透析患者の脂質代謝異常に対する甲状腺ホルモン補充療法の検討

前田 明文 児玉 直讓 前田 孝夫* 森 一 雄* 宮井 利彦*
湯 川 進* 野 本 拓* 阿 部 富 彌** 西 川 紀 子*** 西 出 徹***
博文会児玉病院 和歌山県立医科大学第3内科* 同腎センター** 尚生会西出病院***
(昭和59年8月31日受付)

key words : 血清脂質, IDL, H-TGL, 甲状腺ホルモン, 透析患者

〈要旨〉

慢性腎不全患者の血清中性脂肪 (TG) 高値, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) は低値であり, 一方血清 intermediate density lipoprotein (IDL) 高値で, hepatic triglyceride lipase (H-TGL) 活性の低下が特徴的であった。血清甲状腺ホルモンの測定では, triiodothyronine (T_3) レベルおよび thyroxine (T_4) レベルは, 両者とも正常人に比し有意に低下していたが, 甲状腺刺激ホルモン (TSH) は正常範囲内にあった。PAGE 電気泳動法 (PAGE 法) による血清リポ蛋白パターンを検討すると, 約 50% に異常パターンが観察された。また慢性腎不全患者においては, H-TGL 活性と血清 IDL の間に負の相関が, H-TGL 活性と T_3 レベルとの間に弱い正の相関がみられるとの報告がある。

以上の事実より, 24 例の長期安定透析 (HD) 患者に対し甲状腺ホルモン補充療法を検討したところ, 投与後血清 total cholesterol (TC), TG は有意に減少し, HDL-C の変化はみられなかったが, Atherogenic index (AI) の有意な改善が認められた。血清 very low density lipoprotein (VLDL), IDL の減少がみられ, low density lipoprotein (LDL) の増加および化学組成の改善があり, lipoprotein lipase (LPL) 活性に変化がみられなかったが H-TGL 活性の増加が認められた。PAGE 法による血清リポ蛋白の異常パターンの改善が数例に観察された。

HD 患者に対する甲状腺ホルモン投与による IDL 減少を伴う VLDL の代謝改善には, H-TGL 活性の増加も 1 つの要因になっていることを示唆する成績であった。

Effects of thyroid hormone on serum lipid abnormality in patients on maintenance hemodialysis

Akefumi Maeda, M. D., Naohiro Kodama, M. D., Takao Maeda, M. D.*, Kazuo Mori, M. D.*, Toshihiko Miyai, M. D.*, Susumu Yukawa, M. D.*, Hiroshi Nomoto, M. D.*, Tomiya Abe, M. D.**, Noriko Nishikawa*** and Iwao Nishide, M. D.***

Kodama Hospital ; The Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical College* ; Division of Nephrology, Wakayama Medical College** ; Nishide Hospital***

Since it is suggested that low hepatic triglyceride lipase (H-TGL) activity may cause serum intermediate density lipoprotein (IDL) retention and could be regulated by low serum triiodothyronine (T_3) concentrations in uremia, thyroid hormone powder or T_3 was administered to 24 hemodialysis patients at a daily dose of 50 mg per the powder or 25 μ g per T_3 for 2 months. Before and after the administration, following chemical analysis were performed, ie, serum levels of lipids and lipoproteins, postheparin lipolytic activity which consists of lipoprotein lipase (LPL) and H-TGL activity and polyacrylamide gel electrophoresis.

Serum total cholesterol and triglyceride levels significantly decreased while high density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels remained unchanged. With respect to serum lipoprotein levels, very low density lipoprotein (VLDL) and IDL decreased significantly, while low density lipoprotein (LDL) with normalized chemical composition increased. These changes were confirmed by the partial improvement of uremic electrophoretic profiles which

usually have mid-band at a frequency of 50 %. Moreover, there was a selective elevation of H-TGL activity but not of LPL activity.

The results in the present study suggest that the supplement of thyroid hormone may have an effect on serum lipid and lipoprotein abnormalities, particularly IDL retention, in chronic hemodialysis patients.

