



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





Article

Effect of Evolocumab on Vulnerable Coronary Plaques: A Serial Coronary Computed Tomography Angiography Study

Keiji Hirai ^{1,*} , Shigeki Imamura ², Aizan Hirai ², Susumu Ookawara ¹
and Yoshiyuki Morishita ¹

¹ Division of Nephrology, First Department of Integrated Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, 1-847 Amanuma-cho, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama-ken 330-8503, Japan; su-ooka@hb.tp1.jp (S.O.); ymori@jichi.ac.jp (Y.M.)

² Department of Internal Medicine, Chiba Cerebral and Cardiovascular Center, 575 Tsurumai, Ichihara-shi, Chiba-ken 290-0512, Japan; shigeimam@gmail.com (S.I.); aizanvaio4909@gmail.com (A.H.)

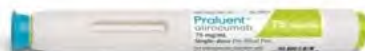
* Correspondence: keijihirai@kfy.biglobe.ne.jp; Tel.: +81-48-647-2111; Fax: +81-48-647-6831

Received: 6 October 2020; Accepted: 15 October 2020; Published: 18 October 2020



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%)



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 $<50\text{HU}^{1)}$ 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
- 選択基準を満たしかつ除外基準に該当しない患者のうち、エボロクマブの投与歴がない患者をコントロール群とした

1) *Circ J* 2005;69:72-77

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

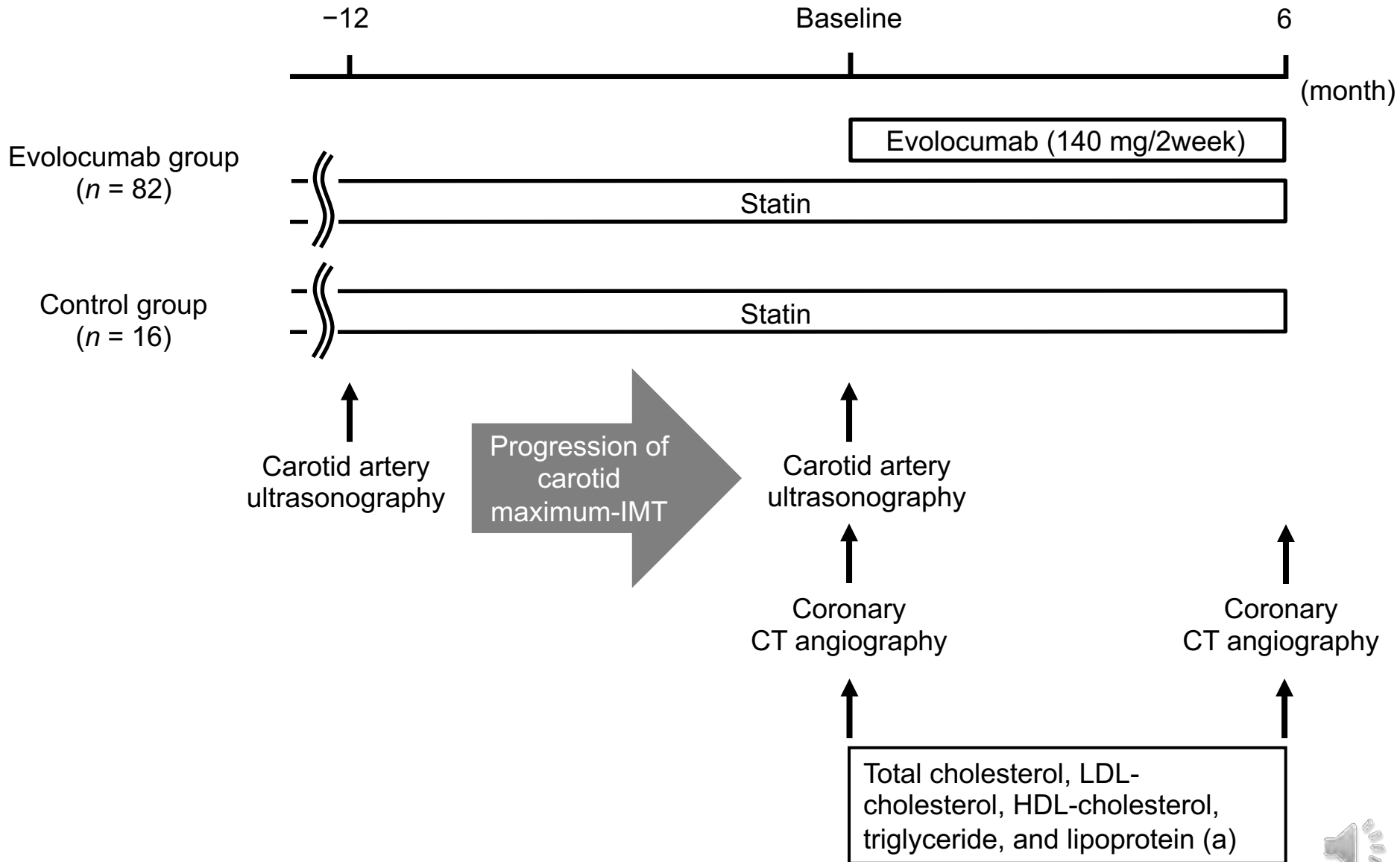


試験デザイン

- 単一施設後ろ向き比較研究
- 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安定性(CT値)、サイズ(remodeling index)、脂質パラメータを比較検討した。
- 冠動脈不安定プラークの安定性およびサイズの変化と関連する因子を重回帰分析にて解析した。



Study design



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

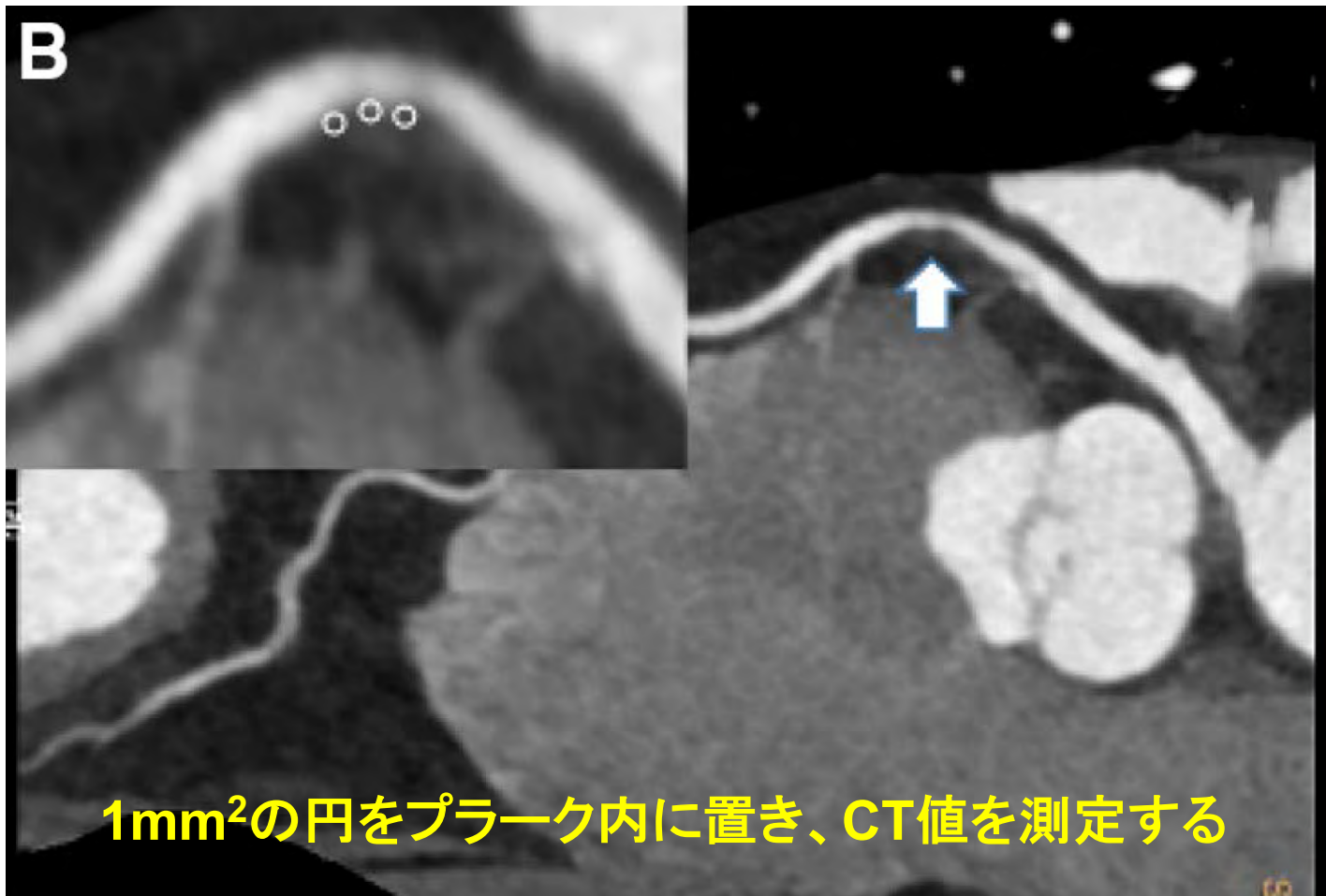
- 冠動脈プラークの読影は冠動脈CT読影経験が5年以上ある1人の医師によって施行された。
- 冠動脈プラークのうち大きさが1 mm²以上あり、明確に同定できるものを解析に用いた。
- プラーク内に数個のROI(region of interest, 1mm²)を置き、平均CT値の最も低い値を当該プラークの平均CT値とした。
- Remodeling indexはプラーク部位での血管最大径を病変近位と遠位の血管径の平均値で除して求めた。
- プラークの平均CT値 < 50 HU¹⁾およびremodeling index > 1.1²⁾を不安定プラークと定義した。

