

**Table 2.** Comparison of the Reduction and Disappearance Rates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Sputum Between the Catechin Group and the Control Group

	Numbers of Patients		P Value
	Catechin Group	Control Group	
Total patients (n = 69)	n = 36	n = 33	
Reduction†	17 (47%)	5 (15%)	.014*
Disappearance	11(31%)	4 (12%)	.091
Colonized patients (n = 53)	n = 26	n = 27	
Reduction	13 (50%)	5 (19%)	.027*
Disappearance	8 (31%)	4 (15%)	.40
Infected patients (n = 16)	n = 10	n = 6	
Reduction	4 (40%)	0 (0%)	.12
Disappearance	3 (30%)	0 (0%)	.89

\*  $P < .05$

† Reduction: the summation of decrease and disappearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

tion with imipenem, panipenem, or ceftazidime. No adverse events, such as respiratory tract obstruction, allergic bronchial spasm, or skin eruption, including laboratory changes, were observed in all patients during the study.

## DISCUSSION

The present study demonstrating the effects of tea catechin inhalation on MRSA in a prospective randomized controlled manner is the first to be reported in the literature. The results showed that tea catechin inhalation for 1 week appeared to be effective in reducing the MRSA count when compared with saline inhalation alone. The results are consistent with those of our previous pilot study on the effects of a 4-week inhalation period of tea catechin on MRSA as compared to saline/bromhexine inhalation.<sup>17</sup> Furthermore, the tendency of reduction in MRSA counts was also observed in the colonized patients who were not administered any antibiotics. This tendency was also observed in the infected patients, however this was not significant probably due to the small sample size.

Despite a significant decrease in MRSA counts, the effect of tea catechin on MRSA was not sufficiently strong as to induce a complete eradication of MRSA from sputum. In our previous pilot study, we had observed that the effect of tea catechin inhalation on MRSA was greatest at 1 week of inhalation, however this effect was transient.<sup>17</sup> Therefore, the inhalation method has limited application as a supplementary treatment in combination with the standard therapy for the control of MRSA. Additionally, we should consider some of the limitations of the present study. First, the study design was not completely blinded. Although none of the patients participating in the study or their guardians were informed of the type of material used in the nebulizer, they could identify the material based on their knowledge of the color of tea catechin solution as transparent yellow and that of saline as colorless. Second, tea catechin is not an approved drug; therefore thorough informed consent is essential prior to participation in the study. Addition-

ally, to ensure quality, the solution should be carefully prepared in a hospital clean room under sterile conditions.

The precise mechanism of action of tea catechin against MRSA has not yet been fully elucidated. Some natural products, such as vegetables and fruits, are reported to exhibit inhibitory effects on microorganisms.<sup>20</sup> Among them, tea catechins, a group of natural-occurring polyphenols, possess strong antioxidative activity, and the production of hydrogen peroxide is reported to be involved in the bactericidal activity against several bacterial strains, including MRSA.<sup>21</sup> Recent experimental studies have revealed that EGCG, the major low-molecular-weight polyphenol in green tea leaf extracts, is the main causative component of antibacterial activity and induces synergistic effects with antibiotics against MRSA.<sup>7-15</sup> EGCG can reverse methicillin resistance in MRSA in vitro. This phenomenon can be explained by the prevention of penicillin-binding protein 2' (PBP2') synthesis and inhibition of beta-lactamase secretion.<sup>7</sup> MIC of EGCG against MRSA was reported to be 100 µg/mL or less, and EGCG concentration less than the MIC value reversed the high level resistance of MRSA to beta-lactams.<sup>9</sup> Combinations of EGCG along with some non-beta-lactam antibiotics were also reported to show additive effects.<sup>11,12</sup> We also observed that tea catechins showed antimicrobial activity and induction of synergistic effects with some antibiotics, such as oxacillin, ceftazidime, imipenem, or vancomycin (data not shown in text). The result that tea catechins have the ability to restore the activity of antibiotics that have lost their potency against MRSA is of clinical importance since the overuse of antibiotics has led to development of antibiotic-resistant strains.

Natural chemical products, such as acetic acid and hypertonic saline as well as tea catechins, are known to possess antimicrobial activity.<sup>22-24</sup> With regard to a possible mechanism of inhalation effect of these agents on bacteria, it has been speculated that the hyperosmolarity of the nebulized solution may play an important role in the prevention of bacterial infections of the respiratory tract along with the improvement in mucociliary transport and removal from submucosal and adventitial edema.<sup>23,24</sup>

Precise information on recommended dosage, therapeutic window of tea catechin against MRSA, or concomitant drug interaction has not yet been obtained. In the pharmacokinetic study of tea catechin, low systemic bioavailability has been reported in the literature.<sup>25</sup> Therefore, inhalation might be suitable for reaching the site of action in the respiratory tract, and this therapy is speculated to cause less systemic adverse effects with effective dosage.

Tea catechins have been reported to be well tolerated, except in tea-factory workers with occupational asthma induced by the inhalation of green tea dust.<sup>26,27</sup> Moreover, the serum aspartate aminotransferase and creatinine levels are not altered following the consumption of tea catechin at concentrations up to 1000 mg/d for 3 months in normal volunteers.<sup>28</sup> The study also confirmed that no harmful side effects were observed in the elderly patients during 7 days of inhalation at a concentration of 22.2 mg/d using a handheld nebulizer. Although the results should be carefully interpreted because the sample size was small, catechin inhalation might be a safe supplementary treat-

ment in clinical practice. Further large-scale studies are required for confirming the safety of catechin inhalation.

## CONCLUSION

The catechin inhalation appeared to reduce the MRSA count in sputum. However, the application of catechin inhalation as a supplementary treatment for controlling MRSA infection remains controversial. Further studies are required for the evaluation of catechin inhalation effects on MRSA.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The authors have no competing interest. We gratefully thank the patients, doctors, nurses, pharmacists, and laboratory technicians who participated in each hospital for their dedicated cooperation.

