

高コレステロール血症の治療 JAMA, Feb.4, 2019

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 H31.3 早朝カンファランス 仲田和正

JAMA Clinical Guidelines Synopsis, Feb.4, 2019

著者 Francis J. Alenghat, MD, PhD.

Andrew M. Davis, MD, MPH (Master of Public Health)

Developers: American Heart Association、American College of Cardiology

小生今まで、トップジャーナル (New Engl J Med, The Lancet, JAMA) で高脂血症の総説が掲載されるのをずっと待っていました。

待ち続けて、はや幾星霜。

2007年 Sept.6の New Engl J Med に中性脂肪血症 (Hypertriglyceridemia) の総説が掲載されたことはあるのですが高コレステロール血症だけは不思議なことに今まで掲載されたことがないのです。

今回 JAMA に AHA (American Heart Association)、ACC (American College of Cardiology) の高コレステロール血症のガイドラインが掲載されました。

総説ではありませんが、これ以上待ってもいつ出るかわかりません。

ガイドラインってちっとも面白くないのですが、「まっいいか」とまとめました。

長女が2歳の時、家内が所用で東京へ出かけました。玄関でしばらく泣いていたのですが、そのうち小生のところへやってきて「まっ、いいか」と言われました。まあ、小生は second best というところなのでしょう。

JAMA 「高コレステロール血症治療ガイドライン」最大のポイントは次の8点です。

- ・ 今後10年のASCVDリスク、冠動脈石灰化スコアを計算しよう。
- ・ TGは1000以上で膵炎起こすのでfibrate等で下げよ。
- ・ TG1000未満は早期冠動脈疾患・遺伝高脂血症家族歴なければ生活スタイル改善のみ。
- ・ LDL採血はTG>400mg/dl越えていなければ食後で可。

- ・ 高脂血症は生活改善、地中海食推奨、毎日8000歩歩こう！
- ・ ASCVDの1次予防はLDL5割減らし目標LDL<100、2次予防は<70！
- ・ ASCVDでは強カスタチン(Crestor、Lipitor)使用。
- ・ スタチンでLDL下がらねばゼチアかPCSK9(イペサ、フルセント注)追加せよ。

1. 今後 10 年の ASCVD リスク、冠動脈石灰化スコアを計算しよう。

小生のオーベンが若いとき占い師に「あなたは 36 歳で死ぬ」と言われました。「何をいい加減なことを」と一笑に付したのですが、心の底で「自分は 36 歳までしか生きられない」とずっと引っかかっていたのです。

このわだかまりがやっと消えたのは 37 歳になった時だったと言うのです。やはり占いと言うのは将来に希望を与えるものでなくてはなりません。民主党内閣の時、野田首相が「このままでは日本は持ちません」と言いましたがリーダーがこんなことを言うのは最悪です。チャーチルのように、リーダーは希望を見せなければなりません。

この高脂血症ガイドラインによると、今後 10 年の ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) イベント (脳卒中、心筋梗塞) が予測できる下記のサイトがあります。計測値として Tch、HDL、収縮期血圧が必要です。

<https://clincalc.com/cardiology/ascvd/pooledcohort.aspx>

Pooled Cohort Risk Assessment Equations (AHA/ACA)

小生の LDL は 131、HDL64、収縮期血圧 118 で、今後 10 年の自分の ASCVD イベント予測は、何と 10.2%、生活改善でリスク因子を減らせば 8.8%でした。LDL を 30%以上下げよと言うのです (ガーン!)。

10 年の ASCVD リスクが 7.5%以上はスタチン開始を推奨なのです。小生、血圧は 110 代だし walking もしていて physically fit (健康) と思い込んでいたので、これにはショックでした。皆様も是非、計算してみてください。

上記サイトで今後 10 年の ASCVD (心筋梗塞、脳卒中) リスクとその対策は以下の通りです。

【ASCVD リスクと対策】

- ・ 5%未満 : 低リスク
- ・ 5-7.4% ボーダーライン
- ・ 7.5-19.9% 中等度 : LDL を 30%以上下げるべき
中等度スタチン (rosuvastatin, クレストール 10 mg/日) 使用で
HR 0.76 (95%CI, 0.64-0.91:ARR 1.1% 5 年間で)
- ・ 20%以上 高度 : LDL を 50%以上下げるべき

