

学位論文

Lipoprotein (a) level is associated with plaque vulnerability in patients with
coronary artery disease: An optical coherence tomography study

(経皮的冠動脈形成術施行患者におけるリポ蛋白質(a)のプラーク脆弱性へ
の関連の検討:光干渉断層法を使用した研究)

DM 16029 村松 裕介

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】リポ蛋白質(a) (Lp(a): lipoprotein (a))は、動脈硬化性疾患発症の独立した因子として注目されている。最近発表されたメタ解析ではLp(a)値と低比重リポ蛋白質コレステロール(LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol)値が高い冠動脈疾患患者は、他の患者と比較し、心血管予後が悪い事が報告された。しかし Lp(a)と冠動脈プラークの脆弱性の関連は明らかにされていない。そこで私は血管内イメージングのひとつである冠動脈内光干渉断層法(OCT: optical coherence tomography)を用い、Lp(a)が冠動脈プラークの脆弱性に与える関連を明らかにすることを目的として本研究を行った。

【背景】Lp(a)高値と心血管疾患発生率の関連が報告されている。しかし、Lp(a)値と冠動脈プラークの脆弱性との関連は依然として明らかではない。

【目的】本研究では、1)OCTを用いたLp(a)値と冠動脈病変のプラーク脆弱性との関連性、および2)Lp(a)値とLDL-C値の組み合わせによる冠動脈病変のプラーク脆弱性への関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】2016年6月1日から2018年3月31日までの間、当院でOCTを用いて冠動脈疾患の責任病変を観察し得た患者255名を研究対象患者とした。Lp(a)値が高い患者(Lp(a) ≥ 25 mg/dL, n = 87)と低い患者(Lp(a) < 25 mg/dL, n = 168)の2群に分け、責任病変の冠動脈プラーク性状を解析し比較を行った。

【結果】プラーク脆弱性の指標の一つである、薄い線維性被膜を有するアテローム(TCFA: thin-cap fibroatheroma)の発生頻度は、Lp(a)値が高い患者群の方が低い患者群と比較し、有意差をもって高かった(23 vs. 11%, $p = 0.014$)。また、LDL-C値が低い患者(< 100 mg/dL)ではTCFAの発生頻度は両群に有意差は認めなかったが、LDL-C値が高い患者(≥ 100 mg/dL)では、TCFAの発生頻度はLp(a)値が高い群の方が低い群と比較し、有意差をもって高いことが明らかとなった(39 vs. 10%, $p = 0.001$)。

【結論】Lp(a)値が高い患者ではLp(a)値が低い患者と比較してTCFAの頻度が高かった。またLp(a)高値とLDL-C高値が組み合わさる事でTCFAの頻度はさらに高くなることが明らかとなった。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 背景	1
3. 方法	
3-1. 対象症例.....	1
3-2. OCT 画像の取得と評価.....	2
3-3. 定義.....	2
3-4. 統計解析.....	3
4. 結果	
4-1. OCT-TCFA の存在に関する ROC 解析.....	3
4-2. 患者背景.....	3
4-3. 責任病変の OCT 画像解析.....	3
4-4. OCT-TCFA の存在に対する独立した因子.....	4
4-5. OCT-TCFA の存在と LDL-C 値の関連.....	4
5. 考察	
5-1. Lp(a)値と冠動脈プラーク形態.....	4
5-2. Lp(a)と LDL-C の組み合わせによる冠動脈プラーク形態との関連.....	5
5-3. 二次性心血管イベント発症リスク層別化するための Lp(a)測定の可能性.....	5
6. 限界	6
7. 結語	6
8. 謝辞	6
9. 引用文献	8
10. 図表	12
11. 業績目録	33

1. 序論

リポ蛋白質(a) (Lp(a): lipoprotein(a))は、低比重リポ蛋白質粒子にアポ蛋白(a) (apo(a))が S-S 結合したもので、apo(a)の構造は血液線溶系に働くプラスミノゲンと高い相同性を示す。Lp(a)値は、そのほとんどが遺伝により規定され、Lp(a)値が高い事は動脈硬化性疾患発症の独立した因子として注目されている。しかしLp(a)が与える動脈硬化性疾患への関連は研究報告が少ないため十分に解明されていない。そこで私は、Lp(a)値と冠動脈プラークの脆弱性との関連を明らかにすることを目的として本研究を行った。

2. 背景

Lp(a)高値は、血管疾患発生率の関連が報告されている。過去の研究でメタ分析[1]、メンデルの無作為化[2]、およびゲノムワイド関連研究[3]などが行われ、心血管疾患の中でも特に急性冠症候群のリスク増加に対する影響[4]が報告されている。Lp(a)高値の患者の予後が悪い事は、Lp(a)が持つ LDL-C と類似している脂質成分とプラスミノゲンに類似している蛋白成分から動脈硬化に関与すると考えられている。両方のセグメントは、LDL-C を含む他のアテローム生成粒子と組み合わせる事で、冠動脈プラークの進行、破裂につながり、動脈壁におけるプロアテローム生成と抗線維素溶解反応の促進に寄与すると考えられている。実際、最近のメタ分析では、Lp(a)高値と LDL-C 高値の組み合わせを持つ冠動脈疾患患者は他の患者よりも臨床結果が悪いことが報告された[5]。しかし、現在まで冠動脈プラークの重症度との関連は血管造影とコンピューター断層撮影を用いたいくつかの研究で報告されているが、Lp(a)と冠動脈プラークの脆弱性との関連は不明のままである[6,7]。したがって、本研究では、1) Lp(a)値と冠動脈病変のプラーク脆弱性との関連を、冠動脈内光干渉断層法(OCT: optical coherence tomography)を用いて明らかにすること、および 2) LDL-C 値との組み合わせによるプラーク脆弱性への関連を検討することを目的とした。

3. 方法

3-1. 対象症例

本研究は2016年6月1日から2018年3月31日までに行われた単施設後ろ向き観察研究である。経皮的冠動脈インターベンション(PCI: percutaneous coronary intervention)を受けた合計765人の患者のうち、OCTを用いて責任病変の評価した338人の患者を対象とした。Lp(a)値が測定されていない患者(n = 83)を除外し、最終的に255人の患者を対象とした(補足図1)。Lp(a)値が測定された患者とLp(a)値が測定されていない患者の臨床背景と責任病変のOCT解析の比較は、補足表1および2に示した。本研究におけるLp(a)値の分布は補足図2に示した。Lp(a)値に応じて患者をLp(a)値が高い群とLp(a)値が低い群の2群に分けた(Lp(a)値が高い群[≥ 25 mg/dL]、n = 87、Lp(a)値が低い群[< 25 mg/dL]、n = 168)。Lp(a)値は、PCIの前後1か月

以内に測定された。25mg/dL という Lp(a)値のカットオフ値は、OCT 画像上の薄い線維性被膜を有するアテローム (OCT-TCFA) の存在を識別するための ROC(receiver operating characteristic)解析に基づいて算出した(図 1)。他の血液サンプルは、PCI の 1 か月前に取得された。本研究プロトコルは、北里大学医学部・病院倫理委員会に申請し、承認を得た。

