

# ドック健診者と糖尿病患者における過酸化脂質及び 関連物質の比較検討

川村 武、大久良晴<sup>1)</sup>、佐々木裕子、丸浜喜亮<sup>2)</sup>

宮城大学看護学部、東北大学医学部附属病院検査部<sup>1)</sup>、宮城健康保険病院<sup>2)</sup>

## キーワード

過酸化脂質、糖尿病、ドック検診、ビタミンE、抗酸化

lipid peroxide, diabetes mellitus, human dry dock, vitamin E, antioxidant

## 要 旨

生体における脂質過酸化が種々の疾患において組織障害をもたらすことが指摘されているが、一方において生体の示す抗酸化機構がこれらの障害発現の防御に大きな役割を示しており、両者の均衡破綻が障害を招いていることが指摘されている。この様な観点からドック健診者と病態発現に過酸化脂質（LPO）の関与が指摘されている糖尿病患者を対象としてLPO及び抗酸化関連物質を測定し、両者の関連と生体の危険度を明らかにすることを目的として検討した。その結果ドック健診者では特に魚摂取群においてエイコサペンタエン酸（EPA）やドコサヘキサエン酸（DHA）が高値を示したが、LPO、ビタミンE（VE）、脂質の増加に関与していることが示唆され、予測に反する結果を示した。一方糖尿病患者ではLPOのほかVE、スーパーオキシドデスムターゼ（SOD）の増加を認めたことから、酸化的ストレス下にあることが示唆された。また糖尿病性合併症との関連ではEPA、DHAの低下、トロンボモジュリンの増加が血管障害合併に関っていることが推察された。

Comparative studies of lipid peroxide and its related substances in participants  
of human dry dock and patients with diabetes mellitus

Takeshi Kawamura, Yoshiharu Ohisa<sup>1)</sup>, Yuko Sasaki, Yoshisuke Maruhama<sup>2)</sup>

Miyagi University School of Nursing, Tohoku University Hospital of Laboratory<sup>1)</sup>,  
Miyagi Kenkouhoken Hospital<sup>2)</sup>

## Abstract

Lipid peroxide (LPO) in the body is suggested to cause the various body injury. On the other hand, the some antioxidants will act co-operatively in vivo. So the generation of LPO poses no problem so long as the balance between the production of LPO and eradication remain in balance. The aim of this study was to investigate the relationship between LPO and its related substances in participants of human dry dock and patients with diabetes mellitus, to clarify the risk of oxidative damage. The results indicated that eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexanoic acid (DHA) were elevated especially in a group of taking fish in participants of human dry dock. These elevations were also thought to contribute the elevation of LPO and vitamin E. In patients with diabetes mellitus, the increases of LPO, vitamin E and superoxide dismutase indicate the presence of oxidative stress. The decreases of EPA and DHA, and the increase of thrombomodulin might relate to the cause of diabetic angiopathy.

## 結 言

生体にて惹起される脂質過酸化反応が種々の障害を齎すことが指摘されており<sup>1)</sup>、種々の疾患の病態に関わっていることが知られている。一方において生体は抗酸化能を保持し、防御機構としての役割を果たしていることから、両者の破綻が組織障害を招いているものと考えられている。従って生体に於ける脂質過酸化反応の結果としての過酸化脂質と防御能としての抗酸化関連物質との関係を知ることは生体の障害における危険度を知る意味において意義のあることと思われる。しかし両者に関連する検査項目を同時に測定し比較検討した報告は少ない。我々はこれまで胃粘膜障害発現機序における過酸化脂質と抗酸化剤との関連を検討し、胃粘膜障害発現と両者が深い関わりのあることを指摘し報告してきたが<sup>2) 3)</sup>、ここではドック健診者と生体における脂質過酸化が病態発現に関与していることが指摘される糖尿病患者<sup>4)</sup>を対象として両者の関連について検討した。

