慢性血液透析患者の脂質代謝異常

遠山 純子

国立王子病院

(昭和 59 年 9 月 21 日受付)

key words : hemodialysis, lipid abnormality, post heparin lipolytic activity, apolipoprotein

〈要旨〉

慢性血液透析患者のリポ蛋白代謝の病態を血清脂質濃度, リポ蛋白脂質構成, PHLA, アポ蛋白の所見より検討し, その発生機序について多少の考察を試みた. さらに長期透析の影響および血清脂質に影響するとされる環境因子のいくつかについて検討し, 以下の結果を得た. 1) 慢性腎不全の血清脂質の最も著明な変化は HDL-コレステロールの低下であり, 高トリグリセライド血症は比較的軽度であった. 総コレステロールの軽度の低下も認めた. 2) PHLA は著明な低下を認めた. 男女ともに PHLA と TG は負の相関を示したが, PHAL と HDL-C の相関は男性のみに認めた. 3) LCAT 活性も著明な低下を示し, HDL-C と相関した. 4) 1)~3) より, 透析患者の高 TG 血症は PHLA (LPL) の低下にもとづくものと思われるが, 低 HDL-C 血症は必ずしもそうではなく, LCAT 活性の低下およびその他複数の因子に規定されているものと思われる. 5) 血清アポ A I, A II, B, E は正常範囲を中心に分布した. アポ C II は血清 TG 濃度と平行して増加していた. したがって LCAT, PHLA (LPL) 両活性の低下はアポ蛋白の量的不足によるものではないと思われる. 6) 腎不全の血清脂質異常は長期透析により改善する傾向にあった. 7) 透析液の組成, 体重は血清脂質レベルと無関係であった. ただし急速な体重の増減が脂質に影響する症例もあった. 栄養摂取量についても少数例での検討ではあるが無関係のように思われた. 8) 一部の症例では長期透析期間中に誘因の有無にかかわらず脂質レベルの大きな変動を示した.

Lipid abnormalities in hemodialysis patients

Junko Toyama, M. D.

Oji National Hospital

Lipid profiles in serum and in each lipoprotein, post heparin lipolytic activity (PHLA), and apolipoproteins were determined in patients undergoing hemodialysis. The effects of hemodialysis and some other factors affecting lipid metabolism were also studied. The results were as follows.

1) Hypo-HDL-cholesterolemia was the most frequent abnormality in hemodialysis patients. Hypertriglyceridemia and hypocholesterolemia were also seen. 2) PHLA was low in hemodialysis patients and showed a negative correlation with the serum triglyceride level in both men and women, whereas a positive correlation between PHLA and HDL-cholesterol was present only among the men. 3) LCAT activity was also decreased and significantly correlated with HDL-cholesterol. 4) The hypertriglyceridemia of hemodialysis patients could be due to reduced PHLA, but hypo-HDL-cholesterolemia is not always so. Reduction of LCAT activity and other factors may contribute to the HDL-cholesterol level. 5) Serum levels of apolipoprotein A I, A II, B and E, were within normal range. Apo C II concentration was elevated in parallel with the serum triglyceride concentration. Consequently, reductions of LCAT activity and PHLA may not be induced by a decrease of apoproteins. 6) Lipid abnormalities in chronic renal failure tend to be eliminated by long-term hemodialysis. 7) Glucose and acetate in dialysate, carbohydrate intake, and body weight were not associated with hypertriglyceridemia. In some cases, rapid weight gain or weight loss affected lipid levels. 8) Lipid levels fluctuated markedly in many cases during prolonged dialysis.

遠山 純子 国立王子病院

〒115 北区赤羽台 4-17-56 (03-907-0551)

緒言

慢性血液透析患者のリポ蛋白代謝異常は、動脈硬化性病変の促進因子の1つとして注目されている。我々は本稿で、1)慢性血液透析患者の血清脂質の態度、リポ蛋白の脂質構成、PHLA およびアポ蛋白の動態等の所見から、血液透析の患者のリポ蛋白代謝の病態とその発生機序について多少の考察を試みた。さらに2)長期血液透析が血清脂質に及ぼす影響、および血清脂質に影響するといわれている環境因子のいくつかについて検討した。

対象・方法

測定項目、対象患者数、性別、平均年齢、平均透析期間を表1に示した。対象は国立王子病院および関連病院で慢性血液透析中の患者群である。なお糖尿病性腎症およびネフローゼ症候群由来の症例は除外した。

血清脂質（総脂質：TL,総コレステロール：TC,磷脂質：PL,遊離脂肪酸：FFA,コレステロールエステル比：CE/TC）は、昭和48年度より月1回定期的に測定してきたが、各パラメーターとの関連については主に昭和58年度101例の平均値で検討した。HDL-コレステロール（HDL-C）、HDL₂およびHDL₃コレステロール（HDL₂-C, HDL₃-C）、およびLCAT 活性についても同じく昭和58年度99例の平均値について検討した。

測定項目	症例数			平均年齢	平均透析期間
	全	男	女		
血清脂質	101	63	38	47.5	6年1ヵ月
HDL コレステロール 亜分画, LCAT	99	62	37	47.5	6年1ヵ月
PHLA	35	18	17	51.8	6年2ヵ月
血清アポ蛋白	61	37	24	49.0	6年
リポ蛋白脂質分画	51	26	25	48.9	6年1ヵ月

表 1 対象と測定項目

PHLA は透析前空腹時にヘパリン 0.1 mg/kg 静注後 10 分目に測定した¹⁾。対象患者数は 35 例で、2 回の測定を行い、その平均値をとった。血清アポ蛋白値は 61 例の患者に apo A I, A II, B, C II, E の 5 種を SRID 法で測定した。リポ蛋白の脂質分画は 51 例の患者について 2 回測定しその平均値で検討した。

