

家族性高コレステロール血症患者におけるアセチルコリンに対する冠動脈反応性の検討

Response of coronary arteries to intracoronary acetylcholine infusion in patients with familial hypercholesterolemia

清水 邦芳
清水 賢巳
杉原 範彦
北 義人
由雄 裕之
山崎 司
桶家 一恭
小泉 順二
馬淵 宏
竹田 亮祐

Kuniyoshi SHIMIZU
Masami SHIMIZU
Norihiko SUGIHARA
Yoshihito KITA
Hiroyuki YOSHIO
Tsukasa YAMAZAKI
Kazuyasu OKEIE
Junji KOIZUMI
Hiroshi MABUCHI
Ryoyu TAKEDA

Summary

Loss of the vasodilator response to acetylcholine (Ach), an endothelium-dependent vasodilator, has been demonstrated in animal models of atherosclerosis and in atherosclerotic coronary arteries of humans studied *in vitro*. The response of normal coronary arteries on angiograms to the intracoronary injection of Ach in patients with familial hypercholesterolemia (FH) was studied. Ten patients with FH (mean age, 53.6 ± 6.5 years) with a mean serum total cholesterol of 334.8 mg/dl and 12 controls (mean age, 55.8 ± 14.5 years) with a total cholesterol level of 183.6 mg/dl , and with normal coronary arteries on angiograms were studied. Patients with clinical histories suggestive of coronary spastic angina were excluded from this study. A bolus of 20, 50 μg Ach and 2 mg isosorbide dinitrate (ISDN) were infused into the left coronary artery in each subject. Changes in coronary diameters were measured after each injection with a videodensitometric analysis system.

In the control group, the diameter at the middle segments of the left anterior descending artery (LAD) and at the proximal and middle segments of the left circumflex artery (LCX) increased significantly in response to Ach; whereas, in the FH group the diameter at the proximal segments of the LAD decreased significantly. There were significant differences in the coronary diameter changes in response to 50 μg Ach at the proximal and middle segments of the LAD and the LCX between the 2 groups. In contrast, between these 2 groups, there were no significant differences in the vasodilator

金沢大学医学部 第二内科
金沢市宝町 13-1 (〒920)

The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Kanazawa University, Takaramachi 13-1, Kanazawa 920

Received for publication May 13, 1991; accepted July 12, 1991 (Ref. No. 38-129)

responses to ISDN, a direct vascular smooth muscle dilator.

The vasodilator response of coronary artery to Ach was diminished in patients with FH. The coronary arteries of patients with FH are more susceptible to endothelial injury or atherosclerosis than those of control subjects, even though they may appear normal on angiograms.

Key words

Acetylcholine

Familial hypercholesterolemia

Endothelium

緒 言

近年, アセチルコリン (Ach) の冠動脈内直接注入による冠攣縮誘発試験が数多くの施設で行なわれている. 本試験の診断精度の特異性および感度の高さとともに, その安全性は広く認められている¹⁾.

In vitro の研究において, Ach は血管内皮が正常の場合, 血管内皮由来拡張因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) を介して血管を拡張させるが, 機械的に内皮が障害されると, EDRF を介する Ach の拡張作用は減弱することが報告されている^{2,3)}. 内皮障害は動脈硬化の重要な初期病変の一つである⁴⁾. ウサギ⁵⁾やサル⁶⁾などの動脈硬化モデルの動物実験において, 動脈硬化が生じている血管では, Ach による血管拡張作用が減弱あるいは消失していることが認められている. したがって, 臨床的には Ach の冠動脈内注入は冠攣縮誘発試験としてだけではなく, 内皮の障害, 初期の冠動脈硬化検出にも有用な方法である可能性がある⁷⁻⁹⁾.

家族性高コレステロール血症 (FH) 患者は低比重リポ蛋白 (LDL) レセプターの異常のために, 高 LDL 血症を呈する常染色体性優性遺伝疾患で

あるが¹⁰⁾, 若年より冠動脈の動脈硬化病変が発症することが知られている¹¹⁾. この FH 患者において, 造影上狭窄のない冠動脈においても既に早期の動脈硬化病変が生じているか否かを検討するために, Ach に対する反応性を非 FH 患者と比較してみた.

