

全身性エリテマトーデスにおける 血漿リポ蛋白リパーゼ活性に関する研究

第 2 編

血漿リポ蛋白リパーゼ活性値の変動と 血清免疫学的検査所見との関連

岡山大学医学部第3内科学教室（主任：大藤真教授）

上 田 英 憲

（昭和49年11月14日受稿）

I 緒 言

全身性エリテマトーデス Systemic lupus erythematosus (以下 SLE と略す) においては血漿リポ蛋白リパーゼ Lipoprotein lipase (以下 LPL と略す。また Postheparin lipolytic activity, PHLA と呼ばれる。) 活性が著明に低下することはさきに述べたとおりであるが¹⁾ SLE の急性期においては一層著明な低下が認められ、また Glueck ら²⁾ の報告した症例でも SLE の病状の回復とともに血漿 LPL 活性が上昇していることなどから、SLE の血漿 LPL 活性は SLE の病状と密接な関連を有するものと考えられる。

さきに著者は SLE における血漿 LPL 活性値の低下が副腎皮質ホルモン投与前にすでにみられ、尿蛋白量の影響をほとんどうけず、また血清脂質値とも一定の関連がみられないことを報告したが³⁾ 今回は血清免疫学的検査所見と LPL 活性との関連を検討した。

II 実験方法

(1) 実験対象

岡山大学医学部附属病院第3内科に入院した SLE 患者50名で、男5名、女45名である。年齢は12~51才である。

(2) 血漿 LPL 測定法

早朝空腹時、ヘパリン0.1mg/kgを静注し、10分、20分、30分後に採血し、1/10容10%クエン酸ナトリウムを加え混和し、1.5℃、4000 r. p. m. で10分間遠

沈し、血漿を分離した。5% Bovine アルブミン溶液 0.5ml, Ediol 0.1ml (5mg), アンモニウム緩衝液 0.2ml からなる基質緩衝液を作製し、PH8.5に調整した。被検血漿0.2ml を加え、37℃、30分間加温し、放出される遊離脂肪酸の差をもって LPL 活性値とした。詳細はさきに報告した¹⁾

(3) 血清免疫学的検査法

1. 血清蛋白分画

セルロースアセテート膜電気泳動法

2. 抗核抗体 (ANF) の Staining pattern

末梢白血球を核材として蛍光抗体法にて ANF を施行し、Staining pattern を shaggy, diffuse および speckled pattern の3つに分けた³⁾

3. 血清補体価 (CH50)

Mayer⁴⁾¹⁰⁾ の50%溶血法にて測定した。正常値は30~40であった。

4. DNA 抗体価

(³H) Actinomycin-D-DNA 法¹¹⁾¹²⁾ によって血清中の native DNA 抗体価を測定した。正常人の binding activity は10%以下であった。

5. クリオグロブリン組成

教室の方法によってクリオグロブリンを検出し⁴⁾ micro-Ouchterlony 法で IgG 型および IgG-IgM 混合型に分けた。

(4) 生検腎の蛍光抗体染色法

FITC 標識抗ヒト IgG (γ -chain) 家兎血清を用い、蛍光抗体直接法にて染色を行ない、腎糸球体の染色形態により、linear, mesangial, granular および lumpy pattern の4つに分けた⁹⁾

(5) LPL 活性抑制試験法

正常人のヘパリン投与10分後血漿0.1ml に正常人のヘパリン投与前の血漿0.1mlを加え、LPL活性値 a を求め、同じようにして正常人のヘパリン投与10分後血漿0.1ml に SLE 患者のヘパリン投与前の血漿0.1mlを加え、LPL 活性値 b を求め、抑制率を下記のごとく算出した。

