

冠動脈狭窄の危険因子・脂質, 高感度 CRP の検討

梶川 隆 竹本俊二 井上雅文
高橋正彦 淵本康子 堀 圭介
藤田勲生 黒木慶一郎* 廣田 滋

要旨 冠動脈狭窄の危険因子を冠動脈造影症例において, 脂質, 高感度 CRP (hs-CRP) について検討した. 2002年1月より2003年4月までの診断的冠動脈造影検査, 連続190例のうち急性心筋梗塞, 肝不全, 腎不全, 感染症, 悪性新生物を除外した115例を対象とした. 冠動脈狭窄度が QCA 解析で51%以上の枝の症例を S 群, 有意狭窄のない症例を N 群とした. 2群間について既往症として高血圧, 糖尿病, 喫煙歴, 入院時の Body mass index (BMI), 血液生化学データとして総コレステロール (TC), LDL-C, HDL-C, 中性脂肪 (TG), レムナント様リポ蛋白コステロール (RLP-C), リポ蛋白(a) [LP(a)], 空腹時血糖 (FBS), HbA_{1c}, 尿酸, 高感度 CRP (hs-CRP) につき検討した. 115症例の平均年齢68.3歳, 男性80人, 女性35人で, N 群71人 S 群44人の両群間において平均年齢, 男女比, 肥満, 高血圧, 糖尿病, 喫煙歴に有意差はなかった. S 群において有意に, LDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, 尿酸が高値であった.

また冠動脈病変を狭窄度, 病変長, 病変枝数よりスコア化し脂質, hs-CRP との関係重回帰解析にて分析すると LDL が病変の重症度に正の相関が得られた. 従来の冠動脈イベントの予測因子として有用とされている hs-CRP は2群間で有意差を示さなかった. CRP は冠動脈病変の重症度とは相関しない可能性が示唆された.

(キーワード: 冠危険因子, hs-CRP, LDL-C/HDL-C 比)

Relation of Lipid and High Sensitivity C-Reactive Protein Levels to Severity of
Coronary Artery Stenosis

Yutaka Kajikawa, Syunji Takemoto, Masafumi Inoue,
Masahiko Takahashi, Yasuko Fuchimoto, Keisuke Hori,
Isao Fujita, Keiichirou Kuroki* and Shigeru Hirota

Abstract We designed the present study to evaluate the association of various lipid components and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) with coronary artery stenosis. Levels of triglyceride (TG), remnant-like particle cholesterol (RLP-C), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), lipoprotein-(a) [LP(a)], uric acid, fasting blood glucose, and hs-CRP were measured in 115 patients who underwent diagnostic coronary angiograms. LDL-C, TC/HDL-C ratio, LDL-C/HDL ratio and uric acid showed significant differences between patients with and without coronary artery stenosis. And we evaluated in a blinded manner according to three scores: vessel score (0-3 points for 0-3 vessels with coronary artery disease), stenosis score (0-3 points based on the number and severity of coronary stenosis or le-

国立病院機構福山医療センター 内科 *心臓外科
別刷請求先: 梶川 隆 国立病院機構福山医療センター循環器科
〒720-8520 広島県福山市沖野上町4丁目14-17
(平成17年1月21日受付)
(平成17年10月21日受理)

sions : 0 for none, 1 for coronary lesion with diameter stenosis less than 50%, 2 for 50%–75%, and 3 for more than 75% diameter stenosis), and extent score (0–3 points based on segment–extension–of all coronary lesions within the total coronary vessel length). Multivariate regression analysis revealed that LDL-C levels show a linear correlation with the extent and severity of CAD on angiography. However, hs-CRP did not show a significant difference. Our current retrospective study disclosed that LDL-C, LDL/HDL ratio, TC/HDL ratio and uric acid are closely associated with coronary stenosis.

