

「高齢者脂質異常症 診療ガイドライン2017」

序文

日本老年医学会による「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成の方針が、大内尉義前理事長から示されて約3年である。すでに糖尿病、高血圧については発刊されているが、脂質異常症について今回発刊の運びとなった。

脂質異常症編の作成については、荒井秀典副理事長が担当することとなり、システムティックレビューの実施、アブストラクトテーブルの作成、執筆までを行った。また、ガイドライン作成ワーキングならびに理事・監事の皆様には内容に関して詳細にご意見をいただいたが、執筆協力者の千葉優子先生にはアブストラクトテーブルの作成に大変尽力をいただいた。

また、協力学会として日本動脈硬化学会（山下静也理事長）にご参画いただいた。詳細な査読を行っていただいたリエゾン委員の木下誠先生、横出正之先生、岡村智教先生、枇榔貞利先生、山下静也先生に心より感謝申し上げます。

高齢者脂質異常症の診療については、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版にも述べられているが、ガイドラインにはない視点をも加えてクリニカルクエスチョンを設定した。在宅医療現場での治療やエンドオブライフにおける治療などエビデンスが少ない領域もあるが、今後のエビデンスの集積に期待したい。本ガイドラインが広く臨床の場でご活用いただければ幸いである。

2017年10月

一般社団法人 日本老年医学会
理事長 楽木宏実

目次

序文

「高齢者脂質異常症ガイドライン」作成手順

「高齢者脂質異常症ガイドライン」作成参加者と利益相反

概要

- CQ1 脂質異常症は高齢者における動脈硬化性疾患発症に影響するか？
- CQ2 スタチンは高齢者の心血管イベント発症リスクを低下させるか？
- CQ3 スタチンは高齢者において、有害事象を増加させるか？
- CQ4 脂質異常症は ADL 低下と関係するか？
- CQ5 アポ E4 は ADL 低下と関係するか？
- CQ6 スタチン治療は ADL 低下と関係するか？
- CQ7 高 LDL コレステロール血症は認知症発症と関係するか？
- CQ8 高トリグリセライド血症は認知症発症と関係するか？
- CQ9 低 HDL コレステロール血症は認知症発症と関係するか？
- CQ10 アポ E4 は認知症発症と関係するか？
- CQ11 脳卒中は認知症発症と関係するか？
- CQ12 スタチンの内服は認知症発症を減らすか？
- CQ13 エンドオブライフにおいてスタチンの中止は可能か？

「高齢者脂質異常症ガイドライン」作成手順

1) Clinical Question (CQ) の設定

日本老年医学会「高齢者の脂質異常症ガイドライン」作成ワーキングにてCQを作成。平成23～25年度に認知症やADL低下をアウトカムとした視点で文献検索を行った長寿医療研究開発事業（「生活自立を指標とした、生活習慣病の検査値の基準値設定に関する研究」主任研究者 大内尉義）でのCQをベースにした。また、エビデンスとしてではなく、安全かつ有効な高齢者の診療を行う上で必要な事項を、Question (Q)として設定し、エビデンスが不足していることや臨床上エビデンスが不要で自明であることもガイドライン作成委員の経験知を盛り込んで記載する方針とした。最終的には、CQとQの区別が困難なクエスチョンが多数存在したため、すべてCQで表現することとした。

2) 文献検索と系統的レビュー

CQごとにキーワードを設定してPubMedにて文献検索を行った。一部、Cochrane、医中誌でも検索を行った。今回の文献検索は系統的レビューを目指したが、高齢者を対象としたエビデンスが十分でないものが多く、定性的評価にとどまった。文献検索が網羅的であるかの評価も十分ではない。ただし、アブストラクトテーブルを作成できており、利用者自身がバイアスの判断をできると考える。

3) エビデンスレベルの分類

- レベル1+ 質の高いRCTおよびそれらのメタアナリシス
- レベル1 その他のRCTおよびそれらのメタアナリシス
- レベル2 前向きコホート研究およびそれらのメタアナリシス・事前に定めたRCTのサ

ブ解析

- レベル3 非ランダム化比較試験・前後比較試験・後ろ向きコホート研究・ケースコントロール研究・RCTの後付けサブ解析
- レベル4 横断研究や症例集積

4) 推奨グレードの分類

推奨グレードA：レベル1の論文があるかレベル2～4の論文の結果が一致。

推奨グレードB：レベル2～4の論文の結果は一般的に一致。

なし

エビデンスだけでなく、利益と害のバランスで推奨グレードを決めた。

5) 査読による修正

協力学会である日本動脈硬化学会に依頼し、指摘に応じて執筆委員が修正した。

6) 推奨文と推奨グレードの決定

上記の修正後の推奨文と推奨グレードについて日本老年医学会の理事、監事、学術委員会委員、あり方委員会委員、あり方委員会ワーキング委員、高齢者の生活習慣病管理ガイドライン作成ワーキング委員に意見を求めた。推奨文およびそのグレードに反対意見があれば修正を重ね、原則ガイドライン作成ワーキングの全員一致をもって決定した（デルファイ法）。なお、推奨内容に関連して日本老年医学会が定める開示基準を超える利益相反を有する者は投票に加わらなかった。なお、執筆委員のCOI状況は別に表記の通りである。

7) パブリックコメント

学会ホームページにて3週間パブリックコメントを求め、語句や表現に修正を加えた。

「高齢者脂質異常症診療ガイドライン 2017」作成参加者と利益相反

日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング：

委員長：荒木 厚
副委員長：横手幸太郎
顧問：井藤英喜
委員（脂質異常症担当）：荒井秀典

執筆委員：

荒井秀典（国立長寿医療研究センター老年学・社会科学研究センター 副院長）

協力学会：

日本動脈硬化学会 リエゾン委員：

木下 誠（帝京大学），横出正之（京都大学），岡村智教（慶應大学），枇榔貞利（松柏会つかさ病院），山下静也（りんくう総合医療センター）

執筆協力者：

千葉優子（東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科）

本ガイドラインを引用する際は、引用元について下記の情報にそって記載してください。日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング。高齢者脂質異常症診療ガイドライン 2017。日老医誌 2017；54（4）：に掲載

表 1 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング参加者の COI 開示

| 参加者名 (所属, 職名) | ①顧問 | ②株保有・利益 | ③特許使用料 | ④講演料 | ⑤原稿料 | ⑥研究費 | ⑦寄附金 | ⑧寄附講座 | ⑨その他 |
|---|------|---------|--------|--|------|------|------|-------|------|
| 荒木 厚 (東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科, 内科総括部長) | 該当なし | 該当なし | 該当なし | MSD, アステラス製薬, アストラゼネカ, 小野薬品工業, 協和発酵キリン, 大正富山医薬品, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ | 該当なし | 該当なし | 第一三共 | 該当なし | 該当なし |

| | | | | | | | | | |
|---|---------------------|------|------|---|------|-------------|---|--------------|------|
| 横手幸太郎 (千葉大学大学院 医学研究院細胞治 療内科学講座, 教 授) | 該当なし | 該当なし | 該当なし | MSD, アステラ ス・アムジェ ン・バイオ ファーマ, アス テラス製薬, ア ストラゼネカ, 小野薬品工業, 三和化学研究 所, 興和, 興和 創薬, サノフィ, 塩野義製薬, 第 一三共, 大正富 山医薬品, 大日 本住友製薬, 武 田薬品工業, 田 辺三菱製薬, 日 本ベーリンガー インゲルハイ ム, ノボ ノル デ イ ス ク ファーマ, ファ イザー, 持田製 薬 | 該当なし | アステラ ス製薬 | MSD, アステラス 製薬, アストラゼ ネカ, エーザイ, 小野薬品工業, キッセイ薬品工 業, 協和発酵キリ ン, 興和創薬, サ ノフィ, 塩野義製 薬, 第一三共, 大 正富山医薬品, 大 日本住友製薬, 武 田薬品工業, 田辺 三菱製薬, 帝人 ファーマ, 富山化 学工業, 日本イー ライリリー, 日本 ベーリンガーイン ゲルハイム, ノバ ルティス ファー マ, ファイザー, プリストル・マイ ヤーズ スクイブ, 持田製薬 | MSD, 栃 木県 | 該当なし |
| 井藤英喜 (東京都健康長寿 医療センター, 理 事長) | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし |
| 荒井秀典 (国立長寿医療研 究センター, 副院 長) | ポシブル 医科学株 式会社 | 該当なし | 該当なし | MSD, アステラ ス製薬, アステ ラス・アムジェ ン・バイオ ファーマ, ア ボットジャパ ン, 興和創薬, サノフィ, 第 一三共 | 該当なし | 該当なし | 大塚製薬, 第一三 共 | 該当なし | 該当なし |
| 千葉優子 (東京都健康長寿 医療センター糖尿 病・代謝・内分泌 内科, 医長) | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし | 該当なし |

