

原発性高カイロミクロン血症

① 要約

原発性高カイロミクロン (CM) 血症は血中にカイロミクロンが蓄積する病態であり、一般にはTG 1,000 mg/dl以上の場合を高CM血症と考える。急性膵炎の発症リスクの高い難病である。

高CM血症は、高リポ蛋白血症のWHO分類ではI型 (CMのみが増加) とV型 (CMとVLDLが増加) に相当する。I型は、典型的には、CMを代謝する酵素であるリポ蛋白リパーゼ (LPL) やその関連蛋白 (APOC2、GPIHBP1、LMF1、APOA5) の異常・欠損によって生じる単一遺伝子疾患が中心であり、基本的に常染色体劣性遺伝を呈する稀な疾患である。LPL、APOC2、GPIHBP1 に対する自己抗体による高CM血症も報告されている。重症例は幼小児期から発症し、膵炎に伴う腹痛などの症状の他、発疹性黄色腫、網膜脂血症、肝脾腫などを呈する。V型は、典型的には、LPL経路の遺伝子異常 (*APOA5* など) によるCMやVLDLの異化障害に加えて、CMやVLDLの産生増加をきたすような環境要因 (アルコール、糖尿病、薬剤など) が加わることによって生ずる。I型よりも発症が遅いことが多く、成人期以降に増悪するケースが多い。

診断は、二次性の原因を除外した上で、上記LPL経路の異常を検索し、可能なら原因遺伝子を検索する。二次性の中にも原発性が潜む可能性に注意する。

治療は、急性膵炎の予防のため、血清TG 1,000 mg/dl以下(1)、食後でも1,500 mg/dl以下を目指し(2)、TG値を下げる。現時点、根治的治療法はない。環境要因の改善 (食事 (低脂肪、低炭水化物)、運動、節酒など) と、高TG血症治療薬が選択肢となるが、治療抵抗性なことが多い。高TG血症関連遺伝子を標的とした新たな治療薬が開発されており、臨床応用が期待される。原発性が疑われる場合には専門医への紹介が望ましい。

<<PROLIPID研究について>>

**原発性高CM血症は難病指定されている。有効な治療薬に乏しい現状を克服するために原因遺伝子のさらなる解明、新たな治療薬の開発、膵炎や動脈硬化ハイリスク群を見分けるための診断指標同定などが喫緊の課題である。希少疾患の疫学的知見を得るには、全国規模のシステマティックな症例蓄積が必須であり、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。*

② はじめに：CM代謝概説

カイロミクロン (CM) は食事由来の脂質を格納したリポ蛋白である。アポリポ蛋白B-48 (apoB-48) (CM 1 粒子あたり 1~2 分子) (3, 4) を核として小腸で合成される。その主要な生理的役割は、全身の各組織へのエネルギー源としてのTGの運搬と、小腸で吸収された脂溶性

ビタミンの運搬である。CMは、その中に含まれるTGがLPLによって加水分解されることにより代謝され、CMレムナントとなり、肝臓に取り込まれる。LPL経路に異常があると、CMの代謝が停滞し、異常に蓄積し、高CM血症となる。

CMの半減期は数分程度と非常に短く、健常者の空腹時（12 時間以上絶食）の血中には通常存在しない。CMが蓄積を始めるのは、血中TG値が 500 mg/dl以上、特に 1,000～1,500 mg/dl 程度からである(5)。随時採血TG値 1,000 mg/dl以上で急性膵炎を引き起こす可能性があることから(6)、TG1,000 mg/dl以上を高CM血症のスクリーニングの基準とするのが妥当であるが(2)、TG 500mg/dl以上から注意が必要である。

③ 疾患の概要（特徴・合併症・自然予後等）

I型は、典型的には、単一遺伝子疾患であり、LPL経路の異常（遺伝子異常、自己抗体による阻害など）に由来する(7)。LPLはVLDLも代謝するが、VLDLは蓄積しないことが多い（おそらく肝性トリグリセリドリパーゼ（HTGL）などによりLPL非依存的にも代謝されるため）。

V型は、典型的には、遺伝-環境連関により発症・増悪する(7)。LPL経路の遺伝子異常(*AP0A5* など)に加えて、VLDLやCMの産生亢進をきたすような環境要因（食事過多、運動不足、アルコール多飲、糖尿病、妊娠など）が加わることにより悪化する。特に主要なものは糖尿病とアルコールであり、V型高脂血症のうち、1/3 に糖尿病が合併、1/3 にアルコール多飲があると報告されている(6)。重度のインスリン依存状態の糖尿病患者がインスリン注射を行えなかった場合などにみられる糖尿病脂血症（diabetic lipemia）では、V型だけではなくI型を呈する場合もある(6)。

I型（CMが増加）、V型（CMとVLDLが増加）は、TG、総コレステロール（TC）値によりおおまかに分類可能である。TGが 1,000 mg/dl以上ではCMが蓄積し始めるため(5)、TG > 1,000 mg/dlの場合に、I型かV型となる。このうち、V型ではVLDLも増加しているため、TC値も増加する（典型的には TC > 300 mg/dl）。一方、I型ではTCの増加は軽度にとどまる（典型的には TC < 260 mg/dl）。これはCM（TG:TC比がおおよそ 10:1）よりも、VLDL（TG:TC比がおおよそ 5:1）の方がコレステロール含有率が高いためである。典型的なI型では、血清TC値は血清TG値の 1/10 前後もしくはそれ以下となる。ただし、CMとVLDLはともにLPLによって代謝されるため、I型とV型は厳密には区別し難く、原因遺伝子もオーバーラップする(8)。病型分類は、厳密にどちらかに分けることに意義があるというよりは、どのリポ蛋白が増えているかの目安として重要であり、病型に典型的な合併症や二次的要因を鑑別し、治療法を選択する上で役に立つ。

