

日本人における血清ホモシステイン値の冠動脈硬化に及ぼす影響

Influence of Serum Homocysteine Level on Coronary Atherosclerosis in Japanese

小堀 裕一
田中 信大
松岡 治
相川 大
進藤 直久
小林 秀行
寺本 智彦
高沢 謙二
山科 章
田中 信夫*

Yuichi KOBORI, MD
Nobuhiro TANAKA, MD
Osamu MATSUOKA, MD
Masaru AIKAWA, MD
Naohisa SHINDO, MD
Hideyuki KOBAYASHI, MD
Tomohiko TERAMOTO, MD
Kenji TAKAZAWA, MD, FJCC
Akira YAMASHINA, MD, FJCC
Nobuo TANAKA, MD*

Abstract

Objectives. This study investigated the relationship between serum homocysteine level and coronary artery disease in Japanese.

Methods. Serum homocysteine level was measured in 200 consecutive patients who underwent coronary angiography for the assessment of ischemic heart disease. Patients with acute myocardial infarction were excluded, so 197 patients were included in this study. The patients were classified into four groups based on number of diseased vessels identified by coronary angiography: no significant stenosis group (non-vessel group), one-vessel group, two-vessel group, and three-vessel group. More than 50% stenosis was defined as diseased vessels.

Results. Serum homocysteine level in the three-vessel group ($13.5 \pm 8.0 \mu\text{M}$) was significantly higher than that in the non-vessel group ($9.9 \pm 2.7 \mu\text{M}$), one-vessel group ($9.1 \pm 2.3 \mu\text{M}$), and two-vessel group ($10.4 \pm 3.3 \mu\text{M}$). Patients were classified into quartile groups according to the serum homocysteine level. The number of diseased vessels and frequency of three-vessel disease tended to be higher with increasing serum homocysteine level. There was no significant relationship between serum homocysteine level and coronary risk factors (diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking habit) except hypertension. Multivariate analysis for the predictor of number of diseased vessels showed diabetes mellitus, hypertension, and serum homocysteine level were independent predictors.

Conclusions. Elevation of plasma homocysteine level is related to the severity of coronary artery disease in Japanese.

J Cardiol 2004 May; 43(5): 223 - 229

Key Words

■Atherosclerosis (homocysteine) ■Coronary artery disease
■Risk factors (coronary) ■Angiography

東京医科大学 第二内科: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1; *町立津南病院 内科, 新潟

The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo; *Division of Internal Medicine, Choritsu Tsunami Hospital, Niigata

Address for correspondence: KOBORI Y, MD, The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Nishi-shinjuku 6-7-1, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023

Manuscript received July 3, 2003; revised December 22, 2003 and January 30, 2004; accepted February 2, 2004

はじめに

ホモシステインは、必須アミノ酸であるメチオニンの代謝産物である。ホモシステインの代謝には2つ経路、すなわち、ビタミンB₁₂および葉酸を補酵素としてメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylenetetrahydrofolate reductase: MTHFR)によりメチオニンへ再合成される再メチル化経路と、ビタミンB₆を補酵素としてシスタチオニン合成酵素(cystathionine synthase: CBS)によりシスタチオニンへ変換されるイオウ転移経路がある。そのため、MTHFRやCBSの遺伝的な欠損や活性低下、またビタミンB₆、B₁₂、葉酸の欠乏により高ホモシステイン血症を生じる。ホモシステインには動脈硬化促進作用や血栓形成刺激作用があるとされ、高ホモシステイン血症は冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患の独立した危険因子であることが欧米で報告されているが¹⁻⁶⁾、我が国における報告は少ない。重度の高ホモシステイン血症は先天性の代謝酵素異常が原因であるが、一般集団の動脈硬化の危険因子となる軽度の高ホモシステイン血症の多くは、食事習慣や嗜好品などの生活環境因子やMTHFR遺伝子変異に代表される遺伝的素因が原因となるため、ホモシステインの影響は人種間で異なるとする報告もある⁷⁾。

