

## 冠攣縮性狭心症における流血中マクロファージコロニー刺激因子の臨床的意義

## Clinical Significance of Plasma Concentration of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Patients With Vasospastic Angina

富村 正登  
斉藤 勉  
岸田 浩  
草間 芳樹  
高野 照夫

Masato TOMIMURA, MD  
Tsutomu SAITOH, MD  
Hiroshi KISHIDA, MD, FJCC  
Yoshiki KUSAMA, MD  
Teruo TAKANO, MD, FJCC

### Abstract

**Objectives.** The concentration of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), an inflammatory cytokine, increases with the progression of coronary lesions, but no clinical investigations have evaluated the relationship to coronary vascular tone. The present study investigated the relationship between M-CSF and vasoreactivity of the coronary arteries in patients with vasospastic angina.

**Methods.** Vasospastic angina (VSA) was characterized by transient chest pain and ischemic ST segment changes at rest, or by a positive result in spasm provocation testing with acetylcholine. The subjects were 24 patients with stable VSA (inactive VSA group) treated on an outpatient basis, 31 VSA patients hospitalized with unstable angina (active VSA group), and 13 healthy subjects (control group). The sensitivity of determination of plasma M-CSF in blood was 40 pg/ml. The levels of this factor in each group were compared. Based on the findings of the acetylcholine vasospasm-induction test, patients were divided into those with single-vessel vasospasm and those with multivessel vasospasm, and, according to the dose of acetylcholine required to induce spasm, into high- and low-dose groups. Plasma M-CSF levels in each group were compared.

**Results.** Mean plasma M-CSF was  $598 \pm 180$  pg/ml in the inactive VSA group,  $775 \pm 194$  pg/ml in the active VSA group, and  $632 \pm 103$  pg/ml in the control group. The mean plasma M-CSF level in the active VSA group was significantly higher than that in the inactive VSA group ( $p < 0.01$ ). Mean plasma M-CSF level in the single-vessel and multivessel vasospasm groups was highest for active VSA patients with multivessel vasospasm ( $872 \pm 173$  pg/ml). The relationship with the acetylcholine induction dose clarified that plasma M-CSF levels were highest in patients with active VSA in the acetylcholine low-dose group ( $825 \pm 177$  pg/ml,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Plasma M-CSF concentration reflects the vasoreactivity of coronary spasm in the VSA group, and may be an indicator of the severity of coronary endothelial dysfunction.

J Cardiol 2002 Jan; 39(1): 19-27

### Key Words

■ Angina pectoris (multispasm)  
■ Coronary vasospasm

■ Cytokines (macrophage colony-stimulating factor)

### はじめに

動脈硬化の原因に炎症性変化の関与が注目され<sup>1,2)</sup>,

急性冠症候群の発症にも、炎症性変化が重要視されている<sup>3)</sup>。とくに、急性冠症候群の発症に、血管内皮の炎症性変化に起因した炎症性サイトカインであるイン

日本医科大学 第一内科: 〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5  
The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo

**Address for correspondence:** TOMIMURA M, MD, The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Sendagi 1-1-5, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603

Manuscript received May 30, 2001; revised September 15, 2001; accepted October 5, 2001

ターロイキン1, インターロイキン6によって生じる冠攣縮が関与する可能性がある<sup>4)</sup>。冠攣縮は我が国に多いことが知られているが<sup>5-8)</sup>、冠攣縮性狭心症(vasospastic angina: VSA)における冠血管トーンスの反応は、血流速度や血管内皮機能の状態によっても規定されることが報告されている<sup>9-11)</sup>。

マクロファージコロニー刺激因子(macrophage colony-stimulating factor: M-CSF)はコレステロール蓄積を抑制し、動脈硬化進展阻止を担う炎症性サイトカインとして知られているが<sup>12-14)</sup>、動脈壁の内膜、中膜肥厚に関与することも報告されており<sup>15)</sup>、冠血管トーンスに影響を与えることが予想される<sup>16,17)</sup>。そこで我々は、冠攣縮の代表的な疾患である異型狭心症における流血中M-CSFを測定し、冠血管トーンスに及ぼす影響と、冠攣縮性狭心症におけるM-CSFの臨床的意義を検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は、1997年1月より日本医科大学付属病院第一内科に外来通院中の症状が安定している冠攣縮性狭心症患者(非活動性VSA群)24例、不安定狭心症の診断で入院中の冠攣縮性狭心症患者(活動性VSA群)連続31例、および年齢と性を一致させた健常者(対照群)13例である。不安定狭心症の分類はBraunwaldの分類<sup>18)</sup>に従った。対象除外症例は、脳動脈硬化症や閉塞性動脈硬化症などの著明な粥状動脈硬化性病変を有する症例、手術後1年以内の症例、悪性新生物や自己免疫性疾患などの炎症性疾患を有する症例、著明な腎障害例とした。