概要

CQ1 脂質異常症は高齢者における動脈硬化性疾患発症に影響するか？

【要約】

- 高齢者において、総コレステロール、Non HDL コレステロール、LDL コレステロール値が高くなれば、冠動脈疾患の発症が増加する。
- 高齢者における脂質異常症と脳卒中との関係は明らかではない。

CQ2 スタチンは高齢者の心血管イベント発症リスクを低下させるか？

【要約】

- 高齢者におけるスタチン治療は冠動脈疾患の二次予防効果が期待できる（推奨グレード A）。
- 前期高齢者（75 歳未満）の高 LDL-C 血症に対するスタチン治療は冠動脈疾患、非心原性脳梗塞の一次予防効果が期待できる（推奨グレード A）。
- 後期高齢者（75 歳以上）の高 LDL-C 血症に対する脂質低下治療による一次予防効果は明らかでない。

CQ3 スタチンは高齢者において、有害事象を増加させるか？

【要約】

- 高齢者においてスタチン治療は糖尿病の新規発症を有意に増加させるので注意する（推奨グレード B）。
- がんの発症など、他の重篤な副作用の増加はない。
- CYP で代謝されるスタチンの中では、薬物相互作用による有害事象に注意する（推奨グレード B）。

CQ4 脂質異常症は ADL 低下と関係するか？

【要約】

- 高 TG 血症、低 HDL コレステロール血症が ADL 低下と関連することを示す十分なエビデンスはない。

CQ5 アポ E4 は ADL 低下と関係するか？

【要約】

- アポ E4 は ADL 低下と関連する。

CQ6 スタチン治療は ADL 低下と関係するか？

【要約】

- スタチンは脳心血管イベントの低下を介して、高齢者の ADL 低下を抑制する（推奨グレード B）。

CQ7 高 LDL コレステロール血症は認知症発症と関係するか？

【要約】

- 高齢期における LDL コレステロールレベルと認知症発症に関しては一定の傾向を認めない。

CQ8 高トリグリセライド血症は認知症発症と関係するか？

【要約】

- 血清トリグリセライド値と認知症発症に関して、十分なエビデンスはない。

CQ9 低 HDL コレステロール血症は認知症発症と関係するか？

【要約】

- 血清 HDL コレステロールレベルと認知症発症に関しては一定の傾向を認めない。

CQ10 アポ E4 は認知症発症と関係するか？

【要約】

- アポ E4 はアルツハイマー病発症と有意な関係がある。

CQ11 脳卒中は認知症発症と関係するか？

【要約】

- 高齢者において脳卒中の既往は認知症発症リスクを増加させるので注意を要する（推奨グレード A）。

CQ12 スタチンの内服は認知症発症を減らすか？

【要約】

- スタチン内服者における認知症発症リスクの低下を示唆する結果もあるが、一定の傾向を認めない。

CQ13 エンドオブライフにおいてスタチンの中止は可能か？

【要約】

- 余命が 1 年以内の患者に対して、服用中のスタチンを中止することは安全であり、QOL 向上、医療費削減につながる（推奨グレード B）。

CQ1 脂質異常症は高齢者における動脈硬化性疾患発症に影響するか？

【要約】

- 高齢者において、総コレステロール、Non HDL コレステロール、LDL コレステロール値が高くなれば、冠動脈疾患の発症が増加する。
- 高齢者における脂質異常症と脳卒中との関係は明らかではない。

【解説】

欧米の疫学調査においては、成人と同じく高齢者(主に前期高齢者：65歳以上75歳未満)でも高LDLコレステロール血症が冠動脈疾患の危険因子であることが明らかとなった^{1)~6)}(エビデンスレベル1)。一方、75歳以上の高齢者を対象とした研究では、LDLコレステロール値と冠動脈疾患リスクの間に関連性を認めないとする報告が多いが^{7)~9)}(エビデンスレベル2)、我が国における10のコホート研究(65,594名)のメタ解析において(EPOCH-JAPAN)、70から89歳の解析の結果、男性においては総コレステロール240 mg/dl以上で有意に冠動脈疾患死が増加した。しかし、女性では有意な関係が得られなかった。また、脳梗塞による死亡に関しては男女とも有意な関係を認めなかった¹⁰⁾(エビデンスレベル1+)。また、Non HDLコレステロール値と動脈硬化性疾患との関連を見たNIPPON DATATA 90によれば、65歳以上の高齢者において、Non HDLコレステロール値と冠動脈疾患の間に有意な関係を認めたが、脳梗塞、脳卒中との間には有意な関係は認めなかった¹¹⁾(エビデンスレベル2)。西ヨーロッパと北米において行われた約90万名の成人男女を対象にした前向き研究(計61件)のメタ解析では、観察期間中に55,000名の心血管死(冠動脈疾患、脳血管障害、その他)が確認され、このうち70歳から89歳の高齢者においても観察開始時の血清総コレステロール値と冠動脈疾患死に有意な相関を認めたが、脳卒中との関係は認めなかった¹²⁾(エビデンスレベル1)。また、アジア太平洋地域で行われた29のコホート研究のメタ解析においても、60歳未満の群のみならず、60~74歳、75歳以上の群において総コレステロール値と冠動脈疾患死との間に有意な正の相関関係を認めているが、脳卒中と血清脂質との関連は認めていない¹³⁾(エ

ビデンスレベル1)。

Cardiovascular Health Studyにおいては、65歳以上高齢者における解析により、HDLコレステロール値と心筋梗塞の発症、LDLコレステロール値及びnon HDLコレステロール値と虚血性脳卒中との間に有意な関係が認められている¹⁴⁾。また、同じくCardiovascular Health Studyにおいてコホートを65~74歳、75~84歳、85歳以上の3群に分けて解析したところ、脳卒中、心筋梗塞、脳心血管死の複合エンドポイントとの関係が認められたのは、65~74歳の集団におけるHDLコレステロール値のみであった¹⁵⁾(エビデンスレベル2)。

このように65歳以上の高齢者において血清脂質と動脈硬化性疾患との間に正の相関を認めない研究もあるが、メタ解析においては、総コレステロール、Non HDLコレステロール、LDLコレステロールと冠動脈疾患との間に正相関を認めている。

文献

- 1) Barrett-Connor E, Suarez L, Khaw K, Criqui MH, Wingard DL: Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chronic Dis* 1984; 37 (12): 903-908.
- 2) Benfante R, Reed D: Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA* 1990; 263 (3): 393-396.
- 3) Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al: Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med* 1997; 126 (10): 753-760.
- 4) Harris T, Cook EF, Kannel WB, Goldman L: Proportional hazards analysis of risk factors for coronary heart disease in individuals aged 65 or older. The Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36 (11): 1023-1028.
- 5) Pacala JT: The relation of serum cholesterol to risk of coronary heart disease: implications for the elderly. *J Am Board Fam Pract* 1990; 3 (4): 271-282.
- 6) Rubin SM, Sidney S, Black DM, Browner WS, Hulley SB, Cummings SR: High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1990; 113 (12): 916-920.
- 7) Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS: Total serum

- cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. Arch Intern Med 1993; 153 (9): 1065-1073.
- 8) Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, Mendes de Leon CF, Vaccarino V, Silverman DI, et al: Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. JAMA 1994; 272 (17): 1335-1340.
 - 9) Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG: Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. Lancet 1997; 350 (9085): 1119-1123.
 - 10) Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, et al: Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan. J Am Heart Assoc 2012; 1 (5): e001974.
 - 11) Ito T, Arima H, Fujiyoshi A, Miura K, Takashima N, Ohkubo T, et al: Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and the long-term mortality of cardiovascular diseases: NIPPON DATA 90. Int J Cardiol 2016; 220: 262-267.
 - 12) Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007; 370 (9602): 1829-1839.
 - 13) Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al: Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. Int J Epidemiol 2003; 32 (4): 563-572.
 - 14) Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, Tracy RP, Orchard T, Fried LP, et al: The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 1639-1647.
 - 15) Odden MC, Shlipak MG, Whitson HE, Katz R, Kearney PM, deFilippi C, et al: Risk factors for cardiovascular disease across the spectrum of older age: the Cardiovascular Health Study. Atherosclerosis 2014; 237: 336-342.