$$\text{抑制率\%} = \frac{a - b}{a} \times 100$$

III 実験結果

(1) SLE の急性期および寛解期における血漿 LPL 活性値

SLE 患者50名の LPL 活性値を臨床症状および血

図1 SLE の急性期と寛解期における LPL 活性値

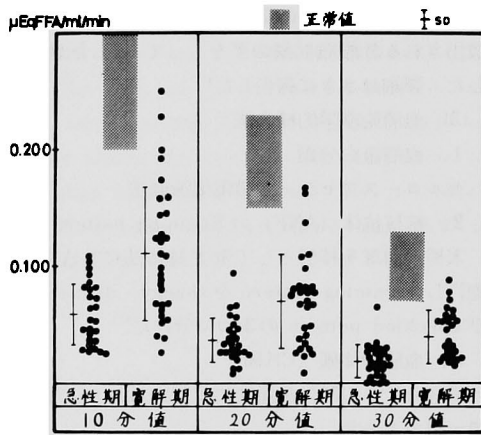
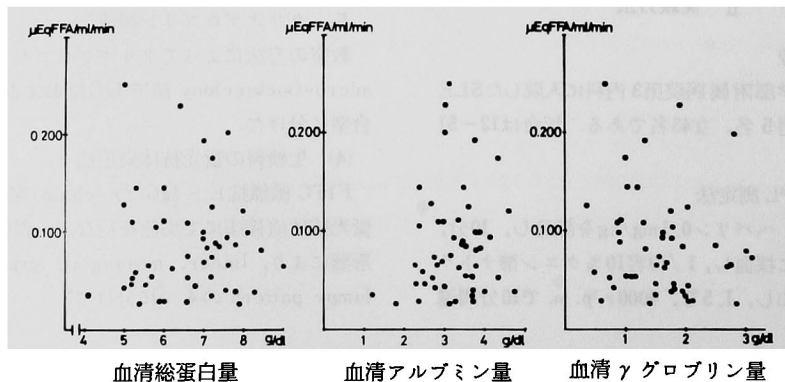


図2 SLE における LPL 活性値と血清蛋白量, 血清アルブミン量, 血清 γ-グロブリン量



清免疫学的検査所見より急性期と寛解期に分けて示すと、図1のごとくなり、ヘパリン投与後10分、20分、30分値とも急性期に著明に低下しており、寛解期に比し有意に低下していた (P<0.001)。

(以後、血清免疫学的検査所見との関連にはヘパリン投与10分後の LPL 活性値を用いた。また、各免疫学的検査データは LPL 活性測定の前1週間以内のものである。)

(2) 血漿 LPL 活性値と血清総蛋白量および分画との関係

図2に示すごとく、LPL 活性値と血清総蛋白量、血清アルブミン量、血清γ-グロブリン量との間には一定の傾向はみられなかった。

(3) 血漿 LPL 活性値と抗核抗体の Staining pattern との関係

抗核抗体 shaggy pattern 群の LPL 活性値は $0.058 \pm 0.029 \mu\text{EqFFA/ml/min}$ (M±SD, 以下同じ)、diffuse pattern 群では $0.095 \pm 0.044 \mu\text{EqFFA/ml/min}$, speckled pattern 群では $0.131 \pm 0.066 \mu\text{EqFFA/ml/min}$ で漸次上昇を示し、shaggy pattern 群と diffuse または speckled pattern 群との間には有意差が認められた (P<0.005)。また、図3に示すごとく、shaggy pattern 群では全例に著明な活性低下がみられたが、diffuse および speckled pattern 群では正常値を示す例から著明な活性低下を示す例まで広範囲に分布した。

