

## レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症

### 1. 要約

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) は、血中でレシチンと遊離コレステロールからコレステリルエステルとリゾレシチンを生成する反応を触媒する (脂質修飾) 酵素である。LCAT 欠損症は、LCAT 酵素の先天性機能異常によって引き起こされる難治性の常染色体劣性遺伝性疾患である。

HDL のエステル化活性と LDL のエステル化活性の両方を欠損する家族性 LCAT 欠損症 (FLD、OMIM 245900) と HDL のエステル化活性のみ欠損する魚眼病 (FED、OMIM 136120) という 2 つの病型に大別される。LCAT の機能に異常が生じると、LCAT の基質である体内の遊離コレステロールやリン脂質の代謝が障害され、血中リポ蛋白の濃度、組成や形態に異常が生じる。このようなりポ蛋白代謝異常により標的臓器に通常では見られない脂質蓄積が生じることで、重篤な臓器障害や合併症が引き起こされる

著明な低 HDL コレステロール血症と角膜混濁とが FLD と FED に共通する臨床症状で、FLD には更に貧血や腎機能障害を伴い、予後不良の症例では腎不全にまで進展する。

LCAT 酵素の補充療法が有効であると考えられ、現在組換え型製剤並びに遺伝子細胞治療の研究が進められている。

### 2. はじめに

角膜混濁、貧血、タンパク尿を呈し、慢性腎炎が疑われた 33 歳の女性が 1966 年にノルウェー・オスロの病院から報告された。腎機能は正常ではあるが、血清アルブミンはやや低く、血漿総コレステロール、トリグリセライドが高値で、ほとんどのコレステロールはエステル化されていなかった。腎生検では糸球体係蹄に泡沫細胞が認められた。患者の姉妹に同様の所見を認め遺伝性疾患であることが疑われた。その後、ノルウェーで別の 3 家系が見つかり、これらの患者は同一の遺伝子変異を有していた。患者は血中 LCAT 活性を欠損しており、Norum と Gjone により家族性 LCAT 欠損症 (Familial LCAT deficiency、FLD) と名付けられた<sup>1)</sup>。LCAT 活性欠損の程度により、古典型 (LCAT 活性 10%未満) に加えて、部分欠損型 (LCAT 活性 15~40%) も存在する。また、LCAT の障害された基質特異性から、HDL のエステル化活性と LDL のエステル化活性の両方を欠損する家族性 LCAT 欠損症 (FLD、OMIM 245900) と HDL のエステル化活性のみ欠損する魚眼病 (FED、OMIM 136120) という 2 つの病態にも大別され、その障害の状態などにより出現する症状や合併症の進展程度は多様である。

### 3. 疾患の概要 (特徴・合併症・自然予後等)

LCAT の機能異常は、LCAT の基質である体内の遊離コレステロールやリン脂質の代謝障害、血中リポ蛋白の濃度、組成や形態の異常、特殊な脂質の臓器蓄積をきたし、重篤な臓器障害を呈し得る。低 HDL コレステロール血症、角膜混濁を FLD と FED に共通に、さらに FLD は貧血や腎機能障害も伴い、予後不良の症例では腎不全に至る<sup>1,2)</sup>。

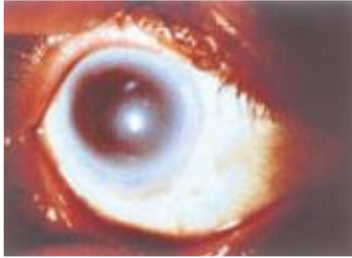
#### 1) 脂質異常症

多くの症例で HDL コレステロール濃度は 10 mg/dL 未満となる (20 mg/dL ほどの症例も報告されている)。血清コレステロールエステル比 (CE/TC) も低下する。

#### 2) 角膜混濁

遊離コレステロールとリン脂質が角膜に過剰に蓄積し、比較的幼少期から角膜混濁が認められる (下図参照)。FLD よりも FED においてより顕著である。角膜移植の必要となる重度の視力障害を呈する症例も報告されている。同様の角膜混濁を伴うアポリポタンパク A-I や ABCA1

の欠損（タンジール病）による低 HDL コレステロール血症との鑑別が必要である<sup>3)</sup>。



### 3) 貧血

赤血球膜の脂質組成異常により標的赤血球が出現し、溶血による貧血が認められる。赤血球の半減期は健常人の半分程度である。遊離コレステロールの増加するため、二次性の sea-blue histiocytosis が骨髄、脾臓に認められる症例（シーブルー組織球症候群）が報告されている<sup>4)</sup>。しかしながら、骨髄、脾臓の所見まで検討されている報告は少なく詳細は不明である。また溶血のため血糖値と比較して HbA1c が相対的に低値となる。

