

博士論文

急性心筋梗塞患者における Low-density lipoprotein
コレステロール値とスタチンの効果に関する考察
ー東京都多施設データからの検討ー

三浦 瑞樹

急性心筋梗塞患者における Low-density lipoprotein
コレステロール値とスタチンの効果に関する考察
ー東京都多施設データからの検討ー

所属 東京大学医学系研究科博士課程内科学専攻

指導教員 小室 一成

申請者 三浦 瑞樹

目次

【目次】	・・・・・・・・・・・・・・・・	1
【要旨】	・・・・・・・・・・・・・・・・	2
【序文】	・・・・・・・・・・・・・・・・	5
【研究方法】	・・・・・・・・・・・・・・・・	16
【結果】	・・・・・・・・・・・・・・・・	20
【考察】	・・・・・・・・・・・・・・・・	30
【結論】	・・・・・・・・・・・・・・・・	46
【謝辞】	・・・・・・・・・・・・・・・・	47
【参考文献】	・・・・・・・・・・・・・・・・	48
【図の説明】	・・・・・・・・・・・・・・・・	63
【図】	・・・・・・・・・・・・・・・・	70
【表の説明】	・・・・・・・・・・・・・・・・	87
【表】	・・・・・・・・・・・・・・・・	90

【要旨】

世界第一例目の経皮的冠動脈形成術が施行された 1977 年から 40 年を経て、技術、デバイスの進歩の伴い急性心筋梗塞患者の予後は大幅に改善した。ただし近年の急性心筋梗塞患者の急性期死亡率の改善は頭打ちとなり、横ばいである。

本研究では急性心筋梗塞の急性期予後改善において脂質異常症に着目した。これまでの報告では、入院時の low low-density lipoprotein (LDL) コレステロール値は急性心筋梗塞患者の予後不良と関係していると報告されてきた。また積極的な LDL コレステロール低下作用を示す HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）投与によって、心血管イベントの抑制効果が知られている。ただし、その効果においても中長期においては多くの論文が示してきたが、短期に関しては議論の余地がある。

本邦において、LDL 値とスタチン投与の有無で急性心筋梗塞患者の予後を比較した多施設研究は少ない。特に短期予後に関して検討したものはない。今回私は、東京都 CCU ネットワーク加盟の 68 施設（解析当時）で急性心筋梗塞患者の内、緊急経皮的冠動脈形成術を受けた患者データから、急性期スタチン投与と短期予後について検討した。

2009年1月から2012年12月まで東京都CCUネットワークのレジストリーに登録された68施設、10,842人の急性心筋梗塞患者を対象とした。入院時に直説法にてLDLコレステロール値を測定され、緊急経皮的冠動脈形成術を施行された6,486人を抽出した。それを急性心筋梗塞急性期のスタチン投与の有無、入院時のLDLコレステロール値から以下の4群に分類し、検討した：スタチン投与有/LDLコレステロール値<100mg/dl (n=1,236)、スタチン投与有/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl (n=3,671)、スタチン投与無/LDLコレステロール値<100mg/dl (n=662)、スタチン投与無/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl (n=917)。

スタチン投与に限らず、30日全死亡率は入院時LDLコレステロール値が高い患者群より低い患者群で、高かった (LDLコレステロール高値群：6.8 % vs. 低値群：13.0 %, $P<0.001$)。これは過去の研究と矛盾しない (コレステロール・パラドックス)。それに加えて全死亡率はスタチン投与無/LDLコレステロール値<100mg/dl群で有意に高かった (20.1 %)。カプラン・マイヤー法で解析すると、全死亡では4群は有意に異なる転帰をたどり ($P<0.001$)、30日全死亡率は、スタチン投与有/LDLコレステロール値<100mg/dl 群は9.0 %、スタチン投与無/LDLコレステロール値<100mg/dl群は20.1 %、スタチン投与有/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl 群は2.8 %、スタチン投与無/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl 群は17.4 %であった。この傾向は、全死亡だけでなく、心臓死 ($P<0.001$)、非

心臓死 ($P<0.001$) でも同様であった。

入院時LDLコレステロール値低値に対してスタチン投与の効果を検討するためにCox regression解析を用いて30日全死亡率を検討した。その結果、LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ に対してのスタチン投与は、未補正モデルの上でも補正モデルの上でも低死亡率の独立予測因子である可能性が示された。この群は、スタチン投与無/ LDLコレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ 群を基準としたときの30日全死亡のHazard Ratioは、スタチン投与で、未補正下で0.098 (95 %信頼区間 0.068-0.142, $P<0.001$)、モデル1 (年齢、性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙、透析) での補正でHazard Ratio 0.134 (95 %信頼区間 0.090-0.201, $P<0.001$)、モデル2 (年齢、性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙、透析、その他予測しうる心筋梗塞死亡予測因子) での補正で、Hazard Ratio 0.211 (95 %信頼区間0.096-0.462, $P<0.001$)であった。この結果は、日常診療におけるスタチン投与判断の一助になりうる。今後はランダム化前向き比較試験による更なる検討を行うことが重要である。

【序文】

厚生労働省より発表された 2017 年人口動態統計では心疾患による我が国の総死亡者数は 198,006 人で、増加の一途を辿っている（図 1）。うち急性心筋梗塞による死亡者数は 35,926 人であった [1]。冠危険因子として高血圧症、糖尿病、喫煙、家族歴に加え、脂質異常症が知られている [2]。これら危険因子のコントロールが急性心筋梗塞を含めた、冠動脈疾患の 1 次予防、2 次予防に非常に重要である。

脂質異常症における大きな役割を果たすコレステロールは 1769 年 Poulletier de la Salle が胆石から発見し、1784 年単離された。1815 年 Michel-Eugène Chevreul がコレステリンと命名した [3]。1910 年 Adolf Otto Reinhold Windaus と Otto Paul Hermann Diels が血管の動脈硬化中に高濃度のコレステロールが含まれることを発見し、1913 年 Nikolai Nikolaevich Anitschkow がコレステロールは動脈硬化の原因物質であることを発表した。以後複雑なコレステロール生合成経路の解明研究がさかんにおこなわれ、1959 年までにほとんど解明された。これに貢献した Konrad Emil Bloch と Feodor Felix Konrad Lynen は 1964 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。その当時には体内コレステロールの大半が肝臓で合成されること、 β -Hydroxy β

γ-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 還元酵素がコレステロール合成の、律速酵素であることが特定されていた。1973 年遠藤章によって、青カビ (*Penicillium citrinum*) から、世界初の HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるメバスタチンが発見され、1976 年に報告された [4]。以後膨大な研究が行われ、1987 年に世界初の商業化スタチンである、ロバスタチンがアメリカの Food and Drug Administration (FDA) に認可された。以後シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンが商業化された。

コレステロールの代謝を考える上で、リポ蛋白代謝を理解することは大切である。リポ蛋白とは、トリグリセリド、コレステロール、脂溶性ビタミンといった疎水性脂質を、血漿、間質液、リンパ液等、体液を介して、組織と体液の間を運搬する高分子複合体である [5]。リポ蛋白は、食事由来のコレステロール、トリグリセリド、長鎖脂肪酸、脂溶性ビタミンの吸収、これらの脂質の肝臓から末梢組織への輸送、末梢組織から肝臓へのコレステロールの運搬に重要である。リポ蛋白は中心の疎水性脂質（トリグリセリド、コレステロールエステル）とそれを取り囲む親水性脂質（リン脂質、遊離コレステロール）、そして体液と相互作用する蛋白から構成される。血漿リポ蛋白はその比重により、カイロミクロン、超低比重リポ蛋白 very-low-density lipoprotein (VLDL)、中

間比重リポ蛋白 intermediate- density lipoprotein (IDL)、低比重リポ蛋白 low-density lipoprotein (LDL)、高比重リポ蛋白 high-density lipoprotein (HDL)の 5 つに分類される。血漿トリグリセリドの大部分がカイロミクロンや VLDL に存在する一方、血漿コレステロールの多くはコレステロールエステルとして LDL や HDL によって運搬されている。

日本動脈硬化学会による動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版では、脂質異常症診断基準（空腹時採血）は以下のように定義される。LDL コレステロール（140mg/dl 以上：高 LDL コレステロール血症、120-139mg/dl：境界域高 LDL コレステロール血症）、HDL コレステロール（40mg/dl 未満：低 HDL コレステロール血症）、トリグリセライド（150mg/dl 以上：高トリグリセライド血症）、Non-HDL コレステロール（170mg/dl 以上：高 Non-HDL コレステロール血症、150-169mg/dl：境界域高 Non-HDL コレステロール血症）[6]。

このうち LDL コレステロール値は特に冠動脈疾患の重要な危険因子であるといわれる。欧米で行われた疫学調査や本邦のコホート研究でも LDL コレステロールの上昇に伴い冠動脈疾患の発症や死亡のリスクが増加することが知られている [7]– [12]。Framingham heart study では男性において、脂質異常症が動脈硬化性心疾患発症と強く関係していること最初に示した大規模前向きコホート研究である [12]。また本邦で行われた久山町研究では、LDL コレ

ステロール 2.65mmol/l (102.5mg/dl)以下の群に対して冠動脈疾患発症頻度が、2.66–3.24mmol/l の群、3.25–3.88mmol/l の群、3.89mmol/l 以上の群ではそれぞれ 1.01 倍 (95% CI 0.56–1.80)、1.68 倍 (95% CI 0.99–2.84)、1.57 倍 (95% CI 0.91–2.73)と、LDL コレステロール値が上がるほど冠動脈疾患発症リスクが上がることを示された [7]。また CIRCUS 研究でも同様に、LDL コレステロール 80mg/dl 未満の群に対し冠動脈疾患発症頻度が、80–99mg/dl の群、100–119mg/dl の群、120–139mg/dl、140mg/dl の群ではそれぞれ 1.35 倍 (95% CI 0.77–2.36)、1.66 倍 (95% CI 0.96–2.86)、2.15 倍 (95% CI 1.22–3.81)、2.80 倍 (95% CI 1.59–4.92)と、LDL コレステロール値が上がるほど冠動脈疾患発症リスクが上がることを示された [8]。

また、スタチン投与は LDL コレステロール値を低下させ、心臓血管死や主要心血管イベントを抑制する。4S 研究は、4,444 人の冠動脈疾患の既往ある患者にシンバスタチン投与をプラセボと比べた二重盲検ランダム化比較試験である [13]。中央値 5.4 年のフォローアップで LDL コレステロール値は 35%低下し、死亡を 30%、冠動脈疾患死を 42%、主要冠動脈イベントを 34%低減した。このことは脂質異常症がない健常者においても示されている。Ridker PM らは心血管イベントの高リスクと考えられている CRP が高値である健常者においても、ロスバスタチンで積極的に LDL コレステロール値コントロールを行うことで、

主要心血管イベント（心筋梗塞、脳梗塞、動脈硬化性血行再建、不安定狭心症による再入院、心血管死）を低減させたことを示した [14]。本邦での報告でも、スタチン投与と頸動脈エコーにおける内膜中膜複合体肥厚（intra-media thickness, IMT）の投与後 12 ヶ月の変化を検討したものがある [15]。この研究では、12 ヶ月後の LDL コレステロール値を 4 群に分け（<80mg/dl, 80 ≤ <100mg/dl, 100 ≤ <120mg/dl, ≤120mg/dl）評価したとき、LDL コレステロール値が低ければ低いほど IMT の進展につながらなかったことを示した。このような研究の結果から、積極的にコレステロールコントロールを行うことで、動脈硬化コントロール、動脈硬化疾患の一次予防、二次予防を行うのが当然となった。

急性心筋梗塞患者においても、急性期の積極的なスタチンを投与することで、心臓血管死や主要心血管イベントを抑制し、中長期予後を改善することが示された [16]–[19]。MIRACL 試験は、急性冠症候群患 3,086 人にアトルバスタチン 80mg の急性期投与とプラセボを比べ、16 週間の予後を検討した二重盲検ランダム化比較試験である [16]。アトルバスタチン群の、心血管複合イベント（死亡、非致死的心筋梗塞、蘇生できた心停止、有症候性心筋虚血の再発による緊急再入院）の Relative Risk はプラセボと比較し、0.84 (95%CI 0.70–1.00; P=0.048)であった。また PROVE IT-TIMI 22 試験は 4,162 人の急性冠症候群患者を対象とし、急性期のプラバスタチン 40mg の標準療法群とアトル

バスタチン 80mg の積極的療法群と比べたランダム化比較試験である [17]。死亡、心筋梗塞、再入院の必要な不安定狭心症、再血行再建、脳梗塞を含む複合エンドポイントにおいて、急性冠症候群患者における積極的な高用量スタチン投与の有効性を示した。A to Z 試験の Z phase では、4,497 人の急性冠症候群患者にシンバスタチンによる早期の積極的な治療の有効性と忍容性を、非積極的治療とを比較した、二重盲検ランダム化比較試験である [18]。主要エンドポイントの心血管死、非致死的心筋梗塞、急性冠症候群による再入院、脳梗塞の複合エンドポイントでは、4 ヶ月では有意なリスク低減にはつながらなかったが、4 ヶ月以後は、シンバスタチンによる早期積極的治療群の主要エンドポイントの Hazard Ratio は 0.75 (95% CI 0.60–0.95, P=0.02) であった。アジアでは韓国の KAMIR 研究の報告がある [19]。Korean Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) のデータから、退院時の LDL コレステロール値が 70mg/dl 未満であった 1,054 人の急性心筋梗塞患者を、スタチン投与されていた群とスタチン投与されていなかった群の 2 つにわけ、1 年後の複合エンドポイント（死亡、心筋梗塞再発、再血行再建、冠動脈バイパス術）を検討したものである。この研究で、LDL コレステロール値が 70mg/dl 未満の心筋梗塞患者でさえ、スタチン投与が 1 年後の複合心血管エンドポイントのリスク低減につながった (Hazard Ratio 0.56; 95%CI 0.34–0.89, P=0.015)。

これらのデータを踏まえ、アメリカ心臓病学会(ACCF)/アメリカ心臓協会(AHA)ガイドライン、ヨーロッパ心臓病学会(ESC) ガイドライン、日本循環器学会ガイドラインでは、コレステロール値に限らず急性心筋梗塞患者においてはスタチン投与が推奨されている [20]－[22]。

一方で急性冠症候群患者において、入院時の LDL コレステロール低値は死亡率増加と関連していたことが報告されている [23]－[24]。韓国の KAMIR 研究からの報告で、急性心筋梗塞にて経皮的冠動脈形成術を受けた患者の予後を LDL コレステロール値で 5 群に分け検討したものである [23]。入院時 LDL コレステロール値 130－159mg/dl を基準とした時に、1 年後死亡率が、LDL コレステロール値 130－159mg/dl は 4 %、 ≥ 160 mg/dl 群で 6 % ($P=0.048$)、100－129mg/dl 群で 6 % ($P=0.025$)、70－99mg/dl 群で 7 % ($P=0.02$)、 <70 mg/dl 群で 14 % ($P<0.001$)と、基準より LDL コレステロール値が低ければ低いほど予後が悪いことが示された。また、Al-Mallah MH らは、非 ST 上昇型急性心筋梗塞患者の入院時 LDL コレステロール値を ≤ 105 mg/dl と >105 mg/dl の 2 群に分け、3 年間の予後を比較した [24]。結果、LDL コレステロール値 ≤ 105 mg/dl の群が、 >105 mg/dl の群より予後（全死亡）が良好であった（順に、14.8 % vs. 7.1 %、 $P=0.005$ ）。

また急性冠症候群患者において、スタチン投与による入院時の低 LDL コ

レステロール値は長期予後だけでなく、短中期予後の改善に寄与しているという報告もある [17], [25]。前述の PROVE IT-TIMI 22 試験では、標準量プラバスタチン投与と比較し、積極的高容量アトルバスタチン投与による予後改善効果は 90 日までのフォローアップでは Hazard Ratio において有意差は認めず、180 日以後から有意差を認めた。Vecih Oduncu らは ST 上昇型心筋梗塞で緊急経皮的冠動脈形成術を施行された 1,808 人を対象とし、以前からのスタチン投与の有無で予後を検討したコホート研究である。この研究ではスタチン投与による LDL コレステロール値低値は短期予後、長期予後ともに良好であったことが示された。しかし一方で前述の、A to Z 試験の Z phase では、急性冠症候群患者においてスタチン投与を行っても短期予後には影響を与えないという報告している [18]。

このように急性心筋梗塞患者において急性期スタチン投与による短期予後改善の臨床的利益は明白になっていない。また LDL コレステロール低値の急性心筋梗塞患者におけるスタチン投与の短期予後に与える影響も明白になっていない。このようなデータは特にアジアにおいて乏しく、特に本邦における大規模データはない。私は急性心筋梗塞患者において、入院時の LDL コレステロール値高値群、低値群に対してスタチン投与の有無での短期予後に与える影響に関して検討した。

東京都 CCU ネットワークについて

東京都 CCU ネットワークは急性心筋梗塞を中心とした急性心血管疾患に対して、迅速な救急搬送と専門施設への患者収容を目的に、1978 年に東京都が中心となり、発足した（図 2）。CCU を有する医療機関のみならず東京消防庁、東京都医師会、東京都との共同活動で、東京都の特殊救急事業として位置付けられている [26]。

当初は、13 協力医療施設の CCU 部門で構成されたが、2017 年 11 月現在、西新井ハートセンター病院、綾瀬循環器病院、博慈会記念総合病院（以上足立区）、東京女子医科大学東医療センター（荒川区）、日本大学医学部附属板橋病院、帝京大学医学部附属病院、東京都健康長寿医療センター、板橋中央総合病院、東京都保健医療公社豊島病院（以上板橋区）、江戸川病院、東京臨海病院（以上江戸川区）、東邦大学医療センター大森病院、池上総合病院、大森赤十字病院、東京蒲田病院（以上大田区）、東部地域総合病院、東京慈恵会医科大学葛飾医療センター、イムス葛飾ハートセンター（以上葛飾区）、東京北医療センター、明理会中央総合病院（以上北区）、昭和大学病院、NTT 東日本関東病院、大崎病院、東京ハートセンター（以上品川区）、東京都立広尾病院、日本赤十字医療センター（以上渋谷区）、東京女子医科大学附属病院、国立国際医療研究センター、慶應義塾大学病院、東京医科大学病院、東京山手メディカルセンター、JCHO 東京

