

特集にあたって

南郷栄秀

はじめに

脂質異常症に対しては個人的に深い思い入れがあります。私が主宰する草の根団体EBM-Tokyo¹⁾が開催するEBM workshopはこの3月で22回目を数えましたが、2003年の記念すべき第1回で取り上げたのが脂質異常症でした。身近にあるとてもありふれた病気で、しかも治療するかしないかどちらの選択肢もありうるというシチュエーションは、ワークショップの題材として最適だったので。治療選択に迷うような場面をあえて設定して、根拠となるエビデンスである原著論文を選定しながら、当日にどのようなディスカッションが行われるかワクワクしたものでした。今回、脂質異常症を特集するにあたって、そんなランドマーク論文のなかから、私にとって思い出深いものをいくつかあげたいと思います。

1 欲声を上げたくなるWOS研究

1995年のN Engl J Medに掲載されたWOSCOP (West Of Scotland COronary Prevention study)²⁾は、英国スコットランドで行われた、冠動脈疾患一次予防目的に脂質異常症男性にプラバスタチンを用いたランダム化比較試験（以下、RCT）でした。ワークショップを自主開催しはじめた頃、ちょうど自分の外来でも、閉経後中年女性が健康診断で脂質異常症を指摘されて「要治療」と書かれた健診結果を持って受診してくるケースが多くありました。この人々は一体何のためにスタチンを飲んでいるのか？本当に飲むべきなのか？そうした疑問を解決してくれるかもしれない論文でした。

WOSCOPの結果は、心筋梗塞と心血管死亡がそれぞれ30%有意に減るもの、総死亡は減るとは言えないというものでした。この結果をもとにワークショップでディスカッションするのですが、「長生きできるわけじゃないぞ」「いや心筋梗塞が減るなら十分価値はあるじゃないか」「でも日本人だとともともと心筋梗塞のリスクが低いからさほどメリットはない」といった侃々諤々の議論が起こりました。とても楽しかったですね。論文では心筋梗塞が平均4.9年で6.5%から4.6%

に減少するので、治療必要数 (number needed to treat, 以下 NNT) は53人と意外によいように思われます（いや、悪いと思う人もいるでしょう）。しかし、スコットランド人男性と比べると日本人女性の心筋梗塞発症率は1/13と低く、日本人女性でのNNTは689人に跳ね上がってしまいます。これではさすがに費用対効果は小さすぎるのではないか、でもそれでも飲みたい人はいるよね、という熱いディスカッションになるのです。うおーっす！

② MEGA テンなstudy

WOSCOPから約10年、2006年に満を持して登場したのはMEGA study³⁾でした。日本人を対象とした、冠動脈疾患一次予防目的のプラバスタチンのRCTです。これまで、欧米人のエビデンスは日本人に使えないとさんざん揶揄されてきたので、これで決着がつくと期待されました。

その結果はやはり、冠動脈疾患は33%減るが、総死亡では有意な差が出なかったというものでした。つまり、WOSCOPとほとんど同じ結果だったのです。なんだ、欧米人のデータは使えないと言われていたけれど全然そんなことないじゃん。しかも、MEGA studyに記された日本人の心筋梗塞の発症率は、見事にWOSCOPの1/10、NNTにすると589人で、WOSCOPから推計したものとほとんど似たような結果でした。人種によって違うから海外のエビデンスは日本人には使えないという意見を（特にEBM嫌いの人から）よく耳にしますが、意外とそうでもないのです。影響が大きいのは遺伝子の違いよりも生活スタイルの違いの方であることが多いのです。そして、人種の違いにこだわる人に限って判断のよりどころにするのは細胞やマウスの実験結果だったりするので、「あなたの診ている患者さんは欧米人よりもマウスや単細胞に近いのですネ」と、つい皮肉に思ったりします。

このMEGA study、製薬会社の説明会でも頻繁に紹介されたのですが、複合アウトカムであるとか、グラフのごく一部を拡大して効果を過大に見せているとか、途中でグラフの形がおかしくなっているとか、突っ込みどころが満載で、これもまた何度もワークショップの題材になりました。最新バージョンである「STAR WARSでマスターする製品説明パンフの使い方」⁴⁾を各地で公演していますが、おかげさまで反応は上々です。

