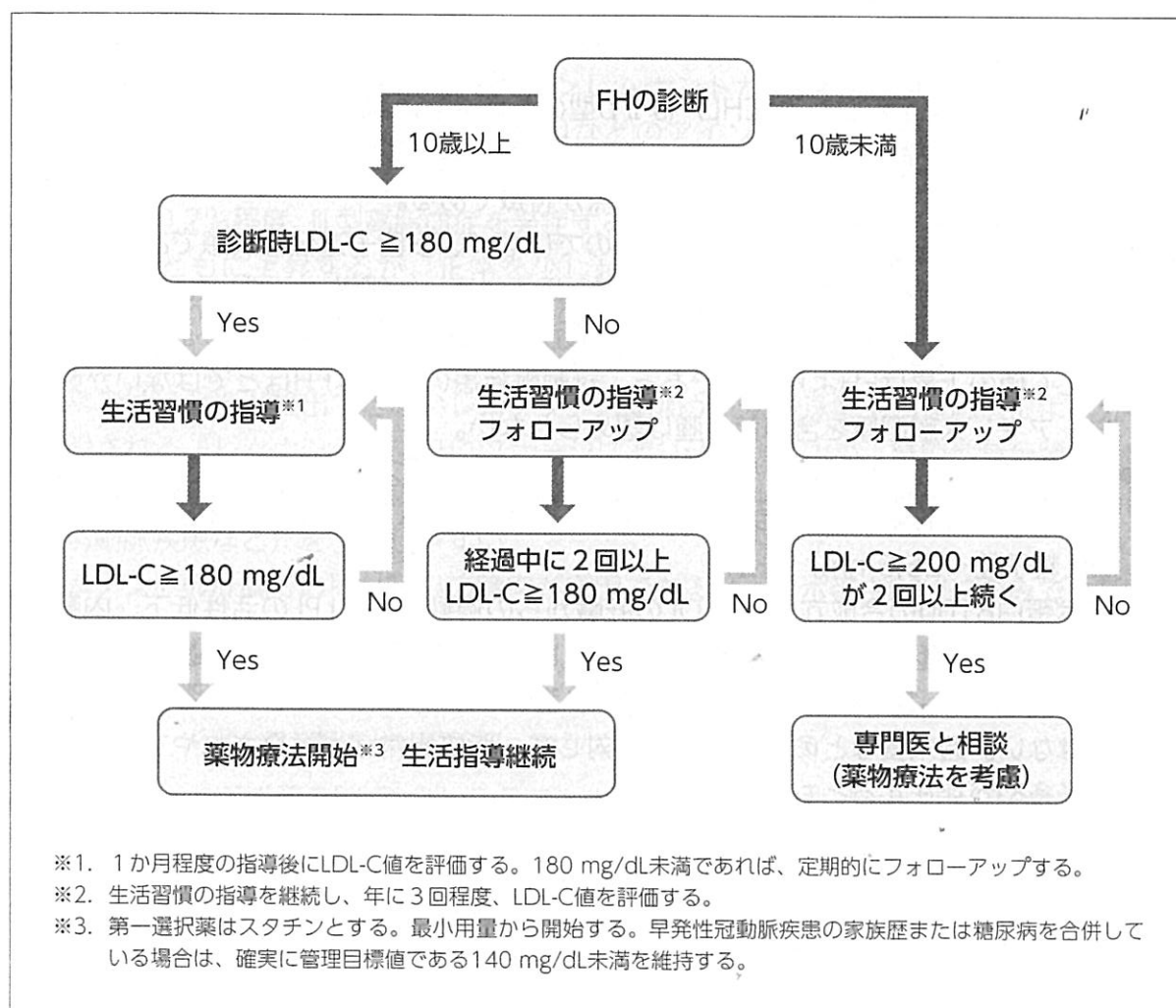


図12-3 小児FHヘテロ接合体治療のフローチャート

日本小児科学会 日本動脈硬化学会（編）：小児家族性高コレステロール血症診療ガイド2017 日本動脈硬化学会、2017より引用

- ポイント**
- 家族性複合型高脂血症（FCHL）はⅡa、Ⅱb、Ⅳ型の表現型を呈する遺伝性高脂血症で、冠動脈疾患になりやすいが、食事療法に対する反応性が良い。
 - 家族性Ⅲ型高脂血症ではアポ蛋白Eの異常によりレムナントが蓄積し、冠動脈疾患や末梢動脈疾患になりやすいが、食事療法に対する反応性が良い。
 - 家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症は著しい高TG血症、発疹性黄色腫を特徴とし、急性膵炎発症予防のため、厳重な脂肪制限が必要である。