(4) 血漿 LPL 活性値と血清補体価との関係

図4に示すごとく、LPL 活性値と血清補体価の間には正の相関が認められた (r=0.485, P<0.01)。

(5) 血漿 LPL 活性値と DNA 抗体価との関係

図3 LPL 活性値と抗核抗体の Staining pattern

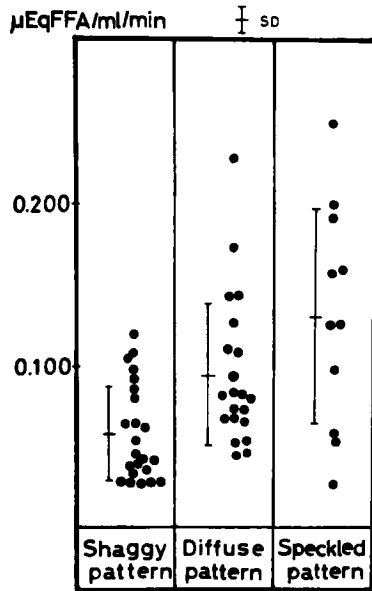


図5 LPL 活性値と DNA 抗体価

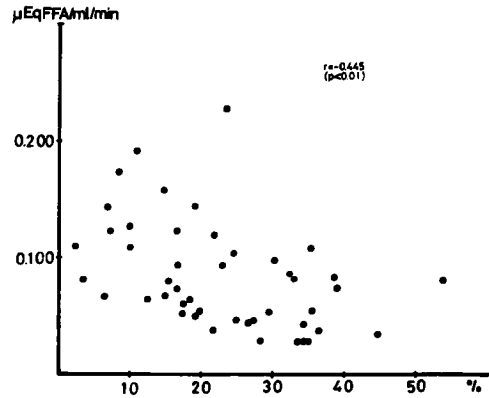


図6 LPL 活性値と血清クリオグロブリン組成

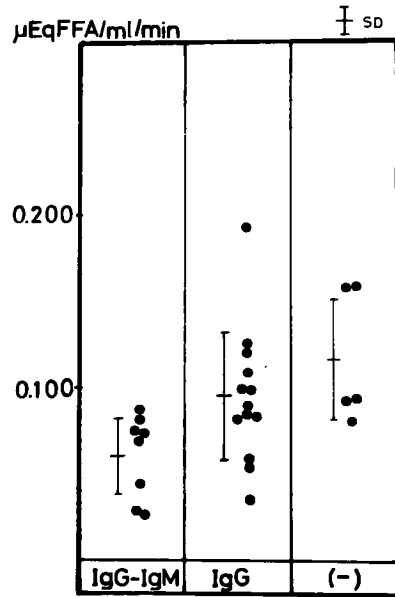


図4 LPL 活性値と血清補体価

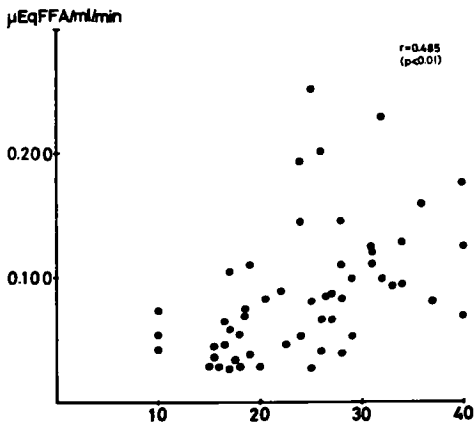


図5に示すごとく、LPL 活性値とDNA抗体価の間には負の相関が認められた ($r = -0.445$, $P < 0.01$) .

(6) 血漿 LPL 活性値と血清クリオグロブリン組成との関係

LPL 活性値とクリオグロブリン組成が1週間以内に測定された症例は26例であり、IgG-IgM混合型が8例、IgG型13、陰性5例であった。

図6に示すごとく、IgG-IgM混合型のLPL 活性値は $0.060 \pm 0.022 \mu\text{EqFFA/ml/min}$ で、IgG型のそれは $0.095 \pm 0.037 \mu\text{EqFFA/ml/min}$ であり、IgG-IgM混合型はIgG型よりも有意に低下していた ($P < 0.05$) . なお、クリオグロブリン陰性例のLPL 活性値は $0.116 \pm 0.035 \mu\text{EqFFA/ml/min}$ であった。

(7) 血漿 LPL 活性値と腎臓光抗体組織所見との

関連

腎生検施行と LPL 活性測定が3週間以内の症例30例について検討した。

図7に示すごとく、腎蛍光染色 pattern が lumpy および granular pattern を示す群では mesangial および linear pattern を示す群よりも LPL 活性値は低下していた。

図7 LPL 活性値と腎蛍光抗体組織所見

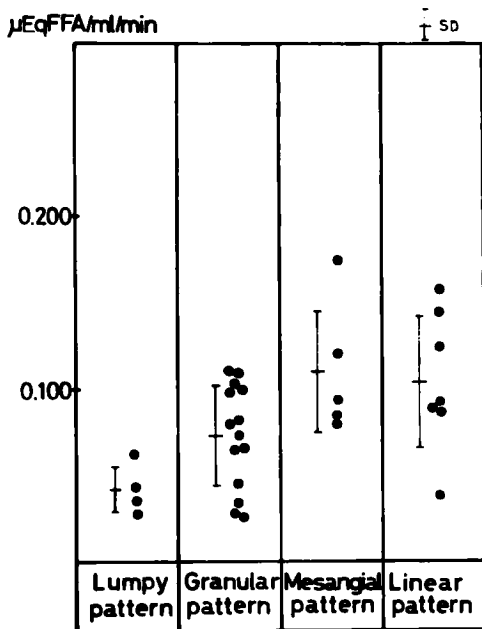
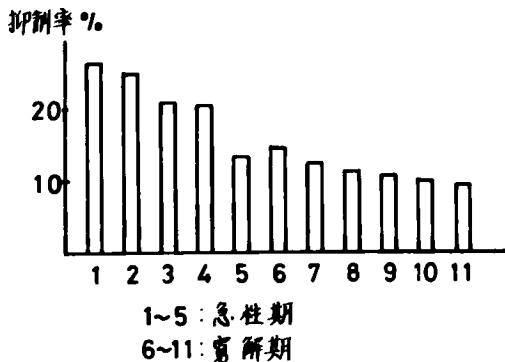