そこで本研究は、日本人における血清ホモシステイン値の冠動脈硬化に及ぼす影響について検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は当院で虚血性心疾患の診断目的により冠動脈造影を施行し、血清ホモシステイン値を計測した連続200例のうち、急性冠症候群の診断により絶食でない状態で緊急冠動脈造影を施行した3例を除外した197例(男性145例、女性52例、平均年齢63 ± 10歳)である。疾患の内訳は狭心症89例、陳旧性心筋梗塞83例、胸痛症候群15例、弁膜症および心筋症10例であった。各冠危険因子の診断基準として、すでに薬物治療を受けている例、および高血圧は収縮期圧が140mmHg以上もしくは拡張期血圧が90mmHg以上、糖尿病は空腹時血糖が126mg/dl以上またはヘモグロビンA_{1c}値が6.5%以上、高脂血症は総コレステロールが220mg/dl以上とし、過去または現在の喫煙者を喫煙ありとし

た。

2. 方法

全例、冠動脈造影前に12時間以上禁食とした状態で採血を行い、高速液体クロマトグラフィー法により血清ホモシステイン値を測定した。

冠動脈造影所見は、定量的評価により行い、American Heart Association(AHA)の分類に従い狭窄度50%以上を動脈硬化病変と判定した。病変がなかった51例を0枝群、1枝のみに病変が認められた49例を1枝群、2枝に病変が認められた38例を2枝群、3枝に病変が認められた55例を3枝群と4群に分類した。

対象者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。

3. 統計解析

測定値は平均 ± 標準偏差で示した。連続変数の比較はStudentのt検定、群間の比較は²検定、3群間以上の比較には一元配置分散分析法、病変枝数に関する寄与因子の検定には重回帰分析を用いた。p < 0.05を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景 (Table 1)

3枝群では0枝群と比較して高齢であり、喫煙者が多く、高血圧、糖尿病の罹病率が有意に高かった。2枝群では0枝群と比較して喫煙者が多く、糖尿病の罹病率が有意に高かった。収縮期血圧、拡張期血圧、ヘモグロビンA_{1c}および総コレステロール値は、各群で有意差は認められなかった。また、血清クレアチニンに関しても各群で有意差は認められなかった。

2. 血清ホモシステイン値と病変枝数の関係

3枝群における血清ホモシステイン値は他の3群と比べて有意に高値であった(Fig. 1)。つぎに対象を血清ホモシステイン値により4群に分割し、血清ホモシステイン値と病変枝数の関係を検討したところ、血清ホモシステイン値が上昇するに従い病変枝数は増加し(Fig. 2)、さらに3枝群の比率も増加した(Fig. 3)。

3. 血清ホモシステイン値と各冠危険因子との関係 糖尿病、高脂血症、喫煙の有無と血清ホモシステイ

Table 1 Patient characteristics

	nvd	1vd	2vd	3vd
Number of patients	51	49	38	55
Age(yr)	60 ± 12	63 ± 9	64 ± 10	66 ± 7*
Male	34(67)	39(80)	33(87)	39(71)
Hypertension	16(31)	26(53)	21(55)	38(69)*
Diabetes mellitus	8(16)	8(16)	14(37)*	24(44)*
Hyperlipidemia	22(43)	28(57)	23(61)	35(64)
Smoking	21(41)	28(57)	26(68)*	30(55)*
Systolic pressure(mmHg)	135 ± 14	133 ± 18	131 ± 21	141 ± 18
Diastolic pressure(mmHg)	77 ± 12	78 ± 11	77 ± 10	80 ± 11
Hemoglobin A _{1c} (%)	5.1 ± 0.5	5.3 ± 0.9	5.7 ± 1.2	5.7 ± 1.2
Total cholesterol(mg/dl)	204 ± 29	196 ± 35	196 ± 32	206 ± 36
Creatinine(mg/dl)	0.91 ± 0.13	0.81 ± 0.03	0.84 ± 0.04	1.13 ± 0.21

Continuous values are mean ± SD.() %. **p* < 0.05 vs nvd.

nvd = non-vessel disease; 1vd = one-vessel disease; 2vd = two-vessel disease; 3vd = three-vessel disease.

