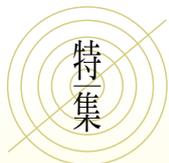


Vascular Street



欧州心臓病学会 (ESC) レポート

夏の特別企画

Barcelona 26-30 Aug. 2017



【ESC Reporter】

福岡大学医学部

医学系研究・生命医療倫理部門

准教授 今泉 聡 先生

はじめに

3万人以上の Health care provider (医療者) が集う学会は年間にごくわずですが、欧州心臓病学会 (ESC) はその中でも最大の学会です。今年はスペイン、バルセロナで開催されました。いくつもの大規模臨床研究の最終結果が発表され、それがすぐにインターネットで報道、その瞬間に論文が公表されます。従って、海外の国際学会に参加する必要はないといえればそれまでですが、その緊張感、臨場感を味わうのも価値があるのです。特に若手研究者に感じてもらいたいポイントです。多くの方が待ち望んでいたいくつかの臨床試験を、福岡大学医学部医学系研究・生命医療倫理部門の今泉聡准教授に紹介していただきます。



CANTOS

(ESC Hot Line: Late Breaking Clinical Trial I)

Mr. CRP という言葉を聞かれたことがあるだろうか？ハーバード大学の Paul Ridker 先生のことである。炎症が心臓病や動脈硬化に関連することを、多くの大規模臨床試験で証明してきた人である。スタチンは LDL コレステロール (LDL-C) を低下するのみならず炎症も抑える。それではコレステロールは変化せず炎症を抑えたらどうなるか？それが、2017年8月の欧州心臓病学会 (ESC) の Late-breaking Clinical Trial で発表された。複雑なプロトコルなので簡単に紹介したい。

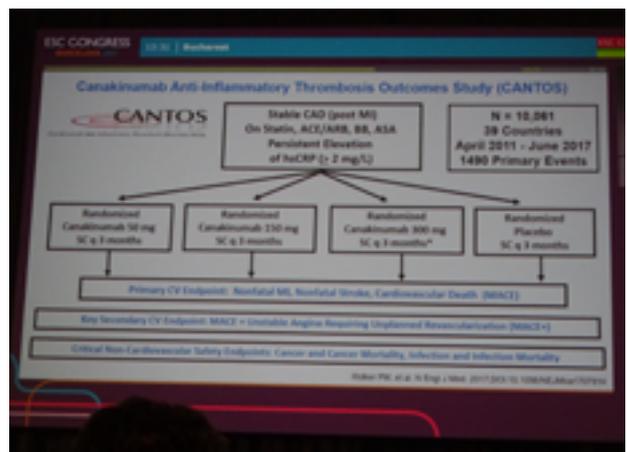
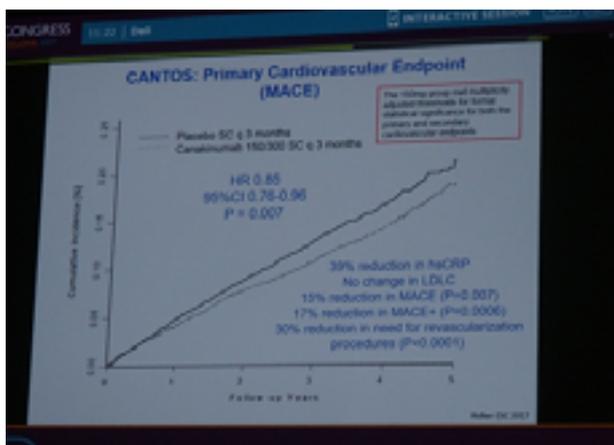
全身性の炎症が何年間も持続すると、心血管イベントへと繋がる可能性がある。これを示す証拠として、血液中の高感度 CRP とインターロイキン (IL)-6 の値は、脂質の値とは独立した心血管イベントの初回発作および再発の予測因子となることが報告されている。スタチンは脂質低下作用の他に抗炎症作用を有しており、一次予防に関しては JUPITER 試験によって、LDL-C 値が低くても高感度 CRP が高い群ではスタチン投与によるメリットが大きいたことが示されてきた。つまり、コレステロールによるリスクと炎症性リスクを区別することが必要なのかもしれない。このような動脈硬化性心血管病の炎症仮説が正しいのか、炎症を改善することにより脂質低下療法とは独立して心血管イベントを抑制することができるのかを調べたのが Mr. CRP の Ridker 先生が発表した CANTOS 試験である。結果を一言でいうと、炎症を改善することにより心血管イベントの再発が減少した。

