



抗PCSK9抗体製剤のPCI適応 のない冠動脈不安定プラーク に対する有効性の検討

平井啓之^{1,2}、今村茂樹¹、平井愛山¹、大河原晋²、森下義幸²

千葉県循環器病センター 内科¹

自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓内科²

緒言

- 抗PCSK9抗体製剤は血中のプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型(PCSK9)を阻害しLDL受容体の分解を抑制することにより優れたLDL降下作用を有するヒト型モノクローナル抗体製剤である。
- 抗PCSK9抗体製剤はスタチンで効果不十分なハイリスク患者に対してスタチンへの上乗せにより冠動脈プラークを退縮し、冠動脈イベントを有意に低下させることが大規模臨床試験で示されている。
- しかし冠動脈不安定プラークに対しての抗PCSK9抗体の効果を検討した報告はまだない。
- そこで今回我々は抗PCSK9抗体製剤であるエボロクマブ(レパーサ®)の冠動脈不安定プラークへの有効性を冠動脈CT血管造影を用いて後ろ向きに検討した。

対象患者

【選択基準】

- ・ エボロクマブを6ヶ月以上投与されており、治療開始前と治療開始6ヶ月後に冠動脈CT血管造影を施行されている患者。
- ・ 不安定プラーク(平均CT値 <60 HU かつ Remodeling index >1.1)を1つ以上有する患者。

※エボロクマブを投与された全患者はスタチンを用いた積極的脂質低下治療にもかかわらず頸動脈プラークの進展を認めていた。

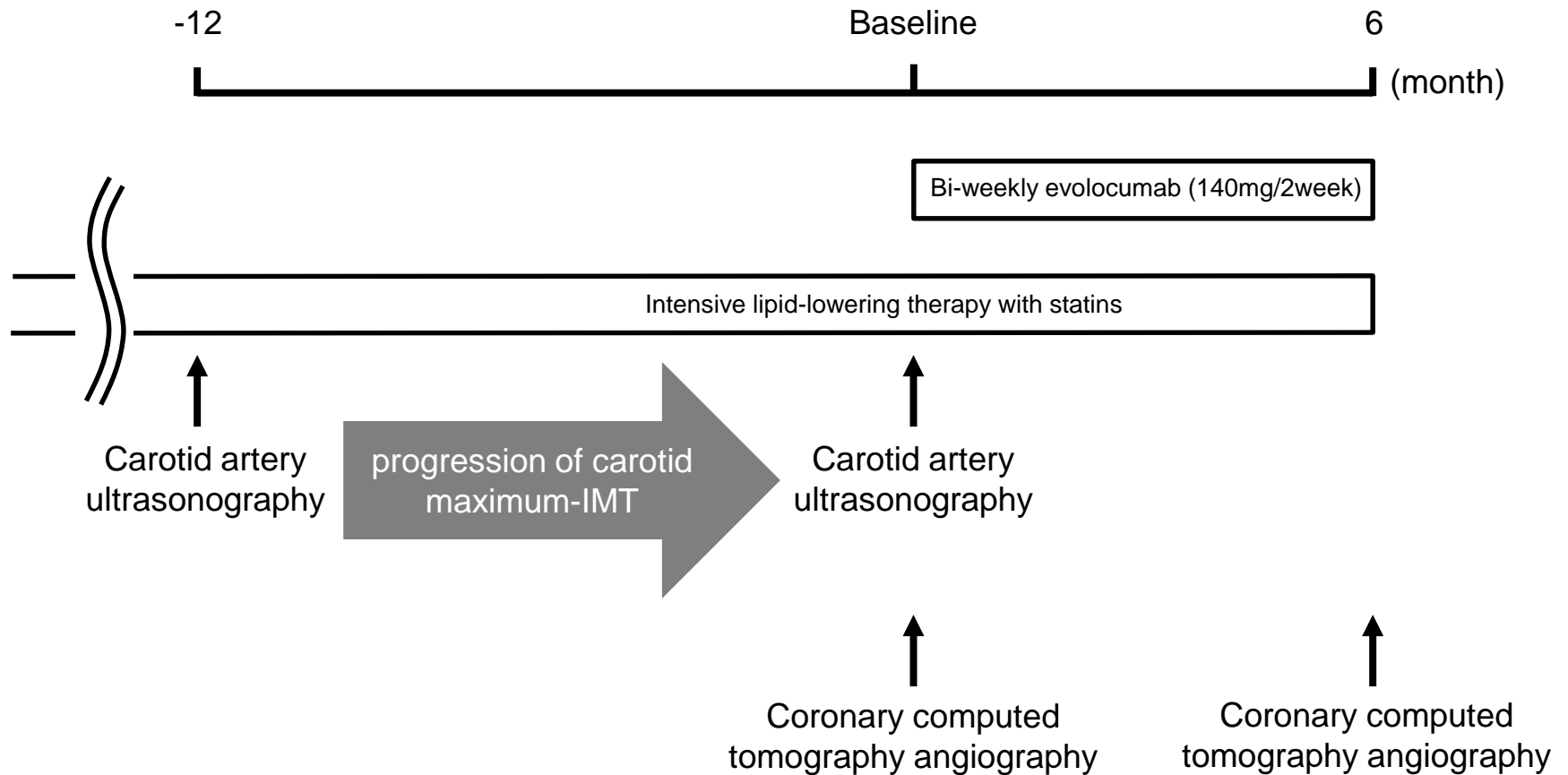
【除外基準】

- ・ 腎代替療法を受けている患者

試験デザイン

- 単一施設後ろ向き観察研究
- 観察期間は6ヶ月間
- 観察・検査項目はエボロクマブ投与開始時に得られたデータを解析に用いた。
- エボロクマブ投与前と投与6ヶ月後の冠動脈プラークCT値およびRemodeling indexの変化を検討した。

試験デザイン



治療薬の投与方法

【エボロクマブ(レパーサ®)】

- ・ 1回140mgを2週間に1回皮下注射した



シリンジ型
(医療者に投与が必要)



ペン型
(患者自身にて投与可能)

観察・検査項目

以下の臨床情報を対象患者の診療記録から取得した

【背景因子】

- ・ 年齢、性別、合併症、併用薬

【身体所見】

- ・ 身長、体重、血圧

【検査所見】

- ・ LDL-C、HDL-C、TG、Lipoprotein(a)、HbA1c、尿酸、腎機能(eGFR)、尿蛋白、肝機能(ALT)
- ・ 頸動脈のmaximum-IMT
- ・ 冠動脈不安定プラークのCT値およびremodeling index

