

## コレステロール低下療法と心血管イベント

代田 浩之 渡辺 嘉郎

**要 旨**：近年のスタチンを用いた冠動脈疾患予防試験は、総死亡率の低下あるいは心事故の抑制効果を明確に証明した。それらの大規模予防試験に先だて行われた冠動脈造影を用いた臨床試験では、造影上の変化がわずかであるにもかかわらず、心事故の抑制効果が認められ、スタチンのプラーク安定化作用が示唆されていたが、最近の基礎的な研究はコレステロール低下によるプラーク安定化のメカニズムを明らかにしてきた。プラークが最も不安定である急性冠症候群でも、積極的なコレステロール低下が、急速に不安定プラークを安定化させ得ることが示されている。さらにスタチンは、コレステロール低下作用に加えて、直接的な抗炎症作用、内皮機能改善作用、抗血栓作用などの多面的作用によって心血管イベントを予防することが示唆されている。また、新しいスタチンの出現は、コレステロールの低下をさらに容易にし、どこまで下げるべきかという課題を生んだ。これまでの臨床試験を治療中のLDLコレステロールと心事故発生率で解析すると、その相関関係が明らかになり、LDLコレステロール100mg/dl未満を目標とすることが妥当であることが示されている。さらなる低下がどれだけの意味を持つかは、現在進行中の臨床試験結果を待たなければならない。コレステロール低下療法による心血管イベント予防のエビデンスは、その多くが欧米から報告され、わが国独自のエビデンスが待たれていた。最近わが国でもいくつかの介入試験の解析結果が報告され、コレステロール低下療法の心血管イベント予防効果はわが国においても少しずつ検証されつつある。これらのわが国での臨床研究と、欧米の代表的介入試験を比較してみると、心事故の発生率が1/3程度と低いこと、脳血管障害の発生率はわが国の方が高率であることがわかる。このことはわが国の介入試験においては、脳血管障害を念頭に置いた試験デザインが必要であること、またスタチンをはじめとした脂質介入試験を実施するにおいて、脳血管障害の抑制効果があるかどうか、大きな鍵になることを示している。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 161-166)

Key words: Cholesterol-lowering therapy, Cardiovascular events

### はじめに

コレステロールが動脈硬化性疾患の危険因子として重要であることは、多くの疫学研究によって明らかにされた。一方、食事療法、レジン、フィブレートやナイアシンなどのコレステロール低下療法を用いて多くの介入試験が行われたが、冠動脈疾患死や総死亡の改善効果は示せなかった。現在、最も汎用されているHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)が登場して初めて、コレステロール低下療法による総死亡率あるいは

心事故の抑制効果が、一次および二次予防のいずれにおいても、明確に示された。この報告では、スタチンによる介入試験を総括しながら、わが国においてのコレステロール低下療法の位置付けを考察したい。

### 心事故予防のメカニズム

スタチンの大規模介入試験に先行して、冠動脈造影を用いた脂質低下療法の介入試験、いわゆる進展退縮試験が多数行われた。それらが示したことは、コレステロール低下療法は冠動脈造影上の血管径を改善する

順天堂大学循環器内科

2003年3月3日受理

ものの、その変化は極めて小さく、心事故の抑制効果には見合わないことであった。この事実から、コレステロール低下療法によって得られる改善が、プラークによる冠動脈の狭窄度という量的な改善ではなく、質的な改善すなわちプラークの安定化という概念が提唱されるに至った<sup>1)</sup>。急性冠症候群はプラークの破綻あるいは糜爛と、それに引き続く血栓性の冠閉塞という共通したメカニズムによって起こると考えられている。不安定プラークは、内皮機能障害、大きなリピッドコアと薄い線維性被膜を特徴とし、その辺縁に活発に活動するリンパ球やマクロファージ、そして平滑筋細胞が存在する。これらの血管構成細胞から発現するサイトカイン、ケモカイン、さまざまな増殖因子がオートクライン、パラクラインの形でプラークの不安定化に関与していると考えられる。また、マクロファージ、平滑筋細胞から分泌されるコラゲナーゼはプラークの脆弱化を促進し、一方、成熟した平滑筋細胞とそれらから産生される細胞外マトリックスは、プラークの安定化に寄与すると考えられている。

