

肝・胆道疾患と HDL-cholesterol

川崎医科大学 消化器内科

山下佐知子, 山本晋一郎, 福嶋 啓祐

日野 一成, 大橋 勝彦, 平野 寛

(昭和56年10月19日受付)

Hepatobiliary Diseases and HDL-cholesterol

Sachiko Yamashita, Shinichiro Yamamoto

Keisuke Fukushima, Kazunari Hino

Katsuhiko Ohashi and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology, Department of Medicine

Kawasaki Medical School

(Accepted on Oct. 19, 1981)

Heparin-Ca 法による **HDL-Cholesterol (HDL-Ch)** 値の測定を 199 例の肝・胆道疾患患者について行なった。正常人 97 名の平均値は 61.89 ± 10.74 mg/dl であり, 肝・胆道疾患で **HDL-Ch** 値は低値を示し, 正常人との間に有意差が ($p < 0.001$) 認められた。**HDL-Ch** はビリルビン, **LCAT** 活性値, 赤血球最下浸透圧抵抗とよく相関した。**HDL-Ch** は肝実質障害では肝障害の程度と, 閉塞性黄疸では黄疸の強さと相関する傾向を示し, 肝・胆道疾患の診断に有用であると考えられた。さらに, アガロース・ゲルによる電気泳動法及び, 超遠心法により分離したリポ蛋白分画の電顕的観察を行ない, 肝・胆道疾患時には α リポ蛋白バンドの欠如と, **HDL** の著明な減少が認められた。

Serum levels of cholesterol of high density lipoprotein (HDL-Ch) were examined in 199 cases of various hepatobiliary diseases using Heparin-Ca method. Mean value of HDL-Ch was 61.89 ± 10.74 mg/dl in 97 normal controls, while those of hepatobiliary diseases were significantly reduced ($p < 0.001$). Serum HDL-Ch levels correlated well with serum bilirubin, **LCAT** activity, and maximum osmotic resistance of erythrocytes. HDL-Ch reflected the degree of hepatocellular damage in liver diseases on one side, and the degree of jaundice in obstructive jaundice on the other. Thus the measurement of serum HDL-Ch could be said to be useful in the evaluation of the severity of hepatobiliary damages.

Serum lipoprotein patterns in hepatobiliary diseases performed by agarose-gel electrophoresis and the lipoprotein fractions by sequential ultracentrifugation were examined by electron microscope. The absence of α -lipoprotein bands and marked decrease of HDL particles were confirmed. These observations indicate that severe hepatobiliary injury is associated with profound alteration in lipoprotein composition and metabolism.

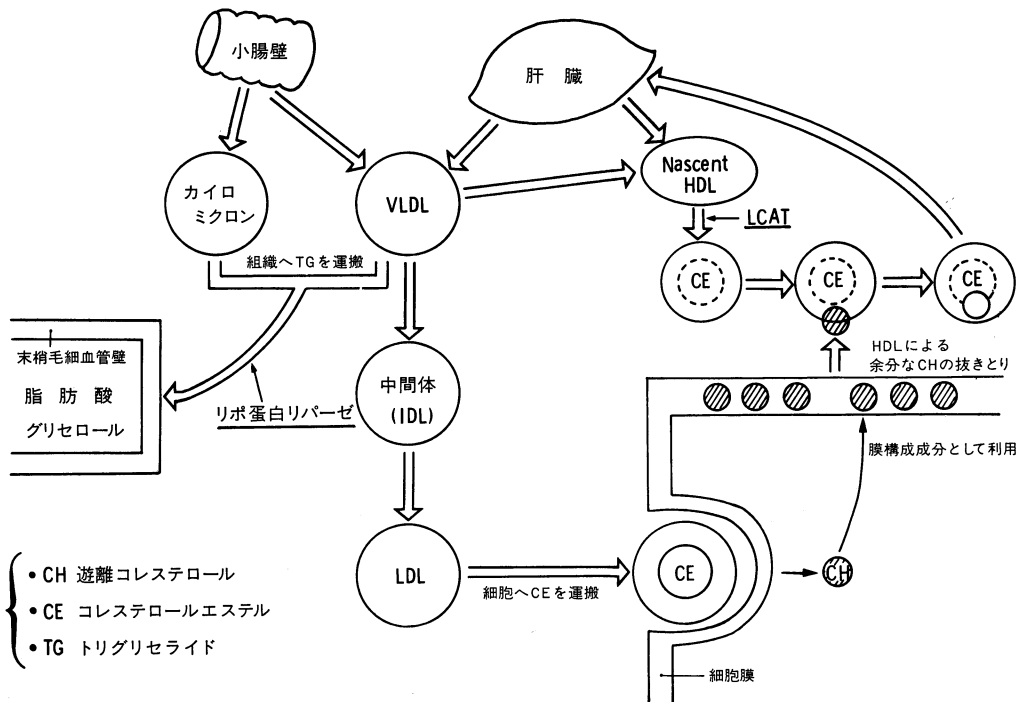
I はじめに

高比重リポ蛋白(High Density Lipoprotein: HDL)は、1975年に Miller & Miller¹⁾により抗動脈硬化作用が報告されてより、HDLの代謝に関する研究が著しく進歩した。われわれは、HDLが血中の脂質成分の移送や平衡に大きな役割を演じているとともに、肝で生合成される²⁾ことに注目し、肝・胆道疾患におけるHDL-cholesterol (HDL-Ch)値の変動について検討し、報告^{3,4)}してきたが、ここではHDL代謝における肝の役割について触れ、さらに肝・胆道疾患におけるHDL-Ch異常について、リポ蛋白像、電顕像と関連させながらこれまでの知見の主要なものを報告する。

