

不安定狭心症における経皮的冠動脈形成術後の再狭窄と血清脂質の重要性

The Importance of Serum Lipid Level for Restenosis Following Initial Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in Patients With Unstable Angina

岸 宏一
日浅 芳一
田中 英治
谷本 雅人
木下 学
篠原 明宏
和田 達也
相原 令

Koichi KISHI, MD
Yoshikazu HIASA, MD
Hideji TANAKA, MD
Masato TANIMOTO, MD
Manabu KINOSHITA, MD
Akihiro SHINOHARA, MD
Tatsuya WADA, MD
Tsukasa AIHARA, MD

Abstract

Serum lipids were investigated as a risk factor for restenosis following initial percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) for unstable angina (Braunwald III-B2). Follow-up angiography was used to classify 41 patients who received successful emergency PTCA into two groups: 21 patients with and 20 without restenosis.

The clinical factors (age, sex), lesion characteristics and extent of coronary narrowing before and after PTCA were similar in the two groups. In the group without restenosis, the serum cholesterol level was significantly reduced from 225 ± 48 (before PTCA) to 188 ± 34 mg/dl (at the follow-up PTCA; $p < 0.01$), but in the group with restenosis serum cholesterol level showed no difference between before PTCA (211 ± 42) and at the follow-up (201 ± 32 mg/dl). The levels of triglycerides and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were not significantly different between before PTCA and at the follow-up in both groups. The restenosis rate in patients with serum cholesterol level reduced by 30 mg/dl or more at the follow-up after PTCA was significantly lower (three of 15 patients, 20%) compared with the restenosis rate in patients with serum cholesterol level lowered by less than 30 mg/dl (18 of 26 patients, 69%; $p < 0.01$). Moreover, the restenosis rate in patients with serum cholesterol level below 180 mg/dl at the follow-up angiography was significantly lower (six of 19 patients, 32%) compared with patients with serum cholesterol levels above 180 mg/dl (15 of 22 patients, 68%; $p < 0.05$).

A high level of serum cholesterol may be a predictor of restenosis following PTCA in patients with unstable angina.

Key Words

Angioplasty (percutaneous transluminal coronary), Unstable angina, Restenosis, Cholesterol, Risk factor, Prognosis

小松島赤十字病院 循環器科：〒773 徳島県小松島市中田町新開 28-1

Department of Cardiology, Komatsushima Red Cross Hospital, Komatsushima

Address for reprints: KISHI K, MD, Department of Cardiology, Komatsushima Red Cross Hospital, Shinbiraki 28-1, Chuden-cho, Komatsushima 773

Manuscript received February 19, 1996; revised April 12 and June 6, 1996; accepted June 7, 1996

はじめに

不安定狭心症は心筋梗塞症の前段階であり，初期治療として経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) は有効な方法である。しかし，PTCA には術後の再狭窄が高率に認められ，その対策が問題である。最近，狭窄度の強い病変の PTCA 後再狭窄の有無はコレステロールの低下度と相関しているという報告がある^{1,2)}。

我々は本研究で，狭窄度がより高度で，再狭窄率が高いと予測される Braunwald III-B2 型³⁾ の不安定狭心症に対して PTCA を行い，再狭窄に血清脂質が与える影響について検討した。

対象と方法

対象は 1989 年 4 月-1994 年 4 月に，発症後 48 時間以内に入院し，安静および薬物治療にも抵抗性の Braunwald III-B2 型の不安定狭心症で，責任病変に緊急 PTCA を施行し，実測 50% 未満の冠動脈径に拡張しえた 41 例である。全例に高脂血症の食事療法を指導した。平均 3.0±1.0 ヶ月後に確認造影を施行した。これらの症例を再狭窄の有無により，再狭窄群 21 例 (男 17 例，平均年齢 62±10 歳) と再狭窄のない群 20 例 (男 16 例，平均年齢 60±10 歳) の 2 群に分類した。冠危険因子，PTCA 前の病変形態，PTCA 前後の狭窄度，PTCA 施行時と確認造影時の総コレステロール値，トリグリセリド値，HDL コレステロール値，LDL コレステロール値を 2 群間で比較検討した。また，全例の総コレステロール値の低下と再狭窄率についても検討した。

