

琉球大学学術リポジトリ

[依頼総説]血液悪性疾患と脂質代謝異常 - 低 HDL-C 血症合併の検討 -

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2012-12-11 キーワード (Ja): キーワード (En): Hematological malignancies, HDL-C, LDL-C, cytokines 作成者: 小宮, 一郎, 平良, 伸一郎, 友寄, 毅昭, 池間, 朋己, 益崎, 裕章, Komiya, Ichiro, Taira, Shin-ichiro, Tomoyose, Takeaki, Ikema, Tomomi, Masuzaki, Hiroaki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016244

血液悪性疾患と脂質代謝異常 —低 HDL-C 血症合併の検討—

小宮 一郎¹⁾, 平良 伸一郎²⁾, 友寄 毅昭²⁾, 池間 朋己²⁾, 益崎 裕章²⁾

¹⁾琉球大学医学部附属病院 地域医療システム学講座

²⁾同大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)

Dyslipidemia in hematological malignancies : analysis of hypo-HDL cholesterolemia

Ichiro Komiya¹⁾, Shin-ichiro Taira²⁾, Takeaki Tomoyose²⁾,
Tomomi Ikema²⁾ and Hiroaki Masuzaki²⁾

¹⁾Endowed Departments by Okinawa Prefecture Community Healthcare System

²⁾Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus Internal Medicine, Endocrinology,
Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology

ABSTRACT

Low concentrations of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) or low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were reported in patients with hematological malignancies and other malignant tumors. Increased cytokines might induce the uptake of LDL-C and HDL-C, and decrease plasma lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) activity and lipoprotein lipase (LPL) activity, resulting in low serum cholesterol and high serum TG levels. Compared our patients with malignant lymphoma (ML) and adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL) with normal controls, low HDL-C (less than 40 mg/dL) was observed in 60.3% of patients and in 6.2% of controls, and low LDL-C (less than 80mg /dL) was observed in 20.5% of patients and in 9.1% of controls. Lower HDL-C levels were associated with a poorer clinical outcome. Cytokine-induced low HDL-C indicated the disease activity and the prognosis in patients with hematological malignancies. *Ryukyu Med. J.*, 30(1~4)13~19, 2011

Key words: Hematological malignancies, HDL-C, LDL-C, cytokines

緒 言

脂質代謝異常症が悪性リンパ腫などの血液悪性疾患の患者に伴うことは、以前から報告され¹⁾, 低 LDL-C 血症, 高 TG 血症および低 HDL-C 血症が認められる²⁾. さらにこれらの異常は治療により回復するとされている³⁾. 今回, 悪性リンパ腫および成人 T 細胞性白血病リンパ腫などの血液悪性疾患の患者の脂質代謝異常について, 我々のデータを中心に考察した.

悪性腫瘍に伴う脂質代謝異常

白血病や悪性リンパ腫患者では脂質代謝異常が惹起され^{1,2)}, 急性リンパ性白血病に伴う低 HDL-C 血症, 低

LDL-C 血症は原疾患の予後判定マーカーになることが報告されている⁴⁾. Table 1に低コレステロール血症の原因病態を挙げた. 白血病や癌などが低コレステロール血症の原因として挙げられているが, 系統的な検討はほとんどされていない.

2002年1月から2007年12月の6年間に琉球大学医学部附属病院第二内科に入院した血液悪性疾患患者のうち, 新規診断された悪性リンパ腫 (ML) 81名 (ホジキン病 HD 11名, 非ホジキン悪性リンパ腫 NHL 70名), 成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (ATLL) 58名, 急性骨髄性白血病 (AML) 11名の計150名の患者を検討し, 性・年齢をマッチさせた検診患者433名を正常対象とした. 食欲低下や嘔吐・嘔気症状のある患者は除外し, 重症肝障害, ネフローゼ症候群, 骨髄移植後の患者ならびに血

Table 1 Causes of hypocholesterolemia

原発性	続発性
①産生低下 無(低)βリポ蛋白血症 Anderson 病 Apo A-I 欠損症	①産生低下 慢性肝炎・肝硬変 慢性膵炎 吸収不良症候群 クローン病
②異化亢進 アポ蛋白 B 異常症 Tangier 病	②異化亢進 悪性腫瘍 アジソン病 甲状腺機能亢進症 白血病・悪性リンパ腫 慢性(急性)炎症・感染症 悪性腫瘍

