〔シンポジウム：電気泳動による変性 LDL の分析と臨床的意義〕

コレステロール分画・トリグリセライド分画同時解析法を用いた
変性 LDL 出現の疾患別検討

大 井 絹 枝

SUMMARY

Coronary heart disease and atherosclerosis are frequently seen in individuals with diabetes mellitus and renal disease, and lipid anomalies are frequently seen in individuals with liver disease, malignancy, and collagen disease. Samples from individuals with these diseases were analyzed by cholesterol and triglyceride fractionation and charge modification frequency (CMF) of LDL using agarose gel electrophoresis and differential staining of lipids. A CMF value greater than 8 was considered positive modified LDL. Characterization by disease was recognized when lipid test data were divided into hyperlipidemic and normolipidemic categories, and the results from positive and negative groups were compared. The rate of appearance of positive groups was high in individuals with high TG and low HDL cholesterol. A difference in appearance rate was not noted in individuals with high LDL cholesterol. The rate of appearance of modified LDL was determined to be high in individuals with renal disease, both hyperlipidemia and hypolipidemia. Low HDL cholesterol was at a high rate of 93% with positive group in samples from individuals with coronary heart disease and in samples from individuals with diabetes mellitus, the appearance of hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and an IDL band was high. When categorized by WHO phenotypes, positive groups of modified LDL were frequently noted in II b and IV, while very little was noted in II a. The appearance of modified LDL is clinically, significant and a characteristic of certain diseases. Lipid fractionation, which can detect the presence of modified LDL, is useful for determining a treatment regime and monitoring its effectiveness.

Key words: agarose gel electrophoresis, cholesterol fraction, triglyceride fraction, modified LDL, charge modification frequency (CMF).

はじめに

アガロースゲルを支持体とした電気泳動によるリポ蛋白分画は、日常検査として広く普及してきたが¹⁾、脂質全体を染色するためコレステロールやトリグリセライドなど各脂質の分布は把握できなかった。

1979 年、浦田らが脂質分別定量を可能にし²⁾、さらに試

薬を改良し脂質分別定量法³⁾を確立した。しかし、この方法は自動化されていなかったこと、解析方法がやや煩雑であったこと、リポタンパク粒子の荷電での解析がなされていなかったことなどから、日常検査として普及するには至らなかった。

近年、自動電気泳動装置 REP を使用して、コレステロール (Chol) 分画・トリグリセライド (TG) 分画同時測

Study on various disease in appearance of modified LDL by simultaneous determination of serum cholesterol and triglyceride fractions.

Kinue Ooi; 三重大学医学部臨床検査医学講座

Correspondence address: Kinue Ohi, Department of Laboratory Medicine, Mie University School of Medicine, 2-174, Edobashi, Tsu 514-8507, Japan.

略号一覧: TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; IDL, intermediate low density lipoprotein; CM, chylomicron; CMF, charge modification frequency; CHD, coronary heart disease; apoB, apolipoprotein B; Lp(a), lipoprotein(a); Lp-X, lipoprotein X; Lp-Y, lipoprotein Y.

第 52 回日本電気泳動学会総会・シンポジウム

定法（コレトリコンボ）と、その解析ソフトが開発され、脂質分別定量法の日常検査への応用が可能となった。さらに、LDLの中でも動脈硬化に対してより危険と言われる変性LDLを荷電量の変化から生じる易動度の差で把握し、荷電変性度数（CMF）として数値化することが可能になった⁴⁾。

臨床検査における血清脂質の測定は、高脂血症の診断・治療、すなわち動脈硬化症、特に虚血性心疾患発症の予測とその軽減が重要な目的である。しかし、これらの疾患として発症しやすい糖尿病、腎疾患などがある。また、動脈硬化と直接関与するとは考えられないが、肝疾患・悪性腫瘍・膠原病などでしばしば脂質異常が認められる。そこで、今回は、虚血性心疾患・糖尿病、腎疾患・肝疾患・悪性腫瘍・膠原病患者を対象として、コレトリコンボを用いてChol分画とTG分画を同時解析し、脂質分画の詳細とCMFとの関連を比較検討した。

対象および測定方法

1. 対 象

対象は三重大大学附属病院入院・外来患者のうち、虚血性心疾患（CHD）、糖尿病、腎疾患、肝疾患、悪性腫瘍、膠原病および健康診断を受けた三重大職員（対照群）である。

正常値はTC（総コレステロール）125～220 mg/dl、TG 35～150 mg/dl、HDL-C 40 mg/dl以上、LDL-C 140 mg/dl未満、アポB 58.9～99.1 mg/dlである。TCまたはTG高値例を高脂血症とし、TC、TGともに正常例を正脂血症とし、TC正常値未満例を低脂血症とした。

