

# Vascular Street



## 第 80 回日本循環器学会学術集会

JCS 80th Anniversary Program

### Plenary Session : State-of-the-Art

2016 年 3 月 18 日 -20 日 仙台市

#### *Future Direction of Lipid Modifying Therapy*



Moti L. Kashyap, MD

Professor of Medicine,  
University of California Irvine, California, USA

【座長】朔 啓二郎 教授

Keijiro Saku, Prof.  
福岡大学医学部心臓・血管内科学

はじめに

東日本大震災から 5 年目の春、仙台で第 80 回日本循環器学会総会が開催された。天皇・皇后両陛下が会場に行幸啓。また、震災時の教訓をアカデミアとして捉え、命の大切さをテーマに学会を主催された東北大学の下川宏明教授に深く感謝したい。私の米国オハイオ州シンシナティ大学内科時代のボスである Kashyap 教授に、今回の日本循環器学会総会のプレナリーセッション：State-of-the-Art をお願いした。日本循環器学会は 2 回目の招待である。冠動脈疾患を有する脂質治療の概念が大幅に変化している時代に、先生の講演は明日からの日常診療に役立つと考えている。多くの会員に参加していただき活発な討論がなされた。



## Current Dyslipidemia Treatment : challenge of cardiovascular

### I. 心血管病の残余リスク

過去のいくつもの大規模臨床スタディの結果、薬剤による心血管リスク低下は25%、避けられていないイベントリスクが依然75%残っているが、これに対する対応が必要である(表1)。日本を除く多くの国の心血管疾患ハイリスク患者のLDL-Cの目標値が70mg/dL未満になっているが、その値に到達しても避けられないリスクがstill 75%あると考えていい。残余リスクに対する考え方として、1) LDL-Cを70mg/dL未満よりさらに下方に積極的にさげる、2) 低HDL-C血症、高TG血症、高Lp(a)に対する治療を行う、3) 修正可能な他のリスク、例えば糖尿病、高血圧、喫煙等に対するケアの充実である。さて、どこまでLDL-Cを下げるかに関して考えてみたい。

Trial	N	# Events Control	# Events Statin	% Risk Reduction*	% Events Not Avoided
4S / CARE / WOSCOPS / AFCAPS / LIPID <sup>1,4</sup>	30,817	2042	1490	26	74
HPS <sup>5</sup>	20,536	1212	898	27	74
PROSPER <sup>6</sup>	5804	356	292	19	82
ALLHAT-LLT <sup>7</sup>	10,355	421	360	9	91
ASCOT-LLA <sup>8</sup>	10,305	154	100	36	64
<b>TOTAL</b>	<b>77,817</b>	<b>4185</b>	<b>3160</b>	<b>25</b>	<b>75</b>

\*Nonfatal MICH0 death; AFCAPS also included unstable angina. \*weighted average  
 1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet*. 1994;344:1303. 2. Sacks FM et al. *N Engl J Med*. 1996;335:1001. 3. Shephard J et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1301. 4. Downs JR et al. *JAMA*. 1998;279:1615. 5. The LIPID Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349. 6. HPS Collaborative Group. *Lancet*. 2002;360:7. 7. Shephard J et al. *Lancet*. 2002;360:1102. 8. The ALLHAT Officers and Coordinators. *JAMA*. 2002;288:2688. 9. Sever P et al. *Lancet*. 2003;361:1149.

表1

### II. PCSK9インヒビター

脂質代謝の解明やコレステロール低下薬の開発は、家族性高コレステロール血症(FH)の病態生理の解明から生まれた結果ともいえる。代謝異常の原因追求から、生体での正常な代謝パスウェイが理解できた良い例だ。FHはLDL受容体のloss of function(LOF)の遺伝子変異のため生じる常染色体優性遺伝である。同じFHでも、LDL受容体に結合するアポBの遺伝子変異によるものもあるが、それは家族性欠陥アポリポ蛋白B-100血症(Familial Defective Apolipoprotein B-100: FDB)とよばれる。2003年、LDL受容体やアポBに変異がなくPCSK9に変異がある家族性高コレステロール血症が報告された。その後、PCSK9を過発現させたマウスは高LDL-C血症になった。従って、PCSK9遺伝子のLOFやgain of function(GOF)があるはずである。Dallas Heart Studyの対象者の中からLDL-Cが低い方のPCSK9遺伝子解析から2つのナンセンス変異が報告されたが、LDL-Cを40%程度低下させ、心血管病のリスクも少なかった。それゆえ、心血管病の治療標的としてPCSK9が脚光を浴び始めた。PCSK9はLDL受容体と結合し、結合体のまま細胞内ライゾソームに移動し受容体が分解され、結果的に細胞表面へのLDL受容体リサ