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|--------------|---|-------------------------|------------|------------|---|
| 1) | コホート研究 | 50~79歳 | 3,187名 | 高コレステロール血症 | 心血管死亡 | 9年以上の追跡の結果、高コレステロールは高齢者において致命的虚血性心疾患の独立した危険因子である |
| 2) | コホート研究 | 65歳以上の心血管疾患のない男性 | 1,480名 | 総コレステロール値 | 心血管イベント | 12年間追跡した結果、血清コレステロールレベルを4分位で比較すると、コレステロール値が高値であるほど心血管疾患のリスクが上昇した (RR=1.64, 95% CI=1.14~2.36)。血清コレステロール高値は65歳以上の高齢男性において心血管疾患の独立した危険因子である。 |
| 3) | コホート研究 | マサチューセッツ州地域在住高齢男女 | 4,066名 | 総コレステロール値 | 冠動脈疾患による死亡 | 5年間の追跡調査で、総コレステロール値の上昇は、心血管疾患由来の死亡のリスクを有意に上昇させた。また、総コレステロール値が低下するに伴い、心血管死のリスクも低下した (p=0.005)。 |
| 4) | コホート研究 | Framingham Heart Studyに参加し、心血管疾患を認めない65歳以上の男女 | 2,501名 | 総コレステロール値 | 冠動脈疾患による死亡 | 高齢者においても、心血管疾患のリスク因子は若年者と同様であると示唆された。総コレステロール高値についても、200 mg/dl以下の群と比較すると高いリスクを呈していた (RR=1.8, 95% CI=1.3~2.5)。 |
| 5) | システマティックレビュー | 4つの脂質の介入研究の50歳以上の男女 | 2,908名 (冠動脈硬化の研究では341名) | 総コレステロール値 | 冠動脈硬化、死亡 | 主として60歳未満の男性において、二次予防として総コレステロール値を低下させる治療は、冠動脈硬化の進行を緩徐にさせ、死亡率を低下させる。 |

| | | | | | | |
|-----|----------------------|----------------------------------|---------------|------------------|---|--|
| 6) | コホート研究 | 自己申告において心血管疾患の既往歴のない60~79歳の白人男性 | 2,746名 | 総コレステロール値 | 冠動脈疾患による死亡 | 平均10.1年の観察期間において、冠動脈疾患による死亡は加齢と共に増加し、血清コレステロール値が上昇すると、20年でその死亡率が5倍まで上昇した(2.2人/年/1,000人に対し、11.3人/年/1,000人)。 |
| 7) | コホート研究 | Framingham Heart Studyに参加した男女 | 5,209名 | LDLコレステロール値 | 全死亡、冠動脈疾患による死亡、非冠動脈疾患死亡 | 80歳以上の症例では、全死亡と総コレステロール値との間に関連を認めなかった。LDLコレステロール値と全死亡、冠動脈疾患死亡との間にも関連性を認めなかった。 |
| 8) | コホート研究 | 地域在住の70歳以上の男女 | 997名 | 総コレステロール値、低HDL血症 | 全死亡、冠動脈疾患による死亡、入院を必要とする心筋梗塞もしくは不安定狭心症 | 4年間の追跡調査にて、総コレステロール値の上昇、低HDL血症は、全死亡と冠動脈疾患による死亡、心血管リスク因子を調整後の心筋梗塞や不安定狭心症の入院のリスクの上昇と有意な関連を認めなかった。 |
| 9) | ケースコントロール研究 | 85歳以上の男女 | 724名 | 総コレステロール値 | 死亡(死因はICD-9で検索) | 総コレステロール値で3群に分類(<5.0, 5.0~6.4, ≥6.5 mmol/l)し、死亡リスクと総コレステロール値との関連を比較検討。年齢、性、心血管リスク因子を投入しても、5年の経過で各群における死亡リスクに差は見られなかった。総コレステロール値が1 mmol/l上昇するごとに死亡リスクは15%減少した(risk ratio=0.85, 95% CI=0.79~0.91)。 |
| 10) | システマティックレビュー/メタアナリシス | 40~89歳で、冠動脈疾患の既往のない日本人 | 65,594名 | 総コレステロール値 | 死亡(脳卒中、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患由来) | 70~89歳(平均年齢75歳)の高齢者群では、弾性で総コレステロール高値(≥6.21 mmol/l)が冠動脈疾患による死亡リスクを増大させた(HR=2.77, 95% CI=1.09~7.03)。しかし女性では1.02(0.42~2.49)と有意な関連を認めなかった。総コレステロール値は脳梗塞による死亡とは関連性を認めなかった。 |
| 11) | コホート研究 | NIPPON DATA 90に登録した75歳以上の日本人 | 6,701名 | non-HDLコレステロール値 | 冠動脈疾患、脳卒中による死亡 | non-HDLコレステロールと冠動脈疾患による死亡には有意な関連があり、non-HDLコレステロールが高いほどリスクが上昇したが、脳卒中による死亡とnon-HDLコレステロールとは有意な関連を認めなかった(p=0.052)。 |
| 12) | システマティックレビュー/メタアナリシス | 主に西ヨーロッパ、北アメリカ在住の既往歴のない40~89歳の男女 | 61試験、900,000名 | 総コレステロール値 | 心血管死(虚血性心疾患、脳卒中、その他) | 70~89歳の高齢者においても、男女共に総コレステロール値が1 mmol/l低下すると冠動脈疾患による死亡率が有意に減少した(HR=0.83, 95% CI=0.81~0.85)。ただし、脳出血や脳卒中による死亡と総コレステロールとは関連性を認めなかった。 |
| 13) | システマティックレビュー/メタアナリシス | アジア太平洋地域在住の男女 | 29研究、352,033名 | 総コレステロール値 | 全死亡、非致死性冠動脈疾患、全脳卒中、出血性脳卒中、虚血性脳卒中、冠動脈疾患による死亡、非致死性心筋梗塞、致死性/非致死性脳卒中(ICD-9より検索) | 総コレステロール値が1 mmol/l上昇する毎に冠動脈疾患による死亡リスクが有意に上昇した。この傾向は年齢や性による相違を認めなかった。脳卒中と総コレステロール値との関連は明らかでなかった。 |

| | | | | | | |
|-----|--------|---|--------|----------------------|--------------------------------|--|
| 14) | コホート研究 | Cardiovascular Health Studyに参加したアメリカ在住の65歳以上の男女 | 5,201名 | 総コレステロールとLDLコレステロール値 | 全死亡, 心血管イベント(心筋梗塞, 脳卒中) | 総コレステロールとLDLコレステロールは心筋梗塞と虚血性脳卒中との間に有意な相関関係を認めた. 低HDLコレステロール血症は心筋梗塞の発症と有意に関連していた. 高HDL血症は男性において虚血性脳卒中のリスク減少と関連していた. |
| 15) | コホート研究 | Cardiovascular Health Studyに参加したアメリカ在住の65歳以上の男女 | 4,883名 | 心血管危険因子 | 心血管イベント(脳卒中, 心筋梗塞, 冠動脈疾患による死亡) | 65~74歳, 75~84歳, 85歳以上の3群で評価し5年間追跡調査した結果, 高齢者群において殆どのリスク因子は心血管イベントとの関連性を認めなかった. |

CQ2 スタチンは高齢者の心血管イベント発症リスクを低下させるか?

【要約】

- 高齢者におけるスタチン治療は冠動脈疾患の二次予防効果が期待できる (推奨グレード A).
- 前期高齢者 (75 歳未満) の高 LDL-C 血症に対するスタチン治療は冠動脈疾患, 非心原性脳梗塞の一次予防効果が期待できる (推奨グレード A).
- 後期高齢者 (75 歳以上) の高 LDL-C 血症に対する脂質低下治療による一次予防効果は明らかでない.

【解説】

70 歳から 82 歳の高齢者を対象とした PROSPER 試験や多くのスタチンによる RCT のメタ解析において, 65 歳以上の高齢者において, スタチンは有意に心血管イベントの発症リスクを低下させることが示されている. Roberts らのメタ解析では, 高齢者においてスタチン治療はプラセボと比較して, 総死亡を 15% 減少させ (95% CI: 7~22%), 冠動脈疾患死を 23% 減少させ (95% CI: 15~29%), 致死性・非致死性心筋梗塞を 26% 減少させ (95% CI: 22~30%), 致死性・非致死性脳卒中を 24% 減少させた (95% CI: 10~35%)¹⁾ (エビデンスレベル 1+). しかし, RCT の対象は 75 歳未満の高齢者が大多数を占め, 75 歳以上の高齢者に対するエビデンスは少ない. CTT のメタ解析²⁾ (エビデンスレベル 1+) において 75 歳以上の高齢者においてもスタチンによる有意なイベント抑制効果は示されているが, PROSPER のサブ解析では, その効果は二次予防においてのみ認められている³⁾ (エビデンスレベル 1).

従って, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版においては, スタチンは前期・後期高齢者における二

次予防, 前期高齢者における一次予防において心血管イベント発症リスクを低下させると記載されており, 75 歳以上の高齢者の一次予防に関して, スタチンによる脂質低下治療を行うかどうかは主治医の判断に委ねられていると言えるが, 複数の疾患を有し多剤を服用している患者が多いため, 副作用の発現などリスク・ベネフィットの重視が求められる⁴⁾.

一方, フレイルを有する糖尿病患者や冠動脈疾患患者におけるスタチンの投与は死亡率を減少させるという報告があり, 高リスクの患者におけるスタチン使用の意義に関しては今後さらに検討を要する⁵⁾⁶⁾.