対象の内訳はCHD：低脂血症2例・正脂血症60例・高脂血症49例計111例、糖尿病：低脂血症5例・正脂血症88例・高脂血症107例計200例、腎疾患：低脂血症26例・正脂血症69例・高脂血症30例計125例、肝疾患：低脂血症25例・正脂血症51例・高脂血症39例計115例、悪性腫瘍：低脂血症15例・正脂血症30例・高脂血症71例計116例、膠原病：低脂血症3例・正脂血症55例・高脂血症76例計134例および対照群：正脂血症97例・高脂血症22例計119例である。

肝細胞癌は肝疾患に分類したが、他の癌はすべて悪性腫瘍に分類した。

2. 測定方法

TC・TG・アポBはデタミナーL TC II（協和メディックス）・デタミナーL TG II（協和メディックス）・アポB-HAテストワコー（和光純薬）を用いて日立7070で測定した。

Chol分画とTG分画は、アガロースゲルを支持体としてRapid Electrophoresis System（REP, Helena Laboratories, TXS, USA）で電気泳動し、おのおのを発色試薬

コレトリコンボCH・コレトリコンボTG（ヘレナ研究所）で分別染色し、HDL、VLDL、IDL、LDL、CMに分画した。

ヘレナ研究所の脂質解析ソフト「EdBank」とその自動分画機能を用いて測定すると、各分画の%とmg/dlが計算され、さらに動脈硬化学会によるLDLのガイドライン値120～140 mg/dlの範囲が、LDL分画の上に白斜線の枠で表示されることから、一目でLDLの管理ラインの状況を把握できる。高脂血症表現型もWHOの分類が自動的に解析される。LDLの荷電変性度数（CMF）は、コントロールより求められる成人の正常LDL位置を基準として、被検体の易動度が、基準に比べて何%変化しているかを表し、CMF8を超える症例を荷電変性量が異常であると考え、変性LDL陽性として分類した。有意差検定はstudentのt検定を用いた。

結 果

1. 疾患別変性LDLの出現率

疾患別に低脂血症・正脂血症・高脂血症に分類して変性LDLの出現率をFig. 1に示す。疾患別に比較した変性LDLの出現率でおのおの低脂血症・正脂血症・高脂血症に分けて比較したが、CHD、糖尿病、膠原病の低脂血症は例数が少ないことから計算から除いた。

高脂血症で変性LDLの出現率が、腎疾患、悪性腫瘍、CHD、糖尿病の順に高率であった。正脂血症では腎疾患で高率に認められ、次いで悪性腫瘍で高く、他の疾患では低かった。低脂血症では、肝疾患と悪性腫瘍で、正脂血症よりも高率に変性LDL陽性が出現した。

腎疾患では変性LDLの出現率は極めて高く、低脂血症でも35%で他の疾患の高脂血症に匹敵し、正脂血症59%、高脂血症77%と高かった。

2. 疾患別のCMFとTCおよびTGとの相関

疾患別のCMFとTCおよびTGとの相関をFig. 2に示す。上図がTCとの相関、下図がTGとの相関、横軸がCMFで、CHD、糖尿病、腎疾患、肝疾患、悪性腫瘍、膠

Fig. 1. The rate of appearance of modified LDL in various disease.

Fig. 2. Correlation between cholesterol or triglyceride and charge modification frequency of LDL.

○: TC, X: CMF (charge modification frequency), Y: TC (total cholesterol) □: TG, X: CMF (charge modification frequency), Y: TG (triglyceride).

原病の順に表示している。

CMFとTCの相関は、認められなかった。CMFとTGの相関は、腎疾患を除いた疾患で、正の相関を認め、最もよく相関したのは糖尿病の $R=0.669$ であった。CHD、肝疾患、悪性腫瘍、膠原病では $R=0.411\sim0.493$ と弱い相関が認められた。腎疾患ではTCと同様に、相関は認められなかった。

3. 疾患別脂質分画値とアポB平均値

対照群と疾患別のTC、HDL-C、VLDL-C、LDL-C、TG、HDL-TG、VLDL-TG、LDL-TGおよびアポBを変性LDL陽性例と陰性例に分類した平均値をTable 1に示す。

