

はアポ(a)アイソフォームを S₄ から F 型までの 6 型に分け、アポ(a)の分子サイズ (Lp(a) 表現型) と血中 Lp(a)濃度が逆相関することを報告している。さらに、Boerwinkle らは Lp(a) の血中濃度の 90%近くがアポ(a)遺伝子によって規定されるとしている。

血清 Lp(a)値ならびに Lp(a)表現型の分布には地域・人種差のあることが指摘されている。わが国で、地域住民の多数例について Lp(a)を測定した成績はあまりない。アポ(a)アイソフォームの分子サイズと血清 Lp(a)濃度との間には強い逆相関が認められている。一般人口中における血清 Lp(a)濃度の分布は通常、低値に偏った L 字型分布を示し、また人種差も認められている。この L 字型分布や人種差もアポ(a)対立遺伝子頻度の違いがその一因とされている。

今回の沖縄地区における Lp(a)表現型の分布とそれによる血清 Lp(a)濃度は、アポ(a)分子サイズの大きい S₄ 型がもっとも高頻度で、以下分子サイズが小さくなる順に頻度が低下し、また、Null 型に次いでアポ(a)分子サイズが小さくなる順に血清 Lp(a)濃度は上昇を示した。また、吹田地区でも類似した成績が得られ、これらの結果は、欧米におけるものと一致した成績を示していた。Lp(a)表現型別に血清 Lp(a)濃度の男女差を検討すると、頻度の高いいずれの表現型においても女性が高値を示していた。また、中高年女性で血清 Lp(a)濃度は高値にあることから、閉経に伴うホルモン環境の変化ならびに LDL の上昇に伴う環境因子によるものと思われる。しかし、原因は明らかでないが、この影響は吹田地区女性に比べ、沖縄地区では軽度であった。

E. 結論

沖縄地区における血清 Lp(a)の分布は、吹田地区と同様に低値に偏った分布を示した。Lp(a)表現型の分析では、大分子のアポ(a)を有する対象で血清 Lp(a)濃度が低値となり、また、この Lp(a)表現型が高頻度に認められた。Lp(a)表現型別に血清 Lp(a)濃度の男女差を検討すると、頻度の高いいずれの表現型においても女性が高値を示していた。

以上のように、血清 Lp(a)濃度、アポ(a)表現型分布、男女差について、沖縄地区と吹田地区では同様の変化がみられた。閉経後の女性の血清脂質・リポ蛋白はいずれも動脈硬化惹起性に変化していた。沖縄地区女性における血清 Lp(a)濃度の閉経によると思われる変化は、吹田地区女性に比べ軽度であった。

共同研究者

山本 章(国立循環器病センター・研究所)
菅野 良(国立循環器病センター・研究所)
馬場俊六(国立循環器病センター・病院・
集団検診部)

砂川長彦(琉球大学・医学部・第三内科)

井関邦敏(琉球大学・医学部・第三内科)

終山幸志郎(琉球大学・医学部・第三内科)

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Sakata, T. Yamamura, K. Kario, Y. Katayama, T. Matsuyama, H. Kato, A. Yamamoto and T. Miyata: Age- and sex- related differences of plasma activated factor VII levels in children, *Thromb Haemost*, 81:910-912 1999.
- 2) A. Kawaguchi, K. Miyatake, C. Yutani, S. Beppu, M. Tsushima, T. Yamamura and A. Yamamoto: Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial

hypercholesterolemia. Am. Heart J., 137:410-418, 1999.

