

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	15D736	氏名	河上 良
論文題目	Role of the Low-Density Lipoprotein-Cholesterol/High-Density Lipoprotein-Cholesterol Ratio in Predicting Serial Changes in the Lipid Component of Coronary Plaque		

(論文要旨)

【背景】

心血管疾患による死亡は、ここ数十年で世界の死因の多数を占めるようになり、その中心は不安定プラークの破綻による急性冠症候群の結果生じる虚血性心筋症が大半となっている。近年、Integrated backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS)の開発によって、血管内超音波法による冠動脈組織性状の定量解析が可能となり、不安定プラークの規定因子の一つとして、菲薄化した線維性被膜内におけるプラークの量だけではなく、脂質コア成分の増大がよりプラークの不安定化及びイベント発生率に影響を与えることが数多くのエビデンスから示されるようになった。疾患発生予防の重要性（一次、二次予防）がガイドラインでも強く示される中、冠動脈疾患危険因子の中で、どの因子が冠動脈プラーク脂質成分率の変化と関与しているのかについての報告は少なく、今回我々は、IB-IVUSを用いてプラーク脂質成分変化率と各危険因子の関連性について調査を行なった。

【方法と結果】

経皮的冠動脈形成術 (PCI) が必要とされる急性冠症候群及び安定狭心症患者において、初回及び6ヶ月後のフォローPCI時に同冠動脈部位に対してIB-IVUSが施行可能であった連続141例を登録とした。経過中の心血管イベント発生、石灰化によるIVUS解析困難例などを除外診断として最終的に104例を対象に、IB-IVUSによる冠動脈プラーク脂質成分率及び6ヶ月間での脂質成分変化率と、患者背景・各脂質成分の関連性についてコホート研究を行った。

初回PCI時において、単変量解析結果から各脂質成分 (TC、LDL、HDL、L/H比、non-HDL、TG) の中

で、L/H比が冠動脈プラーク脂質成分比率ともっとも強く関連しており (Table 3, Figure S1; 回帰係数: 5.681、P値<0.0001)、その他の冠危険因子 (年齢、BMI、血圧、糖尿病) を用いた多変量解析結果からもL/H比が独立して最も強く固定効果を有していることが示された (Table 4; 回帰係数: 6.842、P値<0.001)。

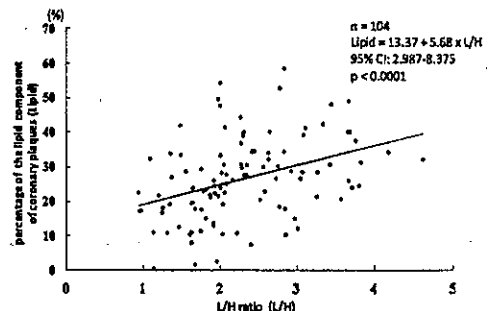
Table 3 Univariate linear regression analysis between the percentage of the lipid component of coronary plaques and each lipid parameter at baseline.

	Regression coefficient	95% CI	t-value	p-value
L/H ratio	5.681	2.987 0 8.375	4.18	<0.0001
HDL-C	-0.212	-0.357 0 -0.067	-2.91	<0.01
Non-HDL-C	0.055	0.028 0 0.146	2.73	<0.01
LDL-C	0.072	0.005 0 0.139	2.12	<0.05
Total-C	0.037	-0.019 0 0.094	1.32	0.19
TG	0.035	0.002 0 0.067	2.11	<0.05

Table 4 Multivariate linear regression analysis with the percentage of the lipid component of coronary plaques as the dependent variable at baseline.

	Regression coefficient	95% CI	standardized partial regression coefficient	t value	p value
Age	-0.194	-0.422 0 0.034	-0.154	-1.63	0.095
BMI	-0.329	-0.552 0 0.294	-0.100	-1.05	0.297
Hypertension	-1.276	-5.737 0 3.185	-0.054	-0.57	0.572
Diabetes	3.058	-1.491 0 7.606	0.125	1.33	0.185
L/H ratio	6.842	2.937 0 10.748	0.461	3.46	<0.0001
TG	0.020	-0.004 0 0.061	0.167	1.72	0.090
LDL-C	-0.044	-0.195 0 0.048	-0.126	-0.95	0.344

