

学位論文

光干渉断層法を使用した冠動脈疾患患者における中性脂肪値と
冠動脈プラーク性状の関係の検討

DM19001 朝倉 清史

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 循環器内科学
指導教授 阿古 潤哉

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【背景】

中性脂肪 (triglyceride: TG) 高値は心血管疾患発症の危険因子であることが報告されている。さらに、TG 値が高い冠動脈疾患患者では、心血管イベントの再発率が高いことも報告されている。TG 高値による心血管イベント発症率増加は、冠動脈内皮機能障害や冠動脈プラークの脆弱化がその機序として示唆されている。しかしながら、TG 高値が冠動脈プラーク性状に与える影響は十分に評価されていない。本研究では、光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) を用いて、TG 値と冠動脈病変のプラーク性状との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2013 年 2 月から 2019 年 3 月の間に、当院で OCT を用いて経皮的冠動脈形成術を施行し、冠動脈責任病変のプラーク性状を観察し得た患者を対象とし、観察研究を行った。非空腹時の採血における TG 150 mg/dL 以上の患者を高 TG 群、TG 150 mg/dL 未満の患者を低 TG 群と分類し、患者背景や OCT で観察した冠動脈プラーク性状を比較した。

【結果】

高 TG 群は 337 名、低 TG 群は 513 名であった。高 TG 群は有意に体格指数が高く ($24.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ vs. $23.7 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$, $p < 0.001$)、多枝病変を有する患者が多かった (69% vs. 61%, $p = 0.027$)。血液検査所見では、高 TG 群で有意にヘモグロビン A1c 値 ($6.66 \pm 1.29\%$ vs. $6.33 \pm 0.95\%$, $p < 0.001$)、低比重リポ蛋白コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C) 値 ($105.7 \pm 35.9 \text{ mg/dL}$ vs. $93.1 \pm 32.0 \text{ mg/dL}$, $p < 0.001$) が高く、高比重リポ蛋白コレステロール値が低かった ($49.9 \pm 14.7 \text{ mg/dL}$ vs. $53.8 \pm 15.6 \text{ mg/dL}$, $p < 0.001$)。OCT で評価した冠動脈プラーク性状については、高 TG 群で脂質性プラーク (43% vs. 33%, $p = 0.005$)、菲薄性線維性被膜 (thin-cap fibroatheroma: TCFA) (24% vs. 17%, $p = 0.015$)、マクロファージ (40% vs. 31%, $p = 0.006$) が有意に多く存在した。多変量解析では、TG 150 mg/dL 以上が TCFA の独立した予測因子として同定された (オッズ比 1.465, 95%信頼区間 1.004–2.137, $p = 0.048$)。LDL-C 値が低い (100 mg/dL 未満) 患者では、高 TG 群でマクロファージ (38% vs. 26%, $p = 0.007$) および層状プラーク (48% vs. 38%, $p = 0.019$) を有意に高率に有していた。

【結論】

TG 高値の患者において、脆弱性プラークである TCFA を有意に高率に認めた。LDL-C 値が 100 mg/dL 未満の患者では、高 TG 群でマクロファージや層状プラークを有意に高率に有していた。これらの結果は冠動脈プラーク形成における TG の役割の一端を説明するものと考えられる。

目次

1	序論.....	1
2	方法.....	1
2.1	対象.....	1
2.2	定義.....	1
2.3	OCT 画像の取得と解析.....	2
2.4	統計解析.....	2
3	結果.....	2
3.1	患者背景.....	2
3.2	責任病変における OCT 所見.....	2
3.3	脆弱性プラークの独立した予測因子.....	3
3.4	プラーク性状に TG と LDL-C が与える影響.....	3
4	考察.....	3
4.1	TG と冠動脈プラーク.....	3
4.2	TG と LDL-C が冠動脈プラークの脆弱性に与える影響.....	4
5	研究の限界.....	5
6	総括.....	5
7	謝辞.....	5
8	引用文献.....	6
9	図表.....	10

1 序論

中性脂肪 (triglyceride: TG) 高値は、心血管疾患発症の危険因子であることが示されている[1][2][3][4]。さらに、TG 値が高い冠動脈疾患 (coronary artery disease: CAD) 患者では再発イベント発生率が高いことも報告されている[5][6][7]。TG 高値による心血管イベント増加の正確な理由は依然として不明であるが、冠動脈内皮機能障害や冠動脈プラークが脆弱化することが機序として示唆されている。TG 値が高いと、冠動脈プラークへの small dense low-density lipoprotein (sd-LDL) の浸潤が増加し、粥状硬化を進行させることが報告されている。sd-LDL の冠動脈プラークへの浸潤は、酸化ストレスの増加やマクロファージの活性化による炎症反応の亢進を引き起こす[8][9][10][11]。これらの過程は、冠動脈内皮を傷害し、冠動脈プラークの形態に変化をもたらす。実際に、冠動脈プラークを血管内画像診断法で観察した臨床研究において、TG 高値の患者ではプラーク体積が増加することが示されている[12][13]。しかしながら、TG 高値が冠動脈プラーク形態に及ぼす影響は不明である。本研究では、光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) を用いて、TG 値と冠動脈病変の詳細なプラーク性状との関連を明らかにすることを目的とした。さらに、低比重リポ蛋白コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C) 値に応じて、TG 高値が冠動脈プラークに与える影響についても検討した。

2 方法

2.1 対象

本研究は単施設で実施された後ろ向き観察研究である。2013年2月から2019年3月にかけて、北里大学病院で経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) を受けた合計 2096 人の連続患者から、ステント留置前に責任病変を OCT で観察し得た 1021 人を同定した。そのうち、再狭窄例 (n = 132)、OCT 画像不良例 (n = 29)、TG 値欠損例 (n = 10) を除外し、合計 850 例を本研究に登録した (補足図 1)。本研究はヘルシンキ宣言に則って実施され、研究プロトコルは北里大学病院倫理委員会の承認を得た。

2.2 定義

患者を高 TG 群 (非空腹時 TG ≥ 150 mg/dL, n = 337) と低 TG 群 (非空腹時 TG < 150 mg/dL, n = 513) に分類した。TG のカットオフとして、空腹時値 150 mg/dL や非空腹時値 200 mg/dL が臨床予後と相関することが報告されている。しかし本研究では、TG が冠動脈プラーク性状に与える影響を見逃さないよう、より厳格な基準として非空腹時値 150 mg/dL を使用した[14][15]。急性冠症候群は、不安定狭心症、ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞の症例とした。高血圧症は、診察時血圧 140/90 mmHg 以上、または降圧剤の処方を受けている状態と定義した。脂質異常症は、LDL-C 値 140 mg/dL 以上、または脂質低下療法を受けている状態と定義した。糖尿病は、糖尿病に起因する症状の存在に加えて、随時血糖値 ≥ 200 mg/dL、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL、75 g 経口ブドウ糖負荷試験中の 2 時間血糖値 ≥ 200 mg/dL、または血糖降下薬の処方を受けている状態と定義した。慢性腎障害は、推定糸