清脂質に影響を及ぼす薬剤(スタチン, フィブラート, EPA, 副腎ステロイド, エゼチミブ, ニコチン酸, βブロッカー, 女性ホルモン, サイクロスポリン)を内服している患者は除外した。Table 2にそれぞれの血液疾患における患者背景を示した。データには示さないが体重や BMI は両群間で差がなかった。

Fig. 1は疾患別の HDL-C, LDL-C ならびに TG の検査値を示した。血液悪性疾患では, 対照群に比して明らかな低 HDL-C, 低 LDL-C ならびに高 TG 血症を呈した。さらに, 低 HDL-C 血症 (HDL-C 40 mg/dL 未満) や低 LDL-C 血症 (LDL-C 80 mg/dL 未満) の割合は, それぞれ60.3%, 20.5%と対照群(9.1%)に比し高く, 逆に LDL-C 140 mg/dL 以上の割合は対照

群よりも低かった (Fig. 2)。

ここまで解析してきた症例の中で AML は症例数も少なく, 白血球数や貧血の程度も他の疾患群と異なるため, 以下の解析からは除外して考察した。Table 3には ML と ATLL 患者の治療内容を示した。放射線療法はごく一部の症例に適用された。ATLL の患者では化学療法ではなく骨髄移植を選択した症例が ML 患者に比して有意に多かった。ML と ATLL における血清脂質の分布を Fig. 3に示した。対照群に比して ML 患者と ATLL 患者では HDL-C は明らかに左にシフトして分布し, LDL-C も同様であった。TG 分布は右にシフトしていた。

治療後の脂質データのある寛解中の36症例を最大7年間追跡した結果を Fig. 4に示した。各期間の平均症例は5~19症例で, すべての症例で寛解後の脂質検査を実施していないが, HDL-C, LDL-C は明らかに上昇していた。図には呈示していないが, 寛解中の36症例以外の一時寛解や寛解に至らない症例においても, 治療介入により HDL-C と LDL-C は上昇した。

Fig. 5は Kaplan-Meier 法で分析した ML と ATLL 患者の生存率であるが, 従来から報告されている予後決定因子である LDH や PPFs (potential prognostic factors) など以上に, HDL-C も明らかな予後決定因子であった。

Table 2 Clinical data of patients with hematological malignancies

	No.	Men/Women	Age (years old)
ML (悪性リンパ腫)	81	43/38	53+18 (16-87)
HD (ホジキン病)	11	5/6	32+19 (16-74)
NHL (非ホジキンリンパ腫)	70	38/32	57+16 (16-87)
ATLL (成人 T 細胞性白血病リンパ腫)	58	32/26	54+11 (27-74)
AML (急性骨髄性白血病)	11	4/7	46+21 (22-83)

