〔原 著〕

糖尿病におけるリポ蛋白中のコレステロール分画・トリグリセライド分画比と変性 LDL の相関性

大井絹枝*・中谷 中*・登 勉*・櫻井裕子**・住田安弘***

SUMMARY

Abnormalities of serum lipid and lipoprotein concentrations are common in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. This study was to determine lipids and lipoprotein composition, and relationship between lipoprotein abnormalities and complications in diabetic patients. Lipoprotein profile was analyzed by simultaneous determination of serum cholesterol and triglyceride fractions. Modified LDL was quantified as relative change of the mobility shift of LDL fraction (charge modification frequency; CMF). 184 diabetic patients and 64 control subjects were analyzed by this method. No difference in fasting plasma glucose and hemoglobin A1c was observed between modified LDL positive and negative diabetic patients. In contrast, significant difference in conventional lipids, HDL/LDL fractions, appearance of IDL and distribution of lipoprotein phenotype by WHO classification were observed. In diabetic patients, increasing CMF had negative correlation with frequency of type IIa and positive correlation with type IIb and IV. Furthermore, increasing CMF was associated with a progression of nephropathy. Independent association was observed for retinopathy. We suggest that the serum lipoprotein pattern may provide an additional tool for monitoring the progression of hyperlipidemia and nephropathy in diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, cholesterol fraction, triglyceride fraction, modified LDL, charge modification frequency (CMF).

緒 言

従来、リポ蛋白分画分析法は超遠心法を基本として、液体クロマトグラフィー法、アガロースゲルを支持体としたリポ蛋白分画法¹⁾等が用いられてきたが、超遠心法や液体クロマトグラフィー法は専用の機器を必要とし操作も煩雑で日常検査としてあまり普及していない。アガロースゲルリポ蛋白分画法は日常検査として広く用いられたてきたが、脂質全体を染色するため各リポ蛋白中のコレステロー

ル (Chol) やトリグリセライド (TG) 含量などの詳細は把握できなかった。

1979年、浦田らが各リポ蛋白中の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を確立した³⁾。

近年、自動電気泳動装置 (REP) を使用して Chol 分画と TG 分画を同時測定し (コレトリコンボ)、その解析ソフトを用いることにより、リポ蛋白中の脂質分画の詳細を日常検査で測定することが容易となった。さらに、LDL のうちでも動脈硬化に対してより危険と言われる変性

Lipoprotein fractionation by agarose gel electrophoresis and differential staining of lipids in patients with diabetes mellitus.

* Kinue Ooi, Kaname Nakatani, Tsutomu Nobori; 三重大学医学部臨床検査医学講座

** Yuko Sakurai; 同, 医学部附属病院中央検査部

*** Yasuhiro Sumida; 同, 医学部第三内科

Correspondence address: Kinue Ooi, 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; DM, diabetes mellitus; NIDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus; HDL, high density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; IDL, intermediate low density lipoprotein; CM, chylomicron; CMF, charge modification frequency; REP, Rapid Electrophoresis System.

(受付 2002年3月8日, 受理 2002年4月17日, 刊行 2002年9月15日)

LDL が、その荷電量の変化を易動度の変化として把握することができるようになった。その原理は、検体の LDL が、正常 LDL に比較して易動度が何%変化しているかを荷電変性度数 (CMF) として数値化して表現される^{4,5)}。

糖尿病患者は一般に高頻度の高脂血症に伴い、合併症の動脈硬化性疾患の主要な危険因子の一つと考えられている⁶⁾。一方、糖尿病患者では正脂血症を呈していても動脈硬化の危険度が高いことが知られている⁷⁾。今回は、糖尿病患者においてリポ蛋白中の Chol 分画と TG 分画を同時解析して、リポ蛋白中の脂質分画の詳細と変性 LDL の出現および合併症との関連を検討した。

