

低脂血症の 診断と治療

動脈硬化性疾患予防のための
脂質異常症診療ガイド

2023
年版

(2023年6月30日発行)



一般
社団法人 日本動脈硬化学会

低脂血症の診断と治療

ポイント

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

表現型	疾患名	指定難病番号	難病情報センター HP	原発性脂質異常症研究班 HP
低 LDL 血症、 低 TG 血症	無 β リポ蛋白血症（ABL）	264	https://www.nanbyou.or.jp/entry/4574	https://nanbyo-lipid.com/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease07_02.pdf
	家族性低 β リポ蛋白血症（FHBL）	336*	https://www.nanbyou.or.jp/entry/22449	https://nanbyo-lipid.com/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease09_02.pdf
低 HDL 血症	タンジール病	261	https://www.nanbyou.or.jp/entry/4586	https://nanbyo-lipid.com/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease04_02.pdf
	家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）欠損症、魚眼病	259	https://www.nanbyou.or.jp/entry/4547	https://nanbyo-lipid.com/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease02_02.pdf
	アポ A-I 欠損症	N/A	N/A	N/A

*FHBL1 ホモ接合体の場合

1 低脂血症の定義

明確な定義はないが、血清脂質が基準値を満たさない状態、すなわち、TC 120 mg/dL 未満、TG 30 mg/dL 未満、LDL-C 70 mg/dL 未満、HDL-C 40 mg/dL 未満のいずれかを満たす場合には低脂血症と診断できる。特に、LDL-C または HDL-C の低下が重要である。

2 続発性低脂血症の鑑別

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

3 アポ B 含有リポ蛋白が減少する遺伝病

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

(ABL, Bassen-Kornzweig 症候群 : OMIM 200100)

■ 遺伝・疫学

- ・MTTP 遺伝子の異常が原因となる。
- ・常染色体潜性（劣性）遺伝を示す。ホモ接合体は重度の低脂血症を来すが、ヘテロ接合体（第 1 度近親者など）の血清脂質やアポ蛋白 B (Apolipoprotein B、以下アポ B) 濃度は一般に正常である。
- ・極めて稀。日本人の報告は約10家系。

■ 成因

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

■ 臨床症状・検査所見

- ・血清 TC と血清 TG は著明に低下する。LDL-C やアポ B は欠損レベルとなり、HDL-C も低値



となる。

- ・出生時は無症状であるが、授乳開始後より、脂肪吸収障害に起因して、嘔吐・下痢・腹部膨満が生じ、栄養障害による成長障害が見られる。消化器症状は、脂肪の多い食事を避けることにより、成長と共に軽減することが多い。
- ・小腸上皮細胞に脂肪滴が充満し、消化管内視鏡では、十二指腸の絨毛上皮が白色～黄色調を呈する (snow white duodenum)。
- ・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 が低値を示す。特にビタミン E や A の欠乏により、多彩な神経症状や眼症状を呈する。深部腱反射・振動覚・位置覚などが進行性に障害され、筋力低下も加わって、未治療では20～40歳までに脊髄小脳変性による歩行障害や、網膜色素変性症による夜盲症・失明を呈する。その他、ビタミン K 欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。
- ・有棘赤血球 (acanthocyte) を50%以上の赤血球で認め、血沈が延長する。
- ・VLDL の合成・分泌障害から、肝臓に脂肪が蓄積し脂肪肝になる。脂肪肝炎や肝硬変を併発するケースもある。

■ 診断

- ・血中 LDL-C 15 mg/dL 未満または血中アポ B 15 mg/dL 未満（典型例ではアポ B 5 mg/dL 未満）であり、消化器症状・神経症状・眼症状・有棘赤血球のいずれかを認め、他の低脂血症が除外できれば、ABL を疑う。その上で、*MTTP* 遺伝子変異を同定すれば、ABL の診断に至る。
- ・後述する家族性低 β リポ蛋白血症 (FHBL) 1 ホモ接合体との鑑別には、遺伝形式が参考になる。すなわち、常染色体潜性（劣性）遺伝の ABL の第1度近親者には低脂血症を認めないが、常染色体共顕性（優性）遺伝の FHBL 1 ホモ接合体の第1度近親者には中等度の低脂血症を認める。
- ・診断基準は難病研究班 HP 参照 https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease07_02.pdf

