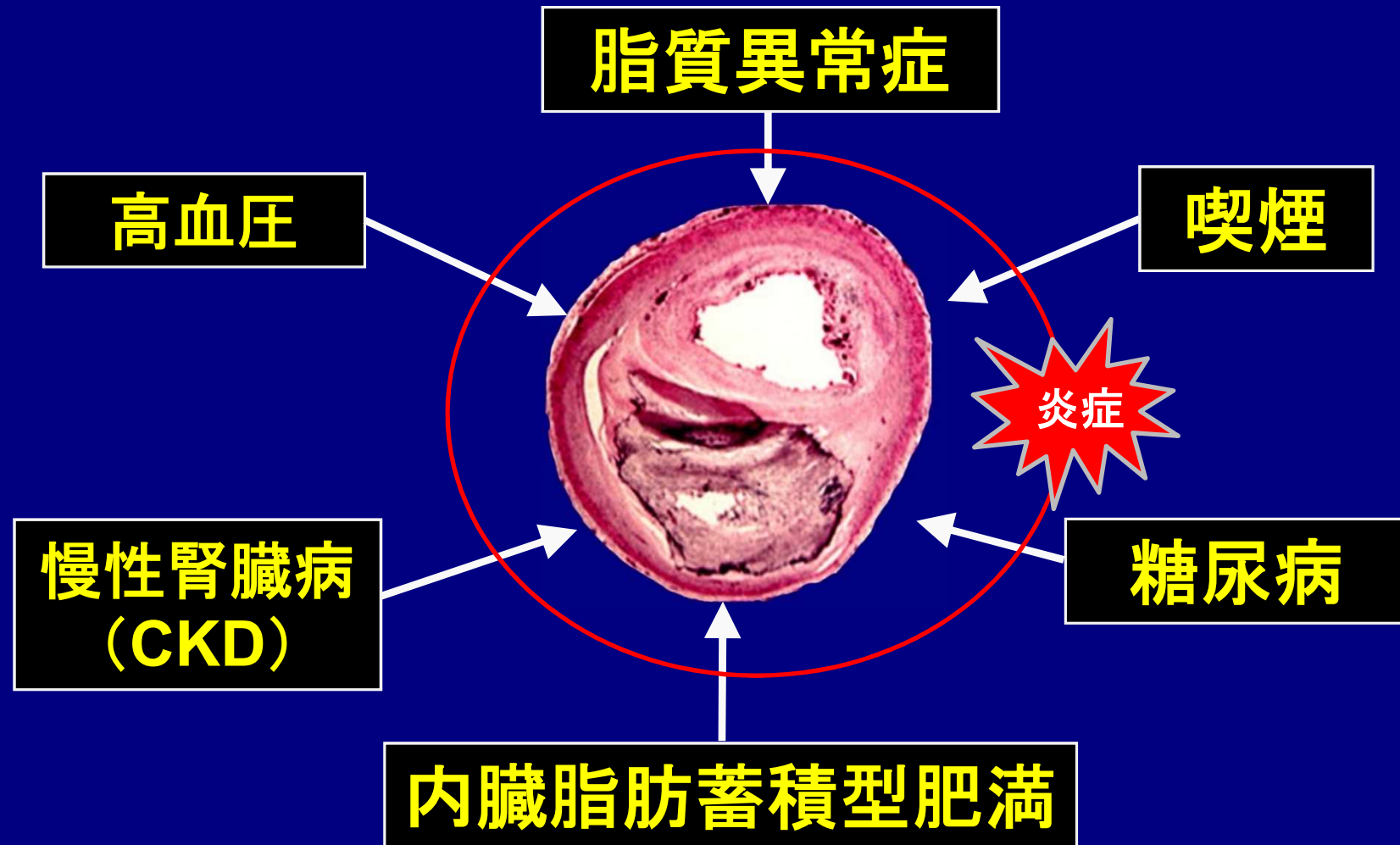


2019年度
地域包括診療加算・地域包括診療料に係る
かかりつけ医研修会

3. 脂質異常症

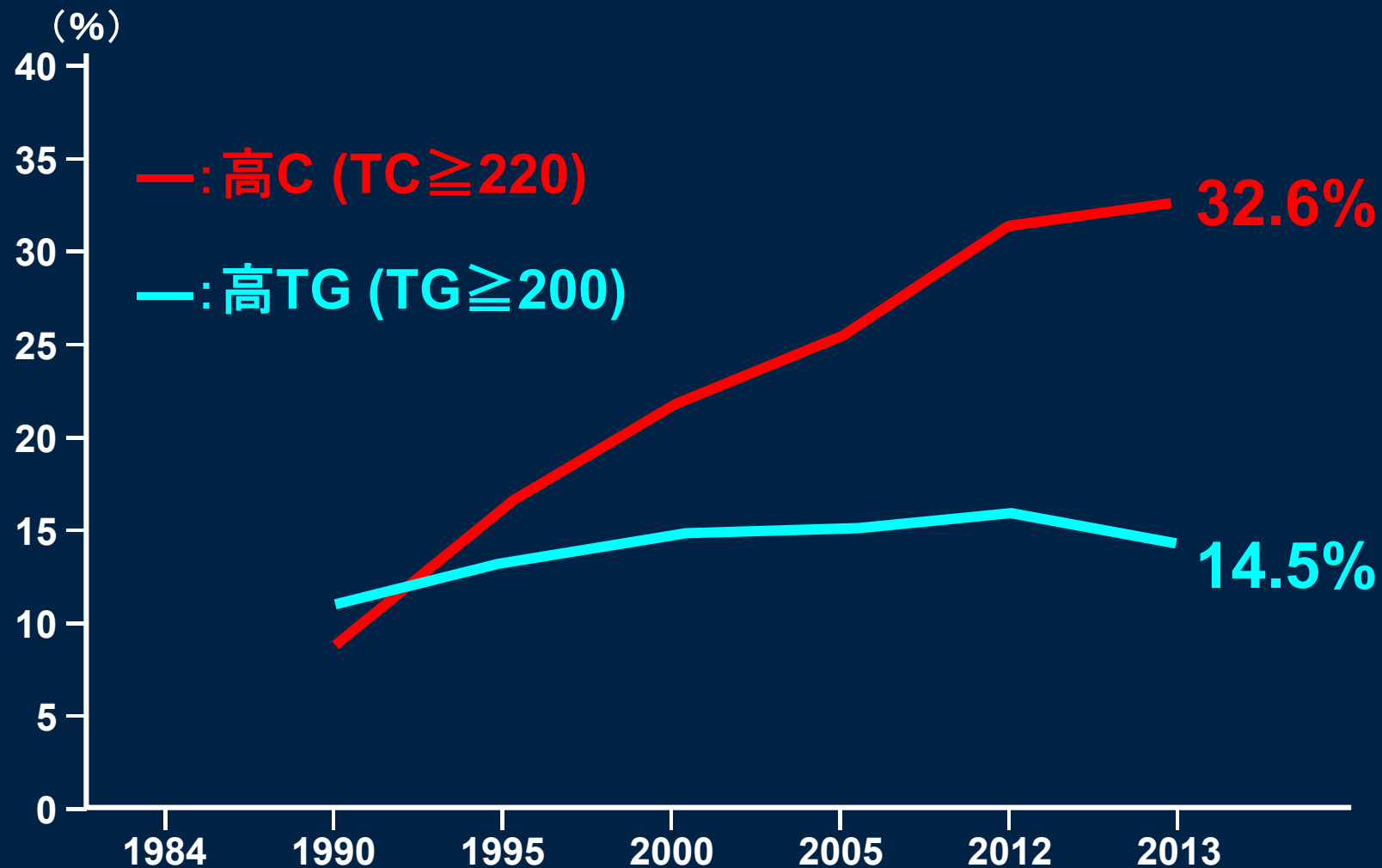
江草玄士クリニック
院長 江草玄士

動脈硬化イベントには多くの危険因子が関与 (包括的リスク管理が重要)



高C血症および高TG血症の頻度（経年変化）

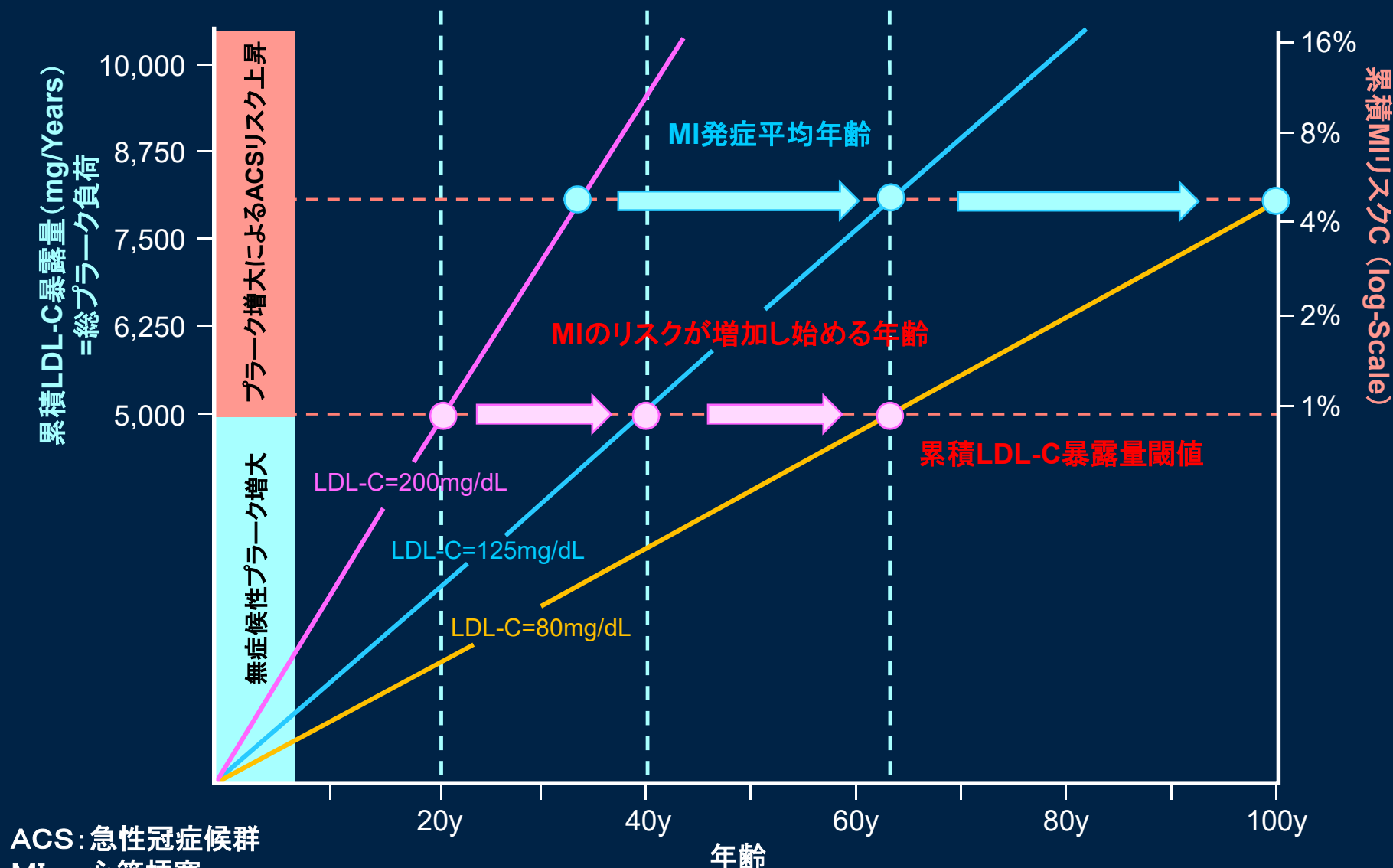
人間ドック303万人集計



（人間ドック 29, 2014より改変）

「2019年度 地域包括診療加算・地域包括診療料に係る かかりつけ医研修会」 3. 脂質異常症__江草玄士

動脈硬化性心血管疾患リスクに及ぼすLDLの累積効果



(Ference BA: J Am Coll Cardiol, 72. 2018より改変引用)

「2019年度 地域包括診療加算・地域包括診療料に係る かかりつけ医研修会」 3. 脂質異常症__江草玄士

脂質異常症表現型

表現型	I	IIa	IIb	III	IV	V
リポ蛋白 増加	Chy	LDL	LDL VLDL	Rem	VLDL	Chy VLDL
C変化	→	↑-↑↑↑	↑-↑↑	↑↑	→/↑	↑
TG変化	↑↑↑	→	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
血清静置	乳び	透明	透明	混濁	混濁	乳び
			混濁			

Chy: カイロミクロン Rem: レムナント
血清静置: 4度C、18時間以上静置

脂質異常症:スクリーニングのための 診断基準（空腹時採血）

LDL-C	140mg/dL 以上	高LDL-C血症
	120- 139mg/dL	境界域高LDL-C血症
HDL-C	40mg/dL 未満	低HDL-C血症
TG	150mg/dL 以上	高TG血症
non HDL-C	170mg/dL 以上	高non HDL-C血症
	150- 169mg/dL	境界域高non HDL-C血症

（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変引用）

non HDL-Cとは？

$$\text{non HDL-C} = (\text{TC} - \text{HDL-C})$$

食後採血でも評価可能
高TG血症の時に有用
およそLDL-C+30mg/dL

Friedewald推定式 $(\text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5)$

(VLDL) 1.006 (IDL) 1.019 (LDL) 1.063 (HDL)

TGリッチリポ蛋白

Lp(a)、LDL

non HDL-Cの上昇は
CADの発症・死亡を
予測する

動脈硬化惹起性リポ蛋白を包括

脂質異常症診断基準の注意点

- ① LDL-CはFriedewald式($TC - HDL-C - TG/5$)または直接法で求める。
- ② TGが400mg/dL以上や食後採血の場合はnon HDL-C($TC - HDL-C$)かLDL-C直接法を使用
- ③ 直接法はTG1,000mg/dLまで、non HDL-CはTG600mg/dLまで正確性が担保

(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変引用)

脂質異常症診療の補足検査 (保険適応)

* アポ蛋白 (AI, AII, CII, CIII, B, E)

