

高脂血症診療における低比重リポ蛋白コレステロールの評価についての実態調査

Current Practice in Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Measurements for the Clinical Management of Hyperlipidemia

中村 裕一
三井田 孝^{*1}
羽入 修^{*2}
笹川 康夫^{*3}
鈴木 薫^{*4}
相澤 義房

Yuichi NAKAMURA, MD
Takashi MIIDA, MD^{*1}
Osamu HANYU, MD^{*2}
Yasuo SASAGAWA, MD^{*3}
Kaoru SUZUKI, MD^{*4}
Yoshifusa AIZAWA, MD,

Abstract

Objectives and Methods. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) measurements in clinics were evaluated by a multiple-choice questionnaire sent to 146 physicians (78 general practitioners and 68 hospital physicians) in Niigata Prefecture, Japan.

Results. Seventy-six percent of the general practitioners and 84% of the hospital staff measured LDL-C, and 60% of all physicians calculated LDL-C using the Friedewald formula. Sixty-two percent of general practitioners and 43% of hospital physicians took blood samples without overnight fasting and 40 - 50% of whom estimated LDL-C using the Friedewald formula, although the formula is reliable only for samples collected after an overnight fast. Two thirds of the physicians managed patients according to the Japan Atherosclerosis Society Guidelines (1997), whereas 40 - 50% based diagnoses and treatments on total cholesterol, and only 20 - 30% used LDL-C-based management.

Conclusions. Direct measurement, education and management of LDL-C not affected by diet are mandatory.

J Cardiol 2003 Dec; 42(6): 261 - 268

Key Words

■Hyperlipoproteinemia ■Lipoproteins, LDL (Friedewald formula)
■Atherosclerosis (guidelines)

はじめに

高コレステロール血症は動脈硬化性疾患の危険因子である¹⁾。血清コレステロールを適切にコントロールすると虚血性心疾患発症を抑制できることが、数多くの臨床試験から明らかになっている²⁻⁴⁾。生活習慣病である高コレステロール血症患者の数は年々増加し、

その治療の大部分は脂質専門医以外の医師により行われている。高コレステロール血症の診断や治療目標値を示すガイドラインは各国で相ついで発表され^{5,6)}、我が国でも日本動脈硬化学会から発表された高脂血症診療ガイドラインが広く臨床で用いられている⁷⁾。

高コレステロール血症の診療には動脈硬化惹起性リポ蛋白である低比重リポ蛋白の量を指標とすべきであ

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器学分野, ^{*2}内分泌・代謝分野: 〒951-8510 新潟県新潟市旭町通1-757; ^{*1}新潟大学医学部附属病院 検査部: 〒951-8520 新潟県新潟市旭町通1-754; ^{*3}笹川医院, 新潟; ^{*4}新潟県立新発田病院 循環器科, 新潟

Divisions of Cardiology, ^{*2}Endocrinology and Metabolism, Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata; ^{*1}Department of Laboratory Medicine, Niigata University Medical Hospital, Niigata; ^{*3}Sasagawa Medical Clinic, Niigata; ^{*4}Department of Cardiology, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Niigata

Address for correspondence: MIIDA T, MD, Department of Laboratory Medicine, Niigata University Medical Hospital, Asahimachidori 1 - 754, Niigata, Niigata 951 - 8520

