

## 10. 内科外来における高 Lp(a) 血症患者の頻度

島尻キンザー前クリニック<sup>1)</sup> 新川クリニック<sup>2)</sup>

○島尻佳典<sup>1)</sup> 島尻公彦<sup>1)</sup> 金城ゆかり<sup>1)</sup>  
上原聖子<sup>1)</sup> 伊良部政江<sup>1)</sup> 宮城政剛<sup>2)</sup>

### 【はじめに】

Lipoprotein(a) [Lp(a)] は Berg らによって同定されたリポ蛋白で<sup>1)</sup>、糖尿病患者においては腎症の進展に関与することが欧米や日本で報告されてきた<sup>2,3)</sup>。また、心臓・脳などの大血管でも動脈硬化の独立した危険因子であることが報告されている<sup>4)</sup>。

Lp(a) の構造は中心部に LDL が存在し、周囲の ApoB-100 に Apo(a) と呼ばれるアポ蛋白が SS 結合してできた脂質高分子複合体である (図1)。

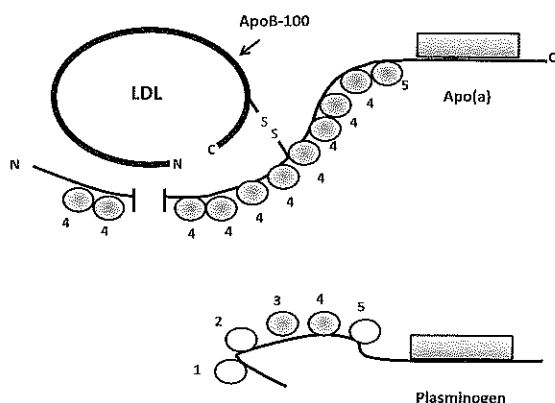


図1. Lp(a):Lipoprotein(a)の構造とプラズミノゲンとの比較

Apo(a) の一次構造はプラズミノゲンと近似しており、プラズミノゲンのクリングル1-3部位が欠損し、クリングル4繰り返し部位が挿入されている。この挿入数により Apo(a) の分子量が規定されているため Lp(a) の分子量も異なる。Apo(a) の分子量は遺伝的に規定されており、これにより血中 Lp(a) 濃度も遺伝的に規定される。しかし、現在のところ Apo(a) の生理的役割は不明である。

Lp(a) は外来で容易に測定でき、日常保険診療範囲内で算定可能である。今回、内科外来における Lp(a) 異常患者の頻度を検討し、このうち Lp(a) 異常高値に高 LDL 血症を合併した症例を経験したので報告する。

### 【結果】

高 Lp(a) 血症の頻度と LDL 値や TG 値との相関をレトロスペクティブに解析した。解析には2008年から2011年までに県内3施設の内科外来通院中で脂質異常症、虚血性心疾患、動脈硬化性病変が疑われた者 (男139名、女75名、計214名) を用いた (表1)。

表1. 内科外来で脂質異常症、虚血性心疾患、動脈硬化性病変が疑われた者

	糖尿病 (161人)	脂質異常症 (30人)	高血圧 (14人)	その他 (9人)
年齢 (歳)	56.5 ± 11.7	53.3 ± 11.9	60.2 ± 8.89	59.0 ± 13.1
男/女	111 / 50	15 / 15	6 / 8	7 / 2
身長 (m)	1.62 ± 0.09	1.59 ± 0.09	1.56 ± 0.09	1.62 ± 0.05
体重 (kg)	72.2 ± 14.2	64.3 ± 15.9	66.1 ± 10.3	67.0 ± 7.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.2 ± 5.0	25.3 ± 5.8	27.1 ± 3.2	25.5 ± 3.3
LDL (mg/dl)	121.7 ± 32.1	151.7 ± 53.0	127.8 ± 21.9	111.2 ± 48.9
HDL (mg/dl)	49.5 ± 12.2	57.4 ± 16.6	57.9 ± 14.4	51.3 ± 17.9
TG (mg/dl)	175.5 ± 155.8	185.8 ± 163.7	122.6 ± 57.3	216.9 ± 262.4
Lp(a) (mg/dl)	13.1 ± 11.0	21.1 ± 24.7	11.1 ± 8.7	10.6 ± 9.3