I型、V型いずれにおいても、高CM血症は急性膵炎や動脈硬化のリスクとなりうる。代謝異常は生涯にわたって持続するにもかかわらず、根本的な治療薬はなく、厳重な食事制限はある程度有効ではあるものの遵守困難なことが多く、急性膵炎を繰り返してしまうケースも多い。

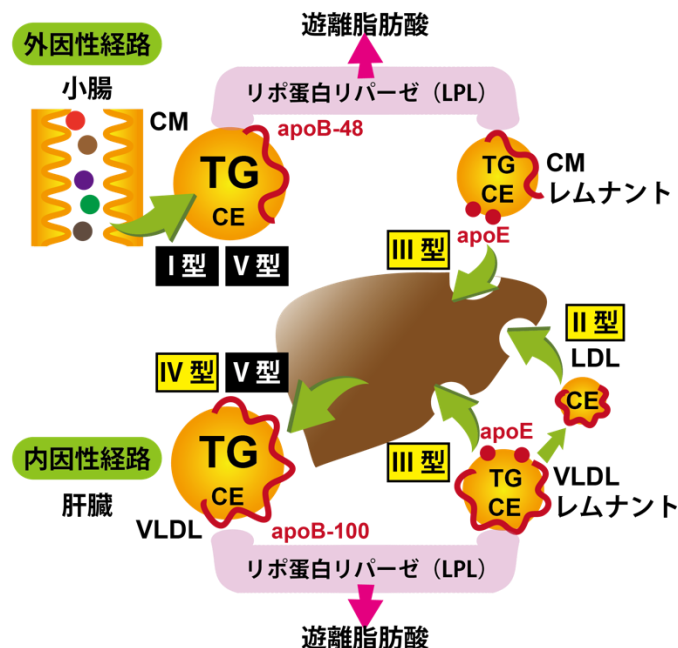


図1：リポ蛋白代謝 原発性高カイルロミクロン血症はカイルロミクロン (CM) が増加するI型と、CMとVLDLが増加するV型に分けられる。CMとVLDLはLPLにより代謝される。

④ 疾患頻度

I型は非常に稀である。LPL経路の遺伝子 (*LPL*、*APOC2*、*GPIHBP1*、*LMF1*、*APOA5*) の欠損症や異常症が知られているが、最も頻度の高いLPL欠損症の場合でも 50 万～100 万人に1人である。多くの場合、常染色体劣性遺伝である。稀に、LPL経路蛋白 (*LPL*、*APOC2*、*GPIHBP1*) に対する自己抗体による場合がある。

V型はI型よりも頻度は高い。その頻度は環境要因に伴って変化するが、TG 2,000 mg/dl 以上のものは人口の約 0.02% (約 5,000～6,000 人に1人) との報告がある(5)。

⑤ 遺伝学 (病因遺伝子、遺伝形式等)

高CM血症の最初の症例は1932年に報告された(5)。以後、原因遺伝子として、*LPL* (1960年)、その補因子であるアポリポ蛋白C-II (*APOC2*) (1978年) が同定され、最近ではLPL関連蛋白群 (*APOA5*、*GPIHBP1*、*LMF1*) の欠損症や異常症が同定されている。しかし、原因遺伝子が不明のケースもかなり多い (I型の33%、V型の77%が原因遺伝子不明との報告もある) (8)。

1) *LPL*と*APOC2*

* *LPL*欠損症 (OMIM 238600)

1960 年の報告(9)以来約 150 個の遺伝子変異、日本人患者においても 30 個以上の変異が報告されている(9)。疾患頻度は、50 万人～100 万人に 1 人程度と言われている。

＊アポリポ蛋白C-II欠損症 (OMIM 207750)

貧血に対する輸血によって高TG血症が著明に改善した(血清TG値が 1,750 mg/dlから 196 mg/dlへ低下)ことが契機となり 1978 年にカナダで(10)、1979 年に日本(11)で発見され、以来現在までに世界でも 20 家系ほどの報告がある。*LPL*欠損症に比べると、高TG血症の程度は軽度(ホモの場合TG値は 500～10,000 mg/dl程度)で、症状の発現時期も遅く(これまでの報告では 13～60 歳で診断されている)、発疹性黄色腫や肝脾腫も少ない。しかしながら、成人期以降の急性膵炎の発症頻度は逆に*APOC2* 欠損症の方が多く、症状もより重症といわれている(64%で認めたとの報告もある(5))。これは、高TG血症が重度な*LPL*欠損症などのケースの方が幼少期からしっかりと食事療法(脂肪制限食)がなされるが、成人期となってから発症する場合には、食事療法を守るのが難しいことが多いためと考えられている(5)。

2) 新たなLPL経路蛋白群(図2)

LPLの機能に必要な蛋白が近年同定されている。LPLは《step 1》脂肪細胞や筋細胞などの間質細胞で合成・分泌され、《step 2》血管内皮細胞の内部を通過し、《step 3》血管内皮細胞の血管内腔側の細胞膜表面に繫留し、《step 4》血中を流れるリポ蛋白のTGを水解する。これらの過程に必要な蛋白の欠損が、高CM血症の原因となることが分かっている。《step 1》にはERシャペロン蛋白LMF1 (12)、《step 2》と《step 3》にはGPIHBP1(13, 14)、《step 4》にはAPOA5(15)が必要であり、LMF1、GPIHBP1、APOA5 の異常は高CM血症の原因となる。

