

別添3

厚生労働省科学研究費補助金（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 斯波真理子 国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 部長

研究要旨

今期班では前期班（班長：石橋俊）の研究成果を継承しながら、指定難病7疾患（家族性高コレステロール血症（FH）ホモ接合体、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、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、脳髄黄色腫症、無 β リポ蛋白血症）についてそれぞれ疾患担当責任者を決め、全疾患のレジストリ構築、疾患概念のまとめ（システマティックレビューの作成）、診療上の課題の明確化と解決方法の考案（小児慢性特定疾病と成人指定難病の該当疾患の違い等に起因する小児から成人期への移行期医療に関する課題など）をオールジャパン・学会横断的体制で行い、研究班独自のホームページの開設や患者会等との連携、学会シンポジウムや市民公開講座発表等による情報発信・疾患啓発を実施する。これにより難病患者診断率および受給者数の向上と患者 QOL 及び予後の改善が期待できる。

今年度は、班独自のホームページが7月に公開され、同時に7疾患すべての日本語総説も同ホームページ上に公開された。疫学研究についてはFH患者及び原発性高カイロミクロン血症患者の現行レジストリ（PROLIPID）の登録を進め、今年度は新たにLCAT欠損症、タンジール病、無 β リポ蛋白血症のレジストリ項目の決定、倫理委員会承認を得た。これにより全指定難病についてPROLIPID研究の登録システムが完成した。FHの診断基準については2022年の動脈硬化性疾患予防ガイドライン（日本動脈硬化学会）での公開に向けて斯波班長を委員長とする作成委員会が構成されキックオフ・ミーティングが開催された。他の疾患については疾患担当責任者が中心となり、新しい診断基準案が作成され、令和2年2月1日に日本動脈硬化学会の理事会で承認され、学会承認を得ることができたため、次期全体改訂時に提出する準備が完了した。また原発性脂質異常症のうち成人指定難病と小児慢性特定疾病の該当疾患が異なるために移行期に行き場がなくなるアポリタンパク A-I 欠損症（新規指定難病候補）の診断基準を作成した。難病の普及啓発については班員が多くの学会で疾患啓発を実施し、日本語総説を含む情報発信を積極的に実施した。患者の不安軽減の目的のために令和元年9月16日に国立循環器病研究センターにおいて「第3回高コレステロール血症患者の集い」を難治性家族性高コレステロール血症患者会と共催し、アンケート調査を実施し患者のニーズを把握した。

分担研究者	
石橋 俊	自治医科大学・医学部・教授
横山 信治	中部大学・生物機能開発研究所・客員教授
島野 仁	筑波大学・医学医療系・教授
横手幸太郎	千葉大学・大学院医学研究院・教授
武城 英明	東邦大学・医学部・教授
山下 静也	りんくう総合医療センター・病院長
塚本 和久	帝京大学・医学部・教授
林 登志雄	東海国立大学機構名古屋大学・大学院医学系研究科・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・医学部・教授
土橋 一重	山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・センター長
竹上 未紗	国立循環器病研究センター・研究所・室長
関島 良樹	信州大学・医学部・教授
石垣 泰	岩手医科大学・医学部・教授
岡崎 啓明	東京大学・医学部附属病院・助教
野原 淳	石川県立中央病院・遺伝診療科・診療部長
小山 信吾	山形大学・医学部附属病院・講師
稲垣 恭子	日本医科大学・医学部・講師
尾野 亘	京都大学・医学研究科・准教授
小関 正博	大阪大学・大学院医学系研究科・助教
代田 浩之	順天堂大学・保健医療学部・特任教授
高橋 学	自治医科大学・医学部・学内講師
中村 公俊	熊本大学・生命科学研究部・教授
三井田 孝	順天堂大学・大学院医学研究科・教授
川尻 剛照	金沢大学・大学院医薬保健研究総合研究科・准教授
南野 哲男	香川大学・医学部・教授
岡崎 佐智子	東京大学・保健・健康推進本部・助教
多田 隼人	金沢大学・附属病院・助教
小倉 正恒	国立循環器病研究センター・研究所・室長

A. 研究目的

1. 診療体制の構築に資する研究

まず、指定難病である 7 つの原発性脂質異常症について概要を記す。

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) (ホモ接合体) は LDL 受容体およびその関連遺伝子の変異を 2 つ以上有する遺伝病であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ヘテロ接合体が 200 人から 500 人に 1 人存在することから、ホモ接合体患者は 16 万人から 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、数百人と推定される。FH ホモ接合体は、生下時より著明な高 LDL コレステロール (LDL-C) 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ことが多い。多くの脂質異常症治療薬が LDL 受容体の活性化をその主要機序としているために LDL 受容体活性が著しく低い FH ホモ接合体の治療は困難であり、定期的な LDL アフェレシスや LDL 受容体経路を介さない脂質低下治療薬であるミクロソームトリグリセリド転送タンパク (Microsome Triglyceride Transfer Protein: MTP) 阻害薬の投与が必要であるが、治療費が極めて高額である。ヘテロ接合体はホモ接合体ほどではないものの生下時からの高 LDL-C 血症による早発性冠動脈疾患のハイリスク群である。

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、LCAT 遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。低 HDL-コレステロール血症のほか、幼少時から進行する腎障害、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。現在のところ有効な治療法は確立されていない。

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 (ATP-binding cassette transporter: ABC) G5 または G8 の遺伝子変異による遺伝病で、植物ステロールが蓄積することにより高率に早発性心血管疾患を発症する。幼少期に黄色腫を認めることから FH ホモ接合体との鑑別が重要である。

タンジール病は ABCA1 の遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。極端な低 HDL-コレステロール血症とそれに伴う末梢組織への脂質沈着、末梢神経障害などをきたし、早発性冠動脈疾患の発症が生命予後を規定する。

原発性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、カイル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 (Lipoprotein Lipase: LPL) 欠損症やアポリポ蛋白 C-II 欠損症などの遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。高カイルミクロン血症は急性膵炎のリスクが高く、その発症や重症度が生命予後を規定する。膵炎の予防のために脂肪制限が生涯必要で、現在のところ治療法は確立されていない。しかし高カイル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。高カイル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、高カイルミクロン血症と予後の関連は明らかになっていない。

脳腱黄色腫症は CYP27A1 の遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。血清コレステロールが脳を含む末梢組織に過剰に蓄積することによって、巨大な黄色腫の出現や認知症、錘体路症状、精神症状などの神経症状、早発性冠動脈疾患をきたす。

無βリポタンパク血症は MTP の遺伝子変異による遺伝病で常染色体劣性遺伝形式をとる。MTP は肝臓においてリポ蛋白の合成・分泌を担い、腸管では脂質の吸収を担うため、極端な低 LDL-コレステロール血症に加え、脂溶性ビタミン (A, D, E, K) 吸収障害の結果、低身長、頻回の下痢、進行性神経障害、夜盲症などをきたし日常生活への支障をきたす。

これら 7 疾患については、著明な脂質異常症 (極端な高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症、極端な高トリグリセライド (TG) 血症、極端な低 HDL-C 血症、極端な低脂血症) や黄色腫の出現を契機に発見されることが多いが、専門家が少なく、また脂質代謝学そのものが複雑なために非専門家にとって正確な診断は困難である。そのため速やかな治療の開始もできず、合併症の発症や生命予後の悪化につながっている。

したがって難治性脂質異常症に対する診療体制の構築は重要課題であると考えられる。そこで非専門医が上記のような極端な脂質異常症や黄色腫を呈する患者に遭遇した場合に専門医に紹介できるシステムづくりや、紹介までの間に可能な検査、疾

患の概要が手軽に理解できる日本語総説や患者への説明資料の作成と公開が必要と考えた。

2. 疫学研究 (指定難病 7 疾患の予後実態調査 (PROLIPID 研究))

本研究事業の中の調査研究の一環として、我が国の原発性高脂血症のうち、前期班 (班長: 石橋俊) では FH (ホモ・ヘテロ接合体含む)、家族性 III 型高脂血症、高カイルミクロン血症患者の病態および治療実態の調査を行い、登録がスタートしていたが、今期の斯波班では上記に加えて指定難病である LCAT 欠損症、シトステロール血症、タンジール病、脳腱黄色腫症、無βリポ蛋白血症についても病態および治療実態の調査を行うこととした。診療の実際や予後の現状、危険因子などについて把握するとともに、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、難病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。

3. 難病の普及啓発に関する研究 (国際協調も含む)

各疾患の一般医家への啓蒙が不十分なために、適切な診断と治療が実施されておらず、難病患者の不安を払しょくできていない現状がある。そこで難病患者および難病患者を診療する医療従事者へ疾患についての啓発を実施し、難病患者の生命予後及び QOL の改善につなげる必要がある。

4. 診断基準・診療ガイドラインの作成に資する研究

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、前期研究班 (班長: 石橋俊) ではすでに指定難病であった FH ホモ接合体を除く 6 疾患について診断基準・重症度分類の策定を行ったが、複数の疾患で現行の診断基準に合致しないが遺伝子変異からその疾患と診断される症例などが報告され、次期の診断基準や臨床調査個人票の全面改定時期に備えて改善案を策定し、学会承認まで得ておく必要がある。

特に頻度が比較的高い FH の診断基準については明らかに FH のフェノタイプを呈しながら、遺伝子診断では *LDLR* 変異も *PCSK9-GOF* 変異を認めない患者が 30% 以上存在する (Ohta N, Hori M, Ogura

M, Harada-Shiba M, J Clin Lipidol 2016)。逆に遺伝子診断でFHと診断できたが、LDL-C値やアキレス腱の厚さが診断基準を満たさない患者も日常診療で経験する。そこで遺伝子診断されたが現行の診断基準では基準を満たさない患者の頻度や特徴を明らかにし、次の診断基準作成時に議論すべき課題に関する情報を提供することを目的として研究を実施する。具体的には以下の3つの研究を実施する。

(1) 遺伝子検査によりFHと診断された患者における原稿診断基準の蓋然性の検討(国立循環器病研究センター)

(2) Young FH コホート研究(東京大学)

(3) 小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築(香川大学)

5. 小児成人期移行医療(トランジション)の推進に資する研究

原発性脂質異常症のうち成人指定難病と小児慢性特定疾病の該当疾患と分類法が大きく異なっている。両制度は基礎となる法律が異なるため、両者の違い自体は大きな問題ではないが、移行期にスムーズに小児科から内科へ連携できるか、また小児科が成人になっても診療すべき疾患か、小児期から内科が診療すべき疾患なのか等は切実な未解決課題である。また小児期から診断・治療を実施することにより、生命予後やQOLが改善する可能性があるのであれば、小児科医への疾患啓発や連携も極めて重要である。

B. 研究方法

1. 診療体制の構築に資する研究

7つの指定難病それぞれに対する疾患担当責任者を決定した。またその疾患担当責任者が中心となって日本語版および英語版の総説を執筆し、他の班員が査読を実施した。また日本語総説などを全国の非専門医にも読んでいただくために、昨年度作成した本研究班独自のホームページに掲載した。一般医家がアクセスしやすいように難病情報センターとリンクさせるようにする。

2. 疫学研究(指定難病7疾患の予後実態調査(PROLIPID研究))

昨年度は前期石橋班で開始されたFH(ホモ・ヘテロ接合体含む)、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイロ

ミクロン血症患者に加えて、比較的患者数の多いシトステロール血症と脳髄黄色腫症のレジストリ項目を決定し、国立循環器病研究センターの倫理委員会から承認を受けた後に後述のシステムに統合し、登録サイトをオープンした。今年度は残りのタンジール病、LCAT欠損症、無βリポ蛋白血症についてレジストリ項目を決定し、国立循環器病研究センターの倫理委員会から承認を受け、後述のシステムに統合し、登録サイトをオープンした。

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、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（下線は今回追加分）

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、角膜混濁、肝腫大、脾腫、末梢神経障害、浮腫、オレンジ色の特徴的な扁桃腫大、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）、遊離コレステロール、FC/CE 比、血糖値、インスリン、HOMA-IR、insulinogenic index、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)、白血球、赤血球、Ht、Plt、総ビリルビン、有棘赤血球の存在、赤血球形態異常、直接ビリルビン、TSH、free T3、free T4、シトステロール、コレスタノール、ラノステロール、カンペステロール、ビタミン A, D, E, K）、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、白内障、慢性の下痢、骨粗鬆症、新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞、神経症状、関節炎、出血傾向、脂肪便、網膜色素変性、視野狭窄、夜盲、視力低下、運動失調、痙性麻痺）、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（LDLR 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、シトステロール血症遺伝子変異 (ABCG5、ABCG8)、脳腱黄色腫症遺伝子変異 (CYP27A1)、LCAT 欠損症遺伝子変異 (LCAT)、タンジール病遺伝子変異 (ABCA1)、無 β リポ蛋白血症遺伝子変異 (MTTP)、低ベータリポ蛋白血症遺伝子変異 (APOB)）、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。また本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で定めた倫理規定等を遵守するとともに、国立循環器病研究センター倫理委員会で承認されている。

3. 難病の普及啓発に関する研究

FH ホモ接合体については「難治性家族性高コレステロール血症患者会」と令和元年9月16日（月祝）に国立循環器病研究センターにおいて「第3回高コレステロール血症患者の集い」を共催する。患者会代表による自身の病気や治療に対する思いの講演や食事療法や新しい治療法に関する講演、患者と医療従事者のグループセッションを実施し、患者のニーズを探るために「集い」に関するアンケート調査を実施する。

本研究班の班員および研究協力者は脂質代謝領域や神経領域のエキスパートであり、かつ各関連学会において要職に就いているものが多い。したがって学会等でシンポジウムを企画し、または招待講演等により、非専門医に対して該当疾患に関する疾患啓発を実施することが十分可能である。そこで、そのような機会を生かし、発表や日本語および英語論文・総説の執筆を積極的に行う。

特に今年度はアジアをはじめ海外への脂質難病の疾患啓発を図るため、各疾患担当者が中心となり、英語総説を執筆する。来年度にかけて、班員による査読を実施し、日本動脈硬化学会の英文誌である *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 誌に invited review article として令和2年度中に7疾患すべて publish されることを目指す。

4. 診断基準・診療ガイドラインの作成に資する研究

各疾患について、最新の文献や診療情報から疾患担当責任者を中心に新しい診断基準案やガイドライン案を作成し、班会議で議論を行い、日本動脈硬化学会承認に向けて準備を進める。脳腱黄色腫症は新しい診断基準及びガイドラインを昨年度すでに策定し、日本神経学会で承認を得た。

FH に関する3つの研究の方法は以下のとおりで

ある。なお各研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で定めた倫理規定等を遵守するとともに、それぞれの所属機関における倫理委員会で承認されている。

(1) 国立循環器病研究センターおよび金沢大学で遺伝子検査によりFHと診断された患者における現行診断基準の蓋然性の検討

対象は臨床的にFHを疑われ、当センターで遺伝子解析をした患者である。FHの診断基準は、2017年の日本動脈硬化学会の基準（①未治療時のLDL-C値：180 mg/dL以上、②アキレス腱厚：Xp測定で9 mm以上、③FHまたは早発性冠動脈疾患の家族歴）を用いた。

(2) Young FH コホート研究（東京大学）

東京大学では以前より新入生健診でLDL-C測定を行っており（新入生対象、毎年約3,000人）、平成25年度から、若年成人高LDL-C血症のうち同意を得られたものを対象に、FH遺伝子変異を解析し、LDL-C健診測定のFH診断における有用性を継続的に検討している。また若年成人（20歳前後）の遺伝子診断されたFHの特徴と現行の診断基準の蓋然性についての検討を行う。

(3) 小児生活習慣病予防健診を活用した家族性高コレステロール血症の早期診断と継続的支援のための保健と医療の連携モデル構築（香川大学）

平成29年度から香川県小児生活習慣病予防健診（10歳児童が対象、毎年8,000名が受診）を実施、LDL \geq 140 mg/dLを示した児童に対して、医療機関への受診を勧奨している。平成30年度からは金沢大学（川尻剛照（分担者））との共同研究で、小児予防健診でLDL \geq 140 mg/dL以上10歳小児（24名）に遺伝子検査を実施した（LDL受容体、PCSK9、アポB遺伝子など21遺伝子を含む遺伝性脂質異常症網羅的遺伝子解析パネル）。

5. 小児成人期移行医療（トランジション）の推進に資する研究

昨年度は成人指定難病と小児慢性特定疾病において疾患が一致していないことが班内で共有された。今年度は上記が原因で小児成人期移行時期に患者が不利益を被る可能性について整理し、その対策を練ることとした。

C&D. 研究結果と考察

下記の研究結果については年に 2 回実施される全体班会議で討議・承認されたものである。班会議の会議次第は資料 1-1 から資料 1-3 のとおりである。

また、班独自のホームページ (nanbyo-lipid.com) を作成し、令和元年 7 月にアクセスできるようになった。

1. 診療体制の構築に資する研究

昨年度、疾患担当責任者を下記のように決定した。

- (1) FH ホモ接合体：野原淳
- (2) LCAT 欠損症：武城英明、黒田正幸、村野武義
- (3) シトステロール血症：川尻剛照、多田隼人
- (4) タンジール病：小関正博
- (5) 原発性高カイロミクロン血症：後藤田貴也、岡崎啓明
- (6) 脳髄黄色腫症：関島良樹、小山信吾
- (7) 無βリポ蛋白血症：岡崎啓明、高橋学

一般医家への疾患啓発の一環として昨年度は各疾患について日本語のシステマティックレビューを疾患担当者が中心となり執筆し、平成 31 年 1 月 5 日の班会議で承認を受けた。現在、班独自のホームページにアップロードされており、PDF ファイルで読むことができるようになっている。現在ホームページ上で公開されている各疾患の日本語総説は資料 2 のとおりである。

今年度はアジアをはじめとする海外に脂質難病について疾患啓発を行う目的で、各疾患について英文総説を疾患担当者が中心となり執筆した。疾患担当者以外の班員はそれぞれ割り当てられた 2 疾患の英語総説の査読を担当した。現在までに 5 疾患の英文総説の執筆が完了し、4 疾患が査読終了（修正版の作成）または査読中である。令和 2 年度にはすべての疾患について、日本動脈硬化学会の英文誌 *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (JAT 誌) に invited review articles として投稿、掲載を予定している。

システマティックレビュー執筆およびレジストリ登録項目決定に責任を持つ各疾患担当者の任命は、本研究班本部（難病診療連携拠点）と各疾患担当者（医療支援ネットワーク）が協調し、できる限り早期に正しい診断ができる難病の医療提供

体制を整える。また班独自の HP による積極的な情報発信は上記診療体制に全国の非専門医が容易にアプローチできる機会を与える。このことは難病患者診断率および受給者証取得者数の向上に寄与し、難病法の施策に直接的に反映する。システマティックレビューの英文化と JAT 誌への掲載は海外の難病を治療している医師への貴重な情報を提供し、国際貢献および論文引用等、間接的な波及効果が期待できる。特に JAT 誌 (IF : 3.478) は、国内のみならず、アジアからの引用件数が急増している。

2. 疫学研究（指定難病 7 疾患の予後実態調査 (PROLIPID 研究)）

昨年度はシトステロール血症および脳髄黄色腫症に関して、今年度は LCAT 欠損症、タンジール病、無βリポ蛋白血症に関して疾患担当責任者が中心となり、PROLIPID システムへのレジストリ項目の追加を提案し、令和元年 7 月 13 日の班会議で内容について承認された。そこで疾患の追加を含む PROLIPID 研究の変更点に関する倫理委員会への変更申請がレジストリシステム担当の宮本班員および竹上班員（国立循環器病研究センター）により提出され、承認された。

令和 2 年 1 月 5 日の班会議では竹上班員から現在までの登録患者数（FH（ヘテロ接合体も含む）：582 例、原発性高カイロミクロン血症：43 例）が昨年度よりも 191 例増加したこと、今後は全疾患の登録が可能になるため各施設での倫理委員会における迅速審査申請の依頼がなされた。また今までのプロトコールでは登録時の服薬状況のみが入力されていたが、新薬の登場や治療概念の変化に伴い、難病の治療も変化していくことが予想されるため、5 年目と 10 年目に服薬状況を改めて確認し、入力することが班会議で決定された。

すでに班独自のホームページに PROLIPID の入り口もオープンとなったため、より多くの医療機関からのアクセスや患者登録が期待できる。このことにより、診療の実際や予後の現状、危険因子などについてより大きな N 数で把握するとともに、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、難病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に寄与することができる。また患者数が非常に少ない脂質難病のデータベースの構築により、実際の診断状況や患者の自覚症

状・多角的所見が明らかになり、今後の診断基準や治療指針作成に資することが可能になる。今後の課題として、「PROLIPID 研究」と「指定難病患者データベースおよび小児慢性特定疾病児童等データベースの第三者利用に基づいた研究」のすみわけに関する議論が不十分であるため、班会議等で議論を深めていく必要がある。

3. 難病の普及啓発に関する研究

平成 30 年度は多くの班員が指定難病に関する教育講演やシンポジウム講演、日本動脈硬化学会主催の FH 疾患啓発研修会等で非専門医をはじめとする医療従事者に向けてメッセージを発信した (G. 研究発表参照)。

令和元年 9 月 16 日に国立循環器病研究センターにおいて「第 3 回高コレステロール血症患者の集い」を難治性家族性高コレステロール血症患者会と共催し (資料 3-1)、患者会代表による自身の病気や治療に対する思いの講演や食事療法や新しい治療法に関する講演、患者と医療従事者のグループセッションを実施した (資料 3-2)。アンケート結果では多くの患者において高い満足度が得られたが、グループ討議の時間配分など改善すべき点も挙げられた (資料 3-3)。来年度も実施予定である。

4. 診断基準・診療ガイドラインの作成に資する研究

次の全体改定に向けて新診断基準案を本研究班で作成し、関連学会で承認を得ておく必要があるため、今年度は新しい診断基準案の作成し、令和 2 年 2 月 1 日に日本動脈硬化学会の理事会で無事に承認を得た。なお指定難病のうち脳髄黄色腫症については、疾患担当責任者である関島班員および小山班員らが平成 30 年 5 月に新しい診断基準および診療ガイドラインを作成し、すでに日本神経学会で承認され、公開されている

(<http://www.ctx-guideline.jp/guideline/>)。

また FH ホモ接合体を含む FH についての新診断基準案は「日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2022 年版)」に反映すべく、斯波班長を委員長として本研究班のメンバー数名も委員となり、令和元年 12 月 22 日に動脈硬化学会ガイドライン委員会 (委員長：斯波班長) のキックオフミーティングが開催された。今後は遺伝子検査により確定診断された FH 患者 (国立循環器病研

究センター、金沢大学、各 500 名) についての臨床情報を収集・解析し、次期ガイドラインにおける診断基準の策定に役立てることが決定している。現在、金沢大学での倫理委員会審査中である。

東京大学 (大学入学時健診) および香川大学 (10 歳時健診) の検討結果から、若年高 LDL-C 血症では FH が高頻度で見つかること、その親へのリバースカスケイドスクリーニングが可能であることなどの健診スクリーニングの有用性が証明され、これらの成果が学会等で報告された (G. 研究発表-39) から 42))。またその成果内容が次期診断基準への資料となることが決まった。

FH 以外の指定難病 6 疾患については、疾患担当者が主体となり、新診断基準を作成し、班会議および班でのメール稟議により活発な議論がなされ、最終的な新診断基準案を作成した。その後、令和 2 年 1 月下旬に日本動脈硬化学会「あり方委員会」でのメール稟議と 2 月 1 日の本会議、2 月 1 日の日本動脈硬化学会「理事会」で学会承認を得ることができた。学会承認を得た新診断基準は資料 4 のとおりである。

無βリポ蛋白血症については、岡崎班員から類縁疾患として家族性低βリポタンパク血症 (FHBL) 1 (ホモ接合体) を指定難病に追加することが提案され、診断基準も示された。令和 2 年 1 月 5 日の班会議で承認、2 月 1 日に学会承認のを得た。これにより「家族性低βリポタンパク血症 (FHBL) 1 (ホモ接合体)」の新規難病指定を目指す。診断基準は資料 4 のとおりである。

またタンジール病の鑑別疾患であり、小児で登録の可能性があるアポリポタンパク A-I 欠損症 (両疾患とも小児慢性特定疾病では、LCAT 欠損症とともに高比重リポタンパク欠乏症に属している) については移行期に行き場なくなることが判明し、小関班員・山下班員が診断基準を作成し、令和 2 年 1 月 5 日の班会議で承認、2 月 1 日に学会承認のを得た。これにより「アポリポタンパク A-I 欠損症」の新規難病指定を目指す。診断基準は資料 4 のとおりである。

5. 小児成人期移行医療 (トランジション) の推進に資する研究

成人指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の不一致 (資料 5) について、昨年度から班会議で議論が開始された。表 1 (成人) と表 2 (小児) で下記のように対象疾患名や疾患の括りが異なることが

班員全体で共有された。①FH は成人はホモ接合体のみ、小児はヘテロも含む、②LCAT 欠損症とタンジール病は小児の「133 HDL 欠乏症」というくりに含まれると考えられる、同じく難病であるアポ A-I 欠損症も含まれると考えるが、成人指定難病ではない、③シトステロール血症と CTX は、小児では「134 その他の脂質代謝異常症」に含まれると考えられる、④小児では家族性複合型高脂血症、アポリポタンパク E 異常症が含まれている。

これらについて、移行期に患者のデメリットにならないような体制の整備が必要であることが共有されたが、現状で上記疾患については、移行期に患者のデメリットはほぼ無いことが確認された (FH ヘテロ接合体は 200-300 人に 1 人と非常に頻度が高いため、成人の FH ヘテロ接合体を指定難病とするのは持続可能な難病支援体制としては非現実的であることも共有された)。アポリポタンパク E 異常症については、移行期に行き場はなくなるものの内服薬である程度管理は可能であり、また類縁疾患であるリポ蛋白糸球体症 (アポリポタンパク E 異常症を伴う) についても腎疾患として難病指定が可能であることから今回は新規難病指定の申請を提出しないこととなった。

上述の通り、「アポリポタンパク A-I 欠損症」についてはいまだ有効な治療方法もなく、HDL 欠乏症として小児慢性特定疾病に登録されてきた患者が移行期に行き場をなくすことが明らかとなったため、診断基準を策定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (下線は班員)

- 1) Ogura M, Takeda H, Izumi Y, Hori M, Matsuki K, Yamamoto M, Bamba T, Harada-Shiba M, Lipidomic analysis for the prediction of cholesterol efflux capacity and atherosclerotic cardiovascular disease among patients with familial hypercholesterolemia, 2019 FH Global Summit, ポスター発表, 2019 年 10 月 20 日～21 日, Atlanta, USA
- 2) Harada-Shiba M, Nohara A, Makino H, Hidaka S, Sato M, Baba A, Guideline of Apheresis in Cardiovascular Disease, ISFA 2019 & JSFA 2019, Guideline Session1, 2019 年 10 月 18～20 日, Kyoto
- 3) Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, Ogura

M, Matsuki K, Hosoda K, Harada-Shiba M, Treatment of FH in Japan, ISFA 2019 & JSFA 2019, Symposium11, 2019 年 10 月 18～20 日, Kyoto

- 4) Harada-Shiba M, Registry of homozygous familial hypercholesterolemia, ISFA 2019 & JSFA 2019, Symposium2, 2019 年 10 月 18～20 日, Kyoto
- 5) Harada-Shiba M, Remembrance of Dr. Akira Yamamoto, ISFA 2019 & JSFA 2019, Special Lecture1, 2019 年 10 月 18～20 日, Kyoto
- 6) Wada F, Kakuni M, Harada-Shiba M, Evaluation of Antisense Oligonucleotides Targeting Human mRNA Using Chimeric Mice with Humanized Liver, 15th OTS, ポスター発表, 2019 年 10 月 13 日～16 日, Germany
- 7) Yamanashi Y, Takada T, Yamamoto H, Ogura M, Masuo Y, Harada-Shiba M, Suzuki H, Involvement of LDL in regulating pharmacokinetic behavior of clinically used drugs, 60th ICBL, ポスター発表, 2019 年 6 月 17 日～21 日, Tokyo
- 8) Koseki M. FH Global Summit 2019 ポスター発表「The Current Status of the Treatment of FH Patients and the Achievement of LDL-C Target Value in the Lipid Clinic in Osaka University Hospital」2019 年 10 月 22 日, Atlanta, USA
- 9) 松木恒太, 小倉正恒, 山本雅, 堀美香, 斯波真理子, PCSK9 阻害薬が LDL-C 低下に有用であった小児 FH ホモ接合体の一例, 一般演題, 第 33 回日本小児脂質研究会, 2019 年 11 月 30 日～12 月 1 日, 熊本
- 10) 小倉正恒, HDL の善悪を考える, モーニングセミナー, 第 33 回日本小児脂質研究会, 2019 年 11 月 30 日～12 月 1 日, 熊本
- 11) 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症を考える～小児期における診断・治療の重要性～, 共催セミナー, 第 33 回日本小児脂質研究会, 2019 年 11 月 30 日～12 月 1 日, 熊本
- 12) 岡崎佐智子, 高瀬暁, 久保田みどり, 田中督記, 網谷英介, 高梨幹生, 木村武史, 小倉正恒, 斯波真理子, 能登洋, 飯塚陽子, 柳元伸太郎, 門脇孝, 山内敏正, 岡崎啓明, 家族性高コレステロール血症の早期診断のための健診スクリーニングの有用性, ポスター発表, 第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019 年 7 月 11 日～12 日, 京都