## REFERENCES

1. Mylotte JM, Goodnough S, Tyara A. Antibiotic-resistant organisms among long-term care facility residents on admission to an inpatient geriatrics unit: Retrospective and prospective surveillance. *Am J Infect Control* 2001;29:139–144.
2. Washio M, Mizoue T, Kajioka T, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a Japanese geriatric hospital. *Public Health* 1997;111:187–190.
3. Tarzi S, Kennedy P, Stone S, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Psychological impact of hospitalization and isolation in an older adult population. *J Hosp Infect* 2001;49:250–254.
4. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: Prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1698S–1702S.
5. Wang HK. The therapeutic potential of flavonoids. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2103–2119.
6. Fukai K, Ishigami T, Hara Y. Antibacterial activity of tea polyphenols against phytopathogenic bacteria. *Agric Biol Chem* 1991;55:1895–1897.
7. Yam TS, Hamilton-Miller JMT, Shah S. The effect of a component of tea (*Camellia sinensis*) on methicillin resistance, PBP2' synthesis, and  $\beta$ -lactamase production in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:211–216.
8. Shiota S, Shimizu M, Mizushima T, et al. Marked reduction in the minimum inhibitory concentration (MIC) of  $\beta$ -lactams in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* produced by epicatechin gallate, an ingredient of green tea (*Camellia sinensis*). *Bio Pharm Bull* 1999;22:1388–1390.
9. Zhao WH, Hu ZQ, Okubo S, H, et al. Mechanism of synergy between epigallocatechin gallate and  $\beta$ -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1737–1742.
10. Hu ZQ, Zhao WH, Hara Y, et al. Epigallocatechin gallate synergy with ampicillin/sulbactam against 28 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:361–364.
11. Hu ZQ, Zhao WH, Asano N, et al. Epigallocatechin gallate synergistically enhances the activity of carbapenems against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:558–560.
12. Hu ZQ, Zhao WH, Yoda Y, et al. Additive, indifferent and antagonistic effects in combinations of epigallocatechin gallate with 12 non-beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1051–1054.
13. Zhao WH, Asano N, Hu ZQ, et al. Restoration of antibacterial activity of beta-lactams by epigallocatechin gallate against beta-lactamase-producing species depending on location of beta-lactamase. *J Pharm Pharmacol* 2003;55:735–740.
14. Toda M, Okubo S, Hara Y, et al. Antibacterial and bactericidal activities of tea extracts and catechins against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [in Japanese]. *Jpn J Bacterol (Nippon Saikingaku Zasshi)* 1991;46:839–845.
15. Kono K, Tatara I, Takeda S, et al. Antibacterial activity of epigallocatechin gallate against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Jpn Assoc Infect Dis (Kansenshogaku Zasshi)* 1994;68:1518–1522.
16. Yamashita S, Yokoyama K, Matsumiya N, Yamaguchi H. Successful green tea nebulization therapy for subglottic tracheal stenosis due to MRSA infection. *J Infect* 2001;42:222–223.
17. Yamada H, Ohashi K, Atsumi T, et al. Effects of tea catechin inhalation on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly patients in a hospital ward. *J Hosp Infect* 2003;53:229–231.
18. Yamada H, Okabe H, Shimizu T, et al. A clinical study of tea catechin inhalation effects on methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proceedings of 2001 International Conference on O-CHA (tea) Culture and Science, October 5–8, 2001. Session III. Health and Benefits. pp. 241–242, 2001.
19. Ubukata K, Nakagami S, Nitta A, et al. Rapid detection of the mecA gene in methicillin-resistant staphylococci by enzymatic detection of polymerase chain reaction products. *J Clin Microbiol* 1992;30:1728–1733.
20. Lee YL, Cesario T, Wang Y, Shanbrom E, Thrupp L. Antibacterial activity of vegetables and juices. *Nutrition* 2003;19:994–996.
21. Arakawa H, Maeda M, Okubo S, Shimamura T. Role of hydrogen peroxide in bactericidal action of catechin. *Biol Pharm Bull* 2004;27:277–281.
22. Lee YL, Cesario T, Owens J, Shanbrom E, Thrupp LD. Antibacterial activity of citrate and acetate. *Nutrition* 2002;18:665–666.
23. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003;123:481–487.
24. Hirsh AJ. Altering airway surface liquid volume: Inhalation therapy with amiloride and hyperosmotic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1445–1462.
25. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:230S–242S.
26. Shirai T, Sato A, Hara Y. Epigallocatechin gallate: the major causative agent of green tea-induced asthma. *Chest* 1994;106:1801–1805.
27. Shirai T, Reshad K, Yoshitomi A, et al. Green tea-induced asthma: relationship between immunological reactivity, specific and non-specific bronchial responsiveness. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1252–1255.
28. Yamane T, Nakatani H, Kikuoka N, et al. Inhibitory effects and toxicity of green tea polyphenols for gastrointestinal carcinogenesis. *Cancer* 1996;77:1662–1667.

# スタチン治療における海外と国内のエビデンスの比較

渡 邊 裕 司

循環器専門医第14巻第2号(2006) 別 刷

## スタチン治療における海外と国内のエビデンスの比較

浜松医科大学臨床薬理学 波邊裕司

## はじめに

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬 (スタチン) は、強力な LDL コレステロール (LDL-C) 低下作用を有することから高コレステロール血症治療の第一選択薬として世界中で広く使用されている。欧米における大規模臨床試験では、スタチンによる LDL-C 値の低下と、心血管イベント発生率の減少が有意に相関することが示されてきた。

しかし、スタチン投与の有益性は対象とする患者の心血管イベントリスクに依存しており、日本人のように虚血性心疾患発症率が欧米に比べ低い対象集団におけるスタチンの有用性についてはこれまで不明であった。

2005年の米国心臓病学会で発表された MEGA Study の結果は上記の疑問に答えるものであり、本稿では MEGA Study の結果を中心に、スタチン治療における海外と国内のエビデンスを比較したい。

## エビデンスを評価するために

海外と国内のエビデンスを比較する場合、エビデンスのもととなる臨床試験の目的、対象症例、試験方法、用いられた評価項目などを吟味するこ

とはもちろんだが、得られた結果についても相対リスク減少率 (relative risk reduction: RRR)、絶対リスク減少率 (absolute risk reduction: ARR) や number needed to treat (NNT) など、さまざまな指標を用いて評価することが必要となる。これらの指標について、ベースラインのイベント発生率が異なる以下の2つのケースを例にあげて紹介したい。

ケース1: コントロール群でのイベント発生率は 50人/100人  
介入 (治療) を行うとイベント発生率が 30人/100人 に低下。

ケース2: コントロール群でのイベント発生率は 50人/10,000人  
介入 (治療) を行うとイベント発生率が 30人/10,000人 に低下。

RRR は、コントロール群と介入群とでリスクが相対的にどの程度減少したかを示す指標である。ケース1とケース2では、ベースラインのイベント発生率が100倍異なるにもかかわらず、RRR はともに40%となる (表1)。RRR で示した場合には、このようにベースラインリスクの差が反映されない。

ARR は、コントロール群でのイベント発生率と介入群でのイベント発生率の絶対的な差を示したもので、ケース1では20%であり、ケース2

[Key words] HMG-CoA reductase inhibitor, statin, clinical evidence, primary prevention, coronary heart disease, pleiotropic effects

表1 相対リスク減少率 (RRR)

	コントロール群での イベント発生率	介入群での イベント発生率	RRR
ケース1	50人/100人	30人/100人	$\frac{50-30}{50}=0.4 (=40\%)$
ケース2	50人/10,000人	30人/10,000人	$\frac{50-30}{50}=0.4 (=40\%)$

表2 絶対リスク減少率 (ARR)

	コントロール群での イベント発生率	介入群での イベント発生率	ARR
ケース1	50人/100人	30人/100人	$\frac{50}{100}-\frac{30}{100}=0.2 (=20\%)$
ケース2	50人/10,000人	30人/10,000人	$\frac{50}{10,000}-\frac{30}{10,000}=0.002 (=0.2\%)$

表3 一つのイベントを抑制するために介入 (治療) しなければならない患者数 (NNT)

	コントロール群での イベント発生率	介入群での イベント発生率	NNT = $\frac{1}{\text{絶対リスク減少率}}$
ケース1	50人/100人	30人/100人	$\frac{1}{0.2}=5$ 人
ケース2	50人/10,000人	30人/10,000人	$\frac{1}{0.002}=500$ 人

では0.2%となる (表2)。RRRで欠けていたベースラインリスクを内包した、より客観的な指標といえる。

NNTは、ARRの逆数をとったもので、一つのイベント発生を抑制するために介入 (治療) しなければならない患者数を示している。ケース1では5人、ケース2では500人となる (表3)。ケース1では、きわめて効率の高い治療となるが、ケース2では、500人に治療を行ってはじめて一人のイベントを抑制できることが示され、逆に考えると499人にとっては治療しても、しなくてもアウトカムは変わらないことを意味している。ARRに比べ、より直感的に介入の重みを伝える点で優れており、医療経済学的な効果を検討するうえでも重要な指標とされる。このように同じ結果であっても、RRRで示されるか、ARRあ

