

アポ E 2/2 表現型をもつ糖尿病性高脂血症の1例

尾山 秀樹, 八田 秀一, 米田 正也, 西田 聖幸

Ⅲ型高脂血症はアポリポ蛋白 E 2/2 ホモ接合型と関連して発症することが知られている。アポ E 2/2 ホモ接合型は、日本では人口の 0.25% にみられ、この内のごく一部にⅢ型高脂血症が発症する。我々は47歳女性で、著しい高脂血症（総コレステロール 334 mg/dl, トリグリセリド 1,441 mg/dl）と糖尿病を合併する例を経験した。この例はアポ E 2/2 ホモ型であることが証明された。アガロースゲル電気泳動による分析では、治療（食事療法）によってⅢ型高脂血症からⅣ型高脂血症へと変化した。これらのことから、アポ E 2/2 ホモ接合型であることのみでⅢ型高脂血症を発症するのではないこと、糖尿病はその発症または促進因子の一つになることが示唆された。（平成5年3月26日採用）

A Case of Diabetic Hyperlipoproteinemia with Apo-E 2/2 Phenotype

Hideki Oyama, Hidekazu Hatta, Masaya Yoneda and Seikoh Nishida

Type III hyperlipoproteinemia has been reported to be associated with apolipoprotein E2/2 (apo-E2/2) homozygosity. Apo-E2/2 homozygosity occurs in 0.25% of the Japanese population, but only a small percentage of such homozygous individuals develop type III hyperlipoproteinemia. We have treated a 47-year-old woman with severe hyperlipidemia (total cholesterol 334 mg/dl, triglyceride 1,441 mg/dl) and non-insulin dependent diabetes mellitus. Her apo-E phenotype was found to be E2/2. The phenotype of hyperlipoproteinemia, which was determined by agarose gel electrophoresis, changed from type III to type IV after dietary treatment. Therefore, it is suggested that the presence of apo-E2/2 was not strong enough to cause the development of Type III hyperlipoproteinemia, and diabetes mellitus is an expression or an augmentation factor of this hyperlipoproteinemia. (Accepted on March 26, 1993)

Kawasaki Igakkaishi 19(2):117-121, 1993

- Key Words**
- ① Type III hyperlipoproteinemia
 - ② Apo-E 2/2 homozygosity
 - ③ Non-insulin dependent diabetes mellitus

はじめに

アポ蛋白 E (以下アポ E と略す) は299個のア

ミノ酸残基からなる蛋白で、これには3種の isoform (E 2, E 3, E 4) が存在する^{1), 2)}。E 3 が wild type で E 4 は Cys₁₁₂ が Arg に、E 2 は Arg₁₅₈ が Cys に置換されている。1975年 Uter-

mannらはIII型高脂血症の中にはE3欠損例のあることを報告し³⁾, さらにE2/2ホモ接合型を持つ例よりIII型高脂血症が発症することを明らかにした⁴⁾. アポE表現型の組合せの中でもE2/2ホモ接合型は全人種を通じて最も少なく, 日本人では0.25%程度とされ, さらにこの内の1/5~1/10⁵⁾, 1/100⁶⁾が高脂血症を伴うとされている.

我々は最近このように稀なアポE2/2表現型を呈しながら, 糖尿病を合併するため高脂血症の表現型は典型的なIII型とはならない興味深い例を経験したので報告する.

症 例

患者は47歳女性, 事務職のパートを持つ主婦である. 第1子妊娠中尿糖を指摘されたことがあり(この時, 児の生下時体重は3,900g), その後も人間ドック等で高血糖を指摘されていたが放置. 1989年3月, 拍動性頭痛のため本院受診し, 神経内科で片頭痛と診断された. 片頭痛の加療中, 糖尿病(NIDDM), 高血圧症, 高コレステロール血症(329mg/dl)を指摘され, 内分泌内科で食事療法とプラバスタチンの投与を開始された. 自覚症状はほとんどなく経過したが, 糖尿病や高脂血症のコントロールは不良で, 1992年9月再度頭痛発作があり, 高脂血症の精査を含め10月9日入院となった.