* レムナント様リポ蛋白C

* 電気泳動: ポリアクリルアミドゲル

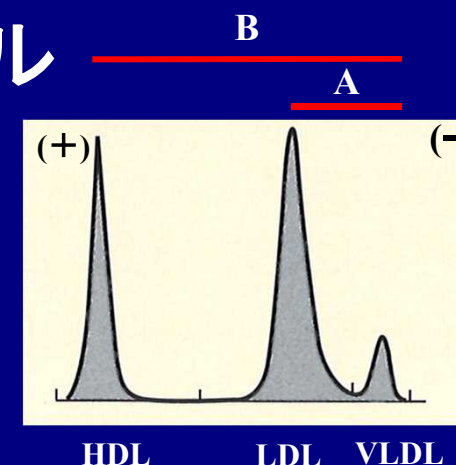
$A/B > 0.4$: 小粒子高密度LDL

アガロースゲル

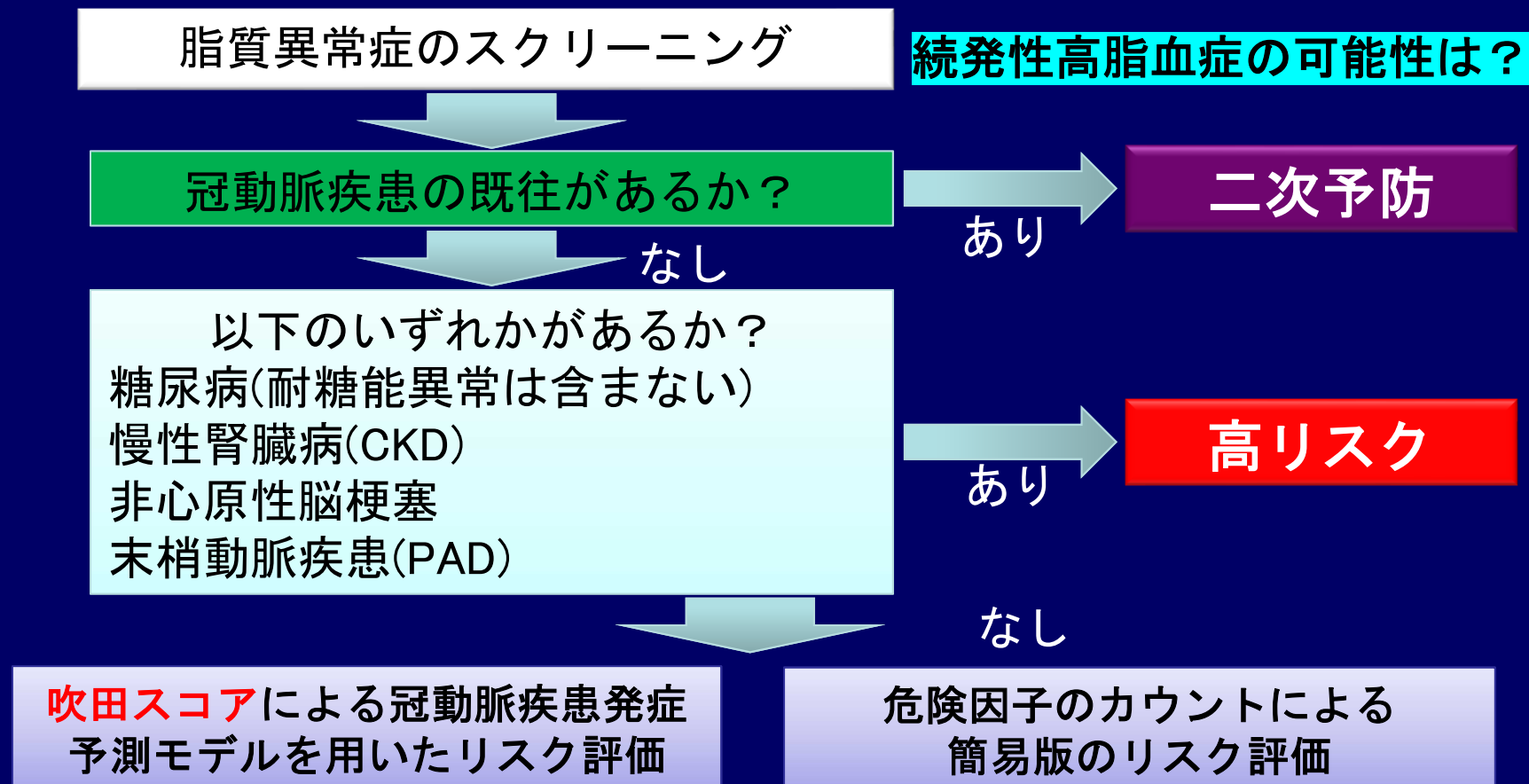
* HPLC法によるリポ蛋白分画

* Lp(a)、* LPL, LCAT、* MDA-LDL

* 脂肪酸分画



冠動脈疾患予防から見た LDL-C管理目標設定フローチャート



(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変)

主な続発性高脂血症

高C血症

- ①甲状腺機能低下症、②ネフローゼ症候群
- ③原発性胆汁性胆管炎、④糖尿病、
- ⑤薬剤（利尿剤、 β 遮断薬、ステロイドなど）

高TG血症

- ①飲酒、果糖過剰摂取、②肥満、
- ③糖尿病、④薬剤（エストロゲン、ステロイド、利尿剤など）

症例

67歳、男性: 数年来検診で脂質異常、耐糖能障害を指摘され受診

検査結果(空腹時):

TC 258mg/dl, TG 287mg/dl, **HDL-C 36mg/dl,**
LDL-C 165mg/dl

BP 138/82mmHg,

FBS 108mg/dl, HbA1c 6.2%

喫煙:20本/日、アルコール:日本酒2合/日

家族歴:特記所見なし。

吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルを用いた リスク評価(10年以内の発症確率)

	範囲	点数	得点		範囲	点数	得点
①年齢 (67歳)	35-44	30	51	⑤HDL-C (36)	<40	①0	
	45-54	38			40-59	-5	
	55-64	45			≥60	-6	
	65-69	⑤1		⑥LDL-C (165)	<100	0	10
	70-	53			100-139	5	
②性別	男性	①0	140-159		7		
	女性	-7	160-179	⑩10			
③喫煙*	あり	⑤5	5	≥180	11		
④血圧** (138/82)	至適血圧 SBP<120 かつ DBP<80	-7		⑦耐糖能異常	あり	⑤5	5
	正常血圧 SBP120-129 かつ/または DBP80-84	0		⑧家族歴	早発性冠動脈疾患 家族歴あり	5	
	正常高値血圧 SBP130-139 かつ/または DBP85-89	①0					
	I度高血圧 SBP140-159 かつ/または DBP90-99	4					
	II度高血圧 SBP≥160-179 かつ/または DBP≥100-109	6					

↓

(合計71点)

合計40点以下：低リスク(2%未満)
41-55点：中リスク(2-9%)
56点以上：高リスク(10%以上)

(合計71点)

合計40点以下：低リスク(2%未満)
41-55点：中リスク(2-9%)
56点以上：高リスク(9%以上)

*禁煙後は非喫煙として扱う
**治療中の場合現在の血圧値で考える

(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変)

危険因子のカウントによる 簡易版のリスク評価

糖尿病（耐糖能異常は含まない）、慢性腎臓病(CKD)、非心原性脳梗塞、
末梢動脈疾患(PAD)が「なし」を確認後

以下の危険因子の個数をカウントする

- ①喫煙
- ②高血圧
- ③低HDL-C血症
- ④耐糖能異常(IGT)
- ⑤早発性冠動脈疾患家族歴*

*第1度近親者かつ発症時の年齢が男性55歳未満、
女性65歳未満
注:家族歴等不明の場合は0
個としてカウントする

危険因子の 個数	男性		女性	
	40-59歳	60-74歳	40-59歳	60-74歳
0個	低リスク	中リスク	低リスク	中リスク
1個	中リスク	高リスク	低リスク	中リスク
2個以上	高リスク	高リスク	中リスク	高リスク

リスク区分別管理目標値へ

（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変）

リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	non HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

欧米のガイドラインでは大規模二次予防試験の結果から、心血管疾患既往例、冠動脈疾患リスクが非常に高い患者ではLDL-C 70mg/dL未満が管理目標

(*考慮基準はスライド15参照)

(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変)

冠動脈疾患二次予防において より厳格な脂質管理を考慮すべき病態(*)

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値			
		LDL-C	non HDL-C	TG	HDL-C
二次予防 生活習慣の是正 と薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*	<150	≥40



**LDL-C
70mg/dL未満を
考慮**

(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変)

脂質異常症の治療： 食事療法

脂質異常症の食事療法のポイント

1. 日本食パターン推奨
2. 過食防止、適正体重維持（インスリン抵抗性,TG,LDL-C低下）
3. 肉の脂身、動物脂、乳製品摂取抑制、
魚、大豆製品摂取増加（LDL-C低下）
4. 野菜、海藻、きのこ類、未精製穀類の
摂取増加（LDL-C低下）
5. 減塩、糖質含有量の低い果物を適度に摂取
（血圧低下）
6. アルコール摂取制限（TG低下）
7. 食習慣、食行動の修正

（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変）

朝食欠食は心血管疾患死亡リスクを高める

死因	多因子調整ハザード比(95%CI)
心血管疾患	
毎日摂取	1(基準)
時々	0.95(0.67-1.33)
稀	1.13(0.68-1.86)
欠食	1.87(1.14-3.04)
脳卒中	
毎日摂取	1(基準)
時々	1.11(0.53-2.32)
稀	0.66(0.26-1.66)
欠食	3.39(1.40-8.24)

長時間の絶食
・空腹によるカロリー過剰
・インスリン抵抗性増強
・血圧上昇、C上昇

(1988-1994のNHANES参加6,550人を2011まで追跡)

(Rong S et al: JACC, 73. 2019)

「2019年度 地域包括診療加算・地域包括診療料に係る かかりつけ医研修会」 3. 脂質異常症__江草玄士

健常者のC摂取制限は 示されていない

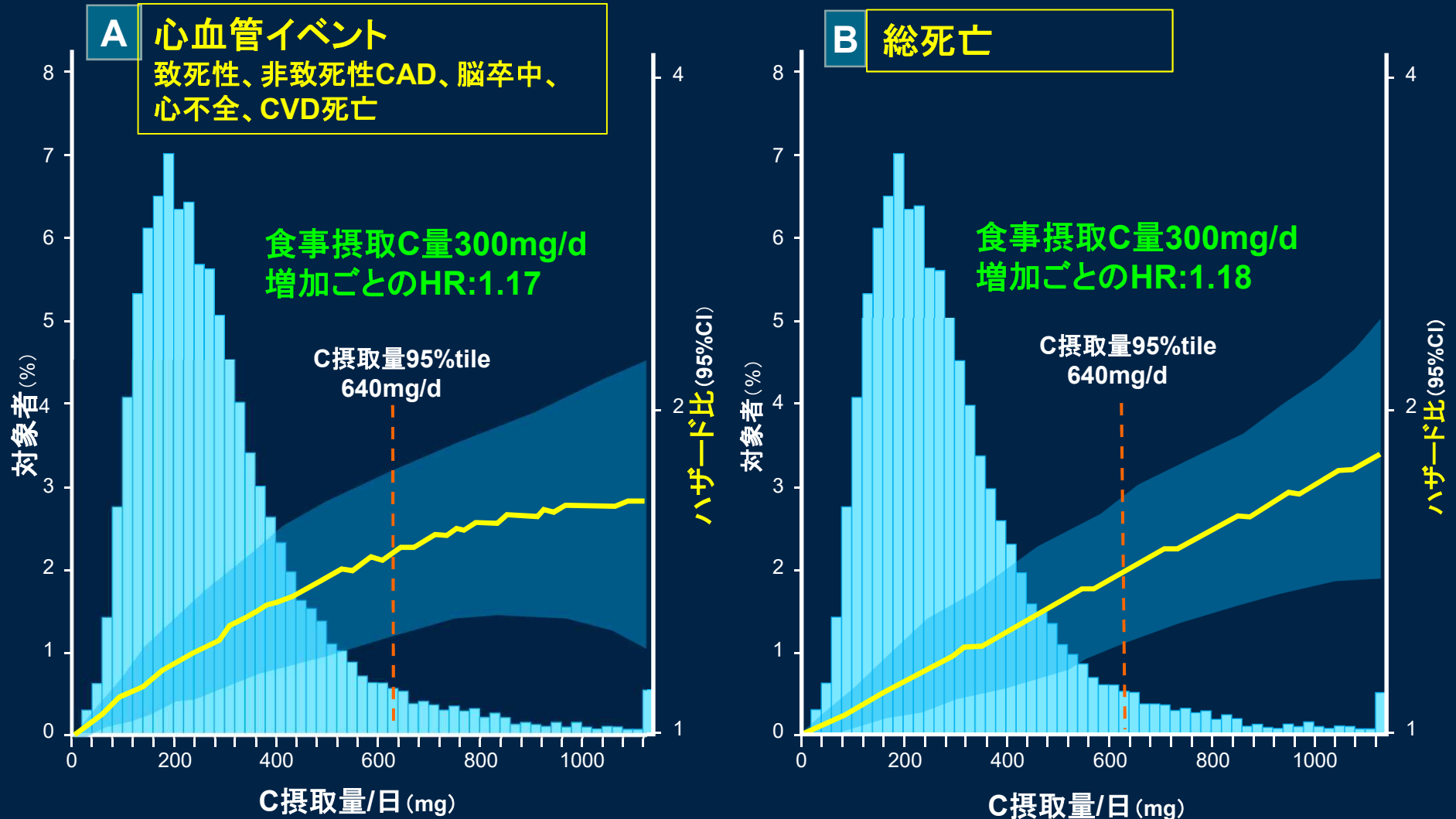
- * C摂取量はそのまま血中C値に反映されるわけではない。
- * C摂取源となる卵摂取量と心筋梗塞発症率に有意な関連はない。

これまでの欧米、日本の研究から、
循環器疾患予防の観点から摂取目標量の
上限を設定するのは困難である。

(厚生労働省：日本人の食事摂取基準 2020年版(案))

食事中C摂取量と心血管イベントおよび総死亡との関連

29,615人(平均年齢51.6歳、45%男性)を中央値17.5年追跡(前向きコホート研究)



(Zhong VW et al: JAMA, 321. 2019より改変)

「2019年度 地域包括診療加算・地域包括診療料に係る かかりつけ医研修会」 3. 脂質異常症__江草玄士

高LDL-C血症患者の食事療法

飽和脂肪酸摂取制限:

目標量(上限): 7.0%エネルギー

トランス脂肪酸摂取制限:

目標量: 1%エネルギー未満

C摂取制限:

200mg/day未満

(厚生労働省: 日本人の食事摂取基準. 2020年版(案))

(テキスト正誤に基づき修正済) 21

脂質異常症の治療： 薬物療法

脂質異常症治療薬の有効性および安全性

主にCを低下

- スタチン
- エゼチミブ
- 陰イオン交換樹脂
- プロブコール

適応と有効性、安全性は確立している。

主にTGを低下

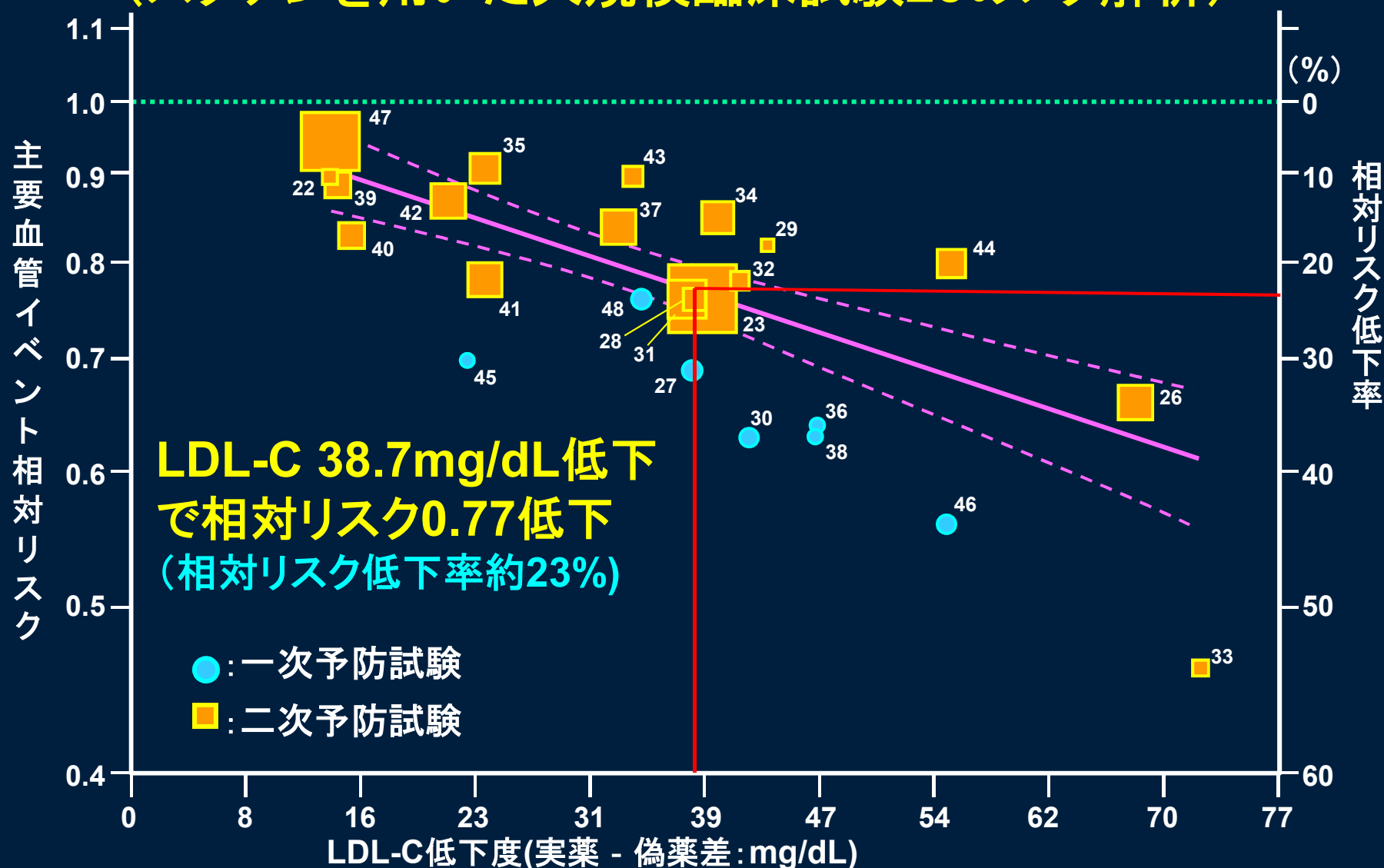
- フィブラート系薬剤
- 多価不飽和脂肪酸
- ニコチン酸誘導体

適応と有効性は確立されているが、長期投与に関する安全性はまだ確認されていない。

- PCSK9阻害薬

(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017より改変)

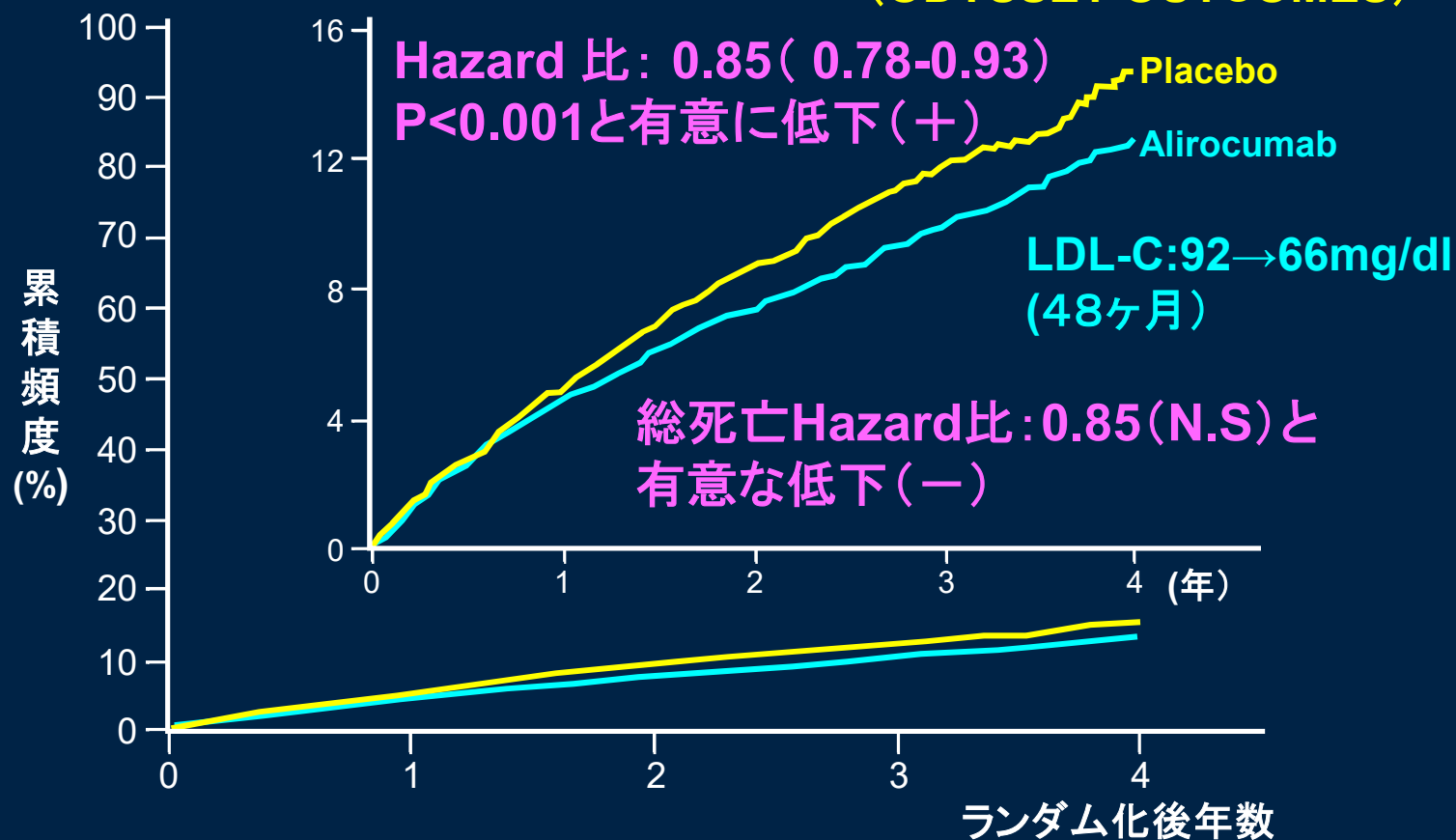
LDL-C低下度と主要血管イベント相対リスクとの関係 (スタチンを用いた大規模臨床試験25のメタ解析)



(Silverman MG et al: JAMA, 316.2016より改変)

スタチン高用量投与中の急性冠症候群患者における PCSK9阻害剤の一次エンドポイント抑制効果

(ODYSSEY OUTCOMES)



No. at Risk

Placebo	9,462	8,805	8,201	3,471	629
Alirocumab	9,462	8,846	8,345	3,574	653

N=18,924、ACS後1～12月、ストロングスタチン高用量投与.

一次エンドポイント: 冠動脈疾患死、非致死性MI、脳梗塞、入院を要する不安定狭心症

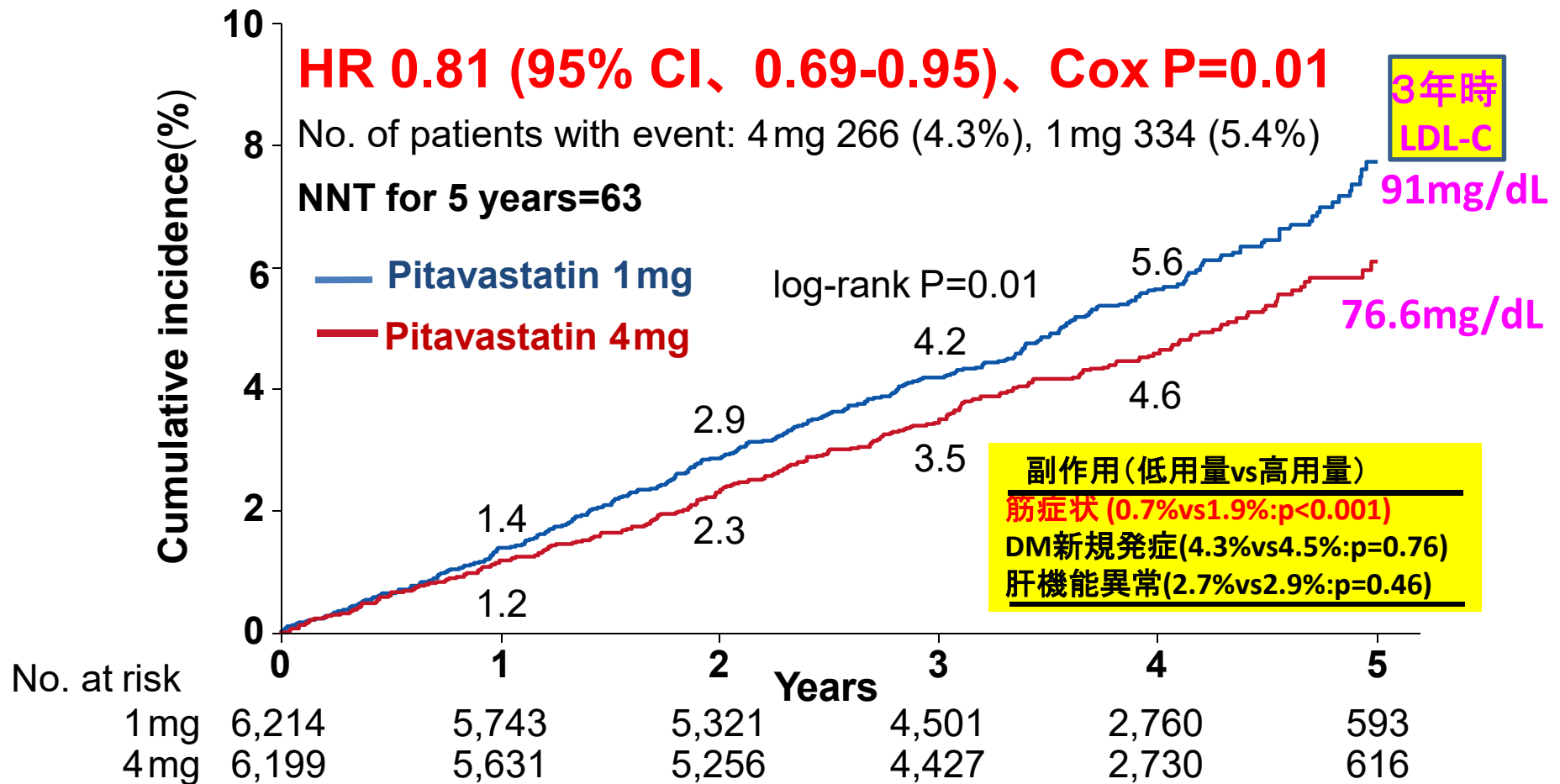
(Schwartz GG; N Engl J Med, 29.2018より改変)

安定した冠動脈疾患患者に対する低用量スタチンと高用量スタチンのイベント抑制効果 (REAL-CAD)

アジア人でも欧米人同様、低用量に比べ高用量スタチン投与で有意なイベントリスク低下が見られるか？

*** 安定CAD患者約12,000人を低用量スタチン群と高用量スタチン群にランダム化し3.9年(中央値)追跡**

一次エンドポイント(REAL-CAD) (心血管死/心筋梗塞/脳梗塞/不安定狭心症)



(Taguchi I: Circulation, 137. 2018より改変)

