第2章 動脈硬化性疾患予防のための包括的リスク評価

1 危険因子の評価

1. 1 脂質異常症

① 脂質異常

BQ 1　LDL コレステロールは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

LDL コレステロールの上昇は、将来の冠動脈疾患の発症や死亡を予測する。また、脳卒中のうち、脳梗塞に対しては正の、出血性脳卒中に対しては負の関係が示されているが、日本人において総コレステロールに比べ十分なエビデンスがあるとは言えない。

（エビデンスレベル：E-1b）

米国フラミンガム研究をはじめ、欧米で行われた多くの疫学調査の結果と同様に日本人を対象とするコホート研究においても LDL コレステロール（LDL-C）の上昇に伴い冠動脈疾患の発症や死亡に対するハザード比は上昇することが確認されている[1-6]。CIRCS では、LDL-C が 30 mg/dl 上昇する毎のハザード比は男性で1.3倍、女性で1.25倍とリスクが増加することが示された[2]。このように日本人でも LDL-C の上昇により冠動脈疾患の発症リスクが上昇することが明らかになった。なお吹田研究では、心筋梗塞発症リスクは、男性では LDL-C と正の関連の傾向を示し、女性では関連が認められないが、男女を合わせると LDL-C と正の関連をすることが示されている[6]。また一生の間に冠動脈疾患を発症する確率（生涯リスク）は、男性では45歳の LDL-C 160 mg/dL 以上の群（LDL-C 高値群）で47.2%、LDL-C 160 mg/dL 未満の群（LDL-C 低値群）で13.7%、75歳の LDL-C 高値群で44.5%、LDL-C 低値群で10.7%と LDL-C 高値群と低値群で有意な差があったが、女性では、45歳の LDL-C 高値群で10.2%、LDL-C 低値群で7.1%、75歳の LDL-C 高値群で7.5%、LDL-C 低値群で6.4%であり、高値ではあるが有意な差はなかった[7]。

脳梗塞に対しても、LDL-C とアテローム血栓性脳梗塞の発症リスクは有意に正の関連をしていたが[1]、逆に出血性脳卒中（主に脳内出血）に対しては、LDL-C 高値の群でハザード比が低下する負の関連が報告されている[5]。

生活習慣の改善をはじめとした高 LDL-C 血症への介入試験により、冠動脈疾患が有意に抑制されることが欧米において明らかにされた。わが国でも大規模臨床試験の結果が報告され[8-11]、日本人においても高 LDL-C 血症の治療により冠動脈疾患が減少することが明らかになった。またこれらの試験で LDL-C を低下させても脳内出血のリスクの上昇は認めていない。

また、危険因子の重複は日本人においても冠動脈疾患の発症率・死亡率を上昇させる[12, 13]。同じレベルの高血圧であっても、さらに LDL-C 高値が重積することにより、循環器疾患の発症リスクが増加することが示された[14]。

これらを考え合わせて、本ガイドラインでは日本人のスクリーニング基準値を LDL-C 140 mg/dL 以上とし、さらに、他の危険因子の重複の影響を慎重に判断すべき境界域として LDL-C 120～139 mg/dL を設定した。

BQ2　総コレステロールは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

総コレステロールの上昇は、将来の冠動脈疾患の発症や死亡を予測する。脳卒中に関しては、多くの研究に共通して、脳梗塞に対しては正の、出血性脳卒中に対しては負の関係が示されており、脳卒中の発症や死亡を予測する。

（エビデンスレベル：E-1a）

前述のLDL-Cと同様、わが国の数多くのコホート研究により、TCの上昇に伴い冠動脈疾患発症率・死亡率が上昇することが報告されてきた[15-21]。NIPPON DATA80では、24年間の追跡から、TC 220 mg/dL以上の冠動脈疾患死亡のハザード比は、220 mg/dL未満の群に比べ1.55倍、集団寄与危険割合（PAF）は18.2%であった[19]。この基準をTC 240 mg/dLとした場合には、ハザード比は1.79倍と高くなるものの、PAFは11.9%に低下した。TCと冠動脈疾患の発症率・死亡率との関連はほぼ直線的であったが、多くの研究において、TC 220 mg/dL周辺から統計学的に有意なリスクの上昇が観察されていた。TCと冠動脈疾患死亡リスクとの関係は男女ともに認められたが、65歳以上の高齢者ではその関連が弱まる[22]。

脳卒中に関しては、脳梗塞と出血性脳卒中（主に脳内出血）により、TCとハザード比との関連が異なる。出血性脳卒中・脳内出血に対しては、TCの低値で発症リスクが増加するのに対し[22-24]、脳梗塞では冠動脈疾患と同様、TC高値によりリスクの上昇が認められた[25, 26]。

EPOCH-JAPANでは、冠動脈疾患死亡に対して血圧とTCとの相乗作用が示された[27]。収縮期血圧160 mmHg以上とTC 220 mg/dL以上が重複すると、血圧120 mmHg未満、かつTC 180 mg/dL未満の群に比べて冠動脈疾患死亡の調整済みハザード比は4.4倍に増加した。一方、脳内出血による死亡は、高血圧治療ガイドライン2019（JSH2019）の正常血圧及び正常高値血圧の範囲であってもTC 220 mg/dL以上の群で低かった。さらに、TC 220 mg/dL以上の群の35歳時点での冠動脈疾患死亡の生涯リスク（LTR）は、II度及びIII度高血圧で、男性7.73%、女性5.77%であり、TC 220 mg/dL未満より2%増えるが、正常血圧と正常高値血圧の群では、TC 220 mg/dL以上群とTC 220 mg/dL未満群のLTRの絶対値の差は、男性で0.25%、女性で0.01%であった。すなわち、高TCによる冠動脈疾患死亡率の生涯リスクの上昇は、高血圧群で明瞭であった[28]。

BQ3　Non-HDLコレステロールは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

Non-HDLコレステロールの上昇は冠動脈疾患の発症や死亡を予測する。一方、脳卒中に関しては、関連がないという報告もある。

（エビデンスレベル：E-1b）

Non-HDL-Cはレムナントリポ蛋白などの動脈硬化惹起性のリポ蛋白をすべて含むためLDL-Cよりも動脈硬化性疾患の発症予測能が優れているという考え方がある[29, 30]。Non-HDL-Cと冠動脈疾患の関連については、国内から多くの疫学調査成績が報告されている[6, 18, 31-37]。Non-HDL-Cは、LDL-Cと同様に心筋梗塞の発症と関連し、両者の心筋梗塞発症予測能は同等であった[6]。一方、non-HDL-Cの心筋梗塞発症予測能はTCより優れていた[18]。Non-HDL-Cの冠動脈疾患、心筋梗塞の発症・死亡リスクは、男性、女性、あるいは男女合わせた分析から140 mg/dL前後から上昇するという報告も見受けられ[31, 34, 36, 38]、いずれの研究でも170～180 mg/dL以上では明らかな増加を認めた。また男性の45歳の生涯リスクは、non-HDL-C 190 mg/dL以上の群が41.5%、non-HDL-C 190 mg/dL未満が12.7%と190 mg/dL以上群で有意に高かったが、女性では有意な差はなかった[7]。

高TG血症の有無でnon-HDL-Cの心筋梗塞発症リスクを検討した報告では[30]、高TG血症（150 mg/dL以上）かつnon-HDL-C 190 mg/dL以上で心筋梗

塞のリスクの明らかな上昇を認めた。また、CKD群では、non-HDL-C値が150 mg/dL以上の群で、150 mg/dL未満の人に比べて冠動脈疾患のリスクが有意に高かったが、非CKD群では、non-HDL-C値が190 mg/dL以上の群で冠動脈疾患のリスクが有意に高かった[39]。

なお、日本人のnon-HDL-Cの基準は米国と同様、脂質異常症の患者ではLDL-C＋30 mg/dLが妥当であることが示されている[40, 41]。

一方、脳卒中に関しては、どの病型とも関連が明らかではないとする報告やアテローム血栓性梗塞とは正の関連を認めたという報告がある一方[18, 34]、non-HDL-Cが低い場合に脳梗塞、特に心原性塞栓のリスクが上昇するという報告など様々である[37]。JPHC研究では、non-HDL-Cと脳卒中発症リスクの間にU字型の関連が認められ、男性では脳内出血との間に逆相関、皮質枝系脳梗塞との間に正相関が認められた。女性では最もリスクが低かったのは脳内出血では160–181 mg/dL群、塞栓性梗塞では141–159 mg/dL群であった[38]。

以上の結果から、non-HDL-Cは冠動脈疾患の発症・死亡を予測しうる有用な指標であると判断し、本ガイドラインでは170 mg/dL以上をnon-HDL-Cのスクリーニング基準とした。さらに、他の危険因子の重複の影響を慎重に判断すべき境界域としてnon-HDL-C 150～169 mg/dLを設定した。

BQ 4　HDLコレステロールは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

HDLコレステロールの低値は、将来の冠動脈疾患や脳梗塞の発症や死亡を予測する。一方、HDLコレステロールが極端に高い場合は、冠動脈疾患や脳梗塞の死亡が高いという報告がある。

（エビデンスレベル：E-1b）

HDL-Cの低値は冠動脈疾患や脳梗塞の発症リスクとなり、逆に高いほどリスクが減少する[4, 20, 42–46]。NIPPON DATA90では9.6年の観察期間でHDL-Cが全死亡や脳卒中死亡とも有意に負の関連を示した[47]。地域、職域のコホート研究で40 mg/dL未満で冠動脈疾患の発症リスクが上昇することが示されており[13, 20, 44, 45]、シンバスタチン服用者のコホートであるJ-LITにおいても、HDL-C 40～49 mg/dLの群に比べて40 mg/dL未満の群は一次予防で相対リスクが1.3倍[48]、二次予防で相対リスクが1.6倍であった[49]。なお日本を含む23のアジア・オセアニア地域の一般集団を対象とした観察研究では、HDL-Cの低値、特にアジア地域においてはLDL-CやTGは正常域にあってHDL-Cのみが低下していた場合にも冠動脈疾患の危険因子になることが示された[50]。しかしながら、日本人のみに限った大規模コホート研究では、HDL-Cのみが低い場合には冠動脈疾患や脳卒中の危険因子にはならないとする報告も示されている[51, 52]。また、日本人の大規模コホート研究でHDL-Cが90 mg/dL以上と極端に高い群では、HDL-Cが40～59 mg/dLの群と比べ冠動脈疾患および脳梗塞の死亡リスクが有意に上昇することが報告された。HDL-Cが90 mg/dL以上と極端に高くなる人は、報告されたコホート対象者の1.5%と少ないが、飲酒をしている人でより顕著に見られた。高HDL-C血症を危険因子とするかどうかについては、飲酒による交絡も考慮し、今後さらなる知見の集積が必要と考えた[53]。

以上のことを考慮して、本ガイドラインでは40 mg/dL未満を低HDL-C血症のスクリーニング基準とした。なお女性は一般的に男性よりもHDL-Cは高値を示す[13, 47, 54]。しかしながらHDL-Cの性差による相違と男女別の冠動脈疾患との関連については十分なエビデンスがないのが現状であり[44]、本ガイドラインでは男性と同じ基準値とした。

BQ 5　トリグリセライドは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

空腹時、随時にかかわらずトリグリセライドは、将来の冠動脈疾患や脳梗塞の発症や死亡を予測する。
（エビデンスレベル：E-1b）

TG の高値が冠動脈疾患リスクと関連することは欧米のみならず[55]、アジアやオセアニア地域[56]やわが国においても多くの報告がある[13, 44, 57–61]。これらのいくつかの研究では HDL-C を補正しても TG と冠動脈疾患に関連を認めている[55–58]。米国においてはフラミンガム研究より空腹時 TG 150 mg/dL 以上（空腹時）を高 TG 血症としている[62]。従来、TG の評価は空腹時採血で行われていたが、随時の方がむしろ心血管イベントの予測能が高いとする報告もある[60]。ESC/EAS ガイドラインでは随時 TG 175 mg/dl 以上も高 TG 血症としている。わが国の疫学調査では、冠動脈疾患の発症が空腹時 TG 150 mg/dL 以上で増加すること[13, 61]、随時 167 mg/dL 以上で心筋梗塞、労作性狭心症、突然死[57]、ほぼ同様の TG レベルから虚血性心血管疾患発症リスクが増加することが示されている[60]。さらに、高 TG 血症が脳梗塞のリスク上昇と関連するとする報告も多い[13, 32, 56, 60, 63, 64]。NIPPON DATA90 では、随時 TG が 210 mg/dL 以上の場合 150～179 mg/dL の場合と比較して心血管疾患死亡リスクは上昇したこと、随時 TG と心血管疾患死亡の間には U 字型の関連が認められ、65歳以上の群では、随時の TG 値が低いほど心血管死亡リスクは増加し、65歳未満の群では、随時の TG 値が高いほど心血管死亡リスクは増加したことが示されている[65]。

以上のことを考慮して、本ガイドラインでは空腹時 TG 150 mg/dL 以上、随時 TG については、わが国の疫学調査の報告や EAS/EFLM コンセンサステートメントとの整合性も考慮し、175 mg/dl 以上を高 TG 血症とした。

脂質異常症の診断基準

BQ 1 ～ 5 で示したように、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高いことが欧米のみならずわが国においても疫学調査で示されている。一方、脳卒中のうち脳梗塞（主にアテローム血栓性脳梗塞）に関してはほぼ冠動脈疾患と同様の関連が得られているが、出血性脳卒中（主に脳内出血）に対しては、逆に LDL-C や TC の低いレベルで発症率や死亡率が高くなっている。わが国における冠動脈疾患の絶対リスク（発症率や死亡率）は、現時点では欧米に比べるときわめて少ない[66]。しかし、最近の生活習慣の欧米化に伴い日本人の LDL-C、TC が上昇し、TC レベルはもはや米国のそれと同等かそれ以上になっている事実[67]や一部の地域で冠動脈疾患の発症率が上昇に転じつつあるという報告[68-70]などにより、脂質異常症の管理は重要である。そこで、本ガイドラインにおいては冠動脈疾患発症予防重視の観点から脂質異常症の診断基準値を表 2－1 のように設定し

表 2－1　脂質異常症診断基準

LDL コレステロール	140 mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120～139 mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症 **
HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセライド	150 mg/dL 以上（空腹時採血 *）	高トリグリセライド血症
	175 mg/dL 以上（随時採血 *）	
Non-HDL コレステロール	170 mg/dL 以上	高 non-HDL コレステロール血症
	150～169 mg/dL	境界域高 non-HDL コレステロール血症 **

* 基本的に10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。空腹時であることが確認できない場合を「随時」とする。
** スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。
- LDL-C は Friedewald 式（TC－HDL-C－TG/5）で計算する（ただし空腹時採血の場合のみ）。または直接法で求める。
- TG が 400 mg/dL 以上や随時採血の場合は non-HDL-C（＝TC－HDL-C）か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニングで non-HDL-C を用いる時は、高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が＋30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。
- TG の基準値は空腹時採血と随時採血により異なる。
- HDL-C は単独では薬物介入の対象とはならない。

た。

診断の手順として、まず早朝空腹時の TC、TG、HDL-C を測定し、LDL-C は Friedewald 式（LDL-C＝TC－HDL-C－TG/5）で算出するが、直接法での測定も許容される。直接法による LDL-C の測定は、従前は正確性に問題があると指摘されていた[71]。しかしながら不良と判定されてきた試薬の製造販売中止、改良、スタンダードの値付けの修正等が行われ、試薬の性能が改善された結果、日常診療の範囲では LDL-C の測定の妥当性が確認された[71]。ただし、高 LDL-C 血症の治療に関するエビデンスを提供している臨床試験の大部分は Friedewald 式を用いて LDL-C を評価しており、診断基準や治療目標値などの根拠は Friedewald 式に基づいていることに留意すべきである。また食後や TG 400 mg/dL 以上の時には、non-HDL-C か LDL-C 直接法を使用する。ただし、直接法は TG が 1,000 mg/dL 以上の場合[72]、non-HDL-C は TG が 600 mg/dL 以上の場合は正確性が担保できないので、他の方法での評価を考慮する。なお TC や HDL-C、LDL-C 直接法は空腹時でない場合（随時）もそのまま基準値を用いるが、TG は空腹時と随時で基準が異なる。

文　献

1) Imamura T, Doi Y, Arima H, *et al.* LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009;40:382–8.
2) Imano H, Noda H, Kitamura A, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study（CIRCS）. *Prev Med* 2011;52:381–6.
3) Noda H, Iso H, Irie F, *et al.* Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med* 2010;267:576–87.
4) Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, *et al.* 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* 2011;18:89–98.
5) Noda H, Iso H, Irie F, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009;119:2136–45.
6) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: the Suita study. *Atherosclerosis* 2009;203:587–92.
7) Sugiyama D, Turin TC, Yeasmin F, *et al.* Hypercholesterolemia and lifetime risk of coronary heart disease in the general Japanese population: results from the Suita Cohort Study. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:60–70.
8) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan（MEGA Study）: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155–63.
9) Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000;7:110–21.
10) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, *et al.* A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin antiatherosclerosis trial in the elderly（PATE）. *J Atheroscler Thromb* 2001;8:33–44.
11) Chikamori T, Sugimoto K, Hamada T, *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering treatment in Japanese elderly patients with coronary artery disease and normal cholesterol level using 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *J Cardiol* 2000;35:95–101.
12) Saito I, Iso H, Kokubo Y, *et al.* Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular disease mortality: Japan Public Health Center-based Prospective（JPHC）Study. *Circ J* 2009;73:878–84.
13) Noda H, Iso H, Saito I, *et al.* The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res* 2009;32:289–98.
14) Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, *et al.* Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study. *Am J Hypertens* 2014;27:1362–9.
15) Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Jpn Circ J* 1990;54:414–21.
16) Konishi M, Iso H, Iida M, *et al.* Trends for coronary heart disease and its risk factors in Japan: epidemiologic and pathologic studies. *Jpn Circ J* 1990;54:428–35.
17) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, *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* 2007;190:216–23.
18) Tanabe N, Iso H, Okada K, *et al.* Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC. *Circ J* 2010;74:1346–56.
19) Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, *et al.* Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1998;62:7–14.
20) Kitamura A, Iso H, Naito Y, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994;89:2533–9.
21) Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, *et al.* Risk of hypercholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:95–107.
22) Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, *et al.* Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65,594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001974.
23) Okumura K, Iseki K, Wakugami K, *et al.* Low serum cholesterol as a risk factor for hemorrhagic stroke in men: a community-based mass screening in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1999;63:53–8.
24) Cui R, Iso H, Toyoshima H, *et al.* Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis* 2007;194:415–20.
25) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, *et al.* Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000;31:2616–22.
26) Cui R, Iso H, Yamagishi K, *et al.* High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. *Atherosclerosis* 2012;221:565–9.

27) Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, *et al.* Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan. *Hypertension* 2015;65:517–24.
28) Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, *et al.* A combination of blood pressure and total cholesterol increases the lifetime risk of coronary heart disease mortality: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:6–24.
29) Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413–9.
30) Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375–83.
31) Kitamura A, Noda H, Nakamura M, *et al.* 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* 2011;18:454–63.
32) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, *et al.* Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Atherosclerosis* 2010;209:290–4.
33) Noda H, Iso H, Irie F, *et al.* Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:30–6.
34) Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2014;233:343–8.
35) Takeuchi T, Nemoto K, Takahashi O, *et al.* Comparison of cardiovascular disease risk associated with 3 lipid measures in Japanese adults. *J Clin Lipidol* 2014;8:501–9.
36) Tanaka F, Makita S, Onoda T, *et al.* Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels <120 mg/dl. *Am J Cardiol* 2013;112:1063–8.
37) Kakehi E, Kotani K, Ishikawa S, *et al.* Serum non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of ischemic stroke in a Japanese population: the Jichi Medical School cohort study. *Asia Pac J Public Health* 2015;27:Np535–43.
38) Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke subtypes and coronary heart disease: the Japan Public Health Center-Based Prospective（JPHC）Study. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:363–74.
39) Usui T, Nagata M, Hata J, *et al.* Serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in community dwellers with chronic kidney disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:706–15.
40) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, *et al.* Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:116–21.
41) Sugimoto K, Isobe K, Kawakami Y, *et al.* The relationship between non-HDL cholesterol and other lipid parameters in Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:107–10.
42) Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, *et al.* High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study. *Stroke* 2013;44:327–33.
43) Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003;34:863–8.
44) Iso H, Sato S, Kitamura A, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744–51.
45) Satoh H, Tomita K, Fujii S, *et al.* Lower high-density lipoprotein cholesterol is a significant and independent risk for coronary artery disease in Japanese men. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:792–8.
46) Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, *et al.* Association of high-density lipoprotein cholesterol concentration with different types of stroke and coronary heart disease: the Japan Public Health Center-based prospective（JPHC）study. *Atherosclerosis* 2017;265:147–54.
47) Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, *et al.* 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* 2006;184:143–50.
48) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, *et al.* Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66:1087–95.
49) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, *et al.* Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial（J-LIT）. *Circ J* 2002;66:1096–100.
50) Huxley RR, Barzi F, Lam TH, *et al.* Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease: an individual participant data meta-analysis of 23 studies in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2011;124:2056–64.
51) Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, *et al.* A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol* 2017;32:547–57.
52) Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, *et al.* Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol and stroke incidence: JMS Cohort Study. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23087.
53) Hirata A, Sugiyama D, Watanabe M, *et al.* Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: the EPOCH-JAPAN study. *J Clin Lipidol* 2018;12:674–84.e5.
54) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, *et al.* Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:98–106.
55) Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, *et al.* Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–8.
56) Patel A, Barzi F, Jamrozik K, *et al.* Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004;110:2678–86.
57) Iso H, Naito Y, Sato S, *et al.* Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153:490–9.
58) Satoh H, Nishino T, Tomita K, *et al.* Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men. *Circ J* 2006;70:227–31.
59) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, *et al.* 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* 2011;217:201–6.
60) Iso H, Imano H, Yamagishi K, *et al.* Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study（CIRCS）. *Atherosclerosis* 2014;237:361–8.

61） Higashiyama A, Wakabayashi I, Okamura T, *et al.* The risk of fasting triglycerides and its related indices for ischemic cardiovascular diseases in Japanese community dwellers: the Suita Study. *J Atheroscler Thromb* 2021. doi: 10.5551/jat.62730.
62） Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S1-9.
63） Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis* 2009;203:331-45.
64） Antonios N, Angiolillo DJ, Silliman S. Hypertriglyceridemia and ischemic stroke. *Eur Neurol* 2008;60:269-78.
65） Hirata A, Okamura T, Hirata T, *et al.* Relationship between non-fasting triglycerides and cardiovascular disease mortality in a 20-year follow-up study of a Japanese general population: NIPPON DATA90. *J Epidemiol* 2021. doi: 10.2188/jea.JE20200399.
66） Saito I, Folsom AR, Aono H, *et al.* Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and the USA. *Int J Epidemiol* 2000;29:837-44.
67） Sekikawa A, Miyamoto Y, Miura K, *et al.* Continuous decline in mortality from coronary heart disease in Japan despite a continuous and marked rise in total cholesterol: Japanese experience after the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol* 2015;44:1614-24.
68） Kitamura A, Sato S, Kiyama M, *et al.* Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:71-9.
69） Takii T, Yasuda S, Takahashi J, *et al.* Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 2010;74:93-100.
70） Kitamura A, Iso H, Iida M, *et al.* Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and the prevalence of cardiovascular risk factors among Japanese men from 1963 to 1994. *Am J Med* 2002;112:104-9.
71） Miida T, Nishimura K, Okamura T, *et al.* A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2012;225:208-15.
72） Miida T, Nishimura K, Hirayama S, *et al.* Homogeneous assays for LDL-C and HDL-C are reliable in both the postprandial and fasting state. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:583-99.

