

JMAP第5回年次学術集会

不安定プラーク ケースカンファレンス

# 不安定プラークへの抗PCSK9抗体製剤 の投与効果



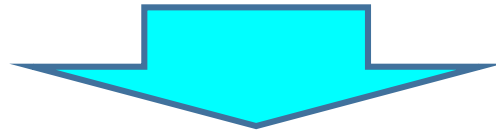
皆野病院 内科<sup>1)</sup>、放射線科<sup>2)</sup>、臨床検査科<sup>3)</sup>

後藤 敏夫<sup>1)</sup>、新井 孝史<sup>2)</sup>、能城 毅<sup>2)</sup>、森 泰彦<sup>3)</sup>

# 皆野病院

外来通院糖尿病患者：350名（専門外来50名含む）

定期受診（1～3か月毎に当院受診）



積極的脂質低下療法による動脈硬化症治療の評価

①血清脂質測定：受診毎

②頸動脈エコーによる内中膜肥厚・プラーク形成

評価（年1回）

③冠動脈CT（64列）による不安定プラークの評価

# 糖尿病の無症候性冠動脈疾患の三次予防ワークフロー

通院治療中の全糖尿病患者を疾病管理MAPに登録

頸動脈エコーで頸動脈プラークのスクリーニング

胸痛発作がなく最大肥厚度 $\geq 1.5\text{mm}$ の患者を層別抽出

64列MDCTによるCCTA

不安定プラーク・高度狭窄病変疑い

高度狭窄病変疑い(+)

不安定プラーク(+)

循環器内科紹介

IST(標準治療:スタチン+EPA+ $\alpha$ )

PCI(+)

PCI(-)

頸動脈プラーク増大

頸動脈プラーク退縮(+)

抗PCSK9抗体製剤

# 皆野病院撮影条件(本スキャン)

スキャンモード	同期スキャン	撮影スライス厚	使用列数	管電圧	管電流
Volume Scan	心電図同期	0.5mm	64	120kV	Volume EC (80mA-300mA) SD:7.5 画像厚7mm

スキャン速度	撮影範囲	表示FOV	撮影時間	造影剤
HRにより可変	患者により可変	患者により可変	撮影心拍により可変	イオパミロン370

ハートナビ	再構成方法	画像スライス厚	再構成間隔	再構成関数	画質オプション
CTA/CFA Continuous	Volume	0.5mm	0.3mm	FC43	

造影剤注入方法
造影剤注入速度は、体重で調整。撮影時間に合わせて造影剤量を決める。生食20mlを同注入レートで後押し。

Boost	OSR	Xact+	F/H	Cardiac Phase
ON	OFF	OFF	HALF	Phase-NAVI (Systole/Diastole)

本スキャンDelay time	RealPrep.	RealPrep.設定位置	RealPrep.閾値
基本息止後。HRが安定しない場合少し伸ばす。	使用	AA	ROI150(Auto Start)

備考
HR65以上の場合コアベータ使用。1分時間をかけて静注。静注後3～4分後に息止め練習を行いHPとスキャン速度を決める。Real Prep監視位置撮影後。造影剤注入し本スキャン。 ニトロペンを単純撮影前に舌下投与。

# 冠動脈プラークの評価方法

- ① エボロクマブ投与前後でのプラーク画像を2画面表示する
- ② プラークのCT値は、造影剤濃度の影響を受けるため、評価するプラーク近傍の冠動脈内のCT値を測定する
  - ※ 投与前後のCT値の差が前値の10%以下の場合にプラークCT値の評価を行う
- ③ 投与前後でのプラークCT値を、円形ROI( $\geq 1 \text{ mm}^2$ )を用いて測定する。
- ④ プラーク性状を、Schroederらの報告を参考に以下の様に定義した。
  - 不安定プラーク: 平均CT値  $< 60 \text{ HU}$
  - 中間のプラーク:  $120 \text{ HU} > \text{平均CT値} \geq 60 \text{ HU}$
  - 安定プラーク: 平均CT値  $\geq 120 \text{ HU}$
- ⑤ プラーク本体の口径とプラーク前後の血管径を計測し、プラークのリモデリング率を計算する。
  - 不安定プラーク: リモデリング率  $> 1.1$

皆野病院  
抗PCSK9抗体製剤投与患者  
2019年2月現在

糖尿病13名 (FHC3名を含む)

男:10名 女:3名

インスリン	8名
GLP-1受容体作動薬	8名
内服療法	11名

(併用含む)



# 血清脂質の変化(1)Case1~5

症例		投与前	投与1か月後	投与6か月後
1	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>41</b>	<b>9</b>	<b>27</b>
	HDL-C (mg/dl)	39	39	36
	TG (mg/dl)	66	64	78
2	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>62</b>	<b>15</b>	<b>11</b>
	HDL-C (mg/dl)	39	41	39
	TG (mg/dl)	130	111	121
3	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>60</b>	<b>42</b>	<b>19</b>
	HDL-C (mg/dl)	30	30	27
	TG (mg/dl)	129	126	180
4	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>62</b>	<b>19</b>	<b>12</b>
	HDL-C (mg/dl)	55	62	70
	TG (mg/dl)	50	45	37
5	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>58</b>	<b>9</b>	<b>25</b>
	HDL-C (mg/dl)	36	40	46
	TG (mg/dl)	109	132	148



# 血清脂質の変化(2) Case6~10

症例		投与前	投与1か月後	投与6か月後
6	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>55</b>	<b>12</b>	<b>9</b>
	HDL-C (mg/dl)	82	85	66
	TG (mg/dl)	81	80	63
7	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>78</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
	HDL-C (mg/dl)	72	63	66
	TG (mg/dl)	49	40	53
8	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>61</b>	<b>16</b>	<b>9</b>
	HDL-C (mg/dl)	71	69	68
	TG (mg/dl)	99	79	47
9	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>32</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
	HDL-C (mg/dl)	34	34	35
	TG (mg/dl)	73	60	58
10	<b>LDL-C (mg/dl)</b>	<b>68</b>	<b>35</b>	<b>37</b>
	HDL-C (mg/dl)	-	-	-
	TG (mg/dl)	169	172	173

# 冠動脈不安定プラークのCT値とリモデリング率の変化

症例	部位	投与前		投与6か月後	
		CT値(HU)	RI	CT値(HU)	RI
1	LAD #6	46.3	1.2	107.2	1.1
2	LAD #6	52.2	1.2	135.7	1.0
3	RCA #2	41.5	1.2	128.2	1.1
4	RCA #2	53.6	1.2	98.6	1.1
5	LAD #7	35.9	1.2	120.4	1.0
6	RCA #1	34.3	1.3	128.1	1.2
7	LMT	8.4	1.4	53.9	1.2

