

肝硬変症における血清リポ蛋白の検討－HDLの亜分画(HDL2,HDL3)と肝機能および性ホルモンとの関連

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: 京井, 優典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7874

肝硬変症における血清リポ蛋白の検討

- HDL の亜分画 (HDL₂, HDL₃) と肝機能 および性ホルモンとの関連 -

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

京 井 優 典

(昭和61年5月8日受付)

肝硬変症における血清リポ蛋白, 主として高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein, HDL) の亜分画 HDL₂, HDL₃ と各種肝機能検査指標及び性ホルモンとの関連性を検討した。対象は肝硬変 30 例で, 慢性肝炎 11 例, 正常者 11 例と比較した。年齢は, 31 歳から 48 歳, 全て男性で, リポ蛋白の分画は超遠心分離法で行った。その結果, 肝硬変で HDL₃ 総コレステロール (total cholesterol, TC) が著明に低下しており, アルブミン (albumin, Alb) 値やコリン・エステラーゼ (choline esterase, Ch-E) 活性との間に有意の正の相関がみられた。HDL₂・TC は高値を示す傾向にあり, 特に, 非アルコール性肝硬変で正常者に比し, 有意に高値を示した。また, GOT, GPT, ICG 15 分停滞率との間に有意の正の相関がみられた。血清エストラジオール (estradiol, E₂) 値は肝硬変の病期や成因で分けた検討では差異がみられなかったが, 女性化乳房, くも状血管腫を有する群で正常者に比し有意に高値を示した。また, これら臨床症状を有する群で HDL₂・TC が正常者に比し有意に増加していた。さらに, HDL₂・TC が 35 mg/dl 以上の高値群では正常者に比し E₂ が有意に高値を示した。テストステロン (testosterone, T) 値は非代償性肝硬変で低下しており, Alb 値, Ch-E 活性との間に有意の正の相関がみられ, HDL₂・TC, HDL₃・TC との間にも, それぞれ正の相関がみられた。以上の結果より, 肝硬変では肝での合成障害のため HDL₃ が低下し, 異化障害により HDL₂ が増加傾向を示したものと推測された。また, 肝硬変において性ホルモンの異常が HDL 代謝異常に関連している可能性が示唆された。

Key words liver cirrhosis, lipoprotein, HDL cholesterol, sex hormone

肝疾患におけるリポ蛋白代謝異常に関して, 高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein, HDL) の低下が指摘されており¹⁾⁻³⁾, 沈澱法で分離された HDL 総コレステロール (total cholesterol, TC) 値が肝障害の重症度や経過を知る 1 つの指標になるとされてきた⁴⁾。

近年, HDL として総称されるリポ蛋白中には HDL₂, HDL₃ 等, 亜分画の存在することが知られ, その構造と生理的機能が単一でない⁵⁾ことが明らかになるにつれ, HDL に関する研究は, HDL₂, HDL₃ の亜分

画に分けて検討されるようになった。肝硬変では超遠心分離法⁶⁾⁷⁾や高速液体クロマトグラフィー⁸⁾⁹⁾などを用いて分離, 測定した成績が報告されているが, いずれも, 症例数が少なかつたり, 肝機能検査との比較など十分な検討は行なわれていない。

一方, 肝硬変では女性化乳房, くも状血管腫などの臨床症状を有する症例があり, 性ホルモンの異常が指摘されている¹⁰⁾¹¹⁾。HDL に性差がみられることから¹²⁾¹³⁾, 肝硬変では性ホルモンの異常によるリポ蛋白代謝の変動も推測されるが, この点に関しての報告は

Abbreviations: Alb, albumin; A1-P, alkaline phosphatase; Ch-E, choline esterase; E₂, estradiol; FC, free cholesterol; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; HDL, high density lipoprotein; H-TGL, hepatic triglyceride lipase; ICG R₁₅, indocyanine green retention rate at 15 minutes; LC, liver cirrhosis; LCAT, lecithin

みあたらぬ。そこで著者は肝硬変患者において、肝機能および性ホルモンがリポ蛋白代謝に及ぼす影響を知る目的で、リポ蛋白を超遠心分離法を用いて分析し、特に、 HDL_2 、 HDL_3 の亜分画と肝機能検査指標および性ホルモンとの関連性を検討した。

対象および方法

I. 対 象

金沢大学第2内科および関連病院に入院し、臨床的、組織学的に診断された肝硬変30例(アルコール性肝硬変15例、非アルコール性肝硬変13例、分類不能2例)を対象とし、慢性肝炎11例、正常者11例と比較検討した。アルコール性肝硬変の診断はHBs抗原陰性で、輸血歴はなく、1日5合以上の飲酒を10年以上続けたか、あるいは、これに相当する積算飲酒量を有するものとした。また、HBs抗原陽性の大家酒家は分類不能として区別した。年齢は31歳~48歳、全て男性で、年齢には、どの群間にも有意差がなかった。肥満、糖尿病など脂質代謝に影響を与える疾患や血清ビリルビン値5mg/dl以上の黄疸例は除外した。

II. 血清リポ蛋白の分離

採血は12時間以上絶食後早朝空腹時に行った。室温にて血清を分離後、4°Cに保存した。血清リポ蛋白の分離はHavelらの方法¹⁴⁾に従い超遠心分離法にて行った。まず、血清2mlをセルロースナイトレートチューブに入れ、さらに0.01% EDTAを含む比重1.006のNaCl液3.5mlを重層した後、Beckman L5-50B, 50Ti rotorで4°C、40,000回転で20時間遠心後、上層1.5mlを採取し、超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)分画を得た。次に、下層4mlに1.5mlのKBr液を重層し、溶媒の比重を1.063とし、4°C、40,000回転で30時間遠心後、上層1.5mlを採取し、低比重リポ蛋白(low density lipoprotein, LDL)分画を得た。さらに、下層4mlに1.5mlのKBr液を重層し、比重を1.125とし4°C、40,000回転で48時間遠心後、上層1.5mlを採取し、 HDL_2 分画を得た。下層は HDL_3 とした。

III. 血清脂質の測定

各分画のTC、遊離コレステロール(free cholesterol, FC)、中性脂肪(triglyceride, TG)、リン脂質(phospholipid, PL)は、それぞれ酵素法で測定した。

IV. 性ホルモンの測定

血清エストラジオール(estradiol, E_2)、テストステ

ロン(testosterone, T)は各々ラジオイムノアッセイにて測定した。 E_2 のアッセイ内変動は6.6%、アッセイ間変動は9.1%であり、Tのアッセイ内変動は5.4%、アッセイ間変動は8.8%であった。

V. 検 定 法

各測定値に対する統計は、相関分析、Studentのt検定により行い、表4については X^2 検定を行った。危険率 $p < 0.05$ を有意差として判定した。

成 績

I. 慢性肝炎患時のリポ蛋白分画脂質組成

各々の疾患でのリポ蛋白分画の脂質組成は表1の如く、慢性肝炎において正常者に比し、VLDLの分画ではFC/TC比の上昇、LDL分画ではTCの低下とTGの増加がみられ、FC/TC比の上昇、TC/TG比、TC/PL比の低下がみられた。 HDL_2 分画ではPLの増加、TC/TG比、TC/PL比の低下がみられた。 HDL_3 分画ではTCおよびPLが低下しており、FCの増加、FC/TCの比の上昇、TC/TG比の低下がみられた。肝硬変では正常者に比し、VLDL分画では全脂質成分の低下、TC/TG比の上昇がみられた。LDL分画ではTC、PLの低下とTGの増加傾向があり、FC/TC比の上昇、TC/TG比、TC/PL比の低下がみられた。 HDL_2 分画では全脂質成分の増加傾向があり、特に、FC、TG、PLは有意に増加していた。また、FC/TC比の上昇、TC/PL比の低下がみられた。 HDL_3 分画ではTCおよびPLの著しい低下とFC/TC比の上昇、TC/TG比の低下がみられた。

II. 慢性肝炎患時の $HDL_2 \cdot TC$ 、 $HDL_3 \cdot TC$ の分布

図1の如く、慢性肝炎において $HDL_2 \cdot TC$ の平均値は正常者とほぼ同じであるが、分散は大であった。肝硬変においては $HDL_2 \cdot TC$ は増加傾向にあり、個々の症例で検討すると分散傾向がさらに顕著にみられた。 $HDL_3 \cdot TC$ は肝硬変において著しく低下しており、慢性肝炎と比較しても有意に低下していた。

III. 肝硬変における性ホルモンの検討

図2の如く、肝硬変を病期別、成因別に分けて、 E_2 、T値および E_2/T 比を比較検討した。非代償性肝硬変では正常者および代償性肝硬変に比しT値が有意に低下しており、 E_2/T 比が有意に上昇していた。アルコール性肝硬変と非アルコール性肝硬変との間には E_2 、T値に差異がみられなかったが、非アルコール性肝硬変では正常者に比し E_2/T 比が有意に上昇してい

cholesterol acyltransferase; LDL, low density lipoprotein; LPL, lipoprotein lipase; PL, phospholipid; T, testosterone; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; VLDL, very low density lipoprotein; γ -GTP, γ -glutamyl transpeptidase.