1) *Circ J* 2005;69:72–77

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

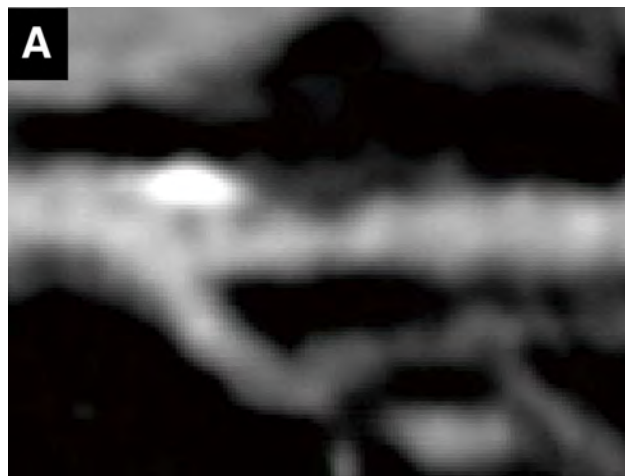
冠動脈プラークCT値の測定方法

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

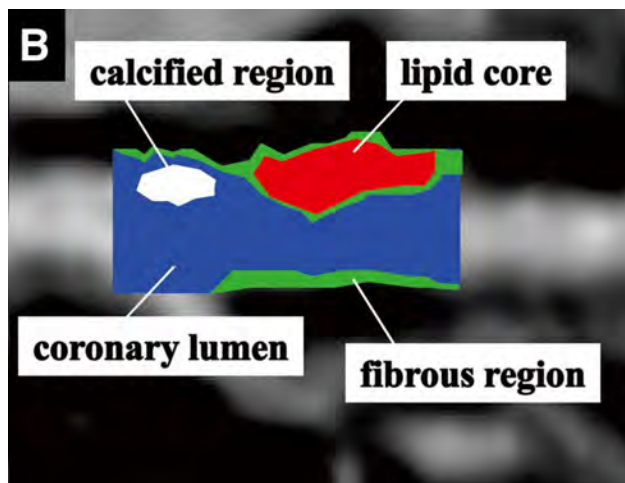


冠動脈CT血管造影における 冠動脈の構成要素とCT値

■ Circ J 2011;75:2621-2627



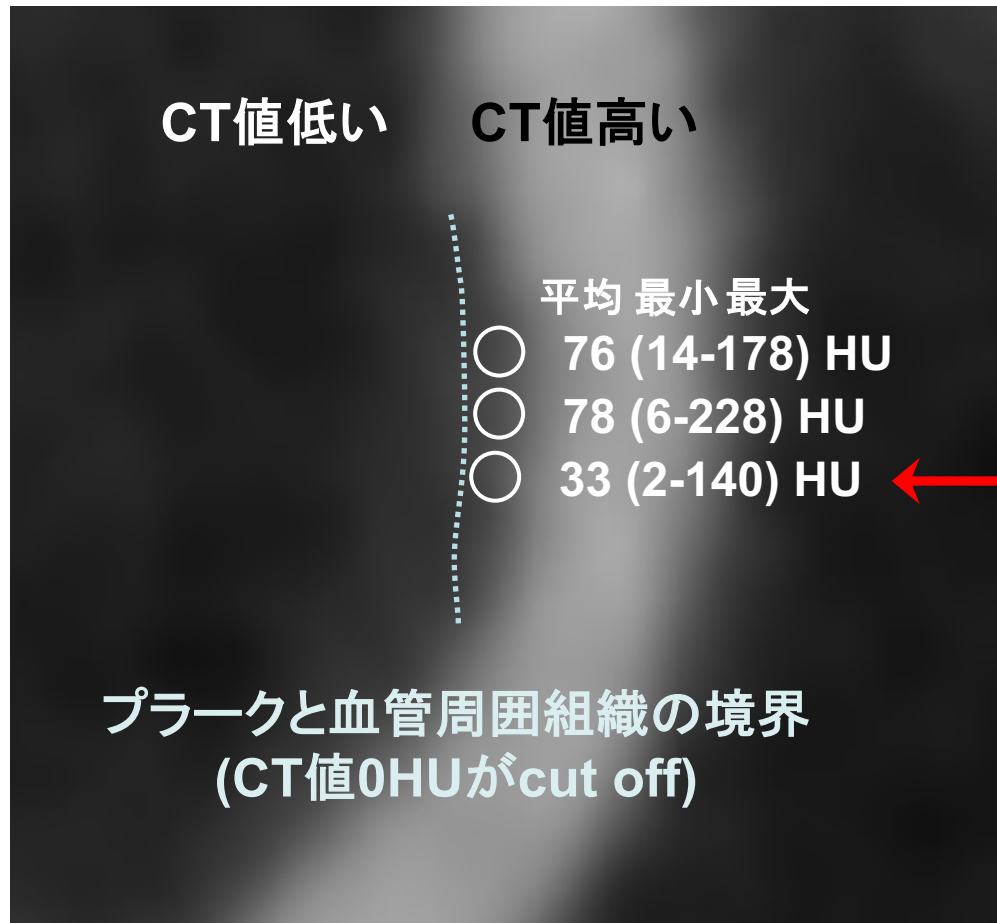
血管周囲組織	: 0未満
脂質プラーク	: 0-50
繊維プラーク	: 50-200
冠動脈内腔	: 200-500
石灰化	: 500以上



- ・ 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

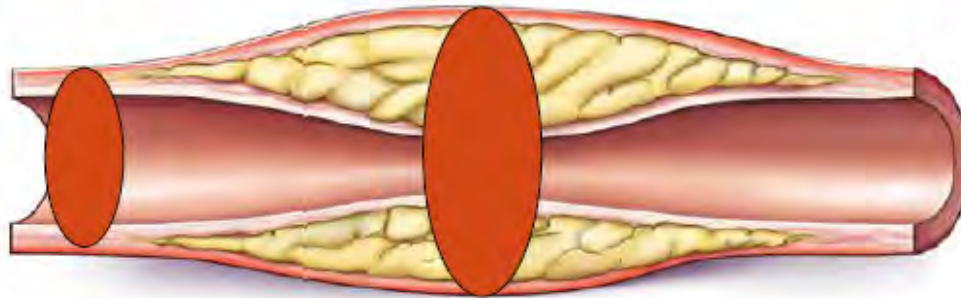


- ① 円の内部の**最小CT値**が**0HU**に近くなるよう1mm²の円をプラーク内に置く
- ② 複数の円の**CT値を比較し、最も小さいCT値**をプラークCT値とする



Remodeling indexの測定方法

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



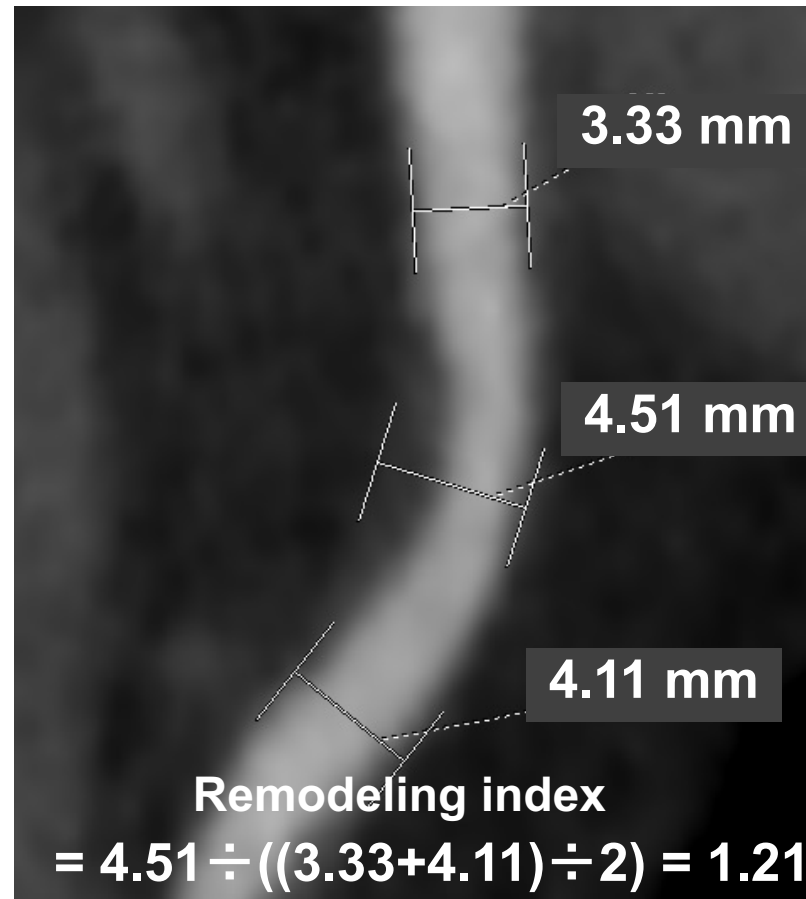
Reference area(cm²)



Maximum luminal narrowing area(cm²)
(MLN)

- ・ Remodeling indexはプラーク面積と正相関する¹⁾

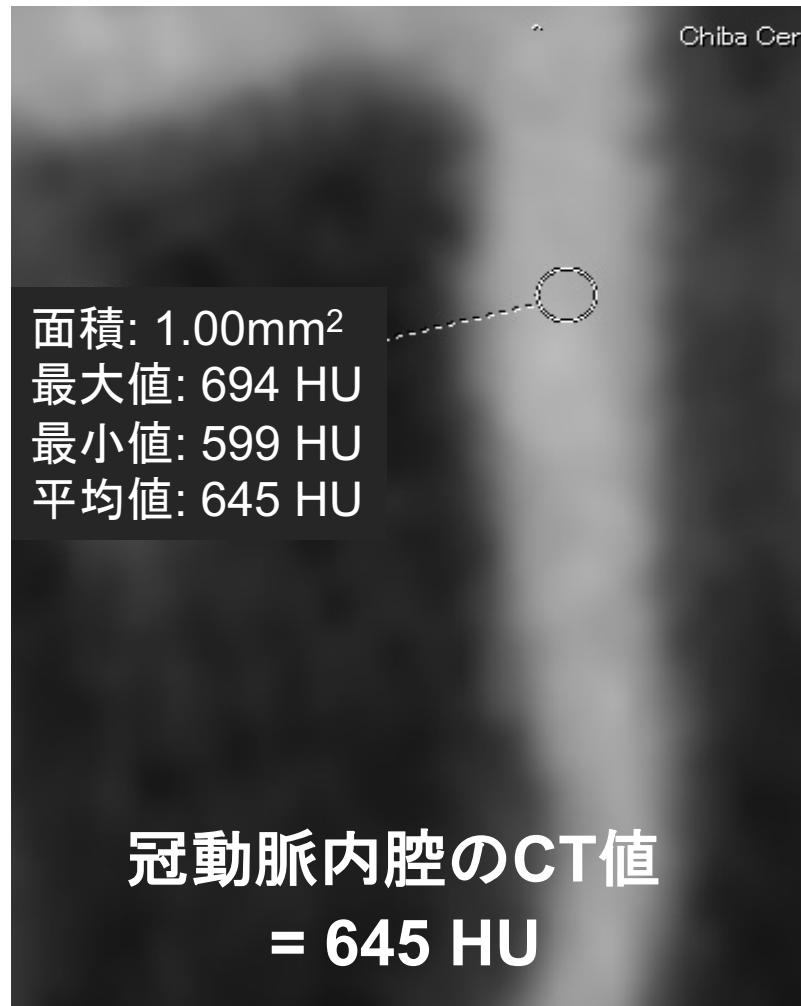
Remodeling indexの測定方法



Remodeling index = 病変部の血管径 ÷ ((近位部の血管径 + 遠位部の血管径) ÷ 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

