

日本慢性疾患重症化予防学会 第6回年次学術集会  
2020年2月16日 兵庫医科大学 平成記念会館

## 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

## ④不安定プラークの薬物療法(1)

# 積極的脂質低下療法



<sup>1</sup>臼杵市医師会立コスモス病院 内科, <sup>2</sup>同放射線部

近藤 誠哉<sup>1</sup>, 後藤 翔平<sup>2</sup>, 奥崎 一利<sup>2</sup>, 衛藤 健志<sup>1</sup>,  
舛友 一洋<sup>1</sup>

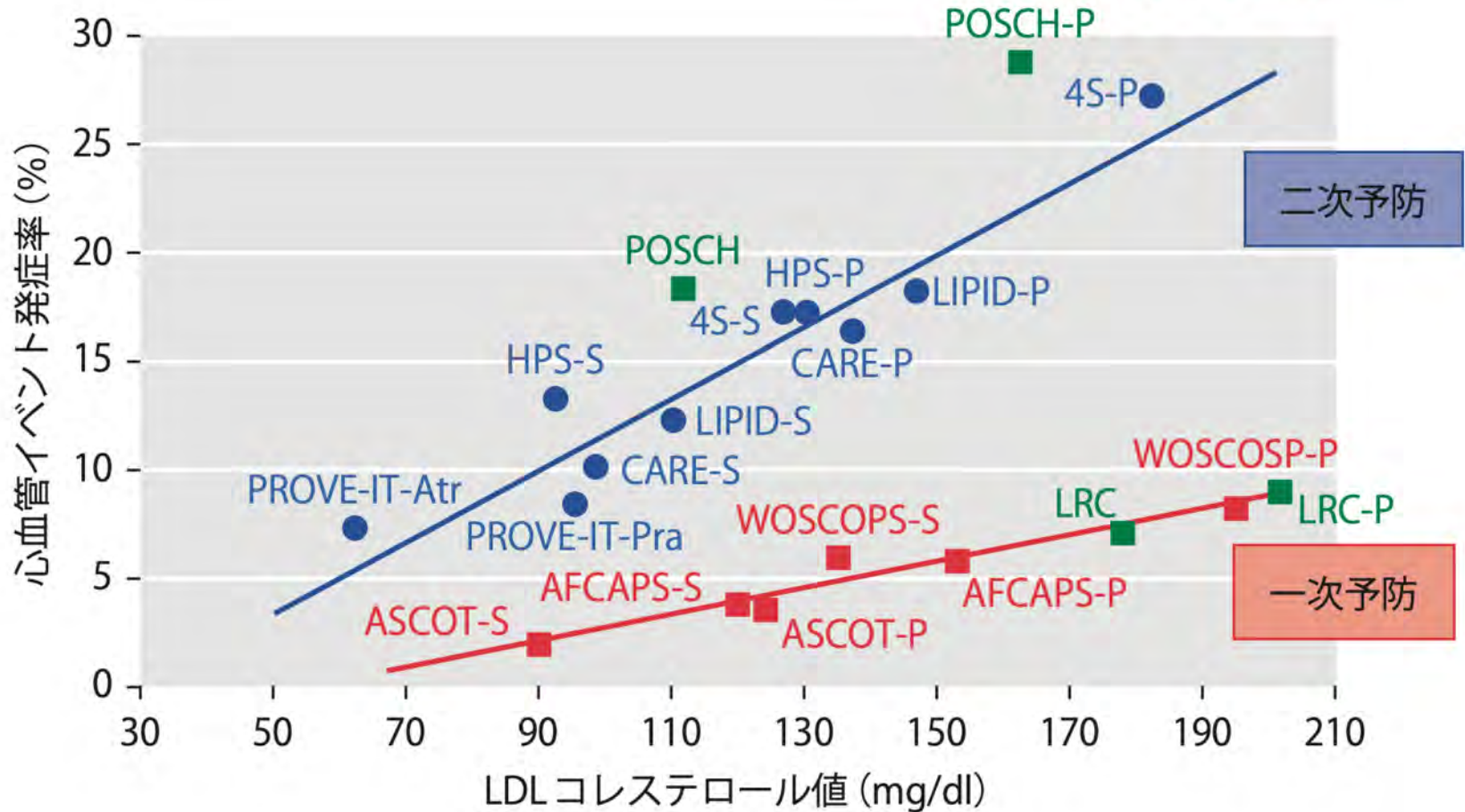
# COI 開示

筆頭発表者名：近藤誠哉

公開すべき情報なし

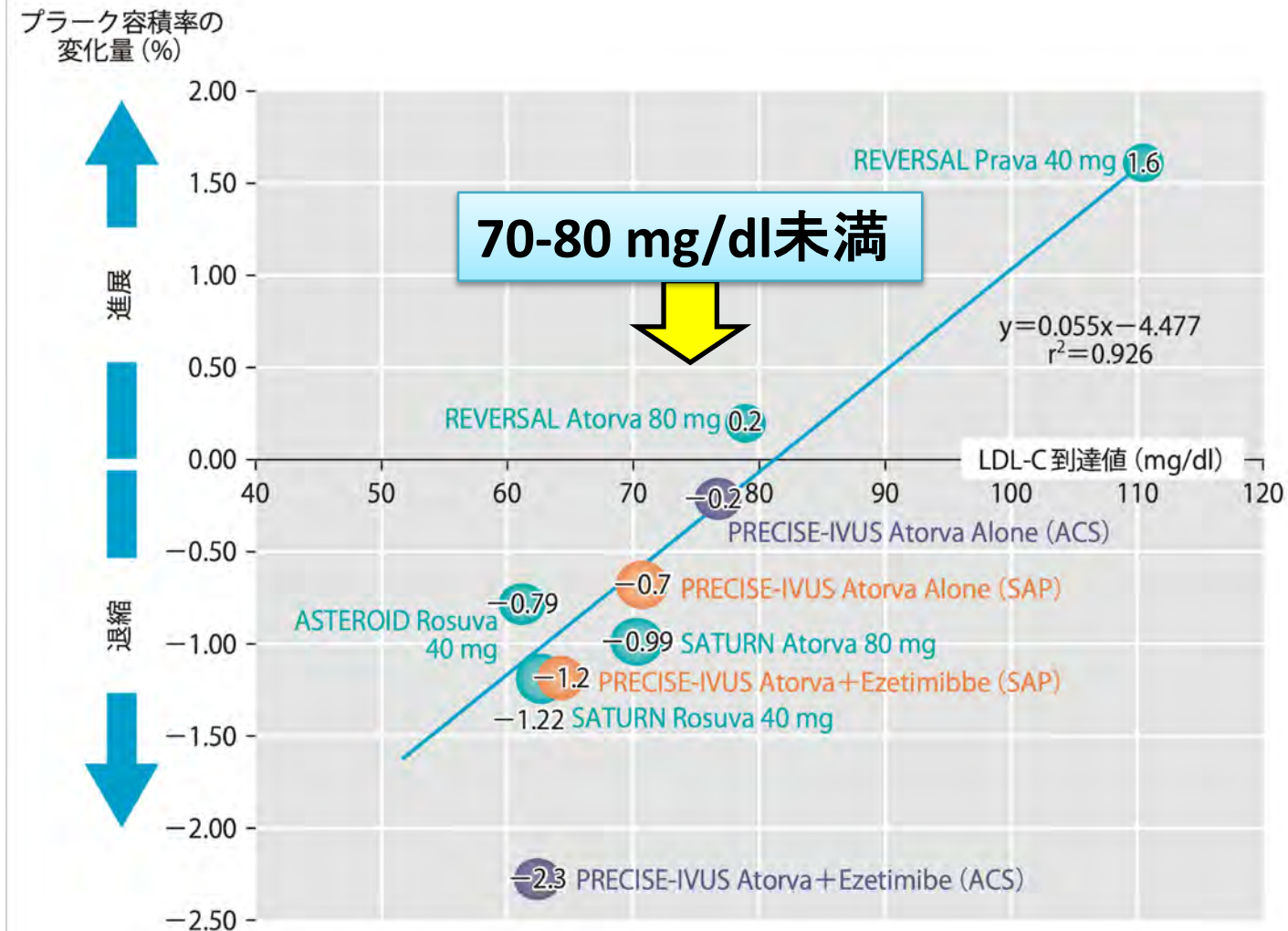
# LDL-C達成値と心血管疾患イベント発症率の関係

-S: スタチン群  
 -P: プラセボ群  
 ■ 非スタチン試験



Ballantyne CM:Am J Cardiol 82:5M -11M, 1998;O'Keefe JH Jr, et al:J Am Coll Cardiol 43: 2142-2146, 2004 より改変,

