

シンポジウム 無症候性冠動脈疾患重症化予防の課題と展望

脂質低下療法の現状

EXPLORE-J研究とデータベース研究

サノフィ株式会社 糖尿病循環器領域メディカル部

宇野 希世子

COI 開示

発表者名： 宇野希世子

演題発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI 関係にある企業

社員： サノフィ株式会社

Lipid Management in a Real-World High Cardiovascular Risk Population in Japan

Tamio Teramoto, MD, PhD,¹ Kiyoko Uno, MD, PhD,² Izuru Miyoshi, MD, PhD,² Irfan Khan, PhD,³ Katherine Gorcyca, PharmD,³ Robert J Sanchez, PhD,⁴ Shigeto Yoshida, PhD,⁵ Kazuhiro Mawatari, BA,⁵ Tomoya Masaki, MHSc, PhD,⁵ Hidenori Arai, MD, PhD,⁶ Shizuya Yamashita, MD, PhD⁷

¹Teikyo Academic Research Center, Tokyo, Japan; ²Sanofi, Tokyo, Japan; ³Sanofi, Bridgewater, NJ, USA; ⁴Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA; ⁵IMS, Tokyo, Japan; ⁶Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, JAPAN; ⁷Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka JAPAN.

臨床データベース: データ収集対象病院 (2013)

急性期病院

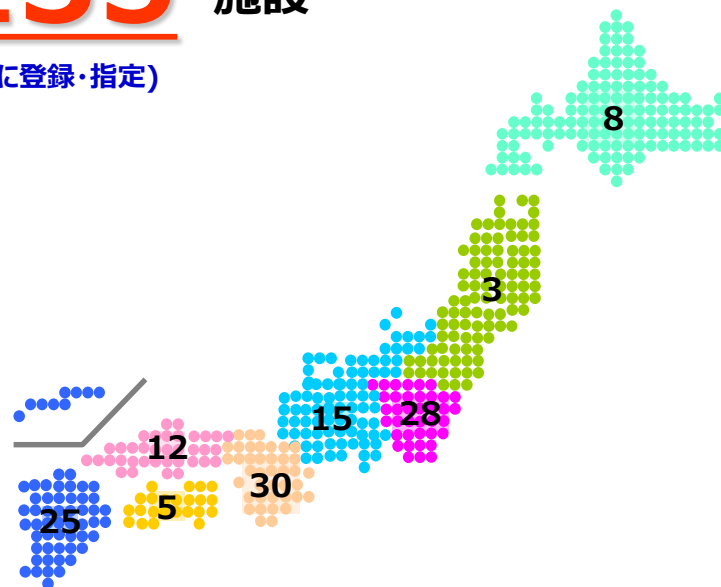
(DPC/PDPS対象病院として厚労省に登録)

135 施設

* がん治療中核病院42施設を含む (厚労省のリストに登録・指定)

急性期病院(DPC/PDPS対象病院)の約8%

項目	取得データ (外来での投与可能)
病院数	126施設 (102施設)
ベッド数	44,000床 (34,944床)
平均ベッド数(1施設あたり)	349床 (342床)



病床数別の内訳

病床数	施設数
199床以下	25
200-499床	78
500床以上	23
合計	126施設

年齢別の患者内訳 (2008年4月 ~ 2012年11月)

① 0~14歳	13.3%
② 15~64 year歳	52.7%
③ 65歳以上	34.0%
合計	484万人

方法

◆ 対象患者選択基準

- 2013年にLDLコレステロール測定（測定日＝基準日）が行われ、結果が得られている患者
- 基準日以前に2年間以上にわたる通院歴がある患者
- 20歳以上の患者
- ベースライン期間中に1項目以上の下記心血管危険因子を認めた患者
 - 急性冠症候群(ACS)：最近1年以内に急性心筋梗塞または不安定狭心症の診断
 - 急性冠症候群以外の冠動脈疾患：冠動脈疾患の病歴を有する患者のうち、上記1年以内のACSを除く患者
 - 脳梗塞
 - 末梢動脈疾患(PAD)：末梢血管疾患(PVD)、腹部大動脈瘤、頸動脈疾患
 - 糖尿病：全ての病期/重症度、I型/II型とも含める