Data: Mean ± SD

表2. 高Lp(a)血症患者の臨床像

症例	基礎疾患 (既往)	Lp(a) (mg/dl)	LDL/HDL (比)	TG (mg/dl)	心電図異常	動脈硬化	家族歴
46歳 男性	糖尿病	40.6	179/39(4.6)	231	Ⅲ陰性T波	なし	母方叔母 糖尿病
71歳 男性	糖尿病 (脳出血)	41.1	133/35(3.8)	224	ICLBBB AVB	脈波異常 (pWV2000以上)	姉糖尿病 弟心筋梗塞
61歳 男性	脂質異常	46.9	202/63(3.2)	121	正常範囲	頸動脈異常 (PS 5.7)	不明
53歳 女性	糖尿病	47.2	123/57(2.1)	202	左脚前枝B 左室肥大	頸動脈異常 (PS 4.9)	父兄糖尿病 父脳梗塞
40歳 男性	糖尿病	73.2	141/38(3.7)	115	WPW症候群 Ⅲ陰性T波	なし	母糖尿病 父心筋梗塞
64歳 男性	脂質異常	89.3	83/76(1.1)	103	正常範囲	脈波・頸動脈異常 (pWV1700以上, PS 7.1)	長兄心筋梗塞 次兄脳梗塞
症例	脂質異常	111.2	140/38(3.7)	205	ICRBBB	なし	母脳血管障害

ICLBBB: 不完全左脚ブロック, AVB: 房室ブロック, ICRBBB: 不完全右脚ブロック, pWV: 脈派伝達速度 (m/sec), PS: プラークスコア

その結果、Lp(a)異常(40mg/dl以上)の患者頻度は3.2%(症例を含み7名/214名)であり、これらの症例の家族歴を確認すると脳・心血管系の疾患の既往を持つものが多い傾向にあった(表2)。なお、脂質異常症を中心に加療されている患者では血中Lp(a)が正常範囲内ではあるものの比較的高い傾向がみられた(表1)。

【症例】

47歳、男性。父は米国人、母は日本人。

現病歴: 米軍基地内クリニックにて脂質異常を発見され治療を開始(Vytorin: シンバスタチン20mg/エゼチミブ10mg合剤)された。職業は貿易商で文民(シビリアン)のため、今後の治療を基地外に求めて当院外来初診となった。

身体所見: 身長182cm、体重71.5kg (BMI 21.6kg/m<sup>2</sup>)、角膜とアキレス腱に異常所見は認められず。

心電図: 正常洞調律、不完全右脚ブロック

治療経過(図2): 初診時、基地内クリニックからの処方薬により筋肉痛が出現するとの理由から、日本の一般的な内服を希望した。ピタバスタチンを処方し、受診1か月後内服中の空腹時採血を施行した。LDL値の改善は認められるものの、依然として高LDL血症(140mg/dl)、低HDL血症(38mg/dl)、高TG血症(205mg/dl)が持続していた。ポリアクリルアミドゲルによるリポ蛋白分画にて異常ピークが検出され、心電図異常も認められたことから、Lp(a)を測定したところ、

111.2mg/dlと異常高値(正常40mg/dl未満)であった。そこで、受診3か月後からトコフェロールニコチン酸の内服も追加した。半年経過後のLp(a)は低下傾向を示した。

家族検索: 問診上米国在住の姉妹も脂質異常症があった。県内在住の80歳の母親は50歳時に脳血管障害を発症した既往があり、現在右片麻痺、脂質異常症で内服加療中(シンバスタチン10mg)であった。心電図は正常洞調律だが軽度左軸偏位が認められ、採血結果は、高LDL血症(199mg/dl)、低HDL血症(30mg/dl)、高TG血症(260mg/dl)であり、家族性複合型高脂血症(Ⅱb型)が疑われた。また母親のLp(a)も162mg/dlと異常高値であった。

基地内検査 → 初診 → 受診1か月 → 半年後

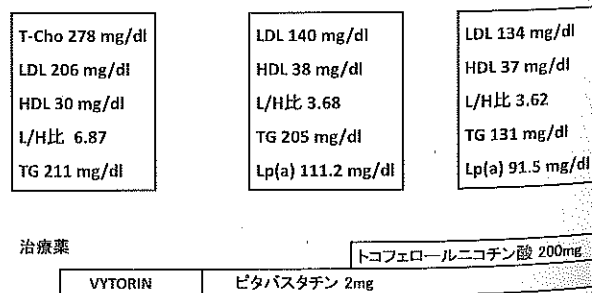


図2. 検査結果および治療経過

【考察】

高 Lp(a) 血症を教科書的にまとめると、1) 虚血性心疾患、脳梗塞などの動脈血栓症の独立した危険因子、2) 肺塞栓、深部静脈血栓症の危険因子、3) 構造の一部が線溶因子であるプラズミノゲンと相同性が高いため、拮抗的に作用し線溶抑制状態(血栓傾向)となる、4) 血中濃度は遺伝的に決定され、環境因子による影響は受けにくい、などである。しかし、これまで高 Lp(a) 血症の頻度についての報告は少なく、今回一般内科外来における高 Lp(a) 血症の頻度と臨床的特徴を検討した。