- 13) 道倉雅仁, 堀美香, 小倉正恒, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症患者における遺伝子変異によるアキレス腱肥厚への影響, ポスター発表, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 14) 小倉正恒, 藤田知子, 片山有基, 松木恒太, 山本雅, 伊佐奈津実, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症患者におけるHDL分画中リン脂質クラスとコレステロール引き抜き能および動脈硬化との関連, ポスター発表, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 15) 磯田理恵子, 山本賢, 増田弘明, 堀美香, 孫徹, 古田賢二, 斯波真理子, 宮本恵宏, 家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia) の遺伝学的検査におけるMLPA法導入の報告, ポスター発表, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 16) 西川諒, 古橋真人, 伊藤良介, 續太郎, 小山雅之, 村中敦子, 國分宣明, 堀美香, 小倉正恒, 斯波真理子, 三浦哲嗣, 心肺停止を伴う急性心筋梗塞を契機に診断に至った1型CD36欠損症および家族性高コレステロール血症の合併例, ポスター発表, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 17) 松木恒太, 山本雅, 小倉正恒, 斯波真理子, コレステロール引き抜きに着目したポリフェノールのインスリン分泌促進作用メカニズムの検討, ポスター発表, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 18) 小倉正恒, FHを忘れない, メディカルスタッフセッション2, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 19) 小倉正恒, 小児FHと妊娠可能女性FHに関する諸問題, シンポジウム16, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 20) 荒井秀典, 阿古潤哉, 平山篤志, 野原淳, 佐藤加代子, 斯波真理子, 尾崎明日香, 中村正人, Comparison of the Diagnosis Criteria for Familial Hypercholesterolemia in Japanese Patients with Acute Coronary Syndrome: EXPLORÉ-J Study, シンポジウム16, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 21) 小倉正恒, 脂質異常症難病における移行期医療の課題, シンポジウム12, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 22) 斯波真理子, 原発性高脂血症調査班の取り組みについて, シンポジウム12, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 23) 小倉正恒, FH診断におけるアキレス腱評価, スポンサーードシンポジウム1, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 24) 高田達平, 山本英明, 山梨義英, 小倉正恒, 斯波真理子, 鈴木洋史, LDLによる薬物動態制御, メディカルスタッフセッション1, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 25) 道倉雅仁, 小倉正恒, 斯波真理子, 超音波を用いたアキレス腱肥厚計測, 第22回診断技術向上セミナー3, 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2019年7月11日~12日, 京都
- 26) 和田郁人, 加国雅和, 斯波真理子, ヒト肝臓キメラマウスを核酸医薬の評価モデルに応用するための基礎検討と実用性評価, ポスター発表, 日本核酸医薬学会第5回年会, 2019年7月10日~12日, 大阪
- 27) 斯波真理子, 和田郁人, 山本剛史, 脂質異常症を対象としたアンチセンスの開発, シンポジウム3, 第35回日本DDS学会学術集会, 2019年7月4日~5日, 横浜
- 28) 小倉正恒, 竹田浩章, 和泉自泰, 馬場健史, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症患者におけるHDL機能低下と心筋梗塞発症に関与する脂質分子の探索, 一般講演, 第61回日本脂質生化学会, 2019年7月4日~5日, 北海道
- 29) 道倉雅仁, 小倉正恒, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症診断に用いる超音波法によるアキレス腱厚の測定, 共同企画, 日本超音波医学会第92回学術集会, 2019年5月24日~26日, 東京
- 30) 小倉正恒, 道倉雅仁, 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症診療におけるアキレス腱超音波検査の有用性, 一般演題, 第53回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会, 2019年1月12日~13日, 東京
- 31) 土橋一重, 第63回江東区医師会小児科医会講演会(東京)1/18/2019 特別講演: 小児の脂質異常症とその管理
- 32) 秋田充代(田附興風会医学研究所北野病

- 院 小児科), 塩田光隆, 西尾尚記, 加藤健太郎, 中川権史, 山下純英, 土橋一重, 梅田雄嗣, 滝田順子, 秦大資. 家族性高コレステロール血症を背景にもつ頭頸部腫瘍形成性急性リンパ性白血病の一例 第122回日本小児科学会学術集会 2019/4/19-21 (石川)
- 33) 土橋一重 小児の原発性脂質異常症とその対応 第51回日本動脈硬化学会総会学術集会 2019/7/11-12 (京都) シンポジウム 小児期からの動脈硬化のリスクとその予防
- 34) 土橋一重 小児の家族性高コレステロール血症 日本動脈硬化学会プレスセミナー 2019/8/27 (東京)
- 35) 土橋一重 小児脂質異常症診療の現況 第53回日本小児内分泌学会学術集会 2019/9/26-28 (京都) シンポジウム3 小児、若年の脂質異常: 食事運動療法をこえて
- 36) 小関正博: 口演発表「家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対する同種脂肪組織由来幹細胞移植法」 第18回日本再生医療学会総会 神戸 2019年3月22日
- 37) 小関正博: ポスター発表「当科脂質外来における家族性高コレステロール血症診療の現状」 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会 京都 2019年7月12日
- 38) 小関正博: 口演発表「著名な高 LDL-C 血症をきたした小児症例における食事指導の重要性」 第33回日本小児脂質研究会 熊本 2019年12月1日
- 39) 岡崎 佐智子, 高瀬 暁, 久保田 みどり, 田中 督記, 網谷 英介, 高梨 幹生, 木村 武史, 李 騁騁, 小倉 正恒, 斯波 真理子, 能登 洋, 飯塚 陽子, 柳元 伸太郎, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明: 「家族性高コレステロール血症の早期診断のための若年成人 LDL-C 健診スクリーニングの意義」 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 2019年5月 (於: 仙台市)
- 40) 岡崎啓明: 「家族性高コレステロール血症の健診スクリーニング」 動脈硬化 Update 2019. 2019年9月7日 (於: 東京)
- 41) 岡崎啓明: 「家族性高コレステロール血症・続発性脂質異常症」 高血圧・循環器病予防療養指導士セミナー 2019年9月14日 (於: 東京)
- 42) 岡崎 佐智子, 高瀬 暁, 田中 督記, 久保田 みどり, 網谷 英介, 高梨 幹生, 飯塚 陽子, 柳元 伸太郎, 門脇 孝, 山内 敏正, 岡崎 啓明: 「家族性高コレステロール血症の健診スクリーニング」 第57回全国大学保健管理研究集会 2019年10月 (於: 札幌)
- 43) 岡崎啓明: 「動脈硬化ハイリスクな脂質異常症: 診断と治療の新たな課題」 第6回神奈川脂質・動脈硬化研究会学術集会・第38回神奈川脂質研究会学術集会 2019年11月9日 (於: 横浜)
- 44) 南野哲男: 「家族性高コレステロール血症 (FH) に対する香川県の取り組み〜小児 FH スクリーニングの現状〜」 セミナー講演, 第33回日本小児脂質研究会 熊本 2019年12月1日
- 45) Kuroda M, Bujo H, Yokote K. Gene/Cell Therapy for familial LCAT deficiency by Genetically Modified Adipocytes, GMAC. 第3回 Cell Therapy World Asia (東京)
- 46) 武城英明, 小関正博, 黒田正幸, 村野武義, 中司敦子, 和田淳, 竹内康雄, 石川耕, 横手幸太郎, 山下静也: 低 HDL-C 血症の診断の進め方〜LCAT 欠損症とタンジール病〜, 第51回日本動脈硬化学会総会学術集会 2019/7/11-12 (京都) シンポジウム 12 脂質異常症難病のすべてがわかる! (共催: 原発性高脂血症に関する調査研究班)
- 47) 村野武義, 武城英明: 家族性低 HDL-C 血症症例の異常リポ蛋白解析, 一般演題, 第33回日本小児脂質研究会, 2019年11月30日〜12月1日, 熊本
- 48) 村野武義, 武城英明: 角膜混濁により家族性 LCAT 欠損症と遺伝子診断した1例. 第92回日本内分泌学会学術総会, 2019年5月9日
- 49) 黒田正幸, 横手幸太郎: 二十数年を経て再評価できた LCAT 欠損症の1例. 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2019/7/11-12 (京都) 日本動脈硬化学会総会・学術集会 (7月) で「」というタイトルでポスター発表を行った (村野)。 (11月) で「角膜混濁や腎障害を有さず ABCA1 遺伝子異常を有する著しい低 HDL 血症例の異常リポ蛋白解析」というタイトルでポスター発表を行った (村野)。
- 50) Hayato Tada, Masa-aki Kawashiri, AKihiro Nomura, Atsushi Nohara, Masayuki Takamura: Rare Variants in ABCG5/8 Genes Contribute to Mimic and Worsen the Phenotype of Familial Hypercholesterolemia, Vascular Discovery: From Genes to Medicine Scientific Sessions 2019 2019年5月

14日～16日、ボストン

- 51) 松山美静代、麻田智子、宇藤山麻衣子、盛武 浩、澤田浩武、多田隼人：当院で経験したシトステロール血症の4例，一般演題，第33回日本小児脂質研究会，2019年11月30日～12月1日，熊本
- 52) 武城英明，小関正博，黒田正幸，村野武義，中司敦子，和田淳，竹内康雄，石川耕，横手幸太郎，山下静也：低HDL-C血症の診断の進め方～LCAT欠損症とタンジール病～，第51回日本動脈硬化学会総会学術集会 2019/7/11-12（京都）シンポジウム12 脂質異常症難病のすべてがわかる！（共催：原発性高脂血症に関する調査研究班）
- 53) 村野武義，武城英明：家族性低HDL-C血症症例の異常リポ蛋白解析，一般演題，第33回日本小児脂質研究会，2019年11月30日～12月1日，熊本
- 54) 村野武義，武城英明：ABCA1遺伝子異常を有する著しい低HDL血症例の異常リポ蛋白の解析，第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2019/7/11-12（京都）
- 55) 村野武義，武城英明：角膜混濁や腎障害を有さずABCA1遺伝子異常を有する著しい低HDL血症例の異常リポ蛋白解析，第66回日本臨床検査医学会学術集会，2019年11月21日～11月24日，岡山
- 56) 岡崎啓明：「Hypertriglyceridemia: Genes, Environments, and New Therapeutic Approaches」（モーニングレクチャー8「残存リスク克服のための高中性脂肪血症への取り組み」）第83回日本循環器学会学術集会 2019年3月（於：横浜）
- 57) 岡崎 啓明：「高TG血症に遭遇した時、何をすべきか？—原発性高カイロミクロン血症など—（シンポジウム12脂質異常症難病のすべてがわかる!）」第51回日本動脈硬化学会総会 2019年7月（於：京都）
- 58) 田中 督記、高梨 幹生、木村 武史、李 驍驍、石 婧璇、野田 明里、高瀬 暁、岡崎佐智子、飯塚 陽子、門脇 孝、山内 敏正、岡崎 啓明：「妊娠時高中性脂肪血症の分子機構のin vivo探索」第51回日本動脈硬化学会総会 2019年7月（於：京都）
- 59) 高瀬 暁、石浦 浩之、田中 督記、高梨 幹生、蔵野 信、岡崎佐智子、木村 武史、飯塚 陽子、岡島 史宜、吉田 博、原 眞純、塚本 和久、辻 省次、門脇 孝、岡崎啓明。「著明高TG血症の原因遺伝子:APOC2構造変異の探索」第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2018年7

月13日於 大阪。

- 60) 小山信吾（座長：関島良樹）：脳腱黄色腫症の分子病態と疾患修飾療法，第60回日本神経学会学術集会，2019年5月24日，大阪
- 61) 関島良樹：腱黄色腫を見た時、何をすべきか？～家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症、シトステロール血症～，第51回日本動脈硬化学会総会学術集会 2019/7/11-12（京都）シンポジウム12 脂質異常症難病のすべてがわかる！（共催：原発性高脂血症に関する調査研究班）
- 62) 小山信吾：脳腱黄色腫症を疑うポイントとその治療，第46回日本小児臨床薬理学会，2019年9月28日，札幌
- 63) 高橋 学、岡崎 啓明、若林 徹治、永島 秀一、石橋 俊：「低LDL-C血症は、放っておいて大丈夫？—無βリポタンパク血症、低βリポタンパク血症」第51回日本動脈硬化学会総会 2019年7月（於：京都）
- 64) 佐渡 円香、小松 なぎさ、高木 祐吾、高瀬 暁、岡崎 啓明、武藤 雄一郎、平井 克樹、右田 昌宏：「体重増加不良を契機に原発性低脂血症と診断した一例」第33回日本小児脂質研究会学術集会 2019年11月30日（於：熊本）

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

資料 1-1. 班会議（平成 31 年 1 月 5 日（土））会議次第

日時：平成 31 年 1 月 5 日（土）9 時から 15 時

場所：日内会館（本郷 3 丁目）4 階会議室

参加人数：39 名（武村真治先生含む）

ス波班長挨拶

議題 1. 新規班員のご承認

議題 2. 年度タイムスケジュールの確認

議題 3. 次回班会議の方式・日程・場所

議題 4. 成果申告書と計画書の提出報告

議題 5. 患者会との連携の報告

議題 6. 班独自の HP の作成・開設

議題 7. 難病プラットフォーム

議題 8. PROLIPID の拡充と現状・将来展望

議題 9. 日本語システマティックレビューのご承認

議題 10. 疾患担当責任者への過負荷に関すること

議題 11. 日本語総説の英文化について

議題 12. 極端な低 HDL-C 血症に遭遇時のフローチャート案

議題 13. 患者向け資料作成と HP へのアップロード

議題 14. 関連学会シンポジウム等での疾患啓発計画

議題 15. 現行診断基準の課題明確化と次期全面改訂への準備

議題 16. 診断・治療に必須だが未保険収載または効能追加要望項目

議題 17. FH の新しい治療選択に関わる諸問題

議題 18. 小児 FH 健診スクリーニングについて（南野先生）

議題 19. 青年期 FH 健診スクリーニングについて（岡崎（佐）先生）

議題 20. FH 診断基準の蓋然性について（小倉）

議題 21. 成人指定難病と小児慢性疾病の不一致について

議題 22. 小児成人移行期医療の課題の明確化と対策

議題 23. その他のお願い事項

国立保健医療科学院・研究事業推進官 武村真治先生による総括

資料 1-2 班会議（令和元年 7 月 13 日（土））会議次第

日時：令和元年 7 月 13 日（土）9 時から 15 時（日本動脈硬化学会総会・学術集会翌日）

場所：TKP 京都駅前カンファレンスセンター

参加人数：30 名

ス波班長挨拶

議題 1. 年度タイムスケジュールの確認

議題 2. 次回班会議の方式・日程・場所

議題 3. 交付申請書、事業実績報告書・研究報告書等の提出報告と経費使用に関する
お願い

議題 4. 平成 30 年度研究課題評価結果と交付基準額 決定報告

議題 5. 患者会との連携について

議題 6. 班独自の HP の作成・開設状況報告

議題 7. PROLIPID の拡充と現状・将来展望

議題 8. 指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースの
第三者利用

議題 9. AMED 臨床ゲノム情報 情報統合データベース整備事業（溝上班）の紹介

議題 10. 成人指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の不一致、何が問題か？

議題 11. 英文総説の作成について

議題 12. 極端な低 HDL-C 血症に遭遇時のフローチャート案

議題 13. 患者向け資料作成と HP へのアップロード

議題 14. 関連学会シンポジウム等での疾患啓発計画

議題 15. 臨床調査個人票・診断基準改定案の学会承認

議題 16. 診断・治療に必須だが未保険収載または効能追加要望項目

議題 17. FH の新診断基準策定に関すること

議題 18. FH、LCATD に関する国際協調

議題 19. FH の新しい治療選択に関わる諸問題

議題 20. その他

資料 1-3. 班会議（令和 2 年 1 月 5 日（土））会議次第

日時：令和 2 年 1 月 5 日（土）9 時から 15 時

場所：日内会館（本郷 3 丁目）4 階会議室

参加予定人数：41 名（難病対策課先生 1 名含む）

ス波班長挨拶

（＋遺伝学用語改訂について）

議題 1. 年度タイムスケジュールの確認

議題 2. 次回班会議の方式・日程・場所

議題 3. 成果申告書と計画書の提出報告

議題 4. 厚生労働科学研究費補助金経費使用について

議題 5. 患者会との連携についての報告

議題 6. 班独自の HP の現状報告

議題 7. 英文総説の公表スケジュールについて

議題 8. 患者向け資料作成と HP へのアップロード

議題 9. AMED-臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（溝上班）の報告

議題 10. 関連学会シンポジウム等での疾患啓発計画

議題 11. PROLIPID の拡充と現状・将来展望

議題 12. 指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースの
第三者利用

議題 13. 成人指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の不一致

アポ A-I 欠損症・アポ E 欠損症（異常症）の診断基準作成と学会承認

議題 14. 診断基準改定案の学会承認・臨床調査個人票の班会議承認

議題 15. 診断・治療に必須だが未保険収載または効能追加要望項目の現状、進捗状況

議題 16. FH 健診スクリーニングの進捗状況

議題 17. FH、LCAT 欠損症に関する国際協調

議題 18. FH の新しい治療選択に関わる諸問題

議題 19. その他

資料 2-1. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体

① 要約

家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合体は、常染色体優性遺伝である FH ヘテロ接合体の原因遺伝子変異を 2 つ有する重症例であり、LDL コレステロールはヘテロ接合体の 2 倍以上となりうる。かつて FH ホモ接合体は 100 万人に 1 人程度とされてきたが、近年は 17-30 万人に 1 人程度であることがわかっている。FH ホモ接合体では LDL 受容体機能が概ね失われているため、FH ヘテロ接合体に比べ LDL コレステロールが高値であるだけでなく、スタチンなどの治療に抵抗性であり、生命予後も不良であることから、ヘテロ接合体とは明確に区別することが重要である。ホモ接合体が疑わしい場合は、家族調査など臨床情報収集に加え、積極的な遺伝子診断も考慮すべきである。治療では可能な限り早期から強力に LDL 低下療法を開始すべきであり、LDL アフェレシスが治療の中核を成す。しかし LDL アフェレシスだけで十分に LDL コレステロールを低下させることは困難であり、患者個別に効果がある薬剤は複数併用する必要がある。LDL 受容体活性が残存する場合には、スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬の効果も期待できる。MTP 阻害薬は LDL 受容体機能に依存しない薬剤であるため、本疾患でも多くの場合に有効である。

② はじめに

家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia : FH)は、出生時より高 LDL コレステロール血症が持続することで冠動脈硬化症を通常より早期に発症する常染色体優性遺伝性疾患である¹。疾患発症の原因となる遺伝子変異を 1 つ有する FH ヘテロ接合体では、無治療では若年死のリスクがある疾患であるが、早期発見・早期治療が予後改善に非常に有効である。遺伝子変異を 2 つ有する FH ホモ接合体では LDL コレステロールがさらに高値である上に、スタチンなど既存治療薬の有効性も低く、生命予後がさらに不良であるため、より一層の早期発見と LDL アフェレシスを含む強力な治療開始が必要である。

③ 疾患の概要(特徴・合併症・自然予後等)

FH の三徴は、高 LDL コレステロール血症、早発性冠動脈硬化症、皮膚と腱の黄色腫である。遺伝子異常による LDL 受容体機能低下が原因であり、ホモ接合体では LDL 受容体機能が完全にもしくは完全近く失われている。常染色体優性遺伝疾患のホモ接合体であり、稀な症例を除けば原則としてヘテロ接合体である両親もホモ接合体の半分程度の高 LDL コレステロール血症を呈する。

1) 高 LDL コレステロール血症

FH ホモ接合体では LDL コレステロール値は 500mg/dL を超えることが多いが、370mg/dL 程度の症例もある。出生時より高 LDL コレステロール血症が持続するため、動脈硬化性疾患のリスクが非常に高くなる。LDL コレステロール値×時間（年）の積算値にイベント発症の閾値があるとする LDL コレステロール蓄積仮説が、本疾患での冠動脈疾患リスク上昇をよく説明しているとされ、低めに見積もっても 11 歳程度で閾値に達する²。

2) 早発性冠動脈硬化症

小児期から狭心症や心筋梗塞を発症することに加え、しばしば認められる大動脈弁上狭窄（図 2）も心血管死の重要な原因となるため、未治療の場合、30 歳以上の存命は困難とされる。また治療を行っていても、加齢に伴い大動脈瘤や末梢性動脈疾患、脳血管疾患など全身の血管に動脈硬化性病変を生じうる。可能な限り早期から強力な LDL コレステロール低下療法を行うことが有効であると考えられる。

3) 皮膚黄色腫および腱黄色腫（図 1）

ヘテロ接合体では思春期～成人期に出現する腱黄色腫が特異的身体所見であるが、ホモ接合体では乳幼児期に皮膚黄色腫が出現することが多く、これが医療機関受診のきっかけとなりうる³。なおホモ接合体であっても乳幼児期には腱黄色腫は通常認めない。



3歳児 手指・膝・足首

成人 手指・殿部・アキレス腱周囲

④ 疾患頻度

1970 年代には FH ヘテロ接合体は 500 人に 1 人、ホモ接合体は

図1. FHホモ接合体で認める皮膚黄色腫

成人例では手指伸筋腱およびアキレス腱に腱黄色腫も認める

100万人に1人とされてきた⁴。しかし近年分子遺伝学的研究などから、日本を含む多くの国々でヘテロ接合体が200–300人に1人程度、地域差はあると思われるがホモ接合体は17-30万人に1人程度と、以前の想定より高頻度であることがわかってきた⁵。

⑤ 遺伝学(病因遺伝子、遺伝形式等)

臨床診断されたFHの6–8割程度で疾患原性変異(pathogenic mutation)が同定され、そのほとんどはLDL受容体遺伝子(*LDLR*)である^{6,7}。LDL受容体に対するリガンドであるアポリポ蛋白B100遺伝子(*APOB*)でもFHの原因になる変異が主に白人で報告されている。2003年に3番目の原因遺伝子として、LDL受容体分解を制御するproprotein convertase, subtilisin/kexin-type 9 (*PCSK9*)をコードする遺伝子*PCSK9*が報告され、本邦では臨床診断されたFHの5%前後が*PCSK9*遺伝子変異によると報告されている⁸。*LDLR*、*APOB*、*PCSK9*によるFHは常染色体優性遺伝形式を示し、FHホモ接合体は遺伝子診断で2つの病原性変異を有する。多くは*LDLR*遺伝子の両アレルに変異を有する(真性ホモ接合体・複合ヘテロ接合体)が、一部は二種の遺伝子(例えば*LDLR*変異と*PCSK9*変異)の組合せによる(ダブルヘテロ接合体)と報告されている⁹。真性ホモ接合体・複合ヘテロ接合体では両親はFHヘテロ接合体であるが、ダブルヘテロ接合体の場合は片親から2つの変異が遺伝する可能性があり、単純なメンデル遺伝形式に従わない。非常に稀な劣性遺伝形式のFHホモ接合体として、常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症(Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: ARH)が本邦でも数家系報告されている^{10,11}。*LDLRAP1*遺伝子変異が原因として同定され、この場合ヘテロ接合体は高LDLコレステロール血症を呈さない。従って、両親が正脂血症の場合はARHも疑う必要がある。逆に臨床診断されたFHヘテロ接合体の2–4割において遺伝子診断では原因遺伝子変異が確認されない。まだ知られていない原因遺伝子の可能性や、解析技術の限界などが理由と考えられる。したがって遺伝子変異が2つ確認できなくてもFHホモ接合体を否定できないことに留意する。また原因遺伝子が同定されないFHヘテロ接合体の一部はpolygenic hypercholesterolemiaとの報告があるが¹²、ホモ接合体診断での位置づけは定まっていない。したがって身体所見および家族調査などによる臨床診断を十分に行ったうえで遺伝子解析を併用することが望ましい。なお2018年11月時点でFHの遺伝子診断は保険収載されていない。

⑥ 病態

遺伝的にLDL受容体機能が完全もしくは完全近く失われているため、出生時から(正確には胎児期から)重度の高LDLコレステロール血症が持続する。その結果、乳幼児期から始まる心血

管疾患が生命予後を規定する。またコレステロールの組織沈着である皮膚黄色腫が乳幼児期から出現し、腱黄色腫もヘテロ接合体に比べ著明となる。

なお細胞内に血中の LDL コレステロールを取りこむ能力が低下しているが、コレステロールを前駆体として合成される性ホルモンや副腎皮質ホルモンの欠乏症などが臨床的に問題となることはない。

⑦ 我が国の診断基準と診断方法の実際

1) 臨床診断：典型例は血清総コレステロール 600mg/dL 以上だが¹³、総コレステロール値 450 mg/dL 以上 (LDL コレステロール値 370mg/dL 以上) あれば FH ホモ接合体の可能性があり、小児期から重症の高コレステロール血症を反映する黄色腫などの症候から臨床的に診断される。小児期から動脈硬化性疾患が進行するため早期より本疾患を疑うことが重要である。

小児期には皮膚黄色腫が特徴的で、皮膚科を最初に受診することがある⁹ (図 1)。FH ホモ接合体の黄色腫は手指関節、肘関節、膝関節など、機械的刺激を受ける部位に多発する。

PCSK9 阻害薬の効果が乏しいことが診断のきっかけとなる場合があるが、FH ヘテロ接合体の重症例と区別が困難な場合があり、疑わしい症例の診断には遺伝子解析が必要である。原則として両親が FH ヘテロ接合体であるが、後述するダブルヘテロ接合体などでは当てはまらない場合もある。

なお線維芽細胞 LDL 受容体活性は診断の参考になるが、現在国内で受託している検査会社はない。リンパ球 LDL 受容体活性測定の受託は行われているが (保険未収載)、診断閾値の設定が困難であり、FH ホモ接合体の診断根拠とすることは難しい。

2) 遺伝子診断：FH の原因となる遺伝子変異を 2 つ有する場合に FH ヘテロ接合体と診断する。遺伝子診断の上では同一変異が 2 つの場合を真性ホモ接合体、同じ遺伝子の異なる変異の組合せを複合ヘテロ接合体、異なる遺伝子の変異の組合せをダブルヘテロ接合体と呼称する⁹。常染色体優性遺伝形式となるのが *LDLR* 遺伝子、*APOB* 遺伝子、*PCSK9* 遺伝子、常染色体劣性遺伝形式となるのが *LDLRAP1* 遺伝子である。なおヘテロ接合体の検討から FH における原因遺伝子変異の検出率は 6-8 割程度である。2 つの変異が確認出来ない場合は臨床情報と合わせて判断する。

遺伝子診断の結果から薬剤への反応性などが予測可能であり、治療計画を立てる上でも非常に有用な情報であるため、ホモ接合体が疑われる症例では遺伝子診断が強く勧められる (保険未収載)。疾患原性の判断が難しい変異もあるため、遺伝子診断には経験のある専門医に相

談が必要である。

⑧ 動脈硬化症の診断

無治療例の多くは 30 歳までに心血管死するとされる。FH ホモ接合体と診断された場合、現時点での動脈硬化症を十分に評価する必要がある。小児期でも狭心症、心筋梗塞、大動脈弁上狭窄（図 2）など生命予後を左右する疾患を有している可能性があり、無治療年齢が成人に近くなれば極めて危険である。小児期では一般に心血管病変が先行するが、年齢が高くなれば全身の動脈硬化症が進行する。

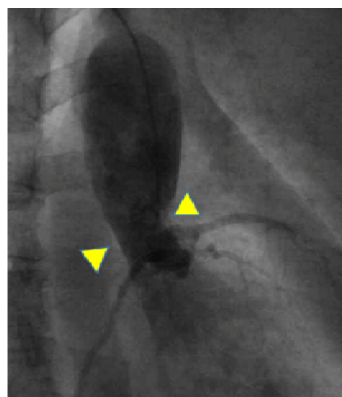


図2. FHホモ接合体で認めた大動脈弁上狭窄
大動脈弁狭窄症同様に心不全や突然死の原因となる

心エコー、頸動脈エコー、心電図などの非侵襲的検査、必要に応じて大動脈 CT 検査や、冠動脈 CT、冠動脈造影など造影検査も考慮する必要がある。運動負荷検査は心機能など安全性を慎重に評価したうえで検討する。

⑨ 鑑別疾患

高 LDL コレステロール血症および著明な黄色腫が出現する疾患を鑑別する必要がある。

続発性高脂血症でもホモ接合体並みの高 LDL コレステロール血症を呈し得る。原発性胆汁性胆管炎では黄色腫すら生じることがある。

乳幼児期にホモ接合体並みの高 LDL コレステロール値と皮膚黄色腫を呈する疾患に、シトステロール血症がある（シトステロール血症の項参照）。*ABCG5/ABCG8* 遺伝子変異が原因の劣性遺伝形式を呈する¹⁴。LDL コレステロールは離乳後に低下するが、血中植物ステロール（シトステロール、カンペステロールなど）高値は持続する。

脳腱黄色腫症は脳および腱に黄色腫が出現する常染色体劣性遺伝疾患で、*CYP27A* 遺伝子変異による胆汁酸合成障害である。コレステロールではなく血中コレスタノール高値で診断される。しばしば中枢神経症状（精神発育遅滞、認知症、運動失調など）を伴う。