球体濾過量 60 mL/min/1.73m² 未満と定義した。多枝病変は、冠動脈主要 2 枝以上に 75% 以上の狭窄または PCI 歴があるものと定義した。

2.3 OCT 画像の取得と解析

OCT (ILUMIEN OCT Intravascular Imaging Systems; Abbott, Santa Clara, CA, USA) を用いて、冠動脈ステント留置前に責任病変の冠動脈プラークを観察した。OCT 画像は北里大学医学部循環器内科教室で、0.2 mm 間隔で定性・定量的に解析を行った。OCT で確認されたプラークの形態は、これまでに確立された基準を用いて評価した[16][17]。脂質性プラークは、脂質の弧が 90° 以上のプラークと定義した。菲薄性線維性被膜 (thin-cap fibroatheroma: TCFA) は、線維性被膜の厚さが 65 μm 未満の脂質性プラークと定義した。マクロファージは、後方減衰を伴う線維性被膜内の輝点として定義した[17]。層状プラークは、異なる光強度の層を持つプラークと定義した[18]。微小血管は、少なくとも 3 つの連続した断面像で観察される、プラーク内に存在する直径 50–100 μm の黒い穴または管状構造と定義した[19]。コレステロール結晶は、信号の減衰がなく光強度の高い線状領域と定義した[20]。石灰化は、鮮明な境界で区切られた不均一な領域または信号の乏しい領域と定義した。部分的石灰化は、弧が 90° 未満の石灰化と定義した[21]。大きな石灰化は、弧が 180° 以上の石灰化として定義した[22]。血栓は、冠動脈内腔表面に付着、または内腔内に浮遊する 250 μm 以上の構造物と定義した[16][23]。

2.4 統計解析

連続変数は平均値±標準偏差で記載し、t 検定または Wilcoxon rank-sum 検定を用いて解析した。カテゴリ変数は数値と頻度で表し、カイ二乗検定で比較した。脆弱性プラークと独立した関連を持つバイオマーカーを特定するために、単変量解析および多変量解析を行った。統計的有意差は *p* 値 0.05 未満と定義した。統計解析は、JMP version 13 software (SAS Institute, Cary, NC, USA) と SPSS version 24 software (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) を用いて行った。

3 結果

3.1 患者背景

患者背景を表 1 および補足表 1 に示す。高 TG 群では低 TG 群と比較し、体格指数が有意に高く、多枝病変が有意に多かった。高 TG 群では低 TG 群と比較し、ヘモグロビン A1c 値 (6.66 ± 1.29% vs. 6.33 ± 0.95%, *p* < 0.001) や LDL-C 値が有意に高く (105.7 ± 35.9 mg/dL vs. 93.1 ± 32.0 mg/dL, *p* < 0.001)、高比重リポ蛋白コレステロール値は有意に低かった (49.9 ± 14.7 mg/dL vs. 53.8 ± 15.6 mg/dL, *p* < 0.001)。

3.2 責任病変における OCT 所見

高 TG 群と低 TG 群との冠動脈プラーク性状の比較を図 1A に示す。高 TG 群では低 TG 群

と比較し、脂質性プラーク (43% vs. 33%, $p = 0.005$)、TCFA (24% vs. 17%, $p = 0.015$)、マクロファージ (40% vs. 31%, $p = 0.006$) を有意に多く認めた。プラーク性状の詳細な比較結果を補足表 2 に示す。また、TG 値 100 mg/dL、150 mg/dL、200 mg/dL で分類した 4 群間のプラーク性状の比較を補足図 2 に示す。さらにスタチン投与 (図 1B, C) および臨床像 (補足図 3) に応じて、高 TG 群と低 TG 群とのプラーク性状を比較した。

3.3 脆弱性プラークの独立した予測因子

単変量解析および多変量解析の結果を図 2 および補足表 3, 4 に示す。TG 高値は脂質性プラーク (1.448 [95% 信頼区間 (confidence interval: CI): 1.065–1.971], $p = 0.018$)、TCFA (1.465 [95% CI: 1.004–2.137], $p = 0.048$)、マクロファージ (1.530 [95% CI: 1.119–2.092], $p = 0.008$)、および層状プラーク (1.393 [95% CI: 1.029–1.885], $p = 0.032$) の独立した予測因子であった。

3.4 プラーク性状に TG と LDL-C が与える影響

TG 高値がプラーク性状に与える影響を LDL-C 値別に評価した (図 3)。LDL-C 値が高い (≥ 140 mg/dL) 患者において、高 TG 群では低 TG 群と比較し、脂質性プラークを有意に多く認めた (67% vs. 42%, $p = 0.018$)。LDL-C 値が低い (< 100 mg/dL) 患者において、高 TG 群では低 TG 群と比較し、マクロファージ (38% vs. 26%, $p = 0.007$) および層状プラーク (48% vs. 38%, $p = 0.019$) を有意に多く認めた。LDL-C 値の低い患者では、TG 高値はマクロファージ (1.701 [95% CI: 1.113–2.598], $p = 0.014$) および層状プラーク (1.629 [95% CI: 1.089–2.441], $p = 0.018$) の独立した予測因子であった。

4 考察

本研究で得られた主な結果は次の通りである。(1)高 TG 群では低 TG 群と比較し、脂質性プラーク、TCFA、マクロファージを有意に多く認めた。(2) LDL-C 高値の患者では、脂質性プラークを高 TG 群で有意に多く認めた。(3) LDL-C 低値の患者では、マクロファージおよび層状プラークを高 TG 群で有意に多く認めた。

4.1 TG と冠動脈プラーク

これまでの前臨床研究において、TG は炎症性細胞の活性化を介して動脈硬化の進展に関与していることが示されている。Gianturco らは、TG 値が高くなると、マクロファージによる食の活性が高まり、泡沫細胞への分化が促進されることを報告した[24]。さらに Son らは、マクロファージは TG が蓄積することでアポトーシスが加速することを報告し、TG 高値が動脈硬化の進展に与える影響を示した[25]。本研究において、TG 値が高い患者の冠動脈プラークにマクロファージを多く認めたことは、これらの前臨床研究の知見と一致する。また、血管内画像診断法を用いた臨床研究でも、動脈硬化の進展に TG 高値が関与していることが示唆されている[12][13][26]。Puri らは、CAD 患者において TG 値と血管内超音波

(intravascular ultrasound: IVUS) で評価した冠動脈プラーク体積変化との相関を検討し、TG 値が高いほどプラーク体積が増加することを報告した[12]。本研究ではさらに、TG 値と冠動脈プラークの形態的特徴および脆弱性プラークとの関係を検討した。TG 値が高い患者では低い患者と比較して、脂質性プラークや TCFA といった脆弱性プラークを多く認めたことが示された。これらの脆弱性プラークの存在は臨床的有害事象との関連が示されている[27][28]。先行研究および本研究の知見を合わせると、TG 高値は、マクロファージの活性化、それに続く冠動脈プラーク体積の増大および形態的变化を介して脆弱性プラークへの変化を引き起こす。これらのプラーク性状の形態学的変化は、TG 高値の CAD 患者における、心血管イベント再発の病態の一部を説明するものであると考えられる。