そして私が生涯ではじめて投稿したletter⁵⁾はこのMEGA studyに対するもので、天下のLancetにacceptされたと、当時とても嬉しかったのを覚えています。ちなみに同じ号にこのMEGA studyへletterを載せていたのが森口尚史氏⁶⁾だと知った私は、「目がテン」になりました。

③ SHARP な研究

ほかの薬剤の惨憺たる結果を尻目に、輝かしい実績を次々と残すスタチン。脂質異常症治療薬の世界の全国統一もいよいよ目前か、というそのとき、突然殴り込みをかけたのが、小腸コレステロールトランスポーター (PCSK9) 阻害薬エゼチミブでした。

SHARP trial⁷⁾は、慢性腎臓病患者をスタチン+エゼチミブ群、スタチン群、プラセボ群の3群に分けて1年間治療した後に、スタチン群の患者を2つに分けて残りの2群に組み入れたと

いう複雑怪奇な研究デザインのRCTでした。その結果は、最初の1年はスタチン+エゼチミブ群とプラセボ群に違いはなく、1年過ぎたところからスタチン+エゼチミブ群で有意に心血管イベントが減るというものでした。これはつまり、実質的にスタチンを継続したか止めたかの違いを見ていることにしかなっておらず、この研究デザインではエゼチミブの効果はわからぬい、おそらくスタチンへの上乗せ効果はないというものです。

そもそも、なぜこんな複雑な研究デザインにしたのか。おそらくエゼチミブにははじめから勝算がなかったので、スタチンとの併用にしてエゼチミブ単独の効果がわかりにくくなるようにしたのではないかと邪推してしまいます。効果の見せ方がSHARPでしょ、だったのです。

おわりに代えて

そんなこんなで話題に事欠かない脂質異常症のエビデンス、そろそろ出尽くしたかと思いつや、久しぶりの新薬登場に湧いています。PCSK9阻害薬は注射薬ですし、基本的には家族性高コレステロール血症の患者が適応なので、総合診療の現場ではあまり使う場面がないかもしれません。でも、これまで何かと話題を提供してくれた脂質異常症の薬なので、またいろんな展開が見られるかもしれませんね。

Gノートも3年目に入りました。毎年4月号の特集を担当して命を縮めています（ホント、タフなんです…）が、初年は高血圧、昨年は糖尿病ときて、今年は脂質異常症を扱うことにしました。執筆は普段からEBMを実践している新進気鋭の若手や私の信頼するベテランの仲間に依頼しました。いずれも最新のエビデンスをふまえつつ、現場で実際にどのように診療するかに重点をおいて書かれています。裏タイトルは「Cardiovascular Wars Episode III～脂質異常症の復讐」、心血管危険因子三部作完結編。どうぞお楽しみください。

文 献

- 1) EBM-Tokyo : <http://ebm.umin.ne.jp> (2016年3月閲覧)
- 2) Shepherd J, et al : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med, 333 : 1301-1307, 1995
- 3) Nakamura H, et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. Lancet, 368 : 1155-1163, 2006
- 4) 南郷栄秀 : Star Wars : フォースで読む製薬会社の製品説明パンフレット (特集 読む書く話す). 治療, 98 : 250-254, 2016
- 5) Nango E, et al : The MEGA study. Lancet, 368 : 2051; author reply 2052, 2006
- 6) Moriguchi H, et al : The MEGA study. Lancet, 368 : 2052; author reply 2052, 2006
- 7) Baigent C, et al : The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection) : a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 377 : 2181-2192, 2011

プロフィール

南郷栄秀 Eishu Nango

東京北医療センター 総合診療科

昨年はStar Wars yearで盛り上がりましたね。同じ映画を2度映画館で観たのは、今回のエピソード7がはじめてです。今年は公演の随所にStar Warsを織り交ぜようかななんて考えています。