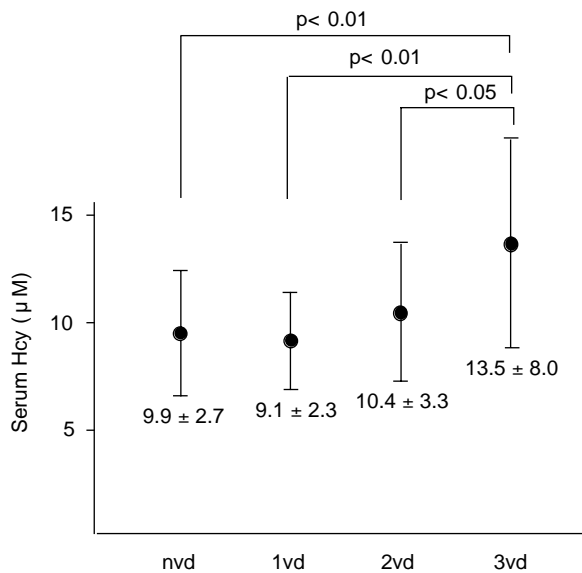


Fig. 1 Relationship between serum homocysteine level and number of diseased vessels

Serum homocysteine level in three-vessel disease was significantly higher than those in the other groups.

Hcy = homocysteine. Other abbreviations as in Table 1.

ン値の間に有意な関係は認められなかったが、高血圧を有する症例群において血清ホモシステインは有意に高値であった(Fig. 4)。

4. 病変枝数に寄与する因子(Table 2)

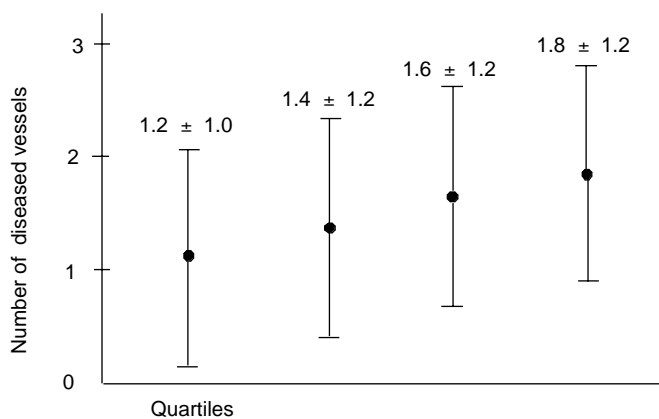
重回帰分析を用いた多因子解析の結果、糖尿病、高

血圧、血清ホモシステイン値が病変枝数に対する独立した寄与因子であった。

考 察

高ホモシステイン血症と動脈硬化性疾患の関係は、1969年のMcCully⁸⁾による報告以来、注目されるようになり、現在では高ホモシステイン血症が動脈硬化、血栓塞栓性疾患の独立した危険因子として扱われている。我々の検討では、冠動脈硬化がより重症である3枝群において血清ホモシステイン値が高値を示し、また血清ホモシステイン値が高値なほど病変枝数は増加した。古典的冠危険因子と比べても強い危険因子であることが示された。このことは血清ホモシステイン値が冠動脈硬化に強い影響を及ぼしており、独立した危険因子の一つであることを示唆している。Herzlichら⁹⁾は冠動脈硬化の重症度と血清ホモシステイン値には有意な関係はないとしているが、彼らの研究での1枝群の平均血清ホモシステイン値は14.2 µMと本研究と比較してかなり高値である。これは有意狭窄を狭窄度70%以上としているため、それ以下の初期病変が除外されたことが影響していると考えられる。本研究においては虚血の有無ではなく動脈硬化病変の出現に観点を置いたため、AHAの分類における狭窄度50%以上を動脈硬化病変としたところ、血清ホモシステイン値と病変枝数に有意な関係が認められた。