3-2. OCT 画像の取得と評価

冠動脈バルーン拡張または冠動脈ステント留置前にニトログリセリン 100~200 μg を冠動脈内に投与後、C7-XR OCT (Intravascular Imaging System; St Jude Medical, St Paul, Minnesota, USA)を用いて責任病変を評価した。すべての画像は、オフライン専用ソフトウェア (St. Jude Medical) を使用して分析した。定性的および定量的分析は、0.2 mm 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基準を用いて解析した[8,9]。血管内の脂質占拠角度が 90° 以上の場合、脂質が豊富なプラークとした[10]。プラークの線維性被膜の厚さは最も薄い部分で 3 回測定し、平均値を算出した[11]。OCT-TCFA は、脂質占拠角度が 90° を超え、線維性被膜の厚さが 65 μm 未満の脂質プラークとして定義した。マクロファージの集積は、近赤外線の後方減衰を伴う線維性被膜の輝点とした[9]。マイクロチャンネルは、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 μm の小さな黒い穴または管状構造として定義した[12]。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 1~4 mm に及ぶ石灰化病変は、斑状石灰化 (spotty calcium) として分類した[13]。血栓は、冠動脈内腔表面に付着、または内腔内に浮遊した長径 250 μm を超える腫瘤として定義した[14]。

3-3. 定義

急性冠症候群 (ACS: acute coronary syndrome) は、ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI: ST-elevation myocardial infarction)、非 STEMI、および不安定狭心症と定義した。高血圧症は、動脈血圧 $>140 / 90$ mm Hg、または降圧薬の服薬歴として定義した。脂質異常症は、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C) <40 mg / dL、LDL-C 140 mg / dL、または中性脂肪 150 mg / dL、または脂質異常症薬の服用歴として定義した。家族性高コレステロール血症 (FH: familial hypercholesterolemia) の診断は、オランダの Dutch Lipid Clinic Network 基準の修正版に基づき、アキレス腱黄色腫の診断は、身体検査ではなく X 線撮影基準に基づき行った[15]。本研究では、「definite FH: 明らかな FH」と「probable FH: FH の可能性あり」の両方を FH とした。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、また糖尿病治療薬の服薬歴のいずれかを満たすものと定義した。慢性腎臓病は、推算糸球体濾過量 <60 mL / min / 1.73 m^2 として定義した。

3-4. 統計解析

正規分布している連続変数は平均±標準偏差で表記し、正規分布していない連続変数は中央値で表記し、Student t 検定または 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、Fisher の正確確率検定または χ^2 検定を用いてグループ間の比較を行った。ROC 曲線は、OCT-TCFA に対する Lp(a) 値を使用して作成した。曲線下面積 (AUC: area under the curve)、感度、および特異度を計算して、OCT-TCFA を特定した。OCT-TCFA に対する Lp(a) のベストカットオフ値は、感度と特異度の合計が最大になる値とした。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、TCFA の存在との関連を示唆する因子を含む、OCT-TCFA の存在の独立因子を決定した[16,17]。統計学的有意差 p 値 0.05 未満と定義した。統計解析は、JMP 13.0 version (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

4. 結果

4-1. OCT-TCFA の存在に関する ROC 解析

Lp(a) 値から OCT-TCFA を検出するための ROC 曲線を、全患者 (図 1-A) および LDL-C \geq 100mg / dL の患者 (図 1-B) でそれぞれ示す。曲線下面積 (AUC) は、全患者で 0.613 (95% 信頼区間 (CI: confidence interval) : 0.516–0.710; $p = 0.005$)、LDL-C \geq 100mg / dL の患者では 0.740 (95% CI: 0.620–0.859; $p = 0.013$) であった。全患者での OCT-TCFA を検出するための Lp(a) 値のベストカットオフ値は、25.0 mg / dL (感度 70%、特異性 51%) で、LDL-C 値が高い患者でも 25.0 mg / dL (感度 74%、それぞれ特異性 67%) であった。

4-2. 患者背景

Lp(a) 値が高い群と Lp(a) 値が低い群の患者背景を表 1 に示す (表 1)。LDL-C の平均値、腎機能、アンジオテンシン変換酵素阻害剤またはアンジオテンシン II 受容体遮断薬の服薬、スタチンの服薬以外は両群に有意な差は認めなかった。

4-3. 責任病変の OCT 画像解析

責任病変の定性的および定量的 OCT 画像解析の結果を表 2 に示す。OCT-TCFA の頻度は、Lp(a) 値が低い群よりも Lp(a) 値が高い群で有意に高かった (23% [n = 20] vs. 11% [n = 19], $p = 0.014$)。繊維性被膜の厚さは、Lp(a) 値が低い群よりも Lp(a) 値が高い群で著しく薄かった (0.08±0.04 vs. 0.10±0.04 mm, $p = 0.026$) (図 2)。統計学的に有意ではなかったが、Lp(a) 値が高い群の方が Lp(a) 値が低い群と比較し、脂質に富むプラークの割合が高く、最小内腔面積が小さい傾向を認めた。また、Lp(a) 値に応じた OCT-TCFA の漸増を認めた (図 3、補足表 3)

4-4. OCT-TCFA の存在に対する独立した因子

OCT-TCFA の独立した臨床因子を同定するための多変量解析を表3に示す。多変量解析で、Lp(a)値が高い事は独立して OCT-TCFA の存在と関連していた(表3、補足表4)。

4-5. OCT-TCFA の存在と LDL-C 値の関連

OCT-TCFA の存在に対して、Lp(a)値と LDL-C 値を組み合わさる事でさらにどのような影響を与えるか評価した。OCT-TCFA の頻度は、LDL-C 値の低い患者 (<100 mg / dL) では Lp(a)値が高い群、低い群の両群間で同等であったが、LDL-C 値が高い患者 (≥100 mg / dL) では、Lp(a)の低い群よりも Lp(a)の高い群で有意に高かった (39% vs 10%、 $p = 0.001$) (図 4)。Lp(a)高値と LDL-C 高値の組み合わせ(4.938 (95%CI: 2.219–10.87)、 $p < 0.001$)は、Lp(a)高値(2.341 (95%CI: 1.1713–4.701)、 $p = 0.016$)よりも OCT-TCFA の頻度のオッズが高かった。

5. 考察

本研究の主な結果は以下の通りである。(1) OCT-TCFA の頻度は、特に LDL-C 値が高い患者において、Lp(a)値が低い群よりも Lp(a)値が高い群で有意に高かった。(2) Lp(a)高値は TCFA の頻度と独立して関連していた。

5-1. Lp(a)値と冠動脈プラーク形態

これまでの研究において Lp(a)高値と冠動脈アテローム性動脈硬化の重症度との関連が報告されている。Dahrenet らは、冠動脈造影検査を受けた白人患者における Lp(a)値と冠動脈疾患の存在、重症度との相関を調べた[6]。著者らは、Lp(a)値は冠動脈疾患の存在と独立して関連しており、冠動脈狭窄の数と程度からなる病変スコアと相関する傾向があることを報告した。Kral らは健康なアフリカ系アメリカ人の Lp(a)値と冠動脈コンピューター断層撮影血管造影の所見との相関関係を検証した。著者らは、Lp(a) >40 mg / dL の患者は冠動脈狭窄率が 50%を超える可能性が 4 倍高いことを実証した[7]。Hartmannet らは、血管内超音波検査 (IVUS: intravascular ultrasound)を使用した研究で、Lp(a)値とプラークと中膜の面積変化との正の相関を報告した[18]。これらの報告と、本研究結果から、Lp(a)高値と最小内腔面積、脂質に富むプラークの高い発生頻度との関連を示した。Lp(a)高値と脆弱なプラークの特徴との相関関係は、Lp(a)の LDL-C に似たアテローム生成に促進的な性質によって説明ができると報告されている。Lp(a)はマクロファージに取り込まれ、泡沫細胞の形成を引き起こし、アテローム性動脈硬化プラークの形成と進行を促進する[19]。Lp(a)は、VLDL 受容体 (verylow-density lipoprotein receptor) と apo(a) 受容体を介して、泡沫細胞へのマクロファージから泡沫細胞への移行を刺激する[20]。また、Lp(a)のプロテオグリカンと細胞外マトリクスへ

