

- 8) Coulondre, C., Miller, J.H., Farabaugh, P.J. and Gilbert, W.: *Nature (London)*, 274: 775~780, 1975.

司会 有難うございました。何か質問はございませんでしょうか。よろしいですか。それでは後刻またご討議頂く事にして、次は、「冠動脈疾患におけるリポ蛋白代謝異常」と題して第一内科の三井田先生お願いします。

2) 冠動脈疾患におけるリポ蛋白代謝異常

新潟大学医学部内科学第一教室 (主任: 柴田 昭教授)

三井田 孝

Abnormal Lipoprotein Metabolism in Coronary Artery Disease

Takashi MIIDA

The First Department of Internal Medicine,

Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Akira SHIBATA)

We examined the relationship between abnormal lipoprotein metabolism and coronary atherosclerosis in 120 patients with angiographically proven coronary artery disease (CAD: 97 males and 23 females, 58.7 ± 7.4 years and 63.0 ± 6.6 years, respectively). The incidence of type II hyperlipidemia was 25.8% in males and 43.5% in females. In the male CAD group, type II hyperlipidemia seemed to be related to the earlier onset of CAD (below 50 years). VLDL and LDL lipid levels were significantly higher in the male CAD group than in the control group ($p < 0.001$). IDL-cholesterol level was significantly higher in the former than that in the latter ($p < 0.05$). Elevated IDL-cholesterol level seemed to be closely associated with type IIb hyperlipidemia. HDL2-cholesterol, HDL2-phospholipid, HDL2-apolipoprotein A-I and HDL3-phospholipid levels were significantly lower in the male CAD group than those in the control group ($p < 0.05$). In the CAD group, HDL2-cholesterol, HDL2-phospholipid and HDL2-apolipoprotein A-I levels were correlated significantly and negatively with serum triglyceride level ($p < 0.05$). These data suggested that abnormal lipoprotein metabolism might be one of the promotive factors of coronary atherosclerosis.

Key words: coronary artery disease, coronary angiography, lipoprotein, apolipoprotein.
冠動脈疾患, 冠動脈造影, リポ蛋白, アポ蛋白.

Reprint requests to: Takashi MIIDA,
The First Department of Internal
Medicine, Niigata University School
of Medicine Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部内科学第一教室

三井田 孝

I はじめに

脂質代謝異常は、循環器領域では冠動脈疾患 (CAD) と特に関連が深い。CAD 発症には多くの危険因子が関与していると推定されているが、リポ蛋白代謝異常は最も重要な因子の1つである。そこで、当科における CAD のリポ蛋白異常につき検討を加えたので報告する。

II 対象および方法

冠動脈造影を施行され冠動脈に実測50%を越える狭窄を認めた狭心症または心筋梗塞患者 120例 (男性97例: 平均 58.7±7.4歳, 女性23例: 平均 63.0±6.6歳) を対象とした。ただし家族性高コレステロール血症¹⁾ は対象から除外した。また、正常健康男性80例 (平均 50.4±12.2歳) をコントロール群とした。

採血は12時間以上絶食後の早期空腹時に行った。リポ蛋白は Havel らの方法²⁾ に従い、VLDL (d<1.006), LDL (1.006<d<1.063), HDL (1.063<d<1.210) に超遠心法で分画した。一部の症例では IDL (1.006<d<1.019), HDL2 (1.063<d<1.125), HDL3 (1.125<d<1.210) も分離した。血清またはリポ蛋白分画中の総コレステロール (TC), 中性脂肪 (TG), リン脂質 (PL) は酵素法で、アポ蛋白は免疫比濁法で測定した。TC は 220mg/dl 未満, TG は 150mg/dl 未満を正常とし、高脂血症の表現型は Fredrickson の分類³⁾ に従った。

III 結 果

1) 高脂血症の頻度

CAD における高脂血症の男女別頻度を示す (図 1)。男性では II a 型が 9.3%, II b 型が 16.5% で、約 4 分の 1 の症例に TC の上昇が認められた。一方女性では、II a 型が 17.4%, II b 型が 26.1% と男性に比し II 型の頻度が高かった。III 型は男性で 1 例のみ認められた。男女とも約 4 割の症例が正脂血症であった (図 1a)。