# 頸動脈プラークの変化 (max IMT)

(mm)

症例	投与1年前	投与直前	投与6か月後
1	3.0	3.2	2.4
2	0.7	2.1	-
3	2.1	2.4	2.3
4	3.8	3.9	3.9
5	1.6	2.0	1.9
6	2.1	1.7	1.7
7	-	2.2	2.5

# 症例1 61歳 男性

診断) 2型糖尿病(腎症2期) 脂質異常症 高血圧  
無症候性冠動脈疾患 アルコール性肝障害

経過) 2004年 4月 高血圧で初診

2007年 2月 糖尿病と診断(BS 412<sub>mg/dl</sub> HbA1c 9.7%)  
(JDS)

2017年11月 糖尿病コントロール不良で専門外来へ

(BS 155<sub>mg/dl</sub> HbA1c 8.5% LDL-C 170<sub>mg/dl</sub> HDL-C 60<sub>mg/dl</sub> TG 120<sub>mg/dl</sub>)  
(NGSP)

処方) シルニジピン イルベサルタン レパグリニド インスリン: デグル  
ルデク ロスバスタチン2.5mg エゼチミブ10mg

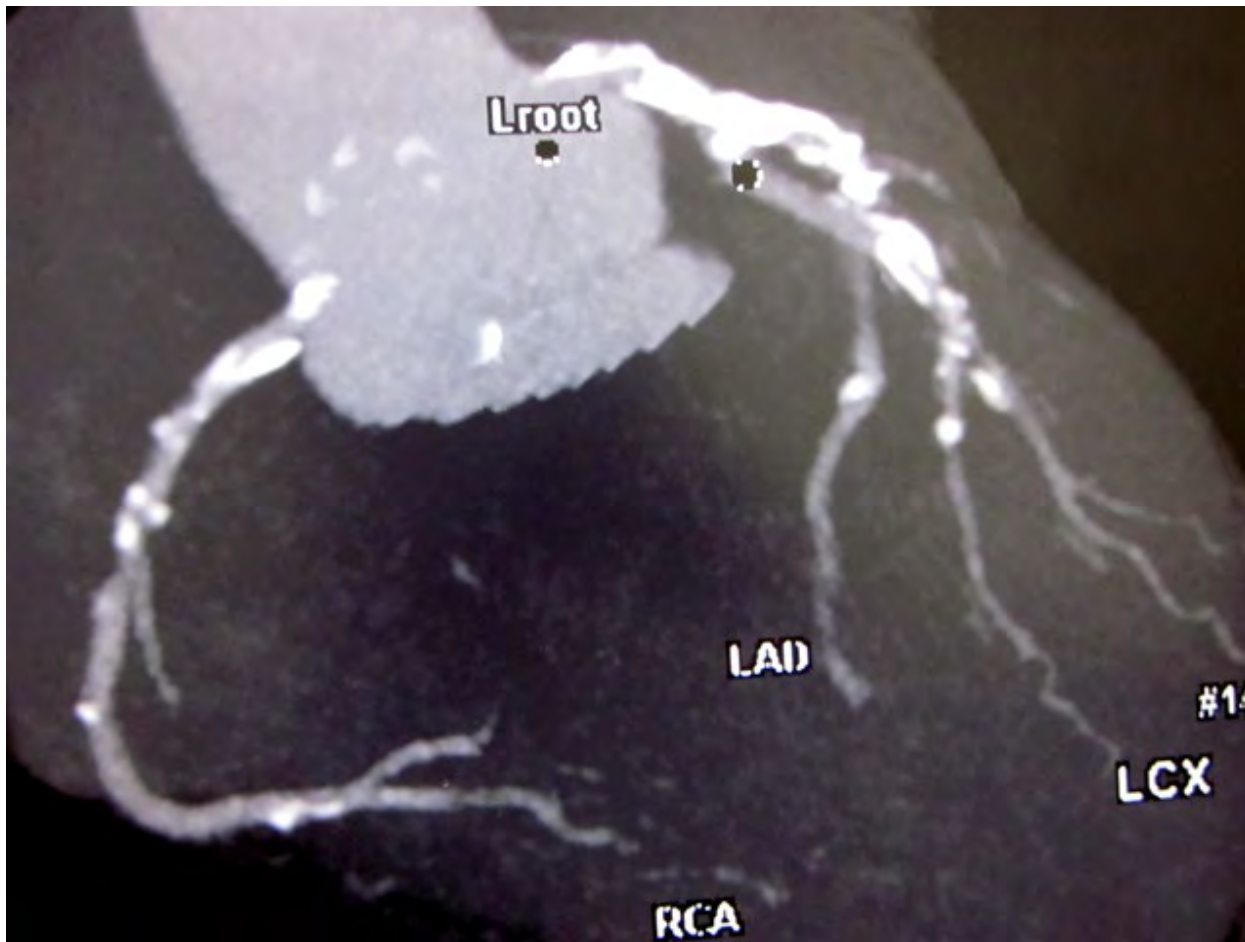
2017年12月

HbA1c : 7.8%、LDL-C: 78<sub>mg/dl</sub>、HDL-C: 72<sub>mg/dl</sub>、TG: 49<sub>mg/dl</sub> )

