

LDL-Cの治療目標は 目標値の絶対値か、低下率か？

2013年秋にACC/AHAガイドラインが発表され、大きな議論をよんでいる。その一つが、LDL-Cの治療目標の決定のしかたである。LDL-Cを低下させることが心血管病予防に有効であることは、多くのエビデンスによって示され、メタ解析でも磐石のエビデンスを築いているといつてよいであろう。治療目標については、“the lower, the better”という定性的な議論があり、リスクに応じて治療目標を定めてきたのがこれまでの欧米のガイドラインであり、日本でも同様の基本理念のもとにガイドラインが作成されている。たとえば二次予防であれば、100mg/dL未満という絶対値としての目標値を設定してきた。わが国のガイドラインでも、同様の絶対値を提示している。しかし、このような絶対値とともに、これまでのエビデンスをもとに、20～30%の低下率を求めるといふ文言も含んでいる。

2013年のACC/AHAガイドラインでは、このような絶対値によるエビデンスは存在しないと言い切ったうえで、絶対値による目標を明記しないという大きな方針転換がなされた。はたして、絶対値による治療目標を支持するエビデンスは、本当に皆無なのだろうか？ また、低下率自体を治療目標とする磐石なエビデンスはあるのだろうか？（企画：寺本民生）

参考 CQ 1 に対するガイドラインや規制当局の見解は？

■ 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版

- ・一次予防においては、冠動脈疾患の絶対リスクに基づくカテゴリー分類に応じてLDL-Cの管理目標値を決定する。【推奨レベルIIa, エビデンスレベルC】
- ・二次予防においては、LDL-C 100mg/dL未満を目標にする。【推奨レベルIIa, エビデンスレベルC】

※「LDL-C低下率20～30%も目標値となり得る」との記載あり

推奨レベルIIa：どちらかという、有用、効用あり

(日本動脈硬化学会(編)：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版。日本動脈硬化学会, 2012. より作成)

■ 動脈硬化性心血管疾患のリスク減少を目的とした高コレステロール血症治療に関するACC/AHAガイドライン(2013 ACC/AHA Guideline)

- ・スタチンによる治療が有益と判断される四つの患者群を同定
 - 1) 動脈硬化性心血管疾患患者
 - 2) LDL-C 190mg/dL以上の患者
 - 3) LDL-Cが70～189mg/dLの一次予防糖尿病患者(40～75歳)
 - 4) LDL-C 70～189mg/dL、一次予防非糖尿病患者(40～75歳)で10年間の動脈硬化性心血管疾患リスクが7.5%以上
- ・脂質管理目標値を設定せず、高強度(期待される効果：LDL-C 50%以上の低下)あるいは中強度(同：LDL-C 30～<50%の低下)のスタチン治療を推奨

(Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (25 Pt B): 2889-934. より作成)

※2014年12月発表のADA(米国糖尿病学会)の「糖尿病の診療に関するガイドライン2015年版」も、2013 ACC/AHA Guidelineに準じ、すべての糖尿病患者に高強度あるいは中強度のスタチン治療を推奨

※米国のコレステロール診療ガイドラインNCEP-ATP III(2002年)、ESC/EAS(欧州心臓病学会/欧州動脈硬化学会)の脂質異常症管理ガイドライン(2011年)はともに、リスクに応じたLDL-Cの治療目標値を設定

■ 企画
寺本民生
帝京大学
臨床研究センター
センター長

■ Opinion
山下静也
大阪大学大学院医学系
研究科 総合地域医療学
寄附講座 教授

■ Evidence解説
名郷直樹
武蔵国分寺公園クリニック
院長

Opinion

IMPROVE-IT (AHA2014発表) において、治療前のLDL-Cが正常でも、さらに低下させることにより急性冠症候群後の再発が予防されることが示された。これは“Treat to target”の正当性を直接証明するものではないが、二次予防のためにLDL-Cを約53mg/dLまで低下させることの意義は確認できたといえる。(山下静也)

→ p.11

Evidence 解説

低下率にせよ目標値にせよ、「下げればイベントを抑制する」ことを示すデータのほとんどが二次予防であることに注意が必要である。本CQでは、答えを追及することよりも、薬剤の副作用なども考慮しつつ個々の患者で考えていくほうがよいのではないだろうか。(名郷直樹)

