

動脈硬化性疾患予防 ガイドライン

2022
年版

Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines
for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2022



一般 日本動脈硬化学会
社団法人

Japan Atherosclerosis Society

動脈硬化性疾患予防 ガイドライン

2022
年版

Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines
for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2022

動脈硬化性疾患予防ガイドライン

2022年版 作成委員

統括委員

(五十音順)

委員長

岡村 智教

慶應義塾大学 医学部衛生学公衆衛生学

副委員長

塚本 和久

帝京大学 医学部内科学講座

荒井 秀典

国立長寿医療研究センター

石垣 泰

岩手医科大学 医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科

大村 寛敏

順天堂大学 医学部内科学教室循環器内科学講座

木庭 新治

昭和大学 歯学部全身管理歯科学講座総合内科学部門

庄司 哲雄

大阪公立大学 大学院医学研究科 血管病態制御学

藤岡 由夫

神戸学院大学 栄養学部 臨床栄養学部門

横手幸太郎

千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学

吉田 博

東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座・東京慈恵会医科大学附属柏病院

吉田 雅幸

東京医科歯科大学 生命倫理研究センター・遺伝子診療科

作成委員

飯田 真美

岐阜県総合医療センター 内科・循環器内科

池田 義之

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科心臓血管・高血圧内科学

石橋 俊

自治医科大学 内科学講座内分泌代謝学部門

大石 充

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科心臓血管・高血圧内科学

神田 秀幸

岡山大学 学術研究院医歯薬学域公衆衛生学

北川 一夫

東京女子医科大学 医学部脳神経内科学

木原 進士

大阪大学 大学院医学系研究科 保健学専攻 生体病態情報科学講座

小関 正博

大阪大学 大学院医学系研究科 循環器内科学

児玉 暁

新潟大学 大学院医歯学総合研究科 生活習慣病予防・健診医学講座

斉藤 功

大分大学 医学部公衆衛生・疫学講座

澤田正二郎

東北医科薬科大学 医学部内科学第二（糖尿病代謝内科）

斯波真理子

大阪医科薬科大学・循環器センター、国立循環器病研究センター研究所・分子病態部

曾根 博仁

新潟大学 大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科

竹本 稔

国際医療福祉大学医学部 糖尿病・代謝・内分泌内科学

出口 順夫

埼玉医科大学 総合医療センター血管外科

土橋 一重

山梨大学 医学部小児科学教室

西村 理明

東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科

野口 緑

大阪大学 大学院医学系研究科公衆衛生学

野出 孝一

佐賀大学 医学部循環器内科

濱口 浩敏

北播磨総合医療センター 脳神経内科

原 眞純

帝京大学 医学部附属溝口病院第四内科

平田 匠

奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター

藤吉 朗

和歌山県立医科大学 衛生学講座

前澤 善朗

千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学

増田 大作

りんくう総合医療センター りんくうウェルネスケア研究センター、健康管理センター、循環器内科、認知症ケアセンター

三井田 孝

順天堂大学 大学院医学研究科臨床病態検査医学

宮本 恵宏	国立循環器病研究センター オープンイノベーションセンター
柳内 秀勝	国立国際医療研究センター 国府台病院 糖尿病・内分泌代謝内科
若槻 明彦	愛知医科大学 医学部産婦人科学講座

執筆協力委員

大竹 明	埼玉医科大学 ゲノム医療科・小児科
岡崎 啓明	自治医科大学 医学部内科学講座内分泌代謝学部門
勝山 修行	国立国際医療研究センター 国府台病院 糖尿病・内分泌代謝内科
桑原 晶子	大阪公立大学 生活科学部 食栄養学科
杉山 大典	慶應義塾大学 看護医療学部
竹谷 豊	徳島大学 医学部医科栄養学科臨床食管理学分野
多田 隼人	金沢大学 附属病院 循環器内科
田中 敦史	佐賀大学 医学部循環器内科
田守 義和	神戸大学 大学院医学研究科健康創造推進学分野
中尾(舛方)葉子	国立循環器病研究センター 情報利用促進部
夏秋 政浩	佐賀大学 医学部循環器内科
錦戸 利幸	佐賀大学 医学部循環器内科
長谷川浩二	国立病院機構京都医療センター展開医療研究部
平石 千佳	東京慈恵会医科大学附属柏病院総合診療部
藤原 和哉	新潟大学 大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科
堀内 久徳	東北大学 加齢医学研究所基礎加齢研究分野
本田 貴紀	九州大学 大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野
松井 貞子	日本女子大学 家政学部食物学科
松木 恒太	弘前大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科学講座
南野 哲男	香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学
森下英理子	金沢大学 大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻 病態検査学
山下 静也	りんくう総合医療センター
大和 浩	産業医科大学 産業生態科学研究所 健康開発科学研究室
山本 幸代	産業医科大学 医学部医学教育担当教員／小児科
善積 透	グローム・マネジメント株式会社 メディカル事業本部

システマティック・レビュー委員

安藤 浩一	昭和大学 医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科学部門
石川 崇広	千葉大学 大学院医学研究院 総合医科学講座
磯尾 直之	帝京大学 医学部附属溝口病院 第四内科
稲垣 恭子	日本医科大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野
江守 裕紀	和歌山県立医科大学 内科学第4講座
大平 英夫	神戸学院大学 栄養学部 臨床栄養学部門
大南 博和	徳島大学 大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野
岡崎佐智子	東京大学 保健・健康推進本部、東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
岡崎 啓明	自治医科大学 医学部内科学講座内分泌代謝学部門
岡島 史宜	日本医科大学 千葉北総病院 糖尿病・内分泌代謝内科
岡田 健志	大阪大学 大学院医学系研究科循環器内科学
岡田 寛史	金沢大学附属病院 循環器内科
岡本 理恵	金沢大学 医薬保健研究域保健学系看護科学領域 公衆衛生看護学分野
小倉 正恒	東千葉メディカルセンター代謝・内分泌内科／千葉大学 大学院医学研究院総合医科学講座

小田 知靖	岩手医科大学 医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科
表 志津子	金沢大学 医薬保健研究域保健学系看護科学領域 公衆衛生看護学分野
片岡 有	国立循環器病研究センター病院 心臓血管内科 冠疾患科
冠野昂太郎	市立吹田市民病院 循環器内科
絹田 皆子	岡山大学 学術研究院医歯薬学域公衆衛生学
木下 大輔	千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学
久保田芳美	兵庫医科大学 医学部環境予防医学講座
河面 恭子	国立循環器病研究センター 予防医療部
越坂 理也	千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学
齋木 厚人	東邦大学医療センター 佐倉病院 糖尿病・内分泌・代謝センター
坂本 香織	女子栄養大学 栄養学部栄養食事療法学
佐田みづき	慶應義塾大学 医学部衛生学公衆衛生学
佐藤加代子	東京女子医科大学 循環器内科
正司 真弓	千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学
白鳥 宜孝	帝京大学 医学部附属溝口病院 第四内科
菅沼 由佳	東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科
鈴木 伸明	帝京大学 医学部附属溝口病院 第四内科
鈴木 大介	神戸学院大学 栄養学部生理生化学部門
鈴木 春満	和歌山県立医科大学 衛生学講座
高瀬 暁	東京大学 医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
高梨 幹生	東京大学 医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
高橋 紘	東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科
高橋裕太郎	金沢大学 医薬保健研究域保健学系看護科学領域公衆衛生看護学分野
武部 典子	岩手医科大学 医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科
田中 嘉琦	北海道大学 大学院医学院公衆衛生学教室
田中 克尚	大阪大学 大学院医学系研究科循環器内科学
田中 更沙	兵庫県立大学 環境人間学部食環境栄養課程
田中 仁啓	ノースウェスタン大学 予防医学教室
田村 行識	神戸学院大学 栄養学部 生理生化学部門
千葉 拓	岩手医科大学 医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科
張 岩	和歌山県立医科大学 衛生学講座
塚越 彩乃	千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学
寺田 幸誠	和歌山県立医科大学 内科学第4講座
寺本 直弥	千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学
土井 貴仁	コペンハーゲン大学病院 ヘアレウ・ゲントフテ 臨床生化学科、国立循環器病研究センター 心臓血管内科
中井 康雄	和歌山県立医科大学 脳神経外科学講座
中川(筒井)輪央	神戸学院大学 栄養学部 臨床栄養学部門
中本真理子	徳島大学 大学院医歯薬学研究部実践栄養学分野
鳴海(百武)愛子	神戸学院大学 栄養学部 公衆栄養・衛生学部門
西川 哲生	国立循環器病研究センター 移植医療部
野村 章洋	金沢大学附属病院先端医療開発センター／循環器内科
林 愛子	千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学
東山 綾	和歌山県立医科大学 衛生学講座
平田 あや	慶應義塾大学 医学部衛生学公衆衛生学
平山 哲	東京学芸大学 保健管理センター
福島 理文	順天堂大学 大学院医学研究科臨床病態検査医学
藤原 和哉	新潟大学 大学院医歯学総合研究科

榎野 久士	国立循環器病研究センター糖尿病・脂質代謝内科
松原 正樹	奈良県立医科大学附属病院 総合診療科
丸山 広達	愛媛大学 大学院農学研究科生命機能学専攻地域健康栄養学分野
八子 理恵	和歌山県立医科大学 脳神経外科学講座
八代 諭	岩手医科大学 医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科
山田 絵里	大阪大学 大学院医学系研究科 環境医学
山本 雅	千葉大学 大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学
横田 裕哉	昭和大学 医学部内科学講座 循環器部門
吉村 征浩	神戸学院大学 栄養学部栄養・教育学部門
若狭 はな	北海道大学 大学院医学院公衆衛生学教室

査読委員

秋下 雅弘	東京大学 大学院医学系研究科 老年病学
阿古 潤哉	北里大学 医学部循環器内科学
池脇 克則	防衛医科大学校 内科学講座神経・抗加齢血管内科
石田 達郎	神戸大学 大学院医学研究科 内科学講座循環器内科学分野
上田 之彦	国家公務員共済組合連合会枚方公済病院 健診センター
梅本 誠治	荒木脳神経外科病院 循環器内科
繪本 正憲	大阪公立大学 大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学
大槻 俊輔	近畿大学病院救急災害センター 脳卒中センター
大屋 祐輔	琉球大学 大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学
岡崎 啓明	自治医科大学 医学部内科学講座内分泌代謝学部門
奥田奈賀子	京都府立大学 大学院生命環境科学研究科
小倉 正恒	東千葉メディカルセンター代謝・内分泌内科、千葉大学大学院医学研究院総合医科学講座
梶波 康二	金沢医科大学 医学部 循環器内科学
亀山 詞子	日本女子大学 家政学部食物学科
菊池 透	埼玉医科大学病院 小児科
桑原 和代	慶應義塾大学 医学部衛生学公衆衛生学
神崎 恒一	杏林大学 医学部 高齢医学教室
後藤 信哉	東海大学 医学部内科学系循環器内科学
齋木 厚人	東邦大学医療センター佐倉病院 糖尿病・内分泌・代謝センター
齋藤 重幸	札幌医科大学 保健医療学部基礎臨床医学講座
佐藤加代子	東京女子医科大学 循環器内科
島野 仁	筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科
杉山 大典	慶應義塾大学 看護医療学部
多田 隼人	金沢大学 附属病院循環器内科
津下 一代	女子栄養大学
富山 博史	東京医科大学 循環器内科学分野
豊田 一則	国立循環器病研究センター 脳血管内科
二宮 利治	九州大学 大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野
花田 浩之	りんくう総合医療センター臨床検査科
平山 哲	東京学芸大学 保健管理センター
武城 英明	東邦大学医療センター佐倉病院 臨床検査医学講座
寛澤 篤	東北大学 東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門
細見 直永	社会医療法人近森会 近森病院脳神経内科
益崎 裕章	琉球大学 大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座
の場 哲哉	九州大学病院 循環器内科

の場 ゆか	国立病院機構小倉医療センター 糖尿病・内分泌代謝内科
宮田 昌明	鹿児島大学 医学部保健学科
矢作 直也	筑波大学 医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科
山岸 良匡	筑波大学 医学医療系社会健康医学
山下 智也	神戸大学 大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野

顧問

木下 誠	東レ株式会社 医務室
代田 浩之	順天堂大学 保健医療学部
山下 静也	りんくう総合医療センター
横出 正之	京都予防医学センター 動脈硬化診療部

関連学会 外部査読

日本疫学会	三浦 克之	滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター
日本肝臓学会	田中 篤 米田 政志	帝京大学 医学部内科学講座 愛知医科大学 内科学講座（肝胆脾内科）
日本血管不全学会	三好 亨	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学
日本血栓止血学会		
日本健康教育学会		
厚生労働省原発性脂質異常症 調査研究班	斯波真理子	大阪医科薬科大学病院・循環器センター、国立循環器病研究センター研究所・分子病態部
日本高血圧学会	石田 万里	広島大学 大学院医系科学研究科心臓血管生理医学
日本循環器学会		
日本小児科学会	大竹 明	埼玉医科大学 ゲノム医療科・小児科
日本女性医学学会	寺内 公一	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 茨城県地域産科婦人科学講座
日本腎臓学会		
日本体力医学会	宮内 卓	筑波大学 医学医療系循環器内科
日本超音波医学会	平井都始子	奈良県立医科大学附属病院 総合画像診断センター
日本糖尿病学会	西尾 善彦 下村伊一郎	鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科糖尿病・内分泌内科学 大阪大学 大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学
日本内分泌学会	田辺 晶代 橋本 貢士	国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科 獨協医科大学 埼玉医療センター糖尿病内分泌・血液内科
脳心血管病協議会		
日本脳卒中学会		
日本肥満学会	島袋 充生	福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座
日本臨床栄養学会	中島 啓	神奈川県立保健福祉大学
日本臨床検査医学会	前川 真人 山田 俊幸	浜松医科大学 医学部臨床検査医学 自治医科大学 臨床検査医学
日本臨床薬理学会	植田真一郎	琉球大学 大学院医学研究科臨床薬理学
日本老年医学会	吉田守美子	徳島大学 大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学
日本医師会	永井 一毅	神奈川県内科医学会

序 文

急性心筋梗塞、狭心症などの冠動脈疾患や脳卒中などの動脈硬化性疾患は、日本における主要な死亡原因であると同時に、平均寿命と健康寿命の乖離の大きな原因となっています。また、動脈硬化性疾患は、生活習慣の改善や早期の治療により一定の予防が可能な疾病であるにもかかわらず、国民の生命と健康にとって重大な問題となっており、社会全体にも多大な影響を与えています。このような社会背景に基づき、2018年に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法（脳卒中・循環器病対策基本法）」が成立し、この基本法によって規定されている「循環器病対策推進基本計画」が、2020年に閣議決定され、この中で、動脈硬化性疾患の予防の重要性が示されています。このように、わが国において、動脈硬化性疾患の発症、再発予防は喫緊の課題です。

日本動脈硬化学会は、1997年に高脂血症診療ガイドラインを発表して以来、最新のエビデンスを取り入れ、5年ごとに改定を重ねてきました。2012年版からはリスク評価において冠動脈疾患の相対リスクから、冠動脈疾患による10年間の総死亡の絶対リスクへの変更を行いました。2017年版では、エビデンスが求められる項目については、文献のシステマティック・レビュー（SR）を行い、そしてクリニカル・クエスチョン（CQ）を設定し、その回答と説明を記載しました。今回、2022年度は、随時（非空腹時）のトリグリセライド（TG）の基準値の設定、絶対リスク評価手法として久山町研究のスコアの採用をはじめとして、最近のエビデンスに基づき改訂を行いました。本学会のガイドラインは2007年版で「診療」から「予防」に名称変更したように、動脈硬化のリスクを包括的に管理することで動脈硬化性疾患の予防を目指しており、近年増加している動脈硬化性疾患が予防され、健康寿命の延伸が達成されることを期待しています。

本ガイドラインが動脈硬化性疾患の診療をされている臨床医やメディカルスタッフにとって役立てていただけるものとなることを期待しております。なお、本ガイドラインはわが国の過去のエビデンスや社会・医療の現場に基づいて、臨床医が診療上の判断のために情報提供するものであり、個々の患者の治療目標や治療手段の最終判断は患者の状況に応じて直接の担当医が担うべきものであることを明記いたします。

2022年 7 月

日本動脈硬化学会 理事長 平 田 健 一
神戸大学大学院医学研究科循環器内科学分野 教授

目次

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版 作成委員	1
序文	6
序章	11
利益相反（COI）	13
第1章 動脈硬化の臨床診断	14
1 形態学的検査法	14
1.1 超音波検査	14
1.2 CT	14
1.3 MRI・MRA	15
1.4 カテーテル検査	15
2 血管機能検査法	15
2.1 足関節上腕血圧比（ABI）・足趾上腕血圧比（TBI）	15
2.2 脈波伝播速度（baPWV）	15
2.3 Stiffness parameter β ・心臓足首血管指数（CAVI）	16
2.4 血管内皮機能	16
3 動脈壁の評価による動脈硬化性疾患リスク予測と問題点	16
4 家族性高コレステロール血症に対するアキレス腱厚の評価	17
第2章 動脈硬化性疾患予防のための包括的リスク評価	19
1 危険因子の評価	19
1.1 脂質異常症	19
① 脂質異常	19
② 脂質異常症の検査	25
1.2 喫煙	29
1.3 高血圧	31
1.4 耐糖能異常	31
1.5 慢性腎臓病	38
1.6 加齢・性差	39
1.7 冠動脈疾患の家族歴	40
1.8 飲酒	41
1.9 冠動脈疾患の既往	42
1.10 脳血管疾患の既往（TIA含む）	43
1.11 高リスク血管病	45

① 末梢動脈疾患 (PAD)	45
② 腹部大動脈瘤 (AAA)	46
③ 腎動脈狭窄 (RAS)	47
1. 12 潜在性動脈硬化 (subclinical atherosclerosis)	48
1. 13 NAFLD、NASH	52
1. 14 その他の考慮すべき危険因子・マーカー	54
2 メタボリックシンドロームの疾患概念と診断基準	63
2. 1 危険因子集積の重要性	63
2. 2 メタボリックシンドロームの診断基準	64
2. 3 高LDL コレステロール血症とメタボリックシンドロームの関連	65

第3章 動脈硬化性疾患予防のための包括的リスク管理 66

1 動脈硬化性疾患の絶対リスクと脂質管理目標	66
1. 1 絶対リスクの設定について	66
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	68
1. 3 動脈硬化性疾患リスクに応じたカテゴリー分類	68
1. 4 生涯リスクの考え方	70
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	70
2 生活習慣の改善	74
2. 1 禁煙	74
2. 2 飲酒	75
2. 3 肥満およびメタボリックシンドローム対策	77
2. 4 食事療法	78
2. 5 運動療法	102
3 健康行動理論に基づく保健指導	109
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	109
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	110
4 薬物療法	112
4. 1 薬物療法	112
4. 2 各種薬剤の特徴と選択基準	119
4. 3 併用療法	125
4. 4 薬物療法のフォローアップ	127
4. 5 他の動脈硬化予防薬との併用について	129
4. 6 アドヒアランス、Treat to Target	130
5 主要な高リスク病態への対応	135
5. 1 冠動脈疾患の既往	135
① 急性冠症候群	135
② 家族性高コレステロール血症	136
③ 糖尿病	136
④ アテローム血栓性脳梗塞	137
5. 2 糖尿病	139
① 動脈硬化性疾患発症の危険因子	139
② 血糖	139
③ 脂質	139

④ 血圧	139
⑤ 包括的なリスク管理	139
5. 3 脳血管障害	143
① 発症頻度	143
② 発症の危険因子	143
③ 脂質低下療法と脳血管障害	144
④ 脳血管障害予防のための方策	145
5. 4 慢性腎臓病	147
6 包括的リスク評価・管理の実際	149
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	150
Step 2 各危険因子の診断と追加評価項目	152
Step 3 治療開始前に確認すべき危険因子	153
Step 4 危険因子と個々の病態に応じた管理目標の設定	154
Step 5 生活習慣の改善	155
Step 6 薬物療法	156

第4章 家族性高コレステロール血症 157

1 FHの病態と臨床像	160
2 FHの診断	160
3 成人（15歳以上）FHヘテロ接合体の治療	161
4 成人（15歳以上）FHホモ接合体の治療	163
5 小児（15歳未満）FHの治療	164
6 FH患者の妊娠、出産	165

第5章 その他の原発性脂質異常症 167

1 原発性脂質異常症と指定難病	167
2 家族性複合型高脂血症（FCHL）	168
3 家族性Ⅲ型高脂血症	169
4 シトステロール血症（指定難病260： https://www.nanbyou.or.jp/entry/4857 ）	170
5 原発性低HDL血症	171
6 その他	171

第6章 続発性脂質異常症 173

1 続発性脂質異常症	173
2 続発性脂質異常症の原因となる疾患・病態	173
2. 1 甲状腺機能低下症	175
2. 2 ネフローゼ症候群	175
2. 3 慢性腎臓病（CKD）	176
2. 4 原発性胆汁性胆管炎・閉塞性黄疸	176
2. 5 糖尿病・肥満	177

2. 6	クッシング症候群	177
2. 7	褐色細胞腫	177
2. 8	薬剤	178
2. 9	アルコール多飲	179

第7章 高齢者 181

1	高齢者における脂質異常、動脈硬化性心血管疾患とその予防効果との関連	181
2	フレイル・サルコペニア	181
3	ASCVD とフレイル・サルコペニア	182

第8章 女性 184

1	日本人女性における動脈硬化性疾患の現状	184
2	女性における動脈硬化危険因子と動脈硬化性疾患の関連	184
3	動脈硬化性疾患の一次予防と二次予防	185
4	ホルモン補充療法（HRT）	186

第9章 小児 190

1	脂質異常症の早期発見	190
2	小児の脂質異常の基準	190
3	原発性脂質異常症	191
4	続発性脂質異常症	191
5	適切な食事と運動習慣による適正体重の維持	191
6	喫煙と受動喫煙	192
7	その他	192

巻末資料 193

1	動脈硬化性心血管病10年間発症リスク 年齢を点数化したバージョン	193
2	NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020における 脳・心血管系疾患絞り込みフローチャート	194
3	‘Where am I?’ チャート	195
4	FH スクリーニングに用いる超音波によるアキレス腱厚の測定法	196
5	FH スクリーニングに用いるアキレス腱 X 線撮影方法	198
6	COVID-19 と動脈硬化性疾患・血栓症	200

略語一覧 203

索引 208

超高齢社会を迎えたわが国では、動脈硬化性疾患、特に心筋梗塞・狭心症等の冠動脈疾患を含む心疾患や、脳梗塞等の脳血管障害による死亡は、総死亡の約23%を占め、悪性新生物による死亡と匹敵する主要な死因となっている。従って、これらの疾患の基盤にある動脈硬化症の予防と治療の重要性は今後ますます高まり、科学的なエビデンスに基づく予防や治療法の普及は喫緊の課題である。

日本動脈硬化学会では1997年に高脂血症診療ガイドラインを発表して以来、その後次々と公表された治療や疫学などに関する多くの新たなエビデンスを取り入れて、5年毎にガイドラインの改訂を重ねてきた。その間、高脂血症の脂質異常症への名称変更、脂質異常症の診断項目のうち総コレステロールをLDLコレステロールに変更、動脈硬化性疾患のリスク評価方法を冠動脈疾患の相対リスクから絶対リスクへの変更が行われた。そして前回の2017年版では、絶対リスク評価方法としてスタチン時代のデータが含まれた吹田スコアを採用するなどの改訂が行われた。

今回の2022年版の主な改訂点は以下の通りである。

- 1) 随時（非空腹時）のトリグリセライド（TG）の基準値を設定した。
- 2) 脂質管理目標値設定のための動脈硬化性疾患の絶対リスク評価手法として、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疾患をエンドポイントとした久山町研究のスコアが採用された。
- 3) 糖尿病がある場合のLDLコレステロール（LDL-C）の管理目標値について、末梢動脈疾患、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は100 mg/dL未満とし、これらを伴わない場合は従前どおり120 mg/dL未満とした。
- 4) 二次予防の対象として冠動脈疾患に加えてアテローム血栓性脳梗塞も追加し、LDLコレステロールの管理目標値は100 mg/dL未満とした。さらに二次予防の中で、「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の合併」の場合は、LDLコレステロールの管理目標値は70 mg/dL未満とした。
- 5) 近年の研究成果や臨床現場からの要望を踏まえて、新たに下記の項目を掲載した。
 - ① 脂質異常症の検査
 - ② 潜在性動脈硬化（頸動脈超音波検査の内膜中膜複合体や脈波伝播速度、CAVI: Cardio Ankle Vascular Index、などの現状での意義付）
 - ③ 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）
 - ④ 生活習慣の改善、に飲酒の項を追加
 - ⑤ 健康行動理論に基づく保健指導
 - ⑥ 慢性腎臓病（CKD）のリスク管理
 - ⑦ 続発性脂質異常症

今回のガイドラインの改訂にあたり、以下の章・項においては特に当学会として最新のエビデンスを提示する必要があることから、文献のシステマティック・レビュー（SR）を行い、ステートメントを作成した。

- ・第2章「動脈硬化性疾患予防のための包括的リスク評価」：脂質異常症の診断基準、耐糖能異常、潜在性動脈硬化症（subclinical atherosclerosis）、NAFLD・NASH
- ・第3章「動脈硬化性疾患予防のための包括的リスク管理」：動脈硬化性疾患の絶対リスクと脂質管理目標、食事療法、運動療法、健康行動理論に基づく保健指導、薬物療法（糖尿病の脂質異常症の治療を含む）
- ・第4章「家族性高コレステロール血症」

手順は下記の通りで進めた。

- 1) 標記の項目について Clinical Question（CQ）を設定し、下記の定義でBQまたはFQとする。
 - ・BQ（background question、背景疑問）：疾患の罹患率、症状、発症経過など、疾患トピックの背景となるよう

な情報に関する疑問。主に疫学研究（観察研究）をベースにし、推奨を付記せず、エビデンスレベルだけを提示するもの。

- ・ FQ（foreground question、前景疑問）：臨床現場において医療行為を選択する意思決定に関する疑問。前景疑問の中で、現時点の診療プロセスにおいて複数の選択肢が存在し、これらの益と害のバランスが不明瞭な臨床上の課題など、推奨を出すことで患者アウトカムの改善が期待されるものを重要臨床課題として取り上げる。基本的に PICO（Patient、Intervention、Comparison、Outcome）が設定されるものであり、基本的にはランダム化比較試験（Randomized Control Trial、RCT）を中心として推奨が出されるもの。ただし領域によっては PECO（Patient、Exposure、Comparison、Outcome）で設定されるものも有り得る。

2）エビデンスレベルは下記の基準で記載する。エビデンスレベルは治療介入のエビデンスと疫学調査のエビデンスで表記方法を分ける。

治療・診断に関するエビデンスレベルの分類

1 +	質の高い RCT* およびそれらの MA/SR
1	それ以外の RCT およびそれらの MA/SR
2	前向きコホート研究およびそれらの MA/SR、（事前に定めた）RCT サブ解析
3	非ランダム化比較試験、前後比較試験、後ろ向きコホート研究、症例対照研究およびそれらの MA/SR、RCT 後付けサブ解析
4	横断研究、症例集積
コンセンサス	統括委員、作成委員のコンセンサスによる

RCT: randomized controlled trial（ランダム化比較試験）、MA: meta-analysis（メタ解析）、SR: systematic review（システマティック・レビュー）

* 質の高い RCT とは、①多数例（パワー大）②二重盲検、独立判定、③高追跡率（低脱落率）、低プロトコル逸脱 ④ランダム割り付け法が明確、等を示す。

疫学研究のエビデンスレベルの分類

E-1a	コホート研究のメタアナリシス
E-1b	コホート研究
E-2	症例対照研究、横断研究
E-3	記述研究（ケースシリーズ）

3）FQ の推奨文は、推奨 A は「推奨する」、推奨 B「提案する」に原則統一する。

推奨レベル

A	推奨する
B	提案する

- 4) 文献レビューから推奨 A/B の判断はできない、あるいは RCT はないが、委員会として推奨したいものは「コンセンサス」とする。
- 5) 推奨レベルは修正 Delphi 法で決定する。

検討すべき事項について適切な情報を与えられた専門家が、まずは個別に評価を行い（第1ラウンド）、その評価結果を資料とした会議での討議後に、再度個別に評価を行う（第2ラウンド）。第2ラウンドの結果として得られた中央値をもとに、推奨についてのコンセンサスを決定する。その際、二極化した場合などには、合意ではなく不一致と判断する。

今までの当ガイドラインでは冠動脈疾患の予防に重点を置いていたが、今回のガイドラインでは初めてアテローム血栓性脳梗塞にも焦点を当て、動脈硬化のリスクをより包括的に管理することで動脈硬化性疾患の予防を目指している。本ガイドラインは、動脈硬化のリスクを包括的に管理することで、心筋梗塞・狭心症等の冠動脈疾患や脳梗塞等の脳血管障害などの動脈硬化性疾患の発症予防および再発抑制を目指すために、動脈硬化リスクを管理する全ての医師、チーム医療関係者、保健行政担当者に活用いただくことを目的としている。ただし個々の患者の診断や治療の判断はあくまでの現場の担当医が決定するのが原則であり、必ず遵守すべき規定ではないことに留意されたい。

利益相反（COI）

本ガイドラインの委員はすべて、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」の内容に関して、動脈硬化性疾患および関連疾患の医療・医学の専門家あるいは専門医として、科学的および医学的公正さと妥当性を担保し、対象となる疾患の診療レベルの向上、対象患者の健康寿命の延伸・QOLの向上を旨として作成を行った。

本ガイドラインの策定に関わるすべての経費は、日本動脈硬化学会の年間予算より支出され、その他の資金提供は一切受けていない。

ガイドライン委員長の選考にあたっては、公平性と透明性を担保するため、日本動脈硬化学会内に「ガイドライン委員 COI 評価委員会」を設置し、「日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に基づいて検討を行い決定した。更に、関連学会による査読、日本動脈硬化学会会員からのコメントを通して幅広い意見を収集した。

本ガイドラインの統括委員、作成委員、執筆協力委員、SR 委員の利益相反に関しては、「日本医学会 COI 管理ガイドライン」に基づき、就任時から遡って過去3年間（2016年1月1日～2018年12月31日）と、就任後の3年間（2019年1月1日～2021年12月31日まで）の利益相反状況を日本動脈硬化学会のウェブサイト上に公開した。

https://www.j-athero.org/publications/GL2022_COI.pdf

第1章

動脈硬化の臨床診断

動脈硬化性疾患の予防という観点からは、臨床症状が出現する前に動脈硬化病変の有無と程度を把握し、その進展予防あるいは退縮までも考慮に入れた危険因子の管理・治療が重要である。動脈硬化性疾患の二次予防においては、血管造影をはじめとする

侵襲的診断法も必要となるが、一次予防における動脈硬化の評価法は非侵襲的診断法が中心となる。ここでは、現在用いられている動脈硬化の非侵襲的評価法を中心に、形態学的検査法と血管機能検査法に分けて述べる。

1 形態学的検査法

1.1 超音波検査

動脈硬化の非侵襲的画像検査法として、体表面からの超音波検査が安価・簡便で安全でもあることから汎用されている。リニア型 7~10 MHz 以上の高周波プローブを用いた超音波機器を用いることにより、頸動脈や下肢動脈などの末梢動脈病変の評価が可能になる。また、3.5~6 MHz のコンベックス型プローブを用いることで腹部大動脈や腎動脈の評価も可能である。

