

冠動脈疾患治療の新たな時代の幕開けと 個別化医療

冠動脈疾患のOptimal Medical Therapy (OMT)と
スタチンパラドックス

日本慢性疾患重症化予防学会
代表理事
平井 愛山



JMAP方式による慢性疾患の重症化予防

対象疾患	糖尿病性腎臓病	フレイルサルコペニア	無症候性冠動脈疾患	脳動脈硬化症
阻止する病態	透析導入	転倒骨折	急性冠症候群	脳梗塞
トライアージツール	eGFR低下率	開眼片足立ち時間	冠動脈プラークCT値	開発中
治療阻害要因	塩分過剰脱水	タンパク摂取不足	ISTの不徹底	開発中
重症化予防治療手段	GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤	転倒予防運動プログラム	抗PCSK9抗体製剤	開発中
地域実践	アウトカムの出た事例が多数稼働中	地域実験中	地域実験中	



今日お話しすること

1. 心筋梗塞(急性冠症候群)の原因は？
不安定プラークの破綻
2. 急性心筋梗塞と不安定プラーク
疾患概念と治療戦略の変遷
3. 不安定プラークとスタチンパラドックス
その病態と診断ワークフロー
4. 不安定プラークの薬物療法(OMT)とその壁
スタチンパラドックスと薬物選択
5. スタチンパラドックスを個別化医療で克服



急性冠症候群の発症阻止に向けて

プラークの破綻をおこす

冠動脈病変として

不安定プラークが注目されている。

心臓病の予防と治療の最新情報



冠動脈病変の進行と急性冠症候群の発症 (III)

血栓の形成

急性冠症候群 (ACS) の病態として

冠動脈プラークの破綻による

赤色血栓形成が注目されている！

白色血栓 赤色血栓

赤色血栓は赤血球を主体とする血栓であり、白色血栓の上に層状に形成されてゆく。この赤色血栓が増殖して冠血流を阻害することによって急性冠症候群が引き起こされる。



今日お話しすること

1. 心筋梗塞(急性冠症候群)の原因は？
不安定プラークの破綻
2. 急性心筋梗塞と不安定プラーク
疾患概念と治療戦略の変遷



急性心筋梗塞と不安定プラーク: 疾患概念と治療戦略の変遷

1980年

A. Arbab-Zadeh, et al. JACC.74:1582, 2019

2020年

Lesion Focused

これまでの40年間に

スタチン、EPA、エゼチミブ、
GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬、
抗PCSK9抗体製剤など
心筋梗塞予防効果のある薬剤が
相次いで導入されている。

ハイアス
ピリン

VA-main
JAMIS

4S JUPITL...
TST

REDUCE II
EVAPORATE IMPROVE-IT

LEADER SUSTEIN-6
REWIND

LIFEPALES
OUTCOME
DAPA-HF

ODYSSEY
OUTCOME



OMTを構成する薬剤

心血管イベントリスク改善効果の比較

<u>スタチン</u>	30%前後
<u>EPA</u>	30%前後
エゼチミブ(糖尿病)	5%前後
<u>プロブコール</u>	20~30%
GLP-1受容体作動薬	25%前後
SGLT2阻害薬	15%前後
抗PCSK9抗体製剤	15%前後



OMT内服・注射療法の進化で
心筋梗塞予防の治療戦略は
どう変わったか？





ISCHEMIA

**International Study Of Comparative Health Effectiveness
With Medical And Invasive Approaches (ISCHEMIA):**

Primary Report of Clinical Outcomes

Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute

Judith S. Hochman, MD

NYU School of Medicine

On behalf of the ISCHEMIA Research Group

Scientific Sessions 2019



#AHA19



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

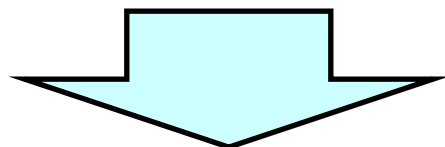
狭心症患者では
OMTにPCIを追加しても
心筋梗塞は減らない！

Subjects at Risk

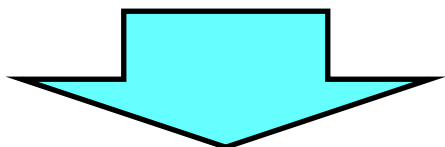
CON	2591	2431	1907	1300	733	293
INV	2588	2364	1908	1291	730	271

