

Lp(a)

金沢大学附属病院循環器内科
多田隼人先生

2026/6/11



特定非営利活動法人 こどもたちのこどもたちのこどもたちのために

kodokodo
<https://www.kodokodo.or.jp/>

CONTENTS

- 1 .Lp(a)とは
- 2 .Lp(a)の評価や測定的重要性
- 3 .Lp(a)の治療薬について
- 4 .Take Home Message



CONTENTS

1 .Lp(a)とは

2 .Lp(a)の評価や測定的重要性

3 .Lp(a)の治療薬について

4 .Take Home Message



Lp(a)とは何か？

- 動脈硬化の危険因子の一つである
- LP(a)の基準値は30～40mg/dL以下（検査会社による）
- LP(a)が高値（40mg/dL以上）の場合は、
 - ・ 動脈硬化症
 - ・ 虚血性心疾患
 - ・ 閉塞性動脈硬化症
 - ・ 脳血管障害 などの疾患に罹患するリスクが高くなると言われている



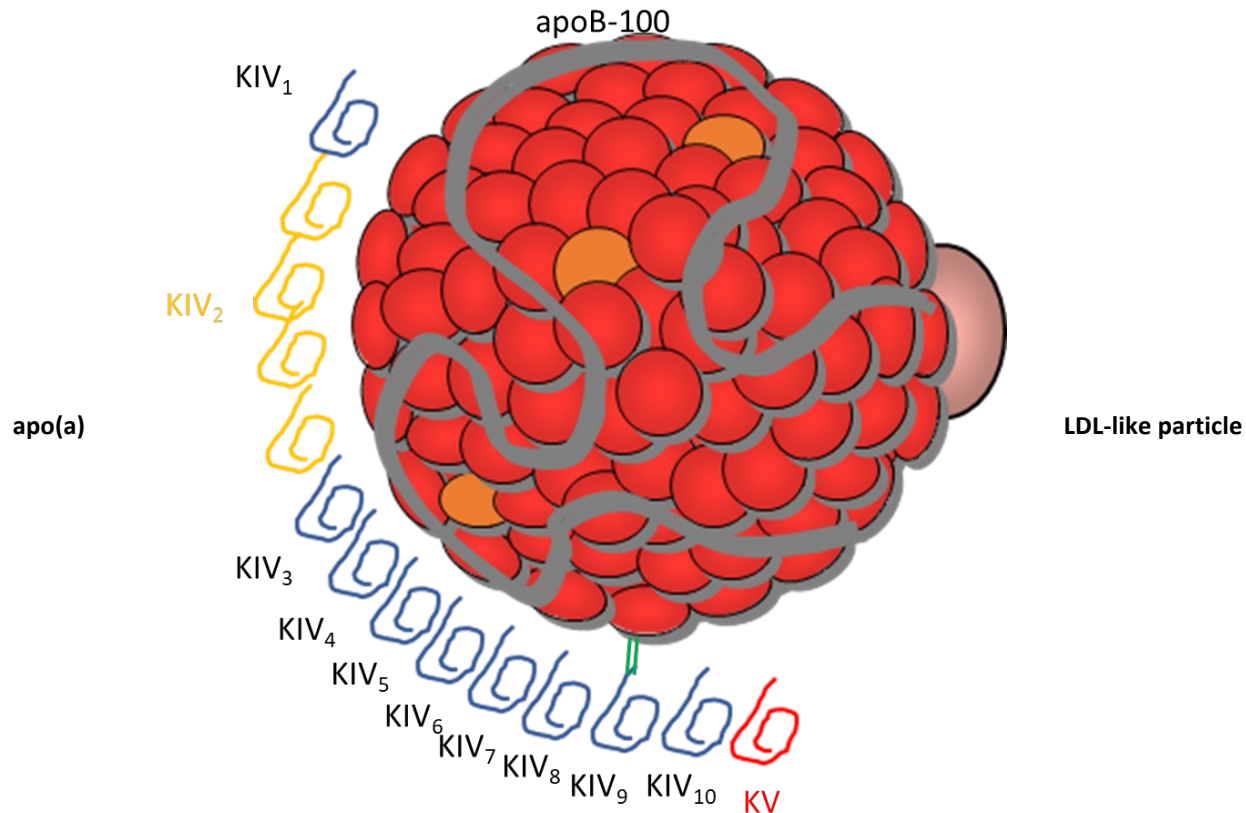
コレステロールとしての性質（血管を詰まらせる）と、
apo(a)としての性質（炎症・血栓を起こす）を併せ持つ



