

疾患別検査ガイド 脂質異常症2018 学術講演会報告

- 日時 平成30年10月5日(金) 19:00~21:00
- 会場 広島医師会館2階大講堂
- 座長 大久保 雅通 先生 (広島市医師会臨床検査センター運営委員会 委員長)
- 演者 河越 卓司 先生 (かわごえ循環器内科 院長)
石原 正治 先生 (兵庫医科大学 内科学講座 循環器内科・冠疾患科 主任教授)
- 共催 一般社団法人広島市医師会 臨床検査センター
協和メデックス株式会社

講演会収録 DVD の貸出受付中
コールセンターまでご連絡ください。
お問い合わせ：☎代表 0120-14-7191(フリーダイヤル)

疾患別検査ガイド 脂質異常症2018 概要説明

かわごえ循環器内科 院長 河越 卓司 先生



はじめに

フラミンガム研究をはじめとした多くの疫学研究において、LDL コレステロール (LDL-C) の上昇に伴い、冠動脈疾患の発症率が上昇することが明らかになっている。したがって高 LDL-C 血症の治療が臨床的に極めて重要であり、さらにスタチンの登場により LDL-C に治療介入することが可能になった。昨年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2017年版が刊行され、脂質異常症の治療指針が示されたが、今回それをもとに、より簡便に日常診療に使用できる疾患別検査ガイド脂質異常症2018を作成した。

1. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版のポイント

今回の改訂で、動脈硬化疾患のリスクの算出方法としてNIPPON DATA 80から吹田スコアに変更され、リスク評価を冠動脈疾患の発症率とすることで、各リスクの重要性がより明確に提示できるようにされた。また脂質管理目標に関しては、二次予防での高リスク病態におけるLDL-Cの厳格な管理が主な改訂点となっている。

2. 脂質異常症診断基準

冠動脈疾患予防重視の観点から、スクリーニングにおける脂質異常症の診断基準（空腹時採血）を設定している（表1）。診断に際しては、まずその成因を検索し、家族性高コレステロール血症などの遺伝性の原発性脂質異常症か、疾患や薬剤投与に起因する続発性脂質異常症かを明らかにする。

著作権によりホームページでは掲載不可

表1

3. 吹田研究と吹田スコア

薬物治療などを考えた場合、将来の疾患発症の絶対リスクが高いほど、より厳格な管理基準が設定されるべきであり（ハイリスクアプローチ）、各国の動脈硬化性疾患予防のガイドラインにおいては、相対リスクではなく絶対リスクの予測ツールに基づいた脂質管理目標値の設定がなされている。しかし相対リスクと異なり、絶対リスクは国ごとに大きく解離しており、日本人の絶対リスクを評価するツールの開発には国内のコホート研究が必須となる。今回の改訂で採用された吹田研究とは、吹田市において1989年に30～79歳の市民から性別、年齢階級別にランダム抽出した12,200人のうち、研究への参加に同意し国立循環器病センターでの検診に受診した6,485人を対象としたコホート研究である。吹田スコアは、登録時に虚血性心疾患と脳卒中の既往を有していない5,521人の虚血性心疾患の発症データを、平均11.8年追跡することで得られたデータによって開発された。検査時点から10年間の心筋梗塞・心疾患による突然死・冠血行再建術を要する冠動脈疾患の発症の確率を予測することができる。ガイドラインでは、吹田スコアを用いて冠動脈疾患の絶対リスク評価とリスク分類を行い、その発症予防からみた管理目標値を設定した（図1）。



図1

4. LDL-C 管理目標設定のためのフローチャート

吹田スコアによる絶対リスクを用いたフローチャートを示す(図2)。まず冠動脈疾患の有無を確認し、あれば二次予防に分類される。ない場合には、高リスク病態である糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患のいずれかがあるか確認し、あれば一次予防の高リスクと判定される。ない場合は吹田スコアによる絶対リスクの計算を行い、リスク分類を行う。一方吹田スコアの算出は図1に示した通り、非常に煩雑であるため、危険因子の個数を用いた簡易版のフローチャートも用意されている(図3)。吹田スコアの算出のところに、喫煙、高血圧、低HDL コレステロール(HDL-C)血症、耐糖能異常、早発性冠動脈疾患家族歴の5つの危険因子の個数をカウントしリスク分類を行うが、吹田スコアを用いて計算した場合と比べて不一致が出にくいように配慮がなされており、今回の疾患別ガイドでは簡便性を重視し、こちらの危険因子を用いた簡易版を掲載した。



