

総説 「家族性低 β リポタンパク血症 1 (ホモ接合体)」

① 要約

家族性低 β リポタンパク血症 (familial hypobetalipoproteinemia: FHBL) 1 は常染色体共顕性 (優性) 遺伝形式をとる遺伝性疾患であり, アポリポタンパク B (以下「アポ B」) の異常 (*APOB* 遺伝子機能喪失型変異) により生じる. アポ B は超低比重リポタンパク質 (very low-density lipoprotein: VLDL) やカイロミクロンの形成に必要なタンパク質である. VLDL は, コレステロールやトリグリセライド (triglycerides: TG) を肝臓から末梢組織へ運び, カイロミクロンは, 腸管からエネルギー源としての脂質や脂溶性ビタミンを吸収・運搬する. FHBL1 ホモ接合体では, *APOB* 変異に起因するアポ B の重度な機能障害により, 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, 著明な低脂血症を呈するとともに, 脂肪や脂溶性ビタミンの吸収障害により, 成長障害や, 有棘赤血球症, 網膜色素変性症, 神経障害を呈する (図 1). FHBL1 ホモ接合体は, *MTTP* 遺伝子変異を原因とする無 β リポタンパク血症 (abetalipoproteinemia: ABL) (常染色体潜性 (劣性) 遺伝) と類似の病態を呈する. FHBL1 ホモ接合体と ABL との鑑別は, 検査所見上は困難であるが, ABL では第 1 度近親者のヘテロ接合体に低脂血症を原則認めないのに対し, FHBL1 ホモ接合体の第 1 度近親者のヘテロ接合体では中等度の低脂血症を認めることが参考所見となる. アポ B 欠損の証明には, *APOB* 遺伝子機能喪失型変異の同定が必要である. FHBL1 ヘテロ接合体は比較的高頻度で, 脂肪肝を認めることが多い他は基本的に無症状だが, FHBL1 ホモ接合体は希少疾患であり, 無治療では重度な障害を来す. FHBL1 ホモ接合体に対しては, 根治的な治療薬はなく, 現時点では, 脂溶性ビタミンの大量補充療法が唯一の治療法である. 本疾患は 2021 年 11 月に本邦の指定難病に追加された.

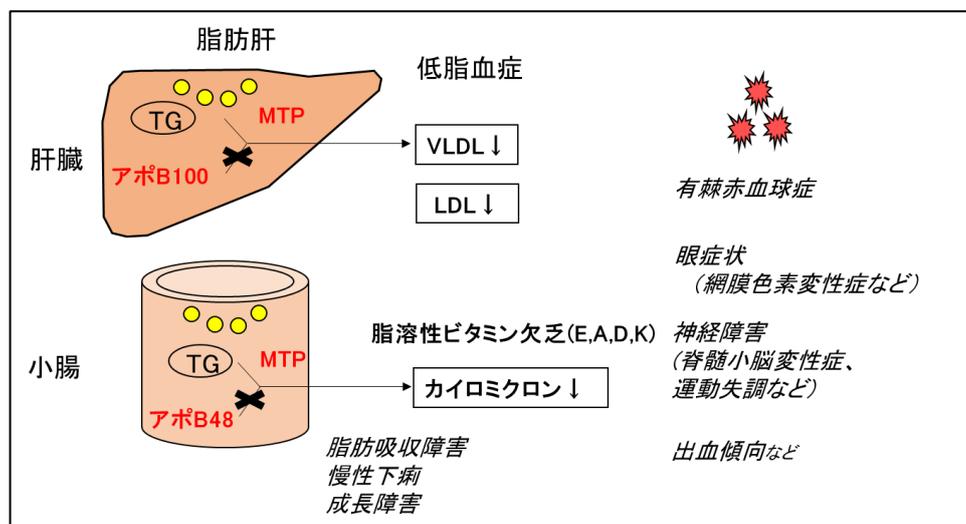


図 1. 家族性低 β リポタンパク血症 (FHBL) 1 アポ B は肝臓や小腸で合成されるリポタンパク (VLDL やカイロミクロン) の構成蛋白である。その欠損は、 β リポタンパクと呼ばれるこれらのアポ B 含有リポタンパクの合成・分泌障害に起因する低脂血症を来すとともに、トリグリセライド (TG) の VLDL としての分泌不全に起因する脂肪肝や、カイロミクロンの分泌不全に起因する脂肪・脂溶性ビタミン吸収障害と、それに伴う様々な合併症 (斜体で表示) の原因となる。

