

2. スタチンを用いた心不全治療の臨床試験

千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学講師 高野博之
同 教授 小室一成

key words heart failure, randomized study, statin, pleiotropic effect

動 向

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は、コレステロール合成経路であるメバロン酸経路においてHMG-CoA還元酵素を阻害することにより血清コレステロール値を低下させる。大規模臨床試験の結果から、スタチンによる冠動脈疾患の一次および二次予防効果に関するエビデンスは確立している。スタチンはコレステロール低下作用だけでなく、コレステロール低下に依存しない多面的作用 pleiotropic effectにより心血管保護効果をもつことが知られている。スタチンのもつ多面的作用を考慮すると心不全に対する治療効果も期待されるが、まだ臨床試験でその効果は確立されていない。心不全に対する薬物療法は進歩しているが、現存の治療法だけで効果充分とはいえず新たな治療戦略が望まれる。スタチンが心不全に対する治療薬の一つとなりうるか、ランダム化された大規模臨床試験でスタチンの効果と安全性を検討していく必要がある。

A. スタチンの多面的作用と作用機序

スタチンは、コレステロール合成経路であるメバロン酸経路において3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)還元酵素を阻害す

ることにより血清コレステロール値を低下させることから、高脂血症治療薬として臨床の場で広く用いられている。大規模臨床試験の結果から、スタチンによる冠動脈疾患の一次および二次予防効果に関するエビデンスは確立している。メバロン酸経路の中間代謝産物として、イソペンテニルピロリン酸、ファルネシルピロリン酸、ゲラニルゲラニルピロリン酸などのイソプレノイドがあり、これらは低分子量Gタンパク質のRas, Rho, Racをプレニル化することにより活性化する(図1)¹⁾。Rasは細胞増殖や成長・肥大に、Rhoは炎症性サイトカインやケモカイン、細胞骨格に関与している。また、Racは酸化ストレスの産生に関与している。スタチンはコレステロール合成経路を阻害することにより、Ras, Rho, Racの活性を抑制し、それぞれの作用を低下させる。基礎研究により、スタチンの抗心肥大作用、抗炎症作用、抗酸化作用が報告されている。抗炎症作用をもたらす機序として他に、nuclear factor- κ B (NF- κ B)やactivator protein-1 (AP1)の抑制作用やkruppel-like factor-2 (KLF2)の増強作用も知られている²⁾。