→ p.10




先生とともに EBM のステップにしたがって論文を探してみよう





疑問を整理しよう

PubMedで論文を探そう

論文の内容を確認しよう

 今回のCQは、脂質管理目標という古くて新しいテーマですね。こういった管理目標のあり方を臨床研究によって明らかにすることは、特定の治療法の善し悪しに答えることよりもずっと難しいのですが、臨床的にはたいへん重要だと思います。

 ACC/AHAのガイドラインでも、「特定の目標値を支持するエビデンスはない」と書かれているようで、出だしから不安になっています。

 まあそんなに構えずに、まずはPECOの形に整理してみましよう。

今回の疑問をPECOに整理すると…

Patient	脂質異常症
Exposure	LDL-C 絶対値を目標にした治療
Comparison	LDL-C 低下度を目標にした治療
Outcome	死亡、心筋梗塞、脳卒中

PECO

Patient (どんな患者に), Exposure (なにをすると), Comparison (なにに比べて), Outcome (どうなるか)の略語。PECOを用いて臨床現場で生じた疑問を明確にすることで、文献検索の際の適切なキーワードを選定することが容易になる

疑問を整理しよう

PubMedで論文を探そう

論文の内容を確認しよう

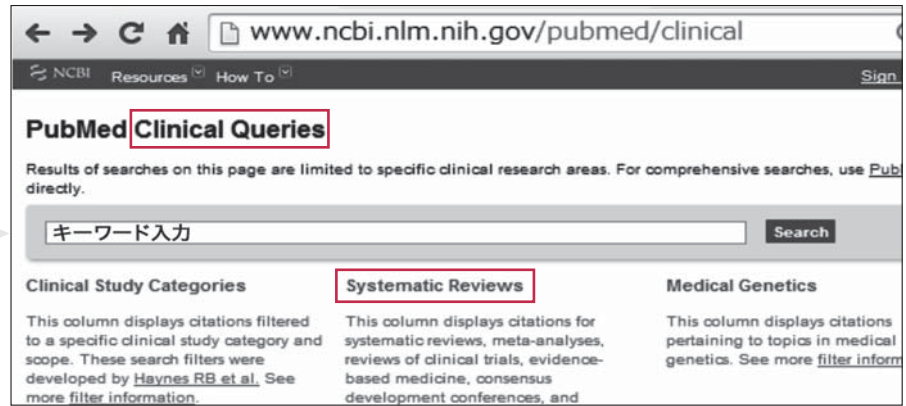
検索 1 『Clinical Queries』で Systematic Reviews を検索

キーワード入力

- ・ cholesterol
- ・ (intensive OR aggressive)
- ・ (death OR mortality)
- ▶ 論文 50 件
- ▶ PECO に関連した論文 2 件 (Evidence 1, 2)

Evidence 1 CTT Collaboration のメタ解析 (*Lancet*. 2010; 376: 1670-81.) [PMID : 21067804]

Evidence 2 Chan DK らのメタ解析 (*Acta Neurol Scand*. 2011; 124: 188-95. [PMID : 20979581])



👤 キーワードは、low-density lipoprotein cholesterol や LDL-C とせずに、cholesterol だけでいいのですか？

👨🏻‍🔬 ささまざまな表現方法がある場合は、できるだけシンプルな言葉を使って「広めに」拾うことを考えましょう。今回はまず“cholesterol”でよいと思います。

👤 (intensive OR aggressive)を使うのは、強力な介入と、標準的介入の比較試験を探すという意図なのでしょうか？

👨🏻‍🔬 そうです。今回の CQ は、「目標値」と「低下度」のどちらを治療の目安にすべきかというのですが、これをずばり比較した研究はおそらく行われていないでしょう。試しに target というキーワードで検索してみてください。

👤 たしかに・・・、ないですね。強力介入と標準的介入とで、到達 LDL-C の差、LDL-C 低下度の差、イベント発生率の差からヒントを得るとのことですね！

👨🏻‍🔬 現時点では、その方針がベストだと思います。

👤 なるほど。今回検索された 2 件のうち、CTT Collaboration のメタ解析 (Evidence 1) では、ベースライン時の LDL-C に関わらず、LDL-C 1mmol/L (38.7mg/dL) 低下につき 1 年後の主要血管イベントは 20% 以上抑制すると報告されています。到達 LDL-C より低下度が重要と思わせる結果ですね。一方、Chan DK らのメタ解析

