

糖尿病性腎症患者における脂質代謝異常に関する検討： RLP-コレステロールを中心として

奈良県立医科大学第1内科学教室

佐藤 弘章, 岩野 正之, 赤井 靖宏, 栗岡 英行
西岡 久之, 金内 雅夫, 土肥 和紘

DISORDERS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

HIROAKI SATO, MASAYUKI IWANO, YASUHIRO AKAI, HIDEYUKI KURIOKA,
HISAYUKI NISHIOKA, MASAO KANAUCHI and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received June 27, 1996

Abstract: Remnant like particle (RLP), which is enriched in apo E and cholesterol esters, refers to lipoproteins that do not have an immunoaffinity to gel mixture of anti-apo A-I and anti-apo B-100 monoclonal antibodies. It is one of the most atherogenic lipoproteins. High levels of RLP indicate the existence of lipid metabolism disorders. To investigate whether disorders of lipid metabolism exist in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), we measured RLP-cholesterol (RLP-C) in 64 patients with NIDDM, 21 patients with impaired glucose tolerance (IGT), and 16 healthy controls. Furthermore, we prescribed bezafibrate (500 mg/day for 3 months), which improves hyperlipidemia through activating lipoprotein lipase (LPL) and hepatic triglyceride lipase (HTGL), to 6 patients with NIDDM with high levels of serum RLP-C to assess its effect on lipid metabolism and diabetic nephropathy. The levels of serum RLP-C were higher in the NIDDM group than in the healthy controls. These levels had a correlation with the levels of serum triglyceride (TG), but not with the levels of serum total cholesterol (TC) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). The levels of serum RLP-C, TC, and TG decreased after treatment with bezafibrate in all patients, but there was no improvement of carbohydrate metabolism or urinary albumin excretion. Our findings suggest that the disorders of lipid metabolism exist in patients with NIDDM, and bezafibrate may be useful in improving these disorders in patients with NIDDM.

Index Terms

diabetic nephropathy, NIDDM, remnant like particle, RLP-C

緒 言

レムナントリポ蛋白(RLP)は、リポ蛋白の中間代謝産物の総称である。RLPは、健常人の血中で高濃度に検出されることはないが、脂質の代謝過程に異常が存在する

場合には血中濃度が高くなる。糖尿病患者では、トリグリセリド(TG)の上昇、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)の低下などから、脂質代謝異常の存在が推測されている。近年、糖尿病性腎症は高脂血症の改善によってその進展が抑制されると報告されており¹⁻⁵⁾、糖尿病病

併症の進展阻止には高脂血症の是正が必須と考えられる。

そこで今回著者らは、糖尿病患者における脂質代謝異常の有無を、血清レムナント様粒子中に含まれるコレステロール(RLP-C)の測定から検討するとともに、RLP-Cが高値を示した糖尿病患者に高脂血症治療薬である bezafibrate を投与して脂質・糖代謝に及ぼす同薬物の影響のみならず1日尿中アルブミン排泄量に対する影響についても検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は、奈良県立医科大学第1内科外来に通院中で、経口糖負荷試験での血糖曲線あるいは空腹時血糖検査から糖尿病と診断されたインスリン非依存型糖尿病患者64例(男性39例, 女性25例, 平均年齢46歳, 平均罹病期間10.1年), および経口糖負荷試験での血糖曲線が境界型を示した健診受診者21例(男性14例, 女性7例, 平均年齢50歳)である。対照は経口糖負荷試験での血糖曲線が正常型を示し、インスリン非依存型糖尿病例と年齢・性別を一致させた健診受診者16例である。

糖尿病患者の治療法は、食事療法のみ11例, 経口血糖降下薬使用40例, インスリン使用14例であった。

2. 方法

(1) RLP-Cの測定

RLP-Cは、中嶋ら⁹⁾の方法に準じて測定した。本法は、RLP-CがアポA-IおよびアポB-100を含まないことに着目し、抗アポA-Iモノクローナル抗体と抗アポB-100モノクローナル抗体を固相化したイムノアフィニティ混合ゲルに吸着されない分画に含まれるリポ蛋白中の

