

老年症候群にみられる大脳白質病変へのリポ蛋白(a) フェノタイプの関与

中井利紀¹⁾ 小山俊一¹⁾ 金高秀和¹⁾
岩本俊彦¹⁾ 新井久之¹⁾²⁾

¹⁾東京医科大学老年病学講座

²⁾悠遊健康村病院

【要旨】 MR像で描出される白質病変、いわゆる leukoaraiosis の成り立ちにリポ蛋白(a) [以下、Lp(a)] フェノタイプがどのように関与しているかは明らかでない。そこで、精神神経症状を呈する老年症候群患者 113 例を対象として、その MR 像を Fazekas の重症度分類に基づき、4 群、すなわち grade 0 の LA-0 群から grade 3 の LA-3 群に分類した。各群について白質病変と Lp(a) フェノタイプとの関連を患者背景因子とともに比較検討し、高度白質病変に影響する因子を多変量解析で求めた。その結果、Lp(a) フェノタイプの S4 ホモ接合体が高度白質病変 (Fazekas の重症度分類 grade 3) に強く関連し、高血圧や Lp(a) 高値とともに独立した因子であることが明らかとなった。このようにフェノタイプでは Lp(a) 低値を示す S4 ホモ接合体と、また、濃度では Lp(a) 高値の両方が leukoaraiosis に関連していた成績は、Lp(a) 低値 (apo(a) 蛋白はプラスミノーゲンと相同性の高い kringle 4 が多い) がプラスミノーゲンとの競合を介して線溶抑制・凝固亢進活性を表わし、一方、Lp(a) 高値 (多量の LDL コレステロール、apoB100 蛋白を含有) が脂質代謝異常を介して粥状動脈硬化を促進させることによって、別々の機序で白質の循環障害を招来させた可能性が考えられた。したがって、治療戦略のひとつとして S4 ホモ接合体を有する高齢者では線溶抑制・凝固亢進状態による脳内微小循環障害に注目して白質病変の進展阻止を企てる必要があると思われた。

はじめに

MRI で鋭敏に描出される大脳白質病変は種々の病理学的変化を含有するため¹⁻⁷⁾、これらを総称して leukoaraiosis と呼んでいる⁸⁾。この変化は加齢とともに増強することからその頻度も高齢者で高く⁹⁾、leukoaraiosis と認知症、錐体路・錐体外路症状、尿失禁などの ADL 障害を呈する老年症候群との関連が、近年、注目されてきた¹⁰⁻¹³⁾。

本変化と虚血との関連を示す報告は以前より多く¹⁻⁵⁾、その成り立ちを説明する最有力候補が大脳白

質の慢性低灌流・虚血で、脳はこれによって oligodendroglia の機能不全と髄鞘崩壊 (脱髄) を招来するというものである¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。慢性低灌流・虚血が大脳白質に選択的に生じる理由は、脳動脈に高度な動脈硬化 (狭窄性病変) があり、白質がその下流域末端に相当する易虚血部位であるからである¹²⁾¹⁶⁾。この動脈硬化の危険因子には高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙など多数の因子が挙げられてきたが、高リポ蛋白(a) [以下、Lp(a)] 血症もこの中に含まれている¹⁷⁻²¹⁾。

しかし、Lp(a) は他の脂質とは異なり、その血中濃度は遺伝的に規定されており、食事に影響されること

2009 年 1 月 9 日受付、2009 年 2 月 25 日受理

キーワード: leukoaraiosis、リポ蛋白(a)、フェノタイプ、粥状動脈硬化、凝固亢進状態

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学老年病学講座 中井 利紀)

Tel: 03-3342-6111 (5759) Fax: 03-3342-2350

はない。したがって、個体の濃度は生涯を通じてほぼ一定である。この濃度の規定因子は、構成成分のひとつである apo(a) 蛋白の kringle 4 type 2 の数とされ、これによって多数の遺伝子多型 (フェノタイプ) が知られてきた¹⁷⁾¹⁸⁾²²⁾²³⁾。現在まで、leukoaraiosis と高 Lp(a) 血症との関連が示されてきたが²⁴⁻²⁶⁾、フェノタイプとの関連を検討した報告は見当たらない。そこで leukoaraiosis と Lp(a) フェノタイプとの関連を明らかにする目的で、何らかの精神神経疾患、いわゆる老年症候群を有する高齢者を対象として MR 像の白質病変を評価し、Lp(a) フェノタイプ、患者背景因子 (主な血管性危険因子、精神神経学的所見) を検討した。

研究材料および方法

対象は東京医科大学病院および立川総合病院悠遊健康村病院に入院中の高齢患者 113 例 (男 50 例、女 63 例) で、老年症候群の内訳 (重複あり) は認知症が 59 例、種々の程度の片麻痺が 50 例、非特異的なめまいのみが 12 例、うつが 7 例、パーキンソニズムが 5 例、しびれのみが 3 例あった。全例に MRI 検査、患者背景因子 (主な血管性危険因子、臨床神経学的所見) の各評価、Lp(a) 定量およびフェノタイプ分析を行った。これらを MR 像より Fazekas の提唱した白質病変 (LA) 重症度分類²⁷⁾ (以下、Fazekas 分類) に基づいて 4 群、すなわち grade 0 の LA-0 群～grade 3 の LA-3 群に分類し、以下の項目について比較検討した。

本研究対象はいずれも Helsinki 宣言 (2000 年) に基づいて文書同意を得たもので、平成 17 年 4 月より

平成 18 年 3 月までの期間に行われた。

1) 血管性危険因子の評価

高血圧は随時血圧で常に収縮期血圧 ≥ 140 mmHg または降圧薬療法を受けているもの、耐糖能低下は HbA1c $\geq 5.5\%$ または薬物療法中のもの、脂質異常症のうち高コレステロール血症は血清総コレステロール ≥ 220 mg/dL または薬物療法中のもの、喫煙は過去 10 年間に喫煙歴のあるもの、心房細動は入院中の心電図で確認されたものとした。