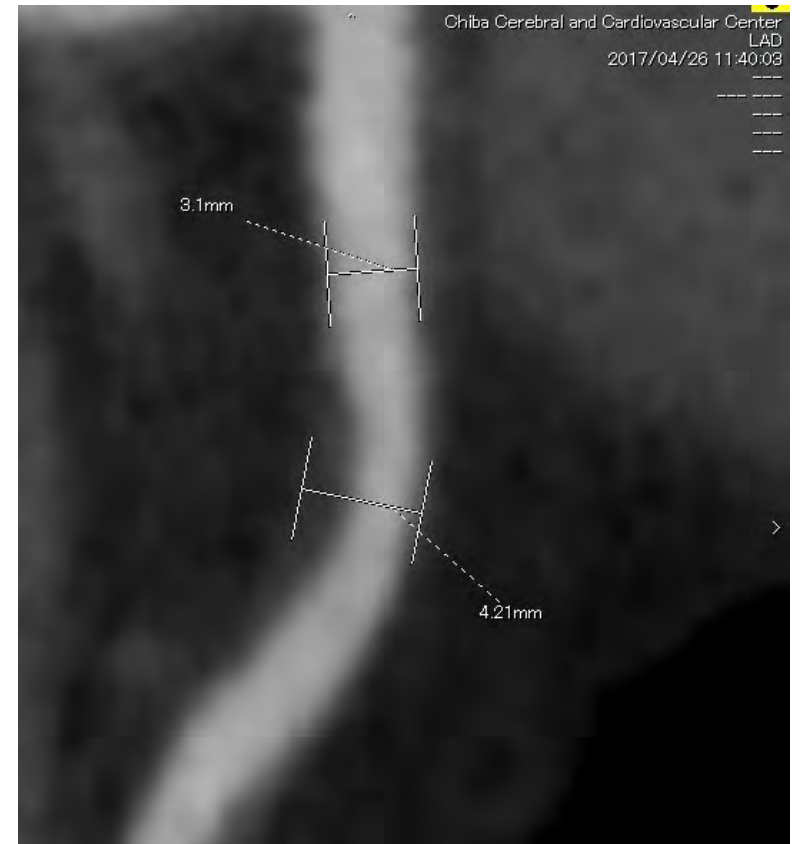
冠動脈プラークの評価方法

- 冠動脈プラークの読影は1人のエキスパート(Dr. Aizan Hirai)によって施行された。
- 冠動脈プラークのうち大きさが1 mm²以上あり、明確に同定できるものを解析に用いた。
- プラーク内に数カ所のROI(region of interest, 1mm²)を置き、平均CT値の最も低い値を当該プラークの平均CT値とした。
- Remodeling indexはプラーク部位での血管最大径を正常血管径で除して求めた。
- プラークの平均CT値<60 HUおよびRemodeling index>1.1を不安定プラークと定義した

冠動脈プラークの評価方法



プラークの平均CT値



プラークのRemodeling index

統計解析

- 統計処理にはJMP[®]11(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。
- 連続変数は平均値±標準偏差、カテゴリー変数は症例数と割合(%)で表記した。
- 2群間の比率の比較にはFisherの正確検定を用いた。
- 2群間の連続変数の比較にはWilcoxonの順位和検定を用いた。
- 各群内の連続変数の比較にはWilcoxonの符号付順位検定を用いた。
- 全ての分析において $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結果

患者背景

	All patients (n = 218)
Age (years)	72.5 ± 8.8
Male sex (number, %)	140 (64.2)
Body mass index (kg/m ²)	24.6 ± 3.7
Systolic blood pressure (mmHg)	132.5 ± 18.0
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.1 ± 10.9
Total cholesterol (mg/dL)	147.4 ± 31.5
HDL-cholesterol (mg/dL)	54.3 ± 14.0
LDL-cholesterol (mg/dL)	67.8 ± 21.7
Triglycerides (mg/dL)	137.9 ± 113.2
Lipoprotein(a) (mg/dL)	20.9 ± 23.9
EPA/AA ratio	1.23 ± 0.65
Uric acid (mg/dL)	4.8 ± 1.0
HbA1c (%)	6.3 ± 0.9
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	68.9 ± 16.2
Urine albumin/creatinine ratio (mg/gCr)	112.1 ± 641.0
Maximum-IMT of carotid artery (mm)	2.1 ± 0.7
Hypertension (number, %)	●● (●●)
Diabetes mellitus (number, %)	116 (53.2)
Coronary artery disease (number, %)	●● (●●)
Past or current smoking (number, %)	●● (●●)
Statin (number, %)	209 (95.9)
Eicosapentaenoic acid (number, %)	120 (55.0)
Ezetimibe (number, %)	19 (8.7)
Probucol (number, %)	5 (2.3)
Antiplatelet agent (number, %)	44 (20.2)
Renin-angiotensin system inhibitor (number, %)	38 (17.4)
β-blocker (number, %)	●● (●●)
Antihyperuricemic drug (number, %)	65 (29.8)
Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (number, %)	44 (20.2)
Insulin (number, %)	39 (17.9)

