

## 家族性複合型高脂血症

著者	馬淵 宏, 野原 淳, 野末 剛, 小泉 順二, 宇野 欣秀
journal or publication title	日本内科学会雑誌 = The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine
volume	90
number	8
page range	1538-1543
year	2001-08-10
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7217">http://hdl.handle.net/2297/7217</a>

家族性複合型高脂血症

馬淵 宏 野原 淳 野末 剛 小泉 順二 宇野 欣秀

要 旨

家族性複合型高脂血症は、心筋梗塞患者の10~20%と推定されており、最も頻度の高い高脂血症であるが、その成因は単一でなく、症候群と考えられるため研究が遅れている。確定診断には家族調査が必須となるが、血清CHOL 228mg/dl以上、血清TG 139mg/dl以上、HDL-C 45.5mg/dl以下を同時に満たす症例をFCHLとすることを提案したい。ここでは家族性複合型高脂血症の臨床像、病態を解説し、成因に関する遺伝子異常を明らかにする。さらに本症の治療に関するフィブレート系薬剤の有用性を紹介する。〔日内会誌 90:1538~1543, 2001〕

**Key words:** 家族性複合型高脂血症, 冠動脈硬化症, 高コレステロール兼高トリグリセライド兼低HDL血症, 遺伝子異常

はじめに

家族性複合型高脂血症 (familial combined hyperlipidemia, FCHL) は1973年Goldsteinらが心筋梗塞患者の家族調査により明らかにした遺伝性高リポ蛋白血症である<sup>1)</sup>。同一患者、同一家族でも高CHOL (コレステロール) 血症, 高TG (トリグリセリド) 血症, 高CHOL兼高TG血症など多彩な高リポ蛋白像を示す。それ故 multiple lipoprotein typesともいわれる。本症は最も高頻度にみられる高脂血症であるが、その成因が単一ではなく、臨床症状が多彩であるため研究が遅れている。ここではFCHLについて最新の知見を中心に解説する。

1. 家族性複合型高脂血症の臨床

1) 頻度

欧米では一般人の1%が<sup>2)</sup>、65歳以下で発症した心筋梗塞患者の10~20%がFCHLと推定されている。我が国における正確な頻度は不明であるが、われわれが65歳以下で発症した心筋梗塞患者149名中FCHLは32%であり、一般人188人に1人 (0.53%) と推定された。血清脂質値だけでスクリーニングを行えば、一般住民3,725人中171名 (4.6%) がFCHLの可能性がある。

2) 診断基準

本症の確定的な診断マーカーがない。現在、厚生省原発性高脂血症調査研究班のFCHL診断基準が使われているが (表)、家族調査が確定診断に必須となっている。

3) 病態

高脂血症のFredrickson分類は重要ではないが、FCHLの診断には必要となる。血清リポ蛋白 (図1) には

①カイロミクロン (TGが非常に多い)

まぶち ひろし, のはら あつし, のずえ つよし: 金沢大学大学院医学系研究科 (内科)  
こいずみ じゅんじ: 金沢大学医学部附属病院総合診療部  
うの よしひで: 石川県立中央病院

表. 家族性複合型高脂血症 (FCHL) の診断基準

FCHL	大項目	① IIb 型, IIa 型, IV 型の表現型のいずれかを示す。 ② 第一度近親者に上記いずれかのタイプ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。 ③ FH を除外しうる。
	小項目	① 多くは血清コレステロール値が 300mg/dl 以下。 ② 経過中に IIa 型, IIb 型, IV 型と表現型が変化しうる。 ③ 思春期以降に高脂血症が増悪する。 ④ 腱黄色腫を伴わない。
		大項目のすべてを満たせば FCHL 確診。 小項目は参考。

(厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班による)

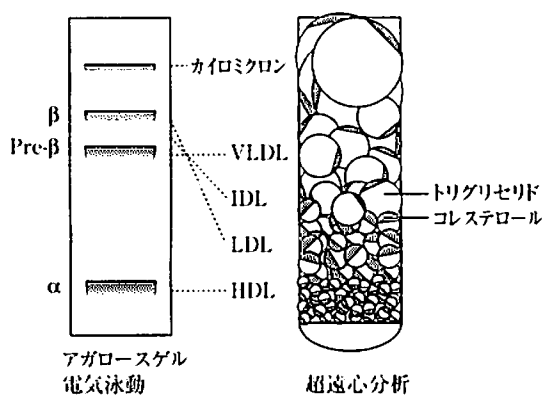


図 1. 血清リポ蛋白分析

- ② VLDL (TGが多い)
- ③ HDL (CHOLとTGがともに多い)
- ④ LDL (CHOLが多い)
- ⑤ HDL (CHOLが多い)

