

## Probucol 投与による低高比重リポ蛋白質コレステロール血症が冠動脈硬化進行に及ぼす影響

## *Influence of Low High-Density Lipoprotein Cholesterolemia Induced by Probucol on the Progression of Coronary Atherosclerosis*

高橋 健文  
日浅 芳一  
原田 慎史  
細川 忍  
加藤 聡  
谷本 雅人  
岸 宏一  
大谷 龍治

Takefumi TAKAHASHI, MD  
Yoshikazu HIASA, MD, FJCC  
Shinji HARADA, MD  
Shinobu HOSOKAWA, MD  
Satoshi KATO, MD  
Masato TANIMOTO, MD  
Koichi KISHI, MD  
Ryuji OHTANI, MD

### Abstract

The influence of probucol-induced low high-density lipoprotein (HDL) cholesterolemia on the progression of coronary atherosclerosis was studied in 320 patients with angina pectoris or myocardial infarction, 32 patients with probucol 500 mg/day, 288 patients without probucol, who underwent follow-up angiography at intervals of at least 2 years. The 288 patients were divided into two groups depending on the serum HDL-cholesterol (HDL-C) level at the follow-up angiography: the low HDL-C group had a serum HDL-C level below 40 mg/dl (152 patients) and the control group had 40 mg/dl or above (136 patients). Coronary sclerosis index was defined as the total products of coronary scores (0-6) by segments according to the American Heart Association reporting system in the branches without angioplasty and was compared between the three groups.

In the probucol group, serum HDL-C level was significantly reduced from  $43.9 \pm 10.6$  (at baseline) to  $31.1 \pm 7.6$  mg/dl (at follow-up,  $p < 0.01$ ) and was lower than that in the other two groups (low HDL-C group  $33.1 \pm 5.0$  mg/dl,  $p < 0.07$ ; control group  $52.6 \pm 9.8$  mg/dl,  $p < 0.01$ ). Coronary sclerosis index was most increased in the low HDL-C group ( $8.3 \pm 5.4 \rightarrow 11.9 \pm 6.1$ ,  $p < 0.01$ ), whereas there was no significant change in the probucol group ( $7.2 \pm 5.9 \rightarrow 9.1 \pm 6.8$ ,  $p = 0.24$ ). Our results showed that treatment with probucol inhibits the progression of coronary atherosclerosis despite the decrease in HDL-C level. One possible reason may be remarkable improvement in the other lipid factors, especially the low-density lipoprotein cholesterol level ( $165.7 \pm 33.9 \rightarrow 123.7 \pm 29.0$  mg/dl,  $p < 0.01$ ).

J Cardiol 1997; 30: 67-72

### Key Words

Cholesterol-lowering drugs (probucol), Lipoproteins (HDL), Atherosclerosis (coronary)

### はじめに

Probucol は高脂血症の治療薬として広く使用されて

おり、血中のコレステロールを低下させることに加え、抗酸化作用を持つことから、動脈硬化の進行に対して抑制的に働く可能性があるといわれている。しか

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  
Cardiovascular Department, Komatsushima Red Cross Hospital, Tokushima

Address for reprints: TAKAHASHI T, MD, Cardiovascular Department, Komatsushima Red Cross Hospital, Shinbiraki 28-1, Chuden-cho, Komatsushima, Tokushima 773

Manuscript received January 31, 1997; revised May 21, 1997; accepted May 22, 1997

### Selected abbreviations and acronyms

HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol
---

し、動脈硬化の負の危険因子とされる高比重リポ蛋白質コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C) も低下させるために、実際に動脈硬化の進行を抑制するかどうかは明らかでない。今回、我々は probucol の投与によって生じた低 HDL-C 血症が冠動脈硬化の進行に及ぼす影響について検討した。