イクリングを抑制する。そのため、血中LDLの処理が遅れ血中LDL-Cが上昇する。血中PCSK9蛋白の増加が上述のプロセスに関与するため、その抗体薬が臨床の場にできたのである。FDAで認可されたヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤が、エボロクマブとアリロクマブである。その他、PCSK9を標的としたいくつもの創薬(binding fragment, synthesis inhibitors/siRNA, 小分子阻害薬)が開発されている(表2)。

Investigational Product	Company	Stage
<b>Monoclonal antibodies</b>		
Alirocumab (SAR236553, REGN727)	Sanofi (Regeneron)	FDA Approved Summer 2015
Evolocumab (AMG 145)	Amgen	
Bococizumab (PF-0490615 /RN316)	Pfizer (Rinat)	Phase III
MPSK 3169A (RG7652)	Genentech (Roche)	Phase II
LY3015014	Lilly	Phase II
<b>PCSK9 protein binding fragment</b>		
Bristol Myers Squibb/Adnexus	BMS-962476 (Adnectin)	Phase I
<b>PCSK9 synthesis inhibitor/siRNA</b>		
Alyniam/The Medicines Co	ALN-PCS02	Phase I
<b>Small molecule</b>		
Serometrix	SX-PCK9	Preclinical

Updated from Stein et al. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 310

表2

PCSK9モノクローナル抗体はスタチンとの併用で用いられる。2週間に1回、もしくは1か月に1回皮下注するだけで、従来の治療より約60-70%程度LDL-Cが低下する。当然、LDL受容体とPCSK9は結合するので、ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症(FH)には効果的である。エボロクマブはホモFHにも30-40%のLDL-Cの低下が認められたが、アリロクマブではホモFHには治験を実施していない。アリロクマブはLDLの粒子数が63.3%低下、主に大型のLDL粒子の低下が71.3%だった。他のリポ蛋白分画では大型HDLが44.6%増加、小型VLDLの低下が33.4%だった。粒子のサイズはLDLには変化なかったが、一方、HDLとVLDLの粒子サイズは有意に大きくなっていった。いずれにしろ、TG、HDL-C値に及ぼす効果は大きくないが、リポ蛋白プロフィールは少し変化がある。少なくともアリロクマブに関しては、LDL-CとLDL粒子数に不一致性(discordant)があるケースにおいて有用であることは確かである。また、どちらの薬剤もLp(a)値は低下したが、これは期待されていなかった現象である。2つのPCSK9インヒビターは副作用が少なく、現在心血管病のアウトカム研究が継続しているが、ともに良い結果が期待できるはずである。図1にアリロクマブのイベントに関するデータを示すが、PCSK9モノクローナル抗体を使用することによってごく早期からイベントが回避できるため、スタチンに上乗せしさらなるLDL-C低下は、プレリミナリーなデータからはハイリスク患者の残余リスク低下に効果があると考えられる。

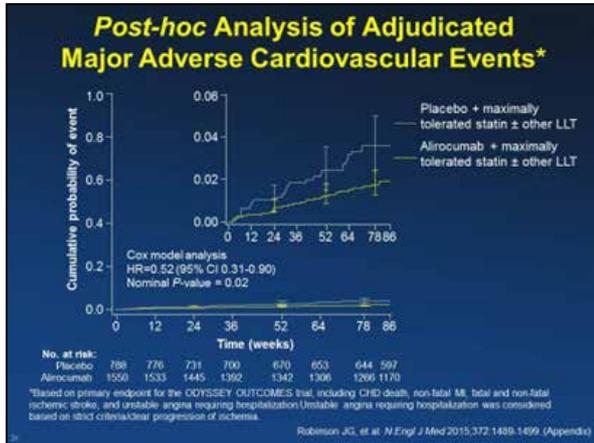


図 1

III. 低 HDL-C 血症と高 TG 血症

次に低 HDL-C 血症と高 TG 血症の合併に対してであるが、過去の大規模臨床研究の結果、ACCORD 研究や、スタチンとナイアシン群、スタチン強化群の2群においてイベントを観察した AIM-HIGH Trial においても、プライマリーエンドポイントはネガティブだったが、サブ解析の低 HDL-C 血症 + 高 TG 血症群において有意なイベントの低下がみられた(図 2)。つまり、ACCORD と AIM-HIGH Trial において、LDL-C も標的値に達した症例で低 HDL-C 血症 + 高 TG 血症群では、フィブラートやナイアシンをアドオンすることによってさらに 1/3 リスクが低下した。サブ解析からは、その様な仮説を生み出すことができた。つまり残余リスクに対応する手段として、1) HDL/TG ベースに考えると新しい PPAR α アゴニストである Pemafibrate、CETP 阻害薬が候補に挙がる。しかし、CETP 阻害薬の Torcetrapib、Dalcetrapib、Evacetrapib3 剤のトライアルはすでにイベント増加や効果不足のため中止になり、Anacetrapib のみ臨床試験が走っているが、CETP 阻害薬にはあまり期待できない可能性が高い。むしろ、アポ A-I を基本とした治療法である Fukuoka University アポ A-I-mimetic peptide (FAMP)-ABCA1 dependent、Recombinant アポ A-I Milano、アポ A-I mimetic peptides (D-4F、L-4F、Rev. D-4F)、Reconstituted HDL などは HDL の機能増加とも