家族性複合型高脂血症

病態と成因

- 家族性複合型高脂血症（FCHL）はⅡb型の高脂血症を基盤とするが、食事などの影響でⅡa型やⅣ型も呈する。家族の表現型も一定ではなく、Ⅱa、Ⅱb、Ⅳ型の表現型を呈しうる。食事療法に対する反応性が良い点が特徴である。
- 遺伝形式は単一遺伝子異常に基づくものではなく、多因子遺伝性疾患であることが示唆されている。頻度は約100人に1例程度と極めて高い。肥満は必ずしも伴わない。
- 高脂血症は思春期以降の発症が多いが、幼児期から出現する場合もある。
- LDL-C値の上昇はFHより軽度である。冠動脈疾患の合併はFHほどではないが頻度は高い。アキレス腱肥厚を含め黄色腫は認められない。
- 肝臓でのVLDLの合成過剰を基盤として、LDLはコレステロールに比しアポ蛋白B100が相対的に過剰（hyper-apo B100）で、TGに富み小粒子化（small dense LDL、LDL粒子径<25.5 nm）する。
- アポ蛋白B100の合成亢進、VLDLの肝臓からの過剰分泌、LPLの活性低下、内臓脂肪の蓄積などが成因として考えられており、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多型との関連も報告されているが、確定的なものはない。過栄養などの後天的要因に対して、脂質異常症が誘発されやすい何らかの遺伝子多型が存在するとも考えられる。

診断

- 診断には高脂血症の表現型のⅡa、Ⅱb、Ⅳ型の混在の家系調査による証明が大切であるが、家族のリポ蛋白分析は困難な場合が多いため、代わりに、特徴的なリポ蛋白像（hyper-apo B100あるいはsmall dense LDL）（表13-1）を認めても診断できる。

■ 治療

- 治療はFHに準じるが、生活習慣の改善が重要であり、食事・運動療法や薬物療法の効果はFHよりも大きい。
- 薬物療法として、スタチン、エゼチミブ、フィブラート系薬やニコチン酸誘導体が有効である。

B 家族性Ⅲ型高脂血症

■ 病態と成因

- Broad β 病とも呼ばれ、レムナントが蓄積する高脂血症である。
- 血清リポ蛋白電気泳動ではLDLのピークが低下し、LDLとVLDLのピークが結合して、Broad β バンドを呈する。
- 基盤にアポ蛋白Eの異常（アポ蛋白E2/E2ないしアポ蛋白E欠損）が存在する。アポ蛋白EはVLDLレムナントやカイロミクロンレムナントが肝臓に取り込まれる際に重要なアポ蛋白で、E3を野性型としてE2、E4などのアイソフォームがある。E2/E2（E2のホモ接合体）はLDL受容体への結合能をもたず、レムナントが蓄積する。わが国でE2/E2は0.2%程度、Ⅲ型高脂血症を発症するのは0.01~0.02%の頻度とされている。
- TC、TGともに上昇するが、正常を少し超える程度のものからTC 500mg/dL程度、TG 2,000mg/dL程度に達するものまでである。ただし、E2/E2であっても高脂血症を示さないことがある。
- 正常ではほとんど検出できないレムナントの増加が、電気泳動や超遠心法による分析で証明される。レムナント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、21ページ参照）、動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、腎動脈硬化、末梢動脈疾患など）を合併しやすい。
- レムナントの肝臓での取り込みの障害が原因であるが、アポ蛋白E2/E2のみでは脂質異

13

その他の原発性高脂血症の診断と治療

表13-1 家族性複合型高脂血症の診断基準

項目	①Ⅱb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、糖尿病などの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

常症は発症しないことが多く、加齢、閉経、生活習慣の乱れに加え、他の異常（FH、家族性複合型高脂血症、糖尿病、肥満、甲状腺機能低下症など）の合併によって脂質異常症が発症する。

