

Table 3 Demographic characteristics of the patients in the quartile treatment periods with pravastatin

	Periods with pravastatin [month]			
	0.9—22.1	22.1—50.8	50.9—87.2	87.5—174.5
Number of patients	118	119	119	118
Male	56 (48%)	40 (34%)	49 (41%)	33 (28%)
Age* [years]	59.4±13.2	64.2±11.7	64.6±11.9	65.4±11.0
Smoking*	23 (19%)	21 (18%)	18 (15%)	16 (14%)
Risk factors				
Coronary heart disease	36 (31%)	30 (25%)	23 (19%)	21 (18%)
Diabetes mellitus	39 (33%)	34 (29%)	41 (34%)	48 (41%)
Hypertension	63 (53%)	79 (66%)	72 (61%)	76 (64%)

Values are number of patients or mean±SD.

(): % of numbers in the quartile treatment periods with pravastatin.

*Data at the point of the survey are presented.

下作用を示すものである。

今回興味深いことに、男女ともに虚血性心疾患の既往がある群では既往なし群に比べ、pravastatinはより低値のTCレベルから処方開始されていることが明らかとなった。また虚血性心疾患の既往にかかわらず、女性に比べ男性でより低いTCからpravastatinの処方開始されていた。このことは、処方者が虚血性心疾患発症リスクを考慮し、男性や虚血性心疾患の既往のある患者に対して、より低いTCから投与を開始したものと考えられる。

スタチン投与による臨床検査値の変動は、糖尿病の既往なし群では認められなかった。糖尿病を有する患者でpravastatin服用後においてHbA_{1c}が有意に低下していた。本研究では糖尿病の治療開始時期などの調査は行っていないため、HbA_{1c}が低下した理由は明らかではないが、pravastatin服用期間中に糖尿病の治療が開始されたのではないかとと思われる。さらに糖尿病を有する患者において腎機能検査値(s-Cre, BUN)の有意な上昇を認めた。このメカニズムは明らかではないが、糖尿病の合併症として腎機能障害の頻度は高く、非糖尿病患者群ではpravastatin投与によってもs-CreとBUNの有意な変化は認められないことから、糖尿病の自然経過を反映するものかもしれない。

今回の調査は浜松医科大学附属病院のpravastatin服用患者を対象とした。本研究結果は大学病院のような特定機能病院のものであり、直接わが国全体の処方動向と一致するものではないかもしれない。一般病院や診療所などにおける同様な調査の結果と併せて考慮する必要があるだろう。

さらに本研究では2002年6月から1年間の期間に

pravastatinを投与されているほぼ全患者について調査し、2002年6月からさかのぼって平均4.5年間の投与期間について調査した。したがって調査対象には、長期間投与されている患者と比較的最近投与が開始されている患者が混在している(Fig. 1)。このうちとくに長期間にわたって投与されている患者についてのデータの解釈には慎重でなければならない。すなわち数年前に投与が開始され、2002年の6月から1年間の期間のいずれかの時点でも引き続き、pravastatinが投与されている患者は、数年前に投与開始となった患者の一部と考えられ、死亡例、当該医療機関への来院を中止したもの、来院は続けているとしても副作用や十分な効果がみられないために投与を中止または変更したもの、または逆に血清脂質の正常化などの理由で治療を中止したものなどは、本研究の調査対象には含まれていない。これらの理由で調査対象に含まれていない患者の背景と、調査対象に含まれている長期にわたって投与が続けられている患者の背景が相違する可能性は否定できない。Pravastatin服用期間に対して対象患者の背景因子を検討したところ、年齢および虚血性心疾患の既往率以外の因子に関しては明らかな傾向は認められなかった(Table 3)。平均年齢は服用期間が長くなるほど高い傾向が認められた。さらに虚血性心疾患の既往患者の割合は服用期間が短いほど増加する傾向が認められた。この理由として長期投与患者では虚血性心疾患発症にともなう他剤への変更または患者の死亡や転院が潜在する可能性が考えられる。したがって、今回の調査結果ではpravastatin服用患者の虚血性心疾患既往率を低く見積もっている可能性は否定できない。一方でこの結果は、最近になってpravastatinは一次予防に比べ二次

予防に対し積極的に用いられるようになったことを示しているのかもしれない。

結 論

本研究の対象患者において pravastatin は血清コレステロール値を有意に低下しており、本剤の高脂血症治療における臨床的有用性が確認された。さらに処方者は心血管疾患発症リスクを考慮し、男性や虚血性心疾患の既往のある患者に対して、より低い TC 値から投与を開始していることが明らかとなった。

一方、本研究では比較的虚血性心疾患発症リスクが低いと考えられる患者に対して pravastatin 処方頻度が高いことが明らかとなった。虚血性心疾患の既往がない女性など低リスク患者に対するスタチン使用の有用性についてはいまだ十分に証明されているとは言えず、今後このような患者群に対するスタチン投与のエビデンス構築が必要と考えられる。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業：H 15-リスク-045；長寿科学総合研究事業：H 16-長寿-001；循環器疾患等総合研究事業：16120201）および文部科学省（テーラーメイド医療基盤整備プロジェクト）の補助により行われた。

文 献

- 1) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986 ; 256 : 2835-8.
- 2) Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 ; 256 : 2823-8.

