甲状腺機能亢進症および低下症における 脂質代謝に関する臨床的研究

—治療前後におけるアポ蛋白の検討—

大分医科大学 内科第一

(指導: 高木良三郎教授)

現在: 大分医科大学 臨床薬理

織 部 尚 利

Clinical Studies on Lipid Metabolism in Hyperthyroidism and Hypothyroidism —Evaluation of Serum Apolipoprotein Levels Before and After Treatment—

Hisatoshi ORIBE

The First Department of Internal Medicine,

Medical College of Oita,

Oita, Japan

(Director: Prof. Ryosaburo Takaki)

The present study was undertaken to assess lipid metabolism in patients with thyroid dysfunction with special reference to serum apolipoprotein levels. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels were determined in 28 hyperthyroid and 16 hypothyroid female patients while untreated and euthyroid. Apolipoproteins were measured by the method of single radial immuno-diffusion (SRID). These results were compared with the values of 28 female controls. In the untreated hyperthyroid group, the serum levels of total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly decreased compared to the controls and increased after treatment. In hypothyroidism, these values before treatment were higher than those in the controls and decreased after treatment. Serum apo A-I, A-II, B and C-III levels were significantly decreased in the untreated hyperthyroid group compared to the control values. Apo C-II and E levels in hyperthyroidism were identical both before and after treatment compared with the control values, respectively. In the untreated hypothyroidism, apo B, C-II, C-III and E levels were significantly elevated compared to the controls, and these changes in apolipoproteins except apo C-II were restored after treatment. Apo A-I and A-II levels in the untreated hypothyroidism were not statistically different from the values after treatment or those in the control group. Serum thyroid hormone (T_3 , T_4) levels inversely correlated apo B and C-III in all subjects.

In hypothyroidism, serum TSH positively correlated with apo B, C-II and C-III. The

increase in relative body weight (%RBW) in hyperthyroidism during treatment correlated with the changes of TC and LDL-C.

In conclusion, these results indicate that thyroid hormones have a substantial influence on the serum apolipoprotein levels, and that measurement of apolipoproteins as well as lipids and lipoproteins in patients with thyroid dysfunction may be useful to evaluate the lipid metabolism and the effect of therapy.

緒 言

甲状腺ホルモンは、脂質および蛋白の合成・分解の両面に作用し、生体内エネルギー系における主要な役割を演じている。近年の脂質代謝研究の進歩により、リポ蛋白の蛋白部分であるアポ蛋白の構造と機能が徐々に明らかとなり、種々の病態における脂質代謝異常についてこの面からの解明が進んでいる。

甲状腺機能異常における血清脂質あるいはリポ蛋白の変動に関しては、これまで多くの報告があるが、コレステロール以外の成績については必ずしも一致をみていない。また、血清アポ蛋白の変動に関する詳細な報告は少なく、一定の見解は得られていない。そこで、著者は甲状腺機能異常に伴う脂質代謝の変化を検討するため、甲状腺機能亢進症（以下、亢進症）および甲状腺機能低下症（以下、低下症）の患者について、治療前後に血清脂質、リポ蛋白のほかにアポ蛋白を測定し、若干の知見を得たので報告する。

	Normal Controls n=28	Hyperthyroidism		Hypothyroidism	
		before treatment (n=28)	after treatment (n=28)	before treatment (n=16)	after treatment (n=8)
Age(yrs)	28.7 ± 7.6 (21-47)	33.2 ± 16.9 (10-61)	—	39.3 ± 13.2 * (22-61)	—
RBW(%)	99 ± 8 (86-124)	96 ± 17 (74-135)	100 ± 17 *** (74-136)	118 ± 24 *** (77-160)	111 ± 18 + (86-143)
T ₃ (ng/ml)	1.1 ± 0.2 (0.8-1.4)	5.0 ± 1.7 *** (2.1-8.0)	1.4 ± 0.3 *** (0.7-1.8)	0.8 ± 0.3 *** (0.3-1.5)	1.2 ± 0.2 *** (1.0-1.5)
T ₄ (μg/dl)	7.4 ± 1.0 (5.6-9.3)	22.3 ± 5.4 *** (13.3-32.0)	7.1 ± 1.8 *** (4.5-12.4)	2.1 ± 1.3 *** (0-4.7)	8.1 ± 1.4 *** (5.5-10.1)
TSH(μU/ml)	2.2 ± 0.6 (0.3-3.0)	1.5 ± 1.2 (0-6)	1.2 ± 1.2 (0-5)	153.7 ± 109.1 ** (35-355)	2.8 ± 2.4 ++ (0-7)

Table 1. Clinical features in normal controls and the patients with thyroid dysfunction before and after treatment.

All values are expressed as Mean ± S.D.

Figures in parenthesis represent the ranges.

Statistically significant difference:

*p<0.05, **p<0.005, ***p<0.001 before or after treatment vs controls.

