

## 原発性高脂血症 2)高コレステロール血症

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 馬淵, 宏 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9921">http://hdl.handle.net/2297/9921</a>

## II. 脂質代謝異常の諸型

### 1. 原発性高脂血症

### 2) 高コレステロール血症

馬淵 宏\*

## 要 旨

高コレステロール（CHOL）血症は動脈硬化の最も重要な危険因子である。CHOL含量の多いリポ蛋白はLDLとHDLであり，前者は動脈硬化を促進し，後者は動脈硬化抑制因子とされている。高LDL血症を来す疾患が家族性高CHOL血症（FH）と家族性複合型高脂血症（FCHL）であり，高HDL血症を来す疾患が家族性CETP欠損症である。これらの疾患について解説する。

〔日内会誌 81：1760～1766，1992〕

**Key words**：高コレステロール血症，FH，FCHL，CETP欠損症

## はじめに

血清リポ蛋白代謝経路は図1に示したが，この代謝経路に関係したアポ蛋白，リポ蛋白レセプター，酵素，脂質運搬蛋白の遺伝子DNAの構造と染色体上の局在はほとんど解明されている。血清コレステロール（CHOL）が220mg/dl以上の高値を示す疾患が高CHOL血症とされている。二次性高CHOL症をきたすネフローゼ症候群，閉塞性黄

疸，甲状腺機能低下症，ステロイド薬治療などが除外できれば他は原発性高CHOL血症である。CHOL含量の多いリポタンパクはIDL，LDL，HDLであるが，高IDL血症はIII型高脂血症として別に記述されるので，ここでは高LDL血症（家族性高CHOL血症，家族性複合型高脂血症）と高HDL血症（家族性高HDL血症）について述べる。

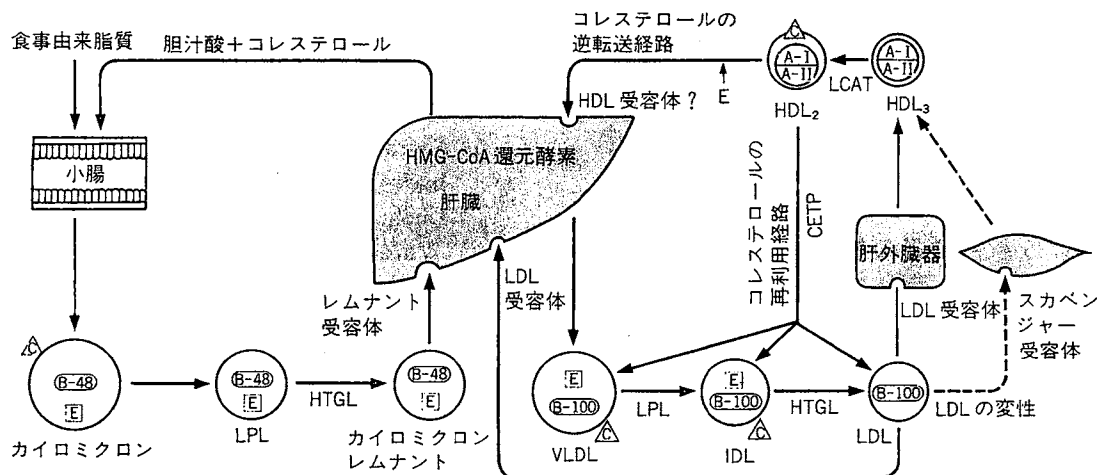


図1. ヒトにおける外因性および内因性リポタンパク質代謝

\*まぶち ひろし，金沢大学第二内科

## 1. 家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia, FH)

### 1) FHの臨床像

ホモ接合体性FHは約100万人に1人とまれな疾患であるが、ヘテロ接合体性FHは約500人に1人以上、従って本邦の総患者数は25万人以上と極めて頻度の高い疾患である。われわれはすでにホモFH 14例、ヘテロFH 1300例経験した。