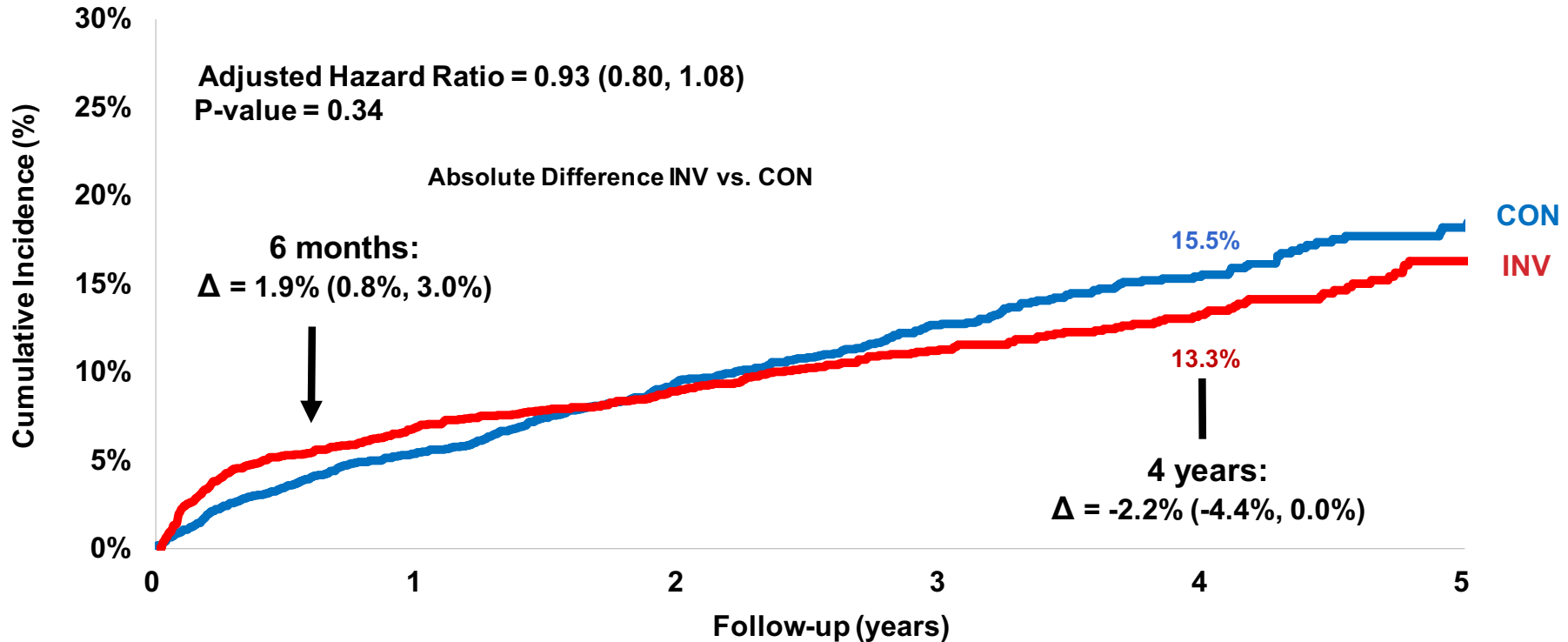
# LDL-C到達値とプラーク容積率の変化の関係



Prava: プラバスタチン治療群, Atorva: アトルバスタチン治療群, Rosuva: ロスバスタチン治療群,  
ACS: 急性冠症候群, SAP: 安定狭心症

(Tsujita K, et al. J Am Coll Cardiol 66 : 495-507, 2015 より改変)

