

低・高比重リポ蛋白血症の病態に関する研究：
低・高比重リポ蛋白血症の不均一性と新しい型分類
の試み

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9047

低・高比重リポ蛋白血症の病態に関する研究

低・高比重リポ蛋白血症の不均一性と新しい型分類の試み

金沢大学大学院医学研究科内科学第二講座 (指導: 竹田亮祐教授)

笈 田 耕 治

(昭和58年1月14日受付)

本研究の目的は低・高比重リポ蛋白血症 (hypo-high density lipoproteinemia, 以下低 HDL 血症と略) の血漿リポ蛋白組成を明らかにすることである。従来, HDL-コレステロール (cholesterol, 以下 Ch と略) が低下することがあるとされている甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症, 肝硬変症および脳血管障害者を対象とした。リポ蛋白は超遠心法により分離した。その結果, 未治療の甲状腺機能亢進症では, 血漿と低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein, 以下 LDL と略) ($1.006 < d < 1.063$ g/ml) 分画の Ch とトリグリセリド (triglyceride, 以下 TG と略) が低値であった。HDL-Ch ($d > 1.063$ g/ml) は低値傾向を示した。従来, 抗動脈硬化性を示す指標になるとされている HDL-Ch/LDL-Ch 比は有意に高値であった。未治療の甲状腺機能低下症では, 血漿および LDL の Ch が対照に比し有意に高値であった。HDL-Ch と HDL-Ch/LDL-Ch は正常範囲内にあった。血清甲状腺ホルモン値は LDL 分画の各脂質と有意の負の相関を示した。肝硬変症では, 血漿と超低比重リポ蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL: $d < 1.006$ g/ml) の各脂質および LDL-Ch, LDL-リン脂質 (phospholipids) が有意に低値であった。HDL-Ch/LDL-Ch は対照に比し有意に高値であった。HDL-Ch は正常範囲内にあったが HDL の質的異常が認められた。すなわち HDL₂ ($d > 1.125$ g/ml) 脂質が有意に低下し HDL₁ ($1.063 < d < 1.125$ g/ml) 脂質が増加していた。脳梗塞, 一過性脳虚血発作, パーキンソン症候群などの脳血管障害者では, 血漿ならびに血漿リポ蛋白中の各脂質はいずれも対照と有意差を示さなかった。HDL-Ch が 45 mg/dl 以下の低 HDL 血症は, 甲状腺機能亢進症 13 例中 6 例, 甲状腺機能低下症 5 例中 2 例, 肝硬変症 18 例中 7 例, 脳血管障害者 29 例中 (脳梗塞者 22 例) 中 12 例にみられた。甲状腺機能亢進症と肝硬変症 (1 例を除く) にみられた低 HDL 血症は, LDL-Ch が低値で HDL-Ch/LDL-Ch は正常もしくは高値であった。また, 甲状腺機能低下症の低 HDL 血症は, LDL-Ch が高値で HDL-Ch/LDL-Ch は低値であった。しかし, 脳梗塞者の低 HDL 血症では, 上述の2つのパターン以外に LDL-Ch は正常で HDL-Ch/LDL-Ch が低値の症例が多くみられた。以上より, 低 HDL 血症は不均一な病態であることが明らかであり, HDL-Ch/LDL-Ch が低い Type I と, その比が低くない Type II に大別するのが適当と思われる。さらに, Type I は高 LDL 血症の有無により, LDL-Ch が高くない Type Ia と LDL-Ch が高い Ib の2つに細分しうる。Type I 低 HDL 血症が Type II 低 HDL 血症よりも, 動脈硬化性疾患との関連が強いと思われる予備成績が得られた。

Key words HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Thyroid dysfunction, Liver cirrhosis, Cerebrovascular diseases

低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein, 以下 LDL と略) は動脈硬化性疾患の独立した危険因子であることが広く認められている¹⁾²⁾。一方, 近年高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein, 以下 HDL と略) が抗

動脈硬化作用を有するリポ蛋白として注目され, 血漿 HDL-コレステロール (cholesterol, 以下 Ch と略) の低いことが動脈硬化症の独立した危険因子となり得ると考えられている³⁾。しかしながら, HDL の機能や血

Clinical Features of Hypo-High Density Lipoproteinemia: Heterogeneity and Classification of Hypo-High Density Lipoproteinemia. Koji Oida, Department of Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University.

漿 HDL の低下と動脈硬化性疾患との関連については、未だ不明な点も数多く残されている。血漿 HDL は冠動脈硬化性心疾患をはじめとする各種疾患で低下することが報告されているが、低 HDL 血症の血漿リポ蛋白組成について系統的に検討した報告はみられない。

個々の症例について、血漿リポ蛋白の性状より動脈硬化性疾患の発症や進展の危険性を評価する際には、LDL と HDL の相対的割合が重要と考えられている。すなわち、HDL-Ch/LDL-Ch 比が抗動脈硬化指数として、あるいは LDL-Ch/HDL-Ch 比、ないし血漿 Ch/HDL-Ch 比が動脈硬化指数として使用されている^{5)~7)}。

著者は、preliminary study において血漿 Ch 値が LDL-Ch のみならず HDL-Ch とも正の相関を示すことを見出し、HDL の低い症例のなかには同時に LDL の低い例も存在することを観察した。

そこで、本研究では低 HDL 血症の血漿リポ蛋白組成を明らかにし、その不均一性の有無につき検討した。低 HDL 血症は頻繁にみつかるとはならないので、本研究ではこれまでに HDL-Ch が低値を示すことがありと報告されている甲状腺機能異常症（亢進症、低下症）、肝硬変症および脳血管障害の3つに対象を限定して検討した。まず、各疾患における血漿リポ蛋白組成を明らかにし、ついで各疾患でみられた低 HDL 血症について血漿リポ蛋白組成を検討し、HDL-Ch と LDL-Ch の相対的割合よりその不均一性について考察した。

対象および方法

1. 対 象

1. 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症と診断された13例（男性5例、女性8例、平均年齢±標準偏差 36±17歳）を対象とした。原則として未治療のものを対象としたが、4例はβ-ブロッカーを使用していた。血清サイロキシン（thyroxine、以下 T_4 と略）は 21 ± 6 （正常 5.6~12.6） $\mu\text{g/dl}$ 、血清トリヨードサイロニン（triiodothyronine、以下 T_3 と略）は 535 ± 246 （正常 89~117） ng/dl であった。1日2~5gの尿糖を認め、50g経口ブドウ糖負荷試験で糖尿病型を呈した1例以外は顕性糖尿病、肝機能障害、腎機能障害等の合併症を認めなかった。3例については甲状腺生検がなされ、2例はバセドウ病、1例は慢性甲状腺炎の組織像を呈した。6例につき、抗甲状腺剤や放射性ヨードによる治療の前後における血漿リポ蛋白濃度および血中甲状腺ホルモンを測定した。

2. 甲状腺機能低下症

未治療の一次性甲状腺機能低下症5例（男性1例、女性4例、平均年齢 63 ± 11 歳）を対象とした。 T_4 は

$3.1 \pm 1.8 \mu\text{g/dl}$ 、 T_3 は $54 \pm 32 \text{ ng/dl}$ 、血清甲状腺刺激ホルモンは 57 ± 72 （正常 10 以下） $\mu\text{U/ml}$ であった。血中甲状腺ホルモンと血漿リポ蛋白の相関を検討する際には、治療中の2症例の検体を追加した。甲状腺生検は2例になされ、いずれも慢性甲状腺炎の組織像を呈した。

