

経皮的冠動脈形成術に成功した急性心筋梗塞に対する早期スタチン治療導入の効果

Early Initiation of Statin Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction After Successful Percutaneous Coronary Intervention

片山 直之
中尾 浩一
堀内 賢二
小川 久雄*
本田 喬

Naoyuki KATAYAMA, MD
Koichi NAKAO, MD
Kenji HORIUCHI, MD
Hisao OGAWA, MD, FJCC*
Takashi HONDA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. To evaluate the effect of statins on the prognosis of acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods. We reviewed 280 patients with acute myocardial infarction who underwent PCI within 12 hr after the onset of symptoms. Statin therapy was initiated in 72 patients within 8.6 ± 7.6 days after the onset (statin group) but not in the remaining 208 (no statin group). The time sequential changes of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and C-reactive protein (CRP) levels, and the angiographic findings at 6 months after PCI were compared.

Results. At onset, LDL-C levels in the statin group were significantly higher than those in the no statin group (140 ± 35 vs 118 ± 28 mg/dl, $p < 0.01$). However, at restudy, the values were similar between the two groups (113 ± 19 vs 118 ± 21 mg/dl, $p = 0.19$). CRP levels at restudy tended to be lower in the statin group than in the no statin group (0.11 ± 0.12 vs 0.14 ± 0.13 mg/dl, $p = 0.07$). Although the binary restenosis rates of the culprit lesion were almost equivalent (statin group 29% vs no statin group 23%, $p = 0.30$), new lesions in the non-culprit vessels tended to be found more frequently in the no statin group than in the statin group (13% vs 4%, $p = 0.07$). CRP levels at restudy were significantly higher in the patients with new lesions ($n = 27$) than in those without ($n = 253$; 0.25 ± 0.17 vs 0.11 ± 0.19 mg/dl, $p < 0.01$), whereas LDL-C levels were similar between the two groups (117 ± 20 vs 113 ± 27 mg/dl, $p = 0.75$). LDL-C, CRP at restudy and the rates of new lesions were similar in the patients receiving water-soluble statins ($n = 42$) and liposoluble statins ($n = 30$).

Conclusions. Statin therapy initiated at the early phase of acute myocardial infarction might prevent the development of new lesions in non-culprit vessels without any influence on the restenosis rate of the culprit lesion.

J Cardiol 2004 Oct; 44(4): 131-140

Key Words

■Cholesterol-lowering drug (statin) ■Myocardial infarction, treatment
■Coronary artery disease ■Coronary intervention

済生会熊本病院 心臓血管センター: 〒861-4193 熊本県熊本市近見5-3-1; *熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学, 熊本

Cardiovascular Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto; *Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto

Address for correspondence: KATAYAMA N, MD, Cardiovascular Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, Chikami 5-3-1, Kumamoto, Kumamoto 861-4193

Manuscript received March 3, 2004; revised June 14, 2004; accepted July 23, 2004

はじめに

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタニル(hydroxymethylglutaryl: HMG)-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)投与による冠動脈疾患の二次予防に対する有効性は4S試験¹⁾, LIPID試験²⁾, CARE試験³⁾などにより明らかにされている。同様にMIRACL試験⁴⁾およびL-CAD試験⁵⁾は急性冠症候群発症早期からのスタチン投与の有効性を示したものであるが, 責任血管に対する経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)は行われておらず, また冠動脈造影による追跡もなされていないので, 心事故発生の原因については不明である。一方, LIPS試験⁶⁾はPCI成功直後からのスタチン投与の有効性を示したものであるが, 症例の約50%に安定狭心症例が含まれており, 前述の2試験と同様, 冠動脈造影による追跡はなされていない。

本研究では急性心筋梗塞例に焦点を絞り, 緊急PCIによる再灌流に成功した症例に対する発症後早期からのスタチン治療が, その冠動脈造影上の予後に及ぼす影響を検討した。

対象と方法

1. 対象

1999年1月-2001年12月の3年間に済生会熊本病院心臓血管センターに入院した急性心筋梗塞722例のうち321例が以下の条件を満たした。1) 初回発症, 2) PCI, 冠動脈バイパス術の既往なし, 3) スタチン製剤の服用歴なし, 4) 発症12時間以内に初回PCIを施行して成功。この321例のうち約6ヵ月後に再冠動脈造影を施行した280例(87%)を後ろ向きに検討した。再冠動脈造影を施行しなかった41例の内訳は, 院内死が22例, 不必要もしくは不適当との主治医判断(腎機能, 年齢, 本人の意向を勘案)が19例である。

これらを入院中にスタチン治療を導入(発症 8.6 ± 7.6 日後)したスタチン群(72例)と, 未導入のまま退院した非スタチン群(208例)とに分類して比較した。

急性心筋梗塞は, 持続する胸部症状を有し心電図上隣接する複数の誘導でST-T変化が認められ, 血液検査でクレアチンキナーゼおよびクレアチンキナーゼMB分画が正常上限の2倍以上に達したものと定義した。また, 急性心筋梗塞の発症時刻は, 病歴より入院の直接の契機になった最も強い胸部症状を自覚した時

