ホモ接合体性CETP 欠損症の臨床像: 追跡調査および疫学調査との対比

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 稲津, 明広, 小泉, 順二, 馬渕, 宏, 岡村, 智教, 森山, ゆり メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/45150

〈連　載〉

症例検討

脂質代謝異常症への多角的アプローチ 60

ホモ接合体性CETP欠損症の臨床像
—追跡調査および疫学調査との対比

金沢大学医学部保健学科検査技術科学 助教授　稲津　明広
同　付属病院総合診療部 教授　小泉　順二
同　大学院医学系研究科血管分子遺伝学 教授　馬渕　宏
滋賀医科大学福祉保健医学講座 助教授　岡村　智教
高知県衛生研究所 主任研究員　森山　ゆり

はじめに

コレステリルエステル転送蛋白（CETP）欠損症は，わが国で発見された高HDL血症の成因である[1]．当初はHDLの高値および家系調査から抗動脈硬化的と考えられ，長寿症候群との関連が示唆されてきたが，その血管病変や動脈硬化症に関する臨床像は確立されていない[2-6]．また，CETP遺伝子の多型を用いた遺伝疫学調査においても，検討する遺伝子多型により，CETPの動脈硬化惹起性は一致していない[7]．たとえばプロモーター多型との連鎖不平衡にあるTaqIB 2多型は，低CETP，高HDLを呈する遺伝子型が抗動脈硬化性であるのに対し，エキソン15のアミノ酸置換多型では反対に動脈硬化惹起性を示すことが報告されている．そのリスクはHDL-C値，TG値，性差により異なることが示唆されている[7]．

本稿では，筆者らが経験した遺伝子異常が確定したホモ接合体性CETP欠損症の臨床像を，追跡調査の結果を含めて報告する．

方　法

金沢大学医学部附属病院第2内科の通院/入院患者，および他病院から精査依頼を受けた血清HDL-C ≧ 80 mg/dLの高HDL-C血症または血漿CETP値≦ 1.5 μg/mLの症例を対象に，PCR-RFLPによる2つの高頻度変異（IVS 14 + 1 G > A, D 142 G）のスクリーニングを行い，変異不明例では，PCR-SSCP法または直接塩基配列決定法で，変異のスクリーニングを行った[2]．虚血性心疾患および脳血管障害の有病率は，同じ年齢層の1990年厚生省循環器疾患基礎調査と比較した．

結　果

血縁のない36家系から45例（男18例，女27例）のホモ接合体性CETP欠損症を同定した．平均年齢は61 ± 12歳（SD），分布範囲22 ～ 89歳であった．そのうち，17例において追跡調査を行い，合併症の有無を1999から2000年にかけて調査した．

表❶にCETP完全欠損30例および部分欠損15例の遺伝子型を示す．CETP完全欠損は，IVS 14 + 1 G > Aのホモ接合体性または複合型ヘテロ接合体であり，1例の遺伝子変異は確定していない．表❷に完全欠損および部分欠損のホモ接合体の血清脂質の差異を示す．完全欠損は部分欠損例に比べ低LDL-C，高HDL-C血症であり，Lp（a）の低値を認めた．表❸に血管病変および他の冠リスクファクターの合併率を男女別に示した．男性例では高血圧の合併が高頻度であった．1990年の循環器疾患基礎調査の一般人の有病率と比較して，ホモ接合体性CETP欠損男性で脳血管障害が高頻度であり，女性で虚血性心疾患が高頻度である可能性が示唆された．男性では虚血性心疾患を認めなかった．

その他の疾患の合併について表❹に示す．慢性閉塞性肺疾患（気管支喘

表❶ ホモ接合体性 CETP 欠損症の CETP 遺伝子型と血清脂質，血漿 CETP 値との関係（平均± SD）

遺伝子型	例数（男/女）	CHOL（mg/dL）	HDL-C（mg/dL）	CETP（μg/mL）
14 A/14 A	14/13	275 ± 36	167 ± 33	< 0.1
14 A/14 T	0/1	171	106	< 0.1
14 A/不明	0/1	319	223	< 0.1
L 261 R	1/0	272	130	< 0.1
14 A/D 442 G	2/6	273 ± 48	134 ± 24	0.6 ± 0.4
D 442 G/D 442 G	1/6	247 ± 44	83 ± 21	0.9 ± 0.3
	ANOVA, p 値	0.09	0.0001	0.0001