方法

◆ スタチン療法の分類

– 強力スタチン療法

- アトロバスタチン $\geq 20\text{mg}$
- ロスバスタチン $\geq 10\text{mg}$
- ピタバスタチン $\geq 4\text{mg}$

– 低用量～中等度用量でのスタチン療法

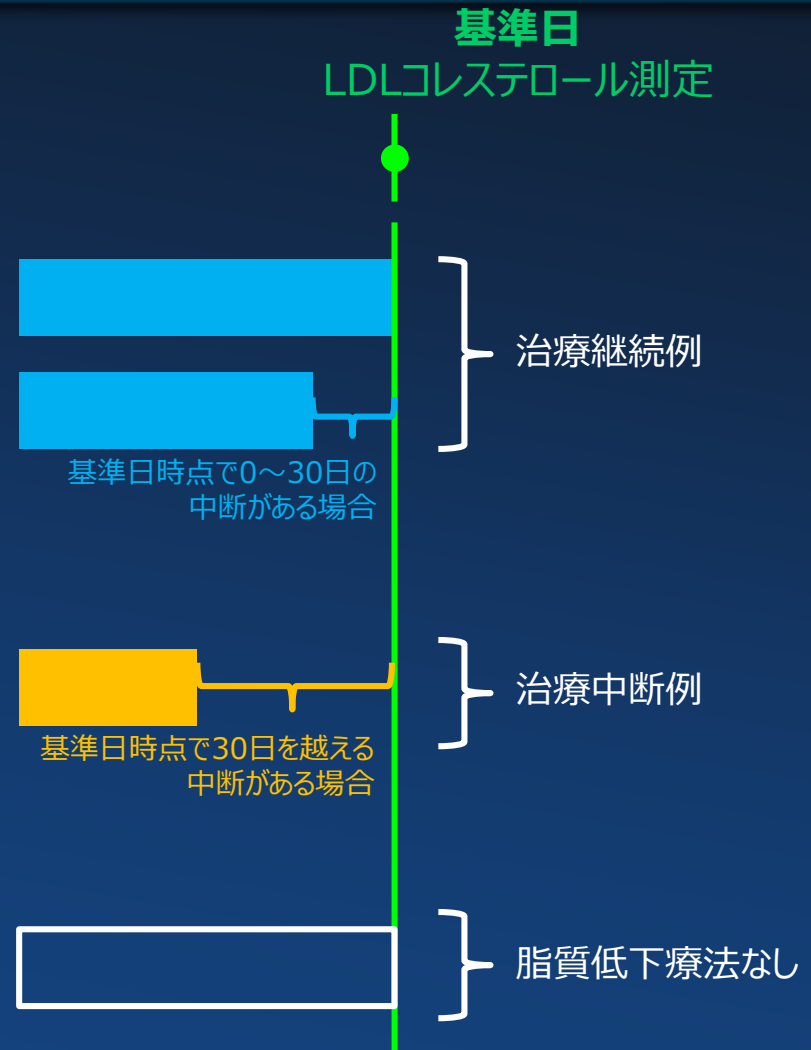
- 上記以外のスタチン療法

◆ 非スタチン系薬剤の分類

- エゼチミブ
- ナイアシン
- フィブレート系薬剤
- 胆汁酸吸着剤

◆ 「脂質低下療法なし」の分類

- 上記薬剤による治療を行われていない患者

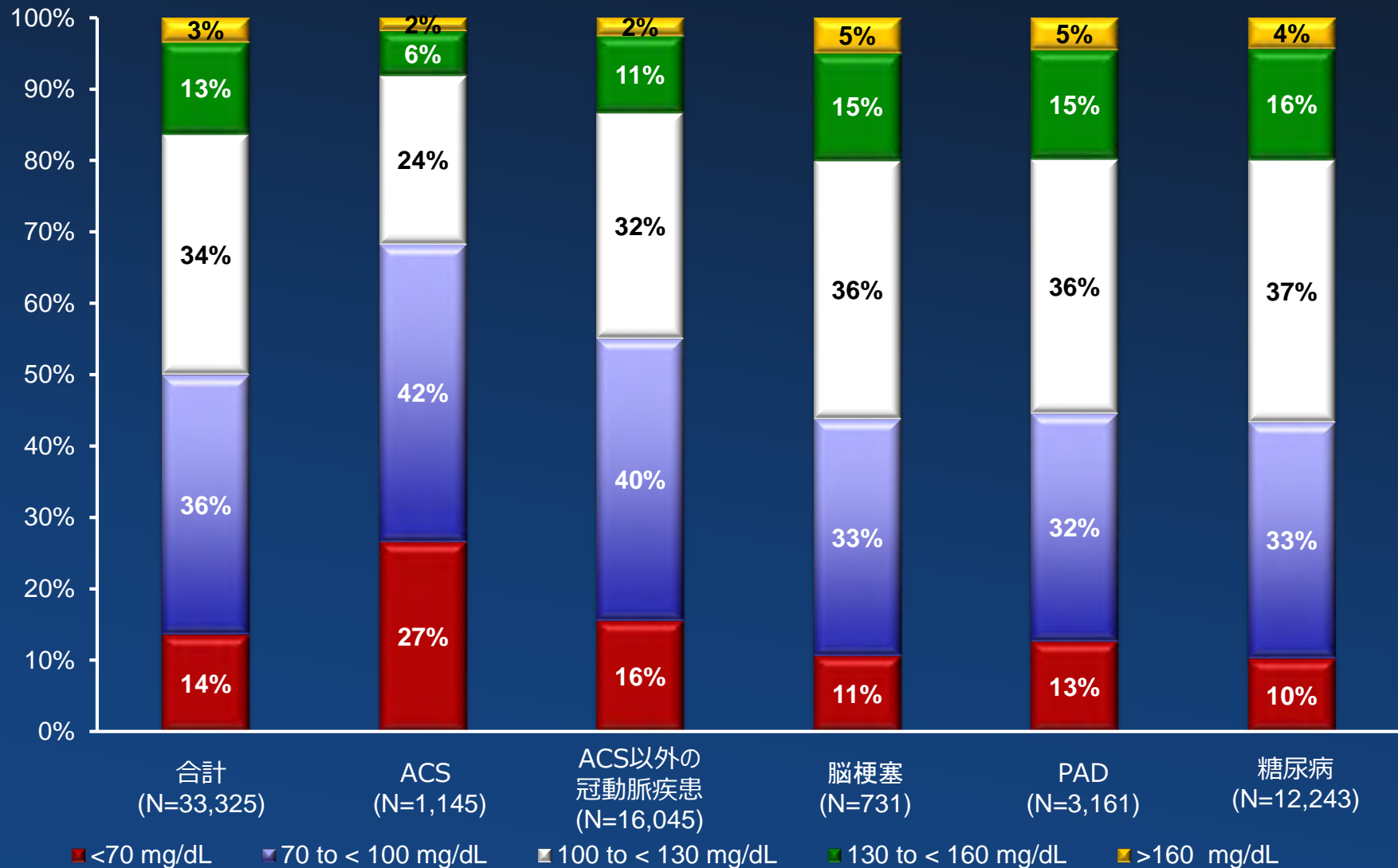


結果

心血管リスク集団の患者背景

臨床的特徴	ACS (N=1,145)	ACS以外の 冠動脈疾患 (N=16,045)	脳梗塞 (N=731)	PAD (N=3,161)	糖尿病 (N=12,243)	合計 (N=33,325)
平均年齢(SD)	73 (10.39)	72 (11.10)	72 (11.80)	71 (11.09)	66 (13.11)	70 (12.28)
男性の割合(%)	72.8%	62.0%	62.9%	65.1%	56.4%	60.6%
平均BMI(SD)	24 (3.67)	24 (4.20)	23 (4.29)	23 (4.37)	24 (5.27)	24 (4.59)
居住地域						
都市部居住者の割合(%)	85.0%	75.2%	85.6%	87.1%	86.7%	81.1%
心血管リスク						
ACS	100.0%	-	-	-	-	3.4%
ACS以外の冠動脈疾患	70.6%	100.0%	-	-	-	50.6%
脳梗塞	2.8%	1.8%	100.0%	-	-	3.2%
PAD	25.2%	15.1%	18.6%	100.0%	-	18.0%
糖尿病	51.6%	34.3%	31.9%	35.2%	100.0%	59.0%
併発疾患(%)						
うっ血性心不全	60.9%	47.4%	26.3%	21.9%	14.4%	32.9%
高血圧	91.3%	85.5%	79.6%	72.4%	66.5%	77.4%
腎疾患	19.9%	13.9%	9.2%	13.4%	8.8%	12.1%
軽度肝疾患	20.2%	20.2%	18.2%	23.1%	29.3%	23.8%