■ 治療

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

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

(FHBL1 : OMIM 615558 ; FHBL2 : OMIM 605019)

主な原因遺伝子として、*APOB*、angiopoietin-like 3 (*ANGPTL3*)、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (*PCSK9*) の3種類が知られている。

	変異遺伝子	呼称	蛋白の機能	遺伝様式
①	<i>APOB</i>	家族性低 β リポタンパク血症 (FHBL) 1	アポ B 含有リポタンパクの構成蛋白	常染色体顕性 (優性) 遺伝
②	<i>ANGPTL3</i>	家族性複合型低脂血症 (FCHL) ・ FHBL2	リポタンパクリパーゼ活性の抑制など	常染色体顕性 (優性) 遺伝
③	<i>PCSK9</i>		LDL 受容体の分解促進	常染色体顕性 (優性) 遺伝

■ 遺伝・疫学

- ・ FHBL1 は常染色体共顕性 (優性) 遺伝を示す。ホモ接合体は重度の低脂血症を来とし、ヘテロ接合体 (第1度近親者など) では中等度の低脂血症を来す。ヘテロ接合体は3,000人に1人と比較的高頻度だが、ホモ接合体または複合ヘテロ接合体は極めて稀で、日本人の報告は約10例。

■ 成因

- ・ FHBL の過半数は FHBL1 (*APOB* 遺伝子の変異) に起因する。変異のほとんどはフレームシフト変異かナンセンス変異で、遺伝子の変異部位に従って不完全な短縮型アポ B が生成され、VLDL やカイロミクロンの分泌障害と異化亢進に伴う低脂血症を呈する (アポ B-48 より大きい変異であれば、カイロミクロンの分泌は保持される)。短縮型アポ B を呈さないミスセンス変異による症例も一部報告されている。
- ・ FHBL2 は *ANGPTL3* の機能喪失型変異に起因する。海外では、FHBL の10%程度と推定されている。HDL-C も同時に低下するため、家族性複合型低脂血症 (familial combined hypolipidemia) ととも呼ばれる (HDL-C に関しては潜性 (劣性) 遺伝を示すと報告されている)。*ANGPTL3* の欠損は、リポタンパクリパーゼ (LPL) と内皮リパーゼ (EL) の活性亢進を介して、低脂血症を発症すると考えられている。
- ・ *PCSK9* の機能喪失型変異でも低 LDL-C 血症を呈する。LDL 受容体の分解が減弱するために、LDL 受容体機能が亢進し、LDL の異化が亢進する。

■ 臨床症状・検査所見

- ・ FHBL1 ヘテロ接合体では、血中 LDL-C 70 mg/dL 未満、血中アポ B 50 mg/dL 未満程度の中等度低脂血症を呈するが、概ね無症状である。LDL-C 低下に伴い、冠動脈疾患発症リスク



が約70%低下する。ただし、脂肪肝を伴うことが多く、肝硬変への進行例や肝癌合併例も報告されている。

- ・ FHBL1 ホモ接合体または複合ヘテロ接合体の重症型では、ABL の臨床症状に類似し、脂肪吸収障害に起因する下痢、乳児期の発育障害、ならびに脂溶性ビタミンの欠乏による神経症状や眼症状などを呈する（A 項参照）。血清 TC と血清 TG は著明に低下する。LDL-C やアポ B は欠損レベルとなり、HDL-C も低値となる。
- ・ *ANGPTL3* 変異のヘテロ接合体では、中等度の低脂血症を呈するが、HDL-C は保たれる。ホモ接合体や複合ヘテロ接合体では、高度の低脂血症となり、HDL-C も低値となる。*ANGPTL3* の機能喪失型変異により、冠動脈疾患発症リスクが30～40%低下する。
- ・ アフリカ系アメリカ人には *PCSK9* に Y142X や C679X のナンセンス変異保有者が多く、20～40%の LDL-C 低下に伴い、90%近く冠動脈疾患発症リスクが低下する。*PCSK9* 変異のホモ接合体または複合ヘテロ接合体患者では、ABL のレベルに近い LDL-C 低下を来すが、臨床症状はほとんどなく、健康と言われている。