II 肝と HDL 代謝

HDLは、約50%の蛋白、15%のコレステロールエステル(CE)、3%の遊離コレステロール(FC)、25%のリン脂質(PL)、7%のトリグリセライド(TG)から構成されている。

蛋白部分の主な成分は Apo 蛋白 A-I, A-II であり、この他に Apo C, D, E, F が少量含まれている⁵⁾。HDLの合成について論ずる場合、これら各構成成分の起源ならびにそれらがどこで、どのような形で集合し、血中を流れる成熟した球形の HDL となるかについて述べるべきであるが、いまだこれらの点についての明解な結論は得られていない。古くから HDL は、肝実質細胞および小腸上皮細胞にて合成されると考えられていたが、最近、中性脂肪に富んだ TG-rich lipoprotein (Chylomicron, VLDL) がリポ蛋白リパーゼ (LPL) の作用を受ける時にも HDL が生成されることが知られるようになった⁶⁾。ヒトで肝から分泌されたばかりの HDL を nascent HDL (幼若 HDL) と呼び、Apo 蛋白, PL, FC より成り、CE を欠いていて円盤状をしている。Hamilton ら⁶⁾は Rat の肝灌流実験により、nascent HDL は、Apo A, C, E を含有するが、Apo E が主体をなしており Apo E : Apo A-I の比は 10 : 1 であるが、循環血液中の成熟 HDL では、この比は 1 : 7 である。



- CH 遊離コレステロール
- CE コレステロールエステル
- TG トリグリセライド

Fig. 1. Schema of HDL metabolism.

あると報告している。nascent HDL は、血中に放出されて他のリポ蛋白や細胞膜に接すると physical equilibration によってその膜からコレステロールを抜き取るように働く。HDL の表面に取り込まれた FC は LCAT の作用を受けてエステル化されて CE となり、大部分は Apo E とともに Very low density lipoprotein: VLDL, Intermediate density lipoprotein: IDL へ転送されるが、残りは疎水性の環境を求めて PL の二重層の内部へ移動するので、HDL の表面は cholesterol poor となり、再び FC を取り込む能力を回復する(概略を Fig. 1 に示す)。このようにして、円盤状の nascent HDL は LCAT の作用を受けて脂質、Apo 蛋白の交換を行なうとともに中心部に CE を蓄えた球形の成熟 HDL になる⁷⁾ものと考えられる。一方、HDL の異化に関してはまだ十分な説明はなされていないが、半減期は 3.5日~4.8日⁸⁾と報告されている。異化の主たる部位は、肝実質細胞および肝ライソソームの重要性が強調されてきたが、最近ではこの他に小腸、腎、網内系細胞、血管壁平滑筋細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞でも分解される⁵⁾と考えられている。HDL の代謝について論ずる場合、LCAT は不可欠のものであるが、現在までの知見によれば、HDL は LCAT の基質と考えられており⁹⁾、HDL の重要 Apo 蛋白の1つである Apo A-I は LCAT の activator である⁹⁾ことが知られている。肝障害時には Apo A-I の合成障害が起こる結果、LCAT の活性化が障害され、肝における LCAT 自体の合成障害と相まって、血中 LCAT 活性の低下をきたし、コレステロールのエステル化に欠陥を生じると考えられている。このことはまた、LCAT によるリポ蛋白と赤血球膜とのコレステロール交換にも影響を及ぼすことが考えられ、事実、われわれは肝疾患時における赤血球膜脂質組成の変化を検討し、肝実質障害が強いほど赤血球膜の free cholesterol の増加、phosphatidyl ethanolamin の減少が著明になることを報告し¹⁰⁾、肝障害時の Hemolysis end point: HEP 値の低値を説明しうるものであることを示唆し

た。このように、肝障害時においては、HDL, LCAT, HEP は互いに密接な関連のもとに変動するものであることが考えられる。

III HDL-Ch の測定方法

現在、HDL-Ch の測定法としては、Table 1 に示すように種々の方法があるが、主として測定操作の簡便性から日常臨床検査で最も頻用されているのは、このうちの沈殿法である。沈殿

Table 1. Various methods for HDL-cholesterol

- | |
|--------------------------------------------|
| 1. Ultracentrifugal Separation Methods |
| 2. Electrophoretic Methods |
| cellulose-acetate |
| agarose |
| 3. Precipitation Methods |
| Heparin-Mn ²⁺ |
| Heparin-Ca ²⁺ |
| Heparin-Ca ²⁺ -Ni ²⁺ |
| Phosphotungstate-Mg ²⁺ |
| Dextran sulfate-Mg ²⁺ |
| K-agar-Mg ²⁺ |
| others |
| 4. Gel filtration Methods |
| 5. Immunoassay Methods |

