

循環器疾患の EBM の正しい解釈

～40,000 編の論文より

倉敷平成病院 循環器科

岩崎孝一郎

## 序

EBM (evidenced-based medicine)は今の臨床の根幹をなすものである。EBM はランダム化した多施設共同臨床試験の結果に基づいている。このランダム化と多施設ということで、バイアスのないよりエビデンスレベルの高いデータが得られるようになり、臨床医学が科学になったと言える。しかし、最近 EBM の限界も指摘されるようになってきた。ガイドラインが細分化され、実際の診療においてどのガイドラインをどのように活かしたらよいか迷うことも少なくない。本書は 40,000 編という膨大な論文を読みこみ、筆者の豊富な臨床経験をベースに独自の視点から循環器診療に生きる EBM を作成しようという意欲的なものである。EBM の基礎からその臨床応用までわかりやすく書かれており、診察室の机においておけば役に立つことを確信する次第である。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学

伊藤 浩

## まえがき

私は 1980 年に大学を卒業し、第一線の病院で循環器疾患診療に携わってきました。1990 年代になって、**evidence-based medicine (EBM)** という概念が出現してきました。日常の診療において、どういう治療が一番よいのかを知る必要があります。そこで、循環器領域の論文を読むことを始めました。

New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of American Medical Association (JAMA), Lancet の一般誌を始め、Circulation, Journal of American College of Cardiology (JACC), European Heart Journal, American Journal of Cardiology, American Heart Journal, Journal of Nuclear Cardiology などの雑誌を読むようになりました。論文は疾患別・項目別にファイルし、現在 20 年分、約 4 万編の論文を保存しています。

一般の循環器専門医がこれらの情報をすべて整理して理解することは実際には不可能です。また、冠動脈疾患、心不全、高血圧等、各分野についてまとめた本は出版されていますが、循環器疾患全般を扱ったものは少なく、また詳細は除いて大きな流れ・考え方を知りたいと思うこともよくあります。

本書は約 4 万件の論文(総説を含む)を整理して、メモ的に内容をまとめようとしたのが始まりでした。執筆中に書籍の形としてまとめたいと考えるようになりました。本書は第一線の病院で仕事をしている循環器専門医を主な対象として循環器領域での重要な臨床試験を取り上げて、種々の疾患の治療の大きな流れ、また、疾患の概念の変化をまとめようとしたものです。本書で紹介する臨床試験は各領域で **landmark study** とされているものであり、今後新しいエビデンスが出現してもその意義が失われることがないと考えられるものを選択しました。

また、このような過程を通して、臨床研究のパターンの特徴がみえてくるようになりました。循環器領域の臨床試験を **review** することにより、どういう臨床試験が妥当なのか、臨床試験から何が学べるのかも述べました。

なお、臨床試験の記述内容はできるだけ統一するように努めました。臨床試験が発表された年は重要であると考え記載しました。臨床試験としては最も信頼性が高いとされる前向き無作為対照研究を原則として選択し、必要に応じて **meta-analysis** も引用しました。

本書が循環器領域の **EBM** を考える際の基本的な資料として活用していただければ望外の幸せです。

2012 年 9 月

岩崎孝一朗

2016 年 10 月改版

2019 年 1 月改版

## 目 次

まえがき

### 第1章 総論

- A. 臨床試験の種類
- B. 前向き無作為対照試験の限界
- C. 大規模試験の必要性
- D. Meta-analysis の限界
- E. 因果関係の成立要件
- F. 統計学的な有意差
- G. 臨床試験から得られる原則
- H. 心血管疾患領域の臨床試験における誤解、誤信
- I. 臨床試験についての私見

### 第2章 臨床試験

- A. 安定型冠動脈疾患
  - 1. 心筋虚血の重要性
    - 心筋灌流イメージングによる評価
    - 血流予備量比 (Fractional Flow Reserve, FFR) の有用性
      - FFR の概念
      - 中等度狭窄
      - 左主幹部病変
      - び慢性病変
      - 多枝病変
  - 2. 冠動脈疾患に対する抗血小板剤
  - 3. 冠動脈疾患に対するレニン・アンギオテンシン系阻害剤
  - 4. 冠動脈疾患と血行再建術
  - 5. 多枝病変に対する血行再建術
    - 多枝病変例に対する CABG 対 PTCA
    - 多枝病変例に対する CABG 対 BMS
    - 多枝病変例に対する CABG 対 DES
  - 6. 経皮的冠動脈インターベンション (PCI)
    - DES の安全性と有効性についての meta-analysis
    - 糖尿病例に対する PCI
      - 血行再建術対内科的治療
      - CABG 対 PTCA
      - PCI 間の比較
      - DES 対 BMS

## DES 間の比較

非保護左主幹部病変に対する PCI

DES 対 BMS

DES 対 DES

CABG 対 DES

左主幹部文分岐部対非分岐部

分岐部病変に対する PCI

小血管に対する PCI

長い病変に対する PCI

慢性完全閉塞に対する PCI

静脈グラフト・動脈グラフトに対する PCI

## 7. Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI)

8. バイパス術後の神経学的合併症

9. 冠動脈疾患患者の非心臓手術

$\beta$  - blocker の効果

スタチンの効果

アスピリンの効果

非心臓手術前の血行再建術

## B. 急性冠症候群

1. 非 ST 上昇型急性冠症候群 (NSTEACS)に対する early invasive (routine invasive)対 conservative (selective invasive) therapy

2. ST 上昇型心筋梗塞(STEMI)

血栓溶解療法

PTCA 対血栓溶解療法

ステント対 PTCA

DES 対 BMS

3. 急性心筋梗塞における open artery hypothesis

4. マグネシウムと急性心筋梗塞

5. 心筋 viability

心筋 viability 判定の重要性

各 imaging modality の特徴

## C. 心不全

1. 心不全の概念の変化

2. 収縮能低下による慢性心不全

血管拡張剤

カルシウム拮抗剤

ジギタリス

ジギタリス以外の強心剤

ACE 阻害剤

アンギオテンシン II 受容体阻害剤 (ARB)

$\beta$  - ブロッカー

抗不整脈剤

アルドステロン阻害剤

その他の RASS 阻害剤

Implantable cardioverter defibrillator (ICD)

Cardiac resynchronization therapy (CRT)

Central sleep apnea に対する continuous positive airway pressure の効果

3. 拡張能障害による慢性心不全

4. 慢性心不全に伴う貧血

#### D. 高脂血症

1. スタチンによる脂質低下療法

初期の大規模脂質介入試験 (mega trial)

LDL-コレステロールが下がれば下がるほど心血管イベントは減る

心筋虚血

急性冠症候群

高血圧

糖尿病

脳卒中

高齢者

慢性腎臓病

スタチンの抗炎症効果

冠動脈プラーク

頸動脈 IMT

LDL-C 低値例

スタチンの多面的作用 (pleiotropic effect)

最適な LDL-C 値

大動脈弁狭窄症

心不全

透析患者

スタチン治療の意義

2. HDL-コレステロール

3. 中性脂肪

## E. 高血圧症

1. 各種血圧測定の影響
2. 生活様式の改善
3. 降圧の効果
4. サイアザイド系利尿剤
5.  $\beta$ -ブロッカー
6. ACE 阻害剤
7. 降圧剤間の差
8. 降圧を超えた効果
9. 高血圧の予防
10. 高齢者の降圧
11. レニン・アンギオテンシン系阻害剤による糖尿病の予防
12. レニン・アンギオテンシン系阻害剤による心房細動の予防
13. 標準的な降圧対強力な降圧

## F. 不整脈

1. 期外収縮
2. 心房細動

Rhythm control 対 rate control

Rate control の目標心拍数

抗凝固剤による塞栓症の予防

抗血小板剤による塞栓症の予防

新しい抗凝固剤による塞栓症の予防

## G. 慢性腎臓病 (CKD)

1. レニン・アンギオテンシン系阻害剤
  - 慢性腎臓病の発症予防効果
  - 慢性腎臓病の改善・進行予防効果
  - 慢性腎臓病の心血管合併症の予防効果
2. 慢性腎臓病に合併する貧血
3. 糖尿病性腎症に対する降圧剤の効果

## H. 肺塞栓症

1. 血栓溶解療法対 heparin
2. 肺塞栓症の予防のための Vena Cava Filter

## I. 冠動脈疾患と食事・ホルモン

1. Fish oil
2. Hormone replacement therapy
3. 抗酸化剤

#### 4. Homocysteine

##### J. 卵円孔開存 (PFO)と脳梗塞

#### 第3章 いろいろな paradox

##### A. obesity paradox

##### B. French paradox

#### 第4章 面白い臨床試験

##### A. 心拍数と寿命

##### B. 鉄と冠動脈疾患

##### C. 心筋は再生する



人間ならば誰にでも、すべてが見えるわけではない。

多くの人は、自分が見たいと欲する現実しか見ていない

ユリウス・カエサル・シーザー

略号

ACE: angiotensin converting enzyme

ARB: angiotensin type II blocker

BMS: bare metal stent

CABG: coronary artery bypass surgery

CI: confidence interval

CMR: cardiac magnetic resonance

DES: drug-eluting stent

EES: everolimus-eluting stent

HR: hazard ratio

NNH: number needed to harm

NNT: number needed to treat

OR: odds ratio

PES: paclitaxel-eluting stent

PET: positron emission tomography

PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty

RR: relative risk

SES: sirolimus-eluting stent

SPECT: single photon emission computed tomography

Tx: treatment

## 第1章 総論

### A. 臨床試験の種類

#### 1. コホート研究

コホート研究の利点は次のようなものである。1) 追跡観察するので事象の発生順序が分かる、2) 予測因子の測定バイアスが少ない、3) 生き残りバイアスがない、4) 複数の結果因子を同時に調べられる、5) 結果因子の発生数が時間とともに増大する、6) 発生率に関する情報やリスク比、リスク差が得られる。欠点は一般に多くの対象者を必要とし、まれな結果因子(ガン等)にはあまり適さないことである。

コホート研究には前向きコホート研究、後ろ向きコホート研究、二重コホート研究の3種類がある。

前向きコホート研究の手順は1) 集団の中からコホートとする群をサンプリングする、2) ベースライン調査を実施して、予測因子を測定する(リスク・ファクターの有無・レベル)、3) コホートを follow-up する、4) 結果因子の発生(疾患の発症の有無)を測定するである。利点は1) 研究開始前に対象者の選択をコントロールできる、2) 研究開始前に測定項目や方法をコントロールできる点であり、欠点は1) 経費がかかる、2) 研究期間が長い点である。

後ろ向きコホート研究の手順は1) 過去に設定されたコホートを探す、2) 予測因子に関するベースライン・データを収集する、3) そのコホートを follow-up する、4) 結果因子に関するデータを収集するである。利点は1) 経費が少なく済む、2) 研究期間が比較的短くて済む点であり、欠点は対象者の選択や測定をコントロールできない点である。

二重コホート研究の手順は1) 予測因子への暴露レベルの異なる2つのコホートを選ぶ、2) それらのコホートを follow-up する、3) 結果因子を測定するである。利点は2つの独立したコホート集団が異なったレベルの暴露を受ける場合、またはまれなファクターの暴露効果を評価する場合には有用である点、欠点は2つの集団からサンプルを集めることに伴うバイアスの危険である。

#### 2. 横断研究

横断研究の手順は1) 目的とする母集団から調査対象となるサンプルを選び出す、2) 予測因子、結果因子を測定するである。利点は1) 複数の結果因子を同時に研究可能である、2) 対象者の選択や測定をコントロールできる、3) 研究期間が比較的短くて済む、4) コホート研究の第1段階として用いられる、5) prevalence と prevalence ratio が得られる点であり、欠点は1) 事象の発生順序がわからない、2) 予測因子の測定バイアスが生じやすい、3) 生き残りバイアスがある、4) まれな疾患には向かない、5) incidence に関する情報や真のリスク比は得られない点である。

#### 3. ケースコントロール (case-control)研究

ケースコントロール研究の手順は 1) 疾患を持つ患者母集団から研究対象となるサンプル(ケース群)を選び出す、2) 疾患を持たない健康人母集団から研究対象となるサンプル(コントロール群)を選び出す、3) 両群における予測因子を測定するである。利点は 1) まれな疾患に使える、2) 研究期間が短くて済む、3) 経費が比較的少なくて済む、4) odds ratio が得られる点であり、欠点は 1) 2つの集団からサンプルを集めることに伴うサンプリングバイアスが生じやすい、2) 事象の発生順序がわからない、3) 予測因子の測定倍率が生じやすい、4) 生き残りバイアスがある、5) 一度に1つの結果因子しか研究できない、6) prevalence、incidence やリスク差が得られない点である。

#### 4. ネステッド・ケースコントロール(nested case-control)研究

ネステッド・ケースコントロール研究の手順は 1) ベースライン時の採取検体が保存されているコホートを選ぶ、2) そのコホートの中から follow-up 期間中に対象疾患を発症した人を拾い出す(ケース群)、3) 対象疾患を発症していない残りのすべての患者の中から一部を確率的にサンプリングする(コントロール群)、4) ベースライン時の採取検体を用いて、ケース、コントロール各々について予測因子を測定するである。利点は 1) コホート研究の利点を有する、2) 経費が比較的少なくて済む点であり、欠点は十分な数の結果因子が発生するまで待たなければならない点である。

#### 5. 前向き無作為対照試験、盲検的ランダム比較試験

前向き無作為対照試験の手順は 1) 母集団からのサンプリング、2) ベースライン因子の測定、3) ランダム割り付け、4) 介入の実施(一群には可能な限り placebo を盲検的に投与する)、5) 全対象者の follow-up、6) 結果因子の測定(極力盲検的に)である。現在、臨床研究のゴールドスタンダードであるが、欠点としては 1) 常に可能なわけではない、倫理的に困難なこともある、2) 費用がかかる点である。

#### B. 前向き無作為対照試験

Ioannidis らは randomized study と non-randomized study における治療効果を比較検討した [1]。45 のトピックスについて 240 の randomized study と 168 の non-randomized study を対象として、meta-analysis を行った。その結果、randomized study と non-randomized study の summary odds ratio は非常に良い相関を認めた( $r=0.75$ ,  $p<0.001$ )。しかし、治療効果は non-randomized study の方が有意に大きかった(28対11,  $p=0.009$ )。Study 間の heterogeneity も non-randomized study の方が有意に大きかった(41%対23%)。62%のトピックスで odds ratio の自然対数が 50%以上異なっており、33%のトピックスで odds ratio が 2 倍以上異なっていた。このように randomized study と non-randomized study の結果は非常によく相関しているが、その治療効果の差は非常に大

きいことが示された。

Kaul ら [2]は前向き無作為対照試験の限界について次のように述べている。

前向き無作為対照試験は種々の臨床試験の中で、最も科学的に強力な試験方法であり、多くのガイドラインのエビデンスの基礎となっている。しかし、その限界も理解しておく必要がある。

1) 結果の信頼性は通常、統計学的有意差と信頼区間によって判断される。しかし、結果の臨床的な有用性やその治療がもたらす実際的な重要性についてはあまり注意が向けられていない。

2) Composite end point はイベントの件数を増やし、必要なサンプル・サイズを減少させるためによく用いられる。しかし、試験の効率は改善するが、試験結果から得られる結果の科学的な妥当性を侵害する欠点がある。

Composite end point としては hard end point と soft end point がある。Hard end point は死亡、Q波梗塞、脳卒中、緊急バイパス術等であり、発症頻度は低い。Soft end point は再血行再建術、周術期の心筋梗塞(biomarkerの上昇)、狭心症の再発、再入院等で、頻度は多いが、その定義はあいまいなことが多い。

また、major adverse cardiac event (MACE)という end point がよく使用されるが、その定義はあいまいで、一致した定義はない。一般的には安全性と有効性の両方を取り入れていることが多い。安全性としては死亡、心筋梗塞、脳卒中が、有効性としては標的血管再血行再建術、再狭窄、心筋虚血の再発、再入院があげられることが多い。実際には、ほとんどの試験で死亡、心筋梗塞は入っているが、他の項目については試験間の差が非常に大きい。心筋梗塞についてみると、最も確かな Q波梗塞と定義している試験は非常に少なく、非 Q波梗塞や biomarker の上昇も入れている試験が多い。

多くの項目を含めると、MACE に有意差があった場合、その差が soft end point によるもので、hard end point には有意差がない場合も少なからずあり、治療効果の判定にバイアスがかかる。

3) Subgroup analysis がしばしば行われるが、その結果は単なる偶然によるものであり、不適切な治療を支持する危険性がある。

### C. 大規模試験の必要性

宮原 [3]は大規模試験の必要性について次のように述べている。臨床試験が大標本を必要とする最大に理由は、差があるのを差がないとってしまう誤りを小さくしたいからである。心血管疾患が多い欧米では、たとえ改善の程度がわずかでも有効な治療法であれば、国民全体として受ける利益は大きいことがその理由である。

過誤(エラー)には第 1 種と第 2 種の過誤がある。第 1 種の過誤 ( $\alpha$  エラー)は実際には差がないにもかかわらず、差があるとしてしまう誤りで、その確率を  $\alpha$  で表わす。通常は 5%

である。第 2 種の過誤 ( $\beta$  エラー) は実際には差があるにもかかわらず、差がないとしてしまう誤りで、その確率を  $\beta$  で表わす。通常は 10~20% で、20% のことが多い。

検出力 (power of a study) は実際に差がある場合に正しく有意差を検定できる確率で、検定の感度のことである。  $1 - \beta$  で表わす。ある研究のパワーが 80% あれば、結果が誤って陰性になる確率は 20% あることになる。Power の高い研究デザインは感度の高い臨床検査に似ている。その結果が陰性であれば、それが陰性と考えてまず間違いはない。

Intention-to-treat analysis は、試験の後で最初に意図した割り付けと違った割り付けが行われたことが判明しても、計画通り割り付けられたとみなして解析する原理である。解析が製薬企業の手で行われることが多いアメリカで、データ解析時の対象症例数の減少や、入りうるさまざまな作為を予防する手段として多用されている。

#### D. Meta-analysis の限界

上嶋ら [4] は meta-analysis の限界について、次のように述べている。

Meta-analysis は過去に発表された研究の中で、ある共通の条件を満たした複数の臨床試験の結果から、統計学的手法に基づいて研究成果の統合を行い、信頼性の高い結論を求めるための分析方法である。

個々の研究ではデータや検出力の不足のために統計学的に有意な結果が出なかったとしても、meta-analysis によってより精度の高い結果を得ることも可能である。一方で、meta-analysis は個別研究にはない問題やバイアスを抱えており、特に医学分野では対象や研究方法が多様で各種のバイアスが入りやすく、また研究の質のばらつきも大きい。したがって、質の低い論文から優れた研究成果までを同等に対象評価としてしまうと評価を誤りかねず、その実施には注意も必要である。

Gøtzsche らは meta-analysis の統計処理でよく使用される standardized mean difference の正確性を検討した [5]。多くの治療効果は placebo と比べて 0.1~0.5 の point estimates または confidence interval であるため、0.1 を cut point とした。27 の meta-analysis を調べた結果、2 つの選択した臨床試験のうち、少なくとも 1 つの試験で著者らの計算と 0.1 以上差があった meta-analysis が 10 (37%) あった。この 10 の meta-analysis に含まれるすべての臨床試験について meta-analysis の著者と同じ方法で解析を行ったところ、7 つ (70%) の meta-analysis の結果が誤りであった。

このように、meta-analysis の結果が必ずしも正しいとは限らず、本書にもある通り、あるトピックについて次々に出る meta-analysis の結果が異なることもめずらしくない。

#### E. 因果関係の成立要件

上島 [6] は因果関係としての成立要件について、次のように述べている。

2つの事象の間に強い相関があっても、必ずしも原因と結果を表わしているわけではない。因果関係の成立要件としては、次の3点が必要である。

- 1) 観察研究から実験的疫学研究までの整合性
- 2) 他の医学分野（生理学・生化学・病理学等）の知見との整合性
- 3) 繰り返し同じ成績が得られる（特に別の研究者から、スポンサーとは独立して）

最終的な因果関係の立証には、多くの場合、そのリスク要因を取り除いたり軽減したりした場合に、**outcome** に期待した変化が生じるか否かによって判断される。観察研究で高血圧が循環器疾患発症のリスクであると推論されるとき、臨床試験によって高血圧を治療することにより循環器疾患予防効果があれば、因果関係として確固たるものとなる。

一般的に、観察研究で認められたことが臨床試験によって否定されることは多々ある。それは、観察研究でリスクと考えていたものが、単なる指標であって本質的なリスク因子ではなかった場合である。指標は予測には役立つが指標となる因子を治療しても、本当の原因、リスク因子でなければ予防や治療効果としては成立しない。現在問題となっている事象は、これが逆転していることである。すなわち、観察研究でリスクとして認められていないのに、臨床試験で治療効果が認められるのである。

信頼に足るエビデンスは、多くの異なる研究者の成果が整合性をもって調和するとき、事実としての価値をもつ。また、真実は奇をてらった結果を喧伝しようとする態度やスポンサーの意向を受けたような研究からは生まれない。地道な苦勞のなかから生まれる。そしてそれは多くの場合、「常識を覆す」ものではない。

## F. 統計学の基本的用語・考え方

### 1. 感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率

感度 (**sensitivity**)は実際に疾患を有する人のうち検査で陽性とする割合をいう。感度が高い検査は結果が陰性に出たときにより意味がある。特異度 (**specificity**)は疾患のない人に対する検査が陰性とする割合をいう。特異度が高い検査は結果が陽性に出たときにより意味がある。検査の感度と特異度の間には一般に **trad-off** の関係がある。感度と特異度は病気の相対的頻度あるいは有病率に直接影響されることはないにもかかわらず、疑陽性あるいは疑陰性の実際の人数は病気の相対的頻度に影響される。

適中率 (**predictive value**)は検査結果が得られた後に病気である(ない)確率をいう。検査後確率と同じ意味である。

陽性適中率 (**positive predictive value, PPV**)は検査結果が陽性だった人が本当に対象疾患にかかっている確率をいう。陰性適中率 (**negative predictive value, NPP**) は検査結果が陰性だった人が実際に健康である確率をいう。PPV は有病率の影響を受ける。ある検査の感度が高くなるほど、NPPが高くなる。特異度が高くなるほど、PPVが高くなる。

## 2. 有病率、罹患率、

有病率 (prevalence)は検査を実施する前の病態の存在する確率をいう。検査前確率と同じ意味である。ある一つの時点である臨床的な事象を持っている群の割合をいう。横断研究で用いられる。

罹患率 (incidence)はある一定の期間の中で初め何もなかった人々が期間中にある事象が起こる割合をいう。コホート研究で用いる。

検査が陽性に出た場合、事後確率は必ず事前確率より上昇する。一般的に事前確率が低いほど、検査が陽性に出た場合の事後確率の上昇(増加分)が大きいことが分かっている。

Odds は retrospective な指標である。下記のような式で表わされる。

$$\text{odds} = \frac{P}{1-P}$$

$$\text{odds ratio} = \frac{P1/1-P1}{P2/1-P2}$$

Risk は prospective な指標である。

$$\text{risk} = P1$$

$$\text{relative risk} = P1/P2$$

	生起	非生起
事象 1	P1	1-P1
事象 2	P2	1-P2

## 3. 統計学的な有意差とは

Superko ら [7]は統計学的な有意差について次のように述べている。

脂質低下療法の大規模試験では心血管イベントを 25%減少させることが確認されている。この 25%の相対的なリスクの低下を得るには、1 例の心血管イベントを予防するために 30 例を治療する必要がある (number needed to treat)。逆に言えば、脂質低下療法を受けても心血管イベントを起こす患者が多数いることを示しており、これは residual risk と呼ばれている。

相対的なリスクの低下 (relative risk reduction)が 25%というのは、治療により患者全体の 25%が心事故を起こさずに済むことを表わしているのではない。たとえば、治療群が 1,000 例、placebo 群が 1,000 例の場合。心事故が前者で 75 例、後者で 100 例起これば、25%の相対的なリスクの低下が得られたことになるのであって、治療群の 250 例 (25%)が心事故を起こさなかったと知っているわけではない。

Physicians' Health Study ではアスピリンの初回心筋梗塞の一次予防効果を検討した。その結果、10 年以上の経過で 44%の相対リスクの低下を認めた。しかし、絶対数では 2.17% 対 1.28%で、10 年以上で 0.89%のリスクの低下であり、年間 0.1%以下のリスクの低下を



意味することになる。

統計学的な有意差というのはある結果が偶然によるものであり、その治療によるものではない可能性を計算するための有用な道具である。たとえば、 $p=0.05$  というのは、20 回に 1 回はその結果は偶然によるものであり、その治療によるものではないことを示している。

統計学的な有意差というのは観察された結果がある治療によるという仮説を検証するための数学的な道具である。しかし、統計学的な有意差は必ずしもその治療が臨床的に意味がある、有用であるということを示すものではない。統計学的な有意差＝臨床的有用性という認識は、LDL-C を十分下げれば、心血管リスクから解放されるという誤った印象を与えてしまう恐れがある。

## G. 臨床試験から得られる原則

Califf ら [8]は臨床試験から得られる原則についての総説で次のように述べている

### 1. 治療効果は中等度である

ほとんどの心血管疾患に対する治療効果は中等度である。多くの臨床試験の相対的リスク減少効果は 25%を超えることはまれである。

このことは患者の予後は我々が行う治療よりも、疾患の自然経過に大きく影響されることを意味しており、最良の結果を得るためには複数の治療の組み合わせが必要であることを示唆している。

### 2. 定性的な相互作用はあまりないが、定量的な相互作用はよくある

臨床試験の対象となった患者の種々のサブグループにおいて、大部分のサブグループで有効であった治療が一部のサブグループにおいてのみ有害であることはまれである。

一方、より重症な患者に対する治療効果はほとんど常に、軽症な患者に対する治療効果よりも大きい。

### 3. 臨床試験で当初意図していない標的に対して、有用あるいは有害な効果を認めることはよくある

多くの治療は病態生理に基づいて開発され、生態系の経路のある面をブロックする、あるいは増強することを目的とすることが多い。しかし、実際にはその治療が目標とする部位よりも広範囲の部位に効果を及ぼすことが非常に多い。そのため、ときには当初標的としなかった部位に対する治療効果が非常に有用である事例もある。

たとえば、ACE 阻害剤は当初降圧剤として開発されたが、降圧効果以外に組織のリモデリング効果が認められるようになり、その適応範囲は非常に広範なものとなった。

### 4. 相互作用は予測不可能である

通常、臨床試験はひとつの治療の効果を検証するものである。しかし、実臨床では多くの患者が複数の治療(薬剤)を受けている。

EPIC trila では PCI 施行例を対象に GP II b/IIIa 阻害剤である abciximab の効果を検証した。その結果、虚血性のイベントは減少したが、出血性のイベントは増加した。そこで、FDA の要請により、PCI 時に使用する heparin の用量を減少して、試験を行った。その結果、出血性のイベントが減少しただけでなく、間接的な比較ではあるが abciximab の効果も増強した。

Aspirin と ACE 阻害剤は心筋梗塞後の患者によく使われる薬剤であるが、動物実験および観察研究からは aspirin が ACE 阻害剤の効果を減少させる、あるいは消失させる可能性が強いと考えられていた。しかし、注意深い systemic overview の結果、ACE 阻害剤は aspirin を投与されている患者においても有効であることが明らかになった。ただし、その効果は aspirin を内服していない患者よりも減少していた。

Mibefradil は開発の過程で cytochrome P-450 によって代謝されることが判明し、この酵素の代謝を受ける他の薬剤との併用により相互作用が起こる可能性が予想されていた。多くの関係者は相互作用による悪影響は少ないと予想していたが、実際の臨床試験では死亡を含む多くの有害事象が発生し、試験は中止された。

これらの結果は相互作用の確認されていない 2 つの有効な薬剤の組み合わせは、効果がないばかりでなく、有害な結果を招くこともあることを示している。

## 5. 長期の治療効果を評価すべきである

多くの治療の短期効果はその治療の長期効果とは異なることが知られている。

多くの外科手術は周術期のリスクを受け入れたうえで、長期効果を期待するものである。たとえば、平均的なバイパス手術では 1 年経過しないと、手術のリスクを超えた利益は得られない。急性心筋梗塞における血栓溶解療法は投与初日は心破裂による死亡のリスクは上昇する(early hazard)が、その後の死亡率は減少する。

肥満に対する薬剤である phenfluramine と expheneramine の組み合わせ(fen phen)は少数例を対象とした短期間の観察では体重減少が認められた。しかし、長期の臨床観察では弁の閉鎖不全症をおこすリスクが指摘された。長期間の無作為試験はおこなわれていないので、この弁膜症によりどの程度の障害が起こるかは不明である。

PROFILE では flosequinan により最初の数カ月は QOL の改善を認めた。しかし、さらに長期の観察では QOL が障害され、死亡率も増加することが認められた。

したがって、長期的に投与する薬剤については長期間の経過観察による効果の確認が重要である。

## 6. Class effect は不確かな場合がある

一度、生物学的な標的が同定されれば、その標的に対する多数のアプローチが行われる。

Class effect は同じ生物学的な標的を持つ薬剤の効果を表わす言葉である。しかし、これらの薬剤は標的を共有しているが、異なる作用機序、付属的な作用、毒性を持っているかもしれない。

Antiplatelet Trialists' Collaboration では抗血小板剤は虚血性イベントを減少させることが示されている。この研究では複数の抗血小板剤をまとめて評価していたため、aspirin のみの効果を検討したところ、peripheral artery disease (PAD) の患者では有用性を認めなかった。この結果、FDA は aspirin の適応に PAD を含めなかった。その後、CAPRIE trial では clopidogrel が aspirin よりもわずかでわあるが、有意に虚血性イベントを減少させることが報告された。興味深いことに、clopidogrel の効果がもっとも大きかったのは PAD の患者群であった。

$\beta$ -blocker の作用は個々の薬剤により異なることが認められているが、通常はまとめて  $\beta$ -blocker として認識されている。心不全の治療薬として3つの  $\beta$ -blocker (metoprolol, bisoprolol, carvedilol) は死亡率を低下させたが、4つめの  $\beta$ -blocker (bucindolol, BEST study) は無効であった。また、carvedilol は metoprolol よりも心機能改善効果が大きいことが報告されている。

ACE 阻害剤は心不全に対して有効であり、多くの臨床試験で死亡率を低下させることが確認されている。しかし、心機能が正常な心血管患者においては ramipril と perindopril のみが予後改善することが報告されている。

このようにある種類の薬剤を投与する場合に、class effect を受け入れて同じ種類の薬剤を選択するのか、有効性が証明された薬剤のみを選択するのか、われわれ臨床医は決定しなければならない。

## 7. ほとんどの治療は有効な効果と有害な効果の組み合わせである

治療効果が大きい治療が開発されてくるにしたがい、すべての治療はある患者では有効であるが、他の患者では有害であることが次第に明らかになってきた。また、しばしば同一患者で、良い効果と悪い効果が共存することも明らかになってきた。

## 8. ほとんどの有効な治療は費用の節約にはならないが、cost-effective である

新たに開発された治療はそれがいかに有効な治療であっても、その疾患を根治させることはめったにないので、通常はかかる費用は増加する。したがって、正しい質問は「この治療により費用が節約できるか？」ではなく、「この治療は余分の費用に見合うだけの価値があるか？」ということである。したがって、cost-effectiveness の研究が重要になってくる。

GUSTO- I trial では急性心筋梗塞に対して、alteplase が標準的な治療薬である streptokinase と比べて、相対的死亡率を 15%、絶対的死亡率を 1% 低下させるとの仮説のもとに試験が行われた。Alteplase は streptokinase に比べて、2,000 ドルも高価であった

ため疑問の声も大きかったが、ほぼ仮説通りの結果となり、患者当たり 0.15 年の余命が得られた。当初、この結果はわずかなものとみられていたが、正式な cost-effectiveness 解析では 30,000 ドルで 1 年の余命が得られることが判明した。これは人工透析によって 1 年の余命を得るのに必要な経費よりはるかに少ないものであった。

## 9. ガイドライン

臨床試験の目的は患者にもっともよい治療を選択し、予後を改善するための evidence を提供することである。多くの臨床試験が行われるにつれて、これらの evidence をもとにしたガイドラインが種々の学会から発表されるようになった。

### H. 心血管疾患領域の臨床試験における誤解、誤信

Swedberg [9]は心血管疾患領域の臨床試験における誤解、誤信についての総説で次のように述べている。

#### 1. 前向き無作為対照試験(RCT)は通常、機序の解明を目的としていない

RCT の結果に基づく機序の解明は通常困難で、誤った結論に達することが多い。

ILLUMINATE trial は高脂血症患者を対象に、cholesterol ester transfer protein (CETP) 阻害剤である torcetrapib によって HDL-cholesterol を増加させることにより、予後が改善するか否かを調べた試験である。実際、torcetrapib 投与群では HDL-C が 72%増加し、LDL-C は 25%低下した。しかし、torcetrapib 投与群で 25%の死亡率(心血管系および非心血管系の両方)の増加を認めたため、試験は早期に終了となった。torcetrapib 投与群では血圧の上昇および肝機能障害をより高頻度に認めた。Torcetrapib が有害であった機序は種々、推定されているが、この試験からその機序を解明することは困難である。

MOXCOM trial は慢性心不全患者を対象に血中ノルアドレナリン濃度を低下させる moxonidine (imidazoline 受容体刺激剤)の効果を検討した試験である。Moxonidine 投与群で血中ノルアドレナリン濃度は有意に低下したが、突然死および心不全の進行による死亡の両方が増加したため、早期に中止となった。Moxonidine 投与群で死亡率が増加した機序を本試験の結果から推定することは困難である。

#### 2. 臨床試験により因果関係を確定することは困難である

C-reactive protein (CRP)は心血管疾患、特に冠動脈疾患との強い関連が指摘されている。一方で、スタチンの投与により CRP が低下することが報告されている。JUPITER trial では LDL-C は正常(130mg/dl 以下)だが、CRP は高値(2g/l 以上)の患者を対象に rosuvastatin の効果を検証した。rosuvastatin 投与群では LDL-C および CRP とともに有意に低下し、一次エンドポイントも 44%有意に低下した。この試験の結果より、スタチンの有効性は CRP の低化によるものであると結論づることができるであろうか？答えは否である。

慢性心不全例においてCRPは上昇しており、予後に関係していることが報告されている。また、心不全においてはコレステロール値が高いほど、予後がよいことも知られている。CORONA trial および GISSI-HF trial では、慢性心不全患者を対象に rosuvastatin の有効性を検討した。いずれの試験においても LDL-C は有意に低下し、HDL-C は有意に増加した。しかし、一次エンドポイントは有意差を認めなかった。

これらの結果は臨床試験の結果を因果関係に基づいて説明することの困難さを示している。

### 3. 代替エンドポイント

真の代替エンドポイントは試験結果を反映するだけでなく、結果の変動とともに変動しなければならない。しかし、代替エンドポイントが結果を反映していない例は多い。

心筋梗塞後の患者(特に心機能低下例)で心室性期外収縮が多いと予後が悪いことは確立された事実であった。一方、I型抗不整脈剤の投与により、心室性期外収縮が減少することも観察されていた。CAST trial では心筋梗塞後の患者で心室性期外収縮の頻度が多く、I型抗不整脈剤の投与により心室性期外収縮が減少した症例を対象にI型抗不整脈剤(encainide, flecainide, moricizine)の効果を検証した。しかし、平均10カ月の経過観察後に encainide および flecainide 投与群で死亡率が placebo に比して、2.5倍増加したため早期に中止された。

慢性心不全患者の予後規定因子の一つが心機能であることは確立されている。強心剤により心機能が改善することから、PROMISE trial では収縮能の低下した心不全患者を対象に milrinone (phosphodiesterase inhibitor)の効果を検証した。しかし、milrinone 投与群で死亡率が28%有意に増加したため、早期に中止となった。

長年にわたって、血圧は予後(特に脳卒中)の代替エンドポイントとして確立していた。収縮期血圧の上昇がリスクの上昇に関係するだけでなく、血圧の低下により予後が改善することも認められていた。PROFESS 試験は脳梗塞患者を対象に telmisartan の効果を検討した試験である。Telmisartan 投与群で収縮期血圧は有意に減少したにもかかわらず、脳梗塞の再発率は placebo 群と有意差を認めなかった。一方、ACCOMPLISH trial では benazepril 投与例を対象し、amlodipine と placebo を比較した。36ヶ月後には両群の収縮期血圧の差は0.9mmHgしかなかったにもかかわらず、エンドポイントは amlodipine 投与群で20%有意に低下した。したがって、血圧低下による予後の改善は代替エンドポイントとして永年認められていたにもかかわらず、最近の試験結果は代替エンドポイントとしての血圧の地位に疑問を投げかけるものとなっている。

笑い話として次のようなものがある。ある人が手の指が黄色い人は肺がんが多いことに気付いたしかし、それは紙巻きたばこを吸うと指が黄色くなるためであって、タバコが肺がんの原因であった。この場合、手の指が黄色いことが代替エンドポイントである。

#### 4. Post-hoc analysis

多くの CRT では 1 次エンドポイントの結果が出た後、subgroup analysis が行われる。しかし、 $p < 0.05$  というのは、2 群に差がある確率が 1/20 以下ということなので、多くの subgroup analysis が行われると、一部の有意差は純粋に偶然によるものになる確率が高くなる。

ELITE study は慢性心不全患者を対象に losartan(ARB)と captoprol(ACE 阻害剤)の安全性を血清クレアチニン値で評価した試験である。一次エンドポイントは両群で有意差を認めなかったが、死亡および心不全による入院は losartan 群で 32%有意に減少した。特に、総死亡は 46%有意に減少した。また、突然死も 36%有意に減少した。しかし、これらは一次エンドポイントではなかったため、これらを一次エンドポイントとした ELITE II study が行われた。その結果、losartan 群と captoprol 群で死亡率に有意差を認めなかった。

PRAISE study は重症の慢性心不全患者(駆出率 $<30\%$ )を対象に amlodipine の効果を検証した試験である。一次エンドポイントの死亡および主要心血管事故による入院は placebo と比べて有意差を認めなかったが、死亡率は amlodipine 群で 16%低下した。特に、非虚血性の心不全患者においては 46%の有意の死亡率の減少を認めた。そこで、非虚血性の重症心不全患者を対象にした PRAISE II study が行われた。しかし、amlodipine 群での死亡率は placebo 群と有意差を認めなかった。

したがって、post-hoc analysis は仮説を生み出すためのデータであり、結論は別の CRT によって確認する必要があると考えられる。

#### 5. 臨床試験の結果の適用・一般化

臨床試験は除外基準等により、限定された患者を対象にしている。したがって、臨床試験の結果が一般臨床にどのくらい適応できるかは重要な問題である。無作為化は internal validity に対しては有効であるが、external validity には影響しない。Registry は external validity について有用な情報を与えることができる。

また、多くの臨床試験は観察期間が限られており、その治療の長期的効果についてはわからないことがほとんどである。CONSENSUS trial の観察期間は 6 カ月に過ぎないが、10 年後までの経過観察の結果も報告された。それによると enalapril は平均生存期間を placebo に比べて、50%増加させた。SOLVD trial も当初の観察期間終了後、さらに 9 年間の経過観察が行われ、enalapril 投与により平均生存期間が 9 カ月延長した。

多くの PCI の試験は観察期間が 6~12 か月であるが、対象患者の平均余命は 13 年である。したがって、このような短い観察期間で治療の長期効果を保証することはできないと考えられる。

#### 6. まとめ

心血管疾患を対象とする多くの臨床試験が行われてきたが、新しい治療が placebo あるい

は以前の治療と比べてより有用であったと証明できたものは必ずしも多くない。逆に新しい治療が placebo あるいは以前の治療と比べ、有害であった試験も少なからず存在する。しかし、有害な結果であった臨床試験は有効な結果であった試験に比べて、発表される機会が明らかに少なく、発表された場合も試験終了後かなり時間が経過した後に発表されることが多い(publication bias)。

したがって、適切な臨床試験のプロトコールを立案することが、非常に重要であるといえる。

## I. 臨床試験についての私見

### 1. 典型的な薬剤の有効性の研究の進行過程

よくある薬剤の有効性の研究の進行過程は次のようなものである。ある疾患についての複数の疫学的研究より、ある物質・薬剤が有効と仮説・推定される。この仮説をもとに少数例を対象とした pilot study が行われる。いくつかの small study が出たところで、meta-analysis が行われる。Meta-analysis でもその薬剤が有効であった。そこで、大規模な prospective randomized trial が組まれる。その結果はその薬剤は placebo と有意差がなく、無効であることが判明した。

非常に多くの治療でこのような流れがみられる。その理由は何か？

Contrast-induced acute kidney injury に対する N-acetylcystein (NAC)の予防効果や急性心筋梗塞に対するマグネシウムの効果はその典型例である(詳細は第 2 章 A-9 および B-4 を参照)。NAC については Vaitkus らの論文があり、NAC の研究においては常に publication bias が存在し、それが meta-analysis によって増強されたと述べている。

つまり、人は常に先入観にとらわれており、客観的なものの見方をすることは非常に困難であることを示唆しているものと考えられる。まさに、本書の扉に掲げたユリウス・カエサル・シーザーの次の言葉通りである。

人間ならば誰にでも、すべてが見えるわけではない。

多くの人は、自分が見たいと欲する現実しか見ていない

### 2. 臨床試験には対照群が必ず必要である

先に述べた造影剤による contrast-induced acute kidney injury による血清クレアチニンの増加は、造影剤を使用していない症例においても、同等の頻度で発症していることが報告されている(第 2 章 A-9 参照)。

バイパス術後には認知能力が低下することが以前から認識されており、pump brain という名称があった。しかし、短期間の認知能力の低下については、off-pump バイパスと on-pump バイパスでの頻度に有意差がないこと、また、全身麻酔下の非心臓手術においても軽度の認知能力の低下が認められることより、人工心肺の関与は否定的となった。長期

の認知能力の低下については、最初の研究には対照群がなかったため、手術を受けない症例を対照とした試験が行われた。その結果、バイパス手術を受けた患者と冠動脈疾患はあるが、手術を受けていない患者の認知能力の低下に有意差を認めなかった(第2章 A-10 参照)。

このように対照群を設定していないために、誤った結論に達していることは珍しくない。

### 3. 臨床試験では一般に重症例を対象に治療効果を検討する

一般には重症例ほど治療効果が出やすい、つまり、試験結果で有意差が出る可能性が高い。重症例での有効性が証明されると、次第に軽症例を対象として、治療効果があるか否かをみていく。最後には、一見健常人と思われる人まで対象にしていく。JUPITERはその1例である。

### 4. 臨床試験を評価するに際しての注意点

臨床試験を評価するに際しては、いくつかの注意が必要である。まず対象患者の臨床背景をみる。次に、治療効果を見る場合、対照群のイベント発症率をよくみる必要がある。イベント発症率が高ければ対象例はより重症例であり、通常は薬剤の効果・治療効果も大きいはずである。また、**intention-to-treat analysis**では実際に行われた治療の割合をみる必要がある。その際、経過観察期間も重要である。短期間で有意差があっても、長期間の経過でその効果が失われる場合もあるし、逆に早期には有意差がないものの、長期間の経過で治療効果がでてくる場合もある。

試験間の比較をする場合にも、まず対象症例の比較が必要である。通常は対象患者が同様ではなく(年齢、性差等)、基礎疾患(冠動脈疾患や心筋梗塞の頻度等)も異なることが多い。

多くの後ろ向き研究、前向き非無作為研究、前向き無作為研究のサブ解析はしばしば、大規模前向き無作為試験の結果とは一致しない。これらの研究結果は仮説を生み出すためのデータとはなるが、ある治療が有効であることを証明するものではない。

### 5. 多くの臨床試験の相対的リスク減少効果は大きくない

多くの臨床試験の相対的リスク減少効果は一般的な印象よりも少なく、10~20%程度である。絶対的リスク減少効果は2~3%程度のことも多い。心房細動のwarfarinによる脳塞栓予防効果(相対的リスク減少効果は67%)は例外である。個々の医師が治療する患者数は限界があるので、この薬剤の効果を実感することは困難である。

我々は何となく、ある薬剤を使用しようすると死亡や心血管事故が起こらないような印象を持っているが、実際の予後改善効果はかなり少なく、リスクは**residual risk**として残る。したがって、数種類の薬剤の併用により予後の改善を図る必要がある。

### 6. EBMの時代の問題点



EBMの時代では早い者勝ち、早く発表したものが勝ちで、早くデータを発表したものが評価される。たとえ、後に正しくない結果であったとしても、先に臨床試験を行ったものが勝ちという側面がある。

また、EBMは一種のプラグマティズム、つまり、物事の真理を実際の経験の結果により判断し、効果のあるものは真理であるとする考え方である。データ(evidence)が先にでて、その結果を説明できる理論が正しいとする時代である。以前の実験データ等をもとにして理論を構築し、臨床試験で確かめるという方法とは対象的である。

#### 文献

1. Ioannidis JPA, Haidich AB, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA* 2001; 286: 821-30.
2. Kaul S, Diamond GA. Trial and error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. *J AM Coll Cardiol* 2010; 55: 415-27.
3. 宮原英夫 大規模臨床試験の必要性和その解析法 呼と循 1993; 41: 1025-32.
4. 上嶋健治ほか 循環器専門医 2011;19:25-33.
5. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Marić K, Tendal B. Data extraction errors in meta-analyses that uses standardized mean differences. *JAMA* 2007; 298: 430-7.
6. 上島弘嗣 循環器専門医 2011;19:19-24.
7. Superko HR *Circulation* 2008; 117: 560-8.
8. Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part I *Circulation* 2002;106:1015-21.
9. Swedberg K. Fallacies in clinical cardiovascular trials. *Heart* 2009; 95: 1464-8.

## 第2章 臨床研究

### A. 安定型冠動脈疾患

#### 1. 心筋虚血の重要性

##### 心筋灌流イメージングによる評価

SPECT は非常に evidence の豊富な検査法であり、PET とともに心筋灌流を評価した多くの研究によって、心筋虚血の重要性が示されている。

Hachamovitch ら (2003)は負荷心筋 SPECT を受けた 10,627 例を 1.9 年間経過観察した [1]。心臓死は 1.4%に認めた。SPECT が正常例では内科的治療の方が血行再建術よりも心臓死は低かった。軽度虚血(10%未満)例では心臓死は内科的治療と血行再建術で有意差を認めなかった。中等度以上(10%以上)の虚血では血行再建術の方が内科的治療よりも心臓死は少なかった。

Safely ら (2011)は PCI 前後で SPECT または PET を施行した慢性完全閉塞例の 301 例を対象に検討を行った [2]。虚血の程度は PCI 前の  $13.1 \pm 11.9\%$ から PCI 後は  $6.9 \pm 6.5\%$  ( $p < 0.001$ )に、有意に減少した。全体では 53.5%の例で虚血の改善を認めた。ROC curve では 12.5%の心筋虚血が PCI 後の虚血の改善を最も良好に予測できる値であった。心筋虚血が 6.25%以下の症例では PCI 後に心筋虚血の程度が悪化していた。さらに、心筋虚血が改善した群は改善しなかった群に比べ、MACE が有意に少なく (18.6%対 28.6%,  $p = 0.042$ )、6 年後の生存率 (87%対 78%,  $p = 0.018$ )も有意に高値であった。

他の多くの研究も同様の結果を報告しており、10~12%以上の心筋虚血を有する症例が血行再建術の適応になると考えられる。

#### 血流予備量比 (Fractional Flow Reserve, FFR)の有用性

従来、冠動脈の狭窄度は冠動脈造影で評価されており、狭窄度 50%以上が有意狭窄とされてきた。これは、Gould の提唱した coronary flow reserve (CFR)の概念によるものである [3]。つまり、安静時に冠動脈の血流が減少するのは狭窄度が 90%以上になった場合だが、充血状態(冠血流が最大になったとき)では狭窄度が 50%以上で冠血流が減少するという動物実験が基礎になっている。

しかし、冠動脈造影による狭窄度の評価はしばしば不正確であることが指摘されている。この理由は主に冠動脈造影は lumenography であり、血管壁の情報は得られないことによる。つまり、動脈硬化に伴う coronary remodeling の存在や動脈硬化が慢性に起こることが冠動脈造影の限界の主な要因であるとされている。

これに対して、冠動脈狭窄度の機能的な評価法として FFR という概念が 1995 年に登場し、現在では広く受け入れられている。

#### FFR の概念

FFR は狭窄存在下の充血血流量と同血管が完全に正常であると仮定した場合の充血血流

量との比である [4]。つまり、狭窄の存在にもかかわらず維持されている最大血流の分画を示す。次の式で計算される。

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

Pa：最大充血時の平均動脈圧、Pd：最大充血時の平均末梢冠動脈圧、

一般に FFR<0.75 では心筋虚血が誘発され、FFR>0.80 では虚血が誘発されない。

FFR0.75~0.80 はグレイゾーンと考えられている。

### 中等度狭窄

冠動脈造影では軽度の狭窄や高度の狭窄に対しては visual な評価は定量的な評価と比べてもかなり正確であるが、中等度狭窄に対しては非常に不正確であることが報告されている。

Bech ら (1998)は FFR が 0.75 以上であった 100 例を 18±13 ヶ月経過観察した [5]。心事故は 8 例で認め、標的血管で起こった例は 4 例であった。

DEFER (2001)では PTCA 予定の 325 例を対象とし、FFR が 0.75 以上の 181 例は無作為に PTCA 延期群と PTCA 施行群に分けた [6]。FFR が 0.75 以下の 144 例は PTCA を行った。2 年後の心事故は PTCA 延期群が 11.1%で、PTCA 施行群の 16.7%と有意差を認めなかった。FFR<0.75 の PTCA 施行群の心事故は 22.6%で有意に多かった。Pijls ら (2007)は DEFER study の 5 年後の結果を報告している [7]。心事故回避生存率は FFR 正常で PCI 非施行例は 80%、FFR 正常で PCI 施行例は 73%で、有意差を認めなかった。心臓死・心筋梗塞の頻度は各々 3.3%、7.9%であり、有意差を認めなかった。

中等度狭窄病変を対象とした 8 つの試験 (n=24~150 例)では 11~29 (平均 16.3)か月の追跡期間で、心事故は 8~21% (平均 11%)であり、平均の年間心事故率は 5.7%であった [8]。また、年間の hard event 率は 1%であった。

また、Nam ら (2010)は中等度狭窄病変を有する 167 例を対象に FFR-guided PCI 群と IVUS-guided PCI 群を比較した [9]。cutoff 値は FFR は 0.80、IVUS は断面積 4.0 mm<sup>2</sup> とした。狭窄度、病変長は両群で有意差を認めなかったが、PCI 施行率は 33.7%対 91.5% (p<0.001)で、FFR-guided PCI 群で有意に少なかった。しかし、MACE は 3.6%対 3.2%で、両群で有意差を認めなかった。Hodgson らは editorial comment で、”If you want to stent ... do IVUS!”と題している。

### 左主幹部病変

左主幹部狭窄は通常 50%以上の狭窄があると CABG の適応とされている。しかし、実際には 50%前後の狭窄の場合、CABG の適応の判断に迷う症例が少なくない。

左主幹部狭窄の中等度狭窄の場合、次のような問題点がある。

- 1) QCA による%狭窄度の評価は不正確なことが多い。
- 2) もし有意狭窄でなければ、バイパス・グラフトが閉塞してしまうおそれがあり、不必要なバイパス手術を行うことになる。

3) 左主幹部狭窄が有意でなく、冠動脈の他の部位に有意狭窄が存在する場合、その部位への PCI が最も適切な治療である。

4) 心筋シンチなどの非観血的な検査では左主幹部狭窄による心筋虚血と他の部位の狭窄による虚血の区別がしばしば困難である。

Bech ら (2001)は中等度の左主幹部狭窄 54 例を対象に、 $FFR \geq 0.75$  の 24 例(44%)は内科治療を、 $FFR < 0.75$  の 30 例(56%)はバイパス手術を行った [10]。3 年後の生存率は内科群 100%、外科群 97%で有意差を認めなかった。無事故生存率も内科群 76%、外科群 83%で有意差を認めなかった。

Courtis ら (2009)は 142 例の中等度の左主幹部狭窄例を対象に、 $FFR < 0.75$  の症例には血行再建術を、 $FFR > 0.80$  の症例には内科治療を、 $FFR$  が  $0.75 \sim 0.80$  の症例には総合的に治療方針を決定した [11]。その結果、60 例は血行再建術を、82 例は内科治療を受けた。14 ± 11 ヶ月の経過観察を行い、心事故は血行再建術群 7%、内科治療群 13%で、有意差を認めなかった。心臓死・心筋梗塞は血行再建術群 7%、内科治療群 6%で、有意差を認めなかった。

Hamilos ら (2009)は 213 例の中等度の左主幹部狭窄例を対象に、 $FFR \geq 0.80$  の 138 例には内科治療あるいは他の狭窄の PCI(非手術群)を、 $FFR < 0.80$  の 75 例にはバイパス手術を施行した(手術群) [12]。狭窄度が 50%未満の症例の内、23%の症例で  $FFR$  は異常であった。5 年生存率は非手術群 89.8%、手術群 85.4%で有意差を認めなかった。5 年後の心事故回避生存率は非手術群 74.2%、手術群 82.8%で有意差を認めなかった。

したがって、 $FFR$  が  $0.75-0.80$  以上であれば、血行再建術を安全に defer することが示された。

### び慢性病変

多くの研究により冠動脈造影による評価ではび慢性病変を過小評価してしまうことが報告されている。び慢性病変は治療困難であり、PCI の適応についても判断が困難なことが多い。実際には心筋虚血の客観的な証明なしに PCI が行なわれていることも少なくない。また、び慢性病変に対する PCI の合併症や再狭窄の頻度は他の病変に比べて高いことが報告されている。Full-metal jacket になるリスクも高い。

冠内圧測定により 2 つの圧曲線パターンが認識でき、適切な治療法が選択できる。Pressure drop のパターンより 2 つのパターンに分けられる。1) Abrupt pressure drop pattern : 大部分(75%以上)の圧差が 1 ないし 2 点で生じているパターン、2) Gradual pressure drop pattern : 圧の低下が冠動脈全体にわたり徐々に生じているパターン。

前者のパターンであれば PCI や CABG の血行再建術の適応があると考えられる。後者のパターンであれば血行再建術の適応は乏しく、強力な内科治療 (スタチンを含む) とライフスタイルの改善が適応と考えられる。

岩崎ら (2011)は 83 例の左前下行枝のび慢性病変例を対象に冠内圧測定を施行したところ、abrupt pressure drop pattern を 47 例 (57%)に、gradual pressure drop pattern を

36例(43%)に認めた [13]。前者は25例がPCIを、13例がバイパス手術を受けた。後者は5例はバイパス手術を受け、残りの31例は強力な内科治療とライフスタイルの改善を行った。観察期間は $14.3 \pm 4.6$ ヶ月であった。前者では94%で狭心症症状のgradeが改善した。後者では47%で、gradeの改善を認めた。

このように、び慢性病変に対しても冠内圧測定は非常に有用である。冠内圧測定によりPCIによる比較的限局した範囲の治療が可能な abrupt pressure drop pattern を同定することができる。

### 多枝病変

Botman ら (2004)は150例の多枝病変例を対象に、381枝でFFRを測定した [14]。3枝とも $FFR < 0.75$ 、あるいは左前下行枝を含む2枝で $FFR < 0.75$ であればCABGを施行した(CABG群)。1枝あるいは2枝(左前下行枝を含まない)の $FFR < 0.75$ であればPCIを施行した(PCI群)。その結果、87例がCABGを、63例がPCIを受けた。2年後の心事故回避生存率はCABG群74%、PCI群72%で、有意差を認めなかった。狭心症消失率もCABG群84%、PCI群82%で、有意差を認めなかった。

Berger ら (2005)は102例の多枝病変例を対象に検討した [15]。全例、少なくとも1枝はPCIを施行し、少なくとも1枝は $FFR \geq 0.75$ のためPCIを施行しなかった。その結果、113枝にPCIを施行し、施行前のFFRは $0.57 \pm 0.13$ であった。127枝はPCIを施行しなかった( $FFR$ は $0.86 \pm 0.06$ )。心事故を12ヵ月後に9%、36ヵ月後に13%認めた。心事故は22枝に起因しており、PCI施行枝が14枝(63.6%)、PCI非施行枝が8枝(36.4%)であった。

FAME (2009)では1,005例の多枝病変例を対象に、CAG群(目測で50%以上の狭窄を認める病変にDESを植込む)とFFR群( $FFR < 0.80$ の病変にのみDESを植込む)を比較した [16]。使用ステント数は $2.7 \pm 1.2$ 個対 $1.9 \pm 1.3$ 個 ( $p < 0.001$ )で、FFR群で有意に少なかった。造影剤量、入院日数、費用もFFR群で有意に少なかった。1年後の心事故(死亡・心筋梗塞・再血行再建)は18.3%対13.2% ( $p = 0.02$ )で、FFR群で有意に少なかった。死亡・心筋梗塞は11.1%対7.3% ( $p = 0.04$ )で、FFR群で有意に少なかった。1年後の狭心症消失率は78%対81%で、両群で有意差を認めなかった。また、2年後の心事故は22.4%対17.9% ( $p = 0.08$ )で、両群で有意差を認めなかった [17]。死亡・心筋梗塞はCAG群12.9%・FFR群8.4% ( $p = 0.02$ )で、FFR群で有意に少なかった。再血行再建術は12.7%対10.6%で、両群で有意差を認めなかった。

Tonino (2010)らはFAMEのFFR群の1,329病変を狭窄度が50-70%、71-90%、91-99%の3群に分けたところ、 $FFR < 0.80$ の症例は各々35%、80%、96%であり、FFR群の509例のうち、 $FFR < 0.80$ の多枝病変例は46%に過ぎなかったと報告している [18]。また、PCIを施行しなかった513例を経過観察したところ、病変が進行してPCIを施行した例は3.2%、後に心筋梗塞を発症した例は0.2%であった [15]。

このようにFAMEの種々の解析結果はischemia-guided PCIはstenosis-guided PCIに勝るという概念を強く支持していると考えられる。

Kim (2011)らは多枝病変例の 1,914 例を対象に完全血行再建例 (n=917)と不完全血行再建例 (n=997)を比較した [19]。DES 植込み例が 1,400 例、バイパス手術例が 514 例であった。観察期間は 5 年であった。死亡は 8.9%対 8.9% (p=0.80)で、両群で有意差を認めなかった。死亡・心筋梗塞・脳卒中は 12.1%対 11.9% (p=0.81)で、両群で有意差を認めなかった。死亡・心筋梗塞・脳卒中・再血行再建術は 30.3%対 22.1% (p=0.32)で、両群で有意差を認めなかった。

これは、解剖学的な血行再建術の限界を示すものであり、機能的な血行再建術の有用性を示す FAME を支持する報告である。

## Overview

FFR による研究と SPECT・PET による研究をまとめると、冠動脈疾患の予後を決めるのは冠動脈狭窄度ではなく、心筋虚血の有無であると結論できる。

したがって、広範な冠動脈疾患で中等度～高度の心筋虚血を有する患者に対しては、血行再建術は症状・QOL・運動能を改善し、死亡を予防すると考えられる。重要なのは血行再建術か適切な内科的治療かではなく、どのような患者にどのような時期に血行再建術を行うのが適切なのかということである。

## 文献

1. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-7.
2. Safley DM, Koshy S, Grantham A, et al. Changes in myocardial ischemic burden following percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *Cathet Cardiovasc Interv* 2011; 78: 337-43.
3. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974; 34: 48-55.
4. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-8.
5. Bech GJW, de Bruyne B, Bonnier HJRM, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841-7.
6. Bech GJW, de Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis. A randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928-34.



7. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis. 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-11.
8. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory. A scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006; 114: 1321-41.
9. Nam CW, Yoon HJ, Cho YK, et al. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 821-7.
10. Bech GJW, Droste H, Pijls NHJ, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001; 86: 547-52.
11. Courtis J, Rodés-Cabau J, Larose E, et al. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2009; 103: 943-9.
12. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009; 120: 1505-12.
13. Iwasaki K, Matsumoto T. Coronary pressure measurement identifies patients with diffuse coronary artery disease who benefit from coronary revascularization. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 81-6.
14. Botman KJ, Pijls NHJ, Bech JW, et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 184-91.
15. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 438-42.
16. The FAME study investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-24.
17. The FAME study investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease. 5-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 177-84.
18. Tonino PAL, Fearon WF, de Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2816-21.

19. Kim YH, Park DW, Lee JY, et al. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2011; 123: 2373-81.

## DEFER

Deferral versus Performance of PTCA in patients without Documented Ischemia

## FAME

Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation

## 2. 冠動脈疾患に対する抗血小板剤の効果

### 抗血小板剤の単剤投与

Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) [1]ではハイ・リスク患者を対象に 287 の試験の collaborative meta-analysis を行った。135,000 例は抗血小板剤と対照群を比較したもの、77,000 例は抗血小板剤間の比較であった。その結果、重症血管事故である血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中は約 1/4 減少した。血管死は 1/6、非致死性心筋梗塞は 1/3、非致死性脳卒中は 1/4 減少した。重症血管事故の絶対的減少数は、陳旧制心筋梗塞では 1,000 例に 2 年間投与して 36 例、急性心筋梗塞では 1,000 例に 1 カ月投与して 38 例、脳卒中・一過性脳虚血発作では 1,000 例に 2 年間投与して 36 例、急性期の脳卒中では 1,000 例に 3 週間投与して 9 例、安定型狭心症・末梢血管疾患・心房細動では 1,000 例に 2 年間投与して 22 例であった。すべての群で、抗血小板剤によって得られる効果は主要な出血事故のリスクを上回っていた。

Antithrombotic Trialists' Collaboration (2009) [2]では aspirin の一次および 2 次予防効果の meta-analysis を行った。一次予防試験は 6 試験、低リスクの患者 95,000 例を対象に、二次予防試験は 16 試験、ハイ・リスクの 43,000 例を対象に、Aspirin 群と対照群を比較した。一次予防試験では重症血管事故である血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中は 0.51%対 0.57% ( $p=0.0001$ )で、aspirin 群で 12%有意に減少した。これは主に非致死性心筋梗塞の低下によるもの (0.18%対 0.23%,  $p<0.0001$ )であり、非致死性脳卒中 (0.20%対 0.21%,  $p=0.4$ )および血管死 (0.19%対 0.19%,  $p=0.7$ )は有意差を認めなかった。主要消化管出血および頭蓋外出血は 0.10%対 0.07% ( $p<0.0001$ )で、aspirin 群で有意に多かった。二次予防試験では重症血管事故は 6.7%対 8.2% ( $p<0.0001$ )で、aspirin 群でさらに有意に減少した。冠動脈事故 (4.3%対 5.3%,  $p<0.0001$ )および脳卒中 (2.08%対 2.54%,  $p=0.002$ )は aspirin 群で有意に減少し、脳出血は有意に増加しなかった。

## Overview

Aspirin の一次予防効果はわずかで、出血性合併症の増加と相殺される。二次予防効果は明らかで、使用すべき薬剤といえる。



### 抗血小板剤の併用

CURE (2001) [3]では非 ST 上昇型急性冠症候群患者 12,562 例を対象に、clopidogrel 群と placebo 群を比較した。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中は 9.3% 対 11.4% (RR 0.80, 95%CI 0.72-0.90,  $p<0.001$ )で、clopidogrel 群で有意に減少した。二次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中・不耐性の心筋虚血は 16.5% 対 18.8% (RR 0.86,  $p<0.001$ )で、clopidogrel 群で有意に減少した。大出血は 3.7% 対 2.7% (RR 1.38,  $p=0.001$ )で、clopidogrel 群で有意に多かったが、命にかかわる出血は両群で有意差を認めなかった (2.1% 対 1.8%,  $p=0.13$ )。

PCI-CLARITY (2005) [4]では ST 上昇型心筋梗塞で血栓溶解療法を受けた 1,863 例を対象に、clopidogrel 群と placebo 群を比較した。Clopidogrel 群では血栓溶解療法～冠動脈造影までの 2～8 日間 clopidogrel を投与した。ステント植込み予定例では clopidogrel を loading dose も含めて投与した。一次エンドポイントである 30 日後の心血管死・心筋梗塞・脳卒中は 3.6% 対 6.2% (OR 0.54, 95%CI 0.35-0.85,  $p=0.008$ )で、clopidogrel 群で有意に減少した。PCI 前の心筋梗塞・脳卒中も 4.0% 対 6.2% (OR 0.62, 95%CI 0.40-0.95,  $p=0.03$ )で、clopidogrel 群で有意に減少した。出血は 2.0% 対 1.9% ( $p>0.99$ )で、両群で有意差を認めなかった。

CREDO (2002) [5]では待機的 PCI 患者 2,116 例を対象に clopidogrel 群と placebo 群を比較した。Clopidogrel 群は PCI の 3～24 時間前に clopidogrel 300mg を投与し、PCI 後は 75mg/d を 12 カ月継続した。Placebo 群は PCI 後 28 日間のみ clopidogrel を投与した。1 年後の複合エンドポイントである死亡・心筋梗塞・脳卒中は clopidogrel 群で 26.9% ( $p=0.02$ )有意に減少した。28 日後の死亡・心筋梗塞・緊急 TVR は両群で有意差を認めなかった ( $p=0.23$ )。しかし、PCI の 6 時間以上前に clopidogrel を内服していた群では clopidogrel 群で 38.6% ( $p=0.051$ )低下していた。1 年後の出血は 8.8% 対 6.7% ( $p=0.07$ )で、両群で有意差を認めなかった。

Bowry ら (2008) [6]は clopidogrel・aspirin 併用群と aspirin 単独群を比較した 8 試験、91,744 例を対象に、meta-analysis を行った。その結果、急性冠症候群では複合エンドポイントである死亡・再梗塞・脳卒中が clopidogrel・aspirin 併用群で 15% 有意に減少した。PCI 施行例では複合エンドポイントは 34% 有意に減少した。しかし、総死亡は両群で有意差を認めなかった。また、1 カ月以上使用した試験では大出血が clopidogrel・aspirin 併用群で有意に増加した。

CHARISMA (2006) [7]では心血管疾患患者が複数のリスク・ファクターを有する患者の 15,603 例を対象に、clopidogrel (75mg/d)+aspirin (75-162mg/d)群と placebo+aspirin 群を比較した。中間観察期間は 28 カ月であった。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中は 6.8% 対 7.3% (RR 0.93, 95%CI 0.83-1.05,  $p=0.22$ )で、両群で有意差を認めなかった。虚血事故による入院を含む二次エンドポイントは 16.7% 対 17.9% (RR 0.92, 95%CI

0.86-0.995, p=0.04)で、clopidogrel +aspirin 群で有意に少なかった。重症の出血は 1.7%対 1.3% (RR 1.25, 95%CI 0.97-1.61, p=0.09)で、両群で有意差を認めなかった。心血管疾患患者では一次エンドポイントは 6.9%対 7.9% (RR 0.88, 95%CI 0.77-0.998, p=0.046)で、clopidogrel +aspirin 群で有意に少なかった。複数のリスク・ファクターを有する患者の一次エンドポイントは 6.6%対 5.5% (RR 1.2, 95%CI 0.91-1.59, p=0.20)で両群で有意差を認めず、心血管死は 3.9%対 2.2% (p=0.01)で clopidogrel +aspirin 群で有意に多かった。

したがって、clopidogrel と aspirin の併用は心血管疾患患者では有用な傾向があり、複数のリスク・ファクターを有する患者では有害の傾向を認めた。心血管死・心筋梗塞・脳卒中の減少効果は clopidogrel と aspirin の併用は aspirin 単独と比べて、有用とは言えなかった。

### Overview

抗血小板剤の併用は急性冠症候群や PCI では有効であるが、ハイ・リスク例では有効ではない。CHARISMA や MATCH では出血性合併症が増加している。また、脳卒中や一過性脳虚血発作でも有効ではない

### 文献

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-86.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
3. The CURE Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
4. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. *JAMA* 2005; 294: 1224-32.
5. The CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
6. Bowry ADK, Brookhart A, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol* 2008; 101: 960-6.
7. The CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.

CURE:

Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events

PCI-CLARITY

Percutaneous Coronary Intervention – Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy

CREDO

Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

CHARISMA

The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance

### 3. 冠動脈疾患に対するレニン・アンジオテンシン系阻害剤

冠動脈疾患に対する ACE 阻害剤の有用性については多くの研究がある。

HOPE (2000) [1]では 55 歳以上の血管疾患または糖尿病と 1 つ以上のリスク・ファクターを有する患者で、心機能低下や心不全のない 9,297 例を対象に、ramipril 群と placebo 群を比較した。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中は 14.0%対 17.8% (RR 0.78, 95%CI 0.70-0.86,  $p < 0.001$ )で、ramipril 群で有意に少なかった。また、心血管死 (RR 0.74,  $p < 0.001$ )、心筋梗塞 (RR 0.80,  $p < 0.001$ )、脳卒中 (RR 0.68,  $p < 0.001$ )、総死亡 (RR 0.84,  $p = 0.005$ )、血行再建術 (RR 0.85,  $p = 0.002$ )、心停止 (RR 0.63,  $p = 0.03$ )、心不全 (RR 0.77,  $p < 0.001$ )、糖尿病の合併症 (RR 0.84,  $p = 0.03$ )のいずれも、ramipril 群で有意に少なかった。

EUROPA (2003) [2]では冠動脈疾患患者 (心筋梗塞の既往 64%、冠動脈造影で確認 61%、血行再建術 55%、負荷試験陽性 5%)の 13,655 例を対象に、perindopril 群と placebo 群を比較した。平均年齢は 60 歳で、92%が抗血小板剤を、62%が  $\beta$ -ブロッカーを、58%が脂質低下剤を内服していた。平均観察期間は 4.2 年であった。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・心停止は 8%対 10% (RR 0.80, 95%CI 0.71-0.91,  $p = 0.0003$ )で、perindopril 群で有意に少なかった。

PEACE (2004) [3]では心機能の正常な冠動脈疾患患者 8,290 例を対象に、trandolapril 群と placebo 群を比較した。平均年齢は  $64 \pm 8$  歳で、平均血圧  $133 \pm 17/78 \pm 10$ mmHg は、平均左室駆出率は  $58 \pm 9\%$ であった。70%が脂質低下剤を内服しており、72%が血行再建術を受けていた。中間観察期間は 4.8 年であった。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・血行再建術は 21.9%対 22.5% (HR 0.96, 95%CI 0.88-1.06,  $p = 0.43$ )で、両群で有意差を認めなかった。

Al-Mallah ら (2006) [4]は 6 つの試験 ( $n = 33,500$ )を対象に、ACE 阻害剤群と placebo 群の meta-analysis を行った。その結果、心血管死 (RR 0.83, 95%CI 0.72-0.96,  $p = 0.01$ )、心筋梗塞 (RR 0.84, 95%CI 0.75-0.94,  $p = 0.003$ )、総死亡 (RR 0.87, 95%CI 0.81-0.94,

p=0.0003)、血行再建術 (RR 0.93, 95%CI 0.87-1.00, p=0.04)のいずれも ACE 阻害剤群で有意に少なかった。100 例を 4.4 年間治療することにより、1 例の有害事象を予防できる結果であった。

これらの試験は正常血圧に対する試験であるが、その効果は血圧の低下程度に見合う効果であり、降圧を超えた効果はないとする意見もある。しかし、MICRO-HOPE では降圧とは独立した ACE 阻害剤の効果を受けている。

## Overview

ACE 阻害剤は心機能低下のない冠動脈疾患の予後も改善すると考えられる。

これに対して、ARB についての研究は少ない。

ONTARGET (2008) [5]では血管疾患またはハイ・リスクの糖尿病患者の 20,620 例を対象に、ramipril 群、telmisartan 群、ramipril+telmisartan 群の 3 群を比較した。平均血圧は ramipril 群に比べ、telmisartan 群で 0.9/0.6mmHg、ramipril+telmisartan 群で 2.4/1.4mmHg 低かった。中央観察期間は 56 カ月であった。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中・心不全による入院は 16.5%対 16.7%対 16.3% (RR 1.01, 95%CI 0.94-1.09, RR 0.99, 95%CI 0.92-1.07)で、telmisartan 群の非劣勢が証明された。Ramipril+telmisartan 群では ramipril 群に比べて、低血圧症状 (4.8%対 1.7%, p<0.001)、失神 (0.3%対 0.2%, p=0.03)、腎障害 (13.5%対 10.2%, p<0.001)の有害事象が有意に多かった。

TRANSCEND (2008) [6]では血管疾患またはハイ・リスクの糖尿病患者で、ACE 阻害剤に不耐性の 5,926 例を対象に、telmisartan 群と placebo 群を比較した。平均血圧は placebo 群に比べ、telmisartan 群で 4.0/2.2mmHg 低かった。中央観察期間は 56 カ月であった。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中・心不全による入院は 15.7%対 17.0%(HR 0.92, 95%CI 0.81-1.05, p=0.216)で、両群で有意差を認めなかった。

## Overview

ARB の有効性は十分には証明されていない。

また、高血圧患者を対象にした BPLTTC (2007)では冠動脈疾患については ACE 阻害剤では降圧とは独立した 9%のリスクの低下を認めたが、ARB では認めなかった(高血圧の章を参照)。

## 文献

1. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
2. The EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized,

double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.

3. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
4. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1576-83.
5. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
6. The TRANACEND Investigators. Effects of the Angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to Angiotensin-converting-enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.

## HOPE

Heart Outcomes Prevention Evaluation

## EUROPA

European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease

## PEACE

Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition

## ONTARGET

Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

## TRANSCEND

Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease

### 4. 冠動脈疾患と血行再建術

従来、冠動脈疾患に対する血行再建術の適応は冠動脈の狭窄度および心筋虚血の有無によって決定されていた。

COURAGE (2007) [1]では心筋虚血が確認された安定した冠動脈疾患患者 2,287 例を対象に、PCI+最適な内科治療群 (n=1,149)と適切な内科治療群 (n=1,138)を比較した。平均観察期間は 4.6 年であった。一次エンドポイントである総死亡・心筋梗塞は 19.0%対 18.5% (HR 1.05, 95%CI 0.87-1.27, p=0.62)で、両群で有意差を認めなかった。複合エンドポイン

トである死亡・心筋梗塞・脳卒中は 20.0%対 19.5% (HR 1.05, 95%CI 0.87-1.27, p=0.62) で、両群で有意差を認めなかった。急性冠症候群による入院 (HR 1.07, 95%CI 0.84-1.37, p=0.56)、心筋梗塞 (HR 1.13, 95%CI 0.89-1.43, p=0.33) も両群で有意差を認めなかった。狭心症症状の消失は 1 年後には 66%対 58%、3 年後には 72%対 67%で、PCI+最適な内科治療群で有意に多かったが、試験終了時には 74%対 72%で、両群で有意差を認めなかった。

COURAGE Trial Nuclear Substudy (2008) [2]では治療前後で心筋 SPECT を受けた 314 例を対象に PCI+最適な内科治療群と適切な内科治療群を比較した。SPECT による虚血の改善は -2.7%対 -0.5% (p<0.0001)で、PCI+最適な内科治療群で有意に大きかった。虚血の改善を認めた割合は 33%対 19% (p=0.0004)で、PCI+最適な内科治療群で有意に大きかった。特に、中等度~高度の心筋虚血を認めた例で改善例が多かった (78%対 52%, p=0.007)。5%以上心筋虚血が改善した例ではそうでない例に比べて、死亡・心筋梗塞が有意に少なかったが、risk-adjusted 後は有意差を認めなかった。

COURAGE は冠動脈疾患における PCI の有用性を否定する試験として大きな反響を呼んだ。その論点は次のようなものである。

#### 1) COURAGE の結果は新しい所見か？

安定した冠動脈疾患患者に対して、PCI を行っても心臓死・心筋梗塞を有意に減少させることはできないという COURAGE のメイン・メッセージは新しいものではない。すでに、RITA-2、ACME、ACME-2、MASS、MASS-II、AVERT、TIME など多くの試験で、同様の結果が得られている。また、バイパス手術でも同様の結果は数多く報告されている。したがって、血行再建術によって冠動脈疾患患者の心臓死・心筋梗塞の発症を有意に減少させることはできないというのは、現在では広く認識された事実である。

一方で、PCI が急性冠症候群急性期の死亡率・合併症を有意に減少させ、また、狭心症患者の発作を減少させることも広く認識されている。

#### 2) PCI は適切に施行されていたか？

病変あたりの成功率は 93%で、待機的 PCI としては高くない。PCI 群の 69%が 2 枝病変を有していたにもかかわらず、1 個以上のステントを使用した例は 36%にすぎず、DES は 2.7%でしか使用されていない。平均 10 カ月の経過観察後に、21.1%が追加の血行再建術を受けている理由のひとつと考えられる。また、LAD 近位部病変は 30%しかいない。このように、PCI 群で行われた PCI 手技は現在の手技に比べ、劣っているといえる。

#### 3) 適切な内科治療群で PCI への cross over が多い

対象の 80%は狭心症症状がないか、あってもわずかであった症例にもかかわらず、32%が高度の狭心症症状か症状の悪化のために PCI を受けている。このため、狭心症症状の改善についても両群で有意差を認めていない。前述の RITA-2 等のすべての試験では、PCI 群で狭心症症状の有意の改善を認めているのとは対照的である。

#### 4) 適切な内科治療群での薬剤の adherence が非常に高い



血圧、LDL-C、血糖の達成目標が厳しく、1年後でもアスピリンは95%、 $\beta$ -blockerは85~89%、スタチンは90%以上が内服していた。これは、real-worldやregistryでのデータよりも明らかに高い。

5) 35,539例をスクリーニングして、その6%しか試験の対象になっていない。

1施設1月に1人しか登録していない計算になり、real-world populationには当てはまらない。

## Overview

COURAGEの意味するところは、適切な内科治療群はPCIに勝るということではない。最初にPCI+適切な内科治療を行っても、最初に適切な内科治療を行う以上の利点はないということである。PCIは最初に適切な内科治療を行なった後に、必要な患者に行っても大きなリスクはないことを示している。

これまでに発表された試験はいずれも単独で死亡や心筋梗塞における有意差を検出するだけの統計的な力(power)がないので、meta-analysisが必要となる。

Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration (1994) [3]ではCABG群と内科的治療群を比較した7試験、2,649例を対象にmeta-analysisを行った。CABG群の93.7%がCABGを受けていた。内科的治療群のうち、CABGを受けた患者は5年で25%、7年で33%、10年で41%であった。5年後の死亡率は10.2%対15.8% (OR 0.61, 95%CI 0.48-0.77,  $p=0.0001$ )、7年後の死亡率は15.8%対21.7% (OR 0.68, 95%CI 0.56-0.83,  $p<0.001$ )、10年後の死亡率は26.4%対30.5% (OR 0.83, 95%CI 0.70-0.98,  $p=0.03$ )で、いずれもCABG群で有意に少なかった。この効果は左主幹部病変、3枝病変、1-2枝病変の順に大きかった(5年後の死亡率のORは各々0.32, 0.58, 0.77)。

Katritsisら(2005) [4]はPCI群と内科的治療群を比較した11試験、2,950例を対象にmeta-analysisを行った。死亡、心臓死・心筋梗塞、非致死性心筋梗塞、CABG、PCIのrisk ratio (95%CI)は各々0.94 (0.72-1.24)、1.17 (0.88-1.57)、1.28 (0.94-1.75)、1.03 (0.90-1.33)、1.23 (0.80-1.90)で、いずれも両群で有意差を認めなかった。比較的最近発症の心筋梗塞例を対象にした試験でのみ、PCI群で死亡率が低かった(risk ratio 0.40, 95%CI 0.17-0.95)。

Shömigら(2008) [5]はPCI群と内科的治療群を比較した17試験、7,513例を対象にmeta-analysisを行った。総死亡はOR 0.80 (95%CI 0.64-0.99)で、PCI群で有意に少なかった。心臓死は両群で有意差を認めなかった(OR 0.74, 95%CI 0.51-1.06)。非致死性心筋梗塞も両群で有意差を認めなかった(OR 0.90, 95%CI 0.66-1.23)。

Trikalinosら(2009) [6]はPTCA、BMS、DES、内科的治療を比較した61の試験、25,2881例を対象にnetwork meta-analysisを行った。その結果、死亡、心筋梗塞に関しては4群間で有意差を認めなかった。DES群と内科的治療群の比較では死亡のrisk ratioは0.96 (95%CI 0.60-1.52)、心筋梗塞のrisk ratioは1.15 (95%CI 0.73-1.82)であった。

Jeremiasら(2009) [7]は血行再建術(CABG・PCI)群と内科的治療群を比較した28試験、

13,121 例を対象に meta-analysis を行った。死亡は血行再建術群で有意差に減少した (OR 0.74, 95%CI 0.63-0.88)。CABG の OR は 0.62 (95%CI 0.50-0.77)、PCI の OR は 0.82 (95%CI 0.68-0.99) で、いずれの血行再建術でも死亡は有意に少なかった。しかし、非致死性心筋梗塞は両群で有意差を認めなかった (OR 0.91, 95%CI 0.72-1.15)。

### Overview

meta-analysis の結果は内科的治療に比べて、CABG は有意に死亡率を減少させ、PCI はわずかではあるが死亡率を減少させることを示している。しかし、心筋梗塞の発症は CABG でも PCI でも有意に減少していない。これは、心筋梗塞はその大部分が不安定プラーク (主にプラークの破裂、一部はプラークのびらん) から発症し、不安定プラークは原則として血行再建術の対象となるような有意狭窄を有していないことがその理由として考えられる。

1. The COURAGE trial research group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
2. The COURAGE investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden. Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-91.
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344:563-70.
4. Katritsis DG, Ioannidis PA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906-12.
5. Shömig A, Mfhilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 894-904.
6. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary intervention for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 911-8.
7. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009; 122: 152-61.

COURAGE



## 5. 多枝病変に対する血行再建術

### 多枝病変例に対する CABG 対 PTCA

Hoffman ら (2003)は 13 試験、7,964 例を対象に meta-analysis を行った [1]。生存率は CABG 群では PTCA 群に比し、5 年の時点で 1.9% ( $p<0.02$ )良好であった。しかし、1、3、8 年の時点では有意差を認めなかった。多枝病変についてみると生存率は CABG 群で 5 年の時点でも、8 年の時点でも有意に良好であった。糖尿病例についてみると生存率は CABG 群で 4 年の時点で有意に良好であったが、6.5 年の時点では有意差を認めなかった。PTCA 群ではすべての時点で再血行再建術が多かった (risk difference は 24~38%,  $p<0.001$ )

BARI (2007)では多枝病変患者 1,829 例を対象に PTCA 群と CABG 群を比較し、平均 10.4 年の経過観察を行った [2]。10 年後の生存率は 71.0%対 73.5% ( $p=0.18$ )で、両群で有意差を認めなかった。再血行再建術は 76.8%対 20.3% ( $p<0.001$ )で、PTCA 群で有意に高率であった。狭心症の頻度は両群で有意差を認めなかった。糖尿病例では生存率は 45.5%対 57.8% ( $p=0.025$ )で、CABG 群で有意に良好であったが、非糖尿病例では生存率は 77.0%対 77.3% ( $p=0.59$ )で、両群で有意差を認めなかった。

MASS II (2010)では多枝病変患者 611 例を対象に、CABG 群 ( $n=203$ )、PTCA 群 ( $n=205$ )、内科的治療群 ( $n=203$ )を比較し、10 年間の経過観察を行った [3]。10 年後の生存率は 74.9%対 75.1%対 69% ( $p=0.089$ )で、3 群間で有意差を認めなかった。心筋梗塞の頻度は 10.3%対 13.3%対 20.7% ( $p<0.01$ )で、内科的治療群で有意に高かった。血行再建術の追加は 7.4%対 41.9%対 39.4% ( $p<0.001$ )で、CABG 群で有意に少なかった。狭心症の回避率は 64%対 59%対 43% ( $p<0.01$ )で、CABG 群で有意に高かった。一次エンドポイントである総死亡・Q 波梗塞・血行再建術を要する不耐性狭心症は内科的治療群対 CABG 群で HR 2.35 (95%CI 1.78-3.11)、PTCA 群対 CABG 群で HR 1.85 (95%CI 1.39-2.47)であった。

### Overview

CABG と PTCA では生存率については有意差を認めないが、糖尿病例では CABG で生存率が良好であった。再血行再建術は PTCA 群で有意に多かった。

### 多枝病変例に対する CABG 対 BMS

SoS (2002)では多枝病変患者 988 例を対象に、BMS 群 ( $n=488$ )と CABG 群 ( $n=500$ )を比較した [4]。平均観察期間は 2 年であった。死亡・Q 波梗塞の頻度は 9%対 10% (HR 0.95, 95%CI 0.63-1.42,  $p=0.80$ )で、両群で有意差を認めなかった。死亡率は 5%対 2% (HR 2.91, 95%CI 1.29-6.53,  $p=0.01$ )で、CABG 群で有意に少なかった。血行再建術の追加は 21%対 6% (HR 3.85, 95%CI 2.56-5.79,  $p<0.0001$ )で、CABG 群で有意に少なかった。

ARTS (2005)では多枝病変患者 1,205 例を対象に、BMS 群 ( $n=600$ )と CABG 群 ( $n=605$ )

を比較した [5]。平均観察期間は 5 年であった。一次エンドポイントである主要心脳血管疾患の回避生存率は 58.3%対 78.2% (RR 1.91, 95%CI 1.60-2.28,  $p<0.0001$ )で、CABG 群で有意に少なかった。死亡率は 8.0%対 7.6% (HR 1.05, 95%CI 0.71-1.55,  $p=0.83$ )で、両群で有意差を認めなかった。糖尿病例では死亡率は 13.4%対 8.3% (RR 1.61, 95%CI 0.71-3.63,  $p=0.27$ )であった。死亡・心筋梗塞・脳卒中は 18.2%対 14.9% (RR 1.22, 95%CI 0.95-1.58,  $p=0.14$ )で、両群で有意差を認めなかった。血行再建術の追加は 30.3%対 8.8% (HR 3.46, 95%CI 2.61-4.60,  $p<0.001$ )で、CABG 群で有意に少なかった。

ERACI II (2005)では多枝病変患者 450 例を対象に、BMS 群 ( $n=225$ )と CABG 群 ( $n=225$ )を比較した [6]。平均観察期間は 5 年であった。一次エンドポイントである主要心臓疾患の回避生存率は 65.3%対 76.4% ( $p=0.013$ )で、CABG 群で有意に良好であった。生存率は 92.8%対 88.4% ( $p=0.16$ )で、両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞回避生存率は 97.3%対 94% ( $p=0.13$ )で、両群で有意差を認めなかった。再血行再建術の回避生存率は 71.5%対 92.4% ( $p=0.0002$ )で、CABG 群で有意に良好であった。狭心症症状の程度は両群で有意差を認めなかった。

### Overview

CABG と BMS では生存率および心筋梗塞については有意差を認めない。再血行再建術は BMS では PTCA より少ないものの、CABG よりも有意に多かった。

### 多枝病変例に対する CABG 対 DES

ARTS II (2010)では多枝病変患者 607 を対象に DES (sirolimus-eluting stent)を植え込み、ARTS I の CABG 群、BMS 群と比較した [7]。5 年後の死亡・心筋梗塞・脳卒中の回避生存率は DES 群 87.1%、CABG 群 86.0% ( $p=0.1$ )、BMS 群 81.9% ( $p=0.007$ )で、BMS 群で有意に低かった。5 年後の主要心脳血管イベントは DES 群 27.5%対 CABG 群 21.1% ( $p=0.02$ )で DES 群で有意に高く、BMS 群の 41.5% ( $p<0.001$ )より有意に低かった。DES 群の主要心イベントの 3 分の 1 はステント血栓症によるものであった。

SYNTAX (2009)では 3 枝病変または左主幹部病変の患者 1,800 例を対象に、DES (paclitaxel-eluting stent)群と CABG 群を比較した [8]。一次エンドポイントである 12 ヶ月後の総死亡・心筋梗塞・脳卒中・再血行再建術は 17.8%対 12.4% ( $p=0.002$ )で、CABG 群で有意に少なかった。これは主に再血行再建術の低下(13.5%対 5.9%,  $p<0.001$ )によるものであった。死亡および心筋梗塞は両群で有意差を認めなかった。脳卒中は 2.2%対 0.6% ( $p=0.003$ )で、CABG 群で有意に多かった。

BEST (2015)では多枝病変患者 880 例を対象に、第 2 世代の DES (everolimus-eluting stent)群と CABG 群を比較した [9]。一次エンドポイントである 2 年後の死亡・心筋梗塞・再血行再建術は 11.0%対 7.9% (absolute risk difference 3.1%, 95%CI -0.8-6.9,  $p=0.32$  for noninferiority)で、CABG 群で有意に少なかった。中央値 4.6 年の経過観察後の一次エンドポイントは 15.3%対 10.6% (HR 1.47, 95%I 1.01-2.13,  $p=0.04$ )で、CABG 群で有意に

少なかった。複合安全エンドポイントである死亡・心筋梗塞・脳卒中は両群で有意差を認めなかった。しかし、再血行再建術および自然発症の心筋梗塞はDES群で有意に多かった。

Bangaloreら(2015)は34,819例の観察登録研究対象例から propensity score matching を行い、DES (everolimus-eluting stent)群9,223例とCABG群9,223例を比較した [10]。平均 2.9 年の経過観察の後、死亡率は両群で有意差を認めなかった(3.1%対 2.9%/年, HR 1.04, 95%CI 0.93-1.17,  $p=0.50$ )が、心筋梗塞(1.9%対 1.1%/年, HR 1.51, 95%CI 1.29-1.77,  $p<0.001$ )および再血行再建(7.2%対 3.1%/年, HR 2.35, 95%CI 2.14-2.58,  $p<0.001$ )はDES群で有意に多かった。脳卒中(0.7%対 1.0%/年, HR 0.62, 95%CI 0.50-0.76,  $p<0.001$ )はCABG群で有意に多かった。DES群の心筋梗塞は完全血行再建例ではCABG群と有意差を認めず、不完全血行再建例で有意に多かった( $p=0.02$  for interaction)。

### Overview

CABGとDESでは生存率および心筋梗塞については有意差を認めない。再血行再建術はDESではBMSよりは少ないものの、CABGよりも有意に多かった。

### 文献

1. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1293-304.
2. The BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1600-6.
3. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 949-57.
4. The SoS investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965-70.
5. Serruys PW, Ong ATL, van Herverden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. The final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 575-81.
6. The ERACI II investigators. Five-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Bypass Surgery in

- Patients With Multi Vessel Disease (ERACI II). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 582-8.
7. The ARTS II investigators. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the Sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1093-101.
  8. The SYNTAX investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 961-72.
  9. The BEST trial investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. N Engl J Med 2015; 372: 1204-12.
  10. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. N Engl J Med 2015; 372: 1213-22.

#### BARI

Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

#### MASS II

Medicine, Angioplasty, or Surgery Study

#### SoS

Stent or Surgery

#### ARTS

Arterial Revascularization Therapies Study

#### ERACI II

Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Bypass Surgery in Patients With Multi Vessel Disease

#### ARTS II

Arterial Revascularization Therapies Study II

#### SYNTAX

Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery

#### BSET

Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multi-vessel Coronary Artery Disease

## 6. 経皮的冠動脈インターベンション

## DESの安全性と有効性についての meta-analysis

DESはBMSに比べ、再狭窄を劇的に減少させるステントとして登場し、その使用率は年々上昇していた。しかし、2007年3月にDESの安全性について疑問を投げかけるSCAAR studyが発表された [1]。SCAARはスウェーデンで2003～2004年にステント治療 (DES 6,033例およびBMS 13,738例)を受けた症例を3年まで経過観察したレジストリーである。3年間の死亡・心筋梗塞の複合イベントは両群で有意差を認めなかった。6ヶ月後まではDES群でイベントが1,000例あたり13.4例少ない傾向であったが、6か月以後は1,000例あたり12.7例有意に増加する結果であった。3年後の死亡率はDES群で有意に高く (adjusted RR 1.18, 95%CI 1.04-1.35)、6か月～3年の期間ではさらに増加していた (adjusted RR 1.32, 95%CI 1.11-1.57)。

この論文は投稿後、2週間という非常に短い期間で受諾されたが、そのインパクトは非常に大きく、世界中でDESの使用率が減少した。その後、2009年5月には5年までの長期観察結果が発表された [2]。対象は2003～2006年にステント治療 (DES 10,294例およびBMS 18,659例)を受け、1～5年間(平均2.7年)経過観察した47,967例である。その結果、死亡・心筋梗塞の複合イベントは両群で有意差を認めなかった (RR 0.96, 95%CI 0.89-1.03)。死亡 (RR 0.94, 95%CI 0.85-1.05)も心筋梗塞 (RR 0.97, 95%CI 0.88-1.06)も両群で有意差を認めなかった。再狭窄はDES群で有意に低率であった (adjusted RR 0.43, 95%CI 0.36-0.52)。このように、SCAARでは長期間の経過観察ではDESの安全性が確認された結果となった。

また、SCAARの発表に対して、それまでのDESの臨床試験を対象として種々の meta-analysis が発表された。

Spauldingら(2007)はSES (sirolimus-eluting stent)群とBMS群を比較した初期の4つの臨床試験(n=1,748)を対象に pooled analysis を行った [3]。4年後の生存率は93.3%対94.6% (HR 1.24, 95%CI 0.84-1.83, p=0.28)で、両群で有意差を認めなかった。糖尿病例(n=428)では87.8%対95.6% (HR 2.9, 95%CI 1.38-6.10, p=0.008)で、DES群で有意に生存率が低かった。非糖尿病例では生存率は両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞とステント血栓症の頻度は両群で有意差を認めなかった。

Stoneら(2007)はSES (sirolimus-eluting stent)群とBMS群を比較した4つの臨床試験(n=1,748)とPES (paclitaxel-eluting stent)群とBMS群を比較した5つの臨床試験(n=3,513)を対象に pooled analysis を行った [4]。4年後のステント血栓症の頻度はSES群1.2%対BMS群1.3% (p=0.20)、PES群1.3%対BMS群0.9% (p=0.30)で、ともに両群で有意差を認めなかった。しかし、1年の時点ではSES群5例対BMS群0例 (p=0.025)、PES群9例対BMS群2例 (p=0.028)で、ともにDES群で有意に多かった。4年後のTLRはDES群で著明に減少していた。死亡および心筋梗塞の頻度は両群で有意差を認めなかった。

Kastratiら(2007)はSES群とBMS群を比較した14の臨床試験(n=4,958)を対象に



pooled analysis を行った [5]。平均観察期間は 12.1~58.9 か月であった。死亡率は両群で有意差を認めなかった (HR 1.03, 95%CI 0.80-1.30)。死亡および心筋梗塞の頻度も両群で有意差を認めなかった (HR 0.97, 95%CI 0.81-1.16)。死亡・心筋梗塞・再血行再建の複合エンドポイントは SES 群で有意に少なかった (HR 0.43, 95%CI 0.34-0.54)。ステント血栓症の頻度は両群で有意差を認めなかった (HR 1.09, 95%CI 0.64-1.86)。

Stettler ら (2007)は DES 群と BMS を比較した、または SES 群と PES 群を比較した 38 の臨床試験 (n=18,023)を対象に collaborative network meta-analysis を行った [6]。死亡率は 3 群で有意差を認めなかった (SES 対 BMS HR 1.00, 95%CI 0.82-1.25, PES 対 BMS HR 1.03, 95%CI 0.84-1.22)。心筋梗塞の頻度は SES 群で有意に低値であった (SES 対 BMS HR 0.81, 95%CI 0.66-0.97, p=0.030, SES 対 PES HR 0.83, 95%CI 0.71-1.00, p=0.045)。4 年後までのステント血栓症の頻度は 3 群で有意差を認めなかった。しかし、1 ヶ月以後のステント血栓症の頻度は PES 群で有意に高値であった (PES 対 BMS HR 2.11, 95%CI 1.19-4.23, p=0.017, PES 対 SES HR 1.85, 95%CI 1.02-3.85, p=0.041)。TLR は DES 群は BMS 群よりも有意に少なかったが、DES では SES 群の方が PES 群よりも有意に低値であった (HR 0.70, 95%CI 0.56-0.84, p=0.0021)。

Shömig らは (2007)は DES 群と BMS を比較した 16 の臨床試験 (n=8,695)を対象に meta-analysis を行った [7]。平均観察期間は 9~37 カ月であった。死亡率は両群で有意差を認めなかった (HR 0.92, 95%CI 0.74-1.13, p=0.43)。心筋梗塞の頻度も両群で有意差を認めなかった (HR 0.84, 95%CI 0.69-1.03, p=0.10)。再血行再建術は SES で有意に少なく (HR 0.74, 95%CI 0.63-0.87, p<0.001)、ステント血栓症も SES 群で有意に少なかった (HR 0.66, 95%CI 0.46-0.94, p=0.02)。

Kirtane らは (2009)は DES 群と BMS を比較した 22 の無作為対照試験 (n=9,420)と 34 の観察試験 (n=182,901)を対象に meta-analysis を行った [8]。平均観察期間は最低 1 年であった。無作為対照試験では死亡 (0.97, 95%CI 0.81-1.15, p=0.72)、心筋梗塞 (HR 0.95, 95%CI 0.79-1.13, p=0.54)は両群で有意差を認めなかった。TVR は DES 群で有意に低値であった (HR 0.45, 95%CI 0.37-0.54, p<0.0001)。観察研究では死亡率 (HR 0.78, 95%CI 0.71-0.86)、心筋梗塞 (HR 0.87, 95%CI 0.78-0.97)、TVR (HR 0.54, 95%CI 0.48-0.61)のすべてで DES 群が有意に低値であった。

## Overview

DES は BMS と比べて、死亡や心筋梗塞のリスクは増加させずに、再血行再建術を半減させることが確認された。ただし、1 か月以後のステント血栓症は低率ではあるが、DES で増加することが示された。

1. The SCAAR study group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-19.
2. The SCAAR study group. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus

- bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2009; 360: 1933-45.
3. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing Sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-97.
  4. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
  5. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing Sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-9.
  6. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48.
  7. Schömig A, Dibra A, Windecker, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of Sirolimus-eluting stents versus Paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1373-80.
  8. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents. Comparative meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119: 3198-206.

## SCAAR

Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry

### 糖尿病例に対する血行再建術

#### 血行再建術対内科的治療

BARI2D (2009)では安定冠動脈疾患を有する糖尿病患者 2,368 例を対象に、血行再建術群 (PCI または CABG) と強力な内科的治療群を比較した [1]。一次エンドポイントである 5 年後の生存率は 88.3% 対 87.8% ( $p=0.97$ ) で、両群で有意差を認めなかった。複合エンドポイントである死亡・心筋梗塞・脳卒中の回避生存率は 77.2% 対 75.9% ( $p=0.70$ ) で、両群で有意差を認めなかった。血行再建術別にみると PCI 群と内科的治療群では複合エンドポイントに有意差を認めなかった。CABG 群と内科的治療群では複合エンドポイントは 22.4% 対 30.5% ( $p=0.01$ ) で、CABG 群で有意に少なかった。

#### CABG 対 PCI

BARI (2007)では多枝病変患者 1,829 例を対象に PTCA 群と CABG 群を比較し、平均 10.4 年の経過観察を行った [2]。10 年後の生存率は 71.0% 対 73.5% ( $p=0.18$ ) で、両群で有意差を認めなかった。再血行再建術は 76.8% 対 20.3% ( $p<0.001$ ) で、PTCA 群で有意に高率で

あった。狭心症の頻度は両群で有意差を認めなかった。糖尿病例では生存率は 45.5%対 57.8% ( $p=0.025$ )で、CABG 群で有意に良好であったが、非糖尿病例では生存率は 77.0%対 77.3% ( $p=0.59$ )で、両群で有意差を認めなかった。

FREEDOM (2012)では多枝病変患者 1,900 例を対象に PCI 群(DES を使用)と CABG 群を比較し、最低 2 年(中央値 3.8 年)の経過観察を行った [3]。1 次エンドポイントである死亡・心筋梗塞・脳卒中は 26.6%対 18.7% ( $p=0.005$ )で、CABG 群で有意に少なかった。死亡 ( $p=0.049$ )、心筋梗塞 ( $p<0.001$ )ともに CABG 群で少なく、脳卒中は PCI 群で少なかった ( $p=0.03$ )。FREEDOM の症例数は過去の meta-analysis の症例数よりも多く、しかも、過去の試験と同じ結果を示している。

Mancini ら(2016)は BARI 2D、COURAGE、FREEDOM の 3 試験の patient-level pooled analysis を行った[4]。一次エンドポイントは死亡・心筋梗塞・脳卒中であった。対象となった 5,034 例のうち、15%は LVEF が 50%未満、77%は多枝病変、28%は LAD 近位部病変を含んでいた。観察期間の中央値は 4.5 年であった。CABG+OMT 群は PCI+OMT 群に比べ、一次エンドポイント(HR 0.71, 95%CI 0.59-0.85,  $p=0.0002$ )、死亡(HR 0.76, 95%CI 0.60-0.96,  $p=0.024$ )、心筋梗塞(HR 0.50, 95%CI 0.38-0.67,  $p=0.0001$ )を有意に減少させ、脳卒中は有意差を認めなかった(HR 1.54, 95%CI 0.96-2.48,  $p=0.074$ )。CABG+OMT 群は OMT 群に比べ、一次エンドポイント(HR 0.79, 95%CI 0.64-0.97,  $p=0.022$ )、心筋梗塞(HR 0.55, 95%CI 0.41-0.74,  $p=0.0001$ )を有意に減少させた。CABG+OMT 群は PCI+OMT 群に比べ、一次エンドポイントを 3 枝病変例(HR 0.72, 95%CI 0.58-0.89,  $p=0.002$ )および LVEF 正常例(HR 0.71, 95%CI 0.58-0.87,  $p=0.0012$ )で有意に減少させた。PCI+OMT 群と OMT 群は一時エンドポイントで有意差を認めなかった。

## PCI 間の比較

糖尿病例の予後は非糖尿病例と比べて悪いことが知られている。PCI においても、糖尿病例では再狭窄の頻度が高く、心血管イベントの発生率も高いことが多数報告されている。そこで、DES と BMS を比較した多くの試験が行われた。

## DES 対 BMS

DIABETES (2005)では糖尿病患者 160 例を対象に SES 群 ( $n=80$ )と BMS 群 ( $n=80$ )を比較した [5]。一次エンドポイントである in-segment late loss は  $0.06\pm 0.4\text{mm}$  対  $0.47\pm 0.5\text{mm}$  ( $p<0.001$ )で、SES 群で有意に小さかった。TLR は 7.3%対 31.3% ( $p<0.001$ )で、SES 群で有意に少なかった。MACE は 11.3%対 36.3% ( $p<0.001$ )で、SES 群で有意に少なかった。

SCORPIUS (2007)では糖尿病患者 200 例を対象に SES 群 ( $n=98$ )と BMS 群 ( $n=102$ )を比較した [6]。一次エンドポイントである in-segment late loss は 0.18mm 対 0.74mm で、SES 群で有意に小さかった。再狭窄は 8.8%対 42.1% ( $p<0.0001$ )で、SES 群で有意に少な



かった。TLRは5.3%対21.1% ( $p=0.002$ )で、SES群で有意に少なかった。1年後のMACEは14.7%対35.8%で、SES群で有意に少なかった。

Kirtaneら(2008)はPES群とBMS群を比較した5つの臨床試験( $n=3,513$ )のうち、827例の糖尿病患者を対象に、pooled analysisを行った[7]。4年後の死亡(8.4%対10.3%,  $p=0.61$ )、心筋梗塞(6.9%対8.9%,  $p=0.17$ )、ステント血栓症(1.4%対1.2%,  $p=0.92$ )は両群で有意差を認めなかった。4年後のTLRは12.4%対24.7% ( $p<0.0001$ )で、SES群で有意に少なかった。

このように、DESはBMSと比べて、late loss、再狭窄、TLRは有意に少なく、死亡、心筋梗塞は有意差を認めない結果であった。

### DES間の比較

ISAR-DIABETES(2005)では糖尿病患者250例を対象にPES群( $n=125$ )とSES群( $n=125$ )を比較した[8]。一次エンドポイントである9ヶ月後のin-segment late lossはPES群で0.24mm大きい結果であった( $p=0.02$ )。冠動脈造影による再狭窄は16.5%対6.9% ( $p=0.03$ )で、PES群で有意に高率であった。TLRは12.0%対6.4% ( $p=0.13$ )で、両群で有意差を認めなかった。

Leeら(2008)は糖尿病患者400例を対象にSES群( $n=200$ )とPES群( $n=200$ )を比較した[9]。一次エンドポイントであるsegment内再狭窄は4.0%対20.8% ( $p<0.001$ )で、SES群で有意に低率であった。9ヶ月後のTLRは2.0%対7.5% ( $p=0.017$ )で、SES群で有意に低率であった。9ヶ月後の死亡(0%対0.5%,  $p=0.999$ )、心筋梗塞(0.5%対0.5%,  $p=0.999$ )は、両群で有意差を認めなかった。9ヶ月後のMACE(死亡・心筋梗塞・TLR)は2.0%対8.0% ( $p=0.010$ )で、SES群で有意に低率であった。

Mahmudら(2008)はPES群とSES群を比較した13のRCT( $n=2,422$ )および16のregistry( $n=10,156$ )を対象に、meta-analysisを行った[10]。RCTではTLRは8.6%(95%CI 6.5-11.3%)対7.6%(95%CI 5.8-9.9%)、MACEは15.4%(95%CI 12.4-19.1%)対12.9%(95%CI 8.5-19.2%)で、両群で有意差を認めなかった。RegistryではTVRは5.8%(95%CI 3.9-8.5%)対7.2%(95%CI 4.6-11.2%)、MACEは10.1%(95%CI 7.3-13.8%)対11.9%(95%CI 8.6-16.4%)で、両群で有意差を認めなかった。

SESとPESではin-segment late lossや再狭窄はSESで少ないが、TLRは有意差がない報告が多い。死亡、心筋梗塞は両群で有意差を認めない。

Stoneら(2011)はEES群とPES群を比較した4つの臨床試験を対象に、meta-analysisを行った[11]。非糖尿病例では2年後の死亡は1.9%対3.1% ( $p=0.01$ )、心筋梗塞は2.5%対5.8% ( $p<0.0001$ )、ステント血栓症は0.3%対2.4% ( $p<0.0001$ )、虚血によるTLRは3.6%対6.9% ( $p<0.0001$ )で、いずれもEES群で有意に低率であった。しかし、糖尿病例ではすべてのイベントが両群で有意差を認めなかった。

### Overview

DESはBMSと比べて、再狭窄・TLRは有意に少なく、死亡・心筋梗塞は有意差を認め

ない。SES と PES では TLR は有意差がない報告が多く、死亡・心筋梗塞は有意差を認めない。

#### 文献

1. The BARI 2D study group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
2. The BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1600-6.
3. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-84.
4. Mancini GB, Farkouh ME, Brooks MM, Chaitman BR, Boden WE, Vlachos H, Hartigan PM, Siami FS, Sidhu MS, Bittner V, Frye R, Fuster V. Medical Treatment and Revascularization Options in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 985-95.
5. The DIABETES investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. The Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. *Circulation* 2005; 112: 2175-83.
6. The SCORPIUS study investigators. One-year results of the SCORPIUS study. A German Multicenter Investigation on the Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic Patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1627-34.
7. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, et al. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus. Pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 708-15.
8. The ISAR-DIABETES study investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 663-70.
9. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 727-33.
10. Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V, Ang L, Creanga D, DeMaria AN. Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2385-95.

11. Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, et al. Differential clinical responses to Everolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2011; 124: 893-900.

## BARI

Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

## BARI 2D

Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes

## DIABETES

Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent

## SCORPIUS

German Multicenter Randomized Single Blind Study of the CYPHER Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Diabetic Patients with De Novo Native Coronary Artery Lesions

## ISAR-DIABETES

Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Do Diabetic Patients Derive Similar Benefit from Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents

## 非保護左主幹部病変に対する PCI

従来、非保護左主幹部病変は CABG の適応であり、PCI の不適応病変とされていた。しかし、PCI 手技の進歩とともに非保護左主幹部病変に対する PCI が行われるようになった。

## DES 対 BMS

Erglis ら (2007) は非保護左主幹部病変の 103 例を対象に、BMS 群と DES 群 (paclitaxel-eluting stent) を比較した [1]。再狭窄は 22% 対 6% ( $p=0.021$ ) で、DES 群で有意に少なかった。6 ヶ月後の主要心イベントは 20% 対 13% ( $p=0.036$ ) で、DES 群で有意に少なかった。

Kim ら (2009) は非保護左主幹部病変の多施設レジストリーで、DES 群 (1 つ以上の DES を使用,  $n=864$ ) と BMS 群 (BMS のみを使用,  $n=353$ ) を比較した [2]。3 年後の死亡率は 8.0% 対 9.5% (HR 0.71, 95%CI 0.36-1.40,  $p=0.976$ ) で、両群で有意差を認めなかった。死亡および心筋梗塞は 14.3% 対 14.9% (HR 0.83, 95%CI 0.49-1.40,  $p=0.479$ ) で、両群で有意差を認めなかった。標的病変血行再建術は 5.4% 対 12.1% (HR 0.40, 95%CI 0.22-0.73,  $p=0.003$ ) で、DES 群で有意に少なかった。

## Overview

死亡・心筋梗塞については DES と BMS では有意差を認めていない。しかし、再血行再建術は DES で有意に少ない結果であった。

## DES 対 DES

ISAR-LEFT-MAIN2 (2013) では左主幹部病変の患者 660 例を対象に、zotarolimus-eluting stent (ZES)群と everolimus-eluting stent (EES)群を比較した[3]。一次エンドポイントは死亡・心筋梗塞・再血行再建術で、二次エンドポイントはステント血栓症(definite or probable)および再狭窄であった。1年後の一次エンドポイントは 17.5%対 14.3% (RR 1.26, 95%CI 0.85-1.85,  $p=0.25$ )で、両群で有意差を認めなかった。ステント血栓症は 0.9%対 0.6%で、両群で有意差を認めなかった( $p>0.99$ )。1年後の総死亡は 5.6%対 5.6% (RR 1.00, 95%CI 0.52-1.93,  $p=0.98$ )で、両群で有意差を認めなかった。再狭窄は 21.5%対 16.8% (RR 1.28, 95%CI 0.86-1.92,  $p=0.24$ )で、両群で有意差を認めなかった。

## CABG 対 DES

Morice ら (2010)は SYNTAX の対象となった左主幹部病変あるいは 3 枝病変患者 1,800 のうち、左主幹部病変患者 705 例を対象に DES (paclitaxel-eluting stent)群と CABG 群を比較した [4]。1年後の主要心脳血管イベントは 15.8%対 13.7% ( $p=0.44$ )で、両群で有意差を認めなかった。脳卒中は 0.3%対 2.7% ( $p=0.009$ )で、CABG 群に有意に多かった。再血行再建術は 11.8%対 6.5% ( $p=0.02$ )で、DES 群で有意に多かった。

Boudriot ら (2011)は非保護左主幹部病変の 201 例を対象に、DES (sirolimus-eluting stent,  $n=100$ )群と CABG 群 ( $n=101$ )を比較した非劣勢試験を行った [5]。一次エンドポイントである 1年後の総死亡・心筋梗塞・標的血管血行再建術は 19.0%対 13.9%で、DES の非劣勢は証明されなかった ( $p=0.19$ )。死亡および心筋梗塞は 5.0%対 7.9%で、DES の非劣勢が証明された ( $p<0.001$ )。標的血管血行再建術は 14.0%対 5.9%で、DES の非劣勢は証明されなかった ( $p=0.35$ )。周術期の合併症は 4%対 30% ( $p<0.001$ )で、CABG 群で有意に多かった。

PRECOMBAT (2011)では非保護左主幹部病変の 600 例を対象に、DES (sirolimus-eluting stent,  $n=300$ )群と CABG 群 ( $n=300$ )を比較した非劣勢試験を行った [6]。一次エンドポイントである 1年後の総死亡・心筋梗塞・脳卒中・虚血による標的血管血行再建術は 8.7%対 6.7%で、DES の非劣勢が証明された ( $p=0.01$ )。2年後の一次エンドポイントは 12.2%対 8.1%で、DES の非劣勢は証明されなかった ( $p=0.12$ )。2年後の死亡・心筋梗塞・脳卒中は 4.4%対 4.7% (HR 0.92, 95%CI 0.43-1.96,  $p=0.83$ )で、両群で有意差を認めなかった。虚血による標的血管血行再建術は 9.0%対 4.2% (HR 2.18, 95%CI 1.10-4.32,  $p=0.02$ )で、DES 群で有意に多かった。

Cavalcante ら(2016)は PRECOMBAT および SYNTAX を対象に、patient-level pooled analysis を行った [7]。対象は 1,305 例で、経過観察期間は 5 年であった。主要心脳血管事故は PCI 群 28.3%、CABG 群 23.0%で、PCI 群で有意に多かった(HR 1.23, 95%CI 1.01-1.55,  $p=0.045$ )。この差は主に、血行再建術の差によるものであった(HR 1.85, 95%CI 1.38-2.47,  $p<0.001$ )。安全性のエンドポイントである死亡・心筋梗塞・脳卒中は両群で有意差を認め

なかった( $p=0.45$ )。Isolated LM 例および LM+1VD 例では PCI 群は CABG 群に比べ、総死亡(HR 0.40, 95%CI 0.20-0.83,  $p=0.029$ )および心臓死(HR 0.33, 95%CI 0.12-0.88,  $p=0.025$ )が有意に少なかった。

## Overview

死亡・心筋梗塞については DES と CABG では有意差を認めていない。しかし、再血行再建術は DES で有意に多く、脳卒中は CABG で有意に多い結果であった。

## 左主幹部文分岐部対非分岐部

左主幹部分岐部に対する PCI は複雑で、非分岐部に対する PCI よりも成績は悪いと予想される。

Chieffo ら (2007)は多施設レジストリーより、左主幹部の入口部あるいは体部に DES を植込んだ 147 例を検討した [8]。手技成功率は 99%であった。平均観察期間は 29.5 カ月であった。死亡は 3.4%、標的血管血行再建術は 4.8%で、標的病変血行再建術は 0.7%であった。冠動脈造影による follow-up は 72%の症例で施行され、再狭窄率は 0.9%であった。

Palmerini ら (2009)は DES の多施設レジストリーより、分岐部群 ( $n=777$ ) と入口部・体部群 ( $n=334$ )を比較した [9]。2年後の主要有害心事故は分岐部群で有意に多かった (HR 1.50,  $p=0.024$ )。分岐部群のうち、ステントを 2 個使用した群では主要有害心事故は入口部・体部群より有意に多かったが ( $p=0.001$ )、ステントを 1 個使用した群では主要有害心事故は入口部・体部群と有意差を認めなかった ( $p=0.38$ )。

## Overview

非分岐部に対する PCI は分岐部に対する PCI よりも成績はよさそうだが、PCI 手技によりその成績は異なると考えられる。

## 文献

1. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I, et al. A randomized comparison of Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 491-7.
2. Kim YH, Park DW, Lee SW, et al. Long-term safety and effectiveness of unprotected left main coronary stenting with drug-eluting stents compared with bare-metal stents. *Circulation* 2009; 120: 400-7.
3. Mehilli J, Richardt G, Valgimigli M, Schulz S, Singh A, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Pache J, Hausleiter J, Byrne RA, Ott I, Ibrahim T, Fusaro M, Seyfarth M, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A; ISAR-LEFT-MAIN 2 Study Investigators. Zotarolimus- versus everolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2075-82.

4. Morice MC, Serruys PW, Kappetein P, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using Paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121: 2645-53.
5. Boudriot E, Thiele H, Walther T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with Sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 538-45.
6. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 1718-27.
7. Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farooq V, Tateishi H, Tenekecioglu E, Zeng Y, Suwannasom P, Collet C, Albuquerque FN, Onuma Y, Park SJ, Serruys PW. Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention or Bypass Surgery in Patients With Unprotected Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 999-1009.
8. Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, et al. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery. A multicenter registry. *Circulation* 2007; 116: 158-62.
9. Palmerini T, Sangiorgi D, Marzocchi A, et al. Ostial and midshaft lesions vs. bifurcation lesions in 1111 patients with unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents: results of the survey from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 2087-94.

## PRECOMBAT

Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease

### ISAR-LEFT-MAIN2

Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Lesions 2

## 分岐部病変に対する PCI

分岐部病変では PCI による治療が複雑になり、最も予後を改善する治療法についての検討が行われてきた。

SCANDSTENT の分岐部病変例 126 例を対象にした subgroup analysis (2006) では SES 群と BMS 群を比較した [1]。再狭窄率は main vessel では 4.9%対 28.3% (p<0.001)、side



branch では 14.8%対 43.4% ( $p<0.001$ )で、いずれも SES 群で有意に低率であった。MACE は 9%対 28% ( $p=0.01$ )で、SES 群で有意に低率であった。ステント血栓症は 0%対 9% ( $p=0.02$ )で、SES 群で有意に低率であった。

Nordic Bifurcation Study (2006)では 413 例の分岐部病変を対象に、complex strategy 群 (main vessel と side branch の両方にステントを植込む)と simple strategy 群 (main vessel にステントを植込み、side branch には provisional stenting を行う)を比較した [2]。一次エンドポイントである 6 ヶ月後の心臓死・心筋梗塞・TVR・ステント血栓症は 3.4%対 2.9%で、両群で有意差を認めなかった。complex strategy 群で biomarker の上昇が多かった。8 ヶ月後に冠動脈造影を行った 307 例でみると、main branch の狭窄度が 50%以上で、side branch が閉塞した頻度は 5.1%対 5.3%で、両群で有意差を認めなかった。

CACTUS (2009)では 350 例の分岐部病変を対象に SES を使用して、crush stenting 群と provisional stenting 群を比較した [3]。Provisional stenting 群では 31%で、side branch へのステント植込みが必要であった。6 ヶ月後の冠動脈造影による再狭窄は main vessel で 4.6%対 6.7%、side branch で 13.2%対 14.7%で、いずれも両群で有意差を認めなかった。6 ヶ月後の心臓死・心筋梗塞・TVR は 15.8%対 15%で、両群で有意差を認めなかった。

British Bifurcation Coronary Study (2010)では 500 例の分岐部病変を対象に DES を使用して、complex strategy 群 (main vessel と side branch の両方に culotte または crush technique でステントを植込む)と simple strategy 群 (main vessel にステントを植込み、side branch には kissing balloon technique または T stenting を行う)を比較した [4]。一次エンドポイントである 9 ヶ月後の死亡・心筋梗塞・TVF は 15.2%対 8.0% (HR 2.02,  $p=0.009$ )で、simple strategy 群で有意に少なかった。心筋梗塞は 11.2%対 3.6% ( $p=0.001$ )で、simple strategy 群で有意に少なかった。院内の主要有害心血管イベントは 8.0%対 2.0% ( $p=0.002$ )で、simple strategy 群で有意に少なかった。

Nordic Bifurcation Study III (2011)では 477 例の分岐部病変を対象に、main vessel にステント植込み後、final kissing balloon dilatation (FKBD)を行った群と行わなかった群を比較した [5]。一次エンドポイントである 6 ヶ月後の心臓死・心筋梗塞・TLR・ステント血栓症は 2.1%対 2.5% ( $p=1.00$ )で、両群で有意差を認めなかった。8 ヶ月後に冠動脈造影を行った 326 例でみると、再狭窄は main vessel では 3.1%対 2.5% ( $p=0.68$ )で有意差を認めなかったが、side branch では 7.9%対 15.4% ( $p=0.039$ )で FKBD 群で有意に低値であった。FKBD 群で有意に透視時間が長く、造影剤使用量が多かった。

DKCRUSH-II (2011)では 370 例の分岐部病変を対象に DES を使用して、complex strategy 群 (double kissing double crush)と simple strategy 群 (provisional stenting)を比較した [6]。Simple strategy 群では 28.6%で、side branch へのステント植込みが必要であった。一次エンドポイントである 12 ヶ月後の心臓死・心筋梗塞・TVR は 10.3%対 17.3% ( $p=0.070$ )で、両群で有意差を認めなかった。8 ヶ月後の冠動脈造影による再狭窄は main branch で 3.8%対 9.7% ( $p=0.036$ )、side branch で 4.9%対 22.2% ( $p<0.001$ )で、いずれも

complex strategy 群で有意に低率であった。TVR は 6.5%対 14.6% (p=0.017)で、complex strategy 群で有意に低率であった。ステント血栓症は 2.2%対 0.5% (p=0.372)で、両群で有意差を認めなかった。

TRYTON (2015)では分岐部病変 704 例を対象に、main vessel stenting+provisional stenting (provisional stenting 群)と bifurcation stenting 群を比較した[7]。一次エンドポイントは心臓死・心筋梗塞・再血行再建の target vessel failure (TVF)、二次エンドポイントは 9 か月後の side branch の狭窄度であった。9 か月後の TVF は 12.8%対 17.4%で、両群で有意差を認めなかった(p=0.11)。TVF の大部分は periprocedural MI (10.1% vs. 13.6%, p=0.19)によるものであった。Side branch の狭窄度は 38.6%対 31.6% (p=0.002)で、bifurcation stenting 群で有意に低かったが、再狭窄率は 22.6%対 26.8% (p=0.44)で、両群で有意差を認めなかった。

Zhang ら (2009)は simple strategy 群と complex strategy 群を比較した 5 つの臨床試験 (n=1,553)を対象に meta-analysis を行った [8]。早期の心筋梗塞 (relative ratio, RR 0.52, p=0.002)および長期の心筋梗塞 (RR 0.54, p=0.001)は simple strategy 群で有意に少なかった。心臓死 (RR 0.68 p=0.53)、TLR (RR 0.93, p=0.74)、ステント血栓症 (RR 0.50, p=0.16)は両群で有意差を認めなかった。再狭窄は main vessel (RR 1.15, p=0.63)、side branch (RR 1.12, p=0.50)ともに両群で有意差を認めなかった。

一方、jailed side branch のほとんどは機能的には有意狭窄ではないとする報告もある。Koo (2005)らは main vessel にステント植込み後の jailed side branch (血管径が 2.0mm 以上で、狭窄度が目測で 50%以上)の 94 枝を対象に、side branch の起始部前後の FFR を測定した [9]。FFR の平均値は main vessel で  $0.94 \pm 0.04$ 、side branch で  $0.85 \pm 0.11$  であった。Jailed side branch の狭窄度が 75%以下の 21 枝の FFR は全例で 0.75 以上だった。しかし、狭窄度が 75%以上の 73 枝でも、FFR が 0.75 以下であったのは 20 枝(27.4%)に過ぎなかった。したがって、解剖学的に有意狭窄に見える side branch もほとんどが、機能的には有意狭窄ではないと考えられ、この方面からも simple strategy が支持される。実際、side branch の有意狭窄のみで狭心症発作が起こる例を経験することはまれである。

## Overview

分岐部病変に対する PCI は simple strategy の方が complex strategy よりも、透視時間・造影剤量は少なく済み、心臓死、心筋梗塞、TLR は有意差を認めない報告が多い。再狭窄率については有意差がない報告が多いが、complex strategy の手技により simple strategy で有意に少ない報告と、complex strategy で有意に少ない報告がある。

## 文献

1. The SCANDSTENT investigators. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: Subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease Trial (SCANDSTENT). Am Heart J 2006;



152: 1140-5.

2. The Nordic PCI study group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions. The Nordic Bifurcation Study. *Circulation* 2006; 114: 1955-61.
3. Colombo A, Bramucci E, Saccà S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations. The CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) study. *Circulation* 2009; 119: 71-8.
4. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions. The British Bifurcation Coronary Study: Old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010; 121: 1235-43.
5. The Nordic-Baltic PCI study group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting. The Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 2011; 123: 79-86.
6. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, et al. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions. Results from the DKDRUSH- II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 914-20.
7. Généreux P, Kumsars I, Lesiak M, Kini A, Fontos G, Slagboom T, Ungi I, Metzger DC, Wykrzykowska JJ, Stella PR, Bartorelli AL, Fearon WF, Lefèvre T, Feldman RL, LaSalle L, Francese DP, Onuma Y, Grundeken MJ, Garcia-Garcia HM, Laak LL, Cutlip DE, Kaplan AV, Serruys PW, Leon MB. A randomized trial of a dedicated bifurcation stent versus provisional stenting in the treatment of coronary bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 533-43.
8. Zhang F, Dong L, Ge J. Simple versus complex stenting strategy for coronary artery bifurcation lesions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2009; 95: 1676-81.
9. Koo BK, Ka HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 633-7.

## SCANDSTENT

Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease Trial

## CACTUS

Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting

Stents

DKDRUSH- II

Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions

TRYTON

Prospective, Single Blind, Randomized Controlled Study to Evaluate the Safety & Effectiveness of the Tryton Side Branch Stent Used With DES in Treatment of de Novo Bifurcation Lesions in the Main Branch & Side Branch in Native Coronaries

### 小血管に対する PCI

小血管は PCI 後の再狭窄や心血管イベントのハイ・リスク群であり、DES の効果についての検討が行われている。

E-SIRIUS (2003)では小血管病変(血管径が 2.5~3.0mm、病変長が 15~32mm)を有する 352 例を対象に、SES 群と BMS 群を比較した [1]。48%の症例で複数のステントが使用された。8 ヶ月後の MLD は 2.22mm 対 1.33mm ( $p<0.0001$ )で、SES 群で有意に大きかった。再狭窄は 5.9%対 42.3% ( $p=0.0001$ )で、SES 群で有意に少なかった。9 か月後の MACE は 8.0%対 22.6% ( $p=0.0002$ )で、SES 群で有意に少なかった。これは主に TLR (4.0%対 20.9%,  $p<0.0001$ )の減少によるものであった。

SES-SMART (2004)では小血管病変(血管径が 2.75mm 以下)を有する 257 例を対象に、SES 群と BMS 群を比較した [2]。Reference vessel diameter は  $2.2\pm 0.28$ mm、病変長は  $11.84\pm 6.15$ mm であった。8 ヶ月後の再狭窄は 9.8%対 53.1% (RR 0.18, 95%CI 0.10-0.32,  $p<0.001$ )で、SES 群で有意に少なかった。8 か月後の MACE は 9.3%対 31.3% (RR 0.30, 95%CI 0.15-0.55,  $p<0.001$ )で、SES 群で有意に少なかった。これは主に TLR (7%対 21.1%, RR 0.33, 95%CI 0.14-0.70,  $p=0.002$ )および心筋梗塞(1.6%対 7.8%, RR 0.20, 95%CI 0.01-0.93,  $p=0.04$ )の減少によるものであった。

SPIRITIIIの post hoc analysis (2009)では小血管病変を有する 219 例を対象に、EES 群と PES 群を比較した [3]。Reference vessel diameter は  $2.36\pm 0.30$ mm 対  $2.34\pm 0.33$ mm ( $p=0.69$ )であった。9 ヶ月後の in-stent late loss は  $0.11\pm 0.43$ mm 対  $0.54\pm 0.74$ mm ( $p=0.01$ )で、EES 群で有意に少なかった。9 ヶ月後の再狭窄は 4.1%対 20.8% ( $p=0.02$ )で、EES 群で有意に少なかった。9 か月後の MACE は 3.2%対 12.5% ( $p=0.02$ )で、EES 群で有意に少なかった。これは主に TLR (1.3%対 12.5%,  $p=0.002$ )の減少によるものであった。

### Overview

小血管に対しても、DES は BMS に比べて予後は良好であり、第 2 世代の DES はさらに良好であると考えられる。

## 文献

1. The E-SIRIUS investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-9.
2. The SES-SMART investigators. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries. A randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 2727-34.
3. Hermiller JB, Fergus T, Pierson W, et al. Clinical and angiographic comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in small coronary arteries: A post hoc analysis of the SPIRITIII randomized trial. *Am Heart J* 2009; 158: 1005-10.

## E-SIRIUS

European-Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions

## SES-SMART

Sirolimus-Elutins Stent in the Prevention of Restenosis in Small Coronary Arteries

## 長い病変に対する PCI

長い病変は PCI 後の再狭窄や心血管イベントのハイ・リスク群であり、DES の効果についての検討が行われている。

Long-DES- II (2006)では 25mm 以上の長い病変を有する 500 例を対象に、SES 群と PES 群を比較した [1]。一次エンドポイントである 6 ヶ月後のステント内再狭窄は 3.3%対 14.6% (RR 0.23,  $p < 0.001$ )で、SES 群で有意に少なかった。In-stent late loss は  $0.09 \pm 0.37$ mm 対  $0.45 \pm 0.55$ mm ( $p < 0.001$ )で、SES 群で有意に小さかった。TLR は 2.4%対 7.2% ( $p = 0.012$ )で、SES 群で有意に少なかった。9 ヶ月後の死亡 (0.8%対 0%,  $p = 0.499$ )および心筋梗塞 (8.8%対 10.8%,  $p = 0.452$ )は両群で有意差を認めなかった。

しかし、一方で、spot stentingの方が full-coverage (full-metal jacket)に比べて予後が良好であるとする報告もある。Katritsis ら (2009)は 20mm 以上の長い不均一な病変を有する患者 179 例を対象に、full DES 群(すべて病変を複数の DES でカバーする)と spot DES 群 (狭窄度 50%以上の部分のみに DES を植込む)を比較した [2]。1年後の MACE は 15.6%対 5.6% ( $p = 0.031$ )で、spot DES 群で有意に少なかった。3年後の MACE は 20%対 7.8% ( $p = 0.019$ )で、spot DES 群で有意に少なかった。Cox proportional hazard model では spot DES 対 full DES の MACE の HR は 0.42 ( $p = 0.05$ )であった。

SIRTAX (2010)では DES (SES or PES)で治療した 1,012 例を対象に、multiple DES で overlap のある 134 例 (overlap 群)、multiple DES で overlap のない 199 例 (non-overlap

群)、single DES の 679 例 (single DES 群)を比較した[3]。8 か月後の late loss は  $0.33 \pm 0.61\text{mm}$ 、 $0.18 \pm 0.43\text{mm}$ 、 $0.15 \pm 0.38\text{mm}$  で、overlap 群で有意に大きかった( $p < 0.01$ )。再血行再建術を受けた overlap 群の 25 例のうち、68%の例で最少 MLD は overlap 部であった。3 年後の MACE は 25.4%、21.1%、14.0%で、overlap 群で有意に多かった ( $p < 0.01$ )。再血行再建術(20.2% vs. 16.1% vs. 9.7%,  $p < 0.01$ )および死亡・心筋梗塞(17.2% vs. 14.1% vs. 9.1%,  $p = 0.01$ )も、overlap 群で有意に大きかった。

## Overview

長い病変に対して DES は BMS に比べて予後は良好であり、SES の方が PES よりもさらに良好な結果が得られると考えられる。

## 文献

1. The Long-DES- II study investigators. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006; 114: 2148-53.
2. Katritsis DG, Korovesis S, Tzanalaridou E, Giazizoglou E, Voridis E, Meier B. Comparison of long versus short (“spot”) drug-eluting stenting for long coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2009; 104: 786-90.
3. Räber L, Juni P, Löffel L, Wandel S, Cook S, Wenaweser P, Togni M, Vogel R, Seiler C, Eberli F, Lüscher T, Meier B, Windecker S. Impact of stent overlap on angiographic and long-term clinical outcome in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1178-88.

## Long-DES- II

### Long Drug-Eluting Stent

### SIRTAX

### Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization

## 慢性完全閉塞(CTO)に対する PCI

慢性完全閉塞は PCI 後の再狭窄や心血管イベントのハイ・リスク群であり、DES の効果についての検討が行われている。

PRISON II (2006)では CTO 患者 200 例を対象に SES 群と BMS 群を比較した [1]。一次エンドポイントである 6 ヶ月後の再狭窄は 11%対 41% ( $p < 0.001$ )で、SES 群で有意に少なかった。TLR は 4%対 19% ( $p < 0.001$ )で、SES 群で有意に少なかった。MACE も SES 群で有意に少なかった。3 年の経過観察後の結果も報告されている。TLR は 7%対 27%

( $p<0.001$ )で、SES 群で有意に少なかった。MACE は 10%対 34% ( $p<0.001$ )で、SES 群で有意に少なかった。

Colmenarez ら (2010)は 14 の試験 ( $n=4,394$ )を対象に meta-analysis を行った [2]。その結果、BMS に比べ DES では MACE (RR 0.45,  $p<0.001$ )および TVR (RR 0.40,  $p<0.001$ )が有意に減少した。死亡 (RR 0.87,  $p=0.88$ )や心筋梗塞 (RR 0.89,  $p=0.80$ )は有意差を認めなかった。再狭窄 (RR 0.25,  $p<0.001$ )および再閉塞 (RR 0.30,  $p<0.001$ )も DES で有意に減少した。ステント血栓症は DES で高い傾向 (RR 2.79,  $p=0.06$ )を認めた。

## Overview

慢性完全閉塞病変に対しても、DES は BMS に比べて予後は良好であると考えられる。

## 文献

1. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, et al. Primary stenting of totally occluded native coronary arteries II (PRISON II). A randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006; 114: 921-8.
2. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernández C, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1854-66.

## PRISON II

### Primary stenting of totally occluded native coronary arteries II

## 静脈グラフト (SVG)に対する PCI

静脈グラフト病変も PCI 後の再狭窄や心血管イベントのハイ・リスク群であり、DES の効果についての検討が行われている。

RRISC (2006)では SVG 病変を有する 75 例、96 病変を対象に、SES 群と BMS 群を比較した [1]。一次エンドポイントである 6 ヶ月後の in-stent late loss は  $0.38\pm 0.51\text{mm}$  対  $0.79\pm 0.66\text{mm}$  ( $p=0.001$ )で、SES 群で有意に小さかった。再狭窄は 11.3%対 30.6% (RR 0.37, 95%CI 0.15-0.97,  $p=0.024$ )で、SES 群で有意に少なかった。TLR は 5.3%対 21.6% (RR 0.24, 95%CI 0.05-1.0,  $p=0.047$ )で、SES 群で有意に少なかった。死亡および心筋梗塞は両群で有意差を認めなかった。

SOS (2009)では SVG 病変を有する 80 例、112 病変を対象に、PES 群と BMS 群を比較した [2]。一次エンドポイントである 12 ヶ月後の再狭窄は 9%対 51% (RR 0.18, 95%CI 0.07-0.48,  $p<0.0001$ )で、PES 群で有意に少なかった。1.5 年後の TLR は 5%対 28% (RR 0.38, 95%CI 0.15-0.74,  $p=0.003$ )で、PES 群で有意に少なかった。死亡は 12%対 5% (HR 1.56,

95%CI 0.72-4.11, p=0.27)で、両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞も 15%対 31% (HR 0.67, 95%CI 0.40-1.08, p=0.10)で、両群で有意差を認めなかった。

Lee ら (2010)は 19 の試験 (n=3,420)を対象に meta-analysis を行った [3]。その結果、BMS に比べ DES では TVR (OR 0.59, 95%CI 0.49-0.72)および心筋梗塞 (OR 0.69, 95%CI 0.49-0.99)は有意に減少した。死亡 (OR 0.78, 95%CI 0.59-1.02)およびステント血栓症 (OR 0.41, 95%CI 0.15-1.11)は両群で有意差を認めなかった。

## Overview

SVG に対しても、DES は BMS に比べて予後は良好であると考えられる。

## 文献

1. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts. Six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2423-31.
2. Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA, et al. A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions. The SOS (Stenting Of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 919-28.
3. Lee MS, Yang T, Kandzari DE, Tobis JM, Liao H, Mahmud E. Comparison by meta-analysis of drug-eluting stents and bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1076-82.

## RRISC

Reduction of Restenosis In Saphenous vein grafts with Cypher sirolimus-eluting stent  
SOS

Stenting Of Saphenous Vein Grafts

### 7. Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI)

CI-AKI は一般に、造影剤使用後 48 時間後に血清クレアチニンが 0.5mg/dl 以上あるいは 25%以上上昇したものと定義されている。CI-AKI を起こした症例はそうでない症例に比べて、予後が不良であることが示されている。

CI-AKI の機序としては、1) 血管収縮による腎血流の低下、2) 尿細管・集合管での造影剤の濃縮による直接的な尿細管毒性があげられている。

CI-AKI の予防法としては、輸液により尿量を増加させる治療が有効とされている。したがって、CI-AKI のハイ・リスク例がカテーテル検査・治療を受ける際には、前日より入院

し十分な輸液を行うことが重要である。

### **N-acetylcystein (NAC)**

NAC の臨床試験は臨床試験の典型的なパターンをたどっている。

初期の少数例での前向き無作為試験では NAC の有用性が示された。そして、これらの試験を対象とした meta-analysis においても NAC の有用性が報告されていた。しかし、その後の大規模な前向き無作為試験では NAC の有効性は証明されていない。

ACT (2011)では CI-AKI のリスク・ファクターを 1 つ以上有する 2,308 例を対象に、NAC 群と placebo 群を比較した [1]。その結果、CI-AKI の頻度は 12.7%対 12.7% (RR 1.00, 95%CI 0.81-1.25, p=0.97)で、両群で有意差を認めなかった。死亡および透析の必要性は 2.2%対 2.3% (RR 0.97, 95%CI 0.56-1.69, p=0.92)で、両群で有意差を認めなかった。

Vaitkus らは NAC の研究においては常に publication bias が存在し、それが meta-analysis によって増強されていると報告している [2]。出版された試験は出版されなかった抄録よりも明らかに楽観的な治療効果の評価をしていた。治療効果の評価は特に初期の研究で楽観的であり、報告が増えるに従い評価は徐々に低下していた。有効性を示した試験は結果が否定的であった試験よりも、**impact factor** が大きい雑誌に発表されていた。Meta-analysis では出版された試験が出版されていない抄録よりも圧倒的に多く対象となっており、すべてのデータを対象とした場合よりも明らかに治療効果に対して楽観的な評価を下していた。

Sodium bicarbonate やスタチンについては比較的少数例での臨床試験では有用性が報告されている。しかし、大規模な前向き無作為試験は行われていないので、その有効性は確認されたものではない。

カテーテル検査直後の透析は一般に無効であるとされている。

Newhouse らは非常に興味深い報告をしている。彼らは大学病院での診療記録から、5 日間連続して血清クレアチニンを測定し、しかも測定の前 10 日間は造影剤を使用していない 32,161 例を抽出した [3]。その結果、クレアチニンが 0.4mg/dl 以上上昇した例を約 20%、25%以上上昇した例を約 50%認めた。この数字は CI-AKI で報告されている数字に匹敵するものである。Baumgarten らは editorial comment で、“Contrast-induced nephropathy: contrast material not required?”と皮肉ったタイトルを付けている。

### **Overview**

CI-AKI の発症予防効果が証明された薬剤はない。現時点では術前からの十分な輸液が唯一の確立された方法である。

### **文献**

1. ACT investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography. Main results from the Randomized Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT).



Circulation 2011; 124: 1250-9.

2. Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: Publication bias perpetuated by meta-analyses. Am Heart J 2007; 153: 275-80.
3. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. Am J Roentgenol 2008; 191: 376-82.

ACT

Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial

## 10. バイパス術後の神経学的合併症

バイパス手術はその対象となる患者が高齢となり、全身の動脈硬化が強くなり、手術のリスクが増加しているにもかかわらず、死亡率は低下してきている。しかし、一方で術後の脳梗塞や認知能力の低下などの合併症が大きな問題となってきた。

### バイパス術後の脳梗塞

最近のバイパス術後の脳梗塞の頻度は 1.6%程度であるが、その頻度は対象患者のリスクや脳梗塞の定義により変動する。CTによる脳梗塞の頻度はこの 10 倍にはなるし、MRIによる脳卒中はさらに増加する。

脳梗塞の機序としては大動脈のクランプ等の術中操作による macroembolization/microembolization と術中の低血圧および全身の炎症反応があげられている。

これらの機序は人工心肺を使用しないことによって、予防あるいは軽減できると考えられた。しかし、off-pump バイパスと on-pump バイパスを比較したほとんどの臨床試験では、脳梗塞の頻度は有意差を認めなかった。したがって、手術術式の違いよりも患者側の因子(全身の動脈硬化の程度等)の方がバイパス術後の脳梗塞の重要な予測因子であると考えられている。

### バイパス術後の認知能力の低下

バイパス術後には認知能力が低下することが以前から認識されており、pump brain という名称があった。

しかし、短期間の認知能力の低下については、off-pump バイパスと on-pump バイパスでの頻度に有意差がないこと、また、全身麻酔下の非心臓手術においても軽度の認知能力の低下が認められることより、人工心肺の関与は否定的となった。

長期の認知能力の低下については、バイパス術後 5 年で 41%の例で認知能力の低下を認めたとの報告が 2001 年になされ、バイパス術後の認知能力の低下は非常に多いとともに、人工心肺によるものとの認識を助長するものとなった。しかし、この研究には control 群が



なかったため、手術を受けない control 群を対照とした試験が行われた。その結果、バイパス手術を受けた患者と冠動脈疾患はあるが、手術を受けていない患者の認知能力の低下に有意差を認めなかった。

術前の認知能力の低下の頻度は 20～46%と報告されており、バイパス術後の認知能力の低下は手術手技よりも、術前の脳血管疾患の程度により強く関係していると考えられている。

このように、バイパス術後の認知能力の低下の頻度は非常に過大評価されていたわけであるが、この原因としては認知能力の低下の統一された定義がなかったこと、不適切な統計学的手法がとられたこと、control 群を欠いていたこと等があげられる。

## Overview

バイパス術後の脳梗塞や認知能力の低下には複数の要因が関与していると考えられるが、最近の研究の結果、手術術式(on-pump 対 off-pump バイパス等)によるよりも患者自身のリスク因子(脳血管疾患や全身の血管疾患の存在や程度等)の方が明らかに大きな影響を与えていることが判明した。

したがって、術後の脳梗塞や認知能力の低下がバイパス手術を選択する際の要因としてはならないといえる。

## 文献

1. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2012; 366: 250-257.

## 11. 冠動脈疾患患者の非心臓手術

### $\beta$ - blocker の効果

Mangano ら (1996)は非心臓手術を受ける冠動脈疾患患者 200 例を対象に、atenolol 群と placebo 群を比較した [1]。退院後の総死亡は 0%対 8% ( $p<0.001$ )で、atenolol 群で有意に低値であった。1 年後の総死亡は 3%対 14% ( $p<0.001$ )、2 年後の総死亡は 10%対 21% ( $p=0.019$ )で、ともに atenolol 群で有意に低値であった。2 年後の事故回避生存率は 83%対 68% ( $p=0.008$ )で、atenolol 群で有意に低値であった。

DECREASE (1999)では血管手術を受ける 846 例のうち、ドブタミン負荷エコーが陽性であった 173 例を対象に、bisoprolol 群と標準治療群を比較した [2]。一次エンドポイントである心臓死および心筋梗塞は 3.4%対 34% ( $p<0.001$ )で、bisoprolol 群で有意に少なかった。心臓死は 3.4%対 17% ( $p=0.02$ )で、bisoprolol 群で有意に少なかった。心筋梗塞は 0%対 17% ( $p<0.001$ )で、bisoprolol 群で有意に少なかった。

これらの結果をもとに、ガイドラインにおいても冠動脈疾患患者の非心臓手術において

は術前の  $\beta$  - blocker の投与が推奨されていた。しかし、その後  $\beta$  - blocker の有用性に疑問を投げかける臨床試験が相次いで報告された。

DIPOM (2006)では非心臓手術を受ける糖尿病患者 921 例を対象に、metoprolol 群と placebo 群を比較した [3]。中央観察期間は 18 カ月であった。一次エンドポイントである総死亡・心筋梗塞・不安定狭心症・心不全は 21%対 20% (HR 1.06, 95%CI 0.80-1.41)で、両群で有意差を認めなかった。総死亡は 16%対 16% (HR 1.03, 95%CI 0.74-1.42)で、両群で有意差を認めなかった。

MaVS (2006)では血管手術を受ける 496 例を対象に、metoprolol 群と placebo 群を比較した [4]。一次エンドポイントである 30 日後の心臓死・心筋梗塞・不安定狭心症・心不全・不整脈は 10.2%対 12.0% (p=0.57)で、両群で有意差を認めなかった。

Bangalore ら (2008)は 33 の臨床試験 (n=12,306)を対象に、meta-analysis を行った [5]。 $\beta$  - blocker 投与により総死亡、心血管死、心不全は有意に減少しなかったが、非致死性心筋梗塞 (OR 0.65, 95%CI 0.54-0.79, NNT 63)、心筋虚血 (OR 0.36, 95%CI 0.26-0.50, NNT 16)は有意に減少した。しかし、非致死性脳卒中は有意に増加した (OR 2.01, 95%CI 1.27-3.68, NNH 293)。また、 $\beta$  - blocker 投与により、治療を要する周術期の徐脈 (NNH 22)および血圧低下 (NNH17)が増加した。

POISE (2008)では非心臓手術を受ける動脈硬化疾患患者(冠動脈疾患が 43%、末梢血管疾患が 41%、脳卒中が 15%)の 8,351 例を対象に、metoprolol 群と placebo 群を比較した [6]。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・心停止は 5.8%対 6.9% (HR 0.84, 95%CI 0.70-0.99, p=0.0399)で、metoprolol 群で有意に少なかった。心筋梗塞も metoprolol 群で有意に少なかった (HR 0.73, 95%CI 0.60-0.89, p=0.0017)。しかし、死亡率は metoprolol 群で有意に多かった (HR 1.33, 95%CI 1.03-1.74, p=0.0317)。脳卒中も metoprolol 群で有意に多かった (HR 2.17, 95%CI 1.26-3.74, p=0.0053)。

この POISE 試験に対しては多くの限界が指摘されている。

1) Metoprolol の投与量が、他の  $\beta$  - blocker 使用量と比較して多い、特に脳血管疾患の既往のある症例で投与量が多い。最初に使用された metoprolol の 100mg は他の試験での bisoprolol の経口 2.5mg の 2 倍、atenolol の静注 10mg の 2.5 倍の交感神経遮断効果に相当する。

2) Metoprolol の投与方法が titration されていない。最初から 100mg が投与され、最初の 24 時間で 400mg が投与されるプロトコールで、高齢者や脳血管疾患の既往のある症例ではかなり aggressive な投与方法となっている。

3) Metoprolol の投与時期に問題がある。急速な投与は周術期の合併症予防効果がないとする報告もある。

4) Metoprolol という薬剤の選択に問題があった。以前の陽性試験で使用された atenolol や bisoprolol に比べて、周術期の合併症予防効果が劣るという意見もある。

## Overview

$\beta$  - blocker の術前投与については最近の臨床試験の結果は否定的であるが、解決されていない問題点も多く、現時点では術前に routine に  $\beta$  - blocker を投与することは有用ではないと考えられる。

### スタチンの効果

DECREASE-III (2009)では血管手術を受ける  $\beta$  - blocker 内服中の 497 例を対象に fluvastain 80mg 群と placebo 群を比較した [7]。投薬は 37 日前(中央値)より開始した。術後の心筋虚血は 10.8%対 19.0% (HR 0.55, 95%CI 0.34-0.88, p=0.01)で、fluvastain で有意に少なかった。心血管死および心筋梗塞は 4.8%対 10.1% (HR 0.47, 95%CI 0.24-0.94, p=0.03)で、fluvastain で有意に少なかった。

### アスピリンの効果

POISE-2 (2014)では血管系合併症のリスクの高い非心臓手術を受ける 10,010 例を対象に aspirin 群と placebo 群を比較した[8]。手術前から aspirin を内服していた症例が 4,382 例、内服していなかった症例が 5,628 例であった。一次エンドポイントである 30 日での死亡および心筋梗塞は 7.0%対 7.1% (HR 0.99, 95%CI 0.86-1.15, p=0.92)で、両群で有意差を認めなかった。大出血は 4.6%対 3.8% (HR 1.23, 95%CI 1.01-1.49, p=0.04)で、aspirin 群で有意に多かった。手術前の aspirin の内服の有無での差はなかった。

### 非心臓手術前の血行再建術

CARP (2004)では有意の冠動脈疾患があり、血管手術の周術期の心合併症のリスクが高いとされた患者 510 例を対象に、手術前に血行再建術を施行した群と施行しなかった群を比較した [9]。血管手術の内容は腹部大動脈瘤が 33%、下肢閉塞性動脈硬化症が 67%であった。術前の血行再建術の内容は PCI が 59%、バイパス手術が 41%であった。無作為化～血管手術の中央期間は 54 日対 18 日 (p<0.001)で、有意差を認めた。平均 2.7 年後の死亡率は 22%対 23% (RR 0.98, 95%CI 0.70-1.37, p=0.92)で、両群で有意差を認めなかった。血管手術後 30 日以内の心筋梗塞は 12%対 14% (p=0.37)で、両群で有意差を認めなかった。

DECREASE-V (2007)では血管手術を受ける 1,880 例のうち、ドブタミン負荷エコーまたは負荷心筋シンチで広範な心筋虚血を認めた 101 例を対象に、血行再建術施行群と非施行群を比較した [10]。冠動脈造影では 2 枝病変が 24%、3 枝病変が 67%、左主幹部病変が 8%であった。30 日後の総死亡・心筋梗塞は 43%対 33% (OR 1.4, 95%CI 0.7-2.8, p=0.30)で、両群で有意差を認めなかった。1 年後の総死亡・心筋梗塞も 49%対 44% (OR 1.2, 95%CI 0.7-2.3, p=0.48)で、両群で有意差を認めなかった。

### Overview

冠動脈疾患患者に対する非心臓手術前の血行再建術は予後改善効果がなく、不安定な冠動脈疾患や非常にハイ・リスクな冠動脈疾患患者でのみ考慮すべき治療と考えられる。

ACC/AHA のガイドラインでは次のような場合に、血行再建術を考慮すべきであるとしている。1) 急性 ST 上昇型心筋梗塞、2) ハイ・リスクの不安定狭心症または非 ST 上昇型心筋梗塞、3) 左主幹部病変の安定型狭心症、4) 3 枝病変の安定型狭心症、5) 左前下行枝の近位部病変を含む 2 枝病変の安定型狭心症で、LVEF が 50% 以下か心筋虚血が証明されたもの。

また、すでにステント植込み術を受けている患者については、BMS の場合は 4~6 週間、DES の場合は 12 カ月間の手術延期が必要とされている。この期間以内に非心臓手術を行った場合には、ステント血栓症の頻度は 10~25% と非常に高い。

#### 文献

1. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research group. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713-20.
2. The Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography study group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
3. The DIPOM trial group. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomized placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332: 1482.
4. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R, Tech M. The effects of perioperative  $\beta$ -blockade: Results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983-90.
5. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerti FH. Perioperative  $\beta$  blockers in patients aving non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 1962-76.
6. POISE study group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
7. The Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography study group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 980-9.
8. Devereaux PJ, et al. for the POISE-2 investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370: 1494-503.
9. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795-804.
10. The DECREASE study group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a

noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. The DECREASE-V pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1763-9.

DECREASE

Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography

DIPOM

Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity

MaVS

Metoprolol after Vascular Surgery

POISE

Perioperative Ischemic Evaluation

CARP

Coronary Artery Revascularization Prophylaxis

## B. 急性冠症候群

### 1. 非 ST 上昇型急性冠症候群 (NSTEMACS)に対する early invasive (routine invasive) 対 conservative (selective invasive) therapy

非 ST 上昇型急性冠症候群に対する治療法は大きく 2 つに分かれる。ひとつは early invasive (routine invasive) therapy であり、できるだけ早期に冠動脈造影を行い、適応があれば PCI を行う方法である。もうひとつは conservative (selective invasive) therapy であり、まず内科的治療を行い、心筋虚血が再発する場合にのみ冠動脈造影を行い、適応があれば PCI を行う方法である。

VANQWISH (1998)では非 ST 上昇型急性冠症候群 920 例を対象に early invasive 群 (n=462)と conservative 群 (n=458)を比較した [1]。平均観察期間は 23 カ月であった。一次エンドポイントである死亡および心筋梗塞は 29.9%対 26.9% (p=0.35)で、両群で有意差を認めなかった。総死亡率は両群で有意差を認めなかった。

FRISC II (2000)では非 ST 上昇型急性冠症候群 2,457 例を対象に early invasive 群と conservative 群を比較した [2]。血行再建術の施行率は 10 日以内では 71%対 9%、1 年以内では 78%対 43%であった。1 年後の死亡率は 2.2%対 3.9% (risk ratio 0.57, 95%CI 0.36-0.90, p=0.016)で、early invasive 群で有意に低値であった。心筋梗塞は 8.6%対 11.6% (relative risk 0.74, 95%CI 0.59-0.94, p=0.015)で、early invasive 群で有意に低率であった。死亡および心筋梗塞は 10.4%対 14.1% (risk ratio 0.74, 95%CI 0.60-0.92, p=0.005)で、early invasive 群で有意に低率であった。また、再入院 (37%対 57%, risk ratio 0.67, 95%CI 0.62-0.72)および最初の入院後の血行再建術 (7.5%対 31%, risk ratio 0.24, 95%CI 0.20-0.30)も early invasive 群で有意に低率であった。

TACTICS-TIMI18 (2001)では不安定狭心症または非 ST 上昇型急性冠症候群 2,220 例を対象に early invasive 群と conservative 群を比較した [3]。一次エンドポイントである 6 ヶ月後の死亡・心筋梗塞・急性冠症候群による入院は 15.9%対 19.4% (OR 0.78, 95%CI 0.62-0.97, p=0.025)で、early invasive 群で有意に低率であった。6 ヶ月後の死亡・心筋梗塞は 7.3%対 9.5% (OR 0.74, 95%CI 0.54-1.00, p<0.05)で、early invasive 群で有意に低率であった。

RITA 3 (2002)では非 ST 上昇型急性冠症候群 1,810 例を対象に early invasive 群と conservative 群を比較した [4]。4 ヶ月後の心筋梗塞および不耐性狭心症は 9.6%対 14.5% (risk ratio 0.66, 95%CI 0.51-0.85, p=0.001)で、early invasive 群で有意に低率であった。4 ヶ月後の死亡および心筋梗塞は 7.6%対 8.3% (risk ratio 0.91, 95%CI 0.67-1.25, p=0.58)で、両群で有意差を認めなかった。

ICTUS (2005)では非 ST 上昇型急性冠症候群 1,200 例を対象に early invasive 群と conservative 群を比較した [5]。一次エンドポイントである 1 年後の死亡・心筋梗塞・狭心症による再入院は 22.7%対 21.25% (RR 1.07, 95%CI 0.87-1.33, p=0.33)で、両群で有意差を認めなかった。死亡は 2.5%対 2.5%で、両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞は 15.0%

対 10.0% ( $p=0.005$ )で、early invasive 群で有意に高率であった。狭心症による再入院は 7.4% 対 10.9% ( $p=0.04$ )で、early invasive 群で有意に低率であった。

TIMACS (2009) では非 ST 上昇型急性冠症候群 3,031 例を対象に early invasive 群と conservative 群を比較した [6]。一次エンドポイントである 6 年後の死亡・心筋梗塞・脳卒中は 9.6%対 11.3% (HR 0.85, 95%CI 0.68-1.06,  $p=0.15$ )で、両群で有意差を認めなかった。二次エンドポイントである 6 年後の死亡・心筋梗塞・不耐性の心筋虚血は 9.5%対 12.9% (HR 0.72, 95%CI 0.58-0.89,  $p=0.003$ )で、early invasive 群で有意に低率であった。一次エンドポイントは全体の 3 分の 1 を占める高リスク群では early invasive 群で有意に低率であったが (HR 0.65, 95%CI 0.48-0.89)、3 分の 2 をしめる低～中等度リスク群では両群で有意差を認めなかった (HR 1.12, 95%CI 0.81-1.56)。

### Overview

試験により対象患者のリスク、PCI の施行率・施行時期、薬物療法の内容、crossover 率、エンドポイント、経過観察期間等が異なるので、一致した結論は得られていない。しかし、総合的な結論としては非 ST 上昇型急性冠症候群の高リスク例に対しては early invasive therapy が有効であると言える。

### 文献

1. The VANQWISH investigators. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338 : 785-92.
2. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: The FRISC II invasive randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
3. The TACTICS-TIMI18 investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein II b/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
4. The RITA 3 investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: The British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Randomized Intervention Trial of Unstable Angina. Lancet* 2002; 360: 743-51.
5. The ICTUS investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095-104.
6. The TIMACS investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165-75.