2) 精神神経学的評価

既往に突然の局所神経脱落症状が出現し、神経診察で現在も症状が残存しているものを脳卒中の既往ありとした。脳卒中の既往は 50 例、44.3% にみられた。また、全例の CDR (Clinical dementia rating)²⁸⁾ の評価から、CDR ≥ 1 のものを認知症ありとした。認知症は 59 例、52.2% にみられ、その内訳は、DSM-IV²⁹⁾、NINCDS-ADRDA³⁰⁾ にて probable Alzheimer 病と診断された 37 例、DSM-IV²⁹⁾、NINDS-AIREN³¹⁾ にて血管性認知症と診断されたものが 20 例、Lewy 小体病 1 例、前頭側頭型認知症 1 例であった。脳卒中、認知症の他、非特異的なめまいが 12 例、うつ 7 例、パーキンソニズム 5 例、しびれ 3 例などがあった。

3) MR 像の評価

FLAIR 画像もしくは T2 強調画像を用い、臨床像を伏せられた医師 (HA、SK) が Fazekas 分類²⁷⁾ (Fig. 1) に基づいて leukoaraiosis を視覚的に評価した。すなわち脳室周囲高信号域 (PVH: periventricular hyperintensity) および深部白質高信号域 (DWMH: deep

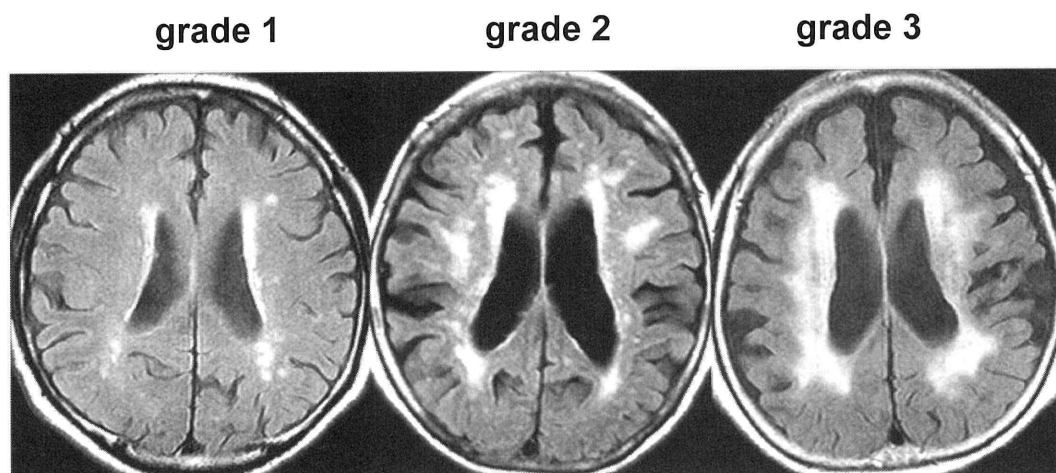


Fig. 1 Representative findings of leukoaraiosis (PVH and DWMH)
The left image (FLAIR) shows pencil-thin lining periventricular hyperintensity (PVH) with several punctate foci indicating grade 1 leukoaraiosis (LA). The middle shows beginning of irregular PVH and confluence of foci indicating grade 2 of LA, while the right shows diffuse deep white matter hyperintensity (DWMH) indicating grade 3 LA.

white matter hyperintensity) を合算したもので、grade 1 は脳室辺縁を縁取る程度の高信号域、grade 2 は脳室周囲より白質に広がり、白質では癒合傾向のある小斑状高信号域、grade 3 は両者の癒合した広範な高信号域とした。その結果、113 例のうち grade 0 が 33 例 (LA-O 群)、grade 1 が 29 例 (LA-1 群)、grade 2 が 15 例 (LA-2 群)、grade 3 が 36 例 (LA-3 群) となった。

同時に梗塞巣、出血巣を評価し、大脳深部および脳幹の小梗塞巣 (径 1.5 cm 以下) をラクナ梗塞、それより大きな梗塞巣を非ラクナ梗塞とした。非ラクナ梗塞は臨床所見よりアテローム血栓性、心原塞栓性に鑑別し、無信号域を有する病巣を出血巣とした。

4) Lp(a) 定量およびフェノタイプ分析

Lp(a) の定量、フェノタイプの分析は早朝空腹時に採取した血液で行った。Lp(a) の測定は血清 0.5 mL を用い、ラテックス免疫比濁法を用いた。その結果、Lp(a) 濃度の分布は低濃度に偏倚した分布を示し (Fig. 2)、Lp(a) 濃度 ≥ 40 mg/dL を Lp(a) 高値とすると Lp(a) 高値は 23 例、20.4% にみられた。

一方、Lp(a) フェノタイプの分析は等電点電気泳動法によるイムノプロット法にて行った。その結果、S3 ホモ接合体 (44 例、38.9%)、S4 ホモ接合体 (23 例、20.4%) の他、これらのヘテロ接合体 (S3 ヘテロ接合体: 28 例、24.8%、S4 ヘテロ接合体: 18 例、15.9%、このうち S3、S4 接合体が 13 例、11.5%) や 0 (測定不能)、F、S1、S2 のホモ接合体が各々 1 例、3 例、5 例、4 例と各群に散見されたため、統計解析では後者 (0、F、S1、S2 のホモ接合体) を非 S3、S4 群と一括して扱った。

