

肝・胆道疾患における HDL-Cholesterol の変動

川崎医科大学 消化器内科

山下佐知子, 山本晋一郎, 日野 一成

大橋 勝彦, 平野 寛

(昭和56年2月10日受付)

Changes of HDL-Cholesterol in Hepatobiliary Disorders.

Sachiko Yamashita, Shinichiro Yamamoto

Kazunari Hino, Katsuhiko Ohashi

and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology, Department of Medicine

Kawasaki Medical School

(Accepted on February 10, 1981)

Heparin-Ca 法により HDL-Ch 値の測定を 85 例の肝・胆道疾患患者について行なった。 正常人 97 名の平均値は 61.89 ± 10.74 mg/dl であり, 肝・胆道疾患で HDL-Ch 値は低値を示し, 正常人との間に有意差 ($p < 0.001$) が認められた。HDL-Ch はビリルビン, アルカリフォスファターゼ, LCAT 活性値, 赤血球最大滲透圧抵抗と相関し, トランスアミナーゼとは相関を認めなかった。HDL-Ch は肝実質障害では肝障害の程度と, 閉塞性黄疸では黄疸の強さと相関する傾向を示し, 肝・胆道疾患の診断に有用であると考えられた。

Serum HDL-cholesterol(HDL-Ch) level was examined in 85 cases of hepatobiliary diseases using Heparin-Ca method. Mean HDL-Ch level was 61.89 ± 10.74 mg/dl in 97 cases of normal controls. In hepatobiliary diseases HDL-Ch level was lower ($p < 0.001$) than normal controls. HDL-Ch correlated well with bilirubin, alkaline phosphatase, LCAT and HEP of CPC method, but not with serum transaminase. HDL-Ch reflected the degree of hepatocellular damage in liver diseases on one side, and the degree of jaundice in obstructive jaundice on the other. Thus, the measurement of HDL-Ch level seemed to be useful in the evaluation of hepatobiliary diseases.

I は じ め に

最近, HDL-cholesterol (HDL-Ch) に動脈硬化防御作用が見いだされ, 主として虚血性心疾患の分野で応用されてきた。今回われわれは, HDL が血中の脂質成分の移送や平衡に大きな役割を演じているとともに, 肝で生合成さ

れる¹⁾ことに注目し, 肝・胆道疾患における HDL-Ch 値の変動について検討し, 同時に LCAT 活性および coil planet centrifuge 法²⁾による溶血終末点 (HEP) を測定し, その結果, 肝疾患において HDL-Ch 値が低下することを認めた³⁾が今回さらに詳細な検討を加えたので報告する。

II 対 象

正常対照群として当大学勤務の医師、看護婦、学生で20歳代の健康人97名(男性45名、女性52名)を選び、疾患群としては急性肝炎5例、慢性肝炎35例、肝硬変29例、肝癌6例および閉塞性黄疸10例、計182名を対象とした。急性肝炎は全例臨床所見にもとづき診断し、慢性肝炎は35例中33例(94.3%)に肝生検を施行し、活動性(24例)と非活動性(11例)に分けた。肝硬変29例中腹腔鏡あるいは肝生検により診断したものは18例(62.1%)で、残りは臨床所見で診断した。肝癌6例中剖検によるものは4例(66.7%)で他は臨床所見で診断した。閉塞性黄疸10例は全例胆道造影或は手術により確認した。糖尿病および虚血性心疾患を合併する症例は除外した。

III 測定方法

HDL-Chの測定は、Heparin-Ca法による日本商事製のHDL-CキットNを使用した。この測定原理は、血清中の低比重リポ蛋白(LDL)、超低比重リポ蛋白(VLDL)はカルシウムイオンの存在下でheparinの作用により沈殿する。上清にはHDLが溶存し、この分画中のコレステロールを酵素を用いて定量したものである。すなわち早朝空腹時に採血し、血清0.1mlをとり、ついでheparin Ca沈降試薬2.0mlを添加しよく混和する。次に室温30分放置後3,000 rpm、15分間遠心分離し、上清1.0mlをとり、トリス緩衝液で溶解したコレステロール発色酵素液を2.0ml加え混和し、37°C、20分間加温後、500nmで比色し、HDL-Ch量(mg/dl)を算出した。本法と電気泳動法(cellulose-acetate)との相関をFig. 1に示す。相関係数 $r=0.936$ 、回帰直線式は $Y=0.95X+2.28$ で極めて良好な相関が得られた。