スタチン不耐

スタチン服用に伴ってみられる有害事象により、服用者の日常生活に許容困難な障害が生じ、その結果服薬中断や減量に至るもの

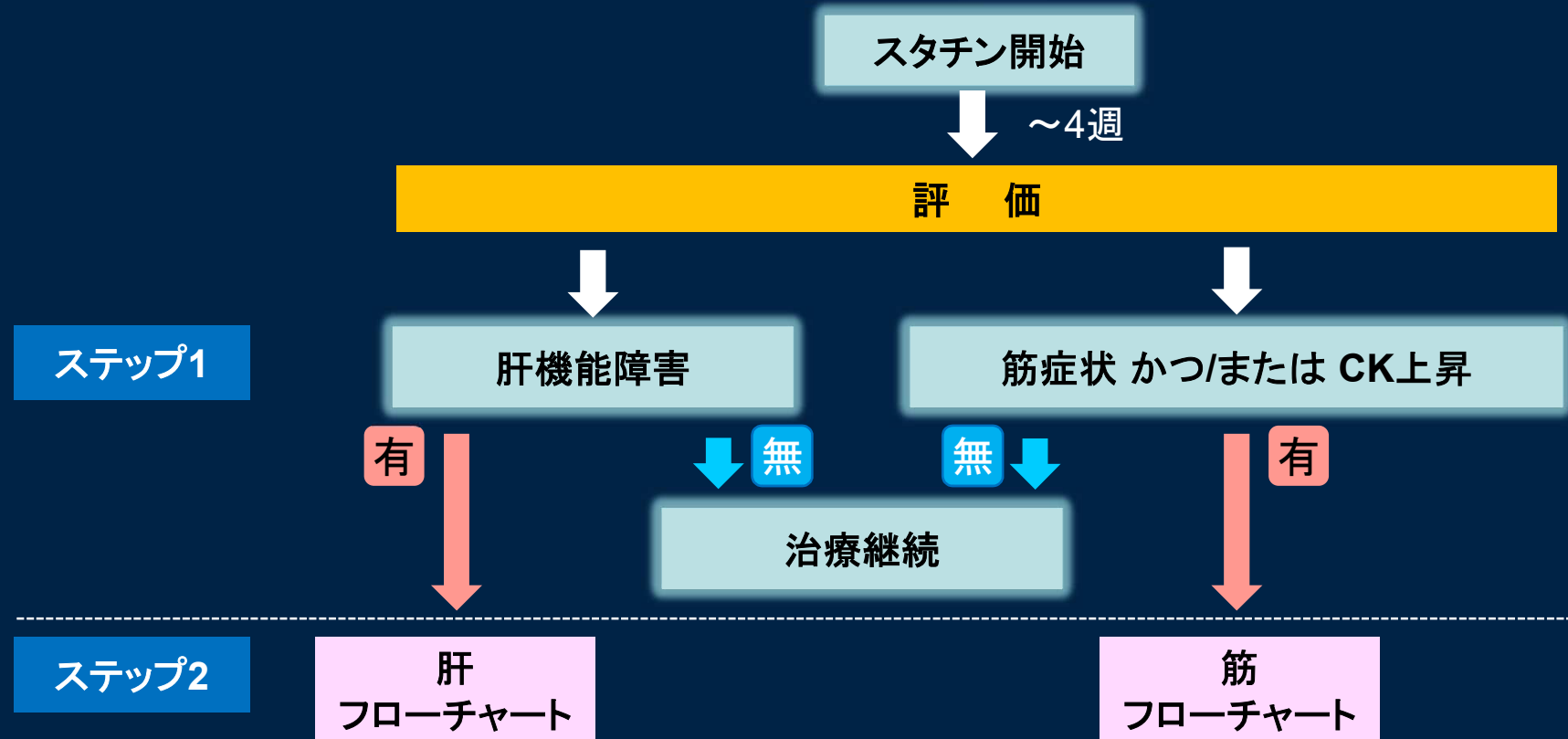
完全不耐：どのスタチンのいかなる投与量でも継続困難

部分不耐：特定のスタチンのある用量でのみ継続困難

スタチンを処方された日本人において、48%が何らかの理由でスタチンを減量、あるいは中断

(Kajinami K et al: J Atheroscler Thromb, 25. 2018)

初回スタチン投与時の有害事象(筋障害、肝機能障害)に対する推奨アプローチ



ステップ1: 臨床的適応に従ってスタチンの投与が開始された場合、4週間後を目安に自覚症状ならびに検査値(脂質、肝機能、CK など)を評価する。

ステップ2: 筋症状かつ/またはCK 値上昇が認められた場合は「筋フローチャート」を、肝機能異常が認められた場合は「肝フローチャート」に進む

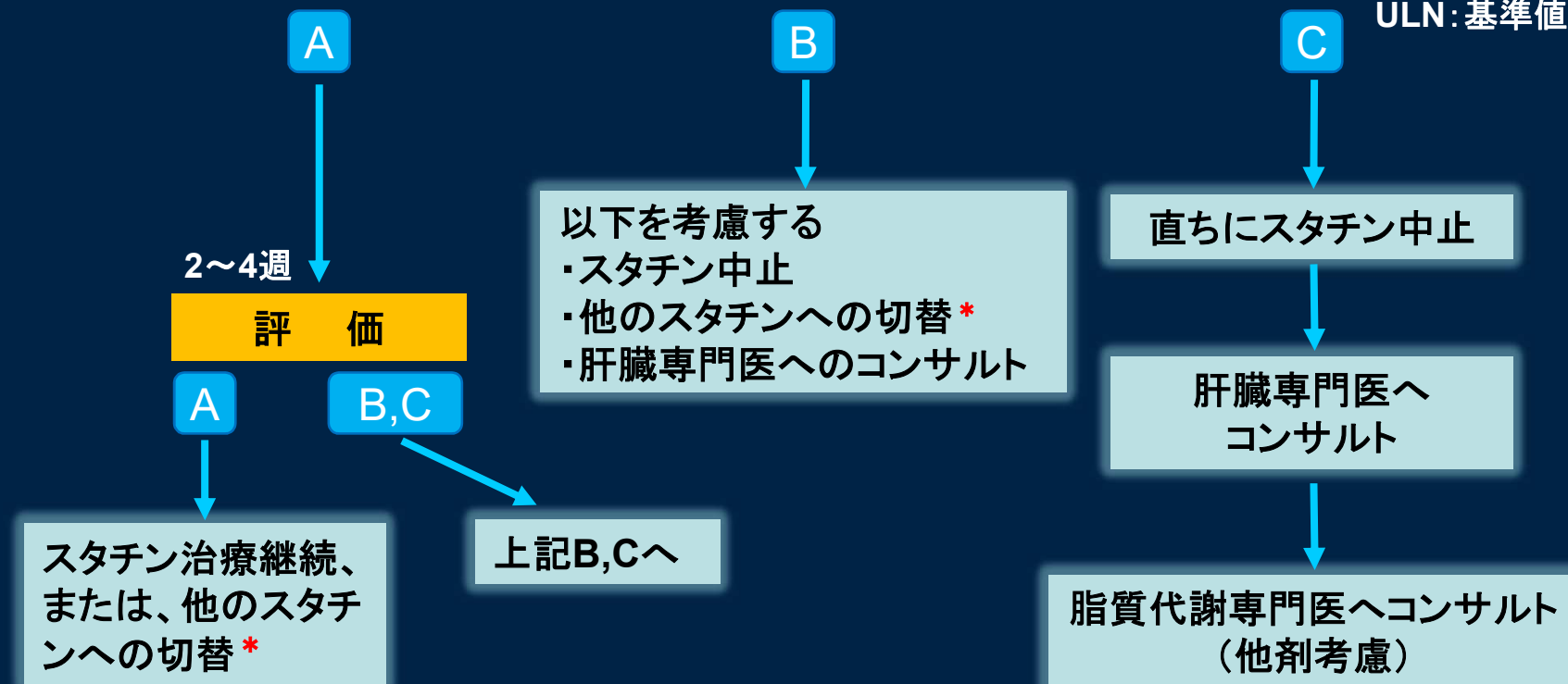
スタチン投与の適応ならびに投与量等については、日本動脈硬化学会編「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」ならびに「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2018 年版」、さらには各薬剤の添付文書を参照されたい。

(梶波康二他:スタチン不耐に関する診療指針. www.j-athero.orgより改変)

スタチン投与時の有害事象(肝機能障害)に対する推奨アプローチ

ステップ2		ULN < ALT ≤ 3 x ULN	ALT > 3 x ULN
肝 フローチャート	ULN < T.Bil ≤ 2 x ULN	A	B
	T.Bil > 2 x ULN	B	C

ULN: 基準値上限



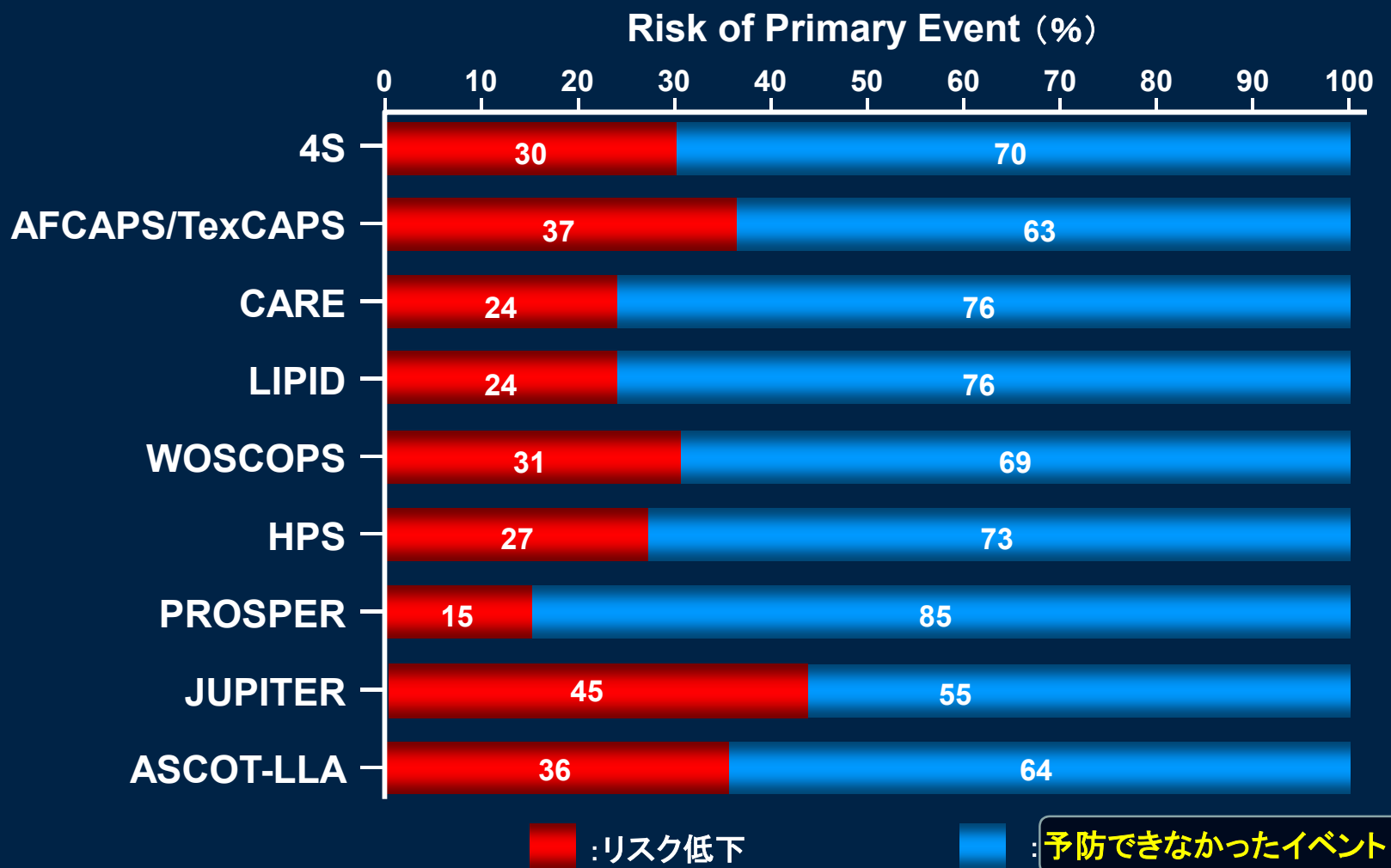
* についての注釈

- ・2剤目のスタチン選択に際しては、薬物代謝系の異なるスタチンを、低用量から投与することが望ましい
 - ・高リスク症例では3剤目のスタチンへの切替も検討する
 - ・隔日投与により、検査値上昇が抑制されたとの報告がある
- (梶波康二他:スタチン不耐に関する診療指針2018.
www.j-athero.org/より改変)

スタチン不耐患者への PCSK9阻害薬適応拡大

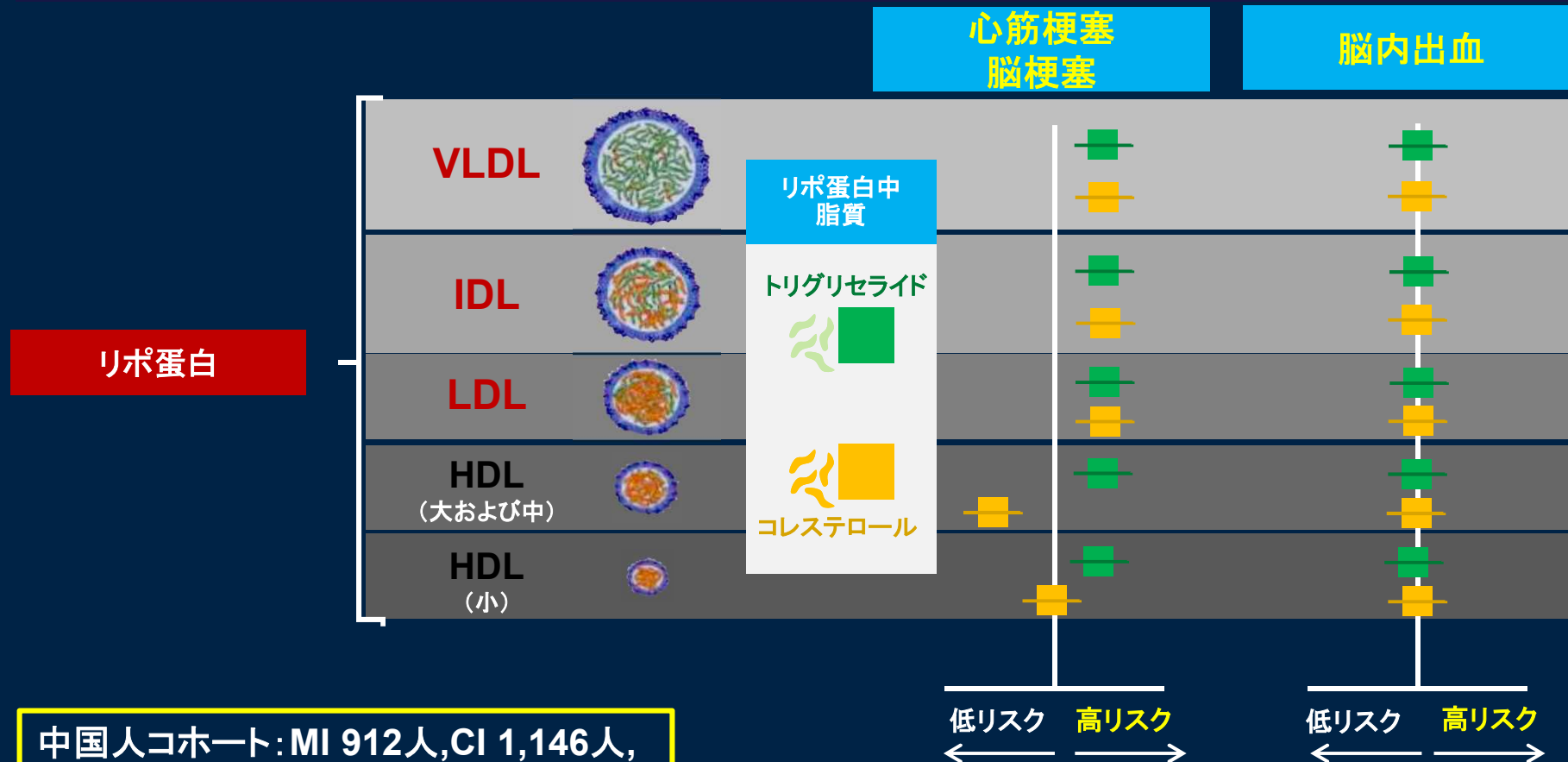
心血管イベントの発現リスクが高く、
HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）で
効果不十分、またはスタチンによる治療が
適さない場合のFH、高C血症