4.2 TG と LDL-C が冠動脈プラークの脆弱性に与える影響

本研究では、LDL-C 値が高い患者では高 TG 群に脂質性プラークを有意に多く認めた。この結果からは、脂質性プラークの発生において LDL-C 高値が中心的な役割をするのに加え、TG 高値が補助的な役割をしていることが示唆される。有意差は認められなかったが、LDL-C 高値の患者では、高 TG 群で TCFA をより多く認めた。この結果は、脂質性プラークをより破裂しやすい表現型に変化させることに関して、TG 高値が補助的な役割を担っていることを示唆している可能性があると考えられる。一方で、本研究では、LDL-C 値が低い患者において、高 TG 群にマクロファージを有意に多く認めた。さらに、LDL-C 値とは無関係に、TG 高値が冠動脈における脆弱性プラークと関連していることを明らかにした。これらの結果は、LDL-C 値に関わらず、TG 高値が冠動脈プラークの不安定性に本質的に関与していることを示唆している。実際に、IVUS を用いた研究では、LDL-C 値が低い患者においても TG 高値が冠動脈の動脈硬化を進行させることが報告されている[12]。LDL-C 値が低い患者において、TG 高値が脆弱性プラークの形成に影響を与えるのは、sd-LDL 値の上昇が一部関与している可能性がある。TG 高値は、LDL のサイズを小さくし sd-LDL 値を上昇させることで、マクロファージの泡沫細胞への分化を促進することが示されている[29][30]。実際に、LDL-C 値が 100 mg/dL 未満と低い患者においても、sd-LDL 高値は心血管イベント発症の予測因子であることが報告されている[31]。また、本研究で得られた新たな知見の一つに、LDL-C 値が低い患者における TG 高値と層状プラークとの関連が挙げられる。層状プラークは、臨床症状を伴わないプラーク破裂後の非閉塞性の血栓形成と、それに引き続く平滑筋細胞増殖やプロテオグリカンと III 型コラーゲンの沈着によるプラーク治癒の結果として生じる[32][33]。そのため層状プラークを有していることは、心血管イベントの再発リスクが高いと考えられている[34]。本研究および先行研究で示された、LDL-C 値が低い患者における TG 高値のプラーク性状への影響は、いわゆる残余リスクとしての TG 高値の役割を示唆するものと考えられる。さらに本研究では、スタチンの処方を受けている患者において、高 TG 群でマクロファージを多く認めた。スタチンにより LDL-C 値が低下している CAD 患者においても、TG 高値は再発イベント発症のリスクであることが報告されているため[7]、薬剤介入により TG 値を低下させることによるプラーク性状の変化[35]と、その後の心血管イベント再発の減少

に影響を与えるかはさらに評価されるべきである[36]。

5 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、本研究は単施設における後ろ向き観察研究であった。第 2 に、本研究は OCT によるプラーク評価を行った患者のみを対象とし、IVUS など他の画像評価による解析は行わなかった。第 3 に、OCT は責任病変に対する PCI 時に実施されたため、非責任病変は OCT で解析していない。第 4 に、順行性の冠血流が不十分で OCT が実施できない場合に、OCT 撮影前に軽度の前拡張や血栓除去が行われた。このため、責任病変における定量的所見は慎重に検討する必要がある。第 5 に、冠動脈プラーク変化における薬物療法の影響は解析していない。第 6 に、非空腹時 TG 値は評価したが、空腹時 TG 値のプラーク性状への影響は評価していない。最後に、今回の知見の臨床的影響については検討されていない。

6 総括

TG 値が高いと、特に LDL-C 値が高い患者においては脂質性プラークが有意に多いことが示された。LDL-C 値が 100 mg/dL 未満の患者においては、TG 値の高い患者ではマクロファージや層状プラークなどの脆弱性プラークが多く観察された。本研究の結果は、冠動脈責任病変のプラーク形成における TG の役割の一端を説明するものと考えられる。

7 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導を賜りました、本学循環器内科学 阿古潤哉教授、南尚賢診療講師に厚く御礼申し上げます。

8 引用文献

1. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118(20):2047–2056. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804146.
2. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Loss-of-Function Mutations in APOC3 and Risk of Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2014;371(1):32–41. Doi: 10.1056/nejmoa1308027.
3. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjærg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *J Am Med Assoc* 2007;298(3):299–308. Doi: 10.1001/jama.298.3.299.
4. Holmes M V, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36(9):539–550. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv571.
5. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJP, et al. Plasma Triglycerides and Cardiovascular Events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid Lowering Trials of Statins in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2009;104(4):459–463. Doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.008.
6. Schwartz GG, Abt M, Bao W, Demicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(21):2267–2275. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.544.
7. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):724–730. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.038.
8. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):427–436. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1026.
9. Patel S, Puranik R, Nakhla S, Lundman P, Stocker R, Wang XS, et al. Acute hypertriglyceridaemia in humans increases the triglyceride content and decreases the anti-inflammatory capacity of high density lipoproteins. *Atherosclerosis* 2009;204(2):424–428. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.047.
10. Kajikawa M, Maruhashi T, Matsumoto T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, et al. Relationship between serum triglyceride levels and endothelial function in a large

- community-based study. *Atherosclerosis* 2016;249:70–75. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.035.
11. Wang L, Gill R, Pedersen TL, Higgins LJ, Newman JW, Rutledge JC. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *J Lipid Res* 2009;50(2):204–213. Doi: 10.1194/jlr.M700505-JLR200.
 12. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(11):2220–2228. Doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307601.
 13. Yamashita M, Iwata A, Kato Y, Futami M, Imaizumi S, Kuwano T, et al. Impact of the triglyceride level on coronary plaque components in female patients with coronary artery disease treated with statins. *Heart Vessels* 2018;33(10):1175–1184. Doi: 10.1007/s00380-018-1173-x.
 14. Sato D, Morino K, Ogaku S, Tsuji A, Nishimura K, Sekine O, et al. Efficacy of metformin on postprandial plasma triglyceride concentration by administration timing in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized cross-over pilot study. *J Diabetes Investig* 2019;10(5):1284–1290. Doi: 10.1111/jdi.13016.
 15. Matsumoto I, Moriya S, Kurozumi M, Namba T, Takagi Y. Simultaneous evaluation of fatty acid and triglycerides after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2022;80(2):149–154. Doi: 10.1016/j.jjcc.2022.02.011.
 16. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005;111(12):1551–1555. Doi: 10.1161/01.CIR.0000159354.43778.69.
 17. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: A report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(12):1058–1072. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.079.
 18. Yamamoto MH, Yamashita K, Matsumura M, Fujino A, Ishida M, Ebara S, et al. Serial 3-vessel optical coherence tomography and intravascular ultrasound analysis of changing morphologies associated with lesion progression in patients with stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10(9):1–9. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006347.
 19. Kitabata H, Tanaka A, Kubo T, Takarada S, Kashiwagi M, Tsujioka H, et al.

