

## 原発性脂質異常症における移行期医療

### I 序論：「移行期医療」を議論せねばならない背景

「移行期医療」とは、小児期から継続する疾患について、患者の成長にしたがって医学的に適切に対応して行くプロセスをさすもので、とりわけ遺伝子異常に基づく先天性代謝疾患においては対応を誤ると患者の予後に関わる重要な問題となる。また、こうした医学的問題とは別に、慢性難治性疾患に対する医療費の補助など医療システム・患者救済制度においても、小児対象と成人対象の制度的接続の不備など、改善されねばならない課題も多い。本稿においては、原発性脂質異常症の医療における我が国の「移行期医療」の問題点をこの二つの視点から解説する。

1968年に当時の厚生省によって開始された小児を対象とした先天性代謝異常への医療給付事業を起源とした「小児慢性特定疾患治療研究事業」には「原発性高脂血症」が対象疾患として含まれたが、血漿リポタンパク質代謝の研究と理解が未成熟な時代であったため、その定義は曖昧であった。しかし家族性高コレステロール血症（FH）などの臨床像と概念が定まってくるにつれ、小児期に診断されたFHの治療に活用されるようになった。とりわけ1980年代はじめに国立循環器病センターにおいて開発実施されはじめたFHホモ接合体患児へのLDLアフェレシス治療がその恩恵にあずかることとなった。しかしこの事業の対象は18歳までであることから（後に20歳までに延長）、慢性的な高額医療費が成人のあるいは成人となったホモ接合体患者の大きな負担となり、これに対して国立循環器病センターを中心に患者会の結成などによる厚生労働省への働きかけを続けてきた。こうした努力の結果、2009年の成人難治性疾患の救済事業（いわゆる「難病救済事業」）の「指定難病」に関する法改正を機に、ようやくFHホモ接合体がこれに指定されることになり、FH治療にひとつの節目を迎えた。

その後、2015年に難病医療費補助制度の大規模な見直しが行われ、小児・成人ともに医療費補助の対象疾患も見直されることとなった。しかしながら成人側と小児側とで独立して行われた。成人の対象疾患には先天性の脂質代謝異常症の6疾患が追加され、小児では「原発性高脂血症」の疾患名が特定されることとなった（表1）。成人対象に追加されたのは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、シトステロール血症、タンジール病、原発性高カイロミクロン血症、脳髄黄色腫症、無 $\beta$ リポタンパク血症である。小児では、原発性高カイロミクロン血症、FH、家族性複合型高脂血症、無 $\beta$ -リポタンパク血症、高比重リポタンパク（HDL）欠乏症の5疾患が特定されたが、「その他の脂質代謝異常症」という項目の存在により、改訂以前の「原発性高脂血症」の曖昧な枠組みが維持されている。この結果、小児と成人の制度の間で対象疾患についての整合性がとれなくなったため、医療費補助の上から「接続医療」に支障をきたすこととなった。

これらの措置がどのような根拠と経緯で行われたのかは明白でないが、時間的制約など

もあって、疾患の選択やそれぞれの「診断基準」も学会などの議論による科学的知見が反映されたコンセンサス形成を経たものとはならなかった。医療費補助の申請と審査は都道府県レベルで行われることを考えると、現場での運用上の混乱は当然予想され、一部では実際にそうした混乱が起こっているとも伝えられる。この問題の整理整頓是正は「原発性脂質異常症」研究者への重要な宿題であり、現在「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業・原発性脂質異常症に関する調査研究班」（以下、本研究班）が優先的に解決に取り組んでいる課題である。

## II 総論：移行期医療とは

小児期発症の慢性疾病は、診断が困難なことがあり、治療にも長い時間がかかり、その影響が思春期や成人期以降にも続く場合があるなど、小児医療の枠組みを超えた取り組みが必要であることが少なくない。小児期の支援制度として小児慢性特定疾病対策が、20歳以降の支援制度として難病対策が整備されてきた（前述）<sup>1)</sup>。2022年11月現在、原発性脂質異常症のうち指定難病は、家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）、LCAT欠損症、シトステロール血症、タンジール病、原発性高カイロミクロン血症、脳髄黄色腫症、無 $\beta$ -リポタンパク血症、家族性低 $\beta$ リポタンパク血症1(ホモ接合体)の8疾患が整備されている<sup>2)</sup>。また小児慢性特定疾病として、原発性高カイロミクロン血症、家族性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症、無 $\beta$ -リポタンパク血症、HDL欠乏症の5疾患と、包括病名としての「その他の脂質代謝異常症」が整備されている<sup>3)</sup>。

小児領域では、これらの他に公費負担医療制度が存在している<sup>4)</sup>。この医療費助成制度は国の法律に基づくものではなく、各自治体で制度化されているため、様々な名称で呼ばれている。このような医療費助成の対象年齢は、就学前までや高等学校卒業時までなど、地域・自治体によって違いがある。原発性脂質異常症における移行期医療では、これらの支援制度を基に、成人期にわたるシームレスな医療と健康・福祉についての支援が継続的に行われることが重要である（表1）。

表1. 乳幼児医療費助成制度と小児慢性特定疾病対策、難病対策の比較（2022年9月時点）

	乳幼児医療費助成制度	小児慢性特定疾病対策	難病対策
開始時の形態	マル乳、マル子、ひまわりカードなど、自治体によって様々	1968年に先天代謝異常の医療給付事業として開始	1964年ごろのスモンの発生に対して原因究明、治療法の確立のための研究事業として開始
根拠法	乳幼児医療費の支給に関する法律等	児童福祉法	難病法（難病の患者に対する医療等に関する

			法律)
対象疾病の要件	地域によって名称や負担率に違い	①慢性に経過する疾病であること ②生命を長期に脅かす疾病であること ③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること ④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること	①発病の機構が明らかでないこと ②治療方法が確立していないこと ③希少な疾病であること ④長期の療養を必要とすること ⑤患者数が本邦において一定の人数（人口の0.1%程度以下）に達しないこと ⑥客観的な診断基準が確立していること
対象疾病数	保険診療すべて	788 疾病（令和 3 年 11 月 1 日～）	338 疾病（令和 3 年 11 月 1 日～）
対象年齢	地域によって就学前まで、中学校卒業時までなどさまざま	18 歳未満（ただし、引き続き治療が必要と認められる場合には、20 歳未満まで）	年齢制限なし
自己負担	医療保険の自己負担分に対して助成	医療保険の自己負担分に対して助成（所得状況に応じて負担額の上限あり）	医療保険の自己負担分に対して助成（所得状況に応じて負担額の上限あり）
実施主体	市町村	都道府県、指定都市、中核市、児童相談所設置市	都道府県、指定都市
関連情報提供先	各自治体ホームページなど	小児慢性特定疾病情報センター	難病情報センター
URL		<a href="https://www.shouman.jp/">https://www.shouman.jp/</a>	<a href="https://www.nanbyou.or.jp/">https://www.nanbyou.or.jp/</a>

## 1、小児慢性特定疾病制度

小児期の支援制度として小児慢性特定疾病対策が整備されてきた。この制度は 1968 年に

先天代謝異常の医療給付事業として開始され、その後、血友病、小児がん、慢性腎炎・ネフローゼ、小児ぜんそくなどの治療研究事業が追加された。1974年に、糖尿病、膠原病、慢性心疾患、内分泌疾患を加えた小児慢性特定疾患治療研究事業が創設され、さらに1990年に神経・筋疾患が追加されている。その後も制度の見直しが行われており、2005年には児童福祉法の改訂に伴い、慢性消化器疾患を加えた11疾患群514告示病名となった。

2015年に新たな児童福祉法の一部を改正する法律の施行に伴い、対象疾病の追加と整理統合が行われ、14疾患群、704告示疾病へと拡大された。その後も疾病の追加が行われており、2022年9月現在で16疾患群788疾病を対象としている。小児慢性特定疾病は18歳未満を新規申請の対象としており、また18歳以上20歳未満の患者は更新のみが認められている。20歳以上の患者は小児慢性特定疾病対策の対象外となるため、成人期以降も支援が必要な場合には後述の難病対策も含めた成人期医療との連携が必要となる。

## 2. 成人難病の制度

成人難病の制度として、難病対策が整備されてきた。この制度は1964年ごろのスモンの発生に対して原因究明、治療法の確立のための研究事業を開始したことから始まっている。その後特定疾患治療研究事業として、スモン、ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデスなどを対象として、研究と支援が行われてきた。対象疾病は追加されて56疾患となっていたが、対象疾病の選定や小児慢性特定疾患治療研究事業からの移行などの多くの課題が指摘されていた。2015年1月には難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）が施行され、指定難病として整理された。指定難病は2022年9月現在で338疾病となっており、①発病の機構が明らかでない、②治療方法が確立していない、③希少な疾病（人口の0.1%程度以下）である、④長期の療養を必要とする疾病であることなどが要件とされている。また、客観的な診断基準が確立していることが必要とされている。小児慢性特定疾病対策と難病対策においては、対象疾患数が788疾病と338疾病と異なるものの、指定難病は法施行時の56疾病からは大きく拡大してきている。また、指定難病の対象となっていない疾病には、小児期には重篤であるものの成人期にはほとんど治療が必要なくなるような先天性疾病も含まれている。しかし、多くの小児期発症の慢性疾患では、移行期から成人期にかけて多くの課題を抱えており、これらの制度を活用した移行期医療について早期から考慮し、支援する必要がある。