Table 1. Serum lipid levels and compositions of lipoproteins in patients with liver cirrhosis and chronic hepatitis and in normal control

	Liver cirrhosis	Chronic hepatitis	Normal control
VLDL			
TC (mg/dl)	6.9±0.8***	15.3±2.1	14.5±1.8
FC (mg/dl)	3.7±0.4**	7.4±0.7	6.1±0.8
TG (mg/dl)	16.6±3.1***	37.8 ±6.7	41.8±7.0
PL (mg/dl)	6.2±0.9**	12.3±2.5	13.1±2.3
FC/TC	0.567±0.051	0.508±0.033*	0.415±0.028
TC/TG	0.613±0.061*	0.566±0.120	0.391±0.043
TC/PL	1.252±0.137	1.458±0.137	1.326±0.203
LDL			
TC (mg/dl)	74.4±4.9***	87.8±6.2*	110.4±5.1
FC (mg/dl)	26.5±1.8	26.6±2.0	29.1±1.2
TG (mg/dl)	33.4±2.3	33.5±2.8*	25.5±2.2
PL (mg/dl)	57.6±3.4*	63.7±4.1	72.1±2.9
FC/TC	0.361±0.011***	0.304±0.013*	0.265±0.006
TC/TG	2.368±0.151***	2.705±0.168***	4.635±0.425
TC/PL	1.279±0.028***	1.375±0.024**	1.532±0.035
HDL₂			
TC (mg/dl)	35.0±2.6	28.4±2.7	28.1±0.9
FC (mg/dl)	11.7±1.1**	6.4±0.8	5.3±0.3
TG (mg/dl)	14.4±1.1*	13.2±1.7	10.0±1.2
PL (mg/dl)	64.1±4.9**	46.9±4.1**	39.7±2.0
FC/TC	0.325±0.016***	0.229±0.028	0.187±0.008
TC/TG	2.619±0.177	2.275±0.206*	3.248±0.413
TC/PL	0.558±0.014***	0.603±0.019**	0.721±0.034
HDL₃			
TC (mg/dl)	13.3±0.8***	19.0±0.4***	26.0±1.0
FC (mg/dl)	4.6±0.5	4.4±0.4*	3.0±0.3
TG (mg/dl)	7.7±0.5	9.3±1.0	8.3±1.3
PL (mg/dl)	34.1±1.9***	52.7 ±2.2**	63.5±2.4
FC/TC	0.369±0.045**	0.231±0.024***	0.115±0.011
TC/TG	1.936±0.170***	2.375±0.314*	4.082±0.714
TC/PL	0.394±0.011	0.366±0.015	0.414±0.020

Values are the mean±SEM.

*p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs. normal control

た。次に図3の如く、女性化乳房、くも状血管腫の有無に分けて検討した。これらの臨床症状を有する群では正常者に比しE₂値の増加とE₂/T比の有意の上昇がみられたが、有しない群との間には有意差がみられなかった。表2は肝硬変症におけるE₂、T値およびE₂/T比と各種肝機能検査指標との相関をみた成績である。E₂はどの肝機能検査指標とも有意の相関を示さなかったが、血清Tとアルブミン(albumin, Alb)値、コリン・エステラーゼ(choline esterase, Ch-E)活性との間には有意の正の相関がみられ、E₂/TとAlb値との間には有意の負の相関がみられた。

IV. 肝硬変症における HDL₂・TC 値の検討

著者は肝硬変で HDL₂・TC が高値を示す症例があ

る事実に着目し、正常者における平均値±2×標準偏差(28.1±6.2 mg/dl)を参考にして、HDL₂・TCを35 mg/dl以上の高値群(I群)16例、21 mg/dl以上35 mg/dl未満の正常群(II群)8例、21 mg/dl未満の低値群(III群)6例の3群に分けて種々の検討を行なった。

1. HDL₂・TC 値別にみた血清コレステロール、各種リポ蛋白脂質組成、HDL₂脂質組成比

表3に示した如く、I群で血清コレステロールが、II群、III群に比し有意に高値を示したが、VLDL・TC、LDL・TC、HDL₃・TC、VLDL・TGには3群間に有意差がなかった。また、HDL₂の脂質組成比にも有意差はなかった。

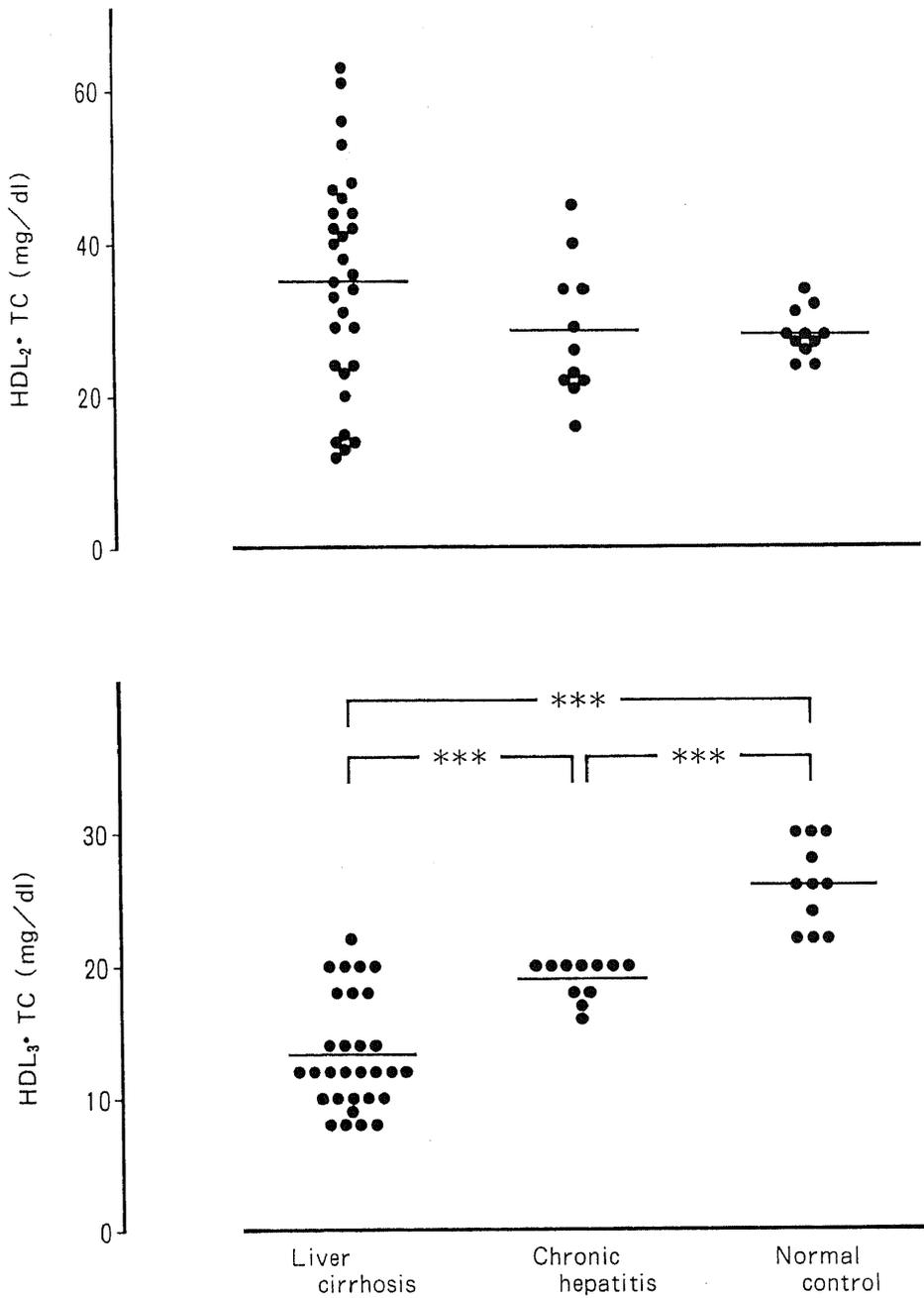


Fig. 1. Serum levels of HDL₂- and HDL₃- total cholesterol in patients with liver cirrhosis and chronic hepatitis and in normal control. Each bar indicates the mean. *** p < 0.001.

