

原 著

## 冠状動脈造影による冠状動脈硬化の所見と血漿脂質濃度との 関係についての研究

東京女子医科大学 循環器内科学教室 (主任: 広沢弘七郎教授)

神戸川崎病院 心臓病センター

モリ ヒデ キ  
森 英 記

(受付 昭和62年8月8日)

### A Study on the Influence of Lipid Abnormality on Coronary Atherosclerosis Assessed by Coronary Arteriography

Hideki MORI

Department of Cardiology (Director: Prof. Koshichiro HIROSAWA)  
Tokyo Women's Medical College

To examine the influence of plasma lipid on coronary atherosclerosis, coronary arteriography findings were compared with the age of the patients, the concentration of plasma lipids including total cholesterol, HDL, triglyceride (TG), phospholipid (PL), and  $\beta$ -lipoprotein ( $\beta$ -L), and the sclerogenic index (total cholesterol - HDL/HDL).

Of the three factors the severity of coronary atherosclerosis was most closely related to age. Total cholesterol, TG, and  $\beta$ -L were paralleled in younger patients especially in forties. HDL showed a close correlation with the severity of coronary atherosclerosis in all age groups. In addition, the younger the age, the stronger the relationship was seen between HDL levels and the severity of coronary atherosclerosis. In patients above 60 years of age, all lipids except SI showed a poorer relationship with the severity of coronary atherosclerosis than that seen in younger patients. Therefore, factors other than lipids may influence coronary atherosclerosis in older patients.

Because the influence of lipid abnormality on coronary artery appeared from the fourth decade the treatment for lipids abnormality may be required at least before patients reach their forties.

#### 緒 言

血清脂質やリポ蛋白の異常が冠状動脈硬化に関係することは、すでに広く知られている。しかしながら近年、食生活の欧米化とともに、日本における心臓病死は年々増える傾向にある<sup>1)</sup>。そこで日常の診療でみる軽症の脂質異常を、どう考え、どう治療していくか、また脂質異常のある虚血性心疾患の診断と予後を、いかに捉えるかが重大な

問題となってきた。しかし食事療法の子防効果は多く報告されているが、薬物療法については、その副作用と効果の面で議論が分かれている<sup>2)-35)</sup>。

そこで本研究の目的は、脂質異常と冠状動脈造影所見を対比し、冠状動脈硬化に対する脂質異常の影響を検討することにある。

## 対 象

1976年1月1日より1986年の12月31日までに、神戸川崎病院で冠状動脈造影を施行した524例のうち、弁膜症、先天性心疾患、特発性心筋症を除外し、虚血性心疾患のみを選び出し検討を加えた。ただし心筋症、心筋炎、虚血性心疾患が疑われ、冠状動脈造影や心筋生検等により、最終的にそれが否定されたものは正常対象群として加えた。対象人数は291名、男性203名、女性88名であった(表1)。

疾患の内訳は正常対照群104名、狭心症群(心筋梗塞の既往のないもの)46名、心筋梗塞群(急性、陳旧性を含めて)141名であった。

年齢は全体で、平均 $55.8 \pm 9.0$ 歳(20歳から73歳)であった。男性は平均 $54.5 \pm 9.2$ 歳(32歳から73歳)、女性は平均 $58.6 \pm 8.0$ 歳(20歳から71歳)であった。

年齢構成は、39歳以下が17名、40歳以上49歳以下が49名、50歳以上59歳以下が109名、60歳以上が116名であった。

また冠状動脈造影を2回施行した症例において、冠状動脈病変の進行と脂質との関係を検討した。値は1986年度中に採血されたもので、いずれも2回目の冠状動脈造影以降のものであった。その対象は24例で、症状の安定している者12名、症状の増悪した者3名、急性心筋梗塞9名(再梗塞8名、狭心症からの移行1名)であった。

## 方 法

冠状動脈造影所見と脂質の値を対比し、脂質異常の冠状動脈硬化に及ぼす影響を検討した。

冠状動脈造影はJudkins法で行った。評価はAHA Committee Report<sup>2)</sup>の要項に従い、左前下行枝、左回旋枝、右冠状動脈について、75%以上の狭窄を有意とし、その有意病変枝数を求めた。また75%未満の狭窄や、多発性の狭窄を評価するため、Friesinger's scoring<sup>3)</sup>を左主幹動脈、左前下行枝、左回旋枝、右冠状動脈に適用し、scoreを算出した(表2)。以下、その数値をF-scoreとして表す。

また2回冠状動脈造影を施行したものについては、Friesinger法では、75%未満の狭窄が有意の

狭窄になった場合、F-scoreに反映されないので、それを加味するため有意病変枝数をそのままF-scoreに加算した。たとえば2枝病変例がFriesinger法で10点の場合、F-scoreは、 $10 + 2 = 12$ 点とした。そして2回目のF-scoreから1回目のF-scoreを差し引いたものをF-score progressionとした。

脂質の値は、1986年度中に採血されたものを採用し、高脂血症剤が投与されているものは、投与前の値を採用した。その症例は3例のみであった。

測定方法は、空腹時採血により、HDLはヘパリン-カルシウム-ニッケル法、その他の脂質は酵素法により測定した。測定項目はtotal cholesterol, HDL, triglyceride (TG), phospholipid (PL)を測定し、以下の式によりsclerogenic

表1 対象：CAG施行例

	全 体	男	女
人数(例)	291	203	88
平均年齢(歳)	$55.8 \pm 9.0$	$54.5 \pm 9.2$ *	$58.6 \pm 8.0$
Score	$4.6 \pm 4.2$	$4.9 \pm 4.1$	$4.0 \pm 4.3$
Chol. (mg/dl)	$210.4 \pm 43.7$	$204.4 \pm 40.6$ *	$224.3 \pm 46.3$
HDL (mg/dl)	$45.7 \pm 14.7$	$44.3 \pm 13.5$ **	$48.8 \pm 16.7$
TG(mg/dl)	$159.5 \pm 115.0$	$162.8 \pm 124.0$	$152.0 \pm 90.3$
S.I.	$4.15 \pm 2.46$	$4.08 \pm 2.39$	$4.28 \pm 2.60$
PL(mg/dl)	$219.9 \pm 36.1$	$215.9 \pm 36.0$	$229.2 \pm 34.6$
$\beta$ -L(mg/dl)	$431.7 \pm 125.8$	$415.8 \pm 116.1$ *	$468.4 \pm 139.1$
$\beta$ -L/HDL	$10.69 \pm 5.67$	$10.54 \pm 5.66$	$11.48 \pm 5.66$

