

II. 代謝性疾患

2. 脂質異常症

横出正之

■ 治療の目的と目標

2007年4月に日本動脈硬化学会は5年ぶりにガイドラインを改訂し、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版」として発表した¹⁾。このガイドラインの特徴は脂質異常症のなかでも LDL-コレステロール (LDL-C) を動脈硬化性疾患発症、進展のもっとも重要な因子として位置づけその管理を主たる目標に設定したことにある。また、従来までの「高脂血症」の表記を「脂質異常症」と変更した。これは、高脂血症という表現が重要な脂質異常である低 HDL コレステロール (HDL-C) 血症を含む表現としては適切ではないこと、および近年諸外国で使用されるようになった「dyslipidemia」の記載と整合性を保つために行った変更である。ただし「高コレステロール血症」と「高トリグリセライド (TG) 血症」を併せて「高脂血症」と称することは問題ないとしている。

2002年に発表された旧ガイドラインでも LDL-C の重要性は述べられていたが、2007年版では脂質異常症の診断基準も含め、総コレステロール (TC) 値に関する記載を削除し、LDL-C が管理の主目標たることをきわめて明瞭な形で提示した。その背景には、近年ので大規模疫学調査である NIPPON DATA80 の詳細な結果が報告され動脈硬化性疾患の危険因子は欧米と変わらないこと²⁾、LDL-C に対する介入試験である MEGA Study の成績³⁾、さらに JELIS 試験では EPA が動脈硬化性疾患予防に有効であるというわが国特有のエビデンスが示されたことも重要な要素である。

今回のガイドラインでは、脂質異常の診断基準として LDL-C 値 140 mg/dl 以上、TG 値 150 mg/dl 以上、HDL-C 値 40 mg/dl 未満とした (表 1)。臨床現場では LDL-C 値ではなく TC 値が主とし

表 1 脂質異常症の診断基準 (空腹時採血)

高 LDL コレステロール血症	LDL コレステロール ≥ 140 mg/dl
低 HDL コレステロール血症	HDL コレステロール < 40 mg/dl
高トリグリセライド血症	トリグリセライド ≥ 150 mg/dl

(文献 1) より引用)

て使われてきたため、LDL-C を中心に議論することに対してはかなりの抵抗感が予想される。しかし、冠動脈疾患のリスクを純粋に判断するうえでは LDL-C で議論を進めないと実りあるものにならないと考えられる。LDL-C は原則として、TC 値より Friedewald の式 ($LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$) に基づいて計算する。この式は空腹時の採血で、かつ TG 値が 400 mg/dl 未満の場合に適用できるが、TG 値が 400 mg/dl 以上の場合や空腹時の採血がむずかしい場合には、直接測定法にて LDL-C を求めることも勧められる。

■ 主な薬剤の適応と使用量、主な副作用

脂質異常症治療薬の薬効による分類を表 2 に示す。これらはわが国でも原則として二重盲検法により効果が確かめられたものである。各種薬剤の特徴と効果を理解し、また、合併する疾患や薬物相互作用などにも配慮した安全かつ、有効な薬剤選択を実施する必要がある。

I. HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) : プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン

コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素阻害薬で LDL レセプターの発現亢進を介して血清 LDL-C 値を下降させる。

表2 リスク別脂質管理目標

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

脂質管理と同時に他の危険因子(喫煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

* 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-C血症(<40mg/dl)
(文献1)より引用)

したがって、LDL-C 値が増加するⅡa型やⅡb型高脂血症、およびレムナントリポ蛋白が増加するⅢ型高脂血症が適応となる。

スタチンは現在上市されているなかでLDL-C 値を最も効果的に低下させる薬剤である。LDL-C 値低下効果は20～50%である。中間比重リポ蛋白(IDL)やレムナントの低下、さらに肝臓でのコレステロール合成低下による超低比重リポ蛋白(VLDL)合成分泌の抑制は、TGの低下ももたらすが、その効果は10～20%程度である。副作用としては肝障害、CK(CPK)上昇や筋脱力などのミオパチー様症状や、さらに血中および尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症がきわめてまれながら報告されている。フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体、シクロスポリン、エリスロマイシンなどの併用でこのリスクは増加する。また、妊娠初期に偶然スタチンを使用したケースで、スタチンによる催奇形性を疑う報告もあり、妊娠初期の患者はもちろん妊娠を希望する女性にスタチンを用いてはならないと考えられる。

