

# 冠動脈造影所見に基づく冠動脈硬化度と中間比重リポ蛋白との関連について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8793">http://hdl.handle.net/2297/8793</a>

## 冠動脈造影所見に基づく冠動脈硬化度と 中間比重リポ蛋白との関連について

金沢大学医学部第2内科学教室 (指導: 竹田 亮祐教授)

多々見 良三

(昭和54年9月29日受付)

本稿の要旨の一部は、第10回および第11回日本動脈硬化学会にて発表した。

冠動脈硬化症の発生および進展に血清脂質およびリポ蛋白は中心的役割を演じている<sup>1)-7)</sup>。血清脂質はリポ蛋白として存在し、各々のリポ蛋白の役割が異なることが知られている<sup>5)</sup>。従って、冠動脈硬化症に及ぼす脂質の影響を検討する場合、単に血清コレステロール、血清トリグリセライドを測定するよりも、リポ蛋白を測定し検討した方がより適切である。血清脂質は主に5つの分画に分けられる<sup>8)</sup>。すなわち、カイロミクロン、超低比重リポ蛋白 (Very Low Density Lipoprotein; VLDL)、中間比重リポ蛋白 (Intermediate Density Lipoprotein; IDL)、低比重リポ蛋白 (Low Density Lipoprotein; LDL) および高比重リポ蛋白 (High Density Lipoprotein; HDL) である。近年、冠動脈硬化症に対して HDL は抑制的に LDL は促進的に働くとの実験的および疫学的研究が多数報告されているが<sup>13)5)6)</sup>、VLDL については未だに一定した見解がなく<sup>9)10)</sup>、IDL についてはほとんど検討されていない。1956年、Gofmanらは<sup>11)</sup>は Sf (Svedberg flotation rate) 20-100 および Sf 12-20 (IDL) のリポ蛋白が心筋硬塞の発症に先行して増加していると述べたが、彼らの報告以来、IDL と冠動脈硬化症との検討は皆無といってよい。IDL に動脈硬化促進作用があることは、Ⅲ型高脂血症で比較的早期に冠動脈および末梢動脈の硬化所見がみられる<sup>12)13)</sup>ことより推測されている。

本研究では冠動脈硬化の程度をより適切に評価するために主要冠動脈を15区画に分けて選択的冠動脈造影所見に基づき、冠動脈硬化指数を算出し、IDL および VLDL 分画の組成の変化の冠動脈硬化症に及ぼす

影響について冠動脈造影を施行した182人の患者を対象として検討した。

### 対 象

対象は虚血性心疾患の精査の目的で金沢大学第2内科に入院した患者で、選択的冠動脈造影を施行しえた連続182例である。甲状腺、肝および腎疾患を合併するものや、脂質代謝に影響を及ぼす薬剤を服用するものは対象から除外した。冠動脈造影にて冠動脈硬化所見を認めなかった82例のうち、弁膜疾患、心筋症はそれぞれ、4例、18例であった。

### 方 法

#### I. 血清脂質および各リポ蛋白分画の脂質測定

採血は入院後数日以内に、12時間以上絶食後早朝空腹時に行った。各リポ蛋白分画の分離は Havel らの方法<sup>14)</sup>に従い、超遠心法にて行った。まず血清2mlをセルロースナイトレートチューブに入れ、さらに0.01% EDTA-Na<sub>2</sub>を含む比重1.006のNaCl液3mlを重層した後、Beckman L5-50. SW50.1 rotorで15°C、105,000gで20時間遠心後、上層1mlを採取し、超低比重リポ蛋白 (VLDL) 分画を得た。次に下層4mlにNaClを加え、比重1.019とし、比重1.019のNaCl液1mlを重層した後、15°C、114,000gで20時間遠心後上層1mlを採取し、中間比重リポ蛋白 (IDL) 分画を得た。さらに下層4mlにNaClを加え比重1.063とし、比重1.063のNaCl液1mlを重層し、15°C、114,000gで20時間遠心後上層1mlを採取し、低比重リポ蛋白 (LDL) 分画を得た。下層は高比重リポ蛋白 (HDL) 分画とした。全血清および各リポ蛋白分画

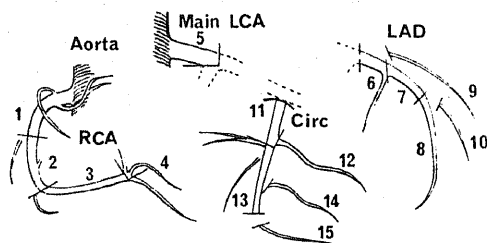
Relationship Between Intermediate Density Lipoprotein and the Degree of Angiographically Determined Coronary Artery Disease. **Ryozo Tatami** The Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

中のコレステロール (Chol) は酵素法<sup>15)</sup>, トリグリセライド (TG) は Fletcher 法<sup>16)</sup>にて測定した。

## II. 冠動脈造影法および冠動脈硬化指数(CAI)の算出法

冠動脈造影法は経大腿動脈的にカテーテルを挿入する Judkins の方法<sup>17)</sup>で行った。左右冠動脈に選択的にカテーテルを挿入後、4~8 cc の Urografin (76%) を注入し、第1斜位および第2斜位を含め、種々の角度で35 mm シネフィルムを用いて撮影した。得られたフィルムは Tagarno プロジェクターで投影し、個々の病変の部位および狭窄度を2人の専門医が判定した。冠動脈を American Heart Association Grading Committee (Fig. 1) の分類<sup>18)</sup>に従い15区画に分け各区画に Score をつけて、それらの Score の総和より冠動脈硬化指数 (CAI) を求め、冠動脈硬化の重症度を表わす指標とした。各分画の狭窄度を5段階で表現した。全く狭窄を認めないものを grade 0, 25%未満であるが有意の狭窄を認めるものを grade 1, 25%以上50%未満の狭窄を grade 2, 50%以上75%未満の狭窄を grade 3, 75%以上の狭窄を grade 4 とした。従って、この基準での理論的最高値は  $4 \times 15 = 60$  であるが、今回の検討での最高値は32であった。

### CORONARY ARTERIOGRAM



### CORONARY ATHEROSCLEROSIS INDEX (CAI)

Grade 0	: no significant stenosis
Grade 1	: less than 25 % stenosis
Grade 2	: 25 - 49 % stenosis
Grade 3	: 50 - 74 % stenosis
Grade 4	: 75% or more stenosis

Fig. 1 Coronary arteriogram and coronary atherosclerosis index defined by the classification of American Heart Association Grading Committee

LCA: Left Coronary Artery Circ: Left Circumflex Coronary Artery LAD: Left Anterior Descending Artery RCA: Right Coronary Artery

### III. 脂質以外の危険因子の検討

脂質以外の危険因子として次の6つの因子を検討した。〔1〕年令, 〔2〕性, 〔3〕肥満: 肥満度を体重 (kg) / 0.9 × (身長 (cm) - 100) で算出し、15%以上を肥満とした。〔4〕耐糖能: 50g 経口糖負荷試験を施行し、日本糖尿病学会の勧告値より<sup>19)</sup>境界型および糖尿病型を耐糖能異常とした。〔5〕高血圧: 収縮期血圧 160 mm Hg 以上あるいは拡張期血圧 95 mm Hg 以上を高血圧とした。〔6〕喫煙: 1日10本以上の紙巻きタバコを吸うものを喫煙者とした。さらにコンピューターを用い、CAI と脂質以外の危険因子との相関を検討するために、表1に示すように各因子を段階的に数字で表現した。

### IV. データー分析

冠動脈硬化症の危険因子は多数あり、各因子間での相互の影響もみられるため、そのデーター解析には十分な配慮が必要である。そのため、今回の検討では、種々の統計学的処理を施行した<sup>20)</sup>。X<sup>2</sup> 検定の他に Student's t test (分散が等しい場合), Welch's t test (分散が等しくない場合)を用い、標本が正規分布を示さない可能性が考えられる場合は、ノンパラメトリック法である Mann-Whitney test および Kruskal-Wallis test も併用した。さらに CAI と各危険因子との相関を検討するためにコンピューターを用い重回帰分析を行った<sup>21)</sup>。この分析では CAI は、 $CAI = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0$  ( $x_n$ : 各危険因子の Coded Values,  $a_n$ :  $x_n$  の部分係数,  $a_0$ : 定数項) として表現され、相関係数が最も小さい因子より除外され、最終的に  $a_n$  が  $P < 0.05$  で有意の係数と判定された因子が significant and independent variable である。