② はじめに

FHBL1 ホモ接合体はアポ B 含有リポタンパクであるカイロミクロン、VLDL、低比重リポタンパク質 (low-density lipoprotein: 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。1987 年に、Young らは、本疾患患者血清中に正常アポ B の 37% の分子量しかない短縮型アポ B (アポ B37) を見出し、それが *APOB* 遺伝子変異によることを解明した¹。以後、多くの FHBL 家系において種々の程度の短縮アポ B が見出だされ、90 種類以上の疾患原因となる *APOB* 遺伝子変異が報告されている²。

APOB 遺伝子からは、肝臓では VLDL を構成するアポ B100 が、小腸ではカイロミクロンを構成するアポ B48 が合成される。アポ B48 はアポ B100 全長の 48% に相当するサイズであることから、そのように呼ばれる。*APOB* 遺伝子の変異部位に従って、不完全な短縮型アポ B が生成されるが、一般的に、短縮度が強いほど、分子量が小さく、合成・分泌の低下や低脂血症の程度はより強い。アポ B30 より短いものに関しては血中に分泌されないとされる。アポ B48 より長い変異の場合、小腸でのアポ B48 合成によるカイロミクロン分泌は維持され、血中トリグリセライド値や脂肪吸収は保たれる³。

低 β リポタンパク血症は、proprotein convertase subtilisin kexin 9 (*PCSK9*) や angiopoietin-like 3 (*ANGPTL3*) といった遺伝子の変異に起因するものも報告されているが^{4,5}、*APOB* 遺伝子機能喪失型変異に起因するものを FHBL1、*ANGPTL3* 遺伝子変異に起因するものは FHBL2 と呼称している。

③ 疾患の概要(特徴・合併症・自然予後等)

③-1 FHBL1 ヘテロ接合体

FHBL1 ヘテロ接合体では、血中 LDL コレステロール値およびアポ B 値は 5 パーセント未満に低下し、それぞれ 70mg/dl 未満、50mg/dl 未満の中等度低脂血症を呈する⁶。大半は無症状であるが、肝臓からリポタンパク分泌が低下することにより、高頻度に脂肪肝を呈する。アルコール過剰摂取、過剰なエネルギー摂取、肝機能障害により、稀に肝硬変を来す可能性があるため注意を要する。また肝臓癌発症の報告がある⁷。LDL コレステロールが低下することにより、動脈硬化にはなりにくいと報告されている⁸。その他、胆石の増加といった報告や、稀に有棘赤血球の検出や脂肪吸収障害とそれに伴う神経症状・網膜色素変性の表現型を呈する報告もある⁹。

③-2 FHBL1 ホモ接合体

FHBL1 ホモ接合体では、アポ B 含有リポタンパクが欠損し、著明な低脂血症を呈する。一般的に、アポ B の短縮が強い程、低脂血症の程度も強い傾向にある。特に、カイロミクロンの分泌不全を伴うと考えられるアポ B48 以下の短縮アポ B によるホモ接合体では、ABL と類似した表現型を呈し、さらにアポ B30 以下の短縮アポ B によるホモ接合体では、血中に分泌されないとされ、さらに重症の表現型を呈する⁷。