- 3) 清原裕地. 日本動脈硬化学会・日本糖尿病学会合同委員会. 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連—久山町研究—. *糖尿病合併症* 2000 ; 14 : 80-4.
- 4) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1301-7.
- 5) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1001-9.
- 6) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1349-57.
- 7) Saito I, Folsom AR, Aono H, Ozawa H, Ikebe T, Yamashita T. Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and the USA. *Int J Epidemiol* 2000 ; 29 : 837-44.
- 8) 渡邊裕司. Evidence Based Medicine (EBM) と臨床薬理. エビデンスを使う. 循環器領域—臨床決断とエビデンス. *臨床薬理* 2003 ; 34 : 223-7.
- 9) 日本クリニカル・エビデンス編集委員会 (監修). クリニカル・エビデンス *ISSUE9 日本語版*. 日経 BP 社, 2004 : 166-8.
- 10) Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia : the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000 ; 7 : 110-21.
- 11) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, Orimo H. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly : the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001 ; 8 : 33-44.
- 12) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial. 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 : 1087-95.

A Randomized Clinical Study of Tea Catechin Inhalation Effects on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Disabled Elderly Patients

Hiroshi Yamada, MD, Masato Tateishi, MD, Kazuhiro Harada, MD, Toshihiko Ohashi, MD, Takako Shimizu, MD, Tetsushi Atsumi, MD, Yasuko Komagata, PhD, Hajime Iijima, PhD, Kanki Komiyama, PhD, Hiroshi Watanabe, MD, Yukihiko Hara, PhD, and Kyoichi Ohashi, MD

Objectives: To evaluate the effects of tea catechin inhalation on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in disabled elderly patients.

Design: Seven days, randomized, prospective study.

Setting: Three hospitals in Japan.

Participants: Seventy-two patients aged 78 ± 11 years (mean age \pm standard deviation) with cerebrovascular diseases, classified as disabled according to the activity of daily living and were either bedridden or required assistance for standing, and showing presence of MRSA in sputum.

Interventions: Inhalation of 2 mL tea catechin extract solution along with saline (3.7 mg/mL catechins, 43% of catechins are composed of epigallocatechin gallate), or saline alone, 3 times daily using a handheld nebulizer for 7 days.

Measurements: The endpoint of efficacy was the reduction rates of MRSA in sputum. The safety measure was the adverse events observed during the 7 days of inhalation.

Results: The reduction rates calculated as the summation of decrease and disappearance of MRSA in sputum at 7 days were 47% (17 of 36 patients) in the catechin group and 15% (5 of 33 patients) in the control group; the difference in the reduction rates between the 2 groups was statistically significant ($P = .014$). The disappearance rate of MRSA in sputum was higher in the catechin group (31%; 11 patients) when compared with the control group (12%; 4 patients), however the difference in the disappearance rate between the 2 groups was not statistically significant ($P = .091$). No adverse events, such as respiratory tract obstruction, allergic bronchial spasm, or skin eruption, including laboratory changes, were observed during the study.

Conclusion: The catechin inhalation appeared to reduce the MRSA count in sputum. However, the application of tea catechin inhalation as a supplementary treatment for controlling MRSA infection remains controversial. (*J Am Med Dir Assoc* 2006; 7: 79–83)

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); catechin; elderly; disabled

Division of Drug Evaluation and Informatics, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan (H.Y.); Department of Hospital Pharmacy, National Hospital Organization, Fukuoka Higashi Medical Center, Koga, Japan (M.T.); Department of Internal Medicine, Kasaoka Daiichi Hospital, Kasaoka, Japan (K.H.); Department of Neurology, Seirei Hamamatsu General Hospital, Hamamatsu, Japan (T.O., T.S., T.A.); Research Center for Clinical Pharmacology, The Kitasato Institute, Tokyo, Japan (Y.K., H.I., K.K.); Mitsui Norin Co. Ltd., Tokyo, Japan (Y.H.); Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan (H.W., K.O.).

