

琉球大学学術リポジトリ

[原著]糖尿病の発症に先行した Type IV Hyperlipoproteinaemia の1例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 仲舛, 純一, 三村, 悟郎, 普天間, 弘, 佐久本, 政紀, Nakamasu, Junichi, Mimura, Goro, Futenma, Hiromu, Sakumoto, Seiki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016341

糖尿病の発症に先行した Type IV Hyperlipoproteinaemia の1例

琉球大学保健学部附属病院第1内科

仲 舂 純 一 三 村 悟 郎 普 天 間 弘

琉球大学保健学部附属病院第2内科

佐久本 政 紀

高脂血症とは血中脂質の一成分以上の増加を伴う疾患である。Fredrikson¹⁾ WHO²⁾ は lipoprotein 分画をもとに家族性高脂血症を分類しているが、家族性は勿論、臨床的にも一般に広く用いられている。われわれは最近著明な高中性脂肪血症を呈し、家族性に高脂血症を認めた症例を経験したので報告する。

症例

患者；46才，男，会社員

主訴；特にない

家族歴；父はマラリア，母は急性腹症にて死亡している。

現病歴；昭和52年1月の健診にて始めて血中脂質の増加を指摘された。同年2月に40才頃より年に2回程度くり返していた膝関節痛のため某医院を受診したところ，同様に血中脂質の高値を指摘された。精査のため紹介により某病院を受診し，血中中性脂肪および尿酸の高値と耐糖能の異常が認められ，加療をうけ，当科に紹介された。当科初診は昭和52年6月22日である。

初診時現症；身長 160.5cm，体重71kgと肥満が認められた。皮膚に異常色素沈着を認めず，血圧 154~82mmHg，体温36.5℃，脈拍72/分，整調であった。舌，咽頭にも異常を認めなかった。lipemia retinalis (-)。心肺に異常なく，腹部は平坦で，肝，脾，腎は触知しない。神経学的にも異常を認めず，表在リンパ節の腫脹はなかった。以上のように，肥満以外は特に異常所見には気づかれていない。

初診時検査；初診時検査は表1に示している。血液検査では，赤血球 422万，ヘモグロビン13.7g/dl と軽度の貧血が認められた。血液生化学では，尿素窒素，クレアチニン，電解質には異常はないが，尿酸は7.9mg/dl と正常の上限程度の値である。sGOT 47 iu，sGPT 46 iu と軽度の上昇があり肝機能障害が考えられたが，その後の検査では正常値を

示した。中性脂肪は 567mg/dl と高く，総コレステロール 242mg/dl と上限程度の値を示した。PSP試験は正常で，心電図は左軸偏位を示した。SV₁は9，RV₅は21で，心筋の虚血性変化は認められなかった。

臨床経過；図1は血中脂質および尿酸の推移を示したものである。昭和52年1月健診時の中性脂肪は1300mg/dl と高値を示している。その後の経過は不明だが，同年3月某病院受診時は，608mg/dl で，受診後すぐに食事療法とクロフィブレードの投与が行なわれ，5月21日に 405mg/dl と最も低下している。当科受診後クロフィブレードの投与を中止したところ7月13日には1656mg/dl，8月10日には1051mg/dl と高値を示した。体重減少の目的で2度食事指導が行なわれたが，現在のところ効果は不十分であり，体重減少による中性脂肪の変動はみとめられなかった。総コレステロールは 229~298mg/dl の値で変動している。患者は50gブドウ糖負荷試験を3度うけている。1度目は健診（昭和52年1月）の時で，前値 129mg/dl，負荷後60分値 155mg/dl，120分値146mg/dl と境界域の値である。2度目と3度目は図2に示している。2度目は1度目と同様境界域であるが，3度目は52年6月に行なわれ，空腹時血糖は 110mg/dl，糖負荷後30分，60分，120分の血糖値はそれぞれ180，210，160mg/dl であり明らかな糖尿病型を呈した。3度目は同時に Immuno reactive Insulin (2抗体法，以下 IRI と略する。) の測定を行ない，図2に示されているように空腹時は25.4μU/ml であり糖負荷後 30，60，120分値はそれぞれ74.9，123.4，78.0μU/ml であり60分値を頂点にインスリンの遅延過剰反応が認められた。したがってこの症例は糖尿病の発症前に高脂血症が先行した興味ある症例と思われる。24時間放置後の患者の血清は白濁し，Disk 電気泳