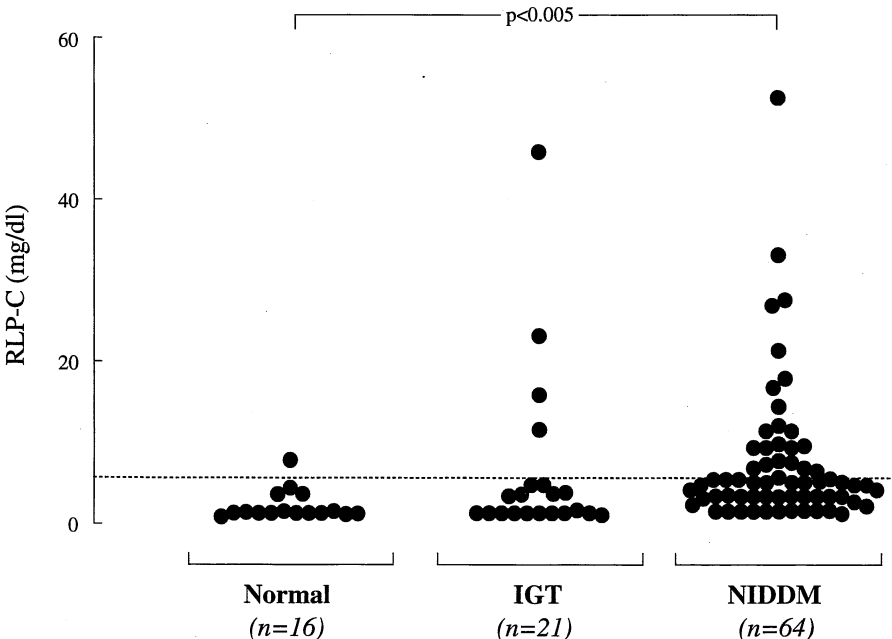


Fig. 1. Serum remnant like particle cholesterol (RLP-C) levels in normal controls, patients with impaired glucose tolerance (IGT), and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM).

The levels of serum RLP-C were higher in the NIDDM group than in the healthy controls. Dashed line indicates the upper limit of the normal range (mean±3SD) of the healthy volunteers samples).

Table 1. Concentrations of lipids

	n	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)
Normal	16	194±40	110±69	55±15
IGT	21	208±33	134±98*	57±14
NIDDM	65	206±46	154±139*	51±14

Values are means ± SD. Abbreviations are: TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IGT, impaired glucose tolerance; NIDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus.
*p<0.01 vs. normal.

