

脂質異常症に対する米国の最新ガイドライン

福島県立医科大学津医療センター糖尿病・代謝・腎臓内科教授

塚本 和久

(聞き手 池脇克則)

脂質異常症に対する米国の最新ガイドラインについてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

池脇 脂質異常症のガイドラインについてお聞きします。アメリカのガイドラインは、直近が2002年のATPⅢ (Adult Treatment Panel Ⅲ)、そのアップデートが2004年、その後はなかなか出てこない、という印象だったのですけれども、2013年、ほぼ10年ぶりに、今度はACC/AHAのガイドラインということで発表されました。その内容を見ると、従来ガイドラインとはちょっと違うような気がしますけれども、どうでしょうか。

塚本 今まではNCEP (National Cholesterol Education Program) がATPを作成してきたわけですが、以前のガイドラインでは、冠動脈疾患発症の高リスクの方であればLDLコレステロールを100mg/dL未満にしましょう、very high riskの方であれば70mg/dL未満に管理しましょう、というふうに、ある

目標値を定めたガイドラインだったわけです。

今回発表されたガイドラインは、リスクの高いグループを4つ定め、あるグループの方には高用量のスタチンを使つての治療をやりましょう、また別のグループの方には中等度強度のスタチンの治療をなささい、となっています。

池脇 冠動脈疾患を予防するためにLDLコレステロール管理目標値を設定して治療していく、という方針は採用しないで、それとは違う方針で治療しましょう、ということになったわけですね。

ところで、そもそも今回のガイドラインを策定するにあたって、従来とは異なったガイドライン策定のプロセスが用いられたのでしょうか。

塚本 2011年に、「信頼できるガイ

ドラインをどのように策定するか」という指針が出され、今回のガイドラインはその指針に従って策定されています。具体的には、クリティカル・クエスチョン、すなわち臨床上の疑問を設定して、それに対する答えを導くために解析を行い、その結果をガイドラインとしてまとめるという方法をとっています。

池脇 具体的には、どういうクエスチョンだったのでしょうか。

塚本 3つのクエスチョンが設定されています。1つ目は二次予防の患者さんに関するものです。冠動脈疾患の既往のある方、狭心症のある方、そういう患者さんにおいて、LDLコレステロールあるいはnon-HDLコレステロールの目標値の設定ができるかどうか、というクエスチョン。

2つ目が一次予防の方に関するクエスチョンで、二次予防と同様にLDLコレステロールやnon-HDLコレステロールの目標値が設定できるかどうか、というものです。

3つ目が、一次予防・二次予防の患者さんに対して、有効かつ安全なコレステロール低下療法とは何か、というものです。この3つ目のクエスチョンに関してはさらに3つの小問が設定されていて、1つは薬物療法でベネフィットを得ることができる対象者を同定しましょう。次がベネフィットからデメリットを差し引いたネットベネフィ

ットが最も大きな薬物療法は何なのかを調べましょう。そして最後に、LDLコレステロールを低下させるのにどの程度の強度の薬物療法を行えばよいのか、というものです。

池脇 妥当なクエスチョンを設定して、エビデンスベースでそのクエスチョンに答えていくということになったわけですね。では、最初のクリティカル・クエスチョン1、二次予防症例に関するクエスチョンの結論はどうなったのでしょうか。

塚本 まず、大規模スタディの選定ですが、クオリティの非常に高い大規模スタディを選びましょうということで、19個のランダムイズドコントロールスタディ（RCT）が選ばれました。そして、これらRCTを解析した結果、今までのガイドラインで示されてきたような目標値を設定しての研究、すなわちLDLコレステロールを100mg/dL未満にしたらどうなるか、あるいは70mg/dL未満にしたらどうなるか、というような目標値を設定して効果を検証したスタディはないということで、従来提唱されてきたような目標値の設定はできない、ということになりました。

池脇 まずここで二次予防に関しては、Treat to Targetを十分支持するエビデンスはないということになるわけですね。

塚本 はい。

池脇 クエスチョン2は一次予防だ

ったと思いますけれども、これに関してはどうでしょう。

塚本 この解析には6つのスタディが選ばれたわけですが、このクエスチョンに関しても、目標値を設定して行ったスタディはない、決まった薬剤をあるドーズで用いて、何パーセント低下したか、ということしか検討していない、ということで、やはり目標値の設定は一次予防の患者さんでもできないだろうということになったわけです。

池脇 3番目のクエスチョンはどうでしょうか。

塚本 いろいろなスタディを検討対象に含めたようですが、最終的にはベネフィットが得られるのはスタチン治療だけだ、という結論になりました。スタチン以外の薬物で治療を行っても、side effectの発現などもあり、またスタチンほどの効果は得られないという結論になっています。