### 対象と方法

対象は狭心症あるいは心筋梗塞症の診断にて冠動脈造影検査を施行し、2年以上の経過観察後に再び冠動脈造影検査を施行した320例(男性267例, 女性53例, 平均年齢 61±8歳)である。これらの症例の一部には HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素阻害薬などの抗高脂血症薬投与例を含んでいる。初回冠動脈造影時に総コレステロール値が 220 mg/dl より高値で、主治医の判断により抗高脂血症薬として probucol を 1日 500 mg 投与した32例を probucol 投与群とした。また、probucol を投与せず経過観察したものうち、再造影時の HDL-C 値が 40 mg/dl 未満であった152例を低 HDL-C 群、40 mg/dl 以上であった136例を対照群とし、3群間で冠動脈硬化の進行につき比較した。

狭窄度の判定は visual 法にて冠動脈造影の判定に精通した最低2人で行い、評価が異なった場合、更に3-5人で評価し合議決定した。冠動脈硬化の進行は、経皮的冠動脈形成術を施行していない冠動脈枝において、American Heart Association 分類<sup>1)</sup>の0-100%の7段階に対して、それぞれ0-6点の点数を与える方法で分節1から14までの全ての分節について評価した後、これを合計して冠動脈硬化指数 (coronary sclerosis index) とした。この冠動脈硬化指数は Gensini<sup>2)</sup> および Dash<sup>3)</sup> の方法を参考に我々が作成<sup>4)</sup> したものである。なお、この間に経皮的冠動脈形成術を施行した冠動脈枝は対象より除外した。

冠危険因子は初回冠動脈造影施行時と再造影時の値を採用し、3群間で比較した。冠危険因子として、血清脂質、空腹時血糖および初回冠動脈造影前の糖尿病

の既往歴の有無、尿酸、body mass index [BMI=体重 (kg)/身長 (m)<sup>2</sup>]、高血圧、喫煙、初回冠動脈造影前の心筋梗塞の既往歴の有無を調査した。血清脂質は早朝空腹時の総コレステロール、中性脂肪、および HDL-C を測定し、低比重リポ蛋白質コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C) は Friedewald の式 (総コレステロール-HDL-C-1/5 中性脂肪) から算出した。高血圧は初回冠動脈造影前の既往歴の有無を、喫煙は初回冠動脈造影前の1日10本以上の喫煙歴の有無を調査した。併用薬剤として、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬および Ca 拮抗薬の投与頻度につき調査した。

統計は頻度の検定には  $\chi^2$  検定を、平均値の検定には ANOVA 検定を行い、多重比較検定として Scheffe 法を用い、 $p < 0.05$  を有意差の判定とした。

### 結 果

#### 1. 患者背景 (Table 1)

Probucol 投与群は男性26例, 女性6例, 平均年齢は 61±8歳であった。平均観察期間は 68±32ヵ月で、他の2群(低 HDL-C 群 52±24ヵ月,  $p < 0.01$ ; 対照群 51±32ヵ月,  $p < 0.01$ )と比較して有意に長かった。その他の冠危険因子および併用薬剤の投与頻度は3群間で有意差を認めなかった。また、経皮的冠動脈形成術の施行により対象から除外された分節は、probucol 群 138/448 (31%), 低 HDL-C 群 638/2128 (30%) および対照群 534/1904 (28%) であり、冠動脈枝別の除外病変数も3群間で有意差を認めなかった。

#### 2. 血清脂質の変化 (Tables 2, 3, Fig. 1)

初回検査時は、総コレステロールおよび LDL-C が probucol 投与群において有意に高値であり、中性脂肪も高い傾向にあった。HDL-C は低 HDL-C 群で有意に低かった。再造影時には、probucol 投与群において総コレステロール、中性脂肪および LDL-C が著明に低下 (総コレステロール -25%, 中性脂肪 -15%, LDL-C -21%) しており、HDL-C も 12% 低下していた。他の2群では著明な変化を認めず、その結果、総コレステロール、LDL-C および HDL-C はいずれも probucol 投与群で最も低値となっていた。

