

---

---

シンポジウム

---

---

## 肥満の臨床

第 657 回新潟医学会

**Obesity: Clinical Considerations**

日 時 平成 22 年 4 月 17 日 (土) 午後 2 時 30 分から  
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 岡田正彦 教授 (検査診断学)

演 者 岡田正彦 (検査診断学), 羽入 修 (第一内科), 加藤公則 (労働衛生医学協会), 中山秀章 (第二内科), 川合弘一 (検査部), 菊池 透 (小児科)

### 1 肥満と脂質異常症

— 新しい検査, VLDL 中性脂肪を中心に —

岡田 正彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
地域疾病制御医学専攻 予防医療学分野 教授

#### **Adiposity and Dyslipidemia: A New Technology to Measure Triglyceride Content of Very Low Density Lipoprotein**

Masahiko OKADA

*Division of Clinical Preventive Medicine,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences  
(Director: Prof. Masahiko OKADA)*

#### 要 旨

中性脂肪は、脂質異常症を診断するための重要項目として長年、使われてきた。しかし中性脂肪の値を疾病予防の目的で測定することの意義については、諸家の報告に乖離があった。我々は、より重要な心血管障害リスクである VLDL (超低比重リポ蛋白) 中性脂肪を測定する実用的な技術を開発した。この方法で 184 例を分析した結果、これまで中性脂肪が異常高値とされ

てきた例の過半数で、より適切な値を得ることができ、過剰な医療を回避できるようになる可能性が示唆された。本技術は、肥満対策を考える上でも有用な検査法になるものと思われる。

キーワード：脂質異常症，メタボリック症候群，超低比重リポ蛋白，中性脂肪

## 緒 言

中性脂肪を測定することの意義については、諸家の報告に乖離がある。たとえばコペンハーゲン・スタディでは、中性脂肪値と8年後の心血管障害発症との間に有意な相関があると報告されたが<sup>1)</sup>、ウェスタン・コラボレイティブ・スタディは、両者に関係が認められなかったとしている<sup>2)</sup>。

中性脂肪は、主にカイロミクロン、VLDL、IDL(中間比重リポ蛋白)によって血液中を搬送されている。カイロミクロンは標記の各種疾患に対して危険因子となりえず<sup>3)</sup>、一方、複数のコホート調査から、VLDL中性脂肪こそが将来の心血管障害発症のもっとも重要な危険因子であることが示されている<sup>4)5)</sup>。またIDLについても同様なデータがある<sup>6)</sup>。

VLDLについては基礎的な研究も進んでいて、血管内皮細胞などに対し転写因子として作用し、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)を活性化させ、血栓形成を促進することが示されている<sup>7)</sup>。

筆者らはVLDL中性脂肪検査法の開発に取り組んできたが、最近、実用的な測定系を見出すことができた<sup>8)</sup>。その概要と若干の応用例を報告する。

## 方 法

### 測定原理

複数の界面活性剤を組み合わせた第1反応系で、まずHDLおよびLDL中の中性脂肪を消去する。続く第2反応系で、VLDLとIDLの中性脂肪だけを特異的に測定する<sup>8)</sup>。どちらの反応系でも、カイロミクロンは反応しない。

この方法は、通常の自動分析機に適用でき、ラ

ニンングコストも通常の脂質検査と同レベルに抑えることができる。

### 超遠心法との比較

リポ蛋白の測定では、超遠心法がゴールドスタンダードとされている(煩雑で日常的には使えない)。そこで、73例の血漿サンプルを用い本法で得られた値を超遠心法による値と比較した。

### 臨床的意義の検討

試作した反応系で健常者および高脂血症患者の血清を測定し、健常参考値の設定を行った。次に高脂肪食(1200kcal)の摂取によるVLDL中性脂肪値の経時的変動を健常者6例で調べた。また、脂質異常症患者(LDLコレステロール値 $>140$  mg/dL)59例を対象に、高脂血症治療薬(シンバスタチン)の投与前後の変化を調べた。

## 結 果

本法と超遠心法との相関はきわめて良好であった( $r=0.98$ ,  $p<0.0001$ )。またVLDLとIDL以外のリポ蛋白を誤って測定する割合はきわめて小さく、感度・特異度ともに問題は認められなかった。