刻と定義した。

2. 方法

入院時, 発症4-8日後(6.1 ± 1.2 日後), 再冠動脈造影時に血液検査を施行して, 低比重リポ蛋白コレステロール(low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C)値, C反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)値を測定した。LDL-C値は, 総コレステロール値(total cholesterol: TC)値, 高比重リポ蛋白コレステロール(high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C)値, 中性脂肪(triglycerides: TG)値を測定後, $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ のFriedewald換算式を用いて間接的に求めた。TC値はクイックオートネオT-CHO(シノテスト製)による酵素法で, HDL-C値はコレテストN HDL(第一化学薬品製)による直接法で, TG値はクイックオートネオTG(イノテスト製)による酵素法で測定した。CRP値はN-アッセイLA CRP-SニットーボーD-type(ニットーボーメディカル製)によるラテックス凝集比濁法で測定した。この試薬は, 高感度CRP測定法としてのアメリカ食品医薬品局の認証は受けていないが, 最低検出感度は0.02mg/dl以下と優れている。

再冠動脈造影は初回PCI後約6ヵ月後(186 ± 31 日後)に施行した。再造影時における責任病変再狭窄は, 血行再建に成功した責任病変部位に定量的冠動脈解析で50%以上の狭窄が認められた場合と定義した。また, 非責任血管新規病変は, 責任病変枝を除く2枝のいずれかで, PCI時にはAmerican Heart Associationの6段階分類(25%, 50%, 75%, 90%, 99%, 100%)による定性的評価で50%狭窄以下を呈していた部位に75%以上の狭窄が新たに出現した場合と定義した。非責任血管新規病変それぞれに対しては定量的冠動脈造影解析を施行した。

統計的解析にはStatView J-5.0を用いた。連続変数は平均 \pm 標準偏差で示し, 対応のある2群の比較にはStudentの対応のない t 検定を用いて, 対応のない2群の比較には対応のある t 検定を用いた。非連続変数の出現頻度の比較は²検定で行った。いずれの場合も $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

年齢, 性別, 冠危険因子, 腎機能, ST上昇型・非

Table 1 Patient characteristics

	Statin (n = 72)	No statin (n = 208)	p value
Age(yr)	64 ± 11	65 ± 11	0.52
Sex(male/female)	53/19	163/45	0.41
Diabetes mellitus	32(44.4)	82(39.4)	0.56
Hypertension	46(63.9)	136(65.4)	0.82
Family history of ischemic heart disease	17(23.6)	40(19.2)	0.43
Smoking	47(65.3)	126(60.6)	0.48
Serum creatinine(mg/dl)	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.45
Maximum CK(IU/l)	2,877 ± 1,828	3,127 ± 2,044	0.15
STEMI/NSTEMI	60/12	172/36	0.90
Culprit lesion			
RCA/LCx/LAD	30/10/32	76/34/98	0.72
Multivessel disease	30(41.7)	84(40.4)	0.85
Stent use	61(84.7)	172(82.7)	0.69
Stent diameter(mm)	3.2 ± 0.4	3.1 ± 0.4	0.14
Stent length(mm)	17.9 ± 5.0	17.8 ± 4.1	0.89
Angiographic restudy(days after PCI)	192 ± 26	188 ± 27	0.19
PCI to non-culprit lesion before angiographic restudy	12(16.7)	27(13.0)	0.43
Medication at discharge			
Aspirin	69(95.8)	198(95.2)	0.82
Other antiplatelets	55(76.3)	152(73.1)	0.58
Nitrates	47(65.3)	143(68.8)	0.59
ACE-I	41(56.9)	140(67.3)	0.11
Angiotensin receptor blockers	8(11.1)	20(9.6)	0.72
Beta-blockers	40(55.6)	104(50.0)	0.42
Calcium channel blockers	7(9.7)	17(8.2)	0.69

Continuous values are mean ± SD.() %.

CK = creatine kinase; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI = non ST-segment elevation myocardial infarction; RCA = right coronary artery; LCx = left circumflex artery; LAD = left anterior descending artery; PCI = percutaneous coronary intervention; ACE-I = angiotensin converting enzyme inhibitors.

ST上昇型心筋梗塞の割合，クレアチンキナーゼ最大値，責任病変部位，多枝病変頻度，ステント使用率，ステント径，ステント長，再冠動脈造影の日程，再造影前の非責任病変(初回PCI時にすでに認められたもの)に対するPCI施行率，退院時におけるスタチン以外の薬剤投与内容などは，スタチン群，非スタチン群で有意差は認められなかった(Table 1)。

スタチン群72例に導入されたスタチン製剤の種類と量は，約6割がプラバスタチン10mgであり，1/4がアトルバスタチン10mgであった(Fig. 1)。

2. LDL-C値，CRP値

LDL-C値の推移を Fig. 2 に示す。発症時においては，スタチン群で非スタチン群よりも有意な高値を示した。発症4-8日後においては，両群とも発症時に比べて有意に低値を示した。再冠動脈造影時においては，スタチン群では発症4-8日後の水準が維持されて発症時より有意に低値を示したが，非スタチン群では発症時の水準に復していた。

