

症例報告

進行性動脈硬化性病変に対し、詳細な病理組織学的検討を行い得た高Lp(a)血症合併2型糖尿病の1例

鶴尾美穂¹⁾, 赤池雅史²⁾, 寺澤敏秀¹⁾, 三原正朋^{1,4)}, 東博之³⁾, 松本俊夫⁴⁾

¹⁾寺沢病院, ²⁾徳島大学大学院バイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座循環器内科学分野, ³⁾阿南共栄病院内科,

⁴⁾徳島大学大学院バイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野

(平成20年3月10日受付)

(平成20年3月21日受理)

症例は、54歳、女性。2型糖尿病のため経口薬治療を行っていたが、脳梗塞、内頸動脈閉塞、心筋梗塞などのさまざまな粥状動脈硬化病変を発症し、動脈硬化症の独立した危険因子である高リポ蛋白(a) [Lp(a)] 血症を合併していることが判明した。血清Lp(a)濃度は遺伝的に規定され、食事、薬剤の影響を受けにくいとされているが、本例ではアスピリン100mg/日の投与により、血清Lp(a)濃度が前値の40%にまで低下した。また、本症例の血管病理所見では、動脈硬化性変化に乏しい橈骨動脈の中膜平滑筋層と大きな脂質コアを有する内頸動脈プラークの線維性被膜辺縁部分にLp(a)のアポ蛋白であるapo(a)の沈着が認められた。このような病理学的所見より、Lp(a)は動脈硬化の初期には中膜平滑筋細胞の形質転換を促進し、進行期においては粥腫不安定化に関与する可能性が考えられた。以上のことから、糖尿病患者では血清Lp(a)濃度を測定し、高値の場合には、大血管障害の発症・進展予防を目的として、アスピリンの投与を考慮する必要性が示唆された。

はじめに

リポ蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)] は、プラスミノゲンと高い相同性をもつ高分子糖蛋白であるアポ蛋白(a) [apolipoprotein(a), apo(a)] が低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 様粒子の apoB-100 と S-S 結合したものである¹⁾。apo(a) のクリンゲル構造の繰り返し数の違いにより、分子量の異なる apo(a) アイソフォームが存在する^{2,3)}。高Lp(a)血症は動脈硬化の危険因子

と考えられており、脳梗塞、内頸動脈狭窄症、冠動脈硬化症などの発症と関係している⁴⁾。しかしながら、人における病理学的検討は乏しく、Lp(a)が動脈硬化性病変の発症ならびに進展過程にどのように関与しているかは明らかではない。また、血清Lp(a)濃度は食事や薬剤の影響を受けにくいとされており、高Lp(a)血症に対する治療法は確立していない。

今回われわれは、脳梗塞、内頸動脈閉塞、心筋梗塞などのさまざまな粥状動脈硬化病変を発症した高Lp(a)血症を伴う2型糖尿病の1例を経験し、アスピリン投与により血清Lp(a)濃度を低下させることができたので、その病理学的所見とあわせて報告する。

症 例

症例：54歳、女性。

主訴：全身倦怠感、口渇

既往歴：45歳、急性心筋梗塞のため経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 施行。49歳、脳梗塞のため左片麻痺。52歳、両側内頸動脈閉塞。

生活歴：喫煙 (1日20本, 35年間)。飲酒歴なし。

現病歴：44歳時、糖尿病を指摘され、近医でグリベンクラミドを5mg投与されていた。

平成13年に当院に紹介され、随時血糖309mg/dl, HbA1c 7.1%で、単純網膜症、腎不全、末梢神経障害が認められた。

入院時現症：身長150cm, 体重46kg, BMI20.4, 血圧

(臥位) 184/100mmHg, (立位) 162/88mmHg, 脈拍 96/分・整。胸腹部に特記すべきことなし。左片麻痺。両足冷感あり。下腿浮腫あり。

入院時検査成績：尿糖陽性，尿蛋白強陽性，Hb10.0g/dl, RBC407×10⁴/μl と貧血を認め，随時血糖309mg/dl, HbA1c7.1%で，尿CPR38μg/日とインスリン分泌は低下していた。BUN29.3mg/dl, creatinine3.6mg/dl と腎障害があり，HDL-cho36mg/dl, LDL-cho162mg/dl, TG325mg/dl と高脂血症があり，Lp(a)は114mg/dl (正常値：30mg/dl 以下) と著明高値であった (表1)。

apo(a)のアイソフォームを Western blot 法で調べたところ，S3 と S4 にバンドがみられ，高分子型のアイソフォームであった (図1)。

冠動脈造影：心臓の右冠動脈 segment 3 に90%狭窄が認められた (図2左)。

頭頸部 MRA：頭頸部の MRA (magnetic resonance angiography, 磁気共鳴血管造影) によって両側内頸動脈の完全閉塞と，その他の部位に多数の狭窄病変を認めた (図2右)。