頸動脈においては、動脈硬化度の評価項目として内中膜厚 (Intima-media thickness: IMT)、プラーク厚 (1.1 mm 以上の限局性隆起性病変) 及びプラーク性状、狭窄度の計測などが日本超音波医学会と日本脳神経超音波学会から標準的評価法として推奨されている¹⁾。IMT については年齢を加味した肥厚度として評価する必要がある²⁾。IMT は全身の動脈硬化の程度の反映ないしは動脈硬化性疾患 (冠動脈疾患、末梢動脈疾患 (PAD)、脳血管障害など) の合併や発症リスク予測の代替評価指標としても用いられている³⁻⁶⁾。標準的評価法では、max IMT および IMT-C10 (頸動脈洞より近位側 10 mm の遠位壁での IMT) の計測が推奨されている。プラーク病変の存在は、疾病予測において IMT 指標よりも強い意義を有するが、プラークのない症例では IMT 高値はプラーク出現の基礎病態となる。Mannheim のコンセンサスを参考に、最大厚が 1.5 mm 超のプラークについては性状評価も必要で^{1,7)}、特に脳塞栓源となりうる脆弱性をもったプラーク (低輝度プラーク、潰瘍病変、可動性病変、脂質コアが大きなプラークなど) の評価が重要である。短軸走査での血管内腔プラーク占有率が50%以上の場合は狭窄度を評価する

必要がある。有意狭窄 (収縮期最大血流速度 200~230 cm/s 以上、NASCET 法にて70%以上に相当⁸⁾) の場合は積極的内科治療に加えて、頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術も考慮する必要がある。

下肢動脈において、特に PAD の診断には脈拍触知や血圧測定などの身体所見に加え、画像診断が必須である。なかでも超音波検査は簡便性と無侵襲性、血流評価が可能な点から、ABI (Ankle Brachial Index) との組み合わせにより診断精度が上昇する^{9,10)}。基本的にはプラーク性状および狭窄の程度を評価するが、側副血行路の存在確認、血流波形パターンや下腿血流通過時間 (TVF: Transit Time of Vessel Flow) などからも狭窄部位の推定が可能である¹¹⁾。

また、大動脈では主に腹部大動脈瘤の評価を行う¹²⁾。特に、瘤径 (最大短径) およびその形状把握は外科的治療の対象となりうるかの判断に有用である。また、超音波検査は内部に血栓が存在した場合、可動性成分の有無も確認できる。腎動脈においても動脈硬化性腎動脈狭窄の診断に超音波検査法が有用である^{13,14)}。

1.2 CT (Computed Tomography)

CT は短時間で動脈硬化病変の診断が可能な検査法である。動脈のサイズを診断することで動脈瘤の有無を確認できる。また、CT 値により石灰化、脂肪、線維含有量のある程度推測できるため、頭頸部動脈、大動脈、末梢動脈における石灰化病変の存在を確認することにも優れている。Multi-detector row CT (MDCT) は、撮像の高速化と空間分解能に優れており、非造影検査としても積極的に用いられている。特に糖代謝異常の患者においては、頸動脈エ

コーでIMT肥厚やプラークが認められるような場合、あるいは後述のようなPWV・CAVI高値、ABI低値を認めた場合に非造影MDCTによる冠動脈石灰化の有無を観察することは有用である¹⁵⁾。また、中等リスク以上の症例では、末梢静脈から造影剤を注入することでより詳細な冠動脈および全身の動脈の描出が可能であり、冠動脈疾患および末梢動脈疾患の評価に汎用されている。さらに、MDCTは冠動脈疾患描出に対する特異度が高く¹⁶⁻¹⁹⁾、本法で異常がないときは器質的冠動脈狭窄の存在はほぼ否定できる。なお、最近では冠動脈疾患の診断性能向上を目的とした新たな手法が開発されている。特にCT myocardial perfusion や fractional flow reserve CT などはCT angiography と比較して冠動脈疾患の診断性能を向上させる²⁰⁾。

動脈硬化性疾患評価以外の目的で胸部CTが撮像されていた場合には、患者のプロフィールによっては冠動脈石灰化の有無を確認することが望ましく、さらなる患者のリスク評価に役立てることが望ましい。

1.3 MRI・MRA (Magnetic Resonance Imaging、MR Angiography)

MRIは特に脳において虚血性変化や梗塞病変の確認に有用である。また、MRAは頭蓋内動脈、頸動脈のみならず、大動脈、腎動脈、下肢動脈においても、

狭窄・閉塞病変の描出に優れている。最近では血管造影に代わって非造影MRA検査を用いることもある。また、MRIプラークイメージング検査を用いることにより、プラーク性状を評価することが可能である。MRI・MRAと超音波検査と併用することで、狭窄・閉塞病変の評価のみならず、プラーク性状についても診断精度が向上する。なお、安定した冠動脈疾患が疑われる場合において、侵襲的なカテーテル検査と心エコー図検査または心血管MRIの間に明確な診断能の差は認めない²¹⁾。

1.4 カテーテル検査

カテーテルを用いた血管造影法は侵襲的な検査法であり、非侵襲的な検査法により動脈硬化性疾患が疑われた場合、必要に応じて用いられる。狭窄部の評価としては、正常と思われる部位と、狭窄部の内腔径から狭窄率を算出することになるが、偏心性プラークや代償性リモデリングなど、プラーク量を正確に評価することには限界がある。一方で、血管内超音波法 (IVUS: Intra Vascular Ultrasound) や光干渉断層法 (OCT: Optical Coherence Tomography)、血管内視鏡などは、プラーク量のみならず、プラーク性状の評価にも優れている。近年では大動脈内視鏡を用いることで、プラーク破綻による塞栓子の観察にも応用されている。また、機能的冠動脈狭窄評価法としてプレッシャーワイヤーを用いて冠血流予備量比を測定する検査方法も実施されている。

2 血管機能検査法

血管機能検査法においては、日本循環器学会²²⁾および日本血管不全学会²³⁾より詳細な指標が提示されているため参考にされたい。

2.1 足関節上腕血圧比 (ABI: Ankle Brachial Index)・足趾上腕血圧比 (TBI: Toe Brachial Index)

ABIは上腕動脈の血圧に対する足関節レベルの血圧の比を算出することで、足関節より中枢の主幹動脈の狭窄または閉塞性病変の存在と側副血行路による代償の程度を示す。計測法としては、Doppler法とオシロメトリック法がある。血圧計を用いて計測する場合は、上腕血圧は聴診器で、足関節血圧はDoppler法で計測する。一方で、自動血圧計や専用装置を用いて自動計測する方法にはオシロメトリック法が使用されている。両者の相関は概ね良好であ

るが、重症下肢虚血ではオシロメトリック法の精度が低下する。ABIが0.90以下の場合は下肢閉塞性病変を疑う^{23, 24)}。TBIは上腕動脈の血圧に対する足趾レベルの血圧の比をみる。ABIと合わせて計測することで、足関節より末梢の閉塞性病変が推測できる。TBIの基準値は0.7以上であり、0.6以下の場合は下肢動脈の閉塞性病変を疑う。糖尿病や透析患者では下腿動脈壁の石灰化が起こりやすいため、ABIが正確に測定できない症例がみられることに注意が必要である。

2.2 脈波伝播速度 (baPWV: brachial-ankle Pulse Wave Velocity)

心拍出によって生ずる動脈脈波伝播速度 (PWV) は、動脈の硬化度を反映する²⁵⁾。専用機器で四肢の脈波を計測することで簡便に測定できるが、動脈の

硬さの指標であり必ずしも粥状硬化を反映しないことに注意する必要がある。PWVは心臓の拍動によって生ずる大動脈の脈動（脈波）が末梢に伝播する速度である。PWVは動脈壁の硬さおよび肥厚に比例する。計測はcfPWV（carotid-femoral PWV）とbaPWVがあるが、わが国ではbaPWVが実臨床で用いられている。baPWVは、測定時血圧の影響を受けることに注意する必要がある。

baPWVを上昇させる心血管疾患危険因子として、加齢²⁶⁾、高血圧²⁷⁾、糖尿病²⁸⁾、脈拍数²⁶⁾が報告されており、フラミンガム・リスク・スコアと良好な相関を示す。baPWVの正常値は1,400 cm/s未満であり、1,800 cm/s以上は異常値として判断する²³⁾。日本人のデータにおいても、古典的危険因子にbaPWVを追加した方が心血管疾患発症リスクの予測能が有意に高まることが示されており²⁹⁾、特に低リスク群での有用性が示されている。

2.3 Stiffness parameter β ・心臓足首血管指数 (CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index)

Stiffness parameter β は、局所の動脈壁固有の硬化度を表す指標である。測定時血圧で補正することにより血圧の影響を受けにくい動脈弾性能の指標として考案された³⁰⁾。頸動脈の口径変化と血圧から $\ln(Ps/Pd)/[(Ds-Dd)/Dd]$ (Ps =収縮期血圧、 Pd =拡張期血圧、 Ds =頸動脈収縮末期径、 Dd =頸動脈拡張末期径)で算出され、頸動脈硬化との相関が報告されている^{31, 32)}。

CAVIは、Stiffness parameter β の概念を長さのある動脈に適用したもので、大動脈起始部から下肢足首までの動脈全体の弾性能を表す指標である³⁰⁾。CAVIの特徴は、測定時の血圧による影響が少ないことである³²⁾。CAVIは加齢とともに高くなり³³⁾、脳梗塞、心血管疾患³⁴⁾、慢性腎臓病（CKD）、血管炎を

有する患者で高く、また高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸症候群、喫煙、災害ストレスなどで高まる一方、それぞれの治療で改善することが報告されている³⁰⁾。前向き的心血管イベント調査で、CAVI高値ほど心血管イベントが高頻度に発生することが報告されている^{35, 36)}。CAVIの正常値は8.0未満であり、9.0以上は異常値と判断する²³⁾。

2.4 血管内皮機能

血管内皮機能は、アセチルコリンなどの薬物や5分間の前腕駆血後の反応性充血による血管内皮依存性血流増加反応を前腕血流量や上腕動脈径の変化を測定して評価する。手法としては一般的には上腕動脈径の変化を超音波法により測定するFMD（Flow-mediated dilatation）と、指尖動脈床の容積脈波の変化を測定するRH-PAT（reactive hyperemia peripheral arterial tonometry）がよく用いられている。

FMDは5分間の前腕阻血後の反応性充血による上腕動脈拡張の程度を評価する検査であり、FMD (%) = (最大拡張血管径 - 安静時血管径) / 安静時血管径 × 100にて算出される。FMDの正常値は7%以上であり、内皮細胞が障害されると、一酸化窒素（NO）の産生が低下しFMDも低値となる。4%から7%は境界値、4%未満は異常と判断する²³⁾。FMDは動脈硬化の初期より低下するので^{37, 38)}、動脈硬化性疾患の初期評価に有用である。

RH-PATは、専用プローブを用いて左右の指各1本に指尖細動脈血管床の容積脈波を検出する。FMD同様、5分間の前腕阻血後の反応性充血による動脈の拡張機能を測定するが、FMDと違い指尖容積脈波の経時的増加を評価する。RH-PATの正常値は2.10以上であり、内皮細胞が障害されるとRH-PATも低値となる。1.67から2.10は境界値、1.67未満は異常と判断する²³⁾。

3 動脈壁の評価による動脈硬化性疾患リスク予測と問題点

上述のように、頸動脈IMT・プラーク、ABI、baPWV、CAVI、FMDなどは将来の動脈硬化性疾患発症の独立した予測因子と考えられる。しかし、海外では頸動脈IMTの測定結果を追加しても、フラミンガム・リスク・スコアによるリスク予測力を増加させないと報告されている³⁹⁾。わが国において頸動

脈での動脈硬化評価の意義について報告はあるものの⁴⁰⁾、未だ既存のリスク評価モデルの精度向上に寄与できるかどうかは明らかでない。

リスク予測を行う際に注意したい問題点として、計測法と得られた結果の解釈がある。例えば、頸動脈IMTやプラーク厚においては、実際の検査時には

手動で計測している場合が多く、フォローの際に同一部位での評価となっているか不明な場合があるなど、計測値の精度に問題がある。一方、血管機能検査は統一した計測法であり、得られた数値に対する信頼性は高いものの、食事との間隔や室温など測定時の条件を整える必要があることや、体型、血圧値、

不整脈などでも数値が変化する可能性がある。

ABIを除くこれら指標の異常所見が動脈硬化性疾患予防ガイドラインのリスクカテゴリーに反映され、より厳格な管理につながるよう、さらなるエビデンスの構築が必要である。

4 家族性高コレステロール血症に対するアキレス腱厚の評価

家族性高コレステロール血症は早発性冠動脈疾患の発症リスクが高いため、早期診断、早期治療が望まれる。診断基準の一つにアキレス腱厚の計測がある。今までの診断基準はX線（軟線）撮影にて9 mm以上としていたが、今回の改訂で男性8 mm以上、女性7.5 mm以上となった。

X線読影時の皮膚とアキレス腱の境界線が不明瞭で計測困難、また触診ではアキレス腱の横幅を評価するのに対し、X線では前後方向の厚さを評価するという矛盾点もあり、外来診察室で簡便かつ正確に計測できる手法が模索された。その結果2018年、日本動脈硬化学会と日本超音波医学会より成人家族性高コレステロール血症スクリーニングに用いる「超音波法によるアキレス腱厚測定」の標準的評価法が公示された⁴¹⁾。ここでは汎用超音波装置を用い、7.5~24 MHz程度のリニア型プローブを用いることで、アキレス腱厚の計測が容易に可能である。著明なアキレス腱肥厚が存在する場合もあるため、必要に応じてプローブを使い分ける。アキレス腱厚診断の基準値は、前後径において、男性6.0 mm以上、女性5.5 mm以上を肥厚とする。なお、今回の改訂で家族性高コレステロール血症の診断基準に、超音波によるアキレス腱厚が組み込まれた（第4章「家族性高コレステロール血症」参照）。〈計測法については巻末に記載〉

文 献

- 1) 日本超音波医学会 用語・診断基準委員会 頸動脈超音波診断ガイドライン小委員会. 超音波による頸動脈病変の標準的評価法2017. https://www.jsum.or.jp/committee/diagnostic/pdf/jsun0515_guideline.pdf; 2018.
- 2) Homma S, Hirose N, Ishida H, *et al.* Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001;32:830-5.
- 3) Nezu T, Hosomi N, Aoki S, *et al.* Carotid intima-media thickness for atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:18-31.
- 4) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- 5) del Sol AI, Moons KG, Hollander M, *et al.* Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:1532-8.
- 6) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
- 7) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-6.
- 8) Koga M, Kimura K, Minematsu K, *et al.* Diagnosis of internal carotid artery stenosis greater than 70% with power Doppler duplex sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:413-7.
- 9) 日本超音波医学会 用語・診断基準委員会 四肢動脈病変の標準的評価法検討小委員会. 超音波による末梢動脈病変の標準的評価法（案）2022年公開予定
- 10) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, *et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) : Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
- 11) 水田理香, 久保田義則, 竹下聡, *et al.* 下腿動脈血流通過時間による下腿血管病変のスクリーニング. 超音波検査技術 2009;34:543-7.
- 12) 日本超音波医学会 用語・診断基準委員会 超音波による大動脈病変の標準的評価法2020検討小委員会. 超音波による大動脈病変の標準的評価法2020. <https://www.jsun.or.jp/committee/diagnostic/pdf/aorticlesion2020.pdf>; 2021.
- 13) 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.
- 14) 日本超音波医学会 用語・診断基準委員会 腎動脈超音波診断ガイドライン小委員会. 超音波による腎動脈病変の標準的評価法. *Jpn J Med Ultrasonics* 2015;42:185-200.

- 15) 日本循環器学会・日本糖尿病学会合同委員会. 糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント. 南江堂 2020;11-18.
- 16) Vanhoenacker PK, Heijnenbroek-Kal MH, Van Heste R, *et al.* Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. *Radiology* 2007;244:419-28.
- 17) Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, *et al.* Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531-56.
- 18) Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, *et al.* Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724-32.
- 19) Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, *et al.* Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-36.
- 20) Csilla C, Tim L, Pai MH, *et al.* Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1316-25.
- 21) George CMS, Dimitris M, John PG, *et al.* Outcomes of non-invasive modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018;360:k504.
- 22) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011-2012 年度合同研究班報告). 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン. 日本循環器学会 2013.
- 23) Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, *et al.* Physiological diagnostic criteria for vascular failure. *Hypertension* 2018;72:1060-71.
- 24) Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, *et al.* 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e686-e725.
- 25) Tomiyama H, Matsumoto C, Shiina K, *et al.* Brachial-ankle pwv: current status and future directions as a useful marker in the management of cardiovascular disease and/or cardiovascular risk factors. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:128-46.
- 26) Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, *et al.* Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12,517 subjects. *Atherosclerosis* 2003;166:303-9.
- 27) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, *et al.* Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res* 2003;26:801-6.
- 28) Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, *et al.* Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care* 2003;26:437-40.
- 29) Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, *et al.* Brachial-ankle pulse wave velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension* 2017;69:1045-52.
- 30) Saiki A, Sato Y, Watanabe R, *et al.* The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:155-68.
- 31) Ogawa T, Shimada M, Ishida H, *et al.* Relation of stiffness parameter beta to carotid arteriosclerosis and silent cerebral infarction in patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2009;41:739-45.
- 32) Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, *et al.* Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. *J Hypertens* 2015;33:1742-57.
- 33) Shirai K, Hiruta N, Song M, *et al.* Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:924-38.
- 34) Takenaka T, Hoshi H, Kato N, *et al.* Cardio-ankle vascular index to screen cardiovascular diseases in patients with end-stage renal diseases. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:339-44.
- 35) Sato Y, Nagayama D, Saiki A, *et al.* Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:596-605.
- 36) Miyoshi T, Ito H, Shirai K, *et al.* Predictive value of the cardio-ankle vascular index for cardiovascular events in patients at cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e020103.
- 37) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
- 38) Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, *et al.* Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
- 39) Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, *et al.* Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796-803.
- 40) Kadota A, Miura K, Okamura T, *et al.* Carotid intima-media thickness and plaque in apparently healthy Japanese individuals with an estimated 10-year absolute risk of CAD death according to the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines 2012: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb* 2013;20:755-66.
- 41) 日本超音波医学会・日本動脈硬化学会合同用語診断基準委員会アキレス腱計測標準化小委員会. 成人家族性高コレステロール血症スクリーニングに用いる「超音波法によるアキレス腱厚測定」の標準的評価法. In: https://www.jsm.or.jp/committee/diagnostic/pdf/measurement_achilles.pdf; 2018.

動脈硬化性疾患予防のための 包括的リスク評価

1 危険因子の評価

1.1 脂質異常症

① 脂質異常

BQ1 LDL コレステロールは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

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

(エビデンスレベル：E-1b)

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

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

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

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

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

BQ2 総コレステロールは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

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

(エビデンスレベル：E-1a)

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

脳卒中に関しては、脳梗塞と出血性脳卒中（主に脳内出血）により、TC とハザード比との関連が異なる。出血性脳卒中・脳内出血に対しては、TC の低値で発症リスクが増加するのに対し²²⁻²⁴⁾、脳梗塞

では冠動脈疾患と同様、TC 高値によりリスクの上昇が認められた^{25, 26)}。

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

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

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

(エビデンスレベル：E-1b)

Non-HDL-C はレムナントリポ蛋白などの動脈硬化惹起性のリポ蛋白をすべて含むため LDL-C よりも動脈硬化性疾患の発症予測能が優れているという考え方が^{29, 30)}。Non-HDL-C と冠動脈疾患の関連については、国内から多くの疫学調査成績が報告されている^{6, 18, 31-37)}。Non-HDL-C は、LDL-C と同様に心筋梗塞の発症と関連し、両者の心筋梗塞発症予測能は同等であった⁶⁾。一方、non-HDL-C の心筋梗塞発症予測能は TC より優れていた¹⁸⁾。Non-HDL-C の冠動脈疾患、心筋梗塞の発症・死亡リスクは、男性、女

性、あるいは男女合わせた分析から 140 mg/dL 前後から上昇するという報告も見受けられ^{31, 34, 36, 38)}、いずれの研究でも 170~180 mg/dL 以上では明らかな増加を認めた。また男性の45歳の生涯リスクは、non-HDL-C 190 mg/dL 以上の群が41.5%、non-HDL-C 190 mg/dL 未満が12.7%と 190 mg/dL 以上群で有意に高かったが、女性では有意な差はなかった⁷⁾。

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

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

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

一方、脳卒中に関しては、どの病型とも関連が明らかではないとする報告やアテローム血栓性梗塞とは正の関連を認めたという報告がある一方^{18, 34)}、non-HDL-C が低い場合に脳梗塞、特に心原性塞栓の

リスクが上昇するという報告など様々である³⁷⁾。JPHC 研究では、non-HDL-C と脳卒中発症リスクの間に U 字型の関連が認められ、男性では脳内出血との間に逆相関、皮質枝系脳梗塞との間に正相関が認められた。女性では最もリスクが低かったのは脳内出血では 160–181 mg/dL 群、塞栓性梗塞では 141–159 mg/dL 群であった³⁸⁾。

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

BQ4 HDL コレステロールは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

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

(エビデンスレベル：E-1b)

HDL-C の低値は冠動脈疾患や脳梗塞の発症リスクとなり、逆に高いほどリスクが減少する^{4, 20, 42–46)}。NIPPON DATA90 では9.6年の観察期間で HDL-C が全死亡や脳卒中死亡とも有意に負の関連を示した⁴⁷⁾。地域、職域のコホート研究で 40 mg/dL 未満で冠動脈疾患の発症リスクが上昇することが示されており^{13, 20, 44, 45)}、シンバスタチン服用者のコホートである J-LIT においても、HDL-C 40–49 mg/dL の群に比べて 40 mg/dL 未満の群は一次予防で相対リスクが1.3倍⁴⁸⁾、二次予防で相対リスクが1.6倍であった⁴⁹⁾。なお日本を含む23のアジア・オセアニア地域の一般集団を対象とした観察研究では、HDL-C の低値、特にアジア地域においては LDL-C や TG は正常域にあって HDL-C のみが低下していた場合にも冠動脈疾患の危険因子になることが示された⁵⁰⁾。しかしながら、日本人のみに限った大規模コホート研究では、HDL-C のみが低い場合には冠動脈疾患や脳卒中の危険因子にはならないとする報告も示されてい

る^{51, 52)}。また、日本人の大規模コホート研究で HDL-C が 90 mg/dL 以上と極端に高い群では、HDL-C が 40–59 mg/dL の群と比べ冠動脈疾患および脳梗塞の死亡リスクが有意に上昇することが報告された。HDL-C が 90 mg/dL 以上と極端に高くなる人は、報告されたコホート対象者の1.5%と少ないが、飲酒をしている人でより顕著に見られた。高 HDL-C 血症を危険因子とするかどうかについては、飲酒による交絡も考慮し、今後さらなる知見の集積が必要と考えた⁵³⁾。

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

BQ5 トリグリセライドは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

空腹時、随時にかかわらずトリグリセライドは、将来の冠動脈疾患や脳梗塞の発症や死亡を予測する。

(エビデンスレベル：E-1b)

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

以上のことを考慮して、本ガイドラインでは空腹時 TG 150 mg/dL 以上、随時 TG については、わが国の疫学調査の報告や ESC/EAS ガイドラインとの整合性も考慮し、175 mg/dL 以上を高 TG 血症とした。

脂質異常症の診断基準

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

表 2-1 脂質異常症診断基準

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

* 基本的に10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。空腹時であることが確認できない場合を「随時」とする。

** スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

● LDL-C は Friedewald 式 (TC-HDL-C-TG/5) で計算する (ただし空腹時採血の場合のみ)。または直接法で求める。

● TG が 400 mg/dL 以上や随時採血の場合は non-HDL-C (=TC-HDL-C) か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニングで non-HDL-C を用いる時は、高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が +30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。

● TG の基準値は空腹時採血と随時採血により異なる。

● HDL-C は単独では薬物介入の対象とはならない。

た。

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

文 献

- 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.
- Imano H, Noda H, Kitamura A, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 2011;52:381-6.
- 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.
- Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, *et al.* Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:89-98.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000;7:110-21.
- Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, *et al.* A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001;8:33-44.
- Chikamori T, Sugimoto K, Hamada T, *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering treatment in Japanese elderly patients with coronary artery disease and normal cholesterol level using 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *J Cardiol* 2000;35:95-101.
- Saito I, Iso H, Kokubo Y, *et al.* Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular disease mortality: Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. *Circ J* 2009;73:878-84.
- 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.
- Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, *et al.* Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita study. *Am J Hypertens* 2014;27:1362-9.
- Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Jpn Circ J* 1990;54:414-21.
- Konishi M, Iso H, Iida M, *et al.* Trends for coronary heart disease and its risk factors in Japan: epidemiologic and pathologic studies. *Jpn Circ J* 1990;54:428-35.
- 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.
- 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.
- Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, *et al.* Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1998;62:7-14.
- Kitamura A, Iso H, Naito Y, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994;89:2533-9.
- Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, *et al.* Risk of hypercholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:95-107.
- Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, *et al.* Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65,594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001974.
- Okumura K, Iseki K, Wakugami K, *et al.* Low serum cholesterol as a risk factor for hemorrhagic stroke in men: a community-based mass screening in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1999;63:53-8.
- 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.
- Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, *et al.* Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000;31:2616-22.
- Cui R, Iso H, Yamagishi K, *et al.* High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. *Atherosclerosis* 2012;221:565-9.

- 27) Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, *et al.* Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan. *Hypertension* 2015;65:517–24.
- 28) Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, *et al.* A combination of blood pressure and total cholesterol increases the lifetime risk of coronary heart disease mortality: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:6–24.
- 29) Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413–9.
- 30) Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375–83.
- 31) Kitamura A, Noda H, Nakamura M, *et al.* Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2011;18:454–63.
- 32) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, *et al.* Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Atherosclerosis* 2010;209:290–4.
- 33) Noda H, Iso H, Irie F, *et al.* Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:30–6.
- 34) Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2014;233:343–8.
- 35) Takeuchi T, Nemoto K, Takahashi O, *et al.* Comparison of cardiovascular disease risk associated with 3 lipid measures in Japanese adults. *J Clin Lipidol* 2014;8:501–9.
- 36) Tanaka F, Makita S, Onoda T, *et al.* Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels <120 mg/dl. *Am J Cardiol* 2013;112:1063–8.
- 37) Kakehi E, Kotani K, Ishikawa S, *et al.* Serum non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of ischemic stroke in a Japanese population: the Jichi Medical School cohort study. *Asia Pac J Public Health* 2015;27:Np535–43.
- 38) Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke subtypes and coronary heart disease: the Japan Public Health Center-Based Prospective (JPHC) Study. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:363–74.
- 39) Usui T, Nagata M, Hata J, *et al.* Serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in community dwellers with chronic kidney disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:706–15.
- 40) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, *et al.* Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:116–21.
- 41) Sugimoto K, Isobe K, Kawakami Y, *et al.* The relationship between non-HDL cholesterol and other lipid parameters in Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:107–10.
- 42) Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, *et al.* High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study. *Stroke* 2013;44:327–33.
- 43) Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003;34:863–8.
- 44) Iso H, Sato S, Kitamura A, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744–51.
- 45) Satoh H, Tomita K, Fujii S, *et al.* Lower high-density lipoprotein cholesterol is a significant and independent risk for coronary artery disease in Japanese men. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:792–8.
- 46) Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, *et al.* Association of high-density lipoprotein cholesterol concentration with different types of stroke and coronary heart disease: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2017;265:147–54.
- 47) Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, *et al.* The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006;184:143–50.
- 48) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, *et al.* Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66:1087–95.
- 49) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, *et al.* Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002;66:1096–100.
- 50) Huxley RR, Barzi F, Lam TH, *et al.* Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease: an individual participant data meta-analysis of 23 studies in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2011;124:2056–64.
- 51) Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, *et al.* A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol* 2017;32:547–57.
- 52) Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, *et al.* Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol and stroke incidence: JMS Cohort Study. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23087.
- 53) Hirata A, Sugiyama D, Watanabe M, *et al.* Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: the EPOCH-JAPAN study. *J Clin Lipidol* 2018;12:674–84.e5.
- 54) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, *et al.* Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:98–106.
- 55) Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, *et al.* Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–8.
- 56) Patel A, Barzi F, Jamrozik K, *et al.* Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004;110:2678–86.
- 57) Iso H, Naito Y, Sato S, *et al.* Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153:490–9.
- 58) Satoh H, Nishino T, Tomita K, *et al.* Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men. *Circ J* 2006;70:227–31.
- 59) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, *et al.* A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: the Suita study. *Atherosclerosis* 2011;217:201–6.
- 60) Iso H, Imano H, Yamagishi K, *et al.* Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014;237:361–8.

