

動脈硬化性疾患予防のための包括的リスク管理

1 動脈硬化性疾患の絶対リスクと脂質管理目標

BQ 16 日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測する評価法は存在しているか？

日本人の動脈硬化性疾患の絶対リスクを予測する評価法は複数あり、高血圧、糖尿病、喫煙を動脈硬化性疾患の予測指標としている。またアテローム血栓性脳梗塞を含む動脈硬化性疾患の発症や死亡を予測する評価法では、上記に加えて LDL コレステロール、non-HDL コレステロール、そして HDL コレステロールも予測指標としている。

(エビデンスレベル：E-1b)

動脈硬化性疾患予防のための各国の診療ガイドラインでは、動脈硬化性疾患の発症確率、または死亡確率という絶対リスクに基づいた脂質管理の方法が採用されている。その代表的なものである2018年の米国 ACC/AHA ガイドラインは¹⁾、米国の主要な5つのコホート研究をプールし、性別や人種による動脈硬化性疾患の頻度の違いを考慮した Pooled Cohort Equation (PCE) を作成し、10年後の動脈硬化性疾患絶対リスクが、ガイドラインのフローに組み込まれた。この PCE は、フラミンガムスコアのように冠動脈疾患だけの推計値ではなく、致死性・非致死性の心筋梗塞と脳卒中を合わせた脳心血管病発症の絶対リスクを見積もることができる。同様のプロセスは、同疾患の死亡に対する絶対リスクを推計できる欧州の SCORE リスクチャート²⁾でも採用されている。

わが国においても動脈硬化性疾患予防ガイドラインの2012年版において10年間の冠動脈疾患死亡を予測する NIPPON DATA80 のリスクチャート³⁾を、2017年版では10年間の冠動脈疾患発症にかかる絶対リスク評価は吹田スコア⁴⁾を用いて行い、絶対リスクの水準に基づいた脂質管理区分を定めた。2017年版のガイドラインを策定する上では⁵⁾、「日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測する評価方法は存在しているか」という BQ を設定して SR を実施した。その結果、9 文献が選定され、最終的にアウトカムが死亡だけでなく疾病の発症を把握しているか、あるいは LDL-C が診療ガイドラインとして適切に評価できるか等を考慮に入れ、吹田スコアが採用された。

これまでの経緯を踏まえて、動脈硬化性疾患予防

ガイドライン2022年版においては1990年1月1日から2020年12月末までに公表が明らかになった文献を対象に、同様の BQ を設定し SR を行った。今回の SR では、アウトカムを①冠動脈疾患、②脳・心血管疾患、③脳梗塞に分けて行った。

結果、前回2017年版で選定された文献以外に、5 文献が新たに選定された。その概要を表 3-1 に示す。

1.1 絶対リスクの設定について

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で採用された吹田スコアは、冠動脈疾患をアウトカムとする絶対リスクを推計することができた。しかしながら、心筋梗塞を含む冠動脈疾患発症のみをアウトカムとする絶対リスクであり、欧米のリスクスコアで示されているような脳卒中が含まれていなかった。

脳卒中は、その病型からクモ膜下出血、脳内出血、脳梗塞に大別される。脳梗塞は、さらに疫学研究において穿通枝系脳梗塞と皮質枝系脳梗塞、後者はさらに血栓型と塞栓型に分類される⁶⁾。血清 TC は脳出血に対して負の関連、穿通枝系脳梗塞とは関連を認めず、さらに皮質枝系脳血栓とは正の関連を認めるなどその影響が病型で大きく異なる⁷⁾。脳梗塞のうちその病因が粥状動脈硬化に起因するアテローム血栓性脳梗塞は、TC⁸⁾、LDL-C⁹⁾、そして non-HDL-C の上昇¹⁰⁾ が危険因子になることは、最近のわが国のコホート研究から示されており、冠動脈疾患と同様、その一次予防において脳卒中治療ガイドライン¹¹⁾の中でも脂質管理が重要であると指摘されている。さらに、脳出血や穿通枝系脳梗塞（いわゆるラクナ梗

表 3-1 国内のコホート研究に基づく動脈硬化性疾患の絶対リスク予測ツール

コホート名	リスク評価方式	リスク評価期間	評価に用いている危険因子	アウトカム
1 吹田研究 ¹⁵⁾	スコアリングテーブル	10年	年齢、性別、収縮期血圧、拡張期血圧、HDL-C、non-HDL-C、LDL-C (F 式)、糖尿病、喫煙、尿蛋白、心電図所見〔心房細動、左室肥大〕(心電図の有無でツールを作成)	循環器疾患発症・死亡(虚血性心疾患、脳卒中〔含出血〕)
2 JALS 研究 ¹⁶⁾	スコアリングテーブル	5、10年	性別、年齢、BMI、HDL-C、血圧ステージ(降圧薬の有無別)、eGFR、non-HDL-C(心筋梗塞のモデルのみ)、糖尿病、喫煙、心房細動の有無(心房細動を含まないモデルも作成)	心筋梗塞発症、心筋梗塞+脳卒中発症(含出血)、全循環器疾患死亡
3 久山町研究 ¹⁸⁾	スコアリングテーブル	10年	性別、年齢、収縮期血圧、糖尿病、HDL-C、LDL-C (F- 式)、喫煙、運動	脳卒中(含出血)、虚血性心疾患、循環器疾患
4 EPOCH-JAPAN ¹⁴⁾	スコアリングテーブル	10年	性別、log-年齢、喫煙、糖尿病、尿蛋白、log-収縮期血圧 P、log-TC/HDL-C、log-年齢×log-収縮期血圧、log-年齢×喫煙	虚血性心疾患、脳卒中(含出血)、循環器疾患死亡
5 久山町研究 ¹⁷⁾	スコアリングテーブル	10年	性別、年齢、収縮期血圧、糖尿病、HDL-C、LDL-C (F 式)、尿蛋白、喫煙、運動	動脈硬化性疾患(虚血性心疾患、アテローム血栓性脳梗塞)の発症

塞)がわが国の脳卒中の代表的な病型であったのに対し、近年、アテローム血栓性脳梗塞の割合が高くなる傾向が指摘されている。久山町研究では第3コホート(1988年)において脳梗塞発症者男性70人中22人(31.3%)、女性84人中20人(23.8%)がアテローム血栓性脳梗塞であった¹²⁾。男性では第1コホート(1961年)の19.4%から増加した。一方、JPHC 研究では2005~2009年のコホートにおいて全脳卒中に占める脳梗塞の割合の有意な増加、さらに脳梗塞の病型別では、脳梗塞発症男性230人、女性116人のそれぞれ男性61人(26.5%)、女性26人(22.4%)がアテローム血栓性脳梗塞であった¹³⁾。過去10年間でこの割合は男性では不変、女性では増加の傾向を認めた。このようなわが国の現状を鑑みて、動脈硬化性疾患として冠動脈疾患に加えてアテローム血栓性脳梗塞を含めることは妥当であると考えられた。なお本ガイドラインにおけるアテローム血栓性脳梗塞は、脳卒中の臨床における定義より広く、「アテローム硬化を基盤とする脳梗塞」と考えるべきである。

今回新たに SR により選定された論文のうち、アウトカムを死亡¹⁴⁾のみとする文献は1つ、その他は発症ないしは死亡をエンドポイントとしていた。脂質に関して、共通してHDL-Cが予測指標に組み込まれていたが、加えて non-HDL-C を採用していた文

献^{15, 16)}が2つ、また LDL-C を採用していた文献^{15, 17)}が2つあった。LDL-C はいずれの研究においても Friedewald 式により算出されていた。アウトカムの設定は各研究で差異があった。心筋梗塞、脳卒中の発症、または死亡それぞれ単独のイベントをアウトカムする研究、またはこれらを合わせた循環器疾患としての複合アウトカムとする研究も見受けられた。脳卒中は、多くの研究で出血性脳卒中やラクナ梗塞が含まれていたが^{15, 16, 18)}、久山町研究から公表された2つのスコアのうちの1つは、それらを除きアテローム血栓性脳梗塞のみを取り出して冠動脈疾患と合わせた複合アウトカムとしていた¹⁷⁾。

以上の結果から、動脈硬化性疾患予防に資する脂質管理基準を定めるための絶対リスクスコアとしては、冠動脈疾患に限るのではなく、脳血管疾患を含む動脈硬化性疾患の発症をアウトカムとすること、さらに脂質管理と連動して LDL-C が含まれていることが好ましいと考えられた。この条件には、吹田研究と久山町研究が該当するが、前者は non-HDL-C が 170 mg/dL 以上/未満、そして LDL-C が 140 mg/dL 以上/未満の組み合わせによりスコアリングする方法をとっており、LDL-C の設定が二値であるのに対し、久山町研究¹⁷⁾では 120 mg/dL 未満(基準)、120-139 mg/dL、140-159 mg/dL、160 mg/dL 以上に分類され、その基準値は2017年版の管理目標値に沿った値

となっていた。久山町研究は、さらにアウトカムが前述の通り冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞という動脈硬化性心血管疾患であり、本ガイドラインの目的とするアウトカムに最も合致する。これらのことから判断して、久山町研究のスコアリングテーブル¹⁷⁾が最も適切であると判断された。

1.2 絶対リスクを用いた脂質異常症管理についての考え方

米国 ACC/AHA ガイドライン2018では、LDL-C の管理目標値を設定せず、絶対リスクに応じて、スタチン治療により LDL-C をどれくらい下げることが示されている¹⁾。例えば、動脈硬化性疾患の絶対リスクが7.5%以上20%未満である中等度リスク場合、LDL-C の30%～49%の低下が推奨されている。しかしながら、わが国におけるガイドラインの絶対リスクを用いた脂質異常症管理についての考え方は、ガイドライン2017年版で示された「わが国の実臨床の場では管理目標があるほうが患者のアドヒアランスの観点から望ましく、実際に多くの実地臨床家が管理目標値を見て治療の目安にしていることから、従来通り管理目標値を維持するべきである」という考え方に準じた。

絶対リスクのグレードの設定は、久山町研究において10年以内の動脈硬化性心血管疾患（冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞）発症確率が2%未満を低リスク、2%以上10%未満を中リスク、10%以上を高リスクと設定しており¹⁷⁾、本ガイドラインではその値を採用した。2017年版の吹田スコアは冠動脈疾患発症に対する絶対リスクであったのに対し、久山町研究のそれは冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞を合わせた動脈硬化性心血管疾患に対する絶対リスクである。絶対リスクは、研究対象となる集団の年齢構成やアウトカムの把握方法の違いによって左右されるが、この基準による管理区分による各リスク群の割合は2017年版の本ガイドラインの管理区分とほぼ合致した。

米国 ACC/AHA 2018 では、動脈硬化性心血管疾患発症の絶対リスク20%以上をハイリスク、また死亡をアウトカムとする ESC/EAS 2016 ガイドラインでは、5%～9%以上をハイリスク、10%以上を高度ハイリスクとしている。これら基準の設定は、国ごとの動脈硬化性心血管疾患の発症率・死亡率や集団寄与危険割合の違いにも影響を受けることから同等に比較はできない。しかしながら、本ガイドラインでは、2017年版が公表されて以降、わが国の動脈硬化性疾患の状況が大きく変化したとは考えにくく、これまでの設定に準じることにした。

1.3 動脈硬化性疾患リスクに応じたカテゴリー分類

図3-1に久山町研究のスコアに基づく絶対リスクを用いたフローチャートを示した¹⁷⁾。脂質異常症のスクリーニングには、まず冠動脈疾患、アテローム血栓性脳梗塞（頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚4mm以上）を伴うその他の脳梗塞も含む）の既往を確認し、「あり」の場合には二次予防の対象となる。ついで臨床的に糖尿病、慢性腎臓病（CKD）、末梢動脈疾患（PAD）がある場合には高リスクに分類する。これらの要因がない場合には久山町研究によるスコアを年齢階級毎に算出し、「低リスク」「中リスク」「高リスク」の各群に振り分ける。

なお75歳以上でも日本人の脂質低下療法による心血管イベントの抑制効果が報告されている（第7章「高齢者」参照）。しかしながら高齢になると年齢そのもので絶対リスクが跳ね上がることで、合併症の状態など個人差が大きいことなどから、80歳以上の後期高齢者の一次予防に関しては、スコアの結果をただちに管理目標値に紐づけるのではなく、患者の状態を把握して個別の治療を行うべきであると考えられるためフローチャートには入れていない。

また家族性高コレステロール血症、および家族性Ⅲ型高脂血症と診断される場合にはこのチャートを用いずにそれぞれ該当する診療方針にしたがう必要がある。

図3-2に、本ガイドラインによる動脈硬化性心血管疾患発症予測モデルを示した。2017年版と同様に各危険因子のポイントを合計することにより絶対リスクを推計する。危険因子は、性別（男女）、収縮期血圧（5区分）、糖代謝異常（有無）、LDL-C（4区分）、HDL-C（3区分）、喫煙（有無）の6項目である。喫煙は現在喫煙者（少なくとも毎日1本以上習慣的に吸う）を喫煙ありとする。過去喫煙者は喫煙なしとする。ポイントの合計と絶対リスクとの対応表は、年齢階級（10歳）ごとに作成されている。これら6項目は、現在地域で行われている特定健診、あるいは職域での定期健康診断において検査として含まれている項目であり、汎用性が高いと考えられた。

なお本ガイドラインで用いる久山町スコアはオリジナルの久山町スコアとは少し異なる。オリジナルのスコアには、糖尿病とCKDの指標であるタンパク尿が危険因子として選択されていたが、本ガイドラインでは、糖尿病とCKDが存在すれば高リスク病態であるため、脂質管理目標を定めるための絶対リスクを予測する項目からは除外した。ただし、耐糖能異常は動脈硬化性心血管疾患のリスクを上昇さ

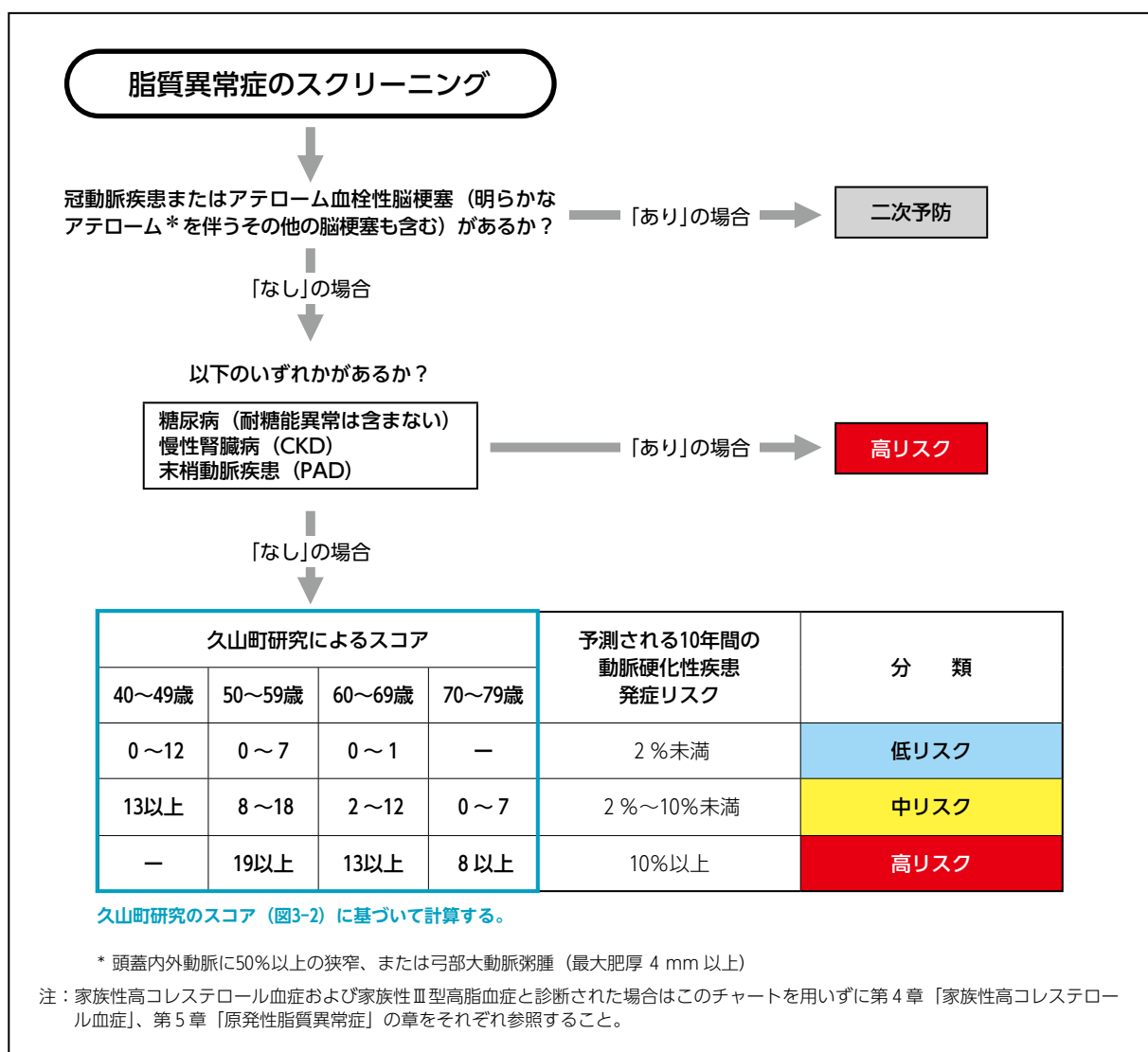


図3-1 動脈硬化性疾患予防から見た脂質管理目標値設定のためのフローチャート

①性別	ポイント	④血清 LDL-C	ポイント	ポイント合計	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳
女性	0	<120 mg/dL	0		<1.0%	<1.0%	1.7%	3.4%
男性	7	120～139 mg/dL	1	1	<1.0%	<1.0%	1.9%	3.9%
		140～159 mg/dL	2	2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.5%
		160 mg/dL ～	3	3	<1.0%	1.1%	2.6%	5.2%
②収縮期血圧	ポイント	⑤血清 HDL-C	ポイント	4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%
<120 mmHg	0	60 mg/dL ～	0	5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%
120～129 mmHg	1	40～59 mg/dL	1	6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%
130～139 mmHg	2	<40 mg/dL	2	7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%
140～159 mmHg	3			8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%
160 mmHg ～	4			9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%
③糖代謝異常(糖尿病は含まない)	ポイント	⑥喫煙	ポイント	10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%
なし	0	なし	0	11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%
あり	1	あり	2	12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%
				13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%
				14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%
				15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%
				16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%
				17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%
				18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%
				19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%

注1：過去喫煙者は⑥喫煙はなしとする。

①～⑥のポイント合計	点
------------	---

右表のポイント合計より年齢階級別の絶対リスクを推計する。

図3-2 久山町スコアによる動脈硬化性疾患発症予測モデル

せることから（第2章1.4「耐糖能異常」参照）、耐糖能異常がある場合にはスコアに1点加算することとした。同様にオリジナルの久山町スコアは、運動習慣の有無が含まれているが、日常診療で常に情報を聴取していない可能性があるため本ガイドラインでは使用しない。また前述のように80歳以上のスコアは本ガイドラインでは使用しない。

久山町スコア開発の過程において降圧薬の有無は最終モデルに残らなかった。またその他の服薬については欧米のガイドラインと同様に考慮されていない。一般的に同じ血圧レベルの場合、降圧薬服薬者の方が、非服薬者に比べて脳卒中の絶対リスクは高くなることが報告されているため¹⁹⁾、モデルに残らなかったとはいえ降圧薬服薬者では絶対リスクが過小評価される可能性を考えるべきである。この議論は、2017年版の吹田スコアを採用した際にも行われており、服薬者に対して絶対リスクの評価を行う場合には考慮すべき事項と考えられた。

脳・心血管疾患発症率には、前述のように地域差や社会的要因による差があることが指摘されている。したがって、絶対リスクを評価するにはそのような要因を考慮する必要がある。これまでも都市部と農村部の違い²⁰⁾、あるいはNIPPON DATA90では大企業の労働者や公務員に比べ、小企業の労働者の循環器疾患死亡リスクが高まることが報告された²¹⁾。海外の研究では、社会経済的要因との関連も指摘され、社会経済的貧困度が高い群では、予測値よりも実際の絶対リスクの方が高いことが示されている²²⁾。2022年版のリスクスコアは、久山町研究のデータから作成されたものであり、絶対リスクの国民集団として代表性があるとは考えにくい。しかしながら、基となるデータの代表性に関しては2017年版で用いた吹田スコアにおいても同様の疑義が指摘され、データの地域性を踏まえて今回の絶対リスクを見積もる必要があることに留意すべきである。本来は2012年版のNIPPON DATA80のように日本国民から層化無作為抽出された集団で検討するのが理想であるが、その場合は発症調査ができないという現状があり、今後の検討課題である。

1.4 生涯リスクの考え方

絶対リスクは、当然ながら年齢の影響を強く受け、壮年・中年層の場合には10年間の動脈硬化性心血管疾患発症確率は小さく見積もられてしまう。しかしながら、危険因子を抱えたまま年齢を重ねてしまうと、いずれは大きなリスクになることは明らかであるため、動脈硬化性心血管疾患予防を考えた場合には将来10年間の絶対リスクだけでなく、相対リスクもしくは生涯リスクの視点を示すことが必要であ

る²³⁾。ACC/AHAガイドライン2018では、20歳～39歳の年齢層に対して、絶対リスクよりも生涯リスクを優先し、危険因子の改善に向けた医師と患者間のコミュニケーションツールとして活用を推奨している。日本人を対象とするコホート研究であるEPOCH Japan²⁴⁾や吹田研究²⁵⁾においても生涯リスクの推計が行われている。例えば、吹田研究において45歳のLDL-C 160 mg/dL以上の冠動脈疾患発症生涯リスクは男性47.2%、女性10.2%であった²⁵⁾。一方、同年齢の10年間の絶対リスクはそれぞれ3.7%と0.0%である。このように、40歳代～50歳代においては、10年間の絶対リスクと生涯リスクは大きく乖離し、絶対リスクと合わせて生涯リスクを示していくことが動脈硬化性心血管疾患予防の観点から重要と考えられた。しかし現時点ではまだ生涯リスクの予測をスコア化して示すようなエビデンスはわが国から公表されておらず、次期ガイドライン以降の検討課題である。

1.5 動脈硬化性心血管疾患の予防から見た脂質異常症の管理目標値

各カテゴリー別の脂質異常症の管理目標値を表3-2に示した。

一次予防では原則として3～6か月間は生活習慣の改善を行ってその効果を評価した後に、薬物療法の適用も検討すべきである。しかしいずれの管理区分においてもLDL-C 180 mg/dL以上が持続する場合は、生活習慣の改善とともに薬物療法を考慮してもよい。LDL-Cの管理目標値は、観察研究および介入研究のシステマティック・レビューによって決定された。すなわち、高リスク管理区分では120 mg/dL未満とし、低リスク・中リスク管理区分では2017年版ガイドラインの管理目標値を引き継ぎそれぞれ160 mg/dL未満、140 mg/dL未満とした。また糖尿病は高リスク管理区分であるが、細小血管症を伴うなど特にリスクの高い糖尿病の場合は一次予防でも管理目標値は100 mg/dL未満とした。なおこれらの管理目標値は到達努力目標である。スタチンを用いた無作為化比較対照試験のメタ解析の結果、LDL-Cの20%～30%低下により、約30%の冠動脈疾患発症率の低下が認められているため^{26, 27)}、低リスク・中リスク管理区分ではLDL-C低下率20～30%も目標値となり得る。ただしFH（一次予防）や家族性Ⅲ型高脂血症の場合、別に治療を考慮する。FH患者の治療は困難で将来の冠動脈疾患合併のリスクもきわめて高いため、専門医への紹介が勧められる（第4章「家族性高コレステロール血症」、第5章「その他の原発性脂質異常症」参照）。またコントロール不十分な複数の危険因子を保有するなど特にハイリスク

表3-2 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150 (空腹時) *** <175 (随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む）の既往	<100 <70**	<130 <100**		

- * 糖尿病において、PAD、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。（第3章5.2参照）
- ** 「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においてもLDL-Cが180 mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。（第4章参照）
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、次にnon-HDL-Cの達成を目指す。LDL-Cの管理目標を達成してもnon-HDL-Cが高い場合は高TG血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低HDL-Cについては基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防（低・中リスク）においてはLDL-C低下率20～30%も目標値としてなり得る。
- **** 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。それ以外の条件を「随時」とする。
- **** 頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚4 mm以上）
- 高齢者については第7章を参照。

と考えられる患者の場合、担当医の裁量においてより厳格な脂質管理を行うことも考慮してよい。

なお前述のように脂質異常症への介入効果のエビデンスを鑑み、本リスク区分別脂質管理目標値は基本的には80歳未満の成人に適用されることを前提として作成されている。なお40歳未満の脂質管理の是非は主治医の判断に委ねる。今回のガイドラインで用いている久山町研究のリスクチャートは40歳以上であり、40歳未満の絶対リスクは算出できない。40歳未満の10年間の絶対リスクは非常に低いため、むしろ若いほど高く算出されるという特性を踏まえて前述の生涯リスクを踏まえた動機づけを行っていく必要がある。

一方、すでに冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）の既往がある二次予防の場合はより積極的な治療が必要と考えられるため、一次予防とは別個に扱われる。二次予防においては、LDL-Cの管理目標値は一次予防より低く設定されるべきである。欧米の大規模臨床試験では、治療前のLDL-Cが平均的なレベルであっても、それを低下させることによって冠動脈疾患の再発予防や総死亡の低下、脳卒中の抑制に有効であることが示されてきた。その後、わが国で行われた観察研究や臨床研究ではLDL-C 100 mg/dLまでは低いほど再発頻度が低かった。したがって、二次予防では生活習慣の改善とともに薬物療法によりLDL-C 100 mg/dL未満を目標とするが、

表3-3 二次予防においてより厳格な管理が必要な患者病態

- 急性冠症候群
- 家族性高コレステロール血症
- 糖尿病
- 冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）の合併

100 mg/dL未満の管理が難しい場合には50%以上のLDL-C低下を目標とすることも可とする。また、二次予防において表3-3に示す急性冠症候群、家族性高コレステロール血症、糖尿病、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞）を合併する場合にはよりリスクが高いと考え、LDL-C 70 mg/dL未満、non-HDL-C 100 mg/dL未満を目標としたより厳格な脂質管理を考慮する（詳細は「第3章5.1 冠動脈疾患の既往（二次予防）」参照）。

なお脂質異常症の各項目において管理目標値が設定されているが、まず優先すべきはLDL-Cの管理目標値の達成であり、それが達成された場合に情報が得られればnon-HDL-Cの管理目標値の達成を検討する。2017年版のガイドラインに引き続き、LDL-Cに30 mg/dL追加した値をnon-HDL-Cの管理目標値として設定した^{28, 29)}。またTGが400 mg/dL以上および随時採血の場合は、最初からLDL-Cではなくnon-

HDL-Cを管理目標値として用いるべきである。なお non-HDL-Cを一般集団のスクリーニング検査に用いる場合には、non-HDL-CとLDL-Cの差は30 mg/dLより小さく、おおむね20 mg/dL前後となることにも留意すべきである^{30, 31)}。一方、TGとHDL-Cについては、前回のガイドラインと同じく、一次予防でも二次予防でも、それぞれ150 mg/dL未満（空腹時）（随時の場合は175 mg/dL未満）、40 mg/dL以上を目標として管理することが勧められる。このうちTGについては、LDL-Cの管理目標を達成しても non-HDL-Cが高い場合は高TG血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。また低HDL-Cについては有効な薬剤があまりないこと、HDL-Cだけ低く他の脂質異常を伴わない場合は冠動脈疾患のリスクが高くないという報告もあることから³²⁾、LDL-C、non-HDL-C、TGの管理を行った上で、基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。

文 献

- 1) 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.
- 2) Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
- 3) Nippon Data80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population: NIPPON DATA80. *Circ J* 2006;70:1249-55.
- 4) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, *et al.* Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the Framingham risk score: the Suita study. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:784-98.
- 5) Kinoshita M, Yokote K, Arai H, *et al.* Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:846-984.
- 6) Sankai T, Miyagaki T, Iso H, *et al.* [A population-based study of the proportion by type of stroke determined by computed tomography scan]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 1991;38:901-9.
- 7) Konishi M, Iso H, Komachi Y, *et al.* Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita Pathology Study. *Stroke* 1993;24:954-64.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン [追補2019] 委員会編. 脳卒中治療ガイドライン2015 [追補2019]. In: 3-1 危険因子の管理 (3) 脂質異常症. 東京: 日本脳卒中学会 2019.
- 12) Kubo M, Hata J, Doi Y, *et al.* Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 2008;118:2672-8.
- 13) Cui R, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Trends in the proportions of stroke subtypes and coronary heart disease in the Japanese men and women from 1995 to 2009. *Atherosclerosis* 2016;248:219-23.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Harada A, Ueshima H, Kinoshita Y, *et al.* Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Hypertens Res* 2019;42:567-79.
- 17) Honda T, Chen S, Hata J, *et al.* Development and validation of a risk prediction model for atherosclerotic cardiovascular disease in Japanese adults: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 2022;29:345-61.
- 18) Honda T, Yoshida D, Hata J, *et al.* Development and validation of modified risk prediction models for cardiovascular disease and its subtypes: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2018;279:38-44.
- 19) Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Development of a point-based prediction model for the incidence of total stroke: Japan public health center study. *Stroke* 2013;44:1295-302.
- 20) 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.
- 21) Okuda N, Kadota A, Nishi N, *et al.* Association of work situation with cardiovascular disease mortality risk among working-age Japanese men - a 20-year follow-up of NIPPON DATA90. *Circ J* 2019;83:1506-13.
- 22) Dalton JE, Perzynski AT, Zidar DA, *et al.* Accuracy of cardiovascular risk prediction varies by neighborhood socioeconomic position: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:456-64.
- 23) Berry JD, Dyer A, Cai X, *et al.* Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321-9.
- 24) Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, *et al.* Lifetime risk of stroke and coronary heart disease deaths according to blood pressure level: EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan). *Hypertension* 2019;73:52-9.
- 25) 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.
- 26) Fager G, Wiklund O. Cholesterol reduction and clinical benefit. Are there limits to our expectations? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3527-33.
- 27) Baigent C, Keech A, Kearney PM, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Saiki Y, Otsuka T, Kato K, *et al.* A proposal for the optimal management target for serum non-high-density lipoprotein cholesterol level in low-risk Japanese workers. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:422-30.
- 31) Kuwabara K, Harada S, Sugiyama D, *et al.* Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the general population. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:477-90.
- 32) 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.

動脈硬化性疾患発症予測・脂質管理目標設定アプリ

URL : https://www.j-athero.org/jp/general/ge_tool2/



2 生活習慣の改善

2.1 禁煙

- 動脈硬化性疾患の一次・二次予防のため、喫煙者には禁煙することを推奨する。
- 動脈硬化性疾患の一次・二次予防のため、すべての人に受動喫煙を回避することを推奨する。
- 禁煙介入はニコチン依存症の治療であり、禁煙成功率を上げるために禁煙補助薬を使用した治療を推奨する。

禁煙は動脈硬化性疾患の既往の有無にかかわらず、疾患の進展や罹患・死亡リスクの低下をもたらし、その効果は年齢や性別を問わない¹⁾。また、禁煙の効果は、動脈硬化性疾患に対しては禁煙開始とともに比較的速やかに現れ、高齢者を含め禁煙期間が長くなるほどリスクが低下することが知られている^{2,3)}。喫煙本数を減らすことでは脳心血管疾患のリスク低下はなく、一度禁煙した者が再喫煙すると再度リスクが上昇することが大規模観察研究で示されている⁴⁾。喫煙本数を減らすことや低ニコチン低タールたばこに替えることでもリスク低下につながらない。したがって、動脈硬化性疾患の一次予防、二次予防のためには禁煙は必須であり、年齢を問わず全ての喫煙者に対して禁煙を勧めるべきである。受動喫煙でも、冠動脈疾患、脳卒中のリスクが上昇することが明らかになっている^{5,6)}。海外では飲食店等を含むすべての屋内を全面禁煙とする受動喫煙防止法の実施によって、急性冠症候群、脳卒中が減少することがメタ解析で示されており⁷⁾、受動喫煙を回避するように指導することも重要である。

まずは、全ての患者に喫煙歴、受動喫煙の有無を確認することから始める⁸⁾。喫煙者には禁煙を推奨し、すぐに禁煙を希望しない患者には動機づけを行う。医師が患者に禁煙アドバイスをするとしない場合に比べて、禁煙率が1.7倍に有意に高まることが知られている⁹⁾。喫煙の本質はニコチン依存症である。そのため、禁煙する時には他の薬物依存と同様に離脱症状の出現があり、禁煙が困難である場合が多い。カウンセリングに加えて、ニコチン依存に有効な禁煙補助薬（ニコチン貼付薬、ニコチンガム（OTC医薬品）、バレニクリン）を使用することによって禁煙成功率が高まる^{10,11)}。わが国では医療施設と患者の両者が一定の要件を満たす場合、12週間にわたる禁煙治療が保険適用になっている¹²⁾。新型たばこが広まっている（第2章表2-2「新型たばこの分類」参照）。このうち加熱式たばこの禁煙も禁煙保険治療の対象である。スマートフォンにダウンロードして使

用する禁煙治療用アプリケーションと呼気一酸化炭素濃度測定器をバレニクリンに上乗せして処方することによって禁煙成功率が高まることが示され¹³⁾、2020年12月から保険適用になった。わが国で市販される電子たばこにはニコチンは含まれておらず、禁煙成功率は上昇しない¹⁴⁾。

最近のメタ解析では禁煙1年後には4～5kg体重が増加し、その増加の大半は禁煙後3か月以内に起こることが示されている¹⁵⁾。この時期に血糖値や脂質値の悪化がみられることもあるが、体重は増加しているにもかかわらずインスリン抵抗性改善¹⁶⁾や、HDL-C増加¹⁷⁾ならびに酸化LDL複合体減少¹⁸⁾などの効果が出現することが報告されている。体重増加は、禁煙開始を妨げ、また再喫煙の原因になるが、2～4年の禁煙継続は体重増加によるデメリットを凌駕して心血管疾患リスクを減少させることが示されている¹⁹⁾。したがって、長期的な禁煙の有益性は明確であり、禁煙のメリットを啓発して禁煙推奨するとともに、禁煙が継続できるようサポートする必要がある。

文 献

- 1) National Center for Chronic Disease Prevention Health Promotion Office on Smoking Health. Chapter 8. Cardiovascular diseases. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. In. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US) 2014.
- 2) 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.
- 3) Mons U, Muezzinler A, Gellert C, *et al.* Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015;350:h1551.
- 4) Jeong S, Jeon KH, Shin DW, *et al.* Smoking cessation, but not reduction, reduces cardiovascular disease incidence. *Eur Heart J*. 2021;42:4141-53.
- 5) 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.
- 6) 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.
 - 7) Tan CE, Glantz SA. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis. *Circulation* 2012;126:2177-83.
 - 8) 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;108:1024-74.
 - 9) Stead LF, Buitrago D, Preciado N, *et al.* Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:Cd000165.
 - 10) Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, *et al.* Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:Cd000146.
 - 11) Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, *et al.* Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:Cd006103.
 - 12) 日本循環器学会, 日本肺癌学会, 日本癌学会, *et al.* 禁煙治療のための標準手順書第8版. In. http://j-circ.or.jp/kinen/anti_smoke_std/pdf/anti_smoke_std_rev8_.pdf; 2021.
 - 13) Masaki K, Tateno H, Nomura A, *et al.* A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. *NPJ Digit Med* 2020;3:35.
 - 14) Hirano T, Tabuchi T, Nakahara R, *et al.* Electronic cigarette use and smoking abstinence in Japan: a cross-sectional study of quitting methods. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14.
 - 15) Aubin HJ, Farley A, Lycett D, *et al.* Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4439.
 - 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) Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, *et al.* Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2011;161:145-51.
 - 18) Komiyama M, Shimada S, Wada H, *et al.* Time-dependent changes of atherosclerotic LDL complexes after smoking cessation. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:1270-5.
 - 19) Hu Y, Zong G, Liu G, *et al.* Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. *N Engl J Med* 2018;379:623-32.

2.2 飲酒

- 動脈硬化性疾患の予防のためには、多量飲酒を避ける。
- 飲酒者の飲酒状況を確認する。

多量飲酒者の場合には、高HDL-C値であっても、禁酒・減酒の指導を行うことができる。

動脈硬化性疾患の一次・二次予防のために、飲酒者は飲酒頻度やアルコール摂取量をより減らすことが重要である。また、非飲酒者に飲酒を推奨する必要はない。

飲酒者の1回飲酒量、休肝日の有無、多量飲酒、飲酒機会の頻度など、実際の飲酒状況を確認することが重要である。まず、すべての患者に、飲酒頻度、飲酒量を確認することから始める。アルコール使用障害同定テスト(AUDIT)(図3-3)はWHOによって開発された問題飲酒者のスクリーニングテストで¹⁾、多くの国々で飲酒問題の早期発見・早期介入のツールとして使われており²⁾、日本でも20年以上前に翻訳され、医療や保健指導の現場で活用されている。AUDITは全部で10項目の設問から成り、各項目の合計点(最大40点)で飲酒問題の程度をスクリーニングできる。AUDITでは、飲酒量を計算するのに純アルコール換算で10gの飲酒量を示す“ドリンク”という単位が使われているのも特徴の一つである(表3-4.ドリンク換算表)。またAUDITの区分点は集団の特性や目的に応じて決めることができる³⁾。特定保健指導で用いられている「標準的な健

診・保健指導プログラム(改訂版)」では⁴⁾問題飲酒者としてAUDIT8点~14点、肥前精神医療センターが開発した日本の代表的な減酒指導法であるHAPPYプログラムでは⁵⁾、生活習慣病を有しない場合AUDIT10点~19点を、それぞれ減酒指導の対象とし、それ以上の点数を有する者については、依存症疑いとしており、依存症専門医療機関受診の目安としている。

文 献

- 1) Reinert DF, Allen JP. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:272-9.
- 2) Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Martín B, García-Ortiz L, *et al.* Effectiveness of brief interventions in primary health care settings to decrease alcohol consumption by adult non-dependent drinkers: a systematic review of systematic reviews. *Prev Med* 2015;76 Suppl:S33-8.
- 3) Curry SJ, Krist AH, Owens DK, *et al.* Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;320:1899-909.
- 4) 真栄里仁. わが国のアルコール問題対策. 改訂版アルコール保健指導マニュアル. 2016;157-9.
- 5) 杠岳文. アルコール関連問題への早期介入プログラムHAPPY. 医学のあゆみ. 2007;222:728-32.

1. あなたはアルコール含有飲料をどのくらいの頻度で飲みますか？
0. 飲まない 1. 1カ月に1度以下 2. 1カ月に2～4度 3. 1週に2～3度 4. 1週に4度以上
2. 飲酒するときには通常どのくらいの量を飲みますか？
0. 1～2ドリンク 1. 3～4ドリンク 2. 5～6ドリンク 3. 7～9ドリンク 4. 10ドリンク以上
3. 1度に6ドリンク以上飲酒することがどのくらいの頻度でありますか？
0. ない 1. 1カ月に1度未満 2. 1カ月に1度 3. 1週に1度 4. 毎日あるいはほとんど毎日
4. 過去1年間に、飲み始めると止められなかったことが、どのくらいの頻度でありましたか？
0. ない 1. 1カ月に1度未満 2. 1カ月に1度 3. 1週に1度 4. 毎日あるいはほとんど毎日
5. 過去1年間に、普通だと行えることを飲酒していたためにできなかったことが、どのくらいの頻度でありましたか？
0. ない 1. 1カ月に1度未満 2. 1カ月に1度 3. 1週に1度 4. 毎日あるいはほとんど毎日
6. 過去1年間に、深夜の後体調を整えるために、朝迎え酒をせねばならなかったことが、どのくらいの頻度でありましたか？
0. ない 1. 1カ月に1度未満 2. 1カ月に1度 3. 1週に1度 4. 毎日あるいはほとんど毎日
7. 過去1年間に、飲酒後罪悪感や自責の念にかられたことが、どのくらいの頻度でありましたか？
0. ない 1. 1カ月に1度未満 2. 1カ月に1度 3. 1週に1度 4. 毎日あるいはほとんど毎日
8. 過去1年間に、飲酒のために前夜の出来事を思い出せなかったことが、どのくらいの頻度でありましたか？
0. ない 1. 1カ月に1度未満 2. 1カ月に1度 3. 1週に1度 4. 毎日あるいはほとんど毎日
9. あなたの飲酒のために、あなた自身か他の誰かがけがをしたことがありますか？
0. ない 1. あるが、過去1年にはなし 4. 過去1年間にあり
10. 肉親や親戚、友人、医師、あるいは他の健康管理にたずさわる人が、あなたの飲酒について心配したり、飲酒量を減らすように勧めたりしたことがありますか？
0. ない 1. あるが、過去1年にはなし 4. 過去1年間にあり

図3-3 アルコール使用障害同定テスト (AUDIT)

(独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター HP https://kurihama.hosp.go.jp/hospital/screening/pdf/audit_202106.pdf から転載)

表3-4 主なドリンク換算表

(独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター HP https://kurihama.hosp.go.jp/hospital/screening/pdf/drink_img.pdf から転載)

		ドリンク数	ビール換算 (ml)
ビール	コップ1杯	0.7	180
	中瓶	2.0	500
	大瓶	2.5	633
	レギュラー缶	1.4	350
	ロング缶	2.0	500
	中ジョッキ	1.3	320
日本酒 (15%)	1合 (180 ml)	2.2	540
	お猪口 (30 ml)	0.4	90
焼酎 (20%) 焼酎 (25%)	1合	2.9	720
	1合	3.6	900
チューハイ (7%)	レギュラー缶	2.0	490
	ロング缶	2.8	700
	中ジョッキ	1.8	448
ワイン (12%)	ワイングラス (120 ml)	1.2	288
	ハーフボトル (375 ml)	3.6	900
	フルボトル (750 ml)	7.2	1,800
ウィスキー (40%)	シングル水割り (原酒で 30 ml)	1.0	240
	ダブル水割り (原酒で 60 ml)	2.0	480
	ボトル1本 (720 ml)	23.0	5,760
梅酒 (13%)	1合 (180 ml)	1.9	486
	お猪口 (30 ml)	0.3	78

1ドリンク=純アルコール 10 g

2.3 肥満およびメタボリックシンドローム対策

肥満症やメタボリックシンドロームの治療の基本は、生活習慣の改善により、過剰な体重および内臓脂肪を減少させることである。

適正な体重やウエスト周囲長を達成し維持することは、生活習慣改善の大切な要素である。内臓脂肪蓄積は動脈硬化の独立した危険因子であり、ウエスト周囲長測定的重要性も世界的に認められている^{1,2)}。肥満およびメタボリックシンドロームは、脂質異常、耐糖能異常、高血圧を介して間接的に、あるいはアディポサイトカインの作用などにより直接的に動脈硬化を促進する³⁻⁶⁾。食事療法と運動療法を行って生活習慣を改善させることが治療の基本となる。

肥満症およびメタボリックシンドロームの治療

肥満症の体重目標値は直ちにBMI 25未満に設定すべきではない。短期間に超低エネルギー食で体重を減少させると、高率に体重のリバウンドを招く恐れがある⁷⁾ので、注意が必要である。BMIが25以上の肥満の範囲であっても食事療法と運動療法による体重減少で、肥満に起因する比較的軽度な糖代謝異常、脂質異常、血圧上昇は、早期に改善される⁸⁾。

メタボリックシンドロームの治療においても、食事療法と運動療法で、内臓脂肪蓄積に起因する軽度な糖代謝異常、脂質異常、血圧上昇は早期に改善される。また、合併する糖尿病、脂質異常症、高血圧に対して投薬が必要な場合でも、ウエスト周囲長を測定・評価し、医療を行う側と受ける側が減量によるリスクの減少を数値によって実感することが重要である。近年、このような概念に基づく特定健診の有効性が、相次いで報告された^{9,10)}。

したがって、体重あるいはウエスト周囲長の3%以上の減少を3～6か月間での目標とし、その達成について経時的に確認することが重要である¹¹⁻¹³⁾。

文 献

- 1) Neeland JJ, 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 JJ, 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) Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, *et al.* Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1257-61.
- 4) Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, *et al.* Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1401-4.
- 5) Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, *et al.* Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-94.
- 6) Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006;580:2917-21.
- 7) Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, *et al.* Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74:579-84.
- 8) Muramoto A, Matsushita M, Kato A, *et al.* Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract* 2014;8:e466-75.
- 9) Tsushita K, A SH, Miura K, *et al.* Rationale and descriptive analysis of specific health guidance: the Nationwide Lifestyle Intervention Program Targeting Metabolic Syndrome in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:308-22.
- 10) Nakao YM, Miyamoto Y, Ueshima K, *et al.* Effectiveness of nationwide screening and lifestyle intervention for abdominal obesity and cardiometabolic risks in Japan: the metabolic syndrome and comprehensive lifestyle intervention study on nationwide database in Japan (MetS ACTION-J study). *PLoS One* 2018;13:e0190862.
- 11) 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.
- 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) Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129:S102-38.

