

虚血性心疾患におけるリポ 蛋白(a)測定の意義

Importance of lipopro- tein (a) in patients with ischemic heart disease

中村 陽一
横井 良明
浜口 秀人
豊永 高史
近藤 孝生
高見 茂樹*
久保 正治*
松沢 佑次*

Yoichi NAKAMURA
Yoshiaki YOKOI
Hidehito HAMAGUCHI
Takashi TOYONAGA
Takao KONDO
Shigeki TAKAMI*
Masaharu KUBO*
Yuhji MATSUZAWA*

Summary

Elevated levels of lipoprotein(a) [Lp(a)] have been associated with an increased risk of ischemic heart disease (IHD), and higher levels of Lp(a) are associated with lesions of significantly greater severity.

We have examined Lp(a), total cholesterol (TC) and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels in patients with IHD including those with normal coronary arteries with vasospastic angina. The study population consisted of 206 patients (166 males and 40 females) who underwent diagnostic coronary angiography for known IHD. Twenty-eight patients had effort angina, 36 rest angina, 8 unstable angina and 134 old myocardial infarction. IHD patients were categorized as zero vessel disease (0VD), single vessel disease (SVD) and multi-vessel disease (MVD). To investigate the relationship between atherosclerosis and IHD, these patients were further divided into 3 groups based on angiographic findings. Eighteen patients had entirely normal coronary arteries (normal group), 24 discretely diseased coronary arteries (discrete group) and 80 diffusely diseased coronaries (diffuse group). The results were compared with those obtained from 50 healthy individuals.

Lp(a) levels for IHD patients (12.4 mg/dl) were significantly higher than those of controls (7.1 mg/dl, $p < 0.05$). However, there were no statistical differences between 0VD (13.1 mg/dl) and MVD (12.8 mg/dl). Similarly, no statistical differences of Lp(a) values were found among the normal group (13.3 mg/dl), discrete group (12.0 mg/dl) and diffuse group (12.9 mg/dl). Mean levels of HDL-C in 0VD (51.3 ± 13.5 mg/dl) were significantly higher than those of SVD (42.9 ± 11.5 mg/dl, $p < 0.05$). However, no significant differences were observed between controls (59.5 ± 15.3 mg/dl) and 0VD (51.3 ± 13.5 mg/dl).

We concluded that Lp(a) is a useful parameter in diagnosing both fixed coronary artery disease and functional coronary artery disease.

岸和田徳洲会病院 循環器科
岸和田市磯上町 4-22-38 (〒596)
*大阪大学医学部 第二内科
大阪市福島区福島 1-1-50 (〒553)

Department of Cardiology, Kishiwada Tokushukai
Hospital, Isonokami-cho 4-22-38, Kishiwada 596
*The Second Department of Internal Medicine,
Osaka University School of Medicine

Received for publication June 6, 1991; accepted December 17, 1991 (Ref. No. 38-245)

Key words

Lipoprotein(a)

Ischemic heart disease

Atherosclerosis

Risk factor

はじめに

リポ蛋白 (a) [Lp(a)] は 1963 年 Berg¹⁾ により発見されたリポ蛋白の一つで, 近年動脈硬化促進因子として注目されている. Walton ら²⁾ は Lp(a) が冠動脈硬化巣にみられたことを報告し, Dahlen ら³⁾ は Lp(a) 値と冠動脈病変が正相関することから, Lp(a) が動脈硬化の発生において低比重リポ蛋白コレステロールと同様の意義をもつとしている. 今回, 我々は虚血性心疾患 (IHD) 患者を対象に各種血清脂質および Lp(a) を測定し, 冠動脈硬化との関係を検討したので報告する.

対 象

対象は 1989 年 1 月 1 日より 1990 年 4 月 1 日までの間に, 当院で冠動脈造影が施行された IHD 206 例である. 男性は 166 例 (61±9 歳), 女性は 40 例 (62±10 歳) である. 労作時狭心症が 28 例 (63±9 歳), 安静時狭心症が 36 例 (62±9 歳), 不安定狭心症 8 例 (59±9 歳), 陳旧性心筋梗塞は 134 例 (61±10 歳) であった. 労作時狭心症例では Bruce プロトコールによるトレッドミル運動負荷試験⁴⁾により, 1.0 mm 以上の水平型 ST 低下か, ST 接合部から 80 msec 後の 2.0 mm 以上の J 型 ST 低下を示した例, 安静時狭心症例では胸痛発作時の心電図が虚血性 ST 変化を示すか, ホルター心電図で ST 上昇が認められた症例を対象とした. 陳旧性心筋梗塞例は, 当院で心電図および酵素学的指標上, 急性心筋梗塞と診断され, 発症より 4 週間以上経過した例, もしくは過去 4 週間のうち病歴上急性心筋梗塞を思わせる症状がなく, 心電図上異常 Q 波が認められた例とした. 肝障害, 悪性腫瘍, 慢性炎症性疾患を合併している例は対象から除外した. Lp(a) の対照値は健康成人 50 例 (対照群) より得た.