再造影時におけるCRP値は，統計的有意差はなかったが，スタチン群で低値を示す傾向があった(Fig. 3)。

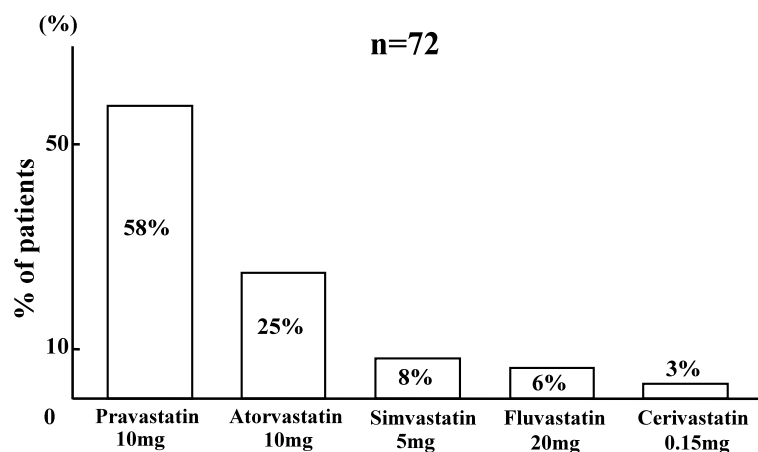


Fig. 1 Distribution of statins

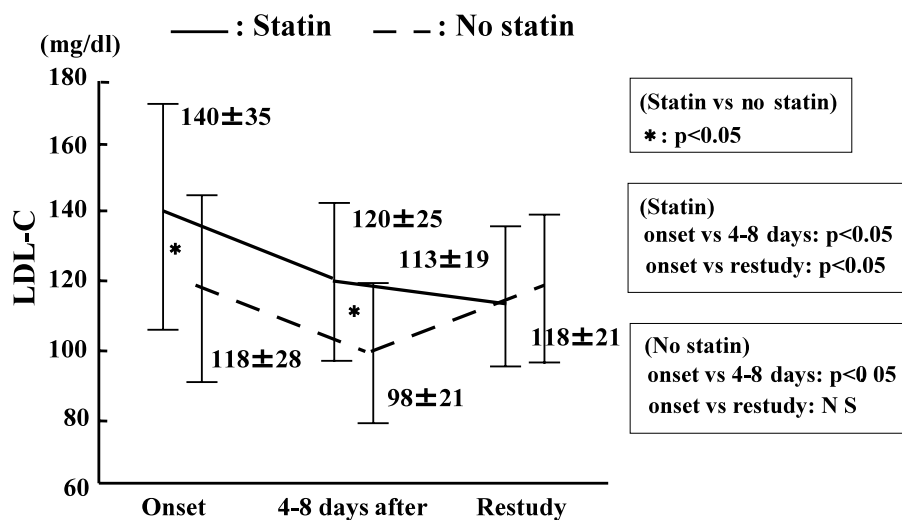


Fig. 2 Changes of low-density lipoprotein cholesterol levels

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; 4 - 8 days after = 4 - 8 days after onset; Restudy = angiographic restudy.

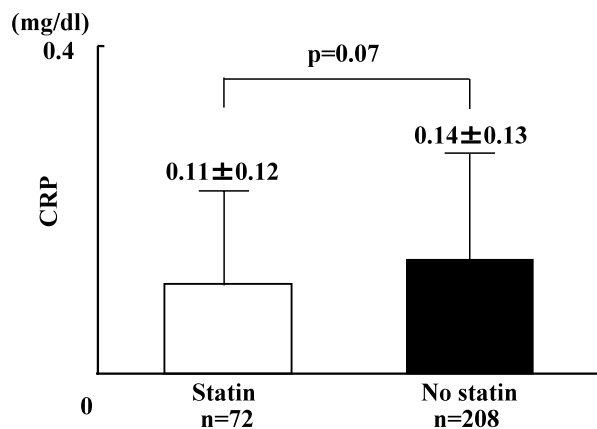


Fig. 3 C-reactive protein levels at angiographic restudy

CRP = C-reactive protein.

3. 再冠動脈造影所見

発症から再冠動脈造影施行までの約6ヵ月間に心事故(心臓死, 非致死性心筋梗塞)を発生した例は両群ともなかった。責任病変再狭窄率は, スタチン群で29%(21例), 非スタチン群で23%(50例)と有意差は認められなかった(Fig. 4)。しかしながら, 非責任血管新規病変の発生率は, スタチン群の4%(3例)に対して非スタチン群で13%(24例)であり, 非スタチン群で高率を示す傾向が認められた(Fig. 5)。新規病変27例の定量的冠動脈造影解析では, 発症時と再造影時との間で, 最小血管径と狭窄度とに有意差が認められた(Table 2)。Fig. 6に非スタチン群における新規病変発生例を示す。

