Quantitation of Serum Lipids and Mucoprotein in Leprosy

AKIRA MAYAMA

(Research Institute for Tuberculosis and Leprosy, Tohoku University, Sendai, Japan)

TARO SATO and SHIRO MAJIMA

(National Leprosarium, Tohoku Shinsei-en, Miyagi Prefecture, Japan)

The contents of total cholesterol, triglycerides, beta lipoprotein, total lipoprotein and mucoprotein in serum samples from 71 unfed patients with leprosy (6 tuberculoid, 40 lepromatous without reactional phases and 25 lepromatous with erythema nodosum leprosum), aged between 28 and 66 years were quantitatively assayed. They were free from atherosclerosis, heart diseases, diabetes mellitus, rheumatoid fever and/or syphilis. The concentration of total cholesterol was determined by Zak-Henly's procedure. Quantitative determination of triglycerides was carried out by Fletcher's technique. Beta and total lipoproteins were measured by the immunological precipitation method and cellogel electrophoresis. The serum mucoprotein content was determined by the method of Weimer and Moshins.

The mean value of total cholesterol was 154 mg per 100 ml in tuberculoid, 163 mg per 100 ml in lepromatous and 210 mg per 100 ml in ENL. The average serum triglyceride concentration was 90 mg in tuberculoid, 94 mg in lepromatous and 90 mg per 100 ml in ENL respectively. Namely, they were within normal value limits. In lepromatous leprosy with ENL, a remarkable increase in beta lipoprotein levels with an average of 470 mg per 100 ml, and in total lipoprotein levels with an average of 870 mg per 100 ml, were observed.

These values were markedly higher as compared with those of tuberculoid leprosy and lepromatous leprosy without ENL. As a result, it was found that hyperlipemia without hypertriglyceridemia occurred only in lepromatous leprosy suffering from ENL. Furthermore, the level of mucoprotein has shown a considerable increase in ENL cases. Namely, the mean value was 8.8 mg per 100 ml in tuberculoid, 10 mg per 100 ml in lepromatous and 14 mg per 100 ml in ENL respectively. In general, repeated examination revealed a gradual decline from the elevated levels of total cholesterol, beta and total lipoprotein, and mucoprotein at the recovery stage in the cases of ENL.

らい患者血清の脂質とムコ蛋白

真 山 旭

(東北大学抗酸菌病研究所)

佐 藤 太 郎 馬 嶋 四 郎

(東北新生園)

(受付1971年5月26日)

らい患者の血中脂質については、古くかららい研究者や臨床家の検査対象となされてきたが、脂質測定法がかなり複雑で測定操作にも欠点があり、また、長時間を要する難点があった。しかし、試薬の品質や測定手技による測定値の変動の困難をこえて、cholesterol¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾やリン脂質について主としてらいでは行なわれていた。最近では各種の血中脂質の重要性からこれらの測定法に改良が加えられ、きわめて短時間内に正確性のある測定値を求めることが可能となってきたので、改めてらい血清の脂質について検討を加えることとした。なお、らい性結節性紅斑時におけるCRPやリウマトイド因子についても問題となっているので、急性期反応物質の一つとしての血清ムコ蛋白についても調査してみた。

測定方法

1) 被検血清

動脈硬化症、心疾患、糖尿病、リウマチ、梅毒などの臨床所見のある者は除き、一部は東北大抗研の外来者も含め、普通の日常生活を営んでいる東北新生園入所者を対象とした。採血は朝食前の空腹時に行ない、5 ml 静脈血を採取して血清を分離した。類結核型(T型) 6、採血時にらい反応相を認めないらい腫型(L型) 40、らい性結節性紅斑を示すらい腫型(ENL) 25、計71例(28~66歳、大半が40、50代)である。なお、ENL症例はそのほとんどが入室加療中のものであり、ENL皮膚出現3~6日以内に採血したものを供試した。