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

② 脂質異常症の検査

1) 脂質検査の留意事項

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

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

原則として入院時に血清脂質を評価する^{5, 6)}。

- 2) LDL-C: LDL-C は通常 Friedewald 式 (TC - HDL-C - TG/5) による算出値または直接法による測定値で評価される。前者は食後 (随時) の検体や TG 濃度が 400 mg/dL 以上の検体では使用されない。後者には原理の異なる複数の試薬があるが、基本的には食事による影響はなく、採血は随時でかまわない^{3, 4)}。TG 濃度が 400 mg/dL 以上の検体でも直接法による LDL-C 測定は可能である。
- 3) HDL-C: HDL-C は、現在ではほとんど直接法で測定される。直接法には原理の異なる複数の試薬があるが、いずれも空腹時、随時のどちらの検体でも使用できる。HDL 組成が正常と著しく異なる場合 (HDL-C < 20 mg/dL、 ≥ 120 mg/dL、胆汁うっ滞性肝障害など)、試薬間差が大きいのでアポ蛋白など他の検査を併用する (後述)。リポ蛋白 (a) (Lp(a)) が極端に高いと、一部は HDL-C として測り込まれる。
- 4) TG: TG の測定には、日本で使用されている遊離グリセロール (FG) を消去するグリセロール消去法と、欧米で使用されている FG も合わせて総グリセライドとして測定する未消去法がある。TG 濃度は食事の影響を受けやすく、食後 TG は上昇する。高 TG 血症を含め脂質異常症の診断

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

- 5) Non-HDL-C: TCからHDL-Cを引いて求める。動脈硬化惹起性リポ蛋白であるLDL(狭義)、IDL、レムナントリポ蛋白のコレステロールが含まれ、アポBと良い相関を示す⁹⁾。正常のカイロミクロンやVLDLのコレステロールも含まれるため、TG \geq 600 mg/dLではその影響が無視できなくなりnon-HDL-Cの信頼性が担保できない。HDL-C直接法の信頼性が低い場合は、その誤差の影響を受ける。
- 6) アポリポ蛋白(アポ蛋白): リポ蛋白の蛋白部分の大部分を占める。リポ蛋白が受容体やトランスポーターに結合するためのリガンドとして、または各種酵素の活性化や抑制に働く。アポ蛋白は日内変動が少なく、食後の値を空腹時の値に代用できる¹⁰⁾。著明な高脂血症や低脂血症、胆汁うっ滞、黄色腫を認める患者などで有用である。IIb型高脂血症とIII型高脂血症の鑑別は血清脂質では困難だが、後者ではアポE/アポCIII比が高いことから鑑別可能である¹¹⁾。
- 7) リポ蛋白分画: 主要なリポ蛋白分画としては、コレステロールが多い分画としてLDLとHDL、TGが多い分画としてカイロミクロン、VLDL、IDLなどが比重超遠心法の分画として設定されている。脂質異常症の診断後は、脂質異常症の病型診断などに進むが、必要に応じてリポ蛋白電気泳動検査(アガロースゲルまたはポリアクリルアミドゲル)および陰イオン交換HPLC(高速液体クロマトグラフィ)によるリポ蛋白分画検査などにより脂質異常症のタイプ(I~V型)を決定する。各方法の特徴としては、電気泳動法は基本的に定性検査であり、HPLC法は各5分画のコレステロール濃度の定量法である^{12, 13)}。Friedewald式や直接法によるLDL-Cは、HPLC法によるLDL-CとIDL-Cの和に相当する。
- 8) レムナントリポ蛋白: レムナントリポ蛋白は、カイロミクロンやVLDLが代謝される過程で生じる中間代謝リポ蛋白である。III型高脂血症、

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

- 9) リポ蛋白(a) [Lp(a)]: Lp(a)はLDL粒子のアポBにアポリポ蛋白(a)が結合した特殊なリポ蛋白であり、アポ(a)は、その蛋白分子内のクリングルという構造単位のタイプIV-2の繰り返し回数が遺伝により決まっているため、その分子サイズも個々により異なる。Lp(a)の濃度は、アポ(a)の分子量とほとんどの場合は逆相関する。Lp(a)濃度はLp(a)に含有される蛋白質量と脂質量等を合わせた複合的な質量濃度である。Lp(a)の高値はASCVDとりわけ冠動脈疾患の危険因子であるが、Lp(a)濃度は、腎不全あるいはエストロゲン低下により多少上昇するほか、外科的侵襲や炎症などにより一過性に上昇することがあるので注意が必要である^{16, 17)}。Lp(a)はASCVDの残余リスクの一つとして重要であり、Lp(a)測定の標準化が求められる¹⁸⁻²⁰⁾。
- 10) 遊離脂肪酸および脂肪酸分画: 臨床における脂肪酸分画の測定は4成分と24成分の2種類があるが、4成分ではジホモ- γ -リノレン酸(DGLA)、アラキドン酸(AA)、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)がガスクロマトグラフィ法によって測定される。脂質異常症、ASCVDなどの診断および評価の補助として、脂肪酸分画が測定される。EPAは抗炎症作用と抗血小板作用を有するn-3系不飽和脂肪酸であり、一方AAは炎症促進作用や血小板凝集亢進作用を有する脂質メディエーターの前駆体である²¹⁾。EPA/AA比は慢性炎症の目安となり、冠動脈疾患や脳卒中のリスク評価や診療経過の観察で有用性が期待されている²¹⁻²³⁾。
- 11) リポ蛋白リパーゼ(LPL): LPLは、リポ蛋白中のTGを加水分解する酵素で、ヘパラン硫酸ブ

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

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

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

- 13) マロンジアルデヒド-LDL (MDA-LDL)、small dense LDL (sd-LDL) : MDA-LDLは、LDLが酸化ストレスを受けリン脂質などの脂質やアポ蛋白が酸化変性したりポ蛋白が酸化LDLの一つである^{31, 32)}。酸化LDLは血管内皮細胞傷害、血管壁内への単球浸潤亢進、泡沫細胞形成など動脈硬化の広範な過程に関与するとされる^{31, 32)}。MDA-LDLは、冠動脈疾患既往歴のある糖尿病患者では、冠動脈疾患発症に関する予後予測や糖尿病患者の冠動脈インターベンション治療後の再狭窄に関する予後予測にも有用である³³⁾。一方、sd-LDL³⁴⁾は、LDL粒子のうちサイズが小さく比重が高いものであり、ビタミンE濃度が低く酸化変性を受けやすい。またsd-LDLは冠動脈疾患との関連が複数報告されている^{35, 36)}。
- 14) シトステロール・ステロール分画 : シトステロール、カンベステロール、ラソステロールなどのステロール分画がわが国では主にガスクロマト

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

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

文 献

- 1) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 2) Pownall HJ. Dietary ethanol is associated with reduced lipolysis of intestinally derived lipoproteins. *J Lipid Res* 1994;35:2105-13.
- 3) Miida T, Nakamura Y, Mezaki T, et al. LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations decrease during the day. *Ann Clin Biochem* 2002;39:241-9.
- 4) Miida T, Nishimura K, Hirayama S, et al. Homogeneous assays for LDL-C and HDL-C are reliable in both the postprandial and fasting state. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:583-99.
- 5) Third Report of the National Cholesterol Education Pro-

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

1.2 喫煙

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

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

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

喫煙者よりは低くなっていた¹³⁾。

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

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

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

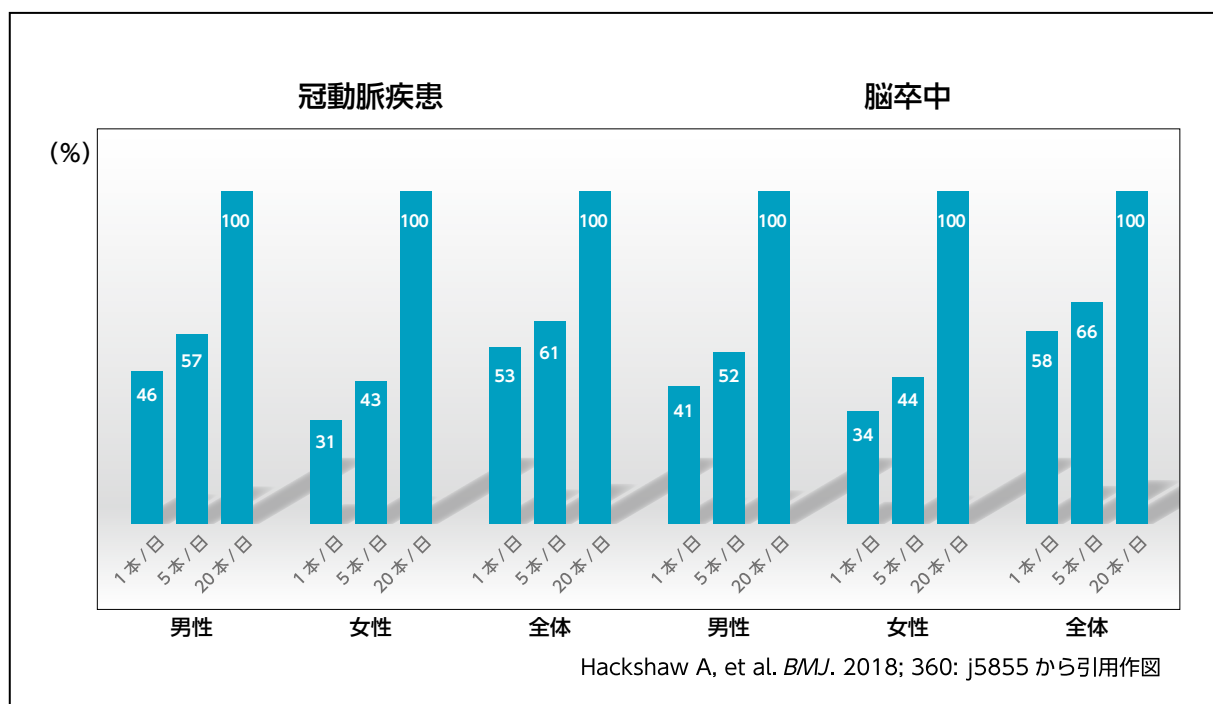


図2-1 非喫煙を0%、20本/日を100%とした場合の超過相対リスク

表 2-2 新型たばこの分類

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

* 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

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

文 献

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

combustion cigarettes: the Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR - VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010455.

- 21) Uchiyama S, Senoo Y, Hayashida H, *et al.* Determination of chemical compounds generated from second-generation

e-cigarettes using a sorbent cartridge followed by a two-step elution method. *Anal Sci* 2016;32:549-55.

- 22) Kiernan E, Click ES, Melstrom P, *et al.* A brief overview of the national outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury and the primary causes. *Chest* 2021;159:426-31.

1.3 高血圧

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

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

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

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

文 献

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

1.4 耐糖能異常

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

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

（エビデンスレベル：E-1b）

わが国における地域疫学研究の結果では、非糖尿病者の成人において、耐糖能異常を有する者では正

常耐糖能の者と比較して脳心血管疾患による死亡のリスクが有意に上昇することが報告されている。

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

一方、糖代謝指標と脳心血管疾患の発症との関連においては、対照群の設定により報告内容が異なっており、対照群を低く設定した研究では、血糖・HbA1c が高い者で低い者と比較し、有意な脳心血管疾患発症のリスク上昇を認める傾向がある。空腹時血糖と脳心血管疾患発症との関連を検討した研究では、空腹時血糖 100 mg/dL 未満の者を対照に設定した吹田研究（追跡期間11.7年）と J-ECOH 研究（追跡期間4年）で空腹時血糖 100-125 mg/dL の者で有意な脳心血管疾患発症のリスク上昇を認めた（吹田研究：ハザード比1.25、95%信頼区間1.00-1.58、J-ECOH 研究：ハザード比1.77、95%信頼区間1.10-2.86）^{5,6)}。しかし、空腹時血糖 110 mg/dL 未満の者を対照に設定した産業保健領域の疫学研究では、空腹時血糖 110-125 mg/dL の者の脳心血管疾患発症リスクは有意な上昇を認めていない^{7,8)}。HbA1c と脳心血管疾患発症との関連を検討した研究では、HbA1c5.0%以下の者を対照に設定した久山町研究（追跡期間7年）で、HbA1c5.5-6.4%の者における有意な脳心血管疾患発症リスクの上昇を認めた（ハザード比2.26、95%信頼区間1.29-3.95）⁹⁾。また、JPHC 研究（追跡期間9.4年）では、3年以内の発症

者を除外した解析において、HbA1c5.0-5.4%の者と比較し、HbA1c6.0-6.4%の者で有意な脳心血管疾患発症リスクの上昇を認めた（ハザード比1.33、95%信頼区間1.01-1.75）¹⁰⁾。同様に、J-ECOH 研究（追跡期間4年）では、HbA1c5.7%未満の者と比較し、HbA1c5.7-6.4%の者で有意な脳心血管疾患発症リスクの上昇を認めた（ハザード比1.93、95%信頼区間1.21-3.08）⁶⁾。一方、HbA1c6.0%未満の者を対照に設定した疫学研究では、HbA1c6.0-6.4%の者の脳心血管疾患発症リスクは有意な上昇を認めていない^{11,12)}。しかし、脂質異常症患者に対するプラバスタチンの脳心血管疾患の一次予防効果を検討したランダム化比較試験である MEGA Study のサブ解析において、HbA1c と脳心血管疾患発症との関連を非線形分析により検討した結果、HbA1c の上昇に伴い脳心血管疾患の発症リスクは上昇し、HbA1c6.0%を超えると HbA1c5.5%以下の者と比較して有意なリスク上昇を認めていた¹¹⁾。以上の知見を総合すると、非糖尿病患者の成人において、耐糖能異常を有し血糖やHbA1cが上昇すると脳心血管疾患の発症リスクが高まると考えられる。

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

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

文 献

- 1) Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, *et al.* Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia* 2008;51:575-82.
- 2) Sakurai M, Saitoh S, Miura K, *et al.* HbA1c and the risks for all-cause and cardiovascular mortality in the general Japanese population: NIPPON DATA90. *Diabetes Care* 2013;36:3759-65.
- 3) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, *et al.* Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
- 4) Islam Z, Akter S, Inoue Y, *et al.* Prediabetes, diabetes, and the risk of all-cause and cause-specific mortality in a Japanese working population: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Diabetes Care* 2021;44:757-64.
- 5) Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, *et al.* The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res* 2010;33:1238-43.
- 6) Hu H, Mizoue T, Sasaki N, *et al.* Prediabetes and cardio-

vascular disease risk: a nested case-control study. *Atherosclerosis* 2018;278:1-6.

- 7) Hirokawa W, Nakamura K, Sakurai M, *et al.* Mild metabolic abnormalities, abdominal obesity and the risk of cardiovascular diseases in middle-aged Japanese men. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:934-43.
- 8) Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, *et al.* Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:59-70.
- 9) Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, *et al.* Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:164.
- 10) Goto A, Noda M, Matsushita Y, *et al.* Hemoglobin A1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e785.
- 11) Nishimura R, Nakagami T, Sone H, *et al.* Relationship between hemoglobin A1c and cardiovascular disease in mild-to-moderate hypercholesterolemic Japanese individuals: subanalysis of a large-scale randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:58.
- 12) Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, *et al.* New diagnosis criteria for diabetes with hemoglobin A1c and risks of macro-vascular complications in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:e20-3.
- 13) Satoh H, Nishino T, Tomita K, *et al.* Risk factors and the incidence of coronary artery disease in young middle-aged Japanese men: results from a 10-year cohort study. *Intern Med* 2006;45:235-9.
- 14) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, *et al.* Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2010;41:203-9.

糖尿病は動脈硬化性疾患の高リスク病態である。

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

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

多い¹²⁾、などが挙げられる。

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

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

文 献

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

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

BQ7

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

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

(エビデンスレベル：E-1a)

【FH】

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

【非心原性脳梗塞】

わが国の脳卒中既往者の心筋梗塞発症率は4.0～4.5/1,000人年と一般成人よりも高く^{4,5)}、糖尿病患者においても脳卒中の既往、とくに動脈硬化病変に由来する非心原性脳梗塞は冠動脈疾患のリスクと考えられる。日本を含む6か国の2型糖尿病患者117万人の保険データベースを用いた研究では、脳卒中の既往があると総死亡、心血管死、心筋梗塞発症の各

リスクが1.59、2.31、1.37倍高かった⁶⁾。また、日本を含む44か国で実施された心血管疾患ハイリスク患者を対象とした REACH における糖尿病患者を対象にした解析では、アテローム血栓性疾患の既往を有さない患者の心血管死亡率は0.7%、主要心血管イベント発症率が2.2%であったのに対し、虚血性脳卒中の既往を有する患者ではそれぞれ2.1%、6.4%と高率であった⁷⁾。

【PAD】

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

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

【網膜症】

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

【腎症】

糖尿病患者における腎症の存在は心血管疾患のリ

スク因子である³⁰⁻³⁹⁾。米国の1,430名の糖尿病患者を含むNHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey)において、2型糖尿病患者のアルブミン尿増加とGFR低下は、総死亡と心血管死の独立したリスク因子であった³⁷⁾。また、英国における新規に2型糖尿病と診断された5,097名を対象としたUKPDSの心血管疾患による年間死亡率は、正常アルブミン尿群0.7%、微量アルブミン尿群2.0%、顕性タンパク尿群3.5%、腎不全群12.1%と腎症病期の進行とともに高くなった³⁶⁾。さらに、心血管疾患ハイリスクの2型糖尿病患者10,640名を対象としたADVANCEの事後解析では、アルブミン尿増加とeGFR低下が心血管疾患の発症リスク増大と関連し、尿中アルブミン >300 mg/g creatinineかつeGFR <60 mL/min/1.73 m²であれば心血管疾患発症リスクは3.2倍高かった³⁹⁾。わが国における2型糖尿病の慢性腎臓病患者1,493人を対象とした横断研究では、心血管疾患の合併率は18.6%であったが、CKD stage別ではstage 2が6.99%、stage 3が17.78%、stage 4が52.48%、stage 5が55.17%とeGFRの低下に伴い心血管疾患の合併率が増加した³³⁾。糖尿病性腎症はアルブミン尿から顕性タンパク尿が出現した後に腎機能が低下する経過が典型的であるが、近年、タンパク尿の排泄増加を伴わずに腎機能が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含めて糖尿病性腎臓病(Diabetic kidney disease: DKD)とよぶ。日本人2型糖尿病患者675名を対象とした4年間の前向きコホート研究で、eGFR <60 mL/min/1.73 m²であっても尿中アルブミンが正常であれば心血管疾患発症リスクは低いことが報告された⁴⁰⁾。

【神経障害】

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

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

【喫煙】

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

【血糖コントロール不良状態の持続】

持続する高血糖が心血管疾患の発症リスクに密接に関係することは、多くに疫学研究により明らかである⁵⁷⁾。新規発症の2型糖尿病患者を対象としたUKPDSでは、HbA1cが1%低下することで心筋梗塞の発症が14%減少することが報告された⁵⁸⁾。メタ解析において、HbA1cの1%増加は心血管疾患の発症を18%、冠動脈疾患の発症を13%、致死性心筋梗塞の発症を16%増加させた⁵⁹⁾。日本の健康保険データベースを利用した14,633名の糖尿病患者を対象と

した研究では、食事療法単独で治療されている群ではHbA1c \leq 7.0%、7.1-8.0%、 $>8.0\%$ と血糖コントロールが不良になるに伴い、冠動脈疾患の発症リスクが増加したが、インスリンまたはSU薬で治療されている群ではHbA1c \leq 7.0%でも $>8.0\%$ でも冠動脈疾患の発症リスクが高かった⁶⁰⁾。

文 献

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

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

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

1.5 慢性腎臓病

慢性腎臓病（CKD）は動脈硬化性心血管疾患の高リスク病態である。

日本腎臓学会による「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン2018」¹⁾では、CKD の定義は以下の通りであり、①、②のいずれか、または両方が3カ月以上持続することで診断する。①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、特に0.15 g/gCr 以上のタンパク尿（30 mg/gCr 以上のアルブミン尿）の存在が重要、②糸球体濾過量（GFR）<60 mL/分/1.73m²。なお GFR には血清 Cr 値、性別、年齢から日本人における推算 GFR（eGFR）が用いられている。CKD は末期腎不全のみならず総死亡や心血管死亡の高リスク病態でもあり、これらの複合アウトカムリスクは、原疾患（Cause）、GFR、およびタンパク尿（アルブミン尿：Albuminuria）により大きく異なるため、これらの3要因を用いて CKD 重症度分類（CGA 分類）^{1,2)}が行われている。

米国の透析患者の心血管死亡リスクは一般住民の10～30倍高く³⁾、わが国でも同程度の高リスクが示されている⁴⁾。また、吹田研究⁵⁾では、eGFR ≥90 mL/分/1.73 m²の群に比較し eGFR 60-89、50-59、<50 mL/分/1.73 m²の群における心血管疾患（脳卒中+心筋梗塞）発症の多変量調整済ハザード比は、それぞれ1.21（0.93-1.58）、1.75（1.22-2.50）、2.48（1.56-3.94）であり、透析・移植治療を受けていない保存期の CKD においては eGFR が低いほど心血管疾患発症リスクが高いことが示されている。eGFR 低値と心血管疾患発症の関連は、男性では心筋梗塞が、女性では脳梗塞がより顕著に関連すると

の報告もある^{6,7)}。

わが国において CKD を動脈硬化性心血管疾患の高リスク病態と位置付ける根拠として、次のような情報が利用できる。まず、心血管疾患発症の各種危険因子の関連を多変量 Cox 解析した Case-J 研究のコホート解析⁸⁾によると、腎障害（タンパク尿あり and/or 血清 Cr ≥1.3 mg/dL）のハザード比は2.82（1.18-4.39）で、糖尿病のハザード比1.97（1.26-3.06）以上の高リスク因子であることが示された。また、吹田研究⁵⁾において eGFR 50～59 mL/分/1.73 m²の群における心血管疾患（脳卒中+心筋梗塞）発症リスクは10年リスク10%に相当する1,000人年あたり10を超え、eGFR<50 mL/分/1.73 m²の群では1,000人年あたり16となる。

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

動脈硬化性心血管疾患の危険因子の関与の程度は腎機能によって変化する。カナダの大規模コホート研究¹⁰⁾によると、LDL-C と動脈硬化性疾患の関連は eGFR が低いほど弱くなり、eGFR が 15 mL/分/1.73 m² 未満では有意な関連が認められなくなる。この結

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

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

文 献

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

1.6 加齢・性差

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

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

また、女性は男性に比べて心筋梗塞の発症及び死亡リスクは低い。1999-2001年の滋賀県高島町の調査では、日本人女性の年齢調整急性心筋梗塞発症率(10万人・年)は35.7と男性100.7の約3分の1であった⁴⁾。さらに、2019年人口動態統計の死因簡単分類にみた死亡率(人口10万対)によると急性心筋梗塞の(粗)死亡率は男性30.1、女性21.1である。そして、同データより年齢別急性心筋梗塞死亡率は、30歳代は男性2.4、女性0.4、40歳代は男性10.8、女性2.0、50歳代は男性33.9、女性5.2、60歳代は男性74.2、女性17.6、70歳代は男性145.7、女性56.8、80歳代は男性370.3、女性215.9、90歳代は男性751.9、

女性548.2、100歳以上は男性355.6、女性335.0と、どの年代においても女性の急性心筋梗塞死亡率は男性より低かった。しかし、女性の急性心筋梗塞死亡率は60歳代から上昇し、70歳代以降で特に増加しており、高齢女性の動脈硬化性疾患のリスクは低い⁵⁾。脳梗塞による死亡率(人口10万対)は男性46.8、女性49.0と男女の差はほとんどない。年齢別の死亡率(人口10万対)は、30歳代は男性0.2、女性0.2、40歳代は男性1.8、女性0.8、50歳代は男性8.5、女性2.3、60歳代は男性43.7、女性10.5、70歳代は男性194.8、女性62.3、80歳代は男性834.4、女性457.7、90歳代は男性2,367.6、女性2,147.4、100歳以上は男性1,900.0、女性2,188.3と、90歳代まで女性の脳梗塞死亡率は男性より低い、性差よりも加齢の影響の方が大きい。女性の動脈硬化性疾患のリスクが低い原因としては、エストロゲン作用や女性特有のライフスタイル(妊娠、出産、育児など)が

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

文 献

- 1) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- 2) Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese

representative population. *Circ J* 2006;70:1249-55.

- 3) Nakai M, Watanabe M, Kokubo Y, *et al.* Development of a cardiovascular disease risk prediction model using the Suita Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:1160-75.
- 4) Rumana N, Kita Y, Turin TC, *et al.* Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol* 2008;167:1358-64.
- 5) 厚生労働省. 令和元年 (2019) 人口動態統計. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>; 2020.

1. 7 冠動脈疾患の家族歴

冠動脈疾患の家族歴は冠動脈疾患発症の危険因子である。

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

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

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

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

最近の遺伝子解析技術の進歩により、ゲノムワイド関連解析の結果明らかとなった数百万の一塩基多型を用いてアルゴリズムを構築し、遺伝的リスクを評価するポリジェニックリスクスコア（PRS）が注目されている^{13,14)}。PRSはACC/AHAによる動脈硬化性疾患のリスク予測モデル（PCE）への上乗せ効果が一部のハイリスク集団で限定的に認められた¹⁵⁾。民族の多様性を考慮すると、民族ごとに解析アルゴリズムは構築する必要はあるが、遺伝的素因が冠動

脈疾患の発症に重要であることは明白であり、遺伝的素因を含む家族歴が、冠動脈疾患の家族歴は冠動脈疾患の独立した危険因子である。特に早発性（発症年齢：男性55歳未満、女性65歳未満）冠動脈疾患の家族歴は高リスクと考えるべきである。

文 献

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

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

1.8 飲酒

多量飲酒は動脈硬化性疾患の発症や死亡を増加させる。

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

また、習慣的な飲酒でなくとも不規則な多量飲酒（ビンジ飲酒）が動脈硬化性疾患のリスクを増加させることが指摘されている²¹⁻²⁴⁾。ビンジ飲酒とは、米国の基準によると、男性では 5 ドリンク（純アル

コール換算で 70 g）、女性では 4 ドリンク（同 56 g）を 2 時間以内に飲酒することとされているが²⁵⁾、わが国では現在のところ、短時間に大量に飲酒することにとどまっている²⁶⁾。大規模国際症例対照研究やメタ分析によって、適正飲酒であっても純アルコール 60 g（1 機会およそ日本酒 3 合）を超えるビンジ飲酒により、虚血性心疾患の死亡率が高まる可能性が報告されている^{21, 24)}。

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

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

文 献

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

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

1.9 冠動脈疾患の既往

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

冠動脈疾患の既往のある者は、既往のない者と比べて心血管イベント発症リスクが高いことは、欧米の疫学研究、介入試験などから明らかである¹⁻³⁾。わが国でも、スタチンを用いた一次予防試験であるMEGA Study⁴⁾における食事療法群の冠動脈イベント発症率が2.1/1,000人年、J-LITにおける冠動脈疾患の既往がない患者の冠動脈イベント発症率が0.9/1,000人年⁵⁾に対して、J-LITの冠動脈疾患患者では4.5/1,000人年⁶⁾、JELISの冠動脈疾患の既往が

ない患者が1.6/1,000人年に対して冠動脈疾患患者では6.8/1,000人年である⁷⁾。また、冠動脈疾患患者の登録研究であるJCAD⁸⁾やCREDO-Kyoto Study⁹⁾における冠動脈イベント発症率は15/1,000人年以上である。とくに、急性冠症候群における冠動脈イベント発症リスクはスタチン内服下でも高く、さらにASCVDの発症リスクも高い¹⁰⁻¹⁵⁾。急性症候群患者を対象としたHIJ-PROPERにおけるスタチン単独治療群における観察期間中の平均LDL-Cは84.6 mg/

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

文 献

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

1. 10 脳血管疾患の既往（TIA 含む）

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

脳梗塞や一過性脳虚血患者（TIA）では発症直後には脳卒中再発リスクが非常に高い。わが国の患者を含む発症 7 日以内の軽症脳梗塞および TIA 患者 4,789 症例を登録した TIAregistry.org では 5 年間追跡調査の報告がされているが、最初の 1 年間の脳卒中再発 5.1%、心筋梗塞 0.4%、5 年間で脳卒中再発 9.5%、急性冠症候群 1.1% であり、2 年目以後は脳卒中再発 1.1%/年、急性冠症候群は 0.2%/年であった^{1,2)}。発症 24-48 時間以内の脳梗塞、TIA を対象とした大規模臨床試験では、中国で 5,170 例を対象とした CHANCE 研究³⁾ で 3 か月以内の脳卒中再発率 10.0%、心筋梗塞発症率 0.1%、欧米を中心に 4,881 例を対象とした POINT 研究⁴⁾ では 3 か月以内の脳卒中再発率 5.6%、心筋梗塞発症率 0.3%、13,199 例を対象とした SOCRATES 研究⁵⁾ では 3 か月以内の脳卒

中再発率 6.4%、心筋梗塞発症率 0.3% と報告されている。脳梗塞、TIA 急性期では脳卒中再発リスクが心筋梗塞発症リスクを大きく上回っている。一方発症 1 か月以上を経過した慢性期脳梗塞患者を主として対象とした臨床試験はわが国で多く行われてきた。わが国で実施された非心原性脳梗塞 1,578 例を対象とした J-STARS 試験⁶⁾ では年間脳卒中再発率は 2.4%、心筋梗塞発症率は 0.14%、非心原性脳梗塞 2,757 例を対象とした C-SPS2 試験⁷⁾ では年間脳卒中再発率約 3%、非心原性脳梗塞 3,747 例を対象とした PRASTRO-I 試験⁸⁾ では、平均 1.8 年の追跡期間中脳卒中再発 3.9%、心筋梗塞発症 0.3%、ハイリスク非心原性脳梗塞患者 1,879 例を対象とした C-SPS.com 試験⁹⁾ の抗血小板薬単剤使用 947 例では、年間脳卒中再発 5.0%、急性心筋梗塞発症は 1.4 年間の追跡期間中

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

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

文 献

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

1.11 高リスク血管病

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

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

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

日本人の中老年一般住民における LASO の有病率は 1～3% と推測されている。また、リスク因子を持つ集団では有病率が増加し、65歳以上の高齢者で 3～6%、糖尿病患者で 5～10%、冠動脈疾患あるいは脳血管疾患患者で 10～20%、慢性腎不全血液透析患者で 10～20% と推定される²⁾。一般住民を対象にした久山町研究では、40歳以上の心血管疾患を有さない 2,954 名を対象に平均 7.1 年追跡し、ABI が 0.9 以下の人は正常 ABI の人に比較し 4.13 倍冠動脈疾患の発症リスクが高かった³⁾。一般住民を対象にした CIRCS 研究において、60～74 歳の心血管疾患のない 939 名を平均 9.3 年追跡して、ABI が 0.9 以下の人は 1.1 以上のの人に比べ冠動脈疾患の発症リスクが 2.04 倍、脳血管疾患の発症リスクは 3.39 倍高かった⁴⁾。また、Ohkuma らは、心血管疾患の病歴のない日本人において 7.8 年間追跡できた 720 名について、ABI が 1.10-1.19 の人に比べ 1.00-1.09 で 1.07 倍、0.91-0.99 で 1.37 倍、0.90 以下で 1.60 倍心血管疾患の発症リスクが高かった。さらに、ABI が 1.30 以上の場合も 2.42 倍高いという結果であった⁵⁾。また、REACH Registry では、日本人 5,193 名のうち、603 例の PAD 合併患者の 1 年間の心血管疾患発症を検討し、全

死亡 1.25%、心血管死 0.55%、非致死性心筋梗塞 0.77%、非致死性脳卒中 1.56% と高率であった⁶⁾。Shigematsu らは、PAD 患者 557 名についての前向き観察研究を行い、3 年間に心血管死を 6.3%、心疾患 11.3%、脳血管障害 7.0%、下肢イベント 16.9% を認めた⁷⁾。

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

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

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

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

一般的な予防策に加えスタチンの投与が推奨されている。

文 献

- 1) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, *et al.* 2017 ESC guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
- 2) 宮田哲郎, ほか. 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン (2015年版). In. https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2015_miyata_h.pdf; 2015.
- 3) Kojima I, Ninomiya T, Hata J, *et al.* A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:966-73.
- 4) Cui R, Yamagishi K, Imano H, *et al.* Relationship between the ankle-brachial index and the risk of coronary heart disease and stroke: the circulatory risk in communities study. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:1283-9.
- 5) Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, *et al.* Ankle-brachial index measured by oscillometry is predictive for cardiovascular disease and premature death in the Japanese population: An individual participant data meta-analysis. *Atherosclerosis* 2018;275:141-8.
- 6) Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, *et al.* Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH Registry. *J Neurol Sci* 2009;287:45-51.
- 7) Shigematsu H, Nishibe T, Obitsu Y, *et al.* Three-year cardiovascular events and disease progress in patients with peripheral arterial disease: results from the Japan Medication Therapy for Peripheral Arterial Disease (J-METHOD). *Int Angiol* 2010;29:2-13.
- 8) Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, *et al.* 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726-e79.
- 9) Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, *et al.* Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007:CD000123.
- 10) Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, *et al.* Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014;63:79-87.
- 11) Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-54; discussion 53-4.
- 12) Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, *et al.* Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864-72.
- 13) Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufi M, *et al.* Statins for prevention of cardiovascular events in a low-risk population with low ankle brachial index. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:630-40.
- 14) Vogel TR, Dombrovskiy VY, Galinanes EL, *et al.* Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:694-700.
- 15) Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, *et al.* Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:934-43.
- 16) Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338-50.
- 17) Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, *et al.* Preventive effects of eicosapentaenoic acid on coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Circ J* 2010;74:1451-7.
- 18) Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108:1481-6.