新宿メディカルセンター（以上新宿区）、立正佼成会附属佼成病院、河北総合病院、荻窪病院心臓血管センター（以上杉並区）、東京都立墨東病院、同愛記念病院（以上墨田区）、関東中央病院（世田谷区）、聖路加国際病院（中央区）、三井記念病院、日本大学病院（以上千代田区）、東京警察病院（中野区）、順天堂大学医学部附属練馬病院、練馬光が丘病院（以上練馬区）、順天堂大学医学附属順天堂医院、日本医科大学付属病院、東京大学医学部附属病院、東京医科歯科大学附属病院（以上文京区）、東京都済生会中央病院、心臓血管研究所付属病院、虎の門病院、東京慈恵会医科大学附属病院（以上港区）、東邦大学医療センター大橋病院、三宿病院、国立病院機構東京医療センター（以上目黒区）、杏林大学医学部附属病院（北多摩東部）、公立昭和病院、西東京中央総合病院、多摩北部医療センター（以上北多摩北部）、武蔵野赤十字病院、東京都立多摩総合医療センター、榊原記念病院、東京会慈恵医科大学附属第三病院、府中恵仁会病院（以上北多摩南部）、国立病院機構災害医療センター、東大和病院、東京西徳洲会病院（北多摩西部）、東京医科大学八王子医療センター、東海大学医学部附属八王子医療センター、東海大学医学部附属八王子病院、日本医科大学多摩永山病院、多摩南部地域病院、町田市民病院（南多摩）、青梅市立総合病院（西多摩）の、急性心筋梗塞に対して24時間緊急経皮的冠動脈形成術が施行可能な東京都内71施設が加盟している。総計 443 床の CCU 病床が組織下にあり、東京都昼間人口

約 1550 万人、夜間人口約 1300 万人をカバーしている。

図 3 は 2012 年の東京都 CCU 連絡協議会レジストリーデータの患者内訳（計 17,548 人）と院内死亡率（7.3%）を表している。患者内訳は、急性心筋梗塞が 4,773 人（27.2%）、不安定狭心症が 2,915 人（16.6%）、急性心不全が 5,665 人（32.3%）で、この 3 疾患で全体の 4 分の 3 を占める。院内死亡率は、心肺停止が 57.6%、大動脈瘤が 35.5%、急性大動脈解離が 14.8%の順に高かった。急性心筋梗塞の院内死亡率は 5.7%であった。

図 4 は、東京 CCU ネットワークレジストリーでの急性心筋梗塞患者の院内死亡率の推移を表している。統計データを集計し始めた 1982 年当時は、20.5%であったが、冠動脈内血栓溶解、経静脈的血栓溶解と治療法の改善に伴い、急激に予後改善を認めた。また、1990 年代からの急性心筋梗塞に対する経皮的冠動脈形成術の広まりに伴い、さらに予後改善傾向を認めた。しかし最近 15 年は薬剤溶出性ステントの登場があったが、死亡率の大きな改善はなく、死亡率は横ばいで推移している。さらなる新しいデバイスの開発が望まれるのはもちろんのことだが、現状の治療を再検討し、生命予後改善を目指すのも重要である。その点、今回は内服療法、特にスタチンに着目し、解析、検討を行った。

【研究方法】

患者選択

この研究は、東京都 CCU ネットワークのレジストリーデータベースを用いて検討した。2009 年 1 月から 2012 年 12 月まで東京都 CCU ネットワークのレジストリーに登録された 68 施設、10,842 人の急性心筋梗塞患者を対象とした。急性心筋梗塞の定義は、Universal definition of myocardial infarction に則った。すなわち、心筋虚血を伴い心筋壊死を示唆する、以下を認める病態と定義した。虚血症状、もしくは心電図での新規 ST-T 変化もしくは新規左脚ブロックの出現、もしくは異常 Q 波出現、もしくは新規の心臓の局所的壁運動低下の、いずれか少なくとも一つを伴う、血清心筋マーカーの一過性上昇を認めた病態、と定義した [27]。入院時に直説法にて LDL コレステロール値を測定され、緊急経皮的冠動脈形成術を施行された 6,486 人を抽出した。LDL コレステロール採血のタイミングは各施設に任せられたが、入院日もしくは入院翌日であった。それを急性心筋梗塞急性期のスタチン投与の有無、入院時の LDL コレステロール値から以下の 4 群に分類し、検討した：スタチン投与有/LDL コレステロール値 <100mg/dl (n=1,236)、スタチン投与有/LDL コレステロール値 ≥ 100mg/dl (n=3,671)、スタチン投与無/ LDL コレステロール値 <100mg/dl (n=662)、スタチ

ン投与無/LDL コレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ (n=917) (図 5)。この研究でのスタチン投与の有無は、急性心筋梗塞発症後 30 日以内にスタチン投与の有無と定義した。すなわち脂質異常症の診断で入院以前よりスタチン投与を受けている症例と、脂質異常症の診断がなく入院後急性期にスタチンを導入した症例と、ともに含まれる。またスタチン投与の判断は、各施設、個々の循環器科医の判断に任せられた。ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞の治療戦略は各施設、個々の循環器科医の判断に任されたが、すべての患者はその当時に公表されている、ACCF/AHA、ESC のガイドラインに沿って治療された [28]–[29]。

データ収集、エンドポイント

対象患者の病院記録から、年齢、既往歴、臨床データ（搬送時バイタルサイン、入院時採血データ、入院中内服薬）、救急搬送データ、経皮的冠動脈形成術、手術、機械的サポート等治療データを収集した。プライマリーエンドポイントは入院後 30 日の全死亡率とした。

統計学的分析

群間の臨床データ特性や治療内容等のカテゴリー変数は chi-square 検定または Fisher's exact 検定で比較された。連続変数は unpaired t 検定、一

元配置分散分析または Kruskal Wallis 検定で比較された。入院後 30 日の各群間の累積死亡率は Kaplan-Meier 法で解析された。各群間の累積死亡率の差は log-rank test を用いて比較された。急性心筋梗塞後死亡率の関連しうるすべての変数、すなわち年齢、性別、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴、高尿酸血症、心筋梗塞の既往、経皮的冠動脈形成術の既往、冠動脈バイパス術の既往、脳梗塞の既往、内服薬（アスピリン、クロピドグレル、 β 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体遮断薬）、Door-to-balloon time、Killip 分類、搬送時のバイタルサイン（血圧、脈拍）、ST 上昇型急性心筋梗塞の有無、梗塞部位、責任病変の部位、多枝病変、治療開始前の Thrombolysis in Myocardial Infarction trial (TIMI) flow grade、治療後の TIMI flow grade、機械的補助循環の使用、を解析対象に入れた。LDL コレステロール値の高低にかかわらず、短期予後改善に対するスタチン投与の効果を評価するために、2 つのモデルで multivariate Cox regression 解析が行われた。モデル 1 は年齢、性別と一般的な冠動脈疾患の危険因子（高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙歴、透析）を調整した。モデル 2 では年齢、性別と、前述した一般的な冠動脈疾患の危険因子に加え、急性心筋梗塞の予後に関連している他の臨床因子、すなわち高尿酸血症、経皮的冠動脈形成術の既往、冠動脈バイパス術の既往、院内での内服薬（アスピリン、クロピドグレル、 β 遮断

薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体遮断薬)、Door-to-balloon time、Killip 分類 \geq stage 3、入院時 C-reactive protein (CRP) 値、最大 CK (creatinine kinase)、ST 上昇型急性心筋梗塞、初回心筋梗塞、前壁梗塞、多枝病変、治療開始前の TIMI flow grade ≥ 2 、治療後の TIMI flow grade ≥ 2 、薬剤溶出性ステントの使用、ベアメタルステントの使用、血栓吸引施行、末梢保護施行、施設、施行年、を調整した。Hazard Ratio の算出に cox proportional hazard regression 解析が用いられた。また感度解析も実施し結果の頑健性をした。すべての解析は、P 値 < 0.05 を臨床的に有意差があると定義した。この研究は、東京都 CCU 連絡協議会倫理委員会にて承認され (2016 年 6 月 29 日、アプリケーションナンバー 16-002)、各施設での倫理委員会でも承認され、患者データの使用許可を得た。すべての統計解析は、SPSS version 19 (IBM, Armonk, NY) を用いて行われた。

【結果】

患者の背景データ

急性心筋梗塞患者の内、緊急経皮的冠動脈形成術を施行された9,032人を対象とした。この内、入院時LDLコレステロール値を測定された6,486人を解析した（平均年齢 67.1歳、男性 76.9%, n=4,986）。6,486人の患者を、スタチン投与有/LDLコレステロール値<100mg/dl（n=1,236）、スタチン投与有/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl（n=3,671）、スタチン投与無/LDLコレステロール値<100mg/dl（n=662）、スタチン投与無/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl（n=917）の4群に分けた（図4）[30]。5,519人（85.1%）を予後のフォローアップを行うことができた。4,907人（75.7%）が入院から30日以内の急性心筋梗塞急性期にスタチン投与されていた。その内、1,190人（24.3%）はロスバスタチンを、609人（12.4%）はアトルバスタチンを、721人（14.7%）はピタバスタチンを、35人（0.7%）はフルバスタチンを投与されていた。その他患者のスタチンは不明であった。スタチン非投与群は、入院中スタチン投与は全くなかった。

表1は4群での患者の背景データをまとめている。年齢はLDLコレステロール値<100mg/dlで高い傾向にあり、スタチン投与有/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl群が有意に最も若年であった（65.1 \pm 12.7歳）。各群で性別の差は認め

なかった (P=0.177)。またスタチン投与有/LDLコレステロール値<100mg/dl群は、高血圧症 (66.3%)、糖尿病 (39.1%)、陳旧性心筋梗塞 (19.3%)、経皮的冠動脈形成術の既往 (16.8%) の割合が他群より高かった。脂質異常症 (53.7%)、Body mass index (BMI, $24.2 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$) は、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $\geq 100 \text{ mg/dl}$ 群で高い傾向にあった。喫煙歴は、LDLコレステロール値にかかわらず、スタチン投与群で高い傾向にあった。高尿酸血症は4群間で差は認めなかった。脳血管障害の既往は、スタチン投与無/LDLコレステロール値<100mg/dl群で最も多かった (10.0%)。LDLコレステロール値にかかわらず、スタチン投与有群はKillip分類class I の患者が多い傾向にあった。またスタチン投与無/ LDLコレステロール値<100mg/dl群はKillip分類class IVの患者が最も多かった。Door-to-Balloon timeは4群で有意差は認めなかった。ST上昇型急性心筋梗塞はスタチン投与有/LDLコレステロール値 $\geq 100 \text{ mg/dl}$ 群で最も多かった (81.4%)。スタチン投与の有無にかかわらず、LDLコレステロール値 $\geq 100 \text{ mg/dl}$ の患者は、high density lipoprotein (HDL) コレステロール値、血清中性脂肪値、最高クレアチニンキナーゼ値も高値になる傾向があった。またLDLコレステロール値にかかわらず、スタチン投与有患者は、アスピリン、クロピドグレル、 β 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体遮断薬の内服薬投与を受けている傾向にあった。

冠動脈造影と治療の背景データ

表2は各群の冠動脈造影と治療の背景データをまとめている。前壁梗塞に関しては、4群でのばらつきがあり傾向は認めなかったが、スタチン非投与/LDLコレステロール値<100mg/dlの群が最も多かった(50.7%)。下壁梗塞はスタチン投与に関係なくLDLコレステロール値<100mg/dlの患者で多い傾向にあった。後壁梗塞、側壁梗塞は、各群似た傾向を示した。スタチン投与に関係なく、LDLコレステロール値 \geq 100mg/dlの患者はLDLコレステロール値<100mg/dlの患者より責任病変が左前下行枝の患者が多い傾向にあった。反対に、責任病変が右冠動脈や、多枝病変の患者は、LDLコレステロール値 \geq 100mg/dlの患者より、LDLコレステロール値<100mg/dlの患者で多い傾向にあった。責任病変が左冠動脈回旋枝の患者は各群で似た傾向を示した。また冠動脈造影上、治療開始前のTIMI分類では、grade 0を除いて4群は似た傾向を認めた。TIMI 0の患者は、スタチン投与に関係なく、LDLコレステロール値 \geq 100mg/dlの患者に多い傾向にあった。LDLコレステロール値に関係なく、スタチン非投与の患者はよりBare Metal Stentや機械的補助デバイス（経皮的心肺補助装置、大動脈内バルーンポンピング、人工呼吸器、血液透析、一時ペースメーカー）を使用される頻度が高かった。またスタチン投与されていた患者の中でもLDLコレステロール値<100mg/dlの患者で、機械的補助デバイス（経皮的心肺補助装置、大動脈内バルーンポン

ピング、人工呼吸器、血液透析、一時ペースメーカー）を使用される頻度が高かった。血栓吸引デバイスや末梢保護デバイスの使用は4群で有意差はなかった。治療後の冠動脈造影では、スタチン投与されていた患者が有意にTIMI grade 3が多い傾向にあった。

臨床的アウトカム

30日間のフォローアップ期間の内、スタチン投与有/LDLコレステロール値<100mg/dl 群は50人の死亡、スタチン投与無/ LDLコレステロール値<100mg/dl 群は89人の死亡、スタチン投与有/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl 群は42人の死亡、スタチン投与無/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl群は75人の死亡を認めた。スタチン投与に限らず、30日全死亡率は入院時LDLコレステロール値が高い患者群より低い患者群で、有意に高かった (LDLコレステロール高値群: 6.8% vs. 低値群: 13.0%, $P<0.001$)。それに加えて全死亡率はスタチン投与無/ LDLコレステロール値<100mg/dl群で統計学的に有意に高かった (20.1%)。カプラン・マイヤー法で解析すると、全死亡では4群は有意に異なる転帰をたどった ($P<0.001$ 、図5)。30日全死亡率は、スタチン投与有/LDLコレステロール値<100mg/dl 群は9.0%、スタチン投与無/LDLコレステロール値<100mg/dl群は20.1%、スタチン投与有/LDLコレステロール値 \geq 100mg/dl 群は2.8%、スタチン投与無/LDLコレステ

ロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 群は17.4%であった(表3)。この傾向は、全死亡だけでなく、心臓死($P<0.001$ 、図7)でも同様に、30日心臓死率は、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ 群は4.9%、スタチン投与無/LDLコレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ 群は13.0%、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 群は2.2%、スタチン投与無/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 群は10.9%であった(表3)。非心臓死でも同様であり($P<0.001$ 、図8)、30日非心臓死率は、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ 群は4.4%、スタチン投与無/LDLコレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ 群は8.1%、スタチン投与有/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 群は0.9%、スタチン投与無/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 群は7.3%であった(表3)。

Kaplan-Meier法で検討しても、スタチン投与有の患者群は、スタチン非投与の患者群より全死亡率が低い傾向にあった($P<0.001$ 、図6)。また、LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ の患者群は、LDLコレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ の患者群より全死亡率が低い傾向にあった($P<0.001$)。これらのことも全死亡だけでなく、心臓死、非心臓死でも同様の傾向を認めた(図7、図8)。

入院時LDLコレステロール値低値に対してスタチン投与の効果を検討するためにCox regression解析を用いて30日全死亡率を検討した(表4)。その結果、LDLコレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ に対してのスタチン投与は、未補正モデル

の上でも補正モデルの上でも低死亡率の独立予測因子である可能性が示された。

この群は、スタチン投与無/ LDLコレステロール値<100mg/dl群を基準としたときの30日全死亡のHazard Ratioは、スタチン投与で、未補正下で0.098（95%信頼区間 0.068-0.142, $P<0.001$ ）、モデル1（年齢、性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙、透析）での補正でHazard Ratio 0.134（95%信頼区間 0.090-0.201, $P<0.001$ ）、モデル2（年齢、性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙、透析、経皮的冠動脈形成術の既往、冠動脈バイパス術の既往、アスピリン内服、クロピドグレル内服、 β 遮断薬内服、アンギオテンシン変換酵素阻害薬内服、アンギオテンシン受容体遮断薬内服、Door to balloon time、Killip分類 \geq stage3、入院時C-reactive protein値、最大クレアチニンキナーゼ値、ST上昇型急性心筋梗塞、初回心筋梗塞、前壁梗塞、多枝病変、TIMI flow grade ≥ 2 （経皮的冠動脈形成術前）、TIMI flow grade ≥ 2 （経皮的冠動脈形成術後）、薬剤溶出性ステントの使用、ベアメタルステントの使用、血栓吸引施行、施設、施行年）での補正で、Hazard Ratio 0.211（95%信頼区間0.096-0.462, $P<0.001$ ）であった。入院時LDLコレステロール値<100mg/dlの患者群では、スタチン投与が有意に低死亡率の予測因子である可能性が示された。すなわち、スタチン投与無/ LDLコレステロール値<100mg/dl群を基準としたとき、スタチン投与でのHazard ratioは、未補正下で0.308（95%信頼区間 0.217-0.436, $P<0.001$ ）、モ

デル1での補正で0.348 (95%信頼区間 0.243-0.499, $P<0.001$)、モデル2での補正で0.467 (95%信頼区間 0.223-0.976, $P=0.043$)であった。スタチンが急性期投与されなかった場合、LDLコレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ と $\geq 100\text{mg/dl}$ では、未補正下では有意な差を認めた ($P=0.025$)。すなわち、スタチン投与無/ LDLコレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ 群を基準としたとき、Hazard ratioは0.702 (95%信頼区間 0.516-0.956)であった。モデル1、モデル2で補正した場合は有意な差を認めず、それぞれHazard ratioは、0.783 (95%信頼区間 0.569-1.077, $P=0.132$)、1.274 (95%信頼区間 0.662-2.450, $P=0.469$)であった。この点は、感度解析も実施し結果の頑健性をした。すなわち、変数選択法によって選択された変数を含めたCOX回帰にて同様の検討を行ったところ、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴、経皮的冠動脈形成術の既往、冠動脈バイパス術の既往、心筋梗塞の既往、脳血管障害の既往、Killip分類、クロピドグレル内服、ACE阻害薬内服、前壁梗塞、下壁梗塞、責任病変（左冠動脈主幹部、左前下行枝、右冠動脈）、多枝病変、薬剤溶出性ステント使用、ベアメタルステント使用、補助循環使用、周術期の挿管、周術期の一時ペースメーカーの使用が変数に選択され、スタチン投与無/LDLコレステロール値 $<100\text{ mg/dl}$ 群を基準とした際のスタチン投与有/LDLコレステロール値 $\geq 100\text{ mg/dl}$ 群のHazard ratioは0.327、95%信頼区間は、0.198-0.540と算出され、P値は0.001未満であった。また、スタチン投与有/ LDL

