閉塞性動脈硬化症の危険因子：虚血性心疾患との比較

大 木 聡 熊 倉 久 夫* 丹 下 正 一* 市 川 秀 一*
大 山 良 雄* 石 川 進** 森 下 靖 雄**

閉塞性動脈硬化症(ASO)の発生に関与する要因を明らかにするために、ASO163例(男性137例、女性26例)を対象に動脈硬化の危険因子を検討し、虚血性心疾患(IHD)54例(男性45例、女性9例)の結果と比較した。ASOでは男女比が約5対1と男性が圧倒的に多かった。また、IHDと比べると、より高齢で、高血圧、脳血管疾患を合併するもの、喫煙者が有意に多かった。ASOのうち合併症を有さないものでは、有するものに比べて、remnant-like particles cholesterol (RLP-C)がより高い傾向にあった。また、lipoprotein-(a) (Lp(a))はIHDよりASOで高い傾向にあった。ASOの危険因子として、男性、加齢、喫煙、高血圧、脳血管疾患が重要であり、IHDよりもこれらの危険因子は重要である。一方、血清脂質異常もASOの発生、進展に関与する可能性はあるが、その意義は今回の結果を考えると、IHDにおけるほど重要でない。日心外会誌 26 巻 1 号：11-15 (1997)

Keywords：閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患、血清脂質、lipoprotein-(a)、remnant-like particles cholesterol

Risk Factors in Arteriosclerosis Obliterans: A Comparison Study with Ischemic Heart Disease

Satoshi Ohki, Hisao Kumakura*, Shouichi Tange*, Shuichi Ichikawa*, Yoshio Ohyama*, Susumu Ishikawa** and Yasuo Morishita** (Department of Surgery and Internal medicine*, Cardiovascular Hospital of Central Japan, Gunma, Japan and The Second Department of Surgery, Gunma University School of Medicine**, Gunma, Japan)

In order to elucidate risk factors in arteriosclerosis obliterans (ASO), histories and physical and laboratory findings were reviewed in 163 patients with ASO, and the results were compared with ischemic heart disease (IHD) patients. Patients with ASO were much older and smoked more than patients with IHD. Such complications as hypertension, cerebrovascular disease were significantly more frequent in ASO patients than in IHD patients. On the other hand, the levels of serum total cholesterol, triglycerides, Apo A-II and Apo B were significantly lower in ASO patients than in IHD patients, although lipoprotein(a) tended to be higher in ASO. In ASO, remnant-like particles cholesterol tended to be higher when other presumable atherosclerotic risk factors were absent. The present results indicate that male gender, aging, smoking habit, hypertension and cerebrovascular disease are major risk factors in ASO patients. Although abnormal lipid metabolism may contribute to the development of ASO, we postulate that it plays a less significant role in IHD. Jpn J. Cardiovasc. Surg. 26: 11-15 (1997)

近年、わが国において動脈硬化性疾患が増加しており、閉塞性動脈硬化症(ASO)も例外ではない。動脈硬化はあらゆる動脈に生じうるが、身体各部位の動脈硬化は必ずしも平行して進行するものではない。また、動脈硬化の出現に関与する要因も動脈の部位によって異なる。そこで、著者らはASOの成因を見いだすため、本症の危険因子

を検討し、IHDの危険因子と比較検討した。

対象と方法

ASO 163例と経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術を施行したIHD 54例を対象とした。ASOは1990年4月から1995年2月までの間に当院において造影検査を行い、下肢動脈に75%以上の有意狭窄を認めた163例(男性137例、女性26例)で、Fontaine分類はI度21例、II度105例、III度23例、IV度14例であった。IHD

1996年1月22日受付、1996年5月7日採用

北関東循環器病院外科、*内科 〒377 群馬県勢多郡北橋村下箱田740

**群馬大学第2外科

は当院において経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術を施行した 54 例(男性 45 例, 女性 9 例)であった。

これらの症例の年齢を両群間で比較した。また、喫煙歴の有無, 高血圧, 糖尿病, 脳血管疾患の合併の有無を調査した。高血圧は降圧剤を内服中, または血圧値 160/95 mmHg 以上を呈する症例とし, 糖尿病は薬物療法中, または糖負荷試験にて糖尿病域を呈する症例とした。脳血管疾患は同疾患にて入院歴のあるもの, 頭部 CT にて明らかな低吸収域のある症例を陽性とした。血清脂質は総コレステロール(TC), 中性脂肪(TG), 高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C), 低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C), 超低比重リポ蛋白コレステロール(VLDL-C), アポ蛋白分画(A-I, A-II, B, C-II, C-III, E), lipoprotein-(a)(Lp(a)), remnant-like particles cholesterol (RLP-C)を測定した。

