



抗PCSK9抗体製剤の 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、今村茂樹²、平井愛山²、大河原晋¹、森下義幸¹

1) 自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓内科

2) 千葉県循環器病センター 内科

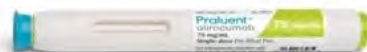
COI 開示

筆頭発表者名： 平井啓之

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべき
COI 関係にある企業などはありません。

抗PCSK9抗体製剤

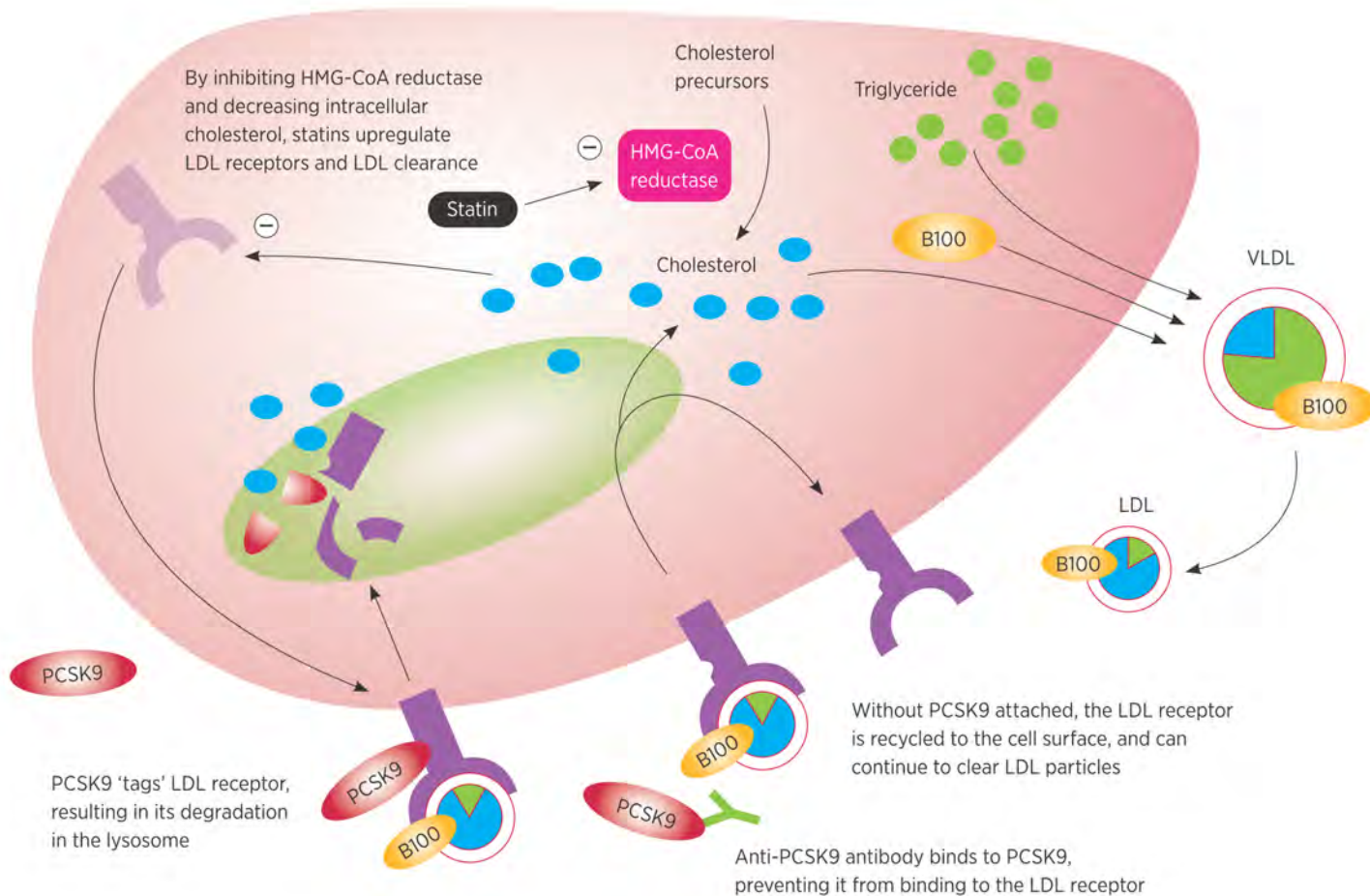
一般名	アリロクマブ	エボロクマブ
商品名	プラルエント	レパーサ
発売日	2016年9月	2016年4月
投与経路	皮下注	皮下注
用法	2週に1回	2週に1回
用量	75mg	140mg
薬価	22,948円	23,962円
スタチンの投与	必須 (副作用がある場合を除く)	必須 (副作用がある場合を除く)
主な副作用	注射部位反応(7.3%)	糖尿病(1.4%) 注射部位反応(0.7%) 肝酵素異常(0.7%) CPK上昇(0.7%) 筋肉痛(0.7%)



各薬剤の添付文書より作成

抗PCSK9抗体製剤の作用機序

■ Aust Prescr 2016;39:164-167



緒言

- 冠動脈疾患は日本を含む全世界において主要な死因の1つである。
- 冠動脈疾患の中でも不安定狭心症、急性心筋梗塞、心臓突然死は重症度が高く、急性冠症候群と呼ばれている。
- 急性冠症候群の発症には冠動脈プラークの進展と不安定化が重要な役割を果たしていると考えられている。
- ゆえにプラークの進展抑制とプラークの安定化が急性冠症候群の発症を防ぐために重要である。

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)を阻害することによる優れたLDLコレステロールの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治療中の患者において冠動脈プラークを退縮し、冠動脈イベントを減らすことが血管内超音波を用いた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する抗PCSK9抗体製剤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の冠動脈不安定プラークに対する有効性を冠動脈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 $<60\text{HU}^{1)}$ かつ remodeling index $>1.1^{2)}$ を1つ以上有する患者
- ・ スタチン投与下にも関わらず頸動脈最大内膜中膜複合体厚(maximum-IMT)の進展を認める患者