**Table 1** Clinical characteristics

	Probuco group	Low HDL-C group	Control group
Number of patients	32	152	136
Age (yr)	61±8	63±8	64±8
Male/female	26/6	128/24	113/23
Interval (months)	68±32	52±24*	51±32†
Hypertension	15 (47)	66 (43)	64 (47)
Diabetes mellitus	8 (25)	44 (29)	37 (27)
Smoking	4 (13)	29 (19)	19 (14)
Prior myocardial infarction	9 (28)	43 (28)	55 (40)
Concomitant medications			
HMG-CoA inhibitors	0 (0)	24 (16)	30 (22)
ACE inhibitors	1 (3)	12 (8)	9 (7)
Calcium antagonists	20 (63)	113 (74)	105 (77)
Excluded segments	138/448 (31)	638/2128 (30)	534/1904 (28)
LAD	78/192 (41)	348/912 (38)	282/816 (35)
LCX	40/128 (31)	144/608 (24)	120/544 (22)
RCA	20/128 (16)	146/608 (24)	132/544 (24)

Data presented are mean ± standard deviation or number (%) of patients.

\* $p < 0.01$  probuco group vs low HDL-C group, † $p < 0.01$  probuco group vs control group.

HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; ACE = angiotensin converting enzyme; LAD = left anterior descending coronary artery; LCX = left circumflex coronary artery; RCA = right coronary artery.

**Table 2** Lipid levels at baseline

	Probuco group	Low HDL-C group	Control group
Total cholesterol (mg/dl)	246.6±30.4	202.5±41.8*	204.0±38.1†
LDL-cholesterol (mg/dl)	165.7±33.9	132.2±36.6*	128.4±37.0†
HDL-cholesterol (mg/dl)	43.9±10.6	35.7±7.3*	46.4±13.2‡
Triglycerides (mg/dl)	184.9±100.5	170.2±81.2	145.0±69.2†‡

Data presented are mean ± standard deviation.

\* $p < 0.01$  probuco group vs low HDL-C group, † $p < 0.01$  probuco group vs control group, ‡ $p < 0.01$  low HDL-C group vs control group.

**Table 3** Lipid levels at follow-up angiography

	Probuco group	Low HDL-C group	Control group
Total cholesterol (mg/dl)	182.9±29.6	195.6±34.4	211.0±37.9**
LDL-cholesterol (mg/dl)	123.7±29.0	129.1±32.7	133.2±35.6
HDL-cholesterol (mg/dl)	31.1±7.6	33.1±5.0	52.6±9.8**
Triglycerides (mg/dl)	139.9±93.8	166.5±80.0	130.1±61.5*

Data presented are mean ± standard deviation.

† $p < 0.01$  probuco group vs control group, \*\* $p < 0.01$  low HDL-C group vs control group.

### 3. 冠動脈硬化指数の変化 (Fig. 2)

初回検査時の冠動脈硬化指数には3群間で有意差を認めなかった。再造影時には低 HDL-C 群では  $8.3 \pm 5.4$  から  $11.9 \pm 6.1$  点 ( $p < 0.01$ ) へ、対照群では  $7.3 \pm 5.4$  から  $9.9 \pm 6.2$  点 ( $p < 0.01$ ) へとそれぞれ有意に増加した。これに対して、probuco 投与群では  $7.2 \pm 5.9$  から  $9.1 \pm$

$6.8$  点 ( $p = 0.24$ ) へと、わずかな増加にとどまった。

### 考 案

近年、積極的な血清脂質の改善が心血管イベントの発生および冠動脈硬化の進行を抑制するという事実が<sup>8</sup>、海外の大規模な臨床試験から証明されている<sup>5-8)</sup>。