2.4 食事療法

【総エネルギー】

FQ1

総エネルギー摂取量を制限して適正な体重を維持することを動脈硬化性疾患の予防に推奨するか？

- 肥満者においては、総エネルギー摂取量を制限して減量し適正な体重を維持することにより血清脂質が改善するため推奨する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：A)

- 肥満者においては、総エネルギー摂取量を制限することによって減量し血清脂質異常を含む代謝異常の改善をはかることが、動脈硬化性疾患の発症を予防できる可能性があるために推奨する。

(エビデンスレベル：コンセンサス、推奨レベル：A)

過体重あるいは肥満者において、総エネルギー摂取量を減らすことだけで動脈硬化性疾患発症の抑制を示す直接的なエビデンスはない。しかしコホート研究およびそのメタ解析では、過体重あるいは肥満者で脂質異常などの代謝異常を有する者はもちろん、代謝異常を持たない肥満者でも動脈硬化性疾患発症リスクが高い¹⁻⁴⁾。日本のコホート研究では、BMI 27.0 kg/m²以上の者は23.0~24.9 kg/m²の者と比べて冠動脈疾患死亡リスクが高く、一方、BMI 18.5 kg/m²未満の者は、23.0~24.9 kg/m²の者と比べて、男性では全脳卒中および脳内出血の死亡リスクが高く、女性では冠動脈疾患、全脳卒中、虚血性脳卒中および脳内出血の死亡リスクが高かった⁵⁾。上述の英国のコホート研究でもBMI 18.5 kg/m²未満の者で代謝異常（糖尿病、高血圧、脂質異常）を一つ以上持つ場合に冠動脈疾患発症リスクが高く、また代謝異常を持っても持たなくても脳血管疾患発症リスクが高かった¹⁾。また非喫煙者で慢性疾患を持たない者のコホート研究（アジア人を含む）では、総死亡リスクはBMI 20.0-25.0 kg/m²が最低であった⁶⁾。

減量介入によるRCTのメタ解析では、介入群に割り当てられた者で総死亡リスクは有意に減少し⁷⁾、身体活動と食事療法介入によるRCTのメタ解析では、糖代謝異常のない者で血圧、TC、LDL-C、TGの低下とHDL-Cの増加を認めている⁸⁾。わが国の報告では、特定保健指導による生活指導の積極的支援によって、肥満者における1年後の減量率が3%以上であった場合、LDL-C、TG、血圧、血糖関連項目、尿酸の減少率およびHDL-Cの上昇率が有意に大きかった^{9,10)}。よって、減量を含めた生活改善は血清脂質を含む危険因子の改善に有効であり、そして動脈硬化性疾患発症を抑制できる可能性がある。

血清脂質を改善する総エネルギー摂取量を設定す

るための明確なエビデンスはないが、目標とする体重の目安は、総死亡が最も低いBMIが年齢で異なっている幅があることを考慮し¹¹⁾、かつ肥満症の定義⁹⁾をふまえて以下の式から算出する。18歳から49歳：[身長 (m)]²×18.5~24.9 kg/m²、50歳から64歳：[身長 (m)]²×20.0~24.9 kg/m²、65歳から74歳：[身長 (m)]²×21.5~24.9 kg/m²、75歳以上：[身長 (m)]²×21.5~24.9 kg/m²とする。目標とする体重と日常生活活動量をもとに、総エネルギー摂取量を適正化する。総エネルギー摂取量 (kcal/日) = 目標とする体重 (kg) × 身体活動量（軽い労作で25~30、普通の労作で30~35、重い労作で35~）を目指す^{9,12)}。高齢者では現体重に基づき、フレイル（第7章「高齢者2. フレイル・サルコペニア」参照）、（基本的）ADL低下、併発症、体組成、身長、短縮、摂食状況や代謝状態の評価を踏まえ、適宜判断する^{11,12)}。

文 献

- 1) Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, *et al.* Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1429-37.
- 2) Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, *et al.* Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J* 2018;39:397-406.
- 3) Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, *et al.* Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90,257 women (the Nurses' Health Study) : 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:714-24.
- 4) Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:758-69.
- 5) Cui R, Iso H, Toyoshima H, *et al.* Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women. The JACC study. *Stroke* 2005;36:1377-82.

- 6) The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388:776-86.
- 7) Ma C, Avenell A, Bolland M, *et al.* Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849.
- 8) Zhang X, Devlin HM, Smith B, *et al.* Effect of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0176436.
- 9) 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.
- 10) 津下一代 (研究代表) 厚生労働科学研究. 生活習慣病予防活動・疾病管理による健康指標に及ぼす効果と医療費適正化効果に関する研究. 2011.
- 11) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020年版). 第一出版 2020
- 12) 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂 2019.

【脂肪エネルギー比率】

FQ2

適正な総エネルギー摂取量のもとで日本人に適切な脂肪エネルギー比率を維持することを動脈硬化性疾患の予防に推奨するか？

- LDL コレステロール低下を目的に、適正な総エネルギー摂取量のもとで脂肪エネルギー比率を制限することを推奨する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：A)

- 肥満者では適正な総エネルギー摂取量のもとで、減量に加えて脂質の摂取内容を修正して制限、また非肥満者においても脂質の摂取内容を修正して制限することにより血清脂質が改善されて、動脈硬化性疾患の発症を抑制できる可能性があるために推奨する。

(エビデンスレベル：コンセンサス、推奨レベル：A)

これまで、脂肪エネルギー比率の違いで動脈硬化性疾患の発症の抑制効果を示した直接的なエビデンスはない。しかしたんぱく質・脂肪・炭水化物の摂取エネルギー比からみると、コホート研究のメタ解析において、炭水化物のエネルギー比率50-55%で総死亡リスクが最低であり、低炭水化物あるいは高炭水化物食は総死亡リスクを上昇させ、低炭水化物食でも動物性脂肪摂取が高いと総死亡リスクの上昇、植物性脂肪が高いと総死亡リスクの低下を認めている¹⁾。

血清脂質については、BMI 25 kg/m² 以上の肥満者を対象として、総エネルギー摂取量の制限のもとで、脂肪エネルギー比率の違い〔特に低脂肪食(※)介入と低炭水化物食介入〕により、減量効果を主要評価項目、血中脂質値を含む心血管疾患リスク項目を副次項目として検討した比較研究が多くなされている。低炭水化物食と低脂肪食を比較したRCTのメタ解析では、低炭水化物食の方が低脂肪食よりも有意に体重減少、TGの低下を認めるが、一方で有意にLDL-CとHDL-Cを上昇させている²⁾。また代謝異常を認めない肥満者における低脂肪食(30% E未満)と高脂肪食(30% E以上)を比較したRCTのメタ解析では、低脂肪食でTCとLDL-Cの低下、TGの上昇及びHDL-Cの低下をいずれも有意に認めている³⁾。

このように、適正な総エネルギー摂取量のもとで脂肪エネルギー比率を制限することはLDL-Cを低下させ、これらの危険因子の改善を介して動脈硬化性疾患を予防する可能性がある。脂質の摂取内容を修正する、あるいは修正して減らす食事療法のRCTをまとめたメタ解析で、総死亡リスクや心血管疾患死亡リスクには有意な効果は認められなかったが、心血管疾患発症リスクを14%低下させる効果が示されている⁴⁾。しかし同じメタ解析では、脂質摂取量を減らすだけではこれらリスクの有意な低下は認められなかった。

動物性あるいは植物性脂肪の摂取源の多くはたんぱく質源でもある。わが国のコホート研究であるJPHC研究で動物性たんぱく質および植物性たんぱく質の摂取量と循環器病リスクとの関連をみたところ、植物性たんぱく質摂取量は総死亡リスクおよび心疾患死亡リスク、脳血管死亡リスクの低下と関連し、動物性たんぱく質摂取量は有意な関連を認めなかった。また置換解析の手法を用いたところ、総エネルギー比率3%相当の獣肉(鶏肉、魚、加工肉以外の動物肉)たんぱく質を植物性たんぱく質に置換することにより総死亡リスク34%、心血管疾患死亡リスク42%の低下がみられ、加工肉から植物性たんぱく質に置換することにより、総死亡リスク46%の低下が認められた。さらに総エネルギー比率3%相

当の獣肉たんぱく質を魚たんぱく質に置換することにより、総死亡リスク25%、心血管疾患死亡リスク33%の低下、加工肉から魚たんぱく質の置換で総死亡リスク39%の低下を認めている⁵⁾。

なお、12か月以上の介入期間で低脂肪高たんぱく質食を用いたRCTのメタ解析では、低脂肪低たんぱく質食と比べて空腹時インスリン値の改善は期待できるものの、体重や血清脂質、血糖値における有意差は認められなかった⁶⁾。

わが国の現状とそれぞれの病態との関連を考慮すると、適正な総エネルギー摂取量のもとで従来推奨されている脂肪エネルギー比率20~25%、炭水化物50~60%を設定することに矛盾はない。とりわけ、血中LDL-Cの低下には脂肪エネルギー比率を制限することが有効であり、高TG血症や低HDL-C血症では、肥満や糖尿病、高血圧などの合併症を考慮したうえで、炭水化物エネルギー比率を50~60%の設定の中でやや低めに設定することが推奨される。たんぱく質摂取源も考慮して肉や加工肉の過剰摂取を控えて、魚や植物性脂質を摂取する。

※欧米では脂質が25%以下あるいは30%以下を低脂肪食とする研究が多いため、ここで述べる低脂肪食とは、脂質

エネルギー比率を総エネルギー摂取量の30%以下にした食事パターンとする。わが国で推奨されている脂肪エネルギー比率20~25%の食事内容や高カロリーミクロン血症に対する脂肪制限食とは異なることに注意が必要である。

文 献

- 1) Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, *et al.* Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;3:e419-e28.
- 2) Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB, *et al.* Effects of low-carbohydrate diets *v.* low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2016;115:466-79.
- 3) Lu M, Wan Y, Yang B, *et al.* Effects of low-fat compared with high-fat diet on cardiometabolic indicators in people with overweight and obesity without overt metabolic disturbance: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2018;119:96-108.
- 4) Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, *et al.* Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002137.
- 5) Budhathoki S, Sawada N, Iwasaki M, *et al.* Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality in a Japanese cohort. *JAMA Intern Med* 2019;179:1509-18.
- 6) Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2013;12:48.

【脂肪酸：飽和脂肪酸】

FQ3 適正な総エネルギー摂取量のもとで、飽和脂肪酸を減らすこと、または飽和脂肪酸の摂取量を他の不飽和脂肪酸（一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸）に置換することを動脈硬化性疾患発症の予防に推奨するか？

- 適正な総エネルギー摂取量のもとで飽和脂肪酸を減らすこと、または飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸に置換することは血清脂質の改善に有効であり、冠動脈疾患発症の予防のために推奨する。

(エビデンスレベル：1+、推奨レベル：A)

- 適正な総エネルギー摂取量のもとで、血清脂質の改善を目的に、飽和脂肪酸を一価不飽和脂肪酸に置換することを推奨する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：A)

コホート研究およびそのメタ解析では、飽和脂肪酸（SFA）の摂取が総死亡や心血管疾患死亡および発症に関与することを示す報告と、否定的な報告がある¹⁻⁹⁾。しかしながら、SFA摂取制限を行った介入期間2年以上のRCTのメタ解析では、総死亡リスクと心血管疾患死亡リスクにおいて有意な低下は認められなかったが、心血管疾患発症リスクは17%減少した¹⁰⁾。またSFAを多価不飽和脂肪酸（PUFA）に置換することで心血管疾患発症リスクは21%減少し、

一価不飽和脂肪酸（MUFA）への置換の効果は明らかでなかった¹⁰⁾。他のRCTのメタ解析でも、SFAをPUFAに置換することで、冠動脈疾患イベントの抑制を認めている¹¹⁾。なお、SFAをたんぱく質に置換することによる効果は明らかでない¹⁰⁾。

日本人のSFA摂取源としてもっとも多い食肉においては、コホート研究のメタ解析では、獣肉、加工肉の摂取量増加によりほぼ直線的に総死亡リスクは増加していた¹²⁾。また獣肉、加工肉の高摂取群は、

低摂取群と比べて非直線的であるが、冠動脈疾患、脳卒中、心不全リスクの容量依存的な増加を認めた¹³⁾。日本人では100 g/日までの獣鳥肉と加工肉の摂取は、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡、全心血管疾患死亡とは関連がなかったが¹⁴⁾、糖尿病患者のコホート研究では、獣鳥肉と加工肉の摂取量が20 g/日以上群では未満群より心血管疾患発症リスクは約3倍に上昇した¹⁵⁾。

脳卒中との解析では、米国女性や日本人のコホート研究で動物性脂肪と動物性たんぱく質の摂取量が少ないと脳内出血リスクが上昇していた^{16, 17)}。日本人のコホート研究やメタ解析では、SFA摂取量は全脳卒中死亡、脳内出血死亡や発症、虚血性脳卒中死亡や発症リスクと負の関連、心筋梗塞発症リスクとは正の関連を示した¹⁸⁻²⁰⁾。

血清脂質との関連をみると、NIPPON DATA90ではSFA摂取量とTC、LDL-Cの間に正の関連のあることが示された²¹⁾。SFA摂取制限を行ったRCTやそのメタ解析では、介入によりTCとLDL-Cの低下を認めているが、HDL-CとTGへの影響は有意でなかった^{10, 22-28)}。上述のRCTのメタ解析では、心血管疾患減少に最も関連していたのはTCの低下であり、これにはSFA摂取量の減少が強く関わり、PUFAやMUFA摂取量増加の関与よりも顕著であった¹⁰⁾ (SFAをPUFAまたはMUFAに置換する効果はFQ5、FQ6を参照)。食肉と血清脂質の関連においては、高SFA群、あるいは低SFA群に割り付けられた被験者に、それぞれ赤身肉(牛、豚、羊肉)、白身肉(鶏など家禽肉)、非肉たんぱく質の3種類の食事を4週間ずつ摂取させて、それら期間の血清脂質を比較するRCTが行われ、LDL-Cは赤身肉、白身肉で高く、赤身肉、白身肉の間では差がなかった。また、これらの食材によらず高SFA群の方が低SFA群よりLDL-Cが高かった²⁹⁾。さらに植物由来たんぱく質と同量のたんぱく質を含む牛肉を摂取させた12週間のRCTでは、牛肉群でLDL-CおよびHDL-Cが有意に上昇し、LDL-CにはSFA/食物繊維比、HDL-Cにはコレステロール/食物繊維の変化が有意に寄与していた³⁰⁾。乳製品にもSFAが多く含まれるが^{31, 32)}、コホート研究及びそのメタ解析、あるいはRCTでも乳製品摂取はTCあるいはLDL-Cを上昇させている^{23, 33-38)}。一方、低脂肪乳、無脂肪乳あるいは脱脂粉乳の摂取は血清脂質を改善した³⁹⁻⁴¹⁾。

以上より、適正な総エネルギー摂取量のもとでSFAを減らすこと、またはSFAをPUFAに置換することは血清脂質の改善に有効であり、冠動脈疾患発症の予防に推奨できる。SFAをMUFAに置換することでも血清脂質の改善が期待できる。一方、SFA摂取を極度に制限することは脳内出血の発症と関連す

る可能性がある¹⁶⁻²⁰⁾。SFAの適正な摂取量の設定にはエビデンスが十分でないが、現在の日本人の平均的な摂取量を考慮し、従来の脂質異常症患者に推奨する摂取量である総エネルギー摂取量の7%未満は妥当と考えられる。

文 献

- 1) Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, *et al.* Dietary saturated and *trans* fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24:308-15.
- 2) Tanasescu M, Cho E, Manson JE, *et al.* Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004;79:999-1005.
- 3) Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, *et al.* Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1425-32.
- 4) Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, *et al.* Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1563-73.
- 5) Blekkenhorst LC, Prince RL, Hodgson JM, *et al.* Dietary saturated fat intake and atherosclerotic vascular disease mortality in elderly women: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1263-8.
- 6) Puschitz NG, Strand E, Norekvål TM, *et al.* Dietary intake of saturated fat is not associated with risk of coronary events or mortality in patients with established coronary artery disease. *J Nutr* 2015;145:299-305.
- 7) Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, *et al.* Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-46.
- 8) Wang DD, Li Y, Chiuve SE, *et al.* Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134-45.
- 9) de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, *et al.* Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.
- 10) Hooper L, Martin N, Jimoh OF, *et al.* Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD011737.
- 11) Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
- 12) Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, *et al.* Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1462-73.
- 13) Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, *et al.* Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:1071-90.
- 14) Nagao M, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Meat consumption in relation to mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:687-93.
- 15) Horikawa C, Kamada C, Tanaka S, *et al.* Meat intake and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Eur J Nutr* 2019;58:281-90.

- 16) Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation* 2001;103:856–63.
- 17) Iso H, Sato S, Kitamura A, *et al.* Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol* 2003;157:32–9.
- 18) Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, *et al.* Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:759–65.
- 19) Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y, *et al.* Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J* 2013;34:1225–32.
- 20) Muto M, Ezaki O. High dietary saturated fat is associated with a low risk of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Japanese but not in non-Japanese: a review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:375–92.
- 21) Nakamura Y, Okuda N, Turin TC, *et al.* Fatty acids intakes and serum lipid profiles: NIPPON DATA90 and the national nutrition monitoring. *J Epidemiol* 2010;20 Suppl 3:S544–8.
- 22) Fattore E, Bosetti C, Brighenti F, *et al.* Palm oil and blood lipid-related markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of dietary intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2014;99:1331–50.
- 23) Engel S, Tholstrup T. Butter increased total and LDL cholesterol compared with olive oil but resulted in higher HDL cholesterol compared with a habitual diet. *Am J Clin Nutr* 2015;102:309–15.
- 24) Vafeiadou K, Weech M, Altowaijri H, *et al.* Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr* 2015;102:40–8.
- 25) Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, *et al.* Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects. The DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:441–9.
- 26) Barr SL, Ramakrishnan R, Johnson C, *et al.* Reducing total dietary fat without reducing saturated fatty acids does not significantly lower total plasma cholesterol concentrations in normal males. *Am J Clin Nutr* 1992;55:675–81.
- 27) Wardlaw GM, Snook JT. Effect of diets high in butter, corn oil, or high-oleic acid sunflower oil on serum lipids and apolipoproteins in men. *Am J Clin Nutr* 1990;51:815–21.
- 28) Temme EH, Mensink RP, Hornstra G. Comparison of the effects of diets enriched in lauric, palmitic, or oleic acids on serum lipids and lipoproteins in healthy women and men. *Am J Clin Nutr* 1996;63:897–903.
- 29) Bergeron N, Chiu S, Williams PT, *et al.* Effects of red meat, white meat, and nonmeat protein sources on atherogenic lipoprotein measures in the context of low compared with high saturated fat intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019;110:24–33.
- 30) Haub MD, Wells AM, Campbell WW. Beef and soy-based food supplements differentially affect serum lipoprotein-lipid profiles because of changes in carbohydrate intake and novel nutrient intake ratios in older men who resistive-train. *Metabolism* 2005;54:769–74.
- 31) Jensen RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *J Dairy Sci* 2002;85:295–350.
- 32) Willett WC, Ludwig DS. Milk and health. *N Engl J Med* 2020;382:644–54.
- 33) Huang LY, Wahlqvist ML, Huang YC, *et al.* Optimal dairy intake is predicated on total, cardiovascular, and stroke mortalities in a Taiwanese cohort. *J Am Coll Nutr* 2014;33:426–36.
- 34) Yu E, Hu FB. Dairy products, dairy fatty acids, and the prevention of cardiometabolic disease: a review of recent evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20:24.
- 35) Roy SJ, Lapierre SS, Baker BD, *et al.* High dietary intake of whole milk and full-fat dairy products does not exert hypotensive effects in adults with elevated blood pressure. *Nutr Res* 2019;64:72–81.
- 36) Gardner CD, Messina M, Kiazand A, *et al.* Effect of two types of soy milk and dairy milk on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: a randomized trial. *J Am Coll Nutr* 2007;26:669–77.
- 37) Khaw KT, Sharp SJ, Finikarides L, *et al.* Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. *BMJ Open* 2018;8:e020167.
- 38) Chisholm A, Mann J, Sutherland W, *et al.* Effect on lipoprotein profile of replacing butter with margarine in a low fat diet: randomised crossover study with hypercholesterolaemic subjects. *BMJ* 1996;312:931–4.
- 39) Hendrie GA, Golley RK. Changing from regular-fat to low-fat dairy foods reduces saturated fat intake but not energy intake in 4–13-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1117–27.
- 40) Hidaka H, Takiwaki M, Yamashita M, *et al.* Consumption of nonfat milk results in a less atherogenic lipoprotein profile: a pilot study. *Ann Nutr Metab* 2012;61:111–6.
- 41) Villalpando S, Lara Zamudio Y, Shamah-Levy T, *et al.* Substitution of whole cows' milk with defatted milk for 4 months reduced serum total cholesterol, HDL-cholesterol and total apoB in a sample of Mexican school-age children (6–16 years of age). *Br J Nutr* 2015;114:788–95.

FQ4 n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量を増やすことを動脈硬化性疾患発症の予防に推奨するか？

- トリグリセライドの低下を目的に、n-3 系多価不飽和脂肪酸のうち魚油摂取量を増やすことを推奨する。

(エビデンスレベル：1 +、推奨レベル：A)

- 食事による魚油の摂取を増やすことは、冠動脈疾患発症の抑制が期待できるために提案する。

(エビデンスレベル：2、推奨レベル：B)

魚摂取の指導介入による RCT は乏しいが、心筋梗塞二次予防患者を対象とした報告がある¹⁾。指導を受けた群では受けなかった群に比べて2年後の総死亡の減少が認められたが、再梗塞および虚血による死亡は有意な差がなく、後に行われた狭心症患者を対象とする介入試験では同様の結果は認められなかった^{1,2)}。魚を多く摂取する食事パターン（日本食、地中海食）に関しては後述する。その後、実施されるようになった魚油製剤（カプセルなど）を用いた RCT のメタ解析では、n-3 系多価不飽和脂肪酸（n-3PUFA）（魚油、 α リノレン酸）の摂取介入（高用量、低用量合わせて）によって、総死亡リスクの抑制は認められず³⁻⁵⁾、心血管疾患死亡、心血管疾患発症、冠動脈疾患発症リスクへの影響は結論が一致していない³⁻⁷⁾。冠動脈疾患発症リスクを有意に抑制した報告でも5-9%の低下であった^{5,7)}。しかし、高TG血症あるいは高LDL-C血症を有する高リスク群では有意に冠動脈疾患発症の抑制効果を認めている⁸⁾。

欧米のコホート研究でも、心血管疾患発症における魚摂取の有効性は一定していない⁹⁻¹⁷⁾が、米国でエイコサペンタエン酸（EPA）+ドコサヘキサエン酸（DHA）は総死亡や心血管疾患死亡リスクの低下を認め^{18,19)}、シンガポールでも心血管疾患死亡リスクの減少²⁰⁾、デンマークでもEPAの摂取で虚血性脳卒中リスクの減少を認めている²¹⁾。日本人のコホート研究であるJPHC Studyでは、魚およびn-3PUFA摂取の多い群で非致死性冠動脈疾患の発症リスクが低かった²²⁾。またJACC StudyやNIPPON DATA80では魚およびn-3PUFA摂取の多い群で心血管疾患死亡リスクが低下していた^{23,24)}。コホート研究のメタ解析では、冠動脈疾患イベント発症リスクの低下⁸⁾、脳卒中リスクの低下を認めている²⁵⁾。したがって、EPA、DHAを含む魚の摂取は、その摂取量が多い群で冠動脈疾患発症の抑制が期待できる。

魚摂取の指導介入で血清脂質への影響を検討したRCTは認めなかったが、健常者および脂質異常症者

に魚油を摂取させるRCTのメタ解析では、魚油摂取群においてTGが低下し^{5,26-28)}、またRCTでは食後TG値の上昇に対する抑制効果が得られている²⁹⁾。このように魚油の摂取を増やすことは、TGの低下に有効である³⁰⁾。以上、適正な総エネルギー摂取量のもとで、魚油の摂取を増やすことを提案する。

なお、 α リノレン酸の摂取量と心血管疾患の関連は、コホート研究では、総死亡リスクは上昇¹⁸⁾、虚血性脳卒中や末梢動脈疾患とは関係せず^{31,32)}、あるいは心血管死リスクは低下²⁰⁾と、一定していない。コホート研究のメタ解析では複合冠動脈疾患イベント発症リスクおよび致死性冠動脈疾患リスクは低下していた³³⁾。しかしRCTのメタ解析では発症抑制効果は認められていない^{4,5)}。またRCTでは血清脂質の改善は認められていない³⁴⁾。

文 献

- 1) Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2 (8666):757-61.
- 2) Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FDJ, *et al.* Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
- 3) Kotwal S, Jun M, Sullivan D, *et al.* Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808-18.
- 4) Balk EM, Adams GP, Langberg V, *et al.* Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: an updated systematic review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2016;223:1-1252.
- 5) Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, *et al.* Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD003177.
- 6) Aung T, Halsey J, Kromhout D, *et al.* Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77,917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225-34.
- 7) Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127,477 participants. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013543.
- 8) Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, *et al.* A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic

- long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. *Mayo Clin Proc* 2017;92:15–29.
- 9) Hu FB, Bronner L, Willett WC, *et al.* Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287:1815–21.
 - 10) Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, *et al.* Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001;285:304–12.
 - 11) Strøm M, Halldorsson TI, Mortensen EL, *et al.* Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular diseases in women of reproductive age: a prospective study in a large national cohort. *Hypertension* 2012;59:36–43.
 - 12) de Goede J, Geleijnse JM, Boer JM, *et al.* Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and nonfatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake. *J Nutr* 2010;140:1023–8.
 - 13) Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, *et al.* Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995;332:977–82.
 - 14) Manger MS, Strand E, Ebbing M, *et al.* Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and coronary events in Norwegian patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2010;92:244–51.
 - 15) Streppel MT, Ocké MC, Boshuizen HC, *et al.* Long-term fish consumption and n-3 fatty acid intake in relation to (sudden) coronary heart disease death: the Zutphen study. *Eur Heart J* 2008;29:2024–30.
 - 16) Lentjes MAH, Keogh RH, Welch AA, *et al.* Longitudinal associations between marine omega-3 supplement users and coronary heart disease in a UK population-based cohort. *BMJ Open* 2017;7:e017471.
 - 17) Saber H, Yakoob MY, Shi P, *et al.* Omega-3 fatty acids and incident ischemic stroke and its atherothrombotic and cardioembolic subtypes in 3 US cohorts. *Stroke* 2017;48:2678–85.
 - 18) Zhuang P, Zhang Y, He W, *et al.* Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521,120 individuals with 16 years of follow-up. *Circ Res* 2019;124:757–68.
 - 19) Wang DD, Li Y, Chiuve SE, *et al.* Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134–45.
 - 20) Koh AS, Pan A, Wang R, *et al.* The association between dietary omega-3 fatty acids and cardiovascular death: the Singapore Chinese Health Study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:364–72.
 - 21) Venø SK, Bork CS, Jakobsen MU, *et al.* Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2019;50:274–82.
 - 22) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, *et al.* Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006;113:195–202.
 - 23) Yamagishi K, Iso H, Date C, *et al.* Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:988–96.
 - 24) Miyagawa N, Miura K, Okuda N, *et al.* Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: a 24-year follow-up of NIPPON DATA80. *Atherosclerosis* 2014;232:384–9.
 - 25) Cheng P, Huang W, Bai S, *et al.* BMI affects the relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake and stroke risk: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:14161.
 - 26) Leslie MA, Cohen DJA, Liddle DM, *et al.* A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *Lipids Health Dis* 2015;14:53.
 - 27) Eslick GD, Howe PR, Smith C, *et al.* Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009;136:4–16.
 - 28) Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, *et al.* Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
 - 29) Agren JJ, Hänninen O, Julkunen A, *et al.* Fish diet, fish oil and docosahexaenoic acid rich oil lower fasting and postprandial plasma lipid levels. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:765–71.
 - 30) Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, *et al.* Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e673–e91.
 - 31) Bork CS, Venø SK, Lundbye-Christensen S, *et al.* Dietary intake of α -linolenic acid is not appreciably associated with risk of ischemic stroke among middle-aged Danish men and women. *J Nutr* 2018;148:952–8.
 - 32) Bork CS, Lasota AN, Lundbye-Christensen S, *et al.* Intake of α -linolenic acid is not consistently associated with a lower risk of peripheral artery disease: results from a Danish cohort study. *Br J Nutr* 2019;122:86–92.
 - 33) Wei J, Hou R, Xi Y, *et al.* The association and dose-response relationship between dietary intake of α -linolenic acid and risk of CHD: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr* 2018;119:83–9.
 - 34) Zhou Q, Zhang Z, Wang P, *et al.* EPA+DHA, but not ALA, improved lipids and inflammation status in hypercholesterolemic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res* 2019;63:e1801157.

FQ5 n-6 系多価不飽和脂肪酸の摂取量を増やすことを動脈硬化性疾患発症の予防に推奨するか？

- 血清脂質の改善を目的に、適正な総エネルギー摂取量のもとで n-6 系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やす、あるいは飽和脂肪酸を n-6 系多価不飽和脂肪酸で置換することを推奨する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：A)

- 適正な総エネルギー摂取量のもとで、飽和脂肪酸を n-6 系多価不飽和脂肪酸、なかでもリノール酸で置換することを、動脈硬化性疾患の予防のために提案する。

(エビデンスレベル：2、推奨レベル：B)

すでに多くの n-6 系多価不飽和脂肪酸 (n-6PUFA) 摂取に関わる RCT のメタ解析が報告されている。SFA を PUFA に置換する効果をみた解析では、心血管疾患発症リスクの21%の有意な低下を認めており¹⁾、5%EのSFAをn-6PUFAへの置換することで冠動脈イベント発症リスクが10%減少する解析結果も報告されている²⁾。しかし別のRCT、コホート研究、およびメタ解析では心血管疾患発症の抑制と関連しなかった³⁻⁶⁾。脂肪酸別にみると、米国のコホート研究において置換解析を行ったところ、総死亡リスク、心血管疾患死亡リスクは炭水化物をリノール酸に置換で低下、アラキドン酸に置換で上昇することが示され^{7,8)}、2%EのSFAをリノール酸に置換することは総死亡リスク8%低下、心血管疾患死亡リスク6%のそれぞれ低下が算出された⁷⁾。コホート研究のメタ解析では、高リノール酸摂取群では低摂取群に比べて、冠動脈疾患イベント発症リスクが15%低く、冠動脈疾患死亡リスクは21%低かった⁹⁾。以上、SFAをn-6PUFA、中でもリノール酸に置換することは動脈硬化性疾患を予防する可能性はあるが、n-6PUFAの摂取量を増やすことによる効果は未だ明らかでない。

血清脂質への影響は、中等度の動脈硬化性疾患のリスクを有する者を対象とするRCTで、摂取エネルギー比率9.6%EのSFAをn-6PUFAに置換することで、TC、LDL-Cが有意に低下した¹⁰⁾。他のRCT研究では、脂質異常者を対象にコーン油によるn-6PUFA 19%Eの投与でバター投与と比べてTC、LDL-C、TGが低下した¹¹⁾。RCTのメタ解析でもn-6PUFAの高摂取群でTCの低下が示された⁶⁾。以上、摂取エネルギーを変えずにn-6PUFAの摂取を増やす、あるいはSFAをn-6PUFAに置換することで、血清脂質の改善が期待できる。

文 献

- 1) Hooper L, Martin N, Jimoh OF, *et al.* Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD011737.
- 2) Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
- 3) de Oliveira Otto MC, Wu JHY, Baylin A, *et al.* Circulating and dietary omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and incidence of CVD in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000506.
- 4) Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, *et al.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398-406.
- 5) Hamley S. The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr J* 2017;16:30.
- 6) Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, *et al.* Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD011094.
- 7) Zhuang P, Zhang Y, He W, *et al.* Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521120 individuals with 16 Years of follow-up. *Circ Res* 2019;124:757-68.
- 8) Wang DD, Li Y, Chiuve SE, *et al.* Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134-45.
- 9) Farvid MS, Ding M, Pan A, *et al.* Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;130:1568-78.
- 10) Vafeiadou K, Weech M, Altowaijri H, *et al.* Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr* 2015;102:40-8.
- 11) Wardlaw GM, Snook JT. Effect of diets high in butter, corn oil, or high-oleic acid sunflower oil on serum lipids and apolipoproteins in men. *Am J Clin Nutr* 1990;51:815-21.

FQ6 一価不飽和脂肪酸の摂取量を増やすことを動脈硬化性疾患発症の予防に推奨するか？

- 血清脂質の改善を目的に、適正な総エネルギー摂取量のもとで一価不飽和脂肪酸の摂取量を増やす、あるいは飽和脂肪酸を一価不飽和脂肪酸で置換することを推奨する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：A)

- 一価不飽和脂肪酸の摂取量を増やすことによる動脈硬化性疾患発症の予防効果は明らかでないが、適正な総エネルギー摂取量のもとで、飽和脂肪酸を植物食品由来の一価不飽和脂肪酸で置換することを動脈硬化性疾患の予防のために提案する。

(エビデンスレベル：2、推奨レベル：B)

一価不飽和脂肪酸 (MUFA) は油脂、肉、菓子、乳、魚、卵などの多くの食品から摂取されている。RCT のメタ解析では、SFA を MUFA に置換しても、総死亡、心血管疾患発症、心筋梗塞発症、脳卒中発症、冠動脈疾患死亡リスクに影響を及ぼさなかった¹⁾。コホート研究に置換解析を用いたメタ解析でも、SFA を MUFA に置換した場合に心血管疾患発症や心血管疾患死亡リスクとの関連は有意でなかったが²⁾、別のメタ解析ではオリーブ油の摂取増加のみで総死亡、心血管疾患死亡、心血管疾患発症、脳卒中の発症リスクと負の関連が認められた³⁾。米国のコホート研究で行われた置換解析では、炭水化物を総 MUFA 摂取量と置換した場合は有意な関連がなかったが、炭水化物を動物食品由来 MUFA と置換した場合は総死亡リスクの上昇、炭水化物を植物食品由来 MUFA と置換した場合は逆に低下を認め、SFA を植物食品由来 MUFA で置換した場合、総死亡リスクと心血管疾患死亡リスクの低下を認めている⁴⁾。別のコホート研究の置換解析でも植物食品由来 MUFA は、SFA、精製穀物、トランス脂肪酸と置換した場合、冠動脈疾患リスクの低下を認め、動物食品由来 MUFA では認めていない⁵⁾。よって植物性食品からの摂取が望まれる。

血清脂質への影響をみた RCT では、脂質異常症患者において高 MUFA 食は高 SFA 食よりも TC、LDL-C、HDL-C を低下させた⁶⁻⁸⁾。メタ解析では、炭水化物を MUFA に置換した場合に TC と LDL-C の低下傾向、有意な TG 低下と HDL-C 上昇が認められたが、同等量の PUFA に置換した場合と比べて LDL-C 低下効果は弱かった⁹⁾。一方、AHA STEP1 Diet (脂肪エネルギー比率 30.1% (30.1%E)) に MUFA を上乗せした場合 (37.8% E) では血清脂質の改善が認められず¹⁰⁾、健常者で脂肪エネルギー比率 38%E 前後の高 SFA、高 MUFA、高 PUFA 食の比

較でも有意差は認められなかった¹¹⁾。また 12%E を超える MUFA 摂取は 12%E 以下と比べて、体重、体脂肪量、収縮期血圧、拡張期血圧を改善したが、血清脂質には有意な影響を示さなかった¹²⁾。以上、摂取エネルギーを変えずに MUFA 摂取を増加させることにより、血清脂質の改善の可能性があるが、過剰摂取ではその効果がなくなることが考えられる。

文 献

- 1) Hooper L, Martin N, Jimoh OF, *et al.* Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD011737
- 2) Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, *et al.* Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1425-32.
- 3) Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 2014;13:154.
- 4) Zhuang P, Zhang Y, He W, *et al.* Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521120 individuals with 16 years of follow-up. *Circ Res* 2019;124:757-68.
- 5) Zong G, Li Y, Sampson L, *et al.* Monounsaturated fats from plant and animal sources in relation to risk of coronary heart disease among US men and women. *Am J Clin Nutr* 2018;107:445-53.
- 6) Foley M, Ball M, Chisholm A, *et al.* Should mono- or polyunsaturated fats replace saturated fat in the diet? *Eur J Clin Nutr* 1992;46:429-36.
- 7) Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, *et al.* Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1611-20.
- 8) Vafeiadou K, Weech M, Altowaijri H, *et al.* Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr* 2015;102:40-8.
- 9) Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials.

- Arterioscler Thromb 1992;12:911-9.
- 10) Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A, *et al.* Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step 1 diet or a Step 1 diet with added mono-unsaturated fat. *N Engl J Med* 1990;322:574-9.
 - 11) Thijssen MA, Mensink RP. Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum

lipoprotein profile of humans. *Am J Clin Nutr* 2005;82:510-6.

- 12) Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of mono-unsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2011;59:176-86.

【脂肪酸：トランス脂肪酸】

FQ7 トランス脂肪酸を制限することを動脈硬化性疾患予防のために推奨するか？

- 血清脂質の改善を目的に、トランス脂肪酸を一価不飽和脂肪酸もしくは多価不飽和脂肪酸に置換することを推奨する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：A)

- 冠動脈疾患予防のために、トランス脂肪酸の摂取を控えることを、推奨する。

(エビデンスレベル：2、推奨レベル：A)

トランス脂肪酸には天然に含まれるもの（牛肉や羊肉、牛乳および乳製品など）と工業的に油脂を加工（水素添加）および精製（脱臭または高熱処理）する過程で生成されるものがある。水素添加によるものはハードマーガリン、ファットスプレッド、ショートニング、そしてこれらを用いた揚げ物や菓子などに含まれる。また植物油を精製したサラダ油などにも含まれる。

天然由来のトランス脂肪酸を工業的に生成されたものと同様に扱うべきかどうかについてのコンセンサスは得られていないが¹⁻⁵⁾、米国のコホート研究では、トランス脂肪酸摂取量は総死亡リスクおよび心血管疾患死亡リスクの上昇と関連していた^{6,7)}。日本人では、メタボリックシンドローム患者および若年の冠動脈疾患患者で、工業由来のトランス脂肪酸であるエライジン酸血中濃度が高かったという横断研究がある⁸⁾。また日本の冠動脈疾患患者では、エライジン酸血中濃度は不安定プラーク出現の独立した危険因子であった⁹⁾。さらに久山町研究においてエライジン酸血中濃度は全認知症発症と関連していた¹⁰⁾。このようにコホートおよびそのメタ解析では冠動脈疾患や認知症リスクの上昇が示されている^{3,11-15)}が、虚血性脳卒中では有意な関係は認められていない³⁾。

トランス脂肪酸はLDL-Cを上昇させ^{1,12,16-18)}、Lp(a)を上昇させ^{16,19,20)}、HDL-Cを低下させる^{1,2,19)}作用があるが、TGの変動に関しては一定した見解は得られていない¹⁷⁻¹⁹⁾。しかしトランス脂肪酸を含む植物油を他の油脂に置換したRCTのメタ解析では、MUFAもしくはPUFAに置換した場合にTC、

LDL-C、TGの有意な低下とHDL-Cの上昇を認めている¹⁵⁾。また同じ論文で報告されたコホート研究のメタ解析では、置換解析の結果、トランス脂肪酸をSFA、MUFAもしくはPUFAに置換した場合に算出される冠動脈疾患リスクの低下が示されている¹⁵⁾。逆にステアリン酸をバクセン酸（天然由来製品に多く含まれる）あるいはエライジン酸にそれぞれ約3%置換した食事を24日間摂取させるクロスオーバー介入試験では、いずれもコントロール群と比べてTC、LDL-Cを上昇させ、バクセン酸はエライジン酸よりもTC、LDL-C、Lp(a)を上昇させている²¹⁾。

日本人のトランス脂肪酸摂取量は、1日1人当たり平均0.92-0.96g、総エネルギー摂取量の0.44-0.47%とされ²²⁾、WHOの目標（総エネルギー摂取量の1%未満^{23,24)}）を下回っている。しかし脂質の多い菓子類の食べ過ぎなど偏った食事をしている場合は平均値を上回る摂取量となる可能性があるために注意する。従って冠動脈疾患予防のためにトランス脂肪酸の摂取を控えることが推奨される。

文 献

- 1) de Roos B, Wanders AJ, Wood S, *et al.* A high intake of industrial or ruminant trans fatty acids does not affect the plasma proteome in healthy men. *Proteomics* 2011;11:3928-34.
- 2) Wanders AJ, Brouwer IA, Siebelink E, *et al.* Effect of a high intake of conjugated linoleic acid on lipoprotein levels in healthy human subjects. *PLoS One* 2010;5:e9000.
- 3) de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, *et al.* Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.