FHの3主徴は、高CHOL血症、腱黄色腫、早発性冠動脈硬化症である。

#### (1) 高コレステロール血症

FHは常染色体性優性遺伝を示し、ホモFH患者の血清CHOLは500mg/dl以上で、ヘテロFH患者はその約1/2である。多数例のFH患者とその家族の血清CHOLの分布は図2に示すごとく、正常者、ヘテロFH、ホモFHは明らかな3峰性を示す。正常者の平均血清CHOLは $179 \pm 26$ mg/dl、ヘテロFHでは $338 \pm 63$ mg/dl、ホモFHは $713 \pm 122$ mg/dlであった。この図から正常と高CHOL血症の境界は230mg/dlである。従って、筆者は高CHOL血症の診断基準値は230mg/dlと考えている。FHの高CHOL血症は高LDL-CHOL血症によるものであることは図3より明らかである。

#### (2) 黄色腫

FHにみられる黄色腫は腱黄色腫、眼瞼黄色腫、扁平黄色腫、結節性黄色腫である。黄色腫が全く認められないFH患者も少なくない。腱黄色腫はFHに特徴的な黄色腫であり手背伸筋腱とアキレス腱に好発する。アキレス腱のX線撮影はアキレス腱黄色腫を客観的に定量化する有用な方法であり、アキレス腱厚が9mm以上あればアキレス腱黄色腫と診断できる。従って、FHの診断基準は次のように設定される。

① 腱黄色腫を伴う高CHOL血症 (通常230mg/dl以上)。

② その家系で高CHOL血症を示す例。この際、高CHOL血症は高LDL-CHOL血症である。

#### (3) 動脈硬化症、とくに冠動脈硬化症

われわれが経験したFH症例のうち、ホモFH 6

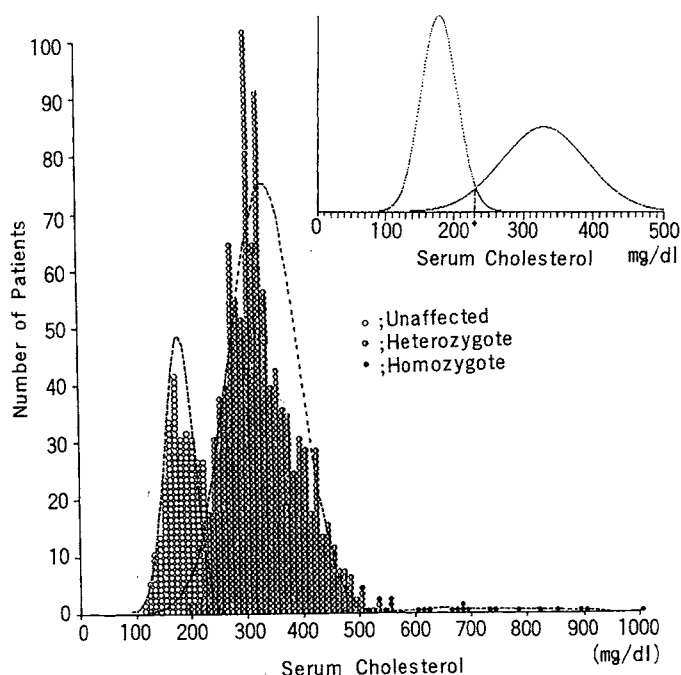


図2. 正常者、ヘテロ接合体性FH、ホモ接合体性FH患者の血清コレステロール値の分布  
右上図は、正常者、ヘテロ接合体性のFHの患者数を一致させてコンピューターで作図した。正常者と高コレステロール血症の境界は230mg/dlである。

