

# 日本慢性疾患重症化予防学会 第6回 年次学術集会

## 急性冠症候群（ACS）の発症阻止をめざす新たな取り組み

### 地域連携を基盤とする冠動脈疾患の重症化予防 不安定プラークを中心に



すながわ内科クリニック  
神谷乗史

2020年2月16日（日）兵庫医科大学 平成記念会館

日本慢性疾患重症化予防学会 第6回 年次学術集会

シンポジウム④急性冠症候群（ACS）の発症阻止をめざす新たな取り組み

# ③地域連携を基盤とする冠動脈疾患 の重症化予防 ～不安定プラークを中心に～



すながわ内科クリニック  
神谷 乗史

# 急性冠症候群 (ACS) と不安定プラーク： 疾患概念と治療戦略の変遷

1980年

2020年

Lesion Focused

Patient Centered

PCIによる  
高度狭窄病変の治療

OMTによる  
不安定プラークの退縮安定化

stenosis as focus  
of detection  
treatment

Myocardial  
ischemia as focus  
of detection  
and treatment

Vulnerable  
patient  
concept

burden as main  
determinant of  
adverse outcome

1980

2020

心カテ・IVUS

CCTA

Vulnerable  
plaque  
concept

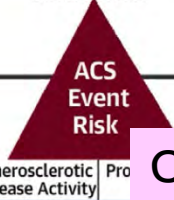
Inflammation as  
a key factor for  
disease activity  
and risk

Lesion specific,  
FFR driven  
treatment

Risk of Myocardial  
Infarction of CV Death



Atherosclerotic  
Disease Burden



Prothrombotic milieu  
atheroma burden and  
disease activity as  
triangle of ACS risk

Coronary  
Revascularization

薬物療法

Early Detection  
and Prevention

1897年

1987年

1990年

2005年

2007年

2014年

2016年

バイアスピリン

スタチン

EPA

GLP-1受容体  
作動薬

エゼチミブ

SGLT2  
阻害薬

抗PCSK9  
抗体製剤

VA-main  
JAMIS

4S JUPITER  
TST

REDUCE IT  
EVAPORATE

LEADER SUSTEIN-6  
REWIND

IMPROVE-IT

EMPA-REG  
OUTCOME  
DAPA-HF

ODYSSEY  
OUTCOME

# 目 的

病診連携とおきなわ津梁<sup>しんりょう</sup>ネットワークを基盤に  
無症候性冠動脈疾患の重症化予防を  
地域ぐるみで実践遂行するため、  
**急性冠症候群の原因病変である**  
**冠動脈不安定プラークの早期診断と治療介入を**  
地域の医療機関が連携協働してすすめている  
最新の取り組みを紹介する。

# 冠動脈不安定プラークの早期診断の確立に向けて

1. 無症候であり、心電図などでは異常所見がないため、当院では、サロゲート指標として、**頸動脈エコーのプラーク（最大肥厚度 $\geq 1.5\text{mm}$ ）**を用いている。
2. 大部分の頸動脈プラークは、スタチンを用いた**積極的脂質低下療法（LDL-C $\leq 70\text{mg/dl}$ ）**で退縮するが、一部の患者では、積極的脂質低下療法にも関わらずプラークが進展する。
3. この**積極的脂質低下療法に抵抗性の患者（スタチンパラドックス）**に注目して、冠動脈不安定プラークの早期診断法の確立を目指した。

# 冠動脈CT造影検査 病診連携の流れ



# 紹介対象

## 1. 選択基準

- ① **コホート (A)** : スタチンパラドックスのため不安定プラークが進展  
積極的脂質低下療法 (LDL-C < 70mg/dl) をしているにも関わらず  
maxIMTが、0.2mm/年以上増大した患者
- ② **コホート (B)** : 積極的脂質低下療法不徹底のため不安定プラークが  
進展、IMT  $\geq$  1.5mmの患者

## 2. 除外基準

1. 年齢によらずADLに制限のある者
2. 腎機能 (eGFR < 45)
3. 認知症のある者
4. IMTの経年的増大はないが、maxIMTが2.0以上の患者131名中  
LDL  $\leq$  99の患者を優先
5. 連携係は抽出患者の次回当院予約日を確認し、予約枠へ「冠動脈CT候補者」と記載

# 当院における冠動脈CT造影検査前紹介手順①

## 1. 担当医から患者説明文を用いて説明・同意取得

### ①カルテ記載

診断名: 「冠動脈硬化性心疾患疑い」 「冠動脈ステント留置後再狭窄疑い」

※心電図は必須

→カルテに心電図変化・胸部症状の有無と冠動脈疾患リスクを明記。

冠動脈疾患リスク例: 胸痛発作（違和感でも可）の有無、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、家族歴等。

### ②紹介状発行（定型文参照）

### ③ビグアナイド休薬指示（当日休止、検査後2日間休薬）

### ④インスリン使用者は朝のインスリンは休止、検査後食後に打つ指示

例: 持効型は検査後の食後に通常量、超速効型は半分量打つ

経口薬使用者は検査後昼食後に服用（ $\alpha$  GIは昼食直前）

### ⑤降圧薬、心臓病薬は通常通り服用へ



# 当院における冠動脈CT造影検査前紹介手順②

## 2. 看護師または臨床検査技師による問診・説明

- ① 服薬状況とビグアニドの休薬の要・不要の確認
- ② ヨードアレルギー歴の有無
- ③ 普段の脈拍数（80以上か未満か）
- ④ 中頭病院の「冠動脈造影検査を受けられる方へ」を患者と読み合わせする。

