Ⅱ. 見落とししやすい脂質異常症の注意点

見落としやすい 脂質異常症の注意点

110 111

日々の日常診療で遭遇する脂質異常症患者の中には、なんらかの原因により脂質異常症を来す二次性脂質異常症や冠動脈疾患の発症リスクが高い原発性高脂血症患者、さらには非常に稀な原発性高脂血症があり、治療法が通常の脂質異常症とは異なる疾患が紛れている。

脂質値の異常を来たす背景因子を鑑みることが、そのような疾患を見落とさないために重要と思われる。

〔日内会誌 106: 690~695, 2017〕

Key words 二次性脂質異常症, 家族性高コレステロール血症, シトステロール血症

はじめに

脂質異常症（高コレステロール血症，高中性脂肪（triglyceride：TG）血症，低HDLコレステロール（high density lipoprotein-cholesterol：HDL-C）血症）は日常診療において頻繁に遭遇する疾患である．その治療法に関しても，1980年代のHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の臨床応用から，近年のproprotein convertase subtilisin/kexin type 9（PCSK9）阻害薬の登場などめざましい進歩を遂げている．特に，高コレステロール血症は管理が容易になってきている一方，日常診療で遭遇する脂質異常症患者の中には，なんらかの原因により脂質異常症を来たす二次性脂質異常症や冠動脈疾患の発症リスクが高い原発性高脂血症患者，さらには非常に稀な

原発性高脂血症であり，治療法が通常の脂質異常症とは異なる疾患も紛れている．本稿では特に見落としやすい疾患に関して，頻度が多い疾患から，最近我々が遭遇した稀な疾患まで，その病態と治療法に関して概説する．

1. 二次性脂質異常症

1) 糖尿病

なんらかの原因により脂質異常症を来たす場合が二次性脂質異常症である。頻繁に遭遇する疾患の1つとして糖尿病が挙げられる。糖尿病は高LDLコレステロール（low density lipoprotein-cholesterol：LDL-C）血症を多く合併することが知られているが、慢性的な高血糖状態では

国際医療福祉大学糖尿病・代謝・内分泌内科

Dyslipidemia : From the pitfalls in daily practice to future therapeutics. Topics : II. Pitfalls pertaining to management of dyslipidemia in daily medical practice.

Minoru Takemoto : Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Medicine, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Japan.

さらに全てのリポ蛋白代謝の過程に変化を来とし、リポ蛋白の質的な異常を生じる。具体的には、①VLDL (very low density lipoprotein)、カイロミクロン、レムナントなどのTGリッチリポ蛋白質の増加、②LDLの小型化、③HDL-Cの低下などが特徴として挙げられる。その主な原因は「インスリン作用の低下」と「糖化」に代表される。インスリン作用の低下は内臓脂肪組織からの脂肪酸の放出を増加させ、増加した脂肪酸は門脈を通して肝臓へ流入してTG合成を促進し、肝臓からのVLDLの合成・分泌が促進される。インスリンはTGの異化に重要な酵素であるリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase : LPL) を活性化させるため、インスリンの作用不足は、LPL活性低下を通してVLDLの代謝を遅延させ、高レムナント血症を招く。また高TG血症に伴い、HDLの異化が亢進し、低HDL血症が出現する。さらに、small dense LDL (sdLDL) も増加する。レムナントやsdLDLは血管内膜下に侵入しやすく、また酸化変性を容易に受けやすいことが知られている。加えて、高血糖に伴い、糖化LDLが産生され、変性LDLとして、動脈硬化巣におけるマクロファージの泡沫化に寄与するとされている。

糖尿病の脂質管理は食事、運動療法などの生活指導が基本となる。生活習慣の改善を十分に行ったにもかかわらずLDL-Cが管理目標値に達しない場合には薬物療法を考慮する。薬物療法の第一選択薬はスタチンである。日本の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」に基づき、一次予防のためにLDL-C値は120 mg/dl未満、二次予防の場合は100 mg/dl未満を管理目標とする。

2) 甲状腺機能低下症

続いて、日常診療で遭遇する頻度が高い疾患として甲状腺機能低下症が挙げられる。甲状腺機能低下症における特徴的な脂質異常は高LDL-C血症であり30%上昇すると報告されてい