Lp(a)の基本構造

●基本構造：

LDLコレステロール（悪玉）に酷似した粒子に「apo(a)」という特殊なタンパク質が結合したもの



Lp(a)の病原性メカニズム

アテローム生成性メカニズム¹⁾

- ↑ 内皮細胞結合
- ↑ 接着分子のアップレギュレーション
- ↑ 平滑筋細胞 (SMC) 増殖
- ↑ プロテオグリカンマトリックスの結合
- ↑ 泡沫/細胞形成
- ↑ 壊死性コアの形成
- ↑ 病変の石灰化

炎症性メカニズム¹⁾

- ↑ マクロファージのIL-8発現
- ↑ 単球のサイトカイン放出
- ↑ 酸化リン脂質 (OxPLs)
- ↑ 単球の走化性/遊走
- ↑ (MCP-1運搬)

潜在的な血栓形成性メカニズム^{1,3)}

- ↑ 内皮細胞のPAI-1発現
- ↑ TF発現上昇とTFPI活性抑制による凝固促進
- ↑ 血小板の活性化と凝集
- ↑ 脆弱なアテローム性動脈硬化性プラークを誘発
- ↓ プラズミノゲンの活性化
- ↓ フィブリン分解

Lp(a)が介在するASCVDリスクの増加は、アテローム生成促進性および炎症誘発性に起因しており、アテローム性動脈硬化の進行とアテローム血栓症のリスク増加をもたらす¹⁻³⁾

ASCVD : 動脈硬化性心血管疾患、MCP-1 : 単球化学誘引物質タンパク質、PAI-1 : プラズミノゲンアクチベーターインヒビター1、TF : 組織因子、TFPI : 組織因子経路インヒビター