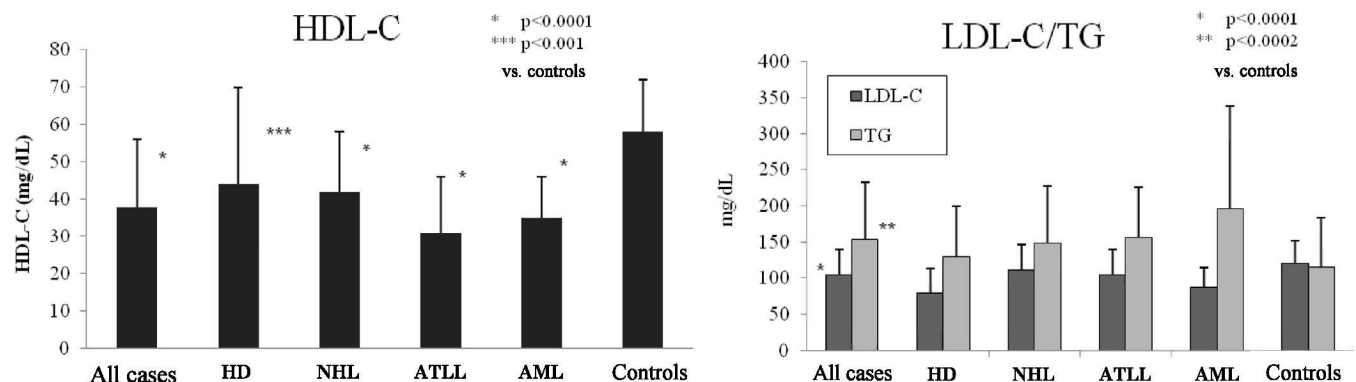
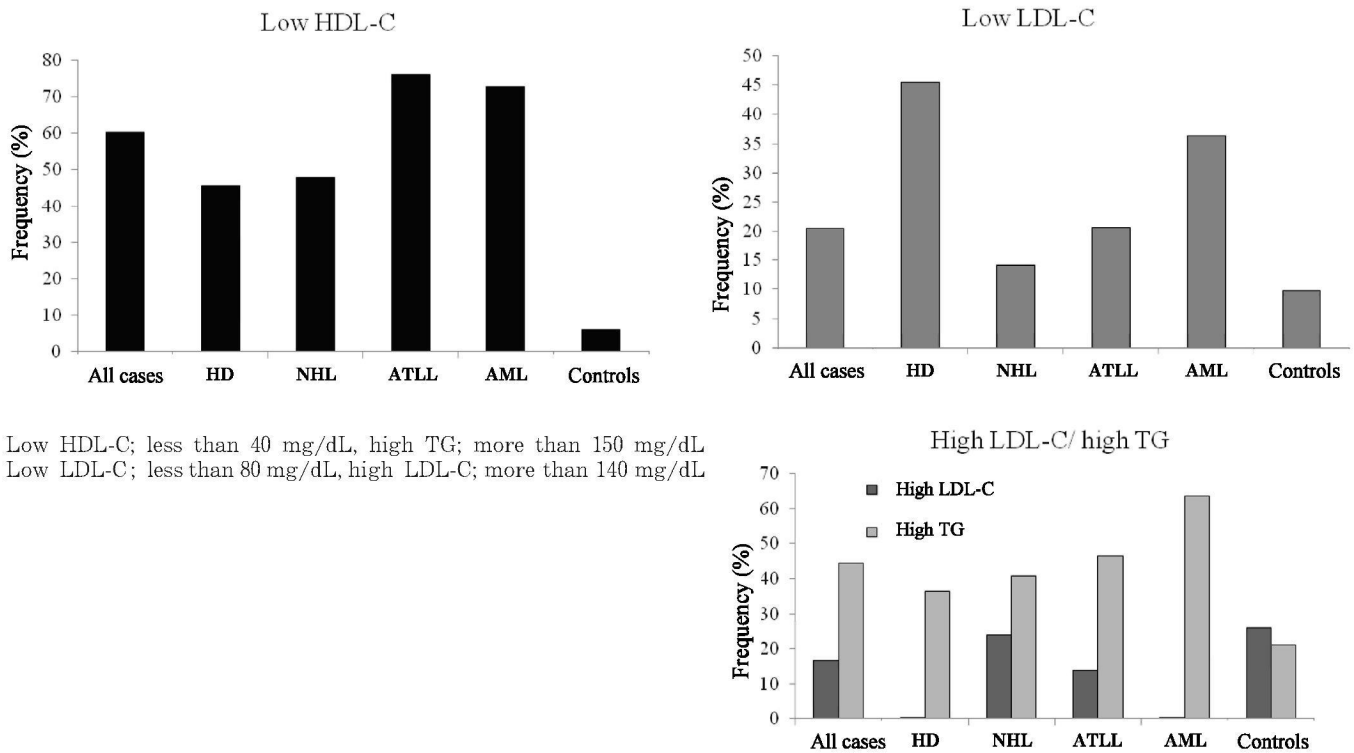


Fig. 1 Concentrations of serum HDL-C, LDL-C and TG in patients with hematological malignancies.

低 LDL-C 血症の原因

LDL 受容体活性亢進を介したコレステロールの取り

込み増加は悪性細胞の増殖や機能維持に必要で、その結果、低 LDL-C 血症が惹起される⁵⁾。HMG-CoA reductase の亢進が白血病細胞では惹起されるが、それ



Low HDL-C; less than 40 mg/dL, high TG; more than 150 mg/dL
 Low LDL-C; less than 80 mg/dL, high LDL-C; more than 140 mg/dL

Fig. 2 Frequencies of dyslipidemia in patients with hematological malignancies.

