

氏名	やました もとき 山下 素樹
学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第 1826 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）
学位論文題目	Impact of the triglyceride level on coronary plaque components in female patients with coronary artery disease treated with statins （スタチン製剤内服中の女性冠動脈疾患患者において、中性脂肪値が冠動脈プラーク性状に与える影響について）
論文審査委員	（主 査） 福岡大学 教授 松永 彰 （副 査） 福岡大学 教授 川浪 大治 中村学園大学大学院 教授 津田 博子

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

スタチン製剤の使用は心血管疾患の予防として確立した治療法である。しかし、トリグリセリド (TG) の上昇も心血管疾患の罹患率や死亡率の上昇に関与しており、残余リスクとして注目されている。また、いくつかの研究では、TG の上昇は、男性よりも女性における冠動脈疾患リスクの増加と強く関連する可能性があることが報告されている。しかしながら、TG 値との冠動脈プラークとの関連性を評価した研究は少ないのが現状であった。従来の血管内超音波 (IVUS) は冠動脈プラークの評価において有用なモダリティであるが、プラーク性状の正確な評価は困難であった。近年、定量的評価が可能な IB-IVUS が開発され。今回、スタチンで治療した冠動脈疾患 (CAD) 患者において、IVUS を用いて、TG レベルと冠動脈プラーク性状との関係を男女別に検討した。

### 【対象と方法】

2011 年 12 月から 2016 年 2 月の間に当院で経皮的冠動脈形成術 (PCI) を受けた 1351 人の冠動脈疾患患者のうち、すでにスタチン治療を受けており、IVUS を使用して PCI 施行された患者 378 人 (男性 273 人、女性 105 人) を対象とした。家族性高コレステロール血症、フィブラート製剤の使用患者、TG > 500mg/dl、心原性ショック、重度の感染症、最近の手術や外傷既往、スタチンまたは抗血小板薬禁忌の患者は除外とした。PCI 施行後、責任病

変の 5mm 以上近位または遠位に位置する非責任病変、かつ冠動脈造影によって評価される 50%未満の狭窄部位を評価した。全長 10mm の間に合計 1.0mm の間隔で 11 枚の IVUS フレームを抽出し、冠動脈プラークの量と性状を測定する IVUS 分析システム (VISIATLAS、Terumo) を使用し、空腹時血清 TG 値との関連を男女別に調べた。

### 【結果】

対象患者の女性は、男性よりも高齢者が多く、高血圧、糖尿病および脂質異常症の頻度は、群間で類似していた。喫煙者や心筋梗塞の既往、ACE 阻害薬の使用に関しては、女性よりも男性に有意に多かった。エゼチミブや EPA 製剤の使用は少なく、男女差はなかった。検査データでは、収縮期血圧、LDL-C と TG 値は男女で類似していたが、女性の HDL-C は男性より有意に高値であり、拡張期血圧は男性より有意に低かった。IVUS の結果では、非責任病変における動脈硬化病変、総プラーク容積は男性より女性で有意に低かったが、血管径に対するプラークの比率に有意差はなかった。脂質性プラークの割合は、男性よりも女性で有意に低く、線維性プラーク及び石灰化病変は男性よりも女性で有意に多かった。

単変量解析の結果、男女ともに TG 値と総プラーク容積の間に有意な関連性は認めなかった。しかし、女性の TG 値と脂質プラーク容積との間に有意な正の相関 ( $r=0.40$ ,  $p<0.001$ ) を認め、男性ではこのような関連性はみられなかった。他の脂質プロファイルとプラークとの有意な関連性については、男女ともに認めなかった。また、多変量解析の結果、女性の中性脂肪値は、他の冠危険因子とは独立して脂質プラーク容積と関連していることが示された ( $\beta=0.31$ ,  $P<0.001$ )。

### 【結論】

スタチンにより LDL コレステロール低下療法を受けている女性の冠動脈疾患患者において、TG 高値は冠動脈の脂質性プラーク形成に寄与している可能性が示唆された。

エストロゲンは脂質代謝や動脈硬化へ関与していることが考えられており、早期閉経の女性では、CAD リスクが高いことが知られている。一般的に、若年女性の TG 値は、男性よりも低いですが、加齢と共に増加する傾向があり、閉経後は閉経前と比べて TG 値は高くなる。TG 値の上昇はカイロミクロンや VLDL 由来のレムナントの増加をもたらし、プラーク形成を促進する。また、閉経後はレムナントの代謝が低下しており、同じ TG 値でも、女性がより男性よりも TG 増加の影響を受けやすいと推測される。

