

冠動脈形成術を施行した急性心筋
梗塞と安定狭心症患者における血
清マロンジアルデヒド化低比重リ
ポ蛋白の変動

Changes in Serum Malondi- aldehyde-Modified Low-Density Lipoprotein in Patients With Acute Myocardial Infarction and Stable Angina Pectoris Treated by Coronary Angioplasty

荒木 勉
金谷 法忍^{*1}
清水 賢巳^{*2}
馬 淵 宏^{*2}
北山 道彦^{*3}
金光 政右^{*3}
竹 越 襄^{*3}

酸化ストレス研究グループ

Tsutomu ARAKI, MD
Hounin KANAYA, MD^{*1}
Masami SHIMIZU, MD^{*2}
Hiroshi MABUCHI, MD^{*2}
Michihiko KITAYAMA, MD^{*3}
Seiyu KANEMITSU, MD^{*3}
Noboru TAKEKOSHI, MD, FJCC^{*3}

Oxidative Stress Study Group

Abstract

Objectives. Serum malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (MDA-LDL) was measured as a marker of oxidative stress, and the changes in serum MDA-LDL compared in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris treated by percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA).

Methods. Forty-one patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris were admitted to our hospitals between January 2000 and June 2000. Direct PTCA was performed in 17 patients (MI group) and elective PTCA in 24 patients (AP group). Coronary angiography was performed in nine control subjects (control group). Serum MDA-LDL was measured in the peripheral venous blood before and immediately after procedures in each group (normal range 20 - 80 U/l).

Results. There were no significant differences in patient characteristics, except age, between the MI group and AP group. Serum MDA-LDL was elevated above the normal range before the procedure in both groups (MI group 104.7 ± 52.0 U/l, AP group 99.7 ± 42.8 U/l), and significantly decreased immediately after the procedure (MI group 61.3 ± 25.6 U/l, AP group 62.0 ± 29.6 U/l) but there were no significant differences between the two groups. Serum MDA-LDL was elevated before the procedure (99.3 ± 48.9 U/l) in the control group and significantly decreased immediately after the procedure (61.7 ± 26.2 U/l). However, these values did not differ from the values before and immediately after the procedure in the MI group and the AP group. The percentage changes in serum MDA-LDL before and immediately after the procedure were $-38 \pm 16\%$ in the MI group, $-37 \pm 17\%$ in the AP group and $-36 \pm 20\%$ in the control group, and there were no significant differences between the three groups.

Conclusions. No significant difference in the changes in serum MDA-LDL was observed between patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris treated by PTCA. However, anticoagulants may affect the MDA-LDL measurements directly, because similar changes in serum MDA-LDL were observed in control subjects after only coronary angiography.

J Cardiol 2001; 38(2): 55 - 60

済生会金沢病院 内科: 〒920-0353 石川県金沢市赤土町二13-6; ^{*1}石川県立中央病院 循環器内科, 石川; ^{*2}金沢大学医学部 第二内科, 石川; ^{*3}金沢医科大学 循環器内科, 石川

Department of Internal Medicine, Saiseikai Kanazawa Hospital, Ishikawa; ^{*1} Department of Cardiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Ishikawa; ^{*2} The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Ishikawa; ^{*3} Department of Cardiology, Kanazawa Medical University, Ishikawa

Address for correspondence: ARAKI T, MD, Department of Internal Medicine, Saiseikai Kanazawa Hospital, Akatsuchi-machi Ni 13-6, Kanazawa, Ishikawa 920-0353

Manuscript received February 13, 2001; revised March 27 and April 25, 2001; accepted April 26, 2001

Key Words

Myocardial infarction, treatment Angina pectoris Angioplasty
Lipoproteins, LDL(malondialdehyde-modified)

はじめに

近年、冠動脈疾患における酸化ストレスが注目されており、酸化低比重リポ蛋白(oxidized low-density lipoprotein: ox-LDL)やマロンジアルデヒド化低比重リポ蛋白(malondialdehyde-modified low-density lipoprotein: MDA-LDL)などがその指標として測定されている¹⁾。また冠動脈疾患に対する経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)時の酸化ストレスも注目されており^{2,3)}、本研究グループのFujiiら⁴⁾は、急性冠症候群患者と安定狭心症患者において、血漿 ox-LDL がPTCA直後に有意に上昇したと報告している。

