

# 高コレステロール血症を有する慢性心不全症例におけるピタバスタチンの有用性

Usefulness of Pitavastatin in Patients with Chronic Heart Failure Associated with Hypercholesterolemia

神田 茂孝<sup>1,\*</sup> 出口 喜昭<sup>2</sup> 橋田 匡史<sup>2</sup> 藤林 大輔<sup>2</sup> 吉岡 公一郎<sup>2</sup> 椎名 豊<sup>2</sup> 伊苺 裕二<sup>2</sup> 田邊 晃久<sup>2</sup>  
沖重 薫<sup>1</sup>

Shigetaka KANDA, MD<sup>1,\*</sup>, Yoshiaki DEGUCHI, MD<sup>2</sup>, Tadashi HASHIDA, MD<sup>2</sup>, Daisuke FUJIBAYASHI, MD<sup>2</sup>,  
Koichiro YOSHIOKA, MD, PhD, FJCC<sup>2</sup>, Yutaka SHIINA, MD, PhD, FJCC<sup>2</sup>, Yuji IKARI, MD, PhD, FJCC<sup>2</sup>,  
Teruhisa TANABE, MD, PhD, FJCC<sup>2</sup>, Kaoru OKISHIGE, MD, PhD

<sup>1</sup>横浜市立みなと赤十字病院循環器科, <sup>2</sup>東海大学医学部内科学系循環器内科

## 要 約

**背景と目的** スタチンはコレステロール低下作用とは独立した pleiotropic effect により、心機能を改善する可能性があることが報告されている。今回、高コレステロール血症を有する慢性心不全症例に対するピタバスタチンの脂質改善作用および心機能への影響を検討した。

**方法** 脂質異常症もしくはスタチン治療中である、left ventricular ejection fraction (LVEF) 65%未満あるいは血漿 brain natriuretic peptide (BNP) 濃度 50 pg/ml 以上の慢性心不全患者 21 症例を対象とした。ピタバスタチン 2 mg/日を 12 カ月間投与し、血清脂質および心機能への影響を評価した。心機能は血漿 BNP 濃度と心臓超音波による LVEF にて評価した。

**結果** ピタバスタチン投与により total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG) の有意な低下, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) の有意な上昇が認められた。血漿 BNP 濃度は 182.5 ± 132.5 から 115.1 ± 93.2 pg/ml への有意な低下, LVEF は 48.6 ± 12.0 から 56.0 ± 15.4% への有意な改善が認められた。また他のスタチンで効果不十分だった症例においてピタバスタチンに切り替えた 8 例を抽出しても、血漿 BNP 濃度は 222.8 ± 160.8 から 164.2 ± 114.5 pg/ml へ, LVEF は 51.0 ± 12.0 から 58.2 ± 22.9% へと改善が認められた。TC 変化率と LVEF 変化率の間に有意な負の相関 ( $p = 0.040$ ) が確認されたが、その他の血清脂質とは相関が見られず、血漿 BNP 濃度の変化率とはいずれの血清脂質の変化率も相関は確認されなかった。これより、血漿 BNP 濃度および LVEF の改善は脂質改善作用とは独立した作用であることが示唆された。

**結論** 虚血性心疾患を有する患者が多く含まれていた慢性心不全症例に対し、ピタバスタチンを投与することにより、血清脂質の改善とは独立した pleiotropic effect によって血漿 BNP 濃度および LVEF の改善が認められ、心機能が改善される可能性が示唆された。

<Keywords> ピタバスタチン  
pleiotropic effect  
慢性心不全

心機能  
brain natriuretic peptide (BNP)  
left ventricular ejection fraction (LVEF; 左室駆出率)

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 32 – 37

## はじめに

心不全は様々な心臓病や心臓以外の臓器障害が原因で起こる心・循環器疾患の終末像である。心不全治療は患者の

生命を守るだけでなく、労作時呼吸困難、息切れ、尿量減少、浮腫などの症状を抑え、QOLを改善するという面からも重要である。そのため心不全の薬物治療としてはβ遮断薬、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、血管拡張薬などがエビデンスに基づいて使用されており、それらは確固たる地位を築いている<sup>1-5)</sup>。心不全における生化学的マーカーについては様々な研究報