Table 1

Hematological examination			
RBC	422 × 10 ⁴	TP	8.0g/dl
HGB	13.7g/dl	A/G	1.5
HCT	38.0 %	sGOT	47 iu
Thrombo	20.5 × 10 ⁴	sGPT	46 iu
Reticlo	20.5 × 10 ⁴	Alkali-phos	6 u
WBC	8000	LPH	139 u
Band	6 %	Bilirubin	1.0 mg/dl
Seg	53 %	T-chol	242 mg/dl
Lymph	35 %	phospho-lipid	320mg/dl
Mono	4 %	T-lipid	1032 mg/dl
Baso	0 %	Trigly	567 mg/dl
Eosin	2 %	NEFA	1.0 mg/dl
		β-lipopro	5.0 mg/dl
Sedimentation rate		Renal function test	
in 1 hour	5 mm	PSP Test in 15 minutes	42 %
in 2 hour	14 mm	total	100 %
Blood chemistry test		Serological test	
BUN	9mg/dl	ASLO	80 Todd. u
Glucose	101 mg/dl	CRP test	(-)
Creatinin	0.9mg/dl	RA test	(-)
Uric acid	7.9mg/dl	LE test	(-)
Na	145mEq/l	Urinalyses	PH 6
K	4.3mEq/l	Sepecific gravity	1.022
Cl	100 mEq/l	Protein(+)	Glucose (-)
Ca	4.9 mEq/l	Urinary Sediment	
		red cells (-)	
		white cells 2-3/H.P.F.	

動では、広い Pre-β band が認められ、リポ蛋白分画は pre-β lipoprotein 53.6%と高値を示した。

家系；図3は患者の家系図である。5人の子供のうち1人に中性脂肪 200mg/dl の異常値があり、同胞では、3人に 190 mg/dl, 175 mg/dl, 205 mg/dl と中性脂肪の異常値が認められた。

考 案

本症例は、家族性が認められ、中性脂肪の増加、pre-β band などより家族性高脂血症 Type IV (Fredrickson 分類) と考えられる。Type IV は内因性中性脂肪の増加を特徴とする脂質代謝異常で糖質の摂取および糖質代謝と関係が深く別名carbo

hydrate induced hyperlipemia (特に原発性の場合)ともいわれる。Type IV は一次性と二次性に大別される。Type IV の二次性発症としては、糖尿病、膵炎、アルコール中毒、Von Gierke 病、ネフローゼ症候群、dysglobulinaemia、黄体ホルモン投与などがある。以下、本症例に関連が深い糖尿病、アルコール摂取、肥満、脂肪肝について述べる。

糖尿病における脂質代謝異常は不明な点も少なくないが、糖尿病がインスリンの作用不足にもとづくものであることより、脂質代謝異常もインスリン作用不足が主な役割をはたしているものと思われる。糖尿病患者では、血中中性脂肪の上昇がよくみられ