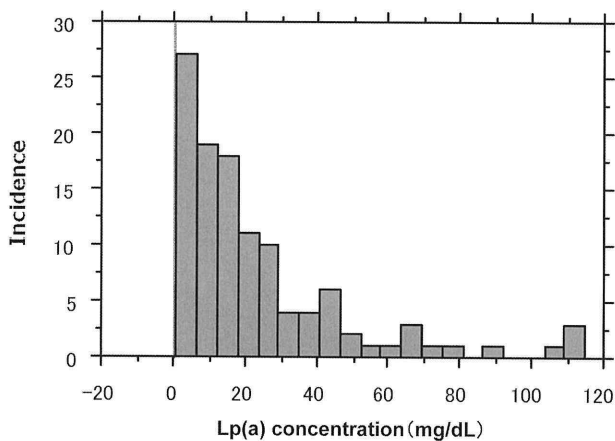


Fig. 2 Distribution of Lp(a) concentration
Frequency at low concentration is high, and the distribution of Lp(a) is biased toward the left.

5) 統計解析

大脳白質病変の重症度と Lp(a) フェノタイプとの関係を明らかにする目的で、患者背景因子 (主な血管性危険因子、精神神経学的所見)、Lp(a) 定量およびフェノタイプ分析の成績を 4 群間で比較検討した。このため、頻度についてはカイ二乗検定 (Fisher's exact probability test) を、年齢、Lp(a) フェノタイプ別濃度については ANOVA、Fisher's protected least significant difference を用いた。

また、大脳白質病変の重症度に影響する因子を明らかにする目的で多変量解析 (ロジスティック回帰分析) を行った。すなわち、大脳白質病変 (LA-0 および LA-1 を名義変数 1、LA-2、LA-3 を各々名義変数 2、3 とした) を目的変数、以下、説明変数として、年齢 (80 歳以上: 2、80 歳未満: 1)、性別 (男: 2、女: 1)、血管性危険因子 (高血圧あり: 2、高血圧なし: 1、糖尿病あり: 2、糖尿病なし: 1、脂質異常症あり: 2、脂質異常症なし: 1、喫煙あり: 2、喫煙なし: 1、心房細動あり: 2、心房細動なし: 1)、Lp(a) 高値 (あり: 2、なし: 1) およびフェノタイプ (S4 ホモ接合体: 3、S3 ホモ接合体: 2、その他: 1) を用いた。

統計学的に $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 各群の背景因子

各群の平均年齢は 80.5 歳から 83.5 歳の間であり、性別では男性が各群の 39% から 53% を占め、いずれも群間に有意差はなかった (Table 1)。

Table 1 Background factors of each group

	LA-0 group	LA-1 group	LA-2 group	LA-3 group
<i>n</i>	33	29	15	36
Age (y, mean)	80.7	80.5	83.0	83.5
min.-max.	56-99	54-92	76-89	65-94
Male (%)	39.4	51.7	53.3	38.9
Vascular risks (%)				
HT	33.3	51.7	53.3	80.6*
DM	6.1	17.2	20.0	8.3
HL	30.3	17.2	25.0	25.0
CS	6.1	3.4	6.7	2.8
Af	6.1	20.7	0	25.0*
none of them	42.5	24.1	26.7	13.9*

Abbreviation: HT: hypertension, DM: diabetes, HL: hypercholesterol-emia, CS: cigarette smoking, Af: atrial fibrillation (* $p < 0.05$ vs LA-0 group, Fisher's exact test)

Table 2 MRI and neurological findings of each group

	LA-0 group	LA-1 group	LA-2 group	LA-3 group
n	33	29	15	36
MRI findings (%)				
Infarct lesion	18.2	48.3*	66.7*	52.8*
lacunar	12.1	37.9*	60.0*	36.1*
non-lacunar	6.1	10.3	6.7	13.9
atherothrombotic	0	0	6.7	8.3
cardioembolic	6.1	10.3	0	5.5
Hemorrhage lesion	0	0	0	2.8
Neurological findings				
PH of stroke (%)	24.2	34.5	66.7*	61.1*
Dementia (CDR \geq 1)	66.7	24.1*	46.7	63.9
Alzheimer disease	60.6	20.7*	13.3*	25.0*
Vascular dementia	0	3.4	33.3*	38.9*
Others	6.1	0	0	0

(* $p < 0.05$ vs LA-0 group, Fisher's exact test)

血管性危険因子のうち、高血圧がLA-0群の33.3%に比べてLA-3群で80.6%と有意に多く、LA-1群、LA-2群はその中間にあった。糖尿病、高コレステロール血症、喫煙については各群間に有意な差はみられなかった。心房細動はLA-1群の20.7%、LA-3群の25.0%と多く、特に、LA-3群ではLA-0群に比べて有意に多かった。これらの血管性危険因子がいずれも無いものの頻度はLA-0群が42.5%と高く、これに比べてLA-3群では13.9%と有意に低かった。

2. 各群のMRI所見、精神神経学的所見

MRI所見では梗塞巣が各群の18.2%から66.7%にまでみられ、LA-0群に比べて他の3群ではいずれも有意に多かった (Table 2)。梗塞巣の中ではラクナ梗塞が多く、一方、心原性脳塞栓と思われるものがLA-1群で10.3%、LA-3群で5.5%にみられた。

認知症 (CDR \geq 1) と診断されたものは59例あり、LA-1群で有意に少なかった。認知症のうちAlzheimer病がLA-0群で22例、60.6%と他の3群より有意に多かった。一方、血管性認知症はLA-2群で5例、33.3%、LA-3群で14例、38.9%にみられ、LA-2群、LA-3群における血管性認知症の頻度はLA-0群より有意に高かった。

