

高Homocysteine血症の冠動脈バイパス術後における伏在静脈グラフト病変への関与

Elevated Levels of Plasma Homocysteine Related to Saphenous Vein Graft Disease After Coronary Artery Bypass Graft Surgery

岩間 義孝
李野 浩司
横井 尚
代田 浩之
山口 洋
細田 泰之*

Yoshitaka IWAMA, MD
Hiroshi MOKUNO, MD
Hisashi YOKOI, MD
Hiroyuki DAIDA, MD
Hiroshi YAMAGUCHI, MD, FJCC
Yasuyuki HOSODA, MD, FJCC*

Abstract

Elevated levels of plasma homocysteine may be an independent risk factor for coronary atherosclerosis. This study investigated whether plasma homocysteine levels are related to atherosclerotic lesions of saphenous vein grafts after coronary artery bypass surgery.

Homocysteine levels were measured in fasting plasma by high-performance liquid chromatography and total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) were also evaluated in 40 patients (mean age 65 ± 8 years, mean interval after bypass surgery: 6.1 ± 3.1 years, range 1-13 years). The vein graft disease group was defined as patients with angiographical stenosis of $\geq 50\%$ in any vein graft ($n = 23$). The other patients were defined as the no-vein graft disease group ($n = 17$). Patients who had a history of chronic renal failure or anatomic lesions of saphenous vein grafts were excluded. The distributions of homocysteine were skewed. Median homocysteine levels were 11.9 nmol/ml in all subjects. Homocysteine levels in the vein graft disease group were significantly higher than in the no-vein graft disease group (median 15.1 vs 10.6 nmol/ml , $p = 0.01$). In the analysis of plasma lipids, high-density lipoprotein cholesterol levels were significantly lower in the vein graft disease group than in the no-vein graft disease group (mean 37 ± 11 vs $48 \pm 13 \text{ mg/dl}$, $p = 0.01$). Multiple regression analysis showed that elevated levels of homocysteine were an independent risk factor for saphenous vein graft disease after coronary artery bypass surgery.

These findings indicate that elevated levels of plasma homocysteine are related to atherosclerotic lesions of saphenous vein grafts after coronary artery bypass surgery as well as coronary atherosclerosis.

J Cardiol 1998; 32(6): 357-362

Key Words

- Coronary artery disease
- Hyperhomocysteinemia
- Coronary artery bypass grafting (CABG)
- Vein graft disease

はじめに

Homocysteine尿症は、精神発達遅滞、水晶体脱臼などを特徴とする常染色体劣性の先天性代謝異常症で、

日本人の約20万人に1人という稀な疾患であるが、若年性の重症の動脈硬化を生じることが知られてきた¹⁻³⁾。また、成人の動脈硬化性疾患、血栓性疾患においても、中等度の高homocysteine血症例が認められ、

順天堂大学医学部 循環器内科, *胸部外科: 〒113-8431 東京都文京区本郷3-1-3

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, *Department of Thoracic Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: IWAMA Y, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Hongo 3-1-3, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431

Manuscript received July 24, 1997; revised June 9, 1998; accepted October 1, 1998

近年欧米の大規模臨床研究でも homocysteine が冠動脈疾患を始めとする動脈硬化性疾患の独立した危険因子であると報告されている⁴⁾。しかしながら日本人において、この homocysteine の危険因子としての意義を検討した報告は少ない。冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting: CABG) 後例では、伏在静脈グラフト (saphenous vein graft: SVG) に粥状硬化性病変が発生し、バイパスの遠隔期開存率を制限する大きな問題となっている。今回我々は、CABG 後例において血中 homocysteine 値と SVG の狭窄病変との関連について検討を行った。

対象と方法

対象は、当施設にて冠動脈造影検査を施行し血中 homocysteine 値を測定した CABG 後例の 40 例である。術後年数は 1 年以上 13 年未満の術後遠隔期の症例である (男性 34 例, 女性 6 例, 平均年齢 65 ± 8 歳, 平均 CABG 後年数 6.1 ± 3.1 年)。