## 3. 移行期における医学医療上の課題

一生涯治療が必要な小児期発症の疾患では、成人になった患者の移行期医療が求められている<sup>5)</sup>。大切なことは、自立できる患者にはヘルス・リテラシー（自分の健康に関する必要な情報を自分で手に入れ、理解し、効果的に意思決定を行う個人的能力）を獲得し、自己管理能力を身につけるように援助する必要があることである<sup>6)</sup>。そして最終的なゴールは、患者自身が自分の健康管理に責任を持ち、トランジションの時期を経て成人となることで

ある。原発性脂質異常症領域のトランジションでは、成人科にカウンターパート（成人期発症の同じ疾患を診療している診療科）が比較的容易に見つかる疾患が多いものの、地域によっては探すのが難しい疾患があることに注意が必要である。カウンターパートを見つけることが難しい疾患では、小児期に診療している医師が遺伝性疾患の専門医師として成人診療科と共同しながら診療を行うことが必要となる。

原発性脂質異常症に限らず、移行期医療の課題として共通している点は、上記のカウンターパートを見つけることの可否の他に、思春期の怠業、ドロップアウト、妊娠中や出産後の管理、小児期に比較して成人期で顕著となる合併症の管理などがあげられる。進学により一人暮らしを始める時期とトランジションの時期が重なることも多く、本人が疾患の説明を十分にできない場合に備えて、救急外来における注意点、禁忌薬などを明示したメディカルカードを携帯させることがある。また、遺伝カウンセリングによる遺伝的背景についての説明も必要となる。また、食事療法に特殊ミルクを用いている場合には、成人期から特殊ミルクを開始することができないという供給の仕組みが課題とされている。原発性脂質異常症で特殊ミルク治療の適応となっているのは、原発性高カイロミクロン血症への必須脂肪酸強化 MCT（Medium Chain Triglyceride：中鎖脂肪酸）フォーミュラーである<sup>7)</sup>。成人期の治療に必要な場合には、特殊ミルクではなく市販品の MCT オイルを購入して用いられることがある。

#### 4. 移行期医療が目指すもの

日本小児科学会は 2013 年に「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」を行い、基本的な考え方を示した<sup>8)</sup>。その中では①患者本人が理解力と判断力に応じた説明を受け、決定しまたは意見を表明することができることが重要である。②成人期の小児期発症疾患に対しては、年齢とともに変化する病態の研究、適切な診療方法の開発が不可欠である。③同時に、病態の変化と人格の成熟に伴い、小児期医療から成人期医療へ移行する間で、これら 2 つの医療の担い手が、シームレスな医療を提供することが期待される。④患者の人格の成熟に対応して、患者－保護者－医療者関係の変容をもたらし、個人の疾患等の特性にあわせた医療システムが選択されるべきである。との考えが示されている。さらに、2022 年 9 月末現在、日本小児科学会からの新たな提言、「小児期発症慢性疾患を有する患者の成人移行支援を推進するための提言（案）」のパブリックコメントが実施されている<sup>9)</sup>。この新たな提言の中では、基本姿勢（（自己決定権の尊重、医療連携による途切れることのない医療の提供、多職種によるチーム支援、移行期医療に関わる制度などの理解）、成人移行支援（自律・自立支援、移行準備、保護者への支援、医療の継続、性及び妊娠・出産に関する支援、社会参加への支援）、転科支援（患者の納得、転科時の連携、転科の時期、医療サマリー、救急や入院時の対応、転科後のフォロー）、体制整備等（学会の役割、財務支援、知的障がい・発達障がい（神経発達症）患者の移行支援、研究とフィードバック）について提言がなされている。その中では、移行期医療という「医療」だけでなく健康・福祉も包含し

た広い視点からの「成人」への移行支援、すなわち成人移行支援という概念の重要性が述べられている。

各論として後述するが、原発性脂質異常症では以下の点が課題とされている。①小児慢性特定疾病と成人難病の分類上の不一致(表2)、②十分といえない小児期～成人期の診断率、③専門医師による連携、④希少疾患の自然予後の理解不足、などである。医療経済的な観点からも、移行期にドロップアウトすることがないように制度設計が必要である。健診や急性冠症候群患者のスクリーニングなどからのエビデンスが蓄積されつつあるものの、小児科領域での疾患啓発は不十分といえる。将来的にはこれらの課題を解決し、原発性脂質異常症の移行期医療がシームレスに進む方向での取り組みが必要である。

## 5. 原発性脂質異常症の移行期医療における我が国の医療体制上の問題点・課題

### (1) 小児慢性特定疾病と成人難病の分類上の不一致(表2)

表2に示したように小児慢性特定疾病と指定難病の対象疾患の間に分類上の不一致があり、また小児慢性特定疾病では認められているが、指定難病ではない疾患がある。このことは移行期に高額な治療の継続が必要な患者に医療を提供できなくなる恐れがある。分類をそろえること自体は必ずしも必要ではないが、確立した治療法がない、もしくは高額な治療の継続が必要な患者が、成人以降に指定難病患者として認められない状況は避けなければならない。このような疾患としては2022年現在、アポリポタンパクA-I欠損症が該当し、本研究班としては既に指定難病への新規申請を実施している。

表2. 指定難病と小児慢性特定疾病の疾患名の対応

指定難病	
79	家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)
259	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症
260	シトステロール血症
261	タンジール病
262	原発性高カイロミクロン血症
263	脳腱黄色腫症
264	無βリポタンパク血症
336	家族性低βリポタンパク血症1(ホモ接合体)
小児慢性特定疾病	
129	原発性高カイロミクロン血症
130	家族性高コレステロール血症(ホモ、ヘテロ接合体)
131	家族性複合型高脂血症
132	無βリポ蛋白血症

133	高比重リポ蛋白 (HDL)欠乏症
134	129 から 133 までに掲げるもののほか、脂質代謝異常症

## (2) 不十分な診断率と少ない受給者数

全身の症状に対して診療を実施している一般小児科医にとって、原発性脂質異常症の診断が難しいことは想像に難くない。小児科領域では採血検査の実施が少ないこと、複雑な脂質代謝異常を伴う希少難病も、小児期には疾患特異的な表現型を呈さない場合も多いこと、また専門家による疾患啓発が不足していること、専門家自体が少ないことが不十分な診断率の原因として挙げられる。また小児慢性特定疾病制度の受給者数が増えづらい要因としては、自治体による手厚い補助（申請の金銭的メリットがない）、重症患児の一部では身体障害者受給者となっており、そのため小児慢性特定疾病や指定難病患者として登録されていないこと、さらにその把握が難しいことが挙げられる。

厚労省の移行期医療に関する視点では、内科医など成人疾患を診療する医師が、小児慢性特定疾病について理解することを目標としている。しかしながら、脂質異常症を専門とする医師は小児科領域よりも内科領域に多いため、本研究班の対象疾患では逆方向および双方向の理解が必要であると考えられる。しかしながら、現状では双方向のコミュニケーションが不十分である。

## (3) 治療体制の課題

脂質代謝を専門とする内科医の地域による偏在があり、小児科医と脂質代謝専門医の連携に課題がある。また学会横断的な取り組みも不十分であり、改善の余地はまだまだ大きい。

## (4) 希少疾患の自然予後の理解不足

2015 年までレジストリ研究がなく、2020 年によく対象疾患のレジストリ研究（PROLIPID 研究、後述）が始まったために、2022 年 9 月現在までに希少難病の自然予後の把握は不十分である。また小児医療への市町村等各自自治体からの手厚い補助があるため小児慢性特定疾病需給のメリットが少なく、登録患児は疾病全体を反映していない。そのためデータの二次利用を申請したとしても現状把握が困難という課題がある。

## 6. 原発性脂質異常症調査研究班の取り組みと未解決課題、今後のビジョン

### (1) 学会横断的・オールジャパン体制による連携の強化・移行期医療サブグループの発足

本研究班のミッションには、対象とする脂質異常症難病の診療体制の構築と移行期医療の課題解決が含まれる。2022 年 9 月現在、日本動脈硬化学会会員以外にも循環器科、小児科、神経内科、臨床検査医学領域などの学会員を含む班員 33 名、研究協力者 21 名の学会横断的・オールジャパン体制で地域の患者がアクセスしやすい医療体制づくりを目指している。

また原発性脂質異常症においても、移行期医療に関する上述のような未解決課題が多く存在するため、班内に移行期医療サブグループを発足した。

## (2) 移行期に成人指定難病に移行できない患者をなくす取り組み

上述のように小児慢性特定疾病と指定難病の間に分類上の不一致があり、特に小児慢性特定疾病に含まれるが、指定難病に属さない疾患に罹患している患児は、移行期に不利益を被る。このような疾患には FH ヘテロ接合体、家族性複合型高脂血症 (FCHL)、家族性Ⅲ型高脂血症、アポリポタンパク A-I 欠損症、家族性低 $\beta$ リポ蛋白血症 1 ホモ接合体が挙げられる。

このうち FH ヘテロ接合体は一般人口の約 300 人に 1 人の割合で存在し、頻度が高い。冠動脈疾患の発症リスクが高く一部の患者では PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 阻害薬や LDL アフェレンシス治療といった高額な治療が必要となる。しかしながら、すべての患者を指定難病にした場合、現状では難病医療制度の持続性に影響する可能性があるため、20 歳以降は一般の保険診療で治療されることとなっている。一方、重症ヘテロ接合体患者が高額な医療費のために治療を断念していること、もしくは治療を開始できないという現状もあり、これらの患者に不利益がないような配慮や施策が必要である。