項目別に変性LDL陽性例と陰性例を比較すると、CHD・糖尿病・腎疾患・肝疾患・悪性腫瘍において、陽性例のHDL-Cが有意に低く、陽性例のTGは有意に高かった。全症例で、陽性例のTGが有意に高かった。陽性例のアポBは対照群・糖尿病・腎疾患・悪性腫瘍・膠原病において有意に高かった。高脂血症治療などで重要視されているLDL-Cは、腎疾患のみ有意差を認めた。

次に、高脂血症と正脂血症に分けた平均値をTable 2に示す。項目別に変性LDL陽性例と陰性例群を比較すると、高脂血症では、CHD・糖尿病・肝疾患・悪性腫瘍において陽性例のHDL-Cが有意に低く、陽性例のTGは有意に高かった。腎疾患では陽性例のHDL-Cが有意に低か

Table 1. Comparison of apoB and total, fractionated cholesterol and triglyceride in all patients (mean±SD).

		TC	HDL-C	VLDL-C	LDL-C	TG	HDL-TG	VLDL-TG	LDL-TG	apoB
control	CMF(+)	202 ± 26	58.6 ± 17.2	12.2 ± 7.9	127.8 ± 16.7	131 ± 66**	13.3 ± 5.5	63.9 ± 51.6	38.1 ± 17.1**	92.4 ± 18.3*
	CMF(-)	189 ± 32	59.5 ± 15.0	8.9 ± 5.6	120.6 ± 30.5	83 ± 44	10.5 ± 4.5	41.3 ± 38.5	27.7 ± 10.7	77.5 ± 18.2
CHD	CMF(+)	188 ± 42	30.5 ± 10.1**	22.8 ± 13.8**	125.9 ± 30.2	236 ± 160**	17.0 ± 7.2*	139.4 ± 134.7**	58.6 ± 35.6**	99.5 ± 22.3
	CMF(-)	191 ± 30	39.9 ± 13.4	15.2 ± 9.8	134.2 ± 27.4	139 ± 71	14.1 ± 5.8	77.9 ± 64.8	43.6 ± 19.4	98.5 ± 20.2
diabetes mellitus	CMF(+)	246 ± 77**	37.1 ± 15.8**	32.8 ± 40.2**	148.9 ± 68.4	399 ± 321**	26.7 ± 16.1**	284.2 ± 299.3**	62.8 ± 32.0**	119.4 ± 35.2**
	CMF(-)	203 ± 43	51.5 ± 9.6	12.8 ± 9.1	136.2 ± 37.6	127 ± 86	14.2 ± 5.0	68.5 ± 66.6	38.3 ± 15.7	94.8 ± 24.1
renal disease	CMF(+)	173 ± 59**	41.1 ± 13.2**	15.0 ± 9.8**	112.7 ± 51.9**	144 ± 108**	15.1 ± 9.6	72.8 ± 91.3**	51.1 ± 26.4**	82.8 ± 30.1**
	CMF(-)	154 ± 45	51.3 ± 19.8	10.8 ± 6.2	89.5 ± 33.1	90 ± 46	15.4 ± 8.0	33.7 ± 36.5	37.3 ± 35.6	67.8 ± 22.7
liver disease	CMF(+)	178 ± 104	33.7 ± 20.5*	13.2 ± 14.7	124.7 ± 98.8	187 ± 188**	19.0 ± 9.5	105.9 ± 168.5**	68.1 ± 54.6	87.9 ± 64.4
	CMF(-)	171 ± 66	46.5 ± 24.1	10.0 ± 9.5	112.4 ± 52.4	108 ± 75	17.8 ± 8.5	38.2 ± 46.8	48.9 ± 40.6	76.3 ± 35.2
malignancy	CMF(+)	231 ± 101*	29.9 ± 13.4**	27.9 ± 20.4**	153.7 ± 103.8	339 ± 227**	23.1 ± 14.5**	215.2 ± 213.1**	96.1 ± 95.4*	122.0 ± 47.6**
	CMF(-)	191 ± 76	41.5 ± 20.4	15.9 ± 15.6	130.2 ± 64.7	158 ± 149	15.3 ± 8.9	80.8 ± 116.9	54.7 ± 78.0	94.0 ± 42.6
collagen disease	CMF(+)	215 ± 65	45.9 ± 20.7	21.7 ± 11.6*	138.9 ± 56.0	225 ± 129**	23.9 ± 9.3**	140.3 ± 125.6**	52.2 ± 25.3**	107.4 ± 29.1*
	CMF(-)	200 ± 52	55.6 ± 22.7	15.6 ± 11.4	126.9 ± 43.8	132 ± 75	18.3 ± 6.6	70.3 ± 62.1	38.7 ± 18.5	92.8 ± 28.5

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ CMF(+) VS CMF(-). CHD: coronary heart disease. Each unit items are mg/dl.