+p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001 after vs before treatment.

対象および方法

対象は表1に示す健常成人女性28例(以下,対照群)と別府市野口病院外来を受診した未治療の亢進症患者28例(以下,亢進群)および低下症患者16例(以下,低下群)で全例女性である。甲状腺機能異常の診断は主として臨床症状と甲状腺機能(T_3 , T_4 , TSH)の成績によって行い,合併疾患のある者および脂質代謝に明らかに影響すると考えられる薬剤を投与されている者は除外した。診断確定後,亢進症では抗甲状腺剤による治療を行い,また低下症では甲状腺ホルモン製剤による補充療法を行った。そして治療前および治療後(euthyroidとなった時点)に体重,甲状腺ホルモン,血清脂質,リポ蛋白およびアポ蛋白の測定を行った。表1に対象の年齢,肥満度および甲状腺機能の成績を示す。肥満度(Relative Body Weight, RBW%)は,実測体重とBrocaの変法により求めた標準体重により次式より算出した。 $RBW(\%) = \{ (実測体重 - 標準体重) / 標準体重 \} \times 100$

血清脂質としては,総コレステロール(TC),トリグリセライド(TG),燐脂質(PL),遊離コレステロール(FC),エステル化コレステロール(EC),遊離脂肪酸(FFA)をそれぞれ酵素法により,またHDLコレステロール(HDL-C),をデキストラン硫酸Mg法により,そしてリポ蛋白としてLDL, VLDLをそれぞれ沈殿法により測定した。またLecithin-Cholesterol Acyl-transferase(LCAT)活性を自己基質法により測定した。アポ蛋白はアポA-I(A-Iと略),アポA-II(A-IIと略),アポB(Bと略),アポC-II(C-IIと略),アポC-III(C-IIIと略),アポE(Eと略)をそれぞれ第一化学薬品社製のキットを用い,一元免疫拡散法(SRID)により測定した。またLDLコレステロール(LDL-C)は次式 $LDL-C = TC - (TG/5 + HDL-C)$ により算出した。 T_3 , T_4 , TSHはそれぞれダイナボット社製のキットを用いRadioimmunoassay(RIA)法により測定した。以上のうち,治療前の肥満度,甲状腺機能はいずれも治療後に明らかな改善がみられた。さらに脂質代謝変

	Normal Controls (n=28)	Hyperthyroidism (n=28)	
		before treatment	after treatment
TC(mg/dl)	161.4 ± 23.6	121.0 ± 24.6 **	168.0 ± 21.2 ++
TG(mg/dl)	63.3 ± 21.7	65.3 ± 18.0	89.3 ± 25.0 **
HDL-C(mg/dl)	53.7 ± 7.9	43.8 ± 10.6 **	57.2 ± 13.9 ++
LDL-C(mg/dl)	94.9 ± 19.9	65.5 ± 20.3 **	94.3 ± 20.7 ++
LDL(mg/dl)	349.9 ± 73.2	235.7 ± 66.2 **	385.6 ± 86.8 ++
VLDL(mg/dl)	48.1 ± 30.1	49.6 ± 23.9	74.8 ± 32.8 *
PL(mg/dl)	184.4 ± 21.3	153.8 ± 20.9 **	195.8 ± 22.4 ++
F-C(mg/dl)	40.5 ± 5.5	33.7 ± 7.7 **	44.3 ± 6.7 ++
E-C(mg/dl)	120.8 ± 18.4	87.3 ± 17.5 **	123.8 ± 15.6 ++
FFA(mEq/L)	0.39 ± 0.18	0.94 ± 0.38 **	0.54 ± 0.27 ++
LCAT(Unit)	45.1 ± 8.5	51.0 ± 17.7	66.5 ± 19.1 **

Table 2. Serum lipid levels and LCAT activity in normal controls and the patients with hyperthyroidism before and after treatment.

All values are expressed as Mean ± S.D.

Statistically significant difference:

*p<0.005, **p<0.001 before or after treatment vs controls.

+p<0.01, ++p<0.001 after vs before treatment.

動の指標として用いられている LDL-C/HDL-C, B/A-I, LDL-C/B を含めた脂質相互あるいはアポ蛋白相互の比を求め、病態を把握する指標としての有用性について検討した。

以上の成績や測定値はすべて平均値±標準偏差 (Mean±SD) で表し、有意差検定には Student's t-test (paired, unpaired) を用いた。また、各パラメータ間の相関性の検討には Pearson 積率相関係数, Spearman 順位相関係数および多変量解析による偏相関係数を用いた。

結 果

(1) 亢進症における血清脂質, リポ蛋白および LCAT 活性の変動 (Table 2)