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

腹部大動脈瘤 (AAA) 患者は、動脈硬化性疾患を高率に合併する。

腹部大動脈瘤 (abdominal aortic aneurysm; AAA) は瘤壁やその周囲の大動脈に動脈硬化病変が存在しており、冠動脈の動脈硬化病変に関連していると考えられている。手術適応のない小径のAAAに関するメタ解析では、毎年3%の心血管関連死亡と、全体として44.9%の虚血性心疾患、26.8%の心筋梗塞の合併を認めた¹⁾という報告がある。また、AAAの人工血管置換術でも、動脈硬化性疾患の重篤な周術期合併症が2-8%の割合で発生することが報告されてい

る²⁾。日本人のデータでも、腎動脈下腹部大動脈瘤に対する術前の冠動脈造影で45.7%の冠動脈硬化合併³⁾や、冠動脈疾患の既往のない腹部大動脈瘤患者にATP (アデノシン三リン酸) 負荷心筋SPECT (single photon emission computed tomography) で37%の心筋虚血を認めたという報告⁴⁾がある。従って、AAAがあると、高率に冠動脈硬化を有しているだけでなく、一定の割合で治療の必要な動脈硬化性病変になると考えられる。一方、欧米のデータでは

文 献

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

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

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

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

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

③ 腎動脈狭窄 (Renal artery stenosis: RAS)

腎動脈狭窄 (RAS) は、動脈硬化性疾患の高リスク病態である。

腎動脈狭窄症 (renal artery stenosis; RAS) は95%が動脈硬化性の狭窄であり、RASは動脈硬化リスクを持つ40歳以上の日本人の20%に認めたという報告がある¹⁾。RASは進行する病態で、腎機能も悪化する傾向があるが、同時に心血管合併症のリスクも高くなり生存率が低下する^{2,3)}。冠動脈疾患との関係としては、心臓カテーテル検査時にスクリーニングとして腎動脈を調べると30%の患者にRASがあったとの報告⁴⁾や、また、RASの狭窄度に応じて生存率が低下するという⁵⁾報告があるが、わが国での前向き研究の報告はない。一方、RASに対する動脈狭窄解

除には心血管合併症や腎機能低下に対する抑制効果が示されていないのが現状である⁶⁻⁹⁾が、RASのなかで重症例には降圧効果や心血管合併症を下げる効果があるという報告¹⁰⁾や、日本人を対象とした単群・前向き試験ではステント留置により降圧効果が示されており¹¹⁾、今後対象を限定してステント治療の有効性を検討する必要がある¹²⁾。いずれにせよ、現時点では、RASが動脈硬化性疾患の直接的なリスク要因であるという十分なエビデンスがあるとは言えないが、RASは高率に冠動脈硬化病変を有しており重要な心血管疾患の高リスク病態であるといえる。

文 献

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

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

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

節上腕血圧比（ankle-brachial index、ABI）を検討した。本稿では①～⑥の各指標別に記述する。

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

BQ8 脳 MRI による無症候性血管性病変は古典的危険因子（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を有するか？

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

（エビデンスレベル：E-1b）

日本人一般集団において古典的危険因子とは独立して脳 MRI 所見が脳卒中や心血管発症リスクと関連した、という報告は散見される^{3, 4)}。無症候性にみられる脳室周囲白質病変（PVH）や深皮質下白質病変（DSWMH）の重症度は将来の症候性脳梗塞発症の予知因子であることがわが国の多施設研究から報告されており⁵⁾、欧米の同様の研究ともおおむね一致し

ている。しかしながら、日本人一般集団を対象とした研究で、脳 MRI を追加することによる古典的危険因子に基づく予測モデルの改善を評価したものは見いだせなかった。従って一次予防において古典的危険因子の集積によるリスク予測の改善を目的として脳 MRI を勧める科学的根拠は十分ではない、と考えられる。

BQ9 頸動脈エコーによる IMT またはプラーク所見は古典的危険因子の集積（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を有するか？

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

（エビデンスレベル：E-1b）

頸動脈エコーによる内中膜厚やプラーク（頸動脈 IMT/plaque）追加による一次予防としての動脈硬化性疾患予測能改善を評価した日本人対象の研究は2件確認できた。一件は地域ベースの研究（吹田研究）で、日本人集団4,724人（平均年齢59.7歳）を10年以上追跡し循環器疾患の発症（脳卒中=221、冠動脈疾患イベント=154）をアウトカムとしており、Max-CIMT（総頸動脈における最大 IMT）>1.1 mm または Max-IMT（全検査領域頸動脈における最大 IMT）>1.7 mm を加えると C 統計量は CVD、Stroke、CHD いずれにおいても Suita Score 単独に比べて改善した⁶⁾。純再分類改善度（net reclassification index, NRI）は max-CIMT>1.1 mm または max-IMT>1.7 mm を加えると CVD イベント発症で改善した⁶⁾。もう一件は、2 型糖尿病を有する日本人集団783人を平均5.46年追跡した研究であり、頸動脈 IMT（総頸動脈の平均値）が古典的危険因子とは独

立した循環器疾患発症の予測因子であった（致死性・非致死性心筋梗塞、狭心症、TIA、脳梗塞を含む。発症数=85）。フラミンガム・リスク・スコアに頸動脈 IMT 高値（5 分位中の 4 分位以上）を加えると ROC が0.645から0.656と軽度改善を報告しているが、統計量が示されておらず有意な改善か否かは不明である⁷⁾。

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

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

BQ10 冠動脈 CT による狭窄所見や冠動脈石灰化スコアは古典的危険因子の集積（予測モデル）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を有するか？

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

（エビデンスレベル：E-1b）

冠動脈 CT や冠動脈石灰化スコアについては本 BQ の回答となり得る報告は見いだせなかった。一方、欧米において非造影 CT による冠動脈石灰化は動脈硬化性疾患一次予防において一定の評価を得ている。例えば米国 AHA/ACC2019 一次予防ガイドラインでは40-75歳において動脈硬化性疾患10年発症リスクが中等度（7.5%以上20%未満）の場合、リスク管理の目標設定（主にスタチンの使用）を決める際の補助検査として冠動脈石灰化スコア（CACS）を使用することを推奨している（CACSが0、1-99、100以上

のいずれかによって推奨内容が異なる。IIa、B-NR¹¹⁾）。しかしながら、これらは日本人に比較し冠動脈疾患の多い欧米人集団を対象にした研究がその根拠の中心になっており、日本人にそのまま当てはめるのは不適切であろう。さらに欧米に比べ放射線医療被曝量が多いとされるわが国では、一般住民に CT 撮像で放射線被曝を増やす問題も軽視できない。結論として、日本人の一次予防において、古典的危険因子の集積によるリスク予測の改善を目的として冠動脈 CT を行う科学的根拠は乏しい、と考えられる。

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

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

（エビデンスレベル：E-1a）

baPWV を測定した日本人のコホート研究を個人データ・レベルで統合し、予測モデル（集団のフラミンガム・リスク・スコア）に上乗せした動脈硬化性疾患の発症予測能を C 統計値、NRI、IDI で検討した報告がある（J-BAVEL: Japan Brachial-Ankle pulse wave VELocity¹²⁾）。この研究は循環器疾患の既往のない14,673人を平均6.4年間追跡したものである（観察期間中死亡 = 687人、循環器疾患発症 = 735人）。これによると、baPWV を加えることで循環器疾患発症 C 統計量は低リスク群（フラミンガム・リスク・スコア男性 ≤ 5、女性 ≤ 9）または全対象者で有意な改善を見た一方、NRI と IDI は高（男性 ≥ 9、女性 ≥ 15）・中・低リスク群のいずれにおいても有意に改善した。上記 J-BAVEL にデータを提供したコホートのうち久山町住民コホートの別研究（N = 2,916、平均追跡期間7.1年。循環器疾患発症 = 126）では、baPWV を独自の予測モデルに加えることで C 統計

量と NRI 両者において有意な改善を報告している。この研究では、baPWV の cut-off として16.6~17.6 m/sec を提唱している¹³⁾。

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

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

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

（エビデンスレベル：E-1b）

本 BQ を日本人対象に検討した研究は一報のみであった。それによると肥満を有する日本人集団において、潜在性動脈硬化指標（CAVI）は古典的危険因子の集積を超える動脈硬化性疾患イベント（冠動脈疾患、脳梗塞・TIA・動脈硬化性脳出血、閉塞性動脈硬化症）予測能があることが示された¹⁵⁾。しかしこの研究で用いられた予測モデルは米国のもの（10-year atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)

risk score）であり、日本人集団における妥当性は不明である。また研究対象者は400人余りの肥満者のみであり推定値の安定性が十分とは言えない。これらのことより現時点では、日本人の一次予防において、古典的危険因子の集積によるリスク予測の改善を目的として CAVI を行う科学的根拠は不十分である、と考えられる。

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

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

（エビデンスレベル：E-1a）。

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

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

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

文 献

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

1. 13 NAFLD、NASH

BQ 14 NAFLD/NASH はどのような脂質異常症と関連するか？

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

(エビデンスレベル：E-1b)

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

(エビデンスレベル：E-2)

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

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

血症、低 HDL-C 血症の順に NAFLD の合併率が高い³⁾。

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

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

BQ 15 NAFLD/NASH は動脈硬化性疾患の高リスク病態であるか？

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

(エビデンスレベル：E-1a)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

文 献

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

1. 14 その他の考慮すべき危険因子・マーカー

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

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

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

i Lp(a)

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

ASCVD 一次予防における高 Lp(a) 血症の寄与については、主として海外の前向き観察研究の成績が報告されている^{3, 12, 21-26)}。そのなかで英国とデンマークのデータを統合した26,102人を対象としたコホート研究では、LDL-C が 2.5 mmol/L (97 mg/dL) 以下の管理下では高 Lp(a) 血症の寄与リスクは減弱している²⁶⁾。ASCVD 二次予防における高 Lp(a) 血症の寄与については、スタチンなどによる LDL-C の

十分な管理下でも、50 mg/dL 以上の高 Lp(a) 血症はリスクを高めていることが、無作為比較研究の後解析で確認されている^{21, 27-32)}。スタチンを用いたハイリスクの一次予防と二次予防研究の統合メタ解析では、ベースラインの Lp(a) 濃度が 30 mg/dL 以上で、スタチン治療中では50 mg/dL 以上で心血管病リスクが直線的に増加している³²⁾。スタチンとは異なり LDL-C とともに Lp(a) の明らかな低下がみられる PCSK9阻害薬を用いた臨床試験では、Lp(a) の 26.9%低下とともに心血管イベントが23%減少していたが、Lp(a) 低下によるイベント抑制効果の有無については今後の検証が必要である^{21, 30)}。

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

ii MDA-LDL

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

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

iii レムナントリポ蛋白

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

サンプルに基づいている。

iv 食後高脂血症

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

v Small dense LDL

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

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

vi アポ蛋白 B（アポ B）

アポ B（アポ B-100）は、LDL やレムナントなどの動脈硬化惹起性リポ蛋白粒子に存在するアポ蛋白である。リポ蛋白一粒子あたりアポ B 一分子が存在するため、アポ B 値はこれらリポ蛋白の粒子数に比例する。縦断研究やそのメタ解析により、アポ B が LDL-C や non-HDL-C よりも強い心血管イベントの危険因子であり、冠動脈疾患発症のリスクアセスメントを向上させることが示されている⁹⁶⁻⁹⁸⁾。スタチンを用いた研究のメタ解析から、アポ B の減少が、LDL-C および non-HDL-C の減少より、冠動脈疾患の発症リスクの低下により関連していることや⁹⁹⁾、LDL-C、non-HDL-C にアポ B を加えることによりリスク予測を向上させることが示されている¹⁰⁰⁾。一方、アポ B を低下させる治療は、スタチンやエゼチミブなど LDL 受容体を上昇させる治療のみ心血管イベントを抑制させ、フィブラートなど LDL 受容体を上昇させない治療ではその効果がみられなかった¹⁰¹⁾。ただし、メンデルランダム化研究からは、LDL 受容体経路とともに LPL 経路も同様にアポ B 濃度と心血管イベントリスクに寄与することが示されている¹⁰²⁾。中国の横断研究では、アポ B が冠動脈疾患と関連することが報告されており、アポ B はアジア人でも心血管イベントの危険因子であることが示

唆されている¹⁰³⁾。以上のようにアポ B は ASCVD リスクについて LDL-C と同等以上に関連しているが、アポ B が LDL-C に代わる治療ターゲットになるにはエビデンスは十分でない¹⁰⁴⁾。しかしながら、アポ B 濃度はコレステロール濃度が少ないアポ B 含有リポ蛋白粒子数も合わせて反映していることから、LDL-C が治療目標を達成した際の残余リスクの評価および診療に有用である^{104, 105)}。

vii 脂質やアポ蛋白の比

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

viii 炎症マーカー（CRP、PTX-3、IL-6）

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

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

ix ホモシステイン

血中ホモシステイン (Hcy) 濃度の上昇は、冠動脈疾患のみならず脳卒中、PADの危険因子であり¹³⁰⁻¹³²⁾、心血管疾患および全死亡率の独立した予測因子となり¹³³⁾、心血管病の既往のない85歳以上の高齢者の研究では、Hcy濃度が高いことが心筋梗塞相対リスクを高めることが示された¹³⁴⁾。また、ビタミンB群の補充によるHcy低下療法は、冠動脈イベントを抑制しないこと¹³⁵⁻¹³⁷⁾が報告されているが、葉酸補充は脳梗塞および脳血管障害のリスクを低下させ¹³⁷⁾、脳梗塞の予防に有益であることも示唆されている¹³⁸⁾。若年期の冠動脈疾患発症リスクに関するメタ解析においては、Hcy濃度が15 μ mol/L以上の群やメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (*MTHFR*) 遺伝子 677C \rightarrow Tの変異をもつアジア人では有意なリスク増大が確認されている¹³⁹⁾。この背景にはアジア人は他の人種と比べて葉酸摂取が少ないことが挙げられており、わが国における高Hcy血症のASCVD危険因子としての意義はさらに検討する必要がある。ゲノムワイド関連解析 (GWAS) を用いた欧州の研

究において、白人ではHcy濃度は冠動脈疾患リスクに関与しなかった¹⁴⁰⁾。また、遺伝的にHcy濃度上昇をきたす遺伝子変異と動脈硬化症の間に関連はないこと¹⁴¹⁾などが報告され、メンデルランダム化研究においても高Hcy血症はASCVDの危険因子ではなく、マーカーに過ぎない¹³⁾。Hcy濃度と急性冠症候群 (ACS) 患者の予後を検討したメタ解析では、Hcy濃度の高値は主要な心血管複合エンドポイントおよび総死亡のリスクに有意に関連するが、心血管死亡には有意な関連を示していない¹⁴²⁾。またHcy濃度の高値は冠動脈血行再建術後の再狭窄、総死亡、心血管死のリスクを高めるが、一部の研究を除きステント治療後の再狭窄には有意な関連はなかった^{143, 144)}。脳血管障害とHcy濃度の関連性を検討した中国の症例対照研究のメタ解析では、Hcy濃度は健常者に比べて虚血性脳卒中の患者で高値であることが確認されている¹⁴⁵⁾。脳小血管病に関するメタ解析 (20研究・8か国) の結果、Hcy濃度は脳小血管病との有意な関連性が認められた¹⁴⁶⁾。

x 血液凝固・線溶因子

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

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

文 献

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

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

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

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

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

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

2 メタボリックシンドロームの疾患概念と診断基準

メタボリックシンドロームは心血管疾患発症リスクが高い病態である。

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

2.1 危険因子集積の重要性

労働省作業関連疾患総合対策研究班の調査^{6,7)}で、冠動脈疾患発症者の健診結果を10年前まで分析したところ、発症者は非発症者に比し、体格指数（BMI）、血圧、空腹時血糖、血清脂質が軽度ではあるが有意に高く、かつ10年間持続していたことが確認された。

また疫学調査 NIPPON DATA80 でも、危険因子保有数の増加に伴って冠動脈疾患や脳卒中による死亡の相対危険度が上昇していることが示されている⁶⁻⁹⁾（図2-2）。

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

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

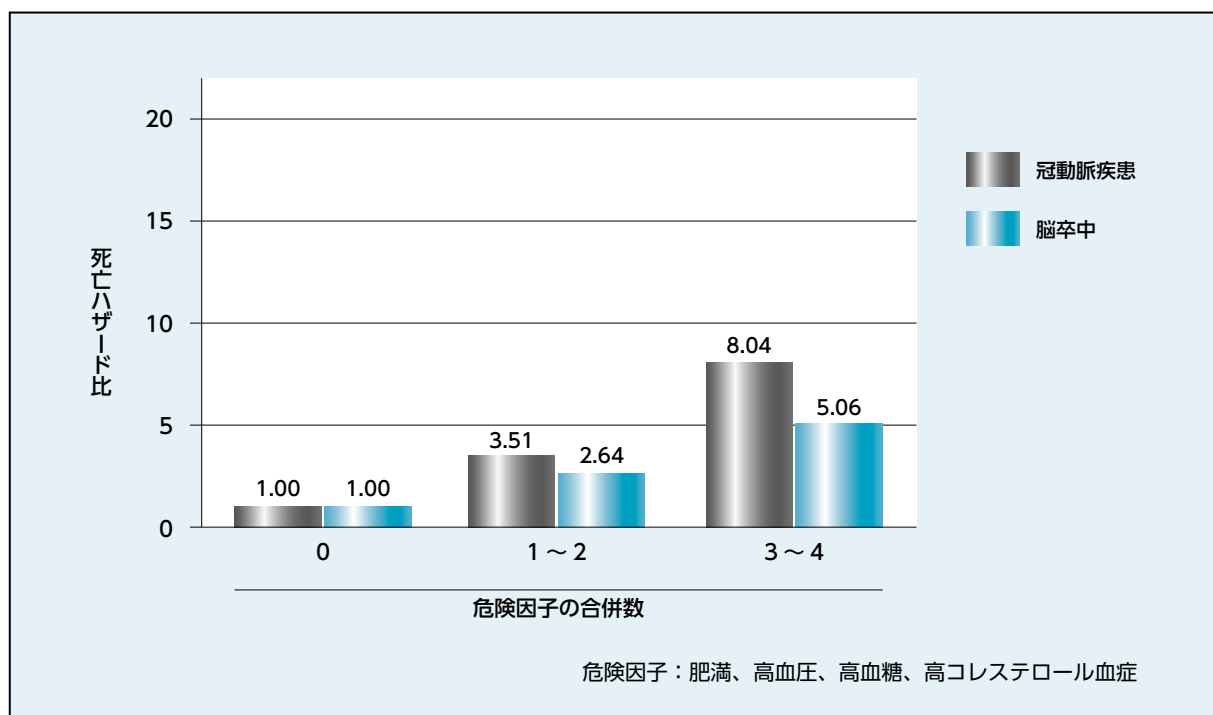


図2-2 危険因子の合併数と冠動脈疾患と脳卒中中の死亡の関係
(NIPPON DATA80: 1980~1994) (Nakamura Y et al: Circ J 70: 960-964, 2006)⁸⁾

やすい内臓脂肪蓄積を有する場合に、肥満症と診断する¹⁴⁾。内臓脂肪蓄積のスクリーニング基準は、臍高部ウエスト周囲長で男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上とし¹⁵⁾、内臓脂肪蓄積が疑われた場合は腹部 CT スキャンを用いて臍高部の内臓脂肪面積を測定し、100 cm² 以上を内臓脂肪型肥満と診断する。内臓脂肪蓄積と動脈硬化危険因子の集簇は、メタボリックシンドロームと共通する要因であり、内臓脂肪を減少させることで、脂質異常だけでなく高血圧や耐糖能異常についてもその改善が期待できる⁴⁾。

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

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

れている⁴⁾。

2.2 メタボリックシンドロームの診断基準

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

わが国のウエスト周囲長の基準は、内臓脂肪面積 100 cm² に相当することから決められている。大規模横断研究において、脂質異常、血圧高値、血糖高値の3つの危険因子の平均保有数が1になる内臓脂肪面積が男女とも100 cm² であることが報告されており²⁷⁾、わが国では科学的根拠に基づいたウエスト周囲長を用いている。欧米のウエスト周囲長の基準

表2-3 わが国のメタボリックシンドロームの診断基準⁴⁾

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

* CT スキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。

* ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の中点の高さで測定する。

* メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。

* 高 TG 血症、低 HDL-C 血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療をうけている場合は、それぞれの項目に含める。

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

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

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

2.3 高LDLコレステロール血症とメタボリックシンドロームの関連

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

文 献

- 1) Neeland IJ, Ross R, Després JP, *et al.* Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:715-25.
- 2) Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, *et al.* Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR working group on visceral obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:177-89.
- 3) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. In. <https://www.mhlw.go.jp/content/000711006.pdf>; 2020.
- 4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 2005;94:794-809.
- 5) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
- 6) Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, *et al.* Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. *Jpn Circ J* 2001;65:11-7.
- 7) 労働省作業関連疾患総合対策研究班. 動脈硬化発症に貢献する宿主要因の意義. 平成6年度研究報告書. In: 1994.
- 8) Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, *et al.* Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J* 2006;70:960-4.
- 9) 大久保賢, 裕清. 一般住民におけるメタボリック・シンドロームの頻度. 臨牀と研究 2004;81:1736-40.
- 10) 松澤佑次. 糖尿病発症高危険群におけるインスリン抵抗性とその生活習慣基盤に関する多施設共同追跡調査: 総合研究報告書: 介入対象としての内臓肥満の意義の確立. In. 厚生省健康科学総合研究事業報告. 2001.
- 11) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄. 新しい肥満の判定と肥

満症の診断基準. 肥満研究 2000;6:18-28.

- 12) 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン2016: ライフサイエンス出版. 2016.
- 13) 斎藤康, 白井厚治, 中村正, *et al.* 肥満症診断基準2011. 肥満研究 2011;17:1-78.
- 14) New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002;66:987-92.
- 15) Klein S, Burke LE, Bray GA, *et al.* Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110:2952-67.
- 16) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, *et al.* Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994;107:239-46.
- 17) Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, *et al.* Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:1808-12.
- 18) Malik S, Wong ND, Franklin SS, *et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-50.
- 19) Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, *et al.* National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-7.
- 20) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- 21) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- 22) Mottillo S, Filion KB, Genest J, *et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- 23) Iso H, Sato S, Kitamura A, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007;38:1744-51.
- 24) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, *et al.* Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2005;28:203-8.
- 25) Iso H, Cui R, Takamoto I, *et al.* Risk classification for metabolic syndrome and the incidence of cardiovascular disease in Japan with low prevalence of obesity: a pooled analysis of 10 prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2021:e020760.
- 26) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- 27) Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, *et al.* Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med* 2012;44:82-92.

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、あるいは職場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

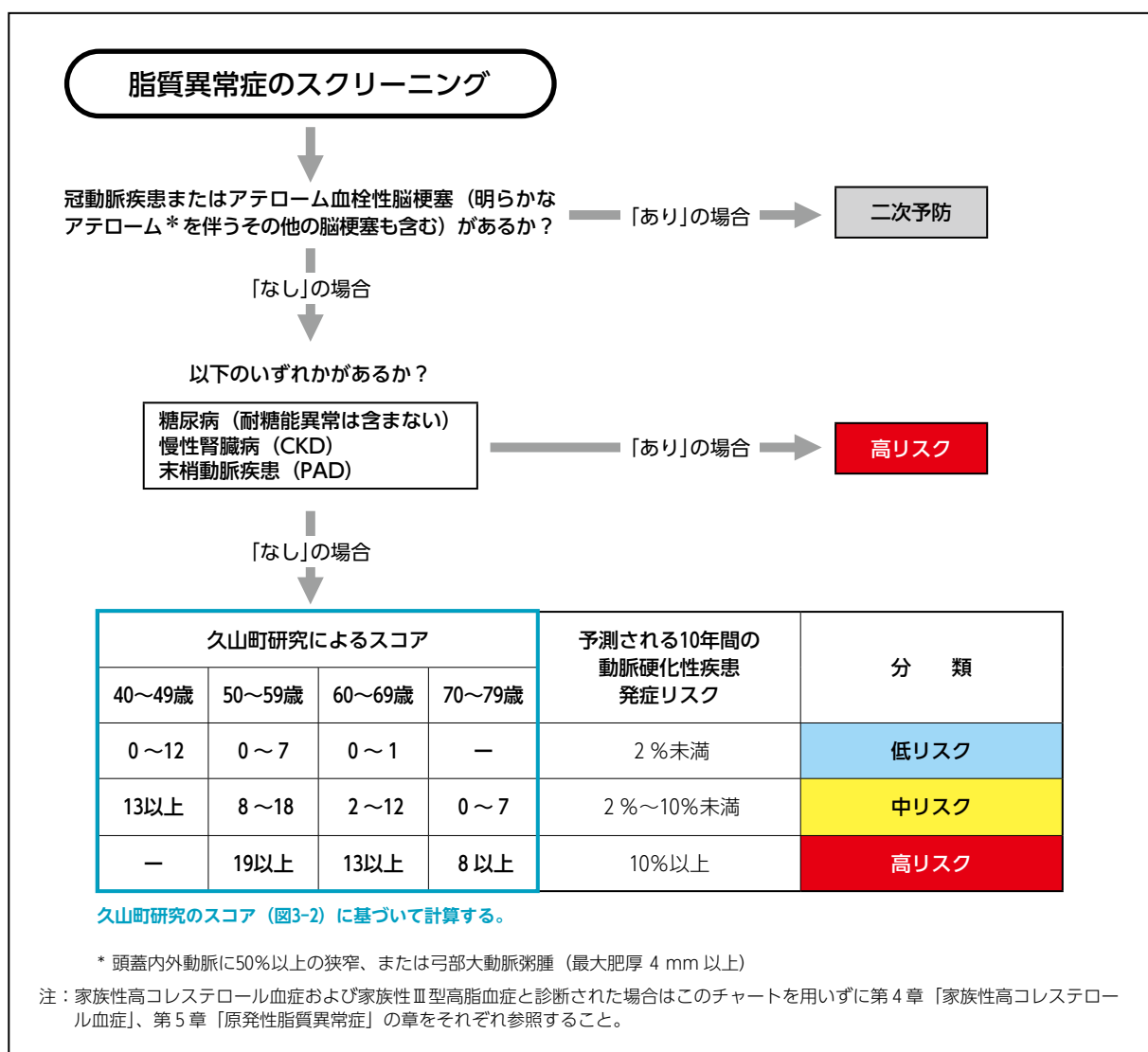


図3-1 動脈硬化性疾患予防から見た脂質管理目標値設定のためのフローチャート

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	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4～5 kg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AUDIT 8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AUDIT 10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, Katznel 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, Katznel 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て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、血圧の低下作用や^{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）

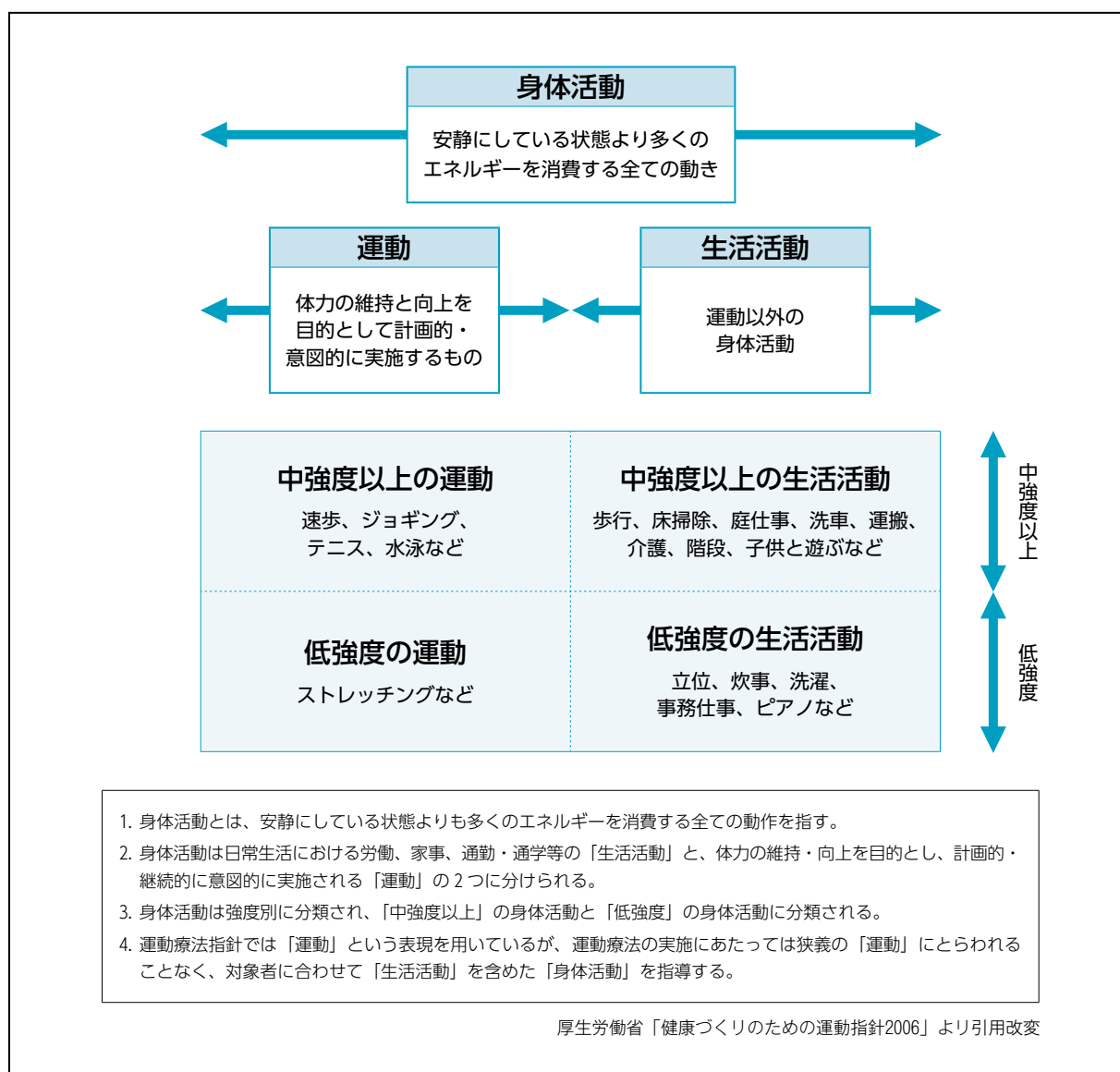


図3-4 健康づくりのための運動指針2006

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。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, 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.
- 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 laropiprant 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/laropiprant: 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

BQ20 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は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/dL⁵¹⁾）。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、HPS2-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と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, Abeysuriya 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、通常用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) Lurink 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* 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。エント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	<p>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)</p> <p>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)</p>
4B 糖尿病	<p>①血糖正常化を目指す際のコントロール指標:HbA1c<6.0%</p> <p>②合併症予防のためのコントロール指標:HbA1c<7.0%</p> <p>③治療強化が困難な場合のコントロール指標:HbA1c<8.0%</p>
4C 脂質異常症	<p>下記に加え全てのリスクカテゴリーで、HDL-C\geq40 mg/dL、TG<150 mg/dL</p> <p>低リスク:LDL-C<160 mg/dL(non-HDL-C<190 mg/dL)</p> <p>中リスク:LDL-C<140 mg/dL(non-HDL-C<170 mg/dL)</p> <p>高リスク:LDL-C<120 mg/dL(non-HDL-C<150 mg/dL)</p>
4D 肥満	<p>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</p>

* 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.