方 法

1. 脂質の計測: 早朝空腹時に採血し Lp(a), 総コレステロール (TC), 中性脂肪 (TG), 高比重リポ蛋白 (HDL-C) を測定した. Lp(a) の測定は ELISA 法による Tint-Eliza-Lp(a), (Biopool AB, Umea, Sweden) により行ない, HDL-C はヘパリン・カルシウム沈澱法で測定した.
2. 病変枝数と血清脂質との対比検討: 冠動脈造影上, 75% 狭窄以上を有意病変とした. 病変枝数と Lp(a) などの血清脂質との関係について検討した.
3. 病変形態と血清脂質との対比検討: 有意病変の狭窄長が 5 mm 未満のものを discrete 群, 狭窄長が 5 mm 以上のものを diffuse 群とした. 有意病変がない (0 枝病変) 群のうち, 冠動脈造影で動脈硬化所見がみられないものを normal 群とし, 病変部形態と血清脂質各指標との関係について検討した.
4. 統計処理: Lp(a) 値を対数変換して log Lp(a) (ln Lp(a)) の平均値を求め, 標準偏差を paired Student's t 検定により検定した. TC, HDL-C は実測値を同様に検定した. Lp(a) の平均値は ln Lp(a) の平均値を指数変換して求めた.

結 果

対照群と IHD 群における Lp(a) の分布を検討すると (Fig. 1), IHD 群は対照群より高値域に分布し, その平均値は IHD 群が 12.4 mg/dl で, 対照群の 7.1 mg/dl より有意 ($p < 0.05$) に高値であった. 脂質と病変指数との対比検討の結果を Table 1 に示した. Lp(a) 値は 0 枝病変群 (46 例) が 13.1 mg/dl, 一支部変群 (91 例) が 11.9 mg/dl, 多支部変群 (69 例) が 12.8 mg/dl であるのに対し, 対照群は 7.1 mg/dl であった. 対照群と各 IHD 群との間に有意な差が認められたが, 0 枝

Table 1. Comparison of Lp(a), total cholesterol and HDL-cholesterol in controls and the IHD group

	n	lnLp(a)	Lp(a) (mg/dl)	TC (mg/dl)	HDL-C (mg/dl) (M±SD)
Controls	50	2.06±1.10	7.1	179±21.9	59.5±15.3
0VD	46	2.56±0.79*	13.1	199±36.2*	51.3±13.5*
SVD	91	2.48±0.82*	11.9	199±36.2*	42.9±11.5*
MVD	69	2.55±0.85*	12.8	203±34.8*	40.9±14.0*

* p<0.05.

0VD=zero vessel disease; SVD=single vessel disease; MVD=multi-vessel disease; lnLp(a)=log lipoprotein(a); Lp(a)=lipoprotein(a); TC=total cholesterol; HDL-C=high density lipoprotein-cholesterol.

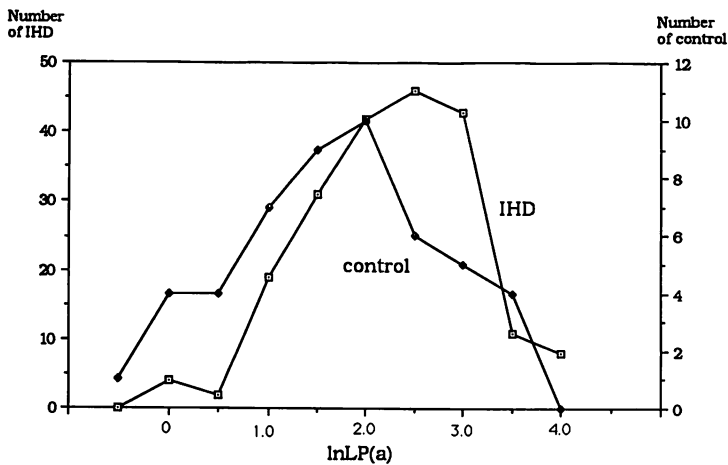


Fig. 1. Log plot of Lp(a) levels in patients with ischemic heart disease (IHD) and controls.