るいはNNTで示されるかで、受け手側の印象は異なってくる。

多くの疫学的観察研究から血清総コレステロール値あるいはLDL-C値が上昇するに従い、男女を問わず海外でも国内でも冠動脈疾患発症リスクが増加することが示されてきた (図1)。この場合、海外と国内との類似点を示すためにしばしば用いられるのは、血清総コレステロール値に対応した冠動脈疾患発症の相対リスク変化であり、絶対リスクを指標とした場合には海外と国内で大きく異なることを認識しなければならない。

### 大規模研究からみた海外と国内の虚血性心疾患の絶対リスクの差

J-LIT試験は、日本人を対象とし約4万例、6

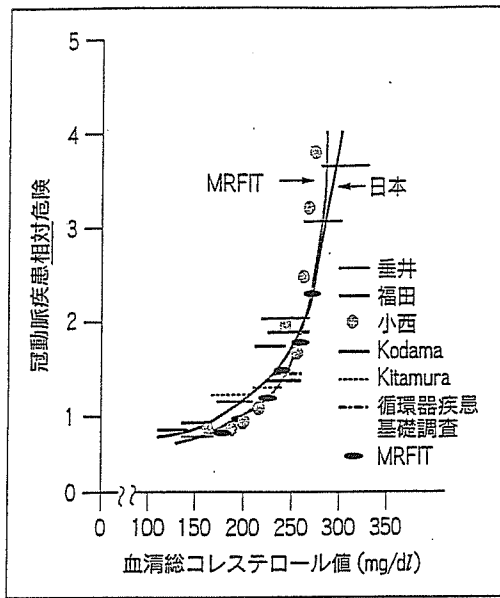


図1 血清総コレステロール値と冠動脈疾患相対危険：日本と米国の成績の対比

年間にわたる大規模観察研究であり、スタチン使用時の血清脂質値と虚血性心疾患の発症頻度に関して貴重な疫学的データを提供している<sup>1)</sup>。総コレステロール値が220 mg/dl以上の高脂血症患者を対象とした一次予防目的の観察研究であり、登録時の平均総コレステロール値は270±34 mg/dlと、同じく一次予防を目的としたWOSCOPSの登録時の平均総コレステロール値272±23 mg/dlに近似している<sup>2),3)</sup>。J-LITではプラセボ対照を欠き全例にsimvastatinが投与されているが、プライマリーエンドポイントである致死性・非致死性心筋梗塞、および心突然死の発生率は0.91/1,000人・年と、WOSCOPSの治療群(pravastatin投与群)の13.6/1,000人・年に比較して1/15近い低頻度であることが判明した。WOSCOPSは男性を対象とし、男女を含むJ-LITと直接比較することは不可能であるが、絶対リスクが海外と国内で大きく異なることは明らかである。

海外で行われた冠動脈疾患患者を対象とした二次予防試験では、スタチン投与によってLDL-Cレベルが低下するとともに、心血管イベント発生

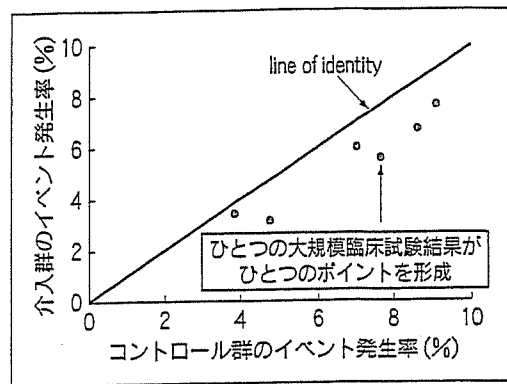


図2 L'Abbe Plot (1)

率や冠動脈疾患死亡率、さらに総死亡率が有意に低下することが示されている。また冠動脈疾患の既往歴のない患者を対象にした一次予防試験でも、スタチン投与により、心血管イベント発生率が低下し、冠動脈疾患死亡率や総死亡率も低下する傾向にあるが、その有益性は二次予防に比べ減少する。同じスタチンを使用した試験であっても一次予防試験と二次予防試験で有益性の程度が異なるのは、対象とした患者集団のリスクの程度が異なるからであり、一般的に薬物治療の利益は、対象とする患者のリスクの高低に依存している。このことはL'Abbe plotを用いると理解しやすい。

### L'Abbe Plot 解析による有益性と有害性の分岐点

L'Abbe Plotとは、x軸をコントロール(プラセボ)群のイベント発生率、y軸を介入群のイベント発生率とする直交座標系に、同じ目的の複数の試験結果をプロットしていき、それらを結んだ近似線が $y=x$ の直線(line of identity: 介入による効果が±0の基準線)の下にくるか上にくるかで、介入の有益性と有害性を見極めようとする手法である(図2)<sup>4)</sup>。薬物投与などの介入が有効である場合には、 $y < x$ 領域にプロットされ、有害性が有益性を上回る場合には、 $y > x$ 領域にプロットされることとなる。同じ目的で実施されたと

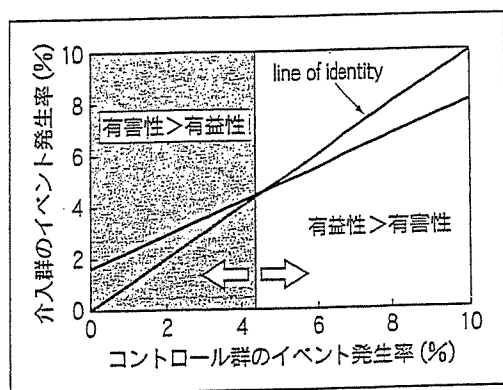


図3 L'Abbe Plot (2)

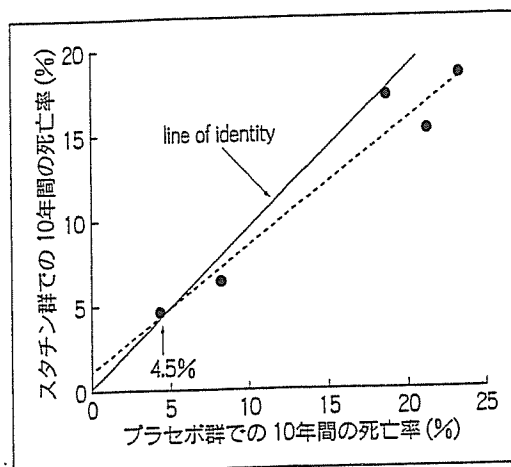


図4 スタチン治療に関する L'Abbe plot  
(文献5より引用)

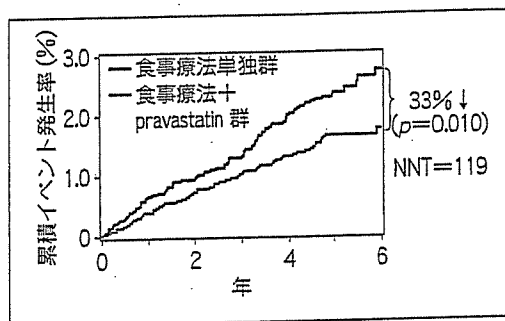


図5 一次評価項目：冠動脈疾患 (CHD)

の臨床試験から得られた点も  $y=x$  (line of identity) より下に位置するときは、かなり確からしく「介入行為が有益である」と判断することができる。

