

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08124

研究課題名（和文）移植心冠動脈硬化症に対するPCSK9阻害剤の安全性および有効性評価

研究課題名（英文）The evaluation of safety and efficacy of PCSK9 inhibitor in patients with transplant cardiac allograft vasculopathy

研究代表者

黒田 健輔（Kuroda, Kensuke）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・客員研究員

研究者番号：70794866

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、一般的な脂質低下療法では脂質コントロール不十分な移植心冠動脈硬化症（TCAV）の症例に対して、PCSK9阻害薬であるエボロクマブを投与することによる脂質改善効果、TCAV進展抑制効果、およびその安全性を評価した。心臓移植後の8例に対してエボロクマブを使用した。エボロクマブ投与によってLDLコレステロールは有意に低下したが、血管内超音波におけるプラーク縮小効果は観察されなかった。また、1例が筋痛により投与中止となったが、他の7例は安全に投与を継続することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症心不全に対する根本的な治療として心臓移植があるが、心臓移植にはドナーによる臓器提供が必要である。善意で臓器提供をして頂いたドナーおよびそのご家族の気持ちに報いるためにも、提供して頂いた心臓を守っていくことは、レシピエント含め我々医療従事者の責務である。本研究は、移植心冠動脈病変という予後不良な移植後合併症を脂質管理の点から進行抑制ができるか否かを評価したものである。エボロクマブを使用することで、脂質低下は確認できたが、本研究では冠動脈病変の進展抑制までは示せなかった。引き続き観察を続けていく必要がある。

研究成果の概要（英文）：This study evaluated the lipid-lowering effects, progression inhibition of transplant cardiac allograft vasculopathy (TCAV), and safety of evolocumab, a PCSK9 inhibitor, in cases with TCAV for whom conventional lipid-lowering therapy was insufficient for lipid control. Evolocumab was administered to eight patients after heart transplantation. LDL cholesterol significantly decreased with evolocumab treatment; however, no plaque reduction effect was observed in intravascular ultrasound. One case discontinued the treatment due to muscle pain, but the remaining seven cases were able to continue the administration safely.

研究分野：重症心不全、移植医療

キーワード：移植心冠動脈病変 心臓移植 脂質異常症 PCSK9阻害薬

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 背景および本研究の対象疾患と標準治療

国内における心臓移植件数は増加傾向であり、移植後成績も欧米と比較して良好である。一方、移植後合併症の一つである移植心冠動脈硬化症 (transplant cardiac allograft vasculopathy, TCAV) による死亡例 (参考文献 1) や再移植登録例も散見されている。その原因として我が国は臓器不足が著しく、高齢ドナー心や冠動脈硬化を有するドナー心の移植、心肺蘇生既往のあるドナー心の移植が多いことも一因と考えられる (参考文献 2, 3)。我々の施設でも 2016 年までに管理している心臓移植後症例 117 例中 88 例 (75.2%) に TCAV が認められ、6 例 (5.1%) に何らかの血行再建を施行しており (参考文献 4)、TCAV への早急な対策が求められている。

TCAV を予防するため移植後の高血圧、脂質異常症、糖代謝異常症に対する標準的薬物療法に加え、免疫抑制薬のエベロリムスを積極的に導入している (参考文献 4, 5)。しかし、エベロリムスには LDL コレステロールを上昇させる副作用があり、心臓移植後症例において脂質管理が困難となりやすい。また、筋疾患による二次性心筋症のような高 CPK 血症を認める症例では、スタチン製剤が使用しにくいこともあり、心臓移植患者の新たな脂質異常症の治療並びに管理法の開発が急務である。

2016 年 1 月、国内においてヒト前駆蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9 型 (PCSK9) 阻害薬 (一般名エボロクマブ) の製造販売承認が認められた。エボロクマブの効果については、国内外ともに強力な LDL コレステロール低下作用とアテローム性動脈硬化症のプラーク退縮効果が示されている。

### (2) 本研究の意義

エボロクマブは、LDL 受容体の分解を促進する蛋白である PCSK9 を阻害することで LDL コレステロールを低下させる。その効果については動脈硬化性心血管疾患の症例に対して FOURIER 試験 (参考文献 6) や YUKAWA-2 試験 (参考文献 7) で証明され、さらにアテローム性動脈硬化の退縮効果も GLAGOV 試験 (参考文献 8) で証明されている。しかし、エボロクマブによる脂質管理が TCAV の進行や退縮にどのような影響を及ぼすかについては明らかでない。それらの効果を検討することは、TCAV の予防・治療法の確立にも有用と考えられ、本研究がその一助となると考える。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、従来の薬物治療を実施しているにもかかわらず脂質管理に難渋する心臓移植患者に対してエボロクマブを使用することで、血清脂質値、TCAV の発症頻度、TCAV の進行予防および退縮効果、そして副作用を調査する。同時に、心臓移植後症例に対するエボロクマブの使用による心血管事故 (MACCE: 総死亡、非致死性心筋梗塞、脳血管障害、全ての再血行再建術) を調査する。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究のデザイン 単施設前向き観察研究 (国立循環器病研究センター)

