

長期予後を見据えた虚血性心疾患の update : 高脂血症

宮内 克己

Miyauchi K: The effect of intensive statin therapy on coronary heart disease. J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 218-223

I. はじめに

大規模臨床試験からスタチンによる脂質低下療法がその低下の程度に依存して、心血管事故を低下させ、LDL-コレステロール(LDL-C)100 mg/dl までの低下は心血管事故を確実に減少させることが明らかになった。また、不安定プラークをもつため予後不良とされる急性冠症候群(ACS)は最近になって LDL-C 100 mg/dl 未満を目標とした積極的脂質低下療法の結果が発表され、高リスク群では LDL-C 達成目標値はより下げる方向にある。一方、スタチンによる心血管事故発症抑制の機序はプラークの安定化が主体と考えられているが、プラーク退縮の関与についても研究がすすんでいる。本稿では、1) 高脂血症がいかに長期予後を悪化させ、その予後を介入による LDL-C 低下によって改善するか、2) 積極的脂質低下療法の臨床的意義、3) プラーク安定化と退縮、について概説する。

II. 高脂血症と虚血性心疾患の疫学

Framingham Study¹⁾ や MRFIT²⁾ などの大規模疫学調査によって高コレステロール血症や低 HDL 血症が虚血性心疾患の罹病率や死亡率を増加させることが明らかになり、冠危険因子として認知された。さらにわが国においても NIPPON DATA 80³⁾ が発表され、総コレステロール値(TC)増加に相関して冠動脈疾患死が増加することが明らかになり(図 1)、欧米人だけでなく日本人においても高コレステロール血症が虚血性心疾患の危険因子であることが認知された。

III. 冠疾患患者に対する脂質低下療法の有効性エビデンス

LDL-C 低下療法の有効性を世に知らしめた代表的大規模臨床試験は 1984 年に報告された LRC-CPPT⁴⁾ である。コレステラミンで TC を 8.5% 低下させると冠動脈疾患発症が 19% 有意に低下するという報告であったが、総死亡では差は認めなかった。一方、HMG-CoA 還元酵素阻害薬

(スタチン)を用いた初めての前向き研究が 4S⁵⁾ で、冠動脈疾患の既往をもつ高コレステロール血症(TC 212~308 mg/dl, TG≤221 mg/dl)患者 4444 名を対象とした前向き無作為試験で総死亡をエンドポイントにした。シンバスタチン 20 mg を投与し、TC 値が 115~200 mg/dl の範囲内になければ 12 週、6 カ月の時点でスタチン量を増減した。平均 5.4 年の追跡で総死亡はプラセボより 30%、冠疾患死は 40% 有意に減少させた。LIPID 試験⁶⁾ は心筋梗塞または不安定狭心症による入院の既往のある 31~75 歳の患者 9014 例を対象にプラバスタチン 40 mg を用い、冠動脈疾患死をエンドポイントとした。平均 6.1 年の追跡期間で TC を 18%、LDL-C を 25% 低下させ、冠動脈疾患死を 24% 有意に減少させた。2 次エンドポイントである心血管死、総死亡、心筋梗塞、脳卒中はスタチンによりそれぞれ 25%、22%、29%、19% 有意に低下した。CARE⁷⁾ は心筋梗塞の既往をもつ患者 4159 例を対象にプラバスタチン 40 mg を用いた臨床試験である。エンドポイントは冠動脈疾患死または非致死性心筋梗塞とした。平均 5 年の追跡で累積イベントはスタチン群で 24% 有意に減少した。試験登録時の LDL-C の値で層別解析すると LDL-C >150 mg/dl の群では 35% のイベント抑制、LDL-C >125~150 の群では 26% の抑制となり、介入時の LDL-C が高いほどスタチンの効果が大きであった。HPS⁸⁾ はハイリスクではあるがコレステロール値からはガイドライン上脂質低下療法の適応でない患者も対象にスタチンの心事故抑制効果を検討した。ハイリスク患者とは冠硬化患者、冠動脈以外の動脈硬化患者、糖尿病、高血圧治療患者などである。シンバスタチン 40 mg 投与により TC 値は 20% 低下し、心血管事故は 24%、総死亡は 13% 減少した。この試験の特徴は登録時の LDL-C 値や心血管病、年齢、性別に関係なくスタチンが有用であった点である。

