

アトルバスタチンはロスバスタチンよりも急性冠症候群患者の腎機能低下を抑制する

Atorvastatin Inhibits the Decline of Renal Function than Rosuvastatin in Acute Coronary Syndrome Patients

桑原 昌則^{1,*} 近藤 史明¹ 濱田 知幸¹ 高橋 純一¹ 竹中 奈苗¹ 森本 啓介² 西野 潔³ 古野 貴志⁴
久保 亨⁴ 北岡 裕章⁴ 土居 義典⁴

Masanori KUWABARA, MD, PhD^{1,*}, Fumiaki KONDO, MD¹, Tomoyuki HAMADA, MD, PhD¹,
Jun-ichi TAKAHASHI, MD¹, Nanae TAKENAKA, MD¹, Keisuke MORIMOTO, MD², Kiyoshi NISHINO, MD³,
Takashi FURUNO, MD⁴, Toru KUBO, MD, PhD, FJCC⁴, Hiroaki KITAOKA, MD, PhD, FJCC⁴,
Yoshinori DOI, MD, PhD, FJCC⁴

¹高知赤十字病院内科, ²近畿大学医学部循環器内科, ³にしの内科クリニック循環器・心臓内科, ⁴高知大学医学部老年病・循環器科

要 約

目的 スタチンは腎機能障害の進行を抑制するといわれているが、その作用機序として、LDLコレステロール (LDL-C) 低下によるものだけでなく、抗酸化作用などのいわゆる pleiotropic 作用が重要な役割を果たしていると報告されている。そこで今回、pleiotropic 作用が強いといわれている、アトルバスタチンとロスバスタチンの、腎機能障害進行の抑制効果を比較検討した。

方法 対象は、当院で急性冠症候群に対して経皮的冠動脈形成術 (PCI) を施行した患者のうち、PCI後にアトルバスタチン10 mgまたはロスバスタチン2.5 mgの内服を開始した連続77名 (平均年齢61歳:アトルバスタチン群 (A群) 38名, ロスバスタチン群 (R群) 39名) とし、PCI時と再造影時 (平均PCI 7.4カ月後) の糸球体濾過量 (eGFR) をそれぞれの群で比較検討した。

結果 ①A群とR群との間には、年齢、性別、血圧、ACE阻害薬・ARBを含む降圧薬の種類に有意差はみられなかった。②A群とR群では、PCI時、再造影時のLDL-C値に差はみられなかった (128 ± 34 mg/dl vs. 138 ± 34 mg/dl, 81 ± 20 mg/dl vs. 85 ± 25 mg/dl)。③A群のPCI時のeGFRはR群と比較して有意に低値であったが (64 ± 17 ml/min/1.73 m² vs. 76 ± 20 ml/min/1.73 m², p = 0.006), 再造影時は、両群間で差はなかった (64 ± 18 ml/min/1.73 m² vs. 69 ± 16 ml/min/1.73 m², p = n.s.)。④eGFRの1年あたりの減少量はA群で有意に小さかった (-0.8 ± 22 ml/min/1.73 m²/year vs. -13.6 ± 29 ml/min/1.73 m²/year, p = 0.032)。

結論 アトルバスタチンはロスバスタチンよりも腎機能障害進行の抑制効果が強いことが示唆された。

<Keywords> 脂質改善薬
腎機能

危険因子

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 194 – 198

目 的

わが国の透析患者は、まもなく30万人に到達しようとしており、同時に慢性腎臓病 (CKD) は心血管系イベントの危険因子であることが明らかにされ、「心腎連関」として注目されている¹⁾。特に虚血性心疾患患者においては、CKDの進行を抑制することが、二次予防として非常に重要であると思われ

る。近年、CKDの進行因子としての脂質異常症の意義も注目されており、わが国のCKD診療ガイドラインにおける治療指針でも、治療目標値としてLDLコレステロール (LDL-C) 値を120 mg/dl (可能ならば100 mg/dl) 以下にコントロールすることを推奨しているが、その根拠は必ずしも明確ではない²⁾。