治療前においては TC, HDL-C, LDL, PL, F-C, E-C は対照群に比し、それぞれ有意に低値であったが、治療後は正常化した。TG, VLDL および LCAT は治療前において対照群とは差はなかったが、治療後は有意に高値となった。FFA は治療前に有意に高値であったが治療後は正常化した。

(2) 低下症における血清脂質, リポ蛋白および LCAT 活性の変動 (Table 3)

治療前 (n=16) において TC, HDL-C, LDL-C, LDL, PL, F-C, E-C は対照群に比し有意に高値であった。これらは、治療後 (n=8) において高値を示した HDL-C を除いて、いずれも正常化した。TG は治療前に有意に高値であったが、治療後には正常化した。VLDL は治療前に有意に高値であったが、治療後には低下の傾向がみられた。FFA は治療前に高値であったが、治療後さらに高値を示した。治療前の LCAT 活性は高値を示した。

	Normal Controls (n=28)	Hypothyroidism (n=8)		
		before treatment		after treatment
TC(mg/dl)	161.4 ± 23.6	225.0 ± 70.0 ****	[237.8 ± 69.2] ****	159.9 ± 30.6 ++
TG(mg/dl)	63.3 ± 21.7	77.6 ± 26.7	[99.6 ± 47.6] ****	60.6 ± 23.3 +
HDL-C(mg/dl)	53.7 ± 7.9	66.5 ± 7.9 ****	[59.4 ± 13.5] *	60.5 ± 9.5 *
LDL-C(mg/dl)	94.9 ± 19.9	143.0 ± 71.3 ***	[158.0 ± 69.8] ****	87.1 ± 30.5 +
LDL(mg/dl)	349.9 ± 73.2	535.6 ± 281.9 ***	[623.4 ± 313.2] ****	337.0 ± 106.0 +
VLDL(mg/dl)	48.1 ± 30.1	51.3 ± 31.8	[75.9 ± 54.4] *	39.6 ± 23.8
PL(mg/dl)	184.4 ± 21.3	224.5 ± 39.1 ***	[224.4 ± 39.9] ****	180.1 ± 21.1 +++
F-C(mg/dl)	40.5 ± 5.5	59.8 ± 19.0 ****	[63.1 ± 18.4] ****	42.6 ± 7.5 ++
E-C(mg/dl)	120.8 ± 18.4	165.3 ± 51.1 ****	[174.3 ± 51.3] ****	117.3 ± 23.5 ++
FFA(mEq/L)	0.39 ± 0.18	0.53 ± 0.28 *	[0.47 ± 0.25]	0.62 ± 0.23 **
LCAT(Unit)	45.1 ± 8.5	51.2 ± 18.7	[52.5 ± 16.6] *	—

Table 3. Serum lipid levels and LCAT activity in normal controls and the patients with hypothyroidism before and after treatment.

All values are expressed as Mean ± S.D.

Figures in parenthesis represent the mean values of 16 patients.

Statistically significant difference:

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005, ****p<0.001 before or after treatment vs controls.

+p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.005 after vs before treatment.

	Normal Controls (n=28)	Hyperthyroidism (n=28)	
		before treatment	after treatment
ApoA-I (mg/dl)	144.7 ± 17.3	131.5 ± 18.5 **	148.4 ± 21.8 +
ApoA-II (mg/dl)	31.9 ± 7.3	27.6 ± 4.6 *	29.5 ± 4.5
ApoB (mg/dl)	75.4 ± 14.6	58.5 ± 14.2 ***	89.8 ± 18.5 ‡
ApoC-II (mg/dl)	2.58 ± 0.60	2.79 ± 0.79	2.91 ± 0.86
ApoC-III (mg/dl)	5.66 ± 1.41	4.49 ± 1.29 **	5.88 ± 1.11 +
ApoE (mg/dl)	3.45 ± 0.73	3.89 ± 0.78	3.77 ± 0.70

Table 4. Serum apolipoprotein levels in normal controls and the patients with hyperthyroidism before and after treatment.

All values are expressed as Mean ± S.D.

Statistically significant difference:

*p<0.01, **p<0.005, ***p<0.001 before or after treatment vs controls.

+p<0.001 after vs before treatment.

(3) 亢進症における血清アポ蛋白の変動 (Table 4)

治療前に有意に低値を示した A-I, A-II, B, C-IIIのうち, A-I, A-II, C-IIIは治療後に正常化した, Bのみは上昇して有意に高値となった。C-II, Eは治療前後に有意な変動を認めなかった。

(4) 低下症における血清アポ蛋白の変動 (Table 5)

A-I, A-IIは治療前後に有意な変動を認めなかった。B, Eは治療前には対照群に比し有意に高値であったが, 治療後には正常化した。C-II, C-IIIは治療前に有意に高値を示し, 治療後はいずれも有意に低下した。