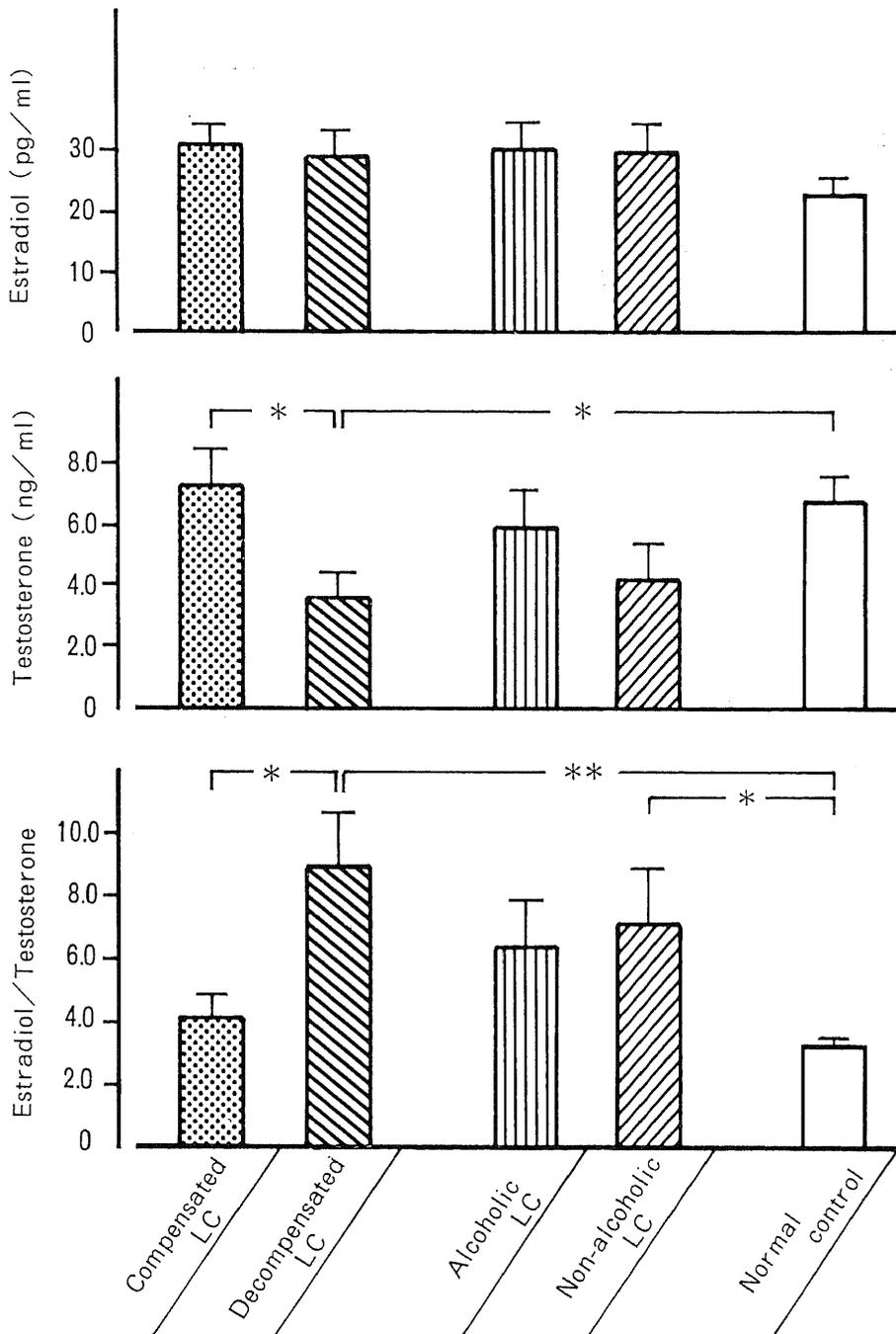


Fig. 2. Serum estradiol, testosterone levels and estradiol/testosterone ratios in patients with liver cirrhosis and in normal control. Each column indicates the mean \pm SEM. Abbreviation: LC, liver cirrhosis.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

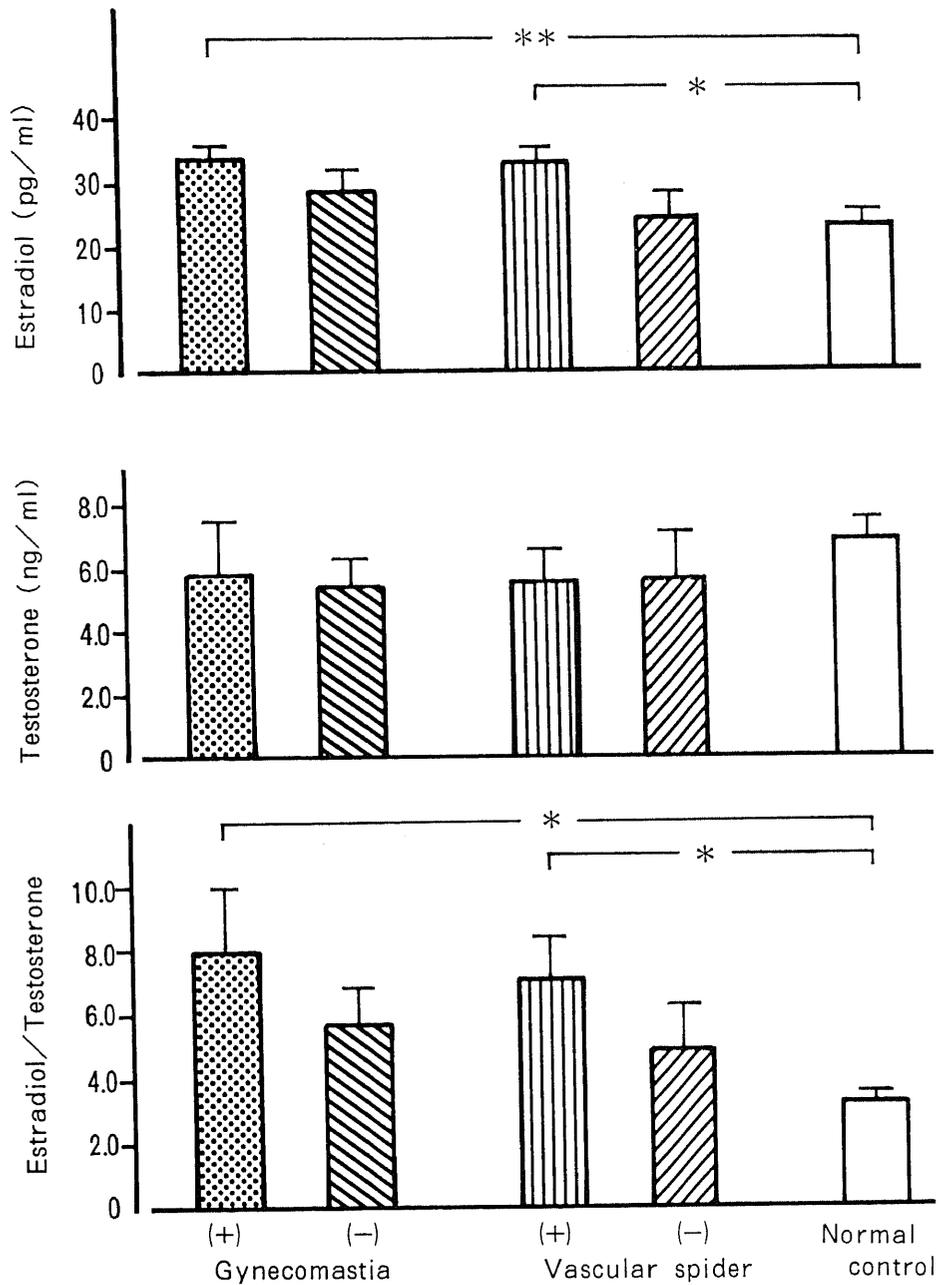


Fig. 3. Serum estradiol, testosterone levels and estradiol/testosterone ratios in cirrhotic patients with and without gynecomastia or vascular spider. Each column indicates the mean \pm SEM.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 2. Correlation coefficients between sex hormones and liver function tests in patients with liver cirrhosis