- Relation of Microchannel Structure Identified by Optical Coherence Tomography to Plaque Vulnerability in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2010;105(12):1673–1678. Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.346.
20. Liu L, Gardecki JA, Nadkarni SK, Toussaint JD, Yagi Y, Bouma BE, et al. Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography. *Nat Med* 2011;17(8):1010–1014. Doi: 10.1038/nm.2409.
 21. Ong DS, Lee JS, Soeda T, Higuma T, Minami Y, Wang Z, et al. Coronary calcification and plaque vulnerability: An optical coherence tomographic study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(1):1–8. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003929.
 22. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110(22):3424–3429. Doi: 10.1161/01.CIR.0000148131.41425.E9.
 23. Matsumoto D, Shite J, Shinke T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: Evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2007;28(8):961–967. Doi: 10.1093/eurheartj/ehl413.
 24. Gianturco SH, Bradley WA, Gotto AM, Morrisett JD, Peavy DL. Hypertriglyceridemic very low density lipoproteins induced triglyceride synthesis and accumulation in mouse peritoneal macrophages. *J Clin Invest* 1982;70(1):168–178. Doi: 10.1172/JCI110590.
 25. Son SJ, Rhee KJ, Lim J, Kim TU, Kim TJ, Kim YS. Triglyceride-induced macrophage cell death is triggered by caspase-1. *Biol Pharm Bull* 2013;36(1):108–113. Doi: 10.1248/bpb.b12-00571.
 26. Takata K, Kataoka Y, Andrews J, Puri R, Hammadah M, Duggal B, et al. Triglyceride-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Vulnerable Plaque Features With Statin Therapy in Diabetic Patients With Coronary Artery Disease: Frequency-Domain Optical Coherence Tomography Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(11):1721–1723. Doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.017.
 27. Xing L, Higuma T, Wang Z, Aguirre AD, Mizuno K, Takano M, et al. Clinical Significance of Lipid-Rich Plaque Detected by Optical Coherence Tomography: A 4-Year Follow-Up Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(20):2502–2513. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.556.
 28. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, Manna A La, Burzotta F, Ozaki Y, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: The CLIMA study. *Eur Heart J* 2020;41(3):383–391. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz520.

29. Hirano T, Oi K, Sakai S, Kashiwazaki K, Adachi M, Yoshino G. High prevalence of small dense LDL in diabetic nephropathy is not directly associated with kidney damage: A possible role of postprandial lipemia. *Atherosclerosis* 1998;141(1):77–85. Doi: 10.1016/S0021-9150(98)00150-6.
30. Tani M, Kawakami A, Mizuno Y, Imase R, Ito Y, Kondo K, et al. Small dense LDL enhances THP-1 macrophage foam cell formation. *J Atheroscler Thromb* 2011;18(8):698–704. Doi: 10.5551/jat.7161.
31. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(5):1069–1077. Doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303284.
32. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: Evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103(7):934–940. Doi: 10.1161/01.CIR.103.7.934.
33. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *N Engl J Med* 2020;383(9):846–57. Doi: 10.1056/nejmra2000317.
34. Kurihara O, Russo M, Kim HO, Araki M, Shinohara H, Lee H, et al. Clinical significance of healed plaque detected by optical coherence tomography: a 2-year follow-up study. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(4):895–902. Doi: 10.1007/s11239-020-02076-w.
35. Konishi H, Miyauchi K, Onishi A, Suzuki S, Fuchimoto D, Shitara J, et al. Effect of pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modular (SPPARM α), in atherosclerosis model using low density lipoprotein receptor knockout swine with balloon injury. *PLoS One* 2020;15(11):1–12. Doi: 10.1371/journal.pone.0241195.
36. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;206:80–93. Doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.011.