(Evidence 2) では、強化介入は標準的介入より心血管イベントを抑制し、2.1mmol/L (81.3mg/dL) 未満という到達 LDL-C のカットオフ値が提示されました。

キーワードはシンプルに、論文を「広めに」拾うようにしましょう


同時期に発表されたメタ解析なのに、結果が異なるように見えるのはなぜ？


📖 Clinical Queries

PubMedの検索機能の一つ。キーワードを入力し簡単なフィルターを選択すると自動的に検索式が生成され、ある程度絞り込まれた検索結果が表示される。検索フィルターにはSystematic Reviews (総説論文に絞り込む)やClinical Study Categories (原著論文に絞り込む)などがある

📖 研究デザインと信頼性

ランダム化比較試験 (RCT) は、単独の臨床試験ではもっともエビデンスレベルが高い。RCTの結果を統合したメタ解析の質も RCT と同様に扱われる。一方、観察研究 (コホート研究) は RCT やそのメタ解析に比べるとエビデンスレベルは劣る

 興味深いデータですね。念のため、これらのメタ解析が発表された 2010 年以降に、新たな RCT の報告があるかどうか調べておきましょう。

 Clinical Queries の “Clinical Study Categories” で、Category を Therapy, Scope を Narrow として検索してみましたが、今回の CQ に対して参考になる論文はみつかりませんでした。

(検索 : 2014 年 8 月)

追加検索 ● CTT Collaboration

追加 1 CTT Collaboration の
2015 年メタ解析

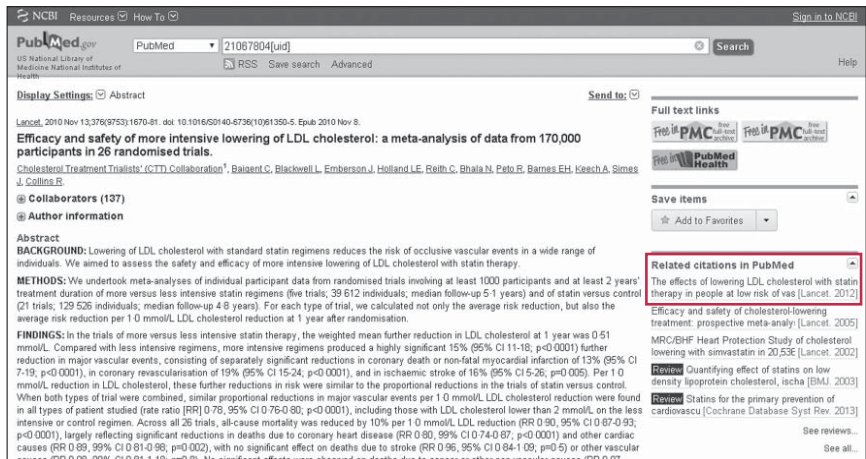
(Lancet. 2015 Jan 8. pii: S0140-
6736(14)61368-4.

[PMID: 25579834])


追加 2 CTT Collaboration の
2012 年メタ解析


(Lancet. 2012; 380: 581-90.


[PMID: 22607822])





Evidence 1 の Related citations in Pubmed


 あらためて『Clinical Queries』で同様のキーワードで検索 (**検索 1**, p. 8 参照) したところ、CTT Collaboration の 2015 年の解析結果が発表されていました (**追加 1**)。

 スタチンによる LDL-C 低下療法の効果に男女差があるかについて検討されていますね。

 主要血管イベントの結果は LDL-C 38.7 mg/dL 低下につき、女性が率比 (RR) 0.84 (99% 信頼区間 (CI) 0.78-0.91)、男性は 0.78 (99% CI 0.75-0.81) で男女間では差は認められなかったようです。

 2010 年のメタ解析 (**Evidence 1**) より 1 試験解析対象が増えていきますね。そういえばたしか 2012 年にも CTT Collaboration の発表データがあったはずですが…。

