

【研究報告】

脂質異常症患者治療における Narrative based Medicine

—— 第2報 ——

宇野久光^{*1}, 山本昌弘^{*2}

【要 旨】

動脈硬化性疾患では、脂質異常症が動脈硬化性疾患の重要な危険因子である。前回は総合病院の総合内科外来で脂質異常症の治療と生活習慣についての後ろ向き研究を報告した。今回は同じ施設で2005年から2012年の間に、脂質異常症の継続的な治療を受けた患者39名（男性21名と女性18名）を対象とし、臨床検査成績と臨床経過とについて検討した。脂質異常症の診断に関する血清脂質値では、高LDLコレステロール血症が84.6%、低LDLコレステロール血症が2.6%で、高トリグリセライド血症は45.6%であった。すなわち動脈硬化性疾患の危険因子として脂質異常症のなかで最も重要な高LDLコレステロール血症が多かった。全身の動脈硬化の評価指標として頸動脈超音波検査が対象者の82%に施行されていた。施行されたもののうち56.2%に動脈硬化性病変が認められた。病変の内訳では、プラークが34.4%で、内中膜複合体厚（IMT）は21.9%であった。さらに、心血管系疾患の予防効果が知られているn-3系多価不飽和脂肪酸の血漿構成比としてエイコサペンタエン酸/アラキドン酸（EPA/AA）比を調べたところ、診断時と脂質異常症が改善した前後の比較で、この値の変化に一定の傾向は認められず、低値を示す者は認められなかった。なお、日常生活指導のみで脂質異常症が改善した者は28.2%であった。

【キーワード】 脂質異常症, 生活習慣病, 頸動脈超音波検査, Narrative based Medicine

はじめに

生活習慣の改善は、動脈硬化性疾患の発症・進展阻止を目的とした治療の基本であり、禁煙、食生活の是正、身体活動の増加、適正体重の維持と内臓脂肪の減少などが治療の柱となる。前回の報告では、総合病院の総合内科外来で、脂質異常症の治療を受けた患者で、動脈硬化性疾患予防ガイドライン（日本動脈硬化学会、2007）に従い生活習慣の改善を第一義として継続的な外来治療を受けた患者を選び、対象患者の脂質異常症と生活習慣について調査し、さらに生活習慣の変容と脂質異常症治療のアウトカムについて報告した。今回は前回の対象患者数を増やし、臨床検査成績と臨床経過との関係について検討したので報告する。

対象と方法

対象

広島県HRC病院の総合内科外来で2005年3月から2012年8月の期間に、脂質異常症の外来治療をし

た患者を対象とした。調査対象となった患者は、後述する必要な病歴、現症、検査成績、治療経過が記載されており、そのアウトカムが把握できた39名（男性21名、女性18名）である。その年齢構成範囲は、38歳～90歳（平均61.6歳）であったが、男女別では、男性38～79歳（平均57.0歳）、女性55～90歳（平均67.9歳）であった。

脂質異常症の診断と治療方針

脂質異常症の診断は、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年度版によった。また、脂質異常症の管理目標は、同ガイドラインのリスク別脂質管理目標値を指標とし、カテゴリーⅠ（低リスク群）、Ⅱ（中リスク群）、Ⅲ（高リスク群）に分け、脂質管理目標値を定めた。薬物療法に先立ちあるいは並行して、生活習慣の指導を行わず薬物療法のみを施行した患者はいなかった。

*1 日本赤十字広島看護大学 *2 広島赤十字・原爆病院 総合内科

調査内容

1. 病歴

病歴より、以下の事項について抽出した。脂質異常症の初診日および終診日、脂質異常症の初診日の年齢、性、職業（職種）、受診動機（健診機関からの紹介、医療機関からの紹介、自発、他疾患による受診、その他）、合併症（冠動脈疾患、高血圧症、糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、高尿酸血症、その他）、家族歴（冠動脈疾患の有無など）、服薬内容。

2. 生活習慣

食習慣については主たる調理者（家族、本人、外食）、および高脂血症や合併症に対する食事指導による食事内容の改善の有無。喫煙に関しては本数とその後の変化および以前の喫煙習慣。飲酒項目ではアルコール摂取習慣（なし、時々、毎日、アルコールの種類と量）及び経過中の変化。運動習慣についてはその内容（しない、散歩、スポーツの種類、その他の運動、それらをそれぞれ週何日、何分するか）及びその変化。