3. 肝硬変症

肝硬変症21例（男性13例、女性8例、平均年齢 51 ± 13 歳）について検討した。本症の診断は臨床所見および検査成績によった。6例では肝生検が施行された。主な血液生化学検査の成績は、血清総蛋白量 6.6 ± 0.9 （正常 6.5~8.0） g/dl 、アルブミン $3.38 \pm 0.69 \text{ g/dl}$ 、 γ -グロブリン $1.79 \pm 0.56 \text{ g/dl}$ 、A/G 比 1.11 ± 0.34 （正常 1.45~2.68）、フィブリノーゲン 171 ± 56 （正常 170~410） mg/dl 、硫酸亜鉛混濁反応（ZTT） 13.7 ± 5.9 （正常 3.2~13.1）、チモール混濁反応（TTT） 6.4 ± 4.1 （正常 <4.4）、インドシアニングリーン排泄能（15分値） $33 \pm 13\%$ （正常 10% 以内）、コリンエステラーゼ（Ellman 変法） 1.55 ± 1.09 （正常 3.28~6.88） IU/ml であった。また、軽度の耐糖能異常は9例に認められたが、とくにこれに対して治療を行っている症例はなかった。21例のうち18例（男性11例、女性7例）について、超低比重リポ蛋白（very low density lipoprotein、以下 VLDL と略）、LDL、HDL の各血漿リポ蛋白濃度を測定した。また12例（男性8例、女性4例）について、HDL 亜分画、すなわち HDL_2 、 HDL_3 の濃度を測定した。

4. 脳血管障害者

29例（男性11例、女性18例、平均年齢 70 ± 6 歳）を対象とした。その内訳は、脳梗塞発作後22例、脳出血発作後2例、一過性脳虚血発作2例、パーキンソン症候群3例である。脳卒中発作後の症例は発作後20日から1.5年経過していた。全例とも意識は清明で栄養状態は比較的安定期にあった。補液療法をうけている症例はあったが、肝機能障害、腎機能障害、甲状腺疾患、糖尿病などを有するものやリポ蛋白代謝に影響をおよぼす薬剤を服用している患者はあらかじめ除外した。

5. 対 照

正常対照群としては、10歳代から80歳代にわたる75例（男性43例、女性32例、平均年齢 45 ± 20 歳）の健康人の成績から、各群についてそれぞれ年齢を一致させるように選択した。また、 HDL_2 、 HDL_3 の正常対照群としては、23例（男性13例、女性10例、平均年齢 38 ± 15 歳）の健康成人より得られた成績を用いた。75例の健康人の LDL-Ch の平均値は $112 \pm 29 \text{ mg/dl}$ 、 $\text{HDL} - \text{Ch}$ は $54 \pm 10 \text{ mg/dl}$ 、 $\text{HDL} - \text{Ch}/\text{LDL} - \text{Ch}$ は

0.51±0.16 であった。そこで、本研究では HDL-Ch 45 mg/dl 以下を低 HDL 血症と、LDL-Ch 150 mg/dl 以上を高 LDL 血症とし、HDL-Ch/LDL-Ch は 0.35 をもって正常下限とした。

II. 方 法

1. 血漿リポ蛋白の分析

14 時間以上絶食後の早朝空腹時に ethylene diaminetetraacetate (以下 EDTA と略) 1 mg/ml・血液を加えた試験管に採血した。日立 5 PR 遠心機 (1,000×g, 15 分間, 4°C) で血漿を分離し、ただちに 40.3 型あるいは 50.3 Ti 型ローターと Beckman L5-50 超遠心機で超遠心を行いリポ蛋白分画を得た。超遠心法は Havel らの方法⁹⁾に準じて⁹⁾、血漿 2.5 ml に密度 1.006 g/ml の NaCl を重層し、10°C にて 105,000×g, 22 時間超遠心しチューブスライサーで上層の VLDL ($d < 1.006$ g/ml) を分離した。下層は KBr 溶液にて密度 1.063 g/ml に合わせ、10°C にて 105,000×g, 44 時間超遠心を行い同様に上層の LDL ($1.006 < d < 1.063$ g/ml), 下層の HDL ($d > 1.063$ g/ml) を分離した。

HDL 亜分画 HDL₂, HDL₃ の分離には、まず血漿を KBr にて密度 1.063 g/ml に合わせたあと密度 1.063 g/ml の KBr 溶液を重層した。36 時間超遠心して上層をとり、さらに下層を KBr 溶液にて密度 1.125 g/ml に合わせ 36 時間超遠心して、上層に HDL₂ ($1.063 < d < 1.125$ g/ml), 下層に HDL₃ ($d > 1.125$ g/ml) を得た。これらの各リポ蛋白分画を 0.15 M NaCl, 3 mM EDTA, pH 7.4 に対して十分透析後、原血漿とともに Ch, triglyceride (以下 TG と略), phospholipids (以下 PL と略) を測定した。Ch は o-phthalaldehyde を使用した Zlatkis と Zak の方法¹⁰⁾ (Cholesterol B Test, 和光), TG は Fletcher の方法¹¹⁾ (Triglyceride Test, 和光), PL は酵素法 (PL(E) リン脂質測定キッ

ト, カイノス) により測定した。超遠心法で血漿を VLDL, LDL, HDL に分離した場合の各脂質の回収率は 85~95% であった。また、各測定値の変動係数は 1.5~2.0 であった。HDL₂ と HDL₃ を分離した場合には若干回収率が低下した。

2. 甲状腺機能検査

T₄ は competitive protein binding assay 法 (Tetra-sorb-125 キット, ダイナボット), T₃ は B/F 分離に dextran-coated charcoal を用いるラジオイムノアッセイ法 (T₃-RIA キット, ダイナボット) により測定した¹²⁾。

3. 測定成績の統計学的処理

平均値の有意差検定は unpaired t-test, 同一症例の治療前後の平均値の有意差検定は paired t-test により検定した。また相関係数は最小自乗法より求め t 検定した。危険率 5% 以下をもって有意と判定した。

成 績

1. 甲状腺機能亢進症の血漿リポ蛋白組成

甲状腺機能亢進症 13 例の血漿および血漿リポ蛋白分画の脂質濃度を、年齢を一致させた正常対照群と比較した (表 1)。血漿 Ch は対照群 180±36 mg/dl に対し 124±35 mg/dl と危険率 0.1% 以下で有意に低値を示した。血漿 TG は 84±37 mg/dl, 血漿 PL は 149±40 mg/dl でいずれも危険率 5% 以下で有意に低値であった。リポ蛋白分画では、LDL-Ch が対照群 110±29 mg/dl に対して 68±25 mg/dl と有意に低値を示し、VLDL-Ch も対照群 16±10 mg/dl に対して 8±5 mg/dl と有意に低値であった。しかしながら、HDL-Ch は 48±14 mg/dl で対照群の 54±10 mg/dl に比し低値傾向を示したものの有意差はなかった。HDL-Ch/LDL-Ch 比は 0.77±0.20 で有意に高値であった。血漿 TG の低下は

Table 1. Lipids concentrations of plasma and plasma lipoprotein fractions in the patients with hyperthyroidism.

	n	age	Plasma			VLDL			LDL			HDL			HDL-Ch/ LDL-Ch
			Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	
			mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl			
Hyperthyroidism	13	36	124	84	149	8	47	12	68	47	49	48	23	49	0.77
(SD)		(17)	(35)	(37)	(40)	(5)	(39)	(8)	(25)	(39)	(15)	(14)	(6)	(15)	(0.20)
Control	55	35	180	115	181	16	57	20	110	57	73	54	28	73	0.52
(SD)		(14)	(36)	(50)	(39)	(10)	(40)	(12)	(29)	(40)	(29)	(10)	(9)	(29)	(0.16)
		NS	****	*	*	**	NS	*	****	***	**	NS	NS	NS	****

Symbols: VLDL, very low density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; n, number; Ch, cholesterol; TG, triglyceride; PL, phospholipids; SD, standard deviation; NS, not significant; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.005$; ****, $p < 0.001$.