- 3) Y. Toyota, T. Yamamura, Y. Miyake and A. Yamamoto: Low density lipoprotein (LDL) binding affinity for the LDL receptor in hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis, 147:77-86, 1999.
 - 4) 山村 卓: レムナントリポ蛋白の代謝とその病態. The Lipid, 11:203-210, 1999.
 - 5) 山村 卓: 若年者における動脈硬化のリスクファクター. 動脈硬化, 27: (印刷中) 2000.
2. 学会発表
- 1) L. Dong, T. Yamamura, K. Weisgraber and A. Yamamoto: Session (I) "Lipoproteins and Atherosclerosis"; Mutants of apolipoprotein E and their correlations with hyperlipidemia and cardiovascular diseases. Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases 1999 April Workshop in Osaka "Genetic and Environmental Factors in Atherosclerosis", 1999.
 - 2) Y. Miyake, T. Yamamura, A. Yamamoto, K. Oi and H. Hori: Molecular analysis on the LDL receptors in two patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases 1999 April Workshop in Osaka "Genetic and Environmental Factors in Atherosclerosis", 1999.
 - 3) 山村 卓: 若年者における動脈硬化のリスクファクター. シンポジウム「若年者における粥状硬化性病変の進展とリスクファクター」, 第31回日本動脈硬化学会総会, 1999.
 - 4) 三宅康子、山村 卓、山本 章、丸山貴生、松沢佑次、岸野文一郎: LDL レセプター遺伝子 exon11 内点変異 L547V を持つ6例の FH ホモ接合体の特徴について. 第31回日本動脈硬化学会総会, 1999.
 - 5) 山村 卓: 血清コレステロール・レベルの制御因子とその異常症. シンポジウム「コレステロール研究の新情報」, 第39回日本臨床化学会年会, 1999.
 - 6) 山村 卓、菅野 良、山本 章、馬場俊六、万波俊文、緒方 絢、鶴山光仁: 一般健常者における血清 Lp(a)濃度とその変動因子. 第46回日本臨床病理学会総会, 1999.
 - 7) 山村 卓: アポE異常と動脈硬化. サテライトシンポジウム「レムナント代謝と病態—アポEとLPLを中心として—」. 平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会, 1999.
 - 8) 安 君、菅野 良、三宅 康子、河口 明人、山村 卓、山本 章: マクロファージと変性 LDL の相互作用に及ぼす Lp(a) の影響. 平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会, 1999.
 - 9) 山村 卓、菅野 良、安 君、山本 章、馬場俊六、万波俊文、緒方 絢、鶴山光仁: 血清 Lp(a)濃度に及ぼす加齢と Lp(a)表現型の影響. 第4回 Lp(a)カンファレンス, 1999.

厚生省長寿科学総合研究事業終山幸班
分担研究者報告書

脳血管性痴呆の臨床病理学的研究

分担研究者 緒方 絢 国立循環器病センター集団検診部長

脳血管性痴呆の臨床病理学的検討を行った。脳血管性痴呆のサブタイプのうち、ビンスワンガー病は小血管病として臨床および病理学的所見が均一なので、ビンスワンガー病について検討した。この病態では、脳の血管性病変がどの程度重篤であれば痴呆になるのか、他の脳血管性障害との関連はあるのか、および脳の老年性変化との関連はあるのかを検討した。17例のビンスワンガー病の脳には脳内小動脈の硬化および類線維素性壊死とそれが器質化した血管変化からなる小血管病がみられ、これらの血管病変により、皮質下白質変性およびラクナがみられた。ビンスワンガー病に特徴的な血管および脳病変とは別個に、17例中10例に皮質梗塞が、2例に脳内出血が、1例に心原性梗塞がみられた。他の脳血管性障害を合併する例がほとんどで、純粋なビンスワンガー病は少なかった。ビンスワンガー病例には、アルツハイマー病を発症する程高度の老年性変化はなかった。臨床および病理学的所見を検討すると、ビンスワンガー病の原因として、高血圧が挙げられる。低コレステロール血症者には脳内出血が起こり易いことが判っているため、ビンスワンガー病の予防あるいは治療には、高血圧に加えて、過度の低コレステロール血症に対する配慮も必要であると考察した。

キーワード：脳血管性痴呆、ビンスワンガー病、小血管病、高血圧

A. 研究目的

ビンスワンガー病は、脳血管性痴呆のうちで最も多くみられるサブタイプである。皮質下白質のびまん性の虚血性障害とラクナが基本的な病変である。臨床的には、歩行障害、パーキンソン徴候、尿失禁、仮性球麻痺、感情障害、痴呆がみられる。脳CTでは皮質下白質にびまん性の低吸収とラクナがみられる。病理学的には脳内動脈の硬化のため皮質下白

質のびまん性の虚血性変化およびラクナがみられ、他に痴呆の原因となる病変はない¹⁻⁴⁾。

ビンスワンガー病が脳血管性痴呆の代表的な病型であり、病変が均一であるため、本研究ではビンスワンガー病について検討した。

当センターの剖検例のうち、今までに17例のビンスワンガー病を経験した。ビンスワンガー病例にみられる脳血管に関する危険

因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、など）はあらゆる種類の脳血管障害の危険因子と共通のもので、ビンスワンガー病にはいかなる脳血管障害が合併しても不思議ではない。我々が経験したビンスワンガー病例に合併した脳血管障害について検討し、痴呆の原因となる脳病変の関与について考察を加えた。

B. 研究方法

臨床的に脳血管性痴呆と診断され、当センターにて剖検された症例を病理学的に検索した。脳血管性痴呆の臨床的および病理学的診断は NINDS-AIREN の基準⁵⁾に従った。痴呆の原因なることの多いアルツハイマー病の臨床診断および病理診断は、NINDS-ADRDA⁶⁾および CERAD⁷⁾の基準に従った。NINDS-AIREN の基準⁵⁾に従って、病変の性状および分布をもとに脳血管性痴呆のサブタイプの分類を行った。