法は2価の陽イオン (Mg²⁺, Mn²⁺, Ca²⁺ など) とポリアニオン (Heparin, Phosphotungstate, Dextran sulfate など) の組み合わせで行なわれ、Apo B を含むリポ蛋白 (VLDL および LDL) を凝集沈殿させ、HDL を分離して測定するものである。この沈殿法の開発により、HDL-Ch の測定は著しく普及し、我が国においても測定用キットが多数販売されているが、広く用いられている試薬としては、Heparin-Ca²⁺, Heparin-Mn²⁺, Phosphotungstate-Mg²⁺, Dextran sulfate-Mg²⁺ の4種である。実際の測定に際して、どの測定法が良いかという問題が提起されるが、原則的には大きな違いはないと考えられる。ただ、試薬中の物質の影響、血清中の共存物質 (ビリルビン、ヘモグロビン、アスコルビン酸など) の影響等の幾つかの問題点もあり、これらの点を総合的に検討するため、

HDL-コレステロール 検討小委員会（日本臨床病理学会標準化委員会）が設けられ、現在検討中であるが、アメリカ Lipid Resurch Clinics で採用されている Heparin-Mn²⁺ 法を標準法に用いることがほぼ決定している¹¹⁾ ようである。

IV HDL-Ch の正常値

HDL-Ch の正常値を Table 2 に示す。測定法により多少差が見られるが、いずれの方法にても女性は男性より 5~10mg/dl 程度高値を示している。また、超遠心法と沈殿法の値を比較

Table 2. Normal values of human HDL-cholesterol

Method	HDL-cholesterol (mg/dl)	
	Male	Female
Ultracentrifugation	47 ± 10	51 ± 8
Electrophoresis	50 ± 15	59 ± 14
Precipitation Method		
Heparin-Mn ²⁺	56 ± 16	61 ± 15
Heparin-Ca ²⁺	59.42 ± 9.72	64.03 ± 11.29
Phosphotungstate-Mg ²⁺	51 ± 13	60 ± 17
Dextran sulfate-Mg ²⁺	53 ± 14	57 ± 13

すると沈殿法では若干高値を示すが、これは測定原理に基づくものと推察される。Heparin-Ca²⁺ 沈殿法は、当大学勤務の医師、看護婦、学生で 20 歳台の健康人 97 名を選び検討した結果である。他の沈殿法の値より多少高値を示しているが、いずれの方法も、対象群および対象集団が異なっているために平均値にばらつきが生じており、根本的には大きな相違はないと考えている。いずれの方法にても HDL-Ch 値が 50 mg/dl 以上であれば、正常と考えてよいと思われる。

V 肝・胆道疾患時の HDL-Ch の変動と臨床的意義

HDL は、種々の内因性および外因性の影響を受けて変動する。Table 3, 4 に HDL 代謝に影響する諸因子のうち現在までに判明している

Table 3. Effects of various agents on HDL metabolism

	HDL 上昇	HDL 低下
1. 加齢, 体重, 食事	男: 55歳以降 女: 5歳~閉経期 運動 適度な飲酒 (酒1合, ビール1本)	男: 5歳~55歳 女: 閉経期以降 肥満 急激な体重減少 多飲 喫煙
2. ホルモン	Estrogen Insulin	Progesterone Teststerone 甲状腺ホルモン
3. 動脈硬化症		虚血性心疾患 脳血管障害 末梢動脈硬化症
4. 肝疾患		急性肝炎 慢性肝疾患 胆汁うっ滞症
5. 腎疾患		ネフローゼ症候群 慢性腎不全
6. 内分泌疾患		糖尿病 甲状腺機能亢進症
7. 高脂血症, 先天性リポ蛋白異常症	家族性高 HDL 血症	Type I, IIb, IV, V Tangier 病 LCAT 欠損症 無βリポ蛋白血症
8. 薬物	別表参照	

Table 4. Effects of various drugs on HDL metabolism
HDL 代謝に影響を及ぼす薬物

1. HDL-コレステロールを低下させる薬物
(1) 降圧剤 (サイアザイド, β-ブロッカー)
(2) 経口血糖降下剤 (SU 剤)
2. HDL-コレステロールを増加させる薬物
(1) Clofibrate (アモトリール)
(2) ニコチン酸およびその誘動体 (コレキサミン)
(3) ヘパリンおよび硫酸多糖体
(4) フェニトイン (アレビアチン)
(5) フェノバルビタール
(6) 陰イオン交換樹脂 (コレステラミン)
(7) 塩素系殺虫剤
(8) 各種脂質代謝改善剤
a. パンテチン
b. 酪酸リポフラビン
c. ビタミンE, 等

Table 5. Serum HDL-cholesterol level, LCAT activity and HEP in various hepatobiliary diseases