コレステロール値<100 mg/dl群のHazard ratioは0.505 (95%信頼区間 0.317-0.804、P=0.004)、スタチン投与無/LDLコレステロール値 \geq 100 mg/dl群のHazard ratioは1.071 (95%信頼区間 0.703-1.630、P=0.750)で、モデル2と同様の傾向が得られた。

サブグループ解析

臨床的に重要なサブグループで全死亡の短期予後を検討した。図9はLDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満でのスタチン投与の有無と予後を検討した。LDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満でもスタチン投与群で有意に死亡率が下がっていた (6.7% vs. 18.0%, $P<0.001$)。LDLコレステロール値50mg/dl以上70mg/dl未満でもスタチン投与群で有意に死亡率が下がっていた (図10, 15.3% vs. 22.4%, $P=0.020$)。図11はLDLコレステロール値50mg/dl未満でのスタチン投与の有無と予後を検討した。これに関してはスタチン投与群が、死亡率が下がっている傾向にはあるが、スタチン非投与群とは有意差は認めなかった (18.5% vs. 30.4%, $P=0.153$)。

また純粹にLDLコレステロール値での予後を検討するために、スタチン非投与群におけるLDLコレステロール値別での全死亡率を検討した (図12)。スタチン非投与患者群ではLDLコレステロール値が低ければ低いほど死亡率が高

い傾向にあった（LDLコレステロール値100mg/dl以上：17.4%、LDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満：18.0%、LDLコレステロール値50mg/dl以上70mg/dl未満：22.4%、LDLコレステロール値50mg/dl未満：30.4%、Log Rank test $P=0.023$ ）。また各群の2群比較は以下の通りで、LDLコレステロール値100mg/dl以上 vs. LDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満： $P=0.136$ 、LDLコレステロール値100mg/dl以上 vs. LDLコレステロール値50mg/dl以上70mg/dl未満： $P=0.143$ 、LDLコレステロール値100mg/dl以上 vs. LDLコレステロール値50mg/dl未満： $P=0.006$ 、LDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満 vs. LDLコレステロール値50mg/dl以上70mg/dl未満： $P=0.573$ 、LDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満 vs. LDLコレステロール値50mg/dl未満： $P=0.040$ 、LDLコレステロール値50mg/dl以上70mg/dl未満 vs. LDLコレステロール値50mg/dl未満： $P=0.153$ であった。

図13から図16はKillip 分類毎のスタチン投与の有無と短期予後を検討した。Killip 1群の全死亡率はスタチン投与群で2.6%、スタチン非投与群で9.2%であり（ $P<0.001$ 、図11）、スタチン投与群の方が、全死亡率が下がっていた。Killip 2群の全死亡率はスタチン投与群で6.7%、スタチン非投与群で13.2%であり（ $P=0.013$ 、図12）、スタチン投与群の方が、全死亡率が下がっていた。Killip 3群の全死亡率はスタチン投与群で7.7%、スタチン非投与群で25.9%であり

($P < 0.001$ 、図13)、スタチン投与群の方が、全死亡率が下がっていた。Killip 4群の全死亡率はスタチン投与群で22.7%、スタチン非投与群で49.1%であり

($P < 0.001$ 、図14)、これもKillip 1~3群と同様、スタチン投与群の方が、全死亡率が下がっていた。

Stratified Cox regression解析では、性別、年齢（65歳以上か65歳未満か）、糖尿病、高血圧症、脂質異常症（LDLコレステロール値100mg/dl以上か100mg/dl未満か）、喫煙、透析、初期診断（ST上昇型急性心筋梗塞か、非ST上昇型急性心筋梗塞か）、Killip 分類（class 3以上か class 3未満か）で検討した。全てのサブグループにおいて、急性心筋梗塞患者に対しての急性期スタチン投与は、30日全死亡率を改善する可能性が示された。交互作用に関して検討すると、P for interactionは、年齢、高血圧症、脂質異常症、初期診断を除いては、サブグループ内で有意な差は認めなかった。質的な交互作用は認めなかった（図17）。

【考察】

この研究で最も重要な結果は、スタチン投与は入院時の血清LDLコレステロール値に関係なく、急性心筋梗塞で緊急経皮的冠動脈形成術を施行された患者の良好な短期予後と関連している可能性があることである。この大規模観察研究は、急性心筋梗塞患者に対する急性期スタチン投与することへの一助となるかもしれない。

急性心筋梗塞患者に対する急性期のスタチン投与の効果は過去にも検討されてきた [17], [18], [25]。一つの研究では急性冠症候群患者 (n=4, 497) における急性期のスタチン投与の効果は確認されなかった [18]。この研究は、急性冠症候群後シンバスタチン40mgを1ヶ月投与後シンバスタチン80mgで経過をみる群（積極的コレステロール降下療法群）と、プラセボ4ヶ月投与後、シンバスタチン20mg投与で経過をみる群での二重盲検ランダム化比較試験であるが、急性冠症候群後4ヶ月以内ではプライマリーエンドポイント（心臓死、非致死的心筋梗塞、急性冠症候群再入院の複合エンドポイント）に対して2群間で有意差は認めなかったが、4-24ヶ月後においては、積極的コレステロール降下療法群が、対象群より良好な転帰を辿った。The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection 22 (PROVE IT-TIMI 22)試験は、急性冠症候群患者

(n=4, 162) に、アトルバスタチン80mgによる積極的コレステロール降下療法は、プラバスタチン40mgに中等度コレステロール降下療法に比べ、30日での全死亡もしくは主要心血管イベントのhazard ratioを17%減らすことを示した [17]。

Odunzeらは、入院時の血清LDLコレステロール値にかかわらず、スタチンを入院前に事前に内服されていた患者群は、ST上昇型急性心筋梗塞で経皮的冠動脈形成術を受けた患者 (n=1, 808) の中において、院内死亡率の低下と心不全増悪の頻度が低いことを示した [25]。

その一方、急性冠症候群患者において入院時血清LDLコレステロール値が低ければ低いほど死亡率上昇に関与していることがいくつかの研究で示されてきた [23], [24]。[23]は韓国のKorean Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) からの報告で、急性心筋梗塞にて経皮的冠動脈形成術を受けた患者 (n=9, 571) の内、入院時LDLコレステロール値130-159mg/dlを基準とした時に、1年後死亡率が、LDLコレステロール値130-159mg/dlは4%、 ≥ 160 mg/dl群で6% (P=0.048)、100-129mg/dl群で6% (P=0.025)、70-99mg/dl群で7% (P=0.02)、 < 70 mg/dl群で14% (P<0.001) と、基準よりLDLコレステロール値が低ければ低いほど予後が悪いことが示された。また、[24]は、非ST上昇型急性心筋梗塞患者 (n=517) の入院時LDLコレステロール値を ≤ 105 mg/dlと > 105 mg/dlの2群に分け、3年間の予後を比較したものだが、LDLコレステロール値 ≤ 105 mg/dlの群が、

>105mg/dlの群より予後（全死亡率）が良好であった（順に、14.8% vs. 7.1%、 $P=0.005$ ）。このようにこれまでの報告で、急性心筋梗塞患者に対するスタチンの短期予後改善に関して結論がはっきりしていないこと、LDLコレステロール値が高い方が急性心筋梗塞患者の予後が良かったこと（コレステロール・パラドックス）を踏まえても、今研究で、急性心筋梗塞患者において入院時血清LDLコレステロール値に関係なくスタチン投与が短期予後を改善させる可能性があることを示せたことは、これまでの研究同様、急性心筋梗塞患者に対する急性期スタチン投与することのエビデンスに一致した。

この研究は、急性心筋梗塞で緊急経皮的冠動脈形成術を施行された患者において、スタチン投与により、短期の全死亡率を低下させる可能性を示した。この結果はこれまでのいくつかの研究結果に矛盾しないが、一方でいくつかの研究の結果とは異なる。PROVE IT-TIMI 22試験は死亡、心筋梗塞、再入院の必要な不安定狭心症、再血行再建、脳梗塞を含む複合エンドポイントにおいて、急性心筋梗塞患者におけるスタチン投与の有効性を示せたが、スタチン投与による全死亡のリスク低減は示せなかった [17]。一方でOduncuらはスタチン投与と、ST上昇型急性心筋梗塞患者における院内死亡率の低下の関連を示した [25]。ただし、Oduncuらの検討では1,808人を対象としては、今研究は6,486人を対象としている。

慢性腎不全は心血管イベントにおいて重要なリスクファクターだが、慢性腎不全患者へのスタチンの効果は議論の余地がある。今研究では、透析患者の急性心筋梗塞患者でも、スタチン投与により短期予後を改善させる可能性があることを示せた。Kumamoto Intervention Conference Study Registryで、軽度から中等度の慢性腎臓病患者において、ストロングスタチンは心血管死、非致死的心筋梗塞、虚血性脳梗塞の複合エンドポイントのリスクを低減することを示した。しかし、高度慢性腎臓病患者ではスタチン投与が複合エンドポイントのリスク低減につながらなかった [31]。それゆえに慢性腎臓病患者や透析患者におけるスタチン投与の有効性は今後の研究でも再度評価されるべきである。

欧米で行われてきたこれまでの研究で、高用量スタチン投与による積極的脂質低下療法は、急性冠症候群患者や慢性虚血性心疾患患者の主要心血管イベントの減少させることが示されてきた [17]-[25][31][32]。アジアでは、MUSASHI-PCI patient cohortで、スタチン投与後6ヶ月患者において、LDLコレステロール値が75mg/dl未満の患者群はLDLコレステロール値75-125mg/dlの患者群もしくは125mg/dl以上の患者群より、心血管イベントが少なかったことが示された [33]。それゆえに欧米だけでなく、アジア各国でも、“LDLコレステロール値が低ければ低いほどよい (the lower, the better)” というコンセプトが心血管イベントのハイリスク患者において重要と考えられている [34]。今

研究では、スタチン治療で、緊急経皮的冠動脈形成術を受けた急性心筋梗塞患者の短期予後を改善させる可能性があることを示せ、このことはLDLコレステロール値が低値の患者群でも認めた。これはこれまでの研究と矛盾がない。また今研究では、急性心筋梗塞急性期におけるスタチン投与の割合が75.7%であった。スタチン投与の割合は、LDLコレステロール値が100mg/dl以上の群より、100mg/dl未満の群で低かった（80.0% vs. 65.1%）。すべての急性心筋梗塞患者においてLDLコレステロール値に関係なく、集約的にスタチン投与を行うことが重要である。

一方、前述の通り、急性冠症候群患者において入院時LDLコレステロール値低値が、死亡率増加と関係しているという報告もある[10], [11]。この研究において、スタチン投与無/ LDLコレステロール値<100mg/dl群は、最も短期予後が不良であった。このパラドックスの機序ははっきりしていない。これはおそらく低LDLコレステロール患者群は併存症（悪性腫瘍、感染症等）の割合が高かったり、高齢等でFrailtyがあったり栄養状態不良であったりすることが関連していると考えられる。実際この研究においても、スタチン治療とは関係なく、LDLコレステロール値100mg/dl未満の患者群は、LDLコレステロール値100mg/dl以上の患者群より、経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往がある割合が高く、血清クレアチニン値や血清CRP値が高値であった。スタチン投

与を受けている中で、LDLコレステロール値100mg/dl未満の患者群は、LDLコレステロール値100mg/dl以上の患者群より、高齢で、BMIも低値であった。また、スタチン非投与群においてLDL-C50mg/dl未満は有意に死亡率が高かった（図12）。スタチン非投与群のLDL超低値は、高齢、悪性腫瘍や感染・肝疾患の併存等が予想され、Frailと関連がある可能性がある。つまるところ、LDLコレステロール値をより低くすることは、急性心筋梗塞の一次予防、二次予防に非常に重要であるが、ひとたび急性心筋梗塞に至れば、LDLコレステロール値が低ければ低いほど予後が悪い。これがコレステロール・パラドックスである。

この研究は急性心筋梗塞患者においてスタチンが予後改善にどのような機序で寄与しているか解明できていない。スタチンはこれまでの研究で、LDLコレステロール値を下げるだけでなく、抗炎症作用を有することが示されている [35]。これは、急性症候群の一次予防にロスバスタチンを内服している2,885人とプラセボ2,834人のCRPの変化と予後を検討したもので、ベースラインのCRPが高ければ高いほど冠動脈イベントの頻度は高く、ロスバスタチン内服はCRPを14.8 %低下させ（ $P<0.001$ ）、コレステロール値が比較的コントロールされているがCRPが高い患者の冠動脈疾患一次予防のロスバスタチンの効果を示した。また、Laufs Uらは、大伏在静脈に酸化LDLを負荷すると一酸化窒素合成酵素の発現は明らかに低下するが、シンバスタチンを投与すると、用量依存性に一酸化

窒素合成酵素の発現が著明に増加していることを示した [36]。すなわち、スタチンの内皮機能改善作用について明らかにした。また、Feron Oらもスタチンの内皮機能改善作用について示した [37]。一酸化窒素合成酵素はcaveolin-1と結合して存在しており、LDLコレステロールを0mg/dl、100mg/dl、200mg/dlと負荷すると、caveolin-1の発現が顕著に増加する、すなわちLDLコレステロールを負荷すればするほど一酸化窒素合成酵素が活性化されないことを示した。また、アトルバスタチンを用量依存的に投与すると、caveolin-1の発現が顕著に抑制されること、すなわち、アトルバスタチンで一酸化窒素合成酵素の活性を高めることを示した。スタチンの抗凝固作用に関する報告もある [38]。これは、シンバスタチン20mg、14週間32人の冠動脈疾患を有する高脂血症患者に投与され、凝固系カスケードに関連している、matrix metalloproteinase (MMP)-9、組織因子、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)が、治療後に改善したことを示した。スタチンによるプラーク安定化、血栓形成、炎症マーカーの低下は心血管イベントを減少に寄与する可能性があり、スタチンの早期治療の利益を説明しうる可能性があると結論付けられている。また、スタチンの抗酸化作用についての報告もある [39]、[40]。Umeji Kらは、NADPHオキシターゼは動脈硬化症の主因で、高コレステロール食動物で顕著に高いが、これにプロブコールもしくはピタバスタチンを付加すると、活性が著明に抑制されることを示した

[40]。またプロブコールもしくはピタバスタチンを付加すると、O₂-を消去する酵素である、superoxide dismutase (SOD)の活性が上昇した。これらのことからスタチンの抗酸化作用を示した。臨床研究においては、Nochiokaらが、心機能が保たれた心不全患者におけるスタチン投与が、突然死や、感染死などの非心血管死を減らす効果があることを示した [41]。他の研究では、急性冠症候群患者において早期高容量ロスバスタチン投与は、早期の炎症バイオマーカー（好中球、単球）の改善につながることを示された [42]。これら、スタチンの抗炎症作用、内皮機能改善作用、抗凝固作用、抗酸化作用、等の多面的効果（pleiotropic effects）が複合的に関与して、急性心筋梗塞患者の短期予後改善につながる可能性があるが、詳細はまだわかっていない。それゆえに、急性心筋梗塞患者の急性期スタチン投与の予後改善におけるメカニズムを検討することが今後の課題と考える。

では、LDLコレステロール値をどこまで下げれば良いのだろうか。過去の研究からもより積極的なLDLコレステロール低下作用を示すスタチン投与によって、心血管イベント抑制効果が得られることは前述の通りである。これは大規模臨床試験のメタ解析でも示されている [43]、[44]。しかし、LDLコレステロールの治療目標を設定した介入試験はなく、目標値を定めるのは難しい。日本動脈硬化学会が発行している、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版

は、LDLコレステロール値は100mg/dl未満を目標とすることが記されている[45]。この一つの根拠に欧米で施行された冠動脈プラーク退縮試験にてLDLコレステロール値を100mg/dl以下に低下させると、冠動脈プラークの退縮効果が認められたことがある[46]。本邦における二次予防患者の長期観察研究でもLDLコレステロール値が100mg/dl未満に管理されている症例では有意に心血管イベントが少なかった[47]。またCREDO-Kyoto Registry Cohort-2では、LDLコレステロール値が80–99mg/dlに管理されている群を比較対象とした場合に、LDLコレステロール値120mg/dl以上の群では有意に心血管イベントの発症リスクが高かったが(Hazard ratio 1.74, 95% CI 1.11–2.71, P=0.01) 80 mg/dl未満に管理しても心血管イベントの発症に差はなかった (Hazard ratio 1.15, 95% CI 0.75–1.75, P=0.52) [48]。このような結果からも二次予防にLDLコレステロール値100mg/dl未満に管理することは妥当である。ただし最近の報告では本邦におけるLDLコレステロール値100mg/dl未満の目標達成率は急性冠症候群患者で65%、それ以外の二次予防症例で55%と極めて不十分であり[49]、今後達成率を上げることは極めて重要であると考ええる。本研究も観察研究ではあるが、スタチン内服達成率は75.7% (n=4,907) と低かった。