■ 診断

- ・ FHBL では第1度近親者にも低 LDL-C 血症を認めるため、常染色体顕性（優性）遺伝様式の低 LDL-C 血症であれば FHBL を考える。
- ・ FHBL1 の可能性がある場合、短縮型アポ B の検索を試みる。SDS/PAGE 電気泳動またはウエスタンブロットで短縮型アポ B が検出されれば、そのサイズに対応した部位の *APOB* 遺伝子の変異を検索する。ただし、アポ B-30 よりも短い場合には血中に検出されないとされ、アポ B の N 末端側30%に相当するエキソン 1～25の塩基配列を決定する必要がある。
- ・ *PCSK9* と *ANGPTL3* の血中濃度の測定が可能であるが、血中蛋白の欠損を認めないからと言って、これらの遺伝子異常による FHBL は除外できない。
- ・ *APOB*、*ANGPTL3*、*PCSK9* の遺伝子変異を同定する。しかし、これらの遺伝子に変異を同定できない FHBL も少なくない。
- ・ FHBL1 ホモ接合体または複合ヘテロ接合体は、重症例では ABL と同様の基準で診断される。すなわち、血中 LDL-C が 15 mg/dL 未満または血中アポ B 15 mg/dL 未満（典型例ではアポ B 5 mg/dL 未満）であり、消化器症状・神経症状・眼症状・有棘赤血球のいずれかを認め、他の低脂血症を除外した上で、*APOB* 遺伝子変異を同定すれば、診断に至る。
- ・ FHBL1（ホモ接合体または複合ヘテロ接合体）の診断基準は厚労省 HP 参照 https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/336-202111-kijyun.pdf（2021年11月1日付）。

■ 治療

- ・ FHBL1 ホモ接合体または複合ヘテロ接合体の治療は、ABL に準じる（A 項参照）。
- ・ それ以外で、合併症がない場合には治療を要しない。ただし、FHBL1 で高度の脂肪肝を合併する場合には、肥満の是正や脂肪の摂取制限を指導する。
- ・ FHBL1 ホモ接合体または複合ヘテロ接合体は、2021年から「指定難病」として、医療費給付の対象となっている。

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

(CMRD, Anderson 病 : OMIM246700)

■ 遺伝・疫学

- ・ *SAR1B* 遺伝子の異常が原因となる。
- ・ 常染色体潜性（劣性）遺伝を示すため、第1度近親者の血清脂質やアポB濃度は正常である。
- ・ 極めて稀。日本人の報告は数例。

■ 成因

- ・ 小胞体からゴルジ体にカイロミクロンを輸送するのに必要な small G 蛋白である SAR1B の欠損により、カイロミクロンが分泌されない。

■ 臨床症状・検査所見

- ・ 血清 TC、LDL-C、アポB および HDL-C は低値となるが、ABL や FHBL1 ホモ接合体または複合ヘテロ接合体ほどの LDL-C、アポB の欠損レベルの低下はみられない。血清 TG 値は正常である。
- ・ 脂肪を経口負荷しても、血中 TG 値の上昇がほとんど認められない。
- ・ ABL の臨床症状に類似し、脂肪吸収障害に起因する下痢、乳児期の発育障害、ならびに脂溶性ビタミンの欠乏による神経症状や眼症状などを呈する（A 項参照）。CPK の上昇を認める場合が多い。肝腫大や脂肪肝を20%程度に認めるが、肝硬変への進行例の報告はない。心筋症合併の報告もある。
- ・ ABL と同様の消化管内視鏡所見が観察される。

■ 診断

- ・ 両親の血清脂質が正常で、乳児期に発育障害、脂肪吸収不全、下痢などがあり、血清 TC と LDL-C が顕著に低下する一方、血清 TG が正常範囲であれば CMRD が強く疑われる。
- ・ *SAR1B* の遺伝子変異を同定する。

