

学位論文

**「Impaired Flow-mediated Dilation and Severity and Vulnerability of  
Culprit Plaque in Patients with Coronary Artery Disease」**

(冠動脈疾患患者における血流依存性血管拡張反応障害と冠動脈病変の  
重症度およびプラークの脆弱性との関連についての検討)

DM 15020 根本 照世志

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】** 血管内皮機能障害は、粥状動脈硬化における初期の生理学的変化であり、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの因子によって全身性に進展する。上腕動脈における血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation, FMD) を評価するエコー検査は、全身の血管内皮機能を反映する内皮依存性血管運動を定量化する、高感度かつ非侵襲的な方法として知られている。上腕動脈の FMD は心血管イベントの予測因子として知られており、冠動脈内皮機能障害を反映すると考えられている。しかし、FMD と冠動脈多枝病変などを踏まえた冠動脈疾患の重症度や、冠動脈プラークの性状・脆弱性との関連は未だ明らかになっていない。

**【目的】** 1) FMD と冠動脈病変の重症度との関連、ならびに 2) FMD と冠動脈プラークの性状との関連を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** 2016年10月から2017年12月の間に、当院で経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention, PCI) を施行された連続245例の安定狭心症患者を前向きに登録した。FMDはPCI施行前に上腕動脈をエコーで評価し、FMD値 (低FMD群[FMD <2.0]、n = 82、高FMD群[FMD ≥2.0]、n = 163) に従って2群に分けた。多枝病変の有無は、冠動脈造影で評価した治療適応のある冠動脈数および過去の冠動脈ステント留置歴のある冠動脈数により評価した。責任病変の冠動脈プラーク性状は、冠動脈バルーン形成やステント留置前に、血管内イメージング装置である光干渉断層撮影 (optical coherence tomography, OCT) を用いて評価した。これらの結果を、低FMD群・高FMD群で比較した。

**【結果】** 左冠動脈主幹部病変の発生率は、低FMD群で高FMD群よりも有意に高く (8.5% 対2.5%、 $P = 0.046$ )、FMD低値は左冠動脈主幹部病変の独立した危険因子であった (オッズ比 3.89; 95%信頼区間 1.12~15.5;  $P = 0.033$ )。また、低FMD群では冠動脈責任病変の最小内腔面積 (minimal lumen area, MLA) が有意に小さかった。さらに、多変量一般線形モデルでは、FMD低値が冠動脈責任病変のMLA狭小化に最も影響を及ぼしていた (回帰係数  $b -0.249 \text{ mm}^2$ ; 95%信頼区間  $-0.479 \sim -0.018 \text{ mm}^2$ ;  $P = 0.035$ )。一方、多枝病変の割合や冠動脈プラークの性状は、2群間で有意差を認めなかった。

**【結論】** FMD が低い患者は、冠動脈疾患において左冠動脈主幹部病変の発生率が高く、冠動脈責任病変の MLA がより小さかった。FMD は重度の冠動脈疾患を有する患者を同定するための有用な非侵襲的指標となる可能性が示唆される。

## 目次

	頁
1. 背景 .....	1
2. 方法 .....	1
2-1. 対象症例 .....	1
2-2. FMD に基づいた血管内皮機能の評価 .....	1
2-3. 血管造影画像の解析 .....	2
2-4. OCT 画像の評価 .....	2
2-5. 定義 .....	2
2-6. 統計解析 .....	3
3. 結果 .....	3
3-1. 患者背景 .....	3
3-2. 血管造影所見 .....	3
3-3. 左冠動脈主幹部病変に対する独立した因子 .....	3
3-4. 責任病変の OCT 解析 .....	4
3-5. 最小血管内腔面積に対する独立した因子 .....	4
4. 考察 .....	4
4-1. FMD と冠状動脈疾患の重症度 .....	4
4-2. FMD と不安定プラーク .....	5
4-3. 臨床意義 .....	5
4-4. 研究の限界 .....	5
5. 結語 .....	6
6. 謝辞 .....	6
7. 引用文献 .....	7
8. 図表 .....	9

