



# EBMと臨床(その2)

# 問題4

- ・ 患者
  - 52歳女性
  - 身長163cm
  - 体重58kg
  - 老人検診で総コレステロール263mg/dl
  - 中性脂肪204mg/dl
- ・ 論点
  - スタチンを処方すべきか
  - 将来の脳血管障害や心筋梗塞はどの程度防がれるか
  - NNT(numbers needed to treat)

# 動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002

- ・ 本ガイドラインの目的と特徴
  - わが国の動脈硬化性疾患の予防と治療
  - 動脈硬化性疾患のうち特に冠動脈疾患を念頭にし、管理目標は高脂血症を中心にしたものであるが、他の冠危険因子も十分に考慮した
  - 本ガイドラインは臨床医に動脈硬化性疾患の予防や治療判断の情報を提供するものであるが、個々の患者の治療目標や治療手段の最終判断は直接の臨床医による

# 動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002

- ・ 本ガイドラインと高脂血症診療ガイドライン（1997年）との違い
  - 高**LDL**コレステロール血症（高コレステロール血症）の診断基準は**1997年**のそれと同様に**140mg/dL**以上（**220mg/dL**以上）としたが、適正值は設けない
  - 個々の患者のもつ危険因子に応じてリスクの重みづけを行い、きめ細かい管理を目指すとともに、リスクを減らすことを目標とした
  - マルチプルリスクファクター症候群の重要性を強調した
  - 薬物療法適応基準は設定せず、治療手段はライフスタイルの改善によることを優先させた

# 高脂血症の診断基準

スクリーニングのための高脂血症診断基準(2002年版)  
空腹時採血によるリポ蛋白プロファイル mg/dL

総コレステロール	高コレステロール血症 $\geq 220$
LDL-コレステロール	高LDL-コレステロール血症 $\geq 140$
HDL-コレステロール	低HDL-コレステロール血症 $< 40$
トリグリセライド	高トリグリセライド血症 $\geq 150$

# 患者カテゴリーと管理目標値

患者カテゴリー			脂質管理目標値(mg/dL)				その他の冠危険因子の管理		
	冠動脈疾患*	LDL-C以外の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160	≥40	<150	高血圧学会のガイドラインによる	糖尿病学会のガイドラインによる	禁煙
B1		1	<220	<140					
B2		2							
B3		3	<200	<120					
B4		4以上							
C	あり		<180	<100					

TC:総コレステロール、LDL-C:LDLコレステロール、HDL-C:HDLコレステロール、TG:トリグリセリド

# 患者カテゴリーと管理目標値

- ・ \* 冠動脈疾患とは、確定診断された心筋梗塞、狭心症とする。
- ・ \*\* **LDL-C**以外の主要冠危険因子加齢（男性 $\geq 45$ 歳、女性 $\geq 55$ 歳）、高血圧、糖尿病（耐糖能異常を含む）、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低**HDL-C**血症（ $< 40$  mg/dL）
- ・ \* 原則として**LDL-C**値で評価し、**TC**値は参考値とする。
- ・ \* 脂質管理は先ずライフスタイルの改善から始める。
- ・ \* 脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併は**B4**扱いとする。
- ・ \* 糖尿病があれば他に危険因子がなくとも**B3**とする。
- ・ \* 家族性高コレステロール血症は別に考慮する。

# 1997年版ガイドラインとの主な相違

- ・ 高LDL-コレステロール血症（高コレステロール血症）の診断基準は1997年のそれと同様に140mg/dL以上（220mg/dL以上）としたが、適正值は設けなかった。
- ・ 個々の患者のもつ危険因子に応じてリスクの重みづけを行い、きめ細かい管理を目指すとともに、リスクを減らすことを目標とした。
- ・ マルチプルリスクファクター症候群の重要性を強調した。
- ・ 薬物療法適応基準は設定せず、治療手段はライフスタイルの改善によることを優先させた。