近年、コレステロール低下療法によって得られるプラークの安定化のメカニズムが基礎的実験から明らかにされてきた。すなわち、コレステロール低下療法はマクロファージの減少、コラゲナーゼや組織因子の発現の減少、コラーゲンの増加によって起こること、さらにこれらは、酸化ストレスの低下と内皮細胞の活性化の改善に由来する可能性が示されている<sup>2)</sup>。

基礎的研究で示された現象は、最近では臨床の場でも観察できるようになった。すなわち、血管内超音波法によってアトルバスタチンの冠動脈粥腫に対する効果を検討したGerman Atrorvastatin Intravascular Ultrasound Study では、LDLコレステロール155mg/dlから86mg/dlに低下させ、1年後の観察では粥腫体積の進展を抑制し、エコー輝度の増強が起こることが報告されている<sup>3)</sup>。また、内頸動脈の内膜切除術を受ける症例を対象として、粥腫の組織性状に対するpravastatinの効果を検討した報告でも、スタチンによってヒトでも脂質、過酸化脂質、炎症細胞、プロテアーゼの発現が低下し、コラーゲンの増加が観察されている<sup>4)</sup>。

### 急性冠症候群への介入とスタチンの多面的作用

急性冠症候群では、プラークがもっとも不安定であると考えられるが、この急性期においても、スタチン

による脂質低下療法が有効であることが明らかになった。MIRACL ( Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering )では、急性冠症候群を対象とした積極的なLDL低下治療が、これまでの報告よりも、より急速に不安定プラークを安定化させ得ることを示し、積極的なLDL低下療法の適応を、急性冠症候群あるいは不安定プラークに広げ得ることを示した<sup>5)</sup>。そのメカニズムのひとつに、スタチンの直接的な内皮機能改善作用があると考えられている。スタチンはLDL-C ( Low density lipoprotein cholesterol )低下作用に加えて、直接的な抗炎症作用、内皮機能改善作用、平滑筋細胞増殖抑制や抗血栓作用などの多面的作用によってプラークを安定化させると考えられるようになった。このようなスタチンの多面的作用を臨床的に証明すべく、現在多くの臨床研究が進行中である。過去の大規模臨床試験の追加解析においても、このようなスタチンの多面的作用が示唆されている。プラバスタチンを使った一次予防試験であるWOSCOP ( West of Scotland Coronary Prevention Study )では、LDL-Cレベルが重なっているsubgroupでの心事故の発生率を、placebo群と実薬群で比較検討し、LDL-Cが同じレベルであっても、スタチンを使用している群が心事故の発生が少ないと報告している<sup>6)</sup>。また、LDL-Cが平均的な心筋梗塞患者を対象としたCARE ( Cholesterol and Recurrent Events Trial )でも、スタチンは高感度CRPを低下させ、この抗炎症作用が独立して心事故を低下させた<sup>7)</sup>。

### コレステロール低下の目標値

コレステロールを下げると、心血管事故の低下が認められることは明らかであるが、どの程度までコレステロールを低下させればよいのかについては議論がある。多くの疫学研究は、心血管事故とコレステロールの値はcurvilinearな関係であることを示している<sup>8)</sup>。一方、CARE ではLDLコレステロールレベルが125mg/dl未満では心事故の予防効果が認められないとし、4S ( Scandinavian Simvastatin Survival Study )では、LDLコレステロールと心事故発生は直線的な関係にあることが報告されている<sup>7,9)</sup>。この二つの観察は一見矛盾しているようであるが、必ずしもそうではない。より高リスクなグループでは、心事故抑制効果は明確でコレステロールレベルとイベント発生率との関係は急峻となり、低リスクではその関係は平坦になると考えられ、

