

## 学位論文

冠動脈疾患患者におけるアキレス腱肥厚と重症度、プラーク脆弱性との関係

および

脂肪酸が急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈に与える影響について

DM 15022 橋本 拓弥

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

【序論】脂質異常症は冠動脈疾患の危険因子である。特に家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia; FH) は若年から高 low-density lipoprotein (LDL) 血症を認め、アキレス腱の肥厚や腱黄色腫をきたし、早発性の冠動脈疾患の原因のひとつとされているが、過少診断され多くが見逃されているのが現状である。一方、脂肪酸のひとつであるエイコサペンタエン酸 (Eicosapentaenoic acid; EPA) は動脈硬化を抑制し、同じく脂肪酸のアラキドン酸 (Arachidonic acid; AA) は血栓や炎症を引き起こし、動脈硬化を促進するように働くことがわかっている。この 2 つの比である EPA/AA 比が高値の患者では主要冠動脈イベント発症率が低いことが報告されている。そこで私は、冠動脈疾患患者において脂質異常症が疾患重症度や急性心筋梗塞急性期の心血管イベントに与える影響を明らかにすることを目的として、以下 2 つの研究を行った。

研究 I では FH の診断基準のひとつであるアキレス腱肥厚に着目し、冠動脈疾患の重症度、プラーク脆弱性との関係を検討した。また研究 II では EPA/AA 比に着目し、EPA/AA 比が急性心筋梗塞急性期の心血管イベントに与える影響を調査した。

### 研究 I. 冠動脈疾患患者におけるアキレス腱肥厚と重症度、プラークの脆弱性との関係

【背景】腱黄色腫はコレステロールエステルを含んだマクロファージと膠原質の集積体であり、FH の診断基準のひとつにもなっている。アキレス腱黄色腫の存在は、冠動脈疾患のハイリスク因子のひとつとして知られているが、疾患の重症度やプラークの脆弱性との関連は明らかではない。

【目的】冠動脈疾患患者におけるアキレス腱肥厚の存在と冠動脈疾患の重症度、冠動脈プラークの脆弱性との関連を検討した。

【方法】北里大学病院で経皮的冠動脈形成術を施行され、またアキレス腱の厚さを測定された 241 人を対象とした。アキレス腱肥厚はレントゲン検査にてアキレス腱の厚さが 9mm 以上と定義した。冠動脈疾患の重症度、冠動脈プラークの脆弱性はそれぞれ、冠動脈造影と Optical Coherence Tomography (OCT) にて評価した。

【結果】アキレス腱肥厚は 44 人 (18.2%) の患者に認められた。アキレス腱肥厚を認めた群では、アキレス腱肥厚がない群と比較し冠動脈多肢病変 (79.6 vs. 58.4%,  $p=0.009$ ) と左主幹部病変 (13.6 vs. 3.1%,  $p=0.004$ ) の頻度が有意に高かった。多変量解析にて、アキレス腱肥厚は冠動脈多肢病変を規定する独立した因子であった (odds ratio: 2.33; 95% confidence interval: 1.08 to 5.46;  $p=0.031$ )。またアキレス腱肥厚群ではアキレス腱肥厚がない群と比較し、責任病変のプラークにおけるマクロファージ集積やマイクロチャネルが有意に多く認められた。

【結論】アキレス腱肥厚のある患者は、アキレス腱肥厚のない患者より冠動脈多肢病変や左主幹部病変が高頻度に認められ、また責任病変プラークにおけるマクロファージ集積やマイクロチャネルといったプラーク脆弱性の指標と関連があった。

## 研究 II. 脂肪酸が急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈に与える影響

【背景】EPA/AA 比は、急性心筋梗塞患者の長期予後と関連していることが報告されている。しかしながら、急性心筋梗塞の急性期において高 EPA/AA 比が臨床転帰を改善させるかどうかは明らかになっていない。

【目的】急性心筋梗塞の患者において EPA/AA 比と院内臨床転帰の関係を検討した。

【方法】The Japanese registry of acute Myocardial Infarction diagnosed by Universal dEfiniTion (J-MINUET)研究は 2012 年 7 月から 2014 年 3 月まで日本の 28 の医療施設で行われた前向き多施設研究である。心筋梗塞発症後 48 時間以内に入院した 3283 人の患者が登録されており、その中で EPA/AA 比を測定されていた 629 人の患者を対象とした。エンドポイントは院内死亡、主要心血管イベント(全死亡、心不全および心原性ショック、心室頻拍および心室細動の致死性不整脈、大出血の複合エンドポイント)とした。

【結果】低 EPA/AA 比群と高 EPA/AA 比群の間で、院内死亡率、心不全および心原性ショック、大出血、そして複合エンドポイントである主要心血管イベントに有意な差は認めなかった。しかしながら、入院中の心室頻拍および心室細動の致死性不整脈の発生は低 EPA/AA 群で有意に多かった( $p=0.008$ )。Receiver operating characteristic(ROC)解析では EPA/AA 比 $<0.35$  は致死性不整脈を感度 100%、特異度 64%で予測できることが示された。

【結論】低 EPA/AA 比は急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈イベントの発生と関連があった。

【総括と今後の展望】今回の一連の検討で、I. 冠動脈疾患患者においてアキレス腱肥厚は冠動脈疾患の重症度やプラークの脆弱性と関連する。II. 低 EPA/AA 比は急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈イベントの発生と関連することが示された。脂質異常症は冠動脈疾患の危険因子として重要であるが、アキレス腱や脂肪酸の測定という簡易な検査が、冠動脈疾患患者における疾患重症度や急性期合併症を予測する一助となる可能性がある。しかしながら、今回の研究はどちらも症例数が少なく、今後多施設でさらに多数の症例で検証される必要がある。

## 目次

	頁
1. 序論 .....	1
2. 研究 I. 冠動脈疾患患者におけるアキレス腱肥厚と重症度、プラークの脆弱性との関係 .....	1
2-1. 背景 .....	1
2-2. 方法 .....	1
2-2-1. 対象症例 .....	1
2-2-2. アキレス腱の厚さの測定と冠動脈疾患重症度の定義 .....	2
2-2-3. Optical Coherence Tomography (OCT)によるプラークの評価 .....	2
2-2-4. 統計解析 .....	2
2-3. 結果 .....	2
2-3-1. 患者背景 .....	2
2-3-2. 冠動脈疾患の重症度 .....	3
2-3-3. OCT によるプラーク脆弱性の評価 .....	3
2-4. 考察 .....	3
2-4-1. 腱黄色腫とアテローム硬化性プラークの類似性 .....	3
2-4-2. アキレス腱肥厚と冠動脈疾患重症度との関係 .....	4
2-4-3. アキレス腱肥厚とプラークの脆弱性との関係 .....	4
2-4-4. 研究の限界 .....	4
2-5. 結語 .....	5
3. 研究 II. 脂肪酸が急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈に与える影響 .....	5
3-1. 背景 .....	5
3-2. 方法 .....	5
3-2-1. 対象症例と研究デザイン .....	5
3-2-2. 統計解析 .....	6
3-3. 結果 .....	6
3-3-1. 患者背景 .....	6
3-3-2. 院内臨床転帰 .....	6
3-3-3. 心室頻拍および心室細動に関連する独立因子 .....	7
3-3-4. Receiver operating characteristic (ROC)解析 .....	7

3-4. 考察 .....	7
3-4-1. EPA/AA 比と心血管イベントの関係 .....	7
3-4-2. n-3 系多価不飽和脂肪酸による心筋梗塞急性期の抗不整脈作用 .....	8
3-4-3. 研究の限界 .....	8
3-5. 結語 .....	8
4. 総括 .....	9
5. 謝辞 .....	9
6. 引用文献 .....	10
7. 図表 .....	15