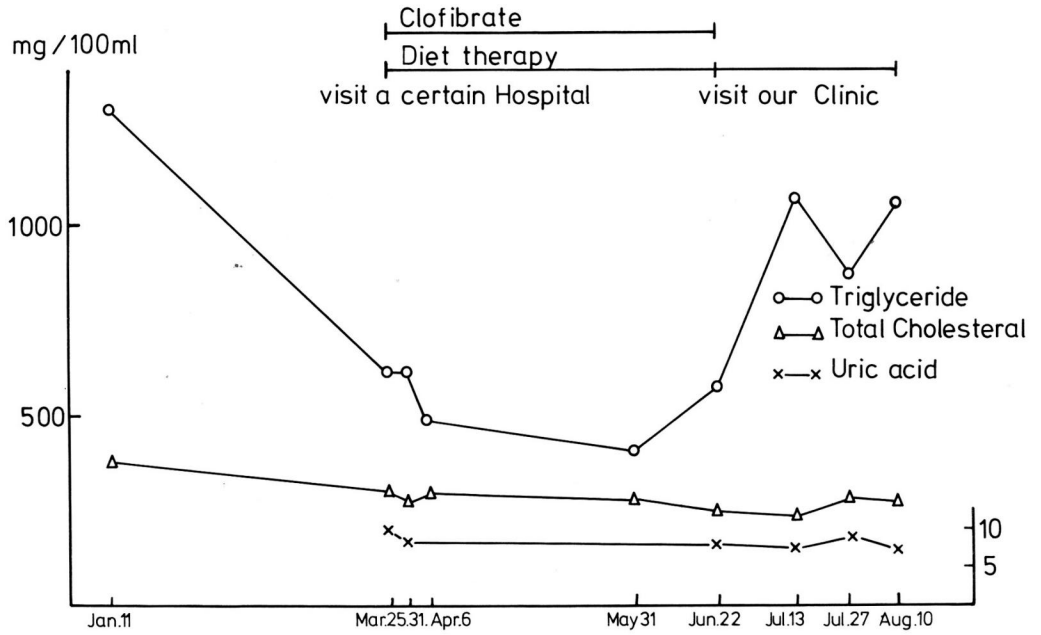


Fig.1 Chang of Seram Lipid and Uric Acid.

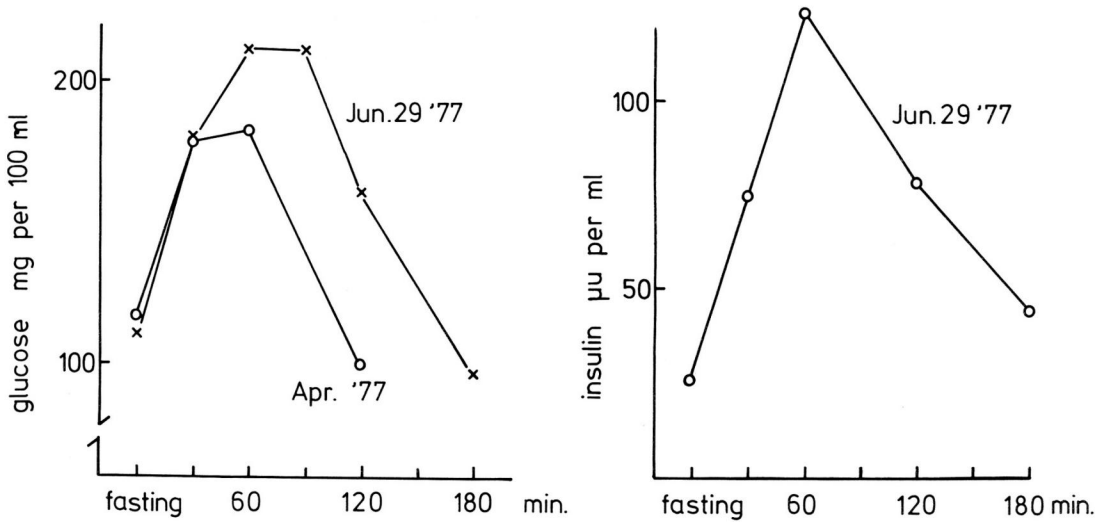


Fig. 2 Glucose and Insulin response during a 50g oral glucose tolerance test.