冠攣縮性狭心症の定義は、安静時に一過性の胸痛とともに虚血性ST上昇が出現することが確認された場合、および冠動脈造影施行時、アセチルコリン冠攣縮誘発試験により一過性の胸痛および虚血性ST上昇、または下降とともに50%以上の冠動脈攣縮が誘発された場合とした。

なお、本研究は日本医科大学倫理委員会により承認され、全症例よりインフォームドコンセントを得て施行した。

## 2. 方法

### 1) 検査方法

測定項目は、血漿M-CSF、血清尿酸値、血漿脂質として低比重リポ蛋白コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、リポ蛋白(a)、安定狭心症群は、空腹時外来で採血し、不安定狭心症群は、入院後、数日以内に早朝空腹時、前腕肘静脈より採血した。さらに体重、身長を測定しbody mass indexを計算し、冠危険因子としての糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症、肥満、喫煙の有無を調査した。ただし、不安定狭心症群の採血は、入院後ニトログリセリン静注などを行っている時期の採血を避け、治療内容が安定してから行った。

M-CSFはELIZAキット(R&D System Inc. 製)を用いて測定した。M-CSFの測定感度は40pg/ml、ロット内、ロット間のばらつきは5-10%未満であった。

### 2) 冠動脈造影

不安定狭心症により入院した活動性VSA群に対して、全例に冠動脈造影およびアセチルコリン誘発試験を施行した。冠動脈造影は、右大腿動脈より穿刺、カテーテル挿入後、動脈圧、心電図を連続モニターしながら、冠動脈造影を施行した。通常の造影後、右心室に留置したペーシングカテーテルのバックアップ下でアセチルコリン誘発試験を行った。誘発試験に用いられたアセチルコリンは、20, 50, 100 μgの3用量で、冠動脈注入1分後に冠動脈造影を行い、1ヵ所以上の部位に、内径50%以上の減少を生ずる冠攣縮とともに、胸痛および有意な虚血性ST上昇、または下降を伴う心電図変化が出現した場合を冠攣縮陽性とした。有意狭窄病変の診断は、ニトログリセリン冠動脈内注入後の造影で75%以上の狭窄があるものとした。冠攣縮誘発試験は、原則として2日前よりCa拮抗薬や長時間作用型硝酸薬などの抗狭心症薬服用を中止し、実施した。

活動性VSA群と非活動性VSA群を、それぞれ1枝攣縮群と多枝攣縮群の2群に分類、血漿M-CSFレベルを比較検討した。また、VSA群におけるアセチルコリン誘発試験により、アセチルコリン投与前にすでに攣縮が認められた症例と20 μgで誘発された症例を併せた群をアセチルコリン陽性低用量群(低用量群)とし、アセチルコリン50 μg以上で陽性となった例は、高用量群として、非活動性VSA群と活動性VSA群の

Table 1 Study population characteristics

	Groups			p value
	Inactive VSA (n = 24)	Active VSA (n = 31)	Control (n = 13)	
Age( yr )	54 ± 9	59 ± 9	58 ± 8	NS
Sex( male/female )	6/18	19/12	9/4	NS
Previous myocardial infarction	0	0	-	-
Braunwald's classification				
-B-1	-	13( 42 )	-	-
-B-2	-	2( 6 )	-	-
-B-3	-	1( 3 )	-	-
-B-1	-	12( 39 )	-	-
-B-2	-	3( 10 )	-	-
Body mass index( kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 2	24 ± 3	23 ± 3	NS
LDL-cholesterol( mmol/l )	2.6 ± 1.0	3.1 ± 0.8	2.5 ± 0.9	NS
HDL-cholesterol( mmol/l )	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.8 ± 0.7	< 0.01
Lipoprotein( a ) ( mg/dl )	25 ± 20	22 ± 19	24 ± 15	NS
Coronary risk factor				
Hypertension	14( 58 )	14( 45 )	3( 23 )	NS
Diabetes mellitus	6( 25 )	6( 19 )	0	NS
Hyperlipidemia	13( 54 )	17( 55 )	4( 3 )	NS
Smoking history	18( 75 )	14( 45 )	5( 38 )	< 0.05
Hyperuricemia	9( 38 )	7( 23 )	0	< 0.05
Therapy				
Calcium antagonists	23( 96 )	26( 84 )	-	NS
Nitrates	16( 67 )	19( 61 )	-	NS
ACE-I	4( 17 )	9( 29 )	-	NS
HMG CoA-I	5( 21 )	10( 32 )	-	NS
Aspirin	8( 33 )	10( 32 )	-	NS
Antiplatelet agent	4( 17 )	5( 16 )	-	< 0.001

Continuous values are mean ± SD. ( ) %.