る¹⁾。その他、HDL-C、TGは正常から軽度増加、ApoB、ApoA-1、Lp (a)、酸化LDLは増加する。

甲状腺ホルモンは肝臓におけるコレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を活性化し、sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-2を介してLDL受容体の発現を増加させる。PSCK9の発現にも関与し²⁾、小腸におけるコレステロールトランスポーターNiemann-Pick C1-like 1 (NPC1 L1) の発現を低下させる。さらにHDLから他のリポ蛋白に脂質転送を触媒するcholesteryl ester transfer protein (CETP) を活性化させ、マクロファージからHDLへのABCA1 トランスポーターを介したコレステロール引き抜きも促進する。このように甲状腺ホルモンは脂質代謝に深く関与するが、甲状腺機能低下では肝細胞表面のLDL受容体の減少、小腸からの脂質吸収が亢進し、肝臓における脂質合成は低下するものの、最終的にLDL-Cは増加する。また胆汁合成の律速酵素である7-alpha-hydroxylaseの低下に伴うコレステロール異化の低下も高LDL-C血症の成因に一部関与する。HDL-CはCETP活性の低下や、TGリッチリポ蛋白質のクリアランス低下に伴い、それぞれ正常から軽度増加が観察される。

このような脂質代謝異常は甲状腺ホルモン補充によって回復するため、脂質異常症患者では、一度は甲状腺機能の評価が推奨される。特に高齢者では甲状腺機能低下症の典型的な症状が出にくい場合があるため、注意を要する。また、甲状腺ホルモン値は正常にもかかわらず、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone : TSH) のみ高値の潜在性甲状腺機能低下症が脂質異常症患者の4~10%に観察されるとの報告がある。潜在性甲状腺機能低下症も心血管イベントのリスク因子となり、TSH $\geq$ 10 μ U/mlの場合や、10 μ U/ml未満であって、高血圧、糖尿病などの他の動脈硬化リスク因子が併存している場合は、甲状腺ホルモンの補充が考慮されるが、ホルモン補充による脂質値に対する効

果や心血管イベント抑制効果に関しては一定の見解はない³⁾。

3) ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群においても著しい高コレステロール血症をはじめとした脂質異常症を来すことが知られており、その機序として、蛋白質の尿中への漏出に伴い、ApoB含有リポ蛋白の合成亢進と分泌促進、TGのクリアランス低下、HDLの成熟障害などが関与することが報告されている。さらに近年、LDL受容体の代謝に深く関与するPCSK9がネフローゼ症候群に観察される脂質異常症に関与する可能性が報告された。Haasらはネフローゼ症候群患者の血中PCSK9濃度がネフローゼ症候群の寛解に伴い低下することや、野生型マウスに蛋白尿を惹起させると血中PCSK9濃度が増加するとともに高コレステロール血症、高TG血症などの脂質異常症が観察され、同様にPCSK9ノックアウトマウスに蛋白尿を惹起した場合は脂質値の一部が改善することを報告した⁴⁾。彼らのモデルでは糸球体ポドサイト障害によりネフローゼ症候群がもたらされるため、今後の研究により、ポドサイト障害による肝臓におけるPCSK9蛋白発現増加機序や脂質代謝におけるポドサイト（腎臓）-肝臓連関機序が明らかになること期待したい。また、ネフローゼ症候群における脂質代謝異常に対するPCSK9阻害薬の臨床的な効果も今後期待される。

その他、妊娠、神経性食思不振症、肥満、アルコール多飲、薬剤（サイアザイド利尿薬、 β 遮断薬、ステロイドホルモン、エストロゲン製剤）なども二次性脂質異常症の原因として挙げられる。

近年、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染症の治療は飛躍的な進歩を遂げ、抗HIV薬の多剤併用療法によって予後が大幅に改善された⁵⁾。その一方、HIV患者では生活習慣病の発症や虚血性心疾患の発症が問題となっており、HIVウイルス感染による直接的な影響に加えて、抗HIV薬による高コレ

ステロール血症、高TG血症、低HDL血症など多彩な脂質異常症を来すことが知られている。また、抗HIV薬にはチトクロームP450（CYP）の阻害もしくは誘導作用を有する薬剤があり、HIV患者の脂質異常症を治療する場合はスタチンやフィブラート系薬剤との相互作用に注意を要する。