血清脂質に影響すると考えられる環境因子としては、透析経過による TC, TG, HDL-C の変動、透析液の糖濃度および緩衝液の影響、患者の食事記録から見た食事内容との関連、肥満度との関係について検討し、最後に血清脂質の明らかな変動を示した症例を呈示した。

結果

昭和 58 年度における血液透析患者の血清脂質の平均値は表 2、表 3 に示す通りである。TC の平均値は 172.3±45.6 mg/dl で正常範囲にあったが、TC 250 mg/dl 以上の症例は全 101 例中 8 例（7.9%）に対し、150 mg/dl 以下の症例は 39 例（38.6%）で、低下例が多数を占めた。

TG の平均値は 130.3±54.4 mg/dl で同様に正常範囲にあった。140 mg/dl 以上の増加例は 36 例（35.6%）と全体の約 1/3 であった。

TL, PL, FFA, CE/TC の平均値もいずれも正常範囲内にあった。TL が 46 例（45.5%）の症例で低値であったが、PL, FFA, CE/TC はほぼ正常範囲内に分布している。

HDL-C の減少は最も著しく、男 36.6±11.4 mg/dl（正常 51.9±9.8 mg/dl）、女 41.1±11.3 mg/dl（60.3±10.0 mg/dl）といずれも平均値で有意に低下していた。また HDL-C 40 mg/dl 以下の症例は 99 例中 59 例（59.6%）にも達した。すなわちこの症例群での血清脂質の特徴は、著明な低 HDL 血症と比較的軽度な高 TG 血症および低 TC 血症であった。この傾向は昭和 58 年度に限らず、表 4 に示すように昭和 54～57 年度においても TG が 140 mg/dl を越える症例が全体の 32～39%であるのに対し HDL-C 40 mg/dl 以下の症例は 56～76%で低 HDL-C

		HD群 $\bar{x} \pm S D$	正常範囲	増加例数		減少例数	
				基準	n (%)	基準	n (%)
TL	mg/dl	520.6±121.5	500～1,000	>1,000	0	<500	46(45.5)
TC	mg/dl	172.3±45.6	150～250	>250	8(7.9)	<150	39(38.6)
CE	mg/dl	126.6±31.0					
CE/TC	%	73.5±7.0	70～80	> 80	4(4.0)	< 70	11(10.9)
TG	mg/dl	130.3±54.4	50～140	>140	36(35.6)	< 50	0
				≥170	17(16.8)		
PL	mg/dl	187.9±33.2	150～250	>250	5(5.0)	<150	6(5.9)
FFA	mEq/l	0.50±0.19	0.14～0.85	>0.85	1(1.0)	<0.14	0

表 2 血液透析患者の血清脂質（58年度平均値，n = 101）

		H D 群		正常範囲		減少率 (%)	減少例数	
		n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm 2SD$		基準	n (%)
HDL-C	mg/dl	99	38.3 $\pm$ 11.6					
男		62	36.6 $\pm$ 11.4***	38	51.9 $\pm$ 9.8	-29.5	≤ 40 mg/dl	59(59.6)
女		37	41.1 $\pm$ 11.3***	36	60.3 $\pm$ 10.0	-31.8		
HDL ₂ -C	mg/dl	99	25.1 $\pm$ 9.9					
男		62	22.7 $\pm$ 9.6***	38	36.7 $\pm$ 8.8	-38.1	≤ 25 mg/dl	59(59.6)
女		37	29.2 $\pm$ 9.3***	36	47.7 $\pm$ 11.3	-38.8		
HDL ₃ -C	mg/dl	99	16.5 $\pm$ 3.1					
男		62	16.7 $\pm$ 3.2***	38	22.2 $\pm$ 3.8	-24.2	≤ 15 mg/dl	40(40.4)
女		37	16.2 $\pm$ 2.8***	36	19.2 $\pm$ 3.5	-15.6		
LCAT	U	99	47.3 $\pm$ 17.3***	74	74.4 $\pm$ 21.1	-36.4	≤ 50 U	61(61.6)

***p<0.001

表 3 透析患者の HDL-C と LCAT (58年度平均値)

	S54年	S55年	S56年	S57年	S58年
TG>140mg/dl(%)	32.4	33.3	36.4	38.9	35.6
HDL-C $\leq$ 40mg/dl(%)	76.1	62.5	58.8	56.6	59.6

表 4 高 TG 血症, 低 HDL-C 血症の年度別出現率

	control $\bar{x} \pm SD$	HD $\bar{x} \pm SD$
PHLA μ molFFA/ml/min (heparin 0.1 mg/kg)	0.275 $\pm$ 0.135 n = 7	0.084 $\pm$ 0.051 n = 35

p<0.001

表 6 透析患者の PHLA

PHLA の平均値 $0.275 \pm 0.135 \mu$ mol FFA/ml/min に対し, 透析患者 35 例では 0.084 ± 0.051 で著明に低下していた. なお男 18 例の平均値 0.091 ± 0.062 に対し女 17 例では 0.077 ± 0.034 で, 有意ではないが男性に高い傾向にあった. PHLA と HDL-C, TG 相互の関係を見ると (表 7), 男女で異なった傾向を示した. 男性では PHLA は TG と逆相関を ($r = -0.422, p < 0.1$), HDL-C ($r = 0.490, p < 0.05$), HDL₂-C ($r = 0.492, p < 0.05$), HDL₃-C ($r = 0.544, p < 0.01$) とそれぞれ正相関を示し, TG と HDL-C は逆相関 ($r = -0.585, p < 0.01$) を示した. これに対し女性では PHLA と TG の逆相関 ($r = -0.534, p < 0.02$), PHLA と HDL₃-C の正相関 ($r = 0.331, p < 0.1$) を認めたのみで, HDL₂-C とはむしろ逆相関を示し, TG と HDL-C の逆相関も認めなかった.