診断

- 原発性高脂血症調査研究班の診断基準（表13-2）に従い診断する。TC、TGとも高い症例にリポ蛋白分析を行い、broad β パターンを証明し、アポ蛋白E分析（等電点電気泳動、ウエスタンブロットなど）を行う。アポ蛋白E欠損による家族性Ⅲ型高脂血症は血清アポ蛋白E濃度の測定により確定診断できる。
 - 血清アポ蛋白E/TC比 ≥ 0.05 を満たせば、Ⅲ型の可能性が高い。LDL-Cはむしろ減少する*。
- *LDL-CはFriedewaldの計算式で算出することを日本動脈硬化学会は推奨しているが、LDL-C直接法で評価される場合もある。キットによってはレムナントをLDL-Cとして測定してしまうため、Ⅲ型高脂血症でLDL-Cが低値とならない場合があり、注意が必要である。
- IDL分画（ $1.006 < d < 1.019$ ）のコレステロールが著増およびVLDL分画（ $d < 1.006$ ）のコレステロール/TG比の高値（ ≥ 0.42 ）を確認し、等電点電気泳動またはウエスタンブロットでアポ蛋白E₂/E₂を証明して確定診断する。

治療

- 外因性のカイロミクロンレムナントの蓄積が主病変の1つであることから、食事の脂肪制限が必須であり、効果も大きい。
- 薬物療法ではフィブラート系薬が第一選択で、ニコチン酸誘導体、スタチンも有効である。
- 糖尿病や肥満等の合併例はその治療が脂質改善にも有効である。本症は治療によく反応するので、動脈硬化性疾患の発症防止を目指しての早期診断、早期治療が極めて重要である。

表13-2 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（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血清中のアポリポ蛋白E濃度の増加（アポリポ蛋白E/TC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定
	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

その他

1) 家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症

病態と成因

- カイロミクロンやVLDL中のTGを水解するリポ蛋白リパーゼ (LPL) の遺伝的欠損に起因する常染色体劣性遺伝疾患である。
- 通常 I 型の表現型を呈し、著明な高カイロミクロン血症、高TG血症が基本的な病態である。
- 高カイロミクロン血症はホモ接合体でのみ発症し、頻度は50~100万人に1例である。ヘテロ接合体でも脂肪摂取や大量飲酒等の後天的影響で II b型、IV型あるいはV型高脂血症を呈しやすい。
- 病態の中心はカイロミクロンの著明な蓄積とそれに伴う臨床症状、特に急性膵炎の発症である。急性膵炎は重症化すると死亡に至りうる。著明な高カイロミクロン血症が持続すると失神発作、狭心痛、皮膚発疹性黄色腫 (21ページ参照) や肝脾腫を呈する。眼底検査で網膜脂血症を認めることがある。
- 血液は白色クリーム状を呈し、TGの著明な上昇 (通常 1,000~15,000 mg/dL) が特徴的であり、TCは軽度上昇にとどまる。HDL-Cは一般に低下する。
- 血中カイロミクロン、TGの増加は食事中的脂肪量に大きく依存し、ミルクが主食の乳児期に発症することが多い。成人では急性膵炎を契機に発見されることがある。

診断

- カイロミクロン増加は血清を4℃で24時間以上静置し、血清上にカイロミクロンがクリーム層として浮上することで確認する。超遠心分析や電気泳動で I 型高脂血症の確認も診断の一助となる。
- ヘパリン静注後の血漿LPL活性の欠損で確定診断する。特異的モノクローナル抗体を用いた酵素イムノアッセイによる酵素蛋白定量法でも診断可能である。
- アポ蛋白C-IIやアポ蛋白A-Vの欠損症ではLPL活性化障害により、LPL欠損症類似の高脂血症、膵炎等が生じるので鑑別が重要である。
- 最近、glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1) やlipase maturation factor 1 (LMF1) 遺伝子の異常によるLPL活性の欠損症例が報告されている。

治療

- 高カイロミクロン血症の治療には、厳重な脂肪制限 (1日20g以下) を行い、カイロミクロン上昇を抑制することが必須である。
- 乳児期には、カイロミクロン形成に関与せずに門脈中から直接肝臓に運ばれる中鎖脂肪酸TG (MCT)*で構成された人工ミルクを用いて、栄養補給を行うが、成人でもMCTが推奨される。