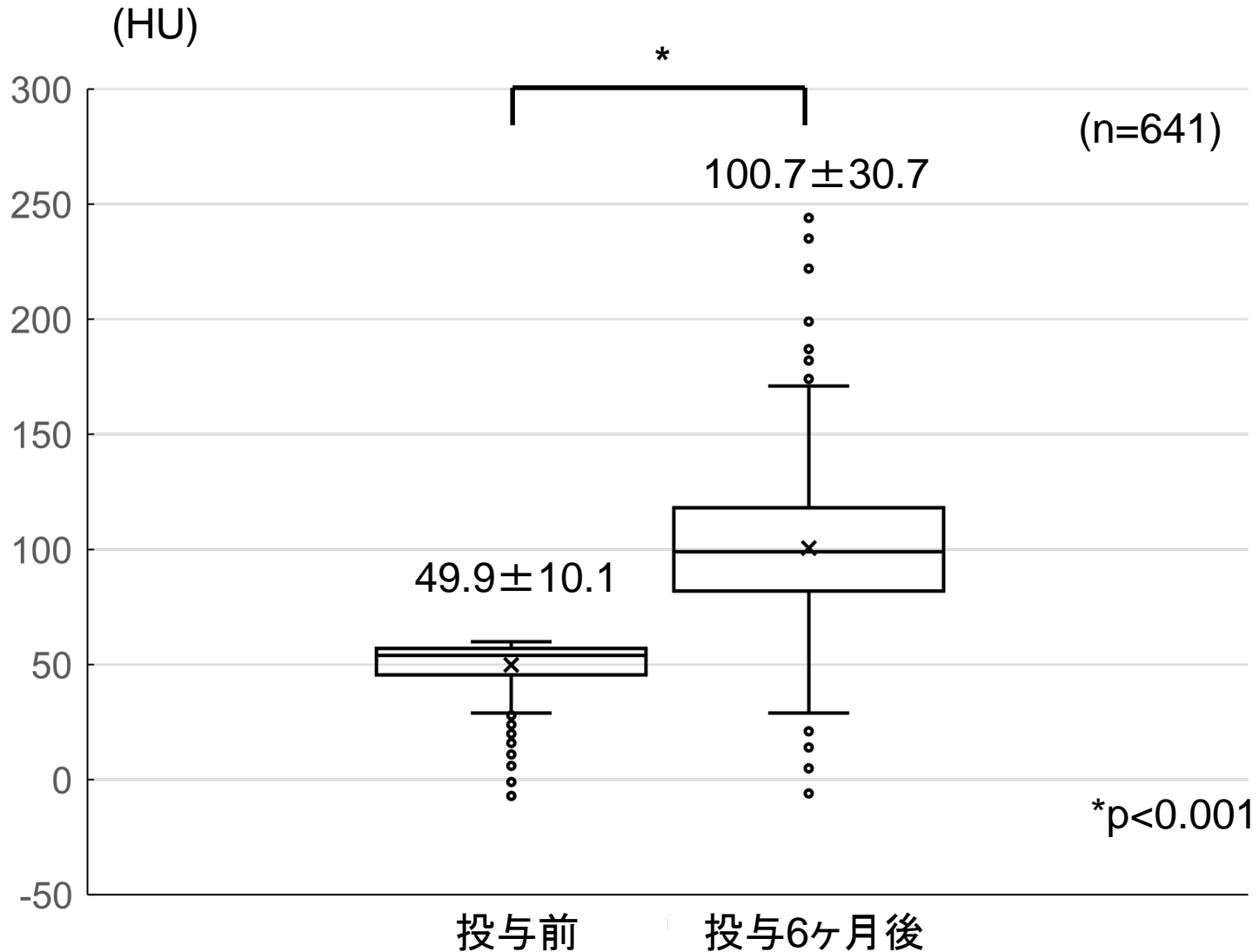
患者背景

		All patients (n = 218)
Coronary vulnerable plaque (number)		641
Location of coronary vulnerable plaque	Left anterior descending artery (number, %)	246 (38)
	Left circumflex artery (number, %)	92 (14)
	Left main trunk (number, %)	69 (11)
	Right coronary artery (number, %)	234 (37)
CT attenuation value of coronary plaques (HU)		49.9 ± 10.1
Remodeling index of coronary plaques		1.29 ± 0.12

臨床パラメータの変化

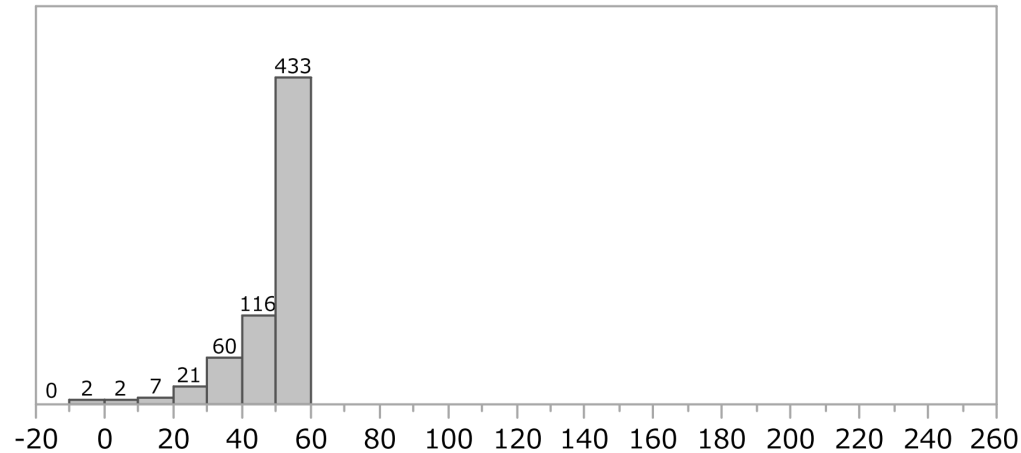
	Baseline (n = 218)	6 months (n = 218)	p value
Total cholesterol (mg/dL)	147.4 ± 31.5	94.8 ± 25.4	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	54.3 ± 14.0	56.7 ± 14.1	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	67.8 ± 21.7	17.4 ± 10.6	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	137.9 ± 113.2	104.6 ± 84.0	<0.001
Lipoprotein(a) (mg/dL)	20.9 ± 23.9	12.2 ± 17.2	<0.001
Uric acid (mg/dL)	4.8 ± 1.0	4.8 ± 1.2	0.72
HbA1c (%)	6.3 ± 0.9	6.4 ± 1.0	0.012
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	68.9 ± 16.2	68.0 ± 17.0	0.21
Urine albumin/creatinine ratio (mg/gCr)	112.1 ± 641.0	119.8 ± 761.7	0.75
Alanine aminotransferase (IU/L)	26.5 ± 17.8	25.0 ± 16.2	0.029