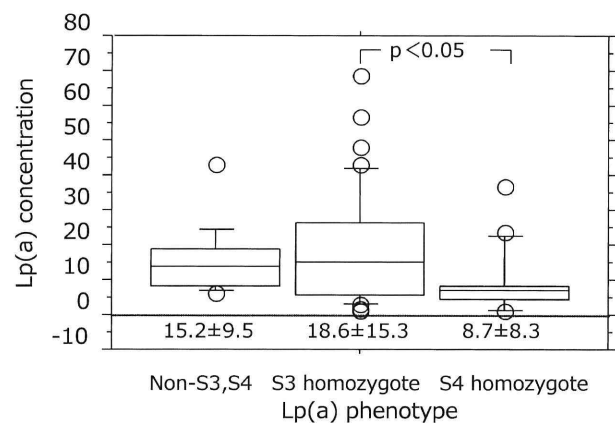
3. 各群におけるLp(a)高値の頻度とフェノタイプの分布

Lp(a)高値はLA-0群の9.1%に比してLA-3群は27.8%と有意に多かった (Table 3)。

フェノタイプの分布をみると、S3、S4のホモ接合

Table 3 Frequency of high Lp(a) and distribution of Lp(a) phenotype

	LA-0 group	LA-1 group	LA-2 group	LA-3 group
n	33	29	15	36
Lp(a)				
High Lp(a) (%)	9.1	24.1	20.0	27.8*
Distribution of phenotype (%) (present in double)				
S3 homozygote	33.3	55.2	46.7	27.8
heterozygote	39.4	17.2	20.0	19.4
S4 homozygote	15.2	13.8	6.7	36.1*
heterozygote	24.2	6.9	26.7	11.1
nonS3, S4 group	9.1	13.8	13.3	13.9
0	3.0	0	0	0
F homo • hetero	6.1	3.4	0	2.8
S1 homo • hetero	12.1	3.4	13.3	11.1
S2 homo • hetero	9.1	13.8	20.0	16.7

(* $p < 0.05$ vs LA-0 group, Fisher exact test)**Fig. 3** Relationship between Lp(a) phenotype and its concentration

Comparison of Lp(a) concentrations between S3 homozygote, S4 homozygote, and Non-S3/S4 group.

体、ヘテロ接合体が全体の約9割を占め、S4ホモ接合体の頻度がLA-3群で36.1%と、他の3群より有意に高かった。

なお、Lp(a)フェノタイプとLp(a)血中濃度との関係を検討したところ、S4ホモ接合体のLp(a)濃度は平均8.7 mg/dLであり、S3ホモ接合体の平均18.6 mg/dLと比べて有意に低かった (Fig. 3)。

4. 多変量解析結果

大脳白質病変の重症度 (LA-3) に影響を与える因子は、Table 4のごとくExp(β)値 (カッコ内に記載) の大きなものから順に高血圧 (12.165)、S4ホモ接合体 (5.682)、Lp(a)高値 (2.219)、心房細動 (2.134) であっ

Table 4 Multivariate analysis of risks affecting severe LA (LA-3)

	β	SE	Chi-squared	p	Exp (β)
LA-3: constant	-1.884	0.754	6.247	0.012	0.152
Age	-0.398	0.533	0.557	0.455	0.672
Gender	-0.766	0.555	1.905	0.168	0.465
HT	2.499	0.627	15.868	<.0001	12.165
DM	-0.810	0.832	0.947	0.330	0.445
HL	-1.194	0.669	3.191	0.074	0.303
CS	-0.314	1.354	0.054	0.816	0.730
Af	0.756	0.719	1.111	0.292	2.134
High Lp(a)	0.797	0.641	1.545	0.214	2.219
S3 homozygote	0.007	0.616	0.0001	0.991	1.007
S4 homozygote	1.737	0.725	26.7	0.017	5.682

Numbers in circles indicate the type of kringle (e.g. “4” means kringle 4). Numbers outside the circles indicate the sequence order of kringles from the protease domain. Specifically, the first kringle of apolipoprotein(a) is kringle 5, and a chain of kringle 4 follows from the second kringle. The structure of kringle subsequently decreases from type 10 for the second kringle, type 9 for the third kringle, and so forth until the 10th kringle. Kringles hereafter are all type 2, except for the last kringle (in this case the 38th kringle is type 1).

た ($R^2=0.204$)。このうち有意であったのは高血圧、S4 ホモ接合体の二つであった。

なお、大脳白質病変の重症度 (LA-2) に影響を与える因子は、年齢 (4.564)、糖尿病 (2.614)、高コレステロール血症 (1.748)、性別 (1.736)、喫煙 (1.688)、Lp(a) 高値 (1.563) が抽出されたが、いずれも有意なものではなかった。

考 察

本研究では高齢者の leukoaraiosis に及ぼす Lp(a) フェノタイプの影響を明らかにする目的で、Fazekas 分類²⁷⁾に基づき MR 像の白質病変と Lp(a) フェノタイプとの関連を検討した。その結果、Lp(a) フェノタイプの S4 ホモ接合体が高度の白質病変 (本研究では LA-3) に強く関連し、高血圧や Lp(a) 高値とは独立した因子であることが明らかとなった。

しかし、これらの研究成績から結果を解釈するに当たっていくつかの問題点があると思われたため、研究対象の妥当性、leukoaraiosis の臨床病理学的意義、Lp(a) の構造と leukoaraiosis との関係を順に検討し、最後に Lp(a) フェノタイプがどのような機序を介して leukoaraiosis の成り立ちに関与しているかを考察した。