のより高い親和性も、冠状プラークの形成と進行に寄与すると報告されている[21]。対照的に、プラーク形成および進行の過程における Lp(a) 粒子のプロトンピン形成の重要性は不明のままである。本研究では、責任病変における血栓の有病率は、両方の Lp(a) 群間で同等であった。しかし、冠動脈血栓症の発生頻度に対する Lp(a) 高値の意義は、本研究では ACS 患者の数が限られていたため十分に評価できなかった。より多くの ACS 患者を対象としたさらなる研究により、血栓による冠状プラークの形成に対する高い Lp(a) 値の重要性が明らかになる可能性がある。

5-2. Lp(a)と LDL-C の組み合わせによる冠動脈プラーク形態との関連

TCFA の頻度に関して、Niccoli らは少数のコホート ($n = 51$) ではあるが、Lp(a) < 30 mg / dL の患者と比較して Lp(a) ≥ 30 mg / dL の患者でより高い頻度であると示した (38 対 10%、 $p = 0.04$) [22]。本研究では、より大きなコホートで高い Lp(a) 値と OCT-TCFA の高い頻度との間に独立した関連を示した。さらに、PCI を受けた患者の中で、Lp(a) 高値と LDL-C 高値の組み合わせが、OCT-TCFA の頻度が最も高かったことを示した。Lp(a) とコレステロール値の複合的な上昇と心血管疾患の発生率との関連は、いくつかの先行研究で報告されている。3 つの研究を含む大規模後ろ向き研究 ($n = 25,558$) では、Lp(a) は総コレステロール値が高い患者の間でのみ心血管疾患の発生率と関連していることが報告された[23]。Alons らは心血管疾患を伴う LDL-C が高い患者は家族性高コレステロール血症罹患親族と比較して、Lp(a) 値が有意に高かったことを示した[24]。Lp(a) 値および LDL-C 値が上昇した患者における心血管疾患のより高い発生率の正確なメカニズムは不明のままであるが、以前の研究では、これらの患者の間で重度の冠動脈疾患を有する患者のより高い有病率が示唆されている。Chienget らは Lp(a) と LDL-C の両方が上昇した患者は、三分位で分けたときに最も高い SYNTAX (the SYN-ergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and Car-diac Surgery) となり、Lp(a) および LDL-C が上昇していない患者は、三分位で分けたときに最も低かった [25]。我々の結果は、これらの患者における心血管疾患の発生率が高いことの根本的な形態学的メカニズムを説明する一つになるかもしれない。対照的に、Lp(a) 値と OCT-TCFA の存在との有意な関連は、本研究の LDL-C < 100 mg / dL 患者では観察されなかった。これは、Lp(a) が TCFA の形成を促進する主要な促進因子ではなく、既存の LDL-C との組み合わせにより線維性被膜の安定性を悪化させる修飾を与える増幅因子あることを示唆している可能性がある。特に低い LDL-C 値の条件で、脆弱性プラークの発生に対する Lp(a) の役割を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

5-3. 二次性心血管イベント発症リスク層別化するための Lp(a)測定の可能性

本研究では、LDL-C 高値である事は、OCT-TCFA の高い頻度と独立して関連していなかった。これは、本研究のコホートにおけるスタチン処方割合が高いためであり、LDL-C 値とプラーク形態の両方に影響を与え、それらの間の相関を曖昧にした可能性がある[17]。対照的に、Lp(a) はプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 型阻害剤 (iPCSK9) の処方以外の薬理的介入では大きく影響されないことが知られている [4]。したがって、Lp(a) 値は、スタチンで治療がすでに行われている心血管疾患患者の脆弱性プラークの存在とその後の心血管イベントの信頼できる指標となり得る可能性がある。実際、最近のメタ解析では、スタチンで治療された心血管疾患患者の Lp(a) 値の上昇と心血管疾患のリスクの間の線形相関が示された[5]。iPCSK9 による Lp(a) 値の減少が二次性心血管イベントの減少に及ぼす効果を確認するためには、さらなる研究が必要であるが[26]、すでにスタチン導入されている心血管疾患患者の Lp(a) 高値は iPCSK9 を処方する主な理由になる可能性がある。

6. 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、単施設の少数集団における観察研究である。さらに OCT を用いてプラークを評価した患者のみが対象であった。2) OCT を用いて PCI を受けた既知の冠動脈疾患患者を登録しており、これは選択バイアスになる可能性がある。3) TCFA を特定するために ROC 解析に基づき、カットオフ値として $Lp(a) \geq 25\text{mg/dL}$ を適用したが、全患者での TCFA 検出のための AUC はわずか 0.613 であった。さらに異なるカットオフ値を用いる事で異なる結果が得られる可能性がある。4) OCT で評価する前に TCFA を含む脆弱なプラークの特徴と発生頻度に対する薬物療法の影響の効果を区別することができていない。特にスタチンと抗血小板剤の処方割合が高いため、TCFA と他の脆弱なプラークの特徴と頻度の違いが二郡間で曖昧になる可能性がある。将来、スタチン(及び抗血小板剤)未投与群でのより大きなコホートでの研究は、脆弱なプラークの特徴の存在に対する Lp(a) の関連をさらに明らかにするかもしれない。5) 本研究での臨床的影響は調べていない。さらなる研究により日常診療における心血管疾患のリスク層別化に関するコレステロールの従来の評価に加えて、Lp(a) 測定の重要性が明らかになる可能性がある。

7. 結語

Lp(a) 値が高い患者では Lp(a) 値が低い患者と比較して TCFA の頻度が高かった。また、Lp(a) 高値と LDL-C 高値が組み合わさる事で TCFA の頻度はさらに高くなることが明らかとなった。

8. 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、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。

9. 引用文献

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration S. Erqou, S. Kaptoge, P.L. Perry, E. DiAngelantonio, A. Thompson, I.R. White, S.M. Marcovina, R. Collins, S.G. Thompson, J. Danesh, Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality, *JAMA*. 302 (2009) 412–423.
- [2] R. Clarke, J.F. Peden, J.C. Hopewell, T. Kyriakou, A. Goel, S.C. Heath, S. Parish, S. Barlera, M.G. Franzosi, S. Rust, D. Bennett, A. Silveira, A. Malarstig, F.R. Green, M. Lathrop, B. Gigante, K. Leander, U. de Faire, U. Seedorf, A. Hamsten, R. Collins, H. Watkins, M. Farrall, PROCARDIS Consortium, Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease, *N. Engl. J. Med.* 361 (2009) 2518–2528.
- [3] P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, R. Steffensen, B.G. Nordestgaard, Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction, *JAMA* 301 (2009) 2331–2339.
- [4] S. Tsimikas, A test in context: lipoprotein(a) : diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies, *J. Am. Coll. Cardiol.* 69 (2017) 692–711.
- [5] P. Willeit, P.M. Ridker, P.J. Nestel, J. Simes, A.M. Tonkin, T.R. Pedersen, G.G. Schwartz, A.G. Olsson, H.M. Colhoun, F. Kronenberg, C. Drechsler, C. Wanner, S. Mora, A. Lesogor, S. Tsimikas, Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for pre-diction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin out-come trials, *Lancet* 392 (2018) 1311–1320.
- [6] G.H. Dahlen, J.R. Guyton, M. Attar, J.A. Farmer, J.A. Kautz, A.M. Gotto Jr., Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography, *Circulation* 74 (1986) 758–765.
- [7] B.G. Kral, R.R. Kalyani, L.R. Yanek, D. Vaidya, E.K. Fishman, D.M. Becker, L.C. Becker, Relation of plasma lipoprotein(a) to subclinical coronary plaque volumes, three-vessel and left main coronary disease, and severe coronary stenoses in apparently healthy African-Americans with a family history of early-onset coronary artery disease, *Am. J. Cardiol.* 118 (2016) 656–661.
- [8] I.K. Jang, G.J. Tearney, B. MacNeill, M. Takano, F. Moselewski, N. Iftima, M. Shishkov, S. Houser, H.T. Aretz, E.F. Halpern, B.E. Bouma, In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography, *Circulation*. 111(2005) 1551–1555.
- [9] G.J. Tearney, E. Regar, T. Akasaka, T. Adriaenssens, P. Barlis, H.G. Bezerra, B. Bouma, N. Bruining, J.M. Cho, S. Chowdhary, M.A. Costa, R. de Silva, J. Dijkstra, C. Di Mario, D. Dudek, E. Falk, M.D. Feldman, P. Fitzgerald, H.M. Garcia-Garcia, N. Gonzalo, J.F. Granada, G. Guagliumi, N.R. Holm, Y. Honda, F. Ikeno, M. Kawasaki, J.

