

無ベータリポ蛋白血症(無 β リポ蛋白血症)

① 要約

無 β リポ蛋白血症(ABL)は常染色体劣性遺伝形式を示す稀な疾患である。アポ B 含有リポ蛋白が欠損し、著明な低脂血症を呈する。ミクロソームトリグリセライド転送蛋白(MTP、遺伝子名 *MTTP*)の欠損(ホモ接合体)により、肝臓における血中へのVLDL分泌、腸管におけるカイロミクロン形成による脂肪吸収が障害される。有棘赤血球症を認め、脂溶性ビタミンの吸収障害により、網膜色素変性症、神経障害を呈する(図1)。MTP欠損の証明には、*MTTP*遺伝子変異の同定が必要である。脂溶性ビタミンの大量補充療法が唯一の治療法である。なお、家族性低 β リポ蛋白血症1(FHBL1)のホモ接合体の重症例はABL同様の臨床像を呈する。検査所見上は鑑別困難であり、ABLでは1親等親族には低脂血症を認めないが、FHBL1ホモ接合体の1親等親族には中等度の低脂血症を認めることが参考所見となる。

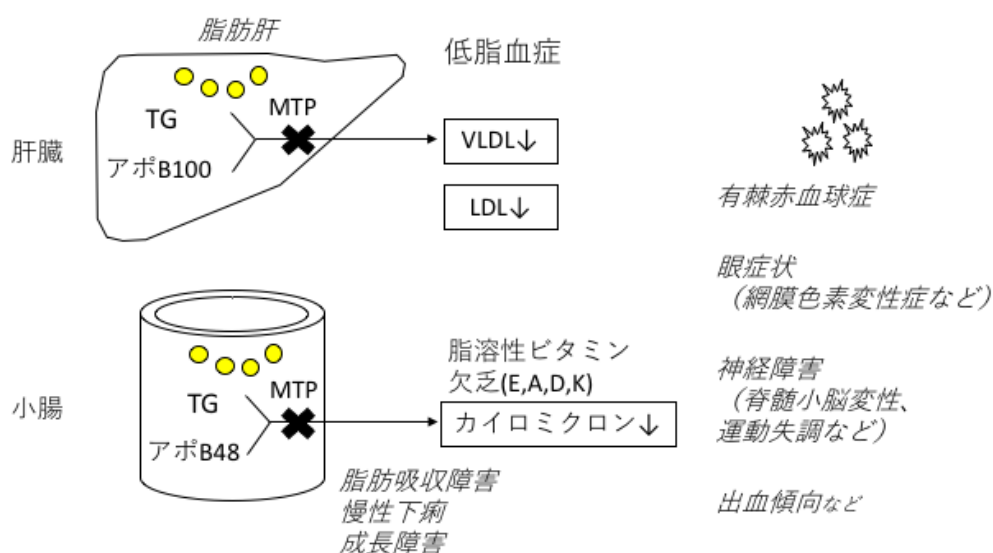


図1. 無ベータリポ蛋白血症

ミクロソームトリグリセライド転送蛋白(MTP、遺伝子名 *MTTP*)は肝臓や小腸で働き、VLDLやカイロミクロンの合成を助ける酵素である。その欠損(ホモ接合体)は、ベータリポ蛋白とよばれるこれらのアポB含有リポ蛋白の合成・分泌障害に起因する低脂血症を来すだけでなく、トリグリセライド(TG)が分泌されずに細胞内にとどまることに起因する脂肪肝や、脂肪・脂溶性ビタミン吸収障害に起因する様々な合併症(斜体で表示)の原因となる。

② はじめに

無 β リポ蛋白血症(abetalipoproteinemia ; ABL)はアポ B 含有リポ蛋白であるカイロミクロン、VLDL、LDLが欠如して著明な低脂血症を呈する稀な遺伝性疾患である。1950年にBassenとKornzweigにより有棘赤血球・網膜色素変性症・運動失調を呈する症例として報告され(1)、Bassen-Kornzweig症候群とも呼ばれる。1960年にこの疾患に罹患した患者の血清総コレステロ