緒言

最近の透析技術の進歩に伴い慢性腎不全患者の長期生存例が増加しており、それ故に、その合併症に対する対策が今後の課題とされてきている。慢性腎不全患者の脂質代謝異常に伴う動脈硬化性病変も合併症の1つとして重要視されており^{1,2)}、栄養学的な方面、例えば食事中に占めるP/S比の検討³⁾等、および種々の薬物療法面からの検討がなされている。

透析患者の血清脂質異常の特徴は、高TG血症、低HDL-C血症であり、TCやリン脂質には異常を認められないとされ、またVLDL、IDLの増加、LDLの低下、postheparin lipolytic activity (PHLA)の低下がみられるが、LPL活性に変化なく、H-TGL活性が低値であると報告されている⁴⁻⁷⁾。

また透析患者においては、種々のホルモン異常を伴うとされ甲状腺ホルモンに関して、血清 T_3 、 T_4 レベルは低下しているが、TSHレベルは正常であるといわれている⁸⁾。

一方、甲状腺機能低下症では、血清TCの増加、血清リポ蛋白分画をみるとIDL、LDLが著しく増加しており、VLDL、LDL中のApoEが増加し β -VLDLが検出されることもあるとし⁹⁾、この場合LPL活性は正常¹⁰⁾でありH-TGL活性の著明な低下¹¹⁾があると報告されている。

本研究成績と以上の文献的考察から、透析患者の脂質代謝異常は、IDL等 remnant の増加、H-TGL活性の低下等で甲状腺機能低下症のそれに一部類似点を見ることができる。

今回、著者らは長期安定透析患者に甲状腺ホルモンを補充し、脂質代謝面にいかなる影響を及ぼすかを検討したので報告する。

対象・方法

対象は長期安定透析患者24例(男性5例、女性19例)で年齢は39～76歳、透析歴は1年から10年に分布しており、週3回、1回5時間の重炭酸透析を行っている。

方法は甲状腺ホルモンとして、甲状腺末50 mg/dayまたはliothyronine sodium 25 μ g/dayを内服、投与期間とは2カ月間とした。採血は透析前空腹時に行い、甲状腺ホルモン投与前と投与後2カ月で、血清脂質(TC、TG、HDL-C等)の測定、PAGE法による血清リポ蛋白パ

ターンの検討、血清VLDL、IDL、LDLをHavelらの方法¹²⁾に準じ分離し、IDL、LDLの蛋白はLowry変法¹³⁾、脂質は酵素法で各々測定した。今回PHLAはHernellらの方法¹⁴⁾にもとづき、遊離脂肪酸を抽出した後酵素法で測定し、LPLとH-TGL活性は1M NaCl阻害法にて分別した。なお甲状腺ホルモン投与前後の血清 T_3 、 T_4 レベルの変化も同時に測定した。

結果

臨床的データより正常人(C)とHD患者の血清脂質レベルを比較すると、TCはC群 180.3 ± 29.1 mg/dl、HD群 199.7 ± 49.6 mg/dlと変化なく、TGはC群 74.8 ± 25.1 mg/dl、HD群 175.2 ± 82.8 mg/dlとHD群で有意($p < 0.001$)に高値であり、HDL-CはC群 47.2 ± 5.3 mg/dl、HD群 38.1 ± 3.0 mg/dlとHD群で有意($p < 0.01$)に低値であり、またAIはC群 3.9 ± 0.8 、HD群 5.2 ± 0.8 とHD群で有意($p < 0.01$)に高値であった。従来の報告と一致して高TG血症、低HDL-C血症が特徴的であった(表1)。

血清甲状腺ホルモンレベルは従来の報告のごとく、C群に比し、 T_3 レベルはHD群で 0.55 ± 0.16 ng/mlと有意($p < 0.001$)に低値、 T_4 レベルもHD群で 5.0 ± 1.6 μ g/dlと有意($p < 0.02$)に低値を示していたが、TSHレベルには差は認められなかった(図1)。

図2に51例のHD患者のPAGE法による血清リポ蛋白パターンを示している。血清リポ蛋白パターンは大別するとI、II、IIIの3型に分類することができる。Iは正常パターンで、今回の成績では27例(53%)、IIはnotchingを伴う幅広い β 型で14例(27%)、IIIは典型的な幅広い β 型で10例(20%)であり、異常リポ蛋白パターンは約50%に認められた(図2)。

今回、長期安定透析患者に甲状腺ホルモンを投与し、投与後血清脂質代謝面にいかなる効果を及ぼすかを検討したところ以下の結果がえられた。

血清脂質レベルを甲状腺ホルモン投与前後で比較すると、TCは 199.7 ± 49.6 mg/dlから 182.5 ± 40.0 mg/dlと有意($p < 0.01$)に低下し、TGは 175.7 ± 82.8 mg/dlから 139.1 ± 66.4 mg/dlと著明($p < 0.001$)な低下が認められた(図3)。またHDL-Cには変化がみられなかったが、TC/HDL-C比(すなわちAI)は 5.2 ± 0.8 から 4.8 ± 0.8 と有意($p < 0.001$)に低下していた(図4)。次に血清VLDL、IDL、LDLを投与前後で比較すると(前