② 脂質異常症の検査

1）脂質検査の留意事項

脂質検査の採血は原則として10時間以上絶食後の空腹時に行うが、臨床におけるスクリーニング採血や随時 TG 値を確認したい場合は随時採血も可能である。ただし、食後検体ではカイロミクロンが増加して TG が高くなり、LDL-C を Friedewald 式で求められない[1]ので留意する。また、採血前日夜の飲酒は TG 上昇を遷延させることがある[2]ので注意が必要である。総コレステロール（TC）、LDL-C、HDL-C は日中わずかに低下するが、低下率は早朝空腹時から平均５％前後であり[3]、これらの項目に対する採血時間の影響は少ない。なお、TG が 1,000 mg/dL 未満なら、直接法による LDL-C や HDL-C に影響はない[4]。

血清リポ蛋白は循環血漿量が変化すると見かけ上変動する[3]。これを避けるため、少なくとも５分間座位で安静後に採血する[5]。臥位での採血や血管拡張剤・大量の輸液投与後は、循環血漿量が増加し脂質値が低下する。急性心筋梗塞では、血清脂質は有意に低下し数週間低値が持続する[5]。発症後24時間以内は脂質低下が有意でないという報告もあるが、大量のヘパリン投与で TG に加え TC も有意に低下する[6]。急性冠症候群や経皮的冠動脈形成術の患者にはヘパリン・輸液・血管拡張薬等が投与されるため、原則として入院時に血清脂質を評価する[5, 6]。

2）LDL-C: LDL-C は通常 Friedewald 式（TC－HDL-C－TG/5）による算出値または直接法による測定値で評価される。前者は食後（随時）の検体や TG 濃度が 400 mg/dL 以上の検体では使用されない。後者には原理の異なる複数の試薬があるが、基本的には食事による影響はなく、採血は随時でかまわない[3, 4]。TG 濃度が 400 mg/dL 以上の検体でも直接法による LDL-C 測定は可能である。

3）HDL-C: HDL-C は、現在ではほとんど直接法で測定される。直接法には原理の異なる複数の試薬があるが、いずれも空腹時、随時のどちらの検体でも使用できる。HDL 組成が正常と著しく異なる場合（HDL-C＜20 mg/dL、≧120 mg/dL、胆汁うっ滞性肝障害など）、試薬間差が大きいのでアポ蛋白など他の検査を併用する（後述）。リポ蛋白（a）（Lp(a)）が極端に高いと、一部は HDL-C として測り込まれる。

4）TG: TG の測定には、日本で使用されている遊離グリセロール（FG）を消去するグリセロール消去法と、欧米で使用されている FG も合わせて総グリセライドとして測定する未消去法がある。TG 濃度は食事の影響を受けやすく、食後 TG は上昇する。高 TG 血症を含め脂質異常症の診断

は空腹時採血で行われてきたが、食後のTG高値すなわち食後高脂血症が動脈硬化性心血管（ASCVD）リスクとして注目されている[7]。空腹時のTGは150 mg/dL以上、随時のTGは175 mg/dL以上が脂質異常症の診断基準となる。日本のFG消去系試薬で測定されたTGは食後検体にも臨床的有用性がある[8]。

5）Non-HDL-C: TCからHDL-Cを引いて求める。動脈硬化惹起性リポ蛋白であるLDL（狭義）、IDL、レムナントリポ蛋白のコレステロールが含まれ、アポBと良い相関を示す[9]。正常のカイロミクロンやVLDLのコレステロールも含まれるため、TG ≧600 mg/dLではその影響が無視できなくなりnon-HDL-Cの信頼性が担保できない。HDL-C直接法の信頼性が低い場合は、その誤差の影響を受ける。

6）アポリポ蛋白（アポ蛋白）：リポ蛋白の蛋白部分の大部分を占める。リポ蛋白が受容体やトランスポーターに結合するためのリガンドとして、または各種酵素の活性化や抑制に働く。アポ蛋白は日内変動が少なく、食後の値を空腹時の値に代用できる[10]。著明な高脂血症や低脂血症、胆汁うっ滞、黄色腫を認める患者などで有用である。IIb型高脂血症とIII型高脂血症の鑑別は血清脂質では困難だが、後者ではアポE/アポCIII比が高いことから鑑別可能である[11]。

7）リポ蛋白分画：主要なリポ蛋白分画としては、コレステロールが多い分画としてLDLとHDL、TGが多い分画としてカイロミクロン、VLDL、IDLなどが比重超遠心法の分画として設定されている。脂質異常症の診断後は、脂質異常症の病型診断などに進むが、必要に応じてリポ蛋白電気泳動検査（アガロースゲルまたはポリアクリルアミドゲル）および陰イオン交換HPLC（高速液体クロマトグラフィ）によるリポ蛋白分画検査などにより脂質異常症のタイプ（Ⅰ～Ⅴ型）を決定する。各方法の特徴としては、電気泳動法は基本的に定性検査であり、HPLC法は各5分画のコレステロール濃度の定量法である[12, 13]。Friedewald式や直接法によるLDL-Cは、HPLC法によるLDL-CとIDL-Cの和に相当する。

8）レムナントリポ蛋白：レムナントリポ蛋白は、カイロミクロンやVLDLが代謝される過程で生じる中間代謝リポ蛋白である。Ⅲ型高脂血症、家族性複合型高脂血症などをはじめ高TG血症をともなう脂質異常症の診断および診療経過の評価に、レムナント様リポ蛋白コレステロールは測定される。また、LDL-Cが100 mg/dL未満にコントロールされている場合でもレムナントリポ蛋白濃度の高値は独立したリスクであることが報告されている[14]。わが国では2種類の測定法［免疫吸着法によるレムナント様リポ蛋白コレステロール（RLP-C）と直接測定法（RemL-C）］があり、その相関は高いが、RLP-Cはカイロミクロンレムナントを比較的よく反映し、RemL-CはIDLとの相関性も高く有している傾向がある[15]。

9）リポ蛋白（a）［Lp(a)］：Lp(a)はLDL粒子のアポBにアポリポ蛋白（a）が結合した特殊なリポ蛋白であり、アポ（a）は、その蛋白分子内のクリングルという構造単位のタイプⅣ-2の繰り返し回数が遺伝により決まっているため、その分子サイズも個々により異なる。Lp(a)の濃度は、アポ（a）の分子量とほとんどの場合は逆相関する。Lp(a)濃度はLp(a)に含有される蛋白質量と脂質量等を合わせた複合的な質量濃度である。Lp(a)の高値はASCVDとりわけ冠動脈疾患の危険因子であるが、Lp(a)濃度は、腎不全あるいはエストロゲン低下により多少上昇するほか、外科的侵襲や炎症などにより一過性に上昇することがあるので注意が必要である[16, 17]。Lp(a)はASCVDの残余リスクの一つとして重要であり、Lp(a)測定の標準化が求められる[18-20]。

10）遊離脂肪酸および脂肪酸分画：臨床における脂肪酸分画の測定は4成分と24成分の2種類があるが、4成分ではジホモ-γ-リノレン酸（DGLA）、アラキドン酸（AA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）がガスクロマトグラフィ法によって測定される。脂質異常症、ASCVDなどの診断および評価の補助として、脂肪酸分画が測定される。EPAは抗炎症作用と抗血小板作用を有するn-3系不飽和脂肪酸であり、一方AAは炎症促進作用や血小板凝集亢進作用を有する脂質メディエーターの前駆体である[21]。EPA/AA比は慢性炎症の目安となり、冠動脈疾患や脳卒中のリスク評価や診療経過の観察で有用性が期待されている[21-23]。

11）リポ蛋白リパーゼ（LPL）：LPLは、リポ蛋白中のTGを加水分解する酵素で、ヘパラン硫酸プ

ロテオグリカンを介して血管内皮細胞に結合している[24]。LPLはアポCIIで活性化し、アポCIIIで抑制される。LPL欠損症の診断には、ヘパリン静注後血漿のLPL活性や蛋白が測定される。LPL蛋白はヘパリン静注前の血漿にも微量ながら検出される（preheparin LPL）。Preheparin LPL低値は、インスリン抵抗性を反映する[25, 26]。

12）レシチンコレステロール・アシルトランスフェラーゼ（LCAT）、コレステリルエステル転送蛋白（CETP）：LCATはコレステロールを遊離型からエステル型に変換する酵素で、欠損によりコレステリルエステル比が低下し著しい低HDL-C血症をきたす。後天性に著明な低HDL-C血症をきたす原因として、重症な肝機能障害によるLCAT合成低下やLCATに対する自己抗体[27]などがある。頸動脈エコーによる無症候性病変についての検討では、家族性LCAT欠損症のヘテロ接合体では動脈硬化は抑制されるが、LCAT活性の部分欠損である魚眼病では動脈硬化が促進していた[28]。LCAT活性が著明に低下すると、lipoprotein-X（Lp-X）と呼ばれる異常リポ蛋白が増加する。Lp-Xの動脈硬化に対する作用については意見が分かれている[29]。

CETPはHDLのコレステリルエステルを VLDLやLDLに転送する蛋白で、その欠損症は高HDL-C血症の原因となる。完全欠損者ではHDL-Cは150～200 mg/dLにも達するが、冠動脈疾患の合併例も報告されている[30]。

13）マロンジアルデヒド-LDL（MDA-LDL）、small dense LDL（sd-LDL）：MDA-LDLは、LDLが酸化ストレスを受けリン脂質などの脂質やアポ蛋白が酸化変性したリポ蛋白が酸化LDLの一つである[31, 32]。酸化LDLは血管内皮細胞傷害、血管壁内への単球浸潤亢進、泡沫細胞形成など動脈硬化の広範な過程に関与するとされる[31, 32]。MDA-LDLは、冠動脈疾患既往歴のある糖尿病患者では、冠動脈疾患発症に関する予後予測や糖尿病患者の冠動脈インターベンション治療後の再狭窄に関する予後予測にも有用である[33]。一方、sd-LDL[34]は、LDL粒子のうちサイズが小さく比重が高いものであり、ビタミンE濃度が低く酸化変性を受けやすい。またsd-LDLは冠動脈疾患との関連が複数報告されている[35, 36]。

14）シトステロール・ステロール分画：シトステロール、カンペステロール、ラソステロールなどのステロール分画がわが国では主にガスクロマトグラフィ法によって測定される[37]。シトステロールが異常に高値となる指定難病にシトステロール血症があり、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）の脂質代謝異常である。本症の血清シトステロール濃度は診断基準値である1 mg/dL（10 μg/mL）以上に上昇し、通常は10～65 mg/dLと著明な高値を呈する[37, 38]。本症では*ABCG5/8*遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールの排泄が障害され、血中や組織に蓄積することで、FHに類似した黄色腫や早発性冠動脈疾患がみられる[38]。またシトステロールとカンペステロールは植物ステロールであり、その血清濃度はコレステロールの小腸吸収を反映し、一方ラソステロール濃度は体内のコレステロール合成を反映する[39, 40]。

15）LDL受容体、PCSK9：LDL受容体の遺伝子変異は、家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia: FH）の原因となる[41]。ヘテロ型FHの診断に遺伝子検査は必須ではないが、重症ヘテロ型とホモ型FHの鑑別が困難な場合やホモ型FHと考えられる場合に有用である。LDL受容体遺伝子変異によるFHでは、皮膚線維芽細胞やリンパ球を用いたLDL受容体活性は20%以下と著明に低下する。proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（PCSK9）の機能獲得型変異では、肝臓のLDL受容体のリサイクルが低下しFHをきたす。次世代シークエンサーを用いて、重症高コレステロール血症の原因となる複数の遺伝子を同時に調べる遺伝子パネル検査が検討されている。標準的脂質低下療法を受けているFHでは、血清PCSK9蛋白濃度は冠動脈病変や主要心血管イベント発症と相関し、リスク評価に有用である[42]。一方、PCSK9遺伝子変異で低LDL-C血症を呈する群では、冠動脈疾患リスクが低い[43]。

文　献

1）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.
2）Pownall HJ. Dietary ethanol is associated with reduced lipolysis of intestinally derived lipoproteins. *J Lipid Res* 1994;35:2105–13.
3）Miida T, Nakamura Y, Mezaki T, *et al.* LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations decrease during the day. *Ann Clin Biochem* 2002;39:241–9.
4）Miida T, Nishimura K, Hirayama S, *et al.* Homogeneous assays for LDL-C and HDL-C are reliable in both the postprandial and fasting state. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:583–99.
5）Third Report of the National Cholesterol Education Pro-

gram（NCEP）Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults（Adult Treatment Panel III）final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
6) Miida T, Otsuka H, Tsuchiya A, *et al.* Plasma lipoprotein profiles change significantly during cardiac catheterization. *Clin Chem* 1998;44:517–21.
7) Nordestgaard BG. A test in context: lipid profile, fasting versus nonfasting. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1637–46.
8) Nakagawa T, Hirayama S, Watanabe T, *et al.* Triglyceride concentrations should be measured after elimination of free glycerol to exclude interindividual variations due to adiposity and fasting status. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2017;55:E191–4.
9) Sniderman A, Williams K, Cobbaert C. ApoB versus non-HDL-C: what to do when they disagree. *Curr Atheroscler Rep* 2009;11:358–63.
10) Kosuge K, Miida T, Takahashi A, *et al.* Estimating the fasting triglyceride concentration from the postprandial HDL-cholesterol and apolipoprotein CIII concentrations. *Atherosclerosis* 2006;184:413–9.
11) Todo Y, Kobayashi J, Higashikata T, *et al.* Detailed analysis of serum lipids and lipoproteins from Japanese type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 phenotype. *Clin Chim Acta* 2004;348:35–40.
12) Hirowatari Y, Yoshida H, Kurosawa H, *et al.* Measurement of cholesterol of major serum lipoprotein classes by anion-exchange HPLC with perchlorate ion-containing eluent. *J Lipid Res* 2003;44:1404–12.
13) Manita D, Hirowatari Y, Yoshida H. A rapid anion-exchange chromatography for measurement of cholesterol concentrations in five lipoprotein classes and estimation of lipoprotein profiles in male volunteers without overt diseases. *Annals of Clinical Biochemistry* 2015;52:638–46.
14) Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016;118:547–63.
15) Yoshida H, Kurosawa H, Hirowatari Y, *et al.* Characteristic comparison of triglyceride-rich remnant lipoprotein measurement between a new homogenous assay（RemL-C）and a conventional immunoseparation method（RLP-C）. *Lipids Health Dis* 2008;7:18.
16) Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, *et al.* NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein（a）-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:177–92.
17) Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein（a）: diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692–711.
18) Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein（a）measurements for clinical application. *J Lipid Res* 2016;57:526–37.
19) Yoshida H. Clinical impact and significance of serum lipoprotein（a）levels on cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2019;83:967–8.
20) Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, *et al.* Comparison of lipoprotein（a）serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis* 2019;289:206–13.
21) Nelson JR, Raskin S. The eicosapentaenoic acid:arachidonic acid ratio and its clinical utility in cardiovascular disease. *Postgrad Med* 2019;131:268–77.
22) Ninomiya T, Nagata M, Hata J, *et al.* Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2013;231:261–7.
23) Yoshida H, Ito K, Sato R, *et al.* Clinical relevance of decreased ratios of serum eicosapentaenoic acid/arachidonic acid（AA）and docosahexaenoic acid/AA to impaired arterial stiffness. *Int J Cardiol* 2014;177:517–9.
24) Wu SA, Kersten S, Qi L. Lipoprotein lipase and its regulators: an unfolding story. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32:48–61.
25) Hanyu O, Miida T, Obayashi K, *et al.* Lipoprotein lipase（LPL）mass in preheparin serum reflects insulin sensitivity. *Atherosclerosis* 2004;174:385–90.
26) Hanyu O, Miida T, Kosuge K, *et al.* Preheparin lipoprotein lipase mass is a practical marker of insulin resistance in ambulatory type 2 diabetic patients treated with oral hypoglycemic agents. *Clin Chim Acta* 2007;384:118–23.
27) Ishibashi R, Takemoto M, Tsurutani Y, *et al.* Immune-mediated acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: a case report and literature review. *J Clin Lipidol* 2018;12:888–97.e2.
28) Oldoni F, Baldassarre D, Castelnuovo S, *et al.* Complete and partial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency is differentially associated with atherosclerosis. *Circulation* 2018;138:1000–7.
29) Miida T, Hirayama S. Controversy over the atherogenicity of lipoprotein-X. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;26:117–23.
30) Nagano M, Nakamura M, Kobayashi N, *et al.* Effort angina in a middle-aged woman with abnormally high levels of serum high-density lipoprotein cholesterol: a case of cholesteryl-ester transfer protein deficiency. *Circ J* 2005;69:609–12.
31) Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2311–6.
32) Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin Chim Acta* 2010;411:1875–82.
33) Kotani K, Tashiro J, Yamazaki K, *et al.* Investigation of MDA-LDL（malondialdehyde-modified low-density lipoprotein）as a prognostic marker for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2015;450:145–50.
34) Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:305–11.
35) Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:771–82.
36) Koba S, Hirano T, Ito Y, *et al.* Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006;189:206–14.
37) Yoshida H, Tada H, Ito K, *et al.* Reference intervals of serum non-cholesterol sterols by gender in healthy Japanese individuals. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:409–17.
38) Tada H, Nohara A, Inazu A, *et al.* Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:783–9.
39) Miettinen TA, Tilvis RS, Kesäniemi YA. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol* 1990;131:20–31.
40) Simonen P, Gylling H, Miettinen TA. The validity of serum squalene and non-cholesterol sterols as surrogate markers of cholesterol synthesis and absorption in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2008;197:883–8.
41) Harada-Shiba M, Arai H, Ishigaki Y, *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:751–70.
42) Cao YX, Jin JL, Sun D, *et al.* Circulating PCSK9 and cardiovascular events in FH patients with standard lipid-lowering therapy. *J Transl Med* 2019;17:367.
43) Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., *et al.* Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–72.

1. 2　喫煙

- **喫煙は冠動脈疾患、脳卒中の危険因子であり、たとえ１日１本の喫煙でもリスク上昇がみられる。**
- **喫煙は腹部大動脈瘤（AAA）、末梢動脈疾患（PAD）の危険因子である。**
- **受動喫煙は冠動脈疾患、脳卒中の危険因子である。**

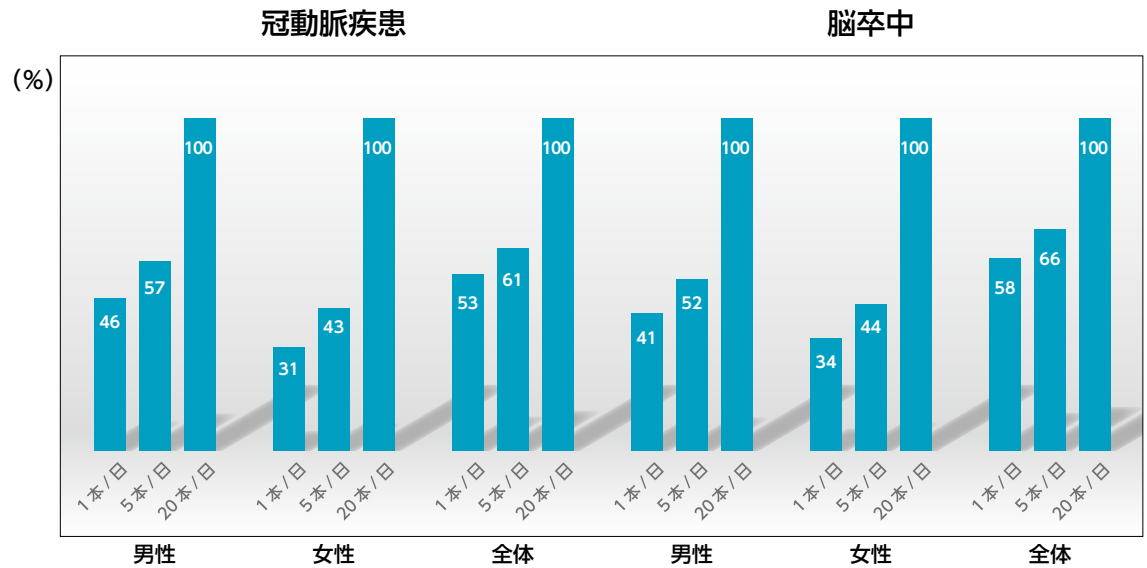
喫煙が冠動脈疾患および脳卒中の危険因子であることは国内外で数多くのコホート研究、そのメタ解析などで報告されている。冠動脈疾患ならびに脳卒中の発症・死亡リスクは非喫煙者と比較して高く、その関連には用量反応関係が存在する[1-10]。また、男女ともに喫煙本数が１日１本であっても、非喫煙に比べ冠動脈疾患に対しては相対リスク男性1.74（95％信頼区間：1.50-2.03）、女性2.19（1.84-2.61）、脳卒中に対しては男性1.30（1.11-1.53）、女性1.46（1.20-1.78）と１日20本喫煙する場合と比べて約半分程度のリスク上昇があることがメタ解析で示されている[11]（図２－１）。たばこの種類に関して、低タール低ニコチンたばこであってもリスクを低下させるというデータはない。

AAA はメタ解析で、現在喫煙者の相対リスクは4.87（3.9-6.02）、過去喫煙者2.10（1.76-2.50）であることが報告され、禁煙後25年で非喫煙者と同等になることが示されている[12]。PAD のメタ解析では、喫煙者のオッズ比は3.08（2.56-3.69）、禁煙者でもオッズ比は有意に高いものの（1.67（1.53-1.81））、喫煙者よりは低くなっていた[13]。

一方、受動喫煙でも冠動脈疾患発症相対リスクが1.23（1.16-1.31）になる[14]ことや、脳卒中が1.25（1.12-1.38）になることがメタ解析で示されている[15]。

喫煙、受動喫煙によって２型糖尿病の発症リスクはそれぞれ相対リスク1.37（1.33-1.42）、1.22（1.10-1.35）と増加し[16]、メタボリックシンドローム発症リスクも喫煙本数にしたがって増加する[17]。喫煙者は非喫煙者と比較して HDL-C が低く、LDL-C、TG が高いことがメタ解析で示され、また用量反応関係が認められている[18]。喫煙は単独で動脈硬化性疾患の危険因子であるばかりでなく、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームの発症リスクを上げることも相まって、動脈硬化性疾患リスク上昇に関与している。

最近、従来の紙巻たばこと異なる形態の新型たばこ（加熱式たばこや電子たばこ等）が流通するようになった（表２－２）。わが国ではニコチンは医薬品であることから薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）に規定さ



Hackshaw A, et al. *BMJ*. 2018; 360: j5855 から引用作図

図２－１　非喫煙を０％、20本/日を100%とした場合の超過相対リスク

表 2－2　新型たばこの分類

			関連する法律
1		**加熱式たばこ（Heated tobacco products [HTPs]）** タバコの葉（その加工品）を直接加熱して発生した物質を吸引、または、グリセリンなどを加熱して発生した物質をタバコ葉カプセル中を通過させて吸引する製品	**たばこ事業法**
2		**電子たばこ（electronic cigarette [e-cigarette]）** 吸入器（本体）にニコチンやプロピレングリコール、グリセリンなどが含まれる味や香りのする溶液が入ったカートリッジを装着し、バッテリー等で加熱して発生させたエアロゾルを吸引して使用する製品	
	a	**ニコチンの入ったもの** 本邦では販売は禁止されている。ただし、インターネットなどで個人輸入は可能。	**薬機法 ***
	b	**ニコチンの入っていないもの** 規制がないため、ネット・店頭等にて未成年者にも販売されている。	**規制なし**

* 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

れ、ニコチンを含む電子たばこは正規には国内での販売は行われていない。新型たばこの動脈硬化性疾患罹患・死亡リスクに関しては流通してから短期間であるため現時点では判定できない。しかし、加熱式たばこには燃焼で発生する成分は含まれないものの、ニコチンをはじめたばこ葉と添加物の加熱で発生する物質が含まれ[19]、紙巻たばこと同様の血管内皮機能の障害が起こることが、ヒトを対象にした研究で報告された[20]。また、電子たばこはニコチン含有の有無に関わらず、エアロゾルに各種発がん性物質の発生が報告され[21]、電子たばこ関連肺傷害（EVALI）が海外で多数報告されており[22]、今後長期経過において、動脈硬化性疾患、がん発症等を含む種々の健康影響の可能性がある。

文　献

1) Kono S, Ikeda M, Tokudome S, *et al.* Smoking and mortalities from cancer, coronary heart disease and stroke in male Japanese physicians. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985;110:161–4.
2) 入江ふじこ，西連地利己，磯博康，*et al.* 健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討．日本公衆衛生雑誌　2001;48:95–108.
3) Yamagishi K, Iso H, Kitamura A, *et al.* Smoking raises the risk of total and ischemic strokes in hypertensive men. *Hypertens Res* 2003;26:209–17.
4) Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, *et al.* Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 2004;35:1836–41.
5) Iso H, Date C, Yamamoto A, *et al.* Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170–9.
6) Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, *et al.* Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease--comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study. *Circ J* 2009;73:2258–63.
7) Hata J, Doi Y, Ninomiya T, *et al.* Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on the risk of stroke and coronary heart disease in Japanese: the Hisayama study. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:477–84.
8) Kondo T, Osugi S, Shimokata K, *et al.* Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J* 2011;75:2885–92.
9) Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Modification of the excess risk of coronary heart disease due to smoking by seafood/fish intake. *Am J Epidemiol* 2014;179:1173–81.
10) National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health: reports of the Surgeon General. In: The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta（GA）: Centers for Disease Control and Prevention（US）2014.
11) Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, *et al.* Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018;360:j5855.
12) Aune D, Schlesinger S, Norat T, *et al.* Tobacco smoking and the risk of abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep* 2018;8:14786.
13) Lu L, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart* 2014;100:414–23.
14) Lv X, Sun J, Bi Y, *et al.* Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;199:106–15.
15) Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health（Oxf）* 2011;33:496–502.
16) Pan A, Wang Y, Talaei M, *et al.* Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:958–67.
17) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, *et al.* Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2005;181:381–8.
18) Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784–8.
19) Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, *et al.* Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control* 2019;28:582–94.
20) Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, *et al.* Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco

combustion cigarettes: the Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking（ SUR - VAPES ）2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010455.
21） Uchiyama S, Senoo Y, Hayashida H, *et al.* Determination of chemical compounds generated from second-generation e-cigarettes using a sorbent cartridge followed by a two-step elution method. *Anal Sci* 2016;32:549–55.
22） Kiernan E, Click ES, Melstrom P, *et al.* A brief overview of the national outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury and the primary causes. *Chest* 2021;159:426–31.

