リポ蛋白代謝と病態

—特に VLDL と HDL との相互関係について—*

上田正人・山崎晴一郎**

戸次久敏・秋吉俊則・戸嶋裕徳***

Summary

Eighty-seven patients were divided into two groups such as coronary heart disease (CHD) and non-CHD by the method of coronary angiography. High density lipoprotein-cholesterol (HDL-TCh), very low density lipoprotein total cholesterol/triglyceride (VLDL-TCh/TG) and β -K band were measured in all of the patients after the experimental diet treatment. HDL-TCh in the CHD was significantly lower than that in the non-CHD group, $P < 0.001$. There were, however, no correlation between HDL-cholesterol concentration and the location of coronary arterial stenosis. HDL-TCh and VLDL-TCh/TG were related with the grade of coronary arterial irregularity. An increased grade of the irregularity was accompanied with the lower concentration of HDL-TCh, and the higher ratio of VLDL-TCh/TG. A frequency of the β -K band was significantly higher in the CHD (45.9%) as compared with that in the non-CHD (12.1%). Particularly, twenty-two patients with the irregular coronary artery were showed 68.1%, whereas the patients without the irregularity were only 13.3%. A negative relation between HDL-TCh and VLDL-TG was found in the non-CHD, whereas the CHD was $r = 0.444$.

These results might be of interest in the view of HDL-cholesterol as a well documented and dependent "irregularity of coronary artery." And this is based on a lipoprotein metabolism correlating between HDL and VLDL fraction. In this investigation a clinical significance of HDL-cholesterol for coronary heart disease has been studied. Particularly, a relationship between the conformation of coronary artery and HDL-TCh was discussed.

Key words: irregularity of coronary artery, coronary heart disease, β -K band, HDL-TCh, VLDL-TCh/TG.

はじめに

冠動脈疾患とリポ蛋白との関係は、臨床的には Gofman ら¹⁾ による 低比重リポ蛋白が冠動脈疾患にとって重要な risk factor であるとの報告で強く印象づけられてきた。やがて、血清コレステロールに対する高比重リポ蛋白 (HDL) のコレステロール濃度は、冠動脈疾患では低下していることが Albers ら^{2,3)} をはじめ数多く報告⁴⁻⁷⁾ されて以来、HDL-コレステロールの測定がさかんになってきた。しかし、これらの HDL-コレステロー

ルを測定した報告は、多くが臨床的冠動脈疾患を対象とした疫学調査等であり、冠動脈造影等にもとづいた冠動脈形態と HDL-コレステロールとの関係については、さらに追究すべき点があるように思える。また、HDL 分画のアポ蛋白動態は、超低比重リポ蛋白分画 (VLDL) の脂質構成と極めて密接な関連性^{8,9)} をもつことが知られており、HDL, VLDL 相互の関係を無視することはできない。従って、本論文では冠動脈造影にもとづく冠動脈の形態異常と HDL-コレステロールとの関連性について VLDL 分画の脂質構成とともに比較検討した。

* A clinical significance of HDL-cholesterol in coronary heart disease.

** Masato Ageta, Seiichiro Yamazaki, 久留米大学医学部病態検査科.

*** Hisatoshi Bekki, Toshinori Akiyoshi, Hironori Toshima, 久留米大学医学部第3内科学教室.
(受付 1980年1月16日)

対象および方法

明らかな糖尿病, 肥満, 肝障害を伴う症例を除外した 60歳未満の男子入院患者で 2 週間以上の一定食餌療法を続け, 強心配糖体, 冠拡張剤, β -遮断剤, 抗脂血剤を服用していない比較的安定した 87 症例を対象とした. 全例に冠動脈造影も実施し, 明らかな冠動脈狭窄が認められた 37 例 (平均年齢 46 歳) を冠動脈狭窄群 (CHD 群) とし, 狭心症は訴えても明らかな狭窄が認められなかった 9 症例を含む 50 症例 (平均年齢 47 歳) を非冠動脈狭窄群 (control 群) とした. また冠動脈造影所見より, 冠動脈狭窄の有無にかかわらず動脈壁の不規則性 (凹凸) について検討を加え, 壁不規則性の “ひろがり” の程度により 0 から 3 までの 4 段階に分類した (Table 1).