入院後経過：入院後，グリベンクラミドを中止し，インスリンアスパルト9単位/日 (朝3単位，昼3単位，夕3単位) より開始し漸増し，食後2時間血糖が176mg/dl, HbA1c が6.0%と改善した。本症例は，apo(a)のアイソフォームが高分子型であるにもかかわらず，その血中濃度が高いことから，apo(a)の転写活性が高いと推定された。そこで，apo(a)の転写活性抑制作用が報告されているアスピリンが有効と考え，心筋梗塞ならびに脳梗塞の二次予防目的でアスピリン投与を行う際に血清 Lp

患者血清 標準血清



図1 Western blot 法による apo(a)アイソフォーム標準血清には F, B, S1, S3 の4つの低分子量から高分子量にいたるアイソフォームを含む。患者血清には S3 と S4 の高分子型のアイソフォームに対応する2本のバンドがみられた。

冠動脈造影

頭頸部MRA

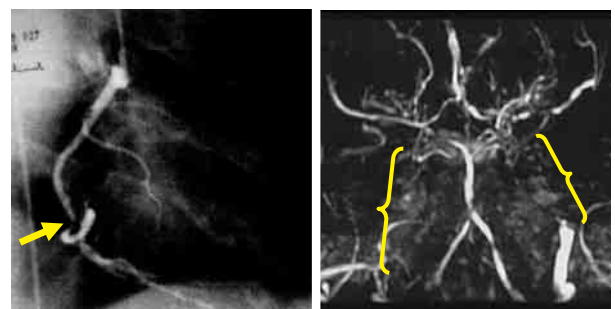


図2 冠動脈造影 (左), 頭頸部 MRA (右)

冠動脈造影では右冠動脈に90%の狭窄 (矢印) がみられた。頭頸部 MRA では，両側内頸動脈は完全閉塞し (括弧)，その他にも多数の狭窄病変がみられた。

表1：入院時検査成績

尿一般		BUN	29.3	mg/dl
糖 (2+)		Cr	3.6	mg/dl
蛋白 (4+)		Na	143	mEq/L
潜血 (±)		K	4.5	mEq/L
末梢血		Cl	102	mEq/L
WBC 7440	/μl	T-cho	340	mg/dl
RBC 407x10 ⁴	/μl	HDL-cho	36	mg/dl
Hb 10.0	g/dl	LDL-cho	162	mg/dl
Ht 32.1	%	TG	325	mg/dl
PLT 18.0x10 ⁴	/μl	Lp(a)	114	mg/dl
生化学検査		内分泌・代謝		
TP 6.0	g/dl	血糖	309	mg/dl
Alb 3.0	g/dl	HbA1c	7.1	%
GOT 9	IU/L	IRI	4.4	μU/mL
GPT 8	IU/L	血 CPR	2.8	ng/ml
LDH 275	IU/L	尿 CPR	38	μg/日
CPK 44	IU/L	BNP	288	pg/ml

(a)濃度を経時的に測定した。アスピリン100mg/日の投与により，血清 Lp(a)濃度は，時間経過とともに減少し，18ヵ月後には，前値の40%まで低下した (図3)。しかし，頭部転倒打撲によって，硬膜下血腫が出現したためアスピリンを中止したところ，1週間後に広範囲脳梗塞をきたし，その3ヵ月後に死亡した。

血管病理所見 (図4)：肉眼的に正常であった橈骨動脈と，高度な動脈硬化性変化がみられた内頸動脈について，血管病変の病理所見を比較した。エラスチカ・ワンギンソン染色では，橈骨動脈の内膜肥厚はごくわずかであり，動脈硬化性変化をほとんど認めなかったが，内頸動脈では，著明な内膜肥厚とその内部に大きな脂質コアを含む