- 4) Lacroix É, Charest A, Cyr A, *et al.* Randomized controlled study of the effect of a butter naturally enriched in *trans* fatty acids on blood lipids in healthy women. *Am J Clin Nutr* 2012;95:318-25.
- 5) Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, *et al.* Is there a linear relationship between the dose of ruminant *trans*-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;112:1914-22.
- 6) Zhuang P, Zhang Y, He W, *et al.* Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521120 individuals with 16 years of follow-up. *Circ Res* 2019;124:757-68.
- 7) Wang DD, Li Y, Chiuve SE, *et al.* Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134-45.
- 8) Mori K, Ishida T, Yasuda T, *et al.* Serum *trans*-fatty acid concentration is elevated in young patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J* 2015;79:2017-25.
- 9) Nagasawa Y, Shinke T, Toh R, *et al.* The impact of serum *trans* fatty acids concentration on plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: assessment via optical coherence tomography. *Atherosclerosis* 2017;265:312-7.
- 10) Honda T, Ohara T, Shinohara M, *et al.* Serum elaidic acid concentration and risk of dementia. The Hisayama Study. *Neurology* 2019;93:1-12.
- 11) Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, *et al.* Dietary saturated and *trans* fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24:308-15.
- 12) Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of *trans*-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 2:S5-21.
- 13) Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, *et al.* Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:876-87.
- 14) Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJ, *et al.* Association between *trans* fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001;357:746-51.
- 15) Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 2:S22-33.
- 16) Nestel P, Noakes M, Belling B, *et al.* Plasma lipoprotein lipid and Lp[a] changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lipid Res* 1992;33:1029-36.
- 17) Vega-López S, Ausman LM, Jalbert SM, *et al.* Palm and partially hydrogenated soybean oils adversely alter lipoprotein profiles compared with soybean and canola oils in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2006;84:54-62.
- 18) Mozaffarian D, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, *et al.* *trans*-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2013;97:854-61.
- 19) Aro A, Jauhiainen M, Partanen R, *et al.* Stearic acid, *trans* fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein (a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1419-26.
- 20) Mensink RP, Zock PL, Katan MB, *et al.* Effect of dietary *cis* and *trans* fatty acids on serum lipoprotein[a] levels in humans. *J Lipid Res* 1992;33:1493-501.
- 21) Gebauer SK, Destaillats F, Dionisi F, *et al.* Vaccenic acid and *trans* fatty acid isomers from partially hydrogenated oil both adversely affect LDL cholesterol: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1339-46.
- 22) 農林水産省. トランス脂肪酸に関する情報. https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/trans_fat/; 2020.
- 23) Joint-WHO/FAO-Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. In. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf;jsessionid=3C16B0B5645DCBA1E6146E7F4C1761F0?sequence=1; 2003.
- 24) Uauy R, Aro A, Clarke R, *et al.* WHO Scientific Update on *trans* fatty acids: summary and conclusions. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S68-S75.

【コレステロール】

FQ8 コレステロールの摂取量を制限することを動脈硬化性疾患発症の予防に推奨するか？

高LDL コレステロール血症の患者では、コレステロールの摂取を 200 mg/日未満に制限することでLDL コレステロールを低下させ、動脈硬化性疾患発症を予防できる可能性があるため、コレステロール摂取制限を推奨する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：A)

フラミンガム研究や Seven Countries Study など 1900年代後半のコホート研究では、コレステロール摂取量と冠動脈疾患発症リスクあるいは総死亡リスクの関連は一定していなかった¹⁻⁴⁾。しかし最近では米国のコホート研究のメタ解析でコレステロールまたは鶏卵の摂取量の増加は心血管疾患発症および総死亡リスク上昇と用量依存的に関連していた⁵⁾。他の主要な研究のメタ解析でも、鶏卵摂取と心血管疾

患発症は用量依存的に有意に関連していたとする報告がある⁶⁾。

血清脂質については、フラミンガム研究では女性においてTC および LDL-C と SFA 摂取量に有意な正の関連が認められたが、コレステロール摂取量とは関連がなかった⁷⁾。しかし高コレステロール食 (600 mg/日) と低コレステロール食 (200 mg/日) を比較した RCT では高コレステロール食は低コレステ

ロール食と比べて LDL-C を有意に上昇させた⁸⁾。同様の条件で SFA 併用では PUFA 併用と比べて LDL-C の上昇が大きかった⁹⁾。RCT および非 RCT を合わせたメタ解析では、コレステロール摂取量の増加は TC、LDL-C、HDL-C を上昇させた¹⁰⁾。ただし、900 mg/日を超える場合には、さらなる有意な上昇は認められなかった¹⁰⁾。またこの報告ではコントロール群のコレステロール摂取量が 200 mg/日以下の研究では、コレステロールをより多く摂取する群ではコントロール群と比較して LDL-C は有意に増加したが、コントロール群のコレステロール摂取量が 200 mg/日より多い研究では、コレステロールをより多く摂取する群の LDL-C の増加は有意でなかった¹⁰⁾。

コレステロール摂取制限を行った他の RCT では、AHA Step 1 diet [脂質エネルギー比率30% (30% E)、SFA 10% E、コレステロール 250 mg 未満/日] で TC の有意な低下¹¹⁾、またはコレステロール 300 mg 未満/日の AHA Step 1 diet で TC、LDL-C、HDL-C の有意な低下^{12, 13)}、Step 2 diet (脂質30% E 以下、SFA 7% E 未満、コレステロール 75 mg 未満/1,000 kcal/日、生活習慣改善) で TC、LDL-C、HDL-C の有意な低下¹⁴⁾ が認められている。別の RCT (SFA 8% E、コレステロール 200 mg 未満/日) でも、LDL-C は低下している¹⁵⁾。最近の55の RCT を解析したメタ解析でも、コレステロール摂取量の増加は LDL-C を上昇させた¹⁶⁾。

コレステロールを含む食品は SFA も含むことが多いこと、コレステロールの吸収率が個人によって大きく異なること、コレステロールは全身で合成され、肝臓での合成は10%程度ながら血清リポ蛋白の70%程度を調節していることなどにより、コレステロール摂取量が血清脂質に及ぼす影響は複合的で個人差がある (hyper-responder、hypo-responder)^{17, 18)}。これは介入試験でも指摘されている^{8, 19-23)}。たとえば、鶏卵は、コレステロールを多く含む食材であるが、健康人または脂質異常症患者の RCT において鶏卵摂取量と血清脂質の関係は一定していない^{20-22, 24-33)}。しかしメタ解析では、卵黄摂取で TC、LDL-C、HDL-C は上昇する³⁴⁾。また hyper- と hypo-responder で分けた場合のメタ解析では、鶏卵摂取は hyper-responder で有意に LDL-C を増加させ、hypo-responder では有意でなかった³⁵⁾。糖尿病患者に限ると、鶏卵の摂取が多い群で心血管疾患、特に冠疾患の発症または死亡が増加するというコホート研究やそのメタ解析がある³⁶⁻⁴⁰⁾。なお、日本人の1日平均摂取量 (令和元年国民健康・栄養調査20歳以上) は男性 366 mg、女性 317 mg であり、前ガイドライン記載の男性 340 mg、女性 290 mg (平成27年同) より増加しており、注意が必要である。

以上から、高 LDL-C 血症患者においては、LDL-C を低下させるためにコレステロール 200 mg/日未満と飽和脂肪酸 7% E 未満にすることを推奨する。そして血清脂質の改善により動脈硬化性疾患発症を予防できる可能性がある。日本人の食事摂取基準 (2020年版) でも脂質異常症の重症化予防の観点から 200 mg/日未満に留めることが望ましいとしている⁴¹⁾。高 LDL-C 血症を呈していない人でも、コレステロール摂取量が増加すれば LDL-C が上昇することは明らかであり、目標量を算定する十分な科学的根拠は得られていないが、動脈硬化性疾患予防の観点から低めに抑えることが望ましい。

文 献

- 1) McGee D, Reed D, Stemmerman G, *et al.* The relationship of dietary fat and cholesterol to mortality in 10 years: the Honolulu Heart Program. *Int J Epidemiol* 1985;14:97-105.
- 2) Posner BM, Cobb JL, Belanger AJ, *et al.* Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1991;151:1181-7.
- 3) Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, *et al.* Dietary saturated and *trans* fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24:308-15.
- 4) Xu J, Eilat-Adar S, Loria C, *et al.* Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:894-902.
- 5) Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, *et al.* Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA* 2019;321:1081-95.
- 6) Li Y, Zhou C, Zhou X, *et al.* Egg consumption and risk of cardiovascular diseases and diabetes: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;229:524-30.
- 7) Millen BE, Franz MM, Quatromoni PA, *et al.* Diet and plasma lipids in women. I. Macronutrients and plasma total and low-density lipoprotein cholesterol in women: the Framingham nutrition studies. *J Clin Epidemiol* 1996;49:657-63.
- 8) Johnson C, Greenland P. Effects of exercise, dietary cholesterol, and dietary fat on blood lipids. *Arch Intern Med* 1990;150:137-41.
- 9) Fielding CJ, Havel RJ, Todd KM, *et al.* Effects of dietary cholesterol and fat saturation on plasma lipoproteins in an ethnically diverse population of healthy young men. *J Clin Invest* 1995;95:611-8.
- 10) Berger S, Raman G, Vishwanathan R, *et al.* Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;102:276-94.
- 11) Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A, *et al.* Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step 1 diet or a Step 1 diet with added monounsaturated fat. *N Engl J Med* 1990;322:574-9.
- 12) Nicklas BJ, Katzell LI, Bunyard LB, *et al.* Effects of an American Heart Association diet and weight loss on lipoprotein lipids in obese, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997;66:853-9.
- 13) Dengel JL, Katzell LI, Goldberg AP. Effect of an American Heart Association diet, with or without weight loss, on lipids in obese middle-aged and older men. *Am J Clin Nutr* 1995;62:715-21.
- 14) Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, *et al.* Efficacy of a therapeutic lifestyle change/Step 2 diet in moderately hypercholesterolemic middle-aged and elderly female and

- male subjects. *J Lipid Res* 2002;43:264-73.
- 15) Rivellese AA, Auletta P, Marotta G, *et al.* Long term metabolic effects of two dietary methods of treating hyperlipidaemia. *BMJ* 1994;308:227-31.
 - 16) Vincent MJ, Allen B, Palacios OM, *et al.* Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2019;109:7-16.
 - 17) Katan MB, Beynen AC, de Vries JH, *et al.* Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Am J Epidemiol* 1986;123:221-34.
 - 18) Djoussé L, Gaziano JM. Dietary cholesterol and coronary artery disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2009;11:418-22.
 - 19) Clifton PM, Kestin M, Abbey M, *et al.* Relationship between sensitivity to dietary fat and dietary cholesterol. *Arteriosclerosis* 1990;10:394-401.
 - 20) Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, *et al.* A dose-response study of the effects of dietary cholesterol on fasting and postprandial lipid and lipoprotein metabolism in healthy young men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:576-86.
 - 21) Chakrabarty G, Manjunatha S, Bijlani RL, *et al.* The effect of ingestion of egg on the serum lipid profile of healthy young Indians. *Indian J Physiol Pharmacol* 2004;48:286-92.
 - 22) Herron KL, Vega-Lopez S, Conde K, *et al.* Men classified as hypo- or hyperresponders to dietary cholesterol feeding exhibit differences in lipoprotein metabolism. *J Nutr* 2003;133:1036-42.
 - 23) Flaim E, Ferreri LF, Thye FW, *et al.* Plasma lipid and lipoprotein cholesterol concentrations in adult males consuming normal and high cholesterol diets under controlled conditions. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1103-8.
 - 24) Sacks FM, Salazar J, Miller L, *et al.* Ingestion of egg raises plasma low density lipoproteins in free-living subjects. *Lancet* 1984;1 (8378) :647-9.
 - 25) Roberts SL, McMurtry MP, Connor WE. Does egg feeding (i.e., dietary cholesterol) affect plasma cholesterol levels in humans? The results of a double-blind study. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2092-9.
 - 26) Knopp RH, Retzlaff BM, Walden CE, *et al.* A double-blind, randomized, controlled trial of the effects of two eggs per day in moderately hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic subjects taught the NCEP Step I Diet. *J Am Coll Nutr* 1997;16:551-61.
 - 27) Severins N, Mensink RP, Plat J. Effects of lutein-enriched egg yolk in buttermilk or skimmed milk on serum lipids & lipoproteins of mildly hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:210-7.
 - 28) Baumgartner S, Kelly ER, van der Made S, *et al.* The influence of consuming an egg or an egg-yolk buttermilk drink for 12 wk on serum lipids, inflammation, and liver function markers in human volunteers. *Nutrition* 2013;29:1237-44.
 - 29) Flynn MA, Nolph GB, Flynn TC, *et al.* Effect of dietary egg on human serum cholesterol and triglycerides. *Am J Clin Nutr* 1979;32:1051-7.
 - 30) Fuller NR, Caterson ID, Sainsbury A, *et al.* The effect of a high-egg diet on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: the Diabetes and Egg (DIABEGG) study-a 3-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;101:705-13.
 - 31) Katz DL, Gnanaraj J, Treu JA, *et al.* Effects of egg ingestion on endothelial function in adults with coronary artery disease: a randomized, controlled, crossover trial. *Am Heart J* 2015;169:162-9.
 - 32) Blesso CN, Andersen CJ, Barona J, *et al.* Whole egg consumption improves lipoprotein profiles and insulin sensitivity to a greater extent than yolk-free egg substitute in individuals with metabolic syndrome. *Metabolism* 2013;62:400-10.
 - 33) Pearce KL, Clifton PM, Noakes M. Egg consumption as part of an energy-restricted high-protein diet improves blood lipid and blood glucose profiles in individuals with type 2 diabetes. *Br J Nutr* 2011;105:584-92.
 - 34) Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;73:885-91.
 - 35) Rouhani MH, Rashidi-Pourfard N, Salehi-Abargouei A, *et al.* Effects of egg consumption on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Nutr* 2018;37:99-110.
 - 36) Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, *et al.* A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999;281:1387-94.
 - 37) Qureshi AI, Suri FK, Ahmed S, *et al.* Regular egg consumption does not increase the risk of stroke and cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2007;13:Cr1-8.
 - 38) Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S, *et al.* Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). *Am J Clin Nutr* 2004;80:58-63.
 - 39) Houston DK, Ding J, Lee JS, *et al.* Dietary fat and cholesterol and risk of cardiovascular disease in older adults: the Health ABC Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:430-7.
 - 40) Shin JY, Xun P, Nakamura Y, *et al.* Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;98:146-59.
 - 41) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020年版). 2020.

FQ9 食物繊維の摂取を増やすことを動脈硬化性疾患の予防に推奨するか？

- 血清脂質の改善のために、食物繊維の摂取を増やすことを推奨する。

(エビデンスレベル：1+、推奨レベル：A)

- 食物繊維の摂取を増やすことを、総死亡の減少、心血管疾患、脳卒中の予防のために提案する。また全粒穀物および野菜・果物の摂取を、総死亡の減少、心血管疾患の予防のために提案する。

(エビデンスレベル：2、推奨レベル：B)

食物繊維は野菜、穀物、海藻、大豆、きのこ、果物などの食品から摂取され、水溶性、不溶性に区別される。胃内停留時間を延長させ、排便促進作用が期待でき、コレステロール吸収抑制や胆汁酸合成促進などの作用がある^{1,2)}。食物繊維摂取の介入で総死亡や心血管疾患との関連を調べたRCTはないが、日本人のコホート研究であるJACC研究では水溶性、不溶性、総食物繊維の摂取はいずれも男女それぞれにおいて心血管疾患死亡リスクと負の関係であった³⁾。またJPHC研究では総食物繊維摂取は女性において脳梗塞あるいは脳内出血リスクと負の関係であった⁴⁾。また海外も含めたコホート研究のメタ解析では、総死亡⁵⁻⁸⁾、心血管疾患死亡⁶⁻⁹⁾、心血管疾患発症^{8,10)}、冠動脈疾患発症^{8,10)}、脳卒中発症^{8,11-13)}のリスク低下が認められている。したがって食物繊維の摂取による総死亡、心血管疾患、脳卒中の予防が期待できる。

血清脂質への影響については、総食物繊維、水溶性の食物繊維を使用した多くのRCTのメタ解析でTC^{8,14-16)}、LDL-C^{8,14-18)}、non-HDL-C^{17,18)}が低下し、HDL-C及びTGへの効果は認めなかった報告が多い¹⁴⁻¹⁶⁾。したがって、食物繊維の摂取は血清脂質の改善に有効である。生活習慣病の重症化予防には25~29 g/日の摂取量で最も顕著な効果が観察されている^{8,19)}。以上から概ね25 g/日以上摂取が勧められる。

穀物に関して、海外を含めたコホート研究およびそのメタ解析で全粒穀物は総死亡²⁰⁻²³⁾、心血管疾患死亡²⁰⁻²³⁾、冠動脈疾患発症^{20,24)}、心血管疾患発症^{20,25)}の発症リスクを抑制している。しかし穀物別では、玄米あるいは白米の摂取量は米国のコホート研究のプール解析で心血管疾患の発症と有意な関連は認められなかった²⁶⁾。日本のコホート研究では米飯において心血管疾患死亡と関連しない²⁷⁾、あるいは男性で摂取量が多いほど心血管疾患死亡が低下していた²⁸⁾。また玄米の効果については、動脈硬化性疾患発症への効果をみた大規模研究はなく、血清脂質に及ぼす影響も一定していない^{29,30)}。なお、炭水

化物が多いいも類において、ジャガイモ摂取は心血管疾患リスクの発症には関連を認められていない³¹⁻³³⁾。

一方、血清脂質では、RCTのメタ解析で全粒穀物ではTC、LDL-Cは有意に低下、HDL-CとTGは有意な変化がなく³⁴⁾、大麦由来 β -グルカンの摂取はTC、LDL-C、non-HDL-Cの低下と関連していた³⁵⁾。オーツ麦やその表皮は、TCやLDL-Cが低下することが示されている^{36,37)}。このように水溶性食物繊維が豊富な大麦やオーツ麦の摂取は、血清脂質を改善する。またソバの摂取は、コホート研究のメタ解析で血糖値、TC、TGの低下に関連していた³⁸⁾。なお、食事のglycemic indexやglycemic loadは食後血糖値に影響するが、総死亡、心血管疾患発症とその危険因子に対する効果は一定せず、明確な結果が得られていない³⁹⁾。

野菜・果物については、欧米を中心としたコホート研究のメタ解析では、野菜あるいは果物、あるいは両者合わせた摂取は用量依存的に総死亡、心血管疾患死亡および冠動脈疾患発症、脳卒中発症、あるいは2型糖尿病発症リスクを低下させている⁴⁰⁻⁴⁶⁾。なお、これらの効果はおよそ300 gから800 g/日、もしくは2-5サービング/日程度でグラフが平低化あるいはJカーブを示す報告があり、過剰摂取に注意する^{40,42,45,46)}。また日本のコホート研究では、同様の結果^{47,48)}と関連が認められなかったものがある⁴⁹⁾。なお、野菜・果物の摂取では、食物繊維だけでなく、これらに多く含まれるカリウムによる降圧作用も期待できる。およそ4,500-6,500 mg/日のカリウム摂取が降圧に有効であるというメタ解析がある⁵⁰⁾。しかし、腎機能障害患者や降圧薬服用患者では高カリウム血症に注意して適正に摂取する。

血清脂質に対しては、コホート研究であるEPIC研究で朝食の野菜摂取はLDL-Cを低下させるも、一日全体では野菜も果物もLDL-Cに影響がなかった⁵¹⁾。また中国の閉経後女性においては野菜4サービング相当/日以上で高LDL-C患者が少なかった⁵²⁾。果物およびその成分を用いたRCT研究やそれらのメタ解析では、TC、LDL-Cの低下もしくはHDL-Cの上昇

を認め⁵³⁻⁶⁰⁾、TGに関しては一定していない⁵³⁻⁶²⁾。野菜と果物を合わせたRCTのメタ解析では3サービング/日以上でTGが低下したが⁶³⁾、メタボリックシンドローム者では脂質は改善しなかった⁶⁴⁾など結論は一致していない。

以上より、野菜・果物の摂取は、動脈硬化性疾患の発症予防のために有用であるが、TGと尿酸⁶⁵⁾の上昇の可能性を考慮し果物の過剰摂取は控える。加えて野菜は漬物による食塩摂取量増加に注意する^{66, 67)}。なお果物については、缶詰の摂取で総死亡や心血管疾患死亡が増加することが報告されていることから^{45, 68)}、新鮮な果物を摂取することが望ましい。

文 献

- 1) Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients* 2019;11:1155.
- 2) Wang Y, Harding SV, Thandapilly SJ, *et al.* Barley β -glucan reduces blood cholesterol levels via interrupting bile acid metabolism. *Br J Nutr* 2017;118:822-9.
- 3) Eshak ES, Iso H, Date C, *et al.* Dietary fiber intake is associated with reduced risk of mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women. *J Nutr* 2010;140:1445-53.
- 4) Kokubo Y, Iso H, Saito I, *et al.* Dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease in the Japanese population: the Japan Public Health Center-based study cohort. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1233-41.
- 5) Yang Y, Zhao LG, Wu QJ, *et al.* Association between dietary fiber and lower risk of all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Epidemiol* 2015;181:83-91.
- 6) Liu L, Wang S, Liu J. Fiber consumption and all-cause, cardiovascular, and cancer mortalities: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:139-46.
- 7) Hajishafiee M, Saneei P, Benisi-Kohansal S, *et al.* Cereal fibre intake and risk of mortality from all causes, CVD, cancer and inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2016;116:343-52.
- 8) Reynolds A, Mann J, Cummings J, *et al.* Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393:434-45.
- 9) Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:39-54.
- 10) Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, *et al.* Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6879.
- 11) Chen GC, Lv DB, Pang Z, *et al.* Dietary fiber intake and stroke risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:96-100.
- 12) Zhang Z, Xu G, Liu D, *et al.* Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol* 2013;28:119-30.
- 13) Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, *et al.* Dietary fiber intake and risk of first stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:1360-8.
- 14) Hartley L, May MD, Loveman E, *et al.* Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD011472
- 15) Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, *et al.* Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1413-21.
- 16) Brown L, Rosner B, Willett WW, *et al.* Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
- 17) Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, *et al.* The effect of oat β -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr* 2016;116:1369-82.
- 18) Ho HVT, Jovanovski E, Zurbau A, *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of konjac glucomannan, a viscous soluble fiber, on LDL cholesterol and the new lipid targets non-HDL cholesterol and apolipoprotein B. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1239-47.
- 19) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020年版). 2020.
- 20) Aune D, Keum N, Giovannucci E, *et al.* Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016;353:i2716.
- 21) Zong G, Gao A, Hu FB, *et al.* Whole grain intake and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2016;133:2370-80.
- 22) Zhang B, Zhao Q, Guo W, *et al.* Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis from prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:57-65.
- 23) Wu H, Flint AJ, Qi Q, *et al.* Association between dietary whole grain intake and risk of mortality: two large prospective studies in US men and women. *JAMA Intern Med* 2015;175:373-84.
- 24) Tang G, Wang D, Long J, *et al.* Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol* 2015;115:625-9.
- 25) Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:283-90.
- 26) Muraki I, Wu H, Imamura F, *et al.* Rice consumption and risk of cardiovascular disease: results from a pooled analysis of 3 U.S. cohorts. *Am J Clin Nutr* 2015;101:164-72.
- 27) Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Rice consumption is not associated with risk of cardiovascular disease morbidity or mortality in Japanese men and women: a large population-based, prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2014;100:199-207.
- 28) Eshak ES, Iso H, Date C, *et al.* Rice intake is associated with reduced risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese men but not women. *J Nutr* 2011;141:595-602.
- 29) Shimabukuro M, Higa M, Kinjo R, *et al.* Effects of the brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: the BRAVO study. *Br J Nutr* 2014;111:310-20.
- 30) Kondo K, Morino K, Nishio Y, *et al.* Fiber-rich diet with brown rice improves endothelial function in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2017;12:e0179869.
- 31) Larsson SC, Wolk A. Potato consumption and risk of cardiovascular disease: 2 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1245-52.
- 32) Dilis V, Katsoulis M, Lagiou P, *et al.* Mediterranean diet and CHD: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Nutr* 2012;108:699-709.
- 33) Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, *et al.* Potatoes and risk of chronic disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Nutr* 2019;58:2243-51.
- 34) Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;102:556-72.
- 35) Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of

- the effect of barley *b*-glucan on LDL-C, nonHDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:1239-45.
- 36) Hui S, Liu K, Lang H, *et al.* Comparative effects of different whole grains and brans on blood lipid: a network meta-analysis. *Eur J Nutr* 2019;58:2779-87.
 - 37) Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR, Jr., *et al.* Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. *JAMA* 1992;267:3317-25.
 - 38) Li L, Lietz G, Seal C. Buckwheat and CVD risk markers: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10:619.
 - 39) Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the glycemic index and glycemic load for body weight, diabetes, and cardiovascular disease. *Nutrients* 2018;10:1361.
 - 40) Wang X, Ouyang Y, Liu J, *et al.* Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
 - 41) Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, *et al.* Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2017;46:1029-56.
 - 42) Gan Y, Tong X, Li L, *et al.* Consumption of fruit and vegetable and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2015;183:129-37.
 - 43) Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005;65:1193-7.
 - 44) Hu D, Huang J, Wang Y, *et al.* Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke* 2014;45:1613-9.
 - 45) Yip CSC, Chan W, Fielding R. The associations of fruit and vegetable intakes with burden of diseases: a systematic review of meta-analyses. *J Acad Nutr Diet* 2019;119:464-81.
 - 46) Li M, Fan Y, Zhang X, *et al.* Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014;4:e005497.
 - 47) Okuda N, Miura K, Okayama A, *et al.* Fruit and vegetable intake and mortality from cardiovascular disease in Japan: a 24-year follow-up of the NIPPON DATA80 Study. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:482-8.
 - 48) Sauvaget C, Nagano J, Allen N, *et al.* Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke* 2003;34:2355-60.
 - 49) Yoshizaki T, Ishihara J, Kotemori A, *et al.* Association of vegetable, fruit, and okinawan vegetable consumption with incident stroke and coronary heart disease. *J Epidemiol* 2020;30:37-45.
 - 50) Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, *et al.* Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015719.
 - 51) Schwedhelm C, Schwingshackl L, Agogo GO, *et al.* Associations of food groups and cardiometabolic and inflammatory biomarkers: does the meal matter? *Br J Nutr* 2019;122:707-16.
 - 52) Chung GKK, Yu RHY, Ho SSY, *et al.* Associations of consuming specific fruit and vegetable subgroups with LDL-C status in early postmenopausal Chinese women. *Meno-pause* 2018;25:436-43.
 - 53) Hadi A, Askarpour M, Miraghajani M, *et al.* Effects of strawberry supplementation on cardiovascular risk factors: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2019;10:6987-98.
 - 54) Curtis PJ, van der Velpen V, Berends L, *et al.* Blueberries improve biomarkers of cardiometabolic function in participants with metabolic syndrome-results from a 6-month, double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1535-45.
 - 55) Luis Á, Domingues F, Pereira L. Association between berries intake and cardiovascular diseases risk factors: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2018;9:740-57.
 - 56) Huang H, Chen G, Liao D, *et al.* Effects of berries consumption on cardiovascular risk factors: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2016;6:23625.
 - 57) Ghaedi E, Moradi S, Aslani Z, *et al.* Effects of grape products on blood lipids: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2019;10:6399-416.
 - 58) Tenore GC, Caruso D, Buonomo G, *et al.* Annurca (Malus pumila Miller cv. Annurca) apple as a functional food for the contribution to a healthy balance of plasma cholesterol levels: results of a randomized clinical trial. *J Sci Food Agric* 2017;97:2107-15.
 - 59) Gorinstein S, Caspi A, Libman I, *et al.* Red grapefruit positively influences serum triglyceride level in patients suffering from coronary atherosclerosis: studies in vitro and in humans. *J Agric Food Chem* 2006;54:1887-92.
 - 60) Gorinstein S, Caspi A, Libman I, *et al.* Preventive effects of diets supplemented with sweetie fruits in hypercholesterolemic patients suffering from coronary artery disease. *Prev Med* 2004;38:841-7.
 - 61) Moazzen H, Alizadeh M. Effects of pomegranate juice on cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: a double-blinded, randomized crossover controlled trial. *Plant Foods Hum Nutr* 2017;72:126-33.
 - 62) Gammon CS, Kruger R, Conlon CA, *et al.* Inflammatory status modulates plasma lipid and inflammatory marker responses to kiwifruit consumption in hypercholesterolaemic men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:91-9.
 - 63) Toh DWK, Koh ES, Kim JE. Incorporating healthy dietary changes in addition to an increase in fruit and vegetable intake further improves the status of cardiovascular disease risk factors: a systematic review, meta-regression, and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2020;78:532-45.
 - 64) Shin JY, Kim JY, Kang HT, *et al.* Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:416-25.
 - 65) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版2019年改訂. 診断と治療社. 2018.
 - 66) Anderson CAM, Appel LJ, Okuda N, *et al.* Dietary sources of sodium in China, Japan, the United Kingdom, and the United States, women and men aged 40 to 59 years: the INTERMAP study. *J Am Diet Assoc* 2010;110:736-45.
 - 67) Miura K, Okuda N, Turin TC, *et al.* Dietary salt intake and blood pressure in a representative Japanese population: baseline analyses of NIPPON DATA80. *J Epidemiol* 2010;20 Suppl 3:S524-30.
 - 68) Kwok CS, Gulati M, Michos ED, *et al.* Dietary components and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a review of evidence from meta-analyses. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1415-29.

FQ 10 果糖を含む加工食品の摂取量を減らすことを動脈硬化性疾患予防に推奨するか？

果糖を含む加工食品の過剰摂取は、動脈硬化性疾患のリスクを高める可能性があり、果糖を含む加工食品の摂取量を減らすことでトリグリセライドの低下が期待できるため、その摂取を減らすことを推奨する。

(エビデンスレベル：2、推奨レベル：A)

果糖を含む加工食品の大量摂取は、エネルギー摂取の過剰、肥満、TGの上昇、インスリン抵抗性増悪、2型糖尿病の発症を介して、冠動脈疾患のリスクを高めることが懸念されている。欧米を中心としたコホート研究のメタ解析やコホート研究において、砂糖飲料の摂取量が多いほど総死亡、心血管疾患、冠動脈疾患、脳卒中、体重増加、高血圧あるいは2型糖尿病のリスクが高いことが報告されているが、研究によって結果は必ずしも一致していない¹⁻⁸⁾。

血清脂質への影響では、海外で実施された給食研究 (controlled feeding study) のメタ解析 (RCT、非RCTを含む) において、果糖をエネルギー量の等しい他の糖質に置換した食事と比較すると、果糖はLDL-C、non-HDL-C、HDL-C、TGに影響を及ぼさなかったが、コントロール食に果糖を追加する介入試験 (総エネルギー摂取量が増える) ではTGを上昇させた⁹⁾。追加摂取では食後TGの上昇も認められている¹⁰⁾。しかしRCTおよび非RCTを含めて用量を解析した結果、果糖 100 g/日以下で空腹時TG、50 g/日未満で食後TGの上昇は有意でなかった¹¹⁾。ブドウ糖を等エネルギー量の果糖に置換したRCTのメタ解析では、食後TGのピーク値は変わらず、空腹時TGにも有意な影響は認められていない^{12, 13)}。果糖を用いた加工品による試験のメタ解析ではTGの上昇とHDL-Cの低下を認めたが、異質性が大きいことから一部の報告をのぞくと、有意な影響はなかった¹⁴⁾。

上記の結果から、果糖含有加工食品の摂取の影響は一致していないが、その過剰摂取が動脈硬化性疾患に及ぼす可能性があり、その摂取量を減らすことでTGの低下が期待できる。

文 献

- 1) Khan TA, Tayyiba M, Agarwal A, *et al.* Relation of total sugars, sucrose, fructose, and added sugars with the risk of cardiovascular disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc* 2019;94:2399-414.
- 2) Micha R, Shulkin ML, Peñalvo JL, *et al.* Etiologic effects

- and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS One* 2017;12:e0175149.
- 3) Auerbach BJ, Dibey S, Vallila-Buchman P, *et al.* Review of 100% fruit juice and chronic health conditions: implications for sugar-sweetened beverage policy. *Adv Nutr* 2018;9:78-85.
- 4) Collin LJ, Judd S, Safford M, *et al.* Association of sugary beverage consumption with mortality risk in US adults. A secondary analysis of data from the REGARDS Study. *JAMA Netw Open* 2019;2:e193121.
- 5) de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, *et al.* Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* 2012;125:1735-41.
- 6) Xi B, Huang Y, Reilly KH, *et al.* Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. *Br J Nutr* 2015;113:709-17.
- 7) Imamura F, O'Connor L, Ye Z, *et al.* Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Br J Sports Med* 2016;50:496-504.
- 8) Eshak ES, Iso H, Kokubo Y, *et al.* Soft drink intake in relation to incident ischemic heart disease, stroke, and stroke subtypes in Japanese men and women: the Japan Public Health Centre-based study cohort I. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1390-7.
- 9) Chiavaroli L, de Souza RJ, Ha V, *et al.* Effect of fructose on established lipid targets: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001700.
- 10) David Wang D, Sievenpiper JL, de Souza RJ, *et al.* Effect of fructose on postprandial triglycerides: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Atherosclerosis* 2014;232:125-33.
- 11) Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1419-37.
- 12) Evans RA, Frese M, Romero J, *et al.* Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017;106:506-18.
- 13) Evans RA, Frese M, Romero J, *et al.* Chronic fructose substitution for glucose or sucrose in food or beverages has little effect on fasting blood glucose, insulin, or triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017;106:519-29.
- 14) Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30:503-10.

FQ 11 日本食パターンの食事を動脈硬化性疾患予防に推奨するか？

肉の脂身や動物脂（牛脂、ラード、バター）、加工肉を控え、大豆、魚、野菜、海藻、きのこ、果物、未精製穀類を取り合わせて食べる減塩した日本食パターンの食事は血清脂質を改善し、動脈硬化性疾患の予防が期待されるため推奨する。

（エビデンスレベル：コンセンサス、推奨レベル：A）

日常的な食事は、種々の食品を組み合わせで調理したものである。そこで、疾患の発症や危険因子に及ぼす影響については、個々の栄養素の評価に加えて、摂取する食品の組み合わせ（食事パターン）で評価することも有用である¹⁾。

Seven Countries Studyをはじめとする1960～1970年代に行われた疫学調査で、日本の冠動脈疾患死亡率は北欧や米国と比べて極めて低く、肉、油脂、乳製品が著しく少なく、米、大豆*、魚が多い日本人に特徴的な食習慣が注目された²⁾。なお、1960年代までは日本人の食生活は穀類偏重であり、精白米だけでなく大麦や精白度の低い米が摂取されていた³⁾。調査の開始時期が1990年代までの国内コホート研究では、大豆*、魚、野菜、海藻*、きのこ、果物の寄与率が高い食事パターンで心血管疾患死亡が低いこと⁴⁻⁷⁾、減塩に留意した日本食型の食事パターンで総死亡および冠動脈疾患死亡リスクが約20%低いことが示された⁸⁾。最近の92,969人を対象としたコホート研究においても、米、味噌汁、海藻*、漬物、緑黄色野菜、魚、緑茶の摂取が多く、牛・豚肉摂取が少ない者で、総死亡、心血管疾患死亡リスクがそれぞれ14%、11%低下し、なかでも、海藻*、漬物、緑黄色野菜、魚介類、緑茶がリスク低下と関連することが示されている⁹⁾。同様の手法で、14,764人を対象にした別のコホート研究でも総死亡リスクが9%低下していた¹⁰⁾。一方、肉類、バター、高脂肪乳製品の寄与率が高い食事パターンでは心血管疾患死亡リスクが高かった⁴⁾。外国で行われた複数のコホート研究のメタ解析から、日本食を構成する主な食品群の摂取は動脈硬化性疾患予防に有用であり、未精製穀類の摂取により冠動脈疾患リスクが低いことが報告されている¹¹⁾。このように、肉類の脂身や動物脂（牛脂、ラード、バター）、加工肉を控え、大豆、魚、野菜、海藻、きのこ、果物を取り合わせ、雑穀や未精製穀類を取り入れる食べ方を日本食パターンとすると、日本食パターンは脂質代謝を改善し¹²⁻¹⁴⁾、動脈硬化性疾患予防に有用と考えられる¹⁵⁾。日本動脈硬化学会では日本食パターンの例として「The

Japan Diet」を推奨している¹⁶⁾。

なお、これまで日本型の食事では食塩が多いことが課題とされており、現状の日本人の食塩摂取量は平均10.0 g/日である¹⁷⁾。食塩の過剰摂取は血圧上昇を来し動脈硬化を促進するので、高血圧患者では6 g/日未満を目標とすることが勧められる¹⁸⁾。

* その他の栄養素、その他の食事パターンとそれらの構成食品を参照

文 献

- 1) Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011;123:2870-91.
- 2) Kromhout D, Keys A, Aravanis C, *et al.* Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr* 1989;49:889-94.
- 3) 国立健康・栄養研究所. 国民栄養の現状. In. https://www.nibiohn.go.jp/eiken/chosa/kokumin_eiyoun/; 2022. 4. 21. 現在.
- 4) Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, *et al.* Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2007;36:600-9.
- 5) Maruyama K, Iso H, Date C, *et al.* Dietary patterns and risk of cardiovascular deaths among middle-aged Japanese: JACC Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:519-27.
- 6) Okada E, Nakamura K, Ukawa S, *et al.* The Japanese food score and risk of all-cause, CVD and cancer mortality: the Japan Collaborative Cohort Study. *Br J Nutr* 2018;120:464-71.
- 7) Nanri A, Mizoue T, Shimazu T, *et al.* Dietary patterns and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *PLoS One* 2017;12:e0174848.
- 8) Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, *et al.* A Japanese diet and 19-year mortality: national integrated project for prospective observation of non-communicable diseases and its trends in the aged, 1980. *Br J Nutr* 2009;101:1696-705.
- 9) Matsuyama S, Sawada N, Tomata Y, *et al.* Association between adherence to the Japanese diet and all-cause and cause-specific mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Nutr* 2021;60:1327-36.
- 10) Abe S, Zhang S, Tomata Y, *et al.* Japanese diet and survival time: the Ohsaki Cohort 1994 study. *Clin Nutr* 2020;39:298-303.
- 11) Aune D, Keum N, Giovannucci E, *et al.* Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016;353:i2716.

- 12) Maruyama C, Nakano R, Shima M, *et al.* Effects of a Japan diet intake program on metabolic parameters in middle-aged men. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:393-401.
- 13) Shijo Y, Maruyama C, Nakamura E, *et al.* Japan diet intake changes serum phospholipid fatty acid compositions in middle-aged men: a pilot study. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:3-13.
- 14) Maruyama C, Shijo Y, Kameyama N, *et al.* Effects of nutrition education program for the Japan diet on serum LDL-cholesterol concentration in patients with dyslipidemia: a randomized controlled trial. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:1035-51.

- 15) Tada N, Maruyama C, Koba S, *et al.* Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:723-34.
- 16) 日本動脈硬化学会. The Japan Diet 動脈硬化を知る X 動脈硬化を予防する食事. https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/general/pdf/The_Japan_Diet.pdf 2020.
- 17) 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.
- 18) Namazi N, Saneei P, Larijani B, *et al.* Soy product consumption and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Food Funct* 2018;9:2576-88.

危険因子を改善する食事

食生活の是正は治療の基本である。減塩をあわせた日本食をもとに、個々の患者の病態とライフスタイルを把握して食事内容を考え、その効果を適時評価し調整することが大切である。

●高 LDL-C 血症と食事

総エネルギー摂取量を適正に管理し、LDL-C を上昇させる SFA、コレステロール、トランス脂肪酸の摂取を減らす。SFA は MUFA もしくは PUFA に置換し、SFA は摂取エネルギー比率 7 % 未満、コレステロールの摂取は 1 日 200 mg 未満に制限する。食物繊維を積極的に摂取する。具体的には脂肪含有量の多い肉の脂身や動物性の脂（牛脂、ラード、バター）、加工肉製品、乳類、臓物類、卵類を制限する。また緑黄色野菜を含めた野菜および大豆・大豆製品の摂取を勧める。

●高 TG 血症と食事

適正体重を維持する、または目指すように総エネルギー摂取量を考慮する。炭水化物エネルギー比率を 50-60% の設定の中でやや低めにし、アルコールの過剰摂取を制限する。果物や果糖含有加工食品の過剰摂取は TG を上昇させる可能性があるので注意する。n-3PUFA の摂取を増やす。高カイロミクロン血症では、より厳格に脂質制限を行う。すなわち脂質エネルギー比率を 15% 以下に制限し、中鎖脂肪酸を主として用いる^{1,2)}。運動療法の併用が効果的である。

●低 HDL-C 血症と食事

適正体重を維持する、または目指すように総エネルギー摂取量を考慮する。炭水化物エネルギー比率をやや低めにし、トランス脂肪酸を減らす。運動療法の併用が効果的である。

●メタボリックシンドロームと食事

内臓脂肪量減少や脂肪細胞の質的異常の改善を目的に目標とする体重と日常生活活動量をもとに総エネルギー摂取を適正化する。現在の体重から 3 % 以上の減少を 3 ~ 6 か月間で達成することを目標とし、急激な減量を避ける。摂取エネルギーのうち 50 ~ 60% を糖質とし、必須アミノ酸を含むたんぱく質の不足に注意して筋肉量を減らさないようにし、ビタミンやミネラルを多めに摂取する。減量のための炭水化物の摂取量に関しては検討の余地を残している。運動療法の併用が効果的であり、体重・体脂肪、血清脂質、血圧の改善が認められる。

●高血圧と食事³⁾

減塩（6 g/日未満）を強化し、野菜・果物を積極的に摂取する。飽和脂肪酸やコレステロールの摂取を控え、多価不飽和脂肪酸、低脂肪乳製品を積極的に摂取する。適正体重を維持し運動を行う。過度なアルコール摂取は血圧を上昇させるので制限する。

●糖尿病と食事

体重に見合う総エネルギー摂取量を設定するが、目標とする体重は年齢、病態によって異なり、個別化を図ることが必要である。望ましい BMI は 22 ~ 25 と幅があり、病態、年齢、体組成、患者のアドヒアランスや代謝状態の変化を踏まえて適宜変更する。エネルギー摂取比率は炭水化物を 50 ~ 60% E、たんぱく質 20% E 以下を目安とし、残りを脂質とするが、脂質が 25% E を超える場合は、多価不飽和脂肪酸を増やすなど脂肪酸の構成に配慮する。食物繊維は 25 g/日以上摂取を目標とする。規則的に 3 食をよく噛んで時間をかけて摂取する。

文 献

- 1) Shirai K, Kobayashi J, Inadera H, *et al.* Type I hyperlipoproteinemia caused by lipoprotein lipase defect in lipid-

interface recognition was relieved by administration of medium-chain triglyceride. *Metabolism* 1992;41:1161-4.

- 2) Rouis M, Dugi KA, Previato L, *et al.* Therapeutic response to medium-chain triglycerides and omega-3 fatty acids in a

patient with the familial chylomicronemia syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1400-6.

- 3) 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.