リポ蛋白用採血は 12 時間の絶食後, 早朝 EDTA 入り真空採血管にて肘静脈より採取, Havel ら¹⁰⁾の方法により超低比重リポ蛋白 (VLDL), 低比重リポ蛋白 (LDL), 高比重リポ蛋白 (HDL) の各分画に分離した. 全血清および分離された各分画は, 総コレステロール・中性脂肪濃度を測定するとともに, 3.5% polyacrylamide gel disc 電気泳動を行い β -K バンド^{11,12)}の検出も試みた. また VLDL 分画における総コレステロール濃度/中性脂肪濃度比が 0.35 ± 1.0 以上を cholesterol rich VLDL とした.

Table 1.

Grade of irregularity, regardless of occlusion ;
0=normal coronary artery
1=one artery has irregular walls
2=two arteries have irregular walls
3=three arteries have irregular walls

冠動脈壁の不規則性を冠動脈造影所見より, その “ひろがり” によって 0~3 の 4 段階に分類した. 狭窄の有無にかかわらず壁の凹凸についてのみ検討し, 全く動脈壁に異常を認めなかった症例 = 0, 不規則性が冠動脈の 1~3 枝におよぶものを 1~3 のクラスに分類した.

結 果

CHD, control 両群における年齢, 血清総コレステロール濃度, 中性脂肪濃度には, 統計学的にも有意差が認められなかった (Table 2). VLDL 分画における総コレステロールと中性脂肪との相関は control 群では $Y = 1.875 e^{0.065x}$ なる対数函数曲線が得られ, $r = 0.9063$ と極めてよい相関を示した (Fig. 1). CHD 群では, con-

trol 群に認められた対数函数曲線の左上方に偏移した症例が多く認められた (Fig. 2). CHD 37 例および狭心症は訴えるが冠動脈狭窄所見は認められなかった 9 症例の

Table 2.

血清脂質濃度 (mg/100 ml)				
	症例数	年 齢	総コレステロール	中性脂肪
冠 動 脈 狭 窄 群	37	46.5 ± 6.7	219.6 ± 74.2	114.4 ± 39.0
非冠動脈狭窄群	50	47.5 ± 5.3	217.2 ± 66.8	117.2 ± 33.8

mean $\pm$ S. D.

Fig. 1.

非冠動脈狭窄群の超低比重リポ蛋白分画における総コレステロール濃度と中性脂肪濃度との相関は $Y = 1.875 e^{0.065x}$, $r = 0.9063$ の対数函数曲線を示した.

Fig. 2.

冠動脈狭窄群における超低比重リポ蛋白分画-総コレステロール濃度, 中性脂肪濃度の相関を示した. 実線は非冠動脈狭窄群における対数函数曲線 (Fig. 1 より).

計46例について、冠動脈壁の不規則性の有無により VLDL の脂質構成を検討したのが Fig. 3 である。動脈壁の不規則性が認められた22例では14例 (63.6%) が $Y = 1.875 e^{0.065x}$ の曲線より左上方に偏移していたにすぎなかった。β-K バンドの検出率は、control 群が12.1%であったのに対し、CHD 群では45.9%と統計的に有意な高値を示した ($P < 0.001$)。さらに CHD 群における動脈壁の不規則性を有する22症例は68.1%の高率で β-K バンドが検出され、不規則性が認められなかった15症例の検出率13.3%とは明らかな有意差が認められた (Table 3)。Fig. 4 は、血清総コレステロール濃度に占める HDL-総コレステロール濃度の割合(% HDL-TCh)

Fig. 3.

冠動脈狭窄37症例および狭心痛は訴えても明らかな狭窄が認められなかった9症例の計46例における、動脈壁不規則性の有無による超低比重リポ蛋白分画・総コレステロール、中性脂肪濃度の相関を比較した。

Table 3.

	Frequency of "β-K band"		
	No.	No.	%
Coronary heart disease	37	17	45.9*
with irregular coronary arteries ;	22	15	68.1*
without irregular coronary arteries ;	15	2	13.3
Control group	50	6	12.1

*: $P < 0.001$

動脈狭窄の有無による β-K バンドの検出率を示したものである。非狭窄群に比べ狭窄群 (CHD 群) は統計的に明らかな高値を示した、 $P < 0.001$ 。冠動脈狭窄群における動脈壁不規則性の有無による比較では、不規則な動脈壁を認めた症例が著しい高値を示した、 $P < 0.001$ 。

Ratio of T.Cholesterol/Triglycerides in VLDL

Fig. 4.