全プロットに対する回帰直線が原点を通るとすれば、コントロール群でのイベント発生率が0%であるような対象に対して薬物を投与しても有害ではないことを示している。しかし、現実的には、薬物投与時に有害作用出現を0%とすることは困難であり、図3で示すようにy軸の正の部分に切片をもつ場合も出現する。複数の臨床試験結果から得られた近似線と  $y=x$  が交わるならば、そこが有益性と有害性の分岐点であり、同じ治療であっても患者のベースラインリスクによっては有益にも有害にもなることを意味する。交点のx値よりも患者のベースラインリスクが大きい場合

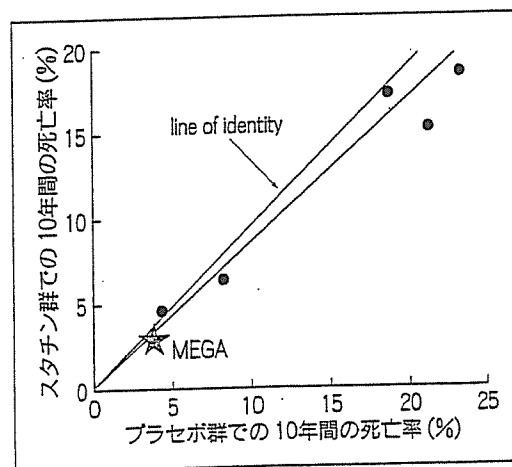


図6 MEGAによって修正されるスタチン治療に関する L'Abbe plot  
MEGAでは10年間で予想される総死亡率が3.8%から2.7%へ低下

には、介入行為の有益性が有害性にまさっており、ベースラインリスクが交点のx値よりも小さい場合には、介入行為が、むしろ有害であることを示している。

このように薬物による介入の利益は、患者のリスクに依存しており、スタチン治療も例外ではない。スタチン投与による冠動脈イベント抑制効果を検証した大規模臨床試験結果を L'Abbe Plot を

表4 スタチンの一次予防試験における脂質変化と CHD リスク低下率

試験名	LDL-C		CHD 相対 リスク低下 (RRR)
	前値 (mg/dl)	介入後 (mg/dl) (%変化)	
WOSCOPS	192	142 (-26)	-31
AFCAPS/TexCAPS	150	115 (-25)	-37
ALLHAT-LLT	146	105 (-28)	-9
ASCOT-LLA	133	87 (-35)	-36
CARDS	118	71 (-40)	-37
MEGA	157	128 (-18)	-33

MEGA Study Group; AHA 2005

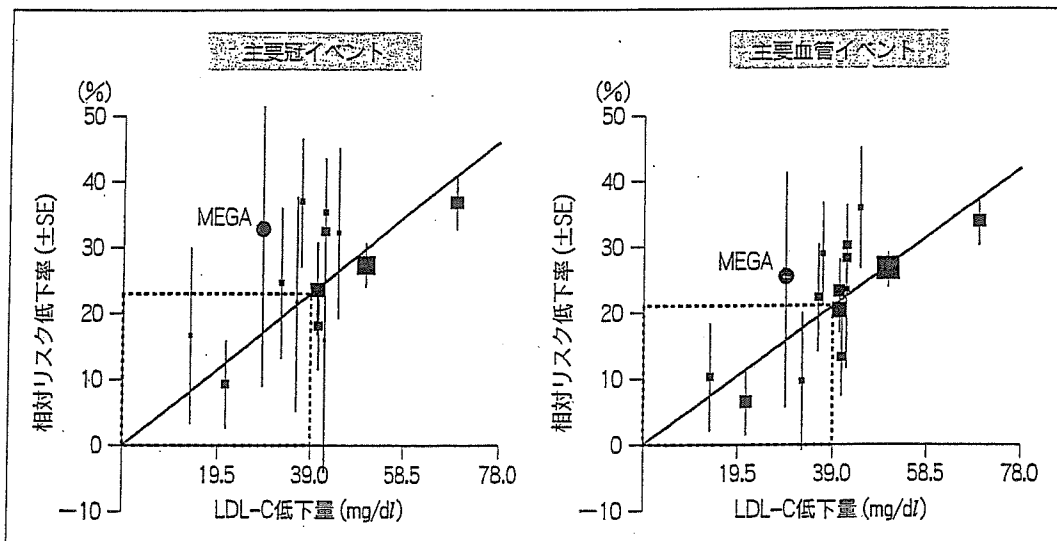


図7 スタチンの無作為化試験のメタアナリシス LDL-C 低下量と主要イベント抑制作用

用い解析することで、どのようなイベント発生率をもつ対象に対してスタチン投与がなされるべきかを判断する重要な手がかりとなる。これまで海外で行われたスタチン治療の試験成績からは、10年間の死亡率が4.5%を超える群で有益であり(図4)、また発症率でいうならば13%を超える患者群でスタチン治療が死亡率改善に効果があることが報告されている<sup>5)</sup>。このような報告に基づけば、WOSCOPSとJ-LITの結果からも明らかに欧米に比べて冠動脈イベント発症率ははるかに低い日本において、スタチン治療の有益性がしばしば議論されてきたのも当然と考えられる。

#### 海外と国内のエビデンスの比較

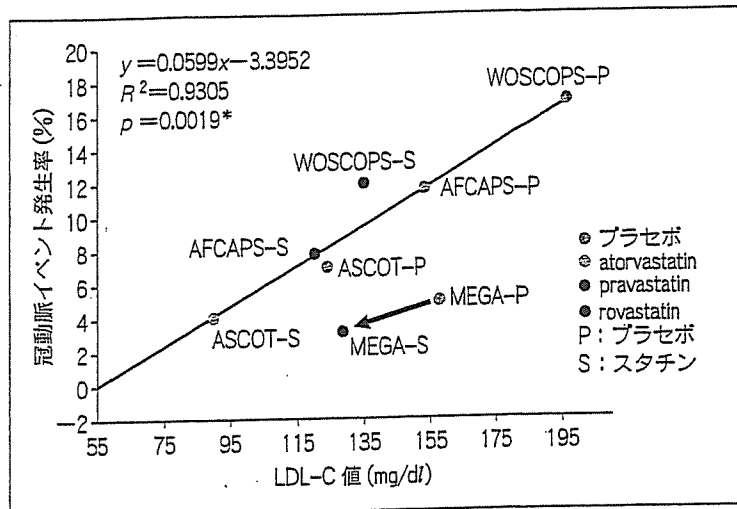
2005年の米国心臓病学会で発表されたMEGA Studyによって、わが国においてはじめて、軽度から中等度に相当する総コレステロール220~270 mg/dlの高脂血症患者において、pravastatin治療が虚血性心疾患の一次予防に有効であることが示された<sup>6,7)</sup>(図5)。ベースラインリスクが低い集団に対しても、スタチン治療が心血管イベント発症を抑制することを示した画期的な試験であり、今後の海外でのスタチン治療にも大きなインパクトを与えるであろう。



図8 スタチンによる冠動脈疾患  
一次予防

\*unweighted regression lines を用いて解析

[O' Keefe JH et al: J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2142-2146より引用, 改変]



単純に MEGA Study の結果を欧米に外挿することは、海外での結果をそのまま国内に適用できないことと同様に慎重でなければならないが、仮に MEGA Study の結果を上記の L'Abbe Plot に追加し再解析すると、スタチンの有益性と有害性の分岐点を大きく低リスク側に引き寄せ、かなりの低リスク集団までスタチンが死亡率改善に有益である可能性を示すこととなる (図6)。