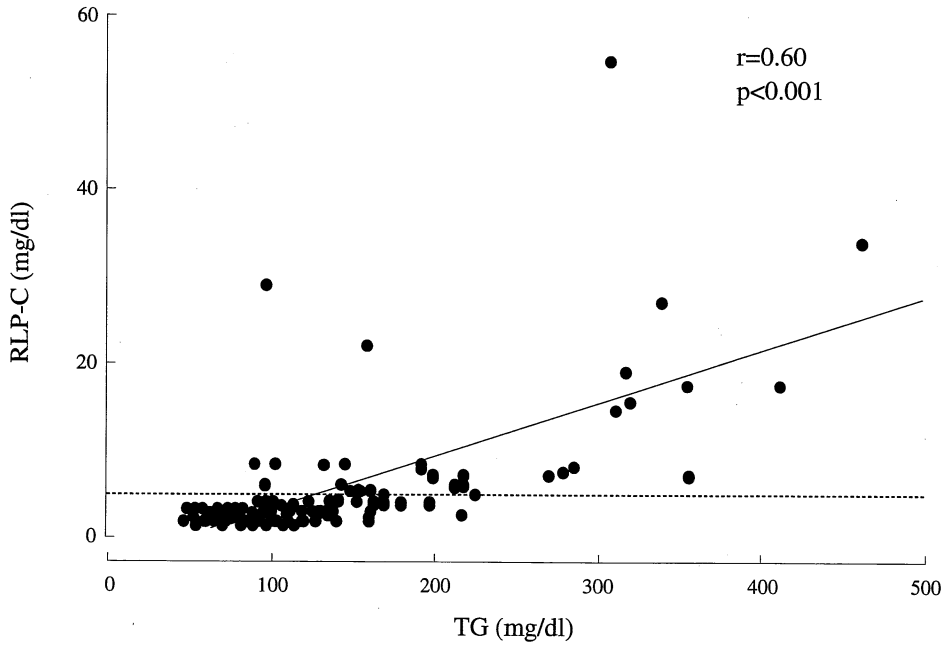


Fig. 2. Relationship between serum triglyceride (TG) and remnant like particle cholesterol (RLP-C) levels in all patients.
The levels of serum RLP-C had a correlation with those of serum TG ($r=0.60$). Dashed line indicates the upper limit of the normal range (mean \pm 3SD of the healthy volunteers samples).

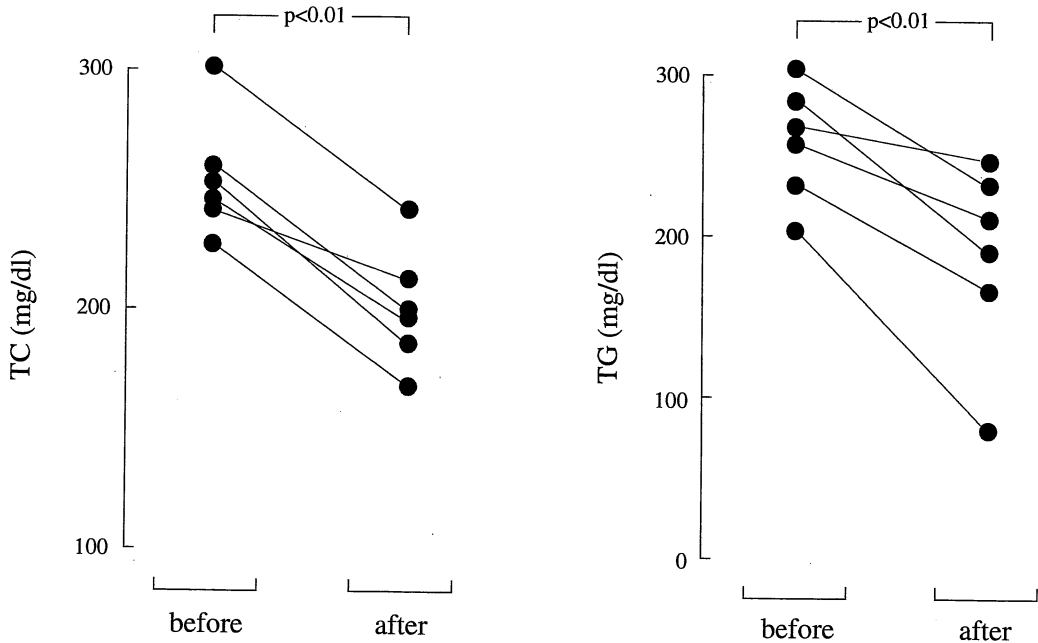


Fig. 3. Serum total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels before and after treatment with bezafibrate.
The levels of serum TC and TG decreased after treatment with bezafibrate in all patients.

微量コレステロール値を酵素法で測定するものである。

(2) 一般臨床検査

対象の全例に、血清総コレステロール(TC)、血清トリグリセリド(TG)、血清高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)、空腹時血糖(FPG)、およびHbA1cを測定した。測定法は、TC、TGが酵素法、HDL-Cがリンタンングステン酸Mg沈殿法、FPGがグルコースオキシダーゼ法、HbA1cが高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)である。また、1日尿中アルブミン排泄量(UAE)は、対象全例に依頼した24時間蓄尿について、免疫比濁法(TIA法)で測定した。

(3) Bezafibrateによる治療効果の検討

TCが220 mg/dl以上、あるいはTGが150 mg/dl以上であり、RLP-Cが5 mg/dl以上を示した糖尿病患者6例に、リポ蛋白代謝促進作用を有するbezafibrate(400 mg/日)を平均3カ月間投与した。投与前後でのRLP-C、TC、TG、HDL-C、FPG、HbA1c、およびUAEを測定した。