冠動脈不安定プラークのCT値の変化

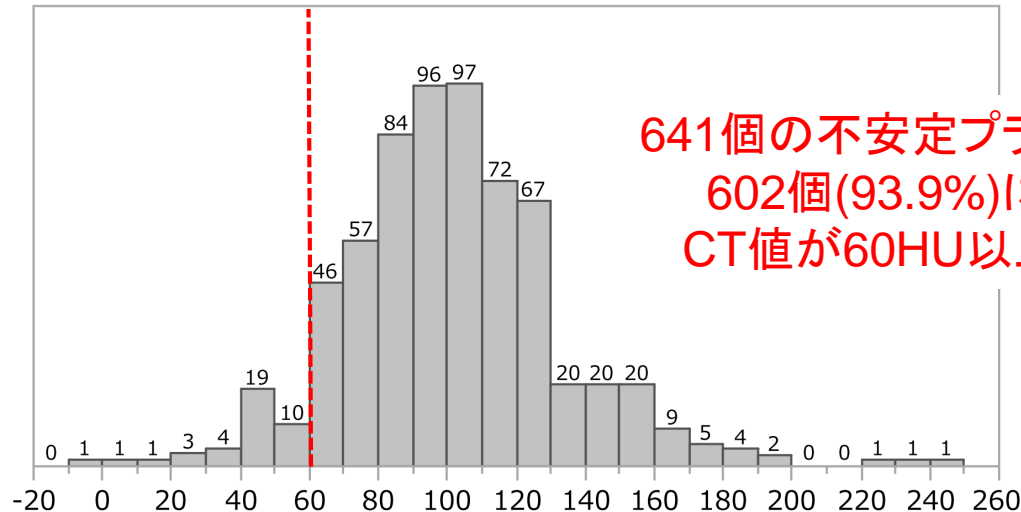


冠動脈不安定プラークのCT値の変化

エボロクマブ
投与前

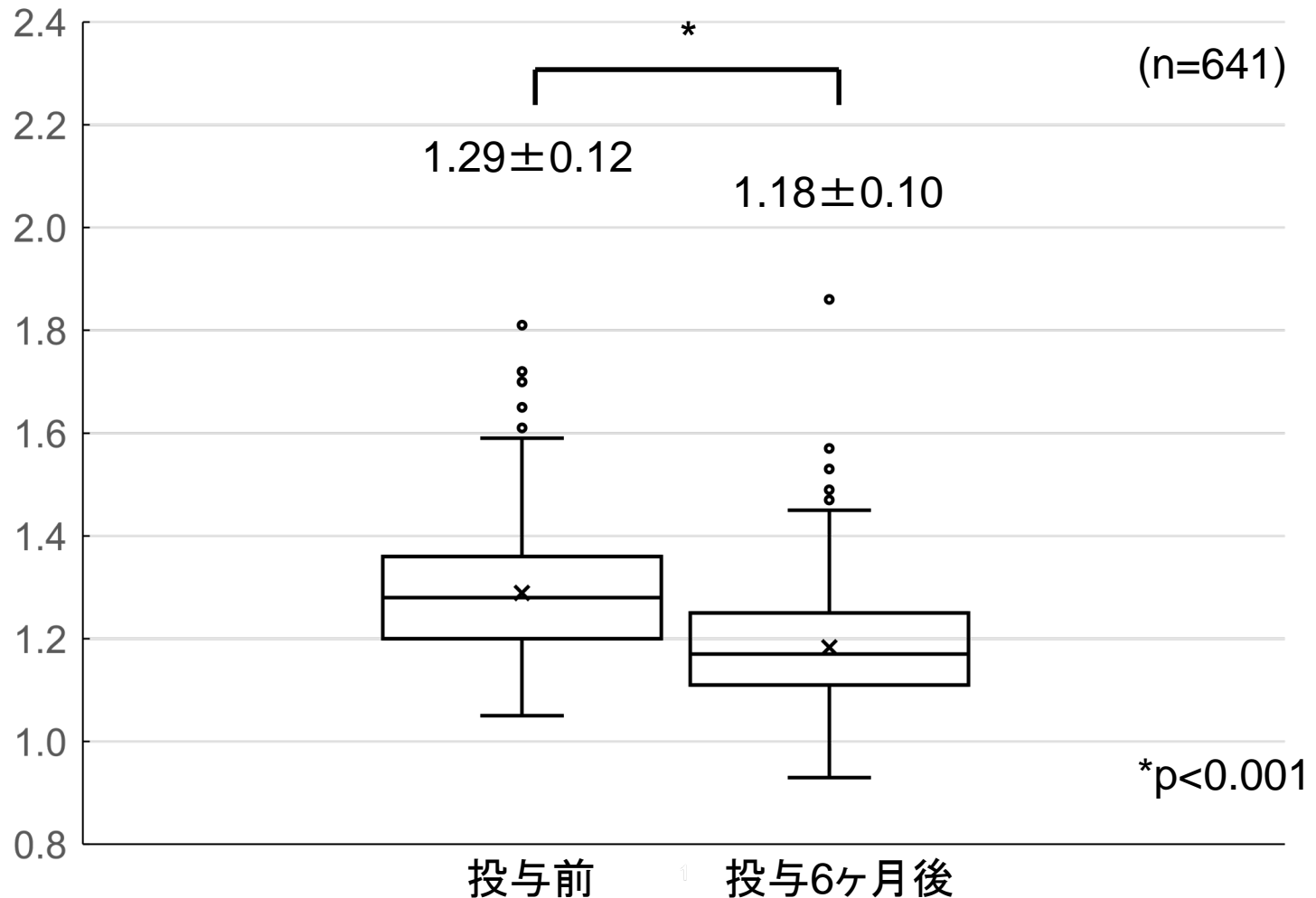


エボロクマブ
投与6ヶ月後



641個の不安定プラークのうち
602個(93.9%)において
CT値が60HU以上へ上昇

冠動脈不安定プラークの Remodeling indexの変化



代表的な1例



投与前



投与6ヶ月後

代表的な1例



投与前

投与6ヶ月後

結果のまとめ

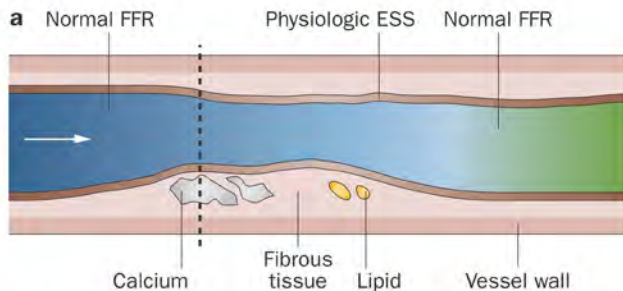
- エボロクマブ(レパーサ®)の6ヶ月間の投与により総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、Lipoprotein(a)は有意に低下し、HDLコレステロールは有意に上昇した。
- 冠動脈不安定プラークの平均CT値は 49.9 ± 10.1 から 100.7 ± 30.7 へ有意に上昇し、641個のプラークのうち602個(93.9%)において平均CT値が60HU以上へ上昇した。Remodeling indexも 1.29 ± 0.12 から 1.18 ± 0.10 へ有意に改善した。

考察

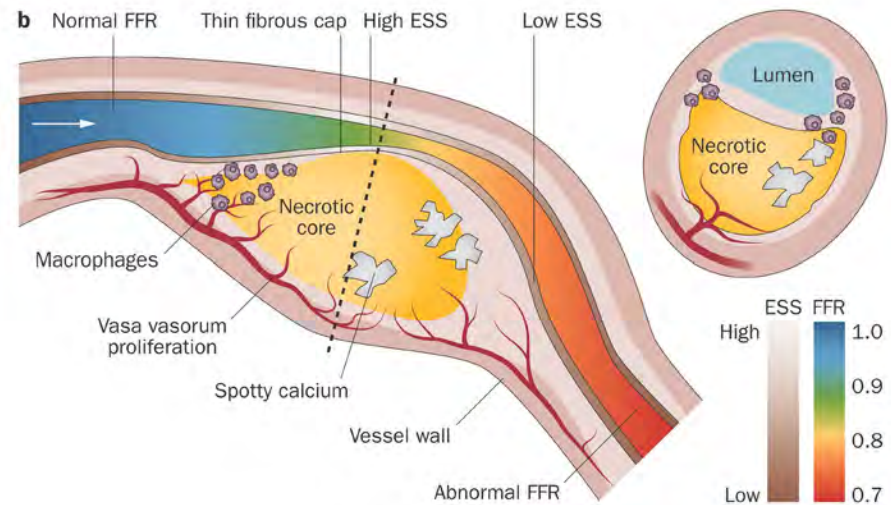
安定プラークと不安定プラーク (病態生理)

■ Nat Rev Cardiol 2014;11:390-402

安定プラーク
(stable plaque)