	GOT	γ -GTP	Alb	Ch-E	ICGR ₁₅
E ₂ n=19	0.039	-0.060	0.306	0.287	0.011
T n=19	0.369	0.195	0.749**	0.532*	-0.111
E ₂ /T n=15	-0.117	0.147	-0.514*	-0.451	0.059

* p<0.05, ** p<0.01

Table 3. Serum total cholesterol, lipoprotein lipid levels and compositions of HDL₂ in each group

HDL ₂ ·TC (Group)	I (>35mg/dl) n=16	II (35mg/dl ≥ 21mg/dl) n=8	III (<21mg/dl) n=6
Serum · TC (mg/dl)	162.8±8.9** _#	130.5±9.5	109.1±11.0
VLDL · TC (mg/dl)	7.0±1.1	5.9±1.7	7.7±1.7
LDL · TC (mg/dl)	83.6±6.8	71.9±9.2	63.1±9.8
HDL ₃ · TC (mg/dl)	13.2±1.2	13.5±1.3	13.2±1.7
VLDL · TG (mg/dl)	15.2±3.5	9.1±2.0	25.3±8.3
HDL ₂ · FC/TC	0.328±0.014	0.343±0.030	0.305±0.044
HDL ₂ · TC/TG	2.825±0.262	2.741±0.400	2.212±0.276
HDL ₂ · TC/PL	0.555±0.010	0.559±0.019	0.562±0.045

Values are the mean±SEM.

** p<0.01 vs. group III. # p<0.05 vs. group II

Table 4. Incidence of cirrhosis classified by stages or by etiology in each group.

HDL ₂ ·TC (Group) Classification	I (>35mg/dl) n=16	II (35mg/dl ≥ 21mg/dl) n=8	III (<21mg/dl) n=6	Total 30
Stage				
Compensated	10	3	4	17
Decompensated	6	5	2	13
Etiology				
Alcoholic	4	6	5	15
Non-alcoholic	11*	1	1	13
Unclassified	1	1	0	2

* p<0.01 vs. alcoholic

Table 5. HDL₂ total cholesterol levels and liver function tests in patients with alcoholic liver cirrhosis and non-alcoholic liver cirrhosis

	HDL ₂ ·TC (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	Alb (g/dl)	ICGR ₁₅ (%)
Alcoholic LC	27.8±3.1	60.5±7.2	38.8±10.0	81.4±19.2	3.5±0.2	30.8±5.1
Non-alcoholic LC	43.3±3.7** _#	106.8±2.0*	76.2±16.2	59.6±12.9	3.7±0.2	41.1±4.2
Normal control	28.1±0.9					

Values are the mean±SEM. Abbreviation; LC, liver cirrhosis.

* p<0.05, ** p<0.01 vs. alcoholic LC.

p<0.01 vs. normal control

Table 6. Liver function tests in each group

HDL ₂ ・TC (Group)	I (> 35mg/dl) n=16	II (35mg/dl ≧ 21mg/dl) n=8	III (< 21mg/dl) n=6
GOT (IU/l)	111.6 ± 18.7*	67.3 ± 10.1	50.1 ± 8.6
GPT (IU/l)	79.7 ± 15.6*	47.8 ± 17.4	29.3 ± 6.4
Al-P (IU/l)	245.7 ± 24.7	209.8 ± 37.0	185.3 ± 22.2
γ-GTP (IU/l)	55.2 ± 13.3	105.3 ± 30.3	58.6 ± 15.2
Alb (g/dl)	3.69 ± 0.22	3.33 ± 0.19	3.68 ± 0.24
Ch-E (Δ PH)	0.36 ± 0.03	0.40 ± 0.05	0.38 ± 0.07
ICGR ₁₅ (%)	43.7 ± 4.6**	38.4 ± 5.5*	20.9 ± 5.1

Values are the mean ± SEM. * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. group III

2. 病期, 成因別にみた HDL₂・TC

表4に示した如く, I群の症例は肝硬変30例中16例(53.3%)にみられた. 病期別の検討では差異がみられなかったが, 成因別に検討すると, I群の症例はアルコール性肝硬変15例中4例(26.7%), 非アルコール性肝硬変13例中11例(84.6%)にみられ, 非アルコール性肝硬変にHDL₂・TCの高値例が有意に多く認められた. 表5は成因別に検討したHDL₂・TC値と肝機能検査指標を示す. 非アルコール性肝硬変で, HDL₂・TCはアルコール性肝硬変および正常者に比し有意に増加しており, GOT, GPT, ICG 15分停滞率(indocyanine green retention rate at 15 minutes, ICGR₁₅)がアルコール性肝硬変に比し, 有意な高値または高値傾向を示した.

3. 肝機能検査指標とHDL₂・TCとの関係

表6に示した如く, I群でGOT, GPT, ICGR₁₅が, また, II群ではICGR₁₅がIII群に比し有意に上昇していた. しかし, 胆管系酵素のアルカリフォスファターゼ, γ-GTP, 肝の実質機能を反映するAlb, Ch-Eには3群間に有意差はなかった.

4. 性ホルモンとHDL₂・TCとの関係

図4に示した如く, HDL₂・TC値にもとづいてI群とII・III群に分け, 血清E₂, T値およびE₂/T比を比較検討した. I群でE₂は正常者に比し有意に高値を示した. II・III群で, TはI群および正常者に比し有意に低値を示し, E₂/T比は正常者に比し有意に上昇していた. 次に図5の如く, 肝硬変を女性化乳房, くも状血管腫の有無に分け, HDL₂・TC値を比較検討した. 女性化乳房を有する例は9例中7例に, くも状血管腫を合併していた. これらの臨床症状を有する群ではHDL₂・TCが正常者に比し有意に高値を示した. また, 臨床症状を有さない群と比較しても高値を示す傾向があった.

V. 肝硬変症におけるHDLと肝機能検査指標および性ホルモンとの相関

表7に示した如く, HDL・TC, HDL₂・TC, HDL₃・TCと各種肝機能検査指標, E₂, T値およびE₂/T比との相関を検討した. HDL・TCはGOT, GPT, ICGR₁₅, Tと有意の正の相関を示した. HDL₂・TCはGOT, GPT, ICGR₁₅と有意の正の相関を示した. HDL₃・TCはAlb, Ch-E, Tと有意の正の相関, ICGR₁₅と有意の負の相関を示した.

考 察

肝はリポ蛋白の合成^{15)~17)}と異化^{18)~20)}に重要な役割を果しているとともに, リポ蛋白代謝に影響を及ぼすlecithin; cholesterol acyltransferase (LCAT)²¹⁾²²⁾や肝性リパーゼ(hepatic triglyceride lipase, H-TGL)²³⁾²⁴⁾の合成も行っている. 従って, 肝疾患時には種々のリポ蛋白代謝異常を来すことが考えられる^{1)~3)}.

著者の成績では慢性肝炎から肝硬変へと肝障害が重症になるにつれ, リポ蛋白分画脂質組成の変化はより顕著にみられた. VLDLの低下は肝での合成障害を示唆しており²⁵⁾, LDL分画でTC, PLの低下に対してTGの増加傾向がみられたことは, H-TGLの肝での合成低下²⁴⁾²⁶⁾を反映し, TGの異化障害を示している²⁷⁾. これらの成績は中井ら⁶⁾, 板倉ら⁷⁾の成績に合致する.