剖検にて得られた脳および全身血管と臓器の病理組織学的検索を行った。ホルマリン固定後、大脳は 1cm 間隔で、小脳および脳幹は 0.5cm 間隔で水平断を行った。大脳皮質（中前頭回、上側頭回、頭頂葉）、海馬、基底核、視床、小脳、脳幹からの組織の切り出しに加えて、肉眼的病変のある部については全部を切り出し、脱水後パラフィンに包埋し、薄切標本を作製した。ヘマトキシリン・エオジン染色、マッソン・トリクローム染色、エラスチカ・ヴァンギーソン染色、PTAH 染色、コンゴー・レッド染色、ビルショウスキー染色変法、 β -A4 アミロイド蛋白の免疫染色、などによる組織学的検索を行った。

C. 研究結果

脳血管性痴呆の剖検例は 27 例あった。17 例はビンスワンガー病、8 例は脳底部の大血管（中大脳動脈、後大脳動脈）の障害による

もの、2 例は脳アミロイド・アンギオパチーを原因とする大脳皮質下白質および皮質障害例だった。

ビンスワンガー病 17 例中、男性は 15 例、女性は 2 例だった。死亡時の年齢は 59 歳から 93 歳で、平均 75.1 歳だった。痴呆になってから死亡するまでの期間は 1 年から 14 年で、平均 5.6 年だった。

ビンスワンガー病の基礎疾患として 17 例全例に高血圧がみられ、その他糖尿病が 7 例、心筋梗塞が 4 例、心房細動が 2 例、高安病が 1 例にみられた。

ビンスワンガー病例には、脳内小動脈の硝子化および線維化、類線維素性壊死およびそれが器質化した血管病変からなる小血管病がみられた。それらを原因とするびまん性の虚血性皮質下白質変性およびラクナがみられた。

17 例はいずれも痴呆になる前から皮質下白質変性とラクナがみられたものである。17 例中 1 例に痴呆になる前から脳内出血があり、他の 1 例にアテローム血栓性梗塞があった。17 例中 2 例はアテローム血栓性梗塞が痴呆発症のきっかけとなり、他の 1 例は脳内出血がそのきっかけとなっていた。17 例中 10 例に痴呆となってから死亡するまでに、アテローム血栓性梗塞が起こっていたが、このうち 1 例は死亡前 3 ヶ月以内に起こっていた。17 例中 1 例に痴呆となってから死亡するまでに脳内出血が起こっていた。17 例中 2 例に慢性硬膜下出血が見られたが、このうち 1 例は剖検時に見つかったものである。また、17 例中 1 例痴呆になってから脳挫傷を起こしていた。痴呆の経過中に起こった上記の脳血管性障害および脳挫傷は、認知機能を悪化させていた。

アテローム血栓性梗塞 10 例の内、7 例は境界領域梗塞（前大脳動脈と中大脳動脈、あ

るいは中大脳動脈と後大脳動脈との境界)で、その多くに頸部動脈の粥状硬化巣からの粥腫塞栓あるいは血栓塞栓が証明された。他の3例は中大脳動脈の粥状硬化に伴う血栓性閉塞を原因とする閉塞動脈の灌流領域の梗塞だった。

他の脳血管性障害を合併しない場合、純粋なビンスワンガー病(pure Binswanger's disease)と呼ばれている^{2,3)}。剖検時に pure Binswanger's disease だったのは2例のみである。痴呆が出現した時に pure Binswanger's disease だったのは17例中12例だった。つまり、基本となる脳病変がビンスワンガー病であっても、その病変自体が経過中に進行するし、さらに他の脳血管性障害が合併することにより、神経学的機能および認知機能の障害が進行することを17例の経過は示していた。

D. 考察

皮質下白質変性とラクナがビンスワンガー病の基本病変であるが、この様な病変が、どの程度重篤であれば痴呆をもたらすかは不明である。本研究では純粋なビンスワンガー病は数少ないことが判った。基本となる脳病変がビンスワンガー病であっても、他の脳血管障害、特に皮質梗塞を伴うことが多いことは特記すべきことである。皮質梗塞を合併する方が痴呆をもたらしやすいと解釈出来る。脳画像検査上、皮質梗塞はMRIでは検出しにくく、CTの方が検出しやすいことが知られているので、皮質下白質変性の著明なビンスワンガー病患者の脳画像を読影する場合、皮質梗塞の存在に注意しなければならない。