SVG 病変の有無は、冠動脈造影検査で、視覚法により狭窄度 50% 以上を有意とし、病変 (+) 群と病変 (-) 群に分類した⁵⁾。病変部位としては、吻合部は必ずしも粥状硬化病変と考えられないため除外し、体部病変のみとした。また、慢性腎不全では血中 homocysteine 値が上昇するとされているため⁶⁾、血清クレアチニン値が 2.0 mg/dl 以上の症例は除外した。

病変 (+) 群・(-) 群の 2 群間で、血中 homocysteine 値および冠硬化危険因子について比較検討した。

採血は、冠動脈造影検査当日の空腹時とし、高速液体クロマトグラフィー法にて総 homocysteine 値を測定した⁷⁾。総コレステロール (total cholesterol: TC)、中性脂肪 (triglyceride) は酵素法にて、高比重リポ蛋白コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C) はマンガン沈殿法にて、アポ蛋白 (apoA-I, apoB, apoE) は免疫比濁法にて、リポ蛋白 (a) [lipoprotein (a): Lp(a)] はラテックス凝集比濁法にて測定した。低比重リポ蛋白コレステロールは、Freidwald の式により算出した⁸⁾。また、糖尿病、高血圧、喫煙などの冠危険因子についても検討した。

数値は平均 \pm 標準偏差もしくは中央値で示した。統計学的検討は $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。2 群間の平均値の比較には Student の t 検定、総 homocysteine と Lp(a) の検定にはノンパラメトリック検定

Selected abbreviations and acronyms

CABG=coronary artery bypass grafting
HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol
Lp(a)=lipoprotein (a)
SVG=saphenous vein graft
TC=total cholesterol

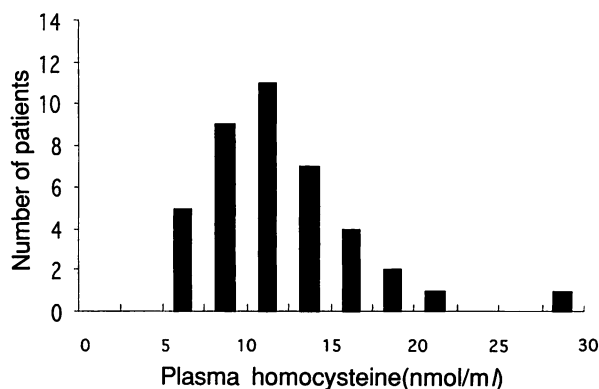


Fig. 1 Frequency distribution of plasma homocysteine levels (nmol/ml) in all subjects

The distributions of homocysteine were skewed. Median homocysteine levels were 11.9 nmol/ml in all subjects.

(Mann-Whitney 検定), カテゴリーの比較には χ^2 検定を行った。また、多変量解析は、homocysteine, 年齢, 術後経過年数, TC, HDL-C, Lp(a) を独立因子とし, SVG 病変を従属因子として多重ロジスティック解析を行った。

結 果

SVG 病変 (+) 群・(-) 群の 2 群に分けた患者背景を **Table 1** に示す。バイパス術後の平均年数は、病変 (+) 群で 6.5 ± 2.9 年, (-) 群で 5.6 ± 3.2 年と病変 (+) 群で若干長い。統計学的有意差は認めなかった ($p = 0.34$)。また、喫煙歴、高血圧、糖尿病の罹患率などには 2 群間で有意差を認めなかった。

Fig. 1 に全例の血中 homocysteine 値の分布を示す。Homocysteine 値は低値に偏った非正規分布を呈し、中央値は 11.9 nmol/ml であった。

次にグラフト病変の有無別に分けた血中 homocysteine 値を示す (**Fig. 2**)。病変 (+) 群・(-) 群での血中 homocysteine 値の中央値は、それぞれ $15.1, 10.6 \text{ nmol/ml}$ で、病変 (+) 群で有意に高値を示した ($p = 0.01$)。

Table 1 Clinical characteristics of patients

	Graft disease group	No-graft disease group	<i>p</i> value
No. of patients (M/F)	23 (20/3)	17 (14/3)	NS
Age (yr)	64±7	65±9	NS
BMI (kg/m ²)	24.9±3.4	23.7±2.6	NS
Current smoker (%)	9	18	NS
Hypertension (%)	43	41	NS
Diabetes mellitus (%)	39	55	NS
No. of diseased vessels	2.6	2.6	NS
Period after CABG (yr)	6.5±2.9	5.6±3.2	NS
MI (%)	61	59	NS

Graft disease group: patients with >50% angiographical stenosis in any vein graft, No-graft disease group: patients with no-vein graft disease.