3. 推計学的処理

糖尿病群、境界型糖尿病群および正常群の比較には、Kruskal-Wallis検定を用いた。RLP-Cとその他の脂質検査との相関性の検討はSpearman検定に拠った。また、bezafibrate投与前後における各検査成績の推移については、Wilcoxon検定で検討した。

計測値は、平均値±標準偏差で示した。なお、有意水準は、危険率が5%以下とした。

成 績

1. 各群での血中 RLP-C 値および血中脂質値

RLP-Cは、健常人に比して糖尿病群で有意に高値を示したが、健常人と境界型糖尿病群の間には差がなかった(Fig. 1)。各群での脂質検査成績は、TGが健常人に比して糖尿病群および境界型糖尿病群で有意の高値を示したが、TCおよびHDL-Cについては各群間で差がなかった(Table 1)。

2. 血中 RLP-C 値と血中脂質値の関係

RLP-Cは、TGと有意の正相関を示した($r=0.60$)が、TCおよびHDL-Cと有意の相関を示さなかった(Fig. 2)。

3. Bezafibrate 投与前後での血中 RLP-C 値および血中脂質値の推移

Bezafibrate投与後にTCおよびTGは有意に低下(Fig. 3)、RLP-Cも有意に低下(前値の49%)した(Fig. 4)。しかし、FPG、HbA1c、およびUAEはbezafibrate投与前後で有意の変動を示さなかった。

本薬に起因すると思われる自覚症状はbezafibrateを投与した6例全例に認められず、腎機能の増悪やCKの上昇も認められなかった。

考 察

1. 糖尿病患者での脂質代謝異常

今回著者らは、脂質代謝異常の指標であるRLP-Cが健常人に比して糖尿病患者で高値を示すことを明らかにした。糖尿病患者で脂質代謝異常が出現する機序には、標的細胞でのインスリンに対する感受性の低下、すなわちインスリン抵抗性が関与しているものと考えられている。

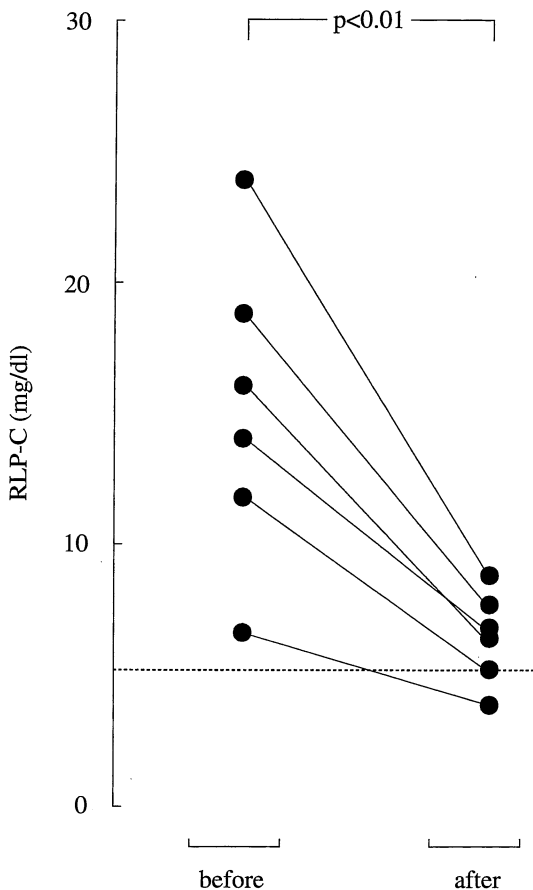


Fig. 4. Serum remnant like particle cholesterol (RLP-C) levels before and after treatment with bezafibrate.

The levels of serum RLP-C decreased after treatment with bezafibrate in all patients. Dashed line indicates the upper limit of the normal range (mean±3SD of the healthy volunteers samples).

