

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理 (3) 脂質異常症

推奨

脂質異常症患者にはLDL-コレステロールをターゲットとした、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の投与が推奨される(グレードA)。

●エビデンス

海外の研究では高コレステロール血症は脳梗塞の危険因子であることが報告されている^{1, 2)}(Ib)。冠動脈疾患を対象として行われた大規模臨床試験では、Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)³⁾、Cholesterol Recurrent Events(CARE)Study⁴⁾、Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease(LIPID)Study⁵⁾のいずれにおいても、事後解析によりスタチン大量投与(本邦の常用量の2~4倍)により脳卒中発症予防効果が認められた(Ib)。また、これまでに行われたスタチンの大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した成績ではスタチンによる30%前後の脳卒中予防効果が示されている^{6, 7)}(Ia)。しかし、いずれの試験においてもスタチンの投与量は、本邦での臨床用量より多く、しかも、冠動脈疾患患者が対象であった。

一方、Heart Protection Study(HPS)⁸⁾、Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease(PROSPER)⁹⁾、Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT-LLT)¹⁰⁾では対象を閉塞性血管疾患(末梢血管疾患、脳卒中など)の既往、糖尿病または高血圧症など冠動脈疾患以外の患者も対象とした。HPSではシンバスタチン40mg投与群での全脳卒中発症の相対危険度は25%低下したが、出血性脳卒中の相対危険度の低下は認められなかった(Ib)。PROSPERおよびALLHAT-LLTでもプラバスタチン40mg投与群で脳卒中発症抑制効果はいずれも有意ではなかった(Ib)。また、本邦で行われたKyushu Lipid Intervention Study(KLIS)¹¹⁾では脳梗塞と心筋梗塞の既往のない脂質異常症患者を対象とした研究で、プラバスタチン10~20mgにより22%の脳梗塞相対危険度の低下を認めたが、有意ではなかった(Ib)。同じく本邦で行われたPravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly(PATE)¹²⁾では脂質異常症の高齢者を対象としてプラバスタチン5mg(低用量)もしくは10~20mg(標準用量)の効果が検討されたが、血管イベント全体の発生率は低用量群に比して標準用量群で有意に低かったものの、脳梗塞の発生率は両群で有意差を認めなかった(Ib)。

低HDL血症と脳梗塞に関しては、日本人を対象とした研究では、低HDL血症が脳卒中および脳梗塞の独立した危険因子であることが報告された¹³⁾(Ib)。

その後、総コレステロールと脳卒中に関しては29のコホート研究を解析したAsian Pacific Cohort Studies Collaboration¹⁴⁾の結果が発表され、総コレステロールが1mmol/L(38.7mg/dL)増えると、脳梗塞の発症が25%増加することが示された(Ia)。最近韓国から発表された観察研究¹⁵⁾によれば、787,442名に発症した6,328件の虚血性脳卒中のデータを解析したところ、コレステロール値が高くなるほど虚血性脳卒中の危険度は高まるという結果が示されている(Ib)。

2002年8月までの脂質異常症の治療と脳卒中に関する大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した結果では、冠動脈疾患の既往を有さない患者において、スタチンにより脳卒中発症の相対危険度が23%低下することが示された¹⁶⁾(Ia)。

本邦で行われたJapan Lipid Intervention Trial(J-LIT)のサブ解析¹⁷⁾では、冠動脈疾患を有さない脂質異常症患者にシンバスタチン5~10mgを投与し、6年間追跡したところ、脳出血発症頻度と血清脂質値の間に有意な相関はなかったが、脳梗塞発症の相対危険度は、総コレステロールが240mg/dL以上、LDL-コレステロールが160mg/dL以上、中性脂肪が150mg/dL以上で有意に高かった(IIb)。

LDL-コレステロール低下療法と脳卒中一次予防効果についても新たに大規模臨床試験の結果が報告された。スタチンの大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した結果では、LDL-コレステロールが1 mmol/L(38.6mg/dL)低下すると、脳卒中発症が17%低下した¹⁸⁾(Ia)。Treating to New Targets(TNT)¹⁹⁾では、冠動脈疾患の既往のある脂質異常症患者を対象とし、アトルバスタチン80mg内服群と10mg内服群とで心血管イベントの発生を比較した。アトルバスタチン80mg内服群ではLDL-コレステロールの低下に伴い脳卒中発症が27%低下した(IIb)。

