

# 脳梗塞に加えて心筋梗塞を4回発症した ホモシステイン血症の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

高岡 稔, 山野 繁, 川本 篤彦  
佐々木 弥寿延, 橋本 俊雄, 土肥 和紘

## A CASE OF HOMOCYSTEINEMIA COMPLICATED BY CEREBRAL INFARCTION AND RECURRENT MYOCARDIAL INFARCTION

MINORU TAKAOKA, SHIGERU YAMANO, ATSUHIKO KAWAMOTO,  
YASUNOBU SASAKI, TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received June 25, 1997

**Abstract:** We report a 50-year-old man with homocysteinemia who had a cerebral infarction and recurrent myocardial infarction. His coronary risk factors were smoking and homocysteinemia. A cerebral infarction had occurred when he was 34 years old, and his first myocardial infarction occurred in 1988. Coronary angiography performed at Nara Medical University on the first admission in 1989 showed a 50% stenosis in the mid-left anterior descending artery (LAD) and a 75% stenosis in the distal-left circumflex artery (LCX). The latter lesion was dilated to a 25% stenosis by percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). A second myocardial infarction occurred in 1990. The mid-LAD showed a total occlusion and was dilated to a 25% stenosis by PTCA. A third myocardial infarction occurred in 1995. Again, the mid-LAD had a total occlusion and was dilated to a 25% stenosis by PTCA. There was no history of recent angina pectoris, but the patient had a fourth myocardial infarction in 1996. A total occlusion was dilated in the LCX (seg 15). This lesion was dilated to a 25% stenosis by PTCA.

This was a rare case of homocysteinemia complicated by cerebral infarction and recurrent myocardial infarction.

### Index Terms

cerebral infarction, homocysteinemia, myocardial infarction, reinfarction

### はじめに

現在、脳血管疾患と心臓病は、悪性腫瘍について本邦の死亡原因の第2位と第3位を占めている<sup>1)</sup>。脳血管疾患と心臓病は動脈硬化を基盤としたものの頻度が高いので、日本人の大半が悪性腫瘍あるいは動脈硬化性疾患で死亡していることになる。動脈硬化の病態は、1970年代では脂質代謝異常が重要とされていたが、現在では血管

内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞などの細胞性因子、サイトカイン、増殖因子などの液性因子、さらには接着分子など、多岐・多様の因子が関与していると考えられている<sup>2)</sup>。

さて、先天性代謝異常症であるホモシステイン尿症は、従来から若年者で動脈硬化や血栓の発生しやすいことがよく知られていた<sup>3)</sup>。また、ホモシステイン尿症を合併しないホモシステイン血症も動脈硬化を促進させるので、

冠動脈疾患や脳血管疾患の危険因子の一つに挙げられている<sup>4)</sup>。そこで今回著者らは、脳梗塞に加えて心筋梗塞を4回発症したホモシステイン血症の1例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者：50歳，男性。

主 訴：前胸部絞扼感

既往歴：34歳 脳梗塞，42・44・49歳 急性心筋梗塞（奈良県立医科大学第1内科）。

家族歴：母，脳梗塞。

冠危険因子：喫煙（20本/日×35年），ホモシステイン血症。

現病歴：平成8年3月6日午後8時頃に入浴，約1時間後に持続する前胸部絞扼感を自覚した。ニトログリセリン1錠を舌下したが，症状が改善しないので救急車で来科した。

入院時現症：身長160cm，体重67kg。血圧120/78mmHg。脈拍86/分，整。意識は清明。結膜に黄染と貧血はない。頸静脈に怒張はない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦，軟で，肝・脾・腎を触知しない。右上下肢に不全麻痺を認める。右上下肢に深部腱反射の亢進を認める。