さらに MEGA Study では、pravastatin 群の LDL-C 低下率は18%と、欧米で実施された大規模臨床試験結果と比較すると低い LDL-C 低下率にもかかわらず、虚血性心疾患の相対リスク低下率は33%であり、欧米の LDL-C 低下率25~40%の試験と同程度であった (表4)。これまでのスタチンを用いたランダム化試験のメタアナリシスから、LDL-C 低下量と主要イベント抑制作用の関係を検討すると、LDL 低下量が大きいほど相対リスク低下率が高くなる傾向が観察される (図7)。MEGA Study の結果は、この図表中でもっとも左上に近くプロットされ、わずかな LDL-C 低下で大きな相対リスク低下が得られたことを示している。またスタチンによる冠動脈疾患一次予防目的の臨床試験結果に MEGA Study の結果を追加すると、海外での試験結果は同一線上にプロットされるのに対して、MEGA Study の結果は

離れた場所にプロットされる (図8)。この乖離は、海外と国内における虚血性心疾患発症率の相違のみならず、スタチン感受性の人種差、食生活の相違などさまざまな要因を想起させ興味深い。MEGA Study は、これまでの試験の中でもっとも効率のよい試験結果であり、また LDL-C 低下を超えた多面的作用がもっとも発揮された試験であったといえるのかもしれない。

## おわりに

スタチン治療の有益性は、対象のイベント発生リスクによって大きく異なる。したがって日本人の高脂血症に対しては、日本における大規模臨床試験のエビデンスに基づきベースラインリスクを検討して治療にあたるのが重要である。MEGA Study は虚血性心疾患のリスクが低いといわれていた日本人において、はじめて欧米と同等のスタチン治療による虚血性イベント抑制効果を明らかにした。

一方、従来の欧米のエビデンスとは異なる知見や解決すべき疑問も提示されている。欧米の二次予防試験で示される LDL-C は低ければ低いほどよいとされるスタチン治療の効果が日本人においても適用可能か、あるいは、MEGA Study で示

された効率的な虚血性心疾患発症の相対リスク低下が、真に日本人はスタチンの多面的作用の恩恵を享受しやすいことを示唆しているのかという疑問に答えるため、今後さらに、日本人を対象にしたエビデンスを構築していくことが重要と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H et al: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66: 1087-1095
- 2) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307
- 3) West of Scotland Coronary Prevention Group: West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-1342
- 4) Sharp SJ, Thompson SG, Altman DG: The relation between treatment benefit and underlying risk in meta-analysis. *Br Med J* 1996; 313: 735-738
- 5) Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU et al: Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 439-446
- 6) Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study Group: Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels. *Circ J* 2004; 68: 860-867
- 7) Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study Group: AHA 2005, Dallas



## HMG-CoA還元酵素阻害薬の pleiotropic effects\*

渡邊 裕 司\*\*

**Key Words :** HMG-CoA reductase inhibitor, statin, pleiotropic effects, plaque stabilization, isoprenoids, cholesterol

### はじめに

3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)還元酵素阻害薬(スタチン)は、高コレステロール血症治療の第一選択薬として世界中で広く使用されている。スタチンはコレステロール合成の律速段階であるHMG-CoA還元酵素を阻害することでHMG-CoAからメバロン酸への変換を抑制し、最終産物であるコレステロール生成を低下させるとともに、メバロン酸の下流に存在するファルネシルピロリン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸などのイソプレノイド合成を阻害する。脂質低下作用に加えてスタチンには、これらイソプレノイドの抑制に関連して、血管内皮機能改善作用やプラーク安定化作用、抗炎症作用など、プラスアルファの臨床的有用性が期待されることが多くの基礎的研究や大規模臨床試験の結果から示唆されている。本稿では、スタチンのもつこのような多面的作用について紹介する。

### スタチンの多面的作用と イソプレノイドの役割

国内外の研究結果から、血清コレステロール

値が上昇するに伴い虚血性心疾患発症リスクが増加することが示され、高コレステロール血症治療の重要性が強く認識されるようになった。多くの高脂血症治療薬が存在するなかで、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は高コレステロール血症治療の第一選択薬として世界中で広く使用されている。WOSCOPSでは、同じlow density lipoprotein (LDL)-コレステロール値でもプラバスタチンが投与されている群ではプラセボ投与群と比較して心血管イベント発生が少ないことが報告され(図1)、この報告をきっかけに、現在ではスタチンの多面的作用(pleiotropic effects)と呼ばれるコレステロール低下作用を超えたプラスアルファの臨床的有用性が注目されるようになった<sup>1)</sup>。スタチンの作用機序はコレステロール合成の律速段階であるHMG-CoA還元酵素を阻害することであり、HMG-CoAからメバロン酸への経路を抑制し肝細胞内コレステロールレベルを低下させ、LDLレセプターのupregulationをひき起こす。その結果、LDLとともに肝臓へ取り込まれるコレステロールが増加し、血中のコレステロールレベルが減少する。スタチンは血中総コレステロール、LDL-コレステロール、very low density lipoprotein (VLDL)-コレステロールおよびトリグリセリドを減少させ、high density lipoprotein (HDL)-コレステロールをわずかに上昇させる。これら脂質代謝への作用とともに、スタチンはメバロン酸の下流に存在する中間代謝物

\* Pleiotropic effects of statins.

\*\* Hiroshi WATANABE, M.D.: 浜松医科大学臨床薬理学(〒431-3192 浜松市半田山1-20-1); Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu 431-3192, JAPAN

