

冠攣縮性虚血性心疾患患者の予後と HDL コレステロール値の変動との関連について

Increased HDL-Cholesterol Level Improves the Prognosis in Patients With Coronary Vasospasm

三羽 邦久
宮城 裕子
藤田 正俊
井上 博Kunihisa MIWA
Yuko MIYAGI
Masatoshi FUJITA
Hiroshi INOUE

Abstract

Cardiovascular events were analyzed in the subset of 49 consecutive patients with vasospastic coronary artery disease who underwent diagnostic coronary arteriography from December, 1987 to March, 1991 to confirm coronary artery spasm during anginal attacks. During the follow-up period (30 ± 14 months, mean \pm SEM), seven patients had cardiovascular accidents including acute myocardial infarction, unstable angina, and stroke (group A), while the remaining 42 patients were event-free (group B). Current smokers at the end of the follow-up period were more common in group A (71%) than in group B (12%) ($p < 0.01$). Serum total-cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels were not significantly different between the two groups before or after the follow-up period. The baseline high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level also did not differ between group A (32.5 ± 8.3 mg/dl) and group B (41.0 ± 12.9 mg/dl). However, the HDL-C level significantly increased during the follow-up period in group B (Δ HDL-C 6.1 ± 9.4 mg/dl) ($p < 0.01$), but not in group A (Δ HDL-C -3.3 ± 7.2 mg/dl). The HDL-C level at the end of the follow-up period in group A (29.2 ± 9.0 mg/dl) was significantly lower than in group B (47.1 ± 11.5 mg/dl) ($p < 0.01$). Cardiovascular accidents were significantly more common in current smokers (50%) ($p < 0.01$) than in current nonsmokers (5%) after the follow-up. The HDL-C level significantly increased in nonsmokers including quitters (Δ HDL-C 5.9 ± 9.6 mg/dl) ($p < 0.05$) but did not increase in smokers (Δ HDL-C 0.4 ± 9.1 mg/dl) after the follow-up. Sustained low HDL-C level during the follow-up indicates cardiovascular events are more likely in patients with coronary spasm. The increase in HDL-C level after cessation of smoking is important for a favorable prognosis.

Key Words

coronary spasm, prognosis, high density lipoprotein-cholesterol, smoking, cardiovascular accident

はじめに

冠攣縮は急性心筋虚血の発生に関与するが^{1,2)}、冠動脈硬化の進展にも密接な関連を有する^{3,4)}。しかし冠攣縮の病態生理学的機序は十分には解明されていない。疫学的検討から、血中高比重リポたんぱく (HDL-C) の低値と冠動脈硬化性疾患罹患率との関連が示されている⁵⁾。Helsinki Study では、薬物治療による HDL-C 値の上昇は、致死性および非致死性急性心筋梗塞の発症率

減少を伴うことが判明した⁶⁾。近年の臨床的検討では、血中 HDL-C 値と正常冠動脈の acetylcholine による造影上の拡張反応間には正相関が認められ、冠動脈内皮機能に対する HDL-C 高値の好影響が示唆された⁷⁾。

一方、総コレステロール値、低比重リポたんぱく (LDL-C) 値と acetylcholine による血管弛緩反応との間には有意な相関を認めなかった。また多数の冠動脈造影症例の検討から、冠攣縮の有無を有意に弁別する因子として、喫煙とともに血中 HDL-C 値が指摘されて

いる⁹⁾。血中 HDL-C 値は喫煙、食事、アルコール、運動、薬剤など種々の因子により影響される。冠攣縮を有する冠動脈疾患患者の予後に及ぼす血中 HDL-C 値の変動の意義は、いまだ検討されていない。本研究では冠攣縮疾患の総コレステロール、トリグリセリド、LDL-C、HDL-C の各値を追跡し、予後に及ぼす意義を喫煙状況とともに検討した。