1. 3　高血圧

正常血圧（収縮期血圧 120 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 未満）を超えて血圧が高くなるほど、全心血管病、脳卒中、心筋梗塞、心不全、心房細動、慢性腎臓病などの罹患リスクおよび死亡リスクは高くなる。

高血圧は脳血管障害や冠動脈疾患などの脳心血管病ならびに心不全、慢性腎臓病（CKD）などの臓器障害の重要な危険因子であり、中年期の高血圧は高年齢期の血管性認知症発症リスクも上昇させる[1)]。国内10コホート研究（男女計７万人）のメタ解析である EPOCH-JAPAN の結果では、正常血圧（120/80 mmHg 未満）を越えると血圧レベルと脳心血管病リスクの間には中年者以上すべての年代において正の関連が見られ、その傾きは年齢が若いほど急であった。75–89歳の後期高齢者でも、血圧レベルとともに全脳心血管病死亡リスクは高くなる傾向にあり、因果の逆転を排除するため追跡開始後３年間の死亡を除外すると、130/85 mmHg 以上から有意にリスクの上昇が認められた[2)]。

EPOCH-JAPAN による試算では、全脳心血管病死亡の50%、脳卒中死亡の52%、冠動脈疾患死亡の59%が、正常血圧を超える血圧高値に起因する死亡と評価され、いずれにおいてもⅠ度高血圧者からの死亡数が占める割合が最も高かった[2)]。脂質介入研究 J–LIT では、高血圧患者は非高血圧患者に比べ、一次予防対象者における冠動脈疾患発症の相対危険度が女性2.05倍、男性2.15倍となっている[3)]。

血圧測定に関しては診察室血圧測定が良く用いられるが、家庭血圧測定や24時間自由行動下血圧測定（ABPM）も診察室血圧以上に心血管イベント発症を予測できることが報告されており、日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2019（JSH2019）では診察室血圧と家庭血圧の間に診断の相違がある場合は、降圧効果の判定を含めて家庭血圧による診断を優先することが明示された[1)]。高血圧基準値は診察室血圧値で 140/90 mmHg 以上、家庭血圧値で 135/85 mmHg 以上、24時間自由行動下血圧値は24時間平均 130/80 mmHg 以上（昼間 135/85 mmHg 以上、夜間 120/70 mmHg 以上）の場合に高血圧として対処する[1)]。

文　献

1） 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会．高血圧治療ガイドライン2019．ライフサイエンス出版 2019.
2） Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, *et al.* Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012;35:947–53.
3） Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, *et al.* Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J* 2006;70:810–4.

1. 4　耐糖能異常

BQ6　非糖尿病者の成人において血糖・HbA1c は動脈硬化性疾患の発症・死亡と関連するか？

非糖尿病者の成人において、耐糖能異常を有し血糖や HbA1c が上昇すると、動脈硬化性疾患の発症・死亡リスクが高まる。

（エビデンスレベル：E-1b）

わが国における地域疫学研究の結果では、非糖尿病者の成人において、耐糖能異常を有する者では正常耐糖能の者と比較して脳心血管疾患による死亡のリスクが有意に上昇することが報告されている。

NIPPON DATA80（追跡期間17.3年）では、随時血糖と脳心血管疾患死亡との関連が検討され、随時血糖 94 mg/dL 未満の者と比較し、随時血糖 140–199 mg/dL の者で有意なリスク上昇（ハザード比1.46、95%信頼区間1.06–2.01）を認めた[1]。また、NIPPON DATA90（追跡期間15年）では、HbA1c と脳心血管疾患死亡との関連が検討され、HbA1c5.0%未満の者と比較し、HbA1c6.0–6.4%の者で有意なリスク上昇（ハザード比2.18、95%信頼区間1.22–3.87）を認めた[2]。ほかにも、舟形町研究において、75 g 経口ブドウ糖負荷試験を実施し正常耐糖能であった者と比較し、負荷後高血糖を有した者では脳心血管疾患死亡のリスクが有意に上昇した（ハザード比2.22、95%信頼区間1.08–4.58）ことが報告されており[3]、総合すると、非糖尿病者の成人において、血糖やHbA1cが相対的に高く、耐糖能異常を有する者では、脳心血管疾患による死亡リスクが上昇していると考えられる。しかし、近年実施された職域疫学研究である J-ECOH 研究（追跡期間 7 年）において、正常耐糖能（空腹時血糖 100 mg/dL 未満かつ HbA1c5.7%未満）の者と比較し、耐糖能異常（空腹時血糖 100–125 mg/dL または/かつ HbA1c5.7–6.4%）を有する者で脳心血管疾患死亡のリスク上昇を認めないことが報告されており[4]、医療技術の進歩に伴い、脳心血管疾患を発症しても死亡に至らなくなったことが死亡リスクの推定に影響していると考えられる。

一方、糖代謝指標と脳心血管疾患の発症との関連においては、対照群の設定により報告内容が異なっており、対照群を低く設定した研究では、血糖・HbA1c が高い者で低い者と比較し、有意な脳心血管疾患発症のリスク上昇を認める傾向がある。空腹時血糖と脳心血管疾患発症との関連を検討した研究では、空腹時血糖 100 mg/dL 未満の者を対照に設定した吹田研究（追跡期間11.7年）と J-ECOH 研究（追跡期間 4 年）で空腹時血糖 100–125 mg/dL の者で有意な脳心血管疾患発症のリスク上昇を認めた（吹田研究：ハザード比1.25、95%信頼区間1.00–1.58、J-ECOH 研究：ハザード比1.77、95%信頼区間1.10–2.86）[5, 6]。しかし、空腹時血糖 110 mg/dL 未満の者を対照に設定した産業保健領域の疫学研究では、空腹時血糖 110–125 mg/dL の者の脳心血管疾患発症リスクは有意な上昇を認めていない[7, 8]。HbA1c と脳心血管疾患発症との関連を検討した研究では、HbA1c5.0%以下の者を対照に設定した久山町研究（追跡期間 7 年）で、HbA1c5.5–6.4%の者における有意な脳心血管疾患発症リスクの上昇を認めた（ハザード比2.26、95%信頼区間1.29–3.95）[9]。また、JPHC 研究（追跡期間9.4年）では、3 年以内の発症者を除外した解析において、HbA1c5.0–5.4%の者と比較し、HbA1c6.0–6.4%の者で有意な脳心血管疾患発症リスクの上昇を認めた（ハザード比1.33、95%信頼区間1.01–1.75）[10]。同様に、J-ECOH 研究（追跡期間 4 年）では、HbA1c5.7%未満の者と比較し、HbA1c5.7–6.4%の者で有意な脳心血管疾患発症リスクの上昇を認めた（ハザード比1.93、95%信頼区間1.21–3.08）[6]。一方、HbA1c6.0%未満の者を対照に設定した疫学研究では、HbA1c6.0–6.4%の者の脳心血管疾患発症リスクは有意な上昇を認めていない[11, 12]。しかし、脂質異常症患者に対するプラバスタチンの脳心血管疾患の一次予防効果を検討したランダム化比較試験である MEGA Study のサブ解析において、HbA1c と脳心血管疾患発症との関連を非線形分析により検討した結果、HbA1c の上昇に伴い脳心血管疾患の発症リスクは上昇し、HbA1c6.0%を超えると HbA1c5.5%以下の者と比較して有意なリスク上昇を認めていた[11]。以上の知見を総合すると、非糖尿病者の成人において、耐糖能異常を有し血糖や HbA1c が上昇すると脳心血管疾患の発症リスクが高まると考えられる。

非糖尿病者の成人において、糖代謝指標と冠動脈疾患または虚血性脳卒中の発症・死亡との関連を検討した疫学研究では、研究数が少ないことに加え、一致した見解が得られていない。例えば、空腹時血糖と冠動脈疾患発症との関連を検討した疫学研究では、35–44歳の男性を対象とした職域疫学研究（追跡期間10年）[13] で空腹時血糖 110–125 mg/dL の者で空腹時血糖 100 mg/dL 未満の者と比較して冠動脈疾患の発症リスクが有意に上昇することが報告されている一方、久山町研究（追跡期間14年）では空腹時血糖 110–125 mg/dL の者で空腹時血糖 100 mg/dL 未満の者と比較して冠動脈疾患の発症リスクが上昇しないことが報告されている[14]。また、HbA1c と冠動脈疾患発症との関連を検討したすべての研究で発症リスクの有意な上昇を認めていない[9–12]。同様に、HbA1c と虚血性脳卒中発症との関連を検討した疫学研究では、久山町研究[9] で HbA1c5.5–6.4%の者で HbA1c5.0%以下の者と比較して虚血性脳卒中の発症リスクが有意に上昇することが報告されている一方、JPHC 研究や吹田研究では HbA1c と虚血性脳卒中の発症に有意な関連を認めていない[10, 12]。また、空腹時血糖と虚血性脳卒中発症の関連を検討した研究でも発症リスクの有意な上昇を認めていない[14]。その他、NIPPON DATA90では、HbA1c と冠動脈疾患死亡・虚血性脳卒中死亡との関連が検討され、HbA1c6.0–6.4%の者で HbA1c5.0%未満の者と比較し、虚血性脳卒中死亡の有意なリスク上昇（ハザード比5.28、95%信頼区間1.66–16.8）を認めた一方、

冠動脈疾患死亡とは有意な関連を認めていない[2]。このように一致した見解が得られていない背景として、イベント数が少ない点、発症の定義が研究によりさまざまである点やセッティングにより対象集団の特性が異なる点などが挙げられ、今後これらの課題を克服した大規模疫学研究の実施が望まれる。

文　献

1) Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, *et al.* Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia* 2008;51:575–82.
2) Sakurai M, Saitoh S, Miura K, *et al.* HbA1c and the risks for all-cause and cardiovascular mortality in the general Japanese population: NIPPON DATA90. *Diabetes Care* 2013;36:3759–65.
3) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, *et al.* Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920–4.
4) Islam Z, Akter S, Inoue Y, *et al.* Prediabetes, diabetes, and the risk of all-cause and cause-specific mortality in a Japanese working population: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Diabetes Care* 2021;44:757–64.
5) Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, *et al.* The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res* 2010;33:1238–43.
6) Hu H, Mizoue T, Sasaki N, *et al.* Prediabetes and cardiovascular disease risk: a nested case-control study. *Atherosclerosis* 2018;278:1–6.
7) Hirokawa W, Nakamura K, Sakurai M, *et al.* Mild metabolic abnormalities, abdominal obesity and the risk of cardiovascular diseases in middle-aged Japanese men. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:934–43.
8) Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, *et al.* Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:59–70.
9) Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, *et al.* Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:164.
10) Goto A, Noda M, Matsushita Y, *et al.* Hemoglobin A1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan. *Medicine*（*Baltimore*）2015;94:e785.
11) Nishimura R, Nakagami T, Sone H, *et al.* Relationship between hemoglobin A1c and cardiovascular disease in mild-to-moderate hypercholesterolemic Japanese individuals: subanalysis of a large-scale randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:58.
12) Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, *et al.* New diagnosis criteria for diabetes with hemoglobin A1c and risks of macro-vascular complications in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:e20–3.
13) Satoh H, Nishino T, Tomita K, *et al.* Risk factors and the incidence of coronary artery disease in young middle-aged Japanese men: results from a 10-year cohort study. *Intern Med* 2006;45:235–9.
14) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, *et al.* Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2010;41:203–9.

糖尿病は動脈硬化性疾患の高リスク病態である。

糖尿病は動脈硬化性疾患の重要な危険因子である[1, 2]。NIPPON DATA80では糖尿病患者の冠動脈疾患死亡リスクは2.8と有意に高く[3]、久山町研究では性、年齢など多因子調整後の冠動脈疾患発症率は健常者1.6/1,000人年に対して5.0/1,000人年、脳梗塞発症率は健常者1.9/1,000人年に対して6.5/1,000人年といずれも高率である[4]。またCIRCSでも脳梗塞の発症リスクは、糖尿病群で男性1.9倍、女性2.2倍と高かった[5]。メタ解析の結果からも2型糖尿病患者は健常者と比較して、冠動脈疾患や脳血管障害の発症が1.5～3.6倍に増加するとされている[6]。糖尿病患者では末梢動脈疾患（PAD）のリスクが3–4倍と高値で[7]、HbA1cの1％の増加につきPADのリスクが26％増大することも報告されている[8]。

糖尿病患者に合併した冠動脈疾患は無痛性心筋虚血が多く、診断の遅れにつながるため注意が必要である[9]。糖尿病患者の冠動脈病変の特徴としては多枝病変、病変が高度でびまん性[10, 11]、石灰化病変が多い[12]、などが挙げられる。

脳梗塞に関しては、糖尿病患者においてラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞、塞栓性脳梗塞が多いことが、JPHC研究で報告されている[13]。

さらに糖尿病患者に合併した心血管疾患の予後は非糖尿病患者に比べて悪く[14–16]、脳梗塞の再発率も高い[17, 18]。

文　献

1) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120–6.
2) Vaccaro O, Stamler J, Neaton JD. Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial（MRFIT）. *Int J Epidemiol* 1998;27:636–41.
3) Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, *et al.* Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia* 2008;51:575–82.

4) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, *et al.* Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: the Hisayama Study. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S14–6.
5) Iso H, Imano H, Kitamura A, *et al.* Type 2 diabetes and risk of non-embolic ischaemic stroke in Japanese men and women. *Diabetologia* 2004;47:2137–44.
6) Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.
7) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al.* Inter-Society consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease（TASC II）. *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S:S5–67.
8) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, *et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421–31.
9) Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, *et al.* Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988;108:170–5.
10) Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, *et al.* Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:946–53.
11) Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, *et al.* Quantitative coronary angiographic studies of patients with angina pectoris and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2005;28:2217–22.
12) Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, *et al.* The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1008–12.
13) Cui R, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke* 2011;42:2611–4.
14) Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, *et al.* Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–75.
15) Takara A, Ogawa H, Endoh Y, *et al.* Long-term prognosis of diabetic patients with acute myocardial infarction in the era of acute revascularization. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:1.
16) Kuramitsu S, Yokoi H, Domei T, *et al.* Impact of post-challenge hyperglycemia on clinical outcomes in Japanese patients with stable angina undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:74.
17) Hillen T, Coshall C, Tilling K, *et al.* Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003;34:1457–63.
18) Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, *et al.* Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:63–70.

BQ7 冠動脈疾患の既往のない糖尿病患者において家族性高コレステロール血症、非心原性脳梗塞、PAD、細小血管症合併、喫煙、血糖コントロール不良状態の持続が冠動脈疾患のリスクを上昇させるか？

冠動脈疾患の既往のない糖尿病患者において家族性高コレステロール血症、非心原性脳梗塞、PAD、細小血管症合併、喫煙、血糖コントロール不良状態の持続が冠動脈疾患のリスクを上昇させる。

（エビデンスレベル：E-1a）

【FH】

糖尿病を合併したFHは、さらなる冠動脈疾患のハイリスク群であることが、カナダ[1]、中国[2]、日本[3]からそれぞれ報告されている。わが国における40歳以上のFHヘテロ接合型150名を対象とした横断研究では、耐糖能が正常であるFHの冠動脈疾患罹患率が43%（46人/108人）に対して、耐糖能異常のFHが59%（16人/27人）、糖尿病のFHが87%（13人/15人）と冠動脈疾患が糖代謝異常の重症度とともに増加した[3]。

【非心原性脳梗塞】

わが国の脳卒中既往者の心筋梗塞発症率は4.0～4.5/1,000人年と一般成人よりも高く[4,5]、糖尿病患者においても脳卒中の既往、とくに動脈硬化病変に由来する非心原性脳梗塞は冠動脈疾患のリスクと考えられる。日本を含む6か国の2型糖尿病患者117万人の保険データベースを用いた研究では、脳卒中の既往があると総死亡、心血管死、心筋梗塞発症の各リスクが1.59、2.31、1.37倍高かった[6]。また、日本を含む44か国で実施された心血管疾患ハイリスク患者を対象としたREACHにおける糖尿病患者を対象にした解析では、アテローム血栓性疾患の既往を有さない患者の心血管死亡率は0.7%、主要心血管イベント発症率が2.2%であったのに対し、虚血性脳卒中の既往を有する患者ではそれぞれ2.1%、6.4%と高率であった[7]。

【PAD】

下肢末梢動脈疾患（PAD）を有する患者は冠動脈疾患の発症率が高いが、糖尿病患者においてもPADの併存は心血管疾患の強いリスクファクターとなる[8-15]。スウェーデンの68歳の誕生日を迎える一般住民男性474名を13年間追跡したコホートでは、ABI≧0.9である糖尿病患者の心血管疾患発症率が28.4/1,000人年に対し、ABI＜0.9の糖尿病患者では102.0/1,000人年とPADが疑われる糖尿病患者で心血管疾患の発症率が高かった[14]。また、スペインの

PADの診断がない2型糖尿病患者262名を10年間追跡したコホートでは、ABI正常群（0.91-1.24）の心血管疾患発症率は26.9%に対し、ABI異常群（≦0.90）では81.9%と高かった[8]。さらに、心血管疾患ハイリスクの2型糖尿病患者を対象としたADVANCEの事後解析では、下肢の慢性潰瘍、血管病変による下肢切断、下肢動脈の血管形成術または再建術の既往があると10年間の総死亡と心血管疾患リスクはそれぞれ1.35、1.47倍高かった[12]。わが国における健康保険協会の保険金請求データベースを用いた362名のPAD患者と年齢、性別をマッチさせた非PAD患者を対象とした研究では、PADを合併した糖尿病患者は、PADがない糖尿病患者よりも心筋梗塞、虚血性脳卒中、冠動脈バイパス術、末梢動脈再建術、冠動脈インターベンション、下肢切断のイベント発症が有意に高かった[10]。また、日本を含む6か国で実施された2型糖尿病患者117万人の保険データベースを用いた研究でも、PADを合併すると総死亡、心血管死、心筋梗塞の発症リスクがそれぞれ1.72、2.24、2.06倍高かった[6]。

【網膜症】

糖尿病患者における網膜症の併存は心血管疾患のリスク因子である[16-27]。8研究（7,604名）の2型糖尿病患者のメタ解析では、糖尿病性黄斑浮腫または増殖網膜症を併存すると心血管死または心血管疾患の発症リスクはそれぞれ2.33、1.39倍高かった[28]。20研究（19,234名）の1型または2型糖尿病患者のメタ解析でも、糖尿病網膜症を併存すると心血管死と心血管疾患発症の複合リスクは2.34倍高く、特に1型糖尿病患者に限ればそのリスクは4.10倍高かった[29]。わが国における2型糖尿病患者を対象としたコホート研究であるJDCSでは、糖尿病網膜症を併存すると心血管疾患の発症リスクは1.69倍高かった[20]。また、冠動脈バイパス術を受けた日本の糖尿病患者233名を対象とした11.6年の観察研究では、術前に糖尿病網膜症を併存していた糖尿病患者の死亡リスクは4.0倍、冠動脈バイパス術後の再血行再建術リスクは3.3倍高かった[23]。また、冠動脈疾患の既往がない日本の2型糖尿病患者371名を対象とした研究でも、増殖網膜症の併存は冠動脈疾患の発症リスクが6.46倍高かった[27]。さらに、日本の2型糖尿病患者1,003名を対象とした横断研究では、網膜症がない患者で心血管疾患の合併が最も少なく、併存する網膜症の重症度とともに心血管疾患の合併頻度が高くなった[21]。

【腎症】

糖尿病患者における腎症の存在は心血管疾患のリスク因子である[30-39]。米国の1,430名の糖尿病患者を含むNHANES III（the Third National Health and Nutrition Examination Survey）において、2型糖尿病患者のアルブミン尿増加とGFR低下は、総死亡と心血管死の独立したリスク因子であった[37]。また、英国における新規に2型糖尿病と診断された5,097名を対象としたUKPDSの心血管疾患による年間死亡率は、正常アルブミン尿群0.7%、微量アルブミン尿群2.0%、顕性タンパク尿群3.5%、腎不全群12.1%と腎症病期の進行とともに高くなった[36]。さらに、心血管疾患ハイリスクの2型糖尿病患者10,640名を対象としたADVANCEの事後解析では、アルブミン尿増加とeGFR低下が心血管疾患の発症リスク増大と関連し、尿中アルブミン＞300 mg/g creatinineかつeGFR＜60 mL/min/1.73 m^2であれば心血管疾患発症リスクは3.2倍高かった[39]。わが国における2型糖尿病の慢性腎臓病患者1,493人を対象とした横断研究では、心血管疾患の合併率は18.6%であったが、CKD stage別ではstage 2が6.99%、stage 3が17.78%、stage 4が52.48%、stage 5が55.17%とeGFRの低下に伴い心血管疾患の合併率が増加した[33]。糖尿病性腎症はアルブミン尿から顕性タンパク尿が出現した後に腎機能が低下する経過が典型的であるが、近年、タンパク尿の排泄増加を伴わずに腎機能が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含めて糖尿病性腎臓病（Diabetic kidney disease: DKD）とよぶ。日本人2型糖尿病患者675名を対象とした4年間の前向きコホート研究で、eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2であっても尿中アルブミンが正常であれば心血管疾患発症リスクは低いことが報告された[40]。

【神経障害】

糖尿病性神経障害には自律神経障害と感覚・運動神経障害があるが、いずれの糖尿病性神経障害も心血管疾患のリスクとなる。自律神経障害に関しては、心血管系の自律神経指標を用いた研究で心血管疾患リスクとの関係が報告されている[41-43]。心血管疾患ハイリスクの2型糖尿病患者10,251名を対象としたACCORDの事後解析で、心臓自律神経障害が合併すると心血管疾患による死亡リスクは1.93～3.39倍高かった[41]。一方、感覚・運動神経障害に関しても、心血管疾患発症のリスクとなる[44, 45]。英国の13,043名の2型糖尿病を対象とした研究では、モノフィラメントによる足の感覚神経障害があれば心血管疾患の発症リスクは1.33倍高かった[45]。糖尿病性神経障害による感覚鈍麻、足の変形、皮膚の乾燥・角化と、末梢動脈疾患による血流低下に関連して発症する糖尿病性足病変を有する患者の心血管疾患発症リスクは高率である[46-48]。8研究（17,830名）のメタ解析