FCHL については単一遺伝子疾患ではないこと、多彩な脂質異常症を呈することから、目の前の患者が FCHL なのか続発性脂質異常症なのか、判断に迷うことも多い。FCHL の診断基準が存在はするものの、疾患概念については議論されているところである。上述のように、中等症までの FH ヘテロ接合体と同様に、多くの患者において比較的安価な治療により血中脂質値を管理することができる場合が多いため、現状では指定難病として新規申請を実施していない。なお国立成育医療センター小児慢性特定疾病情報室から報告された 2015 年度から 2019 年度の登録状況<sup>10)</sup>では、FCHL の登録患児数は 2017 年度までは 1-2 名で、2018 年度、2019 年度は 0 名であった。2020 年度以降のデータはないが、現状は移行期に治療できない患者はごく少数と考えられる。

家族性Ⅲ型高脂血症については、原因遺伝子は判明しているが、中等症までの FH ヘテロ接合体と同様に、多くの患者において比較的安価な治療により血中脂質値を管理することができる場合が多いため、現状では指定難病として新規申請を実施していない。

アポリポタンパク A-I 欠損症は、小児慢性特定疾病では HDL 欠損症に含まれ、現在までに確立された治療法がなく、若年性動脈硬化症が生命予後を規定する。これについては 2015 年 1 月に施行された難病法 (難病の患者に対する医療等に関する法律) によって指定難病を整理する際に申請から漏れてしまったものとする。本研究班から新規指定難病として申請を上げているが 2022 年現在、まだ難病指定されていない。国立成育医療センター小児慢性特定疾病情報室から報告された 2015 年度から 2019 年度の登録状況<sup>10)</sup>では、HDL 欠損症の登録患児数は 2015 年度までは 1 名で、2016 年度から 2019 年度は 0 名であった。2020 年度以降のデータはないこと、また治療法が存在せず、各自治体からの手厚い補助があるために、登録による経済的なメリットがないことを理由に登録をしていない患者が存在する可能性は否定できない。現状は移行期に治療できない患者の把握はできておらず、1



日も早い指定難病への登録が必要である。

家族性低 $\beta$ リポタンパク血症 1 ホモ接合体については、無 $\beta$ -リポタンパク血症と同様に重篤な表現型を呈する疾患であり、本研究班から新規難病として申請し、2021年に336番目の難病として指定された。

### III 各論

ここでは12種の原発性脂質異常症について、疾患の概要と小児慢性特定疾病と成人の難治性疾患医療費支援制度における指定難病との整合性に基づいて分類し、概説する。脂質と成長・発達・発育、生殖（主にリポタンパク質や脂溶性ビタミンとの関連）に関することや小児期からの合併症、小児慢性特定疾病+難病指定の受給者数の現状についても触れる。

#### 1. 小児慢性特定疾患と成人における指定難病が一致している疾患

##### (1) シトステロール血症

シトステロール血症は、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）をとる遺伝性脂質代謝異常であり、果物や野菜に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールやコレステロールの排泄低下により、血中または組織にシトステロールやコレステロールが蓄積し、黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する疾患である<sup>11)</sup>。また、異常赤血球、溶血発作、血小板減少、関節炎などが見られることもある。シトステロール血症の原因に関しては、ATP結合カセットトランスポーター（ABC）G5/8の遺伝子変異が病態形成に関与する。食物に含まれるステロール類は、小腸のステロール輸送蛋白 NPC1L1 により吸収される。小腸上皮内でコレステロールはエステル化されカイロミクロン形成の材料となるが、利用されない植物ステロールや余剰なコレステロールは ABCG5/8 を介して腸管内へと排泄される。本症では ABCG5/8 遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールやコレステロールの排泄が障害され、体内に蓄積する。蓄積した植物ステロール（多くはシトステロール）やコレステロールは皮膚や腱などの組織に沈着し黄色腫を形成、また血管壁に蓄積して動脈硬化プラークを形成する。食事療法として植物油、ナッツ、シリアルの制限を基本とし、植物ステロールを多く含む食品（とうもろこし・ごま・ピーナッツ・大豆・なたね油・ごま油・米油・マーガリン・ナッツ・アボカド・チョコレートなど）や貝類を極力避けることが推奨されるが、それ以外の野菜・果物は摂取可能である。コレステロール制限では1日200mg未満が目安となる<sup>12)</sup>。しかし食事療法による効果が得られない例も散見され、薬物療法としてエゼチミブ（小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬）、コレステリミド（陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する）などがある。診断の契機として、乳児期、特に母乳保育により著明な高LDLコレステロール血症および皮膚黄色腫を呈することがある。母乳保育の終了に伴いLDLコレステロール値は著明に改善し、黄色腫は自然消退する場合が多いが、このような現象そのものが本症を疑う契機となる。幼少期における成長・発達・発育や、その後の生殖に関する異常の報告は無い。小児慢性特定疾病では、シトステロール血症としての登録はできないが、「129 から 133 までに掲げるもののほか、脂質代謝異

常症」として登録されている可能性があり、その登録数は 2019 年度で 7 名となっており<sup>10)</sup>、指定難病としてのシトステロール血症の登録は 2020 年度末で 18 名<sup>13)</sup>となっている。

## (2) 原発性高カイロミクロン血症

原発性高カイロミクロン(CM)血症は、環境や他疾患などの続発性(二次性)以外の要因(遺伝子異常、自己抗体)により、血中にカイロミクロンが著しく蓄積する病態である。カイロミクロンは、食事由来の脂質を運搬するリポ蛋白であり、小腸から分泌された後、血中のリポ蛋白リパーゼ(LPL)によって、カイロミクロン内のトリグリセライド(TG)が水解されることにより代謝される。LPL やその関連蛋白(APOC2、GPIHBP1、LMF1、APOA5)の遺伝子異常・欠損(基本的に常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))、LPL 経路(GPIHBP1、LPL、APOC2 など)に対する自己抗体<sup>14)</sup>が原因として知られている。希少疾患であり、最も頻度が高いとされている LPL 欠損症は 100 万人に 1 人程度とされ、原発性高カイロミクロン血症全体でも 100 万人に 1~2 人と推定されている。典型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。中には成人発症のケースや、成人期に入って増悪するケース、妊娠などの環境負荷がある時のみ増悪するケースもある。血中 TG 高値は膵炎の原因となり、重症例では膵炎を繰り返す。一般に、血中 TG 値が高いほど膵炎リスクは高くなるが、同じ TG 値でも遺伝的要因による原発性高カイロミクロン血症の場合にはさらにリスクが高い<sup>15)</sup>。

根治的治療法はなく、既存の高 TG 血症治療薬の効果は限定的であるため、食事の脂肪摂取制限(1日 15-20g 以下(1日摂取カロリーの 10-15%以下)が治療の根幹となる<sup>16)-20)</sup>。脂肪摂取制限にあたっては、摂取カロリー、必須脂肪酸(1日摂取カロリーの 2-4%以上)、脂溶性ビタミンが不足とならないように注意する。栄養障害をきたさないように、MCT や、MCT を含むミルクや脱脂粉乳の活用を検討するが、MCT の長期的な使用による肝障害や肝硬変を示唆する報告もあり留意する<sup>16)17)</sup>。単純糖質などの炭水化物の過剰摂取、アルコール摂取も高 TG 血症増悪の要因となるため注意する。小児期からの脂肪摂取制限は特に重要であり、早期に食事療法が導入されるほど、生涯にわたる脂肪摂取制限の順守状況も良好とされる<sup>16)18)</sup>。移行期の療養指導にあたっては、ライフステージごとに移り変わる課題に注意する。学校生活、受験、進学、就職、結婚など、ライフイベントの変化に伴う、精神的、心理的、社会的、経済的負担に配慮したサポートが大切となる<sup>21)22)</sup>。妊娠は高カイロミクロン血症の急な増悪と急性膵炎の誘因となるため<sup>23)</sup>、女性の場合にはそのリスクについてよく話し合う。脂肪摂取制限は、より重症なケースほどより厳格な制限が必要となるが、妊娠中の重症例に対して、より厳格な脂肪摂取制限(1日 2g 以下)が有用であったとの報告があり参考となる<sup>16)17)</sup>。小児慢性特定疾病および指定難病としての原発性高カイロミクロン血症の登録数は令和元年度でそれぞれ 1 名(2019 年度)<sup>10)</sup>と 31 名(2020 年度末)<sup>13)</sup>となっており、未診断症例が多いと考えられる。

## (3) 脳腱黄色腫症(Cerebrotendinous xanthomatosis: CTX)

CTX は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)をする遺伝性疾患で、ステロール 27-ヒドロキシラ

ーゼをコードする *CYP27A1* 遺伝子の変異が原因である。我が国では年間 10 名余りが新規に診断されているにすぎず<sup>24)</sup>、2020 年度末の指定難病としての登録患者数は 44 名である<sup>13)</sup>。小児慢性特定疾病では、脳髄黄色腫症としての登録はできないが、「129 から 133 までに掲げるもののほか、脂質代謝異常症」として登録されている可能性があり、その登録数は 2019 年度で 7 名となっている<sup>10)</sup>。遺伝疫学的な研究では、CTX の頻度は東アジア人で 64,267~64,712 人に 1 人と推定され<sup>25)</sup>、未診断の患者が多いと考えられる。原則的にルーチンで行われる脂質検査に異常はない。血清総コレステロールは正常から軽度低下する。外注検査で測定可能な血清コレステロールが著明に増加するが、臨床症状の程度との関連は明確ではない<sup>26)</sup>。表現型は、進行性神経障害（知能低下・錐体路症状・小脳症状など）、アキレス腱黄色腫、若年性白内障、早発性心血管疾患などを呈する古典型（classical form）、痙攣性対麻痺を主徴とする脊髄型（spinal form）、神経症状を認めない非神経型（non neurological form）に大別される<sup>26)</sup>。新生児期に一過性の遷延性黄疸や胆汁うっ滞を認めるため、新生児期の胆汁うっ滞では CTX の可能性を疑う。胆汁酸マーカー代謝を用いた新生児マススクリーニングの報告も複数認められる<sup>27)</sup>。また有症状の患者の多くで幼児期から小児期に発症する下痢を認める<sup>27)</sup>。小児期の症状は非特異的なため、CTX を疑うためのスコア（suspicion index score）が考案されている<sup>28)</sup>。一方で小児期から神経症状のほか白内障を認める例がある。治療方法としてはケノデオキシコール酸が治療薬として用いられ<sup>29)</sup>、血清コレステロールは著明に低下する。ケノデオキシコール酸により下痢は早期に改善するが、神経学的合併症は不可逆的である。しかし、CTX を早期に診断することで、神経学的合併症を予防できることが期待される<sup>27)</sup>ことは重要である。治療への反応が不良な場合は LDL アフェレシス（保険適応外）も選択肢として検討される<sup>30)</sup>。食事療法としては、病態を根本的に改善するものはないが、動脈硬化リスクを予防するための食事療法は重要と考えられる。