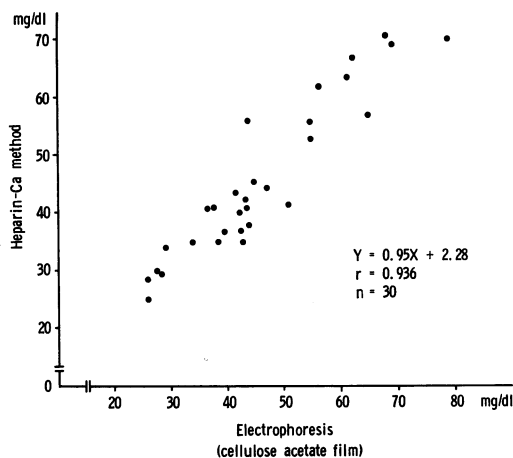


Fig. 1 Correlation between Heparin-Ca method and electrophoresis.

IV 結 果

1) 肝・胆道疾患における HDL-Ch 値

Table 1に正常人および肝・胆道疾患患者のHDL-Ch値、LCAT活性およびHEP値を示し、Fig. 2にHDL-Ch値の分布を示す。正常人97名のHDL-Ch値の平均値は 61.89 ± 10.74 mg/dl、男性 59.42 ± 9.72 mg/dl、女性 64.03 ± 11.29 mg/dlで、女性は男性よりやや高値を示した。急性肝炎(A. H.)では平均 30.90 ± 13.42 mg/dlと低く、正常人とは明らかな有意差($p < 0.001$)が認められ、回復期に向うにしたがって正常化した。慢性非活動性肝炎(C. I. H.) 11例の平均値は 49.00 ± 14.42 mg/dlで、慢性活動性肝炎(C. A. H.) 24例の平均値

Table 1 Serum HDL cholesterol level, LCAT activity and HEP in various hepatobiliary diseases.

	No	HDL-ch (mg/dl)	LCAT (nmole/ml/hr)	HEP (mOsm)
Normal control	97	61.89 ± 10.74	80.7 ± 20.5	62.8 ± 3.9
Acute hepatitis	5	$30.90 \pm 13.42^{***}$	$47.84 \pm 14.03^{**}$	$70.0 \pm 4.24^{**}$
Chronic hepatitis				
inactive type	11	$49.00 \pm 14.42^{***}$	$53.55 \pm 32.53^{**}$	$69.40 \pm 11.04^{*}$
active type	24	$41.19 \pm 12.71^{***}$	$62.39 \pm 25.49^{**}$	$67.26 \pm 3.77^{***}$
Liver cirrhosis	29	$35.07 \pm 13.08^{***}$	$23.90 \pm 18.18^{***}$	63.36 ± 5.52
Liver cancer	6	$20.25 \pm 15.43^{***}$	$13.85 \pm 16.18^{***}$	$56.60 \pm 9.81^{*}$
Obstructive jaundice	10	$13.30 \pm 13.38^{***}$	$27.60 \pm 27.34^{***}$	$54.11 \pm 10.26^{***}$

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

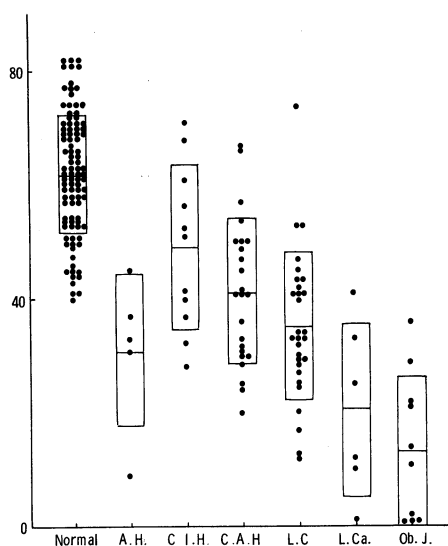


Fig. 2 HDL-cholesterol in hepatobiliary diseases.