また、様々な疾患を対象としたスタチンの試験が実施された。脂質異常症を伴わないハイリスクの高血圧症患者を対象としたAnglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)²⁰⁾では、アトルバスタチン10mg内服群でLDL-コレステロールの低下に伴い脳卒中発症が27%減少した(IIb)。冠動脈疾患の既往がなく、脂質異常症を伴わない2型糖尿病患者を対象としたCollaborative Atorvastatin Diabetic Study (CARDS)²¹⁾では、アトルバスタチン10mg投与群でLDL-コレステロールの低下に伴い、脳卒中発症相対危険度は48%減少した(IIb)。脂質異常症の有無にかかわらず、スタチンによる積極的なLDL-コレステロール低下療法が脳卒中発症のリスク軽減に有効である。

本邦でも冠動脈疾患または脳卒中の既往を有さない患者を対象とした大規模な発症予防試験であるManagement of Elevated Cholesterol in the Primary Pre-vention Group of Adult Japanese(MEGA Study)²²⁾が発表された。食事療法+プラバスタチン10~20mg投与群は食事療法単独群と比べて脳卒中の発症率を17%低下させた(p=0.33)。5年目における評価では食事療法+プラバスタチン10~20mg投与群で19%のLDL-コレステロール値低下に伴い、脳卒中発症率は35%と有意な低下を認めている(IIb)。また、MEGA studyの女性を対象としたサブ解析²³⁾では、食事療法+プラバスタチン10~20 mg投与群は食事療法単独群と比較し、55歳以上において19.1%のLDL-コレステロール値低下に伴い、脳卒中発症率は53%と有意に低下した(p=0.02)(IIb)。

2007年に発表された『動脈硬化性疾患予防ガイドライン』²⁴⁾では、冠動脈疾患の一次予防として、生活習慣の改善によっても管理目標値が達成できない高LDL-コレステロール血症に対して、スタチンの投与を推奨している。一次予防では、高LDLコレステロール血症以外の主要危険因子〔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-コレステロール血症； $<$ 40mg/dL〕の重積度合により、カテゴリーI(低リスク群：LDLコレステロール以外の主要危険因子なし)、カテゴリーII(中リスク群：LDLコレステロール以外の主要危険因子が1~2)、カテゴリーIII(高リスク群：LDLコレステロール以外の主要危険因子が3以上)に分類し(表)、脂質管理目標値としてHDLコレステロールは \geq 40mg/dL、中性脂肪は $<$ 150mg/dLとし、また、LDLコレ

ステロールに関してはカテゴリー I は<160mg/dL、カテゴリー II は<140mg/dL、カテゴリー III は<120mg/dLを各々の管理目標値としている。なお、脳梗塞の既往患者は高リスク群に分類されている。

表 冠動脈疾患のためのリスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー	LDL-C以外の主要危険因子*	脂質管理目標値(mg/dL)		
			LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 生活習慣の改善を行った後、 薬物療法の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中リスク群)	1～2	<140	≥40	<150
	III (高リスク群)	3以上	<120	≥40	<150
二次予防 生活習慣の改善とともに 薬物療法を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100	≥40	<150

*LDL-C値以外の主要危険因子

加齢(男性≥45歳・女性≥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-コレステロール血症；<40mg/dL

脳梗塞、糖尿病、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリー III とする。

(日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 東京: 日本動脈硬化学会; 2007)

引用文献

- 1) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 1988 ; 19 : 1345-1353
- 2) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 1989 ; 320 : 904-910
- 3) Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1995 ; 345 : 1274-1275
- 4) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1349-1357
- 5) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin : the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. Circulation 1999 ; 99 : 216-223
- 6) Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. Stroke 1997 ; 28 : 946-950
- 7) Crouse JR 3rd, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. Arch Intern Med 1997 ; 157 : 1305-1310
- 8) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 7-22
- 9) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 1623-1630
- 10) Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to

- pravastatin vs usual care : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2998-3007
- 11) Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia : the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000 ; 7 : 110-121
 - 12) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, et al. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly : the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001 ; 8 : 33-44
 - 13) Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women : the Oyabe Study. *Stroke* 2003 ; 34 : 863-868
 - 14) 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 : 563-572
 - 15) Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction : Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006 ; 333 : 22
 - 16) Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004 ; 117 : 596-606
 - 17) Nakaya N, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Oikawa S, et al. Large-scale cohort study on the relationship between serum lipid concentrations and risk of cerebrovascular disease under low-dose simvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia : sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2005 ; 69 : 1016-1021
 - 18) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 ; 366 : 1267-1278
 - 19) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1425-1435
 - 20) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-1158
 - 21) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 685-696
 - 22) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 1155-1163
 - 23) Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, Tajima N, Kushiro T, Teramoto T, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women : analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 2008 ; 117 : 494-502
 - 24) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 東京 : 日本動脈硬化学会 ; 2007