【除外基準】

- ・ 腎代替療法を受けている患者

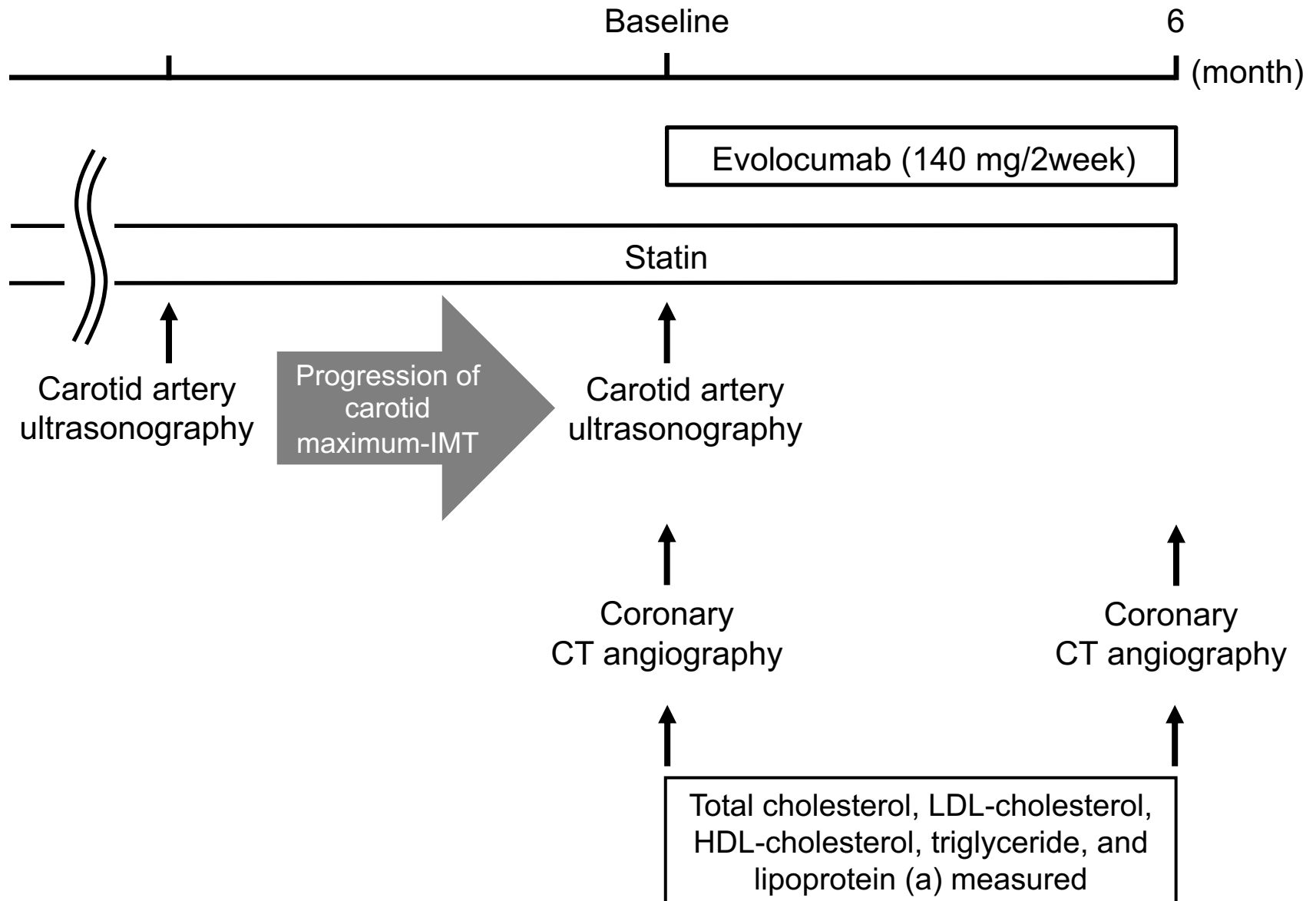
1) *Invest Radiol* 2013;48:646-653

2) *Nat Rev Cardiol* 2014;11:390-402

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
- エボロクマブ投与前と投与6ヶ月後の冠動脈不安定プラークのCT値、remodeling index、脂質パラメータを比較検討した。

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】

- ・ T-chol、LDL-chol、HDL-chol、TG、Lp(a)、HbA1c、尿酸、eGFR、尿蛋白、ALT、CPK
- ・ 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

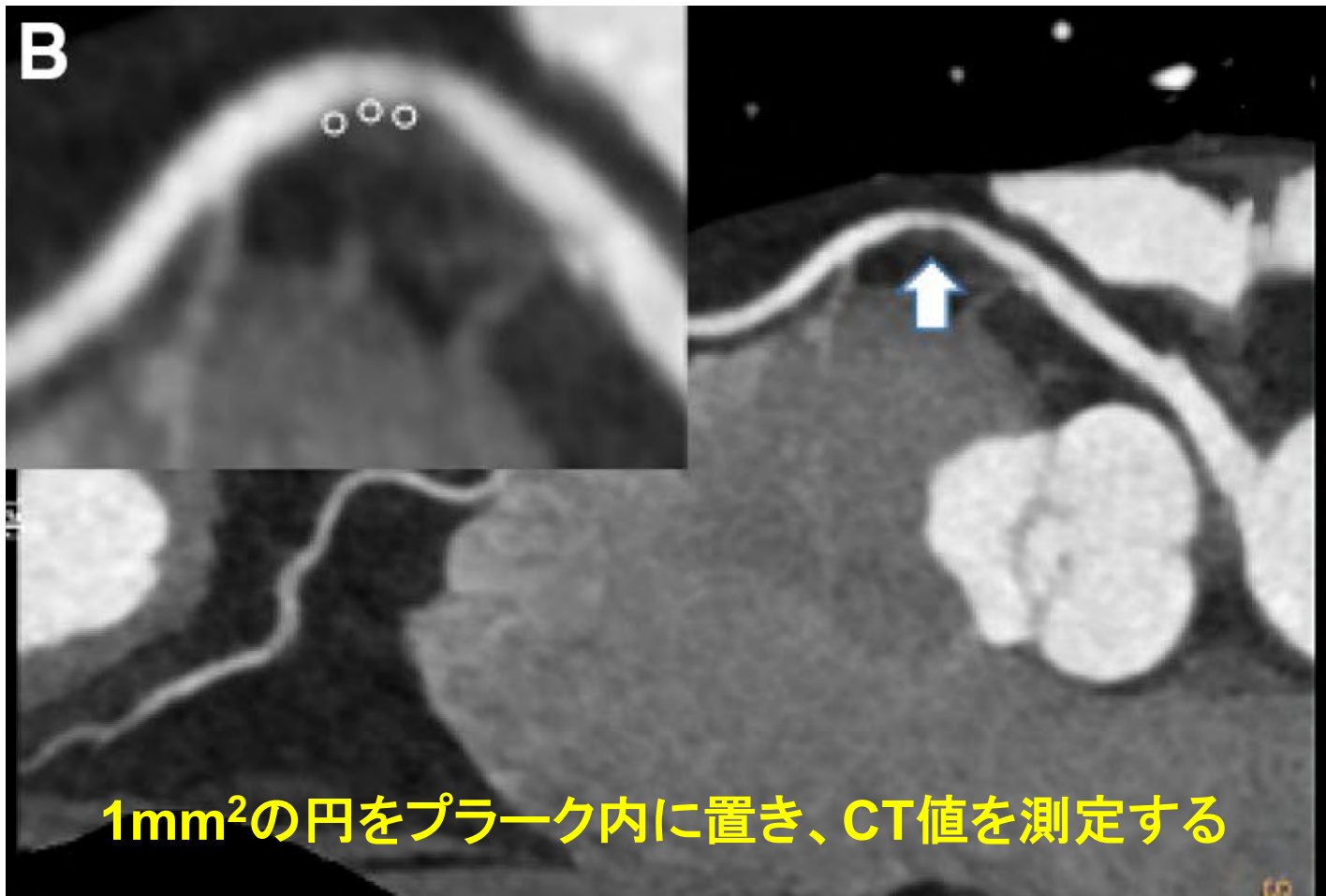
- 冠動脈プラークの読影は冠動脈CT読影経験が5年以上ある1人の医師によって施行された。
- 冠動脈プラークのうち大きさが1 mm²以上あり、明確に同定できるものを解析に用いた。
- プラーク内に数個のROI(region of interest, 1mm²)を置き、平均CT値の最も低い値を当該プラークの平均CT値とした。
- Remodeling indexはプラーク部位での血管最大径を病変近位と遠位の血管径の平均値で除して求めた。
- プラークの平均CT値 < 60 HU¹⁾およびremodeling index > 1.1²⁾を不安定プラークと定義した。