⑩ 現在の治療法

小児期から致死的心血管疾患に罹患する可能性があるため、可能な限り速やかかつ強力な LDL

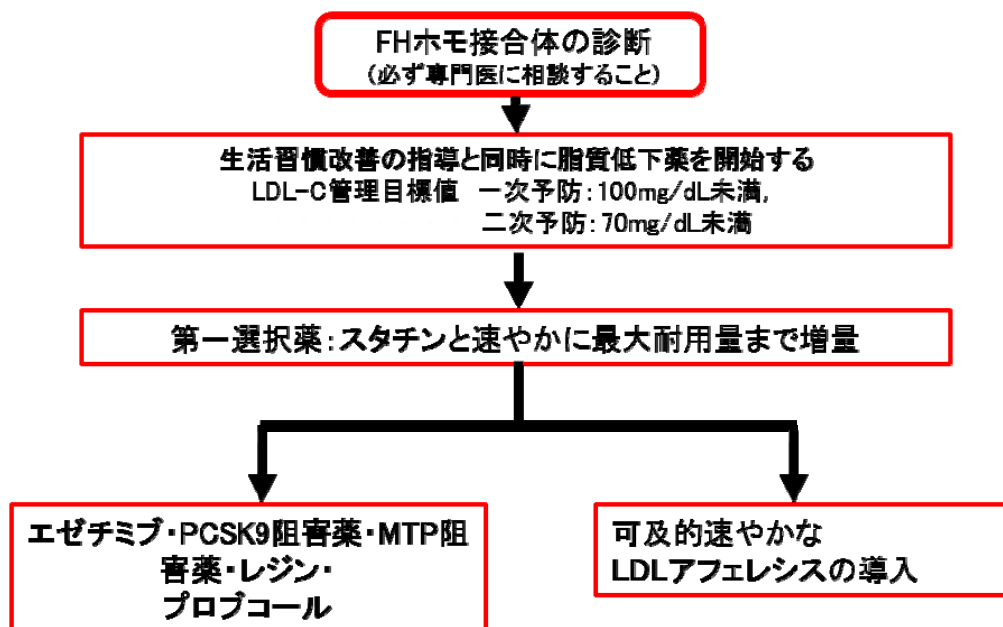
コレステロールの継続的低下が重要である^{9,13} (図3, 4)。小児期であっても心血管疾患合併の可能性が高く、冠動脈疾患、弁疾患（特に大動脈弁上狭窄）、大動脈瘤などの評価を行い病状に応じた治療を行う。

1) 成人 FH ホモ接合体 (図3)

LDL コレステロールの管理目標値は、一次予防では 100mg/dL 未満、二次予防では 70mg/dL 未満であるが¹⁵、その達成は容易ではない。まずスタチンを速やかに最大耐用量まで増量する。LDL 受容体の残存活性があれば、スタチン、エゼチミブ、レジシン、PCSK9 阻害薬の効果も期待できる。MTP 阻害薬(lomitapide)は、LDL 受容体機能に依存しない薬剤であり、FH ホモ接合体に有効な内服薬である^{16,17}。十分な栄養指導、節酒指導の上、ごく少量から開始し、消化器症状、肝障害などの副作用に注意して徐々に増量する。

最大耐用量のスタチンの効果は一ヶ月程度で判定し、更に、エゼチミブ、レジシン、プロブコール、PCSK9 阻害薬などの薬剤も併用する。効果が十分でなければ LDL アフェレシス開始を考慮する¹³。

FH ホモ接合体では薬物療法で LDL コレステロールを管理目標値まで低下させることは多くの場合困難であり、LDL アフェレシスが治療の中核をなす。治療前後の LDL コレステロール値を確



動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版

図3. 成人(15歳以上)FHホモ接合体に対する治療

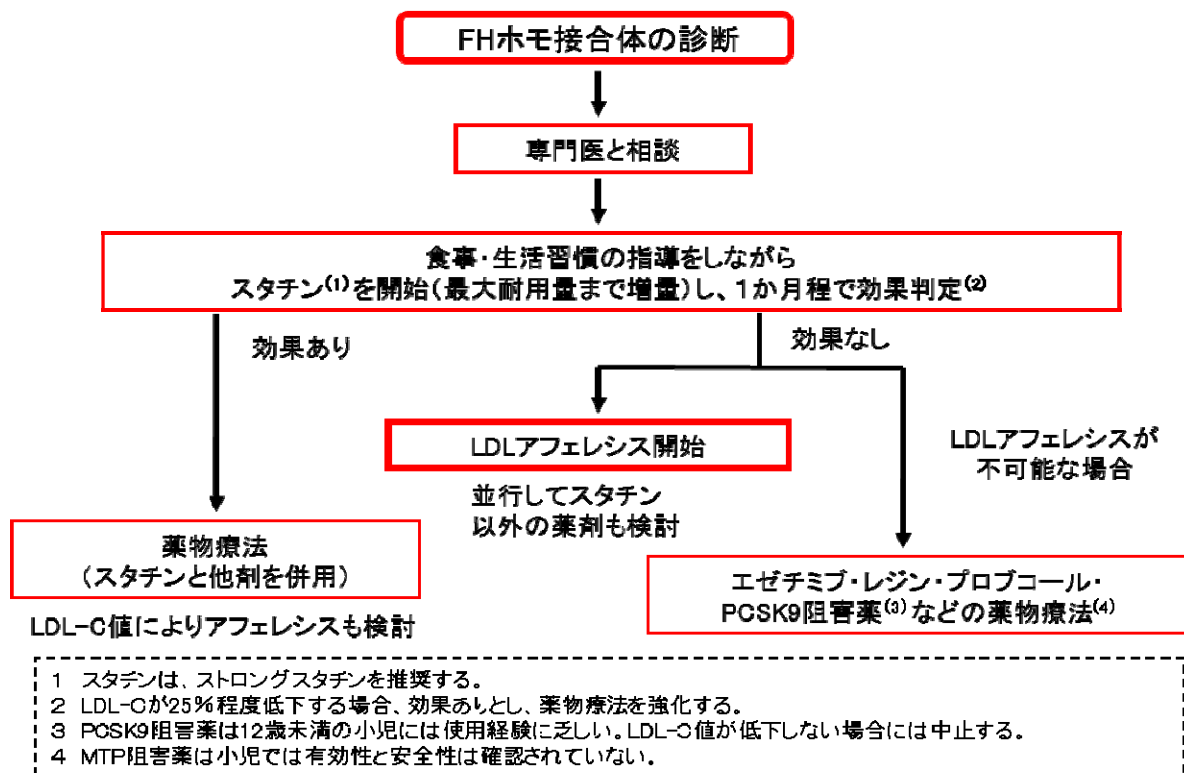
認しながら 1-2 週に 1 回施行する。静脈のブラッドアクセスで十分な場合が多いが、必要であればシャント作製を行う。

2) 小児 FH ホモ接合体 (図 4)

LDL コレステロール低下療法が生命予後を大きく左右するため、乳幼児期でも専門医に相談し治療を開始する。小児においてもまずスタチンを最大耐用量まで増量するが、効果が十分なければ LDL アフェレシス開始を考慮する。スタチンで効果がある場合はエゼチミブ、レジン、PCSK9 阻害薬など他の薬剤も有効である可能性が高く、スタチンと併用する。この場合も十分 LDL コレステロールを低下できなければ LDL アフェレシスを検討する。

体外循環が可能となるのは 4-6 歳頃であるが、3.5 歳から開始した報告もある⁹⁾。FH ホモ接合体は乳児期で既に心血管疾患に罹患することもあり、薬物療法の反応が十分でなければ LDL アフェレシスは可能な限り早期の導入が望ましい。硫酸デキストランによる LDL 吸着療法を中心になるが、体重 30kg 未満の小児では体外循環量を抑えるため、単純血漿交換法が選択されることがある。

LDL アフェレシスが不可能な場合には、エゼチミブ・レジン・プロブコール・PCSK9 阻害薬などの薬剤による治療を検討するが、可能となれば早急にアフェレシス導入をはかる。



小児家族性高コレステロール血症診療ガイド2017

図4. 小児 FHホモ接合体に対する治療

3) 妊娠中の LDL 低下療法

FH ホモ接合体では妊娠可能年齢には既に冠動脈疾患を合併していることも多く、妊娠中は更に一層 LDL, VLDL が増加することもあり、LDL 低下療法継続が重要である。スタチンなど多くの薬剤は妊娠中および授乳中は禁忌であり、レジンのみが投与可能であるが効果は限定的である。妊娠中の FH ホモ接合体には LDL アフェレシスが唯一有効な治療法であると報告がされており¹⁸、経験のある専門医に相談する。

⑪ 将来の展望

単独で十分に有効な FH ホモ接合体の治療はいまだ存在せず、複数の治療法を併用する必要があるため、さらなる新しい治療の登場が望まれている。現在、開発中または治験実施中の治療法として以下の方法がある。

低分子干渉 RNA (siRNA) を利用して PCSK9 を阻害する inclisiran が開発されており、1回の

投与で半年から1年持続するLDLコレステロール低下効果が示されていることから、PCSK9阻害薬で効果があるFHホモ接合体症例での選択枝となりうると考えられる。

ANGPTL3抗体(evinacumab)はFHホモ接合体でもLDLコレステロール低下効果が報告されており期待される。現在国内外で治験中である。

なおAPOBアンチセンス医薬(mipomersen)がFHホモ接合体の治療に米国では承認されているが、副作用の問題とLDLコレステロール低下効果が中等度であるため、欧州および本邦では認められていない。

LDLR遺伝子治療が試みられているが、克服すべき課題はまだ多い。国内ではヒト幹細胞臨床研究として同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法が試みられているが、現在は安全性の確認を行っている段階にある。

おわりに

FHホモ接合体の診断および治療においては、FHヘテロ接合体とされていた重症例が遺伝子診断でホモ接合体と診断される事例が増え、また薬物療法でもPCSK9阻害薬やMTP阻害薬が使用可能となるなど、この10年で明らかな進歩が見られている。一方でもっと早期に診断し治療が開始できたはずの症例もいまだに少なくない。

本疾患は早期診断・早期治療が患者の生命予後改善に必須であり、治療の進歩を活かすためにも本疾患のさらなる啓蒙が喫緊の課題である。

<<PROLIPID研究について>>

*家族性高コレステロール血症ホモ接合体は難病指定されている。病態のさらなる解明、新たな治療薬の開発、動脈硬化ハイリスク群を見分けるための診断指標同定などが喫緊の課題である。全国規模のシステマティックな症例蓄積が必須であり、厚労省の「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、PROLIPID研究を開始し家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体およびホモ接合体のコホート研究を開始している。

文献

1. Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. J Atheroscler Thromb 2018;25:751-70.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent

coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90a.

3. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, et al. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:539-53.
4. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-68.
5. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 2011;214:404-7.
6. Mabuchi H. Half a Century Tales of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:189-207.
7. Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017.
8. Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, et al. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolaemia by increasing PCSK9 function and concentration in the circulation. *Atherosclerosis* 2010;210:166-72.
9. 斯波真理子, 太田孝男, 大竹明, et al. 小児家族性高コレステロール血症診療ガイド 2017. *日本小児科学会雑誌* 2017;121:1-8.
10. Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2541-7.
11. Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, et al. Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:35-41.
12. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013;381:1293-301.
13. 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 日本動脈硬化学会.
14. Tada H, Kawashiri MA, Takata M, et al. Infantile Cases of Sitosterolaemia with Novel Mutations in the ABCG5 Gene: Extreme Hypercholesterolaemia is Exacerbated by Breastfeeding.

JIMD Rep 2015;21:115-22.

15. 日本動脈硬化学会（編）．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2017.
16. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:402-11.
17. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J Atheroscler Thromb* 2018.
18. Ogura M, Makino H, Kamiya C, et al. Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis* 2016;254:179-83.

（執筆責任者：野原淳）

資料 2-2. 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

1. 要約

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) は、血中でレシチンと遊離コレステロールからコレステリルエステルとリゾレシチンを生成する反応を触媒する (脂質修飾) 酵素である。LCAT 欠損症は、LCAT 酵素の先天性機能異常によって引き起こされる難治性の常染色体劣性遺伝性疾患である。

HDL のエステル化活性と LDL のエステル化活性の両方を欠損する家族性 LCAT 欠損症 (FLD、OMIM 245900) と HDL のエステル化活性のみ欠損する魚眼病 (FED、OMIM 136120) という 2 つの病型に大別される。LCAT の機能に異常が生じると、LCAT の基質である体内の遊離コレステロールやリン脂質の代謝が障害され、血中リポ蛋白の濃度、組成や形態に異常が生じる。このようリポ蛋白代謝異常により標的臓器に通常では見られない脂質蓄積が生じることで、重篤な臓器障害や合併症が引き起こされる。

著明な低 HDL コレステロール血症と角膜混濁とが FLD と FED に共通する臨床症状で、FLD には更に貧血や腎機能障害を伴い、予後不良の症例では腎不全にまで進展する。

LCAT 酵素の補充療法が有効であると考えられ、現在組換え型製剤並びに遺伝子細胞治療の研究が進められている。

2. はじめに

角膜混濁、貧血、タンパク尿を呈し、慢性腎炎が疑われた 33 歳の女性が 1966 年にノルウェー・オスロの病院から報告された。腎機能は正常ではあるが、血清アルブミンはやや低く、血漿総コレステロール、トリグリセライドが高値で、ほとんどのコレステロールはエステル化されていなかった。腎生検では糸球体係蹄に泡沫細胞が認められた。患者の姉妹に同様の所見を認め遺伝性疾患であることが疑われた。その後、ノルウェーで別の 3 家系が見つかり、これらの患者は同一の遺伝子変異を有していた。患者は血中 LCAT 活性を欠損しており、Norum と Gjone により家族性 LCAT 欠損症 (Familial LCAT deficiency、FLD) と名付けられた¹⁾。LCAT 活性欠損の程度により、古典型 (LCAT 活性 10%未満) に加えて、部分欠損型 (LCAT 活性 15~40%) も存在する。また、LCAT の障害された基質特異性から、HDL のエステル化活性と LDL のエステル化活性の両方を欠損する家族性 LCAT 欠損症 (FLD、OMIM 245900) と HDL のエステル化活性のみ欠損する魚眼病 (FED、OMIM 136120) という 2 つの病態にも大別され、その障害の状態などにより出現する症状や合併症の進展程度は多様である。

3. 疾患の概要 (特徴・合併症・自然予後等)

LCAT の機能異常は、LCAT の基質である体内の遊離コレステロールやリン脂質の代謝障害、血中リポ蛋白の濃度、組成や形態の異常、特殊な脂質の臓器蓄積をきたし、重篤な臓器障害を呈し得る。低 HDL コレステロール血症、角膜混濁を FLD と FED に共通に、さらに FLD は貧血や腎機能障害も伴い、予後不良の症例では腎不全に至る^{1,2)}。

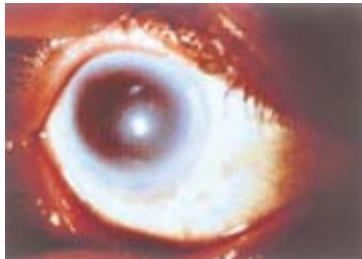
1) 脂質異常症

多くの症例で HDL コレステロール濃度は 10 mg/dL 未満となる (20 mg/dL ほどの症例も報告さ

れている)。血清コレステロールエステル比 (CE/TC) も低下する。

2) 角膜混濁

遊離コレステロールとリン脂質が角膜に過剰に蓄積し、比較的幼少期から角膜混濁が認められる (下図参照)。FLD よりも FED においてより顕著である。角膜移植の必要となる重度の視力障害を呈する症例も報告されている。同様の角膜混濁を伴うアポリポタンパク A-I や ABCA1 の欠損 (タンジール病) による低 HDL コレステロール血症との鑑別が必要である³⁾。



3) 貧血

赤血球膜の脂質組成異常により標的赤血球が出現し、溶血による貧血が認められる。赤血球の半減期は健常人の半分程度である。遊離コレステロールの増加するため、二次性の sea-blue histiocytosis が骨髄、脾臓に認められる症例 (シーブルー組織球症候群) が報告されている⁴⁾。しかしながら、骨髄、脾臓の所見まで検討されている報告は少なく詳細は不明である。また溶血のため血糖値と比較して HbA1c が相対的に低値となる。

4) 蛋白尿、腎機能障害

幼少期から重篤になる症例報告はないが、FLD では蛋白尿を早期に認め、進行性の腎不全を 40~50 歳で発症する。FED は一般に腎障害を伴わない。FLD が疑われる症例では腎生検が診断に有用である⁵⁾。3 歳で蛋白尿が出現した FLD 症例が報告されている⁶⁾。

4. 疾患頻度および遺伝学 (病因遺伝子、遺伝形式等)

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の変異が原因である。単一遺伝子 (LCAT 遺伝子) の変異による先天性疾患であり、常染色体劣性遺伝であることから、100 万人に 1 人程度の頻度であると考えられるが、本邦での患者数は不明である。1990 年代に厚生労働省研究班がまとめた報告によると、本邦では 13 種類の変異が同定されている⁷⁾。その後、海外で既報の変異が 2 種類、新規変異が 4 種類報告されている^{8,9,10)}。

5. 病態

1) 脂質異常症

LCAT の α 活性の欠損により HDL 粒子の成熟が障害され、患者 HDL 分画に認められる粒子の多くはプレ β -HDL と類似の形態を示し (discoidal HDL)、連鎖形成が認められる。HDL の障害に伴い、アポリポタンパク A-I、A-II も低下する。古典的 FLD は、アポリポタンパク B 含有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活性 (β 活性) も欠損するため、血漿中にコレステロールエステルはほとんど消失する。遊離コレステロールがすべての血漿リポ蛋白画分に蓄積し、とりわけ遊離コレステロールリッチな VLDL が増加する。LDL 分画

中に検出される LpX、また近年リポ蛋白の HPLC ゲルろ過解析により同定された大型 TG rich LDL (Lp8)¹¹⁾は、腎機能障害の程度と関連する。

2) 腎機能障害

糸球体基底膜、血管内皮下への遊離コレステロールとリン脂質の沈着が認められる。超遠心分離法により分離された患者 LDL 分画には複数の異なる組成の粒子が存在していることが報告されており、LpX や大型 TG rich LDL (Lp8)¹¹⁾は腎機能障害の程度と関連する。患者 LDL 中の酸化型レシチンが腎機能障害の原因とする報告がある¹²⁾。アポリポタンパク E を含むリポ蛋白が取り込まれ、腎臓糸球体メサンギウム細胞に過剰に脂質の沈着が腎機能障害の原因とする報告もあることから、腎機能障害とアポリポタンパク E 遺伝子型との関連が注目されている^{13,14)}。アポリポタンパク E は LDL 粒子における β 活性の共役分子であり、異常リポ蛋白の生成に影響を及ぼす可能性がある。また、糸球体内皮細胞、ポドサイト、メサンギウム細胞に LpX が取り込まれ、糸球体内皮細胞の機能障害および炎症性サイトカインの分泌亢進を介して、腎機能障害を惹起することが示唆するモデルマウスを用いた報告もある¹⁵⁾。

3) 動脈硬化症

心血管イベントと HDL コレステロールとは逆相関が疫学調査において示されているため、HDL コレステロールの著しく低い患者の心血管イベントのリスクは増加すると予測される。しかし、この予想は LCAT 欠損症には必ずしも当てはまらない。最近、イタリアとオランダのグループは、74 名のヘテロ接合体患者を対象にした解析から、動脈硬化は FLD を生ずる変異で改善し、FED を生ずる変異で悪化すると報告している¹⁶⁾。

6. 我が国の診断基準と診断方法の実際

1) 現状の診断基準（厚生局長通知、難病申請で求められる基準）

必須項目

血中 HDL コレステロール値 10 mg/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

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

LCAT 遺伝子の変異 または、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

2) 「原発性高脂血症に関する調査研究班」が現在提案している診断基準

必須項目

1. 血中 HDL コレステロール値 25 mg/dL 未満
2. LCAT 活性 (外注検査可能) の極度の低下
3. コレステロールエステル比 (CE/TC) の低下 (65%以下)

A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁 (視野検査またはコントラスト感度検査における機能障害)

B 検査所見

血液・生化学的検査所見

- (1) 貧血 (ヘモグロビン値、成人男性 13.0g/dl 以下、成人女性 12.0g/dl 以下)
- (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) 異常リポ蛋白の出現 (Lp-X、大型 TG rich LDL)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の遺伝性低 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)

続発性 LCAT 欠損症 (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、自己免疫性 LCAT 欠損症)

D 遺伝学的検査

1. LCAT 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

必須項目 3項目のうち2項目以上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。

3) 診断方法の実際

角膜混濁と低 HDL-C 血症とが本症を疑うべき主な臨床所見であり、さらに FLD の場合は病態の進行に伴い 20 歳代で蛋白尿が出現する。HDL-C は多くの症例で 10 mg/dL 未満であるが、10 mg/dL 以上を示す症例も最近報告され、20 mg/dL 未満の場合は遺伝子や蛋白・活性解析を行うべきである。CE/TC は古典型 FLD で減少し診断に有用であるのに対し、部分欠損型や FED は大きく低下することはない。FLD の多数の症例で貧血が認められる。

(1) 脂質検査

アポリポタンパク A-I、A-II が著しく減少する。リポ蛋白の電気泳動解析（アガロース、ポリアクリルアミド）で、LDL 分画を中心とした異常リポ蛋白（LpX, 大型 TG rich LDL）が出現している場合は LCAT 異常を疑い、血清または血中 LCAT 活性を測定する（外注検査可能）。LCAT は肝臓で産生される酵素であり、LCAT 活性が低下するような重篤な肝障害との鑑別が必要である。

(2) 眼科検査

slit-lamp examination（細隙灯検査）により上皮を除く角膜層に灰白色の粒状斑が観察される。

(3) 腎生検

FLD が疑われる場合は腎生検が有用である。糸球体基底膜、血管内皮下への遊離コレステロールとリン脂質の沈着が認められる。泡沫細胞の蓄積、ボーマン嚢や糸球体基底膜の肥厚が観察される。電子顕微鏡観察では毛細管腔、基底膜、メサングウム領域に高電子密度の膜構造の蓄積が認められる。

(4) 遺伝子解析

上記の検査に加えて遺伝子解析を考慮する。末梢単核球より DNA を抽出し、LCAT 遺伝子領域の塩基配列を検索する。劣性遺伝形式をとることから両親と患者に同一の変異が同定される。

7. 鑑別疾患

1) 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）

これらの疾患は、LCAT 欠損症と同様に HDL コレステロールの著減が認められる。角膜混濁と低 HDL-C 血症はアポリポタンパク A-I 欠損症や ABCA1 欠損症（タンジール病）でも認められることから鑑別が必要である³⁾。鑑別には遺伝子検査が重要である。

2) 後発性 LCAT 欠損症

抗 LCAT 抗体の出現により LCAT 欠損症と同様に HDL コレステロールの著減や腎機能障害を合併する症例が報告されている^{17,18)}。鑑別するには遺伝子検査や抗 LCAT 抗体の検索が必要である。

3) 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

LCAT は肝臓で合成される酵素であるため、肝機能の障害・低下により、LCAT の低下を生ずることがある^{19,20)}。

4) 薬剤性低 HDL コレステロール血症（プロブコール服用、さらにフィブラートの併用など）

プロブコール服用時、とりわけフィブラート併用やプロブコール中断後まもない服用により、著しい低 HDL コレステロールを呈する事例が報告されており、これら薬剤の影響についても確認が必要である^{21, 22, 23)}。

8. 現在の治療法

現在承認されている効果的な治療法はない。LCAT 欠損症に有効な治療法は正常な LCAT 酵素の補充であると考えられ、組換え型酵素及び遺伝子治療法が開発されている。その他、主に合併症の進行を遅らせるために食事療法（低脂肪食）や腎機能保護を目的とした薬剤治療が試みられている。

1) 食事療法

低脂肪食により腎機能障害の進展が遅延した症例がある^{10, 24, 25)}。

2) 輸血療法

LCAT 補充を目的とし新たな鮮血（全血または血漿）輸血療法の有効性が報告されている。LCAT 活性の上昇は認められるものの、LCAT の半減期が短いため、1 週間程度で輸血前値に戻り補充効果の持続は困難である。また、輸血に伴う感染性リスクは避けられない。

3) 薬剤治療

根治的薬物療法は存在しない。食事療法との組み合わせで腎機能の増悪の予防や改善を目的とした薬物療法（ARB など）が試みられている^{6, 26, 27)}。

4) 遺伝子組換え型 hLCAT 蛋白質（rhLCAT）補充療法

米国で rhLCAT の臨床試験が 1 例実施されている²⁸⁾。高用量の rhLCAT の投与（9.0 mg/kg）で、HDL コレステロールの上昇等の脂質パラメーターの改善とともに貧血、腎機能の改善が認められたが、投与 2 週間後までにこれらの異常値は元に戻ることから、他の酵素補充療法と同様、繰り返し投与が必要と考えられる。

5) 遺伝子治療

遺伝子治療とは治療目的遺伝子を標的細胞に導入することにより持続的な hLCAT 蛋白質を目指すもので、通院頻度及び投与回数を抑え、患者 QOL の改善が期待できる。国内外において薬事承認に至った遺伝子治療はない。本邦では LCAT 欠損症に対して、再生医療等安全性確保法下、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療/再生医療臨床研究が厚労省より認定されている²⁹⁾。

6) 臓器移植

腎不全への腎移植治療、視力障害への角膜移植が行なわれているが再発リスクは避けられない。近年 1 例の患者について同一ドナーから腎・肝の連続移植が行われた³⁰⁾。移植後 5 年間の観察において、移植臓器の機能は維持されていたが、肝移植後 1 年以内に脂質異常症が再発している。

9. 将来の展望

これまで、100 種類以上の LCAT 変異が同定され、個々の症例報告がなされてきているが、その後の合併症の進展に関する報告はほとんどなく、きめ細やかな臨床的観察が患者予後の理解と新たな治療法の開発に貴重な情報となることが期待される。

現在組換え型製剤の輸注または遺伝子細胞治療による LCAT 酵素の補充療法の開発が行われている。これらの治療法が近い将来実用化され、患者の生命予後や QOL が改善されることが期待される。治療法の進展とともに本症の病態解明がさらに進むことが期待される。

参考文献

- 1) Glomset JA, Assmann G, Gjone E, et al. Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency and fish eye disease. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th edn. (ed by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Stanbury JB, Wyngaarden JB, and Fredrickson DS). p 1933-1951, McGraw-Hill Inc., New York, 1995.
- 2) 黒田正幸、武城英明. 家族性 LCAT 欠損症、日本臨牀; 2013;71(Suppl 3), 275-279.
- 3) von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis*. 2006;186:231-9.
- 4) Naghashpour M, Cualing H. Splenomegaly with sea-blue histiocytosis, dyslipidemia, and nephropathy in a patient with lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: a clinicopathologic correlation. *Metabolism*. 2009;58:1459-64.
- 5) 黒田正幸、武城英明. LCAT 欠損症の診断と治療. 腎と透析; 2014;77:226-30.
- 6) Holleboom AG, Kuivenhoven JA, van Olden CC, et al. Proteinuria in early childhood due to familial LCAT deficiency caused by loss of a disulfide bond in lecithin:cholesterol acyl transferase. *Atherosclerosis*. 2011;216:161-165.
- 7) Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al.; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan. Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia--results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996--. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11:131-45.
- 8) Wang XL, Osuga J, Tazoe F, et al. Molecular analysis of a novel LCAT mutation (Gly179 → Arg) found in a patient with complete LCAT deficiency. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:713-9.
- 9) Katayama A, Wada J, Kataoka H. -U, et al. Two novel mutations of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) gene and the influence of APOE genotypes on clinical manifestations. *NDT Plus*. 2011;4:299-302.
- 10) Naito S, Kamata M, Furuya M, et al. Amelioration of circulating lipoprotein profile and proteinuria in a patient with LCAT deficiency due to a novel mutation (Cys74Tyr) in the lid region of LCAT under a fat-restricted diet and ARB treatment. *Atherosclerosis*. 2013;228:193-7.
- 11) Kuroda M, Holleboom AG, Stroes ES, et al. Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1756-62.

- 12) Jimi S, Uesugi N, Saku K, et al. Possible induction of renal dysfunction in patients with lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency by oxidized phosphatidylcholine in glomeruli. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:794- 801.
- 13) Baass A, Wassef H, Tremblay M. Characterization of a new LCAT mutation causing familial LCAT deficiency (FLD) and the role of APOE as a modifier gene in FLD phenotype. *Atherosclerosis.* 2009;207:452- 7.
- 14) Katayama A, Wada J, Usui-Kataoka H, et al. Two novel mutations of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) gene and the influence of APOE genotypes on clinical manifestations. *NDT Plus.* 2011;4:299-302.
- 15) Ossoli A, Neufeld EB, Thacker SG, et al. Lipoprotein X Causes Renal Disease in LCAT Deficiency. *PLoS One.* 2016;11:e0150083.
- 16) Oldoni F, Baldassarre D, Castelnuovo S, et al. Complete and Partial LCAT Deficiency are Differentially Associated with Atherosclerosis. *Circulation.* 2018;138:1000- 7.
- 17) Takahashi S, Hiromura K, Tsukida M, et al. Nephrotic syndrome caused by immune-mediated acquired LCAT deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1305-12.
- 18) Ishibashi R, Takemoto M, Tsurutani Y, et al. Immune-mediated acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: A case report and literature review. *J Clin Lipidol.* 2018;12:888-897.
- 19) Jones DP, Sosa FR, Shartsis J, et al. Serum cholesterol esterifying and cholesteryl ester hydrolyzing activities in liver diseases: relationships to cholesterol, bilirubin, and bile salt concentrations. *J Clin Invest.* 1971;50:259-65.
- 20) Nagasaki T, Akanuma Y. A new colorimetric method for the determination of plasma lecithin-cholesterol acyltransferase activity. *Clin Chim Acta.* 1977;75:371-5.
- 21) Davignon J, Nestruck AC, Alaupovic P, et al. Severe hypoalphalipoproteinemia induced by a combination of probucol and clofibrate. *Adv Exp Med Biol.* 1986;201:111-25.
- 22) Yokoyama S, Yamamoto A, Kurasawa T. A little more information about aggravation of probucol-induced HDL-reduction by clofibrate. *Atherosclerosis.* 1988;70:179-81.
- 23) Murphy MJ, Duncan A, Vallance BD, et al. Iatrogenic profound hypoalphalipoproteinaemia: an unrecognised cause of very low HDL cholesterol. *Postgrad Med J.* 1995;71:498-500.
- 24) Gjone E. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency--a clinical survey. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1974;137:73-82.
- 25) Yee MS, Pavitt DV, Richmond W, et al. Changes in lipoprotein profile and urinary albumin excretion in familial LCAT deficiency with lipid lowering therapy. *Atherosclerosis.* 2009;205:528-32.
- 26) Aranda P, Valdivielso P, Pisciotta L, et al. Therapeutic management of a new case of LCAT deficiency with a multifactorial long-term approach based on high doses of

- angiotensin II receptor blockers (ARBs). *Clin Nephrol.* 2008;69:213-218.
- 27) Miarka P, Idzior-Waluś B, Kuźniewski M, et al. Corticosteroid treatment of kidney disease in a patient with familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:424-429.
- 28) Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Auerbach BJ, et al. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: First-in-human treatment with enzyme replacement. *J Clin Lipidol.* 2016;10:356-367.
- 29) Kuroda M, Saito Y, Aso M, et al. A Novel Approach to the Treatment of Plasma Protein Deficiency: Ex Vivo-Manipulated Adipocytes for Sustained Secretion of Therapeutic Proteins. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2018;66:217-224.
- 30) Ahmad SB, Miller M, Hanish S, et al. Sequential kidney-liver transplantation from the same living donor for lecithin cholesterol acyl transferase deficiency. *Clin Transplant.* 2016;30:1370-1374.

