

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)

(別紙様式2)

| | | | | |
|--------|--|------|----|-------|
| 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 | | | |
| 論文調査委員 | 主査 | 九州大学 | 教授 | 鴨打 正浩 |
| | 副査 | 九州大学 | 教授 | 二宮 利治 |
| | 副査 | 九州大学 | 教授 | 塩瀬 明 |

論文審査の結果の要旨

コレステロール吸収阻害というスタチンとは異なる機序の脂質低下薬「エゼチミブ」は、基礎研究から食事での酸化コレステロールの吸収阻害による抗動脈硬化作用が示唆されているが、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、本研究は、冠動脈ステント留置を受けた患者において同等のLDLコレステロール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。

多施設前向き無作為化オープンラベルエンドポイント盲検試験を11の施設で行った。2011年から2013年で、260例のステント留置術を受けた冠動脈疾患患者を2群[スタチン単独療法(S)群とエゼチミブ(10 mg/日)、スタチン併用療法(E+S)群]に無作為割り付けした。試験治療期間中及び6から8ヶ月後に施行されるフォローアップ冠動脈造影検査において確認される標的血管不全(TVF)と、フォローアップ検査の際に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において確認される冠動脈内皮機能異常(CED)を合わせたものを標的血管機能不全(TVD)と定義した。エゼチミブをスタチンと併用することでLDLコレステロール値をより低下させ[S群 83 ± 23 mg/dL vs. E+S群 67 ± 23 mg/dL, (P < 0.0001)]、酸化LDL値や酸化コレステロール値も有意に低下させた。TVF非発症例において、CEDは[S群46/89(52%) vs. E+S群34/96(35%), (P=0.0256)]であり、TVDはE+S群で有意に低下[S群69/112(62%) vs. E+S群47/109(43%), (P=0.0059)]していた。事後解析として治療後LDLコレステロール値で両群をマッチングさせ比較した結果、酸化コレステロール値の有意な低下とTVDとCEDの改善が認められた。

CuVIC試験により、エゼチミブをスタチンと併用することで、スタチン単独療法と比べて、ステント留置冠動脈の内皮機能異常を改善し機能予後が改善することが初めて示された。また、その改善は酸化コレステロール低下との関連が考えられた。

以上の結果は、この方面に新たな知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、研究結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容およびこれに関連した事項について種々の質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格とした。