 Evidence 1 の Related citation in PubMed にありました (**追加 2**)。これは 2015 年のメタ解析と解析対象が同じですね。

 2012 年のメタ解析は血管イベント低リスク群での LDL-C 低下療法の効果について検討していますが、全体で、LDL-C 38.7 mg/dL 低下あたりの 1 年後主要血管イベントリスク低下率は 0.79 (95% 信頼区間 (CI) 0.77-0.81) と、Evidence 1 の結果と同様ですね。

疑問を整理しよう

PubMedで論文を探そう

論文の内容を確認しよう



エビデンスの概要をまとめてみました。

Evidence 1 では LDL-C の低下率の差, **Evidence 2** では到達 LDL-C の差で検討したメタ解析で, それぞれ解析方法は異なりますが, とともに LDL-C をより下げたほうがイベントを減らしていますね。

	Patient	Exposure	Control	Outcome
CTT Collaboration RCTのメタ解析 Evidence 1 [PMID:21067804]	脂質低下治療実施患者	E1 スタチン強化介入/ E2 スタチン治療	C1 スタチン標準介入/ C2 対照	<ul style="list-style-type: none"> ■ E群で, 全死亡および主要血管イベントを有意に抑制 ■ LDL-C38.7mg/dL低下あたりのリスク比0.90(有意)
Chan DKらの RCTのメタ解析 Evidence 2 [PMID:20979581]	血管イベント高リスクの患者	スタチン強化介入(目標LDL-C値<81.3mg/dL)	スタチン標準介入(目標LDL-C値≥81.3 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> ■ E群で, 脳卒中, 主要冠動脈イベントを有意に抑制

Evidence 解説

「薬を飲まないで, 心筋梗塞になる危険性はどのくらい?」と聞かれたら?

(文献概要はp.12-13)



Evidence 1 は CTT Collaboration が発表したメタ解析で, LDL-C の治療目標を「約 40mg/dL 下げる」という低下率での解析, **Evidence 2** は「目標値約 80mg/dL」と絶対値を設定した場合での解析を行っており, とともにイベントを低下させている。(なお, 目標値 80mg/dL の根拠は「多くの試験での基準とされた」ということのようなのだ)。

ただここで注意しなくてはいけないのは, どちらのメタ解析にも一次予防, 二次予防が混ざってしまっているということ。とくに Evidence 2 で解析対象の 7 試験のリストを参照すると, 一次予防は 1 試験のみ (JUPITAR 試験) であとは二次予防の試験であることがわかる。心筋梗塞ハイリスクの人では一定の基準値を設けて LDL-C を下げると, イベントリスクを減らすといえるかもしれないが, 一次予防でその意味があるかどうかについては, このメタ解析からは判断し難い。特定の目標値を目指して下げたほうがいいのかについても同様である。

LDL-C を低下させることが心血管イベント予防に有効ではあることは, おそらく間違いがないであろうが, 一方で, 高齢者に対するスタチンの効果を検討した PROSPER 試験で, 介入群でのがん発症が増加したという報告 (Shepherd J, et al. *Lancet*. 2002; 360: 1623-30. [PMID:12457784]) や, スタチンの長期投与で 55 ~ 74 歳女性で乳がんが増加した報告 (McDougall JA et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22: 1529-37. [PMID:23833125]) がある。もちろん偶然の可能性もあるが, スタチン投与により他疾患の発症が増える可能性が否定できていない以上, LDL-C 低下療法の特長は個々の患者ごとに慎重に吟味すべきだろう (CQ として検討すべきかもしれない)。日本人では心筋梗塞が欧米に比べて少なく, とくに女性ではその傾向が顕著であるともいわれる。「このまま放っておくと, 心筋梗塞になる危険性はどのくらい?」と患者に聞かれたら何と答えるのか。目の前の患者の 1 年後の心筋梗塞発症のリスクはスタチン投与でどの程度減るのか。実地臨床では, 個別の状況をよく考慮する必要がある。(名郷直樹)

専門家の考えを読んでみよう

CQ 1 ● LDL-Cの治療目標は目標値の絶対値か、低下率か？

IMPROVE-IT (AHA2014発表)において、治療前のLDL-Cが正常でも、さらに低下させることにより急性冠症候群後の再発が予防されることが示された。これは“Treat to target”の正当性を直接証明するものではないが、二次予防のためにLDL-Cを53 mg/dLまで低下させることの意義は確認できたといえる。

