



CETP欠損症による 高HDLコレステロール血症

金沢大学医学部第二内科¹、保健学科医学検査学²
稲津明広^{1,2}、野原 淳¹、馬淵 宏¹

症例プレゼンテーション

症 例：70歳代、男性

現 病 歴：51歳頃から、労作時に息切れを自覚するようになり、以降徐々に増悪した。58歳検診を希望してK市民病院を受診し、この時初めて高HDL血症を指摘され、精査のため当科に紹介された。血清CHOL 356mg/dL、TG72mg/dL、HDL-C260mg/dLと著明な高HDL-C血症を認めた。その後、労作時の息切れ感を自覚していたが、その時の負荷心電図では明らかな虚血性の変化は認めなかった。高血圧症にて72歳より、カルシウム拮抗薬が投与された。2年くらい前から風邪や、労作時に脈のとぶ感じを自覚するようになった。労作時は喘鳴が著明となり、気管支拡張剤スプレーを度々使用していた。本年になり、労作時に心室性期外収縮が増加するようになり、労作時の息切れも増悪したため、心機能および肺機能精査加療のため入院となった。

既 往 歴：48歳頃 肺結核、61歳 前立腺肥大、71歳 帯状疱疹

嗜 好 歴：喫煙53歳まで40本/日、飲酒2合/日

家 族 歴：母、肺結核。両親はいとこ婚。

入院時現症：身長167cm、体重54.5kg、脈拍整、両肺に湿性ラ音あり。心雑音なし。貧血なし。血圧150/70mmHg、角膜輪（上縁、軽度）あり、眼瞼黄色腫なし、アキレス腱把厚なし。脂肪腫なし。

入院時検査所見：CHOL 303mg/dL、TG85mg/dL、HDL-C209mg/dL、PL358mg/dL、Lp(a) 17.5mg/dL、アポA-I 281mg/dL、アポA-II 35.4mg/dL、アポB 62mg/dL、アポC-II 11.0mg/dL、アポC-III 27.7mg/dL、アポE 10.1mg/dL、FFA 0.34 mEq/L、LCAT 36nmol/mL（正常55~124）、pH 7.38、PaCO₂ 44.9mmHg、PaO₂ 76.3mmHg、HCO₃⁻ 25.9mmol/L、SaO₂ 97.3%

入院後経過：労作時の息切れは軽度の肺高血圧症を伴う慢性閉塞性肺疾患によるもので、薬物療法で軽快した。冠動脈硬化症は認めなかった。

検査データ

図1 アガロース電気泳動

HDLは α 位に泳動され、LDLは β 位に泳動される。最上段の本例では、 α 位は著明に増加し、反対に β 位リポ蛋白は低下している。ヘテロ接合体ではVLDL (pre β)が増加している例ではHDLは不変であるが、VLDLが少ない例ではHDLは軽度増加している。

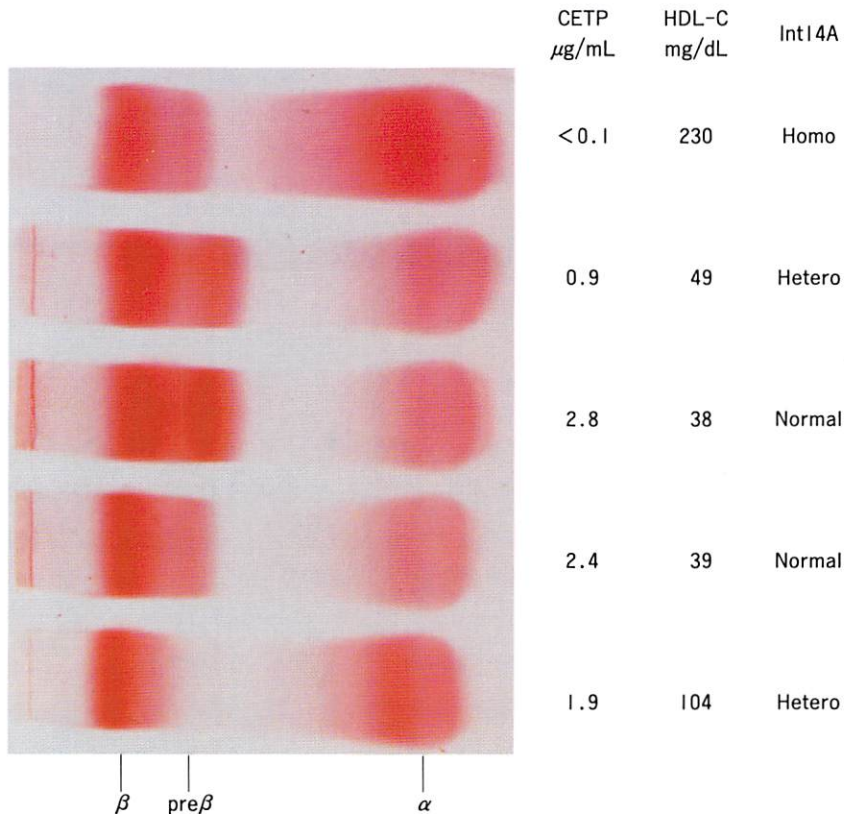


表1 リポ蛋白分画(超遠心法)

CEはTC-FC差を示す。

mg/dL	FC	CE	TG	PL
VLDL	5	3	39	15
IDL	1	1	8	4
LDL	20	46	23	63
HDL	48	172	8	262

HDL分画コレステロール

HDL2-C149(正常値: 18-74)mg/dL

HDL3-C14(正常値: 11-22)mg/dL

血清コレステリルエステル転送蛋白(CETP)値

測定感度以下(<0.1 $\mu\text{g/mL}$)(正常値: 男性 $1.8 \pm 0.6(\text{SD})\mu\text{g/mL}$ 、女性 $2.0 \pm 0.5\mu\text{g/mL}$ 、文献1)