VANQWISH

Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital

FRISC II

Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease

TACTICS-TIMI18

Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18

RITA 3

Randomized Intervention Trial of Unstable Angina

ICTUS

Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes

TIMACS

Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome

## 2. ST 上昇型心筋梗塞(STEMI)

### 血栓溶解療法

ST 上昇型心筋梗塞に対する早期の血栓溶解療法により死亡率が低下し、予後が改善することは多くの研究により確認されている。

Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative group (1994)は血栓溶解療法群と placebo 群を比較した対象症例 1,000 例以上の 9 つの無作為試験 (n=58,600)を対象に解析を行った [1]。最初の 1 日以内では血栓溶解療法群で有意に死亡率が上昇していたが、2 日目以降は血栓溶解療法群で有意に死亡率が低下していた。この 24 時間以内の死亡率の増加は early hazard と呼ばれており、心破裂の増加が主因とされている。短期での 1,000 人当たりの救命人数は発症 0~6, 7~12, 13~18 時間の投与で、各々 30、20、10 人であった。

Boersma ら (1996)は血栓溶解療法と placebo を比較した 22 の無作為試験 (n=50,246)を対象に meta-analysis を行った [2]。35 日までの短期の死亡率は発症から 1 時間以内の投与では 48%低下し、2 時間以内の投与では 44%低下し、2~6 時間後の投与では 20%低下していた。1,000 人当たりの救命人数は発症 0~1, 1~2, 2~3, 3~6 時間の投与で、各々 65、37、26、29 人であった。

Pre-hospital thrombolysis は in-hospital thrombolysis よりも 1 時間は早期に開始することができ、死亡率が 2.0%(相対的には 17%)低下することが報告されている [3]。

### PTCA 対血栓溶解療法

Keeley ら(2003)は血栓溶解療法群と PTCA 群を比較した 23 の前向き対照試験 (n=7,739)を対象に、pooled analysis を行った [4]。その結果、死亡は 9.3%対 7.0% (RR 1.34,



p=0.0002)で、PTCA 群で 25%有意に減少した。心筋梗塞の再発は 6.8%対 2.5% (RR 2.77, p<0.0001)で、PTCA 群で 64%有意に減少した。脳卒中は 2.0%対 1.0% (RR 2.13, p=0.0004)で、PTCA 群で 53%有意に減少した。脳出血は 1.1%対 0.05% (RR 20.82, p<0.0001)で、PTCA 群で 95%有意に減少した。死亡・心筋梗塞の再発・脳卒中の複合エンドポイントは 14.3%対 8.2% (RR 1.75, p<0.0001)で、PTCA 群で有意に減少した。

しかし、血栓溶解療法に比べ PTCA は治療開始までに一定の時間が必要であり、PTCA の開始 (door-to-balloon time)までに時間がかかりすぎると、その効果が減少すると考えられる。RIKS-HIA ではスウェーデンの 75 施設での連続症例 26,205 例を対象に、in-hospital thrombolysis, pre-hospital thrombolysis, primary PTCA を比較した [5]。その結果、死亡率は 7 日、30 日、1 年のすべての時点で、この順に死亡率が減少しており、primary PTCA 群での死亡率が最も低かった。他の観察研究や pooled analysis でも同様の結果が得られており、PCI に関連した時間の遅れが 80~120 分以内で、特に door-to-balloon time が 90 分以内であれば、PTCA の方が血栓溶解療法よりも予後改善効果が大きいとされている。

### Overview

血栓溶解療法に比べて PTCA の方が予後改善効果は大きいですが、そのおもな理由は TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) flow grade 3 の達成率が血栓溶解療法 (streptokinase で 30~40%、fibrin-specific agents で 50~60%)に比べ、PTCA で良好 (90~95%)なためと考えられている。

### ステント対 PTCA

De Luca ら(2007)は BMS 群と PTCA 群を比較した 13 の前向き無作為試験 (n=6,922)を対象に、pooled analysis を行った [6]。その結果、30 日後の死亡は 2.9%対 3.0% (RR 0.97, 95%CI 0.74-1.27, p=0.83)で、両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞の再発は 2.0%対 2.2% (RR 0.92, 95%CI 0.66-1.27, p=0.61)で、両群で有意差を認めなかった。TVR は 3.1%対 5.1% (RR 0.60, 95%CI 0.47-0.77, p=0.0001)で、BMS 群で有意に減少した。6~12 ヶ月後の死亡は 5.1%対 5.2% (RR 0.98, 95%CI 0.79-1.10, p=0.82)で、両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞の再発は 3.7%対 3.9% (RR 0.94, 95%CI 0.74-1.20, p=0.61)で、両群で有意差を認めなかった。TVR は 11.3%対 18.4% (RR 0.62, 95%CI 0.55-0.69, p<0.0001)で、BMS 群で有意に減少した。

### Overview

PTCA に比べて BMS による PCI は死亡や心筋梗塞の再発の点では同等であるが、再血行再建術は約半減させることが確認されている。

### DES 対 BMS

TYPHOON (2006)では ST 上昇型心筋梗塞 712 例を対象に、SES 群と BMS 群を比較した [7]。一次エンドポイントである 1 年後の target vessel failure (TVF, 死亡・心筋梗塞の

再発・TVR)は 7.3%対 14.3% ( $p=0.004$ )で、SES 群で有意に低率であった。死亡は 2.3%対 2.2% ( $p=1.00$ )で、両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞の再発は 1.1%対 1.4% ( $p=1.00$ )で、両群で有意差を認めなかった。TVR は 5.6%対 13.4% ( $p<0.001$ )で、SES 群で有意に低率であった。ステント血栓症は 3.4%対 3.6% ( $p=1.00$ )で、両群で有意差を認めなかった。ステント内の late loss は  $0.14\pm 0.49$  対  $0.83\pm 0.52\text{mm}$  ( $p<0.001$ )で、SES 群で有意に低値であった。

PASSION (2006)では ST 上昇型心筋梗塞 619 例を対象に、PES 群と BMS 群を比較した [8]。一次エンドポイントである 1 年後の心臓死・心筋梗塞の再発・TLR は 8.8%対 12.8% ( $p=0.09$ )で、PES 群で少ない傾向だが、有意差は認めなかった。死亡および心筋梗塞の再発は 5.5%対 7.2% ( $p=0.40$ )で、PES 群で少ない傾向だが、両群で有意差を認めなかった。TLR は 5.3%対 7.8% ( $p=0.23$ )で、PES 群で少ない傾向だが、SES 群で有意に低率であった。ステント血栓症は 1.0%対 1.0% ( $p=1.00$ )で、両群で有意差を認めなかった。

SESAMI (2007) では ST 上昇型心筋梗塞 320 例を対象に、SES 群と BMS 群を比較した [9]。一次エンドポイントである 1 年後の冠動脈造影による再狭窄は 9.3%対 21.3% ( $p=0.032$ )で、SES 群で有意に低率であった。主要有害心臓事象は 6.8%対 16.8% ( $p=0.005$ )で、SES 群で有意に低率であった。TLR は 4.3%対 11.2% ( $p=0.02$ )で、SES 群で有意に低率であった。TVR は 5%対 13.1% ( $p=0.015$ )で、SES 群で有意に低率であった。TVF は 8.7%対 18.7% ( $p=0.007$ )で、SES 群で有意に低率であった。ステント血栓症は 1.2%対 0.6% ( $p=1.00$ )で、両群で有意差を認めなかった。3 年後の経過観察後の報告 (2010)では、主要有害心臓事象は 12.7%対 21% ( $p=0.034$ )で、SES 群で有意に低率であった [10]。TLR は 7.3%対 13.5% ( $p=0.048$ )、TVR は 8%対 16% ( $p=0.027$ )、TVF は 11.5%対 20.5% ( $p=0.028$ )で、いずれも SES 群で有意に低率であった。

DEDICATION (2008) では ST 上昇型心筋梗塞 626 例を対象に、DES 群と BMS 群を比較した [11]。一次エンドポイントである 8 ヶ月後の冠動脈造影による late loss は  $0.06\pm 0.66$  対  $0.47\pm 0.69\text{mm}$  ( $p<0.001$ )で、DES 群で有意に低値であった。複合エンドポイントである死亡・心筋梗塞の再発・TLR は 8.6%対 14.4% ( $p=0.03$ )で、DES 群で有意に低率であった。心臓死は 4.2%対 1.6% ( $p=0.09$ )で、両群で有意差を認めなかったが、DES 群で多い傾向を認めた。ステント血栓症は 2.0%対 2.6% ( $p=0.72$ )で、両群で有意差を認めなかった。3 年後の経過観察後の報告 (2010)では、TLR は 6.1%対 16.3% ( $p<0.0001$ )で、DES 群で有意に低率であった [12]。複合有害心臓事象は 11.5%対 18.2% ( $p=0.02$ )で、DES 群で有意に低率であった。総死亡は両群で有意差を認めなかったが、心臓死は 6.1%対 1.9% ( $p=0.01$ )で、DES 群で有意に高率であった。心筋梗塞の再発・脳卒中・ステント血栓症は両群で有意差を認めなかった。

HORIZONS-AMI (2009) では ST 上昇型心筋梗塞 3,006 例を対象に、PES 群 ( $n=2,257$ )と BMS 群 ( $n=749$ )を比較した [13]。一次エンドポイントである 1 年後の虚血による TLR は 4.5%対 7.5% (HR 0.59, 95%CI 0.43-0.83,  $p=0.002$ )で、PES 群で有意に低率であった。

もうひとつの一次エンドポイントである複合安全事象（1年後の死亡・心筋梗塞の再発・脳卒中・ステント血栓症）は8.1%対8.0%（HR 1.02, 95%CI 0.76-1.36）で、PES群の非劣勢が証明された。死亡は3.5%対3.5%（ $p=0.98$ ）で、両群で有意差を認めなかった。ステント血栓症は3.2%対3.4%（ $p=0.77$ ）で、両群で有意差を認めなかった。二次エンドポイントである13カ月後の冠動脈造影による再狭窄は10.0%対22.9%（HR 0.44, 95%CI 0.33-0.57,  $p<0.001$ ）で、PES群で有意に低率であった。3年後の経過観察後の報告（2011）では、虚血によるTLRは9.4%対15.1%（HR 0.60, 95%CI 0.48-0.76,  $p<0.0001$ ）で、PES群で有意に低率であった [14]。複合安全事象は両群で有意差を認めなかった。

## Overview

ST上昇型心筋梗塞に対するDESによるPCIはBMSによるPCIと比べて、死亡、心筋梗塞の再発、脳卒中、ステント血栓症の頻度は同等であり、再血行再建術が半減する結果であった。

## 文献

1. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
2. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
3. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
5. The RIKS-HIA registry. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; 296: 1749-56.
6. DeLuca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2007; 119: 306-9.
7. The TYPHOON investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1093-104.
8. Laasman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated

- stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1105-13.
9. Menichelli M, Parma A, Pucci E, et al. Randomized trial of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1924-30.
  10. Violini R, Musto C, de Felice F, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. 3-year results of the SESAMI (Sirolimus-Eluting Stent versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 810-4.
  11. The DEDICATION investigators. Drug-eluting versus bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. Eight-month follow-up in the Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) trial. *Circulation* 2008; 118: 1155-62.
  12. Kaltoft A, Kelæk H, Thuesen L, et al. Long-term outcome after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. 3-year follow-up of the randomized DEDICATION (Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 641-5.
  13. The HORIZONS-AMI trial investigators. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1946-59.
  14. The HORIZONS-AMI trial investigators. Heparin plus a glycoprotein II b/III a inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZON-AMI): Final 3-year results from a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2193-204.

#### RIKS-HIA

Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions

#### TYPHOON

Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction Treated with Balloon Angioplasty

#### PASSION

Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation

SESAMI

Sirolimus-Eluting Stent versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction

DEDICATION

Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction

HORIZONS-AMI

Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction

### 3. 急性心筋梗塞における open artery hypothesis

急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法の適応は当初は 6 時間以内であった。これは動物実験の結果より、閉塞した冠動脈を早期に再開通させることにより、梗塞サイズを縮小できる (myocardial salvage) のが発症 6 時間以内と考えられていたためである。そして、発症 - 再開通時間が短いほど梗塞縮小効果は大きく、生存率も上昇することが多くの前向き無作為試験により確認されていた。

ところが、この発症 6 時間を過ぎてから血栓溶解療法を行っても効果があることが認識されるようになり、LATE trial 等の結果より発症 12 時間までは血栓溶解療法により死亡率が減少することが明らかになってきた。また、多くの血栓溶解療法の試験では LVEF の改善は placebo 群に比して 1~3% 程度であるのに、死亡率の改善は 20% 前後と不釣り合いに大きいことも指摘されるようになった [1]。

発症 12 時間を過ぎると冠動脈血栓がより強固となり、血栓溶解療法は無効になると考えられていた。しかし、PCI による機械的な治療では発症 12 時間を過ぎても効果があることが期待されていた。BRAVE-2 (2005) では発症 12~48 時間後の急性心筋梗塞患者 365 例を対象に、侵襲的治療 (ステント植込み+abciximab) 群と 保存的治療群を比較した [2]。その結果、SPECT で評価した梗塞サイズは 8.0% 対 13.0% ( $p<0.001$ ) で、侵襲的治療群で有意に小さかった。

このような背景から open-artery hypothesis という概念が登場してきた。これは再灌流が得られることにより、心筋 salvage を超えた効果が得られることを意味している。この open-artery hypothesis の機序としては梗塞組織の治癒促進、infarct expansion および心室リモデリングの予防、hibernating myocardium の再灌流、electrical instability の改善等が考えられていた。

そして、多くのガイドラインでは急性心筋梗塞発症 12 時間以内は PCI の適応とされている [3]。発症 12~48 時間以内では緊急冠動脈造影を行い、適応があれば引き続き PCI を施行することが推奨されている。そして、発症 48 時間以上では心筋虚血がある場合のみ、緊急冠動脈造影を行い、適応があれば引き続き PCI を施行することが推奨されている。

2006 年はこの open artery hypothesis に反する臨床試験が複数発表された年となった。

OAT (2006)では急性心筋梗塞発症 3~26 日後の安定した患者で、責任血管が完全閉塞しているハイ・リスク例(LVEF が 50%以下または近位部閉塞)の 2,166 例を対象に PCI+最適内科治療群 (n=1,082)と最適内科治療のみの群 (n=1,084)を比較した [4]。経過観察期間は 4 年であった。一次エンドポイントである死亡・心筋梗塞・NYHAIV度の心不全は 17.2% 対 15.6% (HR 1.16, 95%CI 0.92-1.45, p=0.20)で、両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞(致死性および非致死性)は 7.0%対 5.3% (HR 1.36, 95%CI 0.92-2.00, p=0.13)で、両群で有意差を認めなかった。非致死性心筋梗塞は 6.9%対 5.0% (HR 1.44, 95%CI 0.96-2.16, p=0.08)で、両群で有意差を認めなかった。NYHAIV度の心不全は 4.4%対 4.5%、死亡は 9.1% 対 9.4%で、ともに両群で有意差を認めなかった。

INSPIRE (2006)では急性心筋梗塞後の安定例で、SPECT のハイ・リスク群(SPECT にて total perfusion defect が 20%以上、ischemic perfusion defect が 10%以上で、LVEF が 35%以上)の 205 例を対象に血行再建術群と内科的治療群を比較した [5]。Total perfusion defect の減少は 17.8%対 16.2%、ischemic perfusion defect の減少は 16.2%対 15%で、いずれも両群で有意差を認めなかった。Ischemic perfusion defect の改善例は 81%対 80%で、両群で有意差を認めなかった。

TOSCA-2 (2006)では急性心筋梗塞発症 3~28 日後の責任血管が完全閉塞している 381 例を対象に PCI 群と内科的治療群を比較した [6]。1年後の責任血管の開存率は 83%対 25% (p<0.001)で、PCI 群で有意に高かった。しかし、LVEF の改善は 4.2%対 3.5% (p=0.47)で、両群で有意差を認めなかった。さらに、LVESVI の変化は -0.5 対 1.0mL/m<sup>2</sup> (p=0.10)、LVEDVI の変化は 3.2 対 5.3mL/m<sup>2</sup> (p=0.07)で、両群で有意差を認めなかった。

特に、OAT のインパクトは非常に大きかった。例によって、OAT 試験には多くの限界があることが指摘された。

- 1) LVEF 低下例や LAD 近位部閉塞例等のハイ・リスク患者は除外されており、対象患者は低リスク例といえる。
- 2) 3 枝病変の症例は除外されている。
- 3) 非責任血管に有意狭窄がある場合、その狭窄に対する PCI が両群で許可されていたため、2 枝病変の患者の 85%以上が非責任血管に有意狭窄を有していなかった。
- 4) PCI の技術が DES 等の最新の治療を含んでいない。
- 5) 閉塞血管を再開通させる最大の効果は左室リモデリングの予防であり、その臨床的効果が出るには長期間を要する。

Hochman らは OAT の平均 6 年、最長 9 年の長期経過観察の結果を報告している [7]。一次エンドポイントである死亡・心筋梗塞・NYHAIV度の心不全は両群で有意差を認めなかった (HR 1.06, 95%CI 0.88-1.28)。心筋梗塞(致死性および非致死性)は両群で有意差を認めなかった (HR 1.25, 95%CI 0.89-1.75)。死亡も NYHAIV度の心不全も両群で有意差を認めなかった。大部分の患者では狭心症症状はなかったが、3 年と 5 年の時点では PCI+最適内科治療群で狭心症が少ない傾向があった。7 年後の PCI の施行率も 11.1%対 14.7% (HR



0.79, 95%CI 0.61-1.01,  $p=0.06$ )で、両群で有意差を認めなかった。

一方、SWISS II (2007)では急性心筋梗塞後で、負荷画像診断で無症候性の心筋虚血があり1枝あるいは2枝病変患者の201例を対象に、完全血行再建術(PCI)群と強力な内科的治療群を比較した[8]。平均観察期間は10.2年であった。主要心事故である心臓死・心筋梗塞・症状出現による血行再建術は28.1%対63.8% (HR 0.33, 95%CI 0.20-0.55,  $p<0.001$ )で、PCI群で有意に低下した。心筋虚血の頻度は11.6%対28.9% ( $p=0.03$ )で、PCI群で有意に低下した。LVEFはPCI群では53.9%から55.6%と保たれていたが、内科的治療群では59.7%から48.8% ( $p<0.001$ )と有意に低下した。

## Overview

少なくとも発症48時間以上経過した急性心筋梗塞例では、明らかな心筋虚血の所見がない場合にはPCIにより責任血管を再開通させる治療は長期的にみても効果がないと考えられる。

## 文献

1. Fortin DF, Califf RM. Long-term survival from acute myocardial infarction: salutary effect of an open coronary vessel. *Am J Med* 1990; 88(suppl I): 1N-9N.
2. The BRAVE-2 trial investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2865-72.
3. Stone GW. Angioplasty strategies in ST-segment-elevation myocardial infarction. Part I: Primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 118: 538-51.
4. The OAT investigators. Coronary Intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395-407.
5. The INSPIRE investigators. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2458-67.
6. The TISCA-2 investigators. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function. The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation* 2006; 114: 2449-57.
7. The OAT investigators. Long-term effects of percutaneous coronary intervention of the totally occluded infarct-related artery in the subacute phase of after myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 2320-8.
8. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of Percutaneous coronary

interventions in silent ischemia after myocardial infarction. The SWISS II randomized controlled trial. JAMA 2007; 297: 1985-91.

BRAVE-2

Beyond 12 Hours Reperfusion Alternative Evaluation

OAT

Occluded Artery Trial

INSPIRE

Adenosine Sestamibi Post-Infarction Evaluation

TOSCA

Total Occlusion Study of Canada

SWISS II

Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II

#### 4. マグネシウムと急性心筋梗塞

多くの疫学的研究、剖検例での研究、動物実験、臨床研究からマグネシウム不足と突然死の関係が指摘されていた [1]。これらの研究より、次のような事実が確認されていた。

- 1) 飲料水のマグネシウム含量が少ない地域で突然死が多い
- 2) 突然死をした患者の心筋のマグネシウム含有量が低い
- 3) マグネシウム不足により、不整脈や冠動脈スパズムが起こる
- 4) 急性心筋梗塞発症直後のマグネシウム静注により、不整脈や脂肪が減少する

急性心筋梗塞にマグネシウムが有効な作用機序としては、ischemia-reperfusion injury 時の心筋保護作用が最も有力とされており、動物実験より次のような機序が示唆されていた [2]。全身の血管拡張作用、冠動脈拡張作用、抗不整脈作用、血小板凝集抑制作用、calcium overload の抑制、free-radical 産生による心筋障害の予防作用。

1984~1999 年の間に 12 の臨床試験が行われた。最初の 7 つの数百例規模の試験を対象とした meta-analysis ではマグネシウム投与例で 50%の早期死亡率の減少を認めた [3]。

LIMIT-2 (1992)は急性心筋梗塞患者 2,316 例を対象にした 1 施設での臨床試験で、magnesium 群と placebo 群を比較した [4]。対象例の 36%は血栓溶解療法を受けていた。死亡率は 7.8%対 10.3% (2p=0.04)で、magnesium 群で 24% (95%CI 1-43%)有意に低かった。5 年間の経過観察では虚血性心疾患による死亡が 21% (95%CI 5-35%, p=0.01)、総死亡が 16% (95%CI 2-29%, p=0.03)、magnesium 群で有意に低かった [5]。

ISIS-4 (1995)は 1,086 施設の 58,050 例を対象にした試験で、LIMIT-2 と同様のマグネシウムの投与方法であった [6]。しかし、35 日目の死亡率 (7.64% vs 7.24%)も 6 ヶ月後の死亡率も両群で有意差を認めなかった。



動物実験では冠動脈閉塞前、閉塞中、および再開通時のマグネシウム投与は有効で最大50%の梗塞サイズの縮小効果が得られた。再開通後のマグネシウムの心筋保護効果は急速に減少し、再開通1時間後の投与では全く効果は認めなかった。

そこで、この観点からのLIMIT-2およびISIS-4試験の解析が行われた [2,7,8]。LIMIT-2では発症から治療開始までの時間の中央値が3時間であった。そして、血栓溶解療法を受けた36%の患者はマグネシウムを開始後1時間以内にstreptokinaseの投与を受けていた。それに対して、ISIS-4では70%の患者が血栓溶解療法を受けていたにも関わらず、発症から無作為化までの時間の中央値が8時間であり、これまでの試験で最も投与時期が遅かった。さらに、血栓溶解療法を受けなかった患者の無作為化までの時間の中央値は12時間で、マグネシウム投与前に自然再開通がすでに起こっていたと考えられた。

したがって、LIMIT-2の血栓溶解療法を受けた患者の大部分は冠動脈再開通時にマグネシウム濃度がplateauに達していたと考えられるのに対し、ISIS-4の血栓溶解療法を受けた患者の大部分は冠動脈再開通時にマグネシウムが投与されていない、あるいは十分効果が出ていないと考えられた。つまり、急性心筋梗塞においては治療の開始時期が非常に重要であり、特にischemia-reperfusion injury時の心筋保護効果を期待するならば、再開通の1~2分以内に最大限の効果を発揮するような投与方法が非常に重要であると考えられた。

また、いままでの臨床研究を解析する(meta-regression analysis)と、対照群の死亡率が7%以上でないとマグネシウム投与の有用性が出てこないことも判明した [2]。ISIS-4の対照群の死亡率は7.24%であり、血栓溶解療法やaspirinを投与された患者が多いことがその原因として考えられた。

このような解析結果を背景として、MAGIC trialが行われた [9]。6,213例のST上昇型心筋梗塞例を対象に再開通時にマグネシウムが有効濃度に達するような投与方法が採用されたが、死亡率は15.3%対15.2% (OR 1.0, 95%CI 0.9-1.2, p=0.96)で、両群で有意差を認めなかった。このMAGIC trialにより急性心筋梗塞早期のマグネシウム投与は無効であることが確認され、以後、マグネシウムの臨床研究は行われていない。

## Overview

急性心筋梗塞早期のマグネシウム投与は無効である。

## 文献

1. Eisenberg MJ. Magnesium deficiency and sudden death. Am Heart J 1992; 124: 544-9.
2. Antman EM. Magnesium in acute myocardial infarction: Overview of available evidence. Am Heart J 1996; 132: 487-94.
3. Koon T, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: Overview of randomized trials. BMJ 1991; 303: 1499-503.

4. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: Results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-8.
5. Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: The second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1994; 343: 816-9.
6. ISIS-4 collaborative group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
7. Seeling MS, Elin RJ. Is there a place for magnesium in the treatment of acute myocardial infarction? *Am Heart J* 1996; 132: 471-7.
8. Woods KL, Abrams K. The importance of effect mechanism in the design and interpretation of clinical trials: The role of magnesium in acute myocardial infarction. *Progr Cardiovasc Dis* 2002; 44: 267-74.
9. The MAGIC trial investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) trial: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1189-96.

## LIMIT-2

Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial

ISIS-4

International Study of Infarct Survival

MAGIC

Magnesium in Coronaries

## 5. 心筋 viability

### 心筋 viability 判定の重要性

1970年代からの多くの研究により、冠動脈疾患患者の左室収縮能低下は必ずしも不可逆性のものではなく、CABG等の血行再建術により改善する、また、場合によっては正常化することが確認されている。

心筋 viability を評価するための方法として、SPECT、dobutamine 負荷エコー (DSE)、PET、CMR が開発されてきた。

これらの検査により心筋 viability が確認された患者は、血行再建術により心機能が改善し、予後が改善することが多くの研究により確認され、meta-analysis の結果も同様であつ

た。Allman らの meta-analysis では 1992~1999 年の 24 の研究(3,088 例)を対象に研究した [1]。2 年後の死亡率は心筋 viability が無い例では、内科的治療群 6.2%対血行再建術群 7.7%で有意差を認めなかった。心筋 viability がある例では、内科的治療群 16%対血行再建術群 3.2%で、血行再建術により死亡率が 80%有意に低下した。Camici らは 1998~2006 年の 14 の研究を対象に meta-analysis を行ったが、同様の結果であった [2]。

しかし、これらの心筋 viability の検査の有用性を示した多くのコホート試験にはいくつかの限界があった。

- 1) 多くの試験が後ろ向き研究であり、CABG の選択が心筋 viability のみにより決定されたかは不明である。
- 2) 患者背景の重要な因子(年齢や付随疾患等)について adjustment が行われていない。
- 3) これらの研究は現在の積極的な内科的治療が行われる以前の研究であり、特に、 $\beta$ -ブロッカーの使用頻度が低い。血行再検が行われなかった患者の内科的治療の内容については記載のない研究が多い。

これらの背景から、STICH trial (2011)が行われた [3,4]。

STICH trial は最初の前向き無作為試験であり、LVEF35%以下の冠動脈疾患患者 1,212 例を対象に内科的治療群 (n=602)と内科的治療+CABG 群 (n=610) を比較した。平均観察期間は 5.1 年であった。一次エンドポイントである総死亡は HR 0.86 (p=0.12)で、両群で有意差を認めなかった。心血管死は HR 0.81 (95%CI 0.66-1.00, p=0.05)であった。二次エンドポイントである総死亡および心血管事故による入院は HR 0.74 (95%CI 0.64-0.85, p<0.001)で、内科的治療+CABG 群で有意に低下した。心筋 viability の有無でみると、5 年後の死亡率は心筋 viability があつた群となつた群で、33%対 50% (HR 0.64, 95%CI 0.48-0.86, p=0.003)で、心筋 viability があつた群で有意に低かつた。しかし、多変量解析では LVEF、LVEDVI、LVESVI 等の因子の影響が大きく、心筋 viability は生存の有意な因子ではなかつた。また、心筋 viability があつた群でもなかつた群でも、内科的治療群と内科的治療+CABG 群で、死亡率に有意差を認めなかつた。

このように STICH では心筋 viability 試験の有用性も CABG の有用性も示されなかつた。

しかし、この試験については多くの限界が指摘されている [5,6]。

まず、CABG の有用性が示されなかつた点については、

- 1) cross over の比率は内科的治療群が 17%、内科的治療+CABG 群が 9%と、両群で差がある。
- 2) 内科的治療+CABG 群での心血管死は CABG に伴うものが多いと考えられる。
- 3) 内科的治療群で最初の aspirin および statin に使用頻度が多い。
- 4) 統計学的パワーおよび観察期間が不十分である。

心筋 viability 試験の有用性が示されなかつた点については、

- 1) Viability の検査は 618 例と約半数でしか行われていない。検査の選択がランダムであつたのか、臨床的因子に左右されたものかは明らかでない。

2) Viability がないと判断された症例が全体の 19%しか占めていない。

3) Viability 試験が行われた群の方が、より重症例が多かった。

具体的には、Viability 試験群で、陳旧性心筋梗塞が多い、心房細動が多い、PCI 施行例が多い、LVEF が低い、LVEDVI・LVESVI が大きい結果であった。

5)心筋 viability の検査は、SPECT での判定 (11 segment 以上) が 65%、DSE での判定 (5segment 以上) が 31%であった。SPECT と DSE では基本的に viability について得られる情報の質が異なり、SPECT では cellular integrity と flow を反映しているのに対し、DSE では細胞レベルの oxygenation を反映している。

したがって、STICH の結果は心筋 viability の重要性を必ずしも否定するものではない。たとえば、左室容積や LVEF などの他の因子が心筋 viability の有無・程度に影響されていたことが考えられる。LVEF は以前のほとんどの試験よりも高い、つまり、心機能低下がより軽度の例が対象となっている。

一方、内科的治療群の死亡率は以前の試験と比べると非常に低い(7%対 15%)。これは STICH での  $\beta$  - ブロッカーの使用率が、以前の試験と比べて非常に高いことが大きく影響しているものと考えられている。ちなみに、HEART や OAT 試験は内科的治療と血行再建術の有意差を認めなかった試験であるが、いずれも  $\beta$  - ブロッカーの使用率が非常に高い。

### 各 imaging modality の特徴

SPECT は感度(80~90%)と陰性適中率が高いが、特異度(50~70%)と陽性適中率は低い [7-9]。臨床的には TI の取り込みがあっても、多くの dysfunctional segment が血行再建術後も動きが改善しないことを意味している。これは収縮能に最も関与しているのは心内膜側の心筋なので、心外膜側の心筋が生き残っていても、心内膜側の心筋が壊死していれば壁運動は改善しないためと考えられる。(正常では壁運動の 60%は心内膜側の心筋により、33%は中層の心筋により起こるとされている。壁運動が心内膜側の心筋血流量に非常に影響されるのはこのためである。)

PET も感度(85~90%)と陰性適中率が高く、特異度と陽性適中率は低い [10]。

ドブタミン負荷エコー(DSE)では少量のドブタミンでは dysfunctional segment の動きが改善するが、冠動脈狭窄存在したではドブタミンを増量すると逆に動きが低下してくる。この biphasic response があると、血行再建術後の心機能改善が高率に期待できる。ドブタミン負荷エコーは特異度(80~90%)と陽性適中率が高いが、感度(80%)と陰性適中率は低い [7-9]。

これらの違いは SPECT は cell integrity を反映しているのに対し、DSE は contractile reserve を反映している、つまり異なる病態生理学的現象をみているためと考えられる。

Cardiac magnetic resonance による late gadolinium enhancement が、現在最も心筋壊死を正確に評価できる imaging modality とされており、心筋 viability の判定に有用とする研究が増えてきている [9]。

Inaba (2010)らは虚血性心筋症患者で血行再建術により生存率の改善を認めるために必要な生存心筋の量を検討した 29 の臨床試験 (n=4,167)を対象に meta-analysis を行った [11]。その結果、生存心筋の量は imaging modality により異なっており、SPECT では 38.9%、ドブタミン負荷試験では 35.9%、PET では 25.8%であった。

## Overview

Imaging modality により心筋 viability の診断能力は異なるが、これらの検査により心筋 viability が確認された患者は、血行再建術により心機能が改善し、予後が改善すると言える。STICH の結果は心筋 viability の重要性を必ずしも否定するものではない。

## 文献

1. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-8.
2. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117: 103-14.
3. The STICH investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-16.
4. The STICH investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1617-25.
5. Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde JL, Nagel E. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy. Special focus on magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 359-70.
6. Bonow RO, Holly TA. Myocardial viability testing: still viable after stich? *J Nucl Cardiol* 2011; 18: 991-4.
7. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Ekhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 375-410.
8. Buckley O, Di Carli M. Predicting benefit from revascularization in patients with ischemic heart failure. Imaging of myocardial ischemia and viability. *Circulation* 2011; 123: 444-50.
9. Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde JL, Nagel E. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy. Special focus on magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 359-70.
10. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RSB, Camici PG. Assessment of myocardial

ischemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J* 2010; 31: 2984-95.

11. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Quantity of viable myocardium required to improve survival with revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 646-54.

## STICH

Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure

## C. 心不全

### 1. 心不全の概念の変化

心不全の概念は種々の薬剤の有効性を確認することにより、変化してきた [1-3]。

#### 1. Cardiorenal model

利尿剤が有効であることより、心不全は腎臓の血流障害による塩分と水分の過剰な貯留が本体と考えられていた。

#### 2. Hemodynamic model (cardiocirculatory model)

その後、強心剤と血管拡張剤が有効であることより、心不全は心臓のポンプとしての働きの低下と末梢血管の過剰な収縮が本体と考えるようになった

しかし、経口強心剤の長期投与により死亡率がかえって増加することが判明した。

また、これらの治療では心不全の進行を予防することができない、あるいは中等症～重症の心不全の予後を改善できないことが明らかになった。

#### 3. Neurohormonal model

ACE 阻害剤・ARB や  $\beta$  - ブロッカーが有効であることより、交感神経系の亢進とレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系の亢進が本体であると考えられるようになった。つまり、心臓・循環系に悪影響を及ぼす生物学的活性物質の過剰な発現により心不全は進行するという概念である。

しかし、心不全の進行を遅らせることはできるようになったが、徐々に心不全が進行して、今までの治療に不応性になることが多い。また、endothelin 阻害剤、cytokine 阻害剤、vasopressin 阻害剤を用いた臨床試験では有用性が証明できなかった。

#### 4. Biomechanical model

心筋の収縮能障害と心臓リモデリングの相互作用が心不全の進行に重要な役割を果たしていると考えられるようになった。そして、心不全の発症と進行は持続的な neurohormonal activation の結果生じた、心機能と心リモデリングの有害な変化が原因であるとする概念が出てきた。そして、心不全が進行すると、ある時点から neurohormonal activation の有無・程度とは独立して、心不全がさらに進行すると考えられている。

実際、cardiac resynchronization therapy(CRT)は収縮能障害に対して有効である。ACE 阻害剤と aldosterone 阻害剤は心臓リモデリングを抑制・予防する。そして、 $\beta$  - ブロッカーは収縮能障害と心臓リモデリングの両方に有効である。

### 文献

1. Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohormonal model? J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1606-10.
2. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure. The biomechanical model and beyond. Circulation 2005; 111: 2837-49.
3. Katz AM. The “modern” view of heart failure. How did we get here? Circ Heart Fail



## 2.収縮能低下による慢性心不全

### 血管拡張剤

V-HeFT I (1986)は 642 例(LVEF の平均が 30%)を対象に hydralazine (300mg/日)と isosorbide dinitrate (160mg/日)の併用群 (n=186)、 prazosin (20mg/日)群 (n=183)、 placebo 群 (n=273)を比較した [1]。経過観察期間は平均 2.3 年 (6 カ月~5.7 年)であった。Hydralazine・isosorbide dinitrate 併用群と placebo 群の死亡率は 1 年後は 12.1%対 19.5% (risk reduction 38%,  $p<0.05$ )、2 年後は 25.6%対 34.3% (risk reduction 25%,  $p<0.03$ )であった。

FIRST (1997)は NYHA III/IV 度 (LVEF は平均 18%)の患者 471 例を対象に、epoprostenol 群(n=237)と placebo 群(n=234)を比較した [2]。しかし、死亡率は 48%対 37% ( $p=0.55$ )と epoprostenol 群で明らかに死亡率が高い傾向が認められたため、早期に試験は中止された。

### Overview

血管拡張剤の有効性は確立していない。

試験	n	試験薬	死亡率	p	RR
V-HeFT I	642	hydralazine/ISDN vs placebo	26 vs 34%	0.03	25%
FIRST	471	epoprostenol vs standard therapy	48 vs 37%	0.055	NS

RR: risk reduction

### カルシウム拮抗剤

PRAISE (1996)は NYHA III B/IV 度 (LVEF は 30%以下、平均 21%)の心不全患者 1,153 例を対象に、amlodipine 群 (n=571)と placebo 群 (n=582)を比較した [3]。経過観察期間は 6 ~33 カ月であった。一次エンドポイントである死亡および主要心血管事故による入院は 39%対 42% (risk reduction -9%, 95%CI -24~+10%,  $p=0.31$ )で、有意差を認めなかった。死亡率も 33%対 38% (risk reduction 16%, 95%CI -31~+2%,  $p=0.07$ )で、有意差を認めなかった。サブ解析では虚血性心不全例では死亡率に有意差を認めなかったが、非虚血性心不全例では死亡率が 46%有意に( $p<0.001$ )低下していた。このサブ解析の結果を確認するため、非虚血性心不全例のみを対象とした PRAISE II が行われたが、amlodipine の有用性は認められなかった。

V-HeFT III (1996)は NYHA II ~III 度 (LVEF は平均 30%)の心不全患者 450 例を対象に、felodipine 群 (n=224)と placebo 群 (n=226)を比較した [4]。経過観察期間は 18 カ月(3~39 カ月)であった。死亡率は 13.8%対 12.8% ( $p=NS$ )、入院は 43%対 42% ( $p=NS$ )で、ともに有意差を認めなかった。



DiDi (1996)は拡張型心筋症患者 186 例(LVEF は 50%以下)を対象に diltiazem 群 (n=92) と placebo 群 (n=94)を比較した [5]。一次エンドポイントである移植リストに載らない生存率は 85%対 80% (p=0.444)で、有意差を認めなかった。

### Overview

カルシウム拮抗剤は心不全の治療薬としては無効と考えられ、現在は使用されていない。

試験	n	試験薬	死亡率	p	RR
PRAISE	1153	amlodipine vs placebo	33 vs 38%	0.07	16%
V-HeFT III	451	felodipine vs placebo	14 vs 13%	NS	—
DiDi	186	diltiazem vs placebo	12 vs 17%	NS	—

### ジギタリス

PROVED (1993)では 88 例の心不全患者を対象に、digoxin 群 (n=42)と placebo 群 (n=46)を比較した [6]。この試験は ACE 阻害剤が広く使用されるようになったため、早期に中断された。死亡率は 2%対 2%で有意差を認めなかったが、心不全の悪化は 17%対 39%で有意差を認めた。

RADIANCE (1993)では 178 例を対象に digoxin 群 (n=85)と placebo 群 (n=93)を比較した [7]。死亡率は 2%対 0%で有意差を認めなかったが、治療不成功は 4.7%対 24.7% (p<0.001)で、安定している患者で digoxin を中止すると心不全が悪化するリスクが大きいことが示された。

DIG (1997)の main trial では NYHA I~III度 (LVEF は 45%以下、平均 28.5%)の心不全患者 6,800 例を対象に digoxin 群 (平均投与量 0.25mg、n=3,397)と placebo 群 (n=3,403)を比較した [8]。観察期間は 37 カ月であった。死亡率は 34.8%対 35.1% (risk ratio 0.99, 95%CI 0.91-1.07, p=0.80)、心不全の悪化による死亡は 11.6%対 13.2% (risk ratio 0.88, 95%CI 0.77-1.01, p=0.06)で、有意差を認めなかったが、死亡および心不全の悪化による入院は 26.8%対 34.7% (risk ratio 0.72, 95%CI 0.66-0.79, p<0.001)で有意差を認めた。DIG の ancillary trial では LVEF が 45%以上の 988 例を対象に、digoxin 群 (n=492)と placebo 群 (n=496)を比較した。死亡率は 23.4%対 23.4%で有意差を認めなかった。死亡および心不全の悪化による入院は digoxin 群で 18%低下した。

### Overview

ジギタリスにより死亡率は改善しないが、心不全の悪化による入院を含めた総入院率を低下させることが証明された。

### ジギタリス以外の強心剤

Xamoterol in Severe Heart Failure study (1990)では NYHA III/IV度の心不全患者 516 例を対象に、xamoterol 群(n=352)と placebo 群 (n=164)を比較した [9]。13 週間の時点で、

死亡率が 9.1%対 3.7% (p=0.02)と xamoterol 群で有意に高かったため、中止となった。

PROMISE (1991)では心不全患者 1088 例を対象に、milrinone 群 (n=561)と placebo 群 (n=527)を比較した [10]。6.1 カ月の経過観察にて、総死亡は 30%対 24%で、milrinone 群で 28% (95%CI 1-61%, p=0.038)有意に増加した。また、心血管死も 29%対 23%で、milrinone 群で 34%(95%CI 6-69%, p=0.016)有意に増加した。

Vesnarinone Study (1993)では LVEF が 30%以下の心不全患者 477 例を対象に vesnarinone 60mg 群 (n=239)と placebo 群 (n=238)を比較した [11]。死亡率は 5%対 14%で、vesnarinone 群で 62% (95%CI 28-80%, p=0.002)有意に低下した。死亡および心不全の悪化は 50% (95%CI 20-69%, p=0.003)有意に低下した。

PICO (1996)では LVEF が 45%以下の心不全患者 317 例を対象に、pimobendan 2.5mg 群 (n=106)、pimobendan 5mg 群 (n=103)、placebo 群 (n=108)を比較した [12]。死亡率はそれぞれ 18.9%、15.5%、10.2% (hazard ratio は placebo 群に比して 2.0、1.6)で、2 つの pimobendan 群で有意に高値であった。また、死亡および入院はそれぞれ 37.7%、32.0%、25.0% (HR 1.6, 1.4)で、2 つの pimobendan 群で有意に高値であった。

PRIME II (1997)では NYHA III/IV度の心不全患者 1,906 例を対象に ibopamine 100mg 群 (n=953)と placebo 群 (n=953)を比較した [13]。死亡率は 25%対 20% (relative risk 1.26, 95%CI 1.04-1.53, p=0.017)で、ibopamine 群で有意に高値であった。

## Overview

強心剤の臨床研究では vesnarinone を除いて、すべて実薬投与群で placebo 群よりも死亡率が有意に高く、一般的には強心剤は心不全には有害と考えられている。

試験	n	試験薬	死亡率	p	RR
DIG	6800	digoxin vs placebo	35 vs 35%	0.8	1%
Xamoterol	516	xamoterol vs placebo	9 vs 4%	0.02	increase
ROMISE	1088	milrinone vs placebo	30 vs 24%	0.038	increase
Vesnarinone	477	vesnarinone vs placebo	5 vs 14%	0.002	62%
PICO	317	pimobendan vs placebo	17 vs 10%		increase
PRIME II	1906	ibopamine vs placebo	24 vs 20%	0.017	increase

## ACE 阻害剤

CONSENSUS (1987)では NYHA IV度の心不全患者 253 例を対象に enalapril(2.5~40mg/日、n=127)と placebo 群 (n=126)を比較した [14]。経過観察期間は平均 6 カ月(1 日~20 か月)であった。死亡率は 39%対 54% (p=0.003)で、enalapril 群で 27%の低下を認めた。心不全の進行による死亡は 17.3%対 34.9% (p=0.001)で、enalapril 群で 50%の低下を認めた。突然死は 11.0%対 11.1% (p>0.25)で、有意差を認めなかった。

SOLVD Treatment Trial (1991)では 90%が NYHA IIおよびIII度(LVEF が 35%以下、

平均 25%)の心不全患者 2,569 例を対象に、enalapril 群 (2.5~20mg/日、n=1,285)と placebo 群 (n=1,284)を比較した [15]。平均観察期間は 41.4 カ月であった。死亡率は 35.2%対 39.7%で、enalapril 群で 16% (95%CI 5-26%, p=0.0036)の有意の低下を認めた。心不全の進行による死亡は 16.3%対 19.5%で、enalapril 群で 22% (95%CI 6-35%, p<0.005)の有意の低下を認めた。死亡および心不全の悪化による入院は 47.7%対 57.3%で、enalapril 群で 26% (95%CI 18-34%, p<0.0001)の有意の低下を認めた。

SOLVD Prevention Trial (1992)は LVEF が 35%以下(平均 28%)だが、心不全症状のない 4,228 例を対象に、enalapril 群 (2.5~20mg/日、n=2,111)と placebo 群 (n=2,117)を比較した [16]。死亡率は 14.8%対 15.8% (risk reduction 8%, 95%CI -8~+21%p=0.30)で、両群で有意差を認めなかった。心血管死も 12.6%対 14.1% (risk reduction 12%, 95%CI -3~26%p=0.12)で、両群で有意差を認めなかった。しかし、死亡および心不全の発症は 29.8%対 38.6%で、enalapril 群で 29% (95%CI 21-36%, p<0.001)の有意の低下を認めた。また、死亡および心不全による入院も 20.6%対 24.5%で、enalapril 群で 20% (95%CI 9-30%, p<0.001)の有意の低下を認めた。

V-HeFT II (1991)では NYHA II/Ⅲ度(LVEF は平均 29%)の心不全患者 804 例を対象に、enalapril 群(20mg/日、n=403)と hydralazine 300mg/日と isosorbide dinitrate 160mg/日の併用群(n=401)を比較した [17]。2 年後の死亡率は 18%対 25%で、enalapril 群で 28% (p=0.016)の有意の低下を認めた。突然死は 23%対 37% (p<0.05)で、enalapril 群で有意の低下を認めた。

このように慢性心不全例に対する ACE 阻害剤の有用性は確立されたものとなった。

次には急性心筋梗塞発症早期の心機能低下例に ACE 阻害剤が有効であるか否かの臨床試験が行われた。

SAVE (1992)では急性心筋梗塞発症 3~16 日後の心不全症状も心筋虚血症状もない患者 (LVEF は 40%以下、平均 31%)の 2,231 例を対象に、captopril 群(n=1,115)と placebo 群 (n=1,116)を比較した [18]。平均観察期間は 42 カ月であった。死亡率は 20%対 25%で、captopril 群で 19% (95%CI 3-32%, p=0.019)有意に低下した。心血管死は captopril 群で 21% (95%CI 5-35%, p=0.014)有意に低下した。重症心不全の発症は captopril 群で 37% (95%CI 20-50%, p<0.001)有意に低下した。心不全による入院は captopril 群で 22% (95%CI 4-37%, p=0.019)有意に低下した。心筋梗塞の再発は captopril 群で 25% (95%CI 5-40%, p=0.015)有意に低下した。

CONSENSUS II (1992)では急性心筋梗塞発症 24 時間以内の患者 6,090 例を対象に enalapril 群(n=3,044)と placebo 群(n=3,046)を比較した [19]。平均観察期間は 6 カ月と短期間であった。死亡率は 1 ヶ月後が 7.2%対 6.3%、6 ヶ月後が 11.0%対 10.2%で、ともに両群で有意差を認めなかった。心不全の進行による死亡も 4.3%対 3.4% (p=0.06) で、両群で有意差を認めなかった。経過観察期間が短かったことが、有意差が認められなかった主因とされている。

AIRE (1993)では急性心筋梗塞発症 3~10 日後の NYHA I ~III度の患者 2,006 例を対象に、ramipril 群(n=1,014)と placebo 群(n=992)を比較した [20]。平均観察期間は 15 カ月であった。総死亡は 17%対 23%で、ramipril 群で 27% (95%CI 11-40%, p=0.002)有意に低下した。死亡・重症心不全・心筋梗塞・脳卒中の複合エンドポイントも ramipril 群で 19% (95%CI 5-31%, p=0.008)有意に低下した。

TRACE (1995)では急性心筋梗塞発症 3~7 日後(40% が NYHA I 度、LVEF は 35%以下、平均 30%)の患者 1,749 例を対象に、trandolapril 群(n=876)と placebo 群(n=873)を比較した [21]。観察期間は 24~50 カ月であった。死亡率は 34.7%対 42.3% (RR 0.78, 95%CI 0.67-0.91, p=0.001)で、trandolapril 群で有意の低下を認めた。心血管死は trandolapril 群で有意の低下(RR 0.75, 95%CI 0.63-0.89, p=0.001)を認めた。突然死は trandolapril 群で有意の低下(RR 0.76, 95%CI 0.59-0.98, p=0.03)を認めた。重症心不全への進行は trandolapril 群で有意の低下(RR 0.71, 95%CI 0.56-0.89, p=0.003)を認めた。

急性心筋梗塞後の患者に対する ACE 阻害剤の臨床試験は 2つのタイプに分けられる。ひとつは全員を早期から治療する方法(*treat all strategy*)である。これは急性心筋梗塞発症 24 時間以内に前例に ACE 阻害剤を投与する方法で、CONSENSUS, ISIS-4, GISSI-3, CCS-1 等の試験がこれに相当する。これらの試験での長期での死亡率の低下は 5%程度である。この理由としては、1)効果の小さい患者群も多く含んでいるために、効果の大きい患者群の利益が減少する、2) 早期投与のために血圧低下等の有害な事象が生じる可能性があげられる。

もう一つの方法は患者を選択して、すこし遅めに治療する方法(*selective approach*)である。これは急性心筋梗塞で入院後、数日してから、心機能低下の程度に応じて治療を行う方法である。SAVE, AIRE, SMILE, TRACE 等の試験がこれに相当し、長期での死亡率の低下は 20%以上である。

## Overview

ACE 阻害剤は心不全患者の死亡率を低下させ、心不全の進行を予防することができることが示された。死亡率の低下は主に心不全の進行による死亡の低下によるものであった。ACE 阻害剤は収縮能の低下した心不全患者においては心不全の悪化を予防し、入院を減少させ、死亡率を低下させるために *routine* に使用すべき薬剤であると結論できる。

試験	n	試験薬	死亡率	p	RR
CONSENSUS	253	enalapril vs placebo	39 vs 54%	0.003	27
SOLVD treatment	2569	enalapril vs placebo	35 vs 40%	0.003	16
SOLVD prevention	4228	enalapril vs placebo	15 vs 16%	0.3	8
V-HeFT II	804	enalapril vs hydralazine/ISDN	33 vs 38%	0.08	13
CONSENSUS II	6090	enalapril vs placebo	11 vs 10%	0.26	—
SAVE	2231	captopril vs placebo	20 vs 25%	0.019	19
AIRE	2006	ramipril vs placebo	17 vs 23%	0.002	27

### アンギオテンシンⅡ受容体阻害剤 (ARB)

ELITE (1997)では NYHA Ⅱ～Ⅳ度(LVEF は 40%以下)の心不全患者 722 例を対象に losartan 群(n=352)と captopril 群(n=370)を比較した[22]。平均観察期間は 12 カ月であった。この試験は本来、losartan と captopril の安全性を評価した試験であり、一次エンドポイントである血清クレアチニン値の持続的な上昇はともに 10.5%で、両群で有意差を認めなかった。しかし、総死亡が 4.8%対 8.7%で、losartan 群で 46%(95%CI 5-69%, p=0.035)有意に低下していた。死亡および心不全の悪化による入院は 9.4%対 13.2% (risk reduction 32%, 95%CI -4~+55%, p=0.075)で、両群で有意差を認めなかった。

この結果を受けて、ELITE Ⅱ (2000)が行われた [23]。NYHA ⅡおよびⅢ度(LVEF は 40%以下)の心不全患者 3,152 例を対象に、losartan 群(n=1,578)と captopril 群(n=1,574)を比較した。平均観察期間は 2 年であった。総死亡は 11.7%対 10.4% (HR 1.13, 95%CI 0.95-1.35, p=0.16)、突然死・蘇生された心停止は 9.0%対 7.3% (HR 1.25, 95%CI 0.98-1.60, p=0.08)で、いずれも両群で有意差を認めなかった。

Val-HeFT (2001)では NYHA Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ度(LVEF は 40%以下)の心不全患者 5,010 例を対象に、valsartan 群(n=2,511)と placebo 群(n=2,499)を比較した [24]。平均観察期間は 27 カ月であった。総死亡は 19.7%対 19.4% (p=0.80)で、両群で有意差を認めなかった。しかし、死亡・有病率は 28.8%対 32.1% (relative risk 0.87, 95%CI 0.77-0.97, p=0.009)で、valsartan 群で有意に少なかった。心不全の悪化による入院も 13.8%対 18.2% (p<0.001)で、valsartan 群で 24%有意に少なかった。また、問題点として ACE 阻害剤と  $\beta$ -ブロッカー内服例では valsartan 群で有意に死亡率が上昇していた。

CHARM-Alternative (2003)では NYHA Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ度(LVEF は 40%以下)の心不全患者で、ACE 阻害剤に不耐性の 2,028 例を対象に、candesartan 群(32mg, n=1,013)と placebo 群(n=1,015)を比較した [25]。平均観察期間は 33.7 カ月であった。一次エンドポイントである心血管死・心不全の悪化による入院は 33.0%対 40.0% (unadjusted HR 0.77, 95%CI 0.67-0.89, p=0.0004, adjusted HR 0.70, 95%CI 0.60-0.81, p<0.0001)で、candesartan 群で有意に少なかった。しかし、心血管死は 21.6%対 24.8% (p=0.072)で、両群で有意差を認めなかった。心不全の悪化による入院は 20.4%対 28.2% (p<0.0001)で、candesartan 群で 32%有意に低下した。

CHARM-Added (2003)では NYHA Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ度(LVEF は 40%以下)の心不全患者で、すでに ACE 阻害剤を内服しているに 2,548 例を対象に、candesartan 群(32mg, n=1,276)と placebo 群(n=1,272)を比較した [26]。55%の症例が  $\beta$ -ブロッカーを、17%の症例が spironolactone を内服していた。平均観察期間は 41 カ月であった。一次エンドポイントである心血管死・心不全の悪化による入院は 37.9%対 42.3% (unadjusted HR 0.85, 95%CI 0.75-0.96, p=0.011, covariate adjusted p=0.010)で、candesartan 群で有意に少なかった。



心血管死は 20.4%対 28.2% (p<0.0001)で、candesartan 群で 32%有意に少なかった。心血管死は 23.7%対 27.3% (p=0.029)で、candesartan 群で 16%有意に少なかった。心不全の悪化による入院は 24.2%対 28.0% (p=0.014)で、candesartan 群で 17%有意に少なかった。

CHARM-Overall (2003)は 3つの CHARM 試験をまとめたもので、NYHA II, III, IV度の心不全患者 7,601 例を対象に、candesartan 群(n=3,803)と placebo 群(n=3,796)を比較した [27]。平均観察期間は 37.7 カ月であった。一次エンドポイントである心血管死・心不全の悪化による入院は 30.2%対 34.5% (p<0.0001)で、candesartan 群で 16%有意に低下した。心血管死は 18.2%対 20.3% (unadjusted HR 0.88, 95%CI 0.79-0.97, p=0.012, covariate adjusted HR 0.87, 95%CI 0.78-0.96, p=0.006)で、candesartan 群で有意に少なかった。心不全の悪化による入院は 19.9%対 24.2% (p<0.0001)で、candesartan 群で 21%有意に少なかった。総死亡は 23%対 25% (unadjusted HR 0.91, 95%CI 0.83-1.00, p=0.055, covariate adjusted HR 0.90, 95%CI 0.82-0.99, p=0.032)で、両群で有意差を認めなかった。

このような結果をうけて、ACE 阻害剤の臨床試験と同様に急性心筋梗塞発症早期の心機能低下例に ARB 有効であるか否かの臨床試験が行われた。

VALIANT (2003)では急性心筋梗塞発症 0.5~10 日後の患者 14,703 例を対象に、valsartan 群(n=4,909)、valsartan と captopril の併用群(n=4,885)、captopril 群(n=4,909)の 3 群を比較した [28]。平均観察期間は 24.7 カ月であった。一次エンドポイントである総死亡は各々 19.9%、19.3%、19.5%で、3 群で有意差を認めなかった。心血管死も各々 16.8%対 16.9%対 16.9%で、3 群で有意差を認めなかった。心血管死・心筋梗塞・心不全の複合エンドポイントも 31.1%対 31.1%対 31.9%で、3 群で有意差を認めなかった。したがって、valsartan と captopril は同等の効果を示し、併用群では有害事象が多いことが示された。

## Overview

ACE 阻害剤と ARB は慢性心不全に対する効果は同等と考えられる。

試験	n	試験薬	死亡率	p	RR
ELITE	722	losartan vs captopril	5 vs 9%	0.035	46%
ELITE II	3152	losartan vs captopril	16 vs 18%	0.16	10%
Val-HeFT	5010	valsartan vs placebo	20 vs 19%	0.80	—
CHARM	7601	candesartan vs placebo	23 vs 25%	0.055	9%
VALIANT	14703	valsartan vs captopril	20 vs 20%	1.00	—

## β - ブロッカー

MDC (1993)では拡張型心筋症で、NYHA II~III度 (LVEF は平均 22%)の心不全患者 383 例を対象に、metoprolol 群(n=194)と placebo 群(n=189)を比較した [29]。一次エンドポイントである死亡および心移植は 12.9%対 20.1% (p=0.058)で、有意差を認めなかった。死亡は 11.9%対 10.1% (p=0.69)で、有意差を認めなかったが、心移植は 1.0%対 10.1% (p=0.0001)