未来予測で思い出すのがギリシャ悲劇、オイディプス（エディプス）王です。
「父を殺し母と交わる」という恐るべきデルフォイのアポロンの神託を
避けようとすればするほど反って神託は確実に遂げられていくのです。
アポロンの神慮が全て遂げられたことをオイディプスが愕然として知った時、
母は自殺しオイディプスは我が両眼を手でくりぬくのです。
かくてオイディプスは呪われた子供たちと放浪の旅に出るのです。

学生の時、ペロポネソス半島のコリント、ミケーネ、スパルタ、オリンピアを
回りフェリーで海峡を渡ってバスでデルフォイを訪ねました。
デルフォイはパルナッソス山中腹にあります。西側の眼下の谷はオリーブ畑に
覆い尽くされ絶景でした。

ASCVD リスクが境界から中等度リスクの患者でスタチン開始を迷った場合は
心臓の単純 CT を撮り「冠動脈石灰化スコア（CAC score）」を計算することが
あります。

これは冠動脈の石灰化の CT 濃度（HU:Hounsfield unit）に全スライスの
石灰化面積を掛けた総量を見るものです。

例えば 1 スライスで石灰化が 4mm^2 で濃度 2HU なら $4 \times 2 = 8$ 、これを 50–60
スライス総和した CAC score を出すのです。

この単位を Agatston unit と言います。

CAC score が 0 Agatston unit なら今後 10 年の ASCVD リスクは 5%未満です。
ただし DM、喫煙歴、ASCVD 家族歴が無い時です。

1–99 Agatston units なら ASCVD リスクは 55 歳以上で 7.5%以上あります。
100 Agatston units 以上はスタチン開始です。

2. 高 TG は 1000 以上で膵炎起こすので fibrate 等で下げよ。

New Engl J Med、2007 年 9 月 6 日号の高中性脂肪血症総説によると、
中性脂肪血症（TG）1000–2000 mg/dl と高すぎる時は、膵炎を起こすので
薬（fibrate、niacin、omega-3 fatty acids）で下げます。

しかし 1000 未満の場合は、治療すべきかどうかははっきりしないのです。

最近の Up to Date（2019. 3）を調べてみてもこの辺は変わっておらず、
ライフスタイルを改善しても TG が 886 mg/dl 以上の場合は、fibrate で
下げよとのことです。

TG を下げる薬剤は fibrate、niacin、omega-3 fatty acids のうち、
Up to date の推奨は fibrate です。一番よく下がるからです。

Fibrate の中では米国では fenofibrate(リピディル、トライコア)や Gemfibrozil (国内未承認)、世界では bezafibrate(ベザトール SR)が使用されています。

Niacin (ユベラ N、ペリシット、コレキサミン) はあまり効かないので滅多に使わないそうです。

Omega-3 ethyl ester (ロトリガ) は TG を 45% 下げるけど LDL が 31% 上がったそうです。

という訳で第 1 選択はやっぱり fibrate です。

【Fibrate】

- bezafibrate (ベザトール SR)
- fenofibrate (リピディル、トライコア)
- clofibrate(クロフィブラート・ツルハラ)
- clinofibrate (リポクリン)

【Niacin】

- tocopherol nicotinate (ユベラ N)
- niceritrol (ペリシット)
- nicomol (コレキサミン)

【Omega-3 fatty acids】

- omega-3 fatty acids (ロトリガ)

3. TG1000 未満は早期冠動脈疾患・遺伝高脂血症家族歴なければ生活スタイル改善のみ。

中性脂肪 1000mg/ml 未満で薬剤治療すべきは次の二つの時です。

下記の疾患がなければライフスタイル改善だけで良いのです。

Up to date ではライフスタイル改善しても TG886 以上の時、fibrate 開始です。

【TG1000 未満で薬剤治療すべき時】

- a. 家族歴で早期冠動脈疾患 (男 55 歳前、女 65 歳前) のある時。
- b. 下記 3 つの遺伝性高脂血症の家族歴のある時。
 - ① Familial combined hyperlipidemia
 - ② Familial hypoalphalipoproteinemia
 - ③ 2 型 DM の residual dyslipidemia