2. イオン交換樹脂(レジン): コレスチミド、コレスチラミン

LDL-C 値が高いⅡa型高脂血症が適応である。腎機能障害によってスタチン投与が躊躇される場合や副作用などの理由でスタチンに忍容性がない患

者、および妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性において薬物療法が必要な場合には、レジンが第一選択薬となり得る。しかし、レジン投与の最大の意義はスタチンとの併用療法にある。コレステラミンは、初めて大規模臨床試験によって冠動脈疾患の発症抑制効果を証明した薬剤である。レジン、腸管内において胆汁酸を吸着し、胆汁酸の再吸収における腸肝循環を阻害することにより、コレステロールから胆汁酸への異化を促進する。このため体内のステロールプールの減少と肝臓におけるLDLレセプターの合成促進をもたらす。LDL-C 値の低下を引き起こすと考えられている。しかし、同時に肝のHMG-CoA還元酵素の活性化をきたすことから、HMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチンとの併用は理論的にきわめて合理的である。副作用としては、便秘、腹部膨満感といった消化器症状を呈するが、非吸収性であることから重篤なものはこれまで認められていない。また、レジンにはスタチン、ジギタリス、ワルファリン、サイアザイド系薬剤、甲状腺製剤などの併用薬剤の吸着が指摘されているため、これら薬剤の併用時には服用間隔をあけて内服させるなどの服薬指導が必要である。

3. プロブコール

LDL-C 値が高いⅡa型高脂血症患者が適応と

なる。また、本薬剤は黄色腫に対する退縮効果が特徴である。しかし、LDL-C 値低下作用以外にも HDL-C 値低下作用も示すため、低 HDL-C 血症症例に対する投与は慎重に行う必要がある。

プロブコールの LDL-C 値低下作用は 15～25% で、その機序として LDL の異化亢進、特に胆汁へのコレステロール排泄促進が考えられている。一方、HDL-C 値低下の機序として、細胞表面に存在するコレステロールトランスポーターである ABCA1 の抑制が考えられているが、それ以外にもコレステロールエステル転送蛋白 (CETP) の活性亢進と HDL レセプターである SR-BI の活性亢進が考えられている。LDL の酸化が動脈硬化の発症機序に重要なポイントであることは細胞生物学的に明らかにされつつあるが、本剤はリポ蛋白中に取り込まれて強力な抗酸化作用を有する。WHHL ウサギで本剤により動脈硬化の予防効果が示されている以外、臨床的にも PTCA 後の再狭窄を有意に抑制することが確認されている。一方、PQRSP 研究では、食事療法およびコレステラミン治療にプロブコールを追加投与しても、大腿動脈の動脈硬化進展抑制効果が得られなかった。副作用は消化器症状や肝障害、発疹など以外に、心電図上で QT 延長や torsades de pointes などを認めることがある。

4. ニコチン酸誘導体：ニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェロール

高 LDL-C 血症、高 TG 血症やレムナントリポ蛋白が増加する高脂血症などが適応となる。本薬剤の作用機序は、ホルモン感受性リパーゼの活性化を抑制することにより、末梢脂肪組織での脂肪分解を抑制し、遊離脂肪酸の肝臓への流入を減少させる結果、肝臓でのリポ蛋白合成を抑制する。さらに、アポ蛋白 A-I の異化を抑制することによって、HDL-C 上昇作用を示す。ニコチン酸単剤投与 (3.0 g/日) で TG 低下率は 26% である。大規模臨床試験でも冠動脈疾患の予防効果が以前から証明されている。ニコチン酸誘導体には動脈硬化惹起性リポ蛋白である Lp(a) の低下効果もある。主な副作用として掻痒感と末梢血管拡張による顔面潮紅がある。また、インスリン抵抗性を悪