表❷ CETP 完全欠損と部分欠損との血清脂質値の比較（mg/dL, 平均± SD）

CETP 欠損群	完全欠損	部分欠損	p 値 t 検定または χ 検定*
例数	30	15	
男性（%）	50	20	0.05 *
年齢	59 ± 13	63 ± 10	0.29
CHOL	273 ± 40	255 ± 38	0.15
TG	110 ± 63	74 ± 54	0.01 ＋
LDL-C	86 ± 27	128 ± 36	0.0001
HDL-C	165 ± 36	112 ± 29	0.0001
apoA-I	239 ± 49	208 ± 51	0.07
apoA-II	46.8 ± 12.9	41.3 ± 4.5	0.28
apoB	68 ± 16	88 ± 22	0.0029
apoC-II	9.0 ± 5.9	5.1 ± 2.4	0.04
apoC-III	25.2 ± 10.6	13.1 ± 7.6	0.0017
apoE	12.2 ± 5.1	6.5 ± 1.7	0.0006
Lp（a）	8.3 ± 6.6	23.4 ± 5.4	0.01 ＋

＋：log 変換後の p 値

息）1 例[1,2,8]，多発性嚢胞腎 1 家系 2 例[9]，脳梗塞 2 例[3]，労作性および冠攣縮性狭心症（疑診）2 例を認めた．冠動脈造影検査が施行された 3 例では，器質的狭窄を認めなかった．

考　察

ホモ接合体性 CETP 欠損を多数例検討することで，CETP 欠損と動脈硬化症との関係が明確になると思われる．その頻度は完全欠損は約 1 万人に 1 人程度であるが，複合型ヘテロ接合体を含めると，5,000 人に 1 人程度と推定される．対象 45 例中 60 歳以上の 25 例（56 %）で血管病の有病率は 16 %（4/25 例）とやや高頻度であった（表❸）．特に，ホモ接合体性 CETP 欠損症男性では，脳血管障害が一般人と比較して高頻度であり，女性で虚血性心疾患の頻度が高い傾向を示した．しかしながら，本検討は，医療機関を受診した高コレステロール血症患者が対象であり，この有病率には，「医療機関受診者」でかつ「高コレステロール血症患者」という二つのセレクションバイアスの影響が存在している．また，定量的に動脈硬化を評価しえた症例数も少ないため，今後の確認が必要である．

表❹ の症例 3，4，8 の脳血管障害例 3 例は，多発性嚢胞腎，高血圧，糖尿病のいずれかを有しており，CETP 欠損自体のリスクとは判断できない．虚血性心疾患疑診 2 例は女性であり，他の冠リスクファクターを有さず，CETP 欠損自体のリスクが疑われるが，

表❸　ホモ接合体性 CETP 欠損の血管病有病率の性差（平均± SD）

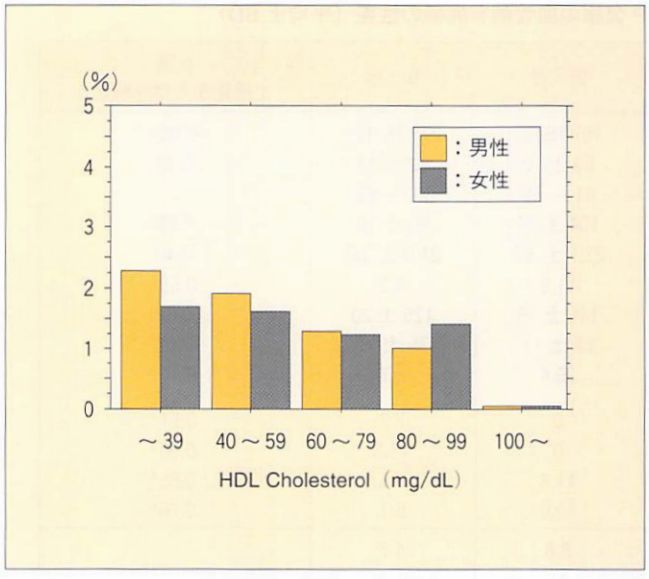
群	男　性	女　性	p 値 t 検定または χ 検定*
例数（完全欠損/部分欠損）	18（15/3）	27（15/12）	0.05*
年齢（範囲）	59 ± 10 41 ～ 75	62 ± 13 22 ～ 89	0.38
血糖（mg/dL）	104 ± 34	90 ± 10	0.20
BMI（kg/m²）	22.1 ± 3.0	21.2 ± 3.0	0.40
糖尿病（%）	11.8	4.3	0.56*
収縮期血圧（mmHg）	145 ± 18	125 ± 20	0.02
拡張期血圧	87 ± 11	75 ± 11	0.02
降圧剤の使用（%）	29.4	8.7	0.11*
虚血性心疾患（全例中 %）	0	7.7	0.51*
虚血性心疾患（60 歳以上の %）	0	13.3	0.50*
脳血管障害（全例中 %）	11.8	3.8	0.55*
脳血管障害（60 歳以上の %）	10.0	6.7	0.76*
60 ～ 69 歳の虚血性心疾患の有病率%†	3.8	4.7	
60 ～ 69 歳の脳血管障害の有病率%†	3.5	1.7	