## 1. 序論

脂質異常症は冠動脈疾患の危険因子である。特に家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia; FH)は若年から高 low-density lipoprotein(LDL)血症を認め、アキレス腱の肥厚や腱黄色腫をきたし、早発性の冠動脈疾患の原因のひとつとされているが、多くが過少診断され見逃されているのが現状である<sup>1</sup>。一方、脂肪酸のひとつであるエイコサペンタエン酸(Eicosapentaenoic acid; EPA)は動脈硬化を抑制するが、同じく脂肪酸のアラキドン酸(Arachidonic acid; AA)は血栓や炎症を引き起こし、動脈硬化を促進するように働くことがわかっている<sup>2</sup>。この2つの比であるEPA/AA比が高値の患者では主要冠動脈イベント発症率が低いことが報告されている<sup>3</sup>。そこで、私は冠動脈疾患患者において脂質異常症が疾患重症度や急性心筋梗塞急性期の心血管イベントに与える影響を明らかにすることを目的として、以下2つの研究を行った。

研究IではFHの診断基準のひとつであるアキレス腱肥厚に着目し、冠動脈疾患の重症度、プラーク脆弱性との関係を検討した。また研究IIではEPA/AA比に着目し、EPA/AA比が急性心筋梗塞急性期の心血管イベントに与える影響を調査した。

## 2. 研究 I. 冠動脈疾患患者におけるアキレス腱肥厚と重症度、プラークの脆弱性との関係

### 2-1. 背景

腱黄色腫はコレステロールエステルを含んだマクロファージと膠原質の集積体である<sup>4</sup>。アキレス腱の厚さはレントゲン検査で質的に評価できるため、腱黄色腫の中でアキレス腱黄色腫はもっとも客観的な所見である。アキレス腱黄色腫の正確な病態生理はいまだ明らかではないが、患者の年齢と血清コレステロール値の平均から計算されたコレステロールスコアと、アキレス腱の厚さに強い正の相関が認められることが最近の研究で報告された<sup>5</sup>。さらに腱黄色腫のある患者は、腱黄色腫のない患者と比較し、冠動脈疾患の危険性が高いことも報告されている<sup>6-7</sup>。最近多田らは、遺伝子変異を認めなかった著明な高LDLコレステロール血症患者において、腱黄色腫や冠動脈疾患の家族歴といったFHの臨床所見を認めた患者は、それらの臨床所見のない患者と比較し冠動脈疾患のリスクが4.6倍となることを報告した<sup>8</sup>。このように、アキレス腱肥厚の存在は動脈硬化の進展や脆弱性プラークの指標となり得るかもしれない。本研究では、アキレス腱肥厚の存在が冠動脈疾患患者における疾患の重症度やプラークの脆弱性と関連があるかどうかを明らかにすることを目的とした。

### 2-2. 方法

#### 2-2-1. 対象症例

2016年6月から2017年3月までに北里大学病院で経皮的冠動脈形成術(Percutaneous Coronary Intervention; PCI)を施行された296症例のうち、アキレス腱の厚さを測定された241人を対象とした。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

た。

#### 2-2-2. アキレス腱の厚さの測定と冠動脈疾患重症度の定義

アキレス腱の厚さはガイドラインで推奨された方法で入院中にレントゲン検査にて測定され(図 1)<sup>9</sup>、アキレス腱肥厚はアキレス腱の厚さの最大が 9mm 以上と定義した。FH は、オランダの脂質クリニックネットワークの診断基準に基づいて診断した<sup>1</sup>。冠動脈疾患の重症度は、冠動脈造影検査にて評価した。左主幹部病変は左主幹部の内腔径が少なくとも 50% 以上狭窄しているものと定義した。また多肢病変は標的冠動脈に加え、少なくともさらに 1 枝以上の冠動脈に 70% 以上の狭窄を認めるか、または PCI の既往があるものと定義した。

#### 2-2-3. Optical Coherence Tomography (OCT)によるプラークの評価

標的病変の OCT は 128 人の患者に施行され、画像の質が悪かった 7 人とステント内再狭窄病変であった 16 人を除外した 105 人を OCT 解析の対象とした。質的、量的解析は 1mm 間隔で行われ、すべてのプラーク構造は血管内 OCT 研究の国際的な基準によって評価された<sup>10,11</sup>。線維性被膜の厚さはもっとも薄い部分を 3 回測定し、その平均値を計算した。Thin-cap fibroatheroma (TCFA)は 65  $\mu\text{m}$  以下の厚さの線維性被膜を有する 90 度以上の脂質性プラークと定義した。音響陰影を伴う線維性被膜内にある高輝度斑点はマクロファージの集積と判断した<sup>11</sup>。マイクロチャネルは少なくとも 3 つの連続した断面のプラーク内に存在する 50-100  $\mu\text{m}$  の管状構造物と定義した<sup>11,12</sup>。コレステロールクリスタルは信号減弱のない高輝度の薄い層状構造物とした<sup>13</sup>。石灰化は鋭い境界によって区切られた信号が少ない不均一な領域と定義し、その中でも 90 度以下で 1-4mm までの長さのものを斑状石灰化と分類した<sup>14</sup>。血栓は内腔の中に浮いているか、内腔の表面に接している 250  $\mu\text{m}$  より大きい構造物とした<sup>11,15</sup>。

#### 2-2-4. 統計解析

標準分布の連続変数は平均  $\pm$  標準偏差と表記し、標準分布していない連続変数は平均と interquartile range (IQR) で表記し、Student *t* 検定あるいはウィルコクソンの順位和検定を用いた。二分変数は、パーセンテージで表記し、 $\chi^2$  検定を用いた。多変量解析は、単変量解析にて *p* 値が 0.10 以下の多肢病変の予測因子について施行した。統計学的有意差は *p* 値 0.05 以下とした。統計解析には JMP 12.0.1 version (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を用いた。

### 2-3. 結果

#### 2-3-1. 患者背景

アキレス腱の厚さの平均は  $7.9 \pm 1.6\text{mm}$  で、アキレス腱肥厚は 44 人(18.2%)に認められた(図 2)。患者の臨床背景は、男性、慢性腎臓病、PCI の既往がアキレス腱肥厚群において有意に多かった(表 1)。2 群間で入院時の LDL コレステロール値に有意な差は認めな



ったが、アキレス腱肥厚群ではすでにスタチンによる治療が行われている患者が有意に多く、初診時の LDL コレステロール値はアキレス腱肥厚群でアキレス腱肥厚のない群と比較し有意に高かった( $149.7 \pm 44.0$  vs.  $128.7 \pm 35.5$  mg/dl,  $p < 0.001$ )。

### 2-3-2. 冠動脈疾患の重症度

狭心症、心筋梗塞の臨床診断は2群間で有意差は認めなかったが、多肢病変(79.6 vs. 58.4%,  $p = 0.009$ )と左主幹部病変(13.6 vs. 3.1%,  $p = 0.004$ )の頻度はアキレス腱肥厚群で有意に高かった(表2)。多肢病変(odds ratio [OR], 2.77; 95% confidence interval [CI], 1.31–6.42,  $p = 0.007$ )と左主幹部病変(OR, 5.03; 95% CI, 1.50–16.9,  $p = 0.010$ )におけるアキレス腱肥厚のオッズ比は、高血圧、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、喫煙といった従来の冠動脈危険因子と比較してもっとも高かった(図 3)。多変量解析でもアキレス腱肥厚は多肢病変の独立した因子であった(表 3)。