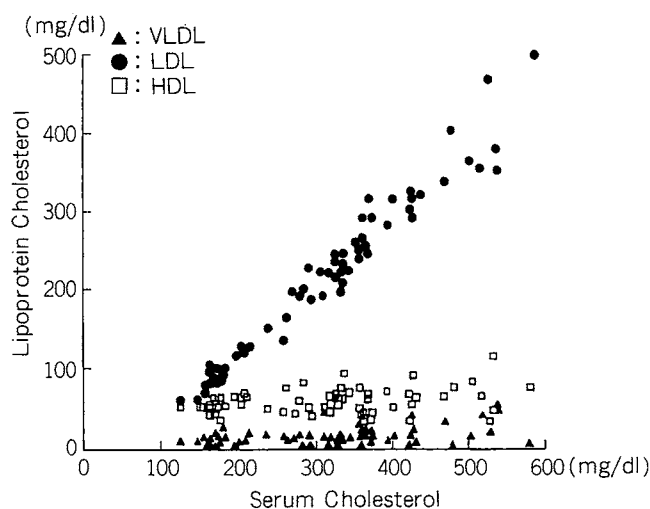


図3. 家族性高コレステロール血症 (FH) における血清コレステロールとリポタンパクコレステロールとの関係

例、ヘテロFH 100例が死亡した。ホモFHは全例“心臓死”であり、平均死亡年齢は26歳、平均血清CHOLは772mg/dlであった。ヘテロFH 100例中68例 (68%) は“心臓死”であった (表1)。平均死亡年齢は男性59歳、女性69歳であった。脳卒中はわずか8名 (8%) であり、高CHOL血症は「脳卒中ではなく心筋梗塞」に関係があることが明らか

表1. ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者の死因

死 因	症 例		年 齢		コレステロール (mg/dl)		トリグリセリド (mg/dl)	
	男	女	男	女	男	女	男	女
冠動脈疾患	40	28	57±13	70±8	364±67	344±56	147±52	157±82
心筋梗塞	24	17	58±12	69±9	351±67	336±61	159±50	164±96
突然心臓死	12	8	50±12	71±7	369±62	360±55	119±63	152±62
その他	4	3	69±13	68±10	407±74	350±26	136±20	140±85
脳卒中	3	5	63±6	71±5	379±90	338±128	157±78	110±12
癌	9	4	59±9	61±10	340±73	339±30	199±107	159±38
その他	7	4	64±18	75±13	315±89	360±44	132±53	89±36
計	59	41	58±13	69±9	357±71	344±63	155±66	146±73

数字は平均±SD

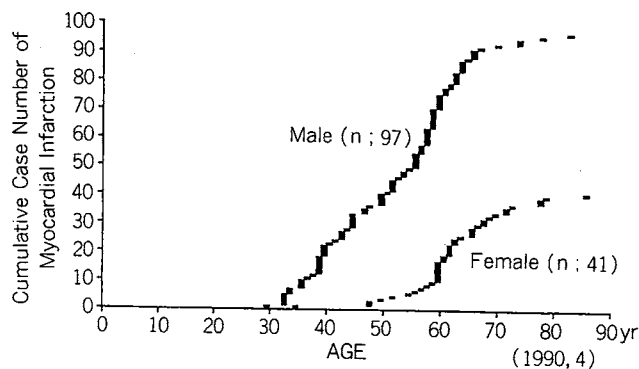


図4. 家族性高コレステロール血症における性別, 年齢別の心筋梗塞患者数

かである。

ヘテロFHで心筋梗塞を起こした患者138名の性別, 年齢別分布を図4に示した。男性FHでは30歳以降何歳で心筋梗塞を起こしても不思議ではない。女性FHでは50歳以前は心筋梗塞はほとんどみられず, 閉経期以後急速に増加する。女性FHではエストロゲンが抗動脈硬化的に作用していることは容易に推定できるがそのメカニズムは今後の配究課題である。一方, 冠動脈疾患患者の中でFHの占める割合は, 65歳以下の心筋梗塞患者149例中18例(12%)がFHであった。

FH患者の冠動脈硬化症が何歳頃から認められるかは重要な問題である。われわれはホモFH患者5例とヘテロFH患者163例(男性105例, 女性58例)に冠動脈造影を行い年齢(X)と冠動脈狭窄度指数(CSI)(Y)の相関を求めた。ホモFH患者で

は,  $Y=1.57X-20.43$ , 男性ヘテロFH患者では  $Y=0.52X-9.11$  ( $r=0.438$ ,  $p<0.001$ ), 女性ヘテロFH患者では  $Y=0.47X-12.54$  ( $r=0.343$ ,  $p<0.01$ ) の相関関係が得られた。ホモFH患者ではヘテロFH患者の3倍の速度で冠動脈病変が進行すると推定される。これらの回帰直線がX軸と交わる点からホモFH患者は平均13歳から, 男性ヘテロFH患者では17歳より, 女性ヘテロFH患者では25歳より冠動脈造影上確認できる程度の狭窄が発現すると考えられる。