BQ27 わが国において家族性高コレステロール血症（FH）の有病率ほどの程度か？

総じて、一般人口の300人に1人程度、冠動脈疾患の30人に1人程度、早発性冠動脈疾患や重症高LDLコレステロール血症の15人に1人程度認められる。

（エビデンスレベル：E-2）

従来、FHの有病率は500人に1人とされていたが、近年、横断研究やコホート研究から、それよりも明らかに高頻度であるとする報告が欧米から相次いで発表されている。わが国からも、Mabuchiらが北陸地方における分子疫学的頻度を検討し、208人に1人と推定されることを報告している¹⁾。

2017年に発表されたシステマティック・レビュー/メタ解析（日本人を含まない）では、一般人口の250人に1人の頻度と報告された²⁾。また、その後に発表されたシステマティック・レビュー/メタ解析（日本人を含む）では、一般人口の313人³⁾、311人に1人⁴⁾の頻度と報告されている。250人に1人と報告したメタ解析は、いわゆる創始者効果（founder-effect）による極めて高頻度との報告のある文献も含めた解析であったのに対して、313人、311人に1人と報告

した後者2報はこのような研究を除外したものであった。地域によっては創始者効果による頻度の増加の影響は存在すると想定されるため、Mabuchiらの我が国における報告はあるものの、約300人に1人と考えるのが妥当と考えられる。また、冠動脈疾患患者においては30人に1人程度、早発性冠動脈疾患や重症高LDL-C血症（メタ解析では190 mg/dL以上と定義）においては15人に1人程度と考えられる³⁾。なお、上記メタ解析中の日本人のデータ数は少なく、一部地域における近親婚や人口動態のボトルネック効果などの要因による頻度の相違も想定されるが、各人種間での有意な相違を示すエビデンスはないゆえ、上述のメタ解析による結果を日本人においても適用して良いと思われる。

BQ28 家族性高コレステロール血症患者の予後・主たる合併症にはどのようなものがあるか？

- 冠動脈疾患：オッズ比は非FHと比較し10～20倍 （エビデンスレベル：E-1a*）
- 末梢動脈疾患：オッズ比は非FHと比較し5～10倍 （エビデンスレベル：E-1a）
- 脳卒中：影響は明確でない （エビデンスレベル：E-1a）
- 大動脈弁狭窄症：疫学的な関連は示されていないが、合併するFHの症例報告がある （エビデンスレベル：E-3）
- 腹部大動脈瘤：疫学的な関連は示されていないが、合併するFHの症例報告がある （エビデンスレベル：E-3）

※コホート研究のメタアナリシスは存在しないが、複数のコホート研究が存在し同一の結果が得られていることからE-1aとした。

FH患者の全身性動脈硬化症の中で主たる合併症として最も重要なものは冠動脈疾患である⁵⁾。冠動脈疾患に加えて末梢動脈疾患や頸動脈硬化症につい

ても非FHと比較して有意に有病率が高いとの報告（システマティックレビュー/メタ解析）がある^{6,7)}。一方で脳卒中に関しては、その影響は明確でないと

する報告が多い。大動脈疾患・弁膜症（大動脈瘤、大動脈弁狭窄症、弁上狭窄など）に関しては、疫学的にその関連性を示した報告はないが、それらを合併している FH の症例報告は複数ある。

FH の生命予後に関する RCT やシステマティック・レビューは皆無であるが、Mabuchi らは、わが国におけるスタチン登場前の時代と登場後の時代における FH ヘテロ接合体及び FH ホモ接合体の予後

を比較した検討結果を発表している⁸⁾。この報告によると、スタチン登場前は、FH ヘテロ接合体の男性の73%、女性の64%が心臓死であったこと、FH ヘテロ接合体の死亡年齢は、スタチン登場前は平均63歳であったのがスタチン登場後には76歳まで延長したこと、また FH ホモ接合体においてもスタチン登場前は平均28歳であった死亡年齢が登場後は59歳まで延長したこと、が示されている。

FQ25 FH ヘテロ接合体の薬物治療においてスタチンを第一選択に推奨できるか？

FH ヘテロ接合体の治療には、スタチンを第一選択薬とする厳格な脂質管理を推奨する。

(エビデンスレベル：3、推奨レベル：A)

FH ヘテロ接合体におけるスタチンの LDL-C 低下効果を検証したランダム化二重盲検試験は13報⁹⁻²¹⁾あり、うちプラセボ対照試験は9報（成人 FH ヘテロ接合体対象2報^{9, 10)}、小児～青年期 FH ヘテロ接合体対象6報¹²⁻¹⁷⁾、FH ヘテロ接合体か FH ホモ接合体かの記載のない成人 FH 対象1報¹¹⁾）存在し、成人例・小児例ともに有効性・安全性は確立している。また、FH ホモ接合体ではランダム化二重盲検クロスオーバー試験1報¹⁸⁾にてその有効性が示されている。わが国からも成人、小児例ともにスタチン内服による LDL-C 低下効果を示した報告が発表されており^{20, 21)}、これは海外からの臨床試験の結果と一致する。

動脈硬化症の予防効果を検討したランダム化二重盲検比較試験は成人例²²⁾、小児例¹⁷⁾それぞれ1報ずつ発表されており、成人例では高強度スタチン治療（アトルバスタチン 80 mg、本邦承認用量の2倍）が標準強度スタチン治療（シンバスタチン 40 mg、本邦承認用量の2倍）に比して、小児例では標準強度スタチン治療（プラバスタチン 20-40 mg、本邦では承認用量 20 mg で小児適応なし）がプラセボに比して、それぞれ IMT 肥厚の進展を有意に抑制している。そして、小児例の報告のサブ解析では、より早期からスタチンを開始したほうが IMT 肥厚の進展が抑制されることが示されている²³⁾。また、オランダからの2,447例の観察研究より、スタチン使用が冠動脈疾患発症率低下や全死亡率低下と関連しているとの報告がある²⁴⁾。直接比較による動脈硬化性心血管疾患の発症予防の科学的根拠は十分とは言えないも

の、非 FH における豊富なエビデンス等も踏まえると、現時点ではスタチンが最も推奨される薬物治療と考えられる。

FH を対象としたスタチンと他の脂質低下薬での LDL-C 低下作用を比較検討した臨床研究としては、陰イオン交換樹脂（レジン）であるコレステラミンと比較した試験が4報発表されている（すべて成人対象、プラバスタチン使用、FH ヘテロ接合体対象が2報、FH 対象が2報）。プラバスタチン 40 mg 内服群とコレステラミン 4 g（もしくはコレステポール 5 g）内服群を比較した報告¹⁰⁾では、両群ともベースラインから有意差をもって LDL-C が低下したが、プラバスタチン内服群ではコレステラミン群と比較して有意差をもって LDL-C が低値であった。一方、プラバスタチン 40 mg とコレステラミン 16-24 g（本邦承認用量の1.5-2倍）との比較を行った報告^{9, 11, 25)}では両群とも有意差をもってベースラインからは LDL-C は低下しているものの、両群間に有意差を認めなかった。これらの検討は1990年代初頭のプラバスタチンを用いた試験であり、新しい世代のスタチンではより強い脂質低下効果を認めることから、コレステラミンよりも高い効果が期待できる。なお、スタチンとプロブコール、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）、PCSK9（Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9）阻害薬との直接比較試験は存在しないものの、エゼチミブと PCSK9 阻害薬に関してはスタチンへの上乗せ試験が報告されている²⁶⁻²⁹⁾。

FQ26 FH ホモ接合体および薬物療法抵抗性の重症ヘテロ接合体に対しては、LDL アフェレシス治療を推奨するか？

FH ホモ接合体および薬物療法抵抗性の重症ヘテロ接合体に対しては、LDL アフェレシス治療を施行して LDL コレステロールを厳格にコントロールすることを推奨する。

(エビデンスレベル：3、推奨レベル：A)

2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk³⁰⁾にて、エビデンスレベル等の記載はないものの、LDL アフェレシスは FH ホモ接合体の治療法として推奨されている。

2016年に報告されたシステマティック・レビュー³¹⁾では、合計38報の論文（非盲検臨床試験8報、観察研究11報、レビュー/ガイドライン17報、医療技術評価2報）が解析されている。RCTは含まれていないが、LDL-C 低下効果や Lp(a) 低下効果、心血管イベント抑制効果などについて、臨床的メリットが示されている。各国で FH 診断率、アフェレシス治療へのアベイラビリティ（入手の機会）やア

クセス、適応、方法、コストなどが異なるために、わが国の状況に合わせた評価も今後必要と考えられるが、患者の身体的社会的負担は存在するものの、交通および費用面で比較的アクセスしやすい日本においては、薬物治療で十分な効果が得られない FH 患者に LDL アフェレシスは推奨されると考える。

小児の FH ホモ接合体については76報の症例報告（209名）をまとめたシステマティック・レビューが2019年に報告されている³²⁾。心血管アウトカムについて LDL アフェレシスが薬物治療単独に比較して有用か否かは示されていないものの、有害事象が少なく、総じて安全に LDL-C を低下させ、黄色腫を軽減することが報告されている。

FQ27 小児 FH 患者において早期から治療を開始することは推奨されるか？

FH は動脈硬化性疾患のハイリスク病態であり、LDL コレステロール値に応じて、早期からの治療開始を推奨する*。

(エビデンスレベル：コンセンサス、推奨レベル：A)

※図4-3 小児 FH ヘテロ接合体治療のフローチャートを参照

アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) によるガイドライン³³⁾では、小児 FH に対してプラバスタチンは8歳から、その他のスタチンは10歳から「承認」されており、わが国の診療ガイド2017にも記載されたピタバスタチンを10歳以上から「承認」とするという方針は世界の流れに沿った形である。2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk³⁰⁾においても、エビデンス/推奨レベルは class II a, Level C ではあるが、小児 FH に対しては8-10歳でスタチンによる治療を開始し、10歳以上では 135 mg/dL 未満を目指すことが記載されている。スタチンを使用した9つの試験をまとめた“Statins for children with familial hypercholesterolemia”では、FH 患児へのスタチン療法が肝機能や筋

症状および筋障害、発育などに影響せずに安全かつ良好に LDL-C を下げることで、そしてエビデンスレベルは高くないが頸動脈硬化を軽減させ、一部内皮機能を改善させることを報告している³⁴⁾。また、現在までの RCT および RCT のメタ解析、システマティック・レビューにおいて、10歳以上の小児患者に対してスタチンや陰イオン交換樹脂、エゼチミブを用いることは、LDL-C を低下させるという点において安全かつ有用であることが示されている。

その対象者の特性上、小児に対してスタチンを用いた RCT は数も限られており、スタチン投与期間も短いため、ASCVD の発症や心血管死、そして長期のフォローアップ試験によると、13.0 ± 2.9 歳 (LDL-C 平均値 237.3 mg/dL) でスタチンを開始す

れば、到達した LDL-C の平均値は 160.7 mg/dL であっても、少なくとも 39 歳までに ASCVD 死を起こさなかったことが示されている³⁵⁾。LDL-C の経年的蓄積値が ASCVD の発症に関連すると考えられており、さらに FH は動脈硬化性疾患のハイリスク病態であるがゆえ、小児に対しての早期からの治療開始が推奨される。

1 FH の病態と臨床像

FH は①高 LDL-C 血症、②早発性冠動脈疾患、③腱・皮膚黄色腫を 3 主徴とする常染色体遺伝性疾患である。まれに認められる常染色体潜性（劣性）高コレステロール血症（Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: ARH）以外は顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる。FH ヘテロ接合体の原因となるのは LDL 受容体の病理性遺伝子変異のほか、アポリポ蛋白 B-100（アポ B-100）の病理性遺伝子変異および PCSK9 の病理性機能獲得型遺伝子変異（Gain-of-function mutation）で、いずれの分子も LDL 代謝において重要な役割を果たす。

FH は早期診断、厳格な治療に加え、家族スクリーニング（カスケードスクリーニング）を実施し、早期介入を行うことが若年死の予防につながる。FH は小児期から動脈硬化の進行を認めるため、小児期における診断、治療も重要である。

2 FH の診断

1) 診断基準

成人（15 歳以上）FH の診断基準を表 4-1 に示す。FH を診断するには注意深く家族歴を聴取する必

要がある。特に患者が若年齢の場合、アキレス腱等の肥厚を認める例が少ないため、留意すべきである。急性心筋梗塞等の重篤な疾患を合併した際には一時的に LDL-C が低下することがあるため注意が必要である。その際には必ずアキレス腱の触診や家族歴の調査を実施すべきである。

FH ホモ接合体の多くは血清 TC 600 mg/dL 以上、小児期からみられる皮膚・腱黄色腫と動脈硬化性疾患、両親が FH ヘテロ接合体である特徴を有する。FH ホモ接合体の黄色腫は手指関節、肘関節、膝関節など、機械的刺激を受ける部位に多発する。FH ヘテロ接合体の重症例と区別が困難な場合もあり、FH ホモ接合体の確定診断には、遺伝学的検査が必要である。なお、FH ホモ接合体に対する遺伝学的検査は 2022 年 4 月より保険収載されることとなり、その確定診断および治療法の選択などに活用されることが期待される。

今回、アキレス腱肥厚の基準が変更された。従来の X 線撮影でのカットオフ値 9 mm は、1977 年に公表されたものであり、特異度が高い一方、感度が低いことが危惧されていた。今回、日本において遺伝学的に診断された FH 485 例を含む 986 例の解析から、カットオフ値は男性 7.6 mm、女性 7.0 mm とする 2021 年の報告³⁶⁾をもとに検討し、特異度を保ちながら感度を上げるため、男性 8.0 mm 以上、女性 7.5 mm 以上に変更することとした。また、超音波法での評価についても標準化が進み、今回から採用することとした。ただし、今回変更した基準値の蓋然性の検討や感度・特異度の評価は今後も検討していく必要がある。

表 4-1 成人（15 歳以上）FH の診断基準

1. 高 LDL-C 血症（未治療時の LDL-C 値 180 mg/dL 以上）
2. 腱黄色腫（手背、肘、膝等またはアキレス腱肥厚）あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（第一度近親者）

- 他の原発性・続発性脂質異常症を除外した上で診断する。
- すでに薬物治療中の場合、治療のきっかけとなった脂質値を参考にする。
- アキレス腱肥厚は X 線撮影により男性 8.0 mm 以上、女性 7.5 mm 以上、あるいは超音波により男性 6.0 mm 以上、女性 5.5 mm 以上に診断する。
- 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- 早発性冠動脈疾患は男性 55 歳未満、女性 65 歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
- 2 項目以上を満たす場合に FH と診断する。
- 2 項目以上を満たさない場合でも、LDL-C が 250 mg/dL 以上の場合、あるいは 2 または 3 を満たし LDL-C が 160 mg/dL 以上の場合は FH を強く疑う。
- FH 病理性遺伝子変異がある場合は FH と診断する。
- FH ホモ接合体が疑われる場合は遺伝学的検査による診断が望ましい。診断が難しい FH ヘテロ接合体疑いも遺伝学的検査が有用である。
- この診断基準は FH ホモ接合体にも当てはまる。
- FH と診断した場合、家族についても調べるのが強く推奨される。

表 4-2 小児（15歳未満）FH の診断基準

1. 高 LDL-C 血症（未治療時の LDL-C 値 140 mg/dL 以上、複数回確認） 2. FH の家族歴（親または同胞） 3. 親の LDL-C が 180 mg/dL 以上または早発性冠動脈疾患の家族歴（祖父母または親）
他の原発性・続発性高 LDL-C 血症を除外し、 ・項目 1 と 2 で、FH と診断する。 ・項目 1 と 3 で、FH 疑いと診断する。本人の LDL-C 180 mg/dL 以上の場合は FH と診断する。 ・項目 1 のみでも、250 mg/dL 以上は FH、180 mg/dL 以上は FH 疑いと診断する。

- LDL-C が 250 mg/dL 以上の場合や黄色腫が認められる場合、ホモ接合体を鑑別する。
- 本人に FH の病理性遺伝子変異がある場合は FH と診断する。親または同胞に FH 病理性遺伝子変異が判明すれば FH の家族歴（項目 2）に加える。
- 早発性冠動脈疾患は、男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
- FH 疑い例は更なる精査や脂質低下療法が必要である。

小児（15歳未満）FH の診断基準を表 4-2 に示す³⁷⁾。FH ヘテロ接合体は小児期には黄色腫などの身体症状に乏しいため、LDL-C と家族歴の 2 項目で診断を行う。小児 FH 診療ガイド2017を基に「小児 FH 診療ガイドライン2022」が策定され、診断基準も改訂された。基準となる LDL-C は 140 mg/dL で小児のおよそ95パーセンタイル値にあたる。家族歴の取り扱いも成人の基準とは違いがあるが、新たに「疑い」例も設定して広く診断できるものになっている。なお、小児期、特に思春期開始後は、LDL-C が変動するため複数回の確認が必要となる。

2) アキレス腱肥厚の評価

2 a) アキレス腱 X 線撮影

最大径で、男性 8.0 mm 以上、女性 7.5 mm 以上を肥厚ありと診断する。（アキレス腱 X 線撮影方法 巻末資料参照）

2 b) アキレス腱超音波検査

超音波を用いた評価では、男性 6.0 mm 以上、女性 5.5 mm 以上で肥厚ありとする。（アキレス腱超音波検査法 巻末資料参照）

3) 鑑別診断

続発性脂質異常症をきたす疾患（糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群、肥満、胆汁うっ滞性肝障害、薬剤性など）と類似疾患である家族性複合型高脂血症（FCHL）との鑑別を要する。FCHL は、LDL-C が FH ほど上昇しないこと、腱黄色腫を合併しないこと、small dense LDL の存在、脂質表現型が変動（IIa 型、IIb 型、IV 型）し、家系内に脂質異常症が存在すること、などから鑑別する（第 5

章「原発性脂質異常症」参照）。

また、腱黄色腫を有する原発性脂質異常症として、シトステロール血症³⁸⁾と脳腱黄色腫症³⁹⁾があげられる。

3 成人（15歳以上）FH ヘテロ接合体の治療

1) 管理目標値

FH はきわめて動脈硬化性心血管疾患の発症リスクが高く、とくに冠動脈疾患のリスクが高い疾患であることから、一次予防における発症リスクは少なくとも通常の二次予防に相当すると考えられる。したがって、一次予防の FH ヘテロ接合体患者の LDL-C の管理目標値は 100 mg/dL 未満とすることが望ましい。すなわち、一次予防を対象とした FH の治療を行う上においてはリスクチャートによるリスク評価は適用できない。

二次予防の FH ヘテロ接合体患者においてはさらに高リスクと考えられるため、LDL-C 管理目標値は 70 mg/dL 未満を目標とする。

なお、FH を対象として脂質低下療法を行わない臨床試験を行うことは倫理的に許されないため、これらの数値目標に関して明確なエビデンスがあるわけではなく、LDL-C が目標値に到達していてもイベントが起こらないことを保証するものではない。

2) 生活習慣の改善

FH においても生活習慣の改善は実践すべきであり、その詳細は別項（第 3 章 2 生活習慣の改善）に詳述する。しかしながら、動脈硬化性疾患のリスクが高いため運動療法を始める前に動脈硬化性疾患の

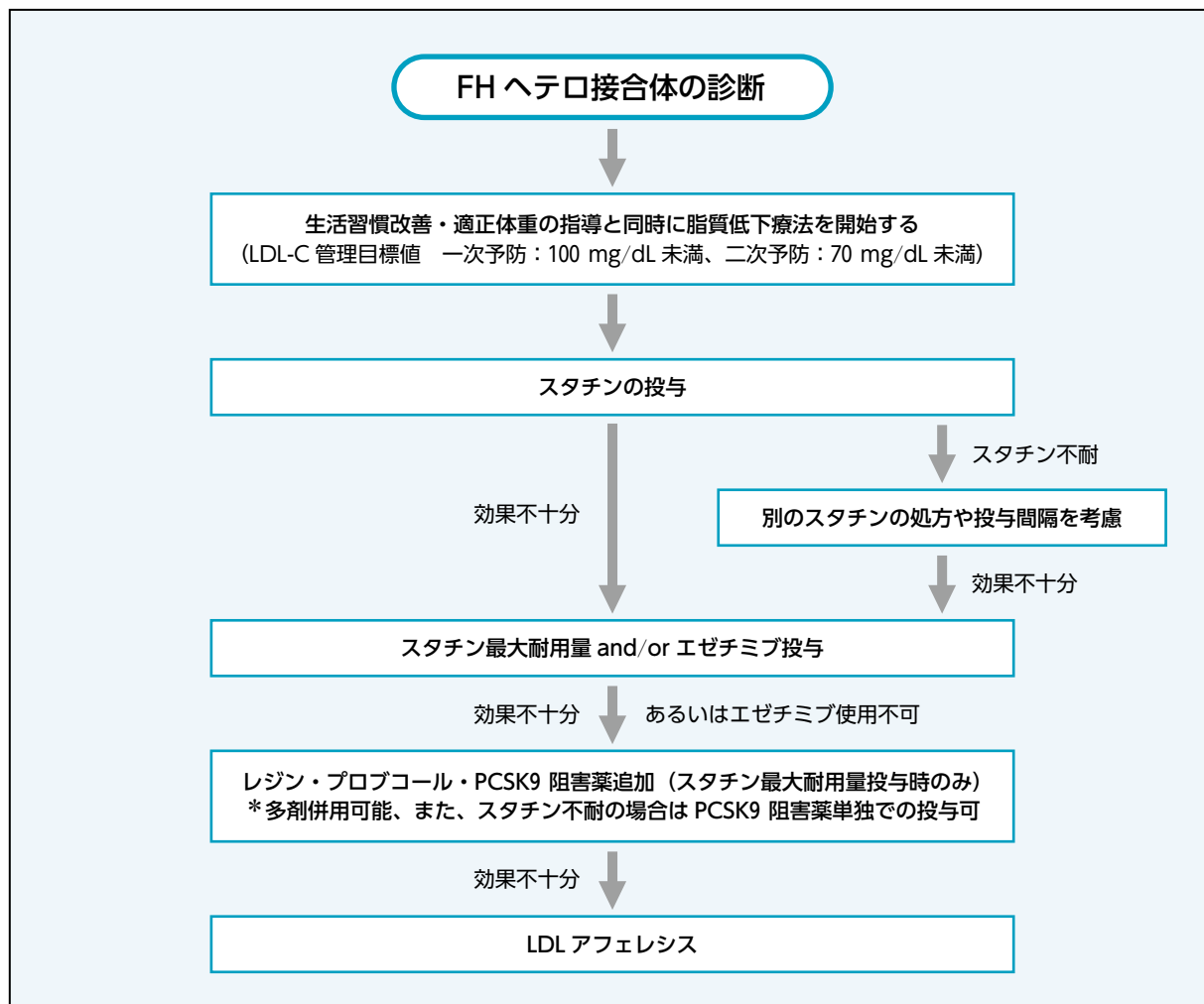


図 4-1 成人 (15歳以上) FH ヘテロ接合体治療のフローチャート

スクリーニングが必須である。また、禁煙、肥満対策も重要である。

3) 薬物療法

FH ヘテロ接合体患者においては生活習慣への介入だけでは十分な脂質管理を得られない場合が多く、スタチンを第一選択薬とした薬物療法の併用が推奨される。スタチンの通常用量で十分な効果が得られない場合、最大耐用量までの増量及びエゼチミブの併用を行う。それでも効果が不十分な場合には、PCSK9阻害薬、陰イオン交換樹脂（レジン）、プロブコールなどを用いる（図 4-1）。二次予防患者や糖尿病合併例など主治医が高リスク症例と判断した場合には、速やかに LDL-C を低下させることが望ましい。スタチン（およびエゼチミブ）ですでに治療を受けている FH ヘテロ接合体患者へのエボロクマブまたはアリロクマブの併用により、さらなる LDL-C 低下効果（約60%）や Lp(a) 低下効果を認め^{26, 27)}、投与3年前後までの長期的な安全性が確認されている。また、スタチン不耐の FH 患者でも平

均35%の LDL-C 低下効果と安全性が確認されている⁴⁰⁾。スタチン不耐を除く FH ヘテロ接合体で、通常の内服治療に加えて PCSK9 阻害薬の併用療法を実施しても、期待される LDL-C 低下効果が得られない場合には、FH ホモ接合体の可能性が高いため、遺伝学的検査を含めて専門医に紹介するべきである。ただし、これらの併用療法が、スタチンによる単独治療に比べて FH 患者の心血管イベントをより有効に抑制するかは未だ明らかでない。わが国では、プロブコールの使用が FH ヘテロ接合体における冠動脈疾患の再発を遅らせることが、後ろ向きの検討から示唆されている⁴¹⁾が、QT 延長などの副作用にも留意が必要である。

4) LDL アフェレシス治療の適応

FH ヘテロ接合体においては冠動脈疾患の診断が確定しており、生活習慣の改善及び厳格な薬物療法によって TC 値が 250 mg/dL 以下に下がらない場合、LDL アフェレシス治療が保険適応となる。専門医にコンサルトの上で決定する。

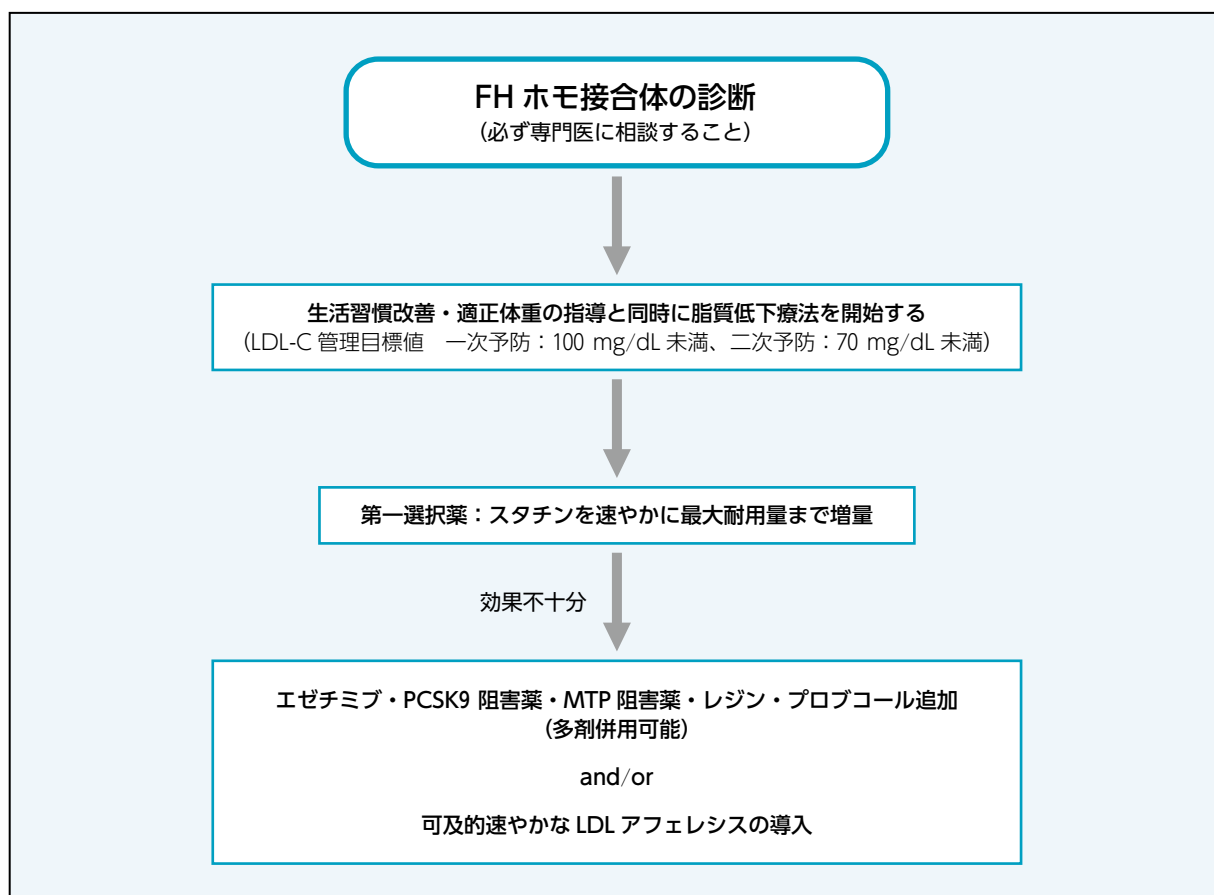


図 4-2 成人（15歳以上）FH ホモ接合体治療のフローチャート

4 成人（15歳以上）FH ホモ接合体の治療

1) 管理目標値

FH ホモ接合体においては、可及的速やかに LDL-C を低下させることが肝要であり、積極的な治療を実施する。FH ホモ接合体においても LDL-C 管理目標値は一次予防患者では 100 mg/dL 未満、二次予防患者では 70 mg/dL 未満であるが、到達困難である例も多い。

2) 生活習慣の改善

FH ホモ接合体患者においても食事療法、運動療法、禁煙、肥満対策など生活習慣への介入は治療の基本となる。FH ホモ接合体では著しく動脈硬化の進展が早いいため、特に運動療法を指導・実施する前には冠動脈疾患および弁膜症（特に大動脈弁狭窄、弁上狭窄）、大動脈瘤の評価を実施し、慎重に判断する必要がある。

3) 薬物療法

FH ホモ接合体では、冠動脈疾患の発症と進展のリスクが著しく高いため、生活習慣の改善に加えて、若年期から強力に、かつ可及的速やかに LDL-C の低下を図る必要がある（図 4-2）。スタチンや陰イオ

ン交換樹脂（レジン）、PCSK9 阻害薬は、いずれもその主要な作用機序が LDL 受容体の発現（活性）増強であるため、LDL 受容体活性がわずかに残っている defective type では少ないながらも効果を認めるが、LDL 受容体活性が完全に欠損している negative type では LDL-C 低下効果を認めない^{42, 43)}。成人 FH ホモ接合体患者を対象とし、PCSK9 阻害薬の LDL-C 低下効果を検証した試験²⁸⁾において、PCSK9 阻害薬の LDL-C 低下作用（30% 程度）は確認されているものの、このような観点および医療経済的な観点から、PCSK9 阻害薬を数回投与しても LDL-C がまったく低下しない場合には中止すべきである。一方、後ろ向きの研究ではあるが、FH ホモ接合体の死亡率の減少にスタチン等の薬剤投与が有効であったという報告はある⁴⁴⁾。FH ホモ接合体患者を対象として開発された microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 阻害薬は LDL-C を約 50% 低下させることが報告されている^{45, 46)}が、高頻度で脂肪肝や下痢の副作用が認められるため食事の脂質やアルコールの摂取量を厳格に管理することが肝要である。プロブコールは FH ホモ接合体に対しても一定の LDL-C 低下効果があり、皮膚・アキレス腱等の黄色腫の縮小や消失を認めるとの報告がある⁴⁷⁾。それでもなお

LDL-C のコントロールには 1～2 週間に 1 回の LDL アフェレシス治療が必要な場合が多い。上記すべての治療に抵抗性もしくは不耐性を示す場合には肝移植も治療の選択肢となるが、現在のところ日本での実施例はごく少数である^{48, 49)}。