*中鎖脂肪酸 TG (MCT) : 炭素数 8 あるいは 10 からなる中鎖脂肪酸からなるトリグリセリド。吸収されると門脈を介して直接肝臓へ運ばれてβ酸化を受けるため、カイロミクロンを形成しない。

2) CETP欠損症

■ 病態と成因

- CETP欠損症はわが国における高HDL-C血症の原因の大部分を占める。TCは中等度の増加、HDL-Cは80~250mg/dLと著増する。アポ蛋白A-I、C-III、Eも著増し、アポ蛋白Bは低値傾向を示す。HDL-C増加はHDL2分画のコレステロールの増加に由来する。
- HDLはコレステロールエステルに富み大粒子化している。
- CETP欠損症による高HDL-C血症では動脈硬化症合併例も認められ、ハワイ在住の日系米人の調査ではCETP欠損症で冠動脈疾患発症の頻度が高い。フラミンガム研究やLURIC研究でも、CETP活性・蛋白低下は冠動脈疾患発症を増加させた。

■ 診断

- CETP欠損症の診断にはCETP活性、蛋白量を測定する。
- CETP欠損症の遺伝子異常はイントロン14のスプライスドナーサイトのG→A変異とエクソン15のミスセンス点変異 (D442G) が大部分である。
- 高HDL-C血症の患者を診た場合は原発性胆汁性肝硬変、甲状腺機能低下症などの二次性疾患を除外し、CETP活性、蛋白量を測定して成因を検索し、CETP欠損症を疑う場合は動脈硬化性疾患の有無を検査する。

■ 治療

- 薬物療法については一定の見解はない。

- ポイント
- 続発性（二次性）低脂血症か原発性低脂血症かを鑑別診断する。
 - カイロミクロン・VLDL・LDLなどのアポB含有リポ蛋白が減少する低脂血症とHDLが減少する低脂血症に分けられるが、両方低下する場合もある。
 - 無βリポ蛋白血症（ABL）は、発育不全や脂溶性ビタミン欠乏に起因する多彩な症状を呈する。
 - 家族性低βリポ蛋白血症（FHBL）は無症状の場合が多い。APOB、PCSK9、ANGPTL3の3種類の原因遺伝子が知られている。アポB異常に起因するFHBLは脂肪肝を合併しやすく、PCSK9異常に起因するFHBLは冠動脈疾患を発症しにくい。
 - HDL欠損症の原因疾患には、アポA-I欠損症、Tangier病、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、魚眼病がある。

明確な定義はないが、血清脂質が基準値を満たさない状態、すなわち、TC120mg/dL未満、TG30mg/dL未満、LDL-C70mg/dL未満、HDL-C40mg/dL未満のいずれかを満たす場合には低脂血症と診断できる。特に、LDL-CまたはHDL-Cの低下が重要である。

- 過去に測定した脂質値が正常または高値であることが確認できれば、続発性低脂血症である。
- LDL-C低下をきたす疾患：重症肝疾患、甲状腺機能亢進症、副腎不全、吸収不良、栄養不良、悪性腫瘍、骨髄増殖性疾患、慢性感染症、慢性炎症性疾患、Gaucher病、薬剤（ニコチン酸誘導体）。
- HDL-C低下をきたす疾患：喫煙、肥満、2型糖尿病、慢性腎不全、栄養不良、Gaucher病、薬剤（蛋白同化ステロイド、β遮断薬、プロブコール）。
- 続発性の要因がない低脂血症は遺伝性の低脂血症を疑い、以下の疾患を鑑別する。

3 低脂血症の診断と治療

③ 無 β リポ蛋白血症 (Abetalipoproteinemia : ABL)

(ABL ; Bassen-Kornzweig症候群 ; Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 200100)

遺伝・疫学

- 常染色体劣性遺伝を示すため、患児の両親の血清脂質やアポ蛋白B (Apolipoprotein B、以下アポB) 濃度は正常である。
- 極めて稀。日本人の報告は10家系程度。