頸動脈エコー検査(2017年11月) maxIMT 右2.2<sub>mm</sub>/左1.0<sub>mm</sub>

# 冠動脈CT (2017年11月)

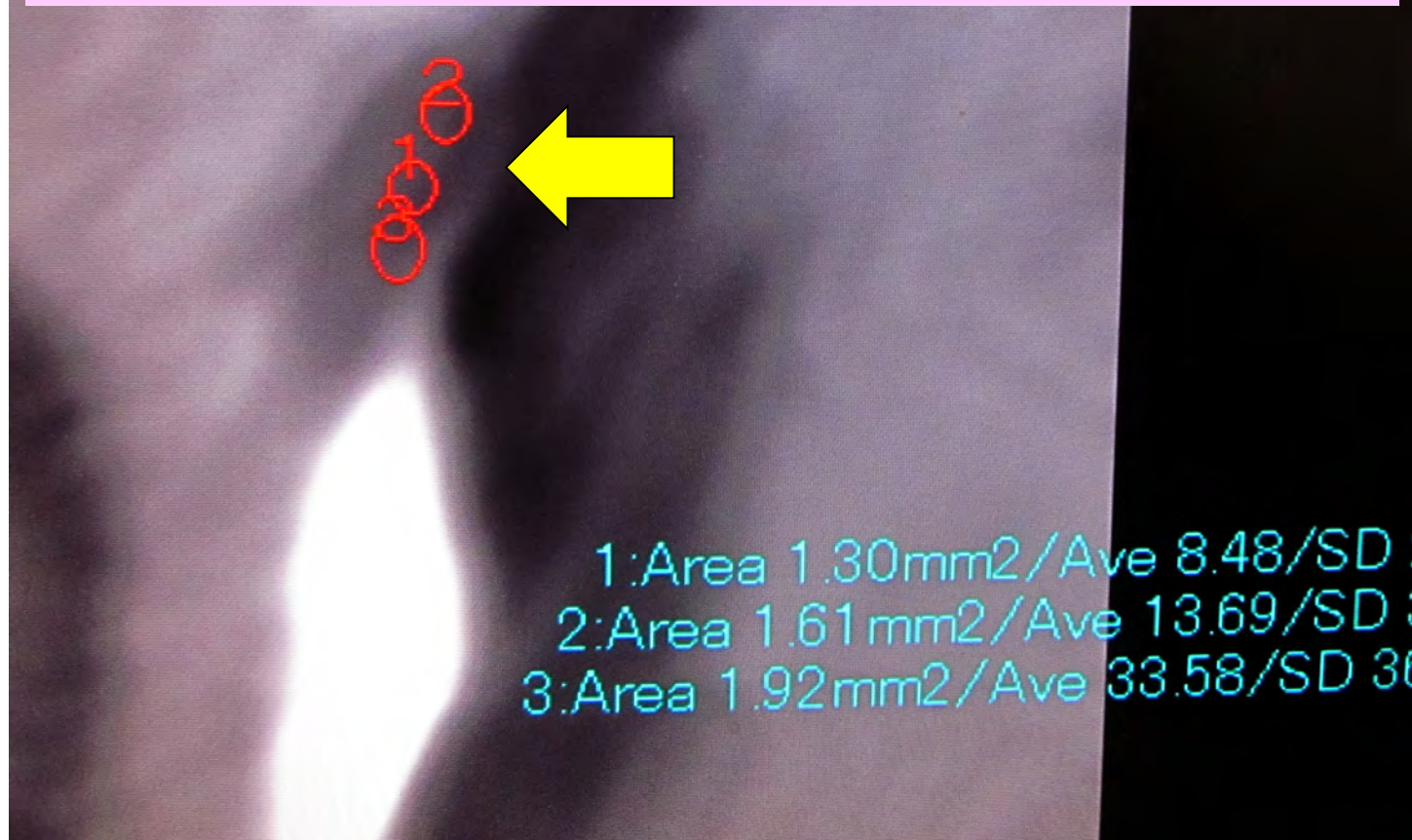
LMT入口部にプラーク(50%狭窄)



3枝に石灰化多発

# 冠動脈CT (LMT) : 2017-11-14

LMT入口部の大きなプラークは、平均CT値が8~34HUと脂質に富む不安定プラークと判明。



# 2017年12月より**エボロクマブ**導入

投与6か月後

LDL-C 78mg/dl → **5mg/dl**

HDL-C 72mg/dl → 66mg/dl

TG 49mg/dl → 53mg/dl

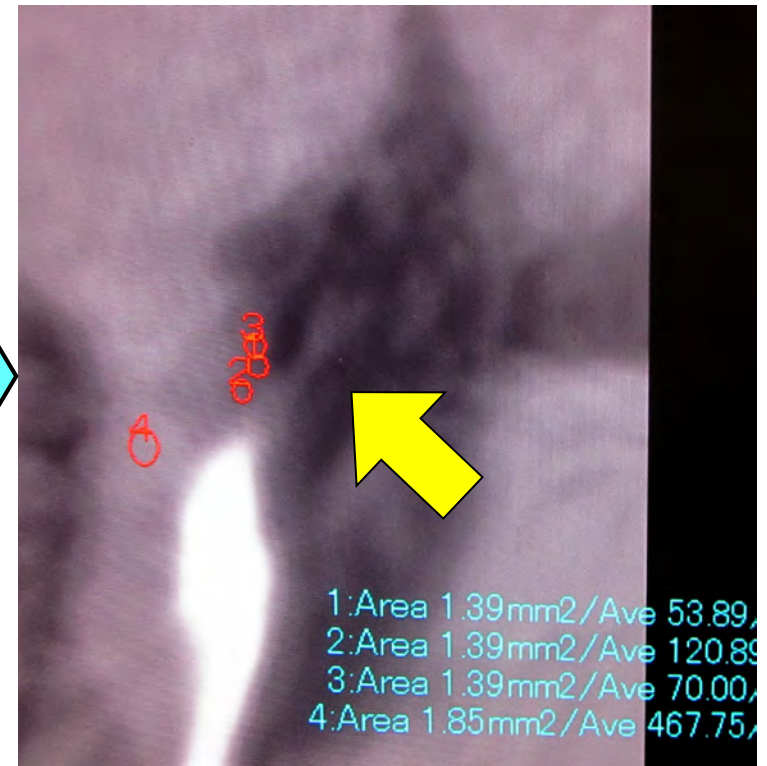
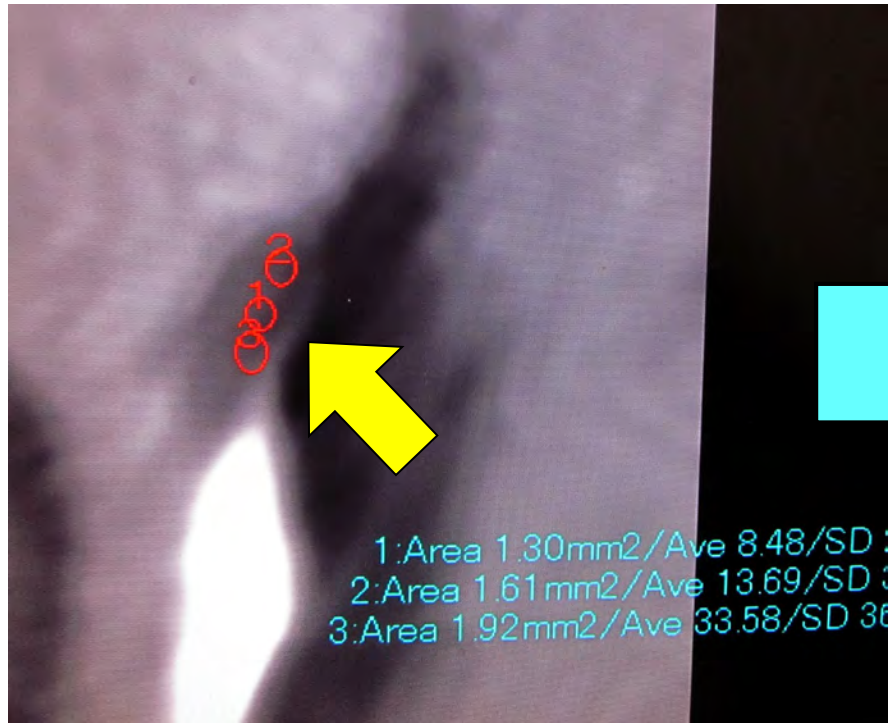
エボロクマブ導入前