# 問題に戻って

- ・ 高コレステロール血症
  - $263 \geq 220$  mg/dL
- ・ 高トリグリセリド血症(=TG、中性脂肪)
  - $204 \geq 150$  mg/dL
- ・ さらなる検査と問診により6群の患者カテゴリーに分類
  - 高血圧や糖尿病といった危険因子も考慮することになる
- ・ 治療手段はライフスタイルの改善によることを優先
  - 疾患が複合的な場合に累積的に処方薬が増えることを防止
- ・ スタチンについてはすぐに処方すべきではない
- ・ **MEGA study**では、女性に関しては冠動脈疾患の予防にメバロチンが有用であるとは言えないという結果(後述)

# 高脂血症治療薬の主な値段([3]より)

- |  |       |        |
|--|-------|--------|
| ・ メバロチン  | 20mg  | 275.6円 |
| ・ リポバス   | 10mg  | 299.2円 |
| ・ ローコール  | 60mg  | 278.6円 |
| ・ リピドール  | 5mg   | 76.5円  |
| ・ リバロ  | 1mg   | 81.8円  |
| ・ クレストール   | 2.5mg | 87.3円  |
| ・ 全部スタチン   |       |        |
| ・ 選ぶのは医師の裁量に任される   |       |        |
| ・ 後発医薬品が浸透しないかは、医療機関の利益が減るから<br>...薬価が高い程医療機関にはたくさんのお金が入ってくる |       |        |

# NNT(numbers needed to treat)

## Number needed to treat (NNT)

	アウトカム(+)	アウトカム(-)
介入(+) または要因曝露(+)	a	b
介入(-) または要因曝露(-)	c	d

治療必要数 Number Needed to Treat (NNT) =  $1 / |ARR|$

その治療法の効果を確認するには最低何人治療する必要があるかを示す[2]。値が大きいほど、有効性の低い治療法である。値が1.0に近いほど、有効性の高い治療法である。対照がプラセボあるいは無治療であれば、その治療法の有効性を示すが、対照が従来の治療法の場合には、それとの差を表す指標になる。

危険因子の影響を表す場合には、Number Needed to Harm (NNH)と呼ぶ

# NNT(numbers needed to treat)

- わかりやすい例を[4]から引用
  - ワクチンや薬の有効性の説明に「〇〇で40%減少する、良くなる」などありますが、これは投薬しなかった場合に較べての数字です。相対指数といわれます。乳幼児でのインフルエンザワクチンの場合、罹患率が約**23%**が約18%に減少しますから、 $(23 - 18) \div 23$ 、正式な数字で計算すると約25%です。
  - ワクチン接種で「乳幼児のインフルエンザ罹患が25%減る」といのも「18人接種して一人のインフルエンザ罹患を防げる」というのも同じこと、神谷研究から導き出される結論なのですが、受ける印象がまったく違います。私たちが受ける説明は、相対指数での説明が多いのですが、**NNT**のような絶対指数で見るとまったく違って見えます。

# NNT(numbers needed to treat)

- [4]高脂血症治療薬:高コレステロール血症で心筋梗塞など虚血性心疾患を予防するために、高脂血症治療薬を服用すると約22%減少するから飲みましょうと奨められます。これは服用すると死亡率が4.1%から3.2%に米国で減少した事から出された数字です。これをNNT・治療必要数でみると日本で500~1000（欧米で50~100）。500~1000人治療して効果があるのは1人。
- 若い人ではNNTは1万人を越えるので、重大な副作用が1万人に一人でも起これば、治療の意味は無くなる。と指摘されています。（これは心筋梗塞などを患っていない人の場合で、患ったことのある人には投薬が必要です。）
- 高齢者の高血圧では、降圧剤の長期服用で脳卒中が約35%減少します。これをNNT治療必要数でみると33。33人投薬5年で一人に効果が顕れます。脳卒中の発症は、投薬を受けても5.6%、20人に一人。逆にまったく降圧剤を飲まなくても90%は脳卒中は起こしません。5年間で10人に一人弱です。