2. 原発性脂質異常症

1) 家族性高コレステロール血症

日常臨床で最も遭遇しやすい原発性脂質異常症として、家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia：FH）が挙げられる。FHはLDL-Cの上昇と、早発性冠動脈疾患、腱や皮膚黄色腫を3主徴とする遺伝性疾患である。最も頻度が高い病因遺伝子はLDL受容体変異である。LDL-CのLDL受容体への結合に必要であるアポB100遺伝子変異も報告されているが、家族性アポB100異常症は日本人の報告はない。さらに、2003年にPCSK9遺伝子がFHの原因遺伝子として同定された⁶⁾。PCSK9遺伝子は染色体1p34.1-p32（OMIM 603776）に位置する。遺伝子がコードする蛋白質は692個のアミノ酸により構築され、シグナルペプチド、プロドメイン、触媒ドメイン、C末端ドメインの4つのドメインからなる分泌蛋白である。細胞外に放出されたPCSK9は、触媒ドメインを介してLDL受容体のepidermal growth factor precursor homology domain A（EGF-A）ドメインと結合し、PCSK9/LDL受容体複合体はエンドサイトーシスの形で細胞内へと取り込まれ、リソソームへと運ばれ分解される。このように、PCSK9は主にLDL受容体の分解を介してコレステロール代謝に深く関与し、機能獲得型（gain of function：GOF）変異は高LDL-C血症を生じる。一方で、機能喪失型（loss of function：LOF）変異では低LDL-Cを呈し、心血管イベント発症リスクも低

いことが示されている。

FHの診断は、(1) 高LDL-C血症（未治療時のLDL-C 180 mg/dl以上）、(2) 腱黄色腫（手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚）あるいは皮膚結節性黄色腫、(3) FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（2親等以内の血族）のうち、2項目が当てはまる場合にFHと診断する。FHのヘテロ接合体は200～500人に1人、ホモ接合体は100万人に1人と報告され、国内には30万人の患者の存在が推定されているものの、その診断率は1%未満との報告がある。FHの場合、男性では30歳以降、女性では50歳以降に一定の割合で冠動脈疾患を発症することより、早期診断、早期からの厳格な治療に加えて、家族についても調べることが望ましい。LDL-C値の管理目標値はLDL-C 100 mg/dl未満が推奨されている。

FHの診断の一步はなんといってもFHの存在を念頭に置くことである。LDL-C値はFHであっても年齢、栄養状態の影響を受ける。また、患者がすでにスタチンを投与され、ある程度管理されている場合はLDL-C値からのみではFHを見逃す可能性がある。そのため、高コレステロール血症の患者を診察した場合には、健診データなど過去のLDL-C値を遡って調べることや、アキレス腱を触診することが大切であり、疑わしい場合はアキレス腱の軟線撮影を行い、9 mm以上で肥厚ありと判断する⁷⁾。また、冠動脈疾患の家族歴ならびに脂質異常症の家族歴を聴取することは本人の診断に加えて家族の心血管イベント抑制のためにも重要である。

FHの治療はスタチンを中心とした厳格な脂質管理を行うことが推奨され、エゼチミブやレジンなどの併用も有用であるが、管理目標値のLDL-C 100 mg/dl未満に到達しない症例も多く見受けられる。その場合は治療前値の50%未満を目指す。さらに、ホモ接合体および薬物療法抵抗性の重症ヘテロ接合体に対しては、LDLアフェレシス治療を施行することが推奨される。

近年、PCSK9阻害薬が臨床応用され、特にFHの高コレステロール血症の管理における有効性が報告されている。PCSK9阻害薬を用いることにより、LDLアフェレシスを離脱できる症例も報告されているが⁸⁾、PCSK9阻害薬の心血管イベント抑制効果に関しては今後の大規模臨床試験の結果が待たれる。

3. 他のアキレス腱肥厚を来す疾患

アキレス腱肥厚はFHに特徴的な身体的特徴であるが、著明なアキレス腱肥厚を来す疾患として、頻度は非常に稀ではあるが、鑑別を要する疾患がある。

1) 脳腱黄色腫症

脳腱黄色腫症は常染色体劣性遺伝形式の遺伝性疾患であり、コレステロールから胆汁の成分であるコール酸やケノデオキシコール酸（chenodeoxycholic acid：CDCA）への変換に重要な酵素であるmitochondrial sterol 27-hydroxylaseをコードするCYP27A1遺伝子変異によって生じ、血清コレステロール濃度高値、ケノデオキシコール酸低値、胆汁アルコール濃度高値などの血液学的異常に加えて、小児期発症の白内障、思春期以降発症のアキレス腱肥厚、成人期発症の進行性の神経症状（痴呆、精神症状、錐体路症状、小脳症状、痙攣）などの臨床症状を呈する。

診断には血中コレステロール測定が必要であり、治療にはケノデオキシコール酸が用いられる。

2) シトステロール血症

シトステロール血症も常染色体劣性遺伝形式の遺伝性疾患であり、adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) transporter ABCG5もしくはABCG8遺伝子異常に伴い、本来、腸管腔内へと排泄されるべきシトステロールやカンペステロールといった植物ステロールの血中濃度が