対 象

対象は金沢大学第二内科および関連病院にて 1988 年 11 月より 1990 年 9 月までの間に心疾患を疑われて冠動脈造影が施行され, 造影上冠動脈に有意狭窄が認められなかった症例のうち, 臨床所見より, 冠攣縮性狭心症が疑われた症例を除外した 22 例である. 対象を FH 10 例の FH 群, 非 FH 12 例の対照群の 2 群に分けた (Table 1). FH 群は男性が 3 例, 女性 7 例, 対照群は男性が 6 例, 女性 6 例で, 両群間で年齢差は認められなかった. FH 群は全例ヘテロ接合体性であった. FH 群の血清コレステロール値は, 対照群に比べ有意に ($p < 0.001$) 高値であった.

方 法

6 フレンチの左冠動脈用の ジャドキンスカテールを単径部より左冠動脈に留置し, 対照の冠動

Table 1. Clinical characteristics of the 2 groups

	No. of patients	Sex M/F	Age (yrs)	Serum total cholesterol (mg/dl)
FH	10	3/7	53.6 ± 6.5	334.8 ± 55.7*
Controls	12	6/6	55.8 ± 14.5	183.6 ± 38.4

FH = familial hypercholesterolemia; M = male; F = female. Values are means ± SD. *: $p < 0.001$ vs controls.

脈造影を施行した後、カテーテルより左冠動脈内に Ach 20, 50 μg を2分間かけて注入した。Ach 注入中は右室にペースングカテーテルを留置し、心拍数 40/分でバックアップを行なった。それぞれの注入直後に右前斜位 30 度で左冠動脈造影を施行した。最後に isosorbide dinitrate (ISDN) 2 mg を左冠動脈に注入して造影した。左冠動脈前下行枝 (LAD) の近位部と中間部および回旋枝 (LCX) の近位部と中間部の造影上狭窄がなく、正常と考えられる部位の径を対照, Ach 20 μg 後, 50 μg 後, ISDN 2 mg 後のそれぞれの造影像より同一部位, 同一時相で測定した。造影薬の冠動脈内注入による反応性充血の影響を除外するため、造影薬注入開始から3秒以内の画像を用いた¹²⁾。西本産業製シネプロジェクター (CAP-35B) で映写した冠動脈造影像を、自動認識プログラムを備えた画像解析システム (KONTRON 製 Cardio-500) に入力し、辺縁検出法により冠動脈径を測定した。造影が不十分で計測が困難な

部位は検討から除外した。

Ach または ISDN 注入前後の冠動脈径からその変化率 $[(Da - Db) / Db \times 100; Da, \text{Ach}$ または ISDN 冠注後の冠動脈径; Db, Ach 冠注前の冠動脈径] を求め、FH 群と対照群の両群間で比較検討した。

造影上冠動脈に狭窄が認められない6例において、生理食塩水注入後に冠動脈造影を行ない、生理食塩水注入によって冠動脈径に有意な変化が出現しないことを確認した。

結 果

1. Ach による冠動脈径の変化

Fig. 1 に対照群における Ach による冠動脈の径の変化を示す。LAD 中間部, LCX 近位部, LCX 中間部において Ach により冠動脈は有意に拡張した。

Fig. 2 に FH 群における Ach による冠動脈の径の変化を示す。LAD 近位部において Ach

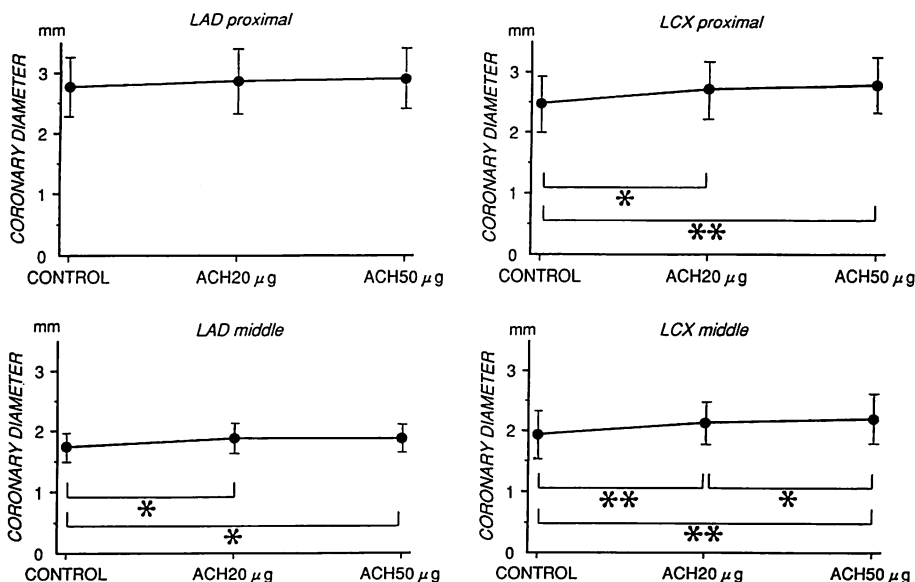


Fig. 1. Coronary diameter changes in response to acetylcholine in the control group.