- Kochman, L.Koltowski, T. Kubo, T. Kume, H. Kyono, C.C. Lam, G. Lamouche, D.P. Lee, M.B. Leon, A. Maehara, O. Manfrini, G.S. Mintz, K. Mizuno, M.A. Morel, S. Nadkarni, H. Okura, H. Otake, A. Pietrasik, F. Prati, L. Räber, M.D. Radu, J. Rieber, M. Riga, A. Rollins, M. Rosenberg, V. Sirbu, P.W. Serruys, K. Shimada, T. Shinke, J. Shite, E. Siegel, S. Sonoda, M. Suter, S. Takarada, A. Tanaka, M. Terashima, T. Thim, S. Uemura, G.J. Ughi, H.M. van Beusekom, A.F. van der Steen, G.A. van Es, G. van Soest, R. Virmani, S. Waxman, N.J. Weissman, G. Weisz, International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography (IWG-IVOCT), 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.* 59 (2012) 1058–1072.
- [10] K. Kato, T. Yonetsu, S.J. Kim, L. Xing, H. Lee, I. McNulty, R.W. Yeh, R. Sakhuja, S. Zhang, S. Uemura, B. Yu, K. Mizuno, I.K. Jang, Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study, *Circ. Cardiovasc. Imaging* 5 (2012) 433–440.
- [11] T. Yonetsu, T. Kakuta, T. Lee, K. Takahashi, N. Kawaguchi, G. Yamamoto, K. Koura, K. Hishikari, Y. Iesaka, H. Fujiwara, M. Isobe, In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography, *Eur. Heart J.* 32 (2011) 1251–1259.
- [12] H. Kitabata, A. Tanaka, T. Kubo, S. Takarada, M. Kashiwagi, H. Tsujioka, H. Ikejima, A. Kuroi, H. Kataiwa, K. Ishibashi, K. Komukai, T. Tanimoto, Y. Ino, K. Hirata, N. Nakamura, M. Mizukoshi, T. Imanishi, T. Akasaka, Relation of microchannel structure identified by optical coherence tomography to plaque vulnerability in patients with coronary artery disease, *Am. J. Cardiol.* 105 (2010) 1673–1678.
- [13] L. Di Vito, J.H. Yoon, K. Kato, T. Yonetsu, R. Vergallo, M. Costa, H.G. Bezerra, E. Arbustini, J. Narula, F. Crea, F. Prati, I.K. Jang, COICO group (Consortium of Investigators for Coronary OCT), Comprehensive overview of definitions for optical coherence tomography-based plaque and stent analyses, *Coron. Artery Dis.* 25 (2014) 172–185.
- [14] D. Matsumoto, J. Shite, T. Shinke, H. Otake, Y. Tanino, D. Ogasawara, T. Sawada, O.L. Paredes, K. Hirata, M. Yokoyama, Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 961–967.
- [15] B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries, H.N. Ginsberg, L. Masana, O.S. Descamps, O. Wiklund, R.A. Hegele, F.J. Raal, J.C. Defesche, A. Wiegman, R.D. Santos, G.F. Watts, K.G. Parhofer, G.K. Hovingh, P.T. Kovanen, C. Boileau,

- M.Averna, J. Borén, E. Bruckert, A.L. Catapano, J.A. Kuivenhoven, P. Pajukanta, K. Ray, A.F. Stalenhoef, E. Stroes, M.R. Taskinen, A. Tybjærg-Hansen, European Atherosclerosis Society Consensus Panel, 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.* 34 (2013) 3478–3490.
- [16] S. Takarada, T. Imanishi, K. Ishibashi, T. Tanimoto, K. Komukai, Y. Ino, H. Kitabata, T. Kubo, A. Tanaka, K. Kimura, M. Mizukoshi, T. Akasaka, The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound, *JACC Cardiovasc. Interv.* 3 (7) (2010) 766–772.
- [17] Y. Minami, Z. Wang, A.D. Aguirre, D.S. Ong, C.J. Kim, S. Uemura, T. Soeda, H. Lee, J. Fujimoto, I.K. Jang, Clinical predictors for lack of favorable vascular re-sponse to statin therapy in patients with coronary artery disease: a serial optical coherence tomography study, *J. Am. Heart Assoc.* 6 (11) (2017 Nov 1) (pii: e006241).
- [18] M. Hartmann, C. von Birgelen, G.S. Mintz, M.G. Stoel, H. Eggebrecht, H. Wieneke, M. Fahy, T. Neumann, J. van der Palen, H.W. Louwerenburg, P.M. Verhorst, R. Erbel, Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries, *J. Am. Coll. Cardiol.* 48 (2006) 446–452.
- [19] K.M. Kostner, G.M. Kostner, A.S. Wierzbicki, Is Lp(a) ready for prime time use in the clinic? A pros-and-cons debate, *Atherosclerosis* 274 (2018) 16–22.
- [20] B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, K. Ray, J. Borén, F. Andreotti, G.F. Watts, H. Ginsberg, P. Amarengo, A. Catapano, O.S. Descamps, E. Fisher, P.T. Kovanen, J.A. Kuivenhoven, P. Lesnik, L. Masana, Z. Reiner, M.R. Taskinen, L. Tokgözoğlu, A. Tybjærg-Hansen, European Atherosclerosis Society Consensus Panel, Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status, *Eur. Heart J.* 31 (2010) 2844–2853.
- [21] M. Bihari-Varga, E. Gruber, M. Rotheneder, R. Zechner, G.M. Kostner, Interaction of lipoprotein Lp(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta, *Arteriosclerosis* 8 (1988) 851–857.
- [22] G. Niccoli, D. Cin, G. Scalone, M. Panebianco, S. Abbolito, N. Cosentino, F. Jacoangeli, H. Refaat, G. Gallo, G. Salerno, M. Volpe, F. Crea, L. De Biase, Lipoprotein (a) is related to coronary atherosclerotic burden and a vulnerable plaque phenotype in angiographically obstructive coronary artery disease, *Atherosclerosis* 246 (2016) 214–220.
- [23] N.R. Cook, S. Mora, P.M. Ridker, Lipoprotein(a) and cardiovascular risk

- prediction among women, *J. Am. Coll. Cardiol.* 72 (2018) 287–296.
- [24] R. Alonso, E. Andres, N. Mata, F. Fuentes-Jiménez, L. Badimón, J. López-Miranda, T. Padró, O. Muñiz, J.L. Díaz-Díaz, M. Mauri, J.M. Ordovás, P. Mata, SAFEHEART Investigators, Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 1982–1989.
- [25] D. Chieng, J. Pang, K.L. Ellis, G.S. Hillis, G.F. Watts, C.J. Schultz, Elevated lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol as predictors of the severity and complexity of angiographic lesions in patients with premature coronary artery disease, *J. Clin. Lipidol.* 12 (2018) 1019–1026.
- [26] M.L. O'Donoghue, S. Fazio, R.P. Giugliano, E.S.G. Stroes, E. Kanevsky, I. Gouni-Berthold, K. Im, A. Lira Pineda, S.M. Wasserman, R. Češka, M.V. Ezhov, J.W. Jukema, H.K. Jensen, S.L. Tokgözoğlu, F. Mach, K. Huber, P.S. Sever, A.C. Keech, T.R. Pedersen, M.S. Sabatine, Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition and cardiovascular risk: insights from the FOURIER trial, *Circulation.* 139 (2019) 1483–1492.