対象および方法

1. 対象

三重大学医学部附属病院入院・外来患者の糖尿病患者 184 例と三重大学医学部附属病院職員 (対照群) 64 例を検討した。

2. 測定方法

TC・TG・アポ B・血糖は、デタミナー L TCII (協和メディックス)・デタミナー L TGII (協和メディックス)・アポ B-HA テストワコー (和光純薬)・クイックオートネオ GLU-HK (シノテスト) を用いて日立 7070 で測定した。ヘモグロビン A1c は自動グリコヘモグロビン分析計 (東ソー) で測定した。

リポ蛋白中の Chol 分画および TG 分画は、アガロースゲルを支持体とし自動電気泳動装置 REP を用いて電気泳動し、Chol 分画はコレトリコンボ CH (ヘレナ社) で、TG 分画はコレトリコンボ TG (ヘレナ社) で分別染色し、HDL, VLDL, IDL, LDL, CM に分画した。結果はヘレナ社の脂質解析ソフト「EdBank」とその自動分画機能を用いて解析した。Fig.1 上段のように、各リポ蛋白の Chol 分画および TG 分画を左右に並べて表示されるが、下段のように重ね合わせて両分画を対比して比較することができる。図中、破線四角は LDL-C 120~140 mg/dl の領域を示している。高脂血症表現型 (WHO の分類) は自動的に解析される⁵⁾。変性 LDL は、健常者 (脂質・肝機能・腎機能正常) 10 例の平均値より求めた正常 LDL の位置を基準として、検体の易動度が、基準に比べて何%変化しているかを荷電変性度数 (CMF) として表した。Fig.1 における LDL 分画のピークの太線がこの例の LDL の位置を表し、細線が正常 LDL の位置すなわち CMF 0 の位置を表す。CMF が大きいほど陽極側へ移動する。正常 LDL の平均値 ± 2 SD より CMF の正常値を求め、CMF 8 以上を変性 LDL 陽性と診断した。CMF 8 以上を、変性 LDL 陽性として疾患別に検討しその結果⁸⁾、臨床的に意義があると考えられた。この例では CMF 13 であり、変性 LDL 陽性である。

Fig. 1. Analytical results of Chol/Trig Combo.

CMF: charge modification frequency, ↓: origin, ■: cholesterol fraction, □: triglyceride fraction, ■: overlap region, ▨: LDL-C reference line, LDL-C 120~140 mg/dl, |: normal LDL-C location, |: patient LDL-C peak line.

以下、糖尿病患者の変性 LDL 陰性例を DM-CMF(-), 変性 LDL 陽性例を DM-CMF(+) として表す。

TC (総コレステロール) および TG 正常例を正脂血症、TC または TG 高値例を高脂血症とした。正常値は TC 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, 空腹時血糖 65~110 mg/dl, ヘモグロビン A1c 4.3~5.8% である。有意差検定は Student の t 検定 (Statcel) を用いた。

結果

1. 変性 LDL の出現率と荷電変性度数 (CMF) の平均値

対照群 64 例では、変性 LDL 陽性率は 7.8% であり、糖尿病患者群 (DM) 184 例では変性 LDL 陽性率は 23.4% であった。

対照群および DM 群を正脂血症と高脂血症に分類すると、変性 LDL 陽性率は、対照群正脂血症 48 例では 8.3%, 対照群高脂血症 16 例では 6.3% であった。DM 群では、正脂血症 85 例では 5.9%, 高脂血症 96 例では 40.6% で、高脂血症で明らかに高率であった。

CMF(+) の CMF の平均値は、対照群 11.6, DM 群正脂血症 13.0, DM 群高脂血症 20.1 で、DM 群高脂血症で高値であった。

2. 高脂血症例と正脂血症例における脂質分画の検討

対照群, DM 群の全症例を CMF(-) と CMF(+) に分

類して各項目を比較した結果を Table 1 a に示す。対照群, DM-CMF(-), DM-CMF(+)の3群間ではほとんどの項目で有意差を認めた。

さらに詳細に検討するために対照群およびDM群を正脂血症と高脂血症に分類して比較検討した (Table 1 b)。正脂血症では, 対照群とDM-CMF(-)の間でTG・HDL-TG・LDL-C・LDL-TG・LDL-C/LDL-TG・アポBで有意差を認めた。DM-CMF(-)とDM-CMF(+)の間は, VLDL-C/VLDL-TGのみDM-CMF(+)が有意に高かった。高脂血症では, 対照群とDM-CMF(-)ではHDL-TG, HDL-C/HDL-TGのみ有意差を認め, DM-CMF(-)とDM-CMF(+)ではほとんどの脂質項目で有意差を認めた。