既往歴では37歳時, 子宮外妊娠の手術を受けた以外特記すべきものはなく, 喫煙歴なし, アルコール歴もほとんどなかった. 家族歴では父母, 兄に糖尿病, 父に高血圧があ

る.

身体所見では, 身長154.5cm, 体重65kg, 血圧150/90mmHg, 脈88/分, 整で, 顔面や上肢にそばかす様の斑が多数みられた. 心肺腹部には異常なく, 角膜輪や黄色種, 肝脾腫もなかった.

血清脂質および糖尿病関連のデータをTable 1に示す. 1992年9月7日には遊離脂肪酸(FFA) 2,409 μ Eq/l, トリグリセリド(TG) 1,441mg/dl, 総コレステロール(TC) 334mg/dlと著しい高脂血症を示したため, あらためて食事療法の厳守を指示し, プラバスタチン10mgに加え, ベザフィブラート400mgを追加投与した. これにより, 10月7日には高脂血症は大幅に改善したが, TGはなお高値であった. 入院後は1,400カロリー(糖質200g, 蛋白60g, 脂質45g)の

Table 1. Clinical Course

Date (1992-1993)		Sep. 7	Oct. 9	Nov. 9	Feb. 2
FFA	μ Eq/l	2409	640	512	647
TG	mg/dl	1441	690	166	388
TC	"	334	199	170	186
HDL-C	"	21	30	32	31
LDL-C	"	-	-	104	77
Apo A-I	"	132	-	91	106
" A-II	"	46	-	30	35
" B	"	134	-	80	121
" C-II	"	21.8	-	5.1	8.3
" C-III	"	58.8	-	11.9	22.6
" E	"	22.8	-	3.8	8.3
FPG	"	179	202	95	152
IRI	μ U/ml	-	-	9	21
HbA _{1c}	%	9.4	8.1	6.4	6.7
Therapy	----- Diet 1400 Cal ----->				
	----- Pravastatin ----->				
	<----- Bezafibrate ----->				

LDL-C was calculated by Friedwald formula [LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)].

FFA: free fatty acid, FPG: fasting plasma glucose, IRI: immunoreactive insulin.

食事療法を行い、約1ヶ月後にはTG、TC共ほほぼ正常化した。その後3ヶ月目のTGは再上昇が認められる。

糖尿病のコントロールは、入院前空腹時血糖、HbA_{1c}共高く不良であったが、退院以後は食事療法のみで良好なコントロールである。

なお、血液や尿、その他の一般スクリーニング検査には特記すべき異常はなく、頭部CTにも異常はなかった。

血清脂質をアガロースゲル電気泳動で分析すると (Fig. 1), 入院前では、軽度カイロミクロンの出現, midbandの存在, α -リポ蛋白の相対的減少を認めた。高脂血症の改善後にはmidbandは消失し, pre β の増加と相対的 β および α リポ蛋白の減少を認め, IV型高脂血症と診断された。これらの電気泳動所見はHDL-コレステロールやLDL-コレステロール値 (Table 1) とほぼ相関すると思われる。アポ蛋白の分析では, 入院前にはアポC群, Eの増加が著しかったが, 治療後はこれらも低下した。治療後のアポE/TC比は正常範囲であった。

アポE表現型の分析結果をFigure 2に示す。本法の原理は, 血清サンプルをポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動後, ニトロセルロース膜にイムノプロットングし, 酵素抗体法で検出したものである⁷⁾。

考 察

アポE (E3) はVLDLやIDLの主要なアポ蛋白である。

VLDLの異化過程は, まずリポ蛋白リパーゼ (LPL)の作用を受けてIDLとなり, 次にIDLは肝で代謝され, 一部がLDLに置換される。IDLが肝にとり込まれるのはアポEリセプターを介して行われるが, アポE2をもつIDLはリセプターとの親和性が非常に低く (1%以下⁸⁾), このためIDLが血中にうっ滞し, III型高脂血症の原因になるとされている。IDLが動脈硬化促進性脂質であることも確立された⁹⁾。