次に、脳の老人性変化がビンスワンガー病における痴呆の出現にどのように関与するかを考察する。本研究でビンスワンガー病と

診断した症例には、アルツハイマー病の病理学的診断基準を充たす程脳の老人性変化が高度のものはなかった。本研究では、脳血管性痴呆をもたらす病変とアルツハイマー病の原因となる病変は厳然と識別されている。しかし、ビンスワンガー病が高齢者において見られるという点は事実であり、痴呆をもたらす老年性変化と脳血管性障害の関連がどのようになっているか、今後検討しなければならない大きな問題である。

ビンスワンガー病の主な原因は高血圧である。しかし、同程度の高血圧の病歴があるのに、ビンスワンガー病となる場合とそうにならない場合がある。家族性の脳血管性痴呆、cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)⁴⁾が報告されており、この疾患がわが国においても存在することが判っている。ビンスワンガー病の原因を高血圧だけに求めず、遺伝子レベルの機序まで検討する必要があると考えられる。

最後に食生活とビンスワンガー病との関連について一考する。ビンスワンガー病の脳病変を考慮すると、第一に高血圧に配慮した食生活が望ましい。低コレステロール血症は脳内出血を誘発する因子として働いていることが判っている⁵⁾。この原因となる血管病変である類繊維素性壊死はラクナおよび皮質下白質変性の原因にもなるので、過度の低コレステロール血症を回避出来るような食生活があれば、そのようにすべきであろう。

E. 結論

ビンスワンガー病は高血圧を原因とする皮質下白質変性とラクナからなる小血管病変を基本的な脳病変とするが、これに加えて、大血管の病変による大脳皮質梗塞か境界領

域梗塞がみられることが多い。

引用文献

- 1) Rom.n GC: Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. JAMA 258: 1782-1788, 1987
- 2) Fredricksson K, Brun A, Gustafson L: Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger' s disease): A clinicopathologic study. Part 1: Clinical features. Cerebrovasc Dis 2: 82-86, 1992
- 3) Brun A, Fredricksson K, Gustafson L: Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger' s disease): A clinicopathologic study. Part 2: Pathologic features. Cerebrovasc Dis 2: 87-92, 1992
- 4) Caplan LR: Binswanger' s disease . revisited. Neurology 45: 626-633, 1995
- 5) Rom.n GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 43: 250-260, 1993
- 6) Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer' s disease: report of the NINDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer' s disease. Neurology 34: 939-944, 1984
- 7) Mirra SS, Heyman A, Mckeel D, et al: The consortium to establish a registry for Alzheimer' s disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer' s disease. Neurology 41: 479-486, 1991
- 8) Ruchoux M-M, Maurage C-A: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. J Neuropathol Exp Neurol 56: 947-964, 1997
- 9) Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 320: 904-910, 1989

F. 研究発表

- ① N. Iwai, T. Katsuya, K. Ishikawa, T. Mannami, J. Ogata, J. Higaki, T. Ogihara, T. Tanabe, S. Baba: Human prostacyclin synthase gene and hypertension. The Suita Study. Circulation, 100: 2231-2236, 1999
- ② J. Ogata: The arterial lesions underlying cerebral infarction. Neuropathology 19: 112-118, 1999
- ③ J. Ogata: Vascular dementia: The role of changes in the vessels. Alzheimer Dis Assoc Disorder 12 (Suppl 3): S22-S58, 1999
- ④ W-D. Zhang, H-Z. Bai, Y. Sawa, T. Yamakawa, K. Kadoba, K. Taniguchi, J. Masuda, J. Ogata, R. Shirakura, H. Matsuda: Association of smooth muscle cell phenotypic modulation with extracellular matrix alterations

during neointima formation in rabbit vein grafts. J Vasc Surg 30: 169-183, 1999

- ⑤ T. Sasaguri, H. Teruya, A. Ishida, T. Abumiya, J. Ogata: Linkage between α_1 adrenergic receptor and the Jak/STAT signaling pathway in vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun 268: 25-30, 2000
- ⑥ N. Nishida, J. Ogata, C. Yutani, K. Minematsu, T. Yamaguchi: Cerebral artery thrombosis as a cause of striatocapsular infarction: a histopathological case study. Cerebrovasc Dis 10: 151-154, 2000
- ⑦ 緒方 絢：痴呆性疾患の画像診断と神経病理、老年期痴呆研究会誌、11: 164-166, 1999
- ⑧ 緒方 絢：脳のアテロマトースな塞栓。脳と循環、4: 197-200, 1999
- ⑨ 緒方 絢、西田尚樹：Migration of the embolus. 脳と循環、4: 293-298, 1999

学会発表

J. Ogata, C. Yutani, K. Minematsu, H. Naritomi, G.C. Rom.n, T. Yamaguchi: Binswanger' s disease: A clinicopathological study of 17 cases. First International Congress on Vascular Dementia. Geneva. 1999 :

G. 知的所有権の取得状況
なし。