VSA = vasospastic angina; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor; HMG CoA-I = hydroxymethylglutaryl-CoA inhibitor.

両群における血漿 M-CSF レベルを比較した。なお、非活動性 VSA 群における冠動脈造影所見およびアセチルコリン冠攣縮誘発試験成績は、初回入院時に実施した結果に基づいた。

### 3) 統計解析

結果は平均 ± 標準偏差で記載した。連続変数の群間比較においては、2 群間比較においては Student *t* 検定を用いて、3 群以上の比較においては一元配置分散分析法を用いて行った。分散分析法では対照群を含む検定の場合は Dunnett の検定により、それ以外の場合は Tukey の HSD 検定により分析した。さらに離散変数における群間比較は Pearson の検定を用いて有意な傾向

の有無を検討した。p < 0.05 を有意差の判定とし、用いた統計解析ソフトは SPSS ( ver 7.5 J ) である。

## 結 果

### 1. 患者背景

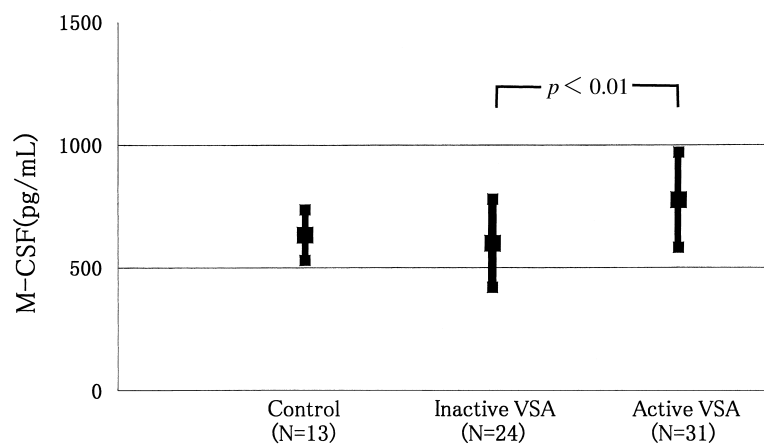
Table 1 に、非活動性 VSA 群、活動性 VSA 群、対照群の臨床背景を示す。各群間における年齢、性別、body mass index には有意差は認められなかった。非活動性 VSA 群の喫煙率は 75% であり、活動性 VSA 群、対照群に比べて、有意に高率であった ( p < 0.05 )。活動性 VSA 群における Braunwald 分類では、-B が 51%、-B が 49% とほぼ半数ずつであった。血漿脂質の低

**Table 2** Coronary angiographic and acetylcholine-induced vasospasm findings in patients with angina pectoris

	Inactive VSA (n = 24)	Active VSA (n = 31)	p value
Coronary stenosis( - )	2( 9 )	2( 8 )	NS
One vessel disease	2( 8 )	4( 13 )	NS
Two vessel disease	-	-	-
Three vessel disease	-	-	-
Ejection fraction( %, mean $\pm$ SD )	67 $\pm$ 7	70 $\pm$ 12	NS
Ach provocation test			
Positive before Ach	9( 38 )	9( 29 )	NS
20 $\mu$ g	14( 58 )	16( 52 )	NS
50 $\mu$ g or 100 $\mu$ g	1( 4 )	6( 19 )	NS
Multispasm	13( 57 )	20( 65 )	NS

( ) %.

Ach = acetylcholine. Other abbreviations as in Table 1.

**Fig. 1** Comparison of macrophage colony-stimulating factor plasma levels between patients with inactive and active vasospastic angina, and controls

M-CSF = macrophage colony-stimulating factor. Other abbreviation as in Table 1.

比重リポ蛋白コレステロール, リポ蛋白(a)レベルでは各群間に有意差は認められなかった. M-CSF測定時の治療薬剤にも, 各群間で有意差は認められなかった.