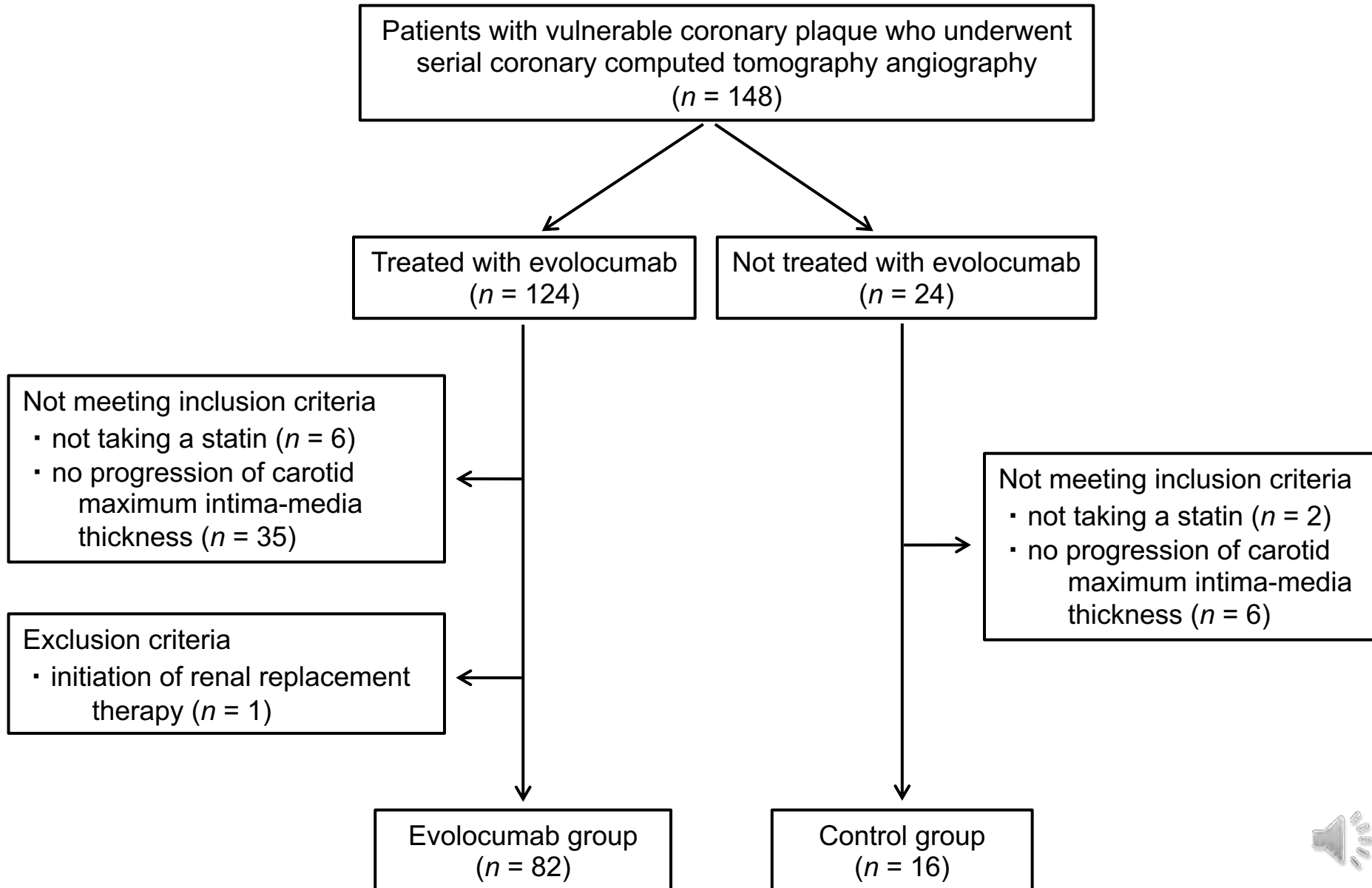


統計解析

- 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±標準偏差または中央値[四分位範囲]、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。
- エボロクマブ投与前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。
- 単回帰分析でプラークCT値、remodeling indexと有意な関連が見られた変数を用いて、重回帰分析を行った。
- 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

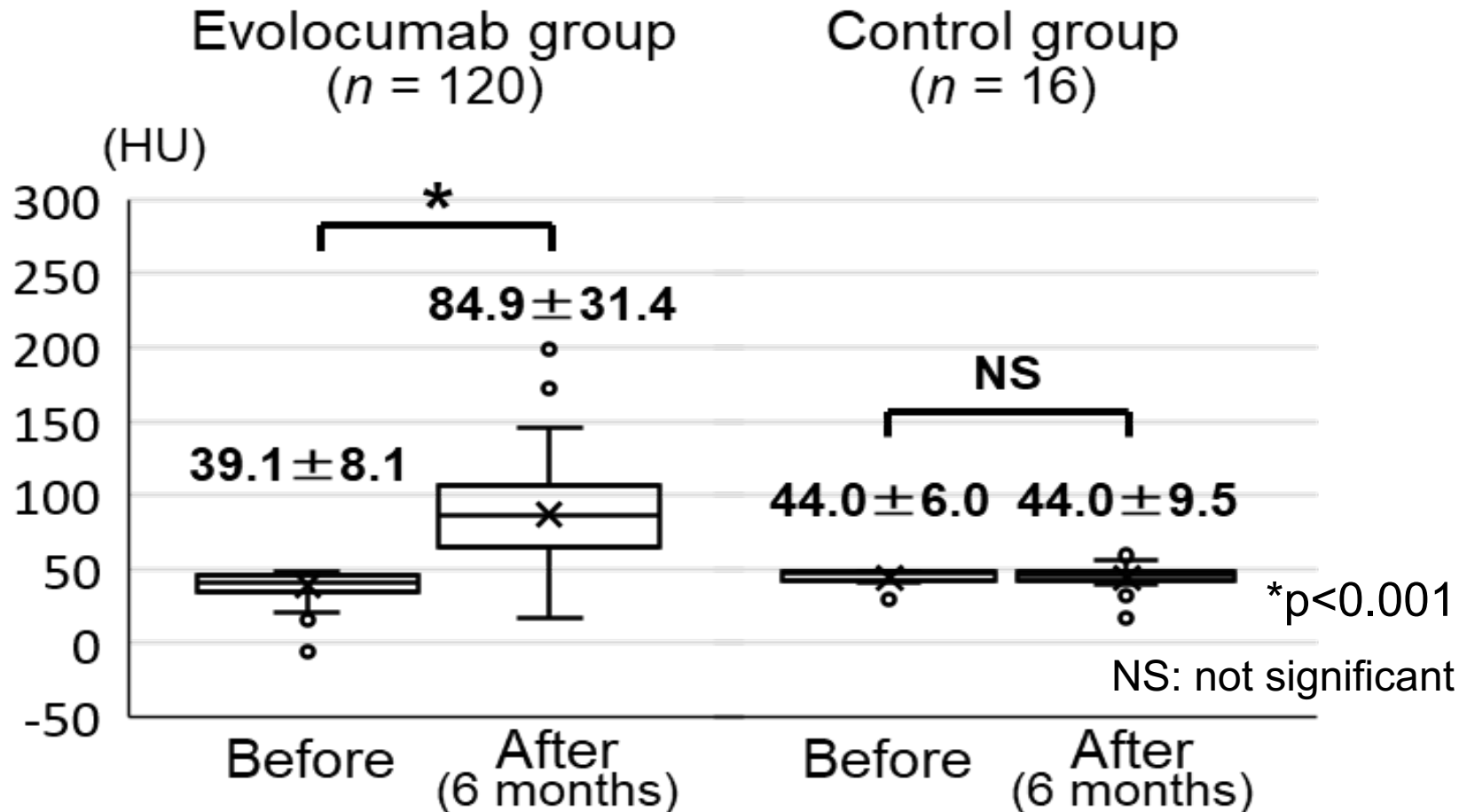
	Evolocumab group (n = 82)	Control group (n = 16)	p-value
Age (years)	73.4 ± 8.3	70.4 ± 10.2	0.23
Male sex (number, %)	56 (68.3)	12 (75.0)	0.77
Body mass index (kg/m ²)	24.8 ± 3.6	23.8 ± 3.4	0.32
Systolic blood pressure (mmHg)	134.1 ± 15.3	135.1 ± 10.5	0.79
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.7 ± 9.1	80.8 ± 8.6	0.40
Hypertension (number, %)	64 (78.0)	11 (68.8)	0.52
Diabetes mellitus (number, %)	43 (52.4)	6 (37.5)	0.41
Familial hypercholesterolemia (number, %)	0 (0.0)	0 (0.0)	---
Previous myocardial infarction (number, %)	6 (7.3)	0 (0.0)	0.59
Past or current smoking (number, %)	51 (62.2)	7 (43.8)	0.27
Statin (number, %)	82 (100)	16 (100)	---
Ezetimibe (number, %)	11 (13.4)	2 (12.5)	1.00
Probucol (number, %)	3 (3.7)	3 (18.8)	0.05
Eicosapentaenoic acid (number, %)	67 (81.7)	9 (56.3)	0.045
Antiplatelet agent (number, %)	36 (43.9)	4 (25.0)	0.18
Renin-angiotensin system inhibitor (number, %)	40 (48.8)	6 (37.5)	0.59
β-blocker (number, %)	8 (9.8)	0 (0.0)	0.35
Calcium channel blocker (number, %)	40 (48.8)	8 (50.0)	1.00
Diuretic (number, %)	4 (4.9)	1 (6.3)	1.00
Metformin (number, %)	16 (19.5)	4 (25.0)	0.73
Sodium glucose transporter-2 inhibitor (number, %)	3 (3.7)	0 (0.0)	1.00
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (number, %)	16 (19.5)	3 (18.8)	1.00
Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (number, %)	16 (19.5)	1 (6.3)	0.29
Insulin (number, %)	12 (14.6)	2 (12.5)	1.00
Mean IMT of carotid artery (mm)	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.004
Maximum IMT of carotid artery (mm)	2.4 ± 0.8	2.2 ± 0.7	0.38

