

1 原発性脂質異常症と指定難病

単一遺伝子異常か遺伝性の濃厚な原発性脂質異常症は、家族性高コレステロール血症（FH）以外にも存在し、病態や遺伝子異常に基づいた分類が提唱されている（表5-1）。これらのうち、2009年からFH（ホモ接合体）（指定難病79）が、さらに2015年から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（指定難病259）、シトステロール血症（指定難病260）、タンジール病（指定難病261）、原発性高カイロミクロン血症（指定難病262）、脳髄黄色腫症（指定難病263）、無βリポタンパク血症（指定難病264）、家族性低βリポタンパク血症（指定難病336）が、それぞれ国の「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）にもとづく指定難病に指定さ

表5-1 原発性脂質異常症の分類

原発性脂質異常症		
原発性高脂血症	原発性高カイロミクロン血症 (指定難病262)	<ul style="list-style-type: none"> ・家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症 ・GPIHBP1 欠損症 ・LMF1 欠損症 ・アポ蛋白 A-V 欠損症 ・アポ蛋白 C-II 欠損症 ・原発性V型高脂血症 ・その他
	原発性高コレステロール血症	<ul style="list-style-type: none"> ・家族性高コレステロール血症 [LDL 受容体異常症、PCSK9 異常症、家族性アポ B100異常症、LDLRAP1 異常症 (常染色体潜性 (劣性) 高コレステロール血症)、その他] - 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (指定難病79) - 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 ・多遺伝子性高コレステロール血症 ・家族性複合型高脂血症
	家族性Ⅲ型高脂血症	<ul style="list-style-type: none"> ・アポ蛋白 E 異常症 ・アポ蛋白 E 欠損症
	原発性高トリグリセライド血症	<ul style="list-style-type: none"> ・家族性Ⅳ型高脂血症
	原発性高 HDL-C 血症	<ul style="list-style-type: none"> ・CETP 欠損症 ・HL 欠損症 ・その他
原発性低脂血症	無βリポタンパク血症 (MTP 異常症)	<ul style="list-style-type: none"> ・無βリポタンパク血症 (指定難病264)
	家族性低βリポタンパク血症 (FHBL)	<ul style="list-style-type: none"> ・家族性低βリポタンパク血症 (FHBL) 1 (APOB 異常症) (ホモ接合体は指定難病336) ・家族性低βリポタンパク血症 (FHBL) 2 (ANGPTL3 異常症) ・PCSK9 異常症
	家族性低 HDL-C 血症	<ul style="list-style-type: none"> ・タンジール病 (指定難病261) ・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 (指定難病259) ・アポ蛋白 A-I 欠損症
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・シトステロール血症 (指定難病260) ・脳髄黄色腫症 (指定難病263) 	

れ、医療費助成の対象になっている (<https://www.nanbyou.or.jp/>)。FH (ホモ接合体)、脳髄黄色腫症以外の6疾患は、医療費受給者数が少なく、未診断例が多く存在する可能性があり、今後の更なる疾患啓発・啓蒙が課題である。これらの指定難病については、厚生労働省難病対策事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」(令和3年度より「原発性脂質異常症に関する調査研究班」に名称変更)により策定された各疾患の概要・診断基準が、難病情報センターのホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp>) に記載されており、日本語総説も研究班のホームページ (<http://nanbyo-lipid.com>) に掲載されているので参照していただきたい。いずれの疾患も、専門医への紹介が望ましい。

原発性脂質異常症のうち、FH、シトステロール血症、原発性低HDL血症、脳髄黄色腫症(非神経型)に動脈硬化惹起性が示唆されている^{1,2)}。原発性高カイロミクロン血症は、急性膵炎のリスクとなるが、遺伝的素因によっては、動脈硬化惹起性をきたす可能性がある。また、難病には指定されていないが、家族性複合型高脂血症や家族性Ⅲ型高脂血症では動脈硬化性疾患の発症リスクが上昇するため、早期に診断し治療を開始すべきである。以下に、原発性脂質異常症のうち、FH以外の動脈硬化性疾患の惹起性が示唆されている疾患について概説する。

2 家族性複合型高脂血症 (FCHL)

