

## 論文の内容の要旨

論文題名 心血管疾患予防における HMG-CoA 還元酵素阻害剤の効率的使用方法に関する検討: システマティック・レビュー

指導教員 大橋靖雄 教授  
東京大学大学院医学系研究科  
平成 17 年 4 月入学  
博士課程  
健康科学・看護学専攻  
氏名 八重ゆかり

### 背景

心血管疾患（冠動脈疾患、脳卒中）の予防を目的とし、現在、種々のコレステロール低下剤が使用されているが、その中心をなしているのが HMG-CoA 還元酵素阻害剤のスタチン剤である。スタチン剤の冠動脈疾患予防効果については、大規模臨床試験やメタアナリシスにより一次、二次予防効果のエビデンスがほぼ確立されてきている。一方、脳卒中予防効果についてはまだ *controversial* な段階にある。また、冠動脈疾患、脳卒中ともに、治療必要数（Number Needed to Treat: NNT）には数十から百数十という幅が存在し、集団としての効果をみた場合には効率的な使用とは言い難い現状がある。またスタチン剤は、稀ではあるが重篤な有害反応が報告されている薬剤でもある。生活習慣病予防薬として長期投与される薬剤であることも考慮すれば、より確実かつ効率的に効果が得られる対象において適切に使用することが求められる薬剤である。

### 目的

ランダム化試験（Randomized Controlled Trial: RCT）のメタ解析により、冠動脈疾患と脳卒中予防におけるスタチン剤の効果に影響する要因を探索し、集団としてより効率的な効果が得られる投与対象条件（リスク因子）を明らかにする。

## 方法

レビュー対象論文は、MEDLINE (PubMed, 1966-2007 年 6 月 27 日)と Cochrane Library 2007 issue 2 の 2 つのデータベース検索で抽出されたものの中から、スタチン剤の心血管疾患予防効果を検証した RCT であり、かつ予め定めた基準に合致するものを選択した。レビュー全体における効果の主要評価項目は「致死性心臓疾患または非致死性心筋梗塞 (CHD と略)」と「致死性または非致死性脳卒中 (stroke と略)」とし、副次評価項目に脳出血イベントを設定した。得られた RCT 論文のデータを基に、グラフによる視覚的評価、メタアナリシス、および重回帰分析を行った。重回帰分析では log NNT を反応変数とし、説明変数候補には、対照群での CHD または stroke 発症率、年齢、女性割合、LDL-C 値、HDL-C 値、収縮期血圧、拡張期血圧、BMI、糖尿病者割合、現在喫煙者割合の 10 種類のベースライン・データを用いた。変数選択は総あたり法により、モデルの当てはまりのよさは Mallows の  $C(p)$  統計量を基準に判断した。

## 結果

基準に合致するものとして 36 RCT 論文が採択された。最初に、試験期間中に達成した LDL-C 値と CHD・stroke 発症率との関連について、グラフでの視覚的評価を行った。CHD については LDL-C 値低下とともに発症率も低下するという明らかな傾向が認められたが、stroke では同様の傾向は明らかには認められなかった。

つぎに、NNT と試験対象集団のベースライン発症率 (対照群の疾患発症率) との関連を検討した。対照群の疾患発症率と log NNT の間の相関係数は、CHD では  $r = -0.60$  ( $P = 0.0003$ )、stroke では  $r = -0.38$  ( $P = 0.072$ )であり、対照群の疾患発症率と log NNT の間の関連は、CHD でより強い傾向が認められ、かつ CHD では有意の相関が認められたが、stroke では認められなかった。CHD においてはベースライン発症率がスタチン剤の効果の大きさに影響し、ベースライン発症率の高い集団ほどスタチン剤による予防効果が大きいことが期待されるが、stroke では、ベースライン発症率はスタチン剤の効果に影響していない可能性が示唆された。

スタチン剤の効果に影響するベースライン因子についてさらに検討するため、試験対象者のベースライン因子で分類したサブグループでのメタアナリシスを実施し、それぞれのサブグループにおける効果の推定を行うことにより、ベースライン因子の違いによる効果の有無や大きさの違いを確認した。CHD 予防効果における各サブグループでの相対リス

ク (Relative Risk: RR) とその 95%信頼区間 (95% Confidence Interval: 95%CI) は、CHD 既往あり 0.70(95%CI 0.64, 0.77)、CHD 既往なし 0.65(0.58, 0.73)、喫煙者または喫煙歴のある人 0.74(0.66, 0.84)、日本人 0.52(0.32, 0.85)、男性 0.71(0.67, 0.75)、女性 0.81(0.71, 0.92)、65 歳以上 0.76(0.69, 0.83)、糖尿病患者 0.78(0.68, 0.88)であり、いずれの場合も CHD を有意に低下させるという結果であった。男女の効果を比較すると、男性よりも女性のほうが RR 値は大きく、効果が劣るという結果であった。