病変群, 一枝病変群, 多枝病変群の各々の間では有意差はみられなかった. HDL-C 値は0枝病変群が 51.3±13.5 mg/dl, 一枝病変群が 42.9±11.5 mg/dl, 多枝病変群が 40.9±14.0 mg/dl で, 対照群の 59.5±15.3 mg/dl に対してともに有意に低値であり, しかも HDL-C が低値であるほど病変指数が多いという逆相関関係が認められた.

脂質と病変部形態との対比検討の結果を Table 2 に示した. 対照群における Lp(a) の平均値は 7.1 mg/dl, normal 群(18例)は 13.3 mg/dl, discrete 群(24例)は 12.0 mg/dl, diffuse 群

(80例)では 12.9 mg/dl であった. 各 IHD 群の Lp(a) 値は対照群に比べて有意に高値を示したが, IHD 群内での病変部形態別には有意差はみられなかった. しかしながら, HDL-C は discrete 群, diffuse 群が対照群, normal 群に比し, 有意に低値 (p<0.05) を示した.

考 按

1989年 Utermann⁵⁾ により Lp(a) の構造が報告され, また, Gavish ら⁶⁾が分子生物学的手法を用いて Lp(a) のアポ蛋白である apo(a) の構造とプラスミノーゲンとが相同することを報告してい

Table 2. Comparison of Lp(a), total cholesterol and HDL-cholesterol between controls, normals, discrete and diffuse groups

	n	lnLp(a)	Lp(a) (mg/dl)	TC (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	(M±SD)
Controls	50	2.06±1.10	7.1	180±21.9	59.5±15.3	
Normals	18	2.59±0.86	13.3	200±40.0	53.9±11.9	
Discrete	24	2.49±0.97	12.0	207±35.0	44.8±14.0	
Diffuse	80	2.59±0.81	12.9	206±36.0	42.4±12.9	

* p<0.05.

Abbreviations: see Table 1.

るが、その生理学的意義については不明な点が多い。

我々の検討では IHD 全体の Lp(a) 値は対照群に比べて有意に高値を示し、従来の報告に一致した^{7,9)}。しかし、IHD 群の中での検討では非有意病変群と有意病変群との間に有意差はなく、Dahlen ら⁹⁾の病変の重症度や拡がりとは Lp(a) 値とに相関があるとする報告に反した結果となった。このことは Lp(a) の分布が人種により異なる⁹⁾ことに関係しているのかもしれない。また、冠動脈硬化に直接起因しない心筋虚血に Lp(a) が関与している可能性がある。IHD 特に安静時狭心症の発症機序の一つに冠動脈のスパズムが考えられている¹⁰⁾。スパズムの発生機序の詳細は判明していないが、冠動脈局所の収縮反応の亢進と拡張反応の低下が、動脈硬化あるいは血管を取り巻く脂質環境の変化に関与していると推察されている。これを apo(a) の遺伝子構造がプラスミノーゲンの遺伝子構造と相同する事実、さらに in vitro で Lp(a) がフィブリンやフィブリンデポジットと結合してプラスミノーゲンからプラスミンへ変換する過程において、ウロキナーゼや組織プラスミノーゲンアクチベーターの作用を阻害する¹¹⁾事実と合わせて考えれば、Lp(a) が何らかの形で血栓形成に関与する可能性は十分に考えられる。さらに、血栓から誘発される物質、あるいは Lp(a) 自身により冠動脈のスパズムが誘発される可能性も考えられる。今回、我々の対象例には有

意な冠動脈硬化巣をもたない安静時狭心症例も含まれ、その多くは冠動脈スパズムに起因したと考えられた。さらに、冠動脈造影検査上全く動脈硬化を示さなかった normal 群においても Lp(a) は高値を示した。これらの症例の中には極端な高 Lp(a) 値を示す例があり、その可能性が一層示唆された。