次に血清アポ蛋白値について述べる. 血清アポ A I, A II, B, C II, E の平均値と正常範囲は表 8 の通りである. アポ B の減少傾向とアポ C II の増加傾向を認めるが, いずれも有意ではない. 図 1 に血清アポ蛋白値の分布を示した. 図の黒丸は男性, 白丸は女性, 斜線部分は正常範囲を示す. アポ A I, A II, B, E はいずれも正常範囲を中心に分布していたが, アポ C II は 61 例中 20 例で高値であった (表 9). 男女別にみるとアポ A I, A II, B, C II, E はいずれも有意の性差を示さなかった. ただ HDL-C は女性に高値であるのに A I, A II はむしろわ

HDL-C : HDL ₂ -C	r = 0.950 (p<0.001)
: HDL ₃ -C	r = 0.428 (p<0.01)
: TC	r = 0.359 (p<0.01)
: LCAT	r = 0.393 (p<0.01)
TC : LCAT	r = 0.678 (p<0.01)

表 5 HDL-C, TC, LCAT の相関

血症の方が常に高率であった.

HDL-C の亜分画である HDL₂-C は男 22.7 ± 9.6 mg/dl (正常 36.7 ± 8.8 mg/dl), 女 29.2 ± 9.3 mg/dl (47.7 ± 11.3 mg/dl), HDL₃-C は男 16.7 ± 3.2 (22.2 ± 3.8), 女 16.2 ± 2.8 (19.2 ± 3.5) といずれも有意の低下を示した.

正常範囲の中央値からの低下率は HDL₂-C 男 38.1%, 女 38.8%, HDL₃-C 男 24.2%, 女 15.6% で, HDL₂-C の低下が著明であった. また HDL₂-C は HDL-C と同様女性に高値であったが, HDL₃-C には性差を認めなかった (表 3). LCAT 活性は 47.3 ± 17.3 U (74.4 ± 21.1 U), 低下率 36.4% で, HDL₂-C と同様著しく低下していた (表 3).

HDL-C と HDL₂-C は $r = 0.950$ と非常に高い相関を示し, HDL-C の低下が主に HDL₂-C の低下を反映していることを示唆していた. HDL-C はまた LCAT とわずかながら有意の相関を示した ($r = 0.393, p < 0.01$). LCAT は TC とよく相関した ($r = 0.678, p < 0.01$) (表 5).

表 6 に PHLA の平均値を示した. 正常者 7 例の

	male n = 18	female n = 17	total n = 35
PHLA : TG	r = -0.422 (p<0.1)	r = -0.534 (p<0.02)	r = -0.459 (p<0.01)
: HDL-C	r = 0.490 (p<0.05)	r = -0.368 (n s)	r = 0.224 (n s)
: HDL ₂ -C	r = 0.492 (p<0.05)	r = -0.527 (p<0.02)	r = 0.064 (n s)
: HDL ₃ -C	r = 0.544 (p<0.01)	r = 0.331 (p<0.1)	r = 0.409 (p<0.05)
TG : HDL-C	r = -0.585 (p<0.01)	r = 0.051 (n s)	r = -0.211 (n s)

表 7 PHLA, HDL-C, TG の相関

	HD群(n=61) $\bar{x} \pm SD$	正常範囲 $\bar{x} \pm SD$
apo A I	122.4±19.1	119.6±23.3
A II	24.8± 6.3	25.9± 6.6
B	81.3±30.2	94.5±53.5
C II	4.6± 2.7	3.5± 2.0
E	3.9± 1.9	3.7± 1.5

表 8 透析患者のアポ蛋白 (I)

	A I	A II	B	C II	E
増加例 (%)	9 (14.8)	7 (11.5)	4 (6.6)	20 (32.8)	9 (14.8)
減少例 (%)	6 (9.8)	8 (13.1)	5 (8.2)	2 (3.3)	9 (14.8)

n = 61

表 9 透析患者のアポ蛋白 (II) 異常値出現率

図 1 透析患者のアポ蛋白 (n = 60)

apo A I : HDL-C	r = 0.490 (p<0.01)
: LCAT	r = 0.670 (p<0.01)
A I/A II : LCAT	r = -0.067 (n s)
apo B : TC	r = 0.790 (p<0.01)
: TG	r = 0.462 (p<0.01)
apo C II : TG	r = 0.509 (p<0.01)
: PHLA	r = -0.077 (n s)

表 10 アポ蛋白と血清脂質の相関

ずかながら男性に高値の傾向にあり、HDL-C/A I + A II比は男 0.252±0.065, 女 0.0298±0.078 とわずかながら有意 (p<0.05) の性差を認めた。また HDL-C/A I + A IIの正常値 (正常範囲の中央値より計算した値) は男

0.357, 女 0.414 であるので HD 群では男女ともに低下していた。

表 10 に示すごとくアポ A I はHDL-Cおよび LCAT 活性と有意の正相関を示した。A IIおよびA I + A IIも同じく HDL-C, LCAT と正相関を認めた。しかし A I/A II比は LCAT と全く相関しなかった。アポ B は TC および TG と正相関。アポ C IIは TG と正相関を示したが PHLA とは全く相関しなかった。

透析患者のリポ蛋白の脂質分画を表 11 および図 2 に示した。最も著明な変化は HDL-TC の減少および HDL-PL の減少であった。また VLDL-PL の増加と、男性ではLDL-TC の減少も見られた。全体としては図 3 のご