Address correspondence to Hiroshi Yamada, MD, PhD, FACP, Division of Drug Evaluation and Informatics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka, 422-8526 Japan. E-mail: hyamada@u-shizuoka-ken.ac.jp

Copyright ©2006 American Medical Directors Association

DOI: 10.1016/j.jamda.2005.06.002

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a multi-drug-resistant pathogen and is often responsible for serious nosocomial infections associated with significant mortality and morbidity. MRSA often causes life-threatening infections, such as pneumonia or sepsis, in some susceptible patients using immunosuppressant drugs or in the disabled elderly.^{1,2} Patients who are colonized or infected with MRSA can cause serious social implications such as hospital-acquired infections or prolonged hospitalization. Moreover, patients with MRSA, particularly elderly patients, are usually isolated, depressed, and suffer from anxiety, which in turn decreases their quality of life.³ Therefore, control of MRSA is essential for social benefits as well as for the improvement in the health and quality of life of the elderly patients.

Catechins are the major components of tea flavonoids and

are reported to possess antioxidative, anticancer, hypolipidemic, hypoglycemic, hypotensive, antiviral, and antibacterial effects.⁴⁻⁶ Recent in vitro experimental studies have revealed that tea catechin extracts induce bactericidal effects as well as demonstrate synergistic effects with antibiotics against MRSA.⁷⁻¹⁵ However, thus far, a limited number of studies have been conducted on the clinical effects of tea catechin against MRSA.¹⁶⁻¹⁸ In our previous clinical pilot studies, catechin inhalation showed a temporary effect on the elimination of MRSA in sputum, and this effect was observed in a dose-dependent manner.^{17,18} Based on these results, we designed a prospective randomized controlled study to evaluate the effects of tea catechin inhalation on MRSA in disabled elderly patients.

METHODS

A total of 72 inpatients who attended the Department of Neurology at Seirei Hamamatsu General Hospital, Department of Internal Medicine at National Hospital Organization Fukuoka Higashi Medical Center, and Kasaoka Daiichi Hospital, and showed presence of MRSA in their sputum samples were studied between February 2002 and April 2004. The mean age of all patients was 78 ± 11 years, and the patients were randomized prior to receiving inhalation treatment. All study patients had a history of cerebrovascular diseases and were classified as disabled according to the activity of daily living; these patients were either bedridden or required assistance for standing. Cerebrovascular diseases in the patients were diagnosed using magnetic resonance imaging or computerized tomography of the brain. The study was approved by the ethics committee at each study site and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients or their guardians before participation in the study.

The patients were recruited sequentially and were randomized in a single-blind manner. Randomized allocation was performed independently at the Hamamatsu University School of Medicine, and the requisite information was provided to investigative staff at each site. The study patients and guardians were not informed of the type of material in the nebulizer. To estimate the effectiveness of tea catechin inhalation on patients' clinical outcomes, sputum samples were tested at each site by a laboratory technician who had no prior information regarding which of the patients were allocated to the control group or to the catechin group. The patients included in the catechin group received inhalation of 2 mL tea catechin extract solution in saline, and the control group received inhalation of saline alone. The concentration of the catechin solution in saline was equivalent to 3.7 mg/mL catechins; these catechins were composed of 1.6 mg epigallocatechin gallate (EGCG). Using a handheld nebulizer, the catechin solution was inhaled 3 times daily for a period of 7 days. Catechins were in the form of polyphenon 60A (Mitsui Norin Co, Ltd, Tokyo, Japan), and total catechin content was 73.0%, including 31% (-)-EGCG, 21% (-)-epigallocatechin, 8.6% (-)-epicatechin, 8.6% (-)-epicatechin gallate, 2.9% (-)-gallocatechin gallate, and 0.8% (-)-catechin gallate.

Staphylococcus aureus isolated from the sputum was defined as

MRSA when it showed a minimum inhibitory concentration (MIC) of more than 4 $\mu\text{g/mL}$ for oxacillin in a disk diffusion method of the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). All the strains were identified by polymerase chain reaction (PCR) analysis of *mecA* gene expression.¹⁹ If the patients faced difficulties in expectorating sputum themselves, they were assisted by registered nurses. The microbiology laboratory at each hospital evaluated the quality of sputum. The samples of sputum that showed resistance to oxacillin in the disk diffusion test were evaluated for MRSA colony formation units (CFU) using routine laboratory tests; the count of MRSA as CFU was graded based on a semiquantitative scale of 0, 1+, 2+, or 3+. The enrolled patients were confirmed to show an MRSA count of 2+ or 3+ on the CFU scale in their sputum samples at least twice a week prior to their allocation. If a patient was observed to have an MRSA infection, the antibiotic therapy was continued and was not changed during the study. Infected patients were defined as those who exhibited the clinical symptoms of infection, such as bronchopneumonia, along with the presence of MRSA in their sputum samples. On the other hand, colonized patients were defined as those who did not exhibit clinical symptoms of infection, but showed presence of MRSA in their sputum samples. Patients were excluded from participation in the study if they had a history of bronchial asthma; hypersensitivity to tea ingestion; or severe cardiac, renal, or hepatic dysfunction.