### 4) 蛋白尿、腎機能障害

幼少期から重篤になる症例報告はないが、FLD では蛋白尿を早期に認め、進行性の腎不全を 40~50 歳で発症する。FED は一般に腎障害を伴わない。FLD が疑われる症例では腎生検が診断に有用である<sup>5)</sup>。3 歳で蛋白尿が出現した FLD 症例が報告されている<sup>6)</sup>。

## 4. 疾患頻度および遺伝学（病因遺伝子、遺伝形式等）

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の変異が原因である。単一遺伝子（LCAT 遺伝子）の変異による先天性疾患であり、常染色体劣性遺伝であることから、100 万人に 1 人程度の頻度であると考えられるが、本邦での患者数は不明である。1990 年代に厚生労働省研究班がまとめた報告によると、本邦では 13 種類の変異が同定されている<sup>7)</sup>。その後、海外で既報の変異が 2 種類、新規変異が 4 種類報告されている<sup>8, 9, 10)</sup>。

## 5. 病態

### 1) 脂質異常症

LCAT の  $\alpha$  活性の欠損により HDL 粒子の成熟が障害され、患者 HDL 分画に認められる粒子の多くはプレ  $\beta$ -HDL と類似の形態を示し（discoidal HDL）、連鎖形成が認められる。HDL の障害に伴い、アポリポタンパク A-I、A-II も低下する。古典的 FLD は、アポリポタンパク B 含有リポ蛋白に含まれる遊離コレステロールをエステル化する活性（ $\beta$  活性）も欠損するため、血漿中にコレステロールエステルはほとんど消失する。遊離コレステロールがすべての血漿リポ蛋白画分に蓄積し、とりわけ遊離コレステロールリッチな VLDL が増加する。LDL 分画中に検出される LpX、また近年リポ蛋白の HPLC ゲルろ過解析により同定された大型 TG rich LDL (Lp8)<sup>11)</sup> は、腎機能障害の程度と関連する。

### 2) 腎機能障害

糸球体基底膜、血管内皮下への遊離コレステロールとリン脂質の沈着が認められる。超遠心分離法により分離された患者 LDL 分画には複数の異なる組成の粒子が存在していることが報告されており、LpX や大型 TG rich LDL (Lp8)<sup>11)</sup> は腎機能障害の程度と関連する。患者 LDL 中の酸化型レシチンが腎機能障害の原因とする報告がある<sup>12)</sup>。アポリポタンパク E を含むリポ蛋白が取り込まれ、腎臓糸球体メサングウム細胞に過剰に脂質の沈着が腎機能障害の原因とする報告もあることから、腎機能障害とアポリポタンパク E 遺伝子型との関連が注目されている<sup>13, 14)</sup>。アポリポタンパク E は LDL 粒子における  $\beta$  活性の共役分子であり、異常リポ蛋

白の生成に影響を及ぼす可能性がある。また、糸球体内皮細胞、ポドサイト、メサンギウム細胞に LpX が取り込まれ、糸球体内皮細胞の機能障害および炎症性サイトカインの分泌亢進を介して、腎機能障害を惹起することが示唆するモデルマウスを用いた報告もある<sup>15)</sup>。

### 3) 動脈硬化症

心血管イベントと HDL コレステロールとは逆相関が疫学調査において示されているため、HDL コレステロールの著しく低い患者の心血管イベントのリスクは増加すると予測される。しかし、この予想は LCAT 欠損症には必ずしも当てはまらない。最近、イタリアとオランダのグループは、74 名のヘテロ接合体患者を対象にした解析から、動脈硬化は FLD を生ずる変異で改善し、FED を生ずる変異で悪化すると報告している<sup>16)</sup>。

## 6. 我が国の診断基準と診断方法の実際

### 1) 現状の診断基準（厚生局長通知、難病申請で求められる基準）

#### 必須項目

血中 HDL コレステロール値 10 mg/dL 未満、

#### A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

#### B 検査所見

血液・生化学的検査所見（Cut Off 値を設定）

- (1) 貧血（ヘモグロビン値 < 11g/dL）
- (2) 赤血球形態の異常（いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」）
- (3) コレステロールエステル比の低下（正常 70%）

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症（タンジール病、アポリポタンパク A-I 異常症）  
肝疾患（肝硬変・劇症肝炎）、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

