

## VII. 脂質異常症

### 大規模臨床試験

#### 二次予防

## CARE

### Cholesterol and Recurrent Events Trial

笈田耕治

**Key words** : プラバスタチン

#### 1. 概要

CARE(Cholesterol and Recurrent Events Trial)は、プラバスタチンによる冠動脈疾患再発抑制効果を示した最初の大規模試験である<sup>1)</sup>。本試験の最大の意義は、総コレステロール(TC)値が159-239mg/dL、平均209mg/dLと、大多数の冠動脈疾患既往患者に近い平均的なTC値の患者を対象にして、二次予防効果を証明したことである。

#### 2. 目的

プラバスタチン(プラバ)による冠動脈疾患再発抑制効果の検討(二次予防試験)

#### 3. 対象

男性または閉経後の女性で以下の条件を満たした4,159例(男性3,583例、女性576例、21-75歳、平均59歳)。無作為化の3-20カ月前に急性心筋梗塞を発症し、TC 240mg/dL未満、LDL-C 115-174mg/dL、空腹時トリグリセリド(TG) 350mg/dL未満、空腹時血糖220mg/dL以下、左室駆出率25%以上でうっ血性心不全の症状がない症例。カナダ13施設、米国67施設からリクルートされた。

#### 4. 方法

無作為(二重盲検)にプラバ投与群(40mg/日)2,081例とプラセボ群2,078例に分けられた。LDL-Cが175mg/dL以上の者には食事療法が強化され、それでも改善されなければコレステラミン(8-16g/日)が投与された。盲検状態の維持のため、年齢、性が一致した上位10%の症例にも同様の治療が行われた。一次評価項目は冠動脈疾患死(確定および推定致死性心筋梗塞、突然死、冠血行再建術過程での死亡、およびその他の冠動脈死)、または血清CPK値より確認された症候性心筋梗塞であり、サブグループの解析には、サンプルサイズを補うために二次評価項目(一次評価項目+CABGあるいはPTCA施行)が用いられた。1989年に開始、1996年に終了した(追跡期間5年)。

#### 5. 結果

年齢、性、BMI、高血圧、糖尿病、喫煙頻度、治療前の血清脂質値は、両群間に有意差は認めなかった。プラバ投与により平均LDL-Cは139mg/dLから32%低下し、期間中97-98mg/dLに維持された。プラセボ群に比べLDL-C 28%、TC 20%、TGは14%低く、HDL-Cは5%高かった( $p < 0.001$ )。一次評価項目の発

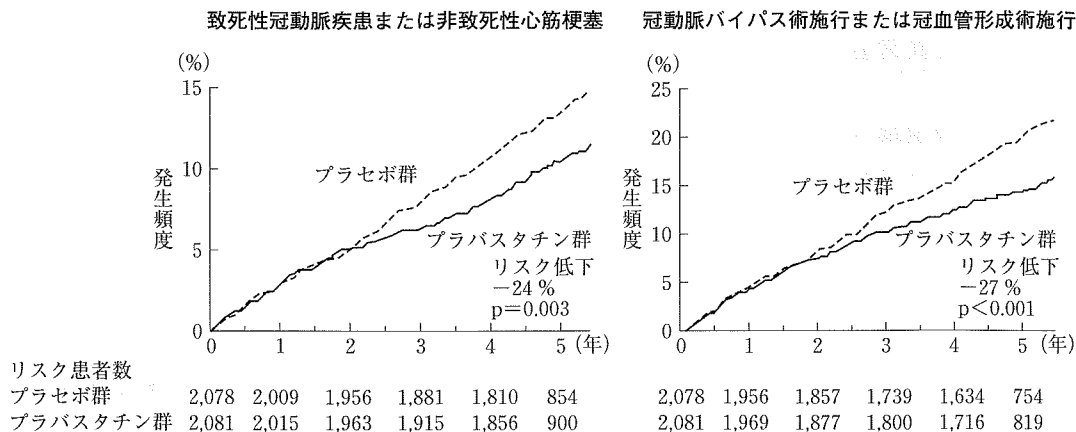


図1 プラバスタチン群およびプラセボ群における冠動脈イベント発生頻度のKaplan-Meier評価

左図は一次評価項目(致死性冠動脈疾患または非致死性心筋梗塞), 右図は冠動脈バイパス術および冠血管形成術の施行に関するデータ。

リスクの変化はプラバスタチン投与によるものである。p値およびリスク変化はCox比例ハザードモデルに基づいて計算。

症頻度はプラバ群 10.2%, プラセボ群 13.2% で, 24%のリスク低下であった( $p=0.003$ )。非致死性, 致死性心筋梗塞発症のリスク低下はそれぞれ 23%, 37%であった。冠血行再建術(CABG, PTCA)の施行率はプラバ群 14.1%, プラセボ群 18.8%で27%抑制された(図1)。プラバによるリスク低下率は女性でより強かった(男性20%低下, 女性46%低下)。また, プラバ群では脳卒中の頻度が31%( $p=0.03$ )低下した。治療前の年齢層(60-75歳群と24-59歳群), 高血圧や糖尿病の有無, 喫煙の有無, 左室駆出率が25-40%群と40%以上群においても, 同等な二次評価項目の低下が認められた(女性, 高齢者, 糖尿病患者に対する効果のサブ解析は後述)。