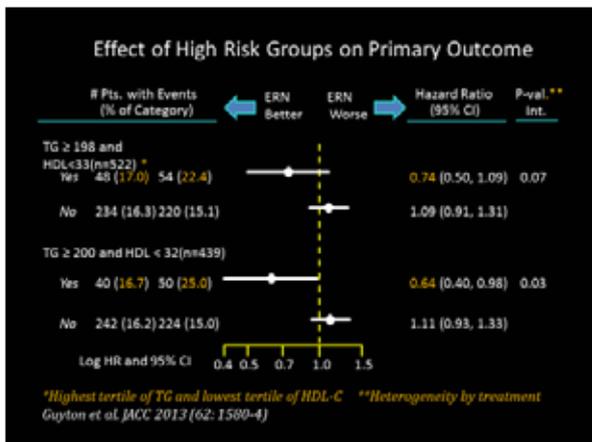


図 2

関連するためまだ可能性がある。その他、残余リスク軽減としてのアポ C-III inhibitors も著明な TG 低下効果があり、早期臨床試験が動いている。

IV. ガイドラインと日常診療

さて、2013ACC/AHA の成人における動脈硬化性心血管リスクを下げるためのコレステロール治療のガイドラインをお示ししたい。概要としては、健康な生活習慣の順守、スタチンでの利益がある患者群へのスタチンの投与、医師-患者間でのディスカッション、10年動脈硬化性心血管病(ASCVD)の評価をする、適切なスタチン(強力なスタチン)投与の必要がある、治療ターゲットとしての明確な値(LDL-C および non-HDL-C) はエビデンスとして十分でない、ライフスタイルとスタチンのアドヒアランスを定期的にモニターすることなどがあげられている。ここで、スタチンが利益を生む患者群は次の4つとされている。1) 臨床的に動脈硬化性心血管病(ASCVD)が明確な群、2) LDL-C が 190mg/dL 以上、年齢 21歳以上、3) 一次予防で、糖尿病で年齢 40-75歳で LDL-C 70-189mg/dL、4) 一次予防、非糖尿病で、年齢 40-75歳で LDL-C 70-189mg/dL、10年間 ASCVD リスク 7.5%以上(表 3)。

4 Statin Benefit Groups	
• Clinical ASCVD*	
• LDL-C ≥190 mg/dL, Age ≥21 years	
• Primary prevention - Diabetes: Age 40-75 years, LDL-C 70-189 mg/dL	
• Primary prevention - No Diabetes: ≥7.5%† 10-year ASCVD risk, Age 40-75 years, LDL-C 70-189 mg/dL,	
*Atherosclerotic Cardiovascular Disease †Requires risk discussion between clinician and patient before statin initiation. ‡Statin therapy may be considered if risk decision is uncertain after use of ASCVD risk calculator. <b>These identified statin benefit groups do not imply that other groups (e.g., those outside the specified age ranges) will not benefit and should not be treated</b>	

表 3

一方、スタチンが利益を生まないグループはリスクが不明瞭である場合、また、1) 早発性の ASCVD、2) ライフタイムリスクが上昇しているケース、3) LDL-C が 160mg/dL 以上の場合、4) hs-CRP が 2 以上の場合、5) 冠動脈カルシウムスコアが 300 Agaston 以上の場合、6) ABI < 0.9、7) GFR/CKD の場合、などはスタチンの効果は明確ではなく臨床医と患者との間でのディスカッションが必要である。ACC/AHA のガイドラインがあまりにランダム化試験(RCT) のみの論文を重視したものである。一方、米国の National Lipid Association (NLA) のコメントは少し違って、リスクカテゴリーを low、moderate、high、very high の4段階に分け(表 4)、それぞれに到達目標を明示している(表 5)。ここで重要なことは、ガイドラインは臨床的な判断にとって代わる事ではなく、心臓病や脳卒中発症を患者から守るためにベストの選択肢を選ぶため、患者と医師間のディスカッションを可能にするもので