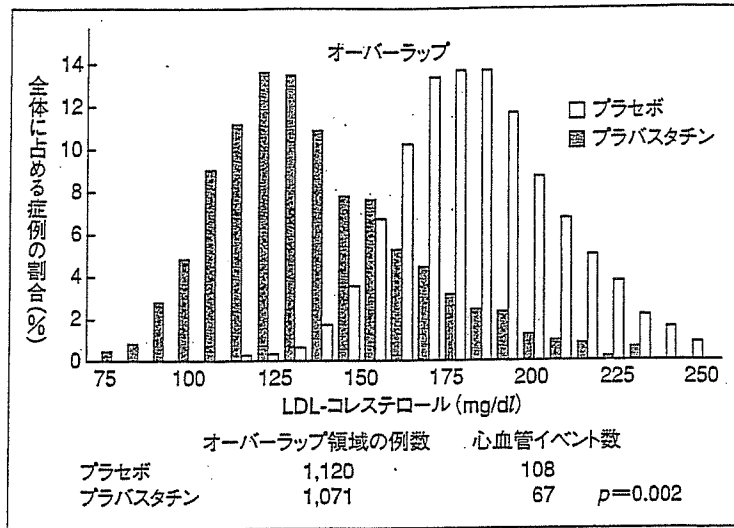


図1 WOSCOPS試験におけるLDL-コレステロールと冠動脈疾患のオーバーラップ解析

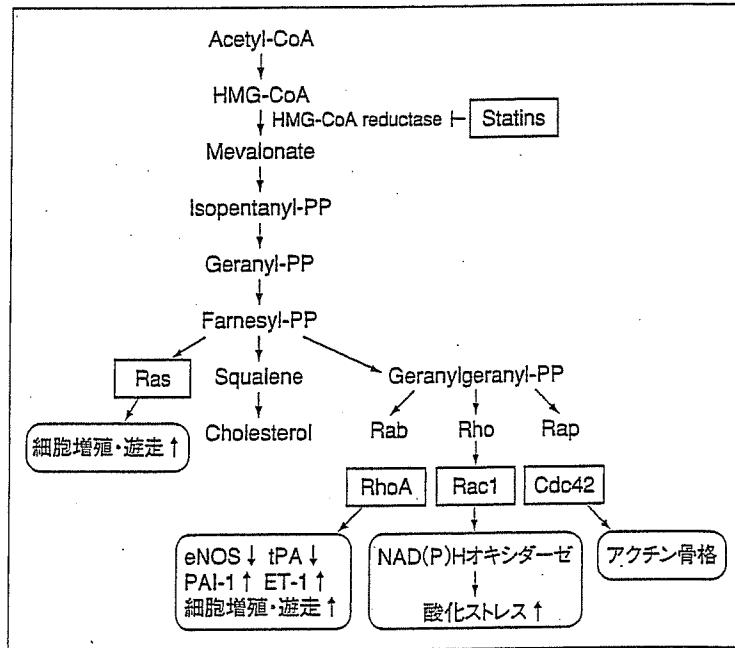


図2 コレステロール合成経路とスタチンの作用  
PP:ピロリン酸

であるファルネシルピロリン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸などのイソプレノイド合成を低下させる<sup>2)</sup>。スタチンの多面的作用にはこれらイソプレノイドのシグナル経路が密接にかかわっている(図2)。

ファルネシルピロリン酸やゲラニルゲラニル

ピロリン酸が基質となり、ペプチド鎖上にイソプレノイド側鎖が転移されるイソプレニル化は蛋白質の翻訳後修飾の一つとされ、蛋白質の局在や寿命を規定する。mRNAの翻訳によって生じたポリペプチド鎖は多くの場合最終生成物ではなく、さらに種々の生化学的応答を経てはじめ

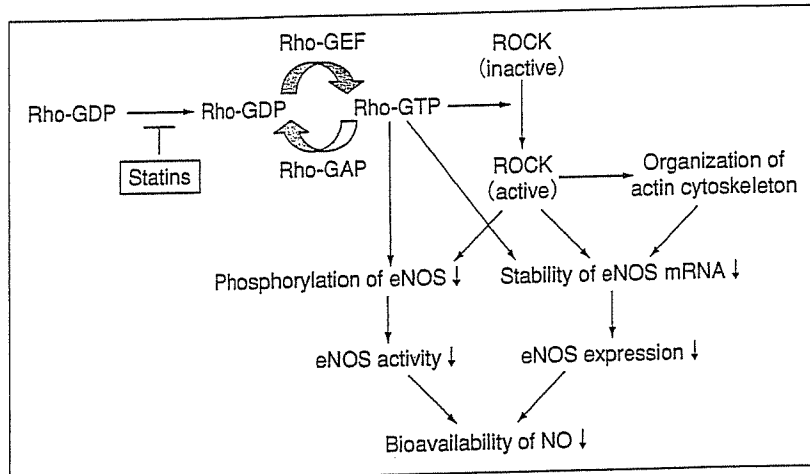


図3 Rho, ROCK, アクチン細胞骨格によるeNOS発現と活性の調節 (文献<sup>4)</sup>より引用)

て立体構造が整い、生理活性を有するようになり、このような過程は翻訳後修飾と呼ばれている。ファルネシルピロリン酸はRasファミリー蛋白の適切な局在に必要とされ、ゲラニルゲラニルピロリン酸はRho, Rab, Rapなどの低分子量GTPaseのシグナルを調節する<sup>3)</sup>。Rasは細胞増殖や遊走に関与し、活性型RhoはROCKを活性化するとともにeNOSのmRNAを不安定化させeNOSリン酸化を抑制し、eNOS発現のdownregulationとeNOS活性の低下をもたらす(図3)<sup>4)</sup>。したがって、スタチン投与によるファルネシルピロリン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸などのイソプレノイド低下はRas, Rho, Rab, Rapを抑制することになり、Rhoのtranslocationの抑制はeNOS発現のupregulationとeNOS活性の上昇をもたらす<sup>5)</sup>。腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)- $\alpha$ 、酸化LDL、低酸素刺激はeNOS mRNAを不安定化させeNOS発現をdownregulateするが、スタチン投与によってRho GTPase応答が低下しeNOS mRNAの半減期の延長や内皮由来NO産生が高まることが示されている<sup>6)</sup>。さらに、スタチンはphosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/Akt経路を通じてもeNOSリン酸化と活性化をもたらす<sup>7)</sup>。培養ヒト血管内皮細胞にシンバスタチンを投与すると急速なAktとeNOSのリン酸化が生じ、このようなスタチンによるAktの活性化は内皮前駆細胞でも認められている<sup>8)</sup>。スタチン投与によって骨髓細胞を移植したラットでの移植骨髓細胞由来の

内皮前駆細胞の増加と内皮剥離後の内皮再被覆の促進が認められ、血管再生治療におけるスタチンの役割も注目されている。

### プラーク安定化と血管内皮機能改善作用

スタチンの重要な多面的作用としてプラーク安定化と血管内皮機能の改善作用があげられる。MARS, MAAS, PLAC-I, REGRESS試験など冠動脈定量評価を用いた動脈硬化退縮試験では、心血管イベントの発生低下にもかかわらず、動脈硬化進展抑制効果はごくわずかであったことが示され、その機序として、スタチンのプラーク安定化作用が注目されるようになった。非Q波心筋梗塞または不安定狭心症患者に対する急性期からのスタチン治療の有効性を検証したMIRACLE試験(アトルバスタチン80mg/日投与)では、強力な脂質低下療法が16週間という短期間で有意に再発性の冠動脈イベントを減少させることが示されている。また、急性冠症候群患者を対象とし、早期からの標準的脂質低下療法群(プラバスタチン40mg/日投与)と積極的脂質低下療法群(アトルバスタチン80mg/日投与)の効果を比較したPROVE-IT試験では、治療開始3週間後からすでに標準的脂質低下療法群と積極的脂質低下療法群の間で効果の差が現われはじめ、6か月後には有意に積極的脂質低下療法群での心血管イベント(心臓死, 心筋梗塞, 不安定狭心症, 血行再建術, 脳卒中)抑制効果が示されて

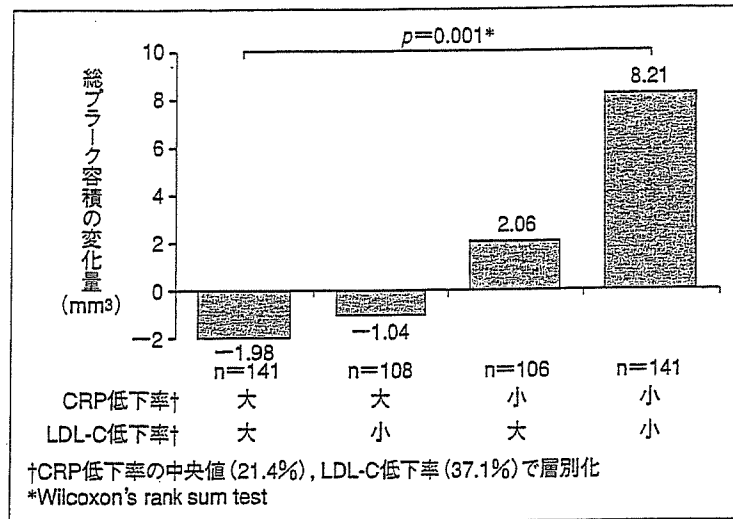


図4 REVERSAL試験におけるLDL-コレステロール・CRP値の低下率と総プラーク容積の変化 (文献<sup>17)</sup>より引用)

