

妊娠時の高脂血状態におけるリポ蛋白(a)の動態

—正常妊娠と妊娠中毒症との比較—

自衛隊中央病院産婦人科

*成田赤十字病院産婦人科

村上 充剛 奥山 輝明* 徳岡 晋
堀江 稔 佐伯 光 安部 正雄Changes in Serum Lipoprotein (a) Levels Related to
Hyperlipidemia during Pregnancy

—Comparing Normal Pregnancy and Toxemia of Pregnancy—

Mitsutaka MURAKAMI, Teruaki OKUYAMA*, Susumu TOKUOKA,

Minoru HORIE, Hikaru SAEKI and Masao ABE

*Department of Obstetrics and Gynecology, Self Defense Force Central Hospital, Tokyo***Department of Obstetrics and Gynecology, Narita Red Cross Hospital, Chiba*

概要 リポ蛋白(a) (Lp(a))は動脈硬化症の新しい危険因子として注目されており、また血液線溶系に關与する特徴をも有している。今回我々は正常妊娠症例と妊娠中毒症例について血中総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、リン脂質(PL)、高比重リポ蛋白(HDL)およびLp(a)を測定した。妊娠時の高脂血状態と妊娠中毒症の脂質代謝異常について検討するとともに、妊娠時におけるLp(a)の動態を検討し、さらに妊娠中毒症の病態生理とLp(a)との関連を追究した。

1. 正常妊娠32例の分娩時の各脂質およびHDLはすべて高値を示し、非妊婦と比較しTC:約70%、TG:約200%、PL:約70%の増加を示した。一方、妊娠中毒症11例においては正常妊婦よりTCとPLが有意に($p < 0.05$)低値であり、また有意差はないがTGが高値であり、HDLが低値であった。

2. 正常妊娠33例の分娩時のアポリポ蛋白A-I、A-II、B、C-II、C-III、Eは非妊婦より高値を示した。一方、妊娠中毒症例においてアポリポ蛋白C-IIIが 32.5 ± 11.0 mg/dlと正常妊婦(21.3 ± 7.2 mg/dl)より有意に($p < 0.005$)高値を示した。

3. 妊娠経過中Lp(a)値は妊娠20週まで急激に上昇し妊娠初期の約1.5倍となったがその後は横這いに推移し、妊娠経過を通じて上昇するTCやTGとは異なる動態を示した。

4. 分娩時のLp(a)値は、正常妊娠症例: 18.1 ± 27.5 mg/dlに対し妊娠中毒症例: 17.8 ± 17.9 mg/dlであり、各症例間に有意差は認めなかった。

以上の結果から、妊娠時の高脂血状態において、Lp(a)代謝は脂質やほかのリポ蛋白とは異なる制御を受けることが示唆された。一方、妊娠中毒症において脂質代謝異常が存在するが、その病態とLp(a)との関連についてはさらに検討する必要があると考えられた。

Synopsis In this study, we investigated fluctuations in serum lipoprotein (a) (Lp(a)) levels in normal and toxemic pregnancy. We measured serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), phospholipid (PL), high-density lipoprotein (HDL), apolipoprotein and Lp(a) levels in 33 normal pregnant and 11 toxemic pregnant women at delivery and in 47 normal pregnant women throughout gestation. Lp(a) and apolipoproteins were detected by turbidimetric immunoassay.

The levels of serum lipids, HDL and apolipoproteins were all increased in pregnancy. In toxemia of pregnancy, serum TC and PL levels were lower ($p < 0.05$) and the apolipoprotein C-III level was higher ($p < 0.005$) than in normal pregnancy. Serum Lp(a) levels increased until the 20th week and reached a value which was 1.5 times higher than at the 10th week. Thereafter Lp(a) levels were

constant until the late stage of pregnancy. In contrast, serum TC and TG levels increased steadily throughout gestation. The serum Lp(a) level was 18.1 ± 27.5 mg/dl in normal pregnancy and 17.8 ± 17.9 mg/dl in toxemia of pregnancy.

