

冠動脈硬化の治療

— 高脂血症治療と大規模臨床試験 —

石川 俊次*

高脂血症の疫学的介入試験の成績を述べながら、高脂血症治療の冠動脈硬化治療における意義を明らかにしたいと思う。

血清コレステロール値が増加するに従って、冠動脈疾患の相対危険率が増加するが、その程度は、米国のフラミンガム研究、プーリング・プロジェクト、イスラエルの研究、本邦では厚生省の原発性高脂血症研究班のいずれも同様である（図1）。もちろん、冠動脈疾患の危険因子は高脂血症の他にも、高血圧、喫煙、糖尿病、肥満など数多く存在し、その発症率に影響を及ぼす。しかし、コレステロール値の増加は独立したリスクとして大きな存在である。

コレステロールの低下のための治療として、まず、食事療法が選択される。その主な手段として、エネルギー制限、脂肪特に飽和脂肪酸摂取の制限、コレステロール摂取制限、食物繊維摂取の増加、植物蛋白の摂取があり、それぞれコレステロール

低下に有効であることが明らかにされている。

食事療法だけでは、十分血清脂質値の改善が認められない場合、薬物療法が適用される。ニコチン酸誘導体、陰イオン交換樹脂のコレステラミン、強力な抗酸化作用を合わせ持つプロブコール、現在最も使用されることの多い HMG-CoA 還元酵素阻害剤が LDL コレステロールを低下させる主要な薬物として挙げられる。高トリグリセリド血症に対しては、フィブラート系の薬物、ニコチン酸誘導体、EPA 製剤が使用されている。

さて、血清コレステロールを低下させると、冠動脈効果疾患が減少するのか、その証拠を示すべく、megatrial すなわち、多数の高脂血症患者を対象とした試験が欧米を中心に行われてきた。

以前はあまり、有効な薬物がなかったことにもよるが、古くは食事療法を手段とした予防試験が多い。表1に主要な食事予防試験を示す。米国ロサンゼルス市の Veterans Administration Study¹⁾では、退役軍人を対象とし、P/S 比すなわち、多価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の比が高く、コレステロールを制限した食事療法で CHD 死亡の減少が

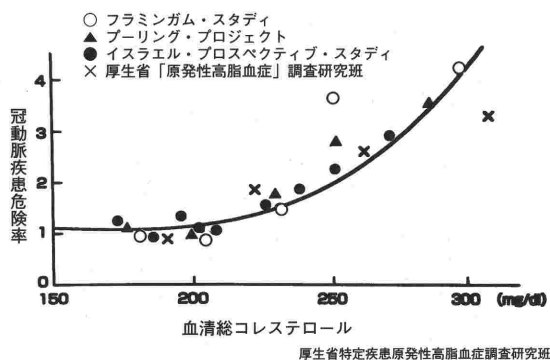


図1 血清総コレステロールと冠動脈疾患危険率

表1 Dietary Prevention Trial

Los Angeles Veterans Administration Study (1968)	
P/S 比↑, コレステロール制限	CHD 死亡減少
Oslo Study Diet and Antismoking Trial (1981)	
SFA ↓, コレステロール制限	CHD 死亡減少
Diet and Reinfarction Trial (1989)	
魚食 ↑	CHD 死亡減少
Lifestyle Heart Trial (1990)	
低脂肪, 禁煙, 運動療法, ストレス管理	冠動脈硬化進展抑制
The Lyon Diet Heart Study (1994)	
植物性 n-3 脂肪酸 ↑, オレイン酸 ↑	CHD 死亡減少

*防衛医科大学第一内科

認められた。同様に、ヨーロッパでオスロー研究²⁾があり、飽和脂肪酸とコレステロールの制限でCHDの減少を認めていた。比較的最近では、魚類に多いn-3系多価不飽和脂肪酸のEPA, DHAを増加させる食事の効果を目的としたDiet and Reinfarction Trial³⁾があり、ここでもCHDによる死亡の減少が認められている。リオン心臓研究⁴⁾では植物性のn-3系多価不飽和脂肪酸である α リノレン酸や一価不飽和脂肪酸のオレイン酸の多い地中海式食事の効果を見たが、ここでもCHDによる死亡の減少が認められた。