### 成 績

#### I. 臨床像

冠動脈硬化症を有する群 (C群) の平均年令は 50.9 ± 9.9 才で、有しない群 (N群) の 46.6 ± 11.4 才に比し有意 ( $P < 0.01$ ) に高値であった。男女別で検討すると男性では C群 51.8 ± 8.9 才, N群 47.9 ± 12.0 才で C群が有意 ( $P < 0.05$ ) に高値であったが、女性では C群, N群 それぞれ、45.2 ± 13.7 才, 44.1 ± 9.6 才で有意差を認めなかった。喫煙者は C群, N群 それぞれ 77.0%, 53.6% で有意差を認めなかった。肥満は C群, N群 それぞれ 24.5%, 20.9% で有意差はなかった。耐糖能異常 (C群 42.0%, N群 34.1%), 高血圧 (C群 28.0%, N群 20.7%) も両群で有意差はみられなかった。以上のように C群では脂質以外の危険因子の合併が多い傾向がみられたが、

年齢のみに両群で有意差を認めた。Ⅲ型高脂血症を1例に認めた。

Ⅱ. CAIに基づき分類した4群における平均年齢、血清脂質およびリポ蛋白

全症例の検討(表2A)で血清CholはA群よりB群, B群よりC群, C群よりD群と段階的に増加し, B, C, D, 群はA群に比し有意(それぞれ  $P < 0.05, P < 0.05, P < 0.01$ )に, D群はA, B, C群に比し有意(それぞれ  $P < 0.01, P < 0.01, P$

$< 0.05$ )に高値であった。A, B, C, D群間の差はKruskal-Wallis testで有意( $H = 26.33 : P < 0.01$ )であった。VLDL-CholはA群に比しB, C, D群で有意(すべて  $P < 0.05$ )に高値であったが, B, C, D群間で有意差を認めなかった。しかし, Kruskal-Wallis testではVLDL-Cholの4群間の差は有意( $H = 15.96 : P < 0.01$ )であった。IDL-CholとLDL-CholはA群より段階的に増加し, C, D群はA群に比し有意に(それぞれ  $P < 0.05, P < 0.01$ )高値であっ

Table 1. Nonlipid variables and coded values of variables used to examine the relationship between CAI and nonlipid risk factors

Variables	Coded Values of Variables
1. Age	Years
2. Sex	0 Female 1 Male
3. Relative Body Weight (%)	0 <15% 1 15-25% 2 26-35% 3 $\geq 36\%$
4. Glucose Tolerance	0 Normal 1 Borderline 2 Diabetic
5. Hypertension	0 SBP < 160mmHg and DBP < 95mmHg 1 SBP $\geq 160$ mmHg and/or DBP $\geq 95$ mmHg 2 SBP $\geq 200$ mmHg and DBP $\geq 110$ mmHg
6. Smoking	0 No Smoking 1 <20 Cigarettes 2 20-40 Cigarettes 3 >40 Cigarettes per day

Table 2A. Mean age, serum lipid and lipoprotein lipid levels of the total patients

	Group A (n:82) (CAI = 0)	Group B (n:38) (CAI < 5)	Group C (n:33) (5 $\leq$ CAI < 10)	Group D (n:29) (CAI $\leq$ 10)
Age	46.3 $\pm$ 11.5	50.9 $\pm$ 9.5	51.9 $\pm$ 9.6	51.3 $\pm$ 9.1
Whole-Chol	177.6 $\pm$ 39.5	193.4 $\pm$ 39.9	215.6 $\pm$ 89.9	250.9 $\pm$ 83.6
VLDL-Chol	13.6 $\pm$ 9.5	22.4 $\pm$ 18.7	22.3 $\pm$ 20.1	22.3 $\pm$ 16.8
IDL-Chol	10.1 $\pm$ 6.2	11.4 $\pm$ 6.9	15.3 $\pm$ 11.9	18.1 $\pm$ 11.2
LDL-Chol	93.0 $\pm$ 30.8	98.8 $\pm$ 23.8	110.3 $\pm$ 41.3	147.1 $\pm$ 66.8
HDL-Chol	51.4 $\pm$ 12.8	48.5 $\pm$ 13.5	45.7 $\pm$ 9.8	45.7 $\pm$ 8.6
Whole-TG	115.6 $\pm$ 53.8	149.5 $\pm$ 67.5	136.1 $\pm$ 71.6	138.4 $\pm$ 62.1

Mean  $\pm$  SD mg/dl

た. IDL-Chol, LDL-CholのA, B, C, D群間の差はKruskal-Wallis testで有意(それぞれ  $H = 16.88: P < 0.01$ ,  $H = 19.36: P < 0.01$ )であった. HDL-CholはA群に比しC, D群で有意(ともに  $P < 0.05$ )に低値であったがKruskal-Wallis testでは有意差を認めなかった. 血清TGはA群に比しB, D群で有意(ともに  $P < 0.05$ )に高値で, Kruskal-Wallis testで4群間の差は有意であった( $H = 9.71: P < 0.05$ ). 男性(表2B)では, 血清CholはA群に比し, B, D群で有意(それぞれ  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )に高値でD群はA, B, C群に比し有意(それぞれ  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )に高値であった. 血清Cholの4群間の差はKruskal-Wallis testで有意( $H = 18.15: P < 0.01$ )であった. VLDL-CholはB, C, D群がA群に比し有意(すべて  $P < 0.05$ )に高値であったが, B, C, D群間で有意差を認めなかった. VLDL-Cholの4群間の差は有意( $H = 13.55: P < 0.01$ )であった. IDL-

CholとLDL-CholはA群よりB群, B群よりC群, C群よりD群と連続的に増加し, D群はA, B群に比し有意(それぞれ  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )に高値でKruskal-Wallis testでIDL-Chol, LDL-Cholの4群間の差は有意(それぞれ  $H = 14.55: P < 0.01$ ,  $H = 10.76: P < 0.05$ )であった. HDL-Cholには4群間で有意差を認めなかった. 血清TGはB, D群でA群に比し有意(ともに  $P < 0.05$ )に高値であったがKruskal-Wallis testでは有意差を認めなかった. 女性(表2C)でも, 全症例および男性と同様の傾向がみられたが, B, C, D群の人数が少なく, 統計処理は充分できなかった. 女性のD群の血清CholおよびLDL-Cholは男性のD群に比し著明に高値であったが, 女性のD群の5例のうち4例がヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症であった.

### Ⅲ. CAIと血清脂質, リポ蛋白および脂質以外の危険因子との相関

全症例および男性(表3A)でCAIは血清

Table 2B. Mean age, serum lipid and lipoprotein lipid levels of the male patients

	Group A (n:56) (CAI = 0)	Group B (n:35) (CAI < 5)	Group C (n:28) (5 ≤ CAI < 10)	Group D (n:24) (CAI ≤ 10)
Age	47.3 ± 12.2	52.2 ± 8.3	52.9 ± 8.9	51.3 ± 8.6
Whole-Chol	175.7 ± 42.2	194.3 ± 40.9	187.1 ± 47.6	226.9 ± 55.9
VLDL-Chol	13.2 ± 9.5	23.0 ± 19.0	18.6 ± 11.3	22.5 ± 17.9
IDL-Chol	9.2 ± 5.2	11.6 ± 7.0	11.9 ± 6.4	16.5 ± 9.4
LDL-Chol	92.7 ± 34.3	99.1 ± 24.0	108.8 ± 41.4	127.6 ± 47.2
HDL-Chol	49.2 ± 11.4	47.8 ± 13.6	45.6 ± 9.7	44.6 ± 8.4
Whole-TG	116.2 ± 57.0	149.5 ± 69.6	131.8 ± 61.9	139.7 ± 66.0

Mean ± SD mg/dl

Table 2C. Mean age, serum lipid and lipoprotein lipid levels of the female patients

	Group A (n:26) (CAI = 0)	Group B (n:3) (CAI < 5)	Group C (n:5) (5 ≤ CAI < 10)	Group D (n:5) (CAI ≤ 10)
Age	44.1 ± 9.6	35.7 ± 10.6	46.6 ± 12.7	51.8 ± 12.4
Whole-Chol	181.8 ± 32.7	183.3 ± 28.1	257.0 ± 32.5	361.4 ± 99.8
VLDL-Chol	14.4 ± 9.9	11.5 ± 7.7	36.8 ± 31.0	21.4 ± 11.4
IDL-Chol	12.2 ± 7.7	7.0 ± 1.4	33.2 ± 18.7	25.6 ± 16.9
LDL-Chol	93.5 ± 22.4	94.5 ± 26.1	118.4 ± 44.6	240.8 ± 71.9
HDL-Chol	56.0 ± 14.4	58.0 ± 9.8	46.6 ± 11.6	50.8 ± 8.5
Whole-TG	114.4 ± 47.3	117.0 ± 26.1	192.4 ± 127.5	132.8 ± 46.3

Mean ± SD mg/dl

Chol, VLDL - Chol, IDL - Chol, LDL - Chol と有意の正の相関 (それぞれ  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ) を HDL - Chol とは負の相関 ( $P < 0.01$ ) を示したが、女性では CAI と血清 Chol, IDL - Chol, LDL - Chol の間に有意の正の相関 (すべて  $P < 0.01$ ) がみられたが、VLDL - Chol, HDL - Chol との間には相関がみられなかった、脂質以外の因子と CAI (表 3B) は全症例では年齢、耐糖能、喫煙と有意の正の相関 (すべて  $P < 0.05$ ) を