スタチンを用いたC低下療法による イベント抑制率（残余リスクはまだ多い）



(Kastelein JJP. Eur Heart J. 2005 ; 7 : F27-F33.より改変)

ApoB含有リポ蛋白Cおよびすべてのリポ蛋白TGは、 心筋梗塞、脳梗塞の有意なリスクである



中国人コホート: MI 912人, CI 1,146人,
ICH 1,138人を1,466人の対象者と比較
NMR spectroscopyで代謝指標を
解析

(Holmes, M.V. et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 71(6)より改変)

「2019年度 地域包括診療加算・地域包括診療料に係る かかりつけ医研修会」 3. 脂質異常症__江草玄士

非空腹時TG値と 冠動脈疾患発症リスク



11,068人の日本人を15.5年間前向きに調査。

相対リスクは性、年齢、BMI、TC、喫煙、高血圧、アルコール摂取量、血糖値、食事からの経過時間、閉経の有無を調整。

TG値 4分割: Q1<84mg/dL、Q2 84~115mg/dL、Q3 116~164mg/dL、Q4≥165mg/dL

(Iso H: Am J Epidemiol, 153. 2001より改変)

高TG血症への対応

- * **高TG血症に随伴する病態**：糖尿病、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、HDL-C低下、レムナント増加、小粒子高密度LDL増加、血栓形成傾向などが複雑に関与
- * **摂取エネルギー制限＋運動療法が治療の基本**
- * **高TG血症に対するフィブラートのイベント抑制効果**：
一次、二次予防効果あるも十分確立していない
空腹時TG $\geq$ 500mg/dLでは急性膵炎のリスク↑（薬剤考慮）
- * **治療の進め方**：まずnon HDL-C管理をスタチンで行い、その後フィブラート、n-3系脂肪酸製剤などの併用を考慮
- * **治療抵抗性の異常高値例**：専門医療機関へ紹介

スタチンとフィブラートの併用禁忌解除 (2018年10月)

措置内容:

〔原則禁忌〕の項の

腎機能検査値に異常が認められる場合に、スタチンとフィブラートを併用する時には
臨床上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること

を削除し、

〔重要な基本的注意〕の項に

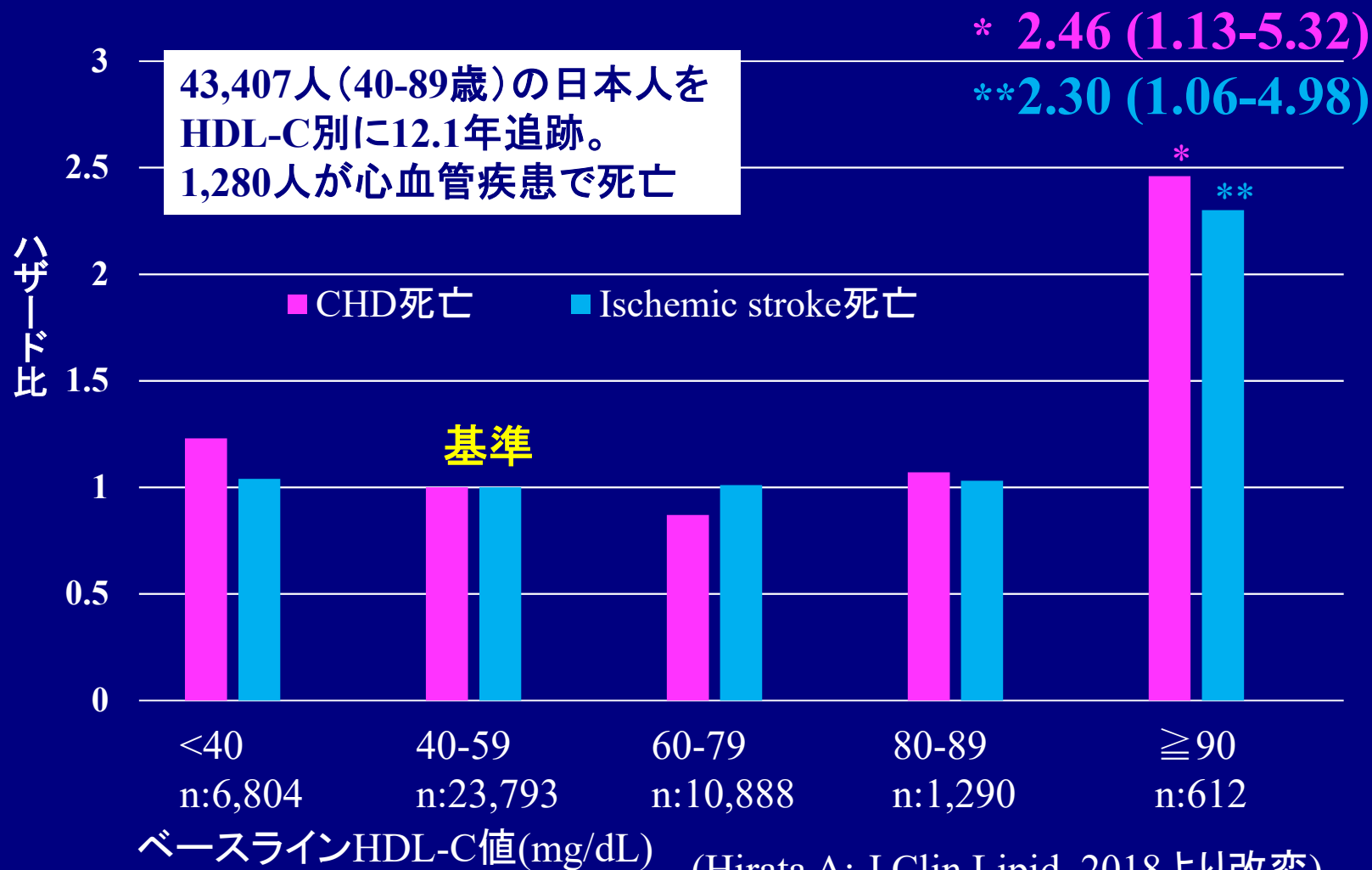
腎機能検査値に異常が認められる患者に併用投与する場合には、臨床上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合は、本剤を少量から投与開始するとともに定期的に腎機能検査を行い、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、(以下省略)。

スタチンとフィブラートの併用は可能となったが、腎機能障害者では横紋筋融解症のリスクが高いため要注意!!

(厚生労働省ホームページ:

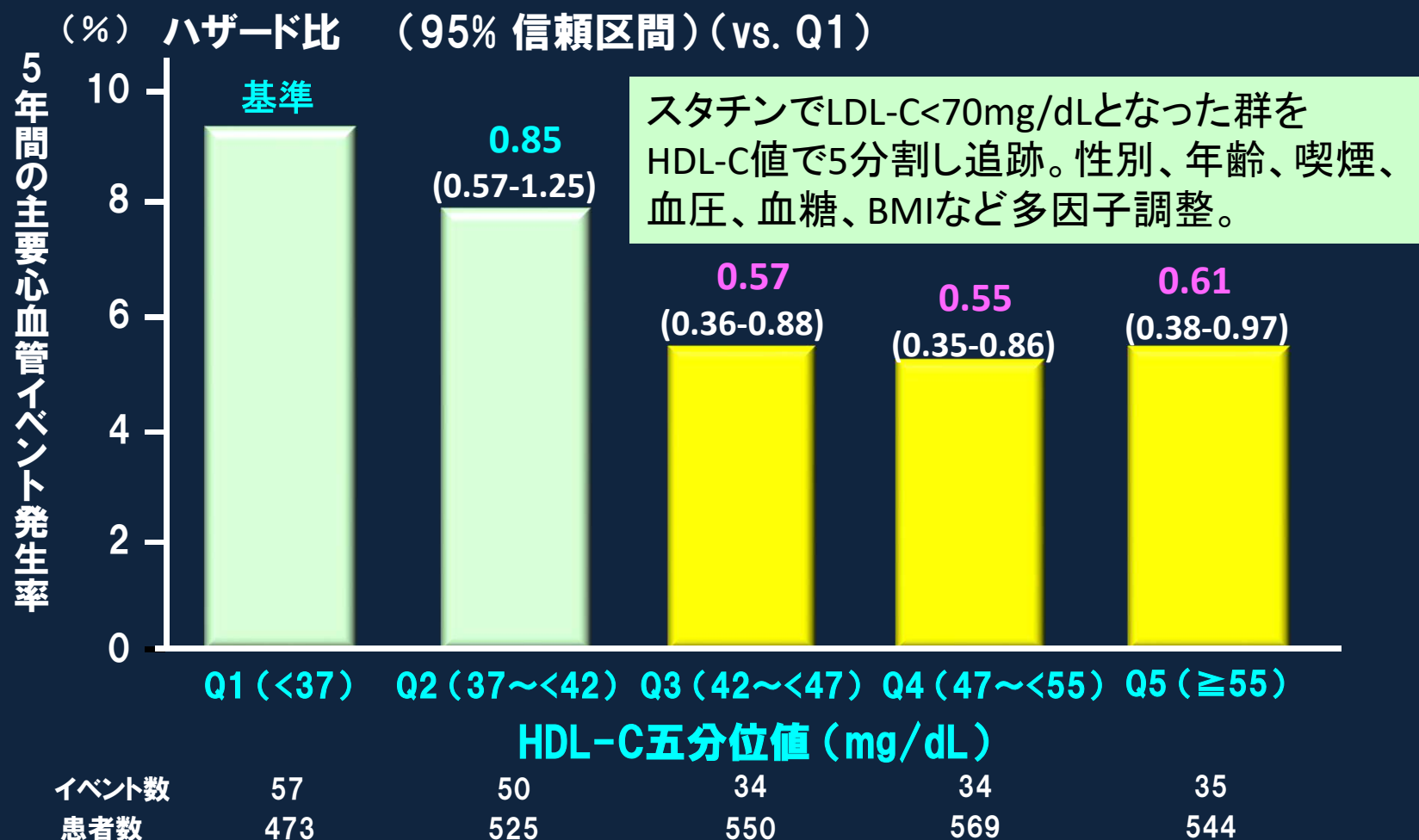
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T181016I0030.pdf>より改変)

HDL-C異常高値は心血管疾患 死亡リスクを高める(EPOCH-JAPAN)



(Hirata A: J Clin Lipid, 2018より改変)

LDL-C低値(<70mg/dL)でも、HDL-C低値は 心血管イベントのリスクであるーTNTサブ解析ー



(Barter P et al.: N Engl J Med 357 (13): 2007より改変)

HDL-C異常値の考え方

- * HDL-C<40mg/dLでCAD発症率が有意に増加
- * LDL-C低値でもHDL-C低値はCADのリスク
- * HDL異常高値はCADのリスクになる

高HDL-C血症:大部分はCETP欠損症

動脈硬化抑制作用がない機能喪失型HDLが増加
アルコール過剰摂取によるHDL-C増加もCETP
抑制が関与

- * 摂取エネルギー、糖質、トランス脂肪酸の摂取制限、
体重管理、 禁煙などの生活習慣管理が重要

注意すべき遺伝性脂質異常症

成人FHへテロ接合体診断基準

1. 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C 180mg/dL以上)
2. 腱黄色腫(手背、肘、またはアキレス腱肥厚*)あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2親等以内)

- 2項目以上が当てはまる場合、FHと診断する。
- 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満と定義する。

* X線撮影で9mm以上

エコー基準

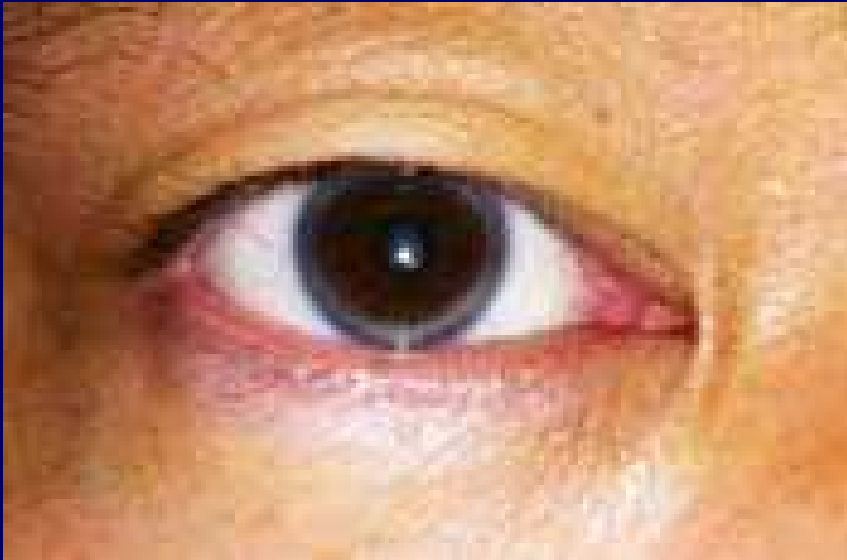
男性 : $\geq 6.0\text{mm}$
女性 : $\geq 5.5\text{mm}$