## 1. 背景

血管内皮機能障害は、粥状動脈硬化における初期の生理学的変化であり<sup>1</sup>、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病<sup>2</sup>、および喫煙などの因子によって全身性に進展する。超音波を用いて上腕動脈における血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation, FMD) を評価する方法は、全身の血管内皮機能を反映する内皮依存性血管運動を定量化する上で、感度が高く、非侵襲的な方法である<sup>3</sup>。上腕動脈の FMD は冠動脈の内皮機能障害を反映すると考えられており、心血管イベントの予測因子として知られている<sup>4,5</sup>。FMD による血管内皮機能の評価は、日常臨床において危険因子を有する患者のリスク層別化に用いられている。

FMD は心血管イベントリスクとの関連に加え、冠動脈疾患の重篤度と関連があることが報告されている。Kaku らは、上腕動脈の FMD 値と有意狭窄のある冠動脈血管数は逆相関すると報告した<sup>6</sup>。また、Manganaro らも、FMD 値が小さいほど冠動脈多枝病変が増えると報告している<sup>7</sup>。さらに、血管内超音波を用いた最近の研究では、FMD 値が低いほど冠動脈プラークにおける脂質壊死成分 (necrotic core) が増大すると報告されている<sup>8</sup>。このように、FMD による血管内皮機能の評価は、冠動脈疾患患者における疾患の重篤度、およびプラークの脆弱性を評価する上で、有用な非侵襲的方法になりうる。しかしながら、FMD とプラークの脆弱性、および冠動脈病変数による疾患の重症度との関連は未だ明らかにされていない。本研究では、1) FMD と冠動脈病変の重症度との関連、ならびに 2) FMD と光干渉断層撮影 (optical coherence tomography, OCT) を用いて評価したプラーク脆弱性との関連を明らかにすることを目的とした。

## 2. 方法

### 2-1. 対象症例

本研究は前向き観察研究であり、2016年10月から2017年12月までに北里大学病院で安定狭心症に対して経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention, PCI) を施行された連続280人の患者を対象とした。FMD が施行困難であった患者24人、FMD の超音波画像の記録不良により血流依存性血管拡張反応が評価困難であった患者11人を除外し、最終的に245人を対象とした (図1)。それらを FMD <2.0 の患者82人 (低 FMD 群) と FMD ≥2.0 の患者163人 (高 FMD 群) の2群に分けた。この分類の根拠は、進行したアテローム性動脈硬化症患者において、FMD 値2.0未満が心血管イベントの予後不良因子であることが示されていることによる<sup>9</sup>。本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会に申請して承認され、対象患者全員に研究協力の同意を書面にて得た。

### 2-2. FMD に基づいた血管内皮機能の評価

血管内皮機能は、10MHz リニアアレイトランスデューサプローブを使用した高分解能超音波装置 (UNEX EF; Unex Co. Ltd., Nagoya, Japan) を用いて、PCI 施行前に評価した<sup>10,11</sup>。FMD 評価前は最低4時間絶食とし、測定前6時間は喫煙、アルコール、カフェイン、抗酸化ビタミンの摂取を控えるよう被験者に指示した。測定は朝または夕方 (6時～午前8時または午後5時～午後6時) に静かで暗く空調設備のある部屋 (22～25℃) で行

い、測定前には被験者に仰臥位で30分間安静にするよう指示した<sup>12</sup>。次いで、FMD測定の前直前に前腕に装着したカフを収縮期血圧より50mmHg高い圧まで膨張させ5分間維持した。カフの収縮後、上腕動脈の直径を追視するソフトウェアにより、拡張する上腕動脈径を2分間連続的に半自動記録した。次に、FMDの変化率(%FMD)を、ベースラインの血管径に対する反応性充血中の最大拡張時の血管径の変化率として算出した。血管内皮機能の測定は、単独の臨床医によって実施され、冠動脈造影およびOCTの所見を盲検化し行った。