男性患者のみを対象に、CAD の症状が初発した年齢と高脂血症の表現型の関係を検討した。49歳以前の早期に症状が出現した群では II a 型が 18.5%, II b 型が 14.8% で、II 型が約 3 分の 1 であった。症状がより遅く出現した他の 2 群ではこの割合は低下していた。IV 型高脂血症は各群とも約 3 分の 1 を占め、発症年齢との間に一定の傾向は認められなかった (図 1b)。

2) リポ蛋白分画中脂質濃度

リポ蛋白分画中の各脂質濃度を CAD 群とコントロール群で比較した (表 1)。CAD 群の VLDL, LDL 分

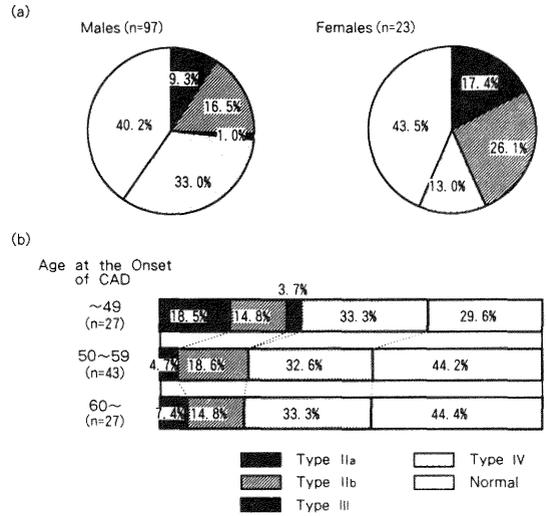


図 1 a 冠動脈疾患における高脂血症の男女別頻度 (Fredrickson 分類): 女性で II 型の頻度が高い傾向があった。男女とも約 4 割が正脂血症を呈していた。

b 冠動脈疾患発症年齢と高脂血症の表現型との関係 (男性例のみ): 早期に発症した群で II 型の頻度が高かった。

画の脂質は、コントロール群に比し有意に高値であった (p<0.001)。一方 HDL 2 分画では、CAD 群の TC, PL がコントロール群に比較し有意に低値を示した (p<0.05)。一方, TG は両群に有意差を認めなかった。HDL 3 分画では CAD 群の PL は有意に低値だったが (p<0.05), TC, TG には有意差を認めなかった。

3) IDL コレステロールと高脂血症表現型

IDL コレステロールは CAD 群で有意に増加していた (p<0.005: 図 2a)。次に CAD 群を IDL コレステロールが 9mg/dl 以下の A 群, 9mg/dl をこえる B 群の 2 つに分け、高脂血症表現型との関係を検討した。B 群では II 型が半数以上を占めていた。特に II b 型で IDL が増加している症例が多いことが示唆された。IV 型は A, B 両群において同程度認められた。少数だが、正脂血症者のなかにも IDL の増加している者が認められた (図 2b)。

4) LDL コレステロールの分布

コントロール群と CAD 群の LDL コレステロールの分布を図 3 に示す。両群ともほぼ正規分布を示したが、ピークは CAD 群で約 20mg/dl 高かった。160mg/dl 以上の者はコントロール群 7.5% CAD 群 29.2%, 130 mg/dl 以上の者はコントロール群 27.5% CAD 群 63.5