# Primary Outcome: CV Death, MI, hospitalization for UA, HF or resuscitated cardiac arrest

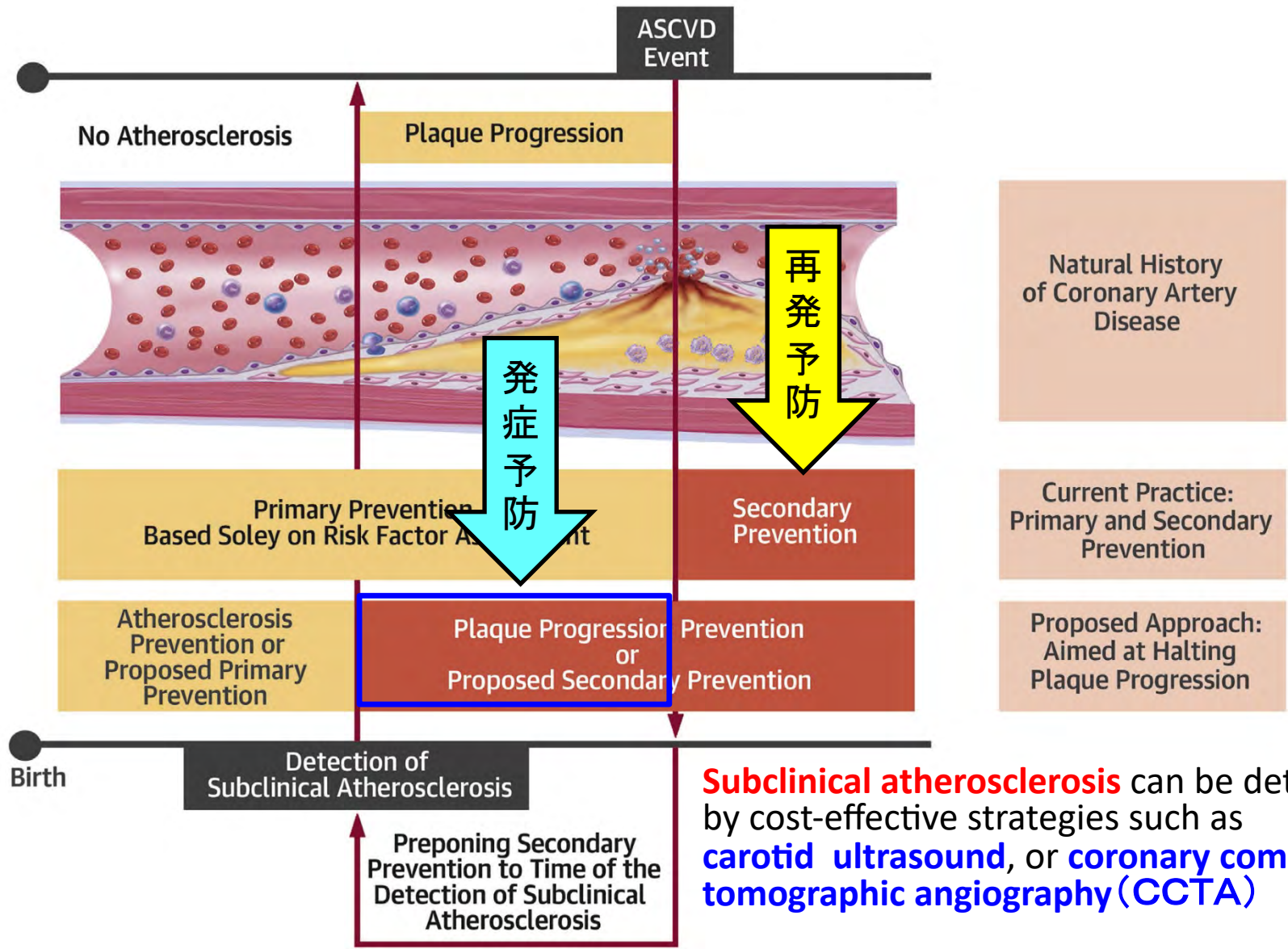


## Subjects at Risk

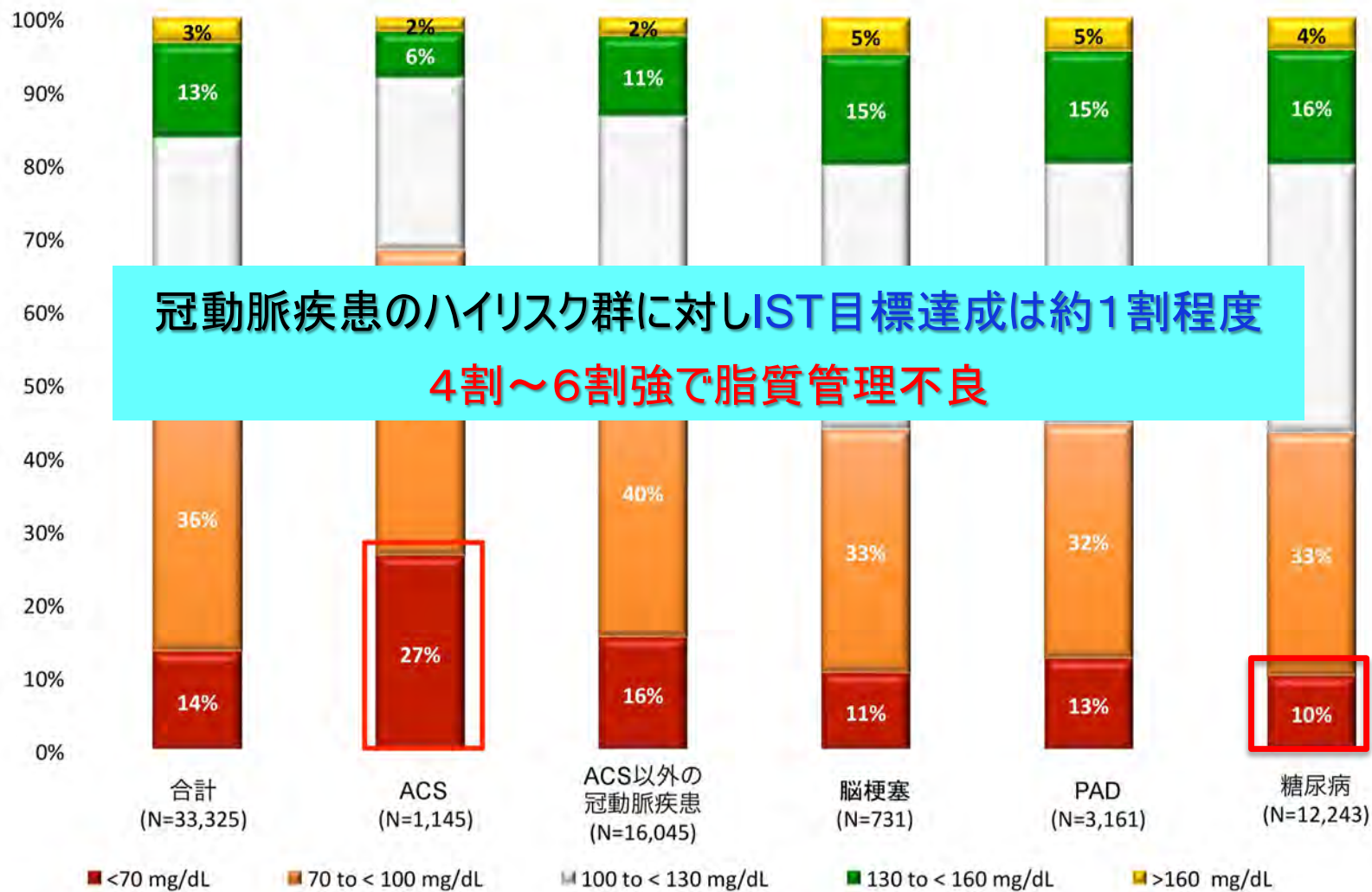
Time (years)	CON	INV
0	2591	271
1	2431	271
2	1907	271
3	1300	271
4	733	271
5	293	271

中等度～高度心筋虚血を有する安定狭心症患者にPCIを実施しても  
最適薬物治療(OMT)と心血管予後は変わらない

# Prevention Based on Detection of Subclinical Atherosclerosis Should Result in Reduced Coronary Events



# 急性期病院全国130施設における 各心血管リスク毎のLDLコレステロール目標値の達成状況



冠動脈疾患のハイリスク群に対しIST目標達成は約1割程度  
4割～6割強で脂質管理不良

# 目的

無症候性冠動脈疾患を合併した糖尿病患者のACS発症抑制を目的として、その主たる病態である不安定プラークに対する積極的脂質低下療法 (Intensive Statin Therapy, IST) の有効性を、CCTAを用いて検討する。



# 対象

2017年2月～2018年8月の期間当科でCCTAを実施し、冠動脈不安定プラークを認めた無症候性の糖尿病患者（n=40、68プラーク）

- 平均年齢； 68.4 ± 6.4（歳）
- 男：女； 2.63：1
- eGFR； 69.0 ± 14.7 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

除外基準；

- 冠動脈疾患の既往あり、または治療中の患者
- PCSK9抗体製剤投与中または投与予定の患者

# 不安定プラーク抽出の流れ

頸動脈エコー実施糖尿病患者; 488名

max-IMT  $\geq$  1.5mm対象者; 239名 (49%)

除外適応 ; 52名

腎機能低下 (eGFR < 40 ml/min/1.7m<sup>2</sup>)  
80歳以上、高度認知症またはADL低下  
重篤な併存疾患あり

CCTA実施対象者; 187名 (38.3%)

同意取得

128列MDCTにてCCTA実施; 159名 (32.6%)

不安定プラーク  
47名 (9.6%)

安定プラーク  
70名 (14.3%)

プラークなし  
42名 (8.6%)

# 冠動脈プラークの評価方法

- ① 画像解析用ワークステーション(AZE社 Virtual Place 3.0)を用いて、本幹部およびプラーク部位のCT値を、円形ROI( $\geq 1 \text{ mm}^2$ )を用いて測定。
- ② プラーク性状を、Schroederらの報告を参考に以下の様に定義し判別。
  - 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  $\geq 120 \text{ HU}$
- ③ 冠動脈プラーク部位の最大径と前後する正常血管径を測定し、リモデリング係数を算出する。

使用機器; **SIEMENS** 社製 SOMATOM Definition AS+

# IST実施状況 (n=40)

	IST実施前	IST実施12ヶ月後
スタチン (%)	65.0% ロスバスタチン; 76.9% 中心投与量; 2.8 mg	<b>100%</b> ロスバスタチン; 93.3% 中心投与量; 5.4 mg
EPA製剤 (%)	7.5%	62.5%
エゼチミブ (%)	0.0%	65.0%

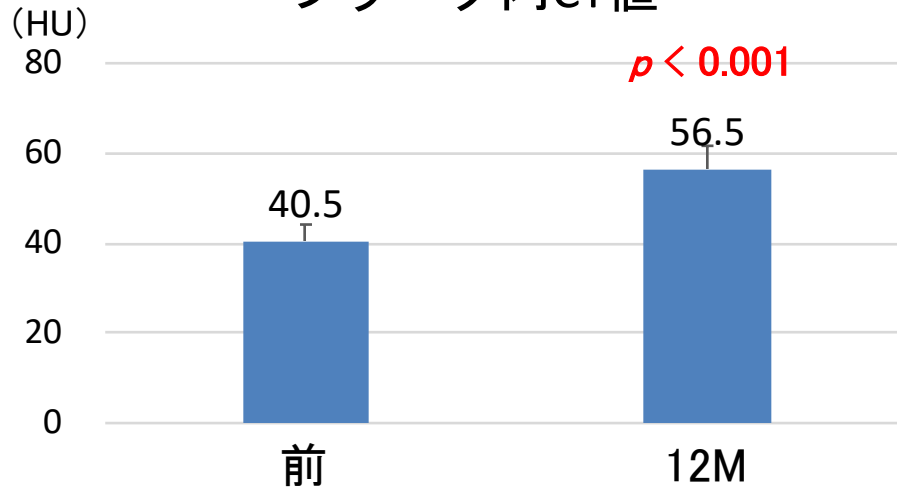
# IST導入前後の臨床指標推移 (n=40)

