

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

# 原発性高脂血症に関する調査研究

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 石橋 俊

平成 29 (2017) 年 5 月

# 目 次

・ 総括研究報告	
原発性高脂血症に関する調査研究	1
石橋 俊	
(資料) 班会議議事録	9
指定難病 改訂診断基準(案)	24
259 レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症	
260 シトステロール血症	
261 タンジール病	
262 原発性高カイロミクロン血症	
263 脳腱黄色腫症	
264 無 リポタンパク血症	
・ 分担研究報告	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	
・ 研究成果の刊行物・別刷	
上記 . . . については該当する内容なし	

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

総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究代表者 石橋 俊 自治医科大学内分泌代謝科 教授

研究要旨

本研究年度は、我が国の原発性高脂血症のうち、とくに家族性高コレステロール血症(FH)（ホモ・ヘテロ接合体含む）、家族性Ⅰ型高脂血症、高カイルロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査である「家族性高コレステロール血症・家族性Ⅰ型高脂血症・高カイルロミクロン血症の予後実態調査」研究のベースライン調査を行った。2016年12月時点で236例の登録があり、FH214例、Ⅰ型1例、高カイルロミクロン血症21例であった。FH症例の登録時LDL-C平均値は140.0mg/dlであり、日本動脈硬化学会が定める治療目標値の100mg/dl未満には到達していなかった。早発性冠動脈疾患家族歴は約2割に認められた。90%がスタチンで治療され、さらに63%がスタチン以外の治療を併用していた。今後、さらなる症例の集積と、前向きな各種イベント発生および死亡の追跡により、本邦における上記疾患診療の実態を把握するとともに、各疾患患者における重症例の特徴を明らかにし、重点的に介入すべき群を同定していくことが必要である。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行に伴い、原発性高脂血症に含まれる稀少な先天性脂質代謝異常疾患として指定難病に認定された6疾患(レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、シトステロール血症、タンジール病、高カイルロミクロン血症、脳髄黄色腫症、無ベータリポタンパク血症)の診断基準について、日本動脈硬化学会の有識者との協議を重ね、診断基準をより適切なものに改訂を行った。

ガイドラインについて、日本動脈硬化学会より2017年に発刊された「脂質異常症治療ガイド2013年版改訂版」の「家族性高コレステロール血症」「その他の原発性高脂血症」についての診断と治療を研究班が執筆した。また同学会より2017年発刊予定の「2017年度版動脈硬化性疾患診療ガイドライン」の執筆に合わせ、家族性高コレステロール血症とその他の原発性高脂血症についての執筆を班員が中心に行った。

また、啓発活動として家族性高コレステロール血症アフェレシス患者会の10周年を記念して、世界FHデーである9月24日に合わせ市民公開講座を開催した。FH患者およびその家族76名が参加、事後アンケートで継続的な開催を希望する声も多く、今後も継続的な啓発活動が必要と考えられた。また、LCAT欠損症の啓発のため、腎臓病学会や県疾病対策課、医師会と協力し「尿蛋白陽性でHDL-コレステロール20mg/dl未満」例に対する精査協力を依頼した。

分担研究者

寺本 民生 帝京大学臨床研究センター  
特任教授

山下 静也 りんくう医療センター病院  
院長

木下 誠 帝京大学医学部内科学講座  
総合内科 教授

武城 英明 東邦大学医療センター佐倉病  
院 臨床検査医学講座 教授

荒井 秀典 長寿医療センター病院  
副院長

林 登志雄 名古屋大学医学部付属病院  
老年内科 講師

島野 仁 筑波大学大学院人間総合科学  
研究科 教授

池脇 克則 防衛医科大学校  
抗加齢血管内科 教授

後藤田貴也 杏林大学 生化学  
教授

斯波真理子 国立循環器病研究センター  
病態代謝部 部長

横手幸太郎 千葉大学大学院 医学研究院  
細胞治療内科学 教授

宮本 恵宏 国立循環器病研究センター  
予防健診部 部長

石垣 泰 岩手医科大学 糖尿病・代謝  
内科学分野 教授

岡崎 啓明 東京大学医学部  
糖尿病・代謝内科学 助教

野原 淳 金沢大学大学院医学系研究科  
特任准教授

稲垣 恭子 日本医科大学内科学講座  
助教

倉科 智行 自治医科大学内科学講座  
病院講師

## A. 研究目的

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

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) は、low density lipoprotein (LDL) 受容体およびその関連遺伝子の変異による遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は 100 万人に 1 人の頻度で認められ、わが国における患者数は、約 120 人と推定される。FH ホモ接合体は、生下時より著明な高 LDL コレステロール血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では 30 歳まで生きられないとされている。FH ホモ接合体の治療として、現在は定期的な LDL アフェレシスが行われ、患者の予後を大きく改善している。平成 21 年 10 月より、FH ホモ接合体は特定疾患に認定されている。一方ヘテロ接合体は日本人の 200~500 人に 1 人の頻度で存在するといわれており、ホモ接合体ほどではないものの比較的若年より高コレステロール血症を発症し、冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化性合併症のハイリスク群と考えられている。

家族性 III 型高脂血症 (Familial type III hypelipoproteinemia, broad disease) の背景には、アポリポ蛋白 (ア

ポ)E(apolipoproteinE, apoE)の異常、すなわちアポE2/E2あるいはアポE欠損が存在する。アポEには野生型のE3とアイソフォームであるE2, E4が存在し、E3/E3が大半である。E2/E2はLDL受容体との結合能を持たない異常であり、カイロミクロンレムナントやVLDLレムナントが肝臓へと取り込まれず血中に蓄積する。E2/E2は我が国で0.2%程度存在すると推察されているが、家族性III型高脂血症と診断されている例は0.01-0.02%と考えられている。本症例においては、高VLDLレムナント・カイロミクロンレムナント血症を示し、結節性黄色腫や手掌線状黄色腫が出現することがあり、また動脈硬化症による冠動脈疾患や腎動脈狭窄による腎血管性高血圧・下肢動脈狭窄による閉塞性動脈硬化症を引き起こすことが多い。従って、迅速な診断と治療介入が必要となる。総コレステロール値、LDLコレステロール(LDL-C)値や中性脂肪(TG)値は必ずしも高くない場合もあり、特にLDL-C値はむしろ低下する。血清のポリアクリルアミドゲル電気泳動によるbroad patternの証明やアポリポ蛋白の等電点電気泳動によりアポE phenotypeの確認を参考に、家族性III型高脂血症の診断は原発性高脂血症調査研究班(垂井班)で定められている診断基準を用いて診断がなされている。

高カイロミクロン血症は脂質異常症WHO分類でのⅢ型およびⅣ型を指し、カイロミクロン代謝に関与する種々の蛋白の欠損・機能異常を背景として発症する。例

としてリポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症やアポリポ蛋白C-欠損症などがあるが、いずれも診断には遺伝子検査が必要である。高カイロミクロン血症は他の脂質異常症と異なり、急性膵炎を惹起する。しかし高カイロミクロン血症患者のなかでも膵炎を起こさない患者もいれば、重症膵炎を繰り返す患者もあり、予測することが現時点では困難である。高カイロミクロン血症は他疾患や薬剤により惹起されることもある。一般検査では中性脂肪高値の中に含まれることから診断が困難で、稀少なため、高カイロミクロン血症の予後は明らかになっていない。

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

## 2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

本研究班が研究対象としてきた疾患のうち、現在指定難病になっている「家族性高コレステロール血症ホモ接合体」が最も予後不良で更なる治療の開発も望まれる疾患である。しかし、原発性高脂血症の中には稀少ではあるが他にも治療法が存在せず、長期にわたり療養が必要な疾患が多く存在する。平成27年1月に施行された「難病の

患者に対する医療等に関する法律」に基づき新たに指定難病を拡大する方向となったため、本研究班では以下の疾患について新たに診断基準・重症度分類の策定を行った。

高カイロミクロン血症は繰り返す急性膵炎発作をきたし、発作予防のために脂肪制限が生涯必要である。シトステロール血症は植物ステロール蓄積により高率に早発性心血管疾患を惹起する。タンジール病は低HDL-コレステロール血症や角膜混濁、末梢神経障害などをきたし、早発性心血管疾患を惹起する。レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症(LCAT欠損症)は、低HDL-コレステロール血症のほか、幼少時より進行する腎障害、角膜混濁により長期にわたり日常生活に高度の支障をきたす。無ベータリポタンパク血症は低LDL-コレステロール血症を脂溶性ビタミン吸収障害の結果、早発性認知症や錐体外路症状などの進行性神経障害をきたし日常生活への支障をきたす。脳腱黄色腫症では血清コレステロール蓄積によって、組織への黄色腫の沈着をきたし認知症、錐体外路症状、精神症状などの神経症状をきたす。

本研究班は昨年度「難病の患者に対する医療等に関する法律」の成立に伴い新規指定難病としてこれらの疾患の診断基準を策定したが、実際の運用に適したかたちに診断基準および重症度分類をさらに改善させる必要がある。

### 3. 指定難病の啓発活動

本研究班の担当する指定難病について、

稀少疾患であることから、国民・一般医家向けの啓発活動により疾患認知度の向上が必要な状況である。

## B. 研究方法

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

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

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

登録は、Electronic Data Capture システム(以下、EDC)の一つである Research Electronic Data Capture (REDCap)を用いる。(REDCap: 米国でNIHの援助によりヴァンダービルト大学が開発し、アカデミアを中心に世界で広く使われているデータ管理システム。) REDCap 上には個人情報含まれず、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各研究協力施設の個人情報担当者が保有し、住民票による追跡を必要とする場合にのみ研究全体の個人情報担当者からの照会を行う。過去の患者を本研究に登録する際は、担当医師が REDCap 登録するか、あるいは REDCap に登録する項目を CD-R、または USB にて収集し、データマネジメント担当者が REDCap に情報を入力する。

