

令和 2 年 5 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15998

研究課題名(和文)スタチンエスケープが及ぼす冠動脈病変への影響

研究課題名(英文) Impact of statin escape phenomenon on coronary plaque morphology

研究代表者

鈴木 進 (SUZUKI, SUSUMU)

名古屋大学・医学部・招へい教員

研究者番号：10725831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：HMG-CoA還元酵素阻害薬長期投与によるスタチンエスケープ現象に寄与すると考えられるPCSK9蛋白濃度と冠動脈内プラーク性状との関連性を調査した。PCIを施行した194名の安定狭心症患者に対して、IB-IVUSを用いて、責任病変部の冠動脈プラークを検討し、高PCSK9蛋白濃度群では、低PCSK9蛋白濃度群に比し、percent lipid volumeが高い傾向を認めた($54.4 \pm 10.2\%$ vs. $51.6 \pm 10.4\%$, $P=0.069$)。これらの結果は、PCSK9蛋白濃度が高い症例では、低PCSK9蛋白濃度群に比し、責任病変部のプラークは脂質成分に富む不安定病変である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の検討結果は、PCSK9蛋白濃度が高い責任病変部の方が低いPCSK9蛋白濃度群に比し、脂質成分に富む病変である傾向が認められ、一般的にそのような冠動脈プラークは急性冠症候群や心血管イベントの再発を引き起こす可能性がある不安定プラークと関連することが知られており、スタチンエスケープ現象を呈する患者における心血管イベントの増加と関連性がある可能性があり、今後、さらなる症例の集積により冠動脈疾患二次予防におけるスタチンとの併用薬選択、特にPCSK9阻害薬の投与方針などのエビデンスの構築が期待できる注目すべき研究結果と考える。

研究成果の概要(英文)：Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9), which is implicated in statin escape phenomenon, is an important determinant of the risk of cardiovascular disease. The aim of the study was to investigate the serum PCSK9 concentration is associated with tissue characterization of the coronary plaques of culprit lesions. 3-D integrated backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS) were performed in 194 patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. They were divided into 2 groups according to the median of serum PCSK9 concentration. The tissue characteristics of coronary plaque at each target stenotic site were evaluated by IB-IVUS. Patients with high PCSK9 level tended to have coronary plaque with greater percentage lipid volume compared to patients with low PCSK9 level ($54.4 \pm 10.2\%$ versus $51.6 \pm 10.4\%$, $P=0.069$). The addition of serum PCSK9 level to established risk factor may be of value in the risk stratification of patients with coronary artery disease.

研究分野：虚血性心疾患

キーワード：スタチンエスケープ 冠動脈プラーク 血管内超音波

1. 研究開始当初の背景

Low-density lipoprotein (LDL-C) は、冠動脈疾患(CAD)の重要な危険因子であり、本邦のガイドラインでも CAD 二次予防に関する LDL-C 管理目標値が設定されており、肝臓内でのコレステロール合成を阻害することによる LDL-C 値低下作用だけでなく、冠動脈プラーク退縮・安定化、抗炎症など様々な作用を有するスタチン製剤を第一選択とした積極的脂質低下療法が推奨されている。しかし、このようなスタチンによる脂質低下治療が標準化しているにも関わらず、ガイドラインが推奨する LDL-C 管理目標値の達成は必ずしも容易ではない。その原因のひとつとして近年、スタチン長期投与による LDL-C 低下減弱作用(スタチンエスケープ現象)が報告されており、その主因として、LDL 受容体 分解に関する血漿前駆蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 : proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) の産生亢進などの関与が示唆されている。PCSK9 産生亢進の機序としては、スタチンにより肝臓内でのコレステロール合成が低下すると、転写因子 SREBP2 を介して LDL 受容体の産生が亢進し、LDL-C のクリアランスが増加し、結果的に血液中の LDL-C 値を低下させる。しかし、SREBP2 は同時 PCSK9 の産生も増加させるため、LDL-C 受容体の分解が促進しスタチンのコレステロール低下作用を一部キャンセルし、血液中の LDL-C 値が増加することが、考えられている。二次予防症例へのスタチンによる心血管イベント 軽減は約 30%で、残り 70%の症例はスタチン治療でも予防ができていない、所謂『残余リスク』の問題は未だ解決されていない。スタチンエスケープ現象の冠動脈病変への影響含む臨床的意義の解明は、2 次予防症例における PCSK9 阻害薬含むスタチンとの併用薬選択のエビデンスの構築および虚血性心疾患患者の生命予後の改善に役立つことは明らかである。

2. 研究の目的

本研究では、冠動脈形成術を要する虚血性心疾患患者において、冠動脈内イメージング検査を検討することにより、スタチンエスケープ現象有無に寄与すると考えられている PCSK9 蛋白濃度高低での冠動脈プラーク量およびプラーク組織性状を比較することで、その動脈硬化進展・心血管系イベントへの影響を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)を行う患者に対し、PCI の治療時に、責任病変部位の IVUS を施行、それらの部位で、Apo リポタンパク、Lp(a)をはじめとする脂質関連マーカー、血漿 PCSK9 濃度と冠動脈プラーク量・組織性状との関連を評価する。PCI 治療前に定量的冠動脈造影、Conventional IVUS、IB-IVUS を施行。なお、Conventional IVUS、IB-IVUS 測定に関しては、以下の通りとする。