血清総コレステロール濃度に占める HDL-総コレステロール濃度(上段)、および超低比重リポ蛋白分画における総コレステロール濃度/中性脂肪濃度比(下段)を動脈壁不規則性の“ひろがり”と比較検討した。

および VLDL 分画における総コレステロールと中性脂肪の濃度比 (VLDL-TCh/TG) を、壁不規則性の“ひろがり”と比較検討したものである。CHD 37例と非冠動脈狭窄群の狭心痛を訴えた9症例の計46例は動脈壁の凸凹のひろがり度により4群に分け検討した。% HDL-TCh は不規則な壁が一枝以上に分布する症例 (2, 3度) で有意な減少を示した。0度の37.7%に対し、2, 3度は27.0%, 24.1%といずれも $P < 0.001$ で統計学的に有意な減少であった (Fig. 4, 上段)。VLDL-TCh/TG は % HDL-TCh とは逆に不規則な壁の“ひろがり”が拡大するにつれ高値を示した (Fig. 4, 下段)。一枝以上の動脈壁に不規則性が認められた22例 (1, 2, 3度) は、0度の0.44に対し1度=0.58, 2度=0.63, 3度=0.83といずれも統計学的に有意な高値を示した ($P < 0.001$)。また3度の10症例は1度の6症例と統計学的に有意差が認められた ($P < 0.05$)。冠動脈の狭窄部位と % HDL-TCh, VLDL-TCh/TG との比較検討では (Ta-

Table 4.

	No.	% HDL-TCh	VLDL-TCh/TG
Right coronary artery			
	6	24.5±4.7*	0.51±0.10
Left coronary artery			
R. interventr. ant.			
R. circumflexus.			
	23	31.0±6.3*	0.59±0.19*
Complex			
Right and left cor. art.			
	8	24.6±5.5*	0.72±0.13*
Non-coronary heart disease			
	50	37.7±7.1	0.44±0.10

*: $P < 0.001$, mean $\pm$ S. D.

冠動脈狭窄部位による血清総コレステロール濃度に占める HDL-総コレステロール濃度の割合, VLDL における総コレステロール/中性脂肪濃度比を比較分画検討したものである。

ble 4), % HDL-TCh/TG は, いずれの部位の狭窄でも control 群に比し有意な減少を認めた ($P < 0.001$). VLDL-TCh/TG は, 左右冠動脈狭窄例で 0.72 ± 0.13 と極めて高い値を示し, 左冠動脈狭窄例も 0.59 ± 0.19 と control 群に比し有意な高値を認めた。しかし, 右冠動脈狭窄例では統計学的な有意差が認められなかった。最後に HDL-総コレステロール濃度と VLDL-中性脂肪濃度との相関性を両群について検討した (Fig. 5). Control 群は $Y = -0.35x + 40.4$, $r = 0.780$ の比較的良好な逆相関を示したが, CHD 群は $r = 0.444$ と低い逆相関しか得られなかった。

Fig. 5.

考 案

冠動脈疾患と血清脂質との関係は, 血清コレステロール値の上昇が冠動脈のアテローム硬化発現に深いつながりをもち,¹³⁾ 疫学的にも血清コレステロール値の上昇が冠動脈疾患の発現と高い相関性を示す¹⁴⁾ことから, 増加する血清コレステロール濃度との因果関係が取り上げら

れてきた。とくに β -リポ蛋白は動脈壁の酸性多糖類と結合して動脈壁に沈着することから, LDL と冠動脈疾患との関連性が注目された。しかし一方では, 1951年 Barr¹⁶⁾ はいち早く α -リポ蛋白の減少を動脈硬化症に認め, 子供では HDL-コレステロール濃度¹⁷⁾が高いことを報告している。HDL 分画に注目されだしたのは HDL 分画と lecithin : cholesterol acyltransferase (LCAT) との機能的関係^{18,19)}が明らかになってきたことによるものであろうが, 近年になり HDL-コレステロールの低下が冠動脈疾患に認められるとの報告²⁻⁷⁾が相次いできた。本論文は, 冠動脈疾患における HDL-コレステロール濃度の臨床的意義について, 冠動脈造影所見による冠動脈壁の形態異常および VLDL 分画との相互関係を中心に検討したものである。