る。つまり、インスリン抵抗性が存在すると、1) リポ蛋白の腸管からの吸収を促進させる acylcholesterol acyltransferase (ACAT) 活性が亢進し、2) 血中のリポ蛋白の代謝に関与する lipoprotein lipase (LPL) 活性および hepatic triglyceride lipase (HTGL) 活性が低下する⁷⁻⁹⁾。したがって、糖尿病患者は脂質代謝異常を合併することになり、中間代謝産物である RLP の状態でリポ蛋白が血中に蓄積するようになると考えられている。

2. RLP-C 測定の意義

今回の検討では、RLP-C は TG と有意の正相関を示した。この成績は、RLP の主成分が TG を多く含むカイロミクロン (CM) レムナントおよび超低比重リポ蛋白 (VLDL) レムナントであることに起因しているものと考えられる¹⁰⁾。虚血性心疾患患者では、TG が正常にも関わらず、RLP-C 高値例の存在することが報告されている。しかも RLP-C 単独高値例は、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄率が高いことが示されている¹¹⁻¹²⁾。加えて、RLP は、1) atherogenic lipoprotein として知られる β -VLDL を多く含むことと、2) 酸化 LDL と同様にマクロファージへのコレステロールエステルの取込みを促進してマクロファージを泡沫細胞へと変化させることから、動脈硬化を促進すると考えられる¹³⁻¹⁵⁾。したがって、動脈硬化に起因する合併症が出現する糖尿病患者では、RLP-C 測定は重要な臨床指標になる可能性が高い。

3. 高脂血症と腎障害

高脂血症は、既存の腎障害を悪化させることが知られている。高脂血症による腎障害の機序として、1) 高脂血症そのものによる lipid nephrotoxicity、2) 泡沫細胞へと変化したマクロファージでの platelet activating factor (PAF) などのメディエータの産生、3) 種々の要因で障害されたメサンギウム細胞での platelet-derived growth factor (PDGF) や transforming growth factor- β (TGF- β) などのメサンギウム増生を誘導するサイトカインの産生などが考えられている¹⁶⁻¹⁸⁾。

4. Bezafibrate による治療効果

今回の成績では、RLP-C が bezafibrate 投与後に低下しており、脂質代謝異常は bezafibrate 投与によって改善したといえる。しかし、bezafibrate による糖代謝改善あるいはアルブミンの尿中排泄減少効果は認められなかった。アルブミンの尿中排泄減少効果が認められなかった理由として、1) bezafibrate を投与した期間が平均約 3 カ月間の短期間であること、2) 今回の対象が尿中アルブミン排泄減少効果の報告されている微量アルブミン尿期に属する症例でなく、顕性蛋白尿期に属する症例であったことなどが考えられる。したがって、bezafibrate の

尿中アルブミン排泄減少効果については、微量アルブミン尿期に属する早期腎症例を中心に長期間の検討が必要と思われる。

結 論

今回著者らは、1) 脂質代謝異常の指標となる RLP-C が健常人に比して糖尿病患者で高値を示すこと、2) RLP-C が bezafibrate 投与による脂質代謝の改善とともに低下することを明らかにした。今回の検討では、bezafibrate による尿中アルブミン排泄減少効果は認められなかったが、糖尿病合併症の進展阻止に脂質代謝異常を改善することは有用と思われるので、糖尿病患者を治療する場合には脂質代謝異常にも留意する必要があると考えられる。