(Key Words : coronary risk factor, hs-CRP, LDL-C/HDL-C ratio)

緒 言

従来高脂血症、とくに LDL-C は冠動脈疾患の危険因子として認識されてきた¹⁾²⁾。一方、近年、種々の炎症マーカーとくに hs-CRP 濃度の上昇は心血管イベントリスクの上昇と関連することが示唆されている³⁾。

目 的

冠動脈狭窄の危険因子を、脂質、hs-CRP について検討する。

方 法

2002年1月より2003年4月までの心疾患、動脈疾患のため冠動脈造影検査を施行した連続190例のうち急性心筋梗塞、肝不全、腎不全、感染症、悪性新生物を除外した連続115例を対象とした。狭窄度がQCA解析で51%以上の冠動脈枝の症例をS群、有意狭窄のない症例をN群とした。また冠動脈硬化の総合的な定量的評価としてAuerらのthree-vessel score system^{4)–6)}すなわち、vessel score (0–3点、病変枝数)、stenosis score (0–3点、狭窄なし0点、50%未満1点、50–75%2点、75%以上3点)、extent score (0–3点、病変冠動脈を3等分し病変長が冠動脈枝の1/3未満1点、1/3以上2/3未満2点、2/3以上3点)の総和を用いた。2群間について危険因子として高血圧、糖尿病、喫煙歴、肥満度(BMI)を、血液生化学データとして総コレステロール(TC)、LDL-C、HDL-C、中性脂肪(TG)、レムナント様リポ蛋白コステロール(RLP-C)、リポ蛋白(a) [LP(a)], 空腹時血糖(FBS)、HbA_{1c}、尿酸、hs-CRPにつき検討。採血は心臓カテーテル検査前早朝空腹時に行った。測定法として、TCは酵素法(データミナーL TCII・協和メディテックス)、HDL-Cは直接法、化学修飾酵素(データミナーL HDL-C・協和メディックス)、LDL-Cは直接法、選択阻害法(コレステストLDL・第一化学)、TG

はFree Glycerol消去法(リピドス・リキッド・東洋紡)、LP(a)はラテックス免疫比濁法(イノテックLP(a)・三和科学)、RLP-CはImmuno-Affinity酵素法(酵素法、日本抗体研究所)、hs-CRPはラテックス免疫比濁法を用いたオートL1A CRP MX Type(日水製薬)、UAはUricase POD法(ウリカラー・リキッド・東洋紡)、FBSはHK.UV法&GOD電極法(クイックオートネオ・シノテスト)、HbA_{1c}はラテックス免疫比濁法(リキテックHbA_{1c}II・RDD)を用いた。

統計的有意差検定には、連続変数において、正規分布を示す変数にはStudent-t検定、正規分布を示さない変数にはMann-WhitneyのU検定を用いた。カテゴリー変数には χ^2 検定を用いた。冠動脈のthree-vessel scoreと脂質、血糖、HbA_{1c}、hs-CRPとの関連には重回帰分析を用いた。

結 果

症例の内訳は不安定狭心症が4例と少数で労作性狭心症36例、冠攣縮性狭心症17例、陳旧性心筋梗塞14例、心筋症8例、大動脈、末梢動脈疾患9例、不整脈11例、その他16例、計115症例と安定狭心症、冠攣縮性狭心症、陳旧性心筋梗塞が大半を占めていた。

115症例の平均年齢は68.3歳、男性80人、女性35人であった。N群71人S群44人で両群間の平均年齢、男女比に有意差はなかった。また他の危険因子である高血圧、糖尿病、喫煙歴においてはS群にやや多い傾向あるものの両群間に有意差は認めなかった(Table 1)。

血液生化学データでは、LDL-C、LDL-C/HDL-C、TC/HDL-C、尿酸において有意にS群で高値であった。従来報告で有用とされているhs-CRPはS群で高い傾向はあるものの2群間で有意差を示すには至らなかった(Table 2)。

またLDL-C、HDL-C、TG、FBS、HbA_{1c}、hs-CRP、尿酸を独立変数と冠動脈の重症度スコアを従属変数とし

Table 1. Comparison of Baseline Characteristics between Patients with (Group S) And Those without (Group N) Angiographically Determined Coronary Artery Stenosis

	Group S (N=44)	Group N (N=71)	pValue
Age (yr)	68.6 ± 8.7	68.2 ± 8.7	0.787
Male gender (%)	73.1	67.6	0.678
Coronary risk factors (%)			
Hypertension	65.9	51.4	0.271
Diabetes mellitus	39.0	27.0	0.262
Smoking	51.2	37.8	0.232
Obesity (BMI>26)	17.0	23.0	0.611
Statin use (%)	17.1	14.9	0.839

Data presented are mean ± SD or percent of patients.