HDL分画の比較を Fig. 2 A に示す。正脂血症では, 対照群・DM-CMF(-)・DM-CMF(+)の順にHDL-Cは低下しHDL-TGは上昇した。高脂血症では, HDL-Cは対照群・DM-CMF(-)・DM-CMF(+)の順に有意に低下し, HDL-TGは逆に上昇しDM-CMF(-)・DM-CMF(+)間で有意差を認めた。その結果, HDL-C/HDL-TGは対照群・DM-CMF(-)・DM-CMF(+)の順に低下した。

LDL分画の比較を Fig. 2 B に示す。正脂血症では, LDL-C・LDL-TGともに対照群・DM-CMF(-)・DM-CMF(+)の順に上昇し, LDL-C/LDL-TGは低下した。高脂血症では, LDL-Cは対照群・DM-CMF(-)・DM-CMF(+)の順に低くなり, LDL-TGは上昇した。その結

果LDL-C/LDL-TGは, 対照群・DM-CMF(-)・DM-CMF(+)の順に低下した。

しかし, 空腹時血糖とHbA1CはDM-CMF(-)とDM-CMF(+)の間で有意差を認めなかった。

3. 低HDL-C, 高LDL-CおよびIDLの出現率

低HDL-C, 高LDL-CおよびIDLの出現率を Table 2 に示す。

低HDL-Cの出現率は, 全症例では, DM-CMF(+)で61%と高かった。正脂血症と高脂血症に分けて比較すると, 正脂血症・高脂血症ともにDM-CMF(+)で高かった。

高LDL-Cの出現率と変性LDLの出現との関連は認められなかった。

IDLの出現率は, 対照群では少なく, 6.2%であった。DM全体では, DM-CMF(-)11.4%, DM-CMF(+)47.7%であった。DM正脂血症では, ほとんど出現しなかったが, DM高脂血症では, DM-CMF(-)19.3%, DM-CMF(+)53.8%で, 変性LDL陽性例で高かった。

4. 高脂血症表現型

Fig. 3 は高脂血症表現型 (WHO の分類) の比較を示す。正脂血症の一部にIIa型 (LDL 140 mg/dl 以上) を認め, 対照群12.5%, DM-CMF(-)26.0%, DM-CMF(+)40.0%の順に増加した。

高脂血症では, IIa型は対照群68.8%, DM-CMF(-)43.9%, DM-CMF(+)12.8%の順に明らかに減少し, IIb型は増加傾向を示し, 各々25.0%, 28.1%, 38.5%であっ

Table 1. Comparison of apoB and total, fractionated cholesterol and triglyceride in the tested subjects (Mean±SD).

Table 1.a	All subjects			
	control		DM-CMF(-)	DM-CMF(+)
Number	64	①	140	② 44
TC(mg/dl)	189 ± 36	*	201 ± 41	** 247 ± 77
TG(mg/dl)	87 ± 49	**	127 ± 87	** 375 ± 305
HDL-C(mg/dl)	55.9 ± 14.0	*	50.0 ± 17.9	** 37.3 ± 16.9
HDL-TG(mg/dl)	9.6 ± 3.8	**	14.1 ± 5.0	** 24.7 ± 14.9
HDL-C/HDL-TG	6.88 ± 3.78	**	3.91 ± 1.86	** 2.23 ± 2.18
LDL-C(mg/dl)	124.4 ± 33.0	*	135.9 ± 35.9	** 151.3 ± 67.7
LDL-TG(mg/dl)	28.1 ± 10.6	**	38.0 ± 15.0	** 64.4 ± 34.1
LDL-C/LDL-TG	4.59 ± 1.04	**	3.90 ± 1.24	** 2.75 ± 11.41
apoB(mg/dl)	78.1 ± 19.7	**	93.4 ± 22.9	** 120.6 ± 34.2
apoB/LDL-C	0.65 ± 0.12	**	0.69 ± 0.09	** 0.90 ± 0.36
VLDL-C/VLDL-TG	0.24 ± 0.15		0.25 ± 0.17	0.24 ± 0.37
FPG(mg/dl)			203 ± 81	219 ± 118
HbA1C(%)			7.9 ± 1.8	8.3 ± 2.2

