著明な動脈硬化症を呈した家族性低HDL (high density lipoprotein) 血症と2型糖尿病を合併した1例

川崎医科大学糖尿病内分泌内科, *分子生物学

斉藤美恵子 衛藤雅昭 西松伸一郎* 久米淑恵 川崎史子
米田正也 松田昌文 松木道裕 加来浩平

【概要】62歳の男性。角膜輪、冠動脈硬化症、鎖骨下動脈硬化症、腹部・下肢閉塞性動脈硬化症を呈した家族性低HDL血症と糖尿病を合併した症例を経験した。HDL-C 28mg/dlであり、長男のHDL-Cも低値であった。アポAに異常を認めなかった。本患者のマクロファージを用いた細胞実験ではHDLのコレステロール引き抜き能は低下していた。マクロファージATP-binding cassette transporter A1 mRNAのエクソン4欠損という転写異常が認められた。

〔日内会誌 91:2762~2764, 2002〕

【Key words】HDL, 動脈硬化症, 家族性低HDL血症, マクロファージ, ABCA1

症 例

患者：62歳，男性。主訴：倦怠感。家族歴：姉は糖尿病（HDLについては不明），20歳の長男は低HDL血症（HDL-chol 31mg/dl）を有する。嗜好：タバコ 30本/日×30年以上，アルコールは飲まない。既往歴：1998年脳梗塞。現病歴：1986年，検診にて糖尿病を指摘され近医にてグリクラシド 40mgで加療された。1997年よりペンフィルN10単位のインスリン療法となるが，血糖コントロール不良にて2000年当科紹介，入院となる。入院時現症：身長 163cm，体重 59kg（過去最大体重 62kg），血圧 70/40mmHg（右），150/80mmHg（左）と著明な左右差あり。両眼に角膜輪（Grade IV）を認める。右橈骨動脈触知不良。両足背動脈触知不良。足首での血圧測定不能。検査成績：TP 6.8g/dl，Alb 3.8g/dl，GOT

13IU/l，GPT 18IU/l，γGTP 33IU/l，BUN 11mg/dl，Cre 0.83mg/dl，HbA1c 10.2%，FPG 188mg/dl，抗GAD抗体（-），尿糖（+），尿蛋白（-），尿ケトン（-），血中Cペプチド 1.6ng/ml，尿中Cペプチド 33.4μg/day，24hrCcr 60.2ml/min，尿中微量アルブミン 78.8mg/g Cr，T-chol 172mg/dl，TG 111mg/dl，HDL-C 28mg/dl，アポAI 84mg/dl，アポAII 18.4mg/dl，アポB 120mg/dl，アポCII 4.2mg/dl，アポCIII 7.2mg/dl，アポE 5.6mg/dl，Lp(a) 13mg/dl，RLP-chol 5.4mg/dl，LCAT 68.6nmol/ml/hr。両眼に単純性網膜症を認める。糖尿病性神経障害を認める。頭部CTにて右内包に陳旧性脳梗塞を認めた。大動脈弓部から上肢にかけての動脈造影検査にて右鎖骨下動脈分岐部の95%狭窄を認めた（図1）。腹部CTにて，腎動脈分岐部より下部の腹部大動脈の

〔平成13年6月9日 第84回中国地方会推薦〕

Familial hypoalphalipoproteinemia, type 2 diabetes mellitus and markedly advanced atherosclerosis who had ABCA1 exon 4 minus transcript in macrophages

Mieko Saito, Masaaki Eto, Sinichiro Nisimatsu*, Yosie Kume, Humiko Kawasaki, Masaya Yoneda, Masahumi Matsuda, Michihiro Matsuki, and Kohei Kaku

Department of Internal Medicine, Diabetes & Endocrine Division, and *Molecular Biology Kawasaki Medical School, Kurashiki

図1. 動脈造影：右鎖骨下動脈分岐部に狭窄を認めた(矢印)。

著明な石灰化と壁不整を認めた。両下肢動脈造影検査にて、左右の内腸骨動脈、膝窩動脈、前頸骨動脈、腓骨動脈の狭窄と著明な虫食い像を呈する慢性閉塞性動脈硬化症を認めた。冠動脈造影検査では、5枝にわたり90から100%の狭窄が認められた。