最近、本邦においても超ハイリスク患者ではLDLコレステロール値の目標値70mg/dl未満が推奨されている [6]。前述の報告において、スタチンにより

LDLコレステロール値を100mg/dl未満に低下させた場合の有効性が検討されている [32]。アトルバスタチン80mg投与群 (LDLコレステロール値 77mg/dl) では10mg投与群 (LDLコレステロール値 101mg/dl) と比較し、全死亡に差は認めなかったが、冠動脈イベントを含む、複合イベントに差は認めなかった。REVERSAL試験ではプラバスタチン40mg (LDLコレステロール値 110mg/dl) とアトルバスタチン80mg (LDLコレステロール値 79mg/dl) が比較され、後者で有意にアテローム進展が抑制された [50]。PROVE IT-TIMI 22では、プラバスタチン40mgの標準療法 (LDLコレステロール値 95mg/dl) とアトルバスタチン80mgの強化療法 (LDLコレステロール値 62mg/dl) を比較し、死亡、心筋梗塞、再入院の必要な不安定狭心症、再血行再建、脳梗塞を含む複合エンドポイントにおいて、強化療法群で相対リスクが16%低下した [17]。本邦からの報告でも、急性冠症候群を対象とした血管内超音波でのプラーク容積を検討し、LDLコレステロール値をアトルバスタチン投与により、70mg/dlまで低下させることで13.1%プラーク容積を退縮させたことが示された [51]。

最近ではスタチン以外の脂質異常症治療薬も注目されている。

IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) はコレステロールトランスポーター阻害薬であるエゼチミブをスタチンに追加し、LDLコレステロール値をさらに下げ、心血管イベント発症率を検討し

たものである [52]。急性症候群の急性期にシンバスタチン40-80mgにエゼチミブ10mgを加えた群（シンバスタチン+エゼチミブ群）とシンバスタチン40-80mgにプラセボを加えた群（シンバスタチン群）に分けられた。1年後のLDLコレステロール値は、シンバスタチン+エゼチミブ群は53.2mg/dl、シンバスタチン群は69.5mg/dlで有意に前者が低かった（ $P<0.001$ ）。7年後の一次エンドポイント（心血管死、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による再入院、30日以上後の再血行再建、非致死性脳卒中の複合エンドポイント）の発症率もシンバスタチン+エゼチミブ群が有意に低かった（32.7% vs. 34.7%, Hazard Ratio 0.936, 95%信頼区間 0.89-0.99, $P=0.016$ ）。また、全死亡、心血管死、冠動脈疾患死に2群間の有意差は認めなかったが、その他脳卒中、非致死性心筋梗塞等のイベントは有意にシンバスタチン+エゼチミブ群が低かった。急性冠症候群患者においてLDLコレステロール値がガイドライン推奨範囲内であったても、シンバスタチンにエゼチミブを加えることでさらにLDLコレステロール値が低下し、心脳血管イベント転帰もより改善されることが示された。

また近年ではLDL受容体分解促進たんぱく質であるPCSK9（ヒトプロたんぱく質転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型）を阻害する、PCSK9阻害薬と呼ばれる新しい機序の薬剤も登場してきた。PCSK9とLDL受容体の結合が阻害され、LDL受容体分解が抑えられ、血中LDLコレステロールの肝細胞内取り込みを促進

する作用を持つ。FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK 9 Inhibitor in Subjects with Elevated Risk) studyは、PCSK 9 阻害薬 (エボロクマブ) による初めての大規模予防試験である [53]。エボロクマブは PCS 9 を阻害し、LDLコレステロール値を約60%低下させるモノクローナル抗体であるが、心血管イベントを予防するか明らかになっていなかった。この研究は、動脈硬化性心血管病を有する、LDLコレステロール値が70mg/dl以上で、スタチン療法を受けている患者27,564人を対象とし、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験で、エボロクマブ (140mgを2週間毎または420mgを月 1 回) を皮下注する群と、マッチさせたプラセボを投与する群に割り付けられた。エボロクマブ投与群は中央値で92mg/dlから30mg/dlに低下し、プラセボ群と比較し、主要エンドポイント (心血管死、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、冠血行再建の複合エンドポイント) のリスクが有意に低下した (1,344例 [9.8%] vs. 1563 例 [11.3%]、Hazard Ratio 0.80、95 %信頼区間 0.73–0.88、 $P<0.001$)。この結果から、動脈硬化性心血管患者へのエボロクマブ投与はLDLコレステロール値をより低下させることを示された。またFOURIER studyのsub analysisで安全性に関する報告もある [54]。これでは患者全体の10%にあたる2,669 例が LDL<20mg/dlと著明な低値で、それでも副作用は増加することはなかった。一次エンドポイント (心血管死、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、冠血行再建の

複合エンドポイント) のリスクは達成LDLコレステロール値が低値なほど低くかった。この報告から、少なくともLDLコレステロール値20mg/dlまではlower is betterが証明されたといえる。今研究でもLDLコレステロール値が70mg/dl未満でもスタチン投与されている群で予後が良好である可能性が示せた。また、50mg/dl未満でもスタチン投与されている群の方で予後が良好な傾向を認めた。

本研究の限界

第一として、この研究では、スタチンの種類や投与量が不明な症例が少なからず認められた。これまでの研究でも、開発の古いスタンダードスタチン（プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン）はストロングスタチン（アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン）と比べ、LDLコレステロール値の低下作用がマイルドである [46]。またスタチンは容量依存的にLDLコレステロール低下作用を持ち、高容量ストロングスタチン投与による積極的脂質低下療法はスタンダードスタチン通常容量投与と比較し、急性冠症候群患者の予後改善に寄与するという報告もある [17]。そのため今研究においてスタチンの種類や投与量が不明な症例が少ないことは、情報バイアスと考えられる。

第二に、この研究で使用したデータベースでは、最初のスタチン投与のタイミングがはっきりしない。急性心筋梗塞患者において急性期にスタチン投与がされたか、されていないかしかわからない。すなわちスタチン投与群の中には元々脂質異常症があり急性心筋梗塞発症以前から、スタチンを内服されていた群も含まれる。表 1 より、スタチン投与群で脂質異常症の既往が 2,530人 (51.6%)いる。このうち急性心筋梗塞以前にスタチン内服していたものがどのくらい含まれていたか今回使用したデータベースでは計り知れないが、ある程度

の頻度が急性心筋梗塞以前からスタチンを内服していたと推測できる。急性心筋梗塞発症前のスタチン内服の有無、急性心筋梗塞急性期にスタチン導入の有無での予後の検討を行うことが今後のこの研究の課題と考えられる。

第三に、この研究はランダム化比較試験ではない。本来は薬剤による効果を検討する場合は、レジストリーデータは選択バイアスをきたしやすい。実臨床のデータを解析するという点でレジストリーデータを使用する意義はあるが、薬剤効果を検討する場合はランダム化比較試験を行うことが本来は有用である。この点も今後のこの研究の課題と考えられる。

第四に、この研究は日本の中で東京都という、限られた地域のみデータである。全人種での効果を検討するためには、人種関係ない、国際共同研究・レジストリーが必要である。

(さらによりよい急性心筋梗塞患者の脂質管理にむけて)

急性心筋梗塞の一次予防として、LDLコレステロール値を低値にする必要がある。特に糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患を有する高リスク群は、LDLコレステロール値<120mg/dlの管理が望まれる [48]。今研究でも明らかにしたが、一度心筋梗塞を発症した場合はLDLコレステロール値が高い群の短期予後が良好であった。これは栄養状態、Frail、併存疾患等が関与していると考えられる。ただし、LDLコレステロール値に関わらず、スタチンを投与した群の予後が良好である可能性を示した。このことも考慮すると、挿管中など、投与を躊躇するような症例でも可能であればスタチン投与することが望まれる。また前述した最近の研究でも示されたように、二次予防を要する高リスク群であれば、少なくともLDLコレステロール値が20mg/dlまではコレステロール値が低ければ低いほどがよい [45]、すなわち、” lower is better” と考える。これを達するためには、高用量ストロングスタチン投与はもちろんのこと、それだけでは達せられない場合はエゼチミブやPCSK9阻害薬等の併用を考慮する必要がある。

【結論】

急性心筋梗塞患者における急性期スタチン投与は、LDLコレステロール値に関係なく、短期予後を改善する可能性を示した。しかしながら、スタチン投与せずに自然にLDLコレステロール値が低下していた患者は有意に短期予後が悪い傾向にあった。

【謝辞】

本研究全般ならびに論文作成にあたって御指導いただきました、循環器内科教授小室一成先生、榊原記念病院副院長高山守正先生、NTT東日本関東病院循環器内科部長山崎正雄先生、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター中央管理ユニット生命統計学部門助教上村夕香理先生をはじめとした共著者の方々に深く感謝申し上げます。また、このデータベースの管理・急性心筋梗塞救急体制をサポートしてくださっている、東京都CCU連絡協議会、東京都消防庁、東京都医師会、東京都に深く感謝申し上げます。

【参考文献】

1. 厚生労働省発表 平成28年人口動態統計月報年計.
2. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, Harada A, Ohashi Y, Ando T and Ueshima H. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events – the JALS-ECC.
Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.
2010;74:1346–56.
3. Olson RE. Discovery of the lipoproteins, their role in fat transport and their significance as risk factors. *The Journal of nutrition.*
1998;128:439s–443s.
4. Endo A, Kuroda M and Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *The Journal of antibiotics.* 1976;29:1346–8.
5. 福井 次矢, 黒川 清 (日本語版監修). ハリソン内科学 第4版
Volume 2 PART 16 p 2726–2728
6. 日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版.
7. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y,

Ibayashi S, Iida M and Kiyohara Y. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2009;40:382-8.

8. Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai T, Ohira T, Nakamura M, Yamagishi K, Ikeda A, Shimamoto T and Iso H. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).

Preventive medicine. 2011;52:381-6.

9. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E and Ohta H. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Journal of internal medicine*. 2010;267:576-87.

10. Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Kawamura K, Tanaka F, Yoshida Y, Nakamura M, Terayama Y, Ogawa A and Okayama A. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18:89-98.

11. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, Izumi Y and Ohta H. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 2009;119:2136-45.
12. Dawber TR, Moore FE and Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *American journal of public health and the nation's health*. 1957;47:4-24.
13. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet (London, England)*. 1994;344:1383-9.
14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT and Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England journal of medicine*. 2008;359:2195-207.
15. Yamazaki T, Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yokoi H and Yoshida M. Intensive lipid-lowering therapy for slowing progression as well as inducing

regression of atherosclerosis in Japanese patients: subanalysis of the JART study. *International heart journal*. 2013;54:33-9.

16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S and Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285:1711-8.

17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA and Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004;350:1495-504.

18. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM and Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *Jama*. 2004;292:1307-16.

19. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG and Park SJ. Benefit of early statin therapy in

patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1664-71.

20. O' Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso JE, Tracy CM, Woo YJ and Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:529-55.

21. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P and Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33:2569-619.

22. Guidelines for Secondary Prevention of Myocardial Infarction (JCS 2011). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77:231-48.
23. Cho KH, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ, Seong IW, Chae JK, Kim CJ, Cho MC, Seung KB and Park SJ. Low-density lipoprotein cholesterol level in patients with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention (the cholesterol paradox). *The American journal of cardiology*. 2010;106:1061-8.
24. Al-Mallah MH, Hatahet H, Cavalcante JL and Khanal S. Low admission LDL-cholesterol is associated with increased 3-year all-cause mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiology journal*. 2009;16:227-33.
25. Oduncu V, Erkol A, Kurt M, Tanboga IH, Karabay CY, Sengul C, Bulut M, Ozveren O, Fotbolcu H, Akgun T, Turkeyilmaz E and Kirma C. The prognostic value of very low admission LDL-cholesterol levels in ST-segment elevation myocardial infarction compared in statin-pretreated and statin-naive patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International journal of cardiology*. 2013;167:458-63.

26. 東京都CCU連絡協議会ホームページ

(<http://www.ccunet-tokyo.jp/index.html>)

27. Thygesen K, Alpert JS and White HD. Universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2007;28:2525-38.

28. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., Chavey WE, 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL and Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic

Emergency Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*.

2007;50:e1-e157.

29. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F and Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2008;29:2909-45.

30. Miura M, Yamasaki M, Uemura Y, Yoshikawa M, Miyauchi K, Tanaka H, Miyachi H, Yamashita J, Suzuki M, Yamamoto T, Nagao K, Komuro I and Takayama M. Effect of Statin Treatment and Low-Density Lipoprotein-Cholesterol on Short-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention – Multicenter Registry From Tokyo CCU Network Database. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80:461-8.

31. Ishii M, Hokimoto S, Akasaka T, Fujimoto K, Miyao Y, Kaikita K, Oshima S, Nakao K, Shimomura H, Tsunoda R, Hirose T, Kajiwara I, Matsumura

T, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Oka H, Morikami Y, Sakaino N, Matsui K and Ogawa H. Differential Effects of Strong and Regular Statins on the Clinical Outcome of Patients With Chronic Kidney Disease Following Coronary Stent Implantation- The Kumamoto Intervention Conference Study (KICS) Registry. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79:1115-24.

32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J and Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352:1425-35.

33. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, Sakaino N and Kitagawa A. Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *The American journal of cardiology*. 2006;97:1165-71.

34. Sakamoto T and Ogawa H. "Just make it lower" is an alternative strategy of lipid-lowering therapy with statins in Japanese patients: LDL-cholesterol: the lower, the better; is it true for Asians? (Con). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*.

2010;74:1731-41.

35. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS and Gotto AM, Jr. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *The New England journal of medicine*. 2001;344:1959-65.

36. Laufs U, La Fata V, Plutzky J and Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1129-35.

37. Feron O, Dessy C, Desager JP and Balligand JL. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation*. 2001;103:113-8.

38. Son JW, Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Park GS, Kim DS and Shin EK. Effects of statin on plaque stability and thrombogenicity in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 2003;88:77-82.

39. Jones SP, Teshima Y, Akao M and Marban E. Simvastatin attenuates oxidant-induced mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes.

Circulation research. 2003;93:697–9.

40. Umeji K, Umemoto S, Itoh S, Tanaka M, Kawahara S, Fukai T and Matsuzaki M. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR- γ , and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology.* 2006;291:H2522–32.

41. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, Takahashi J and Shimokawa H. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2015;79:574–82.

42. Sexton TR, Wallace EL, Macaulay TE, Charnigo RJ, Evangelista V, Campbell CL, Bailey AL and Smyth SS. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2015;39:186–95.

43. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J and Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from

170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*.

2010;376:1670–81.

44. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL and Braunwald E.

Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*.

2006;48:438–45.

45. 日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版.

46. Klose G, Beil FU, Dieplinger H, von Eckardstein A, Foger B,

Gouni-Berthold I, Heigl F, Koenig W, Kostner GM, Landmesser U, Laufs U, Leistikow F, Marz W, Noll G, Parhofer KG, Paulweber B, Riesen WF, Schaefer JR, Steinhagen-Thiessen E, Steinmetz A, Toplak H, Wanner C and Windler E.

New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk. *Wiener klinische Wochenschrift*.

2014;126:169–75.

47. Naito R, Miyauchi K, Konishi H, Tsuboi S, Ogita M, Dohi T, Kasai

T, Tamura H, Okazaki S, Isoda K and Daida H. Appropriate Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol for Secondary Prevention of Coronary Artery

Disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2016;23:413–21.

48. Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, Nakagawa Y, Ono K, Kaburagi S, Inada T, Mitsuoka H, Taniguchi R, Nakano A, Kita T, Sakata R and Kimura T. Intensity of statin therapy, achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Japanese patients after coronary revascularization. Perspectives from the CREDO-Kyoto registry cohort-2. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76:1369-79.
49. Teramoto T, Uno K, Miyoshi I, Khan I, Gorcyca K, Sanchez RJ, Yoshida S, Mawatari K, Masaki T, Arai H and Yamashita S. Low-density lipoprotein cholesterol levels and lipid-modifying therapy prescription patterns in the real world: An analysis of more than 33,000 high cardiovascular risk patients in Japan. *Atherosclerosis*. 2016;251:248-254.
50. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL and DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291:1071-80.
51. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H and

Daida H. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110:1061-8.

52. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E and Califf RM. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015;372:2387-97.

53. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS and Pedersen TR. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;376:1713-1722.

54. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS and Sabatine MS. Clinical efficacy and safety of achieving very low

LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390:1962–1971.

55. Yamazaki T and Kurabayashi M. A Randomized Controlled Study to Compare the Effects of Rosuvastatin 2.5 mg and Pravastatin 10 mg on the Plasma Lipid Profile in Japanese Patients with Hypercholesterolemia (ASTRO-1). *Annals of vascular diseases*. 2009;2:148–58.