For the estimation of patients' clinical outcomes, the reduction rates calculated as the summation of decrease and disappearance of MRSA in sputum between the 2 groups were compared at the beginning and at the end of the inhalation. A decrease in MRSA count was defined as a 2-scale improvement from 3+ to 1+, and the disappearance of MRSA was defined as the change in the count to scale 0. MRSA in sputum was confirmed twice at the end of inhalation, and the higher score was selected for analysis. For the safety evaluations, laboratory data were measured before and after 1 week of inhalation, and the adverse events such as respiratory tract obstruction, allergic bronchial spasm, or skin eruption were also checked at each inhalation time during the study.

All statistical analyses were performed using SPSS for Windows, version 11.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Data of continuous variables are expressed as means \pm SD. The differences in the quantitative data between the groups were assessed by the Student *t* test. The chi-square test was used to compare categorical variables with variables divided in quartiles. Statistical differences in the reduction or disappearance of MRSA between the catechin group and the control group were evaluated by the multivariate logistic regression analysis. A *P* value less than .05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Sixty-nine patients completed the study; 3 patients dropped out because of their refusal to provide consent since they were transferred to a nursing home (Figure 1). The clinical profiles of the subjects who participated in the study are summarized in Table 1. MRSA infection was diagnosed in 16 patients, whereas 53 patients were observed to be colonized with MRSA. During the study, the infected patients were administered a glycopep-

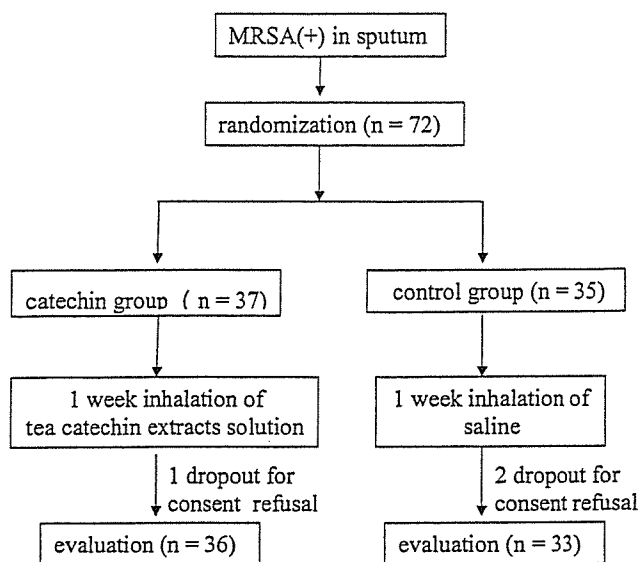


Fig. 1. Flow of the study protocol.

tide or aminoglycoside antibiotic, such as vancomycin, teicoplanin, or arbekacin, in combination with other antibiotics. On the other hand, no antibiotics were administered to the colonized patients. Forty-one patients were catheterized with a nasogastric, tracheal, or urethral tube. No significant differences were observed between the catechin group and the control group with respect to age, sex, MRSA infection or colonization status, degree of activity of daily living, existence of decubitus ulcers, catheterization, and laboratory data for indications of anemia, nutritional status, inflammation, or hepatic or renal dysfunction.

After 1 week of inhalation, the reduction rates calculated as the summations of decrease and disappearance of MRSA in sputum were 47% (17 of 36 patients) in the catechin group and 15% (5 of 33 patients) in the control group; the difference in the reduction rates between the 2 groups was observed to be statistically significant ($P = .014$). The disappearance rate of MRSA in sputum was higher in the catechin group (31%; 11 patients) when compared with that in the control group (12%; 4 patients); however, the difference in the disappearance rate between the 2 groups was not statistically significant ($P = .091$) (Table 2).

In the subgroup analysis of 53 patients colonized with MRSA, the reduction rates of MRSA were 50% (13 of 26 patients) in the catechin group and 19% (5 of 27 patients) in the control group; the difference in the reduction rate between the 2 groups was observed to be statistically significant ($P = .027$). The disappearance rate of MRSA in sputum was higher in the catechin group (31%; 8 patients) when compared with that in the control group (15%; 4 patients); however, the difference in the disappearance rate between the 2 groups was not statistically significant. Of 16 patients infected with MRSA, the reduction in MRSA count was observed in 4 patients in the catechin group, whereas none of the patients in the control group showed a reduction in MRSA count. Among the 16 infected patients, 4 patients were administered vancomycin; 5, teicoplanin; and 1, arbekacin in the catechin group, whereas in the control group, 3 patients were administered vancomycin; 1, teicoplanin; and 2, arbekacin, in combination with imipenem, panipenem, or ceftazidime. Among the infected patients who showed reduction in MRSA count, one patient was administered vancomycin, whereas 3 patients were administered teicoplanin, in combina-

Table 1. Clinical Profiles of the Catechin Inhalation Group and the Control Group

