

座談会

高コレステロール血症を合併した
心不全患者の治療へ新たな可能性を探る

平成24年2月8日(水) ホテルグランヴィア京都

参加者

司会 長谷川 浩二氏

(独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター・展開医療研究部 部長)

塩井 哲雄氏 (京都大学大学院医学研究科 循環器内科 講師)

和田 厚幸氏 (草津総合病院 内科 診療局長)

高木 力氏 (高木循環器科診療所 所長)

的場 聖明氏 (京都府立医科大学 循環器内科 講師)

桑原 宏一郎氏 (京都大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科 講師)

森本 達也氏 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 教授)

坂東 泰子氏 (名古屋大学医学部附属病院 循環器内科 講師)



はじめに

スタチンはコレステロールを下げるだけでなく多面的効果を発揮し、これまでの基礎ならびに臨床研究結果から心不全改善効果が期待されています。しかしながら、大規模臨床研究である虚血性心不全患者対象のCORONA、その後発表された非虚血性心不全を含む心不全患者対象の

GISSI-HFではスタチンの明らかな有用性は確認されていません。そのような中、国内において高コレステロール血症を合併した慢性心不全患者対象のPEARL Study、Stat-LVDFが進行しています。本日は、心不全研究でご活躍の先生方にお集まりいただき、心不全治療の新たな可能性についてディスカッションいただきました。

ショートレクチャーI

スタチンの血管保護作用と心不全治療への応用
— preclinical evidence から —

名古屋大学医学部附属病院 循環器内科 講師 坂東 泰子氏

心不全治療における血管側から見たスタチンの可能性

スタチンはeNOSの発現増加やAkt(細胞死の抑制シグナルに関与するリン酸化酵素)の活性化作用を持ち、血管内皮前駆細胞(EPC)や血管内皮細胞に効果を示すことから、心不全治療において血管側からの作用として心臓毛細血管の新生やアポトーシス抑制による冠微小循環の温存が期待されます。生理的な心肥大(例: Athlete heart)においては、心筋の肥大進行に伴う需要に対し十分な冠毛細血管血流供給が得られる

状態であるが、病的心リモデリング(例: 虚血性心疾患、一部の心筋症)では、需要に必要な毛細血管血流が供給されないがために心筋アポトーシスを含めたりモデリングが起こってくると考えられています。また、概念的なものに留まらず、私共を含め多くの研究報告でも心肥大・リモデリングにおける“慢性虚血”を動物モデルを用いて確認しています。肥大型心筋症では冠毛細血管数の減少や冠小動脈の異形成が確認され、この異形成は線維化が軽度なうちからすでに起きているという報告があり、このことから、線維化

に先行して冠毛細血管血流供給の異常が起きていると考えられています。このように、心肥大・リモデリングにおいても心臓毛細血管新生調節機構の影響は不可欠であり、スタチンによる血管内皮保護作用は心臓毛細血管機能改善に寄与する可能性があります(図1)。

長谷川 血管外膜の血管新生をスタチンが抑制し動脈硬化の進展を抑制するとの報告がありますが、この点についてはいかがでしょうか?

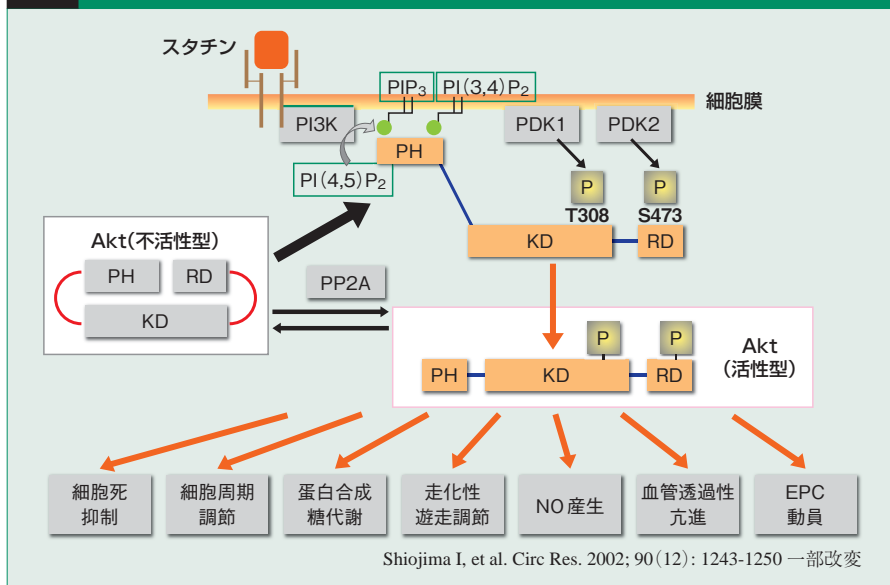
坂東 スタチンの効果には時間依存性

および濃度依存性があること、また、細胞種による感受性の違いがあり、血管平滑筋では内皮とは対照的にアポトーシスを誘導することが知られています。それに加え、水溶性・脂溶性などスタチン間の薬理学的特質の差、臓器分布性も考慮されます。