がある。

Fredrickson分類は図2に示した。FCHLに関連する高脂血症はIIa, IIb, IV型である。IIaはLDLが増加するので高CHOL血症, IIb型はLDLとVLDLが増加するので高CHOL兼TG血症, IV型はVLDLが増加するので高TG血症となる。LDL, VLDLはアポB含有リポ蛋白であるから, 血清アポB値は増加する。LDLはsmall, dense LDL粒子となる。

同一患者でも時期により高脂血症の表現型のIIa, IIb, IV型を示し, 家族内にIIa, IIb, IV



図 2. 高脂血症のFredrickson分類と血清リポ蛋白, 臨床像

型のいずれかの高脂血症が発症する (図1)。検査異常や遺伝マーカーが明らかではないので, 診断は家族調査により確定する。

われわれは家族調査によりFCHLと確定診断した症例と家系内の正常者との境界値より, 血清CHOL 228mg/dl以上, 血清TG 139mg/dl以上, HDL-C 45.5mg/dl以下を同時に満たす症例をFCHLとすること提案した (図5)。家族調査がなされない例において, この条件を満たせば限りなくFCHLが疑われる。

FCHLはしばしば耐糖能障害を合併し, イン

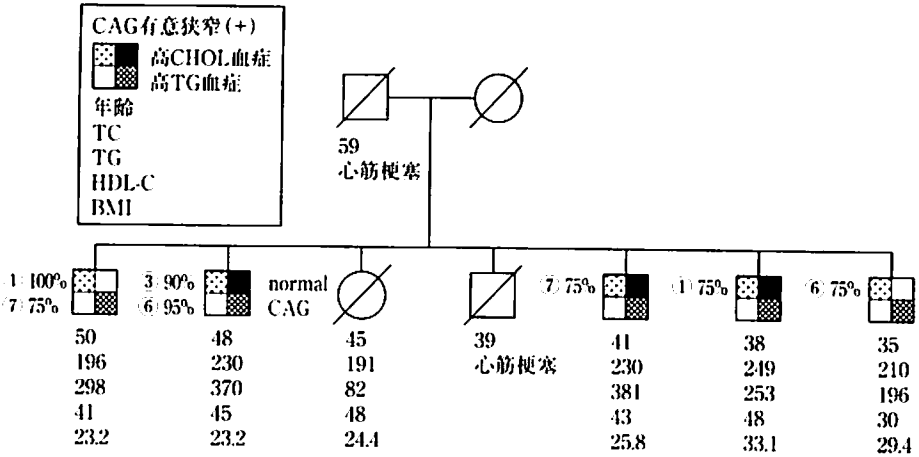


図3. 冠動脈疾患が多発している家族性複合型高脂血症 (FCHL) の一家系

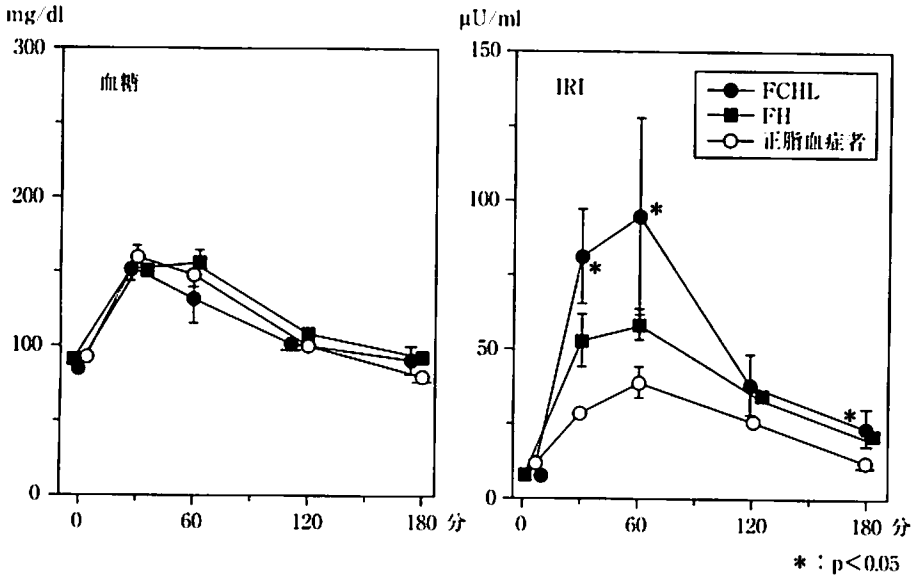


図4. 75gブドウ糖負荷試験にて正常型を示すFCHL, FH, 正脂血症者の血中インスリン反応