＊GPIHBP1 異常症 (OMIM 615947)

GPIHBP1 は 2003 年に同定され(13)、欠損マウスモデルでの機能解析から(14)、CM代謝における重要性が明らかとなった。その後、多くのGPIHBP1の遺伝子異常(G56R, C65S, C65Y, C68G, Q115Pなど)がヒトの高CM血症の原因として見出されている(16) (17)。

＊LMF1 異常症 (OMIM 246650)

2007 年に、LMF1 の欠損が高CM血症をきたすことが初めて報告された(12)。Y439X変異では、LPL活性の 93%低下、HL活性の約 50%低下をきたし、著しい高TG血症(約 3,000 mg/dl)を呈する。W464X変異では、LPL活性、HL活性がそれぞれ 76%、27%減少する(18)。

＊アポリポ蛋白A5 異常症 (OMIM 144650)

2000 年に比較ゲノム学的アプローチでAPOA5遺伝子が同定され(15)、2005 年にAPOA5遺伝子異常が高CM血症の原因となることが初めて報告された(19)。乳幼児期発症のI型を呈するケースも報告されているが(20)、多くの場合、環境要因(糖尿病、肥満、加齢、高炭水化物食、高脂肪食、飲酒、妊娠など)の影響を受けて、後天的に増悪しV型を呈する(21)。APOA5の遺伝子異常はIV型(VLDLが蓄積)を呈することも多く、動脈硬化のリスクとなることも知られているため(22, 23)、急性膵炎だけでなく動脈硬化予防にも注意が必要である。治療上は環境要因の管理が大切であり、 ω -3系多価不飽和脂肪酸製剤が有効なケースも報告されている(24)。

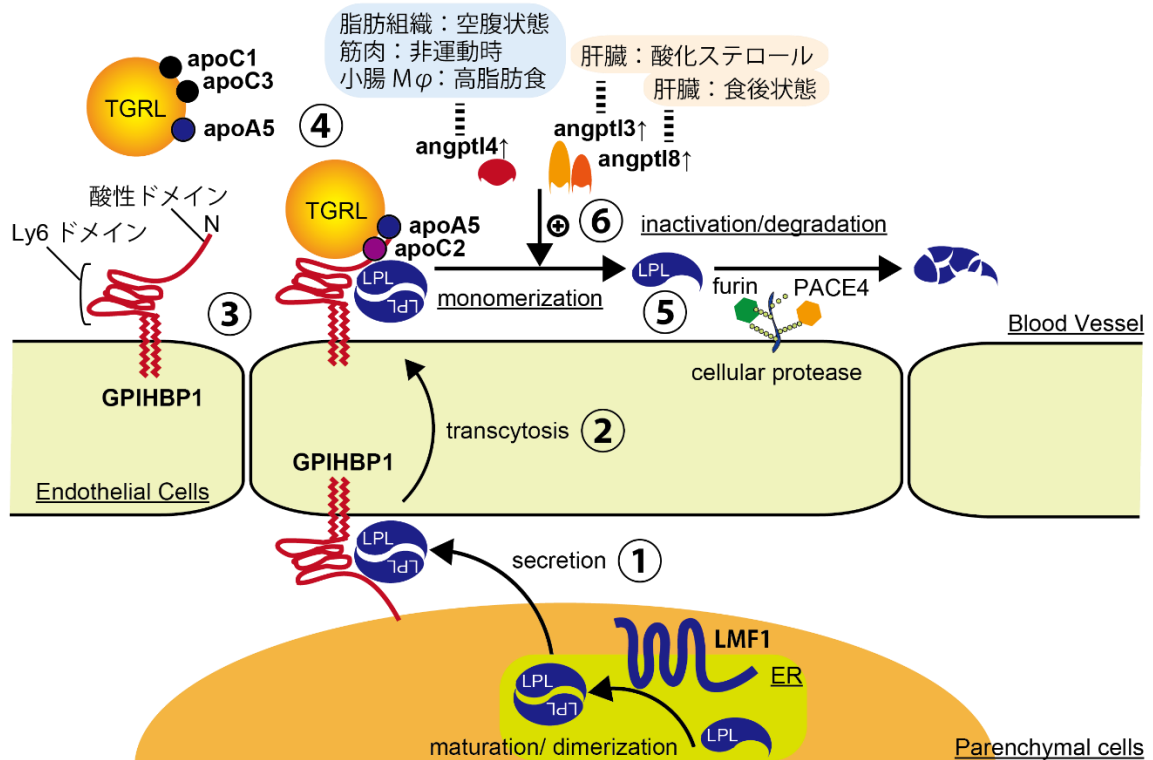


図2：LPL とその関連蛋白の異常は、高カイロミクロン血症の原因となる

LPL は、血管内皮細胞の血管腔側に繫留し、CM や VLDL などの TG リッチリポ蛋白 (TGRL) を代謝している。この LPL の機能には以下のステップが必要である。