冠動脈疾患の重症化予防とは？

増大する不安定プラークの診断



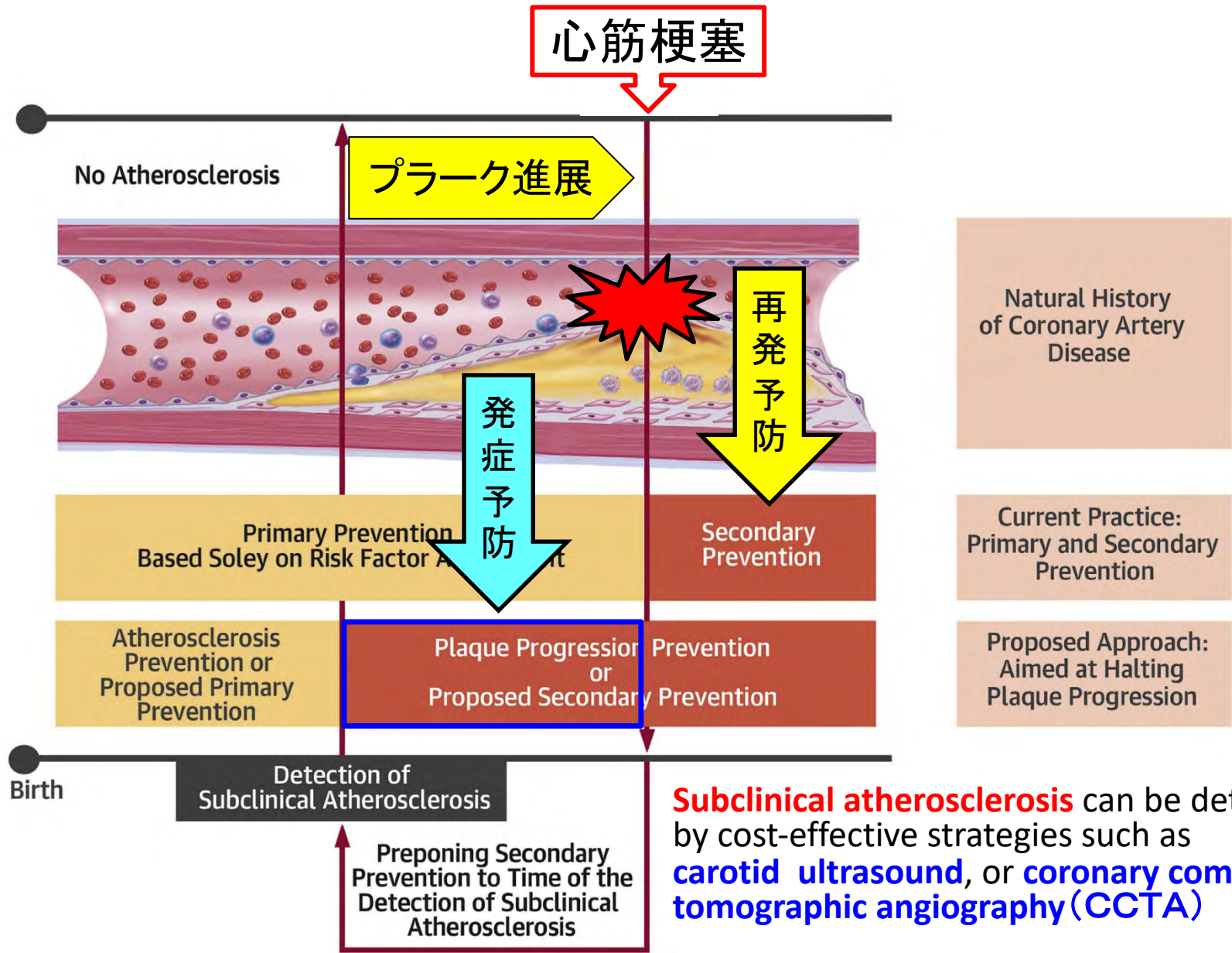
不安定プラークの薬物療法
(プラーク安定化・退縮)



急性冠症候群の発症阻止



心筋梗塞の発症予防: 不安定プラークの早期診断と治療



今日お話しすること

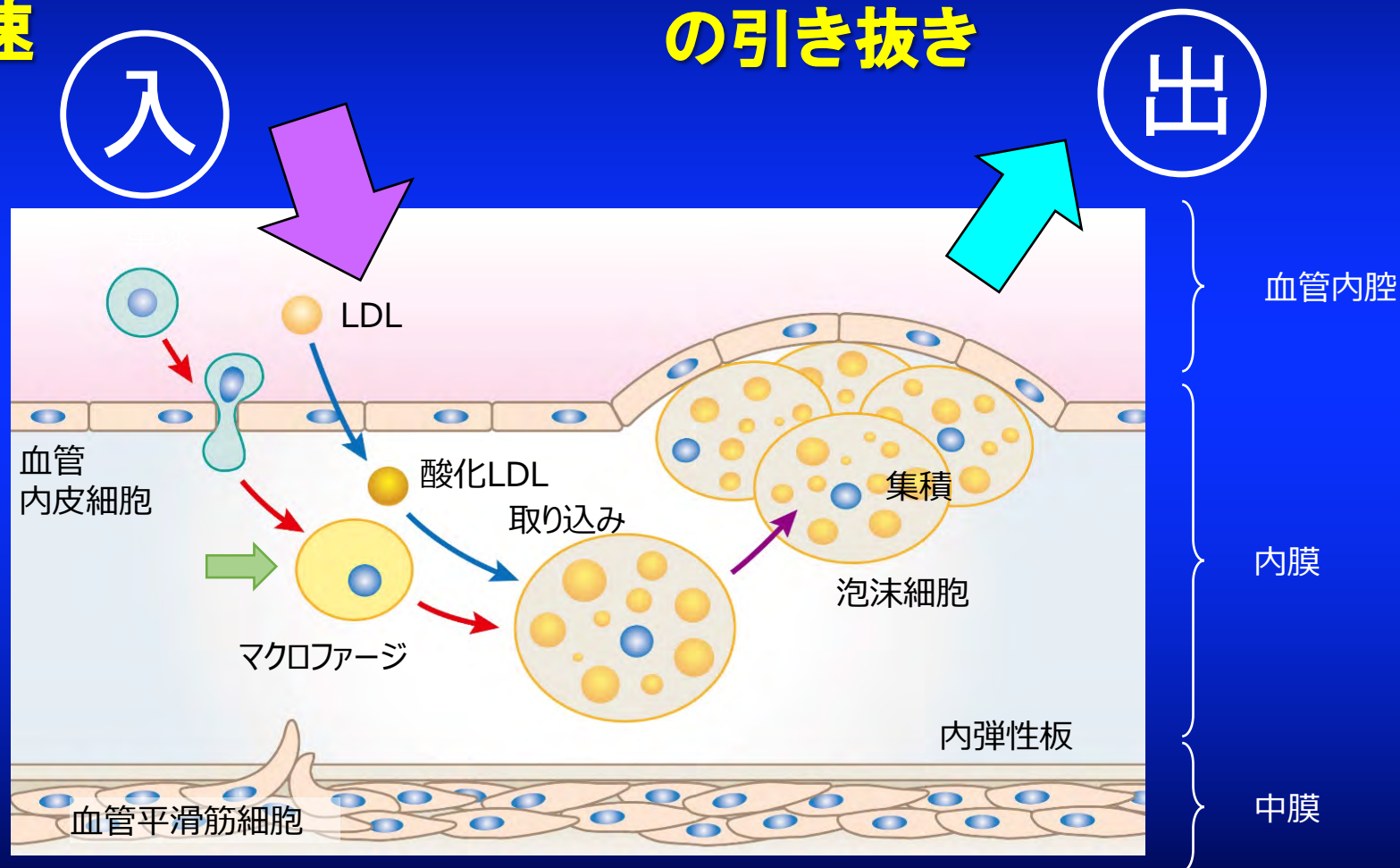
1. 心筋梗塞(急性冠症候群)の原因は？
不安定プラークの破綻
2. 急性心筋梗塞と不安定プラーク
疾患概念と治療戦略の変遷
3. 不安定プラークとスタチンパラドックス
その病態と診断ワークフロー