**Table 1** Japanese angiographic trials

Trial name	Statin	Duration (y)	Sample size	Endpoint	Results
CARS	Prava	2	90	Progression	Statin 21% Control 49%
JMICS	Prava	3	105	MLD	Statin 0.06mm Control -0.05%
Kobe	Prava	3	25	IVUS	Statin -7% Control 27%
JUST	Simva	2	317	MILD	Statin -0.059% Control -0.075%
P-CAB	Prava	5	183	Global change Score	Reduction of Progression
ATHEROMA	Simva	3	374	MILD	On going

prave: pravastatin, simva: simvastatin, MLD: minimum lethal dose, IVUS: intravascular ultrasound, CARS: Coumadin Aspirin Reinfarction Study, JMICS: Japan-Multicenter Investigation for Cardiovascular Disease, JUST: Japanese Utilization of Simvastatin Therapy, P-CAB: Pravastatin on Coronary Artery Bypass Grafts, ATHEROMA: Angiographic intervention trial using HMG CoA reductase inhibitor to evaluate retardation of obstructive multiple atheroma in west Japan

疫学研究で観察されたcurvilinearな関係とするのが妥当である。Fager<sup>10)</sup>らも報告された16の介入試験をメタ解析して、一次予防、二次予防ともに到達コレステロール値と冠動脈イベントの数にはcurvilinearな関係があることを指摘している。この相関曲線は、現在のガイドラインで提言されている一次予防ではコレステロール220~240mg/dl、二次予防の回帰直線は180mg/dl未滿を目標とすることが、おおよそ妥当であることを示している。最近の新しいスタチンの出現は、これまで比較的困難であった目標値への到達を容易にしたが、さらなる低下がどれだけの意味を持つかは、現在進行中のTNT(Treating to New Targets)やIDEAL(Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid-lowering)などの臨床介入試験の結果を待たなければならない。

### わが国の介入試験と脳梗塞の位置づけ

これまでの脂質低下療法の臨床試験のほとんどが欧米のものであり、わが国でのエビデンスが待たれていた。欧米のものとは比べて規模は小さいが、冠動脈造影を用いた研究はいくつか報告されている。いずれもコレステロールを低下させると造影上の進行が抑制される点で共通している(Table 1)。心血管事故を第1評価項目とした研究も、最近いくつかの報告がされた。高齢者を対象としたPATE(Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly)では、プラバスタチン5mg/日の少量

と10~20mg/日の通常量とを比較し、通常量群で有意に心血管系の事故を予防した<sup>11)</sup>。またKLIS(Kyushu Lipid Intervention Study)では、脳梗塞のない145~74歳の男性でpravastatinの効果を検討しているが、有意差は得られなかったものの、日本人においてもスタチンが心事故だけでなく、脳梗塞の予防にも有効である可能性を示唆した<sup>12)</sup>。二次予防の無作為比較試験で、心事故の抑制効果を示した報告は少ないが、P-CAB(Pravastatin on Coronary Artery Bypass Grafts)では、有意差には至らなかったものの、心事故はプラバスタチン群で少ない傾向を示したことが報告されている。