一方、HMG-CoA還元酵素阻害作用をもつスタチン系薬剤が、CKD患者の腎機能や蛋白尿に対しても好影響を与える可能性が指摘されており、心血管系イベントの二次予防を検討したTNT試験のサブ解析において、アトルバスタチン10

*高知赤十字病院内科
780-8562 高知市新本町2-13-51
E-mail: kuwapapamasanori@yahoo.co.jp
2012年2月7日受付, 2012年2月20日改訂, 2012年3月21日受理

表1 患者背景.

	A群 (n=38)	R群 (n=39)	p value
Age	61 ± 12	61 ± 11	n.s.
Male gender n (%)	32 (84%)	31 (80%)	n.s.
Systolic blood pressure (mmHg) at PCI	135 ± 29	147 ± 26	n.s.
Systolic blood pressure (mmHg) at re-CAG	140 ± 19	146 ± 27	n.s.
Interval (months)	7.7 ± 1.9	7.2 ± 1.7	n.s.
eGFR (ml/min/1.73 m ²) at PCI	64 ± 17	76 ± 20	0.006
LDL-C (mg/dl) at PCI	128 ± 34	138 ± 34	n.s.
LDL-C (mg/dl) at re-CAG	81 ± 20	85 ± 25	n.s.
Hypertension, n (%)	26 (68%)	14 (72%)	n.s.
Diabetes mellitus, n (%)	9 (24%)	14 (36%)	n.s.
ACE inhibitor or ARB usage, n (%)	37 (97%)	35 (90%)	n.s.
Ca channel blocker usage, n (%)	8 (21%)	8 (21%)	n.s.
β blocker usage, n (%)	22 (58%)	16 (41%)	n.s.
Diuretic usage, n (%)	7 (18%)	5 (13%)	n.s.

mgの投与によりCKD患者の2年後のeGFRは約2 ml/min/1.73 m²改善し、かつ、この傾向はアトルバスタチン80 mgの投与でより顕著であったことから、用量依存性にeGFRの改善度が大きくなる可能性が考えられた³⁾。

同様に、GREACE試験のサブ解析においても、通常治療では経時的に低下していくクレアチニンクリアランスが、アトルバスタチン投与群ではむしろ改善することを報告している⁴⁾。

スタチン系薬剤による腎機能改善機序としては、LDL-C低下作用に基づくものが考えられている。すなわち、LDL-Cが上昇して腎糸球体に過剰な脂質が沈着することで、糸球体基底膜が障害されるとともにメサングウム細胞が活性化される。メサングウム細胞はMCP-1やGM-CSFといった遊走因子を分泌し、遊走した単球がマクロファージとなって泡沫化する。この泡沫細胞が貪食した酸化LDLや、産生された活性酸素は、炎症因子や線維化因子とともに血管内皮細胞やメサングウム細胞を障害し、腎障害をもたらすと考えられている。したがって、スタチンは脂質低下とともに、一連の炎症反応を抑制することで腎保護効果を示すことが示唆されている⁵⁾。しかし、この機序だけでは悪化した腎機能が改善することを

十分に説明することができず、また、5/6腎摘慢性腎不全モデルラットの腎動脈にピタバスタチンを動注し、薬剤の全身的な影響を排除したモデルによる検討でも、尿蛋白とクレアチニンクリアランスの有意な改善を認めることから⁶⁾、スタチン系薬剤のもつ抗血小板および血管平滑筋や内皮細胞への好影響など、いわゆるpleiotropic作用の関与も考慮する必要がある。

