

Vascular Street

第 81 回 日本循環器学会学術集会（日循）金沢

2017年3月19日

特集

「新規脂質低下薬 PCSK9 インヒビターで LDL-C を極端に低下すると、
心血管疾患イベントは効果的に抑制されるか？」

日循 特別講演



【座 長】福岡大学医学部 総合医学研究センター 教授 朔 啓二郎 先生

【特別講演】Prof. Evan A. Stein Metabolic & Atherosclerosis Research Center, USA

はじめに

エバン・スタイン先生と私は 1980 年代、アメリカのオハイオ州シンシナティの LRC というクリニックで一緒に仕事をしていました。彼は臨床検査医学のチーフをしていましたが、アフリカのジンバブエ出身の秀才です。白人でジンバブエ出身は珍しいのですが、彼は様々な大規模臨床研究に参画し、彼の設立したラボで検体の集中測定を担当していました。明るく誰とでも友達になる性格ですが、新しい脂質低下薬 PCSK9 インヒビターの先駆的研究者です。今年 3 月、金沢で開催された日本循環器学会の特別講演にお呼びしました。PCSK9 インヒビターは 2 年前より日本の市場にも現れたのですが、そのプロモーションにこの数年、たびたび日本に来られていたので良く会っていました。PCSK9 インヒビターは血中コレステロールを低下する注射薬で、1 ヶ月に 1～2 回皮下注をします。エバン・スタイン先生の講演内容の一部を解説します。

過去のいくつかの脂質低下薬を使った大規模臨床研究の結果、薬剤による心血管リスク低下は25%、回避できないイベントリスクが依然75%残っている。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なお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)血症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等のアプローチがある。

LDL-Cは究極どこまで下げれば良いのだろうか？最近(2017年)、米国臨床内分泌学会および米国内分泌学会が、動脈硬化性心血管疾患の脂質管理のガイドラインを発表したが、low risk, moderate risk, high risk, very high risk, extreme riskと5段階設定をした。ここで、新しく「extreme risk」が登場してきた。これは、LDL-C 70mg/dL未満達成の患者で不安定狭心症を含め進行性の動脈硬化性心血管疾患が認められる者、糖尿病、ステージ3または4の慢性腎臓病、家族性高コレステロール血症患者で心血管疾患を有するもの、早期動脈硬化性心血管疾患発症患者(男性55歳未満、女性65歳未満)と定義され、LDL-C、non-HDL-C、apo Bはそれぞれ55mg/dL未満、80mg/dL、70mg/dL未満と治療目標が設定された。当然、高用量スタチン、または高用量スタチンをベースにしてエゼチミブを加えるコンビネーションは推奨されるが、最大用量のスタチンで目標が達成されない場合は、PCSK9阻害薬を検討すべきであると記載された。また、スタチン不耐例を除き、PCSK9阻害薬の単独使用はすべきでないといわれる。最近のPCSK9阻害薬を用いた臨床研究の結果から導き出された新規ガイドラインと考える。

さて、この数年、PCSK9阻害薬が話題の中心である。家族性高コレステロール血症(FH)はLDL受容体のloss of function (LOF)の

遺伝子変異による家族性常染色体優性遺伝高コレステロール血症(FAD)である。その後、PCSK9遺伝子のLOFやgain of function(GOF)が数多く報告されてきた。PCSK9のLOFはLDL受容体のリサイクルされ肝細胞表面にキープされるため低LDL-C血症と心臓病のリスク低下と関連する。一方、GOFはその逆である。逆説的に言えば、他のリスクの有無とは関係なしに、LDL-Cが高いことは心臓病発症に必須と考えることができる。PCSK9のLOFの例を紹介すると(図1)、ある32歳のアフリカ系アメリカ人は、PCSK9の2つのLOFのコンパウンドヘテロで、LDL-C 14mg/dLだが極めて健康である。別のアフリカ人でPCSK9のC679X変異のホモ接合体では、LDL-Cが15mg/dL、そ