\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.05$

表2 冠状動脈病変の採点方法<sup>3)</sup>

0点：異常を認めないもの
1点：50%未満の狭窄(限局性は問わず)
2点：50%以上90%未満の狭窄で、かつ限局しているもの
3点：50%以上90%未満の狭窄で多発しているもの
4点：90%以上100%未満(限局性は問わず)
5点：100%狭窄のもの

index (SI) を算出した。

sclerogenic index =

$$(\text{total cholesterol} - \text{HDL}) \div \text{HDL}$$

$\beta$ -L は、(total cholesterol-HDL) に係数を掛けて算出した。よって  $\beta$ -L/HDL は実質的には SI と同じ意味である。

データの分析は各パラメータについて、平均値および標準偏差値を算出し、t 検定により有意差を検討した。パラメータ間の関係については一次回帰分析を行い、相関係数 R を算出した。この R も同様に t 検定した。また異なる群の間の出現頻度の差は  $\chi^2$  検定した。

結 果

1. 男女差について (表 1)

年齢は女性のほうが高齢であった ( $p < 0.001$ )。cholesterol ( $p < 0.001$ )、HDL ( $p < 0.05$ )、 $\beta$ -L ( $p < 0.001$ ) は女性のほうが有意に高かった。F-score、TG、PL、SI には有意差がなかった。

2. 年代別による検討 (表 3)

脂質値は、いずれの年代間にも有意差を認めなかった (結果省略)。有意病変を有する症例の比率、平均有意病変枝数、F-score は高齢層ほど高い傾向があり、有意病変を有する症例の比率は40代と50代の間に ( $p < 0.01$ )、平均有意病変枝数は39歳以下と50歳以上の群の間 ( $p < 0.001$ ) および40歳以上の各群で ( $p < 0.05$ )、F-score は40代と50代の間に ( $p < 0.001$ ) の有意の差を認めた。

3. 冠状動脈病変からみた脂質の検討 (表 4)

有意病変枝数別にみると脂質値は、0 枝病変群

と1枝以上病変群の間に有意差があったが、1枝以上の群の各グループ間で有意差はなかった。そこで0枝群と、1枝以上群に分けて検討した。

年齢は1枝以上群が高齢であった ( $p < 0.001$ )。脂質については、1枝以上群で、TG ( $p < 0.01$ )、SI ( $p < 0.001$ )、 $\beta$ -L ( $p < 0.01$ ) は有意に高く、HDL ( $p < 0.001$ ) は有意に低かった。cholesterol、PL は有意差がなかった。なんらかの病変を有する群 (F-score > 0) と有しない群 (F-score = 0) の間でみても同様の傾向であった。

4. F-score による一次回帰分析 (図 1, 図 2)

F-score と年齢とは正の相関 ( $R = 0.31$ ,  $p < 0.001$ )、HDL とは負の相関 ( $R = 0.30$ ,  $p < 0.001$ ) を示し、相関は有意であった。TG と cholesterol は有意の相関を認めなかった (図 1)。

SI とは弱い正の相関 ( $R = 0.26$ ) を認めた ( $p < 0.001$ )。 $\beta$ -L、PL は相関を認めなかった (図 2)。

対象291名を全体でみた場合、有意の相関を認めたのは、年齢、HDL、SI であった。

5. 脂質異常と冠状動脈造影所見の関係

1) cholesterol について (表 5)

cholesterol の値を50mg/dl 毎に区分し検討を加えた。もっとも低い150~200mg/dl の群と比べると、1枝以上の狭窄を有する症例の比率は、250mg/dl 以上の群で有意に高く ( $p < 0.05$ )、有意病変枝数と F-score も有意に高かった ( $p < 0.01$ )。しかし150mg/dl 以下の群でも、1枝以上の狭窄

表 3 年代別にみた冠状動脈造影所見

Age(歳)	有意狭窄例	平均病変枝数	Score
Age ≤ 39	17例中 4例(23.5%)	0.29 ± 0.57	1.65 ± 2.45
40 ≤ Age ≤ 49	49例中19例(38.8%)	0.57 ± 0.83	2.78 ± 3.55
50 ≤ Age ≤ 59	109例中68例(62.4%)	0.95 ± 0.92	4.47 ± 3.87
Age ≥ 60	116例中83例(71.6%)	1.28 ± 1.07	6.00 ± 4.29

\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$

表 4 対象：CAG 施行例(0枝と1枝以上の比較)

	0枝	1枝以上
人数(例)	117	174
平均年齢(歳)*	52.8 ± 9.6	57.7 ± 8.0
Score	0.7 ± 1.3	7.3 ± 3.2
Chol. (mg/dl)	204.9 ± 38.7	214.1 ± 45.9
HDL (mg/dl)*	51.5 ± 16.8	41.8 ± 11.6
TG (mg/dl)**	137.4 ± 81.4	174.4 ± 130.8
SI. *	3.33 ± 1.36	4.69 ± 2.85
PL (mg/dl)**	218.9 ± 33.4	220.6 ± 37.8
$\beta$ -L (mg/dl)	408.5 ± 113.8	447.2 ± 131.1
$\beta$ -L/HDL	8.85 ± 3.69	11.94 ± 6.38