	Catechin Group n = 36	Control Group n = 33	P Value
Patient age, y*	78 ± 9.5	78 ± 13	.97
Men/women	19/17	18/15	.88
MRSA infected/colonized	10/26	6/27	.89
Activity of daily living			.13
Bedridden	27	19	
Standing with assistance	9	14	
Decubitus ulcers (+)	9	4	.17
Catheterization (+)	23	18	.43
Nasogastric tube	17	12	.36
Tracheal tube	3	2	.72
Urethral tube	13	8	.28
WBC count, cells/mL*	9000 ± 3400	8600 ± 4500	.65
Hemoglobin, g/dL*	11.6 ± 1.8	11.1 ± 1.9	.28
CRP, mg/dL*	4.2 ± 4.8	4.8 ± 5.9	.63
Total protein, g/dL*	6.5 ± 0.7	6.8 ± 0.8	.14
AST, IU/L*	28 ± 17	24 ± 9.7	.20
ALT, IU/L*	23 ± 18	20 ± 17	.52
BUN, mg/dL*	22 ± 10	23 ± 13	.60
Cr, mg/dL*	0.9 ± 0.6	0.7 ± 0.4	.10

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine.

* Values are expressed as mean ± standard deviation.

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.¹⁷ 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.¹⁷ 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.²⁰ 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.²¹ 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.⁷⁻¹⁵ 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.⁷ 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.⁹ Combinations of EGCG along with some non-beta-lactam antibiotics were also reported to show additive effects.^{11,12} 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.²²⁻²⁴ 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.^{23,24}

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.²⁵ 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.^{26,27} 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.²⁸ 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 β -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 β -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 β -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 わたなべひろし
渡邊裕司

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	$\frac{1}{0.2}=5 \text{人}$
ケース2	50人/10,000人	30人/10,000人	$\frac{1}{0.002}=500 \text{人}$

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

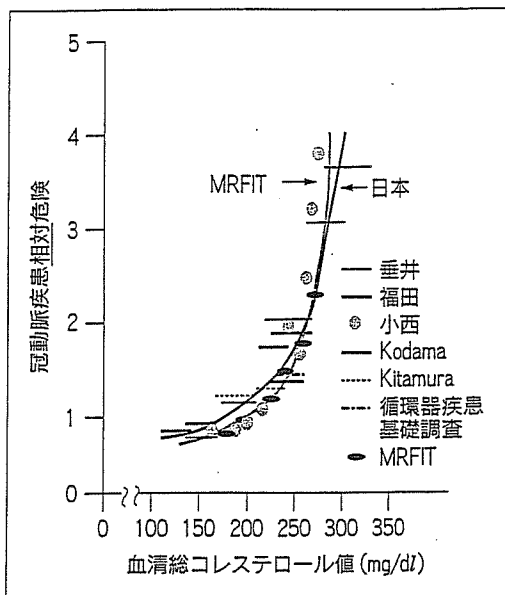


図1 血清総コレステロール値と冠動脈疾患相対危険：日本と米国の成績の対比

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¹⁾。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^{2),3)}。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

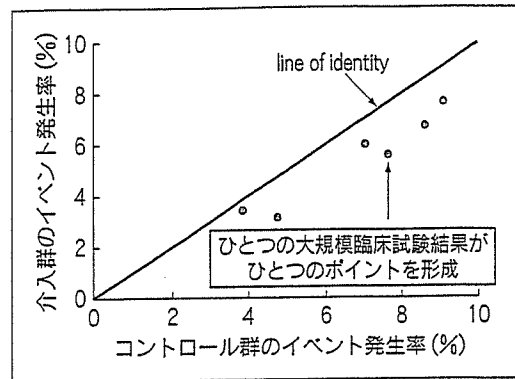


図2 L'Abbe Plot (1)

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)⁴⁾。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ど

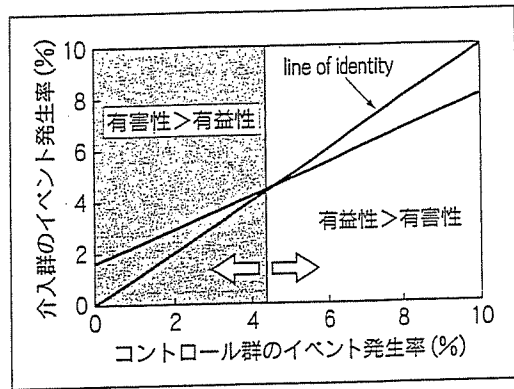


図3 L'Abbe Plot (2)

