

## 家族性低 $\beta$ リポタンパク血症に関する最近の知見

江口 潤\*, 和田 淳

岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学

キーワード：低脂血症，家族性低 $\beta$ リポタンパク血症，無 $\beta$ リポタンパク血症，カイロミクロン停滞病

### Current findings on familial hypobetalipoproteinemia

Jun Eguchi\*, Jun Wada

Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

#### はじめに

家族性低 $\beta$ リポタンパク血症1 (familial hypobetalipoproteinemia 1; FHBL1) はアポB蛋白 (アポB) 含有リポ蛋白であるカイロミクロン, VLDL, LDL が低下して著明な低脂血症を呈する遺伝性疾患である。1970年初頭までは, FHBL1と無 $\beta$ リポタンパク血症 (abetalipoproteinemia; ABL) は臨床的に区別できていない疾患であった。というのも, FHBL1のホモ接合体と ABLの臨床象と検査値が酷似していたからである。1988年に Young らがアポB遺伝子の欠失が原因となっていることを報告したことが契機となって, 短縮したアポB蛋白を起こす遺伝子変異が次々と報告された<sup>1)</sup>。FHBL1のヘテロ接合体は500~1,000人に1人の頻度で発症するが, ホモ接合体は非常に稀である。ヘテロ接合体とホモ接合体では臨床症状が全く異なっており, ヘテロ接合体の場合は, ほとんど無症状であるが, 脂肪肝から肝硬変や肝癌へ進展する症例も認めるため注意が必要である。ホモ接合体の場合は, ABLと同様, 脂肪吸収障害, 脂溶性ビタミン欠乏症に起因した有棘赤血球・網膜色素変性症・運動失調を呈し, 生命予後を左右する<sup>2)</sup> (図1)。

#### 疾患の概要

FHBL1ヘテロ接合体の多くは無症候性であるため, 健診で発見されることが多いが, 脂肪肝を合併する症例も認める。本項では, FHBL1ホモ接合体につい

て概説する。FHBL1ホモ接合体の臨床症状は, ABLの臨床症状に酷似しており, 臨床症状のみで鑑別することは難しい。出生時は無症状であるが, 授乳開始後より, 嘔吐, 脂肪便, 慢性下痢が生じ, 成長障害も認める。脂肪を制限した食事を摂取させることにより, 消化器症状は軽減する。病理所見では小腸上皮細胞の細胞質には脂肪滴が充満し, 消化管内視鏡による肉眼的観察では小腸絨毛上皮が白色調を呈する snow white duodenum とよばれる所見もみられる。慢性的な脂肪吸収障害と, それに伴う脂溶性ビタミン (ビタミンA, D, E, K) の吸収障害を認める。脂溶性ビタミン欠乏により, 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引き起こす。神経症状は, 脊髄小脳変性が主体であり, ビタミンE欠乏が原因とされ, 10代に始まる。初発症状は, 深部腱反射の低下で, 2~3歳で出現することもある。発症後, 振動覚や位置覚も低下し, 歩行失調をきたす。未治療例は30歳前後まで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・脊柱後側彎症を呈するに至るとされる。眼症状は, ビタミンA欠乏とビタミンE欠乏が原因と考えられる網膜色素変性症が特徴的である。夜盲や色覚異常にはじまり, 視力低下や視野障害を来す。また, 有棘赤血球 (acanthocyte) を50%以上の赤血球で認め, 連鎖形成の阻害により, 血沈は著明に亢進する。脂肪吸収障害にともなう鉄, 葉酸, 栄養素の欠乏により貧血を呈する。肝臓では, VLDLの合成と分泌が障害され, 脂肪肝を引き起こす。脂肪肝炎や肝硬変から肝癌へと進展した症例も報告されており, 脂肪肝合併例では注意が必要である。中鎖脂肪 (medium-chain triglyceride: MCT) 投与が肝硬変を誘発する可能性