	TC(male)		TC(female)		TG		PL	
	HD群 (n=26) $\bar{x} \pm SD$	正常範囲 (n=58) $\bar{x} \pm 2 SD$	HD群 (n=25) $\bar{x} \pm SD$	正常範囲 (n=58) $\bar{x} \pm 2 SD$	HD群 (n=51) $\bar{x} \pm SD$	正常範囲 (n=116) $\bar{x} \pm 2 SD$	HD群 (n=51) $\bar{x} \pm SD$	正常範囲 (n=116) $\bar{x} \pm 2 SD$
HDL 分画	35.5±10.5***	53.3±4.9	40.4±10.0***	59.4±7.4	18.3±5.1**	20.5±3.4	73.3±13.8***	112.7±7.0
LDL 分画	81.4±26.4***	110.7±12.9	100.2±27.8	109.8±11.9	39.2±17.1**	31.4±4.7	63.1±19.6*	69.0±6.0
VLDL 分画	25.3±13.7	28.8±3.5	23.8±12.1	26.1±3.5	53.6±27.0*	44.8±11.0	25.3±11.3***	11.8±4.9
合 計	141.9*** ±34.4	192.3 ±26.9	164.3*** ±35.9	194.7 ±32.0	111.2 ±40.0	112.3 ±32.2	161.6*** ±29.9	192.5 ±20.5

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

表 11 透析患者のリポ蛋白質脂質分画

図 2 透析患者のリポ蛋白質脂質分画

図 3 透析患者のリポ蛋白（脂質部分）

図 4-a リポ蛋白の脂質構成（I）

図 4-b リポ蛋白の脂質構成（II）

図 5 透析患者の血清脂質の年次変動

図 6 トリグリセライドに対する透析液および蛋白同化ホルモンの影響

年 度	対 象	エネルギー (kcal)	エネルギー (kcal/kg)	蛋 白 質 (g)	脂 質 (g)	糖 質 (g)
S 52年	全 例 n = 20	1,908 ± 267	39.3 ± 5.5	55.8 ± 7.0	64.3 ± 20.0	269.0 ± 36.1
	高脂血症 n = 3	1,811 ± 366	35.2 ± 7.4	57.2 ± 5.8	58.9 ± 16.2	248.2 ± 40.5
S 58年	全 例 n = 28	2,033 ± 279	42.8 ± 6.6	67.0 ± 7.8	69.2 ± 14.2	270.5 ± 43.5
	高脂血症 n = 4	2,067 ± 182	37.4 ± 2.1	74.0 ± 12.8	70.4 ± 5.9	256.2 ± 25.5
入院一般食		2,000		75	50	330

表 12 透析患者の食事（S 52年と58年の比較）

標準体重よりの 偏位	> +10% n = 10	+10% ≥ ≥ -10% n = 41	< -10% n = 18
TC mg/dl	168.6 ± 43.5	170.5 ± 41.4	166.8 ± 37.7
TG mg/dl	121.4 ± 45.7	129.1 ± 51.0	11.2 ± 23.3
HDL-C mg/dl	38.3 ± 8.4	37.2 ± 10.2*	43.7 ± 14.2*

*p<0.1

表 13 肥満度と血清脂質

とく HDL の著減と VLDL の増加を認め、LDL は男性で減少していた。次に脂質のリポ蛋白への配分の比率を求めると（図4-a）、TC、TG、PL いずれも HDL への分布が減り、VLDL への配分が増加する傾向にあった。リポ蛋白の脂質構成の面から見ると（図4-b）、HDL では TC、TG、PL とも、ほぼ平行して減少しているため脂質構成としては TG の微増を除いてはほぼ対照群と同様

であった。LDL では TC の比率が減少し、その分 TG が増加していた。VLDL では TC の比率が減少、PL の比率の増加が見られた。

以下に血清脂質に影響を及ぼすと考えられる環境因子に関する成績を述べる。

図 5 に国立王子病院における TC、TG、HDL-C の年度別平均値を示した。昭和 50 年度を境に TG レベルはやや低下している。TC、HDL-C はほぼ不変である。脂質に影響するとされる因子の 1 つに透析液の糖濃度および acetate がある。当院では図 6 上欄のごとく昭和 48 年 3 月まで糖濃度 554.5 mg% の acetate 液、同 3 月より 10 月の間糖 200 mg% の acetate 液、同 10 月より 51 年 9 月の間 glucose free acetate 液、同 10 月より 57 年 2 月の間再度糖 200 mg% 液、この間 54 年 2 月より一部が bicarbonate 液、57 年 2 月より全部 bicarbonate (glucose free) 液となった。これら透析液の組成と TG レベ

図 7 肥満度と血清脂質

図 8 透析経過による血清脂質の変動

透析導入 3 年目までの変化				透析導入 5 年目までの変化			
	TC	TG	HDL-C		TC	TG	HDL-C
全 症 例	n = 76	n = 76	n = 21	全 症 例	n = 45	n = 45	n = 6
1 年 目	181.7 ± 36.4	151.5** ± 70.4	37.9 ± 8.6	1 年 目	177.2 ± 32.0	149.5 ± 74.5	35.2 ± 6.7
3 年 目	175.0 ± 40.6	129.2** ± 55.9	42.2 ± 12.8	5 年 目	175.4 ± 41.8	130.1 ± 68.2	36.8 ± 11.0
anabolic steroids 非使用群	n = 49	n = 49		anabolic steroids 非使用群	n = 24	n = 24	
1 年 目	184.7 ± 36.6	149.4 ± 58.8		1 年 目	179.2 ± 35.0	150.0* ± 60.9	
3 年 目	184.1 ± 40.8	142.9 ± 49.0		5 年 目	175.7 ± 45.2	127.8* ± 55.9	

paired T test **p<0.01 *0.05<p<0.1

表 14 透析導入後の血清脂質の変動

ルとは無関係のように思われる。図 6 の中欄に患者一人当りの Fluoxymesterone および Mepithiostane の年間使用量を示した。これらの薬剤は anabolic steroids の中でも抗脂血症作用は弱いものと思われるが、多少の影響が示唆された。表 12 に当院における昭和 52 年度および 58 年度の透析患者の栄養摂取量を示した。これは、外来透析患者の食事記録のうち計算可能であった症例、52 年度 20 例、58 年度 28 例の栄養摂取量（7 日間の平均）をまとめたものである。両年度とも入院一般食（青年男子の栄養所要量を基準としたもの）に比し脂質量が多く糖質の少ない食事内容であった。58 年度では 52 年度に比し蛋白摂取量が約 10 g 増し、一般食に近づく傾向にあった。蛋白量の増加に伴い脂質も増加していた。血清 TG 170 mg/dl 以上の症例は 52 年度 8 例、58 年度 4 例であった。高脂血症の症例が少ないため結論は出せないが、体重当りのエネルギー量、糖質摂取量ともむしろ高脂血