■ 治療

- ・ ABL の治療に準じる（A 項参照）。

D. Smith-Lemli-Opitz (SLO)症候群

(RSH 症候群 : OMIM270400)

■ 遺伝・疫学

- ・ *DHCR7* 遺伝子の異常が原因となる。
- ・ 欧米では1～6万出生に1人程度と比較的高頻度の常染色体潜性（劣性）の奇形症候群であるが、日本人における頻度は明らかではない。



■ 成因

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

■ 臨床症状・検査所見

- ・ 血清 LDL-C は正常範囲から 1 mg/dL の著明低下例まで様々である。
- ・ 成長障害、小頭症、知的障害、狭額症、眼瞼下垂、鞍鼻、口蓋裂、多指症、合趾症、外性器異常（男性）、中枢神経症状（難治性てんかん）、心奇形、気道奇形、尿路奇形などの種々の症状を合併する。

■ 診断

- ・ 第2趾と第3趾の合趾症、小頭症を伴う知的障害、眼瞼下垂、成長障害などがあれば本疾患を疑う。
- ・ 血中の 7DHC の増加を証明する。
- ・ *DHCR7* の変異を同定する。

■ 治療

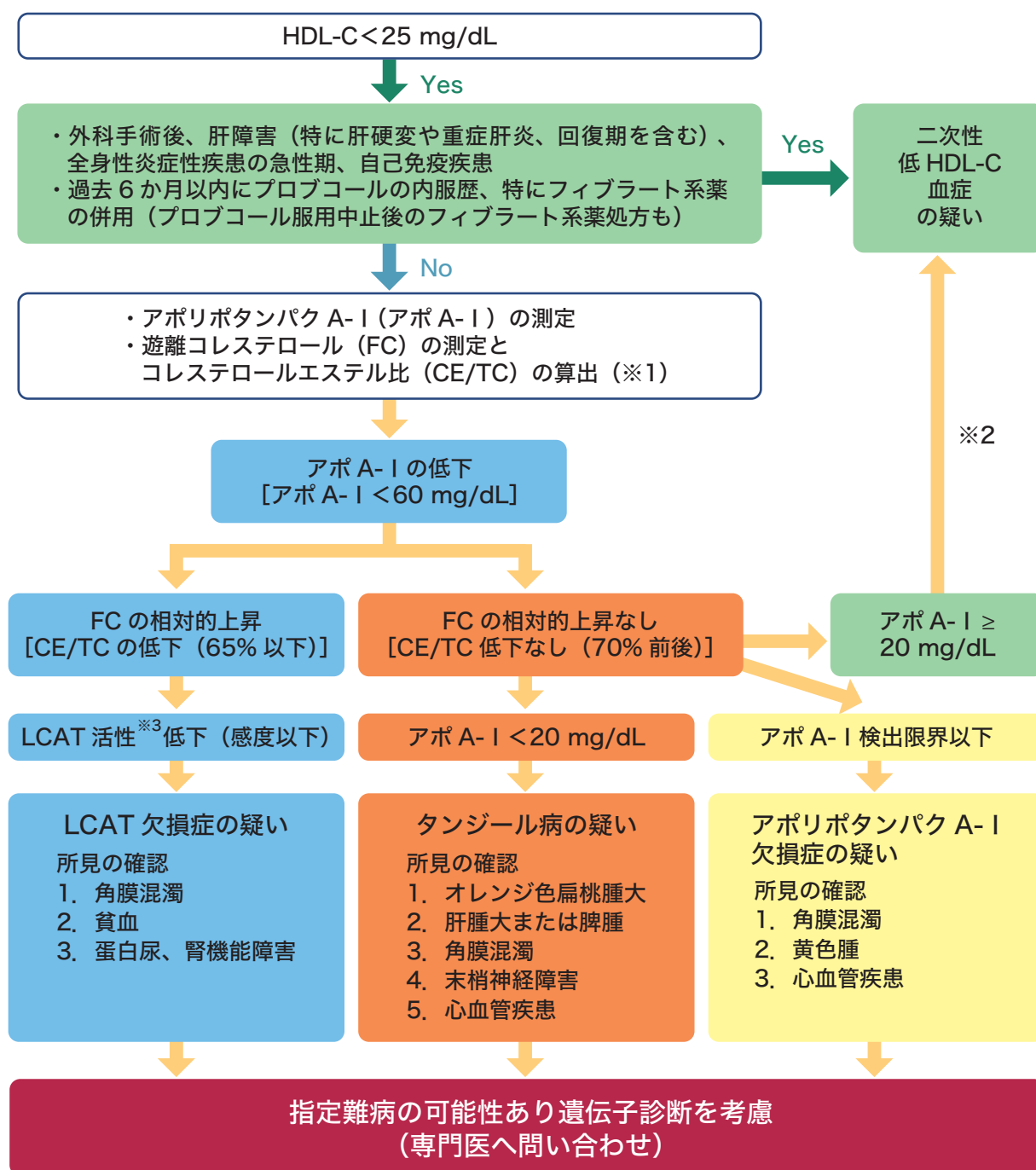
- ・ コレステロール補充療法による神経症状の部分的な改善の報告はあるが、確立された治療法はない。根治療法はなく、合併症に対して支持的に対応する。
- ・ 二次的な副腎・性腺機能低下に対して、補充療法を行う。