小生は、TG1000 未満で上記の早期冠動脈疾患、高脂血症の家族歴がなければ放置しております。

4. LDL 採血は TG > 400mg/dl 越えていなければ食後で可。

なお高脂血症の採血は空腹時に行う必要はなく食後でかまいません。
LDL 採血は TG > 400 mg/dl を越えていなければ食後でよいのです。

5. 高脂血症は生活改善、地中海食推奨、毎日 8000 歩歩こう！

高脂血症でライフスタイル改善は全ての年齢で推奨です。

しかし具体的改善方法にはこのガイドラインでは触れていません。

現在、欧米で高血圧、糖尿病に推奨の食生活は地中海食 (Mediterranean diet) です。要点は次の 3 つです。

【地中海食要点 3 つ】

- ① 摂取すべきは全粒穀物 (玄米)、全粒粉 (白いパンでなく茶色のパン)、果物、野菜、ナッツ、豆、オリーブ油、鶏肉、魚、食塩制限 6g 以下。
- ② 避けるべきは赤い肉 (豚、牛)、最悪は加工肉 (ソーセージ、ベーコン、ハム)、砂糖入り飲料。
- ③ 適量のアルコール (男性 22g、女性 24g まで) 摂れ、白ワインより赤ワインを。アルコール 20g はビール 500ml、日本酒 180ml、ワイン 180ml、ウイスキー 60ml 相当。

www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h22/conference-22_01.pdf

高血圧の食事療法(Clinical Practice), NEJM, June3, 2010)

www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h26/conference-26_18.pdf

2 型糖尿病の食事療法 (Series) The Lancet, June 7, 2014

上記を見ると、地中海食って食塩制限さえすれば和食でも同じだよなと思いました。我が家ではご飯は玄米食で、バターは長いこと食卓で見えていません。以前小生がいた病院の医長は子дукさんで、6 人の子供さんがいらっしゃり家に先生の居場所がなくて「私は食卓医です」とのことでした。

我が家ではバターは使いませんがオリーブ油は、通販で色々買い求めて楽しんでおります。最高級のオリーブ油を extra virgin oil、普通のオリーブ油は virgin oil と言います。色々試してみると随分味が違うものだなと思います。高級品はやはりおいしいのです。

肉は豚肉や牛肉を避け極力、鶏肉、魚を推奨です。
最悪は加工肉（ソーセージ、ベーコン、ハム）です。
加工肉を食べる位なら豚肉、牛肉の方がまだましなのです。
たぶん加工肉だと消化が良すぎるからなのでしょう。

適量のアルコールの推奨は嬉しいです。
以前、知り合いの医師が肝硬変の患者さんのアルコール摂取量を聞いて
「俺の酒量の方がよっぽど多い」とぼやいていました。

そう言えば宮沢賢治の「雨ニモマケズ」では、「一日に玄米四合と味噌と少しの
野菜を食べ」とありますが ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease)
には程遠い食事でしょう。
花巻の賢治の実家近くに賢治がよく通ったという「やぶ屋」という蕎麦屋が
今でもあります。賢治はここを「Bush（藪）」と呼んで弟の清六や生徒達と
ここへ来たとのこと。決まって「三矢サイダーと天ぷらそば」を注文した
そうで、小生もこれを頼みましたが変な取り合わせでした（味が全然合わない！）。

そう言えば岩手出身の同級生の祖父が賢治と盛岡農林高等学校で同級生でした。
「賢治は目立たない奴」だったとのことでした。
賢治は 1896 年（明治 29 年）生まれで、名古屋の双子の「きんさん・ぎんさん」が
1892 年（明治 25 年）生まれでしたので、きんさん・ぎんさんよりも年下という
ことになります。
それにしても宮沢賢治 1 人で岩手県の観光はどんなに助かっているかしれません。

賢治が作った花巻農学校精神歌 4 番は次の通りです。

「日ハ君臨シ カガヤキノ
太陽系ハ マヒルナリ
ケハシキタビノ ナカニシテ
ワレラヒカリノ ミチヲフム」

「太陽系ハ マヒルナリ」なんてその壮大さにシビれます。
こんな校歌だったら嬉しい。

昨年、日本整形外科学会で鈴木大地スポーツ庁長官の記念講演がありました。
それによると、日本人の一日の平均歩数は 6800 - 6900 歩だそうです。
鈴木長官は「Fun+Walk プロジェクト」と言って、これに+1000 歩して
毎日 8000 歩歩くことを国民の全国的運動としたいと言うのです。
出勤時、1 駅か 2 駅手前で降りて歩くのです。