示し、男性では、年齢および喫煙と正の相関を示す傾向がみられ、女性では喫煙との間に有意の正の相関 ( $P < 0.05$ ) を認めた。

#### IV. 血清脂質、リポ蛋白および脂質以外の因子間の相関

IDL - Chol と血清脂質、他のリポ蛋白および脂質以外の因子との相関を検討した。全症例 (表 4A) で IDL - Chol は血清 Chol, VLDL - Chol, LDL - Chol, 血清 TG と有意の正の相関 (すべて  $P < 0.01$ ) を認めた。

Table 3A. Correlation coefficients between CAI and serum lipid and lipoprotein lipid concentrations on univariate analyses

CAI	Whole-Chol	VLDL-Chol	IDL-Chol	LDL-Chol	HDL-Chol	Whole-TG
Men	0.335 <sup>a</sup>	0.200 <sup>b</sup>	0.304 <sup>a</sup>	0.390 <sup>a</sup>	-0.281 <sup>a</sup>	0.010
Women	0.800 <sup>a</sup>	0.277	0.427 <sup>a</sup>	0.847 <sup>a</sup>	-0.148	0.178
Total Patients	0.457 <sup>a</sup>	0.182 <sup>b</sup>	0.324 <sup>a</sup>	0.523 <sup>a</sup>	-0.256 <sup>a</sup>	0.121

a :  $p < 0.01$

b :  $p < 0.05$

Table 3B. Correlation coefficients between CAI and non-lipid risk factors on univariate analyses

CAI	Age	Sex	Obesity	Glucose Intolerance	Hyper-tension	Smoking
Men	0.144	-	0.092	0.109	0.062	0.145
Women	0.273	-	0.198	0.306	0.057	0.405 <sup>b</sup>
Total Patients	0.184 <sup>b</sup>	0.005	0.116	0.158 <sup>b</sup>	0.037	0.189 <sup>b</sup>

b :  $p < 0.05$

Table 4A. Correlation coefficients among serum lipid and lipoprotein lipid concentrations of the total patients

Variable No.	Datum	Variable					
		Whole-Chol	VLDL-Chol	IDL-Chol	LDL-Chol	HDL-Chol	Whole-TG
1.	Whole-Chol						
2.	VLDL-Chol	0.423 <sup>a</sup>					
3.	IDL-Chol	0.657 <sup>a</sup>	0.575 <sup>a</sup>				
4.	LDL-Chol	0.912 <sup>a</sup>	0.122	0.313 <sup>a</sup>			
5.	HDL-Chol	0.100	-0.107	-0.009	-0.021		
6.	Whole-TG	0.358 <sup>a</sup>	0.899 <sup>a</sup>	0.407 <sup>a</sup>	0.061	-0.030	
7.	VLDL-TG	0.259 <sup>a</sup>	0.863 <sup>a</sup>	0.277 <sup>a</sup>	-0.001	-0.107	0.966 <sup>a</sup>

a :  $p < 0.01$

<0.01) を示したが HDL - Chol との間には相関を認めなかった. 男性(表 4B)で, 全症例と同様に, IDL - Chol は血清 Chol, VLDL - Chol, LDL - Chol, 血清 TG と有意の正の相関(すべて  $P < 0.01$ ) を示し, HDL - Chol との相関はみられなかった. 女性(表 4C)では, IDL - Chol と血清 Chol, VLDL - Chol, LDL - Chol との間には正の相関(すべて  $P$

<0.01) がみられたが, HDL - Chol, 血清 TG, VLDL - TG との相関は認められなかった. 脂質以外の因子では, IDL - Chol は, 全症例(表 5A)で耐糖能と正の相関( $P < 0.05$ )を示し, 男性(表 5B)では喫煙, 耐糖能と正の相関( $P < 0.05$ )女性(表 5C)では高血圧と正の相関( $P < 0.05$ )を示した.

Table 4B. Correlation coefficients among serum lipid and lipoprotein lipid concentrations of the male patients

Variable No.	Datum	Variable					
		Whole-Chol	VLDL-Chol	IDL-Chol	LDL-Chol	HDL-Chol	Whole-TG
1.	Whole-Chol						
2.	VLDL-Chol	0.488 <sup>a</sup>					
3.	IDL-Chol	0.589 <sup>a</sup>	0.698 <sup>a</sup>				
4.	LDL-Chol	0.869 <sup>a</sup>	0.111	0.300 <sup>a</sup>			
5.	HDL-Chol	0.098	-0.109	-0.056	-0.045		
6.	Whole-TG	0.484 <sup>a</sup>	0.899 <sup>a</sup>	0.566 <sup>a</sup>	0.108	-0.001	
7.	VLDL-TG	0.408 <sup>a</sup>	0.866 <sup>a</sup>	0.457 <sup>a</sup>	0.058	-0.068	0.971 <sup>a</sup>

a:  $p < 0.01$

Table 4C. Correlation coefficients among serum lipid and lipoprotein lipid concentrations of the female patients

Variable No.	Datum	Variable					
		Whole-Chol	VLDL-Chol	IDL-Chol	LDL-Chol	HDL-Chol	Whole-TG
1.	Whole-Chol						
2.	VLDL-Chol	0.387 <sup>a</sup>					
3.	IDL-Chol	0.706 <sup>a</sup>	0.465 <sup>a</sup>				
4.	LDL-Chol	0.957 <sup>a</sup>	0.190	0.576 <sup>a</sup>			
5.	HDL-Chol	0.012	0.071	0.084	0.010		
6.	Whole-TG	0.206	0.901 <sup>a</sup>	0.212	0.013	0.047	
7.	VLDL-TG	0.088	0.879 <sup>a</sup>	0.070	0.076	0.095	0.957 <sup>a</sup>

a:  $p < 0.01$

Table 5A. Correlation coefficients between whole cholesterol and IDL-, LDL-, and HDL-cholesterol levels and non-lipid risk factors for the total patients

	Age	Sex	Obesity	Glucose Intolerance	Hypertension	Smoking
Whole-Chol	0.105	-0.124	0.099	0.157 <sup>b</sup>	-0.013	-0.010
IDL-Chol	0.096	-0.168 <sup>b</sup>	0.065	0.163 <sup>b</sup>	-0.082	0.064
LDL-Chol	0.143	-0.139	0.130	0.126	-0.024	0.013
HDL-Chol	0.017	-0.252 <sup>b</sup>	-0.106	-0.028	0.058	-0.146

b:  $p < 0.05$

V. IDL-CholおよびLDL-Cholより分類した  
4群におけるCAIと冠動脈硬化症の頻度

冠動脈硬化症におよぼすIDLの影響をLDLの影響から分離して検討した。IDL-Chol 17 mg/dl LDL-Chol 120 mg/dl は、それぞれ冠動脈硬化症を認めない群の上限值(標本の80~90%を含む)である。全症例(表6A)で、年齢には4群間で有意差が認められなかったが、CAIはI群よりII群、II群よりIII群、III群よりIV群と段階的に高値を示し、4群間の差はKruskal

-Wallis testで有意( $H = 21.94 : P < 0.01$ )であった。冠動脈硬化症の頻度は、I群に比し、II、III、IV群で有意(それぞれ $P < 0.01$ ,  $P < 0.025$ ,  $P < 0.005$ )に高く、II群はIII、IV群と同程度であった。男性(表6B)で、全症例と同様に、年齢には4群間で有意差がなく、CAIは4群間で有意( $H = 11.83$ ,  $P < 0.01$ )で、冠動脈硬化症の頻度はII群で、III、IV群と同程度であった。女性(表6C)でも、全症例、男性と同様の結果が得られた。以上のように、CAIは段階的にI群よりIV

Table 5B. Correlation coefficients between whole cholesterol and IDL-, LDL-, and HDL-cholesterol levels and non-lipid risk factors for the male patients

	Age	Obesity	Glucose Intolerance	Hypertension	Smoking
Whole-Chol	0.066	0.109	0.104	0.043	0.33
IDL-Chol	0.115	0.060	0.200 <sup>b</sup>	0.010	0.187 <sup>b</sup>
LDL-Chol	0.140	0.157	0.063	0.039	0.085
HDL-Chol	0.034	-0.120	-0.059	0.001	-0.004

b:  $p < 0.05$

Table 5C. Correlation coefficients between whole cholesterol and IDL-, LDL- and HDL-cholesterol levels and non-lipid risk factors for the female patients