男性と比較して、女性の中性脂肪値はスタチン投与後の残余リスクとしてより重要であり、スタチン投与後であっても、女性の中性脂肪をより積極的に下げることが重要である可能性が考えられた。

## 審査の結果の要旨

本論文は、冠動脈プラーク組織性状と中性脂肪値との関連性を検討した研究である。スタチンは、心血管病予防のための確立された治療薬であるが、残余リスクが課題となっている。血中の中性脂肪高値は、残余リスクの一つとして注目されており、さらに女性において、より影響が大きい可能性が報告されている。すでにスタチンを投与されている378名冠動脈疾患患者（女性105名、男性273名）において、血管内超音波法を活用し、冠動脈プラーク組織性状と中性脂肪値との関連性を、男女別に検討した。単変量解析の結果、男女ともに中性脂肪値と総プラーク容積の間に有意な関連性は認めなかった。しかし、女性の中性脂肪値と脂質プラーク容積との間に有意な正の相関（ $r=0.40$ ,  $p<0.001$ ）を認め、男性ではこのような関連性はみられなかった。他の脂質プロファイルとプラークとの有意な関連性については、男女ともに認めなかった。多変量解析の結果、女性の中性脂肪値は、他の冠危険因子とは独立して脂質プラーク容積と関連していることが示された。スタチンが投与されている女性の冠動脈疾患患者において、中性脂肪の高値が冠動脈不安定プラーク形成に寄与している可能性が示唆された。男性と比較して、女性の中性脂肪高値はスタチン投与後の残余リスクとしてより重要であると考えられた。

### 1. 斬新さ

スタチンは、心血管疾患予防のための確立した治療薬である。しかし、中性脂肪の上昇も心血管疾患の罹患率や死亡率の上昇に関与しており、残余リスクとして注目されている。しかしながら、中性脂肪値と冠動脈プラークとの関連性を評価した研究は少ないのが現状である。今回、スタチンを投与された冠動脈疾患患者において、冠動脈プラークの組織性状の定量評価ができる Integrated backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS) を使用して、冠動脈プラーク性状と中性脂肪値の関連性を検討している。また、女性は中性脂肪値上昇による心血管イベントリスクが上昇しやすいことが報告されており、この点に着目し、男女別での検討を行っている。

### 2. 重要性

スタチン療法の心血管イベント抑制効果は確立しているが、スタチン導入後の残余リスクとして中性脂肪が注目されている。本研究においてもスタチンにより LDL コレステロール低下療法を受けている女性の冠動脈疾患患者において、中性脂肪の上昇は冠動脈の脂質性プラーク（不安定プラーク）形成に寄与している可能性が示唆された。男性と比較して、女性の中性脂肪高値はスタチン投与後の残余リスクとしてより重要である可能性が考えられた。

### 3. 研究方法の正確性

我々はこれまでに、IB-IVUS を用いた研究を数多く行い、学会発表、論文による報告を行ってきた。本研究の対象は、すべて福岡大学病院で経皮的冠動脈形成術を受けた冠動脈疾患の症例であり、これまでに十分に蓄積された臨床データを用いている。また、血液生化学データについては、全例カテーテル検査施行前の空腹時採血で評価が行われており、フォーマットの統一性が高まった IVUS : VISIWAVE を使用し同一の基準で評価を行っている。研究方法、デザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会で承認されている [15-7-14]。また、本論文はすでに Heart and Vessels に掲載されている。

### 4. 表現の明確さ

論文には目的、方法、結果について、正確かつ詳細に表現している。結果に基づいた考察については、IB-IVUS や中性脂肪に関連した過去の論文を引用し、中性脂肪値と冠動脈プラーク性状との関連性について、なぜ女性で関連性があるのか、しっかりとしたディスカッションを行っている。

### 5. 主な質疑応答

Q1. DM の程度や DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬等も Lipid volume に影響を与えると考えられますが、薬剤による層別化に関しては検討しているか。

A1. 糖尿病患者では、インスリンの量的・質的な低下に伴い、LPL 活性の低下が VLDL、カイロミクロンの上昇につながるとされる。今回 SGLT2 阻害薬の使用患者は含まれていないが、DM の程度や DPP-4 阻害薬の有無での層別化は検討していない。今後の検討課題である。