Manuscript received April 1, 2003; revised July 15, 2003; accepted July 28, 2003

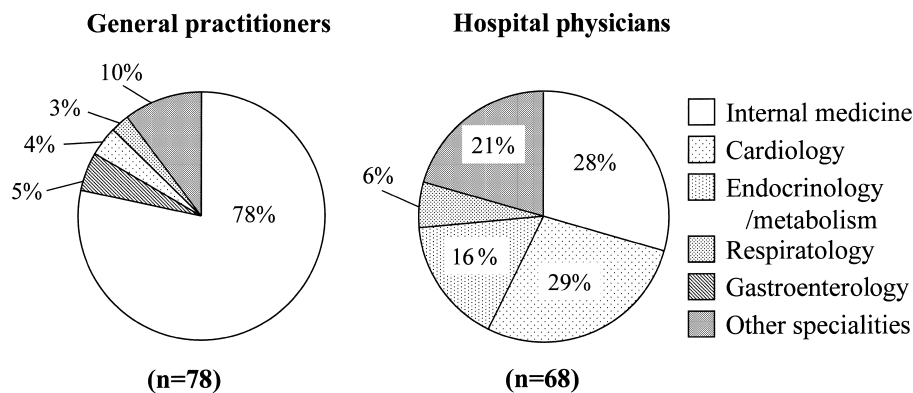


Fig. 1 Specialities of physicians

る。これは、すでに報告されている脂質介入試験で一次予防、二次予防ともに低比重リポ蛋白コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C) 値と心血管イベント発生率との間に相関が認められていることから明らかであり⁸⁾、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版(新ガイドライン)でもLDL-C値を基準として診療するよう提唱している⁹⁾。しかし、日常臨床でのLDL-Cの測定頻度や測定法、また測定されたLDL-Cが診療に正しく用いられているかといった点は不明である。そこで、今回我々は日常臨床の高コレステロール血症診療においてLDL-Cが正しく使用されているかを明らかにする目的で、アンケート方式の実態調査を行った。

対象と方法

調査は無記名式の多肢選択式アンケート用紙を用い、高脂血症治療薬と高脂血症診療ガイドラインについて研修を受けた調査員によって実施した。新潟県医師会会員名簿から開業医・病院勤務医別に無作為に調査対象医師を選出し、調査員が各施設を訪問して高脂血症診療に携わっていることを確認したのちに調査票への記入を依頼した。各群100人への依頼を目標とした。調査期間は2001年8-10月の3ヵ月間であった。

結 果

1. 回答者の背景

高脂血症治療に携わる医師187人(開業医102人、勤務医85人)に調査票への記入を依頼した。146人(101施設)から解答が得られ、回収率は76.1%であった。内訳は開業医78人、病院勤務医68人(26施設)で、

Table 1 Age distribution of physicians

Age(yr) □	General practitioners	Hospital physicians
< 30□	0□	4□
30 - 39□	5□	31□
40 - 49□	35□	17□
50 - 59□	17□	10□
60 - 69□	11□	5□
70 - 79□	8□	1□
80 ≤	2	0

専門は一般内科が80人、循環器科が23人、内分泌・代謝科が11人、呼吸器科が6人、消化器科が4人、その他の内科が9人、内科以外の診療科が13人であった。開業医の78%が一般内科を専門としていたが、勤務医では、一般内科以外を専門としているものが72%であり、半数近くを内分泌・代謝・循環器専門医が占めていた(Fig. 1)。年齢は、開業医が35-81歳で平均53歳、勤務医は27-72歳で平均43歳で、勤務医が約10歳若年だった(Table 1)。

2. 採血の時間

開業医の62%、勤務医の43%、全体でほぼ半数で随時採血が行われていた(Fig. 2-A)。随時採血を行う理由は患者の希望や午後外来のためが多く、コレステロール値が食事の影響を受けないからとの回答もあった(Fig. 2-B)。