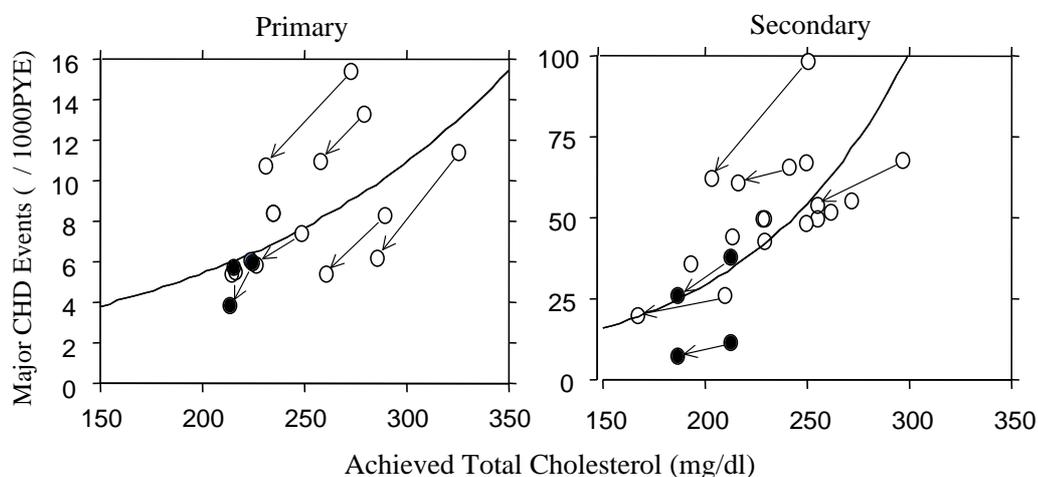
これらのわが国と欧米の介入試験は、サンプルサイズ、デザインに違いがあり比較が難しいが、日本の一次予防試験ではコレステロールのレベルから見ても、比較的 low risk の症例を対象としていること、心事故の発生率が1/3程度と低いこと、一方、相対的なリスク低下の程度は類似していることがわかる(Table 2)。前述のFager<sup>10)</sup>らの解析結果に、わが国で行われた介入試験結果を挿入すると、curvilinearな関係の左下方に位置する(Fig. 1)。わが国において冠動脈イベントの抑制効果も、相対的な危険度の軽減としては同等であるが、実際の運用においては、医療経済的観点から、より慎重に考えるべきであると考えられる。

脳血管障害の死亡率はわが国では冠動脈疾患と同等であり、欧米と比べて、より重要な問題である。一次

**Table 2** Results of stain trials: primary prevention

	Duration (yrs)	Control (n)		Treated (n)		Mean TC level (mg/dl)		Incidence (per 1000 PYE)	
		Total	Event	Total	Event	Control	Treated	Control	Treated
WOSCOP	4.9	3293	Coronary events 248 Stroke 51	3302	Coronary events 174 Stroke 46	272	231	15.40 3.20	10.80 2.80
PATE	3.9	334	Coronary events 8 Stroke 15	331	Coronary events 5 Stroke 11	223	213	6.14 11.51	3.87 8.52
KLIS	5	1634	Coronary events 47 Stroke 41	2219	Coronary events 65 Stroke 47	224	215	5.95 5.15	5.77 4.99

WOSCOP: West of Scotland Coronary Prevention Study, PATE: Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly, KLIS: Kyushu Lipid Intervention Study, TC: total cholesterol, PYE: per year



**Figure 1** Incidence of major CHD events and achieved TC levels: results from trials including Japanese trials. PYE: per year, ● : Japanese trial

予防試験の結果を比べると、その発生率はわが国の方が高率であること、特にPATEでは、高齢者を対象としているため極めて高い頻度であることがわかる。二次予防研究でも、P-CAB( Post Coronary Artery Bypass Graft )のコレステロールレベルはCAREとほぼ同等で、相対的なリスクの低下は同様であるが、心事故の発生率は半以下となっている。しかし、脳梗塞の発生頻度は同等である( Table 3 )。このことはわが国の介入試験においては、脳血管障害を念頭に置いた試験デザインが必要であること、またスタチンをはじめとした脂質介入試験を実施することにおいて、脳血管障害の抑制効果があるかどうか、医療経済的な観点からも大きな鍵になることを示している。ただし、脳梗塞の場合には、治療後のコレステロール値と脳梗塞の発症に明瞭な相関がなく( Fig. 2 ), 脳梗塞発症とコレステロー