	No	HDL-Ch (mg/dl)	LCAT(nmole/ml/hr)	HEP (mo _s m)
Normal control	97	61.89±10.74	80.7 ±20.5	62.8 ±3.9
Acute hepatitis				
acute stage	12	26.88± 8.78***	56.73±39.66**	64.00±3.89
convalescent stage	12	39.50± 6.73***	73.81±23.90	69.56±3.47***
Chronic hepatitis				
inactive type	25	50.90±13.76***	60.46±30.79***	69.53±7.15***
active type	44	41.38±12.58***	60.14±25.21***	67.09±4.12***
Liver cirrhosis				
compensated	39	45.62±12.18***	34.53±18.07***	61.35±7.57
decompensated	27	25.98±15.34***	12.92±16.31***	61.7 ±8.57
Liver cancer	18	18.19±14.16***	14.30±13.73***	59.59±8.58*
Obstructive jaundice				
benign	13	34.85± 8.86***	53.75±25.54***	72.25±3.60***
malignant	9	14.06±14.14***	10.48±15.92***	54.00±8.63***

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

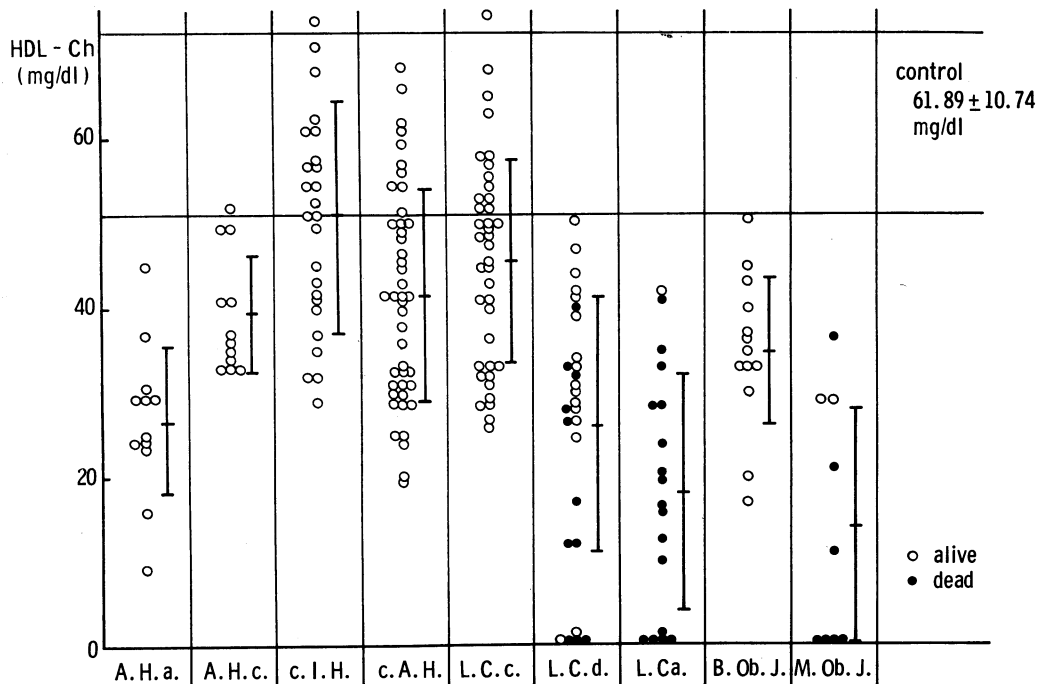


Fig. 2. HDL-cholesterol in hepatobiliary diseases.

A. H. a.=Acute hepatitis acute stage, A. H. c.=Acute hepatitis convalescent stage, C. I. H.=Chronic inactive hepatitis, C. A. H.=Chronic active hepatitis, L. C. c.=Liver cirrhosis compensated, L. C. d.=Liver cirrhosis decompensated, L. Ca.=Liver cancer, B. Ob. J.=Benign obstructive jaundice, M. Ob. J.=Malignant obstructive jaundice.

ものを示した。Table 5 に正常人および肝・胆道疾患患者の HDL-Ch 値, LCAT 活性値, HEP 値を示す。Fig. 2 は各種肝・胆道疾患患者 199 例の HDL-Ch 値の分布を示したもので、白丸は生存例を、黒丸は死亡例を示している。以下、肝・胆道疾患時における HDL-Ch 値の変動について述べる。

(1) 急性肝炎

急性肝炎の急性期では平均 26.88 ± 8.78 mg/dl と低値を示したが、回復期では平均 39.50 ± 6.73 mg/dl と上昇した。Fig. 3 は HDL-Ch 値を経時的に追跡した症例であるが、極期には HDL-Ch 値は 9 mg/dl と低値であったが、トランスアミナーゼの低下と共に漸増し、トランスアミナーゼの正常化した時点では 38 mg/dl まで回復した。Thalassinos ら¹²⁾ は急性肝炎では発症時に HDL-Ch 値は著明に低下するが、経過と共に漸増して 40 日~50 日後には正常化したと報告しており、われわれの結果もほぼ同様であった。この際、LCAT 活性値はトランスアミナーゼとほぼ同時に正常化するのに対し、