Vertical bars represent SD. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$.

LAD=left anterior descending coronary artery; LCX=left circumflex coronary artery; ACH=acetylcholine.

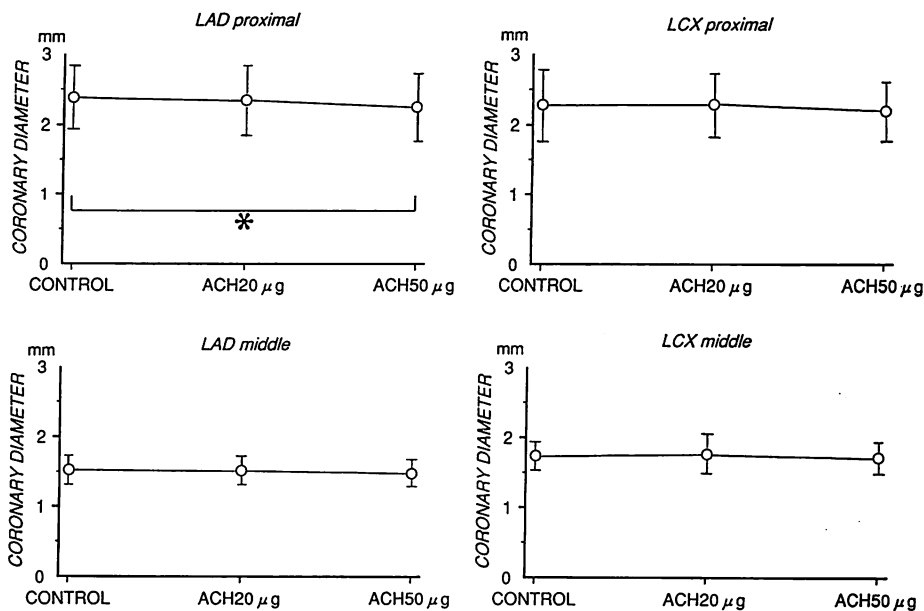


Fig. 2. Coronary diameter changes in response to acetylcholine in the familial hypercholesterolemia group.

Vertical bars represent SD. *: $p < 0.05$.

Abbreviations are the same as in Fig. 1.

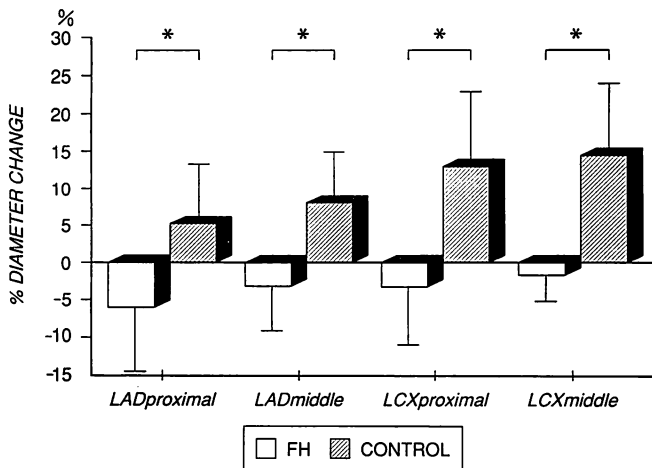


Fig. 3. Effects of intracoronary injection of acetylcholine (50 μ g) on the coronary diameter changes.

Vertical bars represent SD. *: $p < 0.05$.

FH=familial hypercholesterolemia.

Other abbreviations are the same as in Fig. 1.