1) 成因

FCHLは心筋梗塞既往患者に多い原発性高脂血症疾患として提唱された³⁾。遺伝性要因と生活習慣など後天的要因が種々の程度に重なり、Ⅱb型の複合型高脂血症を呈する疾患である。食事や年齢などの影響でⅡa型・Ⅳ型へも変動しうる。第1度近親者にⅡa、Ⅱb、Ⅳ型患者が存在することが多い。常染

色体顕性遺伝(優性遺伝)の単一遺伝子疾患と考えられていたが、現在は多因子性基盤が推測されている⁴⁾。LPL遺伝子、USF-1遺伝子、アポ蛋白B遺伝子、アポ蛋白C-II遺伝子、アポ蛋白A-I/C-Ⅲ/A-Ⅳ遺伝子群のほか、LDLR遺伝子、PCSK9遺伝子など多くの関連遺伝子が報告され、遺伝的要因に過栄養・肥満・身体活動不足などの要因が加わり発症すると考えられる。FCHLはⅣ型高脂血症に遺伝的に近似している⁵⁾。頻度は一般人口約1%と極めて高い。わが国の小児一般人口においても既に0.4%も認められる⁶⁾。

2) 臨床症状

FHに比し血清LDL-C上昇が軽度であり、黄色腫など身体症状はない。FHほどではないが冠動脈疾患の頻度が高い^{7,8)}。わが国では、心筋梗塞の発症が男性で35歳、女性で55歳より認められ、65歳以下の心筋梗塞などの患者の32%にFCHLを認める⁹⁾。

3) 検査所見と診断

高LDL-C、高TG血症は軽度～中等度にとどまる。上記の病態を反映し、アポ蛋白Bの増加、LDLの小粒子化(sd-LDLの出現)を認める。原発性高脂血症研究班の診断基準(表5-2)に従って診断する。アポ蛋白B-100/LDL-C比>1.0、リポ蛋白ポリアクリルアミドディスク(PAG)電気泳動によりsd-LDLを証明する。

4) 治療

FHの治療に準じる。食事療法・運動療法による生活習慣の改善や肥満是正が最も重要である。食事療法への反応性がよく、薬剤の効果はFHよりも大きい。薬物治療ではスタチン、フィブラート系薬、エゼチミブが有効である。冠動脈疾患などの動脈硬

表5-2 家族性複合型高脂血症(FCHL)の診断基準

項目	①Ⅱb型を基準とするが、Ⅱa、Ⅳ型の表現型もとり得る
	②アポ蛋白B/LDLコレステロール>1.0またはsmall dense LDL(LDL粒子径<25.5nm)の存在を証明する
	③家族性高コレステロール血症や、糖尿病などの二次性高脂血症を除く
	④第1度近親者にⅡb、Ⅱa、Ⅳ型のいずれかの表現型の高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも1名にⅡb型またはⅡa型が存在する
診断	①～④のすべてを満たせば確認とするが、①～③のみでも日常診断における簡易診断基準として差し支えない

(厚生労働省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 平成12年度報告より)

化性疾患の発症の有無が予後を規定する。

3 家族性Ⅲ型高脂血症

1) 成因

アポEの異常による遺伝性高脂血症で、broad β 病とも呼ばれる。レムナントリポ蛋白の肝臓への取り込みにはアポEが必要であるため、IDL、カイロミクロンレムナント、 β -VLDL（電気泳動で β 位に泳動されるコレステロールに富んだVLDL）などのレムナントリポ蛋白が、血中に蓄積する^{10, 11}。アポEには3種類の主要なアイソフォームが存在する。最も頻度の高い野生型のE3以外にE2、E4のアイソフォームがある。家族性Ⅲ型高脂血症はアポEの機能異常に起因し、主としてアポE2/E2のほか、稀なケースとしてアポE1や異常アポE3、アポE欠損症などの遺伝子変異も報告がある。アポE2/E2のみでは著明な脂質異常は発症しないことが多く、他の病態（糖尿病、肥満、飲酒、妊娠、甲状腺機能低下症など）の合併や薬剤（エストロゲンや向精神薬）により顕在化する。欧米ではE2/E2の頻度は0.3-2.0%、このうちⅢ型高脂血症を呈するものは約10%以下と推定されている¹²。E2/E2はわが国の一般人口あたり0.2%程度の頻度と推察されるが、家族性Ⅲ型高脂血症と診断されている例は0.01~0.02%と少なく疾患啓発が望まれる。