HDL-Ch 値は両者より約 3~4 週遅れて正常化する傾向を示した。

(2) 慢性肝疾患

慢性非活動性肝炎の平均値は 50.90 ± 13.76 mg/dl、慢性活動性肝炎のそれは 41.38 ± 12.58 mg/dl で、いずれも正常人と比較して有意差 ($p < 0.001$) を認めた。慢性肝炎のうち HDL-Ch 値が 25 mg/dl 以下を示すものは、非活動型では 1 例も認めなかったが、活動型では 44 例中 3 例 (6.8%) が 25 mg/dl 以下で、3 例とも黄疸はなく、肝生検にて炎症所見が極めて強く、肝硬変に近い組織像であった。肝硬変代償期の平均値は 45.62 ± 12.18 mg/dl、非代償期のそれは 25.98 ± 15.34 mg/dl であった。肝硬変にて HDL-Ch 値が 25 mg/dl 以下のものは 66 例中 9 例 (13.6%) で、全例非代償期肝硬変であり、このうち 6 例が測定後 2 週間以内に死亡した。肝癌 18 例の平均値は 18.19 ± 14.16 mg/dl と極めて低値を示し、18 例中 12 例 (66.7%) において HDL-Ch 値は 25 mg/dl 以下で、全例肝不全により 1 カ月以内に死亡した。以上の

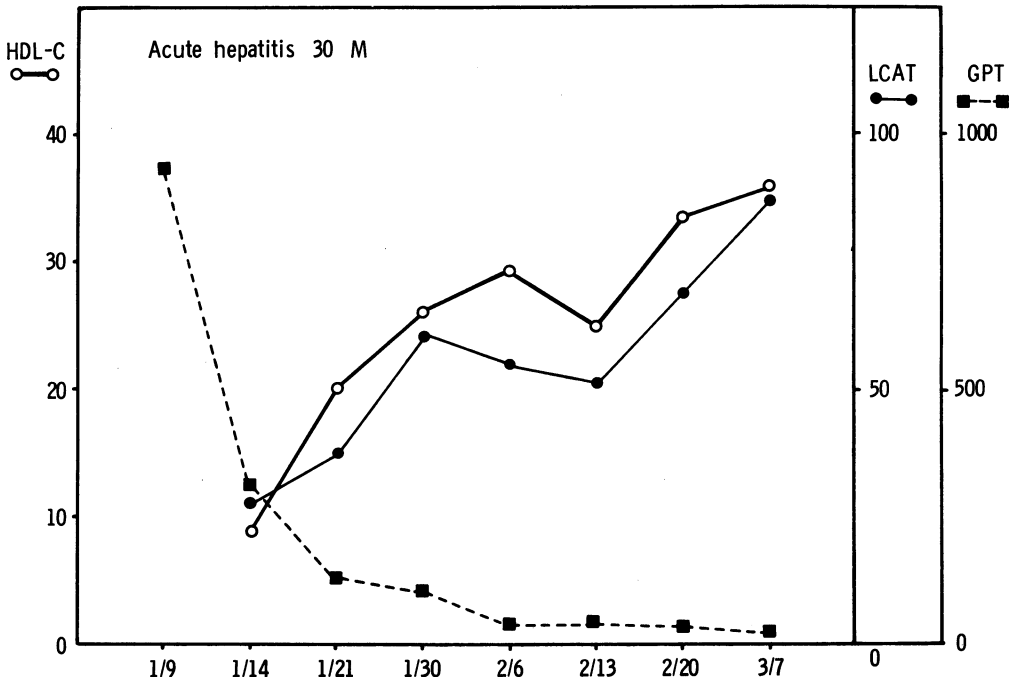


Fig. 3. Serial change of serum HDL-cholesterol in acute hepatitis.

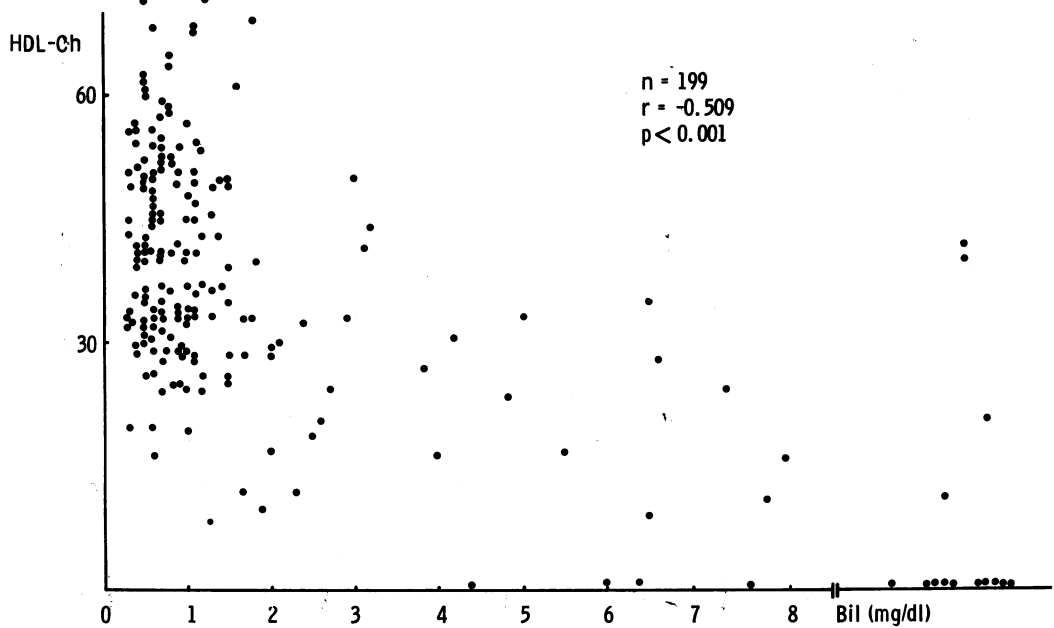


Fig. 4. Correlation between HDL-cholesterol and serum bilirubin.