LDL-TG の低下に、血漿 PL の低下は VLDL-PL, LDL-PL の低下によるものであった。

つぎに、甲状腺機能亢進症 6 例について血漿リポ蛋白組成の治療による変動について検討した (図 1)。治療前後の間隔は平均 39 ± 18 日で、その間の抗甲状腺剤であるメチマゾールによる治療総量の平均は 815 ± 513 mg であった。さらに 2 症例は ^{131}I 3 mCi により治療された。血漿 Ch, PL は全例で治療前に比し有意に増加した。血漿 TG は 1 例を除いて増加した。各リポ蛋白分画では、LDL-Ch, LDL-PL がともに全例で増加し、治療前に比し有意に上昇した。HDL-Ch は増加したもの 3 例、低下したもの 3 例と一定の傾向がなかった。本症の治療前後でのこのような血漿リポ蛋白組成の変化は、治療により正常の状態へと変化することを示している。今回対象とした 13 例の本症のうち、HDL-Ch が 45 mg/dl 以下の低 HDL 血症は 6 例に認められた。

2. 甲状腺機能低下症の血漿リポ蛋白組成

7 例の甲状腺機能低下症のうち、血漿リポ蛋白の検

索時に T_4 あるいは T_3 が明らかな低値を示した 5 例の成績を年齢を一致させた対照群と比較した (表 2)。血漿 Ch は $278 \pm 47 \text{ mg/dl}$ と対照群 $190 \pm 40 \text{ mg/dl}$ に比し有意に高値であった。血漿 TG は $195 \pm 62 \text{ mg/dl}$ 、血漿 PL は $233 \pm 23 \text{ mg/dl}$ で、ともに有意に高値であった。リポ蛋白分画では LDL-Ch が $187 \pm 61 \text{ mg/dl}$ と対照群 $119 \pm 31 \text{ mg/dl}$ に比し危険率 0.1% 以下で有意に高値を示した。LDL-TG, LDL-PL も有意に高値であった。HDL-Ch は $59 \pm 17 \text{ mg/dl}$ で対照群と有意差はなかった。HDL-Ch/LDL-Ch 比は 0.37 ± 0.22 と低値傾向を示したが有意ではなかった。以上のように、甲状腺機能低下症においては主として LDL 分画が増加し、Ch を主とした血漿脂質の増加をきたした。5 例のうち 2 例が HDL-Ch が 45 mg/dl 以下の低 HDL 血症であった。

3. 甲状腺機能異常症における血中甲状腺ホルモン

(T_4 , T_3) と各血漿リポ蛋白脂質成分との相関

甲状腺機能異常症における血漿リポ蛋白組成の変化が血中甲状腺ホルモンレベルによるものかどうかについて検討した。治療中の検体を含めた甲状腺機能亢進

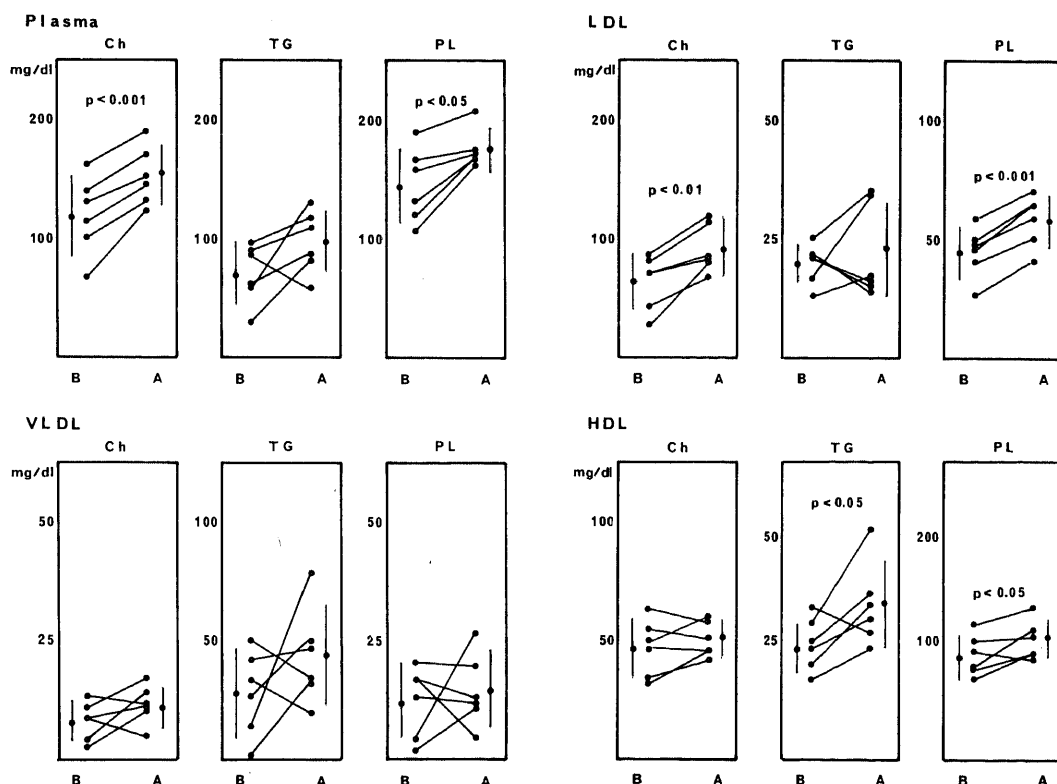


Fig. 1. Changes of lipids concentrations in plasma, VLDL, LDL and HDL in the patients with hypothyroidism before (B) and after (A) treatment. Abbreviations used in this figure are the same as in table 1.

Table 2. Lipids concentrations of plasma and plasma lipoprotein fractions in the patients with hypothyroidism.

	n	age	Plasma			VLDL			LDL			HDL			HDL-Ch/ LDL-Ch
			Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	
			mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl			
Hypothyroidism (SD)	5	63	278 (11)	195 (47)	233 (62) (23)	32 (16)	85 (55)	33 (17)	187 (61)	65 (28)	116 (23)	59 (17)	46 (16)	83 (21)	0.37 (0.22)
Control (SD)	38	60	190 (12)	140 (40)	183 (52) (36)	20 (12)	65 (45)	23 (13)	119 (31)	41 (18)	76 (25)	52 (10)	34 (11)	84 (19)	0.47 (0.15)
		NS	****	*	**	NS	NS	NS	****	*	***	NS	*	NS	NS

Symbols: NS, not significant; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.005$; ****, $p < 0.001$. Other abbreviations used in this table are the same as in table 1.