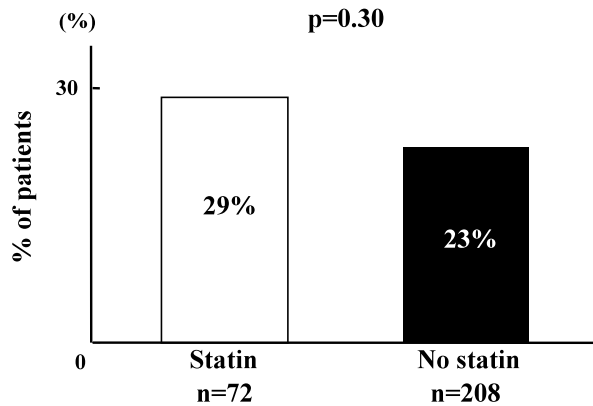


Fig. 4 Rates of culprit lesion restenosis

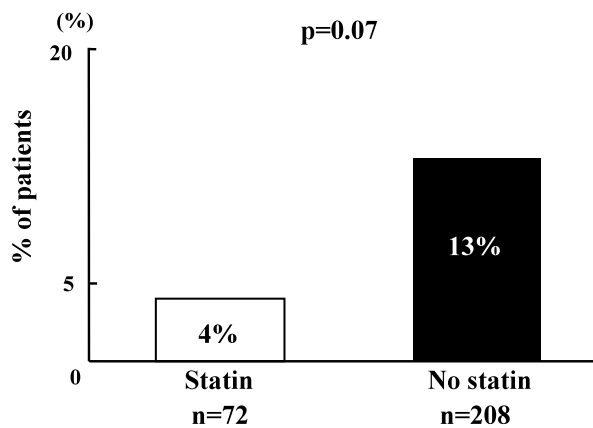


Fig. 5 Rates of new non-culprit vessel lesions

Table 2 Quantitative angiographic measurements of the locations where the new non-culprit vessel lesions developed

	At onset	At restudy	p value
Reference diameter(mm)	3.32 ± 0.38	3.35 ± 0.37	0.42
Minimal lumen diameter(mm)	2.51 ± 0.47	0.71 ± 0.25	< 0.01
Percentage stenosis(%)	24.7 ± 9.9	78.8 ± 7.1	< 0.01

4. 非責任血管新規病変の有無による比較

再冠動脈造影時に非責任血管新規病変が認められた27例と認められなかった253例とを比較すると、再造影時におけるLDL-C値は両群間に有意差は認められなかった(Fig. 7)。一方で、再造影時におけるCRP値は新規病変が認められた群で有意に高値を示した(Fig. 8)。

5. 水溶性スタチン投与群と脂溶性スタチン投与群との比較

水溶性スタチン(プラバスタチン10mg)が投与された42例と脂溶性スタチン(アトルバスタチン10mg, シンバスタチン5mg, フルバスタチン20mg, セリバスタチン0.15mg)が投与された30例を比較検討した。LDL-C値の推移(Fig. 9), 再造影時におけるCRP値(0.11 ± 0.11 vs 0.11 ± 0.13 mg/dl, $p = 0.85$), 非責任血管新規病変発生率[2%(1例) vs 7%(2例), $p = 0.37$]のいずれに関しても有意差は認められなかった。

考 察

2001年に報告されたMIRACL試験⁴⁾およびRIKS-HIA試験⁸⁾は急性冠症候群に対する早期スタチン治療の効果を期待させるものである。しかしながら、こうした試験の評価項目である死亡、非致死性心筋梗塞、蘇生を伴う心停止、症候性心筋虚血による再入院などの有害心象が、対象それぞれの冠動脈のいかなる変化によってもたらされたかは明らかにされていない。同様に、スタチン投与のPCI施行患者に対する二次予防効果を示した前向き試験であるLIPS(登録患者の約半数が不安定狭心症)においても、冠動脈の変化についての検討は十分でない。すなわち、イベント発生の要因が責任病変の再狭窄・再閉塞なのか、あるいは新規病変なのかは不明である。

本検討では再灌流療法成功後の急性心筋梗塞例に対する早期スタチン治療導入による非責任血管新規病変発生の抑止の可能性が示された。この結果は、前述の臨床試験において心事故発生の頻度に差異が生じたことの一つの要因を示唆するものである。

近年、急性冠症候群を発症させる冠動脈プラークの不安定化から破綻に至る一連の過程は、ある単一のプラークのみに起こる限局的な現象ではなくて、冠動脈床全体に存在するプラークに関与する汎発的な現象であることが冠動脈造影⁹⁾、血管内視鏡¹⁰⁾、血管内エコー法¹¹⁾を用いた検討により示唆されている。

また、急性冠症候群発症直後の短期間における非責任病変の急速な進行も報告されており、こちらも汎冠動脈的なプラーク不安定化の現れである可能性が考えられている。Guazziら¹²⁾は急性心筋梗塞発症後3-5日と1ヵ月との2回の冠動脈造影を定量的に比較して、非責任病変の38%に進行が認められたことを示した。