ことから、慢性肝疾患において HDL-Ch 値が 25 mg/dl 以下の場合には予後不良の症例が多いと考えられ、慢性肝疾患の経過観察および予後判定に HDL-Ch 値が有力な指標となりうることを示唆している。

(3) 閉塞性黄疸及び胆汁うっ滞症

血清ビリルビン値と HDL-Ch 値との関連について、菊地ら¹³⁾は血清ビリルビン値が 5 mg/dl 以上、また藤田ら¹⁴⁾は 10 mg/dl 以上で HDL-Ch 値が低値をとると報告している。われわれも Fig. 4 に示したように、黄疸が強い程 HDL-Ch 値は低値をとる傾向を示し、血清ビリルビン値と HDL-Ch 値との間に $r = -0.509$ ($p < 0.001$) の負の相関関係を認めた。この図から明らかのように、血清ビリルビン値が 3 mg/dl 以下では HDL-Ch 値はあまり大きな変動を認めないが、4 mg/dl を越えるとやや低値を示し、8 mg/dl 以上ではほとんどの症例で著しい低値が認められた。しかしながら高度の黄疸にもかかわらず HDL-Ch 値が必ずしも低下しない症例もあり、血清ビリルビンの増加のみでは HDL-Ch 値の低下を説明しえない場合もあった。これに関連して、胆汁うっ滞症においては

LP-X や nascent HDL が高率に出現することが知られており¹⁵⁾、このような異常 HDL は沈殿法では測定時に一部沈殿するため、真の HDL-Ch 量を測定していることにはならないといわれている¹⁶⁾、今回、われわれは LP-X の測定を行っていないため、HDL-Ch 値の低下にどのように LP-X が関与しているか不明であるが、高度の閉塞性黄疸時にみられた HDL-Ch 値の

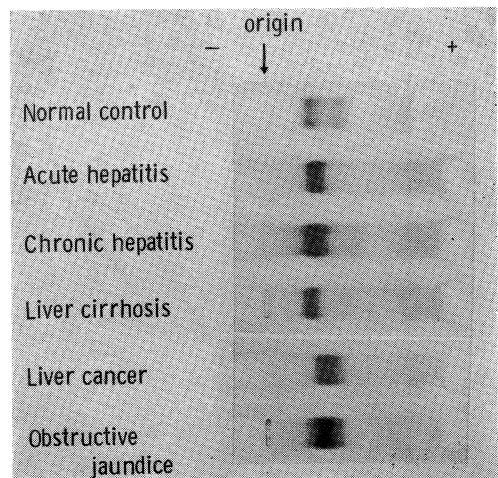


Fig. 5. Serum lipoprotein patterns in hepatobiliary diseases performed by agarose-gel electrophoresis.