Stroke 予防効果における各サブグループでの RR はつぎのとおりであった。CHD 既往あり 0.80(0.73, 0.89)、CHD 既往なし 0.83(0.76, 0.90)、男性 0.76(0.69, 0.84)、喫煙歴のない人 0.73(0.60, 0.91)、65 歳未満 0.82(0.69, 0.96)、糖尿病患者 0.66(0.51, 0.85)であり、スタチン剤介入により stroke 発症を有意に低下させるという結果が得られた。一方、日本人 0.84(95%CI 0.60, 1.18)、女性 0.89(95%CI 0.68, 1.17)、現在喫煙者 0.83(95%CI 0.64, 1.06)、65 歳以上 0.82(0.66, 1.01)では、発症率の低下傾向は認められるものの、統計学的に有意な効果としては確認されなかった。

脳出血イベントについては、抗血小板剤併用者割合が特定できた 6 試験の統合値を求めたところ、RR 1.30(0.94, 1.79)であった。80%以上の対象者で抗血小板剤を併用していた 2 試験に限ると、1.74(1.19, 2.53)となり有意な増加が認められた。

最後に、重回帰分析を用いてスタチン剤の効果に影響しているベースライン・リスク因子の探索を行った。CHD 予防効果には「対照群の CHD 発症率」および「LDL-C 値」が影響し、それぞれが高い場合に低い場合よりも、より大きい予防効果が得られるが、一方「女性割合」が高い場合には予防効果が小さくなる傾向が認められた。この傾向は、メタアナリシスでの、女性のほうが男性よりも RR が大きく効果が劣るという結果と一致していた。

Stroke については、「対照群の stroke 発症率」が高い集団では低い集団よりも、より大きい予防効果が得られるが、「喫煙者割合」の高い集団では予防効果が逆に小さくなる傾向が認められた。この喫煙の影響に関する点は、メタアナリシスでの、喫煙歴なしの集団では有意な低下効果が確認されるが、喫煙者では有意な低下効果が確認されないという結果と整合性のある結果であった。また stroke では LDL-C 値が効果に影響する要因として認められなかった点も注目された。

## 考察

重回帰分析でのモデル検討過程において CHD では変数選択パターンの一貫性が認められたが、stroke ではそれが認められない等の問題点が明らかとなり、stroke の重回帰分析結果の妥当性には疑問が残ると考えられた。理由としては、stroke データについては線形性の仮定そのものに問題がある可能性、また、今回選択した 10 変数が候補変数として必要かつ十分でなかった可能性の 2 点が考えられた。また、レビュー対象とした RCT 論文から得られる stroke に関するデータについては、診断の正確性の問題、また脳出血と脳梗塞を区別していないなど病態を特定した詳細なアウトカム・データの不足等の問題点が認められた。

## 結論

CHD 予防では、スタチン剤の効果と LDL-C 値との間に明瞭な関連が認められ、またベースライン発症率の高い集団ほどより大きい効果が得られるが、女性割合が高い場合には効果は小さくなることが示された。CHD 予防においては、スタチン剤の投与対象を、LDL-C 値が低い人よりも高い人、ベースライン発症率が高い人（たとえば CHD 既往歴のある患者、糖尿病患者等）、男性、といった条件で投与対象を絞ることにより、より効率のよい予防効果が得られることが明らかとなった。Stroke 予防については、ベースライン発症率の高い集団ほどより大きい効果が期待される可能性が示されたが、CHD ほどの明瞭な関連ではなかった。またスタチン剤の stroke 予防効果には喫煙が影響している可能性も示唆された。Stroke 予防においては、ベースライン発症率が高い（たとえば stroke 既往歴のある患者）、非喫煙者という条件で投与対象を絞ることで、より効率のよい予防効果が期待される可能性が示唆された。しかし、CHD と同様の検討方法では、予防効果に影響する明瞭な関連要因は見出されず、そこからは、新たな要因が影響している可能性も示唆された。本研究の知見は、臨床の場においてスタチン剤が効率的に使用されるための、適切な投与対象選択の参考情報となることが期待され、また、今後のスタチン剤臨床試験やメタアナリシスを実施する上での事前参考情報となることも期待される。