	Normal Controls (n=28)	Hypothyroidism (n=8)	
		before treatment	after treatment
ApoA-I (mg/dl)	144.7 ± 17.3	143.6 ± 12.2 [135.8 ± 16.5]	134.9 ± 18.7
ApoA-II (mg/dl)	31.9 ± 7.3	28.3 ± 2.4 [29.2 ± 3.3]	28.3 ± 3.6
ApoB (mg/dl)	75.4 ± 14.6	114.9 ± 50.2 *** [129.1 ± 51.6] ***	71.1 ± 18.3 ++
ApoC-II (mg/dl)	2.58 ± 0.60	2.71 ± 0.97 [3.32 ± 1.38] **	1.89 ± 0.80 ++
ApoC-III (mg/dl)	5.66 ± 1.41	6.64 ± 2.12 [7.29 ± 2.57] **	5.44 ± 1.59 ++
ApoE (mg/dl)	3.45 ± 0.73	4.80 ± 1.19 ** [4.80 ± 1.37] ***	3.93 ± 0.75 +

Table 5. Serum apolipoprotein levels in normal controls and patients with hypothyroidism before and after treatment.

All values are expressed as Mean ± S.D.

Figures in parenthesis represent the mean values of 16 patients.

Statistically significant difference:

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 before or after treatment vs controls

+p<0.005, ++p<0.01, +++p<0.005 after vs before treatment.

(5) 亢進症におけるアポ蛋白相互間および脂質とアポ蛋白比の変動 (Table 6)

治療前において対照群に比して有意に低値を示した B/A-I, B/(A-I + A-II), B/C-II, B/(C-II + C-III), LDL-C/B, HDL-C/A-I, LDL-C/HDL-C のうち, B/C-II, B/(C-II + C-III), HDL-C/A-I は治療後に正常化し, B/A-I, B/(A-I + A-II) は高値を示した。LDL-C/B および LDL-C/HDL-C は治療による有意な変動はみられなかった。一方, 治療前に有意に高値を認めた C-II/C-III, E/(C-II + C-III) は, 治療後はいずれも正常化した。A-I/A-II, B/C-III は治療後には対照群に比しいずれも有意に高値となった。

(6) 低下症におけるアポ蛋白相互間および脂質とアポ蛋白比の変動 (Table 7)

治療前において対照群に比して有意に高値を示した B/A-I, B/(A-I + A-II), B/C-II, B/C-III, B/(C-II + C-III), E/(C-II + C-III), HDL-C/A-I のうち, B/A-I, B/(A-I + A-II), B/C-III, B/(C-II + C-III) は治療後に正常化した, その他は不変であった。一方, C-II/C-III は治療前に有意に低値であったが, 治療後にはさらに低下した。A-I/A-II, LDL-C/HDL-C は治療前に対照群に比し高値の傾向がみられたが, 治療後には A-I/A-II は有意に低下, LDL-C/HDL-C は明らかな変動は認められなかったが, 対照群に比し有意に低値であった。LDL-C/B は治療前後において不変であった。

	Normal Controls (n = 28)	Hyperthyroidism (n = 28)	
		before treatment	after treatment
A-I/A-II	4.69 ± 0.86	4.81 ± 0.59	5.07 ± 0.62 †.
B/A-I	0.52 ± 0.09	0.45 ± 0.11 **	0.62 ± 0.18 ††.
B/(A-I + A-II)	0.43 ± 0.07	0.37 ± 0.09 **	0.53 ± 0.15 †††.
B/C-II	30.7 ± 8.8	22.4 ± 8.4 ****	34.0 ± 14.0 +++
B/C-III	13.9 ± 3.3	14.1 ± 5.1	16.0 ± 5.4 †.
B/(C-II + C-III)	9.51 ± 2.29	8.34 ± 2.38 *	10.58 ± 3.05 +++
C-II/C-III	0.47 ± 0.09	0.69 ± 0.24 ****	0.50 ± 0.15 +++
E/(C-II + C-III)	0.43 ± 0.08	0.56 ± 0.15 ****	0.44 ± 0.11 +++
LDL-C/B	1.26 ± 0.10	1.09 ± 0.13 ****	1.02 ± 0.13 †***
HDL-C/A-I	0.37 ± 0.04	0.33 ± 0.07 ***	0.38 ± 0.06 +++
LDL-C/HDL-C	1.79 ± 0.39	1.55 ± 0.60 *	1.74 ± 0.72

Table 6. Ratios of apolipoproteins and lipids in normal controls and the hyperthyroid patients before and after treatment.

All values are expressed as Mean ± S.D.

Statistically significant difference:

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005, ****p<0.001 before or after treatment vs controls.

+p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001 after vs before treatment.