表1 リポ蛋白分画中の脂質濃度の比較

患者群では、有意に VLDL,LDL 中の脂質が増加し、HDL2コレステロール、リン脂質、HDL3リン脂質が低下していた。

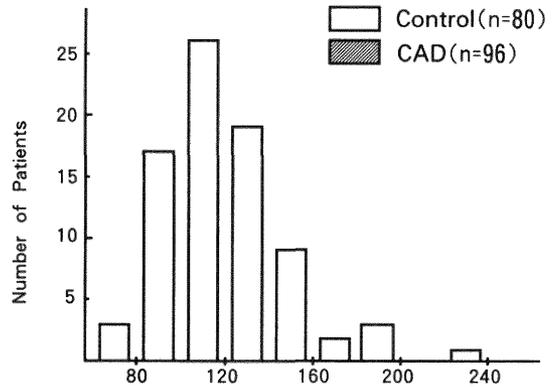
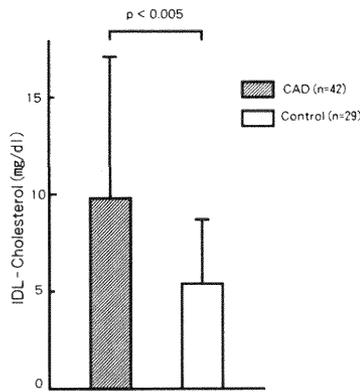
	Age	VLDL	LDL	HDL2	HDL3
CAD	58.7±7.4***	TC 19.4±11.7***	141.3±34.2***	15.6±6.5*	17.4±4.0
		TG 76.7±44.4***	39.0±19.3***	7.5±2.7	7.8±2.6
		PL 24.8±13.5***	92.3±21.9***	24.1±9.6*	30.1±7.5*
		(n=97)	(n=96)	(n=32)	(n=32)
Control	50.4±12.2	TC 12.8± 7.0	117.8±25.0	21.1±10.4	20.1± 6.8
		TG 50.9±27.5	28.3± 7.5	8.1± 3.5	7.2± 2.7
		PL 16.6± 8.3	77.4±14.6	33.0±15.8	36.9±12.2
		(n=80)	(n=80)	(n=25)	(n=25)

*p<0.05, ***p<0.001(vs Control)

(mean±SD)

CAD: coronary artery disease

(a)



(b)

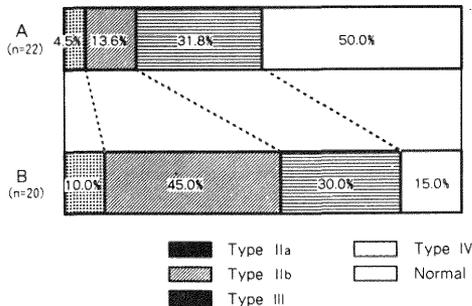


図2 a 冠動脈疾患群とコントロール群の IDL コレステロールの比較: 患者群で有意に IDL コレステロールが増加していた。

b IDL コレステロールと高脂血症表現型との関係: IDL コレステロールの増加しているものに II b型が多かった。
(A: IDL コレステロール ≤ 9mg/dl)
(B: IDL コレステロール > 9mg/dl)

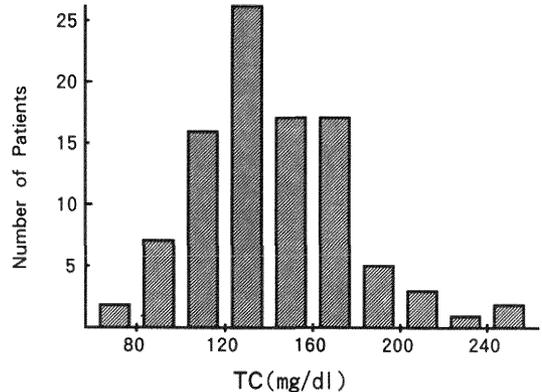


図3 冠動脈疾患群とコントロール群の LDL コレステロール分布の比較 (男性例のみ): 血清総コレステロールから見た場合より高率に LDL コレステロール高値の者を認めた。

%と後者で有意に増加していた (p<0.001, 0.05).

5) HDL コレステロールの分布

HDL コレステロールは CAD 群の 63.5%で、35mg/dl 以下に低下しており、25mg/dl 以下の著明な低下を示した者も 20.8%認めた. CAD 群で HDL コレステロールが 36mg/dl 以上であった症例のうち II a 型または II b 型を示した者が 5.2%, IV 型を示した者が 7.2% あり、血清 TC, TG, HDL コレステロールのいずれも正常であった患者は全体の 22.9%にすぎなかった.