		TC	TG	HDL-C	AI
		(mg/dl)			
controls	n = 6	180.3 ± 29.1	74.8 ± 25.1***	47.2 ± 5.3**	3.9 ± 0.8**
HD patients	n = 24	199.7 ± 49.6	175.2 ± 82.8***	38.1 ± 3.0**	5.2 ± 0.8**

n : No of cases, mean ± S.D., ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

表 1 Serum lipid levels in normal controls and in patients on maintenance hemodialysis (HD patients)

図 1 Serum thyroid hormone levels in normal controls (C) and in HD patients

図 3 Changes of serum TC and TG levels before and after thyroid hormone treatment in HD patients

図 2 PAG electrophoretic patterns in 51 HD patients

図 4 Changes of serum HDL-C levels and TC/HDL-C ratio (AI) before and after thyroid hormone treatment in HD patients

図5 Changes of VLDL, IDL and LDL levels before and after thyroid hormone treatment in HD patients

図7 Changes of LPL and H-TGL activities before and after thyroid hormone treatment in HD patients

図6 The percent chemical composition of serum IDL and LDL before and after thyroid hormone treatment in HD patients

before

after

図8 A typical case of PAG electrophoretic patterns before and after thyroid hormone treatment in HD patients

後で測定した 8～9 症例の TG 値は概して低値を示しており、前後ともに同様の操作で一定量に調整測定した), VLDL は 63.6 ± 37.5 mg/dl から 34.9 ± 27.7 mg/dl と有意 ($p < 0.001$) に低下し, IDL も 48.1 ± 17.9 mg/dl から 29.1 ± 3.3 mg/dl と有意 ($p < 0.002$) に低下していたが, LDL は 140.1 ± 26.9 mg/dl から 158.8 ± 12.5 mg/dl と増加傾向 ($p < 0.05$) が認められた (図 5). IDL および LDL の化学組成は, IDL 中 TG $33.7 \pm 4.9\%$ から $29.1 \pm 3.3\%$ と有意 ($p < 0.02$) に低下, TC $25.7 \pm 3.4\%$ から $32.4 \pm 2.5\%$ と有意 ($p < 0.001$) に増加しており, 一方 LDL 中 TG $13.3 \pm 2.5\%$ から $11.3 \pm 1.5\%$ と有意 ($p < 0.001$) に低下, TC $34.4 \pm 2.2\%$ から $41.9 \pm 2.5\%$ と

有意 ($p < 0.001$) に増加し, 蛋白は $28.8 \pm 3.7\%$ から $21.1 \pm 2.1\%$ と有意 ($p < 0.01$) に低下しており, LDL の正常化が観察された (図 6).

以上の投与後の成績, すなわち IDL の減少に伴う VLDL の代謝改善傾向という結果から, IDL の異化に関与すると報告されている H-TGL 活性の変化を検討すると, LPL 活性には変化がみられなかったが, H-TGL 活性は 3.5 ± 2.5 μ mol FFA/ml/h から 5.0 ± 1.8 μ mol FFA/ml/h と有意 ($p < 0.05$) な増加が認められた (図 7).

図 8 は甲状腺ホルモン投与後における PAGE 法血清リポ蛋白パターンの典型的な改善例を示している. 図の

ような改善例が24例中6例に観察された。なお、血清 T_3 、 T_4 レベルは投与前後で差を認めなかった。

考察

慢性腎不全に際し出現する脂質代謝異常には多因子の介在が指摘されている。Chan¹⁵⁾らの報告を見ても諸因子をあげているが、ホルモン、例えば、hypothyroidism の存在も指摘している。しかしながら、慢性腎不全患者の脂質代謝異常に対する甲状腺ホルモン補充の影響に関する詳細な報告はみられない。慢性腎不全時の甲状腺ホルモンに関しては、今回の成績でも、従来の報告と一致して低 T_3 、 T_4 血症を認めたが、hypothyroidism と異なり血清 TSH レベルは正常範囲内にあった。細島ら¹⁶⁾は腎不全時には hypothalamo-hypophyseal-axis になんらかの障害が存することを示唆しているが、慢性腎不全患者の甲状腺ホルモン異常の病態は明らかでない。Pagan ら¹⁷⁾は double pre-beta lipoproteinemia に対して dextro-thyroxine を投与したところ、血清 TG、TC の低下、特に TG の低下に効果的であり、血清電気泳動パターンの改善がみられたと報告している。また Chait ら¹⁸⁾は、皮膚線維芽細胞を用いた実験で、 T_3 もインシュリンと同様に、LDL の異化を促進することを指摘し、この際 T_3 の作用はレセプターの親和性もですが、むしろ数の増加が特徴的であると述べている。これらの報告、および hypothyroidism で血清 IDL の増加、H-TGL 活性の低下が認められるとの報告^{9,10)}と、今回の成績、すなわち慢性腎不全時の PAGE 法による異常血清リポ蛋白パターンの出現（高脂血症ではIV型またはIII型と考えている）、血清 IDL の特徴的な増加、H-TGL 活性の低下、また過去の成績であるが血清 IDL と H-TGL 活性の負の相関、 T_3 と H-TGL 活性の正の相関等を考察するとき、透析患者に対する甲状腺ホルモン補充による脂質代謝面に与える効果が期待できる。