2) 臨床症状

レムナントの組織内への蓄積により手掌線状黄色

腫や皮膚結節性黄色腫が出現することがある。早発性動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、頸動脈硬化症、腎動脈硬化症、PADなど）を発症しやすく、腎血管性高血圧やPADによる間歇性跛行の合併もある。欧米では冠動脈疾患の発症リスクは5~8倍に増加する¹³。わが国でも冠動脈疾患の合併頻度は高い¹⁴。

3) 検査所見と診断

血清TC、TGともに上昇するが、正常を少し超える程度の症例からTC 500 mg/dL、TG 2,000 mg/dLに達する症例もある。診断には原発性高脂血症調査研究班の診断基準（表5-3）が用いられる。TC、TGともに上昇をきたしている症例のポリアクリルアミドゲル電気泳動法でbroad β パターンを証明し、アポE/TC*比が0.05を超えることなどで日常診療でもスクリーニングできる。他にも、アポE/アポB > 0.20かつアポE/アポCIII > 1.0¹⁵、TC/アポB > 2.4かつTG/アポB < 8.85¹⁶、RLP-C/TG > 0.1¹²、non-HDL-C/アポB > 3¹⁷、アポB48/TG > 0.11¹⁸等の指標が提唱されている。TCとアポBまたはTC・TGとアポBを用いたアルゴリズムに比してnon-HDL-C/アポBが感度・特異度ともに優れている¹⁹。超遠心分離やHPLCによるリポ蛋白分析では、LDL-Cは低下する。また、超遠心分離においてIDL分画（1.006 < d < 1.019）のコレステロールが著増し、VLDL分画（d < 1.006）中のコレステロール/TG比の高値（ ≥ 0.25 ）を確認する。そしてアポEアイソフォームの異常を、等電点電気泳動やそのウエスタ

表5-3 家族性Ⅲ型高脂血症の診断基準

大項目	①血清コレステロール値、血清トリグリセライド値がともに高値を示す
	②血漿リポ蛋白の電気泳動でVLDLからLDLへの連続性のbroad β パターンを示す
	③アポリポ蛋白の電気泳動で、アポリポ蛋白Eの異常（E2/E2、E欠損など）を証明する
小項目	①黄色腫（ことに手掌線状黄色腫）
	②血清中のアポリポ蛋白E濃度の増加（アポリポ蛋白E/総コレステロール比が0.05以上）
	③VLDLコレステロール/血清TG比が0.25以上
	④LDLコレステロールの減少
	⑤閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患を伴う
診断	大項目の3個すべてそろえば確診 大項目のうち2個および小項目のうち1個以上有すれば疑診

（厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 昭和61、62年度報告より）

ンプロット、または遺伝子解析で証明する (*単位はアポ B48 が $\mu\text{g/ml}$ をのぞいて全て mg/dL)。

4) 治療

脂肪制限のような食事療法や運動療法などの生活習慣の改善に比較的よく反応するので、早期診断と治療が大切である。糖尿病や肥満、甲状腺機能低下症などの合併例ではその治療によって脂質異常症も改善する。薬物としてはフィブラート系薬が第1選択薬であるが、スタチンやニコチン酸誘導体も有効である。早期の診断と治療により、比較的予後は良

好である。冠動脈疾患、頸動脈硬化症、PADなどの発症予防のための定期検査を行う必要があり、脂質代謝の専門家受診が望ましい。

4 シトステロール血症 (指定難病260 : <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4857>)

野菜や果物に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中又は組織にシトステロールが蓄積し、皮膚・腱黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する常染色体潜性