本症例ではアポE 2/2ホモ型であるに加え, 糖

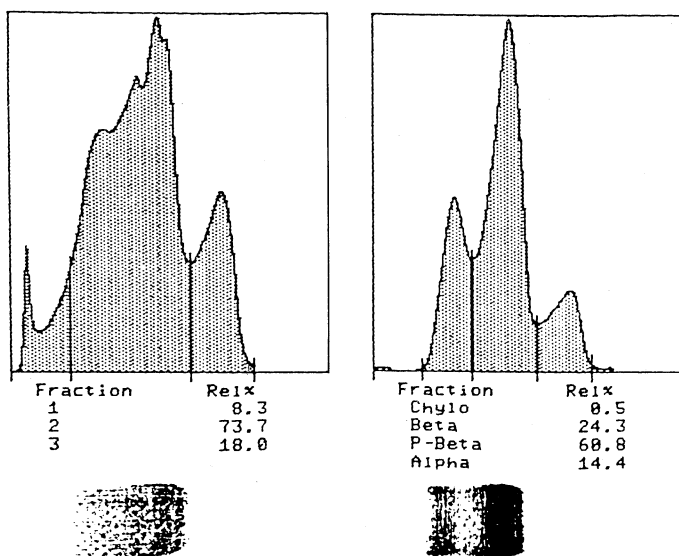


Fig. 1. Agarose gel electrophoresis and its densitometrical pattern of serum lipoproteins. left panel : Sep. 7, 1992. right panel : Jan. 28, 1993

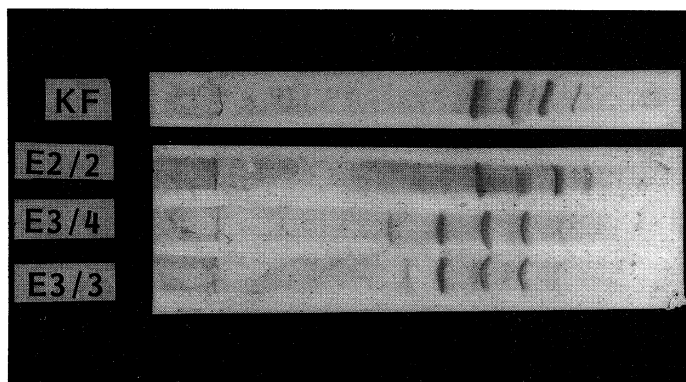


Fig. 2. Apo-E phenotyping by polyacrylamide isoelectric-focusing.

KF : analysed serum, E 2/2, E 3/4, E 3/3 : standard sera of Apo-E 2/2, Apo-E 3/4 and Apo-E 3/3, respectively.

尿病が存在するため、どのような高脂血症の表現型をとるかに興味もたれる。従来の報告では、糖尿病に伴う高脂血症はIV型が最も多く(25.7%)、以下IIb(16.9%)、IIa(8.8%)、V(0.9%)とされ、III型はそれ以下とされている¹⁰⁾。本例では当初、アガロースゲル電気泳動でmidbandが認められ、III型高脂血症とも判定されたが、TGの増加の割にはTCは低く、非定型的である。また食事療法後の典型的なIV型高脂血症を示した。従って、アポE2/2ホモ型であっても軽度の高脂血症に留る時には、IV型となり、著しいVLDLの産生という状況下で初めてIII型に近くなるものと思われる。アポE2はリセプターとの親和性が著しく低いにもかかわらず、軽症の場合IDLのうっ帯が生じにくいのはアポB-100とそのリセプター(LDLリセプター)が正常であれば、これを介して代謝が行われるためと考えられる。また、IDLからLDLへの転換はアポE粒子を有していない粒子について行われるとされており¹¹⁾、本例のようにアポE異常を有する例では、アポBリセプターを介する代謝系やマクロファージへのとり込みが増加していると思われる。アポE異常に加え、糖尿病が加わるとVLDLの産生亢進およびインスリンの作用不足によるLPLやHTGL活性の低下が伴い、病態は一層複雑にな