化させる可能性があり、糖尿病患者では注意して投与する必要がある。

5. フィブラート系薬剤：ベザフィブラート、フェノフィブラート

高 TG 血症に対して最も効果的な薬剤である。特にレムナントリポ蛋白の異化も亢進するため、Ⅲ型高脂血症においては著効する。また、HDL-C 値を増加させる効果も強い。主な作用機序としては、フィブラート系薬剤が核内受容体の PPAR α のリガンドとなり活性化することである。その結果、1) 脂肪酸の β 酸化亢進と、肝臓での TG 産生減少、2) LPL 増加、3) アポ C-Ⅲ生成の減少と LPL 活性の亢進による、TG 分解の促進および、VLDL から LDL への転化の促進、4) アポ蛋白 A-I、A-II 生成が増加し、HDL 値は増加する。ベザフィブラートでは 30～40% の TG 値低下効果と約 10% の TC 値低下効果、および 35～45% の HDL-C 値上昇効果が認められる。フェノフィブラートは半減期が長いことが特徴で、脂質に対する作用以外に尿酸低下作用も有する。主な副作用としては、腎機能障害患者に使用すると横紋筋融解症を起こしやすく、スタチンとの併用により発現頻度が高まる。

6. EPA：イコサペント酸エチル

TG 値が上昇する高脂血症、特にⅡb 型高脂血症やⅣ型高脂血症が適応である。EPA は肝での VLDL 合成を抑制し、TG 値を低下させる一方、わずかながら HDL-C 値上昇効果も認められる。魚油および n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取が心血管イベント予防効果を示すことは、疫学調査や二次予防試験の成績では明らかにされていたが、これまで、一次予防を対象とした薬物療法としての報告はなかった。わが国において実施された JELIS 試験は、対象の約 80% が一次予防症例で、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が認められることを報告し、EPA そのものの有効性を確認した。また、EPA には脂質に対する作用以外にも、抗血小板作用や抗炎症作用による動脈硬化予防も期待されている。主な副作用としては、下痢などの消化器症状以外に出血傾向

に注意する。

7. エゼチミブ

2007年にわが国で上市された新しいクラスの薬剤で、小腸粘膜に存在するNPC1L1(コレステロールトランスポーター)を介して、食事および胆汁由来のコレステロール吸収を直接阻害し、血清コレステロール低下作用を示す。レジンとは異なり体内に吸収され、腸肝循環を経たのちに約78%が糞便中に排泄される⁴⁾。コレステロール吸収を選択的に阻害するため、ビタミンAやDなどの脂溶性ビタミンの吸収には全く影響を与えない。通常内服用量(10 mg/日)ではLDL-C値を約18%低下させるが、一方でレジン同様、肝でのコレステロール合成亢進を伴い、スタチンとの併用が理想的で、海外では合剤が開発されている。スタチンとの併用により相乗効果が得られ、エゼチミブ10 mgと通常投与量のスタチン併用でLDL-C値は約35～50%低下し、これはスタチンを単独で極量投与したときと同等の効果である。また、HDL-C値は8～9%増加、TG値は20～30%低下させる。今後、スタチン単独でLDL-C値が管理目標値に到達しない際に有効な併用薬として期待される。副作用としては消化器症状が多いが、プラセボとの有意差はない。スタチン同様、CK(CPK)上昇や筋脱力などのミオパチー様症状がまれながら報告されているが、スタチンとの併用が副作用を増強するという報告はされていない。

■ 薬のテーラーメイド使用法

1. 重症度の指標となるカテゴリー分類に応じた使いかた

脂質異常症の管理基準としては、動脈硬化の危険度に従ったカテゴリー別管理目標が設定されている(表3)。まず対象者を、冠動脈病変をいまだ発症していない場合(一次予防対象者)であるか、冠動脈疾患の既往がある場合(二次予防対象者)であるかに分別し、一次予防群は、LDL-C以外の冠危険因子(表4)の重積度合により、低リスク、中リスク、高リスクの3群に分類し(カテゴリーI, II, III)、LDL-Cの管理目標値はそれぞれのカテゴリーで160 mg/dl未満、140 mg/dl未満、

表3 LDLコレステロール以外の主要な危険因子

- ・低HDLコレステロール血症
- ・加齢(男性 $\geq$ 45歳, 女性 $\geq$ 55歳)
- ・糖尿病(耐糖能異常を含む)
- ・高血圧
- ・喫煙
- ・冠動脈疾患の家族歴

高トリグリセリド血症も考慮する。(文献1)より引用)