今回我々は、血清MDA-LDLを酸化ストレスの指標として測定し、PTCAを施行した急性心筋梗塞と安定狭心症患者における血清MDA-LDLの変動を比較検討した。

対象と方法

2000年1月1日 - 6月30日に金沢医科大学循環器内科または金沢大学第二内科およびその関連病院に急性心筋梗塞または安定狭心症で入院し、PTCAの適応と判断され、直接PTCAが施行された急性心筋梗塞患者17例(心筋梗塞群)と待機的PTCAが施行された安定狭心症患者24例(狭心症群)を対象とした。心筋梗塞群では、発症24時間以内でThrombolysis in Myocardial Infarction分類grade 0または1の閉塞病変に対して通常のバルーンを用いてPTCAを施行し、全例でgrade 2または3の再灌流に成功した。狭心症群では、American Heart Association分類75%以上の狭窄病変に対して通常のバルーンを用いてPTCAを施行し、全例で25%以下の拡張に成功した。両群とも必要に応じてステントを留置した。

狭心症の疑いで入院し、待機的に冠動脈造影のみが施行された患者のうち、冠動脈に有意狭窄病変が認められなかった9例を対照群とした。

各群ともPTCAまたは冠動脈造影の開始前と終了直後に末梢静脈より採血し、血清MDA-LDLを測定した

(SRL, 正常値 20 - 80 U/l)^{5,6)}。また血清総コレステロール、中性脂肪、高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)コレステロールをPTCAまたは冠動脈造影の開始前に測定し、Friedewaldの式を用いてLDLコレステロールを算出した。

結果は平均±標準偏差で表した。各群間の比較には一元配置分散分析法を、各群のPTCAまたは冠動脈造影前後の比較には対応のあるt検定を用いた。また比率の検定には²検定またはFisherの直接法を、相関関係の検定にはPearsonの相関係数を用いた。いずれも $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果**1. 患者背景**

各群の患者背景をTable 1に示す。年齢は狭心症群で心筋梗塞群に比べて有意に高かったが、性別、冠危険因子、血清脂質値については3群間に有意差はなかった。冠動脈病変枝数、標的冠動脈、ステント留置についても心筋梗塞群と狭心症群の間に有意差はなかった。なお、心筋梗塞群では、胸痛出現から再灌流までは平均 9 ± 8 時間、血清クレアチンキナーゼ最高値は平均 $2,602 \pm 2,084$ U/lであった。また狭心症群では、バルーンインフレーション回数は平均 4 ± 2 回、総インフレーション時間は平均 182 ± 97 秒であった。

2. PTCA前の血清MDA-LDL値

PTCA前の血清MDA-LDL値は、心筋梗塞群 104.7 ± 52.0 U/l、狭心症群 99.7 ± 42.8 U/lといずれも高値を示したが、両群間に有意差はなかった。一方、対照群も 99.3 ± 48.9 U/lと高値を示し、心筋梗塞群、狭心症群との間で有意差は認められなかった(Fig. 1)。なお、血清MDA-LDLが正常値80 U/l以上の高値を示したのは、心筋梗塞群17例中10例(59%)、狭心症群24例中15例(63%)、対照群9例中4例(44%)であった。

一方、3群全体で血清MDA-LDL値と血清脂質値の相関関係を検討したところ、血清MDA-LDLは血清総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロールと

有意な正の相関を示した (Fig. 2). なお, 血清 MDA-LDL 値と年齢, 性別, 高血圧および糖尿病の有無, 冠動脈病変枝数, 標的冠動脈, 胸痛出現から再灌流までの時間との間には明らかな関連は認められなかった.

3. PTCA 後の血清 MDA-LDL 値の変動

PTCA 直後の血清 MDA-LDL 値は, 心筋梗塞群 61.3 ± 25.6 U/l, 狭心症群 62.0 ± 29.6 U/l といずれも PTCA 前に比べて有意に低下したが, 両群間に有意差はなかった. 一方, 対照群も 61.7 ± 26.2 U/l と冠動脈造影前に比べて有意に低下し, 心筋梗塞群, 狭心症群との間で有意差は認められなかった (Fig. 1). PTCA または冠動脈造影前の血清 MDA-LDL 値を基準にした直後の変化率は, 心筋梗塞群 - $38 \pm 16\%$, 狭心症群 - $37 \pm 17\%$, 対照群 - $36 \pm 20\%$ で, 3 群間に有意差は認められなかった. なお, 血清 MDA-LDL 値の変動とステント留置, 血清クレアチンキナーゼ最高値, バルーンインフレーション回数, 総インフレーション時間との間には明らかな関連は認められなかった.