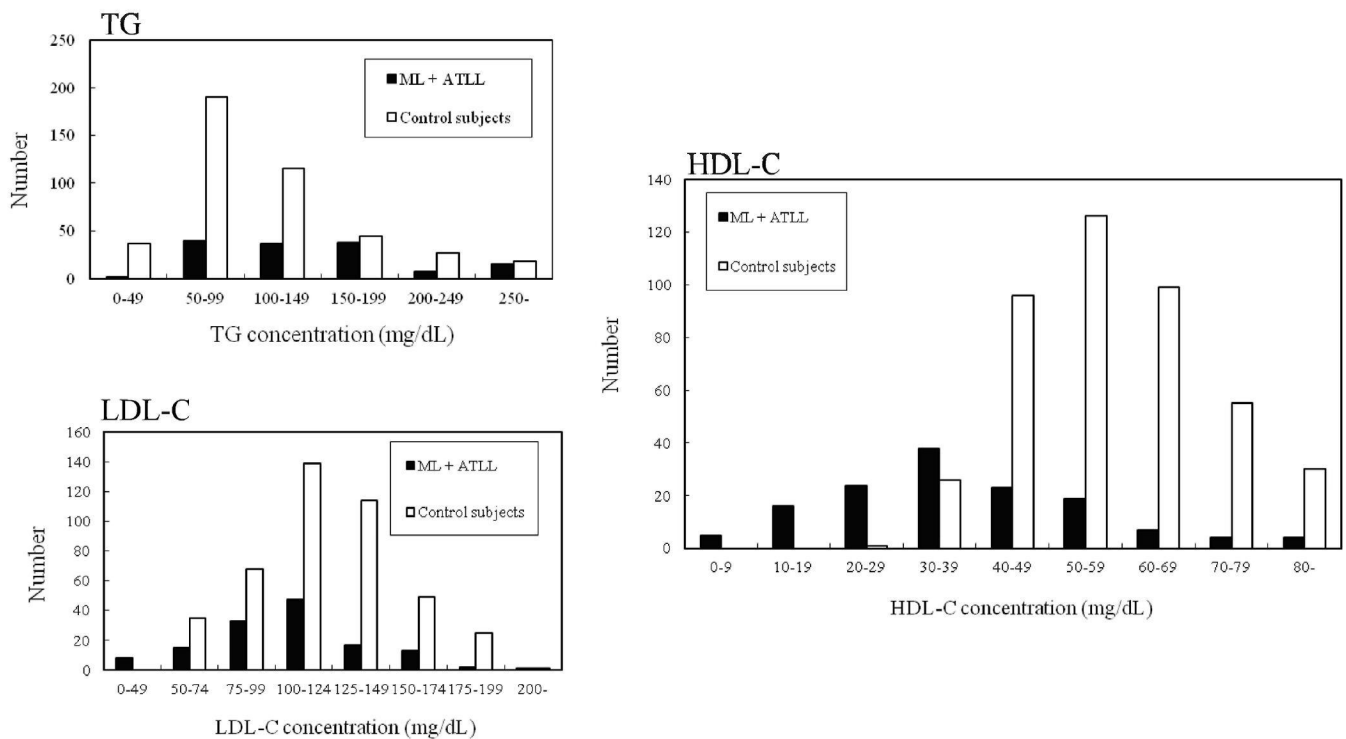


Fig. 3 Distributions of HDL-C, LDL-C and TG concentrations in patients with ML and ATLL.

でも細胞内コレステロールは低下しており、細胞外からのコレステロールの取込が必要である⁶⁾。

動脈硬化巣に集積した活性 T リンパ球からの IFN γ は、スカベンジャー受容体経由のコレステロール取り込みを亢進する⁷⁾。腫瘍細胞では、TNF α と IL-1 β が LDL 受容体の mRNA 発現を惹起する⁸⁾。骨髄障害患者への M-CSF 投与は血清コレステロールの低下を惹起した⁹⁾。コレステロール取り込み増加が腫瘍細胞自体やサイトカインを介した他の組織で惹起されて、血清 LDL-C の低下がもたらされると考えられる。

低 HDL-C 血症と高 TG 血症の原因

HDL 取り込みの増加が悪性腫瘍細胞で惹起されることが示唆されている¹⁰⁾。悪性腫瘍に伴うサイトカイン (TNF α など) の増加が脂肪細胞での LPL (lipoprotein lipase) 活性の低下をもたらした¹¹⁾、さらに LCAT (lecithin-cholesterol acyltransferase) 活性低下を介して HDL-C の低下と TG の増加をもたらして¹²⁾、低 HDL-C 血症と高 TG 血症を誘発する。またサイトカインは hormone sensitive lipase (HSL) 活性の亢進を惹起し、脂肪分解を亢進させ高 TG 血症をもたらす¹³⁾。