不安定プラークの部位

		Evolocumab group (n=82)	Control group (n = 16)	p-value
Coronary vulnerable plaque (number)		120	16	
Location of coronary vulnerable plaque	Left anterior descending artery (number, %)	44 (36.7)	10 (62.5)	0.11
	Left circumflex artery (number, %)	23 (19.2)	0 (0.0)	
	Left main trunk (number, %)	5 (4.1)	1 (6.2)	
	Right coronary artery (number, %)	48 (40.0)	5 (31.3)	

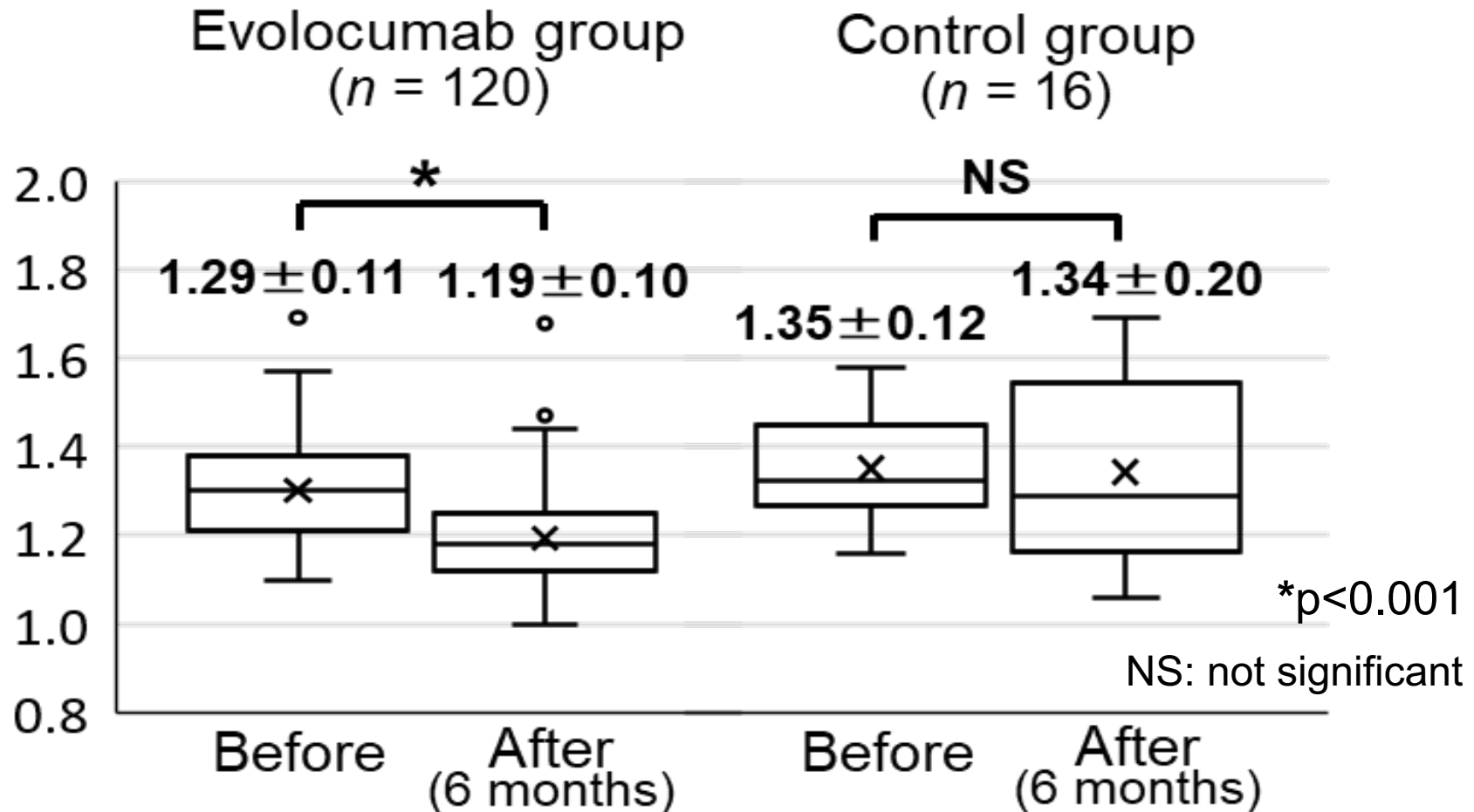


冠動脈不安定プラークの安定性 (CT値)の変化



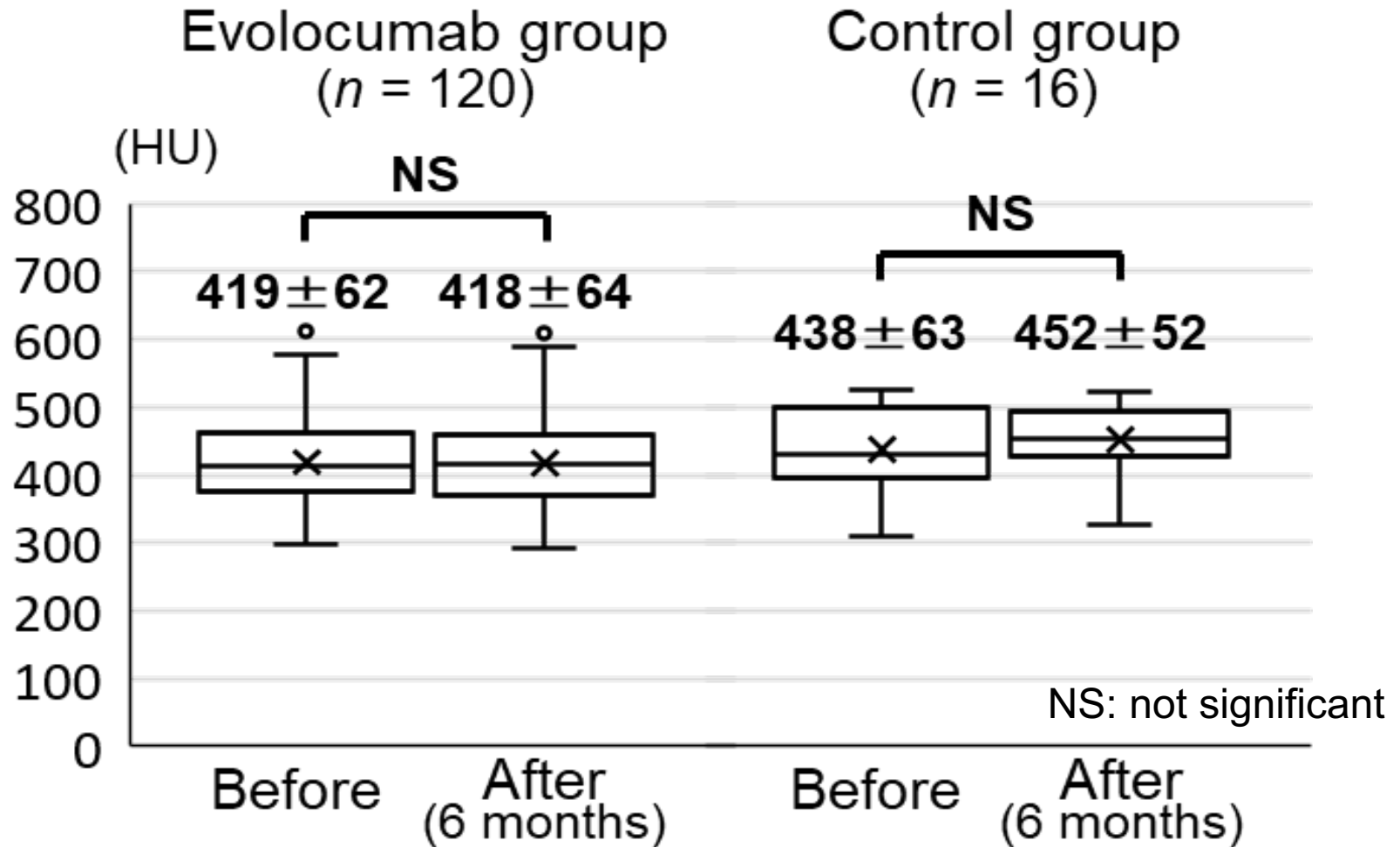
➤ プラークCT値が有意に上昇（プラークが安定化）した 

冠動脈不安定プラークのサイズ (remodeling index) の変化

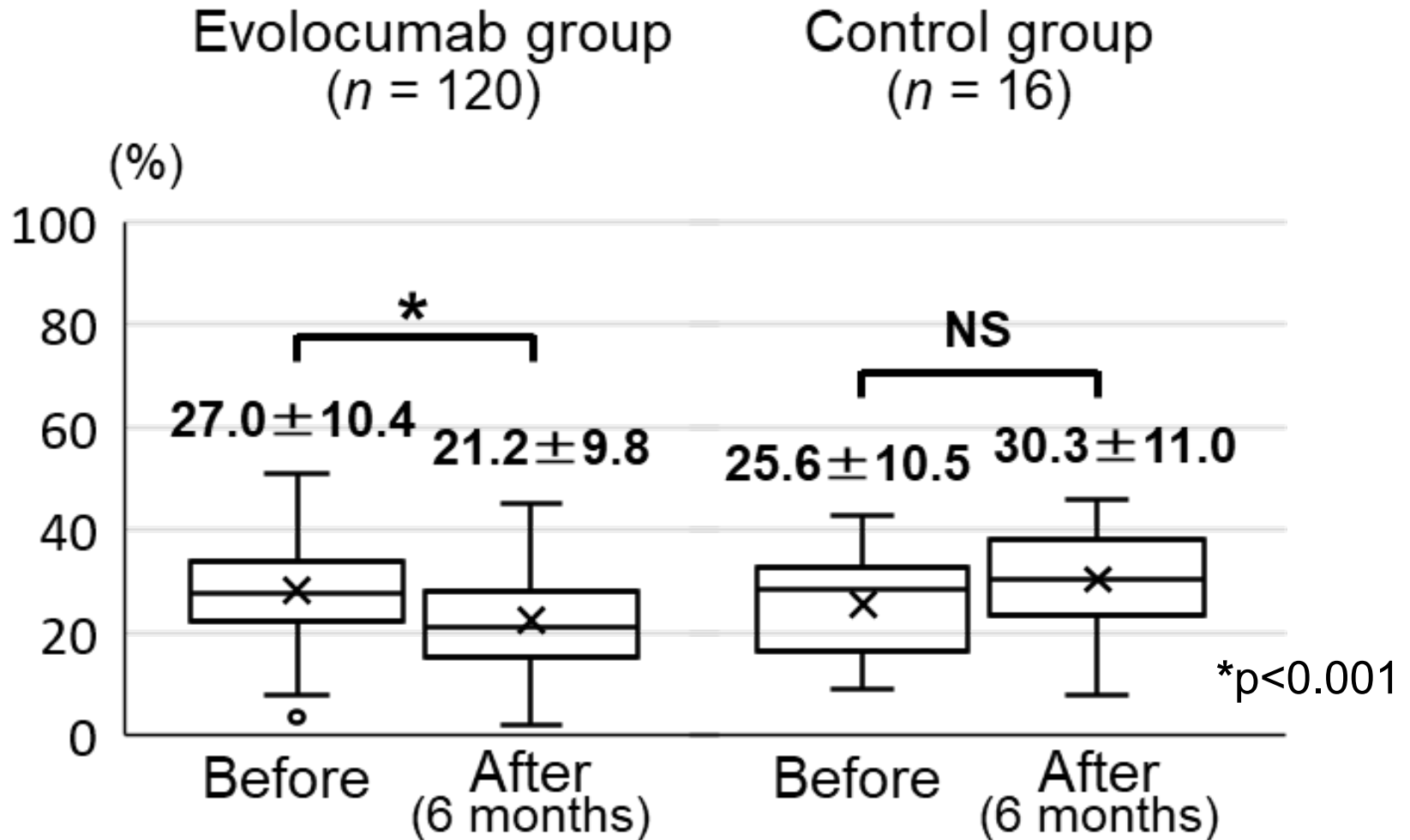


➤ Remodeling indexが有意に低下（プラークが退縮）した 

冠動脈内腔のCT値の変化



プラーク部位の狭窄率の変化



➤ プラーク部位の狭窄率が有意に低下した



冠動脈不安定プラークの安定性の変化と関連する因子

Variables	Simple linear regression analysis		Multivariate linear regression analysis	
	Standard coefficient	p value	Standard coefficient	p value
Age (years)	-0.068	0.47		
Male sex (yes vs. no)	0.020	0.83		
Body mass index (kg/m ²)	-0.024	0.80		
Systolic blood pressure (mmHg)	-0.050	0.59		
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.140	0.14		
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.015	0.88		
Change in HDL-cholesterol (mg/dL)	0.142	0.13		
LDL-cholesterol (mg/dL)	0.007	0.94		
Change in LDL-cholesterol (mg/dL)	0.034	0.72		
LDL-cholesterol < 70 mg/dL (yes vs. no)	0.039	0.68		
Log-triglyceride (mg/dL)	-0.022	0.81		
Change in log-triglyceride (mg/dL)	-0.070	0.46		
Log-lipoprotein (a) (mg/dL)	-0.077	0.43		
Change in log-lipoprotein (a) (mg/dL)	-0.019	0.84		

ベースラインのプラーク部位の狭窄率と負の相関を認めた

⇒ プラーク部位の狭窄率が大きいとプラークが安定化しにくい

Log-urine albumin/creatinine ratio (mg/gCr)	-0.035	0.72		
Hypertension (yes vs. no)	-0.083	0.38		
Diabetes mellitus (yes vs. no)	0.073	0.44		
Previous myocardial infarction (yes vs. no)	0.184	0.049	0.193	0.12
Past or current smoking (yes vs. no)	0.129	0.17		
Statin (yes vs. no)	0.000	--		
Ezetimibe (yes vs. no)	0.073	0.44		
Probuocol (yes vs. no)	0.145	0.12		
Eicosapentaenoic acid (yes vs. no)	-0.003	0.98		
Antiplatelet agent (yes vs. no)	-0.040	0.67		
Renin-angiotensin system inhibitor (yes vs. no)	-0.060	0.53		
Mean IMT of carotid artery (mm)	0.179	0.06	0.041	0.74
Maximum IMT of carotid artery (mm)	0.118	0.21		
Baseline minimum CT density of coronary plaque (HU)	-0.188	0.045	-0.029	0.81
Baseline remodeling index of coronary plaque	0.018	0.85		
Baseline percent stenosis at coronary plaque (%)	-0.393	0.002	-0.391	0.002



冠動脈不安定プラークのサイズの変化と関連する因子

Variables	Simple linear regression analysis		Multivariate linear regression analysis	
	Standard coefficient	p value	Standard coefficient	p value
Age (years)	0.182	0.05	0.122	0.14
Male sex (yes vs. no)	0.020	0.83		