## 2. 冠動脈左室造影所見

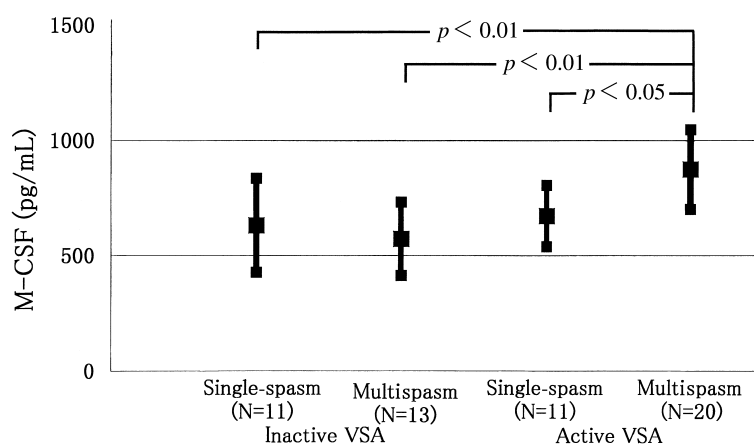
Table 2に示すように, VSA群における冠動脈障害枝数の頻度は, 非活動性VSA群と活動性VSA群の間に有意差はなかった. アセチルコリン冠攣縮誘発試験前, 通常の冠動脈造影で, すでに攣縮が認められた症例は, 非活動性VSA群38%, 活動性VSA群29%であり, 20  $\mu$ gにより誘発された症例は, それぞれ58%と52%で, いずれも有意差は認められなかった. また,

両群の多枝攣縮例の頻度においても有意差は認められなかった.

## 3. 血漿M-CSFレベル

平均血漿M-CSFレベルは, 対照群632  $\pm$  103 pg/ml, 非活動性VSA群598  $\pm$  180 pg/ml, 活動性VSA群775  $\pm$  194 pg/mlであり, 活動性VSA群の平均血漿M-CSFレベルは, 非活動性VSA群に比べて有意に高値を示した( $p < 0.01$ ; Fig. 1).

非活動性VSA群, 活動性VSA群, それぞれの1枝攣縮群, 多枝攣縮群における血漿M-CSFレベルをFig. 2に示す. 活動性VSA群の多枝攣縮群の平均M-CSFは872  $\pm$  173 pg/mlで, 非活動性VSA群の1枝攣縮



**Fig. 2 Comparison of macrophage colony-stimulating factor plasma levels between inactive and active vasospastic angina patients with positive low- and high-dose acetylcholine provocation tests**

Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

**Table 3 Clinical features of active vasospastic angina patients with single- and multispasm angina**

	Single-spasm angina (n = 11)	Multispasm angina (n = 20)	p value
Age( yr )	59 ± 12	58 ± 8	NS
Sex( male/female )	5/6	14/6	NS
LDL-cholesterol( mmol/l )	3.1 ± 0.9	3.0 ± 0.8	NS
HDL-cholesterol( mmol/l )	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.3	NS
Lipoprotein( a ) ( mg/dl )	15 ± 12	27 ± 21	NS
Coronary risk factor			
Hypertension	4( 36 )	10( 50 )	NS
Diabetes mellitus	1( 9 )	5( 25 )	NS
Hyperlipidemia	3( 27 )	14( 54 )	<0.05
Smoking history	5( 45 )	9( 45 )	NS
Hyperuricemia	1( 9 )	6( 30 )	NS
Therapy			
Calcium antagonists	9( 82 )	17( 85 )	NS
Nitrates	4( 36 )	15( 75 )	<0.05
ACE-I	3( 27 )	6( 30 )	NS
HMG CoA-I	2( 18 )	8( 40 )	NS
Aspirin	3( 27 )	7( 35 )	NS
Antiplatelet agent	1( 9 )	4( 20 )	NS

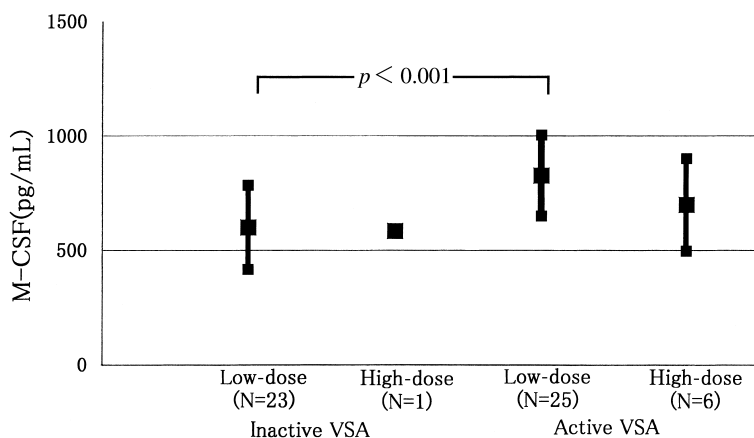
Continuous values are mean ± SD. ( ) %.