Table 2. Comparison of the Lipid and other metabolic Parameters between Patients with (Group S) and those without (Group N) Angiographically Determined Coronary Artery Stenosis

	Group S	Group N	pValue
TC (mg/dl)	194.5 ± 42.1	186.0 ± 36.2	0.262
LDL-C (mg/dl)	124.7 ± 28.6	110.8 ± 37.8	0.049*
HDL-C (mg/dl)	51.3 ± 18.6	53.3 ± 13.6	0.537
TG (mg/dl)	139.3 ± 61.3	144.9 ± 93.4	0.486
LP (a) (mg/dl)	32.7 ± 26.0	31.9 ± 27.6	0.904
RLP-C (mg/dl)	5.67 ± 2.49	6.36 ± 5.28	0.748
Uric acid (mg/dl)	5.76 ± 1.81	5.11 ± 1.48	0.039*
FBS (mg/dl)	109.7 ± 31.2	109.5 ± 31.1	0.976
HbA1c (%)	5.73 ± 0.90	5.69 ± 0.96	0.833
hs-CRP (mg/dl)	0.322 ± 0.526	0.255 ± 0.467	0.487
TC/HDL-C	4.22 ± 1.08	2.27 ± 1.54	0.043*
LDL-C/HDL-C	2.72 ± 1.10	1.07 ± 1.03	0.022*

Data presented are mean ± SD. TC:total cholesterol, LDL-C : low density lipoprotein cholesterol
HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, TG : triglyceride, LP (a) : Lipoprotein - (a)
RLP-C : remnant like particle cholesterol , hs-CRP : high sensitivity C-reactive protein **p*<0.05

Table 3. Multivariate regression analyses for association of lipids and hs-CRP with angiographic coronary three-vessel scores

	r.c.	S.E.	s.r.c	tvalue	pvalue
intrecept	2.376	3.325	2.376	.714	.4772
hs-CRP	1.056	1.097	.113	.963	.3387
HbA1c	-.013	.008	-.170	-1.527	.1311
UA	-.003	.323	-.001	-.010	.9919
HDL-C	-.028	.030	-.107	-.950	.3454
LDL-C	.033	.015	.298	2.211	.0302*
FBS	.016	.015	.119	1.016	.3132
TG	-.011	.007	-.232	-1.659	.1014

r.c. : regression coefficient , S.E. : standard error, s.r.c. : standardized regression coefficient
hs-CRP : high sensitivity C-reactive protein, UA : uric acid, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol,
LDL-C:low density lipoprotein cholesterol, TG : triglyceride,
**p*<0.05

重回帰分析を行うと LDL-C が有意に病変枝数, 狭窄度および three-vessel score system で正の相関を示した (Table 3).

考 察

臨床的に冠動脈の動脈硬化の程度を判定する一つの方法が冠動脈造影であるが, Cohn らは冠動脈造影有所見群の血清コレステロール値は無所見群に比して有意に高値であったと報告している⁷⁾. 同様に日本人において, 山口は冠動脈造影有所見群の血清コレステロール値は正常冠動脈群より有意に高値であったと報告している⁸⁾. 従来, 冠動脈の狭窄の危険因子として脂質異常が認識されてきた. また近年 hs-CRP の測定により CRP は全身の炎症状態に関する高感度なマーカーであり, 男女ともに CRP 濃度の上昇が心血管イベント発生のリスク上昇と関連することが示唆されている⁹⁾. 今回のわれわれの検討からも LDL-C, LDL-C/HDL-C ratio, TC/HDL-C ratio は S 群において有意に高値であり, LDL だけでなく HDL と組み合わせることによりさらに冠動脈狭窄病変の危険因子となり得た. また冠動脈病変を狭窄度, 病変長, 病変枝数よりスコア化し脂質, hs-CRP との関係が多変量解析にて分析すると LDL が病変の重症度と正の相関が得られた. Auer らの検討において冠動脈病変の有無は年齢, LDL, HDL, hs-CRP との関連が認められているが hs-CRP は重症度スコアとは直線的な相関は得られなかった⁶⁾. われわれの検討では炎症マーカーである hs-CRP においては S 群でやや高いものの有意差が得られなかった. Azar らの報告でも 98 例の冠動脈硬化症例について, その動脈硬化指数と CRP の関係を求めたが有意の関連は得られていない¹⁰⁾. 今回の検討では限られた症例数のためもあるが, 症例の内訳では不安定狭心症例は少なく安定型狭心症や陳旧性心筋梗塞が多かったことも要因として考えられる. 動脈硬化病巣で不安定なプラークは破綻を生じやすく, その病巣にはマクロファージ, T リンパ球など炎症細胞が多く集まり IL-6, アンジオテンシン II, CRP の発現も確認されている¹¹⁾. IL-6 などの刺激が肝臓で CRP の合成促進をきたし不安定狭心症や PTCA 後に IL-6 や CRP の上昇していることが確認されている¹²⁾. IL-6, hs-CRP など炎症マーカーと冠動脈疾患 (CHD) を検討した PRIME Study では, これら炎症マーカーの値は CHD に対する従来の危険因子とは独立して, 急性冠動脈イベントの発生と関連はするが, 安定型狭心症とは関連しないデータが出されている¹³⁾. これは不安定狭心症や急性心筋梗塞の原因である冠動脈血栓は破綻したプラークを覆う血栓に由来してお