入院時検査成績：白血球数は10,300/ $\mu$ l，GOTは367 IU/l，LDHは2,001 IU/l，およびCK値は4,300 IU/l（max 7,600）であり，増多あるいは高値を示した。また，血漿ホモシステイン濃度も26.6  $\mu$ M/lの高値を示した（正常値5.1-8.4  $\mu$ M/l）。一方，総コレステロール値は200 mg/dl，空腹時血糖値は106 mg/dlであり，いずれも正常範囲にあった。凝固・止血検査は，プロトロンビン時間が10.4秒，活性化部分トロンボプラスチン時間が44.4秒，プロテインCの抗原量が102%，プロテインSの抗原量が104%であり，いずれも正常範囲内であった。なお，アンジオテンシン変換酵素の遺伝子多形性は，DI型であった（Table）。

胸部レントゲン所見：心胸郭比は55%であり，肺うっ血が軽度に認められた（Fig. 1）。

心電図所見：V1-3にQSパターンとV4にr波の減高が認められた（Fig. 2）。

心血行動態：心係数が2.9 L/分/kg，肺動脈楔入圧が18 mmHgであり，Forrester分類のII型に該当した。

冠動脈造影所見：左回旋枝15番は，完全に閉塞していたが，direct PTCAによって25%の狭窄に改善した（Fig. 3）。

左室造影所見：左室前壁の壁運動が低下していた（Fig. 4）。

入院後経過：利尿薬と亜硝酸薬の投与で，胸部レントゲン所見での肺うっ血は軽減した。また，左室壁運動低下によると思われる低血圧がみられたので，経ロカテコラミン薬を追加した。脳梗塞の後遺症である右不全麻痺がみられたので，リハビリテーションは200m歩行で終了することにした。

Table. Laboratory data on admission

Urinalysis		GPT	42 IU/l
protein	(-)	LDH	2,001 IU/l
sugar	(-)	ALP	189 IU/l
occult blood	(-)	CK	4,300 IU/l
Hematology		TP	7.0 g/dl
RBC	495×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Alb	4.2 g/dl
Ht	47.3 %	T-cho	200 mg/dl
Hb	16.0 g/dl	TG	48 mg/dl
WBC	10,300 / $\mu$ l	FBS	106 mg/dl
Plt	21.3×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	BUN	15 mg/dl
PT	10.4 sec.	Scr	1.1 mg/dl
APTT	44.4 sec.	Na	138 mEq/l
Protein C	102 %	K	3.8 mEq/l
Protein S	104 %	Cl	102 mEq/l
Blood biochemistry		Homocystein	22.6 $\mu$ M/l
T-Bil	0.5 mg/dl	ACE genotype	DI type
GOT	367 IU/l		

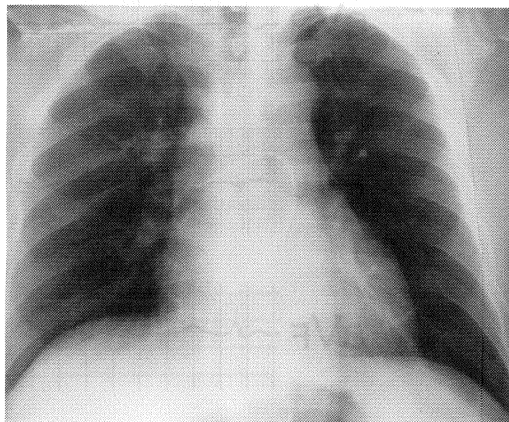


Fig. 1. Chest roentgenogram on admission in 1996. The chest roentgenogram showed mild pulmonary congestion.

冠動脈造影所見の推移：42歳時の第1回急性心筋梗塞(Acute myocardial infarction; AMI)発症時には、左前下行枝7番が50%、左回旋枝13番が75%の狭窄を示したが、左回旋枝13番はPTCAによって25%の狭窄に改善した。なお、心電図所見で異常Q波がV1-3に認められたので、左前下行枝7番が責任血管と考えられた。3ヵ月後の冠動脈造影所見では、左回旋枝13番は再狭窄を示していなかった。

44歳時の2回目のAMI発症時には、左前下行枝7番が完全に閉塞していたが、同部位はPTCAによって25%の狭窄に改善している。

49歳時の3回目のAMI発症時も、左前下行枝7番が完全閉塞を呈していたが、同部位はPTCAによって25%の狭窄に改善している。9ヵ月後の冠動脈造影所見では、左前下行枝7番は再狭窄を示していない。