図 1

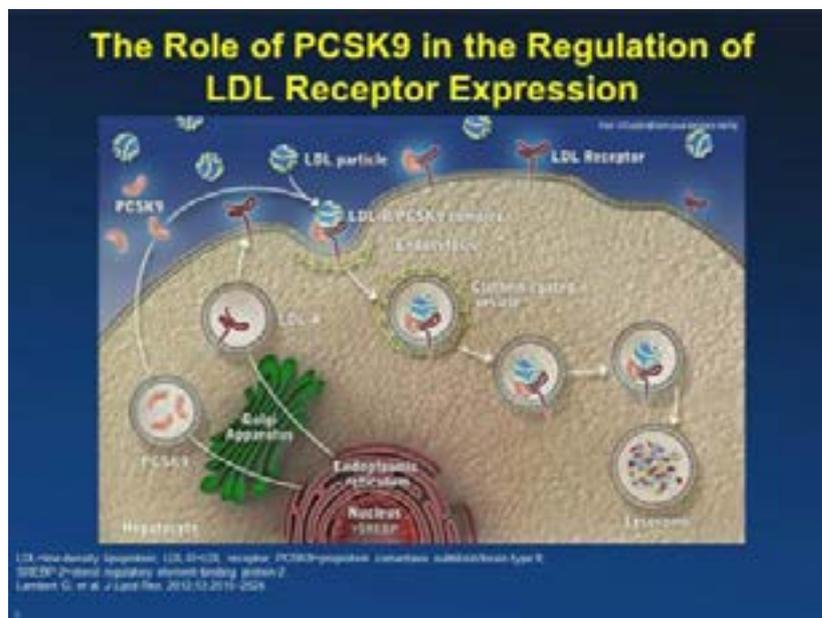


図 2

の他、49歳フランス人男性 PCSK9は検出されず LDL-C 16mg/dL と超低値である症例が報告された。一般に PCSK9の LOF による低 LDL-C 血症は健康上の障害は生じないとされる。PCSK9は主に肝臓において LDL 受容体と複合体を形成し、その分解を促進する(図2)。細胞表面の LDL 受容体は LDL と結合し、エンドサイトーシスによって細胞内に入り、エンドゾームに運ばれ LDL は分解される。一方、LDL 受容体は細胞表面に舞い戻ってリサイクルされる。つまり、PCSK9は肝細胞や腸管で産生され LDL 受容体と結合するが、PCSK9が結合した LDL 受容体はリサイクリングされずに分解される。それで PCSK9に対する抗体は LDL-C を低下するのである。家族性高コレステロール血症の原因として LDL 受容体の変異、アポ B の変異に次いで発見された第3番目の原因遺伝子である。

上述したように、PCSK9は LDL 受容体と結合し、結合体のまま細胞内ライゾゾ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てできたのである。ちなみに、食事療法、低用量、高用量スタチンを投与中患者の血中 PCSK9蛋白濃度は図3に示すように、スタチン投与によって血中 PCSK9濃度は上昇する。

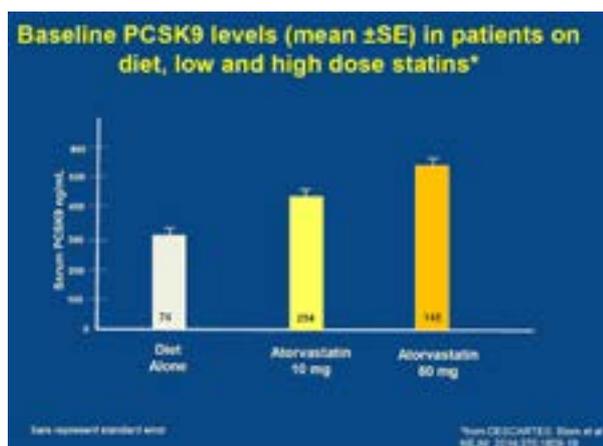


図 3

2003年に PCSK9遺伝子が同定されて、極めて短期間のうちに創薬開発が臨床現場に登場したすばらしい例の一つである。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。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、HDL と VLDL の粒子サイズは有意に大きくなっていった。いずれにせよ、TG、HDL-C 値に及ぼす効果は大きくないが、リポ蛋白プロファイ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) 値を低下させたが、これは期待されていなかった現象である。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。RNAi アプローチもその一つで、ヒトでの早期探索試験も実施されている。この場合、PCSK9モノクローナル抗体の2～4週に1回の従来の投与方法(皮下注)ではなく、3～6ヶ月に1回と皮下注の回数も抑えることができそうである。ちなみに RNAi による遺伝子機能の抑制は、ゲノム DNA を破壊するのではなく、単に遺伝子発現をノックダウン(抑制)する方法である。