#### D 遺伝学的検査

LCAT 遺伝子の変異 または、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

### <診断のカテゴリー>

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite : A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable : A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

### 2) 「原発性高脂血症に関する調査研究班」が現在提案している診断基準

#### 必須項目

1. 血中 HDL コレステロール値 25 mg/dL 未満
2. LCAT 活性（外注検査可能）の極度の低下
3. コレステロールエステル比（CE/TC）の低下（65%以下）

#### A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁（視野検査またはコントラスト感度検査における機能障害）

#### B 検査所見

##### 血液・生化学的検査所見

- (1) 貧血（ヘモグロビン値<11g/dl）
- (2) 赤血球形態の異常（いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」）
- (3) 異常リポ蛋白の出現（Lp-X、大型 TG rich LDL）

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の遺伝性低 HDL コレステロール血症（タンジール病、アポリポタンパク A-I 異常症）  
続発性 LCAT 欠損症（肝疾患（肝硬変・劇症肝炎）、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態、自己免疫性 LCAT 欠損症）

#### D 遺伝学的検査

1. LCAT 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

必須項目 3 項目のうち 2 項目以上を満たした例において、以下のように判定する。

Definite : A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable : A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Definite、Probable を対象とする。

#### 3) 診断方法の実際

角膜混濁と低 HDL-C 血症とが本症を疑うべき主な臨床所見であり、さらに FLD の場合は病態の進行に伴い 20 歳代で蛋白尿が出現する。HDL-C は多くの症例で 10 mg/dL 未満であるが、10 mg/dL 以上を示す症例も最近報告され、20 mg/dL 未満の場合は遺伝子や蛋白・活性解析を行うべきである。CE/TC は古典型 FLD で減少し診断に有用であるのに対し、部分欠損型や FED は大きく低下することはない。FLD の多数の症例で貧血が認められる。

##### (1) 脂質検査

アポリポタンパク A-I、A-II が著しく減少する。リポ蛋白の電気泳動解析（アガロース、ポリアクリルアミド）で、LDL 分画を中心とした異常リポ蛋白（LpX、大型 TG rich LDL）が出現している場合は LCAT 異常を疑い、血清または血中 LCAT 活性を測定する（外注検査可能）。LCAT は肝臓で産生される酵素であり、LCAT 活性が低下するような重篤な肝障害との鑑別が必要である。

##### (2) 眼科検査

slit-lamp examination（細隙灯検査）により上皮を除く角膜層に灰白色の粒状斑が観察される。

##### (3) 腎生検

FLD が疑われる場合は腎生検が有用である。糸球体基底膜、血管内皮下への遊離コレステロールとリン脂質の沈着が認められる。泡沫細胞の蓄積、ポーマン嚢や糸球体基底膜の肥厚が観察される。電子顕微鏡観察では毛細管腔、基底膜、メサンギウム領域に高電子密度の膜構造の蓄積が認められる。

#### (4) 遺伝子解析

上記の検査に加えて遺伝子解析を考慮する。末梢単核球より DNA を抽出し、LCAT 遺伝子領域の塩基配列を検索する。劣性遺伝形式をとることから両親と患者に同一の変異が同定される。

#### 7. 鑑別疾患

- 1) 遺伝性低 HDL コレステロール血症（タンジール病、アポリポタンパク A-I 異常症）  
これらの疾患は、LCAT 欠損症と同様に HDL コレステロールの著減が認められる。角膜混濁と低 HDL-C 血症はアポリポタンパク A-I 欠損症や ABCA1 欠損症（タンジール病）でも認められることから鑑別が必要である<sup>3)</sup>。鑑別には遺伝子検査が重要である。
- 2) 後発性 LCAT 欠損症  
抗 LCAT 抗体の出現により LCAT 欠損症と同様に HDL コレステロールの著減や腎機能障害を合併する症例が報告されている<sup>17, 18)</sup>。鑑別するには遺伝子検査や抗 LCAT 抗体の検索が必要である。
- 3) 肝疾患（肝硬変・劇症肝炎）、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態  
LCAT は肝臓で合成される酵素であるため、肝機能の障害・低下により、LCAT の低下を生ずることがある<sup>19, 20)</sup>。
- 4) 薬剤性低 HDL コレステロール血症（プロブコール服用、さらにフィブラートの併用など）  
プロブコール服用時、とりわけフィブラート併用やプロブコール中断後まもない服用により、著しい低 HDL コレステロールを呈する事例が報告されており、これら薬剤の影響についても確認が必要である<sup>21, 22, 23)</sup>。