症と低下症の20検体につき、各血漿リポ蛋白質濃度と T_4 あるいは T_3 との相関を相関係数の計算より求めた(表3)。その結果、血漿Chは T_4 、 T_3 と有意の負の相関を示した。血漿TG、PLも T_4 と有意の負の相関を示した。LDL分画中の各脂質はいずれも T_3 と有意の負の相関を、 T_4 とはLDL-TG、LDL-PLが有意の負の相関を示した。HDL分画中の各脂質濃度は T_4 、 T_3 とは有意の相関を示さず、HDL-Ch/LDL-Chは T_4 、 T_3 と有意の正の相関を示した。以上のように、血中甲状腺ホルモンの変動につれ主としてLDL分画が変化した。

4. 肝硬変症の血漿リポ蛋白質組成

肝硬変症18例の血漿リポ蛋白質組成は表4のごとくである。血漿Chは 154 ± 52 mg/dlで年齢を一致させた対照群の 194 ± 39 mg/dlに比し有意に低値であった。血漿TG、PLも有意に低値を示した。リポ蛋白質分画では、VLDL-Ch、TG、PLおよびLDL-Ch、PLが有意に低値であった。HDL分画の各脂質濃度は対照群と有意の差を認めなかった。HDL-Ch/LDL-Ch比は 0.66 ± 0.33 で有意に高値であった。つぎに、12例の本症につきHDL亜分画を検討した(表5)。HDL₃-Ch、PLが危険率0.1%以下でHDL₃-TGが5%以下で対照に比し有意に低値で、HDL₂-TG、PLが危険率5%以下で有意に高値であった。以上より、肝硬変症では主としてVLDL、LDLの低下をきたすとともにHDLの質的異常を伴うことが示唆された。低HDL血症は18例中7例に認められた。

5. 脳血管障害者の血漿リポ蛋白質組成

29例の脳血管障害者の血漿リポ蛋白質組成を検討した(表6)。LDL-Chは 117 ± 30 mg/dl、HDL-Chは 48 ± 12 mg/dl、HDL-Ch/LDL-Ch比は 0.46 ± 0.30 であった。血漿脂質ならびに各リポ蛋白質分画中の脂質濃度はいずれも、年齢を一致させた対照群との間に有意差が

Table 3. Correlation between concentrations of serum thyroxine (T_4) or triiodothyronine (T_3) and plasma lipoproteins in hyper- or hypothyroidism.

	r			
	T_4		T_3	
Plasma				
Ch	-0.50	$p < 0.05$	-0.46	$p < 0.05$
TG	-0.55	$p < 0.02$	-0.33	NS
PL	-0.52	$p < 0.02$	-0.36	NS
VLDL				
Ch	-0.61	$p < 0.05$	-0.42	NS
TG	-0.36	NS	-0.40	NS
PL	-0.52	$p < 0.02$	-0.25	NS
LDL				
Ch	-0.44	NS	-0.50	$p < 0.05$
TG	-0.59	$p < 0.01$	-0.51	$p < 0.05$
PL	-0.56	$p < 0.02$	-0.51	$p < 0.05$
HDL				
Ch	-0.13	NS	0.04	NS
TG	-0.44	NS	-0.34	NS
PL	0.01	NS	0.03	NS
HDL-Ch/LDL-Ch	0.46	$p < 0.05$	0.51	$p < 0.05$

Symbols: r, coefficient correlation. Other abbreviations used in this table are the same as in table 1.

なかった。脳出血とパーキンソン症候群の5例を除いても同様であった。HDL亜分画の組成についても検討したが、20例の脳血管障害者のHDL₂-Ch、HDL₃-Chはそれぞれ 18 ± 7 、 23 ± 3 mg/dlで対照群との間には有意差は認められなかった。低HDL血症は12例に認められ、全例脳梗塞の症例であった。

6. 各疾患における低HDL血症の血漿リポ蛋白質組成

HDL-Chが45 mg/dl以下を呈した低HDL血症の

症例は、甲状腺機能亢進症 13 例中 6 例 (46%), 甲状腺機能低下症 5 例中 2 例 (40%), 肝硬変症 18 例中 7 例 (39%), 脳血管障害者 29 例 (脳梗塞者 22 例) 中 12 例 (41%) (55%) に認められた。これら 27 例の低 HDL 血症および家族性高コレステロール血症 (familial

hypercholesterolemia, 以下 FH と略) のヘテロ接合体型 8 例中 2 例に認められた低 HDL 血症の血漿リポ蛋白組成を表 7 に示した。甲状腺機能亢進症や肝硬変症の症例では LDL-Ch の低下が著明で HDL-Ch/LDL-Ch 比は正常か高値を示した。肝硬変症の 1 例では

Table 4. Lipids concentrations of plasma and plasma lipoprotein fractions in the patients with liver cirrhosis.

	n	age	Plasma			VLDL			LDL			HDL			HDL-Ch/ LDL-Ch
			Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	
			mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl			
Liver cirrhosis	18	51	154	97	146	6	30	7	95	37	62	53	62	92	0.66
(SD)		(13)	(52)	(51)	(66)	(4)	(22)	(5)	(42)	(25)	(24)	(15)	(24)	(29)	(0.33)
Control	32	50	194	135	190	19	64	24	122	45	83	53	83	83	0.46
(SD)		(11)	(39)	(54)	(39)	(12)	(43)	(14)	(28)	(29)	(28)	(10)	(28)	(24)	(0.12)
		NS	***	****	*	****	***	****	*	NS	*	NS	NS	NS	***

Symbols: NS, not significant; *, $p < 0.05$; ***, $p < 0.005$; ****, $p < 0.001$. Other abbreviations used in this table are the same as in table 1.

Table 5. Lipids concentrations of HDL subfractions (HDL₂ and HDL₃) in the patients with liver cirrhosis.

	n	age	HDL ₂			HDL ₃			HDL ₂ /HDL ₃		
			Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL
			mg/dl			mg/dl					
Liver cirrhosis	12	48	24	23	57	19	15	30	1.38	1.86	2.01
(SD)		(14)	(10)	(11)	(27)	(5)	(7)	(18)	(0.52)	(1.08)	(0.97)
Control	23	38	19	16	39	27	23	56	0.74	0.65	0.73
(SD)		(15)	(7)	(8)	(19)	(4)	(7)	(13)	(0.28)	(0.32)	(0.39)
		NS	NS	*	*	****	*	****	****	****	****

Symbols: NS, not significant; *, $p < 0.05$; ****, $p < 0.001$. Other abbreviations in this table are the same as in table 1.

Table 6. Lipids concentrations of plasma and plasma lipoprotein fractions in the patients with cerebrovascular diseases. Abbreviations used in this table are the same as in table 1.

	n	age	Plasma			VLDL			LDL			HDL			HDL-Ch/ LDL-Ch
			Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	
			mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl			
Cerebrovascular disease	29	69	182	129	186	17	64	22	117	33	81	48	32	82	0.46
(SD)		(6)	(31)	(55)	(35)	(11)	(46)	(16)	(30)	(31)	(26)	(12)	(11)	(18)	(0.30)
Cerebral infarction	22	71	182	132	187	18	67	23	117	33	81	47	32	83	0.45
(SD)		(5)	(37)	(56)	(35)	(11)	(46)	(16)	(30)	(33)	(27)	(12)	(11)	(18)	(0.34)
Control	25	70	183	137	185	19	55	21	114	45	78	52	37	86	0.49
(SD)		(7)	(36)	(44)	(38)	(12)	(33)	(13)	(10)	(19)	(26)	(8)	(12)	(21)	(0.15)

Table 7. Lipids concentrations of plasma and plasma lipoproteins in the subjects with hypo-high density lipoproteinemia who were observed in the patients with hyper- or hypothyroidism, liver cirrhosis, cerebral infarction and heterozygous familial hypercholesterolemia (FH).