Abbreviations as in Table 1.

□

群  $630 \pm 204$  pg/ml, 非活動性 VSA 群の多枝攣縮群  $571 \pm 159$  pg/ml, および活動性 VSA 群の単枝攣縮群  $670 \pm 133$  pg/ml に比べて, 有意に高値を示した(それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ). 非活動性 VSA 群における単枝攣縮群と多枝攣縮群の背景因子を Table 3 に示す. 高脂血症の合併例と, 亜硝酸薬の使用頻度が多枝攣縮群においては高頻度であったが, 血漿低比重リポ蛋白値や高比重リポ蛋白値に差はなかった.

Fig. 3 にアセチルコリン誘発試験における低用量群と高用量群の両群間における血漿 M-CSF レベルの比較を示す. 活動性 VSA 群における低用量群の血漿 M-CSF レベルは, 非活動性 VSA 群の低用量群に比べて有意に高値を示した(  $825 \pm 177$  vs  $598 \pm 184$  pg/ml,  $p < 0.001$  ). 高用量群の平均血漿 M-CSF レベルは, 活動性 VSA 群は  $697 \pm 202$  pg/ml, 非活動性 VSA 群は 1 例のみで  $582$  pg/ml であった. 活動性 VSA 群における



**Fig. 3 Comparison of macrophage colony-stimulating factor plasma levels between inactive and active vasospastic angina patients with single- and multispasm angina**  
Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

**Table 4 Clinical features of active vasospastic angina patients with positive low- and high-dose acetylcholine provocation tests**

	Low-dose provocation□ (n = 25) □	High-dose provocation□ (n = 6) □	p value
Age( yr ) □	59 ± 10□	57 ± 10□	NS□
Sex( male/female ) □	15/10□	4/2□	NS□
LDL-cholesterol( mmol/l ) □	3.0 ± 0.9□	3.3 ± 0.5□	NS□
HDL-cholesterol( mmol/l ) □	1.3 ± 0.3□	1.4 ± 0.5□	NS□
Lipoprotein( a ) ( mg/dl ) □	24 ± 20□	15 ± 7 □	NS□
Coronary risk factor□	□	□	□
Hypertension□	11( 44 ) □	3( 50 ) □	NS□
Diabetes mellitus□	3( 12 ) □	3( 50 ) □	NS□
Hyperlipidemia□	15( 60 ) □	2( 33 ) □	NS□
Smoking history□	11( 44 ) □	3( 50 ) □	NS□
Hyperuricemia□	6( 24 ) □	1( 17 ) □	NS□
Therapy□	□	□	□
Calcium antagonists□	22( 88 ) □	4( 67 ) □	NS□
Nitrates□	17( 68 ) □	2( 33 ) □	NS□
ACE-I□	7( 28 ) □	2( 33 ) □	NS□
HMG CoA-I□	9( 36 ) □	1( 17 ) □	NS□
Aspirin□	9( 36 ) □	1( 17 ) □	NS□
Antiplatelet agent□	4( 16 ) □	1( 17 ) □	NS

□ Continuous values are mean ± SD.( ) % □  
Abbreviations as in Table 1.

低用量群と高用量群の背景因子を Table 4 に示すが、いずれにおいても差は認められなかった。

### 考 案

#### 1. 非活動性 VSA 群と活動性 VSA 群

活動性 VSA 群のうち、多枝攣縮群やアセチルコリン低用量群の血漿 M-CSF が、そうでない症例に比べ

て高値を示したことは、内皮障害の程度がより強いことが想定され、これらの症例に治療抵抗性を示すものが多いことと関連するかもしれない。一方、非活動性 VSA 群における血漿 M-CSF は、活動性 VSA 群の血漿 M-CSF に比べて低値を示したことより、治療による血管内皮の炎症が沈静化し、その結果、M-CSF が減少したと推測できる。

硝酸薬は血管内皮への直接の一酸化窒素(nitric oxide: NO)供与体であり, Ca拮抗薬は血管内皮へのサイクリックGMPを介したNO依存性の拡張を示し, 冠血流を増加させるばかりでなく<sup>19)</sup>, 直接, 酸化低比重リポ蛋白変性や泡沫細胞形成を減少させることも報告されている<sup>20)</sup>. これらの薬剤の使用により冠攣縮発作が消失し, 非活動性狭心症へ変化していく過程で血漿M-CSFが低下していくことが示唆された.