3. 現症の記録

脂質異常症に関係する現症として下記の項目を抽出し、その経過を観察した。身長、体重、BMI、腹囲測定、腱黄色腫、皮膚結節黄色腫、眼瞼黄色腫、角膜輪の有無、脂肪肝触知、閉塞性動脈硬化症の有無、脳梗塞後遺症所見の有無。

4. 検査項目

下記の検査項目の抽出とその臨床経過を検討した。TC、HDL-C、LDL-C、トリグリセライド（TG）の血清脂質値とその治療経過。アポ蛋白値（apoA-I、apoA-II、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE）とその臨床経過。また、レムナント様リポ蛋白コレステロール（RLP-C）値、リポタンパク（a）（LP（a））値とその臨床経過の記載の抽出。さらに、血漿脂肪酸構成比であるエイコペンタエン酸／アラキドン酸比（EPA/AA比）の外來治療中の変化。

頸動脈エコーが施行してある者については、内中膜複合体厚（intima media thickness；IMT）とプラーク病変の検討。

5. 高脂血症の治療アウトカム評価

高脂血症の治療のアウトカムは、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版の血清脂質値のリスク別脂質管理目標値を指標として判断した。その他、生活習慣（食事、喫煙、飲酒、運動など）の改善やBMI、腹囲などの改善もアウトカム評価項目とした。また、合併症の経過なども検討した。

倫理的配慮

本研究の患者資料の取り扱いについては、文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」（平成17年一部改正）により、「既存資料から抽出加工した資料の提供」の指針に従った。また、HRC病院の臨床研究倫理指針を遵守した。

結 果

血清脂質値

高脂血症の診断基準からみた血清脂質値では、LDL-C値が140mg/dL以上の高LDL-C血症の者が84.6%、HDL-C値が40mg/dL未満の低HDL-C血症が2.6%、TG値150mg/dL以上の高トリグリセライド血症が45.6%であった（図1）。また、今回の対象集団のなかに、家族性高コレステロール血症のものは、臨床上是認められなかった。

頸動脈超音波検査

頸動脈超音波検査は対象者39名中32名（82.1%）に施行されていた。検査を施行されたものだけについてみると、43.8%（全体では36%）が同超音波検査で正常であった。病変の内訳では、プラークが34.4%（全体では28%）で、内中膜複合体厚（IMT）が1.2mm以上のものの割合は21.9%（全体では13%）に認められ、プラークの分類内訳では、soft 4.3%、intermediate 52.2%、hard 39.1%、mixed 4.4%であった（図2）。

血漿脂肪酸

脂質異常症診断時と血清脂質が正常化したときの血漿脂肪酸4分画を測定した。血漿総脂肪酸量の変化の影響を避けるため、エイコペンタエン酸／アラキドン酸比（EPA/AA比）（寺野 隆，2010）求めて比較した（図3）。その結果、治療前後でEPA/AAの増減に一定の傾向は認められなかった。また、EPA/AA比の値が正常範囲（0.09-0.75）以下の者は認められなかった。さらに、脂質異常症の治療目的でEPAを投与された者は、EPA/AAが上昇していた。

臨床経過症例

全ての患者について生活習慣の改善が試みられていたが、改善が困難なものや頸動脈超音波検査で動脈硬化所見が観察されたものには、薬物療法が追加施行されていた。

全症例中、生活習慣などの生活指のみの治療で脂質異常の管理目標値が達成されていた症例は6例認められた。その中で典型的な改善経過を辿った54歳の単身赴任の男性の経過を図4に示す。この男性は