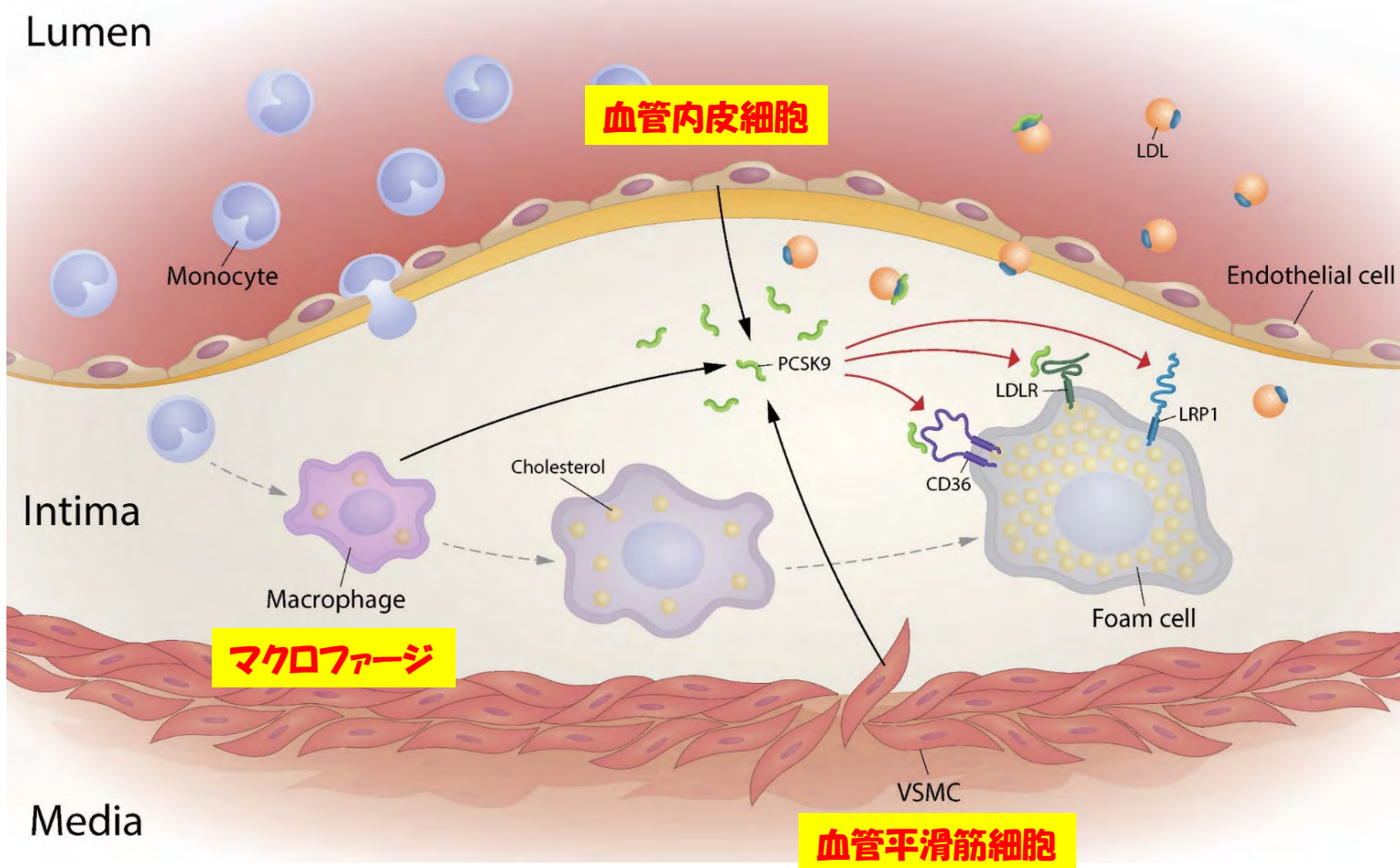
不安定プラーク
(vulnerable plaque)
(high risk plaque)