以上から冠硬化患者の LDL-C 低下療法の有効性は、1990 年後半までに施行された大規模臨床試験である 4S、CARE、LIPID、HPS(表 1)の結果から明らかであり、さらに冠硬化以外の患者を対象にした ALLHAT-LIT⁹⁾、ASCOT LLA¹⁰⁾、PROSPER¹¹⁾ などの臨床試験ではハイリスクといわれる糖尿病・脳血管障害・閉塞性動脈患者など

順天堂大学医学部循環器内科(〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3)

表1 スタチンの主な大規模臨床試験(心血管エンドポイントに対する効果)

試験名	薬物名	冠動脈疾患死亡率(%)	総死亡率(%)	心筋梗塞(%)	脳卒中(%)
4S	プラセボ	8.5	11.5	12.1 ^a	4.3
	シンバスタチン	5.0 ^{***}	8.2 ^{***}	7.4 ^{**}	2.7 [*]
LIPID	プラセボ	8.3	14.1	10.3	4.5
	プラバスタチン	6.4 ^{**}	11.0 ^{***}	7.4 ^{***}	3.7 [*]
CARE	プラセボ	5.7	9.4	13.2	3.8
	プラバスタチン	4.6	8.7	7.5 ^{**}	2.6 [*]
HPS	プラセボ	6.9	14.7	5.6	4.9
	シンバスタチン	5.7 ^{***}	12.9 ^{***}	3.5 ^{***}	3.6 ^{***}

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

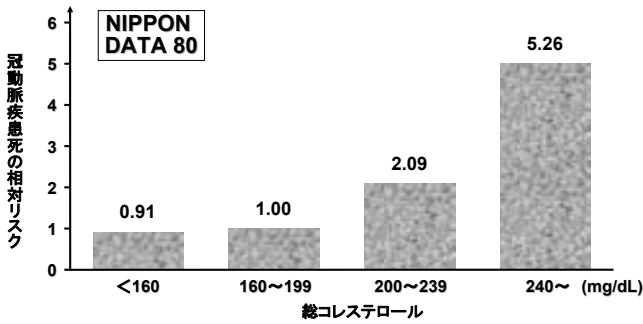


図1 総コレステロールと冠動脈疾患死の関係(男性)(Okamura T et al: J Intern Med 2003; 253: 169 より作図)

でもスタチンの有効性が証明され、その適応は拡大している。特にスタチンが投与前のコレステロール値が高くなくとも有効であることは興味深く、LDL-C 値ではなく、冠硬化のハイリスクということでのスタチンの適応も考慮する必要がある。

こうした大規模臨床試験結果はメタ解析としてまとめられた¹²⁾。14の前向き臨床試験の90,056人を平均5年追跡し、LDL-Cを1 mmol/l = 39 mg/dl 低下させると全死亡で19%、冠疾患事故23%、血管事故が21%減少することが明らかになった。1%心血管事故を低下させるためにはLDL-C 1.8 mg/dlの低下が必要ということになる。また図2に示すようにLDL-Cの低下に相関して心血管事故は減少し、その層別解析においてLDL-C 1 mmol/l = 39 mg/dlの低下によって図3に示すように脳出血を除くすべての心血管イベントは減少した。

IV. 積極的脂質低下療法の意義(PROVE IT 試験とメタ解析)

積極的脂質低下療法が標準治療以上の臨床効果をもたらすかを検証したのがPROVE IT 試験¹³⁾である。総コレステロール240 mg/dl以下のACS患者(発症10日以内)4162例を積極群(アトルバスタチン80 mg/日)と標準群(プラバスタチン40 mg/日)に無作為化し、平均24カ月の観察期間での死亡、心筋梗塞、再入院を必要とする不安定狭心症、血行再建術、脳卒中の発症を主要エンドポイントとし