120 mg/dl未満と設定されている。一次予防では、原則として一定期間生活習慣の改善に努力し、その効果を評価した後に薬物療法の適応を検討すべきである。薬物療法の導入に際しては、個々の患者の動脈硬化のリスクを十分に検討してから適応を決定するが、通常はスタチン、レジン、エゼチミブの単剤投与を行う場合が多い。

一方、二次予防においては、LDL-Cの管理目標値は100 mg/dl未満と低値に設定され、管理が不十分な場合には生活習慣の改善と同時に早急な薬物療法が必要と考えられる。使用薬剤はスタチン単剤で目標値までの下降がない場合、レジンまたはエゼチミブの併用療法を行う(図1)。

2. 検査データに応じた使いかた

脂質異常症の表現形式はWHO分類により定義されるが(表3)、主としてコレステロール値が高値をとるIIa型は主としてスタチン単剤もしくは、レジンまたはエゼチミブとの併用療法を行う。コレステロールとTGの両方が上昇するIIb型にはスタチンまたはフィブラートが用いられる。III型はレムナントの上昇を特徴とし、スタチン、フィブラートやニコチン酸誘導体が有効である。IV型はTG高値を特徴とするが、フィブラート、ニコチン酸誘導体、イコサペント酸エチルが有効である。

3. 病因に応じた使いかた

遺伝性疾患である原発性高脂血症のうち家族性高コレステロール血症(FH)については、血清脂質値をどのレベルにコントロールすべきかに関しては、まだコンセンサスは得られていないが、幼児期から長期にわたる脂質異常の既往を有しており、非常に冠動脈疾患のリスクが高い病態であることから二次予防に準じて対応すべきとする考え

表4 脂質異常症治療薬の特性

分類	LDL-C	TC	TG	HDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓↓	↓↓	↓	↑	プラバスタチン, シンバスタチン, フルバスタチン, アトルバスタチン, ピタバスタチン, ロスバスタチン
陰イオン交換樹脂	↓↓	↓	—	↑	コレステラミン, コレスチミド
エゼチミブ	↓↓	↓	↓	↑	エゼチミブ
フィブラート系薬	↓	↓	↓↓↓	↑↑	クロフィブラート, クリノフィブラート ベザフィブラート, フェノフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓	↓↓	↑	トコフェノールニコチン酸エステル, ニコモール, ニセリトロール
プロブコール	↓	↓	—	↓↓	プロブコール
EPA	—	—	↓	—	イコサペント酸エチル

↓↓↓: ≤ -25% ↓↓: -20 ~ 25% ↓: -10 ~ 20%

↑: 10 ~ 20% ↑↑: 20 ~ 30% ↑↑↑: ≥ 30% —: -10 ~ 10%

(文献1)を引用改変)

かたもある。実際に強力な LDL-C 値の下降が必須となるため、スタチンとレジシンまたはエゼチミブの併用を行うとともに、それでも十分な下降がない症例にはプロブコールの併用も考慮する。また家族性複合型高脂血症(FCHL)はⅡa, Ⅱb, Ⅳなど多彩な表現形式をとるが、薬剤としてはスタチンとフィブラートが有効である。

4. 性別に応じた使いかた

男性に比較して女性の動脈硬化性疾患発症率は男性の約1/5であることが国内の調査でも示されている。最近発表された大規模一次予防試験である MEGA Study ではプラバスタチン投与群で LDL-C の18%下降と33%の冠動脈疾患の抑制効果が示された。この試験では、対象の68%が女性であったが、いずれの評価項目においても男女間での治療効果に有意差は認めず、男性はもとより女性についても治療効果があることが立証された。サブ解析の結果では、55歳以上の女性においては冠動脈疾患+脳卒中のハザード比がプラバスタチン群で有意に低下していた⁵⁾。この結果からも女性の冠動脈疾患発症あるいは死亡率は、ほぼすべての年齢層において約10年遅れるとされるが、閉経後の女性の脂質管理は男性と同様に行うべきである。また閉経前女性は基本的に非薬物療法を行うが、二次予防患者、一次予防の高リスク患者、FH血症には薬物療法を考慮すべきである。