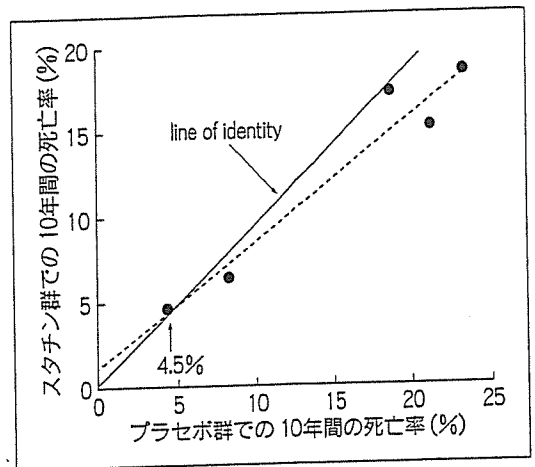


図4 スタチン治療に関するL'Abbe plot
(文献5より引用)

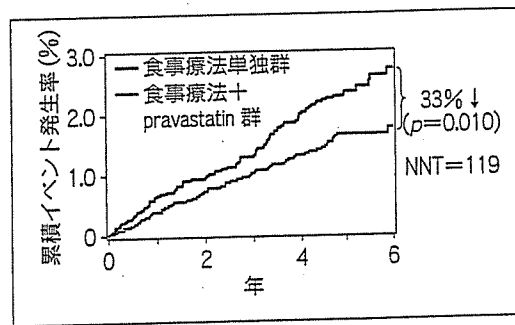


図5 一次評価項目：冠動脈疾患 (CHD)

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

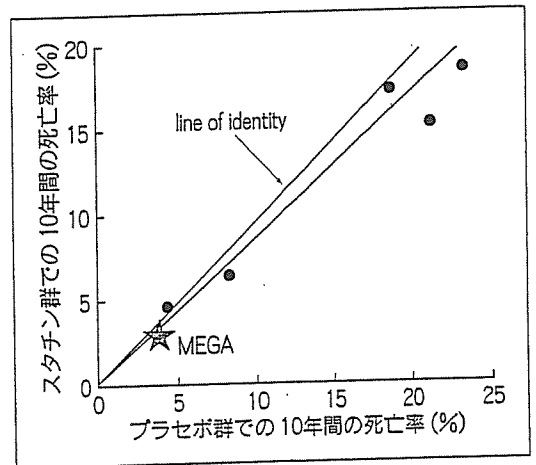


図6 MEGAによって修正されるスタチン治療に関するL'Abbe plot
MEGAでは10年間で予想される総死亡率が3.8%から2.7%へ低下

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

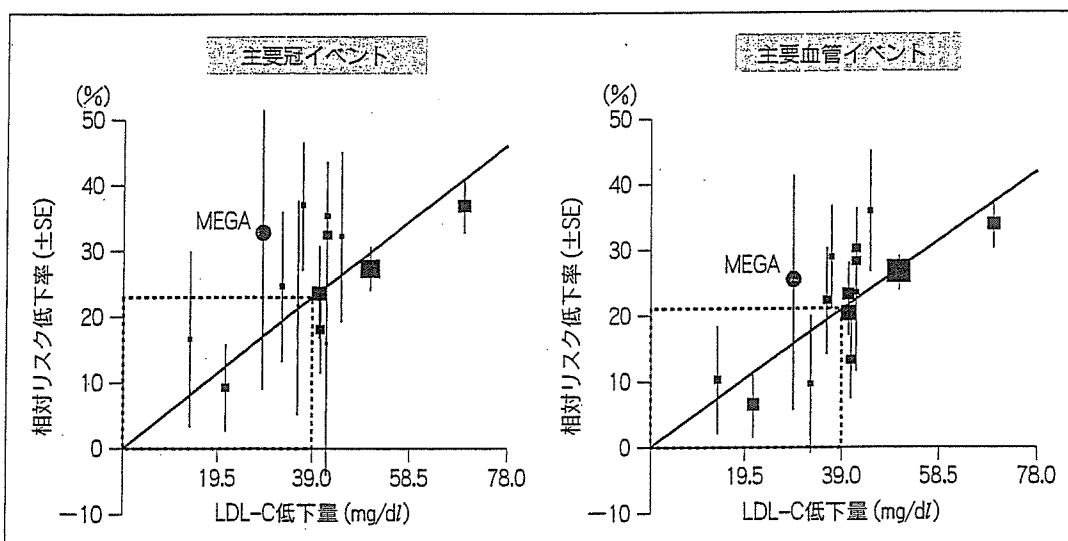


図7 スタチンの無作為化試験のメタアナリシス LDL-C 低下量と主要イベント抑制作用

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)、また発症率というならば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⁵⁾。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。