**PCSK9** (ヘテロダイマー) 229ng/ml

# エボロクマブ6か月投与前後の冠動脈CTの変化

LMT:投与前

LMT:6か月後



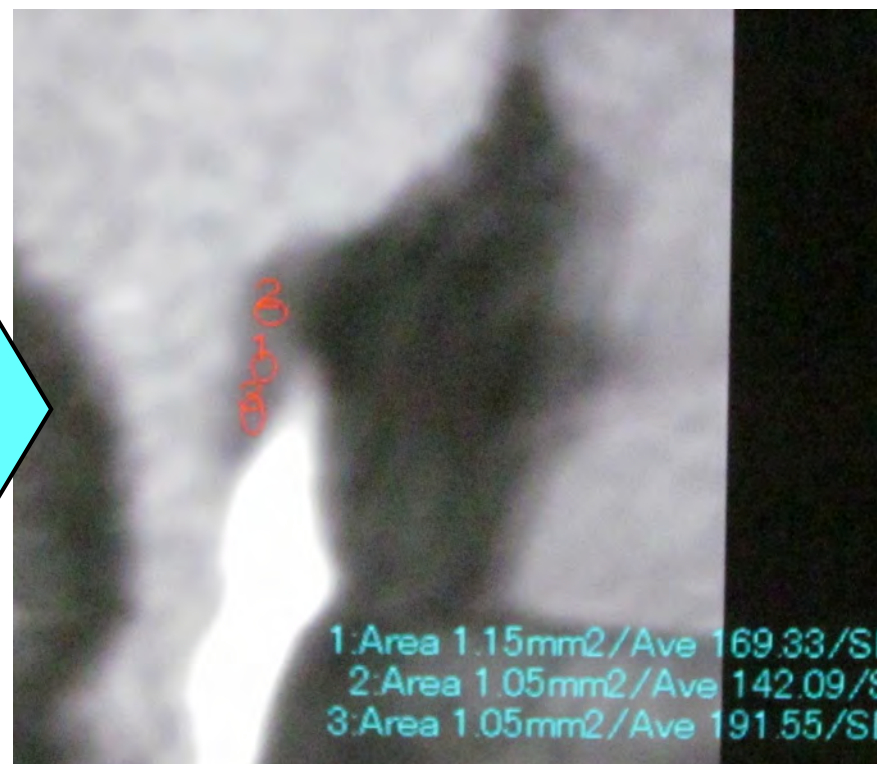
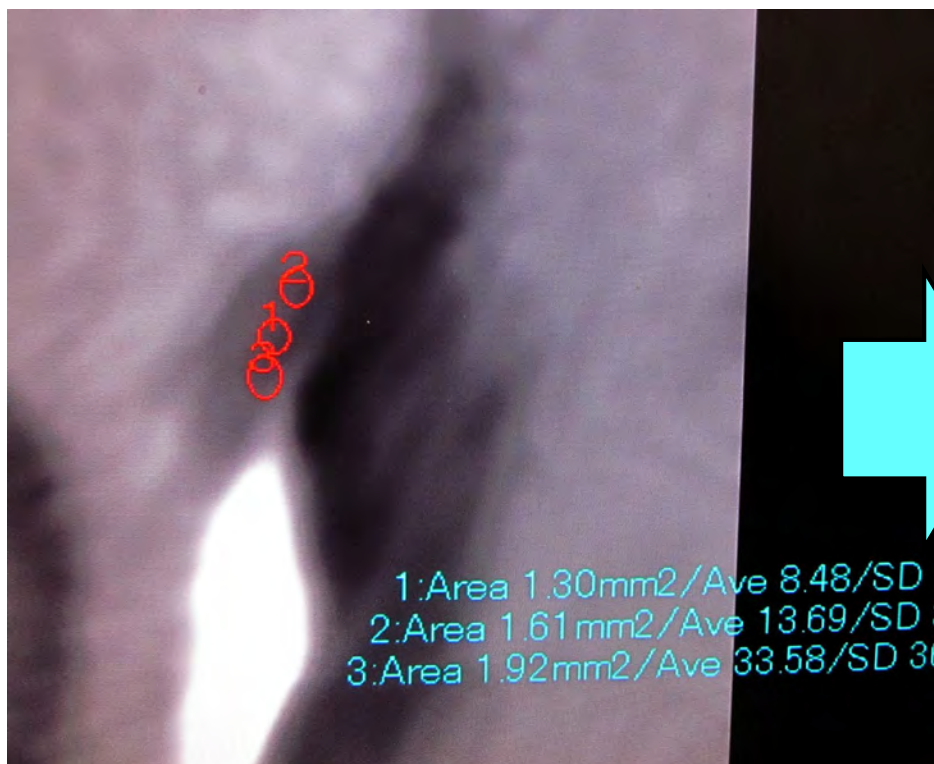
入口部のプラークはやや縮小し、プラークの平均CT値は53~120と安定化。



# エボロクマブ12か月投与前後の冠動脈CTの変化

LMT: 投与前

LMT: 12か月後



入口部のプラークはさらに縮小し、プラークの平均CT値は142～191とさらに安定化した。

## 症例2 56歳 男性

診断) **2型糖尿病**(腎症1期) **脂質異常症** 高血圧 高度肥満  
(知的障害) **無症候性冠動脈疾患(陳旧性前壁梗塞示唆)**  
→ **3枝病変**(カテーテル治療[PCI]施行)

経過) **2012年12月末** 息苦しさを以て内科初診(身長176cm 体重112kg)  
心電図で**陳旧性前壁梗塞示唆**されアスピリン 硝酸イソルビド徐放剤開始  
**2014年12月** 高血圧にニフェジピン徐放剤開始(体重123kg)  
**2015年1月** BS202mg/dl HbA1c(NGSP)7.5% **糖尿病**と診断  
栄養指導も効果なく体重増加(127kg) **5月** シタグリプチン開始  
**9月** BS250mg/dl HbA1c10.4% 体重133kg 臍エコー描出不良  
腫瘍マーカー(CEA CA19-9)正常 **10月**より糖尿病専門外来へ  
**11月**ロスバスタチン10mg開始 シタグリプチンをリナグリプチンに変更 専門病院  
で冠動脈CT施行し**重症3枝病変**と診断されRCAとLCXにPCI施行  
**12月**LAD#6にPCI施行 **2016年10月**心エコーで前壁中隔 後壁の重度  
壁運動低下を指摘(EF40%) **11月**LAD#7にPCI施行