These results revealed changes in serum Lp(a) levels during pregnancy. Further studies will be required to clarify the metabolic control of Lp(a) in pregnancy and the metabolic disorders of lipids and lipoproteins in toxemia of pregnancy.

Key words: Lipoprotein (a) • Apolipoprotein • Lipid • Pregnancy • Toxemia of pregnancy

緒言

妊娠の経過に伴い、母体血は著しい高脂血症状態となる。これは、母体自身のエネルギーの保持のみならず胎児発育に必要な経胎盤栄養補給と産後の授乳に備えた合目的な適応現象と考えられている。妊娠中毒症においては正常妊娠よりもさらに母体血中の脂質レベルが上昇することが知られており、脂質代謝異常の面から多くの研究がなされている。

一方、高脂血症は動脈硬化を引き起こす重要な危険因子である。近年リポ蛋白(a) (Lp(a))が動脈硬化症の新しい危険因子として注目されている¹⁾。Lp(a)はアポリポ蛋白 B₁₀₀を含有する低比重リポ蛋白 (LDL) と特有のクリングルが連続したアポ(a)とがS-S結合した構造をしている。さらにプラスミノゲンと類似の構造をしていることから、動脈硬化の進展に直接関与するのみならず血液線溶系にも関与するものと考えられている(図1)。Lp(a)濃度は遺伝的背景を有し環境因子の影響を受けにくいといわれている¹⁾²⁾。しかしながら、妊娠により変動することや女性ホルモンとの関連が示唆されているが³⁾⁴⁾、その動態とりわけ妊娠時の動態には不明な点が多い。また妊娠中毒症の成因の一つとして血管内凝固線溶系の異常が指摘されているが、Lp(a)と妊娠中毒症との関連を調べた研究は今のところない。

今回我々は正常妊娠症例および妊娠中毒症例において、各脂質、高比重リポ蛋白(HDL)、アポリポ蛋白およびLp(a)を測定し、また正常妊娠症例においては妊娠時期別にLp(a)を測定した。妊婦の高脂血症について検討するとともに、妊娠時のLp(a)の動態および妊娠中毒症におけるLp(a)の変動について検討した。

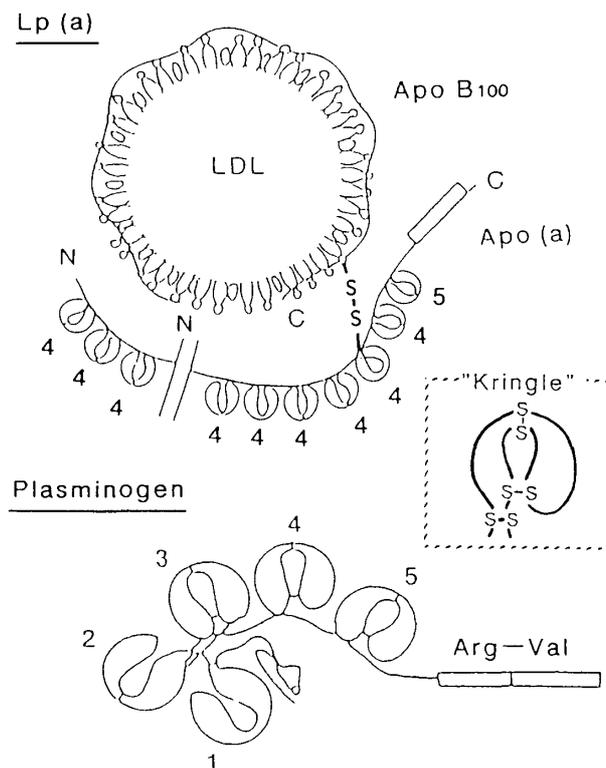


図1 Lp(a)、アポ(a)およびプラスミノゲンの構造

研究方法

当院において正常妊娠・分娩を経た妊婦33例について分娩時に母体血および臍帯血を採取し、ただちに血清分離後 -40°C に凍結保存し測定に供した。正常妊娠症例の年齢は、 29.9 ± 5.5 (mean \pm S.D.) 歳、分娩時週数は 39.8 ± 1.0 週であった。妊娠中毒症は11例であり、うち5例は帝王切開術施行時において採血し、他の6例は分娩時において絶食下に採血した。妊娠中毒症の症例はいずれも高血圧を主症状とし、PIH (pregnancy-induced hypertension)の概念に属するものであった。それらの年齢は 32.5 ± 6.6 歳、収縮期血圧は 154.3 ± 19.5 mmHg、拡張期血圧は 97.3 ± 14.9 mmHg、分娩時週数は 37.3 ± 3.8 週であった。さらに、49例の