プラークの安定化・退縮を規定する因子：入と出

① LDLの取り込み・蓄積の減速

② HDLによるコレステロールの引き抜き



Williams KJ et al. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5:91-102より作成

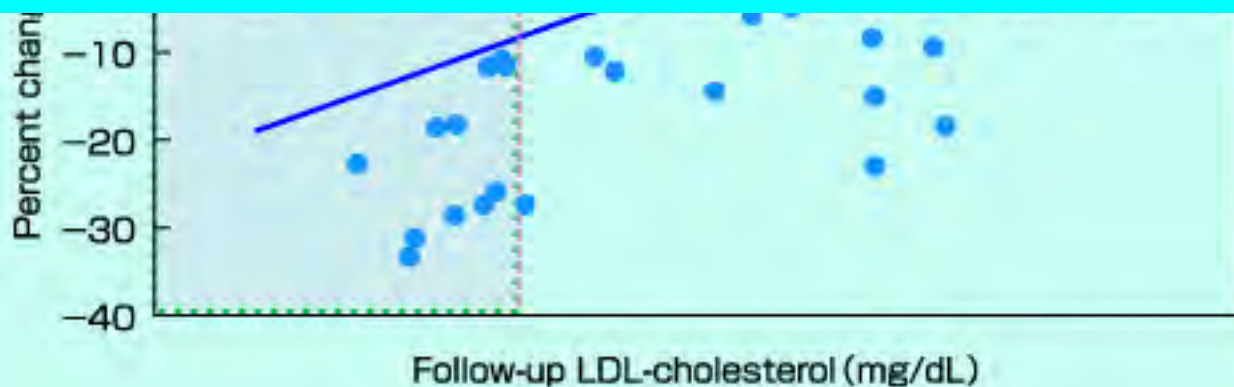


血清LDL-C値とプラーク退縮

図2 Follow up LDL-C level for definite plaque regression



積極的脂質低下療法 ($LDL-C < 70 \text{mg/dl}$) で
冠動脈プラークは退縮する！



70 mg/dl未満に！

Circulation. 2004;110:1061-1068. 図2



動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版



リスク区分別脂質管理目標値

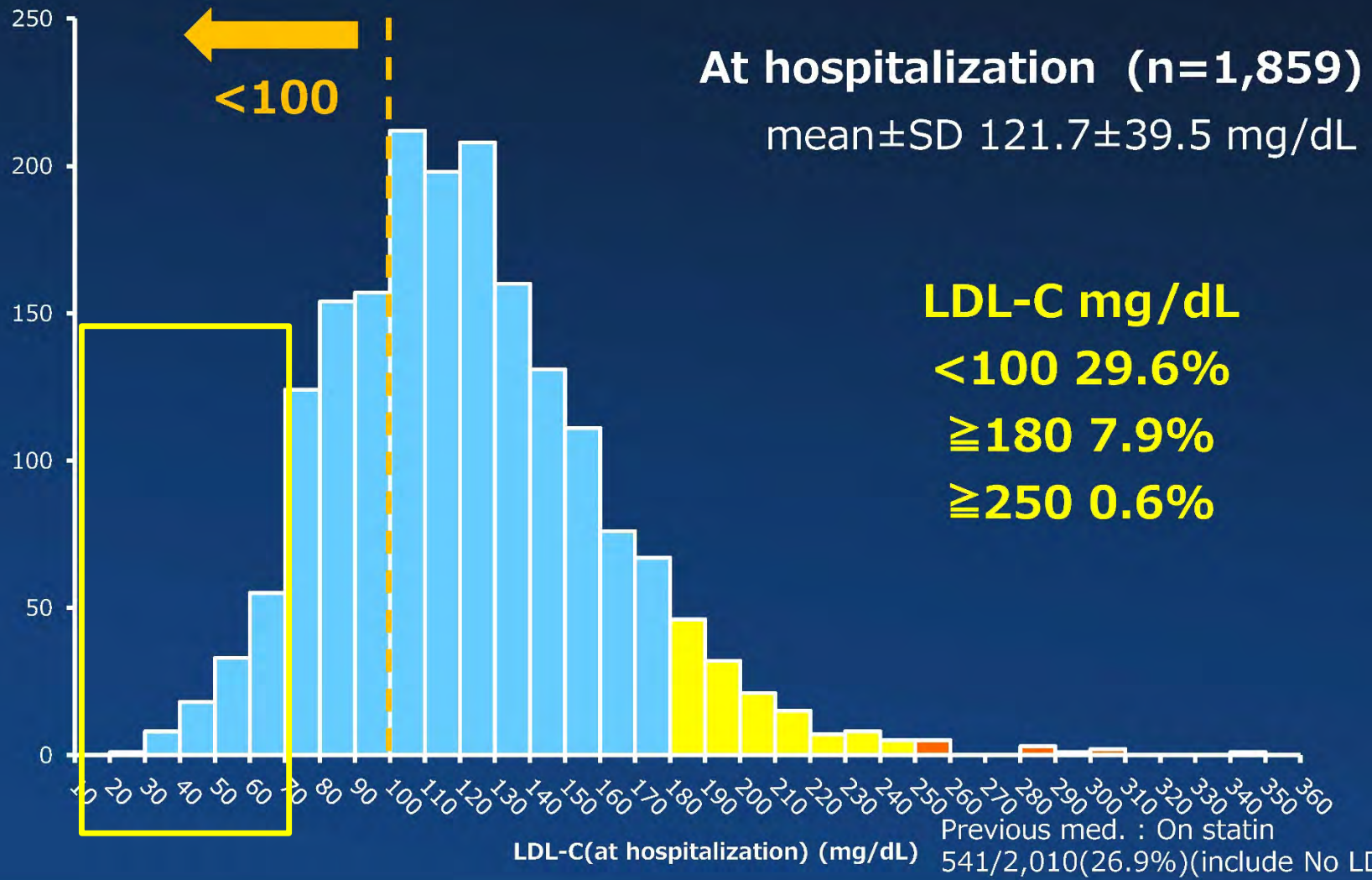
治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値(mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後 薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