り, 冠動脈での炎症過程が不安定プラーク形成の重要な役割を担っているからであり¹⁴⁾, 安定型狭心症にみられる重度に狭窄したプラークでは線維性で安定している傾向があり炎症成分は少ないためであると考えられる¹⁵⁾.

われわれの検討では不安定狭心症例は S 群の 6% 程度しか占めておらず hs-CRP も N 群同様高値を示さなかったものと考えられた. したがって検診などで生化学データより冠動脈のリスクを予想する場合, 脂質系においては LDL-C, HDL-C の組み合わせが冠動脈狭窄の予測に簡便で, 廉価であるが, さらに急性冠動脈イベントの予測に関しては hs-CRP 測定も考慮すべきと考えられた.

今回の研究の限界としては単回の冠動脈造影の結果より各種パラメータの解析を行う後ろ向き研究であったため, 経過を追って予後や冠動脈病変の進展を前向きに研究し予測因子を解析することができなかった.

また症例は冠動脈造影を行ったことよりすでに冠疾患を有す集団が多数を占めることがあげられるが, 冠動脈造影自体侵襲をとまなう検査であるので検査を受ける時点でバイアスがかかることは避けられなかった. コストと身体への負担の面で, 多くの前向き研究では正常者を含めた集団より虚血性心疾患のイベントをエンドポイントとする前向き研究が多い¹³⁾¹⁶⁾. しかし近年 MR アンギオやマルチスライス CT の発達により低侵襲で冠動脈の形態が血管内腔のみならず血管壁も把握できるようになり冠動脈病変の進展の研究が容易になると考えられた.

文 献

- 1) Keys A: Coronary Heart Disease in Seven Countries. *Circulation* 41 (Suppl 1) : 1-211, 1970
- 2) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW et al: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol Levels: The Framingham Study. *JAMA* 256 : 2835-2838, 1986
- 3) Thompson SG, Kienast J, Pyke SD et al: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 332 : 635-641, 1995
- 4) Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB: A new method of scoring coronary angiograms to reflect of coronary atherosclerosis and improve correlations with major risk factors. *Am Heart J* 119 : 1262-1267, 1990
- 5) Enbergs A, Dorszewski A, Luft M et al: Failure to confirm ferritin and caeruloplasmin as risk factors

- for the angiographic extent of coronary arteriosclerosis. *Coronary Artery Dis* 9 : 119-124, 1998
- 6) Auer J, Rammer M, Berent R et al: Relation of C-reactive protein to presence, extent, and severity of angiographic coronary artery disease. *Indian Heart J* 54 : 284-288, 2002
 - 7) Cohn PF, Gabbay SI, Weglicki WB et al: Serum lipid levels in angiographic defined coronary heart disease. *Ann Intern Med* 84 : 241-245, 1976
 - 8) 山口洋: 冠動脈硬化症-冠動脈造影所見に基づく coronary risk factor の検討. *Geriat Med* 15 : 313-316, 1977
 - 9) Ridker PM, Haughey P: Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Med* 46 : 391-395, 1988
 - 10) Azar RR, Aoun G, Fram DB et al: Relation of C-reactive protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise tests. *Am J Cardiol* 86 : 205-207, 2000
 - 11) Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D: Expression of angiotensin II and Interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques. Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 101 : 1372-1378, 2000
 - 12) Lizzuo G, Buffon A, Biasucci LM et al: Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 98 : 2370-2376, 1998
 - 13) Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I et al: C-reactive protein, Interleukin-6 and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 : 1255-1261, 2003
 - 14) Libby P: Current concepts of the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 104 : 365-372, 2001
 - 15) Kragel AH, Getz SD, Roerts WC: Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 18 : 801-808, 1991
 - 16) Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97 : 2007-2011, 1998