スリン抵抗性が見られる (図4)。インスリン抵抗性に関係する遺伝子がFCHL発症に関連することが推定される。インスリン抵抗症候群はReavenらのmetabolic syndrome X<sup>2)</sup>、松沢ら<sup>3)</sup>の内臓肥満症候群であり、高インスリン血症、BMIの増加、高血圧、高TG兼低HDL血症を示し、FCHLと共通の病態を示す<sup>1,5)</sup>。

4) 動脈硬化性疾患

FCHLは最も頻度の高い遺伝性高脂血症であ

り、前述のように65歳以下で発症した心筋梗塞患者の32%がFCHLと考えられた。家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia, FH) に冠動脈硬化症が圧倒的に多いのとは違い、FCHLでは冠動脈疾患以外に末梢動脈硬化 (ASO) も高頻度に合併する。図3の家系でも高頻度に冠動脈疾患を合併しており、冠動脈造影を行った男性FCHL 5例全員に冠動脈有意狭窄を認めた (図3)。皮膚および腱黄

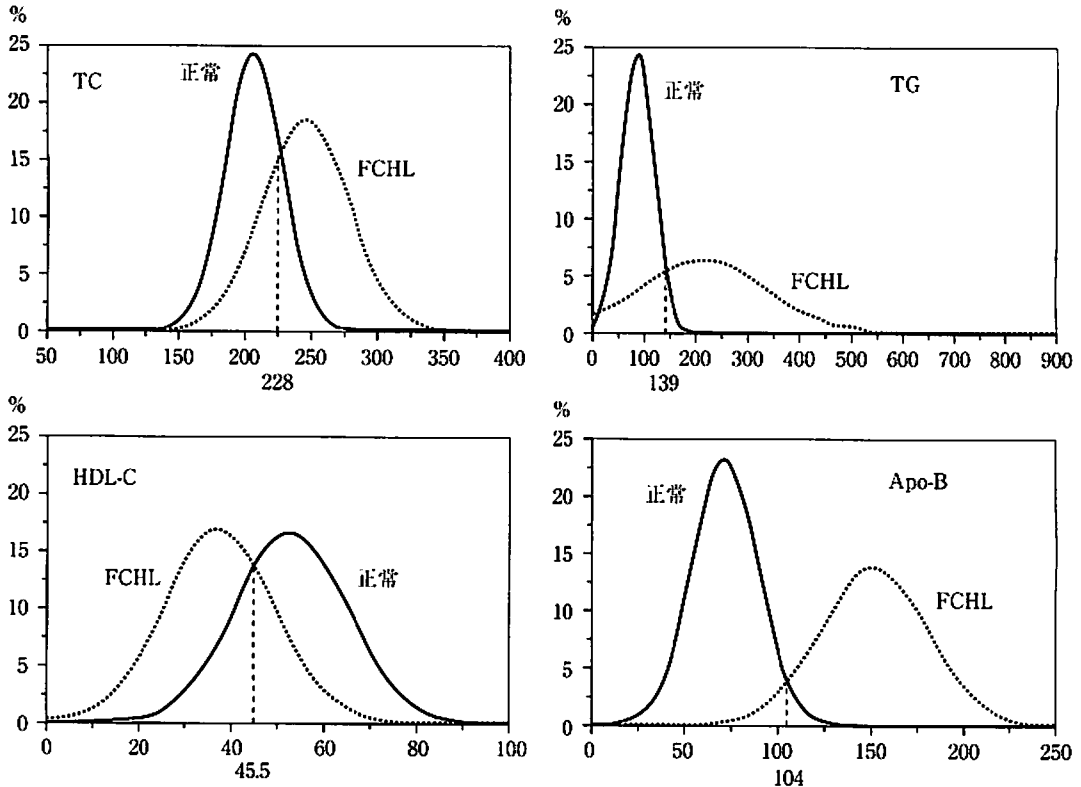


図5. 家族性複合型高脂血症 (FCHL) と家系内正常者の血清脂質とアポ蛋白B

色腫は見られない。このことがFHとの鑑別に有用である。

## 2. FCHLの成因

血清リポ蛋白の代謝経路は図6に示した。FCHLは複雑で多数の疾患の症候群と考えられる。

代謝経路図から推定されるように、FCHLは血清VLDLまたはLDLのいずれか一方または両方が高値を示す病態であるから、VLDLの産生過剰か、VLDL, IDL, LDLの処理障害と考えられる<sup>4)</sup>。