そして、ベネフィットを得られる患者さん群の検討の結果、4つの群が選ばれました。その1つ目が75歳未満の二次予防の患者さんです。このグループに対してはhigh-intensityのスタチン治療をしましょう、ということが提唱されています。

次のグループは、21歳以上、かつLDLコレステロールが190mg/dL以上の群です。この群もhigh-intensityの治療を行えば50%のLDLコレステロールの低下を達成できるだろう、ということで、

high-intensity治療を行う群に設定されています。

池脇 こういう群には家族性高コレステロール血症の患者さんも入っている可能性がありますよね。

塚本 そうですね。そういうことも想定している、ということが、ガイドラインにも記載されています。

池脇 あと、もう2つでしたか。

塚本 あと2つのうちの1つは、40~75歳の糖尿病患者さんです。このグループには中等度強度のスタチン治療をしましょう、ということになっています。ただ、糖尿病患者さんの中でも、10年間の絶対リスクが7.5%以上の方ではhigh-intensityの治療を推奨しています。

池脇 絶対リスクという言葉が出ましたけれども、4番目の群にも確かそれが出てきますね。

塚本 出てきます。4番目の群は、糖尿病がなくて、LDLコレステロールが70~189mg/dLの一次予防の患者さんにおいては、10年間の冠動脈疾患の絶対リスクが7.5%以上であれば、中等度から高強度の治療をやりましょう、ということになっています。

この絶対リスクに関しては、アメリカでのコホートスタディを幾つかまとめて検討し、今までとは異なる新しい計算式が作成されており、それを用いてリスクを評価することに変更されています。

池脇 アメリカの場合には様々な人種、性別、年齢、血圧、喫煙の有無等々を入れて、そういったリスクを算出する、ということなのですね。

塚本 そうです。

池脇 今までのガイドライン、ヨーロッパも含めて、いわゆるスタチン治療をすべき患者さんの向こう10年間の絶対リスクというのは、確か10%以上の方でスタチン治療をすべきだというふうにあったように思うのですが、少なくとも今回はその閾値が下がったということなののでしょうか。

塚本 そうですね。ただ、今までのリスク評価とはまた別のチャートに従ってやりましょうということで、新たにプールドコホートということで設定されましたので、今までとまた少し違うというふうに考えてもよいのかなと思います。

池脇 今回はTreat to Targetではないので、そんなに頻回に採血をしなくていいよ、という印象を受けたのですが、そういった治療開始後のデータのモニターはどうなののでしょうか。

塚本 それに関しては、ガイドラインの後半部、検査の項目のところ、どのようにモニターしていくのか、という記載があります。薬物投与開始後、まず治療へのアドヒアランス、つまり薬をきちんと内服しているかどうかを確認する目的で、開始後1～3カ月後に検査を行いましょう、となっていま

す。そしてその後は3～12カ月おきの頻度でデータをモニターして確認しましょう、ということが記載されています。

私も最初はFire and Forgetでの管理なのかと思っていたのですが、よく読むと、高強度の治療を行っている場合には50%以上LDLコレステロールが低下しているかどうかを確認しましょう、中等度強度の場合は30～50%の低下を達成しているかを確認しましょう、とガイドラインには記載されており、決してFire and Forgetではないということでしょう。

池脇 今回はスタチンのみが十分なエビデンスがあるということです。それ以外の幾つか臨床で使われている薬に関しては積極的に使うというスタンスをとってはいないので、ちょっと実臨床と距離感があるように思うのですが、そのあたりはどうなののでしょうか。

塚本 具体的な例として、FIELD試験という有名な試験を挙げさせていただけますが、今回の検討ではこのような試験のサブ解析のデータは解析対象に含めていない、という方針で結論を導いています。FIELD試験のサブ解析では、臨床の場で我々が実際にフィブラートを使う対象者、つまりHDLが低い、あるいは中性脂肪が高い、そういった方のデータを解析するとフィブラートの効果が認められる、という結果

が示されているわけです。

しかし、今回のガイドラインではそういう解析結果は考慮しないで検討しているわけですので、実臨床とは離れたところでの議論、とを考えていただいているのではないかと思います。

池脇 確かに、RCTは決まったスタチンの決まったドーズを用いているので、Treat to Targetではないということはまさにそのとおりなのですが、実際にはある程度の目標値に向かって治療するというのに日本は慣れてしまって、今後どうするか、なかなか難しいところでしょうか。

塚本 彼らが提唱している、例えば

50%のLDLコレステロール値のリダクションということになると、もともと220mg/dLの方であれば110mg/dL未満、180mg/dLの方だと90mg/dL未満というふうな、個別の目標値設定が必要になってきますので、実臨床の間では非常に用いづらいガイドラインだろうと思います。

池脇 今後、日本のガイドラインがどうかたちでこういったものを吸収していくのか。ちょっと注目したいところですね。

塚本 そうですね。

池脇 どうもありがとうございます。