# NNT(numbers needed to treat)

- 以上の引用に参考文献は記されていないが、最近行なわれた**MEGA Study**の結果についての考察を[5]から引用
- 何人に投与すると1名の発症が抑えられるかという検討 (**number needed to treat : NNT**)を**MEGA**で行うと冠疾患で**NNT=119**、冠疾患+脳梗塞で**NNT=91**であった。米国の正脂血症（そう高くない患者）を扱った**AFCAPS/TexCAPS**での**NNT= 54**を考えると、如何に日本人で「冠疾患が起こり難いか」という事になる。
- ちなみに米陸軍病院の**Jeziar**は**AHA2005**で**9.11**テロ後、**50歳**以上の現役の米軍の急性心筋梗塞発症数が、**2.78/千人年**から**4.49/千人年**に増加したと述べている。**MEGA**の数字はすべての冠動脈イベントであり、**Jeziar**は再還流の件数は**3.91**から**5.65**に増えたとしているので、全イベントはさらに多いと思われる。

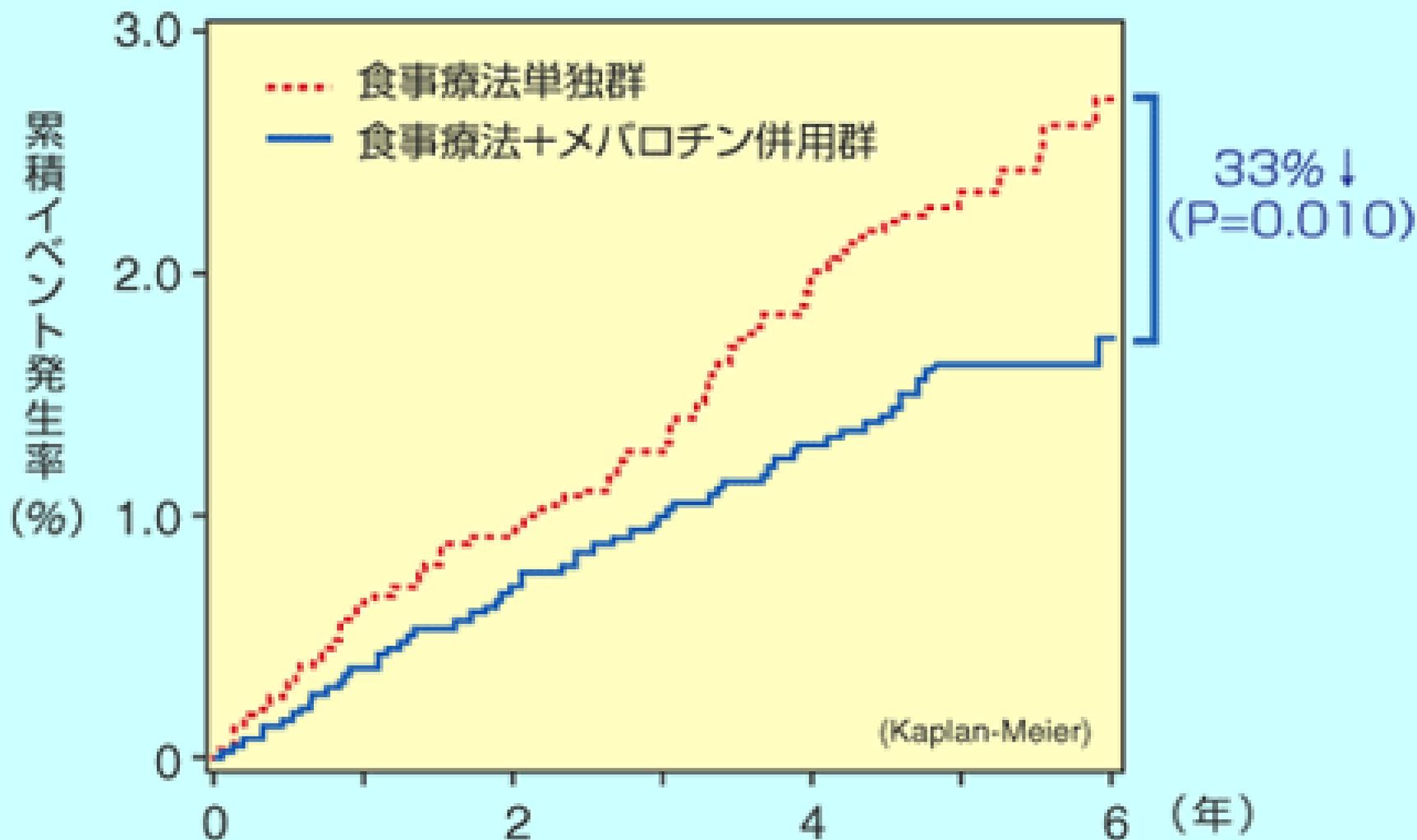
# MEGA study 血清脂質の変化

## 血清脂質の変化



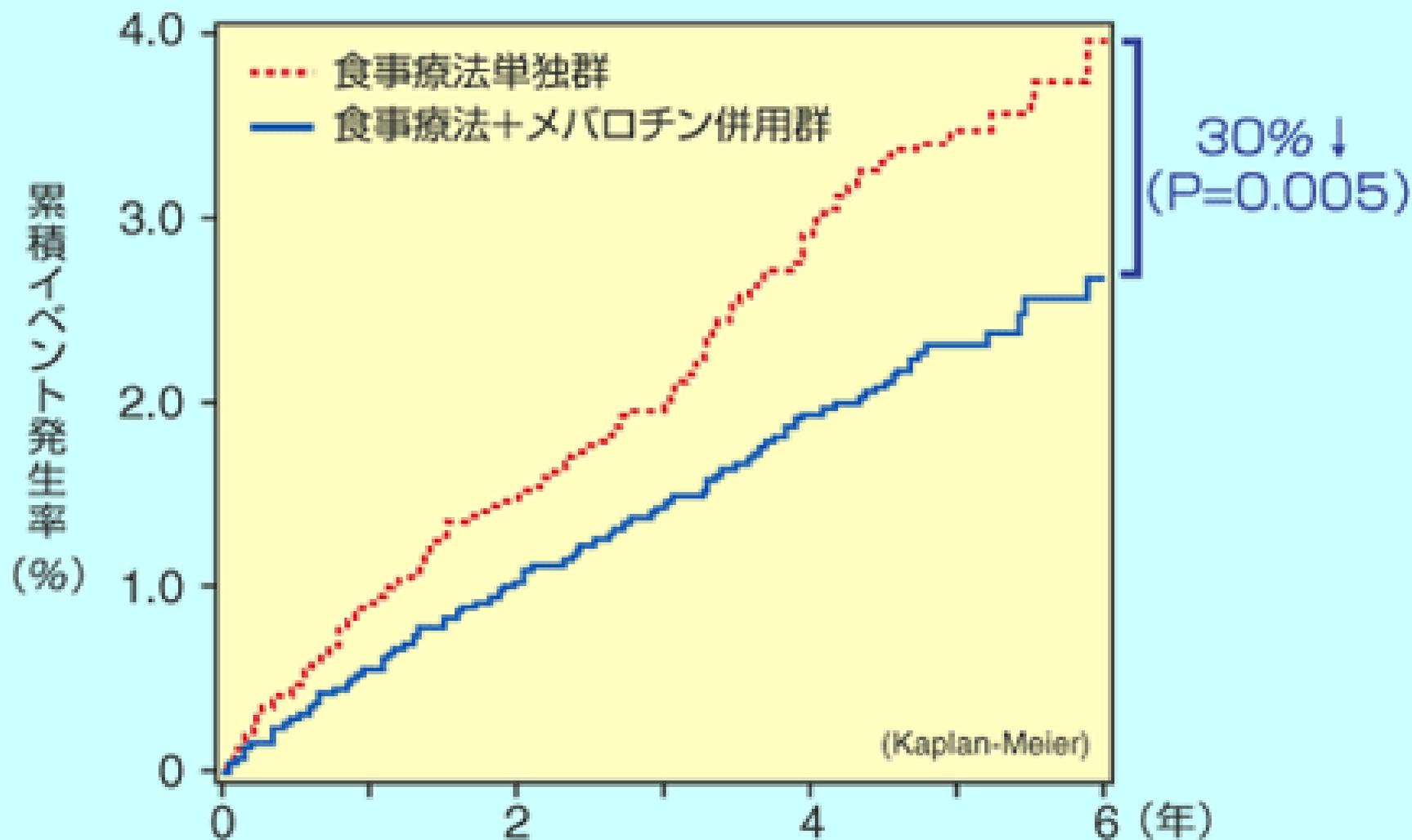
