

High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial.

Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R.

Circulation. 2018 May 8;137(19):1997-2009.

背景:現在のガイドラインでは、これまでのエビデンスに基づいて、心血管疾患を有する患者に対しては、高強度スタチン療法が推奨されている。しかしアジア人においては、高用量スタチン療法と低用量スタチン療法を比較した明確なエビデンスがなかった。

方法:本研究は前向き、多施設共同、ランダム化、オープンラベル、blinded end point の研究である。安定した冠動脈疾患を有し、導入期間にピタバスタチン 1mg/d で LDL<120mg/dL であった日本人 13054 人を、高用量スタチン群(ピタバスタチン 4mg/d; n=6526)と低用量スタチン群(ピタバスタチン 1mg/d; n=6528)にランダム化した。主要エンドポイントは心血管死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の虚血性脳梗塞、緊急入院を要した不安定狭心症の複合エンドポイントである。セカンダリーエンドポイントは主要エンドポイントに冠動脈血行再建術を加えたものである。

結果:平均年齢 68 歳、男性 83%、登録前の平均 LDL 93mg/dL (91%の患者がスタチン使用)であった。ピタバスタチン 1mg/d の導入期間後のベースライン LDL 値は、高用量スタチン群 87.7、低用量スタチン群 88.1mg/dL であった。全フォローアップ期間で高用量スタチン群の LDL は低用量スタチン群の LDL よりも 14.7mg/dL 低くなった ($P<0.001$)。フォローアップ中央値は 3.9 年であり、高用量スタチン群は低用量スタチン群と比較して主要エンドポイントを低下させた (266 例[4.3%]と 334 例[5.4%]; ハザード比 0.81; 95%信頼区間 0.69-0.95; $P=0.01$)。セカンダリーエンドポイントは 489 例[7.9%]と 600 例[9.7%]; ハザード比 0.83; 95%信頼区間 0.73-0.93; $P=0.002$ 。高用量ピタバスタチンは、全死亡、心筋梗塞、冠動脈血行再建術を有意に減少させた。プライマリーエンドポイントの結果もセカンダリーエンドポイントの結果も、サブグループ解析でも一貫していた。ベースライン LDL<95mg/dL のサブグループにおいても同様であった。重大な副作用イベントは両群ともに低かった。

結論:安定した冠動脈疾患を有する日本人において、高用量ピタバスタチンは低用量と比較して心血管イベントを有意に減少させた。

コメント:本研究は、安定した冠動脈疾患患者において、高用量スタチンが低用量スタチンよりも心血管イベント抑制効果が大きいことを、アジア人ではじめて示した。横紋筋融解やクレアチニンキナーゼ 5 倍以上の上昇、肝機能障害といった重大な合併症は両群ともに低く、群間に有意差がなかったことも重要な知見である。本研究から、冠動脈疾患を有する患者にはベースラインの LDL のレベルによらず、高用量スタチンの方が低用量スタチンよりも望ましい治療といえる。