古くからリポ蛋白分解酵素 (LPL) がFCHLの原因として検討され、FCHLの約1/3がLPL遺伝子異常とされてきたが、linkage analysisでは両者の因果関係は否定的である。

アポリポ蛋白AI-CIII-AIV遺伝子、LCAT遺

伝子、fatty acid binding protein 2もFCHLの候補遺伝子となっている。しかし、いずれも決定的なものはない。

近年、動物実験からいくつかのFCHLの原因遺伝子候補が挙げられている<sup>6)</sup>。

Hyplip 1: この遺伝子はヒト1番の染色体上の1q21-1q23に位置しており、その遺伝子欠損マウスはヒトFCHLと類似の高TG血症、高CHOL血症、高アポB血症、高TGリポ蛋白(VLDL)の分泌過剰を示す<sup>7,8)</sup>。近年、フィンランド人FCHLでHyplip 1の異常症が報告されている。

LDLR1/APOC3/CETPトランスジェニックマウスでは、ヒト・アポC3がリポ蛋白リパーゼ活性を抑制し、LDLレセプターのnull変異(LDLR1)により高CHOL血症となり、CETP遺伝子により低HDL血症となり、ヒトFCHLと類似の病態が発症する<sup>9)</sup>。

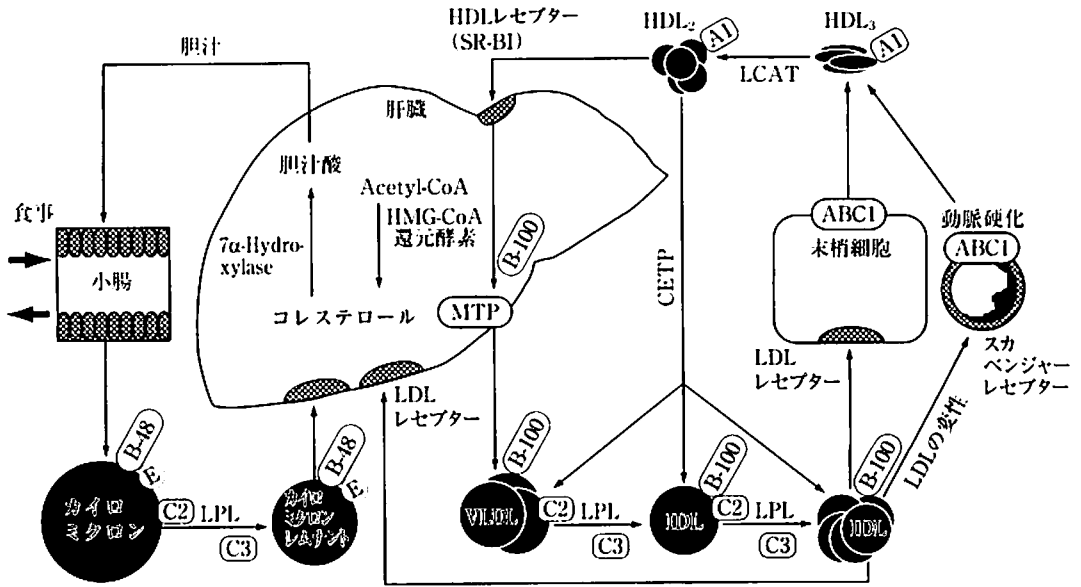


図6. 正常ヒトにおける血清リポ蛋白代謝経路

- CETP: コレステロール・エステル転送蛋白
- HTGL: 肝性トリアシルグリセロールリパーゼ
- LCAT: レシチン・コレステロール・アシルトランスフェラーゼ
- LPL: リポタンパクリパーゼ
- MTP: ミクロゾームトリグリセリド転送蛋白
- SR-B1: Scavenger receptor class B1 (HDLレセプター)
- ABC1: ATP-カセット統合蛋白 1