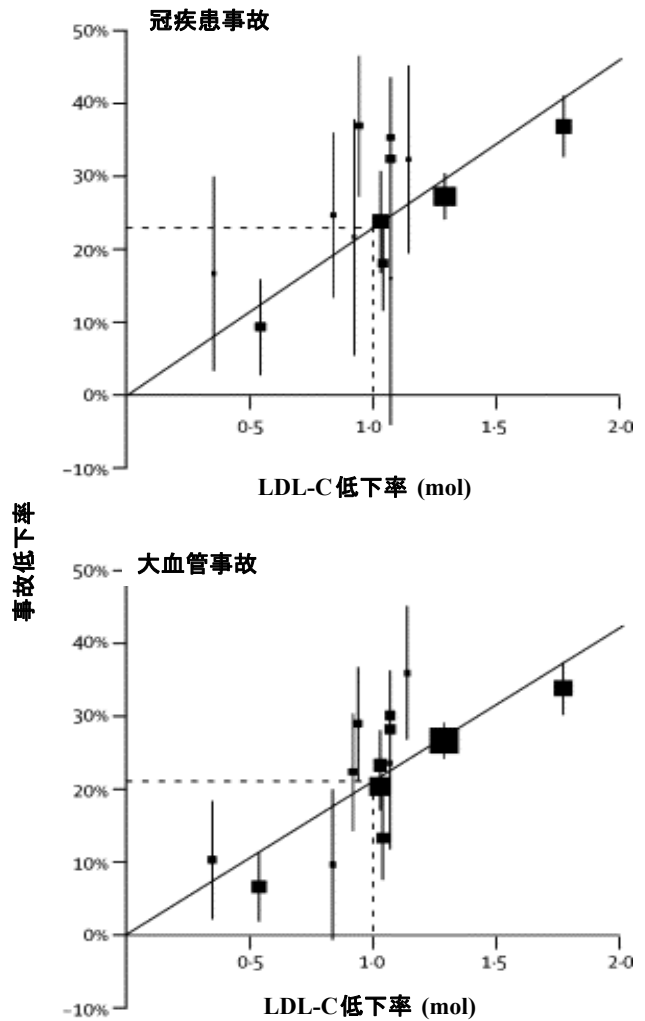


図2 LDL-Cの低下率と心血管事故の相関¹²⁾

た。結果は試験期間中のLDL-Cの中央値は入院時106 mg/dlから積極群で62 mg/dl(変化率-41.5%)と標準群の95 mg/dl(-10.3%)に比べ有意に低値であった。追跡2年目の主要エンドポイントの発症率は積極群で22.4%と標準群の26.3%に比べ相対危険率(RR)は16%有意に低下した(p=0.005)。心・血管事故は積極群で30日後の早期から低下し、試験期間中継続して認められた。また、副次エンドポイ

表2 強力なスタチン治療の意義：メタ解析(心血管エンドポイントに対する効果)

掲載雑誌	薬物名	Trial 数患者数	LDL-C 低下率・低下度	総イベント(%)	イベント(%)
JACC	標準スタチン	4 試験	22.3%	32.3	2.8
	強力スタチン	27,548 名	42.3%	28.8 ^a	2.3 ^b
Arch Intern Med	標準スタチン	13 試験	6±12 mg	HR 0.84 (0.76-0.94) ^c	
	強力スタチン	17,963 名	34±9 mg		
Heart	標準スタチン	6 試験	10-25%	15.8	3.3
	強力スタチン	110,271 名	34-46%	13.6 ^d	2.4 ^e