CONTENTS

1 .Lp(a)とは

2 .Lp(a)の評価や測定的重要性

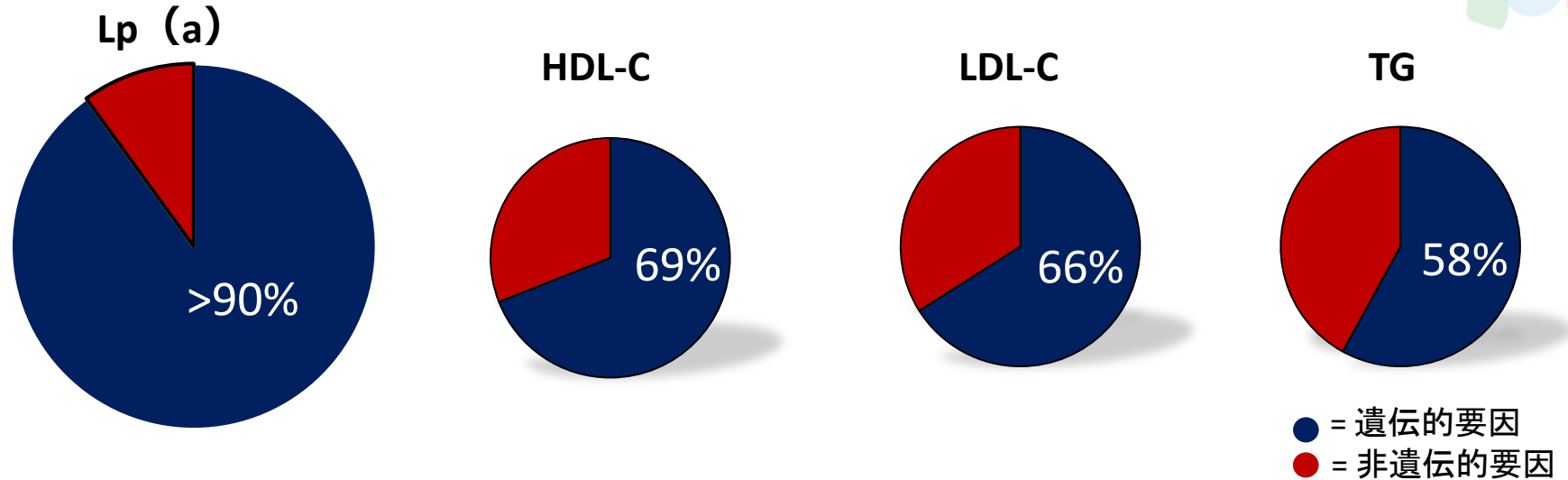
3 .Lp(a)の治療薬について

4 .Take Home Message



Lp(a)はほとんど遺伝要因？

脂質系の遺伝要因と環境要因

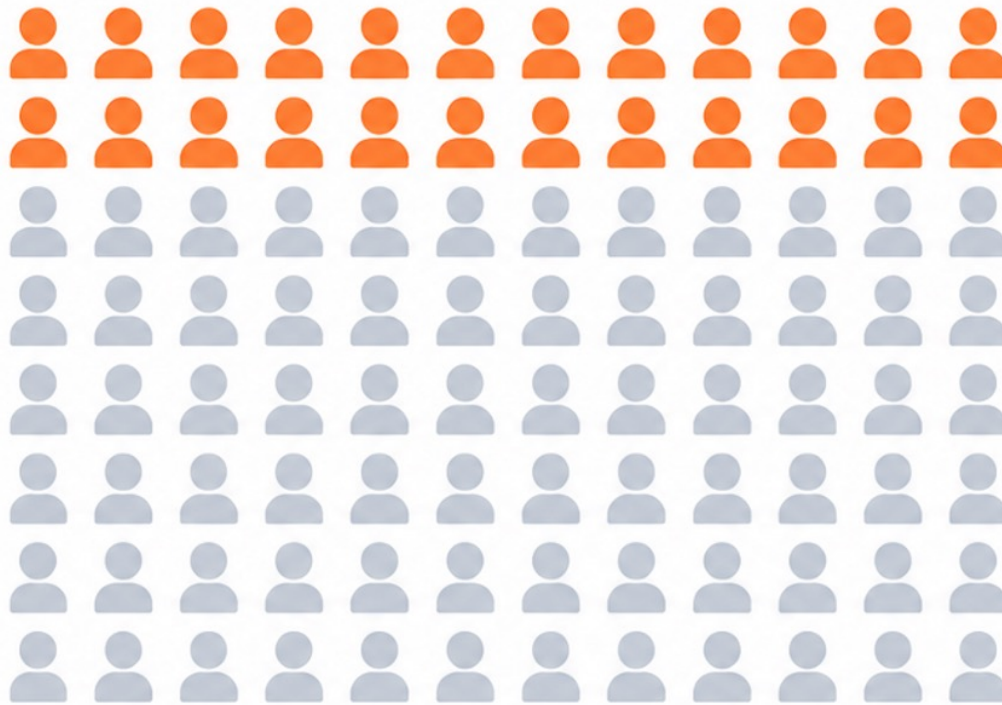


- 体質の決定：血中濃度の**90%以上が遺伝的要因**で決まり、生活習慣などの影響は10%未満
- 個人の責任ではない：数値が高いのは、努力不足ではなく「受け継いだ体質」