Q2. 採血はいつ行っているか。

A2. 全例 PCI 同日の空腹時採血を行っている。

Q3. 男女差がついたのは、TG の量よりも質的な影響を与えているのか。

A3. 今回中性脂肪値には男女差がなく、原因としては閉経後に伴うレムナントの代謝の低下や small dense LDL の増加がプラーク形成に寄与したのではないかと推測している。

Q4. 中性脂肪の残余リスクについての課題はどのように考えるか。

A4. 今回、空腹時での中性脂肪値と脂質プラークとの相関を見出したが、非空腹時での中性脂肪値がより相関すると過去の文献でも報告されている。また中性脂肪値の変動によるプラークの変化についても検討が必要と考えられる。

Q5. 閉経前後での変化であれば、女性ではエストロゲンの影響も関与していると考えられるが、閉経前からエストロゲンの影響を受けているのではないか。

A5. 本来であれば閉経前と閉経後での比較検討が望ましいと考えられるが、閉経前の女性での症例数は少なく、検討できていないのが現状である。また閉経前と閉経後では年齢や併存疾患など患者背景が大きく異なるため、比較検討が難しく、今後前向き研究も必要と考えられる。

Q6. 今回の症例について実際に心血管イベントのフォローアップは出来ているか。

A6. 全症例の前向き検討は出来ていない。過去の報告では、lipid rich plaque(LRP)と予後の関連が示唆されており、今回はLRPを代用 end pointとして評価している。

Q7. %Lipid volumeを従属変数としているが、%fibrosis volumeを従属変数とした場合の分析についてはどうか？また、fibrosis volumeが増えることでplaque ruptureを防げるのではないか。

A7. Plaque ruptureの原因としてはlipid volume等のプラーク性状も重要であるが、線維性被膜の厚さがより重要と考えられており、しかしながら被膜の評価はIVUSでは困難である。OCT(Optical Coherence Tomography:光干渉断層法)など別のモダリティを使用した研究が必要である。プラーク性状の重要性の観点からも、fibrosis plaqueへの十分な検討はできていなかった。その点は今後の課題である。

Q8. IB-IVUSの輝度の基準について。輝度の設定によりプラーク性状の評価が異なってくるのではないか。

A8. IB-IVUSの画像は従来のグレースケールIVUS画像のコントラストに似ており、これは「フーリエ変換で各周波数成分に分解されたエネルギーは必ずそれら周波数成分のなかに含まれており、スペクトルに表される以前のエネルギーに等しい」という「パーシバルの定理」で示されるように、グレースケールIVUSのエコー輝度がある程度プラークの組織性状を反映している。今回、汎用性とフォーマットの統一性が高まったテルモ社製のIVUS:VISIWAVEを使用し、厳格な基準で評価を行った。

Q9. どのIVUS画像を使用しているのか。

A9. PCI施行した同日のtarget vesselの非責任病変を評価している。

Q10. スタチン内服の期間やLDLコレステロール値も重要と考えられるが、この点についてどう考えるか。

A10. スタチンの強度、投与期間によってもプラークの組成の変化が影響を受けることが、過去の文献でも報告されているが、本研究では、スタチンの強度、投与期間についてはデータがなく、詳細不明である。本研究では、LDLコレステロールとプラークとの間

に有意な相関がみられなかった。これについては、LDL コレステロール 87mg/dL 前後と LDL コレステロールの比較的コントロール良好な群での評価であるため、相関がなかったと推測される。

Q11. 男女をまとめた場合の関連性は検討したか。

A11. 全体での検討では、中性脂肪値と lipid volume との間に有意な相関はなかったが、中性脂肪上昇により lipid volume が増加する傾向があった。

Q12. 解析はどれくらいの狭窄率で評価しているか

A12. 0-50%未満の非責任病変を対象としており、過去の IVUS の study に基づいて評価を行っている。

Q13. スタチン、フィブレート製剤の併用として循環器内科医としてどう考えるか。

A13. リスクコントロールとしての投薬も非常に重要であると考えられるが、従来のフィブレート製剤では横紋筋融解などの副作用も懸念される。今後、ペマフィブレートとスタチンによる併用はリスクコントロールとして期待されるが、ペマフィブレート製剤により LDL コレステロール上昇を伴うこともあり、リスクベネフィットを考慮した、より慎重な管理が望ましいと考える。

以上により、本論文は学位論文に値する研究であると評価された。