2023年5月8日受理

\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7235 FAX: 086-222-5214

E-mail: jeguchi@cc.okayama-u.ac.jp

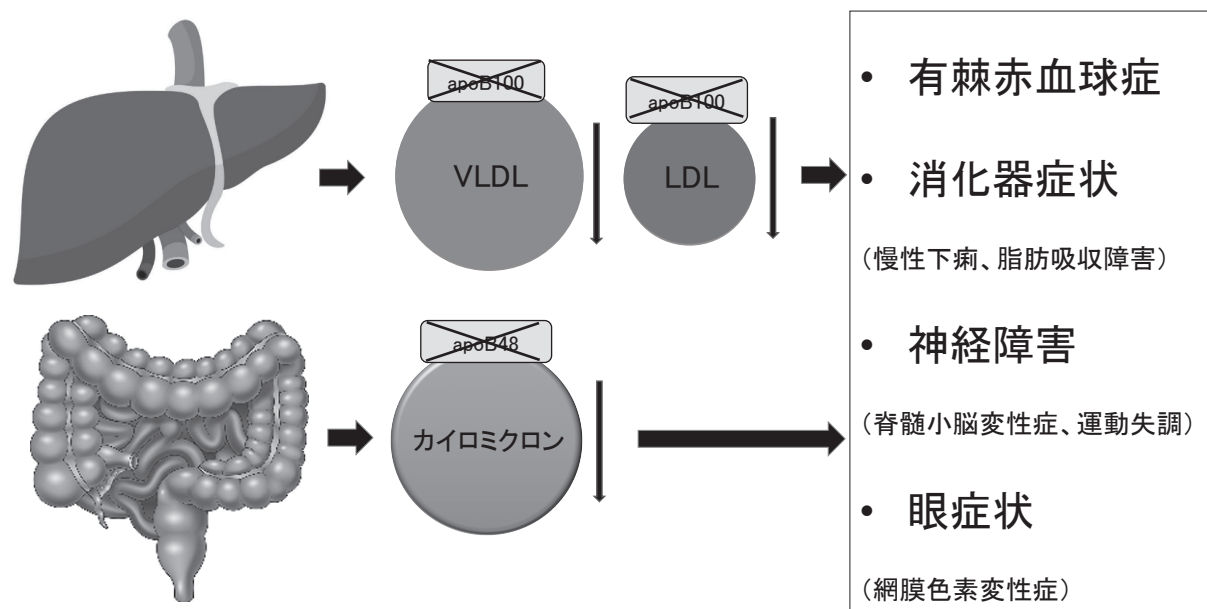


図1 家族性低 $\beta$ リポタンパク血症1（ホモ接合体）

があり、MCT投与にあたっては注意が必要である。ビタミンK欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。さらに、進行例では自立歩行困難、失明などによりADLが著しく低下する。根治的治療法はなく、進行抑制のための対症療法としてビタミン補充療法が行われている。成人期からの治療介入も有効であると考えられているが、症状の改善は期待しにくい。ため、症状発現前からの治療介入が重要である。治療により寿命は70代前後であり、妊孕性は保たれていると報告されている<sup>3)</sup>。

## 疾患頻度

FHBL1ヘテロ接合体は500～1,000人に1人と高頻度であるが、FHBL1ホモ接合体は100万人に1人以下とされている稀な疾患である。我が国で遺伝子変異まで同定されている家系の報告は限定的である<sup>4-6)</sup>。

## 遺伝学（病因遺伝子、遺伝形式等）

いまだ不明な点が多いが、アポB遺伝子の変異により、短縮アポBが合成されることにより発症し、常染色体共優性遺伝形式を呈する。最近、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)の変異体もFHBL1の原因遺伝子であることが報告されている<sup>7,8)</sup>。

## 病 態

アポB遺伝子は、2つの組織特異的アイソフォーム

（アポB100とアポB48）をコードする。肝臓ではアポB100を含有するリポ蛋白VLDLが産生され、小腸ではアポB48を含有するリポ蛋白カイロミクロンが産生される。FHBL1におけるほとんどの変異体は、肝臓由来のアポB100が短縮すること起因しているが、まれにアポB48より短い短縮アポB48を合成する変異体を認める。FHBL1ホモ接合体ではアポBの機能喪失により、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を産生できず、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低下が問題となる。また、一般に疾患の重症度は、合成されるアポB蛋白の長さに反比例して重くなることが知られている<sup>9)</sup>。

## 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。FHBL1ホモ接合体の多くの症例では、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。低脂血症の定義（血中総コレステロール（TC）120 mg/dL未満、血中トリグリセライド（TG）30 mg/dL未満、LDLコレステロール70 mg/dL未満、HDLコレ

表1 家族性βリポタンパク血症1（ホモ接合体）の診断基準（厚生労働省 指定難病336）

＜診断基準＞

Definite, Probable を対象とする。

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
- ・カイロミクロン停滯病（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。

ステロール40 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。（ただし，TC，TG 値は症例によるばらつきが大きく，本疾患がアポBの機能喪失に起因することを考えると，LDL コレステロール，アポB蛋白測定によるスクリーニングの方が望ましい。ホモ接合体の診断には，LDL コレステロール<15 mg/dL，血中アポB濃度<15 mg/dL をスクリーニング基準とすることが望ましい）。症状としては，消化器症状（脂肪便や慢性下痢），神経症状（運動失調，末梢神経障害），眼症状（網膜色素変性症）の有無を確認する。検査としては，LDL コレステロール値と血中アポB濃度に加えて，有棘赤血球は50%以上の赤血球に認めるかどうかを検査する。短縮アポBの証明には，SDS/PAGE 電気泳動またはウェスタンブロットで行い，サイズに対応するアポB遺伝子変異を検索する。アポB30より短い短縮アポBは血中での同定が難しいため，アポB遺伝子N末端側30%に相当するエクソン1-25の塩基配列を決定する必要がある。