2) 総 cholesterol 値

Zak-Henly 法により mg/dl 値を測定した。

3) 中性脂質値

和光純薬の triglyceride-test の acetylaceton 法により mg/dl 値を計測した。

4) β リポ蛋白値

Hyland 社の β -L test により免疫沈降法により沈降層の高さを測定し、これを石戸谷ら⁹⁾の方法にしたがって相関係数0.96で、Iatron 社の沈降値に補正して同社の換算表から mg/dl を求めた。

5) 総リポ蛋白値

Chemetron 社の cellogel 膜を使用し、石戸谷ら⁹⁾の方法によってきわめて鮮明な血清リポ蛋白分画像の電気泳動染色標本を作成し、4の β リポ蛋白値(mg/dl)を、 β と pre- β リポ蛋白分画の百分率の加算値で除した値を総リポ蛋白値(mg/dl)とした。

6) ムコ蛋白値

orcinol による多糖類値測定を行なう Weimer-Moshin 法によって mg/dl を求めた。

7) 血漿 fibrinogen 量

Quick 法により tyrosine 量を測定して fibrinogen 量(mg/dl)に換算した。

測定成績

1) 総 cholesterol

T型5、L型37、ENL 16、計58例で検査したところ、第1図のような成績であった。T型ではすべて180mg/dl 以下であったが、L型では200mg/dl 以上のものが5例(45~62歳)に認められた。しかし、これらの平均値はともにほぼ正常値を示した。一方、ENLを有するL型では最低値が140mg/dl、最高値が294mg/dl であり、大半の症例で年齢にかかわらず200mg/dl をこえており、したがって、その平均値も210mg/dl と高濃度を呈したのは注目に値しよう。

2) 中性脂質値

T型4、L型20、ENL 12、計36例で検討した成績を

Fig. 1 Distribution of total cholesterol and triglycerides in serum of leprosy patients. T: tuberculoid leprosy, L: lepromatous leprosy without ENL, ENL: lepromatous leprosy with erythema nodosum leprosum. The dotted line represents the mean value.

第1図に示した (T型は略, 以下同様)。T型は68~112mg/dl の範囲内にあって平均も90mg/dl となり, L型は70mg/dl 以下の数値にとどまったものが7例あり, 100mg/dl 以上が8例で最高値は164mg/dl であったが, その平均値は94mg/dl とT型に比しても大差がなかった。ENL 群についてみても, 100mg/dl をこえた例が大半を占めたが140mg/dl 以下で, 平均も90mg/dl となり中性脂質値では病型, 反応相による変化はないものと思われた。

3) β リポ蛋白

T型5, L型37のほか, ENL 25, 計67例で測定することができた。Hyland 社の抗血清による沈降値を Iatron 社のそれに転換して計測したところ, T型では平均200mg/dl で健康者とほぼ同値であったが, L型では250mg/dl をこえるものがあり, 平均値も310mg/dl を示した。とくに ENL 皮疹が発生してから数日以内に採血しえた症例では, そのすべてが300mg/dl 以上の高値を呈しており, 最高は745mg/dl を示したためその平均も, 470mg/dl となり著しい高値であった (第2

Fig. 2 Distribution of beta lipoprotein and total lipoprotein in serum of leprosy patients. Abbreviations: See Fig. 1.

図)。

4) 総リポ蛋白

T型3, L型15, ENL 6, 計24例で計測したにすぎないが, T型では平均430mg/dl であったのに対し, L型ではすべて600mg/dl 以上を示しており, 平均も720mg/dl と高値を呈した。とくに, ENL 症例では最高が1078mg/dl と著明な上昇値を示した例もあって, 平均値は870mg/dl となり反応相中の血中総リポ蛋白が異常に増加することを認めた (第2図)。