# MEGA study 一次評価項目：冠動脈疾患

## 冠動脈疾患発生率



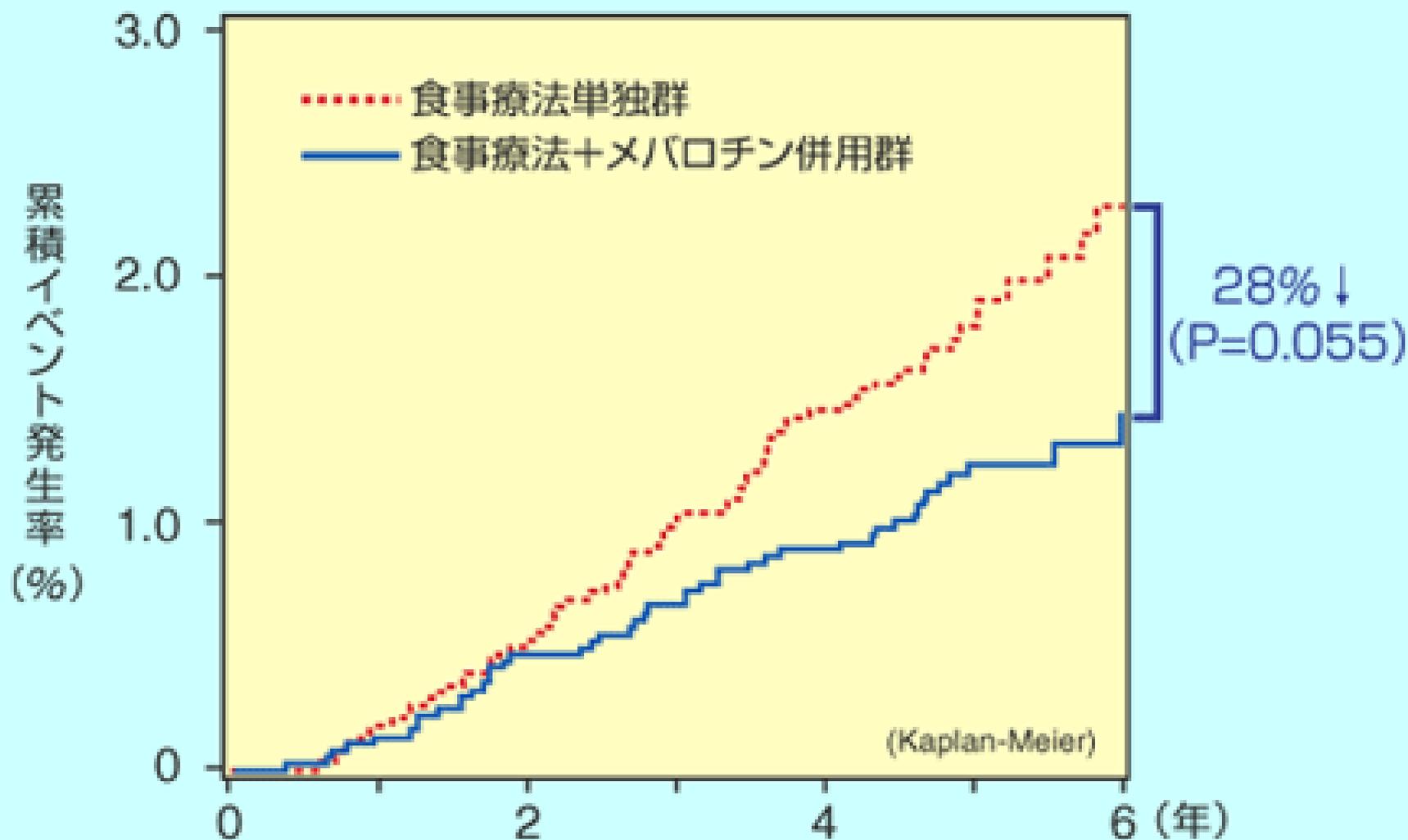
# MEGA study 二次評価項目：冠動脈疾患 + 脳梗塞

## 冠動脈疾患+脳梗塞の発生率



# MEGA study 二次評価項目：総死亡

総死亡



# NNT(numbers needed to treat)

- [5] 「なんパーセント予防できたか？ vs 幾らで人の命が買えたか？」
- 費用対効果の検討が今後の課題になる。100名の患者にメバロチン™を投与すると mg 1錠 145.50円を365日に投与して**531万750円**かかる。カテーテル治療の入院で**150万円**、バイパス手術で**250万円**しか掛からないことを考えると、あとの**300-400万円**が安心料という事になる。倍の発症率で倍の医療費の米国では**HMG-CoA還元酵素阻害薬**は多いに投資に対する回収がとれる良い薬になる。心筋梗塞にならなかつた、脳梗塞で介護が不要になった。そういった値段のつけにくい「コスト」を幾らと見積もるかが悩みになるう。
- ぎゃくに言うと プラバスタチン錠の適正価格は**10mg40円**か？
- そうすると**PTCA**の値段とトントンになる。