成 因

- ミクロソームトリグリセライド転送蛋白 (MTP) の機能欠失変異により、小腸上皮の原始カイロミクロンと肝細胞の原始VLDLに脂質が転送されないため、カイロミクロンとVLDLが生成されない。

検査所見と臨床症状

- 血清TCも血清TGは著明に低下する。LDL-CやアポBは欠損レベルであり、HDL-Cも著明低値となる。
- 乳児期の下痢や発育不良を認め、脂肪吸収不全、有棘赤血球を認める。消化器症状は成長につれて軽症化する。食事性脂肪を自発的に避けるためでもあると考えられる。深部腱反射・振動覚・位置覚などが進行性に障害され、筋力低下も加わって、20~40歳までに脊髄小脳変性症による歩行障害や網膜色素変性症による夜盲症・失明を呈する。稀に、重度の不整脈を伴う心筋症を認めることがある。また、脂肪肝の合併率が高く、肝硬変への進展例の報告もある。
- 内視鏡的に、十二指腸粘膜は白色~黄色調を呈し、組織学的には脂肪滴を充満した絨毛上皮細胞が観察される。
- 脂溶性ビタミン欠乏を認め、特にビタミンEの欠乏が著しい。ビタミンA、ビタミンKも中程度低下する。臨床症状の大半はこれらのビタミン欠乏に起因する。

診 断

- 血清アポB濃度が欠損レベルであり (5mg/dL未満)、上記の臨床症状か検査値異常を認め、他の低脂血症が除外できれば、ABLが強く疑われる。
- 後述する家族性低 β リポ蛋白血症 (FHBL) ホモ接合体との鑑別には、遺伝形式が参考になる。すなわち、常染色体劣性遺伝のABLの1親等親族には低脂血症を認めないが、常染色体共優性遺伝のFHBLホモ接合体の1親等親族には中等度の低脂血症を認める。従って、両親・兄弟の血清脂質・血清アポB濃度が参考になる。
- *MTP*に遺伝子変異を同定する。
- 診断基準は厚労省HP参照 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101237.pdf> (2017年3月9日付)。ただし、現在改訂作業中。

治療

- 下痢を回避するためには脂肪の摂取制限が必要である。乳児には中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) のミルクを用いる。必須脂肪酸が不足しないように配慮する。
- ビタミンEとビタミンAの大量補充療法を早期に開始すれば、これらの欠乏症に起因する症状の進行を遅らせることができる。ビタミンD・ビタミンKの補充が必要な場合もある。
- 2015年から「指定難病」として、医療費給付の対象となっている。

家族性低βリポ蛋白血症 (Familial Hypobetalipoproteinemia : FHBL)

(FHBL1, OMIM615558 ; FHBL2, OMIM605019)

遺伝・疫学

常染色体共優性の低LDL-C血症 (通常80mg/dL未満) である。

ヘテロ接合体は500~1000人に1人と高頻度だが、ホモ接合体は稀。

成因

- *APOB*、プロタンパク質変換酵素スブチリシン/ケキシン9 (*PCSK9*)、Angiopoietin-like protein 3 (*ANGPTL3*) の3種類の原因遺伝子が知られている。
- FHBLの過半数はアポB遺伝子の塩基置換か欠失によるナンセンス変異に起因する (FHBL1, OMIM615558)。短縮アポBが生成される結果、VLDLやカイロミクロンの分泌障害と異化亢進をきたし、低LDL-C血症となる。N末端のβα2ドメイン内のR463Wをはじめとしたミスセンス変異もFHBLの原因として報告されている。この場合、変異アポBがMTPに強固に結合して、MTPによる脂質輸送が障害される結果、VLDL分泌が低下するためと考えられている。
- *PCSK9* の機能欠失変異でも低LDL-C血症を呈する。この場合、LDL受容体が分解されないために、LDL受容体機能が亢進し、LDLの異化が亢進する。
- *ANGPTL3* の機能欠失変異を有するホモ接合体または複合ヘテロ接合体でも低LDL-C血症を呈する (FHBL2, OMIM605019)。海外では、FHBLの10%程度と推定されている。HDL-Cも同時に低下するため、家族性複合型低脂血症 (familial combined hypolipidemia) とも呼ばれている。*ANGPTL3* はリポタンパクリパーゼ (LPL) と内皮リパーゼ (EL) 活性を阻害する。従って、*ANGPTL3* の欠損は、LPLとELの作用亢進を招き、低脂血症を発症すると考えられている。