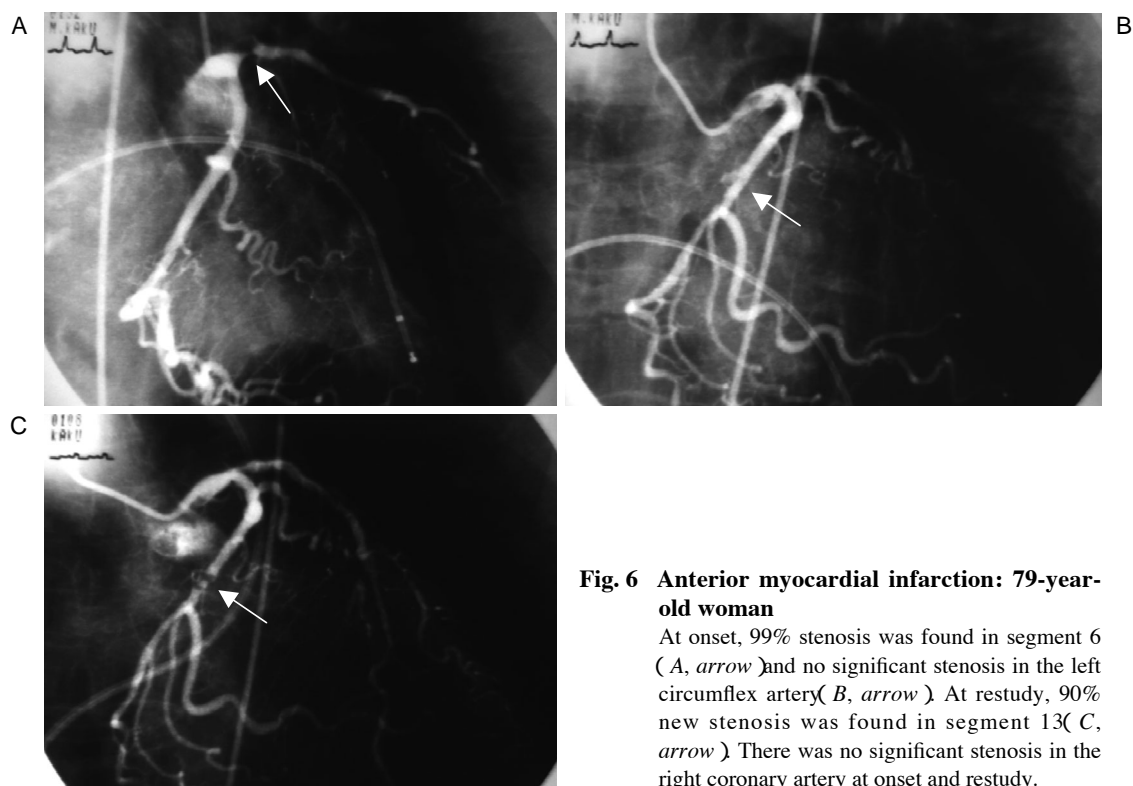


Fig. 6 Anterior myocardial infarction: 79-year-old woman

At onset, 99% stenosis was found in segment 6 (A, arrow) and no significant stenosis in the left circumflex artery (B, arrow). At restudy, 90% new stenosis was found in segment 13 (C, arrow). There was no significant stenosis in the right coronary artery at onset and restudy.

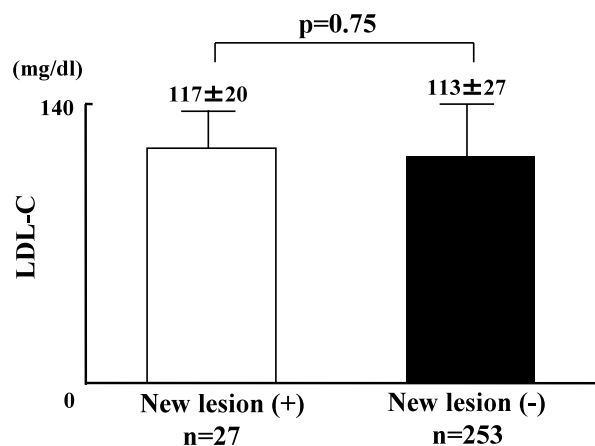


Fig. 7 Low-density lipoprotein cholesterol levels at angiographic restudy [new non-culprit lesion (+) group vs (-) group]
Abbreviation as in Fig. 2.

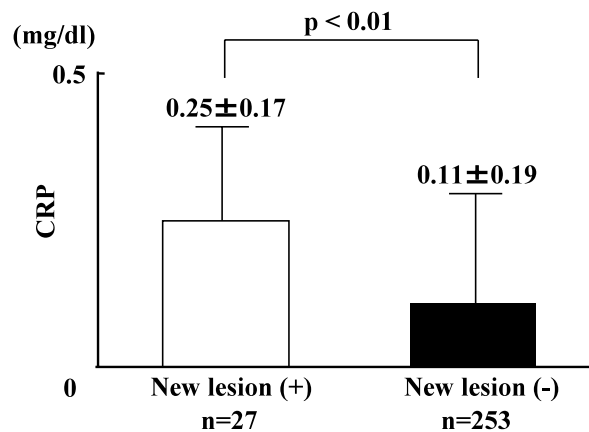


Fig. 8 C-reactive protein levels at angiographic restudy [new non-culprit lesion (+) group vs (-) group]
Abbreviation as in Fig. 3.