Table 1.b	normolipidemia				hyperlipidemia			
	control		DM-CMF(-)	DM-CMF(+)	control		DM-CMF(-)	DM-CMF(+)
Number	48	①	80	② 5	16	①	57	② 39
TC(mg/dl)	173 ± 26		183 ± 25	183 ± 37	234 ± 23		230 ± 43	* 255 ± 77
TG(mg/dl)	74 ± 30	**	91 ± 32	93 ± 35	128 ± 71		181 ± 111	** 412 ± 305
HDL-C(mg/dl)	55.7 ± 12.3		51.7 ± 17.5	44.5 ± 12.4	56.7 ± 18.8		47.8 ± 18.2	** 36.4 ± 17.3
HDL-TG(mg/dl)	9.0 ± 3.3	**	13.3 ± 3.8	12.9 ± 5.0	11.4 ± 4.6	*	15.4 ± 6.1	** 26.2 ± 15.1
HDL-C/HDL-TG	7.30 ± 4.01		4.17 ± 1.86	4.62 ± 4.18	5.63 ± 2.73		3.50 ± 1.66	** 1.92 ± 1.64
LDL-C(mg/dl)	111.2 ± 24.3	*	121.8 ± 23.6	126.8 ± 31.2	163.9 ± 22.6		158.2 ± 38.6	154.4 ± 70.6
LDL-TG(mg/dl)	24.6 ± 6.8	**	34.4 ± 12.6	45.0 ± 15.4	40.4 ± 11.3		43.9 ± 16.1	** 66.9 ± 35.1
LDL-C/LDL-TG	4.67 ± 0.93	**	3.84 ± 1.14	3.08 ± 1.37	4.35 ± 1.33	**	3.94 ± 1.29	** 2.71 ± 1.43
apoB(mg/dl)	71.4 ± 16.1	**	83.0 ± 16.3	93.6 ± 21.3	102.4 ± 9.5		110.0 ± 20.8	* 124.2 ± 34.2
apoB/LDL-C	0.65 ± 0.13		0.68 ± 0.07	0.74 ± 0.03	0.64 ± 0.08		0.71 ± 0.12	** 0.92 ± 0.38
VLDL-C/VLDL-TG	0.23 ± 0.13		0.28 ± 0.18	** 0.63 ± 0.86	0.27 ± 0.20		0.21 ± 0.16	0.19 ± 0.22
FPG(mg/dl)			183 ± 72	133 ± 55			234 ± 82	230 ± 120
HbA1C(%)			7.6 ± 1.7	7.7 ± 1.5			8.4 ± 1.7	8.4 ± 2.3

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, ①: control VS DM-CMF(-), ②: DM-CMF(-) VS DM-CMF(+), DM-CMF(-): diabetes patients with under 8 CMF, DM-CMF(+): diabetes patients with over 8 CMF, Each unit indicates mg/dl.

た。IV型は各々6.3%, 26.3%, 38.5%であり明らかに増加した。V型はDM陽性例にのみ3例認められた。高脂血症表現型に分類し難いその他のパターンはDM-CMF(-)・DM-CMF(+)各1例であった。

Fig. 2. The relationship between modified LDL and lipoprotein fraction (Mean±SD).

DM-CMF(-): diabetic patients with under 8 CMF, DM-CMF(+): diabetic patients with over 8 CMF, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. A: Comparison of HDL fraction. HDL-C, HDL-TG: scale on left Y-axis, C/TG (HDL-C/HDL-TG): scale on right Y-axis. B: Comparison of LDL fraction. LDL-C, LDL-TG: scale on left Y-axis, C/TG (LDL-C/LDL-TG): scale on right Y-axis.