登録終了後、1 年毎にアウトカム調査を行う。各協力施設の担当者は、イベント発症および死亡の有無を報告する。アウトカム調査時に通院していない患者は、本人または登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に郵送、または電話にて問い合わせる。本研究参加施設以外の医療機関に転院していた場合は、各協力施設担当者が、該当する医療機関にイベント発症時の状況を問い合わせる。

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

ムを把握する。追跡手続きについては研究参加時に説明の上で同意を取得する。

### 2-3) 測定項目

1) ベースライン調査...患者イニシャル、生年月日（重複登録の確認目的）、性別、満年齢、身長、体重、ウエスト周囲長、血圧、特徴的身体所見の有無（アキレス腱肥厚、その他の腱黄色腫、結節性黄色腫、扁平黄色腫、手掌線状黄色腫、発疹性黄色腫、角膜輪、その他）の有無、登録時血液検査データ（検査日、採血条件、総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール（総コレステロールがない場合のみ）、血糖値、インスリン、BUN、クレアチニン、GOT (AST)、（以降はデータがあれば入力）GPT (ALT)、 $\gamma$ -GTP、アルブミン、HbA1c、ヘモグロビン、アミラーゼ、膵型アミラーゼ、リパーゼ、尿酸、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE、apoA-I、apoA-II、Lp(a)、レムナントリポ蛋白コレステロール (RLP-C)、リポ蛋白リパーゼ (LPL)（ヘパリン前後）、血中脂肪酸分画（EPA、AA、EPA/AA 比）、リポ蛋白分画 HPLC 法（HDL、LDL、IDL、VLDL、Other、その他））、生理学的検査（PWV、ABI 検査値、12 誘導心電図異常の有無、頸動脈エコーでの狭窄の有無、心エコーでの弁膜症有無）、血族結婚の有無、2 親等以内の家族歴（若年性冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症・高中性脂肪血症）、合併症の有無（耐糖能障害、糖尿病（病型）、慢性腎臓病 (CKD)、末梢動脈疾患 (PAD)、冠動脈疾患（発症年齢、治療内容）、高血圧症、脳梗塞・TIA・脳出血、大動脈弁狭窄症、大

動脈弁上狭窄、胸・腹部大動脈瘤、甲状腺機能低下症、急性膵炎、肝腫大、脾腫、血液疾患、自己免疫疾患)、現在の投薬状況(降圧薬、経口糖尿病薬、糖尿病注射薬、抗血小板薬・抗凝固薬)、服用中の脂質異常症治療薬の種類と用量および開始時期、LDL アフェレシスの有無と開始時期および施行頻度、生活習慣(喫煙・飲酒・運動習慣)、栄養士による栄養指導の有無、診断的検査(LDL-R 遺伝子変異、PCSK9 遺伝子変異、ARH 遺伝子変異、その他の遺伝子変異、アポ E 遺伝型、アポ E 表現型、その他の遺伝子検査)、リポ蛋白電気泳動パターン、アポ E 表現型)、アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱厚

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

主要評価項目は心血管および脳血管イベント、大動脈瘤、末梢動脈疾患、急性膵炎

で、副次的評価項目は全死亡としている。

(倫理面への配慮)

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

## 2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

昨年度に国内外の文献や確定診断患者の情報をもとに、原発性高脂血症に関する調査研究班での協議を経て本邦での各疾患の診断基準を策定したが、「難病の患者に対する医療等に関する法律」の運用に適するよう、診断基準の改善を行った。

## 3. 指定難病の啓発活動

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

## CD. 研究結果と考察

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

本レジストリコホート設定から1年経過後の2016年12月時点で236例が登録され



た。疾患別内訳は FH(ホモ・ヘテロ合わせ)214 例、Ⅰ型 1 例、高カイロミクロン血症 21 例であった。

FH 症例については、登録時(治療中)LDL-C 平均値は 140.0mg/dl であり、日本動脈硬化学会の定める治療目標値の 100mg/dl 未満には到達していなかった。背景として、年齢 53.6 歳、男性 45.5%、女性のうち閉経後が 56.6%であった。身長 160.9cm、体重 61.3kg、ウエスト周囲径 81.7cm と、肥満を認めなかった。現在喫煙中症例が 6.6%あった。早発性冠動脈疾患の家族歴は 21.5%に認めた。併存症については、糖尿病および耐糖能異常が 14.1%、降圧薬内服中の患者が 31.7%であった。現在の治療について、90.2%がスタチンで治療され、さらに 62.6%の症例で平均 1.4 剤のスタチン以外の治療を併用していた。併用症例のうちエゼチミブが 69.6%、コレステミドが 39.2%、プロブコールが 11.8%に使用されていた。

高カイロミクロン血症では、トリグリセリド値が未治療時 2648.4mg/dl、登録時(治療中)498.5mg/dl であった。90.5%が男性で、閉経後女性はいなかった。現在喫煙中は 25%、日常的飲酒習慣ありが 66.7%であった。52.4%に糖尿病を認め、38.1%が降圧薬を内服中であった。治療については、33.3%にスタチンが投与されており、残りの 66.7%のうち、78.6%にフィブラート(ベザフィブラート・フェノフィブラート)、57.1%に  $\omega$ -3 系不飽和脂肪酸製剤、28.6%にエゼチミブが投与されていた。Ⅰ型高脂

血症については症例数が不足しており解析しなかった。

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

## 2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

昨年度本研究班が策定し、「難病の患者に対する医療等に関する法律」により新規に難病指定された 6 疾患(LCAT 欠損症、シトステロール血症、タンジール病、原発性高カイロミクロン血症、脳腱黄色腫症、無リポタンパク血症)の診断基準について、難病認定の漏れや過剰認定を避けるため、日本動脈硬化学会の有識者と協議の上で改訂を行った。2017 年改訂予定の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」へ掲載し、周知を図っていく方針としている。

## 3. 指定難病の啓発活動

家族性高コレステロール血症について、世界 FH デーにあたる 9 月 24 日、国立循環器病センターにて家族性高コレステロール血症アフェレシス患者会 10 周年を記念して、市民公開講座を開催した。FH 患者およびその家族 76 名が参加し、医師、栄養士、患者会会員などの講演のほか、集団討議・質疑応答も行われた。事後アンケートではほぼすべての参加者より好意的な回答が得られ、継続的な開催を希望する声も多かつ

た。来年度以降の開催についても検討していく方針である。

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

#### **F. 健康危険情報**

特になし

#### **G. 研究発表**

特になし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

日時：2016年5月13日(金) 15:00～17:00

場所：日本糖尿病学会事務局 会議室

参加者：石橋班長、山下先生、木下先生、武城先生、荒井先生、林先生、島野先生、後藤田先生、斯波先生、宮本先生、前澤先生(横手先生代理)、石垣先生、野原先生、岡崎先生、稲垣先生、村野先生、竹上先生、野口様、倉科  
オブザーバー：岩上直嗣様(日本医療研究開発機構)、武村真治様(国立医療保健科学院)、福井亮様(厚生労働省難病対策課)(五十音順)

## 【議題】

### 0) 班長挨拶

#### 1) 本研究班の今後の方針について

昨年度中間評価、今後に対する課題点から研究班活動の将来像について

研究の方向性について、新たな方法論などのブレイクスルーが求められており、予後実態調査結果などを参考に方針を模索していく必要がある。

#### 2) PROLIPID 研究 症例登録推進、解析方法検討

症例登録推進のため、ボリューム施設についてはデータ入力を事務局で行う方向で調整する。

FAME 研究症例の流し込みについて、FAME 事務局に症例データ返却を依頼できるか確認する。

食事・運動などの生活習慣データは、データ収集が困難、客観性の高いデータを得ることが困難、データベース改変・変更申請の労力が大きい、対象患者数が少ない、FH は生活習慣によって予後が変わる可能性は低い、などの点から追加は行わないほうがよい。

#### 3) 指定難病の診断基準見直し、ガイドライン執筆

平成 27 年度の新規難病指定に関する一連の流れのご報告とお詫び

研究班での診断基準確定(とくに LCAT 欠損症の診断基準について議論)

2017 年版ガイドライン 疾患別執筆者の選定・依頼

診断基準確定後の周知広報活動をいかにすべきか

学会へ提出する診断基準としては別紙のように改訂する。

2017 年版ガイドラインに記載する新規難病は「タンジール病」「脳腱黄色腫症」「シトステロール血症」の 3 疾患とし、診断基準作成にご尽力いただいた先生に執筆を依頼する。

2016 年 7 月の動脈硬化学会総会でのシンポジウムで「新規指定難病の周知」および「診断基準の公開」を行う。

#### 4) 研究班として検討・発信すべきこと(学会と共同含む)

新たな治療薬シーズに関する検討、今後の会合・会議の日程

新規脂質異常症治療薬の使用に関する Recommendation

情報提供のお願い 他

## 0. 班長挨拶

・レジストリ研究の施設・症例登録を伸ばしていく。治療実態・予後調査により、重点的に治療を行うべき対象を拾い上げていきたい。

・本邦のFHの診断率が低いとされているが、それに対して「医療者の啓発・・・国家試験での出題など」、「健診制度の拡充・・・義務教育期間の横断的健診制度確立」などが実現できると改善するのではないかと。

・指定難病の認定を頂いた6疾患について、一般へ制度が十分周知されていない面がある。動脈硬化学会への周知をまず進めたい。

## 1. 昨年度中間評価、今後に対する課題点の報告

良い面:

・PROLIPID 研究により予後調査が可能となり、脂質異常症研究と比較可能となっている。

疑問点・今後の課題:

・ガイドラインの作成が遅れている 今年度改訂の予定

・個々の疾患について掘り下げた研究が望まれる。

多くの研究班についている評価であるが、長期間やっている班研究はマンネリになりやすく、今後の研究方法論のブレイクスルーが望まれている。すぐに解決できるものではないと思われる。(武村様)

・統計専門家の参加が必要

分担研究者として研究班に疫学担当が入っていると望ましい。(武村様)

## 2-1. PROLIPID 研究の登録

・2016年3月末時点での施設登録状況

合計 25 施設の登録 …… 30 施設を目標にしており不足している

FAME 参加施設登録責任者と PROLIPID 研究で依頼した責任者が異なっている施設へは改めて依頼する。

・症例登録のお願いについて

9月末までに登録されたデータを用いる予定のため、8月末には入力終了をお願いしたい。DOT インターナショナルから登録の依頼をかけていく方針。

食事・運動療法など生活習慣関連の情報を、途中でもよいので集めてはどうか？(石橋班長)

FHには肥満がない方もおおく、生活習慣により減量して脂質が改善するという疾患ではないため、あまりそこに差は現れないのではないか。(野原先生)

ベースラインに飲酒・喫煙・運動習慣が入っているが食事に関する項目は入っていなかった。(石垣先生)

FHにおいてもコレステロールの摂りすぎがよくない、というデータが出せないか？(石橋先生)

実際の摂取量を正確に把握することは困難である点、コホートで入力項目を最低限にしている点、数百のサンプルサイズで信頼性のある結果になりにくい点から、労力に見合った結果が得られない可能性もある。(荒井先生)

薬が何種類も入っている点から食事による影響を見ることは困難ではないか。(武城先生)

FHについては、予後は食事の影響を受けず、LDL-C 治療前値・accumulative LDL にのみ関連するので、食事のデータをとっても変わらないと思う。(斯波先生)

レジストリ登録数が大きくなったら考えてみてはどうか。(石橋班長)

症例登録の労力が大きく(古いカルテを取り寄せるなど)、秘書さんのキャパシティを超えてしまう。簡単なアンケートを書いてもらって入力するなどでないといけない。(野原先生)

高TG血症は食事の影響を受けやすいため、食事療法が遵守ができていないかどうかについては興味深い。高カイルミクロン血症は症例数が少ないのでどうか?(岡崎先生)

他施設共同研究のため、調査方法をしっかり練って共通の方法にしないと客観的な評価は困難。(宮本先生)

性格やストレス状況は関係ないか?自殺などについてはどうか?(島野先生)

FHに関しては関係ない。(斯波先生)

QOL調査は意味があると思う。QOL調査票をどこかの断面で入れることも可能。(宮本先生)

レジストリの症例数を増やしてからよく考えましょう(荒井先生)

accumulative LDLが大事とのことだが、volumeが足りないためか。PCSK9抗体などでどんと下がるとよくなったりしないか。(島野先生)

中間解析ではPCSK9抗体群でイベントがかえって増えることも報告されている。(斯波先生)

運動はどうか?(石橋先生)

心血管イベントを起こした人のほうが運動耐容量が少ない。(斯波先生)

登録数をあげる方法について

人手の問題が一番大きい。入力する秘書さんに任せるのは1症例ごとにすごく時間がかかってしまい、負担をとでも増やしている。専任の人を付けるなどしないと日常業務に支障をきたしている。(野原先生)

登録予定数を確認して、達成率をだすのはどうか。(宮本先生)

FAME登録した170例の後に100例くらいFHが来ている。人手の問題が解決できればそちらも登録できるかもしれない。他施設からの遺伝子解析依頼が多いので、依頼もとが登録することを交換条件にしたりできるか?(斯波先生)

施設登録について手紙を何度か書いたが、あまり(石橋先生)

カルテ調査と入力をしているのを、紙ベースで記入していただいた調査票を中央で集め、中央で入力するのはどうか?(岡崎先生)

調査票を中央で用意してHPにあげて使って頂くようにしたい。REDCapのアカウントと患者施設が紐付けになるため、その問題が解決できれば中央での入力は可能になる。(倉科)

工夫すればテクニカルには可能であるが、個人情報をごとまで出すかの問題。事務局に送る前に各施設で匿名化して、匿名化番号でおくる。事務局でも匿名化を行って二重に匿名化することになるが、連結票が確保されていれば可能だろう。Webの利点は誤入力ですぐアラートが出るため修正可能という点だが、代理入力ではその修正に時間はかかる。症例登録が進まないボリューム施設をメインに行う方がよいだろう。(宮本先生)

FAME研究からの移行についてはどうなっているか?(島野先生)

各施設からFAME事務局に、データセットをエクセルファイルで各施設に返却してもらい、国循でPROLIPIDへのインポート可能な形式に変換して、各施設へ返送の上または中央で代理にPROLIPIDに流し込むことを計画している。(倉科)

小児や若年についてはFHの患者が集められている。一方成人では循環器内科の先生方のところにはイベントを起こした症例として集まっていると思われるが、どのような工夫をしているか?(島野先生)

CCUに入った冠動脈疾患の患者で少しでもFHが疑わしい例は小倉先生に連絡がいて診断している。(斯波先生)

循環器を退院してそのままになってしまう例も多く、いかに拾い上げるかが大切だろう。(島野先生)

病院入院全患者の脂質データと薬剤を毎週チェックして、FHの見逃しを防いでいる。(野原先生)

民間での情報提供活動が進んでいるが、その勢いを借りて循環器科と代謝内科との診療科間の風通しを良くしていくというのも重要と思う。(石橋班長)

## 2-2 . PROLIPID 研究の解析法

診療実態の調査として、9 月末登録時点でのデータを用いて記述統計を行うが、その他の解析は必要ないか。また、5 年終了時点で予後調査をする場合の解析方法もやはりある程度決めておく方がよいのではないか。

解析方法の検討について …… 1 年毎の実態調査および 5 年終了時の予後調査での解析項目を極力早めに決めていくことが望ましい。解析項目について今後意見を伺い、決めていきたい。

学会推奨 LDL-C 目標 (LDL-C <100mg/dl) 到達率と予後の関連は知りたい。(稲垣先生)

## 3-1 . 特定疾患の診断基準見直し

2014 年 9 月に指定難病拡充目的の疾患情報提供依頼があった。その時点で事務局が研究班の先生方全員に相談しつつ情報作成を行っていき必要があったにもかかわらず、疾患ごとに先生方へ個別に相談をしてしまったことが、班員の先生方、動脈硬化学会関係者の先生方に疑念を抱かせてしまった原因と考えられた。今後の情報共有について改善はかり、このようなことがないようにしていく。

昨年度策定した 6 疾患の診断基準について、動脈硬化学会関係者中心の査読を経ることで、動脈硬化学会承認を得る予定としている。順調にいけば 7 月の総会での公開が可能となる。

**問題点:** 稀少疾患のため症例経験者が少なく、経験があつて査読者に適した方が学会員でない場合がある。学会員ではない方に査読を依頼するべきかどうか。(とくに完成した診断基準はガイドラインに収録されるため)(以上倉科)  
具体的にどのような方を想定しているか?(木下先生)

脳腱黄色腫がメインである。(石橋班長)

学会員以外の先生にはオブザーバーとして意見をもらって、最終的に OK を出すのは学会員であるべきだと思う。ただそれらの先生方にアイデアとして診断基準の案をしっかりと提示してもらうことはいいと思う。(木下先生)

無 リポタンパク血症も稀少疾患であり、症例報告をしている先生方を中心に依頼する方針。(石橋班長)

小児科の先生方が多くかかわっていると思われる。東北大の大浦先生など。動脈硬化学会以外の先生もいるので、論文著者として報告されている先生に原発性高脂血症研究班として依頼して、最終案となったものを動脈硬化学会に諮っていただくというのが順序だと思う。(山下先生)

どのような経緯で診断基準の再検討がなされているのか?(福井様)

稀少疾患であり、診療経験のある先生に依頼してたたき台をつくり情報提供を行い、診断基準を作成した。しかし学会で議論がなかったとのことで理事会で十分な議論を望まれた。学会での承認を得るために再度班としてより適切な診断基準となるよう改訂を検討している。(倉科)

指定難病の要件を満たしていることのほか、学会承認があることを重視している。認定されなかった 2 疾患については、今年冬からの第 3 次の情報提供には申請されたか?(福井様)

家族性 型高脂血症と FH ヘテロだった。FH ヘテロについてはこれまで「ヘテロについては生活習慣病として対応していただきたい」との回答だった。しかしヘテロの中でも予後の悪い重症のものがあり、そちらを認定してもらうことはできないか?(石橋教授)

難病の要件を満たす中で、指定難病となる要件があり認定されなかった理由が示されたと思うが、どの理由で否決されたか?(福井様)

ヘテロ接合体は疾病 20 ~ 30 万人で出したためにある疾患の重症型を切り出すことができないことに引っかかったのかもしれない。(倉科)

新しく一つの疾患概念として切り出されるなら、認定される可能性はあると考えられる。(福井様)

これまで LDL 受容体しかわかってなかったため、そのホモ・ヘテロで分けられていた。しかし近年 PCSK9 という遺伝子の異常によるものも分かってきた。LDL 受容体、PCSK9 の両方に変異のある症例は、クリニカルには「ヘテロ」の分類だが、臨床像は「ホモ接合体」に近い。そういった方は約 4%程度であり、指定難病の症例数要件の「人口の 0.15%」にはかからないと思う。(斯波先生)