一方で、スタチン系薬剤の間でも、eGFRの改善度が異なる可能性も報告されている。実際、2010年6月に欧州透析移植学会で発表されたPLANET試験では、アトルバスタチン80 mgとロスバスタチン40 mgによるCKD患者の腎保護効果をみているが、ロスバスタチンはアトルバスタチンに比べて脂質プロファイルの改善は優れていたものの、尿蛋白の改善や腎機能に与える影響はアトルバスタチンが勝っていた。また、Sandhuらも、各スタチンがeGFRに及ぼす影響について検討しているが、アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチンの3剤のなかでは、アトルバスタチンが最もeGFRの改善効果が大きいと報告している⁷⁾。

そこで今回、脂溶性でpleiotropic作用が強いといわれているアトルバスタチンと、水溶性であるロスバスタチンの腎機

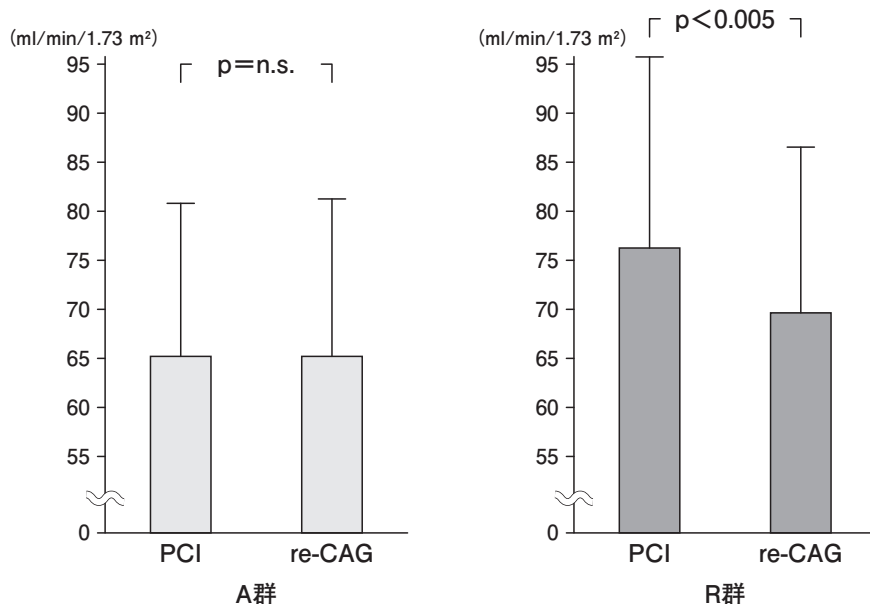


図1 eGFRの変化.

A群ではPCI時 64 ± 17 ml/min/1.73 m², re-CAG時 64 ± 18 ml/min/1.73 m²と差はみられなかったが, R群ではPCI時 76 ± 21 ml/min/1.73 m², re-CAG時 69 ± 6 ml/min/1.73 m²と有意に減少していた (p < 0.005).

能障害進行の抑制効果を, 後ろ向きに比較検討したので報告する.

対象と方法

対象は, 2007年1月から2010年6月までの間に高知赤十字病院で, 初回の急性冠症候群(ACS: 急性心筋梗塞+不安定狭心症)に対して経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行した患者のうち, PCI後にアトルバスタチン10 mgまたはロスバスタチン2.5 mgの内服を開始した連続77名とした. PCI時と再造影時(re-CAG)(平均7.4カ月後)の腎機能(日本人のGFR推算式)を, それぞれの群で比較検討した. 投与前後における検査値の推移, 2群間の検査値の比較についてはt検定を用い, 測定値はすべて平均値±標準偏差で表示し, p < 0.05を統計学的に有意とした.