\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$

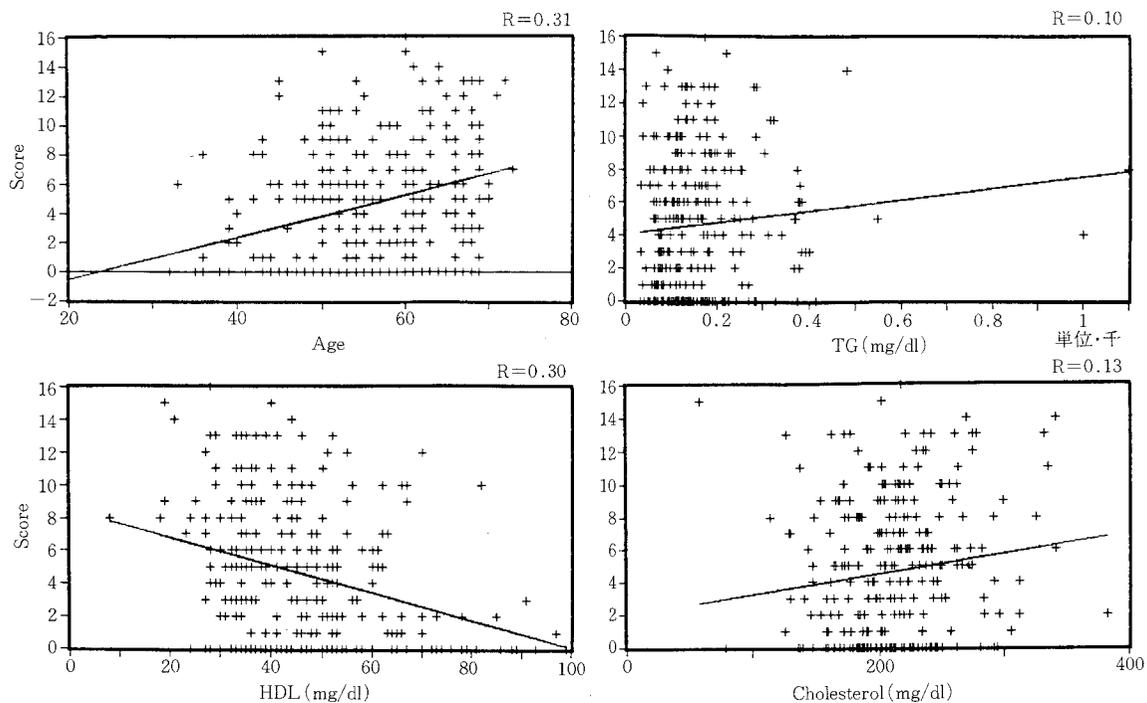


図1 対象291名全体からみた score と、年齢, TG, HDL, cholesterol との1次回帰分析

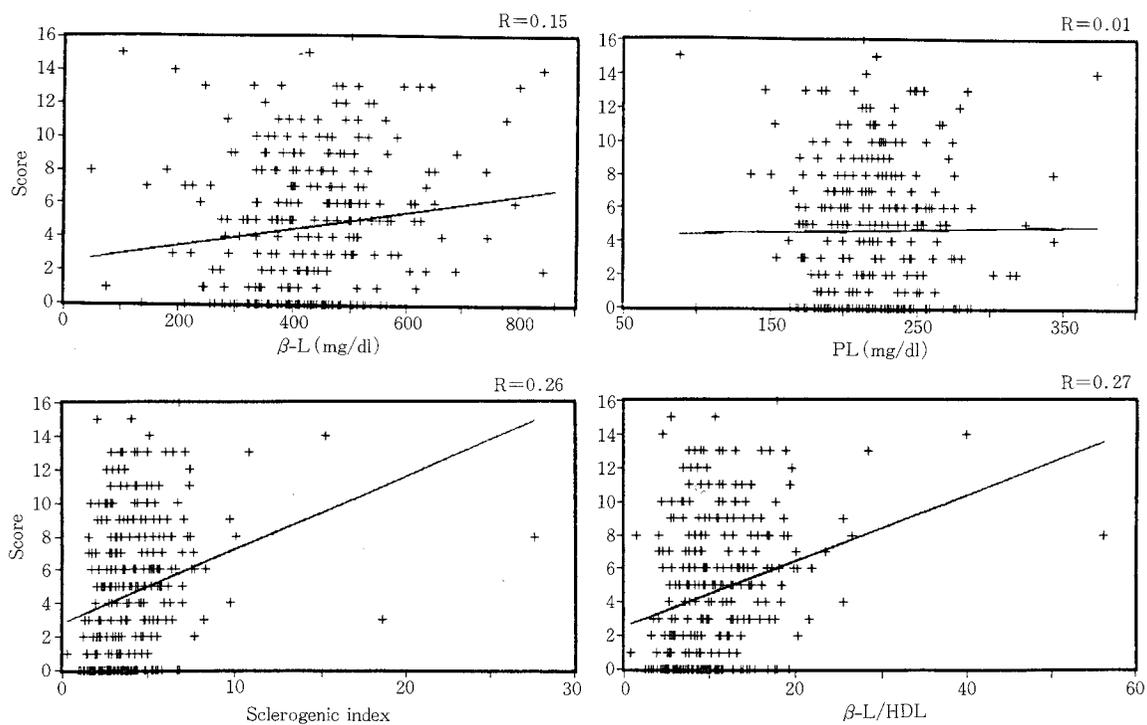


図2 対象291名全体からみた score と、 $\beta$ -L, PL, sclerogenic index,  $\beta$ -L/HDL との1次回帰分析

表5 Cholesterol値と冠状動脈造影所見

Chol.(mg/dl)	有意狭窄例	平均病変枝数	Score
Chol. ≤ 150	20例中13例(65.0%)	1.00 ± 1.00	4.90 ± 4.39
150 < Chol. ≤ 200	98例中49例(50.0%)	0.77 ± 0.93	3.72 ± 3.78
200 < Chol. ≤ 250	133例中83例(62.4%)	1.04 ± 0.92	4.74 ± 3.34
Chol. > 250	40例中29例(72.5%)	1.33 ± 1.08	6.33 ± 4.37

\*p<0.01, \*\*p<0.05

表6 HDL値と冠状動脈造影所見

HDL(mg/dl)	有意狭窄例	平均病変枝数	Score
HDL < 35	69例中52例(75.4%)	1.29 ± 1.01	5.81 ± 4.28
35 ≤ HDL < 40	40例中25例(62.5%)	1.03 ± 1.01	4.93 ± 4.06
40 ≤ HDL < 45	47例中30例(63.8%)	1.04 ± 0.99	5.30 ± 4.28
45 ≤ HDL < 50	39例中27例(69.2%)	1.15 ± 0.95	5.00 ± 3.61
HEL ≥ 50	96例中40例(41.7%)	0.65 ± 0.92	3.18 ± 3.82

\*p<0.05, p<0.005, \*\*\*p<0.001

を有する症例の比率も比較的高く、その比率とcholesterol異常とは平行しなかった。

2) HDLについて(表6)

HDLの値を5mg/dl毎に区分し検討を加えた。50mg/dl以上の群を他の各群と比較すると、1枝以上の狭窄を有する症例の比率が41.7%ともっとも低く(p<0.005)、有意病変枝数とF-scoreも低かった(p<0.05)。当院の異常値としている35mg/dl以下の群をみると、50mg/dl以上の群との間のみ有意差を認め、その他の群とは差を認めなかった。

3) TGについて(表7)