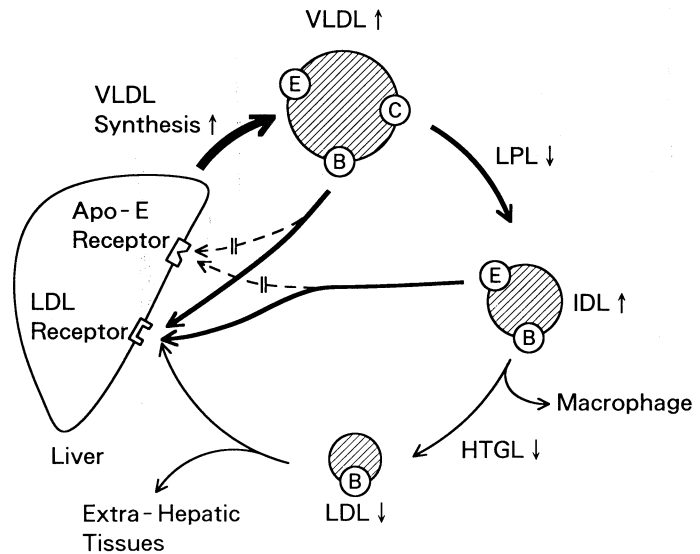


Fig. 3. A proposal mechanism of hyperlipoproteinemia in diabetic patient with Apo-E2/2 phenotype. ↑: increased/stimulated, ↓: decreased/inhibited. B, C, E: apolipoprotein B, C, E, respectively. LPL: lipoprotein lipase, HTGL: hepatic triglyceride lipase.

ると思われる (Fig. 3)。

III型高脂血症の発見にアポE血中レベルの上昇やアポE/TC比の上昇が有用とされているが¹²⁾、本例ではこのような指標が必ずしも当てはまらなかったのは糖尿病の合併が影響している可能性がある。

アポE現象型の分析を担当していただいた常光東京技術研究所の小柳裕昭氏、リポ蛋白の分析と患者の食事療法に協力いただいた中央検査部ならびに栄養部の方々に感謝する。本研究の要旨は第2回岡山高脂血症談話会(1992年2月26日開催)で発表した。

文 献

- 1) Rall SC, Weisgraber KH, Mahley RW: Human apolipoprotein E: The complete amino acid sequence. *J. Biol. Chem.* 257: 4171-4178, 1982
- 2) Zannis VI, Breslow JL: Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and posttranslational modification. *Biochemistry* 20: 1033-1041, 1981

- 3) Utermann G, Jaeschke M, Menzl HJ : Familial hyperlipoproteinemia type III. Deficiency of a specific apolipoprotein (Apo E-III) in the very low-density lipoproteins. FEBS Lett. 56 : 352—355, 1975
- 4) Utermann G, Hees J, Steinmetz A : Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbeta-lipoproteinemia in man. Nature 269 : 604—607, 1977
- 5) 山本 章, 横山信治 : アポ蛋白 ; その性状と機能. 臨床検査 28 : 1693—1702, 1984
- 6) 村勢敏郎 : 高脂血症. 検査と技術 17 : 938—944, 1989
- 7) Kamboh MI, Ferrell RE, Kottke B : Genetic studies of human apolipo-proteins. V. A novel rapid procedure to screen apolipoprotein E polymorphism. J. Lipid Res. 29 : 1535—1543, 1988
- 8) Rall SC, Jr. Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW : Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 79 : 4696—4700, 1982
- 9) 荃田仁志, 松沢 誠, 日和田邦男 : 疫学的にみた高トリグリセリド血症と動脈硬化. The Lipid 3 : 390—396, 1992
- 10) 大久保実 : 二次性高脂血症糖尿病. 日本臨床 48 : 2558—2564, 1990
- 11) Yamada N, Shimano H, Mokuno H, Ishibashi S, Gotohda T, Kawakami M, Watanabe Y, Akanuma Y, Murase T, Takaku F : Increased clearance of plasma cholesterol after injection of apolipoprotein E into Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86 : 665—669, 1989
- 12) 山村 卓 : III型高脂血症. 現代医療 25 : 755—760, 1993