6) HDL 亜分画中アポ A I, アポ A II 濃度

CAD 群の HDL2-アポ A I は、コントロール群に比較し有意に低下していた (p<0.05). しかし、HDL2-アポ A II, HDL3-アポ A I, アポ A II は、両群の間に有意差を認めなかった (図 4).

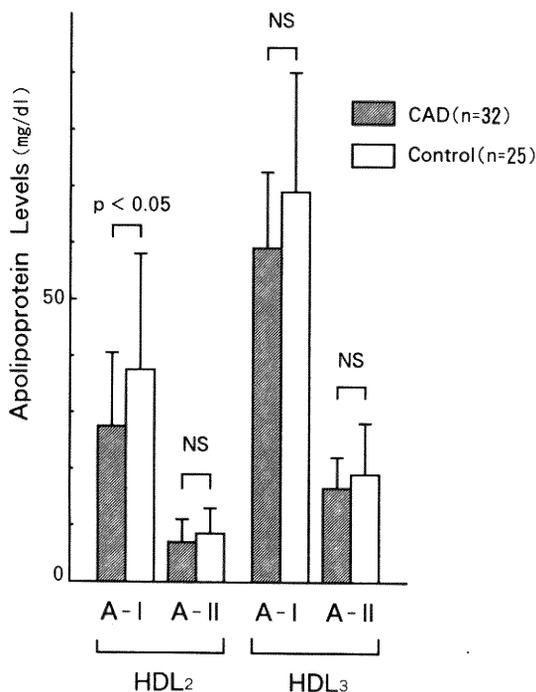


図 4 HDL 亜分画中のアポ A-I, A-II 濃度: HDL 2分画中のアポ A-I のみが有意に低下していた.

7) HDL 亜分画中各脂質, アポ蛋白濃度と血清 TG との相関

CAD 群の HDL2-TC と血清 TG の間に有意な負の相関を認めた (p<0.05, r = -0.422: 図 5). なお図には示さないが, HDL2-PL, HDL2-アポ A I も血清 TG

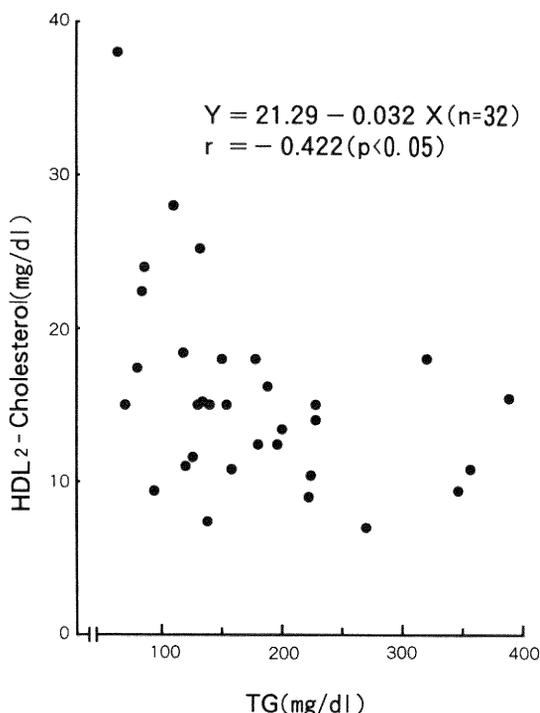


図 5 HDL 2 コレステロールと TG の相関: 血清 TG と HDL 2 コレステロールの間には、有意な負の相関があった.

値との間に有意な負の相関を認めた (p<0.05). しかし、HDL2-アポ A II や HDL 3 分画の各脂質, アポ A I, アポ A II との間には有意な相関はなかった.