## 2) FHの成因

Goldstein & BrownはFHの成因, CHOLと動脈硬化の関係を解明し, 1985年のノーベル医学生理学賞を受賞した。FHは遺伝的にLDLレセプター活性が低下している疾患である。ヘテロFHのLDLレセプター活性は正常の約50%に低下し, ホモFHでは10%以下に低下している。LDLレセプターは839個のアミノ酸から成る糖蛋白で, 結合領域にLDLのアポB-100が結合し細胞内に取り込まれる。LDLレセプター遺伝子は第19染色体の短腕にあり, 全長約45Kbで18個のエクソンからなっている(図5)。LDLは細胞表面にあるLDLレセプターを介して細胞内に取り込まれる。細胞に取り込まれたLDL-CHOLは細胞膜の構成成分として重要であるほか, 性腺および副腎皮質のステロイドホルモン合成および肝の胆汁酸合成の素材として利用される(図6)。従って細胞内CHOLは生体

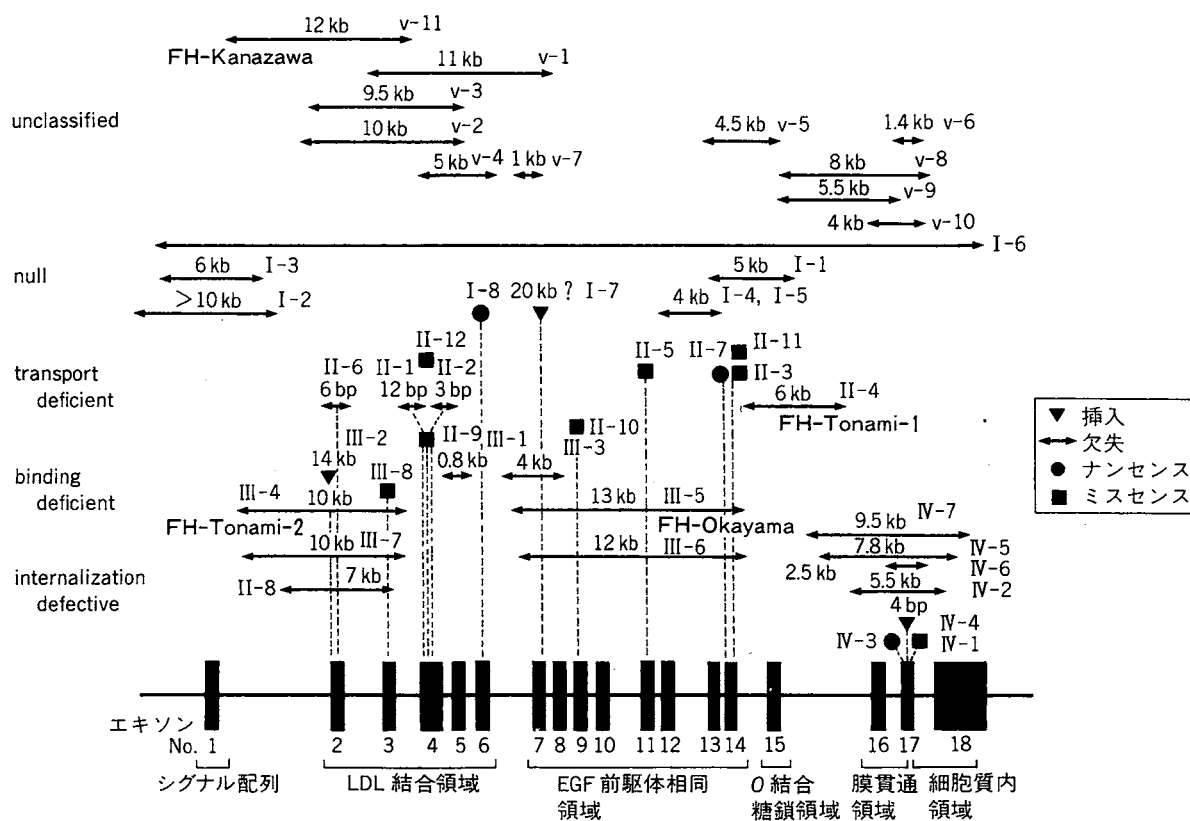


図5. FHにおけるLDLレセプター遺伝子の異常とそれによるレセプタータンパク質の変異

LDLレセプター遺伝子の構造（18個のエクソン）とタンパク質レベルでの機能上のドメインとの関係を示し、各遺伝子異常（欠失・挿入・置換）の部位を略記した。遺伝子異常によって生ずるタンパク質の機能異常は、構造と機能との関係によく対応している。