重症例においては、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⁹。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⁹。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 と呼ばれる。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。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。未治療では 30 歳前に自力歩行が困難になることもある。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・脊柱後側彎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⁹。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。症状は夜盲や色覚異常から始まり、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、連鎖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^{7,9}。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、肝臓癌まで発展したケースも報告されており、注意が必要である^{10,11}。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⁹。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⁹。重症例は乳幼児期で診断されるが、成人期での診断例も多く、平均診断年齢は 21 歳とする報告があり¹⁰、中には重症例でも 50 代まで無治療で診断されていなかったような症例もある¹²。予後は変異の種類や重症度、診断時期・治療内容・環境などによって様々であり¹³、無治療では重度の神経障害や呼吸不全により 20 代で死亡する可能性があるが、治療奏功例では 70 代以上の長期生存例もある⁷。また、女性において黄体期におけるプロゲステロン産生低

下の報告があるものの、性腺機能や妊孕性は保たれていると考えられる^{9,13-15}。

④ 疾患頻度

一般人口の3000人に1人が短縮アポBを有するという報告もあるが¹⁶、ホモ接合体の頻度は極めて稀で、100万人に1人以下とされる⁷。これまで、世界で約50例の症例報告がある^{8,10,12,17-21}。本邦では、1998年にOhashiらにより短縮アポBを同定した第1例が報告され²²、これまでに学会報告も含めて約10例の報告がある（*APOB* 遺伝子変異の記載があるものは8例、論文報告は6例^{8,19,22-24}）。

⑤ 遺伝学(病因遺伝子、遺伝形式等)

APOB 遺伝子機能喪失型変異により発症し、常染色体共顕性（優性）遺伝形式を呈する。ホモ接合体および複合ヘテロ接合体で重症型となる。ホモ接合体の場合、両親は血族婚であることが多い¹³。*APOB* 遺伝子は、第2染色体p24に存在し、29エクソンからなる全長43kbの遺伝子で、4563個のアミノ酸をコードしている。エクソン26は7572塩基を有する大きなエクソンで、遺伝子変異の多くの報告は同部位に集中している²⁵。ヘテロ接合体も含めると、90種類以上の*APOB* 遺伝子変異が報告されている²。これらの変異のほとんどはフレームシフト変異かナンセンス変異であり、一部がスプライス部位の変異である。典型的には、*APOB* 遺伝子の変異部位に従って不完全な短縮型アポBが生成され、アポB含有リポ蛋白の合成・分泌の低下や異化亢進を介して、カイロミクロン・VLDL・LDLの低下による低脂血症を呈する。短縮アポBを呈さないミスセンス変異による症例も一部報告されている²⁰。

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。本症ではアポBの遺伝子変異により、VLDL・LDLが低下するとともに、一般的にアポB48以下の変異の場合には、カイロミクロンも低下する。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、慢性的な下痢と脂溶性ビタミンの欠乏状態も来す。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、これらに起因する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。重症例は、乳幼児期に脂肪便や発育障害で診断される。成人期になって、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健診で指摘された低脂血症を契機に診断されることもある。血中LDLコレステロール低値（15 mg/dL未満）、血中アポB低値（15 mg/dL未満（典型例では5 mg/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。症状として脂肪便や慢性下痢などの消化器症状の有無，神経症状の有無，網膜色素変性症などの眼症状の有無を確認する。有棘赤血球は，典型例では 50%以上の赤血球に認められる。アポ B 異常の証明には，*APOB* 遺伝子機能喪失型変異の同定が必要である。

⑧ 鑑別疾患

続発性（二次性）低 β リポタンパク血症としては，種々の疾患の慢性経過および終末期により低 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がある。

原発性低 β リポタンパク血症としては，ABL が FHBL1 ホモ接合体重症例と同様の臨床像を呈する^{15, 26}。ABL は常染色体潜性（劣性）遺伝形式の稀な先天性疾患であり，MTTP 蛋白の遺伝子異常によりアポ B 含有リポタンパクの合成が障害される。FHBL1 ホモ接合体と ABL とは，検査所見はよく類似しているため，患者の検査所見だけでは鑑別困難である。鑑別には家族歴が重要であり，ABL では第 1 度近親者のヘテロ接合体には低脂血症を認めないが，FHBL1 ホモ接合体の第 1 度近親者のヘテロ接合体には中等度の低脂血症を認めることが参考所見となる。