## 2. 血管内皮障害とM-CSF

本研究において冠攣縮性狭心症患者の血漿M-CSFレベルは, 健常対照群に比べて高値を示した. このことは, 我々が以前報告した冠動脈疾患が重症になるにつれてM-CSFが増加するという報告<sup>21)</sup>や, Tashiroら<sup>22)</sup>, Ikonomidisら<sup>23)</sup>の報告と比較すると, この冠攣縮性狭心症群のM-CSFレベルは, 以前報告された冠動脈1枝障害例よりやや低い値を示し, 粥状硬化症の初期段階が示唆される.

冠動脈内皮細胞は, 血小板や好中球, 単球の活性化および血液成分の血管内皮への接着を予防するという重要な機能を担っている<sup>24)</sup>. 冠動脈造影で動脈硬化性病変が認められない時期でも, 血管拡張作動薬に対する血管内皮の反応性低下を示すことが報告されている<sup>25)</sup>. すなわち, 造影上, 冠動脈狭窄が認められない患者でも, 血管内超音波で認められるプラークの存在により, ニトログリセリンやアセチルコリン誘発性の冠弛緩反応が減弱し, 動脈硬化の進行により血管径も減少することが報告されている<sup>26-30)</sup>. さらに造影上, 狭窄率が30%未満の冠動脈硬化における血管径の狭小化とアセチルコリンに対する弛緩反応の消失が認められたという報告もあり, これらの結果は動脈硬化進行のある時点の血管構造変化による動脈壁の血管運動性の低下を示すと考えられる<sup>5)</sup>.

冠攣縮性狭心症における血管攣縮の成因の一つに血管内皮からのNO産生低下の関与が指摘されている. それにより, 酸化低比重リポ蛋白の主成分であるリゾホスファチジルコリンが血管内皮細胞上の接着因子の発現を誘導し, 単球などの接着を促し<sup>31)</sup>, 結果的にNOの作用を阻害し, 冠拡張作用を低下させると考えられている<sup>32,33)</sup>. 冠攣縮誘発試験において血管トーン

スの亢進した多枝攣縮群やアセチルコリン低用量群の血漿M-CSF値が, そうでない症例に比べて高値を示したが, これらの症例は冠動脈内皮障害の顕著な進行を示唆する. M-CSFは動脈硬化進行抑制作用を有することから, M-CSFの増加は冠動脈内皮障害に伴う抗動脈硬化作用としての細胞修復に関与し, 血管トーンの亢進した症例におけるM-CSF上昇は, その障害を修復しようとした結果と考えられる.

## 3. M-CSFへ影響する因子

本研究により血漿M-CSFが高値を示した理由は, 冠動脈の内皮障害, 粥状動脈硬化の進展が考えられるが, 種々の冠危険因子の合併が血漿M-CSFレベルに影響をもたらす可能性がある<sup>34-37)</sup>. しかし, 各群における冠危険因子の比率は, ほとんど有意差はなく, しかも冠動脈疾患以外に脳血管障害や閉塞性動脈硬化症などのmacroangiopathyを有する症例は除外されており, 各群における血漿M-CSFレベルは冠動脈内皮障害進行の程度を反映していると考えられる.

一方, 薬剤の影響に関して, アスピリンやヘパリンなどの抗血小板薬や抗凝固薬などのM-CSFへの影響がすでに報告されており<sup>23,38,39)</sup>, 今回の研究においては急性期の治療においてM-CSFの採血測定を行わなかった. しかも, 本研究の対象とされた活動性VSA群において, 狭心症治療薬の服薬を開始しないで, M-CSFの採血測定を行った症例が約70%以上であったことより, 本研究におけるM-CSFの測定値に薬剤の影響は少ないと考えられる. しかも, その後の最終的な服用薬剤の頻度においてもアスピリンの服用頻度に差はなかった(Table 1).

## 結 論

活動性冠攣縮性狭心症におけるM-CSFは, 非活動性冠攣縮性狭心症に比べて高値を示した. また, 低用量のアセチルコリンで誘発された症例の平均M-CSFも, そうでない症例に比べて高値を示した. したがって, M-CSFは冠攣縮性狭心症において, 冠攣縮の血管反応性を反映し, 冠攣縮狭心症における発作の活動性を考慮するうえで有用なマーカーとなりうることが示唆された.