(2) 選択基準 18 歳以上の心臓移植後の患者であり、従来の薬物治療では LDL コレステロール値 100mg/dL 以上、または高 CPK 血症のためスタチン製剤の使用が制限されている症例。

### (3) アウトカム

・心血管事故 (総死亡、非致死性心筋梗塞、脳血管障害、全ての再血行再建術)

・有効性評価項目

血清脂質値の変化 (LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪)

血管内超音波検査による TCAV 評価 (最大内膜肥厚; MIT, maximal intimal thickness)

・安全性評価項目

死亡、エボロクマブによる副作用（肝腎機能、CPK 上昇、筋肉痛など）

(4) 研究の実施手順

アウトカムを定期外来および定期入院時に継続的に評価した。

解析期間はエボロクマブの投与を開始してから 12 ヶ月時点とした。

\* エボロクマブ（商品名はレパーサ®皮下注 140mg シリンジ）：エボロクマブ 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与。なお、原則としてスタチン製剤を併用した。

4. 研究成果

(1) 患者背景

症例登録期間（院内研究倫理委員会承認日である 2019 年 2 月 23 日～2020 年 3 月 31 日）において、国内移植 113 例の心臓移植患者があり、うち 8 例（全体の 7.1%）に対してエボロクマブを投与した（表 1 参照）。年齢中央値は 53.5 歳、男性 7 例であり、心臓原疾患は拡張型心筋症（DCM）が 4 例、虚血性心筋症（ICM）が 2 例、ベッカー型筋ジストロフィーによる二次性心筋症（BMD）が 2 例であり、併存症として高血圧 4 例、糖尿病 3 例、慢性腎臓病 3 例であった。エボロクマブの投与開始時点において、7 例で免疫抑制剤であるエベロリムスが投与されていた。脂質低下薬は、スタチンは 8 例全例に投与されており、エゼチミブは 5 例に投与されていた。エボロクマブ投与開始前に冠動脈血行再建を受けている症例が 2 例あり、いずれも冠動脈バイパス手術が実施されていた。

表 1. エボロクマブを投与した症例の背景

Case	年齢	性別	心臓原疾患	移植後年数	高血圧	糖尿病	慢性腎臓病	エベロリムス	スタチン	エゼチミブ	冠動脈結構再建の既往
1	54	男性	ICM	1.4	-	+	+	+	+	+	-
2	53	女性	DCM	9.6	-	+	-	+	+	+	冠動脈バイパス術
3	58	男性	DCM	2	-	-	-	+	+	-	-
4	33	男性	BMD	8.1	+	-	-	+	+	-	-
5	62	男性	DCM	1.3	+	-	+	+	+	+	-
6	37	男性	BMD	5.2	-	-	-	-	+	+	-
7	62	男性	DCM	1.3	+	+	+	+	+	-	冠動脈バイパス術
8	52	男性	ICM	7.4	+	-	-	+	+	+	-