図2



著作権によりホームページでは掲載不可

図 3

5. リスク区分別脂質管理目標値

リスク区分別の脂質管理目標値を示す(表2)。一次予防では原則として3～6ヶ月間は生活習慣の改善を行い、その効果が不十分であれば薬物療法を考慮する。二次予防においては、生活習慣の改善を行うとともに、薬物療法を行うことが望ましい。今回の改訂では二次予防において、よりリスクが高いと考えられる家族性高コレステロール血症、急性冠症候群、特定の合併症を有する糖尿病では、より厳格な脂質管理目標、すなわち70mg/dL未滿を考慮する。



著作権によりホームページでは掲載不可

表 2

6. 家族性高コレステロール血症(FH)

FHは著明な高LDL-C血症、アキレス腱肥厚をはじめとする黄色腫および若年性冠動脈疾患を特徴とする常染色体性遺伝性疾患である。発症頻度は、ヘテロ接合体は約200~500人に1人、ホモ接合体は約100万人に1人の割合で存在し、ヘテロ接合体の患者はわが国には30万人以上いることが推定されている。また冠動脈疾患の発症年齢が通常より若く、ホモ接合体の場合は10歳代で、ヘテロ接合体の場合は男性で30歳代、女性で40~50歳代で心筋梗塞、狭心症などの冠動脈疾患を発症することが多い。そのためFHの早期診断と適切な治療による動脈硬化の発症および進展の予防が重要である。FHは実地医家が最もよく遭遇する心血管リスクの高い遺伝性疾患であり、小児期から動脈硬化の進行を認めるため、小児期における診断、治療も重要な位置を占める。またわが国のFHの診断率は1%未満であることが2013年に報告され、その診断率の低さを解決することが緊急の課題であり、診断基準が示されている(図4)。次にFHヘテロ接合体の治療のフローチャートを示すが、第一選択はスタチンである(図5)。しかしスタチンの主要な作用機序がLDL受容体の発現増強であるため、元々LDL受容体活性が弱いFH患者においては、スタチン単剤で管理目標値に到達することは困難な場合が多く、エゼチミブやPCSK9阻害剤の追加投与が必要な場合がある。



図4



著作権によりホームページでは掲載不可

図5

7. 脂質異常症治療薬の薬効による分類

各種薬剤の特徴と効果を理解し、安全かつ有効な薬剤選択を実施する必要がある(表3)。1990年代にスタチンによる脂質介入試験により、LDL-C 低下により心血管イベントが低下することが報告され、2000年代に入り強力な LDL-C 低下作用を示すストロングスタチンが登場すると、より積極的な脂質低下療法の有効性が報告されるようになり、それらのメタ解析の結果 LDL-C に関して心血管イベントリスクの低下には“the lower, the better”という仮説が正しいことが示された。そのため、現状では LDL-C の低下効果とエビデンスの点からスタチンが治療薬の中心で、その使用もスタンダードスタチンからストロングスタチンへ移っている。さらに2010年代にはスタチンにエゼチミブを併用した IMPROVE-IT 試験、PCSK9 阻害薬を併用した FOURIER 試験と ODYSSEY OUTCOMES 試験の結果が報告され、少なくとも LDL-C 30 mg/dl 程度までは“the lower, the better”を支持する結果、つまりより大きなイベント抑制効果が安全性をもって示された。なお薬剤療法開始後は、副作用に関連する症状に留意し、投与開始後半年間は2～3回程度、その後は3～6ヶ月に1回程度、定期的に検査を行うのが望ましい。副作用の発現時期は投与開始後半年以内である場合が多く、横紋筋融解や肝不全などの重篤な副作用には特に注意が必要である。