4) FH ホモ接合体の LDL アフェレシス

FH ホモ接合体は、既存の薬物療法では LDL-C を十分に低下させることは困難であり、幼少期より体外循環を用いた LDL アフェレシス療法の継続が必要である例が多い。LDL アフェレシス療法開始年齢は、

動脈硬化性疾患の進展の抑制を考えると早ければ早いほど良いと考えられるが、患児が LDL アフェレシス中の安静が保てるようになるまでは施行は困難である。現実的な治療開始の時期は、ベッド上で臥床し体外循環施行が可能となる 4 歳～6 歳ごろからとなる。

5 小児（15歳未満）FH の治療

FH と診断されれば、できるだけ早期に食事や運動などの生活習慣の指導を行い、LDL-C の低下を含めた動脈硬化のリスクの低減に努める。図 4-3 に小

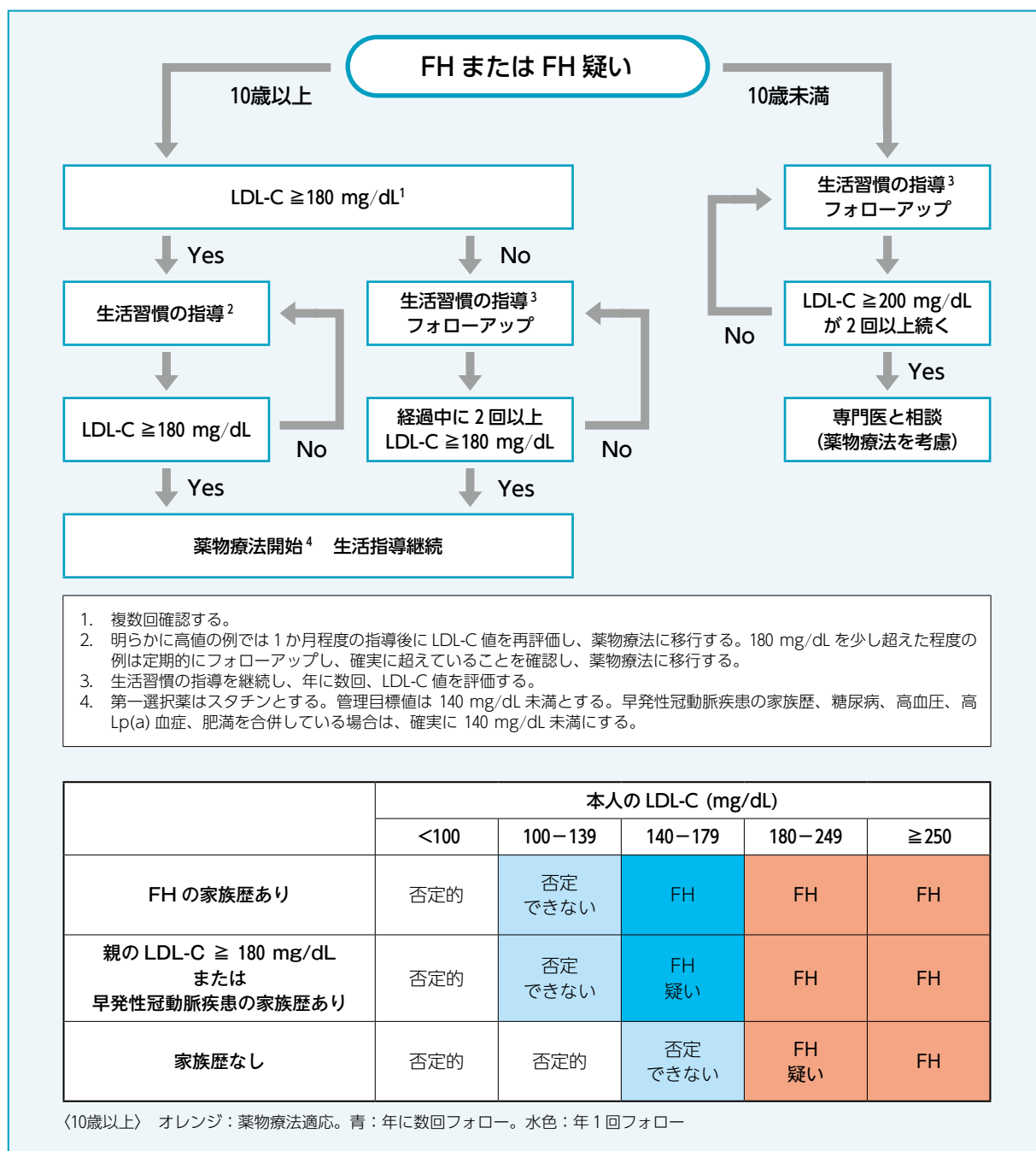


図 4-3 小児（15歳未満）FH ヘテロ接合体治療のフローチャート

児 FH ヘテロ接合体治療のフローチャートを示す³⁷⁾。生活習慣の改善によっても LDL-C 180 mg/dL 以上が持続する場合、男女に関わらず10歳以上で薬物療法の開始を考慮する。第一選択薬はスタチンであり、最小用量から開始する。わが国においてはピタバスタチンが10歳以上の小児 FH に対して適応になっている。小児 FH の LDL-C 管理目標値は 140 mg/dL 未満とする。早発性冠動脈疾患の家族歴がある場合や、糖尿病などのリスク因子を有している例では、140 mg/dL 未満を確実に維持する。重症例では目標達成が難しいが、薬剤の併用療法で目標にできるだけ近づけるようにする。なお、薬物療法開始後も食事を含めた生活習慣について指導する。

FH 疑い例 (表 4-2) についても、180 mg/dL 以上の高 LDL-C 血症が持続する例では薬物療法も考慮する³⁷⁾。FH の診断や治療法で迷う場合やホモ接合体を疑う重症例を診断した場合は専門医と相談または紹介する。

6 FH 患者の妊娠、出産

妊娠を希望する FH 患者については、安全な妊娠の継続および出産に備えて、あらかじめ頸動脈エコーなどで動脈硬化の状態を確認し、妊娠前のカウンセリングを十分に行うことが必要である。妊娠中における陰イオン交換樹脂 (レジン) 以外の脂質低下薬の投与は胎児奇形などの発症リスクが懸念されるため慎重になるべきである。National Institute for Health and Clinical Excellence によれば、陰イオン交換樹脂 (レジン) 以外の脂質低下薬を投薬中に妊娠が判明した場合にはただちに投薬を中止するべきであり、また、投薬中に育児希望がある場合には、投薬を3か月間中止してから妊娠を試みるべきとされている。出産後の授乳期も、陰イオン交換樹脂 (レジン) 以外の脂質低下薬の投薬は中止する。

FH ホモ接合体患者の妊娠についてはより計画的に行うことが重要であり、妊娠の前に頸動脈エコー、心エコー、運動負荷心電図等により動脈硬化症のスクリーニングを行い、動脈硬化症の状態を把握する。FH ホモ接合体においても、妊娠予定の3か月前には陰イオン交換樹脂 (レジン) 以外の脂質低下薬の投薬は中止する。妊娠後期、特に出産時に心血管系に大きなストレスがかかるため、LDL アフェレシスの施行が望ましい。妊娠中も LDL アフェレシスは安全に行うことができる。

文 献

- 1) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, *et al.* Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis*

- 2011;214:404-7.
- 2) Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, *et al.* Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016461.
- 3) Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, *et al.* Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2553-66.
- 4) Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, *et al.* Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2020;141:1742-59.
- 5) Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, *et al.* Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004;160:421-9.
- 6) Hutter CM, Austin MA, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 2004;160:430-5.
- 7) Akioyamen LE, Tu JV, Genest J, *et al.* Risk of ischemic stroke and peripheral arterial disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: a meta-analysis. *Angiology* 2019;70:726-36.
- 8) Mabuchi H. Half a century tales of familial hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:189-207.
- 9) Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF, *et al.* Treatment of familial hypercholesterolemia. United Kingdom lipid clinics study of pravastatin and cholestyramine. *BMJ* 1992;304:1335-8.
- 10) Hoogerbrugge N, Mol MJ, Van Dormaal JJ, *et al.* The efficacy and safety of pravastatin, compared to and in combination with bile acid binding resins, in familial hypercholesterolemia. *J Intern Med* 1990;228:261-6.
- 11) Wiklund O, Angelin B, Fager G, *et al.* Treatment of familial hypercholesterolemia: a controlled trial of the effects of pravastatin or cholestyramine therapy on lipoprotein and apolipoprotein levels. *J Intern Med* 1990;228:241-7.
- 12) Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, *et al.* Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1121-6.
- 13) Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, *et al.* Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005;116:682-8.
- 14) de Jongh S, Ose L, Szamosi T, *et al.* Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106:2231-7.
- 15) Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, *et al.* Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1996;39:867-71.
- 16) Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., *et al.* Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:137-44.
- 17) Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, *et al.* Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:331-7.
- 18) Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, *et al.* Efficacy of rosuvastatin in children with homozygous familial hypercholesterolemia and association with underlying genetic mutations. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1162-70.
- 19) Lambert M, Lupien PJ, Gagné C, *et al.* Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediatrics* 1996;97:619-28.
- 20) Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, *et al.* Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese male children with familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:48-

- 55.
- 21) Nozue T, Michishita I, Ito Y, *et al.* Effects of statin on small dense low-density lipoprotein cholesterol and remnant-like particle cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:146-53.
- 22) Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, *et al.* Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP) : a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
- 23) Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, *et al.* Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664-8.
- 24) Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, *et al.* Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:252-60.
- 25) Jay RH, Sturley RH, Stirling C, *et al.* Effects of pravastatin and cholestyramine on gonadal and adrenal steroid production in familial hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:417-22.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, *et al.* Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.
- 29) Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, *et al.* Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
- 30) Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
- 31) Wang A, Richhariya A, Gandra SR, *et al.* Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
- 32) Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, *et al.* Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2019;13:31-9.
- 33) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5: S213-56.
- 34) Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, *et al.* Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019.
- 35) 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.
- 36) Tada H, Hori M, Matsuki K, *et al.* Achilles tendon thickness assessed by x-ray predicting a pathogenic mutation in familial hypercholesterolemia gene. *J Atheroscler Thromb* 2022;29:816-24.
- 37) 日本小児科学会, 日本動脈硬化学会. 小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022. In : 日本動脈硬化学会 2022. https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/FH_G_P2022.pdf
- 38) Tada H, Nomura A, Ogura M, *et al.* Diagnosis and management of sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:791-801.
- 39) Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: molecular pathogenesis, clinical spectrum, diagnosis, and disease-modifying treatments. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:905-25.
- 40) Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, *et al.* Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017;7:238.
- 41) 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.
- 42) Uauy R, Vega GL, Grundy SM, *et al.* Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover. *J Pediatr* 1988;113:387-92.
- 43) Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, *et al.* Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013;128:2113-20.
- 44) Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, *et al.* Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-7.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, *et al.* Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1986;57:29h-35h.
- 48) Shirahata Y, Ohkohchi N, Kawagishi N, *et al.* Living-donor liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia from a donor with heterozygous hypercholesterolemia. *Transpl Int* 2003;16:276-9.
- 49) Kawagishi N, Satoh K, Akamatsu Y, *et al.* Long-term outcome after living donor liver transplantation for two cases of homozygous familial hypercholesterolemia from a heterozygous donor. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:94-8.

1 原発性脂質異常症と指定難病

単一遺伝子異常か遺伝性の濃厚な原発性脂質異常症は、家族性高コレステロール血症（FH）以外にも存在し、病態や遺伝子異常に基づいた分類が提唱されている（表5-1）。これらのうち、2009年からFH（ホモ接合体）（指定難病79）が、さらに2015年からレシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ

欠損症（指定難病259）、シトステロール血症（指定難病260）、タンジール病（指定難病261）、原発性高カイロミクロン血症（指定難病262）、脳髄黄色腫症（指定難病263）、無 β リポタンパク血症（指定難病264）、家族性低 β リポタンパク血症（指定難病336）が、それぞれ国の「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）にもとづく指定難病に指定さ

表5-1 原発性脂質異常症の分類

原発性脂質異常症		
原発性高脂血症	原発性高カイロミクロン血症（指定難病262）	<ul style="list-style-type: none"> ・家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症 ・GPIHBP1 欠損症 ・LMF1 欠損症 ・アポ蛋白 A-V 欠損症 ・アポ蛋白 C-II 欠損症 ・原発性V型高脂血症 ・その他
	原発性高コレステロール血症	<ul style="list-style-type: none"> ・家族性高コレステロール血症 [LDL 受容体異常症、PCSK9 異常症、家族性アポ B100異常症、LDLRAP1 異常症（常染色体潜性（劣性）高コレステロール血症）、その他] - 家族性高コレステロール血症ホモ接合体（指定難病79） - 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 ・多遺伝子性高コレステロール血症 ・家族性複合型高脂血症
	家族性Ⅲ型高脂血症	<ul style="list-style-type: none"> ・アポ蛋白 E 異常症 ・アポ蛋白 E 欠損症
	原発性高トリグリセライド血症	<ul style="list-style-type: none"> ・家族性Ⅳ型高脂血症
	原発性高 HDL-C 血症	<ul style="list-style-type: none"> ・CETP 欠損症 ・HL 欠損症 ・その他
原発性低脂血症	無 β リポタンパク血症（MTP 異常症）	<ul style="list-style-type: none"> ・無βリポタンパク血症（指定難病264）
	家族性低 β リポタンパク血症（FHBL）	<ul style="list-style-type: none"> ・家族性低βリポタンパク血症（FHBL）1（APOB 異常症）（ホモ接合体は指定難病336） ・家族性低βリポタンパク血症（FHBL）2（ANGPTL3 異常症） ・PCSK9 異常症
	家族性低 HDL-C 血症	<ul style="list-style-type: none"> ・タンジール病（指定難病261） ・レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症（指定難病259） ・アポ蛋白 A-I 欠損症
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・シトステロール血症（指定難病260） ・脳髄黄色腫症（指定難病263） 	

れ、医療費助成の対象になっている (<https://www.nanbyou.or.jp/>)。FH (ホモ接合体)、脳髄黄色腫症以外の6疾患は、医療費受給者数が少なく、未診断例が多く存在する可能性があり、今後の更なる疾患啓発・啓蒙が課題である。これらの指定難病については、厚生労働省難病対策事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」(令和3年度より「原発性脂質異常症に関する調査研究班」に名称変更)により策定された各疾患の概要・診断基準が、難病情報センターのホームページ (https://www.nanbyou.or.jp) に記載されており、日本語総説も研究班のホームページ (<http://nanbyo-lipid.com>) に掲載されているので参照していただきたい。いずれの疾患も、専門医への紹介が望ましい。

原発性脂質異常症のうち、FH、シトステロール血症、原発性低HDL血症、脳髄黄色腫症(非神経型)に動脈硬化惹起性が示唆されている^{1,2)}。原発性高カイロミクロン血症は、急性膵炎のリスクとなるが、遺伝的素因によっては、動脈硬化惹起性をきたす可能性がある。また、難病には指定されていないが、家族性複合型高脂血症や家族性Ⅲ型高脂血症では動脈硬化性疾患の発症リスクが上昇するため、早期に診断し治療を開始すべきである。以下に、原発性脂質異常症のうち、FH以外の動脈硬化性疾患の惹起性が示唆されている疾患について概説する。

2 家族性複合型高脂血症 (FCHL)

1) 成因

FCHLは心筋梗塞既往患者に多い原発性高脂血症疾患として提唱された³⁾。遺伝性要因と生活習慣など後天的要因が種々の程度に重なり、Ⅱb型の複合型高脂血症を呈する疾患である。食事や年齢などの影響でⅡa型・Ⅳ型へも変動しうる。第1度近親者にⅡa、Ⅱb、Ⅳ型患者が存在することが多い。常染

色体顕性遺伝(優性遺伝)の単一遺伝子疾患と考えられていたが、現在は多因子性基盤が推測されている⁴⁾。LPL 遺伝子、USF-1 遺伝子、アポ蛋白 B 遺伝子、アポ蛋白 C-Ⅱ 遺伝子、アポ蛋白 A-Ⅰ/C-Ⅲ/A-Ⅳ 遺伝子群のほか、LDLR 遺伝子、PCSK9 遺伝子など多くの関連遺伝子が報告され、遺伝的要因に過栄養・肥満・身体活動不足などの要因が加わり発症すると考えられる。FCHLはⅣ型高脂血症に遺伝的に近似している⁵⁾。頻度は一般人口約1%と極めて高い。わが国の小児一般人口においても既に0.4%も認められる⁶⁾。

2) 臨床症状

FHに比し血清LDL-C上昇が軽度であり、黄色腫など身体症状はない。FHほどではないが冠動脈疾患の頻度が高い^{7,8)}。わが国では、心筋梗塞の発症が男性で35歳、女性で55歳より認められ、65歳以下の心筋梗塞などの患者の32%にFCHLを認める⁹⁾。

3) 検査所見と診断

高LDL-C、高TG血症は軽度～中等度にとどまる。上記の病態を反映し、アポ蛋白Bの増加、LDLの小粒子化(sd-LDLの出現)を認める。原発性高脂血症研究班の診断基準(表5-2)に従って診断する。アポ蛋白B-100/LDL-C比>1.0、リポ蛋白ポリアクリルアミドディスク(PAG)電気泳動によりsd-LDLを証明する。

4) 治療

FHの治療に準じる。食事療法・運動療法による生活習慣の改善や肥満是正が最も重要である。食事療法への反応性がよく、薬剤の効果はFHよりも大きい。薬物治療ではスタチン、フィブラート系薬、エゼチミブが有効である。冠動脈疾患などの動脈硬

表5-2 家族性複合型高脂血症(FCHL)の診断基準

項 目	①Ⅱb型を基準とするが、Ⅱa、Ⅳ型の表現型もとり得る
	②アポ蛋白B/LDL コレステロール>1.0またはsmall dense LDL (LDL粒子径<25.5 nm)の存在を証明する
	③家族性高コレステロール血症や、糖尿病などの二次性高脂血症を除く
	④第1度近親者にⅡb、Ⅱa、Ⅳ型のいずれかの表現型の高脂血症が存在し、本人を含め少なくとも1名にⅡb型またはⅡa型が存在する
診 断	①～④のすべてを満たせば確診とするが、①～③のみでも日常診断における簡易診断基準として差し支えない

(厚生労働省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 平成12年度報告より)

化性疾患の発症の有無が予後を規定する。

3 家族性Ⅲ型高脂血症

1) 成因

アポ E の異常による遺伝性高脂血症で、broad β 病とも呼ばれる。レムナントリポ蛋白の肝臓への取り込みにはアポ E が必要であるため、IDL、カイロミクロンレムナント、 β -VLDL（電気泳動で β 位に泳動されるコレステロールに富んだ VLDL）などのレムナントリポ蛋白が、血中に蓄積する^{10, 11)}。アポ E には3種類の主要なアイソフォームが存在する。最も頻度の高い野生型の E3 以外に E2、E4 のアイソフォームがある。家族性Ⅲ型高脂血症はアポ E の機能異常に起因し、主としてアポ E2/E2 のほか、稀なケースとしてアポ E1 や異常アポ E3、アポ E 欠損症などの遺伝子変異も報告がある。アポ E2/E2 のみでは著明な脂質異常は発症しないことが多く、他の病態（糖尿病、肥満、飲酒、妊娠、甲状腺機能低下症など）の合併や薬剤（エストロゲンや向精神薬）により顕在化する。欧米では E2/E2 の頻度は0.3–2.0%、このうちⅢ型高脂血症を呈するものは約10%以下と推定されている¹²⁾。E2/E2 はわが国の一般人口あたり0.2%程度の頻度と推察されるが、家族性Ⅲ型高脂血症と診断されている例は0.01–0.02%と少なく疾患啓発が望まれる。

2) 臨床症状

レムナントの組織内への蓄積により手掌線状黄色

腫や皮膚結節性黄色腫が出現することがある。早発性動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、頸動脈硬化症、腎動脈硬化症、PAD など）を発症しやすく、腎血管性高血圧や PAD による間歇性跛行の合併もある。欧米では冠動脈疾患の発症リスクは5–8倍に増加する¹³⁾。わが国でも冠動脈疾患の合併頻度は高い¹⁴⁾。

3) 検査所見と診断

血清 TC、TG ともに上昇するが、正常を少し超える程度の症例から TC 500 mg/dL、TG 2,000 mg/dL に達する症例もある。診断には原発性高脂血症調査研究班の診断基準（表5-3）が用いられる。TC、TG ともに上昇をきたしている症例のポリアクリルアミドゲル電気泳動法で broad β パターンを証明し、アポ E/TC* 比が0.05を超えることなどで日常診療でもスクリーニングできる。他にも、アポ E/アポ B > 0.20 かつアポ E/アポ CIII > 1.0¹⁵⁾、TC/アポ B > 2.4 かつ TG/アポ B < 8.85¹⁶⁾、RLP-C/TG > 0.1¹²⁾、non-HDL-C/アポ B > 3¹⁷⁾、アポ B48/TG > 0.11¹⁸⁾ 等の指標が提唱されている。TC とアポ B または TC・TG とアポ B を用いたアルゴリズムに比して non-HDL-C/アポ B が感度・特異度ともに優れている¹⁹⁾。超遠心分離や HPLC によるリポ蛋白分析では、LDL-C は低下する。また、超遠心分離において IDL 分画（1.006 < d < 1.019）のコレステロールが著増し、VLDL 分画（d < 1.006）中のコレステロール/TG 比の高値（ ≥ 0.25 ）を確認する。そしてアポ E アイソフォームの異常を、等電点電気泳動やそのウエスタ

表5-3 家族性Ⅲ型高脂血症の診断基準

大項目	①血清コレステロール値、血清トリグリセライド値がともに高値を示す
	②血漿リポ蛋白の電気泳動で VLDL から LDL への連続性の broad β パターンを示す
	③アポリポ蛋白の電気泳動で、アポリポ蛋白 E の異常（E2/E2、E 欠損など）を証明する
小項目	①黄色腫（ことに手掌線状黄色腫）
	②血清中のアポリポ蛋白 E 濃度の増加（アポリポ蛋白 E/総コレステロール比が0.05以上）
	③ VLDL コレステロール/血清 TG 比が0.25以上
	④ LDL コレステロールの減少
	⑤閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患を伴う
診 断	大項目の3個すべてそろえば確診 大項目のうち2個および小項目のうち1個以上有すれば疑診

（厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 昭和61、62年度報告より）

ンプロット、または遺伝子解析で証明する (*単位はアポ B48 が $\mu\text{g/ml}$ をのぞいて全て mg/dL)。

4) 治療

脂肪制限のような食事療法や運動療法などの生活習慣の改善に比較的良好に反応するので、早期診断と治療が大切である。糖尿病や肥満、甲状腺機能低下症などの合併例ではその治療によって脂質異常症も改善する。薬物としてはフィブラート系薬が第1選択薬であるが、スタチンやニコチン酸誘導体も有効である。早期の診断と治療により、比較的良好な予後は良好である。冠動脈疾患、頸動脈硬化症、PADなどの発症予防のための定期検査を行う必要があり、脂質代謝の専門家受診が望ましい。

好である。冠動脈疾患、頸動脈硬化症、PADなどの発症予防のための定期検査を行う必要があり、脂質代謝の専門家受診が望ましい。

4 シトステロール血症 (指定難病260 : <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4857>)

野菜や果物に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中又は組織にシトステロールが蓄積し、皮膚・腱黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する常染色体潜性

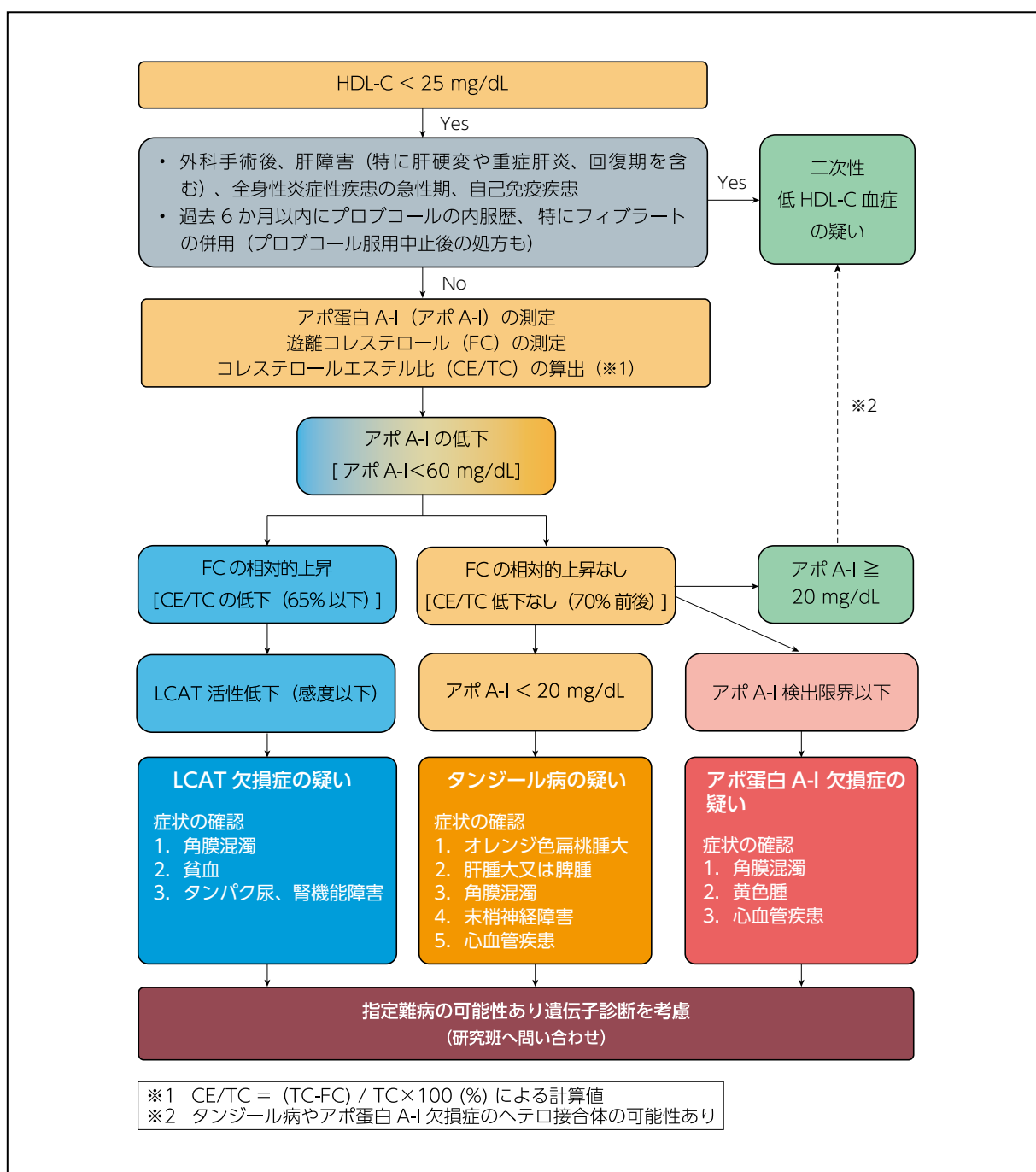


図 5-1 原発性低 HDL-C 血症診断フローチャート

遺伝（劣性遺伝）疾患である。ATP binding cassette transporter G5 および G8（*ABCG5/8*）の遺伝子変異に伴う植物ステロールの排泄低下が病態形成に関与する。FH と臨床症状が類似しており、鑑別が重要である²⁰⁾。エゼチミブやコレステミドが有効である。

5 原発性低 HDL 血症

1) レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症（指定難病259：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4547>）

コレステロールのエステル化に重要な酵素レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（lecithin cholesterol acyl transferase: LCAT）の酵素欠損や活性低下により、血清遊離コレステロールやレシチン（フォスファチジルコリン）が増加し、その結果 HDL-C の著明な低下、血清コレステロールエステル比（CE/TC）の低下を認める常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）疾患である。組成の変化したリポ蛋白が組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害を認める²¹⁾。著しい低 HDL-C 血症を来した例では、動脈硬化性疾患を来するという報告もある²²⁾。

2) タンジール病（指定難病261：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4586>）

アポ蛋白 A-I による細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ATP binding cassette transporter A1（*ABCA1*）の遺伝子変異に伴い、血清 HDL-C、アポ蛋白 A-I 濃度が著しい低値を示す常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）疾患である。オレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害、早発性冠動脈疾患を特徴とする^{22, 23)}。

3) アポ蛋白 A-I 欠損症

HDL の主要構成アポ蛋白であるアポ蛋白 A-I の欠損、異常により生ずる病態である。アポ A-I とともにアポ C-III、アポ A-IV を欠損する場合もある。血清 HDL-C、アポ A-I 濃度が著しい低値を示す。タンジール病で認められるオレンジ色の扁桃肥大や、LCAT 欠損症で認められるコレステロールエステル比の低下や腎障害は認められないが、早発性冠動脈疾患を合併する危険性がある^{22, 24)}。

6 その他

原発性高カイロミクロン血症（家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症、GPIHBP1欠損症、LMF1欠損症、アポ蛋白 C-II 欠損症、アポ蛋白 A-V 欠損症など）は、著明な高カイロミクロン血症のため高 TG 血症を呈し、典型例では I 型高脂血症を伴うが、V

型高脂血症を呈する場合もある。しばしば急性膵炎の原因となるため厳重な脂肪制限（1日 15～20 g 以下）を行う。遺伝的素因によっては（例えばアポ A-V 遺伝子異常に伴う高 TG 血症など）動脈硬化のリスクとなる可能性に注意が必要である。

文 献

- 1) Bujo H, Takahashi K, Saito Y, *et al.* Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996–1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:146–51.
- 2) Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, *et al.* Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia—results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:131–45.
- 3) Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, *et al.* Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544–68.
- 4) Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:131–40.
- 5) Gill PK, Dron JS, Berberich AJ, *et al.* Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2021;15:79–87.
- 6) Iwata F, Okada T, Kuromori Y, *et al.* Screening for familial combined hyperlipidemia in children using lipid phenotypes. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:299–303.
- 7) Austin MA, McKnight B, Edwards KL, *et al.* Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777–82.
- 8) Pitsavos C, Skoumas I, Masoura C, *et al.* Prevalence and determinants of coronary artery disease in males and females with familial combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2008;199:402–7.
- 9) 馬淵宏, 小泉順二. 家族調査により確定診断した家族性複合型高脂血症の血清脂質と冠動脈硬化症. In: 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班. 1998.
- 10) Mahley RW, Huang Y, Rall SC, Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999;40:1933–49.
- 11) Hopkins PN, Brinton EA, Nanjee MN. Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:440.
- 12) LaRosa JC, Chambless LE, Criqui MH, *et al.* Patterns of dyslipoproteinemia in selected North American populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1986;73:112–29.
- 13) Hopkins PN, Nanjee MN, Wu LL, *et al.* Altered composition of triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease in a large case-control study. *Atherosclerosis* 2009;207:559–66.
- 14) Eto M, Saito M, Nakata H, *et al.* Type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 genotype in Japan. *Clin Genet* 2002;61:416–22.
- 15) 山村卓. 家族性Ⅲ型高脂血症. In: 日内会誌: 日本内科学会; 1992;81:1772–7.
- 16) Sniderman A, Tremblay A, Bergeron J, *et al.* Diagnosis of type III hyperlipoproteinemia from plasma total cholesterol, triglyceride, and apolipoprotein B. *J Clin Lipidol* 2007;1:256–63.
- 17) Murase T, Okubo M, Takeuchi I. Non-HDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio: a useful distinguishing feature in the

- screening for type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol* 2010;4:99–104.
- 18) Yuasa-Kawase M, Masuda D, Kitazume-Taneike R, *et al.* Apolipoprotein B-48 to triglyceride ratio is a novel and useful marker for detection of type III hyperlipidemia after antihyperlipidemic intervention. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:862–71.
 - 19) Boot CS, Middling E, Allen J, *et al.* Evaluation of the non-HDL cholesterol to apolipoprotein B ratio as a screening test for dysbetalipoproteinemia. *Clin Chem* 2019;65:313–20.
 - 20) Tada H, Nohara A, Inazu A, *et al.* Sitosterolemia, hypercholesterolemia, and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:783–9.
 - 21) Ossoli A, Simonelli S, Vitali C, *et al.* Role of LCAT in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:119–27.
 - 22) Tietjen I, Hovingh GK, Singaraja R, *et al.* Increased risk of coronary artery disease in Caucasians with extremely low HDL cholesterol due to mutations in ABCA1, APOA1, and LCAT. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821:416–24.
 - 23) Muratsu J, Koseki M, Masuda D, *et al.* Accelerated atherogenicity in tangier disease. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:1076–85.
 - 24) Zanoni P, von Eckardstein A. Inborn errors of apolipoprotein A-I metabolism: implications for disease, research and development. *Curr Opin Lipidol* 2020;31:62–70.