5. 合併症とCMFの分布

糖尿病性腎症と網膜症の病期とCMFの分布と変性LDLの陽性率を比較した (Fig. 4). Aは腎症, Bは網膜症で, 縦軸はCMFを表している. 腎症では, 病期の進行に伴って変性LDL出現率は高くなり, 合併症なしで19.0% (15/79), 早期腎症期で34.6% (9/26), 顕性腎症期で50.0% (8/16)であった. CMFの平均値も上昇し, 合併症なしで2.9, 早期腎症期で6.2, 顕性腎症期で11.4であった.

網膜症では, 合併症なし, 単純性網膜症 (前増殖性網膜症を含む), 増殖性網膜症と病期が進行しても変性LDL出現率, CMFの平均値も差を認めなかった.

考 察

リポ蛋白中のChol分画のうち, 動脈硬化に対する最も重要な危険因子であるLDLは, これまで量的異常で診断されてきた. 最近, 酸化・糖化などの修飾を受けた変性LDLがより危険な因子として考えられるようになってきた. 変性LDLはマクロファージのもつスカベンジャーレセプターに取り込まれ細胞内に蓄積され, マクロファージを泡沫化し粥状動脈硬化の形成に関与すると考えられる^{9,10}.

この危険因子として注目されるようになった変性LDL

Table 2. Appearance rates of low HDL-C, high LDL-C and IDL fraction.

	control	n	low HDL-C	high LDL-C	IDL fraction
All subjects	control	64	7.8%	27.9%	3.1%
	DM-CMF(-)	140	15.0%	37.1%	11.4%
	DM-CMF(+)	44	61.4%	50.0%	47.7%
normolipidemia	DM-CMF(-)	80	31.3%	26.3%	6.3%
	DM-CMF(+)	5	40.0%	40.0%	0.0%
hyperlipidemia	DM-CMF(-)	57	38.6%	71.9%	19.3%
	DM-CMF(+)	39	69.2%	51.3%	53.8%

n: number of patient, DM-CMF(-): diabetic patients with under 8 CMF, DM-CMF(+): diabetic patients with over 8 CMF.

Fig. 3. Lipoprotein phenotypes by WHO of classification.

DM-CMF(-): diabetic patients with under 8 CMF, DM-CMF(+): diabetic patients with over 8 CMF.

Fig. 4. Distribution of LDL charge modification frequency by classification of complication.

Modified LDL(%): appearance rate of modified LDL. A: Diabetic nephropathy. The diabetic subjects were divided into three groups, normoalbuminurenic, microalbuminurenic and macroalbuminurenic diabetic patients. B: Diabetic retinopathy. The diabetic subjects were divided into three groups, without diabetic retinopathy, simple diabetic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy patients. normal: without diabetic retinopathy, simple: simple diabetic retinopathy, proliferative: proliferative diabetic retinopathy.

を簡便に日常検査で把握する方法としてはアガロースゲル電気泳動法を用いて LDL の易動度を利用する方法が簡便である。変性 LDL には、酸化 LDL、糖化 LDL、酸化されやすい小粒子 LDL などが考えられ、いずれも陰性荷電が増加するため正常 LDL よりも陽極側へ移動する¹¹⁾。超遠心法による LDL 分画の細分画では比重で分類すると、粒子サイズ中から小の範囲では LDL の易動度と粒子サイズの間で相関が認められるが、比重の大きい分画では粒子サイズは逆に大きくなると報告されている¹¹⁾。この原因は IDL やレムナント粒子など LDL 以外の分画も含まれ超遠心法では区別できないためと考えられる。

DM-CMF(+)では TG 高値であり、HDL 分画・LDL 分画で TG が増加し、特に高脂血症例で顕著であった。このことは、高脂血症表現型の分類において DM-CMF(+)で IIa 型が減少し、IIb 型・IV 型が上昇し、特に IV 型の上昇が著しい結果と一致する。

