

脂質異常症 治療の目標値は？

亀田総合病院 内科・小児科複合プログラム

笹澤裕樹

監修：亀田総合病院 総合内科 佐田竜一

分野：循環器
テーマ：治療

59歳 男性

人間ドックで脂質異常症を指摘され来院

- 既往歴：高血圧症でACE阻害薬内服中
- 生活歴：喫煙なし、機会飲酒
- 家族歴：両親が高血圧 心疾患の家族歴なし
- バイタルサイン&検査値：

BP 110/60mmHg TC 240 mg/dL LDL-C 158 mg/dL

HDL-C 51 mg/dL TG 155 mg/dL

BUN 15mg/dL Cre 0.9mg/dL HbA1c(NGSP) 5.4%

- 「先生、コレステロールが高いけど、やっぱり薬を飲んだほうがいいんですか？」

Clinical Question

- コレステロールの治療目標はいくつに設定したら良いか？
- 治療にはどの薬剤を選択すべきか？

脂質異常症のガイドライン

- 2013年以前にはNCEPが発表したATP-Ⅲが用いられていた NCEP; National Cholesterol Education Program
ATP-Ⅲ; Adult Treatment Panel-Ⅲ
- 2013年にその改訂版としてACC/AHA 2013 Blood Cholesterol Guidelinesが発表された
- 日本では日本動脈硬化学会から動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版がある

ATP-III

(Adult Treatment Panel-III)

(*Circulation* 2002;106:3143-421.)

- NCEPが2001年に発表した脂質異常症の評価と治療のガイドライン第3版
- 2004年にマイナー改訂されている
- 冠動脈疾患(CHD)発症のリスクとCHDによる総死亡の減少を目的とする