再狭窄は冠動脈造影上，必ず再 PTCA を必要とする実測 60% 以上の冠動脈径に復した場合と定義した。冠動脈造影上の病変形態は，ACC/AHA の基準⁴⁾ に基づき，おのおの A, B, C 型に分類した。冠動脈狭窄度の測定には KONTRON 社製 CARDIO 500 を用い，自動辺縁探知法により PTCA 前後における標的冠動脈の狭窄度を測定した。総コレステロール値，トリグリセリド値，HDL コレステロール値の測定は，PTCA 時および確認造影時の空腹時に行った。LDL コレステロール値は次の計算式により求めた。

$$\text{LDL-Cho} = \text{T-Cho} - \text{HDL-Cho} - \text{TG}/5$$

Cho=cholesterol; TG=triglyceride.

Selected abbreviations and acronyms

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty
ACC/AHA=American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures

Table 1 Clinical characteristics and angiographic findings

	Restenosis (-)	Restenosis (+)	p value
Number of patients	20	21	
Male	16 (80%)	17 (81%)	NS
Coronary risk factor			
Hyperlipidemia	9 (45%)	7 (33%)	NS
Smoking	4 (20%)	3 (14%)	NS
Diabetes mellitus	7 (35%)	6 (29%)	NS
Hypertension	6 (30%)	6 (29%)	NS
Target lesion			
LAD	11 (55%)	15 (71%)	NS
LCX	6 (30%)	4 (19%)	NS
RCA	3 (15%)	2 (10%)	NS
Lesion morphology			
Concentric	12 (60%)	15 (71%)	NS
Eccentric	8 (40%)	6 (29%)	NS
Tandem	3 (15%)	2 (10%)	NS
Thrombus	10 (50%)	9 (43%)	NS
Calcification	7 (35%)	6 (29%)	NS
Long (>15 mm)	4 (20%)	3 (14%)	NS
Lesion type (ACC/AHA)			
A	1 (5%)	4 (19%)	NS
B	18 (90%)	16 (76%)	NS
C	1 (5%)	1 (5%)	NS
(%) Diameter			
Before PTCA	85±7	82±7	NS
After PTCA	32±8	29±10	NS

LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery; RCA=right coronary artery.

統計学的検討には χ^2 検定と *t* 検定を用い， $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 冠危険因子，冠動脈病変形態および狭窄度 (Table 1)

冠危険因子である高血圧，糖尿病，高脂血症，喫煙には 2 群間に差はなかった。病変形態は偏心性病変，連結性病変，血栓性病変，石灰化病変，長い病変ともに 2 群間に差はなかった。また，ACC/AHA による病変分類でも，A, B, C 型とも頻度に差はなかった。CARDIO 500 での計測による責任病変の PTCA 前後の

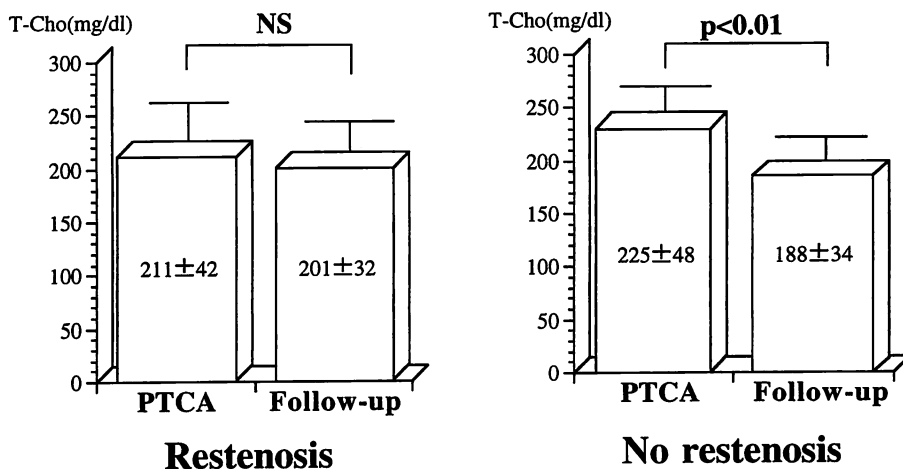


Fig. 1 Total serum cholesterol levels at PTCA and follow-up angiography in patients with and without restenosis
 The restenosis rate in patients with serum cholesterol level reduced by more than 30 mg/dl at the follow-up period after PTCA was significantly lower compared to those with serum cholesterol level reduced by less than 30 mg/dl ($p < 0.01$).
 T-cho = total cholesterol; NS = not significant.