	Age	Obesity	Glucose Intolerance	Hypertension	Smoking
Whole-Chol	0.323 <sup>b</sup>	0.046	0.348 <sup>b</sup>	-0.179	0.213
IDL-Chol	0.172	0.036	0.109	0.333 <sup>b</sup>	0.170
LDL-Chol	0.262	0.054	0.314	-0.174	0.182
HDL-Chol	0.169	-0.167	0.131	0.316	-0.159

b:  $p < 0.05$

Table 6A. CAI and frequency of coronary artery disease in each of the various combinations of IDL- and LDL-cholesterol levels of the total patients

	Group I (n:112)	Group II (n:21)	Group III (n:27)	Group IV (n:22)
Definition	IDL-Chol < 17 LDL-Chol < 120	IDL-Chol $\geq$ 17 LDL-Chol < 120	IDL-Chol < 17 LDL-Chol $\geq$ 120	IDL-Chol $\geq$ 17 LDL-Chol $\geq$ 120
Age	48.4 $\pm$ 11.1	51.6 $\pm$ 7.3	50.4 $\pm$ 6.9	50.7 $\pm$ 12.0
IDL-Chol	8.9 $\pm$ 3.8	25.7 $\pm$ 9.6	9.0 $\pm$ 4.0	27.3 $\pm$ 9.3
LDL-Chol	86.6 $\pm$ 17.7	95.2 $\pm$ 13.6	147.0 $\pm$ 28.2	187.5 $\pm$ 56.9
CAI	3.0 $\pm$ 4.6	5.2 $\pm$ 4.5	8.4 $\pm$ 9.1	11.5 $\pm$ 9.7
Frequency of CAD	51/112 (45.5%)	16/21 (76.2%)	19/27 (70.4%)	19/22 (86.4%)

Mean  $\pm$  SD



群まで高値となるが、冠動脈硬化症の頻度がⅡ群で著明に増加することは言いかえれば、IDL-Cholは粥状硬化の初期の段階から増加していると考えられ、冠動脈硬化症の予防の上で最もすぐれたパラメーターであると思われる。

#### VI. Chol-rich VLDLとCAIおよび冠動脈硬化症の頻度との関係

冠動脈硬化症におよぼすChol-rich VLDLの影響を4つのグループに分けて検討した(表7)。VLDL-Chol 25 mg/dlは冠動脈硬化症を認めない群の上限值(標本の90%を含む)であり異常値と考えた。VLDL-CholとVLDL-TGの比は冠動脈硬化症を認めない群で0.02から0.70で平均値±SDは0.25±0.12であり、バラツキが大きく、上限値は0.40となるが、冠動脈硬化症を有する群でVLDL-Chol/VLDL-TG比が0.40以上およびVLDL-Chol 25 mg/dl以上の例は3例と少数のため、便宜上、平均値の0.25以上の比を有する場合をChol-rich VLDL

とした。年齢はⅡ群がⅠ群に比し有意( $P < 0.05$ )に高値であった。IDL-CholはⅡ、Ⅲ、Ⅳ群がⅠ群に比し有意(すべて $P < 0.01$ )に、Ⅳ群がⅡ、Ⅲ群に比し有意(ともに $P < 0.01$ )に高値であった。LDL-CholはⅡ、Ⅳ群がⅠ群に比し有意(ともに $P < 0.05$ )に高値であった。HDL-Cholには各群間で有意差が認められなかった。CAIはⅡ、Ⅳ群がⅠ群に比し有意(ともに $P < 0.01$ )に高値であった。冠動脈硬化症の頻度はⅣ群がⅠ、Ⅱ、Ⅲ群に比し有意(それぞれ $P < 0.005$ ,  $P < 0.005$ ,  $P < 0.025$ )に高値であった。Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ群のリポ蛋白組成はそれぞれⅡa型、Ⅳ型、Ⅱb型高脂血症に類似していることによりⅣ型高脂血症ではTG-rich VLDLでⅡb型高脂血症ではChol-rich VLDLであると考えられる。以上より、Ⅳ型高脂血症ではTG-rich VLDLが増加するため冠動脈硬化症は軽度で、Chol-rich VLDL(Ⅱb型高脂血症では増加している)、IDL-CholおよびLDL-Cholが増加するⅡaおよびⅡb型高脂血症

Table 6B. CAI and frequency of coronary artery disease in each of the various combinations of IDL- and LDL-cholesterol levels of the male patients

	Group I (n:94)	Group II (n:14)	Group III (n:20)	Group IV (n:15)
Definition	IDL-Chol < 17 LDL-Chol < 120	IDL-Chol ≥ 17 LDL-Chol < 120	IDL-Chol < 17 LDL-Chol ≥ 120	IDL-Chol ≥ 17 LDL-Chol ≥ 120
Age	49.9 ± 11.0	51.7 ± 7.4	49.1 ± 7.2	52.5 ± 11.0
IDL-Chol	8.8 ± 3.7	23.4 ± 7.7	8.8 ± 4.2	23.8 ± 4.3
LDL-Chol	86.2 ± 17.7	98.9 ± 12.0	146.2 ± 25.5	170.5 ± 41.5
CAI	3.7 ± 4.9	5.8 ± 4.6	8.1 ± 8.3	9.5 ± 8.6
Frequency of CAD	49/94 (52.1%)	12/14 (85.7%)	15/20 (75.0%)	13/15 (86.7%)

Mean ± SD

Table 6C. CAI and frequency of coronary artery disease in each of the various combinations of IDL- and LDL-cholesterol levels of the female patients

	Group I (n:18)	Group II (n:7)	Group III (n:7)	Group IV (n:7)
Definition	IDL-Chol < 17 LDL-Chol < 120	IDL-Chol ≥ 17 LDL-Chol < 120	IDL-Chol < 17 LDL-Chol ≥ 120	IDL-Chol ≥ 17 LDL-Chol ≥ 120
Age	41.2 ± 8.4	51.3 ± 7.5	54.3 ± 4.6	46.8 ± 14.2
IDL-Chol	9.4 ± 3.8	30.1 ± 12.2	9.6 ± 3.5	34.8 ± 12.8
LDL-Chol	88.3 ± 18.3	87.8 ± 14.5	149.1 ± 37.9	224.5 ± 71.7
CAI	0.1 ± 0.3	4.0 ± 4.4	9.3 ± 12.1	15.8 ± 11.1
Frequency of CAD	5/18 (27.8%)	4/7 (57.1%)	4/7 (57.1%)	6/7 (85.7%)

Mean ± SD

では最も冠動脈硬化症が進展するものと思われる。

#### VII. 重回帰分析

最後に、血清脂質、リポ蛋白および脂質以外の因子

のすべての影響を総合的に検討するため、重回帰分析を行なった。全症例(表8A)ではLDL-Chol, HDL-Cholが、男性(表8B)ではIDL-Chol, LDL-

Table 7. CAI and frequency of coronary artery disease in each of the various combinations of VLDL-cholesterol levels and the ratios of VLDL-cholesterol to VLDL-triglyceride

	Group I (n:72)	Group II (n:71)	Group III (n:11)	Group IV (n:28)
Definition	VLDL-Chol < 25 Ratio < 0.25	VLDL-Chol < 25 Ratio ≥ 0.25	VLDL-Chol ≥ 25 Ratio < 0.25	VLDL-Chol ≥ 25 Ratio ≥ 0.25
Age	46.7 ± 10.8	50.8 ± 9.9	52.8 ± 10.2	49.5 ± 10.4
IDL-Chol	7.2 ± 3.9	14.3 ± 8.5	13.7 ± 4.9	22.2 ± 11.6
LDL-Chol	95.4 ± 29.4	112.9 ± 47.8	101.8 ± 37.2	123.0 ± 57.3
HDL-Chol	49.7 ± 11.4	48.0 ± 10.8	52.4 ± 10.7	47.0 ± 16.4
CAI	2.7 ± 5.0	5.7 ± 7.2	4.4 ± 5.2	8.5 ± 8.3
Frequency of CAD	39/72 (54.2%)	34/71 (47.9%)	6/11 (54.5%)	25/28 (89.3%)

Mean ± SD

Table 8A. Partial regression coefficients and t-statistics for final step of step down multiple regression of CAI on the indicated independent variables for the total patients

	Partial Regression Coefficient	t
Age	0.073	1.781
IDL-Chol	0.079	1.538
LDL-Chol	0.069	6.420 <sup>a</sup>
HDL-Chol	-0.121	-3.573 <sup>a</sup>
Multiple R	0.588	
Glucose Intolerance	0.711	1.210
IDL-Chol	0.075	1.561
LDL-Chol	0.071	6.543 <sup>a</sup>
HDL-Chol	-0.119	-3.453 <sup>a</sup>
Multiple R	0.583	
Smoking	0.110	2.345 <sup>b</sup>
IDL-Chol	0.076	1.482
LDL-Chol	0.073	6.762 <sup>a</sup>
HDL-Chol	-0.108	-3.141 <sup>a</sup>
Multiple R	0.596	

a: p < 0.01      b: p < 0.05

Chol, HDL-Chol が、女性 (表 8 B) では、LDL-Chol がそれぞれ最終的に有意の因子となった。以上より、IDL-Chol はすべての因子を考慮しても、冠動脈硬化症の重症度と有意の相関を示すが、LDL-Chol, HDL-Chol と比較すると相関は低いように思われた。