処方)

ニフェジピン徐放剤 硝酸イソソルビド徐放剤 EPA製剤  
アスピリン クロピドグレル **ロスバスタチン20mg エセチミブ10mg**  
ボグリボース レパグリニド メホルミン トホグリフロジン10mg  
デュラグルチド皮下注(1回/週 近医にて)

頸動脈エコー(maxIMT)

2015年10月 右2.1mm/左2.4mm

2016年3月 2.4mm/2.3mm

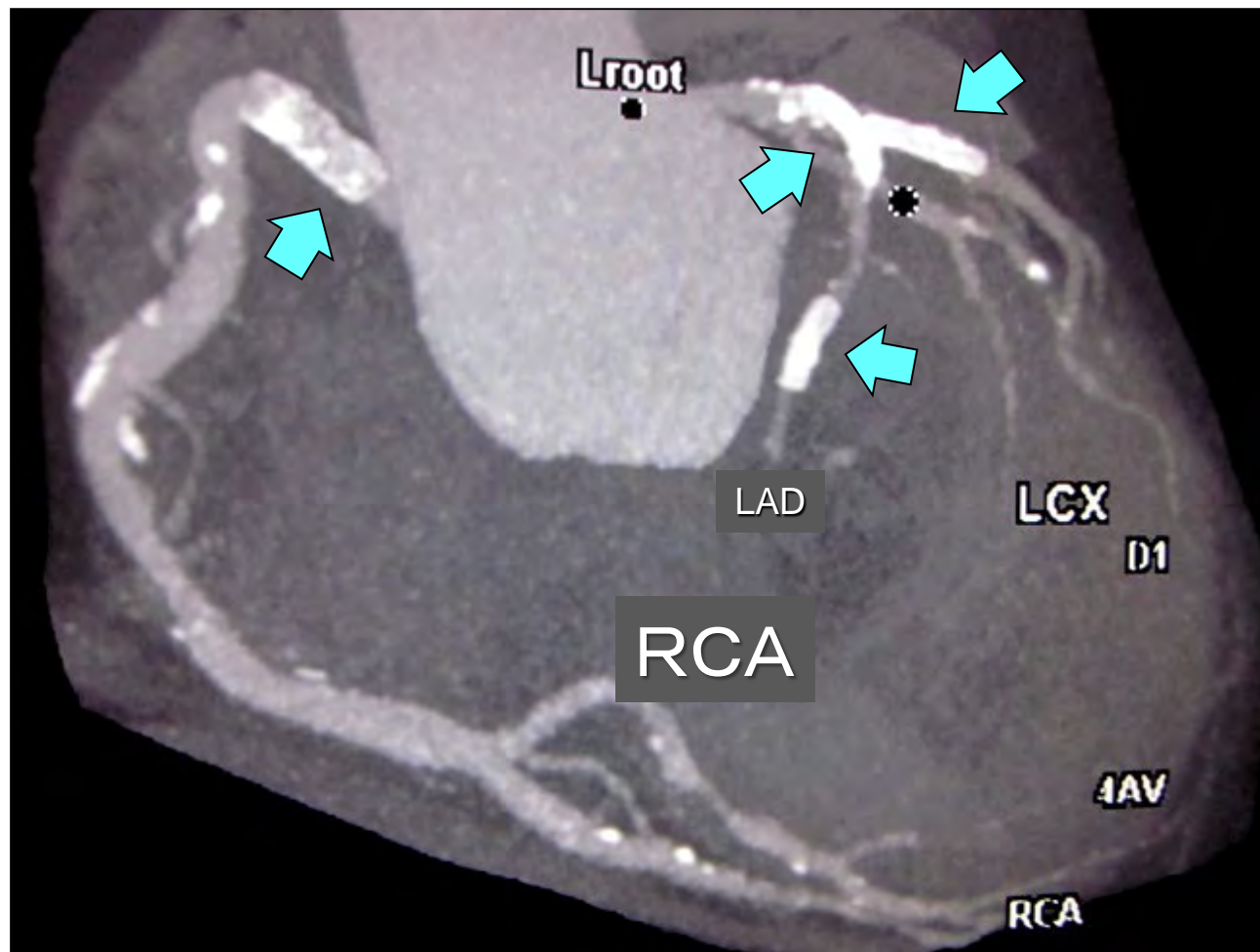
2017年4月 2.1mm/2.1mm

2018年4月 **2.2mm/2.4mm**



積極的脂質低下療法により、頸動脈プラークは一旦退縮するも、**再び増大したため、冠動脈CTで精査した。**

# 冠動脈CT (2018年4月)



RCA#1, LAD#6, #7, D1の4か所にステント

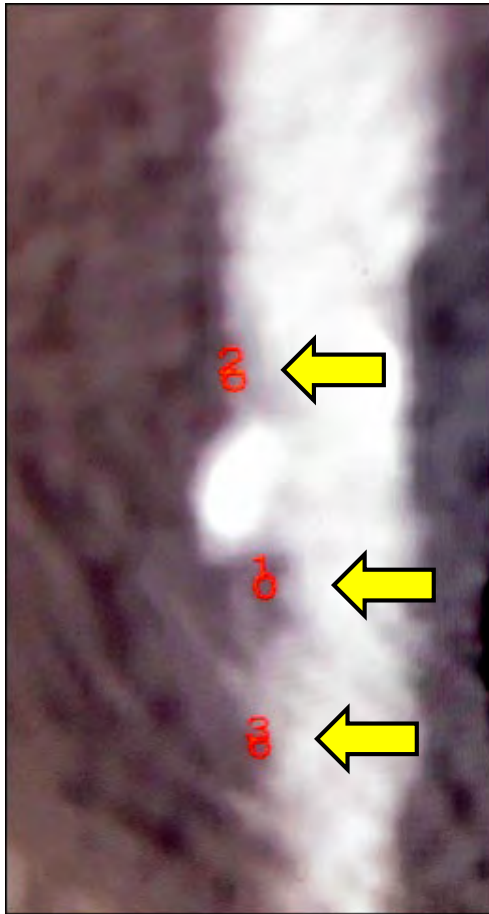


RCA#2にプラーク

# 冠動脈CT: RCA

RCA#2の3か所に  
不安定プラークあり

リモデリング率 1.2



1:Area 1.33mm<sup>2</sup>/Ave 41.50/  
2:Area 2.00mm<sup>2</sup>/Ave 39.78/S  
3:Area 1.33mm<sup>2</sup>/Ave 47.50/