考 案

1. 酸化ストレスの指標としての MDA-LDL

一般に LDL の酸化は血管壁内で起こるとされているが, 冠動脈疾患 (急性心筋梗塞, 不安定狭心症, 安

Table 1 Patient characteristics

	MI group (n = 17)	AP group (n = 24)	Control group (n = 9)
Age (yr)	56 ± 11	70 ± 9*	62 ± 17
Sex (male/female)	15/2	15/9	7/2
Risk factors			
Hypertension	7	16	3
Diabetes mellitus	3	14	2
Hyperlipidemia	11	14	3
Serum lipids			
TC (mg/dl)	208 ± 44	198 ± 36	202 ± 15
TG (mg/dl)	139 ± 78	154 ± 65	113 ± 33
HDL-C (mg/dl)	47 ± 13	48 ± 14	52 ± 13
LDL-C (mg/dl)	125 ± 35	119 ± 26	128 ± 19
Diseased vessels			
Single	8	8	
Double	8	14	
Triple	1	2	
Target vessel			
LAD	6	6	
LCX	6	11	
RCA	5	7	
Stent implantation	7	15	

Continuous values are mean ± SD. * $p < 0.005$ vs MI group.

MI = acute myocardial infarction; AP = stable angina pectoris; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery.

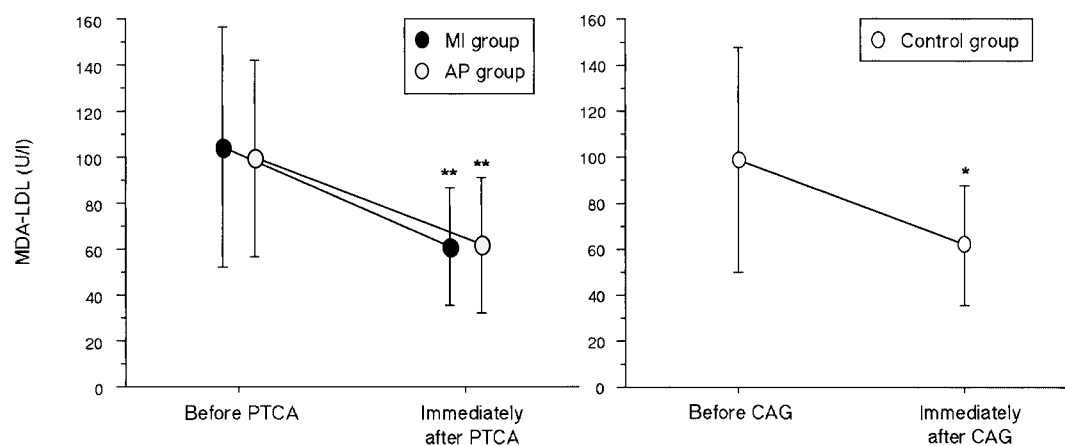


Fig. 1 Changes in serum MDA-LDL level

Serum MDA-LDL level significantly decreased immediately after the procedure compared with before the procedure, but there were no significant differences between the three groups.

* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ vs before procedure.

MDA-LDL = malondialdehyde-modified low-density lipoprotein; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; CAG = coronary angiography. Other abbreviations as in Table 1.