## 3. 連携係による予約の取得

- ① 中頭病院連携室へ連絡し、予約日と検査時間を決定後、患者さんへ文書にて説明
- ② 「冠動脈造影検査を受けられる方へ」を読むよう説明
- ③ 検査当日は、中頭病院受診時に指示を受けるよう説明

# 当院におけるスタチン治療

## 目標LDL-C $\leq$ 70

1. ストロングスタチンを最高量まで使用する  
例：ロスバスタチン2.5mg～10mgまで使用（参考：6%ルール）  
但し、常用量で70未満達成あれば増量必要なし。
2. ストロングスタチン常用量～最高量+ゼチーア併用
3. アトーゼットLD/HD使用
4. ストロングスタチン常用量～最高量+ロレルコ2T/2併
5. （スタチンパラドックスの場合のみ）  
プラバスタチン10～最高量+ロレルコ2T/2併用

### 頸動脈エコーの施行頻度

- ✓ 12か月に1回を原則
- ✓ 肥厚進展の速度が早いか高度肥厚（2.5mm以上）の場合、6か月に1回も考慮

# 冠動脈造影CT検査終了後の流れ

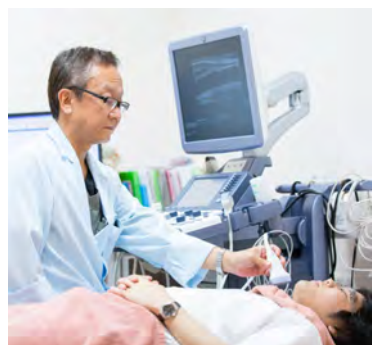
1. 中頭病院では、**キー画像を「津梁ネットワーク」上へアップロードする。**  
返書（読影所見）のPDF化とネット上へのアップロードは準備中。
2. **読影結果に基づき、当院でPCSK9抗体製剤投与者を決定する。**  
投与対象者では**投与前に、血中PCSK9を測定する。**
3. 治療薬は、**レパーサオートミニドーザ（月1回）投与を原則とする。**
4. **投与効果（maxIMT、プラークCT値、陽性リモデリング率）の評価を6か月間投与後、頸動脈エコーおよび冠動脈造影CTで行なう。**  
**効果十分な場合は、抗PCSK9抗体製剤の投与は終了し、内服薬（検討中）に変更する。**  
**効果不十分な場合は、さらに6ヶ月間投与し、同様に評価する。**
5. **抗PCSK9抗体製剤投与終了後、3ヶ月の時点で血中PCSK9を測定し、6ヶ月の時点で頸動脈エコー、12ヶ月の時点で冠動脈造影CTで評価を行う。**

# 病診連携とおきなわ津梁ネットワークを基盤にした 無症候性冠動脈疾患の重症化予防の取り組み

すながわ内科クリニック



定期的頸動脈エコー検査  
スタチンパドックス検出

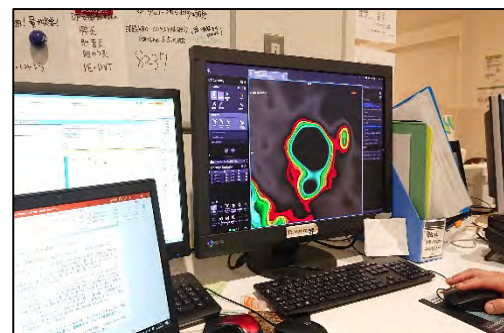


プラーク安定化療法(内服・注射)

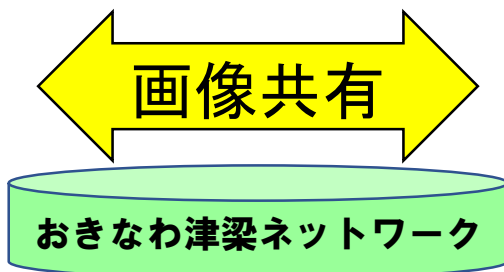
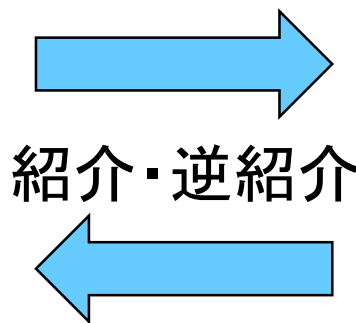
中頭病院