ルレベルとの関係は少ないとしたこれまでの疫学調査結果に一致する。最近のスタチン介入試験では、脳梗塞への有効性も示唆されており、今後、脳梗塞への効果が明確にされた場合には、そのメカニズムを明らかにする必要がある。

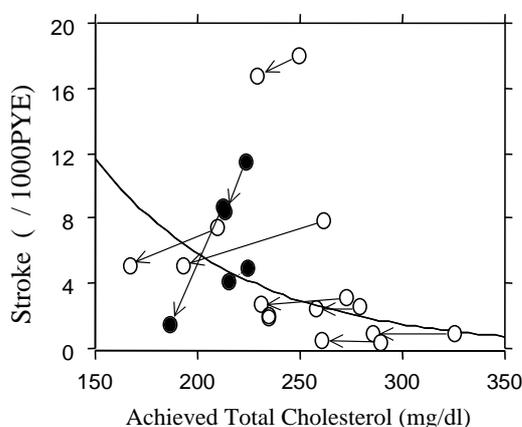
### まとめ

近年のスタチンを用いた冠動脈疾患予防試験は、総死亡率の低下あるいは心事故の抑制効果を明確に証明し、基礎的な研究はコレステロール低下によるプラーク安定化のメカニズムを明らかにしてきた。スタチンは急性冠症候群でも急速に不安定プラークを安定化させ得ることが示されて、コレステロール低下作用に加えて、直接的な抗炎症作用、内皮機能改善作用、抗血栓作用などの多面的作用によって心血管イベントを予

**Table 3** Results of statin trials: secondary prevention

	Duration (yrs)	Control (n)		Treated (n)		Mean TC level (mg/dl)		Incidence (per 1000 PYE)	
		Total	Event	Total	Event	Control	Treated	Control	Treated
4S	5.4	2223	Coronary events 622 Stroke 41	2221	Coronary events 431 Stroke 47	261	193	51.80 7.90	35.90 5.10
CARE	5	2078	Coronary events 274 Stroke 78	2081	Coronary events 212 Stroke 54	209	167	26.40 7.50	20.40 5.20
P-CAB	4.5	151	Coronary events 8 Stroke 6	152	Coronary events 8 Stroke 1	212	186	12 9	7.3 1.46

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study, CARE: Cholesterol and Recurrent Events Study, P-CAB: Pravastatin on Coronary Artery Bypass Grafts, PYE: per year



**Figure 2** Incidence of stroke and achieved TC levels: results from 19 trials including Japanese trials.  
PYE: per year, ○: Japanese trial

防することが示唆されている。

これまでの臨床試験から、冠動脈疾患症例ではLDLコレステロール100mg/dl未満を目標とすることが妥当であることが示されているが、さらなる低下がどれだけの意味を持つかは、現在進行中の臨床試験結果を待たなければならない。

最近コレステロール低下療法の心血管イベント予防効果は、わが国においても少しずつ検証されつつある。これらのわが国と欧米の代表的介入試験を比較してみると、心事故の発生率が1/3程度と低いが、脳血管障害の発生率はわが国の方が高率である。わが国の介入試験においては、脳血管障害を念頭に置いた試験デザインが必要であること、またスタチンをはじめとした脂質介入試験を実施するにおいて、脳血管障害の抑制効果があるかどうか、大きな鍵になることを示し

ている。

## 文 献

- Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 1995, **91**: 2844-2850.
- Aikawa M, Rabkin E, Okada Y et al: Lipid lowering by diet reduces matrix metallo-proteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation*, 1998, **97**: 2433-2444.
- Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH et al: Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001, **104**: 387-392.
- Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK et al: Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*, 2001, **103**: 926-933.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA*, 2001, **285**: 1711-1718.
- West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Influence of Pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*, 1998, **97**: 1440-1445.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. for the Cholesterol and Recurrent Events ( CARE ) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*, 1998, **98**: 839-844.
- Akira T, Mikuriya Y, Nasu M et al: Effect of pravastatin