^a イベント：冠疾患死，心筋梗塞，脳卒中，入院を要する不安定狭心症，再血行再建，OR 0.84，95% CI 0.80-0.89，p<0.0001

^b 脳卒中，OR 0.82，95% CI 0.71-0.96，p=0.012

^c イベント：全死亡，心筋梗塞，入院を要する急性冠症候群，OR 0.84，95% CI 0.76-0.94，p<0.0001

^d イベント：心血管死，急性冠症候群，脳卒中，再血行再建，蘇生の必要な心停止，OR 0.84，95% CI 0.77-0.91，p<0.0001

^e 心不全，OR 0.72，95% CI 0.62-0.83，p<0.0001

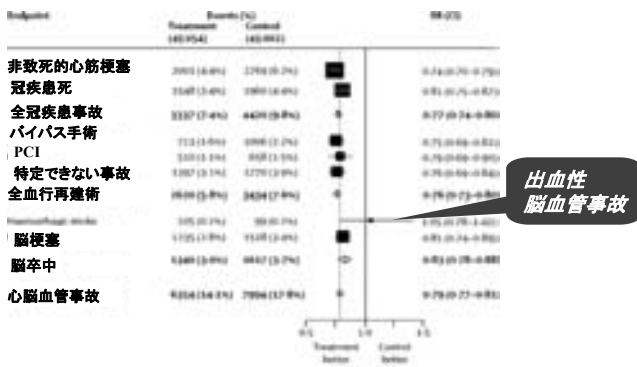


図3 LDL-C 低下による心血管イベントの減少率¹²⁾

ント(冠疾患死亡，心筋梗塞，血行再建術)の発症率でも積極群で19.7% vs. 22.3%でRR 14% (p=0.029)有意に低下させ，総死亡，心筋梗塞，緊急血行再建術の発症も積極群で25%低下させ，心血管事故に一貫した効果を示した。この研究では4分の3の患者で早期にPCIが施行され，薬物治療はβ遮断薬やアンジオテンシン阻害薬，抗血小板薬などのACSの標準治療も実施されていることからスタチンによる積極的脂質低下療法は臨床効果をさらに高めることを立証した。

さらに，最近のメタ解析¹⁴⁻¹⁶⁾(表2)結果から，積極的脂質低下療法が虚血性心疾患全般の予後を改善することを明らかにした。スタチン対スタチン同士の4つの大規模臨床試験(PROVE-IT, A to Z, TNT, IDEAR)のメタ解析¹⁴⁾では，LDL-C 100 mg/dlを目標とした標準群とLDL-C 70~80 mg/dlを目標とした積極群の2群を心血管事故で比較した。27,548名の患者を対象にLDL-Cの低下率は標準群 vs 積極群で22% vs 42%であった。冠死亡と心筋梗塞に対する積極群のオッズ比は0.84(95% CI, 0.77~0.91, p=0.00003)，脳血管事故についても0.82(95% CI, 0.71~0.96, p=0.012)と有意な低下を認めた。また，ACSだけを対象にしたメタ解析では¹⁵⁾，13の前向き試験17963人に対して早期(入院後14日以内のスタチン治療開始)の強力な

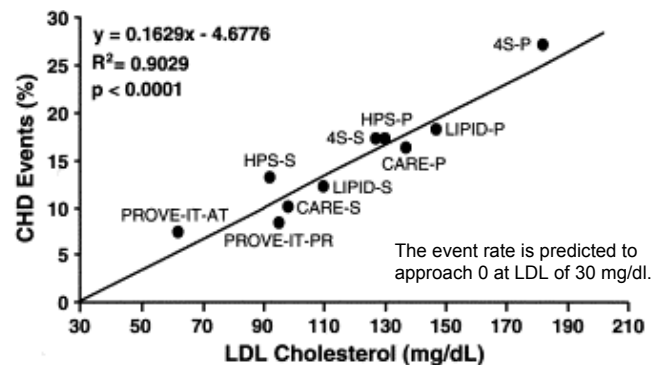


図4 2次予防における心事故とLDL-Cの関係(O'Keefe JH et al: J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2142-2146)