	IST前	IST12ヶ月後	
HbA1c (%)	7.61 ± 1.75	7.31 ± 0.85	$p = 0.199$
LDL-C (mg/dl)	100.0 ± 26.9	53.6 ± 12.9	$p < 0.001$
HDL-C (mg/dl)	49.3 ± 10.6	50.0 ± 14.0	$p = 0.607$
TG (mg/dl)	178 ± 61.4	155 ± 49.8	$p = 0.126$
EPA/AA	0.38 ± 0.27	0.56 ± 0.39	$p = 0.004$
max IMT (mm)	2.21 ± 0.84	2.20 ± 0.82	$p = 0.937$

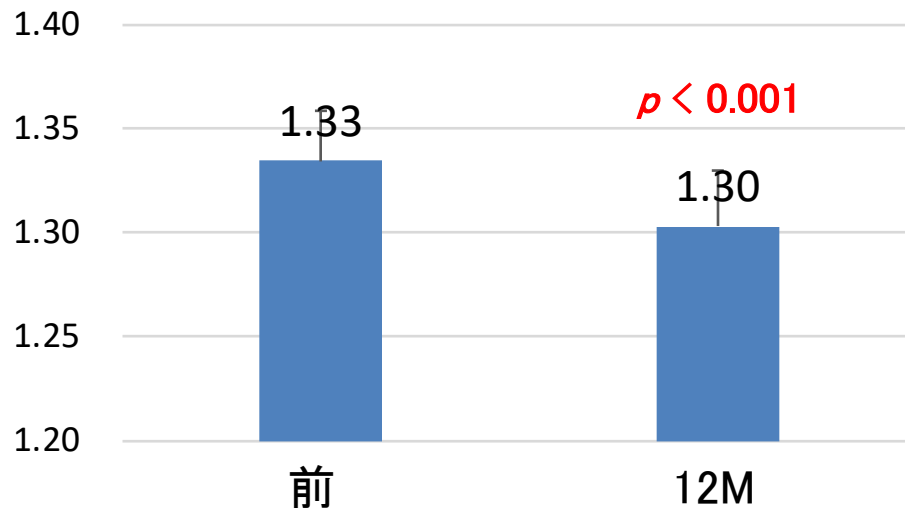
# IST導入前後の不安定プラーク性状評価

## プラーク内CT値

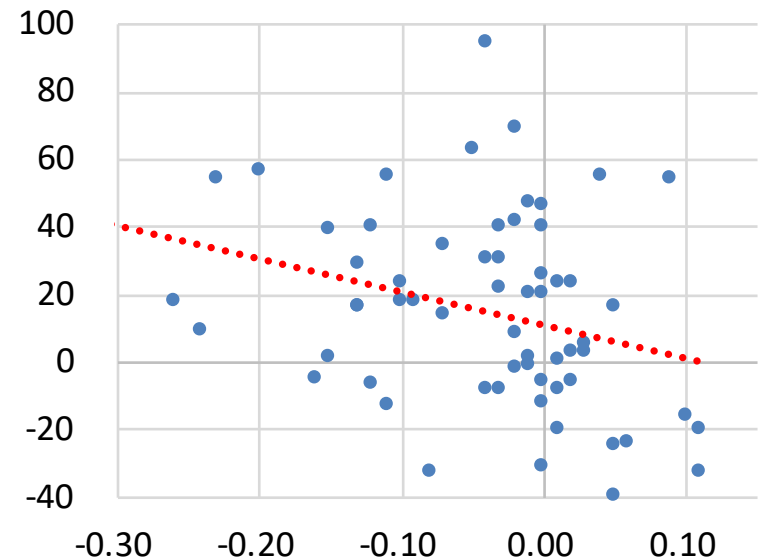
(68プラーク)



## リモデリング係数



## 平均CT値変化量 - リモデリング係数変化量

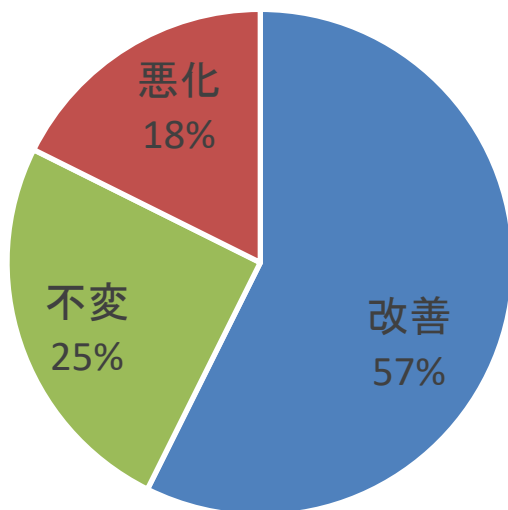


$r = -0.28$

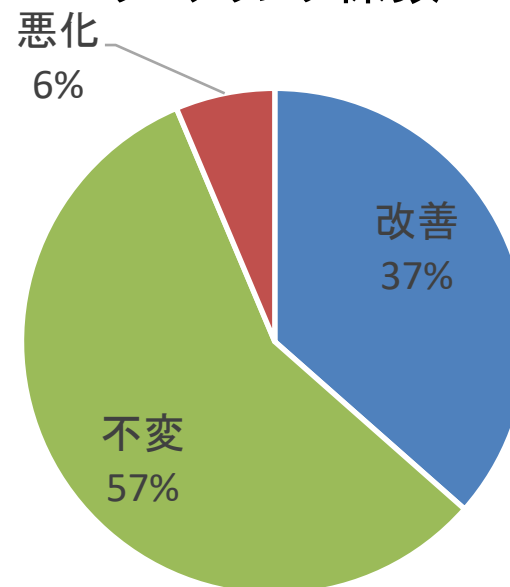
$p = 0.02$

# IST実施後の不安定プラーク性状変化 (n=40)

プラーク内CT値

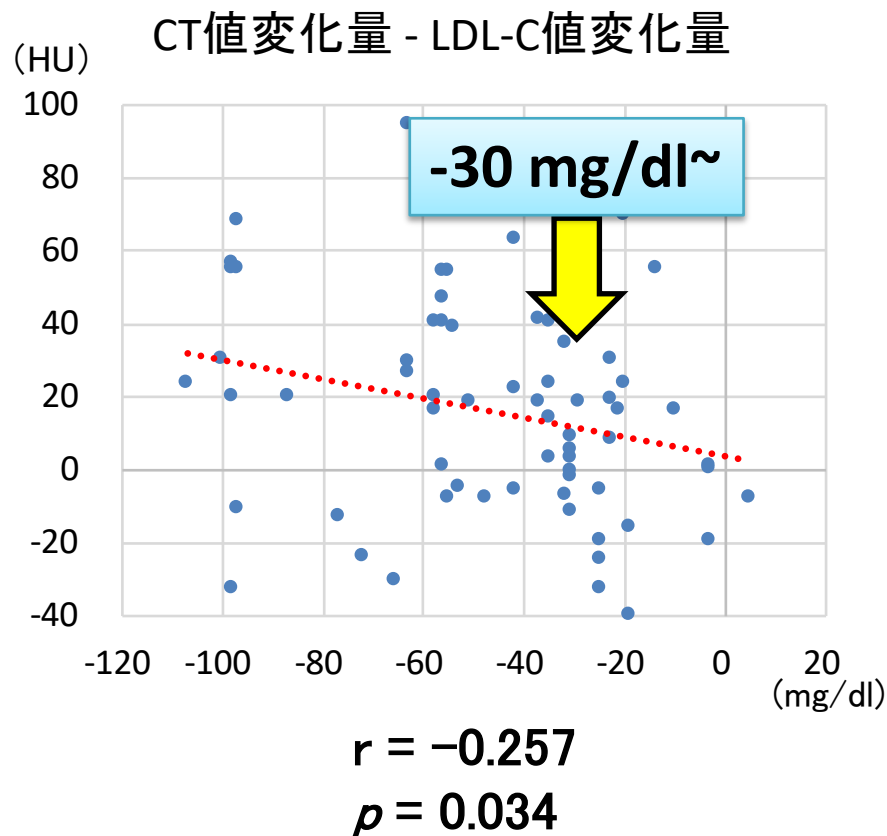
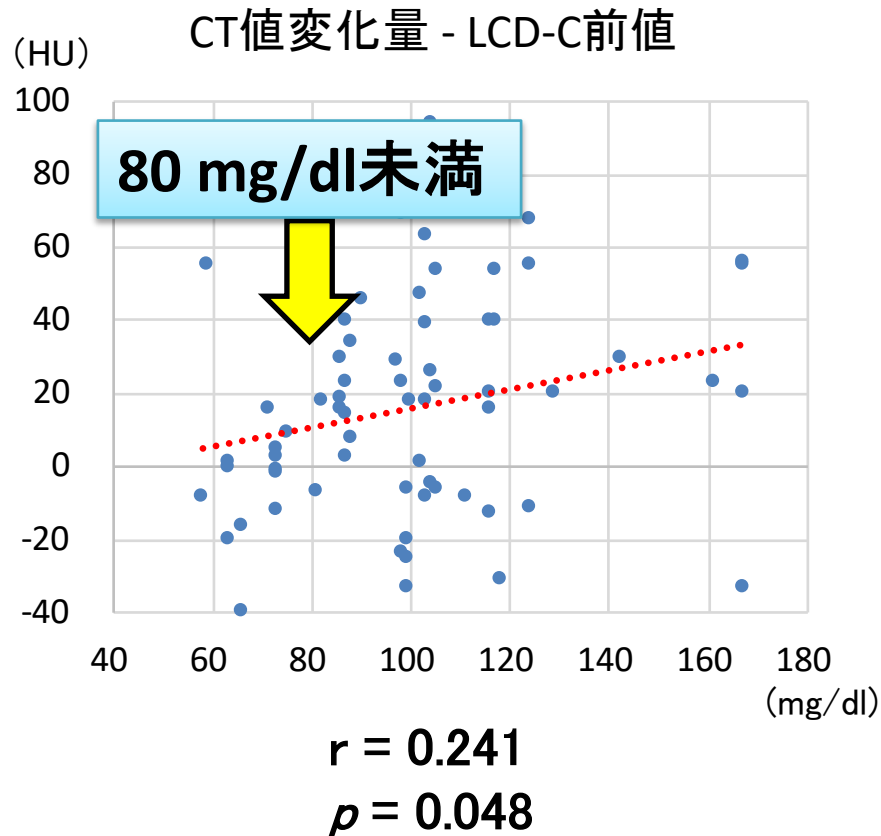