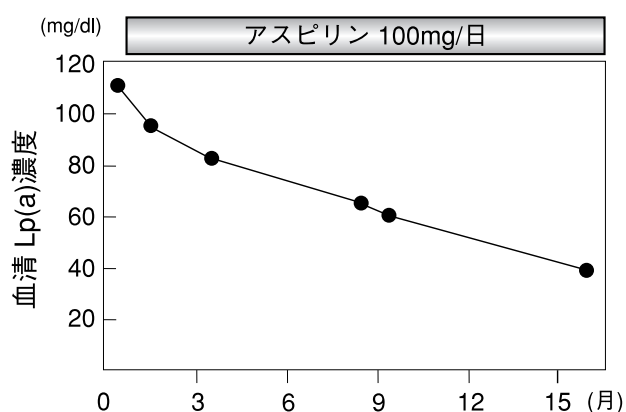


図3 血清Lp(a)濃度の変化
 アスピリン(100mg/日)の投与で血清Lp(a)濃度は経時的に減少し、18ヵ月後には、前値の40%にまで低下した。

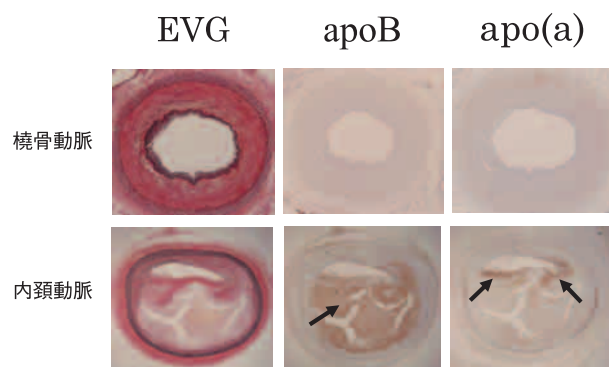


図4 血管病理組織
 エラスチカ・ワンギーソン(EVG)染色では、橈骨動脈に動脈硬化性病変はみられず、内頸動脈に内膜の肥厚と内部に脂質コアを含むプラーク形成が認められた。apoB-100の免疫染色では、橈骨動脈には染色性がみられず、内頸動脈新生内膜の脂質コア部分(矢印)が染色陽性であった。apo(a)の免疫染色では、橈骨動脈の中膜平滑筋層全域がびまん性に染色され、一方、内頸動脈プラークの線維性被膜辺縁部分(矢印)が染色陽性であった。

プラーク形成が認められ、粥腫破裂によって血栓形成をきたしやすい不安定プラークと考えられた。apoB-100の免疫染色では、橈骨動脈の中膜平滑筋層にはその染色性がほとんどみられず、一方、内頸動脈プラークの脂質コア部分に強く染まっていた。一方、apo(a)の免疫染色では、橈骨動脈の中膜平滑筋層にびまん性の染色性がみられ、さらに内頸動脈プラークの線維性被膜辺縁部分に著明な沈着が認められた。

考 察

Lp(a)は、プラスミノゲンと高い相同性をもつ高分子糖蛋白である apo(a)が LDL 様粒子にある apoB-100と S-S 結合したものである¹⁾。apo(a)のクリングル構造の繰り返し数の違いにより、分子量の異なる apo(a)アイソフォームが存在する^{2,3)}。Utermann らは³⁾、apoB-100の泳動度との比較から、apo(a)を F, B, S1~S4 の6つのアイソフォームに分類している。Lp(a)は、動脈壁に沈着して、血管平滑筋の増殖、遊走⁴⁾や泡沫細胞形成を促進したり⁵⁾、プラスミノゲンと拮抗することにより、その活性化を抑制して⁶⁾、血栓形成の促進や、動脈硬化症の発症・進展に関与していると考えられている。このように高Lp(a)血症は、動脈硬化の危険因子と考えられ、脳梗塞、内頸動脈狭窄症、冠動脈硬化症などの発症と関係している⁷⁻⁹⁾。従って、高Lp(a)血症の患者に対しては血清Lp(a)濃度を低下させることが重要と考えられる。しかし、血清Lp(a)濃度は遺伝的に規定され、食事や薬剤などの影響をうけにくいといわれている^{10,11)}。血清Lp(a)濃度は、遺伝的に規定されている apo(a)の分子量と逆相関するが、これは肝細胞で合成される apo(a)の分子量が大きいほど、細胞外への分泌効率が低いためであると考えられている¹²⁾。また、apo(a)遺伝子の5'非翻訳調節領域には遺伝子多型があり¹³⁾、これが apo(a)遺伝子の肝細胞での転写活性と関係するといわれている^{14,15)}。このように、血清Lp(a)濃度は、肝細胞からの apo(a)の分泌効率と¹²⁾、肝細胞内での apo(a)の転写活性^{14,15)}の二つの因子によって調節されると考えられる。血清Lp(a)濃度に及ぼす薬剤の効果については、東らは^{16,17)}、培養肝細胞を用いた検討により、アスピリンが apo(a)の転写活性を抑制し、Lp(a)の産生を低下させると報告している。また赤池らは¹⁸⁾、臨床研究により、血清Lp(a)濃度が高く、apo(a)のアイソフォームが高分子型である症例では、肝臓における apo(a)遺伝子の転写活性が高く、アスピリンはこの転写活性を抑制してLp(a)の血清濃度を低下させると報告した。本症例は、脳梗塞、内頸動脈閉塞、心筋梗塞などのさまざまな粥状動脈硬化病変を呈し糖尿病を合併した高Lp(a)血症の症例であるが、高Lp(a)血症に対してアスピリンの投与が有効であった。本症例では、apo(a)のアイソフォームが高分子型であり肝細胞からの分泌効率が低いと考えられるにもかかわらず血清Lp(a)濃度が高いことから、肝臓での apo(a)の転写活性が亢進しているものと推測された。