TGの値を50mg/dl毎に区分して検討を加えた。1枝以上の狭窄を有する症例の比率は、100mg/dl以下の群が250mg/dl以上の群のみと有意の差を認め(p<0.05)、有意病変枝数(p<0.05)も同様であった。F-scoreは各群とも差を認めな

表7 TG値と冠状動脈造影所見

TG(mg/dl)	有意狭窄例	平均病変枝数	Score
TG ≤ 100	87例中42例(48.3%)	0.74 ± 0.93	3.72 ± 3.88
100 < TG ≤ 150	88例中51例(58.0%)	0.99 ± 1.02	4.66 ± 4.29
150 < TG ≤ 200	53例中37例(69.8%)	1.21 ± 1.03	5.64 ± 4.25
200 < TG ≤ 250	22例中15例(68.2%)	1.14 ± 0.97	4.73 ± 4.16
TG > 250	41例中29例(70.7%)	1.12 ± 0.99	5.12 ± 3.89

\*p<0.05

表8 SI値と冠状動脈造影所見

SI	有意狭窄例	平均病変枝数	Score
SI ≤ 3	93例中44例(47.3%)	0.75 ± 0.98	3.62 ± 3.99
3 < SI ≤ 4	70例中35例(50.0%)	0.79 ± 0.94	3.79 ± 3.89
4 < SI ≤ 5	54例中35例(64.8%)	1.13 ± 1.02	5.30 ± 4.32
5 < SI ≤ 6	37例中26例(70.3%)	1.05 ± 0.87	5.12 ± 3.53
6 < SI ≤ 7	18例中16例(88.9%)	1.50 ± 1.01	6.67 ± 4.24
SI > 7	19例中18例(94.7%)	1.79 ± 0.83	7.89 ± 3.46

\*p<0.05, \*\*p<0.01

かった。150mg/dl以上においてはいずれも各群で差がなかった。

4) SIについて(表8)

SIの値を1づつに区分し検討を加えた。1枝以上の狭窄を有する症例の比率は、SIの上昇とともに高くなり、4以下の群と6以上の群の間に差を認めた(p<0.05)。有意病変枝数(p<0.01)とF-score(p<0.05)も、同様であった。

PLはなんら傾向を認めなかった。

以上より、cholesterolは250mg/dl以上、HDLは35mg/dl以下、TGは150mg/dl以上、SIは6以上を脂質異常とみなし、以下の項目で検討を加えた。

## 6. 年代別の検討

## 1) cholesterol について (表9)

39歳以下では, 250mg/dl 以上の例はなかった, 40歳代では250mg/dl 以上の群において, 1枝以上の狭窄を有する症例の比率( $p<0.005$ ), 有意病

変枝数 ( $p<0.01$ ), F-score ( $p<0.05$ )とも高かった, 50歳代および60歳以上では, いずれも差を認めなかった.

## 2) HDL について (表10)

39歳以下では, 35mg/dl 以下の群が, 1枝以上

表9 対象: 高 Cholesterol 群と正常群との比較

Chol. (mg/dl)		Chol. $\leq$ 250	Chol. $>$ 250	Chol. (mg/dl)		Chol. $\leq$ 250	Chol. $>$ 250
39歳以下	人数(例)	17	0	50歳代	人数(例)	94	15
	1枝以上例	4(23.5%)			1枝以上例	59(62.8%)	9(60.0%)
	平均枝数	0.29 $\pm$ 0.57			平均枝数	0.95 $\pm$ 0.90	1.00 $\pm$ 1.03
	Score	1.65 $\pm$ 2.45			Score	4.43 $\pm$ 3.92	4.73 $\pm$ 3.49
40歳代	人数(例)	41	8	60歳以上	人数(例)	99	17
	1枝以上例 ***	12(29.3%)	7(87.5%)		1枝以上例	70(70.7%)	13(76.4%)
	平均枝数 **	0.41 $\pm$ 0.73	1.38 $\pm$ 0.86		平均枝数	1.23 $\pm$ 1.05	1.59 $\pm$ 1.14
	Score *	2.20 $\pm$ 3.29	5.75 $\pm$ 3.34		Score	5.66 $\pm$ 4.08	8.00 $\pm$ 4.87

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.001$ , \*\*\* $p<0.005$

表10 対象: 低 HDL 群と正常群との比較

HDL(mg/dl)		HDL $<$ 35	HDL $\geq$ 35	HDL(mg/dl)		HDL $<$ 35	HDL $\geq$ 35
39歳以下	人数(例)	4	13	50歳代	人数(例)	29	80
	1枝以上例 **	3(75.0%)	1(7.7%)		1枝以上例	23(79.3%)	45(56.3%)
	平均枝数 *	1.00 $\pm$ 0.71	0.08 $\pm$ 0.27		平均枝数 *	1.28 $\pm$ 0.94	0.84 $\pm$ 0.89
	Score *	4.25 $\pm$ 3.03	0.85 $\pm$ 1.51		Score	5.76 $\pm$ 3.99	4.00 $\pm$ 3.71
40歳代	人数(例)	10	39	60歳以上	人数(例)	26	90
	1枝以上例 *	7(70.0%)	12(30.8%)		1枝以上例	19(73.1%)	64(71.1%)
	平均枝数 *	1.20 $\pm$ 0.98	0.41 $\pm$ 0.71		平均枝数	1.38 $\pm$ 1.11	1.26 $\pm$ 1.06
	Score	5.00 $\pm$ 4.12	2.21 $\pm$ 3.15		Score	6.42 $\pm$ 4.68	5.88 $\pm$ 4.16

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.001$

表11 対象: 高 TG 群と正常群との比較

TG(mg/dl)		TG $\leq$ 150	TG $>$ 150	TG(mg/dl)		TG $\leq$ 150	TG $>$ 150
39歳以下	人数(例)	11	6	50歳代	人数(例)	59	50
	1枝以上例	2(18.2%)	2(33.3%)		1枝以上例	32(54.2%)	36(72.0%)
	平均枝数	0.18 $\pm$ 0.39	0.50 $\pm$ 0.76		平均枝数	0.81 $\pm$ 0.91	1.12 $\pm$ 0.91
	Score	1.09 $\pm$ 1.83	2.67 $\pm$ 3.04		Score	3.92 $\pm$ 3.94	5.12 $\pm$ 3.67
40歳代	人数(例)	31	18	60歳以上	人数(例)	74	42
	1枝以上例 ***	8(25.8%)	11(61.1%)		1枝以上例	51(68.9%)	32(76.2%)
	平均枝数 **	0.32 $\pm$ 0.64	1.00 $\pm$ 0.94		平均枝数	1.23 $\pm$ 1.05	1.38 $\pm$ 1.11
	Score *	1.87 $\pm$ 2.96	4.33 $\pm$ 3.93		Score	5.85 $\pm$ 4.13	6.26 $\pm$ 4.54

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.025$

の狭窄を有する症例の比率は高く ( $p < 0.01$ ), 有意病変枝数と F-score も高かった ( $p < 0.05$ ). 40歳代と50歳代では, 1枝以上の狭窄を有する症例の比率 ( $p < 0.05$ ) と有意病変枝数 ( $p < 0.05$ ) は, 35mg/dl 以下の群が高かったが, F-score は有意ではなかった. 60歳以上では, いずれも有意の差を認めなかった.