## 方 法

対象は宮城健康保険病院一泊ドック健診者32名（男性24名、女性8名、平均年齢51歳）とし、特記すべき既往歴のないものとした。糖尿病患者は糖尿病外来受診者52名（男性32名、女性20名、平均年齢56歳）とした。そのうち3大合併症である糖尿病性腎症、網膜症、神経症の何れかが認められた症例を合併症群としたが20名であった。

測定項目は過酸化脂質（lipid peroxide）、LP0（八木法<sup>5)</sup>によるthiobarbituric acid reactive substanceとしてLP0-1、新八木法（methylen blue derivative-hemoglobin法<sup>6)</sup>）による測定をLP0-2）、スーパーオキシドデスムターゼ、SOD（阻害率測定法）、lecithin-cholesterol acyltransferase、LCAT（デイパルミトイルレシチン基質法）、エイコサペンタエン酸、EPA、ドコサヘキサエン酸、DHA（ガスクロマトグラム法）、ビタミンB<sub>6</sub>、VB<sub>6</sub>、ビタミンC、VC（液体クロマトグラム法）、ビタミンE、VE（蛍光法）、セレン（原子吸光分析法）、総コレステロール、TC（酵素法）、中性脂肪、TG（酵素法）、HDL-コレステロール、HDL-C（選択阻害法）、血糖、G I 酵素法）、トロンボモジ

ュリン（酵素免疫法）とした。

採血は早朝空腹時に行い、血清分離後は測定まで-80℃下に保存した。ドック健診者の食事摂取習慣については栄養バランス診断（宮城健康保険病院栄養課）に基づいた問診によるスコアから分類し、魚摂取は毎食の摂取を摂取群、それ以外を非摂取群とした。

有意差の検定はStudent's t-testにより実施し、5%以下を有意とし、10%以下を傾向として表した。

## 結 果

### 1. ドック健診者のLP0と関連物質

測定した検査項目の平均値と標準偏差は表1 aに示した。EPA、DHAがそれぞれ $42.48 \pm 18.05 \mu\text{g/ml}$ （基準範囲4.5-32.0  $\mu\text{g/ml}$ ）、 $79.86 \pm 22.73 \mu\text{g/ml}$ （基準範囲24.0-75.0  $\mu\text{g/ml}$ ）と若干高値を示した以外はLP0、脂質、抗酸化関連物質共にいずれも基準値の範囲内であった。EPA、DHAが若干高値を示したことから更にこれらの所見を明確にする目的で夫々の平均値を境として高値群と低値群に分けて比較してみると、EPA高値群では魚摂取者の割合が57.8%と多いことが認められた。各群での測定結果は表1 bに示すようにLP0-1では $4.19 \pm 0.76 \text{ mmol/ml}$ と低値群の $3.44 \pm 0.5 \text{ mmol/ml}$ に比して有意（ $P < 0.01$ ）に高値となることが認められた。ビタミンE、SODについても同様に高値群にて有意（ $P < 0.05$ ）に高値を示し、LP0とその動態を同じにする傾向が伺われたが、特にTCは $230.4 \pm 36.7 \text{ mg/dl}$ と有意に高値となった。DHAについてもほぼEPAと同様の傾向が認められ、高値群ではVE、TCの他にTG、LCATが有意に高値となった。しかしトロンボモジュリンは有意ではないが低い値を示した。

次にEPA、DHAの値と関連が深いと考えられる魚摂取の有無について分類を試みた。表1 cにその結果を示すが、魚摂取群ではEPA、DHAの明らかな高値を認めたが、LP0-1も $4.03 \pm 0.70 \text{ mmol/ml}$ と有意ではないが高値の傾向を示した。しかし脂質は著変を示さず、トロンボモジュリンは平均値で高い値となった。

