リポプロテイン(a)と網膜細動脈の動脈硬化性変化との関連について

富川 節子¹⁾, 目沢美佳子¹⁾, 良田夕里子¹⁾, 雑賀 寿和²⁾, 清水 由規²⁾
¹⁾博慈会記念総合病院眼科, ²⁾日本医科大学眼科学教室

要 約

Lipoprotein (a) (Lp (a)) は、動脈硬化性病変の独立した危険因子として注目されている。直視下で観察可能な血管である網膜細動脈の高血圧性および動脈硬化性変化と Lp (a) がどのように関連しているか、54 歳以上の 160 人(健康中・高年者 18 人を対照群として含む)を対象とし検討した。眼底所見は Scheie の分類を元にさらに細かく分類し、判定した。全症例における Lp (a) 値は眼底所見の高血圧性変化および動脈硬化性変化が強くなるにつれ高値を示す傾向が認められた。また、脳梗塞群と糖尿病群は健康中・高年者群に比し、Lp(a)値が有意に高値を示した。以上から、54 歳以上の高齢者では、網膜細動脈の病理的変化に対する Lp(a) の何らかの関連性が示唆された。また、脳梗塞群における Lp (a) と plasminogen との正の相関性は、Lp (a) の線溶系に対する関与を示唆した。(日眼会誌 97:967—974、1993)

キーワード:リポプロテイン (a), 網膜細動脈, 動脈硬化, Scheie の分類

Lipoprotein (a) and Sclerotic Changes in Retinal Arterioles

Setsuko Tomikawa¹⁾, Mikako Mezawa¹⁾, Yuriko Yoshida¹⁾, Toshikazu Saiga²⁾ and Yoshinori Shimizu²⁾

> ¹⁾Eye Clinic, Hakujikai Memorial Hospital ²⁾Department Ophthalmology Nippon Medical School

Abstract

Lipoprotein (a) (Lp(a)) has been considered an independent risk factor for arteriosclerotic disease and its role in retinal vascular changes was studied in this report. The study was made on 160 patients of age 54 and above. They were divided into four groups depending upon their clinical background with or without the presence of diabetes mellitus (DM) and cerebral infarction (CI). The retinal vascular status of the patients was studied by ophthalmoscopic examination and the findings were graded according to Scheie's classification. We found that all the patients with retinal arterial hypertension and arteriosclerosis had a significant by high level of serum Lp (a). Similarly, serum Lp (a) level was higher in the patients with DM and CI than in the control subjects. These findings suggested that Lp (a) might influence the pathological changes of senile retinal arterioles. Moreover, we found a positive linear correlation between Lp (a) and plasminogen in patients with CI. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 967—974, 1993)

Key words: Lipoprotein (a), Retinal arterioles, Sclerosis, Scheie's classification

別刷請求先:123 足立区鹿浜5-11-1 博慈会記念総合病院眼科 冨川 節子

(平成4年8月31日受付,平成5年3月16日改訂受理)

Reprint requests to: Setsuko Tomikawa, M.D. Eye Clinic, Hakujikai Memorial Hospital.

5-11-1, Shikahama, Adachi-ku 123, Japan

(Received August 31, 1992 and accepted in revised form March 16, 1993)

I 緒 言

Lipoprotein (a) (Lp(a)) は, β-リポ蛋白の遺伝的 亜型として1963年 Berg¹)によりはじめて起載、命名 された。近年, この Lp (a) が虚血性心疾患, 脳梗塞 など動脈硬化性病変の独立した危険因子として注目さ れている2)~6). さらに糖尿病においても Lp(a)値が高 値を示すことが知られている9100. 本研究は、従来より 動脈硬化がその病態の進展に対し大きく関与するとさ れている種々の疾患群(糖尿病,高血圧,脳梗塞など) を対象に血清 Lp(a)値の測定を実施し、さらには各 症例での眼底所見を観察することにより, 各疾患群に おける網膜細動脈硬化性病変の進展と血清 Lp(a)値 との関連性を検証したものである。また、Lp(a)が内 包する apolipoprotein (a) (Apo(a)) がプラスミノー ゲンと構造上の高い相同性を有すことから, プラスミ ノーゲンによるフィブリン血栓溶解反応を阻害すると の報告もある11)、そこで我々は、対象症例において眼底 所見を観察, 判定するとともにLp(a), 総コレステ ロール (TC), 中性脂肪 (TG), 遊離脂肪酸 (FFA), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), lowdensity lipoprotein cholesterol (LDL-C), アポリポ 蛋白-AI (Apo-AI), アポリポ蛋白-AII (Apo-AII), ア ポリポ蛋白-B (Apo-B), プラスミノーゲン (PLN), フィブリノーゲン (Fib), プラスミノーゲン活性 (PLNA) を測定し、それぞれの関連性を検討したの で,以下に報告する.