いる。このように短期間でイベント抑制効果が認められる理由として、スタチンがプラークを質的に変化させ安定化させることが示唆されている。プラーク安定化作用のメカニズムについては、前述のGTP結合蛋白を介してプラーク形成やその酸化過程を調節する機構が考えられており、細胞周期の調節、eNOS発現、血管平滑筋細胞の遊走、組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator : tPA)/tPAインヒビター発現、NAD(P)Hオキシダーゼ活性への作用などが含まれる<sup>9)</sup>。ヒトの*ex vivo*の研究結果からは、プラバスタチンがプラーク内コラーゲン含量を増加させ、*metalloproteinase*活性を減少させ、プラークの不安定化や破裂に拮抗することが示されている<sup>10)</sup>。

血中コレステロールレベルの低下によっても血管内皮機能は改善するため、血管内皮機能に対するスタチンの作用は脂質低下作用に依存することは事実であるが、いくつかの臨床研究では脂質レベルが低下する以前から血管内皮機能の改善が認められることが示されている<sup>11)</sup>。心不全患者を対象とし、コレステロールの吸着薬であるezetimibe投与群とシンバスタチン投与群で同程度に脂質レベルを低下させた場合の4週間後の内皮依存性血管拡張反応、抗酸化能としてSOD活性、血管内皮前駆細胞数を検討した試験

では、シンバスタチン投与群で有意に内皮依存性血管拡張反応が改善し、抗酸化能は上昇、機能的に活性化状態にある内皮前駆細胞数は増加することが示された<sup>12)</sup>。一方、同程度に脂質レベルを低下させたezetimibeではこれらの作用は認められていない。NO産生増加に代表されるスタチンの血管内皮機能改善作用は血小板凝集抑制的にも働き、プラーク安定化に大きく寄与していると考えられる。

### 抗炎症作用

血中CRPレベルは将来の心血管イベントの独立した予測因子とされる。CARE試験では、プラセボ投与群で血中CRPレベルが持続的に上昇するのに対して、プラバスタチン投与群での血中CRPレベルは低下し、その低下はLDL-コレステロールへの作用とは独立したものであった<sup>13)</sup>。プラバスタチンを用いた前向き研究であるPRINCE試験でも同一の結果が確認されている。スタチンによるCRP低下作用の機構として、スタチンがNF- $\kappa$ B活性を低下させ、前炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ やインターロイキン-6を減少させること、さらに、リポポリサッカライド(LPS)によって引き起こされる末梢単核球や内皮細胞の活性化を抑制することが報告されている<sup>14)15)</sup>。また、最近の研究では、心血管疾患の発症進展に病因的意

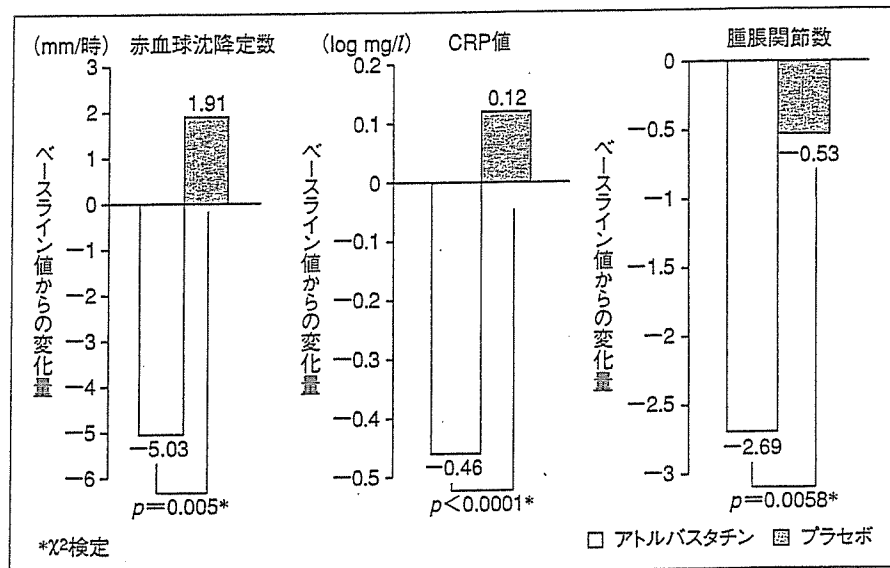


図5 リウマチ性関節炎患者におけるアトルバスタチンの効果 (文献<sup>22)</sup>より引用)

義をもつとされるToll-like受容体(TLR)の一つであるTLR4のヒトCD14陽性単球系細胞における発現を抑制することが報告された<sup>16)</sup>。

ロバスタチンを用いたAFCAPS/TexCAPS試験でも、スタチンがCRP値を有意に低下させること、またLDLレベルが低くてもCRP値が平均以上に上昇している患者群では初発心血管イベントが多発することが明らかにされた。PROVE-IT試験では、治療後のCRP値が心血管イベントの発生予測因子となることが示され、REVERSAL試験では、CRP値の低下がLDLレベルとは独立してアテローム進展阻害と相関することが報告された<sup>17)</sup>。REVERSAL試験において、アテロームの退縮はCRP値がもっとも低下した患者群で認められ、LDLレベルがもっとも低下した患者群で認められたのではなかった(図4)。これらの結果は、CRP値低下に示される抗炎症作用が、脂質低下作用を超えたスタチンの臨床的有用性の一因となることを強く支持するものである。現在、低LDL-コレステロールレベルでかつCRPが高値である患者群を対象としてロバスタチンの冠動脈疾患の一次予防効果を検討するJUPITER試験が進行中である。

### 他臓器への作用

#### 1. 免疫調節作用

スタチンの免疫調節作用を示唆する初期研究として、心臓移植患者におけるプラバスタチンの効果が注目される。この試験では、プラバスタチンが投与された患者群でプラセボ投与群に比べ、グラフトの血管炎や内膜肥厚が少ないだけでなく、重篤な拒絶反応が少ないことが示された<sup>18)</sup>。また、インターフェロンγによって誘導される血管内皮細胞およびマクロファージ上の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスII分子の発現が、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンによって特異的、用量依存的に抑制されることが報告されている<sup>19)</sup>。これらの結果はスタチンが免疫抑制的に作用することを示唆するものであるが、一方、免疫抑制作用によって危惧される易感染性に関して、これまでの大規模臨床試験からは重篤な感染症のリスク増加などは認められていない。

自己免疫疾患に対するスタチンの臨床効果も検討されている。シンバスタチンとロバスタチンを用い、再発した多発性硬化症患者を対象としたオープンラベル試験では、臨床的評価スコアは不変であったものの、ガドリニウム増強病

変がスタチン投与により軽快することが認められた<sup>20)21)</sup>。さらに、リウマチ性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照試験であるTARA試験では、標準治療にアトルバスタチンを加えた場合に、炎症マーカーを改善するばかりでなく、臨床的な疾患活動性に対しても有意な効果が認められた(図5)<sup>22)</sup>。

2. 骨代謝に対する作用

GTP結合蛋白のイソプレニル化を調節することにより、スタチンは破骨細胞に対して抑制的に作用する<sup>23)</sup>。また、スタチンがマウスでの骨形成を刺激し、骨芽細胞でのBMP-2発現を促進することが報告されている<sup>24)</sup>。観察研究では、スタチン使用が閉経後の女性を含む対象者の骨折リスクを軽減することが示唆されたが<sup>25)</sup>、同じデータベースに基づく別の検討では骨折リスクの低下は認められなかった<sup>26)</sup>。またLIPID試験では、プラバスタチン投与群とプラセボ投与群で骨折率は同等であった。今後、骨折リスクをエンドポイントとし、スタチンの有効性を検証する臨床試験が必要であろう。