1) *Invest Radiol* 2013;48:646-653

2) *Nat Rev Cardiol* 2014;11:390-402

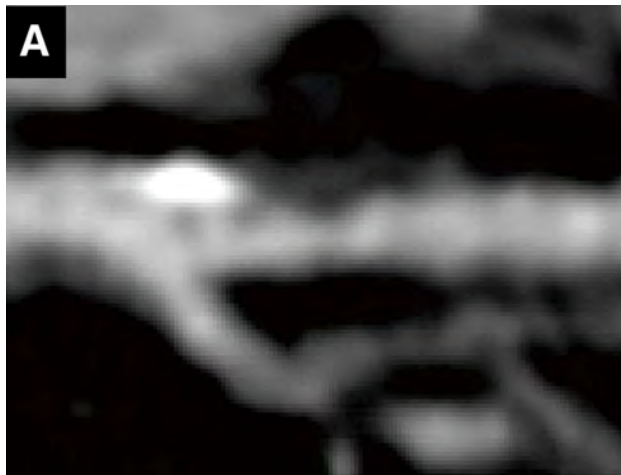
冠動脈プラークCT値の測定方法

- Int J Cardiovasc Imaging 2017;33:1831-1839

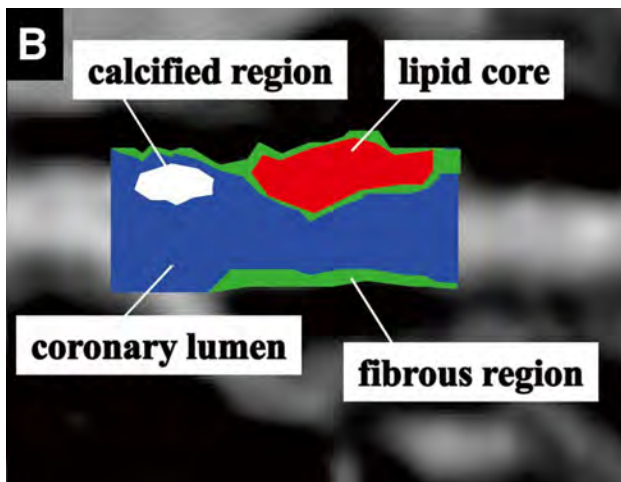


冠動脈CT血管造影における 冠動脈の構成要素とCT値

■ Circ J 2011;75:2621-2627

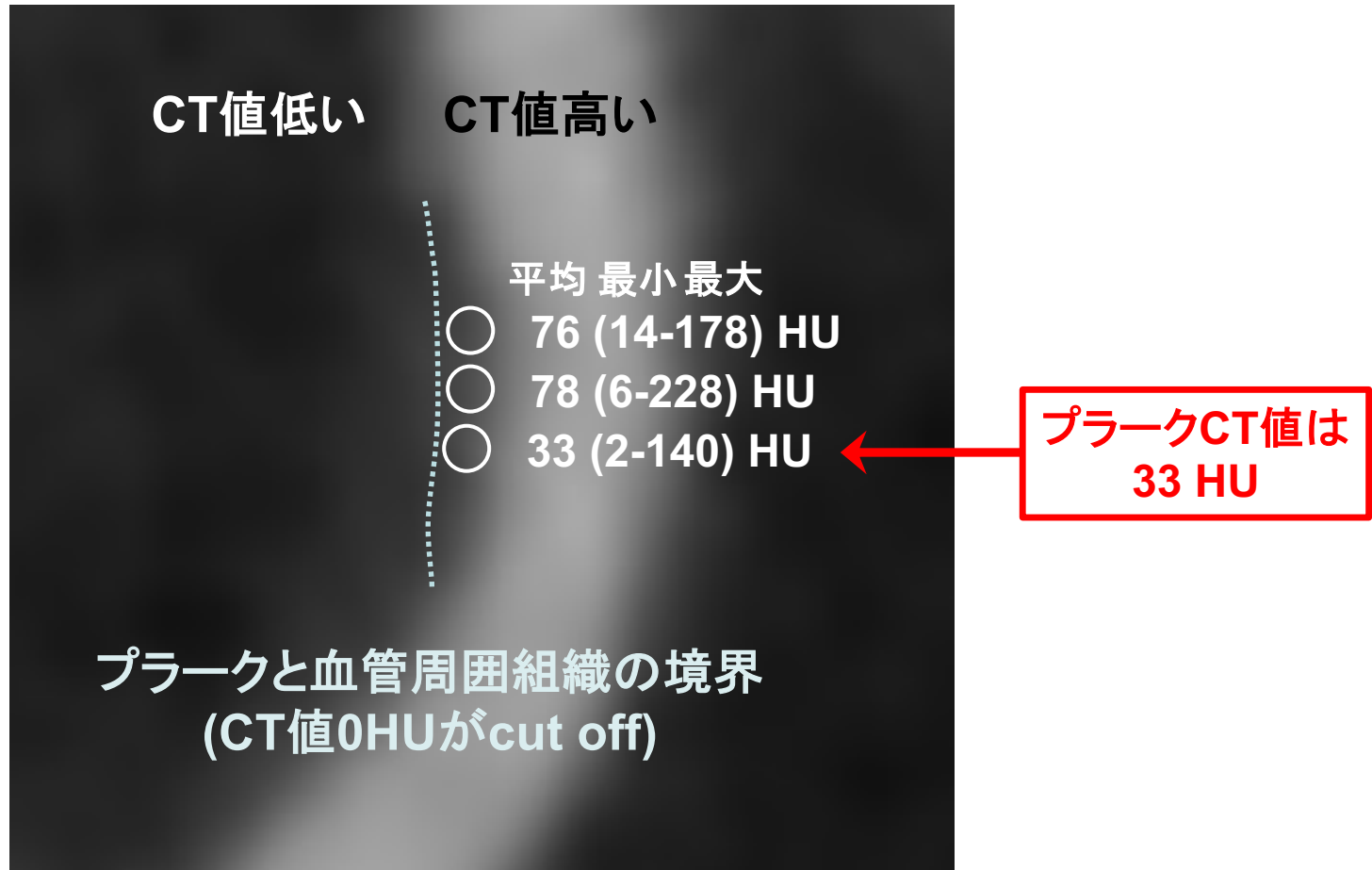


血管周囲組織	: 0未満
脂質プラーク	: 0-50
繊維プラーク	: 50-200
冠動脈内腔	: 200-500
石灰化	: 500以上



- ・ 不安定プラークは脂質が多い ⇒ CT値低い
- ・ 安定プラークは繊維が多い ⇒ CT値高い

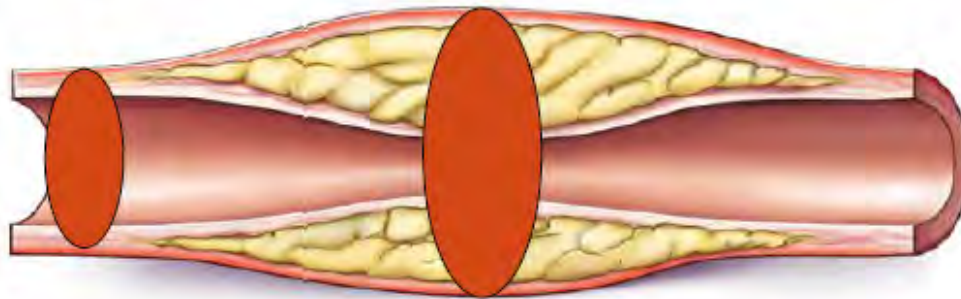
プラークCT値の測定方法



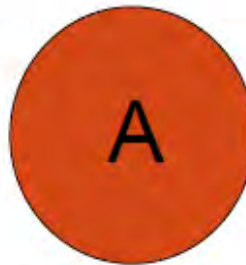
- ① 円の内部の**最小CT値**が**0HU**に近くなるよう1mm²の円をプラーク内に置く
- ② 複数の円の**CT値を比較し、最も小さいCT値**をプラークCT値とする

Remodeling indexの測定方法

$$\text{Remodeling index} = A/B$$



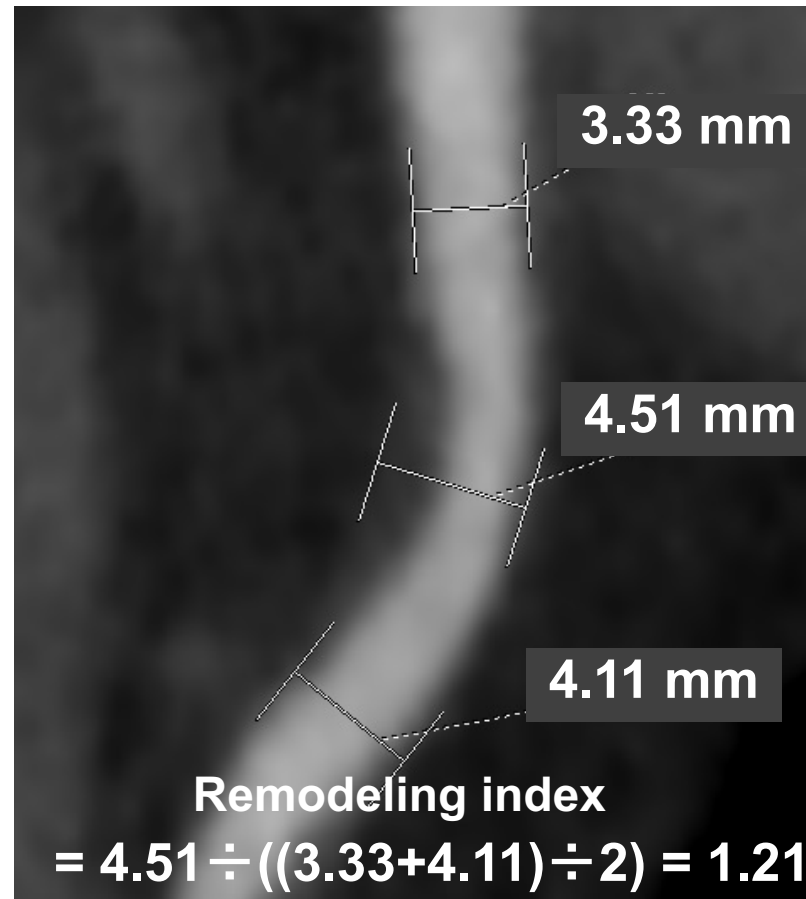
Reference area(cm²)



Maximum luminal narrowing area(cm²)
(MLN)