† 1990 年厚生省循環器疾患基礎調査より

表❹　ホモ接合体性 CETP 欠損症の合併疾患

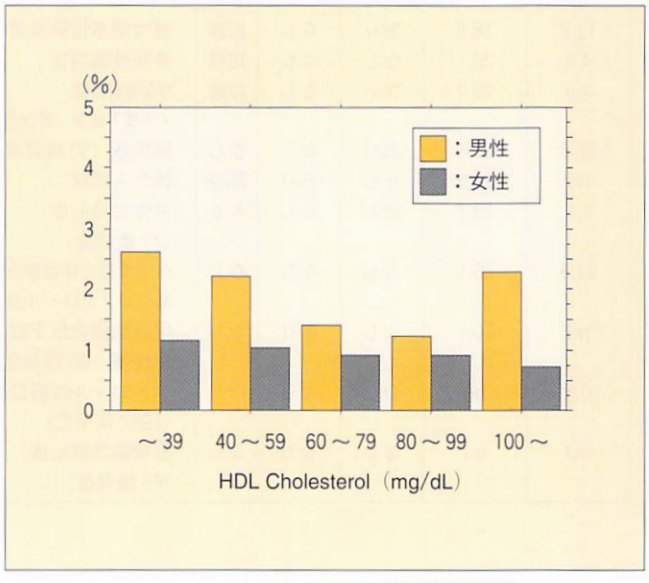
症例番号	調査時年齢/性別	CETP 遺伝子型	CHOL (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	Lp (a) (mg/dL)	BMI (kg/m²)	高血圧	糖尿病	喫煙	疾患	冠動脈造影
1	75/男	14A/14A	263	54	202	12.7	18.8	あり	なし	以前	慢性閉塞性肺疾患	正常
2	75/男	14A/14A	242	104	144	4.5	20.1	なし	なし	以前	多発性嚢胞腎	―
3	69/男	14A/14A	278	308	166	2.0	29.7	なし	なし	以前	多発性嚢胞腎， くも膜下出血（65 歳発症）	―
4	51/男	14A/14A	301	168	181	23.8	20.6	あり	なし	なし	脳梗塞（50 歳発症）	正常
5	48/男	14A/14A	213	96	98	nd	23.6	なし	あり	現在	統合失調症	―
6	78/女	14A/14A	265	159	135	7.1	23.7	なし	なし	なし	労作性狭心症 （77 歳発症）	―
7	67/女	D 442 G/ D 442 G	315	72	79	21.9	26.1	なし	なし	なし	ヘテロ接合体性家族性 高コレステロール血症	―
8	66/女	14 A/ D 442 G	256	41	107	nd	20.1	なし	あり	なし	甲状腺機能低下症， 脳梗塞（66 歳発症）	―
9	65/女	14A/14A	288	282	98	0.3	nd	なし	なし	なし	アルコール性肝硬変 （1997 年死亡）	―
10	63/女	14A/14A	255	79	146	nd	nd	なし	なし	なし	冠攣縮性狭心症 （63 歳発症）	正常

nd：未測定，―：未施行



図❶ 虚血性心疾患の多変量調整有病率

血清 HDL-C 値各範囲の例数は男性 HDL-C 39 以下 3,431，40 ～ 59 10,073，60 ～ 79 4,432，80 ～ 99 960，100 以上 148，女性 HDL-C 39 以下 3,512，40 ～ 59 15,775，60 ～ 79 8,606，80 ～ 99 1,442，100 以上 152 であった．
調整変数は年齢，高血圧，喫煙，コレステロール値，糖尿病である．調整変数の基準は文献 6 を参照



図❷ 脳血管障害の多変量調整有病率

図❶の脚注を参照

器質的冠動脈病変は確認されていない（**表❹**）．

女性，甲状腺機能低下症（症例 8）では，肝性リパーゼが低下するので[10,11]，肝性リパーゼと CETP が複合低下した高 HDL 血症例で動脈硬化惹起性とする報告[12]と一致する可能性が高い．また，わが国では肝性リパーゼ活性低下と関連するプロモーター多型の頻度が高い[13]ので，両者が低下する症例数が多いものと推察される．