で、metoprolol 群で有意に低下した。

CIBIS (1994)では NYHA Ⅲ～Ⅳ度(LVEF は 40%以下、平均 25%)の心不全患者 641 例を対象に、bisoprolol 群 (n=320)と placebo 群 (n=321)を比較した [30]。平均観察期間は 1.9 年であった。死亡率は 16.6%対 20.9% (RR 0.80, 95%CI 0.56-1.15, p=0.22)で、両群で有意差を認めなかった。心不全の悪化による入院は 15.0%対 19.1% (p=0.04)で、bisoprolol 群で有意に低下した。

US Carvedilol Heart Failure Study (1996)では NYHA Ⅱ～Ⅲ度(LVEF は 35%以下、平均 23%)の心不全患者 1,094 例を対象に、carvedilol 群 (n=696)と placebo 群 (n=398)を比較した [31]。この試験は死亡率が 3.2%対 7.8% (p<0.001)で、carvedilol 群で 65% (95%CI 39-80%, p<0.001)有意に低下したため、早期に中止となった。心不全悪化による入院も 14.1%対 19.6% (p=0.036)で、carvedilol 群で 27%低下した。死亡・心不全悪化による入院 15.8%対 24.6% (p<0.001)で、carvedilol 群で 38%低下した。

Australia/New Zealand Carvedilol Trial (1997)では心不全患者 415 例を対象に、carvedilol 群(n=207)と placebo 群(n=208)を比較した [32]。死亡・心不全の悪化による入院は 50.2%対 63.0% (RR 0.74, 95%CI 0.57-0.95, p=0.01)で、carvedilol 群で有意に低下した。死亡率は 9.7%対 12.5%で、有意差を認めなかった。心不全の悪化による入院は 47.8%対 57.7% (p=0.025)で、carvedilol 群で 23%有意に低下した。

MERIT-HF (1999)は LVEF が 40%以下の心不全患者 3,991 例を対象に、metoprolol controlled release/extended release(n=1,990)群と placebo 群(n=2,001)を比較した [33]。この試験は死亡率が 7.2%対 11.0% (RR 0.66, 95%CI 0.53-0.81, p=0.00009)で、metoprolol 群で 34%有意に低下したため早期に中止された。さらに、突然死も 4.0%対 6.6% (RR 0.59, 95%CI 0.45-0.78, p=0.0002)で、metoprolol 群で有意に低下した。心不全の悪化による死亡も 1.5%対 2.9% (RR 0.51, 95%CI 0.33-0.79, p=0.0023)で、metoprolol 群で有意に低下した。

COPERNICUS (2001)では LVEF が 25%以下の心不全患者 2,289 例を対象に、carvedilol 群(n=1,156)と placebo 群(n=1,133)を比較した [34]。平均観察期間は 28 カ月であった。死亡率は 11.4%対 18.5%で、carvedilol 群で 35% (95%CI 19-48%, p=0.0014)有意に低下した。死亡および心不全の悪化による入院は carvedilol 群で 24%有意に低下した(p<0.001)。

CAPRICORN (2001)は急性心筋梗塞発症 3～21 日後で、LVEF が 40%以下の 1,959 例を対象に carvedilol(n=975)群と placebo 群(n=984)を比較した [35]。平均観察期間は 2.5 年であった。総死亡は 12%対 15% (HR 0.77, 95%CI 0.60-0.98, p=0.03)で、carvedilol 群で有意に低下した。心血管死は 11%対 14% (p=0.024)で、carvedilol 群で 25%有意に低下した。総死亡・心不全の悪化による入院は 35%対 37% (HR 0.92, 95%CI 0.80-1.07, p=0.30)で、両群で有意差を認めなかった。さらに、心筋梗塞の再発も 3%対 6% (p=0.014)で、carvedilol 群で 41%有意に低下した。この試験により  $\beta$  - ブロッカーは ACE 阻害剤や ARB と同様に、急性心筋梗塞発症早期にも有用であることが示された。

COMET (2003)では NYHA Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度(LVEF は 35%以下)の心不全患者 3,029 例を対

象に carvedilol (n=1,511)と metoprolol (n=1,518)の比較が行われた [36]。平均観察期間は 4.8 年であった。その結果、総死亡率は 34%対 40% (HR 0.83, 95%CI 0.74-0.93, p=0.0017) で、carvedilol 群で 17%有意に低下した。

## Overview

$\beta$  - ブロッカーは ACE 阻害剤や ARB と同様に慢性心不全に対して有効であり、その死亡率低下作用は ACE 阻害剤や ARB の 20%前後に比べ、平均で 30%前後とさらに大きいことが判明した。

試験	n	試験薬	死亡率	p	RR
MDC	383	metoprolol vs placebo	13 vs 20%	0.058	35%
CIBIS	641	bisoprolol vs placebo	17 vs 21%	0.22	20%
US Carvedilol	1094	carvedilol vs placebo	3 vs 8%	0.001	65%
Australia/New Zealand Carvedilol Trial	415	carvedilol vs placebo	10 vs 13%	>0.05	23%
MERIT-HF	3991	metoprolol vs placebo	7 vs 11%	0.00009	34%
COPERNICUS	2289	carvedilol vs placebo	11 vs 19%	0.0014	35%
CAPRICORN	1959	carvedilol vs placebo	12 vs 15%	0.03	23%

## 抗不整脈剤

GESICA (1994)では心不全患者 516 例を対象に、amiodarone 群(300mg, n=260)と placebo 群(n=256)を比較した [37]。死亡率は 33.5%対 41.4% (risk reduction 28%, 95%CI 4-45%, p=0.024)で、amiodarone 群で有意の低下を認めた。突然死および心不全の進行による死亡は両群で有意差を認めなかった。

CHF-STAT (1995)では LVEF が 40%以下の心不全患者 674 例を対象に、amiodarone 群 (n=336)と placebo 群 (n=338)を比較した [38]。平均観察期間は 45 カ月であった。死亡率は 39%対 42% (p=0.6)で、両群で有意差を認めなかった。突然死も 15%対 19% (p=0.43)で、両群で有意差を認めなかった。

EMIAT (1997)では LVEF が 40%以下の心不全患者 1,486 例を対象に、amiodarone 群 (n=743)と placebo 群 (n=743)を比較した [39]。平均観察期間は 21 カ月であった。死亡率は 13.9%対 13.7%で、両群で有意差を認めなかった。不整脈死も 6.7%対 4.4% (p=0.05)であった。

SWORD (1996)では LVEF が 40%以下の心不全患者 3,121 例を対象に、d-sotalol 群 (n=1,549)と placebo 群 (n=1,572)を比較した [40]。死亡率は 5.0%対 3.1% (RR 1.65, 95%CI 1.15-2.36, p=0.006)で、d-sotalol 群で有意に増加した。不整脈死も 3.6%対 2.0%(RR 1.77, 95%CI 1.15-2.74, p=0.008)で、d-sotalol 群で有意に増加した。

## Overview



抗不整脈剤は慢性心不全には無効、あるいは有害と結論される。

試験	n	試験薬	死亡率	p	RR
GESICA	516	amiodarone vs standard treatment	35 vs 41%	0.024	28%
CHF-STAT	674	amiodarone vs placebo	39 vs 42%	0.6	NS
EMIAT	1486	amiodarone vs placebo	14 vs 14%	0.96	NS
SWORD	3121	d-sotalol vs placebo	5 vs 3%	0.006	↑

### アルドステロン阻害剤 (mineralocorticoid receptor antagonist)

RALES (1999)はLVEFが35%以下の心不全患者1,663例を対象に、spironolactone群(n=822)とplacebo群(n=841)を比較した[41]。平均観察期間は24カ月であった。死亡率は35%対46%(RR 0.70, 95%CI 0.60-0.82, p<0.001)で、spironolactone群で有意に低下した。心不全の悪化による入院も35%(RR 0.65, 95%CI 0.54-0.77, p<0.001)有意に低下した。

EPHESUS (2003)では心不全を合併した急性心筋梗塞患者6,632例を対象に、eplerenone群(n=3,313)とplacebo群(n=3,319)を比較した[42]。平均観察期間は16カ月であった。総死亡は14.4%対16.7%(RR 0.85, 95%CI 0.75-0.96, p=0.008)で、eplerenone群で有意に低下した。心血管死はeplerenone群で17%有意に低下した(RR 0.83, 95%CI 0.72-0.94, p=0.005)。突然死もeplerenone群で21%有意に低下した(RR 0.79, 95%CI 0.64-0.97, p=0.03)。心血管死および心血管イベントによる入院はeplerenone群で13%有意に低下した(RR 0.87, 95%CI 0.79-0.95, p=0.002)。

EMPHASIS-HF(2011)ではNYHA II度の軽度の心不全患者(LVEF35%以下)2,737例を対象に、eplerenone群(n=1,364)とplacebo群(n=1,373)を比較した[43]。この試験は早期に有意差が出たため、21か月で中止となった一次エンドポイントである心血管死および心不全の悪化による入院は18.3%対25.9%(HR 0.63, 95%CI 0.54-0.74, p<0.001)で、eplerenone群で有意に低下した。また、死亡率も12.5%対15.5%(HR 0.76, 95%CI 0.62-0.93, p=0.008)で、eplerenone群で有意に低下した。

### Overview

これらの試験では多くの患者でACE阻害剤やβ-ブロッカーなどの有用な薬剤も使用されており、アルドステロン阻害剤はさらに死亡率を15~30%低下させる上乘せ効果があることになる。これは慢性心不全におけるアルドステロンの重要性を示唆するものであり、アルドステロン阻害剤はACE阻害剤・ARB・β-ブロッカーとならぶ重要な心不全治療薬であるといえる。

試験	n	試験薬	死亡率	p	RR
RALES	1,663	spironolactone vs placebo	35% vs 46%	<0.001	30%
EPHESUS	6,632	eplerenone vs placebo	14% vs 17%	0.008	15%

EMPHASIS-HF 2,737 eplerenone vs placebo 18% vs 26% <0.001 37%

### その他の RAAS 阻害剤

PARADIGM-HF (2014)では NYHA II, III, IV度の心不全患者(LVEF40%以下) 8,442 例を対象に、angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (LCZ696)群と enalapril 群を比較した [44]。この試験は早期に有意差が出たため、27 か月で中止となった。一次エンドポイントである心血管死および心不全の悪化による入院は 21.8%対 26.5% (HR 0.80, 95%CI 0.73-0.87,  $p<0.001$ )で、LCZ696 群で有意に低下した。死亡(17.0%対 19.8%, HR 0.84, 95%CI 0.76-0.93,  $p<0.001$ )および心血管死(13.3%対 16.5%, HR 0.80, 95%CI 0.71-0.89,  $p<0.001$ )も、LCZ696 群で有意に低下した。心不全の悪化による入院も LCZ696 群で 21%有意 ( $p<0.001$ )に低下した。有害事象としては低血圧、重症でない血管浮腫が LCZ696 群で多く、腎障害、高 K 血症、咳嗽は enalapril 群が多かった。

ATMOSPHERE (2016)では心不全患者 7,016 例を対象に、enalapril 群( $n=2,336$ )、aliskiren 群( $n=2,340$ )、併用群( $n=2,340$ )を比較した [45]。経過観察の中央値は 36.6 か月であった。一次エンドポイントである心血管死および心不全の悪化による入院は併用群 32.9%、enalapril 群 34.6% (HR 0.93, 95%CI 0.85-1.03,)、aliskiren 群 33.8% (HR 0.99, 95%CI 0.90-1.10 vs. enalapril 群)で、非劣性に達しなかった。有害事象としては併用群は enalapril 群に比べ、低血圧(13.8%対 11.0%,  $p=0.005$ )、血清 creatinine の上昇(4.1%対 2.7%,  $p=0.009$ )、高 K 血症(17.1%対 12.5%,  $p<0.001$ )が有意に多かった。

### 抗血小板剤・抗凝固剤

WATCH(2009)では洞調律で LVEF35%以下の心不全患者 1,587 例を対象に、warfarin 群 (INR 2.5-3.0)、aspirin 群、clopidogrel 群を比較した [46]。治療期間は 12 か月以上であった。一次エンドポイントである死亡・心筋梗塞・脳卒中は 3 群で有意差を認めなかった (warfarin vs. aspirin HR 0.98, 95%CI 0.86-1.12,  $p=0.77$ , clopidogrel vs. aspirin HR 1.08, 95%CI 0.83-1.40,  $p=0.57$ , warfarin vs. clopidogrel HR 0.89, 95%CI 0.68-1.16,  $p=0.39$ )。脳卒中は warfarin 群で有意に少なかった。心不全の増悪による入院は warfarin 群 16.5%、aspirin 群 22.2%、clopidogrel 群 18.5%で、warfarin 群で aspirin 群と比べ有意に少なかった ( $p=0.02$ )。

WARCEF(2012)では洞調律で LVEF が低下したの心不全患者 12,305 例を対象に、warfarin 群(INR 2.0-3.5)と aspirin 群を比較した [47]。平均観察期間は  $3.5\pm 1.8$  年で、最大 6 年であった。一次エンドポイントである死亡・虚血性脳卒中・脳出血は 7.47/100 patient-years 対 7.93 (HR 0.93, 95%CI 0.79-1.10,  $p=0.40$ )で、両群で有意差を認めなかった。4 年目までは warfarin 群がわずかに少なかった ( $p=0.046$ )。虚血性脳卒中は warfarin 群で有意に少なかった (0.72/100 patient-years 対 1.36, HR 0.52, 95%CI 0.33-0.82,  $p=0.005$ )。大出血は warfarin 群で有意に多かった (1.78/100 patient-years 対 0.87,  $p<0.001$ )。

脳出血は両群で有意差を認めなかった(0.27/100 patient-years 対 0.22, p=0.82)。

## Implantable cardioverter defibrillator (ICD)

ICD を対象とした臨床試験は一次予防試験と二次予防試験がある。

### 二次予防試験

二次予防試験としては AVID, CASH, CIDS 等がある。

AVID (1997)は VF (45%)または VT (55%)の患者(LVEF は 40%以下)1,016 例を対象に ICD 群 (n=507)と抗不整脈群 (n=509)を比較した [48]。1 年後の死亡率は 10.7%対 17.7%で、ICD 群で 39% (95%CI 20%)有意に低下した。3 年後の死亡率は 24.6%対 35.9%で、ICD 群で 31% (95%CI 21%)有意に低下した。

CASH (2000)は心停止蘇生例 228 例を対象に ICD 群 (n=99)と amiodarone/ metoprolol 群 (n=92/97)を比較した [49]。観察期間は 57±34 カ月であった。総死亡率は 36.4%対 44.4% (p=0.766)で、両群で有意差を認めなかった。

CIDS (2000)は蘇生された VT/VF 患者 659 例を対象に、ICD 群 (n=328)と amiodarone 群 (n=331)を比較した [50]。総死亡率は 8.3%/年対 10.2%/年 (risk reduction 19.7%, 95%CI -7.7~+40%, p=0.142)で、両群で有意差を認めなかった。不整脈死も 3.0%/年対 4.5%/年 (risk reduction 32.8%, 95%CI -7.2~+57.8%, p=0.094)で、両群で有意差を認めなかった。

### Overview

二次予防試験においては ICD の有用性について、明確な結論は出しがたい。これらの臨床試験の限界として、次の点があげられる。

- 1) LVEF の基準値が試験により異なる
- 2) LVEF 低下例と心不全例は病態が異なるので、一律に ICD の効果を評価するのは適切でないかもしれない。
- 3) ICD 植込みの時期の問題。急性心筋梗塞早期の ICD 植込みは効果がないことが明らかとなっている。

### 一次予防試験

一次予防試験としては MADIT、MUSTT、MADIT II などの多くの臨床試験がある。

MADIT (1996)は NYHA I / II / III 度の陳旧性心筋梗塞(LVEF は 35%以下)の 196 例を対象に、ICD 群 (n=101)と内科的治療群 (74%は amiodarone を内服, n=95)を比較した [51]。平均観察期間は 27 カ月であった。死亡率は 14.9%対 41.1% (HR 0.46, 95%CI 0.26-0.82, p=0.009)で、ICD 群で有意に低下した。

MUSTT (1999)は non-sustained VT を伴う LVEF が 40%以下の冠動脈疾患患者 2,202 例を対象に、電気生理学的検査による治療 704 例で ICD 群と抗不整脈剤群を比較した [52]。一次エンドポイントである不整脈死および心停止は 25%対 32% (RR 0.73, 95%CI 0.53-0.99)で、ICD 群で有意に低下した。

MADIT II (2002)では陳旧性心筋梗塞(LVEFは30%以下)の1,232例を対象に、ICD群(n=742)と内科的治療群(n=490)を比較した [53]。平均観察期間は20カ月であった。死亡率は14.2%対19.8% (HR 0.69, 95%CI 0.51-0.93, p=0.016)で、ICD群で有意に低下した。

DEFINITE (2004)は拡張型心筋症患者(LVEFは36%以下で、心室性不整脈を伴う)の458例を対象に、ICD群(n=229)と内科的治療群(n=229)を比較した [54]。平均観察期間は29.0カ月であった。86%がACE阻害剤を、85%がβ-blockerを内服していた。死亡率は12.2%対17.5% (HR 0.65, 95%CI 0.40-1.06, p=0.08)で、両群で有意差は認めなかった。突然死は1.3%対6.1% (HR 0.20, 95%CI 0.06-0.71, p=0.006)で、ICD群で有意に低下した。

DINAMIT (2004)は急性心筋梗塞例(発症6~40日後、LVEFは35%以下、心臓の自律神経障害を伴う)674例を対象に、ICD群(n=332)と内科的治療群(n=342)を比較した [55]。平均観察期間は30カ月であった。一次エンドポイントである総死亡は18.6%対16.9% (HR 1.08, 95%CI 0.76-1.55, p=0.66)で、両群で有意差を認めなかった。不整脈死は3.6%対8.5% (HR 0.42, 95%CI 0.22-0.83, p=0.009)で、ICD群で有意に低下したが、非不整脈死は15.1%対8.5% (HR 1.75, 95%CI 1.11-2.76, p=0.02)で、ICD群で有意に増加した。

SCD-HeFT (2005)ではNYHA II~III度の心不全患者(LVEFは35%以下)2,521例を対象に、ICD群(n=829)、amiodarone群(n=845)、placebo群(n=847)を比較した [56]。平均観察期間は45.5カ月であった。一次エンドポイントである総死亡は22%対28%対29%で、ICD群でのみ23% (HR 0.77, 95%CI 0.62-0.96, p=0.007)有意に低下した。

一次予防としてICD植込みを受けた心不全患者の20~35%が、1~3年以内にICDによる適切なshockを受ける。一方で、年間7.5%の頻度で不要なICD shockを受けている。問題はICD shockを受けた患者の死亡率が受けていない患者の2~5倍上昇することである。死亡の主な原因は心不全の進行によるものである。

## Overview

一次予防としてICD植込みは一般には有用と考えられている。

試験	n	治療	死亡率	p	RR
二次予防					
AVID	1,016	ICD vs medical Tx	11%vs18%	0.02	39%
CASH	228	ICD vs medical Tx	36%vs44%	0.77	23%
CIDS	659	ICD vs medical Tx	8%vs10%	0.14	20%
一次予防					
MADIT	196	ICD vs medical Tx	15%vs 41%	0.009	54%
MUSTT	2,202	ICD vs medical Tx	25%vs 32%	NS	27%
MADIT II	1,232	ICD vs medical Tx	14%vs 20%	0.016	31%
DEFINITE	458	ICD vs medical Tx	8%vs14%	NS	44%
DINAMIT	674	ICD vs medical Tx	19%vs17%	NS	NA

SCD-HeFT      2,521      ICD vs medical Tx      22%vs29%      0.0007      23%

### Cardiac resynchronization therapy (CRT)

心不全患者の4分の1～3分の1は左脚ブロックを有しており、左脚ブロックを合併した心不全患者は非合併例に比べて、予後が悪いことが確認されている。左脚ブロックの患者では左室の収縮が dyssynchrony を呈しており、心室中隔が左室後壁よりも早期に収縮する。そのため、LVEF が低下し、心拍出量が減少する。CRT はこの dyssynchrony を機械的に補正する治療である。

ほとんどの CRT の大規模な臨床試験での対象者は次の3つの条件を満たす症例であった。1) NYHA IIIあるいはIV度の重症心不全、2) LVEF が 35%以下の収縮機能低下例、3) QRS 幅が 120 msec 以上の心室内電動障害を有する。

PATH-CHF (2002)では41例を対象に、CRTにより6分間歩行試験・NYHA class・QOLの改善を認めた [57]。

MUSTIC-SR (2002)では67例を対象に、CRTにより6分間歩行試験・NYHA class・QOL・peak VO<sub>2</sub>・LVEF・MRの改善を認めた [58]。

MIRACLE (2002)では中等度～重症の心不全患者453例を対象に CRT 群 (n=228)と control 群 (n=225)を比較した [59]。平均観察期間は6カ月であった。その結果、CRT 群で6分間歩行試験(+39対+10m, p=0.005)・NYHA class (p<0.001)・QOL (-18.0対-9.0点, p=0.001)・treadmill 運動時間 (+81対+19秒, p=0.001)、LVEF (+4.6%対-0.2%, p<0.001)の有意の改善を認めた。また、心不全による入院も8%対15% (p<0.05)で、CRT 群で有意に低下した。

MIRACLE-ICD (2003)では中等度～重症の心不全患者369例を対象に、CRT on 群 (n=182)と CRT off 群 (n=187)を比較した [60]。その結果、CRT on 群で CRT off 群と比べて、NYHA class・QOLの有意の改善を認めた。

COMPANION (2004)では中等度～重症の心不全患者1,520例を対象に、CRT-PM 群、CRT-ICD 群、内科的治療群を比較した [61]。一次エンドポイントである総死亡および総入院は内科的治療群に比べ、CRT-PM 群で19% (HR 0.81, p=0.014)、CRT-ICD 群で20% (HR 0.80, p=0.01)低下した。また、心不全による死亡および入院は内科的治療群に比べ、CRT-PM 群で34% (p<0.002)、CRT-ICD 群で40% (p<0.001)有意に低下した。総死亡は内科的治療群に比べ、CRT-PM 群で24% (p=0.059)、CRT-ICD 群で36% (p=0.003)低下した。

CARE-HF (2005)では813例を対象に CRT 群と内科的治療群を比較した [62]。平均観察期間は29.4カ月であった。一次エンドポイントである総死亡および主要心血管事故による予期せぬ入院は39%対55% (HR 0.63, 95%CI 0.51-0.77, p<0.001)で、CRT 群で有意に低下した。また、死亡率も20%対30% (HR 0.64, 95%CI 0.48-0.85, p<0.002)で、CRT 群で有意に低下した。

このように大部分の試験で6分間歩行試験・NYHA class・QOLの改善を認めた。また、



詳細な心エコー図解析を行った試験では左室収縮能の改善・reverse remodeling・MRの減少を認めている。このように、CRTは心不全患者の機能的状態を改善することが証明されている。

しかし、CRTの生存率に対する効果を見た臨床試験は少なく、COMPANIONとCARE-HFしかない。いずれの試験でも死亡率の有意の低下を認めている。

CRTの大きな問題点は約20~30%の症例がCRT治療に反応しないnon-responderであることである。これはQRS complex幅が120msec以上にもかかわらず、LV dyssynchronyを示さない患者が約3分の1いることが主因と考えられている。LV dyssynchronyを示す心エコー上の指標が多く研究されているが、一般に認められた一定の指標はない。他には冠静脈の解剖および癒痕の存在が原因と考えられている。冠静脈の解剖により左室リードの位置が規定される。また、最後に心筋が刺激収縮する位置(左室リードの位置)に癒痕組織が存在すると至適な結果が得られなくなる。

これらのCRTの大きい有用性を背景に、CRTの適応の拡大が検討されている。具体的にはNYHA II度の軽症心不全例とQRS complex幅が狭い心不全症例である。

MADIT-CRT (2009)ではNYHA I~II度の心不全患者(LVEFは30%以下で、QRS幅が130msec以上)1,820例を対象に、CRT-ICD群(n=1,089)とICD群(n=731)を比較した [63]。平均観察期間は2.4年であった。一次エンドポイントの総死亡および心不全イベントは17.2%対25.3% (HR 0.66, 95%CI 0.52-0.84, p=0.001)で、CRT-ICD群で有意に低下した。総死亡率はいずれも3%で、両群で有意差を認めなかった。LVEDVI, LVESVI, LVEFの改善度もCRT-ICD群で有意に大きかった。

REVERSE (2009)ではNYHA I~II度の心不全患者(LVEFは40%以下で、QRS幅が120msec以上)610例を対象に、CRT on群(n=419)とCRT off群(n=191)を比較した [64]。平均観察期間は12カ月であった。LVEDVIおよびLVESVIの減少およびLVEFの増加はCRT on群でCRT off群よりも有意に大きかった。心不全の悪化は19%対34% (p=0.01)で、CRT on群で有意に少なかった。死亡および心不全による入院もCRT on群で62%有意に低下した (p=0.003)。

これらの結果は軽症の慢性心不全患者においてCRTは心不全の進行を予防できる可能性を示唆している。

Rethin Q (2007)ではNYHA III度で、QRS complexが130msec以下の心不全患者172例を対象に、CRT on群とCRT off群を比較した [65]。一次エンドポイントであるpeak VO2の増加は両群で有意差を認めなかった。しかし、6ヶ月後にNYHA classがI度以上改善した患者は54%対29% (p=0.006)で、CRT on群で有意に多かった。6分間歩行試験と左室容積は有意差を認めなかった。

EchoCRT study (2013)ではNYHA III・IV度、LVEF35%以下、QRS durationが130msec以下の心不全患者809例を対象に、CRT群とcontrol群を比較した [66]。一次エンドポイントである総死亡・心不全の悪化による入院は28.7%対25.2% (HR 1.20, 95%CI 0.92-1.57,

p=0.15)で、両群で有意差を認めなかった。死亡は 11.1%対 6.4% (HR 1.81, 95%CI 1.11-2.93, p=0.02)で、CRT 群で有意に多かった。

## Overview

CRT は心不全患者の機能を改善し、さらに予後も改善することが示されている。

試験	n	治療	死亡率	p	RR
COMPANION	1,520	CRT-ICD vs med Tx	18% vs 25%	0.003	36%
CARE-HF	813	CRT vs med Tx	20% vs 30%	0.002	36%

## Obstructive sleep apnea に対する continuous positive airway pressure の効果

心不全に obstructive sleep apnea が合併すると予後が悪化することが知られている。Continuous positive airway pressure (CPAP)を行うことにより、apnea-hypopnea index (AHI)が改善することは知られているが、心不全の予後に対する効果は明らかでなかった。

CANPAP (2005)では central sleep apnea(apnea/hypopnea/hr 40±16)を合併した心不全患者(LVEF 24.5±7.7%) 258 例を対象に、CPAP 群(n=128)と no CPAP 群(n=130)を比較した[67]。観察期間は2年であった。3か月後に apnea/hypopnea の頻度(-21±16 vs. -2±18/hr, p<0.001)、norepinephrine 値(-1.03±1.84 vs. 0.02±0.99mol/L, p=0.009)、酸素飽和度(1.6±2.8 vs. 0.4±2.5%, p<0.001)、LVEF(2.2±5.4 vs 0.4±5.3%, p=0.02)、6分間歩行距離(20.0±5.5 vs. -0.8±64.8m, p=0.016)は CPAP 群で有意に改善した。入院回数、QOL、ANP 値は両群で有意差を認めなかった。死亡および心臓移植の頻度も両群で有意差を認めなかった。

JASV(2010)では obstructive sleep apnea および Cheyne-Stokes respiration-central sleep apnea を合併した心不全患者(NTHA II 度以上、LVEF50%以下)31 例を対象に、adaptive servo-ventilation (ASV)群と CPAP 群を比較した[68]。Apnea-hypopnea index (AHI)は ASV 群で CPAP 群に比べ有意に改善し(-35.4±19.5 vs. -23.2±12.0, p<0.05)、compliance も ASV 群で有意に良好であった(5.2±0.9 vs. 4.4±1.1 hr/night, p<0.05)。QOL および LVEF の改善(9.1±4.7 vs. 1.9±10.9%)も ASV 群で有意に良好であった。

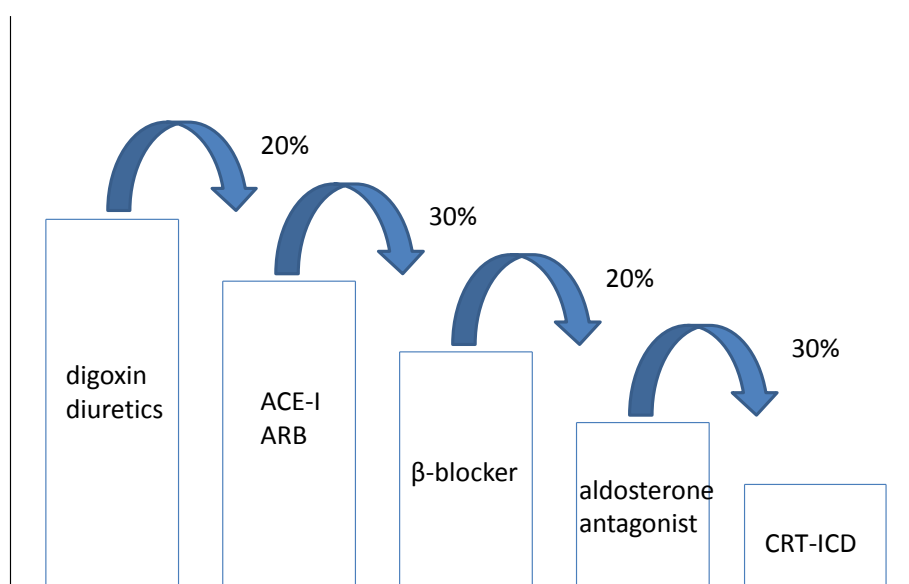
Cowie ら(2105)は LVEF が 45%以下、AHI が 15 以上の central sleep apnea を合併する心不全患者 1,325 例を対象に ASV 群と内科的治療群(control 群)を比較した[69]。12か月後の AHI は ASV 群で 6.6 に減少した。しかし、一次エンドポイントである総死亡、救命的処置、心不全の増悪による予期しない入院は両群で有意差を認めなかった(54.1%対 50.8%, HR 1.13, 95%CI 0.97-1.31, p=0.10)。また、総死亡(HR 1.28, 95%CI 1.06-1.55, p=0.01)および心血管死(HR 1.34, 95%CI 1.09-1.65, p=0.006)は ASV 群で有意に多かった。

## 心不全治療の総括



このようにして心不全治療の変遷をみると、**digoxin・利尿剤**が使用されていた時代と比べ、まず**ACE 阻害剤**の登場により死亡率は**20%前後**低下した。**ARB**による低下率も**ACE 阻害剤**と同等であった。次に、 **$\beta$ -ブロッカー**により死亡率は**30%前後**低下した。さらに、**aldosterone 阻害剤**により死亡率は**15~30%**低下した。最後に**CRT-ICD**の登場により死亡率は**30%前後**低下した(図)。

#### 死亡率



#### 文献

1. Cohn JN, Archibald DG, Phil M, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986; 314: 1547-52.
2. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J 1997; 134: 44-54.
3. The PRAISE study group. Effect of amlodipine on mortality and morbidity in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 1107-14.
4. The V-HeFT study group. Effect of the calcium antagonist felodipine as

supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. V-HeFTIII. *Circulation* 1997; 96: 856-63.

5. The DiDi study group. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial. *Circulation* 1996; 94: 346-52. .
6. The PROVED investigative group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
7. The RADIANCE study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
8. The Digitalis Investigation group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
9. The Xamoterol in Severe Heart Failure study group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
10. The PROMISE study research group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
11. The Vesnarinone Study group. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-55.
12. The PICO investigators. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-31.
13. The PRIME II investigators. Randomized study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-7.
14. The CONSENSUS study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
15. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
16. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
17. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
18. The SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients

- with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
19. The CONSENSUS II study group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
  20. The AIRE study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
  21. The TRACE study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
  22. The ELITE study investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
  23. The ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: a randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
  24. The Valsartan Heart Failure Trial investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
  25. The CHARM investigators and committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
  26. The CHARM investigators and committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
  27. The CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
  28. The Valsartan in Acute Myocardial Infarction trial investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
  29. The MDC trial study group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated

- cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
30. CIBIS investigators and committees. A randomized trial of  $\beta$ -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
  31. The U.S. Carvedilol Heart Failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
  32. Australia/ New Zealand Heart Failure Research Collaborative group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
  33. MERIT-HF group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
  34. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
  35. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
  36. The COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
  37. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.
  38. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
  39. The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial investigators. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
  40. The SWORD investigators. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
  41. The RALES investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.

42. The EPHESUS investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
43. The EMPHASIS-HF study group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
44. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
45. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Køber LV, Desai AS, Solomon SD, Greenlaw N, Ali MA, Chiang Y, Shao Q, Tarnesby G, Massie BM; ATMOSPHERE Committees Investigators. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 374: 1521-32.
46. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, Jafri SM, Krol WF, O'Connor CM, Schulman KA, Teo K, Warren SR; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009; 119: 1616-24.
47. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366: 1859-69.
48. The AVID investigators. A comparison of anti-arrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
49. The CASH investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.
50. The CIDS investigators. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.
51. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation trial investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.

52. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
53. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation trial II investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
54. The Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-8.
55. The DINAMIT investigators. Prophylactic use of implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-8.
56. The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) investigators. Amiodarone or implantable cardioverter- defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
57. The Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-33.
58. The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) study group. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-8.
59. The MIRACLE study group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
60. The MIRACLE-ICD trial investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation an advanced chronic heart failure. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.
61. The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) investigators. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
62. The Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) study investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
63. The MADIT-CRT trial investigators. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.
64. The REVERSE study group. Prevention of disease progression by cardiac

resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction. Insights from the cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1837-46.

65. The Rethin Q study investigators. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2461-71.
66. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395-405.
67. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
68. Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, Yanagisawa N, Takata Y, Narui K, Yamaguchi T, Yamashina A, Momomura SI; JASV Investigators. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 140-8.
69. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-105.

V-HeFT I

Vasodilator-Heart Failure Trial

FIRST

Flolan International Randomized Survival Trial

PRAISE

Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation

DiDi

Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy

PROVED

Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin

.....



RADIANCE

.....  
Randomized Assessment of the effect of Digoxin on Inhibitors of the  
Angiotensin-Converting Enzyme

DIG

Digitalis Investigation Group

PROMISE

Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation

PICO

Pimobendan in Congestive Heart Failure

PRIME II

Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Morality and Efficacy

CONSENSUS

Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study

SOLVD

Studies of Left Ventricular Dysfunction

SAVE

Survival and Ventricular Enlargement

AIRE

Acute Infarction Ramipril Efficacy

TRACE

Trandolapril Cardiac Evaluation

ELITE

Evaluation of Losartan in the Elderly

Val-HeFT

Valsartan Heart Failure Trial

CHARM

Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

VALIANT

Valsartan in Acute Mocardial Infarction

MDC

Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy

CIBIS

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study

MERIT-HF

Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure

COPERNICUS

Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival

CAPRICORN

Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction

COMET

Carvedilol or Metoprolol European Trial

GESICA

Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina

CHF-STAT

Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure.

EMIAT

European Myocardial Infarct Amiodarone Trial

SWORD

Survival with Oral d-Sotalol

RALES

Randomized Aldactone Evaluation Study

EPHESUS

Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

EMPHASIS-HF

Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure

PARADIGM-HF

Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial

ATMOSPHERE

Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart Failure

WATCH

Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure

WARCEF

Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction

AVID

Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators

CASH

Cardiac Arrest Study Hamburg

CIDS

Canadian Implantable Defibrillator Study

MADIT

Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial

MUSTT

Multicenter Unsustained Tachycardia Trial

DEFINITE

Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation

DINAMIT

Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial

SCD-HeFT

Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

PATH-CHF

Pacing Therapies in Congestive Heart Failure

MUSTIC

Multisite Stimulation in Cardiomyopathies

MIRACLE

Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation

MIRACLE-ICD

Multicenter Insync ICD Randomized Clinical Evaluation

COMPANION

Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure

CARE-HF

Cardiac Resynchronization-Heart Failure

MADIT-CRT

Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy

REVERSE

Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction

Rethin Q

Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure with Narrow QRS

EchoCRT

Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy

CANPAP

Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure

JASV

Japanese Trial to Assess the Effect of Adaptive Servo-Ventilation in Chronic Heart

## Failure

### 3. 拡張能障害による心不全

拡張能障害による心不全は心不全患者の 50～55%を占めるとされている。拡張能障害による心不全の定義は LVEF が 50%以上の心不全という方向でコンセンサスが得られつつあるが、LVEF が 40～50%の境界に属する患者の扱いにより、拡張能障害による心不全の頻度は変動してくる。

収縮能障害による心不全は年齢とともに増加し、男性の方が女性よりも多いが、拡張能障害による心不全は前者以上に年齢に伴う増加率が大きく、女性に圧倒的に多い。拡張能障害による心不全に対する治療法で、有用性が確立されたものはない。

CHARM-Preserved (2003)では NYHA II, III, IV度だが、収縮能の保たれている (LVEF は 40%以上)心不全患者 3,023 例を対象に、candesartan 群(32mg, n=1,514)と placebo 群 (n=1,509)を比較した [1]。平均観察期間は 36.6 カ月であった。一次エンドポイントの心血管死・心不全の悪化による入院は 22.0%対 24.3% (unadjusted HR 0.89, 95%CI 0.77-1.03, p=0.118, covariate adjusted HR 0.86, 95%CI 0.74-1.0, p=0.051)で、有意差を認めなかった。心血管死は 11.2%対 11.3% (p=0.918) で、有意差を認めなかった。心不全の悪化による入院は 15.9%対 18.3% (p=0.072) で、有意差を認めなかった。

I-PRESERVE (2008)では NYHA II, III, IV度で、LVEF が 45%以上の心不全患者 4,128 例を対象に、irbesartan 群と placebo 群を比較した [2]。平均観察期間は 49.5 カ月であった。一次エンドポイントである総死亡および心血管事故による入院は 100.4 対 105.4/1,000 患者年 (HR 0.95, 95%CI 0.86-1.05, p=0.35)で、両群で有意差を認めなかった。総死亡は 52.6 対 52.3/1,000 患者年 (HR 1.00, 95%CI 0.88-1.14, p=0.98) で、有意差を認めなかった。心血管事故による入院は 70.6 対 74.3/患者年 (HR 0.95, 95%CI 0.85-1.08, p=0.44) で、有意差を認めなかった。

最近の研究では拡張能障害による心不全における心筋の間質組織の役割に注目が集まってきている [3]。たとえば、拡張能障害による心不全症例と左室肥大例を比較した研究では extracellular matrix での collagen の合成と分解を反映した biomarker が前者の存在を area under the curve (AUC) 0.79 で予測でき、N-terminal pro-B-type natriuretic peptide や他の臨床的指標よりもすぐれていた。したがって、extracellular matrix を標的にした治療が拡張能障害による心不全に対して有効である可能性がある。

PARAMOUNT (2012)では LVEF が 45%以上で、NYHA が II, III度の心不全患者 301 例を対象に、angiotensin receptor neprilysin inhibitor (LCZ696)群と valsartan 群を比較した [4]。一次エンドポイントは baseline から 12 週後の NT-proBNP の変化であった。NT-proBNP 値は LCZ696 群では 783pg/ml から 605pg/ml に、valsartan 群では 862pg/ml から 835pg/ml に変化した (ratio LCZ696/valsartan 0.77, 95%CI 0.64-0.92, p=0.005)。重症

有害事象は両群で有意差を認めなかった(15%対 20%)。

TOPCAT (2014)ではLVEFが45%以上の心不全患者3,445例を対象に、spironolactone群と placebo 群を比較した [5]。平均観察期間は3.3年であった。一次エンドポイントである心血管死、心停止、心不全による入院は18.6%対20.4% (HR 0.89, 95%CI 0.77-1.04, p=0.14)で、両群で有意差を認めなかった。心不全による入院は12.0%対14.2% (HR 0.83, 95%CI 0.69-0.99, p=0.04) で、有意差を認めた。高K血症は18.7%対9.1%で spironolactone 群で有意に多く、低K血症は同群で有意に少なかった。

NHLBI Heart Failure Clinical Research Network (2015)では拡張能障害による心不全患者110例を対象に、isosorbide mmonitrate 群と placebo 群を比較した [6]。一次エンドポイントである日常活動レベルは isosorbide mmonitrate 群で低い傾向にあり(-381 accelerometer units, 95%CI -780 to 17, p=0.06)、1日の活動時間は isosorbide mmonitrate 群で有意に短かかった(-0.30 hours, 95%CI -0.55 to -0.05, p=0.02)。すべての isosorbide mmonitrate 量(30, 60, 120mg)で、日常活動レベルは有意に低かった(-439 accelerometer units, 95%CI -792 to -86, p=0.02)。6分間歩行距離、QOL score、NT-proBNP 値は両群で有意差を認めなかった。

#### 文献

1. The CHARM investigators and committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-PRESERVED trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
2. The I-PRESERVE investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-67.
3. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 124: e540-3.
4. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ; PARAMOUNT Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1387-95.
5. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-92.
6. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koeppe GA, Borlaug BA, Chen HH, LeWinter MM, Joseph SM, Shah SJ, Semigran MJ, Felker GM, Cole RT, Reeves GR, Tedford

RJ, Tang WH, McNulty SE, Velazquez EJ, Shah MR, Braunwald E; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2015; 373: 2314-24.

#### I-PRESERVE

Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction

#### PARAMOUNT

Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction

#### TOPCAT

Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist

#### 4.慢性心不全に合併する貧血

貧血は慢性心不全患者にしばしば合併している。

最近の meta-analysis (対象は 150,000 例以上)では慢性心不全患者の 37%が貧血であると報告されている [1]。また、貧血を合併した患者の死亡率は合併していない患者の約 2 倍であることも示された。興味深いことに、ヘモグロビンは LVEF と弱い負の相関があり、ヘモグロビンの値の上昇は LVEF の増加ではなく、低下と相関している。

一方、心不全患者には腎機能障害 (chronic kidney disease, CKD)もしばしば合併しており、large registry では心不全患者の約 50%に CKD を認めている。最近の meta-analysis では eGFR が 10ml/min 低下すると、死亡率が 7%増加すると報告されている [2]。

このような背景から、cardio-renal anemia syndrome という概念が出現してきた。これは慢性心不全により腎機能障害がおこり、心不全・腎機能障害の両方が貧血の原因となるという考えである。

心不全に合併する貧血の原因としては、上記の他に、鉄欠乏状態、erythropoietin の産生低下、ACE 阻害剤・ARB の使用、炎症(proinflammatory state)があげられている。

貧血の治療としては erythropoietin と鉄剤がある。

#### Eythropoietin

Eythropoietin については 3 つの前向き無作為試験が報告されている。

Ponikowski らの無作為試験 (2007)では貧血を伴う心不全患者(Hb は 9.0~12.0g/dl)41 例を対象に、darbepoetin alfa 群 (n=19)と placebo 群 (n=22)を比較した [3]。27 週間後、Hb 値は darbepoetin alfa 群で有意に増加し、Patient's Global Assessment score の改善例も有意に多かった。しかし、peak VO<sub>2</sub>、運動時間の変化は両群で有意差を認めなかった。

また、Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptoms score も Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire score も両群で有意差を認めなかった。

Van Veldhuisen らの無作為試験 (2007)では貧血を伴う心不全患者 165 例を対象に、darbepoetin weight-adjusted 群 (n=56)、darbepoetin fixed-dose 群 (n=54)、placebo 群 (n=55)を比較した [4]。26 週間後、Hb 値は 2 つの darbepoetin 群で有意に増加し、Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptoms score も改善した。しかし、NYHA functional class、LVEF、MLHFQ score、6 分間歩行距離、Patient's Global Assessment score は placebo 群と有意差を認めなかった。死亡例は darbepoetin 群で 5.5%、placebo 群で 0%であった。

STAMINA-HeFT (2008)では貧血を伴う心不全患者(LVEF は 40%以下、Hb は 9.0~12.5g/dl) 319 例を対象に、darbepoetin alfa 群 (n=162)と placebo 群 (n=157)を比較した [5]。27 週間後には Hb 値は darbepoetin alfa 群で、有意に増加した(1.8対0.3g/dl,  $p<0.001$ )。しかし、運動時間、NYHA class、QOL は両群で、有意差を認めなかった。総死亡および最初の心不全入院は darbepoetin alfa 群で減少傾向であった (HR 0.68, 95%CI 0.43-1.08,  $p=0.10$ )が、有意差を認めなかった。有害事象は両群で有意差を認めなかった。

Erythropoietin の最近の meta-analysis (2009)では、650 例を対象に erythropoietin 群 (n=363)と placebo 群 (n=287)を比較した [6]。その結果、心不全による入院は erythropoietin 群で、有意に減少した (RR 0.59, 95%CI 0.41-0.86,  $p=0.006$ )。しかし、死亡率は両群で有意差を認めなかった (RR 0.69, 95%CI 0.39-1.23,  $p=0.21$ )。Erythropoietin 投与による高血圧や静脈血栓の有意の増加は認めなかった。このように、erythropoietin により死亡率や有害事象は増加せず、心不全入院を低下させることが示された。

RED-HF (2013)では軽度~中等度の貧血 (Hb 9.0-12.0g/dl)を伴う収縮能低下の心不全 2,278 例を対象に darbepoetin alfa 群 (Hb 13.0g/dl が目標)と placebo 群を比較した [7]。一次エンドポイントである総死亡・心不全悪化による入院は 50.7%対 49.5% (HR 1.01, 95%CI 0.90-1.13,  $p=0.87$ )で、両群で有意差を認めなかった。脳卒中は 3.7%対 2.7% ( $p=0.23$ )で、両群で有意差を認めなかった。血栓塞栓性の有害事象は 13.5%対 10.0% ( $p=0.01$ )で、darbepoetin alfa 群で有意に多かった。

貧血を合併した慢性心不全患者に対する erythropoietin は有用であるが、一方で、CKD 患者に対する erythropoietin 治療には否定的な試験が多い。

最近の meta-analysis では CKD 患者のヘモグロビンを 2 つのレベルに上昇させた試験のうち、高いヘモグロビン値を達成した群では死亡率が 17%上昇していた [8]。さらに、後者では血圧コントロール不良例や動静脈シャントの血栓症が増加していた。ただし、これらの試験では placebo 群が設定されていない。

CKD における erythropoietin 治療のデータは慢性心不全におけるデータと対照的である。しかし、CKD と心不全の病態は重なるとことも多く、CKD の臨床試験の 3 分の 1 弱の患



者は慢性心不全と診断されている。

## Overview

Erythropoietin により死亡率や有害事象は増加せず、心不全入院を低下させることが示されている。

## 鉄剤

鉄剤の有用性をみた試験はいくつかある。

Toblliらは(2007)心不全(LVEFは35%以下)とCKD(CrCl<90ml/min)を合併した貧血患者(Hb<12.5g/dl)の40例を対象に、鉄剤(iron sucrose)の静注群とlacebo群を比較した[9]。6ヶ月後、Hb値、crCl、NT-proBNP、CRPはいずれも鉄剤静注群で有意に良好であった。6分間歩行距離、QOLも鉄剤静注群で有意に良好であった。また、入院の頻度も0%対25%(RR 2.33, p<0.01)で、鉄剤静注群で有意に少なかった。

FERRIC-HF(2008)では心不全患者35例を対象に、鉄剤(iron sucrose)静注群とplacebo群を比較した[10]。その結果、ferritin値、NYHA functional class、patient global assessmentの変化は鉄剤静注群で有意に良好であった。しかし、Hb値、absolute pVO<sub>2</sub>、treadmill運動時間の変化は両群で有意差を認めなかった。

FAIR-HF(2009)ではNYHA II度(LVEFは40%以下)またはIII度(LVEFは45%以下)の心不全患者で鉄欠乏が確認された459例を対象に、鉄剤(ferric carboxymaltose)静注群とplacebo群を比較した[11]。その結果、症状の中等度以上の改善例は50%対28%(OR 2.51, 95%CI 1.75-3.61)で、鉄剤静注群で有意に良好であった。NYHA I~II度の頻度は47%対30%(OR 2.40, 95%CI 1.55-3.71)で、鉄剤静注群で有意に良好であった。この結果は貧血のある群とない群で有意差を認めなかった。しかし、死亡率は両群で有意差を認めなかった。

CONFIRM-HF(2015)ではLVEFが45%以下の心不全患者で鉄欠乏が確認された304例を対象に、鉄剤(ferric carboxymaltose)静注群とplacebo群(52週間投与)を比較した[12]。その結果、6分間歩行試験は鉄剤静注群で有意に良好であった(difference 33±11m, p=0.002 at 24 weeks, 36±11m, p<0.001 at 52 weeks)。さらに、NYHA class, QOL, Fatigue scoreも鉄剤静注群で有意に良好であった。心不全の悪化による入院も有意に減少した(HR 0.39, 95%CI 0.19-0.82, p=0.009)。

## Overview

鉄剤の静注により、貧血の改善、NYHAの改善、QOLの改善は得られるが、死亡率の低下は認められていない。

## 文献

1. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008; 52:

818-27.

2. Smith GL, Lichtman JH, Bracken BM, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
3. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 753-62.
4. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007; 28: 2208-16.
5. The Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) group. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anaemia. *Circulation* 2008; 117: 526-35.
6. van der Meer P, Groenveld H, Januzzi JL, et al. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009; 95: 1278-9.
7. RED-HF *NEJM* 2013; 368: 1210-1219.
8. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-8.
9. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1657-65.
10. Okonko DO, Crzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 103-12.
11. The FAIR-HF trial investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-48.
12. The CONFIRM-HF investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-68.

STAMINA-HeFT

Study of Anemia in Heart Failure Trial

FERRIC-HF

Effect of Intravenous Ferrous Sucrose on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure  
FAIR-HF

Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure  
CONFIRM-HF

Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure

## 5.急性心不全

### Tolvaptan

EVEREST(2007)では急性心不全患者 4,133 例を対象に、tolvaptan 群と placebo 群を比較した[1]。経過観察期間の中央値は 9.9 か月であった。一次エンドポイントである総死亡は 25.9%対 26.3% (HR 0.98, 95%CI 0.87-1.11, p=0.68)で、両群で有意差を認めず、tolvaptan 群の非劣性が証明された。心血管死・心不全の増悪による入院も、42.0%対 40.2% (HR 1.04, 95%CI 0.95-1.14, p=0.55)で、両群で有意差を認めなかった。二次エンドポイントである心血管死、心血管死・入院、心不全の増悪も両群で有意差を認めなかった。

### Nesiritide

FUSION II (2008)では LVEF40%以下で、NYHAⅢ度または NYHAⅡ度で creatinine clearance が 60ml/min 未満の急性心不全患者 911 例を対象に、nesiritide 群と placebo 群を比較した[2]。一次エンドポイントである総死亡・心血管系の入院・腎臓系の入院は 36.8%対 36.7% (HR 1.03, 95%CI 0.82-1.3, p=0.79)で、両群で有意差を認めなかった。有害事象は nesiritide 群で低血圧が多く、腎機能の悪化が少なかった。

ASCEND-HF(2011)では急性心不全患者 7,141 例を対象に、nesiritide 群と placebo 群を比較した[3]。一次エンドポイントである中等度以上の呼吸困難の改善は 6 時間後(44.5%対 42.1%, p=0.03)、24 時間後(68.2%対 66.1%, p=0.007)とも nesiritide 群で有意に多かったが、事前に設定した有意差には及ばなかった。心不全の増悪による入院・総死亡は両群で有意差を認めなかった(9.4%対 10.1%, -0.7% points, 95%CI -2.1-0.7, p=0.31)。30 日後の総死亡(3.6%対 4.0%, -0.4% points, 95%CI -1.3-0.5)および腎機能の増悪(31.4%対 29.5%, OR 1.09, 95%CI 0.98-1.21, p=0.11)も両群で有意差を認めなかった。

### Carperitide

PROTECT(2008)では急性心不全患者 49 例を対象に、carperitide 群と placebo 群を比較した[4]。18 か月後の死亡・再入院は 11.5%対 34.8%で、carperitide 群で有意に少なかった(p=0.0359)。多変量解析では carperitide 使用(p=0.020)、収縮期血圧が 140mmHg 以上(p=0.043)、β-blocker 使用(p=0.016)が心事故回避の予測因子であった。

## Serelaxin

RELAX-AHF(2013)では急性心不全患者 1,161 例を対象に、serelaxin 群と placebo 群を比較した[5]。一次エンドポイントである呼吸困難の改善度では visual analogue scale area under the curve は serelaxin 群で有意に改善した(448 mmxh, 95%CI 120-775, p=0.007)が、他の指標は両群で有意差を認めなかった(Likert scale 27%対 26%, p=0.70)。二次エンドポイントである心血管死・心不全あるいは腎不全の増悪による入院は両群で有意差を認めなかった(13.2%対 13.0%, HR 1.02, 95%CI 0.74-1.41, p=0.89)。また、退院後の生存日数も両群で有意差を認めなかった(48.3 日対 47.7 日, p=0.37)。180 日後の死亡は 7.2%対 11.2%(HR 0.63, 95%CI 0.42-0.93, p=0.019)で、serelaxin 群で有意に少なかった。

## 文献

1. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-31.
2. Yancy CW, Krum H, Massie BM, Silver MA, Stevenson LW, Cheng M, Kim SS, Evans R; FUSION II Investigators. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 9-16.
3. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365: 32-43.
4. Hata N, Seino Y, Tsutamoto T, Hiramitsu S, Kaneko N, Yoshikawa T, Yokoyama H, Tanaka K, Mizuno K, Nejima J, Kinoshita M. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study. *Circ J* 2008; 72: 1787-93.
5. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH,

Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF Jr, Dorobantu MI, Grinfeld LR, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin TM, Metra M; RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 29-39.