すなわち、アスピリンの投与により血清 Lp(a)濃度が低下したのは、肝臓での apo(a)の転写活性をアスピリンが効果的に抑制したためと推測される。

また、本症例の血管病理所見より、動脈硬化性変化が乏しい橈骨動脈において、apo(a)が apoB-100に先行して中膜平滑筋層に沈着していたことから、apo(a)は動脈硬化の初期において、中膜平滑筋細胞の形質転換を引き起こし、平滑筋細胞の内膜への遊走・増殖に関与している可能性が考えられる。一方、高度の動脈硬化性変化がみられた内頸動脈においては、プラークの線維性被膜辺縁部に apo(a)の著しい沈着がみられた。この部位は粥腫破裂の好発部分であり、apo(a)が炎症細胞浸潤を活性化させることにより、粥腫破裂ならびにそれに続く血栓形成に関与するなど、プラークの不安定化に関与している可能性が示唆された。すなわち、高 Lp(a)血症は新生内膜肥厚からプラーク不安定化に至るまで動脈硬化病変の幅広い病期において、その病変の形成に深く関与していると考えられる。したがって、糖尿病患者では血清 Lp(a)濃度を測定し、高値の場合には、大血管障害の発症・進展の予防を目的として、アスピリンの投与を考慮すべきと考えられる。

おわりに

さまざまな粥状動脈硬化症を呈した高 Lp(a)血症を伴う 2 型糖尿病の 1 例を経験した。本症例の血管病理所見より、Lp(a)は動脈硬化の初期において中膜平滑筋細胞の形質転換を促進し、進行期においては粥腫不安定化に関与している可能性が示唆された。本症例では、高 Lp(a)血症に対してアスピリンの投与が有効であったことから、糖尿病を伴う高 Lp(a)血症に対しては、粥状動脈硬化症の発症ならびに進展を予防することを目的としてアスピリン投与を検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Utermann, G.: The mysteries of lipoprotein(a). *Science*, **246**: 904-910, 1989
- 2) McLean, J. W., Tomlinson, J. E., Kuang, W. J., Eaton, D. L., *et al.*: cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, **330**: 132-137, 1987
- 3) Utermann, G., Menzel, H. J., Kraft, H. G., Duba, H. C., *et al.*: Lp(a) glycoprotein(a) phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein-concentrations in plasma. *J. Clin. Invest.*, **80**: 458-465, 1987
- 4) Grainger, D. J., Kirschenlohr, H. L., Metcalfe, J. C., Weissberg, P. L., *et al.*: Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a). *Science*, **260**: 1655-1658, 1993
- 5) Nielsen, L. B., Stender, S., Jauhiainen, M., Nordestgaard, B. G.: Preferential influx and decreased fractional loss of lipoprotein(a) in atherosclerotic compared with nonlesioned rabbit aorta. *J. Clin. Invest.*, **98**: 563-571, 1996
- 6) Miles, L. A., Fless, G. M., Levin, E. G., Scanu, A. M., *et al.*: A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature*, **339**: 301-303, 1989
- 7) Bostom, A. G., Cupples, L. A., Jenner, J. L., Ordovas, J. M., *et al.*: Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA*, **276**: 544-548, 1996
- 8) Zenker, G., Költringer, P., Boné, G., Niederkorn, K., *et al.*: Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke*, **17**: 942-945, 1986
- 9) Stein, J. H., Rosenson, R. S.: Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.*, **157**: 1170-1176, 1997
- 10) Boerwinkle, E., Leffert, C. C., Lin, J., Lackner, C., *et al.*: Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J. Clin. Invest.*, **90**: 52-60, 1992
- 11) Boerwinkle, E.: Genetics of plasma lipoprotein(a) concentrations. *Curr. Opin. Lipidol*, **3**: 128-136, 1992
- 12) Rader, D. J., Cain, W., Ikewaki, K., Talley, G., *et al.*: The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J. Clin. Invest.*, **93**: 2758-2763, 1994
- 13) Suzuki, K., Kuriyama, M., Saito, T., Ichinose, A.: Plasma lipoprotein(a) levels and expression of the apolipoprotein(a) gene are dependent on the nucleotide polymorphisms in its 5'-flanking region. *J. Clin. Invest.*, **99**: 1361-1366, 1997

