

シトステロール血症

①要約

シトステロール血症とは、肝臓・小腸から腸管へのステロール排泄に関わる ATP-binding cassette sub-family G member 5 (*ABCG5*)ないしは ATP-binding cassette sub-family G member 8 (*ABCG8*) 遺伝子の機能低下型遺伝子変異に伴い発症する劣性遺伝性形式をとる希少疾患である (文献 1) (図 1)。若年性皮膚黄色腫 (図 2、文献 2) や冠動脈硬化症を呈することから家族性高コレステロール血症との鑑別が重要であるが、食事療法が著効することや家族歴の聴取などから鑑別可能であることも多い (文献 3)。現在は本邦で 10 数家系と推定されているが、遺伝子解析公開データベースから推定すると未診断例が多数存在することが示唆される (文献 4)。エゼチミブや陰イオン交換樹脂製剤が使用されることが多いが (文献 5)、高 LDL コレステロール血症に対してはスタチン製剤や proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 抗体製剤も有効である。また、難治例に対しては LDL アフェレシスが有効であったとの報告もある (文献 6)。今後、血中シトステロール濃度測定が保険収載されることで、本邦における本症診断が容易となりさらなる情報蓄積により本症の病態解明に繋がることが期待される。また、厚労省の「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、PROLIPID 研究を開始している。本症が疑われる場合には専門医に紹介して、専門的な検査をすすめることが望ましい。

②はじめに

シトステロール血症は常染色体劣性遺伝形式をとる希少遺伝性脂質代謝異常症である。コレステロールと側鎖の構造が異なるシトステロールなどの植物ステロールが著明に上昇する疾患である。シトステロールなどの植物ステロールに加えてコレステロールの上昇も伴うことが多い他、幼少期からの皮膚黄色腫や早発性冠動脈硬化症などを呈するため、偽性家族性高コレステロール血症と称されることがある。

③疾患の概要 (特徴・合併症・自然予後等)

乳児期に特に母乳保育に伴い、著明な高 LDL コレステロール血症 (300mg/dl~900mg/dl) を呈し、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症類似の若年性皮膚黄色腫を呈する例がある (文献 7)。また、若年性の心筋梗塞を発症し精査の結果診断される例も存在する (文献 8)。その他、関節痛、関節炎、溶血発作を呈する症例も報告されている (文献

9)。自然予後は現時点では不明確であるが、早発性冠動脈硬化症が重要な予後規定因子である。また、血族婚姻を伴うホモ接合体の場合には、その他の希少劣性疾患の併発例も報告されており（文献 10）、症状がシトステロール血症に伴うものかどうか鑑別に苦慮する場合がある。

④疾患頻度

常染色体劣性遺伝形式を呈する希少疾患とされ、これまで世界的に 100 家系、本邦では 10 数家系程度であると考えられてきたが、本邦においても多数の家系が報告されていること、さらには The Exome Aggregation Consortium (ExAC) コンソーシアムデータにおける原因遺伝子とされる *ABCG5* ないしは *ABCG8* 遺伝子の機能喪失型遺伝子変異の頻度などから推定すると、少なくとも一般人口の 20 万人に 1 人程度存在することが推定され、本邦においても 600 例程度存在する可能性がある（文献 2）。

⑤遺伝学（病因遺伝子、遺伝形式等）

腸管でのステロール排泄に関わる *ABCG5* ないしは *ABCG8* 遺伝子の機能低下型遺伝子変異に伴い発症することが知られている。常染色体劣性遺伝形式をとることが知られているが、ヘテロ接合体のキャリアにおいても軽度～中等度の高ステロール血症（シトステロール、コレステロールなど）を呈することが知られている。また、*ABCG5* 遺伝子、*ABCG8* 遺伝子それぞれのホモないしは複合型ヘテロ接合体のみならず、*ABCG5* 遺伝子および *ABCG8* 遺伝子両者の複合型ヘテロ接合体遺伝子変異に伴う症例も報告されている（文献 11）。

⑥病態

上述の遺伝子異常・機能低下に伴いステロール（シトステロール、コレステロールなど）の胆汁中・腸管への排泄が低下し、血中濃度が上昇することが病態の本態である。シトステロールなどの植物ステロール、コレステロールのいずれかが、ないしはいずれも本症症状（若年性皮膚黄色腫、早発性冠動脈硬化症、関節痛、関節炎、溶血発作）の進展に関与するかどうかについては現時点で明確なデータは無い。

⑦我が国の診断基準と診断方法の実際

<診断基準>

シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 皮膚黄色腫又は臍黄色腫の存在
2. 早発性冠動脈疾患（男性 45 歳未満、女性 55 歳未満）