Table 3 Therapeutic choices to patients with ML and ATLL

	化学療法	移植*	放射線	なし
HD (ホジキン病)	9 (81.8%)	2 (18.2%)		
NHL (非ホジキンリンパ腫)	49 (70.0%)	19 (27.1%)	2 (2.9%)	
Diffuse Large B Cell	24	8	1	
Follicular	10	2		
Angioimmunoblastic	4	2		
NK/T Cell	1	4	1	
Burkitt	5			
その他	5	3		1
ATLL (成人 T 細胞性白血病リンパ腫)	32 (55.2%)	23 (39.7%)		3 (5.1%)
急性	14	18		1
リンパ腫	10	3		1
慢性	8	2		
くすぶり				1

移植：autoPBSCT/alloPBSCT/BMT/CBT

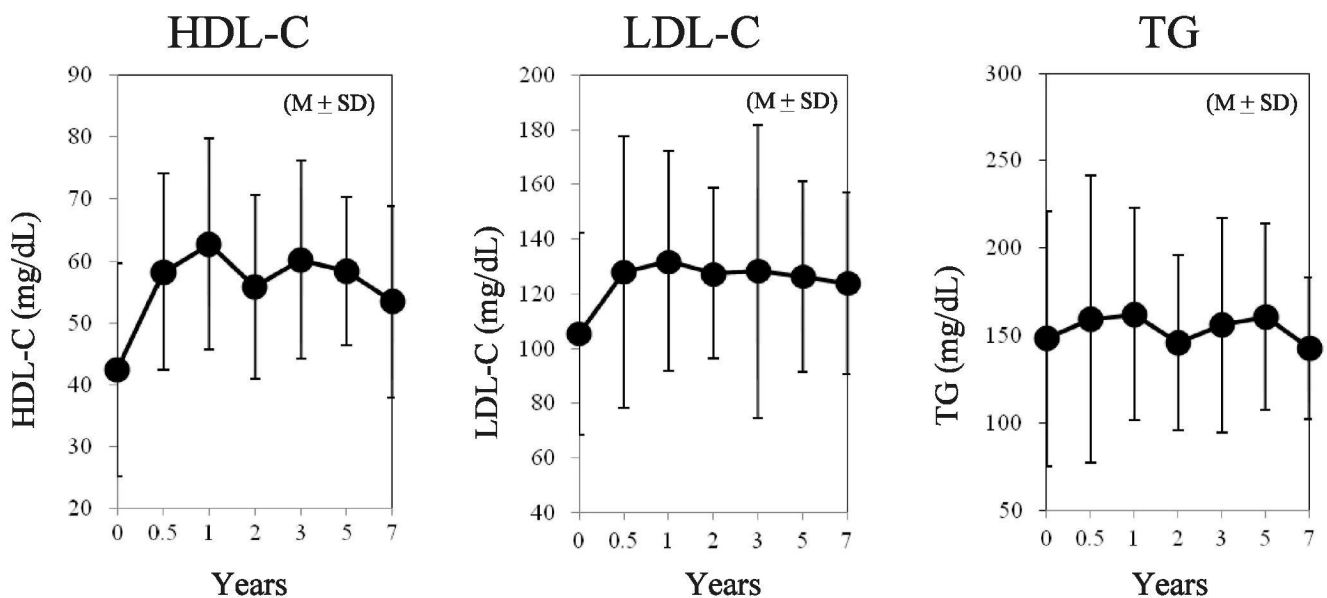


Fig. 4 Lipid profile of 36 patients under the remission.

TNF α の増加が悪性腫瘍では報告されており¹⁴、これに伴う sIL-2R (soluble interleukin-2 receptor) の増加がこれを裏付けている¹⁵。自験例において、sIL-2R の値に従い ML と ATLL 患者を 3 群に分けると、HDL-C は sIL-2R 値の最大群では最小群の約 50%

であり (Fig. 6, left), 血清 HDL-C は血清 sIL-2R と逆相関を示した (Fig. 6, right)。図には示さないが、LDL-C は血清 sIL-2R との相関は示さなかった。

