

低脂血症の診断と治療

動脈硬化性疾患予防のための
脂質異常症治療ガイド2013年版改訂版

(2017年3月30日発行)

第14章抜粋



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

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。

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、TC120mg/dL未満、TG30mg/dL未満、LDL-C70mg/dL未満、HDL-C40mg/dL未満のいずれかを満たす場合には低脂血症と診断できる。特に、LDL-CまたはHDL-Cの低下が重要である。

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低下をきたす疾患：重症肝疾患、甲状腺機能亢進症、副腎不全、吸収不良、栄養不良、悪性腫瘍、骨髄増殖性疾患、慢性感染症、慢性炎症性疾患、Gaucher病、薬剤（ニコチン酸誘導体）。
- HDL-C低下をきたす疾患：喫煙、肥満、2型糖尿病、慢性腎不全、栄養不良、Gaucher病、薬剤（蛋白同化ステロイド、β遮断薬、プロブコール）。
- 続発性の要因がない低脂血症は遺伝性の低脂血症を疑い、以下の疾患を鑑別する。

3 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 ; Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 200100)

■ 遺伝・疫学

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

■ 成 因

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

■ 検査所見と臨床症状

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

■ 診 断

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

■ 治療

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

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

(FHBL1, OMIM615558 ; FHBL2, OMIM605019)

■ 遺伝・疫学

常染色体共優性の低LDL-C血症 (通常80mg/dL未満) である。

ヘテロ接合体は500~1000人に1人と高頻度だが、ホモ接合体は稀。

■ 成因

- *APOB*、プロタンパク質変換酵素スブチリシン/ケキシン9 (*PCSK9*)、Angiotensin-like protein 3 (*ANGPTL3*) の3種類の原因遺伝子が知られている。
- FHBLの過半数はアポB遺伝子の塩基置換か欠失によるナンセンス変異に起因する (FHBL1, OMIM615558)。短縮アポBが生成される結果、VLDLやカイロミクロンの分泌障害と異化亢進をきたし、低LDL-C血症となる。N末端のβ α 2ドメイン内のR463Wをはじめとしたミスセンス変異もFHBLの原因として報告されている。この場合、変異アポBがMTPに強固に結合して、MTPによる脂質輸送が障害される結果、VLDL分泌が低下するためと考えられている。
- *PCSK9* の機能欠失変異でも低LDL-C血症を呈する。この場合、LDL受容体が分解されないために、LDL受容体機能が亢進し、LDLの異化が亢進する。
- *ANGPTL3* の機能欠失変異を有するホモ接合体または複合ヘテロ接合体でも低LDL-C血症を呈する (FHBL2, OMIM605019)。海外では、FHBLの10%程度と推定されている。HDL-Cも同時に低下するため、家族性複合型低脂血症 (familial combined hypolipidemia) とも呼ばれている。*ANGPTL3* はリポタンパクリパーゼ (LPL) と内皮リパーゼ (EL) 活性を阻害する。従って、*ANGPTL3* の欠損は、LPLとELの作用亢進を招き、低脂血症を発症すると考えられている。

■ 検査所見・臨床症状

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

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

■ 診断

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

■ 治療

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

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

(CMRD, Anderson病 ; OMIM246700)

■ 遺伝・疫学

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

■ 成 因

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

■ 検査所見・臨床症状

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

■ 診断

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

■ 治療

- ABLの治療に準じる。

D Smith-Lemli-Opitz (SLO) 症候群

(RSH症候群；OMIM270400)

■ 遺伝・疫学

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

■ 成因

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

■ 検査所見・臨床症状

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

■ 診断

- 血中の7DHCの増加を証明する。
- *DHCR7*の変異を同定する。

■ 治療

- コレステロール補充療法による神経症状の部分的な改善が報告されている。

4 HDLが低下する遺伝病

臨床的特徴の比較を表14-2に示す。

表14-2 HDLが低下する遺伝病の臨床症状の比較

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

A アポA- I 欠損症・異常症

(OMIM604091)

■ 遺伝・疫学

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

■ 成 因

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

■ 検査所見・臨床症状

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

- の急速異化の結果、低HDL-C血症を呈するが若年性冠動脈疾患の増加はない。
- 特定の ApoA-I 変異は全身性アミロイドーシスの原因になる場合がある。

■ 診断

- *APOA1* の遺伝子変異を同定する。

■ 治療

- 特異的な治療法はない。

B Tangier病 (ABCA1欠損症)

(OMIM : 205400)

■ 遺伝・疫学

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

■ 成因

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

■ 臨床症状・検査所見

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

■ 診断

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

■ 治療

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

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

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

■ 遺伝・疫学

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

■ 成 因

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

■ 検査所見・臨床症状

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

■ 診 断

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

■ 治 療

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