

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

○ 概要

1. 概要

家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT:lecithin cholesterol acyl transferase)欠損症はまれな常染色体劣性疾患であり、現在のところ世界で 80 症例ほど報告されている。とりわけ、北欧や我が国での報告が多い。コレステロールのエステル化に重要な酵素 LCAT の酵素欠損や活性低下により、遊離コレステロールやレシチン(フォスファチジルコリン)が増加し、その結果 HDL コレステロールの著名な低下および血清コレステロールエステル比の低下を認める。組成の変化したリポタンパクが組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害などの症状を生じる。

2. 原因

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の異常が関与する。LCAT 蛋白欠損により、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールの極端な低下を来す。組成の変化した異常リポタンパクが角膜・骨髄・肝・脾・腎糸球体基底膜などの組織に沈着し、泡沫細胞、組織球がみられる。大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などへの遊離コレステロールの沈着が認められる。

3. 症状

遊離コレステロールの角膜への沈着により、全例にびまん性の角膜混濁が認められる。赤血球膜では遊離コレステロールとレシチンの増加のため膜の脆弱性が高まり、溶血による正色素性貧血を起こす。

LCAT 欠損症には古典型(LCAT 活性 10%未満)と部分欠損型(LCAT 活性 15~40%)がある。古典型ではアルブミンを中心としたタンパク尿は大部分の症例で認められ、進行性の腎障害を呈し末期腎不全に至るが、部分欠損型では腎機能障害を認めない。また腎障害をきたさず角膜混濁のみを呈する「魚眼病」という LCAT 欠損症の一亜型も存在する。

4. 治療法

現時点で確立された根治療法はなく、古典型 LCAT 欠損症に対して、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療が研究されている。

5. 予後

進行性の腎障害が予後を規定する。タンパク尿から始まり、40~50 歳で末期腎不全に至る。角膜混濁では角膜移植が必要となる例もあり、QOL の低下が問題となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明（LCAT 遺伝子異常が関与している。）
3. 効果的な治療方法
未確立（LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省に認定された。）
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するため。）
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満または、腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

○ 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。

LCAT 欠損症の診断基準

必須項目

血中 HDL コレステロール値 10mg/dl 未満

A 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害
2. 角膜混濁

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
 - (1) 貧血 (ヘモグロビン値<11g/dl)
 - (2) 赤血球形態の異常 (いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」)
 - (3) コレステロールエステル比の低下 (正常 70%)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症 (タンジール病、アポリポタンパク A-I 異常症)

肝疾患 (肝硬変・劇症肝炎)、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

D 遺伝学的検査

1. LCAT 遺伝子の変異、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

<診断のカテゴリー>

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite: A・B のうち 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: A・B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満または、腎:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

腎:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※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。