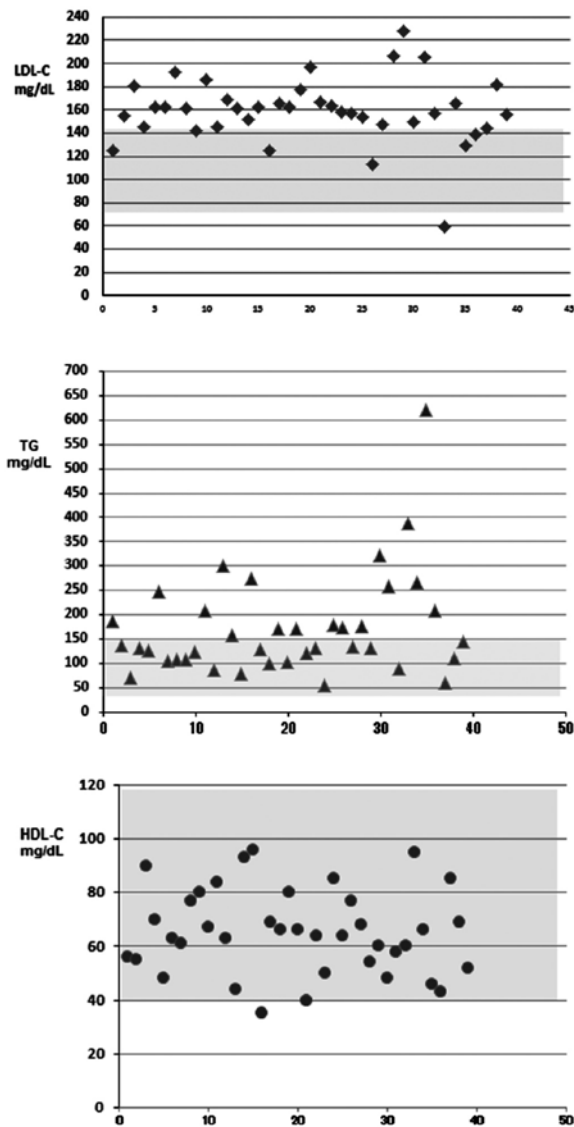


図1. 診断時血清脂質値。上より血清LDL-C値、血清HDL-C値、血清TG値。

腹囲103cm, BMI 25.7で、高血圧を合併していた。現在の仕事内容と職場環境、家庭環境、食事習慣、アルコール摂取、運動習慣などに対する詳しい聞き取りとを行った。そして、患者が対話を通じて語る病気になった経緯や病気についてどのように考えているかなどの「物語」から、患者の全人的な理解に勤め、自主性を尊重した生活習慣の改善に努めた。その結果、BMIは低下し、LDL-CとTGの低下、さらにHDL-Cが上昇し、脂質異常症は改善した。また、合併症であった高血圧も改善し、高圧薬の服用も中止でき、以後薬物服用なしでコントロールできていた。

横軸は対象者の番号。

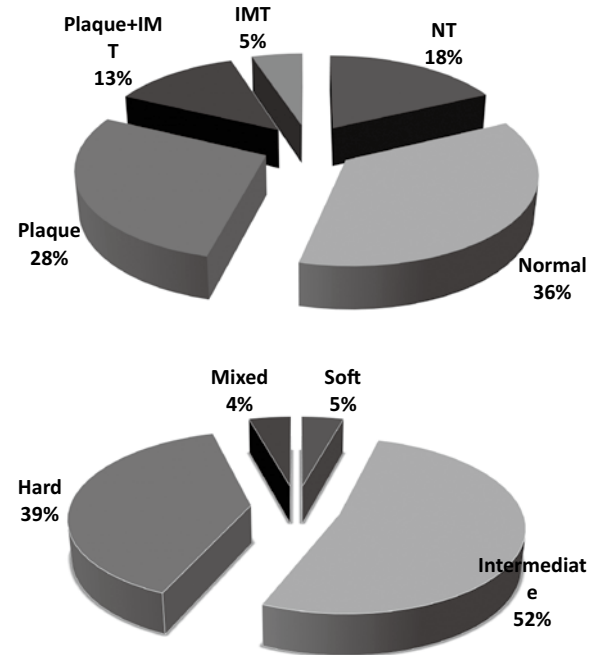


図2. 頸動脈超音波所見(上)とプラーク分類(下)。NT; not tested, IMT; Intima media thickness.