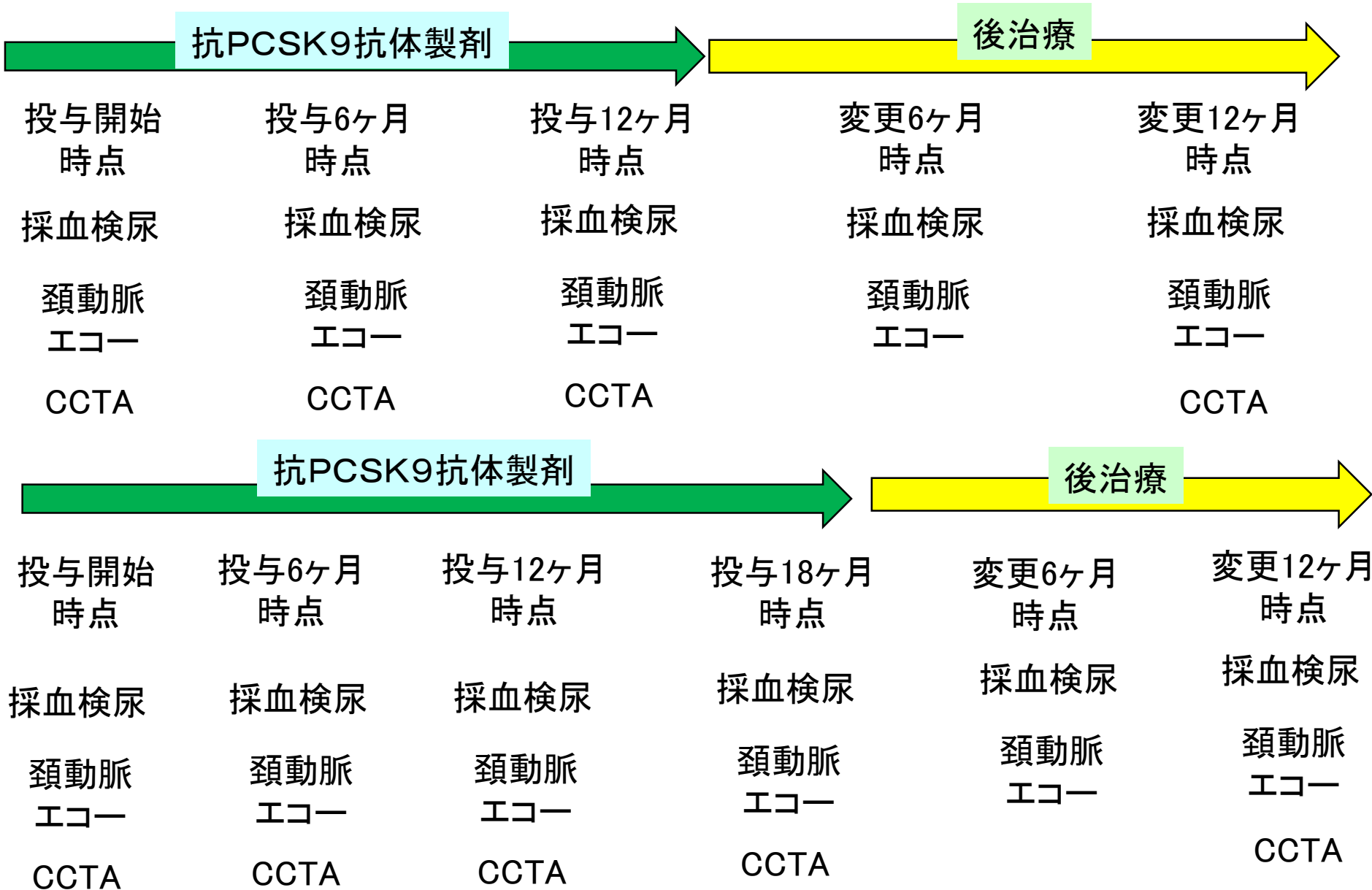
冠動脈CTアンギオ・CAG(FFR)  
プラークカラーマッピング



高度狭窄病変のPCI療法



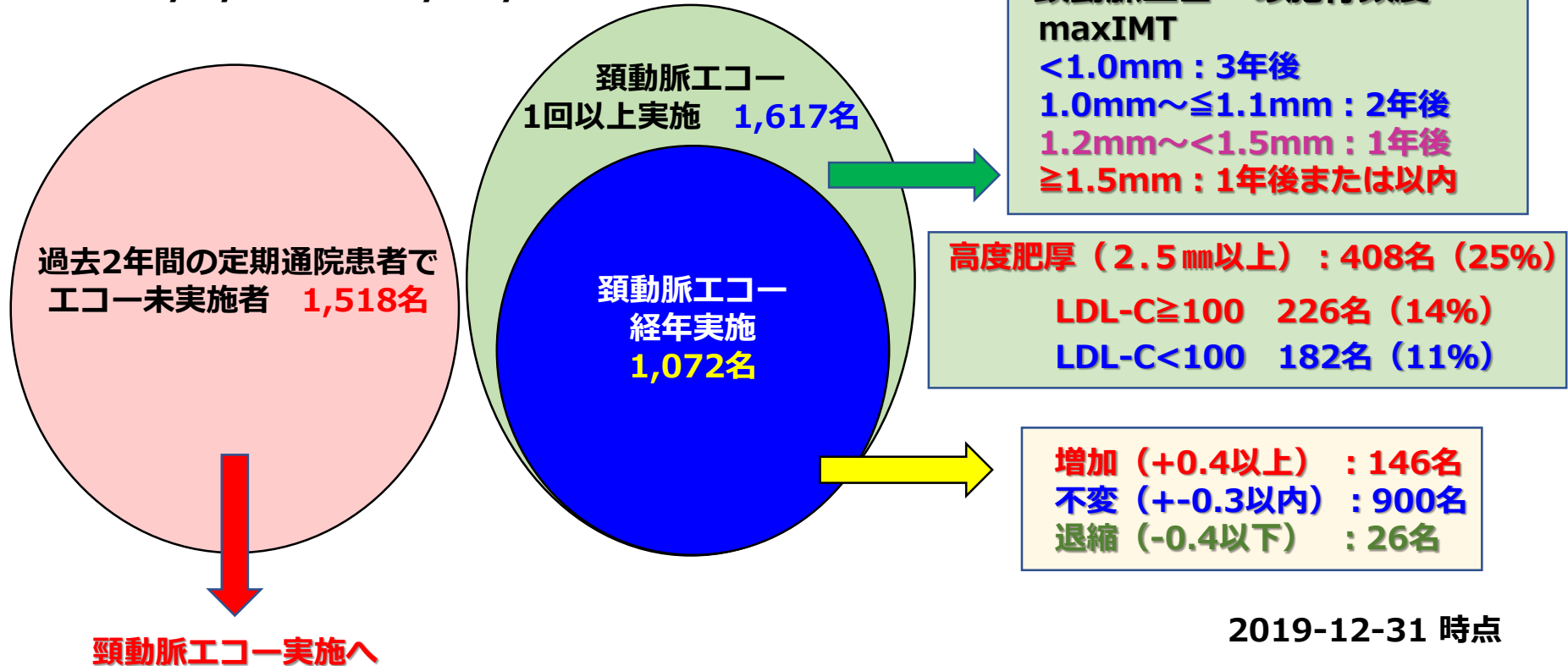
# 抗PCSK9抗体製剤投与による不安定プラークの退縮・安定化と後治療の経過表



# 不安定プラーク早期診断のための 頸動脈エコー実施状況（2019年）

対象： 当院 LDL-C計測者 **3,135名**

(2017/1/1~2019/12/31)



糖尿病合併症管理に疾病管理MAPを導入し  
半年ごとに積極的脂質低下療法の導入効果を評価

# おきなわ津梁を基盤にした冠動脈疾患重症化予防：第一陣症例一覧

登録No.	CCTA撮影日(1回目)	不安定プラークの病変部位	不安定プラークの程度: 内皮直下の脂質コアの有無	内皮直下の脂質コアの部位	撮影時点のスタチン	スタチン	EPA/AA(前)	CCTA時エパデール	エパデール開始時点	EPA/AA(後)	PCI歴	OMT PCSK9抗体
1	1月26日	RCAの#2とLADの#6、#7、LCXの#11	なし		あり	あり	0.19	なし	なし		なし	なし
2	2月2日	RCAの#2と#3、LADの#7	なし		あり	あり	0.29	なし	2019/2/1		なし	あり
3	3月9日	RCA#1	あり	RCA#1	あり	あり	0.65	あり	2017/12/1	0.65	なし	なし
4	2月20日	RCA#1	あり	RCA#1	あり	あり	1.12	あり	前医から		なし	あり
5	4月3日	RCAの#1と#2、LADの#7	あり	LADの#7	なし	なし	0.18	なし	なし		なし	なし
6	4月19日	LADの#7	なし		あり	あり	0.12	あり	2018/9/1	1.54	なし	なし
7	6月19日	不安定プラークなし	なし		あり	あり	0.14	なし	2019/12/1		なし	なし
8	7月5日	RCAの#2、LADの#7	なし		あり	あり	2月	なし	なし		なし	なし
9	7月29日	RCAの#2、LADの#7	あり(予)	LADの#7	あり	あり	0.42	なし	なし		なし	なし
10	8月5日	RCA#2とLMT	なし		あり	あり	0.08	なし	2019/10/		なし	なし