- 14) Azrolan, N., Gavish, D., Breslow, J. L. : Plasma lipoprotein(a) concentration is controlled by apolipoprotein(a) (apo(a)) protein size and the abundance of hepatic apo(a) mRNA in a cynomolgus monkey model. *J. Biol. Chem.*, **266** : 13866-13872, 1991
- 15) Wade, D. P., Knight, B. L., Harders-Spengel, K., Soutar, A. K. : Detection and quantitation of apolipoprotein(a) mRNA in human liver and its relationship with plasma lipoprotein(a) concentration. *Atherosclerosis*, **91** : 63-72, 1991
- 16) Azuma, H., Yamaguchi, H., Mima, N., Shirakawa, M., *et al.* : An *in vitro* system for identifying agents capable of changing serum lipoprotein(a) concentration by regulating the transcriptional activity of the apolipoprotein(a) gene promoter. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **227** : 570-575, 1996
- 17) Kagawa, A., Azuma, H., Akaike, M., Kanagawa, Y., *et al.* : Aspirin reduces apolipoprotein(a) (apo(a)) production in human hepatocytes by suppression of apo(a) gene transcription. *J. Biol. Chem.*, **274** : 34111-34115, 1999
- 18) Akaike, M., Azuma, H., Kagawa, A., Matsumoto, K., *et al.* : Effect of aspirin treatment on serum concentration of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin. Chem.*, **48** : 1454-1459, 2002

A case of type 2 diabetes mellitus showing elevated plasma lipoprotein(a) levels with various atherosclerotic lesions

Miho Tsuruo¹⁾, Masashi Akaike²⁾, Toshihide Terasawa¹⁾, Masatomo Mihara^{1,4)}, Hiroyuki Azuma³⁾, and Toshio Matsumoto⁴⁾

¹⁾Terasawa Hospital ; ²⁾Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School ; ³⁾Department of Internal Medicine, Anan Kyoei Hospital ; and ⁴⁾Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report a case of type 2 diabetes mellitus showing elevated plasma lipoprotein(a) [Lp(a)] levels with various atherosclerotic lesions. A 54-year-old woman diagnosed as having type 2 diabetes was treated with oral antidiabetic drugs. She had various atherosclerotic lesions, including cerebral infarction, occlusion of the middle carotid artery and myocardial infarction, along with diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension and additionally showed a high level of serum Lp(a). A high plasma level of Lp(a) is considered to be an independent risk factor for atherosclerosis, and it is associated with the development of cerebral infarction, occlusion of the middle carotid artery and coronary atherosclerosis. Plasma Lp(a) level is predominantly determined by genetic factors and is not affected by diet or drugs. Aspirin treatment (100 mg/day) lowered the plasma level of Lp(a) by 60%. Pathological findings of the vascular lesions showed that apolipoprotein(a) [apo(a)], a major apoprotein component of Lp(a), was deposited in the tunica media of the radial artery with rare atherosclerotic lesions and in the inner rim of the fibrous capsular region within the plaque with a large lipid core of the carotid artery. This suggests that Lp(a) stimulates the transformation of vascular smooth muscle cells in the tunica media in the early stage of atherosclerosis and that it is associated with fragility of the atherosclerotic lesion in the progressive stage. Hence, plasma Lp(a) levels should be measured for diabetic patients with various atherosclerotic lesions, and aspirin may need to be given to those who have elevated plasma Lp(a) levels in order to prevent the development of atherosclerotic complications.

Key words : type 2 diabetes, lipoprotein(a), apolipoprotein(a), atherosclerosis, aspirin