

## 262 原発性高カイロミクロン血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

カイロミクロン代謝に必要な酵素の欠損や、輸送蛋白の欠損などにより、血中に異常にカイロミクロンが蓄積し、黄色腫(発疹性黄色腫)や、時に急性膵炎を発症させる疾患である。脂質異常症の WHO 分類では I 型(カイロミクロンの増加)および V 型(カイロミクロンと VLDL の増加)を呈し、高トリグリセリド血症を示す。

原発性高カイロミクロン血症の原因となる疾患として、リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症、アポリポタンパク A-V 欠損症、GPIHBP1 欠損症、LMF1 欠損症、原発性 V 型高脂血症が知られている。いずれの疾患も血清トリグリセリド上昇により急性膵炎の発症・重症化リスクが高くなる。

#### 2. 原因

原発性高カイロミクロン(食物由来の、中性脂肪に富む軽くて大きなリポ蛋白)血症の遺伝的原因として、カイロミクロン中の中性脂肪を分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)、あるいはこの分解反応に必要なアポリポ蛋白 C II、GPIHBP1、LMF1 の先天的欠損症がある。アポリポタンパク A-V の遺伝子変異では、トリグリセリド低下作用が障害され高カイロミクロン血症となる。原発性 V 型高脂血症は原因不明である。

LPL 欠損症は常染色体劣性遺伝を示し、患者となるホモ接合体は約 50~100 万人に 1 人とされる。アポリポタンパク C-II、GPIHBP1、LMF1 および A-V 欠損症はさらに頻度が低いとされている。

#### 3. 症状

血清トリグリセリド値の上昇が主要な臨床所見である。血清トリグリセリド値が 1,000mg/dl を超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 2,000mg/dl を超えているとされる。そのため、食後でも 1,500mg/dl を超えない程度にまで食事での脂肪摂取を制限する。

小児期から脂肪摂取後時の膵炎による上腹部痛を繰り返す。また、肝臓や脾臓の腫大がおきる。皮膚には発疹性黄色腫という小さなピンクがかった黄色い皮疹ができる。

血清トリグリセリド値が 4,000mg/dl をこえると、網膜脂血症(眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える。)を呈する。

#### 4. 治療法

高カイロミクロン血症に対しては、食事療法が中心となる。1 日の脂肪を 15~20g 以下、または総カロリー の 15%以下にする脂質制限を行う。中鎖脂肪酸は小腸におけるカイロミクロン形成に関与しないため、高カイロミクロン血症の予防および治療に有効である。

LPL 欠損症、アポリポタンパク C-II 欠損症に対しては薬物療法の効果は限定的である。VLDL も上昇を示す成人例に対してはフィブラートを用いることがある。原発性 V 型高脂血症では発症要因とされる環境因子(糖尿病、飲酒、エストロゲンやステロイド補充、妊娠、利尿剤や $\beta$ 遮断薬、他疾患の合併)の是正を行い、フィブラートおよび $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸製剤を用いる。

海外では家族性 LPL 欠損症に対する遺伝子治療薬が近年認可されており、膵炎発作の減少効果が期待されている。

#### 5. 予後

急性膵炎の発症、重症度により生命予後が左右される。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約 300 人

##### 2. 発病の機構

不明（リポ蛋白リパーゼやアポタンパク C-II、GPIHBP1、LMF1 およびアポリポタンパク A-V の関与が考えられている。）

##### 3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。食事療法（脂肪制限、中鎖脂肪酸）の他、薬物療法（フィブラート、 $\omega 3$  系不飽和脂肪酸製剤）が有効である場合がある。）

##### 4. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続、治療に抵抗性で致死的合併症を伴うため。）

##### 5. 診断基準

あり（原発性高脂血症研究班による。）

##### 6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。または、急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

#### ○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋俊

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 原発性高カイロミクロン血症 の診断基準

必須条件:(1)および(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。)

確定診断(Definite): 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。

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

疑い例(Possible): 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。

#### A. 症状

##### <主症状>

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

##### <副症状>

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、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。

#### 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-II 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、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、 $\beta$ ブロッカー、SSRI など抗精神病薬、痤瘡治療薬、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、SLE、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど))

＜重症度分類＞

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

または、急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

点数

I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(a、b いずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b とする。	
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| (1)4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3)加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4)加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。