この CANTOS 試験では、炎症を改善させるためにカナキヌマブが使用されている。カナキヌマブはモノクローナルの抗ヒト IL-1β 抗体であり、炎症性サイトカインである IL-1β に結合し中和する。本試験はランダム化プラセボ対象二重盲検試験であり、39の国で10,061人の心筋梗塞歴があり高感度 CRP の値が2mg/L 以上の冠動脈疾患患者を対象に行われた。プラセボ (n=3,344) と3種類のカナキヌマブの量 [50mg (n=2,170)、150mg (n=2,284)、300mg (n=2,263)、3ヶ月おきに

皮下注射] が使用され、大部分の患者に脂質低下療法とレニン-アンジオテンシン系阻害薬の投与が行われていた。主要評価項目は MACE (非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、心血管死) であり、副次評価項目は、MACE + 血行再建が必要な不安定狭心症である。癌と癌による死亡、感染症と感染症による死亡も評価された。

発表された結果では、48ヶ月の時点で、カナキヌマブを投与されたすべての群で CRP の値が下がった。一方、血清脂質は低下しなかった。フォローアップ中央値3.7年で、主要評価項目である MACE はプラセボ群で100人中4.5イベント、50mg 群では4.1イベント、150mg 群では 3.9イベント、300mg 群でも3.9イベントであった。150mg 群と300mg 群のハザード比はそれぞれ、0.85と0.86であった(プラセボ群との比較では p-trend=0.020)。副次評価項目は、プラセボ群で100人中5.1イベント、50mg 群では4.6イベント、150mg 群では4.3イベント、300mg 群でも4.3イベントであった。150mg と300mg のカナキヌマブ投与を受けた群は、プラセボ群より有意にイベントが減少していた (p-trend=0.003)。150mg 群では、高感度 CRP が39%減少、MACE が15%減少、MACE + 血行再建が必要な不安定狭心症が17%減少という結果であった。発表者の Ridker 教授は、心筋梗塞の既往のある患者に3か月に1回カナキヌマブを投与するだけで、脂質には影響を及ぼさず炎症マーカーである高感度 CRP と IL-6 が減少し、心血管イベントの再発が減少することを強調していた。

これらのデータは、動脈硬化性心血管病の炎症仮説を介入によって検証した初めての試験であり、心血管イベントの原因として炎症が重要であることを明確に証明している。今後の動脈硬化性疾患の治療に関するパラダイムシフトとなる可能性がある。加えて、同時に発表された癌に対する解析によると、カナキヌマブが IL-1β と内因性の免疫反応を抑えることにより癌、特に肺がんの発生と死亡率を下げることも同時にアナウンスされた。心血管イベントの結果は ESC と同時に New England Journal of Medicine (2017 August 27) に掲載され、癌に関する解析結果は Lancet へ掲載される。素晴らしい結果である。

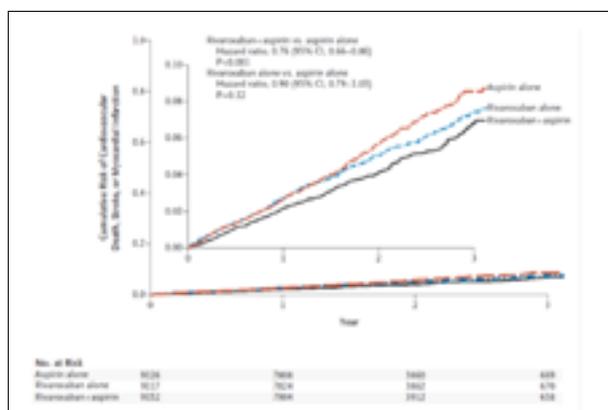




COMPASS

(ESC Hot Line: Late Breaking Clinical Trial II)