症の方が少な目であった。表 13 および図 7 に肥満度と血清脂質レベルとの関係を示した。Dry weight が標準体重の 110% 以上（+10～+37%）の肥満群、標準体重の 90～110% の正常体重群、90% 以下（-10～-20%）のやせ群の 3 群間で差を認めなかった。しかし後述のごとく個々の症例では体重の増減に一致して脂質レベルの変動を見る症例もあった。次に血清脂質レベルが透析によって変化するか否かについて検討した。図 8 に全患者の TC、TG、HDL-C の年度別平均値を透析導入を起点として集計してみた。透析期間が長期になるにつれて、TC、TG ともに少しずつ低下する傾向が見られた。透析導入初年度の TC レベルは 179.1±38.6 mg/dl、13 年目の平均値は 160.2±40.6 mg/dl、TG レベルは初年度 142.8±54.4 mg/dl、13 年目 110.3±15.0 mg/dl であった。HDL-C は一定の傾向を示さなかった。ただ長期生存例は HDL-C が高く、TC/HDL-C 比は低かった。次で同一症例に

図9 透析導入後の血清脂質の変動

おける透析の影響を見るために透析導入後3年間追跡可能であった76例、および5年間追跡できた45例について各年度のTC、TG、HDL-Cの平均値を表14および図9に示した。3年目まで追跡した76例では導入初年度のTGは 151.5 ± 70.4 mg/dl、3年目 129.2 ± 55.9 で有意の($p < 0.01$)低下を示した。しかしそのうちanabolic steroidsを使用しなかった49例では有意の低下を示さなかった。5年目まで追跡の45例のTGは初年度 149.5 ± 74.5 mg/dl、5年目 130.1 ± 68.2 、うちanabolic steroids非使用の24例では初年度 150.0 ± 60.9 、5年目 127.8 ± 55.9 でいずれも約20 mg/dlの低下を認めた(anabolic steroids非使用群のみ有意； $0.05 < p < 0.1$)。TCおよびHDL-Cは導入後3年ないし5年目までに有意の変化を示さなかった。

最後に長期透析期間中に血清脂質の著明な変動を示した症例を呈示する。図10-a 例は導入後約13 kg

の体重減少とともにTC、TGが正常化した例、図10-b 例は導入後急速な体重増加に一致して高TG血症を来した例で体重の増減が脂質に影響したと考えられる症例である。図10-c 例は導入後TGレベルの低下とそれに対応したHDL-Cの増加を認めた例で透析による改善例と考えられる。この症例は高TC血症を合併し、LCAT活性は正常範囲にあった。図10-d 例は

fluoxymersterone投与期間中は年々TGレベルが低下したが、軽い肝障害のために投薬中止後TGの再上昇を見た症例である。図10-e 例はhemofiltrationが有効であった症例で²⁾ HFに変更して2カ月目にはTGレベルは正常化した。図10-f 例は導入以来8年間続いた高TG血症が特に誘因と考えられる因子なしに突然低下した症例である。

考察

慢性腎不全患者の血清脂質の特徴的な変化は、高TG血症と低HDL血症であるとされている³⁾。国立王子病院における血清脂質の58年度の平均値でも、約35%に軽度ないし中等度の高TG血症を認めたが、同様の頻度でTCの低下をも認めた。また血清総脂質も約半数で低下していた。当院の透析患者の58年度の栄養量は脂肪摂取量の多いことを除けばほぼ健康人のそれに近く、また体重の面からも正常体重群が大部分で、栄養障害によるTC低下は考えにくく、低TC血症も腎不全の脂質代謝異常の一部と考えるべきであろう。腎不全の血清脂質異常で最も目立つ変化はHDL-Cの低下で、低下度、頻度ともに、高TG血症より明らかに高度であった。このことは高TG血症および低HDL-C血症の発生機序を考察する際に考慮すべき要素と思われる。このHDL-Cの低下は主にHDL₂-Cの低下を反映したもので、腎不全患者ではHDL₃からHDL₂への成熟障害があるといえる。この成熟に関与する酵素であるLCAT活性も同様に著明な低下を示し、HDL-Cとわずかながら有意の相関を示した($r = 0.393$, $p < 0.01$)。従ってLCAT活性の低下がHDL₂-CひいてはHDL-C低下の原因の1つと考えられる。しかし一方、LCATの著明な低下にもかかわらずCE比は大部分が正常範囲に属する。これはLCATがTCと平行して増減しているためで($r = 0.678$, $p < 0.01$)、肝における両者の合成は相互に関連して行われているものと考えられる。

近年HDLの生成機序として、肝や腸管における合成の他に、カイロマイクロンやVLDLのLPLによる異化の過程に放出されるルートが重要であるとされ^{4,5)}、正常者^{6,7)}および高脂血症者⁸⁾においてもLPL活性とHDL

図 10-a 59 y, ♀

図 10-d 50y, ♂

図 10-b 58 y, ♀

図 10-e 59y, ♂

図 10-c 43y, ♂

図 10-f 45y, ♂

図 10 透析期間中に血清脂質の変動を示した症例

-C が正相関を示すことから、高 TG 血症と低 HDL 血症を一元的に説明する報告が多い。透析患者の脂質異常も同じ機序にもとづくと報告されている^{9,10)}