(執筆責任者：武城英明、黒田正幸、村野武義)

資料 2-3. シトステロール血症

①要約

シトステロール血症とは、肝臓・小腸から腸管へのステロール排泄に関わる ATP-binding cassette sub-family G member 5 (*ABCG5*)ないしは ATP-binding cassette sub-family G member 8 (*ABCG8*) 遺伝子の機能低下型遺伝子変異に伴い発症する劣性遺伝性形式をとる希少疾患である (文献 1) (図 1)。若年性皮膚黄色腫 (図 2、文献 2) や冠動脈硬化症を呈することから家族性高コレステロール血症との鑑別が重要であるが、食事療法が著効することや家族歴の聴取などから鑑別可能であることも多い (文献 3)。現在は本邦で 10 数家系と推定されているが、遺伝子解析公開データベースから推定すると未診断例が多数存在することが示唆される (文献 4)。エゼチミブや陰イオン交換樹脂製剤が使用されることが多いが (文献 5)、高 LDL コレステロール血症に対してはスタチン製剤や proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (*PCSK9*) 抗体製剤も有効である。また、難治例に対しては LDL アフェレシスが有効であったとの報告もある (文献 6)。今後、血中シトステロール濃度測定が保険収載されることで、本邦における本症診断が容易となりさらなる情報蓄積により本症の病態解明に繋がることが期待される。また、厚労省の「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、PROLIPID 研究を開始している。本症が疑われる場合には専門医に紹介して、専門的な検査をすすめることが望ましい。

②はじめに

シトステロール血症は常染色体劣性遺伝形式をとる希少遺伝性脂質代謝異常症である。コレステロールと側鎖の構造が異なるシトステロールなどの植物ステロールが著明に上昇する疾患である。シトステロールなどの植物ステロールに加えてコレステロールの上昇も伴うことが多い他、幼少期からの皮膚黄色腫や早発性冠動脈硬化症などを呈するため、偽性家族性高コレステロール血症と称されることがある。

③疾患の概要 (特徴・合併症・自然予後等)

乳児期に特に母乳保育に伴い、著明な高 LDL コレステロール血症 (300mg/dl~900mg/dl) を呈し、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症類似の若年性皮膚黄色腫を呈する例がある (文献 7)。また、若年性の心筋梗塞を発症し精査の結果診断される例も存在する (文献 8)。その他、関節痛、関節炎、溶血発作を呈する症例も報告されている (文献 9)。自然予後は現時点では不明確であるが、早発性冠動脈硬化症が重要な予後規定因子である。また、血族婚姻を伴うホモ接合体の場合には、その他の希少劣性疾患の併発例も報告されており (文献 10)、症状がシトステロール血症に伴うものかどうか鑑別に苦慮する場合がある。

④疾患頻度

常染色体劣性遺伝形式を呈する希少疾患とされ、これまで世界的に 100 家系、本邦では 10 数家系程度であると考えられてきたが、本邦においても多数の家系が報告されていること、さらには The Exome Aggregation Consortium (ExAC) コンソーシアムデータにおける原因遺伝子とされる *ABCG5* ないしは *ABCG8* 遺伝子の機能喪失型遺伝子変異の頻度などから推定すると、少なくとも一般人口の 20 万人に 1 人程度存在することが推定され、本邦においても 600 例程度存在する可能

性がある（文献2）。

⑤遺伝学（病因遺伝子、遺伝形式等）

腸管でのステロール排泄に関わる *ABCG5* ないしは *ABCG8* 遺伝子の機能低下型遺伝子変異に伴い発症することが知られている。常染色体劣性遺伝性形式をとることが知られているが、ヘテロ接合体のキャリアにおいても軽度～中等度の高ステロール血症（シトステロール、コレステロールなど）を呈することが知られている。また、*ABCG5* 遺伝子、*ABCG8* 遺伝子それぞれのホモないしは複合型ヘテロ接合体のみならず、*ABCG5* 遺伝子および *ABCG8* 遺伝子両者の複合型ヘテロ接合体遺伝子変異に伴う症例も報告されている（文献11）。

⑥病態

上述の遺伝子異常・機能低下に伴いステロール（シトステロール、コレステロールなど）の胆汁中・腸管への排泄が低下し、血中濃度が上昇することが病態の本態である。シトステロールなどの植物ステロール、コレステロールのいずれかが、ないしはいずれも本症症状（若年性皮膚黄色腫、早発性冠動脈硬化症、関節痛、関節炎、溶血発作）の進展に関与するかどうかについては現時点で明確なデータは無い。

⑦我が国の診断基準と診断方法の実際

<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

1. 皮膚黄色腫又は腱黄色腫の存在
2. 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

1. 血液・生化学的検査所見

血清シトステロール濃度 1 mg/dL (10 μ g/ml) 以上

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

ABCG5/8 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite : A-1 及び 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 及び 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 及び B-1 を満たすもの

Definite、Probable を対象とする。

補足事項：

高 LDL コレステロール血症を呈したシトステロール血症では、コレステロール吸収阻害薬（エゼチミブ、コレスチミド）が著効する点が家族性高コレステロール血症と異なる。

■診断の実際

乳児期に特に母乳保育に伴い、著明な高 LDL コレステロール血症 (300mg/dl~900mg/dl) を呈し、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症類似の若年性皮膚黄色腫を呈することを契機に診断される例がある他、成人例では、早発性冠動脈硬化症を契機に診断される例、また家族性高コレステロール血症が疑われるが、食事療法が著効することから診断に至るケースがある。診断に必須である血清シトステロール濃度測定は、複数の検査会社により測定可能であるが、現在保険収載されておらず、正確な診断に至る例が極めて少ない。また、鑑別診断としての家族性高コレステロール血症や脳腱黄色腫症についても除外診断のためには遺伝子解析が必要な場合が多いことが問題であり、現状での診断率が極めて低い事の要因の一つであると考えられる。一方で、血清シトステロール濃度 1 mg/dL (10 μ g/ml) 以上の基準は本症診断の感度・特異度は極めて高く、保険収載されることで診断率の上昇が期待される。

⑧鑑別疾患

家族性高コレステロール血症

脳腱黄色腫症

⑨現在の治療法

植物ステロール制限食（植物油、ナッツ類、シリアルなどを避ける）及びコレステロール制限食（200mg/日未満）が基本であり、極めて有効である。エゼチミブや陰イオン交換樹脂製剤が使用されることが多いが、高 LDL コレステロール血症に対してはスタチン製剤や PCSK9 抗体製剤も有効である。また、難治例に対しては LDL アフェレシスが導入され有効であったとの報告もある。

⑩将来の展望

血中シトステロール濃度測定が保険収載されることで、特に LDL コレステロール血症や若年性冠動脈硬化症を呈する症例の中で診断が進み、症例が集積されることで本症の自然予後を明確とすることが期待される。

文献

[1] Bastida JM, Giros ML, Benito R, Janusz K, Hernandez-Rivas JM, Gonzalez-Porrás JR. Sitosterolemia: diagnosis, metabolic and hematological abnormalities, cardiovascular disease and management. *Curr Med Chem*. 2018 in press

[2] Tada H, Nohara A, Inazu A, Sakuma N, Mabuchi H, Kawashiri MA. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep

1;25(9):783-789

[3] Tada H, Kawashiri MA, Takata M, Matsunami K, Imamura A, Matsuyama M, Sawada H, Nunoi H, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Infantile Cases of Sitosterolaemia with Novel Mutations in the ABCG5 Gene: Extreme Hypercholesterolaemia is Exacerbated by Breastfeeding. *JIMD Rep.* 2015;21:115-22

[4] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, O'Donnell-Luria AH, Ware JS, Hill AJ, Cummings BB, Tukiainen T, Birnbaum DP, Kosmicki JA, Duncan LE, Estrada K, Zhao F, Zou J, Pierce-Hoffman E, Berghout J, Cooper DN, Deflaux N, DePristo M, Do R, Flannick J, Fromer M, Gauthier L, Goldstein J, Gupta N, Howrigan D, Kiezun A, Kurki MI, Moonshine AL, Natarajan P, Orozco L, Peloso GM, Poplin R, Rivas MA, Ruano-Rubio V, Rose SA, Ruderfer DM, Shakir K, Stenson PD, Stevens C, Thomas BP, Tiao G, Tusie-Luna MT, Weisburd B, Won HH, Yu D, Altshuler DM, Ardissino D, Boehnke M, Danesh J, Donnelly S, Elosua R, Florez JC, Gabriel SB, Getz G, Glatt SJ, Hultman CM, Kathiresan S, Laakso M, McCarroll S, McCarthy MI, McGovern D, McPherson R, Neale BM, Palotie A, Purcell SM, Saleheen D, Scharf JM, Sklar P, Sullivan PF, Tuomilehto J, Tsuang MT, Watkins HC, Wilson JG, Daly MJ, MacArthur DG; Exome Aggregation Consortium. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536:285-91

[5] Tsubakio-Yamamoto K, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Ohama T, Yamashita S. Current therapy for patients with sitosterolemia--effect of ezetimibe on plant sterol metabolism. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Sep 30;17(9):891-900

[6] Sakuma N, Tada H, Mabuchi H, Hibino T, Kasuga H. Lipoprotein Apheresis for Sitosterolemia. *Ann Intern Med.* 2017 Dec 19;167(12):896-899

[7] Park JH, Chung IH, Kim DH, Choi MH, Garg A, Yoo EG. Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xanthomas in a breastfed infant: case report and brief review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1512-8

[8] Kawamura R, Saiki H, Tada H, Hata A. Acute myocardial infarction in a 25-year-old woman with sitosterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018 Jan - Feb;12(1):246-249

[9] Bastida JM, Benito R, Janusz K, Díez-Campelo M, Hernández-Sánchez JM, Marcellini S, Girós M, Rivera J, Lozano ML, Hortal A, Hernández-Rivas JM, González-Porrás JR. Two novel variants of the ABCG5 gene cause xanthelasmas and macrothrombocytopenia: a brief review of hematologic abnormalities of sitosterolemia. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1859-1866

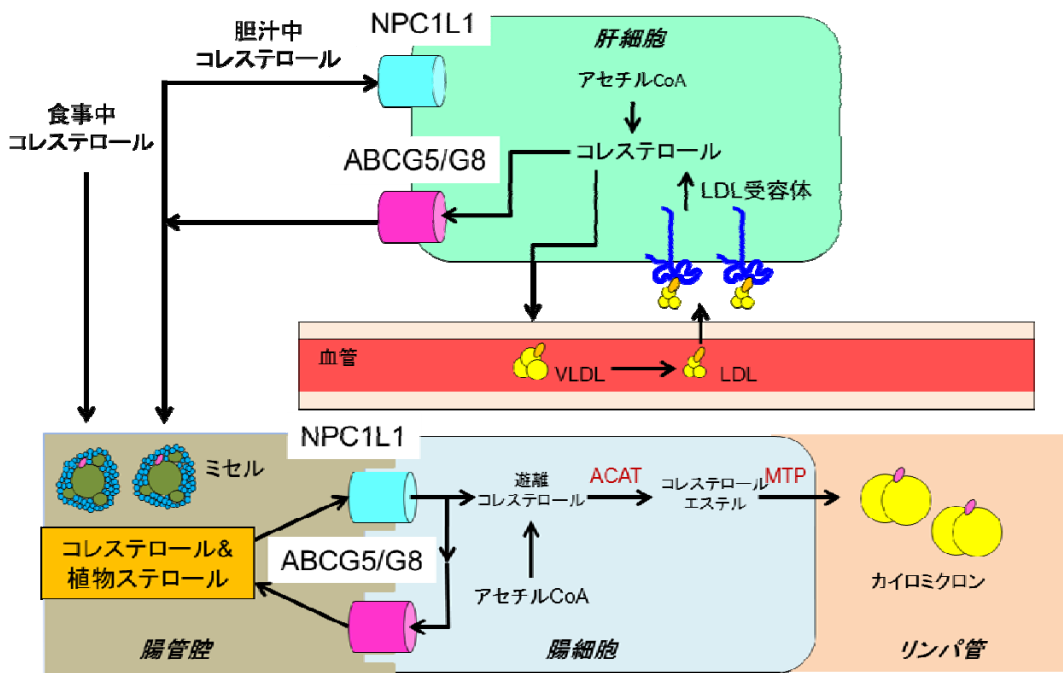
[10] Tada H, Kawashiri MA, Okada H, Endo S, Toyoshima Y, Konno T, Nohara A, Inazu A, Takao A, Mabuchi H, Yamagishi M, Hayashi K. A Rare Coincidence of Sitosterolemia and Familial Mediterranean Fever Identified by Whole Exome Sequencing. *J Atheroscler Thromb.* 2016 Jul 1;23(7):884-90

[11] Tada H, Nomura A, Yamagishi M, Kawashiri MA. First case of sitosterolemia caused by double heterozygous mutations in ABCG5 and ABCG8 genes. *J Clin Lipidol.* 2018 in press

図2. シトステロール血症における皮膚黄色腫



図1. 肝臓および腸管におけるABCG5/ABCG8の働き



(執筆責任者：川尻剛照、多田隼人)

資料 3-4. タンジール病

概要

家族性低～無 HDL コレステロール (HDL-C) 血症のひとつで、細胞の脂質から HDL 粒子の形成に必要な膜蛋白質 ATP 結合カセットトランスポーターA1 (ATP-binding cassette transporter A1: ABCA1) の遺伝子の機能障害変異に基づく疾患である。常染色体劣性 (潜性) 遺伝疾患で、顕在疾患であるホモ型の HDL-C は通常 5 mg/dL 未満 (3 ± 3 mg/dL) アポリポ蛋白質 A-I も 10mg/dL 以下の表現型を示す。文献上、本邦ではこれまでに 35 例、世界的には 109 例の症例報告があり、稀な疾患とも考えられるが、未診断例が多い可能性もある。臨床身体所見として、オレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、リンパ節腫脹、末梢神経障害を認める。LDL-コレステロールが低下する (約 37%) にもかかわらず、早発性冠動脈疾患の頻度が高い。現在のところ根治的治療はなく、早期発見による動脈硬化性疾患の発症防止が主要な対策である (OMIM205400)。高血圧や喫煙などの危険因子の管理が重要であり、糖尿病を合併することが多いのでその治療も必要である。

はじめに

タンジール病は、家族性低～無 HDL-コレステロール (HDL-C) に属する常染色体劣性 (潜性) 遺伝を示す疾患であり、HDL-C やアポリポ蛋白 A-I 濃度の著しい低下が主要な表現型となる¹。タンジール病の名前は、1959 年に最初の患者が発見・報告され、疾患の集積が見いだされたアメリカ合衆国バージニア州のチェサピーク湾にある島の名前に由来する²。その後 NIH の研究者により病態生理の解析がなされてきた。1991 年に細胞とヘリックス型 HDL アポ蛋白質の直接作用による HDL 粒子新生の反応が発見され³、1995 年に本疾患由来の細胞におけるこの反応の欠損が発見されて⁴、1999 年にその原因となる遺伝子異常が ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) の機能障害変異であることが同定された⁵⁻⁷。これにより、この反応が HDL 産生の主要な反応であることが証明された。この遺伝子変異のホモ接合体がタンジール病の疾患表現型である。ヘテロ接合体においても HDL-C の低下は認められがその程度は一定しない。

疾患の表現型の概要

1. 血漿リポ蛋白質の異常

血漿 HDL-C は通常 5mg/dL 以下 (同定された症例の平均 3 ± 3 mg/dL)、アポリポ蛋白 A-I は 10 mg/dL 以下の低値を示す。LDL-C も平均正常値の 37 % 程度に低下している。トリグリセリドに富んだいわゆるレムナントリポ蛋白質粒子 (VLDL から LDL への代謝の中間産物) の出現を認めることも報告されている⁸。ABCA1 変異遺伝子のヘテロ接合体では血中 HDL-C 及びアポリポ蛋白 A-I 値は正常者の約 50% に低下することが多い。

2. 身体所見

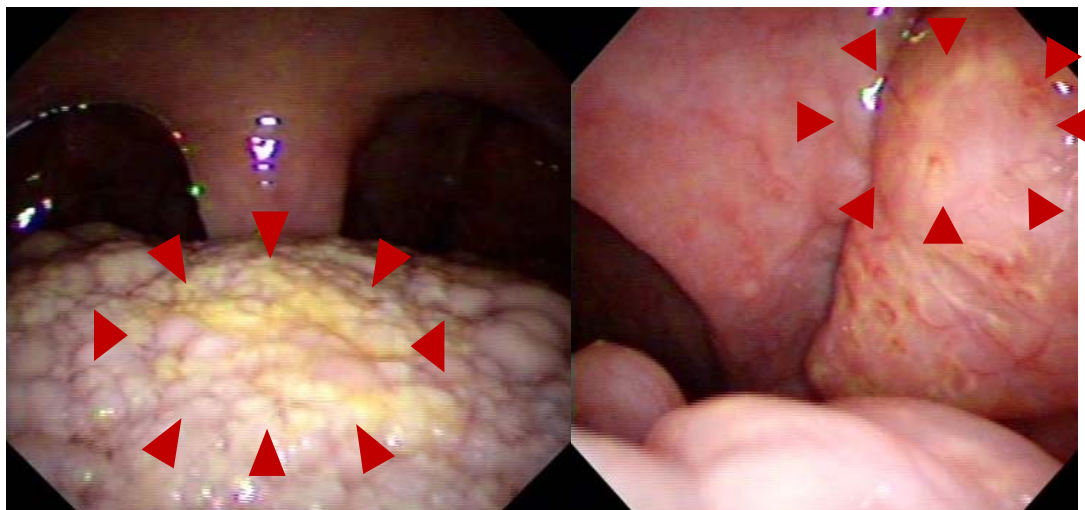


図1 タンジール病患者に認められたオレンジ扁桃

HDL産生の障害による臓器細胞からのコレステロール搬出の低下により、脂質の蓄積が認められる。代表的かつ典型的所見はいわゆるオレンジ扁桃である（図1）³。扁桃は分葉・腫大し、明るいオレンジ又は黄～灰色の表面を呈する⁸。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。その他、脾腫とそれに伴う軽度の血小板低下症と網状赤血球増加を認めることがあり（図2）、約3分の1の症例に肝腫大も認めるが、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は、リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚などにみられ、角膜への蓄積では角膜混濁を来す。

3. 末梢神経障害：

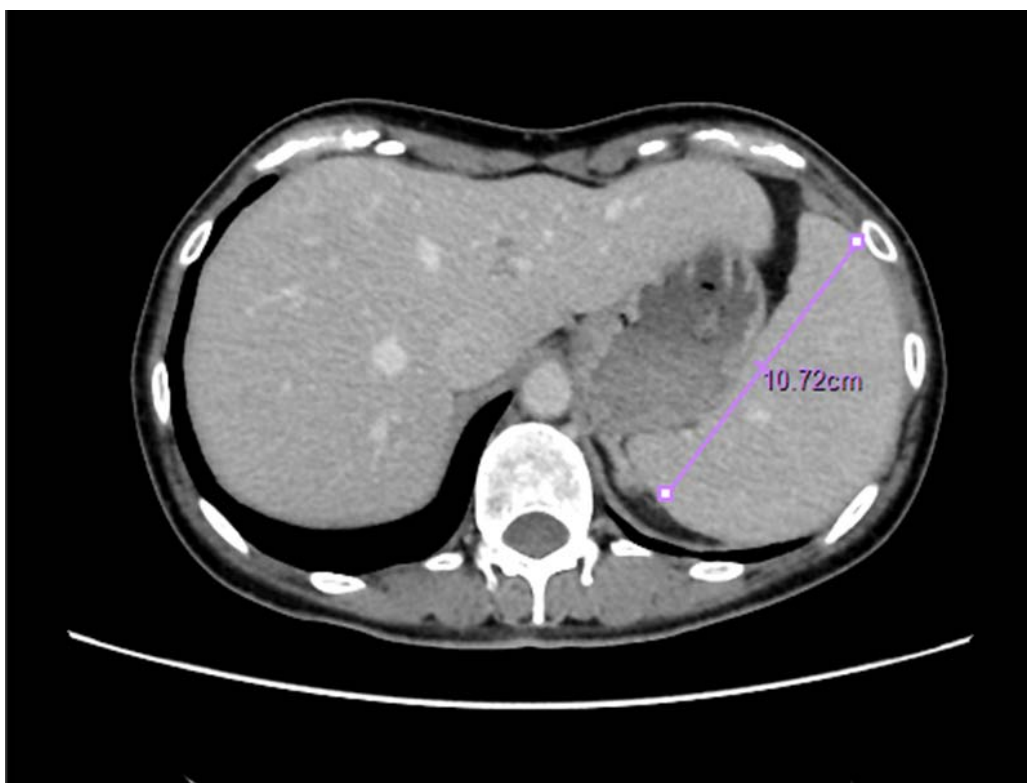


図2 40才台の女性タンジール病患者に認められた脾腫の腹部造影CT像
(岩手医科大学石垣泰先生 ご提供)

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、運動障害又は混合障害が、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髓空洞症様の末梢神経障害として出現する。

4. 心血管病変

これまでの文献上の症例報告によれば、本邦での 35 例中 12 例 (34.3%)、海外での 109 例中 34 例 (31.2%) が、何らかの心血管疾患 (図 3) を合併していると報告されている⁸。血管内超音波法 (IVUS: intravascular ultrasound) による観察では、びまん性の石灰化の強い冠動脈病変が報告されている⁹。

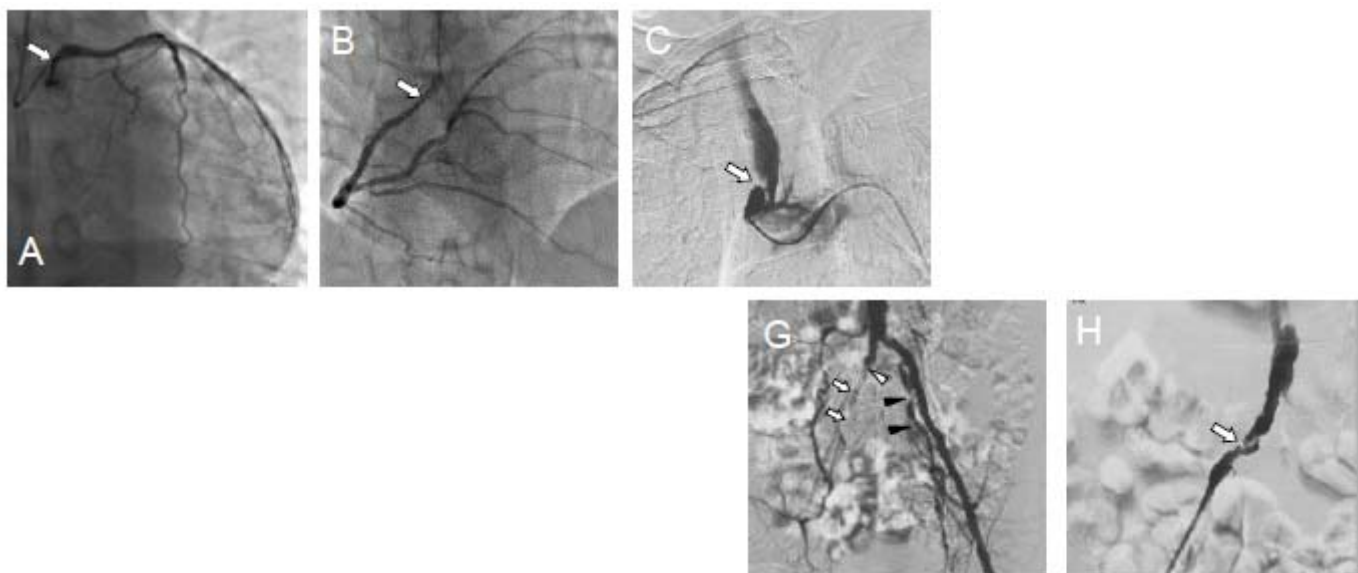


図 3 タンジール病患者に認められた全身性の著しい動脈硬化性病変
(A: 左冠動脈, B: 右冠動脈, C: 腕頭動脈, D: 左腸骨動脈, E: 右外腸骨動脈)

疾患の頻度

本邦ではこれまでに 35 例の症例報告があり^{8,10}、海外では 109 例の症例報告があるが³、重複を含む可能性がある。疾患を起こす ABCA1 遺伝子の機能障害変異の頻度は不明である。未診断例が多い可能性がある。

病態 (図 4)

ABCA1 は ATP binding cassette transporter ファミリーに属する膜蛋白質で、ヘリックス型アポリポ蛋白質による細胞のリン脂質とコレステロールからの HDL 粒子の形成に必須の因子である。この反応は、コレステロール分子を異化できないほ乳類体細胞におけるその最終処理の経路である細胞からのコレステロール搬出の主要な機構の一つであり、HDL 粒子の産生源となる。末梢細胞では細胞コレステロールレベルを感知して発現が増強するが、肝細胞では末梢から回収し

たコレステロールの血流中への逆流を防ぐため、双方向性の制御を受ける。ABCA1 の機能欠損により HDL が産生されず、血漿 HDL 濃度は極端に低下する。また、血漿 LDL 濃度も正常の 1/3 程度にまで低下が見られる。ヒトでは HDL 中のコレステロールがアシルエステル化され VLDL/LDL に転送されることから、これが LDL の減少につながる可能性が想定されているが、詳細な機序は不明である。

末梢組織細胞での ABCA1 欠損により細胞コレステロールが搬出されないため、マクロファージやシュワン細胞などにコレステロールが滞留、エステル型となって蓄積し、オレンジ色の咽頭扁桃腫大、角膜混濁、肝脾腫、リンパ節腫脹、末梢神経障害をきたす。この逆転送低下が血漿 LDL 濃度の低下にもかかわらず動脈硬化性疾患を発症させるリスクとなっていると考えられる。

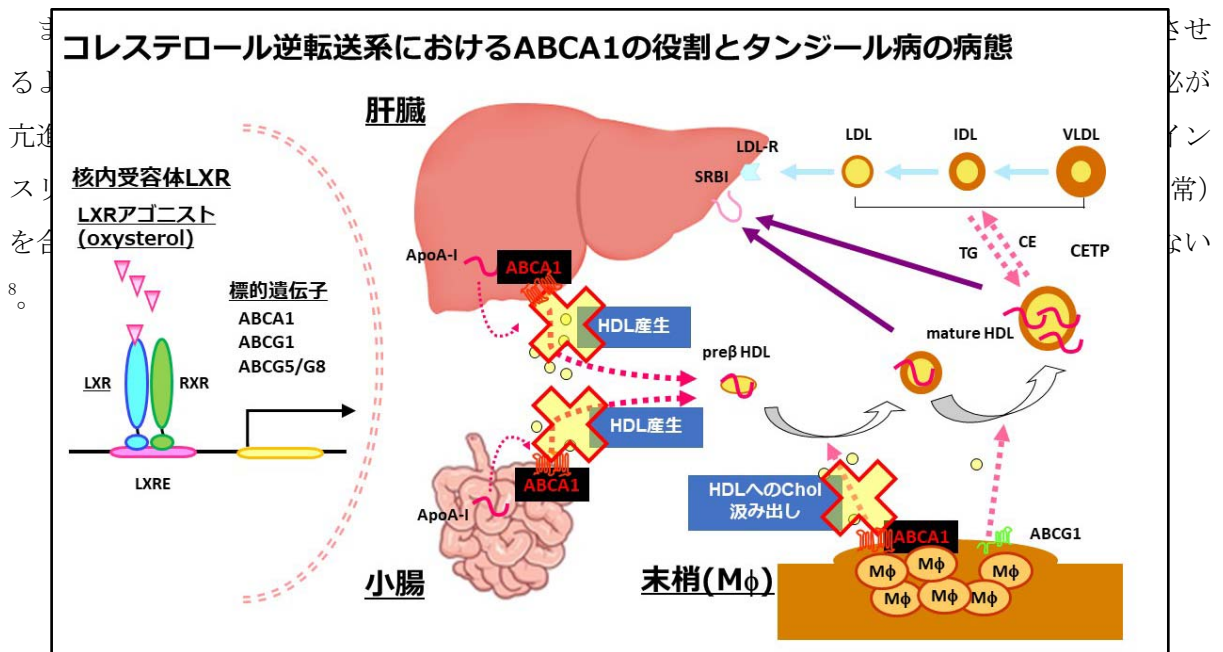


図 4 コレステロール逆転送系における ABCA1 の役割とタンジール病の病態

鑑別診断

低 HDL 血症 (Familial hypoalphalipoproteinemia) をきたす遺伝性疾患として、古典的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、アポリポ蛋白質 A-1 欠損症があげられる。角膜混濁はこれらに共通するが、扁桃腫大、末梢神経障害は本疾患に特異的で、黄色腫はアポリポ蛋白質 A-1 欠損症にだけ認められる¹⁴。二次性低 HDL-C 血症としては、重度の肝疾患等の鑑別を行う。また薬剤性としてプロブコールによる低 HDL 血症、とりわけフィブレート系薬剤との併用例に留意する。プロブコールは中止後も影響が数ヶ月残ることがあり、フィブレート系薬剤への切り替え使用例で HDL-C が著しく低下する例があることに注意する。