では、糖尿病足病変がある糖尿病患者の総死亡、致死性心筋梗塞、脳梗塞の各発症リスクは1.89、2.22、1.41倍高かった[46]。また、イタリアの165,650名の糖尿病患者を対象とした研究では、糖尿病足病変がある患者の心筋梗塞発症リスクは男性で1.84倍、女性で1.57倍高かった[48]。

【喫煙】

喫煙が心血管疾患の危険因子であることは国内外で数多くのコホート研究、そのメタ解析などで報告されている。糖尿病患者においても喫煙は心血管疾患のリスク因子である[49-53]。糖尿病患者を対象とした喫煙に関する89研究（1,132,700名）のメタ解析では、喫煙の心血管死、心血管疾患または冠動脈疾患発症の各リスクは1.49、1.44、1.51倍高かった。一方、禁煙ができた糖尿病患者では、心血管死、心血管疾患、冠動脈疾患の各発症リスクが1.15、1.09、1.14倍とリスクが低減した[54]。海外のエビデンスでは、271,174名の2型糖尿病患者を対象としたSweden National Diabetes Registerで喫煙は2型糖尿病患者の総死亡と心筋梗塞発症の強い予測因子であった[55]。また、フィンランド人59,412名の住民を、糖尿病の有無と喫煙の有無で4群に分け、冠動脈死亡と冠動脈疾患の発症を比較したコホートでは、男性の冠動脈疾患死亡リスクは喫煙ありの糖尿病患者で6.15倍、喫煙なしの糖尿病患者で2.62倍であった。女性の冠動脈疾患死亡リスクも同様にそれぞれ6.92倍、4.06倍であった。一方、男性の冠動脈疾患の発症リスクは喫煙ありの糖尿病患者で3.27倍、喫煙なしの糖尿病患者で1.56倍であった。女性の冠動脈疾患の発症リスクも同様にそれぞれ4.55倍、2.60倍であった。わが国のエビデンスである心血管疾患の既往がない2型糖尿病患者1771名を7.86年追跡したJDCSでは、性別、年齢、糖尿病罹病期間、BMI、収縮期血圧、HbA1c、LDL-C、HDL-C、TG、アルコール摂取量で調整後の喫煙の冠動脈疾患発症リスクは1.41倍であったが、統計学的な有意差はなかった（$p=0.12$）[56]。

【血糖コントロール不良状態の持続】

持続する高血糖が心血管疾患の発症リスクに密接に関係することは、多くに疫学研究により明らかである[57]。新規発症の2型糖尿病患者を対象としたUKPDSでは、HbA1cが1％低下することで心筋梗塞の発症が14％減少することが報告された[58]。メタ解析において、HbA1cの1％増加は心血管疾患の発症を18％、冠動脈疾患の発症を13％、致死性心筋梗塞の発症を16％増加させた[59]。日本の健康保険データベースを利用した14,633名の糖尿病患者を対象とした研究では、食事療法単独で治療されている群ではHbA1c≦7.0％、7.1-8.0％、＞8.0％と血糖コントロールが不良になるに伴い、冠動脈疾患の発症リスクが増加したが、インスリンまたはSU薬で治療されている群ではHbA1c≦7.0％でも＞8.0％でも冠動脈疾患の発症リスクが高かった[60]。

文　献

1) Paquette M, Bernard S, Ruel I, *et al.* Diabetes is associated with an increased risk of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2019;13:123-8.
2) Sun D, Cao YX, You XD, *et al.* Clinical and genetic characteristics of familial hypercholesterolemia patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2019;42:591-8.
3) Yanagi K, Yamashita S, Kihara S, *et al.* Characteristics of coronary artery disease and lipoprotein abnormalities in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia associated with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1997;132:43-51.
4) Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, *et al.* Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH Registry. *J Neurol Sci* 2009;287:45-51.
5) Goto S, Ikeda Y, Shimada K, *et al.* One-year cardiovascular event rates in Japanese outpatients with myocardial infarction, stroke, and atrial fibrillation. -Results From the Japan Thrombosis Registry for Atrial Fibrillation, Coronary, or Cerebrovascular Events（J-TRACE）. *Circ J* 2011;75:2598-604.
6) Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, *et al.* Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1607-18.
7) Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, *et al.* Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis（from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry）. *Am J Cardiol* 2010;105:667-71.
8) Bundó M, Muñoz L, Pérez C, *et al.* Asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes patients: a 10-year follow-up study of the utility of the ankle brachial index as a prognostic marker of cardiovascular disease. *Ann Vasc Surg* 2010;24:985-93.
9) Chang LH, Lin HD, Kwok CF, *et al.* The combination of the ankle brachial index and brachial ankle pulse wave velocity exhibits a superior association with outcomes in diabetic patients. *Intern Med* 2014;53:2425-31.
10) Hosaka A, Miyata T, Onishi Y, *et al.* Clinical and economic burden in patients with diagnosis of peripheral arterial disease in a claims database in Japan. *Clin Ther* 2014;36:1223-30, 30.e1-4.
11) Leibson CL, Ransom JE, Olson W, *et al.* Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care* 2004;27:2843-9.
12) Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, *et al.* Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:129.
13) Norman PE, Davis WA, Bruce DG, *et al.* Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006;29:575-80.
14) Ogren M, Hedblad B, Engström G, *et al.* Prevalence and prognostic significance of asymptomatic peripheral arterial disease in 68-year-old men with diabetes. Results from the population study 'Men born in 1914' from Malmö,

Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:182–9.
15) Saely CH, Schindewolf M, Zanolin D, *et al.* Single and combined effects of peripheral artery disease and of type 2 diabetes mellitus on the risk of cardiovascular events: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2018;279:32–7.
16) Cheung N, Wang JJ, Klein R, *et al.* Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:1742–6.
17) Cusick M, Meleth AD, Agrón E, *et al.* Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. *Diabetes Care* 2005;28:617–25.
18) Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, *et al.* Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2013;36:1266–71.
19) Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, *et al.* Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007;30:292–9.
20) Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, *et al.* Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 2013;120:574–82.
21) Kawasaki S, Misawa H, Tamura Y, *et al.* Relationship between coronary artery disease and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2013;52:2483–7.
22) Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, *et al.* Retinopathy predicts coronary heart disease events in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:1445–8.
23) Ono T, Kobayashi J, Sasako Y, *et al.* The impact of diabetic retinopathy on long-term outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:428–36.
24) Rajala U, Pajunpää H, Koskela P, *et al.* High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000;23:957–61.
25) Seferovic JP, Bentley-Lewis R, Claggett B, *et al.* Retinopathy, neuropathy, and subsequent cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome in the ELIXA: the Importance of Disease Duration. *J Diabetes Res* 2018;2018:1631263.
26) Targher G, Bertolini L, Zenari L, *et al.* Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2008;25:45–50.
27) Yamada T, Itoi T, Kiuchi Y, *et al.* Proliferative diabetic retinopathy is a predictor of coronary artery disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:e4–6.
28) Xie J, Ikram MK, Cotch MF, *et al.* Association of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:586–93.
29) Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, *et al.* Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:467–78.
30) Kim JJ, Hwang BH, Choi IJ, *et al.* A prospective two-center study on the associations between microalbuminuria, coronary atherosclerosis and long-term clinical outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: evaluation by coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:193–203.
31) Wang Y, Katzmarzyk PT, Horswell R, *et al.* Kidney function and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2014;85:1192–9.
32) Hsieh MC, Hsiao JY, Tien KJ, *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for coronary artery disease in Chinese with type 2 diabetes. *Am J Nephrol* 2008;28:317–23.
33) Tanaka K, Hara S, Kushiyama A, *et al.* Risk of macrovascular disease stratified by stage of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients: critical level of the estimated glomerular filtration rate and the significance of hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:391–7.
34) Bo S, Ciccone G, Rosato R, *et al.* Renal damage in patients with Type 2 diabetes: a strong predictor of mortality. *Diabet Med* 2005;22:258–65.
35) Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Comparison of risk factors of macrovascular complications. Peripheral vascular disease, cerebral vascular disease, and coronary heart disease in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 2000;14:307–13.
36) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, *et al.* Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study（UKPDS 64）. *Kidney Int* 2003;63:225–32.
37) Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, *et al.* Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302–8.
38) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, *et al.* Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–7.
39) Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, *et al.* Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813–21.
40) Ito H, Antoku S, Izutsu T, *et al.* The prognosis of subjects showing a reduced estimated glomerular filtration rate without albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes: a cohort study for diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2020;24:1033–43.
41) Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, *et al.* Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes（ACCORD）trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578–84.
42) Yun JS, Park YM, Cha SA, *et al.* Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:109.
43) Lee KH, Jang HJ, Kim YH, *et al.* Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1458–61.
44) Baltzis D, Roustit M, Grammatikopoulou MG, *et al.* Diabetic peripheral neuropathy as a predictor of asymptomatic myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Adv Ther* 2016;33:1840–7.
45) Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, *et al.* Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2014;100:1837–43.
46) Brownrigg JR, Davey J, Holt PJ, *et al.* The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55:2906–12.
47) Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, *et al.* Cardiovascular risk profile and morbidity in subjects affected by type 2 diabetes mellitus with and without diabetic foot. *Metabolism* 2008;57:676–82.
48) Seghieri G, Policardo L, Gualdani E, *et al.* Gender difference in the risk for cardiovascular events or mortality of patients with diabetic foot syndrome. *Acta Diabetol* 2019;56:561–7.
49) Hamada S, Gulliford MC. Multiple risk factor control, mortality and cardiovascular events in type 2 diabetes and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2018;8:e019950.
50) Blomster JI, Woodward M, Zoungas S, *et al.* The harms of smoking and benefits of smoking cessation in women compared with men with type 2 diabetes: an observational analysis of the ADVANCE（Action in Diabetes and Vascu-

lar Disease: Preterax and Diamicron modified release Controlled Evaluation）trial. *BMJ Open* 2016;6:e009668.
51） Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, *et al.* The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes（UKPDS 56）. *Clin Sci（Lond）* 2001;101:671-9.
52） Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, *et al.* Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *BMJ* 1989;299:1127-31.
53） Hadaegh F, Derakhshan A, Mozaffary A, *et al.* Twelve-year cardiovascular and mortality risk in relation to smoking habits in type 2 diabetic and non-diabetic men: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS One* 2016;11:e0149780.
54） Pan A, Wang Y, Talaei M, *et al.* Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation* 2015;132:1795-804.
55） Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, *et al.* Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44.
56） Sone H, Tanaka S, Tanaka S, *et al.* Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study（JDCS）. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3448-56.
57） Roussel R, Steg PG, Mohammedi K, *et al.* Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: a perspective on glucose-lowering interventions. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:238-44.
58） Stratton IM, Adler AI, Neil HA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes（UKPDS 35）: prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
59） Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, *et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
60） Harada M, Fujihara K, Osawa T, *et al.* Association of treatment-achieved HbA（1c）with incidence of coronary artery disease and severe eye disease in diabetes patients. *Diabetes Metab* 2020;46:331-4.

1. 5　慢性腎臓病

慢性腎臓病（CKD）は動脈硬化性心血管疾患の高リスク病態である。

日本腎臓学会による「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」[1]では、CKDの定義は以下の通りであり、①、②のいずれか、または両方が3カ月以上持続することで診断する。①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、特に0.15 g/gCr以上のタンパク尿（30 mg/gCr以上のアルブミン尿）の存在が重要、②糸球体濾過量（GFR）＜60 mL/分/1.73m^2。なおGFRには血清Cr値、性別、年齢から日本人における推算GFR（eGFR）が用いられている。CKDは末期腎不全のみならず総死亡や心血管死亡の高リスク病態でもあり、これらの複合アウトカムのリスクは、原疾患（Cause）、GFR、およびタンパク尿（アルブミン尿：Albuminuria）により大きく異なるため、これらの3要因を用いてCKD重症度分類（CGA分類）[1, 2]が行われている。

米国の透析患者の心血管死亡リスクは一般住民の10～30倍高く[3]、わが国でも同程度の高リスクが示されている[4]。また、吹田研究[5]では、eGFR ≧90 mL/分/1.73 m^{2}の群に比較しeGFR 60-89、50-59、＜50 mL/分/1.73 m^{2}の群における心血管疾患（脳卒中＋心筋梗塞）発症の多変量調整済ハザード比は、それぞれ1.21（0.93-1.58）、1.75（1.22-2.50）、2.48（1.56-3.94）であり、透析・移植治療を受けていない保存期のCKDにおいてはeGFRが低いほど心血管疾患発症リスクが高いことが示されている。eGFR低値と心血管疾患発症の関連は、男性では心筋梗塞が、女性では脳梗塞がより顕著に関連するとの報告もある[6, 7]。

わが国においてCKDを動脈硬化性心血管疾患の高リスク病態と位置付ける根拠として、次のような情報が利用できる。まず、心血管疾患発症の各種危険因子の関連を多変量Cox解析したCase-J研究のコホート解析[8]によると、腎障害（タンパク尿ありand/or 血清Cr ≧1.3 mg/dL）のハザード比は2.82（1.18-4.39）で、糖尿病のハザード比1.97（1.26-3.06）以上の高リスク因子であることが示された。また、吹田研究[5]においてeGFR 50～59 mL/分/1.73 m^{2}の群における心血管疾患（脳卒中＋心筋梗塞）発症リスクは10年リスク10％に相当する1,000人年あたり10を超え、eGFR＜50 mL/分/1.73 m^{2}の群では1,000人年あたり16となる。

CKDで心血管リスクが高まる機序として、CKDでは血圧、脂質、糖代謝などの古典的危険因子の併存頻度や程度が増すことに加え、進んだ病期のCKDではリン・カルシウム代謝異常など非古典的危険因子の関与が考えられている。更に、腎機能の低い群ほど心血管イベント発症後の生存率が低い（致死率が高い）ことが知られており[9]、心血管疾患発症予防の重要性がより高いと考えられる。

動脈硬化性心血管疾患の危険因子の関与の程度は腎機能によって変化する。カナダの大規模コホート研究[10]によると、LDL-Cと動脈硬化性疾患の関連はeGFRが低いほど弱くなり、eGFRが15 mL/分/1.73 m^{2}未満では有意な関連が認められなくなる。この結

果は、透析患者におけるランダム化比較試験でスタチンにより有意な動脈硬化性疾患リスク低下が得られなかった[11, 12]ことに一致する。高血圧や糖尿病の適切な管理に加えて、CKD早期からの脂質管理の重要性が示唆される。

わが国の成人の約13%がCKDを有すると推定され[13]、CKDのスクリーニングは動脈硬化性心血管疾患の包括的リスク管理[14]においても重要である。

文　献

1) 日本腎臓学会．エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018．東京医学社 2018.
2) 日本腎臓学会腎臓病対策委員会腎健診対策小委員会．腎健診受診者に対する保健指導，医療機関紹介基準に関する提言．日腎会誌　2017;59:38-42.
3) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
4) Shoji T, Abe T, Matsuo H, *et al.* Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:299-315.
5) Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, *et al.* Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke* 2009;40:2674-9.
6) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005;68:228-36.
7) Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, *et al.* Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation* 2008;118:2694-701.
8) Yasuno S, Ueshima K, Oba K, *et al.* Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial. *J Hypertens* 2009;27:1705-12.
9) Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016;388:276-84.
10) Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, *et al.* Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:979-86.
11) Wanner C, Krane V, März W, *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
12) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
13) Imai E, Horio M, Watanabe T, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:621-30.
14) 脳心血管病協議会．脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート2019年版について．日本内科学会雑誌 2019;108:1024-69.

1. 6　加齢・性差

- **加齢は、冠動脈疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の最も強い危険因子である。**
- **女性の急性心筋梗塞発症及び死亡リスクは男性より低いが、女性は70歳以降で心筋梗塞死亡率が増加する。**

年齢階層が上がるに従って心筋梗塞など動脈硬化性疾患の発症および死亡のリスクは増加し、絶対リスクからみると、加齢は他のどの危険因子よりも強く動脈硬化性疾患の発症や死亡のリスクを高める[1-3]。

また、女性は男性に比べて心筋梗塞の発症及び死亡リスクは低い。1999-2001年の滋賀県高島町の調査では、日本人女性の年齢調整急性心筋梗塞発症率（10万人・年）は35.7と男性100.7の約3分の1であった[4]。さらに、2019年人口動態統計の死因簡単分類別にみた死亡率（人口10万対）によると急性心筋梗塞の（粗）死亡率は男性30.1、女性21.1である。そして、同データより年齢別急性心筋梗塞死亡率は、30歳代は男性2.4、女性0.4、40歳代は男性10.8、女性2.0、50歳代は男性33.9、女性5.2、60歳代は男性74.2、女性17.6、70歳代は男性145.7、女性56.8、80歳代は男性370.3、女性215.9、90歳代は男性751.9、女性548.2、100歳以上は男性355.6、女性335.0と、どの年代においても女性の急性心筋梗塞死亡率は男性より低かった。しかし、女性の急性心筋梗塞死亡率は60歳代から上昇し、70歳代以降で特に増加しており、高齢女性の動脈硬化性疾患のリスクは低くない[5]。脳梗塞による死亡率（人口10万対）は男性46.8、女性49.0と男女の差はほとんどない。年齢別の死亡率（人口10万対）は、30歳代は男性0.2、女性0.2、40歳代は男性1.8、女性0.8、50歳代は男性8.5、女性2.3、60歳代は男性43.7、女性10.5、70歳代は男性194.8、女性62.3、80歳代は男性834.4、女性457.7、90歳代は男性2,367.6、女性2,147.4、100歳以上は男性1,900.0、女性2,188.3と、90歳代まで女性の脳梗塞死亡率は男性より低いが、性差よりも加齢の影響の方が大きい。女性の動脈硬化性疾患のリスクが低い原因としては、エストロゲン作用や女性特有のライフスタイル（妊娠、出産、育児など）が

関与していると考えられる。また、女性の社会的役割が増える中、ライフスタイルの変化によって、今後、女性のリスクの増加を警戒する必要がある。

文　献

1) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
2) Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006;70:1249–55.
3) Nakai M, Watanabe M, Kokubo Y, *et al.* Development of a cardiovascular disease risk prediction model using the Suita Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:1160–75.
4) Rumana N, Kita Y, Turin TC, *et al.* Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990–2001. *Am J Epidemiol* 2008;167:1358–64.
5) 厚生労働省．令和元年（2019）人口動態統計．http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html; 2020.

1. 7　冠動脈疾患の家族歴

冠動脈疾患の家族歴は冠動脈疾患発症の危険因子である。

欧米では1970年代より冠動脈疾患の家族歴は本疾患発症の危険因子になることが報告されてきた[1-6]。

冠動脈疾患の家族歴、特に第１度近親者（親、子、兄弟、姉妹）の家族歴、また早発性（発症年齢：男性55歳未満、女性65歳未満）冠動脈疾患の家族歴は、冠動脈疾患発症の強い危険因子となる[7]。

フラミンガム研究では両親の少なくとも一人に冠動脈疾患がある場合は、冠動脈疾患リスクの年齢調整オッズ比が男性で2.6、女性で2.3、多変量解析などですべて調整した場合でも男性2.0、女性1.7である[4]。わが国においてはJ-LITにて冠動脈疾患の家族歴の存在は、冠動脈疾患発症の相対リスクを約３倍増加させた[8]。CREDO-Kyoto Studyでも冠動脈疾患の家族歴が若年齢での主要心血管イベント発症に関与していた[9]。

従来の危険因子（高LDL-C、低HDL-C、高血圧、糖尿病、喫煙）には、遺伝的素因に加えて、同じ家庭内での環境暴露が影響すると考えられる。すなわち、冠動脈疾患の家族歴には、既知の遺伝的および環境的危険因子も含まれていると考えられる。しかし、従来の危険因子を多変量解析などですべて調整しても家族歴は強いリスクとして残るため[2-4, 10-12]未だ解明されていない遺伝的要因が関与することが推定される[6]。

最近の遺伝子解析技術の進歩により、ゲノムワイド関連解析の結果明らかとなった数百万の一塩基多型を用いてアルゴリズムを構築し、遺伝的リスクを評価するポリジェニックリスクスコア（PRS）が注目されている[13,14]。PRSはACC/AHAによる動脈硬化性疾患のリスク予測モデル（PCE）への上乗せ効果が一部のハイリスク集団で限定的に認められた[15]。民族の多様性を考慮すると、民族ごとに解析アルゴリズムは構築する必要はあるが、遺伝的素因が冠動脈疾患の発症に重要であることは明白であり、遺伝的素因を含む家族歴が、冠動脈疾患の家族歴は冠動脈疾患の独立した危険因子である。特に早発性（発症年齢：男性55歳未満、女性65歳未満）冠動脈疾患の家族歴は高リスクと考えるべきである。

文　献

1) Silberberg JS, Wlodarczyk J, Fryer J, *et al.* Risk associated with various definitions of family history of coronary heart disease. The Newcastle Family History Study II. *Am J Epidemiol* 1998;147:1133–9.
2) Li R, Bensen JT, Hutchinson RG, *et al.* Family risk score of coronary heart disease（CHD）as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities（ARIC）study and the NHLBI family heart study. *Genet Epidemiol* 2000;18:236–50.
3) Williams RR, Hunt SC, Heiss G, *et al.* Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research（the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study）. *Am J Cardiol* 2001;87:129–35.
4) Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., *et al.* Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204–11.
5) Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, *et al.* Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963–9.
6) Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress. *Nat Rev Genet* 2006;7:163–73.
7) Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, *et al.* Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis（MESA）. *Circulation* 2007;116:619–26.
8) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, *et al.* Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial（J-LIT）. *Circ J* 2002;66:1096–100.
9) Furukawa Y, Ehara N, Taniguchi R, *et al.* Coronary risk factor profile and prognostic factors for young Japanese

patients undergoing coronary revascularization. *Circ J* 2009;73:1459–65.
10) Wahrenberg A, Kuja-Halkola R, Magnusson PKE, *et al.* Cardiovascular family history increases the risk of disease recurrence after a first myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e022264.
11) Timmerman N, de Kleijn DPV, de Borst GJ, *et al.* Family history and polygenic risk of cardiovascular disease: Independent factors associated with secondary cardiovascular events in patients undergoing carotid endarterectomy. *Atherosclerosis* 2020;307:121–9.
12) Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, *et al.* Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788–95.
13) Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, *et al.* Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–24.
14) Koyama S, Ito K, Terao C, *et al.* Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2020;52:1169–77.
15) Elliott J, Bodinier B, Bond TA, *et al.* Predictive accuracy of a polygenic risk score-enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *JAMA* 2020;323:636–45.