ある、当然、個々人のプロフィールや希望をベースにする必要がある。このような考え方でガイドラインは取り扱うべきであろう。

Risk Category	Criteria
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>0-1 major ASCVD risk factors</li> <li>Consider other risk indicators, if known</li> </ul>
Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 major ASCVD risk factors</li> <li>Consider quantitative risk scoring</li> <li>Consider other risk indicators</li> </ul>
High	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥3 major ASCVD risk factors</li> <li>Diabetes mellitus (type 1 or 2)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>0-1 other major ASCVD risk factors, and</li> <li>No evidence of end organ damage</li> </ul> </li> <li>Chronic kidney disease Stage 3B or 4</li> <li>LDL-C ≥190 mg/dL (severe hypercholesterolemia)</li> <li>Quantitative risk score reaching the high risk threshold</li> </ul>
Very High	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASCVD</li> <li>Diabetes mellitus (type 1 or 2)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>≥2 other major ASCVD risk factors or</li> <li>Evidence of end organ damage</li> </ul> </li> </ul>

表 4

Risk Category	Treatment Goal	Consider Drug Therapy
		Non-HDL-C mg/dL LDL-C mg/dL
Low	<130	≥190
	<100	≥160
Moderate	<130	≥160
	<100	≥130
High	<130	≥130
	<100	≥100
Very High	<100	≥100
	< 70	≥ 70

For patients with ASCVD or diabetes mellitus, consideration should be given to use of moderate or high intensity statin therapy, irrespective of baseline atherogenic cholesterol levels.

表 5

以上まとめると、この50年間の臨床研究で LDL-C 低下は明らかに心血管病のイベントリスクを25-30%低下させた。しかし70%のリスクは残余しており、残余リスクに対するチャレンジが最重要な予防的心臓病学である。生活習慣の修正は絶えず重点化されている。さらに過激に LDL-C を低下させる PCSK9抗体が出現したが、長期的トライアルは現在継続しているのでその結果を待つ必要があるが、今のところ安全でイベントも軽減している。大規模研究からは、スタチンベースでフェノフィブラートやナイアシンを追加することで、極

端に低い HDL-C と高 TG 血症群においては1/3の残余リスクの低下があったことはこれからの方向性を示している。CETP 阻害薬のデータからは HDL-C 増加の誤ったメカニズムが存在するようだ。むしろ HDL においては機能の充進に着目すべきである。現在の米国 ACC/AHA ガイドラインはランダム化無作為臨床研究とスタチンベースのトライアルにのみ材料としたガイドラインで治療の標的値を言及していない。米国の National Lipid Association はリスク管理をより包括的に示し、目標 LDL-C と non-HDL-C のターゲット値を発表した。結論として、LDL-C をコントロールしたうえで、さらに残余リスク低下ができる可能性を明らかにすること、ここを標的とした脂質修飾できる新薬の開発は必要と考える。

**Major Emerging Therapies for Dyslipidemia and Residual Risk**

**1. HDL and/or TG-Based**

- New potent PPAR alpha agonists (e.g. Pemafibrate)
- CETP Inhibitors (powerfully raise HDL-C and lower LDL-C): Three trials (Torcetrapib, Dalcetrapib and Evacetrapib have failed because of increased CV events or lack of efficacy). Trial with 1 other CETP Inhibitors (Anacetrapib) is underway.
- APOLIPOPROTEIN AI-Based  
Fukuoka University ApoA-I-mimetic peptide (FAMP) – ABCA1 dependent, Recombinant apo-AI Milano, Apo AI mimetic peptides (D-4F, L-4F, Rev. D-4F), Reconstituted HDL

**2. Others**

PCSK9 monoclonal antibody synthesis inhibitors  
New potent PPAR alpha agonists (e.g. Pemafibrate)  
Apo CIII inhibitors



左から: Vikram, Kashyap 教授、加藤医師、荒川名誉教授、今泉准教授

### Prof. Saku's Commentary

AIM-HIGH, HPS2 THRIVE, ACCORD 等、いくつかの大規模トライアルの主要評価項目がネガティブだった原因としてランダム化した症例の非均一性 (heterogeneity) があげられる。それゆえ、均一なグループの効果が希釈されている可能性が高い。しかし、それらのサブグループ解析はいくつかの重要な仮説を引き出させてくれた。将来的な脂質治療の標的は、極端に低い HDL と高 TG 血症群のようで、すでにいくつかの研究が走っている。新規薬剤の開発も興味あるところであるが、PCSK9 モノクローナル抗体、PPAR α-アゴニスト、ABCA1 スティムレーター [例えば Fukuoka University アポ A-I Mimetic Peptide (FAMP) 等]、アポ C-III inhibitors などが考えられる。私は4年間を Kashyap 教授と病棟・研究室で過ごしたが、今回招待できて嬉しかった。上の写真は、仙台の隠れ家的居酒屋での食事の写真である。Kashyap 教授の旧友、荒川名誉教授にも参加していただき楽しい時間だった。