

Oral Contribution 814-6

ST 上昇型急性心筋梗塞発症前のスタチン投与が
血管内超音波によって検出された
プラーク破裂におよぼす影響Impact of Chronic Statin Treatment before the Onset of ST-Elevation Acute Myocardial Infarction
on the Incidence of Plaque Rupture Detected by Intravascular Ultrasound

大塚 文之

横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター



急性心筋梗塞 (AMI) 発症から 6 時間以内の症例を対象に、発症時のスタチン投与の有無によりプラーク破裂の頻度を比較したところ、スタチン投与を受けていた症例において、プラーク破裂の頻度が有意に低いことが示された。さらに多変量解析の結果から、スタチン投与がプラーク破裂のリスク減少の有意な因子であることが示され、スタチンはプラーク破裂を抑制することにより、心事故軽減に寄与している可能性が示唆された。

発症 6 時間以内の MI を対象にスタチン投与の有無によるプラーク破裂の頻度を比較

近年、AMI 発症前にスタチンが投与されている症例では、発症後の梗塞サイズが小さいという結果が相次ぎ、スタチンによる心筋保護効果とともにプラークに及ぼす影響も推察されている。さらに、これまでの研究によるとスタチンは MI 発症後早期から心事故を減少させることが示されており、スタチンによるプラーク容積の退縮効果のみでは、この心事故抑制効果を説明できず、それに代わる機序としてプラーク破裂を低下させる効果が提唱されている。しかし、プラーク破裂に及ぼすスタチンの影響を裏付ける十分な根拠はまだ示されていない。

そこで、大塚文之氏は ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) 発症前のスタチン投与が、プラーク破裂の頻度に影響を与えるかどうか検討を試みた。

発症 6 時間以内に来院した STEMI 症例 301 例を対象として、来院時のスタチン投与の有無により、MI 発症時にスタチンが投与されていたスタチン投与群とスタチンが投与されていなかったスタチン非投与群の 2 群に分類し、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 施行前に血管内超音波 (IVUS) を施行して、IVUS によるプラーク破裂の頻度を両群で比較した。なお、心原性ショック、悪性腫瘍、感染症、慢性炎

症性疾患、自己免疫性疾患、末期腎不全症例は本研究の対象から除外した。

スタチン投与群でプラーク破裂の頻度は有意に低値であった

対象症例の患者背景は、スタチン投与群 (42 例) ではスタチン非投与群 (259 例) に比べて、高齢であり、MI の既往を有する症例の割合が多かった。また、総コレステロール (TC) 値、LDL コレステロール (LDL-C) 値はいずれもスタチン投与群で低値であった (表 1)。また、MI 発症時の投与薬剤はスタチン投与群ではスタチン非

■ 表 1 患者背景

	スタチン投与群 (n = 42)	スタチン非投与群 (n = 259)	p 値
年齢 (歳)	66.4 ± 10.3	61.7 ± 11.1	0.011
男性 n (%)	33 (78.6)	216 (83.4)	0.584
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 3.6	24.2 ± 3.5	0.630
喫煙 n (%)	20 (47.6)	163 (62.9)	0.120
高血圧症 n (%)	27 (64.3)	152 (58.7)	0.605
糖尿病 n (%)	19 (45.2)	74 (28.6)	0.047
HbA1c (%)	6.3 ± 1.0	6.0 ± 1.3	0.260
TC (mg/dL)	184.0 ± 30.9	212.5 ± 41.5	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	110.5 ± 27.0	136.8 ± 36.8	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	47.8 ± 11.1	45.3 ± 12.1	0.212
トリグリセリド (mg/dL)	125.0 (73.0-165.0)	133.0 (67.0-222.0)	0.164
メタボリック シンドローム n (%)	24 (57.1)	121 (46.7)	0.277
hsCRP (mg/dL)	0.89 (0.42-1.94)	1.21 (0.64-2.56)	0.100
MI の家族歴 n (%)	13 (31.0)	71 (27.4)	0.758
MI の既往 n (%)	9 (21.4)	9 (3.5)	< 0.001
梗塞前狭心症 n (%)	17 (40.4)	142 (55.7)	0.096
血栓症 n (%)	19 (45.2)	146 (56.6)	0.229
入院時トロポニン T 上昇 n (%)	14 (33.3)	97 (38.0)	0.680

投与群に比べて、アスピリン、Ca拮抗薬、スルホニル尿素系薬剤 (SU 剤)、 α グルコシダーゼ阻害薬が多く投与されており、スタチン投与群で使用されたスタチンの内訳は、プラバスタチン 35.7%、アトルバスタチン 40.4% であり、両薬剤で 75% 以上を占めていた (表 2)。

IVUS により評価したプラーク破裂の頻度は、全症例では 63% であり、スタチン投与群でスタチン非投与群に比べて有意に低値であることが示された (40.4% vs. 66.8%、 $p = 0.002$ 、図 1)。