二つの遺伝子異常がある病気に、新たな病名がつけば可能かと思うが、指定難病に認定されることが目的ではなく、その患者さんたちの医療の向上を図ることが大切である。(福井様)

客観的な診断基準にできる。ホモ・ヘテロの分類が現状に合っていないようなら、現状に合わせた診断にしていく動きがあればそれに合わせていくことが必要(武村様)

世界的には「重症 FH」という概念が広がっており、ホモ・ヘテロという概念から変わってきている。(斯波先生)

FH の表現型の患者でも 3~4 割は遺伝子変異が見つからない症例もあり、その中にもホモ様、あるいは severe FH とされる方もまだまだたくさんいる。FH は「生活習慣病」ではない。生活習慣が悪ければひどくなるが、生活習慣が原因で起こるわけではない。(山下先生)

重症 FH については、遺伝子診断的にヘテロとされているが、治療に難渋しているケースがあるのが現実。新薬も出てきたが薬価がとても高い。現状は経済的な問題で治療ができるか決まるケースも多い。しかしヘテロとされている重症 FH の症例数は多くない。「臨床的に既存治療での治療が困難である」という基準にしていくことが、たくさんの患者さんを救える方法ではないか。(野原先生)

軽症・重症により切り出さない原則から、「重症」という名称はなじまないが、それらの患者さんを特定して診断できる疾患概念・診断基準が確立して国際的に認められれば、指定難病の候補となりうる。(福井様)

診断基準はよく練って、臨床的に冠動脈疾患を起こしている例から括るほうがいいのではないかと？ 遺伝子だけではまとめきれないとおもう。「重症 FH」や「FH ホモ like」のようなものはどうか？(島野先生)

「重症」とつくものは指定難病になりえない。重症度分類で分けて医療費補助の対象を区分する。(武村様)

他の原発性高脂血症について申請が必要な疾患はどうか？ ウォルマン病や ATGL 欠損症などは？(石橋班長)

むしろ小児科の先生がみていらっしやるだろう。(山下先生)

この対象疾患で小児発症のものがあるなら、小児科の先生にも班員になっていただいてほしい。(武村様)

疾病対策課に小児慢性が合流して難病対策課になった経緯もあり、小児のみ・成人のみの研究班は好まれなくなっており、ぜひ小児科の先生もお迎えいただくようにしてほしい。(福井様)

査読前の班としての診断基準案 (資料・スライド)

班員での事前の LCAT 欠損症・タンジール病・原発性高カイロミクロン血症・脳腱黄色腫症について意見があった。

1)原発性高カイロミクロン血症については「影響が軽微であれば併存疾患・併用薬があってもよい」という内容の追加。

2)タンジール病 除外疾患に「アポ A- 異常症」を追加

3)LCAT 欠損症についてはいくつかの修正案あり。

- ・血中 HDL-C 値の修正 15mg/dl でよいか
- ・必須項目に「腎機能障害・家族歴」を入れるべきか
- ・貧血・赤血球形態異常の有無を入れるべきか

診断基準の変更は指定難病検討委員会を通さなければならないが、3月25日に締め切っている。次回の指定難病検討委員会はいつになるかわからず、誤字脱字の修正もすべて委員会での承認が必要になる。当初認定されていた患者さんが、修正により認定されなくなるというようなことは避けていただきたい。(福井様)

修正は次の機会になってしまうかもしれないが、現時点では微修正または感度・特異度の上昇のための修正にとどまっている。(石橋班長)

LCAT 欠損症に関しては、黒田先生が一番よく解析している。1 年位前に国外合わせて 100 例くらいの報告を集めて解析した。その結果、HDL-C 値は他の低 HDL-C 血症をきたす疾患に比較してそれほど低くならないことが明らかになった。タンジール病ではほぼ 1 ケタになるが、LCAT 欠損症では高いものでは 20 を超えている例もあった。国内外から得られたものをまとめた資料では、ホモ型・コンパウンドヘテロの症例で、HDL-C が平均  $9 \pm 6$  mg/dl となっている。これで 10 mg/dl できると 40% 程度必須項目だけではねられてしまう。そのため 3 項目のうち 2 項目を満たせばよいようにした。LCAT 欠損症はエステル化障害であるためにそこまで下らない。重症度は腎不全になるが、HDL-C 値とは直接相関せずエステル比と関連するため、そちらを必須項目に入れた。(武城先生)

自験例でも 10 を超える例もあった。(石橋班長)

HDL-C の測定系の問題もあるのではないかと？(斯波先生)

特異度は非常に高いが、感度が低くなることを解消したい。(武城先生)

家族歴について、LCAT 欠損症は劣性遺伝のため、低 HDL-C 血症の家族歴は適切か？(石橋先生)

ヘテロの患者さんも分布からは低い方に偏っているため、低 HDL-C 血症の家族歴も有用かとおもう。自己免疫性の原因や肝疾患に関連したものもあるため、家族性を強調したほうがよいかと考えた。(武城先生)

HDL-C 値自体は必須項目ではあるが、緩くしておいたほうがよいだろう。(山下先生)

エステル化コレステロールが保険で測れなくなってしまったのは問題。(武城先生)

一番高いものでホモ例 25 mg/dl を超える例もあり、何度か測ったうちの低い値を用いるのがよいのではないかと？(後藤田先生)

現在の診断基準はすぐには変更できないが不都合はないか？(石橋班長)

現在の基準は確実に LCAT 欠損症であるが、拾いきれていない患者さんを拾い上げる改訂になる。(武城先生)  
コレステロールエステル比の低下は保険外でも入れておくか。(倉科)

これからは診断目的に保険外で測定していただくことになってしまうが、それほど高額ではない。また LCAT 活性の測定は保険適応になっており診断には問題ないと思われる。(武城先生)

「必須項目」であるが、3 項目のうち 2 項目のような複数の項目でも設定可能か？(倉科)

明確な基準値があれば、そのような形式でも可能である。(福井様)

角膜混濁は、先天的な LCAT 欠損症に特異的である。(武城先生)

家族歴を入れるかどうか？

家族から検査ができない場合もあるため除いた方がよいのではないかと？家族歴は除いて、「LCAT 活性・蛋白の欠如」を必須に持ってきて、「HDL-C 値 < 25」「コレステロールエステル比の著しい低下」「LCAT 活性・蛋白の欠如または極度の低下」3 項目中 2 項目としていくことでよいだろう。(山下先生)

貧血や赤血球形態異常も LCAT 欠損の結果出てくるため、必須項目が上記 3 項目であれば検査所見に取り上げてよいだろう。(武城先生)

脳腱黄色腫症の基準値については、いくつかの文献で参照している基準値は 3 ~ 5 以下となっている。平均値 ± 標準偏差の数値からは 5 以上に設定することでどうか？(倉科)

通常はの脳腱黄色腫症の症例で、コレステロール値は 2 ケタ以上がおおく、5 を少し超える、というような症例はまずない。神経や小児科の先生にも確認するほうがよいのではないかと。コレステロールなどは測定系や標準物質によって基準値が異なる。日本ではコマーシャルには SRL が受託しているもののみであり、その基準値を参照してはどうか。(山下先生)

### 3-2. ガイドライン執筆 (「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」)

「その他の原発性高脂血症」の執筆を担当する予定。(参考資料: 2012 年版の該当項)



「2012 版の原稿字数を超えず、可能なら 7 割程度の分量で」との依頼。

掲載疾患について:動脈硬化の影響の小さい疾患(高カイロミクロン血症・無ベータリポタンパク血症・LCAT 欠損症)を除くべきかどうか

基本的には「動脈硬化の予防」のためのガイドラインであり、高カイロミクロン血症は該当しないと思う。無ベータリポタンパク血症ものぞく。LCAT 欠損症も一部動脈硬化症をきたすこともあるが、同じ低 HDL-C 血症をきたすタンジール病に比較すると起こりにくい。LCAT 欠損症も含まなくてよいと思われる。(山下先生)

新規指定難病の解説を追加すると、FCHL や 型の分量が減ることになる。

型や FCHL はかなり削って前回のレベルであり、すべての新規難病の診断基準を入れるとそれだけで他の記載する部分がなくなってしまう。(山下先生)

ウェブリンクを作ってそこで参照してもらうようにして、スペースを省くようにしていく。(倉科)

疾患ごと執筆者を決めていただく。

作成していただいた先生に執筆していただき、まとめてから削っていく方向で。(石場班長)

7月の学会でシンポジウム?の枠を金曜午後にとついでいただいている。指定難病検討委員会開催が未定であり診断基準変更が今後いつになるか分からない点があるが、周知には効果があると思われ、開催の方向で動いていてもよいか?(倉科)

動脈硬化学会でのシンポジウムでは、研究班で作成したものを、動脈硬化学会理事に承認していただいてから発表になるため、7月には間に合わないのではないかしら?もし開いたとしても、何をターゲットにしてのシンポジウムになるか不明瞭であり、ディスカッションというより学会員に承認していただくという発表の場となるくらいと思う。(山下先生)

学会員への「周知」目的で7月にやってしまった方がいいのではないかしら?(石橋先生)

まだ診断基準が決定していない現状であり、「班会議で原案をしっかりと作成してから、そのうえで学会の承認を得る」という手順を守るのであれば、まず原案に対する御意見を頂くという方法としては、シンポジウムよりもパブリックコメントなどはどうか?(島野先生)

ガイドラインのパブコメと診断基準のパブコメは性質が違う。経験したことがある先生が少ない疾患であるため、むしろ先に動脈硬化学会 OB の先生方にご意見を聞いて、おいた方がいいのではないかしら?それを参考にして(山下先生)