各心血管リスクにおける LDLコレステロール目標値の達成状況



ACS群における脂質低下療法の内容 LDLコレステロール値に層別

	全体 (N=1,145)	基準日におけるLDLコレステロール値				
		<70 mg/dL (N=305)	70 - <100 mg/dL (N=477)	100 - <130 mg/dL (N=270)	130 - <160 mg/dL (N=72)	>160 mg/dL (N=21)
		N	%	%	%	%
治療継続例	680	31%	43%	21%	4%	2%
強力スタチン療法	31	16%	55%	19%	3%	6%
標準スタチン療法	617	33%	44%	19%	4%	1%
非スタチン系薬剤	32	13%	9%	59%	16%	3%
治療中断例	150	24%	45%	23%	6%	2%
強力スタチン療法	1	0%	100%	0%	0%	0%
標準スタチン療法	140	26%	45%	24%	4%	2%
非スタチン系薬剤	9	0%	44%	11%	44%	0.0%
脂質低下療法なし	315	18%	38%	30%	11%	2%

本データベースにおける限界

- ◆ MDVデータベースでは、地方在住の患者の診療情報が十分に反映されていない
- ◆ 今回の結果が日本全体の患者集団に一般化できるか否かは不明
- ◆ 患者背景と臨床的特徴は、基準日以前の2年間に得た情報に限られる
- ◆ MDVデータベース外での診療報酬請求を把握することができない（他の解析結果から結果への影響はわずかと考えられる）

EXPLORE-J



The official journal of the Japan Atherosclerosis Society and
the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases



Original Article

J Atheroscler Thromb, 2019; 26: 000-000. <http://doi.org/10.5551/jat.45583>

Investigation into Lipid Management in Acute Coronary Syndrome Patients from the EXPLORE-J Study

Masato Nakamura¹, Junya Ako², Hidenori Arai³, Atsushi Hirayama⁴, Yoshitaka Murakami⁵, Atsushi Nohara⁶, Kiyoko Uno⁷, Asuka Ozaki⁷ and Mariko Harada-Shiba⁸

¹Division of Cardiovascular Medicine, Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo, Japan

²Department of Cardiovascular Medicine, Kitasato University, Kanagawa, Japan

³Department of Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan

⁴Cardiovascular Division, Osaka Police Hospital, Osaka, Japan

⁵Department of Medical Statistics, Toho University, Tokyo, Japan

⁶Department of Lipidology, Kanazawa University of Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa, Japan

⁷Cardiovascular Medical, Diabetes & Cardiovascular Medical Operations, Sanofi, Tokyo, Japan

⁸Department of Molecular Innovation in Lipidology, National Cerebral & Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

EXPLORE-J: 試験デザイン

症例数 : 2,016例 (参加施設 59施設)

研究期間 : 2015年4月～2018年8月 (登録期間 : 2015年4月～2016年8月)

入院 登録



観察期間 (2年間)