3. 高脂血症の診断

約半数の医師が、総コレステロール値のみを用いて高脂血症を診断していた(Fig. 3)。とくに随時採血を

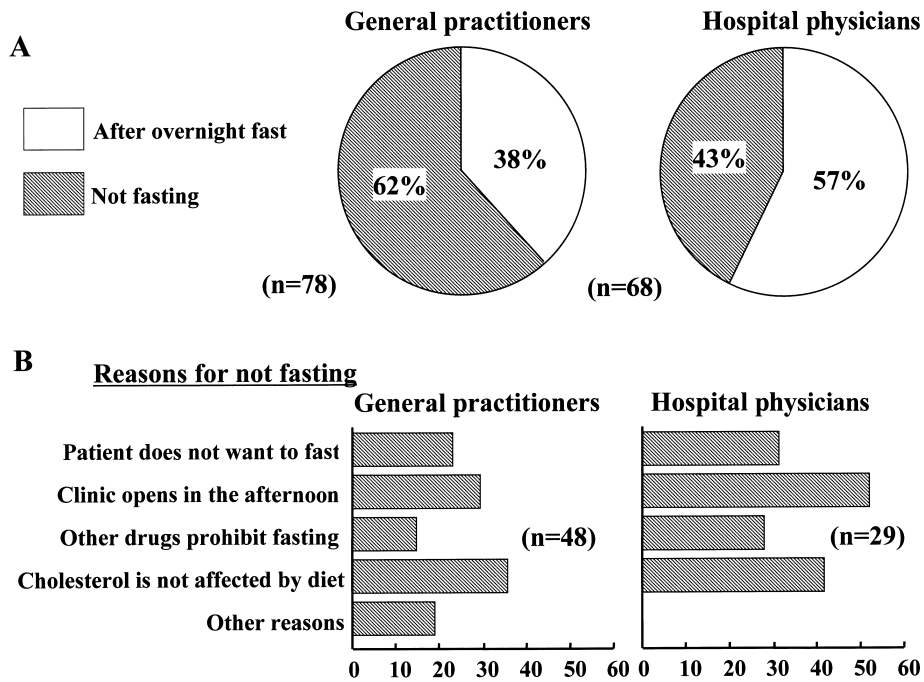


Fig. 2 Timing of blood sample collection (A) and reasons for not fasting (B)