HDL-C, LDL-C および VLDL-C は沈殿酵素法(栄研)で, アポ蛋白分画は免疫比濁法(第一化学薬品)で測定し, Lp(a)は ELISA 法(Tint Elize Lp(a)キット, バイオプール社), RLP-C は免疫吸着法(RLP-C キット, 日本抗体研究所)で測定した。TC, TG および HDL-C はオートアナライザー(日立)で測定した。

結果は平均値±標準誤差で示した。統計処理として, 群間の比較には Student の *t*-test を用い, 率の有意差検定は χ^2 検定または Fisher の直接確率検定を行った。 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1. 年齢

ASO 群の平均年齢は 69.7 ± 0.8 歳(男性 69.4 ± 0.8 歳, 女性 71.3 ± 2.3 歳), IHD 群のそれは 63.0 ± 1.6 歳(男性 63.2 ± 1.6 歳, 女性 61.6 ± 6.5 歳)で, 男女いずれにおいても ASO 群が有意に高齢であった(男性 $p < 0.01$, 女性 $p < 0.001$)。

2. 喫煙歴, 合併症

ASO 群について男性と女性とを比較すると, 喫煙歴のみ男性群で有意に($p < 0.001$)高かった。

しかし, 高血圧, 糖尿病, 脳血管疾患などの合併率に有意差はなかった(図 1)。

ASO および IHD とも男性が多数を占めていたため, 両群の比較は男性のみについて行った。ASO では, 喫煙歴のあるもの 81.0%, 高血圧 55.5%, 糖尿病 25.5%, 脳血管疾患 19.7%であった。IHD と比較すると, 喫煙歴のあるもの($p < 0.05$), 高血圧($p < 0.01$)および脳血管疾患($p < 0.05$)の合併率が有意に高かった(図 2)。なお, ASO における IHD の合併率は 21.0%, IHD における ASO の合併率は 11.0%であった。

3. 血清脂質

女性例は少数であったため, 2 群間の比較は男性例についてのみ行った。ASO 群では IHD 群に

図 1 閉塞性動脈硬化症における喫煙歴と合併症の頻度—性別による比較—
■：男性, □：女性。*： $p < 0.001$ 。

図 2 閉塞性動脈硬化症と虚血性心疾患における喫煙歴と合併症の頻度
■：閉塞性動脈硬化症, □：虚血性心疾患。
*： $p < 0.05$, **： $p < 0.01$ 。

比べてTC値($p < 0.001$)およびTG値($p < 0.01$)が有意に低く、HDL-C値は有意に($p < 0.01$)高かった。LDL-C値およびVLDL-C値については両群間に有意差はなかったが、IHD群で高い傾向にあった(表1)。Apo A-II値はASO群 26.2 ± 0.6 mg/dl, IHD群 29.2 ± 0.8 mg/dl, Apo B値はASO群 99.7 ± 3.1 mg/dl, IHD群 112.1 ± 3.6 mg/dlであり、Apo A-II($p < 0.05$)、Apo B($p < 0.01$)ともIHD群で有意に高値であった。その他のアポ蛋白については両群間に有意差はみられなかった。Lp(a)はASO群 30.5 ± 2.3 mg/dl, IHD群 24.3 ± 3.2 mg/dlと、前者で高い傾向がみられたが、両群間の差は有意ではなかった(表2)。異常値を示した症例の比較をすると、TCとTGの異常はIHD群で有意に($p < 0.05$)高かった。Lp(a)はASO群で異常値をとる症例が多い傾向にあり、RLP-CはIHD群

図3 各種血清脂質値異常の頻度—閉塞性動脈硬化症と虚血性心疾患の比較—

■：閉塞性動脈硬化症，□：虚血性心疾患。
TC: total cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, Lp(a): lipoprotein(a), RLP-C: remnant-like particles cholesterol.

*: $p < 0.05$.