評議委員会での意見を伺う方がいいかしら?脂質部会三井田先生にいろいろ依頼していたがどうか?(石橋先生)

脂質部会の先生方を中心に、これらの疾患を扱っている先生に確認していただいてまとめていただく形がいいのではないかしら?(山下先生)

評議員は数が多いので、脂質部会+ の先生に確認していただくのがよいだろう。(斯波先生)

#### 4. 研究班として検討・発信すべきこと(学会と共同含む)

報告:新規難病の症例データベースは平成 29 年度中に完成予定とのこと、現在の申請症例数などのデータは入手できないとのことだった。(倉科)

#### ・新たな治療薬シーズに関する検討、今後の会合・会議の日程

AMED からの稀少難治性疾患領域の公募で、循環器疾患分野で申請することになった。データベース構築目的で、診断目的にも用いられる。心筋症・Marfan 症候群・QT 延長症候群などの遺伝子検査のほか、FH も含まれている。採択されると今 FH の遺伝子診断は国循の研究費でやっているのが、研究班と連携しながら申請を出したいので承認していただきたい。(斯波先生)

ぜひお願いしたいと思います。(石橋先生)

捕捉すると、臨床の遺伝子診断に活用できるデータベースを作るという点、変異が見つからなかった症例はエクソーム解析やホールゲノム解析を行うことまで含まれている。そのデータを AMED のデータベースに生データとして登録して、研究者が広く用いることができるようにしていく予定であり、将来の研究にも使用するという包括的合意が得られる症例が対象になる。複数の疾患があり、研究予算も限られるので、どの程度できるかは症例数によって変わってくると考えられる。(宮本先生)

データベースを作る研究は多くの分野でやっているが、症例数が多数登録されることが重要であり、進捗状況が悪いと中途打ち切りもありうるため、症例確保・集積の協力体制がしっかり整えていただきたい。(武村様)

AMED の採択基準に政策研究班との連携が必須である。指定難病のみならず関連する疾患を広く研究を進めていただくことは、研究班に期待される役割である。行政的には政策研究班は疾患窓口という位置づけになっている。診断基準・ガイドライン作成も大事だが、普及啓発にも力を入れ、ひろく医療水準の向上につなげていただくことが最終目的である。論文の数で評価しているわけではない。また今後指定難病が増えるが、政策研究班申請で認められたのは240/306疾患であり、今後すべての指定難病をどこかの政策研究班に属する方向にしていきたいので、関連した疾患が指定難病となった場合には、この班の守備範囲を広げてもらうことも必要になる。( )

#### ・新規脂質異常症治療薬の使用に関する Recommendation

#### ・情報提供のお願い (診断基準に含まれる保険外検査(遺伝子検査など)について)

難病診断のための遺伝子検査についてのアンケートがあり、そちらの情報提供をお願いしていく予定である。(倉科)

中医協に合わせてのアンケートであったため、次回検討は2年後になると思う。(岩上様)

全体にテンポが遅い。行政の締め切りに間に合うように、しっかり動いてほしい。PROLIPID で気になる点は、変更申請を要する計画変更であればどんどん早めにやらないと間に合わなくなる。俊敏な動きで対応してもらう必要があり、それが患者さんたちのためになる。(武村様)

難病対策課の所轄する政策研究班は AMED ができて100程度に減ったため、今後班会議には参加させてもらい進捗管理、情報提供、研究費の効率的配分を行っていく予定である。(岩上様)

日時: 2017 年 1 月 15 日(日) 15:00 ~ 17:00

場所: 日内会館 4 階 A 会議室

参加者: 武村真治様(国立保健医療科学院)、山下静也先生、荒井秀典先生、島野仁先生、池脇克則先生、後藤田貴也先生、塚本和久先生、斯波真理子先生、小倉正恒先生、宮本恵宏先生、竹上未紗先生、横手幸太郎先生、黒田正幸先生、野原淳先生、岡崎啓明先生、稲垣恭子先生、石橋俊、倉科智行、野口清美(事務局)

## 要約

### 1. 指定難病: 診断基準改定の現状、および他の研究班との連携について

(脳髄黄色腫症: 信州大学関島先生からの診断基準改訂案)

- ・関島先生に小児領域での脳髄黄色腫診断基準の問題点などをお伺いする(診断漏れが生じる可能性など)
- ・関島先生に本研究班での班会議に来ていただくなど、ディスカッションする場を設ける
- ・指定難病の申請数が少ないため、とくに新規指定難病について周知啓発活動を行っていく

### 2. PROLIPID: 現在登録症例の状況と概要 資料: PROLIPID データ集計資料

- ・開始後 1 年が経ち、登録症例数がまだ十分ではないため、症例登録可能施設の追加も行っていく
- ・登録に労力が必要であるので、エントリーのみの症例も含め、入力を DOT ワールドより依頼していく
- ・紙媒体からの代行入力も検討している

### 3. FAME 研究の現況 資料: FAME 世話人会備忘録

- ・2017 年 2 月にはデータクリーニングが済んで、各施設へエクセルデータと CRF を返却できる予定
- ・返却時に PROLIPID への参加協力依頼を同封していくことができる
- ・データ加工とインポート作業について、国循で行う予定であり、計画書との整合性や倫理審査の必要性などを最終確認して、参加の依頼を行う

### 4. FH: 「重症家族性高コレステロール血症に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法」

- ・非 FH 血縁者からの脂肪組織由来の幹細胞を増殖して移植する
- ・世界初の例は安全に施行することができたため、対象となる患者さんがいらっしゃれば紹介していただきたい

### 5. FH: FH 啓発活動・患者会活動報告・AMED「家族性高コレステロール血症の新規原因遺伝子解析研究」

- ・患者会設立 10 周年を記念して、ヘテロ FH の方も対象とした講演会を 9 月 24 日世界 FH デーに開催した
- ・参加者の感想から満足度は非常に高かったようで、今後も年 1 回程度で開催していきたい
- ・AMED 課題は、遺伝子解析による新規遺伝子異常の検索、重症 FH となる遺伝子変異の同定、診療ガイドラインの策定を目的としており、本研究班と連携をしながら今後も応募していく方針である

### 6. LCAT 欠損症: 「家族性 LCAT 欠損症を対象とした LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床研究」

- ・治療の対象者はミスセンス変異の症例になるため、該当患者がいればご紹介いただきたい
- ・腎機能障害の進行した例と、ごく軽症例の間に存在する群を診断するため、腎臓病関連の団体や自治体・医師会などと連携して、LCAT 欠損症の啓発活動と診断率向上の努力をしており、班全体で取り組んでいただきたい

要約 次ページへ続く

## 7. 診療ガイドラインの作成 (FH 以外) について

- ・診療ガイドラインは臨床的に必要性の高い疾患で作成されれば、すべてでなくてよく、英文である必要性もない
- ・しっかりした CQ を立てて SR を行うといった、Minds にのっとった作成が可能であれば望ましい

## 8. その他

- ・小児科の班員として、小児 FH ガイドラインで尽力していただいた土橋一重先生に加わっていただく方針

2017 年 1 月 30 日 倉科智行 作成

## 0. 班長挨拶、武村様挨拶

石橋班長:今年度第 2 回班会議として、1 年間を振り返って来年度に向かって何をすべきか、建設的なご意見をいただきたい。指定難病 6 疾患が承認されて 2 年目に入るところであり、症例蓄積が進んだところで実態調査を行いたい。脳髄黄色腫症については関島先生の班と連携していく。PROLIPID については宮本先生・竹上先生を中心に登録を進めていただいているところであり、FAME 研究からの移行について山下先生より現状をご紹介いただく。先進医療の分野で研究を進めていただいているも(山下先生・斯波先生・横手先生)のをご紹介いただく。患者会報告や、ガイドライン作成についても紹介していきたい。

武村様:今年度 2 年目、来年度 3 年目とのことで、来年度に向けてまとめに入ってください。他の班では今年度で終わるところも多く、診断基準や診療ガイドラインの作成がすんだ班がある。来年度以降はエビデンス収集や予後把握のためのレジストリ作成が大きい。AMED との連携(どこまでを AMED にするかなど)も重要である。この研究班では先進的な研究も手掛けており、レジストリも進んでいることから、継続的に研究を進めてほしい。

## 1. 指定難病: 診断基準改定の現状、および他の研究班との連携について (脳髄黄色腫症:信州大学関島先生からの診断基準改訂案)

倉科:指定難病に関連した報告で、まず診断基準改定について。昨年に研究班内外の先生方のご尽力により新規指定難病 6 疾患の診断基準案を日本動脈硬化学会で承認された。承認された診断基準への修正を難病対策課に依頼し、9 月までに詳細な変更部分の確認を行った。指定難病検討委員会(1 2 カ月に 1 回)での審査・承認が必要となるということで、修正はもう少し先になる可能性がある。

また、平成 27 年 1 月から施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく医療受給者証の平成 27 年度末における受給者数を示す資料を提示する。その結果からは新規に指定された 6 疾患については予想よりも少ない印象であり、指定難病となった事実や疾患そのもののさらなる周知が必要であると考えられる。

最後に、脳髄黄色腫症について平成 27 年度から信州大学の関島先生を班長とする研究班が発足し、脳髄黄色腫症の診断基準について改訂案を頂いた。改定案では、1)血清コレステロール値のカットオフを 5 $\mu$ g/ml から 4.5 $\mu$ g/ml への変更、2)症状の項目の追加、および 3)診断に必要な要件の変更が主な点であった。この案についてどのように対応していけばよいか、ご意見をお伺いしたい。

武村様:関島先生の班から診断基準の案が新たに出たということでは、難病対策課に出された診断基準の改訂については、残念ながらすぐに変更にはならない。他の研究班からも多くの改定案があるが、新しく始まったばかりの制度で診断基準が急に変更になると現場が混乱することもあるため。逆にこれから時間をかけて調整をしていただくほうが良いのではないかと考えられ、両班でよく相談していただくことが良いのではないかと。現状差し迫った不具合があるかどうかについては確認していただく必要がある。

島野先生:関島先生からのお話は小児、とくに乳児の診断について困っていらっしゃる可能性はどうか?