図8 SLE における LPL 抑制試験



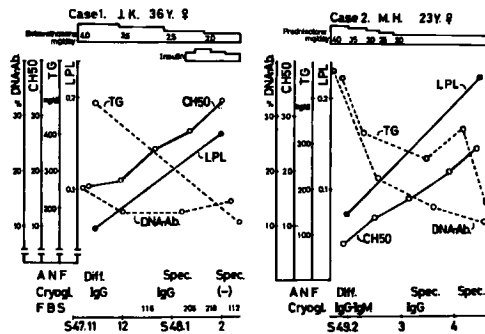
(8) LPL 活性抑制試験

SLE 患者血漿中の LPL inhibitor の有無を検索した。

対象は SLE 患者11名で、うち急性期5名、寛解期6名である。図8に示すごとく、その抑制率は急性期では21.2±4.5% (M±SD, 以下同じ) で、寛解期では11.3±1.7% で、抑制率は急性期に強力であった。

(9) SLE の臨床経過と LPL 活性値との関連(図9)

図9 SLE の臨床経過と LPL 活性値



症例1は高度のネフローゼ型ループス腎炎を伴い、経過中にステロイド糖尿病を併発した症例である。当初、血清補体価の低下、抗核抗体 diffuse pattern, IgG 型クリオグロブリン陽性を示し、血漿 LPL 活性の低下を認めたが、副腎皮質ホルモン治療により、血清補体価の上昇、抗核抗体 speckled pattern, クリオグロブリンの陰性化を示し、それとともに LPL 活性値の上昇が認められた。

症例2は入院時著しい低補体価を示し、DNA 抗体価の高値、IgG-IgM 混合型クリオグロブリン陽性を示すとともに、高 TG 血症、低 LPL 活性を認めた症例であるが、副腎皮質ホルモン治療により、病状の改善とともに TG の低下と LPL 活性の上昇を認めた。

IV 考 按

SLE にみられる高脂質血症の原因の一つとして LPL 活性の低下が考えられていることは Glueck ら²⁷⁾ や Stern ら⁸⁾ の報告にも述べられている。Glueck らの報告した2例はいずれも I 型高リポ蛋白血症

(Hyperchylomicronemia) を示し、Stern らの報告した症例はIII型高リポ蛋白血症 (Broad β disease) を示したが、いずれも副腎皮質ホルモン投与前に LPL 活性の低下を認めており、副腎皮質ホルモン治療により病状が改善されるとともに LPL 活性値も正常に復したことを認めている。Glueck ら²⁾の報告した症例のうち1例は臨床症状からは急性期と考えられる時期に血清脂質が正常値を示したにもかかわらず LPL 活性値は低下していた。

著者もさきに述べたごとく、¹⁾ LPL 活性値と血清脂質との間には一定の傾向は認められず、むしろ LPL 活性は SLE の病状と平行して変動していくことを示唆する成績を得た。すなわち、SLE における LPL 活性値を SLE の臨床症状および血清免疫学的検査所見より急性期と寛解期に分けてみると、急性期では寛解期に比し、ヘパリン静注後10分、20分、30分値とも有意に低下していることが認められた。さらに、SLE の本態に関連していると考えられる種々の血清免疫学的検査所見と LPL 活性値との間の分析を試みた。

まず第1に、抗核抗体の Staining pattern との関係であるが、SLE における抗核抗体の Staining pattern は臨床症状とよく相関し、急性期では shaggy pattern を示し、寛解期では diffuse あるいは speckled pattern を示すことが認められている。^{3,9)} SLE の血漿 LPL 活性値は抗核抗体の shaggy pattern を示す群では diffuse および speckled pattern を示す群に比し有意に低下していることを認めた。

第2に、血清補体価との関係であるが、SLE における血清補体価に関しては SLE の急性期では血清補体価は著しい低値を示し、副腎皮質ホルモン治療により病状が改善するとともに血清補体価も上昇することが報告されている。^{10,11)} 著者は SLE で血漿 LPL 活性値と血清補体価を検討した結果、両者の間には正の相関が認められた ($r=0.485$, $P<0.01$)。