sis, cerebral infarction and heterozygous familial hypercholesterolemia														
		Plasma			VLDL			LDL			HDL			HDL-Ch/ LDL-Ch
		Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	Ch	TG	PL	
		mg/dl			mg/dl			mg/dl			mg/dl			
Hyperthyroidism	1	67	30	106	3	13	2	29	5	26	35	12	78	1.20
	2	114	91	160	11	43	21	72	25	46	31	23	93	0.43
	3	114	152	112	15	73	23	62	40	38	37	39	52	0.60
	4	95	67	114	8	38	7	47	6	35	40	23	73	0.85
	5	92	70	124	5	37	6	50	14	43	37	19	75	0.74
	6	145	82	130	14	50	9	90	16	66	41	16	55	0.46
	mean (SD)	105**** (26)	82**** (40)	124**** (19)	9 (5)	47 (13)	11 (9)	58**** (21)	18** (13)	42*** (14)	37**** (4)	22** (9)	71 (15)	0.71** (0.29)
Hypothyroidism	1	304	272	253	48	130	43	213	100	129	43	42	81	0.20
	2	273	127	194	13	31	7	218	69	122	42	27	65	0.19
	mean (SD)	289**** (22)	200**** (103)	224**** (42)	31 (25)	81 (70)	25 (25)	216**** (4)	85**** (22)	126*** (5)	43 (1)	35 (11)	73 (11)	0.20** (0.01)
Liver cirrhosis	1	144	95	136	10	44	12	90	19	59	44	32	65	0.49
	2	60	33	65	3	9	4	25	14	14	31	11	47	1.24
	3	102	95	113	4	20	5	64	52	45	35	24	63	0.55
	4	144	198	158	6	77	7	95	72	69	43	49	82	0.45
	5	125	93	189	5	28	15	77	35	56	43	31	118	0.56
	6	68	52	93	4	10	10	32	19	26	32	24	57	1.00
	7	201	93	156	6	28	5	155	35	94	40	31	56	0.26
	mean (SD)	121**** (49)	94 (52)	130*** (43)	5*** (2)	31 (24)	8* (4)	77*** (44)	35 (21)	52 (27)	38**** (6)	29 (11)	70 (24)	0.65 (0.34)
Cerebral infarction	1	186	82	171	9	43	16	132	19	85	45	20	71	0.34
	2	233	280	255	53	181	64	141	70	108	39	29	83	0.28
	3	158	233	250	19	138	32	119	68	150	20	27	68	0.17
	4	178	100	164	14	43	14	125	34	78	39	23	72	0.31
	5	190	120	197	18	59	20	129	31	94	43	30	83	0.34
	6	158	130	151	21	63	19	102	45	68	35	22	60	0.34
	7	251	137	249	16	63	22	192	45	130	43	22	97	0.22
	8	198	105	172	4	51	6	151	27	100	44	27	67	0.29
	9	147	113	166	17	51	19	92	37	68	38	25	79	0.41
	10	159	110	148	19	55	23	95	26	56	45	29	70	0.47
	11	153	79	154	10	30	11	104	22	76	39	27	67	0.38
	12	131	85	133	14	41	19	77	12	60	40	32	54	0.52
	mean (SD)	179 (36)	131 (62)	184 (43)	18 (12)	68 (45)	22 (15)	122 (31)	36 (18)	89 (29)	39**** (7)	26 (4)	73 (12)	0.33**** (0.09)
Heterozygous FH	1	341	312	269	50	241	56	246	45	139	44	26	74	0.18
	2	334	176	226	33	122	32	262	36	143	40	18	52	0.15
	mean (SD)	338**** (5)	244**** (96)	248** (30)	42*** (12)	182**** (84)	44* (17)	254**** (11)	41 (6)	141**** (3)	42 (3)	22 (6)	63 (16)	0.17*** (0.02)
Control (n=75)	mean (SD)	182 (36)	121 (50)	179 (35)	17 (10)	58 (38)	21 (13)	112 (29)	33 (18)	73 (26)	54 (10)	31 (11)	85 (22)	0.51 (0.16)

Symbols: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.005$; ****, $p < 0.001$ as compared with control subjects. Other abbreviations used in this table are the same as in table 1.

HDL-Ch/LDL-Ch 比が 0.26 と低値であったが、この症例は LDL 分画が増加していた。甲状腺機能低下症の 2 例はともに LDL, VLDL 分画が増加しており、LDL-Ch は 216 ± 4 mg/dl で HDL-Ch/LDL-Ch 比は 0.20 ± 0.01 と低値であった。このパターンは FH の 2 例のパターンと類似していた。脳血管障害者の低 HDL 血症は、全例脳梗塞発作後の症例であったが、HDL-Ch/LDL-Ch 比は正常のもの（4 例）も低値のもの（8 例）もみられた。HDL-Ch/LDL-Ch が低値の症例のなかには高 LDL 血症を伴わないものが 6 例に認められた。

考 察

家族性高コレステロール血症をはじめとする高 LDL 血症では、高頻度に冠動脈硬化性心疾患を有することが知られている¹⁾²⁾。また、in vitro の成績でも、アテローム性動脈硬化部位には LDL の主要アポ蛋白（apolipoprotein, 以下 Apo と略）である Apo B を含有するリポ蛋白の著明な沈着が認められることから、LDL は最も動脈硬化作用の強いリポ蛋白と考えられている⁴⁾⁵⁾。一方、近年 HDL の抗動脈硬化作用が注目されている。そのきっかけとなったのは Gordon ら¹⁶⁾による Framingham Study における臨床成績である。彼らは 40 歳以上の壮・老年者では冠動脈硬化性心疾患の罹患率は LDL の増加よりも HDL の低下と強い相関があったことより、HDL の低下が冠動脈硬化性心疾患の独立した危険因子になりうることを示した。HDL の抗動脈硬化作用は、末梢組織からコレステロールを受け取り、他のリポ蛋白へ転送したり、肝臓へ運んでその異化を促進することによると推察されている⁷⁾。

HDL は肝臓や腸管で合成される以外に、VLDL が LDL へと異化される過程でその表面の成分からも合成される¹⁸⁾。また、HDL のアポ蛋白や脂質の一部は VLDL や LDL との間でやりとりされ、リポ蛋白の機能や代謝に関与している¹⁷⁾。このように、HDL は VLDL-LDL 代謝経路と密接な関係をもっている。したがって、個々の症例を血漿リポ蛋白の性状より動脈硬化性疾患の発症や進展の危険性を評価するうえでは HDL と LDL の相対的割合が重要と考えられる^{9)~7)}。それを裏づける成績として、Glueck ら¹⁹⁾は、家族性低 LDL 血症と家族性高 HDL 血症の家系はともに動脈硬化性疾患の発症が少なく長寿の傾向にあるが、その共通点として LDL-Ch/HDL-Ch 比の低値をあげている。Zampogna ら⁷⁾や Naito ら²⁰⁾は冠動脈造影より評価した動脈硬化度と血漿 Ch/HDL-Ch 比が強い相関を示したとしている。また、Camejo ら²¹⁾は血管壁の proteoglycan と LDL の複合体形成に HDL が阻力的に働くことより、血漿の HDL/LDL 比が血管壁の LDL 沈着に重要な因子であ

ろうと推察している。

低 HDL 血症を治療すれば果して動脈硬化性疾患の発症や進展を予防できるか、あるいはすべての低 HDL 血症が動脈硬化と関連があるのかなど、低 HDL 血症の病態については未だ十分明らかにされていない点が多い。それにもかかわらず、低 HDL 血症の血漿リポ蛋白組成を系統的かつ詳細に検討した成績はみられない。そこで本研究では、低 HDL 血症の血漿リポ蛋白組成を検討し、とくに HDL と LDL の相対的比率より低 HDL 血症の不均一性について考察した。十分な低 HDL 血症の症例を得るためと基礎疾患を複雑にしないために、対象を HDL-Ch が低値を示すことがあると報告されている疾患⁴⁾のなかから甲状腺機能異常症、肝硬変症および脳血管障害者にしぼった。