和田 心不全患者でのNO産生能は低下していると考えられていますが、そこでスタチンによるNOのバイオアベイラビリティ改善をどのように考えると良いでしょうか？

坂東 産生されたNO自体が酸化ストレスを消去する効果が知られています。我々の喫煙患者対象研究においてもピタバスタチンは、傷害された内皮機能障害に対し抗酸化作用を介し可逆的に改善します(Circ J. 2010)。心不全病態においても酸化ストレスの影響は考慮されるため、スタチンによ

図1 スタチンの血管保護作用はAkt-eNOS活性化を介する



るNOのバイオアベイラビリティ改善は抗酸化作用に寄与することが期待されます。また、内皮細胞においてスタチンによるeNOS発現上昇はみられ

るという報告はありますが、心臓毛細血管内皮でのeNOS発現レベル変化についてはいまだ報告がなく、今後の検討が待たれます。



ショートレクチャーII

心不全に対するスタチン療法の可能性 ～水溶性と脂溶性の比較～

静岡県立大学 薬学部 分子病態学講座 教授 森本 達也 氏

慢性心不全における病態と各薬剤の効果について

心臓の心機能を規定しているのはポンプ機能と前負荷および後負荷です。これらに対し、慢性心不全においては炎症や酸化ストレスが関与しています。現在、心不全治療のファーストチョイスであるACE-IやARBは、酸化ストレスの抑制、抗炎症作用を発揮することで心不全を改善することが知られています。一方で、スタチンにも抗酸化作用、抗炎症作用や内皮機能改善効果があり、心不全に対し様々な研究が進んでいます。

進行中の臨床研究について

左室拡張機能障害を有する心不全症例に対するスタチンの効果が期待され、京都医療センターの長谷川先生を代表としたStat-LVDFが現在進行しています(図2)。対象患者は左室拡張機能障害を有する高コレステロール血症患者で、主要評価項目は心

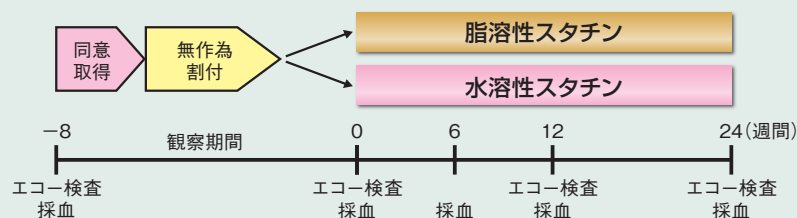
エコードップラー法による左室拡張能です。ランダムに水溶性スタチンと脂溶性スタチンの二群に分け24週間観察する研究です。また、心不全悪化による入院または心臓死を

評価項目としたPEARL Studyが進行しています(図3)。対象は、高コレステロール血症を合併した慢性心不全患者577例で、ピタバスタチン投与群と対照群(スタチン非投

図2 Stat-LVDFの概要

Effects of statins on left ventricular diastolic function in dyslipidemia with left ventricular diastolic dysfunction (Stat-LVDF)

対象	左室弛緩異常を示す高コレステロール血症を合併した慢性心不全患者 (EF \geq 45%、E/A $<$ 1、DT \geq 210ms)
主要評価項目	心エコードップラー法による左室拡張能 (EF、E/A 比、DT)
二次評価項目	血中BNP、身体活動能力指数 (SAS)、運動耐容能
LDL-C 目標値	動脈硬化性疾患予防ガイドラインが示す管理目標値
試験薬	水溶性スタチン、脂溶性スタチン
目標症例数	60例 (片群: 30例)
試験実施機関	2010年4月1日～2012年9月30日 (登録: ~2012年3月31日)
研究代表者	長谷川浩二 (国立病院機構京都医療センター)