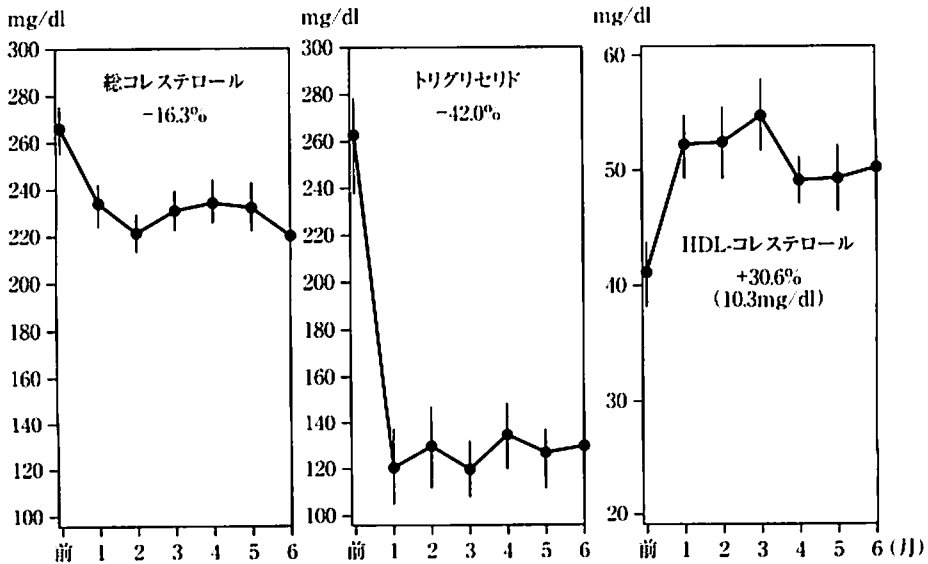


図7. 家族性複合型高脂血症に対するフェノフィブラート (リバンチル) の効果

われわれは脂肪酸代謝に重要な核内受容体, (PPAR  $\alpha$ ) がFCHLの成因に関与する可能性を peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  見出した. FCHL 40家系中2家系にG395Eの変

異を見出した。その他の高脂血症60症例中1症例にも同様の変異を見出した。G395Eは高CHOL血症と相関が見出された<sup>10)</sup>。

前述のように、インスリン抵抗性に関する遺伝子がFCHL発症に関連することも推定される。

### 3. FCHLの治療

#### 1) ライフスタイルの改善

本症は高インスリン血症および耐糖能障害を伴うことが多く、カロリー制限、禁煙、運動などのライフスタイルの修正は有効であり、肥満があればこれを解消することが重要である。

#### 2) 薬物療法

薬物療法は対症療法でよい。高CHOL血症にはHMG-CoA還元酵素阻害薬、高TG血症にはフィブレート系薬剤が適応である(図7)。高TG兼高CHOL血症にはフィブレート系薬剤が第一選択薬かもしれない。両薬剤の併用も考慮する。この2種類の薬剤はともに横紋筋融解症や肝機能障害が副作用として注意が必要である。

### 4. 今後の課題

FCHLは最も頻度の高い高脂血症であるにもかかわらず、研究が非常に遅れている。本疾患は症候群であり、成因を解明しながら、新たな

成因に基づく分類と診断基準を確立することが急務と考えられる。本症の治療方針に関しても大規模臨床試験によるエビデンスが必要となる。

### 文 献

- 1) Goldstein JL, 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* 52: 1544-1568, 1973.
- 2) Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988.
- 3) 松沢祐次: 内臓脂肪症候群の概念. *臨床科学* 29: 451-454, 1993.
- 4) de Graaf J, Stalenhoef AF: Defects of lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidaemia. *Opin Lipidol* 9: 189-196, 1998.
- 5) 小泉順二, 他: 家族性複合型高脂血症の耐糖能障害と高インスリン血症, 動脈硬化 24: 133-139, 1996.
- 6) Aouizerat BE, et al: Novel genes for familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 10: 113-122, 1999.
- 7) Pajukanta P, et al: Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21-q23. *Nat Genet* 18: 369-373, 1998.
- 8) Castellani LW, et al: Mapping a gene for combined hyperlipidaemia in a mutant mouse strain. *Nat Genet* 18: 374-377, 1998.
- 9) Masucci-Magoulas L, et al: A mouse model with features of familial combined hyperlipidemia. *Science* 275: 391-394, 1997.
- 10) Nohara A, et al: Identification of novel missense variant in the coding region of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the patients with primary hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 151: 269, 2000.