著作権によりホームページでは掲載不可

表 3

おわりに

脂質異常症は、実地医家が日常臨床で診療する機会の多い疾患であり、冠動脈疾患の抑制のためには早期の介入が重要である。今回のガイドラインの改訂では、わが国の現状に即した冠動脈疾患のリスク評価と脂質の治療指針が明確に提示された。この疾患別検査ガイド脂質異常症2018が日常診療の一助になれば幸いです。

疾患別検査ガイド 脂質異常症2018学術講演会報告 ラウンドテーブルディスカッション

事前に頂戴したご質問に対して、河越先生と石原先生にご回答いただきました。

Q ハイリスクでない場合は、生活習慣の改善を指導すると思いますが、何ヶ月程度経過をみたらよいのでしょうか？

A 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版では、「一次予防では原則として3～6ヶ月間は生活習慣の改善を行ってその効果を評価した後に、薬物療法の適応も検討すべきである。」と記載されておりますが、日常診療においては3ヶ月程度が妥当ではないかと思えます。

因みに糖尿病では、適切な食事療法と運動療法を2、3ヶ月続けても、なお目標の血糖コントロールが達成できない場合に薬物療法を行うとされております。(回答：河越先生)

Q LDL-C に対してスタチンによる治療を行って、それでもトリグリセライドが高値の場合、どの位の値から治療を考えるべきでしょうか？その場合の薬剤の選択はどのようにすればよいのでしょうか？

A トリグリセライドが500 mg/dL を超えるような場合には膵炎予防のためフィブラートなどの投与が必要ですが、通常はLDL-Cに加えて、non HDL-Cを管理することで対応します。それでもトリグリセライドを下げたい場合には、スタチンに併用する薬剤としてはエゼチミブや ω 3系が安心ですが効果はいまひとつですので、しっかり下げるにはフィブラートの出番となります。(回答：石原先生)

Q 75歳以上の高齢者の場合、脂質異常の治療は何歳まで行うべきでしょうか？その時の目標値は若い人と同じでよいのでしょうか？

A 高齢者に対する二次予防を考える場合、暦年齢 (chronological) よりも身体年齢 (biological) を考える必要があります。一般論としては、米国のガイドラインでは75歳以上で管理がやや甘くなりますが (High-intensity statin → Moderate-intensity statin)、欧州のガイドラインでは若年者と同様の管理目標値を求めています。いずれにせよどこまで再発予防したいかですが、その人の価値観・人生観にも依存すると思えます。
(回答：石原先生)

Q 39歳までの脂質異常症の治療はどのように考えたらよいでしょうか？

A 二次予防であればスタチン必須ですが、一次予防ではLDL-Cが160 mg/dL程度でも家族性コレステロール血症のルールアウトが必要です。早発性冠動脈疾患(2親等以内; 男性55歳未満、女性65歳未満)の有無など病歴の聴取が重要です。(回答: 石原先生)

Q スタチンで治療を行うと、しばしばCK(CPK)が上昇してきますが、どのように対応したらよいでしょうか？

A 次のようなCKの上昇レベルによる対処法が示されております。

- ・CKが800 IU/L未満: 基本的には継続投与は容認されますが、心血管リスクが低い場合には、スタチンを一旦中止し、まずは生活習慣の改善を目指すことを優先。
- ・CKが800以上2000 IU/L未満: 筋症状がある場合には、直ちに服用中のスタチンを中止し、CKを経時的にフォロー。スタチン投与の継続が必要な場合には、他のスタチンへの変更や同じスタチンでも投与量を少量から再度開始することは可能。
- ・CKが2000以上8000 IU/L未満: スタチンは直ちに中止。スタチン投与の継続が必要な場合には、CKが改善した後に、他のスタチンへの変更や同じスタチンでも投与量を少量から再度開始することは可能。
- ・CKが8000 IU/L以上: スタチンを中止するのみならず、腎障害をクレアチニン値やミオグロビン値およびミオグロビン尿で評価することが必要。(回答: 河越先生)

参考文献: Stroes ES, et al: Eur Heart J. 2015;36(17):1012-22.



座長 大久保 雅通 先生



講師 石原 正治 先生