LDL-C 値とプラーク破裂抑制には関連は認めず

スタチン投与群においてプラーク破裂の頻度が低値であることが、LDL-C 値の低下に依存している可能性があるため、LDL-C 値により 3 群に層別 (< 100、100 ~ 140、> 140mg/dL) し、プラーク破裂の頻度を検討した。その結果、LDL-C 値 > 140mg/dL の群ではプラーク破裂の頻度がやや高い傾向にあったものの、LDL-C 値による 3 群間でプラーク破裂の頻度に有意差を認めなかった (図 2)。この結果は、スタチン投与群とスタチン非投与群のサブグループで検討しても同様であったことから (図 3)、本研究の結果からは LDL-C 値とプラーク破裂の頻度との間には有意な関連性を認めなかったと大塚氏は述べた。

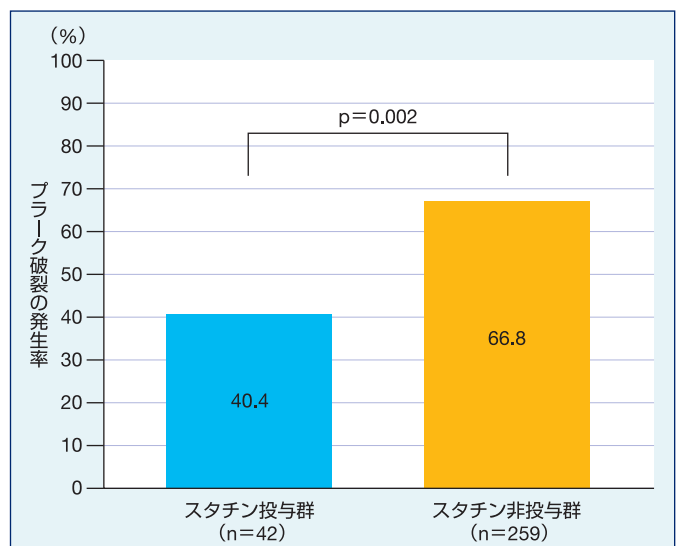
さらに、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行い、MI 発症前のスタチン投与がプラーク破裂の

リスクに及ぼす影響を検討したところ、スタチン投与がプラーク破裂のリスク減少の独立した因子であることが認められた (オッズ比 : 0.39、95% 信頼区間 : 0.16 - 0.92、 $p = 0.033$)。また、喫煙歴、HDL コレステロール (HDL-C) 低値もそれぞれプラーク破裂と関連した因子であることが明らかとなった (表 3)。これらの結果から、大塚氏は「MI 発症前のスタチン投与によるプラーク破裂抑制が、心事故軽減に寄与する可能性が示唆された」と結論付けた。

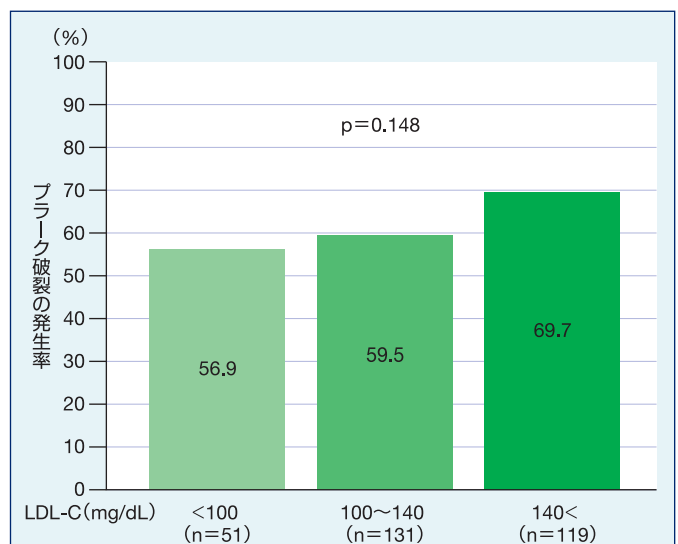
プラーク破裂抑制により梗塞サイズ縮小に寄与している可能性が示唆された

大塚氏らのグループは 2007 年の *J Am Coll Cardiol* 誌で、プラーク破裂症例において再灌流後の微小循環

■ 図 1 プラーク破裂の頻度



■ 図 2 LDL-C 値とプラーク破裂の頻度



■ 表 2 MI 発症時の投与薬剤

	スタチン投与群 n = 42 (%)	スタチン非投与群 n = 259 (%)	p 値
アスピリン	11 (26.2)	14 (5.5)	< 0.001
β 遮断薬	2 (5.0)	16 (6.5)	0.990
ACE 阻害薬/ARB	13 (32.5)	47 (19.1)	0.085
Ca拮抗薬	16 (40.0)	57 (23.3)	0.040
SU 剤	8 (19.0)	15 (5.9)	0.008
α グルコシダーゼ阻害薬	7 (16.7)	9 (3.5)	0.002
スタチン (平均投与量)			
プラバスタチン (8.0mg)	15 (35.7)	—	—
ピタバスタチン (2.0mg)	1 (2.4)	—	—
アトルバスタチン (9.7mg)	17 (40.4)	—	—
シンバスタチン (7.1mg)	7 (16.7)	—	—
フルバスタチン (30.0mg)	2 (4.8)	—	—