10. 図表

表 1. 患者背景

項目	Lp(a) ≥ 25 n = 87	Lp(a) < 25 n = 168	p 値
年齢, 歳	68 ± 10	68 ± 10	0.941
男性, n (%)	72 (83)	132 (79)	0.428
Body mass index, kg/m ²	23.5 ± 3.8	24.4 ± 3.6	0.026
急性冠症候群, n (%)	14 (16)	21 (13)	0.429
リスク因子, n (%)			
高血圧症	67 (77)	127 (76)	0.802
脂質異常症	70 (81)	125 (74)	0.280
糖尿病	41 (47)	79 (47)	0.988
喫煙	18 (21)	32 (19)	0.771
虚血性心疾患の家族歴	22 (26)	44 (27)	0.853
慢性腎臓病	48 (55)	72 (43)	0.062
透析	12 (14)	11 (7)	0.056
家族性高コレステロール血症	20 (23)	23 (14)	0.060
明らかな FH	5 (5.8)	1 (0.6)	
FH の可能性あり	15 (17.2)	22 (13.1)	
既往歴, n (%)			
心筋梗塞	22 (25)	60 (36)	0.091
PCI	37 (43)	82 (49)	0.341
CABG	0 (0)	6 (4)	0.075
PCI 施行時の内服, n (%)			
ARB/ACEI	54 (62)	129 (77)	0.013
β 遮断薬	48 (55)	101 (60)	0.447

Ca拮抗薬	36 (41)	79 (47)	0.390
DPP4I	25 (29)	42 (25)	0.521
インスリン	5 (6)	14 (8)	0.449
SGLT2I	3 (4)	8 (5)	0.625
スタチン	68 (78)	149 (89)	0.025
エゼチミブ	7 (8)	15 (9)	0.812
ワーファリン	7 (8)	6 (4)	0.124
iPCSK9	0 (0)	0 (0)	-
NOAC	4 (5)	15 (9)	0.212
アスピリン	66 (76)	144 (86)	0.050
チエノピリジン	63 (72)	135 (80)	0.149
血液検査			
Lp(a), mg/dL	43 [32,58]	11 [6,16]	<0.001
HbA1c, %	6.4 ± 0.9	6.5 ± 1.0	0.468
LDL-C, mg/dL	98 ± 34	90 ± 32	0.019
HDL-C, mg/dL	51 ± 16	50 ± 13	0.951
Triglyceride, mg/dL	144 ± 97	162 ± 104	0.230
Creatinine, mg/dL	1.00 [0.81,1.22]	0.93 [0.77,1.09]	0.022
eGFR, mL/min/1.73 m ²	52 ± 25	59 ± 21	0.019
BNP, pg/mL	88 [31,261]	72 [36,153]	0.371
EPA/AA	0.37 ± 0.29	0.40 ± 0.30	0.373

AA, arachidonic acid; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BNP, brain natriuretic peptide; CABG, coronary artery bypass graft; DPP4I, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EPA, eicosapentaenoic acid; FH, familial Hypercholesterolemia; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; IHD, ischemic heart disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NOAC, non-vitamin K

antagonist oral anticoagulant; PCI, percutaneous coronary intervention; iPCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; SGLT2I, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor.

表 2. 責任病変の OCT 画像解析

項目	Lp(a) ≥ 25 n = 87	Lp(a) < 25 n = 168	p 値
治療対象			
LAD/LCX/RCA/LMT, n (%)	47 (54)/15 (17)/25 (29)/0 (0)	96 (57)/23 (14)/44 (26)/5 (3)	0.346
定性的評価, n (%)			
脂質に富むプラーク	36 (41)	50 (30)	0.063
TCFA	20 (23)	19 (11)	0.014
マクロファージ	31 (38)	63 (38)	0.769
マイクロチャネル	22 (25)	45 (27)	0.797
石灰化	55 (63)	122 (73)	0.122
斑状石灰化	69 (79)	133 (79)	0.978
血栓	3 (4)	5 (3)	0.838
コレステロールクリスタル	6 (7)	32 (19)	0.001
定量的評価			
線維性被膜の厚さ, mm	0.08 ± 0.04	0.10 ± 0.04	0.026

最大脂質角, °	267.2 ± 79.4	270.5 ± 77.4	0.799
最小内腔面積, mm ²	1.44 ± 0.71	1.52 ± 0.84	0.131
近位対象血管面積, mm ²	7.07 ± 2.85	6.92 ± 2.79	0.650
遠位対象血管面積, mm ²	4.99 ± 3.95	4.56 ± 2.26	0.549
面積狭窄率, %	74.2 ± 9.4	72.3 ± 11.8	0.374
病変長, mm	31.1 ± 14.4	33.4 ± 13.3	0.101

OCT, optical coherence tomography; LAD, left ascending coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; LMT, left main trunk; RCA, right coronary artery;

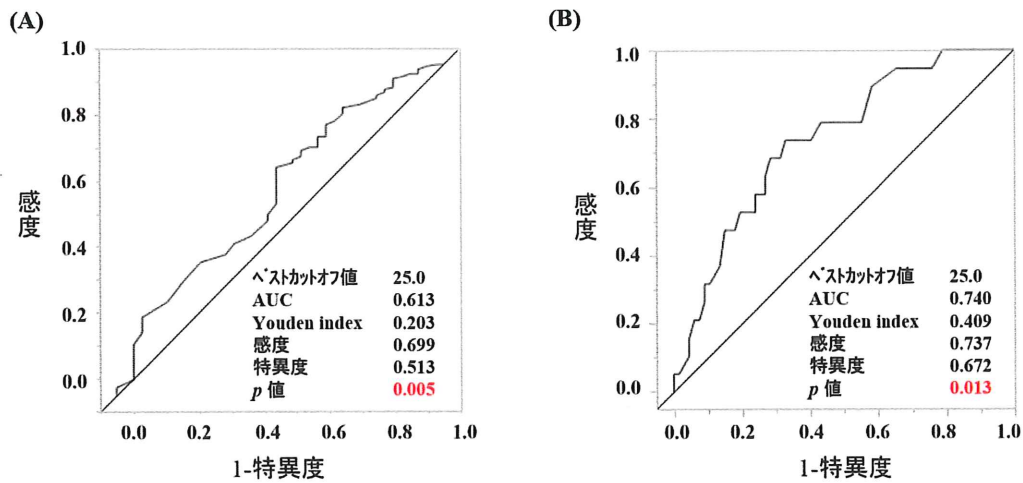
TCFA, thin-cap fibroatheroma.