3) TG について (表11)

39歳以下では, 1枝以上の狭窄を有する症例の比率, 有意病変枝数, F-score とも, 有意の差を認めなかった. 40歳代では, 有意狭窄を有する症例の比率 ( $p < 0.025$ ), 有意病変枝数 ( $p < 0.01$ ), F-score ( $p < 0.05$ ) とも, 150mg/dl 以上の群で有意に高かった. 50歳以上では, いずれも有意の差を認めなかった.

4) SI について (表12)

表12 対象: 高SI群と正常群との比較

		SI ≤ 6	SI > 6			SI ≤ 6	SI > 6
39歳以下	人数(例)	16	1	50歳代	人数(例)	94	15
	1枝以上例	3(18.8%)	1(100.0%)		1枝以上例 *	55(58.5%)	13(86.7%)
	平均枝数	0.19 ± 0.39	2		平均枝数	0.88 ± 0.90	1.14 ± 0.95
	Score	1.25 ± 1.92	8		Score *	4.18 ± 3.86	6.27 ± 3.41
40歳以上	人数(例)	40	9	60歳以上	人数(例)	104	12
	1枝以上例****	11(27.5%)	8(88.9%)		1枝以上例 ***	71(68.3%)	12(100.0%)
	平均枝数 *****	0.38 ± 0.70	1.44 ± 0.83		平均枝数 **	1.19 ± 1.06	2.08 ± 0.86
	Score **	2.03 ± 3.11	6.11 ± 3.48		Score **	5.60 ± 4.13	9.42 ± 4.07

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.025$ , \*\*\*\* $p < 0.005$ , \*\*\*\*\* $p < 0.001$

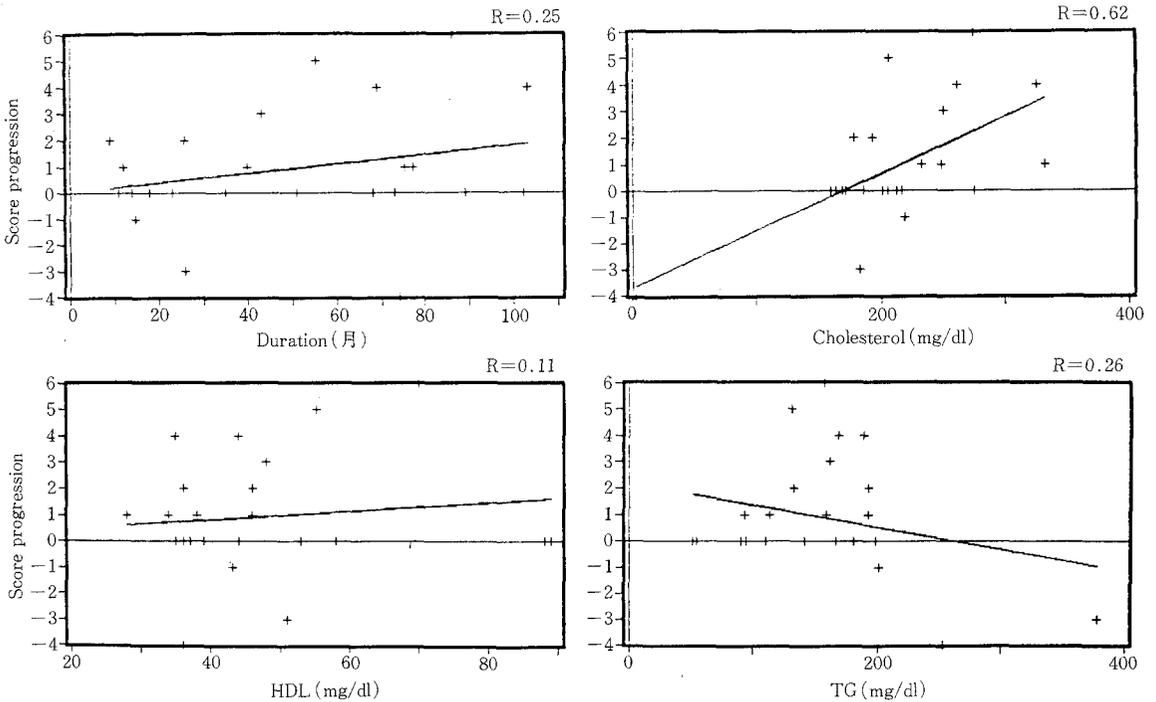


図3 2回冠状動脈造影を施行した群における score progression と, duration, cholesterol, HDL, TG との1次回帰分析