各項目間での相関をみると表2に示すようにLP0-1とLP0-2の間では相関係数 $R = 0.689$ と良

好な結果を示した。またLP0-1とEPAとでは $R=0.541$ と正の相関を示し、表1での結果を示唆した。EPA、DHAは脂質とも良い相関を示し、DHAはTCとの間で $R=0.429$ 、TCとの間では $R=0.545$ であった。EPAはTCとの間で $R=0.467$ であった。一方脂質過酸化のスカベンジャーであるビタミンEも脂質と良好な相関を示し、TCとでは $R=0.694$ 、TGでは $R=0.586$ であった。またDHAとの相関も $R=0.610$ であった。しかしLP0についてはLP0-1、LP0-2共にそれぞれ $R=0.203$ 、 $R=0.103$ であった。

## 2. 糖尿病患者のLP0と関連物質

表3aに示すようにGIが $170.1 \pm 43.6$  mg/dlと著明な高値を示したほかTG、VE、SODがそれぞれ基準範囲を超える平均値を示した。ドック健診者群との比較ではEPA、DHAの著明な低値( $P<0.01$ )とLP0-2、VEの有意の高値を認めた。糖尿病性合併症の有無による比較では表3bに示すように両群間に各項目共に著明な差を認めなかったが、合併症群では血糖とトロンボモジュリン( $3.96 \pm 1.26$  ng/ml)が若干高値を示した。項目間での相関をみるとLP0-1はEPA、DHAとの間でそれぞれ $R=0.472$ 、 $0.401$ であったが、LP0-2では相関を示さなかった。またドック健診者では良い相関を認めたVEとTCにおいても $R=0.393$ であった。

## 考 察

LP0が細胞膜機能に障害を与え、種々の臓器障害をきたすことは良く知られている。また脂質過酸化に対して抗酸化作用を示すVEやSODの防御機構としての役割は多くの指摘するところである<sup>1) 2) 3)</sup>。このような観点からLP0とその関連項目について相互の関係を検討した。ドック健診者においてはEPA、DHAの平均値がそれぞれ基準値を超えたことから対象群の偏りを示唆する結果であったが、LP0を指標として考える場合にはこの事がより特徴的な結果を表すのではないかという期待もあった。LP0の結果をみるとEPA、DHAの高値群において高い値を示し、また両者が正の相関を示したことから、EPA、DHAがLP0の増加に働いていることが示唆された。魚摂取群において同様の結果を示したことからその事は伺われる。このような結果はしかし従来所見とは若干異なっ

ているように思われるが、食事摂取による血清LP0の増加も指摘されており<sup>7)</sup>、摂取の質的な違いが考えられる。特に脂質との関連においてはTCの結果をみるとEPA、DHA高値群ではそれぞれ $230.4 \pm 36.7$ 、 $231.1 \pm 37.6$  mg/dlとなっており、いずれも $220$  mg/dlを超えていることから注目に値する所見である。EPA、DHAに関しては一般に血清脂質改善作用、抗炎症作用、抗動脈硬化作用あるいは抗精神作用など生体における利点が強調されている<sup>8)</sup>。しかし一方において不飽和脂肪酸は過酸化を受け易いという特質もあることから、今回のような対象群の偏りによる特性を考慮しても、不飽和脂肪酸の摂取の質的な相違によってはこのような結果が得られることがあるということを示している。

一方抗酸化関連物質についてはVEがDHA、TC、TGとの間に良好な相関を認めたが、LP0とは相関を示さなかった。本検討においてはLP0が基準範囲にあったことからVEの抗酸化としての対応が認められなかったものと推察される。しかしEPA、DHAの高値群においてはLP0-1、TC、TGが高値を示すと共にVEも高値となっており、LP0が高値の場合には抗酸化物質としての合目的な変化とも考えられるが他の抗酸化関連物質については何れの場合も著変を示さなかった。VEはストレス負荷のような急性期の過酸化反応時にはLP0の上昇とともにVEの低下が認められ、抗酸化的に働くことを認めている<sup>9) 10)</sup>。