Values are mean±SD.

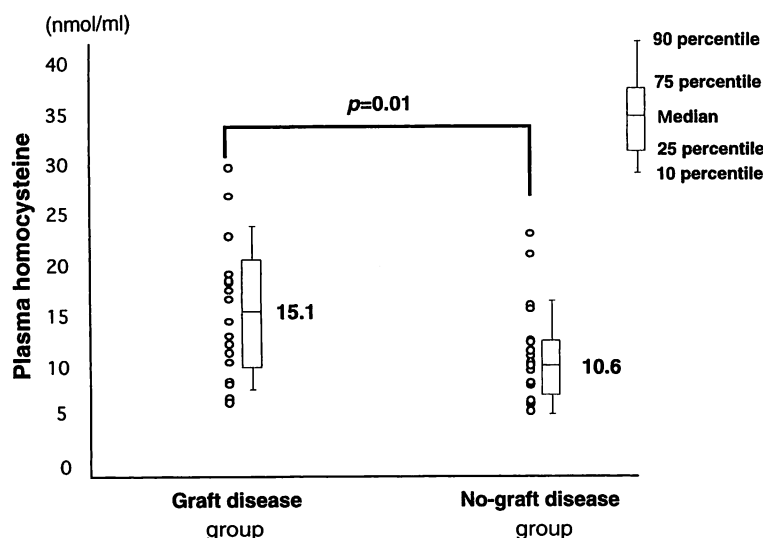
M=male; F=female; BMI=body mass index; MI=myocardial infarction.

Table 2 Levels of lipids and other parameters

	Graft disease group	No-graft disease group	<i>p</i> value
TC (mg/dl)	183±33	188±26	NS
TG (mg/dl)	175±104	122±83	NS
HDL-C (mg/dl)	37±11	48±13	0.01
LDL-C (mg/dl)	108±38	116±23	NS
Apo A-I (mg/dl)	108±23	117±25	NS
Apo B (mg/dl)	111±26	103±17	NS
Apo E (mg/dl)	6.1±1.7	5.4±1.6	NS
Lp(a) (mg/dl)	28.5 (23.0)	26.5 (17.8)	NS
FBS (mg/dl)	109±36	111±23	NS
HbA1c (%)	6.7±1.5	6.6±1.4	NS

Values in parentheses are the median.

TG=triglyceride; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; FBS=fasting blood sugar. Explanation of the groups as in Table 1.

**Fig. 2** Median plasma homocysteine levels in the graft disease group and the no-graft disease group

Plasma homocysteine levels in the graft disease group were significantly higher than in the no-graft disease group (15.1 vs 10.6 nmol/ml, $p = 0.01$).

Explanation of the groups as in Table 1.

Table 2 に病変 (+) 群・(-) 群の 2 群に分けた血清脂質などの値を示した。HDL-C は病変 (+) 群で 37 ± 11 , 病変 (-) 群で 48 ± 13 mg/dl と病変 (+) 群で有意に低値を示した ($p = 0.01$)。その他の因子については 2 群間で有意差を認めなかった。

Homocysteine, 年齢, 術後経過年数, TC, HDL-C, Lp(a) を独立因子とし, SVG 病変を従属因子として多重ロジスティック解析を行ったところ, homocysteine 値の上昇が SVG 病変の独立した因子であった (**Table 3**)。

考 察

本研究では, CABG 後例において血中 homocysteine 値をグラフト病変別で検討すると, 病変 (+) 群で病変 (-) 群に比し有意に高値であり, 高 homocysteine 血症が SVG 病変の出現の一危険因子である可能性が示唆された。

CABG は冠動脈硬化症に対する有効な治療法の一つとして確立されているが, CABG 後の長期遠隔成績における問題点の一つとして SVG 病変の出現の問題が挙げられる。SVG の遠隔期開存率は, 報告により差

Table 3 Stepwise logistic regression analysis in 40 patients with saphenous vein graft disease as the dependent variable

Variables	Odds ratio	95% C.I.	p value
Homocysteine	1.21	1.03-1.43	0.02
HDL-C	0.95	0.88-1.02	0.11

$\chi^2=14.28$, $df=2$, $p=0.0008$ for the whole model.