HDL の分離法には、本研究で用いた超遠心法の他に沈殿法²²⁾や電気泳動法²³⁾がある。後 2 者による方法は種々の問題があるが^{24)~26)}、VLDL, LDL, HDL の定義にそって比重により分離する超遠心法は成績の理解が容易である。HDL₂, HDL₃ の分離についても種々の方法があるが^{27)~29)}、同様の理由により超遠心法を用いた。

今回の成績では、甲状腺ホルモンのリポ蛋白代謝への影響は主として LDL に対し発揮されることが示された。これは従来の諸家の成績³⁰⁾³¹⁾と一致するものである。HDL-Ch に関しては、甲状腺機能亢進症では、変化しない³²⁾、低下する³³⁾などの報告があり、甲状腺機能低下症では、変化しない³¹⁾、低下する³⁴⁾、増加する³³⁾などの報告がみられる。今回の成績では、HDL-TG が甲状腺機能低下症で危険率 5% 以下で有意に高値だった以外、HDL の各脂質濃度は対照との間に有意の差が認められなかった。このように、HDL-Ch の変化について報告者により結果が異なるのは、HDL-Ch の測定法の違いや、性差や年齢が考慮されているか否かによるのかもしれない。しかしながら、甲状腺機能亢進症の治療によっても HDL 分画中の脂質は有意の変動を示さなかったうえに、血中甲状腺ホルモンと有意な相関を示さなかったことから、甲状腺機能異常における HDL の変化はあってもごく軽微なものと考えられる。

種々の肝疾患に伴うリポ蛋白異常は、リポ蛋白 X の出現に代表される胆道閉塞に伴う異常と実質細胞障害に伴う異常の 2 つに大別される³⁵⁾。肝硬変症に伴う異常は主として後者によるもので、従来、低脂血症とくにエステル型コレステロールの低下を呈する疾患として知られている。急性肝炎の活動期、慢性肝炎、肝硬変症などで HDL-Ch や Apo-A が低下すると報告されている³⁶⁾。しかし、肝硬変症の血漿リポ蛋白組成については十分検索されていない。今回の成績では、VLDL, LDL 分画の脂質の低下が顕著であった。HDL 分画の脂

質濃度は対照と有意差を示さなかったが、HDLの質的異常が認められた。すなわち、HDL 亜分画のうち HDL₃の低下と HDL₂の増加がみられた。Okazaki ら²⁹⁾も高速液体クロマトグラフィーにより HDL₂, HDL₃を分離し、本症では HDL₃-Ch が低下していたと報告しており著者の成績と一致している。

脳血管障害者の病因論に関する血漿脂質、リポ蛋白の役割については多くの報告がある。血漿 Ch や LDL と脳血管障害との関連は少ないという考え方が支配的である。HDL についてもいくつかの報告があるが、その結果は必ずしも一致していない^{37)~40)}。Murai ら³⁹⁾は脳梗塞を皮質枝系と穿通枝系にわけて検討し、いずれにおいても HDL-Ch, HDL-Ch/LDL-Ch 比は低値であったが、皮質枝系梗塞ではその程度が強かったことより、リポ蛋白代謝異常は皮質枝系梗塞と関連があるとしている。また、梶山ら⁴⁰⁾は脳血栓の発作前後で HDL-Ch を測定した結果、発作の 6 ヶ月以上前よりすでに HDL-Ch は低下していたが、発作後はさらに低下したと報告している。今回の成績では、HDL-Ch は低値傾向を示したが有意差はなく、他のリポ蛋白濃度も正常範囲であった。

今回対象とした各疾患では、それぞれ全体としては HDL の有意な低下は認められなかった。しかし、甲状腺機能異常や肝硬変症でみられた低 HDL 血症は血漿リポ蛋白プロファイルからみると特徴ある傾向を示した。すなわち、甲状腺機能亢進症や肝硬変症の低 HDL 血症では LDL-Ch も低値か正常で、HDL-Ch/LDL-Ch 比は低くなかった。一方、甲状腺機能低下症の低 HDL 血症は高 LDL 血症を伴い、HDL-Ch/LDL-Ch 比は低値であった。以上のように、低 HDL 血症は、HDL-Ch/LDL-Ch 比からみた場合不均一なことが明らかである。したがって、低 HDL 血症は表 8 に示すように分類するのが適当と思われる。Type I は HDL-Ch/LDL-Ch 比が低値で、Type II は正常あるいは高値である。Type I はさらに、高 LDL 血症を伴う Ib と高 LDL 血症を伴わない Ia に細分できる。この分類に従えば、甲状腺機能亢進症、肝硬変症（1 例を除く）の低 HDL 血症は Type II、甲状腺機能低下症の低 HDL 血症は Type Ib である。脳梗塞発作後の患者は Type Ia 6 例、Ib 2 例、II 4 例であり、Type I が多くみられたが、Type II の存在も観察された。これは、Murai ら³⁹⁾の指摘しているように脳梗塞の病因が均一ではなく、かつ梶山ら⁴⁰⁾が指摘しているように脳梗塞でみられる低 HDL 血症にはいくつかの因子が関与しているためと考えられる。Type I 低 HDL 血症は動脈硬化症との関連が強いと推察されるが、この点に関しては今後 HDL 低下との関連がより明らかな冠動脈硬化性心疾患についても検討されな

Table 8. Classification of hypo-high density lipoproteinemia.

		HDL-Ch	HDL-Ch / LDL-Ch	LDL-Ch
Type Ia		low	low	not high
Type Ib		low		high
Type II		low	not low	not high

Abbreviations used in this table are the same as in table 1.

ければならない。いずれにしても、本研究により低 HDL 血症は不均一なりポ蛋白組成をもつことが明らかになった。低 HDL 血症と動脈硬化性疾患との関連を検討する際には、その不均一性について十分考慮する必要があると考えられる。

結 論

著者は、低 HDL 血症の不均一性について検討する目的で、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、肝硬変症および脳血管障害者を対象として、まず各病態の血漿リポ蛋白組成を明らかにした。その後、それぞれに認められた低 HDL 血症の血漿リポ蛋白組成を検討し以下の結果を得た。

1. 甲状腺機能亢進症では、血漿 Ch および LDL-Ch が対照に比し有意に低値であった。HDL-Ch は低値傾向を示したが有意差はなく、HDL-Ch/LDL-Ch 比は高値であった。血漿 TG, PL, LDL-TG, PL および VLDL-PL が有意に低値であった。このようなリポ蛋白組成の変化は甲状腺機能亢進症の治療により対照と比較し得る値にまで回復した。HDL-Ch が 45 mg/dl 以下の低 HDL 血症は 13 例中 6 例にみられた。

2. 甲状腺機能低下症では、血漿 Ch および LDL-Ch が対照に比し有意に高値であった。HDL-Ch は対照と有意差はなく、HDL-Ch/LDL-Ch 比は低値傾向を示した。血漿 TG, PL, LDL-TG, PL および HDL-TG が高値であった。低 HDL 血症は 5 例中 2 例に認められた。

3. 血中甲状腺ホルモン濃度と LDL 分画中の各脂質および HDL-Ch/LDL-Ch 比は有意な負および正の相関を示した。HDL 分画中の各脂質とは有意の相関が認められなかった。