3. 痴呆およびがんに対する作用

観察研究では、アルツハイマー病を含むさまざまな痴呆症状のリスクを有意に低下させることが示唆されている。一方、PROSPER試験およびHPS試験のサブ解析では、エンドポイントとはされなかった認知機能に、プラセボ投与群とスタチン投与群で有意差を認めなかった。

表1 スタチン一次予防試験における脂質変化と虚血性心疾患リスク低下率

試験名	LDL-コレステロール			CHD相対 リスク低下 (RRR)
	前値	mg/dl	(%変化)	
WOSCOPS	192	142	(-26)	-31
AFCAPS/TexCAPS	150	115	(-25)	-37
ALLHAT-LLT	146	105	(-28)	-9
ASCOT-LLA	133	87	(-35)	-36
CARDS	118	71	(-40)	-37
MEGA	157	128	(-18)	-33

がんに対しては、スタチンが種々のがん細胞に対してアポトーシスを誘導し、細胞周期を停止させ、分化を誘導すること、培養乳がん細胞に対しては増殖と浸潤を抑制することが示されている<sup>27)</sup>。当初は、スタチン治療によって乳がんや消化器がんのリスクが高まるのではないかと危惧されたが、現在その懸念は払拭され、最近のケースコントロール研究では、閉経後の女性の乳がんリスクをむしろ低下させ、種々のがんに対するリスクを20%軽減すること<sup>28)</sup>、さらに、北イスラエルの住民を対象とした研究では、スタチンを5年以上使用することで、大腸がんの相対リスクを47%低下させることが示されている<sup>29)</sup>。

日本人に対するスタチンの多面的作用

欧米と比べ虚血性心疾患の発症リスクが低い日本人においても、スタチンが心血管イベント

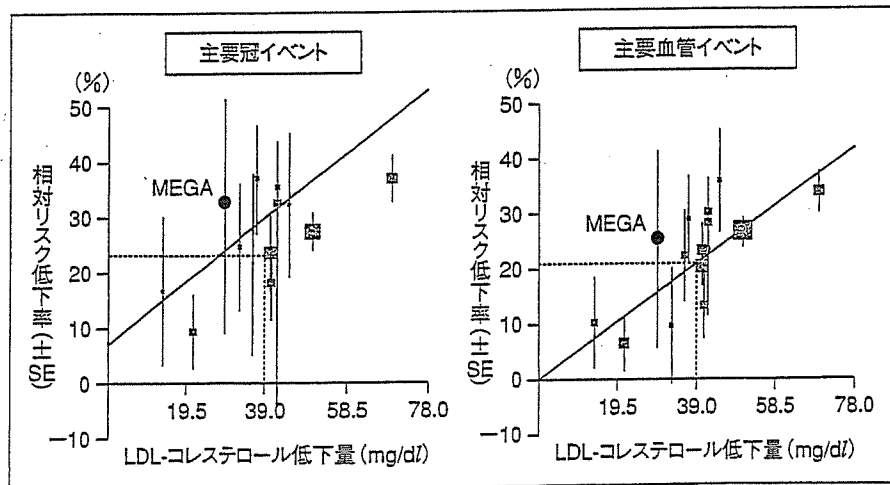


図6 スタチンによるLDL-コレステロール低下と相対的心血管イベント抑制率



抑制に有効であることがMEGA Studyによって明らかにされた。MEGA Studyは、総コレステロール220~270mg/dlの日本人高脂血症患者においてプラバスタチンの虚血性心疾患に対する一次予防効果を検討したものであるが、プラバスタチン群のLDLコレステロール低下率は18%と、スタチンを用いた欧米で実施された大規模臨床試験結果と比較すると低いにもかかわらず、虚血性心疾患の相対リスク低下率は33%で、欧米のLDLコレステロール低下率25~40%の試験と同程度であった(表1)。これまでのスタチンを用いたランダム化試験のメタアナリシスから、LDLコレステロール低下量と主要イベント抑制作用の関係を検討すると、LDL低下量が大きいほど相対リスク低下率が高くなる傾向が観察される(図6)。MEGA Studyの結果は、この図表中でもっとも左上に近くプロットされ、わずかなLDLコレステロール低下で大きな相対リスク低下が得られたことを示している(図6)。すなわち、これまでの試験の中でもっとも効率のよい試験結果であり、LDLコレステロール低下を超えた多面的作用がもっとも発揮された試験であったといえるかもしれない。

### おわりに

スタチンの多面的作用がファルネシルピロリン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸などのイソプレノイドに依存的であり、コレステロールレベルとは独立したものであるとしても、スタチンは両者の上流に存在するメバロン酸産生を阻害するため、臨床試験結果からは多面的作用とコレステロール低下作用が一見相関するようにみえても不思議ではない。欧米の臨床試験結果で示される「LDLコレステロールは低いほど良い」というスタチンの脂質低下作用とイベント抑制作用との相関が日本人においても認められるのか、また、MEGA Studyで示された効率的な相対リスク低下が、真に「日本人はスタチンの多面的作用の恩恵を享受しやすい」ことを意味するのか、解決すべき課題は多い。スタチンの多面的作用の機序を解明することで、新たなくすりの開発や、心血管疾患を含むさまざまな病態の治療成績向上がもたらされることを期待している。

### 文 献

- 1) Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003; 24 : 225.
- 2) Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343 : 425.
- 3) Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev* 1997; 11 : 2295.
- 4) Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 2005; 97 : 1232.
- 5) Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97 : 1129.
- 6) Gonzalez-Fernandez F, Jimenez A, Lopez-Blaya A, et al. Cerivastatin prevents tumor necrosis factor-alpha-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase : role of endothelial cytosolic proteins. *Atherosclerosis* 2001; 155 : 61.
- 7) Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000; 6 : 1004.
- 8) Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001; 108 : 399.
- 9) Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002; 110 : 285.
- 10) Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques : implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103 : 926.
- 11) O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95 : 1126.
- 12) Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe, pleiotropic and lipid lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111 : 2356.

- 13) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999 ; 100 : 230.
- 14) Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, et al. Atorvastatin reduces NF-kappa B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 1999 ; 147 : 253.
- 15) Zeuke S, Ulmer AJ, Kusumoto S, et al. TLR4-mediated inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells by LPS. *Cardiovasc Res* 2002 ; 56 : 126.
- 16) Methe H, Kim JO, Kofler S, et al. Statins decrease toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human CD14<sup>+</sup> monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 1439.
- 17) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1071.
- 18) Kobashigawa JA. Statins in solid organ transplantation : is there an immunosuppressive effect? *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 1013.
- 19) Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000 ; 6 : 1399.
- 20) Sena A, Pedrosa R, Graca Morais M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003 ; 250 : 754.
- 21) Vollmer T, Key L, Durkalski V, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004 ; 363 : 1607.
- 22) McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA) : double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 2015.
- 23) Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, et al. Alendronate mechanism of action : geranyl-geraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 133.
- 24) Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science* 1999 ; 286 : 1946.
- 25) Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000 ; 355 : 2185.
- 26) van Staa TP, Wegman S, de Vries F, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001 ; 285 : 1850.
- 27) Mo H, Elson CE. Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004 ; 229 : 567.
- 28) Boudreau DM, Gardner JS, Malone KE, et al. The association between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor use and breast carcinoma risk among postmenopausal women : a case-control study. *Cancer* 2004 ; 100 : 2308.
- 29) Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2184.

\* \* \*