- * 200～500人に1人の割合：30万人以上の患者数！
- * 男性では30歳代、女性では50歳代後半よりMIが増加
- * FH患者の死因の60%は冠動脈疾患による

(馬淵 宏：医学のあゆみ、245.2013)



角膜輪、アキレス腱肥厚



日本人のFH診断率は低い(1%未満)

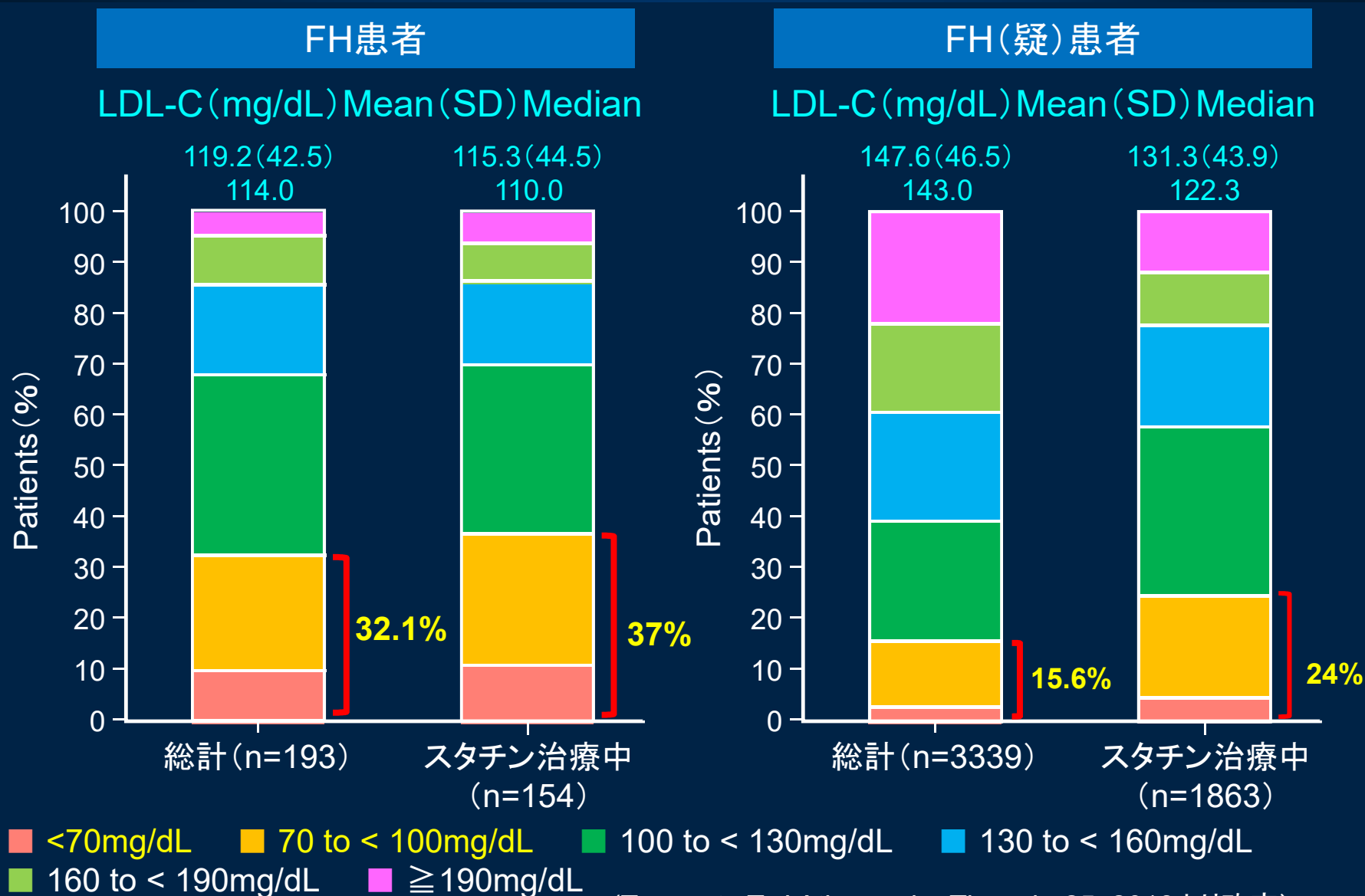
スタチン投与中の患者でも以下に注意しFH見落とし防止を！

- ①初診時のLDL-Cが異常高値でなかったか再確認
- ②早発性冠動脈疾患の家族歴はないか再確認
- ③アキレス腱肥厚の触診
- ④ストロングスタチンでもLDL-Cが下がりにくい

FH治療の基本方針

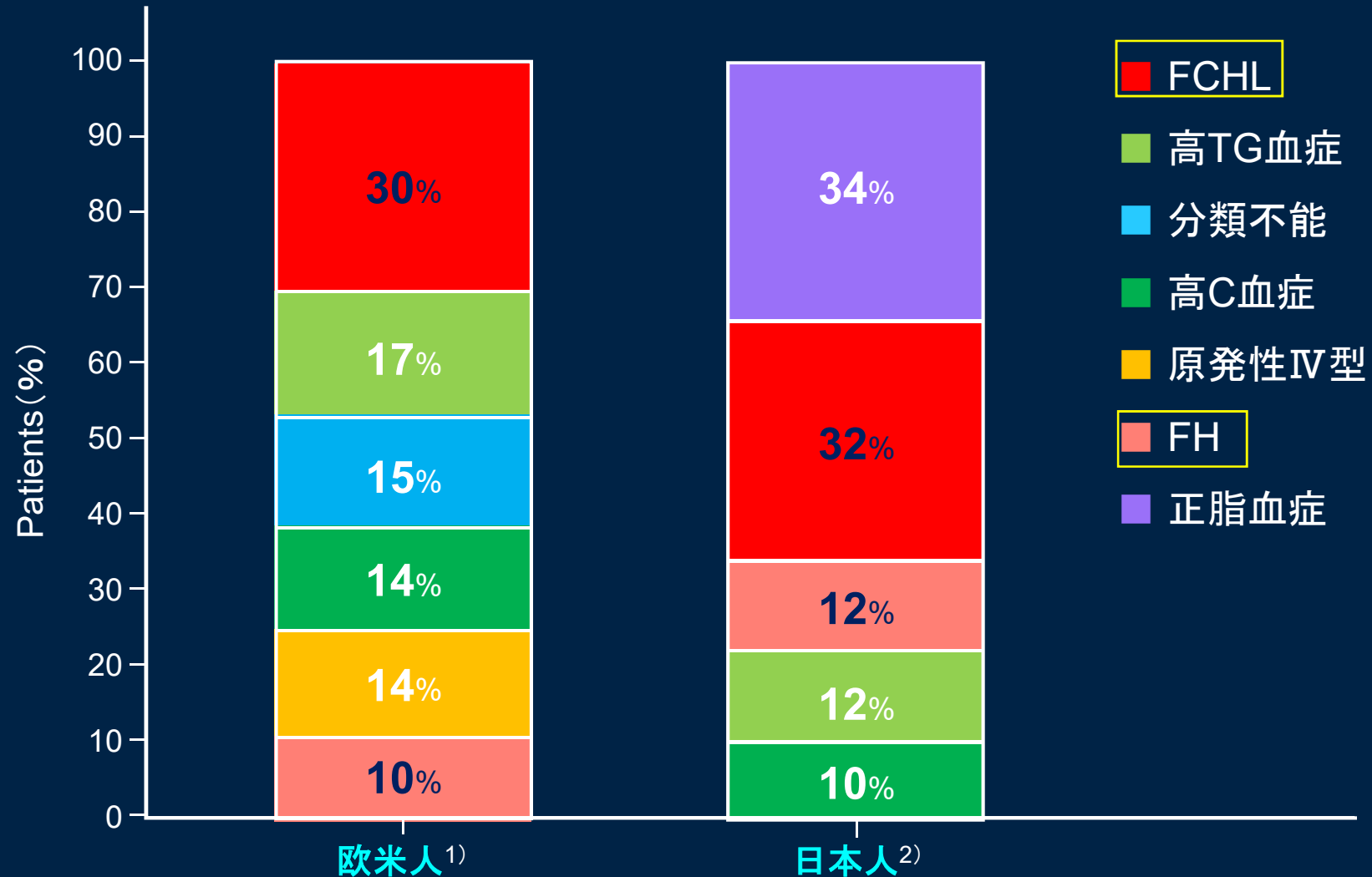
- 早期診断とLDL-Cの厳重な管理による早発性の動脈硬化性疾患発症予防が重要。
(一次予防<100mg/dL、二次予防<70mg/dL)
- FHは冠動脈疾患のリスクが高いため、運動療法を始める前に冠動脈疾患のスクリーニングが必須。
- 生活習慣改善のみではLDL-Cの治療目標達成は困難であり、ヘテロ接合体では高用量スタチン、PCSK9阻害薬併用など強力な薬物療法、ホモ接合体ではLDLアフェレシスなどを必要とする。

日本人FH患者のLDL-C管理状況は不十分



(Teramoto T: J Atheroscler Thromb, 25, 2018より改変)

心筋梗塞の原因として 家族性複合型高脂血症(FCHL)は重要である



1) 高脂血症合併MI生存者の遺伝子解析 (n=157)

2) MI患者 (65歳以下) の原因疾患 (n=149)

(Goldstei JL: J Clin Invest, 52, 1973より改変)

(馬淵宏他: 動脈硬化 16, 1988より改変)

FCHLの病態

- * 家族性に脂質異常症が集積する遺伝性疾患
(多因子遺伝性?)

IIb型表現型が基本、食事などの影響でIIa、IV型と表現型が変化

- * 100人に一人程度とFHより高頻度

- * 冠動脈疾患合併頻度が高い

- * 肝臓でのVLDL過剰産生、LDLはC poorで相対的
apoB rich, TG richとなり小粒子化する
(粒子サイズ<25.5nm)

FCHLの診断基準

- ①IIb型を基準とするが、IIa、IV型の表現型もととり得る
- ②アポリポ蛋白B/LDL-C >1.0 または小粒子高密度LDL (LDL粒子径 $<25.5\text{nm}$)の存在を証明する
- ③FHや糖尿病などの続発性高脂血症を除外する
- ④第1度近親者にIIb、IIa、IV型のいずれかの表現型の高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも1名にIIbまたはIIa型が存在する

①～④のすべてを満たせば確定診断とするが、
①～③のみでも日常診断における簡易診断基準として
差し支えない

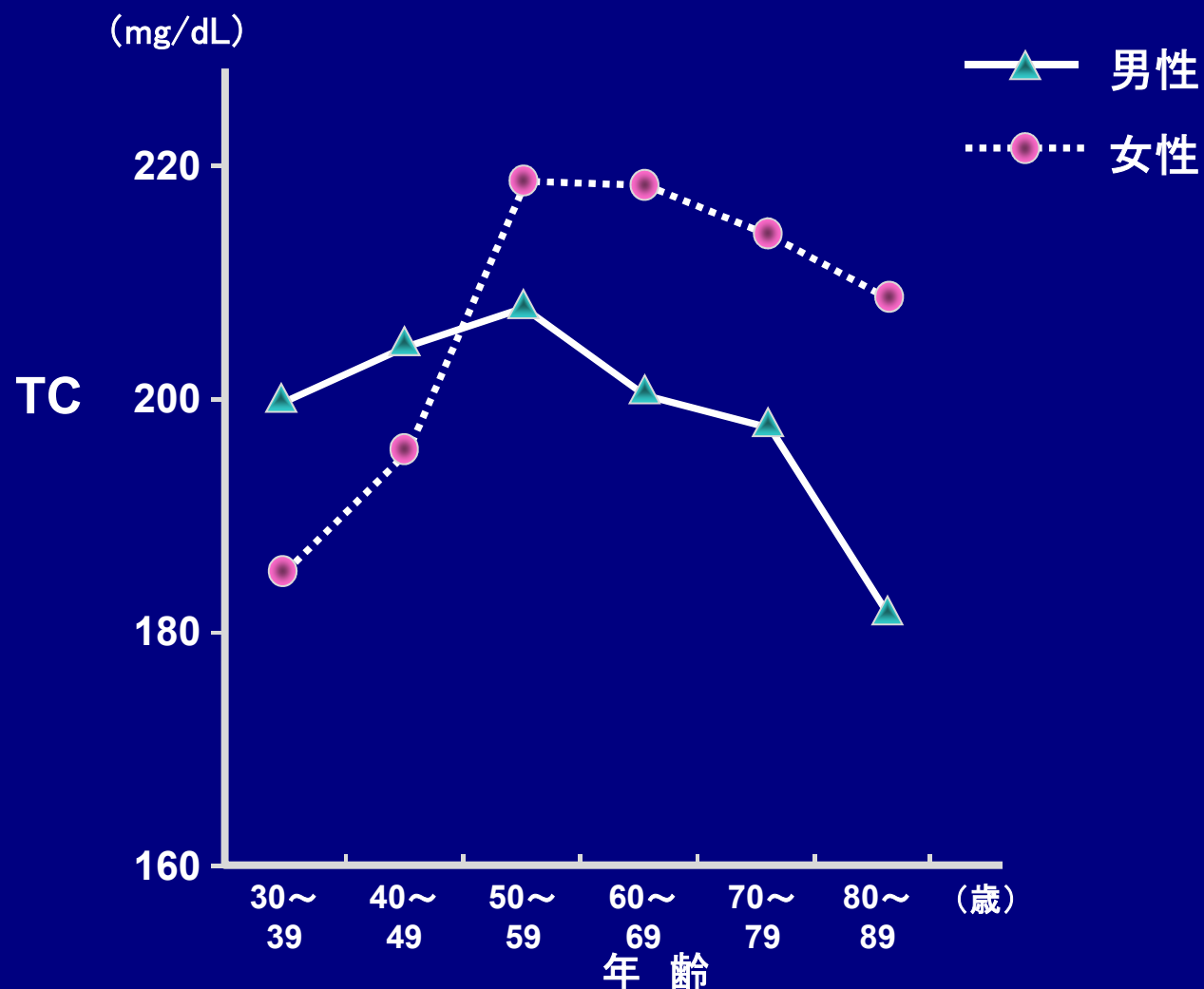
(厚生労働省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 平成12年度報告書より引用)

FCHLの治療

- * 生活習慣改善が最も重要であり、特に食事療法の有効性が高い。生活習慣改善に対する効果はFHより大きい。
- * 薬物療法はスタチン、フィブラート系薬、エゼチミブなどが用いられる。