臨床経過：冠動脈病変に対してはステント留置およびバイパス手術が行われた。血糖値は、入院時より食事1,600カロリーとインスリン(ペンフィルR3回注射、計22単位/日)を使用して良好なコントロールが得られた。血漿脂質値はT-chol、TGともに正常範囲内であったが、HDL-Cは当科初診時より低値であり、禁煙かつ良好な血糖コントロール下でも25mg/dlから28mg/dlと低値のままであった。30歳の長男にも低HDL血症が認められ、家族性低HDL血症が疑われた。このHDLの異常が本症例における高度に進行した動脈硬化症の主な病因と考えられた。インフォームドコンセントを得て検索した。患者アポHDLを用いた等電点電気泳動法¹⁾ではアポAIIの異常は認めなかった。Oramの方法²⁾により患者マクロファージを単離培養しアセチルLDLで泡沫化させ、患者HDLによる患者マクロファ

図2. 泡沫化マクロファージからのHDLによる引き抜き能

ジからのコレステロール引き抜き能をenzymic fluorometric assay³⁾により検討した。泡沫化させた患者マクロファージに対する患者HDLのコレステロール引き抜き能は正常者対照の約55%に低下していた(図2)。また泡沫化させた患者マクロファージに対する正常者HDLのコレステロール引き抜き能も低下していた。これらの事実は、HDLによる細胞からのコレステロール引き抜きに極めて重要な機能を果たしている細胞膜表面に存在するATP-binding cassette transporter A1(ABCA1)⁴⁾の異常を示唆した。患者マクロファージABCA1mRNAの検討ではエクソン4欠損という転写異常が認められた。

考 察

遺伝性に低HDL血症をもたらす疾患としては、アポA1、アポAIIの欠損や構造異常症、家族性LCAT欠損症、魚眼病、リポ蛋白リパーゼ欠損症、Tangier病、家族性低HDL血症が知られている。本症例ではアポAII蛋白に異常を認めず、LCAT活性も正常であった。著明な高トリグリセライド血症も認めなかった。Tangier病はABCA1の遺伝子異常により発症することが知られているが⁵⁻⁷⁾、その特徴とされる扁桃腺腫脹、肝脾腫、角膜混濁は認めなかった。血糖コントロールによるHDLの変動はなく、家族に低HDL血症を認

めたことから家族性低HDL血症と診断された。糖尿病や喫煙だけでは本症例の著明な動脈硬化症を説明できず、家族性低HDL血症の存在がこれを高度に進展させたと考えられた。家族性低HDL血症の原因は不明な点が多いが、Tangier病と同様ABCA1の異常であると考えられている^{7,8)}。事実、本細胞実験では本患者のコレステロール引き抜き能は低下していること、細胞側に問題があること(おそらくABCA1の異常)が示唆された。ABCA1の異常はそれにより制御されているアポリポ蛋白による細胞内脂質の搬出とそれによるHDL新生の異常をもたらすであろう。マクロファージABCA1 mRNAのエクソン4欠損という転写異常が明らかになったが、これが本患者のABCA1の機能異常をもたらしている可能性があり、現在その詳細について検討中である。

謝辞：酵素蛍光法による細胞内コレステロール定量の御指導をいただきました熊本大学医学部第2生化学教室、宮崎章先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Eto M, et al: A rapid flat gel isoelectric focusing method for the determination of apolipoprotein E phenotypes and its application. *Clin Chim Acta* 149: 21-28, 1985.
- 2) Oram JF: Receptor-mediated transport of cholesterol between cultured cells and high density lipoproteins. *Methods Enzymol* 129: 645-659, 1986.
- 3) Miyazaki A, et al: Two independent macrophage receptors for acetylated high-density lipoprotein. *Biochem Biophys Acta* 1170: 143-150, 1993.
- 4) Lawn RM, et al: The Tangier disease gene product ABCA1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest* 104: R25-31, 1999.
- 5) Rust S, et al: Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nature Genet* 22: 352-355, 1999.
- 6) Bodzioch M, et al: The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nature Genet* 22: 347-351, 1999.
- 7) Brooks-Wilson A, et al: Mutation in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature Genet* 22: 336-345, 1999.
- 8) Marcil M, et al: Mutations in the ABCA1 gene in familial HDL deficiency with defective cholesterol efflux. *Lancet* 354: 1341-1346, 1999.