11	8月2日	LAD/LCX分岐部、LADの#6	あり(予)	LAD/LCX分岐部	あり	あり	0.12	なし	2020/1/15		なし	なし
12	8月9日	不安定プラークなし	なし		あり	あり	0.19	なし	2020/1/14		なし	なし
13	8月19日	LADの#7、LCXの#11	なし		あり	あり	欠損	なし	なし		なし	なし
14	8月22日	RCAの#2、LADの#6、LCXの#11	なし		あり	あり	0.13	なし	2019/9/20		なし	なし
15	8月29日	RCAの#1と#3	あり	RCAの#3	なし	なし	0.13	なし	2019/10/		あり	なし
16	8月16日	LADの#6	あり	LADの#6	なし	なし	0.14	なし	2019/7/20	0.67	なし	あり
17	9月2日	RCAの#2と#3、LADの#6、LCXの#11	あり	LAD/LCX分岐部	あり	あり	0.1	なし	2019/10/		なし	なし
18	9月11日	RCAの#3、LADの#7、LCXの	あり(予)	RCAの#3	あり	あり	0.1	なし	なし		なし	なし
19	10月2日	RCAの#2と#3、LADの#7	あり(予)	LADの#7	なし	なし	0.49	あり	2013/8/1	0.49	なし	なし
20	9月2日	RCAの#3とLMT	あり(予)	LMT	あり	あり	0.09	なし	なし		なし	なし
21	10月1日	RCAの#2と#3	なし		あり	あり	0.09	なし	2019/9/1		なし	なし

# 今後の治療方針

1. 至適薬物療法（OMT）として、**EPA製剤、プロブコール、エゼチミブの内服治療に加えてPCSK9抗体製剤投与継続。**
2. **6ヶ月毎に、頸動脈エコー検査および冠動脈CTアンギオで、頸動脈および冠動脈プラークの評価を行う。**
3. **冠動脈の不安定プラークの退縮と安定化が得られた時点で、PCSK9抗体製剤の投与は終了する。**



# 症例 58歳 男性

#1: 頸動脈プラークを伴う脂質異常症

#2: 狭心症

【現病歴】2014年3月4日当院初診 身長165.8cm 体重65.9kg (BMI24.0) TC199 HDL-C30 LDL-C 130 TG196、喫煙あり  
頰椎症によるリハビリ中に胸痛発作あり、近位循環器内科を受診。  
CAGで#7に95%の狭窄病変指摘され、ステント留置を実施。  
1年後のフォローアップ冠動脈CT検査で、異常指摘されず、それ以降の評価を受けていなかった。