### 2-3-3. OCT によるプラーク脆弱性の評価

アキレス腱肥厚群では、アキレス腱肥厚のない群と比較し、OCT における責任病変のマクロファージの集積(58.3 vs. 33.3%,  $p = 0.028$ )やマイクロチャネルの存在(50.0 vs. 24.7%,  $p = 0.018$ )と有意に関連があった(図 4)。FH のサブグループで分類してみると、unlikely FH 群と比較し definite FH 群ではマクロファージの集積やマイクロチャネルの存在が多かった(表 4)。

## 2-4. 考察

### 2-4-1. 腱黄色腫とアテローム硬化性プラークの類似性

腱黄色腫は腱に脂質と結合組織が蓄積したものであり、FH 患者に多く認められる<sup>4</sup>。いくつかの過去の研究では、発生メカニズムと組織成分に関して、腱黄色腫とアテローム硬化性プラークとの間の類似性が報告されている<sup>16</sup>。テクネチウム 99m で標識された LDL を使用した研究では、腱黄色腫に蓄積した脂質の起源は循環している LDL であった<sup>17</sup>。循環している LDL は腱に捕らえられ酸化された後、マクロファージに取り込まれ、その結果アテローム硬化性プラークにみられる泡沫細胞を形成する<sup>16</sup>。そのため腱黄色腫の脂質成分はアテローム硬化性プラークとほとんど同じ(遊離コレステロール 55%、コレステロールエステル 28%、リン脂質 13%)である<sup>18</sup>。さらに石灰化を含むアテローム硬化性プラークの他の特徴も腱黄色腫にも認められる<sup>4</sup>。腱黄色腫の薬物療法への反応もまた、アテローム硬化性プラークと類似している。脂質異常症治療薬によるアテローム硬化性プラークの退縮効果はよく知られているが、アキレス腱肥厚においても、プロブコール、スタチン、PCSK9 阻害薬などを使ったいくつかの研究で、腱肥厚の著明な改善効果が報告されている<sup>19–22</sup>。これらの所見より、腱黄色腫の病態生理学的特徴は、アテローム硬化性プラークの特徴と類似しており、言い換えれば、腱黄色腫の存在はより進行した、脆弱なアテローム硬化性プラークを持った危険性の高い患者を同定する指標となり得る。

#### 2-4-2. アキレス腱肥厚と冠動脈疾患重症度との関係

過去の研究では、FH 患者における腱黄色腫と冠動脈疾患の危険性との関連が示されてきた。広部らは FH 患者において、冠動脈疾患のない患者と比較し冠動脈疾患のある患者でアキレス腱がより厚いことを報告し<sup>23</sup>、最近のメタアナリシスでも FH 患者の腱黄色腫は冠動脈疾患リスクを 3.2 倍高めることが報告された<sup>24</sup>。また別の研究では、患者の年齢と血清コレステロール値の平均から計算されたコレステロールスコアと、アキレス腱の厚さに強い正の相関が認められることも報告されている<sup>5</sup>。これらの研究に加えて、私たちは PCI を施行された患者における冠動脈疾患の重症度とアキレス腱肥厚との関連を明らかにした。本研究では、アキレス腱肥厚群で多肢病変と左主幹部病変の頻度が有意に高かった。これは、アキレス腱肥厚が冠動脈疾患患者の疾患の進展を検出する指標となりうるかもしれないことを意味し、さらには高い冠動脈疾患リスクを有する FH 患者を発見する役割を担うかもしれない。実際本研究では、多肢病変や左主幹部病変におけるアキレス腱肥厚のオッズ比は、従来の冠動脈危険因子と比較してより高かった。さらに、アキレス腱肥厚は多肢病変の独立した因子であった。

#### 2-4-3. アキレス腱肥厚とプラークの脆弱性との関係

本研究ではまた、アキレス腱肥厚と標的病変プラークの脆弱性との関連が示された。プラークの構成要素の中で、マクロファージはタンパク質分解酵素や他の炎症誘発性メディエーターを放出することによってプラーク不安定化の中心的な役割を担っており、言い換えれば、線維性被膜の破綻とそれに続く血栓性イベントを導くのがマクロファージである<sup>25</sup>。マイクロチャネルもまた、アテローム硬化性プラークの進展に重要な役割を担っていると考えられている。病理学的研究では、マイクロチャネルは急性心筋梗塞患者や TCFA やプラーク破綻をきたした病変を有する患者でより頻繁に観察されることが知られており、OCT の研究でもマイクロチャネルはプラーク脆弱性の指標として重要であることが報告されている<sup>12</sup>。さらに上村らは、マイクロチャネルは冠動脈疾患患者の冠動脈プラークの進展の潜在的な予測因子であることを示した<sup>26</sup>。本研究では、これらの 2 つの重要なプラーク構成要素がアキレス腱肥厚群の患者の標的血管のプラークでより頻繁に観察されており、アキレス腱肥厚は冠動脈に脆弱なプラークをもった高リスク患者を同定する指標になり得るかもしれない。

#### 2-4-4. 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。1) 本研究は、単施設特定少数の集団における観察研究である。2) 本研究では FH の遺伝子診断を行っていない。しかし本研究の目的は、FH を遺伝子的に診断することではなく、アキレス腱肥厚が冠動脈疾患患者の疾患重症度やプラークの脆弱性と関連があるかどうかを明らかにすることである。3) アキレス腱肥厚は、腱炎、外傷、リウマチ性関節炎や痛風による結節のような脂質異常を合併しない患者

でも起こり得る。4) 本研究ではアキレス腱の厚さはレントゲンでのみ評価されたため、身体所見から評価された他の研究と比較し、FH 患者の比率が高かった<sup>27</sup>。MRI や超音波検査などの他の方法での評価がさらなる診断的価値を高めるかもしれない。

## 2-5. 結語

冠動脈疾患患者においてアキレス腱肥厚の存在は、多肢病変と左主幹部病変と関連があった。またアキレス腱肥厚は、責任病変におけるマイクロチャネルやマクロファージの集積と関連があった。このことから、アキレス腱肥厚は重症冠動脈疾患や脆弱な冠動脈プラークの指標となり得るかもしれない。

## 3. 研究 II. 脂肪酸が急性心筋梗塞急性期の致死性不整脈に与える影響

### 3-1. 背景

EPA とドコサヘキサエン酸などの n-3 系多価不飽和脂肪酸を含む魚や魚油の摂取は、心血管イベントのリスクを減らすことが分かっている<sup>28-30</sup>。一方、同じ脂肪酸でも AA などの n-6 系多価不飽和脂肪酸は血栓や炎症を引き起こし、動脈硬化を促進するように働くことわれている<sup>2</sup>。EPA 製剤の内服は、スタチン療法下の高コレステロール血症患者において主要心血管イベントを 19%低下させることが The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS 試験)で報告されている<sup>31</sup>。また JELIS 試験の 2 次予防解析では、高 EPA/AA 比群では低 EPA/AA 比群と比較し突然死と急性心筋梗塞の発症率が低いことが示されている<sup>32</sup>。一方、狭心症で PCI を施行された患者において、EPA/AA 比 $>0.4$  が主要心血管イベントの減少と有意に関連しているとの報告もある<sup>33</sup>。しかしながら、急性心筋梗塞の急性期において高 EPA/AA 比が臨床転帰を改善させるかどうかは明らかになっていない。そこで我々は、急性心筋梗塞の患者において EPA/AA 比と院内臨床転帰の関係を検討した。