*: 家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態(別表)を合併の時はこれに準ずる。

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいてもLDL-Cが180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと(第5章参照)。
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、その後non-HDL-Cの達成を目指す。
- これらの値はあくまでも到達努力目標値であり、一次予防(低・中リスク)においてはLDL-C低下率20~30%、二次予防においてはLDL-C低下率50%以上も目標値となり得る。
- 高齢者(75歳以上)については第7章を参照。



LDL-C distribution at hospitalization



積極的脂質低下療法

(LDL-C < 70mg/dl)

にも関わらず

急性冠症候群を

発症する患者がいる！

なぜか？



積極的脂質低下療法中にも関わらず
これをスタチン・プラドックスと名付ける
20%前後の患者で冠動脈プラークが進展する？

Characteristic	Progressors (n = 200)	Nonprogressors (n = 751)	p Value
Baseline			
Percent atheroma volume	34.5 ± 8.4	39.3 ± 8.8	<0.001
Total atheroma volume, mm ³	169.2 ± 71.7	192.4 ± 79.1	<0.001
EEM volume, mm ³	491.9 ± 172.6	486.3 ± 164.9	0.91
Lumen volume, mm ³	322.7 ± 124.5	293.9 ± 107.8	0.008
Change from baseline			
Percent atheroma volume	3.83 ± 0.22	-1.14 ± 0.17	<0.001
Total atheroma volume, mm ³	8.36 ± 1.86	-10.38 ± 1.56	<0.001
EEM volume, mm ³	-21.62 ± 3.82	-13.42 ± 3.00	0.01
Mean follow-up duration, days	654.3 ± 105.2	674.4 ± 107.3	0.02

Measures of atheroma burden and vessel wall dimensions at baseline, and their least squares mean ± SEM change on serial evaluation.

EEM = external elastic membrane.

LDL-Cの平均値は両群共に56~58mg/dl

ロスバスタチンを用いてLDL70以下に管理しても 39%の症例で冠動脈プラークが進展する

■ Chonnam Med J 2015;51:120-128

血管内超音波を用いて非標的病変の冠動脈プラークの性状を評価したロスバスタチン投与中でLDL<70mg/dlの狭心症患者78名

後ろ向き観察研究 9ヵ月間

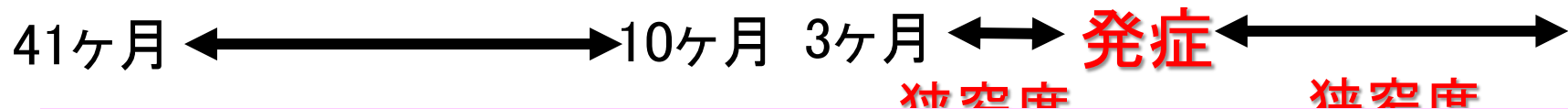
冠動脈プラーク進展と関連する因子を多変量解析にて検討

	Progressor (n=30)	Regressor (n=47)	p value
Total cholesterol (mg/dL)	-58±31	-49±30	0.203
Triglyceride (mg/dL)	-40±35	-36±30	0.586
LDL cholesterol (mg/dL)	-53±26	-52±26	0.872
HDL cholesterol (mg/dL)	+6±13	+3±10	0.179
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	+3±47	+5±37	0.870
Apolipoprotein B (mg/dL)	-35±21	-29±16	0.105
Apolipoprotein B/A1	-0.30±0.18	-0.24±0.15	0.112
Lipoprotein (a) (mg/dL)	+2±11	+5±10	0.199
hs-CRP (mg/dL)	+0.02±0.91	+0.12±0.48	0.536
MLA site			
△EEM CSA (mm ²)	+0.48±0.73	-0.63±0.67	<0.001
△Lumen CSA (mm ²)	0.00±0.39	+0.10±0.35	0.239
△P&M CSA (mm ²)	+0.49±0.40	-0.71±0.63	<0.001
△Plaque burden (%)	+1.8±1.8	-2.4±2.7	<0.001