- ① 脂肪細胞や筋細胞などの間質細胞 (Parenchymal cells) での LPL の合成と分泌 (LPL の小胞体 (ER) でのダイマー化／成熟が必要であり、これを促進する蛋白 LMF1 が必須)
- ② LPL のトランスサイトーシス (血管内皮細胞の間質側の GPIHBP1 が LPL を捕捉し、LPL を血管腔側へ移動)
- ③ LPL の血管腔側への繫留 (tethering) (GPIHBP1 が Ly6 ドメインと酸性ドメインで LPL と結合し LPL を血管内皮表面に繫留)
- ④ 血中の TGRL の血管内皮細胞表面への停留 (margination) (GPIHBP1 は酸性ドメインで apoA5 を介して TGRL と結合 (この反応は apoC1 や apoC3 によって阻害)。GPIHBP1 は TGRL と LPL の橋渡しをしている)
- ⑤ LPL の不活性化 (モノマー化のあと細胞由来プロテアーゼ (furin (PCSK3), PACE4 (PCSK6) により分解され不活性化)。
- ⑥ ⑤の過程の angptl ファミリー蛋白 (angptl3, angptl4, angptl8) による促進 (angptl ファミリーはそれぞれ特徴的な転写制御を受けており、LPL 活性を様々な組織のニーズに合わせて調節している)

3) LPL経路蛋白群に対する自己抗体

遺伝子異常による高CM血症の他に、これらの蛋白に対する自己抗体による高CM血症が知られている。LPL、APOC2 に対する自己抗体 (OMIM 118830) (25) の他に、最近、GPIHBP1 に対する自己抗体による高CM血症が報告された(26)。原因不明の高CM血症、膠原病合併の高CM血症の際はその可能性を考える。

原発性高CM血症が疑われる場合には、これらの遺伝子・蛋白異常を見分けるための検査や、可能であれば遺伝子検査を行うことが望ましい (表1)。またほとんどの場合劣性遺伝をとるため、近親婚の家族歴の聴取は重要であり、遺伝性疾患を疑う鍵となる。父と母の出身地を聞くことで血族結婚が判明することもある。

⑥ 病態（症状、合併症）

その原因となる遺伝子異常の重症度に応じて、あるいは脂肪摂取をどれだけ忌避しているかの個々人の違いに応じて、発症時期は幼小児期あるいは成人期と様々である(9)。環境要因（糖尿病の増悪、アルコール多飲、妊娠など）は増悪の契機となる。重症例では小児期から脂肪摂取後の上腹部痛を繰り返す。例えば、重度なLPL欠損症の場合、授乳中～幼少期などから、著明な高TG血症、膵炎（脂肪摂取時の腹痛発作に注意）、乳糜血清、網膜脂血症、発疹性黄色腫、肝脾腫などを呈する。患者の多くは授乳中～幼少期に発見される（LPL欠損症 43 症例のうち、13 症例は生後 1 年以内、22 症例は 10 歳未満、8 症例は 10 歳以後に見出されたとの報告もある(5)）。主要な症状を記す。

＊急性膵炎：血清TG値が 1,000 mg/dlを越えると急性膵炎の発症リスクが高まり、発症例ではほとんどが 2,000 mg/dlを超えているとされる。TG > 1,000 mg/dlの症例のうち、約 20%程度で急性膵炎を発症するとの報告がある(6, 27)。TGが 1,000 mg/dl以下でも、急性膵炎のリスクが増加することが報告されており、注意が必要である(28)。高TG血症による急性膵炎は、急性膵炎全体のうち 12～22%を占めるとの報告もあり稀ではないが(27, 29) (5)、急性膵炎ではTG値が測定されていないことも多く、過小評価されている可能性もある。高CM血症による急性膵炎は、他の原因による急性膵炎と比べて、症状や臨床経過などの点に違いはない。腹痛、悪心、嘔吐、背部痛などの症状に気をつけ、急性膵炎の症例、頑固な腹痛に高TG血症を伴う症例では、高CM血症を鑑別する。

＊乳糜血清：採血した血液が白色ピンク上、そのまま置いておくと上層に白色のクリーム層が浮いてくる。例えば、4,000 mg/dlのTGを含む血清は、4%ミルクと同じような乳糜様外見を呈する(5)。CMは体内で最大のリポ蛋白（75-1,200 nm）であり、比重が軽いため、4℃、24時間の静置でクリーム層となって上層に浮いてくる。ちなみに、I型高脂血症ではCM単独の増加を反映して下層は透明となるが、V型高脂血症ではVLDLも増加するため下層は白濁している。

＊網膜脂血症：眼底検査で、乳糜色の網膜血管を認める(30)（文献 30 に写真あり）。血清TG値が 4,000 mg/dlを超えると出現することが多い。視力には影響しない。

＊発疹性黄色腫：四肢伸側、臀部、肩などを好発部位として出現・消退する小さな（数mm程度の）ピンクがかった黄色い発疹である(31)（図 3）。CMを貪食した皮膚のマクロファージによるものであり、通常TG値 2,000 mg/dl以上で出現、約半数の患者で認める。TG値改善後は、数週間から数ヶ月の経過で消退する。消退する経過では、TGが抜け、コレステロールエステルに富む、赤みがかった病変を呈する(5)。例えば小児ではこの症状により皮膚科で診断されることもある。