Table 2a. Comparison of apoB and total, fractionated cholesterol and triglyceride in hyperlipidemia (mean±SD).

		TC	HDL-C	VLDL-C	LDL-C	TG	HDL-TG	VLDL-TG	LDL-TG	apoB
CHD	CMF(+)	201 ± 35	29.2 ± 8.0*	26.2 ± 13.6	133.1 ± 28.3	295 ± 155**	19.0 ± 7.1*	173.9 ± 142.3	66.6 ± 39.5	105.8 ± 17.7
	CMF(-)	206 ± 34	38.7 ± 15.3	21.9 ± 10.5	141.9 ± 35.1	198 ± 74	16.5 ± 7.0	127.2 ± 75.7	48.6 ± 24.6	108.4 ± 22.2
diabetes mellitus	CMF(+)	258 ± 75*	36.0 ± 16.3**	36.5 ± 42.4**	154.1 ± 71.4	448 ± 332**	28.5 ± 16.4**	325.2 ± 305.4**	65.8 ± 33.3**	124.3 ± 34.1*
	CMF(-)	232 ± 43	49.7 ± 49.4	17.1 ± 10.1	159.6 ± 38.2	178 ± 106	15.3 ± 6.0	105.5 ± 83.2	44.6 ± 17.1	111.7 ± 21.8
renal disease	CMF(+)	221 ± 79	40.3 ± 16.9*	24.3 ± 11.1	145.1 ± 76.5	260 ± 128	21.3 ± 14.4	157.1 ± 125.3	69.5 ± 35.9	106.5 ± 40.5
	CMF(-)	215 ± 39	57.2 ± 18.1	20.7 ± 6.7	136.1 ± 36.4	176 ± 60	19.8 ± 5.8	99.5 ± 53.8	50.6 ± 25	107.8 ± 25.7
liver disease	CMF(+)	260 ± 94	30.4 ± 16.5*	24.3 ± 16.1	191.1 ± 114.9	343 ± 192**	21.7 ± 9.4	209.3 ± 200.5**	104.8 ± 64.1	131.8 ± 70.7
	CMF(-)	242 ± 53	52.5 ± 32.4	18.6 ± 12.0	163.0 ± 44.9	169 ± 99	17.1 ± 9.7	71.4 ± 63.7	67.7 ± 62.5	109.0 ± 33.3
malignancy	CMF(+)	249 ± 104	30.0 ± 13.6**	31.4 ± 20.9	162.4 ± 113.3	399 ± 220**	24.9 ± 14.9*	258.2 ± 217.7*	106.7 ± 103.7	132.8 ± 46.9
	CMF(-)	241 ± 76	44.4 ± 22.3	24.1 ± 19.1	164.8 ± 73.2	253 ± 175	18.4 ± 11.5	138.9 ± 150.3	79.6 ± 90.9	120.4 ± 43.1
collagen disease	CMF(+)	225 ± 64	47.1 ± 21.3	22.8 ± 11.0	144.8 ± 58.6	249 ± 128**	25.1 ± 9.6*	159.6 ± 128.7*	54.2 ± 27.2	113.5 ± 27.1
	CMF(-)	228 ± 56	59.1 ± 25.4	20.4 ± 13.0	145.9 ± 48.9	172 ± 85	20.0 ± 7.6	98.9 ± 72.9	45.2 ± 20.4	106.7 ± 31.9

Table 2b. Comparison of apoB and total, fractionated cholesterol and triglyceride in normolipidemia (mean±SD).