リモデリング係数



CT値； +10HU以上上昇を改善、-10HU以上低下を悪化  
リモデリング係数； -0.05以上低下を改善、+0.05以上上昇を悪化

# 不安定プラークの安定化と脂質管理の相関 (68プラーク)



IST導入前のLDL-C値が高く、導入後のLDL-C低下が大きいほど、  
冠動脈プラークは安定化する



## 【現病歴】

X-10年より検診で境界型耐糖能異常を指摘。

X-7年 胸痛発作にてCAG実施されるも有意狭窄なし。

X-2年に検診で初回糖尿病域となり当科受診。

頸動脈エコーにてmax-IMT **2.2**/1.2mmとプラーク増大を認め、  
CCTAを実施。

28年間喫煙(20年前より禁煙)。

【冠血管危険因子】 HT (-), **DL (+), DM (+), Smoking (+), FH(-)**

## 【血液検査】

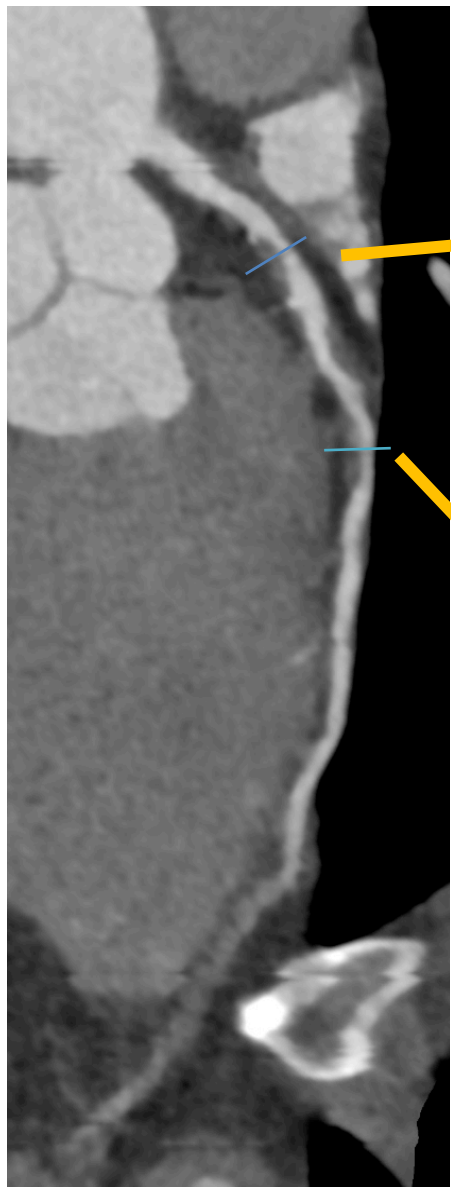
HbA1c 6.7 %, HOMA-R 1.25, HDL-C 58 mg/dl, LDL-C **135** mg/dl

PCSK9(フリーフラグメント) **165** ng/ml, EPA/AA 0.70

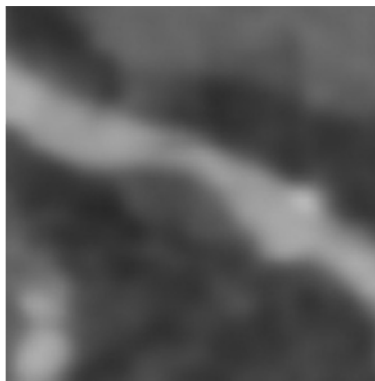
【内服薬】 なし(初診、未治療)

# CCTA (初回)

LAD

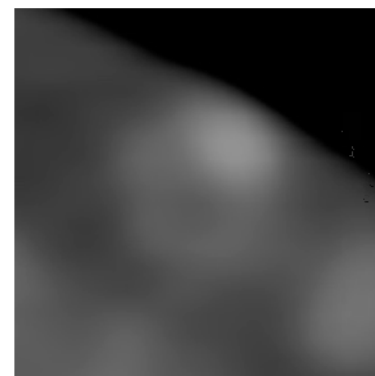
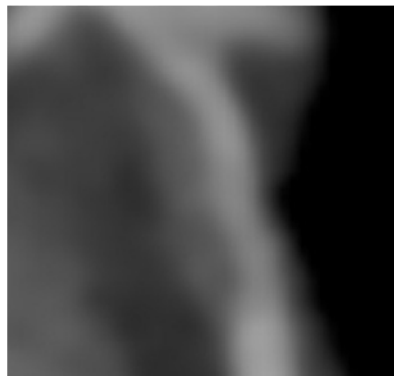


#6;



CT 値 4 HU R.I. 1.38

#7;