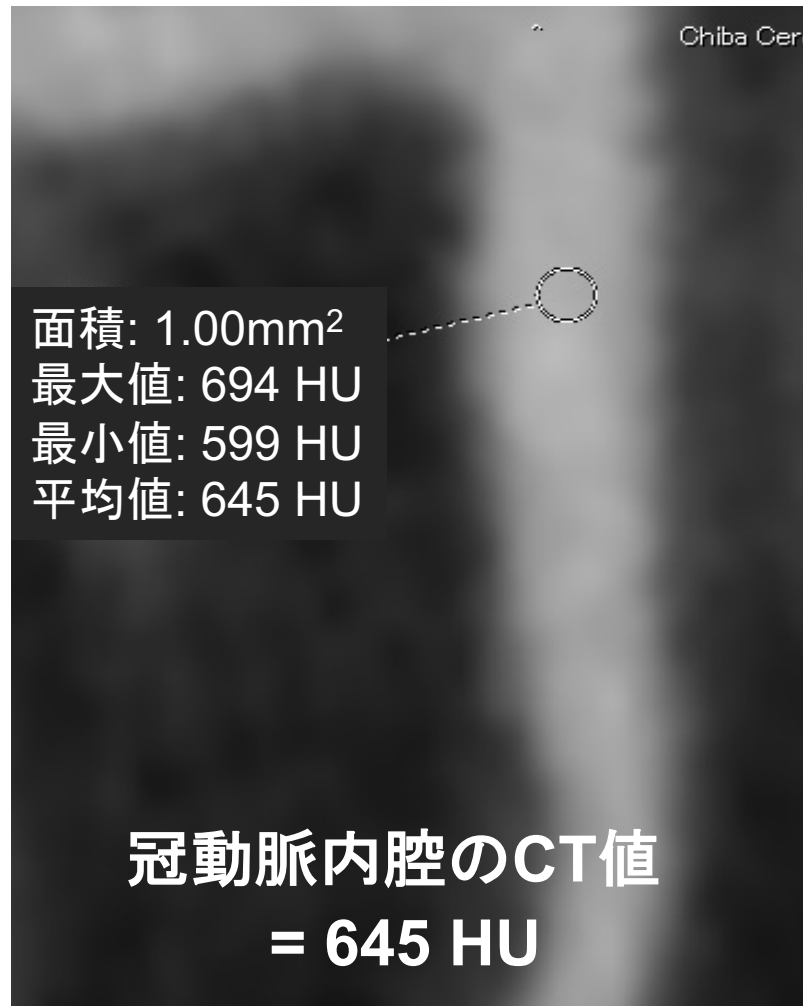
- ・ Remodeling indexはプラーク面積と正相関する¹⁾

Remodeling indexの測定方法



Remodeling index = 病変部の血管径 \div ((近位部の血管径 + 遠位部の血管径) \div 2)

冠動脈内腔のCT値の測定方法

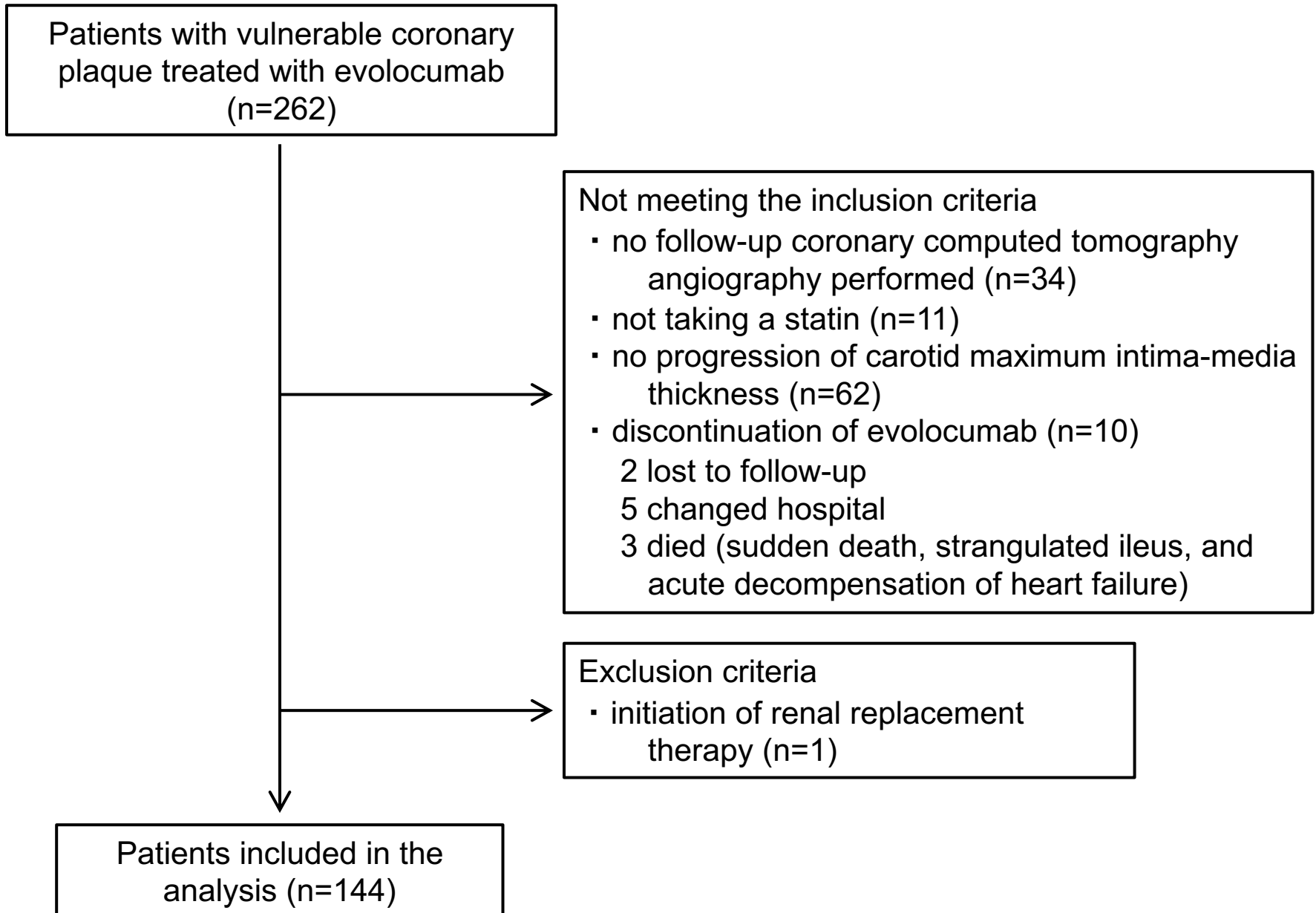


1mm²の円を冠動脈内腔の中央に置きCT値を測定した

統計解析

- 統計解析には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。
- エボロクマブ投与前と投与6ヶ月後の臨床パラメーターの比較には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。

Patient flow diagram



患者背景

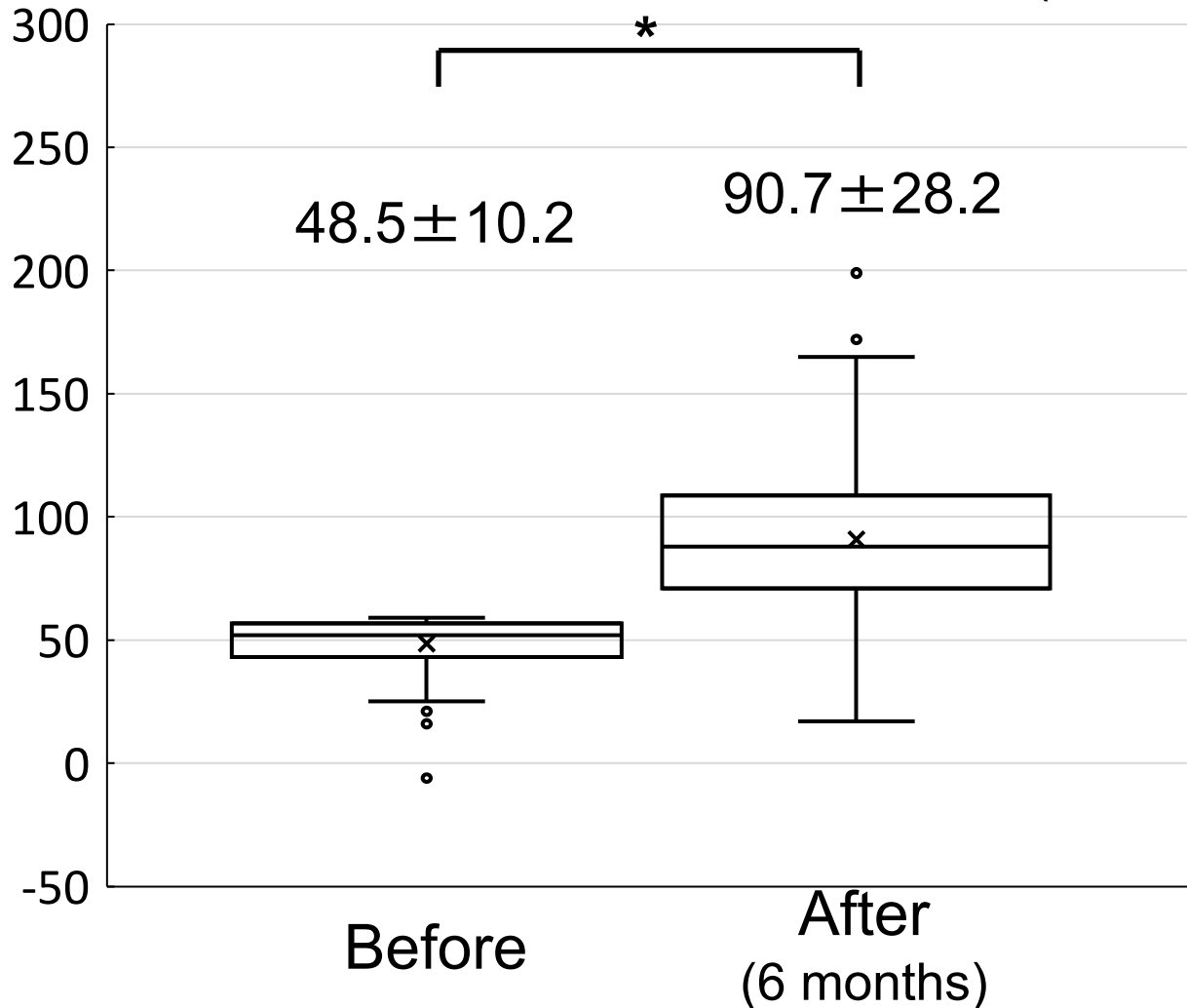
	All patients (n = 144)
Age (years)	73.1 ± 8.6
Male sex (number, %)	96 (66.7)
Body mass index (kg/m ²)	24.8 ± 3.8
Systolic blood pressure (mmHg)	133 ± 15
Diastolic blood pressure (mmHg)	78 ± 10
Hypertension (number, %)	116 (80.6)
Diabetes mellitus (number, %)	80 (55.6)
Previous myocardial infarction (number, %)	13 (9.0)
Past or current smoking (number, %)	86 (59.7)
Statin (number, %)	144 (100.0)
Ezetimibe (number, %)	17 (11.8)
Eicosapentaenoic acid (number, %)	122 (84.7)
Antiplatelet agent (number, %)	63 (43.8)
Renin-angiotensin system inhibitor (number, %)	68 (47.2)
β-blocker (number, %)	19 (13.2)
Maximum-IMT of carotid artery (mm)	2.4 ± 0.7