## 考 察

### 1. 心筋梗塞再梗塞

心筋梗塞慢性期の合併症のうち、左心不全、不整脈、梗塞後狭心症、および再梗塞は、予後を左右する因子として重要である<sup>9)</sup>。急性心筋梗塞生存退院例2,733例を対象としたHosoda, et al.<sup>9)</sup>の調査では、再梗塞は、172

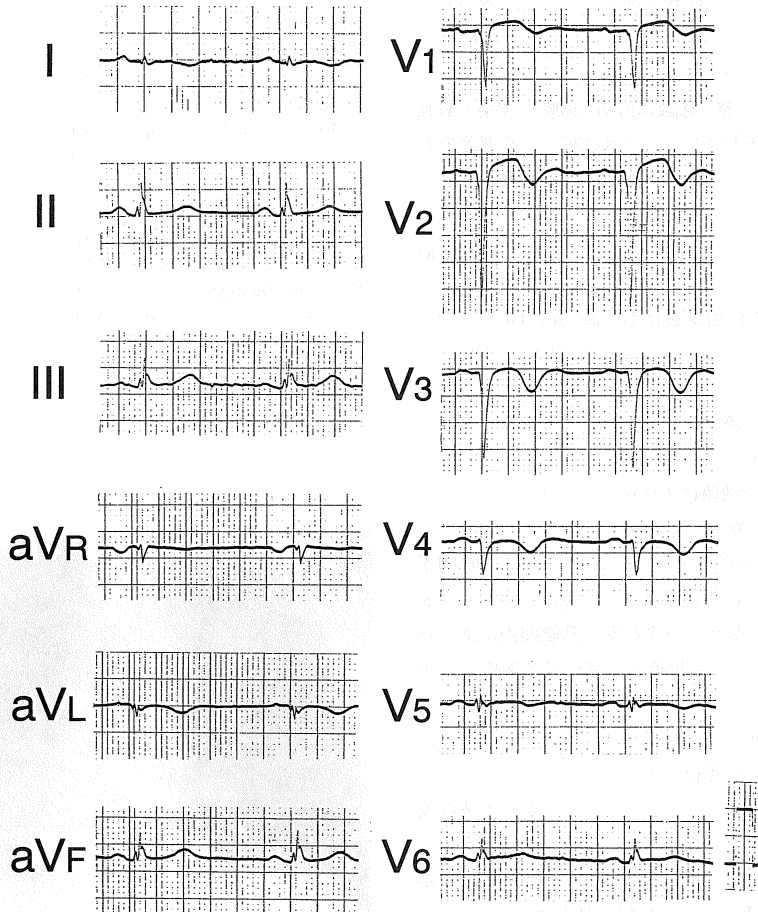


Fig. 2. Electrocardiogram on admission in 1996.

The electrocardiogram showed QS in V1-3 and poor r wave progression in V4.

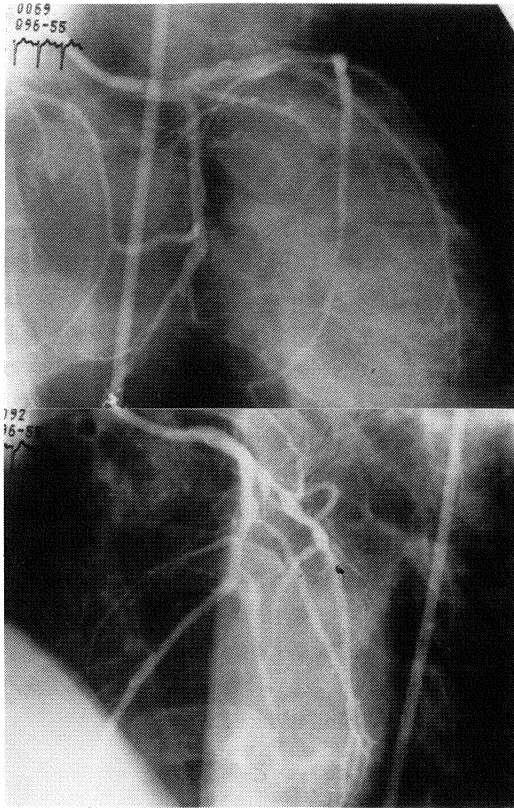


Fig. 3. Coronary angiograms (MAR. 6. 1996).  
Upper panel: Left coronary angiogram showed a total occlusion in the left circumflex artery (seg 15).  
Lower panel: Left coronary angiogram showed no restenosis in the mid-left anterior descending artery.