表 3. TCFA の発生頻度に対する因子の多変量解析

項目	多変量解析		
	オッズ比	95% CI	<i>p</i> 値
スタチン	0.765	0.291-2.171	0.601
eGFR, mL/min/1.73m ²	0.998	0.982-1.014	0.799
LDL-C, mg/dL	1.008	0.996-1.019	0.195
Lp(a), mg/dL	1.016	1.003-1.029	0.014

TCFA, thin-cap fibroatheroma; CI, confidence interval; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

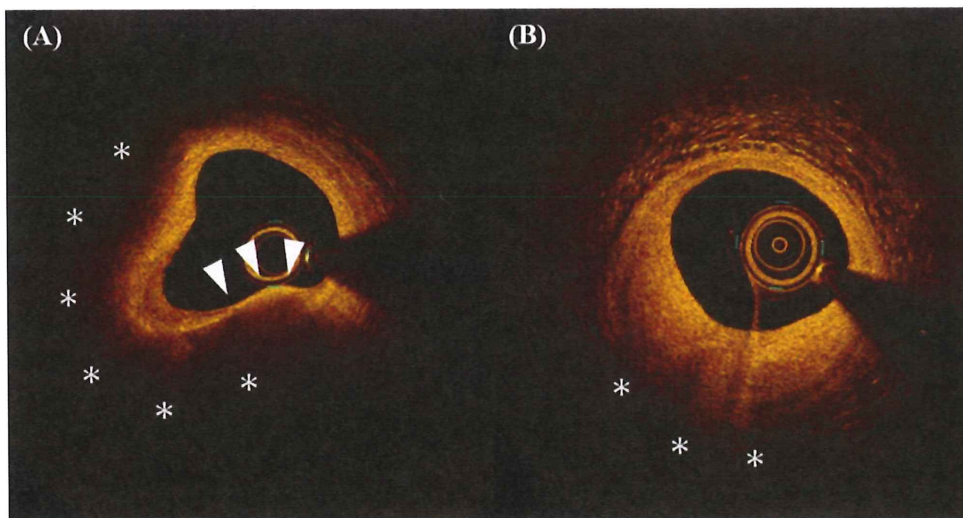
図 1. Lp(a) 値と TCFA との ROC 解析



A, 全患者、B, LDL-C ≥ 100 mg/dL の患者群

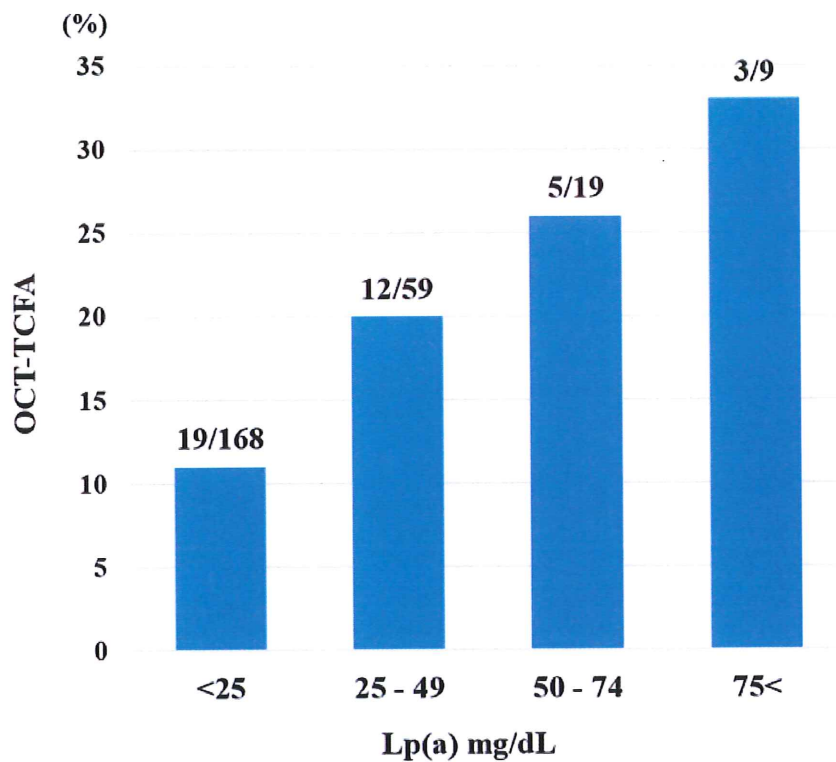
AUC, area under the curve; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; ROC, receiver operator characteristics

図 2. 代表的な脂質を富むプラークの OCT 画像



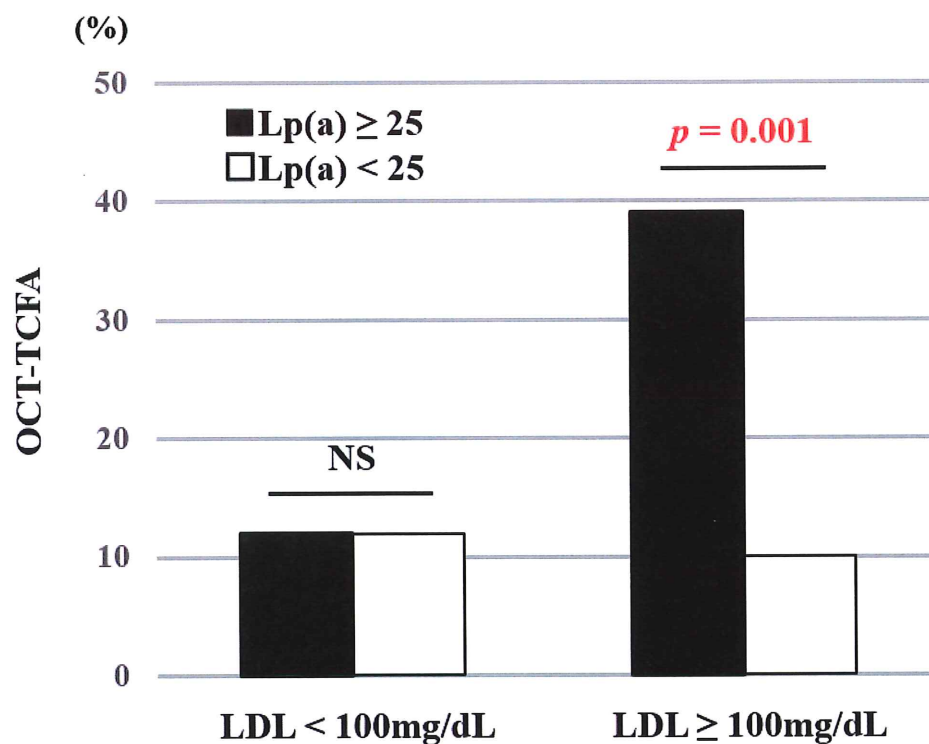
A、Lp(a) ≥ 25 mg / dL の患者における OCT-TCFA; B、Lp(a) < 25 mg / dL 患者における OCT-TCFA を含まない脂質リッチプラーク。*は、脂質の存在を表し、矢印は TCFA を示す。

図 3. OCT で観察された TCFA の Lp(a)値による有無の関係



OCT-TCFA, thin-cap fibroatheroma on OCT images.

図 4. LP(a) 値および LDL-C 値に応じた TCFA の有無の関係



LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TCFA, thin-cap fibroatheroma; NS, not significant. OCT-TCFA, thin-cap fibroatheroma on OCT images.