#### 考 察

冠動脈硬化症の危険因子として高 Chol 血症、高 TG 血症、高血圧、喫煙、肥満、糖尿病などが挙げられている。とくに高 Chol 血症は冠動脈硬化症の 3 大危険因子の 1 つとされているが<sup>5)27)23)</sup>、高 TG 血症については一定の見解が得られていない。血清 TG が冠動脈硬化症の頻度および病変の程度と密接に関係しているとの報告があるが<sup>24)~26)</sup>、これらの報告では高 TG 血症に伴う低 HDL 血症を含め、他の危険因子の影響を考慮に入れた多変量解析がなされておらず、なお検討の余地がある。HDL-Chol と血清 TG が負の相関を示すことが知られており<sup>1)10)</sup>、最近の疫学調査で<sup>13)8)10)</sup>、すべての危険因子を考慮しても HDL-Chol と冠動

脈硬化症との間に強い負の相関があることが報告されている。Castelli<sup>1)</sup>らは HDL-Chol の関与を考えると血清 TG はもはや有意の危険因子とはならないと述べている。血清 Chol あるいは血清 TG 単独の上昇に比し、両者が同時に高値を示す場合、冠動脈硬化の進展度がより大きいとの報告がある<sup>7)27)28)</sup>。今回の検討でも冠動脈硬化症の進展が大きい程、両者が高値を示す傾向が得られた。血清 Chol および血清 TG は冠動脈硬化症を有する群で有意に高値を示したが、冠動脈硬化の重症度を表わすと考えられる CAI (冠動脈硬化指数)とは血清 Chol のみが相関し、血清 TG とは相関を示さなかった。又、血清 TG と HDL-Chol との間には相関が認められなかった。以上より血清 Chol は冠動脈硬化症の頻度および重症度に密接に関与していると思われる。しかし、血清 TG が冠動脈硬化症を有する群で有意に高値を示したことについては、血清 TG と血清 Chol との間に正の相関があることにより、高 Chol 血症に付随して血清 TG が高値を示す例が多いためと考えられる。血清 TG は〔結果〕の VI 項で述べ

Table 8B. Partial regression coefficients and t-statistics for final step of step down multiple regression of CAI on the indicated independent variables for the male and female patients

	Men (n=143) Partial Regression Coefficient	t	Women (n=39) Partial Regression Coefficient	t
Age	0.056	1.183	0.059	0.776
IDL-Chol	0.136	2.114 <sup>b</sup>	-0.066	-0.870
LDL-Chol	0.051	3.701 <sup>a</sup>	0.114	7.453 <sup>a</sup>
HDL-Chol	-0.124	-2.959 <sup>a</sup>	-0.059	-1.012
Multiple R	0.495		0.858	
Glucose Intolerance	0.371	0.548	0.554	0.510
IDL-Chol	0.136	2.069 <sup>b</sup>	-0.060	-0.790
LDL-Chol	0.053	3.852 <sup>a</sup>	0.113	7.187 <sup>a</sup>
HDL-Chol	-0.120	-2.862 <sup>a</sup>	-0.056	-0.941
Multiple R	0.488		0.856	
Smoking	0.664	1.137	0.421	3.051 <sup>a</sup>
IDL-Chol	0.130	2.001 <sup>b</sup>	-0.079	-1.184
LDL-Chol	0.053	3.829 <sup>a</sup>	0.112	8.495 <sup>a</sup>
HDL-Chol	-0.122	-2.918 <sup>a</sup>	-0.030	-0.542
Multiple R	0.494		0.891	

a :  $p < 0.01$       b :  $p < 0.05$

たように、単独で高値を示す場合に比し、高Chol血症に合併した場合により強く動脈硬化促進作用を示すものと考えられる。

通常、冠動脈硬化症の有無は臨床所見および心電図所見に基づいて判定されているが、狭心痛を有するもののなかには冠動脈硬化所見が認められない例<sup>29)</sup>もあり、又、冠動脈造影上全く硬化所見を認めない心筋硬塞例も多数報告されている<sup>30)~34)</sup>。それ故、冠動脈硬化症の程度と高脂血症との関係をより確実に検討するためには冠動脈造影法はより有用であると考えられる。近年、選択的冠動脈造影法の進歩により、かなり正確に冠動脈硬化の広がりおよび狭窄度を明らかにすることが可能となった。しかし、この種の研究では対象が疫学的調査と比較し、無作為に得られた集団でないという欠点がある。今回の研究では冠動脈硬化症が疑われる患者を連続的に検討した点においては一定の集団であり対象の特殊性はないと思われる。今回の検討では弁膜疾患、心筋症を含めたため45%の患者に冠動脈硬化所見を認めず、他の研究者より冠動脈硬化を有しない患者が多くなっている<sup>27)35)</sup>。

冠動脈造影上、内腔25%あるいは50%以上の狭窄を有意とする報告が多いが、Gottoら<sup>27)</sup>は25%以上と判定した場合と50%あるいは75%以上と判定した場合とで、データ分析の結果に差を認めなかったと報告している。今回用いた判定基準より算出したCAIと内腔25%以上の狭窄を有するものを狭窄ありと判定(0から24%, 25%から49%, 50%から74%, 75%から100%の狭窄をそれぞれGrade 0, 1, 2, 3とした)して算出したCAIとの間には著明な正の相関( $r = 0.963, P < 0.001$ )が認められた。従って、冠動脈硬化の初期の段階を含めてCAIと危険因子との相関を検討するため25%以下でも有意の狭窄として認められるものは冠動脈硬化症ありと判定してもよいと考えた。冠動脈造影所見に基づいて判定した重症度と血清脂質との相関を検討した報告は多数あるが<sup>27)22)~27)</sup>、個々のリポ蛋白濃度との相関をみたものは少ない<sup>36)37)</sup>。

血清脂質はリポ蛋白として血中に存在し、個々のリポ蛋白は動脈硬化に対してそれぞれ異なる働きをすることが知られている。このため、冠動脈硬化症との相関をみる場合、血清脂質としてより、リポ蛋白として検討の方が適切である。

近年、とくにLDLおよびHDLと冠動脈硬化症との関係について興味もたれているが、本症とVLDLとの関係については未だ明らかにされておらず、又、IDLとの関係については全く報告されていない。今回の研究では、特にIDLおよびVLDLの脂質組成の変化に伴

う冠動脈硬化症の程度および頻度について選択的冠動脈造影を施行した連続182例の患者で検討した。

血清TGは主にVLDLにより運搬されている。今回の検討でも、血清TGとVLDL-Chol, VLDL-TGとの間には著明な正の相関が得られた。しかし単回帰分析ではVLDL-CholのみがCAIと正相関を示しVLDL-TGとは全く相関しなかった。また、冠動脈硬化症の頻度および重症度はChol-rich VLDLが増加した場合、有意に高かった。以上の結果より冠動脈硬化症の進展度は単にVLDL分画の増加ではなく、Cholに富むVLDL分画の増加に關係しているものと考えられる。Fredricksonら<sup>38)</sup>は家族性V型高脂血症では冠動脈および末梢動脈硬化症が少ないと報告しているが、V型高脂血症ではカイロミクロン血症、TG-rich VLDLの増加、LDLおよびHDLの減少がみられる<sup>13)</sup>。Glueckら<sup>39)</sup>は家族性V型高脂血症では治療により血清TGを低下させても依然としてHDLは低値であると報告している。HDLの絶対値の低下のみで有意に冠動脈硬化症の頻度が多くなるというCastelliらの報告に反し、V型高脂血症では常にHDLが非常に低値であるにもかかわらず、冠動脈硬化症が少ない理由は動脈硬化作用の少ないカイロミクロンおよびTG-rich VLDLの増加と動脈硬化作用の強いLDLの低下によるものと考えられる。すなわち、動脈硬化症の進展は単一のリポ蛋白レベルのみで決定されるのではなく、リポ蛋白の総合的な影響によるものと理解される。

電気泳動にて $\beta$ 位に泳動されるVLDL( $\beta$ -migrating VLDL or  $\beta$ -VLDL)およびIDLはIII型高脂血症で著明に増加する<sup>40)</sup>。又、本症では $\beta$ -VLDLの他に、Arginine rich アポ蛋白(Apo-E)の増加も特徴的である<sup>41)</sup>。血中のリポ蛋白が動脈硬化病変部に沈着することはradioautographyを用いた実験で明らかにされているが、この過程にはリポ蛋白と細胞とのbindingが必要である。GoldsteinおよびBrown<sup>42)</sup>により人の動脈壁平滑筋細胞および皮膚線維芽細胞とLDLが特異的に結合することが示された。このbindingを決定する部位はリポ蛋白の蛋白部分、すなわちApo蛋白であることが明らかにされ、さらに、これらの細胞と特異的なbindingをするApo蛋白はLDLに含まれるApoBだけでなく、Arginine rich リポ蛋白に含まれるApo-E<sup>44)</sup>も結合することが示された<sup>43)</sup>。そしてMahleyらはこのApo-Eを含むリポ蛋白(Chol-rich VLDLおよびIDL)はLDLに比し、10倍から100倍の結合能を有すると報告した。Biermanら<sup>45)</sup>はラットの培養動脈壁平滑筋細胞を用い