これまで，わが国における CETP 欠損症の調査では，IVS 14 + 1 G > A によるホモ接合体が高頻度である大曲市における遺伝疫学調査で，高 HDL 血症例で安静時心電図の虚血性変化が増加しているとする報告[14]，さらに，他の冠リスクファクターのない CETP 欠損例でコントロールと比較して大動脈硬化，頸動脈硬化が増加したとする報告[15]がある．一方，筆者らの高知県での検討では，ハワイの日系米人での調査[16]と同様，CETP 欠損の有無にかかわらず，男性高 HDL 血症と虚血性心疾患は負の相関を示していたが[6]，女性の高 HDL 血症ではその傾向ははっきりしない（**図❶**）．一方，同じ集団における脳血管障害の有病率を検討すると，男性の HDL-C 値≧ 100 mg/dL 以上の群で増加を認め，女性ではわずかながら HDL-C 値が高くなると，段階的に脳血管障害の有病率は低下していた（**図❷**）．

今回のホモ接合体性 CETP 欠損例の検討で，HDL 高値と虚血性心疾患

および脳血管障害との関連の性差，および脳血管障害と高血圧との交絡が示唆された．疫学調査からは，アルコール摂取，高血圧，高 HDL 血症と脳血管障害の関連[17]，高アポ A-I 血症と脳血管障害との関連[18]が報告されており，アルコールが CETP を低下させることを考慮すると，共通の病態が示唆される．

HDL の遺伝子異常による冠リスクは，LCAT 欠損による低 HDL 血症でははっきりしないが，ABCA 1 異常による低 HDL 血症では高頻度に早発性冠疾患を認める．また，CETP 欠損と高血圧との関連については，少なくともヘテロ接合体性 CETP 欠損の日系アメリカ人を検討したホノルルハートスタディの調査からは否定的であるが[15]，今後，さらなる検討が必要と思われる．

結　論

ホモ接合体性 CETP 欠損症の追跡調査を行い，60 歳以上の 25 例中，4 例（16 %）に何らかの血管病変を認めた．一般人の有病率と比較して，CETP 欠損症男性で脳血管障害がやや高頻度であり，特に高血圧との合併例が目立つ．女性では虚血性心疾患の増加が示唆されたが，早発性冠疾患例を認めていない．本症の動脈硬化症の進展度に関して，頸動脈超音波など非侵襲検査を用いた多数例での症例対照研究，冠疾患などの既往歴をもたない症例の大規模コホート研究などが必要と考えられた．

■文　献

1) Koizumi J, Mabuchi H, Yoshimura A et al : Deficiency of serum cholesteryl-ester transfer protein activity in patients with familial hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 58 : 175-186, 1985
2) Brown ML, Inazu A, Hesler CB et al : Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. *Nature* 342 : 448-451, 1989
3) Inazu A, Brown ML, Hesler CB et al : Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 323 : 1234-1238, 1990
4) Inazu A, Jiang XC, Haraki T et al : Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 94 : 1872-1882, 1994
5) 稲津明広，黄　志平，小泉順二ほか：CETP と動脈硬化．動脈硬化 26 : 133-139, 1998
6) Moriyama Y, Okamura T, Inazu A et al : A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Prev Med* 27 : 659-667, 1998
7) Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H : Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 11 : 389-396, 2000
8) 稲津明広，馬渕　宏：CETP 欠損症．症例に学ぶ高脂血症治療．片山茂裕，齋藤　康，寺本民生(編)，Medical View，東京，pp. 60-63, 2001
9) 宮城恭子，山田和徳，藤井俊樹ほか：PKD 2 遺伝子異常(2158 delA)を認めた多発性嚢胞腎の一家系．日本腎臓学会誌 44 (3) : 292, 2002
10) Watson TDG, Tan C-E, McConnell M et al : Measurement and physiological significance of lipoprotein and hepatic lipase activities in preheparin plasma. *Clin Chem* 41 : 405-412, 1995
11) Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P et al : Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol* 104 : 50-56, 1983
12) Hirano K, Yamashita S, Kuga Y et al : Atherosclerotic disease in marked hyperalphalipoproteinemia. Combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 : 1849-1856, 1995
13) Inazu A, Nishimura Y, Terada Y et al : Effects of hepatic lipase gene promoter nucleotide variations on serum HDL cholesterol concentration in the general Japanese population. *J Hum Genet* 46 : 172-177, 2001

14) Hirano K, Yamashita S, Nakajima N et al : 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

15) Hirano K, Fushimi E, Maruyama T et al : Cholesteryl ester transfer protein deficiency is substantially atherogenic. Measurement of pulse wave velocity and quantification of carotid and aortic plaques. *Circulation* 102 : II-595, 2000

16) Zhong S, Sharp DS, Grove JS et al : Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutations in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 97 : 2917-2923, 1996

17) Leppala JM, Paunio M, Virtamo J et al : Alcohol consumption and stroke incidence in male smokers. *Circulation* 100 : 1209-1214, 1999

18) Chien KL, Sung FC, Hsu HC et al : Apolipoprotein A-I and B and Stroke events in a community-based cohort in Taiwan. Report of the Chin-Shan Community Cardiovascular Study. *Stroke* 33 : 39-44, 2002