35歳男性。家族性Ⅰ型高脂血症（リポ蛋白リパーゼ欠損症）にみられた発疹性黄色腫。

（寺本民生氏提供）

図3：発疹性黄色腫

「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド
2013年版」（日本動脈硬化学会）より引用。

＊肝腫大と脾腫：脂質を貪食した泡沫マクロファージの浸潤による。脾腫は、脂肪制限食などによる血清TG値の改善とともに、速やかに（1週間以内程度）軽快する(5)。

＊その他希釈効果などによる検査値異常：偽性低Na血症、低アミラーゼ血症、Hb低値、ビリルビン高値(5)。

＊その他の合併症：呼吸困難（感）、神経学的症状（認知症、うつ病、記憶障害）の報告もある(5)。

⑦ 我が国の診断基準と診断方法の実際

表1に診断基準、図4に診断と治療のフローチャートを示す(2)。

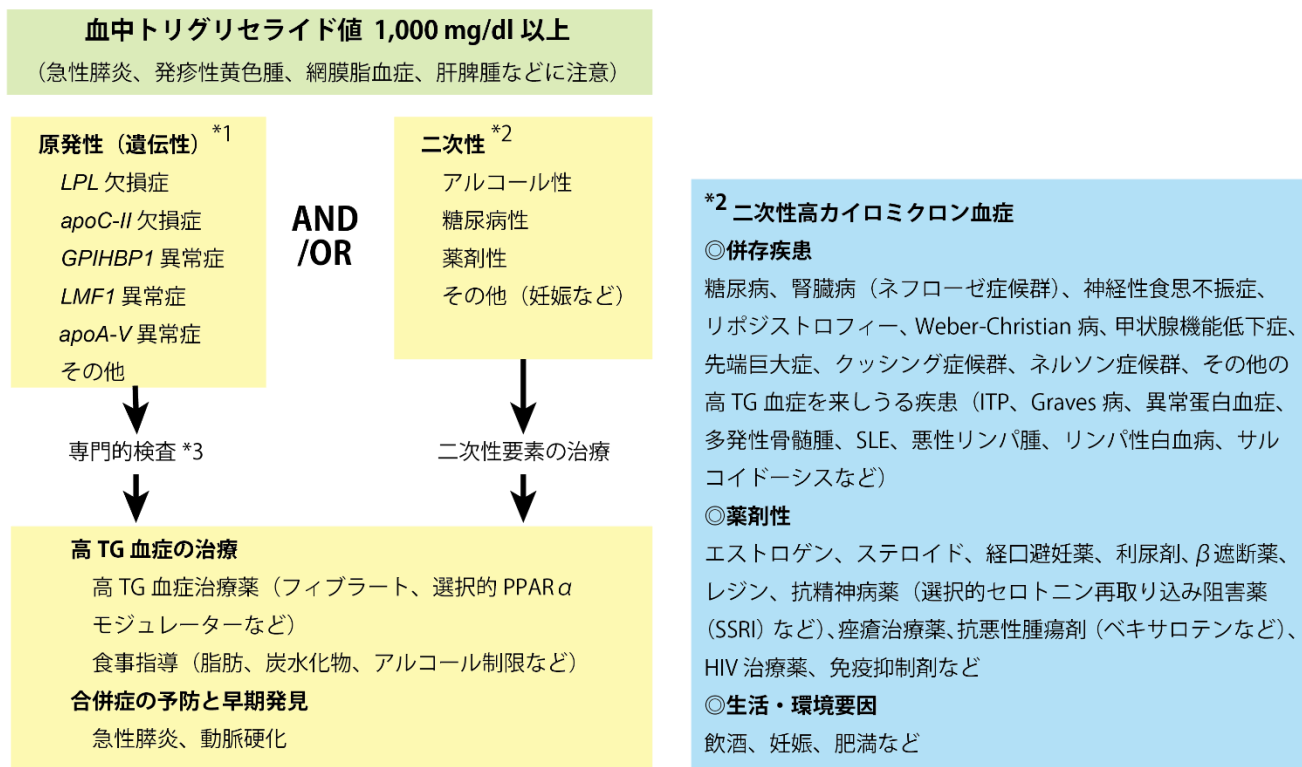
⑧ 鑑別疾患

鑑別疾患は表1に記載の通りである。

なお、二次性と思われる場合でも原発性の原因となる遺伝的素因が隠れている可能性があり注意する。

膠原病を合併している場合には、先に述べた自己抗体による高CM血症を鑑別する(25, 26)。

妊娠中の著明な高TG血症の際は原発性高CM血症を鑑別する。妊娠は一般に高脂血症をきたすが（健常者においてもLDL-Cは1.5倍程度、TGは2倍程度増加する）(32)、原発性高CM血症の患者においては特に高TG血症の増悪と膵炎の合併に注意する。妊娠中の急性膵炎の約半数は高TG血症に起因するとの報告もある(33)。



*1,2 二次性と思われる中にも原発性が隠れていることがあり注意する。
*3 LPL 活性、apoC-II 蛋白、apoA-V 蛋白、自己抗体、遺伝子検査など。

図 4：原発性高カイルロミクロン血症の診断と治療のフローチャート

⑨ 現在の治療法

原発性高CM血症の治療は、急性膵炎の予防のために、TG 1,000 mg/dl以下を目指し(1)、食後でも 1,500 mg/dlを超えないように(2)少しでも血中TG値を下げる事が大切である。

LPL経路の異常を回復し得るような根治的な治療法はない。ヒトLPLの機能獲得型多型 (S447X) をアデノ随伴ウイルスベクターにて一過性に発現する alipogene tiparvovec (Glybera®) が、2012 年に欧州初の遺伝子治療薬としてLPL欠損症を対象として認可され(34)、臨床症状と膵炎発症率の軽減が期待されたが、極めて高額な薬価 (110 万ユーロ) と効果不明確のため、2017 年に発売中止となっている。現時点では、環境要因の改善と、その効果は限定的であるが高TG血症治療薬 (フィブラート、選択的PPAR α モジュレーターなど) を用いる。