1. 8 飲酒

多量飲酒は動脈硬化性疾患の発症や死亡を増加させる。

多量飲酒が動脈硬化性疾患の危険因子であることは、多くの疫学研究やそのメタ分析で示されている[1–16]。アルコール摂取による動脈硬化性疾患への影響は、疾患によってその関連が異なる。脳血管疾患のうち、脳出血では非飲酒者が最も低く、アルコール摂取量の増加とともにその発症・死亡率の直線的な増加がみられる一方で、脳梗塞では、非飲酒者よりも少量飲酒者において、発症・死亡率が最も低いという結果が得られている[7–9]。脳梗塞では、いわゆる“UもしくはJカーブ”の関係として示されるものであり、脳梗塞に抑制的であるアルコール摂取量は週 300–400 g 程度（およそ 1 日 40–50 g）が多く報告されている[6–9]。また、心筋梗塞については、飲酒者は非飲酒者に比べ発症・死亡率が少ないことが示されている[8–13]。脳血管疾患に比べ、心筋梗塞にはより多くのアルコール摂取量（週 400 g 程度）でも抑制的に作用するという報告がみられる[13–15]。ただし、アルコール摂取量と心筋梗塞の抑制的な関連は国内外の研究において、アルコール摂取量の少ない範囲では量 - 反応関係がみられるが、多量飲酒になるとこの関係が減弱することが知られている[7, 14]。多量飲酒は、高 TG、インスリン抵抗性などを介して動脈硬化を惹起するが、“UもしくはJカーブ”の機序として、飲酒による HDL-C 増加が考えられる[16, 17]。しかし、90 mg/dL 以上の高 HDL-C 血症と動脈硬化性疾患による死亡では正の関連が、特に飲酒者で報告されている[18–20]。飲酒者の高 HDL-C 血症には注意が必要である。

また、習慣的な飲酒でなくとも不規則な多量飲酒（ビンジ飲酒）が動脈硬化性疾患のリスクを増加させることが指摘されている[21–24]。ビンジ飲酒とは、米国の基準によると、男性では 5 ドリンク（純アルコール換算で 70 g）、女性では 4 ドリンク（同 56 g）を 2 時間以内に飲酒することとされているが[25]、わが国では現在のところ、短時間に大量に飲酒することにとどまっている[26]。大規模国際症例対照研究やメタ分析によって、適正飲酒であっても純アルコール 60 g（1 機会およそ日本酒 3 合）を超えるビンジ飲酒により、虚血性心疾患の死亡率が高まる可能性が報告されている[21, 24]。

さらに、飲酒量と全死亡の関係は、Jカーブの関係を示すコホート研究結果がこれまでに多く報告されている[7, 27, 28]。しかし、近年の国際的なメタ分析では、少量飲酒者における死亡率低下や平均余命の延伸はみられないという報告がある[12, 13]。

こうした結果から、動脈硬化性疾患の予防に加えて脳出血や健康障害リスクの増加を考慮し、従来の方針に準じて 25 g 以下（目安量：日本酒 1 合もしくはビール中瓶 1 本相当まで）とすること、あるいはできるだけ控えることを推奨する。今後は、ビンジ飲酒や少量飲酒にも注意が必要になる可能性が考えられる。

文　献

1) Roerecke M, Rehm J. Chronic heavy drinking and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2014;1:e000135.
2) Patra J, Taylor B, Irving H, *et al.* Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types–a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010;10:258.
3) Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, *et al.* Association with serum gamma-glutamyltransferase levels and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease: the Suita study. *Stroke* 2011;42:1764–7.
4) Camargo CA, Jr. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke* 1989;20:1611–26.
5) Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, *et al.* Alcohol consumption

and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579–88.
6) Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, *et al.* Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2008;39:2936–42.
7) Iso H, Baba S, Mannami T, *et al.* Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004;35:1124–9.
8) Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2010;33:181–91.
9) Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, *et al.* Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res* 2013;36:58–64.
10) Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, *et al.* Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d671.
11) Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, *et al.* Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ* 2017;356:j909.
12) GBD2016Alcohol-Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015–35.
13) Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, *et al.* Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599,912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513–23.
14) Kitamura A, Iso H, Sankai T, *et al.* Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol* 1998;147:59–65.
15) Saito E, Inoue M, Sawada N, *et al.* Impact of alcohol intake and drinking patterns on mortality from all causes and major causes of death in a Japanese population. *J Epidemiol* 2018;28:140–8.
16) Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 1992;85:910–5.
17) Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbaek M, *et al.* Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation* 2005;112:1406–13.
18) Hirata A, Okamura T, Sugiyama D, *et al.* The relationship between very high levels of serum high-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in a 20-year follow-up study of Japanese general population. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:800–9.
19) Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38:2478–86.
20) Hirata A, Sugiyama D, Watanabe M, *et al.* Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study. *J Clin Lipidol* 2018;12:674–84.e5.
21) Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171:633–44.
22) O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, *et al.* Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388:761–75.
23) Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, *et al.* Alcohol and immediate risk of cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Circulation* 2016;133:979–87.
24) Leong DP, Smyth A, Teo KK, *et al.* Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation* 2014;130:390–8.
25) National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism. NIAAA council approves definition of binge drinking. NIAAA Newsl. 2004;3:3
26) 樋口進．用語および研究の推進について．内閣府アルコール健康障害対策関係者会議資料．2015年6月12日．
27) Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, *et al.* Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006;166:2437–45.
28) Tsugane S, Fahey MT, Sasaki S, *et al.* Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle-aged Japanese men: seven-year follow-up of the JPHC study Cohort I. Japan Public Health Center. *Am J Epidemiol* 1999;150:1201–7.

1. 9　冠動脈疾患の既往

冠動脈疾患の既往のある者は、既往のない者と比べて、冠動脈イベントの発症リスクが高い。とくに急性冠症候群の動脈硬化性疾患の発症リスクは高い。

冠動脈疾患の既往のある者は、既往のない者と比べて心血管イベント発症リスクが高いことは、欧米の疫学研究、介入試験などから明らかである[1-3]。わが国でも、スタチンを用いた一次予防試験であるMEGA Study[4]における食事療法群の冠動脈イベント発症率が2.1/1,000人年、J-LITにおける冠動脈疾患の既往がない患者の冠動脈イベント発症率が0.9/1,000人年[5]に対して、J-LITの冠動脈疾患患者では4.5/1,000人年[6]、JELISの冠動脈疾患の既往がない患者が1.6/1,000人年に対して冠動脈疾患患者では6.8/1,000人年である[7]。また、冠動脈疾患患者の登録研究であるJCAD[8]やCREDO-Kyoto Study[9]における冠動脈イベント発症率は15/1,000人年以上である。とくに、急性冠症候群における冠動脈イベント発症リスクはスタチン内服下でも高く、さらにASCVDの発症リスクも高い[10-15]。急性症候群患者を対象としたHIJ-PROPERにおけるスタチン単独治療群における観察期間中の平均LDL-Cは84.6 mg/

dLであったが、3.9年間のASCVD発症率は128.1/1,000人年と高率だった[14]。

文　献

1) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
2) Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90.
3) Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405.
4) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155–63.
5) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, *et al.* Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66:1087–95.
6) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, *et al.* Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002;66:1096–100.
7) Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, *et al.* Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J* 2009;73:1283–90.
8) Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J* 2006;70:1256–62.
9) Furukawa Y, Taniguchi R, Ehara N, *et al.* Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease: perspectives from the CREDO-Kyoto registry. *Circ J* 2008;72:1937–45.
10) Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, *et al.* Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol* 2006;97:1165–71.
11) Sato H, Kinjo K, Ito H, *et al.* Effect of early use of low-dose pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID Study. *Circ J* 2008;72:17–22.
12) Miura T, Izawa A, Motoki H, *et al.* Clinical impact of rapid reduction of low-density lipoprotein cholesterol level on long-term outcome of acute myocardial infarction in the Statin Era: Subanalysis of the ALPS-AMI Study. *PLoS One* 2015;10:e0127835.
13) Daida H, Miyauchi K, Ogawa H, *et al.* Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry. *Circ J* 2013;77:934–43.
14) Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:2264–76.
15) Nakamura M, Ako J, Arai H, *et al.* Lipid management and 2-year clinical outcomes in Japanese patients with acute coronary syndrome: EXPLORE-J. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:1307–22.

1. 10　脳血管疾患の既往（TIA 含む）

アテローム硬化を有する脳梗塞および一過性脳虚血発作（TIA）の既往患者は、脳卒中再発、冠動脈疾患の高リスク病態であり厳格な脂質管理が推奨される。

脳梗塞や一過性脳虚血患者（TIA）では発症直後には脳卒中再発リスクが非常に高い。わが国の患者を含む発症7日以内の軽症脳梗塞およびTIA患者4,789症例を登録したTIAregistry.orgでは5年間追跡調査の報告がされているが、最初の1年間の脳卒中再発5.1%　心筋梗塞0.4%、5年間で脳卒中再発9.5%、急性冠症候群1.1%であり、2年目以後は脳卒中再発1.1%/年、急性冠症候群は0.2%/年であった[1,2]。発症24－48時間以内の脳梗塞、TIAを対象とした大規模臨床試験では、中国で5,170例を対象としたCHANCE研究[3]で3か月以内の脳卒中再発率10.0%、心筋梗塞発症率0.1%、欧米を中心に4,881例を対象としたPOINT研究[4]では3か月以内の脳卒中再発率5.6%、心筋梗塞発症率0.3%、13,199例を対象としたSOCRATES研究[5]では3か月以内の脳卒中再発率6.4%、心筋梗塞発症率0.3%と報告されている。脳梗塞、TIA急性期では脳卒中再発リスクが心筋梗塞発症リスクを大きく上回っている。一方発症1か月以上を経過した慢性期脳梗塞患者を主として対象とした臨床試験はわが国で多く行われてきた。わが国で実施された非心原性脳梗塞1,578例を対象としたJ-STARS試験[6]では年間脳卒中再発率は2.4%、心筋梗塞発症率は0.14%、非心原性脳梗塞2,757例を対象としたCSPS2試験[7]では年間脳卒中再発率約3%、非心原性脳梗塞3,747例を対象としたPRASTRO-I試験[8]では、平均1.8年の追跡期間中脳卒中再発3.9%、心筋梗塞発症0.3%、ハイリスク非心原性脳梗塞患者1,879例を対象としたCSPS.com試験[9]の抗血小板薬単剤使用947例では、年間脳卒中再発5.0%、急性心筋梗塞発症は1.4年間の追跡期間中

0.2%、脳卒中既往1,263例を対象としたRESPECT試験[10]では、通常血圧管理群633例で年間脳卒中再発率2.26%、心筋梗塞発症率0.17%と報告されている。慢性期脳梗塞では脳卒中再発リスクは年間2-3%、心筋梗塞発症リスクは0.1-0.3%と想定される。アテローム硬化を有する脳梗塞またはTIA患者2,860例を対象としたTST試験[11]では3.5年の追跡期間中脳卒中再発率8.0%、心筋梗塞、緊急冠血管再建術施行率1.8%であった。以上から脳血管障害既往患者は、特に急性期は脳卒中再発リスクが高いが、慢性期では脳卒中再発および冠動脈疾患の高リスク群であることが知られている。わが国の登録研究では、脳卒中既往者の1年間の心筋梗塞発症率が0.40〜0.45%（4.0〜4.5人/1,000人年）であると報告されている[12, 13]。

また、頸動脈の動脈硬化所見は、心血管疾患発症の独立した危険因子である[14, 15]。わが国のコホート研究でも動脈のIMTの肥厚は、脳梗塞や冠動脈疾患において有意な予測因子であることが報告されており[16-18]、複数のコホート研究をメタ解析した国際共同研究USE-IMT研究[19]、PROG-IMT研究[20]でも心筋梗塞、脳卒中のリスク因子であることが報告されている。しかし、PROG-IMT研究では、IMTの進展度と心血管疾患、脳卒中との間にはいずれも有意な相関を認めていない。

文　献

1) Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, *et al.* One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 2016;374:1533-42.
2) Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, *et al.* Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018;378:2182-90.
3) Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
4) Johnston SC, Easton JD, Farrant M, *et al.* Clopidogrel and Aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-25.
5) Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, *et al.* Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43.
6) Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, *et al.* The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke（J-STARS）: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *EBioMedicine* 2015;2:1071-8.
7) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, *et al.* Cilostazol for prevention of secondary stroke（CSPS 2）: an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959-68.
8) Ogawa A, Toyoda K, Kitagawa K, *et al.* Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial（PRASTRO-I）. *Lancet Neurol* 2019;18:238-47.
9) Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, *et al.* Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18:539-48.
10) Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, *et al.* Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:1309-18.
11) Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, *et al.* A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9.
12) Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, *et al.* Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH Registry. *J Neurol Sci* 2009;287:45-51.
13) Goto S, Ikeda Y, Shimada K, *et al.* One-year cardiovascular event rates in Japanese outpatients with myocardial infarction, stroke, and atrial fibrillation. Results from the Japan Thrombosis Registry for Atrial Fibrillation, Coronary, or Cerebrovascular Events（J-TRACE）. *Circ J* 2011;75:2598-604.
14) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* 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* 1999;340:14-22.
15) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
16) Kitagawa K, Hougaku H, Yamagami H, *et al.* Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2（OSACA2 Study）. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:35-42.
17) Irie Y, Katakami N, Kaneto H, *et al.* Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012;221:438-44.
18) Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, *et al.* Short-term progression of maximum intima-media thickness of carotid plaque is associated with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2011;215:507-12.
19) Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, *et al.* Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796-803.
20) Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, *et al.* Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population（the PROG-IMT collaborative project）: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:2053-62.

1. 11　高リスク血管病

① 末梢動脈疾患（Peripheral Arterial Disease: PAD）

下肢末梢動脈疾患は冠動脈疾患や脳血管疾患を高率に発症しやすい高リスク病態である。

本来、末梢動脈疾患 PAD（Peripheral arterial disease）は冠動脈および大動脈以外のすべての動脈疾患を包括している用語である[1]。わが国では以前より末梢動脈における粥状硬化疾患に対して ASO（Arteriosclerosis Obliterans、閉塞性動脈硬化症）という名称を用いてきた経緯もあり、このたびは日本循環器学会末梢動脈疾患診療ガイドライン改訂版と整合性を持たせるために、本ガイドラインでは末梢動脈疾患を総括して記載する場合は PAD、主に下肢動脈の粥状硬化による狭窄・閉塞病変に基づく疾患の場合は LASO（Lower extremities ArterioSclerosis Obliterans）として記載する。LASO のリスクは年齢とともに、重要な心血管リスクである喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病などへの暴露で増加する。狭窄・閉塞が進行すると下肢冷感、間歇性跛行、潰瘍、壊死などの症状が認められる。LASO 患者では、他の動脈硬化性疾患である冠動脈疾患や脳血管障害を発症しやすいことが、欧米では疫学的研究において明らかにされていたが、わが国でも報告されつつある。

日本人の中高年一般住民における LASO の有病率は１～３％と推測されている。また、リスク因子を持つ集団では有病率が増加し、65歳以上の高齢者で３～６％、糖尿病患者で５～10%、冠動脈疾患あるいは脳血管疾患患者で10～20%、慢性腎不全血液透析患者で10～20%と推定される[2]。一般住民を対象にした久山町研究では、40歳以上の心血管疾患を有さない2,954名を対象に平均7.1年追跡し、ABI が0.9以下の人は正常 ABI の人に比較し4.13倍冠動脈疾患の発症リスクが高かった[3]。一般住民を対象にした CIRCS 研究において、60～74歳の心血管疾患のない939名を平均9.3年追跡して、ABI が0.9以下の人は1.1以上の人に比べ冠動脈疾患の発症リスクが2.04倍、脳血管疾患の発症リスクは3.39倍高かった[4]。また、Ohkuma らは、心血管疾患の病歴のない日本人において7.8年間追跡できた720名について、ABI が1.10–1.19の人に比べ1.00–1.09で1.07倍、0.91–0.99で1.37倍、0.90以下で1.60倍心血管疾患の発症リスクが高かった。さらに、ABI が1.30以上の場合も2.42倍高いという結果であった[5]。また、REACH Registry では、日本人5,193名のうち、603例の PAD 合併患者の１年間の心血管疾患発症を検討し、全死亡1.25%、心血管死0.55%、非致死性心筋梗塞0.77%、非致死性脳卒中1.56%と高率であった[6]。Shigematsu らは、PAD 患者557名についての前向き観察研究を行い、３年間に心血管死を6.3%、心疾患11.3%、脳血管障害7.0%、下肢イベント16.9%を認めた[7]。

以上のように PAD（LASO）患者では、他の動脈硬化性疾患である冠動脈疾患や脳血管障害を高率に発症しやすいことがわが国においても明らかにされた。したがって PAD（LASO）患者を診た場合は全身の動脈硬化性疾患の精査が必要である。

PAD 患者における内科的治療として、スタチンの投与が推奨されている（Class I、Level A）[1, 8–14]。特に2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases では治療目標値に言及しており、LDL-C を＜70 mg/dL に減らすか、基準値が 70–135 mg/dL であればその50%以上の低下を推奨している（Class I、Level C）[1]。また、高リスクの場合にはさらに低値を目標とする場合もある[11]。

スタチン以外の治療薬については、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤や PCSK9 阻害薬による LDL-C の積極的低下治療が、LASO および Polyvascular disease 症例において脳心血管疾患発症予防に有用であることが報告されている[15, 16]。また、EPA 製剤に関しては JELIS 試験のサブ解析で LASO 症例においてもスタチンとの併用で心血管疾患の発症が有意に抑えられたことが報告されている[17]。

PAD の治療方針を考える際、注意すべきことは、ガイドラインで示されている治療指針は基本的に LASO に対する治療指針であり、その他の末梢動脈疾患について包括的に言及しているわけではない。そのため、LASO 以外の PAD 症例に対して、LASO 症例と同様の治療方針とすべきかどうかは不明である。また、リスク評価の際、PAD（LASO）の病変部位や狭窄・閉塞の有無のみで適応判断を行うことはできず、すべての心血管疾患の発症リスクで考える必要がある。LASO のみで判断する場合は、症候性かつ ABI 低値の場合を LASO 治療対象の基準とし、無症候の場合には例え ABI が低値であっても総合的に治療目標値を考える必要がある。LASO の場合、特に間欠性跛行における歩行距離改善[18] のために、

一般的な予防策に加えスタチンの投与が推奨されている。

文　献

1) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, *et al.* 2017 ESC guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery（ESVS）: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization（ESO）The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology（ESC）and of the European Society for Vascular Surgery（ESVS）. *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
2) 宮田哲郎，ほか．末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年版）. In. https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2015_miyata_h.pdf; 2015.
3) Kojima I, Ninomiya T, Hata J, *et al.* A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:966-73.
4) Cui R, Yamagishi K, Imano H, *et al.* Relationship between the ankle-brachial index and the risk of coronary heart disease and stroke: the circulatory risk in communities study. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:1283-9.
5) Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, *et al.* Ankle-brachial index measured by oscillometry is predictive for cardiovascular disease and premature death in the Japanese population: An individual participant data meta-analysis. *Atherosclerosis* 2018;275:141-8.
6) Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, *et al.* Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH Registry. *J Neurol Sci* 2009;287:45-51.
7) Shigematsu H, Nishibe T, Obitsu Y, *et al.* Three-year cardiovascular events and disease progress in patients with peripheral arterial disease: results from the Japan Medication Therapy for Peripheral Arterial Disease（J-METHOD）. *Int Angiol* 2010;29:2-13.
8) Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, *et al.* 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726-e79.
9) Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, *et al.* Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007:Cd000123.
10) Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, *et al.* Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014;63:79-87.
11) Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-54; discussion 53-4.
12) Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, *et al.* Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864-72.
13) Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, *et al.* Statins for prevention of cardiovascular events in a low-risk population with low ankle brachial index. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:630-40.
14) Vogel TR, Dombrovskiy VY, Galiñanes EL, *et al.* Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:694-700.
15) Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, *et al.* Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:934-43.
16) Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial（Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk）. *Circulation* 2018;137:338-50.
17) Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, *et al.* Preventive effects of eicosapentaenoic acid on coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Circ J* 2010;74:1451-7.
18) Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108:1481-6.

② 腹部大動脈瘤（Abdominal Aortic Aneurysm: AAA）

腹部大動脈瘤（AAA）患者は、動脈硬化性疾患を高率に合併する。

腹部大動脈瘤（abdominal aortic aneurysm; AAA）は瘤壁やその周囲の大動脈に動脈硬化病変が存在しており、冠動脈の動脈硬化病変に関連していると考えられている。手術適応のない小径のAAAに関するメタ解析では、毎年３％の心血管関連死亡と、全体として44.9％の虚血性心疾患、26.8％の心筋梗塞の合併を認めた[1]という報告がある。また、AAAの人工血管置換術でも、動脈硬化性疾患の重篤な周術期合併症が2-8％の割合で発生することが報告されている[2]。日本人のデータでも、腎動脈下腹部大動脈瘤に対する術前の冠動脈造影で45.7％の冠動脈硬化合併[3]や、冠動脈疾患の既往のない腹部大動脈瘤患者にATP（アデノシン三リン酸）負荷心筋SPECT（single photon emission computed tomography）で37％の心筋虚血を認めたという報告[4]がある。従って、AAAがあると、高率に冠動脈硬化を有しているだけでなく、一定の割合で治療の必要な動脈硬化性病変になると考えられる。一方、欧米のデータでは

あるが、冠動脈疾患を有する患者の8.4%にAAAを認め、疾患を認めない患者の4倍に及ぶというメタ解析がある[5]。このように、AAAと冠動脈疾患は高い相関性があると考えられる。

AAAの危険因子は、加齢、喫煙、冠動脈疾患・末梢動脈疾患既往、頸動脈狭窄、高血圧、高LDL-C血症など動脈硬化性疾患の危険因子と共通している[2, 6, 7]が、糖尿病はAAAの抑制因子[2]であったとする報告もあり異なる点もある。また、欧米ではAAAの増大や破裂に関与する因子として、拡張期血圧が報告されている[8]が、Akaiらは、374人の日本人AAA患者の瘤径の増大を調査し、瘤の増大と高血圧の関与はあるが、動脈硬化性疾患の既往や血中コレステロール値とは関係性がないと報告した[9]。

しかし、AAAに対して、動脈硬化性疾患の危険因子コントロールのため、スタチン、抗血小板剤、降圧剤を投与すると、5年生存率が改善することが報告されており[10]、これらの薬剤は直接AAAの瘤径増大を抑制していないことより、心血管合併症を抑えることによる効果と考えられている[11]。

これらより現時点では、縦断研究はないが、横断研究が存在し、AAAは冠動脈疾患の確立した危険因子とは言えないが、心血管疾患に関連する高リスク状態[4]であると言える。従ってAAA患者において禁煙、血圧管理、運動促進を行うとともに、積極的に動脈硬化疾患の危険因子をコントロールすることが推奨される[11]。

文　献

1) Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, *et al.* Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2015;102:866–72.
2) Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, *et al.* The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2018;67:2–77.e2.
3) Kioka Y, Tanabe A, Kotani Y, *et al.* Review of coronary artery disease in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Circ J* 2002;66:1110–2.
4) Hirose K, Chikamori T, Hida S, *et al.* Prevalence of coronary heart disease in patients with aortic aneurysm and/or peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1215–20.
5) Elkalioubie A, Haulon S, Duhamel A, *et al.* Meta-analysis of abdominal aortic aneurysm in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2015;116:1451–6.
6) Hobbs SD, Claridge MW, Quick CR, *et al.* LDL cholesterol is associated with small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:618–22.
7) Törnwall ME, Virtamo J, Haukka JK, *et al.* Life-style factors and risk for abdominal aortic aneurysm in a cohort of Finnish male smokers. *Epidemiology* 2001;12:94–100.
8) Bhak RH, Wininger M, Johnson GR, *et al.* Factors associated with small abdominal aortic aneurysm expansion rate. *JAMA Surg* 2015;150:44–50.
9) Akai A, Watanabe Y, Hoshina K, *et al.* Family history of aortic aneurysm is an independent risk factor for more rapid growth of small abdominal aortic aneurysms in Japan. *J Vasc Surg* 2015;61:287–90.
10) Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SR, *et al.* Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2016;103:1626–33.
11) Wanhainen A, Verzini F, Van Herzeele I, *et al.* Editor's choice - European Society for Vascular Surgery（ESVS）2019 Clinical Practice Guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:8–93.