対象と方法

1. 対象

1987年12月-1991年3月に当院に入院し、冠動脈造影を行い、退院後少なくとも1年以上、外来通院している連続49例の冠攣縮性虚血性心疾患患者を対象とした。全例において冠動脈内 acetylcholine 注入試験⁹⁾で虚血性心電図変化または狭心痛を伴う90%以上の一過性冠収縮(冠攣縮)が誘発された。男42例、女7例で、平均年齢57±12歳。そのうちの29例は安静時自然発作でST上昇の確認された異型狭心症であり、11例は冠攣縮性狭心症、残る9例は陳旧性心筋梗塞であった。全例 Ca 拮抗薬投与を含めた内科的治療により日常生活では発作が生じなくなったので退院し、1ヵ月に1度の外来通院となった。原則として nifedipine は40-80 mg/day, diltiazem は90-180 mg/day を投与した。全員に禁煙、体重のコントロール、適度の運動を含めた生活指導を行った。外来受診時ごとに喫煙状況を記録した。交感神経 β 受容体遮断薬、HMGCoA 還元酵素阻害薬、probucol, cholestyramine, fibrate などの高脂血症治療薬投与者はあらかじめ除外した。

2. 方法

3ヵ月ごとに空腹時採血を行った。総コレステロール値は血清で直接測定し、HDL-C 値は超低比重リポたんぱくコレステロールと LDL-C をデキストラン塩化マグネシウムで沈降させた後、酵素法で測定した。血清トリグリセリド値はリパーゼエステラーゼで酵素的加水分解後、グリセロールを測定することにより定量した。LDL-C 値は次の式により算出した。

$$\text{LDL-C} = \text{総コレステロール} - (\text{HDL-C}) - \text{TG}/5$$

(TG = triglyceride)

尿コチニンを ¹²⁵I 標識コチニンと抗コチニンウサギ抗血清を用いたラジオイムノアッセイで定量し、50 ng/ml 以上を喫煙者とした¹⁰⁾。

致死のおよび非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害および心臓死を基本的終点とした。心筋梗塞は遷延性の胸痛、特徴的心電図変化および酵素変動より診断した。不安定狭心症は T 波の陰転などの虚血性心電図変化が一過性に15分以上持続する遷延型狭心症または発作の頻度、閾値の変化がみられる増悪型狭心症と定義した。

数値の平均±標準偏差として表現した。2群間の血清脂質値の解析は Student's *t*-test を、2群間の頻度の比較には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差とした。

結 果

平均30±14ヵ月間追跡した。心血管事故が7例に発生した。急性心筋梗塞3例、不安定狭心症2例、脳卒中2例であった。死亡例はなかった。

心血管事故の有無により、事故群7例と非事故群42例の2群に分類した。両群の臨床データと脂質値を Table 1 に示す。追跡後の脂質値は終点に最も近いデータ(ただし、心血管事故以前)を用いた。糖尿病、高血圧、有意器質的冠動脈狭窄の頻度は両群間に有意差はなかった。現喫煙者は追跡前には両群ともに多く、有意差を認めなかったが、追跡後は事故群71%、非事故群12%と有意差を認めた。禁煙者は事故群(29%)より非事故群(85%)が有意に多かった。総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL-C 値にも追跡前後ともに両群間に有意差を認めなかった。追跡後の HDL-C 値は、追跡前に比し事故群でやや減少傾向だったのに対し、非事故群では有意に増加した。事故群および非事故群の追跡後の HDL-C 値は、それぞれ 29.2 ± 9.0 , 47.1 ± 11.5 mg/dl であり、事故群が非事故群より有意に低値となった。

次に追跡前の低 HDL-C 患者(< 40 mg/dl)で比較した (Table 2)。事故群5例、非事故群21例が該当した。HDL-C 値は追跡前には両群間で有意差を認めなかったが、追跡後には事故群の HDL-C 値(24.9 ± 6.2 mg/dl)は非事故群(41.4 ± 8.8 mg/dl)より有意に($p < 0.01$)低かった。事故群の HDL-C 値の変化(Δ HDL-C -3.3 ± 8.6 mg/dl)は非事故群(10.2 ± 7.9 mg/dl)より有意に($p < 0.01$)低値であった。非事故群では HDL-C 値の有意な($p < 0.01$)増加がみられたのに対し、事故群では増加がみられなかった。