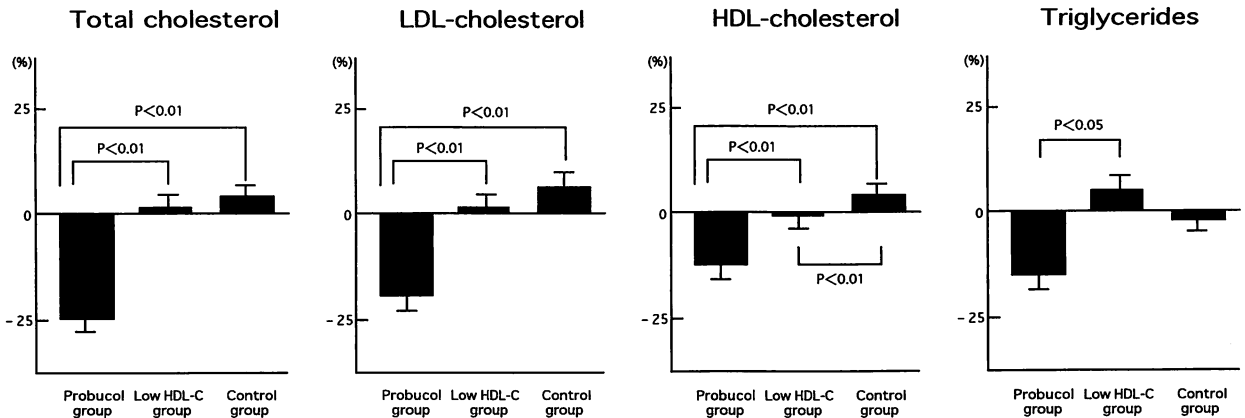


Fig. 1 Changes of lipid levels

Probucol therapy induced mean decreases of 25% in serum total cholesterol level, 21% in LDL-cholesterol level, 15% in triglycerides level and 12% in HDL-cholesterol level at the follow-up angiography, compared with baseline lipid levels.

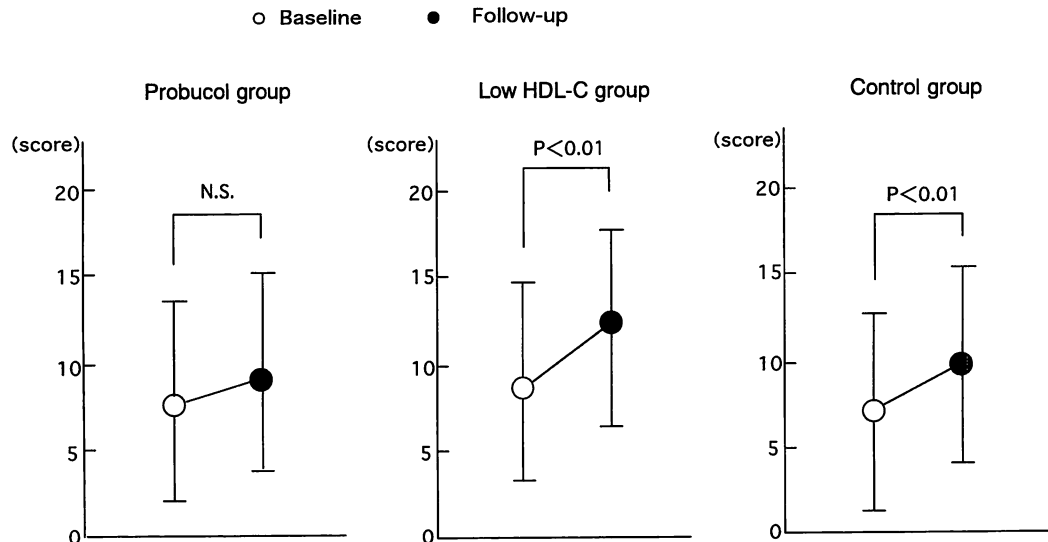


Fig. 2 Changes of coronary sclerosis index

Coronary sclerosis indexes were increased significantly in the low HDL-C and control groups ( $p < 0.01$ ), whereas there was no significant change in the probucol group ( $p = 0.24$ ).

殊に、LDL-Cの改善は重要であるとされており、米国心臓病学会は、冠動脈疾患の二次予防のために高脂血症の管理指針を発表し、LDL-Cの目標値を100 mg/dl未満としている<sup>9)</sup>。

一方、HDL-Cは虚血性心疾患の負の危険因子とされており、その重要性は実験的および疫学的な調査成績から支持されている<sup>10-12)</sup>。Badimonら<sup>10)</sup>は、コレステロール負荷を行ったウサギにHDLを投与した結果、粥状硬化巣の出現が39%から18%に抑制され、更に動脈硬化病変の退縮も起こると報告した。Gordonら<sup>11)</sup>は米国で行われた4つの前向き試験の結果を再検