補足表 1. Lp (a) 測定の有無による患者背景の比較

項目	Lp(a) (+) n = 255	Lp(a) (-) n = 83	p 値
年齢, 歳	68 ± 10	71 ± 10	0.017
男性, n (%)	204 (80)	68 (82)	0.700
Body mass index, kg/m ²	24.1 ± 3.7	23.6 ± 3.5	0.347
急性冠症候群, n (%)	35 (14)	15 (18)	0.333
リスク因子, n (%)			
高血圧症	194 (76)	66 (80)	0.518
脂質異常症	195 (77)	57 (69)	0.157
糖尿病	120 (47)	41 (49)	0.711
喫煙	50 (20)	11 (13)	0.186

虚血性心疾患の家族歴	66 (26)	19 (24)	0.611
慢性腎臓病	120 (47)	36 (43)	0.559
透析	23 (9)	8 (10)	0.865
既往歴, n (%)			
心筋梗塞	82 (32)	28 (34)	0.790
PCI	119 (47)	43 (52)	0.416
CABG	6 (3)	3 (4)	0.535
PCI 施行時の内服, n (%)			
ARB/ACEI	183 (72)	50 (60)	0.049
β 遮断薬	149 (58)	45 (54)	0.500
Ca 拮抗薬	115 (45)	30 (36)	0.152
DPP4I	67 (26)	25 (30)	0.494

インスリン	19 (8)	10 (12)	0.198
SGLT2	11 (4)	6 (7)	0.291
Statin	217 (85)	65 (78)	0.149
エゼチミブ	22 (9)	8 (10)	0.755
ワーファリン	13 (5)	2 (2)	0.302
NOAC	19 (8)	7 (8)	0.770
アスピリン	210 (82)	68 (82)	0.930
チエノピリジン	198 (78)	61 (74)	0.437
HbA1c, %	6.4 ± 1.0	6.5 ± 1.1	0.716
LDL-C, mg/dL	93 ± 33	94 ± 32	0.609
HDL-C, mg/dL	51 ± 14	54 ± 17	0.267
Triglyceride, mg/dL	156 ± 102	133 ± 91	0.020

Creatinine, mg/dL	0.95 [0.79,1.11]	0.95 [0.78,1.12]	0.708
eGFR, mL/min/1.73 m ²	57 ± 22	58 ± 22	0.815
BNP, pg/mL	82 [34,180]	73 [32,164]	0.923
EPA/AA	0.39 ± 0.29	0.42 ± 0.34	0.680
HbA1c, %	6.4 ± 1.0	6.5 ± 1.1	0.716

AA, arachidonic acid; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensinII receptor blocker; BNP, brain natriuretic peptide; CABG, coronary artery bypass graft; DPP4I, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EPA, eicosapentaenoic acid; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PCI, percutaneous coronary intervention; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2inhibitor.

補足表 2. Lp (a) 測定の有無による責任病変の OCT 画像解析の比較

項目	Lp(a) (+) n = 255	Lp(a) (-) n = 83	p 値
治療対象			
LAD/LCX/RCA/LMT, n (%)	143 (56)/38 (15)/69 (27)/5 (2)	53 (64)/8 (10)/22 (27)/0 (0)	0.313
定性的評価, n (%)			
脂質に富むプラーク	86 (34)	26 (31)	0.687
OCT-TCFA	39 (15)	14 (17)	0.732
マクロファージ	94 (37)	34 (42)	0.455
マイクロチャネル	67 (26)	14 (17)	0.099
石灰化	177 (69)	70 (84)	0.008
斑状石灰化	202 (79)	65 (78)	0.861

血栓	8 (3)	2 (2)	0.756
コレステロールクリスタル	38 (15)	8 (10)	0.252
定量的評価			
線維性被膜の厚さ, mm	0.09 ± 0.04	0.09 ± 0.06	0.482
最大脂質角, °	269.1 ± 77.7	240.6 ± 64.3	0.150
最小内腔面積, mm ²	1.49 ± 0.80	1.30 ± 0.72	0.002
近位対象血管面積, mm ²	6.96 ± 2.81	7.07 ± 3.09	0.774
遠位対象血管面積, mm ²	4.70 ± 2.95	4.67 ± 3.03	0.771
面積狭窄率, %	73.0 ± 11.1	76.0 ± 10.4	0.017
病変長, mm	32.6 ± 13.7	32.5 ± 15.7	0.155

LAD, left ascending coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; LMT, left main trunk; OCT, optical coherence tomography; OCT-TCFA, thin-cap

fibroatheroma on OCT images; RCA, right coronary artery.

補足表 3. Lp(a)値ごとによる責任病変の OCT 画像解析

項目	Lp(a) < 25 n = 168	25 ≤ Lp(a) < 50 n = 59	50 ≤ Lp(a) < 75 n = 19	75 ≤ Lp(a) n = 9	p 値
定性的評価, n (%)					
脂質に富むプラーク	50 (30)	21 (36)	10 (53)	5 (56)	0.100
OCT-TCFA	19 (11)	12 (20)	5 (26)	3 (33)	0.064
マクロファージ	63 (38)	20 (34)	8 (42)	3 (33)	0.913
マイクロチャネル	45 (27)	13 (22)	5 (26)	4 (44)	0.551
石灰化	122 (73)	35 (59)	12 (63)	8 (89)	0.133
斑状石灰化	133 (79)	47 (80)	15 (79)	7 (78)	0.999
血栓	5 (3)	2 (3)	1 (5)	0 (0)	0.896
コレステロールクリスタル	32 (19)	4 (7)	2 (11)	0 (0)	0.066

定量的評価

線維性被膜の厚さ, mm	0.09 ± 0.04	0.08 ± 0.05	0.07 ± 0.05	0.06 ± 0.01	0.094
最大脂質角, °	270.4 ± 77.3	287.6 ± 75.1	232.0 ± 87.3	248.5 ± 64.1	0.334
最小内腔面積, mm ²	1.52 ± 0.84	1.43 ± 0.75	1.35 ± 0.46	1.76 ± 0.89	0.166
近位対象血管面積, mm ²	6.85 ± 2.73	7.33 ± 3.18	6.87 ± 2.33	6.81 ± 2.73	0.813
遠位対象血管面積, mm ²	4.56 ± 2.28	4.66 ± 3.74	4.75 ± 3.78	7.93 ± 5.07	0.080
面積狭窄率, %	72.3 ± 11.8	73.9 ± 10.7	75.3 ± 6.21	74.4 ± 5.12	0.821
病変長, mm	33.4 ± 13.3	31.0 ± 13.4	33.0 ± 15.7	28.0 ± 18.3	0.228

OCT-TCFA, thin-cap fibroatheroma on OCT images

補足表 4. TCFA の存在の有無に対する多変量ロジスティック回帰解析

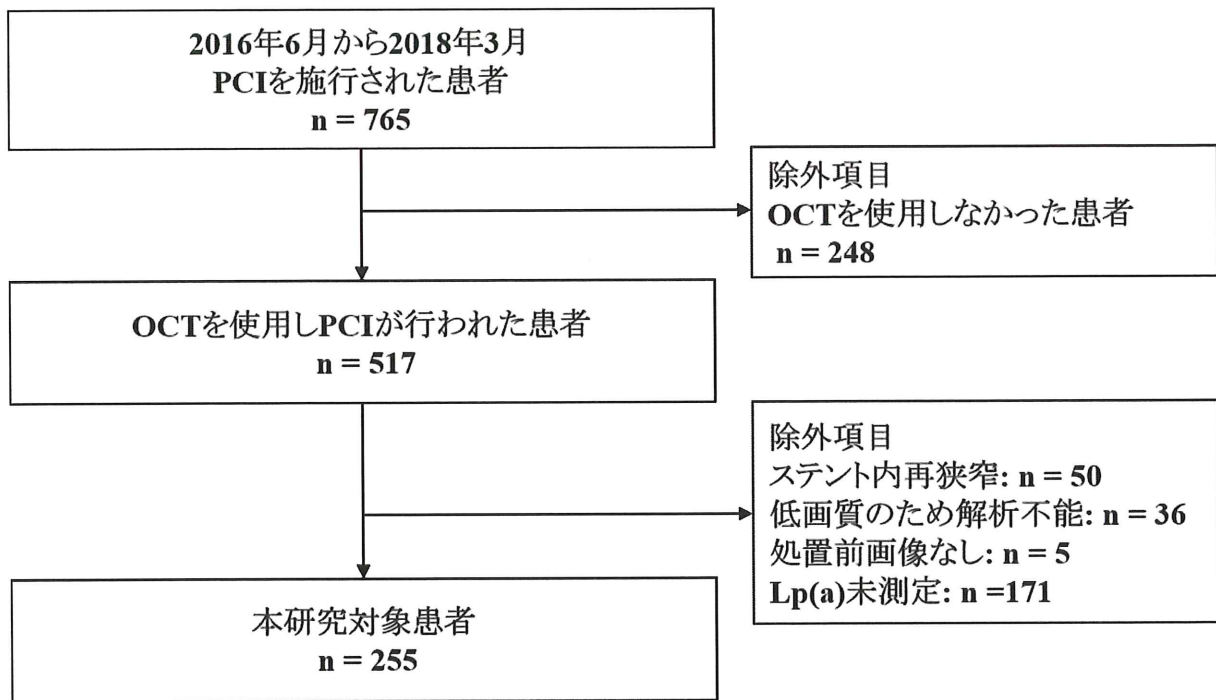
項目	多変量解析		
	オッズ比	95% CI	p 値
パターン 1			
スタチン	0.621	0.226-1.810	0.371
透析	0.210	0.011-1.106	0.069
LDL-C, mg/dL	1.006	0.994-1.017	0.344
Lp(a), mg/dL	1.016	1.004-1.029	0.011
パターン 2			
スタチン	0.765	0.295-2.153	0.599
家族性高コレステロール血症*	0.691	0.234-1.744	0.451