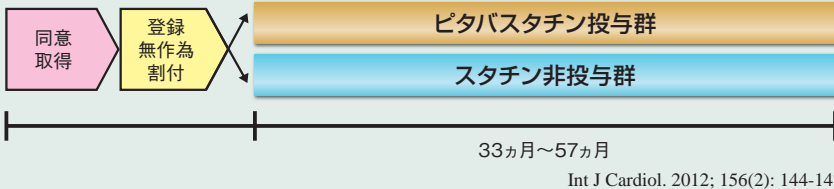


UMIN000003571

図3 PEARL Studyの概要

対象	高コレステロール血症を合併した慢性心不全患者
主要評価項目	心不全悪化による入院または心臓死
その他の評価項目	心エコー検査、血清脂質 ほか
試験薬	① ピタバスタチン投与群 (2mg/日) ② スタチン非投与群
目標症例数	470例
試験実施期間	2006年6月～2011年3月 (登録締切 2008年6月30日)
研究代表者	小室一成 (大阪大学)

非盲検無作為化並行群間比較試験



症例が多い事とその違いにあげられます。PEARL Study、Stat-LVDFいずれも発表される結果が楽しい研究であり、今後、さらなる臨床および基礎データの蓄積により、新たな心不全治療のストラテジーに期待しています。

長谷川 基礎試験において、スタチンの心筋線維化抑制作用や拡張能改善効果が、臨床投与量で得られる血中濃度で確認されており、臨床現場での効果に期待しています。

桑原 最近は腎機能低下症例においてもスタチンの水溶性と脂溶性の違いが取り上げられており、心臓に対する違いがあるかもしれないと感じています。心臓に対するメカニズムとして、スタチンの多面的効果のひとつであるRhoの抑制に注目しています。

与)の二群に分けた研究であり、観察期間は33～57ヵ月です。これまでのCORONAあるいはGISSHI-HFとPEARL Studyを患

者背景にて比較すると、PEARL Studyは年齢が比較的若く、虚血性の患者が約3割、NYHA分類のⅡ度が9割含まれ、軽

総合討論

心不全治療の評価と、心不全症状を呈する日本人高コレステロール血症患者対象の臨床研究の現実と期待

長谷川 心不全治療にあたって、左室拡張能を評価する指標について、いかがでしょうか？



長谷川 浩二氏

高木 ドップラー心エコー図による拡張能の測定は少しの条件の違いで値が大きく変化する(例えば、前負荷をかけるなど)ため注意を要します。サロゲートエンドポイントとしての魅力はあるが、それを使って良いかどうかの妥当性をもう少し議論する必要があると考えています。より安定した指標として、左房容積係数(LAVI)があり、また、負荷をかけた時の拡張能の予備能(リザーブ)があります。私自身は運動負荷前後での拡張能の変化を評価しています。



桑原 宏一郎氏

桑原 スタチンの血管機能への影響は大きいと考えられるため、今後、長谷川先生が実施されているような拡張不全に対する効果に絞った研究も興味深いと思います。

長谷川 先生方が取り組まれている高コレステロール血症合併心不全患者への治療の現状と、PEARL StudyおよびStat-LVDFの意義についてお伺いしたいと思います。



高木 カ氏

高木 収縮能が悪い患者が心不全で入院するとき、拡張能が悪くなって入院されることが多いので、スタチンは心不全による入院を若干抑制できるかもしれないと考えています。

塩井 臨床研究では、種々の炎症マーカーや全身の腎機能などが評価項目に含まれているため、日本人での心不全患者におけるそれらに対するスタチンの効果が明らかとなる点で有用と考えています。腎機能やインスリン抵抗性、栄養状態などの全身パラメーターが心不全の予後を規定すると考えられるため、いずれの結果がでて解析データにインパクトはあると思います。海外の現行のガイドラインにおいても、炎症を修飾する治療は心不全におい

てオプションのひとつに残されているため、これらの臨床研究成果では貴重なデータが得られるものと考えています。



塩井 哲雄氏

和田 現実的には、当然、高コレステロール血症合併心不全患者ということで、スタチン以外の併用薬剤も処方しているのが実際であり、日本人での臨床研究結果が明らかになった場合、その効果がどの程度あるのか興味があります。併用症例の割合、その内訳など、参考になると考えています。

的場 心不全患者という研究対象では、採血や検査等の煩雑さから、患者との関係が十分に構築できていない難病のDCM症例が多くなるのが考えられます。そうした場合、日本人対象の研究では、冠動脈疾患患者に比べて差が出にくいと感じていますが、そういった点がどう明らかになるのか注目しています。