II 対象および方法

H。(A/V<1/3. 網膜出血)とした. 動脈硬化性変化は 網膜細動脈の血柱反射増強と走行変化を中心に S。(変 化なし), S₀₋₁(反射増強のみ軽度), S₁(反射増強+走 行変化軽度), S1-2(反射增強中等度+走行変化軽度), S₂(反射增強中等度+走行変化中等度+管径変化軽 度), S₂₋₃ (銅線動脈(-)であるが管径変化中等度), S_3 (銅線動脈 (+)) とした。これを元に、H およびSともに2度以上をScheie (+), HまたはSのいずれ かが2度以上をScheie(±), そしてHおよびSがと もに2度未満をScheie(-)とし、3段階に分けた。 また, 高血圧性変化 (+) (H(+)) とは H≥2, 高血 圧性変化(-) (H(-))は H≤1-2 とし,動脈硬化性 変化(+)(S(+))とは同様にS≥2,動脈硬化性変化 (-)(S(-))とは同様にS≦1-2とした。さらに全症 例の中から、健常対照群(C)、脳梗塞群(CI)、糖尿病 群 (DM), 糖尿病+脳梗塞群 (CID) を選別し, その 眼底所見, Lp(a), その他の生化学的検査値について 比較検討した。なお、統計処理は一元配置分散分析, 二標本 t 検定, Scheffe 型多重比較, Mann-Whitney の U検定を用いた.

III 結 果

1. 全症例の臨床的背景因子 (表 1):全症例 160 人の男/女数は 63/97, 平均年齢は 75.6±9.2 (平均値±標準偏差) 歳, 最低年齢は 54 歳, 最高年齢は 98 歳. C 群は 18 例 (11.3%), CI 群は 36 例 (22.5%), DM 群は 26 例 (16.3%), CID 群は 6 例 (3.8%), その他は 74 例 (46.3%) であった。全症例で高血圧 (HT) が認められたものは、33 例 (20.6%) であった。眼底

表1 全症例における臨床的背景因子

例 数(男性/女性)	160(63/97)
年 齢(平均値±標準偏差)	75.6 ± 9.2
高血圧(HT)	33(20.6%)
脳梗塞(CI)	36(22.5%)
糖尿病(DM)	26(16.3%)
脳梗塞+糖尿病(CID)	6(3.8%)
健常対照者(C)	18(11.3%)
その他(O)	74(46.3%)
眼底所見	
Scheie(-)	78(48.8%)
Scheie(±)	53(33.1%)
Scheie(+)	29(18.1%)

Scheie(-): HおよびSともに2度未満

Scheie(±): HまたはSのいずれかが2度以上

Scheie(+): HおよびSともに2度以上

- S grade -

表 2 全症例における血清脂質・リポ蛋白・アポリポ 蛋白の値

		例数	平均值	標準誤差
総コレステロ-	ール(mg/dl)	158	197.1	3.4
中性脂肪	(mg/dl)	158	115.2	4.9
遊離脂肪酸	$(\mu \text{Eq}/l)$	157	412.9	23.0
HDL-C	(mg/dl)	159	47.4	1.2
LDL-C	(mg/dl)	158	126.7	2.7
Lp(a)	(mg/dl)	160	31.0	1.7
アポ-A I	(mg/dl)	158	112.8	2.2
アポ-A II	(mg/dl)	158	24.5	0.6
アポ-B	(mg/dl)	158	89.2	1.7

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol LDL-C: low density lipoprotein cholesterol

表 3 全症例における血清 Lp(a) 値と血清脂質・リ ポ蛋白・アポリポ蛋白値との相関

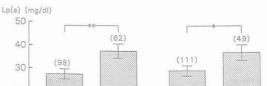
	例 数	相関係数	危険率
総コレステロール	158	0.064	0.423
中性脂肪	158	-0.086	0.283
遊離脂肪酸	157	-0.128	0.111
HDL-C	159	-0.126	0.114
LDL-C	158	0.167	0.036*
アポ-A I	158	-0.145	0.068
アポ-A II	158	-0.102	0.200
アポ-B	158	0.073	0.362