	Normal Controls (n=28)	Hypothyroidism (n=8)	
		before treatment	after treatment
A- I /A- II	4.69 ± 0.86	5.01 ± 0.36	4.68 ± 0.17 +
B/A- I	0.52 ± 0.09	0.82 ± 0.40 ****	0.53 ± 0.13 +
B/(A- I + A- II)	0.43 ± 0.07	0.68 ± 0.32 ****	0.44 ± 0.11 +
B/C- II	30.7 ± 8.8	44.0 ± 14.5 ***	44.0 ± 20.0 **
B/C- III	13.9 ± 3.3	17.7 ± 6.1 +	13.4 ± 2.8 +
B/(C- II + C- III)	9.51 ± 2.29	12.6 ± 4.2 **	10.1 ± 2.1 +
C- II /C- III	0.47 ± 0.09	0.41 ± 0.06 +	0.34 ± 0.11 ‡**
E/(C- II + C- III)	0.43 ± 0.08	0.53 ± 0.09 ***	0.57 ± 0.17 ***
LDL-C/B	1.26 ± 0.10	1.23 ± 0.16	1.23 ± 0.28
HDL-C/A- I	0.37 ± 0.04	0.46 ± 0.03 ****	0.45 ± 0.08 ****
LDL-C/HDL-C	1.79 ± 0.39	2.23 ± 1.29	1.46 ± 0.55 +

Table 7. Ratios of apolipoproteins and lipids in normal controls and the hypothyroid patients before and after treatment.

All values are expressed as Mean ± S.D.

Statistically significant difference:

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005, ****p<0.001 before or after treatment vs controls.

+p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001 after vs before treatment.

(7) 治療前における甲状腺ホルモン T_3 , T_4 と血清脂質, リポ蛋白およびアポ蛋白との相関 (Table 8)

全対象者72例 (甲状腺機能異常者は治療前) において, 甲状腺ホルモン T_3 , T_4 と血清脂質, リポ蛋白およびアポ蛋白との相関について検討を行った。血清脂質とリポ蛋白では, TC, HDL-C, LDL-C, LDL, PL, F-C, E-C は T_3 , T_4 との間にそれぞれ強い負の相関を, TG は同様に弱いながらも有意の負の相関を認めた。これに対し, FFA は強い正の相関を示した。アポ蛋白では B, C-III で同様に強い負の相関がみられた。

(8) 低下症における TSH と血清脂質, リポ蛋白およびアポ蛋白との相関 (Table 9)

低下症患者において血清 TSH と血清脂質, リポ蛋白およびアポ蛋白との相関を検討した。血清脂質とリポ蛋白では, TC, TG, LDL-C, LDL, VLDL, PL, F-C, E-C, は TSH との間にそれぞれ有意な正の相関を認めた。これに対し, HDL-C は TSH との間に有意の負の相関を認めた。アポ蛋白では B, C-II, C-III, E は TSH との間にそれぞれ有意の正の相関を認めた。

(9) 全対象者における血清脂質, リポ蛋白およびアポ蛋白の各パラメータ相互間の相関 (Table 10)

全対象者72例について血清脂質, リポ蛋白, アポ蛋白の各パラメータ相互間の相関について検討した。このうち, 血清脂質相互間の相関は表の通りであった。アポ蛋白と脂質では, A-I と HDL-C, A-I と PL, C-III と HDL-C との間にそれぞれ有意の正の相関を, また, B と FFA, C-III と FFA との間にそれぞれ有意の負の相関を認めた。アポ蛋白とリポ蛋白では, B と LDL, B と VLDL, C-II と LDL, C-II と VLDL, C-III と LDL, C-III と VLDL との間にそれぞれ有意の正の相関を認めた。アポ蛋白相互間では, A-I と A-II, A-I と C-III, B と C-II, B と C-III, B と E, C-II と C-III, C-II と E, C-III と E との間にそれぞれ有意の正の相関を認めた。

	T ₃	T ₄		T ₃	T ₄
TC	-0.580 ***	-0.664 ***	ApoA- I	-0.220	-0.213
TG	-0.214 *	-0.287 **	ApoA- II	-0.238	-0.225
HDL-C	-0.481 ***	-0.482 ***	ApoB	-0.449 ***	-0.555 ***
LDL-C	-0.522 ***	-0.606 ***	ApoC- II	-0.064	-0.110
LDL	-0.498 ***	0.586 ***	ApoC- III	-0.444 ***	-0.479 ***
VLDL	-0.125	-0.183	ApoE	-0.008	-0.084
PL	-0.604 ***	-0.670 ***			
F-C	-0.514 ***	-0.605 ***			
E-C	-0.598 ***	-0.678 ***			
FFA	0.681 ***	0.648 ***			

Table 8. Correlation between thyroid function and serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in normal controls and the patients with thyroid dysfunction before treatment (n=72).