#### 8. 現在の治療法

現在承認されている効果的な治療法はない。LCAT 欠損症に有効な治療法は正常な LCAT 酵素の補充であると考えられ、組換え型酵素及び遺伝子治療法が開発されている。その他、主に合併症の進行を遅らせるために食事療法（低脂肪食）や腎機能保護を目的とした薬剤治療が試みられている。

- 1) 食事療法  
低脂肪食により腎機能障害の進展が遅延した症例がある<sup>10, 24, 25)</sup>。
- 2) 輸血療法  
LCAT 補充を目的とし新鮮血（全血または血漿）輸血療法の有効性が報告されている。LCAT 活性の上昇は認められるものの、LCAT の半減期が短いため、1 週間程度で輸血前値に戻り補充効果の持続は困難である。また、輸血に伴う感染性リスクは避けられない。
- 3) 薬剤治療  
根治的薬物療法は存在しない。食事療法との組み合わせで腎機能の増悪の予防や改善を目的とした薬物療法（ARB など）が試みられている<sup>6, 26, 27)</sup>。
- 4) 遺伝子組換え型 hLCAT 蛋白質（rhLCAT）補充療法  
米国で rhLCAT の臨床試験が 1 例実施されている<sup>28)</sup>。高用量の rhLCAT の投与（9.0 mg/kg）で、HDL コレステロールの上昇等の脂質パラメーターの改善とともに貧血、腎機能の改善が認められたが、投与 2 週間後までにこれらの異常値は元に戻ることから、他の酵素補充療法と同様、繰り返し投与が必要と考えられる。
- 5) 遺伝子治療  
遺伝子治療とは治療目的遺伝子を標的細胞に導入することにより持続的な hLCAT 蛋白質を目指すもので、通院頻度及び投与回数を抑え、患者 QOL の改善が期待できる。国内外において薬事承認に至った遺伝子治療はない。本邦では LCAT 欠損症に対して、再生医療等安全性確保法下、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療/再生医療臨床研究が厚労

省より認定されている<sup>29)</sup>。

#### 6) 臓器移植

腎不全への腎移植治療、視力障害への角膜移植が行なわれているが再発リスクは避けられない。近年1例の患者について同一ドナーから腎・肝の連続移植が行われた<sup>30)</sup>。移植後5年間の観察において、移植臓器の機能は維持されていたが、肝移植後1年以内に脂質異常症が再発している。

#### 9. 将来の展望

これまで、100種類以上のLCAT変異が同定され、個々の症例報告がなされてきているが、その後の合併症の進展に関する報告はほとんどなく、きめ細やかな臨床的観察が患者予後の理解と新たな治療法の開発に貴重な情報となることが期待される。

現在組換え型製剤の輸注または遺伝子細胞治療によるLCAT酵素の補充療法の開発が行われている。これらの治療法が近い将来実用化され、患者の生命予後やQOLが改善されることが期待される。治療法の進展とともに本症の病態解明がさらに進むことが期待される。

#### 参考文献

- 1) Glomset JA, Assmann G, Gjone E, et al. Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency and fish eye disease. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th edn. (ed by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Stanbury JB, Wyngaarden JB, and Fredrickson DS). p 1933-1951, McGraw-Hill Inc., New York, 1995.
- 2) 黒田正幸、武城英明. 家族性LCAT欠損症、日本臨牀; 2013;71(Suppl 3), 275-279.
- 3) von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis*. 2006;186:231-9.
- 4) Naghashpour M, Cualing H. Splenomegaly with sea-blue histiocytosis, dyslipidemia, and nephropathy in a patient with lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: a clinicopathologic correlation. *Metabolism*. 2009;58:1459-64.
- 5) 黒田正幸、武城英明. LCAT欠損症の診断と治療. 腎と透析; 2014;77:226-30.
- 6) Holleboom AG, Kuivenhoven JA, van Olden CC, et al. Proteinuria in early childhood due to familial LCAT deficiency caused by loss of a disulfide bond in lecithin:cholesterol acyl transferase. *Atherosclerosis*. 2011;216:161-165.
- 7) Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al.; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan. Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia—results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996—. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11:131-45.
- 8) Wang XL, Osuga J, Tazoe F, et al. Molecular analysis of a novel LCAT mutation (Gly179 → Arg) found in a patient with complete LCAT deficiency. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:713-9.
- 9) Katayama A, Wada J, Kataoka H.-U, et al. Two novel mutations of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) gene and the influence of APOE genotypes on clinical manifestations. *NDT Plus*. 2011;4:299-302.
- 10) Naito S, Kamata M, Furuya M, et al. Amelioration of circulating lipoprotein profile and proteinuria in a patient with LCAT deficiency due to a novel mutation (Cys74Tyr) in the lid region of LCAT under a fat-restricted diet and ARB treatment. *Atherosclerosis*. 2013;228:193-7.