#### **(4) 無 $\beta$ リポタンパク血症・家族性低 $\beta$ リポタンパク血症（FHBL）1（ホモ接合体）**

無 $\beta$ リポタンパク血症（abetalipoproteinemia：ABL）はミクロソームトリグリセライド転送蛋白（microsomal triglyceride transfer protein）をコードする *MTTP* 遺伝子異常に起因する常染色体潜性（劣性）遺伝形式の遺伝性疾患である<sup>31),32),33)</sup>。一方、家族性低 $\beta$ リポタンパク血症（familial hypobetalipoproteinemia：FHBL）1（ホモ接合体）はアポリポタンパク B（アポ B）（apolipoprotein B（apoB））をコードする *APOB* 遺伝子異常に起因する常染色体共顕性（優性）遺伝形式の遺伝性疾患である<sup>32),34),35)</sup>。両疾患とも頻度は 100 万人に 1 人以下と報告され、極めて稀である。2020 年度末の指定難病としての登録患者数は ABL が 2 名、FHBL1 ホモ接合体は 0 名である<sup>13)</sup>。小児慢性特定疾病では、ABL の登録数は 2019 年度で 0 名、FHBL1 ホモ接合体は「129 から 133 までに掲げるもののほか、脂質代謝異常症」として登録されている可能性は低く、恐らく 0 名である<sup>10)</sup>。MTTP タンパクまたはアポ B の欠損によりカイロミクロンや VLDL の合成障害が生じ、脂肪吸収障害・脂溶性ビタミン（ビタミン E, A, D, K）欠乏・低脂血症（血中 LDL-C が 15mg/dL 未満あるいは血

中アポ B が 15mg/dL 未満)に起因する栄養障害や多彩な臓器障害をきたす遺伝性疾患である<sup>33)</sup>。症状は脂肪吸収障害による慢性下痢や成長障害、眼症状(夜盲症、色覚異常、網膜色素変性症、視力低下など)、神経障害(脊髄小脳変性、運動失調、末梢神経障害など)が特に問題となる。重症なケースでは、授乳開始後から嘔吐、腹部膨満、脂肪吸収障害による下痢、栄養障害による成長障害を来し、2歳~10歳ごろまでに神経障害、思春期ごろまでに眼症状を呈する。多彩な症状を呈するため、他科連携診療が大切となる。一般的に性腺機能や妊孕性は保たれていると考えられている。ABL と FHBL1 ホモ接合体の間に臨床症状や検査所見に大きな違いはなく、両者の鑑別には家族歴が参考となる。すなわち ABL は常染色体潜性(劣性)遺伝であるため第1度近親者に低脂血症を認めないが、FHBL1 ホモ接合体は常染色体共顕性(優性)遺伝であるため第1度近親者(FHBL1 ヘテロ接合体)に中等度の低脂血症を認める。最終診断は遺伝子診断をすべきである。診断にあたっては ABL・FHBL1 ホモ接合体の診断基準<sup>33), 34)</sup>に従い、その他の低脂血症<sup>36)</sup>を鑑別する。根治的治療法はないが、早期に診断し、早期に治療(食事療法、ビタミン補充療法)を開始、生涯にわたり療養指導を継続していくことが、症状軽減や予後改善のために重要である<sup>31)-40)</sup>。ABL と FHBL1 ホモ接合体は、治療方針に大きな違いはない。下痢や脂肪便、脂肪吸収障害に起因する二次的吸収障害を防ぐために、脂肪摂取制限が必要となる。またそれによる摂取カロリー不足を予防する目的で MCT の活用も検討される。ただし、MCT 長期投与による肝障害や肝硬変に注意する<sup>37), 38)</sup>。主にビタミン E 欠乏によるとされる神経障害、ビタミン E と A の欠乏によるとされる眼症状などに対して、ビタミン大量補充療法が、症状の軽減、予後の改善のために有用である。ただし妊娠や妊娠の可能性のある女性の場合にはビタミン A 過剰を避けるため、容量調節が必要となる。ビタミン D、ビタミン K 補充が必要な場合もある。また、脂肪吸収障害に続発する二次的吸収障害に対して、ビタミン B12、ビタミン B6、鉄、葉酸の補充が必要な場合もある。小児期、成人期に推奨される脂肪摂取量、ビタミンの補充量は文献<sup>31), 32), 33), 34), 39)</sup>を参照されたい。希少な疾患であることから、適切な投与量についても、今後の症例蓄積、エビデンスの集積が望まれる。移行期のフォローアップにあたっては、栄養状態の定期的評価に加えて、脂溶性ビタミンの血中濃度の定期的検査、脂溶性ビタミン欠乏に起因する多彩な症状の定期的評価を行う。眼科的異常、神経学的異常、脂肪肝、骨粗鬆症、心筋障害、貧血などを定期的に評価する(詳細なリストは文献<sup>33), 34)</sup>参照)。治療開始が遅れるほど、症状の回復が期待しにくいいため、早期治療が大切となる。

## 2. 小児慢性特定疾病制度での医療費補助が成人の指定難病では補助されないか制限がある疾患

### (1) 家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia : FH)

FH は低比重リポタンパク (LDL) 受容体ならびにそれに関連するタンパク質をコードする遺伝子の異常に起因する疾患である<sup>41)</sup>。LDL 受容体遺伝子 (*LDLR*) 変異によるものが

高頻度である<sup>42)</sup>が、LDL受容体の分解に関わる *PCSK9* 遺伝子の機能獲得型変異によるもの、我が国では頻度は極めて低い、アポリポタンパク B 遺伝子 (*APOB*) の異常によるものもある<sup>42)</sup>。通常、常染色体顕性(優性)遺伝形式をとるが、常染色体潜性(劣性)遺伝を呈する FH (autosomal recessive hypercholesterolemia) も稀だが報告されている<sup>43)</sup>。FH は遺伝子異常を両親から受け継ぐホモ接合体、片親から受け継ぐヘテロ接合体ともに小児慢性特定疾病の対象疾患である<sup>44)</sup>が、成人の指定難病に認定されているのは FH ホモ接合体のみである<sup>45)</sup>。したがってヘテロ接合体では成人になると小児期に受けていた医療費補助が打ち切りになる。FH の頻度は、FH ヘテロ接合体で 300 人に 1 人程度と推定され、先天代謝異常症の中で最も高頻度である。一方、FH の小児慢性特定疾病登録患者数は 2018 年度で 151 名、2019 年度で 31 名であり著しく減少している<sup>10)</sup>。小児では、各自治体で医療費の助成があるため登録せずに診療されるケースが増えており、登録数から全国的な患者数を把握することは難しいと考えられる。FH では LDL コレステロール (LDL-C) の血中レベルが出生時から高値となるため動脈硬化の進行が早く、未治療では若年で狭心症や心筋梗塞の発症リスクが高い。一方、小児期から適切に治療介入を行えば非 FH 者と同様な予後が得られる。すなわち早期発見、早期介入が必要な小児科領域でも非常に留意すべき疾患である<sup>41)</sup>。皮膚や腱の黄色腫は小児期には生じ難く、その存在は重症の徴候であり、FH ホモ接合体を疑う所見である<sup>41)</sup>。FH の診断は成人 (15 歳以上)<sup>46)</sup>と小児では少し異なる。小児のヘテロ接合体では黄色腫やアキレス腱肥厚が通常ないので、基本的には高 LDL-C 血症 (140mg/dl 以上) と FH の家族歴とで診断する。2022 年に改訂された小児 FH の診断基準については後述する (表 3)<sup>41)</sup>。新しい診断基準では、「FH 疑い」を設定するなどして 2017 年版の小児 FH 診断基準<sup>47)</sup>より診断感度を高めるよう工夫されている。診断にあたっては、他の高 LDL-C 血症を除外するのはもちろんであるが、思春期の LDL-C 値の変動も考慮して、期間を開けて複数回の検査を行うこととしている。治療については、FH ヘテロ接合体ではまず食事を含めた生活習慣の改善を行う。それにも関わらず LDL-C 180 mg/dL 以上が持続する例では、男女を問わず 10 歳以上で薬物療法を考慮する。10 歳未満であっても、LDL-C 200 mg/dL 以上が持続する例では、薬物療法を考慮する。第 1 選択薬はスタチンとし、管理目標値は LDL-C 140 mg/dL とする。スタチン単剤で不十分な場合は他剤と併用する。スタチンによる重大な副作用の報告はないが、成長発達も観察する<sup>41)</sup>。FH ホモ接合体では、高強度スタチンなどの薬剤を試しながら LDL アフェレシスの準備を行う。就学前からの導入が必要となることが多い<sup>41)</sup>。治療および薬剤の詳細は後述する。