高ホモシステイン血症の動脈硬化発症の機序は酸化

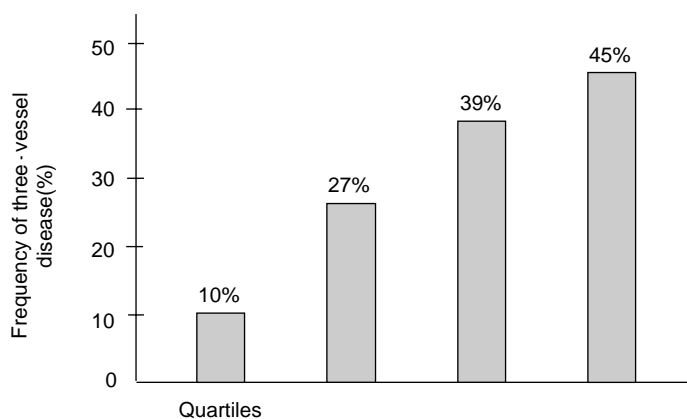


Quartiles	4.3-8.0	8.1-9.4	9.5-11.9	12-49.8
Serum Hcy level (μM)	4.3-8.0	8.1-9.4	9.5-11.9	12-49.8
Number of patients	48	48	48	49

Fig. 2 Number of diseased vessels in the quartiles of serum homocysteine level

Patients were classified into quartiles according to the serum homocysteine level. Number of diseased vessels tended to be higher with increasing serum homocysteine level.

Abbreviation as in Fig. 1.



Quartiles	4.3-8.0	8.1-9.4	9.5-11.9	12-49.8
Serum Hcy level (μM)	4.3-8.0	8.1-9.4	9.5-11.9	12-49.8
Number of patients	48	48	48	49

Fig. 3 Frequency of three-vessel disease in the quartiles of serum homocysteine level

Frequency of three-vessel disease tended to be higher with increasing serum homocysteine level.

Abbreviation as in Fig. 1.

ストレスが主体であると考えられている¹⁰⁻¹⁴). ホモシステインは血中において急速に自己酸化するが、この過程で生じた活性酸素により内皮由来の一酸化窒素が不活化され、内皮機能障害をもたらす動脈硬化が進展する。また、インスリン非依存性糖尿病患者や喫煙者においては、高ホモシステイン血症がより強い心血管病のリスクとなるとの報告もあり^{15,16}), ホモシステインが他の危険因子に対する修飾因子として作用することも考えられている。本研究でも3枝群において喫煙、糖尿病、高血圧の既往を持つ症例が有意に多く、いくつかの危険因子が相乗効果として影響した可能性も考えられる。血清ホモシステイン値と他の危険因子の検討においては、高血圧と高ホモシステイン血症のみに関連があった。高ホモシステイン血症では血管平滑筋

細胞増殖作用による血管弾性の低下から、高血圧となることが報告されている¹⁷)。このような高ホモシステイン血症と高血圧症の相互作用が、重症動脈硬化を起こす一つの誘因と考えられた。

欧米ではすでに高ホモシステイン血症に対する勧告¹⁸)がされているにもかかわらず、我が国では積極的な高ホモシステイン血症に対する介入治療はまだまだ施行されていない。高ホモシステイン血症治療による心血管イベント減少や予後改善のエビデンスはない。しかし、高ホモシステイン血症により低下した内皮機能がビタミン製剤投与による血清ホモシステイン値の低下により改善することや¹⁹)、経皮的冠動脈形成術後の血清ホモシステイン値の低下が再狭窄率を低下させるなど²⁰)、ホモシステイン低下療法の有用性を示唆する