CHD; Coronary Heart Disease = 心筋梗塞と狭心症のこと

- Framingham risk scoreによって10年間でのCHD発症リスクを算出し、それに応じ治療目標を設定

ATP-ⅢでのLDL-Cの目標値は？

①まずリスク因子を評価する

1) CHDの既往があるか？ CHD equivalentかどうか？

(※) CHD equivalentとは？

「糖尿病」、「腹部大動脈瘤」、

「末梢動脈疾患 (Peripheral Arterial Diseases; PAD)」、

「TIA、失神など有症状の頸動脈狭窄」、「Framingham score > 20」

2) 危険因子をいくつ有しているか？

(※) 危険因子とは？

「喫煙」、「年齢 (男性45歳以上、女性55歳以上)」

「CHDの家族歴 (男性55歳以下、女性65歳以下での発症)」

「HDL-C < 40mg/dL」、「血圧140/90以上または降圧薬内服中」

本症例のFramingham scoreは10%
年齢、高血圧治療中のため危険因子2つ該当

ATP-IIIでのLDL-Cの目標値は？

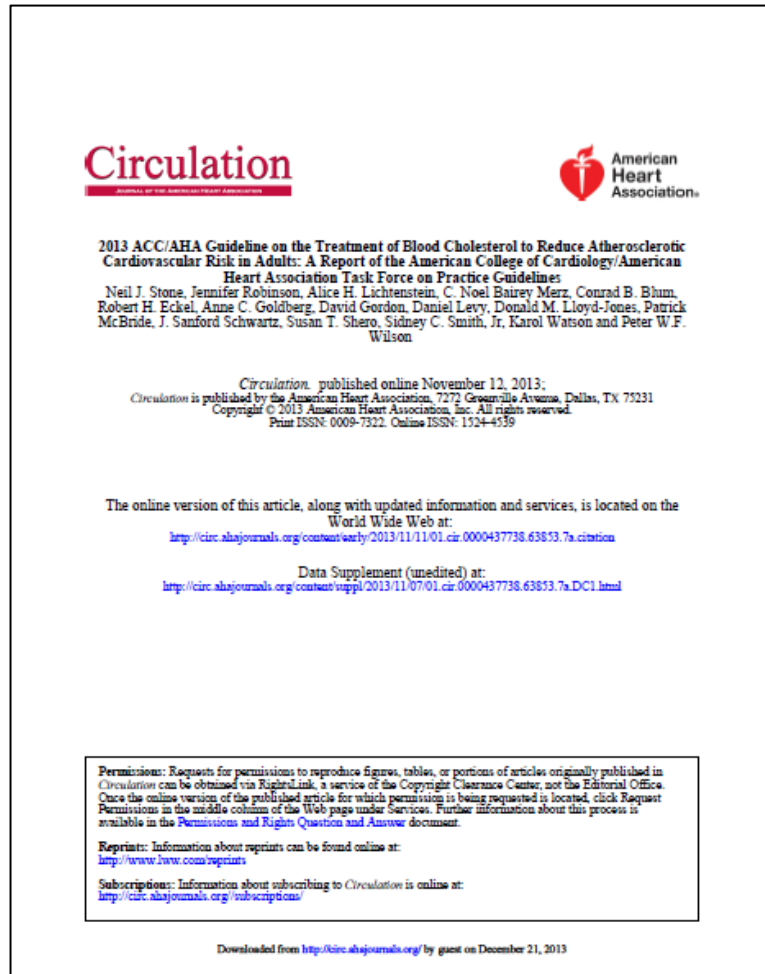
②下記の表に当てはめて目標値を設定

	目標値	生活習慣改善の開始	薬物治療の開始基準
最高Risk	<70		
CHD or CHD equivalent(*1)	<100	100	≥ 100
危険因子 (*2) ≥ 2 個	<130	≥ 130	Framingham score FS 10-20%: ≥ 130 FS <10%: ≥ 160
危険因子0-1個	<160	≥ 160	≥ 190

危険因子2つ→LDL-C目標値は130未満

→「薬物治療も開始を考慮」

ACC/AHA 2013 Blood Cholesterol Guidelines



- 2013年11月にCirculation、JACCに同時発表された
- NIHが主導してきたATP-Ⅲの次にATP-Ⅳが出る予想だったが、ATP-Ⅲの後継として作成されたガイドライン
- 4つのガイドラインからなるが、脂質異常症の薬物治療は
”Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults”
に記載

(Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al.
J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25):2889-934)

ATP-IIIとの相違点

- 4つの“Statin-Benefit Group”を設定し、当てはまる患者に**リスクに応じた強度のStatin**(後述)を投薬する
 - ✓ ASCVD(Atherosclerotic Cardiovascular Disease: CHD、脳卒中、PADの総称)あり
 - ✓ LDL-C \geq 190mg/dL
 - ✓ 40-75歳で糖尿病あり
 - ✓ 40-75歳でLDL-C 70-189mg/dLかつASCVDリスク \geq 7.5%
- **今まであった治療目標値がなくなった**
LDL-C・Non-HDL-Cの特定の値を推奨する根拠(RCT)が見つからなかった
非スタチンによる追加治療がASCVDを減らさないエビデンスあり
- 一次予防のためのGlobal Risk Assessment
→新しいリスク計算の方法が提示された
(David C. Goff, Jr, et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25):2935-59)

ACC/AHA 2013ガイドライン治療適応判断のアルゴリズム

ASCVD スタチンベネフィットグループ

ASCVD予防にはHeart Healthy lifestyle habitsが基本
コレステロールを低下させる薬物治療を受けていない人は、
40-75歳の間は4-6年ごとにASCVDの10年リスクを再計算する
(clinical ASCVD/DMがなく、LDL-Cが70-189 mg/dLの場合)

21歳以上の
成人で
スタチン療法
の候補

Yes
Clinical
ASCVD

≤75歳 **High-Intensity Statin**
(耐容不能ならばModerate-Intensity)