検査所見・臨床症状

- ヘテロ接合体は概ね無症状だが、アポBの変異に起因する場合には脂肪肝を伴うことがある。肝硬変への進行例や肝癌合併例も報告されている。
- アポBの変異に起因するFHBLホモ接合体はABL類似の重篤な症状を呈しうる。
- アフリカ系アメリカ人には *PCSK9* にY142XやC679Xのナンセンス変異保有者が多く、20~30%のLDL-C低下に伴い、90%近く冠動脈疾患発症リスクが低下する。

- *PCSK9* ナンセンス変異のホモ接合体または複合ヘテロ接合体患者が報告されている。ABLのレベルに近いLDL-C低下にもかかわらず、臨床症状はほとんどないようである。
- *ANGPTL3* の機能欠失変異ホモ接合体によるFHBLでは、頸動脈の内中膜厚 (IMT) の増大が報告されている。HDLの機能障害のためと考えられている。

診断

- 常染色体優性の低LDL-C血症であればFHBLと診断できる。従って、1親等親族にも低LDL-C血症を認める。
- 短縮アポBの存在はSDS/PAGE電気泳動またはそのウエスタンブロットで確認する。検出されれば、そのサイズに対応した部位のアポB遺伝子の変異を検索する。しかし、アポB-30よりも短い短縮アポBは血中に検出されない。従って、短縮アポBが検出されない場合にはアポBのN末端側30%に相当するエキソン1~25の塩基配列を決定する必要がある。
- *PCSK9* と *ANGPTL3* の血中濃度の測定が可能になっている。しかし、血中蛋白の欠損を認めないからと言って、これらの遺伝子異常によるFHBLを除外してはならない。
- *APOB*、*PCSK9*、*ANGPTL3* の遺伝子変異を同定する。しかし、これらの遺伝子に変異を同定できないFHBLも少なくない。

治療

合併症がない場合には治療を要しない。しかし、アポBの遺伝子異常に起因し、高度の脂肪肝を合併する場合には、肥満の是正や脂肪の摂取制限を指導する。

カイロミクロン停滞病 (Chylomicron Retention Disease : CMRD)

(CMRD, Anderson病 ; OMIM246700)

遺伝・疫学

- 常染色体劣性遺伝を示すため、患児の両親の血清脂質やアポB濃度は正常である。
- 極めて稀。日本人の報告例はない。

成因

- 小胞体からゴルジ体にカイロミクロンを輸送するのに必要なsmall G蛋白であるSar1bの欠損に起因する。

検査所見・臨床症状

- 血清LDL-Cは著明に低下するが、血清TG値は正常範囲にある。
- 脂肪を経口負荷しても、血中TG値の上昇はほとんど認められない。
- ABLの臨床症状に近似し、脂肪吸収不全、下痢、発育障害、神経障害などを呈する。CPKの上昇を認める場合が多い。肝腫大や脂肪肝を20%程度に認めるが、肝硬変への進行例の報告はない。心筋症合併の報告もある。
- ABLと同様の内視鏡所見が十二指腸に観察される。

診断

- 血清TCとLDL-Cが顕著に低下する一方、血清TGは正常範囲であればCMRDが強く疑われる。
- SAR1B*の遺伝子変異を同定する。

治療

- ABLの治療に準じる。

Smith-Lemli-Opitz (SLO) 症候群

(RSH症候群；OMIM270400)

遺伝・疫学

- 北欧起源のコーカソイドでは2～10万出生に1人と比較的高頻度の常染色体劣性の奇形症候群であるが、日本人における頻度は明らかではない。

成因

7-デヒドロコレステロール (7DHC) 還元酵素 (*DHCR7*) の先天的欠損の結果、コレステロールが欠乏し、7DHCが過剰蓄積する。

検査所見・臨床症状

- 血清LDL-Cは正常範囲から1mg/dLの著明低下例まで様々である。
- 発育不全、小頭症、精神発達遅滞、小顎症、鞍鼻、口蓋裂、多指症、合趾症、尿道下裂 (男性)、幽門狭窄、心奇形の種々の奇形を合併する。