9 図表

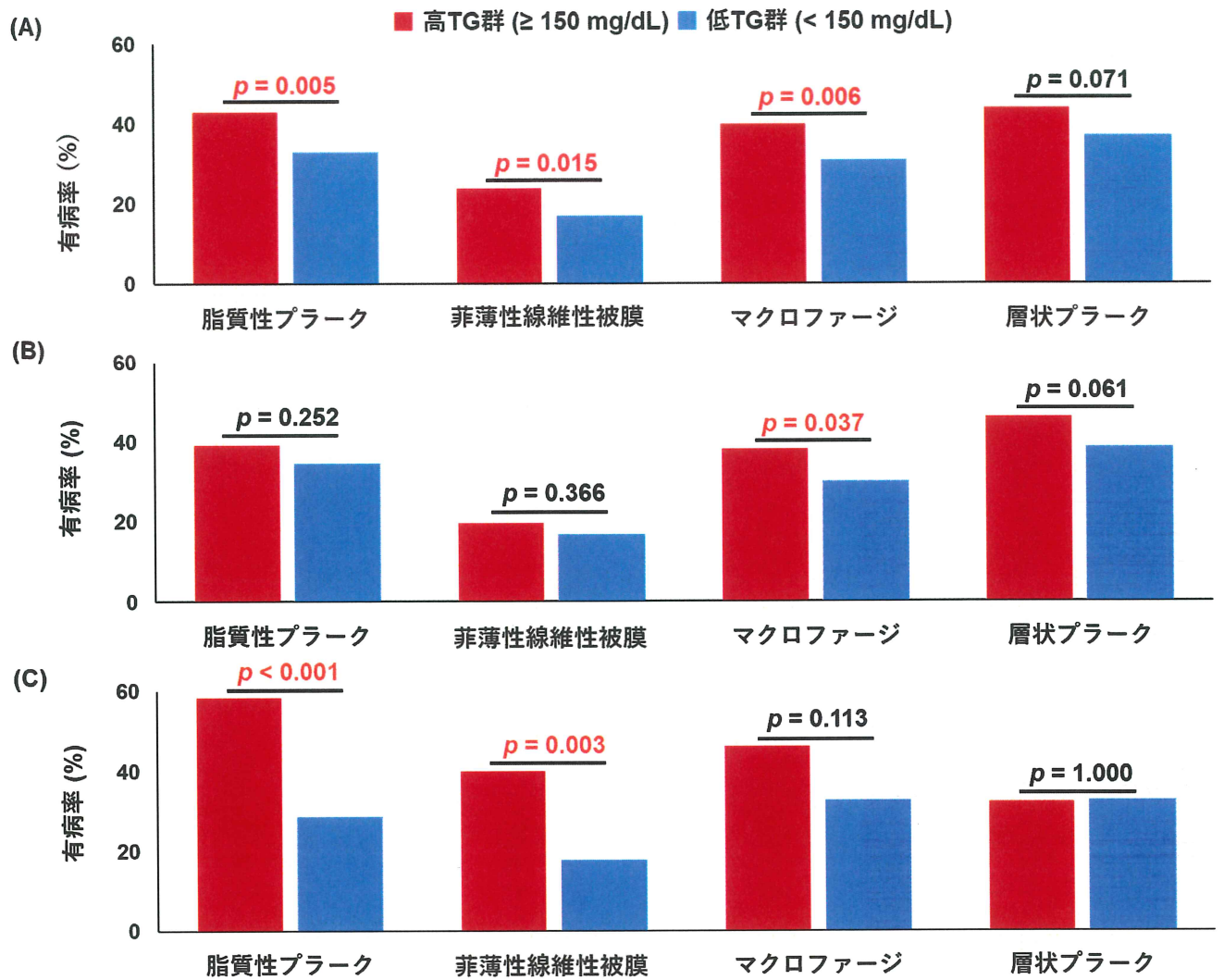
表 1. 患者背景

項目	TG ≥150 mg/dL n = 337	TG <150 mg/dL n = 513	p 値
年齢, 歳	66.8 ± 9.8	70.2 ± 10.5	< 0.001
男性, n (%)	276 (82)	404 (79)	0.262
体格指数, kg/m ²	24.6 ± 3.6	23.7 ± 3.8	< 0.001
急性冠症候群, n (%)	61 (18)	112 (22)	0.186
多枝病変, n (%)	232 (69)	315 (61)	0.027
冠危険因子, n (%)			
高血圧症	266 (79)	391 (76)	0.336
脂質異常症	257 (76)	333 (65)	< 0.001
糖尿病	128 (38)	204 (40)	0.602
現喫煙者	56 (17)	81 (16)	0.790
虚血性心疾患の家族歴	86 (26)	97 (20)	0.051
慢性腎臓病 (eGFR <60)	138 (41)	224 (44)	0.434
透析	24 (7)	58 (11)	0.043
既往歴, n (%)			
心筋梗塞	80 (24)	135 (26)	0.402
PCI	131 (39)	204 (40)	0.803
冠動脈バイパス術	4 (1)	10 (2)	0.392
PCI 時内服薬, n (%)			
ARB/ACEI	250 (74)	357 (70)	0.172
β 遮断薬	126 (38)	235 (46)	0.013
インスリン	25 (7)	37 (7)	0.929
スタチン	272 (81)	410 (80)	0.864
エゼチミブ	24 (7)	25 (5)	0.176
アスピリン	257 (76)	407 (80)	0.242
チエノピリジン	229 (68)	336 (66)	0.506
血液検査所見			
HbA1c, %	6.66 ± 1.29	6.33 ± 0.95	< 0.001
LDL-C, mg/dL	105.7 ± 35.9	93.1 ± 32.0	< 0.001
HDL-C, mg/dL	49.9 ± 14.7	53.8 ± 15.6	< 0.001
中性脂肪, mg/dL	195.0 (168.0–248.0)	95.2 (75.0–120.1)	< 0.001

クレアチニン, mg/dL	0.94 (0.77–1.12)	0.93 (0.77–1.11)	0.548
eGFR, mL/min/1.73 m ²	58.0 ± 21.1	56.3 ± 23.6	0.903
BNP, pg/mL	85.1 (33.6–160.6)	110.0 (48.2–247.3)	< 0.001
EPA/AA	0.36 ± 0.27	0.42 ± 0.34	0.002
hs-CRP, mg/dL	0.10 (0.04–0.30)	0.11 (0.04–0.36)	0.273

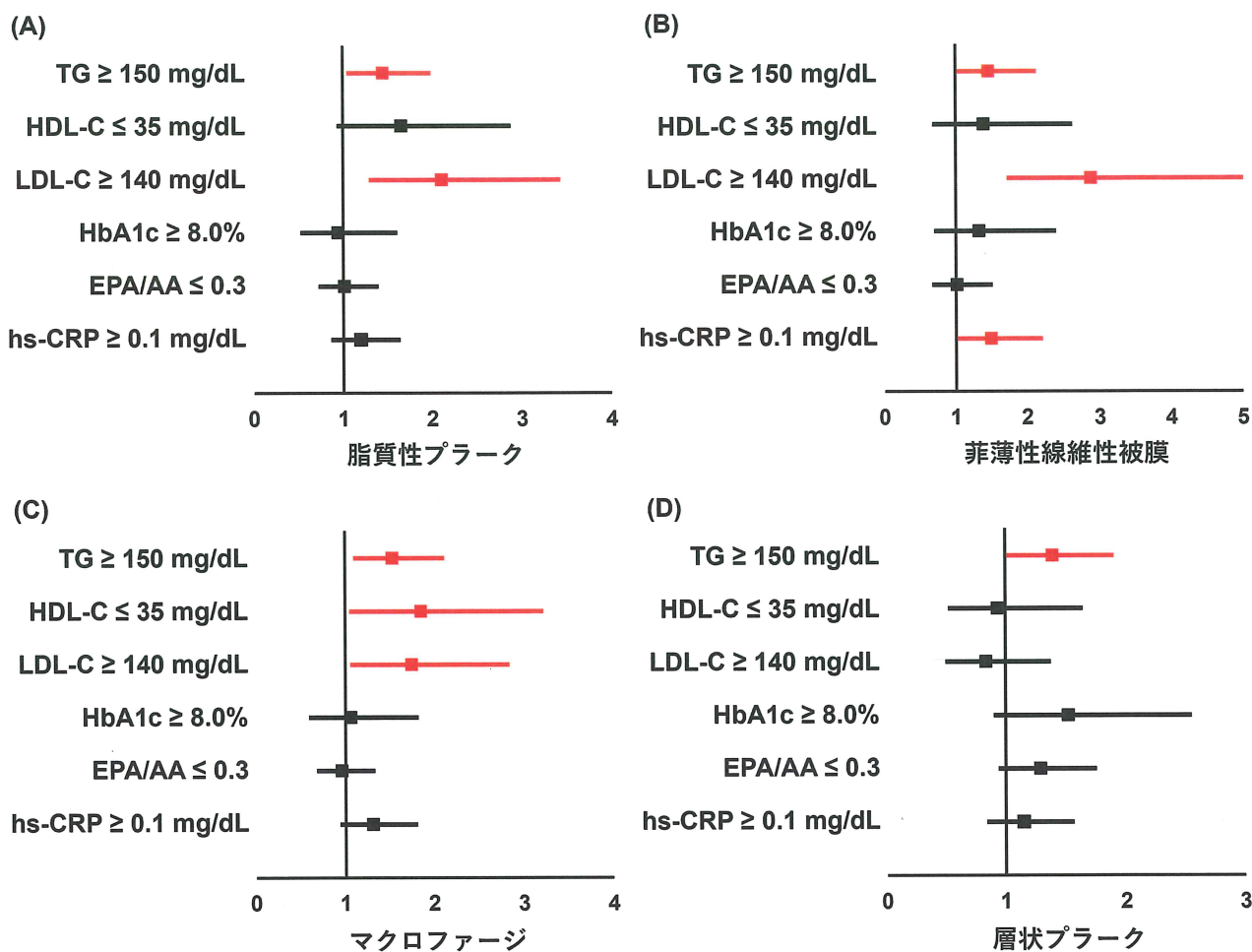
AA = arachidonic acid; ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker; BNP = brain natriuretic peptide; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EPA = eicosapentaenoic acid; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCI = percutaneous coronary intervention; TG = triglyceride