2018年12月25日 頸動脈プラーク R2.1mm/L1.4mm のため2019年7月29日に再評価したところ、頸動脈プラーク R2.4mm/L2.4mm のため2019年9月2日冠動脈CT施行、LMTのLAD/LCX分岐部にハイリスク不安定プラークあり、RCAの#2, #3LADの#6および#7にRed in Yellow Sign 形成の初期病変を持つ不安定プラークあり。スタチンパラドックスの可能性を指摘。

# 内服薬

## 1. スタチン

LDL-Cを見ながら、

ピタバスタチン2mg⇒ロスバスタチン5mgに  
増量、その後ロスゼットHDへ変更

2. ベザフィブラートSR 200mg

3. プラビックス 75mg

4. ロレルコ 500mg (2019.2/5追加)

5. エパデール 1800mg (2019.10/25追加)

# 経過

## ✓LDL-C

**134→129→**＜積極的脂質低下療法導入＞  
**115→102→92→104→85→94→76**

## ✓体重

60kgを目標に指導し最近は59.6～60.3kgと安定

## ✓喫煙

以前から禁煙外来を受診するが、完全にはできない

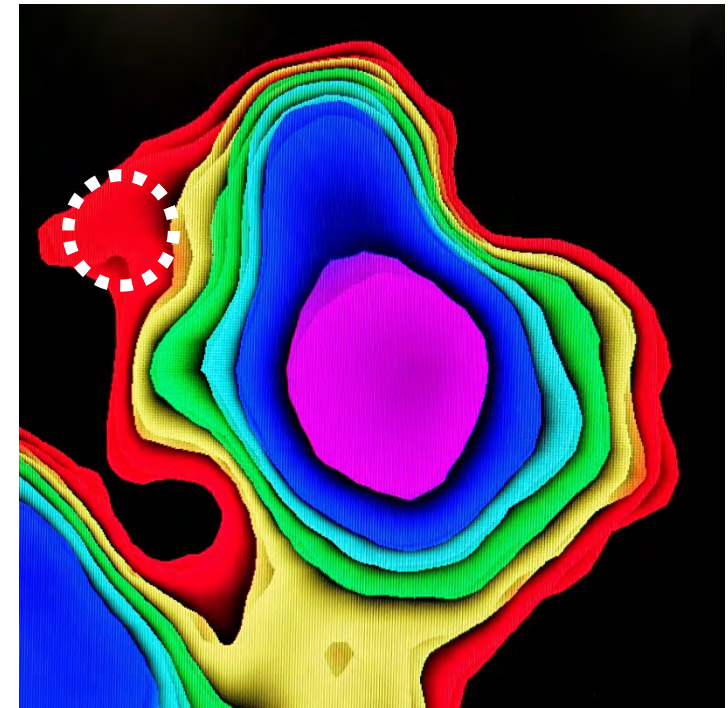
## ✓頸動脈プラーク（2019年7月27日）

**R2.4mm/L2.4mm** と**両側頸動脈プラークの増大**

## ✓冠動脈CT（2019年9月2日）では、LMTのLAD/LCX分岐部にハイリスク不安定プラークあり、RCAの#2、#3LADの#6および#7にRed in Yellow Sign 形成の初期病変を持つ不安定プラークを指摘

撮影日 2019-09-02 読影日 2019-11-08

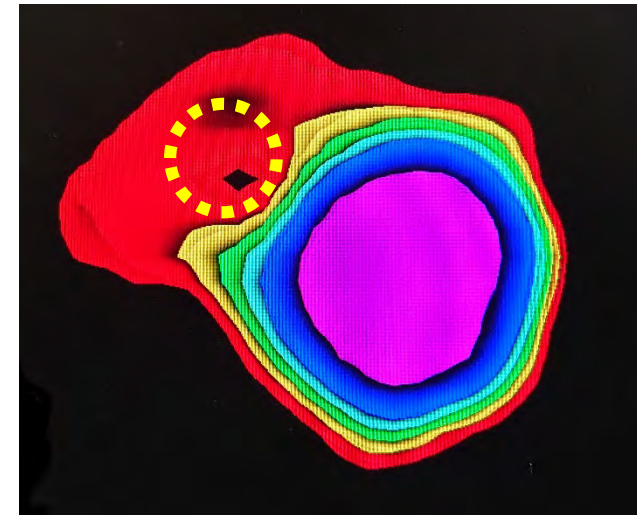
## RCA #2



RCA : 起始部から25.1mmの#2に不安定プラークあり、2019-09-02では、大ROI (3.15mm<sup>2</sup>) でRI : (6.7/4.4) で、CT値 (平均値 : 38、最小値 : -5、最大値 ; 110、SD : 32) で、**小ROIのCT値 (平均値 : 12、最小値 : 1、最大値 ; 26、SD : 7) で管腔内CT値 (平均値 : 375、最小値 : 350、最大値 ; 397、SD : 15) で、Red in Yellow Sign 形成は見られないが、プラーク安定化療法が不可欠な病変である。**

撮影日 2019-09-02 読影日 2019-11-08

## RCA #3



始部から52.3mmの#3に不安定プラークあり、2019-09-02では、大ROI (3.91mm<sup>2</sup>) でRI: (5.8/4.5) で、CT値 (平均値: 14、最小値: -53、最大値; 110、SD: 25) で、**小ROIのCT値 (平均値: 12、最小値: 2、最大値; 22、SD: 5) で管腔内CT値 (平均値: 376、最小値: 362、最大値; 385、SD: 7) で、Red in Yellow Sign 形成の初期病変で、プラーク安定化療法が不可欠な病変である。**