*:p<0.05

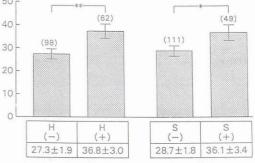
HDL-C: high density lipoprotein cholesterol LDL-C: low density lipoprotein cholesterol

所見では, Scheie (-) 群が 78 例 (48.8%), Scheie (±) 群が53例(33.1%), Scheie(+)群が29例 (18.1%) であった。HT の有無により Lp(a) 値に有 意差は認められなかった.

- 2. 全症例の血清脂質,リポ蛋白,アポリポ蛋白値(表 2): 脂質,アポリポ蛋白には異常値は認められなかっ たが、リポ蛋白のLp(a)値が高値であった。
- 3. 全症例における血清 Lp(a)値と脂質, リポ蛋白, アポリポ蛋白との相関(表3):特記すべき相関は認め られなかった.
- 4. 全症例における眼底所見と血清Lp(a)値(図1, 2): 眼底所見を高血圧性変化および動脈硬化性変 化において層別し、それぞれの Lp(a)値を測定し比 較すると、高血圧性変化(+)(H(+))では36.8±3.0 mg/dl, 高血圧性変化 (-) (H(-)) では 27.3 ± 1.9 mg/dl で H (+) の Lp (a) 値が H (-) の Lp (a)



- H grade -



全症例を眼底所見の高血圧性変化 (H grade) と硬化性変化 (S grade) で分類した時の血清 Lp(a)

H(-)it $H \leq_{1-2}$, H(+)it $H \geq 2$, S(-)it $S \leq_{1-2}$, S(+) $tt S \ge 2$.

平均值生標準誤差 ():例数 *:p< 0.05 **: p<0.01 一元配置分散分析 二標本 t 検定

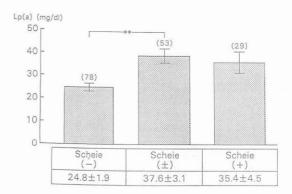


図2 全症例の眼底所見と血清 Lp(a)値.

Scheie (-): HおよびSがともに2度未満、Scheie (±): H または S が 2 度以上, Scheie (+): H および Sがともに2度以上.

平均值土標準誤差 ():例数 **:p<0.01 一元 配置分散分析 Scheffe 型多重比較

値に比し有意に高値を示した (p<0.01)。 また、動脈 硬化性変化(+)(S(+))では36.1±3.4 mg/dl,動脈 硬化性変化 (-) (S(-)) では 28.7±1.8 mg/dl で S (+) の Lp (a) 値は S (-) の Lp (a) 値に比し有意 に高値を示した (p<0.05)。 また, 高血圧性変化と動 脈硬化性変化を総合的に評価した分類では, Scheie (+) 群で 35.4±4.5 mg/dl, Scheie (±) 群で 37.6± 3.1 mg/dl, Scheie (-) 群で24.8±1.9 mg/dlと

表 4 脳梗塞, 糖尿病, 脳梗塞+糖尿病, 健常対照者各 群における臨床的背景因子

群	例数(男/女)	年齢 (平均値±標準偏差)	高血圧	
脳梗塞	36(15/21)	78.5±9.5 ¬	30/6	
糖尿病	26(8/18)	74.2±9.7	17/9	
脳梗塞+糖尿病	6(3/3)	74.4±6.9	6/0	
健常対照者	18(8/10)	70.4±7.2	17/1	