ESCのHot Line sessionで明らかになったことは、動脈硬化性心血管病患者にはアスピリンの単独投与に比べてアスピリンとリバーロキサバン2.5mg 1日2回の投与の方が、心血管アウトカムをよくするということだ。カナダのMcMaster大学、John Eikelboom教授により発表されたCOMPASS試験の結果によれば、リバーロキサバン2.5mg 1日2回とアスピリン100mgの併用は、アスピリン単独と比較し、心血管死、脳梗塞、心筋梗塞の減少が認められたが、一方で出血イベントは増加した。しかし、致死性の出血の有意な増加は認められず、主要評価項目と重篤な出血を合わせると、リバーロキサバンとアスピリン併用群の利益はアスピリン単独を上回っていた。リバーロキサバン単独ではアスピリン単独と比較し、メリットはなかった。



このCOMPASS試験は、ランダム化二重盲検試験であり、安定した動脈硬化性心血管病患者に対するリバーロキサバンとアスピリン併用、もしくはリバーロキサバン単独による治療が、アスピリン単独による治療より心血管死、脳梗塞、心筋梗塞を減らすか否か、安全性はどうなのかを確かめるために行われた。33か国、27,395人の患者が、リバーロキサバン(2.5mg 1日2回)とアスピリン(100mg)併用群(n=9,152)、リバーロキサバン(5mg 1日2回)単独群(n=9,117)、アスピリン(100mg)単独群(n=9,126)へと分けられ、主要有効性評価項目は複合心血管死、脳梗塞、心筋梗塞である。対象者の平均年齢は68.2歳であり、女性が22%、90%近くに脂質低下療法がおこなわれていた。90.6%の患者に冠動脈疾患の既往があり、27.3%の患者が末梢動脈疾患(PAD)を有していた。

平均のフォローアップである23ヶ月後の時点において、リバーロキサバンとアスピリン併用群の有効性は明らかであり、データ安全性モニタリング委員会は、試験の早期中止を勧告した。主要評価項目はリバーロキサバンとアスピリン併用群で379人(4.1%)、リバーロキサバン単独群で448人(4.9%)、アスピリン単独群で496人(5.4%)であった。リバーロキサバンとアスピリン併用群とアスピリン単独群の差は $p < 0.001$ (ハザード比 0.76)と有意であった。しかし、リバーロキサバン単独群ではアスピリン単独群に対する有意性を示すことはできなかった。大出血イベントはリバーロキサバンとアスピリン併用群で多く288(3.1%)であった。一方、アスピリン単独群では170(1.9%)と有意($p < 0.001$, ハザード比1.70)にアスピリン単独群では少なかった。しかし、頭蓋内出血や致死性出血イベントでは有意差は認められなかった。リバーロキサバン単独群の出血イベントは255(2.8%)であり、アスピリン単独群より有意に多かった。主要評価項目と重篤な出血を合わせると、リバーロキサバンとアスピリン併用群の利益はアスピリン単独を上回っており、リバーロキサバンとアスピリン併用群のイベントは431(4.7%)であったのに対し、アスピリン単独群では534(5.9%)、 $p = 0.0005$ であった。死亡に関しても、リバーロキサバンとアスピリン併用群のイベントは313(3.4%)であったのに対し、アスピリン単独群では378(4.1%)、 $p = 0.01$ 、ハザード比 0.82であり、併用群が良かった。この大規模な臨床試験による結果で、今後の冠動脈疾患に対する治療のガイドラインさえ変わる可能性があることが感じられた。

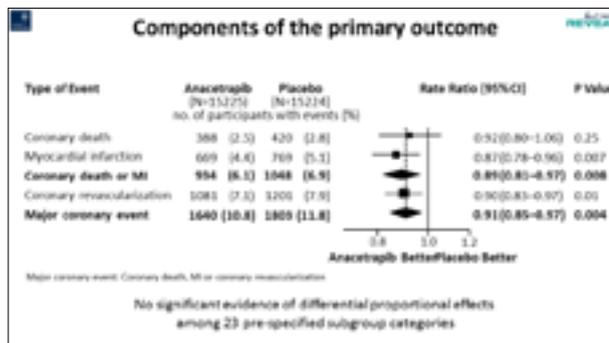
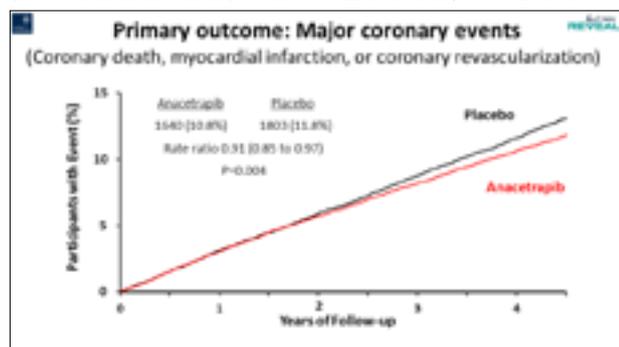