健常者(中性脂肪値 $<150$ mg/dL)でVLDL中性脂肪値求めたところ、参考値は118mg/dL以下と判定された。

高脂肪食の摂取では、4時間後に従来の中性脂肪値が247%も上昇していたが、VLDL中性脂肪値は176%程度にとどまっており、明らかな差異が認められた。

脂質異常症治療薬(シンバスタチン5mg)の投与前後の比較では、中性脂肪値とLDLコレステロール値がそれぞれ13.6%および26.3%と有

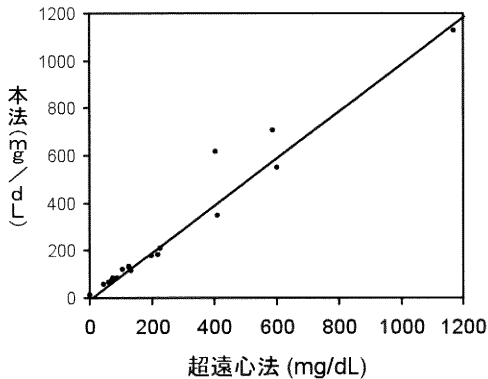


図1 本法と超遠心法の相関

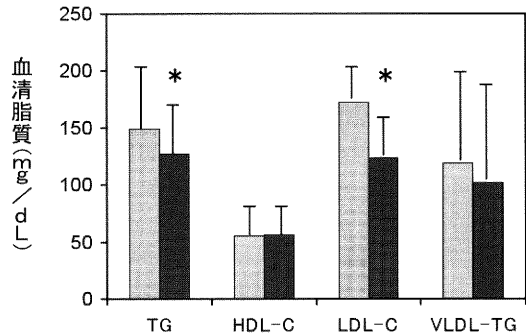


図2 薬剤服用前後の血清脂質検査データ  
\*  $p < 0.05$ .

意の減少を示したが、VLDL 中性脂肪値に明らかな変化は認められなかった。

### 考察と結論

本測定法で得られる値は、従来の中性脂肪測定法によるものと明らかに異なる挙動を示す。このことは、高脂肪食負荷や薬剤投与前後の値の違いからも明らかである。特にシンバスタチン投与後、従来の中性脂肪値は有意な低下を示したが、VLDL 中性脂肪の値には明らかな変化が認められなかった。このことから同薬剤は、カイロミクロン中性脂肪を低下させるものの、悪玉成分である VLDL 中性脂肪に対しては無効であることが分かる。つまり本測定法は、治療法の評価にも新たな視点を加えるものといえる<sup>9)</sup>。

従来の中性脂肪測定法では、治療の必要がない例にまで脂質異常症との診断が下され、無駄な治療が行われていた可能性がある。本測定法が保険収載となれば、これらの問題も解消されることが期待される。この点は、LDL コレステロール測定法の登場によって、従来の総コレステロールの役割が低下した状況にも似ている<sup>10)</sup>。

VLDL 中性脂肪の値は、心血管障害予防のより確かな情報となり、また薬剤評価の新しい指標としても期待される。

### 文 献

- 1) Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P and Gyntelberg F: Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 97:1029-1036, 1998.
- 2) Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI and Friedman M: Multivariate prediction of coronary heart disease during 8.5 year follow-up in the Western Collaborative Group Study. *Am J Cardiol* 37:903-910, 1976.
- 3) Schonfeld G: Inherited disorders of lipid transport. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19: 229-257, 1990.
- 4) Laakso M, Lehto S, Penttilä I and Pyörälä K: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 88: 1421-1430, 1993.
- 5) Malmberg K, Båvenholm P and Hamsten A: Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *J Am Coll Cardiol* 24: 592-599, 1994.
- 6) Mack WJ, Krauss RM and Hodis HN: Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS): treatment effects and relation to coronary angiographic progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 697-704,

- 1996.
- 7) Nilsson L, Gåfvells M, Musakka L, Ensler K, Strickland DK, Angelin B, Hamsten A and Eriksson P: VLDL activation of plasminogen inhibitor - 1 (PAI - 1) expression: involvement of the VLDL receptor. *J Lipid Res* 40: 913 - 919, 1999.
- 8) Okada M, Saito T, Yoshimura H, Noguchi Y, Ito T, Sasaki H and Hama H: Surfactant - based homogeneous assay for the measurement of triglyceride concentrations in VLDL and intermediate - density lipoprotein. *Clin Chem* 51: 1804 - 1810, 2005.
- 9) Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA and Braunwald E: VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 102: 1886 - 1892, 2000.
- 10) Okada M and Ishida R: Direct measurement of low - density - lipoprotein cholesterol is more effective than total cholesterol for the purpose of lipoprotein screening. *Prev Med* 32: 224 - 229, 2001.

## 2 肥満と糖尿病

### — インスリン抵抗性の評価と臨床的意義 —

羽入 修

新潟大学医歯学総合病院・第一内科（内分泌代謝）

### Obesity and Diabetes Mellitus

#### — Estimate of Insulin Resistance and its Clinical Significance —

Osamu HANYU

*Division of Endocrinology and Metabolism,*

*First Department of Internal Medicine,*

*Niigata University Medical and Dental Hospital*

#### 要 旨

近年日本において糖尿病患者が著増しているが、原因としてライフスタイルの変化、特に高脂肪食と運動不足、及びその結果生ずる肥満が深く関連していると推定されている。肥満で糖尿病が増加する機序として、内臓脂肪の蓄積により脂肪由来生体活性物質である Adiponectin や TNF- $\alpha$ 、IL-6 等のいわゆるアディポサイトカインの分泌異常が生じ、インスリン抵抗性が惹起される。インスリン抵抗性は、初期には代償性の高インスリン血症を呈する場合もあるが、

**Reprint requests to:** Osamu HANYU  
Division of Endocrinology and Metabolism  
First Department of Internal Medicine  
Niigata University Medical and Dental Hospital  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

**別刷請求先:** 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757  
新潟大学医歯学総合病院・第一内科（内分泌代謝）

羽入 修