【図の説明】

図 1. 主な死因別にみた死亡率の年次推移。厚生労働省発表 平成28年人口動態統計月報年計。

図2. 東京CCUネットワークの概略図。東京CCUネットワークは急性心筋梗塞を中心とした急性心血管疾患に対して、迅速な救急搬送と専門施設への患者収容を目的に、1978年に東京都が中心となり、発足した。CCUを有する医療機関のみならず東京消防庁、東京都医師会、東京都との共同活動で、東京都の特殊救急事業として位置付けられている。図は東京CCUネットワークから提供。

図 3. 2012 年の東京都 CCU 連絡協議会レジストリーデータの患者内訳(計 17, 548 人)と院内死亡率(7.3%)を表している。東京都 CCU 連絡協議会は東京 CCU ネットワーク、東京大動脈スーパーネットワークを司る。急性心筋梗塞患者は、4, 773 人で全体の 27.2%を占める。院内死亡率は 5.7%であった。図は東京 CCU ネットワークから提供。

図4. 東京都CCUネットワークレジストリーでの急性心筋梗塞患者の院内死亡率

の推移。統計データを集計し始めた 1982 年当時は、20.5%であったが、冠動脈内血栓溶解、経静脈的血栓溶解、経皮的冠動脈形成術、と治療法の改善に伴い、急激に予後改善を認めた。しかし最近 15 年は死亡率の大きな改善はなく、死亡率は横ばいで推移している。図は東京 CCU ネットワークから提供。

図 5. 研究フローチャートが表されている。2009 年－2012 と東京 CCU ネットワークレジストリーに登録された 10,842 人の内、緊急経皮的冠動脈形成術を施行された 9,032 人が対象とされ、入院時 LDL コレステロール値が 100mg/dl 以上か未満か、スタチンを急性期内服しているかしていないかで組み合わせ、4 群に分けた。

図 6. 各群の全死亡におけるカプラン・マイヤー曲線が表されている。4 群には有意差を認め、予後が良い順から、スタチン投与有/LDL コレステロール値 \geq 100mg/dl、スタチン投与有/LDL コレステロール値 $<$ 100mg/dl、スタチン投与無/LDL コレステロール値 \geq 100mg/dl、スタチン投与無/LDL コレステロール値 $<$ 100mg/dl であった (Log Rank test $P<0.001$)。各群の 2 群比較は以下の通りである。スタチン投与有/LDL コレステロール値 \geq 100mg/dl vs. スタチン投与有/LDL コレステロール値 $<$ 100mg/dl: $P<0.001$ 、スタチン投与有/LDL コレステロー

ル値 $\geq 100\text{mg/dl}$ vs. スタチン投与無/ LDL コレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$:
 $P<0.001$ 、スタチン投与有/ LDL コレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ vs. スタチン投与
 無/ LDL コレステロール値 $<100\text{mg/dl}$: $P<0.001$ 、スタチン投与有/ LDL コレステ
 ロール値 $<100\text{mg/dl}$ vs. スタチン投与無/ LDL コレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$:
 $P<0.001$ 、スタチン投与有/ LDL コレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ vs. スタチン投与無
 / LDL コレステロール値 $<100\text{mg/dl}$: $P<0.001$ 、スタチン投与無/ LDL コレステロ
 ール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ vs. スタチン投与無/ LDL コレステロール値 $<100\text{mg/dl}$:
 $P=0.023$ 。

図 7. 各群の心臓死におけるカプラン・マイヤー曲線が表されている。4 群には
 有意差を認め、予後が良い順から、スタチン投与有/ LDL コレステロール値 \geq
 100mg/dl 、スタチン投与有/ LDL コレステロール値 $<100\text{mg/dl}$ 、スタチン投与無
 / LDL コレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ 、スタチン投与無/ LDL コレステロール値
 $<100\text{mg/dl}$ であった (Log Rank test $P<0.001$)。各群の 2 群比較は以下の通りで
 ある。スタチン投与有/ LDL コレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ vs. スタチン投与有
 / LDL コレステロール値 $<100\text{mg/dl}$: $P<0.001$ 、スタチン投与有/ LDL コレステロー
 ル値 $\geq 100\text{mg/dl}$ vs. スタチン投与無/ LDL コレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$:
 $P<0.001$ 、スタチン投与有/ LDL コレステロール値 $\geq 100\text{mg/dl}$ vs. スタチン投与

無/LDL コレステロール値<100mg/dl : $P<0.001$ 、スタチン投与有/LDL コレステロール値<100mg/dl vs. スタチン投与無/ LDL コレステロール値 ≥ 100 mg/dl : $P<0.001$ 、スタチン投与有/LDL コレステロール値<100mg/dl vs. スタチン投与無/LDL コレステロール値<100mg/dl : $P<0.001$ 、スタチン投与無/ LDL コレステロール値 ≥ 100 mg/dl vs. スタチン投与無/LDL コレステロール値<100mg/dl : $P=0.093$ 。

図 8. 各群の非心臓死におけるカプラン・マイヤー曲線が表されている。4 群には有意差を認め、予後が良い順から、スタチン投与有/LDL コレステロール値 ≥ 100 mg/dl、スタチン投与有/LDL コレステロール値<100mg/dl、スタチン投与無/LDL コレステロール値 ≥ 100 mg/dl、スタチン投与無/ LDL コレステロール値<100mg/dl であった (Log Rank test $P<0.001$)。各群の 2 群比較は以下の通りである。スタチン投与有/LDL コレステロール値 ≥ 100 mg/dl vs. スタチン投与有/LDL コレステロール値<100mg/dl : $P<0.001$ 、スタチン投与有/LDL コレステロール値 ≥ 100 mg/dl vs. スタチン投与無/ LDL コレステロール値 ≥ 100 mg/dl : $P<0.001$ 、スタチン投与有/LDL コレステロール値 ≥ 100 mg/dl vs. スタチン投与無/LDL コレステロール値<100mg/dl : $P<0.001$ 、スタチン投与有/LDL コレステロール値<100mg/dl vs. スタチン投与無/ LDL コレステロール値 ≥ 100 mg/dl :

P=0.234、スタチン投与有/LDL コレステロール値<100mg/dl vs. スタチン投与無/LDL コレステロール値<100mg/dl: P=0.003、スタチン投与無/ LDL コレステロール値 \geq 100mg/dl vs. スタチン投与無/LDL コレステロール値<100mg/dl: P=0.115。

図9. LDLコレステロール値70 mg/dl以上100 mg/dl未満におけるスタチン投与の有無での全死亡におけるカプラン・マイヤー曲線が表されている。スタチン投与群で有意に死亡率が下がっていた(6.7 % vs. 18.0 %, $P<0.001$)。

図10. LDLコレステロール値50 mg/dl以上70 mg/dl未満におけるスタチン投与の有無での全死亡におけるカプラン・マイヤー曲線が表されている。スタチン投与群で有意に死亡率が下がっていた(15.3 % vs. 22.4 %, $P=0.020$)。

図11. LDLコレステロール値50 mg/dl未満におけるスタチン投与の有無での全死亡におけるカプラン・マイヤー曲線が表されている。スタチン投与群とスタチン非投与群で有意差は認めなかった(18.5 % vs. 30.4 %, $P=0.153$)。

図12. スタチン非投与群における、LDLコレステロール値別での全死亡における

Kaplan-Meier 曲線が表されている。スタチン非投与患者群ではLDLコレステロール値が低ければ低いほど死亡率が高い傾向にあった（LDLコレステロール値100mg/dl以上：17.4%、LDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満：18.0%、LDLコレステロール値50mg/dl以上70mg/dl未満：22.4%、LDLコレステロール値50mg/dl未満：30.4%、Log Rank test $P=0.023$ ）。各群の2群比較は以下の通りである。LDLコレステロール値100mg/dl以上 vs. LDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満： $P=0.136$ 、LDLコレステロール値100mg/dl以上 vs. LDLコレステロール値50mg/dl以上70mg/dl未満： $P=0.143$ 、LDLコレステロール値100mg/dl以上 vs. LDLコレステロール値50mg/dl未満： $P=0.006$ 、LDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満 vs. LDLコレステロール値50mg/dl以上70mg/dl未満： $P=0.573$ 、LDLコレステロール値70mg/dl以上100mg/dl未満 vs. LDLコレステロール値50mg/dl未満： $P=0.040$ 、LDLコレステロール値50mg/dl以上70mg/dl未満 vs. LDLコレステロール値50mg/dl未満： $P=0.153$ 。

図13. Killip 分類 1におけるスタチン投与の有無での全死亡における Kaplan-Meier 曲線が表されている。スタチン投与群で有意に予後良好であった（2.6% vs. 9.2%, $P<0.001$ ）。

図14. Killip 分類 2におけるスタチン投与の有無での全死亡におけるカプラ
ン・マイヤー曲線が表されている。スタチン投与群で有意に予後良好であった
(6.7% vs. 13.2%, $P=0.013$)。

図15. Killip 分類 3におけるスタチン投与の有無での全死亡におけるカプラ
ン・マイヤー曲線が表されている。スタチン投与群で有意に予後良好であった
(7.7% vs. 25.9%, $P<0.001$)。

図16. Killip 分類 4におけるスタチン投与の有無での全死亡におけるカプラ
ン・マイヤー曲線が表されている。スタチン投与群で有意に予後良好であった
(22.7% vs. 49.1%, $P<0.001$)。

図17. 性別、年齢 (65歳以上か65歳未満か)、糖尿病、高血圧症、脂質異常症 (LDL
コレステロール値100mg/dl以上か100mg/dl未満か)、喫煙、透析、初期診断 (ST
上昇型急性心筋梗塞か、非ST上昇型急性心筋梗塞か)、Killip 分類 (class III
以上か class III未満か) でのHazard ratioを表わされている。全てのサブグル
ープにおいて、急性期スタチン投与は、30日全死亡率改善において有効であっ
た。

図 1 主な死因別にみた死亡率の年次推移

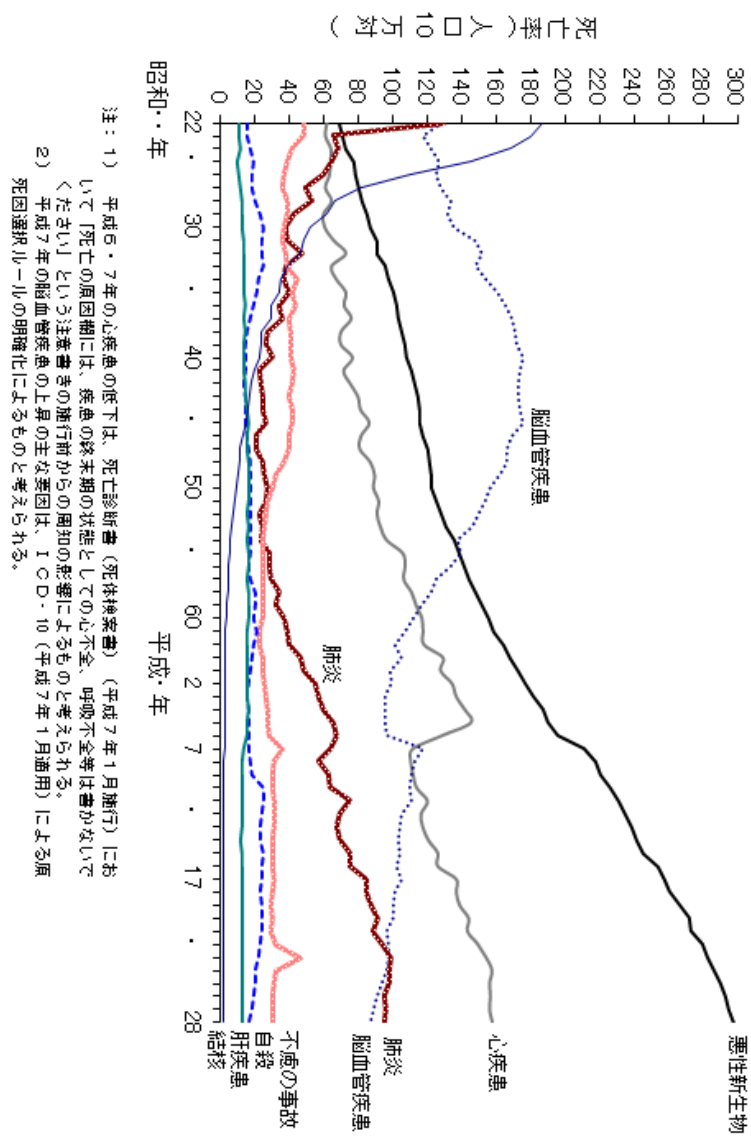


図 2 東京 CCU ネットワーク

*1978年設立

榊原 仟・廣澤弘七郎（東京女子医大）、木村榮一（日本医大）の提唱により東京都の救急医療体制（CCU）についての第1回打合せ

*組織

東京主要施設：12CCU→18CCU→21CCU→29CCU→54CCU→62CCU→67CCU→68CCU→71CCU（2013年4月-）

協賛：

東京消防庁
東京都医師会
東京都

*東京都夜間人口 13,017,000 人
東京都日昼人口 15,480,000 人
*救急システム

23特別区 + 多摩地区：236 消防署
741,702 救急搬送（2012年，64% 急性疾患）

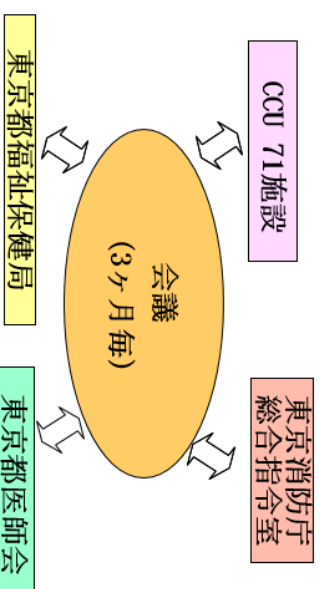


図 3 東京都 CCU 連絡協議会レジストリー患者内訳と院内死亡率 (2012 年)

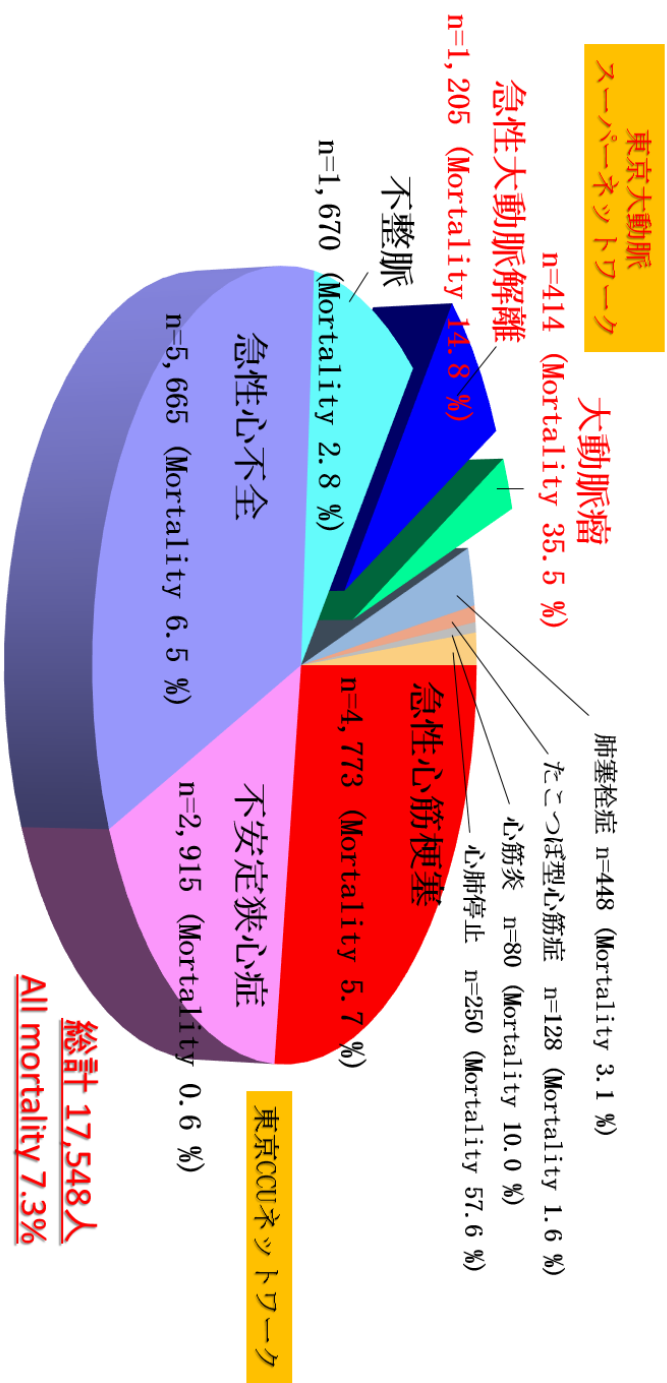


図 4 東京都 CCU 連絡協議会レジストリーでの
急性心筋梗塞患者院内死亡率の推移 (1982-2012 年)