は 41.19 ± 12.71 mg/dl で、いずれも正常人と比較して有意差 ($p < 0.001$) を認めた。慢性肝炎のうち HDL-Ch 値が 25 mg/dl 以下を示すものは非活動型では 1 例も認めなかったが、活動型では 24 例中 3 例 (12.5%) に認められた。3 例とも肝生検にて炎症所見が極めて強く、肝硬変に近い組織像であった。肝硬変 (L. C.) 29 例の平均値は 35.07 ± 13.08 mg/dl と低値を示した。肝硬変にて HDL-Ch 値が 25 mg/dl 以下のものは 29 例中 6 例 (20.7%) で、いずれも非代償性肝硬変であり、これらのうち 4 例は 1 カ月以内に死亡した。このことから HDL-Ch 値が 25 mg/dl 以下のものでは予後不良の症例が多いといえる。肝癌 (L. Ca.) 6 例の平均値は 20.25 ± 15.43 mg/dl と極めて低値を示し、6 例中 3 例 (50%) は 25 mg/dl 以下であった。閉塞性黄疸 (ob. J.) 10 例の平均値は 13.30 ± 13.38 mg/dl と最も低い値を示したが、良性および悪性胆道閉塞の間には差がみられなかった。

2) HDL-Ch と他の肝機能検査との関係

Table 2 は各種肝機能検査と HDLCh

Table 2 Correlation between HDL-cholesterol and liver function test.

	N	r	P
GOT	83	-0.070	n. s.
GPT	83	-0.151	n. s.
Bil	81	-0.457	< 0.001
ALP	83	-0.459	< 0.001
Chol	82	-0.237	< 0.05
TG	41	-0.401	< 0.01
LCAT	84	0.381	< 0.001
HEP*	78	0.483	< 0.001

* Hemolysis end point in CPC

との相関を示した結果である。血清ビリルビンと HDL-Ch は $r = -0.457$ ($p < 0.001$) の負の相関を示した (Fig. 3)。長崎・赤沼法による血漿 LCAT 活性⁴⁾と HDL-Ch とのあいだには、 $r = 0.381$ ($p < 0.001$) の正の相関がみられた (Fig. 4)。Coil planet centrifuge (CPC) 法を用いて赤血球浸透圧抵抗を測定し⁵⁾ その最大溶血浸透圧 (Hemolysis end point: HEP) と HDL-Ch との相関を検討した結果は、両者の間に $r = 0.483$ ($p < 0.001$) の相関を認めた (Fig. 5)。同様に HDL-Ch 値はアルカリフォスファターゼと 0.1 % 以内の危険率で、また、総コレステロールとは 5 % 以内、トリグリセライドとは 1 % 以内の危険率でそれぞれ有意の相関を認めたが、トランスアミナーゼとは全く相関しなかった。

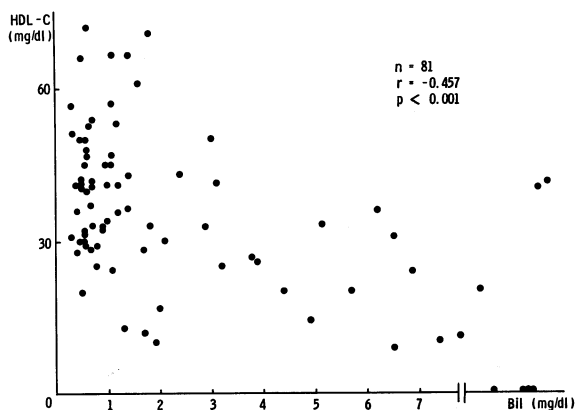


Fig. 3 Correlation between HDL-cholesterol and serum bilirubin.

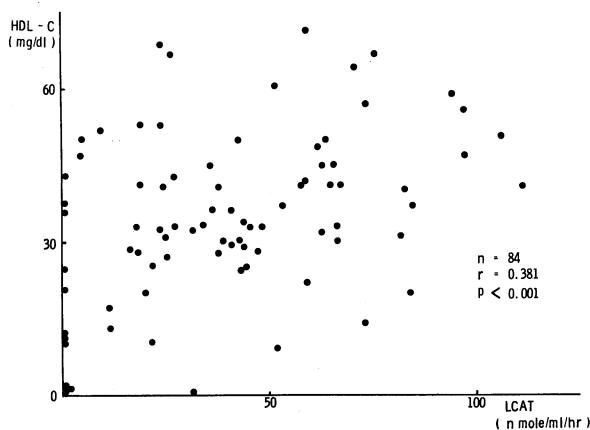


Fig. 4 Correlation between HDL-cholesterol and serum LCAT activity.