不安定プラークの部位

Coronary vulnerable plaque (number)		276
Location of coronary vulnerable plaque	Left anterior descending artery (number, %)	101 (36.6)
	Left circumflex artery (number, %)	37 (13.4)
	Left main trunk (number, %)	31 (11.2)
	Right coronary artery (number, %)	107 (38.8)

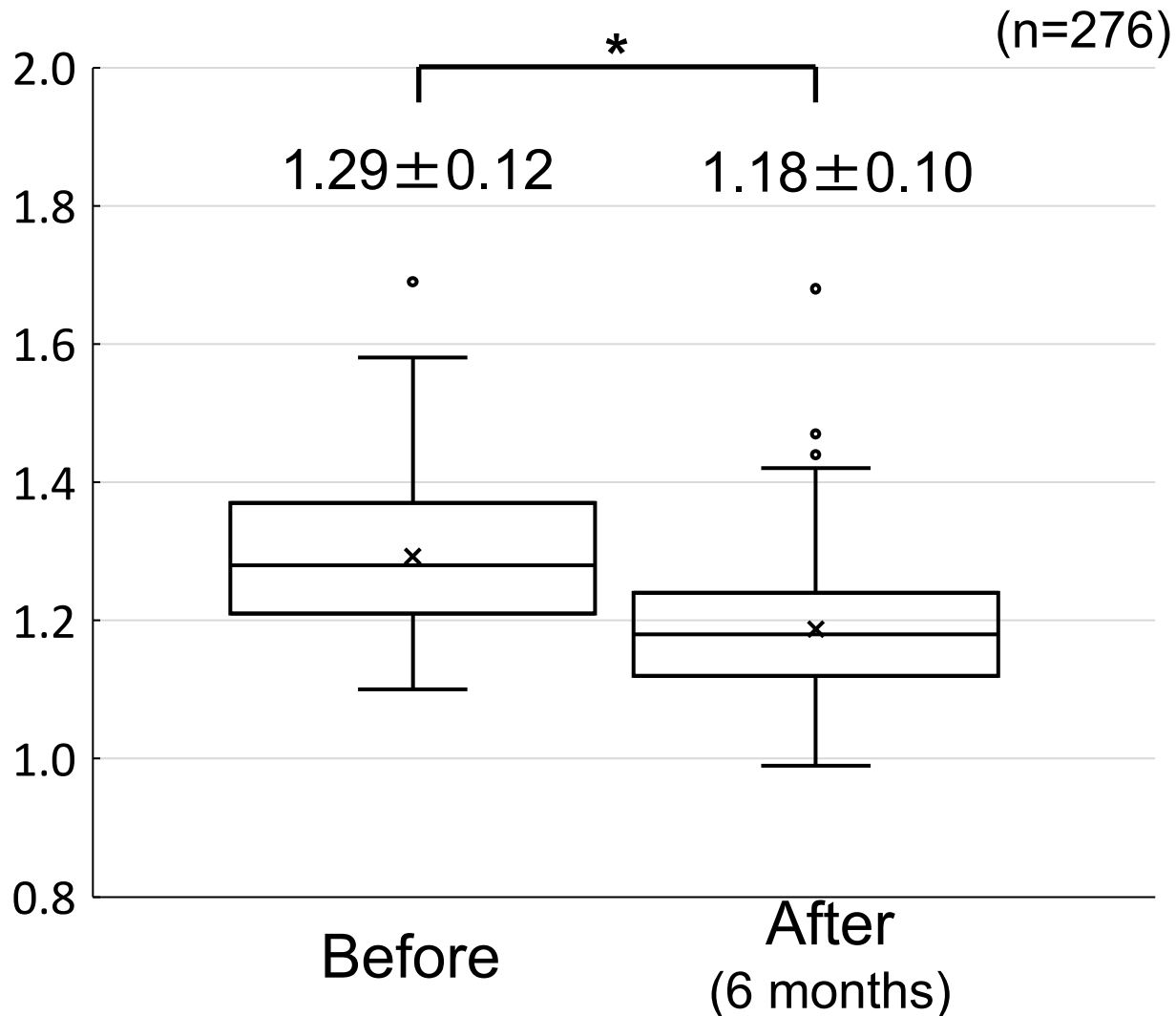
冠動脈不安定プラークの CT値の変化

(n=276)