結果

対象患者77例は男性63例, 女性14例で平均年齢は 61 ± 11 歳であった. 表1に示すように, アトルバスタチン群(A群)38名, ロスバスタチン群(R群)39名との間に年齢, 性別, 収縮期血圧, PCIからre-CAGまでの期間, LDL-C値, 高血

圧, 糖尿病の合併率に有意差はなかった. PCI後の退院時処方, ACE阻害薬またはARB, Ca拮抗薬, β ブロッカー, 利尿薬と両群間で有意差はなく, PCI後にACE阻害薬またはARBの内服を開始した割合も両群間で差はみられなかった. 造影剤(オムニパーク350)の使用量はPCI時 134 ± 64 ml, re-CAG時 62 ± 15 mlであり, それぞれ両群間で差はなかった. eGFRはPCI時にA群で有意に低値であったが(64 ± 17 ml/min/1.73 m² vs. 76 ± 20 ml/min/1.73 m², p = 0.006), re-CAG時は両群間で差はみられなかった(64 ± 18 ml/min/1.73 m² vs. 69 ± 16 ml/min/1.73 m², p = n.s.).

PCI時とre-CAG時で, LDL-C値は両群ともに有意に低下していた. eGFRはA群では変化がなかったが, R群では有意に低下しており(図1), eGFRの1年あたりの減少量はA群で有意に小さかった(-0.8 ± 22 ml/min/1.73 m²/year vs. -13.6 ± 29 ml/min/1.73 m²/year, p = 0.032)(図2).

考察

スタチンによる腎保護効果は, LDL-C低下作用によるものと, pleiotropic作用の両面が考えられており, また, スタチン系薬剤の間でも腎保護効果には差があるという報告もあ

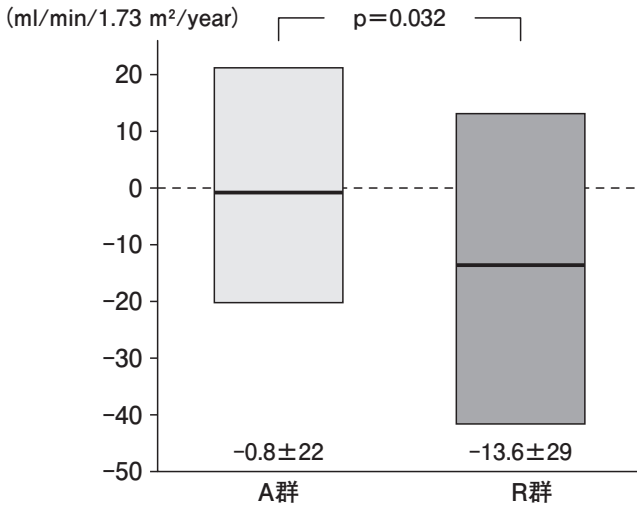


図2 eGFRの1年あたりの変化量。A群で、 -0.8 ± 22 ml/min/1.73 m²/year, R群で、 -13.6 ± 29 ml/min/1.73 m²/yearと、A群で有意に小さかった ($p = 0.032$)。

る⁷⁾。

今回の研究では、PCI時のeGFRがR群で有意に高値であったが、R群ではロスバスタチン投与にもかかわらずre-CAG時にはeGFRは有意に低下していた。それに対してA群ではアトルバスタチン投与によりeGFRの低下を抑制できていた。Imaiらは、eGFR 60~69 ml/min/1.73 m²群を基準として2倍以上の速度でGFRが低下する群を危険因子と定義すると、40~69歳で50 ml/min/1.73 m²以下、70~79歳では40 ml/min/1.73 m²以下の腎機能の場合、腎機能低下のリスクが高いと報告しており⁸⁾、eGFRが低値の患者は、高値である患者より、腎機能低下の速度が速いと予測される。今回、腎機能障害の進行がより速いと考えられる患者群で、アトルバスタチン投与により腎機能障害の進行を抑制できたことは、臨床的に非常に有用であると思われる。

両群ともにスタチン内服により、re-CAG時にはLDL-C値を80台まで低下させることができたが、R群では腎機能が悪化していた。同程度までLDL-Cを低下させたにもかかわらず、A群のみで腎機能障害を抑制できた背景には、アトルバスタチンの抗酸化作用を含めたpleiotropic作用の強さが考えられる。Walterらは各スタチンの抗酸化作用を評価しているが、アトルバスタチンはロスバスタチンの約10倍の抗酸化作用を有すると報告している⁹⁾。