Statistically significant difference:

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

	TSH		TSH
TC	0.659 ****	ApoA- I	-0.349
TG	0.657 ****	ApoA- II	-0.054
HDL-C	-0.493 **	ApoB	0.742 ****
LDL-C	0.685 ****	ApoC- II	0.643 ****
LDL	0.713 ****	ApoC- III	0.407 *
VLDL	0.409 *	ApoE	0.357 *
PL	0.537 ***		
F-C	0.660 ****		
E-C	0.656 ****		
FFA	-0.344		

Table 9. Correlation between TSH level and lipids, lipoproteins and apolipoproteins in patients with hypothyroidism before and after treatment (n=24).

Statistically significant difference:

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005, ****p<0.001

(10) 亢進症および低下症の治療経過における血清脂質, アポ蛋白の変動と肥満度の変動との相関 (Table 11)

治療後において, 亢進症では体重増加を, 低下症では体重減少を認めたが, この体重変動の脂質およびアポ蛋白に対する影響をみるため, 亢進症では治療前後における脂質, アポ蛋白および RBW のそれぞれの変化量について重回帰分析を行い, その偏相関係数を用いて検討した。その結果, Δ RBW は Δ TC および Δ LDL-C との間にのみそれぞれ有意の正の相関を認めた。すなわち, 亢進症の治療後にみられた TC および LDL-C の上昇は, 甲状腺機能の正常化に伴う体重増加の結果であると判定された。一方, 低下症については, Spearman の順位相関係数を用いて検討したが, 有意な相関は認められなかった。

Δ TC						
Δ LDL	-0.021					
Δ LCAT	0.408	0.271				
Δ ApoB	0.065	0.793 **	-0.189			
Δ LDL-C	0.696 **	0.226	-0.147	0.036		
Δ RBW	0.430 *	-0.383	0.323	0.394	0.475 *	
	Δ TC	Δ LDL	Δ LCAT	Δ ApoB	Δ LDL-C	Δ RBW

Table 11. Partial correlation coefficient between the change of RBW and that of each parameters in patients with hyperthyroidism before and after treatment.

Statistically significant difference:

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

考 察

甲状腺機能の異常を示す患者の血清脂質は, 亢進症では TG, VLDL, FFA を除き低値を示し, また低下症では程度の差はあるもののすべて高値を示した。このことは, 甲状腺ホルモンの過剰と不足が脂質代謝において, 必ずしも相反する病態をもたらすものでないことを示しており, これまでの報告¹⁵⁾¹⁵⁾²¹⁾と一致した。しかし, TG, VLDL が亢進症では euthyroid となった時点では両者とも上昇した点や, 低下症において FFA が上昇を示し, 治療後も高値を持続していた点は従来の報告とは異なっていた。甲状腺ホルモンは脂肪組織に対して, adenylyl cyclase の活性化により, ホルモン感受性リパーゼの活性を高め, TG を FFA と glycerol とに分解するが, これらの過程に対する甲状腺機能の影響は, 亢進症では著明であるのに対して, 低下症では著明ではないと考えられ, 今回の成績は低下症の犬を用いた実験で FFA の低値を認めなかったとする Renauld²⁵⁾らの成績と一致する。

アポ蛋白の変動は, 従来ほとんど検討されていない C-II, C-III を含め検討したが, 亢進症では A-I, A-II, B, C-III は低下を示し, 低下症では B, C-II, C-III, E の上昇がみられた。低下症において, 治療前および治療後で A-I, A-II に健常者と差を認めなかったことは注目に値する。すなわち, 低下症では両時期において, HDL-C が健常者に比し有意に高値を示したにもかかわらず, A-I, A-II は不変であり, HDL の構成成分の質的異常が示唆された。これに対し, 亢進症では HDL

-Cは低下し、A-I、A-IIのいずれも低下していた。LCAT活性は治療前には変動はなかったが、治療後には上昇し、またLCAT活性化作用をもつA-Iのみが上昇し、抑制作用をもつA-IIは不変であったことより、LCAT活性の調節にはA-Iの与える影響が大きいと推測される。C-II、C-IIIは亢進症ではそれぞれ不変および低下を示し、低下症ではともに上昇を認めた。すなわち、C-II/C-IIIは亢進症では高値、低下症で低値を示し、治療後には亢進症で正常化し、低下症ではさらに低下した。これらの成績より、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性の調節にかかわるC-II、C-IIIの異常が、甲状腺機能異常におけるVLDL代謝、特にTG変動に関与していることが示唆される。アポEは亢進症では不変、低下症では上昇を示しこれまでの報告¹⁶⁾²⁶⁾と一致した。

治療前にみられた血清脂質、リポ蛋白およびアポ蛋白の異常の大部分は、euthyroidとなった時点で正常化した。すなわち、亢進症ではA-I、C-IIIは正常化した。Bは正常化せず、一方、低下症ではB、Eは正常化した。C-IIは正常化しなかった。本研究では治療後の測定は甲状腺機能が正常化した時点で行ったが、西谷¹⁸⁾らは亢進症において、治療により euthyroid となった直後では、TG、VLDL 以外に LDL、HDL-C の上昇を認め、その2ヶ月後に全ての成績が正常化したと報告している。以上のことから、亢進症における脂質代謝異常の完全な正常化には、甲状腺機能の正常化よりもさらに時間を要するものと考えられる。