我が国の診断基準と診断方法の実際

低 HDL 血症を認めた場合の診断フローチャートを以下に示す (図 4)。

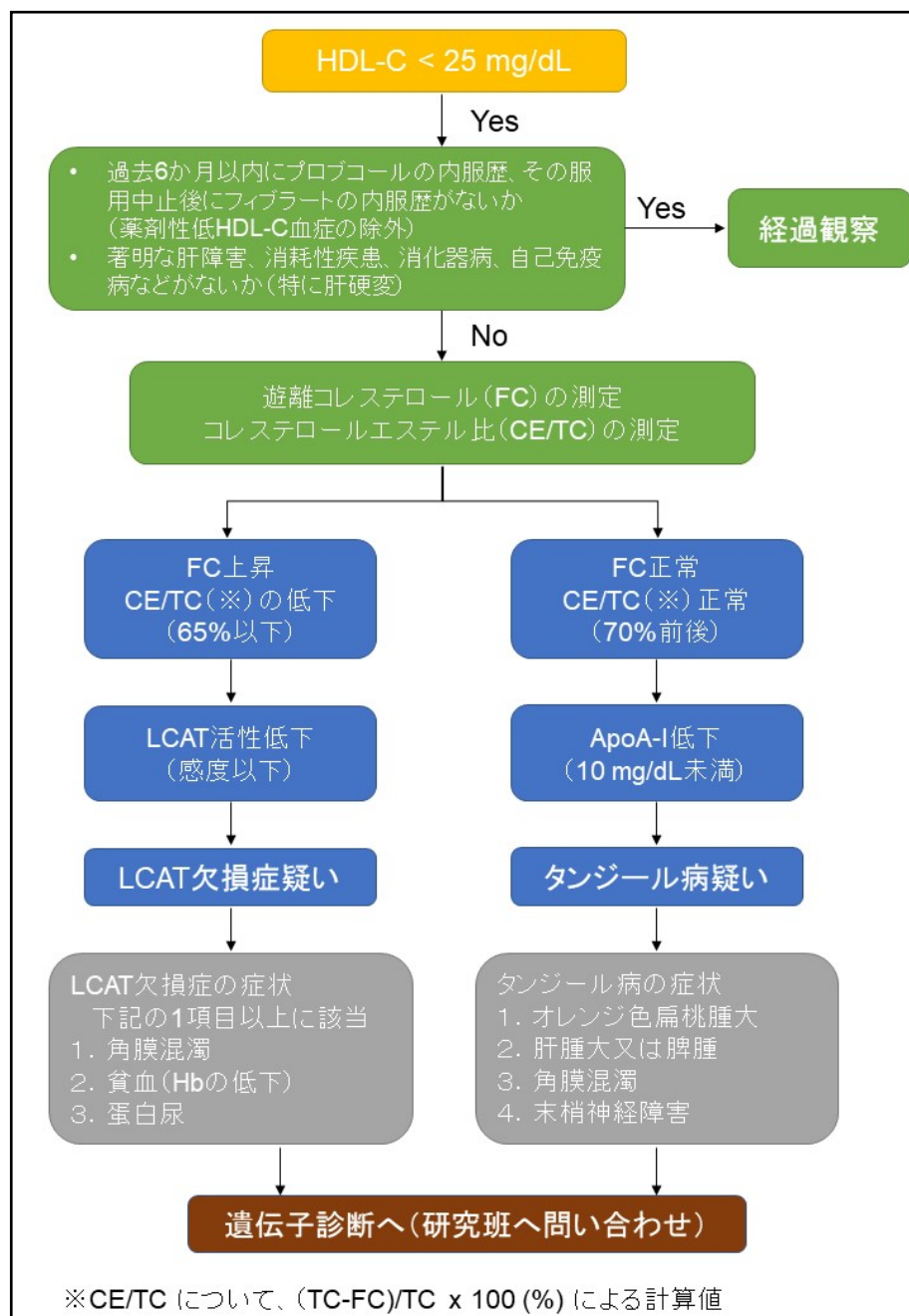


図5 低HDL血症を認めた場合の診断フローチャート

<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. 肝腫大又は脾腫
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

※遺伝子診断の方法については研究班に連絡

<診断のカテゴリー>

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

現在の治療法

現在のところ根治的治療法（遺伝子治療による *ABCA1* の補充など）は未確立で、合併症としての動脈硬化性疾患の発症防止と早期発見に努める。糖尿病（耐糖能異常）を合併することが多いことからその治療や、高血圧、喫煙などの危険因子の管理が重要である¹⁴。

将来展望

現在のところ遺伝子治療による *ABCA1* の補充などの根治的治療法の開発の報告はない。

文献

1. Assmann G, Eckardstein A, Brewer HB: Familial analphalipoproteinemia: Tangier disease. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases* (McGraw Hill), 2001; 8th ed. vol 2: 2937-2960
2. Fredrickson, D.S., Altrocchi, P.H., Avioli, L.V., Goodman, D.S. & Goodman, H.C. Tangier disease- combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. *Ann. Intern. Med.* 1961;55,1016- 1031.
3. Hara H, Yokoyama S.
Interaction of free apolipoproteins with macrophages. Formation of high density lipoprotein-like lipoproteins and reduction of cellular cholesterol.
J Biol Chem. 1991;266:3080-6.
4. Francis GA, Knopp RH, Oram JF.
Defective removal of cellular cholesterol and phospholipids by apolipoprotein A-I in Tangier Disease.
J Clin Invest. 1995;96:78-87.
5. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouellette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J Jr, Hayden MR. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet.* 1999;22:336-45.
6. Bodzioch M, Ors6 E, Klucken J, Langmann T, B6ttcher A, Diederich W, Drobnik W, Barlage S, B6uchler C, Porsch-Ozcur6mez M, Kaminski WE, Hahmann HW, Oette K, Rothe G, Aslanidis C, Lackner KJ, Schmitz G. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet.* 1999;22:347-51.
7. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, Deleuze JF, Brewer HB, Duverger N, Den6fle P, Assmann G. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet.* 1999;22:352-5.
8. Muratsu J, Koseki M, Masuda D, Yasuga Y, Tomoyama S, Ataka K, Yagi Y, Nakagawa A, Hamada H, Fujita S, Hattori H, Ohama T, Nishida M, Hiraoka H, Matsuzawa Y, Yamashita S. Accelerated Atherogenicity in Tangier Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2018 ;25(10):1076-1085
9. Komuro R, Yamashita S, Sumitsuji S, Hirano K, Maruyama T, Nishida M, Matsuura F, Matsuyama A, Sugimoto T, Ouchi N, Sakai N, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y.

- Tangier disease with continuous massive and longitudinal diffuse calcification in the coronary arteries : demonstration by the sagittal images of intravascular ultrasonography. *Circulation*. 2000;101:2446-8.
10. Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Ishibashi S, Ohashi K, Shionoiri F, Gotoda T, Yamada N, Kita T; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia --results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996--.
J Atheroscler Thromb. 2004;11(3):131-45.
 11. Koseki M, Hirano K, Masuda D, Ikegami C, Tanaka M, Ota A, Sandoval JC, Nakagawa-Toyama Y, Sato SB, Kobayashi T, Shimada Y, Ohno-Iwashita Y, Matsuura F, Shimomura I, Yamashita S. Increased lipid rafts and accelerated lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha secretion in Abca1-deficient macrophages. *J Lipid Res*. 2007;48(2):299-306.
 12. Koseki M, Matsuyama A, Nakatani K, Inagaki M, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Masuda D, Sandoval JC, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Matsuura F, Nishida M, Ishigami M, Hirano K, Sakane N, Kumon Y, Suehiro T, Nakamura T, Shimomura I, Yamashita S. Impaired insulin secretion in four Tangier disease patients with ABCA1 mutations. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (3): 292- 6
 13. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, Vasanji Z, Marsh BJ, Rodrigues B, Johnson JD, Parks JS, Verchere CB, Hayden MR: Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med*, 2007; 13: 340-347
 14. 日本動脈硬化学会, 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2018 年

(執筆責任者 : 小関正博、山下静也)

資料 2-5. 原発性高カイロミクロン血症

① 要約

原発性高カイロミクロン (CM) 血症は、急性膵炎の発症リスクの高い難病である。CMが蓄積し始めるのは、血中トリグリセライド (TG) 値が 500 mg/dl以上、特に 1,000~1,500 mg/dl程度からであるため、一般にはTG 1,000 mg/dl以上の場合を高CM血症と考える。

高CM血症は、高リポ蛋白血症のWHO分類ではI型 (CMのみが増加) とV型 (CMとVLDLが増加) に相当する (図1)。I型は、典型的には、CMを代謝する酵素であるリポ蛋白リパーゼ (LPL) やその関連蛋白 (APOC2、GPIHBP1、LMF1、APOA5) の異常・欠損によって生じる単一遺伝子疾患が中心であり、それらは基本的に常染色体劣性遺伝を呈する稀な疾患である (図2)。遺伝子異常によるもの他、LPL、APOC2、GPIHBP1 に対する自己抗体による高CM血症も報告されている。重症例は幼小児期から発症し、膵炎に伴う腹痛などの症状の他、発疹性黄色腫 (図3)、網膜脂血症、肝脾腫などを呈する。V型は、典型的には、LPL経路の遺伝子異常 (*APOA5* など) によるCMやVLDLの異化障害に加えて、CMやVLDLの産生増加をきたすような環境要因 (アルコール、糖尿病、薬剤など) が加わることによって生ずる。I型よりも発症が遅いことが多く、成人期から発症、後天的に増悪するケースが多い。I型同様、急性膵炎のハイリスク病態である。

原発性高CM血症の診断は、二次性的原因を除外した上で、上記LPL経路の異常を検索し、可能であれば、原因となる遺伝子変異を検索する。二次性と思われる中にも原発性が隠れていることがあり注意を要する (図4)。

原発性高CM血症の治療は、急性膵炎の予防のために、血清TG 1,000 mg/dl以下を目指し(1)、食後でもTG値が 1,500 mg/dlを超えないように(2)少しでもTG値を下げるのが大切である。現時点では、原発性高CM血症の原因となるLPL経路の異常を回復しうるような根治的治療法はない。環境要因の改善 (食事 (低脂肪、低炭水化物)、運動、節酒など) と、限定的ではあるが高TG血症治療薬 (フィブラート、選択的PPAR α モジュレーターなど) が主な治療の選択肢となるが、治療抵抗性なことが多い。最近、ゲノム研究から明らかとなった高TG血症関連遺伝子 (*APOC3*、*ANGPTL4* など) を標的とした新たな治療薬が開発され、原発性高CM血症への臨床応用が期待されている。

原発性高CM血症は難病指定されているが、有効な治療薬に乏しい現状を克服するために原因遺伝子のさらなる解明、新たな治療薬の開発、膵炎や動脈硬化ハイリスク群を見分けるための診断指標同定などが喫緊の課題である。希少疾患の疫学的知見を得るには、全国規模のシステムティックな症例蓄積が必須であり、厚労省の「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、PROLIPID研究を開始している。原発性が疑われる場合には専門医に紹介して、専門的な検査をすすめることが望ましい。

② はじめに：CM代謝概説

カイロミクロン (CM) は食事由来の脂質を格納したリポ蛋白である。アポリポ蛋白B-48 (apoB-48) (CM 1粒子あたり 1~2 分子) (3, 4) を核として小腸で合成される。その主要な生理的役割は、全身の各組織へのエネルギー源としてのTGの運搬と、小腸で吸収された脂溶性ビタミンの運搬である。CMは、その中に含まれるTGがLPLによって加水分解されることにより代謝され、

CMレムナントとなり、肝臓に取り込まれる。LPL経路に異常があると、CMの代謝が停滞し、異常に蓄積し、高CM血症となる。

CMの半減期は数分程度と非常に短く、健常者の空腹時（12時間以上絶食）の血中には通常存在しない。CMが蓄積を始めるのは、血中TG値が500 mg/dl以上、特に1,000～1,500 mg/dl程度からである(5)。随時採血TG値1,000 mg/dl以上で急性膵炎を引き起こす可能性があることから(6)、TG1,000 mg/dl以上を高CM血症のスクリーニングの基準とするのが妥当であるが(2)、TG 500mg/dl以上から注意が必要である。

③ 疾患の概要（特徴・合併症・自然予後等）

I型は典型的には、単一遺伝子疾患であり、LPL経路の異常（遺伝子異常、自己抗体による阻害など）に由来する(7)。LPLはVLDLも代謝するが、VLDLは蓄積しないことが多い（おそらく肝性トリグリセリドリパーゼ（HTGL）などによりLPL非依存的にも代謝されるため）。

V型は典型的には、遺伝-環境連関により発症・増悪する(7)。LPL経路の遺伝子異常（*APOA5*など）に加えて、VLDLやCMの産生亢進をきたすような環境要因（食事過多、運動不足、アルコール多飲、糖尿病、妊娠など）が加わることにより悪化する。特に主要なものは糖尿病とアルコールであり、V型高脂血症のうち、1/3に糖尿病が合併、1/3にアルコール多飲があると報告されている(6)。重度のインスリン依存状態の糖尿病患者がインスリン注射を行えなかった場合などにみられる糖尿病脂血症（diabetic lipemia）では、V型だけではなくI型を呈する場合もある(6)。

I型（CMが増加）、V型（CMとVLDLが増加）は、TG、総コレステロール（TC）値によりおおまかに分類可能である。TGが1,000 mg/dl以上ではCMが蓄積し始めるため(5)、TG > 1,000 mg/dlの場合に、I型かV型となる。このうち、V型ではVLDLも増加しているため、TC値も増加する（典型的にはTC > 300 mg/dl）。一方、I型ではTCの増加は軽度にとどまる（典型的にはTC < 260 mg/dl）。これはCM（TG:TC比がおおよそ10:1）よりも、VLDL（TG:TC比がおおよそ5:1）の方がコレステロール含有率が高いためである。典型的なI型では、血清TC値は血清TG値の1/10前後もしくはそれ以下となる。ただし、CMとVLDLはともにLPLによって代謝されるため、I型とV型は厳密には区別し難く、原因遺伝子もオーバーラップする(8)。病型分類は、厳密にどちらかに分けることに意義があるというよりは、どのリポ蛋白が増えているかの目安として重要であり、病型に典型的な合併症や二次的要因を鑑別し、治療法を選択する上で役に立つ。

I型、V型いずれにおいても、高CM血症は急性膵炎や動脈硬化のリスクとなりうる。代謝異常は生涯にわたって持続するにもかかわらず、根本的な治療薬はなく、厳重な食事制限はある程度有効ではあるものの遵守困難なことが多く、急性膵炎を繰り返してしまうケースも多い。

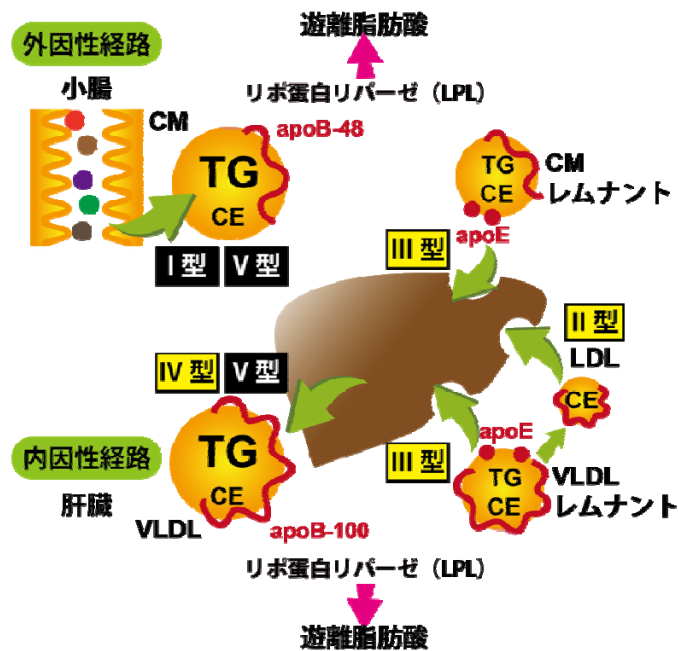


図1：リポ蛋白代謝。原発性高カイロミクロン血症はカイロミクロン (CM) が増加するI型と、CMとVLDLが増加するV型に分けられる。CMとVLDLはLPLにより代謝される。

④ 疾患頻度

I型は非常に稀である。LPL経路の遺伝子 (*LPL*、*APOC2*、*GPIHBP1*、*LMF1*、*APOA5*) の欠損症や異常症が知られているが、最も頻度の高いLPL欠損症の場合でも50万～100万人に1人である。多くの場合、常染色体劣性遺伝である。稀に、LPL経路蛋白 (*LPL*、*APOC2*、*GPIHBP1*) に対する自己抗体による場合がある。

V型はI型よりも頻度は高い。その頻度は環境要因に伴って変化するが、TG 2,000 mg/dl以上のものは人口の約0.02% (約5,000～6,000人に1人) との報告がある(5)。

⑤ 遺伝学 (病因遺伝子、遺伝形式等)

高CM血症の最初の症例は1932年に報告された(5)。以後、原因遺伝子として、*LPL* (1960年)、その補因子であるアポリポ蛋白C-II (*APOC2*) (1978年) が同定され、最近ではLPL関連蛋白群 (*APOA5*、*GPIHBP1*、*LMF1*) の欠損症や異常症が同定されている。しかし、原因遺伝子が不明のケースもかなり多い (I型の33%、V型の77%が原因遺伝子不明との報告もある) (8)。

1) *LPL*と*APOC2*

* *LPL*欠損症 (OMIM 238600)

1960年の報告(9)以来約150個の遺伝子変異、日本人患者においても30個以上の変異が報告されている(9)。疾患頻度は、50万人～100万人に1人程度と言われている。

* アポリポ蛋白C-II欠損症 (OMIM 207750)

貧血に対する輸血によって高TG血症が著明に改善した (血清TG値が1,750 mg/dlから196 mg/dlへ低下) ことが契機となり1978年にカナダで(10)、1979年に日本(11)で発見され、以来現在ま

でに世界でも 20 家系ほどの報告がある。LPL欠損症に比べると、高TG血症の程度は軽度（ホモの場合TG値は 500～10,000 mg/dl程度）で、症状の発現時期も遅く（これまでの報告では 13～60 歳で診断されている）、発疹性黄色腫や肝脾腫も少ない。しかしながら、成人になってからの急性膵炎は逆にAPOC2欠損症の方が頻度も多く、症状もより重症といわれている（64%で認めたとの報告もある(5)）。これは、高TG血症が重度なLPL欠損症などのケースの方が幼少期からしっかりと食事療法（脂肪制限食）がなされるが、成人期となってから発症する場合には、食事療法を守るのが難しいことが多いためと考えられている(5)。

2) 新たなLPL経路蛋白群 (図2)

LPLの機能に必要な蛋白が近年同定されている。LPLは《step 1》脂肪細胞や筋細胞などの間質細胞で合成・分泌され、《step 2》血管内皮細胞の内部を通過し、《step 3》血管内皮細胞の血管内腔側の細胞膜表面に繫留し、《step 4》血中を流れるリポ蛋白のTGを水解する。これらの過程に必要な蛋白の欠損が、高CM血症の原因となることが分かっている。《step 1》にはERシャペロン蛋白LMF1 (12)、《step 2》と《step 3》にはGPIHBP1(13, 14)、《step 4》にはAPOA5(15)が必要であり、LMF1、GPIHBP1、APOA5の異常は高CM血症の原因となる。

* GPIHBP1 異常症 (OMIM 615947)

GPIHBP1 は 2003 年に同定され(13)、欠損マウスモデルでの機能解析から(14)、CM代謝における重要性が明らかとなった。その後、多くのGPIHBP1の遺伝子異常 (G56R, C65S, C65Y, C68G, Q115Pなど) がヒトの高CM血症の原因として見出されている(16) (17)。

* LMF1 異常症 (OMIM 246650)

2007 年に、LMF1 の欠損が高CM血症をきたすことが初めて報告された(12)。Y439X変異では、LPL活性の 93%低下、HL活性の約 50%低下をきたし、著しい高TG血症（約 3,000 mg/dl）を呈する。W464X変異では、LPL活性、HL活性がそれぞれ 76%、27%減少する(18)。

* アポリポ蛋白A5 異常症 (OMIM 144650)

2000 年に比較ゲノム学的アプローチでAPOA5遺伝子が同定され (15)、2005 年にAPOA5遺伝子異常が高CM血症の原因となることが初めて報告された(19)。乳幼児期発症のI型を呈するケースも報告されているが(20)、多くの場合、環境要因（糖尿病、肥満、加齢、高炭水化物食、高脂肪食、飲酒、妊娠など）の影響を受けて、後天的に増悪しV型を呈する(21)。APOA5の遺伝子異常はIV型（VLDLが蓄積）を呈することも多く、動脈硬化のリスクとなることも知られているため(22, 23)、急性膵炎だけでなく動脈硬化予防にも注意が必要である。治療上は環境要因を抑えることが大切であり、 ω -3系多価不飽和脂肪酸製剤が有効なケースも報告されている(24)。

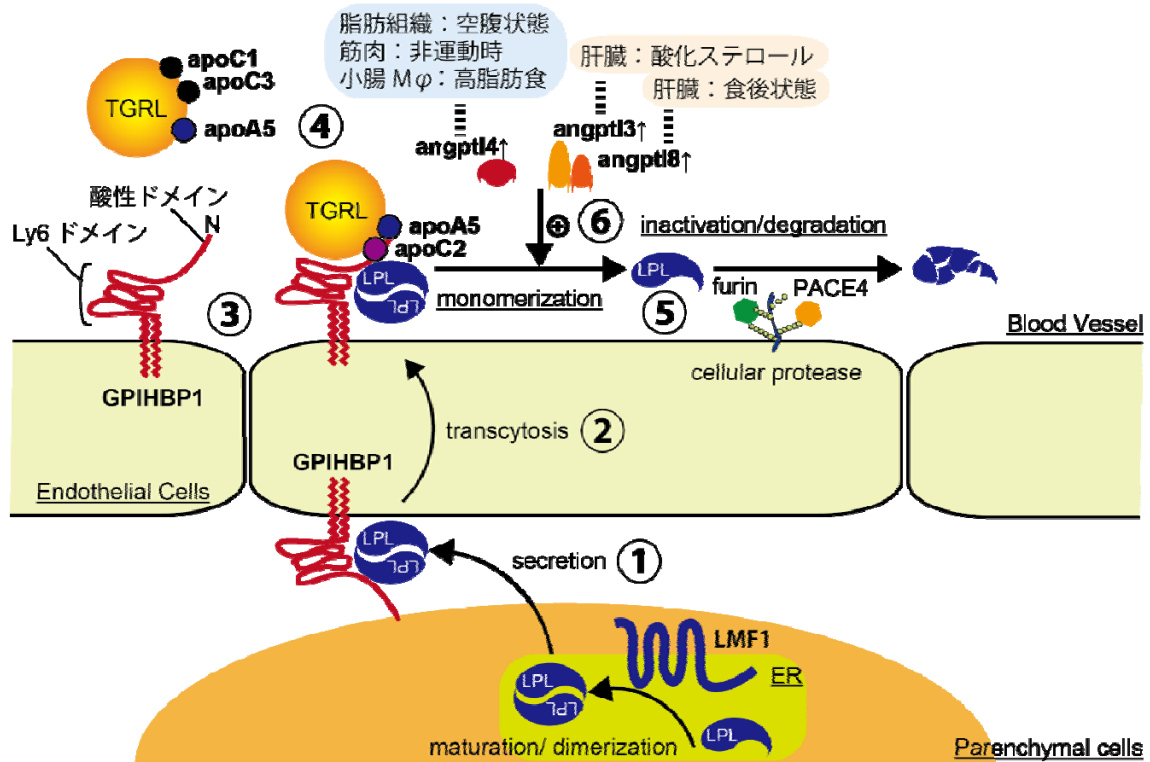


図2：LPL とその関連蛋白の異常は、高カイロミクロン血症の原因となる

LPL は、血管内皮細胞の血管腔側に繫留し、CM や VLDL などの TG リッチリポ蛋白 (TGRL) を代謝している。この LPL の機能には以下のステップが必要である。

- ① 脂肪細胞や筋細胞などの間質細胞 (Parenchymal cells) での LPL の合成と分泌 (LPL の小胞体 (ER) でのダイマー化/成熟が必要であり、これを促進する蛋白 LMF1 が必須)
- ② LPL のトランスサイトーシス (血管内皮細胞の間質側の GPIHBP1 が LPL を捕捉し、LPL を血管腔側へ移動)
- ③ LPL の血管腔側への繫留 (tethering) (GPIHBP1 が Ly6 ドメインと酸性ドメインで LPL と結合し LPL を血管内皮表面に繫留)
- ④ 血中の TGRL の血管内皮細胞表面への停留 (margination) (GPIHBP1 は酸性ドメインで apoA5 を介して TGRL と結合 (この反応は apoC1 や apoC3 によって阻害)。GPIHBP1 は TGRL と LPL の橋渡しをしている)
- ⑤ LPL の不活性化 (モノマー化のあと細胞由来プロテアーゼ (furin (PCSK3), PACE4 (PCSK6) により分解され不活性化)。
- ⑥ ⑤の過程の angptl ファミリー蛋白 (angptl3, angptl4, angptl8) による促進 (angptl ファミリーはそれぞれ特徴的な転写制御を受けており、LPL 活性を様々な組織のニーズに合わせて調節している)

3) LPL経路蛋白群に対する自己抗体

遺伝子異常による高CM血症の他に、これらの蛋白に対する自己抗体による高CM血症が知られている。LPL、APOC2 に対する自己抗体 (OMIM 118830) (25)の他に、最近、GPIHBP1 に対する自己抗体による高CM血症が報告された(26)。原因不明の高CM血症、膠原病合併の高CM血症の際はその可能性を考える。

原発性高CM血症が疑われる場合には、これらの遺伝子・蛋白異常を見分けるための検査や、可能であれば遺伝子検査を行うことが望ましい(表1)。またほとんどの場合劣性遺伝をとるため、近親婚の家族歴の聴取は重要であり、遺伝性疾患を疑う鍵となる。父と母の出身地を聞くことで血族結婚が判明することもある。

⑥ 病態（症状、合併症）

その原因となる遺伝子異常の重症度に応じて、あるいは脂肪摂取をどれだけ忌避しているかの個々人の違いに応じて、発症時期は幼小児期あるいは成人期と様々である(9)。環境要因（糖尿病の増悪、アルコール多飲、妊娠など）は増悪の契機となる。重症例では小児期から脂肪摂取後の上腹部痛を繰り返す。例えば、重度なLPL欠損症の場合、授乳中～幼少期などから、著明な高TG血症、膵炎（脂肪摂取時の腹痛発作に注意）、乳糜血清、網膜脂血症、発疹性黄色腫、肝脾腫などを呈する。患者の多くは授乳中～幼少期に発見される（LPL欠損症 43 症例のうち、13 症例は生後 1 年以内、22 症例は 10 歳未満、8 症例は 10 歳以後に見出されたとの報告もある(5)）。主要な症状を記す。

*急性膵炎：血清TG値が 1,000 mg/dlを越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 2,000 mg/dlを超えているとされる。TG > 1,000 mg/dlの症例のうち、約 20%程度で急性膵炎を発症するとの報告がある(6, 27)。TGが 1,000 mg/dl以下でも、急性膵炎のリスクが増加することが報告されており、注意が必要である(28)。高TG血症による急性膵炎は、急性膵炎全体のうち 12～22%を占めるとの報告もあり稀ではないが(27, 29) (5)、急性膵炎ではTG値が測定されていないことも多く、過小評価されている可能性もある。高CM血症による急性膵炎は、他の原因による急性膵炎と比べて、症状や臨床経過などの点に違いはない。腹痛、悪心、嘔吐、背部痛などの症状に気をつけ、急性膵炎の症例、頑固な腹痛に高TG血症を伴う症例では、高CM血症を鑑別する。

*乳糜血清：採血した血液が白色ピンク上、そのまま置いておくと上層に白色のクリーム層が浮いてくる。例えば、4,000 mg/dlのTGを含む血清は、4%ミルクと同じような乳糜様外見を呈する(5)。CMは体内で最大のリポ蛋白（75-1,200 nm）であり、比重が軽いため、4℃、24 時間の静置でクリーム層となって上層に浮いてくる。ちなみに、I型高脂血症ではCM単独の増加を反映して下層は透明となるが、V型高脂血症ではVLDLも増加するため下層は白濁している。

*網膜脂血症：眼底検査で、乳糜色の網膜血管を認める(30)（文献 30 に写真あり）。血清TG値が 4,000 mg/dlを超えると出現することが多い。視力には影響しない。