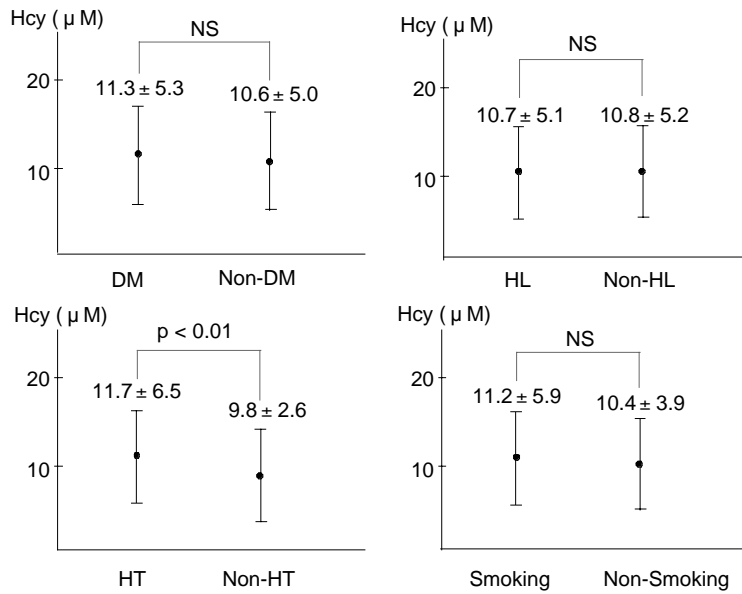


Fig. 4 Relationship between serum homocysteine level and conventional risk factors

Serum homocysteine level in patients with hypertension was higher than in patients without hypertension.

DM = diabetes mellitus ; HL = hyperlipidemia; HT = hypertension. Other abbreviation as in Fig. 1.

Table 2 Multivariate analysis of predictors of number of diseased vessels

Variables	p value
Age	0.01
Sex	NS
Smoking	NS
Diabetes mellitus	0.005
Hyperlipidemia	NS
Hypertension	0.01
Homocysteine level	0.001

報告もある．高ホモシステイン血症は，副作用が少なく安価である葉酸，ビタミンB₁₂，ビタミンB₆の投与によって改善され，これらによる高ホモシステイン血症患者の予後改善が期待できる．近年における我が国の食生活の欧米化に伴い，健常者におけるホモシステイン濃度，葉酸，ビタミンB₁₂およびビタミンB₆摂取率に関しても欧米と我が国において大きな差は認められなくなっている²¹⁻²³．今後は我が国でも葉酸，ビタミンB₁₂，ビタミンB₆の不足による高ホモシステイン血症が増加することが予想される．今回の検討により，

高ホモシステイン血症は日本人においても他の冠危険因子同様に冠動脈硬化に影響を及ぼしていることが示され，今後の治療的介入の必要性が示唆された．

今回，対象とした症例は冠動脈造影を施行した連続例であることから，すでに虚血性心疾患と診断され内科的治療を受けている症例も含まれている．そのため他の危険因子については，すでに治療的介入が行われている症例があり，そのことが他の危険因子と冠動脈病変枝数の関係に影響を及ぼした可能性がある．すなわち，従来の危険因子に対して治療的介入された状態であり，介入されていない高ホモシステイン血症が冠動脈硬化における強い因子として残ったと考えられる．

結 語

血清ホモシステイン値は冠動脈多枝病変患者において高値を示し，また血清ホモシステイン値が増加するにつれ罹患病変枝数は増加した．日本人においても高ホモシステイン血症が冠動脈硬化の危険因子であることが示唆された．

要 約

目的: ホモシステインの日本人における冠動脈硬化に及ぼす影響について検討した。

方法: 虚血性心疾患の診断目的により, 冠動脈造影を施行された連続200例のうち急性心筋梗塞を除外した197例を対象とした。全例空腹時に血清ホモシステインを測定した。冠動脈造影所見から, 病変枝数により0枝群, 1枝群, 2枝群, 3枝群の4群に分類し, 各群における血清ホモシステインについて検討した。狭窄度50%以上を動脈硬化病変とした。