		TC	HDL-C	VLDL-C	LDL-C	TG	HDL-TG	VLDL-TG	LDL-TG	apoB
CHD	CMF(+)	176 ± 25	37.8 ± 13.6	15.2 ± 9.9	120.5 ± 21.7	111 ± 39	12.8 ± 5.6	52.3 ± 25.0	40.0 ± 10.2	91.0 ± 24.1
	CMF(-)	181 ± 21	40.7 ± 12.0	10.5 ± 5.7	128.9 ± 19.3	99 ± 28	12.5 ± 4.1	44.7 ± 21.8	40.2 ± 14.1	91.4 ± 15.3
diabetes mellitus	CMF(+)	202 ± 16	47.3 ± 11.1	11.3 ± 7.1	138.7 ± 15.8	100 ± 38	12.9 ± 5.0	32.0 ± 18.3	48.9 ± 15.5*	105.4 ± 13.2*
	CMF(-)	184 ± 25	53.5 ± 19.6	9.6 ± 6.7	120.3 ± 24.7	90 ± 31	13.6 ± 3.9	40.4 ± 26.8	33.9 ± 12.8	92.7 ± 16.5
renal disease	CMF(+)	162 ± 24	43.3 ± 11.1**	11.0 ± 5.2	105.2 ± 22.5*	97 ± 29**	12.7 ± 4.3	35.5 ± 18.5*	45.1 ± 15.4**	77.1 ± 14.9*
	CMF(-)	165 ± 28	59.0 ± 17.8	9.7 ± 4.7	93.6 ± 23.8	79 ± 25	15.8 ± 8.8	24.1 ± 16.4	35.7 ± 9.4	68.3 ± 15.4
liver disease	CMF(+)	163 ± 9	53.0 ± 16.0	6.4 ± 5.4	102.5 ± 21.8	94 ± 16	22.2 ± 6.9	17.1 ± 18.0	53.3 ± 12.2	72.0 ± 11.9
	CMF(-)	161 ± 27	49.5 ± 17.6	6.3 ± 4.2	104.1 ± 32.1	85 ± 32	18.0 ± 7.8	23.3 ± 21.6	43.5 ± 21.9	72.0 ± 23.8
malignancy	CMF(+)	194 ± 19	29.5 ± 13.6	14.5 ± 10.8	149.7 ± 26.9*	125 ± 18**	12.5 ± 6.9	49.4 ± 29.0	62.2 ± 39.6**	108.4 ± 24.2*
	CMF(-)	171 ± 31	45.1 ± 18.9	8.9 ± 4.7	115.8 ± 30.6	83 ± 25	12.5 ± 4.1	34.4 ± 20.0	34.4 ± 12.6	80.6 ± 26.6
collagen disease	CMF(+)	192 ± 8	47.7 ± 14.5	20.7 ± 13.7*	123.9 ± 4.4	116 ± 31	19.1 ± 3.5	56.0 ± 31.3	40.1 ± 7.7	87.2 ± 12.5
	CMF(-)	175 ± 26	53.1 ± 18.9	10.6 ± 6.0	108.9 ± 25.9	93 ± 29	16.7 ± 4.7	40.5 ± 24.7	32.1 ± 13.9	79.5 ± 14.8

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ CMF(+) VS CMF(-). CHD: coronary heart disease. Each unit items are mg/dl.

った。アポ B は糖尿病で陽性例が有意に高かったが、LDL-C に有意差は認められなかった。正脂血症では、腎疾患において陽性例の HDL-C が有意に低く、陽性例の TG が有意に高かった。糖尿病・腎疾患・悪性腫瘍では陽性例で有意に高かった。

4. 低 HDL-C, 高 LDL-C, IDL の疾患別出現率

低 HDL-C の疾患別出現率を Fig 3 A に示す。低 HDL-C の疾患別出現率で、最も高かったのは CHD の陽性例 93%, 陰性例 42% であり、陽性例と陰性例との差が最も大きかった。次いで、悪性腫瘍の陽性例 79%, 陰性例 51% であり、全症例の陰性例中最も高率であった。他の疾患では、陽性例 42~66%, 陰性例 30~39% であり、対照群に比べ、明らかに高率であった。

高 LDL-C の疾患別出現率を Fig. 3 B に示す。高 LDL-C の疾患別出現率は、腎疾患で極めて少なく、続いて肝疾患で低かったが、他の疾患による差が少なく、対照群と比べても差がなかった。

IDL の疾患別出現率を Fig. 3 C に示す。IDL (VLDL レムナント等) の疾患別出現率は糖尿病で最も高く、特に陽性例では高率であった。次いで CHD の陽性例で高く、CHD では陰性例でもかなり出現した。肝疾患・腎疾患では陽性例・陰性例ともに IDL の出現率は低かった。

5. 高脂血症例と正脂血症例のアポ B/LDL-C 平均値

Fig. 4 A は高脂血症例、Fig. 4 B は正脂血症例におけるアポ B/LDL-C の平均値を疾患別に変性 LDL 陽性例と陰性例に分けて表示した。

Fig. 3. Comparison of appearance rate in various disease.

low HDL-C: subjects with under HDL-C 40 mg/dl, high LDL-C: subjects with over LDL-C 140 mg/dl.