一般に Lp(a) は食事摂取内容などの影響を受けず、遺伝的に規定されている^{12,13)}。また、年齢、性、TC や血糖値に相関がなく、他の冠動脈硬化の危険因子とも相関がみられないと考えられている¹⁴⁾。本研究の結果から Lp(a) は器質的病変を有する IHD のみならず、機能的な病変を有する IHD の診断に有用な指標と考えられた。

結 語

Lp(a) は対照群に比し、IHD 群で有意に高値 (p<0.05) を示したが、冠動脈造影上の normal 群と discrete 群、diffuse 群との間には有意な差はみられなかった。一方、HDL-C は normal 群に比べて有意病変群では低値 (p<0.05) を示した。

要 約

リポ蛋白 (a) (Lp(a)) は虚血性心疾患 (IHD) の危険因子として注目されており、また高 Lp(a) 値は冠動脈硬化の重症度とも相関するとされている。我々は冠動脈造影を行なった IHD 206 例を対象に、Lp(a)、総コレステロール (TC)、高比重

リポ蛋白コレステロール (HDL-C) を測定し、IHD における Lp(a) の意義について検討した。対象のうち労作時狭心症が 28 例、安静時狭心症が 36 例、不安定狭心症が 8 例、陳旧性心筋梗塞が 134 例である。これらを病変枝別、病変部形態別に分け、それぞれの Lp(a)、TC、HDL-C を測定した。冠動脈造影上は、75% 狭窄以上を有意病変とし、正常冠動脈像を示すものを normal 群、狭窄長が 5 mm 未満のものを discrete 群、狭窄長が 5 mm 以上のものを diffuse 群とした。健常成人 50 例を対照とした。

IHD 群の Lp(a) は 12.4 mg/dl で対照群 (7.1 mg/dl) に比し、有意に高値を示した ($p < 0.05$)。しかし、IHD 群間 [一枝病変群 (46 例): 13.1 mg/dl, 多枝病変群 (69 例): 12.8 mg/dl] では有意差が認められなかった。病変部形態別 Lp(a) 値は normal 群 (18 例) が 13.3 mg/dl, discrete 群 (24 例) 12.0 mg/dl, diffuse 群 (80 例) 12.9 mg/dl で病変部形態間に有意差が認められなかった。HDL-C は 0 枝病変群 (46 例) で 51.3 ± 13.5 mg/dl であり、一枝病変群 (91 例) の 42.9 ± 11.5 mg/dl との間に有意差が認められたが、対照群 (50 例) 59.5 ± 15.3 mg/dl と 0 枝病変群との間には有意差を認めなかった。

したがって Lp(a) は器質的な病変を有する IHD のみならず、機能的な病変を有する IHD の診断に有用な指標であると思われた。

文 献

- 1) Berg K: A new serum type system in man: The Lp system. *Acta Path Microbiol Scand* **59**: 369-382, 1963
- 2) Walton KW, Hitchens J, Magnani HN, Khan M: A study of the methods of identification and estimation of Lp(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* **20**: 323-346, 1974
- 3) Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* **74**: 758-765, 1986
- 4) Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D: Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* **85**: 546-562, 1973
- 5) Utermann G: The mysteries of lipoprotein(a). *Science* **246**: 904-910, 1989
- 6) Gavish D, Azrolan N, Breslow JL: Plasma Lp(a) concentration is inversely correlated with the ratio of Kringle IV/Kringle V encoding domains in the apo(a) gene. *J Clin Invest* **84**: 2021-2027, 1989
- 7) Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D: The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* **62**: 249-257, 1986
- 8) Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB: Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* **38**: 51-61, 1981
- 9) Guyton JR, Dahlen GH, Patsch W, Kautz JA, Gotto AM: Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arteriosclerosis* **5**: 265-272, 1985
- 10) Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC: Coronary artery spasm and vasoconstriction. *Circulation* **81**: 1983-1991, 1990
- 11) Angero MS: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor. *J Jpn Atherosclerosis Soci* **19**: 19-21, 1991
- 12) Krempler F, Kostner GM, Bolzano F, Sandhofer F: Turnover of lipoprotein(a) in man. *J Clin Invest* **65**: 1483-1490, 1980
- 13) Krempler F, Kostner G, Bolzano K, Sandhofer F: Lipoprotein(a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. *Biochim Biophys Acta* **575**: 63-70, 1979
- 14) Kostner GM: Lp(a) lipoproteins and the genetic polymorphism of lipoprotein B. *in* Low Density Lipoproteins (ed by Day C, Levy RI). Plenum Press, New York, 1976, pp 229-269