文献

- 1) Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A: Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 879-887.
- 2) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
- 3) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al; Westendorp RG; PROSPER study group: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
- 4) Pedro-Botet J, Climent E, Chillarón JJ, Toro R, Benignes D, Flores-Le Roux JA: Statins for primary cardiovascular prevention in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12: 431-438.
- 5) Pilotto A, Panza F, Copetti M, Simonato M, Sancarlo D, Gallina P, et al; MPI-AGE Project Investigators:

Statin Treatment and Mortality in Community-Dwelling Frail Older Patients with Diabetes Mellitus: A Retrospective Observational Study. PLoS One 2015; 10 (6): e0130946.

Cruz-Jentoft A, et al; MPI_AGE Project Investigators: Relation of Statin Use and Mortality in Community-Dwelling Frail Older Patients With Coronary Artery Disease. Am J Cardiol 2016; 118 (11): 1624-1630.

6) Pilotto A, Gallina P, Panza F, Copetti M, Cella A,

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|--|--|
| 1) | システムティックレビュー/メタアナリシス | 60歳以上 | 18試験, 51,351名 | スタチン | 全死亡, 心血管性死亡, 致死的/非地誌的心筋梗塞, 致死的/非致死的脳卒中 | スタチン治療は全死亡を15% (95% CI=7~22%), 心血管性死亡を23% (95% CI=15~29%), 心筋梗塞リスクを26% (95% CI=22~30%), 脳卒中リスクを24% (95% CI=10~35%) 減少させた. 癌の発症や副作用発症についてはプラセボ群と差を認めなかった. |
| 2) | システムティックレビュー/メタアナリシス | 高LDL血症患者 | 5試験, 39,612名, 21試験, 129,526名 | スタチン | 全死亡, 心血管イベント, 心血管死亡, 非致死的な心筋梗塞, 脳卒中, 冠動脈血行再建 | LDLコレステロールの1 mmol/lの低下は全死亡を10%抑制した (RR=0.90, 95% CI=0.87~0.93, p<0.0001). 特に心血管死の抑制が高度であった (RR=0.80, 95% CI=0.74~0.87, p<0.0001). LDLコレステロールを2~3 mmol/l低下させることは, リスクを40~50%抑制する可能性がある. |
| 3) | RCT | 70~82歳の高齢男女 | 男性2,804名, 女性3,000名 | プラバスタチン 40 mg | 心血管死亡, 非致死的な心筋梗塞, 致死的/非致死的な脳卒中 | 3年間のプラバスタチンの使用は高齢者においてLDLコレステロール値を34%低下させ, 心血管イベントのリスクも有意に減少した (HR=0.85, 95% CI=0.74~0.97, p=0.014). 心血管死と非致死的な心筋梗塞のリスクをより抑制した (HR=0.81, 95% CI=0.69~0.94, p=0.006). 癌の発症についてはプラセボ群と差がなかった. 高齢者においてもスタチン使用を推奨する. |
| 4) | システムティックレビュー | 65歳以上 | 8試験, 63,435名 | スタチン | 心血管疾患発症, 死亡, 副作用 | 高齢者においてもスタチン使用は有用であるが, 個々の状況に応じて使用を調整するべきである. |
| 5) | 後向きコホート研究 | イタリアの65歳以上の糖尿病患者 | 1,712名 | スタチン | 3年間における死亡 | スタチンによる治療は年齢やフレイル指標であるMPI (multiple prognostic impairment) nに関わらず, 3年間の死亡の減少と関連した. |
| 6) | 後向きコホート研究 | イタリアの65歳以上の冠動脈疾患で入院の既往がある住民 | 2,597名 | スタチン | 3年間における死亡 | スタチンによる治療は年齢やフレイル指標のMPI (multiple prognostic impairment)に関わらず, 3年間の死亡の減少と関連した. |

CQ3 スタチンは高齢者において, 有害事象を増加させるか?

【要約】

- 高齢者においてスタチン治療は糖尿病の新規発症を有意に増加させるので注意を要する (推奨グレード B).
- がんの発症など他の重篤な副作用の増加はない.
- CYPで代謝されるスタチンの中では, 薬物相互作用による有害事象に注意する (推奨グレード B).

【解説】

スタチンは安全に使用できる薬剤であるが, 副作用の発現についての報告も多く認められる. まず, Sattarらによる13RCTのメタ解析の結果, スタチンにより糖尿病の新規発症が9%増加することが示され (95% CI=1.02~1.17), 加齢とともに糖尿病の新規発症が増える傾向が示されている¹⁾(エビデンスレベル1+). このメタ解析は65歳未満も含まれているが, Tengらは65歳以上の一次予防患者のみのメタ解析を行った. 彼らのメタ解析によるとスタチンによる主要心血管イベ

ントリスク低下は18% (95% CI=0.74~0.92), 非致死性心筋梗塞リスクは25%低下 (95% CI=0.59~0.94)であったが, 筋肉痛の発症 (相対リスク 0.88, 95% CI=0.69~1.13), 肝酵素上昇 (相対リスク 0.98, 95% CI=0.71~1.34), 新規糖尿病発症 (相対リスク 1.07, 95% CI=0.77~1.48), 重篤な有害事象 (相対リスク 1.00, 95% CI=0.97~1.04) については有意差を認めなかった²⁾(エビデンスレベル 1+)。

また, Roberts らによるメタ解析の結果, スタチン治療によるがんの発症はプラセボに比べ, 1.06 (0.95~1.18) 倍で有意差はなかった。有害事象に関してはAST, ALT の3倍以上の上昇, CK の10倍以上の上昇, 試験中止の各項目についてはスタチンとプラセボで差が無かった。しかし, 筋痛などの症状や消化器症状は有意にスタチン群で多かった³⁾(エビデンスレベル 1+)。

糖尿病の新規発症に関して, 相反するメタ解析の結果が得られたが, 本ガイドラインにおいてはSattar らによるメタ解析の結果を重視し, スタチンは高齢者における糖尿病の新規発症を増加させると結論づけたい。しかし, スタチンによる新規糖尿病の発症は用量依存性であり, 適正な用量のスタチンを用いて定期的に血糖値等をモニターすることが望ましい。

高齢者におけるスタチンの使用では薬物相互作用による有害作用に注意する。アトルバスタチン, シンバ

スタチン, ピタバスタチン, ロバスタチンはCYP3A4, フルバスタチンCYP2C9で代謝されるが, プラバスタチンとロスバスタチン (CYP2C9でわずかに代謝) はCYPの代謝の影響を受けにくい。CYP3A4で代謝されるスタチンとCYP3A4阻害薬のジルチアゼム, ベラパミル, アミオダロン, マクロライドなどを併用する場合にはスタチンの血中濃度が増加する可能性があり, その有害作用に注意を要する⁴⁾。

文献

- 1) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-742.
- 2) Teng M, Lin L, Zhao YJ, Khoo AL, Davis BR, Yong QW, et al: Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging* 2015; 32: 649-661.
- 3) Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 879-887.
- 4) Thai M, Reeve E, Hilmer S, Qi K, Pearson SA, Gnjdic D: Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 513-521.

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|----------------------|-----------------|---------------|------|--|---|
| 1) | システムティックレビュー/メタアナリシス | スタチン使用の成人非糖尿病患者 | 13試験, 91,140名 | スタチン | 糖尿病発症 | スタチン治療は糖尿病の発症リスクを9%増大させた (OR=1.09, 95% CI=1.02~1.17. スタチンによる糖尿病発症リスクは高齢患者で最も高かった。 |
| 2) | システムティックレビュー/メタアナリシス | 65歳以上の一次予防患者 | 8試験, 25,952名 | スタチン | 心血管イベント, 非致死的心筋梗塞, 全心筋梗塞, 脳卒中, 全死亡, 筋肉痛, 肝酵素上昇, 糖尿病新規発症, 他重篤な有害事象の発症 | 高齢患者において, 心血管イベントの一次予防にスタチンは有効であった。筋肉痛や肝酵素の上昇, 糖尿病の新規発症や重篤な有害事象の発生には有意差を認めなかった。 |

| | | | | | | |
|----|----------------------|----------------|---------------|------|--|---|
| 3) | システマティックレビュー/メタアナリシス | 60歳以上のスタチン使用患者 | 18試験, 51,351名 | スタチン | 全死亡, 心血管イベント(致死的/非致死的), 心筋梗塞, 致死的/非致死的脳卒中, 癌の発症, CKの上昇(基準値の10倍以上), 肝酵素の上昇(基準値の3倍以上), 有害事象の発症 | スタチンの使用は全死亡や心血管疾患のリスクを減少させた。癌の発症についてはプラセボ群と有意差を認めなかった (RR=1.06, 95% CI=0.95~1.18)。筋骨格症状と消化管症状はスタチン使用群で有意に多かった (p<0.01)。 |
| 4) | システマティックレビュー | 19の研究の高齢者 | | スタチン | 薬物相互作用 | 高齢者における薬物相互作用の頻度や重要度は研究によって差が大きい。スタチン使用者と非使用者での薬物相互作用の研究では、シンバスタチン、アトルバスタチンとベラパミル、ジルチアゼム、アミオダロン、マクロライド系抗菌薬との併用での報告がある。 |