ールが主に β リポ蛋白分画で低下していることが報告され(2) , 無 β リポ蛋白血症とよばれるようになった。アポ B 含有リポ蛋白の合成に必須なミクロソームトリグリセライド転送蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein ; MTP) 活性の欠損が1992年に報告された(3)。1993年にはMTPのサブユニットの1つがクローニングされ, その遺伝子(遺伝子名 *MTTP*) 異常がABL患者で報告された(4)。本症はMTP欠損による疾患である(図1)。

③ 疾患の概要(特徴・合併症・自然予後等)

出生時は無症状であるが, 授乳開始後から, 嘔吐, 腹部膨満, 脂肪吸収障害による下痢が生じ, 栄養障害による成長障害がみられる(2)。脂肪の多い食事を避けることにより, 消化器症状は軽減する(2)。小腸上皮細胞の細胞質には脂肪滴が充満し, 消化管内視鏡では, 小腸の絨毛上皮が白色調を呈し, snow white duodenumとよばれる。慢性の脂肪吸収障害により, 脂溶性ビタミンであるビタミンE, A, D, Kは低値を示す。脂溶性ビタミンの欠乏により, 思春期までに多彩な神経症状や網膜色素変性などの眼症状を呈する。神経症状は, 脊髄小脳変性が特徴で主にビタミンE欠乏によるとされ, 10歳(〜20歳)頃までに始まる。深部腱反射の低下が初発症状で, 早ければ2〜3歳で出現することが多い。その後, 振動覚や位置覚も障害され, 失調性歩行となる。しばしばRomberg徴候を伴う。未治療例の多くは30歳前に自力歩行が困難になる。推尺異常や構語障害等の運動障害を伴い, 重症例では骨格筋が拘縮し, 凹足・内反尖足・脊柱後側弯症を呈するに至るとされる。他に, 末梢神経障害, 筋症状も報告されている(2)。眼症状は, ビタミンE欠乏とビタミンA欠乏によるとされ, 網膜色素変性症が特徴的である。最初に夜盲や色覚異常がみられる。次第に視力低下や視野障害を来すこともある。また, 有棘赤血球(acanthocyte)を50%以上の赤血球で認め, 連銭形成が阻害されるため, 血沈は著明に延長する。貧血も報告されており, 脂肪吸収障害に続発する鉄, 葉酸, その他の栄養素の欠乏によるものとされている(2, 5)。肝臓では, VLDLの合成・分泌が障害され, 肝臓に脂肪が蓄積し脂肪肝になる。脂肪肝炎や肝硬変を合併したケースも報告されており, 注意が必要である(6)。この中には中鎖脂肪(medium-chain triglyceride: MCT)投与が肝硬変を誘発した可能性のあるケースもあり, MCT投与にあたっては注意が必要である(2)。その他, ビタミンK欠乏による出血傾向(プロトロンビン時間延長)や心筋症による不整脈死の報告もある。進行したケースでは神経・筋障害による自立歩行困難, 失明などによりADLが著しく低下する。ビタミン補充による症状や予後の改善が報告されている。成人期から始めても有効との報告もあるが, 症状の回復は期待しにくいいため, 早期治療が大切である(2)。治療奏功例で60代-70代まで生存しているという報告もある(5, 7, 8)。また, 妊孕性が保たれていることが報告されている(2, 9)。

④ 疾患頻度

100 万人に 1 人以下とされている(10). 世界で約 100 例の症例報告がある(11). 本邦では, 1983 年 Akamatsu らにより第 1 例が報告され(12), 以後 10 家系程度が報告されている. 遺伝子診断で確定がついているものとしては, 3 例の変異が報告されている(13, 14).

⑤ 遺伝学(病因遺伝子、遺伝形式等)

MTP 遺伝子変異により発症し, 常染色体劣性遺伝形式を呈する. 30 以上の *MTP* 変異が報告されている(10). 約 3 分の 1 に両親の血族結婚を認め, 男女比は概ね 1:1 である(11) (3:2 との報告もある(2)).