(回答：山下静也)

● はじめに

血清 LDL コレステロール (LDL-C) 値が冠動脈疾患の発症とそれによる死亡と強く関連することは、わが国のみならず、世界中の多数のコホート研究で証明されてきた。さらに、薬剤、とくにスタチンによる LDL-C の低下によって、冠動脈疾患を含めた心血管イベントの発症が抑制されることも多くのランダム化比較対照試験 (RCT) で明らかとなっている。

これらのエビデンスから、従来の国内外の診療ガイドラインでは、リスクの程度に応じて脂質管理の目標値が設定されてきた。とくに二次予防においては、欧米とわが国のガイドラインでは LDL-C の管理目標値は若干異なるものの、“the lower, the better”という考え方にに基づき脂質管理目標値が設定されており、一定の LDL-C の治療目標値以下に低下させることを目指している。“Treat to target”という考え方である。ただ、実臨床では管理目標値に到達している症例の割合は、とくにハイリスク症例では少ないことから、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」では、20～30%の低下を目標とすることも考慮するとの記載がある。

● 低下率を治療目標とすることを支持するエビデンスは？

一方、Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration の 26 試験、約 17 万人のメタ解析のデータ (Evidence 1) では、ベースラインの LDL-C 値の高低にかかわらず、スタチン治療ないしスタチン強化介入群では、プラセボないしスタチン標準介入群に比較し、LDL-C 値の 1.0

mmol/L (38.7 mg/dL) 減少によって、主要血管イベント (主要冠動脈イベント、冠血行再建術、または脳卒中の初発) が 20～24% 減少すると報告されている¹⁾。すなわち、LDL-C が一定濃度低下すれば、主要血管イベント発症率比は一律に低下する。従って、LDL-C の到達レベルよりも、LDL-C の低下率がより重要という解釈もできる。2014 年に発表された動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) のリスク減少を目的とした高コレステロール血症治療に関する ACC/AHA ガイドライン²⁾ では、スタチンのみがエビデンスのある薬剤であり、LDL-C の治療目標の絶対値を示すエビデンスは存在せず、治療目標値を示さず、いわゆる“Fire and forget”³⁾ という考え方に基づいた指針が公表された。これは医療費抑制というやや政治的な意味も含まれている。本ガイドラインでは LDL-C や non-HDL-C の管理目標値は設定せず、高強度 (50% 以上の LDL-C 低下) あるいは中強度 (30～<50% の LDL-C 低下) のスタチン治療を推奨した。本ガイドラインに対しては、ESC/EAS⁴⁾、国際動脈硬化学会⁵⁾、National Lipid Association (米国)⁶⁾、日本動脈硬化学会⁷⁾、その他の学会からも反論が噴出している。また、LDL-C 低下率自体を治療目標とすべき確固たるエビデンスも、上述の CTT Collaboration 以外に見当たらない。

● 絶対値を治療目標とすることを支持するエビデンスは？

はたして、LDL-C の絶対値による治療目標を支持するデータは本当に皆無なのであろうか？ Chan ら⁸⁾によれば、約 5.1 万人のハイリスク患者を含む七つの RCT のメ

CQ1 ● LDL-Cの治療目標は目標値の絶対値か、低下率か？

メタ解析により、スタチンによる強力介入(目標 LDL-C < 2.1 mmol/L = 81.3 mg/dL) はスタチンの標準介入(目標 LDL-C ≥ 2.1 mmol/L) に比し、主要冠動脈イベント(冠動脈心疾患死、介入に関連しない非致死性心筋梗塞、心停止後の蘇生、冠血行再建術)が有意に抑制され、LDL-C < 2.1 mmol/L (81.3 mg/dL) 未満という到達 LDL-C 値のカットオフ値が提示された(**Evidence 2**)。さらに、2014年に発表されたスタチンのメタ解析⁹⁾では、LDL-Cだけでなく、non-HDL-C、アポ蛋白 B 値との関連について3.8万人の患者でメタ解析がなされた。その結果、スタチンによって LDL-C 値を 50~75 mg/dL 未満、さらには 50 mg/dL 未満まで下げることで、主要心血管イベントリスクを低下させるということが報告されており、“the lower, the better”を支持する結果となっている。さらにこのメタ解析では non-HDL-C、アポ蛋白 B 値に関しても同様に“the lower, the better”を示唆する結果となっている。