- ( 10mg/day ) on progression of coronary atherosclerosis In patients with serum total cholesterol levels from 160 to 220 mg/dl and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1997, **79**: 893-896.
- 9 ) Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O et al: Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian simvastatin survival study ( 4S ). *Circulation*, 1998, **97**: 1453-1460.
- 10 ) Fager G, Wiklund O: Cholesterol reduction and clinical benefit. Are there limits to our expectations ? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **12**: 3527-3530.
- 11 ) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y et al: A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly ( PATE ). *J Atheroscler Thromb*, 2001, **8**: 33-44.
- 12 ) The Kyushu Lipid Intervention Study Group: Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Interventio Study. *J Atheroscler Thromb*, 2000, **7**: 110-121.
- 13 ) 由井芳樹, 篠田英二, 服部隆一他 : Pravastatinの冠動脈狭窄進展抑制効果 : 定量的冠動脈造影 (caliper法) による評価 . *心臓*, 2001, **33** : 15-24 .
- 14 ) Tagagi T, Yoshida K, Akasaka T et al: Intravascular ultrasound analysis of reduction in progression of coronary narrowing by treatment with pravastatin. *Am J Cardiol*, 1997, **79**: 1673-1676.
- 15 ) Mizuno K: Low dose simvastatin retards the progression of coronary atherosclerosis: Japanese utilization of simvastatin therapy ( Just Study ). *Jpn Circul J*, 2002, **66** ( Suppl ) 64.
- 16 ) 幕内清明, 古瀬彰, 遠藤真弘他 : CABG症例のグラフトならびにnative血管の動脈硬化性変化に関する無作為試験 : PCAB試験 . 第66回日本循環器学会ラウンドテーブル・ディスカッション「循環器疾患予防の日本におけるエビデンス2002年」.
- 17 ) Kawaguchi A, Mitsudo K, Nobuyoshi M: Angiographic intervention trial using HMG CoA reductase inhibitor to evaluate retardation of obstructive multiple atheroma in West Japan ( Atheroma Study ): rationale, design and baseline. *J Cardiovas Risk*, 2002, **9**: 7-16.
- 18 ) Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA*, 1986, **256**: 2823-2828.
- 19 ) Frank M S, Lemuel A M, Barry RD et al: Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary event in the cholesterol and recurrent events trial. *Circulation*, 1998, **97**: 1446-1452.

## Cardiovascular Event Reduction by Cholesterol-Lowering Therapy

Hiroyuki Daida and Yoshiro Watanabe

Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine

**Key words:** Cholesterol-lowering therapy, Cardiovascular events

Recent HMG-Co A Reductase Inhibitor (Statin) trials have shown its efficacy in reducing Cardiovascular mortality as well as morbidity. Basic experimental studies further supported the benefit of cholesterol lowering and have elucidated the mechanisms of plaque stabilization by cholesterol lowering therapy. In addition, trials suggested targeted for acute coronary syndromes suggested that statins could rapidly stabilize vulnerable plaque, not only by their cholesterol-lowering effects, but also its pleiotropic effects. However, the clinical role of pleiotropic effect of statin is still contradictory and should be further investigated. According to the current guidelines from the National Cholesterol Education Program and the Japan Atherosclerosis Society, low-density lipoprotein levels of < 100 mg/dl was recommended for coronary artery disease patients, but it is now being investigating whether a further decrease would be beneficial for reducing cardiovascular events. Cardiovascular event reduction by statins has been also demonstrated in several Japanese trials, suggesting the potential of statins in event raducation in Japanese population. They also indicated a lower cardiovascular but higher stroke rate in Japanese patients comparing to those in the Western countries. It appears important to evaluate the preventive effect of stroke by statin in the Japanese population. (*J. Jpn. Coll. Angiol.*, 2003, **43**: 161-166)