ESS; Endothelial Shear Stress
FFR; Fractional Flow Reserve

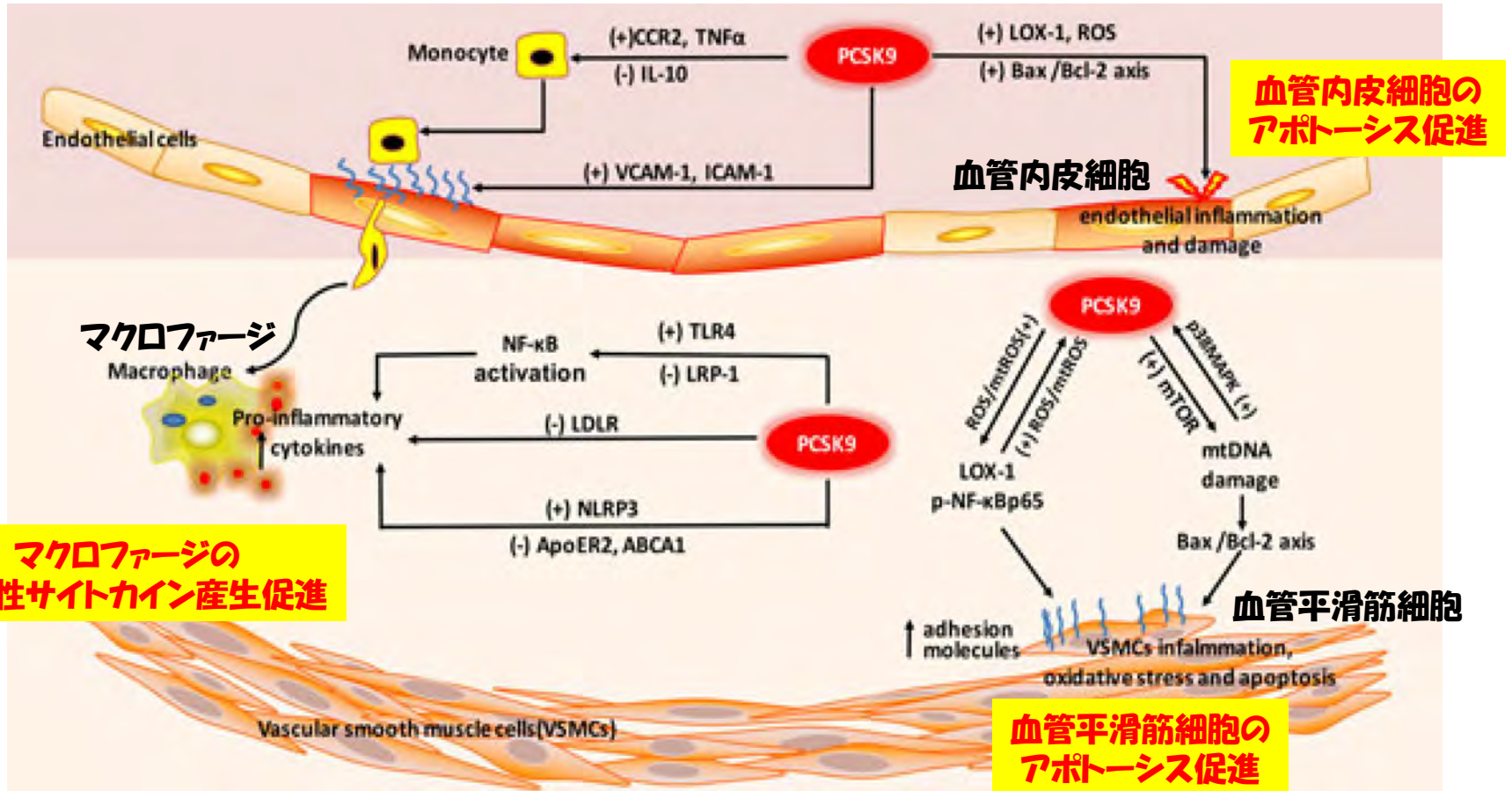
PCSK9は内皮細胞・平滑筋細胞・マクロファージで産生され動脈硬化を促進する

■ J Atheroscler Thromb 2017;24:462-472



PCSK9が動脈硬化を促進させる メカニズム

■ J Cell Physiol 2018;1-11



PCSK9は炎症性サイトカイン産生 に關与している

■ J Cell Physiol 2018;1-11

TABLE 2 Summary of the effects of PCSK9 on inflammation in vivo and in vitro

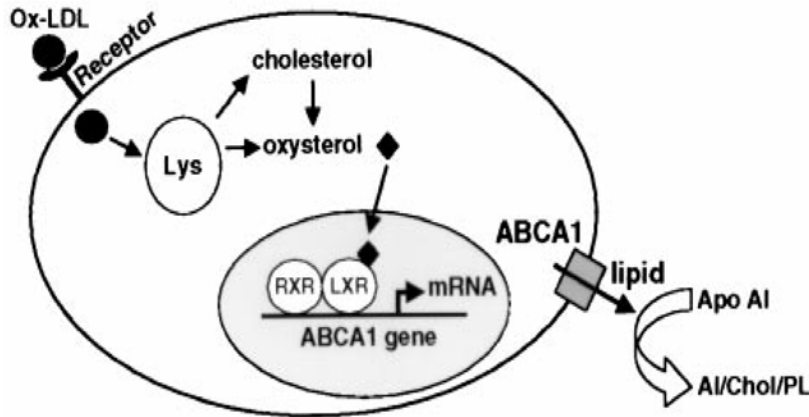
Directionality	Cell/animal model/human subjects	Inflammation changes	Reference
PCSK9 knockout	PCSK9 ^{-/-} mice with LPS administration	Decreased plasma TNF- α , IL-6, IL-10, MCP-1, and MIP-2 levels	(Walley et al., 2014)
	PCSK9 ^{-/-} mice with LPS administration	Decreased plasma IL-1 β levels	(Ding et al., 2015a, 2015b)
	PCSK9 ^{-/-} mice with CLP	Decreased plasma IL-6 and IL-10 levels Reduced lung inflammation	(Dwivedi et al., 2016)
PCSK9 knockdown	LPS-treated MPM from mPCSK9 ^{-/-} mice	Decreased TNF- α and IL-1 β mRNA expression	(Giunzioni et al., 2016)
	OxLDL-stimulated raw264.7 with LV-PCSK9 shRNA transfection	Decreased TNF- α , IL-1 β , and MCP-1 expression	(Tang et al., 2017)
PCSK9 inhibition	OxLDL-stimulated dendritic cells with siR-PCSK9 treatment	Decreased TNF- α , IL-1 β , and IL-6 production	(Liu & Frostegard, 2018)
	C57BL/6 mice with CLP treated with PCSK9-blocking antibody	Decreased plasma TNF- α , IL-6, IL-10, MCP-1, and MIP-2 levels	(Walley et al., 2014)
PCSK9 overexpression	PCSK9 Tg mice with CLP	Increased plasma IL-6 levels Increased lung and liver inflammation	(Dwivedi et al., 2016)
	LPS-stimulated MPM from hPCSK9tg/apoE ^{-/-} mice	Increased TNF- α and IL-1 β expression Reduced IL-10 and Arg1 expression	(Giunzioni et al., 2016)
	OxLDL-stimulated raw264.7 with LV-PCSK9 transfection	Increased TNF- α , IL-1 β , and MCP-1 expression	(Tang et al., 2017)
	THP-1-derived macrophages and human primary macrophages treated with human recombinant PCSK9 (hPCSK9)	Increased IL-1 β , IL-6, TNF- α , CXCL2, and MCP1 mRNA	(Ricci et al., 2018)

PCSK9の発現を抑制すると
炎症性サイトカイン減少

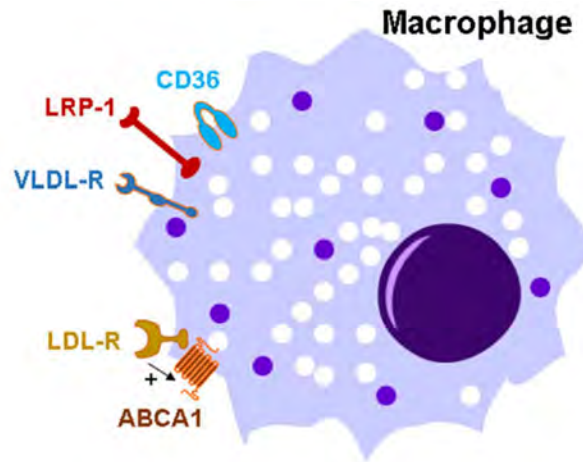
PCSK9の発現を亢進すると
炎症性サイトカイン増加

PCSK9はABCA transporterを抑制しマクロファージからのLDL-Cの排泄を低下させる

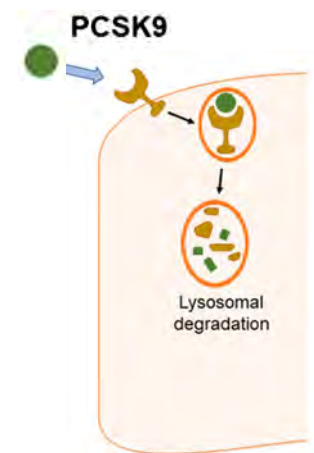
■ Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:12097 ■ Curr Atheroscler Rep 2018;20:20