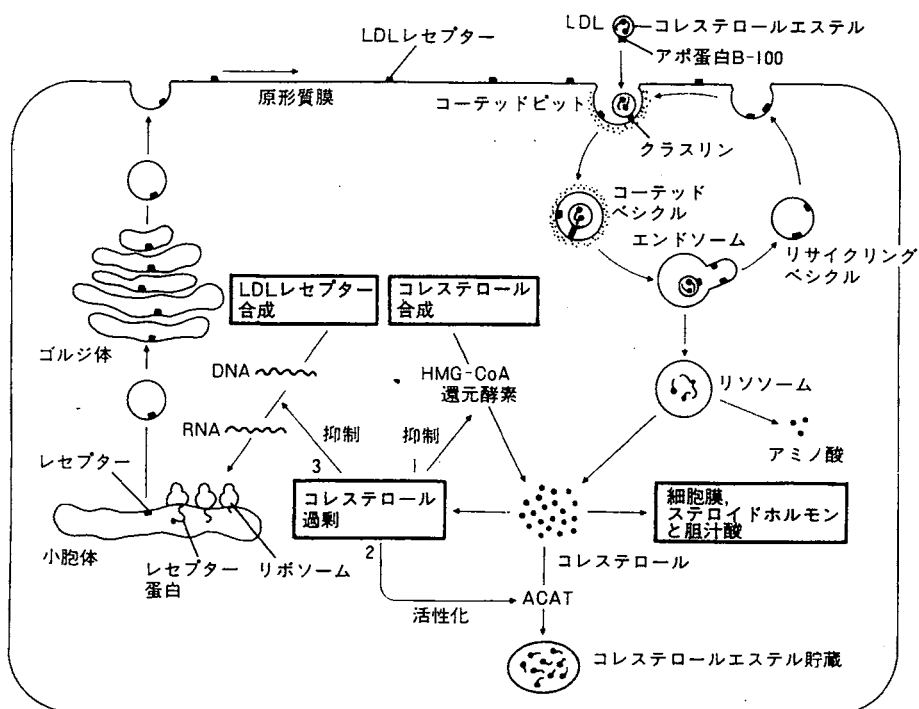


図6. 細胞内におけるLDLレセプターの挙動とコレステロール生合成系との関係（本文参照）（Goldstein & Brownによる）

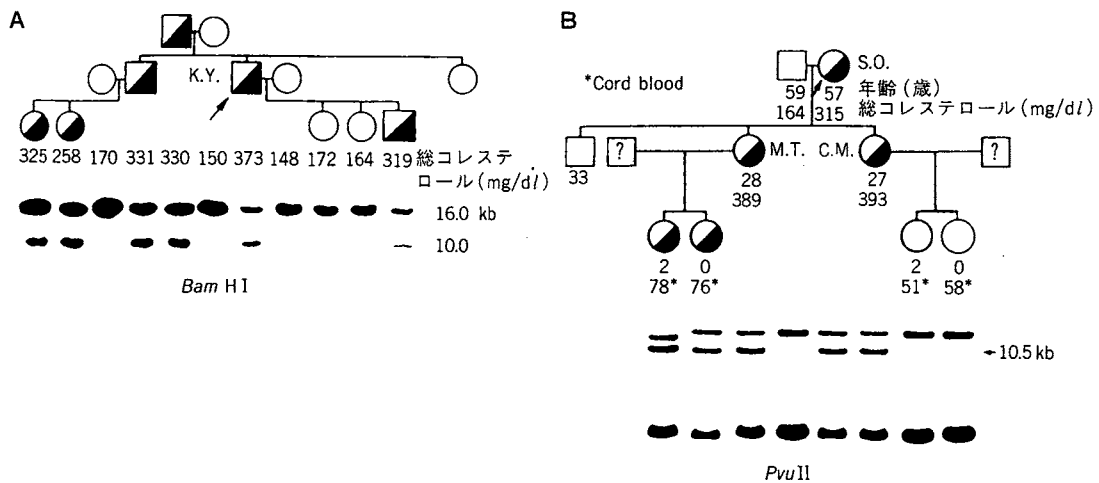


図7. FH-Tonami-1の家系例<sup>5)</sup>

A: 本症発症 (■, ●) と異常遺伝子 (BamHI切断で10.0kbの断片) との関係に例外はなく, 黄色腫を持たない第III世代 (10歳前後) においても本症の確診が可能であった. B: 新生児のFH遺伝子診断例. M.T. の子供2人には異常遺伝子 (10.5kb) が認められるのでFHである. C.M. の子供2人に認められないので非FHと診断される.

に必須であり, もし細胞内CHOLが減少すれば, HMG-CoA-R活性を高めて直ちにCHOLを合成する. 同時にLDLレセプターの合成を高めて血中LDLの取り込みを亢進しCHOLを補給する. 逆に, 細胞内CHOLが過剰になれば直ちにCHOL合成酵素HMG-CoA-R活性を抑制し, 同時にLDLレセプターの合成も抑制し, 過剰なLDLの細胞内進入を阻止する. この機構により細胞内のCHOL量は欠乏することもなく, また過剰にもならないようにコントロールされている.

LDLレセプター遺伝子のいずれの部分も異常でもFHが生ずる. 現在までに明らかになっているLDLレセプター遺伝子異常はわれわれが発見した4種を含めて53種である (図5).

われわれが見いだしたFH-Tonami-1ではエクソン15を含む約6キロ塩基対の部分欠損によりO結合糖鎖領域を欠く異常レセプターが合成されていると考えられる. 培養細胞でのLDLレセプター合成を検討すると, 正常よりも分子量のやや小さいレセプターが合成されるものの, 速やかに分解されたことから, O結合糖鎖がLDLレセプターの安定化に必要であることが示された. FH-Tonami-1の遺伝子診断を行った2家系を図7に示した.

FH-Tonami-2ではエクソン2と3を含む約10

キロ塩基対の部分欠損によりLDL結合領域の2/7が欠落する. そのためLDLとの親和性が正常の約40%に低下した異常LDLレセプターが合成される. ホモ接合体性FHでも正常の約40%とヘテロFHに近いレセプター活性を示し, 臨床的には軽症FHであった. 富山県砺波地方だけでもFH-Tonami-1とFH-Tonami-2があることからLDLレセプター変異の多様性が推定できる.