その他の栄養素、その他の食事パターンとそれらの構成食品

●ビタミンと動脈硬化性疾患

通常の食品からの摂取範囲において、ビタミンD¹⁻¹⁴⁾、ビタミンE¹⁵⁻¹⁹⁾、ビタミンC¹⁷⁻²¹⁾ いずれのビタミンも適正に摂取し、ビタミンDでは血中25(OH)D濃度を適正に維持することが心血管疾患死亡または発症リスクの低減、適正な血圧の維持に望ましい。しかしサプリメントの効果については、心筋梗塞、arterial stiffness、頸動脈硬化病変、血清脂質や血圧などの抑制や改善に効果があるという結果と²²⁻²⁸⁾、効果がないという結果があり²⁹⁻⁴⁰⁾、一定していない。むしろ、ビタミンDにカルシウムを併用した場合の脳卒中のリスクの上昇⁴¹⁾、ビタミンE単独介入による心不全⁴²⁾や、ビタミンC単独介入による糖尿病を有する閉経後患者の心血管疾患死亡リスクの有意な上昇⁴³⁾、またはビタミンEとビタミンCの併用介入による冠動脈疾患を有する閉経後患者の総死亡リスクの上昇⁴⁴⁾、ビタミンE介入によって出血性脳卒中リスクが有意に上昇することが報告されている^{45,46)}。よってサプリメント利用の有効性は安全性も考慮すると推奨されない。上記以外に、例えばビタミンAやβカロテンの過剰摂取でも健康障害を引き起こすために一般的には勧められていないことから⁴⁷⁾、他のサプリメント摂取も適正に摂取するよう注意すべきである。

●海藻、大豆および大豆製品（日本食を構成する食品）

日本食の中でも海藻や大豆は習慣的に摂取されている。海藻を含む日本食パターン（FQ日本食パターンを参照）は総死亡や心血管疾患発症や死亡リスクを低下させることが報告されている⁴⁸⁻⁵²⁾。日本人を対象としたコホート研究のうち、JPHC研究では、海藻をほぼ毎日摂取する群は、ほとんど摂取しない群に比較して、虚血性心疾患の発症リスクが男性で24%減少し、女性では44%減少したが、海藻摂取と脳卒中リスクとの間に関連はなかった⁵³⁾。一方、JACC研究では、ほぼ毎日摂取する群は全く摂取しない群と比べて、女性で心血管疾患死亡リスクの有意な減少が認められたが、冠動脈疾患死亡リスクは男女共に有意な減少はなかった⁵⁴⁾。またCIRCSでは高摂取群は低摂取群と比べて男性で全脳卒中発症リ

スクと虚血性脳卒中発症リスクが有意に減少したが、女性では認められず、また冠動脈疾患発症リスクは男女ともに有意な減少はなかった⁵⁵⁾。なお、海藻はヨウ素を高濃度に含むこと、ヒ素含有量の高いものがあることから、過剰摂取に留意する必要がある。

日本および海外でのコホート研究のメタ解析では、大豆製品の摂取と動脈硬化性疾患との関連について一貫した結果は得られていない⁵⁶⁻⁵⁸⁾。一方、日本のコホート研究では、大豆・大豆製品の摂取量が多いと、脳卒中リスクが低いことが報告されている^{59,60)}。食品として大豆・大豆製品や大豆たんぱく、またはイソフラボンの動脈硬化性疾患危険因子に関するRCTのメタ解析や系統的レビューでは、TCあるいはLDL-C低下が認められた⁶¹⁻⁶³⁾とするものと、認められない^{64,65)}とするものがある。大豆・大豆製品の摂取は、冠動脈疾患および脳卒中の低減に関与する可能性がある。

●地中海食

果物、野菜、全粒穀物、豆、ナッツといった農産物や魚介類を多く食べる伝統的な地中海食（脂肪エネルギー比率は約30%、MUFAのエネルギー比率は11-13%）において、脂質を低下させた内容で心血管疾患の二次予防を検討したRCT（Lyon Diet Heart研究）では、心臓疾患死亡+非致死性心筋梗塞あるいは心血管疾患複合エンドポイントの発症が抑制された^{66,67)}。一方、一次予防効果を検証したRCT（PRE-DIMED研究）では、地中海食（脂肪エネルギー比率は37%、MUFA19%）にナッツを添加した食事（脂肪エネルギー比率は41%、MUFA22%）でのみコントロール食に比べて脳卒中の発症リスクが減少したものの、オリーブオイル添加（脂肪エネルギー比率は42%、MUFA21%）あるいはナッツ添加した食事でも心筋梗塞の発症リスクは減少しなかった⁶⁸⁾。RCTのメタ解析では、地中海食の冠動脈疾患に対する効果については明らかでない^{69,70)}。これは地中海食の内容が多様性に富む上、特徴として上記のように脂質（特にMUFA）が過剰となったためと推測される。血清脂質については、Lyon Diet Heart研究では改善を認めなかったが、別のRCT⁷¹⁾やコホート研究⁷²⁾ではLDL-Cが低下する報告がある。日本では、

2012年の国民健康・栄養調査結果を用いた検討（約15,000人）で、男女とも地中海食スコアの高い者でTCやLDL-Cは低値であり、女性ではHDL-Cも低値であった⁷³⁾。このように伝統的な地中海食に比べて、近年は脂質（特にMUFA）が過剰となる傾向があり、献立の際は注意が必要である。

●DASH食（Dietary approach to stop hypertension diet）

DASH食（野菜、果物、全粒穀物、低脂肪乳製品が豊富で赤身肉、鶏卵、食塩を減らす）は、複数のコホート研究で、心血管疾患の発症^{74, 75)} やそれによる死亡⁷⁶⁾ および脳卒中の発症リスク⁷⁴⁾ の低下が観察された。また横断研究のメタ解析およびRCTのメタ解析で、心血管疾患の発症⁷⁷⁻⁷⁹⁾ や死亡⁸⁰⁻⁸³⁾、また脳卒中の発症⁷⁷⁾ や死亡リスクを減少させた^{80, 81)}。危険因子に関しては、コホート研究のメタ解析やRCTのメタ解析で、血圧の低下作用^{77, 78, 84, 85)}、TCとLDL-Cの低下との関連が報告されている^{77, 78, 85)}。わが国では日本人に合わせたDASH食を供給する小規模介入前後比較試験で、血清脂質、BMI、収縮期・拡張期血圧、空腹時血糖値が低下したことが報告されたが^{86, 87)}、実際に動脈硬化性疾患の発症を検証したものはない。しかし減塩とカリウム、カルシウム、マグネシウムの摂取を勧める上で参考になる。

●ナッツ類（地中海食、DASH食を構成する食品）

ナッツ類は地中海食、DASH食や菜食を構成する重要な食材の一つとして知られ⁸⁸⁾、アーモンド、ヘーゼルナッツ、ウォールナッツ、ピスタチオ、カシューナッツ、マカデミアナッツ、ピーナッツなどを含む。多くの観察研究で、ナッツ類摂取と心血管疾患リスクとの間に負の関連が報告されており⁸⁹⁻⁹⁷⁾、ナッツ類と心血管疾患、冠動脈疾患との関連を観察したコホート研究のメタ解析では、ナッツ類を摂取する者で、心血管疾患発症、心血管疾患死亡、冠動脈疾患発症、冠動脈疾患死亡リスクはそれぞれ15%、23%、18%、24%低下していたと報告された⁹⁸⁾。一方、脳卒中との関連は明らかではない^{90-92, 94, 95, 98-100)}。またナッツ類の摂取はTC、LDL-Cを低下、あるいはnon-HDL-Cを低下させることが報告されている¹⁰¹⁻¹⁰⁶⁾。このようにナッツ類の摂取は動脈硬化性疾患発症予防に有用な可能性があるが、わが国におけるエビデンスは十分ではない。

文 献

1) Sheerah HA, Eshak ES, Cui R, *et al.* Relationship between dietary vitamin D and deaths from stroke and coronary heart disease: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*

2018;49:454-7.
2) Shi H, Chen H, Zhang Y, *et al.* 25-hydroxyvitamin D level, vitamin D intake, and risk of stroke: a dose-response meta-analysis. *Clin Nutr* 2020;39:2025-34.
3) Parker J, Hashmi O, Dutton D, *et al.* Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36.
4) Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010;51:228-33.
5) Wang L, Song Y, Manson JE, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:819-29.
6) Sun Q, Pan A, Hu FB, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2012;43:1470-7.
7) Zhang R, Li B, Gao X, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105:810-9.
8) Gholami F, Moradi G, Zareei B, *et al.* The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:248.
9) Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, *et al.* Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.
10) Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, *et al.* 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2794-802.
11) Chowdhury R, Stevens S, Ward H, *et al.* Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2012;27:581-91.
12) Zhou R, Wang M, Huang H, *et al.* Lower vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10:277.
13) Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013;28:205-21.
14) Qi D, Nie XL, Wu S, *et al.* Vitamin D and hypertension: prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0174298.
15) Cheng P, Wang L, Ning S, *et al.* Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2018;120:1181-8.
16) Nagao M, Moriyama Y, Yamagishi K, *et al.* Relation of serum α - and γ -tocopherol levels to cardiovascular disease-related mortality among Japanese men and women. *J Epidemiol* 2012;22:402-10.
17) Aune D, Keum N, Giovannucci E, *et al.* Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2018;108:1069-91.
18) Jayedi A, Rashidy-Pour A, Parohan M, *et al.* Dietary and circulating vitamin C, vitamin E, β -carotene and risk of total cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutr* 2019;22:1872-87.
19) Chen GC, Lu DB, Pang Z, *et al.* Vitamin C intake, circulating vitamin C and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000329.
20) Kubota Y, Iso H, Date C, *et al.* Dietary intakes of antioxidant vitamins and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study (JACC) study. *Stroke* 2011;42:1665-72.
21) Knekt P, Ritz J, Pereira MA, *et al.* Antioxidant vitamins and

- coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1508-20.
- 22) Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D supplementation, serum 25 (OH) D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:87.
 - 23) Dibaba DT. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2019;77:890-902.
 - 24) Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, *et al.* Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:354-63.
 - 25) Ashor AW, Siervo M, Lara J, *et al.* Antioxidant vitamin supplementation reduces arterial stiffness in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr* 2014;144:1594-602.
 - 26) Salonen RM, Nyyssönen K, Kaikkonen J, *et al.* Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 2003;107:947-53.
 - 27) Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, *et al.* Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: evidence from animal and human studies. *Front Pharmacol* 2017;8:444.
 - 28) Wong SK, Kamisah Y, Mohamed N, *et al.* Potential role of tocotrienols on non-communicable diseases: a review of current evidence. *Nutrients* 2020;12:259.
 - 29) Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, *et al.* Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
 - 30) Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, *et al.* Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83,000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019;4:765-75.
 - 31) Swart KMA, Lips P, Brouwer IA, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2018;107:1043-53.
 - 32) Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, *et al.* Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
 - 33) Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, *et al.* Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-42.
 - 34) Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, *et al.* Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:746-55.
 - 35) Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, *et al.* Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
 - 36) Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, *et al.* Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-6.
 - 37) Ashor AW, Brown R, Keenan PD, *et al.* Limited evidence for a beneficial effect of vitamin C supplementation on biomarkers of cardiovascular diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Res* 2019;61:1-12.
 - 38) Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, *et al.* Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2570-84.
 - 39) Bleys J, Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, *et al.* Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006;84:880-7; quiz 954-5.
 - 40) Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e56803.
 - 41) Khan SU, Khan MU, Riaz H, *et al.* Effects of nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Ann Intern Med* 2019;171:190-8.
 - 42) Lonn E, Bosch J, Yusuf S, *et al.* Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-47.
 - 43) Lee DH, Folsom AR, Harnack L, *et al.* Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *Am J Clin Nutr* 2004;80:1194-200.
 - 44) Waters DD, Alderman EL, Hsia J, *et al.* Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2432-40.
 - 45) Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, *et al.* Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c5702.
 - 46) Sesso HD, Buring JE, Christen WG, *et al.* Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2123-33.
 - 47) 内閣府食品安全委員会. ビタミンAの過剰摂取による影響. In: <https://www.fsc.go.jp/topics/factsheet-vitamin-a.pdf>; 2012.
 - 48) Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, *et al.* Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2007;36:600-9.
 - 49) Maruyama K, Iso H, Date C, *et al.* Dietary patterns and risk of cardiovascular deaths among middle-aged Japanese: JACC Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:519-27.
 - 50) Okada E, Nakamura K, Ukawa S, *et al.* The Japanese food score and risk of all-cause, CVD and cancer mortality: the Japan Collaborative Cohort Study. *Br J Nutr* 2018;120:464-71.
 - 51) Abe S, Zhang S, Tomata Y, *et al.* Japanese diet and survival time: the Ohsaki Cohort 1994 study. *Clin Nutr* 2020;39:298-303.
 - 52) Matsuyama S, Sawada N, Tomata Y, *et al.* Association between adherence to the Japanese diet and all-cause and cause-specific mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Nutr* 2021;60:1327-36.
 - 53) Murai U, Yamagishi K, Sata M, *et al.* Seaweed intake and risk of cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. *Am J Clin Nutr* 2019;110:1449-55.
 - 54) Kishida R, Yamagishi K, Muraki I, *et al.* Frequency of seaweed intake and its association with cardiovascular disease mortality: the JACC Study. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:1340-7.
 - 55) Chichibu H, Yamagishi K, Kishida R, *et al.* Seaweed intake and risk of cardiovascular disease: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2021;28:1298-306.
 - 56) Namazi N, Saneei P, Larijani B, *et al.* Soy product consumption and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Food Funct* 2018;9:2576-88.
 - 57) Yan Z, Zhang X, Li C, *et al.* Association between consumption of soy and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:735-47.
 - 58) Lou D, Li Y, Yan G, *et al.* Soy consumption with risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Neuroepidemiology* 2016;46:242-52.
 - 59) Nguyen HN, Miyagawa N, Miura K, *et al.* Dietary tofu intake and long-term risk of death from stroke in a general population. *Clin Nutr* 2018;37:182-8.
 - 60) Nagata C, Wada K, Tamura T, *et al.* Dietary soy and natto

- intake and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: the Takayama study. *Am J Clin Nutr* 2017;105:426–31.
- 61) Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr* 2011;30:79–91.
 - 62) Blanco Mejia S, Messina M, Li SS, *et al.* A meta-analysis of 46 studies identified by the FDA demonstrates that soy protein decreases circulating LDL and total cholesterol concentrations in adults. *J Nutr* 2019;149:968–81.
 - 63) Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, *et al.* Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015;114:831–43.
 - 64) Eslami O, Shidfar F. Soy milk: A functional beverage with hypocholesterolemic effects? A systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2019;42:82–8.
 - 65) Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:940–6.
 - 66) de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, *et al.* Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454–9.
 - 67) de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, *et al.* Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–85.
 - 68) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
 - 69) Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, *et al.* Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular outcomes. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0159252.
 - 70) Rees K, Takeda A, Martin N, *et al.* Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:Cd009825.
 - 71) Panizza CE, Lim U, Yonemori KM, *et al.* Effects of intermittent energy restriction combined with a Mediterranean diet on reducing visceral adiposity: a randomized active comparator pilot study. *Nutrients* 2019;11:1386.
 - 72) Yang J, Farioli A, Korre M, *et al.* Modified Mediterranean diet score and cardiovascular risk in a North American working population. *PLoS One* 2014;9:e87539.
 - 73) Murakami K, Livingstone MBE, Sasaki S. Diet quality scores in relation to metabolic risk factors in Japanese adults: a cross-sectional analysis from the 2012 National Health and Nutrition Survey, Japan. *Eur J Nutr* 2019;58:2037–50.
 - 74) Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, *et al.* Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 2008;168:713–20.
 - 75) Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, *et al.* Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women. *Circulation* 2015;132:2212–9.
 - 76) Reedy J, Krebs-Smith SM, Miller PE, *et al.* Higher diet quality is associated with decreased risk of all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality among older adults. *J Nutr* 2014;144:881–9.
 - 77) Chiavaroli L, Viguiouk E, Nishi SK, *et al.* DASH dietary pattern and cardiometabolic outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2019;11:338.
 - 78) Kahleova H, Salas-Salvadó J, Rahelić D, *et al.* Dietary patterns and cardiometabolic outcomes in diabetes: a summary of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2019;11:2209.
 - 79) Yang ZQ, Yang Z, Duan ML. Dietary approach to stop hypertension diet and risk of coronary artery disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Food Sci Nutr* 2019;70:668–74.
 - 80) Soltani S, Arablou T, Jayedi A, *et al.* Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in relation to all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J* 2020;19:37.
 - 81) Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, *et al.* Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases—incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition* 2013;29:611–8.
 - 82) Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the healthy eating index, alternate healthy eating index, dietary approaches to stop hypertension score, and health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:74–100.e11.
 - 83) Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:780–800.e5.
 - 84) Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, *et al.* Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr* 2020;11:1150–60.
 - 85) Siervo M, Lara J, Chowdhury S, *et al.* Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2015;113:1–15.
 - 86) Kawamura A, Kajiya K, Kishi H, *et al.* Effects of the DASH-JUMP dietary intervention in Japanese participants with high-normal blood pressure and stage 1 hypertension: an open-label single-arm trial. *Hypertens Res* 2016;39:777–85.
 - 87) Umemoto S, Onaka U, Kawano R, *et al.* Effects of a Japanese cuisine-based antihypertensive diet and fish oil on blood pressure and its variability in participants with untreated normal high blood pressure or stage I hypertension: a feasibility randomized controlled study. *J Atheroscler Thromb* 2020;29:152–73.
 - 88) Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients* 2010;2:652–82.
 - 89) Aune D, Keum N, Giovannucci E, *et al.* Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med* 2016;14:207.
 - 90) Aune D. Plant foods, antioxidant biomarkers, and the risk of cardiovascular disease, cancer, and mortality: a review of the evidence. *Adv Nutr* 2019;10:S404–s21.
 - 91) Brown RC, Gray AR, Tey SL, *et al.* Associations between nut consumption and health vary between omnivores, vegetarians, and vegans. *Nutrients* 2017;9:1219.
 - 92) Chen GC, Zhang R, Martínez-González MA, *et al.* Nut consumption in relation to all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis 18 prospective studies. *Food Funct* 2017;8:3893–905.
 - 93) Grosso G, Yang J, Marventano S, *et al.* Nut consumption on all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2015;101:783–93.
 - 94) Mayhew AJ, de Souza RJ, Meyre D, *et al.* A systematic review and meta-analysis of nut consumption and incident risk of CVD and all-cause mortality. *Br J Nutr* 2016;115:212–25.
 - 95) Luo C, Zhang Y, Ding Y, *et al.* Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin*

- Nutr* 2014;100:256-69.
- 96) Weng YQ, Yao J, Guo ML, *et al.* Association between nut consumption and coronary heart disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2016;27:227-32.
- 97) Ma L, Wang F, Guo W, *et al.* Nut consumption and the risk of coronary artery disease: a dose-response meta-analysis of 13 prospective studies. *Thromb Res* 2014;134:790-4.
- 98) Becerra-Tomás N, Paz-Graniel I, Kendall CWC, *et al.* Nut consumption and incidence of cardiovascular diseases and cardiovascular disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Rev* 2019;77:691-709.
- 99) Zhang Z, Xu G, Wei Y, *et al.* Nut consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol* 2015;30:189-96.
- 100) Shao C, Tang H, Zhao W, *et al.* Nut intake and stroke risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2016;6:30394.
- 101) Sabaté J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010;170:821-7.
- 102) Tey SL, Brown RC, Chisholm AW, *et al.* Effects of different forms of hazelnuts on blood lipids and α -tocopherol concentrations in mildly hypercholesterolemic individuals. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:117-24.
- 103) Tey SL, Delahunty C, Gray A, *et al.* Effects of regular consumption of different forms of almonds and hazelnuts on acceptance and blood lipids. *Eur J Nutr* 2015;54:483-7.
- 104) Wu L, Piotrowski K, Rau T, *et al.* Walnut-enriched diet reduces fasting non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B in healthy Caucasian subjects: a randomized controlled cross-over clinical trial. *Metabolism* 2014;63:382-91.
- 105) Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009;90:56-63.
- 106) Altamimi M, Zidan S, Badrasawi M. Effect of tree nuts consumption on serum lipid profile in hyperlipidemic individuals: a systematic review. *Nutr Metab Insights* 2020;13:1178638820926521.

表 3-5 動脈硬化疾患予防のための食事療法

1. 過食に注意し、適正な体重を維持する
● 総エネルギー摂取量 (kcal/日) は、一般に目標とする体重 (kg) * × 身体活動量 (軽い労作で25~30、普通の労作で30~35、重い労作で35~) を目指す
2. 肉の脂身、動物脂、加工肉、鶏卵の大量摂取を控える 3. 魚の摂取を増やし、低脂肪乳製品を摂取する
● 脂肪エネルギー比率を20~25%、飽和脂肪酸エネルギー比率を7%未満、コレステロール摂取量を200 mg/日未満に抑える ● n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やす ● トランス脂肪酸の摂取を控える
4. 未精製穀類、緑黄色野菜を含めた野菜、海藻、大豆および大豆製品、ナッツ類の摂取量を増やす
● 炭水化物エネルギー比率を50~60%とし、食物繊維は25 g/日以上以上の摂取を目標とする
5. 糖質含有量の少ない果物を適度に摂取し、果糖を含む加工食品の大量摂取を控える
6. アルコールの過剰摂取を控え、25 g/日以下に抑える
7. 食塩の摂取は6 g/日未満を目標にする

*18歳から49歳：[身長 (m)]²×18.5~24.9 kg/m²、50歳から64歳：[身長 (m)]²×20.0~24.9 kg/m²、65歳から74歳：[身長 (m)]²×21.5~24.9 kg/m²、75歳以上：[身長 (m)]²×21.5~24.9 kg/m²とする

2.5 運動療法

FQ12 成人に対して有酸素運動は血清脂質の改善を目的に勧められるか？

成人では、1日合計30分以上を週3回以上（可能であれば毎日）、または週に150分以上中強度以上の有酸素運動を実施することは血清脂質を改善するため、推奨する。

（エビデンスレベル：1、推奨レベル：A）

有酸素運動療法により血清脂質が改善することが、システマティック・レビューやRCTのメタ解析により報告されている¹⁻¹⁰⁾。非運動群と比較して有酸素運動療法群（歩行、速歩、水中運動や監視型または非監視型トレーニング）でHDL-Cが有意に上昇するという報告が多く⁴⁻¹¹⁾、TC^{4,6,8,9)}、TC/HDL-C^{3,5)}、LDL-C^{3-5,9)}、TG^{4,6,8)}を有意に低下させることも示されている。15分以上の有酸素運動を8週間以上実施した運動療法群の効果を非運動療法群と比較した国内外のRCT 25試験のメタ解析では、運動療法によりHDL-Cは上昇し、その上昇度は運動時間と正相関を示し、週120分を超える運動でHDL-Cが有意に上昇した⁷⁾。わが国で10週間～24か月間の中強度（3～5.9メッツ、メッツとは安静時代謝の何倍に相当するかを示す活動強度の単位）の有酸素運動の効果を、非運動群と比較したRCT 4試験のメタ解析においても、運動によりHDL-Cが上昇することが示された¹¹⁾。最近報告された東アジア人健常者を対象としたRCT 25試験のメタ解析でも、有酸素運動はTC、

TGを低下させ、HDL-Cを上昇させた¹²⁾。また、週150分以上の運動を実施した研究に限ると、上記に加え、LDL-Cも低下することが示された¹²⁾。しかし、年齢などの対象者の特性、運動強度、期間や介入前の血清脂質値にばらつきがあることやバイアスが大ききことにも留意する必要がある¹³⁾。有酸素運動は、RCTで血清脂質の改善効果がみられ、その効果と運動量（時間）の相関が認められており、高い有効性を有すると言える。ただし、運動介入は薬物療法とは異なり、二重盲検が原理的に不可能である。またコレステロールはエネルギー源として利用されないため、運動療法に割り当てられた被験者が、他の生活習慣様式（特に食事）を自発的に改善し、アウトカムに寄与する可能性がある。運動療法で報告される改善効果は、一般に過大評価される傾向がある点に留意する必要がある。

有酸素運動は、血清脂質の改善以外にも、血圧をはじめとした他の循環器病リスク因子を改善することがメタ解析で報告されており¹²⁾、効果は多面的で

表3-6 運動療法指針

運動療法指針

種 類	有酸素運動を中心に実施する (ウォーキング、速歩、水泳、エアロビクスダンス、スロージョギング、サイクリング、ベンチステップ運動など)
強 度	中強度以上を目標にする*
頻度・時間	毎日合計30分以上を目標に実施する (少なくとも週に3日は実施する)
そ の 他	運動療法以外の時間もこまめに歩くなど、できるだけ座ったままの生活を避ける

*中強度

- ・通常速度のウォーキング（＝歩行）に相当する運動強度
- ・メッツ（METs）（安静時代謝の何倍に相当するかを示す活動強度の単位）では一般的に、3メッツ（歩行）であるが個々人の体力により異なる。
- ・運動中の主観的強度としてボルグ・スケール11～13（楽である～ややきつい）

ボルグ・スケール

スケール	自 覚
20	
19	非常にきつい
18	
17	かなりきつい
16	
15	きつい
14	
13	ややきつい
12	
11	楽である
10	
9	かなり楽である
8	
7	非常に楽である
6	

（日本動脈硬化学会編．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版．2017）

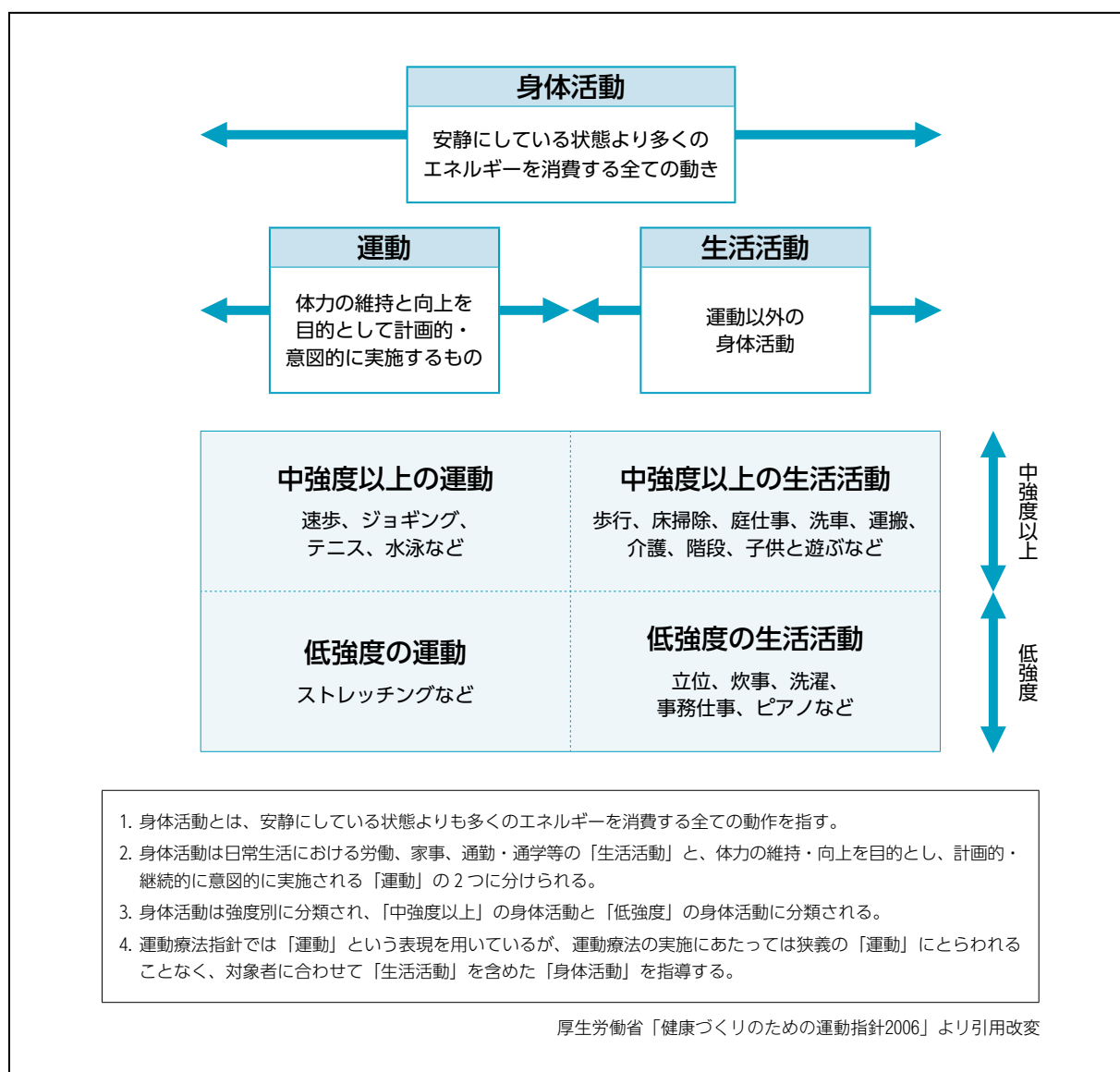


図3-4 健康づくりのための運動指針2006

ある。一方、運動療法には、筋骨格系障害を来たしうること¹⁴⁾や心血管疾患の既往者や高リスク者での突然死や心血管事故のリスクがある。また血圧、血糖の著しい高値や重症網膜症を有する糖尿病患者などでは運動は禁忌になるので、運動療法の適否について主治医への確認が必要な場合もある。これらをふまえたうえで、運動の種類や持続時間などを個別に計画する必要がある。

表3-6に運動療法指針を示す。日常生活の中で身体活動を増やす工夫を行うとともに、個々に適した運動を生活に取り入れるように心がける。具体的には有酸素運動として、速歩やスロージョギング、サイクリング、ダンス、水中運動などが推奨される。運動強度は中強度（3～5.9メッツ：通常速度のウォーキング以上に相当）が、効果と安全性の面から最も適している。中強度は運動中の血圧上昇が軽

度で、血中乳酸の蓄積がなく、長時間無理なく実施することが可能である。中強度以上（3メッツ以上）の有酸素運動を一日合計30分以上、週3回以上（可能であれば毎日）、または週に150分以上実施することを目標とする（図3-4、3-5）。

文 献

- 1) Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, *et al.* Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 2001;31:1033-62.
- 2) Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S502-15; discussion S28-9.
- 3) Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2004;38:651-61.
- 4) Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)*

血糖・血圧・脂質に関する状況		身体活動 (生活活動・運動)		運 動		体 力 (うち全身持久力)	
健診結果が基準範囲内	65歳以上	強度を問わず、 身体活動を毎日40分 (=10メッツ・時/週)	今より少しでも増やす (例えば10分多く歩く)	—	運動習慣をもつようにする (30分以上・週2日以上)	—	
	18～64歳	<u>3メッツ以上の強度の</u> 身体活動を毎日60分 (=23メッツ・時/週)		<u>3メッツ以上の強度</u> の運動を毎週60分 (=4メッツ・時慣)		性・年代別に示した 強度での運動を 約3分間継続可能	
	18歳未満	—		—		—	
血糖・血圧・脂質の いずれかが 保健指導レベルの者		医療機関にかかっておらず、「身体活動のリスクに関するスクリーニングシート」でリスクがないことを確認できれば、対象者が運動開始前・実施中に自ら体調確認ができるよう支援した上で、保健指導の一環としての運動指導を積極的に行う。					
リスク重複者又は すぐ受診を要する者		生活習慣病患者が積極的に運動をする際には、安全面での配慮がより特に重要になるので、まずかかりつけの医師に相談する。					

厚生労働省「健康づくりのための身体活動基準2013（概要）」より引用改変

【解説】

- 健康日本21（第二次）の目標達成をサポートするツールとして「健康づくりのための運動基準2016」が改定され「健康づくりのための身体活動基準2013」が策定された（文献番号）。
- 「身体活動」は「生活活動」と「運動」を合わせた、安静にしている状態よりも多くのエネルギーを消費する全ての動作を指している。
- 「身体活動」については年齢別の基準とは別に、世代共通の方向性として「プラステン（今の生活に10分運動時間を加える）」が示された。
- 運動については18～64歳以外の年齢においても、「生活活動」に加えて、30分以上の「運動」を週2日以上実施することが望ましいことが示された。
- 「健康づくりのための身体活動基準2013」においては、リスク予備群やリスクを有する人に向けたメッセージが発信された。

図3-5 健康づくりのための身体活動基準2013

- 2004;13:1148-64.
- Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: a meta-analysis. *Prev Cardiol* 2005;8:206-14.
- Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Mens Health Gend* 2006;3:61-70.
- Kodama S, Tanaka S, Saito K, *et al.* Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:999-1008.
- Igarashi Y, Akazawa N, Maeda S. Effects of aerobic exercise alone on lipids in healthy East Asians: a systematic review and meta-analysis. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:488-503.
- Igarashi Y, Nogami Y. Response of lipids and lipoproteins to regular aquatic endurance exercise: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:14-30.
- Costa RR, Buttelli ACK, Vieira AF, *et al.* Effect of strength training on lipid and inflammatory outcomes: systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Phys Act Health* 2019;16:477-91.
- Koba S, Tanaka H, Maruyama C, *et al.* Physical activity in the Japan population: association with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:833-45.
- Igarashi Y, Akazawa N, Maeda S. Regular aerobic exercise and blood pressure in East Asians: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens* 2018;40:378-89.
- Palazón-Bru A, Hernández-Lozano D, Gil-Guillén VF. Which physical exercise interventions increase HDL-cholesterol levels? A systematic review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Sports Med* 2021;51:243-53.
- Hootman JM, Macera CA, Ainsworth BE, *et al.* Epidemiology of musculoskeletal injuries among sedentary and physically active adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:838-44.

FQ 13 成人に対してレジスタンス運動は血清脂質の改善を目的に勧められるか？

成人では、レジスタンス運動は血清脂質の改善があり、提案する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：B)

レジスタンス運動のRCTにおいては、非運動群と比較して、TC¹⁻³⁾、TC/HDL-C比²⁾、LDL-C^{1,3)}、non-HDL-C²⁾、TG^{1,2,4)}を有意に低下させ、HDL-C¹⁾を有意に上昇させたメタ解析結果が報告されているが、日本人におけるRCTは極めて少ない。メタボリックシンドローム者を対象としてレジスタンス運動の効果を検証したRCTのメタ解析では、収縮期血圧の有意な低下効果を認めたものの、血清脂質や空腹時血糖については有意差を認めなかった⁵⁾。また、報告された血清脂質の改善効果は研究間で著しいばらつきがあり、その効果は薬物療法と比較すると相対的に小さかった。したがって、レジスタンス運動による改善効果については、エビデンスが十分とは言えない。レジスタンス運動には筋力向上のみならず、糖尿病患者の血糖改善効果⁶⁾などQOL向上につながる様々な恩恵をもたらす可能性や有酸素運動との併用効果⁷⁾も報告されており、レジスタンス運動が禁忌でないケースでは、推奨される。

レジスタンス運動プログラムは、研究間でのばらつきが大きく、実施方法について述べたガイドラインはほとんど存在しないが、最大重量（1回は実施可能だが2回は連続実施できない重量）の50-85%（平均70%程度）重量で可能な最大反復数（平均的には12回程度）の運動を1-2分程度の休憩時間をはさみ、1種目当たり1-5セット（平均3セット程度）を約数種目行うトレーニングを週2-3回継続的に行うことが多い⁸⁾。なお、高齢者に対する運動処方については、ICFSRよりガイドラインが出されている⁹⁾。

文 献

- 1) Costa RR, Butelli ACK, Vieira AF, *et al.* Effect of strength training on lipid and inflammatory outcomes: systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Phys Act Health* 2019;16:477-91.
- 2) Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009;48:9-19.
- 3) Yang Z, Scott CA, Mao C, *et al.* Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;44:487-99.
- 4) Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, *et al.* Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58:950-8.
- 5) Lemes Í R, Ferreira PH, Linares SN, *et al.* Resistance training reduces systolic blood pressure in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2016;50:1438-42.
- 6) Liu Y, Ye W, Chen Q, *et al.* Resistance exercise intensity is correlated with attenuation of HbA1c and insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16.
- 7) Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, *et al.* Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:349-60.
- 8) Williams MA, Haskell WL, Ades PA, *et al.* Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007;116:572-84.
- 9) Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, *et al.* International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR) : expert consensus guidelines. *J Nutr Health Aging* 2021;25:824-53.

FQ 14 成人に対して食事療法に加えて運動療法の併用は血清脂質の改善目的に勧められるか？

成人では食事療法に加えて運動療法を併用すると血清脂質の改善がより期待でき、提案する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：B)

食事療法、運動療法および両者の併用療法と非介入群とのRCT 6研究のメタ解析が1編報告されている^{1,2)}。10-104週間の介入により、非介入群に比べ、食事療法および食事・運動併用療法はTC、LDL-C、

TGを有意に低下させ¹⁾、併用療法はnon-HDL-Cを有意に低下させた²⁾。運動療法の効果はTG低下のみで認めた¹⁾。TC、LDL-C、TGの低下は食事療法に比べ食事・運動併用療法でやや増強された。TC、

LDL-C、TG の低下に食事療法は有効であるが、食事・運動併用療法ではより大きな効果が期待できる。TG の低下に運動療法は有効であるが、食事・運動併用療法ではより大きな効果が期待できる。ただし、日本人を対象とした RCT はなく、今後の検証が必要である。

文 献

- 1) Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, *et al.* Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2012;31:156-67.
- 2) Kelley GA, Kelley KS. Effects of diet, aerobic exercise, or both on non-HDL-C in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cholesterol* 2012;2012:840935.

BQ 17 成人において有酸素運動および身体活動で動脈硬化性疾患の発症率が下がるか？

成人では有酸素運動および身体活動量の増加は動脈硬化性疾患を予防することが期待できるため、推奨する。

(エビデンスレベル：1)

有酸素運動（歩行など）や生活活動を含む身体活動量の違いと動脈硬化性疾患の発症およびそれによる死亡率との関連を評価したコホート研究のメタ解析やシステマティック・レビューは多数報告されている¹⁻¹⁹⁾。非活動群に対して身体活動の多い群では、冠動脈疾患^{2, 3, 6, 8-10, 14, 15)}、脳卒中^{1, 2, 10, 14, 15)}、心血管疾患^{2, 4, 10, 11, 14, 16)}、心血管疾患死亡^{5, 20)} および総死亡^{5, 7, 11-13, 17-19)} が有意に少ないことが示されている。その効果は低量¹²⁻¹⁵⁾ や低強度¹⁷⁻¹⁹⁾ の身体活動でも観察された。日本人を対象としたコホート研究でも、身体活動量と心血管疾患²¹⁾、脳卒中²¹⁻²⁴⁾、心血管疾患死亡²⁵⁻²⁷⁾、心疾患死亡²⁸⁾、冠動脈疾患死亡²⁸⁾、脳血管疾患死亡²⁸⁾、総死亡²⁷⁻³³⁾ との負相関関係が報告されている。したがって、有酸素運動を含む身体活動の習慣的な増加は、動脈硬化性疾患の発症予防および生命予後改善に有効と言える。厚生労働省は2013年、「健康づくりのための身体活動基準および指針（アクティブガイド）」を策定した（図 3-4、3-5）。生活習慣病を防ぐため、まずは「プラステン（＝今の生活に10分の運動時間を加える）」から始め、成人では中強度（3～5.9メッツ）以上の活動を一日60分、週23メッツ・時（メッツと時間との積）以上、高齢者では一日40分以上、週10メッツ・時以上の活動的な生活をおくることを最終目標としている³⁴⁾。

文 献

- 1) Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-81.
- 2) Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2004;26:407-18.
- 3) Sofi F, Capalbo A, Cesari F, *et al.* Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart

- disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:247-57.
- 4) Hamer M, Chida Y. Active commuting and cardiovascular risk: a meta-analytic review. *Prev Med* 2008;46:9-13.
- 5) Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, *et al.* Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:239-46.
- 6) Zheng H, Orsini N, Amin J, *et al.* Quantifying the dose-response of walking in reducing coronary heart disease risk: meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2009;24:181-92.
- 7) Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009;30:213-24.
- 8) Diep L, Kwagyan J, Kurantsin-Mills J, *et al.* Association of physical activity level and stroke outcomes in men and women: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:1815-22.
- 9) Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, *et al.* Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789-95.
- 10) Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:391-407.
- 11) Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, *et al.* Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36:471-9.
- 12) Arem H, Moore SC, Patel A, *et al.* Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959-67.
- 13) Hupin D, Roche F, Gremeaux V, *et al.* Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1262-7.
- 14) Wahid A, Manek N, Nichols M, *et al.* Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002495.
- 15) Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, *et al.* Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354:i3857.

- 16) Nordengen S, Andersen LB, Solbraa AK, *et al.* Cycling is associated with a lower incidence of cardiovascular diseases and death: Part 1: systematic review of cohort studies with meta-analysis. *Br J Sports Med* 2019;53:870-8.
- 17) Ramakrishnan R, He JR, Ponsonby AL, *et al.* Objectively measured physical activity and all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2021;143:106356.
- 18) Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, *et al.* Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4570.
- 19) Amagasa S, Machida M, Fukushima N, *et al.* Is objectively measured light-intensity physical activity associated with health outcomes after adjustment for moderate-to-vigorous physical activity in adults? A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018;15:65.
- 20) Cheng W, Zhang Z, Cheng W, *et al.* Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1864-72.
- 21) Kubota Y, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Daily total physical activity and incident cardiovascular disease in Japanese men and women: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Circulation* 2017;135:1471-3.
- 22) Nakayama T, Date C, Yokoyama T, *et al.* A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. *Stroke* 1997;28:45-52.
- 23) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, *et al.* Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2013;56:1021-30.
- 24) Kubota Y, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Daily total physical activity and incident stroke: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Stroke* 2017;48:1730-6.
- 25) Noda H, Iso H, Toyoshima H, *et al.* Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1761-7.
- 26) Shibata Y, Hayasaka S, Yamada T, *et al.* Physical activity and cardiovascular disease in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2010;20:225-30.
- 27) Ueshima K, Ishikawa-Takata K, Yorifuji T, *et al.* Physical activity and mortality risk in the Japanese elderly: a cohort study. *Am J Prev Med* 2010;38:410-8.
- 28) Inoue M, Iso H, Yamamoto S, *et al.* Daily total physical activity level and premature death in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Ann Epidemiol* 2008;18:522-30.
- 29) Fujita K, Takahashi H, Miura C, *et al.* Walking and mortality in Japan: the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol* 2004;14 Suppl 1:S26-32.
- 30) 関奈緒. 歩行時間、睡眠時間、生きがいと高齢者の生命予後の関連に関するコホート研究. 日衛誌 2001;56:535-40.
- 31) Hayasaka S, Shibata Y, Ishikawa S, *et al.* Physical activity and all-cause mortality in Japan: the Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol* 2009;19:24-7.
- 32) Kikuchi H, Inoue S, Lee IM, *et al.* Impact of moderate-intensity and vigorous-intensity physical activity on mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50:715-21.
- 33) Yamamoto N, Miyazaki H, Shimada M, *et al.* Daily step count and all-cause mortality in a sample of Japanese elderly people: a cohort study. *BMC Public Health* 2018;18:540.
- 34) 鎌形喜代実, 下光輝一, 鈴木志保子, *et al.* 運動基準・運動指針の改定に関する検討会 報告書. In. <https://www.mhlw.go.jp/content/000306883.pdf>; 2013.

BQ 18 成人においてレジスタンス運動は動脈硬化性疾患の発症を予防するか？

成人においてレジスタンス運動は動脈硬化性疾患の予防効果があり、提案する。

(エビデンスレベル：2)

レジスタンス運動の死亡率への影響についてはメタ解析が1編報告されている¹⁾。北米で実施されたRCT1件とコホート研究10件のメタ解析（総対象者数370,256名）であり、コホート研究の平均観察期間は8.85年であった。非運動群に比し、レジスタンス運動群で総死亡リスク比が21%有意に低かった。ただしレジスタンス運動の頻度と死亡率の低下との用量反応関係は認められなかった。有酸素運動との併用ではレジスタンス運動の実施回数に関係なく、相対死亡リスクは0.60と有意に低かった。心血管疾患死亡リスクに関しては、レジスタンス運動群で低い傾向（リスク比0.83 [95%信頼区間0.67-1.03]）で、有酸素運動との併用では57%の有意な低下を認めた。レジスタンス運動の冠動脈疾患または心血管疾患との関連を検討したコホート研究は米国から2

編報告されている^{2,3)}。米国人男性44,452例を対象に様々な種類の運動との関連を検討し、2年間毎に12年間観察したコホート研究では、レジスタンス運動（ウェイトを用いた）の励行が23%の冠動脈疾患発症リスクの低下と関連していた²⁾。米国人女性35,754例を10.7年間観察したコホート研究ではレジスタンス運動の心血管疾患発症リスク比は0.83（95%信頼区間0.72-0.96）と有意に低かった³⁾。様々な集団におけるコホート研究結果が示されている有酸素運動と比較すると、レジスタンス運動による循環器病予防効果の評価は定まっているとは言えない。一方、筋力や筋肉量が低下している高齢者の場合にはレジスタンス運動が体力・筋力の向上や動脈硬化性疾患の危険因子の改善に有効である⁴⁾。最大重量の50%から開始し、70-80%の強度で、1種目当たり8-10回

を2-3セットで6-7種目、週3日を目標とする⁴⁾。レジスタンス運動および有酸素運動とレジスタンス運動の併用により動脈硬化性疾患の予防が期待されるものの、日本人に関する報告はなく、今後のエビデンスの集積が待たれる。

文 献

- 1) Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, *et al.* The association of resistance training with mortality: a systematic

review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1647-65.