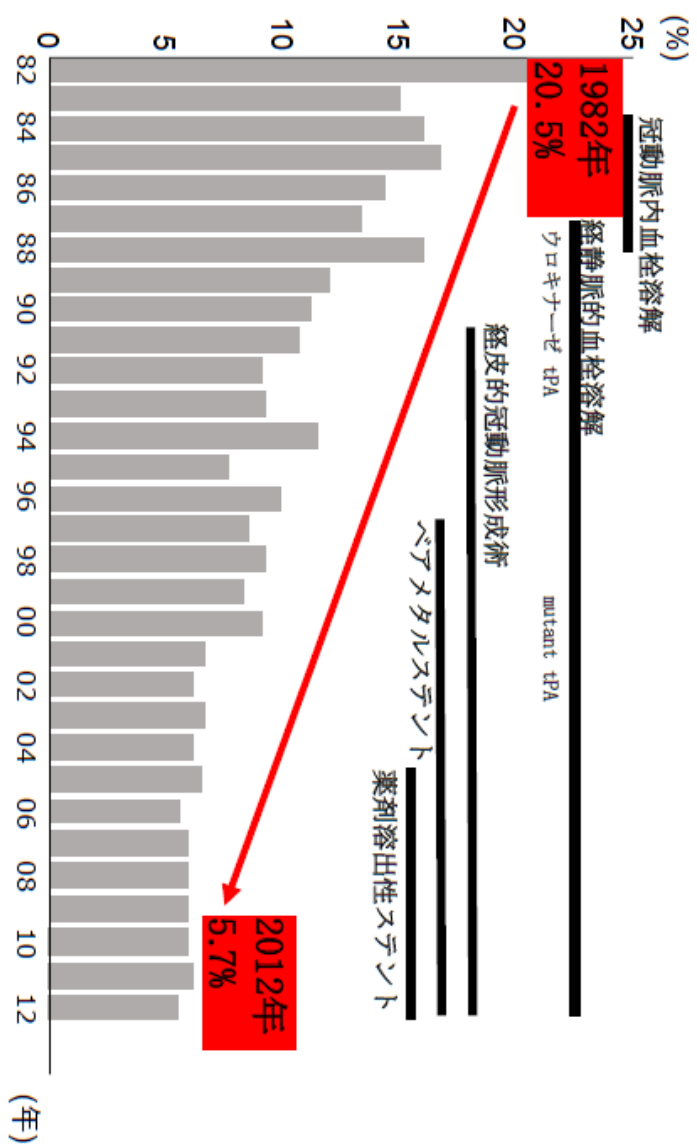


図 5 研究フローチャート

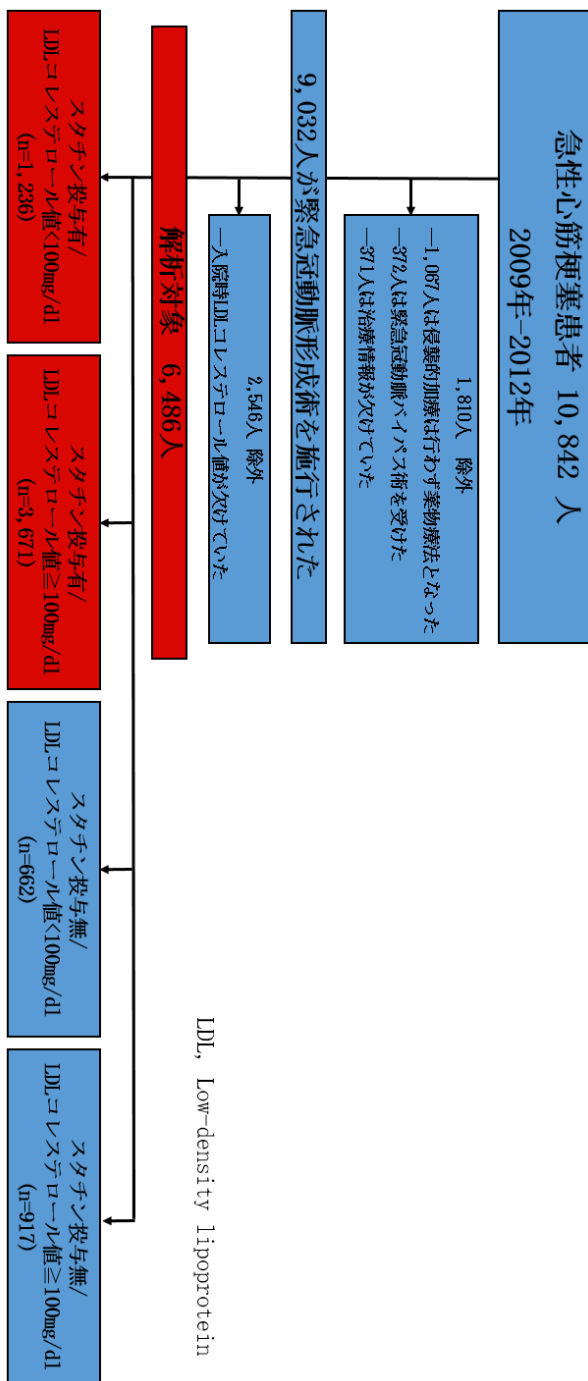
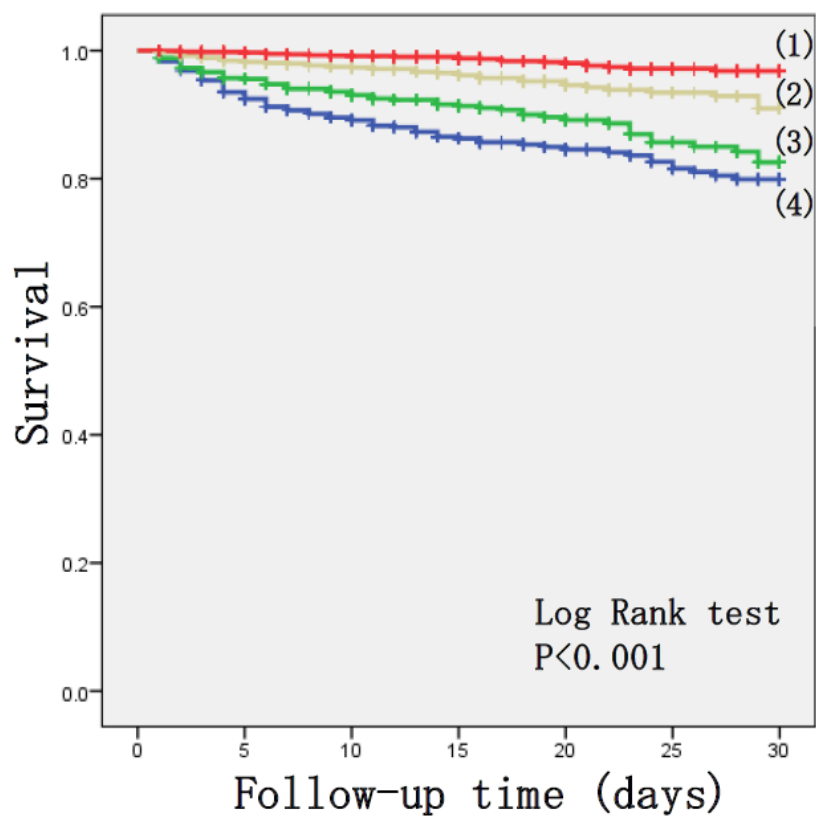


図 6 各群の全死亡における Kaplan・マイヤー曲線

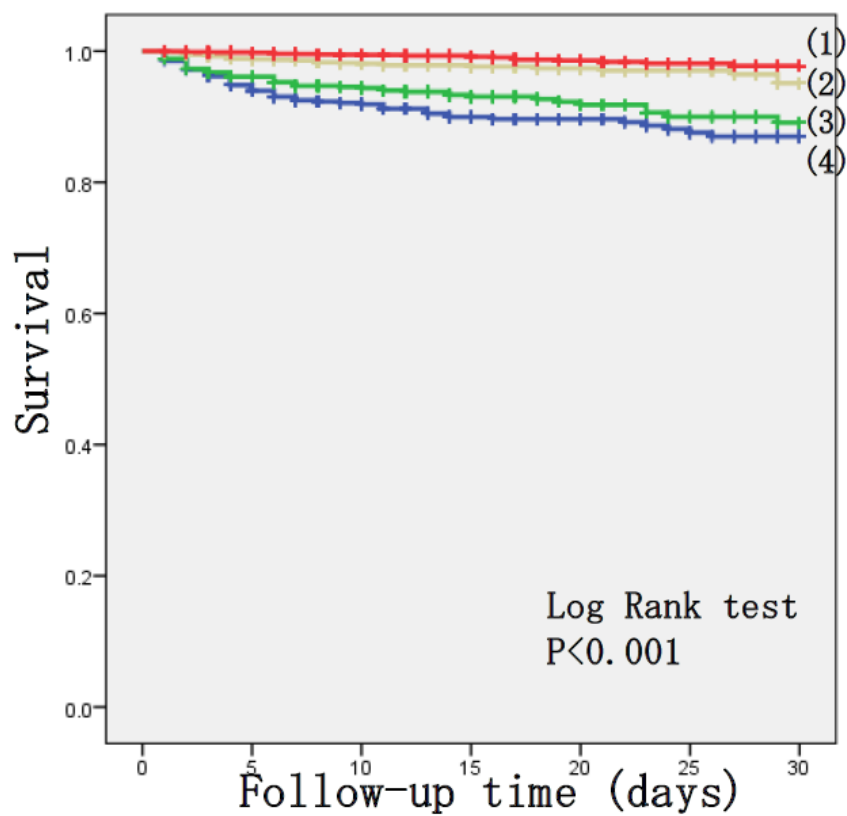


Days	0	5	10	15	20	25	30
(1)	3,246	3,147	2,431	1,237	574	326	223
(2)	1,150	1,098	891	517	303	201	128
(3)	775	708	548	357	202	127	91
(4)	604	542	431	315	210	159	117

- (1) スタチン投与有/LDL-C \geq 100mg/dl
- (2) スタチン投与有/LDL-C<100mg/dl
- (3) スタチン投与無/LDL-C \geq 100mg/dl
- (4) スタチン投与無/LDL-C<100mg/dl

LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol

図7 各群の心臓死における Kaplan・マイヤー曲線

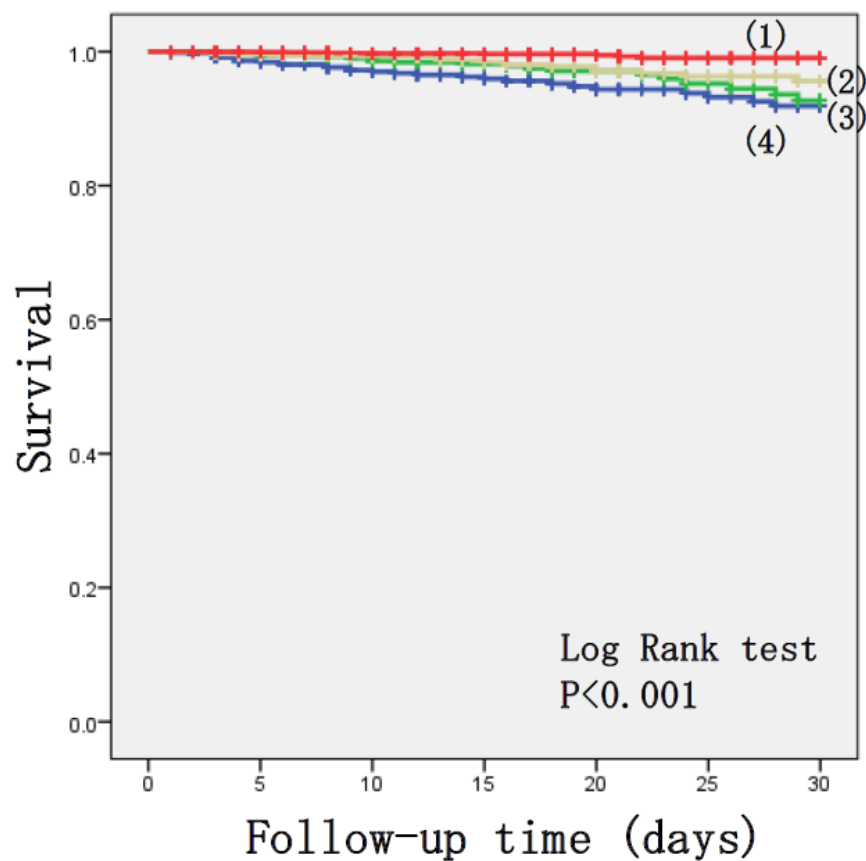


Days	0	5	10	15	20	25	30
(1)	3,246	3,147	2,431	1,237	574	326	223
(2)	1,150	1,098	891	517	303	201	128
(3)	775	708	548	357	202	127	91
(4)	604	542	431	315	210	159	117

- (1) スタチン投与有/LDL-C \geq 100mg/dl
- (2) スタチン投与有/LDL-C<100mg/dl
- (3) スタチン投与無/LDL-C \geq 100mg/dl
- (4) スタチン投与無/LDL-C<100mg/dl

LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol

図 8 各群の非心臓死におけるカプラン・マイヤー曲線



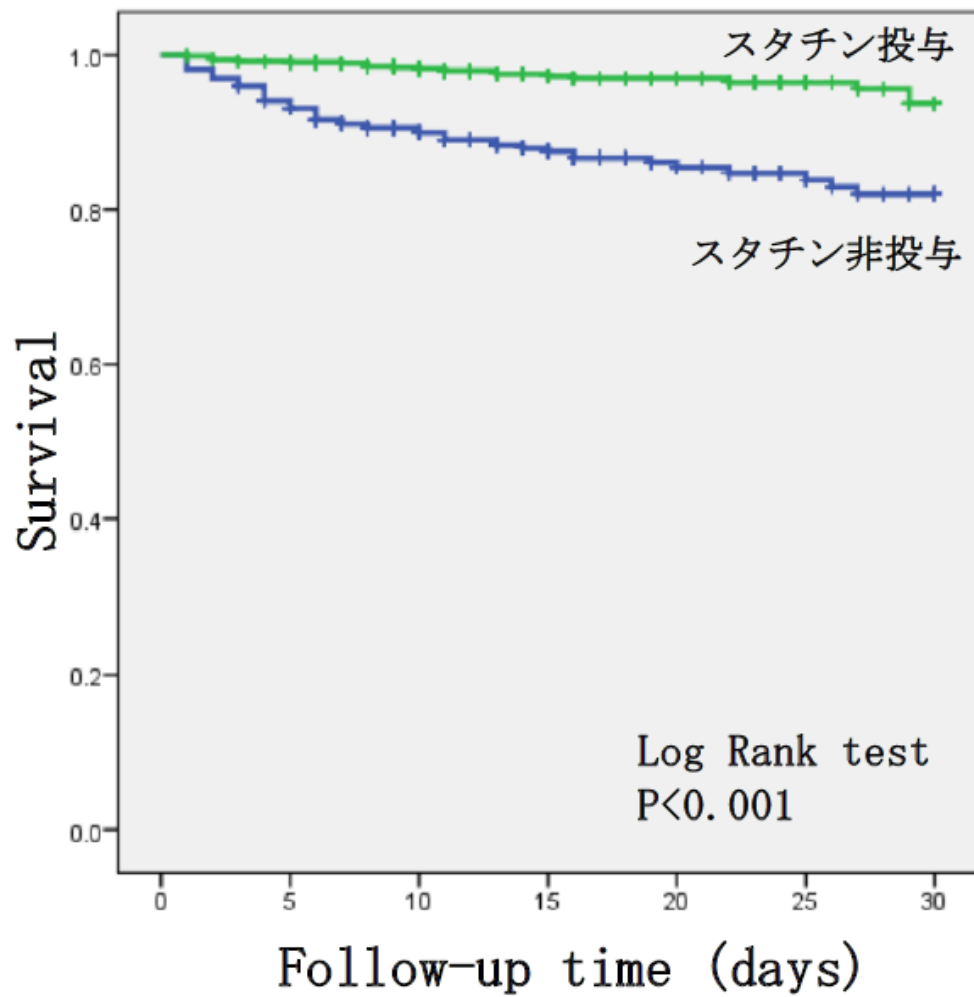
Days	0	5	10	15	20	25	30
(1)	3,246	3,147	2,431	1,237	574	326	223
(2)	1,150	1,098	891	517	303	201	128
(3)	775	708	548	357	202	127	91
(4)	604	542	431	315	210	159	117

- (1) スタチン投与有/LDL-C \geq 100mg/dl
- (2) スタチン投与有/LDL-C<100mg/dl
- (3) スタチン投与無/LDL-C \geq 100mg/dl
- (4) スタチン投与無/LDL-C<100mg/dl

LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol

図 9 70 mg/dl ≤ LDL-C < 100 mg/dl 群の全死亡における

Kaplan-Meier 曲線

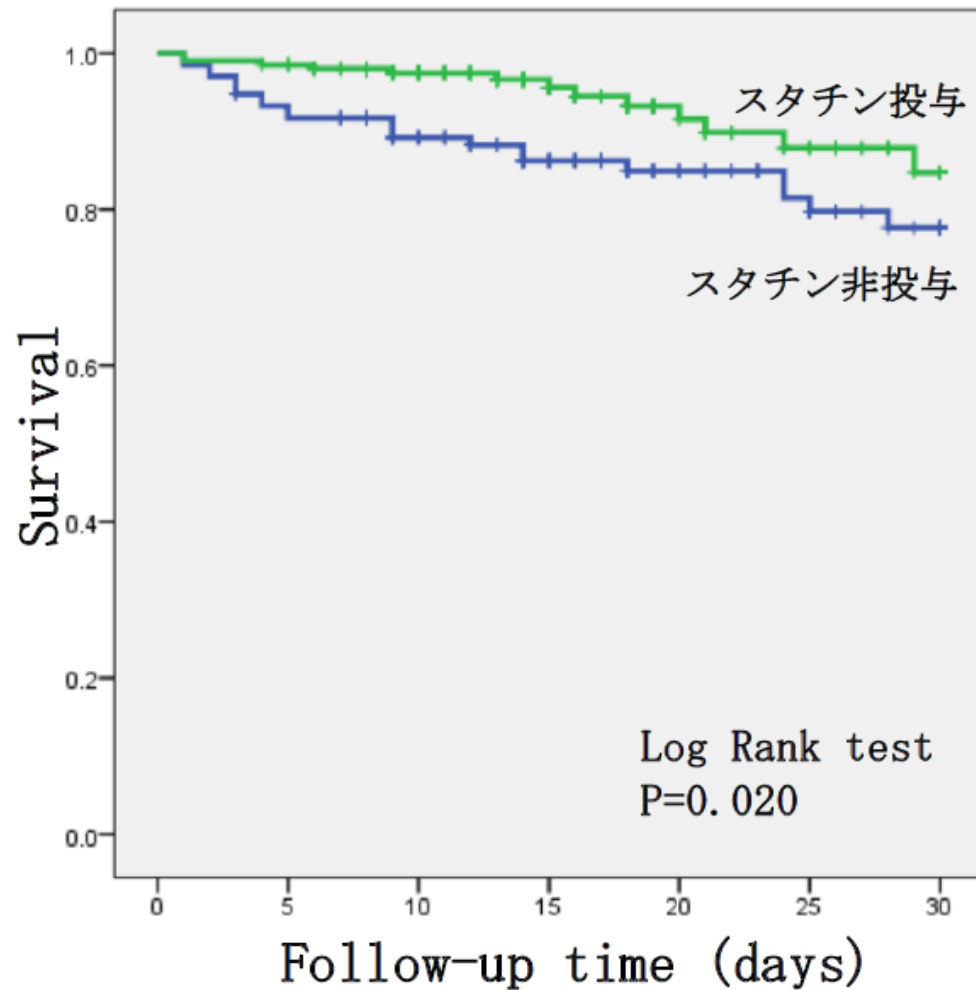


Days	0	5	10	15	20	25	30
スタチン投与	859	822	668	381	218	141	91
スタチン非投与	426	386	303	217	136	98	69

LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol

図 10 50 mg/dl ≤ LDL-C < 70 mg/dl 群の全死亡における

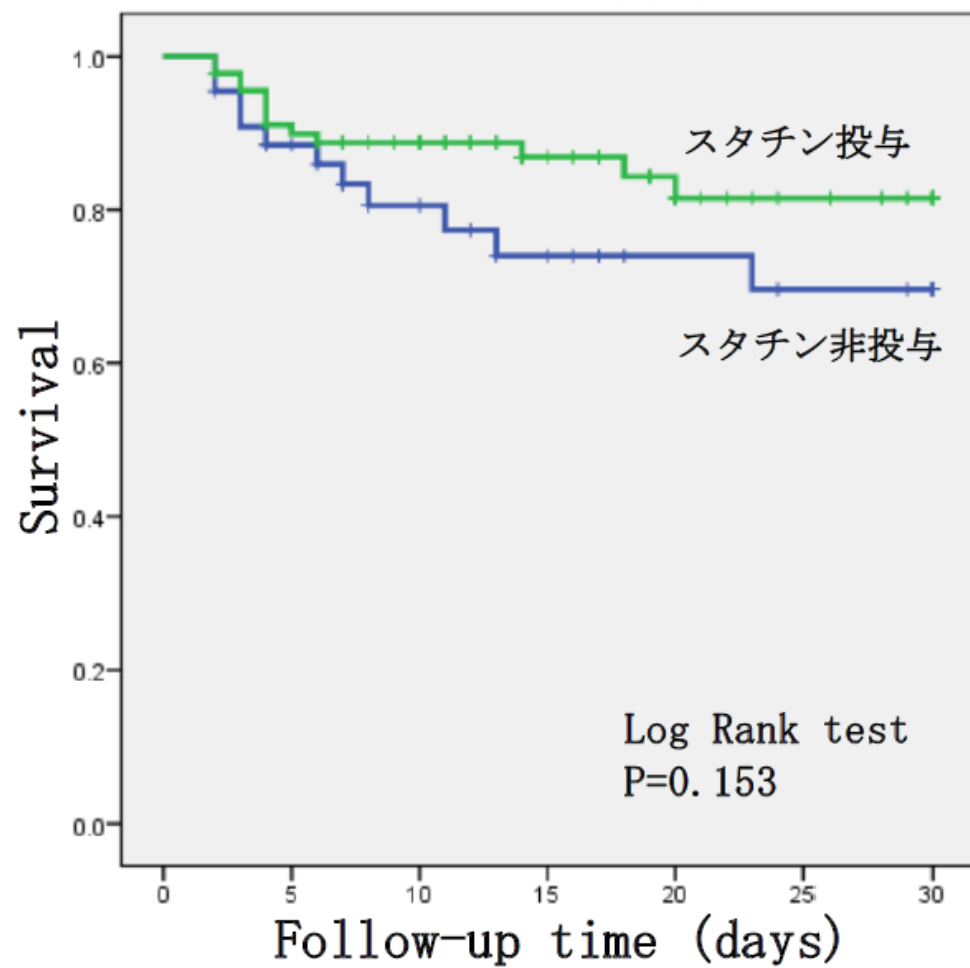
カプラン・マイヤー曲線



Days	0	5	10	15	20	25	30
スタチン投与	201	197	161	96	56	42	26
スタチン非投与	134	121	103	78	58	47	35

LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol

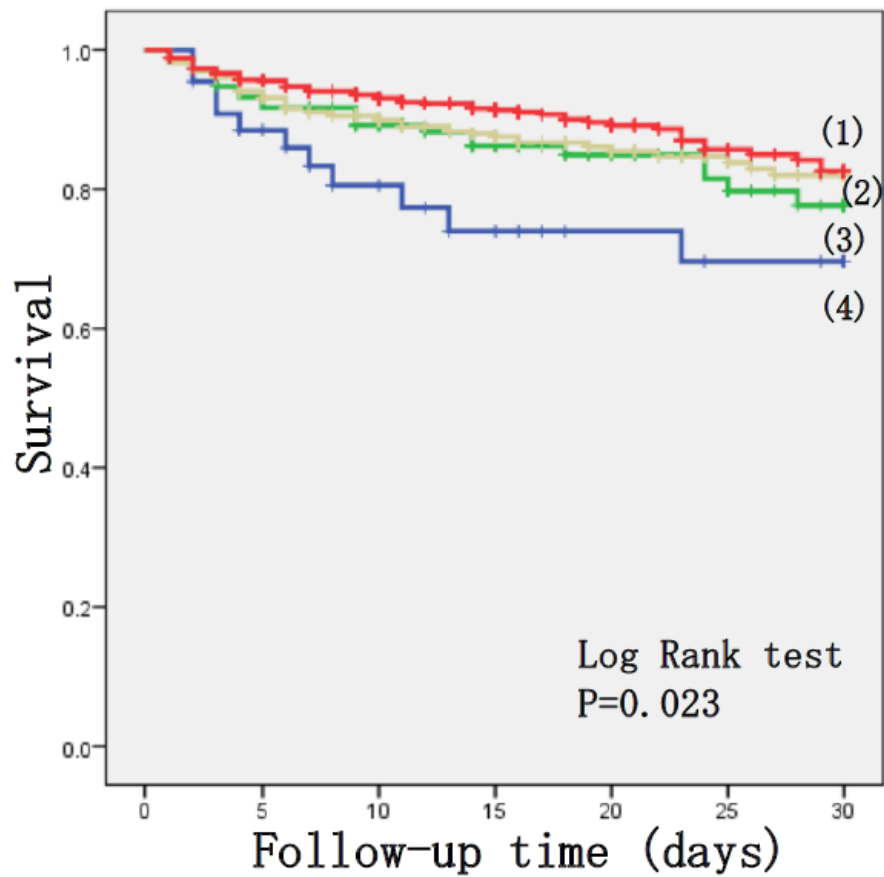
図 11 LDL-C<50 mg/dl 群の全死亡における
 Kaplan・マイヤー曲線



Days	0	5	10	15	20	25	30
スタチン投与	90	79	62	40	29	19	11
スタチン非投与	44	36	26	21	17	15	14

LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol

図 12 スタチン未投与群における LDL-C 別の
全死亡における Kaplan・マイヤー曲線

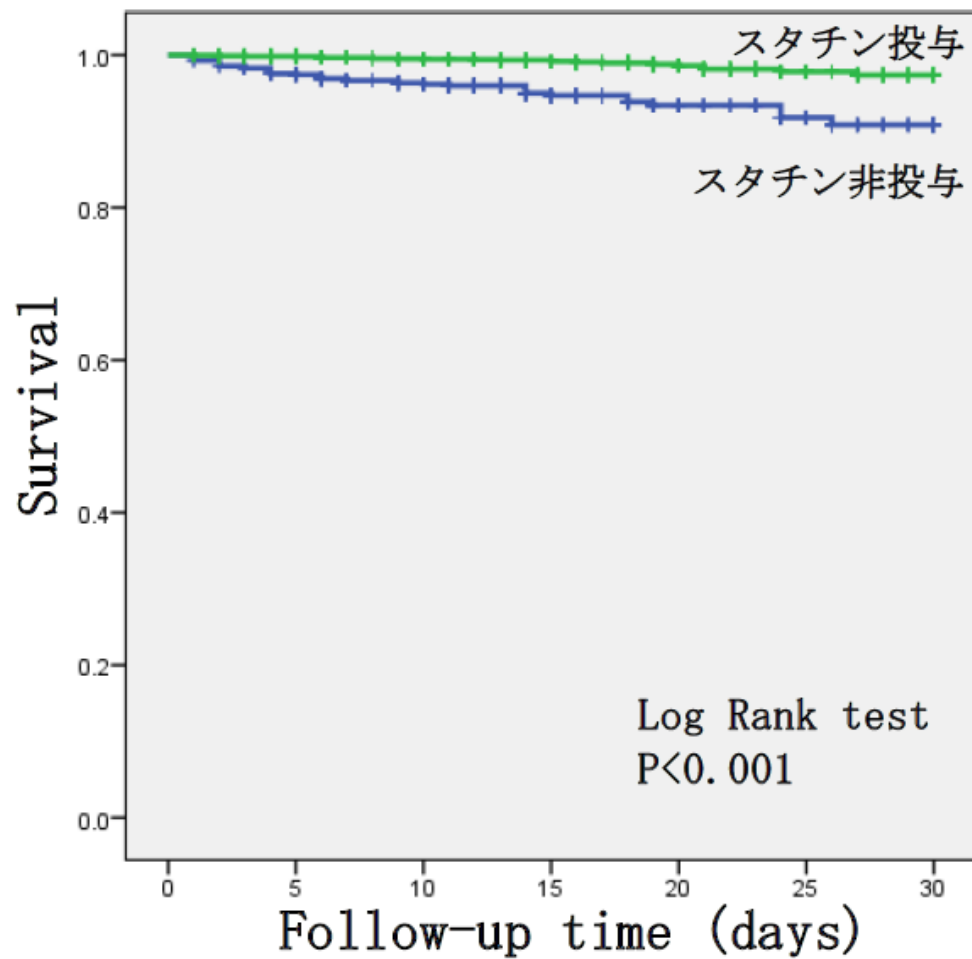


Days	0	5	10	15	20	25	30
(1)	775	709	549	358	203	128	
(2)	426	386	303	217	136	98	69
(3)	134	121	103	78	58	47	35
(4)	44	36	26	21	17	15	14

- (1) $\text{LDL-C} \geq 100\text{mg/dl}$
- (2) $70\text{mg/dl} \leq \text{LDL-C} < 100\text{mg/dl}$
- (3) $50\text{mg/dl} \leq \text{LDL-C} < 70\text{mg/dl}$
- (4) $\text{LDL-C} < 50\text{mg/dl}$

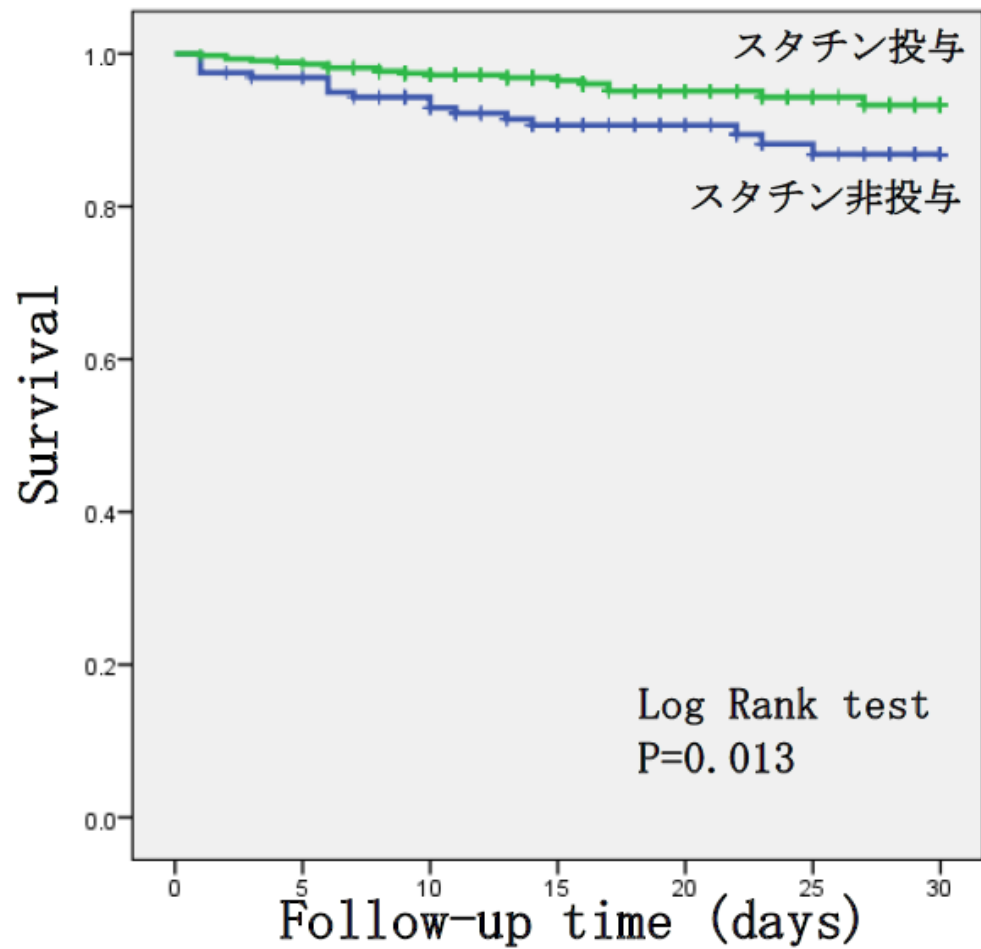
LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol

図 13 Killip 1 群の全死亡における Kaplan・マイヤー曲線



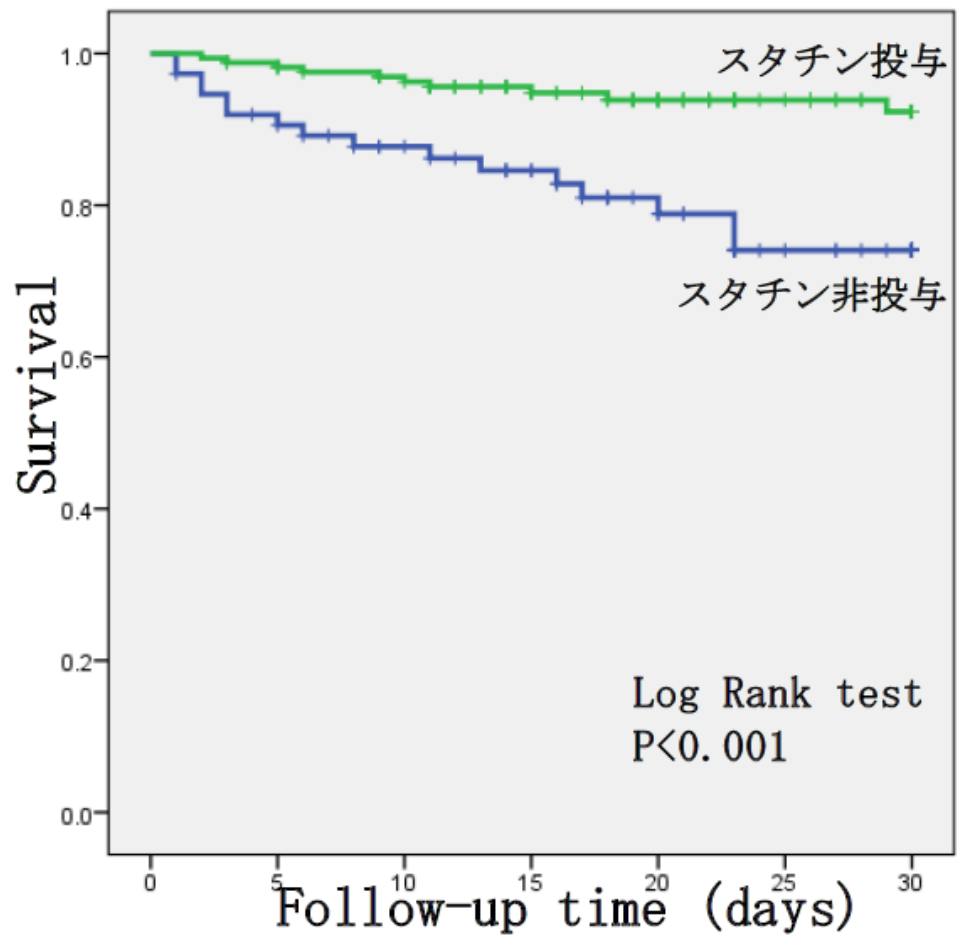
Days	0	5	10	15	20	25	30
スタチン投与	3399	3283	2498	1197	503	267	157
スタチン非投与	826	768	577	338	176	103	71

図 14 Killip 2 群の全死亡におけるカプラン・マイヤー曲線



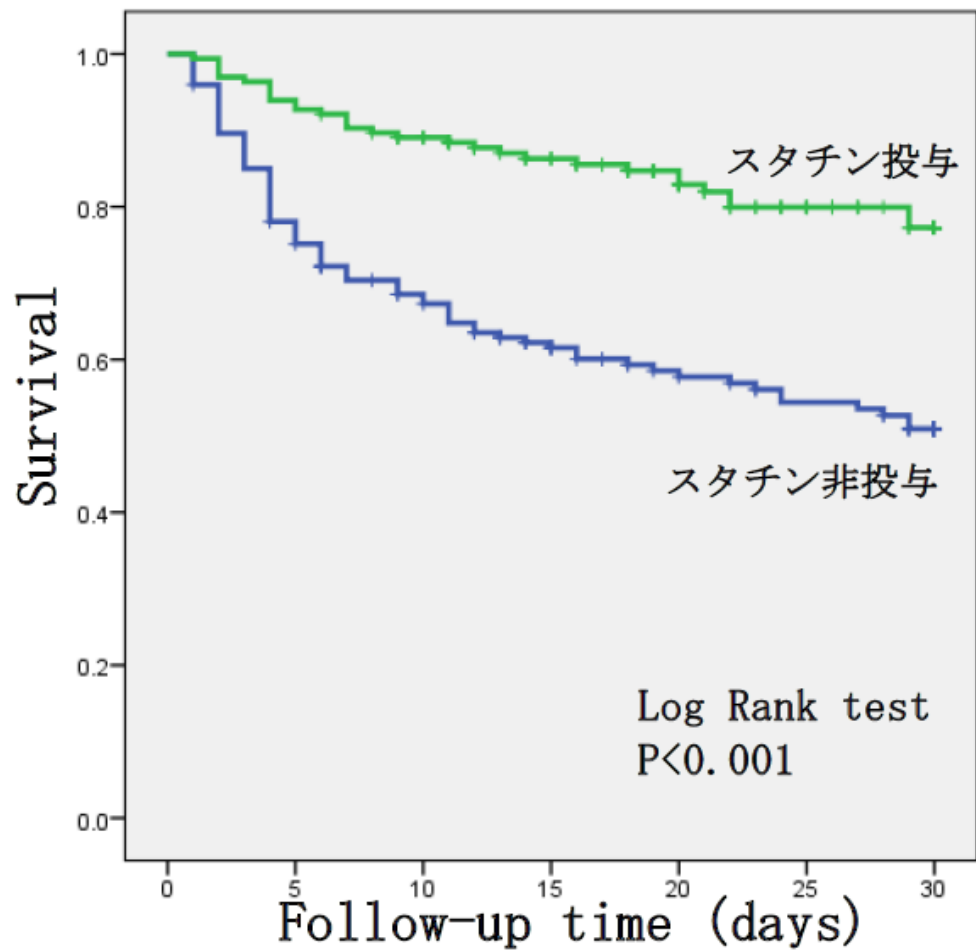
Days	0	5	10	15	20	25	30
スタチン投与	438	429	377	250	157	106	70
スタチン非投与	160	152	135	109	80	65	46