## (2) HDL 欠損症

小児慢性特定疾患制度には「HDL 欠損症」が対象疾患とされ、これには成人の指定難病である LCAT 欠損症とタンジール病が含まれるが、ほぼ同様の症状や予後を呈してこの範疇に含まれる「アポリポタンパク A-I 欠損症」が指定難病には含まれておらず、医療費補助が打ち切られる可能性がある。

### ①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

LCAT 欠損症は小児慢性特定疾患制度では「HDL 欠損症」に含まれ、その一つと見なされることになる。

LCAT 欠損症は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）をする遺伝性疾患で、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）をコードする *LCAT* 遺伝子の変異が原因である。人種差はないが非常に稀で、正確な頻度は推定困難である。著明な低 HDL-C 血症の 2~9% を占めるとされている<sup>48)</sup>。2020 年度末の指定難病としての登録患者数は 4 名である<sup>13)</sup>。小児慢性特定疾患では、「HDL 欠損症」として登録されるが、2019 年度は 0 名である<sup>10)</sup>。LCAT 欠損症は家族性 LCAT 欠損症（familial LCAT deficiency: FLD）と魚眼病（fish eye disease: FED）の 2 つの表現型に分けられる<sup>48)-50)</sup>。FED の頻度は FLD の約 3 分の 1 である<sup>48),50)</sup>。どちらも角膜混濁と著明な HDL-C 低下（典型的には 10 mg/dL 以下）を認める。同一の遺伝子変異を持つ患者でも表現型に多様性があり、遺伝的素因以外の関与が推定されている<sup>51)</sup>。HDL-C はほとんど直接法で測定されているが、組成が異常な HDL への反応性は試薬により異なる。HDL-C の測定値が 20 mg/dL を越える症例もあり注意が必要である<sup>49)</sup>。TG は軽度から 400~500 mg/dL 程度までの高 TG 血症を呈する例が多い。LDL-C は FLD の方が FED より低い。内因性リポ蛋白に対する LCAT 活性は、FLD ではほぼ欠損するが FED では基準範囲の下限程度までの低下である。LCAT は遊離型コレステロールをエステル型に変換するため、FLD ではコレステロールエステル比（CE/TC）が低下し診断的な価値がある。FED では、CE/TC 比は正常下限程度までしか低下しない。FLD の半数程度に蛋白尿やアルブミン尿を、4 割程度に腎機能低下を認める。FLD では 7 割以上に溶血性貧血を認める。FED ではこれらの症状は少ないが、逆に早発性冠動脈疾患を 3 割弱に認める（FLD ではほとんど認めない）。角膜混濁と蛋白尿は小児期から認めるが、これらが診断される中央値は 30 歳前後で小児例は少ない<sup>50)</sup>。現時点では根本的な治療法がない。リコンビナントの LCAT や低分子の LCAT アクチベーターの投与などが前臨床で検討されている<sup>51)</sup>。我が国では、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療の臨床治験が進行中である。FLD と FED のどちらも、診断時には低 HDL-C 血症と角膜混濁を全例認める。診断時の年齢は中央値で 30 歳前後、平均値で 40~50 歳程度であり、小児期での診断例は少ない。角膜混濁は小児期から自覚している症例があるので、低コレステロール血症や角膜混濁を認めた小児では、HDL-C を測定することで早期発見につながると思われる。蛋白尿を認める場合にも、HDL-C を含む脂質検査が推奨される。食事療法としては、低脂肪食によりタンパク尿が軽減、腎機能障害の進展が遅延したとの報告がある<sup>52)-55)</sup>。

## ②タンジール病

タンジール病は、小児慢性特定疾患制度では「HDL 欠損症」に含まれ、その一つと見なされることになる。

タンジール病は常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとる遺伝性疾患で ATP 結合カセットトランスポーター A1 遺伝子（*ABCA1*）の変異を原因とする<sup>56)</sup>。遺伝疫学的な研究（Exome Aggregation Consortium: ExAC）によると *ABCA1* の機能喪失バリエーションの頻度は 1/400 程

度であるため、タンジール病は世界的には64万人に1人の割合で存在すると考えられるが、我が国の指定難病登録患者数は2021年3月現在で8人であり<sup>13)</sup>、「HDL欠損症」として小児慢性特定疾病として登録されている患者は2019年で0人<sup>10)</sup>であるため、未診断症例が多いことが示唆される。血中脂質検査では著明な低HDL-C血症が特徴的でLCAT欠損症よりもアポA-I濃度が低い<sup>58)</sup>。他にTG高値を認める場合がある。表現型としてはオレンジ色の扁桃腫大や肝脾腫、角膜混濁や末梢神経症状、耐糖能異常、若年性冠動脈疾患、軽度の血小板減少、溶血性貧血を呈する。現在のところ治療方法はなく、生命予後を規定する冠動脈疾患予防にはHDL-C以外の脂質(LDL-C、トリグリセライド)の管理、高血圧、喫煙などの危険因子管理、合併することが多いとされる耐糖能異常への注意と糖尿病発症予防が重要となる<sup>57), 58)</sup>。小児期ではオレンジ扁桃や肝脾腫以外の表現型に乏しく、採血頻度も少ないために見逃されやすい現状が想像される。低脂血症やオレンジ扁桃などを認めた場合にはHDL-C濃度を測定することが推奨され、そのための啓発も必要である。早期発見により、HDL-C以外の冠危険因子を管理することが可能で患者の予後改善につながる可能性がある。

### ③アポリポタンパクA-I欠損症

アポリポタンパクA-I欠損症は小児慢性特定疾患制度では「HDL欠損症」に含まれその一つと見なされるが、成人を対象とした指定難病には含まれておらず、現状では医療費の補助が継続できない可能性がある。

アポリポタンパクA-I欠損症は常染色体共顯性(共優性)遺伝形式をとる遺伝性疾患でアポリポタンパクA-I遺伝子(*APOA1*)の変異を原因とする。我が国では2022年9月現在、小児慢性特定疾病としてHDL欠損症の中に含まれているが、指定難病ではないため頻度および患者数の把握が困難である。血中脂質検査では著明な低HDL-C血症を認め、アポA-I濃度はホモ接合体または複合ヘテロ接合体では測定感度以下になるほど低い。ヘテロ接合体でも低HDL-C血症を呈するがアポA-Iは測定可能である。ホモ接合体または複合ヘテロ接合体患者の表現型としては角膜混濁、黄色腫、若年性冠動脈疾患を呈する。一部の変異では家族性アミロイドーシスを発症する。現在のところ治療方法はなく、生命予後を規定する冠動脈疾患予防にはHDL-C以外の危険因子の管理が重要である。小児期では表現型に乏しく、採血頻度も少ないために見逃されやすい現状が想像される。低脂血症を認めた場合にはHDL-C濃度を測定することが推奨され、そのための啓発も必要である。早期発見により、HDL-C以外の冠危険因子を管理することが可能で患者の予後改善につながる可能性がある<sup>58)</sup>。

## 3. 小児慢性特定疾患制度で指定されているが成人の指定難病には指定されていない疾患

### (1) 家族性Ⅲ型高脂血症

家族性Ⅲ型高脂血症はアポリポタンパクE(アポE)の異常による遺伝性脂質異常症である。アポEには野生型のE3の他にE2、E4といったアイソフォームがあり、Ⅲ型高脂血症

では E2/E2 が主で、稀に E1 や E 欠損などの報告もある。肝臓に発現するリポタンパク受容体のリガンドとして作用するアポ E の機能異常により、主にレムナントリポタンパクが血中に蓄積する。E2/E2 のみでは著明な脂質異常症は発症しないことが多く、肥満や糖尿病、甲状腺機能低下症などの合併により顕在化する。E2/E2 の我が国における頻度は 0.2% 程度と推察されているが実際に発症する患者はその 10 分の 1 程度である。表現型としては若年性冠動脈疾患の発症リスクが高いこと<sup>59)</sup>が重要で、レムナントが組織に沈着して手掌線状黄色腫や皮膚結節性黄色腫を認める場合がある。検査所見としては総コレステロールと TG の両方が高値で、TG は 1,000 mg/dL を超える場合もある。リポタンパクのアガロース電気泳動で broad  $\beta$  パターンを証明し、またアポ E 高値なども参考になる。治療は食事療法などの生活指導に加え、合併している肥満や糖尿病、甲状腺疾患の治療も進める。脂質についてはフィブラートやスタチンが有効で早期診断・早期治療ができれば予後は比較的良い。小児期の診断は難しいが、TC と TG が高値の患児においてリポタンパク電気泳動やアポリポタンパクを測定することが推奨される。早期発見できれば生活指導を行い、必要に応じて薬物投与することで予後改善が期待できる。

## (2) 家族性複合型高脂血症

家族性複合型高脂血症 (familial combined hyperlipidemia: FCHL) は心筋梗塞患者に多い常染色体顕性 (優性) 遺伝の単一遺伝子疾患と考えられていたが、現在は何らかの遺伝的要因に過栄養や肥満・身体活動不足などの要因が影響する多因子性疾患と考えられている。過去に本研究班で 1990 年から 1999 年にかけて 56,181 名の小児を対象にスクリーニングが実施され、小児においても II b 型を呈する児童の中に相当数の FCHL が存在することが報告されている<sup>60), 61)</sup>。同一患者でも血清脂質は LDL コレステロールと TG の両方、あるいはどちらかのみが高い状態を呈し、脂質異常症の表現型も変動し得る。アポ蛋白 B の増加や LDL 粒子サイズの小型化を認める。脂質異常症や冠動脈疾患の家族歴は認めるが、アキレス腱肥厚などの黄色腫は認めない。治療はまず生活指導を実施し、奏効しない場合はスタチンやフィブラート、エゼチミブを処方する。