*:p<0.05

一元配置分散分析 Scheffe 型多重比較

表 5 脳梗塞,糖尿病,脳梗塞+糖尿病,健常対照者各 群における臨床的背景因子

	群	例数	平均値±標準誤 差	
	脳梗塞	35	191.3± 5.8	A 2
総コレステロール	糖尿病	26	202.4± 9.9	
(mg/dl)	脳梗塞+糖尿病	6	155.5±12.2	
	健常対照者	17	208.3 ± 12.4	
	脳梗塞	35	110.9±11.1	1110
中性脂肪	糖尿病	26	121.5 ± 18.0	
(mg/dl)	脳梗塞+糖尿病	6	99.5 ± 16.8	
	健常対照者	17	119.0 ± 15.6	
	脳梗塞	34	359.7±34.7	
遊離脂肪酸	糖尿病	26	473.8 ± 59.4	
$(\mu \text{Eq}/l)$	脳梗塞+糖尿病	6	298.3 ± 47.4	
	健常対照者	17	503.5 ± 84.9	
	脳梗塞	36	46.2± 2.7	
HDL-C	糖尿病	26	48.1± 2.9	
(mg/dl)	脳梗塞+糖尿病	6	32.0 ± 6.8	
	健常対照者	17	52.6 ± 3.5	
	脳梗塞	35	123.2± 4.4	
LDL-C	糖尿病	26	130.0 ± 7.7	
(mg/dl)	脳梗塞+糖尿病	6	103.6 ± 10.3	
	健常対照者	17	131.8 ± 10.2	
	脳梗塞	36	31.8± 3.1	
Lp(a)	糖尿病	26	37.4± 4.7	
(mg/dl)	脳梗塞+糖尿病	6	26.2 ± 3.0	¬. ···
N LH II	健常対照者	18	15.7± 2.5	7, 7
	脳梗塞	34	105.5 ± 4.5	
アポ-A I	糖尿病	26	116.5 ± 5.2	
(mg/dl)	脳梗塞+糖尿病	6	77.8 ± 12.3	٦
	健常対照者	18	127.0 ± 6.1	
	脳梗塞	34	22.1± 1.0	7
アポ-A II	糖尿病	26	25.1± 1.6	
(mg/dl)	脳梗塞+糖尿病	6	15.8 ± 2.1	77.
En Jivan	健常対照者	18	30.0± 1.8	
	脳梗塞	34	86.5± 3.0	
アポ−B	糖尿病	26	90.2± 5.3	
(mg/dl)	脳梗塞+糖尿病	6	74.7 ± 6.3	
	健常対照者	18	95.7± 6.4	THE PIPE
allocked file	*:p<(0.05	**: p<0.01	

一元配置分散分析 Scheffe 型多重比較

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol LDL-C: low density lipoprotein cholesterol

Scheie (±) 群が最高値を示し Scheie (-) 群との間 に有意差が認められた (p<0.01).

5. C, CI, DM, CID 各群における臨床的背景因子 (表 4): 各群の平均年齢はそれぞれ70.4±7.2, 78.5±9.5, 74.2±9.7, 74.4±6.9(平均值生標準偏差) 歳で、各群の年齢層はそれぞれ、54~98歳、54~98歳、 60~94歳, 65~83歳であった。CI群はC群に比し有 意に高年齢であった (p<0.05)。 また、それぞれの群 の HT の合併には有意差は認められなかった.

6. C, CI, DM, CID 各群における血清脂質, リポ 蛋白、アポリポ蛋白の値(表5):脂質は各群の間に有 意差は認められなかった。リポ蛋白においてはLp(a) 値が、CI 群で 31.8±3.1 mg/dl, C 群で 15.7±2.5 mg/

表 6 脳梗塞,糖尿病,脳梗塞+糖尿病,健常対照者各 群における眼底所見別各群の臨床的背景因子

		Scheie の分類	例数	平均値±標準誤差	
総コレステロ	ール	_	47	196.6± 6.7	
(mg/dl)		±	28	196.5± 8.3	
		+	9	187.4±13.6	
中性脂肪		8	47	128.4 ± 12.6	
(mg/dl)		±	28	103.0± 8.5	
		+	9	82.9 ± 15.3	
遊離脂肪酸		_	47	395.7±34.6	
$(\mu \text{Eq}/l)$		±	27	531.9 ± 61.0	**
		+	9	215.6±42.9	
HDL-C		efent e me	47	47.2± 2.3	
(mg/dl)		\pm	28	45.4 ± 3.4	
		+	10	51.1 ± 2.7	
LDL-C		-	47	123.7 ± 5.1	
(mg/dl)		±	28	130.6 ± 6.5	
		+	9	120.3 ± 10.7	
Lp(a)		_	48	25.4± 2.7 —	71
(mg/dl)		±	28	37.6± 4.3	•
		+	10	28.3 ± 4.1	
アポ-A I		-	48	114.2 ± 4.3	
(mg/dl)		±	27	107.1± 5.9	
		+	9	110.9 ± 4.8	
アポ-A II		100	48	25.8 ± 1.3	
(mg/dl)		±	27	22.9 ± 1.2	
		+	9	20.8± 2.5	
アポ-B			48	90.3± 3.4	
(mg/dl)		±	27	89.6± 4.3	
		+	9	78.4 ± 7.3	

*: p<0.05 **: p<0.01

一元配置分散分析 Scheffe 型多重比較

Scheie(-): HおよびSがともに2度未満

Scheie(±): HまたはSが2度以上

Scheie(+): HおよびSがともに2度以上

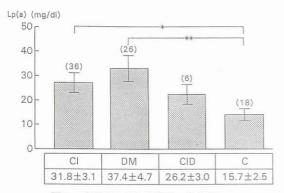


図3 各群における血清 Lp (a) 値.