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。非常に稀な疾患で，常染色体潜性（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²⁷。血中トリグリセライド値は正常である。

PCSK9 機能喪失型変異による低 β リポタンパク血症は，常染色体顕性（優性）遺伝を示す。*PCSK9* は主に肝臓から分泌され，LDL 受容体を分解するタンパク質であり，*PCSK9* の機能喪失は，肝臓への血中 LDL 取り込み亢進により低 LDL-C 血症を来す。無症状であり，脂肪肝の頻度は増やさず，抗動脈硬化性であると報告されている^{4, 28}。

ANGPTL3 遺伝子変異による低 β リポタンパク血症は，FHBL2 と呼ばれる。*ANGPTL3* はリポタンパクリパーゼ（LPL）と血管内皮リパーゼ（EL）を阻害するタンパク質であり，FHBL2 ホモ接合体では，LPL と EL の活性が増加し，VLDL と HDL の異化が促進され，トリグリセライド，LDL コレステロール，HDL コレステロールが低下する。FHBL2 ヘテロ接合体では，HDL コレステロールは低下しないが，トリグリセライドと LDL コレステロールは中等度低下する。FHBL2 は無症状であり，脂肪肝の頻度は増やさず，抗動脈硬化性であると報告されている^{5, 28, 29}。

⑨ 現在の治療法

治療の概要を表2に示す⁷。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^{2,7,9,13,30-32}。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¹³、MCTの長期投与による肝硬変の誘発の可能性を示唆する報告もあり、注意する必要がある^{9,31}。また、脂肪摂取制限にあたっては必須脂肪酸が不足しないように配慮する。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⁷。但し、大量のビタミンEを投与しても、血中ビタミンEレベルは正常化せず、正常下限の30%までに留まると言われている^{30,31,33}。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阻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³¹。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⁷。ビタミンD・ビタミンKの補充が必要な場合もあり、血中濃度をモニターする^{7,9}。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^{9,33}。ビタミンA補充にあたっては、ビタミンA毒性に注意する必要がある。ビタミンA補充後に、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毒性を来したケースが報告されている¹³。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、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^{7,13}。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^{7,13}。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⁷。

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⁷。

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留まる。根治治療は小腸や肝臓におけるアポB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。厚労省の「原発性脂質異常症に関する調査研究班」では、PROLIPID研究を開始し、原発性脂質異常症患者の登録調査を行っている³⁴。また、国際的には、2019年にAbetalipoproteinemia and Related Disorders Foundation (ABLRDF)が設立され、本疾患を含む原発性低脂血症の新規分類の提唱（表4）や診断と治療の手引き作成などを行っている^{15,35}。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。

表1 家族性低 β リポタンパク血症1（ホモ接合体）の診断基準

A. 症状

1. 消化器症状（脂肪吸収障害による脂肪便，慢性下痢，嘔吐，成長障害など）
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. 眼症状（網膜色素変性症，夜盲，色覚異常，視野狭窄，視力低下など）

B. 検査所見

1. 血中 LDL-コレステロール 15 mg/dL 未満（Friedewald 式による）又は血中アポリポタンパク B 15 mg/dL 未満
2. 末梢血血液像で有棘赤血球の存在

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ・無 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

※無 β リポタンパク血症との確実な鑑別は，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。

- ・ホモ接合体発端者の第1度近親者のコレステロール低値

家族性低 β リポタンパク血症（FHBL）1は常染色体共顕性（優性）遺伝であるため，第1度近親者のヘテロ接合体に低脂血症を認めるが，無 β リポタンパク血症は常染色体潜性（劣性）遺伝であり，第1度近親者に低脂血症を認めない。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