今回の検討では、IDL の出現は、高脂血症の DM-CMF(+)で出現率が高かった。芳野ら⁷⁾は、糖尿病では正脂血症も IDL 分画の停滞を確認しているが、今回の検討では正脂血症での IDL の出現率は低かった。糖尿病における IDL 停滞の原因についても、芳野ら⁷⁾は、VLDL の過剰生産や異化遅延、IDL の糖化に伴う LDL レセプターによる IDL 直接除去の障害などが考えられると述べている。

糖尿病に限らず変性 LDL 陽性例では、LDL 分画が TG richであることをすでに報告したが¹²⁾、その原因の一つは TG rich な LDL は小粒子であり^{13,14)}、小粒子 LDL は酸化されやすいことから酸化 LDL を生成する¹⁵⁾ためである。

さらに LDL 粒子に結合するアポ B 100 の分子量は大きく、分子数は 1 分子のアポ B 100 と正確に相関している¹⁶⁾が、LDL 粒子が小さくてもアポ B 100 の分子量は変わらないため、LDL 粒子が小さくなると両者の相対比は大きくなり、LDL 粒子表面での酸化に伴う蛋白の立体構造および荷電量が変化すると推定されることである¹²⁾。アポ B およびアポ B/LDL-C は、DM-CMF(-)と DM-CMF(+)の比較で正脂血症では差を認めないが、高脂血症ではいずれも有意差を認め、アポ B/LDL-C の方がより差が大であったことはこの推定を裏付けると考えられる。

糖化 LDL と関連すると考えられる空腹時血糖とヘモグロビン A1c 値は、DM 全体および正脂血症と高脂血症に分類して比較しても DM-CMF(-)と DM-CMF(+)ではいずれも差を認めなかった。しかし、DM の高脂血症では変性 LDL の出現率が高率であり CMF も高値で、空腹時血糖およびヘモグロビン A1c 値も高値であった。糖化 LDL も本法により測定される変性 LDL の一部と考えられるが、DM-CMF(-)と DM-CMF(+)との間に有意差が認められなかった。その原因は、LDL の易動度に対し糖化 LDL による影響よりも高 TG を含む小粒子 LDL となることがその原因と考えられる。

糖尿病の合併症のうち糖尿病性腎症は、微小血管障害の一つで、臨床的な症状により病期を分類できる¹⁷⁾。第 1 期(腎症前期)は尿蛋白(アルブミン)は正常、第 2 期(早期腎症)は微量アルブミン尿、第 3 期(顕性腎症前期・後期)は持続性蛋白尿である。今回の検討では、合併症なし(腎症前期)、早期腎症、顕性腎症に分類して比較した結

果, 病期の進行に伴って CMF は上昇し, 変性 LDL の出現率も増加した。インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) における腎症では, 2~16% ポリアクリルアミドグラジェントゲルで測定した結果, 早期腎症から既に LDL サイズの小型化が見出され, 腎症前期・早期腎症・顕性腎症と病態の進行とともに LDL が少粒子となり, TC・TG 含量も増加したと述べている¹⁸⁾。われわれの検討でも同様の結果を得ている¹⁹⁾。

糖尿病では高 TG 血症の頻度が高く, これらは血糖のコントロールが不良な NIDDM に発症することが多いと高橋らは報告している⁶⁾。そして, TG rich な LDL は NIDDM で小粒子 LDL を形成するために動脈硬化の危険度が増すと報告されている²⁰⁾。今回の検討では, 糖尿病患者の正脂血症では変性 LDL の出現率は低かったが, 高脂血症では変性 LDL の出現率が高く DM-CMF(+) で, ほとんどの項目で DM-CMF(-) と有意差を認めた。したがって, 高脂血症, 特に高 TG の改善が, 変性 LDL 出現率および CMF の低下をもたらし, 病期の改善ないし進行を遅らせることに役立つと考えられる。また, 合併症でも腎障害では病期の進行とともに変性 LDL の増加と CMF の上昇が認められた。

