

## II

### 2型糖尿病例における冠動脈硬化の進展に対する pioglitazone と glimepiride 効果 : PERISCOPE 無作為比較試験

Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al: Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1561-73.

**要約** : 2型糖尿病に対する治療で, glimepiride に比べて pioglitazone は冠動脈硬化進展防止効果が強い。

2型糖尿病で冠動脈疾患を有する 543 例に対して, 冠動脈内超音波 (IVUS) を実施後, pioglitazone 15~45mg (インスリン感受性改善薬) と glimepiride 1~4mg (スルフォニルウレア系, インスリン分泌刺激薬) を無作為に割り付け, その 18 ヶ月後に再度 IVUS を実施した。主要評価項目は, IVUS におけるプラーク体積 (PAV) の変化率である。glimepiride では PAV は 0.73% 増加したのに対し, pioglitazone では 0.16% 減少した。空腹時インスリン値は pioglitazone で減少し, glimepiride で増加した。HbA1C 値は, 共に減少したが, 減少度は pioglitazone で大きかった。

**結論** : 2型糖尿病に対する治療で, glimepiride に比べて pioglitazone は冠動脈硬化進展防止効果が強い。糖尿病を有する冠動脈疾患での治療を検討する上で, 有用な情報と考えられる。

### 急性冠症候群に対するクロピドグレル治療中断後の死亡と急性心筋梗塞発症率

Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al: Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. JAMA 2008; 299: 532-9.

**要約** : クロピドグレルを中断後 90 日以内のイベント発生率が高く, 中断後のリバウンド現象が示唆される。今後の要因分析や対策が必要である。

急性冠症候群 (ACS) に対してクロピドグレルの使用が勧告されている。しかし, 継続時期についてはエビデンスがない。本研究では, 米国退役軍人病院 127 施設での 3,137 例を後ろ向きコホート研究として, 中断後の心事故発生率 (死亡と急性心筋梗塞発症) を検討した。1,568 例は PCI なしの薬物治療群で平均 302 日間使用し中止後平均 196 日間, 1,569 例は PCI 治療後で平均 278 日間使用し中止後 203 日間経過観察している。前者では, 17% に死亡あるいは急性心筋梗塞発症し, その 61% は中止後 90 日以内に生じていた。PCI 群では中止後 8% に死亡あるいは急性心筋梗塞発症し 59% は 90 日以内に発症していた。クロピドグレルは, PCI 適用の有無に拘らず, 中断後 90 日以内のイベント発生率が高く, 中断後のリバウンド現象が示唆される。今後の要因分析や対策が必要である。

我が国では, 不安定狭心症ステント治療後に使用され, 3~6 ヶ月間の使用が勧告されている。中止後の対応については勧告がないため, 中断後は注意深い観察が必要である。今後の無作為比較試験が必要であり, リバウンド現象の有無についても検討を要する。

### 高 CRP を呈する健常男女における血管イベントを抑制するロスバスタチンについて

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. New Engl J Med 2008; 359: 2195-207.

**要約** : 高脂血症を有さず, 高 CRP を呈する健常成人において, ロスバスタチンは主要な心血管イベントを明らかに抑制した。

JUPITER (the Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosvastatin) 試験として, 26 ヶ国 1,315 施設で実施された大規模多施設無作為比較試験である。炎症マーカーである CRP は心血管イベントの予知物質として確立され, 高コレステロール薬であるスタチン系薬物は CRP を低下させることが明らかである。そこで, 本研究は, 高 CRP を有する正常 LDL の健常成人でスタチンが効果があることを実証する目

的で実施された。効果が明らかになったため、当初の5年間観察が約2年で中止された試験である。2008年のAHAにおけるlate-breakingにおいて最も注目を浴びた発表であった。

LDL 130mg/dl未満, CRP 2.0mg/L (0.2mg/dl)以上の男性50歳以上, 女性60歳以上の健常17,802例を対象とした。ロスバスタチン20mgあるいはプラセボを投与し, 経過中の心筋梗塞, 脳卒中, 血行再建, 不安定狭心症による入院, 心血管死を主要エンドポイントとした。ロスバスタチン群は, LDL中央値108から50%減少の55mg/dl, CRPは4.2から2.2と37%減少し, 対照群では不変であった。主要エンドポイントは, 対照群1.36/100人・年に対し, ロスバスタチン群では0.77/100人・年と有意に低率であった( $p < 0.00001$ )。また, 全てのエンドポイント項目においても有意に発生率は低率であった。癌発生率や骨格筋異常発生は低率で対照群と差はなかった。糖尿病の発生率がロスバスタチン群でやや多かった。

以上のように一次予防で高コレステロールを有さない健常人でもスタチンの有効性が示された。今後, アスピリンとの比較, 他のスタチンとの比較, 今回は常用量より高用量であったため, 低用量での効果などの課題は残っているが, 注目すべき報告である。

**心房細動を有する心不全例に対するリズム治療が心拍数コントロールのいずれが適切か**

**Roy D, Talajic M, Nattel S, et al: Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *New Engl J Med* 2008; 358: 2667-77**

**要約:** 心不全例の心房細動に対するリズム治療は, 心拍数コントロールに比べて, 心血管イベントによる死亡率を低下させない。

従来, 心不全例での心房細動は予後悪化の徴候であるため, 洞調律に戻して維持する治療方法が慣習として勧められてきた。しかし, 明確なエビデンスはこれまでにはなかった。そこで, 両者を比較検証するため多施設無作為比較試験が実施された。対象は, 左室駆出率35%以下で心不全症状

を有する心房細動例1,376例で, 682例がリズム治療, 694例が心拍数コントロールに無作為に分けられ, 37ヵ月間に主要エンドポイントを心血管死として経過観察された。基礎疾患は半数が冠動脈疾患であり, 約4割が心筋症であった。また持続性心房細動は約7割であった。リズム治療には, 薬物治療抵抗例に電氣的治療(cardioversion)が実施された。洞調律維持には主としてアミオダロンが使用された。薬物による心拍数コントロールには, 主に $\beta$ 遮断薬とジゴキシンが使用された。その結果, 両者の心血管死は, リズム治療群で27%, 心拍数コントロール群で25%と差がなく, また2次エンドポイントである心不全像悪, 脳卒中, 全死亡にも差はなかった。

現状では, 心不全を有する心房細動例に対して, 第1選択は心拍数コントロールが推奨される。約10%が不整脈死で, 両群には差はないが, 今後植え込み型除細動器の適用やカテーテルアブレーションの適用により予後の改善を検討する必要があると考えられる。

**早期再分極を伴う突然の心停止について**

**Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al: Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *New Engl J Med* 2008; 358: 2016-23**

**要約:** 特発性心室細動例のなかに, 早期再分極を呈する例がまれではないことが明らかになった。

心電図における早期再分極は危険性の少ない非特異的ST上昇として扱われてきた。実験的には早期再分極は致死性不整脈の発症のリスクであることが報告されているが, 臨床例では明らかでなかった。そこで, 我が国の2施設を含めた世界の22施設から特発性心室細動で救命され, 早期再分極を呈する206例が収集されデータ解析がなされた。早期再分極の定義は, 下壁あるいは側壁誘導にて, QRS-ST接合部で0.1mV以上のST上昇でQRSのnotchが認められる場合とした。VI-V3での早期再分極は, Brugada症候群あるいは右室異形成に伴うため除外された。年齢, 性別, 日常活動度をマッチングさせた412例を対照群とした。早期再分極は心室細動例で31%と対照群の5%に