正常妊婦（平均29.4歳）を対象とし妊娠時期別に妊娠7～11週，18～22週，27～31週，35～39週の4群に分類して朝食絶食下に採血した。比較対照として20～40歳の非妊婦93例を選んだ。

血中総コレステロール（TC），中性脂肪（TG）およびリン脂質（PL）の濃度は東芝60R型自動分析装置を用い酵素法により測定した。定量試薬はデタミナー-L TC，デタミナー-L TG およびデタミナー-L PL（協和メディックス）を各々用いた。

HDLは，同自動分析装置を用い化学修飾酵素法により測定した⁵⁾。定量試薬はデタミナー-L HDL-C（協和メディックス）を用いた。アポリポ蛋白およびLp(a)は免疫比濁法により測定した。免疫比濁法は抗原抗体反応により沈降を起こした抗原抗体複合物を吸光度測定により定量するもので，迅速に大量の検体を処理できるという利点を有する。今回使用したキットはLp(a)（中外製薬）およびアポオート2（第一化学薬品）であり，日立7150型自動分析装置を用いてLp(a)およびアポリポ蛋白を測定した。

研究成績

分娩時母体血中の各脂質およびHDLのレベルは，正常妊娠症例においてはTC： 297 ± 59 mg/dl（mean \pm S.D.），TG： 297 ± 107 mg/dl，PL： 344 ± 57 mg/dl，HDL： 73 ± 24 mg/dlであり，各脂質は非妊時の正常値と比較し著明に高値であった。一方，妊娠中毒症11例においてはTC： 245 ± 57 mg/dl，TG： 323 ± 155 mg/dl，PL： 296 ± 60 mg/dl，HDL： 63 ± 31 mg/dlであった（図2）。TC，TGおよびPLのレベルは正常妊娠症例，妊娠中毒症例いずれも非妊婦人の正常値よりも高値であった。TCとPLのレベルは正常妊娠症例よりも妊娠中毒症例の方が有意に低値であった（ $p < 0.05$ ）。またTGのレベルは妊娠中毒症例において正常妊娠症例よりも高値であったが，有意差は認めなかった。HDLは妊娠中毒症例の方が低値の傾向を示したが有意差は認められなかった。

分娩時母体血中のアポリポ蛋白のレベルは，正常妊娠症例においては各々アポリポ蛋白A-I： 198 ± 34 mg/dl，A-II： 41 ± 11 mg/dl，B： 129 ± 35 mg/dl，C-II： 6.7 ± 1.8 mg/dl，C-III： 21.3 ± 7.2