5) ムコ蛋白

T型4, L型32, ENL 10, 計46例で定量したところ, T型では7~10.8mg/dl の範囲内にあり平均値は8.8mg/dl であった。一方, L型では10mg/dl を境として約半数ずつ7~14.8mg/dl の範囲内に分布したが, その平均はちょうど10mg/dl となりT型のそれと格別の差は認められなかった。しかし, ENL では最低値が9.4mg/dl であり15mg/dl をこえるものが4例をしめたためと, 最高値で20.7mg/dl と分布がかなり高値に偏しており, 平均値も14mg/dl と著しく上昇していることがわかった (図略)。

6) 血漿 fibrinogen

T型3, L型11, ENL 8例で法に従い 蔭酸ナトリウム液による血漿分離を行ない測定したところ, T型では200~245mg/dl, L型で160~350mg/dlの範囲を占め, 平均値はそれぞれ220, 280mg/dlであったのに, ENLではすべて250mg/dl以上を示し, 最高560mg/dlでその平均も430mg/dlと異常に増加していることを認めた(図略)。

まとめと考へ

血清の cholesterol は食事(外因性)に由来するものと肝で生産される内因性のものとがあり, 遊離型と ester 型の別があってその合算したものが総 cholesterol であることはいままでのない。らい血清中の総 cholesterol については, 従来の報告例で Ross 以外はL型で低値を示すとされていたが¹¹⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾, これらの報告された時代やその国々の栄養事情は現在とは対比不可能なほどの差異があり, 今回の調査ではほとんどが40, 50代であったためか, 性別による平均値の差はなく, T, L 両型ともほぼ正常値であったが, ENL の場合には200mg/dl をこえる例が多く, その平均値も上昇していることがわかった。また, 血中の中性脂肪のほとんどを占める triglycerides には, 食餌脂肪からとりこまれた chylomicron (空腹時にはほとんど存在しない)と, 肝で合成された triglycerides の2種があるが, 血中の mono-, di-glycerides が少量(約2%)でしかもすぐ代謝されてしまうため, triglycerides そのものが中性脂肪として呼称されていることが多い。らいの場合には病型, 反応相の別なくこの平均値はいずれもほぼ90mg/dlを示しており相互間の差異はなかった。

ところで血中総脂質は, cholesterol, triglycerides のほかリン脂質, 遊離脂肪酸や少量の糖脂質からなるが, 血清蛋白質と結合してリポ蛋白として水溶性となり血中を流れる。この場合に albumin と結合する遊離脂肪酸は別として, 他は α , β globulin と結合して α , β リポ蛋白として存在している。Frederickson⁴⁾によると, β リポ蛋白(低比重リポ蛋白)中には, cholesterol 47%, リン脂質23%, triglycerides 9%, 蛋白質21%を含み, α と β lipoprotein の中間の易動度を占める pre- β リポ蛋白(超低比重リポ蛋白)では triglycerides 52%, cholesterol 22%, リン脂質18%, 蛋白質7%を含むという。免疫沈降法による β リポ蛋白値は pre- β と β リポ蛋白の合算値として示されるが, cholesterol やリン脂質を多量に含むこの β リポ蛋白値をらい血清で計測した結

果では, L型とくに ENL 症例で著しく増加していることを認めた。したがって, 血清総リポ蛋白値もL型ではT型より高値を示し, とくに ENL では異常に上昇していることを確認できた。真山⁷⁾(1963)はさきに肝や皮下脂肪で生産されるリポ蛋白分解酵素の活性値が, L型と境界群のらいで著しく低下していることを報告したが, 今回の成績はこれと相関するものと思われる。らい反応相とくに ENL 時には肝, 腎の障害が必発であり, 血清の transaminase¹⁰⁾, cholinesterase⁷⁾(1965), lipoprotein lipase⁷⁾(1965)などの測定や, 肝生検標本の各種酵素活性測定²⁾によって, 肝の障害度のある程度推定しうることも可能であることがいわれているのは臨床的に重要であろう。