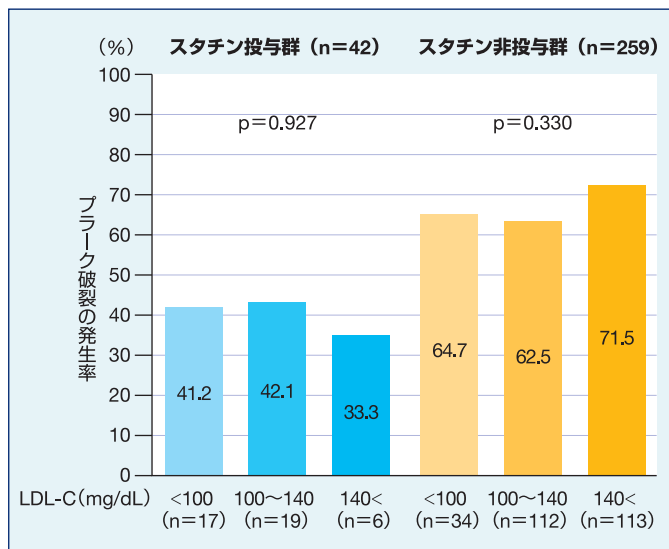
ACE : アンジオテンシン変換酵素、ARB : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

障害発生率が高頻度であり、梗塞サイズが大きいことをすでに報告している(Kusama I et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1230-1237)。本研究の結果から、MI サイズ縮小効果の一因として発症前のスタチン投与によりプラーク破裂を抑制することにより、プラーク内容物による遠位塞栓の軽減や梗塞サイズの縮小に寄与している可能性が示唆され、スタチンの MI 発症後の臨床経過がなぜ良好であるかを説明する一助となり、

臨床的意義は大きいと考えられる。

現在、アスピリンと同様にスタチンは冠動脈疾患の一次および二次予防効果を有することが示されている。しかしながら、日常臨床におけるスタチン処方頻度はアスピリンほど高くないのが現状である。今後このようなデータが集積されることにより、日常臨床におけるスタチンの有用性がさらに定着することが期待される。

■ 図 3 LDL-C 値とプラーク破裂の頻度 (スタチン投与の有無で検討)



■ 表 3 プラーク破裂を規定する因子の検討 (多変量解析)

	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
年齢 (1 歳毎)	1.01 (0.98-1.04)	0.528
男性	0.87 (0.40-1.89)	0.719
BMI (kg/m ² 毎)	1.00 (0.91-1.10)	0.997
喫煙	3.12 (1.62-6.00)	< 0.001
高血圧症	1.39 (0.75-2.56)	0.297
糖尿病	1.09 (0.56-2.13)	0.804
LDL-C (mg/dL 毎)	0.99 (0.99-1.00)	0.165
HDL-C (mg/dL 毎)	0.96 (0.94-0.99)	0.005
トリグリセリド (倍加毎)	0.88 (0.65-1.20)	0.430
αグルコシダーゼ阻害薬	0.42 (0.09-1.93)	0.263
スタチン	0.39 (0.16-0.92)	0.033
Soft plaque	5.13 (2.61-10.08)	< 0.001
Positive remodeling	3.05 (1.63-5.71)	< 0.001

レポート ■ スタンフォード大学循環器内科 中谷 大作

[1] Legal Notice

TTMed-Cardiology Japanese Editionにおける、米国心臓学会議 2008 (57th American College of Cardiology Annual Scientific Sessions) 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. 第一三共株式会社によって支援されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみ利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science S.A.U. (以下、Prous Science) のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
 2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてではありますが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、及び速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
 3. 本速報は、独立した独自のものであり、米国心臓学会議 2008 (ACC.08) において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国心臓学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
 4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤り及び脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメント及びグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正及び変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
 5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
 6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
 7. 速報に使用されている名称及びロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
 8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判する。
1. Access and use of the Express Reports, an educational service sponsored by Daiichi Sankyo Company Ltd., is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science S.A.U. ('Prous Science') Site (<http://www.prous.com>).
 2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
 3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of ACC.08. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American College of Cardiology.
 4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the program(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
 5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
 6. The Express Reports are protected by copyright under international law. Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
 7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
 8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.