狭窄度にも差を認めなかった。

2. PTCA 時と確認造影時の血清脂質の比較

1) 総コレステロール値 (Fig. 1)

再狭窄群では PTCA 時と確認造影時の総コレステロール値に有意な変化はなかった。しかし、非再狭窄群では PTCA 時の総コレステロール値が平均 225 ± 48 mg/dl であったが、確認造影時には平均 188 ± 34 mg/dl と有意に低下していた。

2) トリグリセリド値, HDL および LDL コレステロール値 (Table 2)

再狭窄群, 非再狭窄群ともに PTCA 時と確認造影時のトリグリセリド値や HDL コレステロール値に有意な変化を認めなかった。LDL コレステロール値は非再狭窄群では平均 156 ± 44 から 121 ± 34 mg/dl に有意に低下していたが、再狭窄群では変化はなかった。

3) 脂質低下薬投与例の割合

非再狭窄群では 20 例中 6 例 (30%) に脂質低下薬が投与されていた。その内訳は 3 例が pravastatin, 2 例が bezafibrate, 1 例が probucol であった。再狭窄群では 21 例中 1 例 (5%) に bezafibrate が投与されていたにすぎなかった。併用薬剤は再狭窄群では aspirin 20 例, 硝酸薬 19 例, Ca 拮抗薬 16 例, β 遮断薬 1 例, nicorandil 5 例で、非再狭窄群では aspirin 20 例, 硝酸薬 21 例, Ca 拮抗薬 19 例, β 遮断薬 1 例, nicorandil 8 例であった。

Table 2 Serum levels of triglycerides, low- and high-density lipoprotein cholesterol before PTCA and at the follow-up angiography in patients with and without restenosis

	Before PTCA (mg/dl)	Follow-up (mg/dl)	p value
Triglycerides			
Restenosis (-)	153 ± 44	137 ± 35	NS
Restenosis (+)	149 ± 65	137 ± 70	NS
High-density lipoprotein cholesterol			
Restenosis (-)	37 ± 10	38 ± 9	NS
Restenosis (+)	40 ± 10	38 ± 10	NS
Low-density lipoprotein cholesterol			
Restenosis (-)	156 ± 44	121 ± 34	< 0.01
Restenosis (+)	144 ± 38	134 ± 32	NS

3. 総コレステロール値の低下度と再狭窄率 (Fig. 2)

41 例のうち総コレステロール値が PTCA 時と確認造影時で 30 mg/dl 以上低下したのは 15 例であり、そのうち再狭窄を認めたのは 3 例 (20%) のみであった。この再狭窄率は総コレステロール値の低下が 30 mg/dl 未満の症例の再狭窄率 69% に比し、有意に低値であった。

また、確認造影時に総コレステロール値が 180 mg/dl 未満であったのは 19 例であり、その再狭窄率は 32% であった。この値は 180 mg/dl 以上の症例の再狭窄率 68% に比し、有意に低値であった。

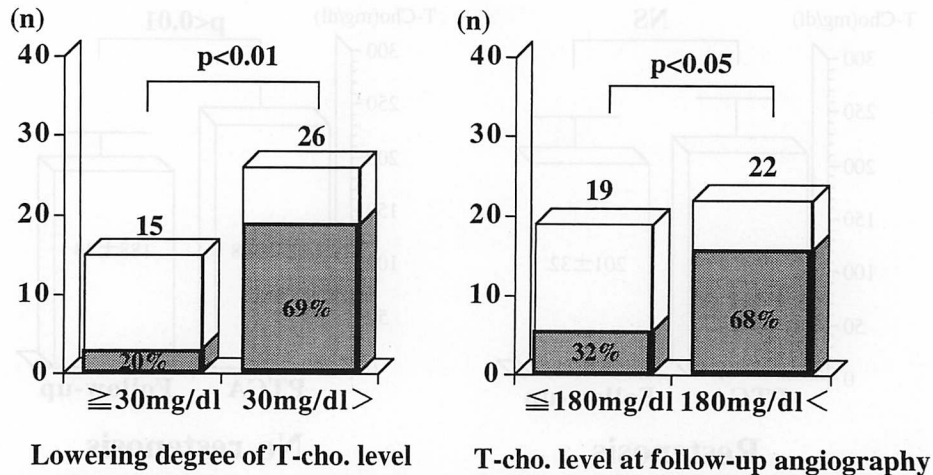


Fig. 2 Relationship of total serum cholesterol level and restenosis after PTCA in patients with unstable angina

The restenosis rate in patients with a serum cholesterol level below 180 mg/dl at the follow-up angiography was significantly lower compared to patients with serum cholesterol level above 180 mg/dl ($p < 0.05$). Abbreviation as in Fig. 1.