APOB 遺伝子機能喪失型変異

<診断のカテゴリー>

Definite：Aの全て及びB-2の計4項目のうち1項目以上を満たし，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の全て及びB-2の計4項目のうち2項目以上を満たし，B-1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7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 ^{9,13})	・栄養士に管理を依頼する ・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 ^{9,31}
脂肪便	低脂肪食 ・総カロリーの30%以下 ^{2,7,13} ・総カロリーの10-20%以下 ³⁰ ・15-20 g/日以内 ^{9,32} ・小児では5 g/日以内から開始 ³¹	長鎖脂肪酸は避ける ¹³
	必須脂肪酸の経口的補充 ^{7,13} (ω 6 脂肪酸を総カロリーの5%以上, ω 3 脂肪酸を総カロリーの1%以上 ³⁰)	ティースプーン1~3杯程度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) ^{13,30}
脂肪肝/肝線維化/肝硬変	終末期の肝不全では, 肝移植を考慮	大部分の症例で脂肪肝を合併. 高頻度に脂肪肝炎に移行し, 稀に肝硬変・肝細胞癌を合併 ⁷
脂溶性ビタミン欠乏	ビタミン E ^② ・100-300 IU/kg/日 ^{7,13} ・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) ⁹ ・2,400-12,000 IU/日 ^{32,33}	・ビタミン補充は, 経口投与(経静脈投与は必要ない) ¹³ ・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り, 注意が必要である ³¹ ・ビタミン K 補充はプロトロンビン時間延長を改善し得る
	ビタミン A ^③ ・100-400 IU/kg/日 ^{7,13}	
	ビタミン K ・5-35 mg/週 ^{7,13} ・5 mg/日 ^{32,33}	
	ビタミン D ^④ ・800-1,200 IU/日 ^{7,13}	
貧血	一般的に治療の必要はないが, 適宜ビタミン B12, 鉄, 葉酸の補充を検討する	・軽症のことが多い

眼症状（夜盲，色覚異常，暗点）	・眼科医による標準治療 ・ビタミン A・E の補充は眼の合併症進展を予防し得る ^{2,9}	視覚補助具を検討する
運動失調	リハビリ（理学/作業療法）	失調歩行には杖，歩行器，車椅子などが有効である
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 ・重度の障害では補助機器の利用を検討する

- 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¹³。
- 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，ビタミン E を大量補充しても血中ビタミン E レベルは正常化せず，正常下限の 30%までに留まると言われている^{30,31,33}。
- 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，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^{7,13}。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^{7,13}。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⁷。
- 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。

評価	頻度
<ul style="list-style-type: none"> ・成長パラメータの評価 ・病状進行の徴候や消化器症状^①の確認 	6-12 か月毎
検査所見 <ul style="list-style-type: none"> ・脂質プロフィール^② ・肝機能^③ ・βカロテン/ビタミンA, 25-OH ビタミンD, ビタミンE, ビタミンK ・プロトロンビン時間 ・カルシウム, リン, 尿酸 ・血算, 鉄, ビタミンB6, ビタミンB12, 葉酸^④ ・TSH^⑤ 	1-2 年毎
<ul style="list-style-type: none"> ・眼科的評価 ・神経学的診察 	6-12 ヶ月毎
<ul style="list-style-type: none"> ・心臓超音波検査 	3 年毎 ¹³
<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓超音波検査 ・骨密度 (DXA) ^⑥ 	3-5 年毎

- ① 肝腫大や下痢を含む
- ② 脂質評価は総コレステロール, 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 など
- ③ AST, ALT やその他 γ GTP, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, アルブミンなど
- ④ ビタミンB12 や葉酸の異常はFHBL1に特異的な所見ではないが, 特に高齢者で二次的に欠乏・不足する可能性がある (治療可能)
- ⑤ 甲状腺機能の異常はFHBL1に特異的な所見ではないが, 一般的に起こりやすい併存症である (治療可能)
- ⑥ -1SD以下の骨密度低下があれば, ビタミンD投与の増量を促す