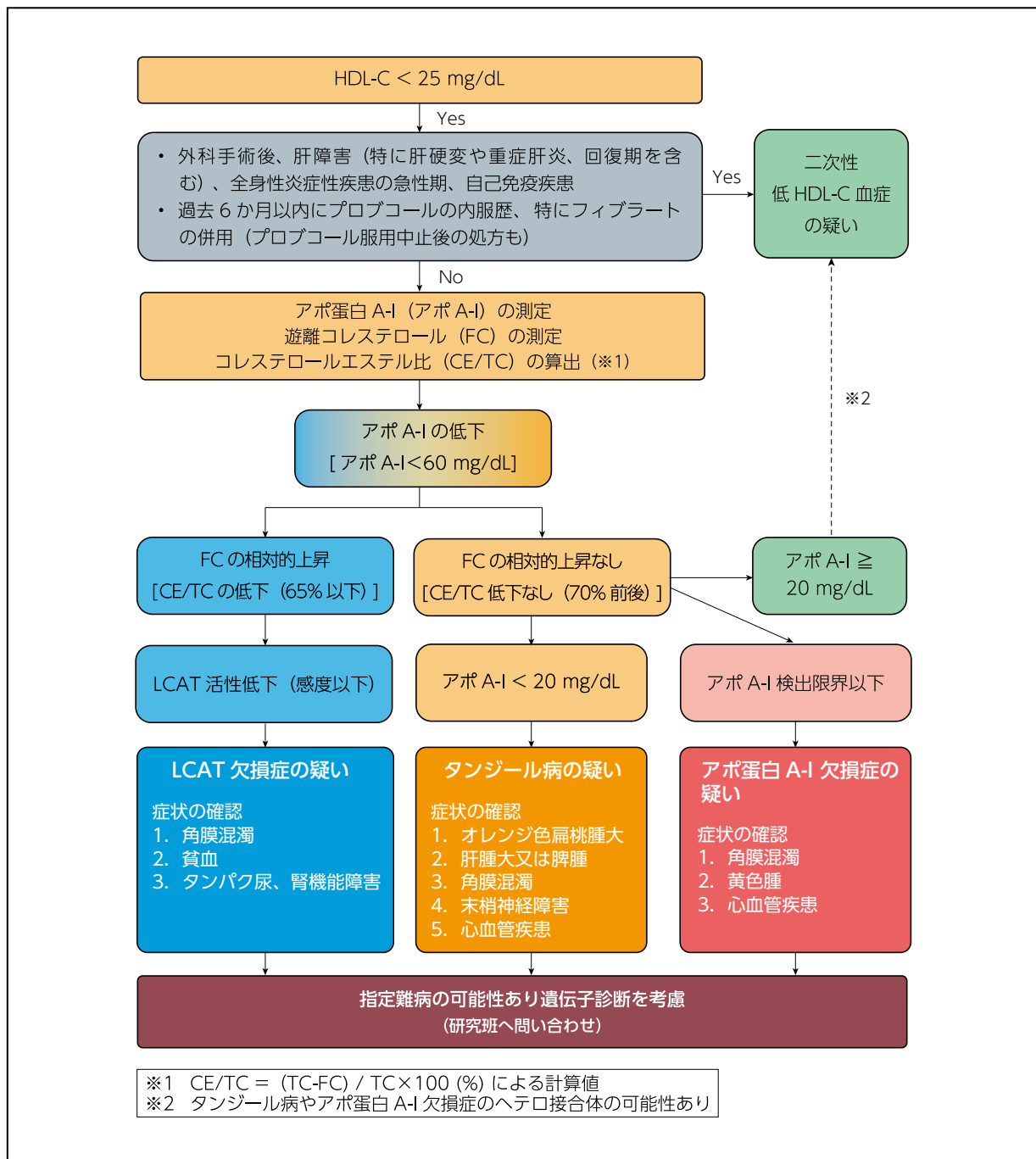


図 5-1 原発性低 HDL-C 血症診断フローチャート

遺伝（劣性遺伝）疾患である。ATP binding cassette transporter G5 および G8 (*ABCG5/8*) の遺伝子変異に伴う植物ステロールの排泄低下が病態形成に関与する。FH と臨床症状が類似しており、鑑別が重要である²⁰⁾。エゼチミブやコレステミドが有効である。

5 原発性低 HDL 血症

1) 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（指定難病259：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4547>）

コレステロールのエステル化に重要な酵素レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (lecithin cholesterol acyl transferase: LCAT) の酵素欠損や活性低下により、血清遊離コレステロールやレシチン（フォスファチジルコリン）が増加し、その結果 HDL-C の著明な低下、血清コレステロールエステル比 (CE/TC) の低下を認める常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）疾患である。組成の変化したりポ蛋白が組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害を認める²¹⁾。著しい低 HDL-C 血症を来した例では、動脈硬化性疾患を来するという報告もある²²⁾。

2) タンジール病（指定難病261：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4586>）

アポ蛋白 A-I による細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ATP binding cassette transporter A1 (*ABCA1*) の遺伝子変異に伴い、血清 HDL-C、アポ蛋白 A-I 濃度が著しい低値を示す常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）疾患である。オレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害、早発性冠動脈疾患を特徴とする^{22, 23)}。