1) 研究対象の妥当性

脳病変を評価する目的で施行された MRI が研究手

段であり、本研究対象の多くは認知症や脳血管障害で占められていた。このため選択バイアスがかかり、Lp(a) フェノタイプの分布も一般人口のものとは異なっている可能性が考えられた。しかし、Lp(a) 濃度の分布からみる限り、左方に偏倚した所見は日本人の特徴²²⁾³²⁾³³⁾に合致し、また、leukoaraiosis における Lp(a) の疾患特異性を検討する上では問題ないものと判断した。

しかし、大脳白質病変を重症度別に分類したところ、各群に特徴的な臨床像が浮き彫りにされた。すなわち、LA-0 群は血管性危険因子の頻度、脳卒中の既往がともに少なく、Alzheimer 病が多かったこと、一方、LA-3 群は血管性危険因子の頻度、脳卒中の既往がともに多く、Alzheimer 病が少ない代わりに血管性認知症が多かったことである。LA-1 群、LA-2 群はこれらの中間にありながら、LA-1 群は心房細動、心原塞栓性脳梗塞が目立ち、LA-2 群は LA-3 群に近似していたことであった。これらは次項の leukoaraiosis の臨床病理学的意義に深くかかわる部分である。

2) leukoaraiosis の臨床病理学的意義

元来、MRI は水分子の変動を信号度変化として捉えているため、MR 像でみられる leukoaraiosis の多くは種々の病変が種々の程度に混在する不均一なものである³⁾⁵⁾⁷⁾。実際に、leukoaraiosis はその程度、分布、形状から極めて幅広いスペクトラムを有しており、その

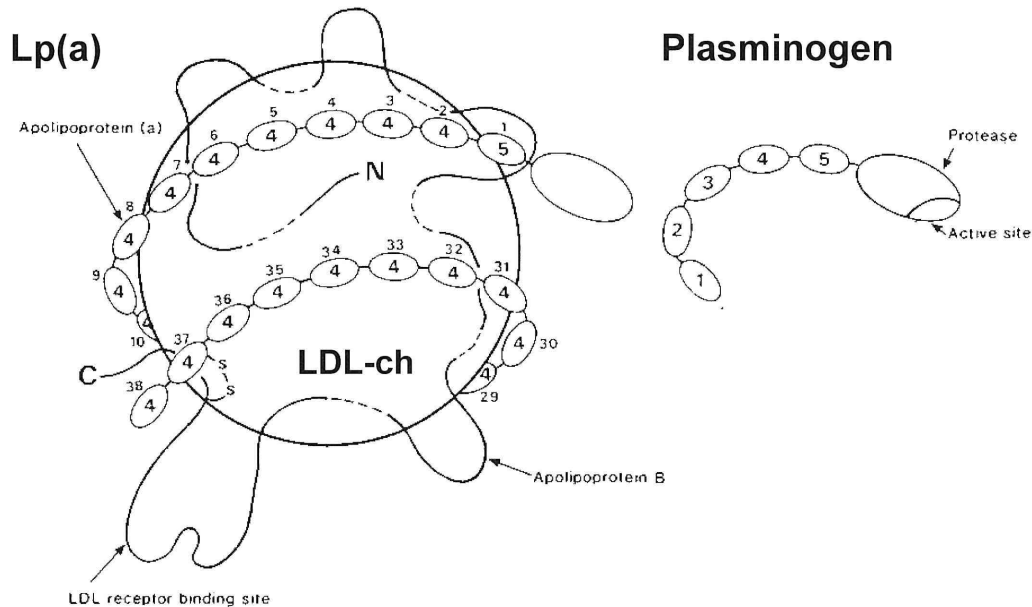


Fig. 4 Estimated structure of Lp(a) and plasminogen

評価には一般に Fazekas 分類²⁷⁾ (Fig. 1) が用いられてきた。現在までの報告をまとめると、LA-2、LA-3に相当する病理所見の多くは髄鞘の淡明化（髄鞘崩壊、白質粗鬆化）や血管周囲腔の拡大、嚢胞性小梗塞、グリオーシスであり、脳血管障害との関連が深いと考えられている¹⁻⁷⁾。一方、LA-1の脳室辺縁の変化は脳室上衣の変化と関連するもので、脳血管障害との関連はないとされる³⁾。

したがって、各群の特徴、すなわち、LA-0群、LA-1群では血管性危険因子の頻度や脳卒中の既往が少なく、これに対してLA-0群では Alzheimer 病が多かったこと、LA-1群では動脈硬化と関連の薄い心原塞栓性脳梗塞が相対的に多かったこと、他方、LA-3群では血管性危険因子の頻度、脳卒中の既往、血管性認知症が多かったことは、leukoaraiosis の病因・病態を反映した結果と解釈される。

また、LA-2、LA-3の leukoaraiosis が脱髄であるとすれば、白質の機能は損なわれる。すなわち、跳躍伝導が減弱・消失し、伝導速度は遅延するため、皮質への出入力線維は機能障害に陥る。その結果、理論的には「反応の鈍さ」³⁵⁾として種々の神経系統、神経回路網の障害が想定されるが、実際には、広範な病変を有する高齢者に錐体路、錐体外路、平衡機能、嚥下機能、認知機能、排尿機能などの多系統に渡る機能障害が出現する可能性がある¹⁰⁻¹³⁾。このような症状は運動障害（寝たきり）、嚥下性肺炎、転倒・骨折）、認知症、意欲低下、コミュニケーション障害、尿失禁として ADL、