# すながわ内科クリニック→中頭病院 CCTA レポート

撮影日 2019-09-02 読影日 2019-11-08

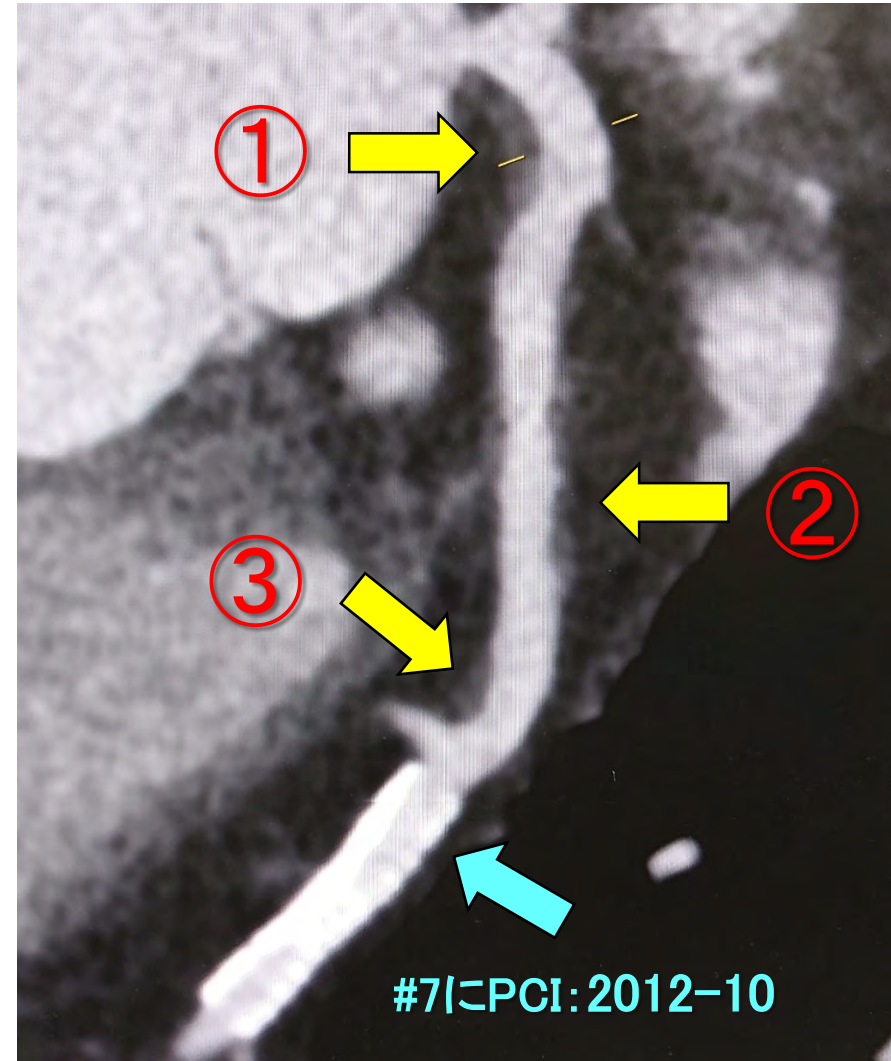
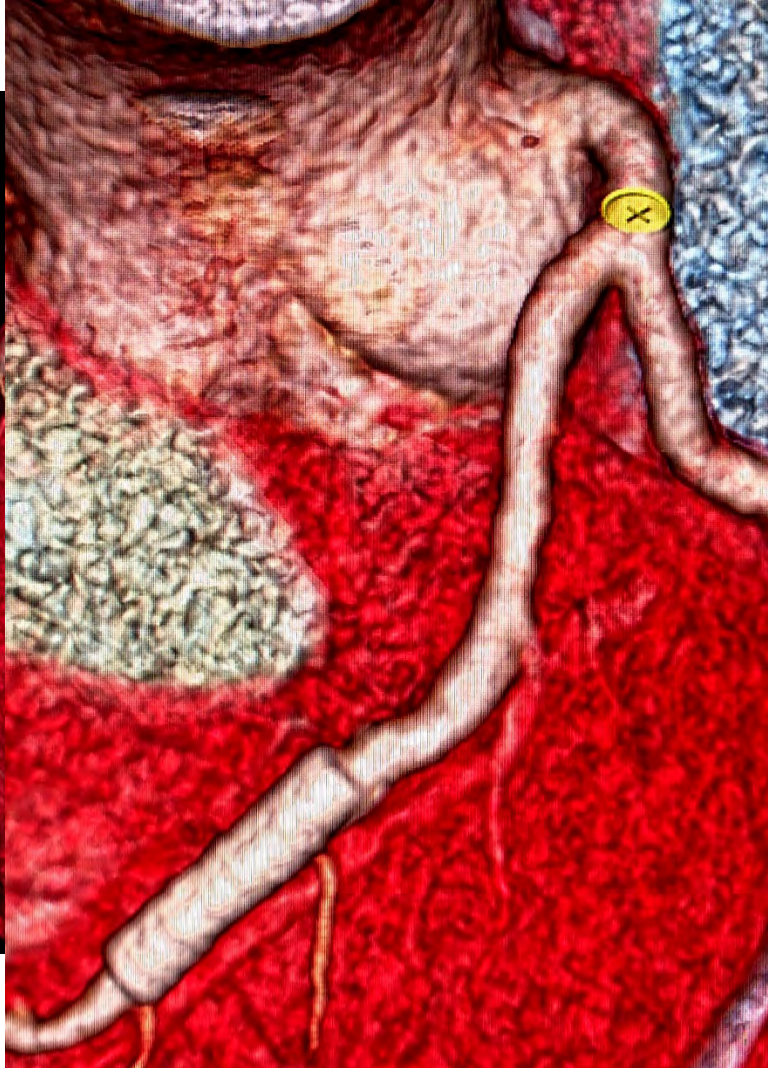
LMT



