新しい薬学をめざして 35, 145-150 (2006).

「抗酸化剤神話」の崩壊をめぐって（3）

水谷民雄

1 はじめに
2 抗酸化剤神話の背景
3 βカロテン補充投与によるがんの予防

（以上，前号までに掲載済み）

4 ビタミンE補充投与による心血管疾患の予防

4.1 ランダム化比較試験の概要

ビタミンE補充投与による心血管疾患の（一次または二次）予防効果については，追跡期間が1年以上のものに限っても，これまでにおよそ40件にのぼるランダム化比較試験が報告されている。これらのうち大規模で追跡期間も長い試験の多く—ATBC試験（1997年），ATBC試験（1998年），GISSI試験，HOPE試験，PPP試験，HPS試験，HOPE-TOO試験，WHS試験など—では，いずれもビタミンEの心血管疾患予防効果が否定されている。追跡期間が比較的短いCHAOS試験とSPACE試験では，ビタミンEの投与による心筋梗塞罹患率の減少が見られたが，心血管疾患死亡率の減少は認められなかった。また，HOPE-TOO試験では，ビタミンEによる心血管疾患の予防効果が見られないだけでなく，心不全および心不全による入院リスクの増加が認められている。

主なランダム化比較試験の概要は次に示すとおりである。

▶ビタミンＥと心血管疾患：二次予防（CHAOS 試験）[23]（1996 年）
方法：英国の男女で，冠動脈硬化症をもつ者 2,002 人を対象者として，ビタミンＥ（1 日 400 または 800 IU）を投与（追跡期間 1.4 年）。
結果：ビタミンＥの投与により，心血管疾患死亡＋非致死的心筋梗塞のリスクが減少（RR: 0.53；95%CI: 0.34-0.83；p=0.005）した。このリスクの減少は非致死的心筋梗塞罹患率の減少（0.23；0.11-0.47；p=0.005）に起因するものであり，心血管疾患死亡率への影響は見られない。

▶ビタミンＥおよび（または）βカロテンと心血管疾患：二次予防（ATBC 試験）[24]（1997 年）
方法：フィンランドの男性喫煙者で，心筋梗塞の罹患歴がある者（50-69 歳）1,862 人を対象者として，ビタミンＥ（1 日 50mg）とβカロテン（1 日 20mg）を単独または組み合わせ投与（追跡期間 5.3 年）。
結果：ビタミンＥとβカロテンの単独または組み合わせ投与は，主要な冠動脈イベント（非致死的心筋梗塞＋致死的冠動脈疾患）のリスクに影響を及ぼさない。βカロテン単独（RR: 1.75；95%CI: 1.16-2.64；p=0.007）またはビタミンＥ+βカロテン（RR: 1.58；95%CI: 1.05-2.40；p=0.03）の投与により，致死的冠動脈疾患罹患率が増加した。ビタミンＥの単独投与は，致死的冠動脈疾患罹患率に影響を及ぼさない。

▶ビタミンＥおよび（または）βカロテンと心血管疾患：一次予防（ATBC 試験）[25]（1998 年）
方法：フィンランドの男性喫煙者で，心筋梗塞の罹患歴がない者（50-69 歳）27,271 人を対象者として，ビタミンＥ（1 日 50mg）とβカロテン（1 日 20mg）を単独または組み合わせ投与（追跡期間 6.1 年）。
結果：ビタミンＥとβカロテンの単独または組み合わせ投与は，主要な冠動脈イベント（非致死的心筋梗塞＋致死的冠動脈疾患）のリスクに影響を及ぼさない。

▶ビタミンＥと心血管疾患：二次予防（GISSI 試験）[26]（1999 年）
方法：イタリアの男女で，3 か月以内に心筋梗塞に罹患した者 11,324 人を対象者として，ビタミンＥ（1 日 300mg）と n-3 系多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA；1 日 1g）を単独または組み合わせ投与（追跡期間 3.5 年）。
結果：ビタミンＥの投与は，総死亡＋非致死的心筋梗塞＋非致死的脳卒中のリスクに影響を及ぼさない。n-3 PUFA の投与により，総死亡＋非致死的心筋梗塞＋非致死的脳卒中のリスクが 10%（95%CI: 1-18）減少した。ビタミンＥと n-3 PUFA の組み合わせ投与でも同様の効果が見られた。