診断

- 血中の7DHCの増加を証明する。
- DHCR7*の変異を同定する。

治療

- コレステロール補充療法による神経症状の部分的な改善が報告されている。

臨床的特徴の比較を表14-2に示す。

表14-2 HDLが低下する遺伝病の臨床症状の比較

	アポA- I 欠損症	Tangier病	古典的LCAT欠損症	魚眼病
原因遺伝子	<i>APOA1</i>	<i>ABCA1</i>	<i>LCAT</i>	<i>LCAT</i>
角膜混濁	+	+	+	+
黄色腫	+	-	-	-
扁桃腫大	-	+	-	-
末梢神経障害	-	+	-	-
腎障害	-	-	+	-
若年性冠動脈硬化	-~+	-~+	-	-

A アポA- I 欠損症・異常症

(OMIM604091)

■ 遺伝・疫学

- 臨床症状は常染色体劣性遺伝、血清脂質値は常染色体共優性遺伝。
- 極めて稀。6種類のアポA- I 変異のホモ接合体または複合ヘテロ接合体が日本人のアポ蛋白A- I (Apolipoprotein A- I、以下アポA- I) 欠損症として報告されている。

■ 成 因

- HDLの主要構成蛋白のひとつアポA- I 欠損の結果、HDLも欠損レベルになる。
- アポA- I 遺伝子座のある11番染色体上の近傍に、アポC-III、アポA-IV、アポA-Vもあるため、これら複数の遺伝子を同時に欠損する場合もある。

■ 検査所見・臨床症状

- LCATの活性が障害されるためアポA- I 欠損症では遊離コレステロールが増加し、角膜混濁や扁平黄色腫を認める。若年性冠動脈疾患も認める。
- アポA- I のミスセンス変異やナンセンス変異が低HDL-C血症患者から見つまっている。しかし、アポA- I の変異の多くは低HDL-C血症を伴わず、若年性冠動脈疾患の合併率の高くない。173番目のアルギニンがシステインに置換するアポA- I Milanoは、HDL

の急速異化の結果、低HDL-C血症を呈するが若年性冠動脈疾患の増加はない。

- 特定の ApoA-I 変異は全身性アミロイドーシスの原因になる場合がある。

診 断

- *APOA1* の遺伝子変異を同定する。

治 療

- 特異的な治療法はない。

Tangier病 (ABCA1欠損症)

(OMIM : 205400)

遺伝・疫学

- 臨床症状は常染色体劣性遺伝、血清脂質値は常染色体共優性遺伝。
- 極めて稀。100以上の ABCA1 変異の報告がある。日本人の報告例は10家系程度。
- HDL-C値下位1%未満の集団の10%に *ABCA1* 変異が同定されている。

成 因

- 細胞内の遊離コレステロールとリン脂質を ApoA-I に受け渡す輸送体、ATP binding cassette transporter A1 (*ABCA1*) の変異による機能異常に起因する。

臨床症状・検査所見

- HDL-Cが5mg/dL未満、ApoA-Iも著明低値(10mg/dL未満)となる。LDL-Cも中等度に低下し、軽度の高トリグリセライド血症を伴う。
- マクロファージにコレステロールが沈着する結果、肝脾腫、オレンジ色の咽頭扁桃腫大、角膜混濁、末梢神経障害を認める。スフィンゴミエリン蓄積症に似た症状も呈する。
- 動脈硬化の発症リスクは増大する。
- ヘテロ接合体では中等度の低HDL-C血症(15~30mg/dL)を呈し、若年性冠動脈疾患の発症リスクが増大する。

診 断

- HDL-Cまたは ApoA-I が欠損レベルであり、上記の臨床症状を認め、他のHDL欠損症が除外できれば、Tangier病が強く疑われる。
- *ABCA1* の遺伝子変異を同定する。
- 診断基準は厚労省HP参照 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101237.pdf> (2017年3月9日付)。ただし、現在改訂作業中。

治 療

- 特異的な治療法はない。
- 動脈硬化予防のために、喫煙などの動脈硬化のリスクファクターを管理する。
- 2015年から「指定難病」として、医療費給付の対象となっている。