- 身体所見
- 血液生化学検査
- PCSK9
- FH遺伝子検査※1
- アキレス腱撮影

- 血液生化学検査
- PCSK9
- 主要/副次評価

- 血液生化学検査
- 主要/副次評価

※1 FH遺伝子検査は同意取得症例において行う。

Nakamura et al. J Atheroscler Thromb, 2019

Baseline Characteristics

-EXPLORE-J-

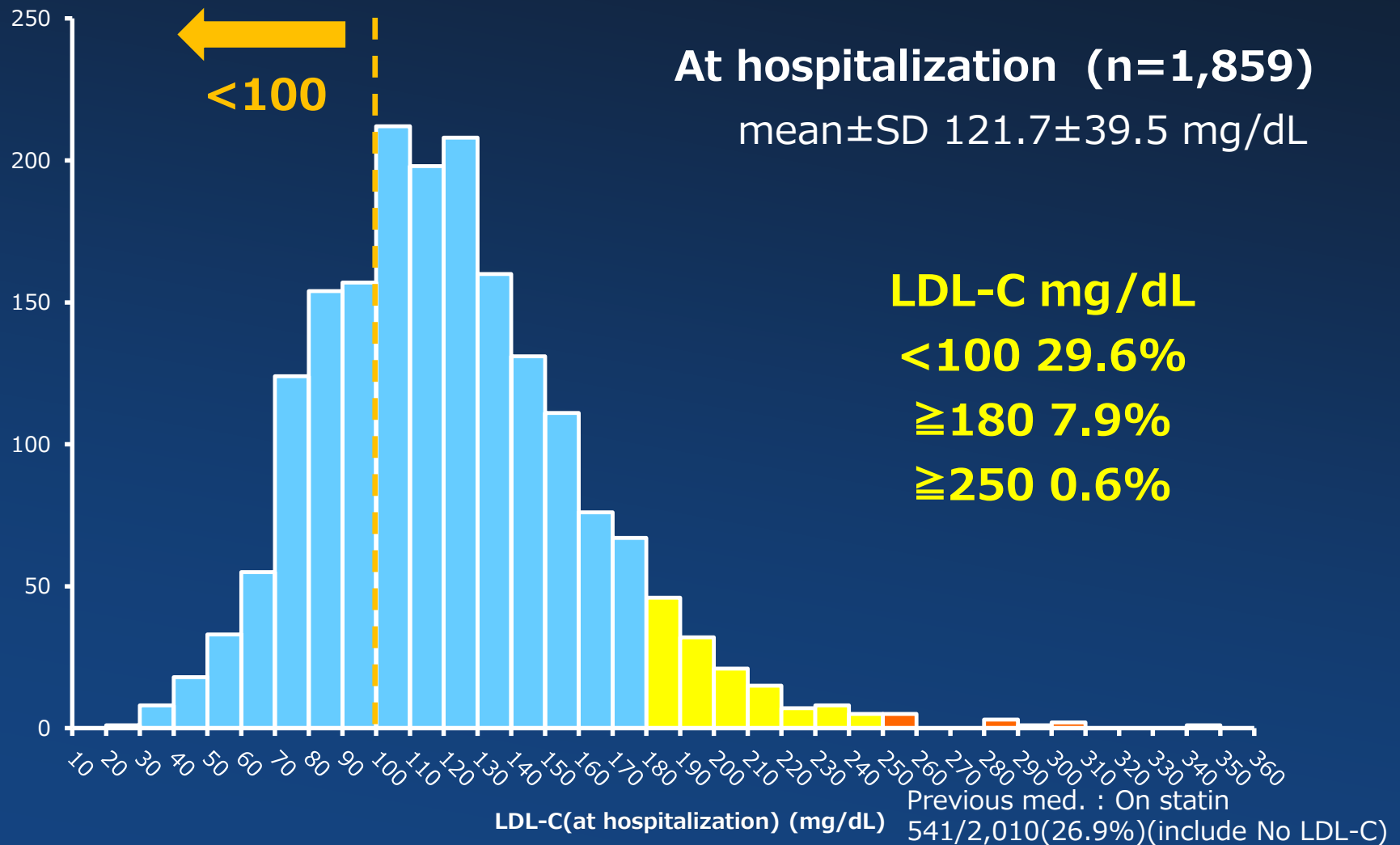
Characteristic	All Patients (n=2,010*)
Demographic variables	
Age, (Years)	66.0 ± 12.2
Male sex , n (%)	1,617 (80.4)
Body-mass index (kg/m ²)	24.2 ± 3.6
ACS types	
STEMI	1,243 (61.8)
NSTEMI	324 (16.1)
Unstable angina	443 (22.0)

*Number of analyzed patients.