「毎日 8000 歩歩けばほとんどの生活習慣病を予防できる」からです。
これは我々や患者さんの具体的目標としてとても良いなと思いました。
長官は 13 階の長官室までの 350 段を毎日歩いているそうです。
皆様、毎日 8000 歩歩きましょう。
今はスマホで簡単に歩数をチェックできます。

当、西伊豆健育会病院の事務職員が、家のルームランナーで走っている
というので、「こんな素晴らしい大自然の中で暮らしているのに何で
ルームランナーなんか？」と聞いたところ、「だって夜は道に街燈が
なくて真っ暗だし、鹿やイノシシが出て怖くてとても走れない」
とのことでした。そうか、僻地でこそルームランナーは必需品なのか
と目からうろこでした。

当、西伊豆健育会病院では去年の年末、イノシシの牙のメッタ突きで
爺さんが入院しました。
西伊豆では毎年秋になると周囲の山で鹿の鳴く声も聞こえます。
「奥山に紅葉踏み分け鳴く鹿の声聞くとときぞ秋は悲しき」と言うような
風流な声ではなく「キエーッ！」のようなギョッとする声です。

6. ASCVD の 1 次予防は LDL5 割減らし目標 LDL<100、2 次予防は<70！

中性脂肪は 1000 mg/dl 以下の場合、下げることの良し悪しははっきりしません。
一方、今回の JAMA の高コレステロール血症ガイドラインによると、
LDL コレステロールだけはしっかり下げるべきだと言うのです。

薬物で LDL を下げることで ASCVD (Atherosclerotic cardiovascular disease)
即ち心筋梗塞、脳卒中、心血管死亡のイベントが減ることは RCT で既に
確実なのです。

驚くのは LDL 目標値のその凄まじさです。

ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease：心筋梗塞や脳卒中) の
1 次予防には LDL を 5 割も減らして目標 LDL<100 に、更に二次予防
(心筋梗塞や脳卒中患者の再発予防) には何と LDL<70 にせよというのです
(マジすか！)。

小生、今まで最初から LDL を 100 以下にしようなんて考えたことが
ありませんでした。

繰り返します。ASCVD の 1 次予防は LDL<100、2 次予防は LDL<70！

LDL の層別化目標値は下記の通りです。ASCVD とは心筋梗塞、脳卒中です。
層別化されて、ごちゃごちゃ面倒なので、次の 2 点にまとめておきます。

- ① ASCVD は LDL5 割減らし 1 次予防は LDL<100、二次予防は<70。
- ② LDL \geq 70 で ASCVD1 次予防はハイリスク患者は 5 割、中等リスク・DM 患者は 3 割減らせ。

なおハイリスク患者とは次のような患者です。

- ・急性冠動脈症候群
- ・家族性高脂血症
- ・糖尿病
- ・慢性腎不全
- ・動脈硬化性の心血管疾患を繰り返す患者
- ・多発血管疾患

LDL の層別化 (stratified) 目標値は以下の通りです。

【ASCVD 1 次予防】

- ・ LDL \geq 190mg/dl の 20-75 歳患者は強カスタチンで LDL を 50%以上減らし
目標 LDL<100 mg/dl とする。
- ・糖尿病で LDL \geq 70 の 40-75 歳患者は中等度スタチンで LDL を 30%以上減らす。
- ・ハイリスクで LDL \geq 70 の 40-75 歳患者は強カスタチンで LDL を 50%以上減らす。
- ・中等リスクで LDL \geq 70 の 40-75 歳患者は中等スタチンで LDL を 30%以上減らす。

【ASCVD 2 次予防】

- ・ハイリスクの 18 歳以上 ASCVD 患者は強カスタチンで LDL を 50%以上減らし
目標 LDL<70 mg/dl とする。
- ・その他の 18 歳以上 ASCVD 患者は LDL を 50%以上減らす。

7. ASCVD では強カスタチン (クレストール、リピートル) 使用。

では LDL を下げるのにどんな薬剤を使うのかと言うと、Up to Date では
次のような薬剤が挙げられています。米国の薬用量の多さに驚きます。
Rosuvastatin(クレストール)と Atorvastatin(リピートル)は用量により、
強力と中等を使い分けています。