CQ4 脂質異常症は ADL 低下と関係するか？

【要約】

●高TG血症, 低HDL コレステロール血症がADL低下と関連することを示す十分なエビデンスはない。

【解説】

NIPPON DATA90において, 日本人の65歳以上の高齢者1,222人を5年間追跡した。高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 低HDL コレステロール血症, 高トリグリセライド (TG) 血症, 肥満, 喫煙の7つの危険因子のうち, 持っている数と5年後の手段的ADL (IADL) の変化との関係を見た結果, 危険因子数が多いほどIADLの低下は大きかった。しかしながら, 脂質異常症に関して, 総コレステロール240 mg/dl以上, 未満, TG150 mg/dl以上, 未満, HDL コレステロール40 mg/dl以上, 未満で分けた場合にはIADL変化に関して, 女性の低HDL コレステロール以外は有意差がなかった¹⁾(エビデンスレベル2)。米国で実施されたHealth ABC研究は, 2,920名の70~79歳の男女における4年間の縦断研究であるが, 低HDL コレステロール血症, 高TG血症はそれぞれ運動機能低下と関連した。低HDL コレステロール血症の相対リスクは調整後1.20 (1.06~1.36), 高TG血症の相対リスクは調整後1.17 (1.04~1.33)であった²⁾(エビデンスレベル2)。イタリアの横断研究では836名の65歳以上

高齢者における解析がなされた。その結果, HDL-Cは有意に男女において膝伸展力と有意に関係し, 男性において4m, 400m歩行速度と関係した。HDL-Cが55 mg/dl以上の群では, 歩行スピードにおいても上位3分の1に属することが多く, 身体機能が高かった³⁾(エビデンスレベル4)。香港での70歳以上高齢者199人の横断研究の結果, バーセルインデックスは総コレステロールと正の相関はあったが, LDLコレステロール, TG, HDLコレステロールとの相関はなかった⁴⁾(エビデンスレベル4)。

文献

- 1) Hayakawa T, Okamura T, Okayama A, Kanda H, Watanabe M, Kita Y, et al: Relationship between 5-Year Decline in Instrumental Activity of Daily Living and Accumulation of Cardiovascular Risk Factors: NIPPON DATA90. J Atheroscler Thromb 2010; 17: 64-72.
- 2) Penninx BW, Nicklas BJ, Newman AB, Harris TB, Goodpaster BH, Satterfield S, et al: Health ABC Study: Metabolic syndrome and physical decline in older persons: results from the Health, Aging And Body Composition Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64: 96-102.
- 3) Volpato S, Ble A, Metter EJ, Lauretani F, Bandinelli S,

Zuliani G, et al: High-density lipoprotein cholesterol and objective measures of lower extremity performance in older nondisabled persons: the InChianti study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 621-629.

JL: Lipid profile in the Chinese old-old: comparison with younger age groups and relationship with some cardiovascular risk factors and presence of diseases. *Cardiology* 1993; 83: 407-414.

4) Woo J, Ho SC, Chan SG, Sham A, Yuen YK, Masarei

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|--------|---------------|--------|--|---------------------------------|---|
| 1) | コホート研究 | 地域在住の65歳以上高齢者 | 1,222名 | 高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 低HDLコレステロール血症, 高トリグリセライド血症, 肥満, 喫煙の7つの危険因子 | 手段的ADL | 高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 低HDLコレステロール血症, 高トリグリセライド血症, 肥満, 喫煙の7つの危険因子のうち, 持っている数と5年後の手段的ADL (TMIG インデックス) の変化との関係を見た結果. 危険因子数が多いほどIADLの低下は大きかった. 総コレステロール240 mg/dl以上, 未満, トリグリセライド150以上, 未満, HDLコレステロール40以上, 未満で分けた場合にはIADLの有意差は, 女性の低HDL-C以外には認めなかった. |
| 2) | コホート研究 | 地域在住高齢者 | 2,920名 | メタボリックシンドローム | 0.25マイル歩行できるかどうか, 階段を10段上れるかどうか | メタボリックシンドロームは運動機能の低下と関連していた. メタボリックシンドロームのリスクの上昇に伴い, 運動機能低下のリスクは上昇した. 低HDLコレステロール血症, 高TG血症はそれぞれ運動機能低下と関連した. |
| 3) | 横断研究 | 65歳以上の地域在住高齢者 | 836名 | 喫煙, 身体活動量, 体組成, 脳心血管疾患の既往 | 4m歩行速度(速歩), 400m歩行速度, 膝伸展筋力 | HDL-Cは有意に男女において膝伸展力と関係し, 男性において4m, 400m歩行速度と関係した. HDL-Cが55 mg/dl以上の群では, 歩行スピードにおいても上位3分の1に属することが多く, 身体機能が高かった. |
| 4) | 横断研究 | 70歳以上の地域在住高齢者 | 199名 | 総コレステロール, LDLコレステロール, TG, HDLコレステロール値 | バーセルインデックス | バーセルインデックスは総コレステロールとの相関はあったが, LDLコレステロール, TG, HDLコレステロールとの相関はなかった. |

CQ5 アポE4はADL低下と関係するか?

【要約】

●アポE4はADL低下と関連する.

【解説】

オランダの1,262名の65歳以上の高齢者を対象として6年間の追跡調査を行い, アポE4とADL低下との関連を検討した. その結果, ベースラインにおいてアポE4を有する人はアポE3/E3の人に比べ, 歩行スピードが0.4 m/秒以下であることが多く (オッズ比2.26, 95% CI 1.31~3.90), 5回立ち上がりテストに20

秒以上時間がかかる人が多かった (オッズ比1.94, 95% CI 1.19~3.16). 6年後においてアポE4を有する人はアポE3を有する人に比べ, 5回立ち上がりテストに要する時間が20秒以上になるオッズ比が1.89であった (95% CI 1.08~3.31). しかしながら, 歩行スピードや15段の階段を上れるかどうかについてはアポE4, E3群間で有意差を認めなかった¹⁾ (エビデンスレベル2). このような差が生じた原因としてはアルツハイマー病による身体機能の低下を反映している可能性があるが, 本研究では認知機能に関する検査が行われておら

ず、その理由に関しては不明である。

The apolipoprotein E e4 polymorphism is strongly associated with poor mobility performance test results but not self-reported limitation in older people. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60: 1319-1323.

文献

1) Melzer D, Dik MG, van Kamp GJ, Jonker C, Deeg DJ:

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|--------|---------|--------|------|-------------------|---|
| 1) | コホート研究 | 地域在住高齢者 | 1,262名 | アポE4 | 歩行スピード, 5回椅子立ち上がり | アポE4を有する人はアポE3/E3の人に比べ、歩行スピードが遅く、5回椅子立ち上がりに時間が掛かった。 |

CQ6 スタチン治療はADL低下と関係するか？

【要約】

●スタチンは脳心血管イベントの低下を介して、高齢者のADL低下を抑制する（推奨グレードB）。

【解説】

前向きランダム化比較試験でスタチンのADLへの効果を検証した研究においては、LDLコレステロールが160～220 mg/dlの431名の高齢者をプラセボ、ロバスタチン20,40 mgの3群にランダムに割り付け、6カ月間追跡した結果、ADL、手段的ADLなどの指標に関して3群間での差は認めなかった¹⁾（エビデンスレベル1）。後ろ向きの観察研究であるが、ナーシングホーム入所者において心血管疾患の既往があるスタチン内服者と条件をマッチさせた非内服者それぞれ1,313名を一年間観察した結果、スタチン内服者のほうが非内服者に比べ、1年間の総死亡が31%低下したが、身体機能の低下は影響がなかった。総死亡：調整後のハザード比0.69（0.58～0.81）、入院：調整後のハザード比0.98（0.86～1.12）、身体機能の低下：調整後のハザード比0.95（0.75～1.19）であった²⁾（エビデンスレベル3）。末梢動脈疾患を有する患者332名、末梢動脈疾患を有さない患者212名における縦断研究において、3年間追跡した結果、スタチン服用者は非服用者に比べて、歩行速度の低下が有意に少なく、6分間歩行距離の低下も少なかった。末梢動脈疾患のない患者ではスタチンの効果は認めなかった³⁾（エビデンスレベル3）。また、横断研究ではあるが、末梢動脈疾患のある患者及びない患者併せて392名における解析の結果、スタチン服用者のほうが下肢の運動機能が優れているという報告もある⁴⁾（エビデンスレベル4）。

スタチンには75歳未満のハイリスク患者において心血管イベントや総死亡の抑制効果が、多くの大規模臨床試験において示されているが、ADLへの影響についての検討はほとんど行われていない。少なくとも半年の介入試験ではADLへの影響はなさそうであるが、末梢動脈疾患を有する患者においてはスタチンによる治療は下肢機能の低下を抑制する可能性があることが示されている。ADLへの影響についてはより長期の試験が必要であろう。

文献

- 1) Santanello NC, Barber BL, Applegate WB, Elam J, Curtis C, Hunninghake DB, et al: Effect of pharmacologic lipid lowering on health-related quality of life in older persons: results from the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) Pilot Study. J Am Geriatr Soc 1997; 45: 8-14.
- 2) Eaton CB, Lapane KL, Murphy JB, Hume AL: Effect of statin (HMG-Co-A-Reductase Inhibitor) use on 1-year mortality and hospitalization rates in older patients with cardiovascular disease living in nursing homes. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 1389-1395.
- 3) Giri J, McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, et al: Statin use and functional decline in patients with and without peripheral arterial disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 998-1004.
- 4) McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, et al: Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. Circulation 2003; 107: 757-761.