## IV 移行期医療の改善に向けての取り組み

### 1. 診断率向上のために何が必要か？

#### (1) 原発性脂質異常症調査研究班独自のウェブサイト公開

本領域に限らないが、希少疾患の正確な診断の難しさの一つとして、診断基準やその治療方針に関して正確な情報を得にくい事が挙げられる。この点を解決すべく、原発性脂質異常症調査研究班では、研究班の公式 HP (<https://nanbyo-lipid.com/>) において、一般の方 (患者さんやご家族) 向けの情報に加えて、医療従事者向けの情報を疾患ごとに掲載し、正確かつ最新の情報の公開に努めている。HP からは医療従事者からはもちろん一般の方からのお問い合わせフォームも設けており、疾患の診断から治療、生活に関わることまであらゆる相談に応じている。



## (2) 小児 FH の治療ガイド策定

小児 FH については 2017 年に「小児家族性高コレステロール血症診療ガイド 2017」を  
発表<sup>47)</sup>し、5年後の 2022 年には改訂版である「小児家族性高コレステロール血症診療ガイ  
ドライン 2022」を公表した<sup>41)</sup>。

FH の診断は、高 LDL-C 血症 (140mg/dl 以上) と FH の家族歴とで診断する。2022 年  
改訂の小児 FH の診断基準を表 3 に示す。

表 3 小児 FH の診断基準 2022

- 
1. 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C値140 mg/dL以上、複数回確認)
  2. FHの家族歴(親または同胞)
  3. 親のLDL-Cが180 mg/dL以上または早発性冠動脈疾患の家族歴(祖父母または親)
- 

他の原発性・続発性高LDL-C血症を除外し、

項目1と2で、FHと診断する。

項目1と3で、FH疑いと診断する。本人のLDL-C 180 mg/dL以上の場合はFHと診断する。

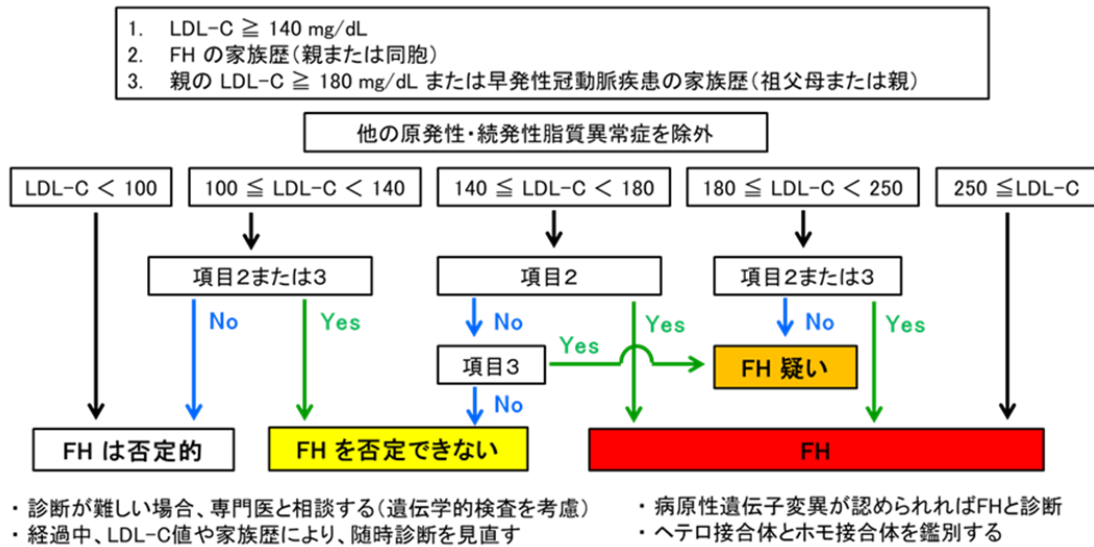
項目1のみでも、250 mg/dL以上はFH、180 mg/dL以上はFH疑いと診断する。

---

- LDL-Cが250 mg/dL以上の場合や黄色腫が認められる場合、ホモ接合体を鑑別する。
- 本人にFHの病原性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。親または同胞にFH病原性  
遺伝子変異が判明すればFHの家族歴(項目2)に加える。
- 早発性冠動脈疾患は、男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
- FH疑い例は更なる精査や脂質低下療法が必要である。

(文献 41 より引用)

図1. 小児FHの診断フローチャート



	本人のLDL-C (mg/dL)				
	<100	100-139	140-179	180-249	$\geq$ 250
FHの家族歴あり	否定的	否定できない	FH	FH	FH
親のLDL-C $\geq$ 180 mg/dL または 早発性冠動脈疾患の家族歴あり	否定的	否定できない	FH 疑い	FH	FH
家族歴なし	否定的	否定的	否定できない	FH 疑い	FH

(文献 41 より引用)

2017年のガイド<sup>47)</sup>発表以前の小児領域ではFHへの関心も少なく無治療例も多かったが、公表により医師側でもFHが再認識され、診断率も高まったと推測される。しかし、旧診断基準(高LDL-C血症+FHまたは早発性冠動脈疾患の家族歴とで確定)では家族歴が明確でないためにFH診断に至らない例があり、特に生活習慣病健診では診断から漏れる例が多いことも報告された<sup>62)</sup>。そこで、新診断基準(表3)では見落としを減らす目的で「FH 疑い」を新たに設定した。またFHは臨床診断を基本とするが、前述の遺伝子に病原性変異が同定されればFHと診断すること、そして親や同胞に病原性遺伝子変異が認められればFHの家族歴となることを加えた。さらにFHの家族歴が明確でなくても血清LDL-Cの高さで評価できるようにもなっている。診断にあたっては、フローチャートも作成し、分かりやすいものになっている(図1)<sup>41)</sup>。疑いがあれば、小児科等を継続して受診してもらい、確実な診断と治療介入につなげることが将来の動脈硬化性疾患の予防につながると考える。

### (3) 小児および青年期のFHユニバーサルスクリーニング

最近までわが国ではFHのスクリーニングは主に家族スクリーニング(cascade screening)が実施され、推奨されて来ていた。香川県では小児生活習慣病予防健診を用いた小児FHスクリーニングを精力的に実施し、小児FHの診断とその親のreverse cascade screeningにお

いて大きな成果を挙げつつある。また東京大学では新入生・学生定期健診を活用して若年成人健診 LDL-C スクリーニングを実施し、これも青年期の早期 FH 診断において大きな成果を挙げつつある。本総説の附録 1 に香川県の取り組みを、附録 2 として東京大学の取り組みをまとめたものを掲載した。

#### (4) 早期診断に向けた各疾患の症状と学会連携・疾患啓発強化

「原発性脂質異常症に関する調査研究班」で扱う脂質難病は脂質異常症以外に多彩な自覚症状や身体所見を呈するため、脂質異常症を専門としない科の医師により診断されることもある。しかし、疾患特異的な症状や所見と脂質難病の紐づけができていない場合には診断に至らず治療が遅れてしまうケースも多いと想像する。したがって、脂質異常症の関連学会だけではなく、幅広い診療科への啓発活動が重要と考える。表 4 に各疾患の症状・所見と啓発が望ましい診療科を示す。

表 4. 脂質難病の自覚症状・身体所見と関連する診療科

疾患名	自覚症状・身体所見	疾患啓発すべき診療科
家族性高コレステロール血症・ホモ接合体	皮膚黄色腫・若年性動脈硬化	皮膚科・循環器科・眼科・整形外科
LCAT 欠損症	角膜混濁・腎機能障害	眼科・腎臓内科
シトステロール血症	皮膚黄色腫・若年性動脈硬化	皮膚科・循環器科・整形外科
タンジール病	オレンジ色の扁桃腫大・肝脾腫・角膜混濁・末梢神経障害・若年性動脈硬化	耳鼻咽喉科・消化器内科・眼科・神経内科・循環器科
原発性高カイロミクロン血症	網膜脂血症・急性膵炎・発疹性黄色腫・乳糜血清・妊娠による増悪	眼科・消化器内科・皮膚科・産婦人科
脳腱黄色腫症	進行性神経障害・若年性白内障・下痢・胆汁うっ滞	神経内科・眼科・消化器内科
無 $\beta$ リポタンパク血症	下痢・脂肪肝・夜盲症・網膜色素変性・進行性神経障害	消化器内科・眼科・神経内科
家族性低 $\beta$ リポタンパク血症 1・ホモ接合体	下痢・脂肪肝・夜盲症・網膜色素変性・進行性神経障害	消化器内科・眼科・神経内科

#### (5) PROLIPID 研究と小慢・難病のデータベースの二次利用

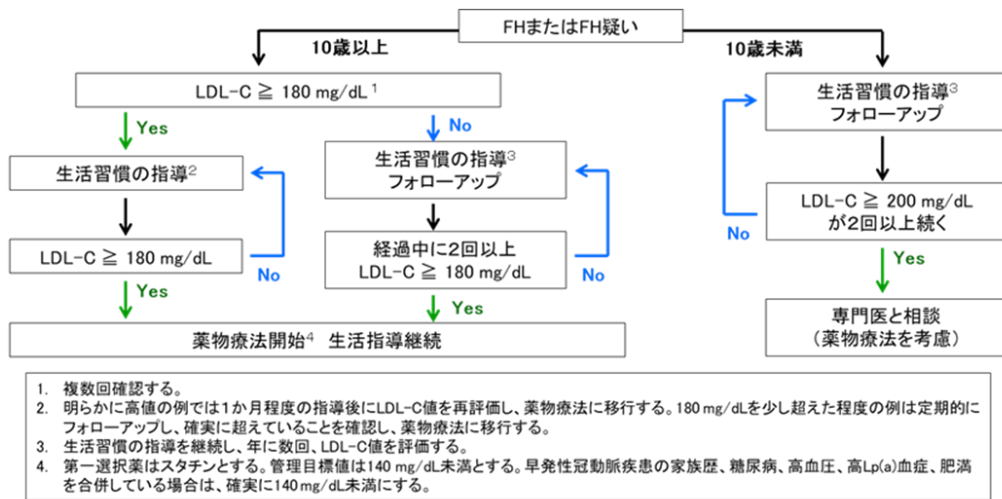
PROLIPID 研究について：原発性脂質異常症の予後実態調査（Prospective registry study of primary dyslipidemia: PROLIPID）は、原発性脂質異常症の自然経過、診療・治療実態を明らかにすることを目的としたレジストリ研究である<sup>63)</sup>。2015 年に FH、家族性 III 型脂質