- 11) Kuroda M, Holleboom AG, Stroes ES, et al. Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1756-62.
- 12) Jimi S, Uesugi N, Saku K, et al. Possible induction of renal dysfunction in patients with lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency by oxidized phosphatidylcholine in glomeruli. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:794-801.
- 13) Baass A, Wassef H, Tremblay M. Characterization of a new LCAT mutation causing familial LCAT deficiency (FLD) and the role of APOE as a modifier gene in FLD phenotype. *Atherosclerosis.* 2009;207:452-7.
- 14) Katayama A, Wada J, Usui-Kataoka H, et al. Two novel mutations of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) gene and the influence of APOE genotypes on clinical manifestations. *NDT Plus.* 2011;4:299-302.
- 15) Ossoli A, Neufeld EB, Thacker SG, et al. Lipoprotein X Causes Renal Disease in LCAT Deficiency. *PLoS One.* 2016;11:e0150083.
- 16) Oldoni F, Baldassarre D, Castelnuovo S, et al. Complete and Partial LCAT Deficiency are Differentially Associated with Atherosclerosis. *Circulation.* 2018;138:1000-7.
- 17) Takahashi S, Hiromura K, Tsukida M, et al. Nephrotic syndrome caused by immune-mediated acquired LCAT deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1305-12.
- 18) Ishibashi R, Takemoto M, Tsurutani Y, et al. Immune-mediated acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: A case report and literature review. *J Clin Lipidol.* 2018;12:888-897.
- 19) Jones DP, Sosa FR, Shartsis J, et al. Serum cholesterol esterifying and cholesteryl ester hydrolyzing activities in liver diseases: relationships to cholesterol, bilirubin, and bile salt concentrations. *J Clin Invest.* 1971;50:259-65.
- 20) Nagasaki T, Akanuma Y. A new colorimetric method for the determination of plasma lecithin-cholesterol acyltransferase activity. *Clin Chim Acta.* 1977;75:371-5.
- 21) Davignon J, Nestruck AC, Alaupovic P, et al. Severe hypoalphalipoproteinemia induced by a combination of probucol and clofibrate. *Adv Exp Med Biol.* 1986;201:111-25.
- 22) Yokoyama S, Yamamoto A, Kurasawa T. A little more information about aggravation of probucol-induced HDL-reduction by clofibrate. *Atherosclerosis.* 1988;70:179-81.
- 23) Murphy MJ, Duncan A, Vallance BD, et al. Iatrogenic profound hypoalphalipoproteinaemia: an unrecognised cause of very low HDL cholesterol. *Postgrad Med J.* 1995;71:498-500.
- 24) Gjone E. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency--a clinical survey. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1974;137:73-82.
- 25) Yee MS, Pavitt DV, Richmond W, et al. Changes in lipoprotein profile and urinary albumin excretion in familial LCAT deficiency with lipid lowering therapy. *Atherosclerosis.* 2009;205:528-32.
- 26) Aranda P, Valdivielso P, Pisciotta L, et al. Therapeutic management of a new case of LCAT deficiency with a multifactorial long-term approach based on high doses of angiotensin II receptor blockers (ARBs). *Clin Nephrol.* 2008;69:213-218.
- 27) Miarka P, Idzior-Waluś B, Kuźniewski M, et al. Corticosteroid treatment of kidney disease in a patient with familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:424-429.
- 28) Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Auerbach BJ, et al. Familial lecithin:cholesterol

- acyltransferase deficiency: First-in-human treatment with enzyme replacement. *J Clin Lipidol*. 2016;10:356-367.
- 29) Kuroda M, Saito Y, Aso M, et al. A Novel Approach to the Treatment of Plasma Protein Deficiency: Ex Vivo-Manipulated Adipocytes for Sustained Secretion of Therapeutic Proteins. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2018;66:217-224.
- 30) Ahmad SB, Miller M, Hanish S, et al. Sequential kidney-liver transplantation from the same living donor for lecithin cholesterol acyl transferase deficiency. *Clin Transplant*. 2016;30:1370-1374.

(執筆責任者：黒田正幸、横手幸太郎)