山下先生:我々は、症状が出てから診断しているが、小児・乳児例ではどのような発見経緯をとるのか?早く見つけて早く治療することが最も大切であり、診断・治療の妨げになっているようであれば改訂を急ぐ必要がある。

武村様:小児、成人を通じて患するものであれば指定難病の範疇で対応できる。診断基準については、関島先生に来ていただいて、よく議論をしていただくのが良いと思う。

山下先生:LCAT 欠損症で角膜混濁が強くなってよく見えている患者さんがいるが、その場合診断基準から外れてしまうように思うがどのようにすべきか。

横手先生:LCAT 欠損症の患者さんは角膜混濁で視力低下を訴える方はほとんどいない。診断基準の症状は「角膜混濁の有無」だけで視力低下は程度を問わないので、申請は可能と思う。

武村様:疾患ごとの受給者数はこのくらいか?

斯波先生:大体難病法前と同じ症例数で、2例増えたくらい。重症例は身障者認定になるため。

武村様:難病対策課も申請が適切になされているかどうかを気にしているので、少ない疾患については周知広報活動が重要になってくるので、そちらも研究班主導でお願いしたい。

## 2. PROLIPID:現在登録症例の状況と概要 資料:PROLIPID データ集計資料

竹上先生:2016年12月時点でのデータを資料として配布した。2016年5月以降増加がみられた。初期の症例は1年後の追跡も開始されている時期になっている。1月には250症例になっていた。

PROLIPID 登録症例の疾患数はホモ・ヘテロの区別を途中で追加したため、未入力が多かった。ホモとヘテロの鑑別が難しい場合は、「疑い」を入れて臨床的により疑わしいほうを選択していただくようにしようと考えている。高カイトミクロン血症とそれ以外で分けたデータを提示する。カイトミクロン以外では3割程度がエントリーのみとなっており、入力が進んでいない状況である。DOT ワールド社から入力依頼をしているところである。PDFで紙入力可能なファイルもホームページにおいてあるので、REDCapIDを取っていただき、紙媒体入力も行っていく予定である。

## 3. FAME 研究の現況 (山下先生) 資料:FAME 世話人会備忘録

山下先生:FAME 研究は登録終了しており、2016年3月 FAME 研究はFHヘテロを集めて種々のパラメータを経時的に集めたことから、我が国のFHヘテロ患者の実態を反映する調査として期待できる。エゼチミブ投与は250例ある点、イベントも見ているため冠動脈疾患を防げているLDL-Cレベルも明らかになる。以前の報告では脳卒中が少ないという特徴があったが、そちらも確認できる。特にFHヘテロ患者のIMTについてはこれまで報告がないことから、非常に重要なデータになると考えられる。データクリーニングが済んで確定されるのが2月になるので、そのころから順次各施設へ紙媒体と電子媒体(CSV)でデータを返却していく。それ以降にPROLIPIDへ登録していただきたい。その際に石橋班長からの依頼文を同封してPROLIPIDにまだ参加登録されていない施設への依頼を行っていく。IRBはどうすべきか議論すべきかと考える。かなりの数なので、最終的にデータファイル全体がPROLIPIDに入れば登録症例数が伸びると考えられる。

竹上先生:CSVファイルを以前自治医大から受け取ったものを加工してREDCapに流し込むことは可能になっている。

岡崎先生:倫理申請はいらないと聞いたが、最終的にはどうか?

竹上先生:「各施設で過去に整理したデータ」という扱いであり、FAME自体からPROLIPIDに直接データをやり取りすることでないので問題ないと判断している。

宮本先生:もしも FAME 研究のデータセットをそのまま移行するのであれば IRB 申請が必要だが、各施設で独自に PROLIPIID に登録される分には PROLIPIID として承認された活動ととらえられるので変更申請は必要ない。

横手先生:患者さんへの説明同意のし直しは必要か？

宮本先生:PROLIPIID 研究については、ベースライン登録そのものは掲示でよく、追跡については PROLIPIID の同意を取る必要がある。

岡崎先生:PROLIPIID の研究計画書ではデータマネジメントは DOT になっていたと思うが、国循で入力するとなると変更が必要か？

竹上先生:可能であれば各施設に返却したデータでインポート作業をしてもらえれば問題ないが、DOT では予算の関係でできないといわれたため、確認して計画書の変更申請をご依頼する可能性がある。

山下先生:PROLIPIID もロングタームでとるとすると FAME の患者さんも再度同意取得が必要か？来られていない患者さんには同意が得られないが。

倉科:追跡できる方は PROLIPIID の同意書を取得していただきたい。来院されていない患者さんについてはベースラインでの登録のみになる

宮本先生:4 月からの疫学研究のガイドラインがどう変わるかにかなり影響を受ける。これまでは既存の研究からのオプトアウトができたが、今後個人情報保護法によって厳しくなるかもしれない。案は当初かなり厳しくなって不可能になるかもしれないが、これまで通りになりそうという話もある。従来通りならベースライン登録はオプトアウトで対応可能、追跡は改めて同意取得が必要となる。

横手先生:かなり症例数のあるしっかりしたレジストリになるが、これを AMED に通せる可能性は？

武村様:レジストリは手段であり、レジストリ「だけ」では AMED は難しいだろう。

倉科:倫理関係について確認を詰めて、FAME からの移行がスムーズにいくように準備していく。

#### 4. FH:「重症家族性高コレステロール血症に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法」 (山下先生)

山下先生:(スライド発表)斯波先生・荒井先生にもお世話になっている研究で、安全性の検討について行ってきた。重症 FH に対する根治治療はこれまで肝臓移植が必要だった。部分生体肝移植が東北大で施行されたが、リスクも大きく、ほかの方法を探す必要がある。臍島移植のように細胞移植で免疫抑制剤フリーの移植が可能になる。LDL 受容体を発現させた細胞を移植することで治療に結び付けることを考えた。安全性の高い間葉系幹細胞(造腫瘍性、免疫原性の面)を用いることにした。脂肪組織を取ってきて、前脂肪細胞を取ってきて培養すると肝細胞(アルブミン、LDL-R 発現あり)となるので、それを点滴で移植する。ウサギでの試験では LDL 値低下、LDL ターンオーバーの改善が得られた。スタチン併用するとさらに LDL 低下効果が増強する。前臨床試験でさまざまな面から安全性を確認した。具体的な方法としては、健康人ドナーから皮下組織を採取して、CPC で培養して1カ月程度増やし、門脈経由で移植する。世界初のヒト対象の治療を行った。LDL アフェレシスを行っている FH の患者を対象に、ドナーは血縁のない非 FH 例とした。評価項目は副作用の有無、LDL-C 値、アフェレシスの離脱可否とした。肝機能障害もなく、副作用はなかった。LDL-C は治療前 150 前後からほぼ不変、Lp(a)・TG は低下した。LDL-C はとるタイミングが難しかったかもしれないが、この症例からは明らかな LDL-C 改善を証明できなかった。ロミタピド、ミポメルセンが使えるようになっているが、まだ承認されていない。肝臓病があっても可能な治療ではある。問題点としてはアフェレシスをしながら有効性を検討することが困難であること、ヘテロ症例のため治療前 LDL-C がそこまで高くないためはっきり低下を示せなかったこと、どこまで生着しているかわからないこと。複数回治療の可能性については検討が必要。同家系で疾患が集積してしまい、FH のないドナーが見つからないことがある。細胞を多数培養する会社と共同して、血縁でないドナーからの移植も検討していきたい。多くの先生方

にご協力いただき、FH ホモで難治性の症例がいらっしゃればご紹介いただきたい。2月に2例目のドナーからの採取、4月に移植を予定している。

島野先生:ウサギでは移植した細胞はどうなっているか?

山下先生:マークできていないのでわからない。マークできればどの程度生きているかわかるが、LDL-Cで見ると6か月間 LDL-C が上がらなかったので生着・機能していると判断した。

斯波先生:肝組織を LDL-R で免疫染色したらわかるのでは?

山下先生:まだやっていない。ウサギにはヒトの細胞を移植した

石橋先生:ヒトの肝臓は 1kg あたり 1 兆個の細胞があるので、細胞数が足りない可能性は?

山下先生:記載の推定量より多量に入れている。ただ細胞をコラゲナーゼ処理して単離した状態で投与しているので肝をすり抜けている可能性がありうる。それに対する方法としては、臍島移植では塊で投与していることからもう少し塊の状態で投与すること、肝細胞と結合するようなものを発現させて投与(ターゲティング)することも検討している。

島野先生:半年以上の長期での効果はどうか?肝細胞に分化させるようなものは加えているか?

山下先生:半年時点で sacrifice している。In vitro では肝細胞に分化するものを加えているが、幹細胞が門脈経由で肝臓に生着すると、その環境から肝細胞へ分化すると考えられており、幹細胞をそのまま投与している。

斯波先生:肝臓に分化した後に免疫原性を持たないかどうか重要で、免疫抑制剤を切ってからどうなるかも大事。

島野先生:GFP をつけるなどは?

山下先生:まだしていない。

島野先生:ほかの細胞移植治療からすると肝臓の細胞数と同等まで行かなくても十分なのではないか?