高脂血症では全体に陽性例が高値であった。そのうち糖尿病と膠原病では陽性例が有意に高かった。悪性腫瘍では平均値でかなり差があるが、陽性でIII型2例が平均値を上昇させているため、有意差は認められなかった。正脂血症では全疾患で陽性・陰性とも0.69~0.79の狭い範囲に分布し有意差を認めたのは糖尿病だけであった。

膠原病の変性LDL陰性例で、SDが非常に大きいのは、IDL多量出現例(LDL-C低値)が1例あり、アポBが正常値であったためである。

Fig. 4. Comparison of apoB/LDL-C in various disease (mean $\pm$ SD).

6. 高脂血症表現型 (WHO の分類)

WHO の分類に従った高脂血症表現型の疾患別比較が Fig. 5 である。全症例の疾患別高脂血症表現型の分布を、変性LDL陽性例と陰性例に分けて Fig. 5 A に示す。Lp-X, slow α HDL 出現例など高脂血症表現型に分類し難い特殊なパターンはその他とした。各疾患とも陽性例ではII b型・IV型が多く、陰性例ではII a型が多い傾向を認めた。腎疾患の陰性例ではII b型・IV型のみならずII a型も少数であった。III型・V型を認めたのは糖尿病と悪性腫瘍ですべて陽性例であった。その他は肝疾患と悪性腫瘍に多く認められた。

高脂血症と正脂血症に分類して疾患別に比較した。高脂血症群の高脂血症表現型分布を、疾患別に変性LDL陽性例と陰性例に分けて Fig. 5 B に示す。高脂血症の表現型判別は、解析ソフトによる自動判定により、ほぼ100%分類が可能であった。当てはまらない例はTC値222~232 mg/dlの軽度上昇、HDL-C値76~96 mg/dlの軽度上昇例で、糖尿病、腎疾患、肝疾患の変性LDL陰性例の各1例であった。全疾患でIV型は陽性例の方が高率で、II a型は陰性で高率であった。II b型は陽性例で高率であったが、CHDでは陰性例の方が高率で、膠原病では陽性例と陰性例が同率であった。

正脂血症群の高脂血症表現型分布を、疾患別に変性LDL陽性例と陰性例に分けて Fig. 5 C に示す。II a型と、その他が一部認められ、II a型は肝疾患と膠原病を除き、ほとんどの疾患で変性LDL陽性例が高率であった。

Fig. 5. Lipoprotein phenotype by WHO of classification.

高脂血症表現型に分類し難い特殊なパターンはその他としたが、例数が多いのは、肝疾患と悪性腫瘍で、slow α HDL は肝疾患の陰性にのみ 3 例認められ、全例高脂血症であった。

Lp-X は、肝疾患で 2 例、悪性腫瘍で 4 例、合わせて 6 例認められたが、全例高脂血症であった。そのうち 5 例が陰性例であり、1 例の陽性例は肝疾患であった。

TG の増加した異常 LDL は肝疾患で 4 例、悪性腫瘍で 4 例、合わせて 8 例認められたが、8 例中 5 例が陽性であった。肝疾患では陰性例が多く 4 例中 3 例が陰性で、陽性例の 1 例と陰性例の 1 例が高脂血症であった。悪性腫瘍では全例陽性で、4 例中 3 例が高脂血症であった。Lp-X と異常 LDL 同時出現例は悪性腫瘍に 2 例が認められ、2 例とも高脂血症であった。

また、悪性腫瘍で Lp-Y を 1 例認め、これは高脂血症であった。さらに、遊離脂肪酸の影響と考えられる fast HDL-C を CHD と肝疾患に各 1 例計 2 例認めたが、陰性

例で正脂血症であった。

Lp(a) を職員で 1 例、糖尿病で 2 例、肝疾患で 1 例認めたが、陽性例は糖尿病の 1 例であった。高脂血症は 1 例で肝疾患の陰性例であった。

考 察

動脈硬化発症の予防を目的とした、日本動脈硬化学会の『高脂血症診断ガイドライン』の中で LDL-C の基準値が定められている。しかし、LDL-C 高値でも動脈硬化の進展の認められない例にしばしば遭遇する。つまり、LDL にも動脈硬化を起こしやすいグループと、そうでないグループが存在すると容易に想像できる。正常な LDL は LDL 受容体により代謝されるが、酸化 LDL などの変性 LDL はマクロファージのスカベンジャー受容体を介して取り込まれ、マクロファージを泡沫化させ、粥状動脈硬化を起こすと言われている⁵⁾。