一方、スタチンはメバロン酸経路を抑制することにより、PI3キナーゼ-Akt経路を活性化させる(図1)。その結果、スタチンはendothelial nitric

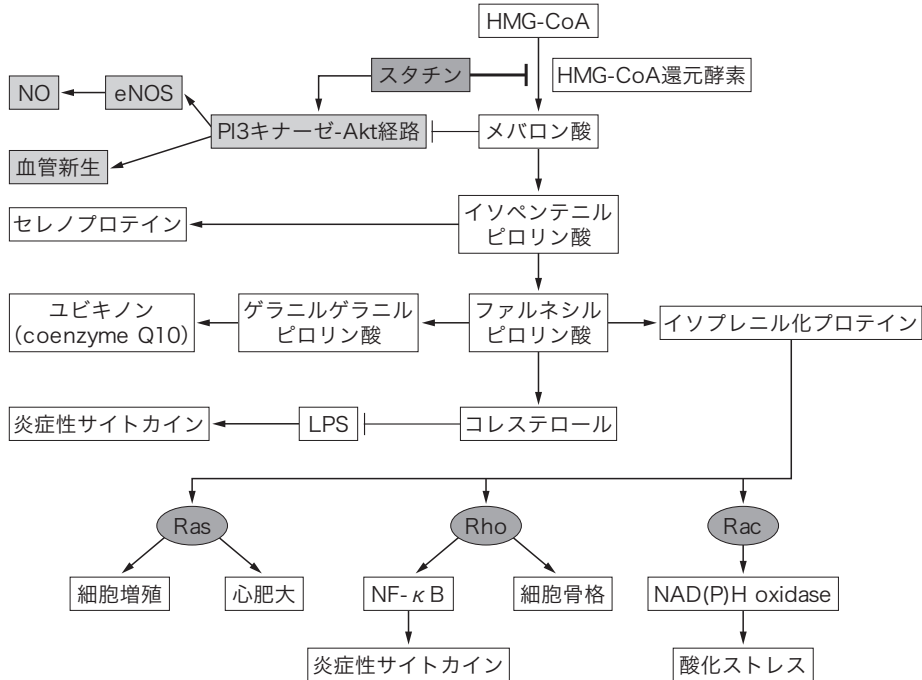


図1 コレステロール合成経路とスタチンの作用機序 (文献1より改変)

oxide synthase(eNOS)を活性化させ、nitric oxide(NO)の産生を増加させる^{3,4)}。NOの増加は血管内皮機能の改善や血管内皮前駆細胞(EPC)数の増加および分化を促進させて血管新生作用をもたらす⁵⁾。また、血栓形成性を減少させる作用もある⁶⁾。スタチンは自律神経系の調節にも関与し、ノルエピネフリン濃度の低下や圧受容体反射感受性の正常化により交感神経活性の亢進を抑制する⁷⁾。その他の作用として、スタチンはアンジオテンシンIIタイプ1受容体の発現レベルを低下させ、アンジオテンシンIIによる血管収縮を抑制し、アンジオテンシンII受容体拮抗薬による効果を増強させる^{8,9)}。また、エンドセリン受容体の発現やβ1受容体刺激によるアポトーシスを減少させる¹⁰⁾。Rac1-guanosine triphosphatase(GTPase)は心房細動の発症に関与していることから、スタチンはRac活性を抑制することにより心房細動の発症を抑制する可能性がある^{11,12)}。これらの多面的作用は心不全の病態を改善させる

作用として期待される。

一方、スタチンにより心不全の悪化が懸念される作用もある。血中のリポタンパク質はエンドトキシン lipopolysaccharide(LPS)に結合し不活性化させることにより炎症性サイトカインの放出を抑制する作用をもつ¹³⁾。スタチンによりリポタンパク質が減少する結果、エンドトキシンの活性化が増加し炎症を惹起して心不全の病態を悪化させる可能性がある。また、スタチンはメバロン酸経路を阻害することによりユビキノ(coenzyme Q10)の合成を抑制する¹⁴⁾。ユビキノンはミトコンドリアの電子伝達系の構成成分の一つである。したがって、スタチンによりミトコンドリア電子伝達系によるATP産生が障害され、心筋細胞の収縮エネルギーの供給が不足する可能性がある。また、ユビキノンの抗酸化作用が抑制されることにより酸化ストレスを受けやすくなる。セレノプロテインは骨格筋や心筋などの筋肉代謝において重要な役割を果たしている。スタチ

ンはセレノプロテインの産生を抑制することにより筋障害を引き起こす可能性がある¹⁵⁾。しかしながら、これらの作用によりスタチンが心不全患者の病態を悪化させたという報告はない。

B. 心不全に対するスタチンの効果を検討した後ろ向き（レトロスペクティブ）臨床試験

心不全患者におけるスタチンの効果に関しては、データベースを用いた後ろ向きコホート研究の解析から得られた知見が多くある。さまざまな因子で補正した際のスタチン投与群と非投与群を比較検討している。心不全患者を虚血性心不全と非虚血性心不全に分けた場合、これらの臨床試験の多くが冠動脈疾患をもつ虚血性心不全患者を対象に行われている。患者の選択基準を症候性心不全、左室機能不全、または両方、エンドポイントを死亡とした研究が多いが、スタチンにより死亡率が減少したとする結果が報告されている。虚血

性の心不全患者が多く含まれるため、冠動脈疾患に対するスタチンの効果を考えれば当然の結果ではある。心不全の既往がない冠動脈疾患患者においてスタチンが心不全の発症や心不全による入院を減少させたという結果も得られているが、狭心症や心筋梗塞の発症を抑制したことによる結果とも考えられる（表1）。以下に主な臨床試験の結果について述べる。

Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) 試験の登録患者のうち NYHA IIIb-IV度または左室駆出率 ejection fraction (EF) < 30%の心不全（虚血性と非虚血性）患者1,153名を解析した結果、スタチン投与群（12%）は非投与群に比べ、他の要因で補正しても1.3年間の追跡期間における死亡率が減少していた¹⁶⁾。

EF≤40%の心不全患者551名（45%が冠動脈疾患患者）を解析した結果、スタチン投与群（45%）は非投与群に比べ1年間における生存率が高かった¹⁷⁾。心不全と診断され入院した平均年齢76.5

表1 後ろ向き（レトロスペクティブ）臨床試験のサマリー

著者名 (発表年)	解析症例の 適応基準	症例数 (スタチン群)	追跡期間 (年)	結果
Mozaffarian, et al. (2004)	NYHA IIIb or IV EF < 30% in PRAISE	1,153 (134)	1.3	死亡 +
Horwich, et al. (2004)	EF ≤ 40%	551 (248)	1	死亡 +
Ray, et al. (2005)	心不全で入院 (新規発症)	28,828 (1,146)	1.4-2	死亡 + 心筋梗塞 = 脳卒中 = 死亡 +
Foody, et al. (2006)	退院時に心不全の 診断あり	54,960 (9,163)	3	死亡 +
Go, et al. (2006)	心不全の診断	24,598 (12,648)	2.4	死亡 +
Khush, et al. (2007)	冠動脈疾患 心不全の既往あり in TNT	781 (アトルバスタチン 80mg 377 アトルバスタチン 10mg 404)	4.9	心不全による入院 + 心不全による入院 + ^A

+ : スタチン群で有意な効果あり。 = : スタチン群と非スタチン群で有意差なし。

^A: 高用量群で有意な効果あり。

歳の高齢者28,828名を解析した結果、スタチン投与群(3.8%)は非投与群に比べ2年間の全死亡率は低かったが、心筋梗塞および脳卒中の発症率に差はなかった¹⁸⁾。退院時に心不全の診断がついていた高齢者54,960名を解析した結果、退院時にスタチンを投与された群(16.7%)は非投与群に比べ、3年間における死亡率が低かった。この効果はコレステロールレベルや冠動脈疾患の既往に関係なく認められた¹⁹⁾。心不全患者24,598名を解析した結果、コレステロールレベルや他の心血管治療薬で補正しても、スタチンを初めて投与された群(51.4%)は非投与群に比べ2.4年間における死亡率は低く、心不全による入院は少なかった²⁰⁾。冠動脈疾患患者を対象としたTreating to New Targets (TNT)試験の登録患者(NYHA IIIb-IV度またはEF<30%は除外)

のうち心不全患者781名を解析した結果、二次エンドポイントの一つである心不全による入院は、4.9年間の追跡期間でアトルバスタチン高用量群(80mg/day)が低用量群(10mg/day)に比べ有意に低かった²¹⁾。