- 2) Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, *et al.* Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002;288:1994-2000.
- 3) Shiroma EJ, Cook NR, Manson JE, *et al.* Strength training and the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49:40-6.
- 4) Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, *et al.* International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR) : expert consensus guidelines. *J Nutr Health Aging* 2021;25:824-53.

BQ 19 成人において座位時間を減らすことは動脈硬化性疾患の発症を予防するか？

成人では座位時間を減らすことは動脈硬化性疾患の予防効果があり、提案する。

(エビデンスレベル：2)

「座位および臥位におけるエネルギー消費量が1.5メッツ以下のすべての覚醒行動」と定義される座位行動 (sedentary behavior) の増加は総身体活動量とは独立してさまざまな健康アウトカムの悪化と関連することが示されている。テレビの視聴時間や座位時間の長さや糖尿病や心血管疾患の罹患率および死亡率との関係性を評価したコホート研究のメタ解析やシステマティック・レビューが多数報告されている¹⁻⁸⁾。座位時間が長いと、糖尿病の発症^{1, 2, 5, 7, 8)}、心血管疾患の発症^{2, 4, 6, 8, 9)}、冠動脈疾患の発症⁷⁾、脳卒中の発症⁷⁾、心血管疾患死亡^{2, 4, 5)}、総死亡^{1-5, 10)}の有意な増加と関連し、その関連には用量反応関係が認められる^{1, 3, 5, 6, 10)}。日本人を対象にしたコホート研究でも、テレビの視聴時間の長い者で心血管疾患死亡リスクは有意に高かった¹¹⁾。座位行動を長時間継続させず中断することで、血糖値やインスリン抵抗性を改善させることが複数のメタ解析で示されている^{12, 13)}。以上より、座位行動の総時間数を減らすこと、ならびに長時間の座位行動継続を避けてこまめに中断することで動脈硬化性疾患の予防が期待できる。

文 献

- 1) Grøntved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2448-55.
- 2) Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, *et al.* Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:123-32.
- 3) Zhao R, Bu W, Chen Y, *et al.* The dose-response associations of sedentary time with chronic diseases and the risk

for all-cause mortality affected by different health status: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 2020;24:63-70.

- 4) Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, *et al.* Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55:2895-905.
- 5) Patterson R, McNamara E, Tainio M, *et al.* Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018;33:811-29.
- 6) Pandey A, Salahuddin U, Garg S, *et al.* Continuous dose-response association between sedentary time and risk for cardiovascular disease: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:575-83.
- 7) Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, *et al.* Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ* 2019;365:l1495.
- 8) Bailey DP, Hewson DJ, Champion RB, *et al.* Sitting time and risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2019;57:408-16.
- 9) Takagi H, Hari Y, Nakashima K, *et al.* Meta-analysis of the relation of television-viewing time and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2019;124:1674-83.
- 10) Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, *et al.* Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4570.
- 11) Ikehara S, Iso H, Wada Y, *et al.* Television viewing time and mortality from stroke and coronary artery disease among Japanese men and women - the Japan Collaborative Cohort Study. *Circ J* 2015;79:2389-95.
- 12) Loh R, Stamatakis E, Folkerts D, *et al.* Effects of interrupting prolonged sitting with physical activity breaks on blood glucose, insulin and triacylglycerol measures: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2020;50:295-330.
- 13) Chastin SF, Egerton T, Leask C, *et al.* Meta-analysis of the relationship between breaks in sedentary behavior and cardiometabolic health. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1800-10.

3 健康行動理論に基づく保健指導

FQ 15 肥満・脂質異常症の改善を目的とした保健指導では、一般的な指導より健康行動理論に基づく保健指導を推奨すべきか？

肥満・脂質異常症の改善を目的とした保健指導において、いくつかの健康行動理論に基づく保健指導は一般的な保健指導と比較して脂質値の改善や受療行動の促進により効果的であるため推奨する。

(エビデンスレベル：コンセンサス、推奨レベル：A)

3.1 肥満に関する海外および国内での保健指導のエビデンス

海外でのランダム化比較研究では健康行動理論（人が健康により行動を行う可能性を高める要因として、どのようなものがあるかを示す考え方）に基づく生活習慣への介入が肥満指標（体重および BMI、ウエスト周囲長）に有効であり、特に肥満者で効果が高いことが示されている。英国での RCT の結果では、行動結果の予期やリスクの知覚、自己効力感を高める健康行動プロセスアプローチ（Health Action Process Approach）を¹⁾用いて運動や食生活の改善指導を行った群は教育パンフレットと Usual Care（一般的な保健指導）での指導と比べて、4 か月後に有意な減量効果がみられたという報告²⁾がある。英国の別の RCT では、18～65歳の BMI28 以上に対する減量指導で、動機付け面接（motivational interview; MI）³⁾による保健指導は、リーフレットによる情報提供と比べて、歩行量が有意に増加し、6 か月後はベースラインと比較して有意に体重が減少した⁴⁾。通院中で拡張期血圧 90-99 mmHg の対象に 6 か月間の介入の後 4 年間でどの程度の減量効果がみられたかを評価する米国の研究では、社会的学習理論（Social Learning theory; SLT）⁵⁾に認知行動療法、セルフモニタリングを併用したグループ介入で体重減少が認められ 4 年後も体重減少を維持している割合が高かった⁶⁾。また、高血圧、脂質異常症、2 型糖尿病、または肥満の 18～65歳の患者に、行動変容ステージ理論（The stage-of-change model）⁷⁾を用いて週 3 回のトレーニングと小グループでの保健指導を 3 か月行った群の平均体重減少は、プライマリケアによる通院群と比べてより少なく、ウエスト周囲長、拡張期血圧の減少は介入群でそれぞれ有意に減少していた⁸⁾という報告がある。一方、行動変容ステージ理論を用いて、指導内容を段階的に変更して対応することは変更しない場合と比べ有効性に有意差はなかった⁹⁾という報告もある。

わが国ではウエスト周囲長を新たな検査項目に加

えた特定健診が、心血管疾患の危険因子を持つ肥満者を対象にした特定保健指導とセットとされ、これによる肥満や脳心血管リスクの改善の有効性が証明されている。後ろ向き症例対照研究として実施され、わが国におけるメタボリックシンドローム（MetS）の設定根拠となる尼崎内臓脂肪研究¹⁰⁾では、2003年から2005年までの健康診断を受診した市職員〔男性 2,440 人（46±11歳）、女性 734 人（43±10歳）〕に対し、3 年連続で、ヘルスビリーフ・モデル（The Health Belief Model; HBM）¹¹⁾の改変モデルとモデル効果を促進させる独自の健診結果票“Where am I chart”（巻末資料 3. 参照）を用いた対面保健指導が行われ、その MetS 該当率を追うと男性（20.8%、17.2%、14.4%、 $p<0.001$ ）と女性（3.0%、2.2%、1.9%、 $p=0.359$ ）いずれも年を追うごとに減少し、ウエスト周囲長は有意に減少している。ナショナルデータベース（NDB）により、2008年に特定保健指導対象で、かつ、3 年後も健診を受診した 1,019,688 人（糖尿病患者・糖尿病治療薬内服者、脂質異常症治療薬・降圧薬内服者を含まず）を対象にした後ろ向きコホート研究である MetS ACTION-J 研究¹²⁾では、特定保健指導非利用者と比較した利用者の、3 年後のウエスト周囲長および BMI の 5% 以上の減少が有意に高く（16.1% vs 21.4%、13.6% vs 17.6%、いずれも $p<0.001$ ）、より多くの利用者が非利用者よりも MetS 消失率が高かった（多変量調整オッズ比 1.31；95% CI：1.29-1.33； $p<0.001$ ）。

これらの検討から、肥満改善を目的とした、健康行動理論に基づく保健指導は、一般的な保健指導と比較して体重や脂質値の改善や受療行動が促されることから、より効果的であることが示唆される。なお、肥満改善の保健指導では、減量行動が期待されていると感じる（Subjective norm）ことや、やれると感じること（Perceived behavioral control、self-efficacy）が減量意思（Intention）を喚起するため重要であること、実現可能な行動目標を設定する（Setting Goal）こと、また、他者の行動観察や模倣学習、

動機付け（社会的学習理論）、自己決定を促すことが有効であることが示唆される。こうした行動理論をもとにした指導介入を進めるにあたって、face-to-face や動機付け面接が効果的であること、グループ介入も有効であることが報告されている。

3.2 脂質異常に関する海外および国内での保健指導のエビデンス

海外のRCTでは、以下の報告が示されている。英国の肥満と高LDL-C血症患者に対して自己決定理論（Self-Determine theory: SDT）¹³⁾と動機付け面接（MI）を用いた保健指導は、一般的な指導と比べてTCが有意に減少⁴⁾、米国の20歳以上の高LDL-C血症患者に社会的認知理論（self-efficacy theory）¹⁴⁾を用いた保健指導は、一般的な保健指導と比べてLDL-Cが有意に減少¹⁵⁾、脂質異常を有する職域の女性を対象にした米国のグループ介入で、self-efficacy theoryによる保健指導は一般的な方法と比べてTC値およびTG値の有意な減少¹⁶⁾がそれぞれ報告されている。また、ノルウェーの職場において高血圧や高LDL-C血症を含む労働者に対してself-efficacy model、動機付け面接とグループワークを用いた介入では、これらを用いない群と比較して拡張期血圧の有意な低下とnon-HDL-Cの有意な減少を認めた¹⁷⁾。さらに、米国の軽度高血圧治療患者に対する社会的学習理論を用いた減量・減塩・減酒・身体活動増加のライフスタイル介入プログラムの検証では、1年後および4年後に肥満指数および血圧値を改善させ、1年後に確認された脂質値の改善が4年後まで継続しているのは体重減を維持している集団であった⁹⁾ことが報告されている。

さらに、非ランダム化の臨床試験では、高LDL-C血症患者に対して、社会的学習理論を用いた米国での介入試験では、理論モデルによらないグループと比べてTC値が有意に減少した¹⁸⁾。また、韓国での少なくとも2つ以上の心血管リスクを有する肥満を伴う脂質異常者に対してエンパワーメントモデル¹⁹⁾を用いて小グループ単位での教育やディスカッションを6週間行った検討では、血圧、血糖、TCが有意に減少した²⁰⁾。また、肥満患者に30日間の強力な介入（完全健康改善プログラム、CHIP）を行ったニュージーランド・オーストラリアの研究では、肥満指数の改善とともに血圧、脂質値の改善が認められ、脂質異常を有する集団でより改善したことにより動脈硬化性疾患発症リスクの高い場合に有効である可能性がある²¹⁾。

このように、いくつかの健康行動理論に基づく保健指導が有効であることが示されており、さらにグループ介入の手法が有効な研究も多く^{4, 16, 22)}、グ

ループ単位でのアプローチの有用性が示唆される。なお、多理論統合モデル（Transtheoretical Model）に含まれる行動変容ステージ（The stage-of-change model）を利用した保健指導による脂質異常改善のための行動変容効果については、一般的な指導よりも効果が高いことを示すエビデンスは十分ではない^{8, 9)}。また、電話やインターネットを介した認知行動療法（cognitive-behavioral therapy）²³⁾による行動カウンセリングでは、脂質値の改善は手法による相違は見られなかった²⁴⁾。

わが国における循環器疾患ハイリスク者への保健指導の効果検証のための大規模臨床試験としてJ-HARP研究^{25, 26)}がある。これは、全国43自治体を対象にしたクラスターランダム化比較試験で、特定健診で把握された未治療のLDL-C 180 mg/dLなどのハイリスク者15,710名を対象にして、一般的な保健指導と比較したヘルスビリーフ・モデルの改変モデルと対面による保健指導介入効果を受療率で評価している。その結果、LDL-C 180 mg/dL以上（男性）の介入群の累積受療率は、対照群に比べて研究全期間（18か月）を通じて有意に高く、健診後12か月の累積受療率は介入群が対照群より16.6%高かった（多変量調整ハザード比1.59（95%CI；1.32-1.92））。MetS ACTION-J研究¹²⁾の結果からも特定保健指導利用者は非利用者と比較して、肥満指標の改善とともに血圧値の低下や脂質指標が改善（HDL-Cの上昇、TGの低下）した。

これらの報告から、脂質異常症の改善を目的とした、健康行動理論に基づく保健指導は、一般的な保健指導と比較していくつかの脂質値の改善につながる可能性がある。なお、模倣学習、相互関係を通じた動機付けなど、認知的要因を重視して、自己効力感を高める働きかけが脂質異常改善を目的とした保健指導において有効であり、グループ介入や動機付け面接が有効であると考えられる。

文 献

- 1) Schwarzer, R. Health action process approach (HAPA) as a theoretical framework to understand behavior change. *Actualidades en Psicología*, 2016;30:121, 119-130.
- 2) Greaves C, Gillison F, Stathi A, *et al.* Waste the waist: a pilot randomised controlled trial of a primary care based intervention to support lifestyle change in people with high cardiovascular risk. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2015;12:1.
- 3) Hettema J, Steele J, Miller WR. Motivational interviewing. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:91-111.
- 4) Hardcastle SJ, Taylor AH, Bailey MP, *et al.* Effectiveness of a motivational interviewing intervention on weight loss, physical activity and cardiovascular disease risk factors: a randomised controlled trial with a 12-month post-intervention follow-up. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013;10:40.
- 5) Albert B. Social Learning Theory. Englewood Cliffs, Prentice Hall 1977.
- 6) Elmer PJ, Grimm R, Jr., Laing B, *et al.* Lifestyle interven-

- tion: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med* 1995;24:378-88.
- 7) Greene GW, Rossi SR, Reed GR, *et al.* Stages of change for reducing dietary fat to 30% of energy or less. *J Am Diet Assoc* 1994;94:1105-10.
 - 8) Eriksson KM, Westborg CJ, Eliasson MC. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors. *Scand J Public Health* 2006;34:453-61.
 - 9) Nasser R, Cook SL, Dorsch KD, *et al.* Comparison of two nutrition education approaches to reduce dietary fat intake and serum lipids reveals registered dietitians are effective at disseminating information regardless of the educational approach. *J Am Diet Assoc* 2006;106:850-9.
 - 10) Ryo M, Nakamura T, Funahashi T, *et al.* Health education "Hokenshido" program reduced metabolic syndrome in the Amagasaki visceral fat study. Three-year follow-up study of 3,174 Japanese employees. *Intern Med* 2011;50:1643-8.
 - 11) Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q* 1988;15:175-83.
 - 12) Nakao YM, Miyamoto Y, Ueshima K, *et al.* Effectiveness of nationwide screening and lifestyle intervention for abdominal obesity and cardiometabolic risks in Japan: the metabolic syndrome and comprehensive lifestyle intervention study on nationwide database in Japan (MetS ACTION-J study). *PLoS One* 2018;13:e0190862.
 - 13) Deci E, Ryan R. Intrinsic Motivation and Self-Determination in Human Behavior (Perspectives in Social Psychology). Springer 1985.
 - 14) Bandura A, Adams NE. Analysis of self-efficacy theory of behavioral change. *Cognit Ther Res* 1977;1:287-310.
 - 15) Burke LE, Dunbar-Jacob J, Orchard TJ, *et al.* Improving adherence to a cholesterol-lowering diet: a behavioral intervention study. *Patient Educ Couns* 2005;57:134-42.
 - 16) Flannery K, Resnick B, Galik E, *et al.* The Worksite Heart Health Improvement Project (WHHIP) : feasibility and efficacy. *Public Health Nurs* 2012;29:455-66.
 - 17) Pedersen C, Halvari H, Williams G. Worksite intervention effects on motivation, physical activity, and health: a cluster randomized controlled trial. *Psychol Sport Exerc* 2018;35:171-80.
 - 18) Murray DM, Kurth C, Mullis R, *et al.* Cholesterol reduction through low-intensity interventions: results from the Minnesota Heart Health Program. *Prev Med* 1990;19:181-9.
 - 19) Perkins DD, Zimmerman MA. Empowerment theory, research, and application. *Am J Community Psychol* 1995;23:569-79.
 - 20) Ok Ham K, Jeong Kim B. Evaluation of a cardiovascular health promotion programme offered to low-income women in Korea. *J Clin Nurs* 2011;20:1245-54.
 - 21) Morton DP, Rankin P, Morey P, *et al.* The effectiveness of the complete health improvement program (CHIP) in Australasia for reducing selected chronic disease risk factors: a feasibility study. *New Zealand Medical Journal* 2013; 126: 1370.
 - 22) Salinardi TC, Batra P, Roberts SB, *et al.* Lifestyle intervention reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in worksites. *Am J Clin Nutr* 2013;97:667-76.
 - 23) Kendall P, Hollon S. Cognitive-Behavioral Interventions: Overview and Current Status, Cognitive-Behavioral Interventions: Theory, Research, and Procedures. Academic Press 1979.
 - 24) Dekkers JC, van Wier MF, Ariens GA, *et al.* Comparative effectiveness of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among a Dutch overweight working population: a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2011;11:49.
 - 25) Noguchi M, Kojima S, Sairenchi T, *et al.* Japan Trial in High-Risk Individuals to Enhance Their Referral to Physicians (J-HARP). A nurse-led, community-based prevention program of lifestyle-related disease. *J Epidemiol* 2020;30:194-9.
 - 26) 磯博康. 自治体における生活習慣病重症化予防のための受療行動促進モデルによる保健指導プログラムの効果検証に関する研究：平成27年度総括・分担研究報告書：厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）生活習慣病重症化予防のための戦略研究. 2017.

4 薬物療法

4.1 薬物療法

FQ 16 動脈硬化性疾患の予防のため管理目標値を目指した LDL コレステロール低下療法を日本人において推奨できるか？

日本人においても冠動脈疾患およびアテローム血栓性脳梗塞を包括したアテローム性動脈硬化症 (ASCVD) の予防に対する LDL コレステロール低下療法の有用性は示されており、管理目標値を目指した LDL コレステロール管理を推奨する。

(エビデンスレベル：コンセンサス、推奨レベル：A)

海外で実施されたスタチンをもちいた大規模臨床試験の CTT (cholesterol treatment trialists') Collaboration によるメタ解析では、個人の絶対リスクおよび冠動脈疾患の既往、治療開始前の LDL-C に関わらず、LDL-C 低下量に比例して脳心血管イベント発症率が低下する¹⁻⁴⁾。

わが国においては、スタチン内服患者を対象とした観察研究 J-LIT 試験の10年間の追跡調査において、冠動脈疾患の既往の有無に関わらず、治療後 LDL-C と冠動脈イベント発症リスクの間に正の相関が認められている⁵⁾。また、一次予防試験である MEGA Study⁶⁾ により、高コレステロール血症患者に対するスタチンを用いた LDL-C 低下療法による心血管イベント抑制効果が日本人でも確認されている。さらに近年、一次予防の高リスクである網膜症を合併する糖尿病を対象に実施された EMPATHY において、従来の LDL-C 管理目標値よりも低い目標値で管理することによって、有意な ASCVD 予防効果が得られることが確認された^{7,8)}。そして、EWTOPIA75⁹⁾ では、高 LDL-C 血症を有する75歳以上の高齢者に対する、エゼチミブ 10 mg/日による治療が食事指導群と比較して、有害事象の増加を伴うことなく有意に34%の心血管複合イベント抑制効果を示すことが報告され、一次予防においても高リスク患者においては、心血管イベント抑制における LDL-C 管理が “the lower, the better” であることが示唆される。

わが国の冠動脈疾患二次予防に関しては、IVUS を用いた冠動脈プラーク退縮試験が多く報告され、治療後の LDL-C とプラーク容積の変化率の間には有意な相関が認められることが示されている¹⁰⁻¹⁴⁾。一方、海外で実施されたプラーク退縮試験のメタ解析¹⁵⁾ では、プラーク容積の変化率と心血管イベントの発症リスクに有意な相関が認められることが報告されている。近年、わが国でもスタチンをもちいた LDL-C 低下療法による心血管イベント抑制効果が報告され

ている。REAL-CAD¹⁶⁾ では、高用量ピタバスタチン投与群において、低用量ピタバスタチン投与群と比較して19%の有意な ASCVD 抑制効果を認めた。ACS を対象とした HIJ-PROPER¹⁷⁾ は、ピタバスタチン単独治療群と比較して、エゼチミブ併用群における積極的 LDL-C 低下療法の有用性を統計学的には証明できなかったが、ASCVD を抑制する傾向は認められており、二次予防における LDL-C 管理も、“the lower, the better” であることが示唆される。

脳血管疾患に関して、アテローム血栓性脳梗塞が多い欧米では、LDL-C 低下療法のメタ解析において、脳卒中既往の有無に関わらず、LDL-C 低下量と脳卒中発症リスク低下に相関を認め、“the lower, the better” であることが示唆されている^{2, 18-23)}。

わが国の疫学研究においては、血清コレステロール値と非心原性脳梗塞の発症率の間に有意な相関は認められないが²⁴⁻²⁷⁾、脳梗塞の病型別では、アテローム血栓性脳梗塞において LDL-C が発症リスクになることが報告されている²⁸⁾。脳梗塞の二次予防試験である J-STARS では、プラバスタチンをもちいた LDL-C 低下療法による脳卒中および TIA の再発抑制効果は認められなかったが、アテローム血栓性脳梗塞に対する有意な発症抑制効果が確認されている²⁹⁾。他にも、MEGA Study のサブ解析³⁰⁾ や EMPATHY⁷⁾ の副次評価項目において、脳出血リスクの増加を認めずに、脳梗塞の初発および再発予防効果が確認されている。これらの結果は、共通したリスクを保有するアテローム血栓性脳梗塞も包括した ASCVD の予防に LDL-C 低下療法が有用であり、“the lower, the better” である可能性が考えられる。ただし、LDL-C 低下療法と脳卒中の関係を検討した臨床試験のメタ解析では、冠動脈疾患の二次予防や高用量スタチンをもちいた積極的 LDL-C 低下療法群において、頭蓋内出血リスクの増加を示唆する報告もあるため^{18, 22, 23)}、出血リスクも評価した上で適切な LDL-C

低下療法を実施するべきである。

文 献

- 1) Baigent C, Keech A, Kearney PM, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Itakura H, Kita T, Mabuchi H, *et al.* Relationship between coronary events and serum cholesterol during 10 years of low-dose simvastatin therapy: long-term efficacy and safety in Japanese patients with hypercholesterolemia in the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Extension 10 Study, a prospective large-scale observational cohort study. *Circ J* 2008;72:1218-24.
- 6) 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.
- 7) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, *et al.* Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. *Diabetes Care* 2018;41:1275-84.
- 8) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, *et al.* Achieving LDL cholesterol target levels <1.81 mmol/L may provide extra cardiovascular protection in patients at high risk: exploratory analysis of the standard versus intensive statin therapy for patients with hypercholesterolaemia and diabetic retinopathy study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:791-800.
- 9) Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, *et al.* Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75) : a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;140:992-1003.
- 10) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, *et al.* Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110:1061-8.
- 11) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, *et al.* Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:293-302.
- 12) Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, *et al.* Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 2009;73:2110-7.
- 13) Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, *et al.* Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (eZetimibe Ultrasound Study). *IJC Metabolic & Endocrine* 2014;3:8-13.
- 14) Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, *et al.* Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495-507.
- 15) Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, *et al.* Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2399-407.
- 16) Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, *et al.* High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD) : a randomized superiority trial. *Circulation* 2018;137:1997-2009.
- 17) 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.
- 18) Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-63.
- 19) McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149-56.
- 20) Salvatore T, Morganti R, Marchioli R, *et al.* Cholesterol lowering and stroke: no longer room for pleiotropic effects of statins - confirmation from PCSK9 inhibitor studies. *Am J Med* 2020;133:95-9.e6.
- 21) Pandit AK, Kumar P, Kumar A, *et al.* High-dose statin therapy and risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2016;134:22-8.
- 22) Judge C, Rutledge S, Costello M, *et al.* Lipid lowering therapy, low-density lipoprotein level and risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:1703-9.
- 23) Cheng Y, Qiao L, Jiang Z, *et al.* Significant reduction in the LDL cholesterol increases the risk of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Am J Transl Res* 2020;12:463-77.
- 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) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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. *EBio-Medicine* 2015;2:1071-8.
- 30) Uchiyama S, Nakaya N, Mizuno K, *et al.* Risk factors for stroke and lipid-lowering effect of pravastatin on the risk of stroke in Japanese patients with hypercholesterolemia: analysis of data from the MEGA Study, a large randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2009;284:72-6.

FQ 17 アテローム性動脈硬化性疾患の予防目的として、高トリグリセライド血症に対する薬物療法を推奨できるか？

- 冠動脈疾患や脳梗塞の既往、糖尿病など高リスク患者で、スタチンで LDL コレステロールが適切に管理された条件において、脳心血管イベントの予防目的として、高トリグリセライド血症に対するイコサペント酸エチルの併用投与を推奨する。

(エビデンスレベル：1+、推奨レベル：A)

- 高トリグリセライド血症、かつ、低 HDL コレステロール血症を示す脂質異常症では、スタチン内服の有無に関わらず、脳心血管イベントの予防目的としてトリグリセライド低下療法を推奨する。

(エビデンスレベル：1+、推奨レベル：A)

REDUCE-IT¹⁾ は、45歳以上の冠動脈疾患、または50歳以上で1つ以上の危険因子を有する糖尿病など高リスク患者で、スタチン内服により LDL-C 100 mg/dL未満に適切に管理されている高TG血症 (150-499 mg/dL) を対象に、イコサペント酸エチル (EPA) 4 g/日とプラセボを用いた RCT で、EPA 投与群において、プラセボ投与群と比較して25%の有意な主要血管イベント抑制効果が認められた。また、致命的・非致命的冠動脈疾患だけでなく、脳卒中に対する予防効果も確認された。わが国で実施された JELIS のサブ解析²⁾ では、TG $\geq$ 150 mg/dL かつ HDL-C < 40 mg/dL を示す脂質異常症患者に対するスタチンと EPA 1.8 g/日の併用は、スタチン単独群に比較して53%の有意な冠動脈イベント抑制効果を示し、LDL-Cが管理目標を達成している高 non-HDL-C 血症患者に対しても、38%の冠動脈イベント抑制効果を示すことが報告されている。しかし、両試験における EPA の脳心血管イベント抑制効果は、TG 低下作用以外のメカニズムに起因している可能性が示唆されている。一方で、REDUCE-IT と同様、スタチン内服で LDL-C 100 mg/dL 未満に管理された高 TG 血症 (180-500 mg/dL) かつ低 HDL-C 血症を示す ASCVD や糖尿病など高リスク患者を対象に実施された STRENGTH 試験³⁾ では、高用量 n-3 系多価不飽和脂肪酸 (EPA と DHA 配合；4 g/日) 併用による脳心血管イベント抑制効果は立証できず、試験は早期に中断された。

高 TG 血症を示す脂質異常症患者に対して、フィブラート系薬やニコチン酸誘導体を用いた心血管イベント抑制試験は以前から実施されているが、脳心血管イベントに対する予防効果を示したものは、試験デザインとしてスタチンが必須化される以前のものが多く、2型糖尿病患者を対象に ASCVD の抑制効果を検討した FIELD⁴⁾ や ACCORD⁵⁾ では、フェノフィブラートによる主要な脳心血管イベント抑制効果は立証できなかった。しかし、FIELD の事後解

析⁶⁾ や ACCORD のスタチン内服症例を対象としたサブ解析⁵⁾ では、高 TG 血症かつ低 HDL-C 血症を示す脂質異常症患者において、フェノフィブラートによる有意な脳心血管イベント抑制効果を認めている。臨床試験のメタ解析^{7,8)} では、プラセボを対照群としたフィブラート系薬の複合脳心血管イベントに対する一次予防および二次予防効果が示されているが、その効果は主に冠動脈イベント抑制効果によるもので、脳卒中やスタチン内服症例における効果は認められない。高 TG 血症または、高 TG 血症かつ低 HDL-C 血症を示す脂質異常症患者を対象に、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体および n-3 系多価不飽和脂肪酸を用いた TG 低下療法による脳心血管イベント抑制効果がメタ解析で検討され、スタチン内服の有無に関わらず、高 TG 血症で18%、高 TG 血症かつ低 HDL-C 血症を示す脂質異常症患者で29%の有意な複合脳心血管イベント抑制効果が確認された⁹⁾。これらの TG 低下作用を示す薬剤を用いた24臨床試験と、スタチンを用いた25臨床試験を複合させた374,358人を対象とした大規模なメタ解析が実施され、TG 1 mmol/L 低下で16%、non-HDL-C 1 mmol/L 低下で21%の有意な主要血管イベント抑制効果が認められ、これは LDL-C のイベント抑制効果20%と同等であった¹⁰⁾。また、EPA 1 g/日の摂取は有意に7%の主要血管イベント抑制効果を認めるが、DHA では有意な効果が確認されなかった。

文 献

- 1) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
- 2) Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, *et al.* Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;200:135-40.
- 3) Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, *et al.* Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the

- STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2268-80.
- 4) Keech A, Simes RJ, Barter P, *et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
 - 5) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
 - 6) Scott R, O'Brien R, Fulcher G, *et al.* Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-8.
 - 7) Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, *et al.* Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD009753.
 - 8) Wang D, Liu B, Tao W, *et al.* Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD009580.
 - 9) Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, *et al.* Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2016;10:905-14.
 - 10) Marston NA, Giugliano RP, Im K, *et al.* Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2019;140:1308-17.

FQ 18 冠動脈疾患の二次予防の薬物療法において最大耐用量のストロングスタチンを第一選択に推奨できるか？

冠動脈疾患の二次予防においては、治療開始前の LDL コレステロールに関わらず、発症早期より最大耐用量のストロングスタチンを第一選択にした薬物療法を推奨する。さらに、個人のリスクに鑑みての、LDL コレステロール管理目標値達成のための薬物療法の強化を推奨する。

(エビデンスレベル：1+、推奨レベル：A)

大規模な臨床試験の実施が難しい本邦においては、冠動脈プラーク退縮試験や海外の大規模臨床試験などの結果を参考に ASCVD 予防における LDL-C 低下療法の有効性を検討するのは妥当と考える。海外で実施されたランダム化比較試験 (RCT: randomized controlled trial) のメタ解析では、ACS 発症早期からの LDL-C 低下療法が長期的な ASCVD の発症抑制に有効であることが確認されている¹⁾。わが国においては、IVUS を用いた冠動脈プラークの観察により、ACS に対するスタチンを用いた早期の厳格な LDL-C 低下療法がプラーク進展抑制²⁻⁴⁾、および長期的な ASCVD 発症予防に有効であることが示されている^{5, 6)}。

海外で実施されたスタチンを用いた RCT のメタ解析では、治療開始前の LDL-C に関わらず、LDL-C 低下作用 $\geq 50\%$ の高強度スタチンを用いた積極的 LDL-C 低下療法は、LDL-C 低下作用 50% 未満の低～中強度スタチンを用いた治療よりも、さらに 15% の有意な ASCVD 抑制効果を示すことが確認されている⁷⁾。また、異なるスタチンの種類や投与量、スタチン単独とエゼチミブまたは PCSK9 阻害薬併用の 2 群間で脳心血管イベント抑制効果を検討した RCT のメタ解析⁸⁾ では、治療開始時の LDL-C が 155 mg/dL 超の場合には LDL-C < 70 mg/dL を目標に管理することが有用で、治療開始時の LDL-C が 100 mg/dL 以下の場合には高用量の高強度スタチン投与が効果的であることが示されている。

わが国では、冠動脈疾患患者の登録観察研究である CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 において、スタンダードスタチン治療群に比較して、ストロングスタチン治療群で有意に脳心血管イベント発症率が低かったことが確認されている⁹⁾。近年、わが国で実施された二次予防試験の REAL-CAD¹⁰⁾ では、高用量 (4 mg/日) ピタバスタチン投与群において、低用量 (1 mg/日) 投与群と比較して有意な ASCVD 抑制効果を認めた。また、治療開始前 LDL-C に関わらず、高用量のストロングスタチンを用いた積極的 LDL-C 低下療法の有用性が確認された。さらに、ACS を対象とした登録観察研究である EXPLORE-J⁶⁾ では、発症早期から強力な LDL-C 低下療法が実施された集団で、早期から ASCVD 発症抑制効果が認められ、二次次の ASCVD 発症率も低いことが確認された。この結果は、冠動脈疾患の二次予防において、発症早期から最大耐用量のストロングスタチンをもちいて、強力に LDL-C を低下させることが ASCVD 予防に有用であることを示唆する。

文 献

- 1) Hultén E, Jackson JL, Douglas K, *et al.* The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814-21.
- 2) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, *et al.* Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis dur-

- ing half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110:1061-8.
- 3) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, *et al.* Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:293-302.
 - 4) Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, *et al.* Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495-507.
 - 5) Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, *et al.* Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial) : a follow-up study. *Atherosclerosis* 2010;210:497-502.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) Soran H, Kwok S, Adam S, *et al.* Evidence for more intensive cholesterol lowering. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:291-9.
 - 9) Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, *et al.* Intensity of statin therapy, achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Japanese patients after coronary revascularization. Perspectives from the CREDO-Kyoto registry cohort-2. *Circ J* 2012;76:1369-79.
 - 10) Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, *et al.* High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD) : a randomized superiority trial. *Circulation* 2018;137:1997-2009.

FQ 19 高リスクな病態を合併する冠動脈疾患の二次予防において LDL コレステロール 70 mg/dL 未満を目標とした薬物療法を推奨できるか？

急性冠症候群、家族性高コレステロール血症、糖尿病、アテローム血栓性脳梗塞のいずれかを合併する冠動脈疾患の二次予防では、LDL コレステロール 70 mg/dL 未満を目標に薬物療法を実施することを推奨する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：A)

安定した冠動脈疾患を対象とした二次予防試験の REAL-CAD¹⁾ は、対象者の72%がACSの既往、40%が糖尿病を有する高リスク病態を合併する冠動脈疾患患者だったが、治療開始前 LDL-C に関わらず、低用量 (1 mg/日) 投与群と比較して高用量 (4 mg/日) ピタバスタチン投与群で有意な ASCVD 抑制効果が認められた。3年次における高用量ピタバスタチン投与群の LDL-C は 76.6 mg/dL (低用量群：91.0 mg/dL) で、わが国においても、高リスクな病態を合併する冠動脈疾患患者においては、より積極的な LDL-C 管理が ASCVD 予防に有用であることが証明された。一方、ACS 患者を対象に “Treat to Target” の試験デザインで実施された HIJ-PROPER²⁾ では、スタチン単独治療群 (治療後平均 LDL-C：84.6 mg/dL) と比較して、LDL-C < 70 mg/dL を目標にピタバスタチンとエゼチミブ併用治療を実施した群 (治療後平均 LDL-C：65.1 mg/dL) の ASCVD イベント発症率は低い傾向は認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。主要評価項目のイベント発症率が予測値より少なかったこと、通常治療群における LDL-C 管理が良好であったため、結果的に治療中 LDL-C の群間差が小さかったことなどの影響も推察されている。しかし、絶対リスクが低い日本人にお

いても LDL-C < 70 mg/dL に管理することで、有害事象の増加を伴わずに ASCVD 抑制の上乗せ効果傾向が認められ、二次予防高リスク病態における LDL-C 管理が “the lower, the better” である可能性が示唆された。

一次予防試験ながら、網膜症を合併する糖尿病患者を対象に実施された EMPATHY³⁾ では、スタチン単独治療で LDL-C 70 mg/dL 未満を目標に積極的治療を実施する群と通常治療群で ASCVD 抑制効果が検討された。積極的治療群における有意な ASCVD 予防効果は認められなかったが、LDL-C 管理目標値を達成した症例 (通常治療群 107.1 mg/dL、積極的治療群 59.7 mg/dL) に限定した事後解析では、積極的治療群において57%の有意な ASCVD 予防効果が確認された⁴⁾。細小血管障害である網膜症を合併した糖尿病は、一次予防においてより高リスクな病態であるが、より積極的な LDL-C 低下療法が ASCVD の発症予防に有用であることが確認された。二次予防の高リスク病態である冠動脈疾患を合併した糖尿病においても、LDL-C < 70 mg/dL を目標にした積極的な LDL-C 低下療法が有用と考えられる。

海外を中心に実施された臨床試験のメタ解析の結果では、脂質異常症治療薬の内容に関わらず、治療

後LDL-CとASCVD発症リスクの関係は、“the lower, the better”である^{5,6)}。また、冠動脈疾患二次予防患者においては、積極的LDL-C低下療法によるASCVDイベント抑制効果の恩恵は、低リスク病態と比較して、高リスク病態を合併する患者で大きいことが報告されている^{7,8)}。FHやアテローム血栓性脳梗塞を合併する冠動脈疾患が高リスク病態であることには間違いがないが、これらを対象に積極的LDL-C低下療法の有用性を検討した臨床試験はない。しかし、以上の結果を考慮すれば、ASCVDの発症を予防するためには、ACSや糖尿病と同様、70 mg/dL未満を目標にLDL-C管理を実施することは妥当と考えられる。但し、超高齢者や、他の高リスク病態の合併がないACS、かつ、少なくとも2年間、主要な心血管イベントを認めない症例⁹⁾、頭蓋内出血リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞の症例¹⁰⁻¹³⁾など、においては、LDL-C管理目標値と薬物療法の内容について、定期的に検討をする必要がある。

文 献

- 1) Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, *et al.* High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD) : a randomized superiority trial. *Circulation* 2018;137:1997-2009.
- 2) 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.
- 3) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, *et al.* Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. *Diabetes Care* 2018;41:1275-84.
- 4) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, *et al.* Achieving LDL cholesterol target levels <1.81 mmol/L may provide extra cardiovascular protection in patients at high risk: exploratory analysis of the Standard Versus Intensive Statin Therapy for Patients with Hypercholesterolaemia and Diabetic Retinopathy study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:791-800.
- 5) Silverman MG, Ference BA, Im K, *et al.* Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
- 6) Soran H, Kwok S, Adam S, *et al.* Evidence for more intensive cholesterol lowering. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:291-9.
- 7) Puymirat E, Bonaca M, Fumery M, *et al.* Atherothrombotic risk stratification after acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score for Secondary Prevention in the light of the French Registry of Acute ST Elevation or non-ST Elevation Myocardial Infarction registries. *Clin Cardiol* 2019;42:227-34.
- 8) Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, *et al.* Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:911-21.
- 9) Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, *et al.* Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER. *Circulation* 2018;138:756-66.
- 10) Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-63.
- 11) Pandit AK, Kumar P, Kumar A, *et al.* High-dose statin therapy and risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2016;134:22-8.
- 12) Judge C, Ruttledge S, Costello M, *et al.* Lipid lowering therapy, low-density lipoprotein level and risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:1703-9.
- 13) Cheng Y, Qiao L, Jiang Z, *et al.* Significant reduction in the LDL cholesterol increases the risk of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Am J Transl Res* 2020;12:463-77.

FQ20 アテローム性動脈硬化疾患の予防目的としてスタチン以外の薬剤をもちいたLDL コレステロール低下療法を推奨できるか？

非スタチン系薬におけるLDL コレステロール低下量と脳心血管イベント抑制効果の関係はスタチンと同様であり、アテローム性動脈硬化疾患の予防においては薬剤の種類に関わらず、管理目標値を目指したLDL コレステロール低下療法を推奨する。

(エビデンスレベル：1＋、推奨レベル：A)

RCTのメタ解析¹⁾において、食事療法や陰イオン交換樹脂、エゼチミブなどLDL受容体発現を活性化する薬物療法による1 mmol/LのLDL-C低下量に対する脳心血管イベント抑制効果は25%であり、スタチンによるLDL-C低下量に対する脳心血管イベント抑制効果の23%と同等であった。また、冠動脈疾患合併の有無に関わらず、治療後LDL-Cが低いほど、脳心血管イベント発症率は低いことが確認された。

フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体およびn-3系多価不飽和脂肪酸を用いた24のRCTと、スタチンを用いた25のRCTを複合させたメタ解析²⁾でも、薬物の種類に関わらず、1 mmol/LのLDL-C低下により20%の有意な主要血管イベント抑制効果が認められた。また、虚血性脳卒中に対しても、スタチン以外の薬物療法によるRCTのメタ解析により、冠動脈疾患合併の有無に関わらず、LDL-C低下療法による虚

血性脳卒中リスクの低下が報告されている³⁻⁹⁾。これらの結果は、脳心血管イベントの発症予防におけるLDL-Cは“the lower, the better”で、薬物療法の内容に関わらず、LDL-Cを適切に管理することが重要であることを示している。

スタチンを用いたLDL-C低下療法による脳心血管イベント抑制効果は確立しており、スタチンを第一選択にした標準的薬物療法が推奨されるが、スタチン不耐やスタチン単独では十分なLDL-C低下効果が得られない場合には、他の脂質異常症治療薬への変更や併用を考慮する。近年のRCTでは、スタチンとエゼチミブ併用¹⁰⁻¹²⁾や、スタチンとPCSK9阻害薬併用¹³⁻¹⁵⁾による積極的なLDL-C低下療法が、スタチン単独治療と比較して有意な脳心血管イベント抑制効果をもたらすことが報告されている¹⁶⁾。わが国で実施されたEWTPIA75¹⁷⁾は、高LDL-C血症を合併する75歳以上の高齢者に対するエゼチミブ単独療法によるLDL-C低下療法の一次予防効果を検討した臨床試験で、有意な有害事象の発生を認めずに、脳心血管イベントを有意に34%抑制したことが報告された。スタチンに限らず、各種薬剤の特徴と効果を理解し、また、スタチン不耐、妊娠中や授乳中、個人の合併症や薬物相互作用などに配慮した、安全かつ有効な薬剤をもちいた適切なLDL-C管理を実施することが重要である。

文 献

- 1) Silverman MG, Ference BA, Im K, *et al.* Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
- 2) Marston NA, Giugliano RP, Im K, *et al.* Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2019;140:1308-17.
- 3) Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-63.
- 4) 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.
- 5) McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149-56.
- 6) Salvatore T, Morganti R, Marchioli R, *et al.* Cholesterol lowering and stroke: no longer room for pleiotropic effects of statins: confirmation from PCSK9 inhibitor studies. *Am J Med* 2020;133:95-9.e6.
- 7) Pandit AK, Kumar P, Kumar A, *et al.* High-dose statin therapy and risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2016;134:22-8.
- 8) Judge C, Ruttledge S, Costello M, *et al.* Lipid lowering therapy, low-density lipoprotein level and risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:1703-9.
- 9) Cheng Y, Qiao L, Jiang Z, *et al.* Significant reduction in the LDL cholesterol increases the risk of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Am J Transl Res* 2020;12:463-77.
- 10) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- 11) 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.
- 12) Zhan S, Tang M, Liu F, *et al.* Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD012502.
- 13) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- 14) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
- 15) Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, *et al.* PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD011748.
- 16) Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, *et al.* Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:1172-80.
- 17) Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, *et al.* Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTPIA 75) : a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;140:992-1003.