**ABCA transporterは
コレステロールを排泄する**



**LDL受容体は
ABCA transporterを
活性化させる**

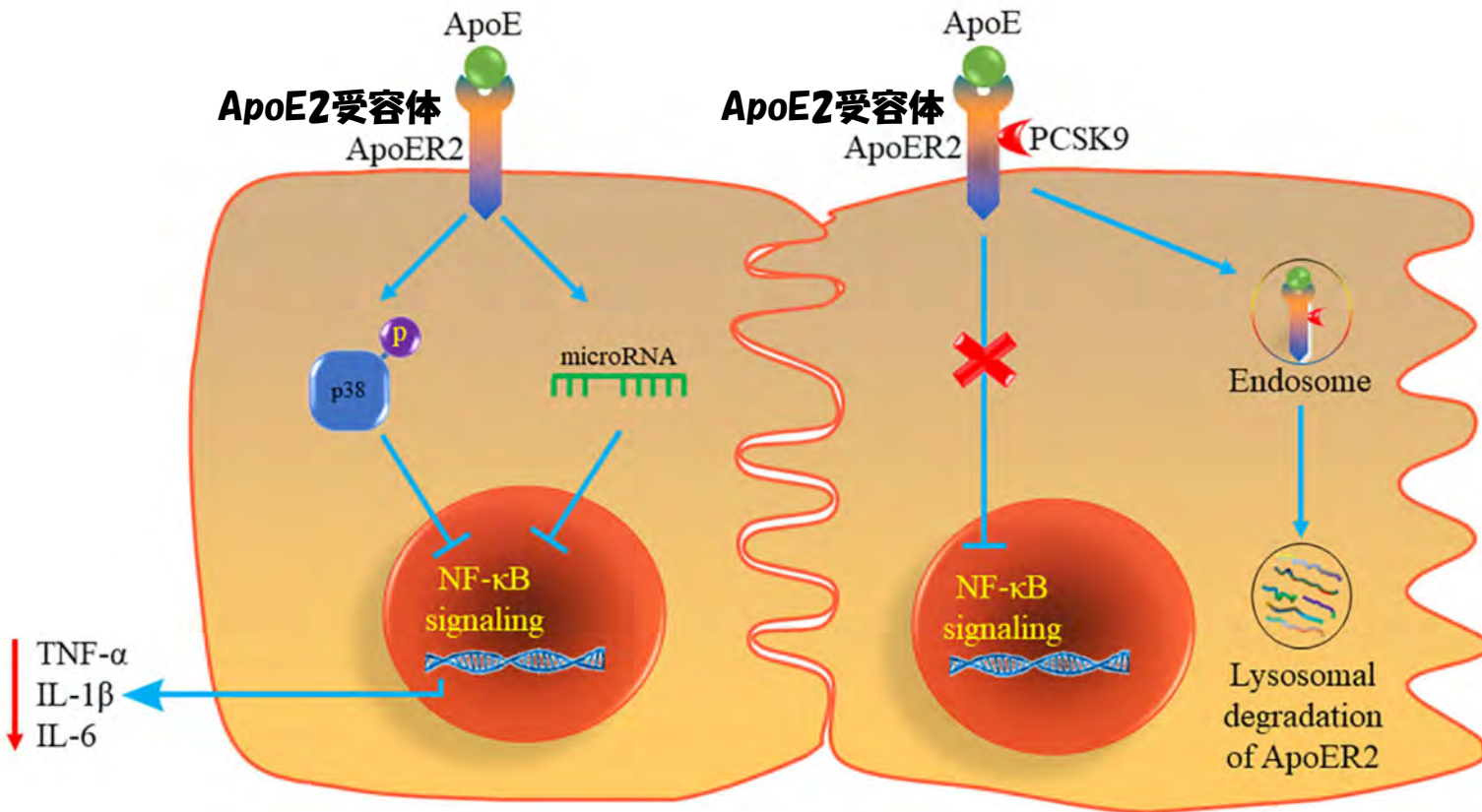


**PCSK9は
LDL受容体の
分解を促進する**

PCSK9↑ ➡ LDL受容体↓ ➡ ABCA transporter↓ ➡ LDL-C排泄↓

PCSK9はApoE受容体による抗炎症作用を弱める

■ Clin Chim Acta 2018;483:192-196



**ApoE受容体はNF-κβを抑制し
炎症性サイトカイン産生を減らす**

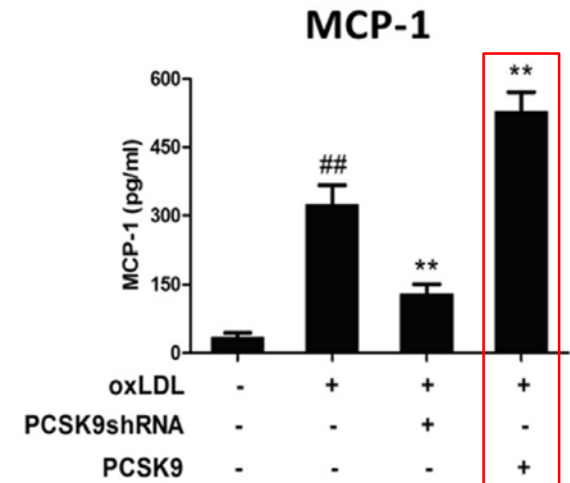
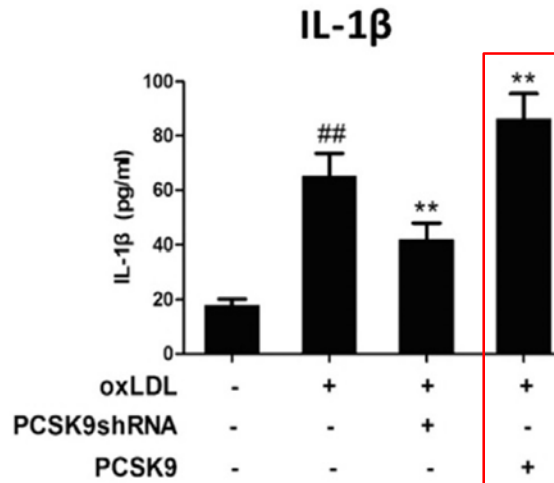
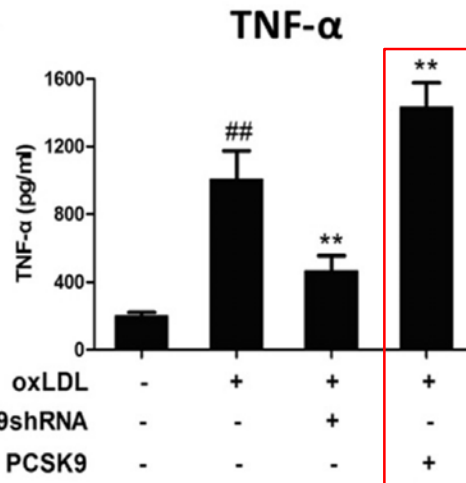
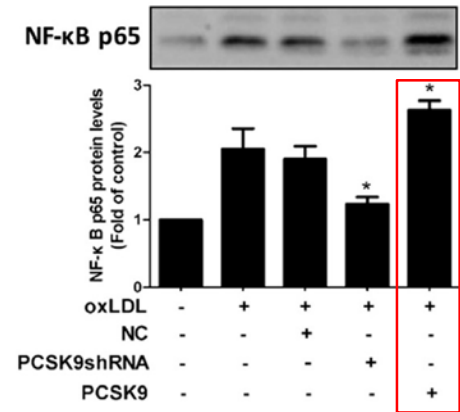
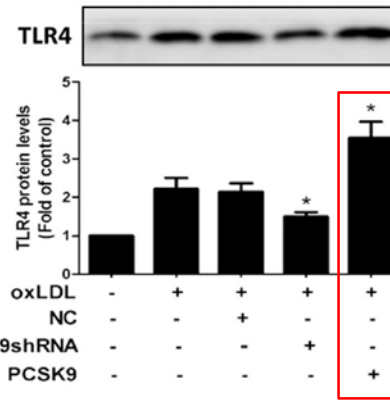
**PCSK9はApoE受容体の分解を促進し
炎症性サイトカイン産生を増やす**