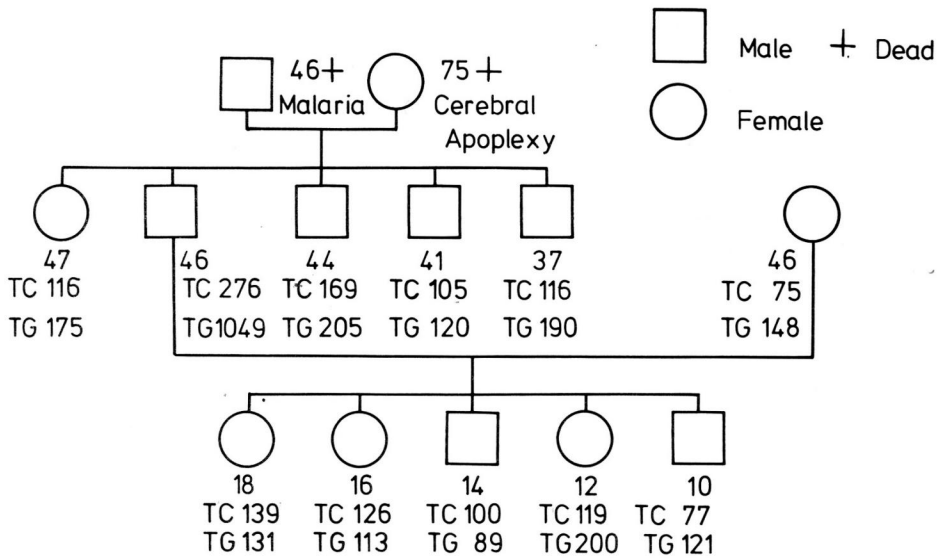


Fig. 3 Pedigree of Kindred S.

る。中性脂肪に関するグリセロール-2-³Hを用いた Nikkilä らの報告³⁾では、若年発症型糖尿病、成人発症型糖尿病にかかわらず未梢でのトリグリセリド処理能力は特種な例を徐いては正常例に比較して特に低下していないことを示し糖尿病に伴う高トリグリセリド血症では、肝よりのトリグリセリドの放出増加が血中トリグリセリドの上昇に重要な役割をしているものと推察されている。しかし、未梢でのトリグリセリドの分解に関与する lipoprotein lipase の活性が、ヘパリンを4~6時間持続注入後測定する方法では高脂血症を呈する糖尿病において低下しているという報告⁴⁾もあり、未梢でのトリグリセリド処理機構に関してもまだ解決されていない。脂肪組織におけるインスリンの作用不足により Hormone sensitive lipase 活性がたかまりトリグリセリドの素材となる free fatty acid (以下 FFA) が血中に放出され、高 FFA 血症をきたす。FFA は肝にとりこまれ、very low density lipoprotein (VLDL) の産生増加をもたらし、肝からの VLDL の放出増加を誘発し、血中トリグリセリドの上昇をきたすと考えられている。FFA の他に内因性トリグリセリドを調節しているものとしてグルコース、インスリンなどがあり糖尿病性高中性脂肪血症におけるそれらの相関性または個々の作用について結論はでない。

家族性高脂血症 Type IV の患者において、耐糖能の低下はしばしば認められ、Fredrickson によると患者の90%以上に耐糖能異常があるという。本症例でも耐糖能の異常が認められた。本症例では、高トリグリセリド血症の経過中に3回の50g糖負荷試験が行なわれ、その間に耐糖能の悪化が認められた。3度目の糖負荷試験では明らかな糖尿病型を呈した。3度目の糖負荷試験と同時に測定された IRI では、血中インスリンは遅延過剰反応を示しているため耐糖能の異常は、おそらく何らかの機序により、高脂血症がインスリン低抗性の一因をなしているものと考えられる。

アルコール摂取は高中性脂肪血症をひきおこすことが知られている。また高中性脂肪血症と同時に脂肪肝を伴うことも多い。発生機序に関してはまだ解決されていないが脂肪酸酸化能の低下⁵⁾、中性脂肪合成亢進⁶⁾が重要な因子と考えられている。Type IV の患者にはアルコール摂取の既往のある傾向があり、また Familial Type IV とアルコール性高脂血症の遺伝的近似性も論じられている。本症例もアルコール摂取の既往はあるが当科受診5ヵ月前より禁酒している。