Body mass index (kg/m ²)	0.054	0.57		
Systolic blood pressure (mmHg)	0.008	0.93		
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.036	0.70		
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.056	0.55		
Change in HDL-cholesterol (mg/dL)	0.048	0.61		
LDL-cholesterol (mg/dL)	0.118	0.21		
Change in LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.287	0.002	-0.143	0.22
LDL-cholesterol < 70 mg/dL (yes vs. no)	-0.186	0.048	0.036	0.75
Log-triglyceride (mg/dL)	0.044	0.65		
Change in log-triglyceride (mg/dL)	0.040	0.67		

ベースラインのプラークサイズと負の相関を認めた
⇒ サイズが大きいプラークは退縮しやすい

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.097	0.31		
Change in eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.021	0.82		
Log-urine albumin/creatinine ratio (mg/gCr)	0.071	0.47		
Hypertension (yes vs. no)	0.132	0.16		
Diabetes mellitus (yes vs. no)	-0.137	0.15		
Previous myocardial infarction (yes vs. no)	0.085	0.37		
Past or current smoking (yes vs. no)	0.081	0.39		
Statin (yes vs. no)	0.000	---		
Ezetimibe (yes vs. no)	-0.154	0.10		
ProbucoI (yes vs. no)	-0.091	0.34		
Eicosapentaenoic acid (yes vs. no)	0.006	0.95		
Antiplatelet agent (yes vs. no)	0.148	0.12		
Renin-angiotensin system inhibitor (yes vs. no)	0.202	0.031	0.126	0.15
Mean IMT of carotid artery (mm)	0.054	0.57		
Maximum IMT of carotid artery (mm)	0.038	0.69		
Baseline minimum CT density of coronary plaque (HU)	-0.017	0.860		
Baseline remodeling index of coronary plaque	-0.421	<0.001	-0.368	<0.001
Baseline percent stenosis at coronary plaque (%)	0.169	0.21		



臨床パラメータの変化

	Evolocumab group (n=82)			Control group (n = 16)		
	Baseline	6 month	p value	Baseline	6 month	p value
Total cholesterol (mg/dL)	149.9 ± 28.5	92.5 ± 22.4	<0.001	174.3 ± 38.3	145.9 ± 22.6	0.021
LDL-cholesterol (mg/dL)	70.4 ± 21.5	19.3 ± 16.0	<0.001	80.5 ± 28.4	68.6 ± 20.5	0.09
HDL-cholesterol (mg/dL)	53.2 ± 12.6	55.7 ± 13.3	<0.001	61.6 ± 12.7	56.8 ± 13.2	0.10
Triglycerides (mg/dL)	111 [81 - 156]	84 [62 - 120]	<0.001	101 [69 - 138]	84 [55 - 158]	0.25
Lipoprotein(a) (mg/dL)	14 [6 - 26]	5 [2 - 14]	<0.001	16 [8 - 26]	17 [6 - 29]	0.44
Uric acid (mg/dL)	4.8 ± 1.0	4.7 ± 0.9	0.47	5.2 ± 1.1	5.0 ± 0.9	0.22
HbA1c (%)	6.3 ± 0.8	6.4 ± 0.9	0.09	6.3 ± 1.1	6.2 ± 0.6	0.62
eGFR (mL/min/1.73 m2)	68.1 ± 14.8	67.8 ± 14.5	0.79	77.2 ± 13.2	76.0 ± 13.9	0.45
Urine albumin/creatinine ratio (mg/gCr)	9.2 [5.1 - 28.9]	9.4 [4.9 - 32.0]	0.66	25.0 [9.0 - 66.9]	26.4 [7.3 - 37.9]	0.76
Alanine aminotransferase (IU/L)	21 [15 - 31]	20 [15 - 30]	0.95	18 [13 - 28]	15 [13 - 19]	0.19
Creatine phosphokinase (IU/L)	116 [80 - 177]	118 [90 - 169]	0.18	110 [92 - 151]	117 [88 - 234]	0.75

Mean ± SD or median [IQR]