REVEAL

(ESC Hot Line: Late Breaking Clinical Trial III)

HDLは末梢のコレステロール余剰組織より遊離コレステロールを引抜きエステル化し、肝臓もしくは CETP(cholesterol ester transfer protein) を介してアポB含有リポ蛋白へとコレステロールを引き渡す(コレステロール逆転送系)。HDLにはこれ以外にも、抗炎症作用や抗酸化作用、抗アポトーシス作用、内皮機能改善作用など様々な抗動脈硬化作用を有しており、疫学試験の結果も合わせて所謂「善玉コレステロール仮説」が支持されてきた。ところが最近の研究からは、HDLコレステロール(HDL-C)の上昇が必ずしも冠動脈疾患の減少につながるということが報告されている。CETP阻害薬のトルセトラピブ、ダルセトラピブ、エバセトラピブの3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った。しかし、トルセトラピブやエバセトラピブのHDL-C増加力は強烈である。それにもかかわらずCETP阻害薬は、少なくとも現在までの臨床試験ではポジティブな結果は得られていない。そのため、CETP阻害薬にはあまり期待できない可能性が高いとの認識が広がっていた。このような状況の中、以前より進行中であった、アナセトラピブを使った REVEAL 試験の結果が発表された。この試験は、動脈硬化性心血管病を有し、強いスタチン治療を受けている30,449人の患者を対象として行われた。対象患者の平均のLDL-C値は61mg/dLであり、現行のガイドラインでは適切にコントロールされている。患者は日に100mgのアナセトラピブ群か、プラセボ群に割り付けられ、主要評価項目は最初の冠動脈イベント、複合冠動脈死、心筋梗塞、冠動脈の血行再建術である。結果として、中

央値4.1年のフォロー期間での主要評価項目はアナセトラピブ群でプラセボ群より有意に少なかった(10.8% vs. 11.8%, rate ratio 0.91, p=0.004)。HDL-C値は、アナセトラピブ群でプラセボより43mg/dL高く(相対差+104%)、non-HDLコレステロールは17mg/dL低かった(相対差-18%)。アナセトラピブ群では直接法で測定したLDL-C値は38mg/dLと低値であったが、4年間のフォロー期間中、懸念されていた認知障害や癌の発生率増加などは認められなかった。スライドにあるように、本研究ではアナセトラピブの効果は2年間のフォロー期間を超えたあたりから徐々に明らかとなっており、以前のCETP阻害薬で結果が出なかった理由として、フォロー期間が短かったのが一因かもしれない。CETP阻害薬の臨床試験は失敗が続いていただけに、スタチンによりしっかりとコントロールされた患者に対してもアナセトラピブ群が有効な結果を示したのは、明るい材料と言えるだろう。発表日には米メルク社の株価も5%程度上昇したようだ。



Prof. Saku's Commentary

本日紹介した3つの大規模臨床試験は前もって予想していた結果です。しかし、今まで3タテくらっていたHDL-C増加薬のCETP阻害薬(アナセトラピブ)が、ここにきてポジティブデータを出してきたのが面白いですね。次の開発の方針や今後どうなるかの噂も入ってきません。さて、スペインは大変面白く、興味ある国です。スペインと言えば、大昔はウサギの国と呼ばれていたのですが、今はイベリコハム、豚の丸焼き、つまり豚ですね。皆さんに紹介したい写真を上に示します。このお店は皿で仔豚の丸焼きを6人分にカットして、独特のたれをかけてサービスしますが、そのパフォーマンスも素晴らしく、大変おいしかったです。ワインも安いビールもうまい。ただスペインの夏の暑さだけはどうしようもないものでした。