続発性（二次性）脂質異常症に対しては、原疾患の治療を十分に行う。

1 続発性脂質異常症

脂質異常症は、体質・遺伝子異常に基づいて発症する原発性脂質異常症と、さまざまな疾患等が原因となって引き起こされる続発性（二次性）脂質異常症に分類される。すなわち、他の疾患や薬の副作用などにより生じる脂質代謝異常を続発性脂質異常症という。続発性脂質異常症の治療の基本は、原因となっている疾患・病態を解明し、それらの原疾患を治療することである。脂質異常症全体の30～40%が続発性脂質異常症である¹⁾。続発性脂質異常症の治療は、原疾患の治療が原則として優先される。また、原因となる治療薬を変更または中止することで脂質異常症が治癒または改善する。甲状腺機能低下症による脂質異常症など、続発性脂質異常症の鑑別を行

わずに、安易にスタチンなどによる脂質異常症の治療を開始すると横紋筋融解症などの重大な有害事象につながることもあるので注意が必要である。

2 続発性脂質異常症の原因となる疾患・病態

続発性脂質異常症の原因となる主な病態を表6-1に示す²⁾。続発性脂質異常症としては、コレステロールが増加する場合（甲状腺機能低下症など）、TGが増加する場合（飲酒など）、あるいはコレステロールとTGがともに増加する場合（ネフローゼ症候群）などがある²⁾。そして、各リポ蛋白の増減が続発性脂質異常症のなかで確認される（表6-2）³⁾。

表6-1 続発性脂質異常症の原因

	コレステロール	トリグリセライド
1. 甲状腺機能低下症	↑	
2. ネフローゼ症候群	↑	↑
3. 慢性腎臓病（CKD）		↑
4. 原発性胆汁性胆管炎（PBC）	↑	
5. 閉塞性黄疸	↑	
6. 糖尿病	↑	↑
7. 肥満		↑
8. クッシング症候群	↑	↑
9. 褐色細胞腫	↑	↑
10. 薬剤	薬剤の種類に依存する	
11. アルコール多飲		↑
12. 喫煙		↑

Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Glob Health Med 2021; 3: 15-23. より引用

表 6-2 各リポ蛋白の増減から見た続発性脂質異常症の原因

LDL		HDL		VLDL	IDL	カイロミクロン	Lp (a)
増加	減少	増加	減少	増加	増加	増加	増加
甲状腺機能低下症	重症肝疾患	飲酒	喫煙	肥満	多発性骨髄腫	自己免疫性疾患	慢性腎臓病
ネフローゼ症候群	吸収不良	運動	2 型糖尿病	2 型糖尿病	単クローンアグロブリン血症	2 型糖尿病	ネフローゼ症候群
胆汁うっ滞	栄養不良	塩素化炭化水素の暴露	肥満	糖原病	自己免疫性疾患		炎症
急性間欠性ポルフィリア症	Gaucher 病	薬物：	栄養不良	ネフローゼ症候群	甲状腺機能低下症		閉経
神経性食欲不振症	慢性感染症	estrogen	Gaucher 病	肝炎			精巣摘除
肝細胞癌	甲状腺機能亢進症		コレステロールエステル蓄積症	飲酒			甲状腺機能低下症
薬物：	薬物：		薬物：	腎不全			先端巨大症
サイアザイド系利尿薬	niacin 中毒		蛋白同化ステロイド	敗血症			薬物：
cylcosporin			β 遮断薬	ストレス			isotretinoin
carbamazepine				Cushing 症候群			
				妊娠			
				先端巨大症			
				リポジストロフィ			
		薬物：					
	estrogen						
	β 遮断薬						
		グルココルチコイド					
		胆汁酸結合レジン					
		レチノイン酸					

HDL、高比重リポ蛋白；IDL、中間比重リポ蛋白；LDL、低比重リポ蛋白；Lp (a)、リポ蛋白 (a)；VLDL、超低比重リポ蛋白
 新臨床内科学、吉田博：二次性（続発性）脂質異常症。医学書院2020、Rader DJ, Hobbs HH. 421: Disorders of lipoprotein metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e, 2015より改変転載

2.1 甲状腺機能低下症

- 甲状腺機能低下症は続発性脂質異常症の原因となり動脈硬化を惹起する⁴⁾。甲状腺ホルモンの補充により脂質異常症の改善・動脈硬化の進展抑制がもたらされる。

甲状腺機能低下症による脂質異常症を考える際、甲状腺ホルモンの低下を認める顕性 (overt) と、甲状腺ホルモン値は正常にも関わらず甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH) の高値を示す潜在性 (subclinical) 甲状腺機能低下症を分けて考える必要がある。顕性甲状腺機能低下症では、TC、LDL-C、アポ B、Lp(a) の増加を認め、TG は正常から軽度増加を示す⁵⁾。特に LDL-C は30%増加すると報告されている⁵⁾。甲状腺ホルモンは、コレステロールから胆汁酸を合成する際の律速酵素である7 α -hydroxylase や、LDL 受容体の発現誘導に関わっているため、甲状腺ホルモンが低下すると LDL の異化・排泄が低下し、LDL-C が増加する⁶⁾。この病態は FH に類似しており、FH の鑑別疾患として重要である。顕性甲状腺機能低下症における脂質異常症を診た場合には、スタチンなどの脂質異常症治療薬を投与する前に、甲状腺ホルモン補充を行い、甲状腺機能を正常化するべきである。

潜在性甲状腺機能低下症においては、14の観察研究のメタ解析において、他の冠危険因子補正後の潜在性甲状腺機能低下症の冠動脈疾患発症のオッズ比が2.38 (95% CI: 1.53-3.69) であることが示されている⁴⁾。また、潜在性甲状腺機能低下症の脂質異常症、頸動脈内膜中膜肥厚 (IMT) への影響をみたメタ解析で、TSH ≥ 10 μ U/mL の潜在性甲状腺機能低

下症は、TC、LDL-C、TG の増加および IMT の増加に関連していた⁷⁾。潜在性甲状腺機能低下症患者への甲状腺ホルモン補充療法の脂質異常症への影響をみたメタ解析において、6 カ月以上の補充療法は、TSH の値に関わらず TC および LDL-C の減少に関連することが示された⁸⁾。また、潜在性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン補充療法は IMT の減少をもたらすことも明らかになっている^{9, 10)}。しかし、現時点では、甲状腺ホルモン補充療法の潜在性甲状腺機能低下症患者における心血管イベント抑制効果は示されていない¹¹⁾。

甲状腺機能低下症は、スタチンによる筋障害の危険因子である¹²⁾。甲状腺ホルモンを補充する前にスタチンが投与されていたため、横紋筋融解症による急性腎不全を発症した顕性甲状腺機能低下症例も報告されており、甲状腺機能低下症は注意を払うべき続発性脂質異常症の原因疾患である。

高齢者や慢性甲状腺炎など甲状腺疾患を有する患者では、昆布やヒジキなどでヨウ素を多く摂取すると Wolf-Chaikoff 効果などにより甲状腺機能が低下するので、続発性脂質異常症の原因となる甲状腺機能低下を診療する場合は、食事内容を聴取してヨウ素の過剰摂取がないように指導するなど食事療法にも留意する。

2.2 ネフローゼ症候群

- ネフローゼ症候群は続発性脂質異常症の原因となり、動脈硬化性疾患発症との関連も示唆されている。

ネフローゼ症候群における脂質異常症発症の機序として、尿中への蛋白漏出に伴う代償的な肝の VLDL 合成・分泌亢進とそれに引き続く LDL の増加、リポ蛋白リパーゼ (LPL) や肝性リパーゼ (HL) の活性低下による TG リッチリポ蛋白のクリアランスの低下、HDL の成熟障害などが関与する^{13, 14)}。また近年、LDL 受容体のターンオーバーに関与する PCSK9 が、ネフローゼ症候群の脂質異常症発症に関与することが指摘されている¹⁴⁾。ネフローゼ症候群

患者と健常者を比較した観察研究では、血漿 PCSK9 濃度が健常者に比べネフローゼ症候群患者で有意に高く、PCSK9 濃度が TC および LDL-C 濃度と有意な正の相関を示していた¹⁵⁾。コホート研究において、診断時の高血圧・喫煙で補正したアンマッチド解析で、ネフローゼ症候群における心筋梗塞の相対危険度は5.5 (95% CI: 1.6-18.3)、冠動脈死の相対危険度は2.8 (95% CI: 0.7-11.3) であることが示されている¹⁶⁾。

ネフローゼ症候群への食事による介入研究で、ソイダイエットが、TC、LDL-C、HDL-C、アポA、アポBの有意な低下、および尿蛋白の減少をもたらすと報告されている^{17, 18)}。n-3系不飽和脂肪酸は、TG、VLDL-C、small dense LDL、レムナント様リポ蛋白粒子コレステロール (RLP-C)、RLP-TGを有意に減少させることも示されている¹⁹⁾。ネフローゼ症候群に対する脂質異常症治療薬の介入において、スタチンは比較的安全にTC、LDL-C、TGを減少させることがRCTなどにより示されているが、スタチンの腎アウトカムへの効果を示す研究は少ない^{2, 20)}。フィブラート系薬では、ジェムフィブロジルによるTG、TC、LDL-C、アポBの有意な減少とHDL-Cの有意な増加が示されているが、腎アウトカムへの好影響は報告されていない^{2, 20)}。またペマフィブラートさらにはエゼチミブについてはネフローゼ症候群の脂質異常症への効果はまだ明確ではない。PCSK9阻害薬はCKDにおける有用性はみられる。しかしなが

らネフローゼに対する有用性については期待されるが、今後の更なる検討を要する²⁰⁻²³⁾。一方、治療抵抗性の巣状糸球体硬化症・ネフローゼ症候群患者に対するLDLアフェレシスとプレドニンの併用療法では、LDL-Cが著明に低下し、47.7-71.0%の患者においてネフローゼ症候群の寛解が得られている^{2, 20)}。

脂質異常症治療薬のネフローゼ症候群患者における心血管イベントを評価したメタ解析においては、脂質異常症治療薬の全死亡、心血管死、非致死性心筋梗塞発症への有益性は認められていない²⁴⁾。微小変化型ネフローゼ症候群においては、ステロイド治療でタンパク尿が正常化するとともに脂質異常症が改善するため脂質異常症治療薬の必要性は低いと考えられるが、難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症は中高年での発症が大多数であること、動静脈血栓塞栓症を併発しやすいこと、ステロイド治療の長期化などを考慮すると脂質異常症治療薬の必要性は高いと考えられる²⁵⁾。

2.3 慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)

CKDにおいては、代謝性アシドーシス、炎症、酸化ストレス、尿毒症などによりインスリン抵抗性が惹起され²⁶⁾、それにより、VLDL合成の増加、LPLの活性低下やHLの活性低下によりVLDL、IDL、RLP-Cが増加する可能性がある²⁷⁾。CKDは、動脈硬

化惹起性が高い病態であると考えられる²⁸⁾。CKDのサマリー、エビデンスレベル、動脈硬化との関連、動脈硬化惹起性リポ蛋白に関しては、関連の章・項を参照されたい。

2.4 原発性胆汁性胆管炎・閉塞性黄疸

- 原発性胆汁性胆管炎・閉塞性黄疸は、続発性脂質異常症の原因となるが、動脈硬化性疾患発症との関連は不明である。

原発性胆汁性胆管炎 (PBC)

抗ミトコンドリア抗体陽性の自己免疫性肝疾患である。コレステロールや胆汁酸の胆汁中への分泌が障害されるため血清コレステロールの上昇を認める。この疾患にみられる脂質異常症の特徴は病期のステージに関わらずLDL-Cが高いことと、肝硬変末期までHDL-Cが高いことである²⁹⁾。PBCと冠動脈疾患リスクとの関連を検討したシステマティック・レビューでは、全体の解析としては、PBCと冠動脈疾患との有意な関連を認めなかったが²⁹⁾、12%のPBC患者に循環器疾患による死亡を示した研究がある³⁰⁾。

このことは、PBCの生命予後のために脂質管理が必要である患者集団が存在することを示唆している。高血圧など他に動脈硬化の危険因子が存在するPBC患者には治療を考慮する³¹⁾。

閉塞性黄疸

閉塞性黄疸は、肝外胆管に胆石、腫瘍などによる閉塞を来したために胆汁の流出が障害され、肝臓に胆汁がうっ滞する病態である。腸管への胆汁排泄障害、消化管での脂肪吸収障害が起こり、消化管壁でのコレステロールの合成が亢進する。また、肝臓で

の合成障害、胆汁酸供給不足による腸管での合成障害などにより HDL-C は減少する。脂質異常症としては LDL-C が高くなり、HDL-C は低くなる。リン脂

質、遊離コレステロールに富んだ異常リポ蛋白、リポ蛋白 X の増加を伴うことが多い³²⁾。

2.5 糖尿病・肥満

インスリン欠乏を主因とする 1 型糖尿病で、糖尿病性ケトアシドーシスを発症した際、血清 TG 1,000 mg/dL を超える高カイロミクロン (CM) 血症を呈し急性膵炎を引き起こすことがある。これは、インスリン欠乏による LPL 活性の著明な低下に起因する。インスリン治療により血糖が是正するとともに、高 CM 血症は速やかに改善する。これは一過性の病態であるため、動脈硬化との関連性は示されていない。

2 型糖尿病、肥満においては、インスリン抵抗性により脂質異常症が惹起される³³⁾。脂肪組織におけるホルモン感受性リパーゼ (HSL) の活性が亢進することにより血中の遊離脂肪酸が増加する。増加し

た遊離脂肪酸が肝臓に流入することにより VLDL の合成が亢進する。インスリン抵抗性は LPL の活性を低下させ VLDL の代謝障害を引き起こし、さらなる VLDL の増加をもたらす。VLDL の代謝障害は HDL の低下も引き起こす。2 型糖尿病においては、LDL 受容体活性の低下、小腸コレステロールトランスポーター (Niemann-Pick C1 Like 1) の増加により LDL-C の増加もみられる。2 型糖尿病は重要な動脈硬化の危険因子である。

糖尿病・肥満のサマリー、エビデンスレベル、動脈硬化との関連、動脈硬化惹起性リポ蛋白に関しては、関連の章・項を参照されたい。

2.6 クッシング症候群

- クッシング症候群は続発性脂質異常症の原因となり、動脈硬化進展との関連が示唆されている。

クッシング症候群はコルチゾールの過剰分泌により生じる疾患で、中心性肥満、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症などを呈する。コルチゾールには肝臓での VLDL 合成を促進する作用があるため、クッシン

グ症候群患者では血清コレステロールおよび TG が増加する³⁴⁾。メタ解析にて、クッシング症候群が IMT の肥厚、頸動脈プラークの形成、血管内皮機能障害に関連していることが報告されている³⁵⁾。

2.7 褐色細胞腫

- 褐色細胞腫は続発性脂質異常症の原因となる。

副腎髄質および傍神経節の腫瘍であり、ノルアドレナリンなどのカテコラミンが過剰分泌されるため内分泌性高血圧症と続発性糖尿病を呈する。過剰なカテコラミンにより脂肪組織における HSL が活性化され血中遊離脂肪酸が増加し、増加した遊離脂肪酸

が肝臓に流入することにより VLDL の合成が亢進する。しかし、褐色細胞腫における脂質異常症の表現型や治療の脂質異常症への影響に関して、症例報告での一定の見解が得られていない³⁶⁻³⁸⁾。

2.8 薬剤

- 利尿薬、 β 遮断薬、ステロイド、エストロゲン・プロゲステロン、非定型抗精神病薬、HIV 治療薬（プロテアーゼ阻害薬）、免疫抑制薬、レチノイドなどの使用は続発性脂質異常症の原因となる。

利尿薬

サイアザイド系利尿薬は、インスリン抵抗性を悪化させ肝臓における VLDL の産生が促進し、その結果、TG を増加させるとされているが、その機序は明確になっていない。LDL-C や HDL-C への一定した影響は報告されていない。ただし、サイアザイド系利尿薬は以前のような高用量では脂質への影響が報告されているが、現在の合剤として使用されている用量、あるいは単剤でも日本高血圧学会ガイドラインで推奨されている用量では TG、LDL-C などへの影響は少ないとされる^{39, 40)}。

β 遮断薬

β 遮断薬のうち内因性交感神経作用（intrinsic sympathomimetic activity: ISA）のない、もしくは、 β_1 非選択性の β 遮断薬は、インスリン抵抗性に悪影響を与え、LPL 活性を低下させ、その結果、VLDL 増加による TG 増加がもたらされるとされている。

ステロイド

ステロイドは、肝臓における VLDL の合成、および HDL の合成を増加させる。そのため、VLDL、LDL、HDL が増加し、IV 型もしくは IIb 型高脂血症を呈する。

エストロゲン・プロゲステロン

エストロゲンは、肝臓における VLDL 合成を亢進させ、HL の活性を抑制し、LDL 受容体の発現を増強する⁴¹⁻⁴³⁾。そのため、エストロゲンは、LDL-C の減少、HDL-C、TG の増加をもたらす⁴⁴⁾。プロゲステロンは、エストロゲンの作用に拮抗し、LDL-C の増加、TG、HDL-C の減少をもたらす⁴⁴⁾。したがって、その配合比率により血清脂質への影響は異なる。更年期障害に対するホルモン補充療法や前立腺癌の治療薬として使用される場合、用量依存性に脂質代謝に影響を与えることが知られている。しかし、避妊を目的とする低用量ピルでは脂質異常症が問題になることは通常みられない。

免疫抑制薬

肝臓移植を受けシクロスポリンが投与された小児の半数以上で、血清コレステロールと TG の増加を認めている⁴⁵⁾。タクロリムスの方がシクロスポリンより血清脂質への影響が少なく、シクロスポリンからタクロリムスへの切り替えにて TG、LDL-C、HDL-C が減少している⁴⁶⁾。移植手術を受ける患者は若年であるため、今後の心血管イベントへの影響を見守る必要がある。

抗 HIV 治療薬

抗 HIV 治療が、HIV のウィルス量を減少させることで、慢性炎症状態を改善し血管内皮機能を改善させる一方で、抗 HIV 薬自体がその副作用として心筋梗塞を増加させることが分かってきている。6 年以上プロテアーゼ阻害剤を使用した群は、未使用例と比べると心筋梗塞発症率が約 4 倍であった⁴⁷⁾。プロテアーゼ阻害薬の副作用である高 LDL-C 血症、高 TG 血症、低 HDL-C 血症などの脂質異常症に起因すると考えられている^{48, 49)}。新世代の抗 HIV 薬であるインテグラーゼ阻害薬は血清脂質への影響が少ない⁵⁰⁾。

非定型抗精神病薬

オランザピンなどの非定型抗精神病薬は、肥満、インスリン抵抗性を引き起こし⁵¹⁾、高 TG 血症、低 HDL-C 血症を引き起こすことが明らかになっている⁵²⁾。

レチノイド

レチノイドは、ビタミン A 類縁化合物の総称であり、急性前骨髄性白血病や皮膚疾患の治療に用いられている。高 TG 血症が多く、レチノイド使用患者の 17% に認められる⁵³⁾。レチノイドは、レチノイド X 受容体を介してアポ C-III の発現を増強するために、高 TG 血症がもたらされる^{53, 54)}。また、LDL-C の増加や HDL-C の減少も認められる⁵³⁾。

2.9 アルコール多飲

適度なアルコールの摂取は HDL およびアポ蛋白 A-I の増加をもたらす抗動脈硬化的に作用するが⁵⁵⁾、アルコール多飲は、炎症性サイトカインの増加をもたらすインスリン抵抗性を悪化させることが知られている⁵⁶⁾。インスリン抵抗性の悪化による VLDL 合成亢進や、VLDL の代謝障害により VLDL が増加し IV 型高脂血症を呈する。また、CM の増加を伴う V 型高脂血症を呈する場合もある。 γ -GT の上昇が診断

の助けとなる。

アルコール多飲は高 TG 血症、インスリン抵抗性などを介して動脈硬化を惹起することが考えられる。エビデンスは未だ十分でないが、アルコール多飲が急性心筋梗塞患者の致死性に関連していることや⁵⁷⁾、虚血性脳卒中の危険因子であることが報告されている⁵⁸⁾。

文 献

- 1) Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2012;110:823-5.
- 2) Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med* 2021;3:15-23.
- 3) Rader DJ, Hobbs HH. 421: Disorders of lipoprotein metabolism. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e, 2015
- 4) Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, *et al.* Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:541-51.
- 5) Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:451-6.
- 6) Duntas LH, Brenta G. Thyroid hormones: a potential ally to LDL-cholesterol-lowering agents. *Hormones (Athens)* 2016;15:500-10.
- 7) Gao N, Zhang W, Zhang YZ, *et al.* Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;227:18-25.
- 8) Li X, Wang Y, Guan Q, *et al.* The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:1-9.
- 9) Aziz M, Kandimala Y, Machavarapu A, *et al.* Effect of thyroxine treatment on Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) reduction in patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH) : a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:643-59.
- 10) Zhao T, Chen B, Zhou Y, *et al.* Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016053.
- 11) Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC, *et al.* Long-term outcome in levothyroxine treated patients with subclinical hypothyroidism and concomitant heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4170-7.
- 12) Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin therapy: review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:631-9.
- 13) Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;23:331-46.
- 14) Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, *et al.* Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:57-70.
- 15) Shen H, Feng S, Lu Y, *et al.* Correlation between plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and blood lipids in patients with newly diagnosed primary nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2020;42:405-12.
- 16) Ordoñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, *et al.* The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;44:638-42.
- 17) D' Amico G, Gentile MG, Manna G, *et al.* Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992;339:1131-4.
- 18) Gentile MG, Fellin G, Cofano F, *et al.* Treatment of proteinuric patients with a vegetarian soy diet and fish oil. *Clin Nephrol* 1993;40:315-20.
- 19) Bell S, Cooney J, Packard CJ, *et al.* The effect of omega-3 fatty acids on the atherogenic lipoprotein phenotype in patients with nephrotic range proteinuria. *Clin Nephrol* 2012;77:445-53.
- 20) Yanai H. Hyperlipidemia due to nephrotic syndrome: its effects and effects of interventions on atherogenesis, cardiovascular and renal outcomes. *J Endocrinol Metab* 2020;10:63-73.
- 21) Zheng-Lin B, Ortiz A. Lipid management in chronic kidney disease: systematic review of PCSK9 targeting. *Drugs* 2018;78:215-29.
- 22) Sjuls S, Jensen U, Littmann K, *et al.* Effective cholesterol lowering after myocardial infarction in patients with nephrotic syndrome may require a multi-pharmacological approach: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2021;5:ytab151.
- 23) Jatam E, Lima J, Montoro B, *et al.* Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in hypercholesterolemia associated with refractory nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep* 2021;6:101-9.
- 24) Kong X, Yuan H, Fan J, *et al.* Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Cd005425.
- 25) Alawami M, Wimalasena S, Ghashi R, *et al.* Acute arterial cardiovascular events risk in patients with primary membranous nephropathy. *Intern Med J* 2019;49:855-8.
- 26) Xu H, Carrero JJ. Insulin resistance in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2017;22 Suppl 4:31-4.
- 27) Eto M, Saito M, Okada M, *et al.* Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:243-51.
- 28) Rosenblit PD. Extreme Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) risk recognition. *Curr Diab Rep*

- 2019;19:61.
- 29) Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007;194:293–9.
- 30) Van Dam GM, Gips CH. Primary biliary cirrhosis in The Netherlands. An analysis of associated diseases, cardiovascular risk, and malignancies on the basis of mortality figures. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:77–83.
- 31) Wang C, Zhao P, Liu W. Risk of incident coronary artery disease in patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:2921–4.
- 32) Miller JP. Dyslipoproteinaemia of liver disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990;4:807–32.
- 33) Yanai H, Hirowatari Y, Yoshida H. Diabetic dyslipidemia: evaluation and mechanism. *Glob Health Med* 2019;1:30–5.
- 34) Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:611–29.
- 35) Lupoli R, Ambrosino P, Tortora A, et al. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing's syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2017;49:206–16.
- 36) Rofougaran R, Mooraki A, Bastani B. Insulin-requiring diabetes mellitus, hyperlipidemia, and anginal chest pains as prominent features of pheochromocytoma. *Am J Nephrol* 1997;17:474–6.
- 37) Winocour PH, Masud T, Clark F, et al. Lipid and lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidaemia during treatment of sporadic pheochromocytoma: a case study. *Postgrad Med J* 1992;68:371–5.
- 38) Yamamoto M, Hosokawa T, Suehiro T, et al. [A case of pheochromocytoma with hyper-HDL-cholesterolemia]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 1991;80:1678–9.
- 39) Ueda S, Morimoto T, Ando S, et al. A randomised controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. *BMJ Open* 2014;4:e004576.
- 40) Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990;300:975–8.
- 41) Basdevant A. Steroids and lipid metabolism: mechanism of action. *Int J Fertil* 1992;37 Suppl 2:93–7.
- 42) Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1990;75:18S-25S; discussion 31S-5S.
- 43) Arca M, Vega GL, Grundy SM. Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 1994;271:453–9.
- 44) Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:677–97.
- 45) McDiarmid SV, Gornbein JA, Fortunat M, et al. Serum lipid abnormalities in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 1992;53:109–15.
- 46) Seymen P, Yildiz M, Türkmen MF, et al. Effects of cyclosporine-tacrolimus switching in posttransplantation hyperlipidemia on high-density lipoprotein 2/3, lipoprotein a1/b, and other lipid parameters. *Transplant Proc* 2009;41:4181–3.
- 47) Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723–35.
- 48) Ergin HE, Inga EE, Maung TZ, et al. HIV, antiretroviral therapy and metabolic alterations: a review. *Cureus* 2020;12:e8059.
- 49) Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:829–40.
- 50) Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis* 2017;17:551.
- 51) Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1–16.
- 52) Kang SH, Lee JI. Metabolic disturbances independent of body mass in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics. *Psychiatry Investig* 2015;12:242–8.
- 53) Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med* 1985;313:981–5.
- 54) Shenoy C, Shenoy MM, Rao GK. Dyslipidemia in dermatological disorders. *N Am J Med Sci* 2015;7:421–8.
- 55) Imhof A, Koenig W. Alcohol inflammation and coronary heart disease. *Addict Biol* 2003;8:271–7.
- 56) González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Martín-González MC, et al. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World J Gastroenterol* 2014;20:14660–71.
- 57) Quintana HK, Janszky I, Kanar A, et al. Comorbidities in relation to fatality of first myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 2018;32:32–7.
- 58) Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2008;3:105–16.

