高齢者の高コレステロール血症

虎の門病院顧問
大　内　尉　義
（聞き手　池脇克則）

高齢者の高コレステロール血症に対する薬物治療の有用性が日本から報告されたようですが、詳細をご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　大内先生、高齢者の高コレステロール血症に対する治療で、日本からエビデンスが報告されたということで、実は私、大内先生が2018年の米国心臓病学会の一番大きなホールで発表されるのを聞いて、非常に興奮したことを覚えているのです。試験の名前はEWTOPIA75だったと思うのですが。まずはこのあたりの背景から教えてください。

大内　高コレステロール血症に有効な薬剤、スタチンが1985年頃に登場して確実にLDLコレステロールが下げられるようになったのですが、それから日本やアメリカを中心としていろいろな臨床試験が行われ、LDLコレステロールを下げれば心血管系のリスクを下げられることが証明されてきたわけです。その中で、一つだけ証明されていなかった点が、75歳以上、すなわち後期高齢者の方々のLDLコレステロールを下げることによって、冠動脈疾患の一次予防が可能かどうか、ということです。

池脇　確かに今まで、主には海外ですが、スタチンを使った介入試験というのは、75歳以上の人は除外されていましたね。

大内　そうですね。

池脇　それでも二次予防に関しては、年齢と関係なくおそらくスタチンがいいだろうという話でした。確かに先生がおっしゃるように、75歳以上の高齢者というのはしっかりしたエビデンスがなかったのですね。

大内　エビデンスがなかった背景にはいろいろありますが、75歳以上の後期高齢者ではコレステロールを治療し

ても効果がないのではないかという、エビデンスに基づかない考えがあったのではないかと思います。それは高齢者の動脈硬化の性状が石灰化が主体になっていて、若年者に多くみられる破れやすいプラークは比較的少ないということが背景にあったのではないかと思います。ただ、それはあくまでエビデンスがなかったためで、本当に治療しなくていいのかどうかは誰もわからなかったわけです。そこでこのEWTOPIA75試験でその疑問にチャレンジしたわけです。

池脇　このEWTOPIA75試験の話はもちろんうかがいたいのですが、大内先生は2001年にPATEという、やはり同じように日本の高齢者の介入試験にもかかわっておられますね。そのあたりからの高齢者に対する介入試験というのは国内外で幾つか行われているのでしょうか。

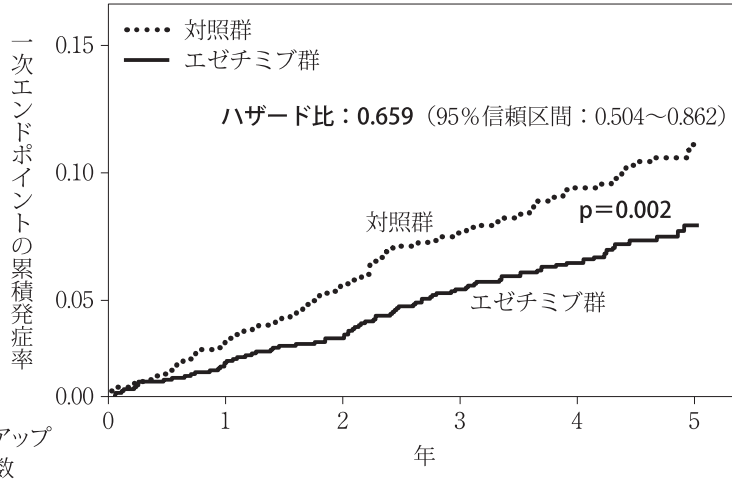
大内　高齢者だけをターゲットにした臨床試験は今まで非常に少なくて、私たちが2001年に発表したPATE studyというのと、それからしばらくしてヨーロッパを中心に行われたPROSPERという試験、この２つだけです。ただ、２つとも後期高齢者だけを対象にした試験ではないのです。両試験ともEWTOPIA75試験よりは少し若い年齢層の高齢者が対象だったということで、後期高齢者だけに絞った試験というのは今までなかったという点がEWTOPIA75試験の一番重要なポイントだと思います。

池脇　確かにその２つとも対象者の平均年齢は70歳代中盤ぐらいで高齢なのでしょうが、75歳に限定されていないということで、今回いよいよ先生方がEWTOPIA75試験を企画されたわけです。どういう経緯だったのでしょう。

大内　EWTOPIA75試験は日本老年医学会が主催し、日本動脈硬化学会が協力するという学会主導の臨床試験です。どういう手段でLDLコレステロールを下げるかということですが、当然スタチンも考えたのですが、75歳以上が対象ということで、できるだけ有害事象が少ない可能性の薬剤を選ぼうと。ちょうどその頃、コレステロール吸収阻害薬、エゼチミブが使えるようになりましたので、エゼチミブを採用しました。もう一つは、エゼチミブの臨床試験は今までスタチンに上乗せするプロトコールの試験だけなのです。エゼチミブの単独臨床試験というのはEWTOPIA75試験が世界で初めてで、そういった点も新しいところです。

池脇　変ないい方ですが、いい結果を出そうと思うと、どうしてもスタチンを使おうという気持ちになってしまいそうです。あえて先生方は今回、小腸でのコレステロール吸収阻害薬、エゼチミブを使われた。いよいよその結果ですが、どういう結果が出たのでしょうか。