CI: 脳梗塞群, DM: 糖尿病群, CID: 脳梗塞+糖尿病群, C: 健常対照群

平均值 \pm 標準誤差 ():例数 *: p < 0.05 **: p < 0.01 一元配置分散分析 Scheffe 型多重比較

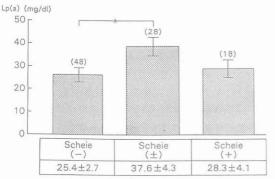


図4 脳梗塞,糖尿病,脳梗塞+糖尿病,健常対照者 各群全体の眼底所見別血清 Lp(a)値.

平均值士標準誤差 ():例数 *:p<0.05 一元配置分散分析 Scheffe 型多重比較

dl, CI 群は C 群に比し有意に高値を示した(p<0.05). DM 群では 37.4 ± 4.7 mg/dl で,C 群に比し有意に高値を示した (p<0.01). Apo-AI では CID 群が 77.8 ± 12.3 mg/dl, C 群が 127.0 ± 6.1 mg/dl で,CID 群は C 群に比し有意に低値を示した(p<0.01). DM 群では 116.5 ± 5.2 mg/dl で,CID 群は DM 群に比し低値を示した(p<0.05). Apo-AII では CI 群が 22.1 ± 1.0 mg/dl, CID 群が 15.8 ± 2.1 mg/dl, C群が 30.0 ± 1.8 mg/dl で,CI 群と CID 群はいずれも C 群に比し有意に低値を示した(p<0.01). また,DM 群では 25.1 ± 1.6 mg/dl で CID 群は DM 群よ りも有意に低値を示した(p<0.05). 各群において,HT の有無における各検査値の差は認められなかった。

7. C, CI, DM, CID 群全例を眼底所見別に分けた

表 7 脳梗塞, 糖尿病, 脳梗塞+糖尿病, 健常対照者各 群おける血清 Lp(a) と血清脂質・リポ蛋白・アポリ ポ蛋白との相関

	例数	相関係数	危険率
総コレステロール	84	0.066	0.553
中性脂肪	84	-0.080	0.470
遊離脂肪酸	83	-0.075	0.503
HDL-C	85	-0.154	0.160
LDL-C	84	0.190	0.084
アポ-A I	84	-0.193	0.079
アポ-A II	84	-0.122	0.268
アポ-B	84	0.034	0.759

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol LDL-C: low density lipoprotein cholesterol

表 8 健常対照者群 (C), 脳梗塞群 (CI) における血清 $\mathbf{Lp}(\mathbf{a})$ 値と血清脂質・リポ蛋白・アポリポ蛋白・フィブ リノーゲン (\mathbf{Fib}) ・プラスミノーゲン活性 (\mathbf{PLNA}) 値との相関

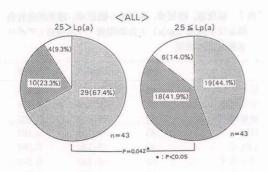
	健常対照者群			脳梗塞群		
	例数	相関係数	危険率	例数	相関係数	危険率
総コレステロール	17	0.358	0.158	41	0.240	0.131
中性脂肪	17	-0.189	0.467	41	0.073	0.650
遊離脂肪酸	17	0.157	0.547	40	0.213	0.189
HDL-C	17	0.576	0.016*	42	-0.049	0.756
LDL-C	17	0.297	0.247	41	0.318	0.043*
アポ-A I	18	0.473	0.048*	40	0.008	0.962
アポ-A II	18	0.257	0.304	40	0.166	0.305
アポ-B	18	0.072	0.775	40	0.244	0.128
Fib	15	0.256	0.357	37	-0.022	0.899
PLN	15	0.342	0.212	39	0.373	0.019*
PLNA	15	0.296	0.284	39	-0.190	0.247