1:Area 1.78mm<sup>2</sup>/Ave 428.13/SD 7.10(438.00/412.00)  
2:Distance 6.60mm  
3:Distance 5.65mm

2018年4月 LDL-C 60mg/dl HDL-C 30mg/dl

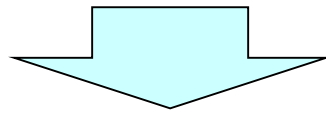
TG 129mg/dl HbA1c 7.4%

体重 118Kg

PCSK9 (ヘテロダイマー) 875ng/ml

→機能獲得型変異の疑い

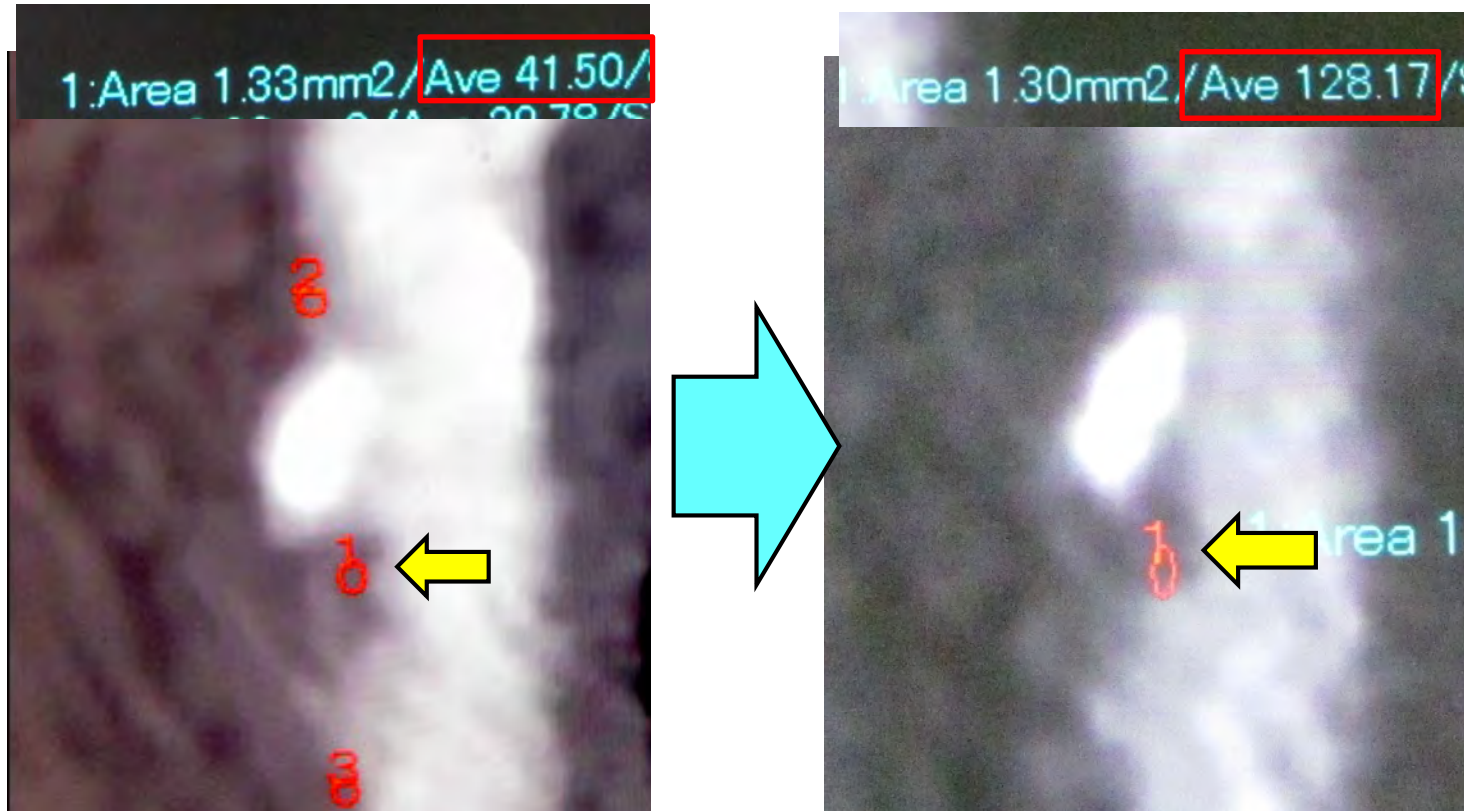
4月半ば エボロクマブ導入



2018年6月 LDL-C 8mg/dl HDL-C 24mg/dl

TG 91mg/dl HbA1c 7.4%

# エボロクマブ6か月投与前後の冠動脈CTの変化



RCA #2のプラークの平均CT値は42から128に上昇し、プラークは安定化。

# 症例3 45歳 男性

診断) 2型糖尿病(腎症2期) 脂質異常症 高血圧  
無症候性冠動脈疾患

経過) 2007年 8月 健診で高血糖を指摘 (HbA1c 8.1%)  
(身長173cm 体重100kg BMI 33.4)  
糖尿病と診断され経口糖尿病薬で内科通院

2013年 6月 S状結腸-膀胱瘻閉鎖手術 痔瘻手術

2016年 4月 経口薬多数もコントロール不良のため  
糖尿病専門外来へ

(BS 181mg/dl HbA1c 9.3% LDL-C 144mg/dl

TG 197mg/dl 体重91kg BMI30.4)



処方)

イルベサルタン リシノプリル フェブキンスタット ナテグリニド

ロスバスタチン5mg メトホルミン デュラグルチド皮下注(1回/週)

頸動脈エコー(maxIMT)