77名中30名(39%)で
プラークが進展

➤ ロスバスタチンを用いてLDL<70に管理しても77名中30名(39%)でプラークが進展

心筋梗塞を起こした冠動脈病変の狭窄度の推移

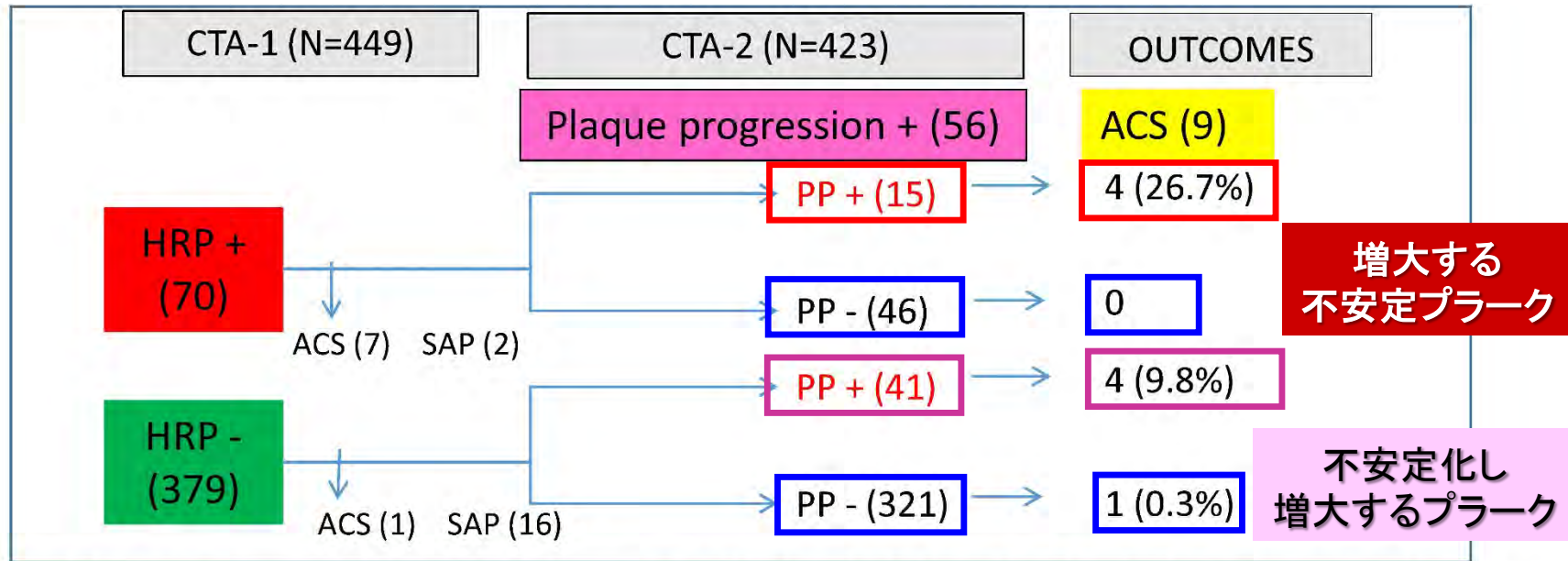


心筋梗塞の発症前の数ヶ月間に急速増大する不安定プラークが急性心筋梗塞を起こす。狭窄度は60%程度で高度狭窄ではない！

% Luminal Stenosis

Study	Number of Patients	Treatment	Number of Patients	Number of Lesions	Outcome
PROSPECT Study (2011)	106 Lesions/74 Patients	Thrombectomy	102 Patients	106 Lesions/74 Patients	Death
Dacanay et al (1994)	32 Patients	Fibrinolysis	203 Patients		
Little et al (1988)	29 Patients	Synthetic			
Hacket et al (1989)	10 Patients				
Zaman et al (2012)	34 Patients				
Ambrose et al (1987)	15 Patients				
Ojio et al (2000)	20 Patients				
Zaman et al (2012)	7 Patients				
Ojio et al (2000)	20 Patients				
Manoharan et al (2009)	102 Patients				
Chan et al (2010)	203 Patients				
PROSPECT Study (2011)	106 Lesions/74 Patients				
Narula et al (2013)	102 Patients				