4 HDL が低下する遺伝病

臨床的特徴の比較を表に示す。

表 HDL が低下する遺伝病の臨床症状の比較

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



※1 $CE/TC = (TC - FC) / TC \times 100$ （%）による計算値

※2 タンジール病やアポリポタンパク A-I 欠損症のヘテロ接合体の可能性あり

※3 LCAT 活性の測定はコマーシャルベースには行われていない。測定が必要な場合は、厚生労働省政策研究班「原発性脂質異常症に関する調査研究班」ホームページ (<https://nanbyo-lipid.com/>) の「お問い合わせ」の項で要相談

原発性低 HDL-C 血症の診断フローチャート



A. アポA-Ⅰ欠損症

(OMIM618463)

■ 遺伝・疫学

- ・臨床症状は、低 HDL 血症、角膜混濁、黄色腫、心血管疾患
- ・遺伝形式は、常染色体潜性（劣性）遺伝、血清脂質値は常染色体共優性遺伝。
- ・極めて稀。70種類以上のアポ A-Ⅰ変異の報告がある。日本人の報告例は10例程度。

■ 成因

- ・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-C、アポ A-Ⅰ濃度が著しい低値となる。

■ 検査所見・臨床症状

- ・著明な低 HDL-C 血症（HDL-C<25 mg/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 コレステロールを認める。
- ・LCAT の活性が障害されるためアポ A-Ⅰ欠損症では遊離コレステロールが増加し、角膜混濁や扁平黄色腫、早発性冠動脈疾患を認める。
- ・障害の程度は変異部位や年齢性別により様々であり、鑑別には遺伝子診断を要する。
- ・アポ A-Ⅰのミスセンス変異やナンセンス変異が低 HDL-C 血症患者から見ついている。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-C 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。173番目のアルギニンがシステインに置換するアポ A-Ⅰ Milano では低 HDL-C 血症を呈するが、これは HDL の異化亢進によるものであり、若年性冠動脈疾患の増加はなく、抗動脈硬化作用を示すことが報告されている。
- ・特定のアポ A-Ⅰ変異は全身性アミロイドーシスの原因になる場合がある。

■ 診断

- ・APOA1 の遺伝子変異を同定する。

■ 治療

- ・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。

B. Tangier 病 (ABCA1欠損症)

(指定難病261) (OMIM : 205400)

■ 遺伝・疫学

- ・臨床症状はオレンジ色扁桃腫大、肝腫大または脾腫、角膜混濁、末梢神経障害、心血管障害。インスリン初期分泌能が低下するとの報告がある。
- ・常染色体潜性（劣性）遺伝、血清脂質値は常染色体共優性遺伝。
- ・極めて稀。100以上の ABCA1 変異の報告がある。日本人の報告例は10家系程度。
- ・HDL-C 値下位 1 %未満の集団の10%に *ABCA1* 変異が同定されている。