本症例の高 LDL 血症に関する鑑別疾患として、家族性高コレステロール血症、原発性Ⅲ型高脂血症も考えられたが<sup>5)</sup>、理学所見と ApoE濃度 (2.7mg/dl) から否定的であった。症例の ApoB/LDL比は129/134=0.96、母親は114/135=0.84と1より低い値であったものの、内服中の測定であったため参考値とし、レムナント高値を示す比較的頻度の高いⅡb型の家族性複合型高脂血症 (FCHL) が最も考えられた。

LDL 値と Lp(a) 値の相関についても検討したところ (図3)、Lp(a) は LDL 値 ( $r^2=0.0246$ ) ばかりでなく、TG 値との相関も認められなかった ( $r^2=0.023$ )。従って、今回の Lp(a) 異常高値の症例は、高 LDL 血症を合併した稀な症例である可能性を示唆するとともに、Lp(a) は LDL 値とは無関係に独立した動脈硬化促進因子であるとする従来からの報告に一致する結果と考えられた。

現在脂質治療のガイドラインでは LDL を下げることが動脈硬化抑制の指針として確立されており<sup>5)</sup>、

安全なスタチン製剤も多数ある。Lp(a) を動脈硬化抑制のための診療ターゲットにするか一定の結論はないが、ニコチン酸系剤<sup>6)</sup>、ニセリトロール<sup>7)</sup>、アスピリン<sup>8)</sup>などの治療薬剤の選択肢が提案されている。

高 Lp(a) 血症を引き起こす遺伝子多型を保有する患者の研究から、Lp(a) が冠動脈疾患に寄与していることが報告され<sup>9)</sup>、Lp(a) の血中濃度を測定することが心血管イベント予測に役立つ可能性も示されている。

現在 LDL 以外の動脈硬化惹起性代謝マーカーがさまざまな角度から議論されており、治療ターゲットとして少数の患者ではあってもリスクのある患者の次世代の治療として Lp(a) を活用できるのか、症例を増やして検討する必要があると思われた。

【まとめ】

家族性複合型高脂血症に高 Lp(a) 血症を伴う症例を経験し、内科外来における Lp(a) 異常患者の頻度を明らかにした。Lp(a) と LDL 値とは相関していなかった。高 Lp(a) 血症患者の家族に心臓・脳血管系の異常を有する者が多かった。脂質異常症および動脈硬化性病変が疑われる患者において動脈硬化促進因子である Lp(a) を測定することは有用と考えられる。

【参考文献】

- 1) Bermudez V, et al. Lipoprotein(a) : from molecules to therapeutics. Am J Ther 17 (3) : 263-273, 2010.
- 2) Kapelrud H, et al. Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. BMJ 303 (6804) : 675-678, 1991.
- 3) 別所寛人, 他: インスリン非依存型糖尿病患者における Lp(a), RLP についての臨床的検討. 関西鍼灸短期大学年報 7 : 62-65, 1992.
- 4) Gouni-Berthold I, Berthold HK. Lipoprotein(a) : current perspectives. Curr Vasc Pharmacol 9(6) : 682-692, 2011.
- 5) 益崎裕章, 他: 日常臨床における脂質異常症の取り組み: 最近の考え方.

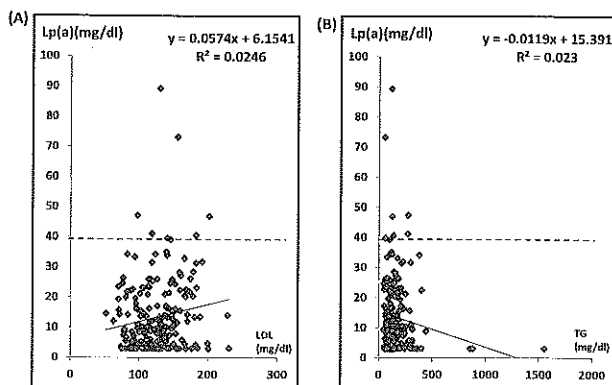


図3. 高 Lp(a) 血症 (40mg/dl以上) と LDL(A) と TG(B) との相関

沖縄県医師会報 7月号：788-796, 2011.

- 6) 山下静也:薬物療法のエビデンスと実際. 日本医師会雑誌 140(6) : 1225-1231, 2011.
- 7) 寺本民生, 他:ニセリトロール (ペリシット) のLp(a) に対する効果 漸増法による検討. 動脈硬化20(6/7) : 625-633, 1992.
- 8) Joshi PH, et al. Do we know when and how to lower lipoprotein(a)? Curr Treat Options Cardiovasc Med 12(4) : 396-407, 2010,
- 9) Clarke R, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. N Engl J Med 361(26) : 2518-2528, 2009.