### 2-3. 血管造影の解析

冠動脈バルーンや冠動脈ステントによる血管形成前の冠動脈造影画像を、冠動脈造影分析システム(CASS System; Pie Medical Instruments, Maastricht, The Netherlands)による定量的冠動脈造影(quantitative coronary angiography, QCA)を用いて解析した。

### 2-4. OCT画像の評価

本研究では、164人の患者において責任病変のOCTイメージングを施行した。そのうち、OCT画像の画質不良であった8人の患者を除外し、156人の患者でOCT画像の解析を行った。冠動脈バルーン拡張や冠動脈ステント留置前に100~200 $\mu$ gのニトログリセリンを冠動脈内に投与した後、C7-XR OCTシステム(OCT Intravascular Imaging System; St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA)を用いて冠動脈プラークの画像取得を行い、全ての画像を専用のソフトウェア(St. Jude Medical)を用いて解析した。定性的および定量的分析は1mm間隔で行い、OCT画像上のすべてのプラークの形態をこれまでに確立された定義を用いて解析した<sup>13,14</sup>。プラークの線維性被膜の厚さは最も薄い部位で3回測定し、それらの平均値を算出した。薄い線維性被膜で覆われた粥腫(Thin-cap fibroatheroma, TCFA)は、血管内の脂質占拠角度が90°を超え、線維性被膜の厚さが65 $\mu$ m未満の脂質プラークとして定義した。近赤外線の後方減衰を伴う線維性被膜内の輝点はマクロファージの集積を示すと定義した<sup>14</sup>。マイクロチャネルは、OCT画像において少なくとも3フレーム連続する直径50~100 $\mu$ mの小さな黒い穴または管状構造として定義した<sup>15</sup>。コレステロール結晶は、近赤外線信号の減衰を伴わない高輝度の線状領域として定義した<sup>16</sup>。石灰化は、明瞭な境界で区切られた低輝度の不均一な領域として定義した。占拠角度が90°未満で長さが1~4mmに及ぶ石灰化病変は、斑状石灰化(spotty calcium)として分類した<sup>17</sup>。血栓は、冠動脈内腔表面に付着した、または内腔内に浮遊した長径が250 $\mu$ mを超える腫瘤として定義した。

### 2-5. 定義

血管造影上の有意狭窄(直径75%以上の狭窄)、または冠動脈ステント留置歴をもとに、病変血管数を定義した。高血圧は140/90mmHgを超える動脈圧、または降圧薬の服用歴として定義した。脂質異常症は、高密度リポタンパク質コレステロール(high-density

lipoprotein cholesterol, HDL-C) <40 mg/dL、低密度リポタンパク質コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) >140 mg/dL、または中性脂肪 (triglycerides) >150 mg/dL、または脂質異常症治療薬の服用歴と定義した。糖尿病は、随時血糖 >200 mg/dL、空腹時血糖 >126 mg/dL、75g経口ブドウ糖負荷試験において 2 時間後血糖 >200 mg/dL、または糖尿病治療薬の服用歴のいずれかを満たすものとして定義した。喫煙は現在または過去の喫煙歴と定義した。

## 2-6. 統計解析

正規分布の連続変数は平均 ± 標準偏差と表記し、正規分布していない連続変数は中央値と interquartile range (IQR) で表記し、Student *t* 検定あるいは Mann-Whitney *U* 検定を用いた。二分変数は、パーセンテージで表記し、帰無仮説のもとでの期待度数分布に応じて、必要に応じて Fisher の正確確率検定または  $\chi^2$  検定を用いてグループ間の比較を行った。多変量ロジスティック回帰分析は左冠動脈主幹部 (left main trunk, LMT) 病変に対する独立した予測因子を求めるために行った。単変量解析で P 値が 0.10 未満であった臨床因子は多変量モデルに組み込んだ。複数の予測因子を含む一般線形モデルを用いて、責任病変における最小血管内腔面積 (minimal lumen area, MLA) に対する独立した予測因子を求めた。統計学的有意差は P 値 0.05 未満と定義した。全ての統計解析には、JMP 13.0 version (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) を用いた。