米国のLifestyle Heart Study⁵⁾は脂肪10%、禁煙、運動療法、それにストレスの管理といった一年間の非常に厳しい食事を中心とした非薬物療法を加えた場合、冠動脈所見の変化を冠動脈造影で追った試験である。対照群に比較して冠動脈硬化の進展が抑制され、退縮の程度も増加していた。

薬物による冠動脈疾患抑制試験はすでに非常に多く施行されている。そのうち、冠動脈疾患を発症していない人を対象にその発症抑制効果を見るのが、初発抑制試験である。表2に主要な初発抑制試験を示す。初期の試験では、クロフィブラートを使ったWHOのCooperative Trial、コレステラミンを使ったLipid Research Clinics⁶⁾といった試験が有名である。Lipid Research Clinicsでは、プラセボを投与した対照群に比べて、実薬群ではLDLコレステロールが低下し、冠動脈疾患の発症リスクが低下したが、コレステロール1%の低下でリスクが2%の割合で減少することが示された。フィブラート系薬物でより強力なゲムフィブ

ロジルを使ったHelsinki Heart Study⁷⁾でもCHD死亡の減少が認められた。

最近では強力なLDL低下作用を有するHMG-CoA還元酵素阻害剤を使う研究が多い。最も有名なのがプラバスタチンを使ったWOS study⁸⁾である。高コレステロール血症を有するスコットランドの男性が対象で、プラバスタチン40mg投与群とプラセボ投与群を比較した。約6年間で非致死性の心筋梗塞発症と冠動脈疾患による死亡は、実薬投与群で31%の減少が認められた。総死亡率は22%減少し、冠動脈疾患以外の原因による死亡率には差が認められなかった。

すでに冠動脈疾患を有している人に脂質低下療法を行い、その再発の抑制効果や冠動脈所見の変化を検討するのが二次予防試験である。主要な試験を表3に示した。シンバスタチンによるMAAS⁹⁾、プラバスタチンによるPLAC-1¹⁰⁾、PLAC-2¹¹⁾、ベザフィブレートによるBECAIT¹²⁾などの試験は、冠動脈狭窄の進展抑制効果を証明した仕事である。冠動脈疾患の再発予防を見たScandinavian Simvastatin Survival Study(4S)¹³⁾は4444人の人をプラセボとシンバスタチン群に振り分け、観察した大規模研究である。冠動脈疾患死亡がプラセボ群で8.5%、シンバスタチン群で5%と有意に減少し、総死亡率の低下も認められた。また、薬物投与群では、PTCAやCABGの施行も少なく、経済効果からのメリットに関する報告もある。さらに、サブ解析により、糖尿病合併者、高齢者についても脂質低下のメリットが認められた。CARE study¹⁴⁾は米国とカナダで行われた、

表2 冠動脈疾患初発抑制試験(薬物療法)

試験名	対象者数		年齢	観察期間(年)	薬物	危険因子低下率	結果
	治療群	対象群					
WHO Cooperative Trial	5331	5296	30-59	5.3	クロフィブラート	TC 9%↓	CHD20%減少 総死亡増加
Lipid Research Clinics	1906	1900	35-59	7.4	コレステラミン	TC 8%↓	CHD19%減少 総死亡有意差なし
Helsinki Heart Study	2051	2030	40-55	5	ゲムフィプロジル	TC 10%↓ TG 35%↓ HDL-C 10%↑	CHD34%減少 総死亡有意差なし
WOS	3302	3293	45-64	4.9	プラバスタチン	TC 20%↓	CHD31%減少 総死亡22%減少