#### EVEREST

Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan

#### FUSION II

Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide

#### ASCEND-HF

Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure

#### RELAXIN-AHF

RELAXin in Acute Heart Failure

## D.高脂血症

### 1.スタチンによる脂質低下療法

スタチンは最も成功した薬剤であり、動脈硬化治療の中心となる薬剤である。最初のスタチンは日本人(遠藤章氏)によって発見された。

スタチンは肝臓でのコレステロール合成酵素のひとつ (HMG-CoA reductase)を選択的に抑制することにより、コレステロールの合成を抑制する。特に LDL-コレステロールは 20~60%低下する。

最初スタチンによって冠動脈造影による動脈硬化の進行を予防できるか否かをみる試験が行われた。いわゆる progression-regression 試験である [1]。これらの試験では冠動脈の絶対径の変化は非常に小さく(0.074~0.35mm)、%狭窄度では 1~2%の変化に過ぎないのに、心血管イベントは 70~80%も減少することが観察された。

#### 初期の大規模脂質介入試験 (mega trial)

スタチンによって LDL-コレステロールを下げることにより、心血管イベントを減らすことができるかどうか、数千人の患者を対象に研究された。これらの試験はスタチンによる大規模脂質介入試験 (mega trial)といわれている。

まず、4S (1994)では冠動脈疾患を有する高脂血症患者 (TC が 213~309mg/dl) の 4,444 例を対象に、simvastatin 群と placebo 群を比較した [2]。simvastatin 群では LDL-C は 188mg/dl から 120mg/dl まで 35%低下した。平均観察期間は 5.4 年であった。そして、総死亡は 8%対 12% (RR 0.70, 95%CI 0.58-0.85, p=0.0003)で、simvastatin 群で 30%有意に低下した。主要冠動脈イベントは 19%対 28% (RR0.66, 95%CI 0.59-0.75, p<0.00001)で、simvastatin 群で 34%低下した。冠血行再建術も simvastatin 群で 37%減少した。この試験により、積極的にコレステロールを減らすことによって心血管イベントを大きく減少させることができることが広く認識されるようになった。

次に、WOSCOPS (1995)では冠動脈疾患をもたない高脂血症患者 (TC が 235~310mg/dl、平均 272mg/dl)の 6,595 例を対象に、pravastatin 群と placebo 群を比較した [3]。平均観察期間は 4.9 年であった。Pravastatin 群では LDL-コレステロールは 192mg/dl から 142mg/dl まで 26%低下した。そして、総死亡率は pravastatin 群で 22% (95%CI 0-40%, p=0.051)減少した。心血管死は pravastatin 群で 32%有意に減少した (p=0.033)。冠動脈事故は 5.3%対 7.5%で、pravastatin 群で 31% (95%CI 17-43%, p<0.001)有意に減少した。

その後、冠動脈疾患をもっているが、コレステロールは平均的で高くない患者を対象にした試験がいくつも行われた。代表的な試験は CARE (1996) 試験である [4]。この試験では平均的なコレステロール値 (TC は 240mg/dl 以下、平均 209mg/dl、LDL-C は 115~174mg/dl、平均 139mg/dl) の陳旧性心筋梗塞 4,159 例を対象に、pravastatin 群と placebo 群を比較した。LDL-コレステロールは pravastatin 群では 139mg/dl から 95mg/dl まで 32%低下した。一次エンドポイントの冠動脈死および心筋梗塞は 10.2%対 13.2%で、

pravastatin 群で 24% (95%CI 9-36%, p=0.003)有意に低下した。総死亡率は 9%の低下で、有意差を認めなかった。バイパス術は 26% (p=0.005)、PTCAは 23% (p=0.01)、pravastatin 群で有意に低下した。

LIPID (1998)では陳旧性心筋梗塞あるいは不安定狭心症で入院の既往歴のある患者で、TC が 155~271mg/dl の 9,014 例を対象に、pravastatin 群と placebo 群を比較した [5]。一次エンドポイントである冠動脈疾患死は 6.4%対 8.3%で、pravastatin 群で 24% (95%CI 12-35%, p<0.001)有意に低下した。総死亡は 11.0%対 14.1%で、pravastatin 群で 22% (95%CI 13-31%, p<0.001)有意に低下した。また、心筋梗塞は 29%、冠動脈疾患死および心筋梗塞は 24%、脳卒中は 19%、冠血行再建術は 20%、pravastatin 群で有意に低下した。

最後に、AFCAPS/TextCAPS (1998)では冠動脈疾患はなく、平均的なコレステロール値 (TC は平均 221mg/dl、LDL-C は平均 150mg/dl)の健常人 6,605 人を対象に lovastatin 群と placebo 群を比較した [6]。それまでの常識ではこのような人のコレステロールを下げても何らかの効果があるとは考えられなかった。この試験はアメリカの空軍の兵士を対象に行われた。平均観察期間は 5.2 年であった。LDL-C は lovastatin 群では 150mg/dl から 113mg/dl まで 25%低下した。主要冠動脈イベントである致死性および非致死性心筋梗塞・不安定狭心症・心臓突然死は lovastatin 群で有意 (RR 0.63, 95%CI 0.50-0.79, p<0.001)に減少した。総死亡は両群で有意差を認めなかった。心筋梗塞 (RR 0.60, 95%CI 0.43-0.83, p=0.002)、不安定狭心症 (RR 0.68, 95%CI 0.49-0.95, p=0.02)、冠動脈血行再建術 (RR 0.67, 95%CI 0.52-0.85, p=0.001)、心血管イベント (RR 0.75, 95%CI 0.62-0.91, p=0.003)は lovastatin 群で有意に減少した。

## Overview

このような大規模試験により、スタチンは冠動脈疾患患者に対してコレステロールの高低によらず、心血管イベントを減少させ予後を改善することが確認された。また、冠動脈疾患は明らかでないが、明らかに高リスクの患者に対しても、スタチンは有用であることが確認された。

### スタチンによる大規模脂質介入試験

試験	n	LDL-C 開始時	終了時	低下率
二次予防				
4S	4,444	188 (mg/dl)	120 (mg/dl)	35%
CARE	4,159	139	95	32%
LIPID	9,014	150	113	25%
一次予防				
WOSCOPS	6,595	192	142	26%
AFCAPS/TextCAPS	6,605	150	113	25%



低下率	冠疾患		冠動脈	
	総死亡率	死亡	イベント	血行再建術
二次予防				
4S	30(%)	42(%)	34(%)	37(%)
CARE	9*	19	24	27
LIPID	22	24	24	22
一次予防				
WOSCOPS	22	33	31	37
AFCAPS/TextCAPS	0*	36	37	33

\*は有意差なし

### LDL-コレステロールが下がれば下がるほど心血管イベントは減る

これらの多くの大規模脂質介入試験を横軸に、達成した LDL-コレステロールの値を縦軸に心血管事故の発症率をプロットすると、LDL-コレステロールがよく下がるほど心血管イベントも減っていることが判明した。このようにして、冠動脈疾患の有無やコレステロール値の有無にかかわらず、LDL-コレステロールを下げることにより心血管事故を減らすことができることが証明された。

### 心筋虚血

Van Boven らは安定型狭心症 (TC 155~310mg/dl) の 768 例を対象に 48 時間外来心電図による心筋虚血の変化を pravastatin 群と placebo 群で比較した [7]。平均観察期間は 2 年間であった。一過性の心筋虚血は pravastatin 群では 28% から 19% に有意に減少したが、placebo 群では 20% から 23% と有意差を認めなかった (OR 0.62, 95%CI 0.41-0.93, p=0.021)。虚血イベントは pravastatin 群では 1.23 回、placebo 群では 0.53 回減少した (p=0.047)。虚血時間は pravastatin 群では 80 分から 42 分に有意に減少したが (p=0.017)、placebo 群では 60 分から 51 分と有意の減少を認めなかった (p=0.56)。全虚血時間は pravastatin 群では 41 分から 22 分に有意に減少したが (p=0.0058)、placebo 群では 34 分から 26 分と有意の減少を認めなかった (p=0.24)。多変量解析にても、pravastatin は心筋虚血を有意に抑制していた (OR 0.45, 95%CI 0.22-0.91, p=0.026)。

SAGE (2007) では安定した冠動脈疾患患者の 893 例を対象に 48 時間外来心電図による心筋虚血の変化を atorvastatin 80mg 群と pravastatin 40mg 群で比較した [8]。平均観察期間は 12 カ月であった。全虚血時間は両群で有意に減少し、両群間で有意差を認めなかった。LDL-C は atorvastatin 群でより低値であり、主要急性心血管事故は atorvastatin 群で減少傾向 (HR 0.71, 95%CI 0.46-1.09, P=0.114)、総死亡は atorvastatin 群で有意に減少した (HR 0.33, 95%CI 0.13-0.83, p=0.014)。

DUAL (2010) では安定型狭心症の 311 例を対象に amlodipine 群、atorvastatin 群、

amlodipine+atorvastatin 群を比較した [9]。平均観察期間は 26 カ月であった。48 時間外来心電図による一過性心筋虚血は有意に減少し、3 群間で有意差を認めなかった。一過性心筋虚血は 50%以上の患者で消失した。

このように、スタチンにより心筋虚血は有意に減少することが確認されている。

このような背景のもとに AVERT (1999)では安定した冠動脈疾患患者 (軽度～中等度の狭心症あるいは無症状で、LDL-C が 115mg/dl 以上)の 341 例を対象に、atorvastatin 80mg 群と PTCA 群 (含脂質低下療法)を比較した [10]。平均観察期間は 18 カ月であった。LDL-C は atorvastatin 群では 46%、PTCA 群では 18%低下した。虚血性イベントは 13%対 21% (p=0.048)で、atorvastatin 群で 36%有意に減少した。この虚血性イベントの減少は PTCA 手技、バイパス手術、狭心症の悪化による入院の減少によるものであった。さらに、初回の虚血性イベントを発症するまでの期間は、atorvastatin 群で有意に長かった。

## Overview

低リスクの安定した冠動脈疾患患者においては強力なスタチン治療は PTCA に匹敵する治療効果を有することが報告されている。

また、強力なスタチン治療により、SPECT や PET で評価した心筋虚血が有意に改善することも報告されている。

## 急性冠症候群

急性冠症候群患者に対してはスタチンが有効なことが観察研究でも示されていた。

その後、大規模な前向き無作為試験により同様の結果が得られた。

MIRACL (2001)では入院 24～ 96 時間以内の急性冠症候群患者 3,086 例を対象に atorvastatin 80mg 群と placebo 群を比較した [11]。平均観察期間は 16 週間であった。Atorvastatin 群では LDL-C は 124mg/dl から 72mg/dl に有意に低下した。一次エンドポイントである死亡・心筋梗塞・心停止・再入院を要する心筋虚血の再発は 14.8%対 17.4% (RR 0.84, 95%CI 0.70-1.00, p=0.048)で、atorvastatin 群で有意に低下した。この低下は主に再入院を要する心筋虚血によるものであった (RR 0.74, 95%CI 0.57-0.95, p=0.02)。

PROVE IT-TIMI 22 (2004)では入院 10 日以内の急性冠症候群患者 4,162 例を対象に atorvastatin 80mg 群 (n=2,099)と pravastatin 40mg 群 (n=2,063)を比較した [12]。平均観察期間は 24 週間であった。LDL-C は 62mg/dl (42%低下)対 95mg/dl (10%低下)で、atorvastatin 群で有意に低下率が大きかった (p<0.001)。Hs-CRP は 1.3 (89%低下)対 2.1 (83%低下)で、atorvastatin 群で有意に低下率が大きかった。一次エンドポイントの総死亡・心筋梗塞・再入院を要する不安定狭心症・血行再建術・脳卒中は 22.4%対 26.3%で、atorvastatin 群で 16% (95%CI 5-26%, p=0.005)有意に低下した。

Phase Z of A to Z (2004)では入院 5 日以内の急性冠症候群患者 4,497 例を対象に高用量 simvastatin (40mg/d を 1 カ月、その後は 80mg/d)群と低用量 simvastatin (placebo を 4 カ月、その後は 20mg/d)群を比較した [13]。観察期間は 6～24 か月であった。8 ヶ月後の

LDL-C は高用量 simvastatin 群で 63mg/dl、低用量 simvastatin 群で 77mg/dl であった。一次エンドポイントの心血管死・心筋梗塞・急性冠症候群による再入院・脳卒中は 14.4% 対 16.7% (HR 0.89, 95%CI 0.76-1.04, p=0.14)で、両群で有意差を認めなかった。心血管死は 4.1%対 5.4% (HR 0.75, 95%CI 0.57-1.00, p=0.05)で、高用量 simvastatin 群で有意に低下した。他の一次エンドポイントの要因は両群で有意差を認めなかった。しかし、一次エンドポイントを経時的にみると、最初の 4 ヶ月間は両群で有意差を認めなかった (HR 1.01, 95%CI 0.83-1.25, p=0.89)が、4 か月以降～試験終了期間は高用量 simvastatin 群で有意に低下した (HR 0.75, 95%CI 0.60-0.95, p=0.02)。

### Overview

急性冠症候群に対してはスタチンをできるだけ早期から、高用量使用することによって予後を改善することができることが示された。

### 高血圧

ALLHAT-LLA (2002)では高血圧患者 (年齢は 55 歳以上、冠動脈疾患の既往例が 14%、糖尿病例が 35%)の 10,355 例を対象に pravastatin 群 (n=5,170) と通常治療群 (n=5,185) を比較した [14]。平均観察期間は 4.8 年であった。ベースラインの total cholesterol は 224mg/dl、LDL-C は 146mg/dl、HDL-C は 48mg/dl、TG は 152mg/dl であった。その結果、total cholesterol の低下は 17%対 8%、LDL-C の低下は 28%対 11%で、pravastatin 群で有意に低下率が大きかった。しかし、6 年後の死亡率は 14.9%対 15.3% (RR 0.99, 95%CI 0.89-1.11, p=0.88)、冠動脈疾患イベントは 9.3%対 10.4% (RR 0.91, 95%CI 0.79-1.04, p=0.16)で、両群で有意差を認めなかった。

ASCOT-LLA (2003)では 3 個以上の危険因子を有する高血圧患者 (TC は 251mg/dl 以下)10,305 例を対象に、atorvastatin 群 (n=5,168) と placebo 群 (n=5,137) を比較した [15]。試験は 3.3 年の平均観察期間の後、早期に中止となった。LDL-C は 90mg/dl 対 126mg/dl で、atorvastatin 群で有意に低下した。一次エンドポイントである非致死性心筋梗塞・致死性冠動脈疾患は 1.9%対 3.0% (HR 0.64, 95%CI 0.50-0.83, p=0.0005) で、atorvastatin 群で 36%有意に低下した。脳卒中は 27% (HR 0.73, 95%CI 0.56-0.96, p=0.024)、心血管イベントは 21% (HR 0.79, 95%CI 0.69-0.90, p=0.0005)、冠動脈イベントは 29% (HR 0.71, 95%CI 0.59-0.86, p=0.0005)、atorvastatin 群で有意に低下した。

### Overview

高リスクの高血圧患者に対しては、スタチンは予後を改善することが示された。

### 糖尿病

糖尿病患者は冠動脈疾患の高リスク群であり、coronary equivalent とされている。

糖尿病については表のように、今までの大規模試験のサブ解析ではスタチンの有効性は陽性、陰性いずれの結果もあり、明らかではなかった。

CARS (2004)では心血管疾患を有さない糖尿病患者 (LDL-C は 160mg/dl 以下、TG は 600mg/dl 以下) の 2,838 例を対象に、atorvastatin 10mg 群 (n=1,428) と placebo 群 (n=1,410) を比較した [16]。平均観察期間は 3.9 年であった。一次エンドポイントの急性冠動脈イベント・血行再建術・脳卒中は 5.8%対 9.0% (HR 0.63, 95%CI 0.48-0.83, p=0.001) で、atorvastatin 群で 37%有意に低下したため、早期に中止となった。急性冠症候群は 3.6%対 5.5% (HR 0.64, 95%CI 0.45-0.91, p=0.001)で、atorvastatin 群で 36%有意に低下した。冠動脈血行再建術は 1.7%対 2.4% (HR 0.69, 95%CI 0.41-1.16, p=NS)で、両群で有意差を認めなかった。脳卒中は 1.5%対 2.8% (HR 0.52, 95%CI 0.31-0.89, p=0.001)で、atorvastatin 群で 48%有意に低下した。総死亡は 4.3%対 5.8% (HR 0.73, 95%CI 0.52-1.01, p=0.059)で、両群で有意差を認めなかった。急性の心血管イベントは 9.4%対 13.4% (HR 0.68, p=0.001)で、atorvastatin 群で 32%有意に低下した。

しかし、一方でスタチン投与により、糖尿病の発症はわずかに増加することも報告されている。Sattar らの meta-analysis では、13 のスタチン試験 (91,140 例)を解析した結果、スタチンにより糖尿病発症のリスクが 9% (OR 1.09, 95%CI 1.02-1.17)上昇すると報告している [17]。これは 255 (95%CI 150-852)例にスタチンを 4 年間投与した場合、新たに糖尿病が 1 例発症することを示している。

## Overview

現在ではスタチンは糖尿病患者に対する標準的な薬剤のひとつとされている。

心事故低下率	全体	糖尿病例
WOSCOP	31% (p<0.001)	—
AFCAPS	37% (p<0.001)	43% (p=NS)
4S	30% (p<0.0003)	43% (p=0.087)
CARE	24% (p=0.003)	13% (p=NS)
LIPID	24% (p<0.001)	19% (p=NS)
HPS	24% (p<0.0001)	33% (p=0.0003)
ALLHAT-LLA	1% (p=NS)	3% (p=NS)
ASCOT-LLA	36% (p=0.0005)	16% (p=0.43)
CARDS	—	37% (p=0.001)

## 脳卒中

心血管疾患患者に対するスタチンの脳卒中予防効果をみた試験は多数あり、スタチンの有用性が報告されている。CARE (1999)では平均的なコレステロール値の陳旧性心筋梗塞 4,159 例を対象に、pravastatin 群と placebo 群を比較した [18]。LDL-コレステロールは pravastatin 群では 139mg/dl から 95mg/dl まで 32%低下した。2 次エンドポイントである脳卒中は pravastatin 群で 32% (95%CI 4-52%, p=0.03)有意に低下した。脳卒中あるいは

一過性脳虚血発作は pravastatin 群で 27% (95%CI 4-44%, p=0.02)有意に低下した。

脳卒中患者を対象とした試験としては SPARCL がある。SPARCL (2006)では発症 1~6 カ月以内の脳卒中あるいは一過性脳虚血発作患者 (LDL-C は 100~190mg/dl で、冠動脈疾患の既往はない)4,731 例を対象に、atorvastatin 80mg 群と placebo 群を比較した [19]。平均観察期間は 4.9 年であった。一次エンドポイントである致死性・非致死性の脳卒中は 11.2%対 13.1% (HR 0.84, 95%CI 0.71-0.99, p=0.03)で、atorvastatin 群で 16%有意に低下した。ただし、脳出血 (脳卒中全体の 11~20%をしめる)は atorvastatin 群で多かった。主要心血管イベントは atorvastatin 群で 20%有意に低下した (HR 0.80, 95%CI 0.69-0.92, p=0.002)。総死亡は両群で有意差を認めなかった。

多くの疫学研究では TC 値と脳卒中とは相関関係がないとされており、TC 低値と脳出血との関連性も示唆されていた。したがって、スタチンの脳卒中予防効果はコレステロール低下作用とは独立した機序によるものと考えられていた。

De Caterina らは 266,973 例を対象に脂質低下療法と脳卒中の関連を meta-analysis にて検討した [20]。スタチン投与により、脳卒中は 15%有意に低下した (OR 0.85, 95%CI 0.78-0.92, p<0.001)。他の脂質低下療法では脳卒中は有意に低下しなかった (食事療法 R 0.92、fibrates OR 0.98、その他 OR 0.81)。さらに、TC が 1%低下すると、脳卒中は 0.8%低下していた。

## Overview

スタチンには脳卒中の 2 次予防効果があることが示されており、現在では脳卒中の基本的な治療薬のひとつである。

## 高齢者

いままでのほとんどのスタチンの臨床試験は中年の患者を対象としたものであり、高齢者にもスタチンが有効であるか否かは不明であった。

PROSPER (2002)では 70~82 歳の血管疾患の既往例またはリスク・ファクターを有する 5,804 例を対象に、pravastatin 40mg 群 (n=2,891)と placebo 群 (n=2,913)を比較した [21]。平均観察期間は 3.2 年であった。一次エンドポイントである冠動脈死・心筋梗塞・脳卒中は 14.1%対 16.2% (HR 0.85, 95%CI 0.74-0.97, p=0.014)で、pravastatin 群で 15%有意に低下した。また、冠動脈死および心筋梗塞は 19% (HR 0.81, 95%CI 0.69-0.94, p=0.006) pravastatin 群で有意に低下した。脳卒中は両群で有意差を認めなかった (HR 1.03, 95%CI 0.81-1.31, p=0.8)。

## Overview

高リスクの高齢者に対しても、スタチンは予後を改善することが示された。

## 慢性腎臓病 (CKD)

Pravastatin Pooling Project (2004)は 3 つの pravastatin の前向き無作為試験を合わせて



検討したものである [22]。19,700 例のうち 22.8%が中等度の CKD を有していた。一次エンドポイントである心筋梗塞・冠動脈死・血行再建術は、中等度の CKD 例では非 CKD 例と比べ有意に多かった (HR 1.26, 95%CI 1.07-1.49)。中等度の CKD 例では一次エンドポイントは pravastatin 投与群では placebo 群に比し、有意に減少した (HR 0.77, 95%CI 0.68-0.86)。また、総死亡も pravastatin 投与群で有意に減少した (HR 0.86, 95%CI 0.74-1.00)。非 CKD 例でも一次エンドポイントは pravastatin 投与群で有意に減少した (HR 0.78, 95%CI 0.65-0.94)。

TNT (2008)では冠動脈疾患患者 10,001 例を対象に atorvastatin 80mg/d 群と atorvastatin 10mg/d 群を比較した [23]。CKD 例を 32%認めた。平均観察期間は 5.0 年であった。主要心血管事故は CKD 例 11.3%、非 CKD 例 8.6%で、CKD 例で有意に多かった (HR 1.35, 95%CI 1.18-1.54,  $p<0.0001$ )。CKD 例での主要心血管事故は atorvastatin 80mg/d 群で atorvastatin 10mg/d 群に比し、32%有意に減少した (HR 0.68, 95%CI 0.55-0.84,  $p=0.0003$ )。非 CKD 例での主要心血管事故は atorvastatin 80mg/d 群で atorvastatin 10mg/d 群に比し、15%有意に減少した (HR 0.85, 95%CI 0.72-1.00,  $p=0.049$ )。

SHARP (2011)では冠動脈疾患の既往のない CKD 患者 9,270 例を対象に simvastatin 20mg+ezetimibe 10mg 群と placebo 群を比較した [24]。平均観察期間は 4.9 年であった。主要動脈硬化性イベント(冠動脈死・心筋梗塞・脳梗塞・血行再建術)は 11.3%対 13.4% (RR 0.83, 95%CI 0.74-0.94,  $p=0.0021$ )で、simvastatin+ezetimibe 群で、17%有意に減少した。冠動脈死および心筋梗塞は両群で有意差を認めなかったが (RR 0.92, 95%CI 0.76-1.11,  $p=0.37$ )、脳梗塞 (RR 0.75, 95%CI 0.60-0.94,  $p=0.01$ )、血行再建術 (RR 0.79, 95%CI 0.68-0.93,  $p=0.0036$ )は simvastatin+ezetimibe 群で有意に減少した。

Hou (2013)らは meta-analysis の結果を報告している [25]。対象は 31 試験 (48,429 例)で、主要心血管事故が 6,690 例、死亡が 6,653 例であった。スタチンにより主要心血管事故 (RR 0.77, 95%CI 0.70-0.85,  $p<0.001$ )、冠動脈事故 (RR 0.78, 95%CI 0.69-0.88)、心血管死 (RR 0.91, 95%CI 0.84-0.99)、総死亡 (RR 0.92, 95%CI 0.85-0.99)は有意に減少した。脳卒中は有意に減少しなかった (RR 0.79, 95%CI 0.56-1.12)。肝障害 (RR 1.13, 95%CI 0.92-1.39)、筋肉障害 (RR 1.02, 95%CI 0.95-1.09)等の有害事象はスタチンにより増加しなかった。

## Overview

CKD 患者に対してはスタチンが有効であることが示されている。

## スタチンの抗炎症効果

現在では動脈硬化の主体は炎症であると考えられている。高感度 CRP (hs-CRP)は血管の炎症をみる検査と考えられている。高感度 CRP が 1mg/L 未満が低リスク、1~3mg/L が中等度リスク、3mg/L 以上が高リスクとされている。高感度 CRP が高ければ高いほど心血管事故が多いことが証明されている。一方で、スタチンには抗炎症作用があり、スタチンの

投与により hs-CRP が低下することは多くの試験で確認されている。

このような背景のもと、高脂血症はないが、hs-CRP が高い患者に対するスタチンの効果を検討した臨床試験が登場した。これが、JUPITER trial [25]である。

JUPITER (2008)では LDL-C は 130mg/dl 以下だが、高感度 CRP が 2mg/L 以上の健常者 17,802 例を対象に、rosuvastatin 群と placebo 群を比較した。Rosuvastatin 群では LDL-C は 108mg/dl から 55mg/dl まで 50%低下し、高感度 CRP は 4.2mg/L から 2.2mg/L まで 37% 低下した。一次エンドポイントである心筋梗塞、脳卒中、血行再建術、不安定狭心症による入院、心血管死は 0.77/100 人年対 1.36/100 人年 (HR 0.56, 95%CI 0.46-0.69,  $p<0.00001$ ) で、rosuvastatin 群で 44%有意に低下したため、平均 1.9 年の経過観察にて早期に中止となった。また、心筋梗塞は 54% (HR 0.46, 95%CI 0.30-0.70,  $p=0.0002$ )、脳卒中は 48% (HR 0.52, 95%CI 0.34-0.79,  $p=0.002$ )、血行再建術・不安定狭心症は 47% (HR 0.53, 95%CI 0.40-0.70,  $p<0.00001$ )、心筋梗塞・脳卒中・心血管死は 47% (HR 0.53, 95%CI 0.40-0.69,  $p<0.00001$ )、rosuvastatin 群で有意に低下した。

## Overview

コレステロールが正常であっても高感度 CRP が高ければ心血管事故を起こす危険性が高く、スタチンはこのような例に対しても心血管事故を減少させることが示された。

## 冠動脈プラーク

GAIN (2001) では冠動脈疾患患者 131 例を対象に atorvastatin 群と通常治療群を比較した [26]。経過観察期間は 12 カ月であった。LDL-C は 86mg/dl 対 140mg/dl で、atorvastatin 群で有意に低値であった。プラーク容積の変化は  $1.2\pm 30.4$  対  $9.6\pm 28.1$  立方ミリメートル ( $p=0.191$ )で、atorvastatin 群でプラークの進行を遅らせる傾向が認められた。

REVERSAL (2004)では安定した冠動脈疾患の 654 例を対象に atorvastatin 80mg 群と pravastatin 40mg 群を比較した [27]。経過観察期間は 18 カ月であった。LDL-C は 79mg/dl 対 110mg/dl ( $p<0.001$ )で、atorvastatin 群で有意に低値であった。高感度 CRP の低下率は 36%対 5% ( $p<0.001$ )で、atorvastatin 群で有意に大きかった。アテローム容積の変化率は 0.4% (95%CI -2.4~1.5%,  $p=0.98$ )の減少対 2.7% (95%CI 0.2-4.7%,  $p=0.001$ )の増加で、atorvastatin 群で有意にプラークの進行を遅らせた。

ASTEROID (2006)では安定した冠動脈疾患の 349 例を対象に、rosuvastatin 40mg を投与した [28]。経過観察期間は 24 カ月であった。LDL-C は 130.4mg/dl から 60.8mg/dl に 53.2%有意に低下し、HDL-C は 43.1mg/dl か 49.0mg/dl に 14.7%有意に増加した。アテローム容積率の変化は血管全体では 0.98%有意に減少した ( $p<0.001$ )。最も狭い 10 mm の部分のアテローム容積は 6.1 立方ミリメートル有意に減少した ( $p<0.001$ )。全アテローム容積は 6.8%有意に減少した ( $p<0.001$ )。この試験により、LDL-C を非常に下げることによって、プラークを退縮させることができることが証明された。

ESTABLISH (2004)では急性冠症候群で PCI を受けた患者 70 例を対象に、PCI を受け



ていない部分のプラーク容積の変化を atorvastatin 20mg 群と control 群で比較した [29]。経過観察期間は 6 カ月であった。LDL-C は atorvastatin 群で 41.7%減少し、control 群で 0.7%増加した ( $p<0.0001$ )。プラーク容積の減少は 13.1%対 8.7% ( $p<0.0001$ )で、atorvastatin 群で多く減少した。プラーク容積の減少は最終 LDL-C 値および LDL-C 減少率と有意の相関を認めた。

JAPAN-ACS (2009)では急性冠症候群で PCI を受けた患者 307 例を対象に、PCI を受けていない部分のプラーク容積の変化を atorvastatin 20mg 群と pitavastatin 4mg 群で比較した [30]。経過観察期間は 8~12 カ月であった。プラーク容積の減少は 18.1%対 16.9% ( $p=0.5$ )で、両群で有意差を認めなかった。

COSMOS (2009) では安定した冠動脈疾患の 214 例を対象に、rosuvastatin 2.5mg (4 週間後までに 20mg 以下まで増量)を投与した [31]。経過観察期間は 19 カ月であった。LDL-C は 38.6%有意に低下し、HDL-C は 19.8%有意に増加した。プラーク容積は 5.1%減少した。

Nicolls ら (2011)は冠動脈疾患患者 1,039 例を対象に、rosuvastatin 40mg 群と atorvastatin 80mg 群というスタチンの最大用量のアテローム容積に及ぼす影響を研究した [32]。経過観察期間は 26 カ月であった。LDL-C は 62.6 対 70.2mg/dl ( $p<0.001$ )で rosuvastatin 群で有意に低値で、HDL-C は 50.4 対 48.6mg/dl ( $p=0.01$ )で rosuvastatin 群で有意に高値であった。一次エンドポイントである%アテローム容積は 1.22%対 0.99% ( $p=0.17$ )の減少で、両群で有意差を認めなかった。二次エンドポイントである正常化全アテローム容積 (normalized total atheroma volume)は -6.39 対 -4.42 立方ミリメートル ( $p=0.01$ )で、rosuvastatin 群で有意に良好であった。アテロームの退縮の頻度は 68.5%対 63.2% ( $p=0.07$ )で、両群で有意差を認めなかった。この試験では最大用量のスタチンを用いることにより、有意の冠動脈硬化の退縮を得られることが判明した。

このようにスタチンにより LDL-C を低下させることにより、プラーク形成の進行を遅らせることができ、また LDL-C を非常に低値に維持することにより、プラークの退縮をもたらすことができることが IVUS を用いた試験によって証明された。さらに、安定した冠動脈疾患例ではプラーク容積減少率は 5%程度であるが、急性冠症候群では 15%前後のプラーク容積減少率が得られることも確認された。

さらに、スタチンによりプラークの成分が変化することも報告されるようになった。Hattori らは安定型狭心症患者 42 例を pitavastatin 4mg 群と食事療法群で比較した [33]。平均観察期間は 9 カ月であった。IVUS では%プラーク容積指数は pitavastatin 群では 48.5%から 42.0%に有意に減少した ( $p=0.033$ )が、食事療法群では 48.7%から 50.4%と有意の変化を認めなかった。IB-IVUS では%脂質容積指数は pitavastatin 群では 34.9%から 28.2%に有意に減少した ( $p=0.020$ )が、食事療法群では 31.0%から 33.8%と有意の変化を認めなかった。OCT では線維性被膜の厚さは pitavastatin 群では 140  $\mu$ m から 189  $\mu$ m に有意に減少した ( $p=0.001$ )が、食事療法群では 140  $\mu$ m から 142  $\mu$ m と有意の変化を認めなか

った。

## Overview

スタチンにはプラークの安定化作用があることが強く示唆される。

### 頸動脈 intima media thickness (IMT)

頸動脈 IMT は全身の動脈硬化を反映するとされている。IMT の異常と冠動脈疾患は有意の相関があり、心血管イベントとの相関も報告されている。Lorenz らの meta-analysis によると、IMT が 1mm 増加すると、心筋梗塞のリスクは 10%、脳卒中のリスクは 13%増加する [34]。

冠動脈疾患患者の頸動脈 IMT に対する効果については多くの試験がある。

PLAC- II (n=151, pravastatin)、REGRESS (n=255, pravastatin)、MARS (n=188, lovastatin)、LIPID (n=522, pravastatin)等、いずれの試験においても placebo 群に比し、スタチン群で IMT の増加が有意に少ない、または退縮を認める結果であった。

ARBITER (2002)では 161 例(46%が心血管疾患あり)を対象に atorvastatin 80mg/d 群と pravastatin 40mg/d 群を比較した [35]。12ヶ月後の LDL-C は atorvastatin 群で 76mg/dl、pravastatin 群で 110mg/dl であった。IMT の変化は atorvastatin 群では -0.034mm、pravastatin 群では 0.025mm であった (0=0.03)。

METEOR (2007)では Framingham Risk Score が 10%以下の低リスク群(IMT は 1.2~3.5mm で、LDL-C 高値例)の 984 例を対象に rosuvastatin 40mg/d 群と placebo 群を比較した [36]。LDL-C 値は rosuvastatin 群では 155mg/dl から 78mg/dl に 49%有意に低下した。2 年後の頸動脈 12 か所の最大 IMT の変化は rosuvastatin 群では -0.0014mm/y、placebo 群では 0.0131mm/y であった (p<0.001)。総頸動脈の最大 IMT の変化は rosuvastatin 群では -0.0038mm/y、placebo 群では 0.0084mm/y であった (p<0.001)。

スタチンで LDL-C を充分低下させることにより、頸動脈 IMT の進行を抑制できる、さらには LDL-C を高度に低下させることにより退縮をもたらすことができることが示された。

それでは IMT の退縮により心血管疾患の減少を予測できるであろうか？

Costanzo らは 41 の試験、18,307 例を対象に meta-analysis を行った [37]。その結果、治療により冠動脈イベントは 28% (OR 0.82, 95%CI 0.69-0.96, p=0.02)、脳血管疾患は 29% (OR 0.71, 95%CI 0.51-1.00, p=0.03)、総死亡は 29% (OR 0.71, 95%CI 0.53-0.96, p=0.03)有意に低下した。しかし、IMT の退縮とこれらのイベントとは有意の相関を認めなかった。さらに、患者背景、リスク・ファクター、IMT の基礎値、経過観察後の IMT 値の有意の影響は認めなかった。このように IMT の進行抑制、退縮により心血管疾患の減少を予測できないことが示されている。

## Overview

スタチンで LDL-C を充分低下させることにより頸動脈 IMT の増加を抑制でき、LDL-C を高度に低下させることにより退縮をもたらすことができる。

## LDL-C 低値例

KAMIR (2011)ではベースラインの LDL-C が 70mg/dl 以下の急性心筋梗塞患者 1,054 例を対象に、退院時にスタチン群と非スタチン群を比較した [38]。一次エンドポイントである 1 年後の死亡・心筋梗塞再発・血行再建術・バイパス術はスタチン群で有意に 44%低下した (HR 0.56, 95%CI 0.34-0.89, p=0.015)。また、心臓死はスタチン群で有意に 53% (HR 0.47, 95%CI 0.23-0.93, p=0.031)、血行再建術は 55%有意に低下した (HR 0.45, 95%CI 0.24-0.85, p=0.013)。

## Overview

LDL-C が正常値以下であっても、ハイ・リスクではさらに LDL-C を低下させることによって、イベントを減少させることができることが示された。

## スタチンの多面的作用 (pleiotropic effect)

スタチンにはコレステロールを低下させる以外に多くの有用な作用があることがわかってきた。このように本来想定されていた効果を超えた薬の有用性は多面的作用 (pleiotropic effect)と呼ばれている。

具体的には次のような効果が報告されている。

1. 炎症を抑制する効果
2. 血栓形成を予防する効果
3. 血管内皮機能の改善効果
4. 抗酸化作用
5. プラークの安定化作用
6. 左室質量の減少
7. 左室線維化の減少

## 最適な LDL-C 値

最適な LDL-C は 50~70mg/dl であるという意見がある [39]。

まず、狩猟民族や野生動物の LDL-C は 50~70mg/dl である。次に、LDL-C と動脈硬化の進展をみた研究をまとめてみると、冠動脈造影上の動脈硬化の進展は LDL-C と非常に関連があり、動脈硬化の進展が 0 のときの LDL-C 値は 67mg/dl であった。さらに、LDL-C と心血管イベントの抑制をみた研究をまとめてみると、心血管イベントのリスクは LDL-C と非常に関連があり、一次予防試験で心血管イベントの発症が 0 になる LDL-C 値は 57mg/dl、二次予防試験で心血管イベントの発症が 0 になる LDL-C 値は 30mg/dl であった。また、炎症や内皮機能障害が改善するのは LDL-C 値が 80mg/dl 以下になってからであることも報告されている。このような結果から、理想的な LDL-C 値を 50~70mg/dl とすることは妥当であると思われる。

AIM-HIGH (2011)では simvastatin 40-80mg/d (必要に応じて ezetimibe 10mg/d を追加) 投与にて、LDL-C が 40~80mg/dl の動脈硬化性心血管疾患患者 3,414 例を対象に、extended-release niacin 1,500~2,000mg/d 群と placebo 群を比較した [40]。この試験は平均観察期間 3 年後に効果を認めないため、早期に中止となった。Niacin 群では 2 年後には HDL-C は 35 から 42mg/dl に増加し、TG は 164 から 122mg/dl に低下し、LDL-C も 74 から 62mg/dl に低下した。一次エンドポイントである冠動脈疾患死・心筋梗塞・虚血性脳卒中・急性冠症候群・冠血行再建・脳血管血行再建術は 16.4%対 16.2% (HR 1.02, 95%CI 0.87-1.21, p=0.79)で、両群で有意差を認めなかった。

この研究は LDL-C が 70mg/dl 以下であれば、HDL-C や TG 値が改善してもそれ以上の予後改善効果が認められないことを示しており、LDL-C を充分低値に保つことの重要性を支持するものと考えられる。

IMPROVE-IT (2015)では発症 10 日以内の急性冠症候群で、脂質低下療法を受けている場合には LDL-C が 50-100mg/dl、受けていない場合には 50-125mg/dl の患者 18,144 例を対象に simvastatin 40mg+ezetimibe 10mg (併用群)と simvastatin 40mg+placebo (単独群)を比較した[41]。観察期間の中央値は 6 年であった。LDL-C の中央値は 53.7mg/dl 対 69.5mg/dl(p<0.001)で、併用群で有意に低値であった。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・入院を要する不安定狭心症・血行再建術は 32.7%対 34.7% (HR 0.936, 95%CI 0.89-0.99, p=0.016)で、併用群で有意に低値であった。

この研究はスタチンに加え、他剤で LDL-C をさらに低下させることにより、さらに予後を改善できることを示している。

このようにスタチンは非常に広範囲の疾患に対する有用性が確認されているが、スタチンの効果が乏しい、あるいは無効な疾患も存在する。その代表的な疾患が大動脈弁狭窄症、心不全、透析患者である。

### 大動脈弁狭窄症

大動脈弁狭窄症の病態は動脈硬化と共通するところも多く、初期の後ろ向き研究および前向き非無作為試験ではスタチンの有効性が報告されていた。

SALTIRE (2005)では大動脈弁狭窄症患者 155 例を対象に、atorvastatin 80mg 群と placebo 群を比較した [42]。経過観察期間は 25 カ月であった。LDL-C は atorvastatin 群では 130mg/dl から 63mg/dl に有意に低下した (p<0.001)。Doppler 心エコー図による大動脈弁での流速の増加は atorvastatin 群で 0.1999m/sec、placebo 群で 0.203m/sec で、両群で有意差を認めなかった (p=0.95)。大動脈弁の石灰化の進行は atorvastatin 群で 22.3%/年、placebo 群で 21.7%/年で、両群で有意差を認めなかった (p=0.93)。

SEAS (2008) では軽症~中等症の無症候大動脈弁狭窄症患者 1,873 例を対象に、simvastatin 10mg+ezetimibe 群と placebo 群を比較した [43]。経過観察期間は 52.5 カ月であった。一次エンドポイントとである心血管死、大動脈弁置換術、心筋梗塞、不安定狭

心症による入院、心不全、バイパス手術、PCI、脳卒中は 35.3%対 38.2% (HR 0.96, 95%CI 0.83-1.12, p=0.59)で、両群で有意差を認めなかった。大動脈弁置換術も 28.3%対 29.9% (HR 1.00, 95%CI 0.84-1.18, p=0.97)で、両群で有意差を認めなかった。虚血性心血管イベントは simvastatin+ezetimibe 群で、有意に減少した (HR 0.78, 95%CI 0.63-0.97, p=0.02)。

ASTRONOMER (2010) では軽症～中等症の無症候大動脈弁狭窄症患者 269 例を対象に、rosuvastatin 40mg 群と placebo 群を比較した [44]。経過観察期間は 3.5 年であった。大動脈弁圧較差の増加は rosuvastatin 群で 6.3mmHg/年、placebo 群で 6.1mmHg/年で、両群で有意差を認めなかった (p=0.83)。

## Overview

前向き無作為試験の結果はすべて陰性であり、スタチンは大動脈弁狭窄症の進行抑制としては無効と考えられている。

## 心不全

現在、心不全は催炎症性の cytokine、細胞接着因子、補体系等の活動性が亢進した全身の炎症疾患ととらえられている。そこで、抗炎症作用を合わせ持つスタチンの有用性が検討された。

Ramasubbu らの meta-analysis (2008)では 13 の臨床研究、131,430 例を対象としているが、後ろ向き研究が 11 で、前向き研究は 2 つしかない [45]。その結果、死亡率は 26% 有意に低下していた (HR 0.74, 95%CI 0.68-0.80)。

しかし、大規模な前向き無作為試験では否定的な結果が出ている。

CORONA (2007)では NYHA II～IV度の収縮能の低下した虚血性心不全患者 5,011 例を対象に、rosuvastatin 10mg 群と placebo 群を比較した [46]。経過観察期間は 32.8 カ月であった。Rosuvastatin 群では placebo 群に比べ、LDL-C は 45.0% (p<0.001)、hs-CRP は 37.1% (p<0.01)有意に低下した。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中は両群で有意差を認めなかった (HR 0.92, 95%CI 0.83-1.02, p=0.12)。総死亡も両群で有意差を認めなかった (HR 0.95, 95%CI 0.86-1.05, p=0.31)。しかし、心血管疾患による入院は rosuvastatin 群で有意に少なかった (p<0.001)。

GISSI-HF (2008)では NYHA II～IV度の心不全患者 (虚血性および非虚血性を含む)の 4,574 例を対象に、rosuvastatin 10mg 群と placebo 群を比較した [47]。平均観察期間は 3.9 年であった。総死亡は 29%対 28% (HR 1.00, 95%CI 0.898-1.122, p=0.943)で、両群で有意差を認めなかった。死亡および心血管疾患による入院は 57%対 56% (HR 1.01, 95%CI 0.908-1.112, p=0.903)で、両群で有意差を認めなかった。

Preiss ら (2015)は 17 試験 (132,538 例)を対象に、meta-analysis を行った[48]。スタチンにより LDL-C は 37.5mg/dl (0.97mmol/L) 低下した。非致死性の心不全入院 (RR 0.90, 95%CI 0.84-0.97) および 複合心不全項目 (RR 0.92, 95%CI 0.85-0.99) は有意に減少したが、心不全による死亡 (RR 0.97, 95%CI 0.80-1.17) は有意の減少を認めなかった。非致死



性の心不全入院は心筋梗塞の有無 (RR 0.87, 95%CI 0.68-1.11 対 RR 0.91, 95%CI 0.84-0.98) で有意差を認めなかった。

## Overview

スタチンは心不全に対しては有用ではないと考えられている。

## 透析患者

German Diabetes and Dialysis study (2005)では透析を受けている糖尿病患者 1,255 例を対象に、atorvastatin 20mg 群と placebo 群を比較した [49]。4 週間後に LDL-C は atorvastatin 群で 42%減少した。平均観察期間は 4 年であった。一次エンドポイントである心臓死・心筋梗塞・脳卒中は両群で有意差を認めなかった (RR 0.92, p=0.37)。致死性脳卒中は atorvastatin 群で有意に多かった (RR 2.03, 95%CI 1.05-3.93, p=0.04)。すべての心事故は atorvastatin 群で有意に減少したが (RR 0.82, 95%CI 0.68-0.99, p=0.03)、すべての脳血管イベント (RR 1.12, 95%CI 0.81-1.55, p=0.49)や総死亡 (RR 0.93, 95%CI 0.79-1.08, p=0.33)は両群で有意差を認めなかった。

AURORA (2009)では透析患者 2,776 例を対象に、rosuvastatin 10mg 群と placebo 群を比較した [50]。3 ヶ月後に LDL-C は rosuvastatin 群で 43%減少した。平均観察期間は 3.8 年であった。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中は両群で有意差を認めなかった (HR 0.96, p=0.59)。心血管死、心筋梗塞、脳卒中の各々についても両群で有意差を認めなかった。総死亡も両群で有意差を認めなかった (HR 0.96, p=0.51)。

## Overview

透析患者ではスタチンの有用性は認められなかった。これは透析患者では全身の動脈硬化が非常に進行しており、スタチンが有効な段階を過ぎているためとする意見が多い。

## スタチン治療の意義

以上の結果より、スタチン治療の意義は次のように考えられている。

- 1) スタチン治療は高コレステロールに対する治療ではなく、ハイ・リスクに対する治療である。
- 2) 平均的コレステロールのハイ・リスク患者に対する治療効果は高コレステロールを有する低リスク患者に対する治療効果を凌駕する。
- 3) 冠動脈疾患を持たないハイ・リスクの高血圧者や糖尿病患者においてはコレステロール値が高くなくても、コレステロールを下げることにより冠動脈疾患が減少する。
- 4) 大動脈弁狭窄症、心不全、透析患者に対するスタチンの効果は乏しい。

## 文献

1. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high level of apolipoprotein B.

- N Engl J Med 1990; 323: 1289-98.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
  3. The West of Scotland Coronary Prevention study group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
  4. The Cholesterol and Recurrent Events trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
  5. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
  6. The AFCAPS/TextCAPS research group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TextCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
  7. van Boven AJ, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 1503-5.
  8. Deedwania P, Stone PH, Merz CNB, et al Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease. Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007; 115: 700-7.
  9. Deanfield JE, Sellier P, Thaulow E, et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur Heart J* 2010; 31: 2650-9.
  10. The Atorvastatin versus Revascularization Treatment investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
  11. The MIRACL study investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
  12. The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.



13. The A to Z investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
14. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive, patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
15. The ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
16. The CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
17. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
18. The CARE investigators. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
19. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
20. De Caterina R, Scarano M, Marfisi RM, et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke. Insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 198-211.
21. The PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
22. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557-63.
23. The TNT investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease. The TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1448-54.
24. The SHARP investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart

- and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
25. Hou W, et al. *Eur Heart J* 2013; 34: 1807-17.
  26. The JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
  27. The German Atorvastatin Intravascular Ultrasound study investigators (GAIN). Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 387-92.
  28. The REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
  29. The ASTEROID investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
  30. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome. Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: The ESTABLISH study. *Circulation* 2004; 110: 1061-8.
  31. The JAPAN-ACS investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. A multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin versus Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293-302.
  32. The COSMOS investigators. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease. Multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Cir J* 2009; 73: 2110-7.
  33. Nicholls SJ, Ballantyne C, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078-87.
  34. Httori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *J Am Coll Cardiol Img* 2012; 5: 169-77.
  35. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review

- and meta-analysis. *Circulation* 2007;115: 459-67.
36. Taylor AJ, Kent ST, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol. A Randomized Trial Comparing the Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Carotid Intima Medial Thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055-60.
  37. The METEOR study group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
  38. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-20.
  39. The KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) investigators. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1664-71.
  40. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142-6.
  41. The AIM-HIGH investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-67.
  42. The IMPROVE-IT investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015\*\*\*\*\*
  43. The Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2389-97.
  44. The SEAS investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56.
  45. The ASTRONOMER investigators. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis. Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010; 121: 306-14.
  46. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 415-26.
  47. The CORONA group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N*

Engl J Med 2007; 357: 2248-61.

48. The GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231-9.
49. EHJ 2015; 36: 1536-1546
50. The German Diabetes and Dialysis study investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005; 353: 238-48.
51. The AURORA study group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 1395-407.

4S

Scandinavian Simvastatin Survival Study

WOSCOPS

West of Scotland Coronary Prevention Study

CARE

Cholesterol and Recurrent Events

LIPID

Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

AFCAPS/TeXCAPS

Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

SAGE

Study Assessing Goals in the Elderly

DUAAL

Double-blind Atorvastatin Amlodipine

AVERT

Atorvastatin versus Revascularization Treatment

MIRACL

Myocardial Ischemia Reducing with Aggressive Cholesterol Lowering

PROVE IT-TIMI 22

Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22

ALLHAT-LLT

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

ASCOT-LLA

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm

CARDS

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

SPARCL

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

PROSPER

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

TNT

Treating to New Targets

SHARP

Study of Heart and Renal Protection

JUPITER

Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

GAIN

German Atorvastatin Intravascular Ultrasound study investigators

REVERSAL

Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering

ASTEROID

A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden

ESTABLISH

Early Statin Treatment in Patients with Acute Coronary Syndrome\*\*\*\*\*

JAPAN-ACS

Japan Assessment of Pitavastatin versus Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome

COSMOS

Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects

ARBITER

Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol

KAMIR

Korea Acute Myocardial Infarction Registry

AIM-HIGH

Additional Investigators in the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes

IMPROVE-IT

Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

SALTIRE

Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression

ASTRONOMER

Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin

CORONA

Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

GISSI-HF

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure

AURORA

A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events

## 2.HDL-コレステロール

疫学研究では、HDL-Cが1mg/dl上昇すると、冠動脈疾患のリスクが男性で2%、女性で3%減少することが報告されている。HDL-Cの作用としては逆コレステロール転送、LDLの抗酸化作用、内皮機能改善作用、抗血栓作用、抗凝固作用等があげられている。LDL-Cはstatinにより充分低下させることができるが、HDL-Cを充分増加させる薬剤は今のところない。

StatinによりHDL-Cは5~15%(平均9%)増加する。しかし、statinはLDL-C低下作用の方が大きいため、HDL-C増加による予後の改善を検討することは困難である。

現在HDL-Cを上昇させる最も強力な薬剤がniacinであり、HDL-Cは15~35%増加する。唯一の大規模臨床試験であるCoronary Drug Project (1975)は陳旧性心筋梗塞患者8,341例を対象にniacinの効果を検討した [1]。5年後の非致死性心筋梗塞は27%減少した。15年後の総死亡は9%減少した。Bruckert (2010)らは11試験、6,616例を対象にmeta-analysisを行った [2]。その結果、niacin(1-3g/d)群で主要冠動脈イベントは25%(95%CI 13-35%)、心血管イベントは27%(95%CI 15-37%)有意に減少した。

Cholesterol ester transfer protein 阻害剤はHDL-Cを著明に増加させるが、その有効性・安全性については問題がある。

ILLUMINATE (2007)では心血管疾患の高リスク例15,067例を対象に、torcetrapib+atorvastatin群とatorvastatin群を比較した [3]。12ヶ月後にはtorcetrapib+atorvastatin群ではベースラインよりHDL-Cは72.1%増加し、LDL-Cは24.9%減少した。また、収縮期血圧も5.4mmHg上昇した。一次エンドポイントである冠動脈死・心筋梗塞・脳卒中・不安定狭心症による入院はtorcetrapib+atorvastatin群で有意に多かった(HR 1.25, 95%CI 1.09-1.44, p=0.001)。また、総死亡もtorcetrapib+atorvastatin群で有意に多かった(HR 1.58, 95%CI 1.14-2.19, p=0.006)。

その後、dalcetrapib や anacetrapib が開発され、安全性をみる試験が行われているが、これらの薬剤が心血管疾患の予後を改善することを示した試験はない。

#### 文献

1. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975; 231: 360-81.
2. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis 2010; 210: 353-61.
3. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007; 357: 2109-22.