積極的脂質低下療法中の冠動脈プラークの増大・進展とACS発症



積極的脂質低下療法中にACSを発症するのは

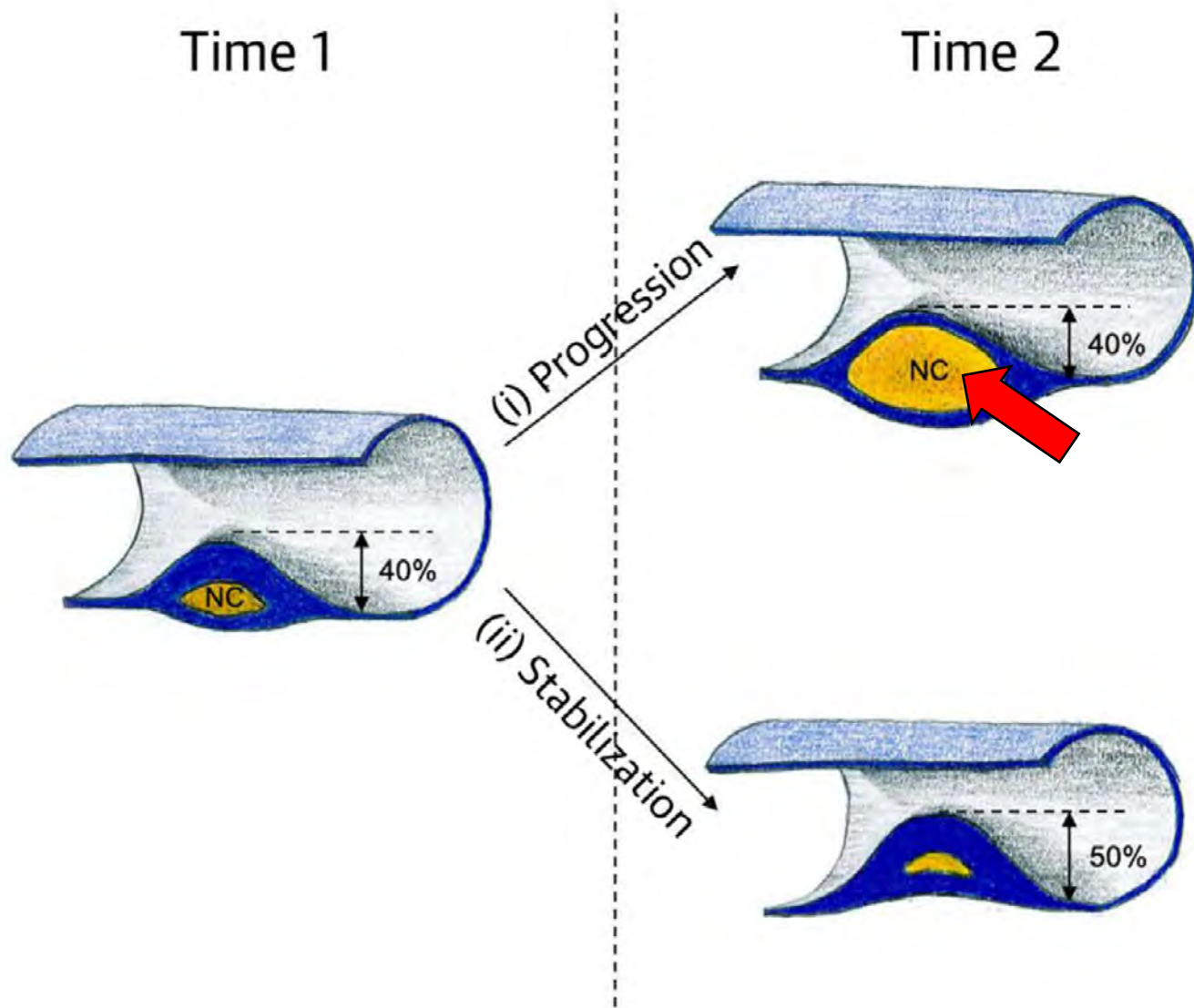
スタチンパラドックスの結果

- ① 進展増大する不安定プラーク
- ② 安定プラークが不安定化し増大するプラークを有する患者のみで

それ以外の患者からはACSは発症しない！



急速増大するプラークの模式図

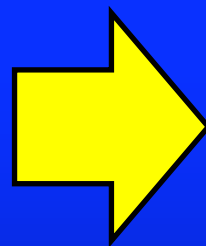


狭窄度ではなくプラークの中の脂質コアの増大

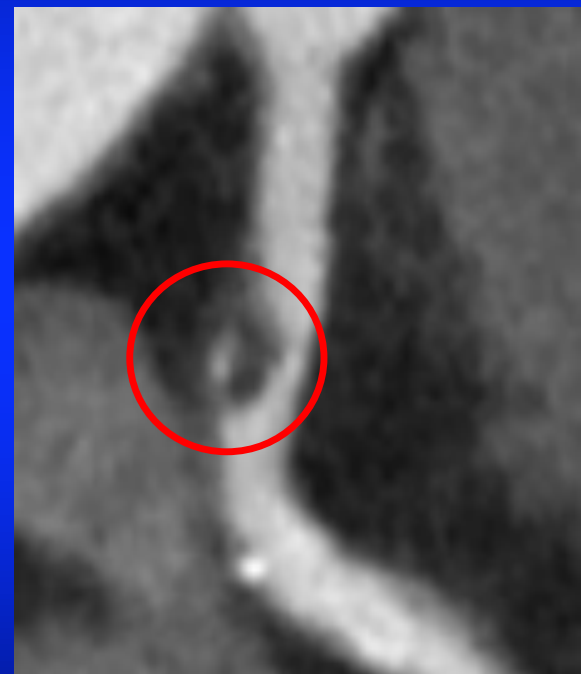
スタチンパラドックスの症例(1)

積極的脂質低下療法でも不安定プラークが進展

2015年



2016年



糖尿病 56歳 男 HbA1c 6%台 LDL-C:50台
EPA/AA:1.2 喫煙歴なし

皆野病院：不安定プラークのカラーマッピング

撮影装置：東芝製64列CT

LMT起始部

ZIO社 ZIOSTATION Ver1.3

クレステール5mgの積極的脂質低下療法中に






スタチンパラドックスを呈し

LMTの内膜直下の不安定プラークが進展、

不安定プラーク内の脂質コアが増大し

急性冠症候群の発症リスクが

著しく高くなった！

CT値  <0HU  0HU-<30HU  30HU-<60HU
 60HU-<120HU  120HU-<600HU



スタチンパラドックスの病態

ストロングスタチンは、血管壁の平滑筋細胞からのPCSK9産生を増加させる。

増えたPCSK9がプラークからのコレステロールを引き抜いて肝臓に送る逆転送系を抑制する結果、

血清LDL-Cは、低下しているにも関わらず、

冠動脈のプラークは増大進展して、

プラークの破綻から急性心筋梗塞につながる。



皆野病院：糖尿病の無症候性冠動脈疾患の三次予防ワークフロー

全患者を疾病管理MAPに登録
頸動脈エコーで頸動脈プラークのスクリーニング

胸痛発作がなく**最大肥厚度 $\geq 1.5\text{mm}$** の患者を層別抽出

64列MDCTによる5色のカーマッピングCCTA

不安定プラーク・高度狭窄病変疑い

高度狭窄病変疑い(+)

循環器内科紹介

PCI(+)

PCI(-)

不安定プラーク(+)

OMT内服療法
(スタチン、EPA、エゼチミブ、プロブコール)

頸動脈プラーク増大
不安定プラーク進展
PCSK9異常高値

頸動脈プラーク退縮(+)

OMT注射療法
(抗PCSK9抗体製剤)