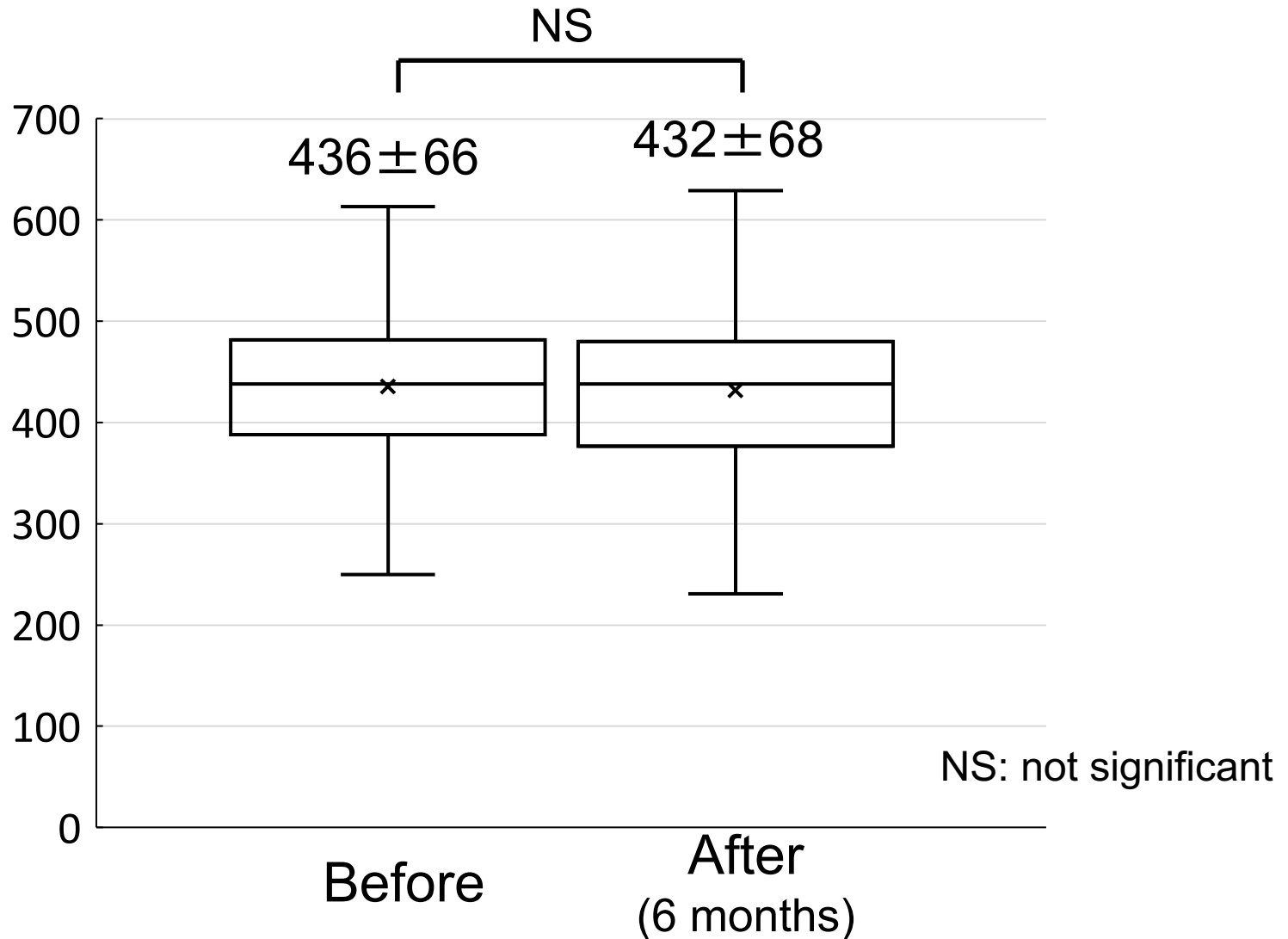


*p<0.001

冠動脈不安定プラークの remodeling index の変化



冠動脈内腔のCT値の変化



臨床パラメータの変化

	Baseline (n = 144)	6 month (n = 144)	p value
Total cholesterol (mg/dL)	147.6 ± 29.2	92.1 ± 21.2	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	68.0 ± 21.1	17.8 ± 13.3	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	53.2 ± 12.9	56.1 ± 13.4	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	139.4 ± 114.0	108.7 ± 74.2	<0.001
Lipoprotein(a) (mg/dL)	19.8 ± 22.9	11.6 ± 16.8	<0.001
Uric acid (mg/dL)	4.7 ± 1.0	4.6 ± 1.0	0.21
HbA1c (%)	6.4 ± 0.9	6.5 ± 0.9	0.50
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	68.5 ± 15.6	68.4 ± 15.3	0.90
Urine albumin/creatinine ratio (mg/gCr)	73.7 ± 226.4	89.3 ± 308.4	0.34
Alanine aminotransferase (IU/L)	26.4 ± 18.2	25.9 ± 19.7	0.38
Creatine phosphokinase (IU/L)	135.6 ± 95.8	138.6 ± 92.0	0.51

有害事象

- 足のつり（1例）
- 倦怠感（1例）

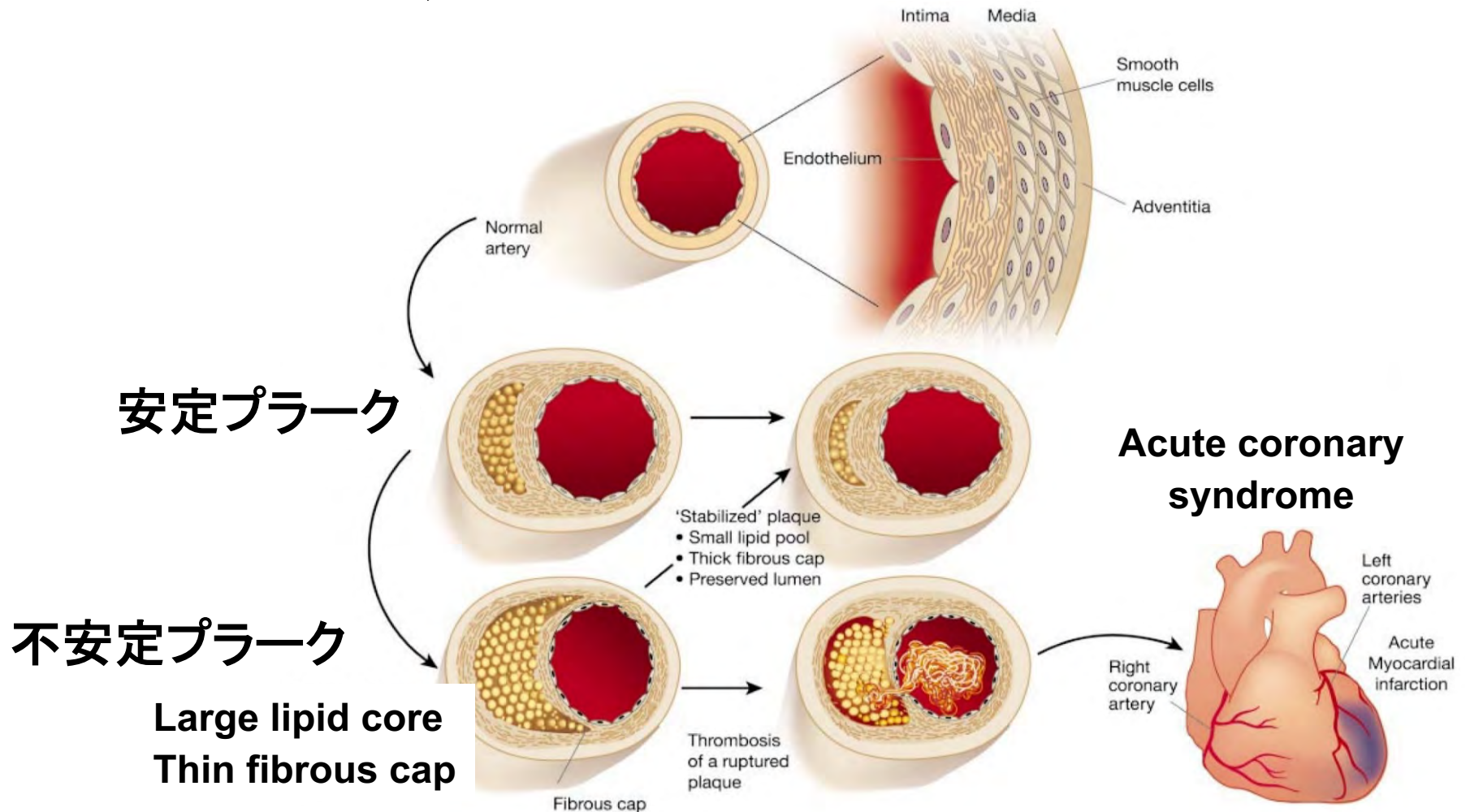
結果のまとめ

- エボロクマブの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 48.5 ± 10.2 HUから 90.7 ± 28.2 HUへ有意に上昇し、remodeling indexは 1.29 ± 0.12 から 1.18 ± 0.10 へ有意に低下した。冠動脈管腔内CT値に差は見られなかった。