IV 考 察

冠動脈硬化を促進するリポ蛋白代謝異常として、いくつかの病態があげられている. このうち最も重要なものは TC (特に LDL コレステロール) の増加である. TC が高くなるほど CAD による死亡率が上昇することは、多くの疫学調査により証明されている⁴⁾⁻⁷⁾. 典型的な例は家族性高コレステロール血症で認められる. 本症は LDL リセプターの遺伝的異常症で、LDL が著明に上昇し若年期から高率に CAD を発症する⁸⁾.

HDL コレステロールの減少が CAD 発症を増加させること、CAD 患者で HDL コレステロールが低下していることも既に多くの研究で支持されている⁹⁾. 近年アポ蛋白の簡易な測定が可能となり、CAD 群で HDL の主要アポ蛋白であるアポ A-I が有意に低下していることが報告されている. HDL コレステロールの低下よりもアポ A-I の低下の方がより重要な指標であるとの指

摘も多い¹¹⁾¹²⁾。HDL の遺伝的欠損症である Tangier 病は極めてまれだが、35才以上のホモ接合体では高率に冠動脈疾患や脳血管障害を認めると報告されている¹²⁾。

IDL や VLDL といったリポ蛋白レムナントの著明な増加は、冠動脈硬化を促進する。多々見らば冠動脈造影を施行された連続182例を検討し、IDL コレステロールが CAD の重症度および CAD の頻度との間に密接な関係があることを示した¹³⁾。今回の検討で CAD 患者の約半数で IDL が増加しており、特に II b 型でその傾向が強かった。

高 TG 血症におけるリポ蛋白代謝異常が、これまでにいくつか明らかにされている。高 TG 血症患者の VLDL は、皮膚線維芽細胞への取り込みが増加していること、逆に LDL では低下していること、血清 TG と HDL コレステロールとの間に負の相関があること¹⁴⁾ などである。しかし疫学調査の結果は、高 TG 血症の atherogenicity について否定的なものが多い。その他、酸化 LDL や glycosylated LDL といった変性 LDL の増加、LP (a) の増加、高アポ B 血症についても、冠動脈硬化との関連が疑われているが、因果関係が十分に解明されているとは言えない。これらについては、今後さらに検討が必要であろう。

V 結 語

冠動脈疾患患者120例を対象に、リポ蛋白代謝異常につき検討した。

- 1) 早期に冠動脈疾患の症状が出現した患者で、II型高脂血症の頻度が高かった。
- 2) コントロール群に比較して、冠動脈疾患群の VLDL-TC, TG, PL, IDL-TC, LDL-TC, TG, PL は有意に増加し、HDL2-TC, PL, アポ A I, HDL3-PL が低下していた。
- 3) HDL2-TC, PL, アポ A I は、血清 TG 値との間に有意な負の相関を認めた。

参 考 文 献

- 1) 馬淵 宏, 多々見良三, 上田幸生, 上田良成, 羽場利博, 亀谷富夫, 伊藤清吾, 小泉順二, 宮元 進, 太田正之, 武田亮祐, 竹越忠美: 日本人の家族性高コレステロール血症の診断基準について, 日老会誌, **14**: 475~478, 1977.
- 2) Havel, R.J., Eder, H.A. and Bragdon, J.H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human

- serum, J. Clin. Invest., **34**: 1345~1353, 1955.
- 3) Fredrickson, D.S. and Lees, R.S.: A system for phenotyping hyperlipoproteinemia, Circulation, **31**: 321~327, 1965.
- 4) Kannel, W.B., Castelli, W.P. Gordon, T. and McNamara, P.M.: Serum cholesterol, lipoproteins, and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. Ann Intern Med, **74**: 1~12, 1971.
- 5) The Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. J Chron Dis, **31**: 201~306, 1978.
- 6) Cutler, J.A., Neaton, J.D., Hulley, S.B., Kuller, L., Paul, O. and Stamler, J.: Coronary heart disease and all-cause mortality the Multiple Risk Factor Intervention Trial: Subgroup findings and comparisons with other trials. Prev. Med., **14**: 293~311, 1985.
- 7) Martin, M.J., Hulley, S.B., Browner, W.S., Kuller, L.H. and Wentworth, D.: Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implication from a cohort of 361, 662 men. Lancet ii: 933~936, 1986.
- 8) Stone, N.J., Levy, R.I., Fredrickson, D.S. and Verler, J.: Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia, Circulation, **49**: 476~488, 1974.
- 9) Castelli, W.P., Doyle, J.T., Gordon, T., Hames, C.G., Hjortland, M.C., Hulley, S.B., Kogan, A. and Zukel, W.: HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study, Circulation, **55**: 767~772, 1977.
- 10) Kukita, H., Hiwada, K. and Kokubu, T.: Serum apolipoprotein A-I, A-II and B levels and their discriminative values in relatives of patients with coronary artery disease. Atherosclerosis, **51**: 261~267, 1984.
- 11) Kukita, H., Hamada, M., Hiwada, K. and Kokubu, T.: Clinical significance of measurements of serum apolipoprotein A-I, A-II and B in hypertriglyceridemic male patients with and