### 3-2. 方法

#### 3-2-1. 対象症例と研究デザイン

The Japanese registry of acute Myocardial INfarction diagnosed by Universal dEfiniTion (J-MINUET)研究は日本の 28 の医療施設で行われた前向き多施設研究である<sup>34</sup>。2012 年 7 月から 2014 年 3 月までに心筋梗塞発症後 48 時間以内に入院した 3283 人の患者が登録されている。その中で EPA/AA 比を測定されていた 12 施設 629 人の患者を対象とした。急性心筋梗塞は、虚血の症状、新しい虚血を示す心電図変化、心電図での Q 波の出現、または新しい局所壁運動異常出現のイメージング証拠のうち少なくとも 1 つ以上を伴い、心筋虚血の証拠となる心臓バイオマーカーが上昇したものと定義した<sup>35</sup>。ST 上昇型心筋梗塞は、少なくとも 2 誘導以上で男性は 2mm(0.2mV)以上、女性は 1.5mm(0.15mV)以上の J ポイントでの新しい ST 上昇で診断した<sup>36,37</sup>。新規の左脚ブロックも ST 上昇型心筋梗塞と同等とした。患者は入院時に病歴、内服歴が聴取され、臨床転帰は退院時に判断された。

主要評価項目は院内死亡、主要心血管イベント(全死亡、心不全および心原性ショック、心室頻拍および心室細動の致死性不整脈、大出血の複合エンドポイント)とした。心室頻拍は 30 秒以上続く心拍 150bpm 以上の持続性の心室頻拍と定義した。

本研究は、すべての参加施設の倫理委員会で承認されており、ヘルシンキ宣言に従って行われた。

### 3-2-2. 統計解析

標準分布の連続変数は平均 ± 標準偏差と表記し、標準分布していない連続変数は平均と IQR で表記し、Student *t* 検定あるいは Wilcoxon の順位和検定を用いた。二分変数は、パーセンテージで表記し、 $\chi^2$  検定を用いた。統計学的有意差は *p* 値 0.05 以下とした。Receiver operating characteristic (ROC)解析を用いて心室頻拍および心室細動を予測するための最適の EPA/AA 比カットオフ値と感度、特異度を設定した。統計解析には JMP 12.0.1 version (SAS, North Carolina, USA)を用いた。

## 3-3. 結果

### 3-3-1. 患者背景

629 人すべての患者が緊急の冠動脈造影検査と PCI を施行された。そのうち 529 人(83.8%)が ST 上昇型心筋梗塞で、102 人(16.2%)が非 ST 上昇型心筋梗塞であった。EPA/AA 比は平均  $0.35 \pm 0.24$ 、中間値 0.28 であった。過去の研究において、EPA/AA 比  $>0.4$  が狭心症で PCI を施行された患者において主要心血管イベントの減少と有意に関連しているとの報告があり<sup>7</sup>、本研究では EPA/AA 比 0.4 で 2 群に分けて比較を行った。入院時の患者背景は、低 EPA/AA 比群(EPA/AA  $< 0.4$ ,  $n = 448$ )では高 EPA/AA 比群(EPA/AA  $\geq 0.4$ ,  $n = 181$ )と比較し、若年、収縮期血圧低値、ヘモグロビン高値、high-density lipoprotein(HDL)コレステロール低値、LDL コレステロール高値と関連があった(表 5)。冠動脈造影上の患者背景と PCI 終了時の転帰は 2 群間で有意な差は認めなかった(表 6)。

### 3-3-2. 院内臨床転帰

低 EPA/AA 比群と高 EPA/AA 比群の間で、院内死亡率、心不全および心原性ショック、大出血、そして主要心血管イベントに有意な差は認めなかった。しかしながら、入院中の心室頻拍および心室細動の致死性不整脈の発生は低 EPA/AA 群で有意に多かった( $p=0.008$ )(表 7)。心室頻拍および心室細動を起こした 17 人の患者はすべて、低 EPA/AA 比群であった。そのうち PCI 中の心室頻拍および心室細動は 8 人(47%)であった。

### 3-3-3. 心室頻拍および心室細動に関連する独立因子

ロジスティック回帰分析では心室頻拍および心室細動の独立した予測因子として、EPA/AA 比低値、Killip 分類 2-4 の心不全合併、PCI 前の責任病変の thrombolysis in

myocardial infarction (TIMI) flow がグレード 0、入院中の最大 creatine kinase 値高値が同定された(表 8)。

### 3-3-4. ROC 解析

ROC 解析では EPA/AA 比のカットオフ値 0.35 は致死性不整脈を感度 100%、特異度 64% で予測できることが示された(図 5)。

## 3-4. 考察

### 3-4-1. EPA/AA 比と心血管イベントの関係

AA のような n-6 系多価不飽和脂肪酸は動脈硬化を促進するように働き、EPA やドコサヘキサエン酸などの n-3 系多価不飽和脂肪酸は、冠動脈疾患の予防に重要な役割を果たすことはよく知られている<sup>2</sup>。先行研究では EPA/AA>0.75 が冠動脈イベントの低下と有意に関連があることや<sup>38</sup>、EPA/AA≤0.33 が急性冠症候群の予測因子となることが報告されている<sup>39</sup>。本研究では、低 EPA/AA 比は急性心筋梗塞の急性期において、院内死亡率、主要心血管イベントとの関連は明らかではなかったが、致死性の心室性不整脈の発生との関連を認めた。心室性不整脈は急性心筋梗塞の主要な合併症であり、院内や長期の臨床転帰に大きな影響を及ぼす<sup>40,41</sup>。n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取は虚血性心疾患患者において、主要心血管イベント、特に突然死を有意に減らすといういくつかの報告がある。Gruppo Italiano per la Sperimentazione della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI)試験では、n-3 系多価不飽和脂肪酸を摂取した心筋梗塞後の患者は、総死亡、心血管死亡がそれぞれ 21%、30%減少することが示された<sup>30</sup>。特に突然死は 42 ヶ月で 45%の有意な減少を認めた。その中でも左室駆出率が 40%以下の患者は、50%以上の患者と比較し、突然死が 4 倍に増えることも報告されている<sup>42</sup>。また JELIS 試験でも、EPA 製剤を投与された群で 23%の主要冠動脈イベントの低下を認め、突然死や心筋梗塞の発生は EPA/AA 比≥1.06 と高い群で、EPA/AA ≤0.55 と低い群と比較し有意に 42%低かった<sup>32</sup>。しかしながら最近のランダム化試験やメタアナリシスでは、心筋梗塞後の患者において EPA 製剤投与による心血管イベントへの有意な効果は証明できなかった。OMEGA 試験では、心筋梗塞後 3-14 日の患者に従来のガイドライン通りの治療に加えて、n-3 系多価不飽和脂肪酸を投与したが、コントロール群、n-3 系多価不飽和脂肪酸投与群ともに突然死の割合は 1.5%であった<sup>43</sup>。Alpha Omega 試験でも同様に、低用量の n-3 系多価不飽和脂肪酸投与による心血管イベントの有意な減少は認められなかった<sup>44</sup>。これらの試験において、n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取が心筋梗塞後患者の心血管イベントを有意に減少できなかったことには、いくつかの理由が考えられる。まず、スタチンをはじめとした心筋梗塞後治療の改善により、突然死や他の心血管イベントが著明減少したため、突然死減少の有意差を証明するには症例数が足りなかった可能性がある。また、それぞれの研究間での EPA 製剤の摂取量に大きな差があった。心血管イベント減少を認めた JELIS 試験では 1800mg/日の EPA 製剤が投与されていたのに対し、心血管イベントに有意差を認めな

かった OMEGA 試験、Alpha Omega 試験ではそれぞれ 460mg/日、226mg/日と少量であった。また薬剤摂取前の n-3 系多価不飽和脂肪酸の値にも試験間で差を認めた。