プラークの性状により即導入

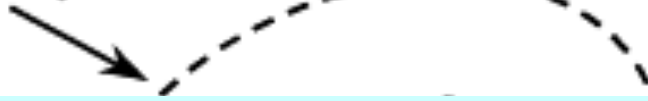
今日お話しすること

1. 心筋梗塞(急性冠症候群)の原因は？
不安定プラークの破綻
2. 急性心筋梗塞と不安定プラーク
疾患概念と治療戦略の変遷
3. 不安定プラークとスタチンパラドックス
その病態と診断ワークフロー
4. 不安定プラークの薬物療法(OMT)とその壁
スタチンパラドックスと薬物選択



Figure 1

Statin Pharmacophore



Relative lipophilicity *

脂溶性

スタチンには**脂溶性のスタチン**と
水溶性のスタチンの
二種類がある！
肝細胞以外への作用に
違いはあるか？

* log D at pH 7.4



メバロン酸経路と脂溶性スタチンによるHMG-CoA還元酵素阻害とその影響
(肝外組織において)

脂溶性スタチン 水溶性スタチン

フィブレート系薬剤

脂溶性のスタチンは
マクロファージからの
コレステロール排出を抑制する
ABCA1を抑制し
マクロファージの泡沫化を促進する！

セラバスタチンはフィブレート系薬剤との併用で横紋筋融解症が多発した。



スタチンによるABCA1発現抑制の分子機構

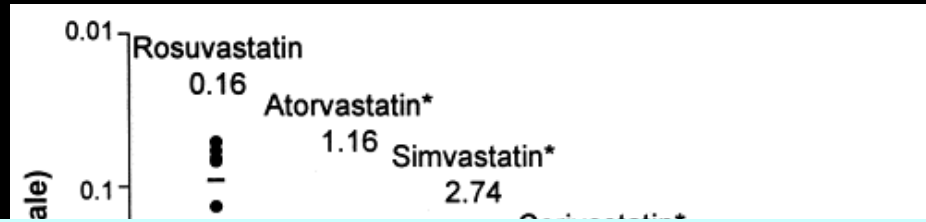
Statin投与 (ヒトおよびマウス)

脂溶性のスタチンは
血管平滑筋細胞に作用すると
マクロファージからの
コレステロール排出を抑制する
PCSK9産生を促進する！

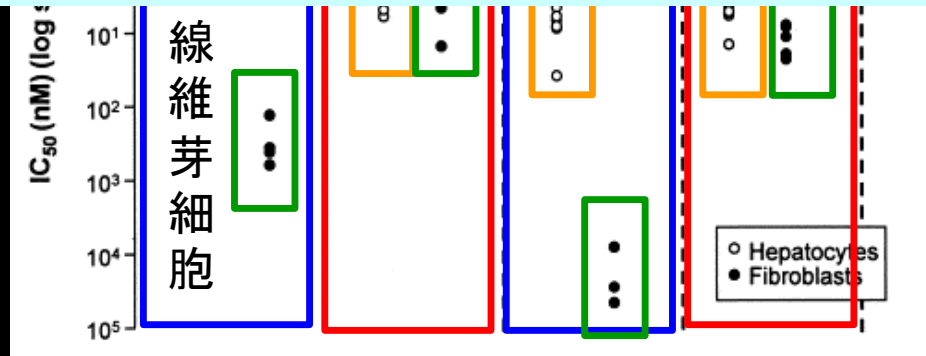
Am J Cardiol 287, 28-32 2001



Figure 3



抗PCSK9抗体製剤治療終了後の
積極的脂質低下療法に用いる
スタチンはどれを選択するか？
今後の最大の課題である！



スタチンパラドックスの不安定プラークへの 抗PCSK9抗体製剤投与終了後のOMT構成薬剤


投与薬剤	人数	血清LDL-C (mg/dl)	後治療OMT 24ヶ月の評価
プロブコール500mg 単独療法	32 (17.6%)	62 ± 15	プラーク安定化・ 退縮を維持
プロブコール500mg＋ プラバスタチン10mg	28 (15.5%)	71 ± 13	プラーク安定化・ 退縮を維持
プロブコール500mg＋ エゼチミブ10mg	115 (63.5%)	63 ± 9	プラーク安定化・ 退縮を維持
プロブコール500mg＋ 抗PCSK9抗体製剤	5 (2.7%)	48 ± 26	プラーク安定化・ 退縮を維持
プロブコール不耐性で 抗PCSK9抗体製剤	1 (0.5%)	68	プラーク安定化・ 退縮を維持

©高純度EPA製剤はGI症状出現者以外は全例内服投与



冠動脈不安定プラークのOMTの新展開

スタチンパラドックスと薬剤選択

	ストロ ングス タチン	プラバ スタチ ン	プロブ コール	エゼチ ミブ	エパ デール	到達 LDL-C レベル	頻度
I	○				○	<80	
II	×	○	○		○	<80	
III	×	×	○		○	<80	
IV	×	×	○	○	○	<80	
V	×	×	○	(○)	○	>100	

今日お話しすること

1. 心筋梗塞(急性冠症候群)の原因は？
不安定プラークの破綻
2. 急性心筋梗塞と不安定プラーク
疾患概念と治療戦略の変遷
3. 不安定プラークとスタチンパラドックス
その病態と診断ワークフロー
4. 不安定プラークの薬物療法(OMT)とその壁
スタチンパラドックスと薬物選択
5. **スタチンパラドックスを個別化医療で克服**



JMAPの次のミッション

スタチンパラドックスを回避して

心筋梗塞予防をめざす

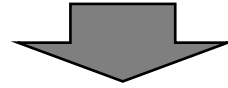
個別化医療の確立



定期的頸動脈エコー検査によるOMTの個別化医療

現 状

不安定プラーク(+)