女性への対応

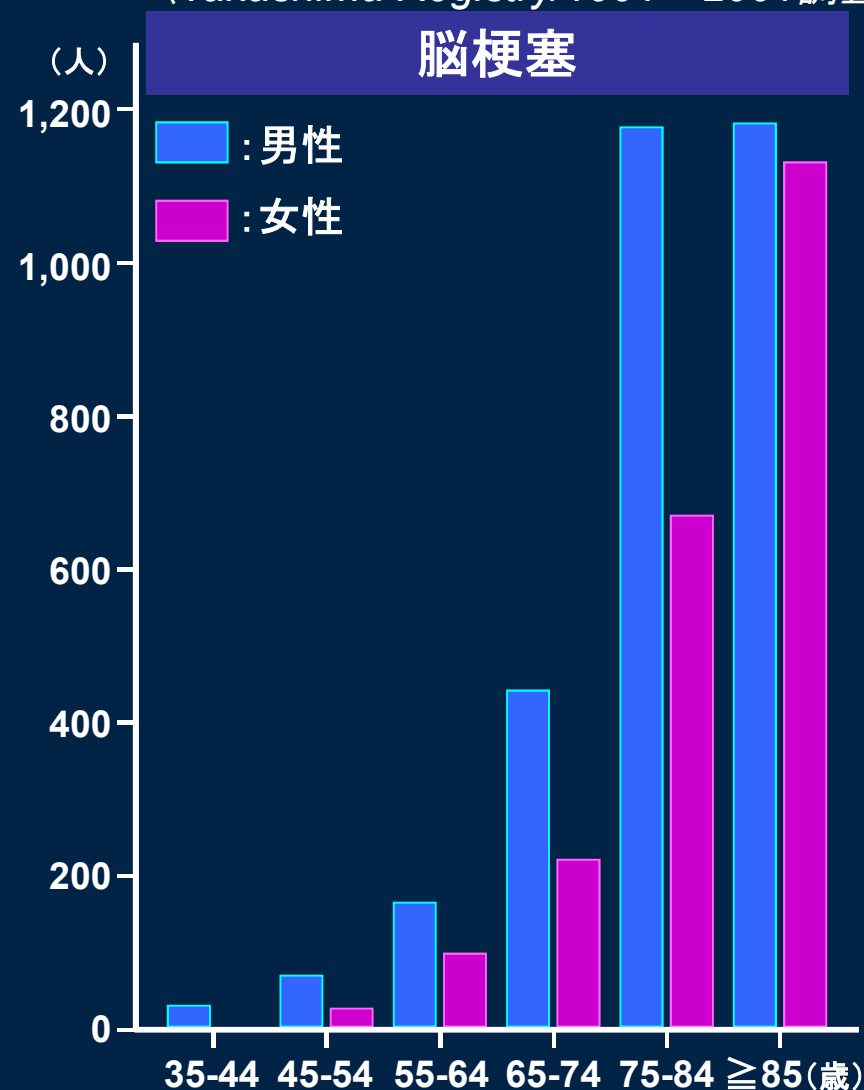
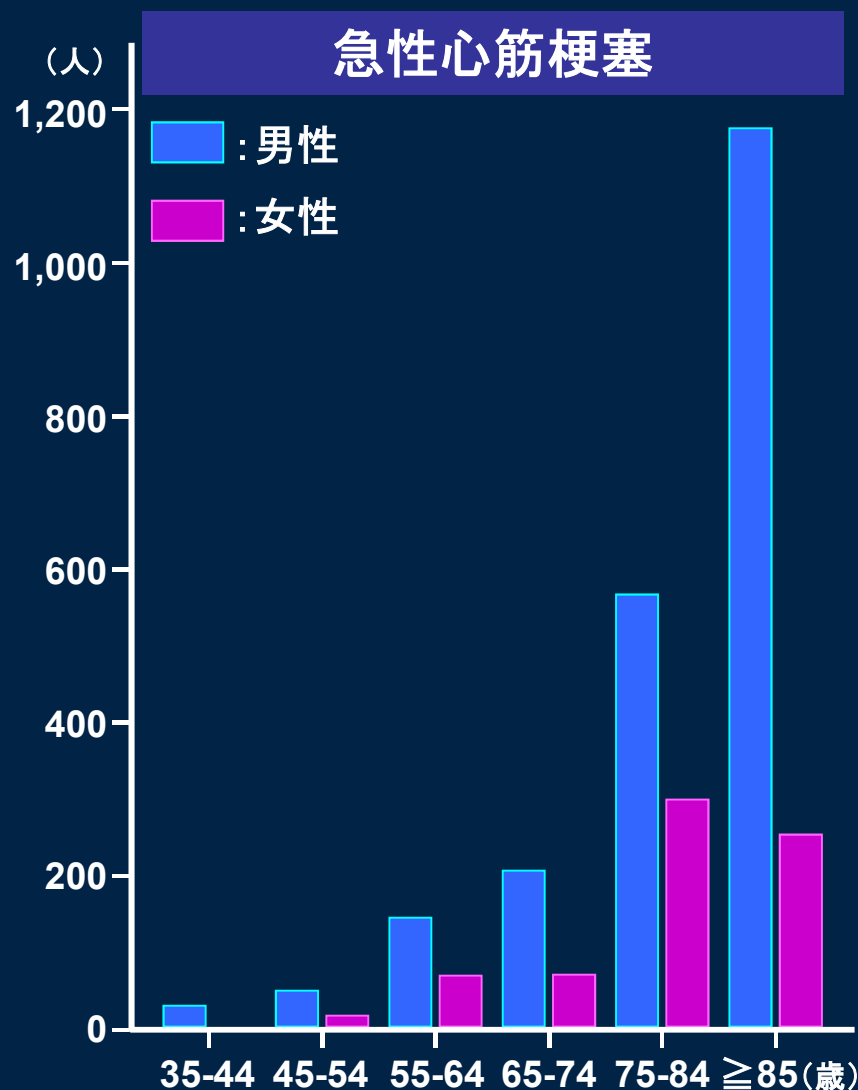
2000（平成12）年 日本人の血清脂質調査 における年齢別、男女別TC値



(Arai H et al. J Atheroscler Thromb, 12.2005より改変)

急性心筋梗塞および脳梗塞の発症率 (年間人口10万人当たり、性・年齢別)

(Takashima Registry/1991~2001調査)



(Rumana N et al: Am J Epidemiol 167, 2008 及び Kita Y et al: Int J Stroke 4, 2009より改変)

女性の動脈硬化性疾患の特徴

心筋梗塞

- ・男性に比べ高齡発症
- ・急性心筋梗塞の危険因子：喫煙、糖尿病、高血圧
- ・症状が非典型的、診断が遅れやすく重篤化しやすい

脳梗塞

- ・男性に比べ高齡発症
- ・心原性脳塞栓が男性に比べ多い(重症、予後不良)
- ・女性に関連の深い危険因子：心房細動、高血圧、糖尿病、偏頭痛

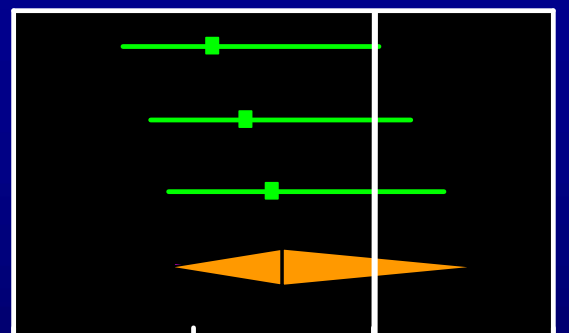
血管合併症有無別に見たスタチンの LDL-C低下(38.7mg/dLごと)による 心血管イベント抑制効果(27試験メタ解析)

	血管合併症 (－)	血管合併症 (＋)
男性	0.72 (0.66-0.80)	0.79 (0.76-0.82)
女性	0.85 (0.72-1.00)	0.84 (0.77-0.91)

(CTT collaboration: Lancet, 385. 2015より改変)

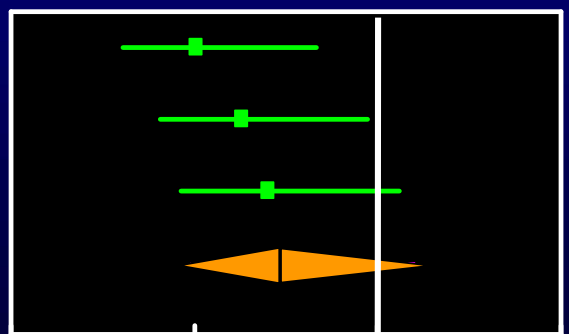
女性に対するスタチンの動脈硬化性疾患予防効果 (MEGA)

冠動脈疾患	食事TX	食事+スタチン	食事+スタチン有効	食事有効	HR (95%CI)	P-value
	No (1000 person-years)					
≥60yrs	30/1425 (4.68)	16/1380 (2.57)			0.55 (0.30-1.02)	0.06
≥55yrs	35/2126 (3.63)	22/2039 (2.40)			0.65 (0.38-1.10)	0.11
≥50yrs	36/2602 (3.05)	25/2493 (2.24)			0.72 (0.43-1.20)	0.20
ALL	36/2718 (2.91)	26/2638 (2.20)			0.74 (0.45-1.23)	0.27



冠動脈疾患+脳梗塞

≥60yrs	47/1425 (7.38)	23/1380 (3.70)			0.51 (0.31-0.83)	0.007
≥55yrs	54/2126 (5.63)	33/2039 (3.60)			0.63 (0.41-0.97)	0.04
≥50yrs	56/2602 (4.76)	38/2493 (3.41)			0.70 (0.46-1.06)	0.09
ALL	56/2718 (4.55)	40/2638 (3.39)			0.73 (0.49-1.10)	0.15



(Mizuno K et al: Circulation, 117. 2008より改変)

女性の動脈硬化予防に関する ステートメントの要約

- * 閉経前女性の脂質異常症に対しては生活習慣改善が治療の中心であるが、冠動脈疾患二次予防例、一次予防ハイリスク例、FHなどでは薬物療法を考慮。
- * 閉経後女性の脂質異常症治療でも生活習慣改善が優先されるが、リスクの高い場合は薬物療法を考慮。

(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変)

女性の心筋梗塞リスク・治療は 軽視されすぎではないか？

＊ 心筋梗塞後の米国女性に対するストロングスタチン処方率は男性の90-95%程度で常に低率であり、近年もその傾向は改善されていない。

(Peters SA: J Am Coll Cardiol, 71. 2018)

＊ 35-54歳の急性心筋梗塞入院は1995年から2014年にかけて増加しており、男性より女性でその傾向が強い。またガイドラインに準じた治療受療率も男性より女性で低い。

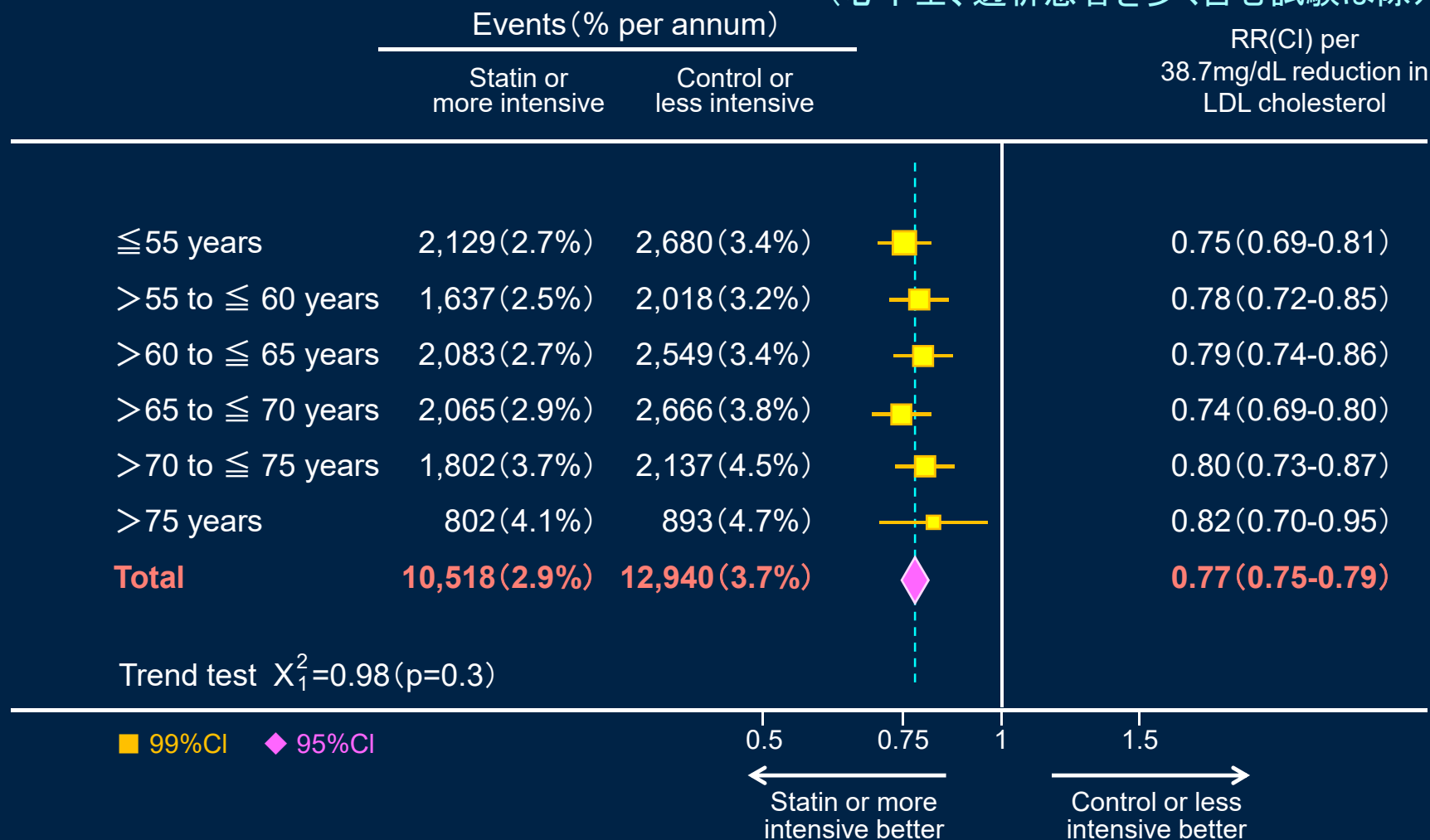
(ARIC study: Arora S: Circulation, 139. 2019)