### 3-4-2. n-3 系多価不飽和脂肪酸による心筋梗塞急性期の抗不整脈作用

私たちはこれまでの研究結果から、n-3 系多価不飽和脂肪酸による抗不整脈作用は急性心筋梗塞の急性期においてより強く発揮されるのではないかと推測した。心筋梗塞の急性期での心室性不整脈の機序は、慢性期のものと違い、心筋虚血と再灌流障害によるものが考えられている<sup>45-47</sup>。心筋梗塞の急性期には、虚血組織の中で心筋細胞の脱分極が起こり、これが心室性不整脈の誘因となる。n-3 系多価不飽和脂肪酸による抗不整脈作用の機序は、筋鞘内のナトリウムとカルシウムイオンチャネルのコンダクタンスを調整することにより心筋細胞を電氣的に安定化させ、虚血期に生じる不整脈を防ぐことである<sup>48,49</sup>。PCIを施行された急性心筋梗塞患者の心室性不整脈が起こる期間の中央値は、5日以内であることが最近の研究で報告されている<sup>46,47</sup>。またプライマリーPCIを施行されたST上昇型心筋梗塞において、発症 48 時間以内に発生した心室細動の 22%が再灌流障害によるものとされている<sup>50</sup>。本研究でも、周術期の心室頻拍および心室細動は 8 人(47%)に認められた。n-3 系多価不飽和脂肪酸の高値は、急性心筋梗塞の急性期における心室細動を予防する効果があり、オメガ 3 指数が 1%上昇すると心室細動のリスクを 48%減らす効果があることも報告されている<sup>51</sup>。また土井らは、心筋梗塞の急性期において、PCI 後 24 時間以内の EPA 製剤の治療は、心室性不整脈を含む心血管イベントを減少させたと報告した<sup>52</sup>。本研究は、高 EPA/AA 比が心筋梗塞急性期患者の心室性不整脈の減少と関連がある可能性を示した。

### 3-4-3. 研究限界

本研究にはいくつかの限界がある。1) 本研究は J-MINUET 研究 3,283 例のうち、EPA/AA 比の検査を施行された 629 例のみを対象としており、対象の選択にバイアスがかかっている可能性がある。2) 少数例での研究であり、心室頻拍および心室細動に関連する要素の解析は単変量に限られた。心血管突然死、心筋梗塞、不整脈のような心血管イベントと EPA/AA 比との関連を評価するには、さらに大規模な研究が必要である。

### 3-5. 結語

低 EPA/AA 比は急性心筋梗塞の急性期致死性不整脈と関連があった。急性心筋梗塞の急性期において EPA/AA 比を高く保つことにより、致死性の不整脈を予防できる可能性が示された。

## 4. 総括

今回の一連の検討で、I. 冠動脈疾患患者においてアキレス腱肥厚は冠動脈疾患の重症度やプラークの脆弱性と関連する。II. 低 EPA/AA 比は急性心筋梗塞急性期の致死性不

整脈イベントの発生と関連することが示された。脂質異常症は冠動脈疾患の危険因子として重要であるが、アキレス腱や脂肪酸の測定という簡易な検査が、冠動脈疾患患者における疾患重症度や急性期合併症を予測する一助となる可能性がある。

## 5. 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、南尚賢診療講師に厚く御礼申し上げます。

## 6. 参考文献

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490a.
2. Harris WS, Assaad B, Poston WC. Tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98(4A):19i–26i.
3. Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:99–107.
4. Kruth HS. Lipid deposition in human tendon xanthoma. *Am J Pathol* 1985;121:311–315.
5. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996;77:575–580.
6. Civeira F, International Panel on Management of Familial H. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55–68.
7. van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW, Defesche JC, Trip MD, Lansberg PJ, et al. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J* 2006;27:2240–2246.
8. Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017;38:1573–1579.
9. Catapano AL, Lautsch D, Tokgozoglu L, Ferrieres J, Horack M, Farnier M, et al. Prevalence of potential familial hypercholesterolemia (FH) in 54,811 statin-treated patients in clinical practice. *Atherosclerosis* 2016;252:1–8.
10. 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;111:1551–1555.
11. 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;59:1058–1072.



12. 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;105:1673–1678.
13. 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;17:1010–1014.
14. Di Vito L, Yoon JH, Kato K, Yonetsu T, Vergallo R, Costa M, et al. Comprehensive overview of definitions for optical coherence tomography-based plaque and stent analyses. *Coron Artery Dis* 2014;25:172–185.
15. 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;28:961–967.
16. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur J Clin Invest* 2005;35:236–244.
17. Ginsberg HN, Goldsmith SJ, Vallabhajosula S. Noninvasive imaging of 99mtechnetium-labeled low density lipoprotein uptake by tendon xanthomas in hypercholesterolemic patients. *Arteriosclerosis* 1990;10:256–262.
18. Vermeer BJ, Mateysen AA, van Gent CM, van Sabben RM, Emeis JJ. The lipid composition and localization of free and esterified cholesterol in different types of xanthomas. *J Invest Dermatol* 1982;78:305–308.
19. Kajinami K, Nishitsuji M, Takeda Y, Shimizu M, Koizumi J, Mabuchi H. Long-term probucol treatment results in regression of xanthomas, but in progression of coronary atherosclerosis in a heterozygous patient with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;120:181–187.
20. Illingworth DR, Cope R, Bacon SP. Regression of tendon xanthomas in patients with familial hypercholesterolemia treated with lovastatin. *South Med J* 1990;83:1053–1057.
21. Lind S, Olsson AG, Eriksson M, Rudling M, Eggertsen G, Angelin B. Autosomal recessive hypercholesterolaemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment. *J Intern Med* 2004;256:406–412.
22. Bea AM, Perez-Calahorra S, Marco-Benedi V, Lamiquiz-Moneo I, Jarauta E, Mateo-Gallego R, et al. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2017;263:92–96.
23. Hirobe K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S, Yamamoto A, Nambu S, et al. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*

1982;44:201–210.

24. Oosterveer DM, Verschmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009;207:311–317.
25. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
26. Uemura S, Ishigami K, Soeda T, Okayama S, Sung JH, Nakagawa H, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques. *Eur Heart J* 2012;33:78–85.
27. Faggiano P, Pirillo A, Griffo R, Ambrosetti M, Scorcu G, Werren M, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease: The heredity survey. *Int J Cardiol* 2018;252:193–198.
28. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287:1815–1821.
29. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, et al. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006;113:195–202.
30. Marchioli R. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
31. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098.
32. Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S, et al. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J* 2009;73:1283–1290.
33. Domei T, Yokoi H, Kuramitsu S, Soga Y, Arita T, Ando K, et al. Ratio of Serum n-3 to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids and the Incidence of Major Adverse Cardiac Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J* 2012;76:423–429.
34. Ishihara M, Fujino M, Ogawa H, Yasuda S, Noguchi T, Nakao K, et al. Clinical Presentation, Management and Outcome of Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction in the Troponin Era – Japanese Registry of Acute Myocardial Infarction Diagnosed by Universal Definition (J-MINUET). *Circ J* 2015;79:1255–1262.

35. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–1598.
36. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–969.
37. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:17.
38. Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:99–107.
39. Nishizaki Y, Shimada K, Tani S, Ogawa T, Ando J, Takahashi M, et al. Significance of imbalance in the ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2014;113:441–445.
40. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, Lee KL, Califf RM, Simoons ML, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 2002;106:309–312.
41. Gibson CM, Pride YB, Buross JL, Lord E, Shui A, Murphy SA, et al. Association of impaired thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade with ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:546–551.
42. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi R, et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail* 2005;7:904–909.
43. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152–2159.
44. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015–2026.
45. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, Stone GW, Boura J, Cox D, et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and

outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1765–1772.

46. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2009;301:1779–1789.
47. Piccini JP, White JA, Mehta RH, Lokhnygina Y, Al-Khatib SM, Tricoci P, et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2012;126:41–49.
48. Leaf A, Xiao YF, Kang JX, Billman GE. Prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther* 2003;98:355–377.
49. Xiao YF, Ke Q, Chen Y, Morgan JP, Leaf A. Inhibitory effect of n-3 fish oil fatty acids on cardiac Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange currents in HEK293t cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;321:116–123.
50. Demidova MM, Smith JG, Hoijer CJ, Holmqvist F, Erlinge D, Platonov PG. Prognostic impact of early ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:302–311.
51. Aarsetoy H, Ponitz V, Nilsen OB, Grundt H, Harris WS, Nilsen DW. Low levels of cellular omega-3 increase the risk of ventricular fibrillation during the acute ischaemic phase of a myocardial infarction. *Resuscitation* 2008;78:258–264.
52. Doi M, Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M, Kajiya M, Okawa K, et al. Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled study. *Int J Cardiol* 2014;176:577–582.

## 7. 図表

表 1. 患者背景の比較

	アキレス腱肥厚群 44人	非アキレス腱肥厚群 197人	P 値
年齢, 才	66.0 ± 10.4	69.3 ± 10.7	0.068
男性, 人(%)	40 (90.9%)	152 (77.2%)	<b>0.040</b>
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.6 ± 3.2	24.1 ± 3.5	0.424
高血圧患者, 人(%)	36 (81.8%)	150 (76.1%)	0.417
脂質異常症患者, 人(%)	36 (81.8%)	134 (68.0%)	0.070
糖尿病患者, 人(%)	22 (50.0%)	83 (42.1%)	0.341
喫煙患者, 人(%)	7 (15.9%)	47 (23.9%)	0.253
慢性腎臓病患者, 人(%)	29 (65.9%)	96 (48.7%)	<b>0.039</b>
冠動脈疾患の家族歴, 人(%)	15 (34.1%)	50 (25.4%)	0.239
心筋梗塞の既往, 人(%)	16 (36.4%)	54 (27.4%)	0.237
PCIの既往, 人(%)	21 (47.7%)	59 (30.0%)	<b>0.024</b>
CABGの既往, 人(%)	2 (4.6%)	4 (2.0%)	0.333
LDLコレステロール, mg/dl	99.7 ± 33.7	104.6 ± 38.3	0.447
HDLコレステロール, mg/dl	47.6 ± 12.4	50.9 ± 13.9	0.149
中性脂肪, mg/dl	177.1 ± 118.5	150.4 ± 104.9	0.141
ヘモグロビンA1c, %	6.4 ± 1.7	6.5 ± 0.1	0.614
eGFR, ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	49.7 ± 24.5	59.1 ± 20.1	<b>0.007</b>
BNP, pg/ml	87.3 [38.3-166.5]	72.3 [29.2-188.0]	0.742
スタチン内服歴, 人(%)	36 (81.8%)	117 (59.4%)	<b>0.005</b>
エゼチミブ内服歴, 人(%)	6 (13.6%)	11 (5.6%)	0.059

PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BNP, brain natriuretic peptide

表 2. 臨床診断、血管造影による患者背景

	アキレス腱肥厚群 44人	非アキレス腱肥厚群 197人	P 値
臨床診断			0.113
STEMI, 人(%)	6 (13.6%)	56 (28.4%)	
NSTEMI-ACS, 人(%)	12 (27.3%)	39 (19.8%)	
安定狭心症, 人(%)	26 (59.1%)	102 (51.8%)	
血管造影所見			
多肢病変, 人(%)	35 (79.6%)	115 (58.4%)	<b>0.009</b>
左主幹部病変, 人(%)	6 (13.6%)	6 (3.1%)	<b>0.004</b>
慢性閉塞病変, 人(%)	5 (11.4%)	18 (9.1%)	0.650

STEMI, ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction, ACS, acute coronary syndrome

表 3. 多肢病変危険因子の多変量解析

変数	単変量		多変量	
	オッズ比 (95%CI)	P 値	オッズ比 (95%CI)	P 値
年齢	1.15 (0.91-1.48)	0.249		
高血圧	1.02 (0.54-1.89)	0.941		
脂質異常症	1.98 (1.13-3.49)	<b>0.018</b>	1.97 (1.10-3.56)	<b>0.022</b>
糖尿病	1.62 (0.95-2.78)	0.074		
慢性腎臓病	1.93 (1.14-3.28)	<b>0.014</b>	1.91 (1.11-3.31)	<b>0.020</b>
喫煙	0.77 (0.42-1.44)	0.408		
冠動脈疾患の家族歴	1.68 (0.92-3.15)	0.093		
アキレス腱肥厚	2.77 (1.31-6.42)	<b>0.007</b>	2.33 (1.08-5.46)	<b>0.031</b>

CI, Confidence interval

表 4. 家族性高コレステロール血症の診断基準による標的プラークの OCT 所見

	<b>Definite FH</b> 5人	<b>Probable FH</b> 20人	<b>Possible FH</b> 5人	<b>Unlikely FH</b> 75人	<i>P</i> 値
脂質性プラーク, 人(%)	3 (60.0%)	6 (30.0%)	1 (20.0%)	26 (34.7%)	0.554
TCFA (<65 $\mu$ m), 人(%)	2 (40.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	15 (20.0%)	0.414
マクロファージ, 人(%)	4 (80.0%)	11 (55.0%)	2 (40.0%)	24 (32.0%)	<b>0.065</b>
マイクロチャネル, 人(%)	4 (80.0%)	8 (40.0%)	3 (60.0%)	17 (22.7%)	<b>0.013</b>
石灰化, 人(%)	4 (80.0%)	20 (100%)	5 (100.0%)	67 (89.3%)	0.308
血栓, 人(%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (6.7%)	0.552