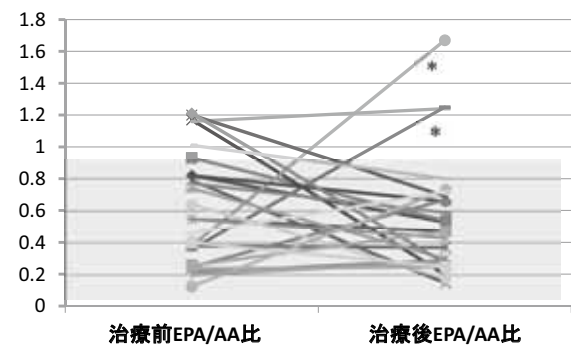


図3. 治療前後のEPA/AA比の変化。
* EPA投与患者

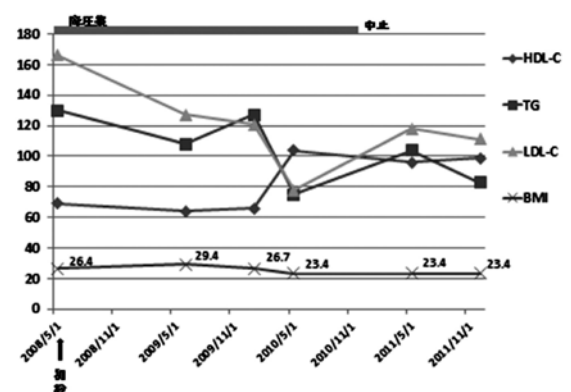


図4. 頸部超音波所見異常なく生活習慣改善で脂質異常の改善が見られた1症例。

考 察

LDL-C, TC, non HDL-C, TGが高いほど、また、HDL-Cが低いほど冠動脈疾患の発症率が、欧米のみならずわが国でも疫学調査で示されている（日本動脈硬化学会, 2012）。

高LDL-C血症に関しては、従来のわが国の報告はTC値を用いた疫学調査であったが、最近わが国でも高LDL-C血症の治療が臨床的に重要であることが、大規模臨床試験で報告（Ito H., et al., 2001; Nakamura H., Arakawa K., Itakura H., MEGA Study Group, 2006）されている。今回の血清脂質異常では、高LDL-C血症の割合が84.6%と最も多く、冠動脈疾患などの動脈硬化疾患の発症率が高いことが示唆された。実際、最近の日本人を対象にしたCIRCS研究（Kitamura A., et al., 2011）では、LDL-140mg/dL以上の群では冠動脈疾患の発症が2.8倍増加することが示された。

低HDL-C血症が、冠動脈疾患の発症（Yokokawa H., et al., 2011）の発症リスクとなることが知られている。また、NIPPONDATA90（Okamura T., et al., 2006）では、9.6年の観察期間で、HDL-C値が全死亡や脳卒中死亡とも有意に逆相関していた。今回の対象患者では、低HDL-C患者は1名のみで、他の血清脂質値は正常の38歳の男性であり、生活指導のみで正常化していた。

TG値が動脈硬化性疾患の危険因子どうかについては異論もあった。しかし、近年わが国においても、冠動脈疾患や脳卒中のリスク関連することが示された（Satoh H., Nishino T., Tomita K., Tsutsui H., Satoh H., 2006; Okamura T., et al., 2011）。今回の調査では対象患者の50%弱に高トリグリセライド血症が認められた。しかし、高TG値は、レムナントリボ蛋白の増加、small dense LDLの増加、メタボリック症候群の1所見など、他の要因を含むことがあるので、それらを考慮しなければならない。今回の症例では、男性で腹囲85cm以上が9名、女性で腹囲90cm以上が3名みられ、今後メタボリックシンドローム、高血圧、高血糖との関係を検討してゆく予定である。

動脈硬化症の診断として、非侵襲的な画像診断の代表として頸動脈超音波検査がある。この検査では頸動脈の狭窄率だけでなく、脳塞栓源となりうる脆弱なプラークの検出や全身動脈硬化の程度の代替評価法としても用いられている（O'Leary D. H., 1999; Sol A. I., 2001）。頸動脈超音波法の指標としてはIMTとプラークの存在が良く用いられる。IMTが大きくなると心血管イベントが増加するこ