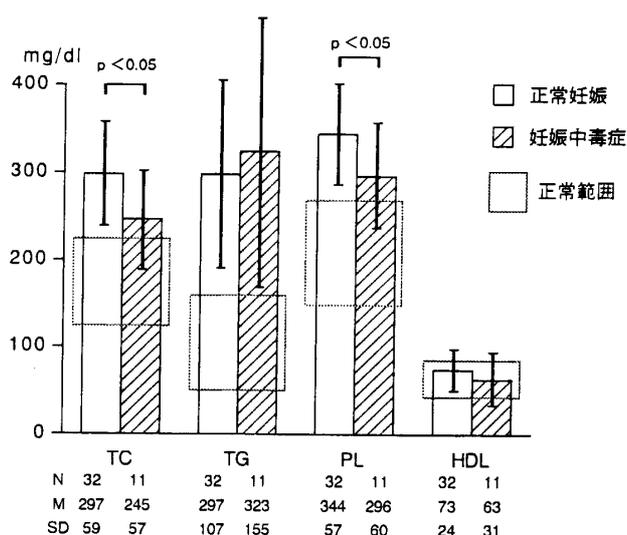


図2 正常妊娠症例および妊娠中毒症例の各脂質およびHDL濃度

mg/dl，E： 6.8 ± 1.9 mg/dlであり，非妊時の正常値と比較し相対的に高値であった（図3）。一方，妊娠中毒症例においては各々アポリポ蛋白A-I： 185 ± 34 mg/dl，A-II： 45 ± 8 mg/dl，B： 145 ± 43 mg/dl，C-II： 6.7 ± 2.0 mg/dl，C-III： 32.5 ± 11.0 mg/dl，E： 9.0 ± 4.3 mg/dlであり，アポリポ蛋白A-Iは妊娠中毒症例の方が低値であるものの有意差は認めなかった。アポリポ蛋白C-IIIは妊娠中毒症例の方が正常妊娠症例よりも有意差をもって高値であった（ $p < 0.005$ ）。アポリポ蛋白BおよびEは妊娠中毒症例の方が高値の傾向を示したが，有意差は認めなかった。

図4および表1は正常妊娠症例における妊娠中のLp(a)とTC，TGおよびHDLの動態を示したものである。TCおよびTGは妊娠経過を通じて上昇する動態を示した。一方，Lp(a)は妊娠20週において妊娠初期の約1.5倍に上昇し，その後は妊娠末期まで横這いの動態を示した。またHDLは妊娠初期から20週までは大きく上昇し，その後は緩やかな上昇を示した。

図5は非妊婦93例，正常妊娠39例および妊娠中毒症11例のLp(a)の値を示したものである。正常妊娠症例と妊娠中毒症例の値は分娩時のものである。各々のLp(a)の値は非妊婦： 17.6 ± 8.3 mg/dl（mean \pm S.D.），正常妊娠症例： 18.1 ± 27.5 mg/dl，妊娠中毒症例： 17.8 ± 17.9 mg/dlであり，いづ

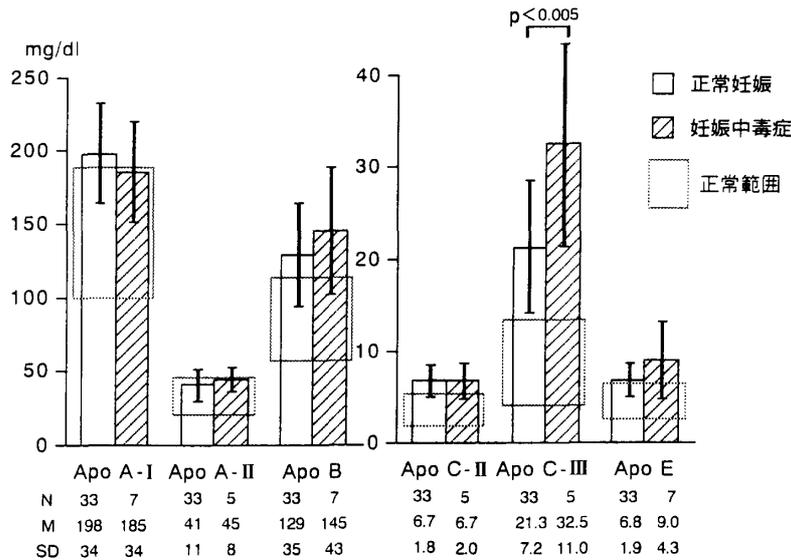


図3 正常妊娠症例および妊娠中毒症例のアポリポ蛋白濃度

表1 妊娠週数別のLp(a), TC, TG および HDL 濃度

妊娠週数	平均週数	N	Lp(a) (mg/dl)	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)
7~11	10.0	17	12.8±9.5	156±21	101±45	67±8
18~22	19.4	10	19.4±12.8	198±23	165±82	83±17
27~31	29.2	12	19.5±12.1	245±46	206±60	88±26
35~39	36.7	10	19.3±15.3	273±36	261±99	90±23