透析患者への甲状腺ホルモン投与後に血清 TC、TG の有意な減少、AI の低下がみられ、特に TG の減少が著明であった。また血清 VLDL、IDL の有意な減少、LDL の有意な増加と化学組成の改善があり、同時に H-TGL 活性の有意な増加が認められた。TC、TG の減少および AI の低下等臨床的成績から甲状腺ホルモン補充は、透析患者の動脈硬化性病変の進展予防にある程度効果があると推測される。甲状腺ホルモン投与後の TG の減少は主に IDL の減少にもとづくと思われる。このことは HDL-C が不変で LPL 活性に変化を認めない成績、すなわち VLDL-HDL cycle が作動していないことから支持される。

湯川ら⁵⁾は慢性腎不全状態で、血清リポ蛋白代謝異常として VLDL および IDL の増加に加え、 β -VLDL も

増加しており、VLDL→IDL→LDL の代謝において、IDL→LDL の代謝経路が VLDL→IDL の代謝経路よりもより障害されている可能性を示唆している。また IDL のカタボリズム^{19,20)}に関連するとされている H-TGL 活性が透析患者では選択的に抑制され、それが IDL 蓄積の要因になっているとしている。動物実験では、村勢ら²⁰⁾が Wistar 系雄ラットを用い、甲状腺摘除ラットで血清 IDL の増加、H-TGL 活性の選択的な低下が起り、また抗 H-TGL γ globulin を投与し、IDL の蓄積は H-TGL 活性低下による直接的な効果であることを強く示唆している。

本研究成績より、甲状腺ホルモンが H-TGL 活性を増加させ、それに伴い VLDL→IDL→LDL の代謝経路の改善を惹起させたと推測すると、湯川らの説に一致しており興味深い所見であると思われる。しかしながら H-TGL 活性がいかなる機序で増加したか不明であり、前述のごとく T_3 が LDL レセプターの増加をきたすとの記載もあり、脂質代謝異常の改善を H-TGL 活性の増加のみで説明することはできないであろう。

秦²¹⁾は動脈硬化全般に通じる基本的変化は、エステル化したコレステロールを脂肪球の形で多量に含んだ泡沫細胞の形成をみることであり、scavenger レセプターの役割に注目している。透析患者の血清 IDL、 β -VLDL 等の VLDL remnant の増加は LDL レセプターよりも scavenger レセプターへのとりこみをまし、ひいては動脈硬化性病変の原因ともなりうる可能性も示唆され、透析患者に対する甲状腺ホルモン補充療法は、脂質代謝の改善、動脈硬化性病変進展の予防の面で期待できる療法であると考えている。

結語

透析患者に対して甲状腺ホルモン補充療法を行ったところ次の成績がえられた。

- 1) 血清 TC、TG の有意な減少がみられ、特に TG の減少が著明であり、AI の改善が認められた。
- 2) 血清 VLDL、IDL の有意な減少がみられ、一方 LDL の増加傾向があり化学組成の改善が認められた。
- 3) H-TGL 活性の増加が認められた。
- 4) PAGE 法による異常リポ蛋白パターンの改善する症例が観察された。
- 5) 以上の結果より透析患者に対する甲状腺ホルモン補充療法は、脂質代謝の改善、動脈硬化性病変進展の予防に効果があると考えられる。