HDL₃は肝硬変で低下するとされており^{6)~9)}, Okazakiら⁹⁾の高速度液体クロマトグラフィーを用いた分析では, HDL₃・TCは肝硬変で低すぎるため, Alb値, Ch-E活性との間に相関がみられていない. 著者の成績では, HDL₃・TCとAlb値, Ch-E活性との間に有意の正の相関がみられ, HDL₃・TCが肝での蛋白合成を示す1つの指標になり得るものと考えられた.

HDL₂・TCに関しては, 肝硬変で増加している報告

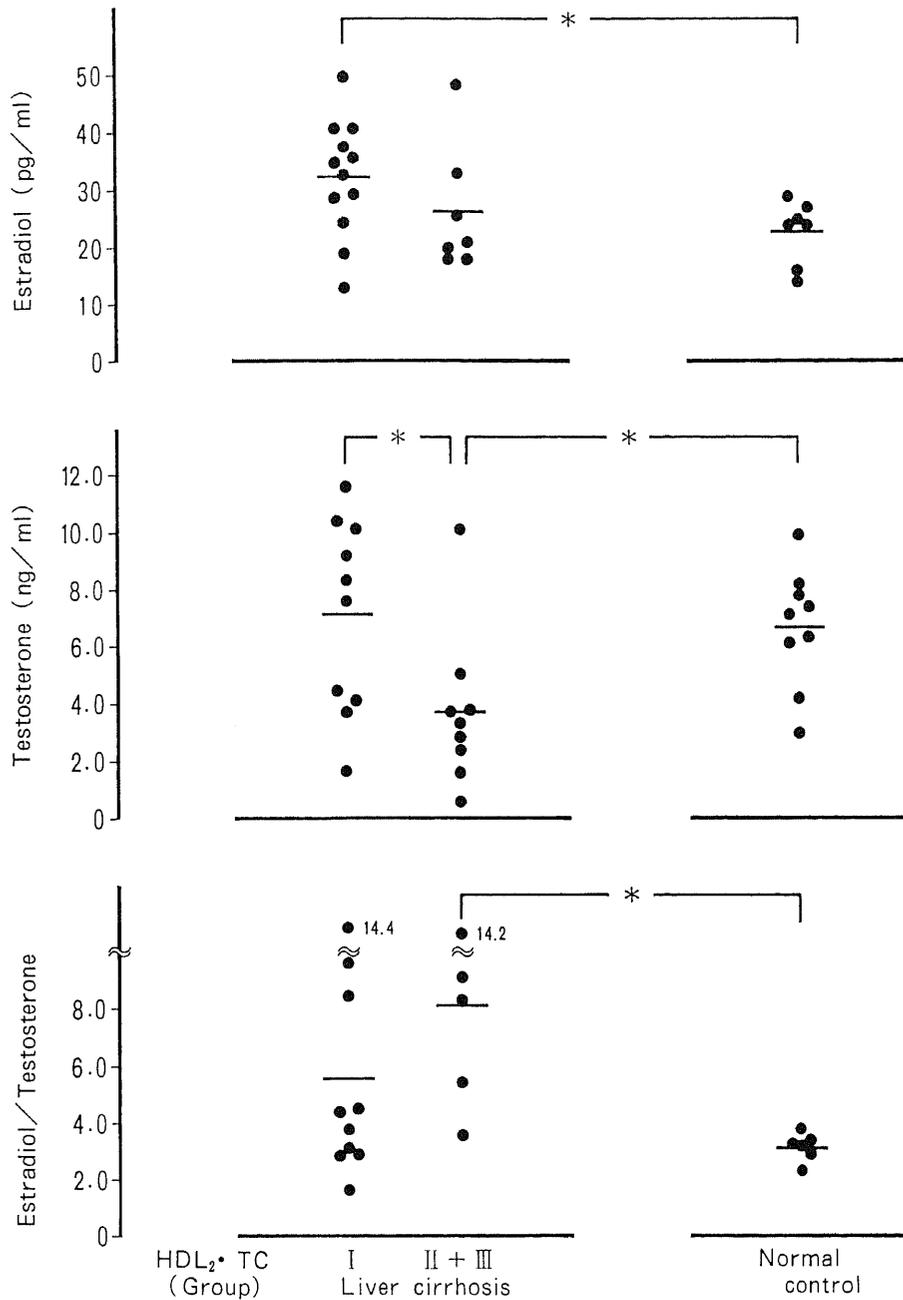


Fig. 4. Serum estradiol, testosterone levels and estradiol/testosterone ratios of group I, group II + III and normal control. Each bar indicates the mean.

* p < 0.05.

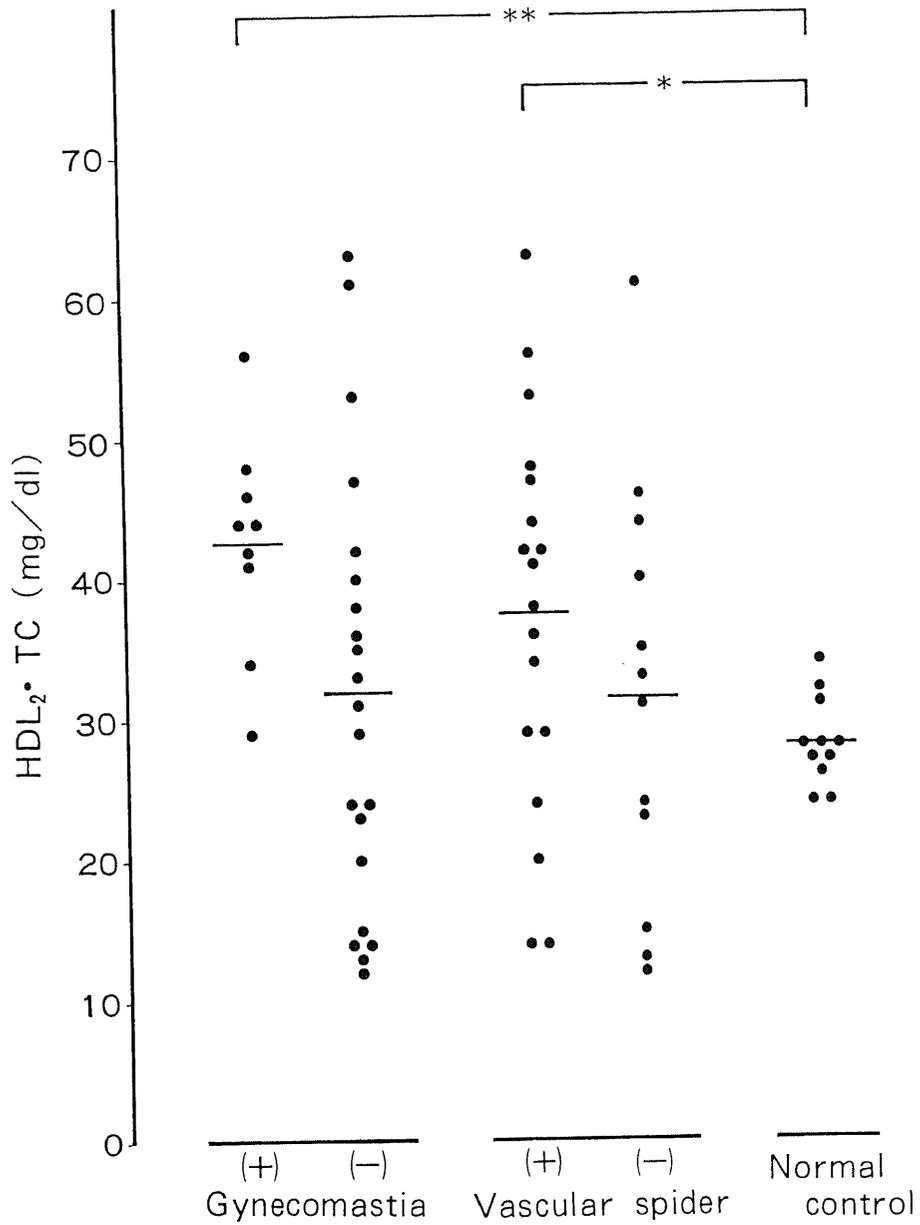


Fig. 5. Serum levels of HDL₂- total cholesterol in cirrhotic patients with and without gynecomastia or vascular spider. Each bar indicates the mean.
 * p<0.05, ** p<0.01.