C. 心不全に対するスタチンの効果を検討した前向き(プロスペクティブ)臨床試験

心不全患者におけるスタチンの効果を検討した前向き試験の数はまだ少なく、小規模の試験がほとんどである(表2)。

非虚血性心不全や症候性収縮不全の患者を対象とした小規模比較試験では、スタチン投与群で心不全症状の改善が認められている。スタチンの効

表2 前向き(プロスペクティブ)臨床試験のサマリー

著者名 (発表年)	登録症例の 適応基準	症例数 (スタチン群)	追跡期間 (年)	結果
Sola, et al. (2006)	非虚血性心不全 EF≤35%	89 (アトルバスタチン 20mg 46)	1	EF + LVサイズ + 炎症マーカー +
Node, et al. (2003)	非虚血性心不全 NYHA II-III EF<40%	51 (シンバスタチン 10mg 24)	0.3	NYHA + EF + 血管内皮機能 + 炎症マーカー +
Hong, et al. (2005)	虚血性心不全 PCI施行 EF<40%	202 (シンバスタチン 40mg 106)	1	死亡 + EF + 再狭窄 +
Landmesser, et al. (2005)	NYHA III EF 23%	20 (シンバスタチン 10mg 10)	0.08	血管内皮機能 + 酸化ストレス +
Krum, et al. (2007)	EF<40%	86 (ロスバスタチン 40mg 40)	0.5	EF = LVサイズ = 炎症マーカー =
Vrtovec, et al. (2008)	NYHA III EF<30%	110 (アトルバスタチン 10mg 55)	1	死亡 +
Kjekshus, et al. (2007)	虚血性心不全 NYHA II-IV EF<40% (NYHA II の場合はEF<35%)	5,011 (ロスバスタチン 10mg 2,514)	2.7 (中央値)	心血管死 = +非致死性心筋梗塞 +非致死性脳卒中心 不全悪化による入院 +

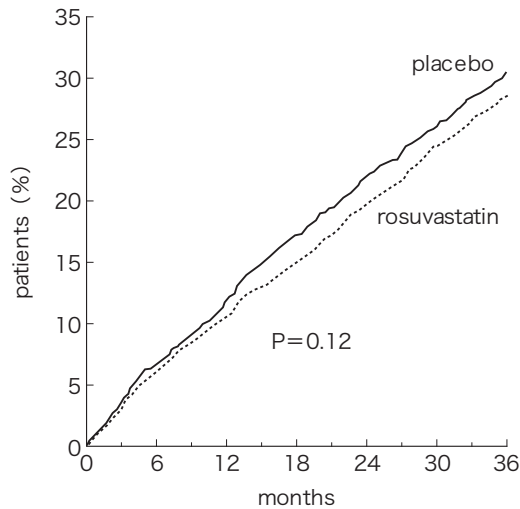
+ : スタチン群で有意な効果あり, = : スタチン群と非スタチン群で有意差なし。

果はコレステロール低下作用や虚血イベントの減少作用からでは説明できないことから、スタチンは心不全患者に対して多面的作用を及ぼしているものと考えられる。以下に主な臨床試験の結果について述べる。

EF \leq 35%の非虚血性心不全患者89名を対象とし、アトルバスタチン(20mg/day)の効果を検討したランダム化比較試験では、1年後のEF、左室(LV)サイズ、炎症マーカー(高感度CRP, interleukin-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) receptor II), 酸化ストレスマーカー superoxide dismutase(SOD)の改善が認められた²²⁾。NYHA心機能分類II-III度でEF $<$ 40%の非虚血性心不全患者51名を対象とし、シンバスタチン(10mg/day)の効果を検討したランダム化比較試験では、スタチン群で14週後のNYHA心機能分類、EF、血管内皮機能、炎症マーカー(TNF- α , interleukin-6)が改善した²³⁾。NYHA心機能分類II-III度でEF $<$ 40%の心不全患者24名を対象とし、アトルバスタチン(40mg/day)を6週間投与した際の効果を検討したランダム化比較試験では、アトルバスタチンは有意に血管内皮機能を改善した。スタチンにより血漿coenzyme Q10レベルが減少したが、血管内皮機能の改善とcoenzyme Q10の減少は相関関係を示した²⁴⁾。急性心筋梗塞後にインターベンション治療(PCI)を受けたEF $<$ 40%の虚血性心不全患者202名を対象とし、シンバスタチン(40mg/day)の効果を検討したランダム化比較試験では、スタチン群で1年後の死亡率や再狭窄率は減少し、EFは有意に改善した²⁵⁾。NYHA心機能分類III度で平均EF 23%の心不全患者20名(75%が非虚血性)を対象とし、シンバスタチン(10mg/day)またはコレステロール吸収阻害薬エゼチミブ(10mg/day)を4週間投与した際の効果を検討したランダム化比較試験では、LDLコレステロールレベルは両群で同程度に低下したが、血管内皮機能はス