- without coronary artery disease, *Atherosclerosis*, **55**: 143~149, 1985.
- 12) **Shaefer, E.J., Zech, L.A., Schwartz, D.E. and Brewer, Jr., H.B.:** Coronary heart disease prevalence and other clinical features in familial high-density lipoprotein deficiency (Tangier disease), *Ann Intern Med*, **93**: 261~266, 1980.
- 13) **Tatami, R., Mabuchi, H., Ueda, K., Ueda, R., Haba, T., Itoh, S., Koizumi, J., Ohta, M., Miyamoto, S., Nakayama, A., Kanaya, H., Oiwake, H, Genda, A. and Takeda, R.:** Intermediate-density lipoprotein and cholesterol rich very low density lipoprotein in angiographically documented coronary artery diseases, *Circulation*, **64**: 1174~1184, 1981.
- 14) 山本 章: 日本人の血清脂質 (HDL), 動脈硬化, **12**: 1345~1349, 1985.

司会 有難うございました。多くの冠動脈疾患例の脂質学的な特徴を指摘されましたが、質問はございませんか。

佐藤 先生がお示されたデータで、患者群で LDL コレステロールがむしろ正常より低いと、…それで冠動脈疾患が多いと言う事なのですが、その原因と言いますか、どうして低くて起こるといふ様に考えられるのでしょうか。

三井田 1つは HDL が相当低い人が多い。全体で 6 割位の人で HDL が低目であるという事が 1つあります。あと疫学的に出ているのですけれど、同じ、例え

ば LDL が 160 とかでもそれ以下でも、糖尿病を合併しているとか高血圧があるとか、そういう事で risk が上がるという事は既に言われておまして、そういう事もあると思います。比較するとやはり他の risk factor もコントロール群に比較して高めですので、そういう事があると思います。あと非常にコレステロール低い人でも、どんな疫学調査見ましても、ある程度の発生率はあるみたいですので、コレステロールが正常とか理想値であっても何人かは発症するという事だと思います。

佐藤 もう 1つ教えて頂きたいのですが、血中のアポ蛋白の E をもし測ってらっしゃったら教えて頂きたい。また、HDL 分画のアポ E rich の HDL ですね。それをもし測っていたら、その患者群とコントロール群との差を教えてください。

三井田 アポ E は VLDL 分画、中性脂肪、TG rich な分画に非常に多く含まれておまして、患者群とコントロール群を比較しますと、VLDL が今のでも増えていたと思いますが、血清全体で測れば有意差は出て、患者群で高くなっていると思います。VLDL 分画中のアポ E も、HDL 分画中のアポ E も測っていますが、濃度的に言うと非常に低くて、実際に HDL では殆ど測れませんので、今の測定法では差は出ないと思います。HDL 分画中のアポ E は、あと VLDL 中のも殆ど正常では測れないかな、差が出ないと思います。低くて、ただ血清で測れば差は出ると思います。

司会 他に質問はございましょうか。無ければ次の演題に移りたいと思います。第 3 席は、「小児疾患における血清脂質動態とアポリポ蛋白、グルタチオン代謝の関連」と題して小児科、浅見先生お願いいたします。