我々の症例においても PHLA は正常対照者の 1/3 以下に低下していた。周知のごとく PHLA は肝性 TG リパーゼ (H-TGL) と LPL の合計であり、正常者の場合 H-TGL が PHLA の 60~90% を占めるといわれている。腎不全患者の場合 H-TGL が選択的に低下し、LPL は正常であるとの報告がある^{11,12)}。それが事実であるとすれば PHLA は LPL 活性に近いと考えられる。一方、H-TGL, LPL 両活性が低下するとの報告もある^{9,13)}。LPL には性差があり、女性に高値で、H-TGL は逆に男性に高いといわれる¹⁴⁾。今回の症例群では PHLA は有意ではないが男性に高値であった。この点からは PHLA が H-TGL をも含んでおり、両者ともに低下している可能性もあるが、一応 PHLA が LPL 活性に平行するものと考えて、TG および HDL-C との相関をみた。その結果は男、女で大きく態度を異にした。男性では PHLA と TG、TG と HDL-C の逆相関、PHLA と HDL-C、HDL₂-C、HDL₃-C との正相関が得られ、LPL 活性の低下が高 TG 血症、低 HDL-C 血症の共通の原因であるとする説を裏付けるものであった。しかしこのルートが低 HDL-C 血症の最も主要な原因であるとするれば、高 TG および低 HDL-C はほぼ同様の頻度で出現してもよいはずである。低 HDL-C の頻度が高 TG 血症の頻度の 2 倍に近いことを考えると、LCAT 活性低下の影響、肝や小腸での合成量が減少している可能性なども考慮する必要があると思われる。一方、女性では、PHLA と TG の逆相関および PHLA と HDL₃-C の正相関のみが認められ、TG レベルは LPL 活性に関連するが、HDL-C 濃度は必ずしもそうではないという結果であった。女性では estrogen など、さらに多くの因子が関与しているものと思われる。なお PHLA と HDL₃-C の相関が男女ともに認められたことは興味のある点である。VLDL の異化に際し HDL が分離する過程に 2 つのルートが報告されている。1 つは VLDL の core の部分が水解されて収縮すると、外表を覆う PL の層が 2 層の sheets として分離し、血中の HDL との interaction によって円板状の HDL となり、それが LCAT の作用を受けて球状の HDL₂ となるというもので^{4,5)}、もう 1 つは LCAT を加えない系においても、LPL による VLDL の水解に際し、VLDL の成分が HDL₃ に転送されて、HDL₂-like particle が生ずる¹⁵⁾ というものである。PHLA と HDL₃-C の相関は、生体内での前者のルートの存在を示唆するものかもしれない。

リポ蛋白代謝に重要な役割を持つアポ蛋白に関する報

告を見ると、アポ A-I に関しては腎不全患者では減少するとの報告^{17~20)}と、減少しないとの報告^{22~24)}とが半ばしている。この差異の 1 つは、対象群の HDL-C の減少の程度によるのではないかと考えられる。HDL-C はアポ A I と相関しているの、HDL の著明な減少があれば、その構成蛋白である A I も当然減少することが予測される。HDL-C/A I 比については低下するとの報告^{20~22)}と不変との報告¹⁹⁾がある。我々の症例では HDL-C/A I 比は低下し、男性に低い傾向にあった。腎不全の HDL の減少が脂質に富んだ HDL₂ の減少であることを考慮すると、アポ A が正常範囲で脂質部分が減少しているという今回の結果は合理的と思われる。なおアポ A I は LCAT の activator と考えられているが、実際にアポ A I と LCAT は比較的良好な相関を示した ($r=0.670$, $p<0.01$)。しかし inhibitor と考えられている A II との比 A I/A II は LCAT と全く相関しなかった。LDL の主要蛋白であるアポ B は、LDL の主要脂質である TC とよい相関を示した。主に VLDL の構成蛋白であるアポ C については、アポ C II および C I が LPL の activator、C III が inhibitor と考えられているが、VLDL および HDL のアポ C II の減少²⁵⁾、VLDL の C I + C II/C III 比の減少^{17,18)}が報告され、LPL 活性の低下を説明している。今回我々はアポ C II の血清値のみを測定したものであるが、VLDL の主要脂質たる TG と相関して、増加例が 1/3 の症例に認められた。また PHLA とは全く相関しなかった。

以上の結果より、透析患者のアポ蛋白は総量として減少していないといえる。したがって、LCAT, LPL (PHLA) 活性の低下は、酵素量そのものの減少、アポ蛋白の機能異常、尿毒症血清の抑制因子の関与^{26~28)}などに原因を求めるべきかもしれない。

リポ蛋白の脂質構成でも正常対照に比し多少の変化が見られた。このうち LDL の TG の比率の増加は IDL の増加^{11,29,30)}にもとづくものと思われる。VLDL-PL の増加の理由は不明であるが、PL がリポ蛋白の表面を覆う極性脂質である点を考えると、VLDL の小粒子化を示すものかもしれない。ただ VLDL-TC は増加しておらず、“ β -VLDL の増加”に関する報告^{12,31)}とは合致しなかった。

腎不全におけるリポ蛋白代謝異常にもとづく血清脂質の異常は、尿毒症という病態に関連したもので、血清クレアチニンの上昇とともに異常が出現するといわれている³²⁾。それが透析によって改善するかどうかという点では一致を見ていない^{33~36)}。我々のデータでは透析導入後血清脂質異常はわずかながら改善するようであった。高 TG 血症を誘発するとされる高エネルギー摂取、糖質優