図 1. 中性脂肪値による冠動脈プラーク性状の比較



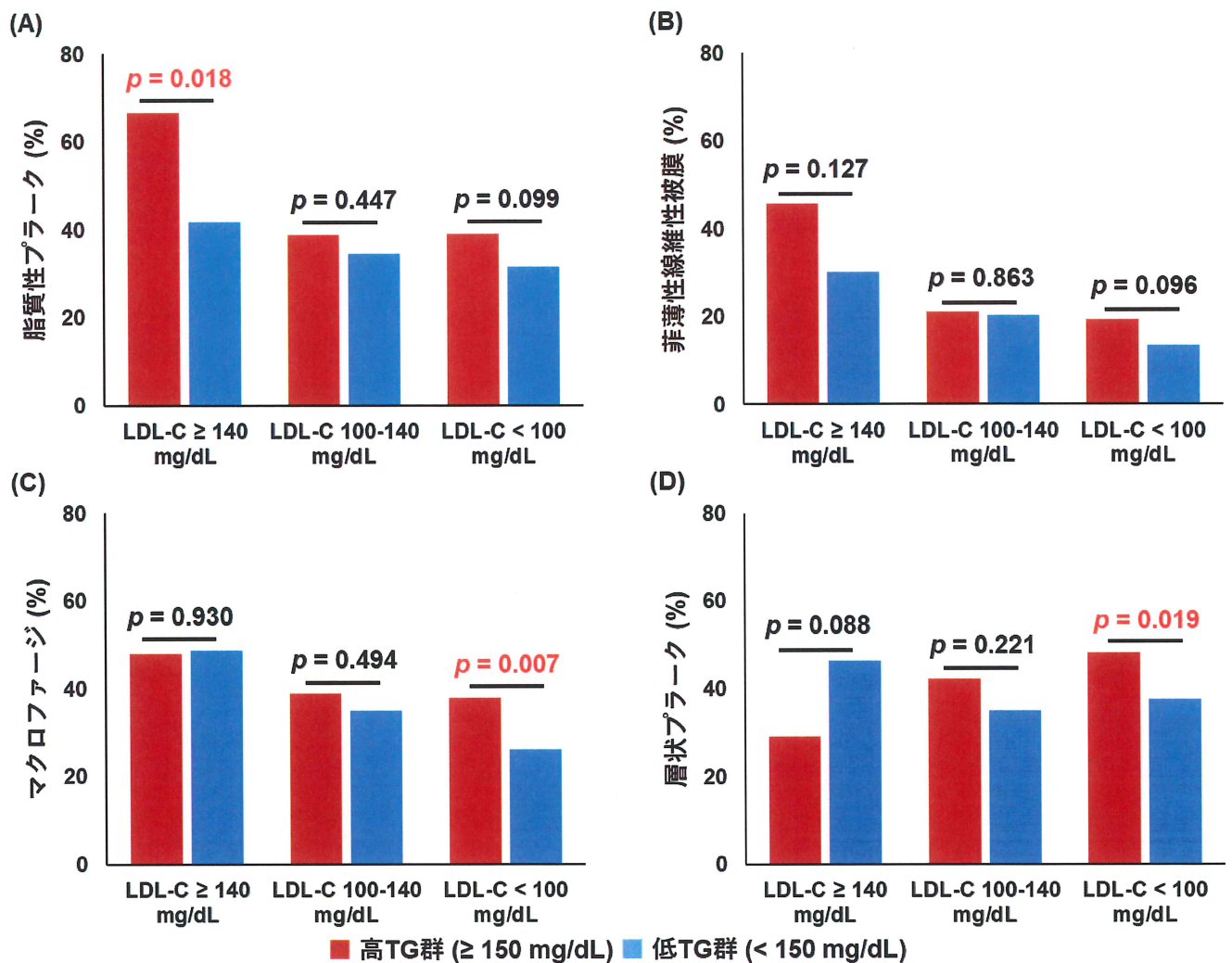
A. 全患者; B. スタチン内服患者; C. スタチン非内服患者; TG = triglyceride

図 2. 血液検査所見と冠動脈プラーク性状との関係



AA = arachidonic acid; EPA = eicosapentaenoic acid; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride

図 3. LDL-C 値と中性脂肪値による冠動脈プラーク性状の比較



LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride

補足表 1. 患者背景

項目	TG \geq 150 mg/dL	TG <150 mg/dL	<i>p</i> 値
	n = 337	n = 513	
既喫煙者, n (%)	238 (71)	333 (66)	0.111
PCI 時内服薬, n (%)			
カルシウム拮抗薬	96 (28)	141 (28)	0.777
DPP4 阻害薬	88 (26)	124 (24)	0.543
ワルファリン	15 (4)	23 (5)	0.973
DOAC	16 (5)	34 (7)	0.249
イコサペント酸エチル	20 (6)	31 (6)	0.937
フィブラート	3 (0.9)	2 (0.4)	0.351
ペマフィブラート	3 (0.9)	0 (0.0)	0.032
血液検査所見			
HbA1c \geq 8.0%, n (%)	48 (14)	30 (6)	< 0.001
LDL-C \geq 140 mg/dL, n (%)	48 (14)	43 (8)	0.007
HDL-C \leq 35 mg/dL, n (%)	32 (10)	41 (8)	0.447
EPA, μ g/mL	67.2 \pm 44.3	67.5 \pm 47.3	0.859
AA, μ g/mL	201.6 \pm 56.8	170.3 \pm 45.3	< 0.001
DHA, μ g/mL	130.3 \pm 47.9	116.1 \pm 40.8	< 0.001

AA = arachidonic acid; DHA = docosahexaenoic acid; DOAC = direct oral anticoagulants; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4; EPA = eicosapentaenoic acid; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCI = percutaneous coronary intervention; TG = triglyceride

補足表 2. 中性脂肪値による冠動脈プラークの比較

項目	TG \geq 150 mg/dL n = 337	TG <150 mg/dL n = 513	p 値
定性的評価, n (%)			
脂質性プラーク	145 (43)	171 (33)	0.005
菲薄性線維性被膜	80 (24)	87 (17)	0.015
マクロファージ	134 (40)	157 (31)	0.006
微小血管	85 (25)	125 (24)	0.759
石灰化	241 (72)	402 (79)	0.020
斑状石灰化	256 (76)	418 (81)	0.052
重症石灰化	123 (37)	240 (47)	0.003
血栓	35 (11)	54 (11)	0.971
プラーク破裂	25 (9)	29 (7)	0.382
コレステロール結節	78 (23)	117 (23)	0.957
層状プラーク	147 (44)	192 (37)	0.071
定量的評価			
最大脂質角, °	268.1 \pm 78.8	271.9 \pm 74.5	0.663
線維性被膜の厚さ, μ m	86.1 \pm 55.3	89.5 \pm 56.6	0.483
遠位対象血管面積, mm ²	5.05 \pm 3.01	5.04 \pm 2.92	0.954
遠位対象血管径, mm	2.43 \pm 0.69	2.44 \pm 0.67	0.967
最小内腔面積, mm ²	1.46 \pm 0.93	1.50 \pm 0.81	0.120
最小内腔径, mm	1.30 \pm 0.34	1.33 \pm 0.32	0.088
面積狭窄率, %	74.6 \pm 12.3	74.4 \pm 11.2	0.425
病変長, mm	31.9 \pm 14.2	30.5 \pm 14.0	0.176
近位対象血管面積 mm ²	7.26 \pm 3.27	7.38 \pm 2.95	0.212
近位対象血管径, mm	2.96 \pm 0.64	2.99 \pm 0.60	0.235