著明な低下は、このような異常 HDL の出現との関連もあるものと推測される。以上のように、閉塞性黄疸時の HDL-Ch 値の低下には、

血清ビリルビンの影響、LP-X, 異常 HDL の出現および胆汁うっ滞による二次的な肝障害等が影響しているものと推察される。

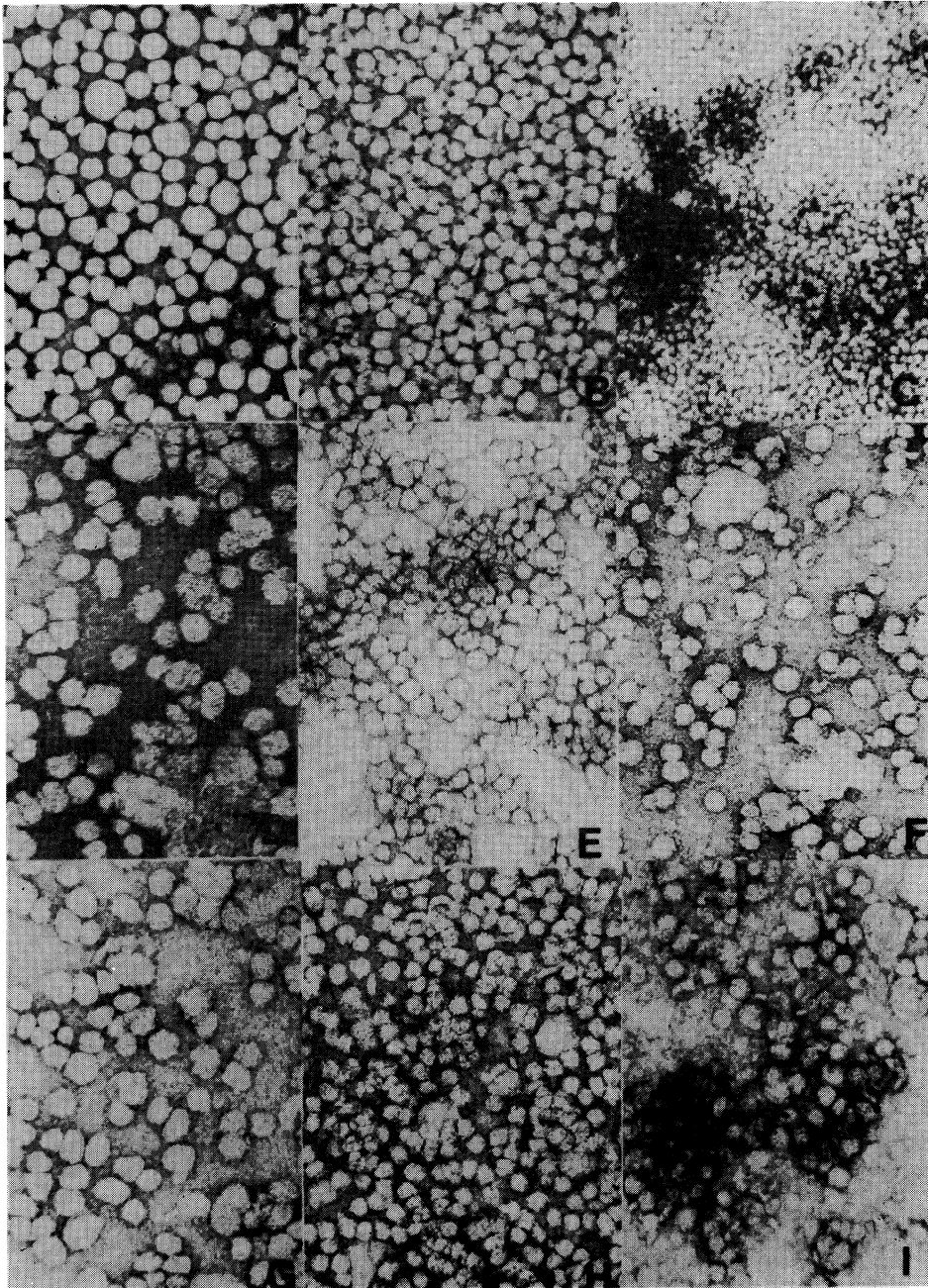


Fig. 6. Electron micrographs of isolated serum lipoproteins negatively stained with 1% uranyl acetate. A, B and C are normal VLDL, LDL and HDL. D, E and F are lipoprotein fractions obtained from liver cirrhosis. G, H and I are malignant obstructive jaundice. All electron micrographs are $\times 150,000$.

VI リポ蛋白電気泳動像より見た HDL の変化

アガロース・ゲル電気泳動法を用いて、肝・胆道疾患におけるリポ蛋白像を観察した。Fig. 5 に示す如く、急性肝炎では pre- β は欠如しているが、 β はやや太く泳動され、 α は淡染された。慢性肝炎では β に連続した形で pre- β が出現した。肝硬変では、 α , pre- β とともに欠如し、 β は正常に比し細く泳動された。肝癌、閉塞性黄疸では、 α , pre- β が欠如し、 β は太く泳動するのが観察された。このように、各疾患はそれぞれ特異的なリポ蛋白像を示し、特に、肝硬変、肝癌、閉塞性黄疸では HDL に相当する α リポ蛋白部分の欠如が明らかであった。

VII 電顕像より見た HDL の変化

Sabesin ら¹⁷⁾ の方法に準じて超遠心法を行ない、肝・胆道疾患患者血清中のリポ蛋白を各分画に分離し、各々を電顕にて観察し、Fig. 6 に示したような形態像を認めた。Fig. 6 の A から C は正常者、D から F は肝硬変患者、G から I は悪性胆道閉塞患者の電顕像を示す。A, D, G は VLDL 分画であるが、健常者 (A) では径 300~700 Å の均一な球状の粒子として認められるのに対し、肝・胆道疾患患者の VLDL (D, G) は表面が幾分不均一な粒子として認められた。B, E, H は、比重 1,006—1,063 の間に分離された LDL 分画である。粒子の直径は 170~260 Å で、健常者 (B) と同様に疾患群 (E, H) でも辺縁平滑で比較的均一な球状粒子として認められたが、一部扁平な形をした粒子も見られた。C, F, I は HDL 分画を示し、健常者 (C) では直径 90~120 Å の均一な粒子で、HDL の数も十分認められたが、肝硬変 (F) および悪性胆道閉塞 (I) では HDL 粒子は極め