\*横浜市立みなと赤十字病院循環器科  
231-8682 横浜市中区新山下 3-12-1  
E-mail: s-kanda.card@yokohama.jrc.or.jp  
2010年7月12日受付, 2010年8月18日改訂, 2010年9月15日受理

告がなされているが、中でもbrain natriuretic peptide (BNP) は最も鋭敏な心不全の生化学的マーカーとして知られており、血漿BNP濃度はleft ventricular ejection fraction (LVEF) と逆相関して心不全の重症度を反映することが報告されている<sup>6)</sup>。一方、心不全の病態とはRenin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) の賦活化や、Interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインの血中濃度上昇のみでなく、酸化ストレスの上昇も知られており、これらを抑制することにより心不全の病態の改善も期待される。

日本で開発された3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitor (statin) であるピタバスタチンは強力なtotal cholesterol (TC) 低下作用、low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 低下作用、triglyceride (TG) 低下作用と優れたhigh-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 上昇作用が確認されている<sup>7)</sup>。さらに心不全に対する効果としても、右室高頻度ペーシングにて作成したイヌ心不全モデルにおけるスーパーオキシドアニオンの産生抑制、内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の活性化など抗酸化作用が報告されている<sup>8)</sup>。また、Dahl心不全モデルラットの心機能および生存率の改善と心筋の線維化を抑制したとの報告もあり<sup>9)</sup>、ピタバスタチンの心不全に対する改善効果が期待される。

本研究では高コレステロール血症を伴う慢性心不全患者へピタバスタチンを投与し、投与前後のLVEF、血漿BNP濃度をそれぞれ測定することにより、臨床におけるピタバスタチンの心機能改善効果を検討した。

## 方 法

脂質異常症もしくはスタチン治療中である慢性心不全患者で比較的病態の安定している21例 (LVEF65%未満あるいは血漿BNP濃度50 pg/ml以上) に対し本試験への同意を取得し、対象症例とした。ピタバスタチン2 mg/日を12カ月間投与し、投与前後において各種血清脂質 (TC, LDL-C, TG, HDL-C) や血漿BNPなどの生化学マーカーの測定を行った。また心機能効果の検討のため、心臓超音波検査 (長軸断面・M-mode) によりLVEFを測定した。

統計解析は、ピタバスタチン投与前値を基準とした評価項目の変化量の一標本t検定により解析を行った。なお有意水準は両側5%とした。また、すべての結果はmean ± standard deviation (SD) で示した。

表1 患者背景と併用薬剤。

患者総数	21
年齢 (歳)	70.7 ± 10.1
性別 (男/女)	14/7
収縮期血圧 (mmHg)	144.6 ± 30.5
拡張期血圧 (mmHg)	76.9 ± 18.0
高血圧症	17 (81)
糖尿病	5 (24)
高尿酸血症	2 (10)
脳血管障害	3 (14)
心不全の病因 (虚血/非虚血)	17/4
併用薬剤	
抗血小板薬	20 (95)
β遮断薬	16 (76)
Ca拮抗薬	15 (71)
利尿薬	8 (38)
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	7 (33)
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	4 (19)

特別な記載がない限り、データは人数 (%) で表示されている。連続変数は平均±標準偏差で示されている。

## 結 果

対象患者の背景を表1に示す。患者総数は21例で、平均年齢は70.7 ± 10.1歳であった。他のスタチンによる前治療を受けていた症例は8例 (38.1%) で (プラバスタチン <10 mg> 5例, アトルバスタチン <10 mg> 3例)、いずれもピタバスタチンへ変更した。収縮期血圧は投与前の144.6 ± 30.5から127.9 ± 22.1 mmHg, 拡張期血圧は投与前の76.9 ± 18.0から67.7 ± 14.2 mmHgと低下傾向を認めたが有意な変動は認めなかった。