石橋先生:欠損タンパクの合成であればそれほど細胞量は必要ないと思うが、LDL 受容体については正常でも各肝細胞が働いているので、細胞量がやはり必要なのではないか?

武村様:AMED では難病で申請したか?

山下先生:再生医療での申請を行った。ヒアリングでは症例が集まるかどうかなどを聞かれた。3年計画であったが法律の変更で申請の直しがあり、昨年度施行できた。今年度で終了になるので、継続しなければならない。今回は治験 Phase 1 である。

島野先生:投与した細胞は星細胞 stellate cell になっていないか?

山下先生:なっていないと思う。

## 5. FH:

FH 啓発活動・患者会活動報告 (斯波先生)

斯波先生:家族性高コレステロール血症アフェレンス患者会(全国組織、本研究班とともにある)の10周年記念にあたるので、ヘテロ接合体の患者さんも対象にした会をしたい、と会員の方々から希望があり、世界 FH デーの9月24日に国立循環器病センターで開催した。プログラムは患者会の方のお話、栄養士さんのお話、治療薬の現状のお話、グループ討議、質疑応答と進んだ。76名の参加者があつまり、10年の歩みを紹介した。本研究班の当時の班長と疾病対策課に何度となく足を運び、要望書を提出し、患者会を組織して、ようやく FH ホモが難病に認定された経緯からこれらの活動が始まっている。今回の会については患者さんたちの満足度が高く、一年に一度程度の継続開催を強く希望されていた。

また AMED の循環器疾患糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業に採択された。10月1日~3月31日の半年という期間で認められた。FH での枠は国循と金沢で採択された。目的として第1に FH の中で LDLR 変異のない家

系での遺伝子解析(エクソーム解析)で新たな遺伝子異常を発見すること、第2にこれまでの遺伝子解析から、FHの重症度とくに冠動脈疾患の高リスクグループを遺伝子解析で見つけられないか、LDLRまたはPCSK9遺伝子のどこの異常だと高リスク化を発見すること、第3に本研究班と連携してガイドラインに反映させ、診断率を向上してFHの予後を改善するという点でやっている。オールジャパンでFH診断率向上を目指していくと言われていいる。遺伝子変異情報を集積して公開している。LDLRやPCSK9の遺伝子異常の部位によって pathogenicity がことなり、人種差もあるので、情報集積が非常に重要な部分である。この班との連携で石橋先生にも班会議に参加していただいております、今後も共同して推し進めていきたい。

宮本先生:AMED臨床ゲノムデータベース事業が始まった(研究代表者:国循 加藤先生)。それは単一遺伝子または原因遺伝子の分かっている疾病のデータベースを作成する事業である。新たなものを見つける基礎研究を行うのではなく、それらの発見をデータベースにまとめて臨床に使える情報にまとめることが目的である。循環器病の連絡係をしているが、FHやLQTSなど临床上重要な遺伝子異常についてまとめている。ぜひご協力をお願いしたく、情報提供させていただく。臨床遺伝学会など様々な学会で調整を行っており、どこの学会に何を依頼するかなど方針を決める段階である。

島野先生:臨床的にFHの診断が付きやすくなるような、ほかのパラメータとの併用により診断率を上げるような情報はありますか？

斯波先生:それらのパラメータは重症度に関連してくると思われる。エクソーム解析でお金を全部使ってしまう予定だが、広く遺伝子解析を受託していければよいと考えており、来年度も応募を検討しているが、来年度にならないと募集があるかどうかわからない。

島野先生:診断そのものは遺伝子でつけるということで、リスクファクターとしての位置づけになると理解した。

斯波先生:AMEDには核酸医学で応募している。来年度の分の難病は締め切り、生活習慣病は来年ない予定。

武村様:最近このような、補正予算で年度途中から追加募集となることが多くある。継続性がないが、うまく利用していただくとよい。この研究班では、生活習慣病・ゲノムなど幅広くあるため、いろいろな分野での応募が可能であり、研究班の中で予算の情報を共有していただくことがよい結果につながると思う。この研究班がハブとなって、協力してやっていただきたい。

宮本先生:班全体で協力し情報共有しながら、研究に注力していくことが望ましい。

## 6. LCAT欠損症:「家族性LCAT欠損症を対象としたLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床研究」 (黒田先生)

黒田先生:脂肪細胞を採取してウイルスベクターを用いたLCAT遺伝子導入を行い、再度自家移植するという治療を行っている。千葉大学とセルジェンテック株式会社の共同研究で行ってきた。2013年5月13日実施承認を頂いたが、その後再生医療安全性確保法の制定により再申請を行い、最終的に2016年8月8日付で厚生労働省より承認を頂いた。最近の調査で低HDL血症1500例あり、LCAT欠損症としては本邦で500例前後存在する可能性がある。再承認での変更点として、16歳以上40歳以下だったのが年齢上限の撤廃がなされた。対象者はミスセンス変異のLCAT欠損症で、LCAT蛋白が検出できない症例は除外している。既報症例の実態調査を進めているが、追跡がほとんどできていない状態である。啓発資料を作成し、千葉県疾病対策課にもっていったところ、CKD予防の面から協力が得られた。ぜひ班員各位の施設からも地元都道府県や医師会への働きかけを行っていただきたい。低HDL血症のみならず、蛋白尿・腎障害(保存期腎不全)からのアプローチが重要と考えており、腎臓病関連諸団体(日本腎臓学会など)に働きかけを行い、LCAT欠損症についての啓発活動をお願いしている。



患者会の組成も検討している。また、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞自家移植の適応となる症例をご紹介いただきたい。

山下先生:透析するような状態になって見つかる症例も多い。透析の手前で補充療法ができたときに、フリーコレステロールが抜けて腎機能障害が改善するようなエビデンスはあるか?

黒田先生:LCAT 欠損症モデルマウスでの実験では、モデルマウスが腎障害を全く起こさないの、腎障害が改善する動物実験でのエビデンスはない状態である。

横手先生:LCAT 欠損症の患者さんは、まったく困っていない患者さんと透析に至っている患者さんの2極化しており、その間の状態の患者さんがいらっしゃるはずが捕まえていない。蛋白尿を伴う低 HDL-C 血症に積極的に診断していけると発見につながる可能性がある。LCAT 欠損症患者は角膜混濁は出て視力が低下するほどのことはいらしく、腎障害が進行した場合以外は困っていない方が多いようなので、先進的治療を受けようという方が少ない可能性がある。

?先生:HDL-C がすごく低いイメージがあるが、どのくらいなのか。

黒田先生:高い症例では 20 台もある。

横手先生:蛋白尿を伴い HDL-C20mg/dl 未満で啓蒙している。

山下先生:HDL-C が 20 くらい残っている例では、かなり腎機能は保たれているのか?

黒田先生:症例報告によりまちまちだが、蛋白尿が出ている患者もいる。

後藤田先生:腎機能については食生活と関連が強いため、腎臓学会との協力はとてもよい。ミスセンス例を対象としているのは免疫の問題か?

黒田先生:LCAT 欠損マウスにマウス脂肪細胞を移植すると、LCAT 抗体を作ってきたので、まったく LCAT 蛋白を持たない例は避けたいと考えている。

山下先生:LCAT 中和抗体ができるのか?

黒田先生:後天性の LCAT 欠損症では、活性を落とす抗体もあればクリアランスを上げている抗体も報告されている。

後藤田先生:LCAT ミスセンス変異の症例の頻度はどの程度

黒田先生:国内 2 症例

武村様:今はどの範囲で予算がついているか?

横手先生:武城先生が難病にて前臨床まで進んでいたの、まずは臨床研究をやっていきたくないと追う。

武村様:臨床研究ではなく治験に進んだほうがよいとおもう。再生医療を難病でとるのは難しいので再生医療での申請を検討してはどうか。

横手先生:PMDA の事前面談も済んで、予算の関連で治験もにらんでいる。

武村様:腎臓学会との連携もとても重要。しっかりしたデータベースをお持ちなので、LCAT 欠損症が見つかる可能性があるのではないかと?

?先生:さきほどの 20 程度までであるといった例は、腎障害を起こした例か?

横手先生:腎障害の有無を問わずに家族性と診断した例を集計したデータである。角膜混濁が進行していても腎障害がそれほど進行しない例もある。ヘテロ接合体では全く問題ない。活性・活性など変異の場所によっても変わってくるようだ。

島野先生:病態進行は必ずしも HDL 依存性とは言い切れないということか?