長期にわたる低下症では冠動脈硬化症の合併率が高いことが報告されているが²²⁾²⁴⁾、この点について従来用いられている動脈硬化指数 LDL-C/HDL-C と、近年、冠動脈疾患において血管病変の重症度を推測する上で有用とされている B/A-I⁵⁾⁶⁾を含めたアポ蛋白相互および脂質とアポ蛋白の比について検討した。その結果、低下症では LDL-C/HDL-C は対照群に比し、高値を認めたが有意ではなく、これに対して B/A-I は明らかに高値であり、治療後には正常化した。このことから、未治療の低下症では動脈硬化症の進展の指標としては、LDL-C/HDL-C よりも B/A-I の方が有用と考えられる。

つぎに、血清脂質、アポ蛋白と甲状腺機能 (T_3 , T_4 , TSH) との相関では、血清脂質と甲状腺ホルモン T_3 , T_4 との間に FFA を除き強い負の相関を認めた。これに対し、FFA は正の相関を示した。アポ蛋白では、B、C-III と T_3 , T_4 との間に強い負の相関を認めた。また、低下症において、TSH は HDL-C および FFA を除き、各脂質との間に強い正の相関を認め、また HDL-C との間に負の相関を認めた。

甲状腺機能異常では、特に亢進症において体重変動がみられるが、本研究でも亢進症では治療前に比して、治療後に体重増加がみられた。既に高脂血症においては脂質代謝の変動と体重との相関について、これまで多くの報告がなされているが、³⁾¹⁴⁾ 今回の成績では亢進症においては、治療後の TC、LDL-C の上昇に示されるようにコレステロール代謝には甲状腺ホルモンのみならず、体重変動も関与していることが示された。しかし、TG および VLDL の上昇は肥満度 RBW の増加との間に相関がみられなかったことより、TG 代謝には体重変動の影響は少ないと考えられる。そして、これらの上昇は上述のアポ蛋白の C-II/C-III の成績より、LPL 活性の低下に基づく TG の異化抑制による可能性が示唆される。従って、亢進症治療時の血清脂質の評価、特にコレステロール代謝については、治療経過における体重変動も考慮する必要があると考えられる。

さらに全項目相互の相関についてみると、アポ蛋白相互間およびアポ蛋白と脂質、リポ蛋白との間において高い相関係数を認め、これらの間における機能的な関係が推察される。これを赤沼らの⁴⁾ 報告と比較すると、アポ B とアポ C-II、C-III、E、アポ C-III と TC、TG、アポ E、アポ E と TC、

TG との間においてそれぞれ、より高い相関係数を示した。しかし、アポ E と HDL-C との相関係数は低く、成績を異にしていた。

以上、甲状腺機能異常において、血清脂質、リポ蛋白とともに、アポ蛋白の有意な変動を認め、本疾患における脂質代謝異常の病態解析にアポ蛋白の測定が有用と考えられた。本研究においてみられた各種脂質パラメータの変動は、亢進症と低下症で必ずしも鏡像的ではなく、このことは脂質代謝に対して甲状腺ホルモンの過剰と不足の影響が単純に反映されるものではなく、さらに体重変動など甲状腺ホルモン以外の因子も関与していることを示唆するものと考えられる。

結 語

甲状腺機能亢進症および低下症患者の治療前後ならびに正常対照者において、血清脂質、リポ蛋白、アポ蛋白を測定し以下の成績を得た。

- 1) 亢進症では TC, HDL-C, LDL-C, LDL, PL, F-C, E-C の有意な低下と FFA の有意な上昇を認めたが、いずれも治療後は正常化した。TG, VLDL は治療前には有意な変動を示さなかったが、治療後に有意な上昇を認めた。
- 2) 低下症では TC, HDL-C, LDL-C, LDL, PL, F-C, E-C の有意な上昇を認めたが、いずれも治療後は正常化した。TG, VLDL は治療前に有意な上昇を認め、治療後もひきつづき高値であった。FFA は治療前および後に有意に高値であった。
- 3) 亢進症ではアポ A-I, A-II, B, C-III の有意な低下を認めたが、いずれも治療後に正常化した。
- 4) 低下症ではアポ B, C-II, C-III, E の有意な上昇を認めたが、治療後はアポ C-II をのぞきいずれも正常化した。アポ A-I, A-II は有意な変動を認めなかった。
- 5) LCAT 活性は亢進症では治療前に変化を認めなかったが、治療後には有意な上昇を認めた。低下症では治療前に有意な上昇を認めた。
- 6) 各種脂質パラメータ比の検討では、 $B/A-I$, $B/(A-I+A-II)$, $B/(C-II+C-III)$, $C-II/C-III$, $LDL-C/HDL-C$ などが本症の病態解析や治療効果判定に有用と考えられた。
- 7) 全対象者における甲状腺ホルモンと TC, HDL-C, LDL-C およびアポ B, C-III との間に有意な負の相関を、また FFA との間に有意な正の相関を認めた。
- 8) 低下症では TSH と TC, TG, LDL-C およびアポ B, C-II, C-III, E との間に有意な正の相関を認め、また HDL-C との間に有意な負の相関を認めた。
- 9) 亢進症の治療経過において、TC, および LDL-C の変動と RBW の変動との間に有意な正の相関を認めた。
- 10) 以上のことから、甲状腺機能異常に伴う脂質代謝異常の病態解析および治療効果判定にアポ蛋白の測定が有用と考えられた。