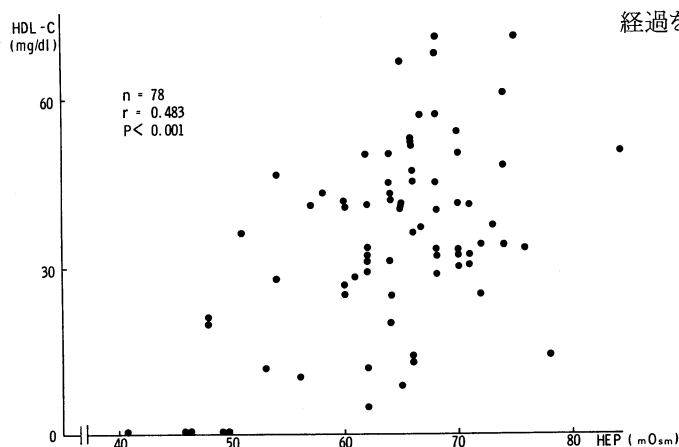


Fig. 5 Correlation between HDL-cholesterol and hemolysis end point measured by coil planet centrifuge.

3) 肝・胆道疾患における HDL-Ch の経時的変動

HDL-Ch を経時的に追跡しえた症例について、HDL-Ch 値および LCAT 値の変動を中心に検討した。Fig. 6 は30歳男性の急性肝炎例で、極期には HDL-Ch 値は9 mg/dl と低値であったが、トランスアミナーゼの回復と共に漸増した。LCAT 活性値も同様の変動を示した。Fig. 7 は28歳男性の輸血後肝炎で、肝生検にて慢性肝炎活動型と診断された症例であるが、HDL-Ch 値は35 mg/dl 前後で変動に乏しく経時的変動が少なかった。Fig. 8 は34歳男

性の肝硬変例であるが、昭和55年2月20日の時点では代償期の状態にあり、この時 HDL-Ch 値は41 mg/dl であったが、昭和55年7月腹水が出現し、再入院となった。この時 HDL-Ch 値は33 mg/dl まで下降していたが、その後治療により再び代償期に入り、7月30日には48 mg/dl まで回復した。Fig. 9 は67歳女性の肝癌例で、入院時より HDL-Ch 値は20 mg/dl と低値を示し、経過と共に低下する傾向がみられた。Fig. 10 は75歳女性の総胆管癌による閉塞性黄疸例であるが、入院時よりビリルビンは17 mg/dl と高値を示し、HDL-Ch 値は全経過を通じて検出できなかった。

V 考 察

リポ蛋白は比重の差により高比重リポ蛋白 (HDL)、低比重リポ蛋白 (LDL)、超低比重リポ蛋白 (VLDL)、およびカイロミクロンに分類される⁶⁾。これらのうち HDL は肝¹⁾ および小腸⁶⁾ で合成され、その異化も肝で行なわれる⁶⁾ と考えられている。このため肝・胆道疾患時には脂質、リポ蛋白の種々の異常 pattern が認められ、その臨床的意義は極めて大きく、特に肝機能の判定には有用であることが推測される。しかしながら、肝・胆道疾患における HDL-Ch 値の検討についての報告は少ない。今回われわれは182名を対象に HDL-Ch 値を測定し、肝・胆道疾患時に低値をとること、ビリルビン、LCAT 値、HEP 値と高い相関を有すること、さらに各疾患における HDL-Ch 値の経時的変動について検討し、興味ある結果を得たので、順次考察を加えてゆきたい。本法における正常人の HDL-Ch 値は 61.89 ± 10.74 mg/dl で男性 59.42 ± 9.72 gm/dl、女性 64.03 ± 11.29 mg/dl で、女性は男性より明らかに高値を示した。