脂肪肝は肝内に脂肪が異常に蓄積したものをいい、肝内に蓄積する脂肪は主にトリグリセリドである。脂肪肝の発症には種々の機構が関与し、肝内脂肪合

成の亢進もその1つである。過食による肥満症では脂肪肝および高中性脂肪血症の合併が多く、それには高インスリン血症の関与が考えられている。肥満者では末梢脂肪組織でのインスリン抵抗性が增大するために脂肪組織からの FFA の流出亢進をきたすと同時に高インスリン血症をひきおこす。高インスリン血症および FFA の肝への取り込み増加は、肝でのトリグリセリドの合成亢進をうながし、その結果として肝内トリグリセリドの増加をひきおこす一方、血中への中性脂肪の分泌を促進し高中性脂肪血症をきたすものと考えられている⁷⁾。脂肪肝は臨床症状に乏しく、肝機能検査でも正常の場合も少なくないが、慢性肝炎に似た所見を示すことがある。確定診断には肝生検が必要である。

本症例は肥満があり、初診時にのみ sGOT, sGPT の軽度上昇が認められた。また高インスリン血症が認められ、肥満および脂肪肝に伴う高中性脂肪血症の合併は否定できない。しかし sGOT, sGPT の異常は初診時のみでその後の検査成績では正常値を示していることや、高中性脂肪血症が高度であること、すなわち肥満度と中性脂肪は関連性はあるが本症例のように 1000 mg/dl 以上を呈することはみられないこと、および脂肪肝においてもこのような値を示すことは稀でありアルコール摂取を5ヵ月前より中止していることなど、さらに家族性が認められることなどより家族性高脂血症 Type IV とした方がより妥当であると思われる。なお本症例では、肝生検がなされていないこと、食事療法による体重減少が認められず、体重の低下による血中脂質の変動が不明なことなどより今後の追跡が必要と思われる。

文 献

- 1) Fredrickson, D. S., Lery, R. I. and Lees, R. S. : Fat transport in lipoproteins —An intergrated approach to mechanism and disorders. *New Eng. J. Med.* 276, 34—44, 94—103, 148—156, 215—224, 273—281, 1967.
- 2) Classification of hyperlipoproteinaemia and hyperlipoproteinaemia. *Bull. W. H. O.* 34, 891—908, 1970.
- 3) Nikkilä, E. A., Kekki, M. : Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. *Metabolism* 22, 1—19, 1973.
- 4) Brunzell, J. D., Porte, D. and Bierman, E. L. : Reversible abnormalities in post-heparin lipolytic activity during the late phase of release in diabetes mellitus (Postheparin lipolytic activity in diabetes). *Metabolism* 24, 1123—1135, 1975.
- 5) Fex, G., Olivecrona, T. : Role of uptake and oxidation of plasma free fatty acids by the liver in the development of the ethanol induced fatty liver. *Acta physiol. Scand.* 75, 78—81. 1969.
- 6) Lieber, C. S., Schmid, R. : The effect of ethanol on fatty acid metabolism : stimulation of hepatic fatty acid synthesis. *J. Clin. Invest.* 40, 394—399, 1961.
- 7) Olefsky, J., Reven, G. M., Farquhar, J. W. : Effect of weight reduction on obesity. *J. clin. Invest.* 53, 64—76, 1974.

Abstract

**One Case of Type IV Hyperlipoproteinaemia
which Proceeded Diabetes Mellitus**

JUNICHI NAKAMASU, GORO MIMURA, HIROMU FUTENMA

Department of First Internal Medicine, College of Health Sciences, University of the Ryukyus

SEIKI SAKUMOTO

Department of Second Internal Medicine, College of Health Sciences, University of the Ryukyus

We reported one case of Diabetes Mellitus which was preceded by hypertriglyceridemia and other member of the family had hypertriglyceridemia.

I) This case is a 46 year old man, physical finding essentially normal except obesity (26% above normal). The serum lipids had very high content of triglycerides, slight increase of serum cholesterol. Disk electrophoretogram showed wide pre- β band. And the ratio of pre- β lipoprotein was 53.6%. Hypertriglyceridemia was also observed in three siblings and one child. From the above mentioned results, hypertriglyceridemia of the patient was diagnosed familial type IV hyperlipoproteinaemia.

II) 50g glucose tolerance test was performed three times during one year. The first and second tests were border-line, but at the third test this patient was diagnosed as chemical diabetes.