▶ビタミンＥと心血管疾患：二次予防（HOPE 試験）[27]（2000 年）
方法：カナダ，米国，西欧，南米などの男女で，心筋梗塞，脳卒中，または糖尿病の罹患歴があり，高血圧，高脂血症，喫煙など心血管疾患の危険因子を１つ以上もつ者（55 歳以上）9,541 人を対象者として，ビタミンＥ（1 日 400 IU）を投与（追跡期間 4.5 年）。
結果：ビタミンＥの投与は，心筋梗塞＋脳卒中＋心血管疾患死亡のリスクに影響を及ぼさない。

▶ビタミンＥと心血管疾患：二次予防（SPACE 試験）[28]（2000 年）
方法：イスラエルの男女で，心血管疾患をもつ血液透析患者（40-75 歳）196 人を対象者として，ビタミンＥ（1 日 800 IU）を投与（追跡期間 519 日）。
結果：ビタミンＥの投与により，心筋梗塞＋脳卒中＋末梢血管疾患＋不安定狭心症のリスク（RR: 0.46；95%CI: 0.27-0.78；p=0.014）と心筋梗塞のリスク（0.3；0.11-0.77；p=0.016）が減少したが，心血管疾患死亡率と総死亡率への影響は見られない。

▶ビタミンＥと心血管疾患：一次予防（PPP 試験）[29]（2001 年）
方法：イタリアの男女で，高血圧，高コレステロール血症，糖尿病など心血管疾患の危険因子を１つ以上もつ者（平均 64.4 歳）4,495 人を対象者として，ビタミンＥ（1 日 300mg）を投与（追跡期間 3.6 年）。
結果：ビタミンＥの投与は，非致死的心筋梗塞＋非致死的脳卒中＋心血管疾患死亡のリスク，総死亡率などに影響を及ぼさない。

▶ビタミンＥと心血管疾患：二次予防（HPS 試験）[30]（2002 年）
方法：英国の男女で，心血管疾患，糖尿病などの罹患歴があり，血清総コレステロールが 135mg/dl 以上の者（40-80 歳）20,536 人を対象者として，ビタミンＥ（1 日 600mg），ビタミンＣ（250mg），βカロテン（20mg）を組み合わせ投与（追跡期間 5 年）。
結果：3 種のビタミンの投与は，主要な冠動脈イベント（非致死的心筋梗塞＋冠動脈疾患死亡）と脳卒中のリスク，各部位のがん罹患率，総死亡率などに影響を及ぼさない。

▶ビタミンＥと心血管疾患，がん：二次予防（HOPE-TOO 試験）[31]（2005 年）
方法：HOPE 試験[27]の対象者 9,541 人のうち 3,994 人に，同試験の終了後も引き続きビタミンＥ（1 日 400 IU）を投与（追跡期間 7.0 年）。
結果：ビタミンＥの投与は，主要な心血管イベント（心筋梗塞＋脳卒中＋心血管疾患死亡）のリスク，全がん罹患率，全がん死亡率などに影響を及ぼさない。心不全（RR: 1.13；95%CI: 1.01-1.26；p=0.03）と心不全による入院のリスク（RR: 1.21；95%CI: 1.00-1.47；p=0.045）は増加した。

▶ビタミンＥと心血管疾患，がん：一次予防（WHS 試験）[32]（2005 年）

方法：米国の健康な女性（45 歳以上）39,876 人を対象者として，ビタミンＥ（1 日 600 IU，隔日）を投与（追跡期間 10.1 年）。
結果：ビタミンＥの投与は，主要な心血管イベント（非致死的心筋梗塞＋非致死的脳卒中＋心血管疾患死亡）のリスク，全がん・乳がん・肺がん・大腸がん罹患率，全がん死亡率，総死亡率などに影響を及ぼさない。心血管疾患死亡率は減少（RR: 0.76，95%CI: 0.59-0.78，p=0.03）した。