TG = triglyceride

補足表 3. 単変量解析による血液検査所見と冠動脈プラーク性状の関係

単変量解析	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
脂質性プラーク			
TG \geq 150 mg/dL	1.506	1.135–2.000	0.005
HDL-C \leq 35 mg/dL	1.526	0.938–2.473	0.088
LDL-C \geq 140 mg/dL	2.260	1.459–3.519	< 0.001
HbA1c \geq 8.0%	0.876	0.530–1.416	0.592
EPA/AA \leq 0.3	1.135	0.847–1.521	0.397
hs-CRP \geq 0.1 mg/dL	1.225	0.926–1.621	0.155
菲薄性線維性被膜			
TG \geq 150 mg/dL	1.524	1.083–2.143	0.016
HDL-C \leq 35 mg/dL	1.610	0.915–2.735	0.097
LDL-C \geq 140 mg/dL	2.987	1.869–4.724	< 0.001
HbA1c \geq 8.0%	1.251	0.699–2.142	0.438
EPA/AA \leq 0.3	1.218	0.852–1.747	0.280
hs-CRP \geq 0.1 mg/dL	1.359	0.967–1.920	0.078
マクロファージ			
TG \geq 150 mg/dL	1.497	1.122–1.996	0.006
HDL-C \leq 35 mg/dL	1.660	1.017–2.691	0.043
LDL-C \geq 140 mg/dL	1.945	1.252–3.016	0.003
HbA1c \geq 8.0%	1.071	0.651–1.729	0.784
EPA/AA \leq 0.3	1.083	0.804–1.459	0.599
hs-CRP \geq 0.1 mg/dL	1.259	0.948–1.676	0.112
層状プラーク			
TG \geq 150 mg/dL	1.294	0.978–1.711	0.072
HDL-C \leq 35 mg/dL	0.931	0.569–1.525	0.777
LDL-C \geq 140 mg/dL	1.473	0.923–2.350	0.106
HbA1c \geq 8.0%	0.876	0.530–1.416	0.592
EPA/AA \leq 0.3	1.209	0.906–1.614	0.197
hs-CRP \geq 0.1 mg/dL	1.142	0.867–1.504	0.345

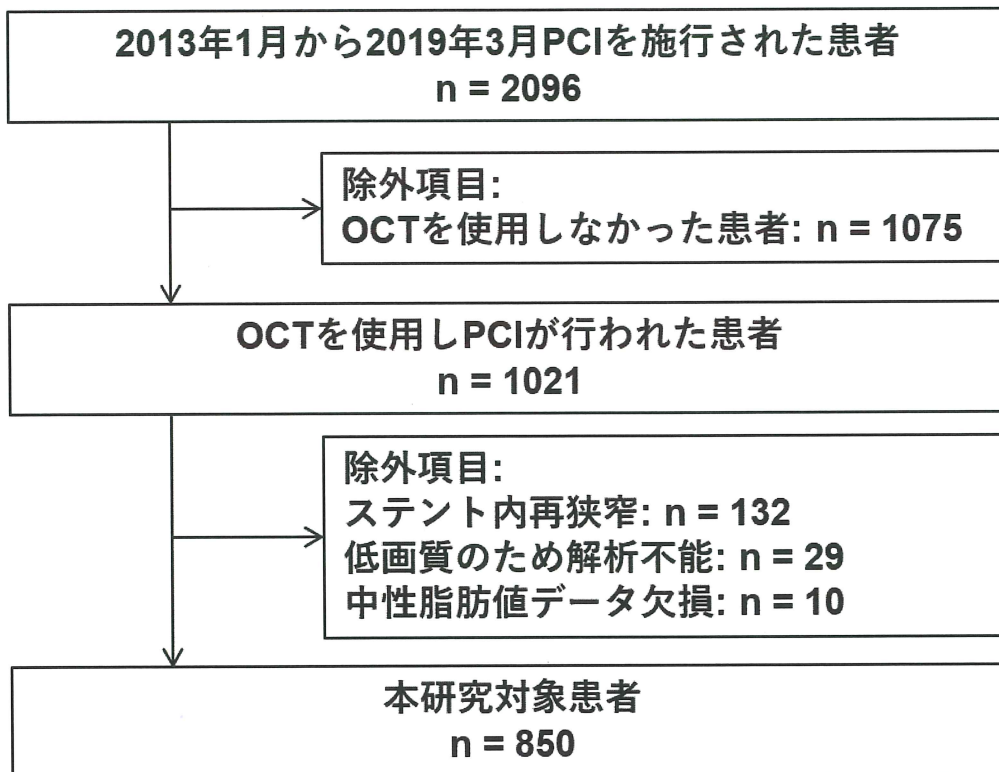
AA = arachidonic acid; EPA = eicosapentaenoic acid; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride

補足表 4. 多変量解析による血液検査所見と冠動脈プラーク性状の関係

多変量解析	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
脂質性プラーク			
TG \geq 150 mg/dL	1.448	1.065–1.971	0.018
HDL-C \leq 35 mg/dL	1.654	0.954–2.859	0.073
LDL-C \geq 140 mg/dL	2.111	1.311–3.415	0.002
HbA1c \geq 8.0%	0.939	0.546–1.583	0.815
EPA/AA \leq 0.3	1.012	0.746–1.371	0.940
hs-CRP \geq 0.1 mg/dL	1.194	0.882–1.616	0.251
菲薄性線維性被膜			
TG \geq 150 mg/dL	1.465	1.004–2.137	0.048
HDL-C \leq 35 mg/dL	1.397	0.711–2.601	0.320
LDL-C \geq 140 mg/dL	2.888	1.723–4.776	< 0.001
HbA1c \geq 8.0%	1.332	0.704–2.405	0.366
EPA/AA \leq 0.3	1.021	0.704–1.487	0.912
hs-CRP \geq 0.1 mg/dL	1.491	1.025–2.181	0.036
マクロファージ			
TG \geq 150 mg/dL	1.530	1.119–2.092	0.008
HDL-C \leq 35 mg/dL	1.851	1.067–3.204	0.029
LDL-C \geq 140 mg/dL	1.746	1.078–2.818	0.024
HbA1c \geq 8.0%	1.066	0.619–1.800	0.795
EPA/AA \leq 0.3	0.960	0.704–1.307	0.795
hs-CRP \geq 0.1 mg/dL	1.310	0.963–1.784	0.086
層状プラーク			
TG \geq 150 mg/dL	1.393	1.029–1.885	0.032
HDL-C \leq 35 mg/dL	0.932	0.535–1.623	0.802
LDL-C \geq 140 mg/dL	0.834	0.511–1.361	0.464
HbA1c \geq 8.0%	1.522	0.914–2.533	0.107
EPA/AA \leq 0.3	1.289	0.957–1.736	0.094
hs-CRP \geq 0.1 mg/dL	1.150	0.856–1.546	0.353