*発疹性黄色腫：四肢伸側、臀部、肩などを好発部位として出現・消退する小さな（数mm程度の）ピンクがかかった黄色い発疹である(31)（図 3）。CMを貪食した皮膚のマクロファージ細胞によるものであり、通常TG値 2,000 mg/dl以上で出現、約半数の患者で認める。TG値改善後は、数週間から数ヶ月の経過で消退する。消退する経過では、TGが抜け、コレステロールエステルに富む、赤みがかかった病変を呈する(5)。例えば小児ではこの症状により皮膚科で診断されることもある。



35歳男性。家族性Ⅰ型高脂血症（リポ蛋白リパーゼ欠損症）にみられた発疹性黄色腫。

（寺本民生氏提供）

図3：発疹性黄色腫

「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」（日本動脈硬化学会）より引用。

＊肝腫大と脾腫：脂質を貪食した泡沫マクロファージ細胞の浸潤による。脾腫は、脂肪制限食などによる血清TG値の改善とともに、速やかに（1週間以内程度）軽快する(5)。

＊その他希釈効果などによる検査値異常：偽性低Na血症、低アミラーゼ血症、Hb低値、ビリルビン高値(5)。

＊その他の合併症：呼吸困難（感）、神経学的症状（認知症、うつ病、記憶障害）の報告もある(5)。

⑦ 我が国の診断基準と診断方法の実際

表1に診断基準を示す(2)。

⑧ 鑑別疾患

鑑別疾患は表1に記載の通りである。

なお、二次性と思われる場合でも原発性の原因となる遺伝的素因が隠れている可能性があり注意する。

膠原病を合併している場合には、先に述べた自己抗体による高CM血症を鑑別する(25, 26)。

妊娠中の著明な高TG血症の際は原発性高CM血症を鑑別する。妊娠は一般に高脂血症をきたすが（健常者においてもLDL-Cは1.5倍程度、TGは2倍程度増加する）(32)、原発性高CM血症の患者においては特に高TG血症の増悪と膵炎の合併に注意する。妊娠中の急性膵炎の約半数は高TG血症に起因するとの報告もある(33)。

血中トリグリセライド値 1,000 mg/dl 以上

(急性膵炎、発疹性黄色腫、網膜脂血症、肝脾腫などに注意)

原発性 (遺伝性) *1

LPL 欠損症
apoC-II 欠損症
GPIIb/IIIa 異常症
LMF1 異常症
apoA-V 異常症
その他

AND
OR

二次性 *2

アルコール性
糖尿病性
薬剤性
その他 (妊娠など)

*2 二次性高カイロミクロン血症

◎併存疾患

糖尿病、腎臓病 (ネフローゼ症候群)、神経性食思不振症、リポジストロフィー、Weber-Christian 病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、その他の高 TG 血症を来しうる疾患 (ITP、Graves 病、異常蛋白血症、多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、リンパ性白血病、サルコイドーシスなど)

◎薬剤性

エストロゲン、ステロイド、経口避妊薬、利尿剤、β 遮断薬、レジン、抗精神病薬 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) など)、瘰癧治療薬、HIV 治療薬、免疫抑制剤など

◎生活・環境要因

飲酒、妊娠、肥満など

↓
専門的検査 *3

高 TG 血症の治療

高 TG 血症治療薬 (フィブラート、選択的 PPARα モジュレーターなど)
食事指導 (脂肪、炭水化物、アルコール制限など)

合併症の予防と早期発見

急性膵炎、動脈硬化

↓
二次性要素の治療

*1,2 二次性と思われる中でも原発性が隠れていることがあり注意する。
*3 LPL 活性、apoC-II 蛋白、apoA-V 蛋白、自己抗体、遺伝子検査など。

図4：原発性高カイロミクロン血症の診断と治療のフローチャート

⑨ 現在の治療法

原発性高CM血症の治療は、急性膵炎の予防のために、TG 1,000 mg/dl以下を目指し(1)、食後でも 1,500 mg/dlを超えないように(2)少しでも血中TG値を下げる事が大切である。

LPL経路の異常を回復し得るような根治的な治療法は残念ながらない。ヒトLPLの機能獲得型多型 (S447X) をアデノ随伴ウイルスベクターにて一過性に発現する alipogene tiparvovec (Glybera®) が、2012年に欧州初の遺伝子治療薬としてLPL欠損症を対象として認可され(34)、臨床症状と膵炎発症率の軽減が期待されたが、極めて高額な薬価(110万ユーロ)と効果不明確のため、2017年に発売中止となっている。現時点では、環境要因の改善と、その効果は限定的であるが高TG血症治療薬(フィブラート、選択的PPARαモジュレーターなど)を用いる。

高TG血症の悪化の契機となる環境要因、生活背景はよく聴取する。食事(特に、脂肪、炭水化物やアルコールの摂取)、妊娠などの生理的变化、肥満症、糖尿病などの合併、服薬状況(薬剤性の可能性)には特に注意し、環境要因の改善につとめる。

これらの治療の効果は限定的であり、治療抵抗性で膵炎を繰り返してしまうことも多いが、脂肪摂取制限の遵守不良は合併症としての膵炎をより重症化させることから(5)、生活指導と服薬指導含め、難治性疾患としてのケアを生涯にわたって行うことが大切である。

*脂肪摂取制限：1日 15～20g以下（総カロリーの15%以下）。妊娠中の高CM血症に対して、妊娠中期や後期での1日 2 g以下の脂肪制限が有効であり、新生児にも影響がなかったとの報告もある(5)。

*中鎖脂肪酸（medium chain triglyceride (MCT)）：小腸からの吸収の際にMCTはCMに乗らず直接門脈系に流入するため、乳児のMCTミルク、脱脂粉乳、大人でのMCTを使った料理がおすすめされる。

*炭水化物摂取制限：炭水化物制限はVLDLの産生を抑える。VLDLとCMは同じLPL経路で代謝されるため、VLDLの抑制はCM代謝の改善につながり得る(35)。

*アルコール摂取制限：エタノールとして1日 20g以下が目安となるが、個人差があり、基本的には禁酒が望ましい。

*薬物療法：TG降下薬（フィブラート、選択的PPAR α モジュレーターなど）が有効な場合もある。基本的には高CM血症に有効な薬剤はないが、VLDL代謝の改善はCM代謝の改善につながり得る(35)。 ω -3系多価不飽和脂肪酸製剤で軽快するケースもあるが、魚油サプリメントによる高CM血症悪化の報告があり注意が必要である(1)。

*二次性高CM血症の治療：高CM血症の原因となる後天的な要素を可能な限り除去する（糖尿病やアルコール多飲、肥満症の治療など）。極端な減量は、体重がリバウンドした際には、かえってより重度の高TG血症と急性膵炎を起こす危険があり、注意する。糖尿病合併の場合には、糖尿病治療によって高TG血症が軽快すること、糖尿病治療薬によってTG低下作用に差が出る可能性に留意して、治療薬を選択する。例えばピオグリタゾンが他剤より有効なケースなどもある。

*急性膵炎の治療：通常の急性膵炎の治療（絶食、低カロリー輸液など）を行う（但し、脂肪製剤の投与や高カロリー輸液は一般的には行わない）。著しい高TG血症が急性膵炎の原因となっている場合には、血漿交換療法も治療の選択肢となる（米国アフェレーシス学会ガイドライン）(36)。他に難治性の再発性高TG血症性急性膵炎（HTGP）に対し、抗酸化療法が有効との報告もあるが(37)、一定した見解はない。特殊なケースでの治療法として、アポリポ蛋白C-II欠損症の場合には、急性膵炎などの緊急時に新鮮凍結血漿の輸血が有効である。アポリポ蛋白C-IIが補充されることにより、血中のTG値は速やかに低下する(10)。

⑩ 将来の展望

1) 根本的な治療薬について

近年のゲノム研究から高TG血症と関連する遺伝子が多く同定されており、これらの遺伝子を標的としたアンチセンス核酸医薬、モノクローナル抗体製剤の中には、原発性高CM血症への有効性が示唆されているものもある。アポリポ蛋白C-III（APOC3）に対するアンチセンス核酸医薬（Volanesorsen (ISIS-APOCIIIrx, ISIS 304801)）(38)、diacylglycerol acyl transferase 1 (DGAT1) 阻害薬(pradigastat) (39)、抗ANGPTL4抗体(40)、ANGPTL3に対する抗体やアンチセンス医薬(IONIS-ANGPTL3-LRx) (41, 42)が開発されている。このうちVolanesorsenは、健常人での

phase 1、高TG血症患者でのphase 2 を経て、LPL欠損症を含む高カイロミクロン血症患者での有効性も示されるなど(38)、今後の臨床応用が期待されていたが、副作用もあり、FDAの認可は得られていない。他に、MTP阻害薬 (lomitapide) が高カイロミクロン血症の治療に有効な可能性もあり、長期的な有効性・安全性の検討結果が待たれる (43)。

2) 原因遺伝子について

原発性高CM血症の多くは、まだ原因遺伝子が明らかでない(8)。このようなケースの遺伝子解析からは、新たな原因が見つかる可能性がある。例えば、APOC2 の極度の発現低下も高カイロミクロン血症の原因となりうるのが最近示唆された (アポリポ蛋白C-II低下症) (44)。新たな原因遺伝子は新たな治療法開発につながる可能性があり、病因の更なる解明が望まれる。

3) 膵炎ハイリスクの指標について

TG > 1,000 mg/dlの症例でも、すべてが急性膵炎となるわけではなく、約 20%程度しか急性膵炎にならないとの報告もある(6, 27)。血清TG値が 30,000 mg/dl近くでも急性膵炎にならないケースも報告されている(5)。一方で、マイルドな高TG血症 (TG 1,000 mg/dl以下) も急性膵炎のリスクになりうる(28)。血清TG値と急性膵炎の重症度も必ずしも相関しない(45)。どのような臨床的特徴の高CM血症が膵炎のリスクが高いかがわかれば、そのような患者を重点的に治療することが可能となるであろう。

4) 動脈硬化ハイリスクの指標について

高CM血症が動脈硬化のリスクとなるかについては、これまでも議論があったが(2)、疫学的には、著しいTG高値は急性膵炎のリスクであると同時に動脈硬化のリスクでもある(28)。遺伝疫学的研究からも、高TG血症や高CM血症をきたす遺伝子異常 (APOA5 など) は、動脈硬化のリスクともなることが報告されている(22, 23)。例えば、APOA5は早発性冠動脈疾患のリスク遺伝子としてLDLR (LDL受容体) に次ぐリスクであると報告されている(23)。高CM血症の動脈硬化惹起性は、原因となる遺伝子異常に依存している可能性もあり、今後の解明が待たれる。現時点での臨床的には、動脈硬化の合併に注意し、危険因子を管理することが重要となる。

おわりに

原発性高CM血症の原因遺伝子は完全には明らかではなく、根本的な治療法もなく、厳しい脂肪摂取制限などを生涯にわたり行なってもなお、急性膵炎を繰り返すケースも多い。このような背景から、原発性高CM血症は難病指定されている (表1)。原発性が疑われる場合には専門医に紹介し、専門的な検査をすすめることが望ましい。紹介基準としては、日本動脈硬化学会の「脂質異常症診療ガイド 2018 年版」にもある通り、急性膵炎のリスクの高くなるTG > 500 mg/dlが目安となり、随時でもTG > 1,000 mg/dlは要注意である。厚労省を中心とした「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、現在、PROLIPID研究という全国レベルでの原発性高脂血症患者の登録調査研究を行っている。希少疾患の疫学にはシステムティックな症例蓄積が必須である。膵炎や動脈硬化ハイリスク群を見分けるための診断指標同定、原因遺伝子の解明、新たな治療薬の開発などは喫緊の課題である。

参考文献

1. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Oct 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>
2. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(1):1- 12.
3. Bhattacharya S, Redgrave TG. The content of apolipoprotein B in chylomicron particles. *J Lipid Res.* 1981 Jul;22(5):820- 8.
4. Phillips ML, Pullinger C, Kroes I, Kroes J, Hardman DA, Chen G, et al. A single copy of apolipoprotein B-48 is present on the human chylomicron remnant. *J Lipid Res.* 1997 Jun;38(6):1170- 7.
5. Brunzell JD, Deeb SS. Familial lipoprotein lipase deficiency, apoC-II deficiency, and hepatic lipase deficiency. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 2001;2:2789- 816.
6. 村勢敏郎. 高脂血症診療ガイド (第2版) . 文光堂; 2012.
7. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients.* 2013 Mar;5(3):981- 1001.
8. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang J, Peter J, Defesche JC, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med.* 2012 Aug;272(2):185- 96.
9. Havel RJ, Kane JP. Chapter 114: Introduction: Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editors. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill; 2001.
10. Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, Chow A, Poapst M. Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II. *N Engl J Med.* 1978 Jun;298(23):1265- 73.
11. Yamamura T, Sudo H, Ishikawa K, Yamamoto A. Familial type I hyperlipoproteinemia caused by apolipoprotein C-II deficiency. *Atherosclerosis.* 1979 Sep;34(1):53- 65.
12. Péterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet.* 2007 Dec;39(12):1483- 7.
13. Ioka RX, Kang M-J, Kamiyama S, Kim D-H, Magoori K, Kamataki A, et al. Expression cloning and characterization of a novel glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein, GPI-HBP1. *J Biol Chem.* 2003 Feb;278(9):7344- 9.
14. Beigneux AP, Davies BSJ, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1

- plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab.* 2007 Apr;5(4):279- 91.
15. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science.* 2001 Oct;294(5540):169- 73.
 16. Rios JJ, Shastry S, Jasso J, Hauser N, Garg A, Bensadoun A, et al. Deletion of GPIHBP1 causing severe chylomicronemia. *J Inher Metab Dis.* 2012 May;35(3):531- 40.
 17. Adeyo O, Goulbourne CN, Bensadoun A, Beigneux AP, Fong LG, Young SG. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 and the intravascular processing of triglyceride-rich lipoproteins. *J Intern Med.* 2012 Dec;272(6):528- 40.
 18. Cefalù AB, Noto D, Arpi ML, Yin F, Spina R, Hilden H, et al. Novel LMF1 nonsense mutation in a patient with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4584- 90.
 19. Marçais C, Verges B, Charrière S, Pruneta V, Merlin M, Billon S, et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J Clin Invest.* 2005 Oct;115(10):2862- 9.
 20. Albers K, Schlein C, Wenner K, Lohse P, Bartelt A, Heeren J, et al. Homozygosity for a partial deletion of apoprotein A-V signal peptide results in intracellular missorting of the protein and chylomicronemia in a breast-fed infant. *Atherosclerosis.* 2014 Mar;233(1):97- 103.
 21. Talmud PJ. Rare APOA5 mutations--clinical consequences, metabolic and functional effects: an ENID review. *Atherosclerosis.* 2007 Oct;194(2):287- 92.
 22. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010 May;375(9726):1634- 9.
 23. Do R, Stitzel NO, Won H-H, Jørgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature.* 2015 Feb;518(7537):102- 6.
 24. Priore Oliva C, Pisciotto L, Li Volti G, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Feb;25(2):411- 7.
 25. Kihara S, Matsuzawa Y, Kubo M, Nozaki S, Funahashi T, Yamashita S, et al. Autoimmune hyperchylomicronemia. *N Engl J Med.* 1989 May;320(19):1255- 9.
 26. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, et al. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2017 27;376(17):1647- 58.

27. Ewald N, Hardt PD, Kloer H-U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Dec;20(6):497- 504.
28. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016 Dec;176(12):1834- 42.
29. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):10- 24.
30. Kumar J, Wierzbicki AS. Images in clinical medicine. Lipemia retinalis. *N Engl J Med*. 2005 Aug;353(8):823.
31. Nayak KR, Daly RG. Images in clinical medicine. Eruptive xanthomas associated with hypertriglyceridemia and new-onset diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2004 Mar;350(12):1235.
32. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006 Dec;189(2):451- 7.
33. Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, Mamopoulos A, Karagiannis V. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Dec;159(2):261- 6.
34. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther*. 2013 Apr;20(4):361- 9.
35. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, Bierman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest*. 1973 Jul;52(7):1578- 85.
36. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(3):83- 177.
37. Heaney AP, Sharer N, Rameh B, Braganza JM, Durrington PN. Prevention of recurrent pancreatitis in familial lipoprotein lipase deficiency with high-dose antioxidant therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;84(4):1203- 5.
38. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Dec;371(23):2200- 6.
39. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015 Feb;14:8.

40. Dewey FE, Gusarova V, O' Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C, et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016 Mar;374(12):1123- 33.
41. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O' Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 20;377(3):211- 21.
42. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai L-J, Fu W, Peralta R, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med.* 2017 20;377(3):222- 32.
43. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015 11(6):352-62.
44. Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, et al. Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(5):481- 93.
45. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):984- 91.

表1：原発性高カイロミクロン血症の診断基準（難病情報センターの診断基準に最新の情報をアップデートしたもの）

＜診断基準＞ Definite、Probableを対象とする。

必須条件：(1)及び(2)を認め、鑑別診断（下記D）が除外される。

- (1)血清トリグリセリド値 1,000 mg/dL以上（空腹時採血（食後12時間以上））
 - (2)カイロミクロンの証明（血清静置試験*1、超遠心法、電気泳動法、HPLC法による）
- (*1: 血清を4℃で24～48時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める)

A. 症状 主症状：1～4、副症状：5、6

1. 繰り返す腹痛AND/OR急性膵炎
2. 発疹性黄色腫
3. 網膜脂血症の存在
4. 肝腫大AND/OR脾腫大
5. 呼吸困難感
6. 神経精神症状（認知症、うつ病、記憶障害）

B. 検査所見

1. LPL活性・蛋白の欠損あるいは著明な低下（正常の10%以下）。
（ヘパリン静脈注射後血漿（注1）、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ。）
2. アポリポ蛋白C-IIの欠損あるいは著明な低下（正常の10%以下）。
3. アポリポ蛋白A5の欠損あるいは著明な低下（正常の10%以下）。
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白C-IIに対する自己抗体の証明（注2）。

C. 遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパクC-I I 遺伝子の変異
3. *GPIIIBPI* 遺伝子の変異
4. *LMFI* 遺伝子の変異
5. アポリポタンパクA-V遺伝子の変異

D. 鑑別診断

1. III型高脂血症
2. 家族性複合型高脂血症（FCHL）
3. 二次性高脂血症（アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、ウェーバー・クリスチャン（Weber-Christian）病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤（エストロゲン、ステロイド、利尿薬、βブロッカー、SSRIなど抗精神病薬、痤瘡治療薬、HIV治療薬、免疫抑制剤など）、その他高TG血症を来す疾患（多発性骨髄腫、全身性エリテマトーデス（SLE）、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど））

＜診断のカテゴリー＞

Definite（確定診断）：必須条件に、BあるいはCのいずれかの異常（疾患関連あり）が確認された場合。

Probable（臨床的診断）：必須条件に、Aの主症状のいずれかを認める場合。

Possible（疑い例）：必須条件のみ、あるいは、必須条件にAの副症状を認める場合。

(注1) 活性型のLPLは毛細血管内皮細胞表面に静電的に結合して係留されているため、ヘパリンを静注することによって初めて流血中に出現する。そのため通常、ヘパリン (10~50 U/kg(2)、60~100 U/kg(5)) 静注10~15分後の血漿中のLPL活性と蛋白量を測定して診断が行われる。GPIHBP1欠損症の場合は、その前後のタイムポイントでの測定が有用である可能性もある。ヘパリン静注後血漿中の総リパーゼ活性のうちLPLによるものは約1/3で、残りのほとんどは肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) によるものであるため、LPL活性の分別測定のためには抗LPL抗体や抗HTGL抗体が必要となるが、硫酸プロタミンや1M NaClにてLPLを失活させる方法もある。安定した合成基質が必要とされるなど熟練を要したが、現在では研究用として測定キットも市販されており、また蛋白量の測定も一般臨床検査として採用されている。

(注2) 本文中に記載の通り、最近GPIHBP1に対する自己抗体による高CM血症が報告された。

(執筆責任者：後藤田貴也、岡崎啓明)

資料 2-6. 脳腱黄色腫症

要約

脳腱黄色腫症は *CYP27A1* 遺伝子変異を原因とする常染色体劣性の遺伝性疾患である。*CYP27A1* 遺伝子は 27-水酸化酵素をコードしており、脳腱黄色腫症患者では本酵素活性が著しく低下している。その結果、血清コレステロールが上昇し、脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの全身臓器にコレステロールが沈着することにより、様々な臓器障害をきたす。本症の臨床症状は、腱黄色腫、新生児期の胆汁うっ滞、小児期の難治性下痢、若年性白内障・冠動脈疾患・骨粗鬆症といった全身症状と、精神発達遅滞・認知症、小脳性運動失調、てんかん、錐体路症状、錐体外路症状、末梢神経障害といった神経症状に大別される。病型には、多彩な臨床症状を呈する古典型、痙性対麻痺を主徴とする脊髄型、神経症状を認めない非神経型、新生児胆汁うっ滞型がある。診断は、臨床症状から本症を疑い血清コレステロール値の上昇を確認する。*CYP27A1* 遺伝子検査により確定診断を行うことが望ましい。治療としてはケノデオキシコール酸の有効性が確立している。早期治療により良好な経過をとりうるが、治療が遅れると重篤な後遺症を残す。脳腱黄色腫症は治療可能な疾患であり、早期診断・治療が非常に重要である。

はじめに

脳腱黄色腫症は古くから知られている脂質代謝異常症であるが、その臨床像は多様であり未診断例が非常に多い。本症はケノデオキシコール酸などによる疾患修飾療法が可能な疾患であり、早期診断・治療が非常に重要である。本稿では、最近実施された本邦における全国調査結果¹⁾、最新の診断基準・診療ガイドライン²⁾を含め、脳腱黄色腫症についての最近の知見を概説する。

疾患の概要（特徴・合併症・自然予後など）

脳腱黄色腫症は、*CYP27A1* 遺伝子変異を原因とする常染色体劣性の遺伝性疾患で³⁻⁶⁾、主にコレステロールが全身臓器に沈着することにより様々な臓器障害が惹起される。臨床病型は、多彩な臨床症状を呈する古典型⁷⁻¹⁰⁾、痙性対麻痺を主徴とする脊髄型^{1, 8, 11-14)}、神経症状を認めない非神経型¹⁾、新生児胆汁うっ滞型^{9, 15-17)}に分類される（表 1）^{1, 2)}。典型的な古典型脳腱黄色腫症は、小児期に慢性の下痢、白内障、精神発達遅滞／退行、てんかん、歩行障害などで発症することが多い。腱黄色腫（図 1）は 20 歳代に生じることが多くアキレス腱に好発するが、黄色腫を認めない例も稀ではない。若年性の骨粗鬆症や冠動脈疾患の合併も多い。未治療のまま経過すると進行性の神経症状により、高度の日常生活動作障害を呈する。



図 1. 脳腱黄色腫患者のアキレス腱黄色腫（Intern Med 53: 2725-2729, 2014¹⁸⁾より転載）。

(A) 肉眼所見。(B) 単純レントゲン。(C) MRI T1 強調像。

表 1. 脳腱黄色腫症の病型

病 型	特 徴
古典型	小児期に下痢や白内障で発症することが多く、腱黄色腫、冠動脈疾患、骨粗鬆症、進行性の神経・精神症状など多彩な臨床症状を呈する病型。 神経・精神症状としては、精神発達遅滞、認知機能障害、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、脊髄性感覚障害、末梢神経障害などを認める。
脊髄型	成人期発症で、亜急性から慢性に経過する痙性対麻痺を主症状とする病型。 血清コレステロール値は古典型よりも低値であることが多い。
非神経型	腱黄色腫など非神経症状のみを呈する病型。 家族性高コレステロール血症やシトステロール血症との鑑別が必要。
新生児胆汁うっ滞型	新生児期新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞を呈する病型。 将来的に他の病型に移行する可能性がある。

疾患頻度

「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究」班が実施した全国調査では、2012年9月～2015年8月の3年間に日本全国で40例の脳腱黄色腫症患者の存在が確認された¹⁾。また、これまでに本邦から約60例の本症患者の報告がある。一方、ExAC (The Exome Aggregation Consortium)のデータベースを用いた *CYP27A1* 遺伝子変異の検討による本症の頻度は、東アジア人で64,267～64,712人に1人と推測されており¹⁹⁾、本邦の潜在的な患者数は1,000人以上である可能性がある。現在PROLIPIDという全国レベルでの原発性高脂血症患者の登録調査研究が実施されており、脳腱黄色腫症に関しても今年度から登録が開始される。

遺伝学

CYP27A1 が脳腱黄色腫症の原因遺伝子であり、患者は *CYP27A1* 遺伝子変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で有する。これまでに50種類以上の変異が報告されており、ミスセンス変異が65%、ナンセンス変異が20%、欠失・挿入変異が16%、スプライス変異が18%を占める²⁰⁾。日本人では、c.1214G>A (p.R405Q)が31.6%、c.1421G>A (p.R474Q)が26.3%、c.435G>T (p.G145=)が15.8%と頻度が高いことが全国調査で明らかになっている¹⁾。本症の遺伝形式は常染色体劣性であり、ヘテロ接合体の保因者が臨床症状を呈した報告はない。

病態

CYP27A1 遺伝子は、27-水酸化酵素をコードしており、脳腱黄色腫症の患者では本酵素活性が著しく低下している。27-水酸化酵素は、肝臓における一次胆汁酸の合成に必須の酵素であり、酵素欠損によりケノデオキシコール酸などの胆汁酸の合成障害をきたす(図2)。また、ケノデオキシコール酸によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレステロール・胆汁アルコールの産生が助長される(図2)²¹⁾。上昇したコレステロールが脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの全身臓器に沈着し、様々な臓器障害を惹起する。下痢や胆汁うっ滞は、ケノデオキシコール酸の欠乏や胆汁アルコールの上昇などの機序によると推測される。

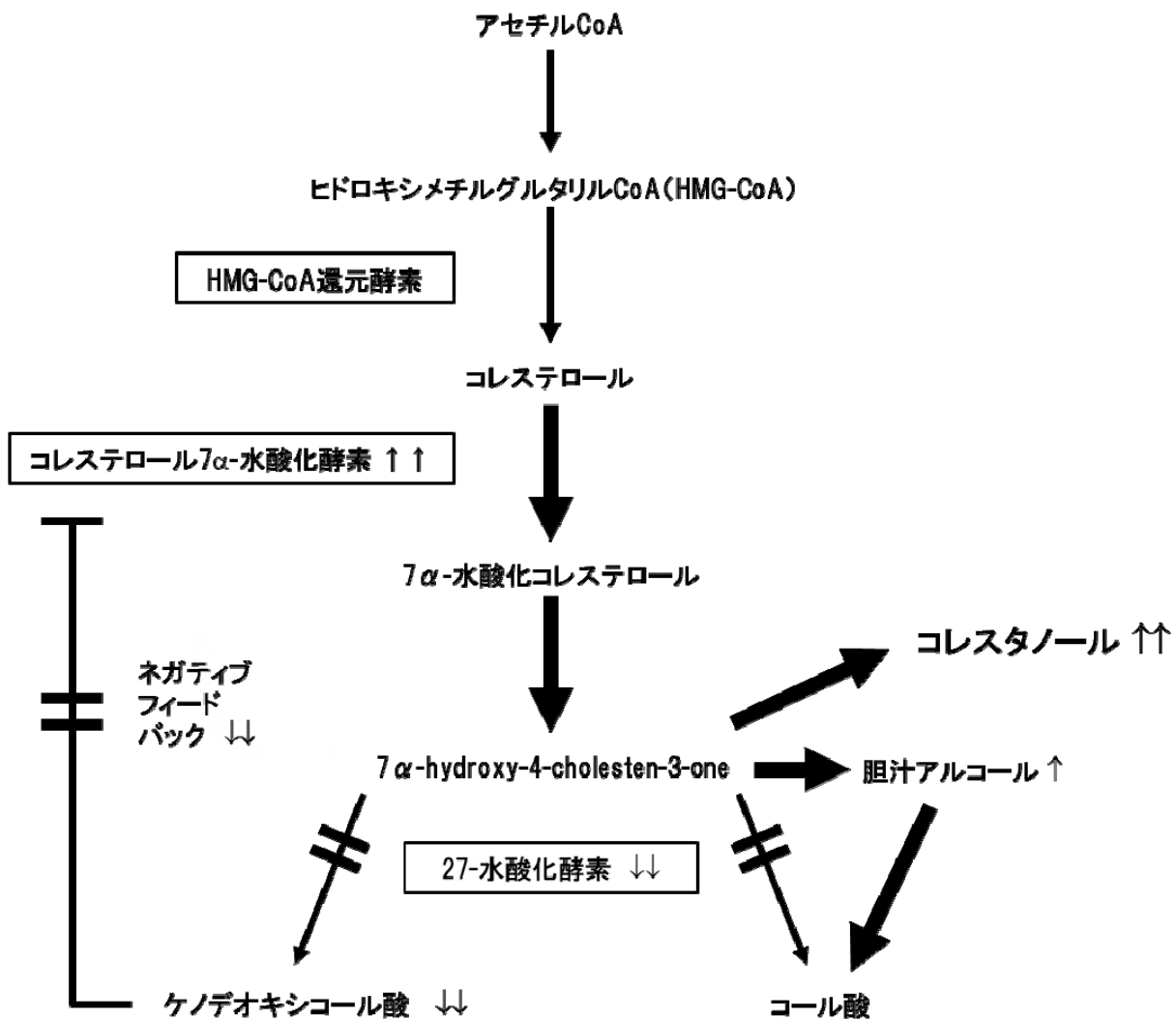


図2 脳髄黄色腫症の病態（脳髄黄色腫症診療ガイドライン 2018²⁾より転載）

本症患者は *CYP27A1* 遺伝子変異により 27-水酸化酵素活性が著減している。その結果、ケノデオキシコール酸の産生が低下し、血清中コレスタノールが上昇する。ケノデオキシコール酸低下によりコレステロール 7 α -水酸化酵素へのネガティブフィードバックが減少するため、血清中コレスタノールは更に上昇する。上昇したコレスタノールが全身臓器に沈着し臓器障害を惹起する。

我が国の診断基準と診断方法の実際

現在指定難病の認定に用いられている旧診断基準は難病センターのホームページ (http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/263-201704-ki_jyun.pdf) で参照可能である。2018年に改訂された新しい診断基準^{1,2)}を表2に示す。

表2. 脳髄黄色腫症の診断基準

A 症状

1. 臃黄色腫
2. 進行性の神経症状*または精神発達遅滞
3. 若年発症の白内障
4. 若年発症の冠動脈疾患
5. 小児～若年発症の慢性の下痢
6. 若年発症の骨粗鬆症
7. 新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞

*進行性の神経症状としては、認知機能障害、小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、けいれん、脊髄性感覚障害、末梢神経障害などの頻度が高い

B 生化学的検査所見

血清コレスタノール濃度 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上
(健常者の平均値 \pm SD : 2.35 \pm 0.73 $\mu\text{g/mL}$)

C 遺伝学的検査

CYP27A1 遺伝子の変異
(変異をホモ接合体または複合ヘテロ接合体で認める)

D 鑑別診断

以下の疾患による血清コレスタノール高値を除外する.