有害事象

- 足のつり（1例）



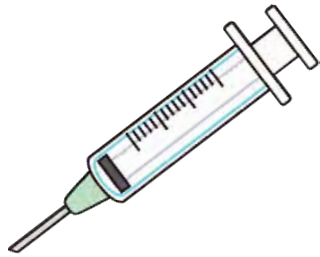
結果のまとめ

- 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 39.1 ± 8.1 HUから 84.9 ± 31.4 HUへ有意に上昇し、remodeling indexは 1.29 ± 0.11 から 1.19 ± 0.10 へ有意に低下した。
- プラークの安定性の変化と関連する因子はベースラインのプラーク部位の狭窄率 ($\beta = -0.391$, $p = 0.002$)、プラークのサイズの変化と関連する因子はベースラインのプラークサイズ ($\beta = -0.368$, $p < 0.001$)であった。

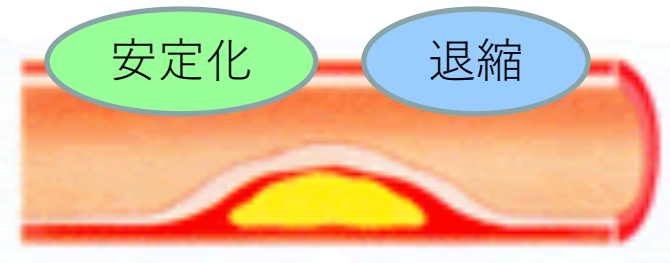
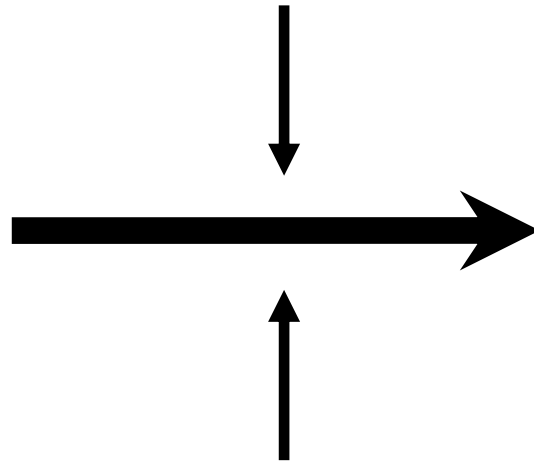


結果のまとめ

プラーク部位の狭窄率
(狭窄率が高いほど
安定化しにくい)



抗PCSK9抗体製剤
(エボロクマブ)



冠動脈不安定プラーク

プラークサイズ
(サイズが大きいほど
退縮しやすい)