スタチン治療が有効であることを示した。2年間での死亡と心血管事故はHR 0.81, p<0.001となり，死亡の低下は4から12カ月で始まり，1年後には有意な差となっていた。また，虚血性心疾患に対する積極的脂質低下療法の意義を検討した110,271名の1996年から2006年までの6試験の前向きメタ解析¹⁶⁾ではACSでは死亡を含んだすべてのイベントに強力なスタチン治療は有効であった。また，安定型に対して死亡率の低下は認めないが，心血管事故は有意に低下させた。しかし，強力なスタチン治療では肝機能障害やCPKの有意な上昇があることも注意事項として喚起している。これらの結果から図4に示すように心血管事故減少のためにLDL-Cの目標値はさらに低い方向に向かっており，米国のガイドライン上はACSなどの超ハイリスク患者はLDL-C 70 mg/dlが達成目標値となっている。

V. スタチン用法の意義

1. スタチンはプラークを退縮できるか(ESTABLISH試験)

筆者らが報告¹⁷⁾した日本人のACSで積極的脂質低下療法によってプラークの退縮を認めるかを検証した試験で，冠インターベンションに成功した70例を積極的脂質低下療法群(アトルバスタチン20 mg/日)とコントロール群に

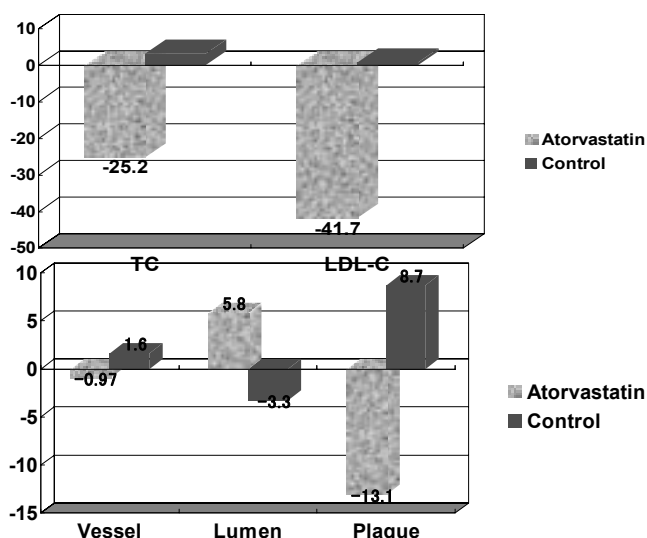


図5 ESTABLISH 試験スタチンの LDL-C とプラーク体積低下率¹⁷⁾

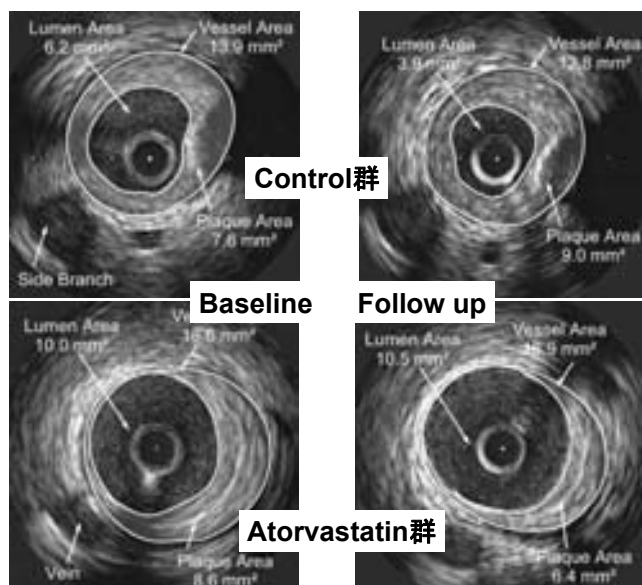


図6 ESTABLISH 試験スタチンによるプラークの退縮効果¹⁷⁾

無作為化した。投薬前と6ヵ月後に血管内超音波(IVUS)を施行し、PCI施行部位以外のプラーク体積を測定した。結果は図5に示すように積極群のLDL-C値の変化率は-41.7%で、プラーク体積は13%減少した。一方、コントロール群は8%増加し、プラーク体積の減少はLDL-C値の減少率と正の相関を示しており、LDL-C値が下がれば下がるほどプラークは退縮することが示された(図6)。この傾向は治療前のLDL-C値に関係なしに認めることから、LDL-C値が高値でない場合でも低下させる意義はあると考えられた。この結果は脂質低下療法によってプラーク退縮を実証した最初の報告である。