治療前のLDL-C値がプラバによる冠動脈イベント(二次評価項目)の減少に影響する結果が得られた。治療前のLDL-Cを150mg/dL以上, 125-150mg/dL, 125mg/dL未満の3群に分けると, プラバ治療により150mg/dL以上で35%, 125-150mg/dLで26%の低下を認めたが, 125mg/dL未満では3%増加した。治療前LDL-Cが中央値以下では, LDL-Cが低値ほどリスク低下は小さかった。治療前のLDL-Cが高値

で, TGが低値であるほど, 冠動脈イベントの抑制効果は強かった(LDL-Cをはじめとする治療前の脂質値ならびに治療後のLDL-Cと冠動脈イベントの抑制効果についてのサブ解析は後述)。

冠動脈疾患以外の原因による死亡やGOT, GPT, CPKの上昇頻度は両群間に有意差を認めなかった。副作用による服薬中断は, プラセボ群74人(3.6%), プラバ群45人(2.2%)であった( $p=0.007$ )。

## 6. サブ解析

### a. 治療によって低下したLDL-C値と冠動脈イベントに関するサブ解析<sup>2)</sup>

プラバにより低下したLDL-Cの絶対値は冠動脈イベント率と有意に相関した。しかし, LDL-Cが125mg/dL以下に低下してもそれ以上の利益はなかった。LDL-Cの低下量や低下率は冠動脈イベントリスクと相関しなかった。すなわち, LDL-Cが174から125mg/dLに低下したことはリスク低下につながったが, 125から71mg/dLに低下してもリスク低下にはならなかった。

れた。

TNF- $\alpha$  値と冠動脈イベントリスクとの関係も検討された<sup>11)</sup>。冠動脈イベントを再発した272例のTNF- $\alpha$ は、再発しなかった272例の対照群(年齢、性を一致)に比し有意( $p=0.02$ )に高値で、喫煙習慣、肥満、高血圧、糖尿病などとは無関係であった。TNF- $\alpha$ が4.18pg/mL(対照群の95パーセントイル)以上では、2.47pg/mL(対照群の50パーセントイル)以下の場合より3倍以上再発リスクが高かった。

## 7. 評価とコメント

CAREは、平均的コレステロールを示す患者において、プラバによるLDL-Cの低下療法が冠動脈イベントの再発を抑制することを証明し、サブ解析の結果とも合わせ、冠疾患既往者ではLDL-Cを125mg/dL以下にすることの重要性

が示された。一方、それ以上LDL-Cを低下させることの有益性は、本試験においては証明されなかった。コレステロール低下療法の効果が疑問視されていた高齢者、女性、左室駆出率低下患者のいずれもリスクの低下が示された。コレステロール低下治療が脳血管イベント発症の低下をもたらすことも本試験により再認識された。サブ解析により、プラバの治療効果はLDL-Cの低下率や低下量ではなく、治療後のLDL-Cの絶対値と相関し、また、治療前のLDL-C値が高値ほどそのリスク低下効果が強いことが示されたことは注目すべきである。スタチンにLDL-C低下以外の抗動脈硬化作用があることが取りざたされているが、こうしたサブ解析の結果はプラバによる冠動脈病変の予防効果(抗動脈硬化作用)に寄与する最大の要因はLDL-Cの低下作用であることを示唆している。

## ■ 文 献

- 1) Sacks FM, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335: 1001-1009, 1996.
- 2) Sacks FM, et al: Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial. *Circulation* 97: 1446-1452, 1998.
- 3) Pfeffer MA, et al: Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE trial. *J Am Coll Cardiol* 33: 125-130, 1999.
- 4) Lewis SJ, et al: Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 32: 140-146, 1998.
- 5) Lewis SJ, et al: Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. *Ann Intern Med* 29: 681-689, 1998.
- 6) Goldberg RB, et al: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels; subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events(CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 98: 2513-2519, 1998.
- 7) Plehn JF, et al: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events(CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 99: 216-223, 1999.
- 8) Flaker GC, et al: Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. *J Am Coll Cardiol* 34: 106-112, 1999.
- 9) Ridker PM, et al: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 98: 839-844, 1998.
- 10) Ridker PM, et al: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 100: 230-235, 1999.
- 11) Ridker PM, et al: Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 101: 2149-2153, 2000.