タチン群でのみ有意に改善した。また、有意な抗酸化作用はスタチン群でのみ認められた²⁶⁾。EF $<$ 40%の心不全患者86名(80%が非虚血性)を対象とし、ロスバスタチン(40mg/day)の効果を検討したランダム化比較試験では、6カ月後のEF、LVサイズはスタチン群とプラセボ群の間で有意な変化は認められなかった。また、炎症性サイトカイン、神経液性因子も両群間で差はなかった²⁷⁾。NYHA III度でEF $<$ 30%の心不全患者110名(41%が非虚血性)を対象とし、アトルバスタチン(10mg/day)の効果を検討したランダム化比較試験の結果、1年間の追跡期間においてスタチン群で死亡率の有意な減少が認められた²⁸⁾。

最近では、NYHA II-IV度、EF $<$ 40%(NYHA II度の場合はEF $<$ 35%)の虚血性心不全患者5,011名を対象とし、ロスバスタチン(10mg/day)の効果を検討したControlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) Studyの結果が報告された²⁹⁾。登録症例の平均年齢は73歳、男性が76%、平均EF 31%、追跡期間(中央値)は2.7年であった。一次エンドポイントは心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中(イベント初発までの期間)であるが、ロスバスタチン群 27.5%、プラセボ群 29.3%と両群間に統計学的有意差は認められなかった(図2)。二次エンドポイントは全死亡、冠動脈疾患イベント、心血管死、入院(心血管疾患、不安定狭心症、心不全悪化による入院)であるが、ロスバスタチン群は心血管疾患による入院、心不全悪化による入院、全入院のいずれも有意に減少させた(図3)。また、ロスバスタチン群では高感度CRPの有意な減少が認められた。一次エンドポイントのサブグループ解析の結果から、BMIが26以上、収縮期血圧が122.5mmHg以上、拡張期血圧が73mmHg以上のグループでロスバスタチンが有効であった。ロスバスタチン群は心不全患者に対し忍容性は良好であり、安全



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
placebo	2,497	2,315	2,156	2,003	1,851	1,431	811
rosuvastatin	2,514	2,345	2,207	2,068	1,932	1,484	855

図2 Kaplan-Meier法による一次エンドポイント（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中）の評価（文献29より改変）

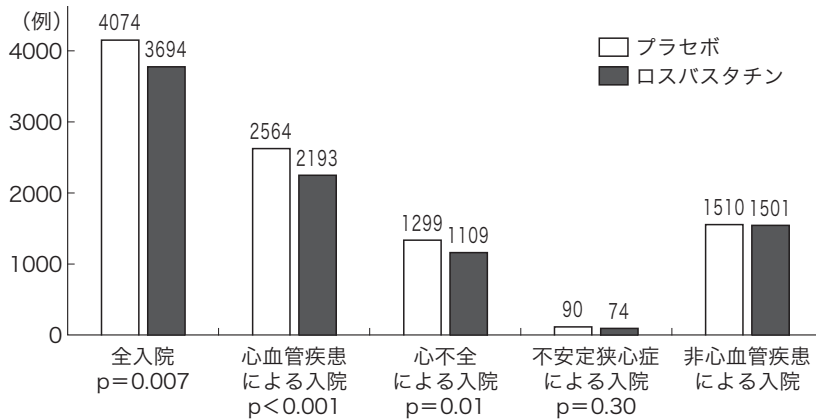


図3 二次エンドポイントである入院の評価（文献29より改変）

性に関しても問題はなかった。有害事象の発現頻度も両群間で差はみられなかった。虚血性心不全だけでなく非虚血性心不全患者も対象にロスバスタチンの効果を検討する GISSI-HF 試験が現在進行中であり、その結果が待たれる³⁰⁾。

わが国でも NYHA II-III 度で EF ≤ 45% の心不全患者を対象にピタバスタチンの効果を検討する多施設ランダム化比較試験 Pitavastatin Heart

Failure Study (PEARL Study) が進行中である (研究代表者 小室一成)。一次エンドポイントは心不全悪化による入院または心臓死、二次エンドポイントは全死亡、心臓死、心不全悪化による入院、心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、冠血行再建の施行、心不全に対する非内科的治療、およびこれらの複合エンドポイントである。観察項目には炎症・酸化ストレスマーカーなども含まれる。