図 当科で経験したシトステロール血症患者

A：著明なアキレス腱肥厚，B：指，手背の黄色腫，C：著明なアキレス腱肥厚（アキレス腱軟X線撮影），D：本症例の脂質関連検査 植物ステロールのカンペステロール，シトステロールの著明な上昇が観察される。（）は基準値，矢頭は黄色腫を示す。

増加し，それら植物ステロールやその5アルファ誘導体が血管壁や腱に蓄積し，早発性冠動脈疾患，溶血，血小板減少，脾腫，関節痛といった多彩な臨床症状を来す。我々も幼少時から肘，アキレス腱，臀部などに著明な黄色腫を認め，40歳で狭心症を発症し，精査にてシトステロール血症と診断した症例を経験した（図）。治療としては食事由来の植物ステロールを制限することと，コレステロールトランスポーター阻害薬であるエゼチミブが著効することが報告されており⁹⁾，本症例においても食事制限とエゼチミブを用いて経過を観察している。

4. 低脂血症

最後に，低脂血症に関して述べる。総コレステロール値 120 mg/dl未満，LDL-C 70 mg/dl，TG 30 mg/dl未満，HDL-C 40 mg/dl未満の場合に低脂血症とみなす。多くは二次性であり，特

にこれまでの脂質値が正常～高値であった場合，甲状腺機能亢進症，肝硬変，慢性炎症性疾患，悪性腫瘍などを背景としている場合があり，原因を精査する必要がある。

HDL-Cが 10 mg/dl未満の場合は，頻度は稀であるが，レシチンコレステロールアシル転移酵素（lecithin cholesterol acyltransferase：LCAT）欠損症の可能性がある。LCATはレシチンの脂肪酸を遊離型コレステロールに転送して，エステル型コレステロールにする反応を触媒する酵素であり，本酵素が低下すると血中のコレステロールエステル比（総コレステロール中に占めるエステル型の割合）が低下する。HDLの成熟が阻害され，末梢組織にコレステロールが蓄積することに加え，通常では観察されないリポ蛋白粒子が増加し，角膜混濁や進行性の腎障害（蛋白尿）を来す。これまで根本的治療法のなかった家族性LCAT欠損症に対し，千葉大学では遺伝子導入自家前脂肪細胞移植による酵素補充療法

の臨床研究を実施している。このため、低HDL-C血症（多くは10 mg/dl未満）に加えて、角膜混濁や蛋白尿を認めた場合には、ご一報をいただければ幸いである¹⁰⁾。

おわりに

以上、日々の日常診療において遭遇する可能性のある脂質異常症を来す疾患に関して概説した。脂質異常症はありふれた病気ではある

が、動脈硬化性疾患の予防のため個々のリスクを勘案して適切な管理が必要となる。脂質代謝、リポ蛋白代謝は様々な要因により影響を受けるが、眼前の患者の脂質値のみならず、脂質異常症を来す背景因子に関して思いを巡らすことが、隠れた疾患を「見落とさない」ためにも重要と思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Pearce EN : Hypothyroidism and dyslipidemia : modern concepts and approaches. Curr Cardiol Rep 6 : 451-456, 2004.
- 2) Bonde Y, et al : Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans. J Lipid Res 55 : 2408-2415, 2014.
- 3) Andersen MN, et al : Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. J Clin Endocrinol Metab 101 : 4170-4177, 2016.
- 4) Haas ME, et al : The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Nephrotic Syndrome-Associated Hypercholesterolemia. Circulation 134 : 61-72, 2016.
- 5) Lohse N, Obel N : Update of Survival for Persons With HIV Infection in Denmark. Ann Intern Med 165 : 749-750, 2016.
- 6) Abifadel M, et al : Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 34 : 154-156, 2003.
- 7) Harada-Shiba M, et al : Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb 19 : 1043-1060, 2012
- 8) Moriarty PM, et al : Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis : the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J 37 : 3588-3595, 2016
- 9) Tsubakio-Yamamoto K, et al : Current therapy for patients with sitosterolemia—effect of ezetimibe on plant sterol metabolism. J Atheroscler Thromb 17 : 891-900, 2010.
- 10) 黒田正幸, 横手幸太郎 : 「蛋白尿・角膜混濁にHDL低下があれば」千葉大学発の世界に先駆けた難病治療研究—家族性LCAT欠損症の再生医療研究の開発—。千葉県医師会雑誌 (in press)。