- 家族性高コレステロール血症
- シトステロール血症
- 閉塞性胆道疾患
- 甲状腺機能低下症

上記疾患の鑑別が困難な場合や上記疾患と脳臃黄色腫症の合併が否定できない場合は、*CYP27A1* 遺伝子検査を実施する。*CYP27A1* 遺伝子の病原性変異が確認された場合は、上記の疾患を合併していても脳臃黄色腫症の診断が可能である。

<診断のカテゴリー>

Definite : A の 1 項目以上 + B + C + D

Probable : A の 1 項目以上 + B + D

Possible : A の 1 項目以上 + B

臃黄色腫、進行性の神経症状または精神発達遅滞、若年発症の白内障・下痢・冠動脈疾患・骨粗鬆症、新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞など本症を疑う症状を認めた場合、血清コレスタノールの測定を行う。血清コレスタノールは外注検査が可能であるが保険収載はされていない。血清コレスタノールが上昇 (4.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上) しており、他疾患が否定されれば Probable、さらに *CYP27A1* 遺伝子の変異が証明されれば Definite の診断となる。

鑑別診断

家族性高コレステロール血症とシトステロール血症は、腱黄色腫と血清コレステロール高値を呈するため、脳腱黄色腫症の重要な鑑別疾患である。但し、これらの疾患では、神経・精神症状、胆汁うっ滞、慢性の下痢、白内障、骨粗鬆症を呈することはほとんどないため、これらの症状を認める場合は脳腱黄色腫症が強く疑われる。また、脳腱黄色腫症では、家族性高コレステロール血症やシトステロール血症のような著明な高LDLコレステロール血症を呈する事はない。この他、閉塞性胆道疾患や甲状腺機能低下症で血清コレステロールが上昇する場合があります鑑別が必要である。神経症状の観点からは、脊髄小脳変性症や痙性対麻痺との鑑別が重要である。原因が特定できない小脳性運動失調症や痙性麻痺の症例、特にMRIで小脳歯状核、淡蒼球、皮質脊髓路、小脳脚、脳室周囲白質（図3A）^{1,7,22,23}、または頸髄～胸髄の側索および後索（図3B）^{11,12}にT2強調像高信号を認める症例では、本症を疑い血清コレステロールの測定を実施する必要がある。また、原因が特定できない新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞でも本症を念頭に精査を進める必要がある。

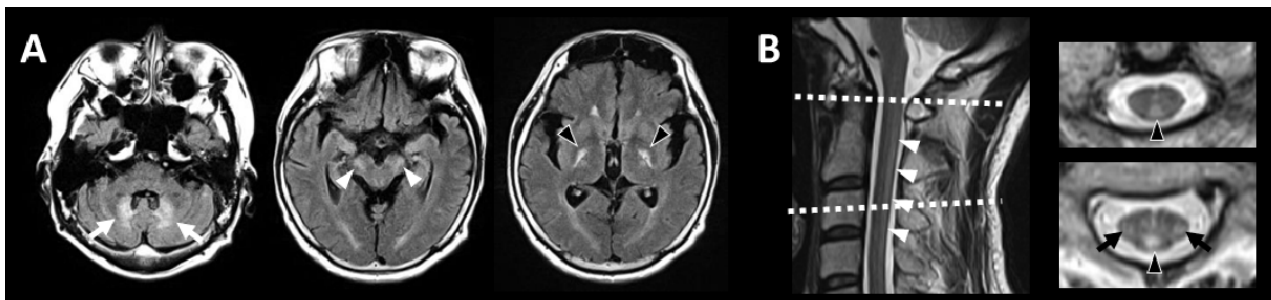


図3 脳腱黄色腫症患者のMRI所見 (A) 脳MRI FLAIR画像 (Intern Med 53: 2725-2729, 2014¹⁸)より転載). 小脳歯状核 (白矢印), 皮質脊髓路 (白矢頭), 淡蒼球 (黒矢頭) に高信号を認める. (B) 脊髄MRI T2強調画像 (神経内科 86: 368-373, 2017²⁴)より転載). 頸髄後索 (黒矢頭) および側索 (黒矢印) に長軸方向に長い高信号 (白矢頭) を認める.

現在の治療法

疾患修飾療法の中心は、著減しているケノデオキシコール酸の補充（保険適応外）である。ケノデオキシコール酸投与により胆汁酸合成経路の律速酵素であるコレステロール7 α -水酸化酵素へのネガティブフィードバック（図2）が正常化し、血清コレステロールの上昇や尿中への胆汁アルコール排泄増加といった生化学的検査異常が改善する。また、その結果として組織へのコレステロールの蓄積が抑制される。早期治療により臨床症状の改善も期待できる^{1,25-29}。ケノデオキシコール酸の投与量は成人例では750 mg/日²⁶、小児例では15 mg/kg/日²⁹が推奨されている²。HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン製剤、保険適応外）^{1,27,30,31}もコレステロールの産生を抑制することが知られており、多くの症例で治療に用いられているが、臨床的有用性のエビデンスは十分に蓄積されていない。LDLアフェレシス（保険適応外）も血清コレステロールを低下させることが可能であるが^{1,32-34}、約2週間で治療前値に戻ってしまう³⁴ことからケノデオキシコール酸やスタチン製剤による治療効果が不十分な例に実施を検討する。

将来展望

現在本邦で、脳腱黄色腫症に対するケノデオキシコール酸の治験が計画されており、近い将来保険適応になる可能性がある。本邦で実施した全国調査の結果では、本症の診断までに平均で16.5 ± 13.5年を要しており、特に小児期の未診断例が多いことが明らかになっている¹。現状では、診断・治療の遅れにより重篤な神経系の後遺症を残している患者が多い。今後、発症早期に診断・治療介入することで本症患者の予後が改善すると期待される。

文献

- 1) Sekijima Y, *et al.* Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. *J Hum Genet* **63**: 271-80, 2018
- 2) 脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班, 原発性高脂血症に関する調査研究班編. 脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018.
- 3) Cali JJ, *et al.* Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* **266**: 7779-83, 1991
- 4) Cali JJ, Russell DW. Characterization of human sterol 27-hydroxylase. A mitochondrial cytochrome P-450 that catalyzes multiple oxidation reaction in bile acid biosynthesis. *J Biol Chem* **266**: 7774-8, 1991
- 5) 小山信吾, 加藤丈夫. 脳腱黄色腫症の病態. *臨床神経* **56**: 821-6, 2016
- 6) 関島良樹. 脳腱黄色腫症の疾患概念と臨床像の多様性. *神経内科* **86**: 368-73, 2017
- 7) Verrips A, *et al.* Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* **123**: 908-19, 2000
- 8) Pilo-de-la-Fuente B, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol* **18**: 1203-11, 2011
- 9) Mignarri A, *et al.* A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* **37**: 421-9, 2014
- 10) Lee MH, *et al.* Fine-mapping, mutation analyses, and structural mapping of cerebrotendinous xanthomatosis in U.S. pedigrees. *J Lipid Res* **42**: 159-69, 2001
- 11) Verrips A, *et al.* Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* **122**: 1589-95, 1999
- 12) Abe R, *et al.* Spinal form cerebrotendinous xanthomatosis patient with long spinal cord lesion. *J Spinal Cord Med* **39**: 726-9, 2016
- 13) Yanagihashi M, *et al.* Late-onset spinal form xanthomatosis without brain lesion: a case report. *BMC Neurol* **16**: 21, 2016
- 14) Nicholls Z, *et al.* Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Pract Neurol* **15**: 280-3, 2015
- 15) Clayton PT, *et al.* Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* **25**: 501-13, 2002
- 16) von Bahr S, *et al.* Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **40**: 481-6, 2005
- 17) Pierre G, *et al.* Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inherit Metab Dis* **31 Suppl 2**: S241-5, 2008
- 18) Yoshinaga T, *et al.* Clinical and Radiological Findings of a Cerebrotendinous Xanthomatosis Patient with a Novel p.A335V Mutation in the CYP27A1 Gene. *Intern Med* **53**: 2725-9, 2014
- 19) Appadurai V, *et al.* Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab* **116**: 298-304, 2015
- 20) Gallus GN, *et al.* Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* **27**: 143-9, 2006
- 21) Makishima M, *et al.* Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* **284**: 1362-5, 1999
- 22) Barkhof F, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology* **217**: 869-76, 2000
- 23) De Stefano N, *et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients

with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* **124**: 121-31, 2001

- 24) 吉長恒明, 関島良樹. 脳腱黄色腫症の画像所見の特徴. *神経内科* **86**: 368-73, 2017
- 25) van Heijst AF, *et al.* Chronic diarrhoea as a dominating symptom in two children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Acta Paediatr* **85**: 932-6, 1996
- 26) Berginer VM, *et al.* Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* **311**: 1649-52, 1984
- 27) Nakamura T, *et al.* Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* **40**: 741-6, 1991
- 28) Martini G, *et al.* Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcif Tissue Int* **92**: 282-6, 2013
- 29) van Heijst AF, *et al.* Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr* **157**: 313-6, 1998
- 30) Lewis B, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: biochemical response to inhibition of cholesterol synthesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* **287**: 21-2, 1983
- 31) Verrips A, *et al.* Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* **48**: 233-8, 1999
- 32) Mimura Y, *et al.* Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with low-density lipoprotein (LDL)-apheresis. *J Neurol Sci* **114**: 227-30, 1993
- 33) Dotti MT, *et al.* Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci* **25**: 185-91, 2004
- 34) Ito S, *et al.* Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* **216**: 179-82, 2003

(執筆責任者：関島良樹, 小山信吾)

資料 2-7. 無ベータリポ蛋白血症(無βリポ蛋白血症)

① 要約

無βリポ蛋白血症 (ABL) は常染色体劣性遺伝形式を示す稀な疾患である。アポ B 含有リポ蛋白が欠損し、著明な低脂血症を呈する。ミクロソームトリグリセライド転送蛋白 (MTP, 遺伝子名 *MTP*) の欠損 (ホモ接合体) により、肝臓における血中への VLDL 分泌, 腸管におけるカイロミクロン形成による脂肪吸収が障害される。有棘赤血球症を認め、脂溶性ビタミンの吸収障害により、網膜色素変性症, 神経障害を呈する (図 1)。MTP 欠損の証明には, *MTP* 遺伝子変異の同定が必要である。脂溶性ビタミンの大量補充療法が唯一の治療法である。なお, 家族性低βリポ蛋白血症 1 (FHBL1) のホモ接合体の重症例は ABL 同様の臨床像を呈する。検査所見上は鑑別困難であり, ABL では 1 親等親族には低脂血症を認めないが, FHBL1 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ことが参考所見となる。

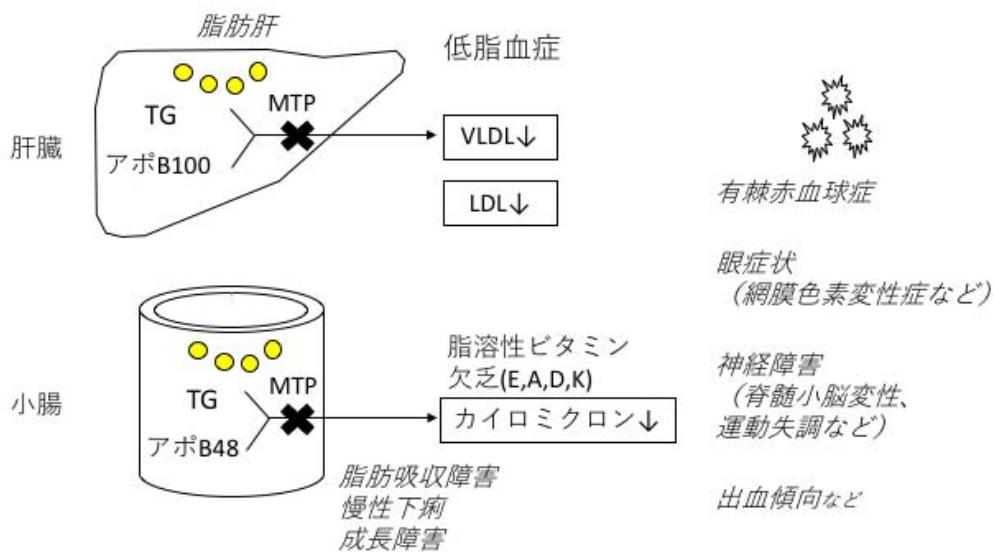


図 1. 無ベータリポ蛋白血症

ミクロソームトリグリセライド転送蛋白 (MTP, 遺伝子名 *MTP*) は肝臓や小腸で働き、VLDL やカイロミクロンの合成を助ける酵素である。その欠損 (ホモ接合体) は、ベータリポ蛋白とよばれるこれらのアポ B 含有リポ蛋白の合成・分泌障害に起因する低脂血症を来すだけでなく、トリグリセライド (TG) が分泌されずに細胞内にとどまることに起因する脂肪肝や、脂肪・脂溶性ビタミン吸収障害に起因する様々な合併症 (斜体で表示) の原因となる。

② はじめに

無βリポ蛋白血症 (abetalipoproteinemia ; ABL) はアポ B 含有リポ蛋白であるカイロミクロン, VLDL, LDL が欠如して著明な低脂血症を呈する稀な遺伝性疾患である。1950 年に Bassen と Kornzweig により有棘赤血球・網膜色素変性症・運動失調を呈する症例として報告され (1), Bassen-Kornzweig 症候群とも呼ばれる。1960 年にこの疾患に罹患した患者の血清総コレステロールが主に β リポ蛋白分画で低下していることが報告され (2), 無βリポ蛋白血症とよばれるようになった。アポ B 含有リポ蛋白の合成に必要なミクロソームトリグリセライド転送蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein ; MTP) 活性の欠損が 1992 年に報告された (3)。1993 年には MTP のサブユニットの 1 つがクローニングされ, その遺伝子 (遺伝子名 *MTP*) 異常が ABL 患者で報告された (4)。本症は MTP 欠損による疾患である (図 1)。

③ 疾患の概要(特徴・合併症・自然予後等)

出生時は無症状であるが, 授乳開始後から, 嘔吐, 腹部膨満, 脂肪吸収障害による下痢が生じ, 栄養障害による成長障害がみられる (2)。脂肪の多い食事を避けることにより, 消化器症状は軽減する (2)。小腸上皮細胞の細胞質には脂肪滴が充満し, 消化管内視鏡では, 小腸の絨毛上皮が白色調を呈し, snow white

duodenum とよばれる。慢性の脂肪吸収障害により、脂溶性ビタミンであるビタミン E, A, D, K は低値を示す。脂溶性ビタミンの欠乏により、思春期までに多彩な神経症状や網膜色素変性などの眼症状を呈する。神経症状は、脊髄小脳変性が特徴で主にビタミン E 欠乏によるとされ、10 歳(～20 歳)頃までに始まる。深部腱反射の低下が初発症状で、早ければ 2～3 歳で出現することが多い。その後、振動覚や位置覚も障害され、失調性歩行となる。しばしば Romberg 徴候を伴う。未治療例の多くは 30 歳前に自力歩行が困難になる。推尺異常や構語障害等の運動障害を伴い、重症例では骨格筋が拘縮し、凹足・内反尖足・脊柱後側駱症を呈するに至るとされる。他に、末梢神経障害、筋症状も報告されている(2)。眼症状は、ビタミン E 欠乏とビタミン A 欠乏によるとされ、網膜色素変性症が特徴的である。最初に夜盲や色覚異常がみられる。次第に視力低下や視野障害を来すこともある。また、有棘赤血球(acanthocyte)を 50%以上の赤血球で認め、連鎖形成が阻害されるため、血沈は著明に延長する。貧血も報告されており、脂肪吸収障害に続発する鉄、葉酸、その他の栄養素の欠乏によるものとされている(2, 5)。肝臓では、VLDL の合成・分泌が障害され、肝臓に脂肪が蓄積し脂肪肝になる。脂肪肝炎や肝硬変を合併したケースも報告されており、注意が必要である(6)。この中には中鎖脂肪(medium-chain triglyceride: MCT)投与が肝硬変を誘発した可能性のあるケースもあり、MCT 投与にあたっては注意が必要である(2)。その他、ビタミン K 欠乏による出血傾向(プロトロンビン時間延長)や心筋症による不整脈死の報告もある。進行したケースでは神経・筋障害による自立歩行困難、失明などにより ADL が著しく低下する。ビタミン補充による症状や予後の改善が報告されている。成人期から始めても有効との報告もあるが、症状の回復は期待しにくいいため、早期治療が大切である(2)。治療奏功例で 60 代-70 代まで生存しているという報告もある(5, 7, 8)。また、妊孕性が保たれていることが報告されている(2, 9)。

④ 疾患頻度

100 万人に 1 人以下とされている(10)。世界で約 100 例の症例報告がある(11)。本邦では、1983 年 Akamatsu らにより第 1 例が報告され(12)、以後 10 家系程度が報告されている。遺伝子診断で確定がついているものとしては、3 例の変異が報告されている(13, 14)。

⑤ 遺伝学(病因遺伝子、遺伝形式等)

MTTP 遺伝子変異により発症し、常染色体劣性遺伝形式を呈する。30 以上の *MTTP* 変異が報告されている(10)。約 3 分の 1 に両親の血族結婚を認め、男女比は概ね 1:1 である(11) (3:2 との報告もある(2))。

⑥ 病態

肝臓ではアポ B100 を含有する VLDL が産生され、小腸ではアポ B48 を含有するカイロミクロンが産生される。本症では MTP の遺伝的欠損により、これらの過程が障害されるため、VLDL さらに LDL が欠如するとともに、腸管から吸収される脂肪からカイロミクロンが産生できない。そのため、著明な低脂血症を呈する。カイロミクロンは脂肪や脂溶性ビタミンの吸収を担っているため、その産生障害は、慢性的な下痢と脂溶性ビタミンの欠乏状態を来す。脂肪吸収障害による栄養障害、脂溶性ビタミン吸収障害に伴う網膜色素変性や神経障害に伴う ADL 低下が特に問題となる。

⑦ 我が国の診断基準と診断方法の実際

診断基準を表 1 に示す。多くの症例では、乳幼児期に脂肪便や発育障害で診断される。脂溶性ビタミン欠乏による神経症状で発見される場合や成人後の健診で偶然低脂血症を診断されることもある(13)。血中総コレステロール(TC)低値(50mg/dl 未満)、血中トリグリセライド(TG)低値(15mg/dl 未満)の場合で、他の低脂血症が除外できれば本症が疑われる。(ただし、TC, TG 値は症例によるばらつきが大きく、本疾患が MTP 欠損によるアポ B 含有リポ蛋白の分泌障害に起因することを考えると、本来的には LDL-C, アポ B によるスクリーニングの方が望ましい。既報の症例は、LDL-C < 15 mg/dl, アポ B < 10 mg/dl の範囲にあることから(6, 11, 13, 14), LDL-C < 15 mg/dl, アポ B < 10 mg/dl をスクリーニング基準とするのが望ましい(ただし典型例ではアポ B < 5 mg/dl))。

症状としては、脂肪便や慢性下痢、神経症状の有無、網膜色素変性症の有無を確認する。検査としては、血中アポB濃度が欠損レベル(5mg/dl未満)であることを確認する。また有棘赤血球は50%以上の赤血球に認める。MTP欠損の証明には、*MTP*遺伝子変異の同定が必要である。

⑧ 鑑別疾患

二次性低 β リポ蛋白血症として、種々の疾患の慢性経過および終末期において低LDL血症が出現する。高頻度の疾患として、肝硬変を代表とする慢性肝疾患、甲状腺機能亢進症、慢性膵炎などによる腸管脂肪吸収障害、貧血を来す血液疾患などもLDLが低下することがよく知られている。家族性低 β リポタンパク血症1(familial hypobetalipoproteinemia; FHBL1)は常染色体優性遺伝形式であり、アポB蛋白の遺伝子異常による短縮アポBが主たる原因である。ヘテロ接合体(3000人に1人程度)では網膜色素変性や神経障害をきたすことは無いが、ホモ接合体(100万人に1人以下)の重症例では無 β リポ蛋白血症同様の臨床像を呈する。本人の検査所見上は鑑別困難であり、ABLでは1親等親族には低脂血症を認めないが、FHBL1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ことが参考所見となる。その他に乳幼児の低コレステロール血症に下痢、嘔吐、成長障害を伴う遺伝性疾患の鑑別としてカイロミクロン停滞病(Anderson病)がある。非常にまれな疾患で、常染色体劣性遺伝を呈する。カイロミクロンの分泌に重要なSar1b(secretion-associated and Ras-related GTPase 1B)をコードする*SAR1B*遺伝子の変異により、カイロミクロン(およびアポB48)が分泌されず、脂肪便、成長障害、低コレステロール血症を呈する(15)。血中トリグリセライド値は正常である。

⑨ 現在の治療法

治療の概要を表2に示す(8)。下痢を回避するためには脂肪の摂取制限が必要である。総カロリー摂取の30%以下(あるいは1日15~20g以内(小児では5g/日以内から始める))に脂肪摂取を制限する(2, 7, 8, 10, 11, 16)。乳児の栄養障害には、カイロミクロンを経ずに吸収されるMCTを投与することがあるが必須ではなく、肝硬変の誘発には注意する必要がある(2, 11)。また、必須脂肪酸が不足しないように配慮する(8)。ビタミンEの経口大量補充療法は、神経症状の発症及び進展遅延に推奨されている(2, 10)。但し、血中ビタミンEレベルは正常化せず、正常下限の30%までにとどまるといわれている(5, 11)。また、ビタミンEの補充は、その他の脂溶性ビタミンの競合的吸収障害を来すことにより、ビタミンK欠乏などを助長する可能性があるため注意が必要である(11)。ビタミンEと共にビタミンAの大量投与は、眼症状の予防に有効である(2, 10)。ビタミンD・ビタミンK・鉄・葉酸の補充が必要な場合もあるため血中濃度をモニターする(2, 5, 7, 10, 16)。ビタミンAやビタミンKの補充の場合には、補充によって血中濃度が正常化するといわれている(2, 5)。ビタミンA毒性には注意する必要がある(8)。血中ビタミンA値が正常であるにも関わらず、ビタミンA補充後にビタミンA毒性を来したケースが報告されている(8)。ビタミンAの治療目標は、毒性を避けるため正常下限にすべきとされ(8)、ビタミンA補充にあたっては血中 β カロテン濃度をモニターしながら補充量を調節することが推奨されている(5, 7, 8)。妊婦や妊娠の可能性のある女性の場合にはビタミンA毒性に特に留意し、投与量が過剰とならないように、まずは補充量を50%に減量し、 β カロテンやビタミンAの血中濃度をモニターし投与量を調節しながら補充する(7, 8)。ビタミンAは必須のビタミンであるため、妊娠中であっても補充を中止してはならない(8)。

経過観察にあたり、Hegeleらの推奨する経過観察の概要を表3に示す(8)。

⑩ 将来の展望

脂溶性ビタミンの経口大量補充療法が唯一の治療法であるが対症療法にとどまる。根治治療は小腸や肝臓におけるMTPの発現回復であるが、現時点では技術的に困難であり、画期的な治療法の開発が望まれる。稀な疾患であるため疾患データベースによる遺伝子変異、症状、合併症、治療状況、予後についての情報蓄積も重要な課題である。これらの情報を活用して、例えば遺伝子変異の種類による疾患の重症度の予測や、臨床的特徴をふまえた最適な治療法の選択が可能となれば、患者へのメリットは大きい。

文献

1. Bassen FA, Kornzweig AL. Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood*. 1950;5(4):381-87.
2. Kane JP, Havel R. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. Vol 2. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2717-52.
3. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science (New York, NY)*. 1992;258(5084):999-1001.
4. Shoulders CC, Brett DJ, Bayliss JD, Narcisi TM, Jarmuz A, Grantham TT, et al. Abetalipoproteinemia is caused by defects of the gene encoding the 97 kDa subunit of a microsomal triglyceride transfer protein. *Human molecular genetics*. 1993;2(12):2109-16.
5. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2008;3:19.
6. Di Filippo M, Moulin P, Roy P, Samson-Bouma ME, Collardeau-Frachon S, Chebel-Dumont S, et al. Homozygous MTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *Journal of hepatology*. 2014;61(4):891-902.
7. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *Journal of inherited metabolic disease*. 2014;37(3):333-9.
8. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Abetalipoproteinemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018; 1993-2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532447/>
9. Gaudet LM, MacKenzie J, Smith GN. Fat-soluble vitamin deficiency in pregnancy: a case report and review of abetalipoproteinemia. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2006;28(8):716-9.
10. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: Abetalipoproteinaemia--Update 2014. *European journal of human genetics : EJHG*. 2015;23(6).
11. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annual review of nutrition*. 2000;20:663-97.
12. Akamatsu K, Sakaue H, Tada K, Mizukami Y, Yamaguchi S, Tanaka A, et al. A case report of abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig syndrome)--the first case in Japan. *Japanese journal of medicine*. 1983;22(3):231-6.
13. Ohashi K, Ishibashi S, Osuga J, Tozawa R, Harada K, Yahagi N, et al. Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia. *Journal of lipid research*. 2000;41(8):1199-204.
14. Yang XP, Inazu A, Yagi K, Kajinami K, Koizumi J, Mabuchi H. Abetalipoproteinemia caused by maternal isodisomy of chromosome 4q containing an intron 9 splice acceptor mutation in the microsomal triglyceride transfer protein gene. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(8):1950-5.
15. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, Deslandres C, Charcosset M, Castagnetti J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:24.
16. Joy TR, Hegele RA. Evidence-based treatment of primary hypo- and hypercholesterolemic disorders. In: Vissers MN, Kastelein JJP and Stroes ES. *Evidence-based management of lipid disorders*. Shrewsbury, UK: Tfm; 2010:51-71
17. Black DD, Hay RV, Rohwer-Nutter PL, Ellinas H, Stephens JK, Sherman H, Teng BB, Whittington

PF, Davidson NO. Intestinal and hepatic apolipoprotein B gene expression in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology*. 1991 Aug;101(2):520-8.