⑥ 病態

肝臓ではアポ B100 を含有する VLDL が産生され, 小腸ではアポ B48 を含有するカイロミクロンが産生される. 本症では MTP の遺伝的欠損により, これらの過程が障害されるため, VLDL さらに LDL が欠如するとともに, 腸管から吸収される脂肪からカイロミクロンが産生できない. そのため, 著明な低脂血症を呈する. カイロミクロンは脂肪や脂溶性ビタミンの吸収を担っているため, その産生障害は, 慢性的な下痢と脂溶性ビタミンの欠乏状態を来す. 脂肪吸収障害による栄養障害, 脂溶性ビタミン吸収障害に伴う網膜色素変性や神経障害に伴う ADL 低下が特に問題となる.

⑦ 我が国の診断基準と診断方法の実際

診断基準を表 1 に示す. 多くの症例では, 乳幼児期に脂肪便や発育障害で診断される. 脂溶性ビタミン欠乏による神経症状で発見される場合や成人後の健診で偶然低脂血症を診断されることもある(13). 血中総コレステロール(TC)低値(50mg/dl 未満), 血中トリグリセライド(TG)低値(15mg/dl 未満)の場合で, 他の低脂血症が除外できれば本症が疑われる. (ただし, TC, TG 値は症例によるばらつきが大きく, 本疾患が MTP 欠損によるアポ B 含有リポ蛋白の分泌障害に起因することを考えると, 本来的には LDL-C, アポ B によるスクリーニングの方が望ましい. 既報の症例は, LDL-C < 15 mg/dl, アポ B < 10 mg/dl の範囲にあることから(6, 11, 13, 14), LDL-C < 15 mg/dl, アポ B < 10 mg/dl をスクリーニング基準とするのが望ましい(ただし典型例ではアポ B < 5 mg/dl)).

症状としては, 脂肪便や慢性下痢, 神経症状の有無, 網膜色素変性症の有無を確認する. 検査としては, 血中アポ B 濃度が欠損レベル(5mg/dl 未満)であることを確認する. また有棘赤血球は 50%以上の赤血球に認める. MTP 欠損の証明には, *MTP* 遺伝子変異の同定が必要である.

⑧ 鑑別疾患

二次性低 β リポ蛋白血症として、種々の疾患の慢性経過および終末期において低LDL血症が出現する。高頻度の疾患として、肝硬変を代表とする慢性肝疾患、甲状腺機能亢進症、慢性膵炎などによる腸管脂肪吸収障害、貧血を来す血液疾患などもLDLが低下することがよく知られている。家族性低 β リポタンパク血症1(familial hypobetalipoproteinemia ; FHBL1)は常染色体優性遺伝形式であり、アポB蛋白の遺伝子異常による短縮アポBが主たる原因である。ヘテロ接合体(3000人に1人程度)では網膜色素変性や神経障害をきたすことは無いが、ホモ接合体(100万人に1人以下)の重症例では無 β リポ蛋白血症同様の臨床像を呈する。本人の検査所見上は鑑別困難であり、ABLでは1親等親族には低脂血症を認めないが、FHBL1ホモ接合体の1親等親族には中等度の低脂血症を認めることが参考所見となる。その他に乳幼児の低コレステロール血症に下痢、嘔吐、成長障害を伴う遺伝性疾患の鑑別としてカイロミクロン停滞病(Anderson病)がある。非常にまれな疾患で、常染色体劣性遺伝を呈する。カイロミクロンの分泌に重要なSar1b(secretion-associated and Ras-related GTPase 1B)をコードする*SAR1B*遺伝子の変異により、カイロミクロン(およびアポB48)が分泌されず、脂肪便、成長障害、低コレステロール血症を呈する(15)。血中トリグリセライド値は正常である。