考 案

不安定狭心症の成因の一つは冠動脈壁粥腫の亀裂、崩壊により粥腫内部のコラーゲンやコレステロール結晶などが血管内腔に露出し、血栓形成が誘発されることによる高度冠動脈狭窄である。不安定狭心症患者に対する PTCA 後の再狭窄率は 47.0–56.5% で、安定狭心症に比べ高率であると報告されている^{5,6)}。本研究での再狭窄率も 51.2% と高率であった。

Hattori ら⁶⁾は、不安定狭心症の PTCA 後の再狭窄が高率である原因を以下のように述べている。治療抵抗性の不安定狭心症では、病変部が病理解剖学的に複雑なために容易に再狭窄の基礎になりうる。また、PTCA 後に 41% が再び不安定化したことから、PTCA により拡張しても病変部の不安定さが持続している場合がある。また今西らは、薬剤治療抵抗性の不安定狭心症例では、最終胸痛発作より 2 日以内に PTCA を施行した場合、それ以降に行う場合に比べて慢性期再狭窄率が有意に高いと報告している⁷⁾。その原因は、複雑な病変形態と、そこに存在する微小血栓が増殖因子やサイトカインなどを活性化し、血管平滑筋細胞の遊走および増殖に関与しているためであるとしている。

再狭窄の危険因子として、糖尿病^{8,9)}、喫煙歴¹⁰⁾、PTCA 前後の狭窄率^{8,11,12)}、不安定狭心症^{9,13,14)}、高コレステロール血症⁹⁾などが報告されている。しかし、高コレステロール血症については再狭窄と無関係とする

報告^{8,15)}もあり、一定の見解は得られていない。

コレステロールが PTCA 後再狭窄に関与する証拠として、1) 動物実験では、内皮細胞障害後にコレステロールを負荷すると、血管平滑筋の増殖能はより活発となり、内皮の肥厚は一段と助長される¹⁶⁾、2) マクロファージの元となる単球の遊走能が活発化し、マクロファージの血管壁への侵入を促進し、様々なサイトカインを分泌する¹⁷⁾、3) 内皮細胞の合成機能障害をもたらし、特に内皮細胞からの一酸化窒素の遊離を抑制し、一酸化窒素の持つ血管弛緩作用や、血小板の粘着凝縮抑制作用、平滑筋増殖抑制作用を弱め、結果として内膜の肥厚に働く¹⁸⁾、4) 内皮の再生を遅延させ、血管拡張が障害され、抗凝固作用が阻害される¹⁸⁾、5) 高脂血症ではエンドセリン 1 などの血管収縮物質、増殖因子や組織プラスミノゲン活性化因子 (PAI-1) の産生を亢進させ、平滑筋の増殖を促進させる¹⁸⁾などがある。

臨床例では、Myler らは、PTCA 前のコレステロール値が 300 mg/dl 以上を再狭窄の独立した危険因子とし¹⁹⁾、Austin らは総コレステロール値が 350 mg/dl 以上の 6 例中再狭窄を 5 例に認め、高度の高脂血症は再狭窄の独立した危険因子となるとしている²⁰⁾。宮内らはコレステロール値を PTCA 施行前値の 80% 以下に減少させた群の再狭窄率は 24% で、80% 未満の群の再狭窄率 42% に比し低値であり、十分にコレステロール値を低下できれば、再狭窄予防に有効であると報告し

ている²¹⁾。

Yui らは脂質低下薬として用いられる HMG-CoA 還元阻害薬 (pravastatin) の PTCA 後再狭窄の予防効果について検討している²¹⁾。Pravastatin 投与群ではコレステロールは有意に低下したが、PTCA 後の再狭窄率は非投与群と差を認めなかった。しかし、PTCA 前の狭窄率が 99% 以上の高度な狭窄を有する症例では、pravastatin 投与群が非投与群より有意に再狭窄率が低く、コレステロールの低下率と再狭窄率の間に明らかな関連性が認められたと報告している。