- (1) 測定機器は 2.9F, 40MHz; Boston Scientific とする。
- (2) 硝酸イソソルビド 0.2mg を冠動脈内投与後、カテーテルを PCI 部位より 10mm 以上先まで挿入し、カテーテルを 0.5mm/秒の速度で pull back して計測。評価部位は non-PCI サイト (PCI サイトから 5mm 以上離れた proximal あるいは distal 部位) とする。
- (3) パラメーターの算出方法は以下のとおりとする。

$$\%PV (\text{percent plaque volume}) = (\text{EEM area} - \text{LCS area}) / \text{EEM area} \times 100$$

EEM area : 全血管面積、LCS area : 血管内腔面積

同様に、3D-IB-IVUS 画像により、Lipid volume(%PV of lipid volume) と Fibrous volume (%PV of fibrous volume)を測定する。

なお、IB-IVUS による画像は、

-63 < IB values -55 を fibrous signal components (線維成分)

-73 < IB values -63 を lipid signal components (脂質成分)

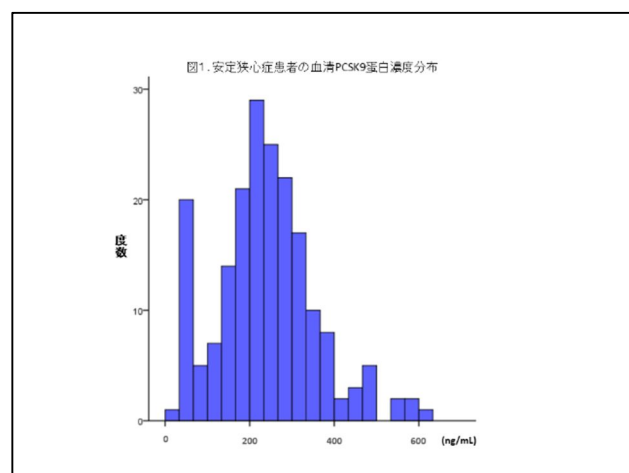
-55 < IB values -30 を high signal components (石灰化成分)

に区分し、さらにこれらのパラメーターを三次元構築し検討を行った。

(4) Conventional IVUS、IB-IVUS の画像解析・測定は、本研究実施者から独立した解析担当者により、患者背景・治療情報を盲検化のもとで実施する。

4. 研究成果

PCI を施行した 194 名の安定狭心症患者を今回の研究対象とした。これらの患者に対して、方法にあるように責任病変部位に Conventional IVUS および IB-IVUS を施行して、責任病変部の冠動脈プラーク量および組織性状を検討した。また、これらの患者で、血清 PCSK9 蛋白濃度を測定し、**図 1** のような分布を得て (中央値 234 ng/mL)、患者群を高 PCSK9



蛋白濃度群と低 PCSK9 蛋白濃度群の 2 分位に区分し、各脂質パラメーターおよび冠動脈プラーク性状との関係性を各々検討した。各脂質関連マーカーの検討では、HDL-C (高 PCSK9 群 vs. 低 PCSK9 群: 43.8 ± 11.3 vs. 45.4 ± 14.1 mg/dl, $P=0.40$), LDL-C (86.5 ± 31.2 vs. 88.5 ± 33.7 mg/dl, $P=0.67$), Apo A1 (113.2 ± 21.1 vs. 115.5 ± 23.7 mg/dl, $P=0.47$), Apo B (76.5 ± 21.8 vs. 79.5 ± 21.8 mg/dl, $P=0.35$), Apo E (3.5 ± 1.5 vs. 3.5 ± 1.1 mg/dl $P=0.94$), Lp(a) (19.6 ± 15.3 vs. 17.7 ± 10.4 mg/dl, $P=0.34$)と両群間に有意な差を認めなかった。また、Conventional IVUS での計測でも、percent plaque volume (%PV)に両群間に有意差は認めなかった。一方、高 PCSK9 蛋白濃度群では、低 PCSK9 蛋白濃度群に比し、percent lipid volume (%LV)が高い傾向を認めた ($54.4 \pm 10.2\%$ vs. $51.6 \pm 10.4\%$, $P=0.069$)。

今回の検討結果は、PCSK9 蛋白濃度が高い責任病変部の方が低い PCSK9 蛋白濃度群に比し、脂質成分に富む病変である傾向が認められ、一般的にそのような冠動脈プラークは急性冠症候群や心血管イベントの再発を引き起こす可能性がある不安定プラークと関連することが知られており、スタチンエスケープ現象を呈する患者における心血管イベントの増加と関連性がある可能性があり、今後、さらなる症例の集積により冠動脈疾患二次予防におけるスタチンとの併用薬選択、特に PCSK9 阻害薬の投与方針などに対するエビデンスの構築が期待できる注目すべき研究結果と考察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----