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

血清シトステロール濃度 1 mg/dL (10 μg/ml) 以上

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、脳臍黄色腫症

D. 遺伝学的検査

ABCG5/8 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite : A-1 及び B-1 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-1 及び B-1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible : A-1、2 及び B-1 を満たすもの

Definite、Probable を対象とする。

補足事項：

高 LDL コレステロール血症を呈したシトステロール血症では、コレステロール吸収阻害薬(エゼチミブ、コレスチミド)が著効する点が家族性高コレステロール血症と異なる。

■診断の実際

乳児期に特に母乳保育に伴い、著明な高 LDL コレステロール血症 (300mg/dl～900mg/dl) を呈し、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症類似の若年性皮膚黄色腫を呈することを契機に診断される例がある他、成人例では、早発性冠動脈硬化症を契機に診断される例、また家族性高コレステロール血症が疑われるが、食事療法が著効することから診断に至るケースがある。診断に必須である血清シトステロール濃度測定は、複数の検査会社により測定可能であるが、現在保険収載されておらず、正確な診断に至る例が極めて少ない。また、鑑別診断としての家族性高コレステロール血症や脳腱黄色腫症についても除外診断のためには遺伝子解析が必要な場合が多いことが問題であり、現状での診断率が極めて低い事の要因の一つであると考えられる。一方で、血清シトステロール濃度 1 mg/dL (10 μ g/ml) 以上の基準は本症診断の感度・特異度は極めて高く、保険収載されることで診断率の上昇が期待される。

⑧鑑別疾患

家族性高コレステロール血症

脳腱黄色腫症

⑨現在の治療法

植物ステロール制限食（植物油、ナッツ類、シリアルなどを避ける）及びコレステロール制限食（200mg/日未満）が基本であり、極めて有効である。エゼチミブや陰イオン交換樹脂製剤が使用されることが多いが、高 LDL コレステロール血症に対してはスタチン製剤や PCSK9 抗体製剤も有効である。また、難治例に対しては LDL アフェレシスが導入され有効であったとの報告もある。

⑩将来の展望

血中シトステロール濃度測定が保険収載されることで、特に LDL コレステロール血症や若年性冠動脈硬化症を呈する症例の中で診断が進み、症例が集積されることで本症の自然予後を明確とすることが期待される。

文献

- [1] Bastida JM, Giros ML, Benito R, Janusz K, Hernandez-Rivas JM, Gonzalez-Porrás JR. Sitosterolemia: diagnosis, metabolic and hematological abnormalities, cardiovascular disease and management. *Curr Med Chem*. 2018 in press
- [2] Tada H, Nohara A, Inazu A, Sakuma N, Mabuchi H, Kawashiri MA. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep 1;25(9):783-789
- [3] Tada H, Kawashiri MA, Takata M, Matsunami K, Imamura A, Matsuyama M, Sawada H, Nunoi H, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Infantile Cases of Sitosterolaemia with Novel Mutations in the ABCG5 Gene: Extreme Hypercholesterolaemia is Exacerbated by Breastfeeding. *JIMD Rep*. 2015;21:115-22
- [4] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, O'Donnell-Luria AH, Ware JS, Hill AJ, Cummings BB, Tukiainen T, Birnbaum DP, Kosmicki JA, Duncan LE, Estrada K, Zhao F, Zou J, Pierce-Hoffman E, Berghout J, Cooper DN, Deflaux N, DePristo M, Do R, Flannick J, Fromer M, Gauthier L, Goldstein J, Gupta N, Howrigan D, Kiezun A, Kurki MI, Moonshine AL, Natarajan P, Orozco L, Peloso GM, Poplin R, Rivas MA, Ruano-Rubio V, Rose SA, Ruderfer DM, Shakir K, Stenson PD, Stevens C, Thomas BP, Tiao G, Tusie-Luna MT, Weisburd B, Won HH, Yu D, Altshuler DM, Ardissino D, Boehnke M, Danesh J, Donnelly S, Elosua R, Florez JC, Gabriel SB, Getz G, Glatt SJ, Hultman CM, Kathiresan S, Laakso M, McCarroll S, McCarthy MI, McGovern D, McPherson R, Neale BM, Palotie A, Purcell SM, Saleheen D, Scharf JM, Sklar P, Sullivan PF, Tuomilehto J, Tsuang MT, Watkins HC, Wilson JG, Daly MJ, MacArthur DG; Exome Aggregation Consortium. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536:285-91
- [5] Tsubakio-Yamamoto K, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, Masuda D, Ohama T, Yamashita S. Current therapy for patients with sitosterolemia--effect of ezetimibe on plant sterol metabolism. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Sep 30;17(9):891-900
- [6] Sakuma N, Tada H, Mabuchi H, Hibino T, Kasuga H. Lipoprotein Apheresis for