て少数しか認められず、ほとんどが VLDL あるいは LDL の混入であった。肝・胆道疾患における HDL-Ch の電顕像の報告は極めて少ないが、Sabesin ら¹⁷⁾、Ragland ら¹⁸⁾ はアルコール性肝障害時の HDL-Ch の電顕像を検討し、急性期には正常とは異なった連鎖状の形態を示すが、回復期には正常と同じ形態になることを観察し、この現象の原因として HDL と LCAT の肝での合成の低下をあげ、この異常リポ蛋白は VLDL から LDL への転化の異常中間産物ではないかと述べている。臼井¹⁹⁾ は胆汁うっ滞例における LDL 分画の連鎖形成を認め、この特殊リポ蛋白の性状は LP-X と同一のものと述べている。われわれは明らかな連鎖形成は認めなかったが、肝・胆道疾患における HDL の形態は正常と異なり、辺縁が不規則な粒子であった。このような現象は、LCAT 欠損症患者において認められるとの報告²⁰⁾ もあり、われわれの症例においても LCAT 活性が極めて低値を示していたことから、HDL 粒子の形態異常は LCAT 活性の低下と関係するものと考えられた。また、超遠心法による分画中の HDL の数も正常と比べ明らかに著減していることが観察されたが、このことは HDL-Ch 値の低値や電気泳動法による α リポ蛋白の欠如を形態的に裏付けるもので、肝における HDL 合成能の低下の反映と考えられる。

VIII おわりに

沈殿法による HDL-Ch の測定は簡便である上に再現性もよく、肝・胆道疾患の経過観察および予後判定に1つの指標となり得ると考えられた。LCAT 活性および HEP 測定と同時に HDL-Ch を測定することにより、肝・胆道疾患の病態解明にさらに役立つことが期待される。

文 献

- 1) Miller, G. J. and Miller, N. E.: Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1: 16—19, 1975
- 2) 石森 章, 丸浜喜亮, 長崎明男: 肝疾患と HDL. *総合臨床* 28: 2091—2096, 1979

- 3) 山下佐知子, 山本晋一郎, 日野一成, 大橋勝彦, 平野 寛: 肝・胆道疾患における HDL-cholesterol の変動. 日消誌 77: 1984, 1980
- 4) 山下佐知子, 山本晋一郎, 日野一成, 大橋勝彦, 平野 寛: 肝・胆道疾患における HDL-cholesterol の変動. 川崎医学会誌 7: 71—77, 1981
- 5) 中井継彦: HDL-コレステロール—基礎と臨床. 河合忠, 桜林郁之介編: 東京, テクノ社. 1980, pp. 32—56
- 6) Hamilton, R. L., Williams, M. C., Fielding, C. J. and Have, R. J.: Discoidal bilayer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. J. Clin. Invest. 58: 667—680, 1976
- 7) 中谷矩章: HDL 分画. 最新医学 36: 690—695, 1981
- 8) Glomset, J. A.: Plasmalogen lecithin: cholesterol acyltransferase. In Blood Lipids and Lipoproteins: Quantitation, Composition and Metabolism. ed. by Nelson, G. J., New York, Wiley-Interscience, 1972, pp. 745—787
- 9) Fielding, C. J., Shore, V. G., Fielding, P. E.: A protein cofactor of lecithin: cholesterol acyltransferase. Biochim. Biophys. Res. Commun., 46: 1493—1498, 1972
- 10) 山本晋一郎, 武元良整, 山下佐知子, 大橋勝彦, 平野 寛: 肝疾患における赤血球浸透圧抵抗と赤血球膜脂質. 日消誌 78: 122, 1981
- 11) 野間昭夫: HDL-コレステロールの標準的測定法. 臨床検査 25: 723—728, 1981
- 12) Thalassinou, N., Hatzioannou, J., Scliros, Ph., Kanaghis, T., Anastasiou, C., Crocos, P., Thomopoulos, D., and Gardikas, C.: Plasma α -lipoprotein pattern in acute viral hepatitis. Digestive Diseases 20: 148—155, 1975
- 13) 菊地三郎 ほか: 高ビリルビン血症患者の血清 HDL-コレステロール値についての検討. 臨床病理 27(補冊): 176, 1979(抄)
- 14) 藤田誠一 ほか: HDL-cholesterol の測定法と問題点. 臨床病理 27(補冊): 179, 1979(抄)
- 15) 武藤泰敏, 安藤 喬: 胆汁うっ滞症における脂質代謝異常. 日内会誌 69: 1256—1260, 1980
- 16) 吉田 洋, 安藤 喬, 下中恵美子, 寺倉俊勝: 肝疾患と HDL. 診断と治療 68: 2082—2085, 1980
- 17) Sabesin, S. M., Hawkins, H. L., Kuiken, L. and Ragland, J. B.: Abnormal plasma lipoproteins and lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in alcoholic liver disease. Gastroenterology, 72: 510—518, 1977
- 18) Ragland, J. B., Bertram, P. D., Sabesin, S. M.: Identification of nascent high density lipoproteins containing arginine-rich protein in human plasma. Biochim. Biophys. Res. Commun., 80: 81—88, 1978
- 19) 白井公之: 胆汁うっ滞における脂質代謝異常にかんする研究. 日消誌 75: 2013—2033, 1978
- 20) Forte, T., Nichols A., Glomset, J., Norum, K.: The ultrastructure of plasma lipoproteins in lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 137: 121—132, 1974