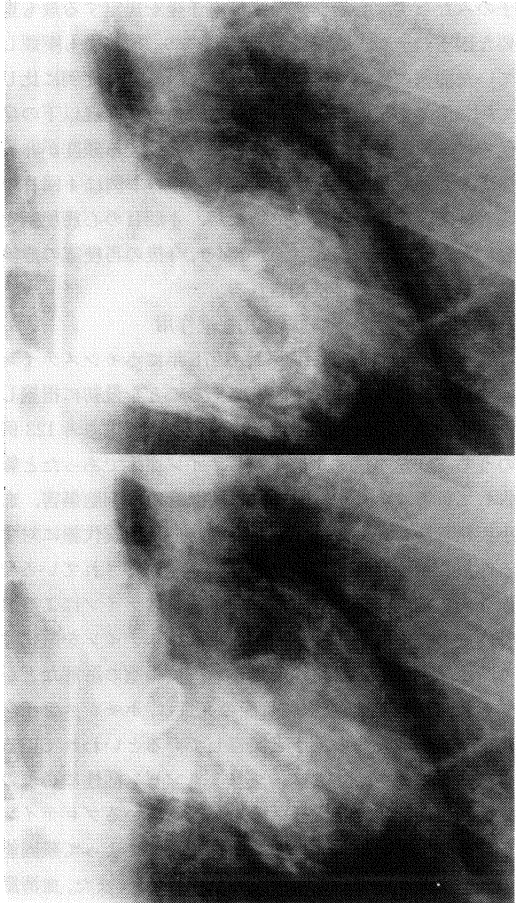


Fig. 4. Left ventriculograms (MAR. 6. 1996).  
Left ventriculograms revealed hypokinesis in the anteroseptal wall of the left ventricle.  
Upper panel: Diastole. Lower panel: Systole.

例(6.3%)で発症しており、梗塞前狭心症、および梗塞後狭心症を有する症例で高頻度であったという。また、異常Q波を示さない非Q波梗塞は、虚血が残存するので、再梗塞率が高いとされる<sup>7)</sup>。本例は、心筋梗塞の既往があるが、非Q波梗塞ではなく、4回にも及ぶ心筋梗塞の経過中に狭心症症状を欠き、運動負荷心電図所見も陰性であった。再梗塞109例について梗塞回数、梗塞部位、および前回梗塞から再梗塞までの間隔を調査した報告<sup>8)</sup>では、梗塞回数は2回が100例、3回以上が9例、梗塞部位は同部位が43例(前壁22例、下壁19例、心内膜下2例)、他部位が66例(前回、前壁31例、下壁35例)であったという。つまり、梗塞回数が3回以上の症例は、再梗塞を発症した症例の10%に満たなかったことになる<sup>8)</sup>。また、再梗塞までの間隔が確認できた89例では、2年以内が27例、2年を超え5年以内が29例、そして

5年を超えたものは33例であった<sup>8)</sup>。本例は、4回的心筋梗塞、すなわち3回の再梗塞を発症している。1回目の再梗塞は、同一部位での梗塞で、再梗塞までの期間が2年であった。2回目の再梗塞は前回と同一部位の再梗塞で、間隔が5年、3回目の再梗塞は他部位の梗塞で、間隔が1年であった。本例は、同一部位に3回の再梗塞を発症しており、稀な症例と思われる。