Up to Date では心血管疾患患者には中等スタチンでなく最初から
強カスタチンを推奨です。下記の薬剤、用量を推奨です。

しかし、クレストールやリピートルをこんなに大量使用する勇気は
小生にはありません。

【強力スタチン】

- ・ Rosuvastatin (クレストール) 20-40 mg、国内 2.5、5 mg錠で 2.5-5 mg/日分 1
- ・ Atorvastatin (リピトール) 40-80 mg、国内 5、10 mg錠で 1日1回 10-40 mg

【中等スタチン】

- ・ Rosuvastatin (クレストール) 5-10 mg、国内 2.5、5 mg錠で 2.5-5 mg/日分 1
- ・ Atorvastatin (リピトール) 10-20 mg、国内 5、10 mg錠で 10-40 mg/日分 1
- ・ Pravastatin (メバロチン) 40 mg、国内 5、10 mg錠で 10-20 mg/日を分1か分2
- ・ Simvastatin (リポバス) 40 mg、国内 5、10、20 mg錠で 5-20 mg/日分 1
- ・ Pitavastatin (リバロ) 4 mg、国内 1、2、4 mg錠で 1-4 mg/日分 1

小生、外来でスタチンの名称を「くるめ RAP」と覚えております。
薬剤の強度は「く (クレストール) > る (リピトール) > め (メバロチン)」でそれぞれ RAP の順で Rosuvastatin、Atrovastatin、Pravastatin です。

今まで、Pravastatin (メバロチン) から使いはじめて恐る恐る、Atrovastatin (リピトール)、Rosuvastatin (クレストール) へとグレードアップしていました。しかし Up to Date では ASCVD では最初から強力スタチンのクレストールからどんといけと言うのです。
40-75 歳で糖尿病があり LDL70 以上では中等度スタチンを使用です。

8. スタチンで LDL 下がらねばゼチーアか PCSK9 (レパーサ、プラルエント注) 追加せよ。

この 1, 2 年で言われたしたのは、スタチン (肝でのコレステロール合成阻害) による治療で LDL が十分下がらぬ場合、ezetimibe (ゼチーア、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤) や PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type9: 注射薬レパーサ、プラルエント) を追加して更に LDL を低下させるべきだと言うのです。
こんな PCSK9 のレパーサ、プラルエントなんて注射薬は小生、その存在さえ知りませんでした。しかしそれにしても高価です。

【レパーサ、プラルエント注の国内用量】

- ・ レパーサ (evolocumab) 140 mg、24136 円/シリンジ、2 週に 1 回 140mg、または 4 週に 1 回 420 mg 皮下注、効果不十分なら 2 週に 1 回 420 mg
- ・ プラルエント (alirocumab)
75 mg 22948 円/シリンジ、150 mg 44481 円/シリンジ、
2 週に 1 回 75 mg 皮下注、効果不十分なら 2 週に 1 回 150 mg

スタチン高用量に ezetimibe(ゼチーア)併用で LDL の中央値は 54 mg/dl に、Alirocumab(プラルエント)併用で 48 mg/dl、evolocumab(レパーサ)併用で 30 mg/dl に低下しました。

これらで ASCVD イベントはそれぞれ HR (hazard ratio) 0.90(95%CI,0.84-0.96)、0.85(95%CI,0.78-0.93)、0.80(95%CI,0.73-0.88)となり ARR(absolute risk reductions)は 1.5-1.8%でした。

少し気になったのは臨床トライアルで一時予防にスタチンでイベントを予防できましたが ezetimibe(ゼチーア)ではできなかったと言うのです。

それでは JAMA 「高コレステロール血症治療ガイドライン」
最重要点 8 の怒涛の反復です！

- ・ 今後 10 年の ASCVD リスク、冠動脈石灰化スコアを計算しよう。
- ・ TG は 1000 以上で膵炎起こすので fibrate 等で下げよ。
- ・ TG1000 未満は早期冠動脈疾患・遺伝高脂血症家族歴なければ生活スタイル改善のみ。
- ・ LDL 採血は TG > 400mg/dl 越えていなければ食後で可。

- ・ 高脂血症は生活改善、地中海食推奨、毎日 8000 歩歩こう！
- ・ ASCVD の 1 次予防は LDL5 割減らし目標 LDL < 100、2 次予防は < 70！
- ・ ASCVD では強カスタチン（ Crestor、Lipitor ）使用。
- ・ スタチンで LDL 下がらねばゼチーアか PCSK9（レパーサ、プラルエント注）追加せよ。