PLANET試験では、糖尿病、非糖尿病患者ともにアトルバスタチンがロスバスタチンに比べ腎保護効果を有するこ

とが示唆されている。すなわち、アトルバスタチン80 mg投与群では約20%尿蛋白を減少させているが、ロスバスタチン40 mg投与群では尿蛋白に変化がみられず、1年あたりのeGFRの変化は、アトルバスタチン80 mg投与群では変化がみられなかったが、ロスバスタチン40 mg投与群では約8 ml/min/1.73 m²/year減少している。今回のわれわれの研究でも、アトルバスタチン群ではeGFRの値に変化はみられず、ロスバスタチン群では1年あたり約14 ml/min/1.73 m²/year減少しており、ほぼ同様の結果であった。

また、PLANET試験では対象が欧米人で、スタチンの投与量もアトルバスタチン80 mg、ロスバスタチン40 mgと高用量であったが、今回の研究では、日本人のACS患者が対象で、スタチンの投与量もアトルバスタチン10 mg、ロスバスタチン2.5 mgと、日本で通常使用されている量であった。そのような、日本の実臨床に近い状況でもアトルバスタチンの腎保護効果が示されたことは、臨床的に非常に意義があると思われた。

PATROL試験¹⁰⁾では、ロスバスタチン2.5 mgの内服(平均4カ月)によりeGFRを73.1 ± 16.2 ml/min/1.73 m²から74.4 ± 17.2 ml/min/1.73 m²と有意に増加させたが、アトルバスタチン10 mgの内服ではeGFRの値は75.7 ± 13.8 ml/min/1.73 m²から76.2 ± 13.1 ml/min/1.73 m²と変化はみられなかったと報告している。この試験では虚血性心疾患を合併している患者の割合は約10%と低く、ACSを対象としたわれわれの研究とは患者背景が大きく異なる。動脈硬化性疾患のリスクが高い患者群に対しては、アトルバスタチンのようなpleiotropic作用の強いスタチンでないと、腎機能障害の進行を抑制できない可能性も考えられる。

今回、われわれが行った研究は、対象患者数も少なく後ろ向きの研究ではあるが、アトルバスタチンの腎保護効果はロスバスタチンよりも強いことが示唆された。

CKD患者に対するスタチンによる腎保護効果は、主に海外での大規模臨床試験のサブ解析やメタアナリシスから報告されている。CKD患者に対して、広く使用が推奨されているRAS抑制薬とは異なる作用機序で、腎機能を改善させる薬剤がない現状において、スタチンによる腎保護効果に対する期待は大きい。スタチン間での腎保護作用にも差があると考えられ、今後、わが国での、各スタチン間での前向き大規模臨床試験の実施と、アトルバスタチンの腎保護効果の検討が期待される。

結 論

アトルバスタチンはロスバスタチンよりも腎機能障害進行の抑制効果が強いことが示唆された。

文 献

- 1) Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 21-30.
- 2) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 東京: 東京医学社; 2009.
- 3) Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1131-1139.
- 4) Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Ganotakis ES, Elisaf M. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 118-127.
- 5) Agarwal R. Effect of statins on renal function. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1381-1390.
- 6) 新井繁幸, 武田剛一, 小菅正裕, 田村好古, 中島英明, 兒島憲一郎, 内田俊也. 5/6腎摘慢性腎不全モデルラットにおける腎動脈動注によるピタバスタチンの腎保護効果の検討. *Therapeutic Research* 2009; 30: 1421-1422.
- 7) Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-2016.
- 8) Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008; 31: 433-441.
- 9) Walter MF, Jacob RF, Weng Y, Mason RP. Active hydroxyl metabolite of atorvastatin increases resistance of human low-density lipoproteins to oxidative modification. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (5 Suppl A): 529A.
- 10) Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J* 2011; 75: 1493-1505.