

低LDL血症

自治医科大学内分泌代謝学教授

石橋 俊

(聞き手 池脇克則)

健康診断で、低LDL血症がみられた若年の健康な方（例えば20代男性、栄養状態問題なし、甲状腺機能正常でLDL-C 30mg/dL以下が続く場合）に、精密検査は必要でしょうか。ご教示ください。

<兵庫県開業医>

池脇 コレステロールの話で、時々こんな方がいらっしゃるように思うのです。健康診断で一見して健康な、比較的若い方で、LDL-コレステロール(LDL-C)が低い。ご質問の場合には30mg/dLを切っているということで、確かに低い。どうしたらいいのだろうと迷っておられる先生方も多いかと思うのですけれども、どうでしょうか。

石橋 LDL-C 30mg/dLは確かにかなり低いですね。はっきりした基準値というものはないのですけれども、5パーセント未満を異常だとすると、総コレステロールで120mg/dL、LDL-Cで70mg/dL、アポBで50mg/dLぐらいがカットオフ値となり、それらの値を下回ると、明らかに低いということになります。したがって、この方はかなり

低いですね。

池脇 こういった状態はまれかもしれませんが、二次的ということもあると思うのですが、どうでしょうか。

石橋 そうですね。まずは鑑別診断が大切です。なぜ低いかを考えなければいけません。続発性（二次性）の原因をまず除外する必要があります。頻度的には肝硬変とか肝機能低下をまず鑑別しなければいけません。次にバセドウ病などのような甲状腺機能亢進症を鑑別します。あとは非常に低栄養の方、やせていて、あまり物を食べていない、下痢をずっとしている方は低い場合があります。まずそういう病気を鑑別する必要があります。

池脇 確かにそれは重要な鑑別にな

と思うのですけれども、若いとなると、ホルモンを測ってチェックすべき項目かもしれません。可能性はちょっと低そうですが。

石橋 低いですね。LDL-Cが低い以外に大きな異常のない患者さんは、原発性低脂血症といいます。LDL-Cがβリポ蛋白と呼ばれた時代があったので、低βとか、無βリポ蛋白血症と呼ばれています。無βリポ蛋白血症は、LDL-Cが5 mg/dL未満、または感度以下となっています。ですから、この場合は無βではなくて、低βリポ蛋白血症を診断できます。

池脇 無βというと、極端にLDLが低い、場合によっては存在しないという病態で、病因は明らかになっているのでしょうか。

石橋 2種類知られています。1つはマイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン (MTP) という肝臓脂質をリポ蛋白粒子に運ぶ運び屋が生まれつき欠損すると、劣性遺伝といって、両親は正常だけれども、生まれたお子さんが極端に低いことがあります。また、リポ蛋白の脂質を運ぶ蛋白部分であるアポBの遺伝子異常を2つもつと、LDL-Cがほとんど検出できないぐらいに低くなる場合があります。こちらはご家族を調べると、1/2の割合で中等度にLDL-Cの低い方がいらっしゃると思いますので、MTPかアポBの遺伝子異常かはある程度類推できる場合も

あります。

池脇 無βリポ蛋白血症は、MTPの遺伝子異常なので、おそらく生まれた当初から何らかの異常があるので、成人まで無症状というのはまずないのですね。

石橋 海外からの報告を見ると、脂肪便や下痢、成長不良を契機に見つかる方が多いようです。ただ、私も無βリポ蛋白血症の方を2人ほど経験したことがあります。20代の女性と男性で、お二人ともピンピンしていて、その時点ではほとんど臨床症状はありませんでした。ただ、脂ものを食べると下痢をすとおっしゃられていました。健診で異常を発見されたのです。日本人の場合は、海外に比べて食事がそんなに脂っこくないせいか、症状がマイルドなのかもしれないですね。

池脇 もう一つ先生が言われた低βというのは無βと関連がある病気なのでしょうか。

石橋 今申し上げたアポB100に異常がある方の中で、ヘテロといいますけれども、片方の遺伝子だけ異常な場合に低βリポ蛋白血症になります。多くの場合は短縮アポBといって、短いアポBしかつくられないと肝臓からのリポ蛋白の合成が低下したり、つくられたあとに血中から消えてなくなるスピードが速まり、LDL-Cが低くなります。昔から知られている低βリポ蛋白血症の原因としては一番多いですね。