考察

安定プラークと不安定プラーク

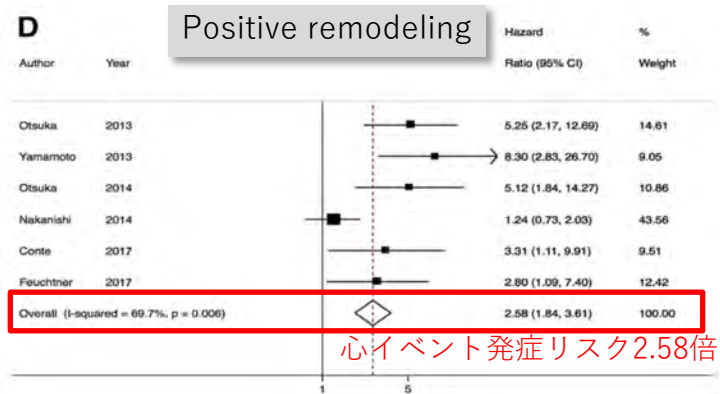
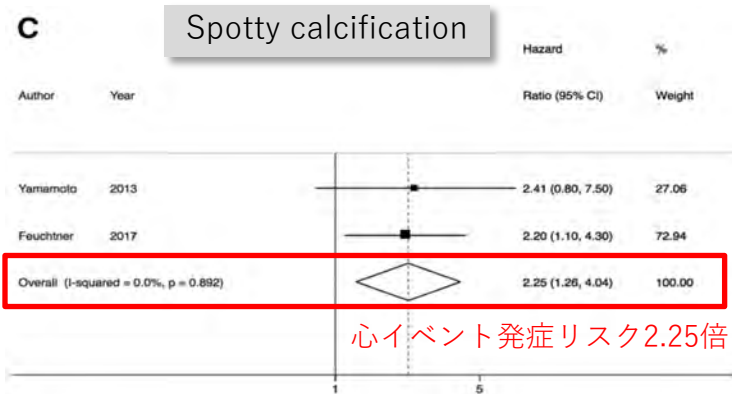
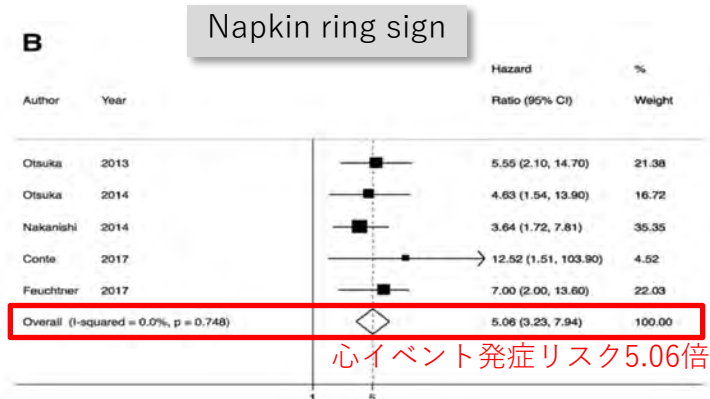
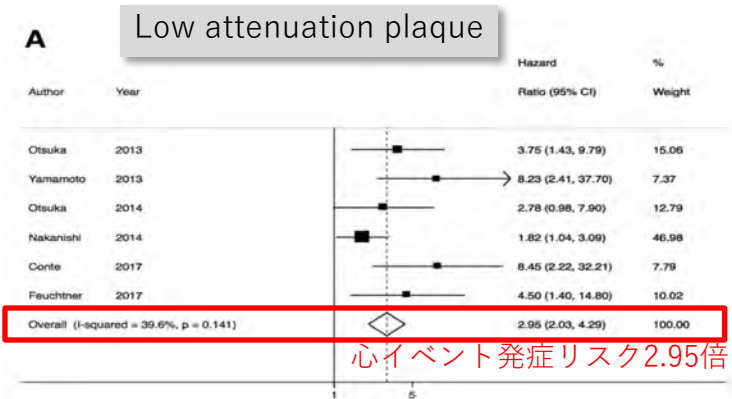
■ Nature 2002;420:868-674