QOL を著しく損ねるため、老年症候群の中核症状に含まれている¹³⁾。

3) Lp(a) の構造と leukoaraiosis との関係

通常、Lp(a) 高値は動脈硬化、脳血管障害の危険因子であり¹⁹⁻²¹⁾²³⁾²⁵⁾、高度の白質病変にも関与していることが示されてきた²⁴⁻²⁶⁾。しかし、その一方で、本研究では高度の leukoaraiosis と密接に関連していたのが S4 ホモ接合体であり、これは他のフェノタイプに比べて Lp(a) 濃度が有意に低いというものであった。この結果から、leukoaraiosis の進展に関与する Lp(a) 高値と Lp(a) フェノタイプ (Lp(a) 低値が多い) との間には相反する矛盾点が認められた。

この矛盾点の解釈には Lp(a) そのものの構造・機能から検討する必要がある。

すなわち、Lp(a) は LDL コレステロール、apoB100 蛋白、apo(a) 蛋白から構成され、apo(a) 蛋白が apoB100 蛋白と S-S 結合で結ばれたリポ蛋白である¹¹⁾¹²⁾ (Fig. 4)。この apo(a) 蛋白は kringle 4、kringle 5 と呼ばれるペプチドが N 末端に向かっておよそ 12 個から 51 個の間の個数で並んだ配列をとっているという¹⁷⁾¹⁸⁾。このうち kringle 5 はひとつであるが、kringle 4 にはアミノ酸配列の異なる 10 種類のタイプ (type 1~type 10) が鎖状に並び、type 2 の数によって Lp(a) のサイズ・ポリモルフィズム (フェノタイプ) が決定される¹⁷⁾¹⁸⁾。一般には、例外もあるが、この kringle 4 type 2 の数が多く、apo(a) 蛋白が長くなれば分子量が大きくなる代わりに Lp(a) の血中濃度は低

下する¹⁷⁾¹⁸⁾。

民族別に血中 Lp(a) 濃度の分布をみると、日本人では Fig. 2 のごとく低濃度の頻度が高く²⁰⁾²²⁾²³⁾、濃度分布とフェノタイプとの関係から S4、S3 が多いことになる²²⁾。実際に、S4、S3 ホモ接合体の全体に占める割合は 38.3%、ヘテロ接合体は 34.6% であった。

Lp(a) の生物学的意義は不明な点も多いが、問題は apo(a) 蛋白にある kringle のアミノ酸配列がプラスミノゲンに類似し、極めて高い相同性を有することで、これはプラスミノゲン活性を競合的に阻害するといわれている¹⁷⁾。すなわち、apo(a) はプラスミノゲンにある蛋白分解酵素ドメインに対して 94% の相同性を有し、個々の部分では kringle 4 が 75-85% の、kringle 5 が 95% の相同性があるといわれている¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、プラスミノゲンの活性化に必要なプラスミノゲン切断部分が欠損しているため、プラスミノゲンアクチベータが結合してもこれによる活性化が起こらない。したがって、一つの考え方として、Lp(a) 低値例では多くの kringle 4 を有する apo(a) 蛋白のため、線溶活性が抑制され、その結果、増強された血栓形成傾向が微小循環系、特に脳内の微小循環系に影響を及ぼした可能性が考えられた。

一方、Lp(a) 高値例では kringle 4 が少ない代わりに apo(a) 蛋白と結合する LDL コレステロール、apoB100 蛋白が多くなる。これらの関係は、Lp(a) 値と LDL コレステロール濃度が正の相関を示すことから明らかである³³⁻³⁵⁾。LDL コレステロール、apoB100 蛋白は、周知のごとく、いずれも粥状動脈硬化巣の中に見出される強力な促進因子である。実際に、Lp(a) 高値例では頸動脈超音波検査で高度に進展した動脈硬化症が多いことも証明されている²¹⁾。以上より、Lp(a) フェノタイプの差は濃度差とともに各構成成分の組成や役割が異なっているために、これらの影響が病像に現れた可能性が示唆された。

4) 老年症候群でみられる leukoaraiosis の成り立ちと Lp(a)

フェノタイプによって Lp(a) 各成分の組成が異なり、その相違による影響が結果に現れる可能性から、leukoaraiosis の成り立ちを改めて検討する必要がある。

現在、広範な白質病変を来す基礎病態として虚血・低灌流説が有力で¹²⁾、その終末像がいわゆる Binswanger 病、Binswanger 型脳梗塞とされる²⁾。臨床的な検討から PET、SPECT 所見で慢性低灌流状態が¹⁴⁾¹⁵⁾、

また、白質病変と脳血管障害、動脈硬化との関連が示され¹²⁾²⁴⁾、白質病変の本態は虚血による oligodendroglia の機能不全と一般に考えられている¹²⁾。虚血性白質病変の原因・誘因は多元的であるが⁴⁾⁹⁻¹³⁾、その機序として穿通動脈の高血圧性変化¹²⁾³⁷⁾、特に髄質動脈長枝の線維性硝子様肥厚が挙げられ、これに伴う内腔の狭小化が虚血を惹起するとされる¹²⁾³⁷⁾。一方、白質病変の主座が心臓より最遠位端に当たるため、この部位の虚血は穿通動脈に生じた多発性の狭窄ばかりではなく、頸動脈狭窄症などによる灌流圧の低下でも生じやすい¹²⁾¹⁶⁾。このような脳主幹動脈の狭窄が粥状動脈硬化による点で、Lp(a) 高値に含まれる LDL コレステロール、apoB100 蛋白の関与は大きいものと考えられた。