Shiga Pravastatin Study (SHIPS) でも、同様の検討を行っている²¹⁾。PTCA の 10 日前より pravastatin を投与した群と非投与群を比較すると、投与群はコレステロールが有意に低下するが、全例では再狭窄率に差はなかった。しかし、PTCA 前狭窄が高度な病変に限定すると、再狭窄率は投与群は非投与群の約 1/5 と低率であったと報告している。

我々の検討では、狭窄度がより強く、再狭窄率の高いと予想される不安定狭心症を対象とした。その結果、再狭窄のない群では総コレステロール値が術前に比し、確認造影時には有意に低下していた。これは再狭窄を認めない群には脂質低下薬を投与した症例が多かったことが原因の一つと考えられる。全症例中、総

コレステロール値が 30 mg/dl 以上低下した場合の再狭窄率は 20% と有意に低かった。また、確認造影時の総コレステロール値が 180 mg/dl 未満の症例では再狭窄率が 32% と、180 mg/dl 以上の症例の再狭窄率 68% と比較し、有意に低かった。これらは、Braunwald III-B2 型の不安定狭心症では、コレステロールの低下度と PTCA 後の再狭窄率の間に関連性があることを示しており、PTCA 後に総コレステロール値を十分に低下させることにより、再狭窄の予防ができる可能性を示唆している。

本研究の限界として、次のことが考えられる。第 1 に症例数が少ないこと、第 2 に後向きであるため、不安定狭心症の PTCA 後再狭窄とコレステロールの関係について論じるには限界があること、第 3 に本研究の血清脂質値は 2 時点のみの比較であるが、血清脂質値は変動しやすいことより複数回の値の比較検討が望ましいことなどである。

結 論

Braunwald III-B2 型の不安定狭心症の PTCA 後再狭窄の原因の一つにはコレステロールの関与が考えられ、コレステロールを積極的に低下させることにより再狭窄率を減少しうる可能性が示唆された。

要 約

Braunwald III-B2 型に属する不安定狭心症例の経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後の再狭窄と血清脂質の関係について検討した。緊急 PTCA により初期成功を得た 41 例を、約 3 ヶ月後の確認造影により再狭窄群 21 例と非再狭窄群 20 例の 2 群に分け、病変形態、PTCA 前後の狭窄度、PTCA 時と確認造影時の総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール値の変化について検討した。

結果は 2 群間に病変形態、狭窄度に差はなかった。総コレステロール値は非再狭窄群では平均 225±48 から 188±34 mg/dl へ有意に低下していたが ($p<0.01$)、再狭窄群では 211±42 から 201±32 mg/dl とこのような低下はみられなかった。トリグリセリド、HDL コレステロール値は両群とも有意な変化を認めなかった。41 例中、PTCA 時と比較し、確認造影時に総コレステロール値が 30 mg/dl 以上低下したのは 15 例で、その再狭窄率は 20% (3 例) であった。一方、その低下が 30 mg/dl に達しなかった例では 69% (18/26 例) という再狭窄率で、その差は有意であった ($p<0.01$)。また、確認造影時の総コレステロール値が 180 mg/dl 未満の場合の再狭窄率は 32% (6/19 例) で、180 mg/dl 以上の例における 68% (15/22 例) に比し、有意に低値であった ($p<0.05$)。