謝辞

稿を終えるに臨み、御指導ならびに御協力を賜りました野口病院院長野口志郎先生に深甚なる感謝の意を表します。また、直接御指導頂いた大分医科大学内科第一織部安裕博士、御助言を頂いた大分医科大学臨床薬理学海老原昭夫教授、さらに本研究の遂行に御協力を頂いた野口病院検査科加藤亮二、藤本久美子の両氏ならびに病院スタッフの皆様に深謝します。

尚、本論文の要旨の一部は第57回日本内分泌学会秋季大会(1984年、名古屋)、第58回日本内分泌学会総会(1985年、神戸)において発表した。

文 献

- 1) Abrams, J.J. and Grundy, S.M.: Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J. Lipid Res.*, 22: 323–338, 1981.
- 2) 赤沼安夫, 他: SRID 法により求めた日本人の血清アポリポ蛋白 A-I, A-II, B, C-II, C-III および E の正常値について. *動脈硬化*, 12: 1283–1292, 1984.
- 3) Ashley, F.W.Jr. and Kannel, W.B.: Relation of weight change to changes in atherogenic traits: The Frammingam Study. *J. Chron. Dis.*, 27: 103–114, 1974.
- 4) Aviram, M., Luboshitzky, R. and Brook, J.G.: Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy. *Clin. Biochem.*, 15: 62–66, 1982.
- 5) Avogaro, P., Bittolo Bon, G., Cazzolato, G. and Quinci, G.B.: Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? *Lancet*, 28: 901–903, 1979.
- 6) De Backer, G., Rosseneu, M. and Deslypere, J.P.: Discriminative value of lipids and apoproteins in coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 42: 197–203, 1982.
- 7) Muls, E., Rosseneu, M., Blaton, V., Lasaffre, E., Lamberights, G. and De Moor, P.: Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II and B in primary hypothyroidism before and during treatment. *Eur. J. Clin. Invest.*, 14: 12–15, 1984.
- 8) Muls, E., Rosseneu, M., Lamberights, G. and De Moor, P.: Changes in the distribution and composition of high-density lipoproteins in primary hypothyroidism. *Metabolism*, 34: 345–353, 1985.
- 9) Muls, E., Rosseneu, M., Bury, J., Stul, M., Lamberights, G. and De Moor, P.: Hyperthyroidism influences the distribution and apolipoprotein. A composition of the high density lipoproteins in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61: 882–889, 1985.
- 10) 西谷博一, 諸富康行, 井上謙次郎, 野口志郎, 野口秋人, 岡村 建, 藤島正敏: パセドウ病治療経過における脂質代謝. *動脈硬化*, 13: 1403–1407, 1986.
- 11) Raziell, A., Rosenzweig, B., Botvinic, V., Beigel, I., Landare, B. and Blum, I.: The influence of thyroid function on serum lipid profile. *Atherosclerosis*, 41: 321–326, 1982.
- 12) Renauld, A., Andrade, L.L., Sverdlik, R.C., Rodriguez, R.R. and Lindental, D.M.: Serum insulin and free fatty acid responses to slow and quick graded hyperglycemias in hypothyroid dogs. *Horm. Metab. Res.*, 11: 265–270, 1979.
- 13) Scottolini, A.G., Bhagavan, N.V., Oshiro, T.H. and Abe, S.Y.: Serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations in hypo- and hyperthyroidism. *Clin. Chem.*, 26: 584–587, 1980.
- 14) Sims, E.A.H., Horton, E.S. and Salans, L.B.: Inducible metabolic abnormalities during development of obesity. *Ann. Rev. Med.*, 22: 235–250, 1971.
- 15) Steinberg, A.D.: Myxoedema and coronary artery disease. A comparative autopsy study. *Ann. Intern. Med.*, 68: 338–344, 1968.
- 16) Vanhaelst, L., Neve, P., Chailly, P. and Bastenie, P.A.: Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet*, 14: 800–802, 1967.

(受付日: '88. 3. 14)