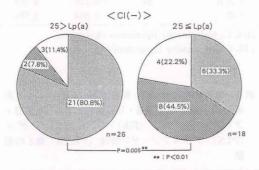
*:p<0.05

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol LDL-C: low density lipoprotein cholesterol

場合の血清脂質,リポ蛋白,アポリポ蛋白の値(表 6 ,図 3 , 4):FFA において,Scheie (+) 群は 215.6 ± 42.9 mEq/l,Scheie (-) 群は 395.7 ± 34.6 mEq/l で Scheie (+) 群は Scheie (-) 群より有意に低値を示した(p<0.01)。Lp (a) は Scheie (\pm) 群で 37.6 ± 4.3 mg/dl,Scheie (-) 群 で 25.4 ± 2.7 mg/dl で Scheie (\pm) 群の Lp (a) 値は Scheie (-) 群の Lp (a) 値より有意に高値を示した(p<0.05)。

8. C, CI, DM, CID 群における血清 Lp (a) と脂質, リポ蛋白, アポリポ蛋白との相関(表 7): いずれも Lp (a) との相関関係は認められなかった.





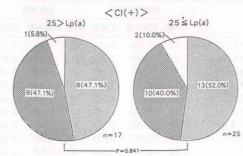


図5 血清 Lp (a) 値の高低による眼底所見. □ : Scheie (-) □ : Scheie (±) □ : Scheie (+) n=例数, Mann-Whitney の U 検定

9. C, CI 群における血清 Lp (a) 値と脂質、リポ蛋白、アポリポ蛋白、Fib、PLN、PLNA と各値との相関(表 8): C 群において、HDL-C と相関係数 r=0.576 (p<0.06) で有意な相関関係を認めた。また、Apo-AI とも r=0.473 (p<0.05) で有意な相関傾向を認めた。CI 群においては LDL-C(r=0.318, p<0.05)、PLNA (r=0.373, p<0.05) との間に有意な相関傾向が認められた。

10. Lp (a) 値の高低による眼底所見 (図 5): CI, DM, CID, C 全 86 例については Lp(a) < 25 mg/dl の群に比し、Lp(a) \ge 25 mg/dl の群において眼底所見の変化が大きい症例が高頻度に認められた(p<0.05).

CI(-) 群 44 例においても $Lp(a) \ge 25 \, mg/dl$ の症例 の方が $Lp(a) < 25 \, mg/dl$ の症例より Scheie (\pm) , Scheie (+) 群が有意に多く認められた(p < 0.005)。 しかし,CI(+)群においては有意差は認められなかった。

IV 考 按

Lp (a) は、1963年/ルウェーの Berg¹⁾によって、 低比重リポ蛋白(LDL)の遺伝的変異型として初めて 報告された。その構造中の蛋白部分は、LDL にも存在 する ApoB-100 とそれに S-S 結合した Apo(a)から成 る。1972年、粥状硬化との関係が報告14)されて以来、 Lp(a)は本疾患の独立した危険因子として注目される ようになった。Murai⁶は脳梗塞とLp(a)について、 特に皮質枝群では対照群に比し、有意に高値を示すと 報告している。Lp(a)と冠動脈疾患との関係にも多く の研究が成されており2)~4)6),独立した危険因子と考え られるようになった. Kostner2)は76人の心筋梗塞既 往者と107人の対照群を比較し、Lp(a)値50 mg/dl 以上では心筋梗塞の相対的危険度は 2.3 倍, 30 mg/dl 以上では1.75倍としている。糖尿病とLp(a)につい てもいくつか報告があり9)10)15)16),糖尿病網膜症につい ては増殖型網膜症でLp(a)値が高値を示したとして いる10)17)

今回の報告から、Lp(a)は他の atherogenic factor (TC), LDL-C, HDL-C, Apo-B のいずれとも相関せ ず、これは従来の報告と一致していた60. このことは Lp(a)が他の因子と連動せず、生体内において独立し たリポ蛋白として存在するものであることが示唆され た. また, CI 群における Apo-AI, Apo-AII が C 群に 比し, 有意な低値を示したことも諸家の報告と一致し ていた18) Lp(a)が網膜細動脈硬化にどの程度関与し ているのかについては不明であるが、眼底における網 膜細動脈の高血圧性変化、動脈硬化性変化のある程度 強い症例ほど Lp(a)値が高い傾向が認められ、網膜 細動脈硬化に基づく眼底変化に対し, 何らかの関与が 示唆された. Lp(a)による動脈硬化発症機序について は未だ統一した見解はなく, 各分野において研究が続 けられている。代表的なものの1つは血管壁内でLp (a) が glycosaminoglycan に結合し、macrophage に 取り込まれることで macrophage の泡沫化を促進し、 粥腫形成を助長するというものである19)20). もう1つ は、Lp(a)が内包するアポ蛋白であるApo(a)がプ ラスミノーゲンとの高い構造上の相同性が認められて