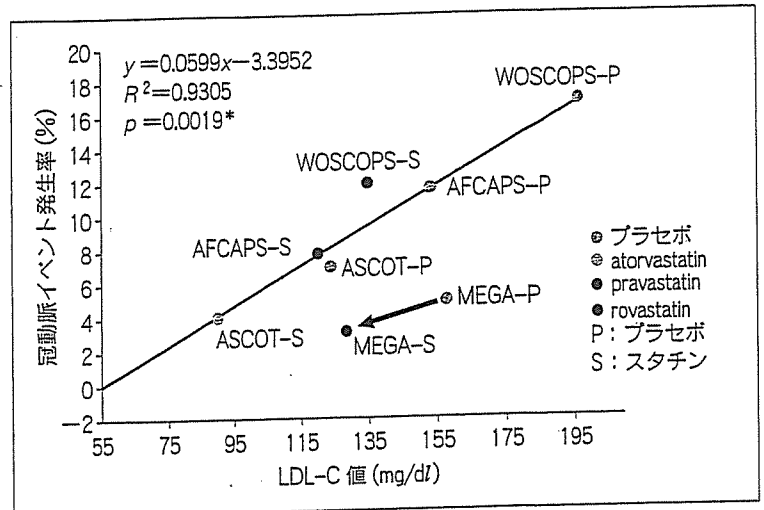
海外と国内のエビデンスの比較

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^{6,7)}(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。

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生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

値が上昇するに従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¹⁾。スタチンの作用機序はコレステロール生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

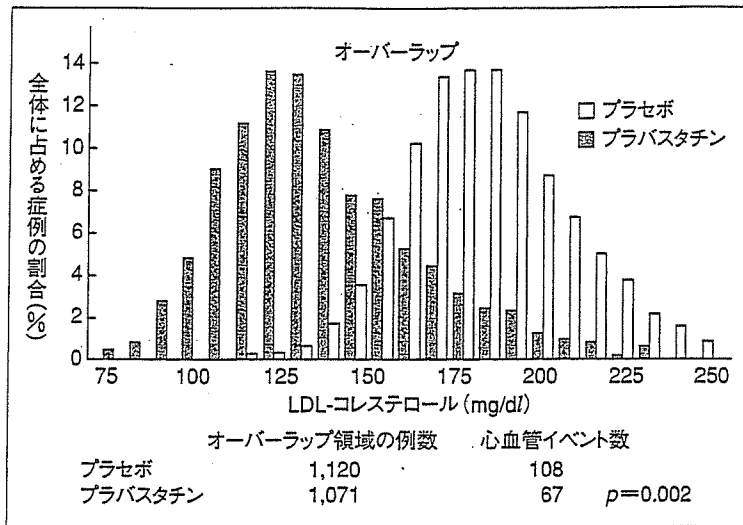


図1 WOSCOPS試験におけるLDL-コレステロールと冠動脈疾患のオーバーラップ解析

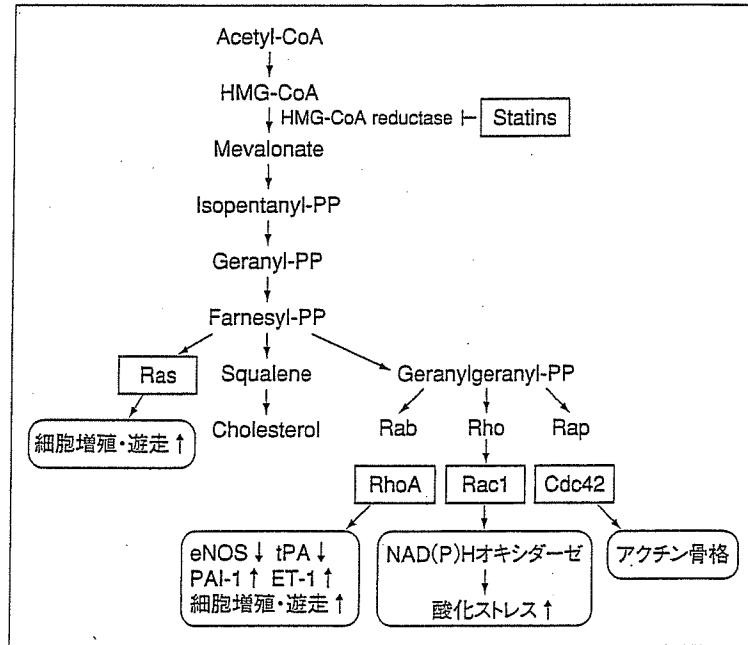


図2 コレステロール合成経路とスタチンの作用
PP:ピロリン酸

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²⁾。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反應を経てはじめ