4. 肝硬変症では、血漿 Ch, VLDL-Ch, LDL-Ch が対照に比し有意に低値であった。HDL-Ch は対照と有意差なく、HDL-Ch/LDL-Ch 比は有意に高値であった。HDL₃脂質の低値と HDL₂脂質の高値がみられ、HDL の質的異常が認められた。低 HDL 血症は 18 例中 7 例に認められた。

5. 脳血管障害者では, HDL 亜分画を含めいずれのリポ蛋白中脂質も対照と有意差を示さなかった。低 HDL 血症は 29 例中 12 例に認められた。

6. 低 HDL 血症の血漿リポ蛋白組成は, 脳血管障害者を除く各疾患で特徴的であった。甲状腺機能亢進症, 肝硬変症では LDL-Ch が低値で, 抗動脈硬化指数である HDL-Ch/LDL-Ch 比は正常あるいは高値であった。甲状腺機能低下症では LDL-Ch が高値で HDL-Ch/LDL-Ch 比は低値であった。脳血管障害では上記以外に, LDL-Ch が正常で HDL-Ch/LDL-Ch 比が低値を示した症例も多くみられた。

以上の結果より, 低 HDL 血症は血漿リポ蛋白組成上不均一であることが明らかになった。したがって, 低 HDL 血症は HDL-Ch/LDL-Ch 比より, その比の低い Type I と低くない Type II に分けられ, さらに Type I は高 LDL 血症を伴わない Type Ia と, 高 LDL 血症を伴う Ib に細分しようと考えられる。甲状腺機能亢進症, 肝硬変症では Type II 低 HDL 血症を, 甲状腺機能低下症では Type Ib 低 HDL 血症を呈し, 脳梗塞者では Ia, Ib, II ともみられたが Type I が多い傾向を示した。今後, 低 HDL 血症と動脈硬化性疾患の発症や進展の関係を検討する際には, 以上のような低 HDL 血症の不均一性について十分考慮する必要があると考えられた。

稿を終るに臨み, 御指導と御校閲を賜りました竹田亮祐教授に深甚の謝意を表わし, 併せて終始直接御指導, 御鞭撻頂いた中井継彦講師に心から感謝致します。さらに, 本研究遂行に際し御協力頂いた金沢大学医学部第 2 内科第 6 研究室の玉井利孝, 久津見恭典, 小林武嗣, 林多喜王諸兄, 金沢大学がん研究所内科の山田志郎講師, ならびに済生会石川総合病院の中出隆治院長はじめ諸先生方に厚く御礼申し上げます。

なお, 本論文の一部は, 第 22 回日本老年医学会総会 (昭和 55 年 9 月, 札幌), 日本動脈硬化学会昭和 55 年度冬期大会 (昭和 55 年 12 月, 東京), 第 13 回日本動脈硬化学会総会 (昭和 56 年 5 月, 久留米), 第 54 回日本内分泌学会総会 (昭和 56 年 6 月, 岡山) および 6th International Symposium on Atherosclerosis (1982 年, West Berlin, F. R. G.) に発表した。

文 献

- 1) Walton, K. W.: Pathogenic mechanism in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, **35**, 542-558 (1975).
- 2) Crepaldi, G., Fellin, R., Briani, G., Baggi, G., Manzato, E. and Veronese, R.: Prevalence of coronary artery and peripheral artery disease in patients with different types of hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, **26**, 593-602 (1977).
- 3) 中井継彦・山田志郎・玉井利孝・小林武嗣・林多

喜王・久津見恭典・竹田亮祐: 高比重リポ蛋白 (HDL) またはリポ蛋白 A の機能——低 HDL 血症は動脈硬化性疾患の独立した危険因子となりうるか。医学のあゆみ, **108**, 73-85 (1979).

4) 中井継彦・笈田耕治: 低 HDL 血症と低 LDL 血症. *Medicina*, **19**, 810-812 (1982).

5) Kannel, W. B., Castelli, W. P. and Gordon, T.: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Framingham Study. *Ann. Int. Med.*, **90**, 85-91 (1979).

6) Wieland, H., Seidel, D., Wiegand, V. and Kreuzer, H.: Serum lipoproteins and coronary artery disease (CAD); Comparison of the lipoprotein profile with the results of coronary angiography. *Atherosclerosis*, **31**, 269-280 (1980).

7) Zampogna, A., Luria, M. H., Manubens, S. J. and Luria, M. A.: Relationship between lipids and occlusive coronary artery disease. *Arch. Intern. Med.*, **140**, 1067-1069 (1980).

8) Havel, R. J., Eder, H. A. and Bragdon, J. H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.*, **34**, 1345-1353 (1955).

9) Tamai, T., Nakai, T., Yamada, S., Kobayashi, T., Hayashi, T., Kutsumi, Y. and Takeda, R.: Effects of oxandrolone on plasma lipoproteins in patients with type IIa, IIb and IV hyperlipoproteinemia: Occurrence of hypo-high density lipoproteinemia. *Artery*, **5**, 125-143 (1979).

10) Zlatkis, A. and Zak, B.: Study of a new cholesterol reagent. *Anal. Biochem.*, **29**, 143-148 (1969).

11) Fletcher, M. J.: A colorimetric method for estimating serum triglycerides. *Clin. Chim. Acta*, **22**, 393-397 (1968).

12) Möllering, H. and Bergmeyer, H. U.: Lecithin, p1813-1818. In H. U. Bergmeyer (ed.), *Methods of enzymatic analyses*, 2nd English Edition, Verlag Chemie Weinheim Academic Press Inc., New York and London, 1974.

13) 川東正範: 慢性散在性甲状腺炎の組織像と甲状腺機能の対比ならびにその経年変化。日内分泌誌, **55**, 887-903 (1979).

14) Hoff, H. F., Kie, J. T., Titus J. L., Bajardo, R. J., Jackson, R. L., DeBakey, M. E. and Gotto, A. M., Jr.: Lipoproteins in atherosclerotic lesions. Localization by immunofluorescence of apo-low

density lipoproteins in human atherosclerotic arteries from normal and hyperlipoproteinemics. *Arch. Pathol.*, **99**, 253-258 (1975).

15) Hoff, H. F., Heideman, C. L., Jackson, R. L., Bajardo, R. J., Kim, H. S. and Gotto, A. M., Jr.: Localization patterns of plasma apolipoproteins in human atherosclerotic lesions. *Circ. Res.*, **37**, 72-79 (1975).

16) Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B. and Dawber, T. R.: High density lipoprotein as a prospective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. *Am. J. Med.*, **62**, 707-714 (1977).

17) 中井継彦・笈田耕治: リポ蛋白代謝における HDL の役割をめぐって. *臨床科学*, **18**, 1374-1379 (1982).

18) 中井継彦・竹田亮祐: トリグリセリドリッチリポ蛋白 (カイロミクロンおよび VLDL) からの HDL 前駆体の形成. *医学のあゆみ*, **111**, 232-233 (1979).

19) Glueck, C. J., Gartside, P., Fallat, R. W., Sielski, J. and Steiner, P. M.: Longevity syndrome: Familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia. *J. Lab. Clin. Med.*, **88**, 941-957 (1976).

20) Naito, H. K., Greenstreet, R. L., David, J. A., Sheldon, W. L., Shirey, E. K., Lewis, R. C., Proudfit, W. L. and Gerrity, R. G.: HDL-cholesterol concentration and severity of coronary atherosclerosis determined by cine-angiography. *Artery*, **8**, 101-112 (1980).