追跡期間後の喫煙者と非喫煙者の比較を Table 3 に

Table 1 Clinical data and serum lipid profile changes in patients

	Patients with cardiovascular events	Patients without cardiovascular events	p value
No. of patients	7	42	NS
Male/female	7/0	35/7	NS
Age (yrs)	59±2	57±9	NS
Diabetes mellitus	1 (14%)	4 (10%)	NS
Hypertension	2 (29%)	9 (21%)	NS
Current smokers			
Baseline	7 (100%)	33 (79%)	NS
After follow-up	5 (71%)	5 (12%)	<0.01
Quitters	2 (29%)	28 (85%)	<0.05
Significant (≥75%)			
Organic coronary stenosis	5 (71%)	17 (40%)	NS
Total cholesterol (mg/dl)			
Baseline	212±18	204±36	NS
After follow-up	208±30	208±33	NS
Triglyceride (mg/dl)			
Baseline	174±48	161±68	NS
After follow-up	173±80	144±56	NS
LDL-C (mg/dl)			
Baseline	145±18	131±36	NS
After follow-up	144±36	133±34	NS
HDL-C (mg/dl)			
Baseline	32.5±8.3	41.0±12.9	NS
After follow-up	29.2±9.0	47.1±11.5*	<0.01
ΔHDL-C (mg/dl)	-3.3±7.2	6.1±9.4	<0.01

mean±SD *p<0.05 vs baseline

HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; NS=not significant

Table 2 Serum HDL-C level changes in patients with lower HDL-C levels (<40 mg/dl)

	Patients with cardiovascular events	Patients without cardiovascular events	p value
No. of patients	5	21	NS
Male/female	5/0	17/4	NS
Age (yrs)	60±2	55±2	NS
Current smokers	3 (60%)	3 (14%)	NS
HDL-C (mg/dl)			
Baseline	28.2±4.4	31.2±5.3	NS
After follow-up	24.9±6.2	41.4±8.8*	<0.01
ΔHDL-C (mg/dl)	-3.3±8.6	10.2±7.9	<0.01

mean±SD *p<0.05 vs baseline

Abbreviations as in Table 1.

示す。非喫煙者 39 例には 30 例 (77%) の追跡前喫煙者 (禁煙者) が含まれていた。喫煙者は非喫煙者より有意に事故率が高かった (50 vs 5%, $p<0.01$)。HDL-C 値は

Table 3 Serum HDL-C level changes in current smokers and non-smokers after follow-up

	Smokers	Nonsmokers†	p value
No. of patients	10	39	
Male/female	10/0	32/7	NS
Age (yrs)	56±8	58±10	
Cardiovascular events	5 (50%)	2 (5%)	<0.01
HDL-C (mg/dl)			
Baseline	39.1±15.4	39.9±12.1	NS
After follow-up	39.5±13.7	45.9±12.3*	NS
ΔHDL-C (mg/dl)	0.4±9.1	5.9±9.6	<0.05

mean±SD *p<0.05 vs baseline

†including quitters

Abbreviations as in Table 1.

追跡前には差がなかったが、喫煙者では追跡後も変化せず (ΔHDL-C 0.4±9.1 mg/dl), 非喫煙者では有意に ($p<0.05$) 増加した (ΔHDL-C 5.9±9.6 mg/dl)。

考 察

本研究により血清 HDL-C 値の増加に伴って心血管事故頻度が減少することが明らかになった。追跡後の喫煙者の頻度は非事故群より事故群で有意に高率であった。禁煙による HDL-C 値の上昇の機序は不明ではあるが、禁煙による HDL-C 値の上昇¹¹⁾ がおそらく予後の改善に有意に貢献しているものと考えられる。

疫学的調査によれば血中 HDL-C 値は冠動脈疾患の発症率と密接な負の相関関係を有することが明らかになっている¹²⁾。最近、ヒトアポ AI を発現するトランスジェニックマウスにおいては、血中 HDL-C と HDL-C の主要な構成成分であるアポ AI が高値となり、動脈硬化食で飼育しても動脈硬化の早期発現が抑制されることが報告され、HDL-C は直接の抗動脈硬化作用を有することが示された¹³⁾。高コレステロール食で飼育した動脈硬化動物モデルでは、HDL-C を静脈内投与すると、動脈硬化の進展が防止されるばかりではなく、大動脈にできた脂肪線条と脂質沈着の退縮がみられることが確かめられた^{14,15)}。HDL-C の抗動脈硬化作用機序として、コレステロールの逆転送作用¹⁶⁾ の他、LDL の抗酸化作用¹⁷⁾、プロスタサイクリン産生の増加¹⁸⁾、血小板凝集抑制¹⁹⁾、抗血栓作用²⁰⁾、プロスタサイクリン安定化作用²¹⁾ や血管内皮細胞の再生促進²²⁾ などが考えられる。