血清脂質の変化を表2に示す。投与前と比べて投与後ではTCは203.4 ± 27.9から172.0 ± 34.9 mg/dl ( $p = 0.0035$ ), LDL-Cは123.0 ± 28.0から95.9 ± 29.3 mg/dl ( $p = 0.0035$ ) とそれぞれ有意に低下し、TGは175.0 ± 120.7から136.0 ± 84.4 mg/dl ( $p = 0.0871$ ) と低下傾向であった。またHDL-Cは49.5 ± 9.5から55.3 ± 11.6 mg/dl ( $p = 0.0064$ ) と有意に上昇した。

LVEFと血漿BNP濃度の変化を図1, 図2に示す。LVEFは投与前48.6 ± 12.0から投与後56.0 ± 15.4% ( $p = 0.0405$ ) へと有意に上昇した。血漿BNP濃度は投与前182.5 ±

表 2 ベースラインとピタバスタチン投与後の血清脂質値の変化.

	(n)	ベースライン (mg/dl)	投与後 (mg/dl)	変化率 (%)	<i>p</i>
TC	21	203.4 ± 27.9	172.0 ± 34.9	-14.0 ± 21.3	0.0035
LDL-C	20	123.0 ± 28.0	95.9 ± 29.3	-18.7 ± 30.2	0.0035
HDL-C	20	49.5 ± 9.5	55.3 ± 11.6	12.8 ± 16.1	0.0064
TG	21	175.0 ± 120.7	136.0 ± 84.4	-2.0 ± 74.6	0.0871

値は平均±標準偏差または指示されている通り示されている. 統計解析はベースラインと投与後の比較で行った.  
TC: 総コレステロール, LDL-C: 低比重リポタンパクコレステロール, HDL-C: 高比重リポタンパクコレステロール, TG: 中性脂肪.

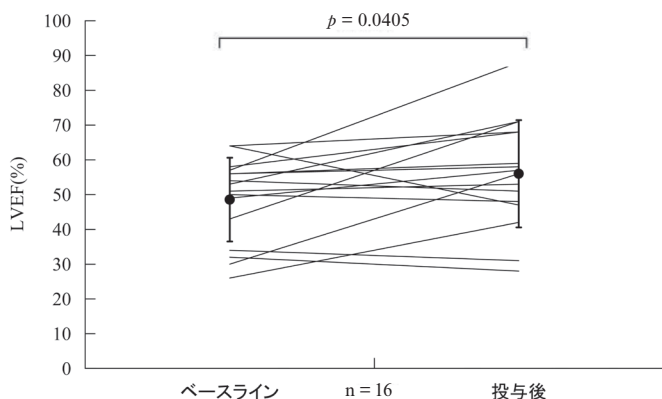


図 1 ベースラインからのピタバスタチン投与後のLVEFの変化. 統計解析はベースラインと投与後の比較で行った.

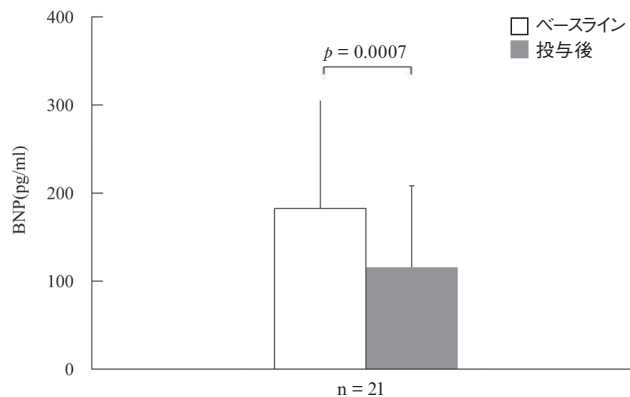


図 2 ベースラインからのピタバスタチン投与後の血漿BNP値の変化. 統計解析はベースラインと投与後の比較で行った.