Variables: homocysteine, HDL-C, age, period after CABG, TC, Lp(a).

C.I.=confidence interval.

はあるものの、平均開存率は、5年で70-80%、7年で60-80%、9年で40-60%である⁹⁻¹¹⁾。また、SVGは経年的に壁構造の病理組織学的変化が起こることが知られており¹²⁾、SVG病変はグラフトの開存率を低下させる重要な課題である。

近年、homocysteineが動脈硬化症の独立した危険因子であると報告されており、その機序として血管内皮細胞傷害、血小板凝集作用、凝固因子の活性化などが想定されている¹³⁻¹⁸⁾。しかしhomocysteineのSVG病変への影響は明らかにされていない。Eritslandら¹⁹⁾は、CABG後1年以内の早期におけるバイパスグラフト病変へのhomocysteine値の影響について報告しているが、それによるとhomocysteineは内胸動脈グラフト病変には影響しない。今回検討した症例は、SVG病変のみであり、また術後中期から遠隔期のものが多くEritslandらの報告例と異なるが、homocysteineが主に平滑筋増殖による内膜肥厚および粥状硬化に影響を与えている可能性が大きい。SVG病変の発生にかかわる因子は、通常の動脈硬化と同様に多因子性であり、高homocysteine血症のみがSVG病変の発生に関連しているとは考えにくい。新たな一因子として考慮していくべきものであろう。

Homocysteine以外の因子では、HDL-C値が通常の冠動脈硬化のみならず、SVGの内膜肥厚、アテローム硬化の発生とも負の相関を示すことが示唆された。

今回の検討では、症例数が少ないもののhomocysteine値とSVG病変との関連が示唆された。CABG後の血中homocysteineの測定は有用と思われる。今後、homocysteine値に影響を与えている葉酸、ビタミンB₆・B₁₂濃度の測定も含めて検討する必要がある^{20,21)}。また、近年homocysteineの再メチル化に関与する5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)

の遺伝子変異も血中homocysteine値と関連があり、MTHFR変異が冠動脈疾患と相関があると報告されている²²⁾。今後、冠動脈病変と同様、バイパスグラフト病変においても同酵素変異の検討が重要である。

本検討では、以下の点において限界がある。

第1に、今回の研究は断面調査のため、手術前後や経過期間中に2回以上測定した血中homocysteine値の変動についての検討は行っていない。しかし、今まで報告されている多くの断面調査や前向き研究においても1回の測定結果を用いている研究が多く^{4,19-21)}、また本研究での対象症例は、全例homocysteine値に影響を与えるような葉酸・ビタミン製剤を服用していないことを確認しており、各症例のhomocysteine値の経時的な大きな変動はないものと考えられた。今後前向き研究を行う際には、バイパス術前、術後早期および術後晩期の心臓カテーテル検査時など、複数回の採血を行い経時的変動について検討する必要がある。

第2には、バイパスグラフト病変の狭窄度を定量的冠動脈造影法(quantitative coronary angiography: QCA)により評価していないことである。定量的に評価した狭窄度とhomocysteine値との相関を検討するほうが、より客観的であると考えられるが、QCAを行う際には造影角度、カテーテルサイズなどを一定にする必要がある。しかし、本検討は後ろ向きな検討であるためこれらは可能ではなく、QCAにより正確に評価を行うのは困難で、むしろ、視覚法によるほうがより客観的であろう。よって本検討の狭窄度の評価は、homocysteine値などのデータを知らない複数の検者が視覚法により行った。

結 論

1) CABG後症例における血中homocysteine値は、低値に偏った非正規分布を呈し、中央値は11.9 nmol/mlであった。

2) 静脈グラフト病変の有無別で検討した血中homocysteine値は、グラフト病変(+)群で病変(-)群に比し有意に高値を示し、独立した因子と考えられた。

3) Homocysteine値以外では、HDL-Cがグラフト病変(+)群で有意に低値であった。

4) 多変量解析の結果、homocysteine値の上昇がSVG病変の独立した因子であった。

要 約

血中の homocysteine は、冠動脈疾患の独立した危険因子であると報告されているが、日本人での検討は少ない。また、冠動脈バイパス術 (CABG) 後例での報告も少なく、今回我々は、CABG 後慢性期において血中 homocysteine 値と伏在静脈グラフト病変との関連について検討した。