以上より、Braunwald III-B2 型の不安定狭心症の PTCA 後における再狭窄の原因の一つには血清総コレステロールの関与が考えられた。

文 献

- 1) Yui Y, Kawai C, Hosoda S, the Pravastatin Restenosis Trial Study Group : Pravastatin (Mevalotin) restenosis trial after percutaneous transluminal coronary angioplasty : Cholesterol reduction rate determines the restenosis rate. *Ann NY Acad Sci* 1995; **17** : 208-216
- 2) 中村保幸, 山岡 治, 内田和則, 木之下正彦, 滋賀 PRAV 研究 (SHIPS) 班 : プラバスタチンの PTCA 再狭窄予防効果の検討 : プラセボ対照多施設二重盲検試験による検討. *Jpn Circ J* 1995; **59** (Suppl I) : 53 (abstr)
- 3) Braunwald E : Unstable angina : A classification. *Circulation* 1989; **80** : 410-414
- 4) Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB III, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL Jr, Fisch C, DeSanctis RW, Dodge HT, Reeves TJ, Weinberg SL : Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988; **12** : 529-545
- 5) 伊苅裕二, 山口 徹 : 不安定狭心症における血栓の関与と PTCA, PTCR の効果について. *脈管学* 1992; **32** : 693-697
- 6) Hattori R, Yui Y, Aoyama T, Morishita H, Sakaguchi K, Susawa T, Tamaki S, Takahashi M, Shirotani M, Uchizumi H, Sase K, Eizawa H, Kosuga K, Hiki K, Kawai C : Percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients with unstable angina pectoris. *Jpn Circ J* 1992; **56** : 1180-1183
- 7) 今西敏雄, 友淵佳明, 星屋博信, 篠崎正博, 松谷良清, 上野雄二, 西尾一郎 : 不安定狭心症における PTCA 施行時期と慢性期再狭窄. *心血管* 1994; **9** : 559-563
- 8) Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, Van Raden MJ, Mock MB : Restenosis after transluminal coronary angioplasty (PTCA) : A report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984; **53** : 77C-81C
- 9) Myler RK, Topol EJ, Shaw RE, Stertz SH, Clark DA, Fishman J, Murphy MC : Multiple vessel coronary angioplasty : Classification, results, and patterns of restenosis in 494 consecutive patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1987; **13** : 1-15
- 10) Lambert M, Bonan R, Côté G, Crépeau J, De Guise P, Lespérance J, David P-R, Waters DD : Multiple coronary angioplasty : A model to discriminate systemic and procedural factors related to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12** : 310-314
- 11) Mata LA, Bosch X, David PR, Rapold HJ, Corcos T, Bourassa MG : Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6** : 1239-1244
- 12) Leimgruber PP, Roubin GS, Anderson HV, Bredlau CE, Whitworth HB, Douglas JS Jr, King SB III, Gruentzig AR : Influence of intimal dissection on restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation* 1985; **72** : 530-535
- 13) 上田 修, 渡辺健介, 猪狩民生, 岡崎英隆, 榎本 栄, 古賀伸彦, 馬場俊也, 高地恭二, 有田匡孝 : PTCA 後の再狭窄 : 再 PTCA—特に緊急施行例との関係について. *心臓* 1988; **20** : 142-146
- 14) Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS Jr, King SB III, Gruentzig AR : Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986; **73** : 710-717
- 15) Glazier JJ, Varricchione TR, Ryan TJ, Ruocco NA, Jacobs AK, Faxon DP : Factors predicting recurrent restenosis after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1989; **63** : 902-905
- 16) Gellman J, Ezekowitz MD, Sarembock IJ, Azrin MA, Nochomowitz LE, Lerner E, Haudenschild CC : Effect of lovastatin on intimal hyperplasia after balloon angioplasty : A study in an atherosclerotic hypercholesterolemic rabbit. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17** : 251-259
- 17) Weidinger FF, McLenachan JM, Cybulsky MI, Fallon JT, Hollenberg NK, Cooke JP, Ganz P : Hypercholesterolemia enhances macrophage recruitment and dysfunction of regenerated endothelium after balloon injury of the rabbit iliac artery. *Circulation* 1991; **84** : 755-767
- 18) Monge SDJ : Hyperlipidemia and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 1993; **4** : 319-324
- 19) Myler RK, Topol EJ, Shaw RE, Stertz SH, Clark DA, Fishman J, Murphy MC : Multiple vessel coronary angioplasty : Classification, results and patterns of restenosis in 494 consecutive patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1987; **13** : 1-15
- 20) Austin GE, Lynn M, Hollman J : Laboratory results as predictors of recurrent coronary artery stenosis following angioplasty. *Arch Pathol Lab Med* 1987; **111** : 1158-1162
- 21) 宮内克己, 河合祥雄, 横井 尚, 岡田了三, 相川真範, 永井良三, 山口 洋 : プロブコール前投与, プラバスタチンによる血清脂質値低下による PTCA 術後再狭窄予防とその作用機序 : 血管平滑筋増殖抑制と内膜マクロファージ減少. *動脈硬化* 1995; **23** : 71-80