本文の要旨は第29回人工透析研究会総会シンポジウム“脂質代謝異常とその対策”で発表した。

文献

- 1) Lindner, A., Charra, B., Sherrard, D. J. & Scribner, B. H. : Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *New Engl. J. Med.*, 290 : 697-701, 1974.
- 2) 湯川 進, 前田孝夫, 味村啓司, 木下正博, 野本 拓 : 特集・脂質代謝異常, 病態と対策, 慢性腎不全時の脂質代謝異常. *総合臨牀*, 31 : 2792-2798, 1982.
- 3) 湯川 進, 前田孝夫, 味村啓司, 西川 治, 宮井利彦, 森 一雄, 木下正博, 宗 正敏, 森下 茂, 野本 拓 : 透析患者の高 Very low density lipoprotein (VLDL) 血症に対する食事中に占める多価飽和脂肪酸/飽和脂肪酸 (P/S) 比の意義. *日腎誌*, 25 : 723-731, 1983.
- 4) Bagdade, J., Casaretto, A. and Albers, J. : Effect of chronic uremia, hemodialysis and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. *J. Lab. Clin. Med.*, 87 : 37-48, 1976.
- 5) 湯川 進, 森下 茂, 宮井利彦, 前田孝夫, 高橋敏夫, 木下正博, 味村啓司, 宗 正敏, 山田陽一, 野本 拓, 西出 巖, 透析患者の血清 VLDL-IDL 異常と PHLA (LPL および H-TGL 活性) 変動. *日腎誌*, 25 : 717-722, 1983.
- 6) Mordanisi, R., Frey, F., Flury, W., Klose, G. and Greten, H. : Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. *New Engl. J. Med.*, 297 : 1362-1366, 1977.
- 7) 湯川 進, 前田孝夫, 味村啓司, 木下正博, 宮井利彦 : 特集・リポ蛋白代謝異常と臨床, 腎疾患とリポ蛋白代謝. *診断と治療*, 71 : 2097-2104, 1983.
- 8) Ramirez, G., O'Neill, W. Jr., Jubiz, W., and Bloomer, H. A., Salt Lake City, Utah. Thyroid dysfunction in uremia : Evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. *Ann. Intern. Med.*, 84 : 672-676, 1976.
- 9) 長瀧重信, 三宅清兵衛 : 特集・脂質代謝異常, 病態と対策, 甲状腺機能低下症. *総合臨牀* 31 : 2809-2813, 1982.
- 10) Krauss, R. M., Lavy, R. I. and Fredrickson, D. S. : Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J. Clin. Invest.*, 54 : 1107-1124, 1974.
- 11) Murase, T. and Itakura, H. : Accumulation of intermediate density lipoprotein in plasma after intravenous administration of hepatic triglyceride lipase antibody in rats. *Atherosclerosis*, 39 : 293-300, 1981.
- 12) Havel, R. J., Eder, H. A. and Bragdon, J. H. : The distribution and chemical composition ultracentrifugally separated lipoprotein in human serum. *J. Clin. Invest.*, 35 : 1345-1353, 1955.
- 13) Markwell, M.A.K., Haas, S. M., Bieber, L. L. and Tolbert, N. E. : A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Anal. Biochem.*, 87 : 206-210, 1978.
- 14) Hernell, O., Egelrud, T. and Olivecrona, T. : Serum-stimulated lipase (lipoprotein lipases). Immunological crossreaction between the bovine and the human enzymes. *Biochim. Biophys. Acta*, 381 : 233-241, 1975.
- 15) Chan, M. K., Varghese, Z., Moorhead, J. F. : Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int.*, 19 : 625-637, 1981.
- 16) 細島弘行, 日置長夫 : 慢性腎不全における甲状腺機能異常機構に関する臨床的評価. *日内分泌会誌*, 54 : 1187-1197, 1978.
- 17) Pagnan, A., Busnardo, B., Zanetti, G., Simioni, N., Braggion, M., Ziron, L. and Girelli, M. E. : Effects of dextro-thyroxine, a preparation almost free of levo-thyroxine, on thyroid function, serum lipids and apolipoprotein A-1 in "double pre-beta lipoproteinemia". *Atherosclerosis*, 50 : 191-202, 1984.
- 18) Chait, A., Bierman, E. L., and Albers, J. J. : Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48 (5) : 887-889, 1979.
- 19) Eisenburg, S., and Levy, R. I. : Lipoprotein metabolism. *Adv. Lipid Res.*, 13 : 1-89, 1975.
- 20) 村勢敏郎, 山田信博, 板倉弘重, 内村英正, 赤沼安夫, 大沢伸昭 : リポ蛋白代謝における hepatic triacylglycerol lipase の役割について. *脂質生化学研究*, 24 : 389-392, 1982.
- 21) 秦 葭哉 : 特集/内科疾患とリボタンパク代謝異常, (各種疾患とリボタンパク代謝異常), 虚血性心疾患. *内科*, 49 : 848-856, 1982.