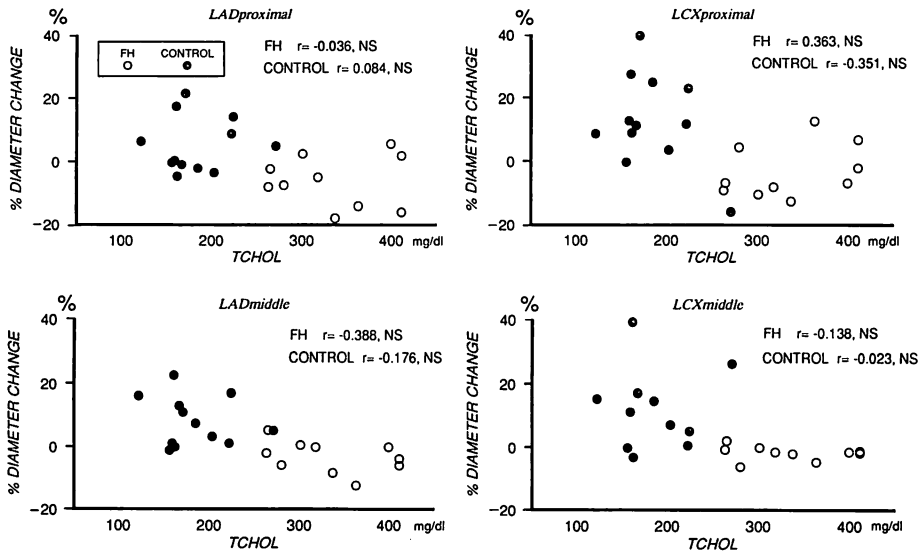


Fig. 4. Relations between diameter changes in response to acetylcholine (50 μ g) and the serum total cholesterol level (TCHOL).

Abbreviations are the same as in Figs. 1, 3.

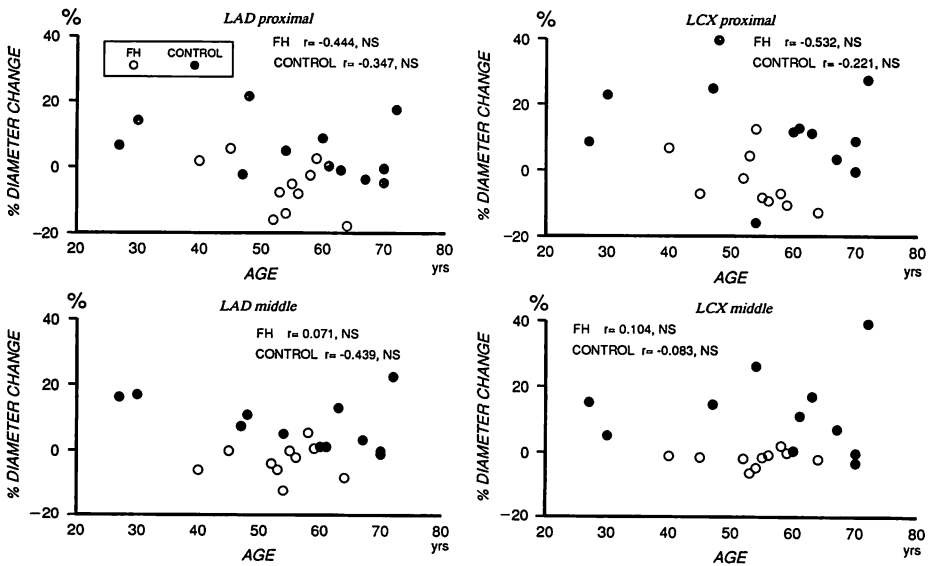


Fig. 5. Relations between diameter changes in response to acetylcholine (50 μ g) and age.

Abbreviations are the same as in Figs. 1, 3.

50 μg により冠動脈は有意に収縮した。他の部位では有意な冠動脈径の変化が認められなかった。

Fig. 3 に FH 群, 対照群の LAD, LCX 各部位における Ach 50 μg による径の変化率を示す。LAD 近位部, LAD 中間部, LCX 近位部, LCX 中間部における Ach 50 μg による径の変化率は, 対照群ではそれぞれ 5.2 ± 8.3 , 8.1 ± 7.4 , 13.0 ± 13.9 , $14.5 \pm 13.8\%$ であり, FH 群では -6.4 ± 7.7 , -3.2 ± 4.8 , -3.3 ± 8.0 , $-1.7 \pm 2.2\%$ で, 全部位において両群の間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。LCX では LAD に比べて, 近位部よりも中間部が Ach により拡張する傾向が認められたが, 有意ではなかった。

ISDN 2 mg 注入による冠動脈径の対照の径からの拡張率は, FH 群と対照群の間で有意差が認められず, 冠動脈のトーンスは両群で同等と考えられた。

2. Ach による冠動脈径の変化率と血清コレステロール値および年齢との関係

FH 群と対照群において, 20 および 50 μg の Ach による径の変化率と血清コレステロール値との間に相関関係は認められなかった (**Fig. 4**)。