結果: 3枝群における血清ホモシステイン値($13.5 \pm 8.0 \mu\text{M}$)は, 他の3群(0枝群 $9.9 \pm 2.7 \mu\text{M}$, 1枝群 $9.1 \pm 2.3 \mu\text{M}$, 2枝群 $10.4 \pm 3.3 \mu\text{M}$)と比べて有意に高値であった。さらに血清ホモシステイン値により4群に分割したところ, 血清ホモシステイン値が上昇するに従い, 病変枝数は増加し, 3枝群の比率も増加した。糖尿病, 高脂血症, 喫煙の有無と血清ホモシステイン値に有意な関係は認められなかったが, 高血圧においては, 高血圧群が非高血圧群に比較して血清ホモシステインが有意に高値であった。重回帰分析を用いた多因子解析の結果, 糖尿病, 高血圧, 血清ホモシステイン値が病変枝数に対する独立した寄与因子であった。

結論: 日本人においても, 高ホモシステイン血症が冠動脈硬化の危険因子であることが示唆された。

J Cardiol 2004 May; 43(5): 223 - 229

文 献

- 1) Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; **268**: 877 - 881
- 2) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; **274**: 1049 - 1057
- 3) Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; **354**: 407 - 413
- 4) Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; **277**: 1775 - 1781
- 5) Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SM: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; **337**: 230 - 236
- 6) Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE: Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; **98**: 204 - 210
- 7) Abbate R, Sardi I, Pepe G, Marcucci R, Brunelli T, Prisco D, Fatini C, Capanni M, Simonetti I, Gensini GF: The high prevalence of thermolabile 5-10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in Italians is not associated to an increased risk for coronary artery disease (CAD). *Thromb Haemost* 1998; **79**: 727 - 730
- 8) McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; **56**: 111 - 128
- 9) Herzlich BC, Lichstein E, Schulhoff N, Weinstock M, Pagala M, Ravindran K, Namba T, Nieto FJ, Stabler SP, Allen RH, Malinow MR: Relationship among homocysteine, vitamin B-12 and cardiac disease in the elderly: Association between vitamin B-12 deficiency and decreased left ventricular ejection fraction. *J Nutr* 1996; **126**(Suppl): 1249S - 1253S
- 10) Starkebaum G, Harlan JM: Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986; **77**: 1370 - 1376
- 11) Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; **91**: 308 - 318
- 12) Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA: Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; **95**: 1119 - 1121
- 13) Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS: Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: An effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999; **99**: 1156 - 1160
- 14) Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG: Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation* 1999; **100**: 1161 - 1168
- 15) Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJC, Jakobs C, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CDA: Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk

- of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: A population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 133 - 138
- 16) Wilckn DEL: Homocysteine, smoking and vascular disease. *Eur Heart J* 2002; **23**: 1559 - 1560
- 17) Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C: High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997; **96**: 1745 - 1749
- 18) Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM: Homocysteine, diet, and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; **99**: 178 - 182
- 19) Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, Wrigley J, Refsum H, Kooner JS: Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000; **102**: 2479 - 2483
- 20) Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM: Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1593 - 1600
- 21) Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattstrom L, Boers G, Ueland P, Rubba P, Palma-Reis R, Meleady R, Daly L, Witteman J, Graham I, for the European COMAC Group: Low circulating folate and vitamin B₆ concentrations: Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998; **97**: 437 - 443
- 22) 佐々木 淳, 片山善章, 都島基夫, 小西奎子, 中村由紀夫, 作田英成, 安田浩子, 鈴木 節, 田中 明, 代田浩之, 山口 洋, 斎藤 康, 秦 諒哉: 動脈硬化性疾患と血中ホモシステイン値の関係: FPIA 法による検討. *Prog Med* 2001; **21**: 1543 - 1549
- 23) 石渡幸久, 遠藤紀子, 池田律子, 安田和人: 全自動化学発光免疫測定装置 ACS-180 を用いた化学発光による血清ビタミン B₁₂・葉酸の測定. *日臨検自動化会誌* 1995; **20**: 29 - 37