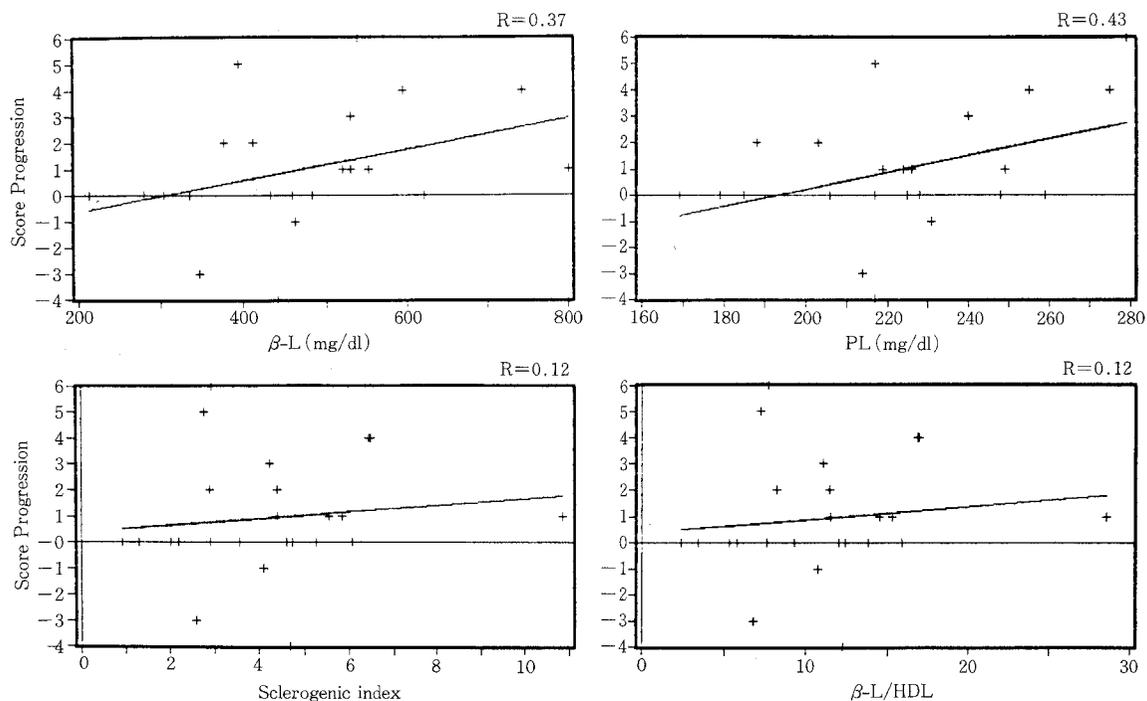


図4 2回冠状動脈造影を施行した群における score progression と、 $\beta$ -L, PL, sclerogenic index,  $\beta$ -L/HDL との1次回帰分析

39歳以下では6以上で、いずれも高かったが母数が少なく有意ではなかった。40歳代では6以上の群で、1枝以上の狭窄を有する症例の比率( $p < 0.005$ )、有意病変枝数( $p < 0.001$ )、F-score ( $p < 0.01$ )は高かった。50歳代では6以上の群において、1枝以上の狭窄を有する症例の比率( $p < 0.05$ )とF-score ( $p < 0.05$ )は有意に高かった。有意病変枝数は有意の差がなかった。60歳代では6以上の群において、全員が1枝以上で、その比率も有意であった( $p < 0.025$ )。有意病変枝数とF-scoreも有意に高かった( $p < 0.01$ )。

7. 冠状動脈硬化の進行について(図3, 図4) 冠状動脈造影を2回施行したものについて、その狭窄の進行度を検討した。

平均年齢は2回目の造影の時点で、 $58.3 \pm 8.9$ 歳で、両造影間の平均期間は $49.8 \pm 30.2$ 月であった。F-score progressionは平均で $0.92 \pm 2.23$ であった。

F-score progressionは期間および脂質との間で一次回帰分析を行った。

cholesterolはもっとも強い正の相関( $R = 0.62$ )を示し、有意であった( $p < 0.01$ )。つぎにPL( $R = 0.43$ ,  $p < 0.05$ )、 $\beta$ -L( $R = 0.37$ ,  $p < 0.1$ )の順に相関を認めた。期間、HDL, TG, SIとは有意の相関を認めなかった。

## 考 察

### 1. total cholesterol について

脂質異常、とくに高cholesterol血症が虚血性心疾患の発現に関与する事が従来より報告されている。Keysらによると、心筋梗塞死の発生頻度は、cholesterol値と $R = 0.76$ の相関があったと報告している<sup>4)</sup>。冠状動脈造影についても、なんらかの所見を示す頻度が、cholesterol値の上昇とともに高くなる<sup>5)</sup>。その及ぼす範囲も広くなり<sup>6)</sup>、より重症となる<sup>7,8)</sup>。

今回の調査では、虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)と非虚血性心疾患(正常対照群)の間で、cholesterol値の差はなかった。冠状動脈造影では1枝以上群と0枝群で有意の差はなかった(表4)。F-scoreとの回帰分析からみると、対象291名

全体では、病変の重症度と cholesterol 値は相関を認めなかった(図1)。cholesterol の値別にみても、150~200mg/dl の群と250mg/dl 以上の群との間に差を認めるのみで、150mg/dl 以下の群でむしろ有意狭窄を有する症例の比率、有意病変枝数、F-score とも高い傾向があった。

このように従来知見と異なる結果となったのは、cholesterol 以外の要因が影響している可能性がある。例えば年齢構成もそのひとつであると思われる。

堀江等は39歳以下の心筋梗塞42例を調査し<sup>7)</sup>、また Proudfit らは40歳以下の男性1,471名を調査し<sup>8)</sup>、冠状動脈硬化と cholesterol の関係を明らかにしている。蔵本らによると、50%以上の狭窄を持つものは、加齢とともに増加すると報告している<sup>9)</sup>。今回の調査でも、対象全体からみると、F-score ともっともよく相関したのは年齢であり(図1)、1枝以上の狭窄を有する症例の比率も年齢とともに増加した(表3)。また年齢による脂質値の差はなかった。

以上のように、冠状動脈硬化は加齢に相関するということが、脂質異常の影響を高齢者で目立ちにくくしている一因である可能性も否定できない。

そこで年代別に分けて、cholesterol 値を検討したが、40歳代に差を認めるのみであった(表9)。これは堀江や Proudfit らの若年者を調査した報告と一致した。以上より高 cholesterol 血症は若年層に強く影響し、その値が高くなるほど重症になると言える。Goldstein らの報告でも、心筋梗塞例において若年者ほど高 cholesterol 血症の発生頻度が高くなっている<sup>10)</sup>。

高 cholesterol 血症の冠状動脈硬化に対する影響が高齢者で目立たなくなるのは、脂質以外の要因が影響している可能性も否定できない。

## 2. HDL について

Miller & Miler は心筋梗塞例において、cholesterol が正常でも、HDL が有意に低いことを指摘し、HDL の重要性をはじめて示唆した<sup>11)</sup>。その後、Framingham study で HDL が冠状動脈硬化の防御因子であることが明らかにされた<sup>12)</sup>。米国 NIH

は Framingham study を含む疫学調査を集計し、冠状動脈硬化に対し、cholesterol は正、HDL は負の相関を示すことを明らかにした<sup>13)</sup>。

今回の調査でも、0枝病変群は1枝以上群より有意に高かった(表4)。F-score との回帰分析でも有意の負の相関を認めた(図1)。以上より HDL が冠状動脈硬化の防御因子であることは明かで、50mg/dl 以上の群では1枝以上の狭窄を有する症例の比率は41.7%と有意に低くなっている(表6)。