図 15 Killip 3 群の全死亡におけるカプラン・マイヤー曲線



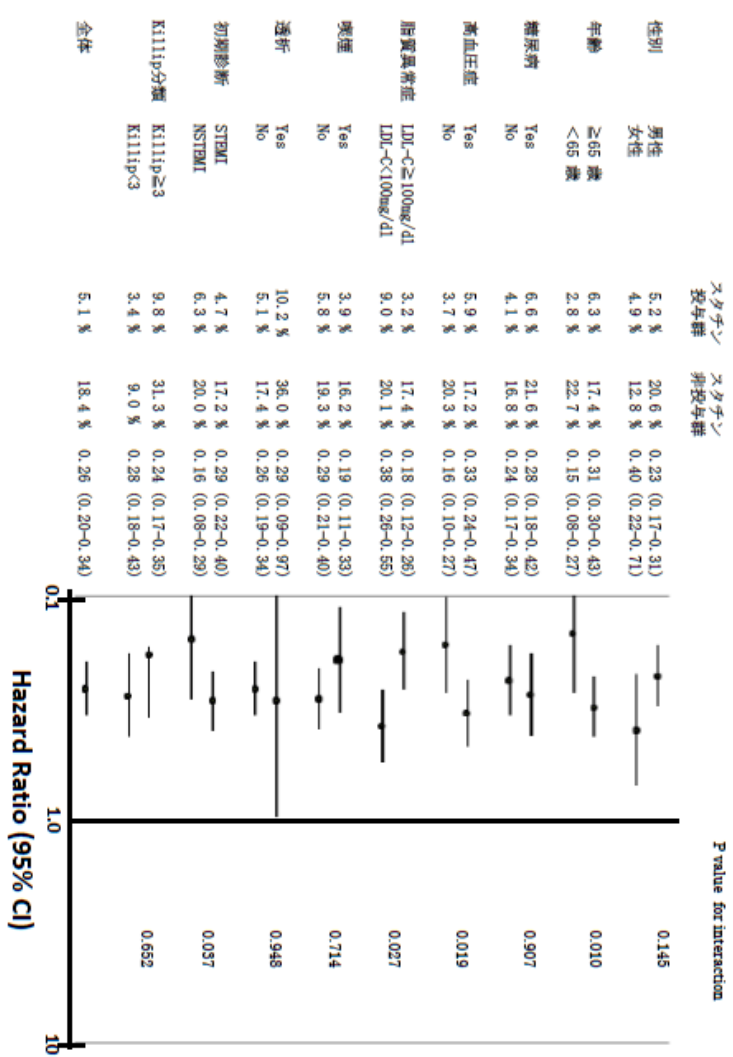
Days	0	5	10	15	20	25	30
スタチン投与	165	160	149	115	94	71	59
スタチン非投与	75	66	57	49	37	25	20

図 16 Killip 4 群の全死亡における Kaplan・マイヤー曲線



Days	0	5	10	15	20	25	30
スタチン投与	165	154	139	116	93	70	55
スタチン非投与	174	133	109	90	72	64	53

図 17 サブグループ毎の全死亡の Hazard ratio



LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol
STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction
NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction

【表の説明】

表 1. 各群での患者の背景データをまとめている。スタチン投与群/非投与群内の LDL コレステロール値の高低での 2 群の比較は、カテゴリー変数は chi-square 検定または Fisher' s exact 検定で比較され、連続変数は unpaired t 検定で比較された。4 群間の比較は、カテゴリー変数は chi-square 検定または Fisher' s exact 検定で比較され、連続変数は一元配置分散分析または Kruskal Wallis 検定で比較された。数値は、人 (%）、平均値±SD もしくは中央値（25 パーセンタイル－75 パーセンタイル）で表される。

DTB, Door to balloon; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol;

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein;

HbA1c, hemoglobin A1c; CK, creatine kinase; ACE, Angiotensin-converting enzyme; ARB, Angiotensin receptor blocker.

表 2. 各群の冠動脈造影と治療の背景データをまとめている。スタチン投与群/非投与群内の LDL コレステロール値の高低での 2 群の比較は、カテゴリー変数は chi-square 検定または Fisher' s exact 検定で比較され、連続変数は unpaired t 検定で比較された。4 群間の比較は、カテゴリー変数は chi-square 検

定または Fisher' s exact 検定で比較され、連続変数は一元配置分散分析または Kruskal Wallis 検定で比較された。数値は、人 (%)、平均値±SD もしくは中央値 (25 パーセンタイルー75 パーセンタイル) で表される。

補助循環, intra-aortic balloon pumping (IABP)もしくは percutaneous cardio pulmonary support device (PCPS)の使用.

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

表 3. 各群の 30 日予後をまとめている。数値は、% (人)で表される。各群間の累積死亡率はカプラン・マイヤー法で解析された。各群間の累積死亡率の差は log-rank test を用いて比較された。スタチン投与の有無にかかわらず、全死亡率は、LDL コレステロール値が 100mg/dl 未満の群で高かった。この傾向は、スタチン投与群の心臓死率、非心臓死率でも同様の結果であった。スタチン非投与群の心臓死率、非心臓死率においては、LDL コレステロール値 100 mg/dl 未満、100 mg/dl 以上の 2 群では差を認めなかった。

LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol.

表4. 各群の30日死亡リスクをまとめている。スタチン投与無/LDLコレステロー

ル値<100mg/dlを1.0として、未補正下、補正下（モデル1、モデル2）でCox regression解析を用いて各群のHazard ratioを算出した。モデル1は、年齢、性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙、透析とした。モデル2は、年齢、性別、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙、透析、経皮的冠動脈形成術の既往、冠動脈バイパス術の既往、アスピリン内服、クロピドグレル内服、 β 遮断薬内服、アンギオテンシン変換酵素阻害薬内服、アンギオテンシン受容体遮断薬内服、Door to balloon time、Killip分類 \geq stage3、入院時C-reactive protein値、最大クレアチニンキナーゼ値、ST上昇型急性心筋梗塞、初回心筋梗塞、前壁梗塞、多枝病変、TIMI flow grade \geq 2（経皮的冠動脈形成術前）、TIMI flow grade \geq 2（経皮的冠動脈形成術後）、薬剤溶出性ステントの使用、ベアメタルステントの使用、血栓吸引施行、施設、施行年とした。また、変数選択法でもCOX回帰にて感度解析も実施し、結果の頑健性をした。

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

表 1 患者の背景データ

	スタチン投与		P value	スタチン非投与		P value	P value among 4 groups
	LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		
n	1,236 (19.1)	3,671 (56.6)		662 (10.2)	917 (14.1)		
年齢, 歳	69.4±11.6	65.1±12.7	<0.001	71.6±12.4	68.7±13.0	0.114	<0.001
男性	954 (77.2)	2,844 (77.5)	0.844	509 (76.9)	679 (74.0)	0.099	0.177
既往							
高血圧症	819 (66.3)	2,160 (58.8)	<0.001	372 (56.3)	526 (57.4)	0.680	<0.001
脂質異常症	558 (45.1)	1,972 (53.7)	<0.001	141 (21.3)	292 (31.8)	<0.001	<0.001
糖尿病	483 (39.1)	1,096 (29.8)	<0.001	215 (32.5)	281 (30.6)	0.475	<0.001
喫煙	446 (36.1)	1,474 (40.1)	0.012	191 (28.9)	289 (31.5)	0.244	<0.001
高尿酸血症	75 (6.1)	179 (4.9)	0.103	36 (5.4)	34 (3.7)	0.108	0.086
陳旧性心筋梗塞	224 (19.3)	450 (12.9)	<0.001	94 (15.6)	101 (12.1)	0.061	<0.001
経皮的冠動脈形成術歴	208 (16.8)	226 (6.2)	<0.001	83 (12.5)	65 (7.1)	<0.001	<0.001
冠動脈バイパス術歴	27 (2.2)	30 (0.8)	<0.001	16 (2.4)	14 (1.5)	0.262	<0.001
脳血管障害	74 (6.0)	155 (4.2)	0.013	66 (10.0)	59 (6.4)	0.011	<0.001
Body Mass Index, kg/m ²	23.6±3.8	24.2±3.8	<0.001	22.6±3.8	23.9±3.9	0.099	0.426
Killip 分類							
I	873 (70.6)	2,568 (70.6)	1.000	359 (54.3)	474 (52.3)	0.442	<0.001
II	161 (13.0)	306 (8.4)	<0.001	92 (13.9)	85 (9.4)	0.006	<0.001
III	74 (6.0)	115 (3.2)	<0.001	44 (6.7)	42 (4.6)	0.092	<0.001
IV	83 (6.7)	99 (2.7)	<0.001	110 (16.6)	83 (9.2)	<0.001	<0.001
DTB time, 分	104 (41-124)	60 (39-109)	0.057	66 (39-125)	69 (46-155)	0.927	0.112

表 1 患者の背景データ (続き)

	スタチン投与		P value	スタチン非投与		P value	P value among 4 groups
	LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		
ST 上昇	916 (78.1)	2,836 (81.4)	0.015	462 (76.6)	671 (80.4)	0.090	0.011
検査値							
総コレステロール, mg/dl	150 (135-169)	212.2 ± 41.4	<0.001	143.9 ± 30.7	200.7 ± 58.0	<0.001	<0.001
HDL-C, mg/dl	46.1 ± 17.2	48.0 ± 15.2	<0.001	44.3 ± 18.5	46.9 ± 17.1	0.021	<0.001
LDL-C, mg/dl	78.4 ± 17.1	139.1 ± 36.0	<0.001	76.5 ± 16.9	128.2 ± 34.0	<0.001	<0.001
中性脂肪, mg/dl	113.7 ± 120.1	135.2 ± 102.1	0.748	97.0 ± 119.0	120.0 ± 98.0	0.289	0.001
血清クレアチニン, mg/dl	1.4 ± 1.8	1.1 ± 0.9	<0.001	1.8 ± 2.1	1.3 ± 1.4	<0.001	<0.001
尿酸, mg/dl	6.1 ± 5.5	5.8 ± 2.0	<0.001	6.3 ± 2.6	6.0 ± 2.4	0.031	<0.001
CRP, mg/dl	0.3 (0.1-1.0)	0.2 (0.1-0.5)	0.032	0.4 (0.1-2.8)	0.3 (0.1-0.1)	0.043	<0.001
HbA1c, %	6.6 ± 1.3	6.6 ± 1.5	0.004	6.4 ± 1.3	6.5 ± 1.4	0.368	0.002
最大CK, IU/l	2543.0 ± 3578.3	2491.4 ± 2471.4	<0.001	2956.8 ± 5100.6	2874.0 ± 346.0	0.008	<0.001
内服薬							
アスピリン	1212 (98.1)	3,600 (98.0)	1.000	577 (87.3)	786 (85.7)	0.373	<0.001
タロピドグレル	1,070 (86.6)	3,049 (83.0)	0.003	476 (72.0)	603 (65.8)	0.008	<0.001
β遮断薬	701 (56.7)	2,074 (56.5)	0.894	257 (38.9)	266 (29.0)	<0.001	<0.001
ACE阻害薬	395 (32.0)	1,297 (35.3)	0.032	144 (21.8)	151 (16.5)	0.009	<0.001
ARB	492 (39.8)	1,493 (40.7)	0.615	162 (24.5)	195 (21.3)	0.143	<0.001

Values are n (percentage), mean ± SD, or median (25 to 75 percentile).

DTB, Door to balloon; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; HbA1c, hemoglobin A1c; CK, creatine kinase; ACE, Angiotensin-converting enzyme; ARB, Angiotensin receptor blocker.

表 2 造影・治療の背景データ

	スタチン投与			P value			P value among 4 groups
	LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		
検査部位							
前壁	543 (45.7)	1,739 (49.7)	0.017	319 (50.7)	416 (47.7)	0.250	0.021
下壁	512 (43.1)	1,326 (37.9)	0.002	275 (43.7)	345 (39.5)	0.111	0.002
後壁	117 (9.8)	331 (9.5)	0.690	71 (11.3)	82 (9.4)	0.261	0.545
側壁	137 (11.5)	421 (12.0)	0.678	69 (11.0)	98 (11.2)	0.934	0.819
責任血管							
左冠動脈主幹部	29 (2.4)	31 (0.9)	<0.001	29 (4.5)	27 (3.0)	0.130	<0.001
左冠動脈前下行枝	499 (41.3)	1,777 (49.3)	<0.001	270 (42.2)	424 (47.6)	0.042	<0.001
左冠動脈回旋枝	186 (15.4)	547 (15.2)	0.853	90 (14.1)	128 (14.4)	0.941	0.815
右冠動脈	491 (40.6)	1,243 (34.5)	<0.001	248 (38.8)	309 (34.7)	0.106	0.001
多枝病変	587 (48.4)	1,443 (40.3)	<0.001	333 (51.4)	356 (39.8)	<0.001	<0.001
TIMI flow grade (経皮的冠動脈形成術前)							
0	634 (56.8)	1,939 (60.6)	0.028	319 (54.2)	479 (58.7)	0.091	0.011
1	99 (8.9)	280 (8.8)	0.902	72 (12.2)	91 (11.2)	0.555	0.016
2	202 (18.1)	519 (16.2)	0.149	114 (19.4)	132 (16.2)	0.135	0.032
3	181 (16.2)	461 (14.4)	0.143	84 (14.3)	114 (14.0)	0.877	0.076
デバイス							
薬剤溶出性スチント	511 (42.0)	1,419 (39.0)	0.073	204 (31.7)	291 (32.2)	0.825	<0.001
ペタメタルスチント	591 (48.6)	1,958 (53.9)	0.001	357 (55.4)	515 (57.0)	0.533	<0.001
血栓吸引	762 (63.3)	2,325 (65.6)	0.085	400 (63.3)	541 (62.3)	0.705	0.184

表 2 造影・治療の背景データ (続き)

	スタチン投与		P value	スタチン非投与		P value	P value among 4 groups
	LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		
末梢保護	110 (9.2)	288 (8.2)	0.163	58 (9.2)	72 (8.4)	0.643	0.696
機械補助							
補助循環	243 (19.9)	477 (13.1)	<0.001	202 (31.4)	214 (24.9)	0.005	<0.001
人工呼吸	163 (13.4)	228 (6.4)	<0.001	182 (28.7)	152 (17.9)	<0.001	<0.001
血液透析	84 (7.0)	71 (2.0)	<0.001	102 (16.1)	52 (6.1)	<0.001	<0.001
一時ペースメーカー	164 (14.1)	276 (8.3)	<0.001	101 (16.6)	106 (13.5)	0.111	<0.001
TIMI flow grade (経皮的冠動脈形成術後)							
0	26 (2.3)	45 (1.4)	0.040	20 (3.3)	30 (3.8)	0.665	<0.001
1	8 (0.7)	20 (0.6)	0.828	7 (1.2)	15 (1.9)	0.386	0.004
2	43 (3.8)	162 (5.0)	0.120	36 (6.0)	42 (5.4)	0.639	0.170
3	1,060 (93.2)	3,040 (93.1)	0.892	536 (89.5)	697 (88.9)	0.794	<0.001

Values are n (percentage), mean ± SD, or median (25 to 75 percentile).

補助循環, intra-aortic balloon pumping (IABP) もしくは percutaneous cardio pulmonary support device (PCPS) の使用.

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

表 3 各群の 30 日予後

	スタチン投与		P value	スタチン非投与		P value	P value among 4 groups
	LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		LDL-C <100mg/dl	LDL-C ≥100mg/dl		
全死亡	9.0 (50)	2.8 (42)	<0.001	20.1 (89)	17.4 (75)	0.023	<0.001
心臓死	4.9 (29)	2.2 (30)	<0.001	13.0 (61)	10.9 (55)	0.093	<0.001
非心臓死	4.4 (21)	0.9 (12)	<0.001	8.1 (28)	7.3 (20)	0.115	<0.001

Data are given as percentage (n), calculated by Kaplan-Meier method. P values are calculated by log-rank test
LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

表 4 各群の 30 日死亡リスク

	Unadjusted HR		P Value	モデル 1 [†] HR		P Value	モデル 2 ^{††} HR		P Value
	(95% CI)			(95% CI)			(95% CI)		
スタチン投与有	0.308	<0.001		0.348	<0.001		0.467	0.043	
/LDL-C<100mg/dl	(0.217-0.436)			(0.243-0.499)			(0.223-0.976)		(0.317-0.804)
スタチン投与有/LDL-C	0.098	<0.001		0.134	<0.001		0.211	<0.001	0.327
≥100mg/dl	(0.068-0.142)			(0.090-0.201)			(0.096-0.462)		(0.198-0.540)
スタチン投与無	1.0	—		1.0	—		1.0	—	1.0
/LDL-C<100mg/dl									
スタチン投与無/LDL-C	0.702	0.025		0.783	0.132		1.274	0.469	1.071
≥100mg/dl	(0.516-0.956)			(0.569-1.077)			(0.662-2.450)		(0.703-1.630)

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

[†] モデル 1, 年齢, 性別, 高血圧症, 糖尿病, 脂質異常症, 喫煙, 透析で調節.

^{††} モデル 2, 年齢, 性別, 高血圧症, 糖尿病, 脂質異常症, 喫煙, 透析, 経皮的冠動脈形成術の既往, 冠動脈バイパス術の既往, アスピリン内服, クロピドグレル内服, β 遮断薬内服, ACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬内服, ARB (angiotensin receptor blocker) 内服, Door to balloon time, Killip 分類 \geq stage 3, 入院時 CRP 値 (C-reactive protein), 最大 CK 値 (creatinase), ST 上昇型急性心筋梗塞, 初回心筋梗塞, 前壁梗塞, 多枝病変, TIMI flow grade \geq 2 (経皮的冠動脈形成術前), TIMI flow grade \geq 2 (経皮的冠動脈形成術後), 薬剤溶出性ステントの使用, ベアメタルステントの使用, 血栓吸引施行, 末梢保護施行, 施設, 施行年で調節.

^{†††} 変数選択法, 高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 喫煙歴, 経皮的冠動脈形成術の既往, 冠動脈バイパス術の既往, 心筋梗塞の既往, 脳血管障害の既往, Killip 分類, クロピドグレル内服, ACE 阻害薬内服, 前壁梗塞, 下壁梗塞, 責任病変 (左冠動脈主幹部, 左前下行枝, 右冠動脈), 他枝病変, 薬剤溶出性ステント使用, ベアメタルステント使用, 補助循環使用, 周術期の挿管, 周術期の一時ベースメーカーの使用.