

Ezetimibe in Combination With Statins
Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary
Arteries After Stenting The CuVIC Trial (Effect
of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on
Target Vessel Dysfunction After Coronary
Stenting), a Multicenter Randomized Controlled
Trial

高瀬, 進

<https://hdl.handle.net/2324/1806854>

出版情報 : 九州大学, 2016, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (3)



氏名：高瀬 進

**論文名 : Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting
The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial**

(エゼチミブのスタチンとの併用はステント留置冠動脈の内皮機能異常を改善する)

CuVIC 試験 (コレステロール吸収阻害薬のステント留置冠動脈の内皮機能異常に対する効果) 多施設無作為化試験

区分：甲

論文内容の要旨

冠動脈疾患二次予防には LDL コレステロール (LDL-C) 低下を指標としてスタチンが標準的に投与されるが、依然として残余リスクがある。コレステロール吸収阻害「エゼチミブ」が登場したが、その冠動脈疾患二次予防における位置づけは明らかにされていなかった。また、アセチルコリン負荷試験に対する冠動脈収縮反応で観察される冠動脈内皮機能異常は、将来の冠動脈イベントの予測因子であることが報告されている。そこで、我々は、冠動脈ステント留置を受けた患者において同等の LDL-C を目標に治療する場合に、スタチン単独療法と比較してエゼチミブとスタチン併用療法が、ステント留置冠動脈の内皮機能異常を改善するかを検証することを目的として多施設無作為化臨床試験を行った。

本試験は、11 施設における無作為化試験であり、2011 年から 2013 年で 260 例の冠動脈ステント留置術後の患者を対象とし、スタチン単独 (S) 群とエゼチミブ (10 mg/day) 、スタチン併用 (E+S) 群とにコンピューターを用いて無作為化割り付けし、LDL-C 100 以下を目標にスタチン用量を調整し 6-8 ヶ月間の試験治療を行い、PROBE (Prospective, Randomized, Open-label, Blinded Endpoint) 法で評価を行った。一次評価項目として、ステント留置血管に関連する死亡、心筋梗塞、再血行再建術 (Target Vessel Failure; TVF) に、TVF を認めなかった場合に施行するアセチルコリン負荷試験の結果から定義される冠動脈内皮機能異常 (Coronary Endothelial Dysfunction; CED) を合わせた複合評価項目として、標的血管機能不全 (Target Vessel Dysfunction; TVD) を定義し、この頻度に差があるかを検証した。また、副次項目と

して、酸化コレステロールを含む脂質プロファイル、リポタンパク、炎症マーカー、コレステロール吸収、合成マーカーなどを測定した。

結果、無作為割り付けにより両群の患者背景には有意な違いは認めなかった。治療に用いられたスタチンは S 群でより高用量であった。治療介入により LDL-C 値は [S 群 83±23 mg/dL vs. E+S 群 67±23 mg/dL (P<0.0001)] と E+S 群でより低下しており、酸化 LDL (MDA-LDL) 値は [S 群 73±30 U/L vs. E+S 群 64±25 mg/dL (P=0.016)]、総酸化コレステロール値は [S 群 1782±1271 ng/mL vs. E+S 群 1558±1049 ng/mL (P<0.0001)] であり、いずれも E+S 群でより低下していた。主評価項目は、CED が [S 群 46/89 (52%) vs. E+S 群 34/96 (35%), (P=0.0256)] と E+S 群で改善し、TVD も [S 群 69/112 (62%) vs. E+S 群 47/109 (43%), (P=0.0059)] と E+S 群で有意な改善を認めた。

さらに、LDL-C 低下とその他の因子による CED の改善効果を分離して評価するため、両群の症例を greedy nearest available matching method を用いて治療後 LDL-C 値同等となるサブグループ (両群 62 例) を作成した。結果、CED が [S 群 48% vs. E+S 群 28%, (P=0.033)] と改善し、TVD も [S 群 58% vs. E+S 群 37%, (P=0.019)] と E+S 群で有意な改善を認めた。LDL-C 値は 74±3 mg/dL で同等であり、その他 Total-C, TG, HDL-C, 酸化 LDL, Apolipoprotein-A, Apolipoprotein-B, hs CRP, PAI-I も同等であったが、総酸化コレステロールについては S 群では 1772±1125 ng/mL から 1626±114 ng/mL (-8%, P=0.90, paired t-test) と低下を認めなかったのに対して、E+S 群では 1854±1359 ng/mL から 1453±114 ng/mL (P=0.019, paired t-test; P=0.0108, ANCOVA) と、E+S 群でのみ- 22% の有意な低下が認められた。また、全症例を LDL-C 値でカテゴリー(>100; 71-10; ≤70) に分け、酸化コレステロールの 3 分位で 9 つのサブグループに分けて CED 発生率の傾向を解析したところ、それぞれ酸化コレステロール値が高いグループほど CED 発生が多く (P=0.23, by Cochran-Armitage test)、LDL-C が高いカテゴリーほど CED 発生が多い傾向 (P=0.30) が低検出力でありながら認められた。

本試験では、(1) エゼチミブをスタチンと併用することによりスタチン単独療法よりも LDL-C 値が低下し、(2) 冠動脈内皮機能障害を主とした TVD 発生を低下させた。(3) また、LDL-C だけでなく、酸化 LDL 値、酸化コレステロール値も低下させた。冠動脈内皮機能改善を介した予後の改善効果は、2015 年にエゼチミブの心血管イベント抑制効果を報告した IMPROVE-IT 試験と軌を一にするものであった。さらに探索的解析により、スタチンには認められなかった酸化コレステロールを低下させるというエゼチミブ特有の作用により、LDL-C 低下作用以上の内皮機能改善効果がある可能性が示唆されたことも、本試験において重要である。

本試験の結論として、エゼチミブは、コレステロール吸収を阻害するという特有の作用により、スタチンでは低下させられなかった酸化コレステロールを含む酸化脂質を低下させ、冠動脈ステント留置血管における冠動脈内皮機能を改善させることが明らかとなった。