表1 血清脂質値—閉塞性動脈硬化症と虚血性心疾患の比較—

	閉塞性動脈硬化症		虚血性心疾患	
	男	女	男	女
TC(mg/dl)	$178.7 \pm 3.3^{**}$	185.8 ± 8.9	202.7 ± 5.2	188.0 ± 14.6
TG(mg/dl)	$133.6 \pm 7.8^*$	121.1 ± 11.8	197.0 ± 28.8	165.6 ± 26.6
HDL-C(mg/dl)	$46.8 \pm 1.8^*$	58.3 ± 8.3	39.1 ± 1.9	47.5 ± 7.0
LDL-C(mg/dl)	467.5 ± 13.8	512.0 ± 53.2	504.5 ± 14.5	471.3 ± 42.9
VLDL-C(mg/dl)	163.6 ± 13.3	129.6 ± 28.7	185.8 ± 14.0	139.1 ± 27.4

TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C: very low-density lipoprotein cholesterol, *: $p < 0.01$, **: $p < 0.001$ (ASO群男性 vs. IHD群男性).

表2 アポ蛋白分画，Lp(a)，RLP-C—閉塞性動脈硬化症と虚血性心疾患の比較—

		閉塞性動脈硬化症	虚血性心疾患	P value
Apo	A-I (mg/dl)	106.8 ± 2.2	112.3 ± 4.1	NS
	A-II (mg/dl)	26.2 ± 0.6	29.2 ± 0.8	$p < 0.05$
	B (mg/dl)	99.7 ± 3.1	112.1 ± 3.6	$p < 0.01$
	C-II (mg/dl)	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.2	NS
	C-III (mg/dl)	9.8 ± 1.0	10.1 ± 0.6	NS
	E (mg/dl)	6.1 ± 1.1	4.8 ± 0.2	NS
Lipoprotein-(a) (mg/dl)		30.5 ± 2.5	24.3 ± 3.2	NS
RLP-cholesterol (mg/dl)		3.8 ± 0.5	4.3 ± 0.3	NS

Apo: apolipoprotein.

図4 合併症の有無とRLP-C—閉塞性動脈硬化症と虚血性心疾患の比較—

■：合併症(-)，□：合併症(+). RLP-C：remnant-like particles cholesterol.

に異常値をとる症例が多い傾向にあった(図3)。

4. 合併症の有無でのLp(a)，RLP-C

ASO群において、高コレステロール血症、糖尿病、高血圧あるいは脳血管疾患を有さない群(合併症を有さない群)と合併症を有する群のLp(a)を比較した。合併症を有さない群では 31.5 ± 3.2 mg/dl、有する群では 30.1 ± 3.4 mg/dlであり差を認めなかった。また、IHD群でも合併症を有さない群のLp(a)は 24.4 ± 9.2 mg/dlで、有する群の 24.3 ± 3.3 mg/dlと差がなかった。

RLP-CはASO群 3.8 ± 0.5 mg/dl、IHD群 4.3 ± 0.3 mg/dlであり、IHD群で高い傾向がみられた(表2)。また、ASO群のうち合併症を有さない群のRLP-Cは 4.2 ± 0.9 mg/dl、有する群は 3.6 ± 0.6 mg/dlと、前者で高い傾向にあった。IHD群では合併症を有する群、有さない群の間でRLP-C値に差がなかった(図4)。

考 察

近年、人口の高齢化、経皮的血管形成術の進歩とともにASOが注目されるようになったが、当院においては最近4年10か月の間に本症163例を経験している。ASOは高齢の男性に多いといわれており⁹⁾、当院来院者においても、男性が84%を占め、平均年齢は69.7歳でIHDに比べて6.7歳高齢であった。男性であることと加齢とは、本症の発生に関与する重要な危険因子であった。

喫煙と高血圧はIHDの主要な危険因子であるが、ASOの発生にも重要な役割を演じている^{1,2)}。今回の検討では、喫煙者の率、高血圧あるいは脳血管疾患の合併率がASOにおいてIHDより有意に多かった。喫煙はHDLを低下させ、血管内皮細胞を傷害し粥状硬化を促進させる³⁾。HDLは末梢組織よりコレステロールを取り込み、その受容体を介して肝臓に取り込まれる⁴⁾。ASOでは、HDLがIHDより高値であったが、喫煙の粥状硬化を促進させる影響がより強いと考えられた。