Ach による径の変化率と年齢との間にも FH 群, 対照群両群ともに, 相関関係は認められなかった (**Fig. 5**)。

考 察

最近の研究により, 動脈硬化の発生には内皮細胞の障害が最も重要な因子の一つであることが明らかとなった⁴⁾。動脈硬化や高脂血症の動物モデルを用いた実験において, 動脈硬化が生じている血管では, Ach による血管拡張作用が減弱あるいは消失していることが報告されている⁵⁾。これは内皮の障害により血管内皮由来拡張因子 (EDRF) の産生, 遊離が低下するためか, あるいは内膜肥厚により EDRF の平滑筋への到達が妨げられるためと推察されている⁶⁾。ウサギの胸部大動脈において酸化 LDL による EDRF の抑制が報告されている¹³⁾。さらに自然発症高血圧ラットの動

脈において Ach によって内皮細胞から血管内皮由来拡張因子 (EDCF) が遊離されることが報告されており¹⁴⁾, 動脈硬化により内皮から EDCF が放出されている可能性も指摘されている。

ヒトの冠動脈においては, Ach が EDRF を介して冠動脈を拡張させるか否かについては意見が異なる。Toda ら^{15,16)}は否定的な報告をしているが, 肯定的な報告も認められる。特に Bossaller ら¹⁷⁾は心臓移植を受けた患者の冠動脈の摘出標本を用いて実験を行ない, ヒト冠動脈においても Ach による EDRF を介する拡張反応があり, 動脈硬化を生じている血管ではこの Ach による拡張作用が減弱していることを報告している。彼らは否定的な結果となった研究では, 動脈硬化のある冠動脈を用いたか, 剖検例を用いたため内皮が障害されていたためであろうと推測している。したがって造影上正常にみえる冠動脈でも, Ach に対する反応性を検討することにより動脈硬化病変が生じているか否かを, ある程度推測することが可能であると考えられる。本研究はこの実験結果を前提として行なった。今回の検討では Ach 20 μg および 50 μg を 2 分間かけて冠動脈に注入したが, この量は 6×10^{-7} M および 1.4×10^{-6} M の濃度で 2 分間冠動脈を灌流する計算になる。この濃度は前述した Bossaller ら¹⁷⁾のヒト冠動脈の実験結果によれば, 十分に内皮由来の血管拡張反応が出現する濃度である。

今回の検討の結果, FH 群の冠動脈は対照群に比べて Ach による拡張反応が減弱していることが認められた。したがって FH 患者においては造影上狭窄が認められない冠動脈でも対照群に比べて内皮の障害, 早期の動脈硬化病変が進行している可能性が示唆された。しかし FH 群と対照群ともに, Ach による冠動脈径の変化率と現在の血清コレステロール値との間に相関関係は認められなかった。これは高コレステロール血症のみでは EDRF の抑制は認められないという Freiman ら⁶⁾のイヌの冠動脈を用いた実験結果と一致する。

Yasue ら⁷⁾は, 冠動脈造影上正常な部位の Ach

に対する反応を検討した結果、若年者では拡張、高齢者では収縮することを示し、その原因を加齢による動脈硬化の進展のためであると推論している。しかし今回の検討においては、Ach による冠動脈径の変化率と年齢との間に相関関係は認められなかった。対照群は平均年齢が比較的高齢であり、動脈硬化が既に存在していると推測されるにもかかわらず、Ach により拡張反応を示し、Yasue らの中高齢者では収縮反応を示したという報告とは異なっていた。これは今回の Ach の投与方法が2分間投与であり、Yasue らの投与に比べると緩徐で、灌流濃度が低いためと考えられる。桐ヶ谷ら¹⁸⁾や Newman ら¹⁹⁾は Ach は低濃度では血管拡張作用を示し、高濃度では収縮作用を示したと報告している。低濃度においては、EDRF を介する拡張作用が Ach の血管平滑筋に対する直接の収縮作用を凌駕すると考えられる。

結 論

FH 群では対照群で認められた Ach による冠動脈の拡張反応が消失しており、造影上狭窄が認められない冠動脈でも対照群に比べて内皮障害、早期の動脈硬化病変が進行している可能性が示唆された。