高齢者への対応

スタチンによるLDL-C 38.7mg/dL低下ごとの 心血管イベントリスクの低下

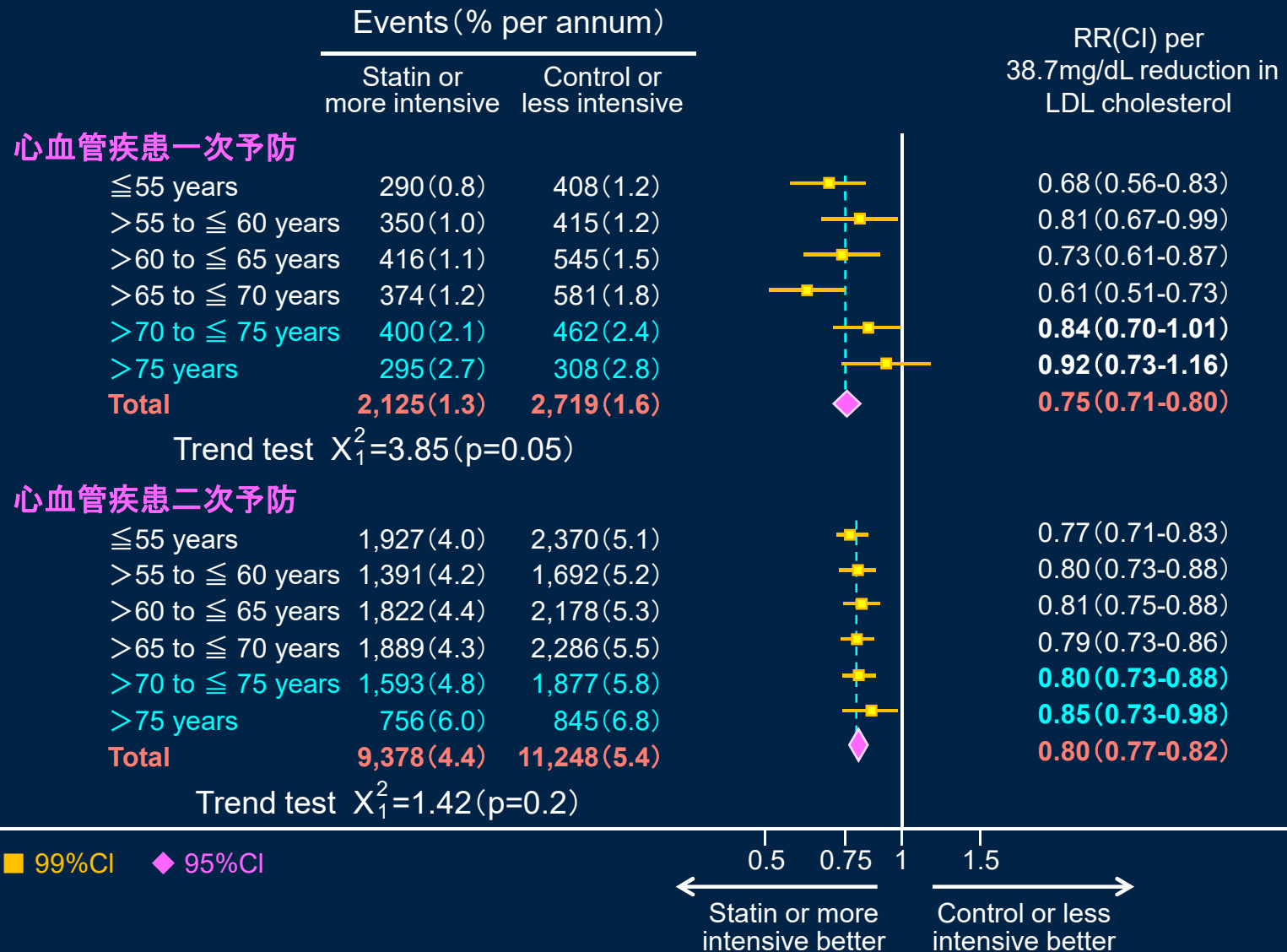
(22大規模試験のメタ解析: n=134,537)

(心不全、透析患者を多く含む試験は除外)



(CTT Collaboration ; Lancet, 393. 2019より改変)

スタチンによるLDL-C 38.7mg/dL低下ごとの心血管イベントリスクの低下 (22大規模試験のメタ解析:n=134,537)



(CTT Collaboration ; Lancet, 393. 2019より改変)

高齢者の動脈硬化性疾患予防に関する ステートメントの要約

* 二次予防:

前期高齢者、後期高齢者ともスタチン治療による冠動脈疾患予防効果が期待できる。

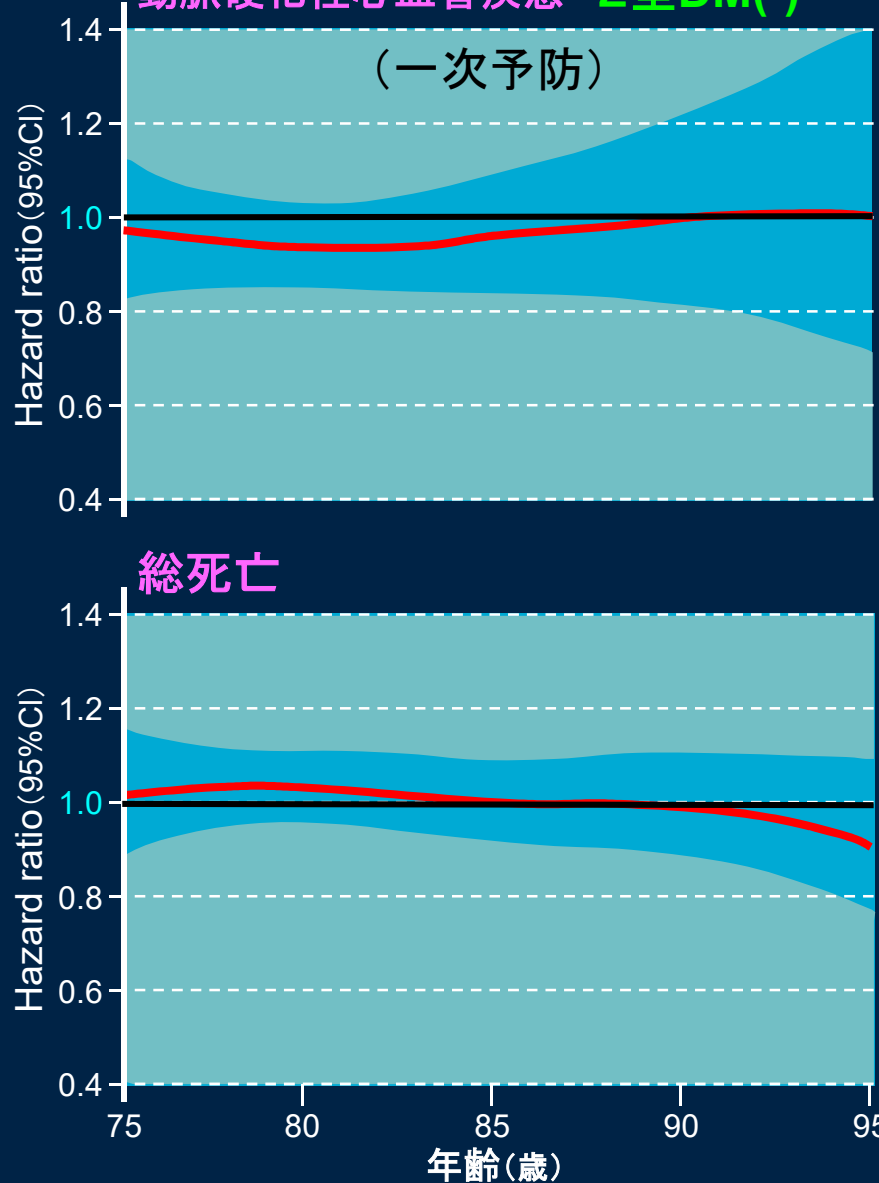
* 一次予防:

前期高齢者ではスタチンによる冠動脈疾患、非心原性脳梗塞の予防効果が期待できる。後期高齢者の冠動脈疾患予防効果の意義は明らかでなく、主治医の判断で対応する。

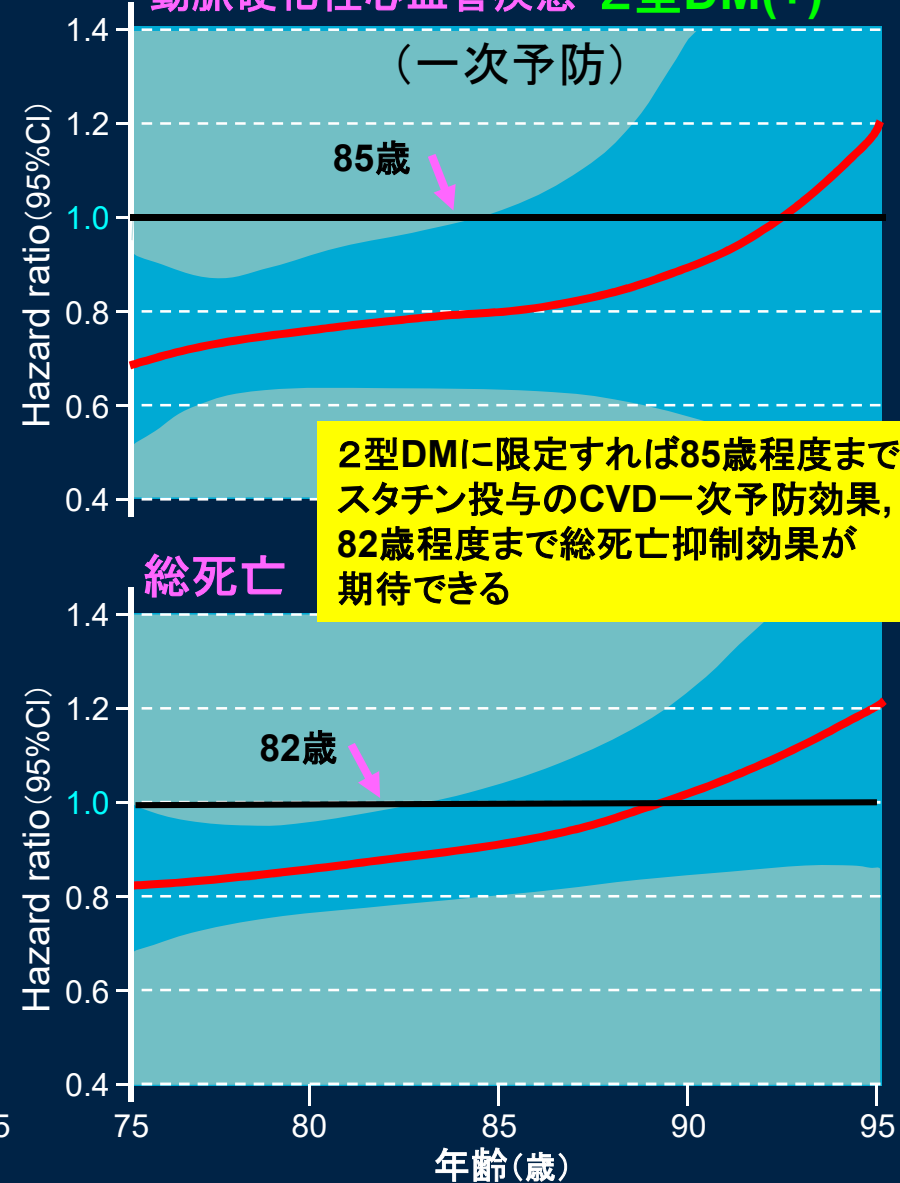
(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版より改変)

後期高齢者におけるスタチンの動脈硬化イベントおよび総死亡に対する効果

動脈硬化性心血管疾患 2型DM(-)



動脈硬化性心血管疾患 2型DM(+)



46,864人の75歳以上高齢者(CVD合併なし)、2006-2015年データの後ろ向き解析

(Ramos R: BMJ,362. 2018より改変)

EWTOPIA 75 (1)

心血管疾患を合併していない75歳以上の高LDL-C血症患者において、
脂質低下療法による心血管イベント一次予防効果を検討する。
(前向き・無作為化非盲検・エンドポイントブラインド試験)

- * 対象: LDL-C $\geq 140\text{mg/dL}$ で以下の因子を一個有する3,796例
糖尿病、高血圧、低HDL-C、高TG、喫煙、
脳梗塞またはPADの既往
平均年齢80.6歳(14%は85歳以上)、女性75%
- * 追跡期間: 5年
- * 患者は(食事療法)、(食事療法+エゼチミブ10mg/日)に無作為化

一次EP: 心突然死、心筋梗塞、PCIまたはCABG、および/または脳卒中
二次EP: 心イベント、脳血管障害、総死亡

(Ouchi Y et al: AHA Scientific Sessions 2018. Chicago, ILで発表
Summarized author: Kumbhani DJ. ACC News Story)

EWTOPIA 75 (2)

1年後のLDL-C: 126mg/dl vs 144mg/dl
(-18mg/dl , -13%低下)

一次EP ハザード比: 0.66(0.50-0.86) p=0.002

エゼチミブ群で有意にリスク低下

脳血管イベントハザード比: 0.78(0.55-1.11) p=0.171

全死亡ハザード比: 1.09(0.89-1.34) p=1.09

有意な低下なし

(Ouchi Y et al: AHA Scientific Sessions 2018. Chicago, ILで発表.
Summarized Author: Kumbhani DJ. ACC News Story)

EWTOPIA 75 (3)

- * 75歳以上の日本人脂質異常症患者において、スタチン以外の薬剤による心血管疾患イベントリスク低下が初めて示された。
- * 他の人種における後期高齢者でも同じ効果が期待できるか今後の研究が必要。

脂質異常症診療：まとめ

- 脂質異常症以外の危険因子にも留意し包括的管理を行う
- より早期からの脂質管理が心血管イベント発症を遅らせる
- 残余リスクとしてTG、HDL-C管理にも注意する
- スタチン不耐への対応
- FHのみならずFCHLにも留意する
- 女性のLDL-C管理：軽視されすぎではないか？
- 後期高齢者の一次予防：薬剤治療の有効性が示唆

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017に準じた
管理が推奨される