ASOではIHDに比べ血清脂質の異常は、Lp(a)を除いて軽度であった。TC、TG、Apo A-II、Apo Bは有意に低く、HDLは有意に高かった。IHDでは高TG血症がみられ、これはHDLの性状変化を促し、Apo A-I、Apo A-IIの異化を促進しHDLは低下する⁵⁾。また、高TG血症の一部では高Apo Bの合併があり、そうした例では、小型で高密度のLDL(small dense LDL)が生じ、極めて動脈硬化発症作用が強く、IHDの原因となると報告されている⁶⁾。高脂血症もASOの危険因子であるが、その発症に血清脂質の異常はIHDほど強い関係がなかった。

Lp(a)はLDLの遺伝的変異として報告され⁷⁾、IHDとの関連が注目されているコレステロールに富んだりポ蛋白であり^{8,9)}、脳血管疾患罹患率を上昇させると報告されている^{10,11)}。今回の検討で、Lp(a)はASO群においてIHD群より高値を示す傾向にあり、異常値をとった比率も高い傾向にあった。これはLp(a)が、ASOでもその発症において重要な役割を演じている可能性が推定された。RLP-Cは正常人では速やかに代謝されるが、動脈硬化症の患者では代謝が遅く高値を示す^{12,13)}。ASO群のなかで高コレステロール血症、高血圧、糖尿病、脳血管疾患の合併など他の合併症を有さない例では、いずれかを有する例に比べてRLP-Cが高値の傾向を示した。以上から、脂質異常がASOの発症に関与していることが考えられた。なお、ASOで合併症を有さない症例では、合併症を有する症例に比べてLp(a)が高いとする報告もあるが¹⁴⁾、今回の検討では両群に有意差はなかった。

結 語

- 1) ASO は IHD と比較して、喫煙歴が高く、高血圧、脳血管疾患の合併率が高かった。
- 2) Lp(a) は、ASO, IHD 群間で有意差はないものの、ASO 群では IHD 群より高い傾向にあった。
- 3) RLP-C は ASO, IHD 群間に有意差がなかったが、ASO 群では合併症を有さない群では、合併症を有する群より RLP-C が高値をとる傾向にあった。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました群馬大学医学部第2内科、村田和彦名誉教授と、RLP-C 測定に御助力いただきました日本抗体研究所、中野隆光博士に深い感謝の意を表します。

文 献

- 1) 降旗章子, 佐々木康之, 須山和弘ほか：虚血性心疾患(IHD)患者における閉塞性動脈硬化症(ASO)の合併頻度とASO患者におけるIHD合併頻度に関する臨床的検討. 脈管学 **32**: 423-427, 1992.
- 2) 松原純一, 清水 健：動脈硬化の部位特殊性—臨床面からの比較検討—. 脈管学 **29**: 1221-1223, 1989.
- 3) Criqui, M. H., Wallace, R. B., Heiss, G. et al.: Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation* **62**(Suppl. IV): 70-76, 1980.
- 4) 藤波隆夫：リポ蛋白と冠動脈硬化症. 日内会誌 **83**: 254-258, 1994.
- 5) Brington, E. A., Eisenberg, S. and Breslow, J. L.: Increased apo A-I and A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J. Clin. Invest.* **87**: 536-544, 1991.
- 6) Sniderman, A. D., Wolfson, C., Teng, B. et al.: Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann. Intern. Med.* **97**: 833-839, 1982.
- 7) Berg, A.: A new serum type system in man — The Lp system. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* **59**: 369-382, 1963.
- 8) Dahlen, G. H., Guyton, J. R., Attar, M. et al.: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angioplasty. *Circulation* **74**: 758-765, 1986.
- 9) 野間昭夫：高 Lp(a)血症の意義. *Medical Practice* **10**: 2367-2372, 1993.
- 10) Murai, A., Miyahara, T., Fujimoto, N. et al.: Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis*. **59**: 199-204, 1986.
- 11) Zenker, G.: Lipoprotein (a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke*. **17**: 942-945, 1986.
- 12) 多田紀夫, 中嶋克行, 中村治雄：高レムナント血症(Remnant hyperlipoproteinemia). *Prog. Med.* **11**: 2684-2690, 1991.
- 13) 多田紀夫, 石川俊治, 望月恵子ほか：高脂血症における Lipo(z)—血清脂質・アポ蛋白と Lipo(z)の関連性について—. *Prog. Med.* **10**: 722-726, 1990.
- 14) 高見茂樹, 久保正治, 中村陽一ほか：血性心疾患および閉塞性末梢動脈疾患における lipoprotein (a)について. *循環器科* **31**: 82-89, 1992.