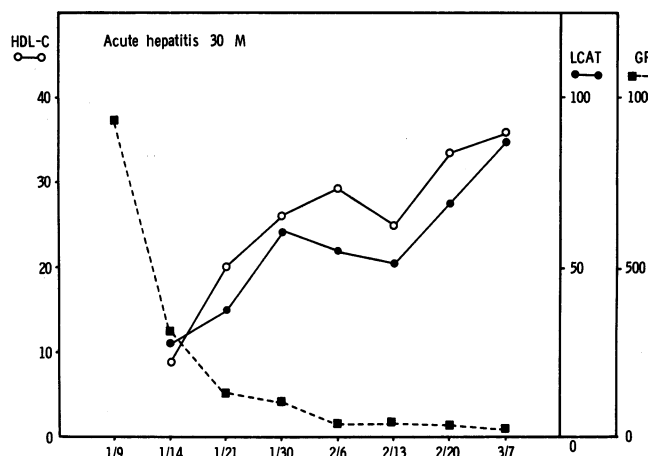


Fig. 6 Serial changes of serum HDL-cholesterol in acute hepatitis.

この値は Yano ら⁷⁾ の報告した男性 56 ± 16 mg/dl, 女性 61 ± 15 mg/dl とほぼ一致する。

肝疾患と HDL-Ch 値との関連について, Thalassinos ら⁸⁾ は急性肝炎では発症時には著明に低下し, 経過と共に上昇したと述べているが, われわれの結果も同様であった。慢性肝疾患における HDL-Ch 値の変動については以下に述べるように種々の報告がみられる。すなわち, 菊地ら⁹⁾ は慢性肝炎, アルコール性肝障害, 肝硬変の順に HDL-Ch 値は低値を示し, 閉塞性

黄疸で最も低値を示したと述べている。山永ら¹⁰⁾ も慢性肝炎, 肝硬変, 胆汁うっ滞症で有意の低下をみたとしている。諏訪ら¹¹⁾ は代償性肝硬変では正常対象と比べ有意の低下を示さず, 非代償性肝硬変では有意の低下を示したと述べている。宮本ら¹²⁾ も, 慢性肝炎活動型, 肝硬変でともに低値を示したと述べている。桂ら¹³⁾ は肝硬変では有意に低下するものの, 慢性肝炎, 慢性アルコール性肝障害では低下を認めなかったと報告している。われわれの成績も上記の諸

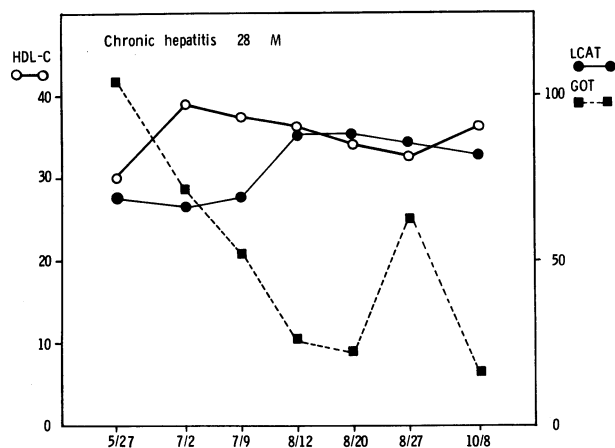


Fig. 7 Serial changes of serum HDL-cholesterol in chronic hepatitis.

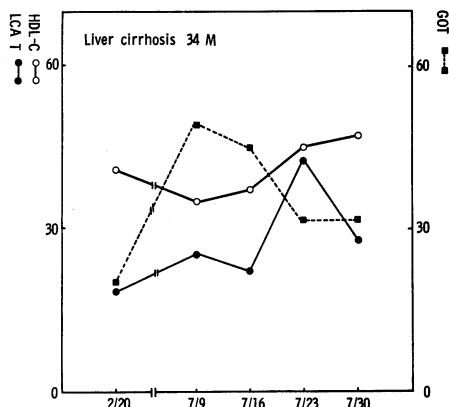


Fig. 8 Serial changes of serum HDL-cholesterol in liver cirrhosis.