CT 値 36 HU R.I. 1.31

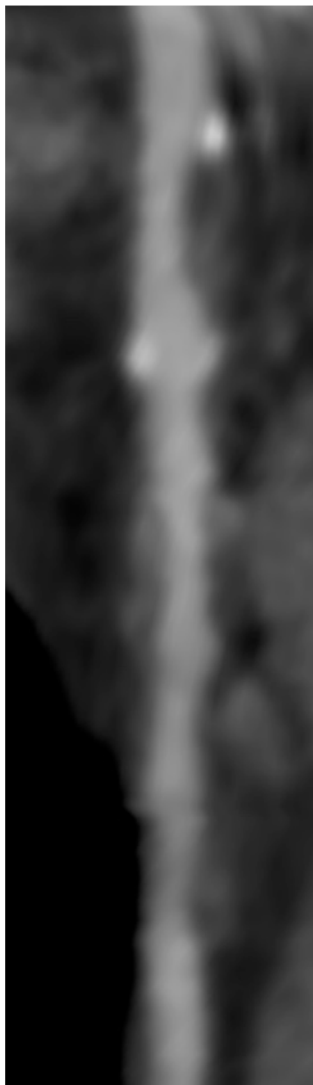
解析ソフト; AZE社 Virtual Place 3.0

冠動脈内腔 CT 値 425 HU

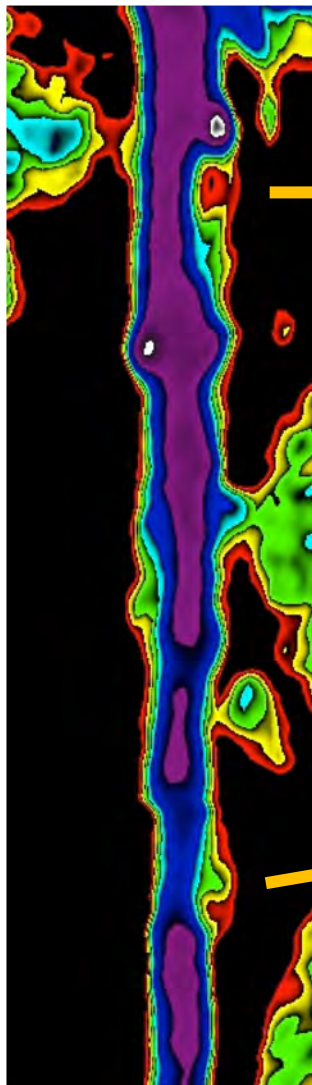
# CCTA (初回, Color mapping)

Case 1

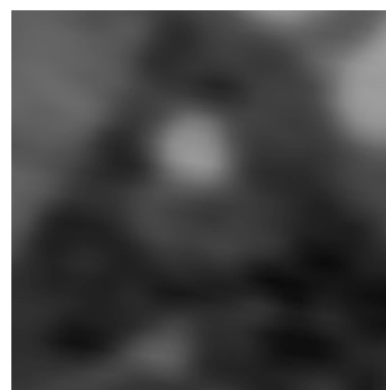
LAD Gray scale



Color scale

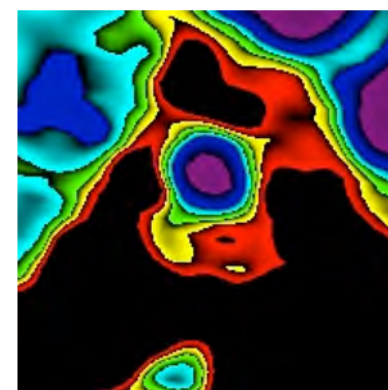


#6; Gray scale

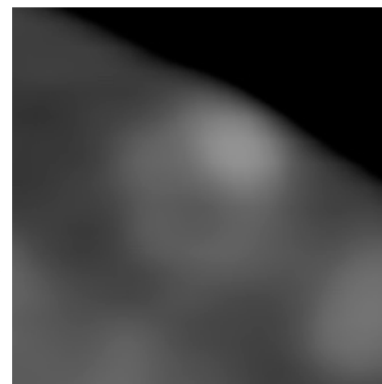


CT 値 4 HU

Color scale

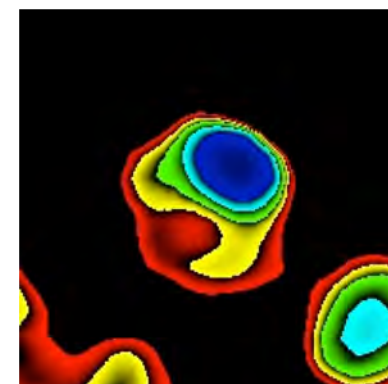


#7; Gray scale

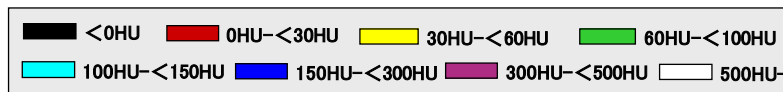


CT 値 23 HU

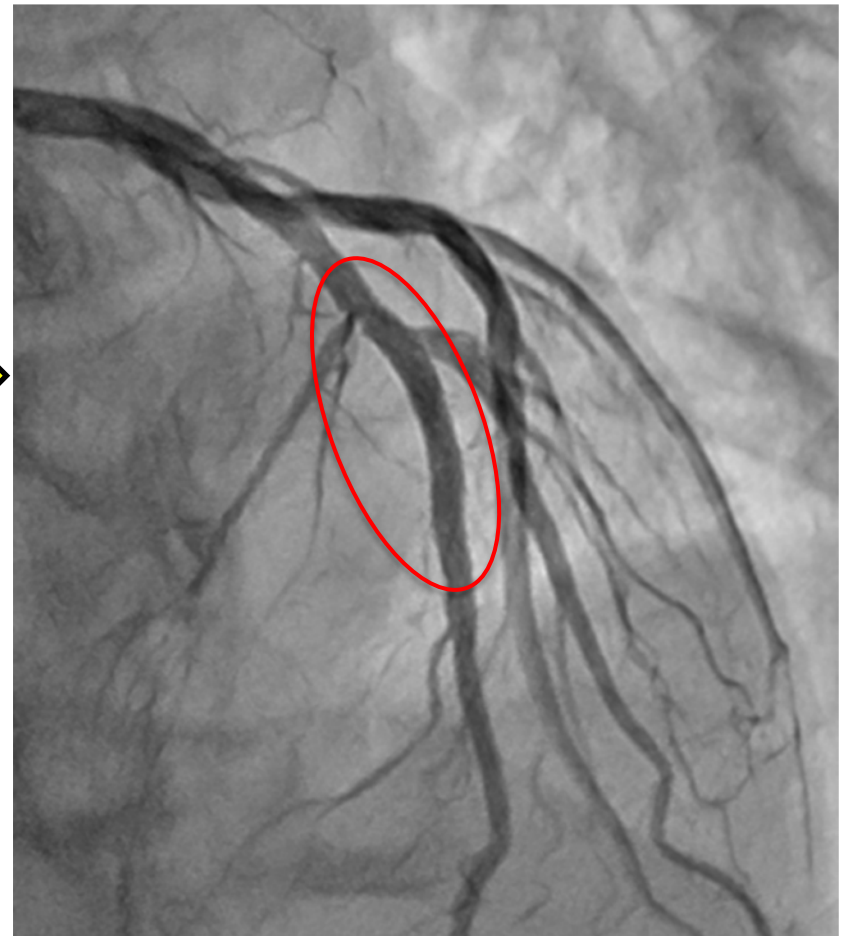
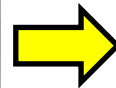
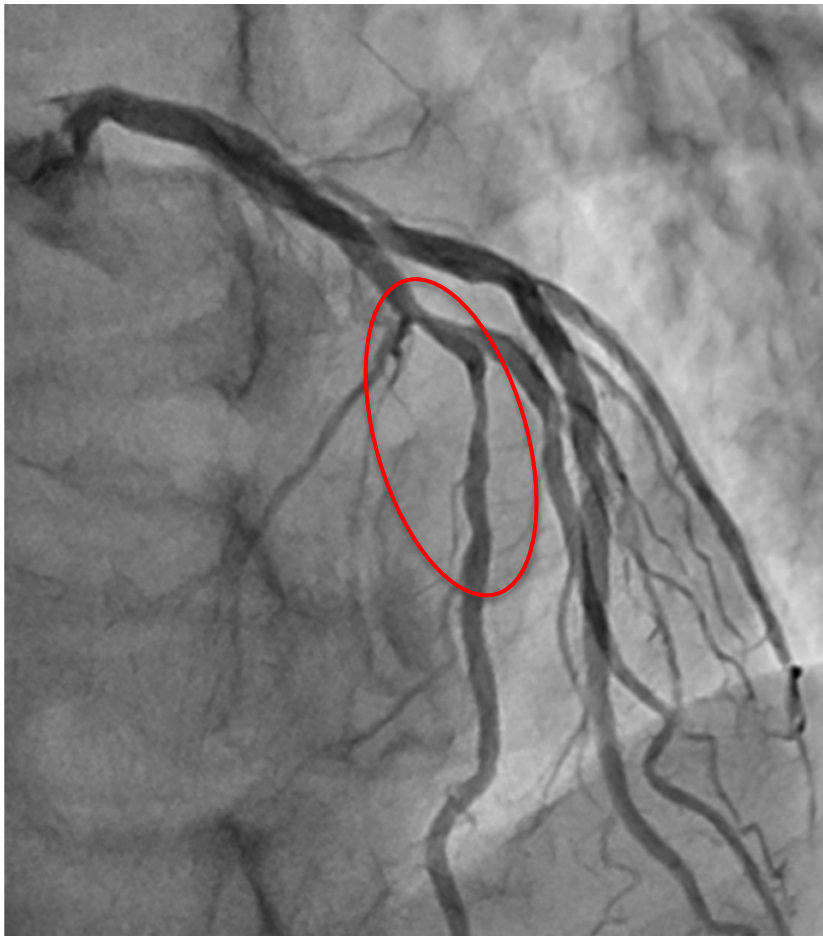
Color scale



