

## スタチン療法に関する最近のエビデンス

東京医科歯科大学先進倫理医科学教授

吉田雅幸

### 1) はじめに

2012年、脂質低下療法についてのガイドラインである動脈硬化症予防ガイドライン2012が発表され、脂質低下療法について再び注目が集まっている。ここでは最近国内外で発表された大規模試験の結果をまとめてみた。

### 2) SATURN試験<sup>(1)</sup>

スタチンによる脂質低下療法の心血管イベントに対する有効性は、これまで多くの大規模臨床試験によって示されてきた。現在、脂質低下療法が患者の予後改善につながることは動脈硬化予防ガイドラインでも明らかといえる。また、近年は血管に発症進展する動脈硬化プラークを直接計測することにより、実際の血管病変の状態を観察することが可能になり、冠動脈血管内超音波画像や頸動脈の内膜中膜複合体厚の数値の変化を観察する臨床研究も多い。昨年発表されたSATURN試験も強力なスタチン投与によるプラークの変化を観察する研究であり、実際に日常臨床で使われる頻度の高い2つのスタチン、アトルバスタチン(リピトール)80mg/日とロスバスタチン(クレストール)40mg/日という最大容量での比較試験という形で実施された。対象とされたのは冠動脈疾患患者で、スタチン服用者ではLDLコレステロールが80mg/dl以上、スタチン未治療者では100mg/dl以上が基準となっている。2週間のrun-in期間の後、アトルバスタチン80mg/日群あるいはロスバスタチン40mg/日の2群に割り付けられ2年間追跡を続けた。評価項目としては、治療開始前と比較した冠動脈の血管内超音波検査(IVUS)によるプラーク変化であった。試験期間中の血清脂質は、LDLコレステロール値はアトルバスタチン群70.2mg/dLに対しロスバスタチン群は62.6mg/dlであった(P<0.001)。また、HDLコレステロール値はアトルバスタチン群48.6mg/dLに対してロスバスタチン群50.4mg/dl(P=0.01)であった。この脂質値はこれまで施行されたとの大規模臨床試験よりも低い血清LDLコレステロール値であり、この脂質値におけるプラーク進展状況やさらにスタチン内服の安全性についても重要な情報が提供されることが期待された。

主要評価項目であるプラーク体積率(percent atheroma volume) PAVの試験前後の変化については、アトルバスタチン群が▲0.99%、ロスバスタチン群が▲1.22%と、それぞれ試験開始時から比べると有意に減少したが、2群間に有意差は認められなかった(P=0.17)。一方、プラーク総体積(total atheroma volume) TAVについてはアトルバスタチン群が-4.4mm<sup>3</sup>、ロスバスタチン群が-6.4mm<sup>3</sup>と、ロスバスタチン群で体積減少が有意に大きかった(P=0.01)。また、プラーク退縮が得られた患者の割合は、PAVでは両群間に有意差はなかったが、TAVではアトルバスタチン群が64.7%であるのに対し、ロスバスタチン群では71.3%とプラーク退縮の見られる患者が多かった。このようにIVUSの指標としてどのパラメータを採用するのかが結果が少しばらついたが、概ねスタチンによる積極的脂質低下療法によって冠動脈疾患患者のプラーク退縮が可能となることがわかり、これまでの脂質低下療法を支持する結果であった。安全性についての解析では、主要心血管疾患発症率はアトルバスタチン群7.1%、ロスバスタチン群7.5%と同等だったが、肝機能異常(ALTの上昇)についてはアトルバスタチン群が(2.0% vs. 0.7%、P=0.04)、腎機能異常(蛋白尿陽性)についてはロスバスタチン群が(1.7% vs. 3.8%、P=0.02)それぞれ多かった。今回の臨床研究では、積極的脂質低下療法の有用性が示されたが、一方で、約30%の試験対象患者ではプラークが認められておらず、「残余リスク」の管理の重要性も同時に明らかになった研究といえる。

### 3) JART試験<sup>(2)</sup>

日本では欧米と比べて心血管イベントの発症の絶対数はまだ少ないが、高齢化や肥満の増加など今後の動脈硬化性疾患の増大が懸念される状態である。脂質異常症についてのガイドラインも先般改訂され、欧米のガイドラインに合わせて、患者の絶対リスクを評価し、個別に最適な治療を行うことが進められている。このようななか、日本人を対象とした脂質低下療法の効果について研究成果が発表された。この研究ではまだ冠動脈疾患に罹患していない1次予防の日本人患者群を対象とし、強化療法群（ロスバスタチン5mg/日）と標準療法群（プラバスタチン10mg/日）の動脈硬化進展に関する影響を頸動脈内膜中膜肥厚（IMT）で2年間経過観察するという内容である。

本試験では日本人においても一次予防の段階から厳格な脂質管理をすることの有効性を確認することが目的である。試験の対象はLDL-C 140mg/dL以上の高LDLコレステロール血症患者348例である。過去のIMTを指標とする臨床試験では試験開始時のIMTが正常範囲である場合には、試験結果のばらつきが大きかったため、試験開始時のIMT最大値が1.1mm以上であることを確認して試験は始められた。患者は強化療法群（ロスバスタチン5mg/日）と標準療法群（プラバスタチン10mg/日）にランダムに割り付けられ、管理目標値は、強化療法群ではLDL-C値80mg/dl未満とし、標準療法群では動脈硬化ガイドラインに準拠し120mg/dl未満・140mg/dl未満・160mg/dl未満のいずれかとした。さらに、2次予防患者については、強化療法群ではLDL-C値70mg/dl未満、標準療法群では100mg/dl未満とした。主要評価項目は頸動脈IMTの平均値の2年間の変化率が設定されたが、12ヶ月後の中間解析時の検討で、両群間に有意差が認められ、本試験は12ヶ月で終了となっている。試験開始時の平均頸動脈IMT値は強化療法群0.919mm、標準療法群0.868mmであったが、12ヶ月後の平均IMT変化率は強化療法群が1.91±10.9%、標準療法群が5.8±12.0%となり、12ヶ月の時点で強化療法群のプラーク進展が有意に少なかった（P=0.011）ため、試験は早期中止となった。両群のLDLコレステロール値を比べると、標準療法群では165.1mg/dlから117.4mg/dlになり、強化療法群では163.8mg/dlから83.7mg/dlへと大幅に低下していた。頸動脈IMTは比較的侵襲が少なく測定が可能な心血管疾患のサロゲートマーカーであり、最近急速に普及している。一般に最大IMT値が1.1mm以上である場合は心血管疾患の高リスク群と考えられるため、イベント絶対数がすくない日本人においてもIMT肥厚のある高リスク患者に対しては厳格な脂質管理療法が重要であることを示唆している。

### 4) まとめ

今回取り上げた臨床研究ではいずれも積極的な脂質低下療法によってプラークの退縮が期待できることが国内外で示されている。もちろん、わが国の心血管イベントの発症は絶対的にみれば欧米に比べ少ないのが現状であるが、この低イベント発症状態を維持するためにも高リスクや二次予防の患者に対してはしっかりと治療を行う必要であると考ええる。

### 参考文献

(1) Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2078-87

(2) Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yamazaki T, Yokoi H, Yoshida M Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on

progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study *Circ J.* 2012; 76:221-9