#### ILLUMINATE

Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events

### 3.中性脂肪

中性脂肪が心血管疾患の独立したリスク・ファクターであるか否かは確定していない。

Emerging Risk Factors Collaboration (2009)では 68 試験（血管疾患のない 302,430 例）を対象に meta-analysis を行った [1]。その結果、性と年齢を補正した後では、中性脂肪は心血管疾患および脳卒中と強い相関関係を認めた。しかし、標準的なリスク・ファクター・HDL-C・non-HDL-C で補正すると、その関係は有意ではなくなった。

脂質低下療法の臨床試験をみると、薬剤の種類や標的とする脂質の区分にかかわらず、中性脂肪が高値の患者は心血管疾患リスクの改善が認められる。しかし、これは中性脂肪高値は通常、LDL-C 高値や HDL-C 低値を伴っており、これらがそろえば非常に高リスクとなることが主な原因であった。したがって、中性脂肪が心血管疾患の単独のリスク・ファクターであるか否かについては議論の余地がある。

中性脂肪のみを低下させることにより心血管疾患の予後が改善するか否かを検討した臨床試験はない。ほとんどは大規模試験の対象例のうち、中性脂肪高値例を対象にした subgroup analysis である。

Fibrate は中性脂肪を 30～50%低下させる。Helsinki Heart Study [2]、BIP [3]、FIELD[4]の sub-study では有効性が認められている。VA-HIT [5]では fibrate はすべての中性脂肪のレベルで有用であった。ACCORD [6]では fibrate は無効であったが、中性脂肪が高値で HDL-C が低値な群では有効であった。

Statin は中性脂肪を 10～30%低下させる。4S [7]、CARE [8]の sub-study では中性脂肪



高値例での有効性が認められた。しかし、LIPID [9]、Heart Protection Study [10]、WOSCOP [11]ではすべての中性脂肪のレベルで有用であった。

このように、fibrate や statin は LDL-C 高値や HDL-C 低値を伴っている例では有効かもしれない。

最近、REDUCE-IT 試験が発表された。REDUCE-IT (2019)では心血管疾患患者(70.7%)または他のリスク・ファクターを有する糖尿病患者で、statin を内服して TG は 135-499mg/dl、LDL-C は 41-100mg/dl の 8,179 例を対象に、icosapent ethyl (highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester)群と placebo 群を比較した [12]。経過観察期間は中央値で、4.9 年であった。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中・冠血行再建術・不安定狭心症は icosapent ethyl 群で有意に減少した (HR 0.75, 95%CI 0.68-0.83,  $p<0.001$ )。二次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中も icosapent ethyl 群で有意に減少した (HR 0.74, 95%CI 0.65-0.83,  $p<0.001$ )。心房細動・粗動による入院は icosapent ethyl 群で有意に多かった (3.1% vs 2.1%,  $p=0.004$ )。これは statin にて LDL-C がコントロールされた症例において TG 低下の有用性を示した初めての試験である。

#### 文献

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
2. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37-45.
3. The BIP study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21-27.
4. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
5. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
6. The ACCORD study group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
7. The 4S group and the AFCAPS/TexCAPS research group. The metabolic syndrome

and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-41.

8. Pfeffer MA, Sacks FM, Moyë LA, et al. Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE trial: Cholesterol and Recurrent Events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 125-30.
9. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
10. The Heart Protection Study collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
11. The West of Scotland Coronary Prevention study group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22.

BIP

Bezafibrate Infarction Prevention

FIELD

Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

VA-HIT

Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial

ACCORD

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

LIPID

Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

REDUCE-IT

Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial

## E. 高血圧

### 1. 各種血圧測定の影響

多くの研究が血圧測定の方法によって予後が異なることを報告している。

PAMELA (2005)では診療所・家庭・24時間血圧と心血管死との関係を検討した [1]。収縮期血圧が上昇するほど心血管死は増加していたが、増加の程度は夜間血圧、24時間平均血圧、日中血圧、家庭血圧、診療所血圧の順で強かった。しかも、血圧上昇を認めた測定法の数が増えるほど、生存率は低下していた。

したがって、すべての血圧測定で血圧がコントロールされた場合が最も予後がよく、また1日中血圧がコントロールされた場合が最も予後がよいと考えられる。

### 2. 生活様式の改善

生活様式の改善による収縮期血圧の低下は次のように報告されている [2]。

10kgの体重減少で5~10mmHg、DASH dietで8~14mmHg、塩分制限で2~8mmHg、運動量の増加で4~9mmHg、中等度のアルコール摂取で2~4mmHg。

徹底的な塩分制限の重要性はフィンランドの例で示されている [3]。フィンランドでは国を挙げての減塩政策により、30年間で1日の塩分摂取量が14gから8.3gに減少した。それに伴い、拡張期血圧は男性で11mmHg、女性で15mmHg減少し、血清コレステロール値も男性で1.1mmol/L、女性で1.3mmol/L減少した。その結果、脳卒中および冠動脈疾患による死亡は約80%も減少した。

### 3. 降圧の効果

1990年以前の主に利尿剤や $\beta$ -ブロッカーで治療された研究をみると、収縮期血圧が10~12mmHg、拡張期血圧が5~6mmHg下がると、心不全が45~55%、脳卒中が35~40%、冠動脈疾患が20~25%、心血管死が20~25%減少することが報告されている [2]。

### 4. サイアザイド系利尿剤

Placeboに比べて収縮期血圧が10~15mmHg、拡張期血圧が5~10mmHg低下する [4]。特に、低レニン例や塩分感受性高血圧症例に有効とされている。

安全性に関しては次のような点に配慮が必要である。1) 低K血症、2) 高血糖、糖尿病；他の降圧剤に比べて3~4%増加する、3) 高脂血症；TC・LDL-Cが1年で5~7%増加する。

### 5. $\beta$ -ブロッカー

$\beta$ -ブロッカーは利尿剤と並ぶ基本的な降圧剤であり、他の降圧剤の効果は利尿剤・ $\beta$ -ブロッカーと比較して検討されることも多かった。しかし、最近では降圧剤としての $\beta$ -ブロッカーに疑問を投げかける研究・意見が多い。

Lindholm ら (2005)は $\beta$ -ブロッカーと placebo を比較した 7 試験 (n=27,433)と $\beta$ -ブロッカーと他の降圧剤を比較した 13 試験 (n=105,951)を対象に meta-analysis を行った [5]。その結果、脳卒中のリスクは他の降圧剤と比べて 16% (95%CI 4-30%)高かった。心筋梗塞のリスクは同等であった。 $\beta$ -ブロッカーは placebo に比べ、脳卒中を 19% (95%CI 7-29%)減少させたが、これは以前の試験から期待される効果の約半分であった。心筋梗塞・死亡については同等であった。

多くの $\beta$ -ブロッカーの試験では atenolol が使用されており、 $\beta$ -ブロッカーが他の降圧剤と比較して心血管保護効果が弱い機序としては、次のようなものがあげられている [6]。1) 降圧効果が他の降圧剤よりも弱いとするデータがある。2) 四肢での血圧は他の降圧剤と同等に低下させるが、大動脈圧の低下作用が弱い (CAFÉ 等)。3) 薬剤のコンプライアンスが低い。4) 左室非台の退縮効果が他の降圧剤よりも弱い。5) 血管内皮機能に対する効果がない。

Carvedilol、nevigolol 等の新しい $\beta$ -ブロッカーはこのような欠点が少なく、他の降圧剤と同等の効果が期待されるが、まだ十分なデータがない。

## 6.ACE 阻害剤

PROGRESS (2001)では高血圧患者 6,105 例を対象に perindopril 群(必要に応じて indapamide を追加)と placebo 群を比較した [7]。4年の経過観察にて血圧は perindopril 群で、9/4mmHg 低下した。一次エンドポイントである脳卒中は 10%対 14%で、perindopril 群で 28% (95%CI 17-38%, p<0.0001)有意に少なかった。Perindopril+indapamine 群では血圧は 12/5mmHg 低下し、脳卒中は 43% (95%CI 30-54%)有意に少なかった。主要血管イベントも perindopril 群で 26% (95%CI 16-34%)有意に少なかった。

## 7.降圧剤間の差

大規模な前向き無作為試験としては次のような試験がある。

LIFE (2002)では 55~80 歳の左室肥大を有する高血圧患者 9,193 例を対象に、losartan 群と atenolol 群を比較した [8]。血圧の低下は 30.2/16.6mmHg 対 29.1/16.8mmHg で、同等であった。一次エンドポイントである死亡・心筋梗塞・脳卒中は 23.8/1,000 患者年対 27.9/1,000 患者年 (RR 0.87, 95%CI 0.77-0.98, p=0.021)で、losartan 群で有意に少なかった。脳卒中 (RR 0.75, 95%CI 0.63-0.89, p=0.001)も losartan 群で有意に少なかった。心血管死 (RR 0.89, 95%CI 0.73-1.07, p=0.206)と心筋梗塞 (RR 1.07, 85%CI 0.88-1.31,

p=0.491)は両群で有意差を認めなかった。

ALLHAT (2002)では少なくとも1つの危険因子を有する55歳以上の高血圧患者33,357例を対象に、amlodipine (カルシウム拮抗剤)群、lisinopril (ACE阻害剤)群、chlorthalidone (利尿剤)群を比較した [9]。一次エンドポイントである冠動脈死・心筋梗塞は3群で有意差を認めなかった。Amlodipine 群対 chlorthalidone 群では心不全が amlodipine 群で有意に多かった (RR 1.38, 95%CI 1.25-1.52)。Lisinopril 群対 chlorthalidone 群では複合心血管疾患 (RR 1.10, 95%CI 1.05-1.16)、脳卒中 (RR 1.15, 95%CI 1.02-1.30)、心不全 (RR 1.19, 95%CI 1.07-1.31)が lisinopril 群で有意に多かった。

ANBP2 (2003)では65~84歳の高血圧患者6,083例を対象に、ACE阻害剤群と利尿剤群を比較した [10]。中央観察期間は4.1年であった。平均血圧は両群で同等であった。総死亡・心血管事故は56.1/1,000患者年対59.8/1,000患者年 (HR 0.89, 95%CI 0.79-1.00, p=0.05)で、ACE阻害剤群で有意に少なかった。男性ではHR 0.83 (95%CI 0.71-0.97, p=0.02)で有意差を認めたが、女性ではHR 1.00 (95%CI 0.83-1.21, p=0.98)で有意差を認めなかった。

INVEST (2003)では50歳以上の冠動脈疾患を有する高血圧患者22,576例を対象に verapamil-trandolapril 群と atenolol-hydrochlorothiazide 群を比較した [11]。2年後の平均血圧は両群で同等であった。一次エンドポイントである総死亡・心筋梗塞・脳卒中は9.93%対10.17% (RR 0.98, 95%CI 0.90-1.06)で、両群で有意差を認めなかった。

VALUE (2004)では50歳以上の心事故のハイ・リスク患者15,245例を対象に、valsartan 群と amlodipine 群を比較した [12]。平均観察期間は4.2年であった。観察期間中の血圧は amlodipine 群の方が1カ月後で4.0/2.1mmHg、1年後で1.5/1.3mmHg 有意に低値であった。一次エンドポイントである心臓死および心事故は10.6%対10.4% (HR 1.04, 95%CI 0.94-1.15, p=0.49)で、両群で有意差を認めなかった。

さらに、VALUEの対象患者のうち、valsartan 単剤群と amlodipine 単剤群の合計7,080例を比較した結果も報告されている [13]。観察期間中の平均血圧は両群で有意差を認めなかった。一次エンドポイントである総死亡・心筋梗塞・脳卒中は両群で有意差を認めなかった。しかし、心不全は valsartan 単剤群で有意に少なかった (HR 0.63, p=0.004)。

ASCOT-BPLA (2005)では40~79歳の3つ以上の心血管疾患のリスク・ファクターを有する19,257例を対象に amlodipine 群 (amlodipine 5-10mg に必要に応じて perindopril 4-8mg を追加)と atenolol 群 (atenolol 50-100mg に必要に応じて bendroflumethiazide 1.25-2.5mg を追加)を比較した [14]。試験は早期に差が出たため、5.5年の中央観察期間で終了した。一次エンドポイントである冠動脈死・心筋梗塞は amlodipine 群で少ない傾向であった (HR 0.90, 95%CI 0.79-1.02, p=0.1052)。脳卒中 (HR 0.77, 95%CI 0.66-0.89, p=0.0003)、心血管事故 (HR 0.84, 95%CI 0.78-0.90, p<0.0001)、総死亡 (HR 0.89, 95%CI 0.81-0.99, p=0.025)は amlodipine 群で有意に少なかった。糖尿病の新規発症も amlodipine 群で有意に少なかった (HR 0.70, 95%CI 0.63-0.78, p<0.0001)。

ACCOMPLISH (2008)では心血管疾患のハイ・リスクの高血圧患者 11,506 例を対象に benazapril+amlodipine 群と benazapril+hydrochlorothiazide 群を比較した [15]。試験は有意差が出たため、3 年後に予定より早期に終了した。平均血圧は両群で同等であった。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中・狭心症による入院・心臓突然死による心蘇生術・冠動脈血行再建術は 9.6%対 11.8% (HR 0.80, 95%CI 0.72-0.90,  $p < 0.001$ )で、benazapril+amlodipine 群で有意に少なかった。2 次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中也 benazapril+amlodipine 群で有意に少なかった (HR 0.79, 95%CI 0.67-0.92,  $p = 0.002$ )。

また、meta-analysis として有名なものとしては BPLTTC の 2 つの研究がある。

BPLTTC (2003) では ACE 阻害剤・カルシウム拮抗剤・ARB・利尿剤・ $\beta$ -ブロッカーの 29 の試験 (n=162,341)を対象に検討した [16]。その結果、placebo と比較した試験では主要心血管事故は ACE 阻害剤で 22%、カルシウム拮抗剤で 18%低下していた。ARB では対照群と比べて、主要心血管事故は 10%低下していた。主要心血管事故の頻度は ACE 阻害剤・カルシウム拮抗剤・利尿剤・ $\beta$ -ブロッカー間で有意差を認めなかった。

BPLTTC (2007)では ACE 阻害剤・ARB と placebo・他の降圧剤を比較した 26 の試験 (n=146,838)を対象に meta-regression analysis を行った [17]。その結果、ACE 阻害剤・ARB とともに降圧に依存した予後の改善を認めた。冠動脈疾患については ACE 阻害剤では降圧とは独立した 9%のリスクの低下を認めたが、ARB では認めなかった。脳卒中と心不全については、いずれも降圧とは独立したリスクの低下は認めなかった。

van Vark ら (2012)は対象の 2/3 以上が高血圧症で、ACE 阻害剤・ARB 群と対照群を比較した 20 試験 (n=158,998)を対象に meta-analysis を行った [18]。その結果、対照群と比べ ACE 阻害剤・ARB 群で総死亡 (HR 0.95, 95%CI 0.91-1.00,  $p = 0.032$ )および心血管死 (HR 0.93, 95%CI 0.88-0.99,  $p = 0.018$ )が有意に低下していた。しかし、総死亡は ACE 阻害剤では有意に減少していた (HR 0.90, 95%CI 0.84-0.97,  $p = 0.004$ )が、ARB 群では有意差を認めなかった (HR 0.99, 95%CI 0.94-1.04,  $p = 0.683$ )。

## Overview

多くの研究では降圧の程度が同等であれば、予後はほとんど変わらないことが示されている。このような試験としては、STOP-2(サイアザイド利尿剤+ $\beta$ -ブロッカー対 ACE 阻害剤+カルシウム拮抗剤)、ALLHAT(サイアザイド利尿剤対 ACE 阻害剤対カルシウム拮抗剤)、INVEST(サイアザイド利尿剤+ $\beta$ -ブロッカー対 ACE 阻害剤+カルシウム拮抗剤)、ASCOT(サイアザイド利尿剤+ $\beta$ -ブロッカー対 ACE 阻害剤+カルシウム拮抗剤)がある。

一方、同等でなかった試験としては LIFE (ARB 対  $\beta$ -ブロッカーで、ARB が優勢)、ANBP2 (サイアザイド利尿剤対 ACE 阻害剤で、男性でのみ ACE 阻害剤が優勢)、ACCOMPLISH (ACE 阻害剤+サイアザイド利尿剤対 ACE 阻害剤+カルシウム拮抗で、ACE 阻害剤+カルシウム拮抗で優勢)がある。



## 8. 降圧を超えた効果

高血圧の治療においては、基本的に”the lower the better”であり、降圧の程度が大きいほど予後がよいことが示されている。

したがって、多くのガイドラインでは心血管疾患の低～中等度リスク群での目標血圧は140/90mmHg以下、高リスク群での目標血圧は130/80mmHg以下とされている。

ただし、115/75mmHg以下の降圧については十分なデータがない。

## 9. 高血圧の予防

TROPHY (2006)ではprehypertensionの患者809例を対象にcandesartan群とplacebo群を比較した [19]。2年間の経過観察後、全例にplaceboを2年間投与した。2年間の高血圧の発症は13.6%対39.4% (RR reduction 66.3%,  $p<0.001$ )で、candesartan群で有意に少なかった。4年後でも高血圧の発症は53.2%対63.0% (RR reduction 15.6%,  $p<0.007$ )で、candesartan群で有意に少なかった。

このように、prehypertensionの患者に降圧剤を投与することにより、高血圧の発症を予防できると考えられる。

## 10. 高齢者の降圧

HYVET (2008)では80歳以上で、収縮期血圧が160mmHg以上の高血圧患者3,845例を対象に、indapamide群とplacebo群を比較した [20]。150/80mmHgの目標を達成するために、必要に応じてperindoprilまたはplaceboを追加した。中央観察期間は1.8年であった。平均血圧はindapamide群で、15.0/6.1mmHg低かった。一次エンドポイントである致死性および非致死性脳卒中はindapamide群で30% (95%CI -1~51%,  $p=0.06$ )少なかった。また、致死性脳卒中は39% (95%CI 1-62%,  $p=0.05$ )、総死亡は21% (95%CI 4-35%,  $p=0.02$ )、心血管死は23% (95%CI -1~40%,  $p=0.06$ )、心不全は64% (95%CI 42-78%,  $p<0.001$ ) indapamide群で少なかった。

このように、高齢者においても降圧により、予後が改善することが示された。

## 11. レニン・アンギオテンシン系阻害剤による糖尿病の予防

ACE阻害剤やARBの後向き研究では、RAS系阻害剤により糖尿病の発症を予防できるとする報告が多く、meta-analysisでも同様の結果であった。そこで、大規模な前向き無作為試験が行われた。



DREAM (2006)では心血管疾患を有さない impaired fasting glucose level または impaired glucose tolerance の患者 5,269 例を対象に、ramipril 群と placebo 群を比較した [21]。3年後の一次エンドポイントである糖尿病の発症・死亡は 18.1%対 19.5% (HR 0.91, 95%CI 0.81-1.03, p=0.15)で、両群で有意差を認めなかった。しかし、normoglycemia に改善した割合は ramipril 群で有意に多かった (HR 1.16, 95%CI 1.07-1.27, p=0.001)。3年後の fasting plasma glucose level は 102.7mg/dl 対 103.4mg/dl (p=0.07)で、両群で有意差を認めなかったが、糖負荷 2 時間後の plasma glucose level は 135.1mg/dl 対 140.5mg/dl (p=0.01)で、ramipril 群で有意に低かった。

NAVIGATOR (2010)では心血管疾患またはそのリスク・ファクターを有する impaired glucose tolerance の患者 9,306 例を対象に、valsartan 群と placebo 群を比較した [22]。5年後の糖尿病の頻度は 33.1%対 36.8% (HR 0.86, 95%CI 0.80-0.92, p<0.001)で、valsartan 群で有意に少なかった。しかし、心血管死・心筋梗塞・脳卒中・心不全による入院・動脈血行再建術・不安定狭心症による入院は 14.5%対 14.8% (HR 0.96, 95%CI 0.86-1.07, p=0.43)で、両群で有意差を認めなかった。心血管死・心筋梗塞・脳卒中・心不全による入院は 8.1%対 8.1% (HR 0.99, 95%CI 0.86-1.14, p=0.85)で、両群で有意差を認めなかった。

#### Overview

レニン・アンギオテンシン系阻害剤による糖尿病の発症予防効果は確立していない。

### 13. レニン・アンギオテンシン系阻害剤による心房細動の予防

ACE 阻害剤や ARB の後ろ向き研究では、RAS 系阻害剤により心房細動の発症を予防できるとする報告が多く、meta-analysis でも同様の結果であった。そこで、大規模な前向き無作為試験が行われた。

GISSI-AF (2009)では過去 6 ヶ月間に 2 回以上の心房細動の既往があるか、過去 2 週間以内に除細動術を受けた洞調律の患者で、心血管疾患・糖尿病・左房拡大のいずれかを有する 1,442 例を対象に、valsartan 群と placebo 群を比較した [23]。1年後の心房細動の再発は 51.4%対 52.1% (HR 0.97, 95%CI 0.83-1.14, p=0.73)で、両群で有意差を認めなかった。1年間に 1 回以上心房細動が起こった頻度は 26.9%対 27.9% (HR 0.89, 95%CI 0.64-1.23, p=0.34)で、両群で有意差を認めなかった。

#### Overview

レニン・アンギオテンシン系阻害剤による心房細動の発症予防効果は確率していない。

### 14. 標準的な降圧対強力な降圧

疫学的研究では血圧が低いほど、心血管事故は少ないことが証明されている。しかし、降圧剤による降圧レベルが低いほど、心血管事故が少ないか否か、つまり、降圧の目標値

は明らかではない。糖尿病患者では強力な降圧は心血管事故を減少させない、または逆に増加させることが報告されている。

SPRINT (2015)では収縮期血圧が 130mmHg 以上で、心血管リスクを有する非糖尿病患者 9,361 例を対象に、強力な降圧群(120mmHg 以下)と標準的な降圧群(140mmHg 以下)を比較した[24]。一次エンドポイントは心筋梗塞・他の急性冠症候群・脳卒中・心不全・心血管死であった。1 年後に収縮期血圧は強力な降圧群で 121.4mmHg、標準的な降圧群で 136.2mmHg であった。観察期間は 5 年の予定であったが、早期に両群間に有意差が出たため、3.26 年(中央値)の観察期間で中止した。一次エンドポイントは 1.65%対 2.19%/年 (HR 0.75, 95%CI 0.64-0.89,  $p<0.001$ )で、有意差を認めた。総死亡も両群間で有意差を認めた(HR 0.73, 95%CI 0.60-0.90,  $p=0.003$ )。有害事象(低血圧、失神、電解質異常、急性腎障害)は強力な降圧群で有意に多かった。

SPRINT 試験に対しては多くの問題点が指摘されている。

1. 一次エンドポイントの相対的リスクは 25%低下しているが、絶対的リスクの低下は 0.54%に過ぎない。
2. SPRINT の対象患者は普段診療している高血圧患者の約 20%に過ぎない。
3. SPRINT の血圧測定法は 5 分間の安静後、1 分間隔で 3 回測定した値を平均したものであり、通常の測定より 5-10mmHg 低値になる。したがって、SPRINT の標準的な降圧群の血圧値に近いものになる。
4. 一次エンドポイントのうち、心筋梗塞・脳卒中は有意に減少しておらず、心不全が有意に減少していた。強力な降圧群は標準的な降圧群に比べて、ACE-I/ARB および利尿剤の使用が 25%多く、潜在的な心不全を治療していた可能性がある。
5. 高齢者、最初の血圧が低めの群、CKD がない群、CVD がない群で差が大きく、一般の試験とは反対の傾向が出ている
6. 過降圧による副作用が強力な降圧群で有意に多い(特に、120mmHg 以下の症例が多い)。
7. 降圧目標の異なる後期高齢者や CKD 例が入っている。
8. 他のエビデンスと相違している。

高齢者を対象とした VALISH や JATOS 試験、CKD を対象とした KDIGO 試験、DM を対象とした ACCORD 試験等。

その後、3 つの systemic review and meta-analysis が報告されている。Xie ら (2016)は、19 研究(44,989 例、平均観察期間 3.8 年)を対象に meta-analysis を行った[25]。平均血圧は強力な降圧群で 133/76mmHg、標準的な降圧群で 140/81mmHg であった。強力な降圧群では標準的な降圧群に比べ、主要心血管事故(RR reduction 14% [95%CI 4-22])、心筋梗塞(13% [95%CI 0-24%])、脳卒中(22% [95%CI 10-32%])、アルブミン尿(10% [95%CI 3-16%])、網膜症の進行(19% [95%CI 0-34])が有意に少なかった。しかし、心不全(15% [95%CI -11-34])、心血管死(95 [95%CI -11-26])、総死亡(9% [95%CI -3-19])、末期腎不全(10% [-6-23])は両群間で有意差を認めなかった。重症な有害事象は 1.2%対 0.9%(RR 1.35, 95%CI

0.93-1.97)で、有意差を認めなかった。重症な低血圧は強力な降圧群で有意に多かった(0.3%対0.1%, RR 2.68, 95%CI 1.21-5.89)。

Ettehad ら (2016)は、123 研究(613,815 例)を対象に meta-analysis を行った[26]。収縮期血圧が 10mmHg 低下する毎に、主要心血管事故(RR 0.80, 95%CI 0.77-0.83)、冠動脈疾患(RR 0.83, 95%CI 0.78-0.88)、脳卒中(RR 0.73, 95%CI 0.68-0.77)、心不全(RR 0.72, 95%CI 0.67-0.78)、総死亡(RR 0.87, 95%CI 0.84-0.91)は有意に減少した。腎不全は有意差を認めなかった(RR 0.95, 95%CI 0.84-1.07)。糖尿病と慢性腎臓病患者では減少率は有意ではあったが、他の疾患に比べ少なかった。

Brunström ら(2016)は、49 研究(73,738 例)を対象に meta-analysis を行った[27]。最初の収縮期血圧が 150mmHg 以上あれば、降圧により総死亡(RR 0.89, 95%CI 0.80-0.99)、心血管死(RR 0.75, 95%CI 0.57-0.99)、心筋梗塞(RR 0.74, 95%CI 0.63-0.87)、脳卒中(RR 0.77, 95%CI 0.65-0.91)、末期腎不全(RR 0.82, 95%CI 0.71-0.94)は有意に減少した。最初の収縮期血圧が 140-150mmHg であれば、降圧により総死亡(RR 0.87, 95%CI 0.78-0.98)、心筋梗塞(RR 0.84, 95%CI 0.76-0.93)、心不全(RR 0.80, 95%CI 0.66-0.97)は有意に減少した。最初の収縮期血圧が 140mmHg 以下であれば、降圧により心血管死(RR 1.15, 95%CI 0.95-1.16)、総死亡(RR 1.05, 95%CI 1.03-1.29)は増加傾向であった。Metaregression analysis では収縮期血圧が 10mmHg 低下する毎に、心血管死(RR 1.15, 95%CI 1.03-1.29)、心筋梗塞(RR 1.12, 95%CI 1.03-1.22)は有意に増加した。

## 文献

1. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83.
2. Chobanian AV. The hypertension paradox- more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 878-87.
3. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Progr Cardiovasc Dis* 2006; 49: 59-75.
4. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 2153-64.
5. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should  $\beta$  blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
6. Ram CVS. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1819-25.
7. The PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood

- pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
8. The LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
  9. The ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
  10. The Second Australian National Blood Pressure study group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
  11. The INVEST investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
  12. The VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
  13. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE. et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial. Outcomes in patients receiving monotherapy. *Circulation* 2006; 114: 385-91.
  14. The ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
  15. The ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
  16. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
  17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the rennin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.

18. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158998 patients. *Eur Heart J* published online April 17, 2012
19. The Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) study investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.
20. The HYVET study group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
21. The DREAM trial investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-62.
22. The NAVIGATOR study group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *Engl J Med* 2010; 362: 1477-90.
23. The GISSI-AF investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-17.
24. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.
25. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435-43.
26. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-67.
27. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717.

PAMELA

Pressioni Arteriose e Loro Associazioni

PROGRESS

Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study

LIFE

Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension

ANBP 2

Second Australian National Blood Pressure

ALLHAT

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

VALUE

Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation

ASCOT-BPLA

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm

ACCOMPLISH

Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with  
Systolic Hypertension

BPLTTC

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration

TROPHY

Trial of Preventing Hypertension

HYVET

Hypertension in the Very Elderly Trial

DREAM

Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication

NAVIGATOR

Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research

GISS-AF

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial  
Fibrillation

SPRINT

Systolic Blood Pressure Intervention Trial

## F.不整脈

### 1.期外収縮

心筋梗塞後の患者(特に、心機能低下例)で心室性期外収縮が多いと予後が悪いことは確立された事実であった。一方、I型抗不整脈剤の投与により、心室性期外収縮が減少することも観察されていた。

CAST (1991)では心筋梗塞後(Holter心電図施行が心筋梗塞発症6-89日後はLVEF<55%、90日後以上ではLVEF<40%)の患者で心室性期外収縮の頻度が多く(期外収縮が6/時間以上かつ/または無症状の心室性頻拍症が15心拍以下)、I型抗不整脈剤の投与により心室性期外収縮が減少した症例1,498例を対象に、857例はencainide群とplacebo群を、641例はflecainide群とplacebo群を比較した [1]。平均観察期間は10カ月であった。総死亡は8.3%対3.5%で、I型抗不整脈剤群でplacebo群に比べて有意に多かった。不整脈死は5.7%対2.2% (p=0.0004)、非不整脈心臓死は2.3%対0.6% (p=0.01)で、いずれもI型抗不整脈剤群でplacebo群に比べて有意に多かった。

CAST II (1992)ではCASTと同様の患者1,325例を対象に、moricizine群とplacebo群を比較した [2]。この試験も、14日後の死亡率が2.6%対0.5%で、moricizine群で有意に多かったため、早期に中止となった。

このようなI型抗不整脈剤での死亡率の増加はreentryの促進による催不整脈作用のためと考えられており、placebo群での死亡率が低く、低リスク群が選ばれていることも原因とされている [3]。

### Overview

I型抗不整脈剤は不整脈を有する心筋梗塞患者の予後を改善せず、有害な可能性もあり、単に期外収縮を減少させることは心臓突然死の予防にならないと考えられる。

### 2.心房細動

#### Rhythm control 対 rate control

心房細動に対する治療方針は2つある。ひとつは除細動を行い、抗不整脈剤により洞調律を維持するrhythm controlであり、もうひとつは心房細動のまま心拍数を調整するrate controlである。直感的にはrhythm controlの方が優れているように思われるが、洞調律を維持できない症例も多く、rate controlに比べて予後が良好であるか否かも明らかでなかった。

PIAF (2000)では心房細動患者252例を対象に、rhythm control群とrate control群を比較した [4]。平均観察期間は1年であった。症状の改善は70%対76% (p=0.317)で、両群で有意差を認めなかった。QOLの評価も両群で有意差を認めなかった。Rhythm control群で入院と薬の有害事象が多かった。

AFFIRM (2002)では心房細動患者4,060例を対象に、rhythm control群とrate control



群を比較した [5]。70.8%が高血圧を、38.2%が冠動脈疾患を合併していた。心エコーでは64.7%が心房の拡大があり、26.0%が心機能低下を認めた。両群で抗凝固療法は行なった。死亡率は23.8%対21.3% (HR 1.15, 95%CI 0.99-1.34, p=0.08)で、両群で有意差を認めなかった。Rhythm control 群で入院と薬の有害事象が多かった。両群とも、脳卒中の大部分はwarfarin の中止後か、INR が治療域以下のときに発症していた。

STAF (2003)では心房細動患者200例を対象に、rhythm control 群と rate control 群を比較した [6]。平均観察期間は19.6カ月であった。一次エンドポイントである死亡・心肺蘇生・脳血管事故・全身の塞栓症は5.54%/年対6.09%/年 (p=0.99)で、両群で有意差を認めなかった。

J-RHYTHM (2009)では心房細動患者823例を対象に、rhythm control 群と rate control 群を比較した [7]。平均観察期間は578日であった。一次エンドポイントである総死亡・脳塞栓・全身の塞栓症・大出血・心不全による入院・治療方針を変更するような身体的・精神的不能状態は15.3%対22.0% (p=0.0128)で、rhythm control 群で有意に少なかった。しかし、死亡および心血管死は両群で有意差を認めなかった。

AFCHF (2008)では心房細動を合併した心不全患者 (LVEF は35%以下)の1,376例を対象に、rhythm control 群と rate control 群を比較した [8]。平均観察期間は37カ月であった。一次エンドポイントである心血管死は27%対25% (HR 1.06, 95%CI 0.86-1.30, p=0.59)で、両群で有意差を認めなかった。総死亡(32%対33%)、脳卒中(3%対4%)、心不全の悪化(28%対31%)も両群で有意差を認めなかった。

## Overview

心房細動に対しては rhythm control でも rate control でも予後に有意差はないことが示された。心不全例についても同様の結果であった。

## Rate control の目標心拍数

RACE II (2010)では rate control を行っている心房細動患者614例を対象に、lenient rate-control (安静時の心拍数が110bpm以下)群と strict rate-control (安静時の心拍数が80bpm以下で、中等度の運動時の心拍数が110bpm以下)群を比較した [9]。一次エンドポイントである3年後の心血管死・心不全による入院・脳卒中・全身の塞栓症・出血・危機的な不整脈は12.9%対14.9%で、両群で有意差を認めなかった。目標心拍数を達成できた頻度は97.7%対67.0% (p<0.001)で、lenient rate-control 群で有意に高かった。

## Overview

心拍数のコントロールは必ずしも厳格である必要はないことが示された。

## 抗凝固剤による塞栓症の予防

心房細動があると脳卒中のリスクは4~5倍上昇する。つまり、初回の脳卒中のリスクが5%/年、再発のリスクが12%/年ある。

Hart (1999)らは warfarin 群と placebo 群を比較した 13 試験、14,423 例を対象に meta-analysis を行った [10]。その結果、warfarin は虚血性脳卒中・全身性塞栓症を 1/3 に減少させた (RR 0.33, 95%CI 0.24-0.45)。脳卒中の相対的減少率は一次予防が 59%、二次予防が 68%で、両群で有意差を認めなかったが、絶対的減少率は一次予防が 2.7%/年 (NNT 37)、二次予防が 8.4%/年 (NNT 12)で、二次予防の方が効果が大きかった。また、総死亡も有意に減少し、相対的減少率は 26%、絶対的減少率は 1.6%/年であった。

しかし、この meta-analysis の対象となった試験間には研究デザイン、選択基準、経過観察、warfarin の効果の強さ等に大きな差があることに注意する必要がある。

## Overview

Warfarin は心房細動による塞栓症を約 1/3 に減少させる。

### 抗血小板剤による塞栓症の予防

Hart (1999)らは aspirin 群と placebo 群を比較した 6 試験を対象に meta-analysis を行った [10]。その結果、aspirin は脳卒中を 22% (95%CI 2-38%)有意に減少させた。脳卒中の絶対的減少率は一次予防が 1.5%/年 (NNT 67)、二次予防が 2.5%/年 (NNT 40)であった。しかし、この meta-analysis の対象となった試験間には研究デザイン、選択基準、経過観察、aspirin の用量等に大きな差があることに注意する必要がある。

van Walraven ら(2002)は心房細動に対する抗凝固剤群と aspirin 群の効果を比較した 6 試験、4,052 例を対象に、meta-analysis を行った [11]。その結果、すべての脳卒中 (2.4 対 4.5/100 患者年, HR 0.55, 95%CI 0.43-0.71)、虚血性の脳卒中 (HR 0.48, 95%CI 0.37-0.63)、心血管事故 (HR 0.71, 95%CI 0.59-0.85)は抗凝固剤群で有意に少なかったが、大出血 (2.2 対 1.3/100 患者年, HR 1.71, 95%CI 1.21-2.41)は抗凝固剤群で有意に多かった。Aspirin と比べて、抗凝固剤を 1,000 例に 1 年間投与すると、虚血性脳卒中を 23 例予防し、大出血を 9 例増やす結果であった。

ACTIVE W (2006)では脳卒中のリスク・ファクターを 1 つ以上有する心房細動患者 6,706 例を対象に、warfarin 群と clopidogrel+aspirin 群を比較した [12]。この試験は warfarin 群の有用性が明らかとなったため、早期に中止となった。一次エンドポイントである脳卒中・全身性塞栓症・心筋梗塞・血管死は 3.93%対 5.60% (RR 1.44, 95%CI 1.18-1.76, p=0.0003)で、warfarin 群で有意に少なかった。試験開始時にすでに warfarin を服用していた群では warfarin を服用していなかった群と比べて血管事故がさらに少ない傾向があり (RR 1.50, 95%CI 1.19-1.80)、大出血も有意に少なかった (RR 1.30, 1.27, 0.59)。

ACTIVE A (2009)では脳卒中のリスク・ファクターを有する心房細動患者で、warfarin の適さない 7,554 例を対象に、aspirin に加え clopidogrel 群と placebo 群を比較した [13]。中央観察期間は 3.6 年であった。一次エンドポイントである脳卒中・心筋梗塞・全身性塞栓症・血管死は 6.8%/年対 7.6%/年 (RR 0.89, 95%CI 0.81-0.98, p=0.01)で、clopidogrel 群で有意に少なかった。これは主に脳卒中の減少によるものであり、脳卒中は 2.4%/年対 3.3%/

年 (RR 0.72, 95%CI 0.62-0.83,  $p<0.001$ )で、clopidogrel 群で有意に少なかった。心筋梗塞は 0.7%/年対 0.9%/年 (RR 0.78, 95%CI 0.59-1.03,  $p=0.08$ )で、両群で有意差を認めなかった。大出血は 2.0%/年対 1.3%/年 (RR 1.57, 95%CI 1.29-1.92,  $p<0.001$ )で、clopidogrel 群で有意に多かった。

## Overview

warfarin は aspirin に比べて、すべての脳卒中、虚血性の脳卒中、心血管事故を減少させるが、大出血は増加すると考えられる。また、aspirin に clopidogrel を加えると脳卒中はさらに減少するが、大出血は増加する。

現在、多くのガイドラインでは CHADS2 スコアが 2 以上の場合は warfarin の適応であり、1 の場合は warfarin または aspirin の適応、0 の場合は aspirin の適応としている。CHADS2 スコアは心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病の各々を 1 点、脳卒中または一過性脳虚血発作の既往を 2 点として算出する。また、CHADS2-VASc スコアという、他のリスク・ファクター(血管疾患、65~74 歳、性)を追加したスコアも出ている。

## 新しい抗凝固剤による塞栓症の予防

RE-LY (2009)では脳卒中のリスクのある心房細動患者 18,113 例を対象に、direct thrombin inhibitor である dabigatran 110mg/d 群、150mg/d 群、warfarin 群を比較した [14]。中央観察期間は 2.0 年であった。一次エンドポイントである脳卒中・全身性塞栓症は各々 1.53%、1.11%、1.69%で、warfarin 群に比べ dabigatran 110mg/d 群の非劣勢 (RR 0.91, 95%CI 0.74-1.11,  $p<0.001$  noninferiority)が証明され、150mg/d 群の有意性 (RR 0.66, 95%CI 0.53-0.82,  $p<0.001$  for superiority)が証明された。大出血は各々 3.36%、2.71%、3.11%で、dabigatran 110mg/d 群で有意に少なかった ( $p=0.003$ )。脳出血は各々 0.38%、0.12%、0.10%で、dabigatran 110mg/d 群と 150mg/d 群で有意に少なかった (いずれも  $p<0.001$ )。死亡率は各々 4.13%、3.75%、3.64%で、3 群間で有意差を認めなかった。

ARISTOTLE (2011)では 1 つ以上の脳卒中のリスクのある心房細動患者 18,201 例を対象に、direct factor Xa inhibitor である apixaban 群と warfarin 群を比較した [15]。中央観察期間は 1.8 年であった。一次エンドポイントである脳卒中・全身性塞栓症は 1.27%/年対 1.60%/年 (HR 0.79, 95%CI 0.66-0.95,  $p<0.001$  for noninferiority,  $p=0.01$  for superiority)で、apixaban 群で有意に少なかった。大出血は 2.13%/年対 3.09%/年 (HR 0.69, 95%CI 0.60-0.80,  $p<0.001$ )で、apixaban 群で有意に少なかった。総死亡も 3.52%/年対 3.94%/年 (HR 0.89, 95%CI 0.80-0.99,  $p=0.047$ )で、apixaban 群で有意に少なかった。脳出血は 0.24%/年対 0.47%/年 (HR 0.51, 95%CI 0.35-0.75,  $p<0.001$ )で、apixaban 群で有意に少なかった。

ROCKET AF (2011)では脳卒中のリスクのある心房細動患者 14,264 例を対象に、direct factor Xa inhibitor である rivaroxaban 群と warfarin 群を比較した [16]。一次エンドポイントである脳卒中・全身性塞栓症は primary analysis では 1.7%/年対 2.2%/年 (HR 0.79, 95%CI 0.66-0.96,  $p<0.001$  for noninferiority)で、rivaroxaban 群の非劣勢が証明された。

Intention-to-treat analysis では 2.1%/年対 2.4%/年 (HR 0.88, 95%CI 0.74-1.03,  $p < 0.001$  for noninferiority,  $p = 0.12$  for superiority)で、rivaroxaban 群の非劣勢が証明された。出血は 14.9%/年対 14.5%/年 (HR 1.03, 95%CI 0.96-1.11,  $p = 0.44$ )で、両群で有意差を認めなかった。しかし、脳出血 (0.5%対 0.7%,  $p = 0.02$ )および致死性出血 (0.2%対 0.5%,  $p = 0.003$ )は rivaroxaban 群で有意に少なかった。

## Overview

新しい抗凝固剤は warfarin と比べて、脳卒中・全身性塞栓症の予防効果は同等か優れており、出血性合併症が少ないとの報告が多い。

## 文献

1. The CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
2. The CAST II investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.
3. Pratt CM, Waldo AL, Camm AJ. Can antiarrhythmic drugs survive survival trials? *Am J Cardiol* 1998; 81(6A): 24-34D.
4. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-94.
5. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
6. The STAF investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-6.
7. The J-RHYTHM investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. —J-RHYTHM study—. *Circ J* 2009; 73: 242-8.
8. The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.
9. The RACE II investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-73.
10. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
11. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in

nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient meta-analysis 2002; 288: 2441-8.

12. The ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
13. The ACTIVE investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
14. The RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
15. The ARISTOTLE steering committee and investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
16. The ROCKET AF investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.

## CAST

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

## PIAF

Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation

## AFFIRM

Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

## STAF

Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation

## J-RHYTHM

Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation

## AFCHF

Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure

## RACE II

Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II

## ACTIVE

Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events

## RE-LY

Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

## ARISTOTLE

Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial

Fibrillation

ROCKET AF

Rivarixaban Once Daily Oral Direct FactorXa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

## G.慢性腎臓病

UKPDS64によると糖尿病の診断10年後のmicroalbuminuria、macroalbuminuria、腎不全・透析の頻度は各々24.9%、5.3%、0.8%であった。また、心血管死は各々2.0%/年、3.5%/年、12.1%/年であった [1]。

### 1. レニン・アンギオテンシン系阻害剤

#### 慢性腎臓病の発症予防効果

IRMA2 (2001)らは microalbuminuria を合併した 2 型糖尿病患者 590 例を対象に、irbesartan 300mg/d 群、irbesartan 150mg/d 群、placebo 群を比較した [2]。一次エンドポイントである糖尿病性腎症は各々5.2%、9.7%、14.9%で、placebo 群に比べ irbesartan 300mg/d 群で有意に (HR 0.30, 95%CI 0.14-0.61,  $p<0.001$ )、irbesartan 150mg/d 群では減少傾向 (HR 0.61, 95%CI 0.34-1.08,  $p=0.08$ )を認めた。

DIRECT (2009)では normoalbuminuria の 1 型糖尿病患者 3,326 例、2 型糖尿病患者 1,905 例を対象に、candesartan 群と placebo 群を比較した [3]。大部分は正常血圧であった。中央観察期間は 4.7 年であった。一次エンドポイントである新たな microalbuminuria は両群で有意差を認めなかった (HR 0.95, 95%CI 0.78-1.16,  $p=0.60$ )。Albuminuria の年間の変化は candesartan 群で 5.53% (95%CI 0.73-10.14%,  $p=0.024$ )有意に少なかった。

ROADMAP (2011)では normoalbuminuria の 2 型糖尿病患者 4,447 例を対象に、olmesartan 群と placebo 群を比較した [4]。中央観察期間は 3.2 年であった。目標血圧 (<130/80mmHg)の達成率は 80%対 71%で、olmesartan 群で 3.1/1.9mmHg 低かった。Microalbuminuria の発症率は 8.2%対 9.8%で、一次エンドポイントである新たな microalbuminuria 発症までの期間は olmesartan 群で 23%有意に増加した (HR 0.77, 95%CI 0.63-0.94,  $p=0.01$ )。非致死性の心血管事故は 3.6%対 4.1% ( $p=0.37$ )で、両群で有意差を認めなかったが、致死性の心血管事故は 0.7%対 0.1% ( $p=0.01$ )で、olmesartan 群で有意に多かった。

#### Overview

レニン・アンギオテンシン系阻害剤により糖尿病性腎症の発症をある程度予防できると考えられる。

#### 慢性腎臓病の改善・進行予防効果

IDNT (2001)は糖尿病性腎症の患者 1,715 例を対象に、irbesartan 群、amlodipine 群、placebo 群を比較した [5]。平均観察期間は 2.6 年であった。一次エンドポイントである血清クレアチニンの倍増・ESRD・総死亡は irbesartan 群で placebo 群と比べて 20% ( $p=0.02$ )有意に減少し、amlodipine 群と比べて 23% ( $p=0.006$ )有意に減少した。血清クレアチニンの倍増は irbesartan 群で placebo 群と比べて 33% ( $p=0.003$ )有意に減少し、amlodipine 群と比べて 37% ( $p<0.001$ )有意に減少した。血清クレアチニンの上昇は irbesartan 群で placebo 群と比べて 24% ( $p=0.008$ )、amlodipine 群と比べて 21% ( $p=0.02$ )有意に遅かった。



RENAAL (2001)は糖尿病性腎症の患者 1,513 例を対象に、losartan 群と placebo 群を比較した [6]。一次エンドポイントである血清クレアチニンの倍増・ESRD・総死亡は losartan 群で placebo 群と比べて 16% (p=0.02)有意に減少した。血清クレアチニンの倍増は 25% (p=0.006)、ESRD は 28% (p=0.002)、losartan 群で有意に減少した。死亡は両群で有意差を認めなかった。たんぱく尿の程度は losartan 群で 35% (p<0.001)有意に低下した。

COOPERATE (2003)では非糖尿病性腎症の患者 263 例を対象に、losartan 群、trandolapril 群、losartan+trandolapril 併用群を比較した [7]。一次エンドポイントである血清クレアチニンの倍増・ESRD は 23%対 23%対 11%で、併用群が losartan 群 (HR 0.40, 95%CI 0.17-0.69, p=0.016)および trandolapril 群 (HR 0.38, 95%CI 0.18-0.63, p=0.018)よりも有意に少なかった。

MARVAL (2002)では microalbuminuria を合併した糖尿病患者 332 例を対象に、valsartan 群と amlodipine 群を比較した [8]。一次エンドポイントである 24 週間後の urine albumin excretion の変化はベースラインの 56% (95%CI 49.6-63.0)対 92% (95%CI 81.7-103.7)で、valsartan 群で有意に良好であった (p<0.001)。Normoalbuminuria に復した頻度は 29.9%対 14.5% (p=0.001)で、valsartan 群で有意に高かった。降圧の程度は 11.2/6.6mmHg 対 11.6/6.5mmHg で、両群で有意差を認めなかった。

DETAIL (2004)では早期の糖尿病性腎症の患者 250 例を対象に、telmisartan 群と enalapril 群を比較した [9]。一次エンドポイントである 5 年間の GFR の変化は -17.9ml/min/1.73 m<sup>2</sup>対-14.9ml/min/m<sup>2</sup>で、telmisartan 群の非劣勢が証明された。

Hou ら (2006)は非糖尿病性腎症の 422 例のうち、クレアチニンが 3.1-5.0mg/dl の患者 224 例を対象に、banazapril 群と placebo 群を比較した [10]。一次エンドポイントである血清クレアチニンの倍増・ESRD・死亡は 41%対 60% (p=0.005)で、banazapril 群で 43%有意に減少した。banazapril 群では placebo 群に比べて、たんぱく尿の程度が 52%減少し、腎機能の低下速度が 23%減少した。

AVOID (2008)では高血圧を合併した糖尿病性腎症の患者 599 例を対象に、losartan を 3 カ月内服した後、aliskiren 群と placebo 群を比較した [11]。一次エンドポイントである 6 ヶ月後の albumin/ creatinine 比は placebo 群に比べ、aliskiren 群で 20% (95%CI 9-30%, p<0.001)有意に減少した。albumin/ creatinine 比が 50%以上減少した例が 24.7%対 12.5% (p<0.001)で、aliskiren 群で有意に多かった。両群の血圧の差は収縮期が 2mmHg (p=0.07)、拡張期が 1mmHg (p=0.08)で、有意差を認めなかった。

## Overview

レニン・アンギオテンシン系阻害剤によりある程度の慢性腎臓病の改善・進行予防効果が期待できる。

## 慢性腎臓病の心血管合併症の予防効果

Balamunthusamy ら (2008)はレニン・アンギオテンシン系阻害剤(ACE 阻害剤と ARB)

群と placebo 群または対照群(カルシウム拮抗剤、 $\beta$ -ブロッカー等の降圧剤)を比較した 25 試験 (n=45,758)を対象に meta-analysis を行った [12]。その結果、糖尿病性腎症患者の心不全はレニン・アンギオテンシン系阻害剤で placebo 群 (RR 0.78, 95%CI 0.66-0.92, p=0.003)、対照群 (RR 0.63, 95%CI 0.47-0.86, p=0.003)と比べて有意に減少した。非糖尿病性腎症患者の心血管事故は RAS 系阻害剤で対照群と比べて有意に減少した(RR 0.56, 95%CI 0.47-0.67, p<0.001)。CKD 患者全体ではレニン・アンギオテンシン系阻害剤は placebo 群と比べて、心血管事故 (RR 0.84, 95%CI 0.78-0.91, p<0.0001)、心筋梗塞 (RR 0.78, 95%CI 0.65-0.97, p=0.03)、心不全 (RR 0.75, 95%CI 0.58-0.95, p=0.02)のいずれも有意に減少させた。

ADVANCE (2010)では 2 型糖尿病患者 10,640 例を対象に、perindopril+indapamide 群と placebo 群を比較した [13]。対症例のうち、CKD の stage 1/2 の患者が 2,482 例、stage 3 以上の患者が 2,033 例であった。主要心血管事故は perindopril+indapamide 群で有意に減少したが、特に stage 3 以上の CKD 患者では 2 倍の減少率であった。1,000 例を 5 年間治療した場合、stage 3 以上の CKD 例では心血管事故を 12 例、CKD がない例では 6 例予防できる結果であった。

## Overview

レニン・アンギオテンシン系阻害剤により慢性腎臓病の心血管合併症を予防することができると考えられる。

## 2. 慢性腎臓病に合併する貧血の治療

CREATE (2006)では stage 3/4 の CKD 患者 603 例を対象に、ヘモグロビン正常値群と低値群を比較した [14]。ヘモグロビン正常値群は erythropoietin (epoetin beta)投与により Hb 13.0-15.0g/dl を目標値とし、ヘモグロビン低値群は Hb<10.5g/d の場合にのみ erythropoietin を投与して、Hb 10.5-11.5g/dl を目標値とした。一次エンドポイントである 3 年後の 8 つの心血管事故は両群で、有意差を認めなかった (HR 0.78, 95%CI 0.53-1.14, p=0.20)。透析導入例はヘモグロビン正常値群で有意に多かった (p=0.03)。また、高血圧と頭痛はヘモグロビン正常値群で有意に多かった。

CHOIR (2006)では CKD 患者 1,432 例を対象に、ヘモグロビン正常値群と低値群を比較した [15]。ヘモグロビン正常値群は erythropoietin (epoetin beta)投与により Hb 13.5g/dl を目標値とし、ヘモグロビン低値群は erythropoietin 投与により Hb 11.3g/d を目標値とした。中央観察期間は 16 カ月であった。一次エンドポイントである死亡・心筋梗塞・心不全による入院・脳卒中は 17.5%13.5% (HR 1.34, 95%CI 1.03-1.74, p=0.03)で、ヘモグロビン正常値群で有意に多かった。QOL は両群で有意差を認めなかったが、ヘモグロビン正常値群で重症な有害事象が多かった。

TREAT (2009)では CKD 患者 4,038 例を対象に erythropoietin (darbepoietin alfa)群と placebo 群を比較した [16]。Erythropoietin 群は Hb 13g/dl を目標値とし、placebo 群は

Hb<9.0g/dl の場合にのみ、erythropoietin を使用した。一次エンドポイントである死亡・心血管事故・ESRD は 31.4%対 29.7% (HR 1.05, 95%CI 0.94-1.17, p=0.41)で、両群で有意差を認めなかった。脳卒中は 5.0%対 2.6% (HR 1.92, 95% 1.38-2.68, p<0.001)で、erythropoietin 群で有意に多かった。

## Overview

CKD 患者に対する erythropoietin 治療には否定的な報告が多い。

### 3. 糖尿病性腎症に対する降圧剤の効果

Palmer (2015)らは糖尿病性腎症に対する降圧剤の効果を 157 の試験(43,256 例)を対象に、network meta-analysis を用いて検討した[17]。総死亡を placebo に比べて減少させる降圧剤はなかった。しかし、ARB(OR 0.62, 95%CI 0.43-0.90)および ACE-I(OR 0.77, 95%CI 0.65-0.92)は placebo に比較して、end-stage renal disease の発症を有意に減少させた。ARB と ACE-I の併用は高 K 血症(OR 2.69, 95%CI 0.97-7.47)および急性腎障害(OR 2.69, 95%CI 0.98-7.38)を増加させる傾向がみられた。

## 文献

1. UKPDS group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63 : 225 - 32.
2. The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
3. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11-20.
4. The ROADMAP trial investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17.
5. The collaborative study group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
6. The RENAAL study investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
7. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled

- trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
8. The Microalbuminuria Reduction with Valsaratan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with valsaratan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
  9. The Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
  10. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazapril for advanced chronic kidney insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-40.
  11. The AVOID study investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
  12. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Renin Angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 155: 791-805.
  13. The ADVANCE collaborative group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2888-96.
  14. The CREATE investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
  15. The CHOIR investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
  16. The TREAT investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
  17. Palmer et al. *Lancet* 2015; 385: 2047-56.