FH, Familial Hypercholesterolemia; TCFA, Thin-cap fibroatheroma

表 5. 患者背景の比較

	EPA/AA < 0.4 448人	EPA/AA ≥ 0.4 181人	P 値
年齢, 才	65.4 ± 12.5	72.3 ± 9.4	<0.001
男性, 人(%)	360 (80.4)	141 (77.9)	0.488
高血圧患者, 人(%)	287 (64.2)	121 (66.9)	0.529
脂質異常症患者, 人(%)	256 (57.3)	91 (50.6)	0.126
糖尿病患者, 人(%)	159 (35.5)	74 (41.3)	0.171
喫煙患者, 人(%)	164 (36.8)	50 (28.7)	0.059
慢性腎臓病患者, 人(%)	173 (38.6)	63 (34.8)	0.372
心筋梗塞の既往, 人(%)	46 (10.3)	12 (6.7)	0.157
PCIの既往, 人(%)	60 (13.5)	21 (11.9)	0.582
CABGの既往, 人(%)	11 (2.5)	0 (0.0)	0.034
STEMI, 人(%)	378 (84.4)	149 (82.3)	0.527
左室駆出率, %	48.3 ± 12.9	50.4 ± 9.6	0.179
収縮期血圧, mmHg	135.9 ± 31.0	141.9 ± 29.8	0.029
心拍数, beats/min	78.1 ± 20.5	75.6 ± 18.7	0.156
Killip分類			0.851
Class 1, 人(%)	383 (85.7)	157 (86.7)	
Class 2, 人(%)	19 (4.3)	9 (5.0)	
Class 3, 人(%)	15 (2.4)	6 (3.3)	
Class 4, 人(%)	30 (6.7)	9 (5.0)	
ヘモグロビン, g/dl	14.0 ± 1.9	13.5 ± 2.1	0.008
eGFR, ml/min per 1.73m <sup>2</sup>	70.8 ± 26.3	70.8 ± 25.1	0.996
中性脂肪, mg/dl	128.5 ± 122.3	116.7 ± 106.2	0.267
HDLコレステロール, mg/dl	44.7 ± 11.6	49.4 ± 13.8	<0.001
LDLコレステロール, mg/dl	124.2 ± 37.5	117.6 ± 33.5	0.042
ヘモグロビンA1c, %	6.3 ± 1.5	6.3 ± 1.4	0.942
血清ナトリウム, mmol/l	139.1 ± 3.2	139.3 ± 5.2	0.473
血清カリウム, mmol/l	4.0 ± 0.6	4.0 ± 0.5	0.919
抗血小板薬, 人(%)	94 (21.0)	43 (23.8)	0.445
カルシウム拮抗薬, 人(%)	147 (32.8)	63 (34.8)	0.631
β遮断薬, 人(%)	43 (9.6)	23 (12.7)	0.249
ACE阻害薬, 人(%)	21 (4.7)	8 (4.4)	0.885
ARB, 人(%)	99 (22.1)	47 (26.0)	0.298
硝酸薬, 人(%)	20 (4.5)	13 (7.2)	0.166
スタチン, 人(%)	114 (26.4)	41 (23.4)	0.449
インスリン, 人(%)	19 (4.2)	6 (3.3)	0.59

PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, Angiotensin receptor blocker



表 6. 冠動脈造影上の患者背景と PCI 終了時の転帰

	EPA/AA < 0.4 448人	EPA/AA ≥ 0.4 181人	P 値
左前下行枝 人(%)	188 (47.4)	72 (41.4)	0.187
Door to balloon time, min	117.9 ± 213.8	115.0 ± 153.6	0.464
Door to balloon time < 90 min, 人(%)	323 (72.8)	125 (69.4)	0.406
ステント留置 人(%)	415 (92.6)	166 (91.7)	0.694
薬剤溶出性ステント 人(%)	212 (58.2)	88 (55.4)	0.538
大動脈バルーンパンピング 人(%)	72 (16.4)	28 (15.6)	0.804
経皮的心肺補助装置 人(%)	7 (1.6)	0 (0.0)	0.089
Post TIMI flow grade			0.13
grade 0	3 (0.7)	2 (1.1)	
grade 1	0 (0.0)	2 (1.1)	
grade 2	31 (6.9)	10 (5.5)	
grade 3	414 (92.4)	167 (92.3)	

TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction

表 7. 院内臨床転帰

	EPA/AA < 0.4 448人	EPA/AA ≥ 0.4 181人	P 値
院内死亡 人(%)	9 (2.0)	3 (1.7)	0.77
心不全および心源性ショック 人(%)	47 (10.5)	21 (11.6)	0.685
心室頻拍および心室細動 人(%)	17 (3.8)	0 (0)	0.008
出血 人(%)	9 (2.0)	2 (1.1)	0.434
主要心血管イベント 人(%)	66 (14.7)	23 (12.7)	0.51

表 8. 心室頻拍および心室細動に関連する独立因子

	単変量	
	オッズ比(95%CI)	P 値
年齢	0.904(0.616-1.349)	0.614
男性	1.198(0.384-5.252)	0.775
高血圧	1.636(0.562-5.908)	0.382
脂質異常症	0.620(0.219-1.685)	0.347
糖尿病	1.939(0.731-5.232)	0.18
喫煙	1.713(0.634-4.545)	0.28
慢性腎臓病	1.497(0.555-3.969)	0.416
心筋梗塞の既往	1.319(0.205-4.837)	0.726
左室駆出率	0.971(0.921-1.024)	0.268
クレアチンキナーゼ最大値	1.397(1.210-1.616)	<b>&lt;0.001</b>
血清カリウム	0.678(0.249-1.634)	0.423
左前下行枝病変	0.658(0.200-1.929)	0.451
治療前TIMI grade 0	4.286(1.382-18.724)	<b>0.01</b>
治療後TIMI grade 0-2	1.641(0.254-6.056)	0.543
Killip分類 2-4	3.519(1.185-9.513)	<b>0.025</b>
EPA/AA	0.628(0.393-0.902)	<b>0.007</b>
β遮断薬内服	0.526(0.029-2.643)	0.497

CI, Confidence interval; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction

図 1. レントゲンによるアキレス腱肥厚の測定方法

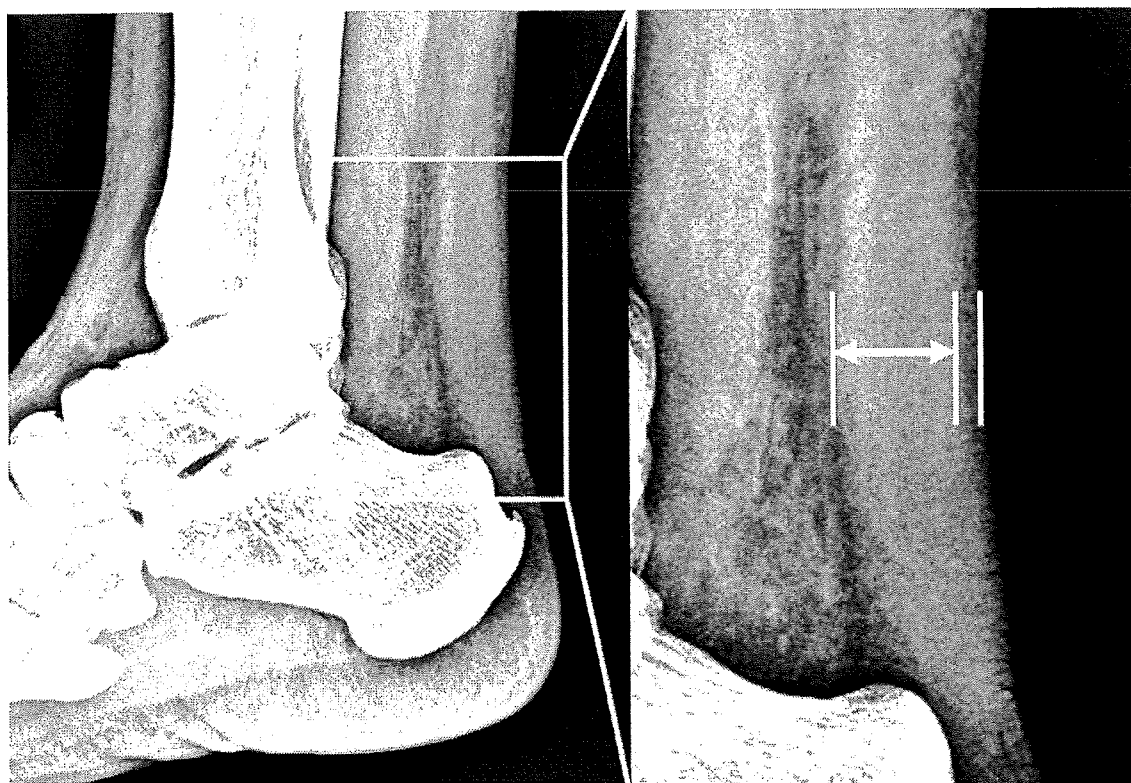


図 2. アキレス腱肥厚の分布

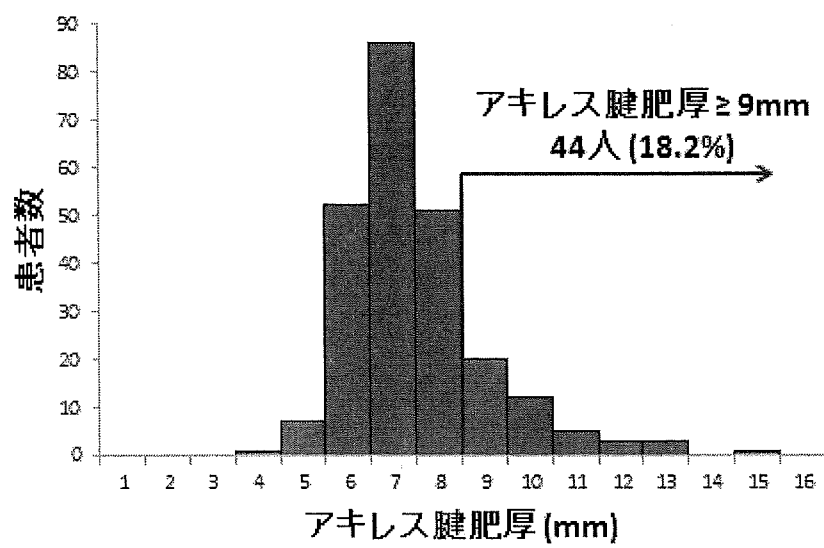


図 3. 多肢病変と左主幹部病変の危険因子の forest plot

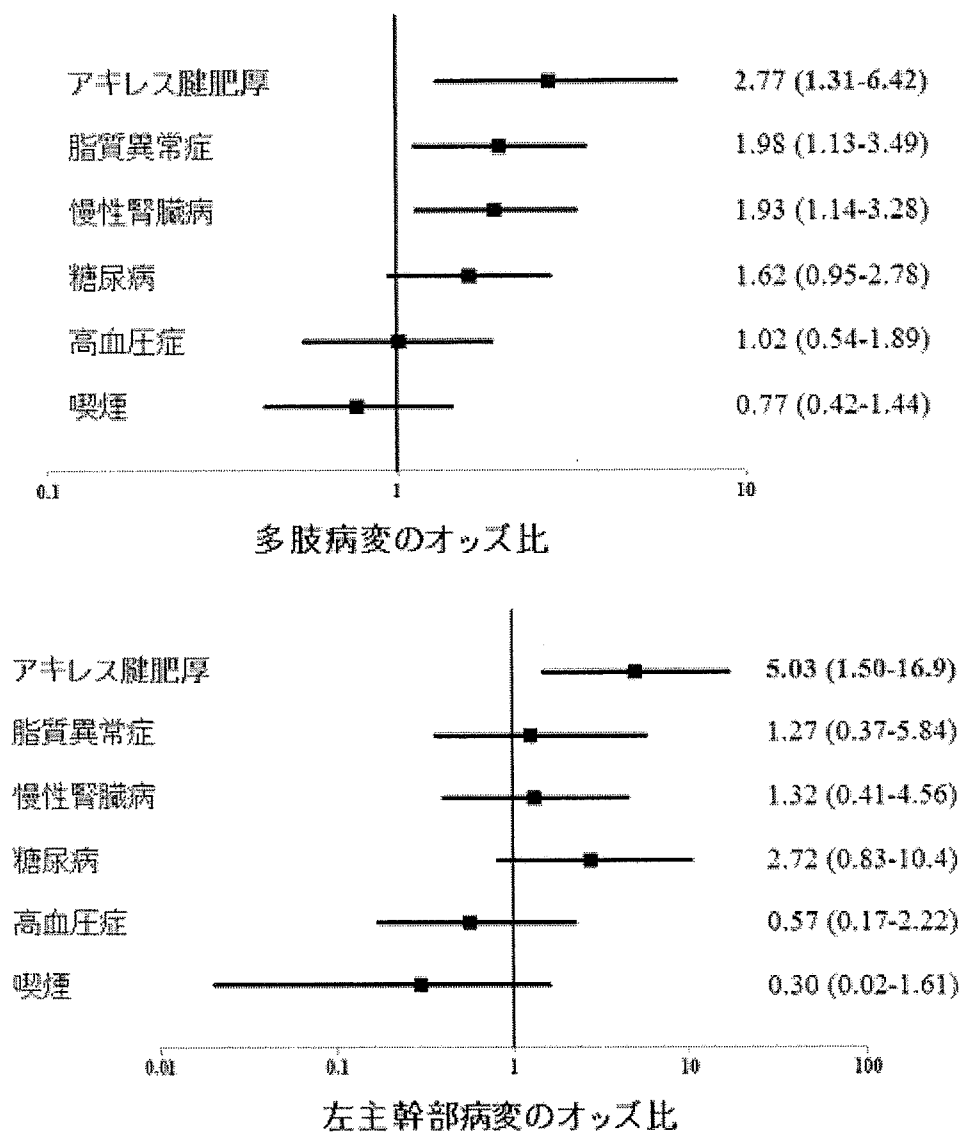


図 4. OCT による標的病変のプラーク形態

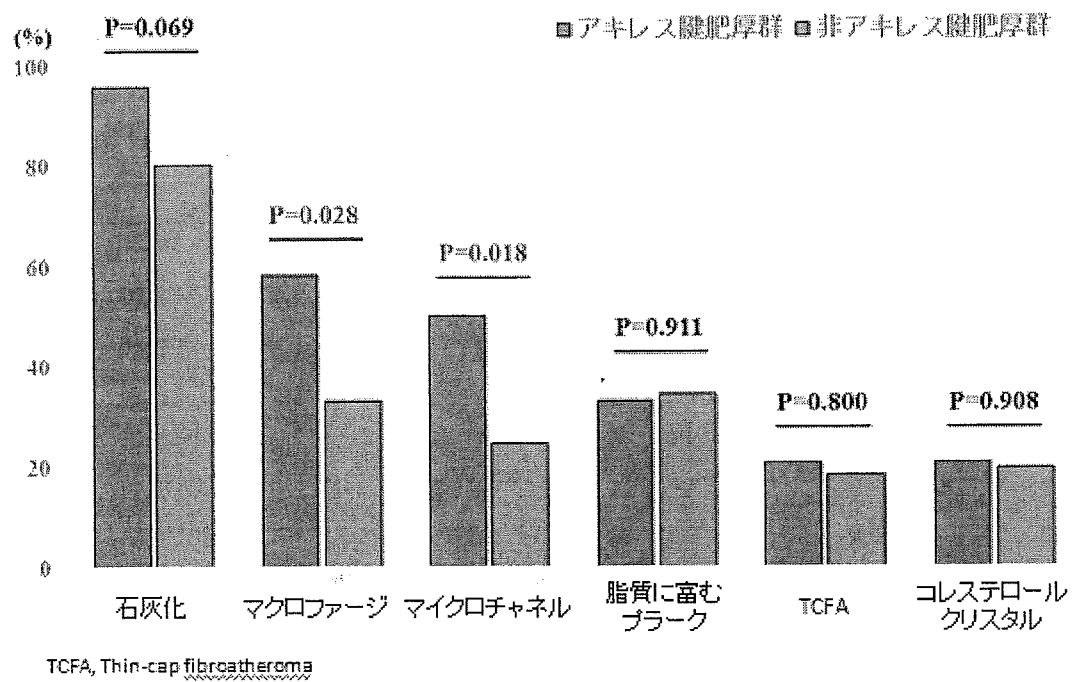


図 5. Receiver operating characteristic (ROC)曲線