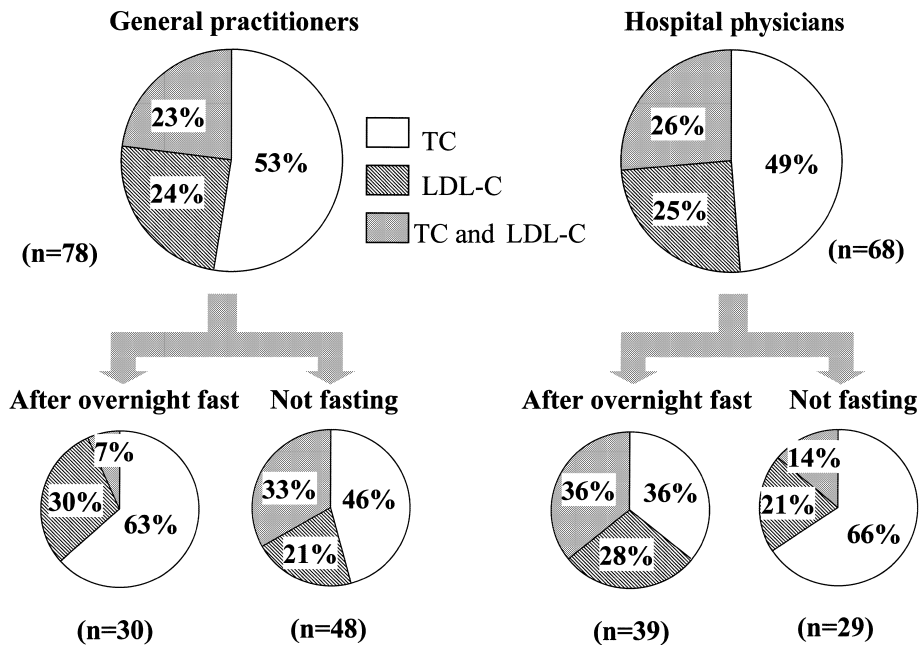


Fig. 3 Parameters used in the diagnosis of hypercholesterolemia

TC = total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

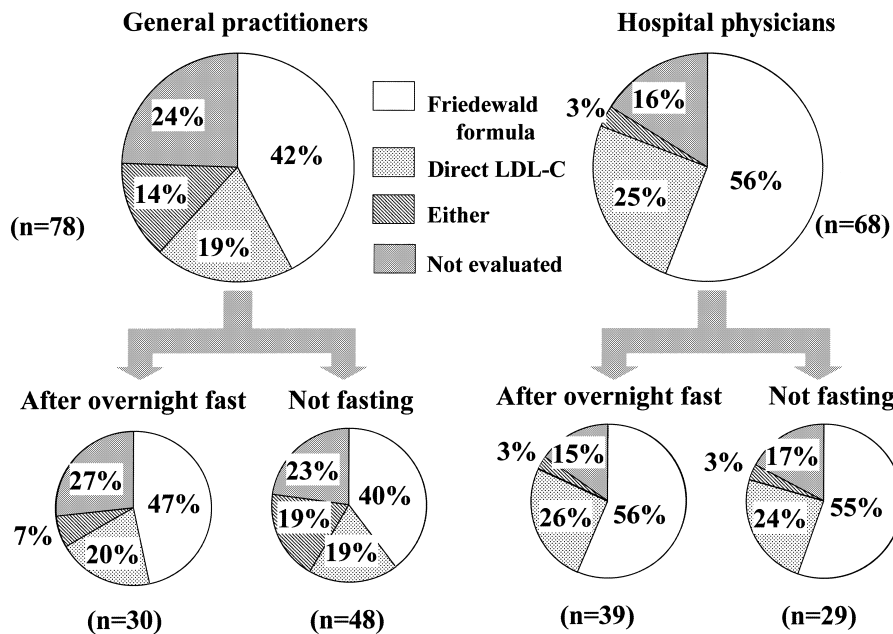


Fig. 4 Methods used to evaluate low-density lipoprotein cholesterol
Direct LDL-C = direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol.

行う勤務医の66%が総コレステロール値のみにより診断していた。

LDL-Cは80%前後の医師が測定しており、Friedewaldの式を用いて求めている医師が多かった (Fig. 4)。しかし、随時採血でFriedewald式を誤用している医師も多かった。

4. ガイドラインの適用

危険因子は各項目でよく調査されており、カテゴリー別治療が2/3で行われていた (Fig. 5-A)。治療目標をガイドラインどおりにしているものは40%台で、過半数はガイドラインより高く設定していた (Fig. 6-A)。その理由として約40%の医師が、ガイドラインは厳しすぎると回答しており (Fig. 6-B)、カテゴリーBとCでは治療目標の達成率が70%以上である医師は半数以下だった (Fig. 5-B)。

5. 治療効果判定

治療効果判定に総コレステロール値のみを用いる割合は40-50%と最も高く、LDL-Cのみを効果判定に用いている割合は、随時採血では30%以下にとどまっていた (Fig. 7)。

考 案

我が国では、これまで1997年に日本動脈硬化学会から発表された高脂血症診療ガイドラインが用いられていた。このガイドラインでは、患者を冠動脈疾患も冠危険因子も持たないカテゴリーA、冠動脈疾患を持たず他の冠危険因子を持つカテゴリーB、冠動脈疾患を有するカテゴリーCの3群に分類し、カテゴリー別に治療目標をLDL-C 140mg/dl未満 (総コレステロール220mg/dl未満) カテゴリーA、LDL-C 120mg/dl未満 (総コレステロール200mg/dl未満) カテゴリーB、LDL-C 100mg/dl未満 (総コレステロール180mg/dl未満) カテゴリーCと定めている。中性脂肪値や高比重リポ蛋白コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C) の値によっては、総コレステロール値とLDL-Cを用いたカテゴリーの分類に解離が出る場合があるため、この場合は診断と治療の指標としてLDL-Cを重視することが強調されている⁷⁾。

今回のアンケート調査の結果から、新潟県の高コレステロール血症診療における2つの問題点が明らかになった。第1は、LDL-Cを求めるためのFriedewald式を誤用している医師が少なくないことである (Fig. 4)。血清脂質の評価を随時採血によって行う医師は、全体