とや、プラークスコアが大きくなれば脳梗塞や冠動脈病変が多くなることが報告されている（日本脳神経超音波学会・栓子検出と治療学会合同ガイドライン作成委員会, 2006）。今回の頸部超音波施行者のうち、20%超にIMTの肥厚が見られ、プラークが3人に一人以上の割合で認められ、両者を合わせると56.2%に動脈硬化性変化が認められた。冠動脈硬化性病変に関しては、血管内超音波法（intravascular ultrasonography: IVUS）を用いた最近の調査で、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の強力な投与で、実際に冠動脈プラーク容積の減少が証明されており（Nicholls S. J., et al., 2011）。さらに、最近の別の大規模な、スタチンを平均5.3年間投与した無作為化比較試験でも、投与群では心血管系のイベントが減少し、さらに投与を中止した5年後までこの効果は続いたことが報告されている（Heart Protection Study Collaborative Group, 2011）。我々の対象患者では、頸動脈エコー異常例の全員に対して、LDL-C低下、プラークの安定化、および抗炎症作用を目的に、スタチン（pravastatin, simvastatin, atorvastatin, pitavastatin）が投与されており、投与対象者で服薬を順守している者では全て血清脂質値が改善していた。

魚や魚油の摂取量と冠動脈疾患の発症や死亡との関係は良く知られている。n-3（ ω ）系多価不飽和脂肪酸と総脂肪酸の比は、心筋梗塞の死亡率とは有意の逆相関を示す（家森幸男, 2008）。実際、n-3脂肪酸であるEPAとDHA（ドコサヘキサエン酸）の心血管系疾患に対する予防効果が報告されている（Saravanan P., Davidson N. C., Schmidt E. B., Calder P. C., 2010）。今回の検査では、血漿総脂肪酸構成比としてEPA/AA比の臨床経過を検討したが、日本人の場合は欧米に比べて魚類の摂取が多く肉類の摂取が少ないためか、全対象者でEPA/AA比は正常範囲内であった。また、EPAを投与されている患者では、血漿EPA/AA比が上昇していた。今回の検査結果からは、脂質異常症の改善とEPA/AA比の増減には関係はみられなかった。わが国で実施されたJELIS研究（Yokoyama M., et al., 2007）では、スタチンにEPAを追加投与した群がスタチン単独投与群に比べて、有意な主要冠動脈イベント予防効果を示した。今後は症例を増やし、スタチンにEPAを追加投与した群とそうでない群との比較を検討すべきであろう。

最新の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）では危険因子の評価を行い、絶対リスクに基づくリスクの層別化を行い、

リスクに応じた治療方針を決定することになっているが、以前のガイドラインと同様に全ての患者にまず生活習慣の改善の指導を行うこととなっている。生活習慣の改善は容易ではなく、単に病気の統計上の知識から患者に指導してもうまくいかないことが多い。

NBM (Narrative based Medicine ; 物語に基づいた医療) を提唱した Greenhalgh は、医療の実践とは、患者自身の物語と医者による物語および検査成績とを統合する narrative skill に依存した解釈行為であるとしている (Greenhalgh T. & Hurwitz B., 1998)。この意味では、生活習慣病はまさに NBM の実践の場であると考えられ、病気の背景や人間関係を理解し、患者の抱えている問題に対して全人的にアプローチする臨床手法が必要とされる。ここには、治療者の「物語能力 (narrative competence)」が必要である。すなわち、「病の物語を認識し、吸収し、解釈し、それに動かされて行動する能力」(Charon R, 2006) を治療する側が持つことが大切であると考えられた。食生活の是正は、脂質異常症の患者の生活習慣改善の根幹をなすものであるが、このような手法を試みることにより、11人 (28.2%) に脂質異常症の改善が見られていた。