LDL-C, mg/dL	1.008	0.996-1.019	0.171
Lp(a), mg/dL	1.016	1.003-1.029	0.012
パターン 3			
急性冠症候群	2.328	0.904-5.687	0.079
家族性高コレステロール血症*	0.664	0.225-1.680	0.403
LDL-C, mg/dL	1.006	0.995-1.017	0.252
Lp(a), mg/dL	1.017	1.004-1.030	0.009

*家族性高コレステロール血症の確定診断. OCT, optical coherence tomography; OCT-TCFA, thin-cap fibroatheroma on OCT images; CI, confidence

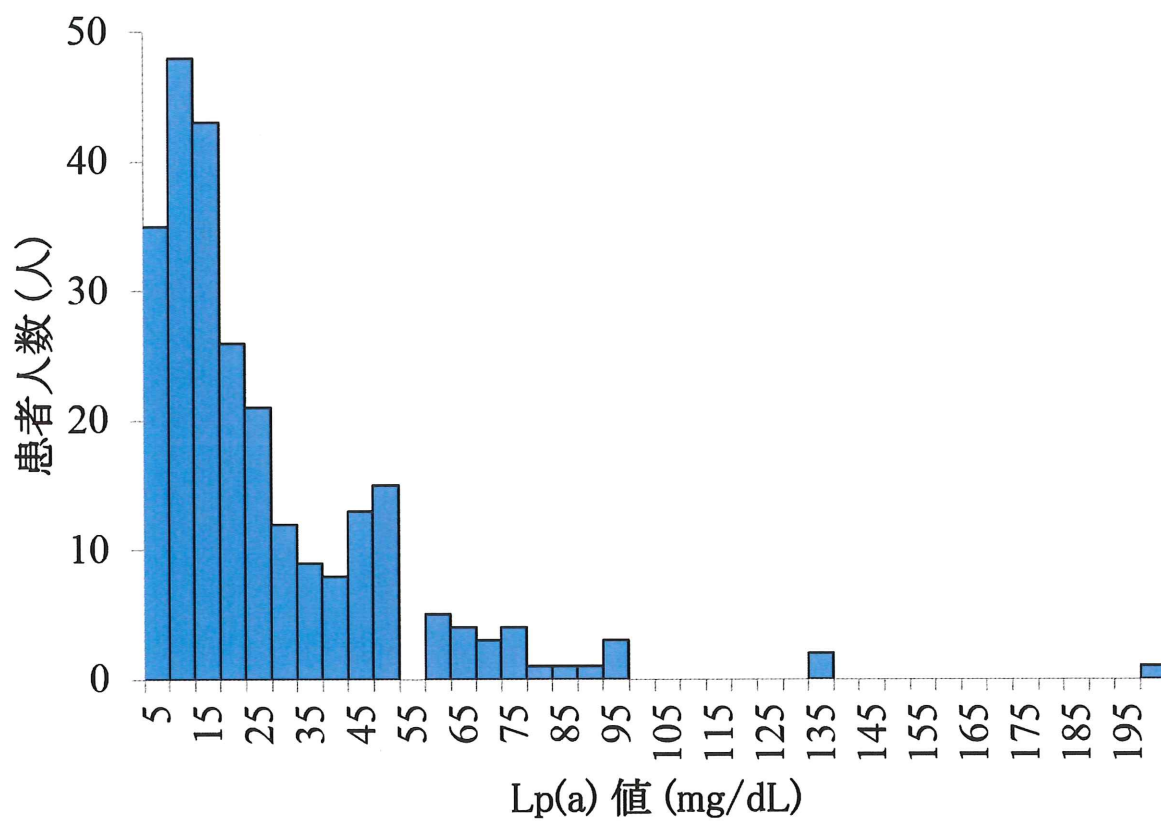
interval; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

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. 本研究の Lp(a)値のヒストグラム



11. 業績目録

(I) 主学術論文 (英文原著)

1. Muramatsu Y, Minami Y, Kato A, Katsura A, Sato T, Kakizaki R, Nemoto T, Hashimoto T, Fujiyoshi K, Meguro K, Shimohama T, Ako J. Lipoprotein (a) level is associated with plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019 Jun 13;24:100382.

(II) 原 著 (主学術論文を除く)

1. Sato T, Minami Y, Asakura K, Katamine M, Kato A, Katsura A, Muramatsu Y, Kakizaki R, Nemoto T, Hashimoto T, Fujiyoshi K, Kameda R, Meguro K, Shimohama T, Ako J. Age- and gender-related differences in plaque composition of coronary lesions: an optical coherence tomography study. *Circ J*, in press.
2. Nemoto T, Minami Y, Sato T, Muramatsu Y, Kakizaki R, Hashimoto T, Oikawa J, Fujiyoshi K, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Ako J. Contrast Volume and Decline in Kidney Function in Optical Coherence Tomography-Guided Percutaneous Coronary Intervention. *Int Heart J.* 2019 Sep 27;60(5):1022-1029.
3. Nemoto T, Minami Y, Yamaoka-Tojo M, Sato T, Muramatsu Y, Kakizaki R, Fujiyoshi K, Hashimoto T, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Ako J. Impaired Flow-Mediated Dilation and Severity and Vulnerability of Culprit Plaque in Patients with Coronary Artery Disease. *Int Heart J.* 2019 May 30;60(3):539-545.
4. Fujiyoshi K, Minami Y, Ishida K, Kato A, Katsura A, Muramatsu Y, Sato T, Kakizaki R, Nemoto T, Hashimoto T, Sato N, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Ako J. Incidence, factors, and clinical significance of cholesterol crystals in coronary plaque: An optical coherence tomography study. *Atherosclerosis.* 2019 Apr;283:79-84.
5. Hashikata T, Tojo T, Muramatsu Y, Sato T, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Namba S, Kitasato L, Hashimoto T, Kameda R, Shimohama T, Yamaoka-Tojo M, Ako J. Lower Level of Low Density Lipoprotein Cholesterol is Associated with a Higher Increase in the Fractional Flow Reserve in Patients with Fixed-dose Rosuvastatin. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Mar 1;25(3):233-243.

(III) 著 書

1. 村松 裕介, 南 尚賢, 深谷 英平, 下浜 孝郎, 阿古 潤哉. 高齢者における薬剤使用の注意点 抗血小板薬・抗凝固薬. *内科* 2018; 121(4): 908-912.
2. 村松 裕介, 平 幸恵. カテに参加するスタッフは誰? 多職種連携でのナースの役割は?. *HEART nursing* 2018年 秋季増刊. 20-25

(IV) 総説・講座

な し

(V) 症例・臨床治験・その他
なし