## 3. 結果

### 3-1. 患者背景

245 人の対象患者のうち、82 人が低 FMD 群 (FMD <2.0)、163 人が高 FMD 群 (FMD  $\geq$  2.0) に分類された。患者の臨床背景に関して、HDL-C を除いて、2 群間に有意な差を認めなかった (表 1)。

### 3-2. 血管造影所見

2 群間の血管造影所見と手技的所見の比較を表 2 に示す。左冠動脈主幹部病変の有病率は、高 FMD 群よりも低 FMD 群の方が有意に高かった (8.5 対 2.5%、 $P = 0.046$ )。多枝病変患者の割合は 2 群間で同程度であった。定量的冠動脈造影における各値も 2 群間で同程度であった。

### 3-3. 左冠動脈主幹部病変に対する独立した因子

左冠動脈主幹部病変の独立した臨床因子を同定するための単変量および多変量解析の結果を表 3 に示す。低 FMD は独立して左冠動脈主幹部病変の存在と関連していた (オッズ比 3.89; 95%信頼区間 1.12~15.5;  $P$  値 0.033)。

### 3-4. 責任病変の OCT 解析

責任病変の定量的および定性的 OCT 解析の結果を表 4 に示す。MLA は、低 FMD 群の方が高 FMD 群よりも有意に小さかった ( $1.30 \pm 0.44$  対  $1.55 \pm 0.72 \text{ mm}^2$ ,  $P = 0.027$ )。TCFA などの不安定プラークを示す所見は 2 群間で同等であった (11.5 対 12.5%,  $P = 0.845$ )。

### 3-5. 最小血管内腔面積の独立した因子

MLA に対する複数の予測変数を含む一般線形モデルの結果を図 2 に示す。責任病変における MLA は、FMD が低い患者よりも FMD が低い患者で有意に小さかった (回帰係数  $b -0.249 \text{ mm}^2$ ; 95%信頼区間  $-0.479$  から  $-0.018 \text{ mm}^2$ ;  $P = 0.035$ )。

## 4. 考察

本研究の主な所見は以下の通りである。1) 低 FMD は LMT 病変有病率の独立因子であった。2) FMD が低い患者は、FMD が低い患者よりも責任病変の MLA が小さかった。3) 責任病変において、低 FMD と不安定プラークを示す所見との間に関連性は認められなかった。

### 4-1. FMD と冠状動脈疾患の重症度

これまでの研究において、FMD と冠動脈多枝病変との関連性が報告されている<sup>6,7</sup>。本研究ではさらに、FMD 低値と OCT で評価した冠動脈責任病変の MLA の間に独立した相関を見出した。これは、血管内皮機能が重度に障害された患者の責任病変においては、顕著なプラーク増大と、それに伴う重度の内腔狭窄を来したことを示唆している。本研究のもう一つの注目すべき結果は、低 FMD 患者において LMT 病変の有病率が高かったことである。LMT におけるプラークの増大は、複雑な流体力学および局所的な血管内皮のずり応力の影響を強く受けることが示されている<sup>19,20</sup>。このように、局所的な生理学的要因の積み重ねが重度の血管内皮機能不全をもたらし、低 FMD 患者の LMT におけるプラーク増大を促進し、狭窄を引き起こしている可能性がある。MLA 狭小化および LMT 病変の有病率が高いというこれらの知見は、これまでの研究で示された、FMD2.0 未満の患者において臨床予後が悪いという報告の原因をある程度説明しうるかもしれない<sup>9</sup>。しかしながら、過去の研究に反して、本研究では 2 枝病変および 3 枝病変の有病率は低 FMD 群と高 FMD 群の 2 群間で同等であった。この矛盾の明らかな理由は不明だが、コホートの違いが原因となっている可能性がある。我々は PCI を必要とするような既に冠状動脈疾患を診断されている患者を対象としており、対象患者の平均年齢 ( $69 \pm 11$  歳) は過去の報告 ( $58 \sim 64$  歳) よりも高かった<sup>6,7</sup>。さらに、本研究における 2 枝病変および 3 枝病変患者 (それぞれ 44% および 26%) は、過去の報告での有病率 (それぞれ 24~28% および 23~24%) よりも高い。このように、既に進行した冠動脈疾患を有する高齢集団を対象としたことが、本研究における FMD と多枝病変との相関を希薄化もしくは交絡させた可能性がある。この高齢化社会において多枝病変のリスク層別化のために、FMD が有用である可能性を明らかにするためには、さらなる研究が必要であると考えられる。