おり、このことが生体内におけるLp(a)の動態を推 察する上で重要な背景となっている。 すなわち, 何ら かの組織障害に伴い,血液の過凝固状態が発現するこ とで形成されたフィブリン血栓に対して Apo(a) がプ ラスミノーゲンと同様の親和性を有し、プラスミノー ゲンのフィブリン血栓に対する結合を競合的に阻害す るため、線溶活性が抑制されるという仮説が成立す 化因子(t-PA)の活性を抑制し得ることも示唆されて いる22)。また、もう一つの生理的意義として破壊組織の 修復機構にLp(a)が働いているとの報告もある²³⁾。 これら一連の反応が, 障害の進展途上にある網膜細動 脈内に起こり得るとすれば、網膜細動脈の循環不全が さらに助長され, 血管障害の進展を促進させる可能性 が十分考え得るであろう。また,血管内皮細胞の破壊 に伴い macrophage の遊走が起こり, ここに高 LP(a) 血症状態が共存すれば、Lp(a)はLDLと同様にmacrophage 内へ取り込まれ泡沫化を促し,これが網膜細 動脈内において粥腫形成をもたらす可能性が考えられ る.

従来は、網膜細動脈には粥腫形成の場となる内膜弾性線維が欠如していることから弼状硬化を起こさないといわれてきたが、放射線網膜症、腎性網膜症においてアテローム変性を観察した報告があり 24)、粥腫形成も起こり得る可能性も示唆されている。 今回の報告でも Scheie (\pm) 群の Lp (a) が Scheie (-) 群に比し有意な高値を示しており、血中 Lp (a) と眼底病変との因果関係について、さらに慎重な検討を加える必要があると思われる。 Scheie(+)群の Lp(a)は、 Scheie(-) 群の Lp (a) に比し高値ではあるが有意差は認められず、これはかなり変化が進んだ Scheie(+) 群になると肝臓からの Lp (a) 合成に抑制がかかるためとも考えられるが、これは血管の病理学的検索を待たねばならない。

眼科医が網膜細動脈の血柱反射亢進,交叉現象として捕える動脈硬化性変化は細動脈硬化であり,その変化は高血圧症と密接に関係している。高血圧が持続し,血管径が機能的狭細から器質的狭細へ移行してくると,中膜壊死と外膜の肥厚によって血管壁が著しく増加した膠原線維などの結合組織成分に置き変わる。これが硬化性変化の本態であるという吉本²³⁾の報告がある。しかしながら,高血圧症の既往と血中 Lp(a) 値との間には特筆すべき関連性は認められず, Lp(a)が網膜細動脈硬化の進展に促進的に関与するものであれ

ば、高血圧症とともに病変の推移に対する独立した危 険因子の一つと捕える必要があるのかもしれない。ま た, 今回対象とした各群(CI, DM, CID, C群)の年 齢分布を検証すると、CI 群が 78.5±9.5 (平均値±標 準偏差)歳と最も高齢であり、C群との間に有意な差を 認めている。一般に動脈硬化の進展に対する加齢の影 響は十分に考慮する必要があるが、本症例では網膜細 動脈の硬化度別に年齢を比較しているが、有意な差は 認められず, Scheie (-): 73.9±8.9, Scheie (±): 79.9±9.1, Scheie(+):71.8±7.7歳であった。さら に, 各臨床検査値と年齢との間にも一定の相関性を見 出すことはできなかった。すなわち、Lp(a)を中心と した各臨床検査値の眼底血管変化との関連性, さらに は, その内科的動脈硬化性疾患における病態診断上の 意義を考察する上で,加齢の影響が大きく関与する因 子であるとは考え難い. 今回の報告では, 内科領域に おいて高率に動脈硬化を併発, あるいはそれを成因と して病態が進展するとされている種々の疾患群を対象 に血中 Lp(a)値を検証している. その結果, これら 病変を有する群では明らかな高 Lp(a)値傾向を認め、 さらに, それは網膜細動脈病変の程度とも相関傾向を 示していることから、眼底の血管病変が内科領域にお ける動脈硬化性病変の進展を観察する上で一つの指標 となる可能性が示唆された. それとともに全身性の因 子である血中 Lp(a)が眼底の血管病変と何らかの関 連性を有することから、眼科領域における血中 Lp(a) 値, さらには他の脂質値などの測定は種々の眼病変の 病態を把握する上で非常に有意義なものであると思わ れる. 今後ともこの分野において我々を含め、多くの 研究者による検討が必要であろう.