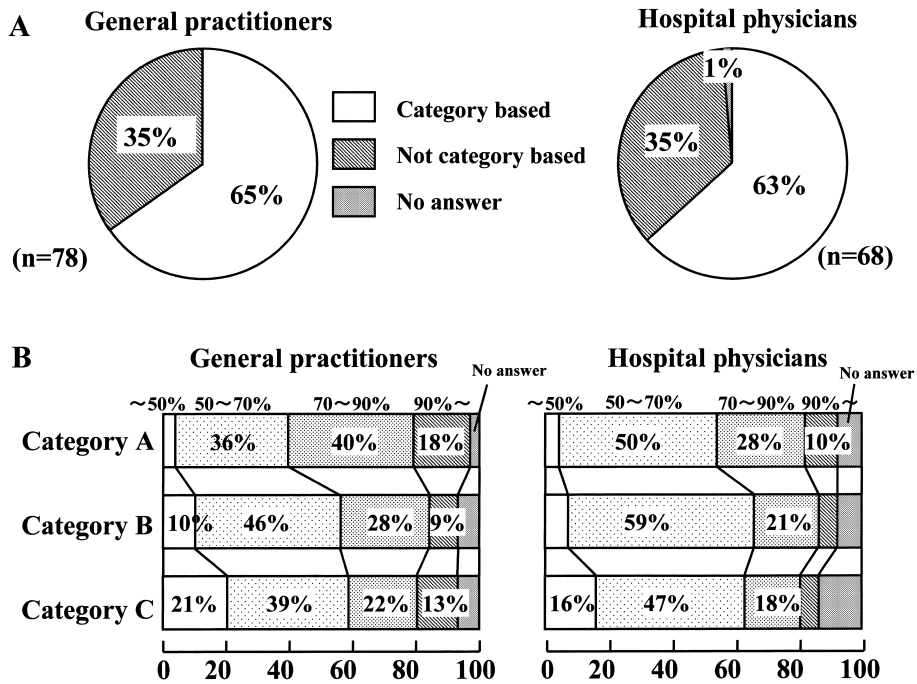


Fig. 5 Percentage of physicians who manage hypercholesterolemia following classification using the Japan Atherosclerosis Society Guidelines (A) and percentage achievement of target cholesterol level for each category (B)

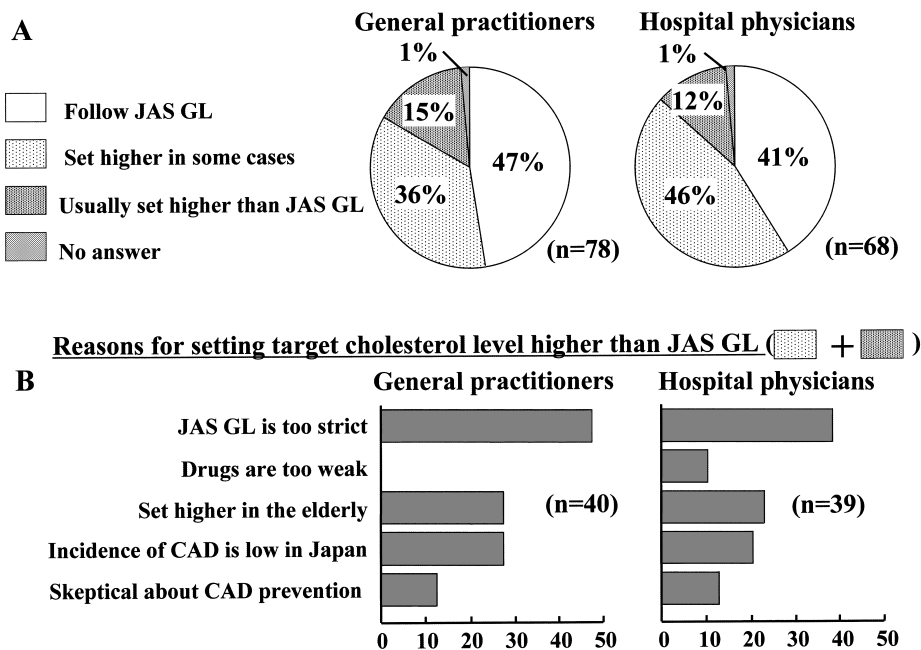


Fig. 6 Comparison between target cholesterol level in clinics and JAS GL (A) and reasons for setting the target cholesterol level higher than JAS GL (B)

JAS GL = Japan Atherosclerosis Society Guidelines; CAD = coronary artery disease.