Table 7. Correlation coefficients between serum levels of HDL, HDL₂, or HDL₃, total cholesterol and liver function tests or sex hormones

		HDL・TC	HDL ₂ ・TC	HDL ₃ ・TC
GOT	n=30	0.579**	0.532**	0.153
GPT	n=30	0.508**	0.432*	0.252
Al-P	n=18	0.379	0.382	0.025
γ-GTP	n=30	0.101	-0.078	-0.077
Alb	n=29	0.218	0.061	0.526**
Ch-E	n=27	0.083	-0.140	0.752**
ICGR ₁₅	n=27	0.546**	0.680**	-0.556**
E ₂	n=19	0.386	0.392	-0.022
T	n=19	0.509*	0.350	0.489*
E ₂ /T	n=15	-0.350	-0.187	-0.471

* p<0.05, ** p<0.01

から³⁹⁾, 正常者と比較して有意差がないとの報告⁶⁷⁾までみられ一致していない。著者の成績では HDL₂・TC は増加傾向にあり, HDL₂・TG, HDL₂・PL は有意に増加していた。HDL₂増加の成因については肝での異化障害⁹⁾, LCAT 活性や H-TGL 活性の低下あるいはエストロゲン (estrogen) の増加などの関与⁹⁾が推測されているが, 十分な検討はなされていない。一般に HDL₂は年齢, 肥満度など種々の因子で変動し易いことが指摘されている²⁸⁾。今回の検討では, これら脂質代謝に影響を与える因子に差異がみられない男性患者を対象にしたが, 個々の症例でみると HDL₂・TC は高値を示すものから低値例まで幅広く分布していた。HDL₂・TC の高値群と他群間には, 脂質組成比に有意差がなく, 脂質組成に関する限り質的な差異は見い出せなかった。

HDL₂の増加を検討する場合, その生成の亢進と異化障害を考慮しなければならない。HDL₂の生成については肝²⁹⁾や小腸³⁰⁾で合成された nascent HDL から, LCAT や LPL の作用で, HDL₃を経て HDL₂へと変化していく過程が考えられる³¹⁾³²⁾。しかし, 肝硬変においては HDL₂・TC 値に関係なく HDL₃は著明に低下しており, 肝で合成される LCAT 活性の低下も予想され²¹⁾²²⁾, HDL₃からの生成増加は考え難い。他に, LPL によって, TG rich lipoprotein から直接的に HDL₂の生成³³⁾が増加した可能性があり, これは否定できない。

一方, HDL の異化の場所に関して, 肝実質細胞の重要性が強調されている^{18)~20)}。Kuusi ら³⁴⁾は HDL の異化には肝内皮細胞 H-TGL の働きが重要であり, HDL は HDL₂の形で肝に取り込まれ, 異化されると報告している。従って, 肝硬変における HDL₂・TC の増加が, 肝での異化障害により惹起された可能性がある。しか

し, Carew ら³⁵⁾は門脈大静脈吻合を行なったブタで, かつて HDL の除去率が亢進すると報告しており, 肝での HDL 異化に関しては不明な点も多い。

著者の成績では HDL₂・TC が GOT, GPT, ICGR₁₅ と有意の正の相関を示した。ICGR₁₅は有効肝血流量と肝細胞の色素取り込み能力によって規定され³⁶⁾, 肝での排泄処理能を示す指標と考えられている。従って, 肝硬変における HDL₂・TC 増加の一因として, 肝での異化障害の関与が推測された。また, 非アルコール性肝硬変に HDL₂・TC の高値例が多かったことに関しても, GOT, GPT, ICGR₁₅の上昇を認める活動性の症例が多く含まれていたために, HDL の異化障害を来し, HDL₂・TC が高値を示したものと考えられた。

肝硬変患者の性ホルモン値については多くの報告があるが, 一致した成績は得られていない¹¹⁾。血清 T 値については正常に比し低値を示す報告¹⁰⁾³⁷⁾³⁸⁾から有意差がないとする報告^{39)~41)}までみられ, 血清 E₂値についても正常者比し高値¹⁰⁾³⁷⁾³⁸⁾を示すものから, 有意差がないという報告⁴²⁾までみられる。このような不一致は症例の重症度や成因別に分けた検討がなされていないためと思われる。今回, 著者は病期, 成因別に分けて血清 E₂, T 値を比較検討した。

著者の成績では T 値は非代償性肝硬変で低値を示した。更に, Alb 値, Ch-E 活性との間に有意の正の相関がみられ, T 値の低下には肝実質機能障害や栄養障害⁴³⁾との関連性が示唆された。E₂値は病期や成因別に分けた検討で正常者との間に有意差がなかった。また, 各種肝機能検査指標との間にも相関がみられなかった。しかし, E₂値は女性化乳房やくも状血管腫を有する群では正常者に比し有意に高値を示しており, これらの臨床症状の出現に E₂が関与¹⁰⁾していることが推

測された。

正常女性では男性に比し HDL₂・TC が高値を示す¹³⁾。また、H-TGL は低値を示す⁴⁴⁾。Tikkanen ら⁴⁵⁾ は閉経後の女性に estradiol valerate と levonorgestrel を投与し、性ホルモンの HDL に及ぼす影響について H-TGL, LPL, LCAT との関連性を検討した。彼らは estradiol valerate 投与による H-TGL の変化と HDL₂・TC の変化の間に有意の負の相関を認め、性ホルモンによる HDL₂・TC の変動は H-TGL を介して行なわれることを示唆した。しかし、性ホルモンと HDL₃, LPL, LCAT の間には有意の相関を認めていない。一方、Cheung ら⁴⁶⁾ は $d=1.063\sim 1.10$ g/ml 分画では女性において Apo A-I, Apo A-II 量は男性の約 2 倍であったと報告しており、Kim ら⁴⁷⁾ も雌ラットに estrogen を投与すると、血漿 Apo A-I 値が増加すると報告している。このように estrogen は Apo A-I, Apo A-II の肝における合成、ひいては nascent HDL の肝からの合成、分泌を増加させる可能性も推測される。肝硬変で estrogen の増加を来す症例のあることは明らかであるが、肝実質機能障害の進んだ病態では、当然、H-TGL の産生の低下²⁴⁾²⁶⁾、Apo 蛋白の合成低下³⁾ がみられるわけで、estrogen の増加が果たしてどの程度 H-TGL, Apo 蛋白への作用を介して HDL 代謝に影響を与え得るか問題である。Sauar ら⁴⁸⁾ は肝疾患患者において、estrogen と H-TGL の関係を検討しているが、両者の間に有意の相関を認めていない。著者の成績では女性化乳房、くも状血管腫を有する群で E₂ および HDL₂・TC が正常者に比し有意に高値を示し、また、HDL₂・TC 高値群で E₂ が正常者に比し有意に高値を示したことは、肝硬変における HDL₂・TC の上昇に E₂ の影響があることを示している。

男性ホルモンと HDL との関係については、いまだ不明の点が多い。一般に、アンドロゲンを投与すると HDL・TC は低下するが⁴⁹⁾、正常な男性では内因性 T と HDL・TC との間に有意の正の相関がみられる^{50)~52)}。亜分画に分けた検討では HDL₂・TC との間に有意の正の相関が得られているが HDL₃・TC との間に相関はない⁵³⁾。T の低下をきたす乏精子症の男性においても HDL・TC の低下が報告⁵⁴⁾ されており、生理的レベルの内因性 T と HDL・TC の関連性が示唆されている。しかし、この機序に関しては、いまだ不明であり、両者相互の直接作用、T から E₂ への転換を介する E₂ の作用、あるいは、T が肝の microsome enzyme activity を増加させ HDL の合成増加を来す可能性、更に、T および HDL・TC に働く共通因子としての年齢、体重の変化などが推測されている⁵¹⁾⁵²⁾。