また、血液性状の変化も白質に虚血をもたらす可能性が示唆され、例えば、低酸素血症、血小板・凝固亢進状態、過粘稠症候群などが挙げられている¹²⁾³⁸⁾。このうち、凝固亢進状態、過粘稠症候群は高フィブリノゲン血症でみられる他、kringle 4 の多い Lp(a) 低値例ではこれがフィブリン分解に競合するため、このような病態が増強される可能性がある¹⁷⁾。Tomimoto ら³⁸⁾ は Binswanger 病患者の症状増悪期に凝固・線溶系が活性化されているのを見出し、微小血栓が脳の微小循環を障害しているという。一方、無症候性多発ラクナ梗塞で検討した Kario ら³⁹⁾ は、梗塞巣と凝固亢進状態、内皮細胞障害、Lp(a) 高値 (≥ 30 mg/dL) との間に関連を認めたと、凝固亢進状態と Lp(a) 高値とは有意な関連はなかったとしている。したがって、S4 ホモ接合体を有する高齢者では apo(a) 蛋白の kringle 4 が線溶抑制・凝固亢進状態、過粘稠症候群を招来し、白質病変を進展させたものと考えられる。

結 論

Lp(a) は apo(a) 蛋白、LDL コレステロール、apoB100 蛋白から構成されており、その各々が生物学的に異なった役割を担っている。これらの組成がフェノタイプで異なるため、Lp(a) の作用は多様となり、S4 ホモ接合体を有する Lp(a) フェノタイプ (Lp(a) 低値例が多い) と Lp(a) 高値という、一見、相反する因子が leukoaraiosis の独立した因子として選択されたものと考えられた。この結果を受け、leukoaraiosis に対する治療戦略の一つとして S4 ホモ接合体を有する高齢者には線溶抑制・凝固亢進状態に注意して白質病変の進展阻止、ひいては老年症候群の予防に積極的

に取り組む必要がある。

謝 辞

本研究のデータ収集に終始協力して頂いた岡田豊博士に深謝致します。

文 献

- 1) Babikian V, Ropper AH: Binswanger's disease: a review. *Stroke* **18**: 2-12, 1987
- 2) 岩本俊彦、久保秀樹、金谷潔史：CT・MRI時代の脳卒中学：Binswanger型脳梗塞の概念、病理、成立機序と臨床。日本臨床増刊号 **51**：775-782, 1993
- 3) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H: Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* **43**: 1683-1689, 1993
- 4) Tomonaga M, Yamanouchi H, Tohgi H, Kameyama M: Clinicopathologic study of progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger type) in the elderly. *J Am Geriatr Soc* **30**: 524-529, 1982
- 5) Pullicino PM, Pordell R: 4. Computed tomography and magnetic resonance of subcortical ischemic lesions. *Advances in Neurology* 62; Cerebral Small Artery Disease. (Eds) Pullicino PM, Caplan LR, and Hommel M, Raven Press, New York, 73-92, 1993
- 6) Van Swieten JC, Caplan LR: 11. Binswanger's disease. *Advances in Neurology* 62; Cerebral Small Artery Disease. (Eds) Pullicino PM, Caplan LR, and Hommel M, Raven Press, New York, 193-211, 1993
- 7) Pantoni L, Garcia JH: Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* **28**: 652-659, 1997
- 8) Hachinski VC, Potter P, Merskey H: Leukoaraiosis: an ancient term for a new problem. *Can J Neurol Sci* **13**: 533-534, 1986
- 9) Zimmerman RD, Fleming CA, Lee BCP, Saint-Louis LA, Deck MDF: Periventricular hyperintensity as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. *AJNR* **146**: 443-450, 1986
- 10) Tarvonen-Schröder S, Røyttä M, Rähä I, Kurki T, Rajala T, Sourander L: Clinical features of leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **60**: 431-436, 1996
- 11) van Straaten ECW, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, Inzitari D, Waldemar G, Erkinjuntti T, Mäntylä R, Wahlund L-O, Barkhof F: Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlation with clinical date: the LADIS study. *Stroke* **37**: 836-840, 2006
- 12) Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Aslund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici MG, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund L-O, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D: Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to density-The LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* **24**: 51-62, 2005
- 13) 岩本俊彦：虚血性白質病変と老年症候群。日老医誌 **43**：604-607, 2006
- 14) Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M: Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* **21**: 1694-1699, 1990
- 15) Meguro K, Hatazawa J, Yamaguchi T, Itoh M, Matsuzawa T, Ono S, Miyazawa H, Hishinuma T, Yanai K, Sekita Y, Yamada K: Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* **28**: 378-383, 1990
- 16) De Reuck J: The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *Eur Neurol* **5**: 321-334, 1971
- 17) White AL, Lanford RE: Biosynthesis and metabolism of lipoprotein(a). *Current Opinion Lipid* **6**: 75-80, 1995
- 18) Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J: Lipoprotein(a) and atherothrombosis. *Current Opinion Cardiol* **8**: 814-820, 1993
- 19) Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyama M: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* **59**: 199-204, 1986
- 20) 辰巳裕之、村井敦志、宮原忠夫、藤本直規、松田実：動脈硬化の危険因子としての血清リポ蛋白(a)：リポ蛋白(a)表現型の日本人における分析と、脳梗塞患者における特徴。脳卒中 **13**：87-92, 1991
- 21) 中村喜江、岩本俊彦、杉山 壮、木暮大嗣、高崎優：血中リポ蛋白(a)濃度と頸動脈超音波断層所見。動脈硬化 **25**：137-145, 1997
- 22) Abe A, Noma A: Studies on apolipoprotein(a) phenotypes: part I. phenotype frequencies in a healthy Japanese population. *Atherosclerosis* **96**: 1-8, 1992
- 23) Abe A, Noma A, Lee YJ, Yamaguchi H: Studies on apolipoprotein(a) phenotypes: part 2. phenotype frequencies and Lp(a) concentrations in different phenotypes in patients with angiographically defined coronary artery diseases. *Atherosclerosis* **96**: 9-15, 1992
- 24) 岩本俊彦、中村喜江、杉山 壮、木暮大嗣、高崎優：高齢者の頸動脈超音波断層、頭部CT所見と血中リポ蛋白(a)濃度、レムナント様リポ蛋白濃度。脳卒中 **18**：209-216, 1996
- 25) 岩本俊彦、小泉純子、杉山 壮、阿美宗伯、清水武志、田中由利子、高崎 優：老年者における血中リ