第3に、DNA 抗体価との関係であるが、SLE における DNA 抗体価に関しては SLE の急性期で DNA 抗体価は上昇し、SLE の臨床症状とよく平行することが報告されているが、¹²⁾ 著者の検討では DNA 抗体価と LPL 活性値との間には負の相関が認められた ($r=-0.445$, $P<0.01$)。なお、血清補体価と DNA 抗体価との間には負の相関がみられることはよく知られている。^{10,12)}

最後に、クリオグロブリン組成との関係であるが、SLE のクリオグロブリン組成に関しては SLE の急

性期には IgG-IgM 混合型が高頻度に出現することが報告されており、^{14,15)} 今回の研究でも LPL 活性値をクリオグロブリン組成によって分けると、IgG-IgM 混合型では IgG 型および陰性例よりも有意に低下していた。

高 DNA 抗体価と低補体価を有する SLE 患者は腎障害を高率に伴うことが認められており、^{12,16)} またクリオグロブリン組成 IgG-IgM 混合型を有する症例ではループス腎炎を呈することも認められている。^{14,17)} 一方、SLE における LPL 活性値が DNA 抗体価、血清補体価、クリオグロブリン組成と一定の関連を有しているということは LPL 活性値が腎組織所見と何らかの関連を有するのではないかと思われ、その関連を検討した。その結果、腎蛍光抗体組織所見で、活動性ループス腎症を意味する lumpy および granular 群では非活動性の mesangial および linear 群よりも LPL 活性値の低下が認められた。

以上の所見は LPL 活性は SLE の急性期で低下することを支持している所見である。また SLE 患者の LPL 活性を経過をおって測定していくと、病状の改善に伴って LPL 活性が上昇してくることからも、LPL 活性は SLE の病状を密接に反映していると考えられる。

SLE の LPL 活性低下が如何なる機序によっておこるかに関しては現在 Glueck ら²⁾の説が有力視されているようである。彼らは SLE に続発した I 型高リポ蛋白血症の患者と家族性 I 型高リポ蛋白血症の患者を比較し詳細な検討を行なった。それによると、ヘパリン投与量を通常の10倍量 (1 mg/kg) にすると、SLE では LPL 活性値は正常人のヘパリン普通量 (0.1 mg/kg) 投与後の Postheparin lipolytic activity (PHLA) と同程度に上昇するのにたいし、家族性 I 型高リポ蛋白血症の患者ではヘパリン10倍量によっても PHLA には差がみられなかったとしている。さらに、SLE ではヘパリン投与によっても Coagulation system には影響がみられず、SLE 患者の IgG fraction に heparin binding capacity のあることを証明し、そのために内因性および外因性ヘパリンの作用が阻害され、PHLA の低下が生じるとしている。この考え方は Stern ら⁸⁾も支持しており、寛解期には LPL 活性が上昇するのは副腎皮質ホルモン治療により antiheparin antibody が抑制されたとしている。著者も SLE の患者で10倍量のヘパリン (1 mg/kg) によって LPL 活性が通常量のヘパリン (0.1 mg/kg) 投与時の正常人のそれと

同程度の活性を示した症例を経験している。また、GlueckらはSLEにおけるLPL inhibitorの存在には否定的であるが、著者の検索ではSLEの急性期により強く抑制がみられた。このことはSLE患者の血漿中にはLPL inhibitorが存在する可能性を示唆する所見と考えられる。