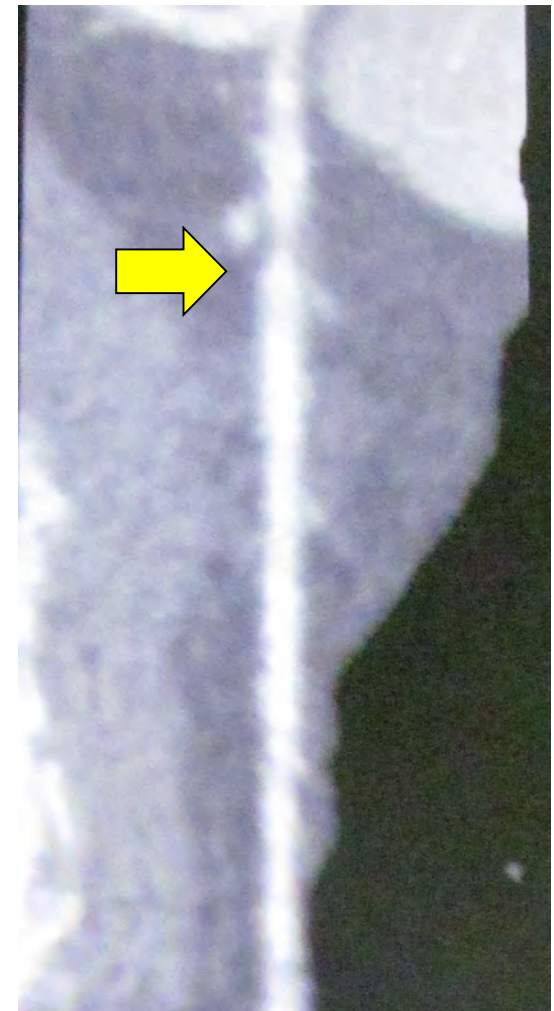
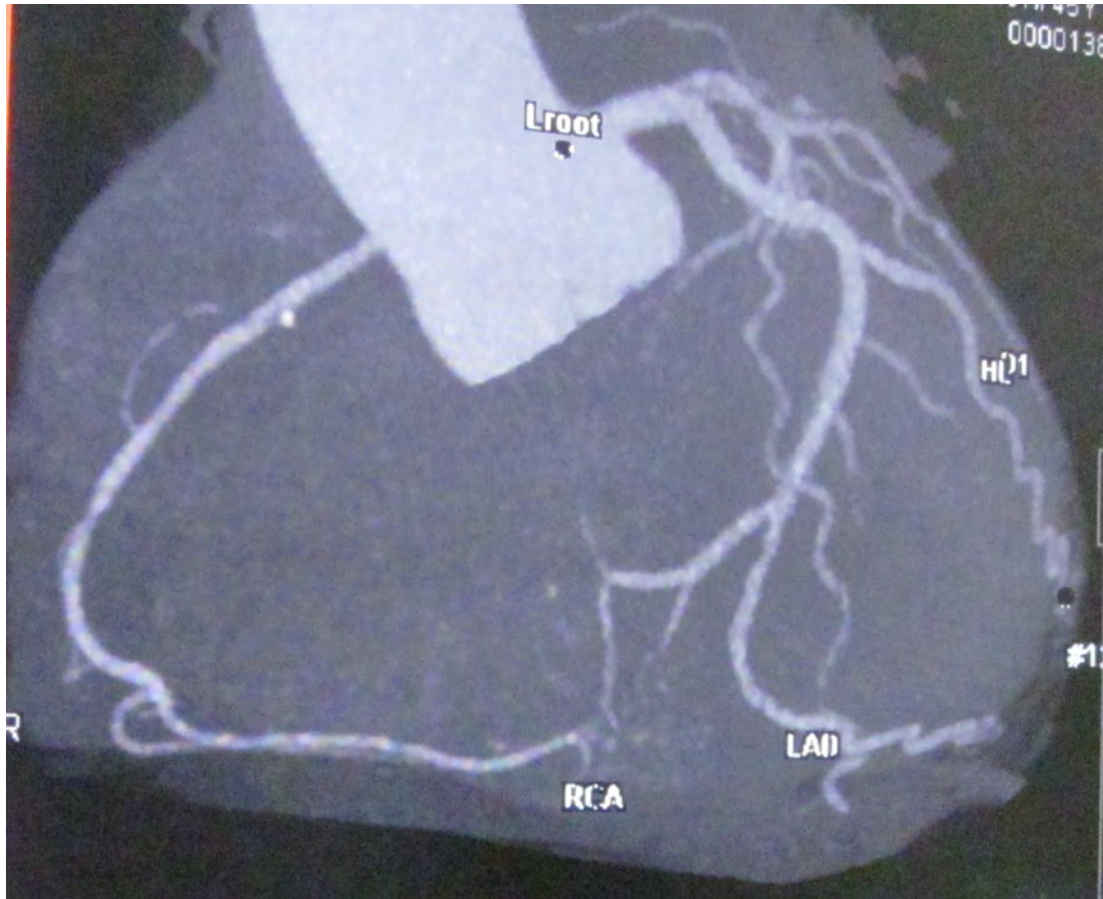
2016年 4月 右2.0mm/左1.9mm

2017年11月 1.6mm/1.8mm ↓

2018年 3月 2.0mm/2.0mm ↑

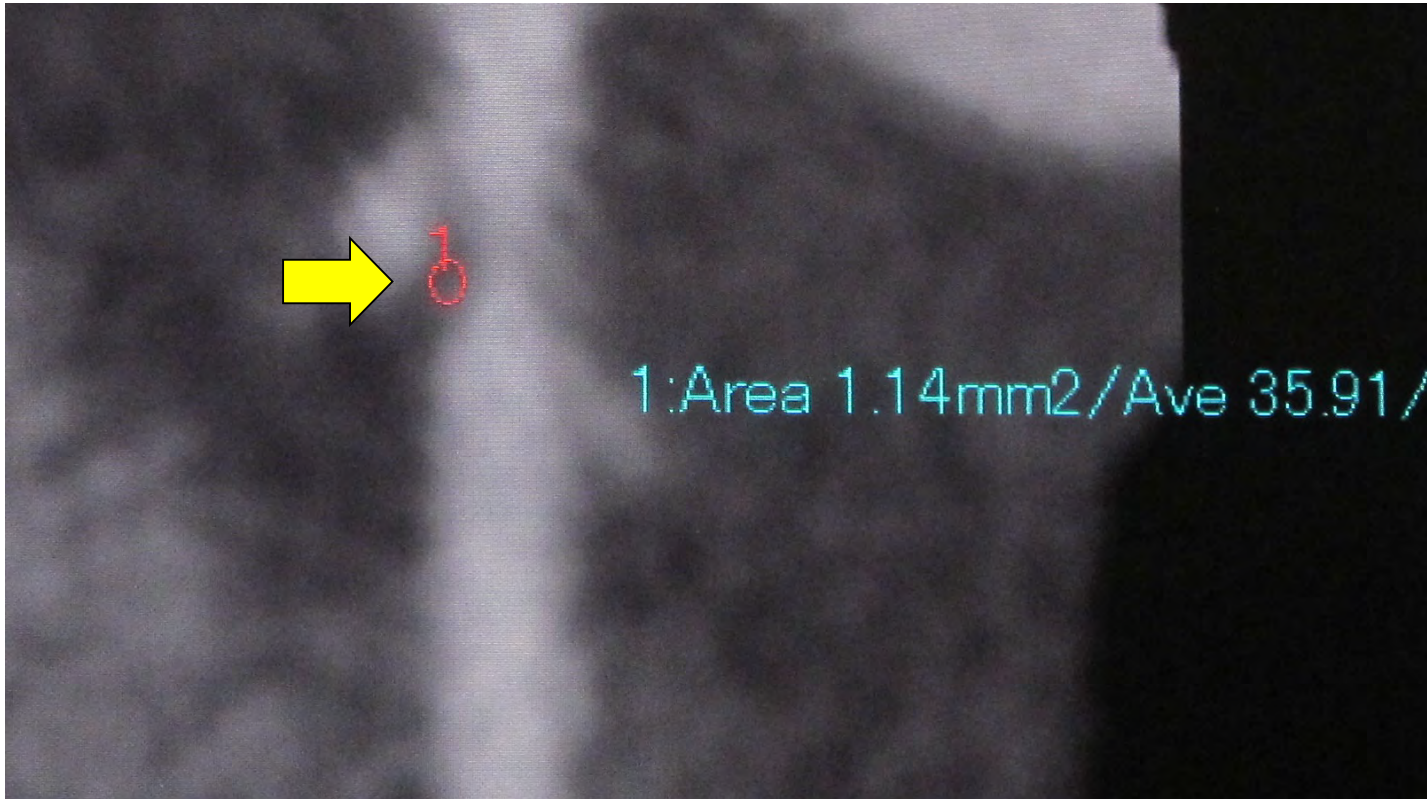
積極的脂質低下療法により、頸動脈プラークは一旦退縮するも、再び増大したため、冠動脈CTで精査した。