2014年11月に開催されたAHA 2014において、IMPROVE-IT¹⁰⁾の結果が発表された。本試験は急性冠症

候群(ACS)後の患者で、スタチン以外の薬剤である小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブがシンバスタチン治療に追加された群と、シンバスタチン単独群とを比較した。治療前の LDL-C 約 95 mg/dL から、1年後にはスタチン単独群で平均約 70 mg/dL、エゼチミブ併用群では 53 mg/dL まで低下したが、主要心血管イベント(心血管死、心筋梗塞、不安定狭心症による再入院、冠動脈血行再建術、脳卒中)はエゼチミブ追加群で有意に低下した(ハザード比 0.936, 95%信頼区間 0.887-0.988)。この結果は、治療前の LDL-C が完全に正常値であっても、エゼチミブ追加によるさらなる LDL-C 低下によって、ACS 後の再発が予防されることが示された。これらの試験結果は、“the lower, the better”, あるいは“Treat to target”の正当性を直接的に証明するものではないが、少なくとも LDL-C 53 mg/dL まで低下させることの意義は確認できた。更なる“the lower, the better”を証明するにはスタチンの Up-titration による前向き RCT が必要であろう。しかしながら、現状ではかかる前向き大規模臨

Evidence 1

P 脂質低下治療実施患者 16万9138人 **E1** スタチン強化介入 **C1** スタチン標準介入 **E2** スタチン治療 **C2** 対照 ● 追跡期間はそれぞれ5.1年(中央値; E1 vs C1 の5試験), 4.8年(中央値; E2 vs C2 の21試験)

OUTCOME	E1+E2 (26試験)	C1+C2 (26試験)	LDL-C 38.7mg/dL低下あたりのリスク比(95%信頼区間)	
全死亡	7,642人(2.1%/年)	8,327人(2.3%/年)	0.90(0.87-0.93)	

OUTCOME	E1 (5試験, 19,829人)	C1 (5試験, 19,783人)	リスク比(95%信頼区間)	LDL-C 38.7mg/dL低下あたりのリスク比(95%信頼区間)
	1年後のLDL-C低下の群間差 19.7mg/dL			
主要血管イベント*	3,837人(4.5%/年)	4,416人(5.3%/年)	0.85(0.82-0.89)	0.72(0.66-0.78)

OUTCOME	E2 (21試験, 64,744人)	C2 (21試験, 64,782人)	リスク比(95%信頼区間)	LDL-C 38.7mg/dL低下あたりのリスク比(95%信頼区間)
	1年後のLDL-C低下の群間差 41.4mg/dL			
主要血管イベント*	7,136人(2.8%/年)	8,934人(3.6%/年)	0.78(0.76-0.81)	0.79(0.77-0.81)

デザインとバイアスに関する記述 RCT(26試験)のメタ解析

出版バイアス:記載なし **評価者バイアス:**記載なし **元論文バイアス:**記載なし **異質性バイアス:**主要血管イベントの結果については、有意な異質性を認めた(リスク比: $X^2=10.7$, $P=0.001$, LDLの群間差調整リスク比: $X^2=45$, $P=0.03$)

*主要冠動脈イベント, 冠血行再建術または脳卒中の初発

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet*. 2010; 376: 1670-81. [PMID : 21067804]

出版バイアス:ネガティブデータは出版されにくいというバイアス **評価者バイアス:**評価者によってデータが恣意的に選ばれることによるバイアス **元論文バイアス:**メタ解析の対象となった論文の質が低いことにより生じるバイアス **異質性バイアス:**個々の試験の研究デザインや結果のばらつきにより生じるバイアス