位の食事内容については、高脂血症症例が少ないため確定はできないが、正常脂質群に比し一定の傾向を示さなかった。また透析液の糖濃度、acetateなどはTGレベルに無関係であった。肥満群、やせ群でも差を見なかった。ただ急速な体重の増減が脂質に影響を及ぼした症例は認められた。

以上より透析患者の脂質に及ぼす環境因子の影響は今回のデータでは比較的少なく、脂質異常は腎不全の病態に関連する部分が大きいのと思われる。ただ多数の症例の長期経過を観察した中で、血清脂質特にTG濃度が大きく変動している症例が多いのが印象的であった。すなわち月毎の測定値のばらつきも大きい、長期的にも全く誘因なしに、または体重の増減や薬物投与（anabolic steroids）に関連してTGレベルの変動を示す症例が見られた。したがって“normolipidemic”ないし“hyperlipidemic” groupは必ずしも固定したものでなく、極端に言えばその時点での状態を示すにすぎないともいえる。少なくとも1回の測定で両群を分けることは困難と思われた。

まとめ

1) 慢性腎不全の血清脂質の特徴的变化は>高TG血症および低HDL-C血症とされるが、血清濃度の平均値、異常値出現率ともに常に後者において高度であった。TCも高TG血症とほぼ同様の頻度で低下していた。

2) HD患者のPHLAは対照群の1/3以下に低下していた。男性ではPHLAとTG、TGとHDL-Cの逆相関、PHLAとHDL-Cの正相関を認めたが、女性ではPHLAとTGは逆相関を示したが、HDL-Cとは正相関を示さなかった。

3) LCAT活性はHDL-Cと同様、著明に低下し、両者は有意の正相関を示した。

4) 1)～3)よりHD患者の高TG血症はPHLA (LPL)の低下にもとづくものと思われるが、HDL-Cの低下は必ずしもそうではなく、LCAT活性の低下、およびその他複数の因子により規定されているものと思われる。

5) 血清アポA I, A II, B, Eは正常範囲を中心に分布した。C IIは血清TG濃度に相関して約1/3の症例で増加していた。したがってLCAT, PHLA (LPL) 両活性の低下はアポ蛋白の量的不足によるものではないと思われる。

6) 腎不全の血清脂質異常は長期透析により改善傾向にあった。

7) 透析液の組成、体重は血清脂質レベルと無関係であった。ただし急速な体重の増減は症例によっては脂質レベルに影響していた。食事内容についても、少数例で

の検討ではあるが無関係のように思われた。

8) 長期透析期間中に誘因の有無にかかわらず、脂質レベルの著しい変動を示す症例が一部に認められた。

文献

- 1) 久城英人：血漿リポ蛋白質リパーゼに関する研究(第一報、測定法の検討)。臨床病理, 19: 622-626, 1971.
- 2) 遠山純子, 小出桂三, 井上 昇, 上床 周: Hemofiltrationにて著しい改善を示した慢性腎不全高脂血症の一例。腎と透析, 8: 599-603, 1980.
- 3) Chan, M. K., Varghese, Z., Moorhead, J. F.: Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int.*, 19: 625-637 1981.
- 4) Tall, A. R., Small, D. M.: Body cholesterol removal: Role of plasma high-density lipoproteins. *Adv. Lipid Res.*, 17: 1-51, 1980.
- 5) Tall, A. R., Small, D. M.: Plasma high-density lipoproteins. *New Eng. J. Med.*, 299: 1232-1236, 1978.
- 6) Kekki, M.: Lipoprotein lipase action determining plasma high-density lipoprotein cholesterol level in adult normolipidemics. *Atherosclerosis*, 37: 143-150, 1980.
- 7) Nikkilä, E. A., Taskinen, M. R., Kekki, M.: Relation of plasma high-density lipoprotein cholesterol to lipoprotein-lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of man. *Atherosclerosis*, 29: 497-501, 1978.
- 8) 村瀬敏郎, 板倉弘重：血中リポ蛋白リパーゼ活性とHDL-コレステロール濃度。医学のあゆみ, 123: 159-160, 1982.
- 9) Goldberg, A. P., Applebaum-Bowden, D. M., Bierman, E. L., Hazzard, W. R.: Increase in lipoprotein-lipase during chlofibrate treatment of hypertriglyceridemia in patients on hemodialysis. *New Eng. J. Med.*, 301: 1073-1076, 1979.
- 10) 柏原 昇：末期腎不全患者の血中脂質に関する臨床的研究。透析会誌, 16: 213-223, 1983.
- 11) Mordasini, R., Frey, F., Flury, W., Klose, G., Greten, H.: Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. *New Eng. J. Med.*, 297: 1362-1366, 1977.
- 12) 湯川 進, 森下 茂, 宮井利彦, 前田孝夫：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.