#### 4-2. FMD と不安定プラーク

血管内超音波のスペクトル分析を用いた過去の研究で、責任病変および非責任病変のプラークのいずれにおいても、FMD が低いほど TCFA が増加し、その壊死性コアがより大きくなることが報告された<sup>8</sup>。一方、本研究では低 FMD 群と高 FMD 群の 2 群間で、責任病変の TCFA やマクロファージ集簇などの不安定プラークを示す OCT 所見に有意な差は認められなかった。これは、少なくとも本研究のコホートでは、局所の不安定プラークや活動性のある炎症を評価する目的での、FMD の有用性が限定的であることを意味する。過去の研究と本研究との間の所見の矛盾には、画像診断機器の違い以外に 2 つの潜在的な理由があるかもしれない。第一に、本研究では安定狭心症患者のみを対象としていることが挙げられる。それを反映して、本研究における OCT 上の不安定プラーク所見は、過去の研究と比較して少なかった (TCFA の有病率は、本研究では 12%、先行研究では 43% 等)。急性冠症候群患者では、複数の静脈路や動脈シース挿入、緊急事態のために PCI 施行前に FMD 評価を行うのは現実的に困難である。第二に、本研究のほとんどの患者が、すでにスタチンなどプラークの形態や炎症に関与する薬物を内服していた。これらの薬物は、不安定プラークの安定化する作用が報告されており<sup>21, 22</sup>、本研究における FMD と不安定プラークとの関連を修飾させた可能性がある。

#### 4-3. 臨床意義

上腕動脈における FMD の超音波評価は、全身の血管内皮機能を反映する内皮依存性血管運動を評価するための高感度かつ非侵襲的な方法である<sup>3</sup>。近年報告されたメタアナリシスでは、FMD が将来の心臓イベントを予測する指標となる可能性が示された。潜在的交絡因子を調整した後の上腕動脈 FMD の 1% の増加当たりの心血管イベントと全死亡率の統合相対危険度は 0.90 (0.88-0.92) と報告されている<sup>23</sup>。このように、FMD は日常臨床において、動脈硬化の危険因子を有する患者のリスク層別化に広く用いられている。また、いくつかの先行研究<sup>6, 7</sup> および本研究において、重症冠動脈疾患を有する患者の同定における FMD の潜在的な有用性が示唆された。特に、カットオフとしての低 FMD 値を適用することで、迅速な薬物治療または血行再建術を必要とする患者の同定が可能となる可能性がある。

#### 4-4. 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。まず、我々は PCI を受けた既知の冠動脈疾患患者を単一施設で登録したため、本研究の知見の一般化には限界がある。第二に、急性冠症候群の患者を登録することが困難であったため、我々は安定狭心症患者を対象とした。上述の如く、このことが不安定プラークを検出するための FMD の可能性を過小評価した可能性がある。この問題を解決するためには、異なるコホートによるさらなる研究が必要である。第三に、我々はすでに進行したアテローム性動脈硬化症の患者に焦点を当てたため、

カットオフ値として FMD <2.0 を適用した。過去の研究は、心血管イベントリスクが高い患者の特定において、このカットオフ値の有用性が明らかにされているが、異なるカットオフ値を用いることで、本研究とは異なる結果が生じる可能性がある。第四に、本知見の臨床予後に与える影響は評価されていない。

## 5. 結論

FMD が低い患者は、責任病変において LMT 病変の発生率が高く、MLA がより小さかった。FMD は重症冠動脈疾患患者を特定するための有用な非侵襲的指標である可能性がある。