以上の結果から, 本法は, 糖尿病患者の高脂血症の改善と腎症のモニターとして臨床的に有用と考えられる。

本稿の要旨は第 51 回日本電気泳動学会春季大会 (東京) にて発表した。

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) 貴堂としみ, 蔵田英明, 岩本珠美, 宇都宮一典, 松本明代, 田嶋尚子, 板倉弘重, 近藤和雄. アガロース電気泳動法によるリポ蛋白分析の臨床応用. The Lipid 1998; 9: 487-94.
- 5) 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.
- 6) 高橋慶一, 村瀬敏郎, 赤沼安夫. 後天性脂質代謝異常. 2. 糖尿病. 臨床検査 臨時増刊 1985; 29: 1547-52.
- 7) 芳野 原, 平野 勉, 鹿住 敏. 糖尿病特有のリポ蛋白代謝異常: 正脂血症糖尿病患者の観察から. 日本臨牀増刊号 1997; 55: 609-19.
- 8) 大井絹枝. 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. 生物物理化学 2002; 46: 107-13.
- 9) 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

アミリー. 日本臨牀 1999; 57: 60-7.

- 10) 横山信治. 高脂血症: 血漿リポ蛋白質代謝からみた病態. 検査と技術 2000; 28: 1394-403.
- 11) La Belle M, Blanche PJ, Krauss RM. Charge properties of low density lipoprotein subclasses. J Lipid Res 1997; 38: 690-700.
- 12) 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.
- 13) McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Wilson PW, Schaefer EJ. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. Arterioscler Thromb 1992; 12: 1284-90.
- 14) 平野 勉, 芳野 原, 鹿住 敏. 特集: 低比重リポ蛋白 (LDL) をめぐる最新の話, LDL 粒子サイズと臨床的意義. Prog Med 1998; 18: 1915-20.
- 15) Dejager S, Brucker E, Chapman MJ. Dense low density lipoprotein subclass resistance predominates in combined hyperlipidemia. J Lipid Res 1993; 34: 295-308.
- 16) 横山信治. 特集: 低比重リポ蛋白 (LDL) をめぐる最新の話, LDL の構造と機能. Prog Med 1998; 18: 1877-81.
- 17) 古屋大祐, 羽田勝計, 吉川隆一. 糖尿病性腎症: 概念, 分類, 診断, 治療. 日本臨牀 増刊 1997; 55: 777-81.
- 18) Hirano T, Naito H, Kurokawa M, Ebara T, Nagao S, Adachi M, Yoshino G. High prevalence of small LDL particles in non-insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. Atherosclerosis 1996; 123: 57-72.
- 19) 櫻井裕子, 大井絹枝, 奥山 理, 為田毅彦, 登 勉, 住田安弘. 糖尿病最小血管合併症における mid-band と small dense LDL 出現の臨床的意義. 第 37 回日本臨床病理学会東海・北陸支部総会プログラム・抄録集. 1999; p. 26.
- 20) Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM. LDL subclass phenotype and triglyceride metabolism in non-insulin dependent diabetes. Arterioscler Thromb 1992; 12: 1496-502.

要 旨

糖尿病においてコレステロール分画とトリグリセライド分画の同時解析法を用いて脂質分画の詳細と変性 LDL を荷電変性度数 (CMF) として測定し, 変性 LDL 陰性例と陽性例にわけて比較した。空腹時血糖・ヘモグロビン A1c 値では差を認めなかったが, 高脂血症表現型, IDL の出現, 各項目の平均値, HDL 分画・LDL 分画の組成比に差を認めた。高脂血症表現型では対照群・DM-CMF(-)・DM-CMF(+) の順に IIa 型が減少し, IIb 型・IV 型が増加した。HDL 分画・LDL 分画では対照群・DM-CMF(-)・DM-CMF(+) の順に Chol の減少, TG の増加が認められた。糖尿病性合併症の有無で比較すると, 腎症では病期の進行に伴って変性 LDL の出現率が増加し, CMF も上昇した。糖尿病患者において脂質分画と変性 LDL を測定することは, 高脂血症・腎症のモニターとして臨床的に有用と考えられた。