## 2. 家族性複合型高脂血症 (familial combined hyperlipidemia, FCHL)

FCHLは日本人の約1%に認められる頻度の高い遺伝性高脂血症である. 本疾患の特徴は同一家系内に高トリグリセリド (TG) 血症, 高CHOL血症, 高CHOL兼TG血症が混在し, 患者自身の血清脂質レベルもしばしば変動し, 高CHOL血症の時期と高TG血症の時期を認めることである. 本症の成因は未だ不明であり, 遺伝マーカーもないため診断は家系調査を行わなければ確定できない (表2). われわれが調査した65歳以下の心筋梗塞患者の32%はFCHLであった. このFCHL患者の平均血清CHOLは $253 \pm 44$  mg/dl, TGは $252 \pm 12$  mg/dl, HDL-CHOLは $33 \pm 2$  mg/dlであった. FCHLは症例数と臨床的意義からも, 最も重要な

表2. 家族性複合型高脂血症の診断基準

(厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班)

大項目
1) IIb型, IIa型または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名につきIIb型またはIIa型が存在する.
3) 家族性高コレステロール血症を除外しうる.
小項目
1) 多くは血清コレステロール値が300 mg/dl以下.
2) 経過中にIIa-IIb-IVと表現型が変化する.
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確診 小項目は参考

高脂血症であり, 成因の分子遺伝学的解明が待たれる.

### 3. 家族性高HDL血症 (familial hyper-alpha-lipoproteinemia) または家族性コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症

LDLは動脈硬化を促進する“悪玉”であり, HDLは動脈硬化を抑制する“善玉”である. Framingham studyやわが国の原発性高脂血症研究班の成績でも, HDL-CHOLが35mg/dl未満の群ではHDL-CHOL正常群の2倍の冠動脈疾患が発生している. 一方, 家族性高HDL血症はGlueckらにより提唱された“疾患”であり, 動脈硬化性疾患の発症がきわめて低く, 90歳以上の長寿者がしばしば見いだされることから, 長寿症候群 (longevity syndrome) と命名された. その後, わが国でも同様の症例が発見されたが, 高HDL血症の発生機序は不明のままであった.