# すながわ内科クリニック→中頭病院 CCTA レポート

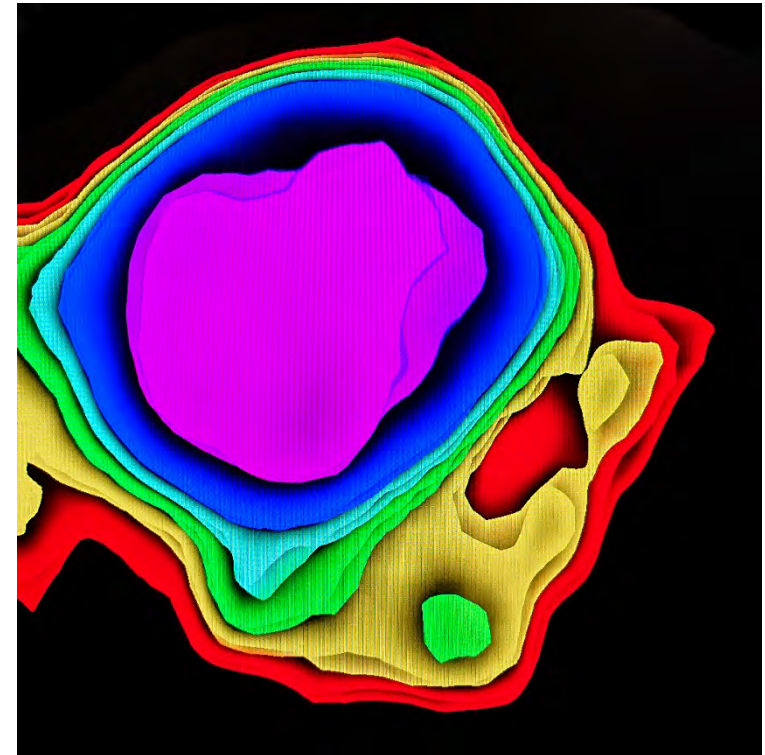
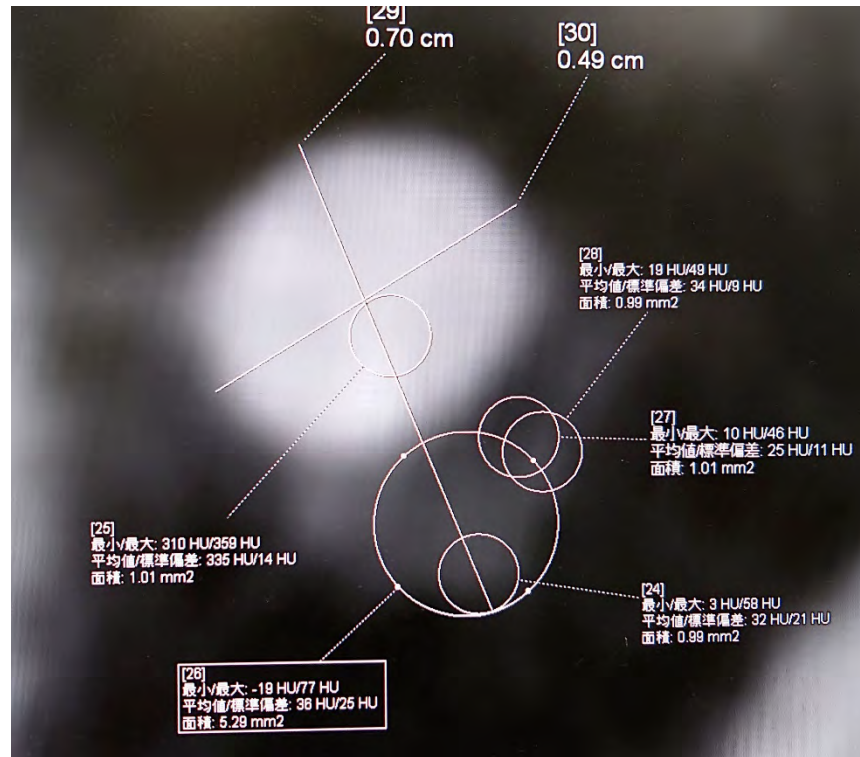
撮影日 2019-09-02 読影日 2019-11-08