Person らは50歳以下の若年層で、有意病変枝数が増えるほど HDL は低くなると報告している<sup>14)</sup>。

そこで HDL も年代別に検討すると、40歳以下ではすべての項目に有意差を認めた。50歳代では、1枝以上の狭窄を有する症例の比率と有意病変枝数に差を認め、60歳以上では、いずれも差を認めなかった(表10)。このことより HDL からみても、高齢者では脂質以外の要因が影響している可能性を否定できない。

## 3. TG について

心筋梗塞例において、高 TG 血症の発生頻度は高いと言われている<sup>15)</sup>。米国 NIH の集計でも冠状動脈硬化と TG は正の相関を見ている<sup>13)</sup>。

今回の調査でも、0枝群は1枝以上群より有意に低かった(表4)。

Gotto らは25%以上の狭窄に注目した場合、その分枝数と TG は、cholesterol より弱い正の相関を示すことを報告した<sup>6)</sup>。Chon らの報告では、cholesterol と TG の両者が高いほど、冠状動脈造影で所見を有する頻度が高くなっているが、TG 単独では差を見ていない<sup>16)</sup>。TG は cholesterol より、冠状動脈硬化に対する相関は弱いとする報告が多い。今回の調査でも、100mg/dl 以下の群と250mg/dl 以上の群との間に差を認めるのみであった(表7)。

TG も年代別に検討すると、40歳代のみ全項目に有意差を認めた。60歳以上では、いずれも差を認めなかった(表7)。このことより TG からみても、高齢者では脂質以外の要因が影響している可能性を否定できない。

#### 4. $\beta$ -L, PLについて

total cholesterolのみならず、リポ蛋白をさらに分析し、冠状動脈硬化との相関性を検討しようとする試みもなされている。そのなかでLDLの正の相関性は明らかにされ<sup>12)13)</sup>、total cholesterolよりもよく相関するとされている<sup>18)~20)</sup>。またVLDLとの正の相関も言われている<sup>21)</sup>。

今回の調査では、F-scoreとの回帰分析において、 $\beta$ -L (LDL)はcholesterolとほぼ同様な相関であった(図2)。これは $\beta$ -Lが計算によって算出しているためだと思われる。

PLは全体でみると、F-scoreとの間に相関を認めなかった(図2)。1枝以上の狭窄を有する症例の比率も、PLの値による差を認めなかった。年代別にみても同様であった。

最近ではアポ蛋白の冠状動脈硬化への影響も明らかにされている<sup>19)~23)</sup>。今回はアポ蛋白に関しては検討を加えなかった。

#### 5. SIについて

LDLが高くHDLが低いほど、虚血性心疾患の発生頻度が高くなると言われているが<sup>24)</sup>、両者を組み合わせて色々な係数が考察され、冠状動脈硬化との関連性が検討されている<sup>17)</sup>。LDL/HDL比は、total cholesterol-HDL/HDL比で代用し、Atherogenic indexとして知られている。ここではSIで表されている。

F-scoreとの回帰分析でみると、全体では弱い相関を認めた(図2)。6以上になると、約90%の者に有意狭窄を認め、有意病変枝数とF-scoreも高かった(表8)。

Gregoryらは無症状の飛行搭乗員のcholesterol/HDL比を調査し、冠状動脈に有意病変を持つものは有意に高く、硬化があっても有意でないものは全く正常なものとの差はなかったと報告している<sup>25)</sup>。

6以上を高SI群として年代別に正常群と比較すると、60歳以上においては全員に有意病変を認め、有意病変枝数とF-scoreも有意に高かった(表8)。脂質以外の要因が影響する可能性のある高齢者でも、SIは冠状動脈硬化の重症度と関係があると言える。ちなみに60歳以上で、cholesterolが250

mg/dl以上かつHDLが35mg/dl以下の者は2名おり、いずれも3枝病変でF-scoreも13、14と高かった。

#### 6. 冠状動脈硬化の進行について

Vanhaeckeらは冠状動脈硬化を経時的に観察し、時間的経過(月数)と糖尿病が、冠状動脈硬化を進行させる因子となり、cholesterol値は関係しなかったと報告している<sup>26)</sup>。Stevenらは時間的経過とcholesterol値に相関したと報告している<sup>27)</sup>。

この調査でも、冠状動脈造影を2回以上施行したのを選び出し、冠状動脈硬化の進行をF-scoreとの回帰分析により検討した。

今回の調査の対象となった冠状動脈造影間の期間が平均49.8(9~103)月で、Vanhaeckeらは34.6(6~99)月、Stevenらは29.3(6~89)月であったが、前述の報告と異なり、時間的経過は相関しなかった。

冠状動脈硬化の進行(F-score progression)と相関を示すのは、cholesterol, PL,  $\beta$ -Lの順であった。HDL, TG, SIは相関を示さなかった(図3, 4)。cholesterolは冠状動脈硬化の促進硬化があると思われるが、これがなぜ高齢者で目だたなくなるのか、また冠状動脈硬化の重症度とよく相関したHDL, SIがなぜその進行度と関係しないのかは、今後の検討を要する。そのひとつは症例数の問題もあるかもしれない。

Levyは1985年の第7回国際動脈硬化学会の講演で、「高cholesterol血症は治療すべきか否かではなく、いつから、何を使って、どう低下させるのが検討されるべきである」と強調している。

今回の調査ではcholesterolは冠状動脈硬化を促進し、40歳代で冠状動脈硬化の重症度と関係した。TGも40歳代で関係を示した。HDLは49歳以下の若年層で関係を示した(表9, 10, 11)。以上より脂質異常の影響は40歳代頃より現れ、高齢になると脂質以外の影響が目だちにくくなると言えるのではないだろうか。

脂質以外の要因が何であるかということに関しては、F-scoreと年齢の相関性より加齢もそのひとつだと思われるが、加齢にはいろいろな要素が

あり、それ一つに原因を求めるのは早計であるかもしれない。

以上のことから考えあわせると、Levyの「いつから?」という問題に対しては、少なくとも40歳以前から治療を始めた方がいいと言えるのではないだろうか。

### 結 論

冠状動脈造影所見を、脂質の値により分析し、脂質異常の冠状動脈硬化に対する影響を検討した。

年齢との間に相関を認めた。

cholesterolは症例全体でみると、冠状動脈硬化の重症度と関係しなかった。しかし年代別にみると、40歳代では250mg/dl以上の群において関係を認め、冠状動脈硬化の進行とも相関を認めた。