21) Camejo, G., Cortez, M. M., Lopez, F., Starosta, R., Mosquera, B. and Socorro, L.: Factors modulating the interaction of LDL with an arterial lipoprotein complexing proteoglycan: The effect of HDL. *Acta Med. Scand. (Suppl.)*, **632**, 159-164 (1980).

22) Warnick, G. R., Cheung, M. C. and Albers, J. J.: Comparison of current methods for high-density lipoprotein cholesterol quantitation. *Clin. Chem.*, **25**, 596-604 (1979).

23) Cobb, S. A. and Sanders, J. L.: Enzymic determination of cholesterol in serum lipoproteins separated by electrophoresis. *Clin. Chem.*, **24**, 1116-1120 (1978).

24) Warnick, G. R. and Albers, J. J.: A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J. Lipid Res.*, **19**, 65-76

(1978).

25) Steele, B. W., Koehler, D. F., Azar, M. M., Blaszkowski, T. P., Kuba, K. and Depsey, M. E.: Enzymatic determinations of cholesterol in high-density lipoprotein fractions prepared by a precipitation technique. *Clin. Chem.*, **22**, 98-101 (1976).

26) 笈田耕治・中井継彦・山田志郎・玉井利孝・久津見恭典・小林武嗣・林多喜王・竹田亮祐: 低 HDL 血症の病態に関する研究——超遠心法, 各種沈殿法キットによる HDL-Cholesterol 測定法の比較検討. *動脈硬化*, **8**, 537-547 (1980).

27) Wallentin, L. and Fahraeus, L.: HDL₁ and HDL₂ determination by a combined ultracentrifugation and precipitation procedure. *Clin. Chim. Acta*, **16**, 199-208 (1981).

28) 笈田耕治・中井継彦・玉井利孝・山田志郎・小林武嗣・林多喜王・久津見恭典・竹田亮祐: Gradient gel electrophoresis による HDL 亜分画の検討. *動脈硬化*, **9**, 609-616 (1971).

29) Okazaki, M., Hagiwara, N. and Hara, I.: Heterogeneity of human serum high density lipoproteins on high performance liquid chromatography. *J. Biochem. (Tokyo)*, **92**, 517-524 (1982).

30) Wahlqvist, M. L., Fidge, N. H. and Lomas, F.: Lipoprotein composition in hypothyroidism. *Clin. Chim. Acta*, **77**, 269-274 (1977).

31) Ballantyne, F. C., Epenetos, A. A., Caslake, M., Forsythe, S. and Ballantyne, D.: The composition of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein subfractions in primary hypothyroidism and the effect of hormone-replacement therapy. *Clin. Sci.*, **57**, 83-88 (1979).

32) Feely, J., Iqbal, S. J., Isles, T. E. and Barkry, M.: Total cholesterol/HDL-cholesterol ratio in hyperthyroidism, hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. *Horm. Metab. Res.*, **12**, 560-561 (1980).

33) Scottolini, A. G., Bhagavan, N. V., Oshiro, T. H. and Abe, S. Y.: Serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations in hypo- and hyperthyroidism. *Clin. Chem.*, **26**, 584-587 (1980).

34) Agdeppa, D., Macaron, C., Mallik, T. and Schnuda, N. D.: Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **49**, 726-729 (1979).

35) Sabesin, S. M., Bertram, P. D. and Freeman,

- M. R.: Lipoprotein metabolism in liver disease. *Adv. Intern. Med.*, **25**, 117-146 (1980).
- 36) Vergani, C., Trovato, G., Delu, A., Pietrogrande, M. and Dioguardi, N.: Serum total lipids, lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A in acute viral hepatitis and chronic liver disease. *J. Clin. Pathol.*, **31**, 772-778 (1978).
- 37) Noma, A., Matsushita, S., Komori, T., Abe, K., Okabe, H., Kuramoto, K. and Murakami, M.: High and low density lipoprotein cholesterol in myocardial and cerebral infarction. *Atherosclerosis*, **32**, 327-331 (1979).
- 38) Rössner, S., Kjellin, K. G., Mettinger, K. L., Siden, A. and Söderström, C. E.: Normal serum-cholesterol but low H. D. L.-cholesterol concentration in young patients with ischemic cerebrovascular disease. *Lancet*, **1**, 577-579 (1978).
- 39) Murai, A., Tanaka, T., Miyahara, T. and Kameyama, M.: Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke*, **12**, 167-172 (1981).
- 40) 梶山悟郎・川本敏雄・久保田茂夫・三好秋馬・山田勝士・中川公博: 虚血性脳血管障害者の発作前および直後の HDL-コレステロール——18 例経時的観察. *日老医誌*, **17**, 595-600 (1980).

Clinical Features of Hypo-High Density Lipoproteinemia: Heterogeneity and Classification of Hypo-High Density Lipoproteinemia Koji Oida, Department of Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **92**, 50—62 (1983)

Key words: HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Thyroid dysfunction, Liver cirrhosis, Cerebrovascular diseases.

Abstract

The purpose of the present study was to investigate the plasma lipoprotein compositions of hypo-high density lipoproteinemia (hypo-HDL). The patients with hyper- or hypothyroidism, liver cirrhosis (LC) and cerebrovascular diseases (CVD), in which HDL-cholesterol (Ch) had been reported to decrease, were examined. Lipoprotein fractions were isolated by sequential ultracentrifugation. In the untreated hyperthyroid subjects, Ch and triglyceride (TG) in plasma and low density lipoprotein (LDL: $1.006 < d < 1.063$ g/ml) were low. Ch in HDL ($d > 1.063$ g/ml) showed the tendency to decrease. HDL-Ch/LDL-Ch which had been shown to be an antiatherogenic index was significantly higher than controls. In the untreated hypothyroid subjects, plasma Ch and LDL-Ch were significantly higher than controls. HDL-Ch and HDL-Ch/LDL-Ch were within normal range. The levels of serum thyroid hormones showed significantly negative correlations with lipids in LDL. In the patients with LC, lipids in plasma and very low density lipoprotein (VLDL: $d < 1.006$ g/ml), LDL-Ch and LDL-phospholipids were low. HDL-Ch/LDL-Ch was significantly higher than controls. Although HDL-Ch was within the normal range, there were the following qualitative changes of HDL: significant decrease of lipids in HDL₃ ($d > 1.125$ g/ml) and increase of those in HDL₂ ($1.063 < d < 1.125$ g/ml). In the patients with CVD such as survivors of cerebral infarction (CI), transient ischemic attack and Parkinson's syndrome, all lipids in plasma and lipoprotein fractions were within the normal range. Hypo-HDL (HDL-Ch ≤ 45 mg/dl) was observed in 6 of 13 hyperthyroidisms, 2 of 5 hypothyroidisms, 7 of 18 LC's and in 12 of 29 CVD's (of 22 CI). LDL-Ch was low and HDL-Ch/LDL-Ch was normal or high in hypo-HDL of hyperthyroidism and LC except for one case. In hypo-HDL of hypothyroidism, LDL-Ch was high and HDL-Ch/LDL-Ch was low. However, many patients with hypo-HDL of CI showed normal LDL-Ch and low HDL-Ch/LDL-Ch in

addition to the two patterns mentioned above. These observations suggest that hypo-HDL is heterogeneous and should be divided into two groups: type I and type II. The ratio of HDL-Ch/LDL-Ch is low in the former but is normal or high in the latter. Furthermore, there may be two subcategories in type I, namely Ia and Ib. The level of LDL-Ch is not high in the former but is high in the latter. Preliminary data further suggest that type I appears to be much more closely related to atherosclerotic diseases than does type II.