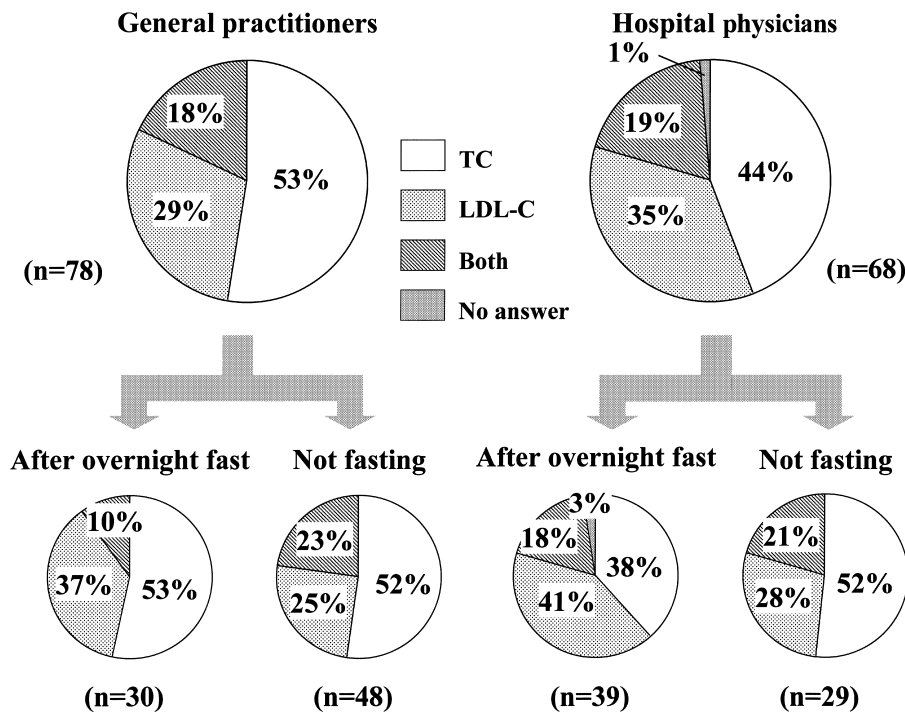


Fig. 7 Parameters used to evaluate the effect of hypercholesterolemia treatment
Abbreviations as in Fig. 3.

の半数を占めていた (Fig. 2)。その理由は、患者の併用薬の都合や午後の外来であるなどのやむをえないものが少なくなかった。Friedewald式によるLDL-C値は、空腹時の検査成績を用い中性脂肪値が400 mg/dl未満の場合には超遠心法による結果とよく一致する¹⁰⁾。総コレステロール値やHDL-Cは比較的採血時期による差は少ないが、中性脂肪値は食事の影響で増加する場合があります¹¹⁾、食後の検体ではFriedewald式から計算したLDL-C値は過小評価される可能性がある。ところが随時採血をしている開業医の40%、勤務医の55%がFriedewald式を用いてLDL-Cを求めている (Fig. 4)。一方、食事の影響を受けない直接法を用いている医師は、全体の1/4 - 1/5にとどまっていた。

第2は高コレステロール血症の診断や治療効果の判定にLDL-Cより総コレステロール値を優先させている医師のほうが多いことである (Figs. 2, 7)。LDL-C値のみを診療に用いている医師は20 - 30%程度であるのに、総コレステロール値のみを用いている医師は過半数を占めていた。1997年に我々が行ったアンケート調査では、高コレステロール血症の治療開始時期は総コレステロール値が220 - 240 mg/dlとする回答が最も

多く¹²⁾、LDL-C値については30%近くが無回答であった。これは、LDL-C値に基づいた診療が当時は十分になされていなかったことを示しているが、今回の結果からLDL-C値による診療は依然不十分なままであることが明らかになった。1987年のコンセンサスカンファランスで提唱された高コレステロール血症の診断基準値220 mg/dl以上が広く一般に普及したために、LDL-C値による診断や治療効果の判定が浸透しにくかったためであると考えられる。1997年版のガイドラインに総コレステロール値とLDL-C値が併記されていたことも、ガイドラインのLDL-C値を普及させる障害となっていた可能性がある。LDL-Cによって高脂血症を評価するように、さらなる啓蒙活動が必要であると考えられた。

一方、臨床の現場では、患者の都合や外来の時間帯などさまざまな理由から空腹時採血ができず、Friedewald式によってLDL-C値を算出することが困難な場合が少なくない。このような場合、食事の影響を受けないLDL直接法でLDL値を測定することが、動脈硬化のリスクを評価・是正するうえで有用であると考えられる¹³⁾。

National Cholesterol Education Program(NCEP)はLDL-C値を計算ではなく直接測るべきであると提唱しており、2001年に改正されたNCEP-Adult Treatment Panel(ATP)ではスクリーニングの時点からLDL-Cを含めた完全なり蛋白プロフィールを調査することを推奨している⁵⁾。最近発表された我が国の動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版⁹⁾でも、高コレステロール血症は原則としてLDL-C値により評価すべきことが強調されている。LDL-C直接測定法が普及すれば、随時採血をした場合の高コレステロール血症の評価が正確になるばかりでなく、動脈硬化性疾患の発症リスクやLDL-C低下療法による冠疾患の初発・再発抑制効果をより直接的に評価できることが期待できる⁸⁾。ただし、現在用いられているLDL-C直接測定法はFriedewald法と比べ低めの値を示し、超低比重リポ蛋白レムナントや中間型比重リポ蛋白の計り込みに検査試薬間で若干の差があるため、これらの点の改善が望まれる¹⁴⁾。