た実験で remnant particle (Chol - rich VLDL にほぼ等しい) の取り込みは非常に活発に行なわれ、その細胞内での代謝が著明に低下していることを示し、remnant particle が強い動脈硬化促進作用をもつことを示唆した。Catapano ら<sup>45)</sup>は Bovine のリポ蛋白リパーゼを用い nascent VLDL から作成した remnant は細胞内の Chol 生合成の律速酵素である HMG - CoA reductase 活性を抑制したが、nascent VLDL ではこの抑制がみられなかったと報告し、remnant となつてはじめて細胞内に取り込まれ、その後の細胞内の代謝に密接に関与していることを示した。本研究は、リポ蛋白リパーゼの作用をうけてカイロミクロンおよび VLDL から生じた remnant が LDL と同様に動脈硬化と密接に関与しているとのこれらの実験成績を、臨床的にはじめて明らかにしたものと思われる。

本研究では IDL の動脈硬化作用を LDL (比重 1.019 ~ 比重 1.063) の作用から分離して検討した。IDL - Chol および LDL - Chol の値より 4 つのグループに分けた検討と重回帰分析の結果より、IDL - Chol が LDL - Chol および HDL - Chol の作用から独立して冠動脈硬化症の程度と頻度に関与していることを明らかにした。IDL - Chol は VLDL - Chol および LDL - Chol と正の相関を示し、IDL の増加は Chol - rich VLDL の増加と一致していた。従って、IDL は VLDL および LDL の両者の代謝を反映するリポ蛋白であるといえる。馬淵ら<sup>46)</sup>は、著明な動脈硬化をきたす家族性高 Chol 血症において正常者に比較して LDL - Chol はもとより IDL - Chol が高値を示すことを報告している。IV 型高脂血症ではリポ蛋白リパーゼ活性が正常であることが多く<sup>13)</sup> IDL - Chol は正常者に比し増加しているが、V 型高脂血症では生体内での TG の異化障害を認めるため、IDL - Chol は正常よりむしろ低値を示した (未発表データ)。以上の結果は冠動脈硬化症が V 型高脂血症で少なく、IV 型高脂血症で多くみられるとの報告を支持する。本研究で血清 TG は CAI と相関せず、IDL - Chol と正の相関を示したことにより、IV 型高脂血症では IDL - Chol が動脈硬化促進作用を示すものと思われる。

IDL - Chol は耐糖能異常および喫煙と正の相関を示したが、今回の結果は糖尿病において冠動脈および末梢動脈の硬化所見が高頻度に見られることと一致する。喫煙とリポ蛋白代謝異常について、Topping ら<sup>48)</sup>は喫煙者では Chylomicron の代謝が障害されるために remnant が増加し III 型高脂血症と類似の病態を呈することを指摘した。

IDL - Chol が III 型高脂血症のレベルまで増加して

いなくとも中等度 (IDL - Chol  $\geq 17$  mg/dl) に増加すれば粥状硬化巣の存在が強く疑われる。IDL - Chol は VLDL および LDL の代謝を反映するため、いずれが上昇しても高値となり、冠動脈硬化症の予防および治療の上で最もすぐれた指標で、その測定はきわめて重要である。

LDL 分画の Chol は血清 Chol と著明な正の相関を示した。従って、これまでの多くの報告にみられる血清 Chol と冠動脈硬化症との関係はすべて LDL の動脈硬化促進作用によるものと考えられる。しかし、LDL - Chol と血清 Chol の 2 つの因子のみで重回帰分析を行うと血清 Chol は有意の因子とはならなかった。すなわち血清 Chol は冠動脈硬化症に促進作用を示す LDL と抑制作用を示す HDL の相反する 2 つのリポ蛋白の和であるため、適切な指標でないと考えられる。

1951 年に Barr<sup>49)</sup>らにより、はじめて HDL の抗動脈硬化作用が報告され、その後多数の研究者により<sup>23,50)</sup>、実験的、疫学的に証明されているが本研究においても、HDL - Chol は血清 TG、IDL - Chol、LDL - Chol から独立して冠動脈硬化の程度と負の相関を示した。

最後に、近年 Utermann ら<sup>51)</sup>は Chol - rich VLDL を伴う異常  $\beta$  リポ蛋白血症は一般的によく見られる遺伝性疾患であることを証明した。彼らは異常  $\beta$  リポ蛋白血症のみでは "disease" でないとしているが、今回の検討より本症では高脂血症の有無にかかわらず remnant の増加が予想され、動脈硬化が促進しているものと思われる。従って、今後 IDL および Chol - rich VLDL の重要性について注意を払う必要があると考えられる。

## 結 論

血清脂質、リポ蛋白および脂質以外の危険因子の冠動脈硬化症に及ぼす影響を選択的冠動脈造影を施行した連続 182 例について検討し以下の結論を得た。

1. 単回帰分析で、冠動脈硬化指数は血清 Chol、VLDL - Chol、IDL - Chol および LDL - Chol と正の相関を、HDL - Chol と負の相関を示した。
2. 単回帰分析で、冠動脈硬化指数は脂質以外の因子のうち、年齢、耐糖能および喫煙と正の相関を示した。
3. LDL - Chol のレベルに関係なく IDL - Chol が中等度以上に増加 (IDL - Chol  $\geq 17$  mg/dl) した

場合、高頻度(76.2%以上)に冠動脈硬化症がみられた。

4. Chol - rich VLDL の増加 (VLDL - Chol  $\geq$  25 mg / dl, VLDL - Chol / VLDL - TG  $\geq$  0.25) は冠動脈硬化症の進展に密接に関係していた。

5. すべての危険因子を考慮した重回帰分析で、IDL - Chol, LDL - Chol および HDL - Chol が最終的に有意の因子であった。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また終始、御指導御教示を頂いた金沢大学第2内科、馬淵宏講師、元田憲講師に深く感謝致します。併せて、統計処理に際し、御助言を頂いた金沢大学薬学部、辻彰助教授に厚く御礼申し上げます。さらに、多大な御協力を頂きました金沢大学第2内科第1研究室、宮元進助手、太田正之、小泉順二、伊藤清吾、亀谷富夫、上田幸生、羽場利博、上田良成、若杉隆伸、渡辺彰の諸先生、並びに金沢大学第2内科第4研究室、中山章、金谷法忍、追分久憲の諸先生をはじめ各位に厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Castelli W P, Doyle J T, Gordon T, Hames C G, Hjortland M C, Hulley S B, Kagan A, Zukel W J: HDL Cholesterol and Other Lipids in Coronary Heart Disease. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation* 55, 767~772, (1977)
- 2) Goldstein J L, Hazzard W R, Schrott H G, Bierman E L, Motulsky A G: Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease. I. Lipid Levels in 500 Survivors of Myocardial Infarction. *J Clin Invest* 52, 1533~1543, (1973)
- 3) Rhoads G G, Gulbrandsen C L, Kagan A: Serum Lipoproteins and Coronary Heart Disease in a Population Study of Hawaii Japanese Men. *N Engl J Med* 294, 293 ~ 298, (1976)
- 4) Costas R, Garcia-Palmieri M R, Nazario E, Sorlie P D: Relation of Lipids, Weight and Physical Activity to Incidence of Coronary Heart Disease: The Puerto Rico Heart Study. *Amer J Cardiol* 42, 653~658, (1978)
- 5) Kannel W B, Castelli W P, Gordon T: Cholesterol in the Prediction of Atherosclerotic Disease. New Perspectives Based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 90, 85~91, (1979)
- 6) Miller M E, Thelle D S, Forde O H: The Tromso Heart Study. High Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease: A Prospective Case Control Study. *Lancet* I, 965~967, (1977)
- 7) Cohn P F, Gabbay S I, Weglicki W B: Serum Lipids Levels in Angiographically Defined Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med* 84, 241~245, (1976)
- 8) Eisenberg S, Levy R I: Lipoprotein Metabolism. *Advances in Lipid Research*. 13, 1~65, (1975)
- 9) Wilhelmsen L, Wedel H, Tibblin G: Multivariate Analysis of Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation* 48, 950~958, (1973)
- 10) Gordon T, Castelli W P, Hjortland M C, Kannel W B, Dawber T R: High Density Lipoprotein As a Protective Factor Against Coronary Heart Disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62, 707~714, (1977)
- 11) Gofman J W, Hanig M, Jones H B, Lauffer M A, Lawry E Y, Lewis L A, Mann G V, Moore F E, Olmsted F, Yeager J F, Andrus E C, Barach J H, Beams J W, Fertig J W, Gofman J W, Lauffer M A, Page I H, Shannon J A, Stare F J, White P D: Evaluation of Serum Lipoprotein and Cholesterol Measurements as Predictors of Clinical Complications of Atherosclerosis. Report of a Cooperative Study of Lipoproteins and Atherosclerosis. *Circulation* 14, 691~741, (1956)
- 12) Morganroth J, Levy R I, Fredrickson D S: The Biochemical, Clinical, and Genetic Features of Type III Hyperlipoproteinemia. *Ann Intern Med* 82, 158~174, (1975)
- 13) Fredrickson D S, Goldstein J L, Brown M S: The Familial Hyperlipoproteinemias, in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 4th ed., edited by J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson, 633 ~ 641, McGraw - Hill, New York, (1978)
- 14) Havel R J, Eder H A, Bragdon J H: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 34, 1345 ~ 1353, (1955)
- 15) Allain C C, Poon L S, Chan C S, Richmond W, Fu P C: Enzymatic determination of total serum cholesterol *Clin Chem* 20, 470 ~