早い段階で自分の「Lp(a)」を知ることが重要

Lp(a)高値は珍しくない

およそ**100**人中**20**人が高値域



20%
約**5**人に**1**人



一般的な基準では、
Lp(a)高値域に該当する人は**約20%**とされています。

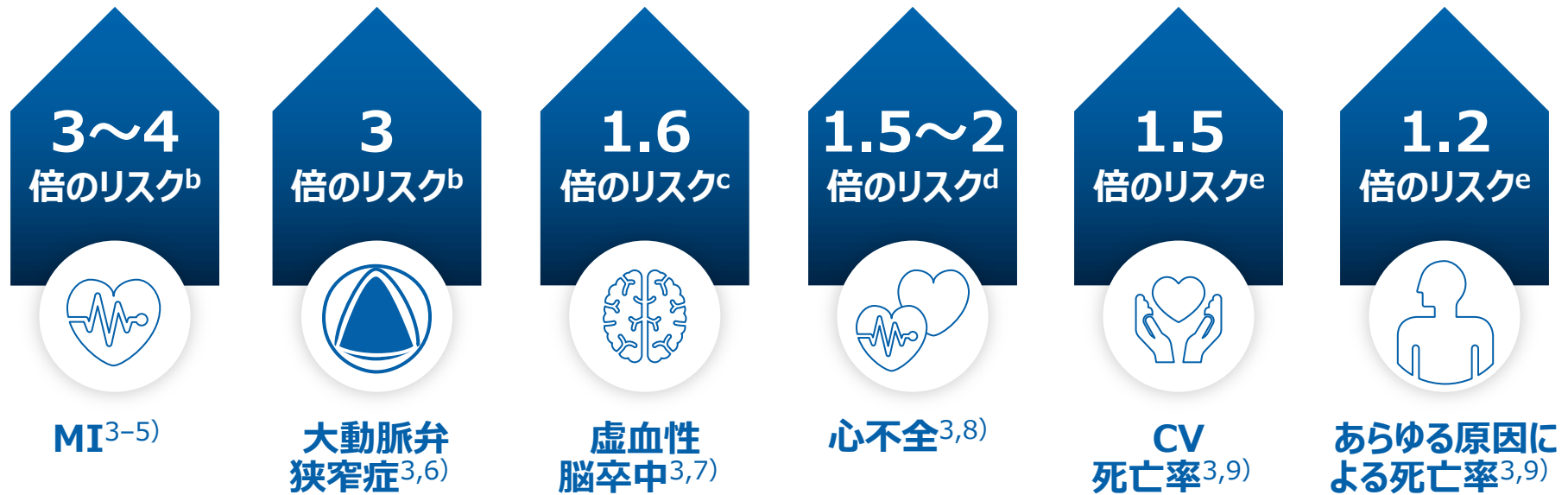
Lp(a)の評価の重要性

Baseline ASCVD risk (%)	Lp(a) level				
	30mg/dL	50mg/dL	75mg/dL	100mg/dL	150mg/dL
5%	6.1% (+1.1%)	7.0% (+2.0%)	8.3% (+3.3%)	9.8% (+4.8%)	13.6% (+8.6%)
10%	12.2% (+2.2%)	14.0% (+4.0%)	16.5% (+6.5%)	19.5% (+9.5%)	27.2% (+17.2%)
15%	18.3% (+3.3%)	20.9% (+5.9%)	24.8% (+9.8%)	29.3% (+14.3%)	40.8% (+25.8%)
20%	24.4% (+4.4%)	27.9% (+7.9%)	33.0% (+13.0%)	39.0% (+19.0%)	54.5% (+34.5%)
25%	30.5% (+5.5%)	34.9% (+9.9%)	41.3% (+16.3%)	48.8% (+23.8%)	68.1% (+43.1%)

ASCVDリスクは、Lp(a)62nmol/L(30mg/dL)を超えると上昇し、105nmol/L以上ではリスク上昇がより顕著

Lp(a)とASCVDのリスク因子

- 疫学、ゲノムワイド活用方法およびメンデルランダム化研究により、Lp(a)値の上昇とASCVDリスクの増加の関連が示された¹⁾²⁾
- Lp(a)低値患者に比べて、Lp(a)高値患者はASCVDリスクが高い



^a各試験でLp(a)低値患者とLp(a)高値患者のリスクを比較した集団ベースの研究に基づくデータ。

^bLp(a)値：上位5パーセンタイル [≥ 120 mg/dL (258 nmol/L)] vs 下位20パーセンタイル [< 5 mg/dL (7 nmol/L)] ^{3,4,6)}

^cLp(a)値：96~100パーセンタイル [> 93 mg/dL (199 nmol/L)] vs 1~50パーセンタイル [< 10 mg/dL (18 nmol/L)] ⁷⁾