本論文の要旨は、第 38 回日本腎臓学会学術総会 (1995 年 11 月、東京) において発表した。

文 献

- 1) Mulec, H., Johnson, S-A. and Bjoreks, S.: Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* **335**: 1537-1538, 1990.
- 2) Hommel, E., Anderson, P., Gall, M. A., Nielsen, F., Jensen, B., Rossing, P., Dyerberg, J. and Parving, H. H.: Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia* **35**: 447-451, 1992.
- 3) 森 豊, 鶴岡 明: 早期糖尿病性腎症におけるバラスタチンの尿中アルブミン排泄に及ぼす効果, *糖尿病* **35**: 265-268, 1992.
- 4) 森寺邦三郎, 黒田 紀, 後藤康生, 服部尚樹, 石原隆, 倉八博之: 高コレステロール血症を伴う糖尿病性腎症に対するシンバスタチンの臨床的有用性の検討. *新薬と臨床* **43**: 2588-2594, 1994.
- 5) 伴野祥一, 河津捷二: HMG-CoA 還元酵素阻害薬の評価. *総合臨床* **43**: 903-905, 1994.
- 6) 中嶋克行, 齊藤俊光, 田村亜紀, 鈴木素子, 中野隆光, 足立正一, 田中 明, 多田紀夫, 石川俊次, 中村治雄: レムナント・リポ蛋白測定とその臨床的意義-I. 空腹時血清 RLP-C (remnant like particles-cholesterol) の測定法とその臨床的有用性について. *動脈硬化* **20**: 79-88, 1992.
- 7) Stalenhoef, A. F. H., Malloy, M. J., Kane, J. P. and Havel, R. J.: Metabolism of apolipoproteins B-48 and B-100 of triglyceride-rich lipoproteins

- in patients with familial dysbetalipoproteinemia. *J. Clin. Invest.* **78**: 722-728, 1986.
- 8) **Murase, T. and Itakura, H.**: Accumulation of intermediate density lipoprotein in plasma after intravenous administration of hepatic triglyceride lipase antibody in rats. *Atherosclerosis* **39**: 293-300, 1981.
- 9) **Duell, P. B. and Bierman, E. L.**: Potential role of insulin in the clearance of remnant lipoproteins in dysbetalipoproteinemia. *J. Intern. Med.* **229**: 97-101, 1991.
- 10) **Campos, E., Nakajima, K., Tanaka, A. and Havel, R. J.**: Properties of an apolipoprotein E-enriched fraction of triglyceride-rich lipoproteins isolated from human blood plasma with a monoclonal antibody to apolipoprotein B-100. *J. Lipid Res.* **33**: 369-380, 1992.
- 11) **田中明**: 冠動脈硬化症におけるモノクローナル抗体 (抗 Apo A-I, 抗 Apo B-100) immunoaffinity mixed gels unbound fraction の検討. *Prog. Med.* **10**: 673-678, 1990.
- 12) **田中 明, 沼野藤夫, 江尻成昭, 武井泰彦, 秋葉隆, 佐々木美典, 金沢紀雄, 福生吉裕, 佐藤武敏, 近清裕一, 伴野祥一, 河津捷二, 多田紀夫, 山本亮二, 西脇正人, 石川俊次, 中村治雄, 中野隆光, 斉藤俊光, 田村亜紀, 足立正一, 中嶋克行**: 動脈硬化性疾患における RLP-コレステロール測定 の臨床的意義. *Prog. Med.* **13**: 1215-1222, 1993.
- 13) **Havel, R. J., Kita, T., Kotite, L., Kane, J. P., Hamilton, R. L., Goldstein, J. L. and Brown, M. S.**: Concentration and composition of lipoproteins in blood plasma of the WHHL rabbit: an animal model of human familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* **2**: 467-474, 1982.
- 14) **Kane, J. P. and Cren, G. C.**: Remnants of lipoproteins of intestinal and hepatic origin in familial dysbetalipoproteinemia. *Arteriosclerosis* **3**: 47-56, 1983.
- 15) **下山真規子, 金谷一司, 斉藤俊光, 中嶋克行, 伴野祥一, 河津捷二**: Lipo Z (remnant like particle) のマクロファージへの取り込みについて. *動脈硬化* **19**: 542, 1991.
- 16) **Boyce, N. W., Tipping, P. G. and Holdsworth, S. R.**: Glomerular macrophages produce reactive oxygen species in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int.* **35**: 778-782, 1989.
- 17) **Studer, R. K., Craven, P. A. and DeRubertis, F. R.**: Low-density lipoprotein stimulation of mesangial cell fibronectin synthesis: role of protein kinase C and transforming growth factor- β . *J. Lab. Clin. Med.* **125**: 86-95, 1995.
- 18) **Wheeler, D. C., Chana, R. S., Topley, N., Petersen, M. M., Davies, M. and Williams, J. D.**: Oxidation of low density lipoprotein by mesangial cells may promote glomerular injury. *Kidney Int.* **45**: 1628-1636, 1994.