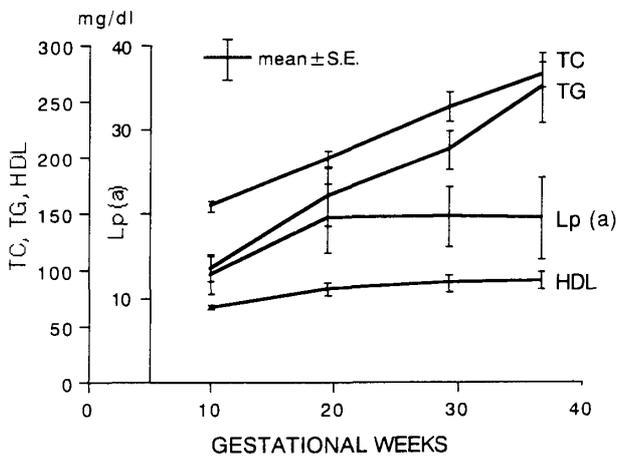


図4 妊娠中のLp(a), TC, TG および HDL 濃度の推移

れの間にも有意差は認めなかった。重症妊娠中毒症4例におけるLp(a)値は、2.0, 8.9, 12.2, 66.2 mg/dlで平均22.3mg/dlであり、重症例においてもLp(a)の値に一定の傾向は認められなかった。また正常妊娠症例において2例、妊娠中毒症例に

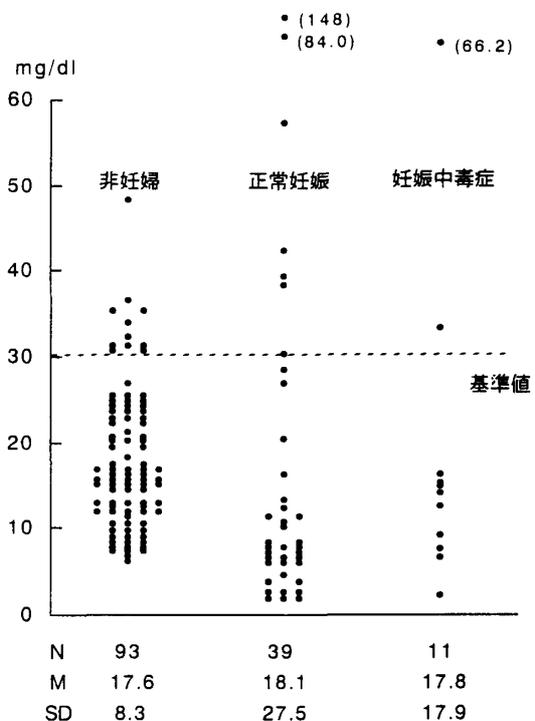


図5 各症例の血清Lp(a)濃度

において1例, 60mg/dl以上の異常高値を示す症例が認められた。

考 案

高脂血症は動脈硬化症の危険因子である。我々は妊婦において各脂質, HDL およびアポリポ蛋白を測定し, 正常妊娠における生理的な高脂血状態と妊娠中毒症における脂質代謝異常について検討した。さらに動脈硬化症の新しい危険因子として近年注目されている Lp(a) を妊婦において測定し, 妊娠時における脂質の上昇と Lp(a) の動態を比較検討するとともに, 妊娠中毒症における高血圧の病態生理と Lp(a) との関連を追及した。

妊娠により母体血は二次性の高脂血状態となり, 妊娠が進むにつれて母体血中の TC および TG 濃度は次第に増加する⁶⁾。本研究において非妊婦の正常値と比較し正常妊娠症例の分娩時の脂質は TC: 約70%, TG: 約200%, PL: 約70%の増加を示し, HDL も軽度の上昇を示した。これは諸家の報告に一致する結果である⁶⁾⁷⁾。これらの変化は, 妊娠中のホルモン, 特にエストロゲンによる LDL, 超低比重リポ蛋白 (VLDL) および HDL の増加作用が一因となっていると考えられている。