著者の成績では肝硬変患者においても T は HDL・

TC との間に有意の正の相関を示した。また、血清 T と HDL₂・TC, HDL₃・TC との間にも正の相関がみられ、特に、HDL₃・TC との関連性がより強く示された。この成因については T および HDL₃・TC がともに Alb 値、Ch-E 活性と有意に正の相関を示していることから考え、共通因子として肝実質機能障害、栄養障害などが推測された。

肝硬変では臨床病理学的にみて、動脈硬化が少ないと考えられており、リポ蛋白の分析においても虚血性心疾患の危険因子⁵⁵⁾である LDL・TC の低下および負の危険因子⁵⁶⁾である HDL₂・TC の増加傾向がみられた。しかし、肝硬変患者では真に動脈硬化が少ないのか、また、肝硬変でみられた HDL₂・TC が抗動脈硬化作用の一役を担っているかなど不明な点が多い。今後、リポ蛋白の質的な分析を行なうとともに、その生理的機能の解明が必要である。

結 論

肝硬変症における血清リポ蛋白、主として HDL₂, HDL₃ と肝機能検査指標および性ホルモンとの関連性を検討し、次の結果を得た。

1. 肝硬変では HDL₃・TC が著明に低下しており、Alb 値、Ch-E 活性との間に有意の正の相関、ICGR₁₅ との間に有意の負の相関がみられた。
2. 肝硬変では、HDL₂・TC が高値を示す傾向にあり、GOT, GPT, ICGR₁₅ との間に有意の正の相関がみられた。
3. 肝硬変で女性化乳房、くも状血管腫を有する群は正常者に比し、血清 E₂ および HDL₂・TC が有意に高値を示した。また HDL₂・TC が 35 mg/dl 以上の高値群で E₂ が正常者に比し有意に高値を示した。
4. 非代償性肝硬変で血清 T 値は代償性肝硬変、正常者に比し、有意に低下しており、T 値と HDL₂・TC, HDL₃・TC との間に正の相関がみられた。

以上より、肝硬変では肝での合成障害により HDL₃ が低下し、異化の障害により HDL₂ が増加傾向を来したものと推測された。また、肝硬変において性ホルモンの異常と HDL 代謝異常との関連性が示唆された。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します。また終始、御助言、御支援を頂いた上野敏男助手はじめ当教室第 5 研究室の諸先生方に心から感謝致します。併せて本研究遂行に多大の御協力を頂いた北陸病院西野知一院長、ならびにリポ蛋白の分析に関して御指導を頂いた北陸病院内科宮元進博士に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は第 16 回日本肝臓学会西部会および第 68 回日本消化器病学会総会にて発表した。

文 献

- 1) McIntyre, N.: Plasma lipids and lipoproteins in liver disease. *Gut*, **19**, 526-530 (1978).
- 2) Sabesin, S. M., Bertmann, P. D. & Free, M. R.: Lipoprotein metabolism in liver disease. *Adv. Int. Med.*, **25**, 117-146 (1980).
- 3) 古賀俊逸・荏野哲朗・井上雅公・藤井真人: リポ蛋白・肝胆臓, **2**, 795-801 (1981).
- 4) 山下佐和子: 肝胆道疾患における高比重リポ蛋白に関する研究. *日消会誌*, **79**, 249-257 (1981).
- 5) Patsch, J. R., Sailer, S., Kostner, G., Sandhofer, F., Holased, A. & Braunsteiner, H.: Separation of the main lipoprotein density classes from human plasma by rate-zonal ultracentrifugation. *J. Lipid Res.*, **15**, 356-366 (1974).
- 6) 中井継彦・笈田耕治・玉井利孝・久津見恭典・林多喜王・竹田亮祐・山田志郎: 低 HDL 血症の病態に関する研究—II型低 HDL 血症—. *動脈硬化*, **9**, 597-605 (1981).
- 7) 板倉弘重・森山貴志・油谷浩幸: 肝疾患とりポ蛋白代謝. *診断と治療*, **71**, 2091-2095 (1983).
- 8) 児玉龍彦・岡田吉博・小町谷恭平・原田英治・大竹寛雄・田中 明・大林 明・板倉弘重・赤沼安夫・岡崎三代・大野佳美・原 一郎: 肝硬変患者における HDL 亜分画の変動について. *肝臓*, **22**, 122 (1981).
- 9) Okazaki, M., Hara, I., Tanaka, A., Kodama, T. & Yokoyama, S.: Decreased serum HDL₃ cholesterol levels in cirrhosis of the liver. *N. Engl. J. Med.*, **304**, 1608 (1981).
- 10) Baker, H. W. G., Burger, H. G., de Kretser, D. M., Dulmanis, A., Hudson, B., O'Connor, S., Paulsen, C. A., Purcell, N., Rennie, G. C., Seak, C. S., Taft, H. P. & Wang, C.: A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. *Quart. J. Med.*, **45**, 145-178 (1976).
- 11) 宮崎達男: 肝硬変症における endocrine disturbances—性ホルモン系の異常を中心に—. *日本臨床*, **40**, 1385-1392 (1982).
- 12) William, P. C., Joseph, T. D., Curtis, G. H., Marthana, C. H., Stephen, B. H., Abraham, K. & William, J. Z.: HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*, **55**, 767-772 (1977).
- 13) Anderson, D. W., Nichols, A. V., Pan, S. S. & Lindgren, F. T.: High density lipoprotein distribution. *Atherosclerosis*, **29**, 161-179 (1979).
- 14) Havel, R. J., Eder, H. A. & Bragdon, J. H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.*, **34**, 1345-1353 (1955).
- 15) Radding, C. M., Bragdon, J. H. & Steinberg, D.: The synthesis of low- and high-density lipoproteins by rat liver in vitro. *Biochim. Biophys. Acta*, **30**, 443-444 (1958).
- 16) Windmueller, H. G., Herbert, P. N. & Levy, R. I.: Biosynthesis of lymph and plasma lipoprotein apoproteins by isolated perfused rat liver and intestine. *J. Lipid Res.*, **14**, 215-223 (1973).
- 17) 山田志郎・中井継彦・玉井利彦・小林武嗣・林多喜王・竹田亮祐: ラット培養肝細胞における高比重リポ蛋白 (HDL₃) の合成. *動脈硬化*, **6**, 481-488 (1979).
- 18) Eisenberg, S., Windmueller, H. G. & Levy, R. I.: Metabolic fate of rat and human lipoprotein apoproteins in the rat. *J. Lipid Res.*, **14**, 446-458 (1973).
- 19) Rachmilewitz, O., Stein, D., Roheim, P. S. & Stein, Y.: Metabolism of iodinated high density lipoproteins in the rat II. Autoradiographic localization in the liver. *Biochim. Biophys. Acta*, **270**, 414-425 (1972).
- 20) Nakai, T. & Whayne, T. F., Jr.: Catabolism of canine apolipoprotein A-I: Purification, catabolic rate, organs of catabolism and the liver subcellular catabolic site. *J. Lab. Clin. Med.*, **88**, 63-80 (1976).
- 21) Simon, J. B. & Boyer, J. L.: Production of lecithin: cholesterol acyltransferase by isolated perfused rat liver. *Biochim. Biophys. Acta*, **218**, 549-551 (1970).
- 22) Osuga, T. & Portman, O. W.: Origin and disappearance of plasma lecithin: cholesterol acyltransferase. *Am. J. Physiol.*, **220**, 735-741 (1971).
- 23) Kuusi, T.: Localization of the heparin releasable lipase in situ in the rat liver. *Biochem. J.*, **181**, 245-246 (1979).
- 24) Murase, T.: Decline of postheparin plasma lipoprotein lipase activity in acromegalic patients. *Metabolism*, **29**, 666-672 (1980).
- 25) Day, R. C., Harry, D. S., Owen, J. S., Foo, A. Y. & McIntyre, N.: Lecithin: cholesterol acyltransferase and the lipoprotein abnormalities of parenchymal liver disease. *Clinical Science*, **56**, 575-583 (1979).