LMT



撮影日 2019-09-02 読影日 2019-11-08

LMT

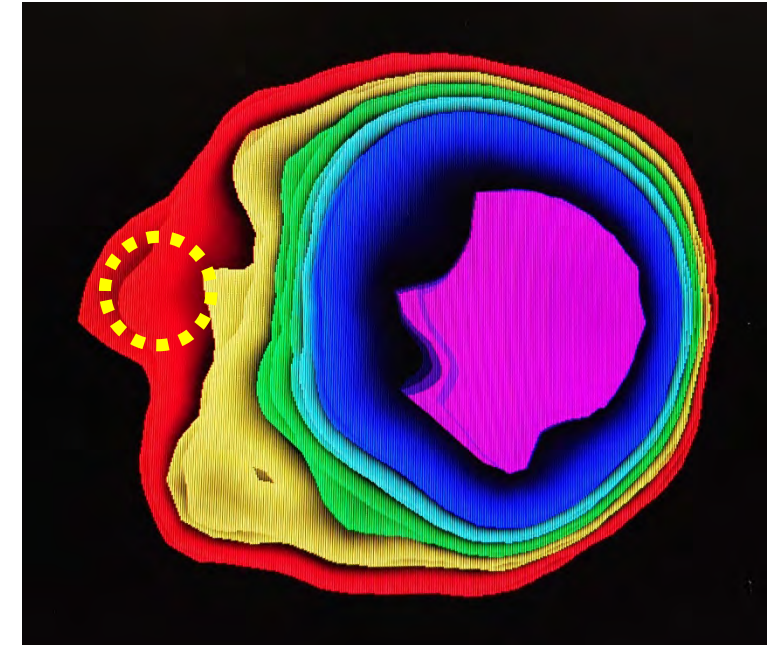
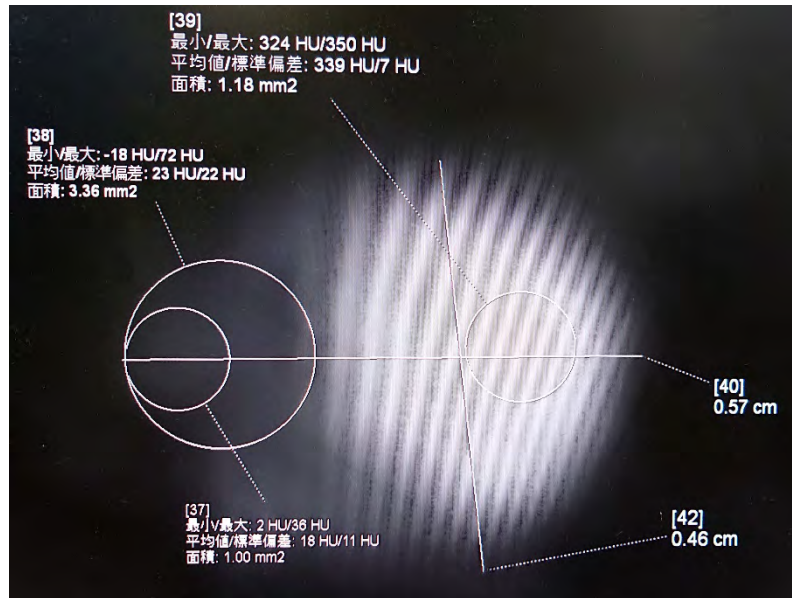


起始部から10.6mmのLAD・LCX分岐部の直前に明らかな狭窄病変を伴わず**陽性リモデリング**をともなう**比較的大きな不安定プラーク**を認める。2019-09-02では、大ROI (5.29mm<sup>2</sup>) でRI: 1.43 (7.0/4.9) で、CT値 (平均値: 36、最小値: -19、最大値: 77、SD: 25) で、**小ROIのCT値 (平均値: 32、最小値: 3、最大値: 58、SD: 21) で、プラーク内にRed in Yellow Signを認め、その部位のCT値 (平均値: 25、最小値: 10、最大値: 46、SD: 11) で、管腔内CT値 (平均値: 335、最小値: 310、最大値: 359、SD: 14) であり、抗PCSK9抗体製剤を用いた**プラーク安定化療法が不可欠なハイリスク病変**である。**



撮影日 2019-09-02  
読影日 2019-11-08

## LAD # 6 (遠位)



**LAD\_2**: LMTの起始部から26.3mmの#6に陽性リモデリングを伴うやや長めの不安定プラークを認める。2019-09-02では、大ROI (2.44mm<sup>2</sup>)でRI: (5.9/5.2)で、CT値 (平均値: 72、最小値: 0、最大値: 120、SD: 40)で、**小ROIのCT値 (平均値: 45、最小値: 0、最大値: 105、SD: 35)**で管腔内CT値 (平均値: 349、最小値: 326、最大値: 362、SD: 11)で、起始部から48.3mmの#7に陽性リモデリングを伴う不安定プラークを認める。2019-09-02では、大ROI (3.36mm<sup>2</sup>)でRI: (5.7/4.6)で、CT値 (平均値: 23、最小値: -18、最大値: 72、SD: 22)で、**小ROIのCT値 (平均値: 18、最小値: 2、最大値: 36、SD: 11)**で、**Red in Yellow Sign**形成の初期病変で、管腔内CT値 (平均値: 339、最小値: 324、最大値: 350、SD: 7)で、**抗PCSK9抗体製剤を用いたプラーク安定化療法が不可欠な病変**である。

# 今後の治療方針

1. 至適薬物療法（OMT）として、**EPA製剤、プロブコール、エゼチミブの内服治療に加えてPCSK9抗体製剤投与継続。**
2. **6ヶ月毎に、**頸動脈エコー検査および冠動脈CTアンギオで、**頸動脈および冠動脈プラーク**の評価を行う。
3. **冠動脈の不安定プラークの退縮と安定化が得られた時点で、PCSK9抗体製剤の投与は終了する。**



御清聴 ありがとうございました