冠動脈の硬化は加齢とともに内膜の肥厚が見られ, 脂質の修飾を伴う粥状硬化の進展につながるため, 加齢は冠動脈疾患の避け難い成因²⁰⁾として取り上げられている。また性別による脂質動態は異なる²¹⁾ことから, 60歳未満の男性を本実験の対象とした。さらに血清脂質分析は個々の食習慣を十分考慮した上で分析されるべきであるが実際問題としては不可能に近い。従って, 本実験では一定の食餌療法を実施し, 個々の食習慣による脂質動態の歪みを修正した状態¹¹⁾で測定分析した。

いわゆるリポ蛋白代謝が一定の食餌療法による修正された状態では, VLDL における総コレステロール濃度と中性脂肪濃度との関係は比較的稳定した対数函数曲線を描く (Fig. 1). 正常な個々の症例でみると, 食餌療法によりこの曲線上を右上方から左下方へと移動するが離脱することはない。CHD 群とくに動脈壁に不規則性が認められた症例では Fig. 1 から得られた対数函数曲線から離脱し左上方に偏移した cholesterol-rich VLDL を呈する症例が多く認められ (Fig. 2, 3), 私達^{11,12)}が報告してきた LDL 分画に属する remnant lipoprotein " β -K バンド" の存在が示唆された。不規則な動脈壁が認められた症例では, その "ひろがり" が増すにつれ VLDL-TCh/TG 比は高値を示し (Fig. 4), β -K バンドは 68.1 % と高い検出率を示した (Table 3). 通常これら β -K バンドを有するリポ蛋白は遊離型コレステロールの遊離障害, 中性脂肪の加水分解不全により, cholesterol-rich VLDL, triglyceride-rich LDL を呈する。冠動脈壁では他の動脈壁にくらべ中性脂肪の占める割合が多い^{21,22)}といわれており, 冠動脈壁不規則性の成因を探る上で興味ある成績であった。また, 左右冠動脈狭窄を認めた症例では著しい cholesterol-rich VLDL を呈し (Table 4), β -K バンドの検出は冠動脈狭窄, 壁不規則性を推測

し得る臨床的指標と考えられる。

HDL 分画は遊離型コレステロールをエステル型コレステロールとして VLDL, LDL へと転送する装置²³⁾であり、動脈壁のコレステロールを除去する作用を有する^{5, 24)}と考えられている。HDL-コレステロール濃度は CHD 群で低値を示し、従来の報告²⁻⁷⁾と一致する成績が得られた (Table 4)。冠動脈造影所見による動脈壁不規則性の分類比較では、“ひろがり”が2, 3枝の冠動脈におよぶ広汎な不規則性を認めた症例で明らかな低下が認められ (Fig. 4)、左右冠動脈の狭窄部位による比較では、狭窄部位による差は認められなかった (Table 4)。従って、% HDL-TCh は VLDL-TCh/TG とともに冠動脈の狭窄部位よりもむしろ、壁不規則性の“ひろがり”を知る上で臨床的にも重要な指標と考えられる。HDL-コレステロールの減少、VLDL-総コレステロール/中性脂肪濃度比の高値を認める症例は、極めて広汎な壁不規則性を有する左右冠動脈狭窄例と推測することも可能であろう (Fig. 4, Table 4)。

ところで HDL は VLDL とともに肝臓で合成され、循環血中に放出されるリポ蛋白顆粒であり、相互の脂質、アポ蛋白動態はリポ蛋白代謝系の中核を有している。中性脂肪運搬体である VLDL は、虚血性心臓病で増加する^{25, 26)}といわれており、VLDL-中性脂肪濃度は HDL-コレステロール濃度と逆相関することがすでに報告^{5, 26, 27)}されている。今回の成績でも control 群の VLDL-中性脂肪濃度と HDL-総コレステロール濃度との相関は Miller ら⁵⁾の成績とよく一致した逆相関を示したが、CHD 群は $r=0.444$ とあまり良い相関は得られなかった (Fig. 5)。本実験の対象はすべて男性であり、CHD, control 両群における年齢、血清脂質濃度はほぼ同一であり (Table 2)、これら諸因子^{5, 18, 14, 20)}によるものとは考え難い。CHD 群は cholesterol-rich VLDL を有する症例が多く、 β -K バンドの検出率も高く、remnant lipoprotein が介在するために VLDL-HDL 間の相互関係が一見無関係とも思える結果に達したと考えるべきであろう。