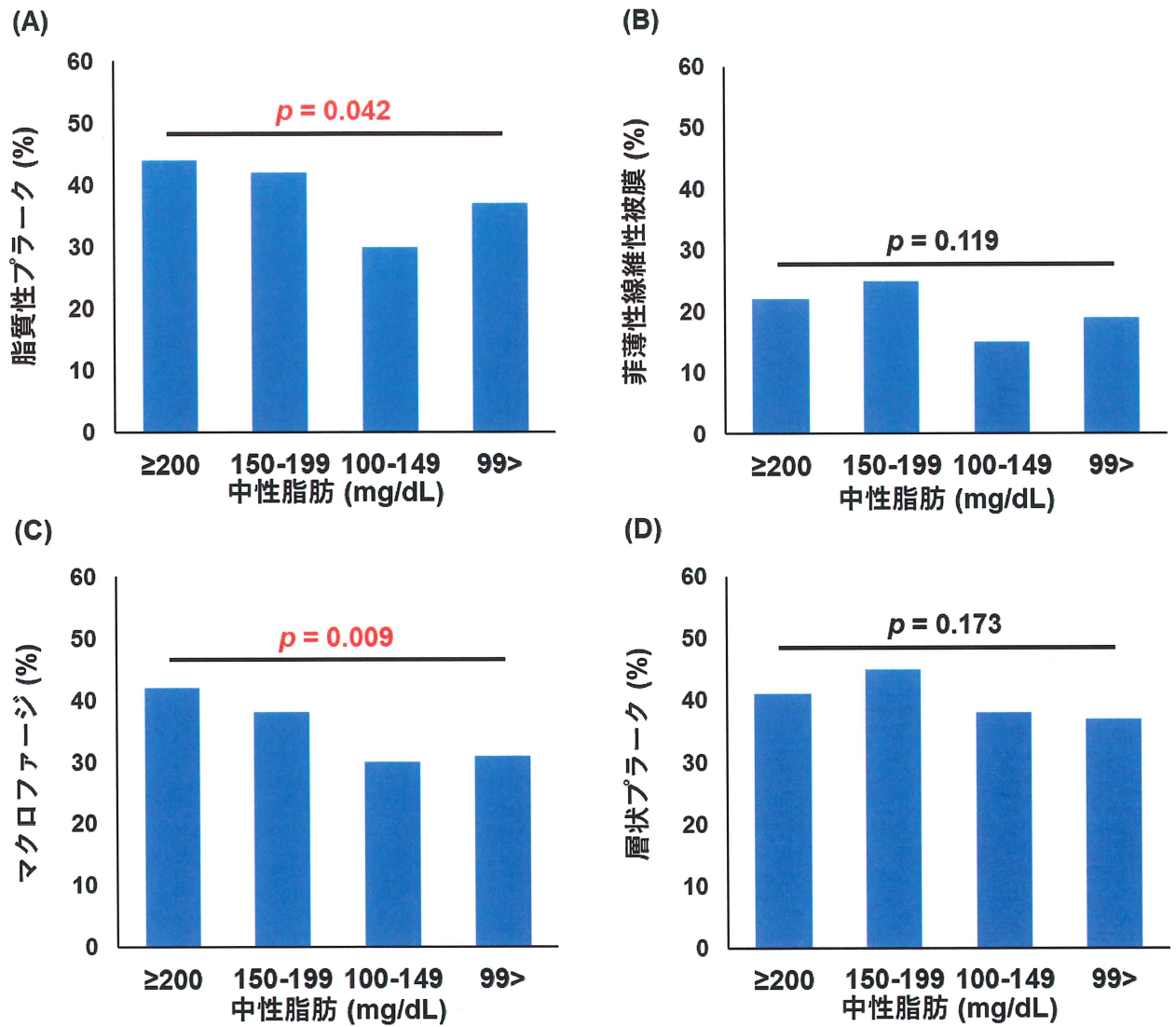
AA = arachidonic acid; EPA = eicosapentaenoic acid; HbA1c = hemoglobin A1c; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride

補足図 1. 本研究のフローチャート

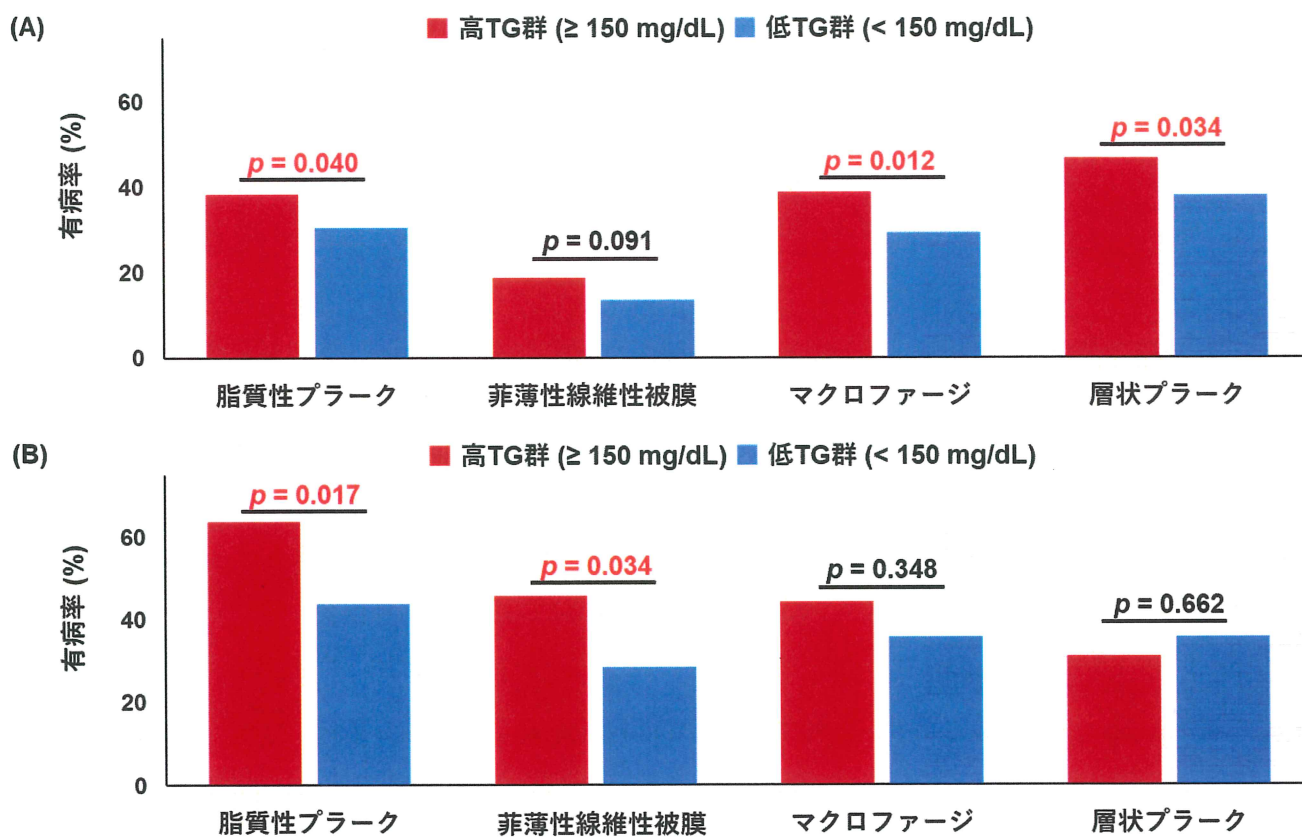


OCT = optical coherence tomography; PCI = percutaneous coronary intervention

補足図 2. 中性脂肪値による冠動脈プラーク性状



補足図 3. 臨床像と中性脂肪値による冠動脈プラーク性状の比較



A. 安定冠動脈疾患; B. 急性冠症候群; TG = triglyceride