続々報では、高尿酸血症や CKD などの合併症の検討を行い、それらの臨床的意義について報告予定である。

文 献

- Charon R (2006). Narrative Medicine : Honoring the Stories Illnes. Oxford University Press, Oxford. 165-169.
- Greenhalgh T.& Hurwitz B. (1998). Narrative based medicine: Dialogue and discourse in clinical practice. London, BMJ Books.
- Heart Protection Study Collaborative Group (2011). Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*, 378, 2013-2020.
- Ito H., Ouchi Y., Ohashi Y., Saito Y., Ishikawa T., Nakamura H., Orimo H. (2001). 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*, 8, 33-44.
- Kitamura A., Noda H., Nakamura M., Kiyama M., Okada T., Imano H., Ohira T., Sato S., Yamagishi K., Iso H. (2011). Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb*, 18, 454-463.
- Nakamura H., Arakawa K., Itakura H., MEGA Study Group (2006). Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized control trial. *Lancet*, 368, 1155-1163.
- Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R.M., Libby P., Raichlen J. S., Uno K., Borgman, M., Wolski K., Nissen S. E. (2011). Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med*, 365, 2078-2087.
- 日本動脈硬化学会 (2007). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年度. 日本動脈硬化学会, 東京.
- 日本動脈硬化学会 (2012). 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, 東京.
- 日本脳神経超音波学会・栓子検出と治療学会合同ガイドライン作成委員会 (2006). 頸部血管超音波検査ガイドライン. *Neurosonography*, 19, 49-69.
- Okamura T., Okada K., Maeda N., Tatsukawa M., Shimizu C., Sawayama Y., Hayashi J. (2004). The influence of lifestyle modification on carotid artery intima-media thickness in suburban Japanese population. *Atherosclerosis*, 173, 329-337.
- Okamura T., Hayakawa T., Kadowakia T., Kita Y., Okayama A., Ueshima H., The NIPPON DATA90 Research Group (2006). The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis*, 184, 143-150.
- Okamura T., Kokubo Y., Watanabe M., Higashiyama A., Ono Y., Nishimura K., Okayama A., Miyamoto Y. (2011). A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of

- Japanese: the Suita study. *Atherosclerosis*, 217, 201-206.
- Okayama A., Chiba N., Ueshima H. (2004). Non-pharmacological intervention study of hypercholesterolemia among middle-aged people. *Environ Health Prev Med*, 9, 165-169.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. (1999). Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 340, 14-22.
- Saravanan, P., Davidson N. C., Schmidt E. B., Calder P. C. (2010). Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet*, 375, 540-550.
- Satoh H., Nishino T., Tomita K., Tsutsui H (2006). Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men : Results From a 10-Year Cohort Study. *Circ J*, 70: 227-231.
- Sol AI, Moons K.G.M., Hollander M, Hofman A, Koudstaal P.J., Grobbee D. E, Breteler M. M.B., Witteman J. C.M., Bots M.L.(2001). Is Carotid Intima-Media Thickness Useful in Cardiovascular Disease Risk Assessment? The Rotterdam Study. *Stroke*, 32, 532-1538.
- 寺野 隆 (2010). 多価不飽和脂肪酸 EPA/AA の読み方. *アンチエイジング医学*, 6, 542-547.
- 家森幸男 (2008). 長寿食は存在するか－世界の長寿国の食習慣に学ぶ. *日医雑誌*, 136, 23562360.
- Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Kawamura K, Tanaka F, Yoshida Y, Nakamura M, Terayama Y, Ogawa A, Okayama A. (2011). Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb*. 18, 89-98.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators (2007). Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 369, 1090-1098.

Treatment of dyslipidemia and the role of Narrative based Medicine (NBA) to modify lifestyle : Second report

Hisamitsu UNO^{*1}, Masahiro YAMAMOTO^{*2}

Abstract:

It is well documented that intense lifestyle modification is the first step of treatment of dyslipidemia which is the important risk factor of atherosclerotic cardiovascular diseases. Previously we reported the role of narrative based medicine in the therapeutic process to encourage a holistic approach to management. We report here the clinical examination data of outpatient subjects studied, 21 males and 18 females, with dyslipidemia at the out-patient clinic of a general hospital.

According to the diagnostic criteria of dyslipidemia based on Japan Atherosclerosis Society Guidelines for prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration was elevated in 84.6% of subjects, serum high density-lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration was decreased in 2.6%, and serum triglyceride (TG) were elevated in 45.6%. Ultrasonic assessment of carotid atherosclerosis revealed that 56.2% of subjects were affected with atherosclerotic changes included 34.4% plaques and 21.9% intima media thickness increase. The plasma concentration of ω -3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA) was assessed by EPA/AA ratio. No subject was under normal range indicative of being fish eaters.

Although drug treatment was effective for patients with dyslipidemia affected with atherosclerotic lesions, 11 subjects improved dyslipidemia only by modification of lifestyle based on NBM.

Keywords:

dyslipidemia, narrative based medicine, LDL-C, HDL-C, TG, EPA, statin

* 1 Japanese Red Cross Hiroshima College of Nursing

* 2 Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb survivors Hospital