低 HDL-C 血症は古典的な冠動脈疾患の危険因子として重要で、スタチンによる LDL-C 低下療法が確立した後、残余リスクとして、HDL-C 上昇作用による心血管イベント抑制効果が期待されている。

標準的スタチン治療が実施された患者を対象としてニコチン酸誘導体を用いて行われた AIM-HIGH¹⁾ や HPS2-THRIVE²⁾ などの大規模臨床試験、およびそのメタ解析³⁻⁵⁾ の結果では、HDL-C 上昇による脳心血管イベント抑制効果は認められていない。また、フィブラート系薬を用いた臨床試験のメタ解析⁶⁾ では、低 HDL-C 血症患者を対象とした層別解析において、糖尿病や冠動脈疾患合併の有無に関わらず有意な脳心血管イベント抑制効果が認められるが、スタチン併用例に限った解析では、抑制傾向は認めるものの有意なイベント抑制効果までは至っていない。近年、強力な HDL-C 上昇作用と中等度の LDL-C 低下作用を示す CETP 阻害薬が開発され、標準的スタチン治療により LDL-C が適切に管理されている低 HDL-C 血症、かつ ASCVD 高リスク患者を対象とした大規模臨床試験⁷⁻¹¹⁾ が実施された。anacetrapib を用いた REVEAL⁷⁾ のみ、スタチン単独治療と比較して、anacetrapib の追加併用療法が有意な主要評価項目の冠動脈イベント抑制効果を示したが、他の臨床試験⁸⁻¹¹⁾ では、CETP 阻害薬の追加併用による脳心血管イベント抑制効果を証明することができず、一部で総死亡の増加が認められたため、同薬剤の使用は現在、世界的に承認されていない。

現時点では、標準的スタチン治療で適切に LDL-C が管理されている場合、HDL-C 上昇を主たる目的とした薬物療法による脳心血管イベント抑制効果は確認されておらず、今後のさらなる研究成果が期待されている。

文 献

- 1) Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, *et al.* Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.
- 2) HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34:1279-91.
- 3) Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, *et al.* Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD009744.
- 4) D'Andrea E, Hey SP, Ramirez CL, *et al.* Assessment of the role of niacin in managing cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e192224.
- 5) Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, *et al.* Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients.

- BMJ* 2014;349:g4379.
- 6) Lee M, Saver JL, Towfighi A, *et al.* Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492-8.
- 7) Bowman L, Hopewell JC, Chen F, *et al.* Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217-27.
- 8) Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, *et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
- 9) Cannon CP, Shah S, Dansky HM, *et al.* Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010;363:2406-15.
- 10) Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, *et al.* Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99.
- 11) 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.

4. 2 各種薬剤の特徴と選択基準

BQ 20 脂質異常症治療薬の適応と有効性および安全性は確立しているか？

スタチン、エゼチミブ、陰イオン交換樹脂、プロブコール、フィブラート系薬、n-3 系多価不飽和脂肪酸、ニコチン酸誘導体に関して、脂質異常症治療薬に対する適応と有効性、安全性は確立している。PCSK9 阻害薬の適応と有効性は確立されているが、長期投与に関する安全性はまだ確認されていない。

(エビデンスレベル：4)

脂質異常症治療薬の薬効による分類を (表 3-7) に示す。これらはわが国でも原則として二重盲検法

表3-7 脂質異常症治療薬の薬効による分類

分 類	LDL-C	TG	HDL-C	non-HDL-C	主な一般名
スタチン *LDL-C 低下作用により層別化して標記	↓↓↓	↓	—～↑	↓↓↓	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン
	↓↓↓↓			↓↓↓↓	アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓	エゼチミブ
陰イオン交換樹脂	↓↓↓	↑	↑	↓↓↓	コレスチミド、コレスチラミン
プロブコール	↓	—	↓↓↓	↓	プロブコール
PCSK9 阻害薬	↓↓↓↓↓	↓～↓↓↓	—～↑	↓↓↓↓↓	エボロクマブ
MTP 阻害薬*	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓	↓↓↓↓	ロミタピド
フィブラート系薬	↑～↓	↓↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート、フェノフィブラート、クロフィブラート
選択的 PPAR α モジュレーター	↑～↓	↓↓↓↓	↑↑	↓	ペマフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓↓	↑	↓	ニコモール、ニコチン酸トコフェロール
n-3 系多価不飽和脂肪酸	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル、オメガ-3 脂肪酸エチル

* ホモ FH 患者が適応

↓↓↓↓↓：-50%以上 ↓↓↓↓：-50～-30% ↓↓↓：-20～-30% ↓↓：-10～-20%

↑↑↑↑↑：10～20% ↑↑↑↑：20～30% —：-10～10%

により効果が確かめられたものである。各種薬剤の特徴と効果を理解し、また合併する疾患や薬物相互作用などにも配慮した、安全かつ有効な薬剤選択を実施する必要がある。以下に各種脂質異常症治療薬の特徴を述べる。

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

LDL-C が高い脂質異常症が適応となる。スタチンは FH で効果が証明されて以来¹⁾、動脈硬化抑制の数多くのエビデンスが示され、現在脂質異常症治療の中心となっている薬剤である。スタチンはコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を拮抗的に阻害し、コレステロール生合成を抑制し²⁾、SREBP2 を活性化する結果 LDL 受容体の合成が促進され、血中 LDL-C の減少をもたらす³⁾。LDL-C 低下効果は20～50%である。肝臓でのコレステロール生合成低下は、同時に VLDL 合成分泌の抑制を介して TG の低下ももたらすが⁴⁾、その効果は10～20%程度である。スタチン系薬剤の投与により、糖尿病の新

規発症が増加することが示唆されているが⁵⁾、スタチンによる心血管イベント抑制作用のエビデンスが糖尿病発症リスクを凌駕すると考えられている⁶⁾。副作用としては肝障害、間質性肺炎、CK 上昇や筋脱力などのミオパチー様症状、さらに血中および尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症がきわめて稀ながら報告されている。腎機能障害を有する患者や、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体、シクロスポリン、エリスロマイシンなどの併用でこのリスクは増加する。また、近位筋優位の筋力低下と著しい筋痛、CK 上昇を認め、組織学的に炎症細胞浸潤を伴わない筋線維の壊死像と抗 HMG-CoA 還元酵素抗体陽性を特徴とする“免疫介在性壊死性ミオパチー”が本邦においても報告されている^{7,8)}。スタチン内服中止後も症状が持続、急速に進行する症例があるため、ミオパチー様症状が出現した場合には直ちに内服を中止し、患者の状態を十分に観察する。なおスタチン服用に伴う筋症状にはノセボ効果（逆偽薬効果）が関与することから、スタチン継続服用困難例へは指針を参照した対処が望ましい⁹⁾。

また、妊娠初期に偶然スタチンを使用したケースで、スタチンによる催奇形性を疑う報告もあり¹⁰⁾、

妊婦または妊娠している可能性のある女性、妊娠を希望する女性および授乳婦にスタチンを用いてはならない。そのほか薬剤により異なる併用禁忌薬があるので、投与開始時や投与中において注意が必要である。(シンバスタチンはイトラコナゾール、ミコナゾール、ボサコナゾール、アタザナビル、サキナビルメシル酸塩、コビシスタットを含有する製剤、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルの併用、アトルバスタチンはグレカプレビル・ピブレンスタビルとの併用、ピタバスタチンやロスバスタチンはシクロスポリンとの併用がそれぞれ禁忌である。) また、ピタバスタチンは、10歳以上の小児 FH に対して、最大投与量 2 mg まで使用可能である。

ii 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬： エゼチミブ

本薬剤は小腸粘膜に存在する小腸コレステロールトランスポーター (NPC1L1) を阻害して、小腸における食事および胆汁由来のコレステロール吸収を抑制することにより、血中コレステロール低下作用を示す¹¹⁾。レジンはとは異なり体内に吸収され、腸管循環を経たのちに約78%が糞便中に排泄される。コレステロール吸収を選択的に阻害するため、ビタミン A や D などの脂溶性ビタミンの吸収には影響を与えない。通常内服用量 (10 mg/日) では LDL-C を約 18% 低下させるが、一方でレジン同様、肝でのコレステロール合成亢進を伴う。それゆえスタチンとの併用が理想的で、併用による相加効果が得られ、エゼチミブ 10 mg と通常投与量のスタチン併用で LDL-C は約 35~50% 低下¹²⁻¹⁴⁾ し、これはスタチン単独で極量投与した時と同等の効果である。FH、ACS、PAD 患者など高リスク病態を対象とした、エゼチミブとスタチン併用療法の大規模臨床試験のメタ解析の結果では、併用療法の安全性と LDL-C 低下作用による心血管イベント抑制効果が確認されている¹⁵⁾。また、高 LDL-C 血症を合併する 75 歳以上の高齢者における、エゼチミブ単独療法の安全性と有意な脳心血管イベント抑制効果が、わが国で実施された EWTPIA75 で報告されている¹⁶⁾。HDL-C は 8~9% 増加、TG は 20~30% 低下させる。副作用としては消化器症状が多いが、プラセボとの有意差はない。スタチン同様、CK 上昇や筋脱力などのミオパチー様症状が稀ながら報告されているが、スタチンとの併用が副作用を増強するという報告はない。また、腸からのビタミン K 吸収が NPC1L1 を介することが報告され、ワルファリン内服中の患者ではエゼチミブ併用により作用が増強することがあるため注意が必要である¹⁷⁾。

iii 陰イオン交換樹脂 (レジン)：コレステリミド、コレステラミン

LDL-C が高い脂質異常症 (Ⅱa 型) が適応である。高 LDL-C 血症に対する第一選択薬はスタチンであるが、副作用などの理由でスタチンに忍容性がない患者ではレジンが第一選択薬となり得る。また、妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性において薬物療法が必要な場合には、スタチンは避けてレジンを使用する。レジン投与の最大の意義はスタチンとの併用療法にある。コレステラミンは、初めて大規模臨床試験によって冠動脈疾患の発症抑制効果を証明した薬剤である^{18, 19)}。レジンは、腸管内において胆汁酸を吸着してコレステロールの吸収を抑制するとともに、胆汁酸の再吸収による腸管循環を阻害することにより、コレステロールから胆汁酸への異化を促進する。これにより体内のステロールプールの減少と肝臓における LDL 受容体の合成亢進をもたらす結果、血中 LDL-C が低下する²⁰⁾。しかし、同時に肝臓における HMG-CoA 還元酵素の活性増加による、コレステロール生合成亢進を伴うので、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンとの併用はきわめて合理的である。一方、胆汁酸は核内受容体 FXR のリガンドとして作用し、SREBP1c 発現抑制と LPL 活性亢進により TG 代謝調節に関与しているため、レジン投与によって、LDL-C 低下と同時に、胆汁酸吸着による VLDL 合成と血中 TG の上昇が認められる。副作用としては、便秘、腹部膨満感といった消化器症状を主とするが、非吸収性であることから重篤なものはこれまで認められていない。また、レジンにはスタチン、エゼチミブ、ジギタリス、ワルファリン、サイアザイド系利尿薬、甲状腺製剤などの薬剤の吸着が指摘されているため、これら薬剤の併用時には服用間隔をあけて内服させるなどの服薬指導が必要である。また、脂溶性ビタミン (A、D、E、K)、葉酸の吸収も阻害される可能性があるため、長期服用する場合には補給も考慮する必要がある。

iv プロブコール

LDL-C が高い脂質異常症 (Ⅱa 型) が適応となる。また、本薬剤は黄色腫に対する退縮効果が特徴である。しかし、LDL-C 低下作用以外に HDL-C 低下作用も示す。プロブコールの LDL-C 低下効果は 15~25% で、その機序として LDL の異化亢進、特に胆汁へのコレステロール排泄促進が考えられている。一方、HDL-C 低下の機序として、HDL 産生に必須の膜蛋白質である ABCA1 活性の抑制が考えられているが、それ以外にもコレステロールエステル転送蛋白 (CETP) の活性亢進と HDL 受容体である SR-BI の活性亢進が考えられている。LDL の酸化が動脈硬

化の発症機序に重要なポイントであることは細胞生物学的事実^{21, 22)}、免疫組織学的事実^{23, 24)}をはじめ種々の面から明らかにされつつあるが、本剤は、抗酸化物質である BHT が2つ結合した構造で、かつ脂溶性であるため、リポ蛋白中に取り込まれて強力な抗酸化作用を有する。臨床的にも、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後の再狭窄抑制効果^{25, 26)}、頸動脈 IMT の進展抑制効果と心血管イベント抑制効果²⁷⁾ が小規模ながら RCT によって、また、ヘテロの FH 患者に対する二次予防効果がコホート研究によって報告されている²⁸⁾。一方、PQRST では、食事療法およびコレステラミン治療にプロブコールを追加投与しても、大腿動脈の動脈硬化進展抑制効果が得られなかった²⁹⁾。大規模臨床試験が行われていないため、スタチンに忍容性がない場合やスタチンとの併用など、その位置づけは限られていたが、最近、その有用性を示唆する結果が、日本を中心にアジアから報告されている。わが国で実施された PROSPECTIVE は、冠動脈疾患を合併する高 LDL-C 血症を対象に標準的スタチン治療単独とプロブコール併用の2群で脳心血管イベント抑制効果を比較し、統計学的有意差は認められなかったが、標準的スタチン治療とプロブコールの併用群において、脳心血管イベント発生率が低い傾向を認めた³⁰⁾。韓国や中国で実施された IMPACT との統合解析でも、同様にプロブコール併用療法是脳心血管イベントを抑制する傾向を認め、とくに、HDL-C が 6.25 mg/dL 以上低下している症例においては、有意な脳心血管イベント抑制効果が認められることが報告された³¹⁾。副作用は消化器症状や肝障害、発疹など以外に、心電図上の QT 延長や torsade de pointes などである。

v フィブラート系薬：ベザフィブラート、フェノフィブラート

高 TG 血症に対して効果的な薬剤のひとつである。特に、レムナントリポ蛋白の異化も亢進するため、Ⅲ型高脂血症においては著効する。また、HDL-C を増加させる効果も認められる。主な作用機序としては、フィブラート系薬が核内受容体の PPAR α のリガンドとなり、PPAR α を活性化し^{32, 33)}、①脂肪酸の β 酸化亢進と、肝臓での TG 産生減少、② LPL 産生増加、③アポ C-Ⅲ産生低下と LPL 活性亢進による TG 分解の促進、および、VLDL から LDL への異化の促進、④アポ A-Ⅰ、A-Ⅱの産生増加、⑤ ABCA1 の産生亢進がもたらされる。その結果、TG は低下し HDL-C は増加する。ベザフィブラートでは30~40% の TG 低下効果と約10% の TC 低下効果、および35~45% の HDL-C 上昇効果が認められる。フェノフィブラートは半減期が長いことが特徴で、脂質に対する

作用以外に尿酸値低下作用も有する。主な副作用としては、腎機能障害患者に使用すると横紋筋融解症を起こしやすく、とくにスタチンと併用する場合には注意が必要である。ベザフィブラートは血清クレアチニン値 2.0 mg/dL 以上、フェノフィブラートは血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の患者には投与禁忌である。また、フェノフィブラートは胆石形成の報告があるため、胆のう疾患のある患者には禁忌である。

vi 選択的 PPAR α モジュレーター：ペマフィブラート

フィブラート系薬と同様、高 TG 血症に対して効果的な薬剤のひとつである。選択的 PPAR α モジュレーターは PPAR α が作用する遺伝子の中で、アポ C-Ⅲ、アポ AV や LPL など TG 代謝に関わる遺伝子、アポ AI やアポ A-Ⅱ、SR-BI、ABCA1 など HDL 代謝に関わる遺伝子の転写を選択的に調節する薬剤で、約43% の TG 低下と10~12% の non-HDL-C 低下、16~21% の HDL-C 上昇効果が認められる³⁴⁾。また、肝臓や腎臓に対する影響が少ないため、フィブラート系薬に比べてスタチンとの併用に関しても安全性が高いと考えられる。ただし、肝臓排泄型の薬剤ではあるが、現時点ではフェノフィブラートと同様、血清クレアチニン値 2.5 mg/dL 以上の腎機能障害で禁忌であり、また胆石のある患者に対しても禁忌である。また、代謝経路の阻害により血中濃度上昇を認めることがあるため、シクロスポリンやリファンピシンとの併用は禁忌とされている。

vii n-3 系多価不飽和脂肪酸：イコサペント酸エチル、オメガ3 脂肪酸エチル

TG が上昇する脂質異常症、特にⅡb型高脂血症やⅣ型高脂血症が適応である。EPA と DHA は肝での VLDL 合成を抑制し、TG を低下させる一方、わずかながら HDL-C 上昇効果も有する。魚油および n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取が心血管イベント予防効果を示すことは以前より疫学調査や一部の二次予防試験の成績で報告されていたが、わが国において実施された JELIS³⁵⁾ では、スタチンに EPA を追加投与した群においてスタチン単独投与群に比べて主要冠動脈イベントの有意な予防効果を示し、EPA そのものの有効性が確認された。サブ解析では、冠動脈疾患の既往がない高 TG 血症かつ低 HDL-C 血症の脂質異常症の患者に対する顕著な冠動脈イベント抑制効果³⁶⁾ や、脳卒中の既往がある患者に対する有意な再発予防効果³⁷⁾ が確認された。しかし、その後に海外で実施された大規模臨床試験では、n-3 系多価不飽和脂肪酸による心血管イベント抑制効果は証明できな

かった³⁸⁻⁴⁰⁾。近年、心血管疾患または糖尿病を合併し、スタチン内服中でLDL-Cが100 mg/dL未満かつ高TG血症を示す高リスク患者において、1日4gの高用量イコサペント酸エチルの追加投与が、脳心血管イベントを有意に抑制したことがREDUCE-ITで報告された⁴¹⁾。しかし、スタチン内服中の心血管疾患または糖尿病患者で、高TG血症かつ低HDL-C血症を示す高リスク患者を対象としたSTRENGTHでは、1日4gの高用量n-3系多価不飽和脂肪酸の追加投与による心血管イベント抑制効果が認められなかった⁴²⁾。現時点において、心血管イベント抑制効果が証明されているn-3系多価不飽和脂肪酸はEPAだけである。この効果がEPA特有またはEPA投与量によるのか、DHAを併用することによりEPAの作用を減弱させるのかは不明であり、今後さらなる検討が必要とされる。また、EPAとDHAには脂質に対する作用以外にも、抗血小板作用や抗炎症作用による動脈硬化予防も期待されているが、n-3系多価不飽和脂肪酸の高用量投与による心房細動の新規発症リスクの増加も報告されており注意が必要である⁴³⁾。主な副作用としては、下痢などの消化器症状以外に出血傾向に注意する。

viii ニコチン酸誘導体：ニコモール、ニコチン酸トコフェロール

高LDL-C血症、高TG血症やレムナントリポ蛋白が増加する脂質異常症などが適応となる。本薬剤の作用機序はホルモン感受性リパーゼの活性化を抑制することにより、末梢脂肪組織での脂肪分解を抑制し、遊離脂肪酸の肝臓への流入を減少させる結果、肝臓でのリポ蛋白合成を抑制する。さらに、アポ蛋白A-Iの異化を抑制することによって、HDL-C上昇作用を示す。ニコチン酸単剤投与(3.0 g/日)でTG低下率は26%である⁴⁴⁾。ニコチン酸誘導体にはLp(a)の低下効果もある⁴⁵⁻⁴⁷⁾。主な副作用として掻痒感と末梢血管拡張による顔面潮紅、高尿酸血症がある。また、インスリン抵抗性を悪化させる可能性があり、糖尿病患者では注意して投与する必要がある。

ix PCSK9 阻害薬 (ヒト抗PCSK9 モノクローナル抗体薬)：エボロクマブ

FHまたは心血管イベントの発症リスクが高く、最大耐用量のスタチン治療下でも効果不十分、またはスタチンによる治療が適さない(スタチン不耐)高LDL-C血症の患者が投与適応である。

肝臓LDL受容体の分解に関わるPCSK9(プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型)蛋白に本薬物が特異的に結合し、その作用を阻害することで、LDL受容体のリサイクリングを増加させることに

よって血中LDL-C低下作用を示す⁴⁸⁾。前述のとおり、肝臓におけるコレステロール生合成を阻害し、SREBP2を活性化するスタチンは、LDL受容体の合成と同時にPCSK9の合成も増やすため、本阻害薬との併用は合理的である。LDL-C低下効果は既存の薬剤のなかで最も強力であり、ヘテロ接合体FHを含む心血管イベント発症リスクが高い症例を対象とした第3相試験において、スタチン内服下で2週間に1回の投与により70~75%のLDL-C低下効果が確認されている^{49,50)}。また、スタチンには低下作用がないLp(a)を20~30%低下させることも本阻害薬の特徴である。TGは20~25%低下、HDL-Cは10~15%増加させる。また、LDLアフェレシスとPCSK9阻害薬の併用も可能であるが、抗PCSK9抗体はアフェレシス時に除去されるため、併用する場合にはアフェレシス後に投与する必要がある。

本薬剤は皮下注射剤であり、主な副作用は注射部位反応で、その他に鼻咽頭炎や胃腸炎の報告がある。肝障害や骨格筋障害について、スタチンとの併用で副作用を増強するという報告はなく、LDL-C低値に起因した有害事象もこれまで報告されていないが、長期有効性・安全性については注意深く観察する必要がある。

x MTP 阻害薬：ロミタピド

ロミタピドは現在、欧米及び日本で承認されている唯一のミクロソームトリグリセライド転送蛋白(MTP)阻害薬である。MTP阻害によりVLDL産生を低下させ、LDL-C、TGが低下する。他の薬物療法が効果を示さないFHホモ接合体でもLDL-Cを約50%低下させるが、肝臓の脂肪蓄積や腹痛、下痢などが主要な副作用であり、長期的安全性について今後の検討が必要である。日本での適応はFHホモ接合体患者に限定される。FHホモ接合体患者に低脂肪食を摂取させ、ロミタピドを投与したところ、4週間後に血中LDL-Cは50.9%、アポBは55.6%減少した(平均の治療前LDL-Cは615 mg/dL)⁵¹⁾。ロミタピド投与時にAST、ALTの有意な上昇と肝脂肪含量の増加を認めたが、すべての患者で治療を中止してから14週間後に正常に戻った。また、ロミタピド単独またはエゼチミブと組み合わせて高TC血症患者85人(平均の治療前LDL-C 170 mg/dL)に低脂肪食と組み合わせて投与したところ、LDL-CおよびアポBは用量依存的な減少を認めた⁵²⁾。ロミタピド単独の最高用量でLDL-CおよびアポBは、それぞれ治療前値から30%および24%低下したが、エゼチミブ併用群ではそれぞれ46%および37%の低下を示した。

文 献

- 1) Mabuchi H, Haba T, Tatami R, *et al.* Effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10-levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1981;305:478-82.
- 2) Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82.
- 3) Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, *et al.* Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:4124-8.
- 4) Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, *et al.* Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996;275:128-33.
- 5) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, *et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
- 6) Newman CB, Preiss D, Tobert JA, *et al.* Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:e38-e81.
- 7) 医薬品医療機器総合機構. HMG-CoA 還元酵素阻害剤含有製剤の「使用上の注意」の改訂について. In: <https://www.pmda.go.jp/files/000214541.pdf>; 2016.
- 8) Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016;374:664-9.
- 9) 日本動脈硬化学会. スタチン不耐に関する診療指針2018. https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/statin_intolerance_2018.pdf; 2018.
- 10) Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579-82.
- 11) Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-75.
- 12) Brown G, Albers JJ, Fisher LD, *et al.* Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
- 13) 馬淵宏, 小泉順二, 梶波康二, *et al.* 高コレステロール血症に対する MCI-196 とプラバスタチンとの併用効果 (I) 一家族性高コレステロール血症 (FH) 患者を対象とした試験— 臨床医薬研究協会 1996.
- 14) Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, *et al.* Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
- 15) Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, *et al.* Effect of low-density lipoprotein cholesterol lowering by ezetimibe/simvastatin on outcome incidence: overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Clin Cardiol* 2015;38:763-9.
- 16) Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, *et al.* Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75) : a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;140:992-1003.
- 17) Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, *et al.* NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. *Sci Transl Med* 2015;7:275ra23.
- 18) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
- 19) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
- 20) Rudling MJ, Reihner E, Einarsson K, *et al.* Low density lipoprotein receptor-binding activity in human tissues: quantitative importance of hepatic receptors and evidence for regulation of their expression in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:3469-73.
- 21) Kodama T, Reddy P, Kishimoto C, *et al.* Purification and characterization of a bovine acetyl low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:9238-42.
- 22) Kita T, Ishii K, Yokode M, *et al.* The role of oxidized low density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl E:122-7.
- 23) Itabe H, Takeshima E, Iwasaki H, *et al.* A monoclonal antibody against oxidized lipoprotein recognizes foam cells in atherosclerotic lesions. Complex formation of oxidized phosphatidylcholines and polypeptides. *J Biol Chem* 1994;269:15274-9.
- 24) Itabe H, Yamamoto H, Suzuki M, *et al.* Oxidized phosphatidylcholines that modify proteins. Analysis by monoclonal antibody against oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1996;271:33208-17.
- 25) Tardif JC, Côté G, Lespérance J, *et al.* Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:365-72.
- 26) Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, *et al.* Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Probucol Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:855-62.
- 27) Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, *et al.* Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:610-6.
- 28) Yamashita S, Bujo H, Arai H, *et al.* Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:292-303.
- 29) Walldius G, Erikson U, Olsson AG, *et al.* The effect of probucol on femoral atherosclerosis: the Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). *Am J Cardiol* 1994;74:875-83.
- 30) Yamashita S, Arai H, Bujo H, *et al.* Probucol trial for secondary prevention of atherosclerotic events in patients with coronary heart disease (PROSPECTIVE). *J Atheroscler Thromb* 2021;28:103-23.
- 31) Arai H, Bujo H, Masuda D, *et al.* Integrated analysis of two probucol trials for the Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Events: PROSPECTIVE and IMPACT. *J Atheroscler Thromb* 2021. Online ahead of print.
- 32) Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996;37:907-25.
- 33) Fruchart JC, Brewer HB, Jr., Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. Fibrate Consensus Group. *Am J Cardiol* 1998;81:912-7.
- 34) Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, *et al.* Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: a randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis* 2016;249:36-43.
- 35) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
- 36) Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, *et al.* Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary preven-

- tion cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;200:135-40.
- 37) Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, *et al.* Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008;39:2052-8.
 - 38) Aung T, Halsey J, Kromhout D, *et al.* Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77,917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225-34.
 - 39) Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, *et al.* Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-50.
 - 40) Manson JE, Cook NR, Lee IM, *et al.* Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32.
 - 41) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
 - 42) Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, *et al.* Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2268-80.
 - 43) Lombardi M, Chiabrando JG, Vescovo GM, *et al.* Impact of different doses of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a pairwise and network meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:45.
 - 44) Alderman JD, Pasternak RC, Sacks FM, *et al.* Effect of a modified, well-tolerated niacin regimen on serum total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and the cholesterol to high density lipoprotein ratio. *Am J Cardiol* 1989;64:725-9.
 - 45) Teramoto T, Yamada N, Shimano H, *et al.* Dose-dependent effect of nickeritol on plasma lipoprotein-a. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:359-65.
 - 46) Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp (a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989;226:271-6.
 - 47) Matsunaga A, Handa K, Mori T, *et al.* Effects of nickeritol on levels of serum lipids, lipoprotein (a), and fibrinogen in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1992;94:241-8.
 - 48) Ni YG, Condra JH, Orsatti L, *et al.* A proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9 (PCSK9) C-terminal domain antibody antigen-binding fragment inhibits PCSK9 internalization and restores low density lipoprotein uptake. *J Biol Chem* 2010;285:12882-91.
 - 49) Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, *et al.* A phase 3 study of evolocumab (AMG 145) in statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2016;117:40-7.
 - 50) Teramoto T, Kobayashi M, Tasaki H, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or at high cardiovascular risk with hypercholesterolemia not adequately controlled with statins. ODYSSEY JAPAN Randomized Controlled Trial. *Circ J* 2016;80:1980-7.
 - 51) Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, *et al.* Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:148-56.
 - 52) Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, *et al.* Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:497-505.

4.3 併用療法

FQ21 スタチンへの他のコレステロール低下薬（エゼチミブ、陰イオン交換樹脂、プロボコール、PCSK9 阻害薬）の追加併用療法は動脈硬化性疾患の再発予防に推奨されるか？

- PCSK9 阻害薬のスタチンへの追加併用療法は動脈硬化性疾患既往患者における動脈硬化性疾患の再発抑制効果があり、多剤併用療法にても LDL コレステロール管理目標値未達成の場合に推奨する。

（エビデンスレベル：1＋、推奨レベル：A）

- エゼチミブのスタチンへの追加併用療法は急性冠症候群患者における動脈硬化性疾患の再発抑制効果があり、LDL コレステロール管理目標値未達成の場合に推奨する。

（エビデンスレベル：1、推奨レベル：A）

ASCVD の既往を有する患者を対象として、スタチン投与下に PCSK9 阻害薬の有効性を検討した FOURIER 試験 (evolocumab)¹⁾ および ODYSSEY-OUTCOMES 試験 (alirocumab)²⁾ において、PCSK9 阻害薬併用による ASCVD 発症抑制効果が示されている。これら 2 試験いずれにおいても、糖尿病患者でのサブ解析、投与後の全イベント発症をエンドポイントとしたサブ解析、などの数多くのサブ解析において PCSK9 阻害薬の有効性が示されている。

IMPROVE-IT 試験³⁾ は、急性冠症候群後にシンバスタチン投与にて LDL-C が 50～100 mg/dL にコントロールされている患者を対象としてエゼチミブ追加投与の効果を検証した試験であり、エゼチミブ追加投与の ASCVD 発症抑制効果を証明している。糖尿病患者でのサブ解析、全イベント発症数などのサブ解析でも、その有効性が示されている。日本においても急性冠症候群患者を対象としてスタチン群 (LDL-C 目標値 70～100 mg/dL) とエゼチミブ併用

群（LDL-C 目標値 70 mg/dL 未満）を比較した HIJ-PROPER 試験⁴⁾ が行われたが、エゼチミブの有用性を示すまでには至らなかった。

PROSPECTIVE 試験⁵⁾ は、スタチンへのプロブコール追加による効果を、脂質異常症を合併した冠動脈疾患患者を対象として日本で行われた研究であ

るが、プロブコール追加投与群で ASCVD 発症抑制傾向を認めたものの、有意差を示すまでには至らなかった。

なお、陰イオン交換樹脂をスタチンに併用して動脈硬化性疾患予防効果を検討した大規模 RCT は存在しない。

FQ22

高トリグリセライド血症あるいは低 HDL コレステロール血症を合併する脂質異常症患者において、スタチンへのフィブラート系薬・SPPARM α ・ニコチン酸誘導体・n-3 系多価不飽和脂肪酸の追加併用は動脈硬化性疾患の発症予防に推奨されるか？

- イコサペント酸エチル（EPA）製剤のスタチンへの追加併用療法は、高トリグリセライド血症を合併する場合の動脈硬化性疾患発症抑制に有効であり、併用療法を推奨する。

（エビデンスレベル：1 +、推奨レベル：A）

- フィブラート系薬剤のスタチンへの追加併用療法は、高トリグリセライド血症かつ低 HDL コレステロール血症を合併する場合の動脈硬化性疾患発症抑制に有効であり、併用療法を提案する。

（エビデンスレベル：2、推奨レベル：B）

スタチン投与下で LDL-C が 41~100 mg/dL でコントロールされており、かつ TG 値が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満の二次予防患者あるいは糖尿病かつ ASCVD 危険因子を 1 つ以上有する一次予防患者を対象とした REDUCE-IT 試験⁶⁾ において、EPA 製剤の追加併用（わが国の保険適応範囲外の 4 g/日の用量）による ASCVD 抑制効果が認められている。日本で行われた JELIS 試験⁷⁾ においても、TG 151 mg/dL 以上かつ HDL-C 40 mg/dL 未満の一次予防患者を対象としたサブ解析において、EPA 製剤のスタチンへの追加が冠動脈イベント発症を予防すること⁷⁾ が示されている。一方、EPA/DHA 製剤に関しては、スタチン投与下で LDL-C 100 mg/dL 未満、TG 値 180~499 mg/dL、HDL-C 値<42 mg/dL（男性）<47 mg/dL（女性）の ASCVD 高リスク患者を対象とした STRENGTH 試験⁸⁾ にて、EPA/DHA 製剤併用による ASCVD 発症抑制効果が検討されたが、有効性は認められなかった。また、糖尿病あるいは耐糖能異常症例を対象とし、スタチン併用率がそれぞれ 75%、54%であった ASCEND 試験⁹⁾ および ORIGIN 試験¹⁰⁾ においても EPA/DHA 製剤の有効性は認めていない。

海外で行われた 2 型糖尿病患者（一次予防、二次予防いずれも含む）を対象とした ACCORD-LIPID 試験では、フィブラート系薬のスタチンへの追加投与による ASCVD 抑制効果は認められなかったが、TG

204 mg/dL 以上かつ HDL-C 34 mg/dL 未満の群におけるサブ解析では、ASCVD 抑制効果が認められた¹¹⁾。

低 HDL-C 血症、高 TG 血症を有する動脈硬化性疾患既往患者を対象とした AIM-HIGH 試験¹²⁾、動脈硬化性疾患既往患者を対象とした HPS2-THRIVE 試験の HDL-C 34.8 mg/dL 未満あるいは TG 151 mg/dL 以上の群におけるサブ解析¹³⁾ では、ニコチン酸誘導体のスタチンへの追加投与による ASCVD 発症抑制効果は認めていない。ただし、AIM-HIGH 試験では対照群におけるスタチン投与量およびエゼチミブ投与率が高く、HPS 2-THRIVE 試験では試験開始時に LDL-C が既に平均 63 mg/dL である患者を対象としており、またサブ解析対象者数が少ない（HDL-C 34.8 mg/dL 未満は 19.1%、TG 151 mg/dL 以上は 25.6%）という試験デザインとなっている。

SPPARM α とスタチンを併用して動脈硬化性疾患への効果を検討する試験は現在進行中である（PROMINENT）¹⁴⁾。

文 献

- 1) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- 2) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.

- 3) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- 4) 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.
- 5) Yamashita S, Arai H, Bujo H, *et al.* Probucol Trial for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Coronary Heart Disease (PROSPECTIVE). *J Atheroscler Thromb* 2021;28:103-23.
- 6) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* Cardiovascular risk reduction with Icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
- 7) Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, *et al.* Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;200:135-40.
- 8) Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, *et al.* Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2268-80.
- 9) Group ASC, Bowman L, Mafham M, *et al.* Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-50.
- 10) Investigators OT, Bosch J, Gerstein HC, *et al.* n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
- 11) Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
- 12) Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL, *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
- 13) Group HTC, Landray MJ, Haynes R, *et al.* Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.
- 14) Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarencu P, Elam M, Ginsberg H, Hiatt WR, Ishibashi S, Koenig W, Nordestgaard BG, Fruchart JC, Libby P, Ridker PM. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018;206:80-93.

4.4 薬物療法のフォローアップ

BQ21 薬物療法開始後には定期的な検査が必要か？

薬物療法開始後は、効果と安全性の確認のため、定期的な検査を行うのが望ましい。投与薬剤、患者背景を考慮して、検査項目を選択する。

(エビデンスレベル：コンセンサス)

薬物療法開始後は、副作用に関連する症状に留意するとともに薬剤効果の確認と用量調節、生化学的検査による副作用確認と生活指導への活用のため、投与開始後半年間は2～3回程度、その後は3～6か月に一回程度、定期的に検査を行うのが望ましい。検査項目としては、脂質検査に加え、使用薬剤および患者背景を考慮して、肝機能検査（AST、ALT、 γ GT）、筋関連酵素検査（CK）、腎機能検査（BUN、Cre）、血糖関連検査（HbA1c、血糖値）などから選択する。定期的検査でタイムリーに重篤な合併症を見いだす可能性は低いので検査は薬剤投与前と症状発現時のみで十分とする報告¹⁾もあるが、定期的検査はアドヒアランス向上による心血管イベント抑制、良好な患者—医師関係構築につながると考えられる。また薬物併用療法（スタチンとフィブラート系薬、あるいはニコチン酸誘導体）を行う場合は単独治療よりも検査値異常や副作用が発現しやすいと報告されており^{1,2)}、併用療法を行う際は定期的な検査が必要である。

スタチン投与時に症状や検査値異常を認めた場合

は「スタチン不耐に関する診療指針2018」(http://www.j-athero.org/publications/pdf/statin_intolerance_2018.pdf)³⁾に従って診療を行う。肝酵素や筋酵素などの上昇・異常を認めた場合には、まずはスタチン以外の原因（脂肪肝による肝酵素上昇や運動による筋酵素上昇など）を除外する必要がある⁴⁾。スタチンによる重篤な副作用（横紋筋融解症や肝不全など）は、スタチン代謝に影響を有する薬剤やフィブラート系薬などとの併用がなければ非常にまれであり、21のRCTのメタ解析⁵⁾、あるいは30のRCTのメタ解析⁶⁾では、筋関連副作用の発現率はプラセボと有意差がないことが示されている。海外からは、高用量・高齢・小柄な体格・女性などが筋関連副作用のリスクになることが報告されている^{4,7-11)}。発現時期は投与開始後半年以内である場合が多く^{12,13)}、日本における市販後調査でも同様である。なお、非常に稀ではあるが免疫介在性壊死性ミオパチー（抗HMGCR抗体陽性）や特発性炎症性筋炎を発症する症例があるので留意する^{14,15)}。またスタチンによる糖尿病発症リスク上昇（9～13%増加）が

大規模 RCT のメタ解析などから示唆されているが、その発症頻度は高くなく（1,000患者・年あたり1～2程度）¹⁶⁻¹⁹、かつ元来糖尿病発症リスクの高い者（高齢者・メタボリックシンドローム・耐糖能異常など）における糖尿病発症増加が主である^{17, 20} ので、糖尿病発症リスクの高い者では血糖関連検査は定期的に必ず行うよう留意する²¹。

フィブラート系薬によるクレアチニン上昇は可逆性の軽度の上昇であることがほとんどであるが、時に異常高値となる場合もあるので留意する。ニコチン酸誘導体投与時は、血糖値上昇やメタボリックシンドロームからの糖尿病発症に留意が必要であるが、適切な治療で対応が可能である。前記の通り両薬剤はスタチンとの併用時に肝障害・筋障害をきたしやすいので、併用時は留意する。

FH ホモ接合体に投与される MTP 阻害薬に関しては、その薬理作用から下痢・肝機能異常（脂肪肝）は非常に高率に生じるゆえ、投与量減量あるいは投与中止考慮のためにも投与後のモニタリングは必須であり、さらに長期的には肝臓線維化（肝硬変）の進行にも留意する必要性がある²²⁻²⁷。

文 献

- Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:397.
- Hedrlington MS, Davis SN. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-mediated drug toxicity in the liver. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:671-7.
- Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, et al. Statin intolerance clinical guide 2018. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:375-96.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
- Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol* 2006;97:6C-26C.
- Group SC, Link E, Parish S, et al. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.
- Katz DH, Intwala SS, Stone NJ. Addressing statin adverse effects in the clinic: the 5 Ms. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:533-42.
- Yu S, Jin J, Chen Z, et al. High-intensity statin therapy yields

better outcomes in acute coronary syndrome patients: a meta-analysis involving 26,497 patients. *Lipids Health Dis* 2020;19:194.

- Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, et al. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med* 2005;118:618-24.
- Jacobson TA. Toward “pain-free” statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:687-700.
- Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, et al. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 2:S325-30.
- Azemawah V, Movahed MR, Centuori P, et al. State of the art comprehensive review of individual statins, their differences, pharmacology, and clinical implications. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019;33:625-39.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-9.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
- Casula M, Mozzanica F, Scotti L, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:396-406.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-71.
- Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L. How do we know that statins are diabetogenic, and why? Is it an important issue in the clinical practice? *Kardiol Pol* 2018;76:1217-23.
- Davis KA, Miyares MA. Lomitapide: A novel agent for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:1001-8.
- Sacks FM, Stanesa M, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia with pancreatitis: thirteen years' treatment with lomitapide. *JAMA Intern Med* 2014;174:443-7.
- France M, Rees A, Datta D, et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis* 2016;255:128-39.
- Blom DJ, Raal FJ, Santos RD, et al. Lomitapide and mipomersen-inhibiting microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and apoB100 synthesis. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:48.
- Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al. Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:402-11.
- Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and efficacy of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) : results from the AEGR-733-301 long-term extension study. *J Atheroscler Thromb* 2019;26:368-77.

4.5 他の動脈硬化予防薬との併用について

BQ22 CYPで代謝される薬剤とスタチンの併用は、副作用発現率を上昇させるか？

脂溶性スタチンはCYPで代謝される薬剤との併用で横紋筋融解症をきたした症例報告は多数存在することから、併用にあたっては副作用の発現に十分留意する。

(エビデンスレベル：3)

薬剤などの生体異物は肝臓においてチトクロームP450 蛋白 (CYP) で代謝される。スタチンのうち、脂溶性スタチンはCYP3A4 または CYP2C9 などのCYPの基質であり、CYPにより代謝を受けて排泄される。水溶性スタチンであるロスバスタチン、プラバスタチンについては、CYPによる代謝はほとんど受けないとされている。

CYPの基質となる薬剤には、抗真菌薬（フルコナゾール、イトラコナゾールなど）、マクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど）、HIVの治療に用いるプロテアーゼ阻害薬などが知られており、カルシウム拮抗薬、ワルファリン、ナテグリニド、グリメピリドといった、循環器・代謝領域で使用される薬剤も含まれる。これらの薬剤とスタチンを併用することで、血中濃度の上昇や効果の増強による有害事象が発現する可能性がある。マクロライド系抗菌薬、抗真菌薬、プロテアーゼ阻害薬、グレープフルーツジュースの成分であるベルガモチンなどはCYPを阻害する作用もあり、併用によってスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。最近では、リファンピシン、バルビツール酸などCYPを誘導する薬剤も知られており、これらとスタチンとの併用で効果が減弱する可能性がある。CYPで代謝されるスタチンと、主な代謝・循環器系薬剤を表3-8に示す。

スタチンとCYP代謝の基質となる薬剤との併用で、スタチンの血中濃度のAUCが上昇することは報告されている¹⁾が、1990年以降の検索では、副作用が増強するかを検討した報告は認めない。しかし、

CYP代謝に影響する薬剤とスタチンの併用による横紋筋融解症の発症は多数報告されている²⁾。海外からの比較的少数の検討であり、CYPの影響とは断定できないものの、心房細動のため抗凝固療法を施行中の患者にアトルバスタチンとエゼチミブを併用したところ、治療群で抗凝固薬の用量をわずかに減量する必要があったが、3ヶ月程度で用量は安定し、出血などの合併症を増やすことはなかったという報告もある³⁾。

CYP以外にも、脂質異常症治療薬は乳がん耐性蛋白やOATP1B1、OATP-C、P糖蛋白などのトランスポーターの影響を受ける。水溶性スタチンであるロスバスタチンでも、シクロスポリンとの併用で血中濃度が上昇することが添付文書にも記載され、併用禁忌となっている。これは、シクロスポリンにより肝細胞の乳がん耐性蛋白やOATP1B1などのトランスポーターが阻害され、薬剤の肝細胞への取り込みが低下するためと考えられている。

文 献

- 1) Hirota T, Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1435-47.
- 2) Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-107.
- 3) Enajat M, Teerenstra S, van Kuilenburg JT, et al. Safety of the combination of intensive cholesterol-lowering therapy with oral anticoagulation medication in elderly patients with atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs Aging* 2009;26:585-93.