表1 無 β リポタンパク血症の診断基準

必須項目

- ・血中総コレステロール 50mg/dL 未満
- ・血中トリグリセリド値 15mg/dL 未満

A. 症状

1. 脂肪便又は慢性下痢
2. 神経症状 (運動失調, 痙性麻痺, 末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)
3. 網膜色素変性症 (夜盲, 視野狭窄, 視力低下など)

B. 検査所見

1. 血中アポB濃度 5mg/dL 未満
2. 有棘赤血球の存在

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 β リポタンパク血症, カイロミクロン停滞病 (アンダーソン (Anderson) 病), 甲状腺機能亢進症
※家族性低 β リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は, 本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが, 以下の所見を参考に鑑別可能である。

- ・1~2親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり1親等家族に軽度低脂血症を認めないが, 家族性低 β リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため, ホモ接合体の1親等親族 (ヘテロ接合体) に正常の1/2程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポB濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

D. 遺伝学的検査

MTTP 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で, A・Bの各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: 必須項目を満たす例で, A・Bの3項目以上 (Bの1項目を含む) を満たし, Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

1 適切な治療で、正常の成長速度が達成されうるが、治療後も十分な成長をすることは限らない(7, 8). 2 ビタミン E

表 2 治療概要(文献 8 より改変引用)		
症状	治療	検討点など
成長障害	適切なカロリー摂取を確保 ¹ (極度の低栄養では MCT 投与を検討(2, 7))	栄養士に紹介を検討する MCT 投与の際は肝障害・肝硬変の誘発に注意し, 長期投与は避ける(2, 11)
脂肪便	低脂肪食 ・総カロリーの 10-20%(8) ・総カロリーの 30%以下(7, 10) ・15-20 g/日以内(2, 16) ・小児では 5 g/日以内から始める(11)	長鎖脂肪酸は避ける
	経口必須脂肪酸の補充(7, 8, 11)	耐容内のティースプーン 1 杯以下の多価不飽和脂肪酸の豊富な油(大豆油やオリーブ油など)(7, 8, 11)
線維化を伴わない脂肪肝	脂肪制限	
肝線維化, かつ/または肝硬変	(肝移植されたケースもある(17))	早期診断・早期治療がなされれば非常にまれな合併症である
脂溶性ビタミン欠乏	ビタミン E ² ・100-300 IU/kg/日(7, 8, 10, 11) ・1,000-2,000 mg/日(幼児)、5,000-10,000 mg/日(学童期以降の小児から成人)(2) ・2,400-12,000 IU/日(5, 16)	ビタミン補充は, 経口投与をするべきである(脂溶性ビタミンの経静脈投与は必要ない). ビタミン E の補充は, その他の脂溶性ビタミンの競合的吸収障害を来たすことにより, ビタミン K 欠乏などを助長する可能性があるため注意が必要である(10).
	ビタミン A ³ ・100-400 IU/kg/日(5, 7, 8, 16)	
	ビタミン K ・5-35 mg/週(5, 7, 8, 16)	
	ビタミン D ⁴ ・800-1,200 IU/日(7, 8)	
貧血	軽度の貧血は一般的に治療の必要はないが, 時に脂溶性ビタミンに加えて, ビタミン B12、鉄、葉酸の投与を検討(2, 5, 7, 10, 16)	
INR 上昇	ビタミン K 補充(上記参照)	
視力異常	ビタミン E やビタミン A 補充(上記参照)は, 視力障害の進行を停止し, 眼の合併症進展を予防(2, 8, 10)	
構音障害	言語聴覚療法	ビタミン E 早期補充により, 構音障害はまれ
運動失調	集中的なリハビリテーション(または協調性障害の理学療法)	神経科医, 理学療法医, 理学・作業療法士からなる集学的チームによる最善の治療
	転倒防止のため杖/歩行器	
	必要があれば, 電動車いすに乗るために住宅改修	
	食事補助具や着衣用のフック	
	体重コントロール(肥満は, 歩行と移動困難を悪化させるため)	
甲状腺機能低下症	甲状腺ホルモン補充による標準治療	

の単位は、トコフェロール酢酸エステル 1 mg を 1 単位 (IU) と定められている。本邦で使用可能なビタミン E 製剤は、トコフェロール酢酸エステルとトコフェロールニコチン酸エステルである。トコフェロール酢酸エステル 1 mg は 1 IU, トコフェロールニコチン酸エステル 1 mg は 0.88 IU に相当する。なお、血中ビタミン E レベルは正常化せず、正常下限の 30% までにとどまるといわれている (5, 11)。

3 ビタミン A 毒性の可能性は低いが、血中ビタミン A 値が正常であるにも関わらず、ビタミン A 補充後にビタミン A 毒性を来したケースが報告されており注意が必要。ビタミン A の治療目標は、毒性を避けるため正常下限にすべきとされ (8)。ビタミン A 補充にあたっては血中 β カロテン濃度をモニターしながら補充量を調節することが推奨されている (5, 7, 8)。妊婦や妊娠の可能性のある女性の場合にはビタミン A 毒性に特に留意し、投与量が過剰とならないように、まずは補充量を 50% に減量し、 β カロテンやビタミン A の血中濃度をモニターし投与量を調節しながら補充する (7, 8)。ビタミン A は必須のビタミンであるため、妊娠中であっても補充を中止してはならない (8)。

4 本邦で使用可能なビタミン D 製剤は、活性型ビタミン D 製剤であり、天然型ビタミン D は薬価収載されていない。

表 3 経過観察概要 (文献 8 より改変引用)

	評価	頻度
全身	成長パラメータの評価	診察毎
胃腸系	脂質 ¹	数年毎
	肝機能 ²	毎年
	脂溶性ビタミン ³	
	肝臓エコー	3 年毎
血液系	全血算 (complete blood count)	毎年
	INR	
	網状赤血球数	
内分泌系	血清カルシウム, リン, 尿酸	毎年
	血清 TSH	
眼科	眼科的評価	6-12 ヶ月毎
神経系	神経学的評価	6-12 ヶ月毎
その他	骨密度 (DXA)、心エコー	3 年毎 (7)

1 脂質評価は一般的に総コレステロール, トリグリセライド, LDL コレステロール, HDL コレステロール, アポ B, アポ AI

2 AST, ALT, γ GTP, 総ビリルビンと直接ビリルビン, ALP, アルブミン

3 ビタミン A (レチノール), β カロテン, 25-OH ビタミン D, ビタミン E, ビタミン K (他に、脂肪吸収障害に伴って二次的に欠乏・不足しうるとされるビタミン B12, 鉄, 葉酸; 欠乏により神経障害を来す可能性のあるビタミン (B6, B12) など) (2, 5, 7, 10, 16)

(執筆責任者: 岡崎啓明、高橋学)

若くても、食事制限・運動しても

脳梗塞、心筋梗塞が

高コレステロール血症って？
共に学びませんか！

【高コレステロール血症 患者のつどい】のご案内
(参加無料)

- ・日時：9月16日（月・祝）13：30～16：00（受付 13：00～）
- ・場所：国立循環器病研究センター
（最寄駅 JR京都線 岸辺駅 改札口を右側に徒歩 5分）
エントランス棟3階 講堂
- ・講演：①『家族性高コレステロール血症の光と影』
患者会会員
②『レムナントコレステロールってなに？』
国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 上級研究員 松木 恒太先生
③『高コレステロールを下げる最新の治療』
国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 部長 斯波 真理子先生
- ・グループ交流・相談会
グループ毎に医師が同席してご相談等にのります

【お問合せ/お申込み】(8月末締め切り)

下記の住所、またはメールアドレス宛にご連絡ください

住所：大阪府四條畷市南野1-11-25 栗山 幸生 方
難治性家族性高コレステロール血症患者会
メールアドレス：ldl.apheresis@gmail.com

(お申込みの方は、ご出席予定者のお名前をご記入ください)

※お席に限りはございますが、会場に直接ご来場いただいても結構です。

◆主催：難治性家族性高コレステロール血症患者会

共催：国立循環器病研究センター研究所

病態代謝部、糖尿病・脂質代謝内科

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業

原発性高脂血症に関する調査研究班

◎「当日地震、台風等の警報が発令時は中止とします」

難治性家族性高コレステロール血症患者会代表 栗山 幸生

資料 3-2 : 「第 3 回高コレステロール血症患者の集い」の風景

(難治性家族性高コレステロール血症患者会・原発性高脂血症調査研究班 共催)

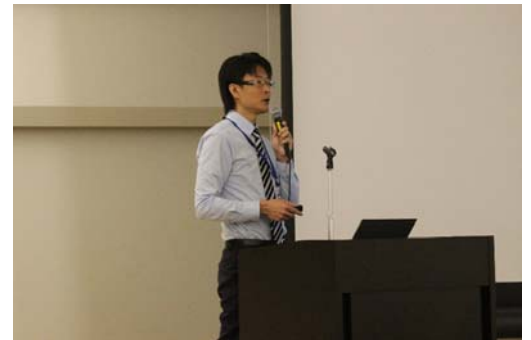
日時：令和元年 9 月 16 日 (月祝) 13 時から 16 時

場所：国立循環器病研究センター エントランス棟 3 階 講堂



患者およびその家族、班員を含む医師・医療従事者、製薬企業からの参加者合計 122 名が参加した (昨年は 106 名)。患者会代表の挨拶に続いて、まず FH ホモ接合体の患者会員が自身の闘病生活と未来の医療に対する期待について講演した。

次に松木恒太医師 (研究協力者) が患者会から要望があった「レムナントコレステロール」についての講演を実施した (右写真)。



その後、本研究班班長および患者会顧問医師代表である 斯波真理子から「高コレステロールを下げる最新の治療」というタイトルで講演がなされた (左写真)。

4. グループ討議として各テーブルに医療従事者を配置し、患者が日常で困っていることや抱えている疑問を相談する時間を設けた (右写真)。



またこれらの疑問を共有するために質問内容が公開され、当日出席した医療従事者が回答も共有した (左写真)。

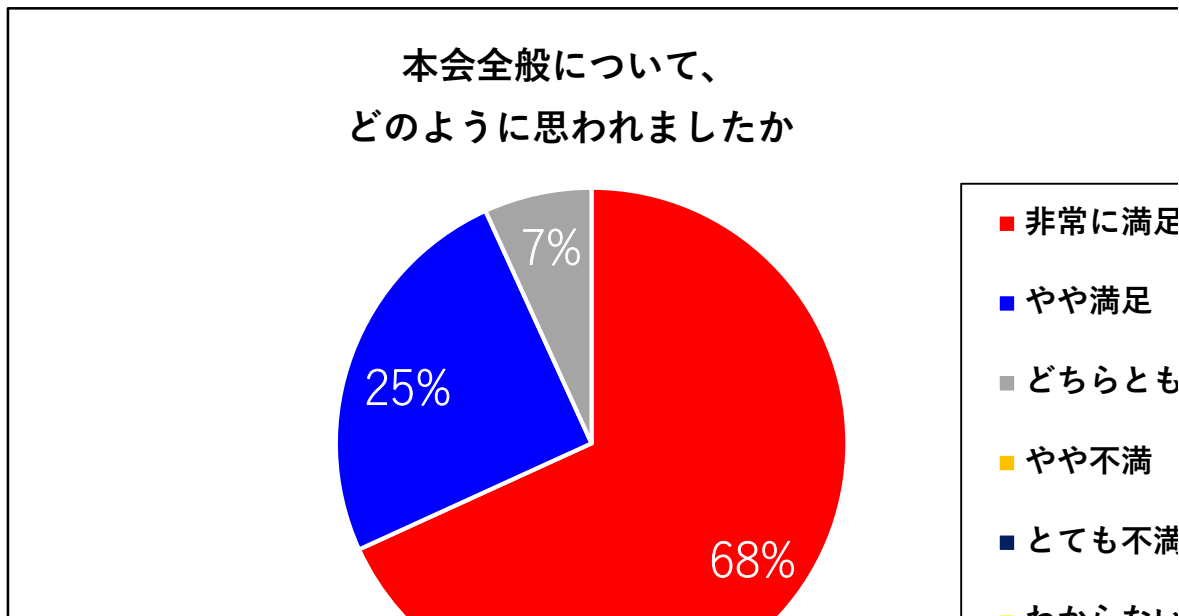
資料 3-3. 「第 3 回 高コレステロール血症患者の集い」のアンケート結果

難治性家族性高コレステロール血症患者会・国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部・厚生労働省 原
 発性高脂血症に関する調査研究班 共催

日時：2019 年 9 月 16 日（月・祝） 13:30～16:00

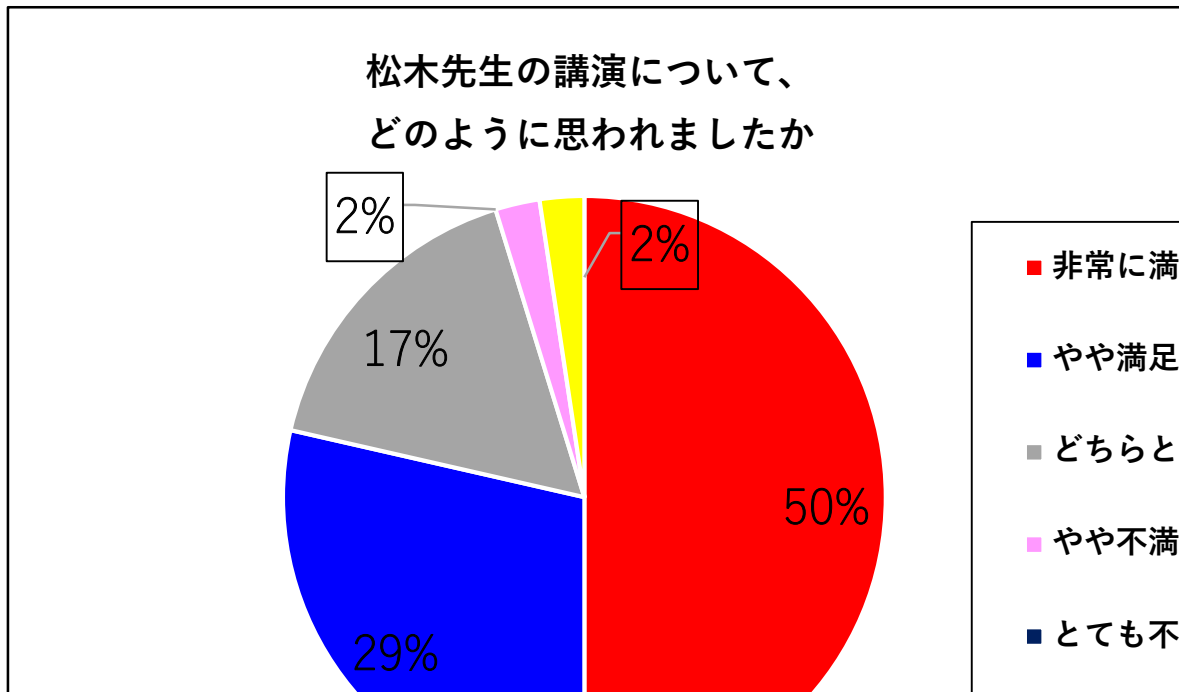
場所：国立循環器病研究センター エントランス棟 3 階 講堂

1. 本会全般について、どのように思われましたか。



2. 本会の各プログラムについて、どのように思われましたか。

2-1. 講演「レムナントコレステロールってなに？」 松木 恒太先生



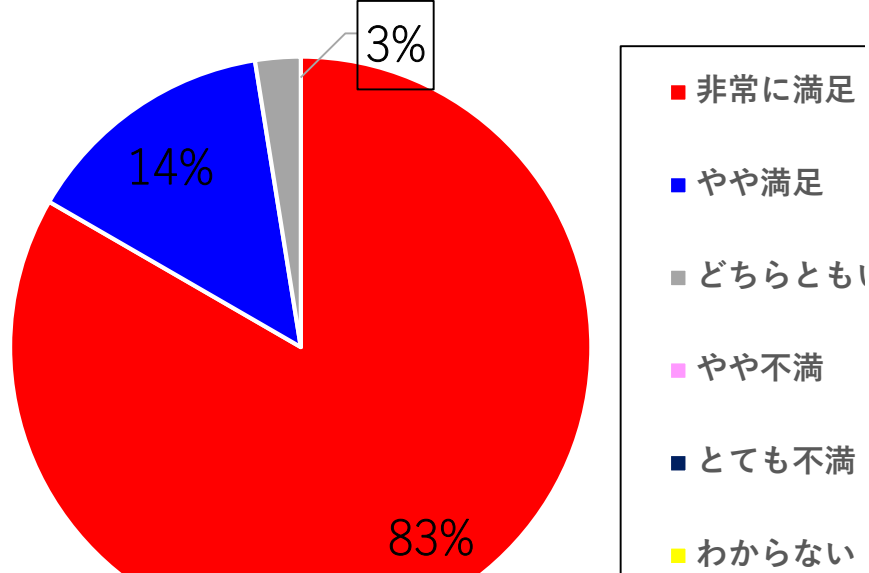
コメント

- ・ちょっとわかりにくい部分がありました。
- ・少し難しい。
- ・説明が解りやすかったです。
- ・少し難しかった。
- ・レムナントに関して理解が出来た。

- ・はじめてのレムナントという言葉が難しかった。
- ・専門用語が多いので わかりにくい。
- ・むつかしかった。
- ・理解するのに難しすぎました。

2-2. 講演「高コレステロールを下げる最新の治療」 斯波 真理子先生

斯波先生の講演について、
どのように思われましたか

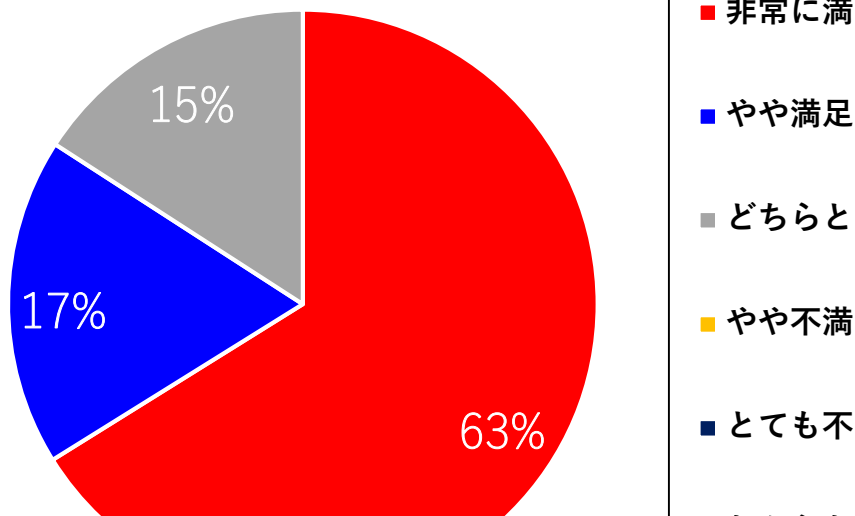


コメント

- ・わかりやすかった。
- ・もう少しくわしく知りたかった。
- ・説明が good。
- ・とてもわかりやすかったです。
- ・いつも言われていることばなので、改めて確認中。
- ・コレステロールとの付き合い方が良くわかった。
- ・すごい事をなさるのに驚きました。
- ・解り易い、希望が持てる。
- ・副作用の少ない、より良い薬が出来てほしいです。
- ・お話しが楽しくて、わかりやすかった。

2-3. グループ討議

グループ討議について、 どう思われましたか



コメント

- ・ 解りやすく、説明が聞けました。
- ・ 自分以外の患者の皆さんの事情を知ることができ、今後の考え方の参考となった。
- ・ 一つぐらいテーマがあった方が？
- ・ 近くでお話しがきけてよかった。
- ・ 時間が短いと感じました。せつかくの機会なので・・・。

3. 運営についてのご要望、次回取り上げてほしい話題等。

- ・ 各テーブルに医師がいることで、気軽に話せたことは大変良かった。しかし、同じテーブルに色んな方がいらっしゃるため、グループ討議の時間が短く感じた。参加者の属性で分けるとよかったのではないかな。
- ・ 遺伝病であることについて、親としての子供等への告知などについて他の方の経験などについて伺いたい。
- ・ 患者の為にこの様な会をして頂いて、本当に有難う御座いました。
- ・ 休みにもかかわらず出席頂いた先生方、製薬会社の方 ありがとうございます。参加させて頂いて本当に良かったです。
- ・ ディスカッションは大変良かったのですが、マイクを持って早く、小さい声で話される先生方が多く、年寄りには聞きにくかった。
- ・ 他の方の状況がわかり、先生にもていねいに回答いただけた。
- ・ 医師と栄養士が各々のテーブル席に居られるよう工夫して欲しい。

参考：有効回答数 44件（今後のイベント実施時、「16名」の方が案内を 希望）

資料 5. 学会承認を得た各疾患の新しい診断基準

(クリーン版、現行から変更されている部分、あり方委員会でご意見をいただき、反映させた部分、2月1日のあり方委員会と理事会で新たに反映された部分)

259 レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症の新診断基準

A. 必須項目

4. 血中 HDL コレステロール値 25 mg/dL 未満
5. コレステロールエステル比の低下 (60%以下)

B. 症状

3. 蛋白尿、腎機能障害
4. 角膜混濁

C. 検査所見

血液・生化学的検査所見

- (1) 貧血 (ヘモグロビン値 < 11 g/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) 異常リポ蛋白の出現 (Lp-X、大型 TG rich LDL)
- (4) LCAT 活性の極度の低下 (今後測定できないので削除となりました)

眼科検査所見

コントラスト感度の正常範囲からの逸脱

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の遺伝性低 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 欠損症)

続発性 LCAT 欠損症 (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、基礎疾患を有する自己免疫性 LCAT 欠損症)

二次性低 HDL コレステロール血症*

(*1 : 外科手術後、肝障害 (特に肝硬変や重症肝炎、回復期を含む) 、全身性炎症疾患の急性期、がん等の消耗性疾患など、過去 6 か月以内のプロブコールの内服歴、プロブコールとフィブラートの併用 (プロブコール服用中止後の処方も含む))

E. 遺伝学的検査

2. LCAT 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

必須項目の 2 項目 を満たした例において、以下のように判定する。

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

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

Definite、Probable を対象とする。

260. シトステロール血症の新診断基準

A. 症状

1. 皮膚黄色腫または腱黄色腫の存在
2. 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

血清シトステロール濃度 1 mg/dL (10 μ g/ml) 以上

C. 鑑別診断^{*1}

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

*1: 鑑別診断が困難な場合や上記疾患とシトステロール血症の合併が否定できない場合は, ABCG5/8 遺伝子検査を実施する. ABCG5/8 遺伝子の病原性変異が確認された場合は, 上記の疾患を合併していてもシトステロール血症の診断が可能である.

D. 遺伝学的検査

ABCG5/8 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1 及び B 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 及び B を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1、2 及び B を満たすもの

Definite、Probable を対象とする。

補足事項:

高 LDL コレステロール血症を呈したシトステロール血症では、コレステロール吸収阻害薬（エゼチミブ、コレステチミド）が著効する点が家族性高コレステロール血症と異なる。

261. 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 25 mg/dL 未満
2. 血中アポ A-I 濃度 20 mg/dL 未満

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
5. 心血管病変

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

LCAT 欠損症、アポリポ蛋白質 A-I 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症*

(*1 : 外科手術後、肝障害 (特に肝硬変や重症肝炎、回復期を含む) 、全身性炎症疾患の急性期、がん等の消耗性疾患など、過去 6 か月以内のプロブコールの内服歴、プロブコールとフィブラートの併用 (プロブコール服用中止後の処方も含む))

D. 遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目の 2 項目を全て満たす例のうち、B の 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: 必須項目の 2 項目を全て満たす例のうち、B の 2 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。

補足事項 : 鑑別診断が困難な場合は、ABCA1 遺伝子検査を実施する。ABCA1 遺伝子の病原性変異が確認された場合は診断が可能である。

262. 原発性高カイロミクロン血症の新診断基準

A. 必須条件：1および2を認め、鑑別診断（下記E）が除外される。

1. 血清トリグリセリド値 1,000 mg/dL以上（空腹時採血(食後12時間以上)）
2. カイロミクロンの証明（血清静置試験*1、超遠心法、電気泳動法、HPLC法による）
（*1: 血清を4℃で24～48時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める）

B. 症状 主症状：1～4、副症状：5、6

1. 繰り返す腹痛かつ/または急性膵炎
2. 発疹性黄色腫
3. 網膜脂血症の存在
4. 肝腫大かつ/または脾腫大
5. **呼吸困難**
6. 神経精神症状（認知症、うつ病、記憶障害）

C. 検査所見

1. LPL活性・蛋白の欠損あるいは著明な低下（正常の10%以下）。
（ヘパリン静脈注射後血漿、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ。）
2. アポリポ蛋白C-IIの欠損あるいは著明な低下（正常の10%以下）。
3. アポリポ蛋白A5の欠損あるいは著明な低下（正常の10%以下）。
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白C-II、**GPIHBP1**に対する自己抗体の証明。

D. 遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパクC-II遺伝子の変異
3. **GPIHBP1** 遺伝子の変異
4. **LMF1** 遺伝子の変異
5. アポリポタンパクA-V遺伝子の変異

E. 鑑別診断

1. III型高脂血症
2. 家族性複合型高脂血症（FCHL）
3. 二次性高脂血症（アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、ウェーバー・クリスチャン（Weber-Christian）病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤（エストロゲン、ステロイド、利尿薬、βブロッカー、SSRIなど抗精神病薬、痤瘡治療薬、HIV治療薬、免疫抑制剤など）、その他高TG血症を来す疾患（多発性骨髄腫、全身性エリテマトーデス（SLE）、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど）

<診断のカテゴリー>

Definite（確定診断）：必須条件に、**C**あるいは**D**のいずれかの異常（疾患関連あり）が確認された場合。

Probable（臨床的診断）：必須条件に、**B**の主症状のいずれかを認める場合。

Possible（疑い例）：必須条件のみ、あるいは、必須条件に**B**の副症状を認める場合。

Definite、Probableを対象とする。

264. 無 β リポタンパク血症の診断基準

A. 必須項目

血中LDLコレステロール 15 mg/dL 未満 (Friedewald式による) または血中アポリポ蛋白 B 15 mg/dL 未満

B. 症状

1. 消化器症状 (脂肪吸収障害による) 脂肪便、慢性下痢、嘔吐、成長障害など
2. 神経症状 (運動失調, 痙性麻痺, 末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)
3. 網膜色素変性症 (夜盲, 視野狭窄, 視力低下など)

C. 検査所見

1. 有棘赤血球の存在

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 β リポタンパク血症, カイロミクロン停滞病 (アンダーソン (Anderson) 病), 甲状腺機能亢進症
※家族性低 β リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は, 本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが, 以下の所見を参考に鑑別可能である。

- ・ ホモ接合体発端者の第1度近親者のコレステロール低値

本症は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) であり ホモ接合体発端者の第1度近親者のヘテロ接合体に軽度低脂血症を認めないが, 家族性低 β リポタンパク血症 (FHBL) 1は常染色体共顕性遺伝 (共優性遺伝) であるため, ホモ接合体発端者の第1度近親者のヘテロ接合体に低脂血症を認める. 両親・兄弟の血清脂質・血中アポB濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

E. 遺伝学的検査

MTTP遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で, B・Cの計4項目のうちいずれか1項目以上を満たし, Dの鑑別すべき疾患を除外し, Eを満たすもの。

Probable: 必須項目を満たす例で, B・Cの計4項目のうちいずれか2項目以上を満たし, Dの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Definite、Probableを対象とする。

264 類縁 家族性低βリポタンパク血症 (FHBL) 1(ホモ接合体)の診断基準 (案)

A. 必須項目

血中 LDL-コレステロール 15 mg/dL 未満 (Friedewald 式による) または血中アポリポ蛋白 B 15 mg/dL 未満

B. 症状

1. 消化器症状 (脂肪吸収障害による脂肪便、慢性下痢、嘔吐、成長障害など)
2. 神経症状 (運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)
3. 網膜色素変性症 (夜盲、視野狭窄、視力低下など)

C. 検査所見

1. 有棘赤血球の存在

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

無βリポタンパク血症、カイロミクロン停滞病 (アンダーソン (Anderson) 病)、甲状腺機能亢進症

※無βリポタンパク血症との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

・ホモ接合体発端者の第1度近親者のコレステロール低値

家族性低βリポタンパク血症 (FHBL) 1は常染色体共顕性遺伝 (共優性遺伝) であるため、ホモ接合体発端者の第1度近親者のヘテロ接合体に低脂血症を認めるが、無βリポタンパク血症は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) であり、ホモ接合体発端者の第1度近親者のヘテロ接合体に軽度低脂血症を認めない。両親・兄弟の血清脂質・血中アポB濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

E. 遺伝学的検査

APOB 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で、B・Cの計4項目のうちいずれか1項目以上を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外し、Eを満たすもの。

Probable: 必須項目を満たす例で、B・Cの計4項目のうちいずれか2項目以上を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Definite、Probable を対象とする。

新規：アポリポタンパク A-I 欠損症 -診断基準 (案) -

○概要

1. 概要

高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein: HDL) の主要構成アポ蛋白である、アポリポタンパク A-I (アポ A-I) の欠損、異常により生ずる病態である。アポ A-I とともにアポ C-III、アポ A-V を欠損する場合もある。血清 HDL コレステロール、アポ A-I 濃度が著しい低値を示す。タンジール病で認められるオレンジ色の扁桃肥大や、LCAT 欠損症で認められるコレステロールエステル比の低下や腎障害は、認められない。早期に冠動脈疾患を合併する危険性があり、動脈硬化性疾患の早期診断と危険因子の管理が重要である。アポ A-I の変異の一部にアミロイドーシスの合併が報告されているが、アミロイドーシスが主要な病態であり HDL 低値を伴わない場合は、全身性アミロイドーシス (指定難病 28) にて取り扱う。

2. 原因

血中の遊離アポ A-I が ABCA1 に結合することが、HDL 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 となる。本症ではアポ A-I の欠損または機能喪失により HDL が産生されないため、血清 HDL コレステロール、アポ A-I 濃度が著しい低値となる。

3. 症状

角膜混濁

角膜混濁がしばしば認められる

皮膚病変

黄色腫がしばしば認められる

心血管病変

冠動脈疾患の合併が多く認められる

血清脂質検査

著明な低 HDL-C 血症 (HDL-C < 25mg/dL) で、血清アポ A-I は 20 mg/dl 未満

アポ A-I 含有血清 HDL の欠損、正常～低下したトリグリセライド、正常レベルの LDL-C を認める

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

100 人未満 (わが国では 9 例が報告されている)

2. 発病の機構

不明 (アポ A-I / C-III / A-IV 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

あり (研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○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 国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 部長 斯波真理子

研究分担者 国立大学法人大阪大学 循環器内科 小関正博

アポリポタンパク A-I 欠損症の診断基準 (案)

A. 必須項目

1. 血清 HDL コレステロールが 25 mg/dL 未満
2. 血中アポ A-I が 20 mg/dL 未満

B. 症状

1. 角膜混濁
2. 黄色腫
3. 早発性冠動脈疾患 (男性 55 歳未満、女性 65 歳未満)

C. 鑑別診断

以下の疾患を除外できる。

タンジール病、LCAT 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症*1

(*1: 外科手術後、肝障害 (特に肝硬変や重症肝炎、回復期を含む)、全身性炎症疾患の急性期、がん等の消耗性疾患など、過去 6 か月以内のプロブコールの内服歴、プロブコールとフィブラートの併用 (プロブコール服用中止後の処方も含む))

D. 遺伝子検査

APOA1 遺伝子変異の同定

<診断のカテゴリー>

Definite: A の必須項目を満たす例で、B の 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 の必須項目を満たす例で、B の 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。