③ 腎動脈狭窄（Renal artery stenosis: RAS）

腎動脈狭窄（RAS）は、動脈硬化性疾患の高リスク病態である。

腎動脈狭窄症（renal artery stenosis; RAS）は95%が動脈硬化性の狭窄であり、RASは動脈硬化リスクを持つ40歳以上の日本人の20%に認めたという報告がある[1]。RASは進行する病態で、腎機能も悪化する傾向があるが、同時に心血管合併症のリスクも高くなり生存率が低下する[2, 3]。冠動脈疾患との関係としては、心臓カテーテル検査時にスクリーニングとして腎動脈を調べると30%の患者にRASがあったとの報告[4]や、また、RASの狭窄度に応じて生存率が低下するという[5]報告があるが、わが国での前向き研究の報告はない。一方、RASに対する動脈狭窄解除には心血管合併症や腎機能低下に対する抑制効果が示されていないのが現状である[6–9]が、RASのなかで重症例には降圧効果や心血管合併症を下げる効果があるという報告[10]や、日本人を対象とした単群・前向き試験ではステント留置により降圧効果が示されており[11]、今後対象を限定してステント治療の有効性を検討する必要がある[12]。いずれにせよ、現時点では、RASが動脈硬化性疾患の直接的なリスク要因であるという十分なエビデンスがあるとは言えないが、RASは高率に冠動脈硬化病変を有しており重要な心血管疾患の高リスク病態であるといえる。

文　献

1) Tanemoto M, Saitoh H, Satoh F, *et al.* Predictors of undiagnosed renal artery stenosis among Japanese patients with risk factors of atherosclerosis. *Hypertens Res* 2005;28:237–42.
2) Tollefson DF, Ernst CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vasc Surg* 1991;14:327–31.
3) Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, *et al.* A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996;9:1055–61.
4) White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ, *et al.* Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Councils on Cardiovascular Radiology and Intervention and on Kidney in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006;114:1892–5.
5) Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, *et al.* Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:252–6.
6) Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, *et al.* Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13–22.
7) Wheatley K, Ives N, Gray R, *et al.* Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–62.
8) Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, *et al.* Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840–8, W150–1.
9) Riaz IB, Husnain M, Riaz H, *et al.* Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Cardiol* 2014;114:1116–23.
10) Raman G, Adam GP, Halladay CW, *et al.* Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2016;165:635–49.
11) Fujihara M, Yokoi Y, Abe T, *et al.* Clinical outcome of renal artery stenting for hypertension and chronic kidney disease up to 12 months in the J-RAS Study – prospective, single-arm, multicenter clinical study. *Circ J* 2015;79:351–9.
12) Prince M, Tafur JD, White CJ. When and how should we revascularize patients with atherosclerotic renal artery stenosis? *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:505–17.

1. 12　潜在性動脈硬化（subclinical atherosclerosis）

今回、様々な潜在性動脈硬化指標が予測モデル（吹田スコアおよびそれ以外も含む）の予測能を改善するか否かを中心に科学的根拠を吟味した。潜在性動脈硬化指標として、①脳 MRI、②頸動脈エコー（内中膜厚・プラーク）、③冠 CT 特に冠動脈石灰化（coronary artery calcium、CAC）、④脈波伝播速度（pulse wave velocity、PWV）、⑤心臓足首血管指数（cardio-ankle vascular index、CAVI）および⑥足関節上腕血圧比（ankle-brachial index、ABI）］を検討した。本稿では①～⑥の各指標別に記述する。

なお本検討では、古典的危険因子に上乗せした動脈硬化性疾患予測能を有するかという観点でこれらの潜在性動脈硬化指標を評価したのであり、個々の検査結果自体を否定するものではないことに注意したい。また潜在性動脈硬化指標は古典的危険因子管理の動機付けには有効と考えられる[1, 2]。

BQ 8　脳 MRI による無症候性血管性病変は古典的危険因子（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を有するか？

日本人一般集団において、脳 MRI で検出された無症候性血管病変（白質病変、ラクナ梗塞、微小出血、血管狭窄）が古典的危険因子の集積を超えて循環器疾患発症予測能を改善するかを評価した報告はなく、予測能改善の有無は不明である。

（エビデンスレベル：E-1b）

日本人一般集団において古典的危険因子とは独立して脳 MRI 所見が脳卒中や心血管発症リスクと関連した、という報告は散見される[3, 4]。無症候性にみられる脳室周囲白質病変（PVH）や深皮質下白質病変（DSWMH）の重症度は将来の症候性脳梗塞発症の予知因子であることがわが国の多施設研究から報告されており[5]、欧米の同様の研究ともおおむね一致している。しかしながら、日本人一般集団を対象とした研究で、脳 MRI を追加することによる古典的危険因子に基づく予測モデルの改善を評価したものは見いだせなかった。従って一次予防において古典的危険因子の集積によるリスク予測の改善を目的として脳 MRI を勧める科学的根拠は十分ではない、と考えられる。

BQ 9　頸動脈エコーによる IMT またはプラーク所見は古典的危険因子の集積（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を有するか？

日本人集団において、頸動脈エコーによる内中膜肥厚（intima-media thickness、IMT）および頸動脈プラーク（plaque）の有無や性状が古典的危険因子の集積を超えて循環器疾患発症予測能が改善するかを評価した報告は非常に少なく、日本人一般集団を対象に統計的有意差をもって改善が報告されたのは一報のみであった。

（エビデンスレベル：E-1b）

頸動脈エコーによる内中膜厚やプラーク（頸動脈IMT/plaque）追加による一次予防としての動脈硬化性疾患予測能改善を評価した日本人対象の研究は2件確認できた。一件は地域ベースの研究（吹田研究）で、日本人集団4,724人（平均年齢59.7歳）を10年以上追跡し循環器疾患の発症（脳卒中＝221、冠動脈疾患イベント＝154）をアウトカムとしており、Max-CIMT（総頸動脈における最大IMT）＞1.1 mmまたはMax-IMT（全検査領域頸動脈における最大IMT）＞1.7 mmを加えるとC統計量はCVD、Stroke、CHDいずれにおいてもSuita Score単独に比べて改善した[6]。純再分類改善度（net reclassification index, NRI）はmax-CIMT＞1.1 mmまたはmax-IMT＞1.7 mmを加えるとCVDイベント発症で改善した[6]。もう一件は、2型糖尿病を有する日本人集団783人を平均5.46年追跡した研究であり、頸動脈IMT（総頚動脈の平均値）が古典的危険因子とは独立した循環器疾患発症の予測因子であった（致死性・非致死性心筋梗塞、狭心症、TIA、脳梗塞を含む。発症数＝85）。フラミンガム・リスク・スコアに頸動脈IMT高値（5分位中の4分位以上）を加えるとROCが0.645から0.656と軽度改善を報告しているが、統計量が示されておらず有意な改善か否かは不明である[7]。

東アジア地域に対象を拡大すると、頸動脈エコーが古典的危険因子の集積を超える循環器疾患発症予測能を有意に改善したとする報告が2件（台湾[8]、中国[9]）あったが、その一方で、有意な改善を認めなかった報告もあった（中国[10]）。

総合すると、エコーによる頸動脈IMT/plaque評価は有望ではあるものの、日本人対象の一次予防として古典的危険因子の集積によるリスク予測の改善を目的として頸動脈エコーを推奨する科学的根拠は十分ではないと考えられる。

BQ 10　冠動脈 CT による狭窄所見や冠動脈石灰化スコアは古典的危険因子の集積（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を有するか？

動脈硬化性疾患の既往を有さない日本人一般集団において冠動脈CTによる狭窄所見や冠動脈石灰化スコアが古典的危険因子の集積を超えた循環器疾患発症予測能があるかを検討した報告は見いだせなかった。

（エビデンスレベル：E-1b）

冠動脈CTや冠動脈石灰化スコアについては本BQの回答となり得る報告は見いだせなかった。一方、欧米において非造影CTによる冠動脈石灰化は動脈硬化性疾患一次予防において一定の評価を得ている。例えば米国AHA/ACC2019一次予防ガイドラインでは40-75歳において動脈硬化性疾患10年発症リスクが中等度（7.5%以上20%未満）の場合、リスク管理の目標設定（主にスタチンの使用）を決める際の補助検査として冠動脈石灰化スコア（CACS）を使用することを推奨している（CACSが0、1-99、100以上のいずれかによって推奨内容が異なる。IIa、B-NR）[11]。しかしながら、これらは日本人に比較し冠動脈疾患の多い欧米人集団を対象にした研究がその根拠の中心になっており、日本人にそのまま当てはめるのは不適切であろう。さらに欧米に比べ放射線医療被曝量が多いとされるわが国では、一般住民にCT撮像で放射線被爆を増やす問題も軽視できない。結論として、日本人の一次予防において、古典的危険因子の集積によるリスク予測の改善を目的として冠動脈CTを行う科学的根拠は乏しい、と考えられる。

BQ 11 PWV は古典的危険因子の集積（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を有するか？

baPWV（上腕 - 足関節脈波伝播速度）は日本人一般集団において古典的危険因子の集積（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患発症予測能を有する可能性は高いものの、いくつかの重要な未解決の問題があるため、現状では推奨する根拠としては不十分である。

（エビデンスレベル：E-1a）

baPWV を測定した日本人のコホート研究を個人データ・レベルで統合し、予測モデル（集団のフラミンガム・リスク・スコア）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を C 統計値、NRI、IDI で検討した報告がある（J-BAVEL: Japan Brachial-Ankle pulse wave VELocity）[12]。この研究は循環器疾患の既往のない14,673人を平均6.4年間追跡したものである（観察期間中死亡＝687人、循環器疾患発症＝735人）。これによると、baPWV を加えることで循環器疾患発症 C 統計量は低リスク群（フラミンガム・リスク・スコア男性≦５、女性≦９）または全対象者で有意な改善を見た一方、NRI と IDI は高（男性≧９、女性≧15）・中・低リスク群のいずれにおいても有意に改善した。上記 J-BAVEL にデータを提供したコホートのうち久山町住民コホートの別研究（N＝2,916、平均追跡期間7.1年。循環器疾患発症＝126）では、baPWV を独自の予測モデルに加えることで C 統計量と NRI 両者において有意な改善を報告している。この研究では、baPWV の cut-off として16.6～17.6 m/sec を提唱している[13]。

上記 J-BAVEL の報告では予測モデルとしてフラミンガム・リスク・スコアを用いているが、このスコアは米国白人集団をもとに作成された予測モデルであり日本人集団に当てはめることが妥当かどうか疑問が残る。すなわち日本人集団から作成された予測モデルにおいても baPWV が予測能改善を有するかは不明である。また一次予防の現場で予測モデルと baPWV を組み合わせて使用する場合に、どのような cut-off 設定が適切かという点が未解決である。J-BAVEL では高血圧者のみを対象（N＝7656）とした別論文で、cut-off 値 18.3 m/sec を提唱しているが[14]、この cut-off 値を用いた場合に予測能改善がみられるかは検討されておらず不明である。これらの点が今後の検討課題である。

BQ 12 CAVI は古典的危険因子の集積（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を有するか？

日本人一般集団において、潜在性動脈硬化指標（CAVI）が古典的危険因子の集積を超えて循環器疾患発症予測能を改善するかを検討した報告は一報しかなく、日本人集団の一次予防を目的として CAVI を行う科学的根拠は十分ではない。

（エビデンスレベル：E-1b）

本 BQ を日本人対象に検討した研究は一報のみであった。それによると肥満を有する日本人集団において、潜在性動脈硬化指標（CAVI）は古典的危険因子の集積を超える動脈硬化性疾患イベント（冠動脈疾患、脳梗塞・TIA・動脈硬化性脳出血、閉塞性動脈硬化症）予測能があることが示された[15]。しかしこの研究で用いられた予測モデルは米国のもの（10-year atherosclerotic cardiovascular disease（ASCVD）risk score）であり、日本人集団における妥当性は不明である。また研究対象者は400人余りの肥満者のみであり推定値の安定性が十分とは言えない。これらのことより現時点では、日本人の一次予防において、古典的危険因子の集積によるリスク予測の改善を目的として CAVI を行う科学的根拠は不十分である、と考えられる。

BQ 13 ABI は古典的危険因子の集積（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を有するか？

既往のない日本人集団において ABI が古典的危険因子の集積を超えた循環器疾患発症予測能を有するか検討した研究は一報のみであり、それによると有意な予測能の改善を認めなかった。日本人集団の一次予防を目的として ABI を行う科学的根拠は乏しい。

（エビデンスレベル：E-1a）。

日本人を対象とした研究として、一般住民集団の 5 コホート研究を統合し解析した 1 報告がある（J-BAVEL-ABI。対象者10,679人、平均追跡期間7.8年、CVD event＝720）[16]。それによると ABI を加えた場合の C 統計値、IDI、NRI の改善はいずれも統計学的に有意でなかった。本 BQ に回答を与えうる日本人対象の研究報告は、J-BAVEL-ABI 以外にはほとんどなかった。

アジア人を対象に同様の検討を行った海外の先行研究は、対象者が慢性腎臓病などの既往者であるなど、本 BQ を検討することが難しいものが多い[17, 18]。中国における 2 型糖尿病患者を対象とした検討でも古典的危険因子による循環器疾患発症リスクが低い対象者で AUC による予測能の改善は統計学的に有意ではなかった[19]。このように東アジアでの一次予防においても古典的危険因子の集積によるリスク予測の改善を目的に ABI を行う科学的根拠は乏しい。

結論として、日本人の一次予防において古典的危険因子の集積を上回るリスク予測の目的で ABI を行う科学的根拠は乏しいと考える。

文　献

1) Bovet P, Perret F, Cornuz J, *et al.* Improved smoking cessation in smokers given ultrasound photographs of their own atherosclerotic plaques. *Prev Med* 2002;34:215–20.
2) Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, *et al.* Community-based provision of statin and aspirin after the detection of coronary artery calcium within a community-based screening cohort. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1337–41.
3) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, *et al.* Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:57–63.
4) Matsui R, Nakagawa T, Takayoshi H, *et al.* A prospective study of asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis in neurologically normal volunteers in a Japanese cohort. *Front Neurol* 2016;7:39.
5) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン［追補2019］委員会. 脳卒中治療ガイドライン2015［追補2019］. In. https://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015_tuiho2019_10.pdf; 2019.
6) Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, *et al.* Impact of intima-media thickness progression in the common carotid arteries on the risk of incident cardiovascular disease in the Suita Study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007720.
7) Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, *et al.* Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:178–80.
8) Yang CW, Guo YC, Li CI, *et al.* Subclinical atherosclerosis markers of carotid intima-media thickness, carotid plaques, carotid stenosis, and mortality in community-dwelling adults. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:4745.
9) Xie W, Wu Y, Wang W, *et al.* A longitudinal study of carotid plaque and risk of ischemic cardiovascular disease in the Chinese population. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:729–37.
10) Chien KL, Su TC, Jeng JS, *et al.* Carotid artery intima-media thickness, carotid plaque and coronary heart disease and stroke in Chinese. *PLoS One* 2008;3:e3435.
11) Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646.
12) Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, *et al.* Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension* 2017;69:1045–52.
13) Ninomiya T, Kojima I, Doi Y, *et al.* Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 2013;31:477–83.
14) Ohkuma T, Tomiyama H, Ninomiya T, *et al.* Proposed cutoff value of brachial-ankle pulse wave velocity for the management of hypertension. *Circ J* 2017;81:1540–2.
15) Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, *et al.* Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study（Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS）. *Atherosclerosis* 2015;242:461–8.
16) Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, *et al.* Ankle-brachial index measured by oscillometry is predictive for cardiovascular disease and premature death in the Japanese population: an individual participant data meta-analysis. *Atherosclerosis* 2018;275:141–8.
17) Woo J, Leung J. Does measurement of ankle-brachial index contribute to prediction of adverse health outcomes in older Chinese people? *Intern Med J* 2013;43:1017–23.
18) Wang Y, Guo X, Li J, *et al.* Predictive value of ankle-brachial index to all-cause mortality and cardiovascular mortality in Chinese patients with chronic kidney disease. *Vasa* 2012;41:205–13.
19) Wang Y, Mou Q, Zhao D, *et al.* Predictive value of ankle-brachial index and blood glucose on the outcomes of six-year all-cause mortality and cardiovascular mortality in a Chinese population of type 2 diabetes patients. *Int Angiol* 2012;31:586–94.

1. 13　NAFLD、NASH

BQ 14　NAFLD/NASH はどのような脂質異常症と関連するか？

- NAFLD は高トリグリセライド血症、高 LDL コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症と関連する。

（エビデンスレベル：E-1b）

- NAFLD 患者では、sd-LDL やレムナントコレステロールが増加する。

（エビデンスレベル：E-2）

日本消化器病学会・日本肝臓学会による NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020によれば、非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD）は、メタボリックシンドロームに随伴する場合が多く、組織診断または画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝障害、ウィルス性肝障害、薬物性肝障害など他の肝疾患を除外した病態である[1]。NAFLD は、病態がほとんど進行しない非アルコール性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver: NAFL）と進行性で肝硬変や肝がんの発生母地となる非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）とに分類される[1]。

Hamaguchi らは検診受診者4401例を対象に前向き観察研究を行い、低 HDL-C 血症、および高 TG 血症が、登録時の NAFLD の有無、および NAFLD の新規発症に関連することを報告した[2]。肥満では 7 割以上、糖尿病で 5 割近くの患者が NAFLD を合併する。脂質異常症の中では、高 TG 血症、高 LDL-C 血症、低 HDL-C 血症の順に NAFLD の合併率が高い[3]。

さらに Imajo らは、NAFLD 患者156人（NAFLD 患者53人、NASH 患者103人）において HPLC 法によるリポ蛋白サブクラスの解析を行い、NASH 患者で small, dense LDL（sd-LDL）が有意に上昇することを報告した[4]。Campanella らは、算出したレムナントコレステロール（＝TC－HDL-C－LDL-C）が中等度または重症の NAFLD 患者で増加していることを報告した[5]。

このように NAFLD/NASH では、様々な脂質代謝異常との関連が報告されているが、脂質代謝異常は、NAFLD/NASH の病態が反映された結果である一方、原因としての側面もあり、今後の NAFLD/NASH の治療薬開発や介入試験においては、NAFLD/NASH と血清脂質の両方が改善しているかを評価するような試験デザインの設定が求められる。

BQ 15　NAFLD/NASH は動脈硬化性疾患の高リスク病態であるか？

NAFLD/NASH 患者では、非 NAFLD 患者と比較し、心血管疾患の発症リスク、心血管疾患による死亡ともに高率である。

（エビデンスレベル：E-1a）

日本消化器病学会・日本肝臓学会による NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020によると、心血管疾患の既往の無い患者であっても、血小板数＜20万/mm^3 または肝線維化予測スコア FIB-4 index ≧2.67 に該当する場合、潜在的な脳・心血管疾患の評価が推奨された[1]。

これまでの海外の研究では、Musso らが報告したメタ解析で、NAFLD 群のコントロール群に対する CVD 発症のオッズ比は2.05と報告された[1, 6]。

その後に発表された16の研究の34,043例（NAFLD 患者が36.3%）を対象としたメタ解析では、NAFLD 患者は CVD の発症/死亡のオッズ比が1.64（1.26-2.13）で、さらに肝線維化の進行など重症度が高い NAFLD 患者では、CVD の発症/死亡のオッズ比が2.58（1.78-2.13）と上昇することが報告された[7]。

1966年から2017年まで追跡された肝生検を実施した10,568人のスウェーデンのコホート研究の結果によると、4,338人のうち1,199人が CVD で死亡し、全

NAFLD 患者における CVD のハザード比は1.35（1.26–1.44）、肝線維化を伴わない NASH で1.66（1.38–2.01）、肝線維化を伴った NASH で1.40（1.17–1.69）であるが、肝硬変 NASH では2.11（1.63–2.73）と上昇する[8]。

一方で、1965年から2015年の臨床研究を対象に実施された21の横断研究、13のコホート研究に参加した164,494例を対象としたメタ解析では、NAFLD は CVD 発症リスクと関連するが、CVD 死亡率とは関連しなかったと報告された[9]。

心臓 CT による冠動脈の高リスクプラーク（陽性リモデリング、CT 減衰＜30 HU、napkin-ring sign、spotty calcium）に関する研究では、445例（NAFLD 患者が182例）を対象とし、NAFLD 患者では59.3%に高リスクプラークが認められたのに対し、非 NAFLD 患者では19.0%しか認められなかった[10]。

末梢血管の動脈硬化については、26の研究に登録された29,493例の NAFLD 患者を含む85,395例を対象としたメタ解析で、NAFLD 患者は、頸動脈内膜/プラークのオッズ比1.74（1.47–2.06）、脈波伝播速度により測定される動脈壁硬化1.56（1.24–1.96）、冠動脈石灰化1.40（1.22–1.60）、内皮機能障害3.73（0.99–14.09）であった[11]。

このように NAFLD/NASH の存在により心血管疾患の合併がより高率であることが報告されているが、日本人を対象とした NAFLD 患者における CVD 発症リスク、CVD 死亡リスクを検討した大規模研究はまだ発表されていない。近年、NAFLD/NASH の予後は、肝線維化ステージが最も関与することが報告されており[12]、脂質代謝異常だけでは説明できない、CVD リスク上昇の機序の解明、高 CVD リスク集団を同定するためのスクリーニング指標の開発が待たれる。近年の NAFLD/NASH の治療薬の開発では、肝線維化を改善することが求められているが、肝線維化を標的として開発された治療薬が、NAFLD/NASH に合併する CVD に対しても有効であるかについても、検討に値する。

（巻末資料（2）「NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020における心血管系疾患絞り込みフローチャート」参照）

文　献

1) 日本消化器病学会，日本肝臓学会．日本消化器病学会，日本肝臓学会 NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020　改訂第 2 版．南江堂 2020.
2) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, *et al.* The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722–8.
3) Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, *et al.* Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol* 2014;49:1477–84.
4) Imajo K, Hyogo H, Yoneda M, *et al.* LDL-migration index（LDL-MI）, an indicator of small dense low-density lipoprotein（sdLDL）, is higher in non-alcoholic steatohepatitis than in non-alcoholic fatty liver: a multicenter cross-sectional study. *PLoS One* 2014;9:e115403.
5) Campanella A, Iacovazzi PA, Misciagna G, *et al.* The effect of three Mediterranean diets on remnant cholesterol and non-alcoholic fatty liver disease: a secondary analysis. *Nutrients* 2020;12:1674.
6) Musso G, Gambino R, Cassader M, *et al.* Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–49.
7) Targher G, Byrne CD, Lonardo A, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589–600.
8) Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, *et al.* Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut* 2021;70:1375–82.
9) Wu S, Wu F, Ding Y, *et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:33386.
10) Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, *et al.* High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology* 2015;274:693–701.
11) Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun* 2018;2:376–92.
12) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, *et al.* Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–97 e10.