475, (1974)

16) **Fletcher M J**: A colorimetric method for the estimation of serum triglycerides *Clin Chem Acta* 22, 393~397, (1968)

17) **Judkins M P**: Selective coronary radiography. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 89, 815~824, (1967)

18) **Austen W G, Edwards J E, Frye R L, Gensini G G, Gott V L, Griffith L S C, McGoon D C, Murphy M L, Roe B B**: AHA COMMITTEE REPORT, 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* 51, (News from the American Heart Association) 7~40, (1975)

19) 葛谷信貞, 阿部正和, 上田英雄, 葛谷寛元, 葛谷健, 小坂樹徳, 後藤由夫, 繁田幸男, 馬場茂明, 平田幸生, 堀内光, 山田弘三, 和田正久: 糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告, (糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告) *糖尿病病* 13, 1~7, (1970)

20) 水野哲夫: 臨床統計学 (治療評価を中心として) 第1版 医学書院, (1978)

21) 窪田種一, 山川真透, 寺田弘, 吉本昌文: 2. 定量的構造活性相関 (Hansch 法), 化学の領域 増刊 122号 43~72, (1979)

22) **Barboriak J J, Rimm A A, Anderson A J, Tristani F E, Walker J A, Flemma R J**: Coronary artery occlusion and blood lipids. *Am Heart J* 87, 716~721, (1974)

23) **Banks D C, Raftery E B, Oram S**: Clinical significance of the coronary arteriogram. *Br Heart J* 33, 863~870, (1971)

24) **Salel A F, Riggs K, Manson D T, Amsterdam E A, Zelis R**: The Importance of Type IV Hyperlipoproteinemias as a Predisposing Factor in Coronary Artery Disease. *Am J Med* 57, 897~903, (1974)

25) **Crowley L V**: Serum Lipid Concentrations in Patients with Coronary Arteriosclerosis Demonstrated by Coronary Arteriography. *Clin Chem* 17, 206~209, (1971)

26) **Cramèr K, Paulin S P, Werkö L**: Coronary Angiographic Findings in Correlation with

Lipids, and Smoking Habits. *Circulation* 33, 888~900, (1966)

27) **Gotto A M, Gorry G A, Cole J S, Trost R, Yeshurun D, Debakey M E**: Relationship between Plasma Lipid Concentrations and Coronary Artery Disease in 496 Patients. *Circulation* 56, 875~883, (1977)

28) **Goldstein J L, Schrott H C, Hazzard W R, Bierman E L, Motulsky A G**: Hyperlipidemia in coronary artery disease: Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 52, 1544~1568, (1973)

29) **Jackson G, Richardson P J, Atkinson L, Armstrong P, Oram S**: Angina with normal coronary arteriogram. *Br Heart J* 40, 976~978, (1978)

30) **Sidd J J, Kemp H G, Gorlin R**: Acute Myocardial Infarction in a Nineteen-Old Student in the Absence of Coronary Obstructive Disease. *N Engl J Med* 282, 1306~1307, (1970)

31) **Likoff W, Segal B L, Kasparian H**: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 276, 1063~1066, (1967)

32) **Michaelson S P, Karsh D L, Wolfson S T, Lebson R E, Cohen L**: Recurrent myocardial infarction with normal coronary arteriography. *N Engl J Med* 297, 916~917, (1977)

33) **Oliva P B, Breckenridge J C**: Acute myocardial infarction with normal and near normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 40, 1000~1007, (1977)

34) **Likoff W**: Myocardial infarction in subjects with normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 28, 742~743, (1971)

35) **Cohn P F, Gorlin R, Vokonas P S, Williams R A, Herman M V**: A quantitative clinical index for the diagnosis of symptomatic coronary artery disease. *N Engl J Med* 286, 901~907, (1972)

36) **Moore R B, Long J M, Matts J P, Amplatz K, Varco R L, Buchwald H**: Plasma Lipoproteins and Coronary Arteriography in Subjects

- in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. Preliminary Report. *Atherosclerosis* **32**, 101~119, (1979)
- 37) **Jenkins P J, Harper R W, Nestel P J**: Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Br Med J* **2**, 388~391, (1978)
- 38) **Fredrickson D S, Levy R I, Lees R S**: Fat Transport in Lipoproteins - An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders (Concluded) *N Engl J Med* **276**, 273~281, (1967)
- 39) **Glueck C J, Stein E A, Kashyap M L, Steiner P M**: Persistent Hypoalpha-lipoproteinemia during Therapy of Familial type V Hyperlipoproteinemia. *Clin Res* **26**, 680A, (1978)
- 40) **Fredrickson D S, Levy R I, Lees R S**: Fat Transport in Lipoproteins - An Integrated Approach to Mechanism and Disorders (Continued) *N Engl J Med* **276**, 215~225, (1967)
- 41) **Havel R J, Kane J P**: Primary Dysbetalipoproteinemia: Predominance of a Specific Apoprotein Species in Triglyceride-Rich Lipoproteins. *Proc Nat Acad Sci USA* **70**, 2015~2019, (1973)
- 42) **Goldstein J L, Brown M S**: Atherosclerosis: The Low Density Lipoprotein Receptor Hypothesis. *Metabolism* **26**, 1257~1275, (1977)
- 43) **Mahley R W, Innerarity T L**: Interaction of Canine and Swine Lipoproteins with the Low Density Lipoprotein Receptor of Fibroblasts as Correlated with Heparin / Manganese Precipitability. *J Biol Chem* **252**, 3980~3986, (1977)
- 44) **Innerarity T L, Mahley R W**. Enhanced Binding by Cultured Human Fibroblasts as Compared with Low Density Lipoproteins. *Biochemistry* **17**, 1440~1447, (1978)
- 45) **Bierman E L, Eisenberg S, Stein O, Stein Y**: Very low density lipoprotein "remnant" particles: uptake by aortic smooth muscle cells in culture. *Biochim Biophys Acta* **329**, 163~169, (1973)
- 46) **Catapano A L, Gianturco S H, Kinnunen P K J, Eisenberg S, Gotto A M, Smith L C**: Suppression of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase by Low Density Lipoproteins Produced in Vitro by Lipoprotein Lipase Action on Nonsuppressive Very Low Density Lipoproteins *J Biol Chem* **254**, 1007~1009, (1979)
- 47) **Mabuchi H, Tatami R, Ueda K, Ueda R, Haba T, Kametani T, Watanabe A, Wakasugi T, Ito S, Koizumi J, Ohta M, Miyamoto S, Takeda R**: Serum Lipid and Lipoprotein Levels in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **32**, 435~444, (1979)
- 48) **Topping D L, Dwyer T, Weller R A**: Peripheral Vascular Disease in Cigarette Smokers and Impaired Hepatic Metabolism of Lipoprotein Remnants. *Lancet* **2**, 1327~1328, (1977)
- 49) **Barr D P, Russ E M, Eder H A**: Protein-lipid relationship in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med* **11**, 480~493, (1951)
- 50) **Brunner D, Lobl K**: Serum cholesterol, electrophoretic lipid pattern, diet and coronary artery disease: A study in coronary patients and in healthy men of different origin and occupations in Israel. *Ann Intern Med* **49**, 732~750, (1958)
- 51) **Utermann G, Vogelberg K H, Steinmetz A, Schoenborn W, Pruin N, Jaeschke M, Hees M, Canzler H**: Polymorphism of apoprotein E. II. Genetics of hyperlipoproteinemia type III. *Clin Genet* **15**, 37~62, (1979)