6 patients were excluded from analysis:

- 2 duplicate entry
- 2 no informed consent
- 1 erroneous entry
- 1 withdrawal due to target case achieved

LDL-C distribution at hospitalization



Lipid profile w/wo CAD history

Table 3. Summary statistics of baseline lipid profile in patients overall and in those with and without a history of CAD

Lipid profile	Total <i>n</i> (%)	History of CAD <i>n</i> (%)	No history of CAD <i>n</i> (%)	<i>p</i> value (history of CAD vs no history of CAD)	Statistical test
LDL-C (mg/dL) at first measurement after hospitalization	1827	332	1495		
< 100	553 (30.3)	173 (52.1)	380 (25.4)	< 0.001	Fisher's exact test
< 70	120 (6.6)	50 (15.1)	70 (4.7)	< 0.001	Fisher's exact test
≥ 180	141 (7.7)	12 (3.6)	129 (8.6)	0.001	Fisher's exact test
LDL-C (mg/dL) (calculated) at Visit 1	1767	312	1455		
< 100	998 (56.4)	212 (67.9)	786 (54.0)	< 0.001	Fisher's exact test
< 70	254 (14.4)	66 (21.2)	188 (12.9)	< 0.001	Fisher's exact test
≥ 180	39 (2.2)	3 (1.0)	36 (2.5)	0.134	Fisher's exact test
HDL-C (mg/dL) at Visit 1	1831	327	1504	0.807	Fisher's exact test
< 40	922 (50.4)	167 (51.1)	755 (50.2)		
≥ 40	909 (49.6)	160 (48.9)	749 (49.8)		
Triglycerides (mg/dL) at Visit 1	1838	327	1511	0.825	Fisher's exact test
< 150	1435 (78.1)	257 (78.6)	1178 (78.0)		
≥ 150	403 (21.9)	70 (21.4)	333 (22.0)		
Lp(a) (mg/dL) at Visit 1	1378	240	1138	0.922	Mann-Whitney <i>U</i> test
< 30	919 (66.7)	162 (67.5)	757 (66.5)		
30 to < 50	275 (20.0)	43 (17.9)	232 (20.4)		
≥ 50	184 (13.4)	35 (14.6)	149 (13.1)		

LLT w/wo CAD history

Table 4. Relationship between history of CAD and LDL-C level at first measurement after hospitalization among patients overall and according to lipid-lowering therapy

	History of CAD [§]				No history of CAD [§]			
	<i>n</i>	Mean ± SD LDL-C mg/dL	<100 mg/dL (<2.59 mmol/L) (%)	<70 mg/dL (<1.81 mmol/L) (%)	<i>n</i>	Mean ± SD LDL-C mg/dL	<100 mg/dL (<2.59 mmol/L) (%)	<70 mg/dL (<1.81 mmol/L) (%)
All patients at hospitalization	332	103.6 ± 38.0	173 (52.1)	50 (15.1)	1495	125.2 ± 39.3	380 (25.4)	70 (4.7)
No lipid-lowering therapy	116	120.6 ± 40.5	37 (31.9)	11 (9.5)	1132	130.2 ± 40.0	235 (20.8)	42 (3.7)
Any lipid-lowering therapy	216	94.5 ± 33.3	136 (63.0)	39 (18.1)	363	109.8 ± 32.8	145 (39.9)	28 (7.7)
Any statin therapy	196	93.1 ± 33.2	128 (65.3)	39 (19.9)	293	107.7 ± 31.2	124 (42.3)	24 (8.2)
Intensive statin therapy [†]	12	96.2 ± 35.2	7 (58.3)	2 (16.7)	15	112.6 ± 35.3	5 (33.3)	0 (0.0)
Fibrate therapy	5	93.0 ± 16.5	2 (40.0)	0 (0.0)	27	118.9 ± 29.1	5 (18.5)	2 (7.4)
Ezetimibe therapy	14	105.9 ± 44.2	6 (42.9)	3 (21.4)	22	109.0 ± 47.2	9 (40.9)	6 (27.3)
EPA/DHA therapy	23	83.3 ± 31.9	16 (69.6)	6 (26.1)	41	108.0 ± 31.6	18 (43.9)	4 (9.8)
Other lipid-lowering therapy (no PCSK9i)	20	100.2 ± 32.1	11 (55.0)	2 (10.0)	29	110.5 ± 49.5	14 (48.3)	4 (13.8)

Conclusion

- ◆ データベース研究およびレジストリー研究において、下記が示唆された
 - (MDVに登録されている) 急性期病院においてLDL-C管理が徹底されていない
 - EXPLORE-Jでは、二次予防群におけるLDL-C管理が徹底されていない
 - 脂質低下療法薬は十分に活用されていない