PCSK9はTLR4・NK- κ B系を介して炎症性サイトカイン産生を増加させる

■ Atherosclerosis 2017;262:113-122



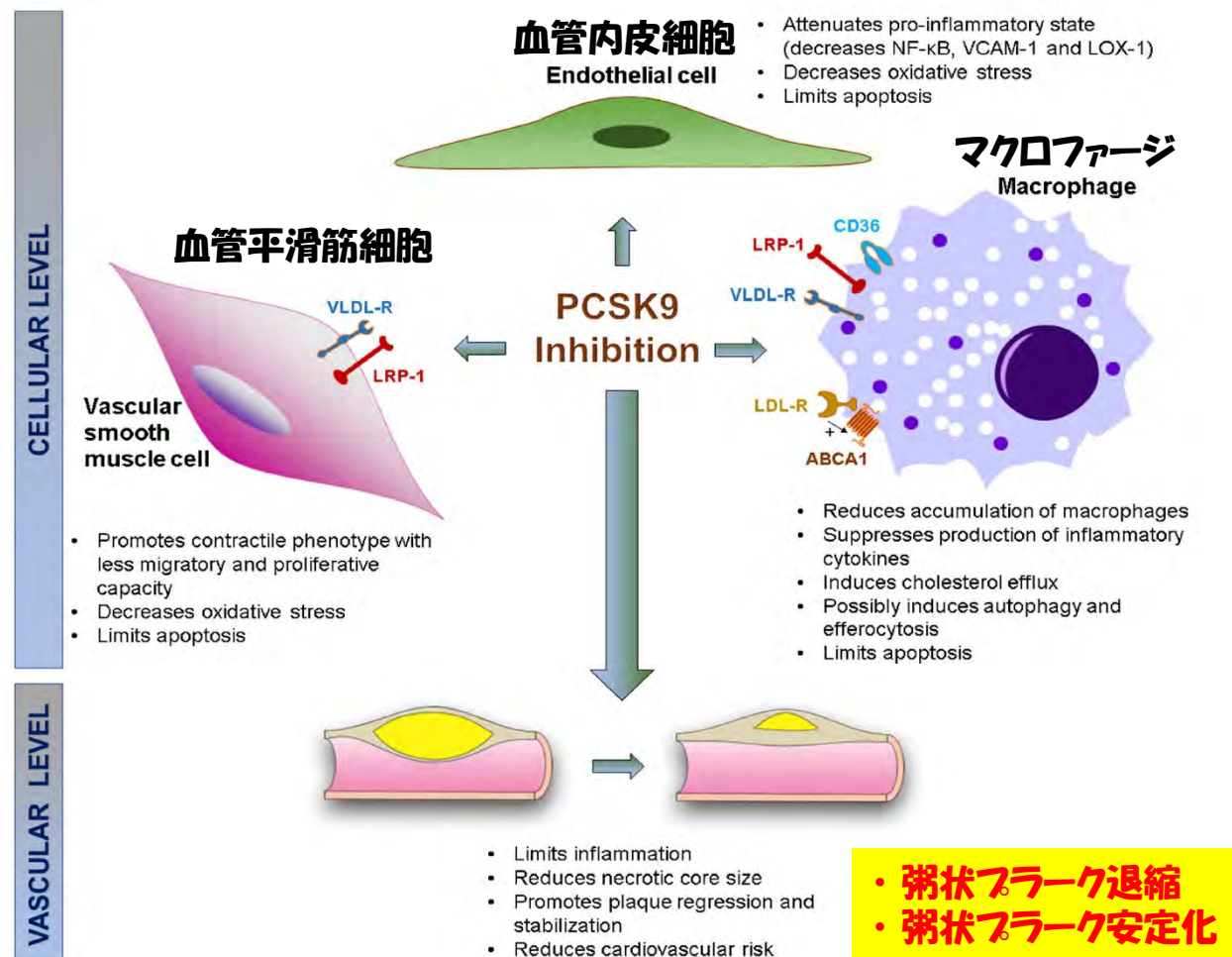
酸化LDL
コントロール
干渉RNA
PCSK9



酸化LDL
干渉RNA
PCSK9

PCSK9阻害薬は内皮細胞・平滑筋細胞・マクロファージに作用し動脈硬化を改善する

■ Curr Atheroscler Rep 2018;20:20



PCSK9阻害薬は2つの機序で動脈硬化を抑制する

■ Curr Atheroscler Rep 2018;20:20



スタチン

Extracellular
PCSK9 inhibition
at vascular level
(e.g. Monoclonal antibodies)



PCSK9阻害薬

Statins

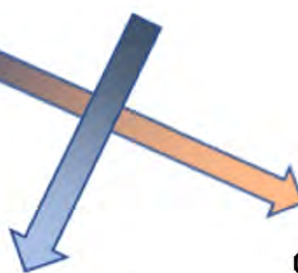


LDL-C lowering
LDL低下効果



Cardiovascular Risk Reduction

(e.g. Monoclonal antibodies)



Other anti-atherosclerotic
(pleiotropic) effect
多面的効果



ロスバスタチンは冠動脈不安定プラークを安定化させる

■ Circ J 2011;75:2621-2627 奈良医科大学

責任病変以外にCT値<50HUの不安定プラークを有する急性冠症候群11名
前向き介入単一群試験 6ヶ月間

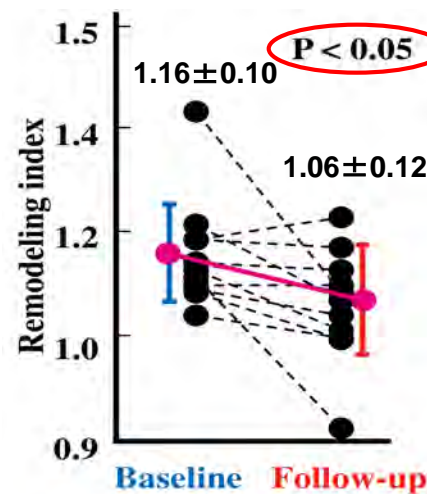
LDL<80mg/dLを目標にクレストールを投与

冠動脈CT血管造影を用いて治療前後の不安定プラークの性状を評価

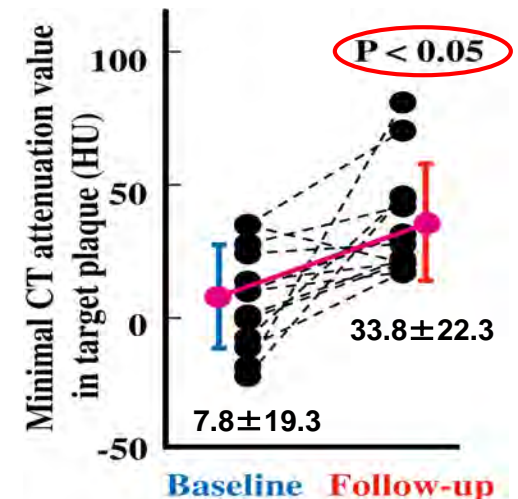
Table 1. Baseline Clinical Characteristics (n=11)

Age (years)	65.6±6.0
Male	9 (81.8)
BMI	23.9±4.1
Risk factors (n)	
Diabetes mellitus	3 (27.3)
Hypertension	6 (54.5)
Dyslipidemia	11 (100)
Smoking	6 (54.5)
Obesity	3 (27.3)
Heart rate at time of DSCT (beats/min)	67.9±7.6
Total contrast media (ml)	71.8±6.0
Location of LRPCs (n=13)	13個の不安定プラーク
LAD	7
LCX	3
RCA	3

Remodeling index



プラークの最小CT値



結語

- エボロクマブ(レパーサ[®])は冠動脈不安定プラークを安定化および退縮させることが示された。
- エボロクマブの長期的な効果に関して今後も検討を継続していきたい。

謝辞

- 今回の発表にあたり、以下の方々のご指導・ご支援・ご協力に深く謝意を表します。
- JMAP代表理事 平井 愛山 先生
- 千葉県循環器病センター 外来クラークの皆様
- 千葉県循環器病センター 外来看護師の皆様
- 千葉県循環器病センター 放射線技師師の皆様