Figure S1



	Regression coefficient	95% CI	standardized partial regression coefficient	t value	p value
Age	-0.186	-0.411 0 0.040	-0.137	-1.63	0.106
BMI	-0.341	-0.565 0 0.293	-0.104	-1.08	0.281
Hypertension	-1.373	-5.922 0 3.076	-0.055	-0.61	0.542
Diabetes	3.071	-1.483 0 7.624	0.125	1.34	0.184
L/H ratio	4.961	1.632 0 8.088	0.327	2.99	<0.01
TG	0.028	-0.005 0 0.061	0.166	1.69	0.093
HDL-C	-0.071	-0.235 0 0.093	-0.052	-0.86	0.395

さらに6ヶ月間における冠動脈プラーク脂質変化率と各脂質成分変化量の関連性について検討したところ、単変量解析結果からL/H比が最も強く固定効果を有していることが示された (Table 5; 回帰係数: 9.645、P値<0.0001)。

冠動脈疾患の既往を有する患者は心血管イベントの再発リスクが高く、二次予防が極めて重要でありガイドラインでも厳格な脂質管理 (LDL<100mg/dL) の必要性が示唆されている。特に欧米では、様々なエビデンスをもとに「the lower, the better」の概念からガイドラインでは二次予防管理目標値としてLDL<70mg/dLと我が国よりも厳しい管理目標が設定されている。しかしながら、大規模研究メタ解析 (JUPITER STUDY) から、LDL管理だけでは十分に心血管イベントを抑制できていないとする「残存リスク」の存在が指摘されており、今回我々は、我が国の二次予防管理目標値であるLDL<100mg/dLの患者群においても同様に冠動脈プラーク脂質成分率解析を行った (n=47) ところ、管理目標値を達成した患者群においても、さらにL/H比が冠動脈プラーク脂質成分率と最も強く固定効果を有していることが示された (Table 6, Figure 2; 回帰係数: 13.990、P値<0.01)。

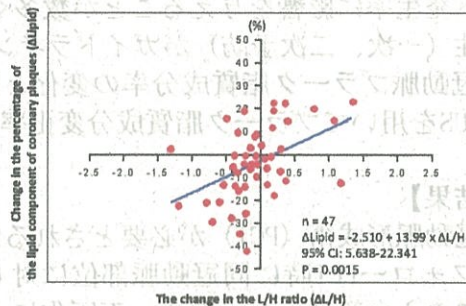
Table 5 Univariate linear regression analysis between the change in the percentage of the lipid component of coronary plaques and each lipid parameter at the 6-month follow-up in the enrolled patients (n=104).

	Regression coefficient	95% CI	t-value	p-value
L/H ratio	9.645	5.814 □ 13.475	4.99	< 0.0001
HDL-C	-0.461	-0.786 □ -0.136	-2.81	< 0.01
Non HDL-C	0.082	0.001 □ 0.163	2.02	< 0.05
LDL-C	0.088	0.002 □ 0.175	2.02	< 0.05
Total-C	0.045	-0.029 □ 0.120	1.21	0.230
TG	-0.003	-0.047 □ 0.041	-0.14	0.890

Table 6 Univariate linear regression analysis between the change in the percentage of the lipid component of coronary plaques and each lipid parameter at the 6-month follow-up in the patients with an LDL-C lower than 100 mg/dl (n=47).

	Regression coefficient	95% CI	t-value	p-value
L/H ratio	13.990	5.638 □ 22.341	3.37	< 0.01
HDL-C	-0.631	-1.036 □ -0.227	-3.14	< 0.01
Total-C	-0.093	-0.242 □ 0.056	-1.26	0.215
TG	-0.021	-0.078 □ 0.037	-0.72	0.477
Non HDL-C	-0.029	-0.208 □ 0.150	-0.32	0.749
LDL-C	-0.017	-0.252 □ 0.217	-0.15	0.883

Figure 2



【結論】

本研究から、プラーク不安定化に関与する冠動脈プラーク脂質成分率の変化を予測する冠危険因子として、L/H比がもっとも関連のあることが示唆された。さらには、現在、我が国でのガイドラインにて二次予防管理目標値とされているLDL<100mg/dLの患者群においても、L/H比は冠動脈プラーク脂質成分比率に独立してもっとも強く固定効果を有することが明らかとなり、二次予防においてはLDL管理のみでの残存リスクに対して、L/H比を加えたさらなるモニタリングが必要であることが本研究より示唆された。

掲載誌名	Circulation Journal 第 81 巻, 第 10 号		
(公表予定) 掲載年月	2017 年 9 月	出版社(等)名	The Japanese Circulation Society
Peer Review	有		無

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。