糖尿病患者ではLP0が高値を示すとする報告<sup>4)</sup>があるが、本検討では基準値範囲内であった。しかしGL、TGが高値を示したほか、抗酸化物質であるSOD、VEが基準範囲をこえる平均値を示したことから、糖尿病患者では酸化的ストレスの状況にあることが推測された。さらにドック健診者との比較においてみるとLP0-2が有意に高値を示したこともそのことを裏付ける結果である。LP0-2はヒドロペルオキシド体をよく反映することから、LP0-1が脂質過酸化の最終産物を反映していることに比較すると、LP0-1の高値はLP0としてより活性の高い状態にあることを示唆している。一方EPA、DHAはドック健診者群に比して著明に低値であったがこのことも酸化的ストレスの状態においては不利な要因となっていることが推察されるが、項目間での相関からはそれを支持する結

果は得られなかった。

糖尿病患者における合併症として血管障害の関与が大きく、その一因として血小板機能の亢進が挙げられており<sup>11)</sup>、それはVE低下によって惹起されるプロスタグランジン代謝異常がトロンボキサン(TX)A<sub>2</sub> /プロスタサイクリンの上昇にかかわっている<sup>12)</sup>とされているが、VEの血清レベルでの低下は認められなかった。むしろEPA低下によるTXA<sub>2</sub>形成亢進が血小板凝集に関与していることが推察されたが、抗酸化機構に関する要因はVEを始めとして多数挙げられることから、どの要因がどのように関わっているかについては今後更に検討を要する問題である。また血管内皮細胞障害の指標とされるトロンボモジュリン<sup>13)</sup>が糖尿病性合併症群において有意ではないが高い値を示したことは、EPA、DHAが低値であることと考え合わせると興味ある所見と推察される。

## 結 語

ドック健診者においては特に魚摂取者においてEPA、DHAの高値を認めたが、さらにLPO、VE、脂質の増加に脂肪酸の増加が関与していることが示唆された。糖尿病患者においては抗酸化物質の増加などから酸化的ストレス下にあることが推察され、糖尿病性合併症の有無に関してはEPA、DHAの低下、トロンボモジュリンの低下が指標となることが示唆された。

## 文 献

1. Glavind J, et al : Studies on the role of lipoperoxides in human pathology. The peroxidized lipids in the atherosclerotic aorta. *Acta Path Microb Scand* 30 : 1-6, 1952
2. Kawamura T, et al : Lipid peroxide in experimental stress ulcers in the rat ; protection with vitamins E and B<sub>2</sub>. *Cytoprotection & Biology* London, Cytomedia, 1987, 5 : 181-187
3. Yoshikawa T, et al : Increase in lipid peroxidation in rat gastric mucosal lesions induced by water immersion restraint stress. *J Clin Biochem Nutr* 1 : 271-277, 1986
4. Asayama K, et al : Antioxidant in the serum of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Free Radical Biology & Medicine* 15 : 597-602, 1993
5. Yagi K : A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med* 15 : 212-216, 1976
6. Ohishi N, et al : A new assay method for lipid peroxides using a methylene blue derivative. *Biochem Int* 10 : 205-211, 1985
7. Ursini F, et al : Postprandial plasma lipid hydroperoxide : a possible link between diet and atherosclerosis. *Free Radical Biology & Medicine* 25 (2) : 250-252, 1998
8. Nakamura T, et al : Serum fatty acid composition in normal Japanese and its relationship with dietary fish and vegetable oil content and blood lipid levels. *Ann Nutr Metab* 39 : 261-270, 1995
9. 川村 武, 他 : 食道癌手術と過酸化脂質、臨床病理 40 (8) : 881-884, 1992
10. 川村 武, 他 : ストレス負荷時の胃粘膜局所における抗酸化能、過酸化脂質研究 17 (1) : 36, 1993
11. Watanabe J, et al : Effect of vitaminE on platelet aggregation in diabetes mellitus. *Thromb Haemostas* 51 : 313-316, 1984
12. Karpen C W, et al : Destruction of prostacyclin / TXA<sub>2</sub> balance in the diabetic rat. Influence of dietary vitamin E. *Diabetes* 31 : 947-951, 1983
13. Hofmann MA, et al : Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 21 (5) : 841-848, 1998