これまでのLDL-C値とプラーク体積の関係を検討した

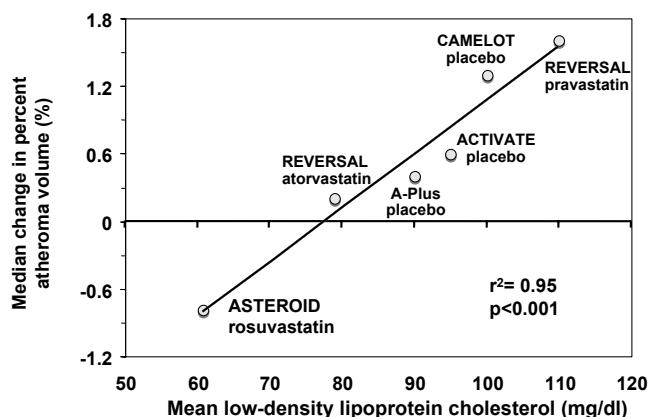


図7 LDL-C値とプラーク容積の変化は相関する¹⁸⁾

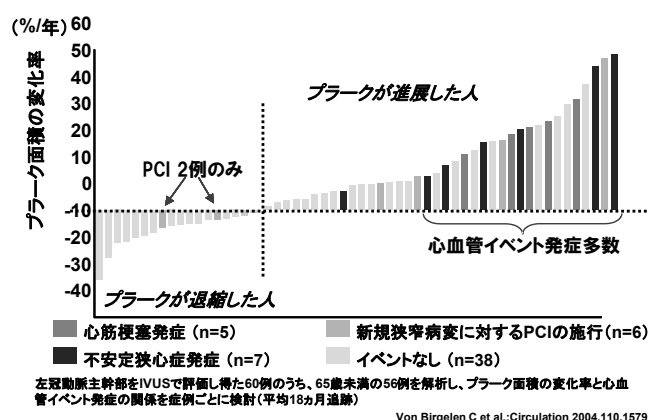


図8 プラーク容積の変化は心血管事故のサロゲート・マーカーである

臨床試験をまとめると(図7)、両者は正相関し¹⁸⁾、プラーク退縮率が0より小さくなる、すなわち退縮に転じるLDL-C値は78 mg/dl、減少率で50%であった。われわれが想定していた以上にLDL-Cを低下させなければ現存するプラークは減少しないことが明らかになった。さらにプラーク退縮が臨床イベント減少のサロゲートエンドポイントになるかも重要な意義をもつが、図8に示すようにプラーク進展群では心筋梗塞や不安定狭心症の頻度が高く、さらにプラーク進展の高い群で急性冠症候群が多いことが報告されている¹⁹⁾。一方、退縮群では急性冠症候群の発症は1例も認めなかった。この点からプラークの進展・退縮は臨床イベントと関連する重要なサロゲートエンドポイントとなることが明らかとなった。

2. スタチンの多面的効果 pleiotropic effect

スタチンのアテローム退縮や心血管事故減少の機序としてLDL-C低下作用はもちろんだが、それ以外の多面的効果の一つである抗炎症作用が注目されている。スタチンの抗炎症作用の程度はスタチン間で差があり、REVERSAL試験ではアトルバスタチンのhs-CRP低下率がプラバスタチンの低下率より有意に大であった。プラーク減少とhs-

CRPの減少率も正相関(hs-CRPとLDL-Cには相関は認めない)しておりプラーク退縮にはスタチンのもつ抗炎症効果も重要な役割をはたすことが明らかになった²⁰⁾。また、スタチンで同等のLDL-C低下効果を認めるにもかかわらず、臨床的なエンドポイントに差が生じることもある。この時にも心血管事故が有意に低下した群ではLDL-C低下は同等でも早期よりhs-CRPも有意な低下を示していた。こういった点からスタチンによる早期より認める抗炎症効果もプラークの進展を阻止する重要な役割を担うと考えられている。