異常症、高カイロミクロン血症患者の登録が開始され、その後、2019年に脂質代謝異常をきたす指定難病であるシトステロール血症、脳髄黄色腫症患者、2020年にLCAT欠損症、タンジール病、無 $\beta$ リポタンパク血症患者の登録が開始され、2022年より家族性低 $\beta$ リポタンパク血症1(ホモ接合体)の登録が開始された。本レジストリで蓄積された原発性脂質異常症の症例データを用いて、各疾患の特徴的症状・所見、治療実態、予後の解明を行う予定とし、これらを明らかにすることで、患者の不安軽減、診療ガイドラインの改訂、ひいては患者の予後の改善に貢献することを目指している。小児慢性特定疾病や指定難病データベースを用いた研究も可能ではあるものの、希少疾患の場合には個人の特定の恐れがあるため、ある一定数以下のデータ数に留まる疾病については利用不可とされている。本領域においては多くの疾病で利用は難しいものの、FHホモ接合体に関する指定難病データベースを活用した実態調査研究が開始されており、成果が待たれる。

## 2. 移行期における脂質低下治療の是非に関する考察

小児においては脂質異常症の基準を超えた異常があっても薬物療法の対象になるか否かは個別に種々勘案し、慎重に判断されなければならない。小児期から継続的な薬物療法が必要かつ有効と考えられる疾患として、例えば、LDL-C値が治療開始基準を超えたFHがある。FHは動脈硬化性疾患のハイリスク病態であることから、小児FH診療ガイドライン2022においても、早期からの治療開始が推奨されている。FHの第1選択薬はスタチンとしている。これは欧米でも同様である。図2に小児FHヘテロ接合体の、図3に小児FHホモ接合体の治療チャートを示す<sup>41)</sup>。

図2. 小児FHヘテロ接合体の治療フローチャート

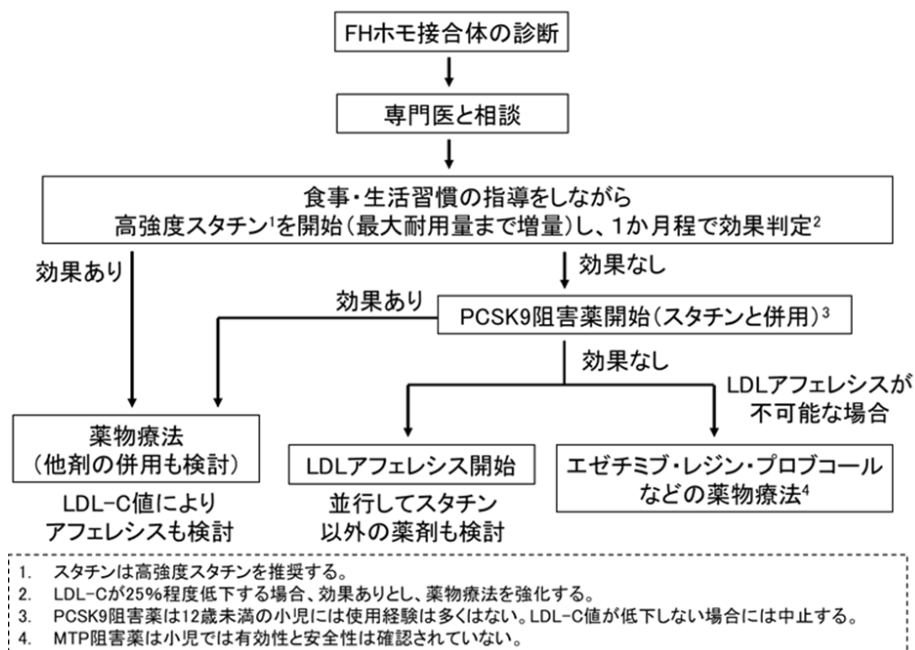


	本人のLDL-C (mg/dL)				
	<100	100-139	140-179	180-249	≥250
FHの家族歴あり	否定的	否定できない	FH	FH	FH
親のLDL-C ≥ 180 mg/dL または 早発性冠動脈疾患の家族歴あり	否定的	否定できない	FH 疑い	FH	FH
家族歴なし	否定的	否定的	否定できない	FH 疑い	FH

<10歳以上> オレンジ:薬物療法適応。青:年に数回フォロー。水色:年1回フォロー

(文献41より引用)

図3. 小児FHホモ接合体の治療フローチャート



(文献41より引用)

小児科診療において成人と同様の効能・効果を期待して薬剤を選択しても、厳密には小児への使用承認がなく、いわゆる適応外使用となっている場合が非常に多い。最近の小児内分泌学会の教科書に載せられた治療薬でもそれは70-80%にのぼっている<sup>64)</sup>。本邦承認のスタチンについては、現在6種類あるうち小児適応があるのはピタバスタチンのみである(10歳以上での小児適応が得られている)。海外ではスタチンの小児への適応が認められている国は多く、例えば米国ではプラバスタチンは8歳から、その他のスタチンは10歳から承認されている<sup>41)</sup>。

以前から小児にも小腸コレステロールトランスポーター阻害薬(エゼチミブ)や陰イオン交換樹脂(コレステミド、コレステラミン)が用いられているが、これらも小児適応はない。しかしながら、小児でもスタチンとエゼチミブを併用すると効果的なLDL-C低下作用が得られることは海外のみならずわが国でも良く知られている<sup>41)</sup>。小児適応の問題は今後の課題であるが、スタチンについては有効性や安全性は報告されつつある<sup>65)</sup>。

また、最近スタチンの効果が不十分な場合やスタチンが適さない場合に、成人ではLDL受容体分解を促進する酵素であるPCSK9の阻害薬(エボロクマブ)が用いられるようになってきた。ミクロゾームトリグリセライド転送蛋白(MTP)阻害薬(ロミタピドメシル酸塩)については、FHホモ接合体のみへの適応であり、副作用も比較的多い。これらは、小児ではまだ特別な例にしか使用されていないが、有力なツールであることには間違いない。さらに新しい薬剤も開発されている。例えば、アンジオポエチン様蛋白3(ANGPTL3)の抗体薬(エビナクマブ)は、FHホモ接合体の治療薬として2021年、米国で承認された。わが国でも2024年には承認が得られる予定であり、現在、小児の治療も行われている。

### 3. 遺伝カウンセリング、遺伝子検査

本稿で取り扱う原発性脂質異常症のうち、家族性複合型高脂血症以外は全て原因遺伝子が明らかとされており、遺伝学的検査が有用である。また、家族性高コレステロール血症、原発性高カイロミクロン血症、無 $\beta$ リポタンパク血症、家族性低 $\beta$ リポタンパク血症1(ホモ接合体)、タンジール病に関しては令和4年度時点で保険収載されている。遺伝学的検査、特に未成年者に対する遺伝学的検査に対しては未だに多くの誤解があるが、疾患の症候を有する者に対する診断を目的とする遺伝学的検査は未成年者に対しても考慮しうる。一方で、未成年者に対する非発症保因者の診断や、成年期以降に発症する疾患の発症前遺伝学的検査については、原則として本人が成人し自律的に判断できるまで実施を延期すべきで、両親等の代諾で検査を実施すべきではない(医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン:2022年3月改訂)。なお、生殖細胞系列の遺伝情報は、一生変化しない情報(静的情報)であると同時に全身の細胞で共通という臓器横断的な情報でもある。また、現在の血縁者のみでなく、将来の血縁者にも共有されうる。また、遺伝学的検査・診断に際して、必要に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングを実施する。遺伝カウンセリングは、情報提供

だけではなく、患者・被検者等の自立的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施することが望ましい。このような観点から、遺伝情報は、診療科間、および医療従事者間で患者のプライバシー保護に十分に留意する形で適切に共有され、長期間保持される必要があり、遺伝学的検査の結果や遺伝カウンセリングの内容も、原則として他の診療情報と同様に、診療記録に記載する。

#### 4. 患者の不安軽減および QOL 改善に対する取り組み

本研究班では難治性家族性高コレステロール血症患者会の活動をサポートしている。例えば患者会の総会に班員でもある顧問医師が出席し、直接患者からの相談に乗り、また近年の治療の進歩や生活改善に関する講演も実施している。患者会と本研究班が共催する「高コレステロール血症患者の集い」は新型コロナウイルス感染症パンデミック前までに3回開催され、専門家による講演やグループディスカッションとして各テーブルに専門家を配置し、患者の相談に乗り、患者から出された質問を共有することで、他の患者も自分と同様の悩みを抱えていることに患者が気付けるなど不安軽減に役立つよう取り組んでいる。