CETP (cholesteryl-ester transfer protein) はHDL<sub>2</sub>のCHOL-エステルをVLDL, LDLへ転送する蛋白である (図1). CETP遺伝子は第16染色体の長腕 (q12-21) にあり, mRNAは肝, 小腸, 副腎, 脾に発現している. CETP活性の種差は明らかであり, イヌ, ウシ, ラット, モルモットでは低く, ウサギ, 鱒では高く, ヒト, サルは中間であ

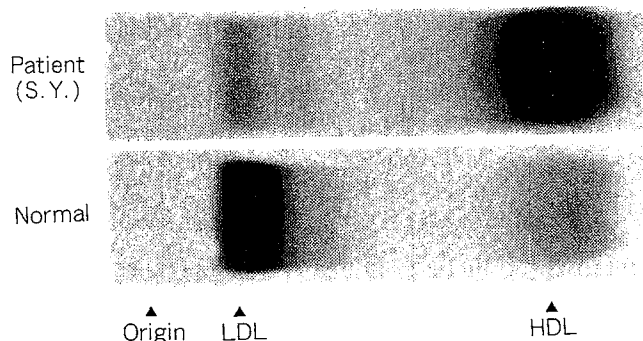


図8. 家族性高HDL血症 (S.Y.) の血清リポ蛋白電気泳動像. 正常者に比較してHDLが著明に増加し, LDLはむしろ低下している.

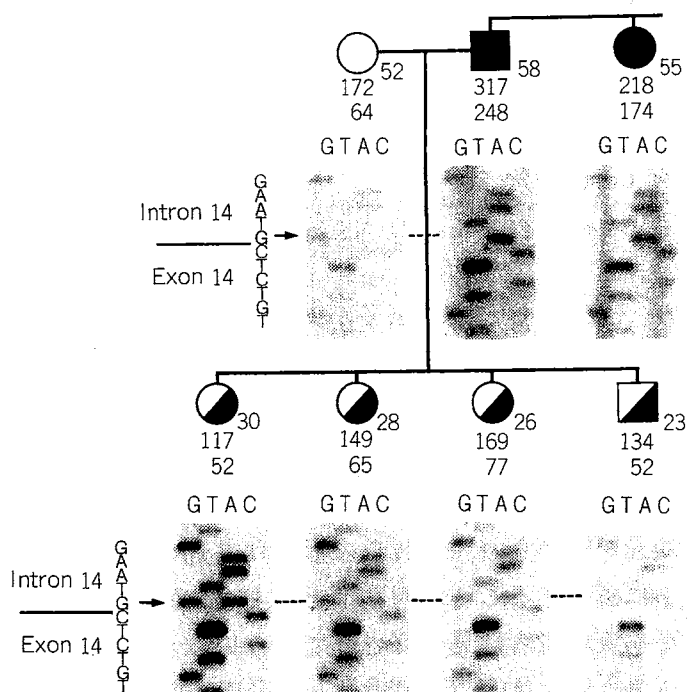


図9. ホモ接合体性およびヘテロ接合体性家族性CETP欠損症と正常者のCETP遺伝子のエキソン14とイントロン14の接合部の塩基配列

ホモ接合体性: ■●, ヘテロ接合体性: ▣○, 正常者: ○. 正常者でのGがホモ接合体ではG→Aに, ヘテロ接合体ではG→G, Aに変異している.

る.