高TG血症の悪化の契機となる環境要因、生活背景はよく聴取する。食事（特に、脂肪、炭水化物やアルコールの摂取）、妊娠などの生理的变化、肥満症、糖尿病などの合併、服薬状況（薬剤性の可能性）には特に注意し、環境要因の改善につとめる。

これらの治療の効果は限定的であり、治療抵抗性で膵炎を繰り返してしまうことも多いが、脂肪摂取制限の遵守不良は合併症としての膵炎をより重症化させることから(5)、生活指導と服薬指導含め、難治性疾患としてのケアを生涯にわたって行うことが大切である。

＊脂肪摂取制限：1日15～20g以下（総カロリーの15%以下）。妊娠中の高CM血症に対して、妊娠中期や後期での1日2g以下の脂肪制限が有効であり、新生児にも影響がなかったとの報告もある(5)。

＊中鎖脂肪酸（medium chain triglyceride（MCT））：小腸からの吸収の際にMCTはCMに乗らず直接門脈系に流入するため、乳児にはMCTミルクや脱脂粉乳が、大人でも通常の油脂の代わりにMCTを使った料理がすすめられる。

＊炭水化物摂取制限：炭水化物制限はVLDLの産生を抑える。VLDLとCMは同じLPL経路で代謝されるため、VLDLの抑制はCM代謝の改善につながり得る(35)。

＊アルコール摂取制限：エタノールとして1日20g以下が目安となるが、個人差があり、基本的には禁酒が望ましい。

＊薬物療法：TG降下薬（フィブラート、選択的PPAR α モジュレーターなど）が有効な場合もある。基本的には高CM血症に有効な薬剤はないが、VLDL代謝の改善はCM代謝の改善につながり得る(35)。 ω -3系多価不飽和脂肪酸製剤で軽快するケースもあるが、魚油サプリメントによる高CM血症悪化の報告があり注意が必要である(1)。ベキサロテン製剤による脂質異常症（高CM血症や高LDL-C血症）に対して、海外のコンセンサス・ステートメントではフィブラートやスタチンの予防的投与が推奨されている(36)。

＊二次性高CM血症の治療：高CM血症の原因となる後天的な要素を可能な限り除去する（糖尿病やアルコール多飲、肥満症の治療など）。極端な減量は、体重がリバウンドした際には、かえってより重度の高TG血症と急性膵炎を起こす危険があり、注意する。糖尿病合併の場合には、糖尿病治療によって高TG血症が軽快すること、糖尿病治療薬によってTG低下作用に差が出る可能性に留意して、治療薬を選択する。例えばピオグリタゾンが他剤より有効なケースなどもある。

＊急性膵炎の治療：通常の急性膵炎の治療（絶食、低カロリー輸液など）を行う（但し、脂肪製剤の投与や高カロリー輸液は一般的には行わない）。著しい高TG血症が急性膵炎の原因となっている場合には、血漿交換療法も治療の選択肢となる（米国アフェレーシス学会ガイドライン）(37)。他に難治性の再発性高TG血症性急性膵炎（HTGP）に対し、抗酸化療法が有効との報告もあるが(38)、一定した見解はない。特殊なケースでの治療法として、アポリポ蛋白C-II欠損症の場合には、急性膵炎などの緊急時に新鮮凍結血漿の輸血が有効である。アポリポ蛋白C-IIが補充されることにより、血中のTG値は速やかに低下する(10)。

⑩ 将来の展望

1) 根本的な治療薬について

近年のゲノム研究から高TG血症と関連する遺伝子が多く同定されており、これらの遺伝子を標的としたアンチセンス核酸医薬、モノクローナル抗体製剤の中には、原発性高CM血症への有効性が示唆されているものもある。アポリポ蛋白C-III (*APOC3*) に対するアンチセンス核酸医薬 (Volanesorsen (ISIS-APOCIIIIRx, ISIS 304801)) (39)、diacylglycerol acyl transferase 1 (DGAT1) 阻害薬 (pradigastat) (40)、抗ANGPTL4 抗体 (41)、ANGPTL3 に対する抗体やアンチセンス医薬 (IONIS-ANGPTL3-LRx) (42, 43) が開発されている。このうち Volanesorsen は、健常人での phase 1、高TG血症患者での phase 2 を経て、*LPL* 欠損症を含む高カイロミクロン血症患者での有効性も示されるなど (38)、今後の臨床応用が期待されていたが、副作用もあり、FDA の認可は得られていない。他に、MTP 阻害薬 (lomitapide) が高カイロミクロン血症の治療に有効な可能性もあり、長期的な有効性・安全性の検討結果が待たれる (44)。

2) 原因遺伝子について

原発性高CM血症の多くは、まだ原因遺伝子が明らかでない (8)。このようなケースの遺伝子解析からは、新たな原因が見つかる可能性がある。例えば、*APOC2* の極度の発現低下も高カイロミクロン血症の原因となりうることで最近示唆された (アポリポ蛋白C-II 低下症) (45)。新たな原因遺伝子は新たな治療法開発につながる可能性があり、病因の更なる解明が望まれる。

3) 膵炎ハイリスクの指標について

TG > 1,000 mg/dl の症例でも、すべてが急性膵炎となるわけではなく、約 20% 程度しか急性膵炎にならないとの報告もある (6, 27)。血清TG値が 30,000 mg/dl 近くでも急性膵炎にならないケースも報告されている (5)。一方で、マイルドな高TG血症 (TG 1,000 mg/dl 以下) も急性膵炎のリスクになりうる (28)。血清TG値と急性膵炎の重症度も必ずしも関連しない (46)。どのような臨床的特徴の高CM血症が膵炎のリスクが高いかがわかれば、そのような患者を重点的に治療することが可能となるであろう。