1. 14 その他の考慮すべき危険因子・マーカー

- **高 Lp(a) 血症は動脈硬化性疾患の危険因子である。**
- **MDA-LDL の測定は冠動脈疾患既往歴のある糖尿病患者の冠動脈疾患発症の予後予測に有用であるとともに、非糖尿病患者においても冠動脈インターベンション治療後の予後評価に有用である。**
- **高レムナントリポ蛋白血症は動脈硬化性疾患の危険因子である。**
- **食後高脂血症は冠動脈疾患の危険因子である。**
- **Small dense LDL コレステロールの高値は動脈硬化性疾患の危険因子である。**
- **アポ B の高値は動脈硬化性疾患の危険因子である。**
- **TC/HDL コレステロール比、non-HDL コレステロール/HDL コレステロール比、LDL コレステロール/HDL コレステロール比、アポ B/AI 比は動脈硬化性疾患のマーカーとなる。**
- **フィブリノゲン、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1（PAI-1）の高値は動脈硬化性疾患のマーカーとなる。**

これら因子には、動脈硬化進展に関与する真の危険因子もある一方、動脈硬化のマーカーである可能性が高い因子も存在し、留意する必要がある。

前項までの確立された危険因子とは別に、考慮すべき動脈硬化性疾患の危険因子、あるいはマーカーが提唱されている。

i　Lp(a)

Lp(a) は、冠動脈疾患・脳卒中の独立した危険因子であり、apo(a) のサイズが小さい（クリングルⅣ-2リピート数が少ない）場合に Lp(a) 濃度が高く、心血管病リスクも高いことがメタ解析、メンデルランダム化解析やゲノムワイド研究の成績などによって報告され、それを反映する遺伝子の一塩基多型 SNPs も示されている[1-13]。ただし総死亡リスク増強においては、クリングルⅣ-2 のリピート数が少ない場合は有意な因子になるが、SNPs の影響は有意でない[14]。Lp(a) の動脈硬化惹起性要因としては、apo(a) 蛋白のプラスミノゲンとの高い相同性に基づく血栓形成の促進[7, 9, 15]、酸化リン脂質との関連性[16, 17]、apo (a) の動脈壁内沈着性[18] などが提唱されている。Lp(a) は家族性高コレステロール血症 (FH) 患者で高値であり、高 Lp(a) 血症が FH の心血管病リスクをさらに高めると考えられる[2, 9, 19, 20]。

ASCVD 一次予防における高 Lp(a) 血症の寄与については、主として海外の前向き観察研究の成績が報告されている[3, 12, 21-26]。そのなかで英国とデンマークのデータを統合した26,102人を対象としたコホート研究では、LDL-C が 2.5 mmol/L（97 mg/dL）以下の管理下では高 Lp(a) 血症の寄与リスクは減弱している[26]。ASCVD 二次予防における高 Lp(a) 血症の寄与については、スタチンなどによる LDL-C の十分な管理下でも、50 mg/dL 以上の高 Lp(a) 血症はリスクを高めていることが、無作為比較研究の後解析で確認されている[21, 27-32]。スタチンを用いたハイリスクの一次予防と二次予防研究の統合メタ解析では、ベースラインの Lp(a) 濃度が 30 mg/dL 以上で、スタチン治療中では50 mg/dL 以上で心血管病リスクが直線的に増加している[32]。スタチンとは異なり LDL-C とともに Lp(a) の明らかな低下がみられる PCSK9阻害薬を用いた臨床試験では、Lp(a) の26.9%低下とともに心血管イベントが23%減少していたが、Lp(a) 低下によるイベント抑制効果の有無については今後の検証が必要である[21, 30]。

AHA/ACC などのガイドラインでは、Lp(a) が30 mg/dL 未満では有意な ASCVD リスクはなく、50 mg/dL 以上ではリスク増強因子と設定され、欧州の動脈硬化ガイドラインにおいても Lp(a) が 50 mg/dL 以上はハイリスクであるとされている[9, 33, 34]。Lp(a) の高値と ASCVD の家族歴あるいは早発性 ASCVD の家族歴の併存は、それぞれハザード比が2.57倍、3.35倍に ASCVD リスクを高めている[35]。

ii　MDA-LDL

MDA-LDL は、LDL が酸化ストレスを受けリン脂質などの脂質やアポ蛋白 B が酸化変性した酸化 LDL の代表的なものである[36, 37]。MDA-LDL は、冠動脈疾患既往歴のある糖尿病患者では、冠動脈疾患再発に関する予後予測や PCI 治療後の再狭窄に関する予後予測にも有用である[38]。脂質低下療法を受けている安定狭心症患者で、薬剤溶出性ステント治療後の心血管イベント発症リスクが MDA-LDL が 10 U/L 上昇するにつき1.14倍増加していた[39]。また入院時の MDA-LDL の高値は PCI 施行の ACS 患者の予後

悪化に関連する[40]。血管内エコーを用いた検討では、MDA-LDL の高値はプラークの不安定性、すなわちプラーク内脂質蓄積と線維性被膜の菲薄化と有意に関連している[41]。安定狭心症の診断で冠動脈 CT 検査を受けた脂質低下療法未実施例を後方視的に解析した研究では、MDA-LDL の高値はプラークの不安定性に有意に関連している[42]。以上に示すわが国の MDA-LDL 臨床研究の論文報告では対象患者における糖尿病の割合は30～100％であり、非糖尿病におけるエビデンスも蓄積されているが、現在の保険診療では MDA-LDL の検査は糖尿病患者が対象となる。

iii　レムナントリポ蛋白

レムナントリポ蛋白が高い場合に、心筋梗塞患者の心血管イベントリスクが高く、LDL-C が 100 mg/dL 未満にコントロールされている場合でも独立したリスクであることが確認されている[43, 44]。冠動脈インターベンションが施行されスタチンを服用している急性冠症候群（ACS）の再発リスク評価に、さらには 2 型糖尿病と CKD を合併する場合の一次・二次予防における ASCVD リスクの評価に、レムナントリポ蛋白の測定の有用性が認められている[45, 46]。また、高レムナントリポ蛋白血症はスタチンで LDL-C 70 mg/dL 未満までコントロールされた冠動脈疾患患者の心血管イベントに対する残余リスクを部分的に説明できる[47]。レムナントリポ蛋白の高値は高 LDL-C 血症と独立して、LDL-C と概ね同等に ASCVD のリスクに寄与すると考えられる。LDL-C およびレムナントコレステロールの濃度が 1 mmol/L（約 39 mg/dL）上昇することにより、大規模観察研究コペンハーゲンスタディでは LDL-C で1.3倍に対してレムナントで1.4倍の心筋梗塞リスク上昇が認められ、メンデルランダム化研究においては LDL-C で2.1倍に対してレムナントで1.7倍の心筋梗塞リスク上昇が示された[13, 48, 49]。過体重・肥満者のハイリスク対象者における一次予防の観察研究では、LDL-C 濃度の高低にかかわらず、レムナントコレステロール濃度の高値は ASCVD の有意な危険因子であった[50]。わが国のレムナントリポ蛋白に関するエビデンスは、免疫吸着法や直接測定法によって得られたレムナントリポ蛋白の評価であるが、欧米のエビデンスの多くは TC－LDL-C（直接法）－HDL-C（直接法）で算出されるレムナントコレステロールに基づいている[50-52]。またレムナントリポ蛋白にはアポ B-100 を構成アポリポ蛋白とする内因性だけでなく、アポ B-48 を粒子に含む外因性があり、いずれも脂質代謝異常および動脈硬化リスクの評価等に有用である[53-55]。なお、これまでの研究のエビデンスにおいては、血清アポ B-48 濃度の測定値は主に空腹時採血サンプルに基づいている。

iv　食後高脂血症

Zilversmit らにより食後増加するレムナントリポ蛋白が動脈硬化惹起性であることが提唱されて以来、ASCVD リスクを考える上で食後高脂血症の臨床的意義が確立してきた[52, 56-59]。わが国の疫学成績では随時 TG の高値による冠動脈疾患発症リスクの上昇が認められ、TG が 1 mmol/L（88.6 mg/dL）上昇することにより、全体で冠動脈疾患発症の相対リスクが1.34倍、男性では1.29倍、女性では1.42倍とリスクが増大する[60]。随時 TG が 115 mg/dL 以上からリスクが高くなり、167 mg/dL 以上ではリスクは 3 倍以上となり、HDL-C で補正しても同様である[60]。MRFIT のサブ解析では、随時 TG は空腹時 TG と同等かそれ以上に冠動脈疾患リスク管理に有用であり、随時 TG 値が200 mg/dL 以上でハイリスクであった[61]。大規模観察研究の成績における全体の食後高脂血症として随時 TG が 175 mg/dL より高値では心筋梗塞のリスクが約 2 倍以上になる[59, 62]。米国では 175 mg/dL 以上の高 TG 血症が持続する状態は ASCVD のリスク増強因子であるとされ、欧州では随時の血清 TG は 175 mg/dL 以上が脂質異常のカットオフ値として設定されている[33, 63]。わが国の診断基準においても、空腹時 TG 150 mg/dL 以上とともに、随時 TG 175 mg/dL が脂質異常症を臨床判断する診断基準として設定されている。また、食後高脂血症のスクリーニングマーカーとして空腹時のアポ蛋白 B-48 測定の有用性が期待されている[64]。食後高脂血症の治療に関してはペマフィブラート、ベザフィブラート、エゼチミブ、EPA 製剤などが有効であることがわが国の RCT で示されている[65-69]。

v　Small dense LDL

LDL 粒子のうちサイズが小さく比重が大きい small dense LDL（sd LDL）[70-73] は冠動脈疾患との関連が多数報告されており[71-76]、また PAD や動脈瘤との関連性も示されている[77, 76]。そして sd LDL コレステロール（sd LDL-C）が、日本人において LDL-C と比べて冠動脈疾患リスク[79, 80]、冠動脈硬化の重症度[76, 80]、二次予防における心血管イベント発症[81] とより強く関連することが示されている。sd LDL が強い催動脈硬化因子となる原因として、酸化されやすく[82]LDL 受容体以外の経路にて処理されやすいこと[83]、動脈壁内に取り込まれやすく[84] 動脈壁内のマトリックスと結合しやすい[85] こと、などが提唱されている。sd LDL は高 TG 血症や低 HDL-C 血症と関連が深く[79, 86]、 2 型糖尿病やメタボリックシンド

ローム、インスリン抵抗性状態などで上昇する[79, 87]。わが国ではCVDの既往がない平均年齢60歳の2,034名を対象にした吹田研究において、sd LDL-Cの高値はCVDの発症の有意に関連すること[88]、CVDの既往がない3,040名を対象に観察した久山町研究においても同様にsd LDL-Cの高値はCHD発症の有意なマーカーであり、中央値32.9 mg/dL以上のsd LDL-C濃度では32.9 mg/dL未満かつLDL-C 120.1 mg/dL未満の群と比べて2倍多くCHDが発症していた[89]。ROC曲線を用いた日本人のsd LDL-C濃度の臨床カットオフ値は35 mg/dLであったが、欧米で設定されている50 mg/dLより低値であった[90]。米国ではARIC試験およびMESA試験などの成績にてsd LDL-CとCHD発症の関連性がすでに検証されており、sd LDL-C濃度の検査はFDAで認可されている[91, 92]。最近の米国女性のコホート研究や欧州の疫学研究の成績によると、sd LDL-Cの高値はASCVD全体のリスクになるが、とくに心筋梗塞のリスクが有意であることが報告されている[93, 94]。また安定冠動脈疾患を有する糖尿病患者において、sd LDL-Cの高値は主要な心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞、入院を要する不安定狭心症、緊急の血行再建術、脳卒中）の有意な危険因子であることがアジアで報告されている[95]。

vi　アポ蛋白B（アポB）

アポB（アポB-100）は、LDLやレムナントなどの動脈硬化惹起性リポ蛋白粒子に存在するアポ蛋白である。リポ蛋白一粒子あたりアポB一分子が存在するため、アポB値はこれらリポ蛋白の粒子数に比例する。縦断研究やそのメタ解析により、アポBがLDL-Cやnon-HDL-Cよりも強い心血管イベントの危険因子であり、冠動脈疾患発症のリスクアセスメントを向上させることが示されている[96–98]。スタチンを用いた研究のメタ解析から、アポBの減少が、LDL-Cおよびnon-HDL-Cの減少より、冠動脈疾患の発症リスクの低下により関連していることや[99]、LDL-C、non-HDL-Cにアポ Bを加えることによりリスク予測を向上させることが示されている[100]。一方、アポBを低下させる治療は、スタチンやエゼチミブなどLDL受容体を上昇させる治療のみ心血管イベントを抑制させ、フィブラートなどLDL受容体を上昇させない治療ではその効果がみられなかった[101]。ただし、メンデルランダム化研究からは、LDL受容体経路とともにLPL経路も同様にアポB濃度と心血管イベントリスクに寄与することが示されている[102]。中国の横断研究では、アポBが冠動脈疾患と関連することが報告されており、アポBはアジア人でも心血管イベントの危険因子であることが示唆されている[103]。以上のようにアポBはASCVDリスクについてLDL-Cと同等以上に関連しているが、アポBがLDL-Cに代わる治療ターゲットになるにはエビデンスは十分でない[104]。しかしながら、アポB濃度はコレステロール濃度が少ないアポB含有リポ蛋白粒子数も合わせて反映していることから、LDL-Cが治療目標を達成した際の残余リスクの評価および診療に有用である[104, 105]。

vii　脂質やアポ蛋白の比

LDL-CやHDL-Cなどの脂質値そのものが危険因子として一般的に使用されるが、これらの脂質やアポ蛋白の値よりも、各リポ蛋白に含有されるコレステロール値の比やアポ蛋白の比、すなわち、TC/HDL-C比、non-HDL-C/HDL-C比、LDL-C/HDL-C比、TG/HDL-C比、HDL-C/アポAI、アポB/AI比が動脈硬化性疾患の危険因子となることが報告されている[96, 106–110]。中国の研究では、アポB/AI比がフラミンガム・リスク・スコアやTC/HDL-C比に比べ冠動脈疾患の重症度と強く関連したという報告や[111]、冠動脈疾患を発症した糖尿病患者においてTC/HDL-C比、non-HDL-C/HDL-C比、LDL-C/HDL-C比、アポB/AI比が冠動脈疾患の重症度に関与しており、特にアポB/AI比が強く関与していたものの、交絡因子で補正すると有意性が消失したという報告もある[112]。またASCVDのリスクとなるⅢ型高脂血症やレムナントリポ蛋白が増加する脂質異常症において、non-HDL-C/アポB比の評価が有用であり、カットオフ値として6.55 mmol/g（2.53 mg/mg）以上が報告されている[113]。わが国の研究では、TC/HDL-C比が交絡因子補正後も冠動脈石灰化と有意な関連を示すとの報告や[114]、TC・HDL-C・non-HDL-Cではなく、TC/HDL比が冠動脈疾患の予測因子であったとの報告があるが[115]、未だエビデンスは不十分であり、管理目標は各脂質値の絶対値で行うべきである。

viii　炎症マーカー（CRP、PTX-3、IL-6）

C反応性蛋白（CRP）は炎症マーカーとして用いられる急性期蛋白の一つである。動脈硬化進展において血管の慢性炎症は重要な因子であるが、近年、高感度CRP（hs-CRP）がASCVDの危険因子となりうると報告されている[116, 117]。わが国においてもhs-CRPが脳卒中（特に脳梗塞、ラクナ梗塞）と有意な関連を認める報告[118]やhs-CRPが心筋梗塞と脳梗塞の発症リスクと関連があり、特に心筋梗塞で関連が強いという報告がある[119]。観察研究のメタ解析では心血管死や全死亡とCRPが関連した[120]。また、スタチン投与によりCRPが低下したことも報告されて

いるが[121]、ベースラインのCRPと心血管イベントとの関連がみられたものの、スタチンによるCRP低下の程度と心血管イベントには関連はみられなかった[122]。血中CRPの濃度に関連する遺伝子型と冠動脈疾患の頻度の検討において、CRPの濃度は冠動脈疾患との頻度に関連しなかったこと[123]、メンデルランダム化研究においても真の危険因子ではなく動脈硬化のバイオマーカーに過ぎないと報告されている[13]。CRPと同じペントラキシンファミリーのペントラキシン（PTX)-3は、肝臓で発現するCRPとは異なり血管内皮細胞、平滑筋細胞、白血球に発現している。病理解剖での冠動脈プラークにおけるCRPとPTX-3の関連では両者ともに不安定プラークを反映するが、プラーク内での分布は両者に差異があり、それぞれ異なる役割を持つ可能性が示唆されたこと、FMDの変化とPTX-3の変化が相関したこと、スタチンのPTX-3の低下作用などから、今後心血管疾患を反映する特異的マーカーとしてPTX-3も期待される[124-126]。インターロイキン（IL)-6はT細胞、B細胞、マクロファージなどの細胞から分泌されるサイトカインである。観察研究のメタ解析では、IL-6は心血管イベント発症や心血管死と独立の危険因子であった[127, 128]。心筋梗塞の既往がある高感度CRP 2.0 mg/L以上の患者を対象に、IL-6シグナル伝達経路を活性化するIL-1βを標的にした完全ヒト型抗IL-1βモノクローナル抗体であるカナキヌマブを投与したRCTでは、心血管イベント再発が抑制されたことも報告されている[129]。

ix　ホモシステイン

血中ホモシステイン（Hcy）濃度の上昇は、冠動脈疾患のみならず脳卒中、PADの危険因子であり[130-132]、心血管疾患および全死亡率の独立した予測因子となり[133]、心血管病の既往のない85歳以上の高齢者の研究では、Hcy濃度が高いことが心筋梗塞相対リスクを高めることが示された[134]。また、ビタミンB群の補充によるHcy低下療法は、冠動脈イベントを抑制しないこと[135-137]が報告されているが、葉酸補充は脳梗塞および脳血管障害のリスクを低下させ[137]、脳梗塞の予防に有益であることも示唆されている[138]。若年期の冠動脈疾患発症リスクに関するメタ解析においては、Hcy濃度が15 μmol/L以上の群やメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（*MTHFR*）遺伝子677C→Tの変異をもつアジア人では有意なリスク増大が確認されている[139]。この背景にはアジア人は他の人種と比べて葉酸摂取が少ないことが挙げられており、わが国における高Hcy血症のASCVD危険因子としての意義はさらに検討する必要がある。ゲノムワイド関連解析（GWAS）を用いた欧州の研究において、白人ではHcy濃度は冠動脈疾患リスクに関与しなかった[140]。また、遺伝的にHcy濃度上昇をきたす遺伝子変異と動脈硬化症の間に関連はないこと[141]などが報告され、メンデルランダム化研究においても高Hcy血症はASCVDの危険因子ではなく、マーカーに過ぎない[13]。Hcy濃度と急性冠症候群（ACS）患者の予後を検討したメタ解析では、Hcy濃度の高値は主要な心血管複合エンドポイントおよび総死亡のリスクに有意に関連するが、心血管死亡には有意な関連を示していない[142]。またHcy濃度の高値は冠動脈血行再建術後の再狭窄、総死亡、心血管死のリスクを高めるが、一部の研究を除きステント治療後の再狭窄には有意な関連はなかった[143, 144]。脳血管障害とHcy濃度の関連性を検討した中国の症例対照研究のメタ解析では、Hcy濃度は健常者に比べて虚血性脳卒中の患者で高値であることが確認されている[145]。脳小血管病に関するメタ解析（20研究・8か国）の結果、Hcy濃度は脳小血管病との有意な関連性が認められた[146]。

x　血液凝固・線溶因子

フィブリノゲンは、心血管系疾患の独立した危険因子となることが報告されている[147-150]。また52個の前向き研究の統合解析において、CRPとともにフィブリノゲンが初発の心血管疾患のリスク危険因子であった[116]。一方、日本人、日系アメリカ人、白人におけるフィブリノゲンと平均IMT、冠動脈カルシウムスコアとの関連をみると、多変量（年齢・収縮期血圧・LDL-C・HDL-C・空腹時血糖・喫煙・飲酒）で調整および年齢とBMIで調整した場合、いずれも有意な関連はみられなかった[151]。最近のメンデルランダム化モデルによる検討では、フィブリノゲンと冠動脈疾患の間に因果関係はみられるものの、その関与の程度は小さいと報告されている[13, 149]。

血管内皮細胞から分泌される線溶系因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）の活性は急性心筋梗塞の急性期において上昇しており、約1ヶ月後の退院時において急性期より低下するが、対照群よりも高値であった[152]。メタ解析ではスタチン投与により血漿PAI-1が低下することが示されており[153]、中年女性を対象とした観察研究では冠動脈石灰化の進展とPAI-1が関連したことも報告されている[154]。また、PAI-1活性ではなく、PAI-1抗原の上昇が心血管イベントと関連したとの報告もある[155]。

文　献

1）McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, *et al.* cDNA sequence of human apolipoprotein（a）is homologous to

plasminogen. *Nature* 1987;330:132–7.
2) Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein (a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6–30.
3) Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, *et al.* Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331–9.
4) Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, *et al.* Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994;271:999–1003.
5) Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, *et al.* Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med* 2008;168:598–608.
6) Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, *et al.* Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412–23.
7) Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein (a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:361–6.
8) Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, *et al.* Genetic variants associated with Lp (a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518–28.
9) Tsimikas S. A test in context: lipoprotein (a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692–711.
10) Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res* 2016;57:526–37.
11) Kyriakou T, Seedorf U, Goel A, *et al.* A common LPA null allele associates with lower lipoprotein (a) levels and coronary artery disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2095–9.
12) Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, *et al.* Apolipoprotein (a) isoform size, lipoprotein (a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:524–33.
13) Jansen H, Samani NJ, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:1917–24.
14) Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein (a) and high risk of mortality. *Eur Heart J* 2019;40:2760–70.
15) Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2016;57:745–57.
16) Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, *et al.* Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;353:46–57.
17) Tsimikas S, Witztum JL. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein (a) atherogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:369–77.
18) Nielsen LB. Atherogenecity of lipoprotein (a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis* 1999;143:229–43.
19) Pavanello C, Pirazzi C, Bjorkman K, *et al.* Individuals with familial hypercholesterolemia and cardiovascular events have higher circulating Lp (a) levels. *J Clin Lipidol* 2019;13:778–87.e6.
20) Alonso R, Andres E, Mata N, *et al.* Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1982–9.
21) Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, *et al.* Lipoprotein (a): an update on a marker of residual risk and associated clinical manifestations. *Am J Cardiol* 2020;126:94–102.
22) Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk prediction among women. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:287–96.
23) Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, *et al.* Lipoprotein (a) and 10-year cardiovascular disease incidence in apparently healthy individuals: a sex-based sensitivity analysis from ATTICA Cohort Study. *Angiology* 2019;70:819–29.
24) Agarwala A, Pokharel Y, Saeed A, *et al.* The association of lipoprotein (a) with incident heart failure hospitalization: atherosclerosis risk in communities study. *Atherosclerosis* 2017;262:131–7.
25) Aronis KN, Zhao D, Hoogeveen RC, *et al.* Associations of lipoprotein (a) levels with incident atrial fibrillation and ischemic stroke: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
26) Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, *et al.* Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein (a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J* 2018;39:2589–96.
27) Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, *et al.* Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein (a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1575–9.
28) Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, *et al.* Plasma lipoprotein (a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2902–8.
29) Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, *et al.* Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933–42.
30) O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, *et al.* Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019;139:1483–92.
31) Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, *et al.* Effect of alirocumab on lipoprotein (a) over ≥1.5 years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol* 2017;119:40–6.
32) Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, *et al.* Baseline and on-statin treatment lipoprotein (a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;392:1311–20.
33) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e143.
34) Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
35) Mehta A, Virani SS, Ayers CR, *et al.* Lipoprotein (a) and family history predict cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:781–93.
36) Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2311–6.
37) Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin Chim Acta* 2010;411:1875–82.
38) Kotani K, Tashiro J, Yamazaki K, *et al.* Investigation of MDA-LDL (malondialdehyde-modified low-density lipoprotein) as a prognostic marker for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2015;450:145–50.
39) Ito T, Fujita H, Tani T, *et al.* Malondialdehyde-modified low-density lipoprotein is a predictor of cardiac events in patients with stable angina on lipid-lowering therapy after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stent. *Atherosclerosis* 2015;239:311–7.
40) Amioka N, Miyoshi T, Otsuka H, *et al.* Serum malondialdehyde-modified low-density lipoprotein levels on admission predict prognosis in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2019;74:258–66.