# MEGA study

- MEGA Studyに関しては色々な意見がある。[6]より引用
- まとめ：MEGA studyの報告は、薬剤の効果を調べる研究が製薬メーカー主導で行われることの問題点を露呈した。MEGA studyは資料操作の疑惑も上がっている。さらに、結果の解釈は統計学を無視した内容で、学術的な発表とはとうてい思えないものである。「全くでたらめ」、「単なる薬の広告」と言われても仕方のないあきれた内容である。以上は当院の意見です。

# MEGA study

- [7] 投稿者:一循環器専門医
- 週刊朝日4/21号が大変参考となります。MEGAstudyでは統計学的に女性は効果なしとなっているのに、軽症高脂血症のすべてのひとにメバロチンが有用と印象づける発表をしています。また、Medicaltribune2月16日号「低HDL-C値の高齢患者にスタテンが有効」にあるように、高LDL-C値、高総コレステロール血症は薬剤の効果の予測には全く薬に立たない。高齢者はスタチン（メバロチンなど）が無効。MEGAstudyはこれら、高齢者、女性の問題をすべて意図的に無視しようとしています。また、研究5年目にハイリスク群を意図的に除外した痕跡があり、5年目の投薬群の発病率がほとんどいなくなっている異常現象あり。国内外の発表では、女性や高齢者は効果なし。また、それ以外でも効果は弱い。スタチンの使用はハイリスクの人に限定すべきです。高脂血症のすべてに処方すべきではありません。
- いろいろ問題の多い発表内容です。

# 参考文献

- [1] EBM内科処方指針 中外医学社 2004
- [2] 日本動脈硬化学会
- [3] 臨床医学トピックス 第1回講義資料
- [4] 有機八百屋 虹屋 [http://www5.plala.or.jp/nijiya231-9288/HATAKE/hatake\\_03/hatake\\_0314.htm](http://www5.plala.or.jp/nijiya231-9288/HATAKE/hatake_03/hatake_0314.htm)
- [5] Patrol Boat  
165 [http://square.umin.ac.jp/pb165/mito/comp/statin\\_epa.html](http://square.umin.ac.jp/pb165/mito/comp/statin_epa.html)
- [6] まえだ循環器内科 <http://www.m-junkanki.com/>
- [7] お薬blog
- [8] 日経メディカルオンライン 女性のコレステロールは下げなくても良い！
- [9] 神奈川歯科大学  
<http://www.kdcnet.ac.jp/naika/med/1/1-3-r5p.htm>