## 鑑別疾患

原発性低βリポタンパク血症の鑑別すべき疾患として，無βリポタンパク血症，カイロミクロン停滯病（アンダーソン病）が重要である。無βリポタンパク血症は常染色体劣性遺伝形式であり，肝臓や小腸で合成されるVLDLやカイロミクロンの形成に不可欠な蛋白であるミクロソームトリグリセライド転送蛋白（MTP）の欠損（ホモ接合体）により発症する。FHBL1ホモ接合体同様の臨床像を呈する。検査所見上は鑑別困難であり，無βリポタンパク血症では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滯病（アンダーソン病）がある。非常に稀な疾患であり，常染色体劣性遺伝形式を呈する。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。また、二次性低 $\beta$ リポタンパク血症として、種々の疾患の慢性経過および終末期において低LDL血症を認める。肝硬変等の慢性肝疾患、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<sup>9)</sup>。

## 現在の治療法

FHBL1ヘテロ接合体は無症候性であることが多く、合併症がない場合には、治療は不要である。FHBL1ホモ接合体は多くの場合、無 $\beta$ リポタンパク血症と同様の症状を呈するため、早期からの治療介入が必要である。ただ、根治療法はなく対症療法のみである。①下痢を回避するためには脂肪制限が必要である。1日総カロリー摂取の10～15%未満（1日15g未満（小児では総カロリーの5～10%））に脂肪摂取を制限する。②必須脂肪酸（ $\alpha$ -リノレン酸／リノール酸）を1日2～4%摂取するようにする。③長鎖脂肪酸は推奨されないが、DHAとEPAの摂取は、1日総脂肪摂取量を見ながら検討する。④中鎖脂肪酸（MCT）、乳幼児の栄養失調を予防する可能性がある。肝硬変の誘発に注意が必要である。⑤ビタミン補充療法については、ビタミンE100～300 IU/kg/日、ビタミンA100～400 IU/kg/日、ビタミンD800～1,200 IU/日、ビタミンK5～35 mg/週を参考に開始する<sup>9)</sup>。

## おわりに

本稿は、令和3年11月1日に指定難病となったFHBL1（ホモ接合体）について概説した。高脂血症と異なり、低脂血症への関心は低く症例数も少ないため、病態や治療法を解明するための前臨床、臨床を問わず今後の更なる研究を必要としている。現時点では、早期発見、早期からの治療介入が唯一の合併症予防、予

後改善の手段である。稀少疾患であるが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を行っていくことが重要である。このような未解決の疾患に関する知識が深まり、適切な医療を受けられるようになれば、患者さんとそのご家族の生活が大きく改善されることが期待される。

## 文 献

- 1) Linton MF, Farese RV Jr, Young SG: Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* (1993) 34, 521-541.
- 2) Hooper AJ, Burnett JR: Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* (2014) 16, 423.
- 3) Welty FK: Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* (2014) 25, 161-168.
- 4) Harano Y, Kojima H, Nakano T, Harada M, Kashiwagi A, et al.: Homozygous hypobetalipoproteinemia with spared chylomicron formation. *Metabolism* (1989) 38, 1-7.
- 5) Kawashiri MA, Tada H, Hashimoto M, Taniyama M, Nakano T, et al.: Extreme Contrast of Postprandial Remnant-Like Particles Formed in Abetalipoproteinemia and Homozygous Familial Hypobetalipoproteinemia. *JIMD Rep* (2015) 22, 85-94.
- 6) Ohashi K, Ishibashi S, Yamamoto M, Osuga J, Yazaki Y, 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.
- 7) Kudo T, Sasaki K, Tada H: Familial hypobetalipoproteinemia caused by homozygous loss-of-function mutations in PCSK9: A case report. *J Clin Lipidol* (2022) 16, 596-600.
- 8) Tada H, Okada H, Nomura A, Nohara A, Takamura M, et al.: A Healthy Family of Familial Hypobetalipoproteinemia Caused by a Protein-truncating Variant in the PCSK9 Gene. *Intern Med* (2020) 59, 783-787.
- 9) Bredefeld C, Hussain MM, Aversa M, Black DD, Brin MF, et al.: Guidance for the diagnosis and treatment of hypolipidemia disorders. *J Clin Lipidol* (2022) 16, 797-812.