最近、HDL-C 値と acetylcholine による冠動脈拡張度との正の相関が、正常血管でも動脈硬化血管でも認め

られることが報告された⁷⁾。このことはHDL-Cが正常な血管内皮機能を促進することを示唆する。HDL-Cの作用は内皮依存性弛緩物質の遊離に対する直接効果あるいは内皮細胞の増殖作用による二次的効果と考えられる。HDL-C値上昇の臨床的利点は、少なくとも一部は内皮機能と血管反応性に対する作用に関連しているようである。Matsudaらによる最近の報告では、HDL-Cは酸化LDLからlysophosphatidylcholineを除去し、この物質の血管内皮に対する作用を防止することによって酸化LDLによる内皮依存性弛緩能低下作用を抑制することが認められた²³⁾。HDL-Cは抗動脈硬化作用以外に、動脈硬化血管において内皮依存性血管弛緩能に対して有益な効果を発揮し、動脈硬化を生じた冠動脈の冠攣縮に対する感受性を低下させると考えられる。

事故群患者でみられた血管事故が、冠動脈の易攣縮性に関連したものであるか否かは不明である。冠攣縮患者の予後に対するHDL-C値の意義を明確にするためには、多数例でさらに検討を深める必要があろう。

動脈硬化におけるHDL-Cの重要性はすでにはっきり確立したように思われるが、冠攣縮に対する血清HDL-Cの防御硬化の機序を明らかにするためには今後の研究を待たなければならない。

禁煙を含めた生活様式の修正により達成できる血清HDL-C値の上昇が冠攣縮患者の血管事故発生頻度の減少に重要に関係している可能性が本研究により示された。

結 論

冠攣縮を有する虚血性心疾患患者の追跡中、血清HDL-Cの持続低値は心血管事故の発生を予測させる。禁煙によるHDL-C値の上昇が予後の改善に重要である。

ウサギ抗コチニン抗血清を提供していただいた宮崎医科大学第三内科 松倉 茂教授に感謝いたします。

要 約

1987年12月-1991年3月に当院へ入院し、発作中の冠動脈攣縮が冠動脈造影で確認された連続49例の冠攣縮性虚血性心疾患患者を対象として、心血管事故の予後を調査した。30±14ヵ月間の追跡期間中、死亡例はなく、7例に心血管事故(急性心筋梗塞3例、不安定狭心症2例、脳卒中2例)が発生した。喫煙者率は追跡前は有意差を認めなかったが、追跡後は事故群(71%)は非事故群(12%)より有意に高かった($p<0.01$)。血清総コレステロール、低比重リポたんぱくおよびトリグリセリド値には、追跡前後とも、事故群と非事故群の間に有意差を認めなかった。高比重リポたんぱくコレステロール(HDL-C)値は追跡前には事故群 32.5 ± 8.3 、非事故群 41.0 ± 12.9 mg/dlと事故群で低い傾向にあり、非事故群でHDL-C値は有意に増加したが($p<0.01$)(Δ HDL-C 9.4 ± 1.5 mg/dl)、事故群では減少傾向(Δ HDL-C -3.3 ± 7.2 mg/dl)にあった。追跡後は事故群で 29.2 ± 9.0 、非事故群で 47.1 ± 11.5 mg/dlと有意差を認めた($p<0.01$)。追跡前HDL-C値が40 mg/dl未満例(事故群5例、非事故群21例)では、追跡前のHDL-C値には事故群と非事故群とで有意差を認めなかったが(28.2 ± 4.4 vs 31.2 ± 5.3 mg/dl)、追跡後のHDL-C値は、事故群では非事故群に比し有意に低値であった(24.9 ± 6.2 mg/dl; Δ HDL-C -3.3 ± 8.6 mg/dl vs 41.4 ± 8.8 mg/dl; Δ HDL-C 10.2 ± 7.9 mg/dl) ($p<0.01$)。喫煙持続者10例の事故率50%は追跡後の非喫煙者39例の5%に比し有意に高く($p<0.01$)、HDL-C値は追跡前では差がなかったが、追跡後では前者で 39.5 ± 13.7 mg/dl (Δ HDL-C 0.4 ± 9.1 mg/dl)、後者で 45.9 ± 12.3 mg/dl (Δ HDL-C 5.9 ± 9.6 mg/dl)で、 Δ HDL-C値に有意差を認めた($p<0.05$)。以上から、追跡前よりも追跡後のHDL-C低値のほう心血管事故の予測因子として重要である。冠攣縮患者では禁煙によりHDL-C値が増加すれば良好な予後が期待できる。