(2) 有効性評価項目

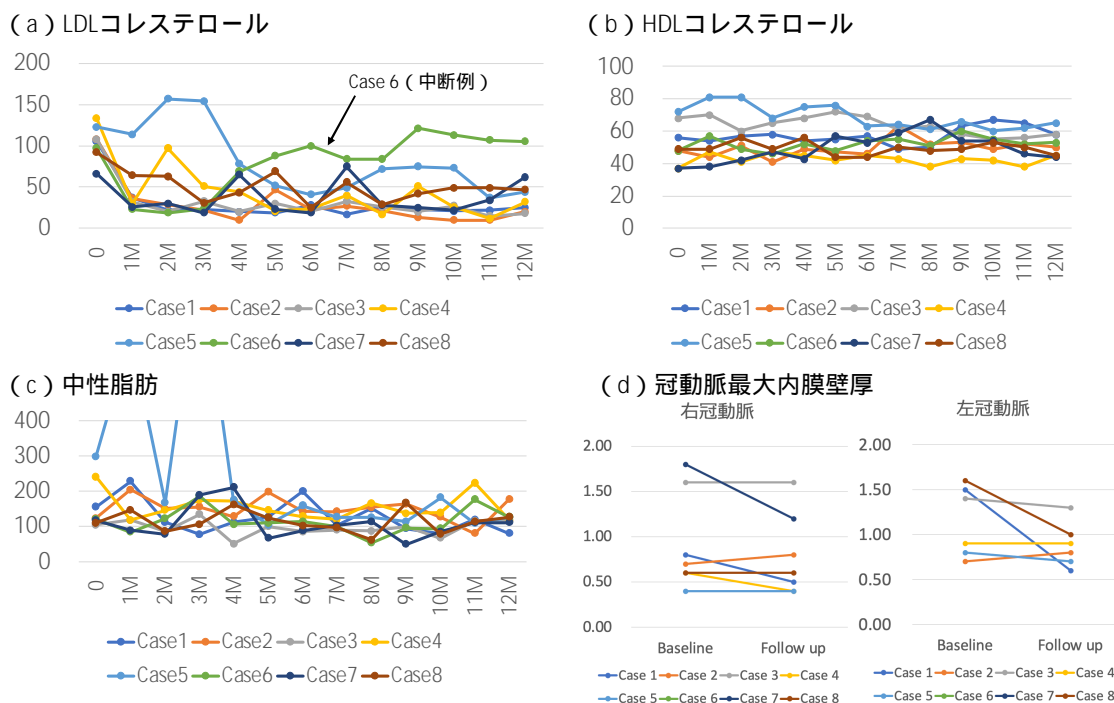
8 例にエボロクマブを投与し、ベッカー型筋ジストロフィーの 1 例（No.6）は途中で筋肉痛により投与を中断した（後述）。その他の症例は全て投与を継続できた。投与中断した 1 例を除いた 7 例において、エボロクマブ投与前後（投与前、投与後 12 ヶ月時点）における採血結果および冠動脈造影時点の血管内超音波検査における最大内膜壁厚（MIT）について表 2 に示した。LDL コレステロール値は、105 mg/dL から 32 mg/dL（ $p = 0.02$ ）と有意に低下を認め、HDL コレステロール値は、52 mg/dL から 53 mg/dL と低下は認めず（ $p = 0.61$ ）、中性脂肪値についても 164 mg/dL から 111 mg/dL と有意な変化を認めなかった（ $p = 0.13$ ）。LDL コレステロール低下作用は、エボロクマブ投与にて速やかに認められ、投与中断例（No.6）により再上昇を認めた（グラフ 1.(a)-(c).参照）。また、投与前後において AST 値、CPK 値、BNP 値には優位な変化は認めなかった。

血管内超音波検査では MIT を計測したが、左前下行枝（ベースライン  $1.2 \pm 0.4$ 、フォローアップ  $0.9 \pm 0.2$ 、 $p = 0.13$ ）および右冠動脈（ベースライン  $0.9 \pm 0.5$ 、フォローアップ  $0.8 \pm 0.5$ 、 $p = 0.14$ ）のいずれにおいても、治療前後において有意な変化は認められなかった（表 2 下段およびグラフ 1.(d)参照）。なお、Case 7 における左前下行枝は冠動脈バイパス術後であり、血管内超音波は実施を見送ったため、解析から除外している。

表 2. (Case 6 を除いた 7 例で解析)

	Baseline	Follow-up	P 値
総コレステロール (mg/dl)	186±34	106±16	0.02
LDLコレステロール (mg/dl)	105±22	32±12	0.02
HDLコレステロール (mg/dl)	52±14	53±7	0.61
中性脂肪 (mg/dl)	164±76	111±14	0.13
AST (U/l)	34±18	37±32	0.87
Cr (mg/dL)	845±991	789±1340	0.5
BNP (pg/ml)	41±25	42±31	0.74
冠動脈最大内膜肥厚(mm)			
左前下行枝	1.2±0.4	0.9±0.2	0.13
右冠動脈	0.9±0.5	0.8±0.5	0.14

グラフ 1. 脂質の推移 (12 ヶ月間)



### (3) 心血管事故および安全性評価項目

エボロクマブは、8 例中 7 例において投与を継続することができた (表 3 参照)。症例 No.6 は、ベッカー型筋ジストロフィーの症例であり、エボロクマブを 3 回投与した後に筋肉痛の訴えがあり、4 回目以降のエボロクマブ投与は中断した。当該症例においては、エボロクマブ投与以前から筋肉痛の訴えを認めており、エボロクマブ投与による影響なのか原疾患によるものかは判断できなかった。なお、CPK 値については投与前後・投与中止後も CPK 値 1000~2000 IU/L 程度で推移していた。症例 No.6 は、12 ヶ月以降にエボロクマブを再開しているが、投与を継続できている。また、症例 No.7 において、特発性血小板減少性紫斑病を発症し、ステロイドによる治療にて寛解を得たが、エボロクマブ投与との因果関係は断定できず、投与は継続した。その他に採血項目等においても、エボロクマブ投与による有害事象は確認できなかった (表 2 参照)。