妊娠中毒症では正常妊娠よりもさらに TG 濃度が上昇し, 血漿リポ蛋白のパターンは VLDL を中心とした TG rich リポ蛋白の増加と HDL の減少を示すといわれている^{8)~10)}。本研究においても, 妊娠中毒症例では正常妊娠症例よりも TG レベルが高値であり HDL レベルが低値である傾向が得られた。また全血漿中の TC 濃度は妊娠中毒症例において正常妊娠症例よりも有意に ($p < 0.05$) 低値であった。さらに, 脂質異常を考えるうえでアポリポ蛋白の分析が重要であると考ええる。

一般に, アポリポ蛋白 A-I は HDL の主な構成蛋白であり末梢組織のコレステロールの移動に役割を果たしている。アポリポ蛋白 B は LDL, VLDL に多く含まれ, 細胞表面にある LDL 受容体のリガンドである。またアポリポ蛋白 C-II はリポ蛋白リパーゼ (LPL) の作用を促進し, VLDL など TG に富むリポ蛋白を LDL や HDL などのコレステロールに富むリポ蛋白へ代謝する作用を有する。一方アポリポ蛋白 C-III は LPL に対し抑

制的である。Desoye et al. は, 妊娠時にアポリポ蛋白 A-I, A-II および B が上昇することを指摘している⁶⁾。今回測定した正常妊娠症例のアポリポ蛋白濃度は非妊時よりもすべて相対的に高値であった。したがって妊娠時には脂肪酸の吸収と転送ならびに末梢組織における取り込みが高まっており, 非妊時よりも積極的に脂質を利用していく態勢にあることが推察される。

一方妊娠中毒症例ではアポリポ蛋白 C-II は正常妊娠症例と差がなくアポリポ蛋白 C-III は有意差をもって高値であった。Yamaguchi は VLDL 分画中において LPL 活性の指標であるアポリポ蛋白 C-II/C-III 比を測定し, 正常妊婦においては非妊時よりも同比が上昇し活発に VLDL の異化が行われているとし, 一方妊娠中毒症妊婦においてはその上昇がみられず妊娠中毒症における高 TG 血症の一因として TG rich リポ蛋白の異化障害を指摘している¹¹⁾。本研究は全血漿中の測定であるが, 正常妊娠33例のアポリポ蛋白 C-II/C-III 比が 0.31 ± 0.09 (mean \pm S.D.) に対し, 妊娠中毒症5例では 0.21 ± 0.05 と有意に ($p < 0.01$) 低値であった。さらに妊娠中毒症例における脂質の測定結果を併せ考えると, 我々も妊娠中毒症にみられる脂質代謝異常の原因の一つとして TG rich リポ蛋白の異化障害があると考ええる。

Lp(a) は動脈硬化症の新しい危険因子として近年注目されている。本研究において Lp(a) は妊娠20週まで急激に上昇しその後は横這いの動態を示し, 妊娠経過を通じて上昇していく TC や TG の動態とは異なっていた。Zechner et al. は, 正常妊娠について妊娠中と産後の Lp(a) を Lawrell technique により測定し, Lp(a) が妊娠19週まで上昇してピークに達しその後は下降することを示した¹²⁾。同時に TC, E2, hPL, PG を測定し, その動態が Lp(a) の動態と異なっており妊娠中 Lp(a) はホルモンから独立した制御を受けると推察している。一方, Panteghini and Pagani は同様の対象について ELISA 法によって測定し, Lp(a) が TC や TG と同様妊娠が進むとともに上昇することを示し, 脂質と同様ホルモンによる制御を受け可能性を指摘した¹³⁾。最近の報告によると, 閉経

後の婦人に Estrogen-Progestagen 補充療法を行うと Lp(a)濃度が低下することが指摘されている³⁾。また前立腺癌の男性患者に ethynyl estradiol 投与を行ったところ Lp(a)濃度が低下したとの報告もある⁴⁾。したがって Lp(a)の代謝にエストロゲンが関連していることが推察される。しかし、妊娠中はエストロゲンが豊富であるにもかかわらず我々の研究では Lp(a)レベルはむしろ上昇している。妊娠中の Lp(a)代謝にはエストロゲン以外の制御があり、他のリポ蛋白とは異なる制御機構が存在していると考えられる。