冠動脈内腔CT値 425 HU



# CAG



LAD #6 50%  
#7 90% stenosis FFR 0.76  
IVUS; #6~#7にかけ連続するびまん性プラーク

PCI to #6 dis - #7 (DES)

# 経過

術後、LAD#6の残存不安定プラークに対し、スタチンを中心とした積極的脂質低下療法 (IST-OMT) 開始

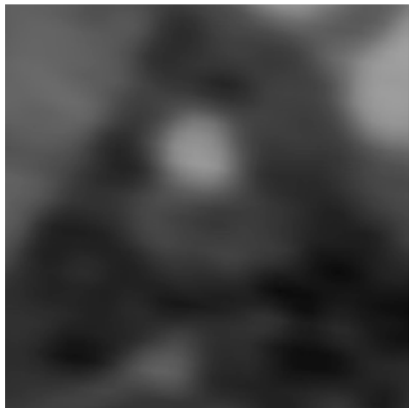
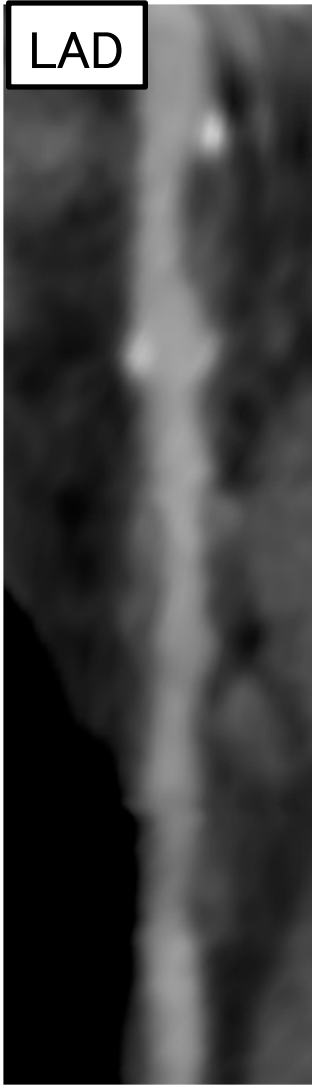
ロスバスタチン 5mg/day  
エゼチミブ 10mg/day  
プロブコール 500mg/day

LDL-C (mg/dl)	; 135	→ 58
HDL-C (mg/dl)	; 62	→ 51
L/H	; 2.2	→ 1.1
EPA/AA	; 0.66	→ 0.17
max IMT (mm)	; 2.2/1.2	→ 2.2/1.1

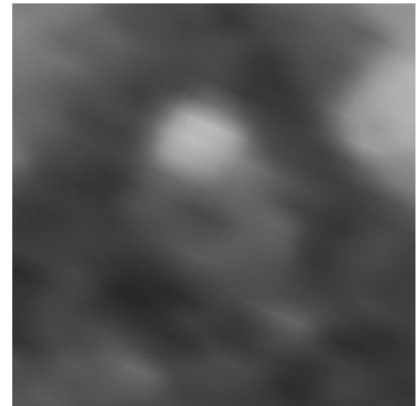
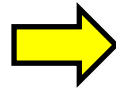
# CCTA (IST12ヶ月後)