2022年10月には「シトステロール血症患者の集い」が開催され、専門家である班員が患者から直接相談にのり、食事療法に関する教育も実施された。

#### <参考文献>

- 1) 掛江直子 小児慢性特定疾病対策及び難病対策 小児科 Vol.63, 483-492 2022
- 2) 難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/> (2022年9月30日)
- 3) 小児慢性特定疾病情報センター <https://www.shouman.jp/> (2022年9月30日)
- 4) 江崎治朗 小児領域の公費負担医療制度 小児科 Vol.63, 475-482 2022
- 5) 坂本修 移行期医療を踏まえた診療の仕方ー先天代謝異常症 小児科 Vol.59, 735-741 2018
- 6) 窪田満 有機酸・脂肪酸代謝異常症 小児内科 Vol.48, 1423-1426 2016
- 7) 原発性高カイロミクロン血症(家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症を含む) 日本小児医療保険協議会(四者協) 治療用ミルク安定供給委員会 編 特殊ミルク治療ガイドブック 2020年 診断と治療社
- 8) 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言 日本小児科学会雑誌 Vol.118, 98-106 2014 [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013\\_12.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf)
- 9) 小児期発症慢性疾患を有する患者の成人移行支援を推進するための提言(案) [https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220921\\_teigen.pdf](https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220921_teigen.pdf) (2022年9月30日)
- 10) 国立成育医療研究センター 研究所 小児慢性特定疾病情報室. 小児慢性特定疾病児童等データベースの登録状況(現況値)ー2015~2019年度の疾病登録状況ー. 令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(難治性疾患政策研究事業)「成育医療からみた小児慢性特

定疾病対策の在り方に関する研究」分担研究報告書：155-202

- 11) Tada H, Nomura A, Ogura M, et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb.* 2021; 28(8): 791-801.
- 12) 川尻剛照, 多田隼人, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」. シトステロール血症. Available from: [https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo\\_lipid/pdf/disease03\\_02.pdf](https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease03_02.pdf)
- 13) 難病情報センター, 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>
- 14) Miyashita K, Lutz J, Hudgins LC, Toib D, Ashraf AP, Song W, et al. Chylomicronemia from GPIHBP1 autoantibodies. *J Lipid Res.* 2020; 61(11): 1365–1376.
- 15) Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, Déry S, van Deventer S, Freidig A, et al. Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl.* 2010; 11(1): 55–60.
- 16) Okazaki H, Gotoda T, Ogura M, Ishibashi S, Inagaki K, Daida H, Hayashi T, Hori M, Masuda D, Matsuki K, Yokoyama S, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Diagnosis and Management of Primary Chylomicronemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021; 28: 883-904.
- 17) 後藤田貴也, 岡崎啓明, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」. 「原発性高カイロミクロン血症」 Available from: [https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo\\_lipid/pdf/disease05\\_02.pdf](https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease05_02.pdf)
- 18) 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*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2018 Oct 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>
- 19) 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: 2789–2816.
- 20) 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.
- 21) Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L, et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(4): 908–919.
- 22) Williams L, Wilson DP. Editorial commentary: Dietary management of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol.* 2016; 10(3): 462–465.



- 23) 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; 189(2): 451-457.
- 24) Sekijima Y, Koyama S, Yoshinaga T, Koinuma M, Inaba Y. Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. *J Hum Genet*. 2018; 63: 271-280.
- 25) Appadurai V, DeBarber A, Chiang PW, et al. Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab*. 2015; 116: 298-304.
- 26) Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28: 905-925.
- 27) DeBarber AE, Duell PB. Update on cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol*. 2021; 32: 123-131.
- 28) Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*. 2014; 37: 421-429.
- 29) Fiorucci S, Distrutti E. Chenodeoxycholic Acid: An Update on Its Therapeutic Applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2019; 256: 265-282.
- 30) 関島良樹, 小山信吾, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」. 脳腱黄色腫症. Available from: [https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo\\_lipid/pdf/disease06\\_02.pdf](https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease06_02.pdf)
- 31) Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Abetalipoproteinemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2021 Aug 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532447/>
- 32) 日本動脈硬化学会. 低脂血症の診断と治療. 2017 Mar 30; Available from: [https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/shishitsujou\\_2013\\_3\\_14.pdf](https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/shishitsujou_2013_3_14.pdf)
- 33) 岡崎啓明, 高橋学, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」. 「無  $\beta$  リポタンパク血症」 Available from: [https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo\\_lipid/pdf/disease07\\_02.pdf](https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease07_02.pdf)
- 34) 高橋学, 岡崎啓明, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」. 「低  $\beta$  リポタンパク血症 (FHBL) 1 (ホモ接合体)」 Available from: [https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo\\_lipid/pdf/disease07\\_02.pdf](https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease07_02.pdf)
- 35) Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. APOB-Related Familial Hypobetalipoproteinemia. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors.

- GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2022 Oct 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570370/>
- 36) Bredefeld C, Hussain MM, Aversa M, Black DD, Brin MF, Burnett JR, et al. Guidance for the diagnosis and treatment of hypolipidemia disorders. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022 Sep;S1933287422002537.
- 37) Kane JP, Havel RJ. Disorders of the Biogenesis and Secretion of Lipoproteins Containing the B Apolipoproteins. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. Vol. 2. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. 2717–52.
- 38) Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr*. 2000;20:663–97.
- 39) Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, Ogura M, Ishibashi S, Okazaki S, et al. Current Diagnosis and Management of Abetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Oct;28(10):1009–19.
- 40) Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: Familial hypobetalipoproteinaemia (APOB)--Update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015 Jun;23(6).
- 41) 日本小児科学会 日本動脈硬化学会 (編) : 小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022 日本動脈硬化学会, 2022.
- 42) Tada H, Hori M, Nomura A, Hosomichi K, Nohara A, Kawashiri MA and Harada-Shiba M. A catalog of the pathogenic mutations of LDL receptor gene in Japanese familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2020;14:346-351 e9.
- 43) Hori M, Takahashi A, Son C, Ogura M and Harada-Shiba M. The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c.10580 G>A: p.(Arg3527Gln). *J Clin Lipidol*. 2020; 14: 482-486.
- 44) 家族性高コレステロール血症 (130) 小児慢性特定疾病情報センター : [https://www.shouman.jp/disease/details/08\\_12\\_130/](https://www.shouman.jp/disease/details/08_12_130/).
- 45) 家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体) (指定難病 79) 難病情報センター : <https://www.nanbyou.or.jp/entry/226>.
- 46) 日本動脈硬化学会 (編) : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版. 日本動脈硬化学会, 2022.
- 47) 日本小児科学会 日本動脈硬化学会 (編) : 小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2017 日本動脈硬化学会, 2017.
- 48) Mehta R, Elias-Lopez D, Martagon AJ, et al. LCAT deficiency: a systematic review with the clinical and genetic description of Mexican kindred. *Lipids Health Dis*. 2021; 20: 70.
- 49) Kuroda M, Bujo H, Yokote K, et al. Current Status of Familial LCAT Deficiency in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28: 679-691.

- 50) Vitali C, Bajaj A, Nguyen C, et al. A systematic review of the natural history and biomarkers of primary lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *J Lipid Res.* 2022; 63: 100169.
- 51) Pavanello C, Calabresi L. Genetic, biochemical, and clinical features of LCAT deficiency: update for 2020. *Curr Opin Lipidol.* 2020; 31: 232-237.
- 52) 武城英明, 黒田正幸, 村野武義, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」. 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. Available from: [https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo\\_lipid/pdf/disease02\\_02.pdf](https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease02_02.pdf)
- 53) Naito S, Kamata M, Furuya M, Hayashi M, Kuroda M, Bujo H, 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(1): 193–197.
- 54) Yee MS, Pavitt DV, Richmond W, Cook HT, McLean AG, Valabhji J, et al. Changes in lipoprotein profile and urinary albumin excretion in familial LCAT deficiency with lipid lowering therapy. *Atherosclerosis.* 2009; 205(2): 528–32.
- 55) Gjone E. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency--a clinical survey. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1974; 137: 73–82.
- 56) Koseki M, Yamashita S, Ogura M, et al. Current Diagnosis and Management of Tangier Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2021; 28(8): 802-810.
- 57) 17. 小関正博, 山下静也, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」. タンジール病. Available from: [https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo\\_lipid/pdf/disease04\\_02.pdf](https://nanbyo-lipid.com/wp/wp-content/themes/nanbyo_lipid/pdf/disease04_02.pdf)
- 58) Schaefer EJ, Anthanont P, Diffenderfer MR, et al. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016: 97-106.
- 59) Eto M, Saito M, Nakata Y, et al. Type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 genotype in Japan. *Clin Genet.* 2002; 61(6): 416-422.
- 60) Ohta T, Kiwaki K, Endo F, et al. Dyslipidemia in young Japanese children: its relation to familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia. *Pediatrics International.* 2002; 44: 602-607.
- 61) Iwata F, Okada T, Kuromori Y, et al. Screening for familial combined hyperlipidemia in children using lipid phenotypes. *J Atheroscler Thromb.* 2003; 10: 299-303.
- 62) Matsunaga K, Mizobuchi A, Fu HY, Ishikawa S, Tada, H, Kawashiri MA, Yokota I, Sasaki T, Ito S, Kunikata J, Iwase T, Hirao T, Yokoyama K, Hoshikawa Y, Fujisawa T, Dobashi K, Kusaka T and Minamino T: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb,* 2022; 29: 839-849.

- 63) Tada H, Kurashina T, Ogura M, et al. Prospective Registry Study of Primary Dyslipidemia (PROLIPID): Rationale and Study Design. *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29(6): 953-969.
- 64) 附録 A 本書に掲載した医薬品一覧表 日本小児内分泌学会編 小児内分泌疾患の治療診断と治療社（東京）292-306, 2022.
- 65) Luilink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1547-1556.