和田 我々が経験する症例では、EFが

悪化したわけではなく、原因が収縮能の悪化ではなく、拡張不全から肺うっ血による入退院を繰り返す例があり、臨床効果を評価するには心機能改善に重きを置いた報告を求めています。そういう意味でも、Stat-LVDFの報告に期待しています。また、研究に参加すると患者さん本人の取り組み意識が変わることがよくあり、診療にあつ



和田 厚幸 氏

て、生活習慣の改善を実感することがあります。

長谷川 スタチン投与群では抗炎症作用や抗酸化作用を介して心機能、特に拡張能に影響を与えている可能性が考えられます。PEARL Studyのような心不全悪化による入院を評価項目のひとつとした研究の成果が今後明らかになり、さらにStat-LVDFのようなスタチン間の違いによる心機能への影響の差異が明らかになれ

ば大変、興味深いと考えています。

的場 基礎試験で確認されているピタバスタチンの効果が、臨床使用量である2mgまたは4mg投与時の血中濃度に近いということ



的場 聖明 氏

は、Stat-LVDFにおいて脂溶性、水溶性以外の面からスタチンの血中濃度の影響等がみられると期待しています。

(本文中敬称略)

まとめ

本日は、「高コレステロール血症を合併した心不全患者の治療へ新たな可能性を探る」というテーマのもと、坂東先生からは心不全治療における血管側から見たスタチンの可能性を、森本先生からは現在進行中のPEARL StudyおよびStat-LVDFをご紹介いただきました。また、総合討論では心不全研究でご活躍の先生方より、心不全に対するスタチン

の可能性について、臨床経験に基づきお話しいただきました。スタチンはこれまでの使用経験から少なくとも心臓血管に対し悪影響を及ぼしていないため、先生方の研究をはじめ、慢性心不全に対する新しいエビデンスが組み合わさることにより、スタチンによる心不全改善効果がサポートされていくと確信しています。本日はお忙しいところ長時間にわたり活発なご討議をいただき、誠にありがとうございました。

メディカル・ビューポイント Vol.33 special edition 2 (2012年7月20日発行)

発行所：株式会社 医事出版社 〒103-0015 東京都中央区日本橋箱崎町4-6 アライズ第3ビル Tel.03(5643)2215



禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者
- (3) シクロスポリンを投与中の患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に本剤とフィbrate系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合に限ること。

効能・効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (2) 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

用法・用量

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 肝障害のある患者に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。
- (2) 本剤は投与量(全身曝露量)の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が現れるので、4mgに増量する場合には、CK(CPK)上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒者 (2) 腎障害又はその既往歴のある患者 (3) フィbrate系薬剤(ベザフィbrate等)、ニコチン酸を投与中の患者 (4) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患(筋ジストロフィー等)又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者 (5) 高齢者
2. 重要な基本的注意 本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。(1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。(2) 肝機能検査を投与開始時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的(半年に1回等)に行うこと。(3) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
3. 相互作用 本剤は肝チトクロームP450(CYP)によりほとんど代謝されない(CYP2C9でわずかに代謝される)。(1) 併用禁忌(併用しないこと) シクロスポリン(サンディミュン、ネオオラル) (2) 原則併用禁忌(原則として併用しないこと) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととする。治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。 フィbrate系薬剤(ベザフィbrate等) (3) 併用注意(併用に注意すること) フィbrate系薬剤(ベザフィbrate等)、ニコチン酸、コレステラミン、エリスロマイシン、リファンピシム
4. 副作用 承認時までに実施された臨床試験で、886例中197例(22.2%)に副作用が認められた。自覚症状の副作用は50例(5.6%)で、主な症状は腹痛、発疹、倦怠感、しびれ、そう痒などであった。臨床検査値に関する副作用は167例(18.8%)で、主なものはγ-GTP上昇、CK(CPK)上昇、血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇などであった。(承認時) 使用成績調査において、安全性解析対象症例20,002例中1,210例(6.0%)に副作用が認められた。(第5回安全性定期報告時) (1) 重大な副作用 1) 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 2) ミオパシー(頻度不明): ミオパシーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。 3) 肝機能障害、黄疸(0.1%未満): AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 血小板減少(頻度不明): 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 間質性肺炎(0.1%未満): 間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

●その他の使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

HMG-CoA還元酵素阻害剤
リバロ錠
1mg
2mg
4mg
4mg錠
新発売

処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること
(ピタバスタチンカルシウム製剤) 薬価基準収載



製造販売元
(資料請求先)

興和株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元

興和創薬株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

提携 日産化学工業株式会社

2012.06作成