横手先生:定量化できないためあまりクローズアップされないが、変な LDL ができているという可能性も言われている。

?先生:三井田先生が LCAT 欠損症について共同研究をされていたように思う。

横手先生:ご教示大変ありがたい。ぜひ連絡を取ってみたいと思う。些細なことでも情報提供を頂けると助かる。

7. 診療ガイドラインの作成(FH 以外)について (石橋班長)

石橋班長: 前任の山田先生の2期目最後にいくつかの疾患ガイドラインをまとめられていた。2012年に英文でHDL(横山先生)、FH(斯波先生)、高カイロミクロン血症(後藤田先生)、FCHLを意識した b型(荒井先生)の診療ガイドラインをJATに発表した。そこから5年たつことから、そろそろ改定してもよい時期かと考えている。山下先生を中心に動脈硬化疾患予防ガイドラインや脂質異常症診療ガイドが改訂予定であるが、そこでカバーしきれない疾患について、それぞれの疾患に造詣の深い先生に執筆して発表していただくことを検討しているが、いかがか?このときに型も予定されていたが時間切れとなっていたようである。PROLIPID対象3疾患については、FHは斯波先生を中心にしっかりしたものを作っていたが、高カイロミクロン血症、型があるが、それぞれ改定を考えてもよいのではないかと考えている。できれば英文でと考えている。JASのガイドラインとうまく連携するとよいと考えている。

武村様: 多くの研究班でMindsにのっとったガイドラインを作成していただいている。ガイドライン作成は難病政策研究事業の目的として大切だが、すべての疾患で作成することが必須ではなく、現場の診療でニーズの大きい疾患(群)を選択して取り組んでいただくこともよいと考える。動脈硬化性疾患予防ガイドラインに含まれるようであれば、そちらに任せてもよい。現場の診療の質を向上させることが目的であるので、絞って考えることが重要。しっかりしたクリニカルクエスチョン(CQ)が建てられ、それにこたえられるエビデンスがあるかどうか、システマティックレビュー(SR)を経るMindsにのっとった形式で作成することが望ましい。

山下先生: FHについては成人・小児の二つができたので発表する。SRは行っていない。日本でのデータを集めたがエビデンスがなく、海外データも含めあまり参考にできるものがなく、Mindsの手法にはなじまない印象がある。FHですらこの状況であり、ほかの疾患は

武村様: もちろん稀少疾患でエビデンスレベルの高いものは全く含まれないこともよくある。推奨分すらかけないこともある。エビデンスレベルもほとんどDだったりする。しかしMindsにのっとり作成した研究班の結果をみると、どのようなことがわかっていないのかが整理できる点は、作成する意義はある。

宮本先生: エビデンスがないということ客観的に残すということかと思うが、具体的にMindsでやっているメリットは何か? 行政的な面なども含めて

武村様: 研究にまずつながると思う。「診療ガイドラインでは のエビデンスが足りないので研究が必要である」として目的にしやすい。Minds形式で作成さえされれば、エビデンスレベルの高低に関わらずMindsのHPに掲載されるため、実績として周知されやすいメリットもある。労力が問題になるが、意欲があればおすすめる。英文は必須ではなく、しっかり日本の現場に普及して患者さんの診療の役に立つことがとても重要である。

おわりに

石橋班長: 来年度の研究班は現時点で、木下先生が退職されたことに伴い、塚本先生に班員として加わっていただいた。また、前回の申請内容についての批判として、太田先生の抜けられた後小児科の先生が不在であった。そこで小児FHガイドラインの中心となられた土橋一重先生にご参加いただきたいと考えている。

山下先生: 次回の日程調整は早期に行ってほしい。

倉科: 5月上旬ころを中心に、近日中に調整を行う方針。

必須項目

1. 血中HDLコレステロール値 40 **25** mg/dl 未満
- 2. LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如もしくは極度の低下**
- 3. コレステロールエステル比の著しい低下 (正常 70%)**

A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見(Cut Off 値を設定)
  - (1) 貧血 (ヘモグロビン値<11g/dl)
  - (2) 赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
  - (3) コレステロールエステル比の低下 (正常 70%) **異常リポ蛋白の出現(Lp-X, 大型 TG 豊富 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- 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、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

< 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。

**本疾患は常染色体劣性遺伝であり、1親等家系(ヘテロ接合体)に軽度のLCAT異常や低HDLコレステロール血症をみとめることはあるものの上記の症状や検査所見は通常みとめない。尚、LCAT 遺伝子異常部位に伴う酵素活性障害の差異により角膜混濁のみ顕著で他の腎機能障害などの症状は進行しない亜型が存在する (Fish eye disease)**

2016年7月5日 原発性高脂血症研究班作成  
2016年7月28日 日本動脈硬化学会 承認

指定難病の認定や医療費助成の対象(重症度分類で規定)の患者が変わる可能性はほとんどないと考えられます。(血中HDLコレステロールのCut off 値が緩和されるため)

## 260 シトステロール血症 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

1. 血液・生化学的検査所見 血清シトステロール濃度  $\geq 6$ mg/dL 以上
2. 血液・生化学的検査所見 血清シトステロール濃度  $\geq 1$ mg/dL 以上 (本症患者では通常 10 ~ 65mg/dL)

### C 鑑別診断 以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

### D 遺伝学的検査

1. ABCG5/8 遺伝子の変異(ホモ接合体または複合ヘテロ接合体)

< 診断のカテゴリー >

Definite: A-1 および B-1, 2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの。

Probable: A-1 および B-1 を満たし B-1、または、A-1 かつ B-2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: A-1、2 および B-1 を満たすもの

Definite、Probable を対象とする。

#### 補足事項:

高 LDL-C 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。

2016 年 7 月 4 日 原発性高脂血症研究班作成

2016 年 7 月 28 日 日本動脈硬化学会承認

指定難病の認定や医療費助成の対象(重症度分類で規定)の患者が変わる可能性はほとんどないと考えられます。

< 診断基準 >

タンジール病の診断基準

A. 必須項目

1. 血清 HDL コレステロール濃度が 40 **5** mg/dl 未満
2. 血清アポタンパク A- 濃度 が 40 **5** mg/dl 未満
3. 以下の疾患を除外できる

**家族性** LCAT 欠損症、**アポタンパクA- 異常症**、二次性低 HDL コレステロール血症

B. 症状

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

C. 遺伝子検査

**ABCA1** 遺伝子変異の同定

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

2016 年 7 月 4 日 原発性高脂血症研究班作成

2016 年 7 月 28 日 日本動脈硬化学会 承認

指定難病の認定や医療費助成の対象(重症度分類で規定)の患者が変わる可能性はほとんどないと考えられます。

(血中 HDL コレステロールの Cut off 値は厳格となっているものの、タンジール病確診例で HDL コレステロールやアポ蛋白 A-濃度が 5mg/dl 以上となる例はほとんど認めないため)

## 262 原発性高カイロミクロン血症 診断基準

必須条件: (1)および(2)を認める、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(随時) (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。)

確定診断(Definite): 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

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

疑い例(Possible): 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

### A. 症状 主症状:1~4、副症状:5,6

#### <主症状>

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

#### <副症状>

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 AND/OR 蛋白量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 に対する自己抗体の証明。

### 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- 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- 遺伝子の変異

### D. 鑑別診断 (但し修飾因子である場合を除く)

1. 家族性 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、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、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、SLE、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど))

確定診断(Definite): 必須項目(1)(2)を満たし、D.鑑別診断が除外され、BあるいはCのいずれかの異常(疾患関連あり)が確認される場合

臨床的診断(Probable):

- ・必須項目(1)(2)を満たし、D.鑑別診断が除外され、Aの主症状のいずれかを認める場合
- ・必須項目(1)(2)を満たし、Aの主症状を認め、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、D.3に挙げる要因の影響が軽微であると考えられる場合

Definite、Probable を対象とする。

指定難病の認定や医療費助成の対象(重症度分類で規定)の患者が変わる可能性はほとんどないと考えられます。  
(トリグリセリド採血時間の基準が緩和されるため)

A 症状

1. 若年発症の白内障
2. 思春期以降発症のアキレス腱黄色腫(関節部腫瘍)
3. 成人期発症の進行性の神経症状 (認知症, 精神症状, 錐体路症状, 小脳症状, 痙攣など)

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

- (1) 血清コレステロール濃度 5 µg/ml 以上、または血清コレステロール: コレステロール比 0.3% 以上

参考... 血清コレステロール濃度正常値 2.35 ± 0.73 µg/ml

- (2) 血清 27-ヒドロキシコレステロール濃度低値 30 ng/ml 未満

(2) (3) 正常 ~ 低コレステロール血症

(3) (4) ケノデオキシコール酸比率低値

(4) 胆汁アルコール濃度高値

2. 画像所見

頭部 MRI T2 強調画像での歯状核の高信号

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、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症

D 遺伝学的検査

1. *CYP27A1* 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aの 1 2項目以上 + Bのうち 1-(1) または(2)を含む 2 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 1 2項目以上 + Bのうち 1-(1) または(2)を含む 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。

Possible: Aのうち 1 2項目以上 + Bのうち 1-(1)と(2)を除く 2 4項目以上を満たすもの。

Definite, Probable を対象とする。

2016年7月4日 原発性高脂血症研究班作成

2016年7月28日 日本動脈硬化学会 承認

指定難病の認定や医療費助成の対象(重症度分類で規定)の患者が変わる可能性はほとんどないと考えられます。

(腱黄色腫の部位をアキレス腱以外にも広げた点、コレステロール値のほか欠損酵素の機能を反映する血清 27-ヒドロキシコレステロール濃度も診断に用いることができるようになった点から)



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

**血中アポ B 濃度 5mg/dl 未満**

A 症状

1. 脂肪便または慢性下痢
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. 血液・生化学的検査所見

血中アポ B 濃度 測定感度以下

1. 有棘赤血球の存在
2. **脂溶性ビタミン (ビタミン A, E) 濃度低値**
3. **上部消化管内視鏡検査で十二指腸粘膜上皮細胞内の脂肪滴充満所見**

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病 (Anderson 病)、甲状腺機能亢進症、肝硬変

家族性低 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 親等家族に低脂血症を認めないが、家族性低 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。したがって両親・兄弟の血清脂質・血中アポ B 濃度の測定が参考になる。

D 遺伝学的検査

1. **MTP** 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 **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、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を。

Definite、Probable を対象とする。

2016 年 7 月 4 日 原発性高脂血症研究班作成  
2016 年 7 月 28 日 日本動脈硬化学会 承認

指定難病の認定や医療費助成の対象 (重症度分類で規定) の患者が変わる可能性はほとんどないと考えられます。  
(診断のための検査項目が、内視鏡や病理所見などより多くなったため)

原発性高脂血症に関する調査研究

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

以上に該当するものではありませんでした。