らい反応相における血清中のC反応性蛋白質(CRP)については既報したが⁷⁾(1967), 簡便な測定の割にはらいの臨床においてかなりの意義を持っており有効性が高いが, この病的蛋白の出現には血清中のムコ蛋白の増加が重要な役割をなしている。また, らい血清とくに ENL の場合に人の γ globulin に対する自己抗体としてのリウマトイド因子(RF)が高率に出現することも前報したが⁷⁾(1968), 膠原性疾患や高度の肝病変時に RA-test の陽性率が上昇することから, 血中のムコ蛋白との関連も考慮されている。血清ムコ蛋白は hexosamine 含有4%以上の糖蛋白を意味するが, orcin 試薬によるらい血清の測定では, ENL 発生直後の症例ではかなり特異的に上昇していることが証明できた。

以上の成績より, らい患者中のL型とくに ENL を合併している症例では, 高中性脂肪血症をとまわらない高 cholesterol 血症を特徴とする高脂血症のあることが判明したが, それは β リポ蛋白増加を主力とする総リポ蛋白の高値から成立することも証しえた。なお, 高脂血症の場合に血液の凝固性が増進することが問題となってきたので, Quick 法による化学的測定法により血液凝固因子中の第一因子である fibrinogen 量を検査したところ, T型で220mg/dl, L型でも280mg/dl とほぼ健康者と同値であったのに, ENL では430mg/dl と著しく上昇値を示していたのも強調すべき所見と思われた。

ま と め

1) 動脈硬化症, 心疾患, 糖尿病, リウマチ, 梅毒などの臨床所見のない類結核型(T型)6, らい腫型(L型)40, らい性結節性紅斑を有するL型(ENL)25, 計71例(大半が40, 50代)の空腹時の血清で, 脂質量とム

コ蛋白量を測定した。

2) 総 cholesterol の平均値はT型154, L型163, ENL 211mg/dl であり, ENL で高 cholesterol 血症を示した。

3) triglycerides 値の平均はT型90, L型94, ENL 90mg/dl で, 病型や反応相の有無にかかわらずほぼ健康者と同値であった。

4) β リポ蛋白の平均値はT型200, L型310, ENL 470mg/dl で, L型においてやや上昇しており, とくに ENL では著しい高値を認めた。

5) 総リポ蛋白の平均値もT型では430mg/dl と正常値であったが, L型は720mg/dl と増加しており, ENL では870mg/dl と異常に増加していた。

6) すなわち, ENL では高中性脂肪血症を伴わない高脂血症を示すことを証明できた。

7) なお, ENL の場合には血液凝固第一因子の fibrinogen 量も430mg/dl と著しく増加していた。

8) ムコ蛋白の平均値はT型8.8mg/dl, L型10mg/dl でほぼ正常値であったが, ENL では14mg/dl と増加を認めた。

主要文献

- 1) Balakrishnan, S.: Leprosy in India, **37**: 247 (1965).
- 2) de Brito, T., *et al.*: Intern. J. Leprosy, **37**: 154 (1969).
- 3) Dhople, A. M., and Magar, N. G.: Leprosy in India, **36**: 87 (1964).
- 4) Frederickson, D. S.: J. A. M. A., **164**: 1895 (1957).
- 5) 石戸谷豊, 伊藤忠一, 後藤恵子: β -lipo set 文献集(1), ヤトロン社, 東京.
- 6) 石戸谷豊ほか5名: 臨床病理, **18**: 299 (1970).
- 7) 真山 旭: レプラ, **32**: 199 (1963); 長島紀要, No. 13, 1 (1965); レプラ, **36**: 140 (1967); **37**: 41 (1968).
- 8) Misra, U. K., and Venkitasubramanian, T. A.: Intern. J. Leprosy, **32**: 248 (1964).
- 9) Ross, Sister Hilary: Leprosy in India, **36**: 93, 193 (1964).
- 10) Shivde, A. V., and Junnarkar, R. V.: Intern. J. Leprosy, **35**: 366 (1967).
- 11) 田中 宏: (抄)レプラ, **32**: 204 (1963).