定期的な頸動脈エコー検査(1回/年程度)による
スタチンパラドックスの診断

スタチンパラドックス:なし

スタチンパラドックス:あり

OMT内服療法(1)
(スタチン、EPA、エゼチミブ、プロブコール)

OMT内服療法(2)
(EPA、エゼチミブ、プロブコール)

頸動脈プラーク増大
不安定プラーク進展
PCSK9異常高値

OMT注射療法
(抗PCSK9抗体製剤)

プラークの性状により即導入

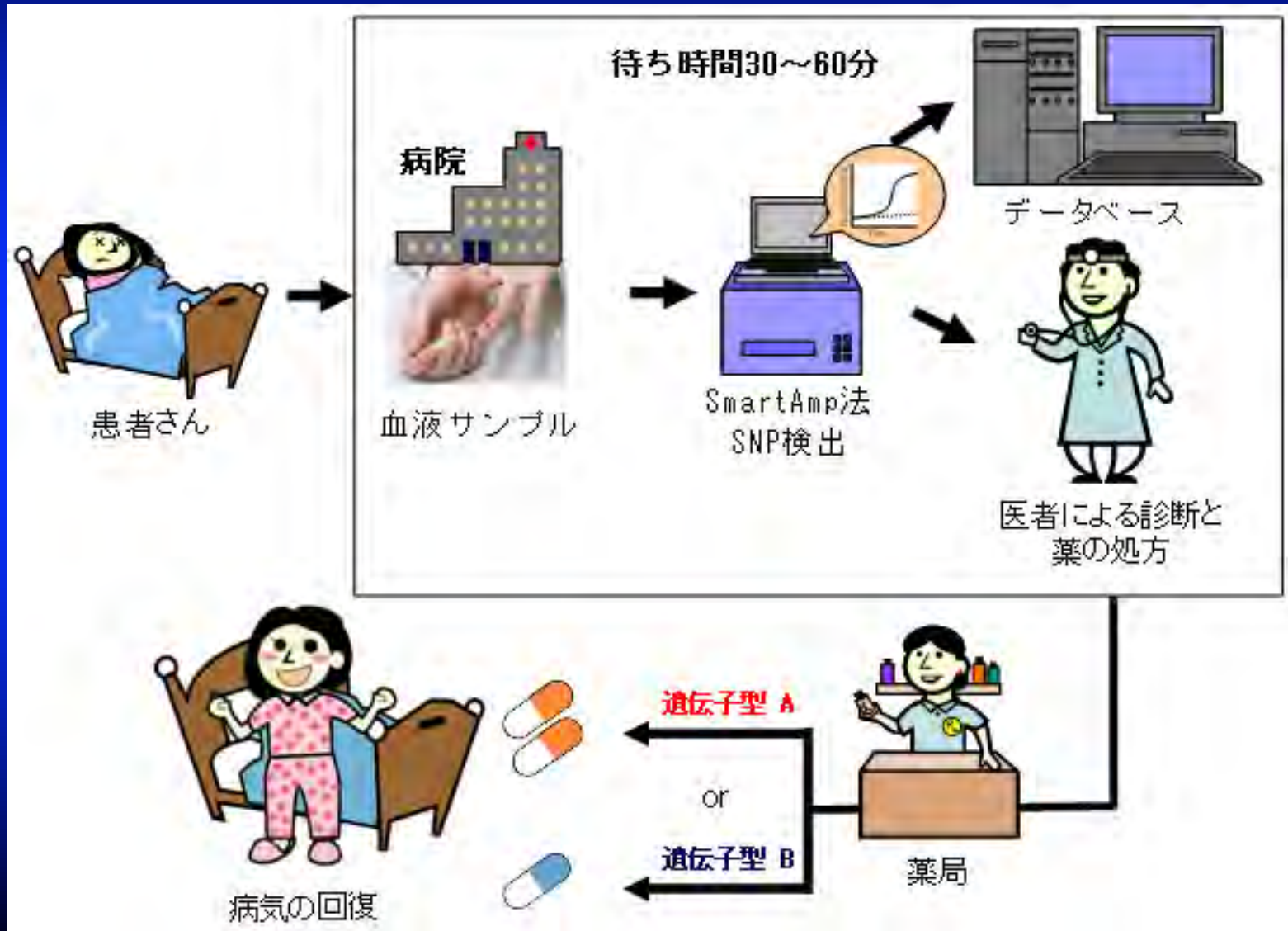
頸動脈プラーク増大
不安定プラーク進展
PCSK9異常高値

OMT注射療法
(抗PCSK9抗体製剤)

プラークの性状により即導入



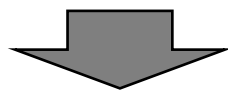
一塩基多型(SNP)を短時間で高感度に検出する装置の実用化に成功 ～ 遺伝子の個人差に基づく医療の実現に前進 ～



SmartAmp法を活用した塩基多型(SNP)の迅速診断による OMTの個別化医療

将来

不安定プラーク(+)



SmartAmp法を活用したスタチンパドックスの
塩基多型(SNP)分析

(スタパラなし)

(スタパラあり)

OMT内服療法(1)

(スタチン、EPA、エゼチミブ、プロブコール)

OMT内服療法(2)

(EPA、エゼチミブ、プロブコール)

頸動脈プラーク増大
不安定プラーク進展
PCSK9異常高値

頸動脈プラーク退縮(+)

頸動脈プラーク増大
不安定プラーク進展
PCSK9異常高値

頸動脈プラーク退縮(+)

OMT注射療法
(抗PCSK9抗体製剤)

プラークの性状により即導入



スタチンパラドックスに関与する候補蛋白

1) コレステロール逆転送系に関与する因子

1. PCSK9
2. ApoA-1
3. ABCA1
4. LCAT
5. CETP

2) イソプレノイド代謝系に関与する因子

6. GGPPsynthetase
7. Rac1