## UKPDS

United Kingdom Prospective Diabetes Study

## IRMA2

Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria

## DIRECT

Diabetic Retinopathy Candesartan Trials

## ROADMAP

Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention

## IDNT

Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

## RENAAL

Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study

COOPERATE

Combination Treatment of Angiotensin- II Receptor Blocker and Angiotensin-converting-enzyme Inhibitor in Non-diabetic Renal Disease

MARVAL

Microalbuminuria Reduction with Valsartan

DETAIL

Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril

AVOID

Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes

ADVANCE

Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation

CREATE

Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta

CHOIR

Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal insufficiency

TREAT

Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy

## H.肺塞栓症

### 1. 血栓溶解療法対 heparin

PEITHO (2014)では中等度リスクの肺塞栓(右心機能障害および troponin 陽性で、血圧低下がない)患者 1,005 例を対象に、tenecteplase/ heparin 群と placebo/ heparin 群を比較した[1]。一次エンドポイントである 7 日以内の死亡および hemodynamic decompensation は 2.6%対 5.6% (OR 0.44, 95%CI 0.23-0.87,  $p=0.02$ )で、tenecteplase/ heparin 群で有意に少なかった。7 日以内の死亡は 1.2%対 1.8% ( $p=0.42$ )で、両群で有意差を認めなかった。一方、脳以外の出血は 6.3%対 1.2% ( $p<0.001$ )で、tenecteplase/ heparin 群で有意に多かった。また、脳梗塞も 2.4%対 0.2% ( $p=0.003$ )で、tenecteplase/ heparin 群で有意に多かった。30 日以内の死亡は 2.4%対 3.2% ( $p=0.42$ )で、両群で有意差を認めなかった。

### Meta-analysis

Wan (2004)らは急性肺塞栓症に対して血栓溶解療法と heparin を比較した 11 試験、748 例を対象に meta-analysis を行った [2]。肺塞栓の再発・死亡は 6.7%対 9.6% (OR 0.67, 95%CI 0.40-1.12)で、血栓溶解療法群で減少傾向を認めた。大出血は 9.1%対 6.1% (OR 1.42, 95%CI 0.81-2.46)で、血栓溶解療法群で増加傾向を認めた。非大出血は 22.7%対 10.0% (OR 2.63, 95%CI 1.53-4.54, NNH=8)で、血栓溶解療法群で有意に多かった。血行動態の不安定な肺塞栓症では肺塞栓の再発・死亡は 9.4%対 19.0% (OR 0.45, 95%CI 0.22-0.92, NNT=10)で、血栓溶解療法群で有意に少なかった。しかし、これらを除いた肺塞栓症では肺塞栓の再発・死亡は 5.3%対 4.8% (OR 1.07, 95%CI 0.50-2.30)で、有意差を認めなかった。

Chatterjee (2014)らは急性肺塞栓症に対して血栓溶解療法と抗凝固療法を比較した 16 試験、2115 例を対象に meta-analysis を行った [3]。総死亡は血栓溶解療法群で有意の減少を認めた(OR 0.53, 95%CI 0.32-0.88; number needed to harm[NNH]=59)が、大出血(OR 2.73, 95%CI 1.91-3.91, number needed to harm=18)と頭蓋内出血(OR 4.63, 95%CI 1.78-12.04, NNH=78)は血栓溶解療法群で有意に増加した。65 歳以下の症例では大出血(OR 1.25, 95%CI 0.50-3.14)は有意に増加しなかった。肺塞栓症の再発は血栓溶解療法群で有意に減少した(OR 0.40, 95%CI 0.22-0.74; NNT=54)。中等度リスクの肺塞栓症では総死亡は血栓溶解療法群で有意に減少し(OR 0.48, 95%CI 0.25-0.92)、大出血は有意に増加した(OR 3.19, 95%CI 2.07-4.92)。結論として、右心機能障害のある血行動態の安定した症例を含む肺塞栓症では血栓溶解療法群は総死亡を有意に減少させ、大出血は有意に増加した。しかし、右心機能障害のない血行動態の安定した肺塞栓症ではこの結果は当てはまらないかもしれない。

Marti (2015)らは急性肺塞栓症に対して血栓溶解療法と heparin を比較した 15 試験、2057 例を対象に meta-analysis を行った [4]。総死亡は血栓溶解療法群で有意の減少を認めた(OR 0.59, 95%CI 0.36-0.96)が、高リスクの肺塞栓症例を除くと有意差はなくなった(OR 0.64, 95%CI 0.35-1.17)。死亡・治療の強化(OR 0.34, 95%CI 0.22-0.53)、肺塞栓症関連の死亡(OR 0.29, 95%CI 0.14-0.60)、肺塞栓症の再発(OR 0.50, 95%CI 0.27-0.94)は血栓



溶解療法群で有意に減少した。大出血(OR 2.91, 95%CI 1.95-4.36)、致死性出血・頭蓋内出血(OR 3.18, 95%CI 1.25-8.11)は血栓溶解療法群で有意に増加した。

## 2. 肺塞栓症の予防のための Vena Cava Filter

深部静脈血栓症に対し vena cava filter を使用すると、直感的には肺塞栓症が減少して、予後が改善するようと思われる。

現在までに行われた唯一の RCT が PREPIC である [5]。

PREPIC (1998)では肺塞栓症のリスクを有する深部静脈血栓症の患者 400 例を対象に、vena cava filter 群と no filter 群を比較した。12 日後の肺塞栓症(症候性および無症候性)は 1.1%対 4.8% (OR 0.22, 95%CI 0.05-0.90)で、vena cava filter 群で有意に少なかった。2 年後の深部静脈血栓症の再発は 20.8%対 11.6% (OR 1.87, 95%CI 1.10-3.20)で、vena cava filter 群で有意に多かった。死亡率は両群で有意差を認めなかった。

同グループは 2005 年に 8 年後の経過観察結果を奉公している [6]。症候性の肺塞栓症は 6.2%対 15.1% ( $p=0.008$ )で、vena cava filter 群で有意に少なかった。深部静脈血栓症は 35.7%対 27.5% ( $p=0.042$ )で、vena cava filter 群で有意に少なかった。死亡率は両群で有意差を認めなかった。

PREPIC2 (2015)では肺塞栓症再発のリスクの高い深部静脈血栓症の患者 399 例を対象に、retrievable inferior vena cava filter+抗凝固療法(filter 群)と抗凝固療法のみ(control 群)を比較した [7]。Filter 群では 193 例に filter 植え込みに成功し、3 か月後に 164 例中 153 例で filter 回収に成功した。3 か月後の肺塞栓症再発は 3.0%対 1.5% (RR 2.00, 95%CI 0.51-7.89,  $p=0.50$ )で、両群で有意差を認めなかった。6 か月後の結果も同様であった。Filter 血栓症を 3 例に認めた。したがって、retrievable inferior vena cava filter の使用は支持できない結果であった。

White ら(2016)は acute venous thromboembolism の患者 83,711 例を対象に population-based study を行った[8]。抗凝固療法の禁忌のない 80,697 例では vena cava filter (VCF)により 30 日後の死亡は有意に減少しなかった(HR 1.12, 95%CI 0.98-1.28)が、出血のある患者 3,017 例では VCF により 30 日後の死亡(HR 0.68, 95%CI 0.52-0.88)、および 90 日後の死亡(HR 0.73, 95%CI 0.59-0.90)は有意に減少した。Major surgery を受けた 1,445 例では、VCF により死亡は有意に減少しなかった(HR 1.1, 95%CI 0.71-1.77)。また、VCF の挿入によりその後の肺塞栓症の発症は減少しなかった。しかし、VCF 挿入後の deep vein thrombosis は抗凝固療法の禁忌のない群(HR 1.53, 95%CI 1.34-1.74)でも、出血のある群(HR 2.35, 95%CI 1.56-3.52)でも、有意に増加していた。

### Overview

vena cava filter を使用すると、肺塞栓症の減少とともに深部静脈血栓症が増加し、死亡率は有意に減少しなかった。つまり、深部静脈血栓症に routine に vena cava filter を使用す



ることは推奨されない。Retrievable inferior vena cava filter についても同様の結果であった。

#### 文献

1. Meyer G, et al for the PEITHO investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-11.
2. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744-9.
3. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 2414-21.
4. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605-14.
5. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
6. The PREPIC study group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism. The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416-22.
7. The PREPIC2 study group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism. A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 1627-35.
8. White RH, Brunson A, Romano PS, Li Z, Wun T. Outcomes After Vena Cava Filter Use in Noncancer Patients With Acute Venous Thromboembolism: A Population-Based Study. *Circulation* 2016; 133: 2018-29.

PEITHO

Pulmonary Embolism Thrombolysis

PREPIC

Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave

PREPIC2

## I.冠動脈疾患と食事・ホルモン

### 1. Fish oil

He ら (2004)は魚の摂取量と冠動脈疾患死を検討した 13 のコホート試験 (n=222,364、平均観察期間は 11.8 年)を対象に、meta-analysis を行った [1]。その結果、冠動脈疾患死の RR は魚を摂取しない群に比べて、摂取回数が 1-3 回/月の群では 0.89 (95%CI 0.79-1.01)、1 回/週の群では 0.85 (95%CI 0.76-0.96、2-4 回/週の群では 0.77 (95%CI 0.66-0.89)、5 回以上/週の群では 0.62 (95%CI 0.46-0.82)と、魚の摂取量が多いほど冠動脈疾患死は減少していた。1 日 20g の魚の摂取により、冠動脈疾患死は 7%減少した (p=0.03)。

このように、魚の摂取量が多いと冠動脈疾患が少ないことは以前から知られており、これは主に n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFAs)である eicosapentaenoic acid (EPA)および docosahexaenoic acid (DHA)の効果とされている。そこで、PUFAs の投与により、冠動脈疾患関連の事故が減少するか否かが、多くの試験により検討された。

GISSI-Prevenzione (2002)では心筋梗塞発症 3 カ月以内の 11,323 例を対象に、n-3 PUFA (1g/d)群、vitamin E (300mg/d)群、併用群、対照群を比較した [2]。総死亡は 3 ヶ月後に n-3 PUFA 群で対照群に比べ有意に減少した (RR 0.59, 95%CI 0.36-0.97, p=0.037)。心臓突然死は 4 ヶ月後に n-3 PUFA 群で有意に減少した (RR 0.47, 95%CI 0.219-0.995, p=0.048)。また、6-8 ヶ月後には心血管死、心臓死、冠動脈死も n-3 PUFA 群で有意に減少した。

SOFA (2006)では VT/VF の確認された ICD 植込み患者 546 例を対象に、fish oil (2g/d)群と placebo 群を比較した [3]。中央観察期間は 356 日であった。一次エンドポイントである ICD の作動・総死亡は 30%対 33% (HR 0.86, 95%CI 0.64-1.16, p=0.33)で、両群で有意差を認めなかった。ICD 植込み前 1 年間に VT を経験した例 (HR 0.91, 95%CI 0.66-1.26)および心筋梗塞例 (HR 0.76, 95%CI 0.52-1.11)でも、両群で有意差を認めなかった。

JELIS (2007)では総コレステロールが 250mg/dl 以上の患者 18,645 例を対象に EPA(EPA 1,800mg/d+statin)群と対照群(statins)を比較した [4]。平均観察期間は 4.6 年であった。一次エンドポイントである心臓突然死・致死性および非致死性心筋梗塞・不安定狭心症・血行再建術は 2.8%対 3.5% (RR 0.81, p=0.011)で、EPA 群で有意に少なかった。心臓突然死と冠動脈死は両群で有意差を認めなかった。冠動脈疾患を有する二次予防例では 8.7%対 10.7% (RR 0.81, p=0.048)で、EPA 群で有意に少なかった。一次予防例では 1.4%対 1.7% (RR 0.82, p=0.132)で、両群で有意差を認めなかった。

GISSI-HF (2008)では NYHA II ~IV 度の心不全患者(元疾患や心機能は問わない) 6,975 例を対象に、n-3 PUFA (1g/d)群と placebo 群を比較した [5]。中央観察期間は 3.9 年であった。一次エンドポイントである総死亡は 27%対 29% (HR 0.91, 95%CI 0.833-0.998, p=0.041)で、n-3 PUFA 群でわずかだが有意に減少した。死亡・心血管疾患による入院は n-3 PUFA 群で有意に減少した (HR 0.92, 95%CI 0.849-0.999, p=0.009)。

Alpha Omega Trial (2010)では陳旧性心筋梗塞患者 4,837 例を対象に、EPA-DHA 群、

ALA (alpha-linolenic acid)群、EPA-DHA+ALA 群、placebo 群の 4 群を比較した [6]。平均観察期間は 40 カ月であった。1 日の摂取量は EPA が 226mg、DHA が 150mg、ALA が 1.9g であった。一次エンドポイントである致死性および非致死性の心血管事故・intervention は placebo 群に比べて、EPA-DHA 群 (HR 1.01, 95%CI 0.87-1.17, p=0.93) および ALA 群 (HR 0.91, 95%CI 0.78-1.05, p=0.20)で、有意に減少しなかった。

OMEGA (2010)では急性心筋梗塞発症 3-14 日後の患者 3,851 例を対象に、omega-3-fatty acid ethyl ester-90 (1g/d)群と placebo 群を比較した [7]。77.8%が PCI を受けていた。一次エンドポイントである 1 年後の心臓突然死は 1.5%対 1.5% (p=0.84)で、両群で有意差を認めなかった。また、総死亡(4.6%対 3.7%, p=0.18)、主要脳心血管事故(10.4%対 8.8% , p=0.1)、再血行再建術(27.6%対 29.1%, p=0.34)も、両群で有意差を認めなかった。

## Overview

最近の多くの臨床試験では fish oil は冠動脈疾患の予後を改善しないことが示されている。

## 文献

1. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-11.
2. The GISSI-Prevenzione investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.
3. The SOFA study group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators. The Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 2613-9.
4. The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.
5. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
6. The Alpha Omega Trial group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015-26.
7. The OMEGA study group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted

therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122: 2152-9.

GISSI-Prevenzione

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione  
SOFA

Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia

JELIS

Japan EPA Lipid Intervention Study

GISSI-HF

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico- Heart  
Failure

## 2.Hormone replacement therapy (HRT)

女性の冠動脈疾患の発現は男性よりも 10 年遅れている。これは女性ホルモンのためと考えられており、冠動脈疾患の発症は閉経後に増加することが知られている。

動物実験及び観察研究では女性ホルモンの閉経期前後からの投与により冠動脈疾患の発症が減少することが報告されている。

しかし、前向き無作為試験では女性ホルモンの冠動脈疾患の 1 次予防および 2 次予防効果は証明されておらず、むしろ逆に冠動脈疾患を増加させるとの報告もある。

**Framingham study** では閉経後の女性の心血管疾患の頻度は同年齢の閉経前の女性の 2.6 倍であった [1]。さらに、閉経後でエストロゲンを内服中の女性がエストロゲンを中止した場合、心血管疾患が増加することが観察され、閉経後のエストロゲン投与の心血管疾患への保護効果が期待されるようになった。

動物実験ではエストロゲンの有効性が示された。

大規模な **case-control study** では HRT により心筋梗塞が減少することが示された [2]。投与期間が長期になるほどその効果は大きいように思われた。さらに、**Nurses' Health Study** という 70,000 人の無症候例を対象にした大規模な観察研究では HRT を受けている女性は受けていない女性と比べて冠動脈疾患の頻度および総死亡が有意に少なかった [3]。この研究では HRT は閉経期前後から開始され、試験開始時には冠動脈疾患がない女性が対象であった。

これらの結果を受けて、前向き無作為試験が行われたが、女性ホルモンの冠動脈疾患の 1 次予防および 2 次予防効果は証明されなかった。

冠動脈疾患を有する女性あるいは頸動脈の IMT の肥厚のある女性では HRT により動脈硬化の進行を抑制できなかった [4,5]。不安定狭心症の女性で HRT により心筋虚血を抑制できなかった [6]。脳卒中患者において HRT により脳卒中の再発および死亡を予防できな

かった [7]。

HERS (1998)は 2,763 人の冠動脈疾患患者を対象にした 2 次予防試験である [8]。1 次エンドポイントである心筋梗塞・冠動脈死は HRT を受けた群とプラセボ群で有意差を認めなかった。

WHI (2002)は 16,608 を対象とした最も大規模な 1 次予防試験である [9]。この試験は HRT 群で乳がんの発症が増加し、心血管疾患が減少しなかったため予定より早期に中止となった。この試験では HRT として conjugated equine estrogens (CEE) と medroxyprogesterone acetate (MPA)が使用されていた。CEE-MPA 投与群では 10,000 人年あたり、冠動脈イベントが 8 件、脳卒中が 8 件、肺塞栓症が 8 件、乳がんが 8 件増加した。CEE 群では 10,000 人年あたり、脳卒中が 12 件増加し、大腿骨骨折が 6 件減少した。

動物実験及び観察研究と前向き無作為試験の結果の乖離の理由としては次のような要因があげられている [10]。1) 対象女性の年齢、2) 投与時期が閉経期前後か閉経後か、3) 投与開始時の動脈硬化の程度(1 次予防か 2 次予防か)、4) 投与量、5) 投与薬の内容(経口、経皮、静注、progesterone の有無)、6) 遺伝的素因。

第 1 世代・第 2 世代の高容量の HRT は有意に心筋梗塞・VTE のリスクが増加する。特に喫煙者ではリスクが高い。しかし、第 1 世代・第 2 世代の HRT の中止および第 3 世代の HRT では心筋梗塞・VTE のリスクは減少する、あるいは増加しない。血栓症のリスクは HRT 開始 1 年以内が最も高い [11]。

## Overview

女性ホルモンの冠動脈疾患の 1 次予防および 2 次予防効果は証明されていない。さらに、乳がんや血栓症が増加するリスクがある。

## 文献

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-52.
2. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2572-8.
3. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
4. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-62.
5. Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart

- disease: HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1692-7.
6. Schulman SP, Thiemann DR, Ouyang P, et al. Effects of acute hormone therapy on recurrent ischemia in postmenopausal women with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 231-7.
  7. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.
  8. Hulley S, Grandy D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
  9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
  10. Quyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-53.
  11. Shufelt CL, Merz NB. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 221-31.

## HERS

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study

## WHI

Women's Health Initiative

### 3.抗酸化剤 antioxidants

病態生理学的研究から酸化ストレスがリスク・ファクターにより血管の障害を起こし、動脈硬化に至る中心的機序を担うことが報告されている。したがって、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙により引き起こされる酸化ストレスを予防することにより、内皮機能障害を始めとする動脈硬化性イベントを予防することができると期待される。

多くの疫学的研究および動物実験が酸化ストレスを調整することにより、心血管疾患の予後を改善できるとする仮説を支持している。

初期の疫学研究のひとつでは、野菜や果物の消費量、特にビタミン C の摂取量が多いと心血管疾患による死亡が減少することが示されている [1]。また、別の 8 つのヨーロッパの研究を対象にした pooled analysis では血清のビタミン E およびビタミン A のレベルが虚



血性心疾患による死亡率と負の相関を有することが証明されている [2]。

他にも 10 万例以上を対象にした長期間の観察研究も抗酸化剤の心保護効果を支持している。たとえば、Health Professional's Follow-Up Study では、40,000 例の男性の医療従事者を 4 年間経過観察した結果、 $\alpha$ -tocopherol や  $\beta$ -carotene の摂取量と冠動脈疾患の発症率に負の相関を認めている [3]。87,000 例以上の女性看護師を対象に 8 年間の経過観察を行った Nurse's Health Study においても同様の結果が得られている [4]。

このように多くの観察研究は患者の抗酸化レベルを上昇させれば予後が改善することを証明はしていないが、強く示唆している。

このような背景のもと、多くの前向き臨床試験が行われている。ある meta-analysis では 7 つのビタミン E の試験(症例数は 81,000 例以上)および 8 つの  $\beta$ -carotene の試験(症例数は 138,000 以上)を解析している [5]。その結果、ビタミン E 投与群と placebo 群の心血管死は有意差を認めなかった。 $\beta$ -carotene 投与群では placebo 群よりもわずかではあるが、心血管死が多い結果であった。別の meta-analysis では imaging を用いた 7 つの試験(3,100 例以上)を解析しているが、抗酸化剤の有無で動脈硬化の進行に有意差を認めなかった [6]。

このように酸化ストレスの動脈硬化発症・進展における役割は基礎的に証明され、多くの疫学研究および動物実験で抗酸化剤の有用性が明らかに支持されているにもかかわらず、実際の多くの臨床試験では抗酸化剤が動脈硬化の発症・進展を予防・抑制できないことが報告されている。

この原因は何であろうか？いくつかの可能性が考えられる [7]。

第 1 は誤った薬剤あるいは薬剤の組み合わせが用いられている可能性である。臨床試験で使用されるビタミン E は入手しやすいものが選択されており、自然のビタミン E と同等ではない。また、ビタミン E は酸化作用を促進するという研究もあり、ビタミン E は完璧な抗酸化剤ではないかもしれない。ビタミン E は LDL-コレステロールの酸化を予防するためには co-oxidant が必要である可能性もある。したがって、ビタミン E 単独では有用ではなく、有害である可能性もある。最近の研究では高容量のビタミン E の投与群では死亡率が増加することも報告されている。また、ビタミン E が正しい薬剤であったとしても、正しい剤形のビタミン E が適切に研究されていなかった可能性もある。ほとんどの臨床試験は安価で容易に入手できる合成のビタミン E を用いている。しかし、自然のビタミン E は合成のビタミン E とは同じではなく、8 つの異なる isoform から成っており、そのため作用が強力であるかもしれない。

使用薬剤の好ましくない作用が試験結果に影響した可能性がある。たとえば、 $\beta$ -carotene は脂質に悪影響があるし、ビタミン E は HDL-2 の増加を抑制するかもしれない。実際、 $\beta$ -carotene とビタミン E は niacin の HDL-C 増加作用を抑制することが報告されている。

第 2 は薬剤の選択は正しくても、その投与量や投与期間が適切でなかった可能性がある。動物実験では抗酸化剤が初期の動脈硬化病変の形成を予防することが証明されており、臨床試験の数年の経過観察ではこのような有用性を検出できないことが考えられる。実際の



試験では 40～50 年にわたる酸化ストレスを受けた内皮を対象にしており、1～2 年の抗酸化治療によりこのような変化が改善することは期待しがたい。

抗酸化剤の容量についても問題がある。ビタミン E では 800units、ビタミン C では 500mg が適切な容量とされている。しかし、最も効果の大きい容量は判明しておらず、1 日 400 UI 以上では死亡率が増加するというデータもある。また、同じ要領でも患者の反応が異なる(変動する)ことも考えられる。

第 3 は対象患者が間違っている可能性がある。対象患者の動脈硬化が進行しすぎているかもしれない。抗酸化作用の低下している患者や酸化ストレスの増加が証明されている患者を対象にすれば、よい結果を得られる可能性がある。実際、酸化ストレスの指標(血中の lipid peroxidase 濃度や尿中の isoprostanes 濃度等)や baseline の抗酸化状態を inclusion criteria とした試験はない。たとえば、Heart Protection Study では対象患者のビタミン E のレベルは正常であった。これは抗酸化剤の臨床試験でも、腎機能障害や心臓移植後の患者を対象にした試験では有用性が報告されていることから期待される。

## Overview

多くの臨床試験では抗酸化剤が動脈硬化の発症・進展を予防・抑制できないことが報告されている。

## 文献

1. Verlangieri AJ, Kapeghian JC, el-Dean S, Bush M. Fruit and vegetable consumption and cardiovascular mortality. *Med Hypotheses* 1985; 16: 7-15.
2. Gery KF, Puska P. Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 570: 268-82.
3. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
4. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
5. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 2017-23.
6. Bleya J, Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 880-7.

7. Steinhubl SR. Why have antioxidants failed in clinical trials? Am J Cardiol 2008; 101[suppl]: 14-19D.

#### 4.Homocysteine

多くの疫学的研究は血漿 homocysteine 値が高値であるほど、冠動脈疾患・脳卒中等の動脈硬化性疾患が多いことを報告している。しかし、その関連は統計学的にはより弱い case-control study で強く、統計学적으로より強固な prospective cohort study では弱い傾向がある [1]。そこで、homocysteine を低下させる folic acid や vitamin B12 の効果を検討した試験が多く行われた。

NORVIT (2006)では急性心筋梗塞発症 7 日以内の 3,749 例を対象に、folic acid (0.8mg/d)+vitamin B12 (0.4mg/d)+vitamin B6 (40mg/d)群、folic acid+vitamin B12 群、vitamin B6 群、placebo 群の 4 群を比較した [2]。中央観察期間は 40 カ月であった。Folic acid+vitamin B12 群で血漿 homocysteine 値は 27%低下した。一次エンドポイントである心筋梗塞の再発・脳卒中・心臓突然死は folic acid+vitamin B12 群は placebo 群と比べ、有意差を認めなかった (risk ratio 1.08, 95%CI 0.93-1.25, p=0.31)。Vitamin B6 群は placebo 群と比べ、有意差を認めなかった (risk ratio 1.14, 95%CI 0.98-1.32, p=0.09)。Folic acid+vitamin B12+vitamin B6 群は placebo 群と比べ、増加傾向を認めた (risk ratio 1.22, 95%CI 1.00-1.50, p=0.05)。

HOPE 2 (2006)では 55 歳以上の血管疾患または糖尿病の患者 5,522 例を対象に、folic acid (2.5mg/d)+vitamin B12 (1mg/d)+vitamin B6 (50mg/d)群と placebo 群を比較した [3]。血漿 homocysteine 値は前者で 0.3mg/l 減少し、後者で 0.1mg/l 増加した。一次エンドポイントである心血管死・心筋梗塞・脳卒中は 18.8%対 19.8% (RR 0.95, 95%CI 0.84-1.07, p=0.41)で、両群で有意差を認めなかった。また心血管死 (RR 0.96, 95%CI 0.81-1.13)、心筋梗塞 (RR 0.98, 95%CI 0.85-1.14)も、両群で有意差を認めなかった。脳卒中は folic acid+vitamin B12+vitamin B6 群で有意に少なかった (RR 0.75, 95%CI 0.59-0.97)。不安定狭心症による入院は folic acid+vitamin B12+vitamin B6 群で有意に多かった (RR 1.24, 95%CI 1.04-1.49)。

SEARCH (2010)では心筋梗塞後の患者 12,064 例を対象に、folic acid (2mg/d)+vitamin B12 (1mg/d)群と placebo 群を比較した [4]。中央観察期間は 6.7 年であった。Folic acid+vitamin B12 群では血漿 homocysteine 値は 28%低下した。一次エンドポイントである主要冠動脈事故(冠動脈死・心筋梗塞・冠血行再建術)・脳卒中・冠動脈以外の血行再建術は 25.5%対 24.8% (risk ratio 1.04, 95%CI 0.97-1.12, p=0.28)で、両群で有意差を認めなかった。また主要冠動脈事故(20.4%対 19.6%, risk ratio 1.05, 95%CI 0.97-1.13)、脳卒中(4.5%対 4.4%, risk ratio 1.02, 95%CI 0.86-1.21)、冠動脈以外の血行再建術 (3.0%対 2.5%, risk ratio 1.18, 95%CI 0.95-1.46)のいずれも、両群で有意差を認めなかった。

このように、vitamin 剤により homocysteine 値を低下させても動脈硬化性疾患の予後は改善しないことが示されている。血漿 homocysteine 値と心血管疾患との関連は直接的なものではなく、血漿 homocysteine 値および心血管リスクに影響する他の要因(folic acid, vitamin B12, vitamin B6 の欠乏や腎機能障害等)により混乱している可能性がある。また、血漿 homocysteine 値は急性の血管事故の際、組織の障害や修復に反応して増加し、数か月間は高値を示すことが報告されており、したがって、homocysteine 値の上昇は血管疾患の原因ではなく、結果である可能性もある。

### Overview

Vitamin 剤により homocysteine 値を低下させても動脈硬化性疾患の予後は改善しない。

### 文献

1. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease. Not Validated. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 914-23.
2. The NORVIT trisl investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1578-88.
3. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 investigators. Homocysteine lowering with folic acid and vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006; 354: 1567-77.
4. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) collaborative group. Effects of honocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. A randomized trial. JAMA 2010; 303: 2486-94.

NORVIT

Norwegian Vitamin

HOPE 2

Heart Outcomes Prevention Evaluation 2

SEARCH

Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine

## M.卵円孔開存 (PFO)と脳梗塞

脳梗塞の多くの例は原因が明らかでなく、**cryptogenic stroke** といわれている。特に、若年者では約 40%が **cryptogenic stroke** とされている。

一方、PFO は一般人の 25%に存在するが、脳梗塞と PFO との関係が多くの観察研究で認められている。55 歳以上の患者においても、PFO が存在する **odds ratio** は **cryptogenic stroke** 群対 **known stroke cause** 群で、2.9 であったとする報告もある [1]。最近の **meta-analysis** では PFO が存在する **odds ratio** は **cryptogenic stroke** 群対対照群で 2.9 と報告されている [2]。

このように、PFO が **cryptogenic stroke** に関与しているとする研究が多い。したがって、次には PFO を経皮的に閉鎖することによって、**cryptogenic stroke** を減少させることができるか否かが問題となる。

PFO を閉鎖する **device** は多く開発されており、過去 9 年間に約 8 万例の患者に使用されている。Wöhrle ら (2006)は内科治療の 8 つの研究 (n=998)と PFO 閉鎖術の 12 の研究 (n=2,016)を比較した [3]。その結果、脳梗塞および TIA の頻度は 5.2% (95%CI 4.4-6.2%) 対 1.3% (95%CI 1.0-1.8%)で、PFO 閉鎖術群で有意に少なかった。

CLOSURE I (2012)では **cryptogenic stroke** または TIA で発症し、PFO を有する 18~60 歳の患者 909 例を対象に、PFO 閉鎖術群と内科治療群を比較した [4]。一次エンドポイントである 2 年後の脳梗塞・TIA、30 日以内の死亡、31 日~2 年後の神経学的原因による死亡は 5.5%対 6.8% (HR 0.78, p=0.37)で、両群で有意差を認めなかった。脳梗塞の頻度は 2.9%対 3.1% (p=0.79)、TIA の頻度は 3.1%対 4.1% (p=0.44)で、いずれも両群で有意差を認めなかった。CLOSURE I には多くの限界がある。患者の登録に 5 年間と非常に時間がかかり、症例数が予定よりもかなり少なかった。そのため、55%の一次エンドポイントの減少が必要となった。登録が遅れた最大の要因はハイ・リスク群が試験の対象から外されて PFO 閉鎖術を受けたことで、そのため本来の効果が出なかった可能性がある。このように、CLOSURE I には多くの問題があるが、現時点では PFO を有する **cryptogenic stroke** または TIA 患者に PFO 閉鎖術を行うことは適切な治療とはいえない。

その後、Rengifo-Moreno ら(2013)は PFO 閉鎖術対内科治療の前向き無作為試験 3 試験を対象に、**meta-analysis** を行った [5]。症例数は PFO 閉鎖術群 1,150 例と内科治療群 1,153 例で、平均観察期間は 3.5 年であった。Intention-to-treat analysis では脳梗塞および TIA の頻度は PFO 閉鎖術群で有意に少なかった (HR 0.59, 95%CI 0.36-0.97, p=0.04)。死亡および血管事故は PFO 閉鎖術群で有意に少ない傾向であった (HR 0.67, 95%CI 0.44-1.00, p=0.05)。特に、PFO シヤントの大きい例で有用な傾向であったが、有意差は認めなかった (HR 0.35, 95%CI 0.12-1.03, p=0.06)。

## Overview

PFO を有する **cryptogenic stroke** または TIA 患者に routine に PFO 閉鎖術を行うこと

は適切ではない。

#### 文献

1. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Heztel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2262-8.
2. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40: 2349-55.
3. Wöhrle J. Closure of patent foramen ovale after cryptogenic stroke. *Lancet* 2006; 368: 350-2.
4. The CLOSURE investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366: 991-9.
5. Rengifo-Moreno P et al. Patent foramen . *Eur Heart J* 2013; 34: 3342-52

#### CLOSURE

Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale

## 第3章 いろいろな paradox

### A. Obesity paradox

多くの疫学研究により肥満は心不全の独立した危険因子であることが証明されている。したがって、心不全例においては肥満患者は非肥満患者より予後が悪いと予想される。

しかし、最近の研究では肥満の心不全例の方がむしろ予後がよいことが報告されており、「obesity paradox」と呼ばれている [1]。また、心不全においては「reverse epidemiology」という言葉もあり、これは心不全例においては肥満・コレステロール・血圧の程度が強くなるほど予後がよいことを示している [2]。

これに対して、Habbu らは反論を試みている [3]。

第1に肥満患者における心不全の診断が誤っている可能性がある。多くの研究が臨床症状で心不全の判定をしており、心エコー図、心肺機能検査、カテーテル検査等の客観的な検査を行っていない研究が多い。肥満患者でよく見られる呼吸困難、浮腫、basilar pulmonary crepitations 等の症状が心不全によるものが否か臨床所見のみから診断するのは困難である。実際、臨床診断でよく使われる Framingham criteria が肥満例においても適切であるとの validation study は乏しい。したがって、肥満患者では誤って心不全と診断されている症例がかなりあることが予想され、肥満患者は非肥満患者より「より健康である」可能性がある。

第2に cachexia 例の影響がある。Cachexia は catabolic state であり、低コレステロール・低血圧を伴っており、予後は非常に悪いことが報告されている。この cachexia 症例が対象に含まれていることにより肥満患者の方が予後がよいという結果が出ている可能性がある。一部の研究では cachexia 例を除外しても obesity paradox は存在すると結論しているが、詳細に検討するとすべての cachexia 患者が正しく除外されているとは必ずしも言えないことがわかる。

第3に詳細に検討すると、高度の肥満例(BMI>35kg/m<sup>2</sup>)では心不全の予後は非肥満患者より悪いことがわかる。

以上の考察より、obesity paradox は存在せず、実際には心不全例での BMI と予後の間には「U-shaped」曲線が存在する可能性が高いことが示唆された。つまり、心不全例においては cachexia 例が最も死亡率が高く、normal weight, overweight, mildly obese 例では死亡率は低く、severe obese 例で死亡率が再び高くなると考えられる。これは一般人における BMI と総死亡の関係と同様である。したがって、obesity paradox は存在しない可能性があると言える。

#### 文献

1. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 789-95.

2. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439-44.
3. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol* 2006; 98: 944-8.



## B. French paradox

「French paradox」とはフランス人とアメリカ人の動物性脂肪の接種量は同等であるのに、冠動脈疾患による死亡率は前者が後者の約半分である減少を指している [1]。

多くの研究により中等量のアルコールが心血管疾患の発症を減少させることが証明されている。このアルコールの効果はアルコール飲料の種類や消費パターンには関係していないことが報告されている。当初、French paradox は赤ワインの作用によるものと考えられていたが、現在ではアルコールそのものの効果が主と考えられている。

アルコール量とその心血管疾患への効果は J 字(あるいは U 字)曲線であることが証明されている。つまり、中等量のアルコールを飲む習慣がある人はアルコールを全く飲まない人に比べて心血管疾患が少なく、過剰なアルコール摂取では心血管疾患が増加することが報告されている [2]。大規模な研究をまとめると、中等量のアルコール摂取により総死亡率は 20%減少することが分かっている [3]。また、冠動脈疾患の発症は 20%~45%減少すると報告されている [4]。

中等量のアルコールが心血管疾患の発症を減少させる機序については、次のようなメカニズムが報告されている [5]。HDL-コレステロールの増加、血小板凝集の抑制、心筋の虚血-再灌流障害の軽減、内皮機能を介した血管拡張の亢進、第VII凝固因子の低下、血清フィブリノーゲンの低下、血栓溶解能の亢進、心房性利尿ホルモンの増加、炎症のバイオマーカーの改善。しかし、エタノールの他の因子も検討されており、特にポリフェノールの有用性が注目されている [6]。ワインにはポリフェノールが豊富に含まれているため、French paradox の一部はポリフェノールによるものかもしれない。

メタ解析では中等量のアルコール摂取により、糖尿病の発症が 30%減少したとの報告もある [7]。冠動脈疾患は中等量のアルコール摂取により減少し、この効果は健常人においても糖尿病を有する高リスク群においても認められる。

多くの研究はアルコールの過剰摂取により血圧が上昇することを報告している。

中等量のアルコール摂取により心血管疾患の発症は減少するが、脳卒中については結果は一致していない。しかし、少量~中等量のアルコール摂取は安全であり、それにより脳卒中が増加することはないようである。しかし、アルコールの過剰摂取により脳出血が増加する可能性はある。

### 文献

1. Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. Heart 2004; 90: 107-111.
2. Lucas DL, Brown RA, Wassef M, Giles TD. Alcohol and the cardiovascular system. Research challenges and opportunities. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1916-1924.
3. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause

mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005; 112: 924-34.

4. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and hemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523-8.
5. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 2007; 116: 1306-1317.
6. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Cardiovascular and overall mortality risk in relation to alcohol consumption in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 121: 1951-1959.
7. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005; 28: 719-25.

## 第4章 面白い臨床試験

### A. 心拍数と寿命

小さな動物は大きな動物と比べて、心拍数が多く、寿命も短いことはよく知られている。これは体が小さくなるほど、体表面積の関数としての熱消費と体容積の関数としての熱産生の比が増加するという生物物理学的法則によるものと説明されている。

すべての哺乳類の心拍数と寿命には直線的な負の半対数的な相関があることが証明されており、人間だけがその相関から大きくはずれている。次に、人間を含めてすべての哺乳類の一生の心拍数と寿命をプロットすると、寿命については40倍の差があるにもかかわらず、一生の心拍数はほぼ一定である。また、一生の心拍数と体容積をプロットすると、体容積については50万倍の差があるにもかかわらず、一生の心拍数はさらに一定に近づく [1]。

このようなことから、体の大きさや心拍数の違いにもかかわらず、一生の心拍数は非常に一定しており、約  $7.3 \times 10^8$  の8乗と考えられる。

多くの疫学研究において、安静時の心拍数と総死亡あるいは心血管死亡の間に強い相関関係があることが確認されている [2,3]。さらに、心拍数は血圧やコレステロールよりも強い死亡の予測因子であることが多くの研究で示されている。つまり、安静時の心拍数はリスク・ファクターのひとつと考えられるべきである。

正常の心拍数についてははっきりした数値は出ていないが、一般には90bpm以上は異常と考えられている。80~90bpmは境界と考えられる。Perret-Guillaumeらは心拍数が10bpm上昇すると心臓死のリスクは20%増加し、これは血圧が10mmHg上昇した時のリスクに相当するとしている [4]。

安静時の心拍数は年齢とともに徐々に減少することが多くの疫学研究で報告されており、多変量解析で他の関連因子を除いた場合、0.13 beats/年の割合で減少するとされている。また、女性は男性よりも安静時の心拍数は多く、その差は3~7bpm程度である。

最近の研究では、安静時の心拍数は安定した冠動脈疾患、急性冠症候群、心不全において主要な予後規定因子の一つであることが確認されている。

次に出てくる疑問は安静時の心拍数を減少させることにより、心血管疾患の予後を改善させることができるかである。 $\beta$ -blockerは冠動脈疾患、急性冠症候群、心不全において予後を改善させることが確認されているが、その作用機序は心拍数の減少のみによるものではない。

BEAUTIFUL (2008)では収縮能低下(LVEFが40%以下)を有する安定した冠動脈疾患患者の10,917例を対象にivabradine群とplacebo群を比較した [5]。Ivabradineは洞房結節のI(f)電流を選択的に抑制して、純粹に心拍数のみを減少させる薬剤である。平均観察期間は19カ月であった。Ivabradine群ではplacebo群に比べて、心拍数は6bpm減少した。87%の患者は $\beta$ -blockerを内服していたが、安全性に問題は認めなかった。一次エンドポイントである心血管死・急性心筋梗塞による入院・新規心不全または心不全増悪による入

院は両群で有意差を認めなかった (HR 1.00, p=0.94)。心拍数が 70bpm 以上の群で検討すると、一次エンドポイントは両群で有意差を認めなかった (HR 0.91, p=0.17)。しかし、2次エンドポイントである致死性および非致死性心筋梗塞による入院 (HR 0.64, p=0.001)と血行再建術 (HR 0.70, p=0.016)は ivabradine 群で有意に減少していた。

SHIFT (2010)では LVEF が 35%以下で、心拍数が 70bpm 以上(洞調律)の心不全患者 6,558 例を対象に、selective sinus-node inhibitor である ivabradine 群 (n=3,268)と placebo 群 (n=3,290)を比較した [6]。平均観察期間は 22.9 カ月であった。一次エンドポイントである心血管死および心不全の悪化による入院は 24%対 29% (HR 0.82, p<0.0001)で、ivabradine 群で有意に少なかった。心不全の悪化による入院は 16%対 21% (HR 0.74, p<0.0001)で、ivabradine 群で有意に少なかった。心不全による死亡は 3%対 5% (HR 0.74, p=0.014)で、ivabradine 群で有意に少なかった。

### Overview

冠動脈疾患や心不全において心拍数を減少させることにより、予後を改善する可能性が示唆されている。

1. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104-6.
2. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 823-30.
3. Palatini P. Elevated heart rate: a “new” cardiovascular risk factors? *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 1-5.
4. Perret-Guillaume C, Joly L, Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 6-10.
5. BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
6. The SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.

### BEAUTIFUL

Morbidity Mortality Evaluation of the I f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left Ventricular Dysfunction

### SHIFT

Systolic Heart failure Treatment with the I f Inhibitor Ivabradine Trial

## B. 鉄と冠動脈疾患

疫学研究では鉄分の蓄積が多く、血清 ferritin 値が高いほど、冠動脈疾患が多いことが知られている。実験的にも鉄を負荷すると動脈硬化が促進されることが報告されている。また、女性が男性に比べて冠動脈疾患の頻度が低い理由の一つとされている

男性で鉄分の蓄積を低下させると冠動脈疾患が減少するか否かを検証するために、Health Professionals Follo-up Study (2001)では献血の回数と冠動脈疾患との関連を検討した [1]。心血管疾患のない男性 38,244 例が登録され、4 年間の経過観察中に非致死性心筋梗塞が 328 例、冠動脈死が 131 例発症した。献血の回数が多いほど、血清 ferritin 値は低値であった。しかし、献血回数が最も多い(30 回)群と献血回数が 0 の群を比較すると、心筋梗塞の頻度は両群で有意差を認めなかった (RR 1.2, 95%CI 0.8-1.8)。この結果は、他のリスク・ファクターを考慮しても、また、高脂血症患者や高酸化剤・アスピリンの服用歴のない患者に限っても、同様の結果であった。

したがって、鉄分の蓄積を減少させても冠動脈疾患は予防できないことが示された。

### 文献

1. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willet WC, Stampfer MJ. Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2001; 103: 52-7.

## C. 心筋は再生する

心筋には再生能力がないと考えられてきた。

ところが、心筋に再生能力のあることが、女性の心臓を移植された男性患者を研究することにより判明した。つまり、移植された女性の心臓に Y 染色体が存在すれば、この心筋は男性由来の心筋と判定できる。

Laflamme らは 9 カ月以上生存した 5 例の男性心移植患者の剖検心を検討し、全例に Y 染色体陽性の心筋を検出した [1]。その頻度は非常に少なく、平均 0.04%、中央値で 0.016% であった。Müller らは 13 例の男性心移植患者の右室生検標本 21 個を検討し、13 例中 8 例に Y 染色体のマーカーを検出した [2]。その頻度は  $0.16 \pm 0.04\%$  であった。

Deb らは男性から骨髄移植を受けた 4 例の女性患者の剖検心を検討した [3]。全例に Y 染色体陽性の心筋を検出し、その頻度は  $0.23 \pm 0.06\%$  であった。女性から骨髄移植を受けた 4 例の女性患者の剖検心には Y 染色体陽性の心筋を検出しなかった。したがって、骨髄由来の progenitor cell により心筋の新生が起こることが証明された。

### 文献

1. Laflamme MA, Myerson D, Saffitz, Murry CE. Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. *Circ Res* 2002; 90: 634-40.
2. Müller P, Pfeiffer P, Kogin J, et al. Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts. *Circulation* 2002; 106: 31-5.
3. Deb A, Wang S, Skelding KA, et al. Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart. A study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients. *Circulation* 2003; 107: 1247-9.

## 各臨床試験の略号

### ACCOMPLISH

Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

### ACCORD

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

### ACT

Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial

### ACTIVE

Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events

### ADVANCE

Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation

### AFCAPS/TextCAPS

Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

### AFCHF

Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure

### AFFIRM

Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management

### AIM-HIGH

Additional Investigators in the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes

### AIRE

Acute Infarction Ramipril Efficacy

### ALLHAT

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

### ALLHAT-LLT

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial

### ANBP 2

Second Australian National Blood Pressure

### ARBITER

Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol



ARISTOTLE

Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

ARTS

Arterial Revascularization Therapies Study

ARTS II

Arterial Revascularization Therapies Study II

ASCOT-BPLA

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm

ASCOT-LLA

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm

ASTEROID

A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden

ASTRONOMER

Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin

AURORA

A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events

AVERT

Atorvastatin versus Revascularization Treatment

AVID

Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators

AVOID

Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes

BARI

Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

BARI 2D

Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes

BEAUTIFUL

Morbidity Mortality Evaluation of the I f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left Ventricular Dysfunction

BIP

Bezafibrate Infarction Prevention

BPLTTC

Blood Pressure Lowering Treatment Trialis' Collaboration

BRAVE-2

Beyond 12 Hours Reperfusion Alternative Evaluation

CACTUS

Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents

CAPRICORN

Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction

CARDS

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

CARE

Cholesterol and Recurrent Events

CARE-HF

Cardiac Resynchronization-Heart Failure

CARP

Coronary Artery Revascularization Prophylaxis

CASH

Cardiac Arrest Study Hamburg

CAST

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

CHARISMA

Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance

CHARM

Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

CHF-STAT

Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure

CHOIR

Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal insufficiency

CIBIS

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study

CIDS

Canadian Implantable Defibrillator Study

CLOSURE

Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale

COMET

Carvedilol or Metoprolol European Trial

COMPANION

Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure

CONSENSUS

Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study

COOPERATE

Combination Treatment of Angiotensin- II Receptor Blocker and Angiotensin-converting-enzyme Inhibitor in Non-diabetic Renal Disease

COPERNICUS

Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival

CORONA

Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

COSMOS

Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects

COURAGE

Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation

CREATE

Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta

CREDO

Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

CURE

Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events

DECREASE

Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography

DEDICATION

Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction

DEFER

Deferral versus Performance of PTCA in patients without Documented Ischemia

DEFINITE

Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation

DETAIL

Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril

DIABETES

Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent

DiDi

Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy

DIG

Digitalis Investigation Group

DINAMIT

Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial

DIPOM

Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity

DIRECT

Diabetic Retinopathy Candesartan Trials

DKDRUSH- II

Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions

DREAM

Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication

DUAAL

Double-blind Atorvastatin Amlodipine

ELITE

Evaluation of Losartan in the Elderly

EMIAT

European Myocardial Infarct Amiodarone Trial

EMPHASIS-HF

Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure

EPHESUS

Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

ERACI II

Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Bypass Surgery in Patients With Multi Vessel Disease

E-SIRIUS

European-Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions

ESTABLISH

Early Statin Treatment in Patients with Acute Coronary Syndrome

EUROPA

European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery disease

FAIR-HF

Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure

FAME

Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation

FERRIC-HF

Effect of Intravenous Ferrous Sucrose on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure

FIELD

Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

FIRST

Flolan International Randomized Survival Trial

FRISC II

Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease

GAIN

German Atorvastatin Intravascular Ultrasound study investigators

GESICA

Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina

GISS-AF

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial  
Fibrillation

GISSI-HF

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart  
Failure

GISSI-Prevenzione

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto  
Miocardico-Prevenzione

HERS

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study

HOPE

Heart Outcomes Prevention Evaluation

HOPE 2

Heart Outcomes Prevention Evaluation 2

HORIZONS-AMI

Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial  
Infarction

HYVET

Hypertension in the Very Elderly Trial

## ICTUS

Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes

## IDNT

Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

## ILLUMINATE

Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events

## INSPIRE

Adenosine Sestamibi Post-Infarction Evaluation

## I-PRESERVE

Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction

## IRMA2

Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria

## ISAR-DIABETES

Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Do Diabetic Patients Derive Similar Benefit from Paclitaxel-Eluting or Sirolimus-Eluting Stents?

## ISIS-4

International Study of Infarct Survival-4

## JAPAN-ACS

Japan Assessment of Pitavastatin versus Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome

## JELIS

Japan EPA Lipid Intervention Study

## J-RHYTHM

Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation

## JUPITER

Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

## KAMIR

Korea Acute Myocardial Infarction Registry

## LIFE

Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension

## LIMIT-2

Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial-2

## LIPID

Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

## Long-DES- II

Long Drug-Eluting Stent  
MADIT  
Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial  
MADIT-CRT  
Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac  
Resynchronization Therapy  
MAGIC  
Magnesium in Coronaries  
MARVAL  
Microalbuminuria Reduction with Valsaratan  
MASS II  
Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II  
MaVS  
Metoprolol after Vascular Surgery  
MERIT-HF  
Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congesitve Heart Failure  
MDC  
Metoprolol in Dilated Cardiomyopahthy  
MIRACL  
Myocardial Ischemia Reducing with Aggressive Cholesterol Lowering  
MIRACLE  
Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation  
MIRACLE-ICD  
Multicenter Insync ICD Randomized Clinical Evaluation  
MUSTIC  
Multisite Stimulation in Cardiomyopathies  
MUSTT  
Multicenter Unsustained Tachycardia Trial  
NAVIGATOR  
Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research  
NORVIT  
Norwegian Vitamin  
OAT  
Occluded Artery Trial  
ONTARGET  
Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trail



PASSION

Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation

PATH-CHF

Pacing Therapies in Congestive Heart Failure

PCI-CLARITY

Percutaneous Coronary Intervention – Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy

PEACE

Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition

PIAF

Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation

PICO

Pimobendan in Congestive Heart Failure

POISE

Perioperative Ischemic Evaluation

PRAISE

Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation

PRECOMBAT

Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease

PREPIC

Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave

PRIME II

Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy II

PRISON II

Primary stenting of totally occluded native coronary arteries II

PROGRESS

Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study

PROMISE

Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation

PROSPER

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

PROVE IT-TIMI 22

Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22

RACE II

Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II

RADIANCE

Randomized Assessment of the effect of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme

RALES

Randomized Aldactone Evaluation Study

PAMELA

Pressioni Arteriose e Loro Associazioni

RE-LY

Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy

RENAAL

Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan

Rethin Q

Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure with Narrow QRS

REVERSAL

Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering

REVERSE

Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction

RIKS-HIA

Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions

RITA 3

Randomized Intervention Trial of Unstable Angina-3

ROADMAP

Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention

ROCKET AF

Rivarixaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

RRISC

Reduction of Restenosis in Saphenous Vein Grafts with Cypher Sirolimus-Eluting Stent

PROVED

Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin



4S

Scandinavian Simvastatin Survival Study

SAGE

Study Assessing Goals in the Elderly

SALTIRE

Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression

SAVE

Survival and Ventricular Enlargement

SCAAR

Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry

SCANDSTENT

Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease Trial

SCD-HeFT

Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

SCORPIUS

German Multicenter Randomized Single Blind Study of the CYPHER  
Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Diabetic Patients with De Novo Native  
Coronary Artery Lesions

SEARCH

Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine

SESAMI

Sirolimus-Eluting Stent versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction

SES-SMART

Sirolimus-Elutins Stent in the Prevention of Restenosis in Small Coronary Arteries

SHARP

Study of Heart and Renal Protection

SHIFT

Systolic Heart Failure Treatment with the I f Inhibitor Ivabradine Trial

SOFA

Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia

SOLVD

Studies of Left Ventricular Dysfunction

SoS

Stent or Surgery

SOS

Stenting of Saphenous Vein Grafts

SPARCL

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

STAF

Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation

STAMINA-HeFT

Study of Anemia in Heart Failure Trial

STICH

Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure

SWISS II

Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II

SWORD

Survival with Oral d-Sotalol

SYNTAX

Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery

TACTICS-TIMI18

Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or  
Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18

TIMACS

Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome

TNT

Treating to New Targets

TOSCA

Total Occlusion Study of Canada

TRACE

Trandolapril Cardiac Evaluation

TRANSCEND

Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with  
Cardiovascular Disease

TREAT

Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy

TROPHY

Trial of Preventing Hypertension

TYPHOON

Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction Treated  
with Balloon Angioplasty

UKPDS

United Kingdom Prospective Diabetes Study

VA-HIT

Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial

Val-HeFT

Valsartan Heart Failure Trial

VALIANT

Valsartan in Acute Myocardial Infarction

VALUE

Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation

VANQWISH

Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital

V-HeFT I

Vasodilator-Heart Failure Trial

WHI

Women's Health Initiative

WOSCOPS

West of Scotland Coronary Prevention Study