対象は CABG 後 1 年以上 13 年未満経過した 40 例 (平均年齢 65 ± 8 歳, 平均 CABG 後年数 6.1 ± 3.1 年) である。血中 homocysteine は高速液体クロマトグラフィー法にて測定した。Homocysteine 値のほか総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, リポプロテイン (a) なども測定し検討した。グラフト病変の有無は、狭窄度 50% 以上を有意として病変 (+) 群 (23 例), 病変 (-) 群 (17 例) に分けた。吻合部病変例と慢性腎不全症例は除外した。血中 homocysteine 値は、低値に偏った非正規分布を呈し、その中央値は 11.9 nmol/ml であった。血中 homocysteine 値は、病変 (+) 群で病変 (-) 群に比し有意に高値であった ($15.1 \text{ vs } 10.6 \text{ nmol/ml}$, $p = 0.01$)。血清脂質については、HDL コレステロールが病変 (+) 群で (-) 群に比し有意に低値であった ($37 \pm 11 \text{ vs } 48 \pm 13 \text{ mg/dl}$, $p = 0.01$)。多変量解析の結果、homocysteine 値の上昇が静脈グラフト病変の独立した因子であった。

血中 homocysteine 値は、静脈グラフト病変出現の有無に関与している可能性が示唆された。今後症例数を重ねた検討が必要である。

J Cardiol 1998; 32(6): 357-362

文 献

- McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; **56**: 111-128
- Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R, Fowler B, Grobe H, Schmidt H, Schweitzer L: The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; **37**: 1-31
- 青木菊麿: アミノ酸代謝異常症. *小児科* 1992; **33**: 1-9
- Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma total homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; **268**: 877-881
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LSC, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; **51**(Suppl IV): IV-5-IV-40
- Wilcken DEL, Gupta VJ: Sulfur containing amino acids in chronic renal failure with particular reference to homocysteine and cysteine-homocysteine mixer disulphide. *Eur J Clin Invest* 1979; **9**: 301-307
- Araki A, Sako Y: Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987; **422**: 43-52
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499-502
- 幕内晴朗, 成瀬好洋, 小林俊也, 山本 平, 後藤昌弘, 野中健史, 西山信一郎, 中西成元, 関 顕, 布施勝生, 細田泰之: 冠動脈バイパス手術 1,000 余例の遠隔成績の検討. *日胸外会誌* 1995; **43**: 699-701
- FitzGibbon GM, Leach AJ, Keon WJ, Burton JR, Kafka HP: Coronary bypass graft fate: Angiographic study of 1,179 vein grafts early, one year, and five years after operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; **91**: 773-778
- Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, Vaislic C, Grondin CM, Bourassa MG: Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: Sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. *Circulation* 1983; **68**: (Suppl II): II-1-II-7
- Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, Bourassa MG, Kwiterovich P Jr, Wacholder S, Sniderman A: The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous-vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: A study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984; **311**: 1329-1332
- Clarke R, Delay L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I: Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1149-1155
- Kang SS, Wong PWK, Cook HY, Norusis M, Messer JV: Protein-bound homocyst(e)ine: A possible risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1986; **77**: 1482-1486
- Starkebaum G, Harlan JM: Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986; **77**: 1370-1376
- McCully KS, Carvalho ACA: Homocysteine thiolactone, N-homocysteine thiolactonyl retinamide, and platelet

- aggregation. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987; **56**: 349-360
- 17) Rodgers GM, Kane WH: Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; **77**: 1909-1916
 - 18) Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 6369-6373
 - 19) Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Abdelnoor M, Gronseth K, Berg K, Malinow MR: Influence of serum lipoprotein(a) and homocyst(e)ine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1994; **74**: 1099-1102
 - 20) Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; **22**: 2693-2698
 - 21) Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J: Effects of vitamin B₁₂, folate, and vitamin B₆ supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995; **346**: 85-89
 - 22) Kang SS, Wong PWK, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991; **48**: 536-545