文 献

- 1) Maseri A, Severi S, De Nes M, L'Abbate A, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Parodi O, Biagini A, Distanto A : "Variant" angina : One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1978; **42** : 1019-1035
- 2) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M : Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis: A review. *Circ Res* 1983; **52** (Suppl I) : I-147-I-152
- 3) Marzilli M, Goldstein S, Trivella MG, Palumbo C, Maseri A : Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis: A hypothetical pathogenesis. *Am J Cardiol* 1980; **45** : 882-886
- 4) Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K : Progression of coronary atherosclerosis : Is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; **18** : 904-910
- 5) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousidan S, Kannel WB : Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986; **256** : 2835-2838
- 6) Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Hensalma P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaneimi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpaa H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjoblom T, Nikkila EA : Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia : Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; **317** : 1237-1245
- 7) Kuhn FE, Mohler ER, Setler LF, Reagan K, Lu DY, Rackey CE : Effects of high-density lipoprotein on acetylcholine-induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol* 1991; **68** : 1425-1430
- 8) Nobuyoshi M, Abe M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Shindo T, Kim K, Nakamura T, Nakagawa Y, Shiode N, Sakamoto A, Kakura H, Iwasaki Y, Kim K, Kitaguchi S : Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm : Identification of the most important determinant. *Am Heart J* 1992; **124** : 32-38
- 9) Miwa K, Fujita M, Ejiri M, Sasayama S : Comparative sensitivity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary spasm in patients with various types of angina pectoris. *Am Heart J* 1991; **120** : 544-550
- 10) Miwa K, Miyagi Y, Asanoi H, Fujita M, Sasayama S : Augmentation of smoking cessation education by urinary cotinine measurement. *Jpn Circ J* 1993; **57** : 775-780
- 11) Moffatt RJ : Effects of cessation of smoking on serum lipids and high density lipoprotein-cholesterol. *Atherosclerosis* 1988; **74** : 85-89
- 12) Nikkila EA, Viikinkoski P, Valle M, Frick MH : Prevention of progression of coronary atherosclerosis by treatment of hyperlipidaemia : A seven year prospective angiographic study. *Br Med J* 1984; **289** : 220-223
- 13) Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, Verstuyft JG, Clift SM : Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoproteins AI. *Nature* 1991; **353** : 265-267
- 14) Badimon JJ, Badimon L, Galvez A, Dische R, Fuster V : High density lipoprotein plasma fraction inhibit aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest* 1989; **60** : 455-461
- 15) Badimon JJ, Badimon L, Fuster V : Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990; **85** : 1234-1241
- 16) Eisenberg S : High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984; **25** : 1017-1058
- 17) Ohta T, Takata K, Horiuchi S, Morino Y, Matsuda I : Protective effect of lipoproteins containing apoprotein A-I on Cu²⁺-catalyzed oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1989; **257** : 435-438
- 18) Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, Miller RW, Cannon PJ : Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982; **257** : 6653-6655
- 19) Yui Y, Aoyama T, Morishita H, Takahashi M, Takatsu Y, Kawai C : Serum prostacyclin stabilizing factor is identical to apolipoprotein A-I (apo A-I): A novel function of apo A-I. *J Clin Invest* 1988; **82** : 803-807
- 20) Saku K, Ahmad M, Glas-Greenwalt P, Kashyap MI : Activation of fibrinolysis by apolipoproteins of high density lipoproteins in man. *Thromb Res* 1985; **39** : 1-8
- 21) Aoyama T, Yui Y, Morishita H, Kawai C : Prostaglandin I₂ half-life regulated by high density lipoprotein is decreased in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1990; **81** : 1784-1791
- 22) Tauber J, Cheng J, Gospodarowicz D : Effects of high and low density lipoproteins on proliferation of cultured bovine vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1980; **66** : 696-708
- 23) Matsuda Y, Hirata K, Inoue N, Suematsu M, Kawashima S, Akita H, Yokoyama M : High density lipoprotein reverses inhibitory effect of oxidized low density lipoprotein on endothelium-dependent arterial relaxation. *Circ Res* 1993; **72** : 1103-1109