4) 動脈硬化ハイリスクの指標について

高CM血症が動脈硬化のリスクとなるかについては、これまでも議論があったが (2)、疫学的には、著しいTG高値は急性膵炎のリスクであると同時に動脈硬化のリスクでもある (28)。遺伝疫学的研究からも、高TG血症や高CM血症をきたす遺伝子異常 (*APOA5* など) は、動脈硬化のリスクともなることが報告されている (22, 23)。例えば、*APOA5* は早発性冠動脈疾患のリスク遺伝子として *LDLR* (LDL 受容体) に次ぐリスクであると報告されている (23)。高CM血症の動脈硬化惹起性は、原因となる遺伝子異常に依存している可能性もあり、今後の解明が待た

れる。現時点での臨床的には、動脈硬化の合併に注意し、危険因子を管理することが重要となる。

おわりに

原発性高CM血症の原因遺伝子は完全には明らかではなく、根本的な治療法もなく、厳しい脂肪摂取制限などを生涯にわたり行なってもなお、急性膵炎を繰り返すケースも多い。このような背景から、原発性高CM血症は難病指定されている（表1）。原発性が疑われる場合には専門医に紹介し、専門的な検査をすすめることが望ましい。紹介基準としては、日本動脈硬化学会の「脂質異常症診療ガイド2018年版」にもある通り、急性膵炎のリスクの高くなるTG > 500 mg/dlが目安となり、随時でもTG>1,000 mg/dlは要注意である。厚労省を中心とした「原発性高脂血症に関する調査研究班」では、現在、PROLIPID研究という全国レベルでの原発性高脂血症患者の登録調査研究を行っている。希少疾患の疫学にはシステマティックな症例蓄積が必須である。膵炎や動脈硬化ハイリスク群を見分けるための診断指標同定、原因遺伝子の解明、新たな治療薬の開発などは喫緊の課題である。

参考文献

1. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Oct 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>
2. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19(1):1-12.
3. Bhattacharya S, Redgrave TG. The content of apolipoprotein B in chylomicron particles. J Lipid Res. 1981 Jul;22(5):820-8.
4. Phillips ML, Pullinger C, Kroes I, Kroes J, Hardman DA, Chen G, et al. A single copy of apolipoprotein B-48 is present on the human chylomicron remnant. J Lipid Res. 1997 Jun;38(6):1170-7.
5. Brunzell JD, Deeb SS. Familial lipoprotein lipase deficiency, apoC-II deficiency, and hepatic lipase deficiency. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 2001;2:2789-816.
6. 村勢敏郎. 高脂血症診療ガイド（第2版）. 文光堂; 2012.
7. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. Nutrients. 2013 Mar;5(3):981-1001.
8. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang J, Peter J, Defesche JC, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. J Intern Med. 2012 Aug;272(2):185-96.

9. Havel RJ, Kane JP. Chapter 114: Introduction: Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editors. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.
10. Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, Chow A, Poapst M. Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II. *N Engl J Med*. 1978 Jun;298(23):1265-73.
11. Yamamura T, Sudo H, Ishikawa K, Yamamoto A. Familial type I hyperlipoproteinemia caused by apolipoprotein C-II deficiency. *Atherosclerosis*. 1979 Sep;34(1):53-65.
12. Péterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet*. 2007 Dec;39(12):1483-7.
13. Ioka RX, Kang M-J, Kamiyama S, Kim D-H, Magoori K, Kamataki A, et al. Expression cloning and characterization of a novel glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein, GPI-HBP1. *J Biol Chem*. 2003 Feb;278(9):7344-9.
14. Beigneux AP, Davies BSJ, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab*. 2007 Apr;5(4):279-91.
15. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. 2001 Oct;294(5540):169-73.
16. Rios JJ, Shastry S, Jasso J, Hauser N, Garg A, Bensadoun A, et al. Deletion of GPIHBP1 causing severe chylomicronemia. *J Inherit Metab Dis*. 2012 May;35(3):531-40.
17. Adeyo O, Goulbourne CN, Bensadoun A, Beigneux AP, Fong LG, Young SG. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 and the intravascular processing of triglyceride-rich lipoproteins. *J Intern Med*. 2012 Dec;272(6):528-40.
18. Cefalù AB, Noto D, Arpi ML, Yin F, Spina R, Hilden H, et al. Novel LMF1 nonsense mutation in a patient with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov;94(11):4584-90.
19. Marçais C, Verges B, Charrière S, Pruneta V, Merlin M, Billon S, et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J Clin Invest*. 2005 Oct;115(10):2862-9.
20. Albers K, Schlein C, Wenner K, Lohse P, Bartelt A, Heeren J, et al. Homozygosity for a partial deletion of apoprotein A-V signal peptide results in intracellular missorting of the protein and chylomicronemia in a breast-fed infant. *Atherosclerosis*. 2014 Mar;233(1):97-103.
21. Talmud PJ. Rare APOA5 mutations--clinical consequences, metabolic and functional effects: an ENID review. *Atherosclerosis*. 2007 Oct;194(2):287-92.

22. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010 May;375(9726):1634-9.
23. Do R, Stitzziel NO, Won H-H, Jørgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015 Feb;518(7537):102-6.
24. Priore Oliva C, Pisciotta L, Li Volti G, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Feb;25(2):411-7.
25. Kihara S, Matsuzawa Y, Kubo M, Nozaki S, Funahashi T, Yamashita S, et al. Autoimmune hyperchylomicronemia. *N Engl J Med*. 1989 May;320(19):1255-9.
26. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, et al. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2017 27;376(17):1647-58.
27. Ewald N, Hardt PD, Kloer H-U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Dec;20(6):497-504.
28. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016 Dec;176(12):1834-42.
29. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):10-24.
30. Kumar J, Wierzbicki AS. Images in clinical medicine. Lipemia retinalis. *N Engl J Med*. 2005 Aug;353(8):823.
31. Nayak KR, Daly RG. Images in clinical medicine. Eruptive xanthomas associated with hypertriglyceridemia and new-onset diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2004 Mar;350(12):1235.
32. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006 Dec;189(2):451-7.
33. Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, Mamopoulos A, Karagiannis V. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Dec;159(2):261-6.
34. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther*. 2013 Apr;20(4):361-9.
35. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, Bierman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest*. 1973 Jul;52(7):1578-85.

36. Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, Illidge T, Parry E, Graham-Brown R, Cowan R, Gallop-Evans E, Wachsmuth R, Eagle M, Wierzbicki AS, Soran H, Whittaker S, Wain EM. U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):192-200.
37. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(3):83-177.
38. Heaney AP, Sharer N, Rameh B, Braganza JM, Durrington PN. Prevention of recurrent pancreatitis in familial lipoprotein lipase deficiency with high-dose antioxidant therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;84(4):1203-5.
39. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Dec;371(23):2200-6.
40. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015 Feb;14:8.
41. Dewey FE, Gusarova V, O' Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C, et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016 Mar;374(12):1123-33.
42. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O' Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 20;377(3):211-21.
43. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai L-J, Fu W, Peralta R, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017 20;377(3):222-32.
44. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015 11(6):352-62.
45. Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, et al. Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(5):481-93.
46. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol*. 2009 Apr;104(4):984-91.

表1：原発性高カイロミクロン血症の診断基準（難病情報センターの診断基準に最新の情報をアップデートしたもの）

＜診断基準＞ Definite、Probableを対象とする。

必須条件：(1)及び(2)を認め、鑑別診断（下記D）が除外される。

- (1) 血清トリグリセリド値 1,000 mg/dL以上（空腹時採血（食後 12 時間以上））
 - (2) カイロミクロンの証明（血清静置試験^{*1}、超遠心法、電気泳動法、HPLC法による）
- (*1: 血清を 4℃で 24～48 時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める)

A. 症状 主症状：1～4、副症状：5、6

1. 繰り返す腹痛AND/OR急性膵炎
2. 発疹性黄色腫
3. 網膜脂血症の存在
4. 肝腫大AND/OR脾腫大
5. 呼吸困難感
6. 神経精神症状（認知症、うつ病、記憶障害）

B. 検査所見

1. LPL活性・蛋白の欠損あるいは著明な低下（正常の 10%以下）。
（ヘパリン静脈注射後血漿（注 1）、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ。）
2. アポリポ蛋白C-IIの欠損あるいは著明な低下（正常の 10%以下）。
3. アポリポ蛋白A5 の欠損あるいは著明な低下（正常の 10%以下）。
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白C-IIに対する自己抗体の証明（注 2）。

C. 遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパクC- I I 遺伝子の変異
3. GPIHBP1 遺伝子の変異
4. LMF1 遺伝子の変異
5. アポリポタンパクA-V遺伝子の変異

D. 鑑別診断

1. III型高脂血症
2. 家族性複合型高脂血症（FCHL）
3. 二次性高脂血症（アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、ウェーバー・クリスチャン（Weber-Christian）病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤（エストロゲン、ステロイド、利尿薬、β ブロッカー、SSRIなど抗精神病薬、痤瘡治療薬、ベキサロテンなど抗悪性腫瘍剤、HIV治療薬、免疫抑制剤など）、その他高TG血症を来す疾患（多発性骨髄腫、全身性エリテマトーデス（SLE）、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど））

＜診断のカテゴリー＞

Definite（確定診断）：必須条件に、BあるいはCのいずれかの異常（疾患関連あり）が確認された場合。

Probable（臨床的診断）：必須条件に、Aの主症状のいずれかを認める場合。

Possible（疑い例）：必須条件のみ、あるいは、必須条件にAの副症状を認める場合。

(注1) 活性型のLPLは毛細血管内皮細胞表面に静電的に結合して係留されているため、ヘパリンを静注することによって初めて流血中に出現する。そのため通常、ヘパリン (10~50 U/kg (2)、60~100 U/kg (5)) 静注 10~15 分後の血漿中のLPL活性と蛋白量を測定して診断が行われる。GPIHBP1 欠損症の場合は、その前後のタイムポイントでの測定が有用である可能性もある。ヘパリン静注後血漿中の総リパーゼ活性のうちLPLによるものは約 1/3 で、残りのほとんどは肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) によるものであるため、LPL活性の分別測定のためには抗LPL抗体や抗HTGL抗体が必要となるが、硫酸プロタミンや 1M NaClにてLPLを失活させる方法もある。安定した合成基質が必要とされるなど熟練を要したが、現在では研究用として測定キットも市販されており、また蛋白量の測定も一般臨床検査として採用されている。

(注2) 本文中に記載の通り、最近GPIHBP1 に対する自己抗体による高CM血症が報告された。

(執筆責任者：後藤田貴也、岡崎啓明)