再梗塞に関連する因子は、250 mg/dl 以上の高コレステロール血症、35 mg/dl 未満の低 HDL コレステロール血症、および糖尿病の合併とする報告がみられる<sup>8)</sup>。しかし、本例は、いずれの因子も保有していない。一方、本例で再梗塞に関連していると考えられる冠危険因子は、喫煙とホモシステイン血症であった。喫煙は、冠危険因

子のみならず、心筋梗塞発症後も予後を規定する最も重要な因子の一つとされている<sup>9)</sup>。つまり、梗塞後も喫煙していた症例の再梗塞率は、梗塞後に禁煙した症例に比して約2倍であると報告されている<sup>10)</sup>。また55歳以下の症例では、禁煙後2年以内に再梗塞を発症する頻度が非喫煙者と同程度まで減少するとされる<sup>10)</sup>。本例は4回目の心筋梗塞発症まで喫煙していたが、4回目の心筋梗塞を発症した50歳時から禁煙しており、今後の再梗塞の危険性は減弱するものと推測される。

## 2. ホモシステインの動脈硬化促進作用

Wilcken & Wilcken<sup>11)</sup>は、1976年にホモシステイン血症が冠動脈疾患の危険因子であることを最初に指摘した。その後、Clarke, et al.<sup>4)</sup>は、冠動脈疾患患者123例のうち、30%の症例がホモシステイン血症であったと報告している。ホモシステインは、血管内皮細胞傷害、血小板粘着能の亢進、凝固能の亢進、血清脂質代謝に対する作用などを介して動脈硬化を促進するとされている<sup>12)</sup>。血管内皮細胞傷害の機序には、ホモシステインによる血管内皮の直接傷害、生体内銅がホモシステインを酸化する時に発生する過酸化水素による内皮細胞の融解などが知られている<sup>13)</sup>。血小板粘着能の亢進は、ホモシステインによる血小板寿命の低下と関連しているといわれている。さらにホモシステインは、プロトロンビン活性に必須のV因子の活性化、V因子活性を調節しているプロテインCの抑制、アンチトロンビンIII抑制などによって凝固能の亢進に関与していると考えられている<sup>12)</sup>。また、血清脂質については、ホモシステインがLDLを酸化させ、この酸化LDLがスカベンジャー受容体を介して血管内皮傷害を惹起することも知られている<sup>14)</sup>。本例では、血小板数、出血時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロテインC、およびプロテインSは正常範囲にあった。しかし本例では、血小板粘着能検査や上記以外の血液凝固能検査を施行していないので、ホモシステインが凝固・線溶系にどの程度まで影響を及ぼしたかについては不明である。

血中ホモシステイン濃度が上昇する原因には、ホモシステインの代謝産物であるシスタチオニンの合成酵素の補酵素であるビタミンB6の欠乏、ホモシステインの再メチル化反応に必須のメチル基転移酵素に作用するビタミンB12の欠乏、ホモシステインの再メチル化反応に不可欠のメチル基供与体としてのメチレンテトラヒドロ葉酸(活性葉酸)の欠乏、腎機能障害によるホモシステインの排泄低下、あるいはホモシステインの代謝酵素のシスタチオニンβシターゼの活性低下が指摘されている<sup>12)</sup>。本例は、腎機能障害を示していない。また、ビタミ

ンB6、ビタミンB12、葉酸を測定しておらず、シスタチオニンβシターゼの活性が低下した場合に低下する血中シスタチン濃度も測定していないので、ホモシステイン濃度上昇についての原因は解明されていない。したがって今後は、血中ビタミンB6・ビタミンB12・葉酸・シスタチン濃度を測定する必要がある。

## 3. 心筋梗塞再梗塞の予防

心筋梗塞の再梗塞防止にはβ遮断薬<sup>15)</sup>やACE阻害薬<sup>16)</sup>が有効であるとされている。また、本例のようなホモシステイン血症合併例では、ホモシステイン濃度を正常化させることで心筋梗塞発症の危険性が低下するとの報告<sup>17)</sup>がみられるので、ビタミンB6、ビタミンB12、あるいは葉酸を投与して血漿ホモシステイン濃度を正常化させることが必要にならう<sup>18)</sup>。