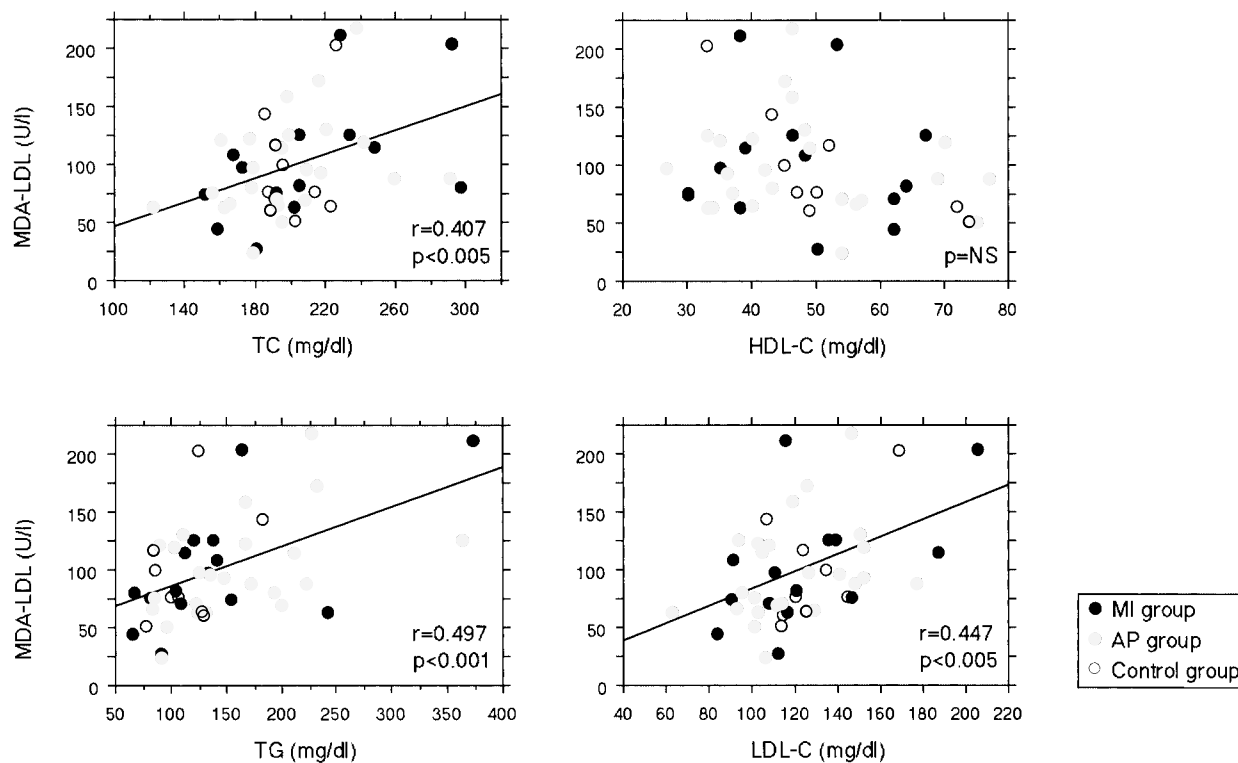


Fig. 2 Correlation between serum MDA-LDL and serum lipid levels

Serum MDA-LDL level correlated significantly with TC, TG and LDL-C level. Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

定狭心症)患者では健常者に比べて血中 ox-LDL が有意に高値であったと報告されており¹⁾, ox-LDL 値が病態により変動することは明らかとなっている。近年, ox-LDL の一種である MDA-LDL の血中濃度を測定することが可能になったが^{5,6)}, Holvoet ら¹⁾は, 急性心筋梗塞患者や不安定狭心症患者では安定狭心症患者や健常者に比べて血中 MDA-LDL が有意に高値であったと報告しており, MDA-LDL 高値は急性冠症候群患者におけるプラークの不安定性を示唆するものと考えている。

しかしながら今回の検討では, 各手技前の血清 MDA-LDL 値に心筋梗塞群, 狭心症群, 対照群の間で有意差は認められなかった。一方で血清 MDA-LDL 値は血清脂質値(総コレステロール, 中性脂肪, LDL コレステロール)と有意な相関を示した。これらの結果から, Holvoet らの主張とは異なり, 血清 MDA-LDL 値は冠動脈疾患の病型よりもむしろ血清脂質値に強く影響されるのではないかと, つまり, 血清脂質が高値であれば, 心筋梗塞群, 狭心症群, 対照群にかかわらず,

血清 MDA-LDL も高値となるのではないかと考えられた。

2. PTCA 時の酸化ストレス

急性心筋梗塞に対する PTCA 時には酸素由来のフリーラジカル(スーパーオキシドなど)が発生するとされているが⁷⁾, より短時間の虚血・再灌流モデルである安定狭心症に対する PTCA 時にも, 一過性にフリーラジカルが発生していることが証明されている⁸⁾。このフリーラジカルによる酸化ストレスをマロンジアルデヒドや ox-LDL などを指標にして間接的に評価しようとした試みがいくつか報告されている。Grech ら²⁾は, 直接 PTCA を施行した急性心筋梗塞患者において, 血清マロンジアルデヒドが PTCA 直後から 3 時間後まで低下傾向を示したと報告している。また Rajakumar ら³⁾は, 待機的 PTCA を施行した安定狭心症患者において, 血漿マロンジアルデヒドが PTCA 5 分後には変化なく, 60 分後に有意に低下したと報告している。一方, 本研究グループの Fujii ら⁴⁾は, 急性冠症候群患