TGも症例全体でみると関係を認めず、40歳代のみに関係を認めた。

HDLとSIは症例全体でみても関係を認めた。特にHDLは49歳以下において、SIは全年代において関係を認めた。

PLの値による冠状動脈硬化の差は有意ではなかった。 $\beta$ -Lはcholesterolとほぼ同様の傾向であった。

脂質異常による影響は若年者、特に40歳代でよく認められ、高齢者では前面に出にくくなる。その原因として、脂質以外の因子の影響も否定することはできない。加齢もそのひとつであろうと思われるが、加齢にはいろいろな要素があり、さらに詳細な検討を要する。だが高齢者でも、SIは冠状動脈硬化を規定する。重要な要素となりうる。

この調査にあたって、大阪大学第二内科(主任:垂井清一郎教授)脂質研究班の松沢佑次先生にご協力を仰いだ事を感謝します。また直接指導をして頂いた神戸川崎病院の前島一郎先生にも、あわせて謝意を表します。

### 文 献

- 1) 厚生省統計協会: 死亡。「厚生指標, 国民衛生の動向」, pp48-63, 厚生統計協会, 東京(1986)
- 2) AHA Committee Report: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 51: 5-40, 1975

- 3) Humphries JO, Kkuler L, Friesinger GC et al: Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings. *Circulation* 49: 489-497, 1974
- 4) Keys A: Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41: Suppl 1, 1970
- 5) Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM: Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation* 33: 901-910, 1966
- 6) Goto AM, Gorry GA, Thompson JR et al: Relationship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients. *Circulation* 50: 875-883, 1977
- 7) 堀江俊伸, 関口守衛, 広沢弘七郎ほか: 若年者心筋梗塞. 呼と循 26: 843-851, 1978
- 8) Davignon J, Lussier CS, Ortin GM et al: Plasma lipids and lipoprotein patterns in angiographically graded atherosclerosis of the legs and in coronary heart disease. *Can Med Assoc J* 116: 1245-1250, 1977
- 9) 蔵本 築, 岩崎 勤, 松下 哲ほか: 冠動脈硬化の進展と心虚血性病変. 動脈硬化 4: 113-118, 1976
- 10) Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG et al: Hyperlipidemia in coronary heart disease. *J Clin Invest* 52: 1533-1544, 1973
- 11) Miller GJ, Miller NE: Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. *Lancet* 1: 10-16, 1975
- 12) Gordon T, Castell WP, Hjordland C et al: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 62: 707-714, 1977
- 13) Castelli WP, Doyle JT, Gordon T et al: HDL cholesterol and other lipid in coronary heart disease. Cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 55: 767-772, 1977
- 14) Person TA, Bulkley BH, Achuff SC et al: The association of low level of HDL cholesterol and arteriographically defined coronary artery disease. *Am J Epidemiol* 109: 285-295, 1975
- 15) Nikkilae EA, Aro A: Family study of lipids and lipoproteins in coronary heart disease. *Lancet* 1: 954-958, 1973
- 16) Cohn PF, Gabby SI, Wegluckim WP: Serum lipid levels in angiographically refined coronary artery disease. *Ann Intern Med* 84: 241-245, 1976
- 17) Herbert KN, Richard LG, Joan LD et al: HDL-cholesterol concentration and severity of

- coronary atherosclerosis determined by cine angiography. *Artery* 8 : 101-112, 1980
- 18) **Szamosi A, Hampsten A, Walldius UF** : Coronary angiography and pathogenesis of coronary artery disease in young male survivors of myocardial infarction. *Acta Radiol Diagn* 27 : 519-525, 1986
  - 19) **Thevenin M, Barceios GA, Dumont G** : Cigarette smoking, serum lipids and angiographically-assessed coronary artery disease. *Arch Toxicol* 9(Suppl) : 120-123, 1986
  - 20) **Armstrong VW, Cremer P, Eberle E et al** : The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 62 : 249-257, 1986
  - 21) **Aro A, Soimakallio S, Voutilainen E et al** : Serum lipoprotein lipid and apoprotein levels as indicators of the severity of angiographically assessed coronary artery disease. *Atherosclerosis* 62 : 219-225, 1986
  - 22) **Kottke BA, Zinsmeister AR, Holmes DR et al** : Apolipoproteins and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 61 : 313-320, 1986
  - 23) **Kladezky RG, Assmann G, Walgenback S et al** : Lipoprotein and apoprotein values in coronary angiography patients. *Artery* 7 : 191-205, 1980
  - 24) **Rhoads GG, Gulbrandsen CL, Kegan A** : Serum lipoproteins and coronary heart disease in population study of Hawaii Japanese men. *N Engl J Med* 294 : 293-298, 1976
  - 25) **Gregory S, Troxler R, Hickman JR et al** : Relation between high density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol* 48 : 903-910, 1981
  - 26) **Vanhaecke J, Piessens J, Van de Werf F et al** : Angiographic evolution of coronary atherosclerosis in non-operated patients. *Eur Heart J* 4 : 547-556, 1983
  - 27) **Shea S, Sciacca RS, Esser P et al** : Progression of coronary atherosclerotic disease assessed by cinevideodensimetry : Relation to clinical risk factors. *JACC* 8 : 1325-1331, 1986
  - 28) **Stamler J** : Research related to risk factors. *Circulation* 60 : 1575-1587, 1979
  - 29) **Cooper R, Stamler J, Dylor A et al** : The decline in mortality from coronary heart disease, USA, 1968-1975. *J Chron Dis* 31 : 709-720, 1987
  - 30) **The Coronary Drug Project Research Group** : The coronary drug project, clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 231 : 360-381, 1975
  - 31) **WHO** : A co-operative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 40 : 1069-1118, 1978
  - 32) **Kuo PT, Kostis J, Moreyra AE et al** : Familial type II hyperlipoproteinemia with coronary heart disease, effect of diet-colestipol-nicotinic acid treatment. *Chest* 79 : 286-291, 1981
  - 33) **Lipid Research Clinics Program** : The lipid research clinics coronary primary prevention trials results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251 : 361-364, 1984
  - 34) **Lipid Research Clinics Program** : The lipid research clinics coronary primary prevention trials results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 261 : 365-374, 1987
  - 35) **Detre MK, Levy RD, Kelsey SF et al** : Secondary prevention and lipid lowering : Results and implications. *Am Heart J* 110 : 1123-1127, 1985