表1 a. ドック健診者における過酸化脂質および関連物質の平均値と標準偏差  
 b. EPAおよびDHAの各高値群、低値群の比較  
 c. 魚摂取群と非魚摂取群の比較

検査項目	LPO-1 (mmol/ml)	LPO-2 (nmol/ml)	EPA ( $\mu$ g/ml)	DHA ( $\mu$ g/ml)	SOD (%)	VB <sub>6</sub> ( $\mu$ g/ml)	VC (mg/ml)	VE (mg/ml)	セレン ( $\mu$ g/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LCAT (mmol/ml)	GI (mg/dl)	トロンボモジュリン (ng/ml)
a 平均 ±標準偏差 (n=32)	3.89 ±0.76	0.38 ±0.59	42.48 ±18.05	79.86 ±22.73	14.33 ±1.78	11.25 ±5.36	0.65 ±0.25	1.24 ±0.28	13.78 ±1.96	213.8 ±39.21	128.8 ±68.9	51.9 ±14.22	68.74 ±32.63	90.3 ±21.92	2.82 ±1.12
EPA 42.48 $\mu$ g/ml 以下 (n=13)	3.44 ±0.50	0.29 ±0.47	24.57 ±8.96	65.31 ±20.45	13.48 ±1.00	8.91 ±3.57	0.66 ±0.26	1.10 ±0.20	13.86 ±1.65	189.5 ±29.7	101.8 ±35.0	50.9 ±14.6	67.62 ±38.38	88.2 ±23.8	3.09 ±1.65
EPA 42.48 $\mu$ g/ml 以上 (n=19)	4.19 ** ±0.76	0.44 ±0.66	54.73 ** ±10.84	89.52 ** ±18.78	14.91 * ±1.98	12.24 ±6.21	0.64 ±0.25	1.32 * ±0.29	13.72 ±1.87	230.4 ** ±36.7	147.3 ±80.4	52.6 ±14.3	69.52 ±29.16	91.8 ±21.1	2.63 ±0.49
b DHA 79.86 $\mu$ g/ml 以下 (n=17)	3.84 ±0.97	0.39 ±0.58	33.44 ±17.33	61.06 ±8.66	13.93 ±1.64	10.06 ±5.02	0.69 ±0.22	1.06 ±0.19	13.68 ±1.96	198.5 ±34.7	98.5 ±41.1	50.7 ±15.2	56.73 ±33.07	92.9 ±21.4	3.01 ±1.44
DHA 79.86 $\mu$ g/ml 以上 (n=15)	3.94 ±0.44	0.39 ±0.63	52.71 ** ±12.90	101.20 ** ±11.94	14.78 ±1.88	12.61 ±5.58	0.60 ±0.28	1.42 ** ±0.24	13.89 ±2.02	231.1 * ±37.6	163.2 ** ±78.8	53.3 ±13.5	82.36 * ±27.10	87.4 ±22.9	2.60 ±0.55
c 魚摂取群 (n=15)	4.03 ±0.70	0.43 ±0.58	47.87 * ±17.96	85.97 ±24.60	14.68 ±1.62	11.41 ±5.15	0.61 ±0.29	1.22 ±0.23	13.79 ±1.45	219.3 ±33.1	134.7 ±66.5	51.3 ±11.6	77.65 ±29.47	92.0 ±23.1	3.10 ±1.48
非魚摂取群 (n=17)	3.76 ±0.81	0.34 ±0.61	37.71 ±17.25	74.48 ±20.13	14.02 ±1.90	11.12 ±5.70	0.68 ±0.21	1.24 ±0.32	13.77 ±2.37	208.9 ±44.4	123.6 ±172.6	52.4 ±16.5	60.89 ±34.11	88.9 ±21.4	2.57 ±0.59

LPO:過酸化脂質, EPA:エイコサペンタエン酸, DHA:ドコサヘキサエン酸, SOD:スーパーオキシドデスムターゼ, VB<sub>6</sub>:ビタミンB<sub>6</sub>, VC:ビタミンC, VE:ビタミンE,  
 TC:総コレステロール, TG:中性脂肪, HDL-C:HDL-コレステロール, LCAT:レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ, GI:グルコース, \*\* P<0.01, \* P<0.05