者，安定狭心症患者とともに，血漿 ox-LDL が PTCA 直後に有意に上昇したと報告している．このように PTCA 時の酸化ストレスに対する各指標の変動様式についてはいまだ不明な点が多く，とくに血清 MDA-LDL の変動については検討されていない．

今回我々は，PTCA により血清 MDA-LDL はどのように変動するのか，また急性心筋梗塞と安定狭心症では血清 MDA-LDL の変動に違いがあるのかについて検討した．その結果，血清 MDA-LDL は心筋梗塞群，狭心症群ともに PTCA 後に有意に低下したが，両群間に有意差は認められなかった．ただし，冠動脈造影のみを施行した対照群においても同程度に低下していることから，疾患(急性心筋梗塞，安定狭心症)や手技(PTCA，冠動脈造影)に関係なく，抗凝固剤(ヘパリン)が MDA-LDL の測定値に直接影響を及ぼした可能性が推定された．一方，点滴や造影剤による希釈の影響も考えられたが，MDA-LDL と同時に測定したヘマトクリットで補正しても有意に低下しており，希釈の影響は少ないと判断した．

PTCA 時の酸化ストレスに関する研究は，抗酸化物質の前投与という治療に結びつくうえで非常に重要であるが⁹⁾，PTCA 時の酸化ストレスを鋭敏に反映する指標はいまだ確立されていない．本研究グループの Fujii らが血漿 ox-LDL を指標としたのに対して，今回我々は，よりプラークの不安定性を示唆すると考えられている血清 MDA-LDL を指標としたが，PTCA を施行した急性心筋梗塞患者と安定狭心症患者，冠動脈造影のみを施行した対照患者との間に有意差は認められず，疾患や手技による相違を明らかにすることはできなかった．今回の検討は当初の目的についてはネガティブスタディとなったが，血清 MDA-LDL 値は冠動脈疾患の病型よりも血清脂質値に強く影響され，また抗凝固剤に直接影響される可能性があることから，PTCA 時の酸化ストレスの指標としては不適當ではないかと考えられた．

3. 本研究の限界

症例数が少ない．また，血清 MDA-LDL の測定に関して，1)再灌流あるいはバルーンインフレーション直後の採血ではない，2)冠静脈からの採血ではない，3)抗凝固剤が直接影響を及ぼした可能性がある，などの問題点がある．とくに，抗凝固剤の影響については，血清と血漿で MDA-LDL 値に大きな違いがないかを検討する予定である．

結 論

PTCA を施行した急性心筋梗塞と安定狭心症患者における血清 MDA-LDL の変動を比較検討した．その結果，血清 MDA-LDL は心筋梗塞群，狭心症群ともに PTCA 後に有意に低下したが，両群間に有意差は認められなかった．ただし，冠動脈造影のみを施行した対照群においても同程度に低下していることから，抗凝固剤が MDA-LDL の測定値に直接影響を及ぼした可能性が推定された．

酸化ストレス研究グループ

石川県

金沢医科大学循環器内科: 竹越 襄, 金光政右, 北山道彦
金沢大学医学部第二内科: 馬淵 宏, 清水賢巳, 井野秀一
辰口芳珠記念病院内科: 森 清男
北陸病院内科: 追分久憲
小松市民病院内科: 上田幸生, 原城達夫, 大江康太郎
石川県立中央病院循環器内科: 金谷法忍, 山崎 司
金沢循環器病院内科: 名村正伸, 土谷武嗣, 藤井浩之
恵寿総合病院循環器内科: 堀田祐紀
加賀中央病院内科: 北 義人
金沢社会保険病院内科: 源 雅弘, 松山 徹
済生会金沢病院内科: 荒木 勉, 伊藤英樹

富山県

厚生連高岡病院内科: 清水邦芳, 橋爪清盛, 木山 優
富山赤十字病院内科: 新田 裕
氷見市民病院内科: 三澤克史, 永田 満
新湊市民病院内科: 寺井英伸

福井県

福井県立病院内科: 平井淳一
福井循環器病院内科: 水野清雄, 新井芳行

要 約

目 的: 血清マロンジアルデヒド化低比重リポ蛋白(MDA-LDL)を酸化ストレスの指標として測定し, 経皮的冠動脈形成術(PTCA)を施行した急性心筋梗塞と安定狭心症患者における血清MDA-LDLの変動を比較検討した.