⑨ 現在の治療法

治療の概要を表2に示す(8)。下痢を回避するためには脂肪の摂取制限が必要である。総カロリー摂取の30%以下(あるいは1日15~20g以内(小児では5g/日以内から始める))に脂肪摂取を制限する(2, 7, 8, 10, 11, 16)。乳児の栄養障害には、カイロミクロンを経ずに吸収されるMCTを投与することがあるが必須ではなく、肝硬変の誘発には注意する必要がある(2, 11)。また、必須脂肪酸が不足しないように配慮する(8)。ビタミンEの経口大量補充療法は、神経症状の発症及び進展遅延に推奨されている(2, 10)。但し、血中ビタミンEレベルは正常化せず、正常下限の30%までにとどまるといわれている(5, 11)。また、ビタミンEの補充は、その他の脂溶性ビタミンの競合的吸収障害を来すことにより、ビタミンK欠乏などを助長する可能性があるため注意が必要である(11)。ビタミンEと共にビタミンAの大量投与は、眼症状の予防に有効である(2, 10)。ビタミンD・ビタミンK・鉄・葉酸の補充が必要な場合もあるため血中濃度をモニターする(2, 5, 7, 10, 16)。ビタミンAやビタミンKの補充の場合には、補充によって血中濃度が正常化するといわれている(2, 5)。ビタミンA毒性には注意する必要がある(8)。血中ビタミンA値が正常であるにも関わらず、ビタミンA補充後にビタミンA毒性を来したケースが報告されている(8)。ビタミンAの治療目標は、毒性を避けるため正常下限にすべきとされ(8)、ビタミンA補充にあたっては血中 β カロテン濃度をモニターしながら補充量を調節することが推奨されている(5, 7, 8)。妊婦や妊娠の可能性のある女性の場合にはビタミンA毒性に特に留意し、投与量が過剰とならないように、まずは補充量を50%に減量し、 β カロテンやビタミンAの血中濃度

をモニターし投与量を調節しながら補充する(7,8)。ビタミンAは必須のビタミンであるため、妊娠中であっても補充を中止してはならない(8)。

経過観察にあたり、Hegeleらの推奨する経過観察の概要を表3に示す(8)。

⑩ 将来の展望

脂溶性ビタミンの経口大量補充療法が唯一の治療法であるが対症療法にとどまる。根治治療は小腸や肝臓におけるMTPの発現回復であるが、現時点では技術的に困難であり、画期的な治療法の開発が望まれる。稀な疾患であるため疾患データベースによる遺伝子変異、症状、合併症、治療状況、予後についての情報蓄積も重要な課題である。これらの情報を活用して、例えば遺伝子変異の種類による疾患の重症度の予測や、臨床的特徴をふまえた最適な治療法の選択が可能となれば、患者へのメリットは大きい。

文献

1. Bassen FA, Kornzweig AL. Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood*. 1950;5(4):381-87.
2. Kane JP, Havel R. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. Vol 2. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2717-52.
3. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science (New York, NY)*. 1992;258(5084):999-1001.
4. Shoulders CC, Brett DJ, Bayliss JD, Narcisi TM, Jarmuz A, Grantham TT, et al. Abetalipoproteinemia is caused by defects of the gene encoding the 97 kDa subunit of a microsomal triglyceride transfer protein. *Human molecular genetics*. 1993;2(12):2109-16.
5. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2008;3:19.
6. Di Filippo M, Moulin P, Roy P, Samson-Bouma ME, Collardeau-Frachon S, Chebel-Dumont S, et al. Homozygous MTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *Journal of hepatology*. 2014;61(4):891-902.
7. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *Journal of inherited metabolic disease*.

2014;37(3):333-9.

8. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Abetalipoproteinemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018; 1993-2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532447/>
9. Gaudet LM, MacKenzie J, Smith GN. Fat-soluble vitamin deficiency in pregnancy: a case report and review of abetalipoproteinemia. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC.* 2006;28(8):716-9.
10. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: Abetalipoproteinaemia--Update 2014. *European journal of human genetics : EJHG.* 2015;23(6).
11. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annual review of nutrition.* 2000;20:663-97.
12. Akamatsu K, Sakaue H, Tada K, Mizukami Y, Yamaguchi S, Tanaka A, et al. A case report of abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig syndrome)--the first case in Japan. *Japanese journal of medicine.* 1983;22(3):231-6.
13. Ohashi K, Ishibashi S, Osuga J, Tozawa R, Harada K, Yahagi N, et al. Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia. *Journal of lipid research.* 2000;41(8):1199-204.
14. Yang XP, Inazu A, Yagi K, Kajinami K, Koizumi J, Mabuchi H. Abetalipoproteinemia caused by maternal isodisomy of chromosome 4q containing an intron 9 splice acceptor mutation in the microsomal triglyceride transfer protein gene. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 1999;19(8):1950-5.
15. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, Deslandres C, Charcosset M, Castagnetti J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet journal of rare diseases.* 2010;5:24.
16. Joy TR, Hegele RA. Evidence-based treatment of primary hypo- and hypercholesterolemic disorders. In: Vissers MN, Kastelein JJP and Stroes ES. Evidence-based management of lipid disorders. Shrewsbury, UK: Tfm; 2010:51-71
17. Black DD, Hay RV, Rohwer-Nutter PL, Ellinas H, Stephens JK, Sherman H, Teng BB, Whittington PF, Davidson NO. Intestinal and hepatic apolipoprotein B gene expression in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology.* 1991 Aug;101(2):520-8.

表1 無 β リポタンパク血症の診断基準

必須項目

- ・血中総コレステロール 50mg/dL 未満
- ・血中トリグリセリド値 15mg/dL 未満

A. 症状

1. 脂肪便又は慢性下痢
2. 神経症状（運動失調, 痙性麻痺, 末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など）
3. 網膜色素変性症（夜盲, 視野狭窄, 視力低下など）

B. 検査所見

1. 血中アポB濃度 5mg/dL 未満
2. 有棘赤血球の存在

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 β リポタンパク血症, カイロミクロン停滞病（アンダーソン（Anderson）病）, 甲状腺機能亢進症

※家族性低 β リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は, 本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが, 以下の所見を参考に鑑別可能である。

- ・1～2親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり1親等家族に軽度低脂血症を認めないが, 家族性低 β リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため, ホモ接合体の1親等親族（ヘテロ接合体）に正常の1/2程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポB濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

D. 遺伝学的検査

MTTP 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で, A・Bの各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: 必須項目を満たす例で, A・Bの3項目以上（Bの1項目を含む）を満たし, Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

表2 治療概要(文献8より改変引用)

症状	治療	検討点など
成長障害	適切なカロリー摂取を確保 ¹ (極度の低栄養では MCT 投与を検討 (2, 7))	栄養士に紹介を検討する MCT 投与の際は肝障害・肝硬変の誘発 に注意し, 長期投与は避ける (2, 11)
脂肪便	低脂肪食 ・総カロリーの 10-20%(8) ・総カロリーの 30%以下 (7, 10) ・15-20 g/日以内 (2, 16) ・小児では 5 g/日以内から始める (11)	長鎖脂肪酸は避ける
	経口必須脂肪酸の補充 (7, 8, 11)	耐容内のティースプーン 1 杯以下の 多価不飽和脂肪酸の豊富な油 (大豆 油やオリーブ油など) (7, 8, 11)
線維化を伴わない 脂肪肝	脂肪制限	
肝線維化, かつ/ま たは肝硬変	(肝移植されたケースもある (17))	早期診断・早期治療がなされれば非 常にまれな合併症である
脂溶性ビタミン欠 乏	ビタミン E ² ・100-300 IU/kg/日 (7, 8, 10, 11) ・1,000-2,000 mg/日 (幼児)、5,000- 10,000 mg/日 (学童期以降の小児から 成人) (2) ・2,400-12,000 IU/日 (5, 16)	ビタミン補充は, 経口投与をするべ きである (脂溶性ビタミンの経静脈 投与は必要ない) . ビタミン E の補充は, その他の脂溶 性ビタミンの競合的吸収阻害を来た すことにより, ビタミン K 欠乏など を助長する可能性があるため注意が 必要である (10).
	ビタミン A ³ ・100-400 IU/kg/日 (5, 7, 8, 16)	
	ビタミン K ・5-35 mg/週 (5, 7, 8, 16)	
	ビタミン D ⁴ ・800-1,200 IU/日 (7, 8)	
貧血	軽度の貧血は一般的に治療の必要は ないが, 時に脂溶性ビタミンに加え	