表3 Secondary Prevention Trial

MARS (1993) Monitored Atherosclerosis Regression Study	
ロバスタチン	冠動脈狭窄進展抑制, 退縮頻度増加
MAAS (1994) Multicentre Anti-Atheroma Study	
シンバスタチン	冠動脈狭窄進展抑制, 退縮頻度増加
4 S (1994) Scandinavian Simvastatin Survival Study	
シンバスタチン	CHD 死亡減少, 総死亡減少
PLAC-1 (1995) Pravastatin to Limit Atherosclerosis in the Coronary arteries trial	
プラバスタチン	冠動脈狭窄進展抑制, 心事故発生減少
PLAC-2 (1995) Pravastatin to Limit Atherosclerosis in the Coronary arteries trial	
プラバスタチン	総頸動脈内膜-中膜複合体厚さの進展抑制
KAPS (1995) Kuopio Atherosclerosis Prevention Study	
プラバスタチン	頸動脈内膜-中膜複合体厚さの進展抑制
BECAIT (1996) Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial	
ベザフィブラート	冠動脈硬化狭窄進展抑制, 心事故発生減少
CARE (1996) The Cholesterol and Recurrent Events trial	
プラバスタチン	致死性, 非致死性 CHD 発生抑制

プラバスタチンによる二次予防試験である。血清コレステロール値が240 mg/dl以下の人が対象というのがこの試験の特徴である。プラセボに比べて、実薬群では再発が少なく抑えられた。このように、血清コレステロールがあまり高くない場合でも、LDLを低下させる意義が明らかにされた。

WOS studyを始め、多くの試験で、薬物療法を開始後、比較的早く、冠動脈疾患の発症が抑制される。それは、単純に血管内腔径の改善だけでは説明出来ない。LDLの低下がプラークの安定化、血管内皮機能障害改善、血栓形成改善など、機能的な面から効果を発揮するためと考えられている。

以上、述べたように欧米を中心に、高脂血症治療、特にLDLの低下が冠動脈疾患を初発、再発を問わず、抑制できることが明らかになってきた。しかし、残念ながら本邦では幾つかの試験が開始されているが、最終結果の出ている試験はまだ少ない。PATE study (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly) はプラバスタチンを使った高齢者対象の試験である。一部、AHAなどで発表され、プラバスタチン10 mg投与群では、5 mg投与群に比較して、LDLコレステロールの低下は大きく、約4年間の観察期間中の冠疾患、脳血管障害のイベントが有意に減少していた。食生活など欧米と異なる本邦で、LDLコレステロールの低下の意義を特に高齢者で示したのは興味深い。そのほかには、シンバスタチンを使ったJLITは

進行中であり、食事療法単独群と食事+プラバスタチン投与群で初発予防効果を比較するMega Study, HMG-CoA還元酵素阻害剤にEPA製剤を乗せた場合の効果をみるJapan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)はまだエントリーの最中である。これらの試験結果は本邦での高脂血症治療のガイドラインの設定にも重要な情報となると考えられ、結果が待ち望まれる。

文 献

- 1) Dayton S, Pearce ML, Goldman H, et al : Controlled trial of a diet high in unsaturated fat for prevention of atherosclerotic complications. *Lancet* 2 : 1060-1062, 1968
- 2) Hjermann I, Holme I, Leren P, et al : Oslo study diet and antismoking trial: results after 102 months. *Am J Med* 80 (suppl 2A) : 7-11, 1986
- 3) Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al : Effects of changes in fat, fish, and fiber intakes on death and myocardial reinfarction trial (DART). *Lancet* 334 : 757-761, 1989
- 4) Lorigeril M, Renaud S, Mamella N, et al : Mediterranean alpha-linolenic acid diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 343 : 1443-1459, 1994
- 5) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al : Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 336 : 129-133, 1990
- 6) Lipid Research Clinics Program : The lipid research clinics coronary primary prevention trial results 1. Reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251 : 351-365, 1984
- 7) Frick MH, Elo O, Happa K, et al : Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J*

- Med 317 : 1237-1245, 1987
- 8) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al : the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333 : 1301-1307, 1995
 - 9) MAAS investigators : Effects of simvastatin on coronary atheroma: The Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 344 : 633-638, 1994
 - 10) Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, et al : PLAC 1 Investigators: Pravastatin Limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC 1) : reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 26 : 1133-1139, 1995
 - 11) Crouse JR, Byington RP, Bond MG, et al : Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II) . *Am J Cardiol* 75 : 455-459, 1995
 - 12) Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al : Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 347 : 849-853, 1996
 - 13) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival study (4s). *Lancet* 344 : 1383-1389, 1994
 - 14) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al : The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N Engl J Med* 335 : 1001-1009, 1996