■ 成因

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

■ 臨床症状・検査所見

- ・血漿 HDL-C は通常 5 mg/dL 以下（同定された症例の平均 3 ± 3 mg/dL）、アポ A- I は10 mg/dL 以下の著明な低値を示す。血漿 LDL-C も平均正常値の37%程度に低下している。TG に富んだいわゆるレムナトリポ蛋白質粒子（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。

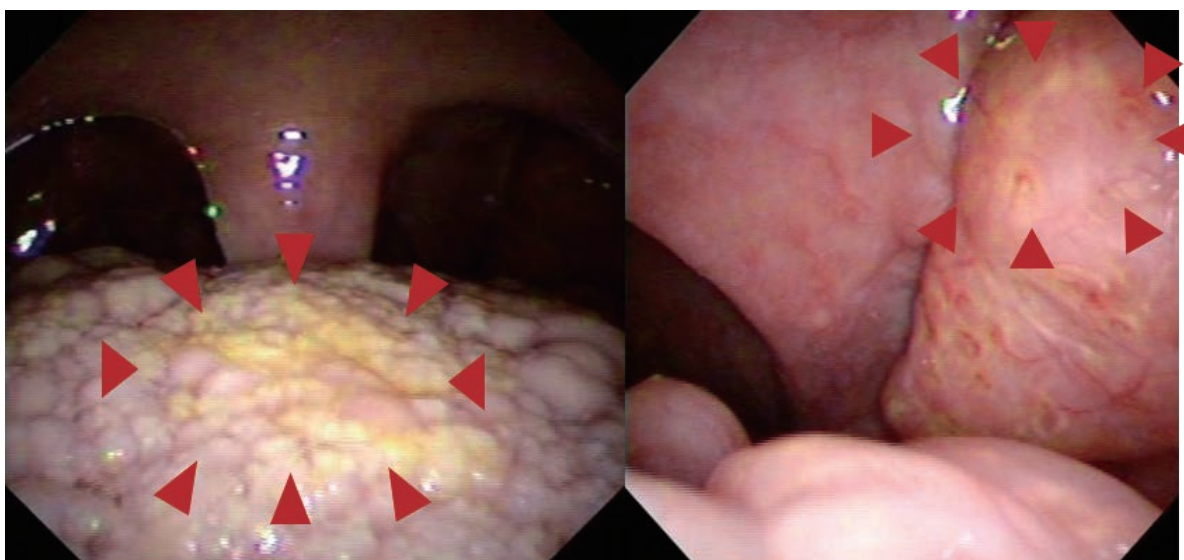


図 オレンジ扁桃

- ・ABCA1 遺伝子変異のヘテロ接合体では、血中 HDL-C 及びアポ A- I 値は正常者の約50%に低下することが多いが、HDL-C レベル低下の程度は一定していない。HDL 生合成の障害による細胞からのコレステロール搬出の低下により、種々の臓器において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）。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。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認め



られる。さらに、脾腫とそれに伴う血小板減少症と網状赤血球増加を認めることがある。約3分の1の症例に肝腫大も認められるが、肝機能障害は通常は認めない。その他の臓器へのコレステロール蓄積は、リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚などにもみられ、角膜へのコレステロール蓄積により角膜混濁を来す。

- ・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、運動障害あるいは混合障害が、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髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。
- ・本邦のタンジール病患者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を合併していると報告されている。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や、全身性の強い動脈硬化病変を伴った症例の報告がある。

■ 診断

- ・HDL-C<25 mg/dL の場合、低HDL-C血症の診断フローチャートに従って、二次性低HDL血症を除外し、他の原発性低HDL血症である、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A-I欠損症を鑑別して診断する。遊離コレステロールは増加しておらず、アポA-Iが20 mg/dL未満であるが検出限界以下ではない場合、タンジール病が強く疑われる。
- ・ABCA1の遺伝子解析が、2021年4月に保険収載されている。
- ・診断基準は研究班HP参照 https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease04_02.pdf