	て、ビタミン B12、鉄、葉酸の投与を検討(2, 5, 7, 10, 16)	
INR 上昇	ビタミン K 補充(上記参照)	
視力異常	ビタミン E やビタミン A 補充(上記参照)は、視力障害の進行を停止し、眼の合併症進展を予防(2, 8, 10)	
構音障害	言語聴覚療法	ビタミン E 早期補充により、構音障害はまれ
運動失調	集中的なリハビリテーション(または協調性障害の理学療法)	神経科医, 理学療法医, 理学・作業療法士からなる集学的チームによる最善の治療
	転倒防止のため杖/歩行器	
	必要があれば、電動車いすに乗るために住宅改修	
	食事補助具や着衣用のフック	
	体重コントロール(肥満は、歩行と移動困難を悪化させるため)	
甲状腺機能低下症	甲状腺ホルモン補充による標準治療	

1 適切な治療で、正常の成長速度が達成されうるが、治療後でも十分な成長をすることは限らない(7, 8).

2 ビタミン E の単位は、トコフェロール酢酸エステル 1 mg を 1 単位(IU)と定められている。本邦で使用可能なビタミン E 製剤は、トコフェロール酢酸エステルとトコフェロールニコチン酸エステルである。トコフェロール酢酸エステル 1 mg は 1 IU, トコフェロールニコチン酸エステル 1 mg は 0.88 IU に相当する。なお、血中ビタミン E レベルは正常化せず、正常下限の 30%までにとどまるといわれている(5, 11).

3 ビタミン A 毒性の可能性は低いですが、血中ビタミン A 値が正常であるにも関わらず、ビタミン A 補充後にビタミン A 毒性を来たしたケースが報告されており注意が必要。ビタミン A の治療目標は、毒性を避けるため正常下限にすべきとされ(8)。ビタミン A 補充にあたっては血中 β カロテン濃度をモニターしながら補充量を調節することが推奨されている(5, 7, 8)。妊婦や妊娠の可能性のある女性の場合にはビタミン A 毒性に特に留意し、投与量が過剰とならないように、まずは補充量を 50%に減量し、 β カロテンやビタミン A の血中濃度をモニターし投与量を調節しながら補充する(7, 8)。ビタミン A は必須のビタミンであるため、妊娠中であっても補充を中止してはならない(8)。

4 本邦で使用可能なビタミン D 製剤は、活性型ビタミン D 製剤であり、天然型ビタミン D は薬価収載されていない。

表 3 経過観察概要(文献 8 より改変引用)		
	評価	頻度
全身	成長パラメータの評価	診察毎
胃腸系	脂質 ¹	数年毎
	肝機能 ²	毎年
	脂溶性ビタミン ³	
	肝臓エコー	3 年毎
血液系	全血算 (complete blood count)	毎年
	INR	
	網状赤血球数	
内分泌系	血清カルシウム, リン, 尿酸	毎年
	血清 TSH	
眼科	眼科的評価	6-12 ヶ月毎
神経系	神経学的評価	6-12 ヶ月毎
その他	骨密度 (DXA)、心エコー	3 年毎 (7)

1 脂質評価は一般的に総コレステロール, トリグリセライド, LDL コレステロール, HDL コレステロール, アポ B, アポ AI

2 AST, ALT, γ GTP, 総ビリルビンと直接ビリルビン, ALP, アルブミン

3 ビタミン A (レチノール), β カロテン, 25-OH ビタミン D, ビタミン E, ビタミン K (他に、脂肪吸収障害に伴って二次的に欠乏・不足しうるとされるビタミン B12, 鉄, 葉酸; 欠乏により神経障害を来す可能性のあるビタミン (B6, B12) など) (2, 5, 7, 10, 16)

(執筆責任者: 岡崎啓明、高橋学)