Yes
>75歳 or
High-Intensity Statinの候補でない
Moderate-Intensity Statin

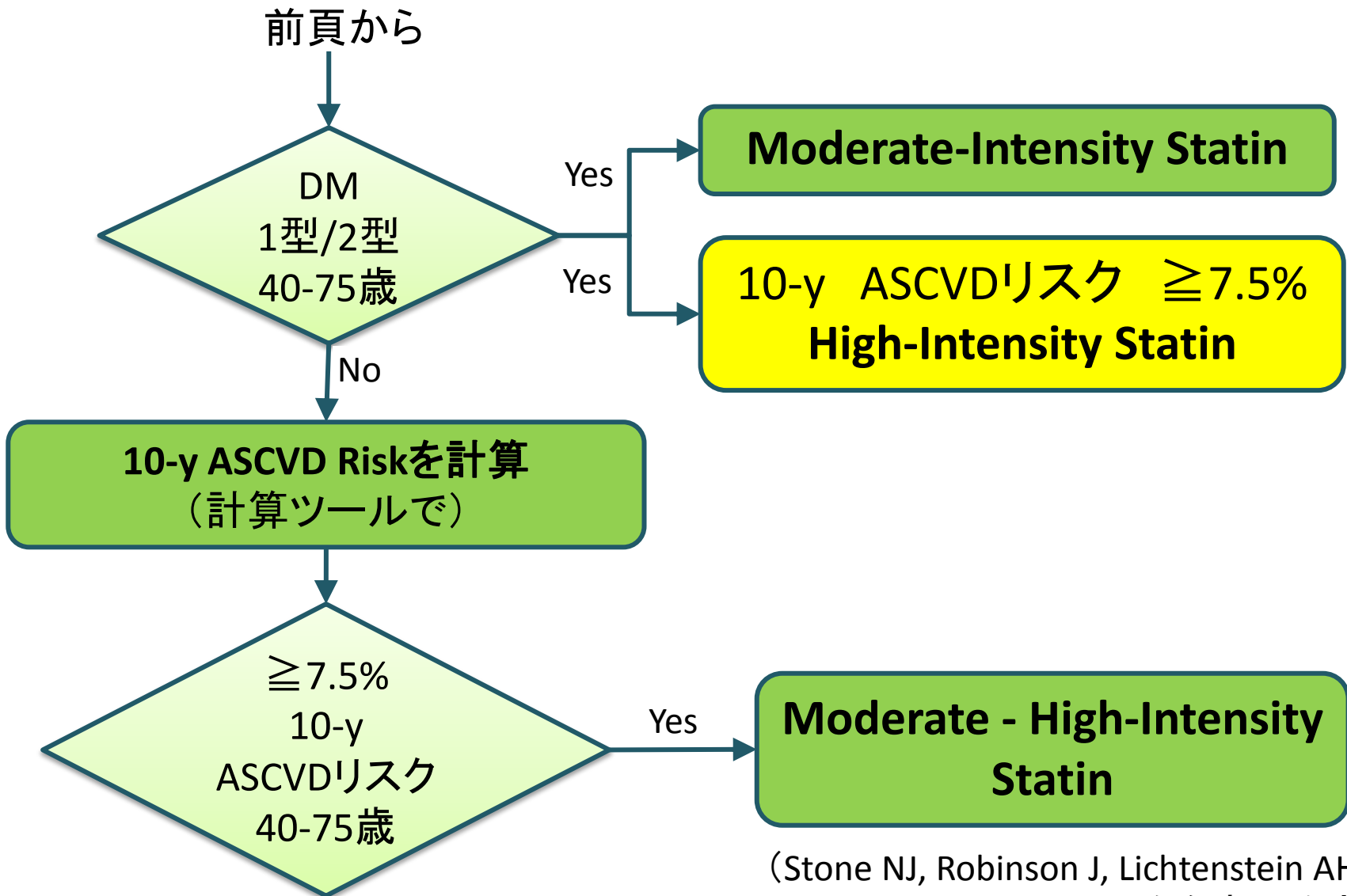
No
LDL-C
≥190
mg/dL

Yes
High-Intensity Statin
(耐容不能ならばModerate-Intensity)

No
次頁へ続く

(Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. J Am Coll Cardiol 2014. を参考に改変)

ACC/AHA 2013ガイドライン治療適応判断のアルゴリズム (続き)



(Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. J Am Coll Cardiol 2014. を参考に改変)

先の症例にあてはめると・・・

- 10 year ASCVDリスクは8.3%
 - Moderate～High-intensity statin therapyの
適応になる(前頁の表参照)
 - LDL-Cの目標値はなし

参考: 2013 ACC/AHA guidelineで治療適応となる人のまとめ

High-Intensity	Moderate-Intensity
ASCVDのある75歳以下の人 LDL-C \geq 190mg/dLの人 40-75歳のDMで10-y ASCVD risk \geq 7.5%の人	ASCVDのある76歳以上の人 40-75歳のDMで10-y ASCVD risk <7.5%の人
10-y ASCVD risk \geq 7.5% の人	

(Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2014. を参考に改変)

ACC/AHA 2013ガイドラインで推奨される スタチン治療の強度 (Intensity)

High-Intensity	Moderate-Intensity	Low-Intensity
平均でおよそ50%以上 LDL-Cを低下させる	平均でおよそ30%~50% LDL-Cを低下させる	平均で30%未満 LDL-Cを低下させる
アトルバスタチン(40)-80mg ロスバスタチン20 (40)mg	アトルバスタチン10(20)mg ロスバスタチン(5)10mg シンバスタチン20-40mg プラバスタチン40(80)mg ロバスタチン40mg <i>フルバスタチンXL80mg</i> フルバスタチン40mg bid <i>ピタバスタチン2-4mg</i>	<i>シンバスタチン10mg</i> プラバスタチン10-20mg ロバスタチン20mg <i>フルバスタチン20-40mg</i> <i>ピタバスタチン1mg</i>

太字: RCTで証明 *イタリック*: FDAで承認されているがRCTで未証明

アトルバスタチン(リピトール®) ロスバスタチン(クレストール®)
 シンバスタチン(リポバス®) プラバスタチン(メバロチン®)
 ロバスタチン(メバコール®) フルバスタチン(ローコール®)
 ピタバスタチン(リバロ®)