また、Chenら¹³⁾は不安定狭心症例に対して平均8ヵ月の間隔をおいて施行した冠動脈造影から、非責任病変の11%に進行が、対象患者の9%に新規病変が認められたことを示している。

本検討では非スタチン群の13%に新規病変が認められた。Guazziらの報告と比べて低率であるが、病変

を非責任血管に限定したことによる可能性がある。今回の検討では対象はすべて責任病変に対するPCI成功例であり、インターベンション時にワイヤー、バルーン操作などの機械的影響を受けたと考えられる責任血管における新規病変は除かれている。

病理組織学的検討により冠動脈プラークのびらんおよび破裂部位には多数の炎症細胞が発現していること

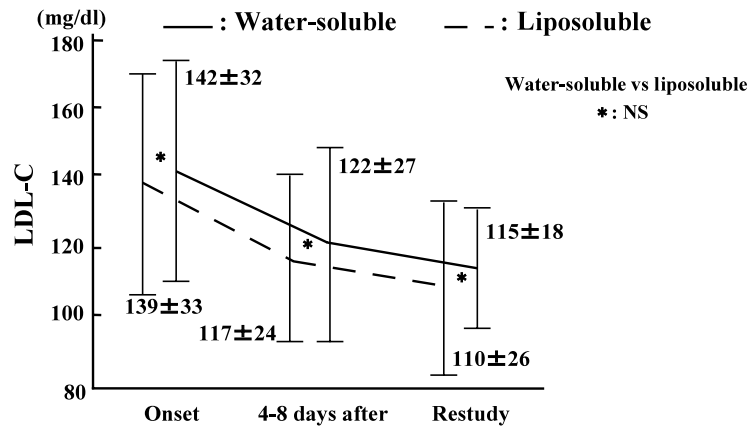


Fig. 9 Changes of low-density lipoprotein cholesterol levels (water-soluble statins vs liposoluble statins)

Water-soluble = water-soluble statins (pravastatin 10 mg); Liposoluble = liposoluble statins (atorvastatin 10 mg, simvastatin 5 mg, fluvastatin 20 mg, cerivastatin 0.15 mg). Other abbreviation as in Fig. 2.

が示されており¹⁴⁾、プラークの不安定化には炎症が重要な役割を担っていることが示唆されている¹⁵⁾。Buffonら¹⁶⁾は、好中球ミエロペルオキシダーゼの測定により不安定狭心症例においては責任病変部位にかかわらず、冠動脈全体で好中球が活性化されていることを示した。同時多発的にプラークの不安定化をもたらす素因として広汎な炎症の存在が考えられている。

一方、CRPは、局所的な炎症によって全身性に惹起されるサイトカインに活性化された肝細胞で合成される急性期蛋白の一つで、非特異的ではあるが、鋭敏な炎症の指標とされている^{17,18)}。Berkら¹⁹⁾は不安定狭心症例においては安定冠動脈疾患例や正常冠動脈例に比べてCRPが有意に高値を示すことを1990年に初めて報告した。また、Burkeら²⁰⁾は剖検例に対する病理組織的検討で、血漿中の高感度CRPが高値を示す群は低値を示す群に比べて冠動脈全体で線維性被膜の菲薄化、マクロファージの浸潤とlipid coreの壊死を伴う不安定プラークが有意に多数存在することを示した。これらはプラーク不安定化をもたらす炎症の程度を測る指標としてCRPが有用であることを示唆するものである。また、CRPは冠動脈疾患に対する一次的^{21,22)}、二次的²³⁻²⁶⁾な独立した予後規定因子であることも示されている。一方、スタチンの投与により、LDL-C値に対する効果とは独立してCRPを低下させることも報告されており²⁷⁻²⁹⁾、スタチンの抗炎症作用、プラーク安定化作用が示唆されている。

本検討では、スタチン群のほうが非スタチン群よりも再冠動脈造影時におけるCRP値が低い傾向があり($p = 0.07$)、非責任血管新規病変の発生率もスタチン群で低率である傾向があった($p = 0.07$)。急性心筋梗

塞発症直後の炎症亢進による冠動脈全汎のプラーク不安定化に対して、早期から導入されたスタチンが抗炎症作用を発揮した可能性が考えられる。ただし、急性心筋梗塞例においては心筋傷害・壊死によってもCRP値の上昇がもたらされて、クレアチンキナーゼMB分画と相関して推移し、発症極早期に高値を示した後に低下していく³⁰⁾。本検討では、発症12時間以内にPCIを施行した急性心筋梗塞例を対象としたため、入院時にすでに心筋傷害・壊死によってもたらされたと考えられるクレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼMBの高値が現れて、それに呼応したと考えられるCRP高値を示した例も含まれている。そのため入院時のCRP値は、ばらつきの大いものになり、梗塞責任病変および他の狭窄病変の炎症の程度を正確に反映したとは考えにくい。スタチン導入前後でのCRP値を比較しても、それをもとに抗炎症作用の有効性を推測するのは正確ではないと考える。