132.5から投与後115.1 ± 93.2 pg/ml ( $p = 0.0007$ )へと有意に低下した. ピタバスタチン投与前に他のスタチンを服用していた切り替え例では, 切り替え前のLVEFが51.0 ± 12.0, 投与後58.2 ± 22.9% ( $p = 0.4372$ ), 切り替え前の血漿BNP濃度が222.8 ± 160.8, 投与後164.2 ± 114.5 pg/ml ( $p = 0.1372$ )であり, 改善傾向を認めた. LVEF変化率と各血清脂質変化率の相関を図3, 血漿BNP濃度変化率と各血清脂質変化率の相関を図4に示す. TC変化率とLVEF変化率の間に有意な負の相関 ( $p = 0.040$ )が確認されたが, その他の血清脂質とは相関が見られず, 血漿BNP濃度の変化率とはいずれの血清脂質の変化率も相関は確認されなかった.

臨床検査値では, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, CK, SCrは投与前後で変化を認めず, ピタバスタチン投与期間中に臨床問題となる所見は認められなかった. また, ピタバスタチン投与期間を通じて副作用は認められなかった.

## 考 察

心不全患者においてスタチン未使用の症例と比較してスタチン使用症例の死亡, 入院リスクが低いことがGoらによって報告されており, スタチンの投与により心筋リモデリングや心不全が改善することが期待されている<sup>10</sup>. TNT試験ではアトルバスタチン 80 mg/日を服用した冠動脈疾患患者では, アトルバスタチン 10 mg/日を服用した患者に比べて心不全により入院するリスクが低減することが示されている<sup>11</sup>. 一方, ロスバスタチン 10 mg/日を虚血性心不全患者に投与したCORONAでは, 複合心血管イベント(心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中)がプラセボ群と比較して有意な低下は認められず<sup>12</sup>, その後発表された非虚血性心不全を含む心不全患者へロスバスタチン 10 mg/日を投与したGISSI-HFでも, 一次エンドポイント(全死亡と全死亡および心血管疾患による入院)でプラセボ群に対して有意な低下は確認されなかった<sup>13</sup>. このように, スタチンの心不全に