心臓病になるには LDL-C に曝露された状態、つまり、1年間でどれだけコレステロール (cumulative LDL-C:g-year) に曝露され、心臓病が発症する閾値に達していたかが重要である。LDL 受容体が異常である FH ホモ接合体は小児期までに、ヘテロ FH は早期中年までに閾値に達するが、PCSK9のヘテロの LOF はそれに達する時期が確かに遅い。そのような閾値の算定も詳細に検討されると、リスク軽減につながる可能性がある。現在、臨床現場で使用できる2つの PCSK9インヒビターは副作用が少なく、心血管病のアウトカム研究が実施されているが、ともに良い結果が報告されている。最近、血中 PCSK9濃度は LDL-C やその他の慣習的なリスクとは関係なく心血管病の予後・予測因子となりうる報告までできた。

大規模スタディとして OSLER 試験を紹介したい(図4)。スタチン投与中の患者さんにエボロクマブを追加投与すると、LDL-C 値は、標準療法単独群の120mg/dL に対し、エボロクマブ群では48mg/dL と61%低下した(P<0.001)。有害事象は発生頻度

が2群で同程度であったが、神経認知関連イベントは、エボロクマブ群でより高頻度に報告された。神経認知関連イベントを含む有害事象のリスクには、LDL コレステロール値の低下に基づく有意差は認められなかった。1年の時点での心血管イベントの発生率は、標準療法群の 2.18% に対し、エボロクマブ群では0.95%と低下した(エボロクマブ群のハザード比0.47, 95%信頼区間0.28～0.78, P=0.003)。つまり、エボロクマブをおよそ1年間にわたり標準(スタチン)療法と併用することで、標準療法のみの場合と比較して、LDL コレステロール値が有意に低下し、心血管イベントの発生率が低下することが示された。



図 4

PCSK9阻害薬により LDL-C を著明に低下させて冠動脈硬化の進展を抑制するかは不明であったが、それを証明した臨床研究 GLAGOV 試験を紹介したい。北・南アフリカ、ヨーロッパ、アメリカ、アジア、オーストラリアなどの197の施設、二重盲検、プラセボ比較、無作為割り付けで検討した968例である。対象者はスタチンに加えエボロクマブを月に1度420mg 皮下注投与した群とプラセボ群に分けられ、観察期間は76週間である。一次エンドポイントはIVUSで評価したアテローム容積率(PAV)であり、二次エンドポイントは総アテローム容積(TAV)とプラーク退縮した患者の割合である。LDL-C値は、エボロクマブ群のほうがプラセボ群より有意に低く、一次エンドポイントではPAVはエボロクマブ群でベースラインから低下したが、プラセボ群には変化がなかった。二次エンドポイントでは、総アテローム容積(TAV)もエボロクマブ群でベースラインから有意に低下したが、プラセボ群では変化しなかった。またプラークの退縮患者の割合もエボロクマブ群のほうが高かった。つまり、スタチン投与患者にPCSK9阻害薬を併用しIVUSでのプラーク退縮効果を認めた(表1)。また、ストロングスタチンにエボロクマブを追加する試験デザインとしても初めて、IVUSによるプラーク退縮が証明された。LDL-C値が70mg/dL以下でPAVの低下が80%以上で認められており、よりLDL-C値を低下させることが有用と示唆された。

Parameter	Placebo (n = 423)	Evolocumab (n = 423)	Between Group Differences, Least Squares Means (95% CI)	P Value
Change From Baseline				
Percent atheroma volume				
Least squares mean (95% CI)	0.05 (-0.32 to 0.42)	-0.95 (-1.33 to -0.58)	-1.0 (-1.8 to -0.64)	<.001
P value for change from baseline	.78	<.001		
Total atheroma volume, mm³				
Least squares mean (95% CI)	-0.91 (-3.29 to 1.47)	-5.80 (-8.19 to -3.41)	-4.9 (-7.3 to -2.5)	<.001
P value for change from baseline	.45	<.001		
Patients with regression, % (95% CI)				
Percent atheroma volume	47.3 (42.5 to 52.0)	64.3 (59.7 to 68.9)	17.0 (10.4 to 23.6)	<.001
Total atheroma volume	48.9 (44.2 to 53.7)	61.5 (56.8 to 66.1)	12.5 (5.9 to 19.2)	<.001

表 1 JAMA 2384-2373: (22) 316:2016 より引用

Prof. Saku's Commentary

コレステロール低下薬としてスタチンは画期的な内服薬です。PCSK9 インヒビターは血中コレステロールを低下する注射薬で、1ヶ月に1～2回皮下注をします。そして、徹底的にLDL-Cを低下させます。確かに、イベントやプラークの量も低下しますが、今後、重要なことは費用対効果です。高価な薬剤をさらに追加するかどうかは、患者さんのリスクの在り方で判断すべきでしょう。