表4 単一遺伝子変異による低 β リポタンパク血症の新規分類 (文献15より改変引用)				
新規名称	一般名称	遺伝子異常	蛋白の機能	遺伝形式
Class I: リポタンパクの合成・分泌障害 (Lipoprotein assembly and secretion defects (SD))				
FHBL-SD1	無 β リポタンパク血症 (ABL)	<i>MTTP</i>	アポ B 含有リポタンパクの合成・分泌	常染色体潜性 (劣性) 遺伝
FHBL-SD2	家族性低 β リポタンパク血症 (FHBL) 1	<i>APOB</i>	アポ B 含有リポタンパクの構成蛋白	常染色体顕性 (優性) 遺伝
FHBL-SD3	カイロミクロン停滞病 (CRD)	<i>SAR1B</i>	小胞体からゴルジ体へのカイロミクロン輸送	常染色体潜性 (劣性) 遺伝
Class II: リポタンパクの異化亢進 (Enhanced lipoprotein catabolism (EC))				
FHBL-EC1	家族性複合型低脂血症 (FCHL)・FHBL2	<i>ANGPTL3</i>	リポタンパクリパーゼ活性の抑制など	常染色体顕性 (優性) 遺伝*
FHBL-EC2		<i>PCSK9</i>	LDL 受容体の分解促進	常染色体顕性 (優性) 遺伝

* FHBL-EC1 (FHBL2) は, 形質により遺伝形式が異なり, トリグリセライドと LDL コレステロールについては顕性 (優性) 遺伝, HDL コレステロールについては潜性 (劣性) 遺伝を示すと報告されている⁵.

1. Young SG, Northey ST, McCarthy BJ. Low plasma cholesterol levels caused by a short deletion in the apolipoprotein B gene. *Science*. 1988;241:591-593. doi:10.1126/science.3399894
2. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: Familial hypobetalipoproteinaemia (APOB)--Update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015;23. doi:10.1038/ejhg.2014.225
3. Hooper AJ, Robertson K, Barrett PH, Parhofer KG, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Postprandial lipoprotein metabolism in familial hypobetalipoproteinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1474-1478. doi:10.1210/jc.2006-1998
4. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*. 2005;37:161-165. doi:10.1038/ng1509
5. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*. 2010;363:2220-2227. doi:10.1056/NEJMoa1002926
6. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lipid Res*. 2003;44:878-883. doi:10.1194/jlr.R300002-JLR200
7. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. APOB-Related Familial Hypobetalipoproteinemia. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 2021.
8. Peloso GM, Nomura A, Khera AV, et al. Rare Protein-Truncating Variants in APOB, Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Protection Against Coronary Heart Disease. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12:e002376. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002376
9. Kane JP, Havel RJ. 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; 2001:2717-2752.
10. Di Filippo M, Moulin P, Roy P, et al. Homozygous MTTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol*. 2014;61:891-902. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.023
11. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:161-168. doi:10.1097/MOL.0000000000000072
12. Sim A, Kaliyaperumal K, Goh LL, Dalan R, Chau C, Vu C. Homozygous Familial

