

代謝疾患分野

原発性高脂血症

1. 概要

遺伝性の脂質異常症である。代表疾患である家族性高コレステロール血症（FH）では、生まれつき LDL コレステロールが高値で、若年性の冠動脈疾患と黄色腫を特徴とする。ホモ接合体の予後は著しく不良で、LDL アフェレーシスや肝臓移植がなされなければ 30 歳までに死亡する。ヘテロ接合体も高率に冠動脈疾患を発症するため、早期からの薬物介入が必要である。Ⅲ型高脂血症・家族性複合型高脂血症・原発性 HDL 異常症も冠動脈疾患のリスクである。原発性高カイロミクロン血症（Ⅰ・Ⅴ型高脂血症）は急性膵炎を発症し、一度膵炎を発症すると予後不良である。その他に LCAT 欠損症、Tangier 病、無 β リポタンパク血症など、稀少な血清リポタンパク代謝異常が知られている。

2. 疫学

疾患頻度は以下のように病型によって異なる。

- ・家族性複合型高脂血症 約 100 人に 1 人
- ・家族性高コレステロール血症
ヘテロ接合体（一方の親から異常遺伝子を受け継いだ患者さん） 約 500 人に 1 人
ホモ接合体（両親から異常遺伝子を受け継いだ患者さん） 100 万人に 1 人
- ・家族性Ⅲ型高脂血症 1 万人に 2～3 人
- ・家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症 100 万人に 1 人

全ての病型を合わせても 100 人に 1～2 人程度と概算される。

3. 原因

FH の原因は LDL 受容体の遺伝子異常によると考えられてきた。最近の研究の進歩により、アポ B、PCSK9、ABCG4/8、ARH などの遺伝子異常でも FH に類似した臨床像を呈する事が明らかにされているが、本邦における実態は不明である。Ⅲ型高脂血症は apoe2/2 に糖尿病の付加的要因が加わって発症する。原発性 HDL 異常症の多くはコレステロールエステル転送蛋白（CEPT）の遺伝的異常に起因する。海外では肝性リパーゼや内皮リパーゼの異常が報告されているが、本邦での実態は不明である。原発性高カイロミクロン血症の一部はリポタンパクリパーゼ欠損やアポ CⅡ欠損に起因する。海外では、アポ AV や GPIHBP1 の異常に起因する原発性高カイロミクロン血症が報告されているが、本邦での実態は不明である。

4. 症状

FH は黄色腫（腱、結節性、扁平、眼瞼）・角膜輪を主要症状とし、ホモで接合体では大動脈弁狭窄症や関節痛を認めることもある。若年性の冠動脈疾患を合併するので、前胸部痛等の症状が加わる。FCHL も FH と同様に、冠動脈疾患の合併が多い。Ⅲ型高脂血症では、手掌黄色腫、冠動脈疾患、末梢動脈疾患を合併する。原発性高 HDL 血症は角膜輪や黄色腫を認めることがある。原発性高カイロミクロン血症では発疹性黄色腫を主要徴候とし、合併症として急性膵炎を発症する事がある。

5. 合併症

FH、Ⅲ型高脂血症、FCHL は冠動脈疾患が主要な合併症である。特に、FH ホモ接合体では小児期発症の報告もある。Ⅲ型高脂血症では末梢動脈疾患の合併率も高い。高カイロミクロン血症の主要な合併症は急性膵炎である。

6. 治療法

FH のホモ接合体や重症なヘテロ接合体には有効な薬物療法がない。本邦では LDL アフェレーシスが施行される。肝移植によっても症状の寛解が報告されている。それ以外の FH ヘテロ接合体の場合、食事療法に加えて、薬物療法としてスタチン、コレステロール吸収阻害薬、陰イオン交換樹脂、プロブコールなどが用いられるが、治療は不十分である事が多い。Ⅲ型高脂血症は、合併疾患の治療やフィブラートやスタチンで改善する場合が多い。HDL 異常症には有効な治療法は知られていない。高カイロミクロン血症に対しては、徹底した食事性の脂肪制限が行われる。それによって改善しない場合には、有効な治療法はない。原発性高脂血症の多くは遺伝疾患であり、遺伝子治療が開発されているが、有用な治療は確立されていない。

7. 研究班

原発性高脂血症に関する調査研究班