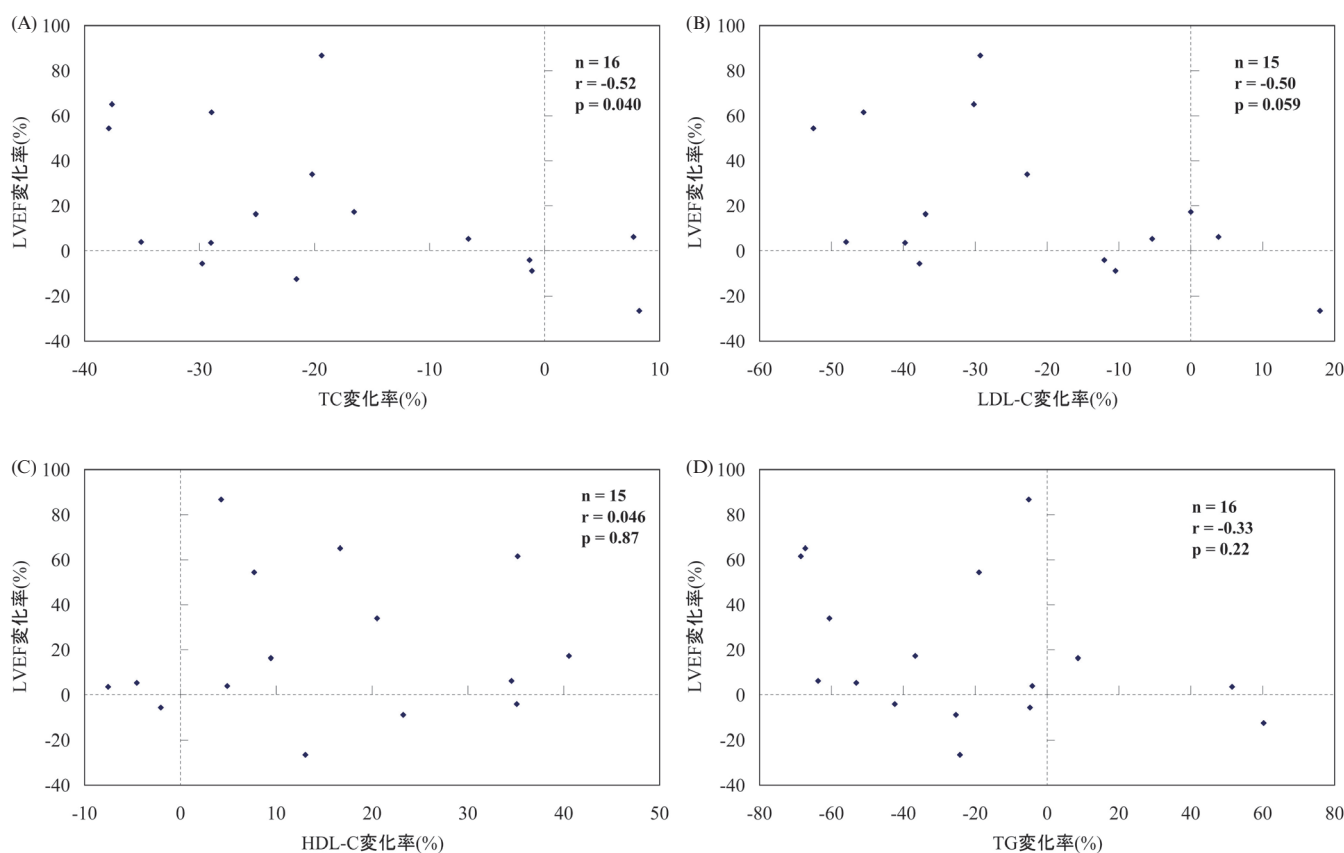


図3 LVEF 変化率と TC (A), LDL-C (B), HDL-C (C), TG (D) の各血清値の変化率との相関.

に対する有効性は明らかになっていない。

本検討では、ピタバスタチン 2 mg/日の投与によりLVEFの有意な上昇と血漿BNP濃度の有意な低下が認められた。2008年にAoyagiらによって報告された虚血性・非虚血性心不全患者に対するピタバスタチンの効果検討においても、LVEFの有意な上昇と血漿BNP濃度の有意な低下が確認されている<sup>14)</sup>。両研究の対象患者はCORONA, GISSI-HFと比較して、心不全の程度としては軽症であった。これより、比較的心機能の維持された慢性心不全症例に対しピタバスタチンを投与することにより、心機能を改善できる可能性が示唆された。

また本検討において、TC変化率とLVEF変化率の間に有意な負の相関 ( $p = 0.040$ ) が確認されたものの、その他の血清脂質変化率とLVEF変化率の間には相関が確認されず、血漿BNP濃度変化率とはいずれの血清脂質の変化率も相関が確認されなかった。Aoyagiらの報告においてもLVEF変化率と各血清脂質の変化率には相関が確認されて

いないことから、スタチンのコレステロール低下作用とは独立したレニン・アンジオテンシン系の抑制、抗炎症作用、抗酸化作用、内皮機能障害改善作用などのいわゆる pleiotropic effect が慢性心不全の病態を改善した可能性が考えられる。

各スタチンの pleiotropic effect に関しては、基礎および臨床において報告がなされている。ピタバスタチンに関しても、tumor necrosis factor (TNF) -  $\alpha$  刺激による nuclear factor (NF) -  $\kappa$ B 活性化抑制やIL-6産生抑制が基礎研究において報告されている<sup>15)</sup>。また、最近では high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) の低下など、臨床でもピタバスタチンの抗炎症作用が報告されている<sup>16)</sup>。その他、ピタバスタチンの抗酸化作用、内皮機能障害改善作用について基礎および臨床での報告がなされている<sup>10,17,18)</sup>。

今回、他のスタチンからの切替え例では症例数が8例と少なく有意な変動は認められなかったが、ピタバスタチン投与により血漿BNP濃度は低下、LVEFに関しては上昇の傾向