## 6. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導をいただきました、本学循環器内科学 阿古潤哉教授、東條大輝講師、下浜孝郎講師、目黒健太郎講師、南尚賢診療講師、医療衛生学部 東條美奈子准教授、以上の先生方に厚く御礼申し上げます。

## 7. 引用文献

1. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-Invasive Detection of Endothelial Dysfunction in Children and Adults at Risk of Atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
2. Ohno S, Kohjitani A, Miyata M, et al. Recovery of Endothelial Function after Minor-to-Moderate Surgery Is Impaired by Diabetes Mellitus, Obesity, Hyperuricemia and Sevoflurane-Based Anesthesia. *Int Heart J* 2018; 59: 559-565.
3. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
4. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: A prospective study. *Circulation* 2002; 105: 1567-72.
5. Patti G, Pasceri V, Melfi R, et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation* 2005; 111: 70-5.
6. Kaku B, Mizuno S, Ohsato K, et al. The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilation of the brachial artery. *Jpn Circ J* 1998; 62: 425-30.
7. Manganaro A, Ciraci L, Andre' L, et al. Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease : Insights From a Flow-Mediated Dilation Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 583-8.
8. Sawada T, Emoto T, Motoji Y, et al. Possible association between non-invasive parameter of flow-mediated dilatation in brachial artery and whole coronary plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013; 166: 613-20.
9. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 616-23.
10. Tomiyama H, Kohro T, Higashi Y, et al. Reliability of measurement of endothelial function across multiple institutions and establishment of reference values in Japanese. *Atherosclerosis* 2015; 242: 433-42.
11. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al. Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. *Heart* 2013; 99: 1837-42.
12. Fujiyoshi K, Yamaoka-Tojo M, Minami Y, et al. Endothelial Dysfunction Is Associated with Cognitive Impairment of Elderly Cardiovascular Disease Patients. *Int Heart J* 2018; 59: 1034-1040.
13. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111: 1551-5.

14. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, 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: 1058–1072.
15. Kitabata H, Tanaka A, Kubo T, 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: 1673–8.
16. Liu L, Gardecki JA, Nadkarni SK, et al. Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography. *Nat Med* 2011; 17: 1010–4.
17. Di Vito L, Yoon JH, Kato K, et al. Comprehensive overview of definitions for optical coherence tomography-based plaque and stent analyses. *Coron Artery Dis* 2014; 25: 172–85.
18. Yao ZH, Matsubara T, Inada T, Suzuki Y, Suzuki T. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2007; 28: 961–7.
19. Schrauwen JTC, Schwarz JC V, Wentzel JJ, van der Steen AFW, Siebes M, Gijsen FJH. The impact of scaled boundary conditions on wall shear stress computations in atherosclerotic human coronary bifurcations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1304–12.
20. Schrauwen JTC, Karanasos A, Van Ditzhuijzen NS, et al. Influence of the Accuracy of Angiography-Based Reconstructions on Velocity and Wall Shear Stress Computations in Coronary Bifurcations: A Phantom Study. *PLoS One* 2015; 10: 1–19.
21. Minami Y, Wang Z, Aguirre AD, et al. Clinical Predictors for Lack of Favorable Vascular Response to Statin Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Serial Optical Coherence Tomography Study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6. pii:e006241. doi: 10.1161/JAHA.117.006241.
22. Minami Y, Hoyt T, Phipps JE, et al. Lipid-lowering therapy stabilizes the complexity of non-culprit plaques in human coronary artery: a quantitative assessment using OCT bright spot algorithm. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 453–61.
23. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 736–46.