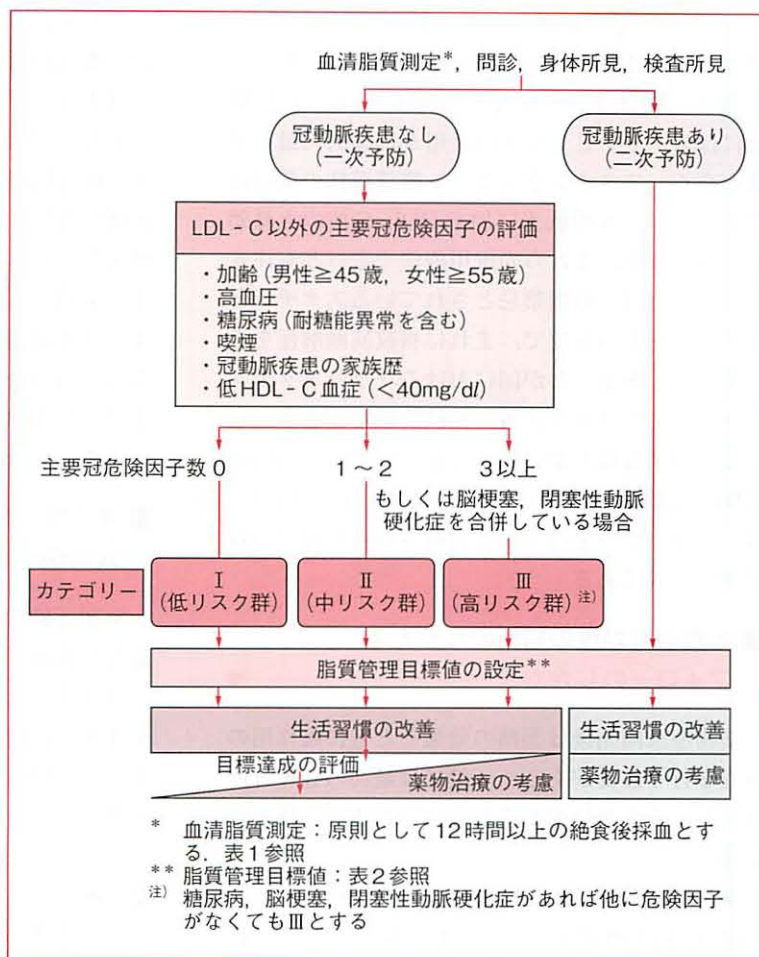
5. 高齢者

海外の脂質介入研究である Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)のサブ解析では65歳未満、65歳以上にかかわらず心筋梗塞の二次予防において、HMG-CoA還元酵素阻害薬で血中LDL値を低下させればさせるほど予防効果が認められ、わが国でも高齢者を対象に含めた治療介入試験であるJ-LIT研究のサブ解析では65~70歳の高齢群は65歳未満の若年群に比べ、冠動脈イベントの絶対発生数が高いことが示されたほか⁶⁾、高齢者を対象にしたPATE研究でもプラバスタチン5mg/日固定投与群に比べ20mg/日まで増量許可した群において冠動脈疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症などの血管障害イベント発症が32.6%と有意に抑制された。これらの成績を受けて、今回のガイドラインでは75歳未満の前期高齢者は若齢者と同一の管理基準を適用するとし、後期高齢者においては主治医が個々の症例で判断するとしている。ただしあくまでも高齢者は若年者に比べ併存疾患が多いことに加え、肝機能、腎機能、薬物代謝機能の低下にも十分注意すべきであることは忘れてはならない。

■ 薬物療法の開始のタイミング

一次予防にせよ二次予防にせよ、治療の基本は食生活の是正や身体活動の増加、適正体重の維持および禁煙などの生活習慣の改善である。特に一

図1 カテゴリーと管理目標からみた治療方針の模式図
(文献1)より引用)



次予防に関しては安易な薬物療法の早期開始は行うべきではなく、個人のリスクを正しく評価し、絶対リスクが高い患者を対象とした薬物治療を行うべきである。特に、低リスク群や若年者、閉経前女性などは絶対リスクが低く、たとえ管理目標値に達していなくても生活習慣の改善のみで経過を観察することができる可能性がある。生活習慣の改善を目標とした生活指導を3～6ヵ月実施した結果、管理目標値に達しない場合に、そのリスクの重みに応じて薬物療法を考慮する。一方、二次予防については、厳格な治療が必要であり薬物治療の早期開始の必要性が高くなる。