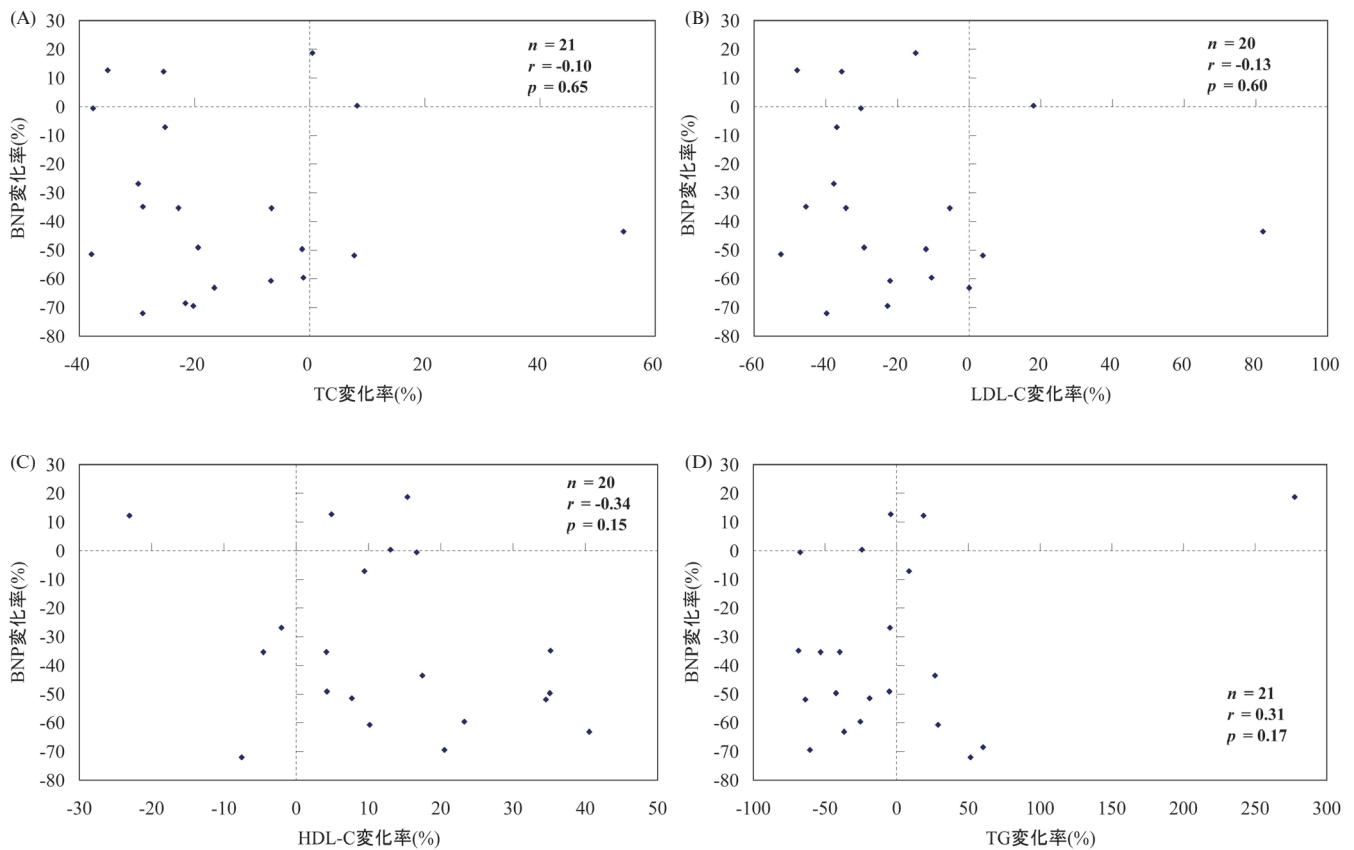


図4 血漿BNP値変化率とTC (A), LDL-C (B), HDL-C (C), TG (D) の各血清値の変化率との相関.

