慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | Serum lipoprotein (a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein (a) levels in middle-aged and older Japanese women |
| Sub Title | 本邦更年期女性における血清Lipoprotein(a)の閉経に伴う動態と高Lipoprotein(a)血症に対する治療法としてのホルモン補充療法の有用性についての検討 |
| Author | 小川, 真里子 |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2007 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.4 (2007. 12) ,p.9- |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 号外 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20071202-0009 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Serum Lipoprotein（a）Dynamics before/after Menopause and Long-term Effects of Hormone Replacement Therapy on Lipoprotein（a）Levels in Middle-aged and Older Japanese Women

（本邦更年期女性における血清Lipoprotein（a）の閉経に伴う動態と高Lipoprotein（a）血症に対する治療法としてのホルモン補充療法の有用性についての検討）

小　川　　真　里　子

## 内容の要旨

虚血性心疾患や脳梗塞などの心血管系病変は最大死因の一つとして知られている。一方、特に女性においては、閉経に伴う急激な女性ホルモンの消退により高脂血症の発症率が急増し、心血管系病変のリスクが増大する。Lipoprotein(a)〔Lp(a)〕はリポ蛋白の一つで、動脈硬化性疾患の独立した危険因子として注目されているが、現在においてもLp(a)の閉経に伴う動態については未知な部分も多く、また高Lp(a)血症に対する有効な治療法も確立されているとは言い難い。そこで本研究では、本邦更年期女性における閉経に伴うLp(a)の動態とホルモン補充療法（HRT）による長期的な脂質代謝動態の変化を検討、さらにその投与方法による治療効果の差異や抗高脂血症治療薬であるpravastatin投与例との差異も検討した。

対象は慶應義塾大学病院産婦人科外来を受診した中高年女性とした。まず、脂質代謝に影響を及ぼす薬剤投与を受けていない526名の患者を閉経前期、閉経周期、閉経期の３群に分け、Lp(a)値を比較検討した。その結果、閉経期群のLp(a)値は閉経前期群および閉経周期群より有意（$p<0.05$）に高値を示したが、閉経前期群と閉経周期群との間には差はなかった。またLp(a)値と閉経後期間との間には有意な相関を認めなかった。次に、結合型エストロゲン（CEE）0.625mg/dayと酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）2.5mg/dayの持続併用投与によるHRTを施行している閉経後女性161名をcut-off値を30mg/dlとしてLp(a)高値群と低値群に分け、Lp(a)の変化率について検討した。その結果、６ヵ月後にはLp(a)高値群で平均19.3%、低値群で平均18.8%低下し、以後48ヵ月間にわたってそのレベルが維持されたが、両群間の変化率に有意差はなかった。さらに高コレステロール血症の120例を、CEE 0.625mg/day+MPA 2.5mg/dayの併用（CEE/MPA群）、経皮吸収型エストラジオール製剤0.72mgの隔日貼布+MPA 2.5mg/dayの併用（$E_2$/MPA群）、pravastatin 10mg/day投与（PS群）の３群に分け、Lp(a)の変化率について比較した。その結果、６ヵ月後においてCEE/MPA群ではLp(a)値が平均19.9%低下し（$p<0.05$）、以後24ヵ月間にわたってこれが維持されたのに対して、$E_2$/MPA群、PS群においては有意な低下を認めなかった。

以上のことから、Lp(a)値の増加は高Lp(a)血症の有無にかかわらず閉経後早期から認められ、長期的な低エストロゲン状態には依存しないこと、また日本人女性の高Lp(a)血症に対してはCEEとMPAの持続投与によるHRTが有効であることが示された。したがって、閉経後の高Lp(a)血症の治療に関しては、HRTに代わる有効な薬物療法がない現状では、そのリスク評価を十分行いながらHRTの施行を検討する必要があると考えられた。

## 論文審査の要旨

女性は閉経を迎えると内因性エストロゲンの低下により動脈硬化性疾患のリスクが急増する。一方、Lipoprotein(a)〔Lp(a)〕は冠動脈疾患の独立した危険因子として注目されているが、閉経に伴う動態変化や高Lp(a)血症に対する治療法についてはいまだ明らかにされていない。

本研究では、本邦更年期女性における閉経に伴うLp(a)の動態と高Lp(a)血症に対する治療法としてのホルモン補充療法（HRT）の有効性について検討した。その結果、血清Lp(a)値は閉経後早期に増加するがその増加は長期的な低エストロゲン状態には依存しないこと、閉経後女性ではHRTにより血清Lp(a)値は治療前値の高低にかかわらず低下し、その効果は少なくとも48ヵ月間維持されるが、それは結合型エストロゲン（CEE）と酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）の内服投与のみで有効であり、経皮投与や抗高脂血症薬であるpravastatinでは認められないことを示した。

審査ではまず、Lp(a)高値群と低値群に分ける際の基準値を30mg/dlとした理由について質問がなされた。これに対して、当院におけるLp(a)の基準値を用いたとの回答がなされたが、他の研究と比較すると高い印象があるとの指摘があった。次にCEEの内服投与でLp(a)が低下する機序についての質問がなされ、肝におけるLp(a)の合成に関わるエストロゲンの作用の詳細は明らかでないが、Lp(a)の構成成分であるapo(a)の遺伝子発現にエストロゲンが関与している可能性があるとの回答がなされた。続いて血清Lp(a)値を20%下げることの臨床的意義について質問があり、現時点ではLp(a)のみを下げる治療法が無いため、今後の課題であると回答された。また、中性脂肪を検討に加えなかった理由について質問があり、今回の検討ではコレステロールとの比較を重視したためとの回答がなされた。さらに、Women's Health Initiative で示されたHRTのリスクや本研究の結果も勘案した上での今後のHRTの方向性について質問がなされた。それに対して、動脈硬化性疾患予防のためだけにHRTを行うべきではないが、サブ解析では閉経直後のHRTで心血管病変の頻度が低下したとの報告もあり、個々の症例に適した対応が必要であると回答された。最後に本研究と類似の研究の存在についての質問がなされ、経口および経皮投与によるHRTの血清Lp(a)値低下に関する比較の報告は国内ではみられず、またLp(a)低下に対するHRTの効果について４年間追跡した検討は類をみないとの回答がなされた。

以上のように本研究には今後の検討すべき課題が残されているものの、本邦更年期女性におけるLp(a)の動態と高Lp(a)血症の治療の可能性の一端を明らかにしたという点で臨床的意義があると評価された。

論文審査担当者　主査　産婦人科学　青木　大輔
　　産婦人科学　吉村　泰典　　内科学　伊藤　　裕
　　医化学　末松　　誠
学力確認担当者：池田　康夫
　　審査委員長：吉村　泰典

試問日：平成19年８月10日