冠動脈不安定プラークは心イベントの発症リスクを高める

■ Circ Cardiovasc Imaging 2017;10:e006973

冠動脈CT血管造影にて冠動脈プラークを評価した観察研究13本
不安定プラークが心イベント発症に及ぼす影響をメタ解析にて評価

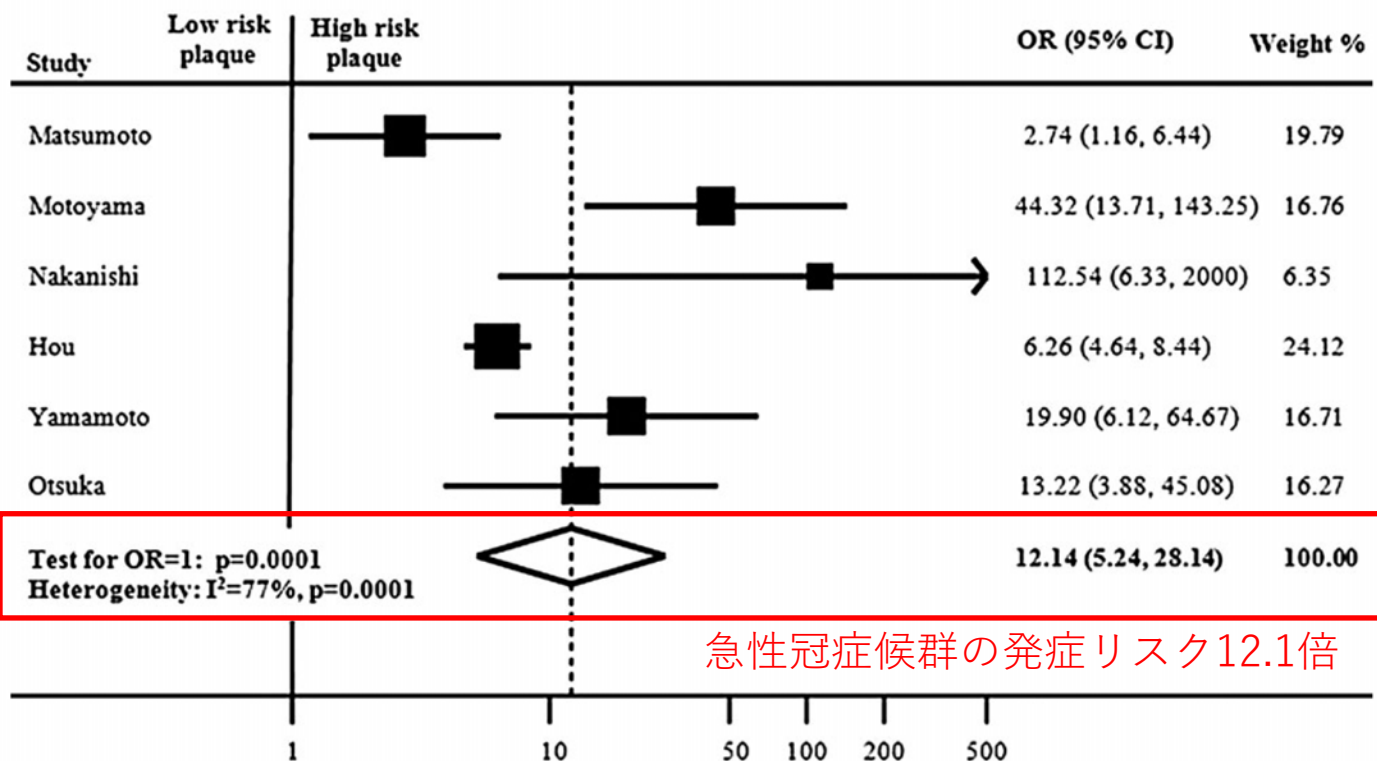


冠動脈不安定プラークは急性冠症候群の発症リスクを高める

■ Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:120-129

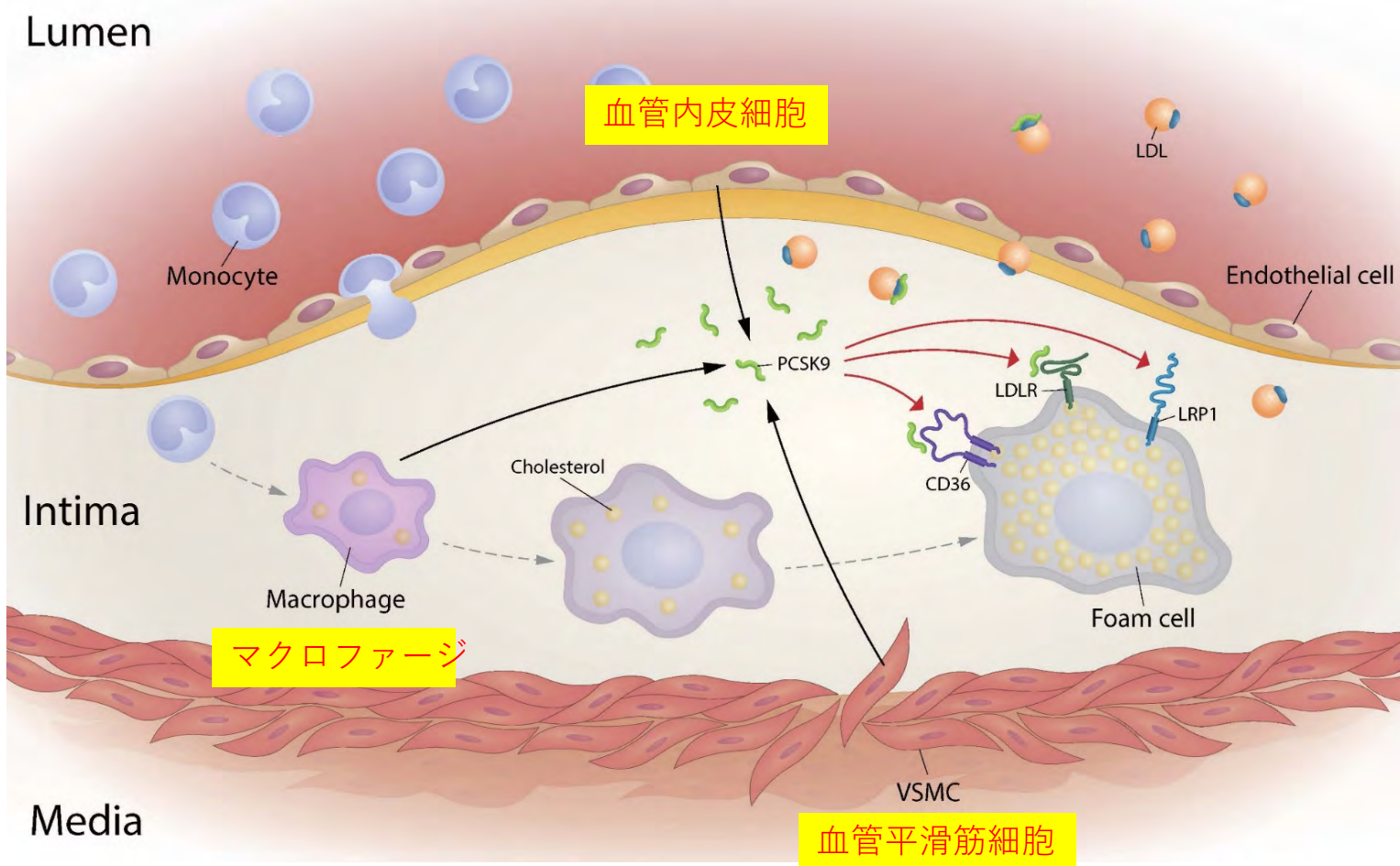
冠動脈CT血管造影にて冠動脈プラークを評価した観察研究6本

不安定プラークが急性冠症候群発症に及ぼす影響をメタ解析にて評価



PCSK9はマクロファージのLDL-C 取り込みと泡沫化を促進する

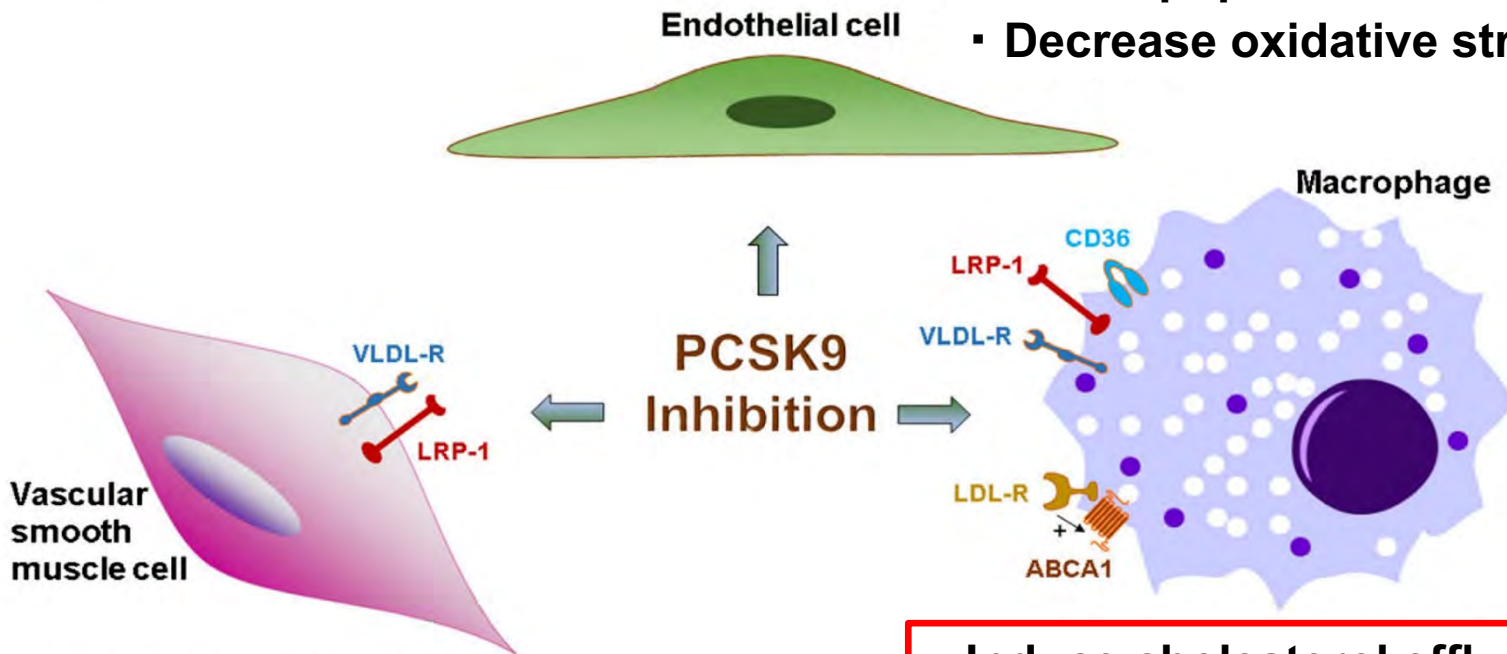
■ J Atheroscler Thromb 2017;24:462-472



PCSK9阻害薬の多面的作用

■ Curr Atheroscler Rep 2018;20:20

- Limit apoptosis
- Decrease oxidative stress

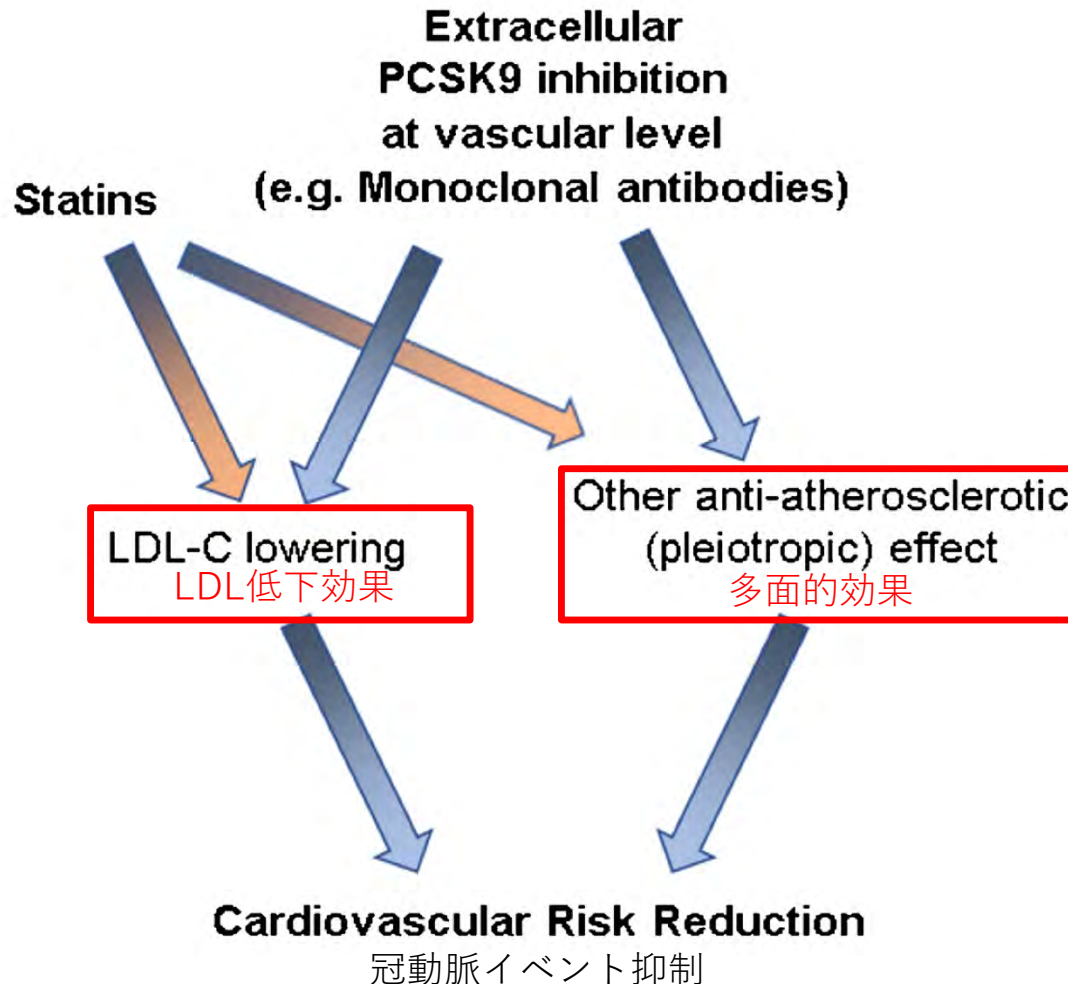


- Limit apoptosis
- Decrease oxidative stress

- Induce cholesterol efflux
- Suppress cytokine production
- Reduce macrophage accumulation

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



結語

- エボロクマブはスタチン治療中の患者において冠動脈の不安定プラークを安定化および退縮させた。
- エボロクマブはスタチン治療中の患者において脂質代謝を改善した。
- エボロクマブの投与による重篤な副作用は見られなかった。