今回の検討では、スタチン投与群で再造影時においてCRP値および非責任血管新規病変発生率が低い傾向が認められたが、いずれも有意差を示すまでには至らなかった(いずれも $p = 0.07$)。その理由の一つとして、スタチンの投与量が考えられる。Ridkerら²⁷⁾はセリバスタチンのCRP値遞減作用には明らかな用量依存性が認められなかったと報告しているが、本検討でのスタチン投与量はこれまでの報告の1/3から1/8程度であり²⁷⁻²⁹⁾、このために効果が十分に発揮されなかった可能性が考えられる。ただし、こうした検討はいずれも欧米人を対象としており、日本人を対象とした本検討とは人種、体格、食習慣などの条件が異なる。

再造影時における責任病変再狭窄率にはスタチン投与の効果が認められなかったが、これまでの報告も同様である³¹⁻³⁴。

再造影時の新規病変の有無という観点からの比較では、新規病変が認められた群で有意に高いCRP値を示した。新規病変の発生に対する炎症の関与を示唆する結果である。他方、両群のLDL-C値はほぼ同等であり、一見すると新規病変発生には血清コレステロール値は無関係であるかのように思われる。また、スタチン群と非スタチン群との比較でも再造影時のLDL-C値は同程度で、新規病変発生抑止には脂質低下作用よりもむしろ抗炎症作用が関与しているように考えられる。しかし、発症時のLDL-C値は有意にスタチン群で高く、これが早期スタチン導入の動機になっている。再造影時においてスタチン群では発症時に比べて20%程度低下したが、非スタチン群では同じ水準に留まったため、結果として再造影時の両群の値はほぼ等しくなった。スタチン群では投与の前後でのLDL-C値の下がり幅が存在しており、新規病変抑止に影響した可能性も考えられる。

臨床の実践では、スタチンの要否が血液検査上のコレステロール値を基に判断されることは当然であるが、発症後4-8日後の2回目の血液検査におけるLDL-C値はスタチン群のみならず非スタチン群でも入院時と比べて有意な低値を示した³⁵。こうした変化をもたらす原因として超低比重リポ蛋白(very low-density lipoprotein: VLDL)異化の低下、コレステロールとアポ蛋白BのLDLからVLDLへの再分布、LDLのCRPへの選択的結合などが考えられている³⁶が、入院後の絶食、食事療法の影響もあろう。いずれにせよ、血清コレステロールを薬剤により管理すべきか否かの臨床判断の根拠となる数値は入院時点のもので

あって、入院経過中のものではないことが示された。

本検討はいくつかの限界を含んでいる。第1に主治医判断により再冠動脈造影が施行されなかった19例を除外したことである。こうした症例に対しても再造影が施行されていれば異なる結果が得られたかもしれない。第2にスタチン群と非スタチン群との症例数に隔たりがあることである。両群の例数を等しくするのが理想であるが、本検討は無作為化されていない連続症例に対する後ろ向き試験なので例数に差を生じざるをえなかった。第3に投与されたスタチン製剤の種類と量とがさまざまである点である。水溶性スタチンと脂溶性スタチンとが混在している。LDL-C値の推移、再造影時におけるCRP値、非責任血管新規病変発生率という検討項目の限りでは両スタチン投与群で同等の結果であったが、今回の結果をclass effectと結論するには、より多くの症例を要する。第4にLDL-C値をFriedewaldの換算式を用いて間接的に算出している点である。本式によるLDL-C値の測定はTG値が400mg/dlを超える場合では誤差を生じるとされている。しかし、当院ではホモジニアス法による直接測定が導入されておらず、間接的測定を施行せざるをえなかった。なお、TG値が400mg/dlを超えた例はなかった。

結 論

急性心筋梗塞例に対する早期スタチン療法導入は、新規冠動脈病変の発生を抑止する可能性が示唆された。このことは、急性冠症候群が責任病変のみの問題でなく、冠動脈床全体に炎症が及んで不安定な状態にあるとする、いわゆるpan-coronaritisの概念を支持するものである。

要 約

目 的: 経皮的冠動脈形成術(PCI)に成功した急性心筋梗塞例の冠動脈造影所見上の予後に早期スタチン治療導入が及ぼす効果を検討する。

方 法: 発症12時間以内にPCIを行った急性心筋梗塞連続280例について、入院中にスタチンを導入した72例(発症8.6±7.6日後;スタチン群)と、未導入のまま退院した208例(非スタチン群)とに分類して、後ろ向きに比較検討した。経過中に血液検査を3回(発症時、発症4-8日後、再冠動脈造影時)行い、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)、C反応性蛋白(CRP)値を測定した。再冠動脈造影はPCI後6ヵ月に行った。