血球貪食症候群 (HPS) においては、サイトカインと sIL-2R が著明に増加する¹⁶。HPS での脂質代謝異常

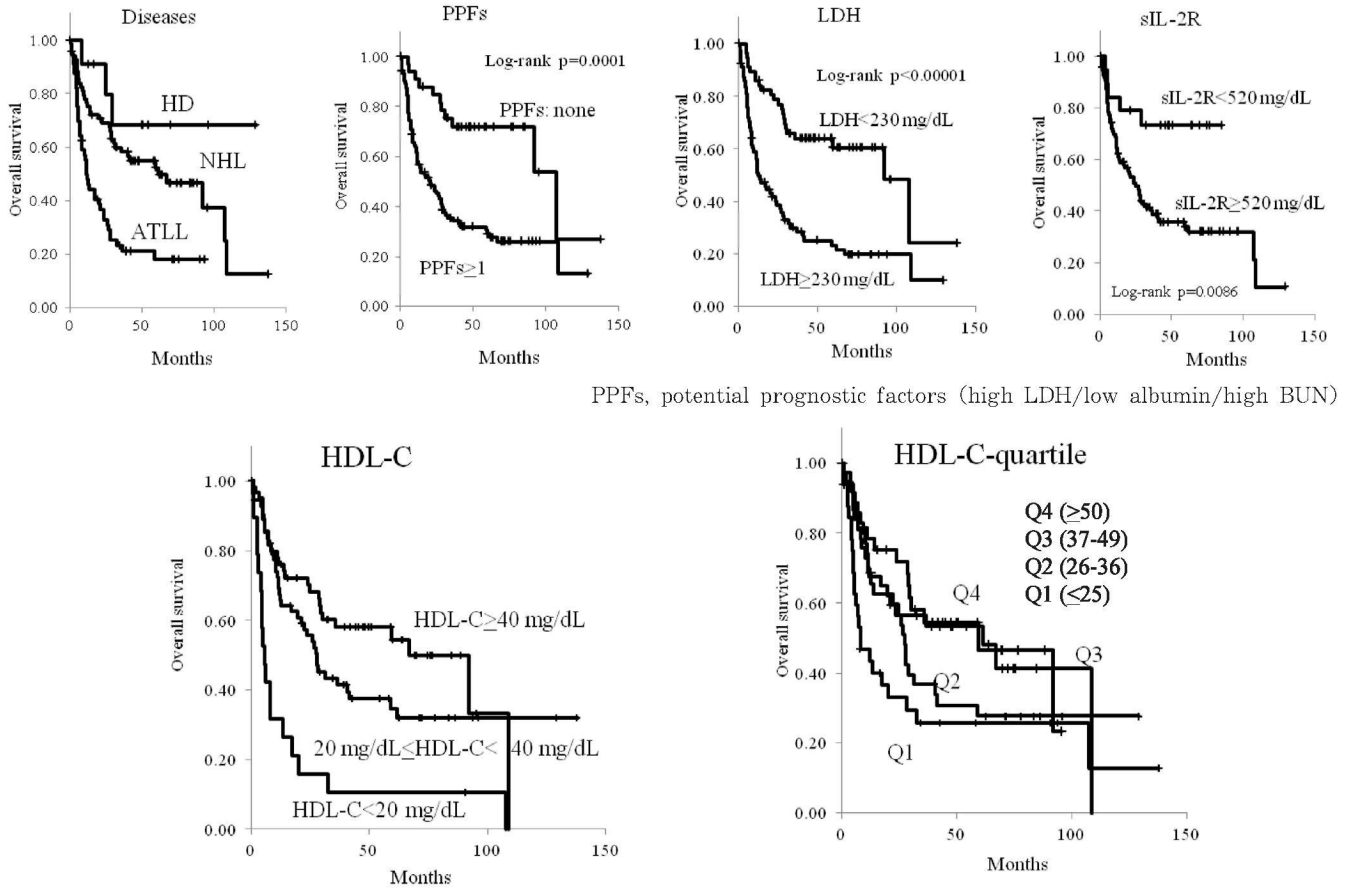


Fig. 5 Overall survival rate in patients with ML and ATLL (Kaplan-Meier).