- Hypobetalipoproteinemia Diagnosed in Adulthood With a New Splicing Variant of the APOB Gene. *Annals of Internal Medicine: Clinical Cases*. 2022;1. doi:10.7326/aimcc.2022.0247
13. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:333-339. doi:10.1007/s10545-013-9665-4
 14. Linton MF, Farese RV, Jr., Young SG. Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res*. 1993;34:521-541.
 15. Bredefeld C, Peretti N, Hussain MM, Medical Advisory P. New Classification and Management of Abetalipoproteinemia and Related Disorders. *Gastroenterology*. 2021;160:1912-1916. doi:10.1053/j.gastro.2020.11.040
 16. Tarugi P, Averna M, Di Leo E, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis*. 2007;195:e19-27. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.003
 17. Cefalu AB, Norata GD, Ghiglioni DG, et al. Homozygous familial hypobetalipoproteinemia: two novel mutations in the splicing sites of apolipoprotein B gene and review of the literature. *Atherosclerosis*. 2015;239:209-217. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.014
 18. Di Leo E, Eminoglu T, Magnolo L, et al. The Janus-faced manifestations of homozygous familial hypobetalipoproteinemia due to apolipoprotein B truncations. *J Clin Lipidol*. 2015;9:400-405. doi:10.1016/j.jacl.2015.01.005
 19. Kawashiri MA, Tada H, Hashimoto M, et al. Extreme Contrast of Postprandial Remnant-Like Particles Formed in Abetalipoproteinemia and Homozygous Familial Hypobetalipoproteinemia. *JIMD Rep*. 2015;22:85-94. doi:10.1007/8904_2015_415
 20. Yilmaz BS, Mungan NO, Di Leo E, et al. Homozygous familial hypobetalipoproteinemia: A Turkish case carrying a missense mutation in apolipoprotein B. *Clin Chim Acta*. 2016;452:185-190. doi:10.1016/j.cca.2015.11.017
 21. Wang LR, McIntyre AD, Hegele RA. Complex genetic architecture in severe hypobetalipoproteinemia. *Lipids Health Dis*. 2018;17:48. doi:10.1186/s12944-018-0680-1
 22. Ohashi K, Ishibashi S, Yamamoto M, et al. A truncated species of apolipoprotein B (B-38.7) in a patient with homozygous hypobetalipoproteinemia associated with diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1330-1334. doi:10.1161/01.atv.18.8.1330
 23. Harano Y, Kojima H, Nakano T, et al. Homozygous hypobetalipoproteinemia with spared chylomicron formation. *Metabolism*. 1989;38:1-7. doi:10.1016/0026-0495(89)90172-8

24. Katsuda S, Kawashiri MA, Inazu A, et al. Apolipoprotein B gene mutations and fatty liver in Japanese hypobetalipoproteinemia. *Clin Chim Acta.* 2009;399:64-68. doi:10.1016/j.cca.2008.09.021
25. Whitfield AJ, Barrett PH, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem.* 2004;50:1725-1732. doi:10.1373/clinchem.2004.038026
26. Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, et al. Current Diagnosis and Management of Abetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28:1009-1019. doi:10.5551/jat.RV17056
27. Levy E, Poinot P, Spahis S. Chylomicron retention disease: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30:134-139. doi:10.1097/MOL.0000000000000578
28. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia: liver disease and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2020;31:49-55. doi:10.1097/MOL.0000000000000663
29. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:211-221. doi:10.1056/NEJMoa1612790
30. Sissaoui S, Cochet M, Poinot P, et al. Lipids Responsible for Intestinal or Hepatic Disorder: When to Suspect a Familial Intestinal Hypocholesterolemia? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73:4-8. doi:10.1097/MPG.00000000000003145
31. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:663-697. doi:10.1146/annurev.nutr.20.1.663
32. Joy TR, Hegele RA. Evidence-based treatment of primary hypo- and hypercholesterolemic disorders. In: Vissers MN, Kastelein JJ, Stroes ES, eds. *Evidence-based Management of Lipid Disorders.* Shrewsbury, UK: Tfm; 2010:51-71.
33. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:19. doi:10.1186/1750-1172-3-19
34. Tada H, Kurashina T, Ogura M, et al. Prospective Registry Study of Primary Dyslipidemia (PROLIPID): Rationale and Study Design. *J Atheroscler Thromb.* 2022;29:953-969. doi:10.5551/jat.63222
35. Bredefeld C, Hussain MM, Averna M, et al. Guidance for the diagnosis and treatment of hypolipidemia disorders. *Journal of Clinical Lipidology.* doi:10.1016/j.jacl.2022.08.009