報告とはほぼ一致しているが, 慢性肝炎非活動型においても正常人と有意差を認めた点は異なっている。HDL-Ch 値と予後との関連では, 慢性肝疾患にて HDL-Ch 値が 25 mg/dl 以下を示した場合は予後不良の症例が多く, 慢性肝疾患の経過観察および予後判定に HDL-Ch 値が有力な指標となりうることを示唆している。

次に HDL-Ch 値と他の肝機能検査との相関について, われわれは Table 2 に示したような結果を得た。すなわち, HDL-Ch はビリルビン, アルカリフォスファターゼ, LCAT, HEP とよく相関し, 総コレステロールとも軽度の相関が認められた。トランスアミナーゼとの相関は肝

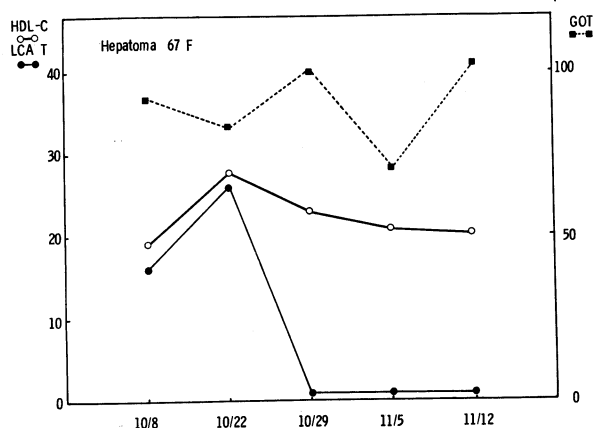


Fig. 9 Serial changes of serum HDL-cholesterol in hepatoma.

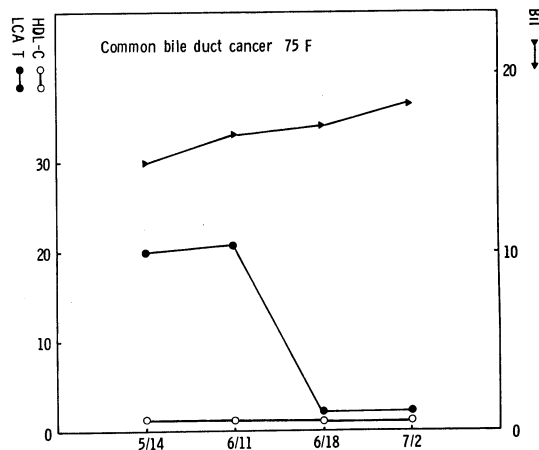


Fig. 10 Serial changes of serum HDL-cholesterol in common bile duct cancer.

疾患全体ではみられなかったが、急性肝炎ではトランスアミナーゼの低下とともに HDL-Ch の回復が認められ両者の間には逆相関の関係があった。同様の結果が Thalassin⁸⁾、高木¹⁴⁾ によって報告されているが、諏訪ら¹¹⁾ は血清ビリルビンとは相関せず、総コレステロールと軽度の相関があったと述べている。また菊地ら¹⁵⁾ は血清ビリルビン値と HDL-Ch 値との関係を検討し、ビリルビンが高い程 HDL-Ch 値は低くなり、ビリルビン値 5 mg/dl を境として明らかな差を認めたと報告している。以上の結果から HDL-Ch は肝実質障害では肝障害の程度と、閉塞性黄疸では黄疸の強さと相関する

傾向を示した。

肝・胆道疾患時 LCAT 活性が低下することをわれわれはすでに報告し⁴⁾、同様の成績は武藤ら¹⁶⁾ によっても報告されているが、われわれは HDL-Ch 値の測定と同時に LCAT 活性を測定し、両者の間に有意の相関 ($p < 0.001$) を認めた。また HDL-Ch と LCAT 値を同時にしかも経時的に測定し、Fig. 6 より Fig. 10 に示したような成績を得た。すなわち、HDL-Ch 値と LCAT 値はほぼ並行して変動し、重症肝障害や閉塞性黄疸では両者ともに低値をとる傾向を示した。

この現象について、石森ら¹⁾、吉田ら¹⁷⁾ は LCAT の基質は血中の HDL にあり、肝で合成された nascent HDL は血漿中で LCAT の作用を受けコレステロールエステルを蓄えた球状の HDL となると述べており、肝が障害を受けることにより HDL、LCAT の合成能が低下し、その結果両者が低値を示すと考えられる。