- 26) 山田昌夫: 肝・胆道疾患における Triglyceride 代謝に関する研究(II). 岐阜医紀, 29, 490-506 (1981).
- 27) Kuusi, T., Kinnunen, P. J. K. & Nikkilä, E. A.: Hepatic endothelial lipase antiserum influences rat plasma low and high density lipoproteins in vivo. FEBS letter, 104, 304-388(1979).
- 28) 古賀俊逸: リポ蛋白の生化学. 新内科学大系追補第3巻(吉利和・山村雄一編), 151-174頁, 中山書店, 東京, 1981.
- 29) Hamilton, R. L., Williams, M. C., Fielding, C. J. & Havel, R. J.: Discoidal bilayer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. J. Clin. Invest., 58, 667-680 (1976).
- 30) Green, P. H. R., Tall, A. R. & Glickman, R. M.: Rat intestine secretes discoid high density lipoprotein. J. Clin. Invest., 61, 528-534 (1978).
- 31) 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).
- 32) Nikkilä, E. A.: High density lipoproteins in diabetes. Diabetes, 30 (Supplement 2), 82-87 (1981).
- 33) Tall, A. R. & Small, D. M.: Body cholesterol removal. Role of plasma high density lipoproteins. Adv. Lipid Res., 17, 1-51 (1980).
- 34) Kuusi, T., Saarinen, P. & Nikkilä, E. A.: Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoproteins in man. Atherosclerosis, 36 589-593 (1980).
- 35) Carew, T. E., Saik, R. P., Johansen, K. H., Dennis, C. A. & Steinberg, D.: Turnover of lipoprotein proteins after portacaval shunt in swine. Circulation (Suppl.), III, 48 (1974).
- 36) 浪久利彦・南部勝司: ICG, BSPによる検査. 総合臨床, 26, 1244-1248 (1977).
- 37) Chopra, I. J., Tulchinsky, D. & Greenway, F. L.: Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Ann. Intern. Med., 79, 198-203 (1973).
- 38) Kley, H. K., Nieschlag, E., Wiegelmann, W., Solbach, H. G. & Krüskemper, H. L.: Steroid hormones and their binding in plasma of male patients with fatty liver, chronic hepatitis and liver cirrhosis. Acta Endocrinol., 79, 275-285 (1975).
- 39) Thijssen, J. H. H., Lourens, J. & Donker, G. H.: Androstenedione and testosterone production and interconversion rates measured in peripheral blood in male patients with cirrhosis of the liver. Acta Endocrinol. Suppl., 155, 116 (1971).
- 40) Mowat, N. A. G., Edwards, C. R. W., Fisher, R., McNeilly, A. S., Green, J. R. B. & Dawson, A. M.: Hypothalamic - pituitary - gonadal function in men with cirrhosis of the liver. Gut, 17, 345-350 (1976).
- 41) 森本勲夫: 肝疾患における性ホルモンおよび下垂体性腺系の異常. 日内会誌, 67, 580-590 (1978).
- 42) Van Thiel, D. H., Lester, R. & Sherins, R. J.: Hypogonadism in alcoholic liver disease: Evidence for a double defect. Gastroenterology, 67, 1188-1199 (1974).
- 43) 樋口富彦・中村 徹・内野治人: 末期胃癌患者化学療法における血漿テストステロン値測定の意義. 癌の臨床, 27, 1210-1213 (1981).
- 44) Huttunen, J. K., Ehnholm, C., Kekki, M., Nikkilä, E. A.: Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in normal subjects and in patients with hypertriglyceridaemia: Correlations to sex, age and various parameters of triglyceride metabolism. Clin. Sci. Mol. Med., 50, 249-260 (1976).
- 45) Tikkanen, M. J., Nikkilä, E. A., Kuusi, T. & Sipinen, S.: High density lipoprotein₂ and hepatic lipase: Reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. J. Clin. Endocrinol. Metab., 54, 1113-1117 (1982).
- 46) Cheung, M. C. & Albers, J. J.: The measurement of apolipoprotein A-I and A-II levels in men and women by immunoassay. J. Clin. Invest., 60, 43-50 (1977).
- 47) Kim, H. J. & Kalkhoff, R. K.: Altered apolipoproteins in sex steroid-treated rats. Metabolism, 27, 571-587 (1987).
- 48) Saunar, J. & Stokke, K. T.: Plasma estrogens and hepatic lipase in postheparin plasma with special reference to liver disease. Clin. Chim. Acta, 92, 101-105 (1979).
- 49) Silfverstolpe, G., Gustafson, A., Samsioe, G., Svanborg, A.: Lipid metabolic studies in oophorectomized women. Effects of three different progestins. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 88, 89-95 (1979).
- 50) Norday, A., Aakvaag, A. & Thelle, O.: Sex hormones and high density lipoproteins in healthy males. Atherosclerosis, 34, 471-436 (1979).
- 51) Gutai, J. P., LaPorte, R. E., Kuller, L. H.,

- Dai, W. S., Falvo-Gerard, L. & Caggiula, A.: Plasma testosterone, high density lipoprotein cholesterol and other lipoprotein fractions. *Am. J. Cardiol.*, **48**, 897-902 (1981).
- 52) Dai, W. S., Gutai, J. P., Kuller, L. H., La Porte, R. E., Falvo-Gerard, L. & Caggiula, A.: Relation between plasma high-density lipoprotein cholesterol and sex hormone concentrations in men. *Am. J. Cardiol.*, **53**, 1259-1263 (1984).
- 53) Miller, G. J., Wheeler, M. J., Price, S. G. L., Beckles, G. L. A., Kirkwood, B. R. & Carson, D. C.: Serum high density lipoprotein subclasses, testosterone and sex-hormone-binding globulin in Trinidadian men of African and Indian descent. *Atherosclerosis*, **55**, 251-258 (1985).
- 54) Mendoza, S. G., Osuna, A., Zerpa, A., Gartside, P. S. & Glueck, C. J.: Hypertriglyceridemia and hypoalphalipoproteinemia in azoospermic and oligospermic young men: Relationships of endogenous testosterone to triglyceride and high density lipoprotein cholesterol metabolism. *Metabolism*, **30**, 481-486 (1981).
- 55) 馬淵 宏・多々見良三: 冠動脈硬化症と高脂質血症. 内科Mook No. 19. 高脂質血症 (高橋善弥太編), 120-134 頁, 金原出版, 東京, 1982.
- 56) Miller N. E., Hammett, F., Saltissi, S., Rao, S., Van Zeller, Coltart, J. & Lewis, B.: Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. *Br. Med. J.*, **282**, 1741-1744 (1981).

Studies on Serum Lipoproteins in Patients with Liver Cirrhosis – Relationship of Serum High Density Lipoproteins (HDL₂, HDL₃) to Liver Function and Serum Sex Hormones – Masanori Kyoi, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 – J. Juzen Med. Soc., **95, 453–467 (1986)**

Key words: liver cirrhosis, lipoprotein, HDL cholesterol, sex hormone

Abstract

High density lipoprotein and its subfractions (HDL₂ and HDL₃) were examined in patients with liver cirrhosis and the correlations of them to the serum levels of sex hormones and the values of conventional liver function tests were also evaluated. Thirty patients with liver cirrhosis, eleven patients with chronic hepatitis and eleven normal control subjects, which were all male ranging from 31 to 48 years old, were studied. A significant decrease in serum HDL₃ · total cholesterol (TC) was found in patients with liver cirrhosis and it correlated positively to serum albumin and choline esterase levels. On the contrary, the level of HDL₂ · TC tended to increase, which correlated positively to GOT, GTP and ICG values, in liver cirrhosis and was significantly higher in the patients with non-alcoholic liver cirrhosis than in the normal control. Serum estradiol (E₂) levels did not depend on stages and etiology of liver cirrhosis, but E₂ and HDL₂ · TC levels were higher in cirrhotic patients with gynecomastia and vascular spider. E₂ levels were also elevated in a group with more than 35 mg/dl of HDL₂ · TC. Serum testosterone (T) levels were found to decrease in patients with decompensated cirrhosis and to correlate positively to levels of serum albumin, choline esterase, HDL₂ · TC and HDL₃ · TC.

These results suggest that the decreased HDL₃ · TC level in liver cirrhosis is due to the hampered hepatic synthesis and the increased HDL₂ · TC level to the disturbance of hepatic degradation, and that the serum sex hormones affect on the metabolism of high density lipoprotein in liver cirrhosis.