41) Ikenaga H, Kurisu S, Kono S, *et al.* Impact of malondialdehyde-modified low-density lipoprotein on tissue characteristics in patients with stable coronary artery disease - integrated backscatter-intravascular ultrasound study. *Circ J* 2016;80:2173–82.
42) Ito T, Ichihashi T, Fujita H, *et al.* Impact of malondialdehyde-modified low-density lipoprotein on coronary plaque vulnerability in patients not receiving lipid-lowering therapy: a whole coronary analysis with multislice-computed tomography. *Heart Vessels* 2018;33:351–7.
43) Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, *et al.* Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:2858–60.
44) Nakamura T, Obata JE, Hirano M, *et al.* Predictive value of remnant lipoprotein for cardiovascular events in patients with coronary artery disease after achievement of LDL-cholesterol goals. *Atherosclerosis* 2011;218:163–7.
45) Nguyen SV, Nakamura T, Kugiyama K. High remnant lipoprotein predicts recurrent cardiovascular events on statin treatment after acute coronary syndrome. *Circ J* 2014;78:2492–500.
46) Nguyen SV, Nakamura T, Uematsu M, *et al.* Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Cardiol* 2017;69:529–35.
47) Fujihara Y, Nakamura T, Horikoshi T, *et al.* Remnant lipoproteins are residual risk factor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease and on-statin low-density lipoprotein cholesterol levels <70 mg/dL. *Circ J* 2019;83:1302–8.
48) Salinas CAA, Chapman MJ. Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL? *Curr Opin Lipidol* 2020;31:132–9.
49) Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020;41:2313–30.
50) Yoshida H, Kurosawa H, Hirowatari Y, *et al.* Characteristic comparison of triglyceride-rich remnant lipoprotein measurement between a new homogenous assay（RemL-C）and a conventional immunoseparation method（RLP-C）. *Lipids Health Dis* 2008;7:18.
51) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, *et al.* Remnant-like particle（RLP）cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;154:229–36.
52) Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, *et al.* Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5,414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem* 2016;62:593–604.
53) Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, *et al.* Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021;42:4791–806.
54) Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K, *et al.* Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest* 2012;42:992–9.
55) Tian J, Chen H, Liu P, *et al.* Fasting apolipoprotein B48 is associated with large artery atherosclerotic stroke: a case-control study. *Sci Rep* 2019;9:3729.
56) Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626–35.
57) Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473–85.
58) Havel RJ. Remnant lipoproteins as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:615–20.
59) Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626–35.
60) Iso H, Naito Y, Sato S, *et al.* Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153:490–9.
61) Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1077–83.
62) Driver SL, Martin SS, Gluckman TJ, *et al.* Fasting or nonfasting lipid measurements: it depends on the question. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1227–34.
63) Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, *et al.* Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944–58.
64) Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, *et al.* Fasting serum apolipoprotein B-48 can be a marker of postprandial hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:1062–70.
65) Yamashita S, Arai H, Yokote K, *et al.* Effects of pemafibrate（K-877）on cholesterol efflux capacity and postprandial hyperlipidemia in patients with atherogenic dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2018;12:1267–79.e4.
66) Ohno Y, Miyoshi T, Noda Y, *et al.* Bezafibrate improves postprandial hypertriglyceridemia and associated endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome: a randomized crossover study. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:71.
67) Kurozumi A, Okada Y, Mori H, *et al.* Detrimental effects of high-fat diet loading on vascular endothelial function and therapeutic efficacy of ezetimibe and statins in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2016;63:431–40.
68) Nakamura A, Sato K, Kanazawa M, *et al.* Impact of decreased insulin resistance by ezetimibe on postprandial lipid profiles and endothelial functions in obese, non-diabetic-metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Heart Vessels* 2019;34:916–25.
69) Sawada T, Tsubata H, Hashimoto N, *et al.* Effects of 6-month eicosapentaenoic acid treatment on postprandial hyperglycemia, hyperlipidemia, insulin secretion ability, and concomitant endothelial dysfunction among newly-diagnosed impaired glucose metabolism patients with coronary artery disease. An open label, single blinded, prospective randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:121.
70) Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, *et al.* Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917–21.
71) Krauss R. Low-density lipoprotein subclasses and risk of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:248–2.
72) St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, *et al.* Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:553–9.
73) Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, *et al.* Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur Heart J* 2007;28:2770–7.
74) El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, *et al.* Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:547–53.
75) Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, *et al.* Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol* 2000;86:412–6.
76) Koba S, Hirano T, Ito Y, *et al.* Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in rela-

tion to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006;189:206–14.
77) Rizzo M, Pernice V, Frasheri A, *et al.* Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2008;197:237–41.
78) Rizzo M, Krayenbühl PA, Pernice V, *et al.* LDL size and subclasses in patients with abdominal aortic aneurysm. *Int J Cardiol* 2009;134:406–8.
79) Hirano T, Ito Y, Koba S, *et al.* Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:558–63.
80) Koba S, Yokota Y, Hirano T, *et al.* Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:250–60.
81) Nishikura T, Koba S, Yokota Y, *et al.* Elevated small dense low-density lipoprotein cholesterol as a predictor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:755–67.
82) de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, *et al.* Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991;11:298–306.
83) Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, *et al.* Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 1998;39:1263–73.
84) Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, *et al.* Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med* 2009;150:474–84.
85) Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363–79.
86) Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, *et al.* Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141–6.
87) Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:167–71.
88) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, *et al.* Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:195–203.
89) Higashioka M, Sakata S, Honda T, *et al.* Small dense low-density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in a Japanese community. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:669–82.
90) Higashioka M, Sakata S, Honda T, *et al.* The association of small dense low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in subjects at high cardiovascular risk. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:79–89.
91) Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, *et al.* Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities（ARIC）study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1069–77.
92) Tsai MY, Steffen BT, Guan W, *et al.* New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:196–201.
93) Duran EK, Aday AW, Cook NR, *et al.* Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2122–35.
94) Balling M, Nordestgaard BG, Langsted A, *et al.* Small dense low-density lipoprotein cholesterol predicts atherosclerotic cardiovascular disease in the Copenhagen general population study. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2873–5.
95) Jin JL, Zhang HW, Cao YX, *et al.* Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:45.
96) Ridker PM, Rifai N, Cook NR, *et al.* Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326–33.
97) Sniderman AD, Williams K, Contois JH, *et al.* A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337–45.
98) Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, *et al.* Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDL-C and non-HDL-C. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1321–7.
99) Thanassoulis G, Williams K, Ye K, *et al.* Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.
100) Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110:1468–76.
101) Khan SU, Khan MU, Valavoor S, *et al.* Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: systematic review and meta-analysis of trials. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1255–68.
102) Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, *et al.* Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019;321:364–73.
103) Ling Y, Jiang J, Wu B, *et al.* Serum triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and coronary heart disease in a Chinese population undergoing coronary angiography. *J Clin Lipidol* 2017;11:646–56.
104) Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, *et al.* Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020;294:46–61.
105) Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, *et al.* Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. *Circulation* 2019;140:542–52.
106) McQueen MJ, Hawken S, Wang X, *et al.* Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries（the INTERHEART study）: a case-control study. *Lancet* 2008;372:224–33.
107) Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, *et al.* Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008;117:3002–9.
108) Ray KK, Cannon CP, Cairns R, *et al.* Prognostic utility of apoB/AI, total cholesterol/HDL, non-HDL cholesterol, or hs-CRP as predictors of clinical risk in patients receiving statin therapy after acute coronary syndromes: results from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:424–30.
109) Sung KC, Ryu S, Wild SH, *et al.* An increased high-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein A-I ratio is associated with increased cardiovascular and all-cause mortality. *Heart* 2015;101:553–8.
110) Chang TI, Streja E, Soohoo M, *et al.* Association of serum triglyceride to HDL cholesterol ratio with all-cause and cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:591–602.
111) Tian M, Li R, Shan Z, *et al.* Comparison of apolipoprotein

B/A1 ratio, Framingham risk score and TC/HDL-c for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis* 2019;18:202.
112) Hong LF, Yan XN, Fan Y, *et al.* Is the ratio of apoB/apoA-1 the best predictor for the severity of coronary artery lesions in Chinese diabetics with stable angina pectoris? An assessment based on Gensini scores. *J Geriatr Cardiol* 2015;12:402–9.
113) Boot CS, Middling E, Allen J, *et al.* Evaluation of the non-HDL cholesterol to apolipoprotein B ratio as a screening test for dysbetalipoproteinemia. *Clin Chem* 2019;65:313–20.
114) Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, *et al.* Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population. *Atherosclerosis* 2014;236:237–43.
115) Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, *et al.* Estimation of 10-year risk of death from coronary heart disease, stroke, and cardiovascular disease in a pooled analysis of Japanese cohorts: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:816–25.
116) Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, *et al.* C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310–20.
117) Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, *et al.* Effect of plasma fibrinogen, high-sensitive C-reactive protein, and cigarette smoking on carotid atherosclerosis: the Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2385–9.
118) Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, *et al.* C-reactive protein levels and risk of stroke and its subtype in Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study（CIRCS）. *Atherosclerosis* 2011;217:187–93.
119) Iso H, Noda H, Ikeda A, *et al.* The impact of C-reactive protein on risk of stroke, stroke subtypes, and ischemic heart disease in middle-aged Japanese: the Japan public health center-based study. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:756–66.
120) Tian R, Tian M, Wang L, *et al.* C-reactive protein for predicting cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Cytokine* 2019;117:59–64.
121) Tabrizi R, Tamtaji OR, Mirhosseini N, *et al.* The effects of statin use on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2019;141:85–103.
122) Zhang XL, Lan RF, Zhang XW, *et al.* Association between baseline, achieved, and reduction of CRP and cardiovascular outcomes after LDL cholesterol lowering with statins or ezetimibe: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012428.
123) Wensley F, Gao P, Burgess S, *et al.* Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2011;342:d548.
124) Matsuura Y, Hatakeyama K, Imamura T, *et al.* Different distribution of pentraxin 3 and C-reactive protein in coronary atherosclerotic plaques. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:837–45.
125) Iwata A, Miura S, Tanaka T, *et al.* Plasma pentraxin-3 levels are associated with coronary plaque vulnerability and are decreased by statin. *Coron Artery Dis* 2012;23:315–21.
126) Yasunaga T, Ikeda S, Koga S, *et al.* Plasma pentraxin 3 is a more potent predictor of endothelial dysfunction than high-sensitive C-reactive protein. *Int Heart J* 2014;55:160–4.
127) Li H, Liu W, Xie J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: a meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;73:257–62.
128) Zhang B, Li XL, Zhao CR, *et al.* Interleukin-6 as a predictor of the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Immunol Invest* 2018;47:689–99.
129) Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, *et al.* Effect of interleukin-1β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1833–42.
130) Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:417–28.
131) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015–22.
132) Verhoef P, Stampfer MJ. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 1995;53:283–8.
133) Peng HY, Man CF, Xu J, *et al.* Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015;16:78–86.
134) de Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, *et al.* Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ* 2009;338:a3083.
135) Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* 2005;331:1053.
136) Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, *et al.* Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:Cd006612.
137) Li Y, Huang T, Zheng Y, *et al.* Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
138) Zeng R, Xu CH, Xu YN, *et al.* The effect of folate fortification on folic acid-based homocysteine-lowering intervention and stroke risk: a meta-analysis. *Public Health Nutr* 2015;18:1514–21.
139) Hou X, Chen X, Shi J. Genetic polymorphism of MTHFR C677T and premature coronary artery disease susceptibility: A meta-analysis. *Gene* 2015;565:39–44.
140) van Meurs JB, Pare G, Schwartz SM, *et al.* Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2013;98:668–76.
141) Fuster V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126–46.
142) Zhu M, Mao M, Lou X. Elevated homocysteine level and prognosis in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Biomarkers* 2019;24:309–16.
143) Zhang Z, Xiao S, Yang C, *et al.* Association of elevated plasma homocysteine level with restenosis and clinical outcomes after percutaneous coronary interventions: a systemic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019;33:353–61.
144) Yeh JK, Chen CC, Hsieh MJ, *et al.* Impact of homocysteine level on long-term cardiovascular outcomes in patients after coronary artery stenting. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:696–705.
145) Zhang T, Jiang Y, Zhang S, *et al.* The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: a meta-analysis. *Medicine（Baltimore）* 2020;99:e19467.
146) Piao X, Wu G, Yang P, *et al.* Association between homocysteine and cerebral small vessel disease: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:2423–30.
147) Danesh J, Lewington S, Thompson SG, *et al.* Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294:1799–809.
148) Kunutsor SK, Kurl S, Zaccardi F, *et al.* Baseline and long-term fibrinogen levels and risk of sudden cardiac death: a new prospective study and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;245:171–80.
149) Ward-Caviness CK, de Vries PS, Wiggins KL, *et al.* Mendelian randomization evaluation of causal effects of fibrinogen

on incident coronary heart disease. *PLoS One* 2019;14:e0216222.
150) Tabakcı MM, Gerin F, Sunbul M, *et al.* Relation of plasma fibrinogen level with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:638–44.
151) Nagasawa SY, Ohkubo T, Masaki K, *et al.* Associations between inflammatory markers and subclinical atherosclerosis in middle-aged white, Japanese-American and Japanese Men: the ERA-JUMP Study. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:590–8.
152) Sakamoto T, Yasue H, Ogawa H, *et al.* Association of patency of the infarct-related coronary artery with plasma levels of plasminogen activator inhibitor activity in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;70:271–6.
153) Sahebkar A, Catena C, Ray KK, *et al.* Impact of statin therapy on plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2016;116:162–71.
154) Wang NC, Matthews KA, Barinas-Mitchell EJ, *et al.* Inflammatory/hemostatic biomarkers and coronary artery calcium progression in women at midlife (from the Study of Women's Health Across the Nation, Heart Study). *Am J Cardiol* 2016;118:311–8.
155) Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, *et al.* Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J* 2018;16:12.

2 メタボリックシンドロームの疾患概念と診断基準

メタボリックシンドロームは心血管疾患発症リスクが高い病態である。

内臓脂肪蓄積は動脈硬化リスクとして確立し、ウエスト周囲長測定の重要性も世界的なコンセンサスとなっている[1,2]。わが国の食生活は1970年代と比して明らかに変化しており[3]、栄養過多や身体活動不足による脳血管障害や冠動脈疾患の増加が危惧される。生活習慣の乱れに起因する耐糖能異常、脂質異常、血圧上昇などの危険因子が集積する病態が特に重要である。メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性を基盤とした動脈硬化性疾患の易発症病態であり[4,5]、脂肪組織由来生理活性分子（アディポサイトカイン）の分泌異常が病態発症に重要であると考えられている。

2. 1　危険因子集積の重要性

労働省作業関連疾患総合対策研究班の調査[6,7]で、冠動脈疾患発症者の健診結果を10年前まで分析したところ、発症者は非発症者に比し、体格指数（BMI）、血圧、空腹時血糖、血清脂質が軽度ではあるが有意に高く、かつ10年間持続していたことが確認された。また疫学調査NIPPON DATA80でも、危険因子保有数の増加に伴って冠動脈疾患や脳卒中による死亡の相対危険度が上昇していることが示されている[6-9]（図2－2）。

従って、わが国の冠動脈疾患発症において、それぞれの危険因子の程度が軽くても危険因子が集積した病態が重要である。また、わが国の中高年男性において、危険因子を重複して保有するオッズ比は、内臓脂肪型肥満で著しく高値を示しており[10]、このような治療すべき健康障害リスクの高い肥満を疾患として捉えるために、日本肥満学会から「肥満症」の診断基準が提唱された[11,12]。

肥満症とは、医学的に減量治療を必要とする疾患である。肥満の判定には体格指数BMI（体重（kg）/［身長（m）］^{2}）が用いられ、わが国では疾病合併率が最も低いBMI＝22を標準体重、BMI≧25を肥満と定義している[13]。しかし、肥満は直ちに病気に分類されるわけではない。肥満に起因ないし関連し、減量を要する健康障害を合併するか、健康障害を伴い

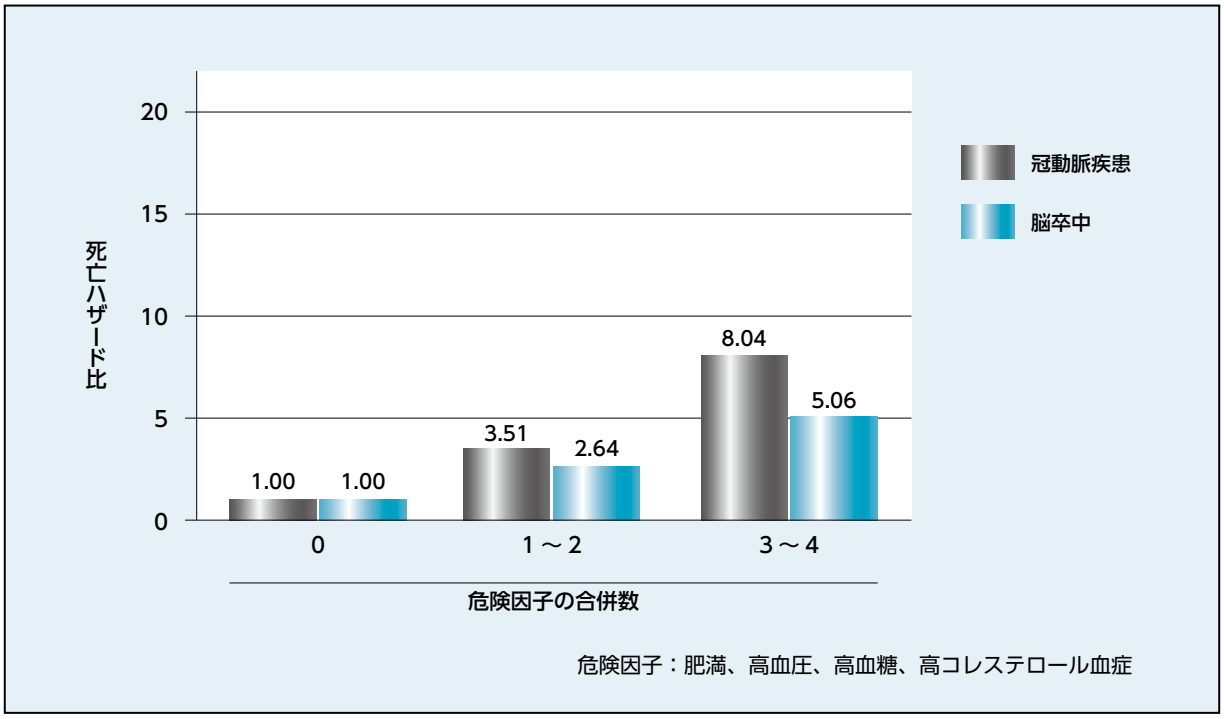


図2－2　危険因子の合併数と冠動脈疾患と脳卒中の死亡の関係
（NIPPON DATA80: 1980～1994）（Nakamura Y et al: Circ J 70: 960-964, 2006）[8]

やすい内臓脂肪蓄積を有する場合に、肥満症と診断する[14]。内臓脂肪蓄積のスクリーニング基準は、臍高部ウエスト周囲長で男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上とし[15]、内臓脂肪蓄積が疑われた場合は腹部 CT スキャンを用いて臍高部の内臓脂肪面積を測定し、100 cm^2 以上を内臓脂肪型肥満と診断する。内臓脂肪蓄積と動脈硬化危険因子の集簇は、メタボリックシンドロームと共通する要因であり、内臓脂肪を減少させることで、脂質異常だけでなく高血圧や耐糖能異常についてもその改善が期待できる[4]。

実際に、冠動脈疾患患者の約半数は内臓脂肪蓄積例であり[16]、日系アメリカ人のコホート研究でも冠動脈疾患発症に、内臓脂肪蓄積、高血圧、高血糖が危険因子として重要であることが示されている[17]。

メタボリックシンドロームのような危険因子の集積が、動脈硬化性疾患のリスクを高めることは、海外の疫学研究[18-21]やメタ解析[22]、CIRCS 研究[23]、端野・壮瞥町研究[24]、久山町研究[9]や最近発表された日本のウエスト周囲長基準を用いた前向きコホートの統合研究[25]においても示されている。二次予防においても、メタボリックシンドロームがあると心血管イベントがより高率に起こることが報告されており、冠動脈疾患の重要な危険因子として位置づけられている[4]。

2. 2　メタボリックシンドロームの診断基準

内臓脂肪蓄積を基盤に、脂質異常、血圧高値、高血糖を、複数合併するメタボリックシンドロームの診断基準が2005年に設定された（表 2－3「わが国のメタボリックシンドロームの診断基準[4]」）。この診断基準では、内臓脂肪蓄積をウエスト周囲長で代替させ、加えて 2 つ以上の危険因子を有するものと定義している[4]。国際糖尿病連合も同様の診断基準を発表した[5]。しかし、その後の欧米学会の共同声明では、内臓肥満、高 TG 血症、低 HDL-C 血症、血圧高値、血糖高値の 5 項目中 3 項目でメタボリックシンドロームと診断することが提唱され[26]、内臓脂肪蓄積を必須項目としていない。

わが国のウエスト周囲長の基準は、内臓脂肪面積 100 cm^2 に相当することから決められている。大規模横断研究において、脂質異常、血圧高値、血糖高値の 3 つの危険因子の平均保有数が 1 になる内臓脂肪面積が男女とも 100 cm^2 であることが報告されており[27]、わが国では科学的根拠に基づいたウエスト周囲長を用いている。欧米のウエスト周囲長の基準

表 2－3　わが国のメタボリックシンドロームの診断基準[4]

腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲長	男性≧85 cm 女性≧90 cm
（内臓脂肪面積　男女とも≧100 cm^2 に相当）	
上記に加え以下のうち 2 項目以上	
高トリグリセライド血症	≧150 mg/dL
かつ／または	
低 HDL コレステロール血症	<40 mg/dL 男女とも
収縮期血圧	≧130 mmHg
かつ／または	
拡張期血圧	≧85 mmHg
空腹時高血糖	≧110 mg/dL

* CT スキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。
* ウエスト径は立位、軽呼気時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の中点の高さで測定する。
* メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。
* 高 TG 血症、低 HDL-C 血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療をうけている場合は、それぞれの項目に含める。

（メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：日内学誌，94:794-809，2005）

が、単に各国の肥満の基準に相当するウエスト周囲長を用いているのとは根拠が異なっている。

わが国の診断基準は、内臓脂肪蓄積を必須項目とし、内臓脂肪を減らす介入による危険因子の減少を目的としている。内臓脂肪蓄積がなくても危険因子の集積は高リスクであり[25]、ウエスト周囲長だけでなく危険因子の集積に留意する必要はあるが、介入法が内臓脂肪蓄積病態とは異なる。平成20年度から開始された特定健診や職域健康診断におけるウエスト周囲長測定の義務化は、メタボリックシンドロームの概念を活用して、糖尿病や動脈硬化性疾患の発症を抑制しようとするものである。

2. 3　高 LDL コレステロール血症とメタボリックシンドロームの関連

高 LDL-C 血症は動脈硬化の主要な危険因子であり、治療の意義はすでに確立されている。メタボリックシンドロームは、高 LDL-C 血症と独立した冠動脈疾患のハイリスク病態であるため、その診断基準には LDL-C は含まれていない。しかし、メタボリックシンドロームと高 LDL-C 血症が合併する場合には冠動脈疾患のリスクはより高くなり、両者に対する介入が必要である。

文　献

1) Neeland IJ, Ross R, Després JP, *et al.* Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:715–25.
2) Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, *et al.* Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR working group on visceral obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:177–89.
3) 厚生労働省．令和元年国民健康・栄養調査報告．In. https://www.mhlw.go.jp/content/000711006.pdf; 2020.
4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会．メタボリックシンドロームの定義と診断基準．日本内科学会雑誌　2005;94:794–809.
5) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome–a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62.
6) Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, *et al.* Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. *Jpn Circ J* 2001;65:11–7.
7) 労働省作業関連疾患総合対策研究班．動脈硬化発症に貢献する宿主要因の意義．平成6 年度研究報告書．In：1994.
8) Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, *et al.* Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980–1994. *Circ J* 2006;70:960–4.
9) 大久保賢，裕 清．一般住民におけるメタボリック・シンドロームの頻度．臨牀と研究　2004;81:1736–40.
10) 松澤佑次．糖尿病発症高危険群におけるインスリン抵抗性とその生活習慣基盤に関する多施設共同追跡調査：総合研究報告書：介入対象としての内臓肥満の意義の確立．In．厚生省健康科学総合研究事業報告．2001.
11) 松澤佑次，井上修二，池田義雄．新しい肥満の判定と肥満症の診断基準．肥満研究　2000;6:18–28.
12) 日本肥満学会．肥満症診療ガイドライン2016：ライフサイエンス出版，2016.
13) 斎藤康，白井厚治，中村正，*et al.* 肥満症診断基準2011．肥満研究　2011;17:1–78.
14) New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002;66:987–92.
15) Klein S, Burke LE, Bray GA, *et al.* Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110:2952–67.
16) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, *et al.* Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994;107:239–46.
17) Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, *et al.* Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:1808–12.
18) Malik S, Wong ND, Franklin SS, *et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245–50.
19) Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, *et al.* National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251–7.
20) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–9.
21) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–16.
22) Mottillo S, Filion KB, Genest J, *et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–32.
23) Iso H, Sato S, Kitamura A, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744–51.
24) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, *et al.* Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men–the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2005;28:203–8.
25) Iso H, Cui R, Takamoto I, *et al.* Risk classification for metabolic syndrome and the incidence of cardiovascular disease in Japan with low prevalence of obesity: a pooled analysis of 10 prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2021:e020760.
26) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
27) Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, *et al.* Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population（the VACATION-J study）. *Ann Med* 2012;44:82–92.