結果: 発症時のLDL-C値はスタチン群が非スタチン群より高値を示した(140 ± 35 vs 118 ± 28 mg/dl, $p < 0.01$)が, 再造影時にはこの有意差は消失した(113 ± 19 vs 118 ± 21 mg/dl, $p = 0.19$). 再造影時のCRP値はスタチン群で低値を示す傾向があった(0.11 ± 0.12 vs 0.14 ± 0.13 mg/dl, $p = 0.07$). 責任病変再狭窄率は両群とも同等だった(29% vs 23%, $p = 0.30$)が, 非責任血管新規病変の発生率は非スタチン群で高率を示す傾向があった(4% vs 13%, $p = 0.07$). 再造影時のCRP値は非責任血管新規病変発生群(27例)で非発生群(253例)に比べて有意に高値を示した(0.25 ± 0.17 vs 0.11 ± 0.19 mg/dl, $p < 0.01$)が, LDL-C値は同等だった(117 ± 20 vs 113 ± 27 mg/dl, $p = 0.75$). 水溶性スタチン投与群(42例)と脂溶性スタチン投与群(30例)とではLDL-C値の推移, 再造影時のCRP値, 非責任血管新規病変発生率のいずれについても同等だった.

結論: 急性心筋梗塞に対する発症早期からのスタチン治療は, PCI施行責任病変の再狭窄率には影響しないものの, 新規病変発生の抑止に寄与した可能性が示された.

J Cardiol 2004 Oct; 44(4): 131 - 140

文献

- 1) The 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 - 1389
- 2) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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 - 1357
- 3) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for 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 - 1009
- 4) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering(MIRACL) Study: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: A randomized controlled trial. JAMA 2001; **285**: 1711 - 1718
- 5) Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, Schultheiss HP: Beneficial effects of pravastatin(± colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event(The randomized Lipid-Coronary Artery Disease(L-CAD) Study). Am J Cardiol 2000; **86**: 1293 - 1298
- 6) Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B, Lescol Intervention Prevention Study(LIPS) Investigators: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. JAMA 2002; **287**: 3215 - 3222
- 7) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation 1975; **51**(4 Suppl): 5 - 40
- 8) Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW: Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2000; **343**: 915 - 922
- 9) Stenestrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive Care(RIKS-HIA): Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA 2001; **285**: 430 - 436
- 10) Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, Kodama K: Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angiographic study. J Am Coll Cardiol 2001; **37**: 1284 - 1288
- 11) Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A: Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: A three-vessel intravascular ultrasound study. Circulation 2002; **106**: 804 - 808
- 12) Guazzi MD, Bussotti M, Grancini L, De Cesare N, Guazzi M, Pera IL, Loaldi A: Evidence of multifocal activity of coronary disease in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1997; **96**: 1145 - 1151
- 13) Chen L, Chester MR, Crook R, Kaski JC: Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1996; **28**: 597 - 603
- 14) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994; **89**: 36 - 44
- 15) Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; **340**: 115 - 126
- 16) Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A: Widespread coronary inflammation in unstable angina. N Engl J Med 2002; **347**: 5 - 12
- 17) Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; **340**: 448 - 454

- 18) Caligiuri G, Liuzzo G, Biasucci LM, Maseri A: Immune system activation follows inflammation in unstable angina: Pathogenetic implications. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 1295 - 1304
- 19) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in " active " coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 168 - 172
- 20) Burke AP, Tracy RP, Kolodgie FK, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, Pestaner J, Smialek J, Virmani R: Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: Association with different pathologies. *Circulation* 2002; **105**: 2019 - 2023
- 21) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; **336**: 973 - 979
- 22) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1959 - 1965
- 23) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; **331**: 417 - 424
- 24) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; **98**: 839 - 844
- 25) Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A: Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; **99**: 855 - 860
- 26) Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, Wojta J, Huber K: High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; **144**: 449 - 455
- 27) Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP: Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; **103**: 1191 - 1193
- 28) Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; **286**: 64 - 70
- 29) Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, Eckel RH: Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; **106**: 1447 - 1452
- 30) de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB: Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982; **47**: 239 - 243
- 31) Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, Van Belle E, Commeau P, Grollier G, Bassand JP, Machecourt J, Cassagnes J, Mossard JM, Vacheron A, Castaigne A, Danchin N, Lablanche JM, for the PREDICT Trial Investigators: Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty: Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 863 - 869
- 32) Onaka H, Hirota Y, Kita Y, Tsuji R, Ishii K, Ishimura T, Kawamura K: The effect of pravastatin on prevention of restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Circ J* 1994; **58**: 100 - 106
- 33) Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB, Ivanhoe R, Cedarholm JC, Stillabower ME, Talley JD, DeMaio SJ, for the Lovastatin Restenosis Trial Study Group: Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1331 - 1337
- 34) O Keefe JH Jr, Stone GW, McCallister BD Jr, Maddex C, Ligon R, Kacich RL, Kahn J, Cavero PG, Hartzler GO, McCallister BD: Lovastatin plus probucol for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; **77**: 649 - 652
- 35) Newby LK, Kristinsson A, Bhapker MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, McGuire DK, Moliterno DJ, Verheugt FWA, Weaver WD, Califf RM, SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators: Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes: Sibrafiban vs Aspirin to Yield Maximum Protection From Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2002; **287**: 3087 - 3095
- 36) Rosenson RS: Myocardial injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 933 - 940