## 8. 図表

図 1. 研究の流れ

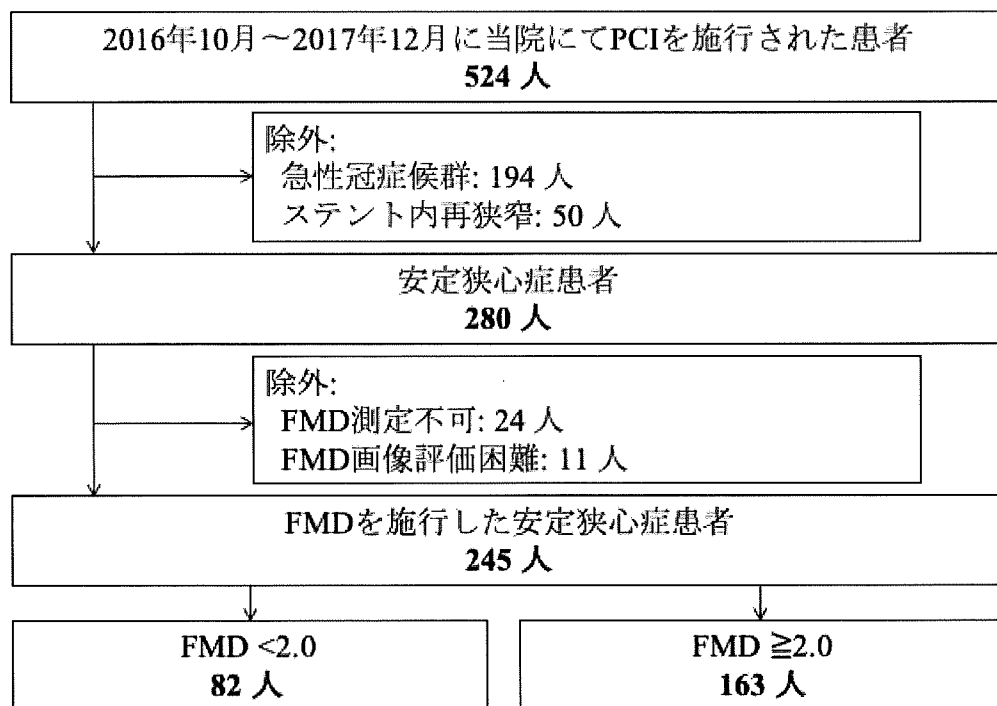


表 1. 開始時患者背景の比較

	FMD <2.0 82 人	FMD ≥2.0 163 人	P value
年齢, 歳	71.1 ± 10.8	68.4 ± 11.4	0.079
男性, 人 (%)	66 (80)	129 (79)	0.805
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.9 ± 3.5	24.5 ± 3.5	0.167
高血圧症患者, 人 (%)	70 (85)	123 (75)	0.097
脂質異常症患者, 人 (%)	64 (78)	117 (72)	0.287
糖尿病患者, 人 (%)	41 (50)	76 (47)	0.618
慢性腎臓病患者, 人 (%)	44 (54)	81 (50)	0.558
IHD の家族歴, 人 (%)	18 (22)	39 (25)	0.671
喫煙歴, 人 (%)	60 (74)	115 (72)	0.717
PCI の既往歴, 人 (%)	43 (52)	86 (53)	0.962
心筋梗塞の既往歴, 人 (%)	29 (35)	55 (34)	0.801
スタチン内服歴, 人 (%)	75 (91)	134 (83)	0.082
アスピリン内服歴, 人 (%)	72 (88)	142 (88)	0.973
チエノピリジン内服歴, 人 (%)	69 (84)	130 (80)	0.454
ヘモグロビン A1c, %	6.54 ± 1.06	6.44 ± 0.97	0.473
LDL-コレステロール, mg/dl	89.3 ± 30.4	91.9 ± 32.8	0.554
HDL-コレステロール, mg/dl	48.9 ± 11.5	52.7 ± 15.3	0.048
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	54.2 ± 22.6	54.0 ± 22.0	0.940
左室駆出率, %	56.8 ± 13.1	56.4 ± 13.2	0.783
%FMD, %	0.97 ± 0.52	4.56 ± 2.09	<0.001

eGFR, estimated glomerular filtration rate 推定糸球体濾過量; FMD, flow-mediated dilatation 血流依存性血管拡張反応; HDL, high-density lipoprotein 高密度リポタンパク質; IHD, ischemic heart disease 虚血性心疾患; LDL, low-density lipoprotein 低密度リポタンパク質; PCI, percutaneous coronary intervention 経皮的冠動脈形成術