要 約

家族性高コレステロール血症 (FH) 患者において、造影上正常な冠動脈においても早期の動脈硬化病変が生じているか否かを、アセチルコリン (Ach) に対する反応性をみることにより検討した。臨床所見より、冠攣縮性狭心症が否定的であり、造影上冠動脈に有意狭窄が認められない FH 群 10 例、対照群 12 例を対象とした。左冠動脈内に Ach 20, 50 μg を2分間で注入し、注入前と注入直後に冠動脈造影を施行した。最後に Isosorbide dinitrate (ISDN) 2 mg の投与後に造影した。画像解析システム (KONTRON 製 Cardio-500) を用いて、辺縁検出法により前下行枝 (近位部 LAD-P, 中間部 LAD-M) および回旋枝 (近位

部 LCX-P, 中間部 LCX-M) の同一部位の径を測定し、Ach, ISDN 投与後の径の変化を注入前の径からの変化率 (+拡張, -縮小) として求め、両群間で比較検討した。

Ach 50 μg の投与により、対照群では冠動脈は拡張したが、FH 群では LAD-P で収縮し、他の部位で変わらなかった。Ach 50 μg による径の変化率は FH 群では LAD-P が $-6.4 \pm 7.7\%$ 、LAD-M が $-3.2 \pm 4.8\%$ 、LCX-P が $-3.3 \pm 8.0\%$ 、LCX-M が $-1.7 \pm 2.2\%$ であり、対照群の 5.2 ± 8.3 、 8.1 ± 7.4 、 13.0 ± 13.9 、 $14.5 \pm 13.8\%$ に比べ、すべての部位で有意に小であった。しかし ISDN による冠動脈径の拡張率は両群間で有意差が認められなかった。また、Ach による径の変化率と血清コレステロール値および年齢との間に相関は認められなかった。

FH 群では対照群で認められた Ach による冠動脈の拡張反応が消失しており、造影上狭窄が認められない冠動脈でも対照群に比べて内皮の障害、早期の動脈硬化病変が進行している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: Possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* **74**: 955-963, 1986
- 2) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**: 373-376, 1980
- 3) Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* **53**: 557-573, 1983
- 4) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* **314**: 488-500, 1986
- 5) Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, van Hove CE, Coene MC, Herman AG: Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit. *Circ Res* **58**: 552-564, 1986
- 6) Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG: Atherosclerosis im-

- pairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* **58**: 783-789, 1986
- 7) Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H: Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment: Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* **81**: 482-490, 1990
 - 8) Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P: Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* **81**: 491-497, 1990
 - 9) Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B: Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* **79**: 287-291, 1989
 - 10) Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia: Identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Nat'l Acad Sci USA* **70**: 2804-2808, 1973
 - 11) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R, Hokuriku FH-CHD Study Group: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* **79**: 225-232, 1989
 - 12) Bassen M, Ganz W, Marcus HS, Swan HJC: The effect of intracoronary injection of contrast medium upon coronary blood flow. *Circulation* **51**: 442-445, 1975
 - 13) 平田健一, 横山光宏, 井上信孝, 松田祐一, 三宅良平, 秋田穂東, 福崎 恒: 酸化 LDL による EDRF の抑制機序. *脈管学* **30**: 803, 1990
 - 14) Luscher TM, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* **8**: 344-348, 1986
 - 15) Toda N: Isolated human coronary arteries in response to vasoconstrictor substances. *Am J Physiol* **245**: H937-H941, 1983
 - 16) Toda N, Okamura T: Endothelium-dependent and -independent responses to vasoactive substances of isolated human coronary arteries. *Am J Physiol* **257**: H988-H995, 1989
 - 17) Bossaller C, Habib GB, Yamamoto H, Williams C, Wells S, Henry PD: Impaired muscarinic endothelium-dependent relaxation and cyclic guanosine 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta. *J Clin Invest* **79**: 170-174, 1987
 - 18) 桐ヶ谷 肇, 相澤忠範, 小笠原 憲, 広坂 朗, 佐久間 徹, 最上秀夫, 田渕禎三, 加藤和三: 虚血性心疾患における acetylcholine 冠動脈内注入に対する冠血管収縮性の定量的解析. *脈管学* **29**: 1027, 1989
 - 19) Newman CM, Hackett DR, Fryer M, El-Tamimi HM, Davies GJ, Maseri A: Dual effects of acetylcholine on angiographically normal human coronary arteries in vivo. *Circulation* **76** (Suppl): IV-238, 1987