表2 項目間の相関係数

	LPO-1	LPO-2	EPA	DHA	SOD	VB6	VC	VE	セレン	TC	TG	HDL-C	LCAT	GI	トロンボモジュリン
LPO-1	*	.689	.541	.262	0.122	.308	-.312	.203	.256	.276	.300	-.150	-.077	.297	-.170
LPO-2		*	.186	.153	-0.166	.231	-.034	.103	.132	.258	.258	-.125	-.058	.409	-.140
EPA			*	.542	0.264	.220	-.296	.377	-.018	.467	.079	.239	.126	.017	-.227
DHA				*	0.264	.255	-.205	.610	-.028	.429	.545	.089	.417	-.202	-.242
SOD					*	-.061	.308	-.010	.116	.027	.235	-.370	.080	-.220	-.016
VB6						*	-.034	.324	.142	.148	.435	.114	.137	.491	-.015
VC							*	-.173	-.010	.070	.011	-.017	-.298	.246	-.025
VE								*	-.060	.694	.586	.047	.268	.105	-.252
セレン									*	.049	-.014	-.135	.059	.228	-.219

LPO:過酸化脂質, EPA:エイコサペンタエン酸, DHA:ドコサヘキサエン酸, SOD:スーパーオキシドデスムターゼ, VB6:ビタミンB6, VC:ビタミンC, VE:ビタミンE, TC:総コレステロール, TG:中性脂肪, HDL-C:HDL-コレステロール, LCAT:レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ, GI:グルコース

—17—

表3 a. 糖尿病患者における過酸化脂質および関連物質  
b. 糖尿病患者における合併症群、非合併症群の比較

検査項目	LPO-1 (mmol/ml)	LPO-2 (nmol/ml)	EPA ( $\mu$ g/ml)	DHA ( $\mu$ g/ml)	SOD (%)	VB6 ( $\mu$ g/ml)	VC (mg/ml)	VE (mg/ml)	セレン ( $\mu$ g/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LCAT (mmol/ml)	GI (mg/dl)	トロンボモジュリン (ng/ml)
a 平均 ±標準偏差 (n=52)	3.49 * ±0.62	1.03 ** ±0.66	24.16 ** ±10.19	65.40 ** ±17.75	13.86 ±1.25	17.77 ±19.17	0.66 ±0.25	1.542 ** ±0.589	14.45 ±2.31	205.2 ±39.2	162.1 ±111.0	54.6 ±12.7	74.9 ±32.7	170.1 * ±43.6	3.42 ±1.16
b 合併症群 (n=20)	3.38 ±0.51	0.68 ±0.61	23.94 ±11.36	64.3 ±21.14	13.94 ±1.58	16.3 ±16.2	0.60 ±0.28	1.42 ±0.44	14.5 ±1.4	184.6 ±34.2	131.9 ±49.5	52.53 ±12.50	77.18 ±22.88	178.6 ±48.2	3.96 ±1.26
b 非合併症群 (n=32)	3.57 ±0.69	1.22 ±0.61	24.30 ±9.5	66.39 ±15.42	13.80 ±1.06	18.4 ±20.8	0.70 ±0.22	1.61 ±0.65	14.3 ±2.7	217.8 ±37.2	180.6 ±133.4	55.63 ±13.30	75.46 ±35.59	162.6 ±43.2	3.10 ±1.01

LPO:過酸化脂質, EPA:エイコサペンタエン酸, DHA:ドコサヘキサエン酸, SOD:スーパーオキシドデスムターゼ, VB6:ビタミンB6, VC:ビタミンC, VE:ビタミンE, TC:総コレステロール, TG:中性脂肪, HDL-C:HDL-コレステロール, LCAT:レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ, GI:グルコース, \*\* P<0.01, \* P<0.05 :対ドック検診者