さらに、心筋梗塞や外科手術後の経過を追うと Lp(a)が(亜)急性相蛋白に類似した変動を示すため、Lp(a)が組織修復および血管新生に関与していると推察する報告がある¹⁴⁾。それはコレステロールを含み、かつプラスミノーゲンと類似した Lp(a)の構造上の特徴からも推察される。本研究において Lp(a)濃度が大きく上昇した妊娠10週から20週の間は胎盤が構築される時期であることから、胎盤の発育・機能維持と Lp(a)との関連について今後検討する必要があると考えられる。

妊娠中毒症の病因の一つとして血液凝固線溶系の異常が知られているが、過去の文献をみても妊娠中毒症と Lp(a)との関連を調べた報告はない。今回、分娩時の測定において妊娠中毒症例の Lp(a)レベルは正常妊娠症例と比較して一定の傾向は得られなかった。高血圧を主症状とする妊娠中毒症において、Lp(a)は主たる役割を演じていないと考えられる。また、本研究において Lp(a)濃度が極めて高値を示す症例がみられたが、これは個人の Lp(a)濃度は遺伝的に規定される面を有しているからである。Utermann et al. は分子量の違いからアポ(a)に頻度の高い6種類の表現形があることを指摘した¹⁵⁾。その分子量の違いによるアポ(a)の多形性はクリングルの数に関係しており、興味深いことに分子サイズが小さいほど血清 Lp(a)濃度が高く動脈硬化症との関連性が強いといわれている¹²⁾。Lp(a)は動脈硬化症の重要な危険因子であることから、高血圧を主症状としかつ血液線溶系の異常を伴う妊娠中毒症の病態に Lp(a)が関連する可能性が推測されたが、今回

妊娠中毒症に伴う Lp(a)濃度の変化は認められなかった。しかし、Lp(a)には表現型の差異が存在し、それが臨床的にも深い意義を有している。今後、妊娠中毒症と Lp(a)の各表現型との関連についてさらなる研究が必要と考える。

本論文の要旨は、第47回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した。稿を終えるにあたり、ダイアヤトロン株式会社の試薬提供に対し、謝意を表します。

文 献

1. Karmansky I, Gruener N. Structure and possible biological role of Lp(a). *Clinical Biochemistry* 1994; 27: 151-162
2. 野間昭夫. 脂質代謝異常 III 高脂血症と動脈硬化 4, リポ蛋白(a)と動脈硬化. *日内会誌* 1992; 81: 77-82
3. Soma M, Fumagalli R, Paoletti R. Plasma Lp(a) concentration after oestrogen and progestagen in postmenopausal women. *Lancet* 1991; 337: 612
4. Henriksson P, Angelin B, Berglund L. Hormonal regulation of serum Lp(a) levels. *J Clin Invest* 1992; 89: 1166-1171
5. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K. Differential effects of modified cyclodextrins on serum lipoproteins. Application to direct measurement of high density lipoprotein in serum. *Proceedings of the 7th International Symposium* 1994; 532-535
6. Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechner R, Kostner GM. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 704-712
7. Ordovas JM, Pocius M, Grande F. Plasma lipids and cholesterol esterification rate during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 20-25
8. Anonymous. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1691-1712
9. Franz H, Wendler D. A controlled study of maternal serum concentrations of lipoproteins in pregnancy-induced hypertension. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 252: 81-86
10. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 165-170
11. Yamaguchi K. Triglycerides and apoproteins in toxemia of pregnancy. *Acta Obstet Gynaec*

- Jpn 1988; 40: 1875—1882
12. *Zechner R, Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Kostner GM.* Fluctuations of plasma lipoprotein — A concentrations during pregnancy and postpartum. *Metabolism* 1986; 35: 333—336
 13. *Panteghini M, Pagani F.* Serum concentrations of lipoprotein(a) during normal pregnancy and postpartum. *Clinical Chemistry* 1991; 37: 2009—2010
 14. *Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Moma A, Kawade M.* Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78: 145—150
 15. *Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Dubatt C, Kemmler HG, Seitz C.* Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458—465
(No. 7706 平7・11・17受付)
-