をそれぞれ示した。これより、ピタバスタチンはコレステロール低下作用の強さだけでなく、心不全に対する効果も他のスタチンに比べ期待でき、薬剤の差別化が心不全に影響する可能性が示唆された。今回はすべてピタバスタチン 2 mg/日への変更であったが、さらに増量することで心不全に対してさらなる効果があるのか否かは今後の検討課題である。また基礎研究において個々のスタチンによる pleiotropic effect の強さの違いが示されており<sup>19)</sup>、心不全に対する治療方針として pleiotropic effect も意識した上でのスタチンの選択が必要と考えられる。

本検討では比較的少数例での検討であること、対照群をおいていないこと、NYHA等の症状について検討していないこと、炎症マーカーや酸化マーカーなどを測定していないことなど、不十分な点が多い。ピタバスタチンの pleiotropic effect が心不全に与える影響については不明なことがまだ多く存在し、さらなる研究・検討が必要である。

現在ピタバスタチンでは2年間にわたる心不全の予後を前向きに日本人で検討しているPEARL Studyが実施されており、数年後には我々は新しい心不全に対する治療手段を獲得しているかもしれない。

## 結 論

虚血性心疾患を有する患者が多く含まれていた慢性心不全患者群に対してピタバスタチン 2 mg/日を12カ月間投与することにより、血清脂質の改善とは独立した pleiotropic effect により心機能を改善させる可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for



- morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-1593.
- 2) Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 391-398.
  - 3) Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauls NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
  - 4) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
  - 5) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees. CHARM Investigators and Committees: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766.
  - 6) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
  - 7) Hayashi T, Yokote K, Saito Y, Iguchi A. Pitavastatin: efficacy and safety in intensive lipid lowering. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2315-2327.
  - 8) Takayama T, Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, Fujii M, Isono T, Horie M. Contribution of vascular NAD(P)H oxidase to endothelial dysfunction in heart failure and the therapeutic effects of HMG-CoA reductase inhibitor. *Circ J* 2004; 68: 1067-1075.
  - 9) Saka M, Obata K, Ichihara S, Cheng XW, Kimata H, Nishizawa T, Noda A, Izawa H, Nagata K, Murohara T, Yokota M. Pitavastatin improves cardiac function and survival in association with suppression of the myocardial endothelin system in a rat model of hypertensive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 770-779.
  - 10) Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2105-2111.
  - 11) Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007; 115: 576-583.
  - 12) Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-2261.
  - 13) Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-1239.
  - 14) Aoyagi T, Nakamura F, Tomaru T, Toyo-Oka T. Beneficial effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardiac function in ischemic and nonischemic heart failure. *Int Heart J* 2008; 49: 49-58.
  - 15) Wang J, Tokoro T, Higa S, Kitajima I. Anti-inflammatory effect of pitavastatin on NF- $\kappa$ B activated by TNF- $\alpha$  in hepatocellular carcinoma cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 634-639.
  - 16) Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, Kagimoto S, Fujioka Y, Hirata K, Nakamura Y, Iwakura A, Hara K, Yamamoto T, Kuroe A, Ohya M, Fujimoto S, Hamamoto Y, Honjo S, Ikeda H, Nabe K, Tsuda K, Inagaki N, Seino Y, Kume N; Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology Investigators. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 345-350.
  - 17) Hayashi T, Rani P JA, Fukatsu A, Matsui-Hirai H, Osawa M, Miyazaki A, Tsunekawa T, Kano-Hayashi H, Iguchi A, Sumi D, Ignarro LJ. A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 2004; 176: 255-263.
  - 18) Tokoro T, Wang J, Kitajima I. The novel HMG-CoA reductase inhibitor, Pitavastatin, induces a protective action in vascular endothelial cells through the production of nitric oxide (NO). *Yakugaku Zasshi* 2004; 124: 121-126.
  - 19) Kitahara M, Kanaki T, Toyoda K, Miyakoshi C, Tanaka S, Tamaki T, Saito Y. NK-104, a newly developed HMG-CoA reductase inhibitor, suppresses neointimal thickening by inhibiting smooth muscle cell growth and fibronectin production in balloon-injured rabbit carotid artery. *Jpn J Pharmacol* 1998; 77: 117-128.