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|-----------------|--|--------|---------------------|--------------------------|--|
| 1) | ランダム化比較試験 (RCT) | 高LDLコレステロール血症 | 431名 | ロバスタチン 20 mg, 40 mg | 認知機能, うつ状態, ADLを含めたQOL指標 | いずれの用量のスタチン治療でも6カ月後のQOL指標には影響がなかった. |
| 2) | 症例対照研究 | ナースিংホーム入所者 スタチン内服者と条件をマッチさせた1,313名を一年間観察 | 2,626名 | スタチン | 総死亡, 入院, 身体機能低下 | スタチン内服者のほうが非内服者に比べ, 1年間の総死亡が31%低下したが, 身体機能の低下は影響がなかった. |
| 3) | 非ランダム化比較試験 | 末梢動脈疾患を有する患者332名, 末梢動脈疾患を有さない患者212名 | 641名 | スタチン | 6分間歩行距離と4m最大歩行速度 | スタチンを服用中の末梢動脈疾患患者は非服用者に比べて, 歩行速度の低下が有意に少なく, 6分間歩行距離の低下も少なかった. 末梢動脈疾患のない患者ではスタチンによる効果は認めなかった. |
| 4) | 症例対照研究 | 末梢動脈疾患患者392名, 末梢動脈疾患を有さない患者249名 | 641名 | スタチン | 6分間歩行距離と4m歩行速度 | スタチンによる内服者のほうが, 歩行速度, 身体活動指標においても非内服者より優れていた. |

CQ7 高LDLコレステロール血症は認知症発症と関係するか?

【要約】

●高齢期における血清LDLコレステロールレベルと認知症発症に関しては一定の傾向を認めない。

【解説】

中年期における総コレステロールレベルとその後の認知症発症との関係を解析した前向きコホートや高齢期における横断調査などが報告され, メタ解析も行われている。総コレステロール値と認知症発症・認知機能低下との関係を報告している文献もあるが, 高値で発症が増えるとする文献¹⁾(エビデンスレベル2)と低値での発症増加を報告する文献^{2)~5)}(エビデンスレベル2)があり, 関係がないとする文献もある^{6)~9)}(エビデンスレベル2)。また, PCSK9のSNP (rs11591147)は, LDLコレステロールとの関係が知られている。PROSPER試験におけるPCSK9のSNP (Wt/Var, Var/Var)はLDLコレステロール低値と関係していたが, MMSEなどの認知機能検査において差を認めなかった¹⁰⁾(エビデンスレベル3)。少なくともアルツハイマー病とLDLコレステロール値に関しては, 一定の関係はないと結論づけられる。

文献

- 1) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al: Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-1451.
- 2) Mielke MM, Xue QL, Zhou J, Chaves PH, Fried LP, Carlson MC: Baseline serum cholesterol is selectively associated with motor speed and not rates of cognitive decline: the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 619-624.
- 3) Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al: High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005; 64: 1689-1695.
- 4) Stewart R, White LR, Xue QL, Launer LJ: Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2007; 64: 103-107.
- 5) Li G, Shofer JB, Kukull WA, Peskind ER, Tsuang DW, Breitner JC, et al: Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005; 65: 1045-1050.
- 6) Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PW, Kiel DP, Tocco M, et al: Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study.

- Arch Intern Med 2003; 163: 1053-1057.
- 7) Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Manly J, Mayeux R: Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology* 2005; 64: 1378-1383.
- 8) Reitz C, Tang MX, Manly J, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA: Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 232-237.
- 9) Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R: Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 705-714.
- 10) Postmus I, Trompet S, de Craen AJ, Buckley BM, Ford I, Stott DJ, et al: PCSK9 SNP rs11591147 is associated with low cholesterol levels but not with cognitive performance or noncardiovascular clinical events in an elderly population. *J Lipid Res* 2013; 54: 561-566.

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|--------|------------------------------|--------|------------------------------------|--|--|
| 1) | コホート研究 | 65歳未満の地域在住者 | 1,449名 | 中年期における高コレステロール血症 | 認知症 (DSM-IV) | 中年期における高コレステロール血症 (6.5 mmol/l 以上) は、老年期におけるアルツハイマー病発症のリスクを有意に上昇させた。 |
| 2) | コホート研究 | 436名の地域在住高齢女性。70から79歳。認知機能正常 | 436名 | 総コレステロール値, HDLコレステロール値 | MMSE, TMT, Hopkins Verbal Learning Test, Purdue Pegboard | 9年間の観察の結果、ベースラインの総コレステロール, HDLコレステロールが高いほうが、Purdue Pegboardの結果がよかった。総コレステロール 240 mg/dl 以上でPurdue Pegboardでのパフォーマンスが最もよかった。 |
| 3) | コホート研究 | 70歳の脂質低下薬を服用していない地域在住高齢者 | 382名 | 総コレステロール値, トリグリセライド値 | DSM-IIIIRによる認知症の診断 | 70歳時に総コレステロールが高値を示すことは79歳, 88歳における認知症発症低下と関連する。トリグリセライドについては有意な関係なし。 |
| 4) | コホート研究 | ハワイに住む日系アメリカ人男性 | 1,027名 | 総コレステロール値 | 認知症の発症 | 認知症発症の少なくとも15年前から総コレステロールの低下が認められる。この変化は危険因子、体重減少、アルコール摂取、脂質低下薬などの交絡因子を調整しても有意であった。 |
| 5) | コホート研究 | 地域在住高齢者 | 2,581名 | 総コレステロール値, HDLコレステロール値 | DSM-IVによる認知症の診断 | 認知症の発症に発症4から12年前の総コレステロール, HDLコレステロールは関係しない。 |
| 6) | コホート研究 | 認知症のない地域在住者 | 1,026名 | 総コレステロール値 | アルツハイマー病発症 | ベースライン時の総コレステロール値及び調査期間中の総コレステロールの平均値はいずれもアルツハイマー病発症と関連がなかった。 |
| 7) | コホート研究 | 地域在住高齢者 | 1,147名 | 血清総コレステロール値, トリグリセライド, HDLコレステロール値 | MMSE, Boston Naming test, WAIS-R, Rosen Drawing test, Benton Visual Retention test | 血清総コレステロール, トリグリセライド, HDLコレステロール値は認知機能の変化と全く関係がなかった。 |
| 8) | コホート研究 | 地域在住高齢者 | 854名 | 血清総コレステロール値とLDLコレステロール値 | DSM-IVによる認知症, MCIの診断 | 4,189人年の追跡で、324名がMCIと診断された。血清総コレステロールとLDLコレステロールが高い人でMCIの発症リスクが低い傾向にあったが、この傾向は教育年数、糖尿病、心疾患、高血圧で調整すると有意性がなくなった。 |

| | | | | | | |
|-----|-------------|------------------|--------|---|---|---|
| 9) | コホート研究 | 地域在住高齢者 65歳以上 | 4,316名 | LDLコレステロール値, non HDLコレステロール値, HDLコレステロール値 | アルツハイマー病, 血管性認知症発症 | 横断研究では non HDL コレステロール高値, HDL コレステロール低値は血管性認知症と関連があったが, 血清脂質はアルツハイマー病とは関係がなかった. 縦断研究において LDL コレステロール, non HDL コレステロール高値は血管性認知症の発症と関連があった. 一方, 総コレステロール高値はアルツハイマー病発症のリスク低下と関係した. |
| 10) | RCTの後付けサブ解析 | 70~82歳の男女 | 5,804名 | プラバスタチン | 非心血管イベント, 生活活動機能 (Stroop color-word test, LDT, IADL), MMSE (<24)による認知症の診断 | PCSK9のSNPrs11591147は, 10%のLDLコレステロール低下と有意に関連していたが, MMSEとは有意な関連を認めなかった (p>0.1). |

CQ8 高トリグリセライド血症は認知症発症と関係するか?

【要約】

●血清トリグリセライド値と認知症発症に関して, 十分なエビデンスはない.

【解説】

65歳以下の女性においてトリグリセライドが低い方が認知機能の低下が認められにくいという報告はあるものの¹⁾(エビデンスレベル2), 他のいずれの報告においても血清トリグリセライド値と認知機能, 認知症発症との関係は認められなかった^{2)~5)}(エビデンスレベル2). しかし, 2013年に報告された縦断研究において, 高齢者におけるトリグリセライド値と認知症発症との関連が検討されたが, ベースラインで脳血管疾患を有しない男性においては, 高トリグリセライド血症(139 mg/dl以上)と全認知症発症との関連が有意であったが, アルツハイマー病発症との関連は認められなかった. 一方, 脳血管疾患を有しない女性においては, トリグリセライド低値(75 mg/dl未満)がアルツハイマー病発症と負に相関していた⁶⁾(エビデンスレベル2).