表3-8 CYPで代謝されるスタチンと循環器・代謝系薬剤

CYP	代謝を受けるスタチン	代謝を受ける循環器・代謝系薬剤
CYP3A4	アトルバスタチン シンバスタチン	カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン、シルニジピン、アゼルニジピン、ベニジピン）、ワルファリン、レパグリニド（注）
CYP2C9	フルバスタチン	ARB（ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン）、ワルファリン、グリニド（ナテグリニド、ミチグリニド）、グリメピリド

（注）レパグリニドは主としてCYP2C8で代謝を受けるが、一部CYP3A4も関与する。

BQ23 脂質異常症治療において合剤の使用は血清脂質、動脈硬化性疾患の発症予防に推奨できるか？

合剤の使用による服薬数の減少により、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。各薬剤をそれぞれ処方した場合と比較してアドヒアランス向上や動脈硬化性疾患の発症予防に有効かを検討した報告は現時点ではないが、その使用は提案できる。

(エビデンスレベル：3)

高齢者の服薬の負担を減らしてアドヒアランスを向上させることなどを目指して、また海外では、アドヒアランスが低下しがちな途上国や医療へのアクセスが困難な患者を対象として、代謝・循環器系薬剤でも多くの合剤が使用されている。脂質異常症治療薬としては、わが国ではスタチンとエゼチミブの合剤に加え、アトルバスタチンとカルシウム拮抗薬のアムロジピンとの合剤が使用され、海外ではスタチンと DPP4 阻害薬の合剤も使用されている。降圧薬や糖尿病治療薬同士の合剤の使用も広まっており、GLP-1受容体作動薬とインスリンの注射剤の合剤もわが国で使用されている。合剤は患者の QOL を高め、経済的な負担を減らすことにより服薬アドヒアランスを向上させることから、血清脂質の改善や心血管疾患発症の減少につながる可能性がある。海外からの報告であるが、合剤の使用は別々の処方に比べて服薬アドヒアランスを高めること^{1, 2)}、特に一つの薬剤を内服している患者にもう一剤を追加する場合にアドヒアランスを保つ効果が高いこと³⁾が報告されている。また、スタチンと降圧薬、あるいはアスピリンなどを含む合剤をプラセボと比較した研究において、合剤が血清脂質と血圧コントロールとともに改善し⁴⁾、心血管疾患の発症も抑制した⁵⁾という報告がある。ただし、それぞれの薬剤を別々に投

与した場合と合剤を直接比較した報告は今のところ認めない。

個々の薬剤を別々に投与した場合と比較した優位性は明確でないものの、高齢化が進むわが国の現状を考えると、アドヒアランス向上や患者の利便性、医療経済の面からも、合剤の使用には利益があるものとする。

文 献

- 1) Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, *et al.* Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:673-81.
- 2) Weisser B, Predel HG, Gillesse A, *et al.* Single pill regimen leads to better adherence and clinical outcome in daily practice in patients suffering from hypertension and/or dyslipidemia: results of a meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:157-64.
- 3) Hussein MA, Chapman RH, Benner JS, *et al.* Does a single-pill antihypertensive/lipid-lowering regimen improve adherence in US managed care enrollees? A non-randomized, observational, retrospective study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:193-202.
- 4) Neutel JM, Bestermann WH, Dyess EM, *et al.* The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:22-30.
- 5) Yusuf S, Joseph P, Dans A, *et al.* Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384:216-28.

4.6 アドヒアランス、Treat to Target

BQ24 服薬アドヒアランスは血清脂質レベルや動脈硬化性疾患の発症と関係するか？

スタチンの良好な服薬アドヒアランスは、血清脂質の改善や動脈硬化性疾患発症の減少と関連している。

(エビデンスレベル：3)

服薬アドヒアランスは、大規模臨床研究の結果を患者に適用するにあたって、医師が意識すべき重要な問題である。大規模臨床研究においてはスタチンなどによる脂質低下療法の ASCVD 発症予防効果が

証明されているが、実臨床で処方された薬物を患者が実際に服用しなければ、脂質改善効果が得られないのは当然で、心血管疾患予防効果も低下することが予想される。海外で行われたスタチンに関する後

ろ向きコホート研究において、アドヒアランスが90%以上と良好であった群では、10%未満の群よりも4～5年間の死亡率が45%低かった¹⁾。わが国のJELIS研究においても、二次予防患者で80%のアドヒアランスを達成した群では、達成しなかった群よりも、心臓突然死、致死性/非致死性心筋梗塞からなる一次評価項目が有意に減少した²⁾ことが報告された。

臨床研究や治験においては、担当医やコーディネーターによるきめ細かい指導やチェックによりアドヒアランスも保たれやすいが、実臨床では患者の服薬アドヒアランスは80%を下回ることも多い。服薬アドヒアランスが及ぼす影響については、RCTや前向き研究で検証することが困難であるという面もある。しかし、リアルワールドデータを用いた後方視的な研究や、アドヒアランスを向上させる介入によって血清脂質が改善したりASCVDが減少したりという研究も報告されるようになった。Cochrane Libraryに報告されたシステムティック・レビューでは、医師やその他の医療従事者による指導や介入によって服薬アドヒアランスが向上し、対照群と比較して、6ヶ月未満で総コレステロールとLDL-Cがそれぞれ17.15 mg/dL、19.51 mg/dL、6ヶ月以上で総コレステロールが17.57 mg/dLだけ介入群の方が低下したことが示された³⁾。また、LDL-Cの治療目標値を100 mg/dLとした際の達成率が服薬アドヒアランスと有意に相関し、目標値を達成していた患者で服薬アドヒアランスが有意に高いことも報告された⁴⁾。ASCVDの発症に関しては、海外のレジストリー研究において、脳卒中による死亡のORが高コ

レステロール血症患者のうちスタチンのアドヒアランスが80%未満と低い群では、2.04 (95% CI: 1.72-2.43) と上昇し、高血圧を合併する高コレステロール血症の患者のうち、スタチンのみのアドヒアランス不良群では1.82 (95% CI: 1.43-2.33)、スタチンと降圧薬の両方のアドヒアランス不良群では7.43 (95% CI: 5.22-10.59) と上昇することが報告された⁵⁾。84のリアルワールド研究（後ろ向きコホート研システムティック・レビューアップ研究を含む）を検討したシステムティック・レビューにおいても、メタ解析を行うことのできるデータは集まらなかったものの、良好なアドヒアランスが心血管イベントの発症の減少や良好な予後と関連していた⁶⁾。

文 献

- 1) Shalev V, Chodick G, Silber H, *et al.* Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:260-8.
- 2) Origasa H, Yokoyama M, Matsuzaki M, *et al.* Clinical importance of adherence to treatment with eicosapentaenoic acid by patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2010;74:510-7.
- 3) van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, *et al.* Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD004371.
- 4) Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, *et al.* Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:595-9.
- 5) Hertzua K, Martikainen P, Batty GD, *et al.* Poor adherence to statin and antihypertensive therapies as risk factors for fatal stroke. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1507-15.
- 6) Deshpande S, Quek RG, Forbes CA, *et al.* A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr Med Res Opin* 2017;33:769-78.

BQ25 服薬アドヒアランスに影響する因子は何か？

服薬アドヒアランスに影響する因子として、年齢、性別、収入、心血管疾患の有無が知られている。医療従事者による継続的な働きかけや定期的な脂質検査はアドヒアランスを高める。

(エビデンスレベル：2)

海外のメタ解析では、スタチン内服のアドヒアランスは年齢や性別、収入、併存疾患の治療を受けているかなどにより違いがあることが明らかとなっている。アドヒアランスは女性や低収入者で低く、年齢では50歳未満と70歳以上で低い“U字型”の分布を示した。心血管疾患の既往のある二次予防患者ではアドヒアランスが高く、一次予防患者では低かった。脂質検査の頻度が高いことや支払い額が少ない

ことも良好なアドヒアランスと関連していた¹⁾。薬剤間でも違いがあり、陰イオン交換樹脂で特に低く、フィブラート系薬やn-3系多価不飽和脂肪酸製剤、ニコチン酸製剤もスタチンと比較すると低いことが知られている²⁾。服薬の中断は治療開始後1～2年でおこることが多く、その後は減少することが知られている。PDC (proportion of days converted) で評価したスタチン投与後のアドヒアランスは3ヶ月

表 3-9 脂質異常症治療薬のアドヒアランスに関する海外の報告

国 名	サンプル数	アドヒアランス	文 献
米 国	19,422	1 年：30% 2 年：20% 3 年：25%	1)
英 国	6,262	1 年：66% 5 年：75% 10 年：68%	2)
米 国	4,776	6 ヶ月：80% 1 年：74% 2 年：65% 3 年：61%	3)
米 国	34,501	3 ヶ月：79% 6 ヶ月：56% 1 年：50% 10 年：42%	4)

で79%、1年で50%と低下したが、10年では42%であったことが報告されている³⁾ (表 3-9⁴⁾)。IMPROVE-IT 研究においても、組み入れ後早期 (30 日以内) の脱落率が最も高く、その後減少して 1 年後には定常に達していた⁵⁾。臨床研究や治験では、コーディネーターによる厳格な服薬管理でアドヒアランスは良好となるが、実臨床ではそれほど高くなく、中断率も高くなる。

薬剤アドヒアランスを高めるには、医師だけでなく、看護師や薬剤師などのチーム医療による働きかけが有効である。動機づけ面接⁶⁾、薬剤師による電話指導⁷⁾、リマインダー・アプリー⁸⁾、金銭的報酬⁶⁾ などにより服薬アドヒアランスの向上が報告された。一方、機序は不明であるが、ビタミン D がスタチンによる筋肉痛を減少させる可能性が指摘されている。ビタミン D の投与により、スタチンの服薬アドヒアランスは変わらなかったが、服薬中断を減少させたことが報告された⁹⁾。定期的な脂質検査もアドヒアランスを高めることが報告されている¹⁾。看護師と医師の面談によるライフスタイル管理と個別の薬剤調整¹⁰⁾、薬剤師による電話指導¹¹⁾ などにより、アドヒアランスが向上するだけでなく、介入群の LDL-C も有意に低下した。心血管イベントの減少効果を示したアドヒアランスへの介入は報告されていない。

女性や若年者・高齢者、一次予防患者といったアドヒアランスが低い対象者を認識した上で、食事・運動療法など生活習慣改善の指導に加えて、脂質異常症と心血管疾患発症との関連について医療者が丁寧に説明し、治療の目的を理解してもらう努力が必要である。特に治療開始後の 1～2 年間は、治療の

必要性を繰り返し説明して中断を防ぐことが重要である。

薬剤の処方にあたっては、服薬回数をできるだけ少なくし、食前後などの服薬タイミングもできる限り煩雑とならないように配慮する。合剤の使用は別々の処方に比べ、服薬アドヒアランスを高めることが知られている¹²⁾ ため、複数の薬剤の投与が必要な患者では合剤の使用を考慮してもよい。薬剤の自己負担が低いこともアドヒアランスに関連している。米国で行われたコホート研究で、先発品と後発品のスタチンを処方された患者を比較すると、後発品を処方された患者でアドヒアランスが良好であるばかりか、ACS と脳卒中による入院と総死亡からなる複合評価項目が少ないことが報告されている¹³⁾。

文 献

- 1) Mann DM, Woodward M, Muntner P, *et al.* Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44:1410-21.
- 2) Wiegand P, McCombs JS, Wang JJ. Factors of hyperlipidemia medication adherence in a nationwide health plan. *Am J Manag Care* 2012;18:193-9.
- 3) Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Korhonen MJ, *et al.* Long-term persistence with statin therapy: a nationwide register study in Finland. *Clin Ther* 2008;30 Pt 2:2228-40.
- 4) Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, *et al.* Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-61.
- 5) Navar AM, Roe MT, White JA, *et al.* Medication Discontinuation in the IMPROVE-IT Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005041.
- 6) Barker-Collo S, Krishnamurthi R, Witt E, *et al.* Improving adherence to secondary stroke prevention strategies through motivational interviewing: randomized controlled trial. *Stroke* 2015;46:3451-8.
- 7) Lyons I, Barber N, Raynor DK, *et al.* The medicines advice

- service evaluation (MASE) : a randomised controlled trial of a pharmacist-led telephone based intervention designed to improve medication adherence. *BMJ Qual Saf* 2016;25:759-69.
- 8) Santo K, Singleton A, Rogers K, *et al.* Medication reminder applications to improve adherence in coronary heart disease: a randomised clinical trial. *Heart* 2019;105:323-9.
 - 9) Wu Z, Camargo CA, Jr., Khaw KT, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on adherence to and persistence with long-term statin therapy: secondary analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled ViDA study. *Atherosclerosis* 2018;273:59-66.
 - 10) Daniel H, Christian W, Robin H, *et al.* Statin treatment after acute coronary syndrome: adherence and reasons for non-adherence in a randomized controlled intervention trial. *Sci Rep* 2019;9:12079.
 - 11) Onatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, Larranaga B, *et al.* Tailored interventions by community pharmacists and general practitioners improve adherence to statins in a Spanish randomized controlled trial. *Health Serv Res* 2019;54:658-68.
 - 12) Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, *et al.* Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:673-81.
 - 13) Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, *et al.* Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:400-7.

BQ26 管理目標値（またはコレステロール低下率の目標）を定めて脂質管理を行うことは、動脈硬化性疾患の予防に有効か？

LDL コレステロールの管理目標を定めた脂質管理は、臨床場において適切な方針であり、推奨できる。

（エビデンスレベル：1）

スタチンを中心とした LDL-C 低下療法の動脈硬化性心血管疾患予防効果は、2010年に発表された Cholesterol treatment trialists のメタ解析¹⁾をはじめ、多くの臨床研究で証明されている。現在の欧米のガイドラインでも、高リスクの一次予防症例および二次予防症例について、基本的には高用量スタチン、PCSK9、エゼチミブなどを用いた強力な脂質低下療法が推奨されている^{2,3)}。このうち、欧州（ESC/EAS）のガイドラインでは、わが国と同様にリスクに応じた LDL-C の管理目標値を提示している³⁾が、米国（AHA/ACC）のガイドラインでは、管理目標値としての LDL-C は示されず、リスクに応じて投与すべきスタチンの量を提示し、スタチンの投与量と、それに相当する LDL-C の低下率²⁾を示すという方法を採用している。

米国では、2013年の ACC/AHA ガイドラインにおいて、スタチンを投与する利益が大きい患者群を定めた上で、リスク評価により投与するスタチンの量を提示し、治療中の LDL-C 目標値は定めないという、いわゆる Fire and forget と呼ばれる方針が示された⁴⁾。しかしその後、Improve-IT 研究⁵⁾や ODES-SAY OUTCOMES 研究⁶⁾など、特に急性冠症候群後のハイリスク症例において、高用量スタチンにエゼチミブや PCSK9 阻害薬を追加し、さらなる LDL-C 低下療法を行うことで心血管イベントの発症が抑制できることが示された。こうしたことから、欧州やわが国のガイドラインでは、その後も管理目標値の提示を続け、米国でも2018年のガイドラインでは、スタチン投与量とともに LDL-C の低下率を示し、目

標の低下率に達しない場合にはスタチン以外の薬物の使用を考慮するとしている。

高用量のスタチン投与に加え、目標値を定めた脂質低下療法（Treat to target）に意義があるかを検討した海外の研究では、LDL-C50%以上の脂質低下は付加的イベント改善効果をもたらすが、70 mg/dL 未満を達成することについては独立した予後改善因子ではなかったことが示されている⁷⁾。一方で LDL-C 低下率はベースライン LDL-C や FH の有無に左右されることから、これのみでの評価は公平ではない可能性がある⁸⁾。管理目標値を設定するかどうかの直接比較に関しては、これまで、システマティック・レビューやメタ解析はおろか、RCT すらも行われていない⁹⁾。

2016年以降、Treat to target と Fire and forget の比較ではないが、LDL-C の目標値を検討した RCT がいくつか行われた。フランスでは脳梗塞二次予防における LDL-C 70 mg/dL 未満 vs 90-110 mg/dL の比較試験が行われ、LDL-C 70 mg/dL を目標とした群で有意な心血管イベント抑制が認められた¹⁰⁾。3割弱に韓国人が登録されており、日本人に対しても参考となるデータと考えられる。わが国で行われた脳卒中二次予防に関する J-STARS のサブ解析では、LDL-C 80-100 mg/dL のサブグループでその後のイベントが最も少なく¹¹⁾、LDL-C のさらなる低下療法の妥当性は証明されなかった。やはりわが国で行われ、糖尿病性網膜症を有するハイリスク症例において、LDL-C 70 mg/dL 未満を目標とするか 100-120 mg/dL を目標とするかの2群に分けて RCT を行っ

た EMPATHY 研究では、強力治療群における LDL-C が平均 76 mg/dL に留まったこともあってか、有意な治療効果を示すには至らなかった¹²⁾。この研究では PCSK9 阻害薬は用いられていないが、LDL-C 70 mg/dL 未満の達成は高用量のスタチン投与のみでは困難であることを示す証左でもある。

いわゆる Treat to target と Fire and forget の直接比較をした研究はない⁹⁾ものの、スタチンの投与と非投与を比較した試験や、高用量と低用量を比較した試験から得られたメタ解析^{1, 13)}から、LDL-C を低下させればさせるほど心血管イベントや生命予後は改善され、安全性が高いこともシステマティック・レビューで示されている¹⁴⁾。その一方で、高用量スタチンのみでの LDL-C 70 mg/dL 未満の達成率は 60% 程度に留まるという報告がある¹⁵⁾ように、日常臨床で十分な LDL-C 低下が得られないことは稀でなく、スタチンのみによる Fire and forget には限界があると考えられる。逆に、PCSK9 阻害薬やエゼチミブを加えた Fire and forget もまた、十分な LDL-C 低下を得るために、ハイリスク症例の全員に全ての薬剤の追加が必要でないことから、費用対効果的にも適切でない。脂質低下療法開始後に LDL-C が高くなる（いわゆるエスケープ現象）ことがその後のイベント発症の独立した因子¹⁶⁾であることや、スタチン不耐症例が二次予防に影響を及ぼすこと¹⁷⁾も報告されていることを考慮しても、Treat to target が臨床の場において現実的な脂質低下療法である。

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) 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.
- 3) 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.
- 4) Smith SC, Jr., Grundy SM. 2013 ACC/AHA guideline recommends fixed-dose strategies instead of targeted goals to lower blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:601-12.
- 5) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- 6) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
- 7) Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, *et al.* 2013 Cholesterol Guidelines Revisited: percent LDL cholesterol reduction or attained LDL cholesterol level or both for prognosis? *Am J Med* 2016;129:384-91.
- 8) Bacquer D, Smedt D, Reiner Z, *et al.* Percentage low-density lipoprotein-cholesterol response to a given statin dose is not fixed across the pre-treatment range: real world evidence from clinical practice: data from the ESC-EORP EUROASPIRE V Study. *Eur J Prev Cardiol* 2019;2047487319874898.
- 9) Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:2-5.
- 10) 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.
- 11) Hosomi N, Kitagawa K, Nagai Y, *et al.* Desirable Low-density lipoprotein cholesterol levels for preventing stroke recurrence: a post hoc analysis of the J-STARS study (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke). *Stroke* 2018;49:865-71.
- 12) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, *et al.* Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. *Diabetes Care* 2018;41:1275-84.
- 13) 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.
- 14) Wang N, Fulcher J, Abeyasuriya N, *et al.* Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:36-49.
- 15) Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, *et al.* Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
- 16) Ota T, Ishii H, Suzuki S, *et al.* Impact of the statin escape phenomenon on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Nagoya Acute Myocardial Infarction Study (NAMIS). *Atherosclerosis* 2015;242:155-60.
- 17) Tanaka S, Ikari Y, Ijichi T, *et al.* Treat-to-target lipid control is effective but highlighted poor prognosis without indication of statin following percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther* 2017;32:358-64.

5 主要な高リスク病態への対応

5.1 冠動脈疾患の既往

急性冠症候群、家族性高コレステロール血症、糖尿病、アテローム血栓性脳梗塞を認める場合には、冠動脈疾患の既往がある患者の中でも動脈硬化性疾患の発症リスクが特に高いことから、より厳格に LDL コレステロールの管理を行う。

冠動脈疾患の既往を有する患者は LDL-C 100 mg/dL 未満を目標に管理する。しかしながら、冠動脈の動脈硬化は高血圧、脂質異常症、糖尿病といった冠危険因子の累積によって促進される。すでに高リスクである冠動脈疾患の既往を有する患者の中でも、表 3-10 に示す急性冠症候群 (ACS)、家族性高コレステロール血症 (FH)、糖尿病、アテローム血栓性脳梗塞または明らかなアテローム*を伴うその他の脳梗塞 (*頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄または大動脈複合粥腫病変) の4病態を合併する場合は、特に動脈硬化性心血管疾患の発症リスクが高い。そのため、高強度スタチンを用いた LDL-C 70 mg/dL 未満を目標とした厳格な管理を行うべきである。

① 急性冠症候群

ACS を発症した患者は、安定した冠動脈疾患の罹患患者よりも心血管イベントの再発リスクはさらに高い。わが国において急性心筋梗塞患者に対する早期スタチン投与の心血管イベント抑制効果が検討された OACIS-LIPID 試験¹⁾では、スタチン以外の脂質低下療法を行った群の総死亡および非致死性心筋梗塞の発症率は40/1,000人年であったが、スタチン投与群でも30/1,000人年と心血管イベント発症率が著しく高かった。ACS 患者の多施設登録観察研究である PACIFIC 試験²⁾では約80%の症例でスタチンが投与されているにも関わらず、致死的・非致死的心筋梗塞の発症率は35/1,000人年以上と高いことが示された。一方、ACS 発症早期からの高強度スタチンによる LDL-C 低下療法が心血管イベント抑制に有効であること³⁾、通常より厳格な LDL-C 低下療法が心血

管イベント抑制に有効であること⁴⁾が報告されている。ACS 発症後14日以内にスタチン投与を開始した RCT のメタ解析では、4 か月の短期間における心血管イベントの予防効果は証明できなかったが⁵⁾、2 年以上の観察期間では心血管イベントが有意に抑制された⁶⁾。LDL-C の管理目標値に関しては、IMPROVE-IT 試験⁷⁾でスタチンとエゼチミブの併用療法をスタチン単独療法と比較したところ、エゼチミブの追加により LDL-C が 53.7 mg/dL まで低下して、スタチン単独療法と比較して心血管イベントがさらに6.4%抑制されることが報告されている。また、強力な LDL-C 低下作用を有する PCSK9 阻害薬であるエボロクマブの心血管アウトカムを検討した FOURIER 試験⁸⁾では、至適脂質低下治療 (少なくともアトルバスタチン 20 mg 相当)を行っているアテローム動脈硬化性心血管疾患を有する患者において、LDL-C は 92 mg/dL から 30 mg/dL まで低下して心血管イベントがプラセボ群と比べて15%減少したことが報告されている。そして、最大耐用量のスタチン投与下でも LDL-C が 70 mg/dL 以上である ACS 発症後患者に対して行われた ODYSSEY OUTCOME 試験⁹⁾では、PCSK9 阻害薬アリロクマブで LDL-C 25~50 mg/dL を目標にコントロールしたところ、スタチン単独療法と比較して心血管イベントの発症リスクが15%低下した。(アリロクマブは現在日本で使用不可) スタチンにエゼチミブや PCSK9 阻害薬を併用することによっても、著明な LDL-C 低下による有害事象は増加することなく、有意な心血管イベント抑制効果が認められた。

わが国では ACS を対象とした早期 LDL-C 低下療

表 3-10 冠動脈疾患の既往を有する患者において特に厳格な管理が必要な病態

1. 急性冠症候群
2. 家族性高コレステロール血症
3. 糖尿病
4. アテローム血栓性脳梗塞 (明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞) の合併

法の有効性は、血管内超音波（IVUS）を用いた冠動脈プラークの観察によって検討されている。ESTABLISH 試験¹⁰ではACS発症早期からのアトルバスタチン 20 mg により厳格な LDL-C 低下治療を行ったところ、6 か月後の平均 LDL-C は 70 mg/dL まで低下し、プラーク容積は13.1%減少した。また、プラーク容積の変化は、治療後の LDL-C および LDL-C 低下率と有意な正相関を示すことが報告された。同試験では症例を追加して追跡調査（平均4.2年間）を行った結果、早期の厳格な LDL-C 低下療法が心血管イベントを有意に抑制したことも報告されている¹¹。さらに、JAPAN-ACS 試験においても ACS に対して高強度スタチンを用いた早期の厳格な LDL-C 低下療法がプラークの進展抑制に有効であることが示されたが、治療前後の LDL-C 変化率や治療後の LDL-C とプラーク退縮率との間には有意な関係が示されなかった¹²。これらの試験は ACS 発症後に高強度スタチンを用いて示された結果であったが、PRECISE-IVUS 試験¹³ではスタチンにエゼチミブを併用することにより LDL-C を 70 mg/dL 未満に低下させた結果、ACS 患者におけるプラーク容積は、スタチン単独治療と比較して著しく退縮することが報告された。一方で、HIJ-PROPER 試験¹⁴は ACS 患者に対して標準用量スタチンにエゼチミブを併用して LDL-C 70 mg/dL 未満を目標とした積極的治療群と、標準用量スタチンのみで LDL-C を 90-100 mg/dL で管理したスタチン単剤治療群の心血管イベント抑制効果に対する比較が行われた。より低い LDL-C 目標値を目指したエゼチミブ併用治療はスタチン単独治療に比べて、心血管イベントリスクを低下させる傾向を示したものの有意差は認めなかった。これらは、ACS 患者に対しては発症早期から高強度スタチンによる治療を開始して LDL-C 70 mg/dL 未満を目指すのが望ましいことを示唆する結果である。ACS 発症直後には LDL-C が一時的に低下している場合もあることから、介入前の LDL-C に関わらず忍容可能な高強度スタチンを早期に投与することが推奨される。また、わが国におけるデータは十分ではないが、海外の大規模臨床試験においては LDL-C が 70 mg/dL 未満の ACS 患者に対しての高強度スタチンの有効性が明らかにされており、さらなる低値を目指した積極的な治療が有効である可能性も示されている。

② 家族性高コレステロール血症

日本人の ACS 患者を対象とした脂質リスクに関する前向き観察研究である EXPLORE-J 試験¹⁵では ACS 患者のうち FH を有している患者の割合は2.7%を占めており、通常集団より少なくとも約5倍と高頻度で認められることが示されている。患者の心血

管イベント発症には生涯の LDL-C の総和（累積 LDL-C）が関与することが報告されており¹⁶、FH 患者では生下時から LDL-C が高値で若年のうちに閾値に到達する。遺伝的背景のない高コレステロール血症に比べて LDL-C 増加の程度が著しく動脈硬化の進展は早いため早発性冠動脈疾患を発症するリスクがきわめて高い。そのため、FH については早期診断・早期治療が望まれるものの、現状では認知度が低いことや脂質低下薬がすでに投与されているために気付かれない場合もあるため積極的な治療が行われていないことが多い。

FH に対するスタチンを用いた LDL-C 低下治療は心血管イベントの発症リスクを減少させ、かつその発症年齢を遅延させることが観察研究により示されている^{17, 18}。そして、スタチン治療を行った FH を有する小児を20年間フォローアップしたところ、頸動脈肥厚の進行を抑制して、心血管疾患のリスクを減少したことも報告されている¹⁹。倫理的な観点から FH の二次予防患者を対象とする無作為化比較試験の実施は困難であることから数値目標に関して明確なエビデンスがあるわけではないが、FH を有している冠動脈疾患患者では非 FH 患者よりも再発リスクが高いことから、FH に対する冠動脈疾患の発症予防においては LDL-C を速やかに低下させて厳格にコントロールすることが推奨される。スタチンおよびエゼチミブで治療を受けているヘテロ接合体 FH 患者に対して PCSK9 阻害薬を追加することで、さらなる LDL-C 低下作用があることが報告されているが^{20, 21}、その併用によるスタチン単独治療と比べた心血管イベントの抑制効果についてはまだ明らかになっていない。

③ 糖尿病

心筋梗塞の既往がある患者において、糖尿病の合併により、心血管イベントの再発リスクは上昇することが報告されている²²⁻²⁵。Finnish study²⁶では心筋梗塞の既往のある糖尿病患者を7年間追跡しており、心筋梗塞の再梗塞が非糖尿病患者では18.8%であったが糖尿病患者では45%に認められた。さらに、冠動脈疾患を認めない糖尿病患者の心筋梗塞発症率が、冠動脈疾患を有する非糖尿病患者の心筋梗塞再発率と同等であることも示されている。わが国における冠動脈疾患患者を対象とした疫学研究でも、糖尿病患者の総死亡や心血管イベントリスクが高いことが報告されている²⁷⁻²⁹。日本人の高脂血症患者に低用量のシンバスタチンを用いた大規模コホート研究である J-LIT 試験の冠動脈疾患患者における解析でも、糖尿病の合併により心血管イベント相対リスクは約2.5倍に増加することが示された³⁰。14件のス

タチンのランダム化比較試験を用いた Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators のメタ解析²⁵⁾によると、糖尿病合併の有無に関わらず同等に、スタチンを用いた LDL-C 低下療法による有意な主要血管イベント発症抑制効果が認められている。しかも、そのイベント抑制効果は LDL-C の絶対減少量に相関することも示された。糖尿病を合併する冠動脈疾患患者を対象とした TNT 試験のサブ解析³¹⁾では、通常量のスタチンによる治療と比較して、高用量スタチンによる治療が心血管イベントと脳血管イベントをそれぞれ有意に25%、31%抑制することを報告した。また、40%の糖尿病患者を含む日本人の安定狭心症患者において、ピタバスタチン 1 mg と 4 mg を用いて高強度スタチンの効果を比較した REAL-CAD 試験³²⁾では19%の心血管イベント抑制効果が示されている。

海外で実施された IVUS を用いた臨床試験のメタ解析では、LDL-C を 70 mg/dL 以下に治療したにも関わらず冠動脈プラークの進展を認めた症例においては、糖尿病が独立したリスクであったことを報告している³³⁾。冠動脈プラーク容積の進展と心血管イベントの発症率、および治療後の LDL-C の間には、有意な正の相関関係を認めることが明らかにされていることから、糖尿病を合併する冠動脈疾患患者ではより厳格な LDL-C 低下療法が重要であることが示唆される。わが国で ACS を対象として実施された JAPAN-ACS のサブ解析³⁴⁾でも糖尿病の合併はプラーク退縮に対する強い負のリスクで、非糖尿病患者と同程度に LDL-C が管理されているにも関わらず、糖尿病患者のプラーク退縮率は明らかに低かった。しかし、LDL-C が 75 mg/dL 未満に管理された場合には、有意なプラーク退縮効果が得られることが報告されている³⁵⁾。糖尿病患者と非糖尿病患者を比較した IMPROVE-IT 試験のサブ解析³⁶⁾では、エゼチミブを追加投与して LDL-C をより低下させることで、糖尿病を有するハイリスク症例ではより強い心血管イベント抑制効果をもたらすことが示された。

④ アテローム血栓性脳梗塞

粥状動脈硬化を共通の基盤に発症する冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患などの動脈硬化性疾患は、相互に血管合併症の高リスク病態である。動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患）または動脈硬化危険因子の重複を有する患者の登録研究である REACH registry では、約16%の症例が2つ以上の動脈硬化性疾患を合併していることが明らかにされた³⁷⁾。また、冠動脈血行再建術を実施した症例を対象にした登録研究であるわが国の CREDO-Kyoto と米国テキサス心臓協会のデータベー

スを比較した検討において、脳血管障害の合併率は日本において有意に高いことに加え（16.4% vs 5.0%）、日本、米国ともに、脳血管障害の合併は心血管イベント発症の高リスク病態であることが確認された³⁸⁾。4S や LIPID、CARE など欧米で実施された冠動脈疾患の二次予防試験の結果、脳血管障害の既往がある冠動脈疾患患者は脳血管および心血管イベントの再発リスクが高いが、スタチンを用いた LDL-C 低下療法は、脳血管および心血管イベントともに再発リスクを抑制することが報告されている³⁹⁻⁴¹⁾。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
- 4) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- 5) Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, *et al.* Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2046-56.
- 6) Hultén E, Jackson JL, Douglas K, *et al.* The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814-21.
- 7) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- 8) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- 9) Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, *et al.* Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation* 2019;140:103-12.
- 10) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, *et al.* Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110:1061-8.
- 11) Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, *et al.* Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial) : a follow-up study. *Atherosclerosis* 2010;210:497-502.
- 12) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, *et al.* Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:293-302.

- 13) Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, *et al.* Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495–507.
- 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) Harada-Shiba M, Ako J, Arai H, *et al.* Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: results of the EXPLORE-J study. *Atherosclerosis* 2018;277:362–8.
- 16) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, *et al.* Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–90a.
- 17) Neil A, Cooper J, Betteridge J, *et al.* Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625–33.
- 18) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, *et al.* Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:667–74.
- 19) Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, *et al.* 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019;381:1547–56.
- 20) Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, *et al.* ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996–3003.
- 21) Raal FJ, Stein EA, Dufour R, *et al.* PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331–40.
- 22) Levantesi G, Macchia A, Marfisi R, *et al.* Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:277–83.
- 23) Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, *et al.* Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–75.
- 24) Costa J, Borges M, David C, *et al.* Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115–24.
- 25) Kearney PM, Blackwell L, Collins R, *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.
- 26) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa 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.
- 27) Japanese Coronary Artery Disease Study I. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J* 2006;70:1256–62.
- 28) 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.
- 29) Kohsaka S, Kimura T, Goto M, *et al.* Difference in patient profiles and outcomes in Japanese versus American patients undergoing coronary revascularization (collaborative study by CREDO-Kyoto and the Texas Heart Institute Research Database). *Am J Cardiol* 2010;105:1698–704.
- 30) 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.
- 31) Shepherd J, Barter P, Carmena R, *et al.* Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220–6.
- 32) Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, *et al.* High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD) : a randomized superiority trial. *Circulation* 2018;137:1997–2009.
- 33) Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, *et al.* Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2736–42.
- 34) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, *et al.* Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome—serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial). *Circ J* 2010;74:1165–74.
- 35) Arai H, Hiro T, Kimura T, *et al.* More intensive lipid lowering is associated with regression of coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute coronary syndrome—subanalysis of JAPAN-ACS study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:1096–107.
- 36) Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, *et al.* Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571–82.
- 37) Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, *et al.* International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–9.
- 38) Kohsaka S, Kimura T, Goto M, *et al.* Difference in patient profiles and outcomes in Japanese versus American patients undergoing coronary revascularization (collaborative study by CREDO-Kyoto and the Texas Heart Institute Research Database). *Am J Cardiol* 2010;105:1698–704.
- 39) Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
- 40) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
- 41) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, *et al.* Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999;99:216–23.

FQ23 糖尿病患者では、早期から血糖、脂質値、血圧値の厳格な管理を包括的に行うことが推奨されるか？

糖尿病患者では、リスク因子が重複することが多いため、早期から血糖値のみならず脂質値、血圧値の厳格な管理を包括的に行うことを推奨する。

(エビデンスレベル：1、推奨レベル：A)

① 動脈硬化性疾患発症の危険因子

2型糖尿病患者における動脈硬化性疾患の危険因子として、わが国の一次予防2型糖尿病患者を対象にしたJDCSでは冠動脈疾患においてはLDL-CとTG、脳卒中においては収縮期血圧が挙げられている¹⁾。その他の国内外の研究からは、低HDL-C、HbA1c、喫煙、高Lp(a)血症などが危険因子とされている^{2,3)}。糖尿病患者の動脈硬化性疾患予防にはこれらの危険因子を包括的に管理することが重要である。メタボリックシンドロームを合併した例では、特に生活習慣改善を中心とした介入が推奨される。

② 血糖

血糖管理強化が動脈硬化性疾患発症抑制につながることが、メタ解析から明らかにされている^{4,5)}。また発症早期の2型糖尿病を対象としたUKPDS試験では、約10年の強化血糖降下療法の介入は、動脈硬化性疾患の発症に通常治療群と差を示さなかったが、両群の治療介入を終了した約10年後の観察では有意に急性心筋梗塞や総死亡を抑制していることがわかった⁶⁾。1型糖尿病患者を対象としたDCCT/EDICでも介入後15年まで総死亡の減少は観察されなかったが、その後有意に減少している⁷⁾。このように血糖コントロールが動脈硬化性疾患の発症抑制効果を示すには、介入後長期間を要し、早期に良好な血糖管理を行うことが長期予後の改善につながる^{6,8)}。一方厳格な血糖管理は低血糖のリスクを高める⁵⁾。重篤な低血糖、不整脈の出現は心血管死と関係すると報告されており^{9,10)}、特に高齢者では細心の注意が必要である¹¹⁾。糖尿病治療薬の種類により動脈硬化性疾患に対する抑制効果が報告されている。SGLT2阻害薬と^{12,13)}、GLP-1受容体作動薬¹⁴⁻¹⁶⁾では、高リスク者と二次予防者を中心に動脈硬化性疾患発症予防が複数の試験で示されている。

わが国の高齢者を対象にしたJ-EDIT研究によると脳卒中発症リスクはHbA1c 7.0~8.4%の群に対して、HbA1c 8.5%以上の群で2.63倍であるが、一方HbA1c 7.0%未満の群でも2.35倍と上昇しており、高齢糖尿病患者では一律にHbA1c低下を目標とするの

ではなく、高血糖のみならず過度の血糖コントロールの背景には低血糖が存在する可能性にも注意を払うべきである¹⁷⁾。

③ 脂質

糖尿病患者は高LDL-C血症、高TG血症、低HDL-C血症を合併しやすい。JDCSの冠動脈疾患発症をアウトカムとした解析結果では、LDL-Cが+1SD上昇した場合のハザードリスクは1.49であった¹⁾。CARDS¹⁸⁾などを含むメタ解析においてもスタチンによるLDL-C低下療法は糖尿病患者の冠動脈疾患死亡リスク、心血管疾患発症リスク、脳梗塞発症リスクを大きく減少させ、その効果は非糖尿病患者と同程度であった¹⁹⁾。JDCSの解析では、TGの対数値が+1SD上昇する毎に冠動脈疾患が54%増加した。フィブラート系薬の心血管疾患に対する効果を検討したFIELDでは、主要評価項目である冠動脈疾患イベントの発症には有意差をみとめなかったものの、非致死性心筋梗塞の発症が24%抑制された²⁰⁾。またUKPDS23では、HDL-C 38 mg/dL未満の場合、致死性の心筋梗塞が約19%増加した²⁾。

④ 血圧

糖尿病患者における血圧高値は動脈硬化性疾患のリスクである²¹⁾。NIPPON DATA80でも、糖尿病患者では追跡開始時の血圧値が高いほど、動脈硬化性疾患で死亡する絶対リスクが増加することを示している²²⁾。メタ解析において脳血管障害では血圧降下療法の有効性が認められているが、冠動脈疾患については治療開始前の血圧高値群でのみ有効性が認められ^{23,24)}、その効果は限定的である。

⑤ 包括的なリスク管理

糖尿病患者の動脈硬化性疾患発症予防においては、高血糖、高血圧、脂質異常症、喫煙、内臓脂肪型肥満などの危険因子を包括的かつ早期から管理することの重要性がSteno-2研究で示されている^{25,26)}。基本になるのは食事療法²⁷⁾、身体活動度増強²⁸⁾、禁煙²⁹⁾などである。しかしながら、生活習慣への介入を

9年間以上継続した米国のLOOK AHEAD研究では、介入群でのHbA1cなどの抑制をみとめたものの、心血管イベントの発症には差を認めなかった³⁰⁾。生活習慣の改善のみで糖尿病患者の動脈硬化性疾患の発症率や死亡率を低下させる明らかなエビデンスはない³¹⁾ものの、薬物療法を組み合わせた包括的強化療法の動脈硬化性疾患抑制効果を示唆する結果が、JDCSで報告されている³²⁾。日本人2型糖尿病2,542名を現行のガイドラインにそった通常療法群とHbA1c、血圧、LDL-C、肥満に対してより厳格な管理を目指す強化療法群に割り付けたJ-DOIT3研究では、主要アウトカム（心筋梗塞、脳卒中、血行再建術、死亡）については統計学的有意差を認めなかったものの、あらかじめ定められた喫煙などの因子で調整すると介入群で有意な発症低下が認められ（ハザード比0.76、95%CI 0.59-0.99）、包括的リスク管理の重要性が日本人でも示された³³⁾。

文 献

- 1) Sone H, Tanaka S, Iimuro 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.
- 2) Turner RC, Millns H, Neil HA, *et al.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
- 3) Murakami K, Ishibashi S, Yoshida Y, *et al.* Lipoprotein (a) as a coronary risk factor in Japanese patients with Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Relation with apolipoprotein (a) phenotypes. *Diabetologia* 1998;41:1397-8.
- 4) Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, *et al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
- 5) Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, *et al.* Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
- 6) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
- 7) Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, *et al.* Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:45-53.
- 8) Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, *et al.* Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003;26:1374-9.
- 9) Goto A, Goto M, Terauchi Y, *et al.* Association Between severe hypoglycemia and cardiovascular disease risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc* 2016;4:e002875.
- 10) Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, *et al.* Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;114:1217-22.
- 11) Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC, *et al.* Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 2014;37:634-43.
- 12) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 13) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- 14) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016.
- 15) Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016.
- 16) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, *et al.* Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131-8.
- 17) Araki A, Iimuro S, Sakurai T, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12 Suppl 1:18-28.
- 18) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- 19) Kearney PM, Blackwell L, Collins R, *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- 20) Keech A, Simes RJ, Barter P, *et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
- 21) Kengne AP, Patel A, Barzi F, *et al.* Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007;25:1205-13.
- 22) 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.
- 23) Emdin CA, Rahimi K, Neal B, *et al.* Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
- 24) McBrien K, Rabi DM, Campbell N, *et al.* Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1296-303.
- 25) Gaede P, Vedel P, Larsen N, *et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 26) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- 27) Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, *et al.* A Japanese diet and 19-year mortality: national integrated project for prospective observation of non-communicable diseases and its trends in the aged, 1980. *Br J Nutr* 2009;101:1696-705.
- 28) Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, *et al.* Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716-25.
- 29) 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.
- 30) Wing RR, Bolin P, Brancati FL, *et al.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl*

- J Med* 2013;369:145-54.
- 31) Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, *et al.* Life-style interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:543-51.
- 32) Sone H, Tanaka S, Suzuki S, *et al.* Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from

the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia* 2013;56:1021-30.

- 33) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, *et al.* Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:951-64.