2006年6月から登録を開始し2008年6月に登録は締め切られたが、登録症例数は500例を超え半数以上が非虚血性心不全患者である。本試験により、スタチンが心不全に対する新たな治療薬となりうるのか、わが国でのエビデンスが確立できるものと期待される。

むすび

わが国における慢性心不全患者数は増加傾向にある。心不全に対する治療法としてレニン-アンジオテンシン系抑制薬や β 遮断薬を積極的に用いることで生命予後の改善がみられるようになったが、既存の薬物療法だけでは十分な治療効果が得られない症例も多くある。心不全患者は入退院を繰り返すことが多いため、心不全の新規治療戦略を開発することは医療経済的にも今後の重要課題である。スタチンは、コレステロール低下作用だけでなく心血管保護的に働くような多面的作用もあわせもつ。これらの作用をもつスタチンを従来の心不全治療薬に追加した場合、さらなる改善効果をもたらされるかもしれない。心不全患者の心血管死や心不全による入院を減少させるか否か、また、どのような心不全患者に対しスタチンはより効果的に作用するのか、これらの疑問は今後発表されるランダム化比較試験の結果により解決されていくであろう。

文献

- 1) Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 415-26.
- 2) Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4: 977-87.
- 3) Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res.* 2005; 97: 1232-5.
- 4) Martínez-González J, Badimon L. Influence of statin use on endothelial function: from bench to clinics. *Curr Pharm Des.* 2007; 13: 1771-86.
- 5) Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest.* 2001; 108: 391-7.
- 6) Casani L, Sanchez-Gomez S, Vilahur G, et al. Pravastatin reduces thrombogenicity by mechanisms beyond plasma cholesterol lowering. *Thromb Haemost.* 2005; 94: 1035-41.
- 7) Pliquett RU, Cornish KG, Peuler JD, et al. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation.* 2003; 107: 2493-8.
- 8) Nickenig G, Bäumer AT, Temur Y, et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation.* 1999; 100: 2131-4.
- 9) Horiuchi M, Cui TX, Li Z, et al. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation. *Circulation.* 2003; 107: 106-12.
- 10) Ito M, Adachi T, Pimentel DR, et al. Statins inhibit beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult rat ventricular myocytes via a Rac1-dependent mechanism. *Circulation.* 2004; 110: 412-8.
- 11) Adam O, Frost G, Custodis F, et al. Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 359-67.
- 12) Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2021-8.
- 13) Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet.* 2000; 356: 930-3.
- 14) Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2231-7.
- 15) Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet.* 2004; 363: 892-4.
- 16) Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;

- 93: 1124-9.
- 17) Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 642-8.
 - 18) Ray JG, Gong Y, Sykora K, Tu JV. Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 62-7.
 - 19) Foody JM, Shah R, Galusha D, et al. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2006; 113: 1086-92.
 - 20) Go AS, Lee WY, Yang J, et al. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA.* 2006; 296: 2105-11.
 - 21) Khush KK, Waters DD, Bittner V, et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation.* 2007; 115: 576-83.
 - 22) Sola S, Mir MQ, Lerakis S, et al. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 332-7.
 - 23) Node K, Fujita M, Kitakaze M, et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2003; 108: 839-43.
 - 24) Strey CH, Young JM, Molyneux SL, et al. Endothelium-ameliorating effects of statin therapy and coenzyme Q10 reductions in chronic heart failure. *Atherosclerosis.* 2005; 179: 201-6.
 - 25) Hong YJ, Jeong MH, Hyun DW, et al. Prognostic significance of simvastatin therapy in patients with ischemic heart failure who underwent percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 619-22.
 - 26) Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation.* 2005; 111: 2356-63.
 - 27) Krum H, Ashton E, Reid C, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2007; 13: 1-7.
 - 28) Vrtovec B, Okrajsek R, Golicnik A, et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail.* 2008; 14: 140-4.
 - 29) Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2248-61.
 - 30) Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 635-41.