- 475, (1974)
- 16) **Fletcher M J**: A colorimetric method for the estimation of serum triglycerides *Clin Chem Acta* 22, 393~397, (1968)
- 17) **Judkins M P**: Selective coronary radiography. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 89, 815~824, (1967)
- 18) **Austen W G, Edwards J E, Frye R L, Gensini G G, Gott V L, Griffith L S C, McGoon D C, Murphy M L, Roe B B**: AHA COMMITTEE REPORT, 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* 51, (News from the American Heart Association) 7~40, (1975)
- 19) 葛谷信貞, 阿部正和, 上田英雄, 葛谷覚元, 葛谷健, 小坂樹徳, 後藤由夫, 繁田幸男, 馬場茂明, 平田幸生, 堀内光, 山田弘三, 和田正久: 糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告, (糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告) *糖尿病* 13, 1~7, (1970)
- 20) 水野哲夫: 臨床統計学(治療評価を中心として) 第1版 医学書院, (1978)
- 21) 窪田種一, 山川真透, 寺田弘, 吉本昌文: 2. 定量的構造活性相関(Hansch法), 化学の領域 増刊 122号 43~72, (1979)
- 22) **Barboriak J J, Rimm A A, Anderson A J, Tristani F E, Walker J A, Flemma R J**: Coronary artery occlusion and blood lipids. *Am Heart J* 87, 716~721, (1974)
- 23) **Banks D C, Raftery E B, Oram S**: Clinical significance of the coronary arteriogram. *Br Heart J* 33, 863~870, (1971)
- 24) **Salel A F, Riggs K, Manson D T, Amsterdam E A, Zelis R**: The Importance of Type IV Hyperlipoproteinemias as a Predisposing Factor in Coronary Artery Disease. *Am J Med* 57, 897~903, (1974)
- 25) **Crowley L V**: Serum Lipid Concentrations in Patients with Coronary Arteriosclerosis Demonstrated by Coronary Arteriography. *Clin Chem* 17, 206~209, (1971)
- 26) **Cramèr K, Paulin S P, Werkö L**: Coronary Angiographic Findings in Correlation with Lipids, and Smoking Habits. *Circulation* 33, 888~900, (1966)
- 27) **Gotto A M, Gorry G A, Cole J S, Trost R, Yeshurun D, Debakey M E**: Relationship between Plasma Lipid Concentrations and Coronary Artery Disease in 496 Patients. *Circulation* 56, 875~883, (1977)
- 28) **Goldstein J L, Schrott H C, Hazzard W R, Bierman E L, Motulsky A G**: Hyperlipidemia in coronary artery disease: Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 52, 1544~1568, (1973)
- 29) **Jackson G, Richardson P J, Atkinson L, Armstrong P, Oram S**: Angina with normal coronary arteriogram. *Br Heart J* 40, 976~978, (1978)
- 30) **Sidd J J, Kemp H G, Gorlin R**: Acute Myocardial Infarction in a Nineteen-Old Student in the Absence of Coronary Obstructive Disease. *N Engl J Med* 282, 1306~1307, (1970)
- 31) **Likff W, Segal B L, Kasparian H**: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 276, 1063~1066, (1967)
- 32) **Michaelson S P, Karsh D L, Wolfson S T, Lebson R E, Cohen L**: Recurrent myocardial infarction with normal coronary arteriography. *N Engl J Med* 297, 916~917, (1977)
- 33) **Oliva P B, Breckenridge J C**: Acute myocardial infarction with normal and near normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 40, 1000~1007, (1977)
- 34) **Likoff W**: Myocardial infarction in subjects with normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 28, 742~743, (1971)
- 35) **Cohn P F, Gorlin R, Vokonas P S, Williams R A, Herman M V**: A quantitative clinical index for the diagnosis of symptomatic coronary artery disease. *N Engl J Med* 286, 901~907, (1972)
- 36) **Moore R B, Long J M, Matts J P, Amplatz K, Varco R L, Buchwald H**: Plasma Lipoproteins and Coronary Arteriography in Subjects

- in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. Preliminary Report. *Atherosclerosis* 32, 101~119, (1979)
- 37) **Jenkins P J, Harper R W, Nestel P J**: Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Br Med J* 2, 388~391, (1978)
- 38) **Fredrickson D S, Levy R I, Lees R S**: Fat Transport in Lipoproteins - An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders (Concluded) *N Engl J Med* 276, 273~281, (1967)
- 39) **Glueck C J, Stein E A, Kashyap M L, Steiner P M**: Persistent Hypoalpha-lipoproteinemia during Therapy of Familial type V Hyperlipoproteinemia. *Clin Res* 26, 680A, (1978)
- 40) **Fredrickson D S, Levy R I, Lees R S**: Fat Transport in Lipoproteins - An Integrated Approach to Mechanism and Disorders (Continued) *N Engl J Med* 276, 215~225, (1967)
- 41) **Havel R J, Kane J P**: Primary Dysbetalipoproteinemia: Predominance of a Specific Apoprotein Species in Triglyceride-Rich Lipoproteins. *Proc Nat Acad Sci USA* 70, 2015~2019, (1973)
- 42) **Goldstein J L, Brown M S**: Atherosclerosis: The Low Density Lipoprotein Receptor Hypothesis. *Metabolism* 26, 1257~1275, (1977)
- 43) **Mahley R W, Innerarity T L**: Interaction of Canine and Swine Lipoproteins with the Low Density Lipoprotein Receptor of Fibroblasts as Correlated with Heparin / Manganese Precipitability. *J Biol Chem* 252, 3980~3986, (1977)
- 44) **Innerarity T L, Mahley R W**. Enhanced Binding by Cultured Human Fibroblasts as Compared with Low Density Lipoproteins. *Biochemistry* 17, 1440~1447, (1978)
- 45) **Bierman E L, Eisenberg S, Stein O, Stein Y**: Very low density lipoprotein "remnant" particles: uptake by aortic smooth muscle cells in culture. *Biochim Biophys Acta* 329, 163~169, (1973)
- 46) **Catapano A L, Gianturco S H, Kinnunen P K J, Eisenberg S, Gotto A M, Smith L C**: Suppression of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase by Low Density Lipoproteins Produced in Vitro by Lipoprotein Lipase Action on Nonsuppressive Very Low Density Lipoproteins *J Biol Chem* 254, 1007~1009, (1979)
- 47) **Mabuchi H, Tatami R, Ueda K, Ueda R, Haba T, Kametani T, Watanabe A, Wakasugi T, Ito S, Koizumi J, Ohta M, Miyamoto S, Takeda R**: Serum Lipid and Lipoprotein Levels in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 32, 435~444, (1979)
- 48) **Topping D L, Dwyer T, Weller R A**: Peripheral Vascular Disease in Cigarette Smokers and Impaired Hepatic Metabolism of Lipoprotein Remnants. *Lancet* 2, 1327~1328, (1977)
- 49) **Barr D P, Russ E M, Eder H A**: Protein-lipid relationship in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med* 11, 480~493, (1951)
- 50) **Brunner D, Lobl K**: Serum cholesterol, electrophoretic lipid pattern, diet and coronary artery disease: A study in coronary patients and in healthy men of different origin and occupations in Israel. *Ann Intern Med* 49, 732~750, (1958)
- 51) **Utermann G, Vogelberg K H, Steinmetz A, Schoenborn W, Pruin N, Jaeschke M, Hees M, Canzler H**: Polymorphism of apoprotein E. II. Genetics of hyperlipoproteinemia type III. *Clin Genet* 15, 37~62, (1979)

**Relationship Between Intermediate Density Lipoprotein and the Degree of Angiographically Determined Coronary Artery Disease.** Ryozo Tatami, The Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, 88, 631-646 (1979).

**Abstract** The influences of serum lipids, lipoprotein lipids and non-lipid risk factors on the coronary artery disease (CAD) were studied in 182 consecutive patients evaluated by selective coronary cine-angiography. On univariate analysis, the extent of CAD correlated significantly and positively with serum cholesterol, very low density lipoprotein (VLDL)-cholesterol, intermediate density lipoprotein (IDL)-cholesterol and low density lipoprotein (LDL)-cholesterol, and negatively with high density lipoprotein (HDL)-cholesterol, respectively. However, the extent of CAD was not related to serum triglyceride and VLDL-triglyceride. Among non-lipid risk factors, age, glucose intolerance and smoking were associated with the extent of CAD. Analysis of quartile distribution of IDL-cholesterol and LDL-cholesterol showed that the higher two quartiles for IDL-cholesterol ( $\geq 17$  mg/dl) were highly associated with the frequency of CAD and higher concentrations of cholesterol-rich VLDL (VLDL-cholesterol  $\geq 25$  mg/dl and VLDL-cholesterol to VLDL-triglyceride ratio  $\geq 0.25$ ) were closely related to the degree and incidence of CAD. Moreover, multivariate linear regression analysis demonstrated that IDL-cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol were significant variables of use in the final weighting procedure. This study showed that cholesterol-rich VLDL and IDL were closely related to the severity and frequency of CAD independent of LDL and HDL.