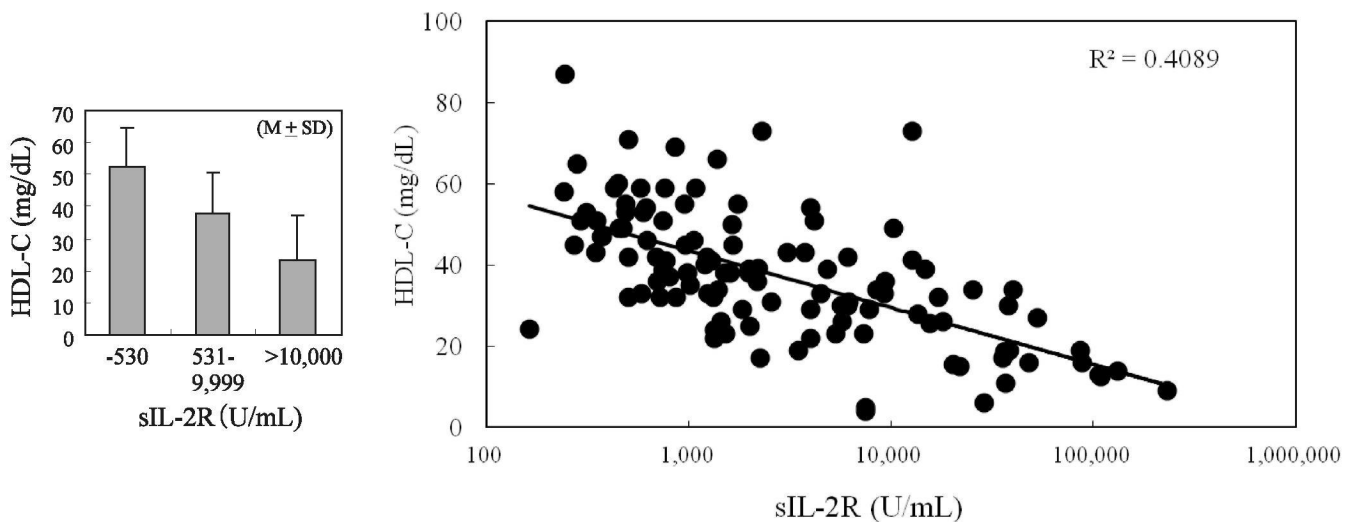


Fig. 6 Relationship Between HDL-C and sIL-2R in patients with ML and ATLL.

は診断基準の一つにも含まれている。HPS での高 TG 血症は TNF α などによる血漿 LPL 活性の低下や肝性リパーゼ活性の低下に由来する¹⁷⁾。サイトカインが増加するクローン病においても、低 HDL-C 血症と低 LDL-C 血症を合併し、これは TNF α や IFN γ による LCAT 活性抑制に由来するとされる¹⁸⁾。サイトカインの産生増加は SR-B1 の発現増加を介して HDL の細胞内 uptake を亢進し¹⁹⁾、さらに NF κ B を介して ABCA1 あるいは SREBP2 などの活性低下をもたらす、細胞からの HDL efflux が低下し²⁰⁾、これらの結果として低 HDL-C 血症が惹起されるものと考えられる。

我々の検討では、sIL-2R と TG とは全く相関しなかったことから、TG の増加には他の機序の関与も考えられる。同様に LDL-C においても sIL-2R と有意な差が見られなかった事の説明としては、LDL-C の方が食事などの生活習慣の影響をより受けやすいのではないかと推定される。sIL-2R や TNF α の高値症例ほど予後が不良であるとされており¹⁵⁾、HDL-C の減少が原疾患予後の間接的なマーカーとなりうる。自験例でも、低 HDL-C 血症の出現頻度は比較的予後良好な HD 45.5%なのに比し、予後不良な ATLL では 75.9%であった事もこれを裏付けている。

おわりに

固形癌のみならず、血液悪性疾患に伴う脂質代謝異常は古くから指摘されていながら、その実態は現在まで詳細に検討されていなかった。スタチン製剤のシンバスタチンは白血病細胞にアポトーシスを惹起する²¹⁾。一方、スタチン投与中の脂質異常症の患者においては、悪性リンパ腫の発生が少ないとされる²²⁾。さらに米国における NHL の疫学的研究にて、高 HDL-C 血症を伴う住民の方が NHL の発症が少なかったと報告されている²³⁾。血液悪性疾患に伴う低 HDL-C 血症は、原疾患の病勢把握、治療判定、治療薬選択、さらには疾患予防などに関わる極めて重要な事象であり、今後さらなる解析が必要となってきた。