しかしながら、SLE患者での血漿LPL活性の低下にはいまだ多くの不明の点を含んでいるものと思われる、今後さらに追究されなければならない。

V 結 語

1. SLE患者の血漿LPL活性値の低下は病状の急性期に著明であった。

2. SLE患者の血漿LPL活性値は抗核抗体がshaggy patternを示す群で低下が著明であった。

3. SLE患者の血漿LPL活性値は血清補体価と正の、そしてDNA抗体価と負の相関を示した。

4. SLE患者の血漿LPL活性値はクリオグロブリンIgG-IgM混合型を示す群で著明に低下していた。

これらの所見はSLEの急性期でLPL活性が著明に低下することを支持する所見といえる。

5. SLE患者の血漿LPL活性値は腎蛍光抗体所見とも関連がみられた。すなわち、lumpyおよびgranular patternを示す群での低下が著しかった。

6. 急性期SLE患者の血漿は正常人のLPL活性を阻害する傾向がみられた。

御指導ならびに御校閲を賜りました恩師大藤真教授に深謝致します。また、直接御指導下さった河西浩一講師をはじめ、宮脇昌二博士、教室員各位に感謝致します。

文 献

- 1) 上田英憲：全身性エリテマトーデスにおける血漿リポ蛋白リパーゼ活性に関する研究—第1編，血漿リポ蛋白リパーゼ活性値の変動と血清脂質，岡山医学会雑誌投稿中，1975
- 2) Glueck, C. J., Levy, R. I., Glueck, H. I., Gralnick, H. R., Greten, H. and Fredrickson, D. S.: Acquired type I hyperlipoproteinemia with systemic lupus erythematosus, dysglobulinemia and heparin resistance. *Amer. J. Med.* **47**: 318, 1969.
- 3) 宮脇昌二, 倉田典之, 西村隆夫, 大藤真：抗核抗体の staining pattern に関する研究, *アレルギー*, **19**: 282, 1970.
- 4) Kabat, E. A. and Mayer, M. H.: *Experimental Immunochemistry* 2nd Ed., Springfield, Illinois, Thomas C. C. 1964,
- 5) Carr, R. I., Koffler, D., Agnello, V. and Kunkel, H. G.: Studies on DNA antibodies using DNA labelled with actinomycin D (³H) or dimethyl (³H) sulphate. *Clin. Exp. Immunol.* **4**: 527, 1969.
- 6) 倉田典之, 大藤真：SLE 腎炎, *臨床免疫* **4**: 207, 1972.
- 7) Glueck, C. J., Kaplan, A. P., Levy, R. I., Greten, H., Gralnick, H. and Fredrickson, D. S.: A new mechanism of exogenous hyperglyceridemia. *Ann. Intern. Med.*, **71**: 1051, 1969.
- 8) Stern, M. P., Kolterman, O. G., McPevitt, H. and Reaven, G. M.: Acquired type 3 hyperlipoproteinemia. *Arch. Intern. Med.* **130**: 817, 1972.
- 9) Friou, G. J.: Antinuclear antibodies: diagnostic significance and methods. *Arthritis Rheum.* **10**: 151, 1967.
- 10) 森田実, 西下駿三, 天野哲基, 大藤真：SLE の血清補体価に関する研究, *アレルギー*, **20**: 159, 1971.
- 11) Vaughan, J. H., Bayles, T. B. and Favour, C. B.: The response of serum γ globulin level and complement titer to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy in lupus erythematosus disseminatus. *J. Lab. Clin. Med.* **37**: 698, 1951.
- 12) 西村隆夫, 宮脇昌二, 倉田典之, 垂水禧直, 大藤真：Actinomycin-D(³H)-DNA(AM-DNA) 法によるDNA抗体の検索, *リウマチ*, **11**: 328, 1971.
- 13) Casals, S. P., Friou, G. J. and Myers, L. L.: Significance of antibodies to DNA in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **7**: 379, 1964.
- 14) 石田豊：全身性エリテマトーデス (SLE) における血清クリオグロブリン, I, その特徴および他の膠原病との比較, II, その経時的変化とループス腎炎との関連について, *アレルギー*, **23**: 666, 676, 1974.
- 15) Christian, C. L., Hatfield, W. B. and Chase, P. H.: Systemic lupus erythematosus. Cryoprecipitation of sera. *J. Clin. Invest.*, **42**: 823, 1963.
- 16) Schur, P. H., Sandson, J.: Immunologic factors and clinical entity in systemic lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.* **278**: 533, 1968.
- 17) 山前邦巨：膠原病におけるクリオグロブリンの臨床免疫学的研究, *リウマチ*, **13**: 156, 1973.

**Studies on Plasma Lipoprotein Lipase Activity in Patients
with Systemic Lupus Erythematosus.**

**II. Relationship between Plasma Lipoprotein Lipase
Activity and Immunological Examinations**

Hidenori UEDA

The Third Department of Internal Medicine
Okayama University Medical School
(Director : Prof. Tadashi Ofuji)

ABSTRACT

The Plasma lipoprotein lipase (LPL, postheparin lipolytic activity, PHLA) was markedly decreased in active phase of systemic lupus erythematosus (SLE). And the most prominent decrement of the activity was observed in patients having "shaggy pattern" of the antinuclear factor.

The LPL activity showed positive correlation with serum complement titer and negative with anti-DNA antibody titer. Also the activity markedly decreased in patients with IgG-IgM mixed type of serum cryoglobulin.

Furthermore, the LPL activity was decreased in the patients who demonstrated lumpy and granular pattern of the glomeruli by immunofluorescent technique.

The plasma obtained from SLE patients inhibited considerably the plasma LPL activity of normal subjects.