ヘパリン負荷後(30単位/体重、10分後採血)

LPL活性0.145U、LPL蛋白510(正常値: 136-321)ng/mL、HTGL活性0.253U

異常値からの疾患へのアプローチ

本例では著明な高HDL-C血症を認め、アポA-I、C-III、アポEの増加およびアポBの低下を認める (hyperalpha-and hypobeta-lipoproteinemia)。リポ蛋白分画では、HDL-CEの著明増加とHDL-TGの低下を認める (表1)。アガロース電気泳動で α 位の増加、 β 位の低下を認める。本例では原発性高HDL-C血症または慢性閉塞性肺疾患による二次性が考えられる。ただし、肺気腫による高HDL-C血症は72mg/dL程度であり (文献2)、そのみでは説明できない。

本邦の原発性高HDL-C血症の約半数は CETP欠損症である。その他では肝性リパーゼ欠損を伴う例 (文献3) や異常アポC-IIIを伴う例 (文献4) などが報告されているが、多くの例は不明である。本例では血清 CETP活性は完全欠損であり (文献5)、蛋白量は測定感度低下である。遺伝子解析の結果、イントロン14スプライドナーの点変異のホモ接合体であった (文献6)。まだ、LCAT活性の低下は CETP欠損症による二次的变化と考えられた (文献7)。

異常値をきたしたメカニズム

CETPは血清リポ蛋白間の非極性脂質(CE、TG)の転送、交換作用を有する。その結果、LCAT作用でエステル化されたCHOLはTGの多いリポ蛋白へと転送される。CETP欠損ではこのCE転送がないため、高HDL-C血症となり、逆に低LDL-C血症を呈する。近年、遺伝疫学的手法により

CETP欠損症の動脈硬化に対する影響が検討されているが、結果は一致していない(文献8-10)。イントロン14スプライスドナーの点変異およびエキソン15のD442Gミスセンス変異は本邦の共通変異であり、病態診断に有用である(文献11)。

- [文献] 1) Kiyohara T, Kiriyama R, Zamma S, Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H, & Chichibu K: Enzyme immunoassay for cholesteryl ester transfer protein in human serum. Clin.Chim.Acta,271:109-118,1998
- 2) TisiGM,Conrique A,Barrett-Connor E, & Grundy SM:Increased high density lipoprotein in cholesterolin obstructive pulmonary disease (predominant emphysematous type).Metabolism,30:340-346,1981
- 3) 伊藤 洋、具瀬昌昭、佐藤友英、赤倉家雄、宮下英夫、児玉龍彦、板倉弘重、油谷浩幸、赤沼安夫：肝性トリグリセリドリパーゼ活性低下を伴った家族性高HDL血症の一例 動脈硬化12:103-105,1984
- 4) von Eckardstein A, Holz H, Sandkamp M, Weng W, Funke H, Assmann G: Apolipoprotein C-III (Lys58-Glu). Identification of an apolipoprotein C-III variant in a family with hyperalphalipoproteinemia. J Clin Invest,87:1724-31,1991
- 5) Koizumi J, Mabuchi H, Yoshimura A, Michishita T, Takeda M, Itoh H, Sakai Y, Sakai T, Ueda K, & Takeda R: Deficiency of serum cholesteryl-ester transfer activity in patients with familial hyperalphalipoproteinemia, Atherosclerosis,58:175-186,1985
- 6) Brown ML, Inazu A, Hesler CB, Agellon IB, Mann C, Whitlock ME, Marcel YL, Milne RW, Koizumi J, Mabuchi H, Takeda R, & Tall AR: Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. Nature,342:448-451,1989
- 7) Oliveira HCF, Ma L, Milne R, Marcovina SM, Inazu A, Mabuchi H, & Tall AR: Cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity enhances plasma cholesteryl ester formation: studies in CETP transgenic mice and human genetic CETP deficiency. Arterioscler Thromb Vasc Biol,17:1045-1052,1997
- 8) Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, & Tall AR: Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. J Clin Invest,97:2917-2923,1996
- 9) Hirano K-I, Yamashita S, Nakajima N, Arai T, Maruyama T, Yoshida Y, Ishigami M, Sakai N, Kameda-Takemura K, & Matsuzawa Y: Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan, Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. Arterioscler Thromb Vasc Biol,17:1053-1059,1997
- 10) Moriyama Y, Okamura T, Inazu A, Doi M, Iso H, Mouri Y, Ishikawa Y, Suzuki H, Iida M, Koizumi J, Mabuchi H, & Komachi Y: A low prevalence of coronary heart disease in subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency, Prev Med,27:659-667,1998
- 11) 稲津明広、黄 志平、小泉順二、森山ゆり、岡村智教、馬淵 宏：CETPと動脈硬化 動脈硬化、印刷中1998

[筆者] 稲津 明広(金沢大学医学部第二内科、保健学科医学検査学) 野原 淳、馬淵 宏(金沢大学医学部第二内科)

[編集委員] 菅野 剛史(浜松医科大学臨床検査医学教授) 渡辺 清明(慶應義塾大学医学部中央臨床検査部教授)
中井 利昭(筑波大学臨床医学系臨床病理教授) 吉野谷 定美(南大和病院院長)

[制作] 薬業時報社



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10



三光純薬株式会社 CODE NN (1)028
東京都千代田区岩本町1-10-6
1999年7月作成
(0007)