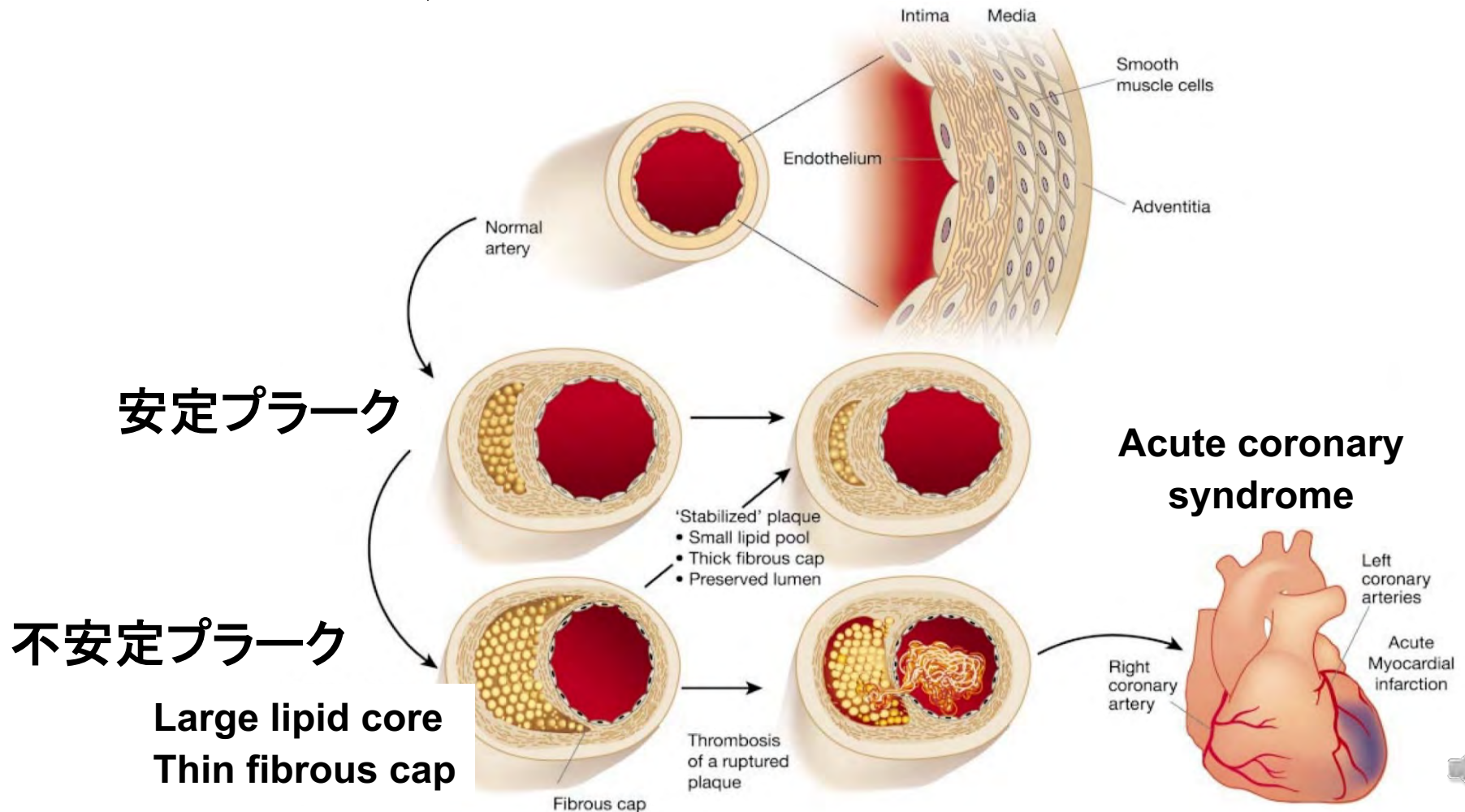


考察



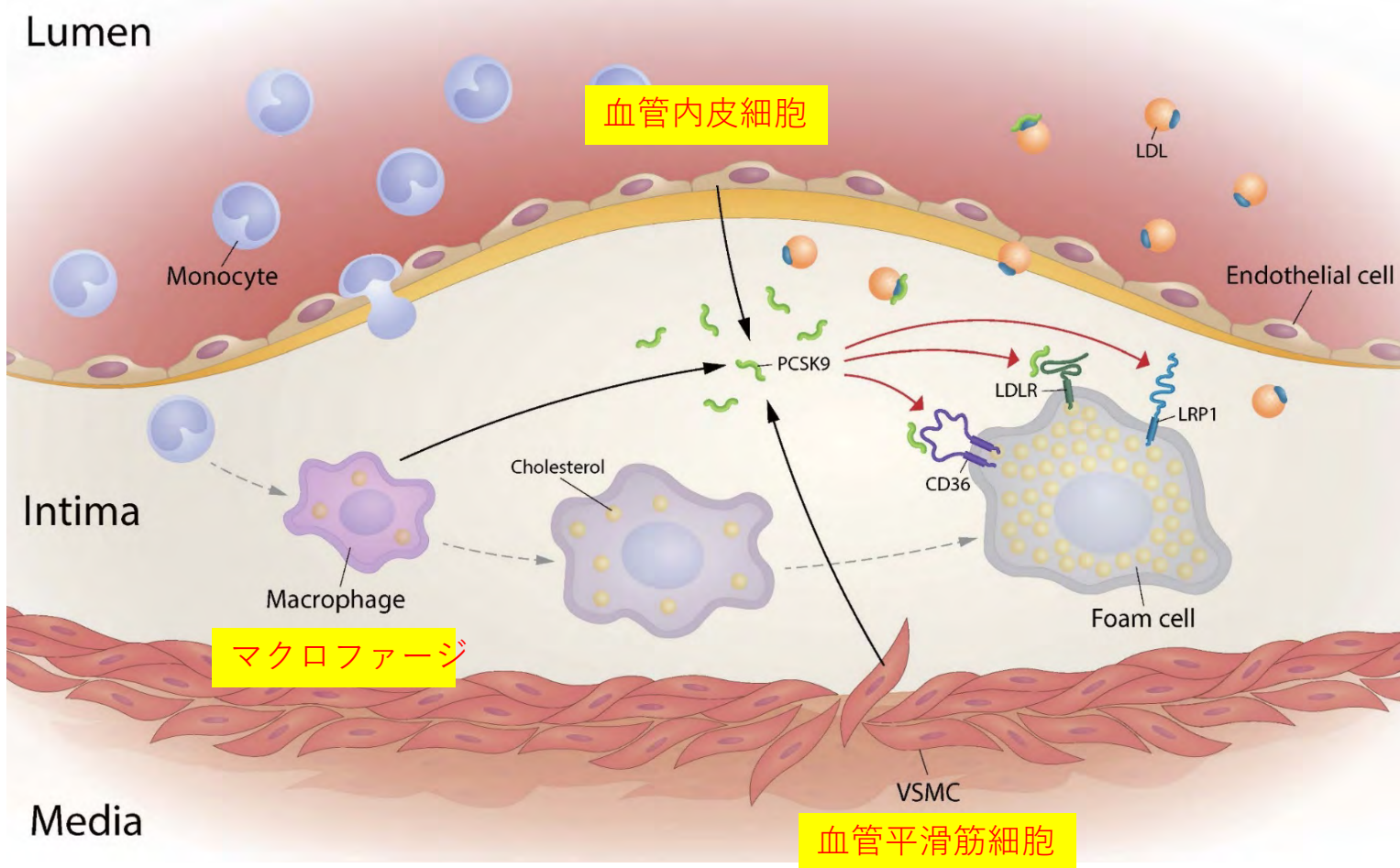
安定プラークと不安定プラーク

■ Nature 2002;420:868-674



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

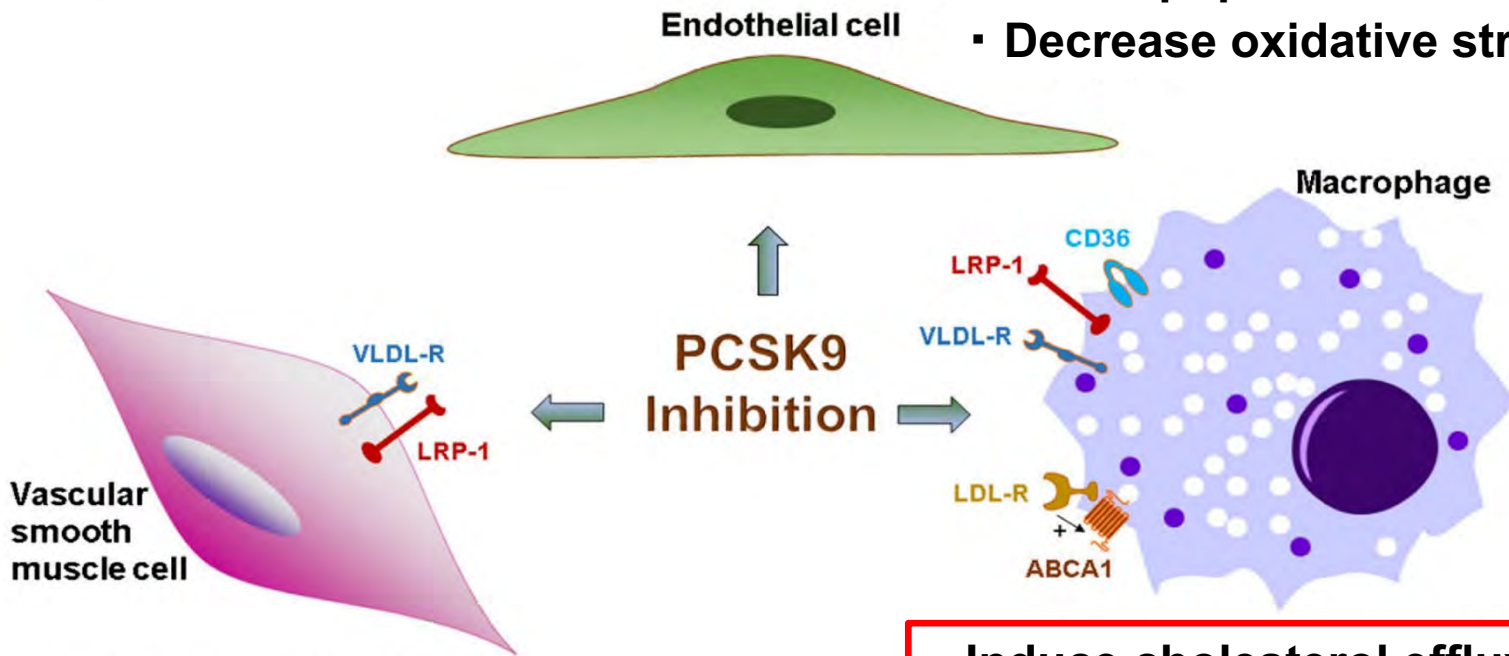
■ J Atheroscler Thromb 2017;24:462-472



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



スタチン

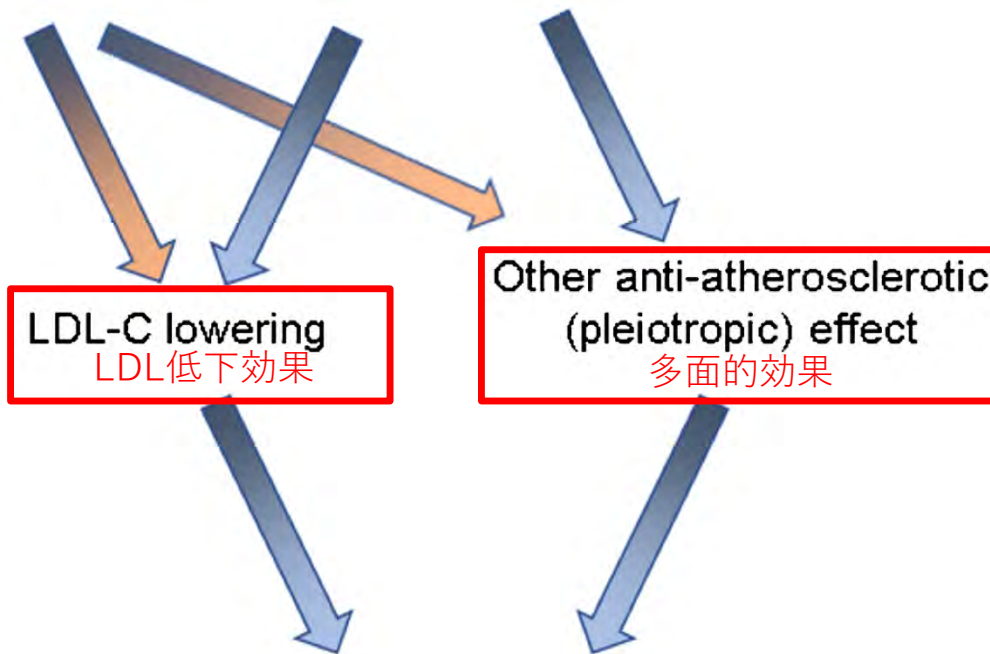
Statins

Extracellular
PCSK9 inhibition
at vascular level

(e.g. Monoclonal antibodies)