- life. J Am Geriatr Soc 2010; 58: 501-509.
- 2) Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PW, Kiel DP, Tocco M, et al: Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. Arch Intern Med 2003; 163: 1053-1057.
- 3) Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al: High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. Neurology 2005; 64: 1689-1695.
- 4) Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Manly J, Mayeux R: Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. Neurology 2005; 64: 1378-1383.
- 5) Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D: Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. Arch Neurol 2002; 59: 378-384.
- 6) Ancelin ML, Ripoche E, Dupuy AM, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rouaud O, et al: Sex differences in the associations between lipid levels and incident dementia. J Alzheimers Dis 2013; 34: 519-528.

文献

- 1) Reynolds CA, Gatz M, Prince JA, Berg S, Pedersen NL: Serum lipid levels and cognitive change in late

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|--------|--------------------------|--------|-------------------------------------|--|--|
| 1) | コホート研究 | 地域住民, 50歳以上 | 819名 | HDLコレステロール値, アポB値, トリグリセライド値 | 認知機能検査, Spatial abilities, verbal abilities, memory, perceptual abilities | 認知機能に対する影響は65歳以下の脂質値の影響が大きかった。女性において, HDLコレステロール値が高いほうが, アポB, トリグリセライドが低い方が認知機能の低下が少なかった。特に, verbal abilities と perpetual speed の維持において優れていた。男性においてはそのような傾向は認められなかった。 |
| 2) | コホート研究 | 認知症のない地域在住者 | 1,026名 | トリグリセライド値 | アルツハイマー病発症 | ベースライン時の総コレステロール値及び調査期間中の総コレステロールの平均値はいずれもアルツハイマー病発症と関連がなかった。トリグリセライドについては有意な関係なし。 |
| 3) | コホート研究 | 70歳の脂質低下薬を服用していない地域在住高齢者 | 382名 | トリグリセライド値 | DSM-IIIIRによる認知症の診断 | 70歳時に総コレステロールが高値を示すことは79歳, 88歳における認知症発症低下と関連する。トリグリセライドについては有意な関係なし。 |
| 4) | コホート研究 | 地域在住高齢者 | 1,147名 | 血清総コレステロール値, トリグリセライド値, HDLコレステロール値 | MMSE, Boston Naming test, WAIS-R, Rosen Drawing test, Benton Visual Retention test | 血清総コレステロール, トリグリセライド, HDLコレステロール値は認知機能の変化と全く関係がなかった。 |
| 5) | コホート研究 | 冠動脈疾患を有する閉経後女性 | 1,037名 | スタチン | modified minimal state examination | LDLコレステロールの4分位で最も高いグループは最も低いグループに比べ, modified MMSEが有意に低く, 認知症発症のリスクが有意に高かった(オッズ比1.76)。HDLコレステロール, トリグリセライドは認知機能と関係を認めなかった。スタチン内服者のほうがmodified MMSEは高値を示した。 |
| 6) | コホート研究 | フランスの地域在住高齢者 65歳以上 | 7,053名 | 高トリグリセライド(TG)血症 | DSM-IVによる認知症の診断 | 血管疾患を有しない高齢男性において, アルツハイマー病以外の全認知症の発症増加と高TG血症とは有意に関連していた(HR=1.55, 95% CI=1.04~2.32, p=0.03)。血管疾患を有しない高齢女性では, 低TG血症がアルツハイマー病のリスク減少と関連していた(HR=0.65, 95% CI=0.43~0.97, p=0.03)。 |

CQ9 低HDLコレステロール血症は認知症発症と関係するか?

【要約】

●血清HDLコレステロールレベルと認知症発症に関しては一定の傾向を認めない。

【解説】

HDLコレステロール低値がアルツハイマー病や血管性認知症の発症と関係するという論文も認められるが¹⁾(エビデンスレベル4)⁶⁾(エビデンスレベル2), 関係しないという論文もあり^{2)~4)}(エビデンスレベル2), メ

タ解析ではその関係は明らかとなっておらず, HDLコレステロールとアルツハイマー病との関連はないと結論する。

一方, 血管性認知症に関してはHDLコレステロール低値がそのリスクであるとの報告があった⁵⁾(エビデンスレベル2)。

文献

1) van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, Houx P,

- Bootsma-van der Wiel A, Macfarlane PW, et al: Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol* 2002; 51: 716-721.
- 2) Li G, Shofer JB, Kukull WA, Peskind ER, Tsuang DW, Breitner JC, et al: Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005; 65: 1045-1050.
- 3) Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Manly J, Mayeux R: Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology* 2005; 64: 1378-1383.
- 4) Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D: Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002; 59: 378-384.
- 5) Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R: Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 705-714.
- 6) Ancelin ML, Ripoche E, Dupuy AM, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rouaud O, et al: Sex differences in the associations between lipid levels and incident dementia. *J Alzheimers Dis* 2013; 34: 519-528.

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|--------|--------------------|--------|---|--|---|
| 1) | 横断研究 | 85歳の高齢者 | 561名 | HDLコレステロール値 | MMSE | 85歳の高齢者においてHDLコレステロールの低値は認知症と関連があった。しかしながら、他の脂質プロファイルと認知症との間には関連がなかった。 |
| 2) | コホート研究 | 地域在住高齢者 | 2,581名 | 総コレステロール値, HDLコレステロール値 | DSM-IVによる認知症の診断 | 認知症の発症に発症4から12年前の総コレステロール, HDLコレステロールは関係しない。 |
| 3) | コホート研究 | 地域在住高齢者 | 1,147名 | 血清総コレステロール値, トリグリセライド, HDLコレステロール値 | MMSE, Boston Naming test, WAIS-R, Rosen Drawing test, Benton Visual Retention test | 血清総コレステロール, トリグリセライド, HDLコレステロール値は認知機能の変化と全く関係がなかった。 |
| 4) | コホート研究 | 冠動脈疾患を有する閉経後女性 | 1,037名 | スタチン | modified minimal state examination | LDLコレステロールの4分位で最も高いグループは最も低いグループに比べ、modified MMSEが有意に低く、認知症発症のリスクが有意に高かった(オッズ比1.76)。HDLコレステロール, トリグリセライドは認知機能と関係を認めなかった。スタチン内服者のほうがmodified MMSEは高値を示した。 |
| 5) | コホート研究 | 地域在住高齢者 65歳以上 | 4,316名 | HDLコレステロール値, LDLコレステロール値, non HDLコレステロール値 | アルツハイマー病, 血管性認知症発症 | 横断研究ではnon HDLコレステロール高値, HDLコレステロール低値は血管性認知症と関連があったが、血清脂質はアルツハイマー病とは関係がなかった。縦断研究においてLDLコレステロール, non HDLコレステロール高値は血管性認知症の発症と関連があった。一方、総コレステロール高値はアルツハイマー病発症のリスク低下と関係した。 |
| 6) | コホート研究 | フランスの地域在住高齢者 65歳以上 | 7,053名 | HDLコレステロール値 | DSM-IVによる認知症の診断 | 血管疾患を有しない高齢男性において、アルツハイマー病以外の全認知症の発症増加と低LDL血症とは有意に関連していた(HR=1.49, 95% CI=0.99~2.23, p=0.05)。 |

CQ10 アポ E4 は認知症発症と関係するか？

【要約】

●アポ E4 はアルツハイマー病発症と有意な関係がある（推奨グレード A）。

【解説】

アポ E4 はアルツハイマー病発症と有意な関係があることが多くの論文で示されている^{1)~4)}（エビデンスレベル 4）。メタ解析でも E4 は認知症発症と有意に関連することが明らかとなった⁵⁾⁶⁾（エビデンスレベル 1）。 $\epsilon 3/\epsilon 3$ に対して $\epsilon 2/\epsilon 4$ のオッズ比は 2.6（95% CI = 1.6~4.0）、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ のオッズ比は 3.2、（95% CI = 2.8~3.8）、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ のオッズ比は 14.9（95% CI = 10.8~20.6）であった。 $\epsilon 2$ は認知症の発症率低下と関係し、 $\epsilon 4$ は認知症発症と有意に関連していた。 $\epsilon 4$ を有するものは $\epsilon 3/\epsilon 3$ に比べ、3.18 倍認知症の発症率が高かった⁵⁾⁶⁾（エビデンスレベル 1）。

文献

- 1) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al: Gene dose

of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 1993; 261: 921-923.

- 2) Dufouil C, Richard F, Fievet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, et al: APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. Neurology 2005; 64: 1531-1538.
- 3) Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al: Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43: 1467-1472.
- 4) Ganguli M, Chandra V, Kambh MI, Johnston JM, Dodge HH, Thelma BK, et al: Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease: The Indo-US Cross-National Dementia Study. Arch Neurol 2000; 57: 824-830.
- 5) Rubinsztein DC, Easton DF: Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. a meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10: 199-209.
- 6) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al: Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. Jama 1997; 278: 1349-1356.