図　EWTOPIA75試験におけるエゼチミブの一次エンドポイントに対する効果



フォローアップ症例数						
対照群	1,695	1,582	1,418	1,217	887	383
エゼチミブ群	1,716	1,617	1,445	1,219	897	387

Ouchi Y et al.：Circulation 140：992-1003、2019

大内　心筋梗塞、脳卒中、そういった診断にバイアスがかからない、いわゆるハードエンドポイントを一次エンドポイントにしました。逆にいいますと、心不全とか狭心症といったような診断主観的な要素が入りうるものは主要評価項目からすべて除外したのです。対象は75歳以上でLDLコレステロールが140mg/dL以上の方、そして糖尿病、高血圧といったようなリスクを１つ以上持っておられるハイリスクの高齢者です。

池脇　一次予防ですから、冠動脈疾患の合併はないですね。

大内　冠動脈疾患の合併はない方が対象です。

池脇　実際のところ、一番大事な一次エンドポイントですが、どのくらい予防できたのでしょうか。

大内　参加者を２群に分けて、１つは食事療法のみの群と、もう一つは食事療法にエゼチミブ10mgの常用量を上乗せする、この２つの群で比べました。解析対象はエゼチミブ群が1,716人、コントロール群が1,695人ですが、一番大切な一次エンドポイントはハザード比でエゼチミブ群が0.659という結果でした（**図**）。これはすなわち、リスクを

34.1％下げたということです。統計学的にはP valueが0.002という非常に高い有意差がついたという結果です。

池脇　私も記憶にありますが、比較的マイルドな薬を使ってこんなにもイベントが下がるのだと非常に驚いたものです。基本的にイベント抑制効果というのは心臓関係のイベントが抑制されているという結果のように思いますが。

大内　一次エンドポイントは心臓、脳、すべて合わせたものですが、二次エンドポイントで心臓と脳を分けて解析をしています。その結果、心臓のイベントを有意に下げました。脳に関しては、下げる傾向はあったのですが、有意にはならなかった。スタチンでも脳血管障害のリスクはあまり下げないということもあるので、基本的には同じ結果であると思っています。

池脇　確かに75歳以上の一次予防の方で、前値がLDLコレステロールが160 mg/dLぐらいという方はけっこういますね。

大内　そうですね。

池脇　そういう方に比較的マイルドなエゼチミブを使って30％強のイベント抑制効果というと、発表されたときには、こんなマイルドな薬でなんでそんなに効果があったのかと聞かれたと思うのですが、どうしてなのでしょう。

大内　おっしゃるとおりで、普通、LDLコレステロールの低下率とイベントの低下率は一般的に正の相関があるのですが、日本人を対象にして行われたMEGA study、これは高齢者が対象の試験ではありませんが、より少ないLDLコレステロールの低下で、より高いリスクの低下がみられているのです。EWTOPIA75試験では、さらに少ないLDLコレステロールの低下で、より高いリスクの低下がみられています。この原因はよくわかりませんが、日本人に特有な現象かもしれないと思っていまして、実際にAHAで発表したときや論文を投稿したときに同じ指摘を受けています。

池脇　確かに日本人を対象にした２つの介入試験で、欧米と比べてイベント抑制効果がやけに効率がいいというのは、日本人に特徴的なのかもしれません。ちなみにこのエゼチミブはコレステロール吸収を阻害することによって効果を発揮するということですが、人それぞれ、コレステロール吸収が亢進している人、そうでもない人がいると思います。そのあたりの解析は進んでいるのでしょうか。

大内　これはEWTOPIA75試験のサブスタディとしてKEEPという臨床試験を行いました。エゼチミブ群が457例、コントロール群が519例ですが、その方たちのコレステロールの合成マーカーと吸収マーカーをすべて治療前後で測っています。それで合成マーカー、吸収マーカーの低下率とイベントの関

係がどうかを解析中です。その結果が出ますと、先生が言われたように、コレステロールの吸収がどの程度イベントに関係しているかがはっきりわかると思います。

池脇　確かにEWTOPIA75試験のエゼチミブ単独で効果があったというのは非常に臨床的にも大きなエビデンスですから、一般的には高齢者でもスタチンがよく使われていると思うのですが、例えばスタチンでは少し副作用が心配だというときに、こういう薬が使えるということでしょうか。

大内　おっしゃるとおりだと思います。EWTOPIA75試験で証明された75歳以上の高齢者の冠動脈疾患一次予防効果が、エゼチミブに特有な効果なのか、あるいはLDLコレステロールを下げればすべてこういう効果がみられるのかという点についてはわかりませんが、推測としてはLDLコレステロールを何らかの方法で下げれば、後期高齢者でも冠動脈疾患の一次予防に効果があると考えています。

池脇　75歳以上の後期高齢者でも非常に有効な治療が出てきたという報告になりますね。

大内　そのとおりです。EWTOPIA75試験は世界に先がけて超高齢社会を迎え、しかも医療体制がきちんとしている日本でなければできなかった臨床試験ではないかと思っています。

池脇　どうもありがとうございました。