## 要 約

目的: 炎症性サイトカインの一つであるマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)は, 冠動脈病変の進展とともに増加することが知られているが, 冠血管トーンに対して臨床的に検討した報告はない。そこで, 冠攣縮性狭心症を対象としてM-CSFの冠動脈における血管反応性との関連性を検討した。

方法: 冠攣縮性狭心症(VSA)の定義は, 安静時に一過性胸痛とともに虚血性ST変化が確認された場合, あるいはアセチルコリン冠攣縮誘発試験で陽性と判断された場合とした。対象は, 外来通院中の安定したVSA(非活動性VSA群)24例, 不安定狭心症で入院したVSA(活動性VSA群)1例, 健常対照群(対照群)13例である。流血中の血漿M-CSFの測定感度は40pg/mlであった。VSA群をアセチルコリン冠攣縮誘発試験において, 1枝攣縮群と多枝攣縮群に, またアセチルコリン誘発用量によって, 低用量群と高用量群に分類し, それぞれの群における血漿M-CSFの値を比較した。

結果: 平均血漿M-CSFは, 非活動性VSA群, 活動性VSA群, 対照群でそれぞれ $598 \pm 180$ ,  $775 \pm 194$ ,  $632 \pm 103$ pg/mlであり, 非活動性VSA群に比べて活動性VSA群で有意に高く( $p < 0.01$ ), 1枝・多枝攣縮群における流血中M-CSFの値は, 活動性VSA群の多枝攣縮例で最も高く( $872 \pm 173$ pg/ml), アセチルコリン誘発用量との関係では, 活動性VSA群のアセチルコリン誘発低用量群におけるM-CSFの値が, 最も高かった( $825 \pm 177$ pg/ml,  $p < 0.001$ )。

結論: 血漿M-CSFの値は, VSA群における冠攣縮の血管反応性を反映し, 狭心症発作の活動性を考慮するうえで有用な指標となることが示唆された。

J Cardiol 2002 Jan; 39(1): 19 - 27

## 文 献

- 1) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; **65**: 168 - 172
- 2) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet 1997; **349**: 462 - 466
- 3) Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture. Circulation 1994; **90**: 775 - 778
- 4) Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A: Increasing levels of Interleukin(IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. Circulation 1999; **99**: 2079 - 2084
- 5) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y: Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. Circulation 1987; **75**: 1110 - 1116
- 6) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. Circulation 1988; **78**: 1 - 9
- 7) Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, Egashira S, Egashira K, Sagara T, Kikuchi Y, Nakamura M: Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina: A comparative study between Western and Japanese populations. Int J Cardiol 1988; **18**: 331 - 349
- 8) Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A: Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: Differences between Japanese and Caucasian patients. J Am Coll Cardiol 1999; **33**: 1442 - 1452
- 9) Zeiher A M, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H: Modulation of coronary vasomotor tone in humans: Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. Circulation 1991; **83**: 391 - 401
- 10) Egashira K, Inou T, Yamada A, Hirooka Y, Takeshita A: Preserved endothelium-dependent vasodilation at the vasospastic site in patients with variant angina. J Clin Invest 1992; **89**: 1047 - 1052
- 11) Yamamoto H: Preserved endothelial function in the spastic segment of the human epicardial coronary artery in patients with variant angina: Role of substance P in evaluating endothelial function. Eur Heart J 1993; **14**(Suppl ): 118 - 122
- 12) Filonzi EL, Zoellner H, Stanton H, Hamilton JA: Cytokine regulation of granulocyte-macrophage colony stimulating factor and macrophage colony-stimulating factor production in human arterial smooth muscle cells. Atherosclerosis 1993; **99**: 241 - 252
- 13) Inaba T, Gotoda T, Harada K, Shimada M, Ohsuga J, Ishibashi S, Yazaki Y, Yamada N: Induction of sustained expression of proto-oncogene c-fms by platelet-derived growth factor, epidermal growth factor, and basic fibroblast growth factor, and its suppression by interferon- and macrophage colony-stimulating factor in human aortic medial smooth muscle cells. J Clin Invest 1995; **95**: 1133 - 1139