FQ24 糖尿病患者では、PAD、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）合併時、または喫煙ありの場合、LDL コレステロール以外の危険因子の管理と共に厳格な LDL コレステロールの管理が推奨されるか？

糖尿病患者では、PAD、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）合併時、または喫煙ありの場合、LDL コレステロール以外の危険因子の管理と共に LDL コレステロール 100 mg/dL 未満を目標とする管理を提案する。

（エビデンスレベル：1、推奨レベル：B）

ASCVD 一次予防の糖尿病患者は、久山町研究に基づく層別化で冠動脈疾患発症高リスク群に分類され、管理目標値は2017年の本ガイドラインでは LDL-C 120 mg/dL 未満、non-HDL-C 150 mg/dL であった。加えて BQ7 で示されたように、家族性高コレステロール血症、非心原性脳梗塞（特にアテローム血栓性脳梗塞）、末梢動脈疾患（PAD）、細小血管症（網膜症・腎症、神経障害）合併時、または喫煙ありの場合、冠動脈疾患リスクは特に高い。これらのリスクを有する糖尿病患者を対象とした介入試験の多くは海外の研究であるが、わが国における研究も考慮すると、後述のように LDL-C を 100 mg/dL 未満に低下させる妥当性があると考えられる。なお、二次予防である非心原性脳梗塞を合併、あるいは FH を合併する糖尿病患者の管理目標値に関しては、それぞれ第3章3.1. 及び第4章に準ずる。

2019年の米国のガイドラインでは心血管リスクによる LDL-C の明確な管理目標値は設定されていないが、40～75歳の糖尿病患者では脂質値にかかわらず中強度以上のスタチンが推奨されている¹⁾。一方、欧州の ESC/EAS のガイドラインではすべての2型糖尿病患者で 100 mg/dL 未満を第一管理目標とすることが推奨され、さらに、その他危険因子の合併や罹病期間10年以上では高リスクとして 70 mg/dL 未満、臓器障害や3つ以上の危険因子を有する場合は超高リスクとして 55 mg/dL 未満といった厳格な管理が推奨されている²⁾。この様に欧米においては、糖尿病患者の一次予防について、厳格な脂質管理のコンセンサスが得られている。

糖尿病患者の一次予防についての海外におけるエビデンス

14件の RCT（4S、WOSCOP、CARE、Post-CABG、AFCAPS/TexCAPS、LIPID、GISSI-P、LIPS、HPS、PROSPER、ALLHAT-LLT、ASCOT-LLA、ALERT、CARDS）をメタアナリシスした CTT Collaboration における糖尿病患者を対象とした解析では、スタチンにより LDL-C を 39 mg/dL 低下させると、主要心血管イベントが21%、全死亡が9%、脳血管障害が21%有意に減少し、この効果は糖尿病患者（18,686人）と非糖尿病患者（71,370人）で差がないことが判明した。この検討では糖尿病患者の63%には心血管イベント既往がなく一次予防が主体であったが、イベント抑制効果は一次予防、二次予防を問わず認められた³⁾。

CARDS では、LDL-C 160 mg/dL 未満かつ TG 600 mg/dL 未満で、網膜症、アルブミン尿、現在の喫煙、高血圧のリスク因子の一つ以上を有する、冠動脈疾患既往のない2型糖尿病患者を対象に、アトルバスタチン 10 mg/日の効果が検討された。4年後の LDL-C はプラセボ群 120.7 mg/dL に対しアトルバスタチン群で 81.6 mg/dL まで減少し、主要心血管イベントは37%、全死亡も27%減少した⁴⁾。

微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者において脂質、血糖、血圧の包括的強化治療群と標準治療群を比較した Steno-2 の延長試験では平均介入期間 7.8年後の LDL-C は標準療法 124 mg/dL に対し強化療法群 86 mg/dL であり、13.3年後の観察では強化療法群において心血管死亡が57%減少、心血管イベントは59%減少、全死亡は46%減少していた⁵⁾。

心血管イベント高リスクの患者を対象としたHPSにおける5,963人の糖尿病患者の解析では、シンバスタチン投与により22%の初発の心血管イベント減少が認められた。この研究において糖尿病患者の49%は心血管疾患既往が無く、冠動脈以外の血管疾患を有する患者は18%であった。シンバスタチン群の平均LDL-Cは89.7 mg/dlであり、プラセボと比較して39 mg/dlの低下を示した。エンタリー時に冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の合併がなかった糖尿病患者において初発の心血管イベントは、プラセボ群13.5%に対しスタチン群で9.3%と抑制され、一方、冠動脈疾患以外の血管疾患（脳梗塞や末梢動脈疾患など）を有する高リスクの糖尿病患者でも心血管イベントはプラセボ群32.9%に対しスタチン群で25.6%と有意に減少した⁶⁾。

SPARCLは脳卒中またはTIAの既往があり、冠動脈疾患を有さない4,731人の患者を対象に、高用量アトルバスタチンによる脳卒中の再発予防、及び心血管イベント抑制効果などを検討した試験である⁷⁾。このうち794人の糖尿病患者、642人のメタボリック症候群を対象とした事後解析において、平均LDL-Cはプラセボ群115.5 mg/dlに対し、アトルバスタチン80 mg投与群では79.6 mg/dlまで減少し、冠動脈疾患、心血管イベント、なんらかの再灌流療法のいずれについても、有意に減少させた⁸⁾。

近年行われたTreat Stroke to Target試験は、2,860人のTIAまたは虚血性脳卒中の患者を、LDL-C 70 mg/dl未満と90~110 mg/dlを目標とする群に割り付け、主要心血管イベントの発症について検討した研究である。全体解析において、強化療法群は22%の有意なイベント抑制効果を示したが、さらに、糖尿病患者643人の解析でも、40%の有意なリスク減少が認められた⁹⁾。

これらの海外研究は、網膜症や腎症、脳血管疾患や末梢動脈疾患、喫煙などのリスク因子を有する糖尿病患者の一次予防において、少なくとも100 mg/dl未満へLDL-Cを抑制することが有用であることを示している。

糖尿病患者の一次予防についての日本人のエビデンス

一方で、冠動脈疾患の既往歴のない、網膜症を有する日本人2型糖尿病患者5,042人を対象とし、強化療法（目標LDL-C 70 mg/dl未満）と通常療法（目標LDL-C 100-120 mg/dl）を比較したEMPATHYでは、平均追跡期間37か月の検討で複合心血管イベントに有意差は認められなかった。研究期間中の平均LDL-Cは、強化療法群76.5 mg/dl、通常療法群104.1 mg/dlであった。一方、LDL-Cの差とイベン

ト減少率の関係は、糖尿病患者の一次予防研究からの予測と一致し、探索的解析の結果では、強化療法群で脳イベントが48%減少していた¹⁰⁾。このことから、日本人糖尿病患者の一次予防においてLDL-C 70 mg/dl未満を目標とする証明には至らないものの、厳格な脂質低下療法を支持する結果と考えられる。

さらに、45-69歳までの高血圧を有する日本人2型糖尿病を対象に血糖、脂質、血圧の包括的強化療法の有用性を検討したJ-DOIT3では、平均LDL-Cは強化療法群で85 mg/dl、通常療法群で104 mg/dlであった。強化療法群では全死亡、冠動脈イベント、脳血管イベントからなる複合一次エンドポイントが補正後24%有意に減少し、また事後解析では脳血管イベントが58%有意に減少した¹¹⁾。

この様な研究から、心血管イベントリスクを有する日本人2型糖尿病患者の一次予防において、少なくともLDL-C 100 mg/dl未満に脂質低下療法を行う十分な根拠が整っている。

文 献

- 1) Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e563-e95.
- 2) 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.
- 3) Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- 4) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- 5) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- 6) Collins R, Armitage J, Parish S, *et al.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
- 7) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- 8) Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, *et al.* Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Arch Neurol* 2011;68:1245-51.
- 9) 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.
- 10) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, *et al.* Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a

- randomized study. *Diabetes Care* 2018;41:1275-84.
- 11) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, *et al.* Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and

mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:951-64.

5.3 脳血管障害

アテローム硬化を合併する脳梗塞の再発予防には LDL コレステロール 100 mg/dL 未満に管理することを目指す。

① 発症頻度

脳血管障害は3つの病型（脳出血、脳梗塞、くも膜下出血）に分類される。脳卒中データバンク2021によるとわが国での脳血管障害の病型別発症頻度は、脳出血が19.5%、くも膜下出血が6.5%で、脳梗塞が74.0%と報告されている¹⁾。欧米の脳血管障害病型別発症頻度と比較すると脳出血がまだ多く、相対的に脳梗塞が少なくなっている²⁾。

脳梗塞はさらに3つの臨床病型（ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症）に分類される。2000年に発表されたJ-MUSICではラクナ梗塞が38.8%、アテローム血栓性脳梗塞が33.3%、心原性脳塞栓が21.8%³⁾、脳卒中データバンク2021ではラクナ梗塞が28.2%、アテローム血栓性脳梗塞が31.5%、心原性脳塞栓が28.8%と報告されている¹⁾。2011年に一般住民を対象とした滋賀県の調査では、人口10万人当たり全脳卒中155.3人、脳梗塞99.8人、脳出血39.3人、くも膜下出血14.3人発症すると報告され、脳梗塞の内訳ではラクナ梗塞25.1人、アテローム血栓性脳梗塞31.3人、心原性脳塞栓25.3人、その他の脳梗塞18.1人とされている⁴⁾。欧米（白人）での脳梗塞の頻度はラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞が共に約30%、心原性脳塞栓症が40%程度と報告されており⁵⁾、日本においてもアテローム硬化を基盤としてアテローム血栓性脳梗塞は脳梗塞全体の30%程度を占めると考えられる。

② 発症の危険因子

NIPPON DATA80の結果では、日本人の脳血管障害の死亡率に影響を与えている因子は、年齢、収縮期血圧、喫煙、高血糖であり、TCなどの脂質値はリスクとは認められていない⁶⁾。同様に欧米での61の観察研究をまとめた結果（対象者約90万人）でも、TCと脳血管障害死亡率の間に関係を認めていない⁷⁾。また日本と中国における18のコホート研究をメタ解析した結果では、血圧が脳血管障害の最も重要な危険因子であり、TCの関与は血圧よりかなり低いことが示されている⁸⁾。

個々の疾患において検討してみると、脳出血の危険因子は高血圧、多量飲酒、喫煙、抗血栓薬使用であり、くも膜下出血は高血圧、喫煙、多量飲酒、脳動脈瘤の存在が主な危険因子である。また脳梗塞のうちでも心原性脳塞栓症については、心房細動が主たるリスクである^{9,10)}。

非心原性脳梗塞に限定して危険因子を検討した場合、脳卒中データバンク2021では、非心原性脳梗塞において脂質異常症の頻度は39%と報告されている¹⁾。しかし、わが国での疫学研究の結果からは、血清コレステロール値（TC、LDL-Cおよびnon-HDL-C）と発症率の間に有意の関係は認められていない¹¹⁻¹⁷⁾。しかし中国で267,500人を対象としたコホート研究では、TCは脳梗塞発症との間に有意な正の相関がみられている¹⁸⁾。欧米では、MRFITなどの疫学研究でTCの増加に伴い脳梗塞のリスクが増加すると報告されている¹⁹⁻²¹⁾。また9つのコホート研究をまとめた結果では、LDL-Cが1 mmol/L（38.6 mg/dL）低くなると、脳梗塞は15%有意に減少すると報告されている²²⁾。Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborationによる21の大規模臨床試験をメタ解析した結果でも同様に、LDL-Cが1 mmol/L（38.6 mg/dL）低下すると、脳卒中発症が15%低下し、脳梗塞の発症は20%低下するとしている²³⁾。逆に、TCは脳梗塞のリスクではない、もしくは関与が弱いとの報告も存在する^{24,25)}。

脳梗塞の病型別にリスクを検討した久山町研究の結果では、多変量解析後アテローム血栓性脳梗塞ではLDL-Cが発症リスクであることが認められているが、それ以外の脳梗塞の発症とLDL-Cとの関係は認められていない¹⁵⁾。コレステロール値が危険因子として認識されているのはアテローム血栓性脳梗塞のみであり、さらにアテローム血栓性脳梗塞を含む全ての脳梗塞の主たる危険因子は高血圧と考えられている⁹⁾。

低コレステロール血症が脳出血のリスクであることはわが国を含めてすでに多く報告されている^{16,26)}。コホート研究のメタ解析によると、1 mmol/L（38.6

mg/dL) の LDL-C の低下により、脳出血は19%増加することが報告されており²²⁾、わが国でも LDL-C が 80 mg/dL 以下で脳出血の頻度が増加することが報告されている¹⁶⁾。中国では TC が 120 mg/dL 未満で脳出血リスクが増大する事が報告されている¹⁸⁾。しかし後述するように冠動脈疾患に対する予防試験をメタ解析した結果では、コレステロール低下療法により脳出血が増加することは認められていない²⁷⁾。またアテローム血栓症既往患者27,564例を対象として PCSK9 阻害薬 (エボロクマブ) の有効性を検証した FOURIER 試験では平均2.2年の追跡期間で治療群で LDL-C が 30 mg/dL まで低下したが脳出血リスクが増大することはなかった²⁸⁾。また HDL-C は低値であるほど、脳梗塞の発症率が増加することがわが国を含めて多く示されている²⁹⁻³²⁾。中国での解析では HDL-C 低値は脳梗塞、脳出血両者のリスクを高めることが報告されている¹⁸⁾。

TG と脳血管障害の間には一定の関係が認められないとの報告が多い^{25, 33, 34)}。その一方で、中国では TG と脳梗塞リスクに正の相関を認め¹⁸⁾、アジア太平洋地域の疫学調査をメタ解析した結果では、空腹時 TG を 4 群に分けて検討したところ、最も高値の群は最も低値の群に比較して虚血性脳卒中のリスクが50%増加することが報告されている³⁵⁾。

また約14,000人を対象に行われたコホート研究の結果では、随時の高 TG 血症を示す場合には男女ともに虚血性脳卒中の頻度が増加することが報告されている³⁶⁾。その結果からは、随時の TG が 1 mmol/L (88.5 mg/dL) 増加すると虚血性脳卒中が15%増加することになる。

③ 脂質低下療法と脳血管障害

スタチンが脳卒中の発症予防に重要であることは確立しているが、脳卒中再発予防についての研究成績は比較的少ない。ほとんどの試験では脳卒中は二次エンドポイントとして検討されている。欧米で行われた予防試験をメタ解析した結果では、スタチンによるコレステロール低下療法に伴い脳梗塞は19%有意に減少したことが示されている。一方で脳出血は有意の変動を認めていない²⁷⁾。わが国で行われた冠動脈疾患または脳卒中の既往を有さない高コレステロール血症患者を対象とした MEGA Study において、スタチン投与により脳卒中がハザード比0.66 (男性)、0.63 (女性) と減少傾向を示した³⁷⁾。特に男性の虚血性脳卒中と55歳以上の女性の脳卒中は有意に減少した^{38, 39)}。観察研究ではコレステロール値が脳血管障害のリスクとは認められていないにもかかわらず、スタチン投与により脳血管障害が減少する理由はまだ明らかになっていない。

脳卒中既往患者を対象として脳卒中再発を一次エンドポイントとした試験には SPARCL⁴⁰⁾、J-STARS⁴¹⁾、TST⁴²⁾ がある。SPARCL では、冠動脈疾患のない発症後 6 か月以内の脳卒中または一過性脳虚血発作 (TIA) 既往患者を対象に高用量スタチンを投与し、脳卒中の再発率をプラセボ投与群と比較し、スタチン投与群で LDL-C が平均 73 mg/dl に低下し脳卒中再発が有意に減少した (-16%, $p=0.03$) のみでなく冠動脈疾患発症率も有意に減少した (-35%, $p=0.003$)。また、エンドポイントとして発症した脳卒中の内訳を事後解析した結果では、脳梗塞が有意に減少した (ハザード比0.78) が、脳出血では有意な増加 (ハザード比1.66) が認められている。ただし脳出血の増加と LDL-C の間に関連はなかった⁴³⁾。本研究ではスタチン治療により LDL-C が観察開始時の50%未満に低下または 70 mg/dl 未満に低下した群で脳卒中再発が有意に抑制されることが示された⁴⁴⁾。頸動脈狭窄を有する症例ではスタチン投与により脳卒中再発を33%有意に抑制したが、頸動脈狭窄を有さない症例では再発抑制効果は有意ではないことも示された⁴⁵⁾。しかし登録時の病型別の検討ではスタチンの脳卒中再発抑制効果はアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、TIA とともに同程度であった⁴⁶⁾。ただし、本研究のスタチン投与量は国内承認上限を大幅に上回っている点は注意が必要である。J-STARS では日本人の心原性脳塞栓症を除く脳梗塞を対象とし、プラバスタチン投与群とプラバスタチン非投与群で比較した結果、主要評価項目である脳卒中、TIA の再発は両群間で差がなかったが、プラバスタチン群の方でアテローム血栓性脳梗塞の発症率が有意に減少した (ハザード比0.33)。一方で、頭蓋内出血の発症率は非スタチン群と比較して同等であった (ハザード比1.00)⁴¹⁾。事後解析では LDL-C 80-100 mg/dl で最も脳卒中再発が少ない傾向が示された⁴⁷⁾。TST⁴²⁾ では過去 3 か月以内の脳梗塞または過去15日以内の TIA でアテローム硬化 (頭蓋内外動脈に50%以上狭窄、大動脈粥腫、冠動脈疾患既往のいずれか) を有する症例を対象として LDL-C を 90-110 mg/dl の通常管理または 70 mg/dl 未満に低下する厳格管理のいずれかに割り付けたところ、主要エンドポイントである脳梗塞、心筋梗塞、冠動脈または頸動脈の緊急血行再建術、心血管死のリスクが22%有意に低下した⁴²⁾。本試験では全体で2,860例がエントリーされたが、登録時脳梗塞2,449例では厳格脂質管理の有用性が示されたが (ハザード比0.67)、一過性脳虚血405例では厳格脂質管理群の方がむしろ主要エンドポイントの発生率が高かった (ハザード比2.06)。副次評価項目の脳卒中、緊急を要する頸動脈再建術は厳格管理群で有意ではないものの19%低下傾向を示

し、脳出血リスクは両群間で同程度であった。

また JELIS のサブ解析の結果では、脳卒中既往者にスタチンとエイコサペンタエン酸 (EPA) を投与した場合、スタチン単独投与の場合に比較して脳卒中の再発が約20%有意に抑制されたことが示されている⁴⁸⁾。その他、スタチン投与中に発症した脳梗塞の転帰が良好であること⁴⁹⁾や、スタチンの中断により脳梗塞発症リスクの増加を示唆する報告⁵⁰⁾も認められている。

④ 脳血管障害予防のための方策

脳血管障害の最も大きなリスクは高血圧であるため、血圧をコントロールすることがまず重要である。また心原性脳塞栓症では心房細動が、くも膜下出血では高血圧に加えて喫煙、多量飲酒、脳動脈瘤の存在などが大きな危険因子となるため、これらの危険因子に適切に対応することが必要である。これらの管理に関しては当該のガイドラインを参考に対応する⁴³⁾。欧米では予防試験のメタ解析の結果などに基づき、非心原性脳梗塞予防のために脂質低下療法を勧めている^{7, 44)}。わが国においても①アテローム血栓性脳梗塞の割合が増加してきていること、②MEGA Study で脂質異常症患者におけるスタチンによる脳梗塞予防効果が認められていること、③アテローム硬化を背景とした脳梗塞の再発予防には厳格な脂質低下療法の有用性が示されてきている事などから脳梗塞予防のためにも、十分な降圧治療とともに脂質異常症患者では適切な脂質管理を行うべきである。頭蓋内外動脈に50%以上の狭窄を有する、大動脈複合粥腫病変を有する等のアテローム硬化を合併する非心原性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞を含む）の再発予防には、冠動脈疾患再発予防の管理基準に準じて LDL-C 100 mg/dl 未満に管理することが望ましい。

文 献

- 1) 国循環卒中データバンク編集委員会. 脳卒中治療データバンク2021. 中山書店 2021.
- 2) Tanaka H, Iso H, Yokoyama T, *et al.*: Cerebrovascular disease. In: Deteis R, McEwen J, Beaglehole R (eds) Oxford Text Book of Public Health (4th ed). Volume 3: Oxford Press 2001:1193-226.
- 3) Kimura K, Kazui S, Minematsu K, *et al.* Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:47-56.
- 4) Takashima N, Arima H, Kita Y, *et al.* Incidence, management and short-term outcome of stroke in a general population of 1.4 million Japanese. Shiga Stroke Registry. *Circ J* 2017;81:1636-46.
- 5) Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, *et al.* Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999;30:2513-6.
- 6) 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.
- 7) Lewington S, Whitlock G, Clarke R, *et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
- 8) Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998;352:1801-7.
- 9) Schneider AT, Kissela B, Woo D, *et al.* Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites. *Stroke* 2004;35:1552-6.
- 10) Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, *et al.* Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-40.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Gu X, Li Y, Chen S, *et al.* Association of lipids with ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective cohort study among 267,500 Chinese. *Stroke* 2019;50:3376-84.
- 19) Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, *et al.* Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-10.
- 20) Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, *et al.* Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999;30:2535-40.
- 21) Zhang X, Patel A, Horibe H, *et al.* Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563-72.
- 22) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
- 23) 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.
- 24) Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, *et al.* Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative

- study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002;56 Suppl 1:i19-24.
- 25) Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, *et al.* Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003;34:623-31.
 - 26) Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Jr., *et al.* Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke* 2007;38:2718-25.
 - 27) Baigent C, Keech A, Kearney PM, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
 - 28) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) Lindström E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 1994;309:11-5.
 - 32) Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-Cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000;31:1882-8.
 - 33) Bowman TS, Sesso HD, Ma J, *et al.* Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2930-4.
 - 34) Håheim LL, Holme I, Hjermann I, *et al.* Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1993;24:1484-9.
 - 35) 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.
 - 36) Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, *et al.* Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142-52.
 - 37) 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.
 - 38) Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, *et al.* Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 2008;117:494-502.
 - 39) Uchiyama S, Nakaya N, Mizuno K, *et al.* Risk factors for stroke and lipid-lowering effect of pravastatin on the risk of stroke in Japanese patients with hypercholesterolemia: analysis of data from the MEGA Study, a large randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2009;284:72-6.
 - 40) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
 - 41) Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, *et al.* The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) : a Multi-center, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. *EBioMedicine* 2015;2:1071-8.
 - 42) 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.
 - 43) Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, *et al.* Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364-70.
 - 44) Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, *et al.* Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38:3198-204.
 - 45) Silleisen H, Amarenco P, Hennerici MG, *et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297-302.
 - 46) Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, *et al.* Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009;40:1405-9.
 - 47) Hosomi N, Kitagawa K, Nagai Y, *et al.* Desirable low-density lipoprotein cholesterol levels for preventing stroke recurrence: a post hoc analysis of the J-STARS Study (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke). *Stroke* 2018;49:865-71.
 - 48) Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, *et al.* Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008;39:2052-8.
 - 49) Martí-Fàbregas J, Gomis M, Arboix A, *et al.* Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004;35:1117-21.
 - 50) Colivicchi F, Bassi A, Santini M, *et al.* Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2652-7.

5.4 慢性腎臓病

- 慢性腎臓病患者における高血圧治療には、腎保護の観点から、ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）治療を推奨する。
- 慢性腎臓病患者における糖尿病治療には、腎保護・心血管保護の観点から、SGLT2 阻害薬による治療を推奨する。
- 慢性腎臓病患者における LDL コレステロールおよび non-HDL コレステロール管理目的には、スタチン単独あるいはスタチン・エゼチミブ併用を推奨する。
- 慢性腎臓病患者における高トリグリセライド血症管理目的には、n-3 系多価不飽和脂肪酸製剤あるいは胆汁排泄性の選択的 PPAR α モジュレーターの使用を考慮する。

CKD における CVD リスク抑制のためには、CKD 自体の病態悪化抑制あるいは改善をめざすことと、CKD 以外の危険因子への積極的介入の 2 点が考慮される。

CKD 自体の治療としては、これまでは糸球体腎炎に対しては免疫抑制療法、高血圧性腎硬化症に対しては降圧療法、糖尿病性腎症に対しては糖尿病治療に加えて降圧療法としては、アルブミン尿減少効果、腎予後改善効果にエビデンスのある ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の治療が推奨されてきた。また、食事療法としては病態に応じたエネルギー、たんぱく質、塩分の摂取量が考慮されてきた。

近年、SGLT2 阻害薬投与が腎予後を改善するという報告が 2 型糖尿病患者（EMPA-REG 試験¹⁾、CRE-DENCE 試験²⁾）、及び糖尿病を伴わない CKD 患者（DAPA-CKD 試験³⁾）を対象としたランダム化比較試験で示された。更に SGLT2 阻害薬による心血管アウトカムの改善⁴⁻⁷⁾ も示されていることから、これらの薬剤は CKD そのものと心血管アウトカムの両者に対しての有益性が期待される。一方、eGFR が低下した糖尿病患者では SGLT2 阻害薬の血糖降下作用も減弱することより、実際の処方においては添付文書の記載にしたがって適切な使用に注意する。

CKD 以外の危険因子への介入として、降圧薬や糖尿病治療薬については上述の通りである。これら以外には、メタボリックシンドロームに対する減量や、脂質異常症の管理が重要である。CKD ではステージが進んだ患者ほど CVD リスクが高いものの、脂質低下療法による CVD の相対リスク低下が小さくなる点に注意が必要である⁸⁾。即ち、スタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブ併用による脂質低下療法による CVD リスク低下は、未透析 CKD では有意であるものの⁹⁾、透析治療中の CKD 患者では有意ではなかった^{10, 11)}。一方、RCT の結果を post hoc に層別解析した結果¹²⁾ によると、CKD stage G3（eGFR

30～59 mL/min/1.73 m²）の患者における冠動脈疾患および脳卒中の相対リスク低下はそれぞれ 48%、73% で有意であり、全体症例での解析より大きな相対リスク低下が示された。これらの結果から、CKD における脂質低下療法は CKD stage G3 を含む早期から積極的に考慮されるべきであると考えられる。

CKD における脂質異常症では高 TG 血症と低 HDL-C 血症を呈しやすいことが特徴である。腎機能低下症例における高 TG 血症対策として、n-3 系多価不飽和脂肪酸製剤は使用可能であるが、腎排泄性のフィブラート系薬は使用しにくかった。選択的 PPAR α モジュレーターであるペマフィブラートが上市され実臨床で処方可能となっている。ペマフィブラートは主に胆汁排泄性であるため、透析患者を含む腎機能低下例でも血中濃度の著明な上昇はないことが報告されており¹³⁾、腎機能低下症例における役割に期待されているものの、添付文書では血清 Cr 2.5 mg/dL 以上で禁忌との記載になっており、適正使用に注意する。

CKD における高 TG 血症や低 HDL-C 血症が CVD 高リスクと関連することは観察研究で示されているものの¹⁴⁾、これらを改善する薬物療法による CKD 患者における腎保護や CVD リスク低下に対する有益性についての確たるエビデンスはない。そのため、CKD の高 TG 血症に対する薬物療法開始においては、安全な薬物選択とともに、個々の症例における有益性の判断が重要となる。

文 献

- 1) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
- 2) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
- 3) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
- 4) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin,

- cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
- 5) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
 - 6) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
 - 7) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.
 - 8) Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016;388:276–84.
 - 9) Baigent C, Landray MJ, Reith C, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–92.
 - 10) 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.
 - 11) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–407.
 - 12) Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, *et al.* Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009;206:512–7.
 - 13) Yokote K, Yamashita S, Arai H, *et al.* Long-term efficacy and safety of pemafibrate, a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Modulator (SPPARMa), in dyslipidemic patients with renal impairment. *Int J Mol Sci* 2019;20.
 - 14) Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington WG, *et al.* Apolipoprotein B, triglyceride-rich lipoproteins, and risk of cardiovascular events in persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:47–60.

6 包括的リスク評価・管理の実際

- 動脈硬化性脳心血管疾患の予防には、動脈硬化性疾患の主要危険因子の管理を早期から包括的に行うべきである。
- 食事療法、運動療法、禁煙などの生活習慣の改善が基本であるため継続することが重要である。
- 薬物療法の導入や継続は個々のリスクや病態に応じて慎重に行い、リスクが高い場合には厳格な治療が必要である。

動脈硬化性疾患を予防するためには高血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、肥満などの複数の危険因子の評価と管理が必須となることから¹⁾、日本内科学会を中心とする14学会ならびに日本医師会、日本医学会が包括的管理指針として、「脳心血管病予防に関する包括的管理チャート」を発表している²⁾。2019年改訂版では各ガイドラインの改訂点を反映するとともに、急激な高齢化に伴う喫緊の課題である高齢者の健康寿命延伸を考慮して高齢者における脳卒中・循環器疾患予防のための対策と留意点が加え

られた。

この包括チャートに基づいた包括的リスク評価・管理についてStep 1からStep 6までの順に示す。(図3-6)主に動脈硬化危険因子に関して精査が必要とされる初診受診者が主たる対象であるが、すでに動脈硬化性疾患の既往を有していたり、脂質異常症・糖尿病・高血圧などの治療を受けていたりする患者についても、定期的に本項に従いリスクとその管理状況の再評価を経時的に行うべきである。



図3-6 脳心血管疾患予防に関する包括的リスク管理チャート

Step 1 動脈硬化性脳心血管病リスク評価のためのスクリーニング

- 脳心血管病の包括的リスク管理には主要危険因子の網羅的なスクリーニングが重要で血液生化学検査だけでなく、注意深い病歴聴取や診察を行う。
- スクリーニングは基本項目からなる Step 1a、追加項目を含む Step 1b から専門医への紹介の判断基準を述べた Step 1c からなる。
- 臨床検査の採血は、Step 1a では可能な限り空腹時が望ましく、Step 1b では原則空腹時とする。

Step 1 は、スクリーニングの基本項目と追加項目をそれぞれ記した Step 1a、Step 1b と、専門医等への紹介の必要性の判断基準を述べた Step 1c からなる。

1) Step 1a は基本スクリーニングの項目で、個々の患者の動脈硬化性疾患のリスク評価に際して、必要な問診事項、身体所見、検査を以下の表に示す。(表 3-11) 問診では特定健診の標準項目である自覚症状、合併症・既往歴、生活習慣(喫煙・受動喫煙・アルコール)、運動習慣、睡眠習慣に加え、家庭血圧、家族歴の確認が奨められる。患者基本情報および身体所見として年

齢・性別、身長、体重、BMI、診察室血圧、脈拍/分(整・不整)、胸部聴診が奨められる。血液検査は、TC、HDL-C、non-HDL-C (TC-HDL-C)、eGFR (血清クレアチニン)、ALT、 γ -GTP、HbA1c、血糖のほか、尿一般(定性)、心電図(心房細動などの場合、異常の程度に応じて専門医を紹介する)が推奨される。

2) Step 1b はスクリーニング追加項目で、Step 1a と同時に、または Step 1a で異常を認めた場合に行うものである。(表 3-12)

3) Step 1c では、上述のスクリーニングから専門医等への紹介が必要と考えられる状態を記す。(表 3-13) HbA1c、血糖のいずれかのみが

表 3-11

Step 1a スクリーニング (基本項目)	
問診*	年齢・性別、自覚症状、家族例、合併症・既往歴、服用歴、生活習慣(喫煙**・アルコール)、運動習慣、睡眠、家庭血圧
身体所見	身長、体重、BMI、診察室血圧、脈拍、胸部聴診
基本検査項目 (空腹時が望ましい)	TC・HDL-C・non-HDL-C (TC-HDL-C)、eGFR、ALT、 γ -GTP、HbA1c***、血糖***、尿一般(定性)、心電図****

* 特定健診の標準問診票や追加問診用を利用する。** 加熱式たばこも含む。*** HbA1c、血糖いずれかのみが「糖尿病型」(HbA1c $\geq$ 6.5%、または空腹時血糖 $\geq$ 126 mg/dL、または随時血糖 $\geq$ 200 mg/dL)を示した場合には、別の日に検査を実施する。**** 異常の程度に応じて専門医に紹介する(心房細動などの場合)

表 3-12

Step 1b スクリーニング (追加項目)	
身体所見	腹囲(ウエスト周囲長)、起立時血圧(立位 1~3 分後)、四肢動脈触知、頸部血管雑音、腹部血管雑音
追加検査項目	血算、空腹時血糖、空腹時 TG、LDL-C、尿酸、カリウム、胸部 X 線、足関節上腕血圧比 (ABI)、血漿アルドステロン濃度/レニン活性比*、尿蛋白/Cr 比(随時スポット尿定量)**

* 測定すべき対象：低 K 血症、または 40 歳未満、または血圧 $\geq$ 160/100 mmHg。判定：血漿アルドステロン濃度/レニン活性比 (ARR) $>$ 200 (CLEIA 法)かつ血中アルドステロン濃度 (PAC [CLEIA 法]) $\geq$ 60 pg/mL の場合は専門医等へ紹介。** 尿一般(定性)検査にて異常があった場合に測定する。

「糖尿病型」(HbA1c $\geq 6.5\%$ 、または空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL、または随時血糖値 ≥ 200 mg/dL)を示した場合には別の日に再検査を実施する。

(1) TC・HDL-C・TGを必ず空腹時に同時に測定した上で、Friedewaldの式を用いて算出

する。(ただし TG < 400 mg/dL の場合)

(2) 測定すべき対象：低 K 血症、または40歳未満、または血圧 $\geq 160/100$ mmHg。判定：アルドステロン/レニン活性比 > 200 かつアルドステロン濃度 > 120 mg/dL の場合
(3) 尿定性で異常があった場合に測定する。

表 3-13

Step 1c 専門医への紹介必要性の判断	
①脳卒中／一過性脳虚血発作・冠動脈疾患・心房細動等の不整脈・大動脈疾患や末梢動脈疾患の既往や合併が疑われる場合	
②高血圧	二次性高血圧疑い(若年発症・急激な発症など)、妊娠高血圧症候群、高血圧緊急症・切迫症疑い(未治療で拡張期血圧 ≥ 120 mmHg)、治療抵抗性高血圧(治療中ではあるが $\geq 180/110$ mmHg または 3 剤併用でも降圧目標未達成)
③糖尿病	1 型糖尿病、HbA1c $\geq 8.0\%$ 、空腹時血糖 ≥ 200 mg/dL (または随時血糖 ≥ 300 mg/dL)、急性合併症(高血糖緊急症)、妊娠糖尿病
④脂質異常症	LDL-C ≥ 180 mg/dL、HDL-C < 30 mg/dL、空腹時 TG ≥ 500 mg/dL、non-HDL-C ≥ 210 mg/dL、原発性高脂血症疑い、二次性(続発性)脂質異常症疑い
⑤慢性腎臓病(CKD)	タンパク尿と血尿を両方認める CKD 患者。 eGFR < 45 ml/min/1.73 m ² (G3b ~ 5)、またはタンパク尿区分 A3 (糖尿病では尿アルブミン/Cr 比 300 mg/gCr 以上の場合、それ以外では尿蛋白/Cr 比 0.5 g/Cr 以上)。40歳未満や A2区分 (糖尿病では尿アルブミン/Cr 比 $30 \sim 299$ mg/gCr、それ以外では尿蛋白/Cr 比 $0.15 \sim 0.49$ g/Cr) では、eGFR $45 \sim 59$ でも紹介することが望ましい。
⑥肥満	高度肥満 (BMI ≥ 35)、二次性肥満 (症候性肥満) 疑い

Step2 各危険因子の診断と追加評価項目

Step 2 は各危険因子における診断と追加評価を以下の 5 項目に基づいて検討する。(表 3-14) いずれの病態においても、頸動脈エコー、心エコー、四肢血管エコー、冠動脈 CT、胸腹部 CT、MRI、MR アンギオ、baPWV (脈波伝播速度)、CAVI (心臓足首血管指数) を必要に応じて行う³⁾。

表 3-14

Step 2 各危険因子の診断と追加評価項目	
2 A 高血圧	診察室血圧 $\geq 140/90$ mmHg、または家庭血圧 $\geq 135/85$ mmHg 必要に応じて 24 時間血圧測定 (夜間高血圧・職場高血圧の鑑別)
2 B 糖尿病	2 B-1) 糖尿病の疑いが否定できない場合 HbA1c 5.6~6.4%・空腹時血糖 100-125 mg/dL・随時血糖 140-199 mg/dL のいずれか、または濃厚な糖尿病の家族歴や肥満が存在するもの→ 75 gOGTT を実施 (ただし、明らかな糖尿病の症状が存在するものを除く) 2 B-2) 糖尿病と診断された場合 同一採血で HbA1c と血糖値がともに糖尿病型や、血糖値が糖尿病型で典型的な症状 (口渇・多飲・多尿・体重減少) を有するか確実な糖尿病網膜症を有する場合、または別の日に行った検査で糖尿病型が再確認できた場合 (ただし、初回検査と再検査の少なくとも一方で、必ず血糖値が糖尿病型であること)→眼底検査、尿アルブミン/Cr 比 (随時スポット尿定量) を実施
2 C 脂質異常症	LDL-C ≥ 140 mg/dL、HDL-C <40 mg/dL、空腹時 TG ≥ 150 mg/dL、non-HDL-C ≥ 170 mg/dL のいずれか→角膜輪/アキレス腱肥厚/皮膚・腱黄色腫/発疹性黄色腫の有無を確認
2 D CKD	eGFR <60 ml/min/1.73 m ² またはタンパク尿が 3 か月以上持続
2 E メタボリック シンドローム	腹囲 ≥ 85 cm (男性)、または ≥ 90 cm (女性)、かつ血清脂質異常 (HDL-C <40 mg/dL、または空腹時 TG ≥ 150 mg/dL)・血圧高値 ($\geq 130/85$ mmHg)・高血糖 (空腹時血糖 ≥ 110 mg/dL) の 2 項目以上

Step3 治療開始前に確認すべき危険因子

治療開始において特に留意すべき危険因子を挙げたもので、①喫煙、②高血圧、③糖尿病、④脂質異常症、⑤慢性腎臓病（CKD）、⑥肥満（特に内臓脂肪型肥満）、⑦加齢・性別（男性または閉経後女性）、⑧家族歴（実祖父母・実父母・血縁の兄弟姉妹の脳心血管病や生活習慣病の既往や合併、特に若年発症例）。なかでも危険因子の重複状態は厳格な管理を要することを常に念頭に置くべきである。（表3-15）

表3-15

Step 3 治療開始前に確認すべき危険因子*
1. 喫煙
2. 高血圧
3. 糖尿病（耐糖能異常を含む）
4. 脂質異常症
5. 慢性腎臓病
6. 肥満（特に内臓脂肪型肥満）
7. 加齢・性別（男性または閉経後女性）
8. 家族歴

* 危険因子の重複状態は厳格な管理を要することを常に念頭に置く

Step 4 危険因子と個々の病態に応じた管理目標の設定

リスクと個々の病態に応じた管理目標において、脂質異常症については第3章で述べているが、他の危険因子については日本高血圧学会⁴⁾、日本糖尿病学会⁵⁾、日本腎臓学会⁶⁾などの各学会ガイドラインに準拠する。(表3-16)しかしながら、高齢者では日常生活動作(ADL)、認知機能、フレイル、生活の質(QOL)などの個々の事情を勘案し、管理目標を個別に立てるべきである。

表3-16

Step 4 各危険因子の個々の病態に応じた管理目標の設定*	
4A 高血圧	①75歳未満・脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし）・CKD患者（タンパク尿陽性）・冠動脈疾患患者・糖尿病患者・抗血栓薬服用中：<130/80 mmHg（家庭血圧<125/75 mmHg） ②75歳以上・脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、または未評価）・CKD患者（タンパク尿陰性）：<140/90 mmHg（家庭血圧<135/85 mmHg）
4B 糖尿病	①血糖正常化を目指す際のコントロール指標：HbA1c<6.0% ②合併症予防のためのコントロール指標：HbA1c<7.0% ③治療強化が困難な場合のコントロール指標：HbA1c<8.0%
4C 脂質異常症	下記に加え全てのリスクカテゴリーで、HDL-C $\geq$ 40 mg/dL、TG<150 mg/dL 低リスク：LDL-C<160 mg/dL（non-HDL-C<190 mg/dL） 中リスク：LDL-C<140 mg/dL（non-HDL-C<170 mg/dL） 高リスク：LDL-C<120 mg/dL（non-HDL-C<150 mg/dL）
4D 肥満	3～6か月での体重あるいはウエスト周囲長の3%以上の減少による高血圧、糖尿病、脂質異常症の改善

* 高齢者では独居や介護の状況などの生活環境、日常生活動作(ADL)、認知機能、QOLなど個々の事情を勘案し、管理目標を立てる。

Step5 生活習慣の改善

生活習慣の改善は動脈硬化性疾患予防の根幹であり、安易な薬物療法導入は厳に慎むべきである。薬物治療中もこれらの非薬物療法の継続、すなわち生活習慣の改善指導を怠るべきではない。禁煙は動脈硬化性疾患の原因の中で最も介入が必要な因子であり、その予防にあつては性別を問わず全ての年齢層に対して禁煙を進めるべきである。(表 3-17)

表 3-17

Step 5 生活習慣の改善すべき項目	
禁煙	禁煙は必須。受動喫煙を防止。
体重管理	定期的に体重を測定する。 BMI < 25であれば適正体重を維持する。 BMI ≥ 25の場合は、摂取エネルギーを消費エネルギーより少なくし、体重減少を図る。
食事管理	適切なエネルギー量と、三大栄養素（たんぱく質、脂質、炭水化物）およびビタミン、ミネラルをバランスよく摂取する。 飽和脂肪酸やコレステロールを過剰に摂取しない。 トランス脂肪酸の摂取を控える。 n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やす。 食物繊維の摂取を増やす。 減塩し、食塩摂取量は 6 g 未満/日を目指す。
身体活動・運動	中等度以上*の有酸素運動を中心に、習慣的に行う（毎日合計30分以上を目標）。 日常生活の中で、座位行動**を減らし、活動的な生活を送るように注意を促す。 有酸素運動の他にレジスタンス運動や柔軟運動も実施することが望ましい。
飲酒	アルコールはエタノール換算で1日 25 g*** 以下にとどめる。 休肝日を設ける。

* 中等度以上とは 3 METs 以上の強度を意味する。METs は安静時代謝の何倍に相当するかを示す活動強度の単位。** 座位行動とは座位および臥位におけるエネルギー消費量が1.5 METs 以下の全ての覚醒行動。*** およそ日本酒 1 合、ビール中瓶 1 本、焼酎半合、ウイスキー・ブランデーダブル 1 杯、ワイン 2 杯に相当する。

受動喫煙による非喫煙者の冠動脈疾患発症リスクの増加も深刻な問題である。エネルギーおよび栄養素摂取量の適正化、不適切な食習慣や食行動の是正は、脂質異常症、高血圧、糖尿病、肥満など危険因子を有する患者にとって基盤となるものである。動物性脂肪を控え、魚、大豆、野菜、海藻、きのこ、果物、未精製穀類を取り合わせて食べる減塩した日本食パターンの食事とし、多量飲酒を控える。運動による脂質異常症改善、降圧効果、インスリン抵抗性の改善、血糖降下作用が示されている。中等度以

上の有酸素運動（3 METs 以上の強度）を 1 日30分以上、週 3 回以上（できれば毎日）実施することを目指す。必ず現在の身体活動量・強度・運動習慣を確認し、特に運動習慣がなければ徐々に軽い運動や短時間の運動から実施するように指導する。ただし、高血圧合併患者では、運動療法の対象は中等度以下の血圧値（160～179/100～109 mmHg）で心血管病のない場合である。代謝コントロールの極端に悪い糖尿病（空腹時血糖 25 mg/dL 以上、または尿ケトン体中等度以上陽性）、または増殖性網膜症による新

鮮な眼底出血・冠動脈疾患・腎不全のある糖尿病では、運動療法の禁止や制限が必要である。

高齢者においては厳格な食事制限や減塩は体重減少に伴いサルコペニアをきたす恐れがあるので、重度の腎機能障害がなければ少なくとも 1.0~1.2 g/

kg 標準体重/日の十分な蛋白を摂取するように指導する。また、運動については個人の運動機能や転倒リスクに注意して、有酸素運動に加えてサルコペニア予防のために適度なレジスタンス運動を行うように指導する。特に後期高齢者においては、食事摂取量や QOL の維持に配慮して食事指導を行う。

Step6 薬物療法

生活習慣の改善は継続し、薬物療法の開始や継続は個々のリスクや病態に応じて慎重に行うとする一方で、リスクが高い場合には厳格な薬物療法が必要である。高血圧、糖尿病などに対する薬物治療の詳細は各疾患のガイドラインに従う。75歳以上の高齢者や腎機能障害を有する場合は薬剤の副作用に特に注意する必要がある。また、エンドオブライフの状態にある人に対する生活習慣治療に関しては QOL を考慮しながら、薬物療法の中止についても積極的に検討する。

文 献

- 1) Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
- 2) 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.

- 3) Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, *et al.* Physiological diagnostic criteria for vascular failure. *Hypertension* 2018;72:1060-71.
- 4) 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.
- 5) 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂 2019.
- 6) 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.