PCSK9阻害薬



LDL-C lowering
LDL低下効果

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

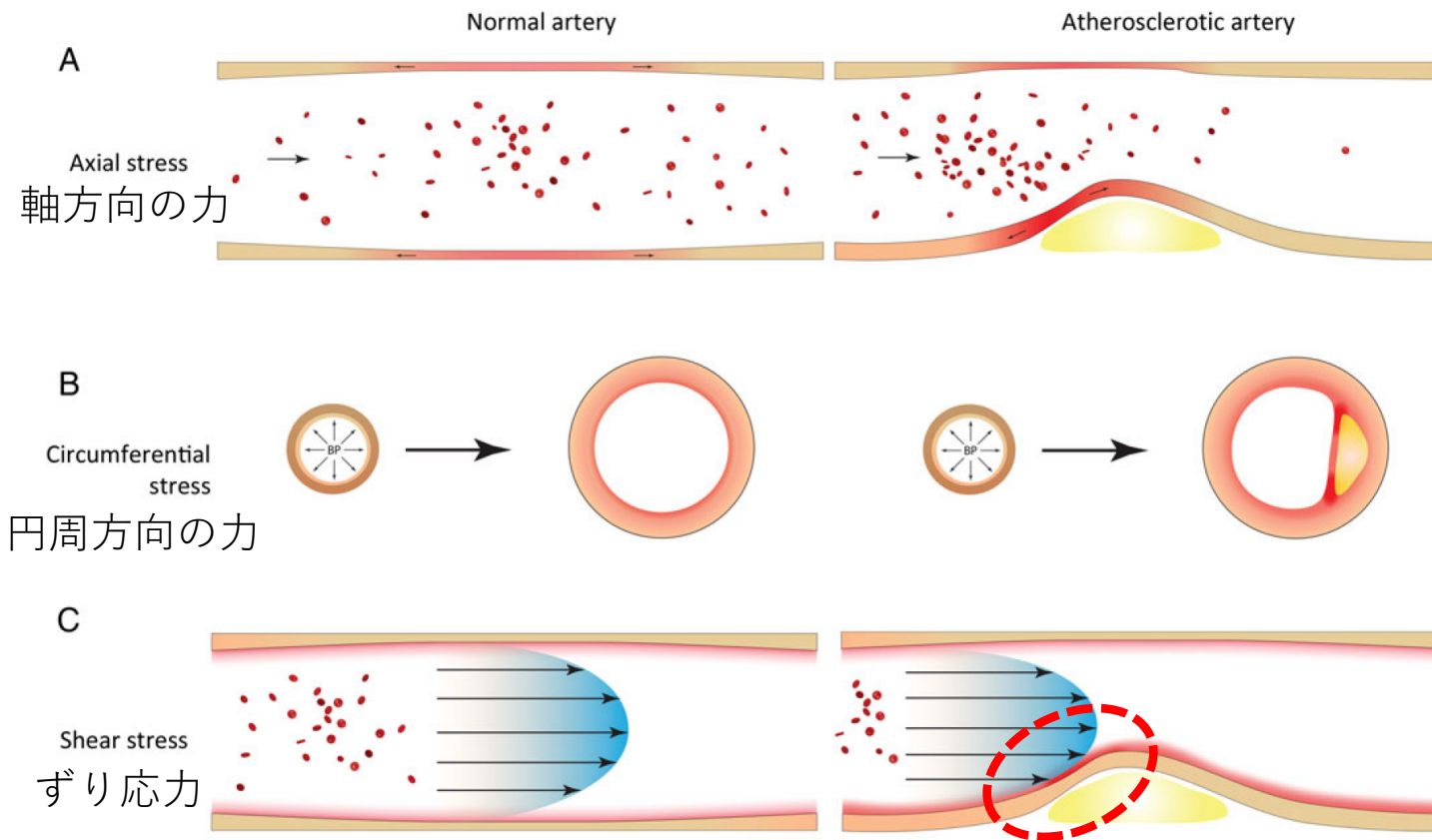
Cardiovascular Risk Reduction

冠動脈イベント抑制



ずり応力の粥状硬化への関与

■ European Heart Journal 2017;38:81-92

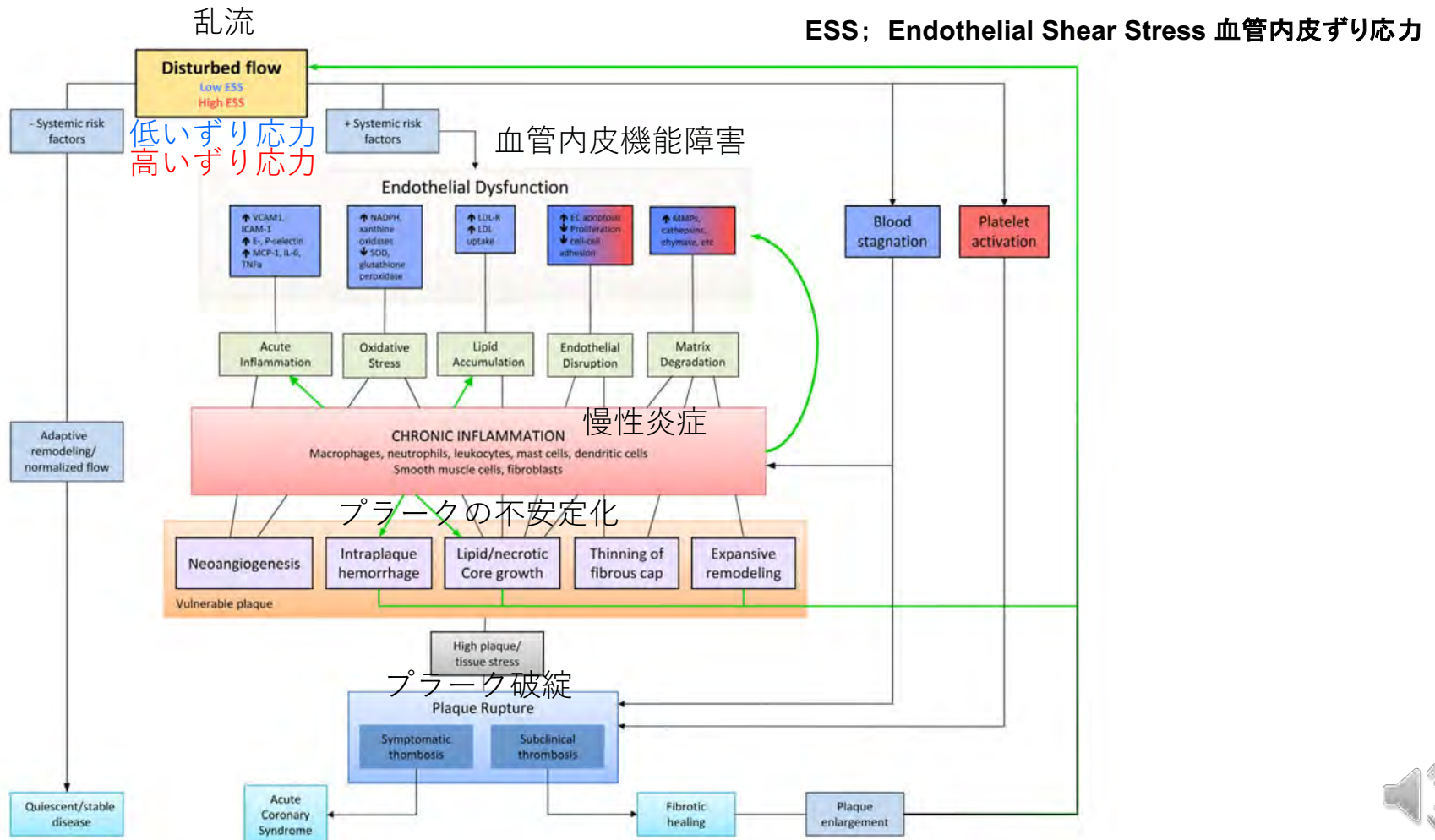


プラークの壁には血流によるずり応力が加わる



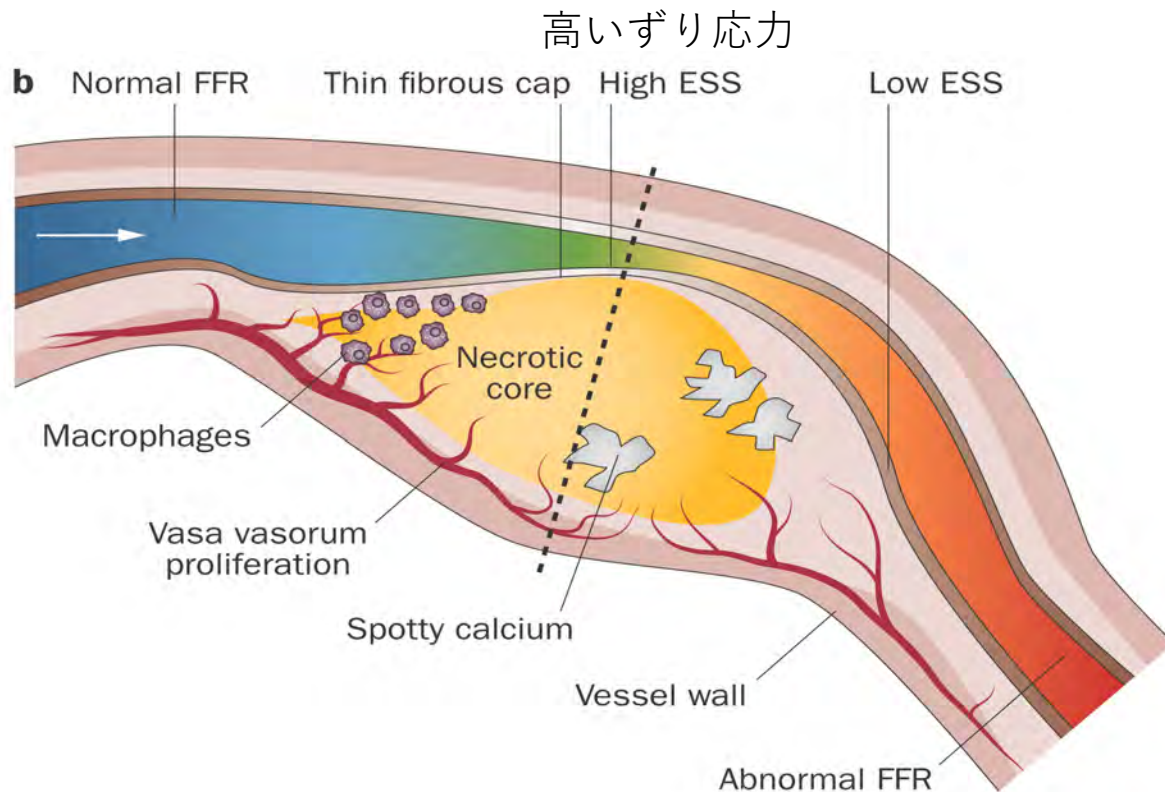
ずり応力の粥状硬化への関与

■ European Heart Journal 2017;38:81-92



粥状プラークとずり応力

■ Nat Rev Cardiol 2014;11:390-402



狭窄率が大きいプラークは高いずり応力がかかるため安定化しにくい

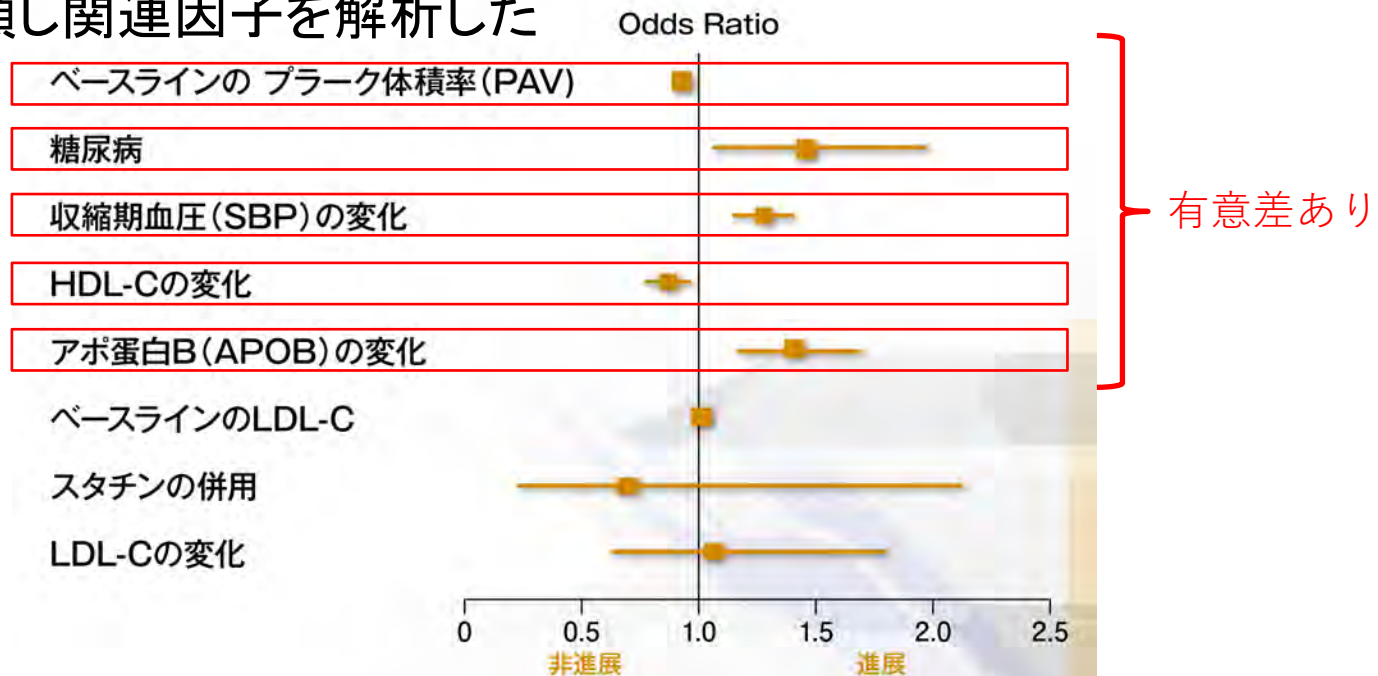


積極的脂質低下療法下で冠動脈プラーク進展と関連する因子

■ J Am Coll Cardiol 2010;55:2736-2742

冠動脈プラークに対する薬物治療の効果を血管内超音波を用いて経時的に評価した7試験3437名の統合解析

LDL-C \leq 70mg/dlを達成した患者をプラーク進展群とプラーク退縮群の2群に分類し関連因子を解析した



ベースラインのプラーク体積が大きいほどプラークが退縮しやすい



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。