床試験が実施できる可能性はきわめて少ない。

● “Treat to target” と “Fire and forget” を比較した観察研究

一方、服薬アドヒアランスの観点から、スタチン治療による“Treat to target”と“Fire and forget”を比較した観察研究¹¹⁾では、絶対的なLDL-Cの管理目標値を設定する“Treat to target”の方が、LDL-Cの低下率を重視する“Fire and forget”に比し、スタチンの服薬アドヒアランスが長期間維持され、さらに心血管イベントの抑制効果も“Treat to target”の方が明らかによかったことも報告されており、現時点では“Treat to target”という考え方を支持するエビデンスの方が大きいと考えられよう。“Fire and forget”という考え方は、医学的というよりもむしろ医療経済学的な観点からの仮説であろう。

core

■ 回答：山下静也（大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄附講座 教授）

プロフィール ● 1979年大阪大学医学部卒業、同大学医学部附属病院ジュニア非常勤医員、80年市立豊中病院内科医員。82年大阪大学医学部附属病院第二内科勤務を経て88年米国シンシナティ大学医学部病理学教室 動脈硬化部門 客員研究員。91年大阪大学医学部附属病院第二内科勤務、92年同大学医学部助手、93年米国コロンビア大学医学部内科分子生物学部門客員研究員。95年大阪大学医学部附属病院第二内科講師の後、2000年同大学大学院医学系研究科分子制御内科学助教授、05年同大学大学院医学系研究科循環器内科学助教授(准教授)・医学部附属病院 循環器内科 病院教授(併任)を経て13年より同大学大学院医学系研究科総合地域医療学寄附講座教授。専門領域

は、動脈硬化症の成因、リポ蛋白代謝異常症、肥満症の臨床と分子生物学。

参考文献

- 1) CTT Collaboration: *Lancet*. 2010; 376: 1670-81. [PMID : 21067804]
- 2) Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2889-934. [PMID : 24239923]
- 3) Shepherd J. *Lancet*. 2002; 359: 2271-3. [PMID : 12103306]
- 4) European Atherosclerosis Society Guidelines Committee: How do they compare with the EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidaemias? (comment by the EAS guidelines committee. 2013. 11. 22)
- 5) Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members: *J Clin Lipidol*. 2014; 8: 29-60. [PMID : 24528685]
- 6) National Lipid Association: NLA Statement on the 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. (<https://www.lipid.org/nla/2013-accaha-guideline-treatment-blood-cholesterol-reduce-atherosclerotic-cardiovascular-risk>)
- 7) 日本動脈硬化学会：ACC/AHAガイドラインに対する日本動脈硬化学会の見解 (http://www.j-athero.org/outline/guideline_comment.html)
- 8) Chan DK, et al. *Acta Neurol Scand*. 2011; 124: 188-95. [PMID : 20979581]
- 9) Boekholdt SM, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 485-94. [PMID : 25082583]
- 10) Cannon CP; IMPROVE-IT Investigators. IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT Trial): A Comparison of Ezetimibe/Simvastatin versus Simvastatin Monotherapy on Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndromes. American Heart Assoc Scientific Sessions, Chicago, IL, Nov 17, 2014.
- 11) Wei L, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16: 385-92. [PMID : 16998946]

Evidence 2

P 血管イベント高リスクの患者 5万972人 **E** スタチン強化介入 (目標 LDL-C < 81.3mg/dL) **C** スタチン標準介入/対照 (目標 LDL-C ≥ 81.3mg/dL) ● 追跡期間は平均 3.1年

OUTCOME	E	C	オッズ比(95%信頼区間)
LDL-C(最終時)	55.0~80.1mg/dL	81.3~135.4mg/dL	—
脳卒中	616人(2.4%)	763人(3.0%)	0.80(0.71-0.89)
主要冠動脈イベント*	2,467イベント(9.7%)	3,082イベント(12.1%)	0.74(0.65-0.83)
心血管死/冠動脈性心疾患死	483人(1.9%)	574人(2.3%)	0.84(0.74-0.95)

デザインとバイアスに関する記述 RCT(7試験)のメタ解析

出版バイアス:記載なし 評価者バイアス:3名が議論のうえ決定 元論文バイアス:記載なし 異質性バイアス:主要冠動脈イベントの結果に異質性を認めた

*冠動脈性心疾患死, 介入に関連しない非致死性心筋梗塞, 心停止後の蘇生, 冠血行再建術

Chan DK, et al. *Acta Neurol Scand*. 2011; 124: 188-95. [PMID : 20979581]