今回の症例の経験から、脳梗塞、あるいは心筋梗塞を発症した症例に対してはホモシステインの関与を考慮に入れる必要があるといえよう。そこで今後は、血中ホモシステイン濃度の測定をスクリーニング検査に取り入れ、ホモシステイン血症を呈する症例には予防的にビタミンB6、ビタミンB12、あるいは葉酸を投与し、脳血管疾患あるいは心臓病の発症を防止したい。

## ま と め

脳梗塞に加えて4回にも及ぶ心筋梗塞の発症にホモシステイン血症の関与していると考えられた1例を報告した。

本論文の要旨は、第81回日本循環器学会近畿地方会(平成8年7月、大津)で発表した。

## 文 献

- 1) 厚生省統計協会：厚生指標：国民衛生の動向。43：420-421, 1996.
- 2) Ross, R. : Heart disease. (Braunwald, E., ed.) 5th ed. Philadelphia. W. B. Saunders. : 1105-1122, 1996.
- 3) Mudd, S. H., Skovby, F., and Levy, H. L. : The natural history of homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency. Am. J. Hum. Genet. 37 : 1-31, 1985.
- 4) Clarke, R., Daly, L. and Robinson, K. : Hyperhomocysteinemia : an independent risk factor of vascular disease. N. Engl. J. Med. 324 : 1149-1155, 1991.
- 5) Multicenter Postinfarction Research Group :

- Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **309**: 331-336, 1983.
- 6) **Hosoda, S., Kimata, S. and Tamura, K.**: Factors governing reinfarction in patients with myocardial infarction in Japan. *Jpn. Circ. J.* **59**: 130-136, 1995.
  - 7) **Ogawa, H., Hiramori, K., Haze, K., Saito, M., Sumiyoshi, T., Fukami, K., Goto, Y., and Ikeda, M.**: Comparison of clinical features of non-Q wave and Q wave myocardial infarction. *Am. Heart. J.* **111**: 513-518, 1995.
  - 8) 山田智広, 猫田泰敏, 長谷川武志: 心筋梗塞再発例の予後と冠危険因子. *診療と新薬.* **31**: 397-403, 1994.
  - 9) **Farmer, J. A. and Gotto, A. M. Jr.**: Heart disease. (Braunwald, E., ed.) 5th ed. Philadelphia. W. B. Saunders.: 1147-1148, 1996.
  - 10) **Rosenberg, L., Kaufman, D. W., Halmrich, S, P., and Shapiro, S.**: The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N. Engl. J. Med.* **313**: 1511-1514, 1985.
  - 11) **Wilcken, D. E. L. and Wilcken, B.**: The pathogenes of coronary artery disease: a possible role for methionine metabolism. *J. Clin. Invest.* **57**: 1079-1082, 1976.
  - 12) **Ueland, P. M., Refsum, H., and Brattstrom, L.**: Plasma homohysteine and cardiovascular disease. In (Francis, R. B. Jr., ed.) *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis and endothelial function.* New York. Marcel Dekker Inc. 183-236, 1993.
  - 13) **Starckenbaum, G., and Harlan, J. M.**: Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocystein. *J. Clin. Invest.* **77**: 1370-1376, 1986.
  - 14) **Ross, R.**: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* **362**: 801-803, 1993.
  - 15) **Singh, B. N. and Venkatesh, N.**: Prevention of myocardial reinfarction and sudden death in survivors of acute myocardial infarction: Role of prophylactic  $\beta$ -adrenoceptor blockade. *Am. Heart. J.* **107**: 189-200, 1984.
  - 16) **Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moye, L. A., Basta, L., and Brown, E. J. Jr.**: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **327**: 669-667, 1992.
  - 17) **Stampfer, M. J., Malinow, M. R. and Willet, W. C.**: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *J. A. M. A.* **268**: 877-881, 1992.
  - 18) **Naurath, H. J., Joosten, E., Reizler, R., Stablar, S. P., Allen, R. H., and Lindenbaum, J.**: Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplement in elderly people with normal serum vitamin concentration. *Lancet* **346**: 85-89, 1995.