池脇 こうした原発性の疾患では、何らかの遺伝子異常を背景にしているので、生まれたときからLDL-Cは低いと考えてよいですね。

石橋 そうですね。家族性低βリポ蛋白血症といわれていますけれども、生まれたときから低い状態が続いていて、多少は食事の影響等で変動はしますが、βリポ蛋白は低くなります。多くの場合は、共優性といえますけれども、両親やきょうだいがいたらしゃったら、両親のどちらか、あるいはきょうだいの2人に1人ぐらいは似たようなコレステロールのレベルである場合が多いですね。

池脇 今回の症例の場合には二次性は考えにくいですが、ある時点から低くなった場合には、続発性も検討したほうがよいということですね。

石橋 はい。

池脇 ある程度の鑑別も必要でしょうけれども、質問の意味は、精密検査において、そういった原発性のものをどうやって見ていくのかということになると、あまり日常的に行われる検査ではないように思うのですけれども、特殊な検査になるのでしょうか。

石橋 保険診療でできる検査には限度があります。せいぜいリポ蛋白あるいはアポ蛋白を測るぐらいで止まると思うのです。この原因を調べようとなった場合には、先ほど申し上げたアポBの長さを電気泳動で調べ、短ければ

遺伝子診断をすることになります。

アポBの異常よりも、より頻度は少ないのですけれども、PCSK 9 といって、LDLの受容体を壊す蛋白があって、これが生まれつきないと、LDL受容体の活性がすごく高くなるので、どんどんLDLが肝臓に取り込まれて血中濃度が低くなる場合があります。

もう一つ、angiopoietin-like 3 (angptl 3) という蛋白が生まれつき低いと、リポ蛋白リパーゼや内皮リパーゼの活性が上がってしまって、LDLと一緒にHDLも低くなります。これらを調べるとなると、PCSK 9 やangptl 3 のような特殊な蛋白の量を調べる必要があります。もし異常があれば遺伝子診断も必要になりますので、専門の施設での検査になると思います。

池脇 高LDL血症が動脈硬化で注目されていて、LDL-Cが低い病態はあまり注目されていないかもしれませんが、何か新たなことを教えてくれる意味では重要だということでしょうか。

石橋 低い方が将来的にどうなのかは、日本ではちゃんと調べられていないのが実情です。海外のデータを見てみますと、例えばPCSK 9 の異常による低脂血症の方は、アフリカ系の方に多いのですけれども、心筋梗塞等の虚血性心疾患が非常に低く、いわゆる長寿症候群ではないかといわれています。

アポBの異常の方の場合にも多分同様だと思いますが、この場合、つくられたリポ蛋白が肝臓から分泌されにくいので、肝臓に脂肪がたまり、脂肪肝になりやすくなります。そうした方の中から肝硬変に進み、場合によっては肝がんの発症例も海外では報告があります。ですから、超音波検査まで肝臓を調べてみて、脂肪肝や肝硬変がないかどうかを1回チェックしておくべきでしょう。

池脇 ちょっと話がずれるかもしれませんが、最近では強力なスタチンを使って、LDL-Cをぐっと下げる治療、海外の臨床研究ではLDL-Cを50 mg/dL近くまで下げる。以前でしたら、ちょっと下げ過ぎではないかという意見もあったように思うのですが、今はどう考えられているのでしょうか。

石橋 薬剤そのものの副作用がなければ、コレステロールが低いことによって起こるデメリットはほとんどない

と思います。先ほどご紹介したりポ蛋白がほとんどないような状況ですと、脂溶性ビタミンの欠乏症になりますけれども、薬を使って下げる場合はそこまで下がらないので、基本的にはあまりデメリットはありません。皆さんが心配されているようなことはあまりないと考えられます。

池脇 聞くところによりますと、より強力な、PCSK 9を阻害する注射薬が出ると、もっと下がるような時代が来るとは思いますけれども。

石橋 LDL-Cがほとんどなくなってしまい、無 β リポ蛋白血症に近いような患者さんも出てくるらしいですね。開発されてきてまだ数年ですが、現時点では問題になるような副作用は聞いていません。ただ、今後どうなるかはわからないので、慎重に経過を見ていく必要はあると思います。

池脇 どうもありがとうございます。