方 法: 2000年1月1日 - 6月30日に金沢医科大学循環器内科または金沢大学第二内科およびその関連病院に急性心筋梗塞または安定狭心症で入院し, 直接PTCAが施行された急性心筋梗塞患者17例(心筋梗塞群)と待機的PTCAが施行された安定狭心症患者24例(狭心症群)を対象とした. 待機的に冠動脈造影のみが施行された9例を対照群とした. 各群ともPTCAまたは冠動脈造影の開始前と終了直後に末梢静脈より採血し, 血清MDA-LDLを測定した(正常値20-80U/l).

結 果: 心筋梗塞群と狭心症群において, 年齢以外の患者背景に有意差はなかった. 両群ともに, 血清MDA-LDLはPTCA前に高値を示し(心筋梗塞群 104.7 ± 52.0 U/l, 狭心症群 99.7 ± 42.8 U/l), 直後は前に比べて有意に低下したが(心筋梗塞群 61.3 ± 25.6 U/l, 狭心症群 62.0 ± 29.6 U/l), いずれも両群間に有意差はなかった. 一方, 対照群においても, 血清MDA-LDLは冠動脈造影前に高値(99.3 ± 48.9 U/l), 直後は前に比べて有意に低下(61.7 ± 26.2 U/l)という変動を示し, いずれの値も心筋梗塞群, 狭心症群と有意差はなかった. 各手技前の血清MDA-LDL値を基準にした直後の変化率は, 心筋梗塞群 - $38 \pm 16\%$, 狭心症群 - $37 \pm 17\%$, 対照群 - $36 \pm 20\%$ で, 3群間に有意差は認められなかった.

結 論: PTCAを施行した急性心筋梗塞と安定狭心症患者における血清MDA-LDLの変動を比較したが, 両疾患の間に明らかな相違は認められなかった. ただし, 冠動脈造影のみを施行した対照患者においても同様の変動を示していることから, 抗凝固剤がMDA-LDLの測定値に直接影響を及ぼした可能性が推定された.

J Cardiol 2001; 38(2): 55 - 60

文 献

- 1) Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D: Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998; **98**: 1487 - 1494
- 2) Grech ED, Bellamy CM, Jackson MJ, Muirhead RA, Faragher EB, Ramsdale DR: Free-radical activity after coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; **127**: 1443 - 1449
- 3) Rajakumar ARJ, Prasad K, Mantha SV, Khouri M, Raney B: Protection of coronary angioplasty-induced oxidative stress by Isovue used during angioplasty. *Can J Cardiol* 1999; **15**: 989 - 998
- 4) Fujii H, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Yasuda T, Fujino N, Mabuchi T, Mabuchi H, Michishita I, Genda A: Acute increases in plasma oxidized low-density lipoprotein immediately after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 102 - 103
- 5) Kotani K, Maekawa M, Kanno T, Kondo A, Toda N, Manabe M: Distribution of immunoreactive malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in human serum. *Biochim Biophys Acta* 1994; **1215**: 121 - 125
- 6) Kotani K, Kondo A, Manabe M, Maekawa M, Kanno T: Determination of malondialdehyde-modified LDL (MDA-LDL) and its potential usefulness. *Jpn J Clin Pathol* 1997; **45**: 47 - 54 (in Jpn with Eng abstr)
- 7) Grech ED, Dodd NJ, Jackson MJ, Morrison WL, Faragher EB, Ramsdale DR: Evidence for free radical generation after percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; **77**: 122 - 127
- 8) Coghlan JG, Flitter WD, Holley AE, Norell M, Mitchell AG, Ilesley CD, Slater TF: Detection of free radicals and cholesterol hydroperoxides in blood taken from the coronary sinus of man during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Free Radic Res Commun* 1991; **14**: 409 - 417
- 9) Guan W, Osanai T, Kamada T, Ishizaka H, Hanada H, Okumura K: Time course of free radical production after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction and the effect of vitamin C. *Jpn Circ J* 1999; **63**: 924 - 928