本論文の要旨は、第96回日本眼科学会総会(1992年5月7~9日横浜)にて発表した。統計処理に御協力いただいた(株)三和化学研究所紺野昌洋氏に感謝いたします。

文 献

- Berg K: A new serum type system in man
 -the Lp system. Acta Path Microbiol Scand 59: 369—382, 1963.
- Kostner GM, Avogaro P, Gazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB: Lipoprotein LP(a) and the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis 38:51—61, 1981.
- Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. JAMA 256: 2540-2544, 1986.

- 4) Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Gotto AM Jr: Association of levels of lipoprotein LP(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation 74: 758—776.
 - 5) Murai A, Tanaka T, Miyahara T, Kameyama M: Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. Stroke 12:167-172, 1981.
 - 6) 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
 - Urakami K, Mura T, Takahashi K: Lp(a) Lipoprotein in Cerebrovascular Disease and Dementia. Jpn J Psychi Neuro 41: 743-748, 1987
 - 8) Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G: Lipoprotein(a) is an Independent Risk Factor for Myocardial Infarctionate a Young Age. Clin Chem 36: 20-23, 1990.
 - 9) Mertz DP, Bürveinich K: Unterschiedlich Werte von Lipoprotein LP (a) bei erwachsenen Diabetikern in Abhängigkeit von der Therapieform. Klin Wochenschr 63: 648—650, 1985.
- 10) **牧野和彦, 阿部 彰, 野間昭夫**:糖尿病と Lp(a). 現代医療 22:2709-2712, 1990.
- Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM: Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation. Arteriosclerosis 10: 240, 1990.
- 12) Friedewald WT, Levey RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18: 499—502, 1972.
- 13) Scheie HG: Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. Arch Ophthal 49: 117—138, 1953.
- 14) Dahlen G, Erleson C, Furberg C, Lundquist K, Svardsud K: Studies on an extra prelipo-

- protein fraction. Acta Med Scand Suppl 531:1—29, 1972.
- 15) 牧野和彦, 前田悟司, 阿部 彰, 川出眞坂, 野間昭夫, 安田圭吾, 他:インスリン非依存性糖尿病における Lp(a)リポ蛋白について. 動脈硬化 18:833 -836,1990.
- 16) **牧野和彦**: II 型糖尿病における Lp(a)リポ蛋白 値, 岐阜大医紀 35:111-128,1987.
- 17) 森 久也, 葛山あゆ子, 千丸博司, 加嶋 敬, 大橋 謙次, 中林富雄, 他:DMR と血中 Lp(a). 動脈硬 化 18:1045, 1990.
- 18) 櫻林郁之介, 五島雄一郎: 健常人における血清ア ポリポ蛋白(A-I, A-II, B)値. 臨床病理 34:1401 -1407, 1986
- 19) Varga MB, Gruber E, Rotheneder M, Zechner R, Kostner GM: Interaction of lipoprotein Lp(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta. Arteriosclerosis 8: 851—857, 1988.
- 20) Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U: Detection and Qualification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. Arteriosclerosis 9: 579—592, 1989.
- 21) 内藤周幸: Q & A, Lp(a)とはなんですか? 現代 医療 22:101-104, 1990.
- 22) Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL: Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells (a potential mechanism in thrombogenesis). J Biological Chem 266: 2459 —2465, 1991.
- 23) 野間昭夫: Lp(a). 現代医療 22: 2114-2116, 1990.
- 24) 吉本弘志:高血圧性眼底病変の病理。あたらしい 眼科 5:11-20,1988.
- 25) 木村 毅, 松橋英昭, 石井敦子: 人眼網膜血管における透過性亢進の形態学的研究―特に有窓型内皮細胞とアテローム変性の存在について. 日眼会誌87:1199-1211, 1983.