- 13) Applebaum-Bowden, D., Goldberg, A. P., Hazzard, W. R. : Postheparin plasma triglyceride lipase in chronic hemodialysis : Evidence for a role for hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Metabolism*, 28 : 917-924, 1979.
- 14) Huttunen, J. K., Ehnholm, C., Kekki, M., Nikkilä, A. : Post-heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in normal subjects and in patients with hypertriglyceridemia : Correlation to sex, age and various parameters of triglyceride metabolism. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 50 : 249-260, 1976.
- 15) Patsch, J. R., Gotto, A. M. Jr, Olivecrona, T., Eisenberg, S. : Formation of high-density lipoprotein₂-like particles during lipolysis of very low density lipoproteins *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 75 : 4519-4523, 1978.
- 16) Jansen, H., Tol, A., Hülsman, W. C. : On the metabolic function of heparin-releasable liver lipase. *Bioch. Bioph. Res. Comm.*, 92 : 53-59, 1980.
- 17) Staprans, I., Felts, J. M., Zacherle, B. : Apoprotein composition of plasma lipoproteins in uremic patients on hemodialysis. *Clin. Chim. Acta.*, 93 : 135-143, 1979.
- 18) 鶴木哲秀, 平田洋治, 高木大光, 中島洋二, 砂田和彦, 藤井秀雄, 楠川禮造 : 慢性人工透析療法下の尿毒症患者におけるリポ蛋白異常の成因に関する研究—apo 蛋白電気泳動像の検討—. *日腎誌*, 24 : 37-51, 1982.
- 19) 湯川 進, 永栄政好, 宮井利彦, 前田孝夫, 高橋敏夫, 木下正博, 味村啓司, 森下 茂, 宗 正敏, 山田陽一, 野本 拓, 西出 巖, 西川紀子 : 血液透析患者の血清アポ蛋白 A-I および A-II 濃度の変動. *腎と透析*, 13 : 827-832, 1982.
- 20) 藤井貞人, 山永義之, 古賀俊逸, 井林 博 : 血液透析患者における血清アポ蛋白 A-I A-II 濃度および HDL-コレステロール濃度の変動. *動脈硬化*, 9 : 585-587, 1981.
- 21) Kobayashi, N., Okubo, M., Marumo, F. : De novo development of hypercholesterolaemia and increased HDL-cholesterol : Apoprotein A-I ratio in patients with chronic renal failure following kidney transplantation. *Proc. EDTA*, 19 : 505-509, 1982.
- 22) Rubiés-Part, J., Romero, R., Chacón, P., Masdeu, S., Grinó, J. Caralps, A. : Apoprotein A and apoprotein B in patients with chronic renal failure undergoing chronic haemodialysis and in renal graft recipients. *Nephron*, 35 : 171-174, 1983.
- 23) Jung, K., Neuman, R., Precht, K., Nugei, E., Sholz, D. : Lecithin : Cholesterol acyltransferase activity, HDL-cholesterol and apoprotein A in serum of patients undergoing chronic haemodialysis. *Enzyme*, 25 : 273-275, 1980.
- 24) Kobayashi, N., Okubo, M., Marumo, F., Nakamura, H. : Effect of dialysis on lipid metabolism in chronic renal failure—Acetate versus bicarbonate. *Intern. J. Artif. Org.*, 6 : 187-190, 1983.
- 25) Rapoport, J., Aviram, M., Chaimovitz, C., Brook, J. G. : Deffective high-density lipoprotein composition in patients of chronic haemodialysis. *New Eng. J. Med.*, 299 : 1326-1329, 1978.
- 26) Murase, T., Cattran, D. C., Rubenstein, B., Steiner, G. : Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma, A possible cause of hypertriglyceridemia. *Metabolism*, 24 : 1279-1286, 1975.
- 27) Lutz, W. : The influence of strongly basic peptide on liberation of lipoprotein lipase activity from human adipose cells. *Acta Med. Pol.*, 17 : 55-70, 1976.
- 28) Lutz, W. : Effect of protein and peptide fractions from the peritoneal dialysate of patients with chronic renal failure on the lipoprotein lipase activity. *Acta Med. Pol.*, 20 : 131-141, 1979.
- 29) Bolzano, K., Krempeler, F., Sandhoffer, F. : Hepatic and extrahepatic triglyceride lipase activity in uremic patients on chronic haemodialysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 8 : 289-293, 1978.
- 30) Murase, T., Itakura, H. : Accumulation of intermediate density lipoprotein in plasma after intravenous administration of hepatic triglyceride lipase antibody in rats. *Atherosclerosis*, 39 : 293-300, 1981.
- 31) Norbeck, H. E., Carlson, L. A. : Increased frequency of late pre- β lipoproteins (Lp β) in isolated serum very low density lipoproteins in uremia. *Eur. J. Clin. Invest.*, 10 : 423-426, 1980.
- 32) Frank, W., Rao, T. K. S., Mains, T., Delano, B. G., Avram, M., Saxena, A. K., Carier, A. C., Friedman, E. A. : Uremic hyperlipoproteinemia : Correlation with residual renal function and duration of maintenance hemodialysis. *Trans Am. Soc. Artif. Intern. Org.*, 23 : 59-64, 1977.

- 33) Bagdade, J. D. : Uremic lipemia : An unrecognized abnormality in triglyceride production and removal. Arch. Intern. Med., 126 : 875-881, 1970.
- 34) Gutman, R. A., Shalhoub, R. J., O'Connell, J. M. B. Recant, L. : Hypertriglyceridemia in chronic non nephrotic renal failure. Amer. J. Clin. Nutr., 26 : 165-172, 1973.
- 35) Daubresse, J. C., Lerson, G., Plomteux, G., Rorive, G., Luyckx, A. S., Lefebvre, P. J. : Lipids and lipoproteins in chronic uremia. A study of the influence of regular hemodialysis. Eur. J. Clin. Invest., 6 : 159-166, 1976.
- 36) Huttunen, J. K., Pasternac, A., Vanttinen, T., Ehnholm, C., Nikkilä, E. A. : Lipoprotein metabolism in patients with chronic uremia. Acta. Med. Scand., 204 : 211-218, 1978.

世界初の合成カルシトニン誘導体製剤

高カルシウム血症・
骨ページェット病に!!

薬価基準収載

劇指 **エルカトニン® 注**

(一般名：エルカトニン)

■効能・効果

- 高カルシウム血症
- 骨ページェット病

■用法・用量

1. 高カルシウム血症の場合
エルカトニンとして、通常成人には1回量40エルカトニン単位を1日2回朝晩に筋肉内注射する。なお、年齢および血中カルシウムの変動により適宜増減する。
2. 骨ページェット病の場合
エルカトニンとして、通常成人には1回量40エルカトニン単位を原則として1日1回筋肉内注射する。

■使用上の注意は、添付文書を御参照下さい。

東洋醸造株式会社