討し、HDL-Cと冠動脈疾患の発生の間には有意な負の相関関係があることを報告した。更に、HDL-Cが1 mg/dl増加すると、冠動脈疾患発症の危険性が2-3%減少するとしている。Manninenら<sup>12)</sup>も、フィブラート系薬剤 (gemfibrozil) を用いた一次予防試験であるHelsinki Heart Studyにおいて、HDL-Cは冠動脈疾患発症の独立した負の危険因子であると述べている。

Probucolは抗酸化作用を持つ唯一の抗高脂血症薬として広く使用されているが、LDL-Cのみならず、HDL-Cも低下させてしまうことから、その抗動脈硬化作用は明らかでない。Miettinenら<sup>13)</sup>は、高脂血症を含

む冠危険因子を多数持つ患者に対して probucol を投与した結果、総コレステロールとともに HDL-C も著明に低下したにもかかわらず、心血管イベントの発生は抑制されたと報告している。我が国でも都島ら<sup>14)</sup>は、抗高脂血症薬単剤投与による血清脂質の変動と腹部大動脈の動脈硬化の進行退縮に対する効果を X 線コンピュータ断層撮影画像を用いて検討し、probucol 投与群では HDL-C の低下にもかかわらず、動脈硬化進行の抑制傾向がみられたと報告している。

一方、Walldius ら<sup>15)</sup>は高脂血症患者に食事療法と cholestilamine の投与を行った上で probucol を追加投与し、大腿動脈の動脈硬化の進行を検討した結果、probucol 投与群では総コレステロールが 17%、LDL-C が 12% 低下したのに加えて、HDL-C も 24% 低下し、動脈硬化の改善効果は示されなかったと述べている。

今回の検討では、probucol 非投与群では、HDL-C が 40 mg/dl 未満の低 HDL-C 群で、40 mg/dl 以上の対照群と比べ、有意に冠動脈硬化が進行していた。このことは、低 HDL-C が冠動脈硬化進行に対して促進的に働くという従来の報告と合致するものである。一方、probucol 投与群では総コレステロール、LDL-C および

中性脂肪の低下と同時に、HDL-C も著明に低下したにもかかわらず、冠動脈硬化の進行は抑制されていた。その原因の一つとして、HDL-C 以外の血清脂質、殊に LDL-C の著明な改善を得たことが考えられた。更に、probucol は抗酸化作用を有し、それが血管内皮細胞の傷害を予防し、動脈硬化の進行に抑制的に働くといわれている<sup>16,17)</sup>。今回、probucol の抗酸化作用について検討を行っていないが、その関与も考えられる。

本検討の問題点として後向き検討であること、probucol 投与群の患者選択にバイアスがかかっていることなどが挙げられる。今後、前向き試験や無作為試験を行う必要があると思われる。

## 結 論

Probucol 投与によって生じた低 HDL-C 血症が冠動脈硬化の進行に及ぼす影響について検討した。低 HDL-C 群では最も著しい冠動脈硬化の進行を認めたが、probucol 投与群ではむしろ冠動脈硬化の進行が抑制されていた。その原因の一つとして、HDL-C 以外の血清脂質、殊に LDL-C の著明な改善を得たことが考えられた。

## 要 約

Probucol 投与により生じた低高比重リポ蛋白質コレステロール (HDL-C) 血症が、冠動脈硬化の進行に及ぼす影響について検討した。

対象は狭心症あるいは心筋梗塞で初回冠動脈造影後 2 年以上経過し、再び冠動脈造影検査を施行した 320 例である。Probucol を 1 日 500 mg 投与した 32 例を probucol 投与群、probucol 非投与下で再造影時の HDL-C 値が 40 mg/dl 未満の 152 例を低 HDL-C 群、40 mg/dl 以上の 136 例を対照群とした。冠動脈造影所見から狭窄度別に点数 (0-6) を与え、加算したものを冠動脈硬化指数とし、経皮的冠動脈形成術非施行枝における冠動脈硬化の進行について 3 群間で比較した。