4.2 メタ分析の概要

ビタミンEの心血管疾患予防効果に関するランダム化比較試験の報告が集積されてくるなか，ここ数年，これらの試験データに基づくメタ分析の結果が相次いで報告されている。その主なものは，Vivekananthanら，Shekelleら，Eidelmanら，Alkhenizanらによる報告であるが，いずれも一致して，ビタミンEの補充投与には心血管疾患の予防効果がないとの結論を得ている。また，Millerらは，ビタミンEの補充投与が総死亡率に及ぼす影響についてメタ分析を行い，高用量のビタミンEは総死亡率を増加させる可能性があるとの結論を得ている。

主なメタ分析の概要は次に示すとおりである。

▶ビタミンEと心血管疾患，総死亡[33]（Vivekananthanら，2003年）
ビタミンＥのランダム化比較試験 7 件（対象者 81,788 人）についてメタ分析を実施。ビタミンＥの投与は，総死亡率，心血管疾患死亡率，脳血管イベント発生率などに影響を及ぼさない。

▶ビタミンEと心血管疾患，総死亡[34]（Shekelleら，2004年）
ビタミンＥのランダム化比較試験 4-5 件についてメタ分析を実施（分析の対象としたランダム化比較試験は評価項目に応じて異なる）。ビタミンＥの投与は，総死亡率（RR：0.96，95%CI：0.84-1.10），心血管疾患死亡率（0.97，0.80-1.90），非致死的心筋梗塞罹患率（0.72，0.51-1.02）などに影響を及ぼさない。

▶ビタミンEと心血管疾患[35]（Eidelmanら，2004年）
ビタミンＥのランダム化比較試験 7 件（対象者 106,625 人）についてメタ分析を実施。ビタミンＥの投与は，非致死的心筋梗塞（OR：1.00，95%CI：0.92-1.09），非致死的脳卒中（1.03，0.93-1.14），心血管疾患死亡（1.00，0.94-1.05）のリスク，およびこれらの複合リスク（0.98，0.94-1.03）などに影響を及ぼさない。

▶ビタミンEと心血管疾患，総死亡[36]（Alkhenizanら，2004年）
ビタミンＥのランダム化比較試験 9 件（対象者 80,645 人）についてメタ分析を実施。ビタミンＥの投与は，総死亡率，心血管疾患死亡率に影響を及ぼさない。冠動脈疾患罹患歴のある患者では，非致死的心筋梗塞罹患率がわずかに減少した。

▶ビタミンEと総死亡[37] (Millerら, 2005年)
ビタミンEのランダム化比較試験19件（対象者135,967人）についてメタ分析を実施。ビタミンEの用量と総死亡率の間に有意な相関関係が見られ，1日用量が150 IUを超えると，投与群の総死亡率が対照群のそれを上回った。用量が400 IU未満のランダム化比較試験（8件）のメタ分析では，ビタミンE投与による総死亡率への影響は見られないが，用量が400 IU以上のランダム化比較試験（11件）のメタ分析では，投与群の総死亡率が1万人あたり39人（95%CI：3-74人，p=0.035）増加した。

［次号へ続く］

文　献

23) Stephens NG, Parsons A et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996;347:781-786.

24) Rapola JM, Virtamo J et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. Lancet 1997;349:1715-1720.

25) Virtamo J, Rapola JM et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. Arch Intern Med. 1998;158:668-675.

26) GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999;354:447-455.

27) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342:154-160.

28) Boaz M, Smetana S et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2000;356:1213-1218.

29) Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. Lancet. 2001;357:89-95.

30) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:23-33.

31) The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E

supplementation on cardiovascular events and cancer. A randomized cotrolled trial. JAMA 2005;293:1338-1347.

32) Lee IM, Cook NR et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer. The Women's Health Study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:56-65.

33) Vivekananthan DP, Penn MS et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. Lancet 2003;361: 2017-2023.

34) Shekelle PG, Morton SC et al. Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. J Gen Intern Med 2004;19:380-389.

35) Eidelman RS, Hollar D et al. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med. 2004;164:1552-1556.

36) Alkhenizan AH, Al-Omran MA. The role of vitamin E in the prevention of coronary events and stroke. Meta-analysis of randomized controlled trials. Saudi Med J. 2004;25:1808-1814.

37) Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005;142:37-46.