文 献

- 1) Spiegel R.J., Schaefer E.J., Magrath I.T. and Edwards B.K.: Plasma lipid alterations in leukemia and lymphoma. *Am. J. Med.* 72: 775-782, 1982.
- 2) Budd D. and Ginsberg H.: Hypocholesterolemia and acute myelogenous leukemia. Association between disease activity and plasma low-density lipoprotein cholesterol concentrations. *Cancer* 58: 1361-1365, 1986.
- 3) Ghalaut V.S., Pahwa M.B., Sunita and Ghalau P.S.: Alteration in lipid profile in patients of chronic myeloid leukemia before and after chemotherapy. *Clin. Chim. Acta.* 366: 239-342, 2006.
- 4) Baroni S., Scribano D., Zuppi C., Pagano L., Leone G. and Giardina B.: Prognostic relevance of lipoprotein cholesterol levels in acute lymphocytic and nonlymphocytic leukemia. *Acta. Haematol.* 96: 24-28, 1996.
- 5) Ho Y.K., Smith G., Brown M.S. and Goldstein J.L.: Low-density lipoprotein (LDL) receptor activity in human myelogenous leukemia cells. *Blood* 52: 1099-1113, 1978.
- 6) Tatidis L., Masquelier M. and Vitols S.: Elevated uptake of low density lipoprotein by drug resistant human leukemic cell lines. *Biochem. Pharmacol.* 63: 2169-2180, 2002.
- 7) Geng Y.J. and Hansson G.K.: Interferon-gamma inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *J. Clin. Invest.* 89: 1322-1330, 1992.
- 8) Stopeck A.T., Nicholson A.C. and Mancini F.P.: Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 cells. *J. Biol. Chem.* 268: 17489-17494, 1993.
- 9) Motoyoshi K. and Takaku F.: Serum cholesterol-lowering activity of human monocyte colony-stimulating factor. *Lancet* I: 326-327, 1989.
- 10) Goncalves R.P., Rodrigues D.G. and Marahao R.C.: Uptake of high density lipoprotein (HDL) esters by human acute leukemia cells. *Leuk. Res.* 29: 955-959, 2005.
- 11) Levy E., Delvin E., Peretti N. and Seidman E.: Combined effects of EFA deficiency and tumor necrosis factor-alpha on circulating lipoprotein in rats. *Lipids* 38: 595-602, 2003.
- 12) Ettinger W.H., Miller L.D., Albers J.J., Smith T.K. and Parks J.S.: Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor cause a fall in plasma concentration of lecithin-cholesterol acyltransferase in cynomolgus monkey. *J. Lipid Res.* 31: 1099-1107, 1990.
- 13) Tisdale M.J.: Cancer cachexia. *Langenbecks Arch. Surg.* 389: 299-305, 2004.
- 14) Potapnev M.P., Petyovka N.V., Belevtsev M.V., Savitskiy V.P. and Miqal N.V.: Plasma level of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) correlates with leukocytosis and

- biological features of leukemic cells, but not treatment response of children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 44: 1077-1079, 2003.
- 15) Kalmanti M., Karamolengou K., Dimitriou H., Tosca A., Vlachonikolis I., Peraki M., Georgoulas V. and Kalmantis T.: Serum levels of tumor necrosis factor and soluble interleukin 2 receptor as markers of disease activity and prognosis in childhood leukemia and lymphoma. *Int. J. Hematol.* 57: 147-152, 1993.
- 16) Fujiwara F., Hibi S. and Imashuku S.: Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 15: 92-98, 1993.
- 17) Henter J.I., Carlson L.A., Soder O., Nilsson-Ehle P. and Elinder G.: Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta. Paediatr. Scand.* 80: 675-681, 1991.
- 18) Field F.J., Watt K. and Mathur S.N.: TNF-alpha decreases ABCA1 expression and attenuates HI cholesterol efflux in the human intestinal cell line Caco-2. *J. lipid Res.* 51: 1407-1415, 2010.
- 19) Trigatti B.L., Rigotti A. and Braun A.: Cellular and physiological roles of SR-BI, a lipoprotein receptor which mediates selective lipid uptake. *Biochim. Biophys. Acta.* 1529: 276-286, 2000.
- 20) Horie T., Ono K., Horiguchi M., Nishi H., Nakamura T., Nagao K., Kinoshita M., Kuwabara Y., Marusawa H., Iwanaga Y., Hasegawa K., Yokode M., Kimura T. and Kita T.: MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 17321-17326, 2010.
- 21) Podhorecka M., Halicka D., Klimek P., Kowal M., Chocholska S. and Dmoszynska A.: Simvastatin and purine analogs have a synergic effect on apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells. *Ann. Hematol.* 89: 1115-1124, 2011.
- 22) Fortuny J., de Sanjose S., Becker N., Maynadie M., Cocco P.L., Staines A., Foretova L., Vomanen M., Brennan P., Nieters A., Alvaro T. and Boffetta P.: Statin use and risk of lymphoid neoplasms: results from the European Case-Control Study EPILYMPH. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15: 921-925, 2006.
- 23) Lim U., Gayles T., Katki H.A., Stolzenberg-Solomon R., Weinstein S.J., Pietnen P., Taylor P.R., Virtamo J. and Albanes D.: Serum high-density lipoprotein cholesterol and risk on non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Res.* 67: 5569-74, 2007.