サイズの小さな、比重の重い small, dense LDL⁶⁾ や酸化 LDL⁷⁾・糖化 LDL⁸⁾・マロンジアルデヒド修飾 LDL⁹⁾ (広義の酸化 LDL の 1 つ) などの変性 LDL は動脈硬化惹起性 LDL となる。このような変性 LDL, small, dense LDL⁶⁾ や糖化 LDL⁸⁾ は酸化を受けやすく、酸化 LDL では、その構成脂質の過酸化物の増加、構成アポ B 100 の分解などが起こり、粒子全体の陰性荷電の増加がみられる⁷⁾。アガロースゲル電気泳動法では、陰性荷電の増加した変性 LDL は正常の LDL よりも陽極側へ移動し^{7,10,11)}、正常の LDL よりも移動度が早く、CMF が大きくなる。

高脂血症で変性 LDL の出現率が高かったのは腎疾患・悪性腫瘍・CHD・糖尿病の順であり、動脈硬化と変性 LDL との密接な関連を示唆している。正脂血症では変性 LDL の出現率が、腎疾患で著明に高率であった。鈴木ら¹²⁾ も腎疾患、特に透析治療する前の慢性腎疾患で変性 LDL の CMF が高値であることを報告している。

変性 LDL の出現と TG が密接な関連があることはすでに報告¹³⁾ したが、CMF と TG との相関を疾患別に比較すると、糖尿病で最もよく相関し、CHD・肝疾患・悪性腫瘍・膠原病で正の相関を認めた。LDL サイズが小粒子化するに従い LDL 分画中の Chol が減少し TG が増加すると報告されている¹⁴⁾。TG 高値および LDL 分画の TG rich は、変性 LDL 出現の主要因となる。しかし、糖尿病では糖化 LDL の関与⁷⁾ も考えられることから、空腹時血糖およびヘモグロビン A 1c を変性 LDL 陽性例と陰性例で比較したが有意差は認められなかった。糖化 LDL が CMF に及ぼす影響よりも、TG による影響の方が明らかに大きいと考えられる。

低 HDL-C、高 LDL-C の出現率の比較では、変性 LDL の有無よりも疾患による差が大きい結果となった。低 HDL-C の出現は対照群では極めて少なく、CHD、悪性腫

瘍、糖尿病の順に高率であった。CHD では陽性例において、低 HDL-C の出現率は 93%と極めて高率であったが、陰性例では半減した。一方、高脂血症診断治療の基準とされる高 LDL-C の出現は、対照群と疾患との差が認められず、変性 LDL の有無でも疾患により異なる結果となった。低 HDL-C の出現は臨床的意義が認められるが、高 LDL-C の出現は量的異常のみから臨床的意義を認めるのではなく、質的異常をみることも必要である。変性 LDL の有無とともに、アポ B, LDL-TG, アポ B/LDL-C など LDL 分画の詳細な検討も臨床的に有用と考えられる。

IDL の出現は、変性 LDL 陽性例で高率であり、特に糖尿病では顕著であった。糖尿病患者では、正脂血症であっても IDL の停滞が起こり脂質代謝が滞る。その原因については VLDL の過剰産生と VLDL-LDL カスケードの停滞、および IDL 粒子表面にあるアポ蛋白の糖化に伴う LDL レセプターによる IDL の直接除去の障害などが報告されている¹⁵⁾。

高脂血症表現型分布でも、変性 LDL の有無と疾患による差を認めた。変性 LDL 陽性例で II b 型・IV 型が多く II a 型は少なかったことは TG 高値の高脂血症表現型において陽性例が多いことと一致した結果である。すなわち、変性 LDL 出現には TG 値が関与していると推定できる。

高脂血症表現型にあてはまらないその他とした例は、特定の疾患で出現することがすでにわかっている。TG の増加した異常 LDL, Lp-X など肝疾患で出現する例が多かったが、悪性腫瘍でも認められるのは、肝転移などで肝機能障害を伴うことが多いためと考えられた。異常 LDL は肝機能低下で出現し、TG rich な LDL のみで、HDL や VLDL はほとんど認められない例である。悪性腫瘍で Lp-Y と考えられる 1 例を認めた。Lp-Y は出現する病態とバンドの出現する位置が Lp-X とよく似ているが、Lp-X が Chol rich で TG はほとんど認められないのに対し、TG の含有量が多いことからこの症例を Lp-Y と判断した。