本調査では、旧ガイドラインの治療目標に従って治療している医師は、40-50%程度であった(Fig. 5)。

その理由として、日本人では虚血性心疾患発症の絶対数が欧米より明らかに少なく、ガイドラインの治療目標値が厳しすぎると感じている医師が多いためと思われる。新ガイドラインでは、カテゴリーAとカテゴリーB1, B2で、LDL-Cの治療目標値が従来よりも20mg/dl高く設定された⁷⁾。この改訂により旧ガイドラインが厳しすぎると感じている医師にも新ガイドラインは受け入れられやすくなったと考えられる。今後は新ガイドラインに沿った治療を行う医師が増加すると予想され、LDL-Cを指標とした高コレステロール血症診療の必要性がますます高まっていくと考えられる。

結 論

高コレステロール血症の診療においてガイドラインは日常臨床に広く浸透しているが、診断と治療に対するLDL-C値の適用は不十分であった。LDL-Cの求め方に問題があり、さらなる啓蒙活動とLDL-C直接測定が必要である。

要 約

目的・方法: 高コレステロール血症の診療に低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)が適正に使用されているかを明らかにするため、新潟県内の医師146人(開業医78人、勤務医68人)を対象に多肢選択方式のアンケート調査を行った。

結 果: 開業医の76%、勤務医の84%がLDL-Cを測定し、約60%は計算式を用いていた。随時採血を行っている医師(開業医の62%、勤務医の43%)に限ると、LDL-Cを求めるのに計算式を誤用している割合が40-50%であった。カテゴリー別の治療は2/3で行われていた。しかし、診断や治療効果判定に総コレステロールのみを用いる医師が40-50%を占め、LDL-Cのみを用いている医師は20-30%にとどまった。

結 論: 高コレステロール血症の診療にLDL-Cを正しく使用するよう啓蒙するとともに、採血時間の影響を受けない本指標の直接測定が必要と考えられた。

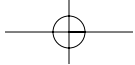
J Cardiol 2003 Dec; 42(6): 261-268

文 献

- 1) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; **90**: 85-91
- 2) Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Manepaa H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjoblom T, Nikkila

EA: Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; **317**: 1237-1245

- 3) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-1389
- 4) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR,



- MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301 - 1307
- 5) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults(Adult Treatment Panel II). *JAMA* 2001; **285**: 2486 - 2497
- 6) Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; **110**: 121 - 161
- 7) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会: 高脂血症診療ガイドライン. *動脈硬化* 1997; **25**: 1 - 34
- 8) Ballentyne CM: Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 3Q - 12Q
- 9) 馬淵 宏, 北 徹, 板倉弘重, 上島弘嗣, 江草玄士, 衛藤雅昭, 柏木厚典, 佐々木 淳, 島本和明, 末廣正, 寺本民生, 批榔貞利, 廣部一彦, 船橋 徹: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版. 日本動脈硬化学会, 東京, 2002; pp 1 - 55
- 10) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499 - 502
- 11) Miida T, Nakamura Y, Mezaki T, Hanyu O, Maruyama S, Horikawa Y, Izawa S, Yamada Y, Matsui H, Okada M: LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations decrease during the day. *Ann Clin Biochem* 2002; **39**: 241 - 249
- 12) 三井田 孝, 高橋芳右, 宮西邦夫, 新潟動脈硬化成因治療研究会: 新潟県における高脂血症診療の実態調査. *心臓* 1999; **31**: 577 - 583
- 13) 芳野 原, 平野 勉, 鹿住 敏: LDLコレステロール直接測定法. *日臨(増刊号)* 2001; **59**: 778 - 787
- 14) 後藤雅昭, 佐々木弘子, 三井田 孝: LDLコレステロール測定法の問題点. *リポ蛋白研究会誌* 2000; **24**: 39 - 42