今回用いた冠動脈造影所見による動脈壁不規則性が、はたして冠動脈硬化そのものであるか否かは追試を待つべきであるが、% HDL-TCh, VLDL-TCh/TG はともに冠動脈壁の不規則性の“ひろがり”と極めてよい相関が認められ、 β -K バンドの検出は冠動脈狭窄よりむしろ壁不規則性を示す指標であることが認められた。VLDL 分画における脂質構成の変化が HDL 分画のアポ蛋白構成の変化と一致してかなり早い時期 (肝静脈に放出された段階) に認められる⁸⁾ことから、HDL-コレステロール

濃度の低下が VLDL 分画における脂質構成異常にもとづく2次的現象である可能性もある。従って、HDL-コレステロールは冠動脈疾患における protective factor⁷⁾あるいは clearance factor⁵⁾とする考えより、むしろ reserved factor であると考えたい。しかし、remnant lipoprotein をはじめとする個々のリポ蛋白の代謝系が十分解明されていない現在、HDL-コレステロールのみをとらえ重要視する考え方は危険であり、他のリポ蛋白分画との比較検討が必要であることを強調しておきたい。

文 献

- 1) Gofman, J. W. et al. : *Circulation*, **34** : 679, 1966.
- 2) Albers, J. J. et al. : *Metabolism*, **25** : 633, 1976.
- 3) Arbers, J. J. and Cheung, M. C. : *Circulation*, **54** : II-93, 1976.
- 4) Berg, K. et al. : *Lancet*, **I** : 499, 1976.
- 5) Miller, G. J. and Miller, N. E. : *Lancet*, **I** : 16, 1975.
- 6) Miller, N. E. et al. : *Lancet*, **I** : 965, 1977.
- 7) Gordon, T. et al. : *Am. J. Med.*, **62** : 707, 1977.
- 8) Ageta, M. et al. : *Protides of the Biological Fluids, Proceedings of the 25th Colloquium*. Pergamon Press Oxford and New York, 1978. p. 163.
- 9) Eisenberg, S. et al. : *J. Lipid Res.*, **14** : 446, 1973.
- 10) Havel, R. J. et al. : *J. Clin. Invest.*, **34** : 1345, 1955.
- 11) Ageta, M. et al. : *Diabetes Mellitus in Asia, Proceeding of the Second Symposium, Kyoto, Japan. Excerpta Medica International Congress Series No. 390*, 1975, p. 154.
- 12) Ageta, M. et al. : *Kurume Medical Journal*, **22** : 103, 1975.
- 13) Schwartz, C. J. et al. : *Brit. Heart. J.*, **27** : 731, 1965.
- 14) Keys, A. et al. : *Circulation*, **28** : 381, 1963.
- 15) Parker, F. : *Am. J. Path.*, **36** : 19, 1960.
- 16) Barr, D. P. et al. : *Related Conditions. Am. J. Med.*, **11** : 480, 1951.
- 17) Barr, D. P. : *Circulation*, **8** : 641, 1953.
- 18) Fielding, C. T. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **46** : 1493, 1972.
- 19) Glomset, J. A. and Norum, K. R. : *Adv. Lipid Res.*, **11** : 1, 1973.
- 20) Wilens, S. L. : *Am. J. Path.*, **27** : 825, 1951.
- 21) Dayton, S. et al. : *Circulation*, **32** : 911, 1965.
- 22) Meyer, B. J. et al. : *Am. Heart J.*, **71** : 68, 1966.

(182) 生物物理化学

- 23) Glomset, J. A. et al. : Scand. J. Clin. Lab. Invest. **33**, suppl. 137 : 165, 1974.
- 24) Glomset, A. J. : J. Lipid. Res., **9** : 155, 1968.
- 25) Carlson, L. A. and Böttiger, L. E. : Lancet, **I** : 865, 1972.
- 26) Carlson, K. : J. Clin. Path., **26** : suppl. 5 : 32, 1973.
- 27) Dyerberg, J. and Hjörne, N. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., **31** : 473, 1973.