■ 治療

- ・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は未確立である。
- ・粥状動脈硬化性疾患の著しい増加が主たる問題であるので、合併症としての動脈硬化性疾患の有無を慎重に評価することが重要である。そのために、運動負荷心電図、経胸壁心臓超音波検査、冠動脈CTスキャンなどを含めた評価を行い、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。
- ・本症の血漿LDL-Cレベルは一般に低いが、もしそうでない場合はスタチンあるいはその他の薬剤でLDL-Cレベルを低下させるべきである。
- ・本症でしばしば認められる耐糖能異常は75 g 経口ブドウ糖負荷試験を行うことにより、インスリン初期分泌能の指標であるinsulinogenic indexを評価する。
- ・2015年から「指定難病」として、医療費給付の対象となっている。

C. 家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症 (指定難病259)

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

■ 遺伝・疫学

- ・常染色体潜性 (劣性) 遺伝を示すため、親族の血清脂質や LCAT 活性は一般に正常である。
- ・有病率は100万人に1人未満と稀である。世界で80家系程度が報告され、日本人では FLD を呈した LCAT 変異が15種類、FED を呈した LCAT 変異が5種類報告されている。

■ 成因

- ・リポ蛋白に含まれる遊離コレステロールをエステル化する酵素である LCAT が欠損する為に、血清総コレステロールに占める遊離コレステロールの比が増加する。成熟 HDL の形成が阻害され、アポ A-I の異化が亢進して、低 HDL-C 血症 (25 mg/dL 未満) をきたす。軽度の高 TG 血症を伴う。

■ 検査所見・臨床症状

- ・古典的な家族性 LCAT 欠損症 (FLD)、魚眼病 (Fish eye disease, FED) に共通して角膜混濁が認められる。魚眼病 (Fish eye disease, FED) は通常角膜混濁のみを認める。
- ・LCAT は HDL 粒子のコレステロールをエステル化する α 活性と VLDL や LDL 粒子のコレステロールをエステル化する β 活性を示す。古典的な家族性 LCAT 欠損症 (FLD) は α 活性と β 活性の両方を欠損し、魚眼病 (Fish eye disease, FED) は α 活性のみを欠損する。
- ・古典的な家族性 LCAT 欠損症 (FLD) では溶血性貧血と進行性の腎機能障害を呈し、末期腎不全に至る例もある。
- ・HDL-C、アポ A-I、アポ A-II、LDL-C が低下する。遊離コレステロールの比やアポ E が増加し、Lp-X や大型 TG rich LDL などの異常リポ蛋白が出現することがある。

■ 診断

- ・HDL-C の著しい低下を認め、血清コレステロールのエステル比の低下 (正常70%) があれば、LCAT 活性を測定する。LCAT の極度の低下または欠損が認められ、肝疾患などの続発性 LCAT 欠損症や二次性低 HDL コレステロール血症 (薬剤性を含む) など除外できれば家族性 LCAT 欠損症が強く疑われる。
- ・LCAT の遺伝子異常を同定する。
- ・診断基準は研究班 HP 参照 https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease02_02.pdf

■ 治療

- ・腎障害の進行を予防する目的に、食事性脂肪の摂取制限やアンギオテンシン変換酵素阻害薬かアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の投与が効果のあった報告があるが、根本的な治療法ではない。



- ・自家脂肪細胞を用いた遺伝子治療による LCAT の補充療法等の治験が進行中である。
- ・2015年から「指定難病」として、医療費給付の対象となっている。

本書は、日本動脈硬化学会発行「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2013年版改訂版（2017年3月30日発行）第14章抜粋」を改訂したものである。

岡崎 啓明（自治医科大学 医学部内科学講座 内分泌代謝学部門）

高橋 学（医療法人 長崎病院内科）

若林 徹治（自治医科大学 医学部内科学講座 内分泌代謝学部門）

小関 正博（大阪大学 大学院医学系研究科 循環器内科学）

黒田 正幸（千葉大学 医学部附属病院未来開拓センター）

多田 隼人（金沢大学附属病院 循環器内科／金沢大学大学院先進予防医学研究科 循環予防医学）

斯波真理子（大阪医科薬科大学 循環器センター）