強度についてUpToDate®の記載では・・・

目標低下率	スタチンの例
-55%	ロスバスタチン20mg
-50%	ロスバスタチン10mg、アトルバスタチン40mg
-45%	ロスバスタチン5mg、アトルバスタチン20mg
-40%	アトルバスタチン10mg、ロスバスタチン2.5mg
-35%	アトルバスタチン5mg、プラバスタチン20mg
-30%	シンバスタチン10mg、ロバスタチン40mg
-20%	プラバスタチン10mg、ロバスタチン10mg
-10%	プラバスタチン5mg

Robert S Rosenson. Statins: Actions, side effects, and administration.

Comparison of the efficacy of statin drugs. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

(Accessed on December 23, 2014.)

→ACC/AHA 2013ガイドラインの推奨とはまた異なる

- いずれも日本で用いられる用量と比べ多い
通常はより低用量で治療効果が得られることが多い
アジア人では、より低用量で治療効果が得られることが言われている
(Liao JK. Am J Cardiol. 2007;99(3):410.)

ACC/AHA 2013ガイドラインでは LDL-Cの目標値はなし

- とはいえ、心情からすると目標があった方が治療のモチベーションもつけやすいのでは？
- 今まで言ってきた「目標値」はどうなる？
- また別の問題として、スタチン用量だけでなく、リスク計算が日本人(アジア系)には高く見積もられる(過大評価となる)可能性も

これについて日本動脈硬化学会は・・・

- LDL-C管理目標値を決定するに足るエビデンスは現状では十分ではないことに異論はない
- しかしアドヒアランスを考慮すると従来通り管理目標値を維持すべき
- スタチンの用量は保険用量を用いるべき
- リスク計算はアジア人に適用すると過大評価につながる

(ACC/AHAガイドラインに対する日本動脈硬化学会の見解
http://www.j-athero.org/outline/guideline_comment.html)

日本動脈硬化学会のガイドライン2012では

治療方針の原則	カテゴリー	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	HDL-C	TG	non HDL-C
一次予防	カテゴリー I (低リスク)	<160	≥ 40	<150	<190
	カテゴリー II (中リスク)	<140			<170
	カテゴリー III (高リスク)	<120			<150
二次予防	冠動脈疾患の既往	<100			<130

一次予防: まず生活習慣の改善 二次予防: 生活習慣の改善 + 薬物療法考慮

- ✓ 冠動脈疾患の既往がある場合 → 二次予防
- ✓ 一次予防の高リスク病態(糖尿病、慢性腎臓病(CKD)、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患(PAD))がある場合 → カテゴリー III
- ✓ HDL-C<40mg/dL、早発性冠動脈疾患の家族歴、耐糖能異常 がある場合 → カテゴリーを1レベル上げる(カテゴリー IIIはそのまま)

※カテゴリー決定の図は、ガイドライン本文や

<http://www.j-athero.org/publications/pdf/essence2013.pdf> 等参照

- 本症例はカテゴリー II でLDL-Cの目標値は<140

各ガイドラインを比べると

	治療	目標LDL-C
ATP-Ⅲ	薬物療法考慮	<130 mg/dL
ACC/AHA 2013	Moderate-High Intensity Statin	目標値なし
日本動脈硬化学会2012	まず生活習慣の改善	<140 mg/dL

結局どうしたらいいの？

亀田総合病院総合内科では・・・

→スタチンの使用を考慮

→目標値について明確な根拠は現時点ではない

しかし、治療をする上で一つの指標にはなるのではないか

スタチン以外の治療薬については？

- ACC/AHA 2013ガイドラインでは、スタチン以外の治療薬の推奨はなし
- 中性脂肪高値 ($\geq 500\text{mg/dL}$) の場合、急性膵炎の trigger となるため、フィブラート系の使用を考慮

(N Engl J Med 2007; 357:1009-1017)

- スタチンが副作用などで使用できない場合、エゼチミブなど
- CKDではスタチンまたはスタチン/エゼチミブが推奨 (非透析の50歳以上でeGFR $<60\text{mL/min}$ の場合)
(KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. November 2013)

Take Home Message

- LDL-Cの治療目標については、具体的な値を推奨する明確なエビデンスは今のところない
- 治療開始や、治療の強度を決定する参考として各種のガイドラインを参考にする
- 生活習慣の改善で改善が乏しい場合、積極的にスタチンの使用を検討
- 目標とするLDL-Cの値に応じてスタチンを選択する