Probucol 投与群では HDL-C の著明な低下 ( $43.9 \pm 10.6 \rightarrow 31.1 \pm 7.6$  mg/dl,  $p < 0.01$ ) をみ、再検時の値は低 HDL-C 群 ( $33.1 \pm 5.0$  mg/dl,  $p = 0.07$ ) および対照群 ( $52.6 \pm 9.8$  mg/dl,  $p < 0.01$ ) の値よりも低くなっていた。冠動脈硬化指数は低 HDL-C 群 ( $8.3 \pm 5.4 \rightarrow 11.9 \pm 6.1$  点,  $p < 0.01$ ) で最も増加していたのに対して、probucol 投与群 ( $7.2 \pm 5.9 \rightarrow 9.1 \pm 6.8$  点,  $p = 0.24$ ) では有意な増加を認めず、冠動脈硬化の進行は抑制されていた。その原因の一つとして、HDL-C 以外の血清脂質、殊に LDL コレステロールの著明な改善 ( $165.7 \pm 33.9 \rightarrow 123.7 \pm 29.0$  mg/dl,  $p < 0.01$ ) が考えられた。

*J Cardiol* 1997; 30: 67-72

## 文 献

1) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LSC, McGoon DC, Murphy ML: A reporting system on patients

evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1975; **51**: 7-40  
2) Gensini GG: A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 606  
3) Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Harthone JW:

- Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease and to remote myocardial infarction. *Br Heart J* 1977; **39** : 733-739
- 4) Harada M, Hiasa Y : Role of the spasm to the progression of the atherosclerosis of the coronary artery : Evaluations by means of the multivariate analysis. *Shikoku Acta Medica* 1987; **43** : 403-414 (in Jpn with Eng abstr)
  - 5) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333** : 1301-1307
  - 6) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344** : 1383-1389
  - 7) Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, DeBoer LWV, Mahrer PR, Masteller MJ, Vailas LI, Alaupovic P, Hirsch LJ, and the MARS Research Group : Coronary angiographic changes with lovastatin therapy : The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; **119** : 969-976
  - 8) Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Boccuzzi SJ, Lesperance J : Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography : The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT). *Circulation* 1994; **89** : 959-968
  - 9) Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH, Fletcher GF, Fuster V, Gersh BJ, Gotto AM, Gould KL, Greenland P, Grundy SM, Hill MN, Hlatky MA, Houston-Miller N, Krauss RM, LaRosa J, Ockene IS, Oparil S, Pearson TA, Rapaport E, Starke RD : Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 1995; **92** : 2-4
  - 10) Badimon JJ, Badimon L, Fuster V : Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990; **85** : 1234-1241
  - 11) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA : High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease : Four prospective American studies. *Circulation* 1989; **79** : 8-15
  - 12) Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH : Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; **63** : 42H-47H
  - 13) Miettinen TA, Huttunen JK, Naukkarinen V, Strandberg T, Vanhanen H : Long-term use of probucol in the multifactorial primary prevention of vascular disease. *Am J Cardiol* 1986; **57** : 49H-54H
  - 14) Tsushima M, Kyotani S, Nishioheda Y, Suzuki M, Waki M, Koh H, Harano Y : Long-term effects of lipid lowering drugs on human atherosclerosis evaluated by a new quantitative image analysis program on the computed tomography of lower abdominal aorta. *J Jpn Coll Angiol* 1996; **36** : 367-372 (in Jpn with Eng abstr)
  - 15) Walldius G, Erikson U, Olsson AG, Bergstrand L, Hadell K, Johansson J, Kaijser L, Lassvik C, Molgaard J, Nilsson S, Schafer-Elinder L, Stenport G, Holme I : The effect of probucol on femoral atherosclerosis : The ProbucoL Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). *Am J Cardiol* 1994; **74** : 875-883
  - 16) Hodis HN, Chauhan A, Hashimoto S, Crawford DW, Sevanian A : ProbucoL reduces plasma and aortic wall oxysterol levels in cholesterol fed rabbits independently of its plasma cholesterol lowering effect. *Atherosclerosis* 1992; **96** : 125-134
  - 17) Plane F, Jacobs M, McManus D, Bruckdorfer KR : ProbucoL and other antioxidants prevent the inhibition of endothelium-dependent relaxation by low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1993; **103** : 73-79