Sitosterolemia. *Ann Intern Med.* 2017 Dec 19;167(12):896-899

[7] Park JH, Chung IH, Kim DH, Choi MH, Garg A, Yoo EG. Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xanthomas in a breastfed infant: case report and brief review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1512-8

[8] Kawamura R, Saiki H, Tada H, Hata A. Acute myocardial infarction in a 25-year-old woman with sitosterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018 Jan - Feb;12(1):246-249

[9] Bastida JM, Benito R, Janusz K, Díez-Campelo M, Hernández-Sánchez JM, Marcellini S, Girós M, Rivera J, Lozano ML, Hortal A, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Two novel variants of the ABCG5 gene cause xanthelasmas and macrothrombocytopenia: a brief review of hematologic abnormalities of sitosterolemia. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1859-1866

[10] Tada H, Kawashiri MA, Okada H, Endo S, Toyoshima Y, Konno T, Nohara A, Inazu A, Takao A, Mabuchi H, Yamagishi M, Hayashi K. A Rare Coincidence of Sitosterolemia and Familial Mediterranean Fever Identified by Whole Exome Sequencing. *J Atheroscler Thromb.* 2016 Jul 1;23(7):884-90

[11] Tada H, Nomura A, Yamagishi M, Kawashiri MA. First case of sitosterolemia caused by double heterozygous mutations in ABCG5 and ABCG8 genes. *J Clin Lipidol.* 2018 in press

図1. 肝臓および腸管におけるABCG5/ABCG8の働き

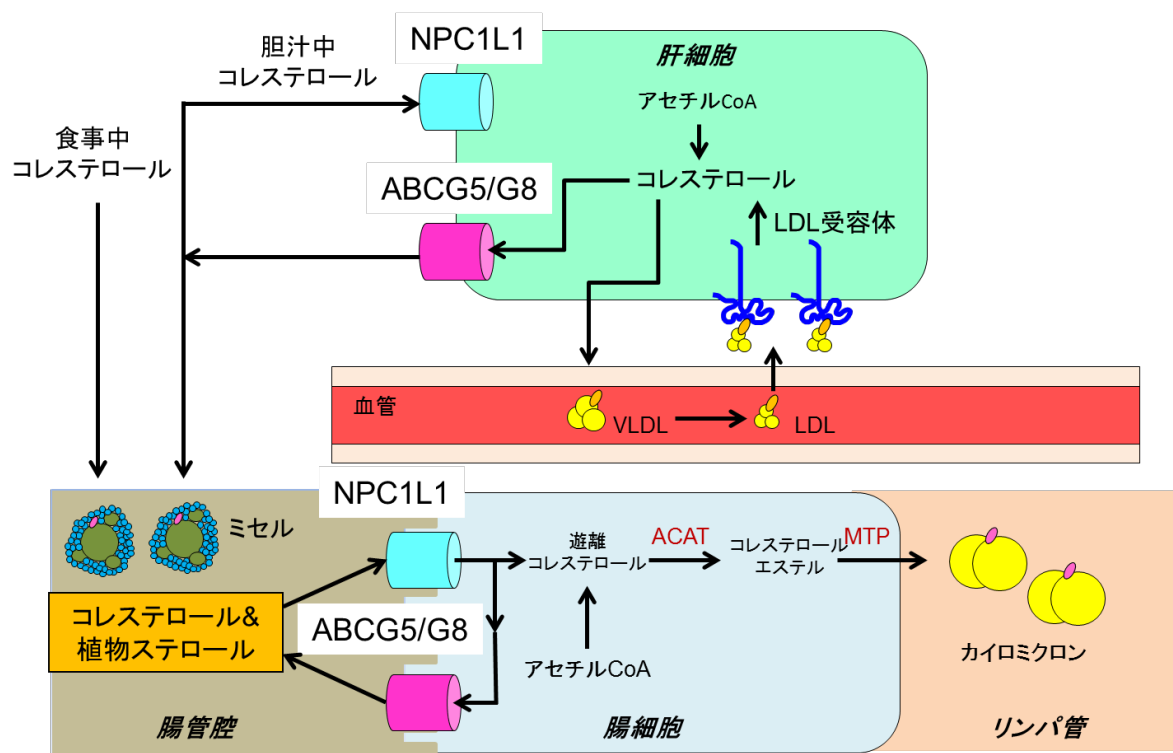


図2. シトステロール血症における皮膚黄色腫



(執筆責任者：川尻剛照、多田隼人)