^dLp(a)値： > 99 パーセンタイル (> 153 mg/dL) [1.79 : HR] vs < 34 パーセンタイル (< 8 mg/dL) ⁸⁾

^eLp(a)値：96~100パーセンタイル [> 93 mg/dL (199 nmol/L)] vs 1~50パーセンタイル [< 10 mg/dL (18 nmol/L)] ⁹⁾

ASCVD：動脈硬化性心血管疾患、CV：心血管、Lp(a)：リポ蛋白(a)、MI：心筋梗塞

1) Tsimikas S. J Am Coll Cardiol. 2017; 69 (6): 692-711.

2) Handelsman Y, et al. Endocr Pract. 2020; 26 (10): 1196-1224.

3) Wilson DP, et al. J Clin Lipidol. 2019; 13 (3): 374-392

4) Kamstrup PR, et al. Circulation. 2008; 117 (2): 176-184.

5) Kamstrup PR, et al. J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (5): 470-477.

6) Kamstrup PR and Nordestgaard BG. JACC Heart Fail. 2016; 4 (1): 78-87.

7) Kamstrup PR, et al. JAMA. 2009; 301 (22): 2331-2339.

8) Langsted A, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 74 (1): 54-66.

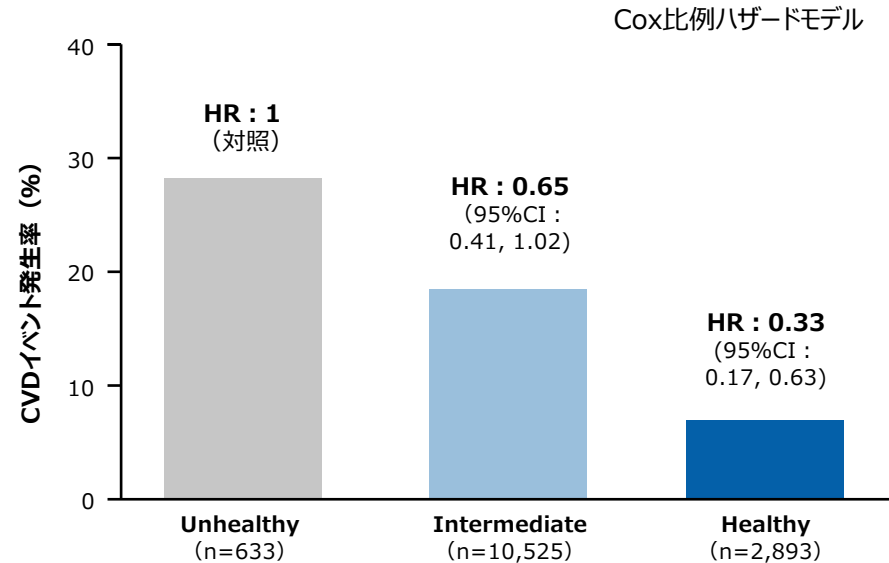
9) Langsted A, et al. Eur Heart J. 2019; 40 (33): 2760-2770.

Lp(a)高値の患者における 修正可能なCVDリスクと生活習慣のコントロールの重要性

- Lp(a)高値 (≥ 50 mg/dL) でCV健康スコア^aが最も健康的で「理想的な (ideal) 」患者は、CV健康スコアが「不健康な (unhealthy) 」患者と比較してCVDリスクが67%低かった¹⁾
 - HR 0.33、95%CI 0.17~0.63、 $p < 0.001$ 、Cox比例ハザードモデル
- Lp(a)値を直接ターゲットにする薬物治療はないが、Lp(a)高値に伴うリスクの軽減には、修正可能なCVDリスク因子のコントロールと健康的な生活習慣の維持が重要であると示唆される^{1,2)}
- ただし、生活習慣の改善はCVDの低下に役立つものの、生活習慣の改善がLp(a)値に及ぼす影響はわずかである³⁾

^aCV健康スコアは7つの健康指標 (BMI、健康的な食事、身体活動、喫煙状況、血圧、空腹時血糖、コレステロール値) に基づき算出CI: 信頼区間、CV: 心血管、CVD: 心血管疾患、HR: ハザード比、Lp(a): リポ蛋白 (a)

Lp(a)高値 (≥ 50 mg/dL) の患者における
CV健康スコアの 카테고리別CVDリスク
<海外データ> ¹⁾



CV健康スコア^aの 카테고리

1) Perrot N, et al. Atherosclerosis. 2017; 256: 47-52.