⑨ 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

(FLD ; Norum病 ; OMIM245900)、魚眼病 (Fish eye disease, FED ; OMIM136120)

■ 遺伝・疫学

- 常染色体劣性遺伝を示すため、親族の血清脂質やLCAT活性は一般に正常である。
- 有病率は100万人に1人未満と稀である。世界で80家系程度が報告され、日本人ではFLDを呈したLCAT変異が11種類、FEDを呈したLCAT変異が2種類報告されている。

■ 成 因

- リポ蛋白に含まれる遊離コレステロールをエステル化する酵素であるLCATが欠損する為に、血清総コレステロールに占める遊離コレステロールの比が増加する。成熟HDLの形成が阻害され、アポA-Iの異化が亢進して、低HDL-C血症 (10mg/dL未満) をきたす。軽度の高TG血症を伴う。

■ 検査所見・臨床症状

- 古典的な家族性LCAT欠損症 (FLD) では溶血性貧血と進行性の腎障害を呈し、末期腎不全に至る例もある。
- 角膜混濁のみ認める魚眼病 (Fish eye disease, FED) と呼ばれる亜型もある。HDL粒子のコレステロールをエステル化する α LCAT活性は欠損するが、VLDLやLDL粒子のコレステロールをエステル化する β LCAT活性は保たれる一種の部分欠損症とされる。
- HDL-C、アポA-I、アポA-II、LDL-Cが低下する。遊離コレステロールの比やアポEが増加し、Lp-Xが出現することがある。

■ 診 断

- HDL-Cの著しい低下を認め、血清コレステロールのエステル比の低下 (正常70%) があれば、LCAT活性を測定する。LCATの極度の低下または欠損が認められ、肝疾患など続発性LCAT欠損症を除外できれば家族性LCAT欠損症と診断できる。
- LCATの遺伝子異常を同定する。
- 診断基準は厚労省HP参照 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101237.pdf> (2017年3月9日付)。ただし、現在改訂作業中。

■ 治 療

- 腎障害の進行を予防する目的に、食事性脂肪の摂取制限やアンギオテンシン変換酵素阻害薬かアンギオテンシンII受容体拮抗薬の投与が効果のあった報告がある。
- 組換えヒトLCATの補充療法等の治験が進行中である。
- 2015年から「指定難病」として、医療費給付の対象となっている。

15 | 専門医への紹介

A 専門医に紹介すべき脂質異常症とは

- 著明な高LDL-C血症を示す家族性高コレステロール血症、TGとTCがともに高値を示すⅢ型高脂血症、タイプがⅡa、Ⅱb、Ⅳと変化する複合型高脂血症などの遺伝的な要素が濃厚な症例では専門医の意見を聞いて対応する。診断基準は25ページを参照。
- 難治性脂質異常症：治療に反応せず、期待される薬物療法の効果が得られない症例。
- 著明な高TG血症：TGが500mg/dL以上ある場合、高カイロミクロン血症を示していることが多く急性膵炎を起こす症例がある。遺伝学的検討が必要であり、かつ特殊な食事療法を要することがある。
- 著明な低HDL-C血症：HDL-C30mg/dL未満の著明な低HDL-C血症は冠動脈疾患の強い危険因子であり、原因究明が重要である。時に遺伝学的検討も必要である。また治療も困難であり工夫を要する。
- 家族歴が濃厚な早発性動脈硬化性疾患症例。
- LDLアフェレシスが必要と考えられる症例：一般的には家族性高コレステロール血症の難治例がこれに該当する（57ページ参照）。

B 情報提供書を記載する際の留意点

- 脂質異常症診断のきっかけと経緯：健康診断でみつかったのか、冠動脈疾患などの合併症として確認されたのか、黄色腫で来院したのか、それとも続発性高脂血症を考えさせる症状を伴って来院したのかは診断上、重要である。
- 治療経過：使用薬剤と検査値の変化。
- 使用薬剤の種類と量、それに対応する検査値の変動はその後の治療方針に大きく影響を与える。無駄な繰り返しの検査や治療を避けるためにも必要である。
- 副作用の有無：使用薬剤による副作用があった場合には絶対に必要な情報である。医師との信頼関係にも影響し、重篤な副作用発現を避けるためにも必要である。