以上の結果、脂質異常は疾患による特徴を認めた。日常検査で Chol 分画と TG 分画の同時分析により、各種疾患における脂質分画の詳細を知ることが臨床的に重要であり、経過観察に有用である。

文 献

- 1) 芝紀代子. リポ蛋白. 3. 電気泳動によるリポ蛋白分画法 2) アガロースゲル. 臨床検査 臨時増刊 1985; 29: 1335-40.
- 2) 浦田武義, 櫻林郁之助, 河合 忠. 電気泳動によるリポ蛋白: 脂質の分別定量法. 臨床検査 1979; 9: 871-80.
- 3) 浦田武義. リポ蛋白. 3. 電気泳動によるリポ蛋白分画法 4) 脂質分別定量法. 臨床検査 臨時増刊 1985; 29: 1344-52.
- 4) 大井絹枝, 櫻井裕子, 登 勉. 血清コレステロール分画・トリグリセライド分画同時測定法. 検査と技術

- 2001; 8: 973-9.
- 5) 興梠貴英, 杉山 暁, 和田洋一郎, 児玉龍彦. リポ蛋白受容体に関する最近の知見: スカベンジャー受容体ファミリー. 日本臨牀 1999; 57: 60-7.
- 6) 芳野 原, 平野 勉, 鹿住 敏. リポ蛋白分画の分析と症例: LDL サイズの測定法および small, dense LDL の臨床的意義. 生物物理化学 2001; 45: 159-64.
- 7) 久米典昭. 脂質代謝異常概論: 酸化 LDL. 日本臨牀 増刊 2001; 59: 550-3.
- 8) 高橋由美子, 藤岡考之. 脂質代謝異常概論: 糖化 LDL. 日本臨牀 増刊 2001; 59: 563-6.
- 9) 菅野剛史. 脂質代謝異常概論: マロンジアルデヒド修飾 LDL. 日本臨牀 増刊 2001; 59: 567-70.
- 10) La Belle M, Blanche PJ, Krauss RM. Charge properties of low density lipoprotein subclass. J Lipid Res 1997; 38: 690-700.
- 11) Sparks DL, Phillips MC. Quantitative measurement of lipoprotein surface charge by agarose gel electrophoresis. J Lipid Res 1992; 33: 123-30.
- 12) 鈴木透理, 菅沢正明, 小原康伸, 近藤 聡, 白井小百合, 外山勝英, 前波輝彦, 大和田滋, 石田尚志. 慢性腎疾患患者における LDL 変性度の検討. Therapeutic Res 2001; 8: 1787-90.
- 13) 大井絹枝, 櫻井裕子, 登 勉. 血清コレステロール分画・トリグリセライド分画同時測定による LDL 分画質的異常の検討. 生物物理化学 2001; 45: 83-8.
- 14) McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Schaefer EJ. Differences in LDL subspecies involve alterations in lipid composition and conformational changes in apolipoprotein B. J Lipid Res 1996; 37: 1924-35.
- 15) 芳野 原, 平野 勉, 鹿住 敏. 糖尿病特有のリポ蛋白異常: 正脂血症糖尿病患者の観察から. 日本臨牀 増刊 1997; 55: 609-19.

要 旨

コレステロール分画・トリグリセライド分画同時解析法を用いて、虚血性心疾患、動脈硬化を起こしやすい糖尿病・腎疾患、脂質異常を高頻度に認める肝疾患・悪性腫瘍・膠原病の計 6 疾患群の脂質分画と変性 LDL を疾患別に比較検討した。変性 LDL の出現率は、腎疾患で最も高率で、高脂血症のみならず正脂血症や低脂血症でも高率であった。脂質項目の平均値を、高脂血症と正脂血症に分けて変性 LDL 陽性例と陰性例を比較すると疾患による特徴を認めた。変性 LDL 陽性例では、高 TG・低 HDL-C・IDL の出現は高率であったが、高 LDL-C の出現では陰性例と差を認めなかった。CHD では、低 HDL-C が高率で、陽性例では 93%出現した。糖尿病では、TC および TG が高値で、IDL の出現が高率であった。高脂血症表現型は、変性 LDL 陽性例で II b 型・IV 型が多く II a 型は少なかった。以上の結果、脂質分画と変性 LDL の出現は疾患により異なり、本法により脂質分画の詳細を把握することは臨床的に有用であった。