われわれが経験した家族性高HDL血症の発端者 (S.Y.) は58歳の男性で, 血清CHOLは317mg/dlで, HDL-CHOLは248mg/dlと正常者の約4倍であった. 本例の血清リポ蛋白像がラットと類似しており (図8), ラットにはCETP活性が認められないことから, 本例の成因にCETP活性が欠損が関係しているのではないかと考え, 本例のCETP活性を検討したところ完全に欠損してい

表3. ホモおよびヘテロ接合体性CETP欠損症患者と正常者の血清脂質, リポタンパク, アポリポタンパクとCETP量

Group	No	Age	Cholesterol	Triglyceride	HDL-Cholesterol	LDL-Cholesterol	Apo AI	Apo B	CETP	HDL <sub>2</sub> /HDL <sub>3</sub>
	M/F	yrs	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	μg/ml	
Homozygote	3/7	58±5	271±32	150±119	164±39	77±31	213±47	54±14	0±0	4.5±1.3
Heterozygote	10/10	49±20	195±44	95±52	66±15	111±43	149±43	66±19	1.4±0.3	1.5±0.8
Unaffected Controls	5/11	48±22	189±38	107±81	53±14	117±35	124±21	78±35	2.3±0.6	0.7±0.4
	5/5	48±18	172±23	87±30	45±10	107±20	117±20	89±13	2.2±0.6	0.4±0.2
ANOVA significance		p=0.58	p<0.001	p=0.23	p<0.001	p=0.05	p<0.001	p=0.01	p<0.001	p<0.001
Homo. vs. Hetero.		NS	p<0.001	NS	p<0.001	p=0.018	p<0.001	NS	p<0.001	p<0.001
Homo. vs. Unaffected		NS	p<0.001	NS	p<0.001	p=0.009	p<0.001	p=0.017	p<0.001	p<0.001
Hetero. vs. Unaffected		NS	NS	NS	p=0.075	NS	p=0.048	NS	p<0.001	p=0.017
Hetero. vs. Controls		NS	NS	NS	p=0.014	NS	p=0.025	p=0.023	p<0.001	p=0.009

Values are mean±SD. NS indicates no significance.

た。その後、CETP遺伝子がクローニングされたので、本例のCETP遺伝子異常を検討したところエクソン14とイントロン14の結合部のG→A点変異によることが明らかとなった(図9)。その後、わが国で発見された家族性高HDL血症でも同様の変異が認められ、これらの症例は共通の変異遺伝子に由来することが明らかとなった。欧米では未だ本疾患患者は見いだされていない。ホモおよびヘテロ接合体CETP欠損症と家系内正常者、およびコントロール群の血清リポ蛋白、アポ蛋白、CETP量を表3に示した。ホモCETP欠損症のHDL-CHOLは正常の3倍、アポAIは2倍であった。一方、LDL-CHOLとアポBは正常よりも低下していた。ヘテロCETP欠損症のCETP量、HDL-CHOL、LDL-CHOL、アポBの量はホモ接合体と正常のほぼ中間値を示した(表3)。CETP [X]とHDL<sub>2</sub>/(HDL<sub>2</sub>+HDL<sub>3</sub>)比 [Y<sub>1</sub>]の間にはY<sub>1</sub>=0.79-0.17X (r=-0.790, p<0.001)の負の相関があり、LDL-CHOL [Y<sub>2</sub>]との間にはY<sub>2</sub>=1.88+0.64X (r=0.517, p<0.001)の正の相関が認められた。

本症の解明によりCETPの臨床的意義が初めて明らかとなった。すなわち、CETP欠損は高HDL血症兼低LDL血症を惹起し、動脈硬化になりにく

い状態となり、“長寿症候群”となることが明らかとなった。欠損症が生体により有益であると思われる病態はきわめて少ない。LP (a) 欠損症もCETP欠損症と同様動脈硬化になりにくい状態である。したがって、CETP活性を阻止する物質が動脈硬化治療薬として臨床に応用される可能性がある。

## おわりに

高LDL血症のうち重要なFHとFCHL、家族性高HDL血症について、われわれの成績を中心に解説した。

## 文 献

- 1) Brown MS, Goldstein JL: The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. Wilson JD, et al (ed), Harrison's Principles of Internal Medicine 12th ed, McGraw-Hill Inc, New York, 1991, p1918.
- 2) 馬淵 宏: 家族性高コレステロール血症. 南江堂, 1991.
- 3) 宇野欣秀, 馬淵 宏: 複合型高脂血症の疾患概念. The Lipid 2: 373, 1991.
- 4) Inazu A, et al: Increased high density lipoproteins caused by a common cholesteryl ester transfer protein gene mutation. N Engl J Med 323: 1234, 1990.