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|------------------|---|---------------------------|--------------------|-----------------|--|
| 1) | 症例対照研究 | 認知症患者と非認知症患者 | 234名 | アポ E4 | 認知症 | $\epsilon 4$ の Dose dependent に認知症の発症が多くなった。 |
| 2) | コホート研究 | 32.4%が脂質異常症 | 9,294名 | スタチン、フィbrate、アポ E4 | DSM-IV による認知症診断 | スタチン服用は認知症発症低下と関係していた。コレステロール高値はアルツハイマー病発症と有意に関係していた。アポ E4 はこれらの関係に影響を及ぼさなかった。 |
| 3) | 症例対照研究 | 認知症、非認知症 | アルツハイマー病患者 594名、対照 2,224名 | アポ E4 | アルツハイマー病 | アポ E4 はアルツハイマー病と有意に関係していた (0.36 ± 0.042 , AD, versus 0.16 ± 0.027 , controls, $p = 0.00031$)。 |
| 4) | 症例対照研究 | 健常者及びアルツハイマー病患者（インド人 4,450人、アメリカ人 886人） | 5,336名 | アポ E2, 3, 4 | CDR での認知症診断 | E4 はいずれのコホートにおいても Probableあるいは Possible dementia と関連していた。インドのコホートで 70 歳以上ではオッズ比が 3.15 倍であった。 |
| 5) | システムレビュー/メタアナリシス | アルツハイマー病患者と非認知症患者 | | アポ E4 | 認知症の発症 | $\epsilon 2$ は認知症の発症率低下と関係し、 $\epsilon 4$ は認知症発症と有意に関連する。 $\epsilon 4$ を有するものは $\epsilon 3/\epsilon 3$ に比べ、3.18 倍認知症の発症率が高い。 |

| | | | | | | |
|----|----------------------|------------------|--|------|--------|--|
| 6) | システムティックレビュー/メタアナリシス | アルツハイマー病患者と非認知症者 | | アポE4 | 認知症の診断 | アポε3/ε3に対してε2/ε4のオッズ比は2.6(95%CI=1.6~4.0), ε3/ε4は3.2(95%CI=2.8~3.8), ε4/ε4では14.9(95%CI=10.8~20.6)であった。ε2/ε2のORは0.6(95%CI=0.2~2.0), ε2/ε3は0.6(95%CI=0.5~0.8)と低下した。 |
|----|----------------------|------------------|--|------|--------|--|

CQ11 脳卒中は認知症発症と関係するか？

【要約】

●高齢者において、脳卒中の既往は認知症発症リスクを増加させるので注意を要する(推奨グレードA)。

【解説】

脳卒中の既往は認知症の発症リスクで有り、そのリスクは約2倍になることが示されている¹⁾(エビデンス

レベル1)。従って、脳卒中予防は認知症予防のため、きわめて重要である。

文献

1) Savva GM, Stephan BC: Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. Stroke 2010; 41: e41-46.

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|----------------------|------|---------------|-------|------------|---|
| 1) | システムティックレビュー/メタアナリシス | 脳卒中 | 16研究, 25,217名 | 脳卒中既往 | 認知症 | 脳卒中の既往は認知症発症リスクを2倍に増加させた。このような脳卒中による認知症発症に関して危険因子では説明がつかない。 |

CQ12 スタチンの内服は認知症発症を減らすか？

【要約】

●スタチン内服者における認知症発症リスクの低下を示唆する結果もあるが、一定の傾向を認めない(推奨グレードなし)。

【解説】

観察研究、介入研究の結果が報告されているが、サブ解析、二次エンドポイントによる報告が多く、認知機能を一次エンドポイントにした研究ではサンプル数が少ない。観察研究においてスタチン治療による認知機能改善効果を示唆する研究成果もあるが¹⁾(エビデンスレベル2)、多くの研究結果はその効果を支持していない²⁾³⁾(エビデンスレベル1)。また、最近のCochrane reviewにおいて、4つのスタチンによるアルツハイマー病患者への介入試験のメタ解析が行われたが、スタチンによる認知機能の改善効果は示されなかった⁴⁾(エビデンスレベル1+)。従って、スタチンによるアルツハイマー病の予防及び治療効果は否定的と結論づけられる。ただ、血管性認知症への効果を支持する研究は多く、スタチンは血管性認知症の予防効果があると考えられる。しかしながら、血管性認知症患者に対するスタチンの介入効果をみた研究はない。

文献

1) Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D: Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. Arch Neurol 2002; 59: 378-384.
 2) Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, Flory JD, Manuck SB: Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. Am J Med 2004; 117: 823-829.
 3) Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, Flory JD, Lehoczyk JP, Matthews KA, et al: Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. Am J Med 2000; 108: 538-546.
 4) McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P: Statins for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst Rev 2014; 8 (7): CD007514.

| 文献番号 | 研究デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たるエンドポイント | 結果 |
|------|----------------|-------------------------------------|-----------------------|--|---|--|
| 1) | コホート研究 | 冠動脈疾患を有する閉経後女性 | 1,037名 | スタチン | modified minimal state examination | LDL コレステロールの4分位で最も高いグループは最も低いグループに比べ、modified MMSE が有意に低く、認知症発症のリスクが有意に高かった(オッズ比 1.76)。HDL コレステロール、トリグリセライドは認知機能と関係を認めなかった。スタチン内服者のほうがmodified MMSE は高値を示した。 |
| 2) | ランダム化比較試験(RCT) | 高コレステロール血症患者(LDL-C160~220 mg/dl) | 308名 | プラセボ, シンバスタチン10 mg, シンバスタチン40 mg, 6カ月間 | 認知機能(Digit vigilance, recurrent words, Elithorn Mazes, Grooved Pegboard, Mirror tracing, 4-word memory) | スタチン群でプラセボに比べ、Elithorn Mazes と Recurrent words が有意に悪化した。他の検査では有意差はなかった。シンバスタチン10 mg と40 mg 間の差はなかった。 |
| 3) | ランダム化比較試験(RCT) | 高コレステロール血症患者 | 209名 | ロバスタチン20 mg, 6カ月 | 認知機能(digit vigilance, recurrent words, maze completion time), うつ(Hamilton Depression rating scale), QOL (SF-36) | ロバスタチンによる認知機能, うつ, QOL への影響なし。 |
| 4) | メタアナリシス | アルツハイマー病患者(ほとんどの患者はコリンエステラーゼ阻害薬を服用) | 4研究(2つはRCT研究), 1,154名 | スタチン | 認知機能(MMSE または A D A S-Cog) の変化 | スタチン投与群はプラセボ群と比べて、認知機能, ADL, 行動に関して有意差は認めない。 |

CQ13 エンドオブライフにおいてスタチンの中止は可能か?

【要約】

●余命が1年以内の患者に対して、服用中のスタチンを中止することは安全であり、QOL 向上, 医療費削減につながる(推奨グレード B)。

【解説】

エンドオブライフになっても、内服中の薬剤の中止をすべきかどうか迷うことがある。臨床研究のほとんどは薬剤を開始することにより、その効果を検証するものがほとんどであるが、Kutner らは1年以内の予後が想定される患者 381 名を対象として、服用中のスタチンを中止する群と継続する群に無作為に割り付けし、死亡を一次エンドポイントとして、QOL や経済効

果も併せて解析した。その結果、スタチン中止による死亡、心血管イベントの増加はなく、むしろ中止により QOL が改善し、医療費の節約効果が認められた¹⁾(エビデンスレベル 2)。エンドオブライフにおいては、食欲低下や嚥下困難により内服薬を服用することが困難な場合があり、少しでも安全に内服薬を減らすことができれば、患者の QOL 向上につながる可能性がある。

文献

- 1) Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al: Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical

trial. JAMA Intern Med 2015; 175: 691-700.

| 文献 番号 | 研究 デザイン | 研究対象 | 患者数 | 治療 | 主たる エンドポイント | 結果 |
|---|------------|----------------------|-----|---------------|-------------------------------------|---|
| CQ11. エンドオブライフにおいてスタチンの中止は可能か？（ランダム化比較試験） | | | | | | |
| 1) | 介入研究 | 余命が1カ月以上1年以内と考えられる患者 | 381 | 服用中のスタチンを中止する | 死亡, 心血管イベント, パフォーマンスステータス, QOL, 医療費 | 189名がスタチンを中止し, 192名が継続した. 平均年齢は74.1歳で22%は認知症, 48%は癌を有していた. スタチン中止による死亡 ($p=0.36$), 心血管イベントの有意な増加はなく (中止群, 13 vs 継続群 11), むしろ中止によりQOLが改善し (平均McGill QOLスコア, 7.11 vs 6.85; $P=.04$), 医療費の節約効果が認められた. |