- ポ蛋白(a) 濃度の臨床的意義：血管合併症、予後の検討。日老医誌 **36** : 535-541, 1999
- 26) Iwamoto T, Watanabe D, Umahara T, Sakurai H, Hanyu H, Kanaya K : Dual inverse effects of lipoprotein(a) on the dementia process in Japanese late-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* **4** : 64-71, 2004
- 27) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA : MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* **8** : 421-426, 1987
- 28) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL : A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* **140** : 566-572, 1982.
- 29) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington, D.C. American Psychiatric Association, 1994
- 30) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Depart of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* **34** : 939-944, 1984
- 31) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, Moody DM, O'brien MD, Yamaguchi T, Grafman J, Drayer BP, Bennett DA, Fisher M, Ogata J, Kokmen E, Beremejo F, Wolf PA, Gorelick PB, Bick KL, Pajeau AK, Bell MA, Decarli C, Culebras A, Korczyn AD, Bogousslavsky J, Hartman A, Scheinberg P : Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* **43** : 250-260, 1993
- 32) Yoshimine N, Asai K, Kuzuya F, Shimokata H : Serum lipoprotein(a) level and its distribution in healthy Japanese male subject. *動脈硬化* **20** : 539-540, 1992
- 33) 小林陽二、福島 優、大村直子、福生吉裕、赫 彰郎 : 健康診断受診者における Lp(a) 測定の意義についての検討。日老医誌 **31** : 511-517, 1994
- 34) Rainwater DL, Ludwig MJ, Haffner SM, VandeBerg JL : Lipid and lipoprotein factors associated with variation in Lp(a) density. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15** : 313-319, 1995
- 35) 山口 浩、小林俊雄、小沢秀樹、坂根浩弥、大島久美、本間康彦 : Lp(a) の血清リポ蛋白亜分画分布。動脈硬化 **23** : 255-261, 1995
- 36) Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM : Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* **128** : 2034-2041, 2005
- 37) 正和信英、吉田洋二 : 脳血管性痴呆 : 脳血管性痴呆の病理。CLINICAL NEUROSCIENCE **11** : 1324-1328, 1993
- 38) Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Osaki A, Hayashi M, Yamamoto Y : Coagulation activation in patients with Binswanger disease. *Arch Neurol* **56** : 1104-1108, 1999
- 39) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Asada R, Matsuo M : 'Silent' cerebral infarction is associated with hypercoagulability, endothelial cell damage, and high Lp(a) levels in elderly Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **16** : 734-741, 1996

Involvement of Lipoprotein(a) Phenotypes in the Etiology of Cerebral White Matter Lesion seen in the Elderly with Geriatric syndrome

Toshiki NAKAI¹⁾, Syun-ichi KOYAMA¹⁾, Hidekazu KANETAKA¹⁾,
Toshihiko IWAMOTO¹⁾, Hisayuki ARAI¹⁾²⁾

¹⁾Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University

²⁾Yuyukenkoumura Hospital

Abstract

Lipoprotein(a) [Lp(a)], an apolipoprotein(a) combined with apoB100 protein and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, has a variety of phenotypes, mainly due to the number of kringle 4 type 2 within the apolipoprotein(a), and kringle 4 type 2 is extremely similar to plasminogen. Lp(a) is well-known as a risk factor for atherosclerosis, however, the association between Lp(a) phenotypes and the etiology of cerebral white matter lesion, so-called leukoaraiosis seen commonly in the elderly, remains unclear. We therefore conducted a study in 113 elderly patients with geriatric syndrome by assessing MR images and determining the Lp(a) phenotypes. They were divided into 4 groups according to the Fazekas scale for grading leukoaraiosis, and we compared the distribution of Lp(a) phenotypes and background factors in each group. Factors related to severe leukoaraiosis were also studied by multivariate analysis. There were no significant differences in age or gender among groups. Alzheimer disease and cardioembolic stroke were frequently seen in groups without leukoaraiosis or with mild leukoaraiosis, whereas the frequencies of vascular risks, previous history of stroke and vascular dementia were high in group with severe leukoaraiosis. Multivariate analysis showed strong association of S4 homozygote of the Lp(a) phenotype to severe leukoaraiosis, indicating the S4 homozygote as an independent factor for severe leukoaraiosis as well as hypertension, a high level of Lp(a) of 40 mg/dl or more. Among all patients, a high Lp(a) level and S4 homozygote, showing a low level of Lp(a), were seen in 20.4%, respectively. This contradictory finding that high levels of Lp(a) and S4 homozygote were both associated with severe leukoaraiosis indicated the possibility of different mechanisms for developing white matter lesions; a high level of Lp(a) (LDL cholesterol and apoB100 protein rich) promotes atherosclerosis of major arteries such as the carotid artery, while S4 homozygote [low level of Lp(a), which has many kringle 4 type 2] could inhibit fibrinolytic activity with hypercoagulation mediated by competition with plasminogen. Therefore, this suggests that, for elderly individuals with the S4 homozygote, we should pay attention to microcirculatory disturbances in the brain due to fibrinolytic inhibition and hypercoagulation, and formulate aggressive treatment strategies to prevent the development of white matter lesions.

<Key words> Leukoaraiosis, Lipoprotein(a), Phenotype, Atherosclerosis, Hypercoagulability