2) Cegla J, et al. Atherosclerosis. 2019; 291: 62-70.

3) Wilson DP, et al. J Clin Lipidol. 2019; 13 (3): 374-392.

Lp(a)を測定について①

測定のメリット

- 一生に一度でOK

Lp(a)は生涯ほぼ変わらないため、1回の測定で心血管リスクを長期的に把握できる。

- 将来リスク予測に有用

心筋梗塞や脳卒中のリスクを早期に把握し、血圧管理や禁煙など個別の予防対策に活かせる。

- 家族の健康にもつながる

遺伝性が高く、家族全体でリスクを共有・対策するきっかけになる。

- 高値の場合のリスクも低減しうる

高値であったとしてもLDLコレステロールなどのその他の危険因子の管理によりリスクは低減しうる。

Lp(a)を測定について②

測定のタイミング

- 食事の影響なし：通常の脂質検査とは異なり、直前の食事内容に左右されない。
- 採血のタイミング：食後の採血でも正確な数値が得られる。特定健診や他の病気の受診ついでに、思い立ったタイミングで追加が可能。

検査の受けやすさ

- 保険適用の安心感：Lp(a)は医学的に重要なリスク因子として認められており、保険診療（実施料107点）で受けることができる。
- 自己負担の目安：3割負担の方であれば、検査費用の自己負担は約320円程度と非常に安価。
- 3ヶ月に1回を限度として算定可能。

性別・年齢によるLp(a)の変化

男女差

- 人種を問わず、一般的に女性の方が高い傾向にある

ライフステージによる変動

- 小児期よりも成人期の方がやや高い
- 女性は閉経後に数値が上昇しやすい傾向がある

後天的要因

- 甲状腺機能や急性炎症などで上昇することもある

CONTENTS

1 .Lp(a)とは

2 .Lp(a)の評価や測定的重要性

3 .Lp(a)の治療薬について

4 .Take Home Message



現在の薬と開発中の新薬

スタチンの限界

- 「スタチン」では、Lp(a)は低下は期待できない。

現在の選択肢

- PCSK9阻害薬（レパーサ®、レクビオ®）で約25%の低下が期待できる。

核酸医薬/低分子化合物の登場

- 現在、Lp(a)を80~90%以上劇的に低下させる新薬（第3相試験中）の開発が進んでいる。



治療薬について

薬剤	薬効	Lp(a)低下率	フェーズ
Evolucumab	PCSK9モノクローナル抗体	~ 25 %	上梓済み
Inclisiran	PCSK9 siRNA	~ 25 %	上梓済み
Pelacarsen	Apo(a) ASO	80 %	第3相試験
Olpasiran	siRNA (LPA messenger RNA)	71~97 %	第3相試験
Lepodisiran	siRNA (LPA messenger RNA)	96~98 %	第3相試験
Zerlasiran	siRNA (LPA messenger RNA)	95%	第3相試験
Muvalaplin	Oral agent	50~80%	第3相試験

CONTENTS

1 .Lp(a)とは

2 .Lp(a)の評価や測定的重要性

3 .Lp(a)の治療薬について

4 .Take Home Message



Take Home Message

- Lp(a)濃度は90%異常が遺伝的要因で決まり、生涯を通じて数値がほとんど変化しない。
- Lp(a)高値は心筋梗塞や脳卒中の原因となるが、自分の正確なリスクを知ることによって人一倍健康に気をつけたり、予防戦略を立てることができる。
- Lp(a)の新薬の中には、臨床試験の最終段階（第3相試験）で高い低下率が確認されているものもあり、将来的な治療の選択肢として期待されている。