表 2. 血管造影および手技的所見

	FMD <2.0 82 人	FMD ≥2.0 163 人	P value
1 枝病変患者, 人 (%)	28 (34)	46 (28)	0.094
2 枝病変患者, 人 (%)	28 (34)	79 (48)	
3 枝病変患者, 人 (%)	26 (32)	38 (23)	
Type A/B1 病変患者, 人 (%)	9 (11)	29 (18)	0.154
Type B2/C 病変患者, 人 (%)	73 (89)	134 (82)	
左冠動脈主幹部病変患者, 人 (%)	7 (8.5)	4 (2.5)	0.046
慢性完全閉塞病変患者, 人 (%)	10 (12)	26 (16)	0.427
定量的冠動脈造影			
対照血管径 (mm)	2.67 ± 0.56	2.67 ± 0.51	0.879
最小血管内腔径 (mm)	0.86 ± 0.42	0.87 ± 0.52	0.866
狭窄率 (%)	67.4 ± 15.9	67.5 ± 18.1	0.970
病変長 (mm)	28.6 ± 14.0	30.1 ± 15.2	0.487
ステント径, mm	2.83 ± 0.42	2.90 ± 0.42	0.260
ステント長, mm	38.8 ± 18.7	40.6 ± 21.6	0.522

表 3. 左冠動脈主幹部病変に対する単変量および多変量解析

	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%信頼区間	P 値	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢	1.03	0.974–1.10	0.317			
男性	1.16	0.287–7.78	0.849			
Body mass index	0.903	0.741–1.10	0.298			
高血圧症	2.79	0.515–51.7	0.270			
脂質異常症	0.603	0.176–2.37	0.444			
糖尿病	1.33	0.390–4.73	0.645			
慢性腎臓病	0.792	0.223–2.70	0.706			
喫煙歴	0.550	0.152–2.21	0.378			
IHD の家族歴	1.39	0.292–5.18	0.649			
MI の既往歴	1.1	0.281–3.75	0.882			
PCI の既往歴	9.66	1.81–17.9	0.005	10.0	1.86–18.6	0.004
低 FMD (<2.0)	3.71	1.05–13.1	0.037	3.89	1.12–15.5	0.033

FMD, flow-mediated dilatation 血流依存性血管拡張反応; IHD, ischemic heart disease 虚血性心疾患; MI, myocardial infarction 心筋梗塞; PCI, percutaneous coronary intervention 経皮的冠動脈形成術



表 4. 責任病変の OCT 解析

	FMD <2.0 52 人	FMD ≥2.0 104 人	P value
最小血管内腔面積, mm <sup>2</sup>	1.30 ± 0.44	1.55 ± 0.72	0.027
最小血管内腔径, mm	1.26 ± 0.21	1.35 ± 0.31	0.059
狭窄率, %	74.4 ± 9.0	71.4 ± 10.6	0.090
病変長, mm	34.7 ± 14.2	34.1 ± 14.1	0.813
線維性被膜厚, μm	90.0 ± 42.4	100.0 ± 69.8	0.626
脂質最大占拠角度, °			
脂質に富むプラーク, 人 (%)	15 (29)	31 (30)	0.872
TCFA (<65μm), 人 (%)	6 (12)	13 (13)	0.845
マクロファージの集簇, 人 (%)	16 (31)	38 (37)	0.448
マイクロチャネル, 人 (%)	14 (27)	25 (24)	0.721
コレステロール結晶, 人 (%)	7 (13)	11 (11)	0.613
石灰化, 人 (%)	45 (87)	87 (84)	0.730
斑状石灰化, 人 (%)	41 (79)	81 (79)	0.977
血栓, 人 (%)	1 (1.9)	2 (1.9)	0.994

FMD, flow-mediated dilatation 血流依存性血管拡張反応; OCT, optical coherence tomography 光干渉断層撮影; TCFA, thin-cap fibroatheroma 薄い線維性被膜で覆われた粥腫

図 2. 最小血管内腔面積に対する臨床因子