J Cardiol 2002 Jan; 39(1): 19-27



- 14) Plenz G, Koenig C, Severs NJ, Robenek H: Smooth muscle cells express granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the undiseased and atherosclerotic human coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 2489 - 2499
- 15) Inaba T, Gotoda T, Shimano H, Shimada M, Harada K, Kozaki K, Watanabe Y, Hoh E, Motoyoshi K, Yazaki Y, Yamada N: Platelet-derived growth factor induces c-fms and scavenger receptor genes in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1992; **267**: 13107 - 13112
- 16) Schachinger V, Zeiher A M: Quantitative assessment of coronary vasoreactivity in humans in vivo: Importance of baseline vasomotor tone in atherosclerosis. *Circulation* 1995; **92**: 2087 - 2094
- 17) Miyata K, Shimokawa H, Yamawaki T, Kunihiro I, Zhou X, Higo T, Tanaka E, Katsumata N, Egashira K, Takeshita A: Endothelial vasodilator function is preserved at the spastic/inflammatory coronary lesions in pigs. *Circulation* 1999; **100**: 1432 - 1437
- 18) Braunwald E: Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; **80**: 410 - 414
- 19) Kitakaze M, Node K, Minamino T, Asanuma H, Kuzuya T, Hori M: A Ca channel blocker, benidipine, increases coronary blood flow and attenuates the severity of myocardial ischemia via NO-dependent mechanisms in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 242 - 249
- 20) Lesnik P, Datchet C, Petit L, Moreau M, Griglio S, Brudi P, Chapman MJ: Impact of a combination of a calcium antagonist and a beta blocker on cell- and copper-mediated oxidation of LDL and on the accumulation and efflux of cholesterol in human macrophages and murine J774 cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 979 - 988
- 21) Saitoh T, Kishida H, Tsukada Y, Fukuma Y, Sano J, Yasutake M, Fukuma N, Kusama Y, Hayakawa H: Clinical significance of increased plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 655 - 665
- 22) Tashiro H, Shimokawa H, Yamamoto K, Momohara M, Tada H, Takeshita A: Altered plasma levels of cytokines in patients with ischemic heart disease. *Coron Artery Dis* 1997; **8**: 143 - 147
- 23) Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P: Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; **100**: 793 - 798
- 24) Mehta J L: Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J* 1995; **129**: 382 - 391
- 25) Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; **91**: 1351 - 1357
- 26) El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, Hill JA, Kerensky RA, Conti CR, Pepine CJ: Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary artery disease: Endothelial function revisited. *Circulation* 1994; **89**: 45 - 51
- 27) Zeiher AM, Schachinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H: Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans: Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; **89**: 2525 - 2532
- 28) Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE: Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 352 - 357
- 29) Koyama J, Yamagishi M, Tamai J, Kawano S, Daikoku S, Miyatake K: Comparison of vessel wall morphologic appearance at sites of focal and diffuse coronary vasospasm by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1995; **130**: 440 - 445
- 30) Arakawa K, Mizuno K, Shibuya T, Etsuda H, Tabata H, Nagayoshi H, Satomura K, Isojima K, Kurita A, Nakamura H: Angioscopic coronary macromorphology after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; **79**: 197 - 202
- 31) Shyy YJ, Wickham LL, Hagan JP, Hsieh HJ, Hu YL, Telian SH, Valente AJ, Sung K-LP, Chien S: Human monocyte colony-stimulating factor stimulates the gene expression of monocyte chemoattractant protein-1 and increases the adhesion of monocytes to endothelial monolayers. *J Clin Invest* 1993; **92**: 1745 - 1751
- 32) Cox DA, Cohen ML: Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: Clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharma Rev* 1996; **48**: 3 - 19
- 33) Buckley C, Bund SJ, McTaggart F, Bruckdorfer KR, Oldham A, Jacobs M: Oxidized low-density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxations in isolated large and small rabbit coronary arteries. *J Autonomic Pharma* 1996; **16**: 261 - 267
- 34) Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Bocuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; **332**: 481 - 487
- 35) Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; **332**: 488 - 493
- 36) Liu YJ, Saini A, Cohen DJ, Ooi BS: Modulation of macrophage proliferation by hyperglycemia. *Mol Cell Endocrinol* 1995; **114**: 187 - 192
- 37) Saini A, Liu YJ, Cohen DJ, Ooi BS: Hyperglycemia augments macrophage growth responses to colony-stimulating factor-1. *Metabolism* 1996; **45**: 1125 - 1129
- 38) Yang L, Yang YC: Heparin inhibits the expression of interleukin-11 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in primate bone marrow stromal fibroblasts through mRNA destabilization. *Blood* 1995; **86**: 2526 - 2533
- 39) Ogino M, Majima M, Kawamura M, Hatanaka K, Saito M, Harada Y, Katori M: Increased migration of neutrophils to granulocyte-colony stimulating factor in rat carrageenin-induced pleurisy: Roles of complement, bradykinin, and inducible cyclooxygenase-2. *Inflammation Research* 1996; **45**: 335 - 346