心血管事故については、No.3 において、左前下行枝に対する経皮的冠動脈ステント留置術を要した。No.3 は、左前下行枝の血管内超音波検査においては MIT 1.4 から 1.3mm と計測上は増大を認めないが、ベースラインの時点より血管造影上で有意狭窄を認め、薬物負荷心筋シンチグラフィにおいても可逆性虚血が証明されていたために治療を行ったものである。その他の症例においては、心血管事故は観察されなかった。

表 3. エボロクマブ投与によるアウトカムおよび副作用

Case	年齢	性別	心臓原疾患	アウトカムおよび有害事象
1	54	男性	ICM	なし
2	53	女性	DCM	なし
3	58	男性	DCM	冠動脈ステント留置術
4	33	男性	BMD	なし
5	62	男性	DCM	なし
6	37	男性	BMD	筋肉痛、薬剤中断
7	62	男性	DCM	特発性血小板減少性紫斑病
8	52	男性	ICM	なし

#### (4) 考察

従来の定型的な脂質低下療法では十分な脂質低下が得られていない心臓移植後症例において、PCSK9阻害薬であるエボロクマブを投与することで LDL コレステロールを有意に低下させることができた。心臓移植後症例では、免疫抑制剤として mTOR 阻害薬であるエベロリムスがしばしば使用され、本例においても 8 例中 7 例においてエベロリムスが使用されていた。これまでの報告からは、エベロリムス等の mTOR 阻害薬は LDL コレステロールを上昇されるだけでなく、LDL 受容体の分解を促進する PCSK9 の血中濃度を上昇されることが報告されており(参考文献 9)、PCSK9阻害薬であるエボロクマブはエベロリムスを使用している心臓移植後症例においては作用機序的にも有効であると考えられる。

エボロクマブによる血管内超音波における MIT の減少効果は、今回の研究においては確認できなかった。一般の冠動脈疾患患者における PCSK9 阻害薬によるプラーク容積の減少等はこれまでも報告されているが(1. 研究当初の背景参照)、本研究においてその効果が認められなかった要因として、サンプルサイズが少ないことや冠動脈病変リスクがそもそも高い症例が選択されていることも考えられた。また、観察期間が短いことも要因として考えられ、十分な脂質低下効果がエボロクマブにより確認されており、より長期において冠動脈病変を観察していくことが今後の課題である。

また、本研究では 2 例のベッカー型筋ジストロフィーに対してエボロクマブを投与したが、1 例は投与を継続し、LDL コレステロールが有意に低下した。もう 1 例は経過中に筋痛により投与を中断したが、エボロクマブ使用以前から筋痛の訴えがある症例であり、エボロクマブとの因果関係は十分に証明できなかった。一般的に筋ジストロフィーでは高 CPK 血症や筋痛の訴えからスタチン製剤の使用が躊躇されるが、慎重にエボロクマブを投与することで脂質改善を期待する余地があると思われた。

#### (5) 結論

心臓移植後症例における PCSK9 阻害薬であるエボロクマブは、安全に LDL コレステロールを低下させたが、血管内超音波上のプラーク退縮効果は認めず、今回の研究においては移植心冠動脈硬化症への有効性は確認できなかった。しかし、真の有効性評価のためには、今後も引き続き観察を継続していく必要があると考える。

#### < 参考文献 >

- 1) Circ J. 2016;80(1):44-50.
- 2) Heart Vessels. 2016 Apr;31(4):555-62.
- 3) Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Sep;42(3):551-6.
- 4) Transplant Proc. 2017 Jan-Feb;49(1):130-134.
- 5) Int J Cardiol. 2016 Jan 15;203:307-14.
- 6) N Eng J Med. 2017; 376(18):1713-1722.
- 7) Am J Cardiol. 2016;117(1):40-7.
- 8) JAMA. 2016;316(22):2273-2384.
- 9) J Cardiovasc Transl Res. 2017 Feb;10(1):9-15.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 黒田健輔
2. 発表標題 The evaluation of safety and efficacy of PCSK9 inhibitor in patients with cardiac allograft vasculopathy and hypercholesterolemia
3. 学会等名 28th International Congress of The Transplantaion Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田健輔
2. 発表標題 心臓移植の最新動向
3. 学会等名 第84回日本循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田健輔
2. 発表標題 Impellaによるbridge to decision
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会 シンポジウム4 Impellaを組み込んだ重症心不全の治療戦略のあり方（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田健輔
2. 発表標題 心臓移植におけるハートチームネットワーク
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会 ハートチームシンポジウム3 教えて欲しいハートチームの工夫
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田健輔
2. 発表標題 The evaluation of safety and efficacy of PCSK9 inhibitor in patients with cardiac allograft vasculopathy and hypercholesterolemia
3. 学会等名 アジア移植学会 TTS2020 ソウル
4. 発表年 2020年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------