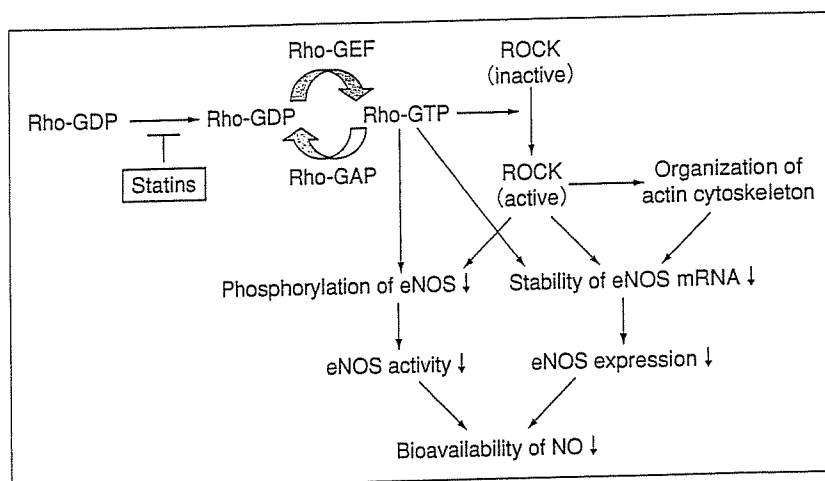


図3 Rho, ROCK, アクチン細胞骨格によるeNOS発現と活性の調節 (文献⁴⁾より引用)

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³⁾。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)⁴⁾。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⁵⁾。腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)- α 、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⁶⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。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化の促進が認められ、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

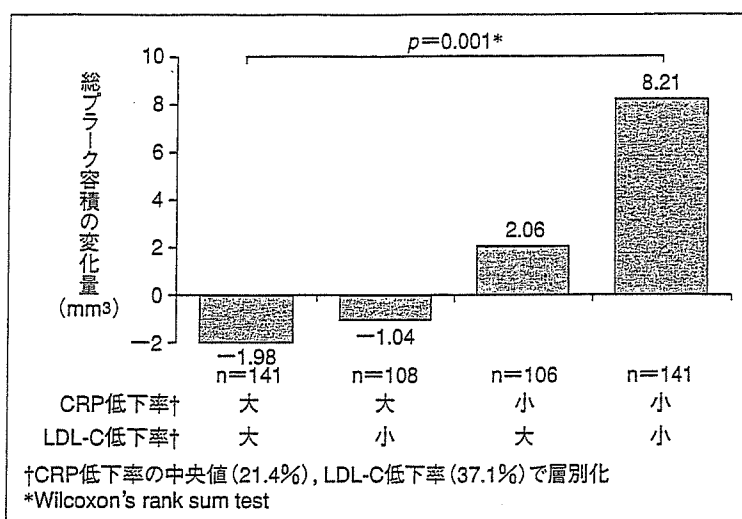


図4 REVERSAL試験におけるLDL-コレステロール・CRP値の低下率と総プラーク容積の変化 (文献¹⁷⁾より引用)

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序が考えられており、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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。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低下作用の機序として、スタチンがNF- κ B活性を低下させ、前炎症性サイトカインであるTNF- α 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¹⁴⁾¹⁵⁾。また、最近の研究では、心血管疾患の発症進展に病因的意

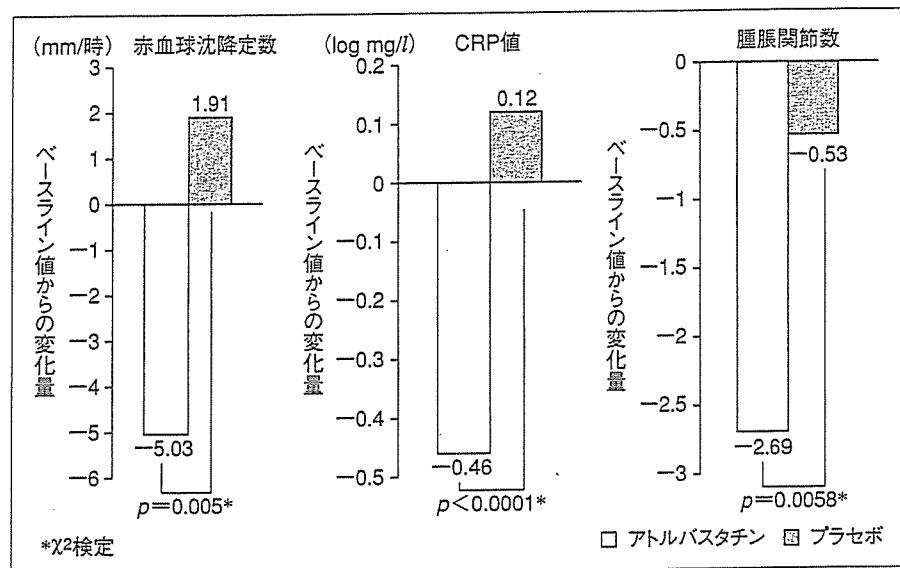


図5 リウマチ性関節炎患者におけるアトルバスタチンの効果 (文献²²⁾より引用)

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¹⁶⁾。

ロバスタチンを用いたAFCAPS/TextCAPS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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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