〔抄録〕第28回 日本臨床薬理学会年会 2007年11月28日～12月1日 宇都宮
シンポジウム5：我が国で実施された循環器用薬による大規模臨床試験成績の意義について

5. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Pravastatin in Japan (MEGA Study)

水 野 杏 一*¹ 中 村 治 雄*²

日本は、欧米と比べ冠動脈疾患の発生率は約3分の1と低く、脳卒中の発生率は約2倍高い。また生活習慣も異なる。いくつかの大規模な一次予防、二次予防において脂質低下療法が冠動脈の発生率と再発生率を約30～40%低下させることが報告されている。しかし、欧米で実施された臨床試験の結果をそのまま日本の高脂血症患者に適用するかどうかについて議論の余地がある。本無作為比較試験は、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）による冠動脈疾患の一次予防効果を、日本の日常臨床において検討するためデザインされた。

1. 方 法

1) 対 象

総コレステロール値220～270 mg/dLの高脂血症患者で、年齢40～70歳、体重40 kg以上の男性および閉経後女性を対象とした。本試験はPROBE（prospective randomized open-labeled blinded-endpoint）法に基づいた。

2) 方 法

コンピュータを用いた置換ブロック法により、適格患者を食事療法単独群、または食事療法+pravastatin併用群に無作為に割り付けた。両群とも米国NCEP step I dietに基づく食事療法が実施された。

一次評価項目は、致死性/非致死性心筋梗塞、狭心症、心臓死/突然死および冠動脈血行再建術の施行のいずれかである冠動脈の発症とした。二次評価項目は、脳卒中、冠動脈疾患+脳梗塞、すべての心血管の発症、および総死亡とした。

3) 統計解析

解析は、intention-to-treatに従った。一次および二次評価の累積イベント曲線はKaplan-Meier法により推定した。両群のイベント発生率はLog-rank検定を用いて比較した。ハザード比と信頼区間は、Cox比例ハザードモデルによって推定した。

4) 結 果

7,730例に対し、5年またはそれ以上の期間で消息確認を完了した。7,730例のうち女性は5,356例であり、女性

Table 1 一次評価項目¹⁾

	食事療法単独群 (N=3,966)	食事療法 +メバロチン投与群 (N=3,866)	ハザード比 (95%CI)	p値
件数 (/1,000人・年)				
冠動脈疾患	101 (5.0)	66 (3.3)	0.67 (0.49-0.91)	p=0.01
心筋梗塞	33 (1.6)	17 (0.9)	0.52 (0.29-0.94)	p=0.03
致死性	3	2	-	-
非致死性	30	16	-	-
心臓死/突然死	10 (0.5)	5 (0.3)	0.51 (0.18-1.59)	p=0.21
狭心症	57 (2.8)	46 (2.3)	0.83 (0.56-1.23)	p=0.35
CABG/PTCA	66 (3.2)	39 (2.0)	0.60 (0.41-0.89)	p=0.01

のサブ解析を行った。

2. 結 果

冠動脈の発生率は食事療法単独に比べて食事療法+pravastatin併用群で有意に低下した。1回の冠動脈疾患の発症イベントを予防するのに必要な治療症例数（NNT：number needed to treat）は、119であった。心筋梗塞の発症率も食事療法単独群に比べ食事療法+pravastatin併用群に有意に低下した（Table 1）。

虚血性心疾患および脳血管疾患に対するpravastatinの総合的な治療効果を検討するため冠動脈疾患+脳梗塞の発症率を評価した。冠動脈疾患+脳梗塞の発症率は、食事療法単独群に比べ食事療法+pravastatin併用群で有意に低下した。また、すべての心血管系疾患も同様な結果であった。総死亡は食事療法単独群に比べpravastatinによる治療で低下したが有意でなかった。

食事療法+pravastatinにより、5年目ではLDLコレステロールが18%、総コレステロールが11%低下、HDLコレステロールは5%増加、中性脂肪は7%低下した。

両群における癌の発生率に両群間に有意な差はみられなかった。100 IU/Lを超える異常のGOT、GPT、500 IUを超えるCPKの上昇は両群間で差がなく、重篤な有害事象についても差がなかった。横紋筋融解症は両群とも発症しなかった。

女性の冠動脈疾患、冠動脈疾患+脳梗塞等の発生は、男性の約3分の1ないし2分の1であった。女性のそれらの発症は年齢とともに増加した。

*¹ 日本医科大学内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）
〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5

*² 財団法人三越厚生事業団
〒160-0023 東京都新宿区西新宿1-24-1

Fig. 1 女性における主要エンドポイントと加齢およびメバロチンの効果との関連性 (1)²⁾ Fig. 2 女性における主要エンドポイントと加齢およびメバロチンの効果との関連性 (2)²⁾

女性において年齢で区切った場合のハザード比を検討すると、加齢に伴い、冠動脈疾患、冠動脈疾患+脳梗塞、脳卒中により大きなリスク低下が認められた (Fig. 1)。総死亡はどの年齢層でも有意なリスク低下が認められた (Fig. 2)。

3. 考 察

本試験により、日本における承認用量 pravastatin (平均用量 8.3 mg/日) は、高脂血症患者の冠動脈疾患リスクを低下しうることが示された。しかも、その効果は総コレステロールおよび LDL コレステロール値の軽度～中等度低下によってももたらせることが示唆された。すなわち、HDL コレステロール値の高い日本の高脂血症患者などの低リスク患者では、強力な脂質低下療法を行わなくとも、一次予防として適切かつ有益な冠動脈リスク低下効果が得られる可能性がある。

欧米人に対する半分の用量で冠動脈疾患リスクが低下した理由については不明であり、さらなる検討が必要であろう。可能性としては、食事療法の相乗効果、pravastatin の多面的効果が考えられ、また日本での食習慣が pravastatin に対する感受性を高める可能性、および血清脂質値のわずかな低下が有益な冠動脈リスクの低下をもたらした可能性も推測される。

女性に対するスタチン一次予防の効果については、従来議論があった。MEGA study は他の一次予防効果を検討した他の試験に比べ最大の対象患者を有していた。女性においても男性と同様にスタチンによる効果が認められ、とくに加齢とともに効果が著明に認められた。この理由として、高齢になるに従い冠動脈疾患や脳梗塞等が増加することと関連する可能性がある。従来、女性に対し効果が認めなかったのには、女性に対しスタチンの効果がなかったのではなく、対象者がイベントリスクの極めて低い比較的若年者の比率が高かったため、統計的出力が不足していたことによると考えられる。Pravastatin 治療群では、冠動脈疾患と同様に、脳卒中に発症を推測したことは重要である。

文 献

- 1) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomized control trial. *Lancet* 2006; **368**: 1155-63.
- 2) Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, Tajima N, Kushiro T, Teramoto T, Uchiyama S, Nakamura H. Pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in woman. *Circulation* 2008; **117**: 494-502.