Case 1

LAD



#6  
CT値; 4 HU  
R.I.; 1.38



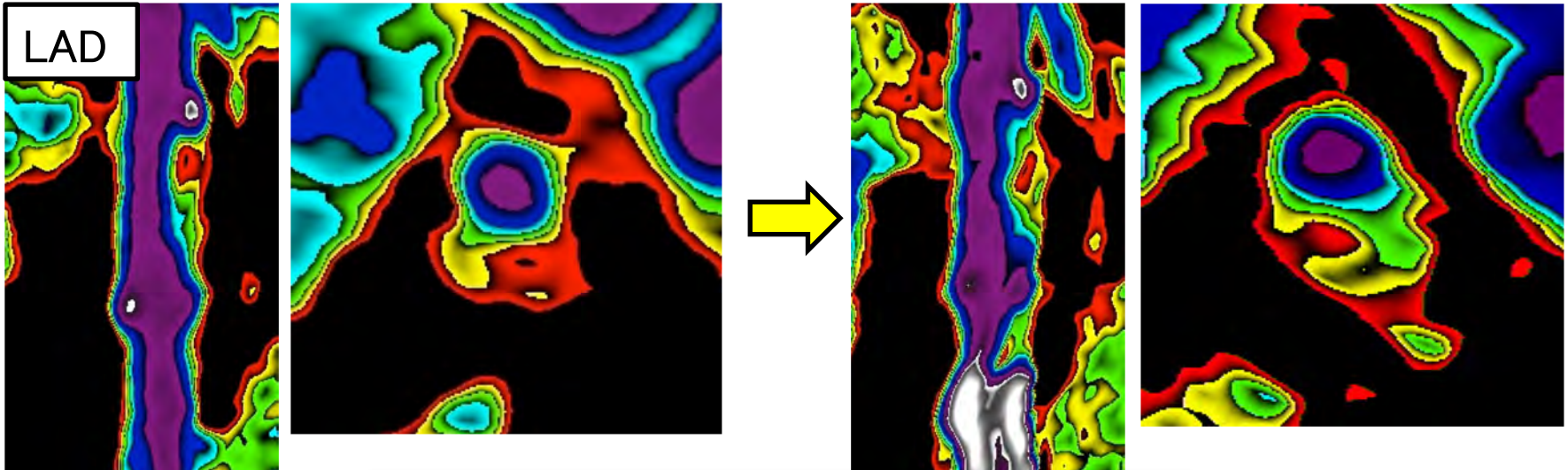
#6  
CT値; 31 HU  
R.I.; 1.33

冠動脈内腔CT値  
425 HU

冠動脈内腔CT値  
484 HU

# CCTA (IST12ヶ月後)

Case 1

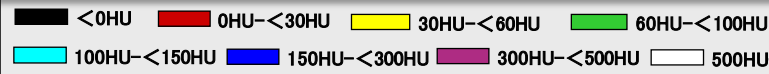


IST導入12ヶ月  
の壊死性

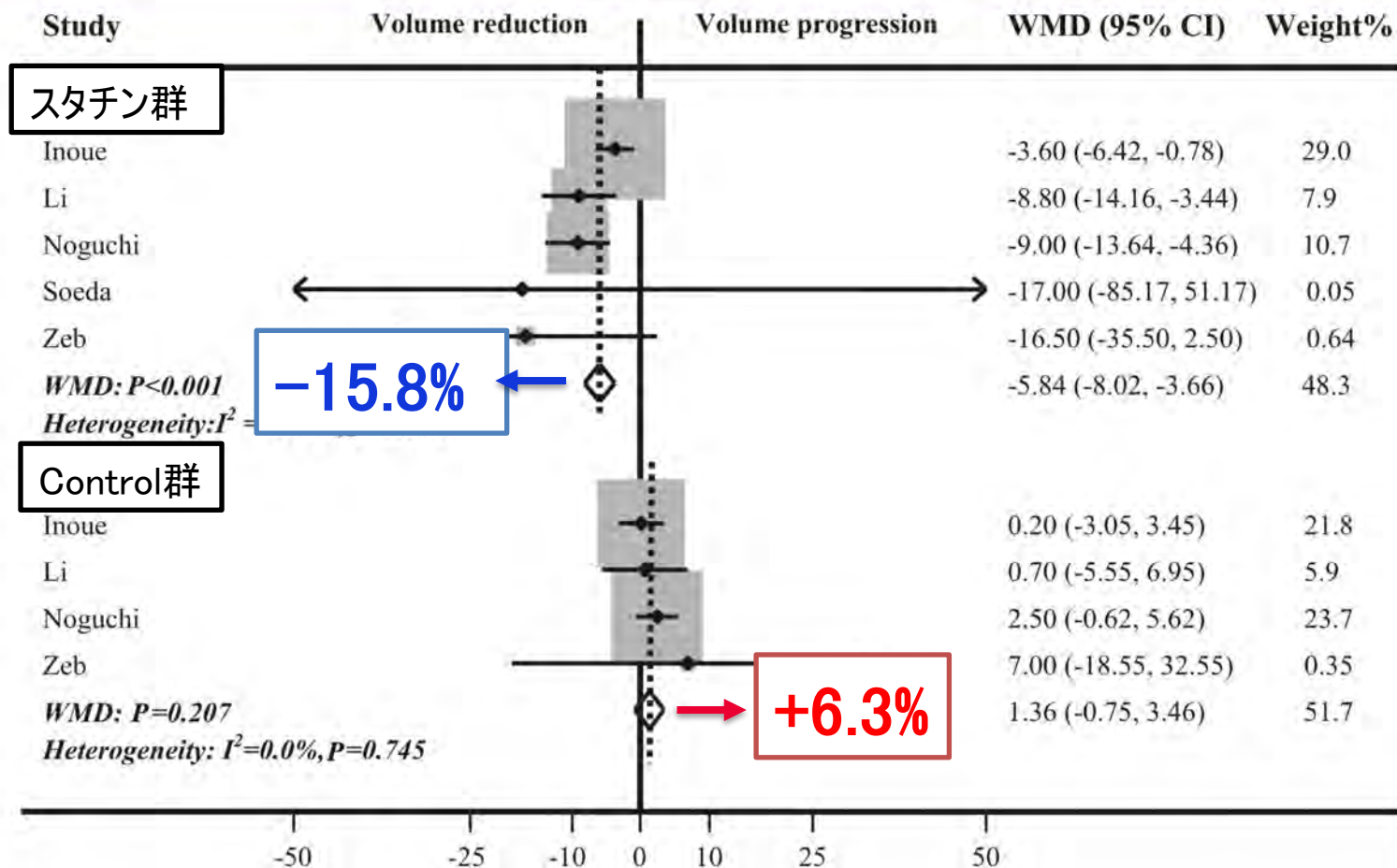
ロスバスタチン 5mg/day  
エゼチミブ 10mg/day  
プロブコール 500mg/day

直30HU以下  
を認めた

+  
EPA/AA: 0.17 ↓ に対し  
エパデール 1.8g /day追加



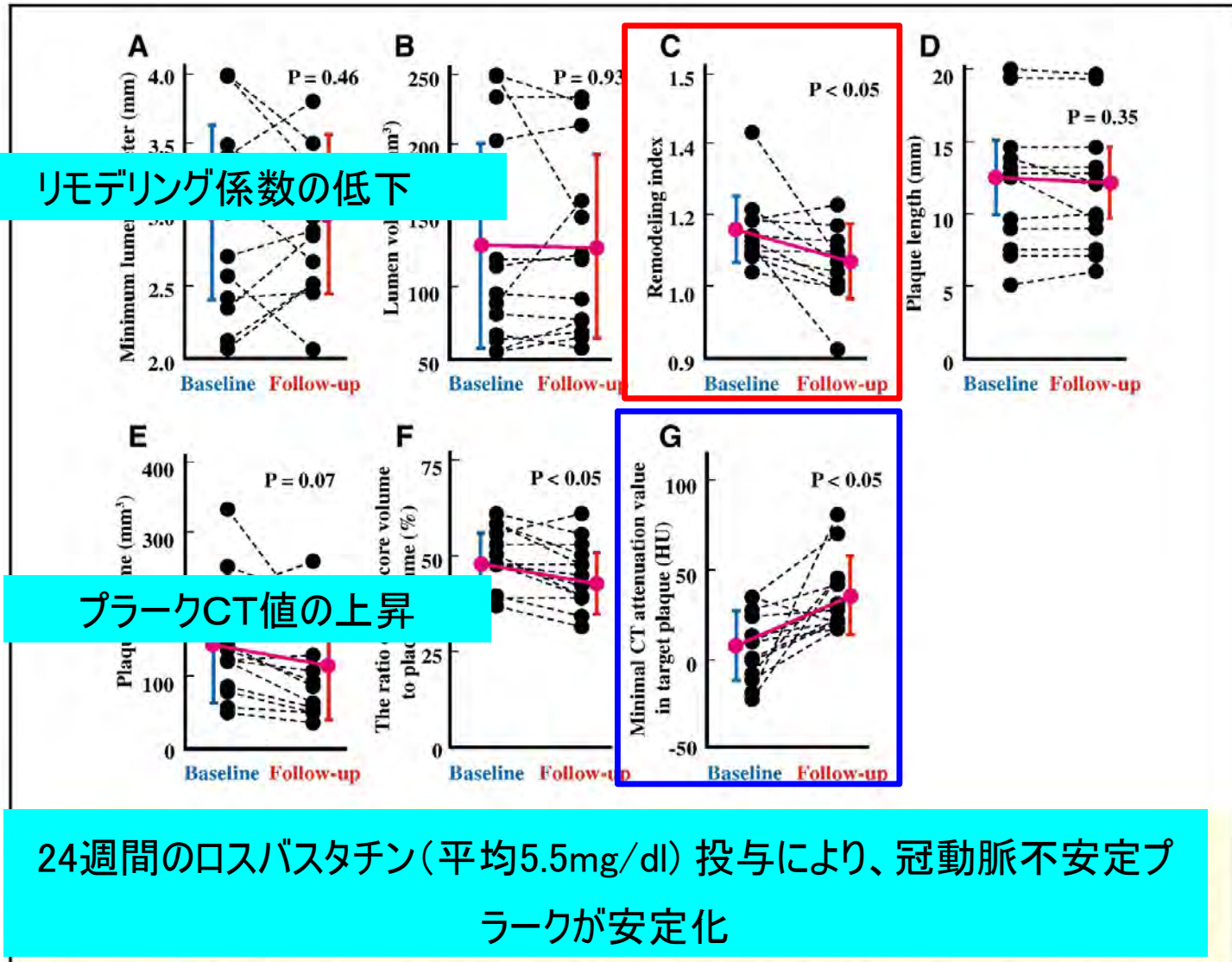
# スタチンはCCTA上の冠動脈不安定プラークを退縮させる (IST-RCTと観察研究12試験のメタ解析)



**Figure 4** Meta-analysis of the difference in low attenuation plaque volume (mm<sup>3</sup>) measured at follow-up compared with baseline in statin-receiving group and controls. CI, confidence interval; WMD, weighted mean difference.



# ACS発症後の早期における 積極的脂質低下療法による不安定プラークの改善



# 既報と自験例の比較

	Soedaらの報告	自験例
年齢	65.6	67.1
男性(%)	81.8	80
病態	ACS	無症候性
糖尿病患者(%)	27.3%	100%
スタチン前投与	0%	65%
治療前LDL-C (mg/dl)	151.6	100.0
最低CT値 (H.U.)	7.8→33.8	40.5→56.5
リモデリング係数	1.16	1.33
ロスバスタチン使用率 (%)	100	93.3
ロスバスタチン投与量(mg/day)	5.5	5.4
投与期間	24週	50週

# 総括

- 無症候性冠動脈疾患合併糖尿病患者の冠動脈不安定プラークを、CCTAを用いて抽出し、IST(OMT)導入によりプラーク内CT値の上昇およびリモデリング係数の改善を認めた。
- プラーク内CT値の上昇は、IST導入前LDL-C値と正相関、IST導入後LDL-C値低下率と負相関を認め、drug naiveな症例ほどIST(OMT)の効果が期待できると推察された。
- プラークレンズ法を用いたColor mapped CCTAによるプラーク性状の解析は、治療前後の効果判定に有用であると考えられ、その普遍的定量化の確立が望まれる。

# 結語

- ISTは、無症候性冠動脈疾患合併糖尿病患者における、冠動脈不安定プラークの安定化に有効である。