# 冠動脈CT(2018年3月)



LAD#6-7にプラーク

# 冠動脈CT:LAD



LAD #7のプラークの平均CT値は36で不安定プラークと判定。

# 2018年4月より**エボロクマブ**導入

投与6か月後

LDL-C 58mg/dl → **25mg/dl**

HDL-C 36mg/dl → 46mg/dl

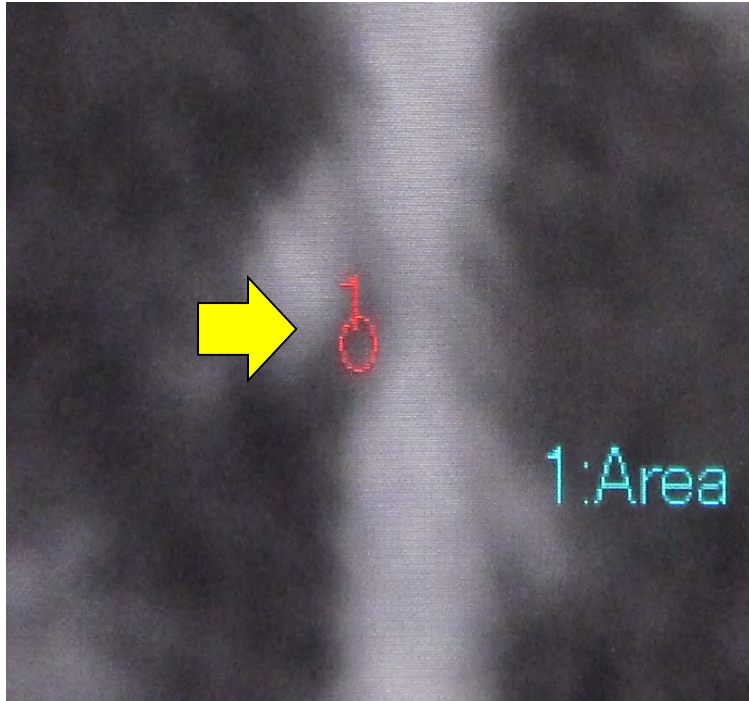
TG 109mg/dl → 148mg/dl

エボロクマブ導入前

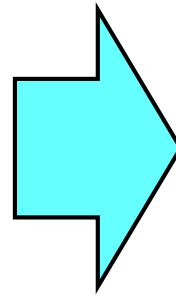
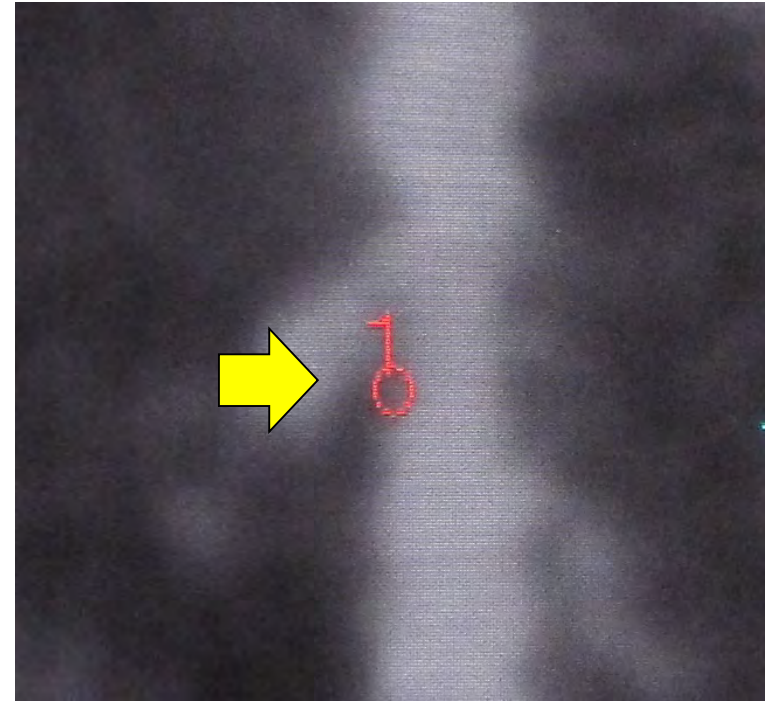
**PCSK9** (ヘテロダイマー) 260ng/ml

# エボロクマブ6か月投与前後の冠動脈CTの変化

LAD: 投与前



LAD: 6か月後



1:Area 1.14mm<sup>2</sup>/Ave 35.91/S

1:Area 1.32mm<sup>2</sup>/Ave 120.44/S

LAD #7のプラークは扁平化(縮小)し、プラークの平均CT値は36から120に上昇し、安定化した。

# まとめ

- 不安定プラークを持つ10例の糖尿病患者(FHCなし)に6か月間エボロクマブを投与し、その効果を評価した。
- エボロクマブ6か月間の投与によりLDL-Cは著減し、HDL-Cは増加、TGは減少傾向を示した。
- 冠動脈の不安定プラークはエボロクマブ6か月間の投与により、評価した7例すべてのプラークのCT値の上昇あり、不安定プラークの安定化が示唆された。
- エボロクマブの6か月間投与により、投与前1年間に増大した頸動脈プラークは6例中5例で増大は止まり(3例で減少、2例で不変)、1例で増大をみた。