■ 併用療法とその具体的方法

上述したごとく、単剤で管理目標値に達しない場合には、単剤の増量か併用療法を考慮する。特

に二次予防においては単剤ではLDL-C値が100 mg/dl未満に達することができない症例が少ない。このような場合には各種薬剤の効果的な併用療法を考慮する必要がある。併用療法においては、薬剤がもつそれぞれの特徴を活かし、かつ安全性が確認されている方法を選択する。海外ではこれら併用療法により動脈硬化病変の進展抑制、もしくは退縮を示した試験が報告されている。これらの試験においてスタチンとレジンの併用ではコレステロールを34%低下させている。わが国でもプラバスタチンとコレステミドの併用試験でTC値26%、LDL-C値37%の低下が認められ、HDL-C値は21%の上昇を示し、併用療法の有効性が確認されている。わが国で血清脂質に対する有効性が公表されている併用療法として、①スタチンとレジン、②スタチンとフィブラート、

③ スタチンとプロブコール、④ スタチン、プロブコールおよびレジシン、⑤ スタチンとエゼチミブおよびプロブコールなどがある。LDL-C 値低下にはスタチンとレジシンの併用が理論的に最も効果が高く、スタチンとニコチン酸誘導体の併用はコレステロールの低下に加え HDL-C 値の上昇効果がみられる。これらの併用療法でもっとも注意すべきことは、原則禁忌とされているスタチンとフィブラートの併用で、まれに横紋筋融解症をきたすことである。わが国におけるプラバスタチンとベザフィブラート併用で横紋筋融解症をきたしたうちの半数以上が腎障害を伴っていた。腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すべきである。

■ 治療の有効性の判断のしかたと フォローのしかた

薬物療法開始後は薬剤の効果とともに副作用の検査を行う必要がある。一般には最初の3ヵ月間は毎月、その後は少なくとも3ヵ月ごとの検査が望ましい。

薬物療法の評価には TC 値、TG 値、および HDL-C 値を測定するが、冠動脈疾患において最も危険なりボ蛋白は LDL であるので、診断基準や管理基準は TC 値ではなく LDL-C 値で判断する。LDL-C は原則として Friedewald の式を用いて算出する。近年では LDL-C 値を直接測定することが可能になったが、TG 値が 400 mg/dl 以上の高位を示す場合や、空腹時採血でない場合には有用である。同時に nonHDL-C (TC-HDL-C) 値も重要な管理指標である。副作用のチェックには肝機能 AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、 γ GTP、総ビリルビン、腎機能 (尿検査、血清クレアチニン、BUN)、CK (CPK) や血算などの検査が必要である。

なお、LDL-C は主たる管理基準ではあるが、あくまでもサロゲートマーカー (代替指標) であることには変わりはない。治療の最終目標はあくまでも動脈硬化性疾患の予防である点を考慮した際には、治療の効果の評価はイベント発症などの

ハードエンドポイントによることになるが、これに一番近い指標としては動脈硬化の進展度があげられよう。現在用いられている動脈硬化の評価法は主として画像検査で、侵襲的方法として血管造影、血管内視鏡や血管内超音波による病変の質的評価が行われている。非侵襲的方法としては、頸動脈などに対する体表面からの超音波法が動脈硬化の量的・質的評価を可能としている。頸動脈硬化の状態は脳血管疾患や冠動脈疾患と関連があることも明らかにされつつあり、また、マルチスライス CT (MSCT) も低侵襲検査として今後汎用されることが予想される。

■ 薬を変更する判断のしかたと 次に使う薬

薬剤評価は一次予防で投与開始後 3~6 ヶ月経過して管理目標に到達しない場合に考慮するが、二次予防ではさらに早期の判断が必要である。薬剤変更には増量と併用薬の追加投与があるが、併用とフォローについてはそれぞれの項目を参照されたい。

文 献

- 1) 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
- 2) Okamura, T. et al. : The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 190 : 216-223, 2007
- 3) Nakamura, H. et al. : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 368 : 1155-1163, 2006
- 4) Huff, M.W., Pollex, R.L., Hegele, R.A. : NPC1L1 : evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 : 2433-2438, 2006
- 5) Mizuno, K. 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* 117 : 494-502, 2008
- 6) Horiuchi, H. et al. : Primary cardiovascular events and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia undergoing 6-year simvastatin treatment : a subanalysis of the Japan lipid intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 52 : 1981-1987, 2004