3. スタチンはプラークの質的変化を実現できるか

心筋梗塞の発症予防のためにはプラークの安定化が重要であり、原因となる不安定プラークの同定は臨床的にも大きな意味をもつことになる。冠動脈壁の質的変化解析のためのデバイスが近年大きな進歩を遂げており、血管内視鏡、赤外線を用いたoptical coherence tomography (OCT)、MRI、そしてIVUSなどである程度評価可能となった。特にプラークの量的評価との組み合わせでIVUSの有用性は高く、超音波信号を直接よみとるIB-IVUSを使った研究が報告されている。その一つがCPLASS試験²¹⁾でアトルバスタチン10mgとコントロール群を6カ月の期間でIB-IVUSのIB値をエンドポイントにしている。結果はLDL-Cの減少率に依存してIB値が上昇、すなわちプラークは安定化し、特にLDL-Cの50%以上の減少は有意なプラーク安定化をもたらすという結果であった。

VI. まとめ

スタチンによる積極的脂質低下療法によってプラーク安定化・退縮、そして心血管事故抑制の有用性が多くの大規模臨床試験やメタ解析によって明らかになった。その結果、虚血性心疾患の2次予防では積極的脂質低下療法は常識となっている。米国では急性冠症候群や冠硬化疾患+糖尿病または脳血管障害または閉塞性動脈硬化症や動脈瘤などはvery high riskと位置づけられ、ガイドライン上LDL-C 70 mg/dlが達成目標値となっている。この場合、いつから、どのスタチンを、どのくらいの量で、いつまで投与するかなどの課題は残されているが、very high risk群に対する強力なスタチン治療は揺るがしがたい標準的治療となっている。

文 献

- 1) Thomas HE Jr, Kannel WB, Dawber TR, McNamara PM: Cholesterol-phospholipid ratio in the prediction of coronary heart disease. The Framingham study. *N Engl J Med* 1966; **274**: 701-705
- 2) The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1976; **235**: 825-827
- 3) Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Saitoh S, Okayama A, Ueshima H;

- The NIPPON DATA 80 Research Group: The NIPPON DATA 80 Research Group. Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J* 2006; **70**: 960-964
- 4) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; **251**: 365-374
- 5) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-1389
- 6) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1349-1357
- 7) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E: The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996; **335**: 1001-1009
- 8) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 7-22
- 9) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care; the anti-hypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA* 2002; **288**: 2998-3007
- 10) Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, for the ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial- lipid lowering arm (ASCOT-LLA); a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 1149-1158
- 11) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, on behalf of the PROSPER study group: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER); a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 1623-1630
- 12) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; **366**: 1267-1278
- 13) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Inves-

- tigators: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1495–1504
- 14) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E: Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive vs moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 438–445
 - 15) Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC: The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 1814–1821
 - 16) Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ: Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007; **93**: 914–921
 - 17) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, Daida H: Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event; the ESTABLISH study. *Circulation* 2004; **110**: 1061–1068
 - 18) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Balantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; **295**: 1556–1565
 - 19) von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, van Houwelingen KG, Deppermann N, Schmermund A, Böse D, Eggebrecht H, Neumann T, Gössl M, Wieneke H, Erbel R: Relationship between cardiovascular risk as predicted by established risk scores versus plaque progression as measured by serial intravascular ultrasound in left main coronary arteries. *Circulation* 2004; **110**: 1579–1585
 - 20) Nissen SE, Tuzcu M, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O’Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive Protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 29–38
 - 21) Yokoyama M, Komiyama N, Courtney BK, Nakayama T, Namikawa S, Kuriyama N, Koizumi T, Nameki M, Fitzgerald PJ, Komuro I: Plasma low-density lipoprotein reduction and structural effects on coronary atherosclerotic plaques by atorvastatin as clinically assessed with intravascular ultrasound radio-frequency signal analysis: a randomized prospective study. *Am Heart J* 2005; **150**: 287 e1–e7