以上述べた如く、沈殿法による HDL-Ch の測定は、簡便である上に再現性もよく、肝・胆道疾患の経過観察および予後判定に有用であると考えられた。LCAT 活性測定と同時に HDL-Ch 値を測定することにより肝・胆道疾患の病態解明にさらに役立つことが期待される。

VI 結 語

1. Heparin-Ca 法による HDL-Ch 値は正常人で 61.89 ± 10.74 mg/dl で、肝・胆道疾患で低値を示し正常人と間に有意差 ($p < 0.001$) が認められた。

2. HDL-Ch は、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、LCAT 活性値と 0.1 % 以内の危険率で有意の相関を認めた。

3. 慢性肝疾患において、HDL-Ch 値が 25 mg/dl 以下を示す場合は予後不良と考えられる。

4. HDL-Ch は、肝実質障害では肝障害の程度と、閉塞性黄疸では黄疸の強さと相関する傾向を示し、肝・胆道疾患の診断に有用であると考えられた。

本論文の要旨は第34回日本消化器病学会中国・四国地方会（昭和55年11月29日、岡山）にて発表した。HDL-Ch 測定に御協力いただいた滝波信子技術員に感謝する。

文 献

- 1) 石森章, 丸浜喜亮, 長崎明男: 肝疾患と HDL. 総合臨床 28: 2091—2096, 1979
- 2) 柴田進, 山田治: コイルプラネット遠心器による検査. 臨床検査 20: 373—382, 1976
- 3) 山下佐知子, 他: 肝・胆道疾患における HDL-cholesterol の変動. 日消誌 77: 1984, 1980 (速報)
- 4) 山本晋一郎, 山下佐知子, 大橋勝彦, 平野寛, 柴田進: 酵素法による血漿 LCAT 活性の肝・胆道疾患における変化. 肝臓 19: 968—973, 1978
- 5) 山本晋一郎, 山田治, 柴田進, 山下佐知子, 大橋勝彦, 平野寛, 角南重夫: coil planet centrifuge による肝・胆道疾患の赤血球透過圧抵抗の変化. 医学のあゆみ 103: 508—510, 1977
- 6) 板倉弘重: 脂質代謝, リポ蛋白代謝. 内科 45: 329—331, 1980
- 7) Yano, Y., Irie, N., Honma, Y., Tsushima, M., Takeuchi, I., Nakaya, N. and Goto, Y.: High density lipoprotein cholesterol levels in the Japanese. Atherosclerosis 36: 173—181, 1980
- 8) Thalassinou, N., Hatzioannou, J., Scliros, Ph., Kanaghinis, T., Anastasiou, C., Crocos, P., Thomopoulos, D., and Gardikas, C.: Plasma α -lipoprotein pattern in acute viral hepatitis. Digestive Diseases 20: 148—155, 1975
- 9) 菊地三郎, 他: 肝疾患患者の HDL コレステロール値について. 日消誌 77: 830, 1980 (抄)
- 10) 山永義之, 他: 肝疾患患者の血漿リポ蛋白に関する研究. 肝臓 90: 988, 1979 (抄)
- 11) 諏訪雅男, 他: 肝疾患における HDL-コレステロールの変動. 日内会誌 69: 888, 1980 (抄)
- 12) 宮本岳, 他: 肝疾患における血清 HDL コレステロールと血清過酸化脂質の関係について. 日消誌 77: 1215, 1980 (抄)
- 13) 桂 賢, 他: 各種慢性肝疾患における血中 HDL コレステロール. 第15回日本肝臓学会西部会抄録集 p. 51, 1980
- 14) 高木康: 慢性肝疾患における高比重リポ蛋白中のコレステロール動態について. 日消誌 77: 1362—1368, 1980
- 15) 菊地三郎, 他: 高ビリルビン血症患者の血清 HDL コレステロール値についての検討. 臨床病理27 (補冊): 176, 1979 (抄)
- 16) 武藤泰彦, 高橋善弥太: 肝胆道疾患における血漿 Lecitin Cholesterol Acyltransferase (LCA) の測定とその臨床的意義. 肝臓 12: 630—637, 1971
- 17) 吉田洋, 安藤喬, 下中恵美子, 寺倉俊勝: 肝疾患と HDL. 診断と治療 68: 2082—2085, 1980