3) アポ蛋白 A-I 欠損症

HDL の主要構成アポ蛋白であるアポ蛋白 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-IV を欠損する場合もある。血清 HDL-C、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が、早発性冠動脈疾患を合併する危険性がある^{22, 24)}。

6 その他

原発性高カイロミクロン血症（家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症、GPIIIBP1 欠損症、LMF1 欠損症、アポ蛋白 C-II 欠損症、アポ蛋白 A-V 欠損症など）は、著明な高カイロミクロン血症のため高 TG 血症を呈し、典型例では I 型高脂血症を伴うが、V

型高脂血症を呈する場合もある。しばしば急性膵炎の原因となるため厳重な脂肪制限（1日 15~20 g 以下）を行う。遺伝的素因によっては（例えばアポ A-V 遺伝子異常に伴う高 TG 血症など）動脈硬化のリスクとなる可能性に注意が必要である。

文 献

- 1) Bujo H, Takahashi K, Saito Y, *et al.* Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:146-51.
- 2) Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, *et al.* 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.
- 3) Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, *et al.* 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.
- 4) Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:131-40.
- 5) Gill PK, Dron JS, Berberich AJ, *et al.* Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2021;15:79-87.
- 6) Iwata F, Okada T, Kuromori Y, *et al.* Screening for familial combined hyperlipidemia in children using lipid phenotypes. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:299-303.
- 7) Austin MA, McKnight B, Edwards KL, *et al.* Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777-82.
- 8) Pitsavos C, Skoumas I, Masoura C, *et al.* Prevalence and determinants of coronary artery disease in males and females with familial combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2008;199:402-7.
- 9) 馬淵宏, 小泉順二. 家族調査により確定診断した家族性複合型高脂血症の血清脂質と冠動脈硬化症. In: 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班. 1998.
- 10) Mahley RW, Huang Y, Rall SC, Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999;40:1933-49.
- 11) Hopkins PN, Brinton EA, Nanjee MN. Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:440.
- 12) LaRosa JC, Chambless LE, Criqui MH, *et al.* Patterns of dyslipoproteinemia in selected North American populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1986;73:112-29.
- 13) Hopkins PN, Nanjee MN, Wu LL, *et al.* Altered composition of triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease in a large case-control study. *Atherosclerosis* 2009;207:559-66.
- 14) Eto M, Saito M, Nakata H, *et al.* Type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 genotype in Japan. *Clin Genet* 2002;61:416-22.
- 15) 山村卓. 家族性 III 型高脂血症. In: 日内会誌: 日本内科学会; 1992;81:1772-7.
- 16) Sniderman A, Tremblay A, Bergeron J, *et al.* Diagnosis of type III hyperlipoproteinemia from plasma total cholesterol, triglyceride, and apolipoprotein B. *J Clin Lipidol* 2007;1:256-63.
- 17) Murase T, Okubo M, Takeuchi I. Non-HDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio: a useful distinguishing feature in the

- screening for type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol* 2010;4:99-104.
- 18) Yuasa-Kawase M, Masuda D, Kitazume-Taneike R, *et al.* Apolipoprotein B-48 to triglyceride ratio is a novel and useful marker for detection of type III hyperlipidemia after antihyperlipidemic intervention. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:862-71.
 - 19) Boot CS, Middling E, Allen J, *et al.* Evaluation of the non-HDL cholesterol to apolipoprotein B ratio as a screening test for dysbetalipoproteinemia. *Clin Chem* 2019;65:313-20.
 - 20) Tada H, Nohara A, Inazu A, *et al.* Sitosterolemia, hypercholesterolemia, and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:783-9.
 - 21) Ossoli A, Simonelli S, Vitali C, *et al.* Role of LCAT in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:119-27.
 - 22) Tietjen I, Hovingh GK, Singaraja R, *et al.* Increased risk of coronary artery disease in Caucasians with extremely low HDL cholesterol due to mutations in ABCA1, APOA1, and LCAT. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:416-24.
 - 23) Muratsu J, Koseki M, Masuda D, *et al.* Accelerated atherogenicity in tangier disease. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:1076-85.
 - 24) Zanoni P, von Eckardstein A. Inborn errors of apolipoprotein A-I metabolism: implications for disease, research and development. *Curr Opin Lipidol* 2020;31:62-70.