第7章 高齢者

- 前期高齢者（65歳以上75歳未満）では成人と同じく高 LDL コレステロール血症が冠動脈疾患の重要な危険因子である。
- 高齢者において冠動脈疾患の二次予防を目的としたスタチン治療が推奨できる。
- 前期高齢者の高 LDL コレステロール血症において冠動脈疾患、非心原性脳梗塞の一次予防を目的としたスタチン治療が推奨できる。
- 後期高齢者（75歳以上）の高 LDL コレステロール血症において冠動脈疾患や脳卒中の一次予防を目的とした脂質低下治療が提案できる。
- フレイルは高齢者に合併しやすい病態であり、心血管リスクである。高齢者における包括的な管理に、フレイルの評価を行うことが提案できる。

1 高齢者における脂質異常、動脈硬化性心血管疾患とその予防効果との関連

動脈硬化症を基盤とした ASCVD は加齢とともに増加し、患者の QOL や生命予後に悪影響を及ぼすことから、その一次予防、二次予防は極めて重要である¹⁾。高齢者においても、TC、LDL-C、non-HDL-C と冠動脈疾患発症との間に関連を認めており、スタチン治療による冠動脈疾患や脳卒中の二次予防効果が認められることから、高齢者においても冠動脈疾患の二次予防を目的としたスタチン治療が重要であることが動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で推奨された²⁾。一次予防に関しては、前期高齢者において冠動脈疾患や非心原性脳梗塞の一次予防を目的とした高 LDL-C 血症に対するスタチン治療が期待できることを動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で推奨したが、後期高齢者における脂質低下療法による一次予防効果に関しては、明確なエビデンスがなかった。この点に対して近年わが国で RCT 研究が実施された。日本人後期高齢者高 LDL-C 血症患者3,796人を対象とした EWTOPIA75 試験において、エゼチミブによる脂質低下療法が初回複合心血管イベント（突然死、心筋梗塞、冠動脈再建、脳卒中）の発生を34%抑制した³⁾。これにより、後期高齢者（75歳以上）の高 LDL-C 血症においても、脂質低下治療により冠動脈疾患や脳卒中の一次予防が期待される。なお、85歳以上については EWTOPIA75 のサブ解析ではあるが、明確な有用性は示されておらず、この提案は84歳以下を対象とする。

近年、高齢者においてフレイルと動脈硬化性心血管疾患との関係に関する研究が進み、フレイルが ASCVD 発症の要因になり、逆に ASCVD がフレイルのリスクにもなることが明らかとなった⁴⁾。フレイル合併が高齢者 ASCVD の予後に影響を及ぼすことから、フレイルを適切に評価し、予防に努める必要がある。

2 フレイル・サルコペニア

加齢とともに身体の予備能力は低下し、一定以上に低下すると要介護状態に至る。介護が必要になる手前の段階、即ち、自立した生活を送れているものの健康障害をおこしやすい脆弱な状態をフレイルという⁵⁾。フレイルとは高齢期に全身の生理的予備能が様々な要因により低下することでストレスに対する脆弱性が増加し要介護状態に陥りやすい状態のことであり、身体的要素以外にも、うつや認知症などの精神的要素、および孤独や閉じこもりなどの社会的要素が原因となる。診断の際には、Fried の提唱した CHS 基準⁵⁾ や、基本チェックリストの質問を取り入れた日本版 CHS 基準（J-CHS 基準）を用いる⁶⁾。これらの基準は共に、I 筋力低下、II 疲労感、III 身体活動低下、IV 歩行速度低下、V 体重減少に関する5つの項目を評価し、1つか2つの項目が該当する場合は「プレフレイル」、3つ以上に該当すると「フレイル」と診断する。フレイルの身体的要素にサルコペニアがあるが、その診断は、アジアサルコペニアワーキンググループ（Asian Working Group for Sarcopenia: AWGS）による診断基準を使用する^{7,8)}。

3 ASCVD とフレイル・サルコペニア

The Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) では、65歳以上の女性を対象に研究開始時にフレイル状態になかった集団において、冠動脈疾患の既往は3年後のフレイルへの進展と有意に関連していた（オッズ比1.47、95%信頼区間1.25-1.73）⁹⁾。同研究では高血圧集団や糖尿病集団でも将来的なフレイル進展リスクが有意に高く、冠動脈疾患・虚血性心疾患やその危険因子がフレイル進展に関する一連の原因となることが示された。

一方、フレイルが冠動脈疾患・虚血性心疾患の予後を規定するという研究も存在する。The Health Aging and Body Composition Study (HABC) はフレイルが心血管疾患発症リスクとなることを初めて明らかにした¹⁰⁾。70~79歳の3,075名を対象とした研究において、400 m 歩行時間が362秒よりも長い歩行速度が低下した集団では、400 m 歩行時間が290秒未満の歩行速度低下のない集団と比較して、その後の心血管疾患発症が有意に増大しており（ハザード比1.61、95%信頼区間1.05-2.45）、4.9年間の総死亡率も高値であった（ハザード比3.23、95%信頼区間2.11-4.94）。歩行速度が心血管イベントに影響を及ぼすという同様な研究はほかにも数多く報告されている。イタリアの一般住民コホート研究 Pro.V.A. では、65歳以上の一般住民の中でベースライン時にフレイル・心血管疾患・がん・認知症のなかった人において、プレフレイルが心血管疾患発症に及ぼす影響を、新規発症心血管疾患（冠動脈疾患、心不全、脳卒中、PAD、心臓血管疾患死）を評価項目として検討している¹¹⁾。イタリア・パドヴァ市周辺2地域の住民からランダムに登録された65歳以上の白人3,099人（女性1,854人、男性1,245人）のうち、プレフレイルを含む、非フレイルの高齢者で心血管合併症のなかった1,567人を4.4年間追跡したところ、551例で心血管疾患が発症し（心血管疾患死84例、重度の狭心症27例、急性心筋梗塞36例、心不全249例、脳卒中8例、PAD 147例）、プレフレイルと心血管疾患発症には有意な関連が認められた。心血管疾患危険因子、炎症マーカー、HbA1c レベルで調整を行ったところ、フレイル5項目中1項目該当および2項目該当群は、いずれも該当項目無しの群にくらべて心血管疾患リスクが有意に高かった（ハザード比1.25；95%信頼区間1.05~1.64、 $p=0.03$ 、1.79；1.27~2.52、 $p=0.001$ ）。

冠動脈疾患とりわけ心筋梗塞では心機能障害から将来的に心不全へと発展しうが、Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) 研究では、200人の慢性心不全患者（平均年齢 66.9 ± 10.4 歳）で筋肉量をDXAで評価した

ところ、慢性心不全の20%に筋肉量の低下を認めた¹²⁾。

PAD では肢の予後のみならず生命予後が極めて不良であることが指摘されているが、その要因として、PAD 患者の約50%に心・脳血管障害を合併することが挙げられる¹³⁾。CAD や脳血管疾患、さらに PAD が複合的に合併している病態を polyvascular disease とする概念が導入されたが¹⁴⁾、高齢者では polyvascular disease となり易いこと、さらに下肢虚血による歩行障害を来す病態であることを考えると、PAD とフレイル・サルコペニアには関連性があることが予測される。しかしながら、現状では、PAD とフレイル・サルコペニアとの関連性における報告は少ない。台湾より報告されている研究によると、1,036名の地域在住65歳以上高齢者（男性539名、女性497名、平均年齢 74.2 ± 6.6 歳）のうち、143名（13.8%）にフレイルが、また74名（7.1%）に PAD が存在していた。さらにフレイル症例では PAD 合併リスクが3倍以上高値であった¹⁵⁾。下肢切断が施行された症例を対象とした後ろ向き研究によると、379名の対象患者（平均年齢 59 ± 15 歳）の術後30日以内の再入院率は22.7%であり、フレイルスコアが高くなればなるほど再入院率が上昇していた¹⁶⁾。PAD の予後とフレイルとの関連に関する同様な報告として、外科的バイパス手術が施行された PAD 患者4,704名（平均年齢 67.9 ± 11.7 歳）における modified frailty index (mFI) を用いたフレイルの合併調査研究がある。この研究ではフレイル合併を軽度から重度まで4段階に分けて調査しているが、フレイル軽度（1度）の合併は14.6%、2度で55.9%、3度で26.9%、4度で2.6%と多くの症例でフレイルを合併しており、さらに mFI が高いほど死亡率が高かった¹⁷⁾。

文 献

- 1) Arai H, Mortaki K, Rane P, *et al.* Estimating years of life lost due to cardiovascular disease in Japan. *Circ J* 2019;83:1006-10.
- 2) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. 日本動脈硬化学会 2017.
- 3) 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.
- 4) Uchikado Y, Ikeda Y, Ohishi M. Current understanding of the role of frailty in cardiovascular disease. *Circ J* 2020;84:1903-8.
- 5) Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
- 6) Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int* 2020;20:992-3.
- 7) Chen LK, Woo J, Assantachai P, *et al.* Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:300-7.e2.

- 8) サルコペニア診療ガイドライン作成委員会. サルコペニア診療ガイドライン2017年版 一部改訂. 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 2020.
- 9) Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, *et al.* Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1321-30.
- 10) Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, *et al.* Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006;295:2018-26.
- 11) Sergi G, Veronese N, Fontana L, *et al.* Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:976-83.
- 12) Fülster S, Tacke M, Sandek A, *et al.* Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013;34:512-9.
- 13) Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, *et al.* Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis* 2009;204:e86-92.
- 14) Setacci C, de Donato G, Setacci F, *et al.* Diabetic patients: epidemiology and global impact. *J Cardiovasc Surg Torino* 2009;50:263-73.
- 15) Lin CH, Chou CY, Liu CS, *et al.* Association between frailty and subclinical peripheral vascular disease in a community-dwelling geriatric population: Taichung Community Health Study for Elders. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15:261-7.
- 16) Fang ZB, Hu FY, Arya S, *et al.* Preoperative frailty is predictive of complications after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg* 2017;65:804-11.
- 17) Ali TZ, Lehman EB, Aziz F. Modified frailty index can be used to predict adverse outcomes and mortality after lower extremity bypass surgery. *Ann Vasc Surg* 2018;46:168-77.

- 高血圧、糖尿病、喫煙などの危険因子管理は閉経前後ともに重要である。特に糖尿病、喫煙は男性に比較し女性の冠動脈疾患リスク上昇と関連する。
- 高血圧や糖尿病の治療強化は個々の患者の病態に応じて行うが、禁煙指導はすべての年齢層の女性に行う。
- 閉経前女性の脂質異常症に対しては生活習慣改善が治療の中心となる。
- 閉経前であっても家族性高コレステロール血症や冠動脈疾患二次予防、およびハイリスク患者の一次予防には薬物療法も考慮する。
- 閉経後女性の脂質異常症に対しても生活習慣改善が優先されるが、リスクの高い患者には薬物療法を考慮する。

1 日本人女性における動脈硬化性疾患の現状

2018年の人口動態統計による男女別死亡数・死亡率の順位をみると、男性の場合、悪性新生物が最も多く、心疾患、脳血管障害と続く。女性では悪性新生物に次いで心疾患、老衰、脳血管障害の順であるが、心疾患と脳血管障害を併せた死亡数・死亡率は悪性新生物よりも多い¹⁾。一方、心筋梗塞に関しては女性の発症率は男性より低い^{2, 3)}。1990年から2000年初頭に行われたわが国の疫学調査では、女性の心筋梗塞の年齢調整発症率（10万人/年）は、男性の20～50%である⁴⁻⁷⁾。女性では閉経後に心筋梗塞の発症率が増加するが、それでも男性よりそのリスクは低い⁷⁾。しかし冠動脈イベント発症後の死亡率は、欧米人のみならず⁸⁻¹¹⁾日本人でも^{12, 13)}女性が男性より高いと報告されている。日本人女性は高齢化が進んでおり、また高齢になるほど心筋梗塞発症率、死亡率も増加しており⁷⁾、これらを見据えた対策が今後重要である。

日本人における脳梗塞の年齢調整発症率は心筋梗塞より高いが、女性は男性の50～70%程度である^{4-6, 14-16)}。女性の脳梗塞発症率は加齢とともに増加し、75歳以上では男性の60～90%となり、心筋梗塞に比べ男女差が縮小する^{7, 15, 16)}。一方、急性発症脳梗塞患者の多施設横断研究では、入院期間、発症時および退院時の状況など含めた病態は男性より女性で重篤であることが報告されている¹⁷⁾。

日本人において脳梗塞発症率は心筋梗塞発症率より高く、脳梗塞発症率の男女差は心筋梗塞より少な

いこと、女性の高齢化が進んでいることなどから、女性の脳梗塞予防と虚血性心疾患による心不全管理も今後の重要課題である。

2 女性における動脈硬化危険因子と動脈硬化性疾患の関連

1) 血清脂質

血清脂質値の加齢に伴う変化は男女で大きく異なっている。令和元年国民健康・栄養調査報告によれば、LDL-Cとnon-HDL-Cは男性では特徴的な経年的変化はないが、女性の場合、平均閉経年齢である50歳前では男性より低値であるが、50歳以後に上昇して男性より高値となる。TGも同様で50歳前は男性が高値で推移するが、女性の場合、50歳を過ぎると上昇して男性の値に近づく。HDL-Cは女性が高値で推移するが、男女ともに大きな経年的変化はない¹⁸⁾。このように女性の場合、閉経を契機に脂質代謝に変動をきたす大きな要因の1つにエストロゲン低下が関連すると考えられており、また加齢、閉経後の血清脂質の変化、特にLDL-Cの変化は女性の動脈硬化性疾患のリスクに大きく影響していると考えられる。

女性において冠動脈疾患発症とTC、あるいはLDL-Cの関連を前向きに検討した疫学研究が報告されている。JALS-ECC¹⁹⁾ではTC低値群に比べ高値群の多因子調整冠動脈疾患発症リスクが有意に高くなっていた。またCIRCSではLDL-C 30 mg/dL増加ごとの多因子調整心筋梗塞発症リスクが1.42と有意に高いことが示された²⁰⁾。

一方、冠動脈疾患死亡との関係をみた EPOCH-JAPAN では40～69歳の女性において、TC 高値群で低値群に比べ有意にリスクが高く²¹⁾、NIPPON DATA 80でも高TC血症群で女性の多因子調整リスクが有意に高かった²²⁾。しかし Ibaraki Prefectural Health Study では、LDL-C との有意な関連は認められなかった²³⁾。以上よりコレステロールは女性の冠動脈疾患発症の有意なリスクであり、死亡のリスクを高める可能性も示唆される。

TC と脳梗塞発症リスクとの関係が JPHC study²⁴⁾、EPOCH-JAPAN²¹⁾ で検討されたが、女性では有意な関連がみられなかった。

Iso らは女性においても TG 高値が心筋梗塞発症、あるいは虚血性心血管疾患発症の有意な危険因子であることを報告した^{25,26)}。また JALS-ECC¹⁹⁾、CIRCS²⁷⁾ では女性において冠動脈疾患発症リスクと non-HDL-C の有意な関連が示されたが、死亡リスクとの関連は明らかでなかった²⁸⁾。

以上より TC、LDL-C、TG、non-HDL-C などの異常は日本人女性においても冠動脈疾患発症の重要な危険因子であると考えられる。

2) 喫煙

令和元年における20歳以上の習慣的喫煙率は男性で29.9%であるのに対し、女性では8.1%と少ない¹⁾。しかし、JPHC Study Cohort²⁹⁾ や Suita Study³⁰⁾ では、女性でも喫煙者の心筋梗塞発症率は非喫煙者に比べ、3～8倍高いことが示された。また冠動脈疾患死亡リスクも喫煙女性では有意に高くなっていた^{31,32)}。わが国の研究を含むメタ解析において、喫煙の冠動脈疾患リスクに及ぼす影響は男性よりむしろ女性で大きいと報告された³³⁾。急性冠症候群に対する多施設共同研究である JACSS では、男性に比べ女性の喫煙がきわめてハイリスクであり、男性のオッズ比4.0に対し、8.2と高いことが示された³⁴⁾。

喫煙は女性の脳梗塞発症の有意なリスクである³⁰⁾。受動喫煙は日本人女性のくも膜下出血のリスクを高めるが、脳梗塞との関連は認められていない³⁵⁾。

喫煙は女性の冠動脈疾患および脳梗塞の重要な危険因子としてとらえる必要がある。

3) 高血圧

血圧は男女とも経年的に上昇する¹⁾。日本で行われた疫学研究では女性の高血圧は冠動脈疾患の有意な危険因子ではなかったが^{36,37)}、血圧上昇とともに冠動脈疾患発症リスクが高くなる傾向が認められた³⁷⁾。一方、高血圧は女性の脳梗塞発症の有意な危険因子であることが報告された³⁶⁻³⁸⁾。高血圧と心血管死亡リスクとの関連を見た NIPPON DATA 80 で

は、Ⅱ度高血圧による心血管死亡リスク上昇は30～59歳の若い世代のみに見られ、60歳以上の群では認められなかった³⁹⁾。

以上より、高血圧は女性の脳梗塞の重要なリスクであり、若年期からの管理が必要と考えられる。

4) 糖尿病

糖尿病の頻度は男女ともに経年的に上昇するが、糖尿病が強く疑われる者の割合は男性で13.8%、女性で7.7%と男性で高率である¹⁾。JPHC Study⁴⁰⁻⁴²⁾、久山町研究⁴³⁾、Suita study⁴⁴⁾ では、冠動脈疾患、脳梗塞の発症・死亡リスクは非糖尿病群に比べ糖尿病患者で有意に高いことが報告されている。NIPPON DATA 80 では、高齢で随時血糖 200 mg/dL 以上の場合、女性の冠動脈疾患リスクの高いことが示されている⁴⁵⁾。JACCS では心筋梗塞発症のオッズ比は男性糖尿病患者2.90に対し、女性糖尿病患者で6.12と、女性でのリスク増大が報告された³³⁾。わが国の研究を含む糖尿病患者のメタ解析でも女性の冠動脈疾患のリスクは44%⁴⁶⁾、全脳卒中のリスクは27%⁴⁷⁾ 男性より高いことが報告されている。

3 動脈硬化性疾患の一次予防と二次予防

動脈硬化性疾患予防の基本は生活習慣の改善である。米国の Nurses' Health Study (NHS) では、非喫煙、運動量増加、適正体重維持、アルコール制限、健康的食生活などの因子を多数有するほど冠動脈疾患発症リスク⁴⁸⁾ や心突然死のリスク⁴⁹⁾ が減少することが明らかとなった。また NHS と Health Professionals Follow-up Study を合わせた解析では、上記5因子すべてを持つ女性の脳梗塞発症リスクは、すべて持たない女性の0.19と極めて低いことが報告された⁵⁰⁾。さらに27歳～44歳の若年女性を対象とした NHS の検討でも、上記5因子にテレビ視聴時間短縮を加えた6因子をすべて持つ女性の冠動脈疾患のハザード比は、全く持たない集団に比べ0.08と低値であることが示された⁵¹⁾。女性において若年時からの健康的な生活習慣維持は動脈硬化性疾患予防戦略の要である。

喫煙の冠動脈疾患リスクに対する影響は男性より女性が高い³²⁾。しかし禁煙するとその影響は低下する³⁰⁾。喫煙は妊娠に悪影響を及ぼすこと⁵²⁾、禁煙による動脈硬化リスク低下は年齢にかかわらず認められることより⁵³⁾、女性では若年からの禁煙指導が極めて重要である。

スタチンによる女性の冠動脈疾患一次予防を検討した大規模臨床試験は少ない。わが国で行われた MEGA Study は対象の68%が70歳以下の閉経後女性であった。スタチン投与群の冠動脈疾患及び脳梗塞

のリスク低下は女性で有意ではなかったが⁵⁴⁾、女性サブ解析で(冠動脈疾患+脳梗塞)をエンドポイントとすると、55歳以上の年齢層から有意なリスク低下が認められた⁵⁵⁾。JUPITERでは、対象女性3,426人に対するスタチン投与でプラセボ群に比べ、不安定狭心症や再灌流療法リスクは有意に低下したが、心筋梗塞や脳血管障害予防効果は明らかでなかった⁵⁶⁾。またこれらのイベントを包括した一次エンドポイントのリスクは65歳以上の高齢女性で有意に低下したが、65歳未満では有意な低下は認められなかった⁵⁵⁾。スタチンを用いた大規模臨床27試験、174,000名を対象としたCTTのメタ解析では血管疾患既往のない患者において、LDL-C 38.7 mg/dL低下ごとの心血管疾患リスク低下は男性で0.72と有意であったが、女性は0.85と低下傾向を示すにとどまった⁵⁷⁾。

女性においてスタチンによる動脈硬化性疾患の初発予防効果は男性に比べ明らかでなく、生活習慣改善が治療の中心となる。ただし家族性高コレステロール血症、二次予防患者、ハイリスクと考えられる一次予防患者などでは薬物治療を考慮する。閉経前の女性において冠動脈疾患に対する脂質異常症のリスクを示すエビデンスはほとんどなく、続発性脂質異常症の鑑別と生活習慣改善による対応が基本となる。スタチンを服用した妊婦の胎児における催奇形性リスクに関しては意見の一致を見ていないこと⁵⁸⁻⁶⁰⁾、また乳汁移行の検討が不十分なため、妊婦、授乳婦への投与は禁忌とされている。

二次予防に関しては、4S、CAREなど11研究のメタ解析が報告され、スタチンにより心血管イベントリスクが男性0.82、女性0.81とともに有意に低下することが報告された⁶¹⁾。CTTの結果でも血管疾患既往を持つ患者のLDL-C 38.7 mg/dL低下ごとの心血管疾患リスク低下は女性0.84と男性同様有意であった⁵⁷⁾。わが国で脳梗塞既往患者のスタチンによる再発予防試験J-STARSが行われた。5年の前向き調査でアテローム血栓性脳梗塞のリスクが67%と有意に低下したが、男女別にみると女性では有意な低下がみられなかった⁶²⁾。

以上より冠動脈疾患二次予防においては女性も適切な治療が必要であるが、女性のスタチンによる脳梗塞再発予防効果は明らかでない。

糖尿病治療において、厳格な血糖コントロールは冠動脈疾患予防に寄与するが⁶³⁾、効果発現には長期間を要し^{64, 65)}さらにその効果は細小血管障害リスク低下に比べて低い⁶⁶⁾。低血糖のリスクが高まるので患者の病態に配慮した治療強化が必要である^{63, 67)}。糖尿病の動脈硬化性疾患発症に与える影響は男性より女性で大きい^{46, 47)}。女性に合併した糖尿病は高血

糖以外の危険因子を含めた包括的管理を早期から行うことが重要である。

高血圧は女性の脳梗塞発症の重要な危険因子であり、冠動脈疾患との関連も示唆されている。高血圧患者数は男女とも加齢とともに上昇するが、60歳以降は女性患者数が男性を上回る⁶⁸⁾。閉経後はLDL-Cも増加し¹⁷⁾動脈硬化性疾患のリスクが増大するので、閉経後女性の高血圧管理は重要である。降圧療法に関する研究のメタ解析では、心血管疾患イベントリスク低下に明らかな性差はないと報告されている⁶⁹⁾。

閉経前女性の高血圧に対する介入試験は行われていない。現時点では二次性高血圧の鑑別を十分に行うこと、生活習慣改善を中心に若い時期から治療を進めることが妥当である。妊娠に関連した高血圧や更年期高血圧の管理に関しては日本高血圧学会のガイドライン⁷⁰⁾に準ずる。

4 ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy, HRT)

更年期障害の治療、骨粗鬆症の予防に効果的で閉経後女性に行われるHRTと心血管疾患リスクに関する臨床試験はこれまで多数報告されている。冠動脈疾患を合併した2,763名の女性にHRT(結合型エストロゲン+酢酸メドロキシプロゲステロン)を行ったHERSでは、冠動脈疾患や脳血管障害リスク低下は認められなかった^{71, 72)}。また16,608名の健康な閉経後女性を対象とし、HRT(結合型エストロゲン+酢酸メドロキシプロゲステロン)の効果を検討したWHIでは、脳梗塞の発症リスクが1.44⁷³⁾、冠動脈疾患発症リスクが1.24⁷⁴⁾と有意に増加した。また並行して行われた結合型エストロゲン単独補充療法でも脳梗塞発症リスクが1.55と有意に増加していた⁷⁵⁾。ただしHRTによる冠動脈疾患や脳血管障害のリスク増加は年齢に依存しており、60歳未満の女性ではいずれも有意なリスク増加は見られず、冠動脈疾患についてはむしろ低い傾向にあった^{75, 76)}。

日本産科婦人科学会と日本女性医学学会が合同で作成したHRTガイドライン2017年度版⁷⁷⁾によれば、心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往と脳卒中の既往はHRT禁忌とし、肥満、60才以上または閉経後10年以上の新規投与の場合、冠攣縮および微小血管狭心症の既往、重度の高TG血症、コントロール不良な糖尿病や高血圧を合併する場合は慎重投与とされている。HRTの心血管疾患リスクへの影響についてはWHIやHERSなどこれまで否定的な報告が多かったが、エストロゲンの脂質代謝や血管機能の改善効果は証明されており、経皮エストロゲンでは心筋梗塞リスクが有意に低下するとの報告も

あることから⁷⁸⁾、WHIやHERSで使用された以外のエストロゲンや黄体ホルモンの種類や投与量、投与経路、さらにはHRTの開始年齢についても今後の検討が必要である。日本女性医学学会は動脈硬化性疾患予防ガイドラインに準拠しつつ、女性に特化した「女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針」を作成している。この中で、脂質異常症を有し、更年期障害のある女性の場合、生活習慣の改善を試みると同時にHRTが推奨されている⁷⁹⁾。

現在、わが国においては女性の冠動脈疾患発症率が欧米に比べてかなり低い³⁾。高血圧の管理により脳血管障害発症率の低下も認められている³⁾。その反面、食生活の欧米化と身体活動不足など動脈硬化性疾患上昇の新たな懸念材料が増えつつある。女性は男性より長寿であり、動脈硬化性疾患の生涯リスクを考慮して早期からの管理が特に重要である。

文 献

- 厚生労働省. 平成30年(2018)人口動態統計月報年計(概数)の概況. 2019.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, *et al.* Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
- Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:278-86.
- Fukiyama K, Kimura Y, Wakugami K, *et al.* Incidence and long-term prognosis of initial stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2000;23:127-35.
- Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, *et al.* Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2349-54.
- 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.
- Rumana N, Kita Y, Turin TC, *et al.* Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol* 2008;167:1358-64.
- Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, *et al.* Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol* 1996;78:9-14.
- Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, *et al.* Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med* 1998;158:981-8.
- Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:3034-8.
- Marso SP, Gowda M, O'Keefe JH, *et al.* Improving in-hospital mortality in the setting of an increasing risk profile among patients undergoing catheter-based reperfusion for an acute myocardial infarction without cardiogenic shock. *J Invasive Cardiol* 2003;15:711-6.
- Kimura Y, Takishita S, Muratani H, *et al.* Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Intern Med* 1998;37:736-45.
- Kosuge M, Kimura K, Kojima S, *et al.* Sex differences in early mortality of patients undergoing primary stenting for acute myocardial infarction. *Circ J* 2006;70:217-21.
- 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.
- Turin TC, Kita Y, Rumana N, *et al.* Ischemic stroke subtypes in a Japanese population: Takashima Stroke Registry, 1988-2004. *Stroke* 2010;41:1871-6.
- Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, *et al.* Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. *Int J Stroke* 2009;4:241-9.
- Maeda K, Toyoda K, Minematsu K, *et al.* Effects of sex difference on clinical features of acute ischemic stroke in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1070-5.
- 厚生労働省 令和元年国民健康・栄養調査報告. 2020.
- 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.
- Imano H, Noda H, Kitamura A, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 2011;52:381-6.
- Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, *et al.* Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65,594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001974.
- Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, *et al.* Risk of hypercholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:95-107.
- 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.
- 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.
- Iso H, Naito Y, Sato S, *et al.* Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153:490-9.
- Iso H, Imano H, Yamagishi K, *et al.* Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014;237:361-8.
- Kitamura A, Noda H, Nakamura M, *et al.* Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2011;18:454-63.
- Noda H, Iso H, Irie F, *et al.* Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:30-6.
- Baba S, Iso H, Mannami T, *et al.* Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:207-13.
- Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, *et al.* Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease-comparison of relative contribution in urban

- Japanese population: the Suita study. *Circ J* 2009;73:2258-63.
- 31) Honjo K, Iso H, Tsugane S, *et al.* The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob Control* 2010;19:50-7.
 - 32) Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, *et al.* Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:480-91.
 - 33) Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378:1297-305.
 - 34) Kawano H, Soejima H, Kojima S, *et al.* Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J* 2006;70:513-7.
 - 35) Nishino Y, Tsuji I, Tanaka H, *et al.* Stroke mortality associated with environmental tobacco smoke among never-smoking Japanese women: a prospective cohort study. *Prev Med* 2014;67:41-5.
 - 36) Miura K, Nakagawa H, Ohashi Y, *et al.* Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* 2009;119:1892-8.
 - 37) Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 2009;22:273-80.
 - 38) Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, *et al.* Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama study. *J Hypertens* 2009;27:2437-43.
 - 39) Takashima N, Ohkubo T, Miura K, *et al.* Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J Hypertens* 2012;30:2299-306.
 - 40) Cui R, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke* 2011;42:2611-4.
 - 41) Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, *et al.* Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2011;216:187-91.
 - 42) Kato M, Noda M, Mizoue T, *et al.* Diagnosed diabetes and premature death among middle-aged Japanese: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *BMJ Open* 2015;5:e007736.
 - 43) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, *et al.* Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2010;41:203-9.
 - 44) Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, *et al.* The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res* 2010;33:1238-43.
 - 45) NIPPON DATA 80 Research Group. 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.
 - 46) Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542-51.
 - 47) Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.
 - 48) Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, *et al.* Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.
 - 49) Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM, *et al.* Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. *JAMA* 2011;306:62-9.
 - 50) Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, *et al.* Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-54.
 - 51) Chomistek AK, Chiuve SE, Eliassen AH, *et al.* Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:43-51.
 - 52) Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173,687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011;17:589-604.
 - 53) 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.
 - 54) 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.
 - 55) 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.
 - 56) Mora S, Glynn RJ, Hsia J, *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121:1069-77.
 - 57) 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.
 - 58) 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.
 - 59) Edison RJ, Muenke M. Gestational exposure to lovastatin followed by cardiac malformation misclassified as holoprosencephaly. *N Engl J Med* 2005;352:2759.
 - 60) Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, *et al.* Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
 - 61) Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, *et al.* Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909-19.
 - 62) 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.
 - 63) Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, *et al.* Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
 - 64) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
 - 65) 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.
 - 66) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

- 67) Fox CS, Golden SH, Anderson C, *et al.* Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777-803.
- 68) Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J* 2013;77:2226-31.
- 69) Turnbull F, Woodward M, Neal B, *et al.* Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-80.
- 70) 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.
- 71) Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
- 72) Grady D, Herrington D, Bittner V, *et al.* Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
- 73) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, *et al.* Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-84.
- 74) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
- 75) Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-34.
- 76) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
- 77) 日本産科婦人科学会, 日本女性医学学会. ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会 2017.
- 78) Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, *et al.* Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008;29:2660-8.
- 79) 「女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針2018年度版」作成委員会. 女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針 2018年度. 診断と治療社 2018.

第9章 小児

- 脂質異常症の積極的な早期発見が重要である。
- 原発性と続発性脂質異常症を正しく診断する。必要な場合、専門医と相談する。
- 家族性高コレステロール血症は「小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022」の診断基準を用いて診断し、疑い例もフォローしていく。
- 家族性高コレステロール血症では、食事・生活習慣の指導を行い、薬物療法の適応を考慮しながらフォローする。また、家族内の新たな患者の発見に努める。
- 続発性脂質異常症に対しては原疾患の治療を十分に行う。
- 小児期から食事を含めた適切な生活習慣を身に付け、適正な体重を維持することが推奨される。

1 脂質異常症の早期発見

将来の動脈硬化性疾患予防のためには、小児期からの対策、対応が重要である。小児期は血液検査を行う健診システムがなく、また、脂質異常症は小児期には症状に乏しい。そのため、脂質異常症を積極的に発見する意識を持つことが必要となる。機会があれば、早めに一度はTCとTGを調べるべきである。異常があれば精査を行う。血清LDL-Cは、空腹時採血の場合、TC、TGおよびHDL-CからFriedewald法（ $[\text{LDL-C}] = [\text{TC}] - [\text{HDL-C}] - [\text{TG}/5]$ ）で算出する。随時採血の場合には、直接法によるLDL-Cやnon-HDL-C（ $[\text{non-HDL-C}] = [\text{TC}] - [\text{HDL-C}]$ ）を参考にする。

2 小児の脂質異常の基準

小児の脂質異常症の基準値を表9-1に示す。これは、Okadaら¹⁾の1990年代の小中学生の全国調査か

ら設定されている。TC、LDL-CおよびTGは95パーセンタイル値、HDL-Cは5パーセンタイル値に基づいている。年齢により多少の違いはあるが1つの値で代表されている。Abeら²⁾の2000年代の調査でも脂質レベルは1990年代のものと大差ない。また、新たにnon-HDL-Cの基準値を追記した。150 mg/dLは、約95パーセンタイル値で、これ以上は高いと考える^{2,3)}。食後TGについては小林ら⁴⁾が検討し、1時間以内にその血中値は上昇し、3時間まではほぼ一定であり、95パーセンタイル値はおおよそ200 mg/dLとなる。

低年齢児についてもこの脂質基準値は用い得るが、母乳栄養児は高脂血症が生じやすいので、高値の例は離乳後再検査する。また、思春期にLDL-Cは低下するので、思春期ステージを考慮しながら診療にあたる⁵⁾。

表9-1 小児の脂質異常の基準値（15歳未満、空腹時）

総コレステロール (TC)	220 mg/dL 以上
LDL コレステロール (LDL-C)	140 mg/dL 以上
HDL コレステロール (HDL-C)	40 mg/dL 未満
トリグリセライド (TG)	140 mg/dL 以上
non-HDL コレステロール (non-HDL-C)	150mg/dL 以上

3 原発性脂質異常症

小児では、主に原発性高コレステロール血症と原発性高カイロミクロン血症が問題となる。Ⅲ型高脂血症は小児期には稀とされている。(第6章「その他の原発性脂質異常症」参照)

1) 原発性高コレステロール(高LDL-C)血症

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体系の遺伝子異常に基づきLDL-Cが非常に高値となるため動脈硬化の進行が早く、小児期から適切な対応が求められる疾患である。頻度も従来言われていたものより高いと考えられている⁶⁾。2022年、小児FHのガイドライン改訂に伴い診断基準も改訂された⁶⁾。診断率向上のため、特異度を保ちつつ感度を高めるものとなっている。(第4章「家族性高コレステロール血症」参照) FHについては早期発見と小児期からの積極的な治療が推奨される。生活習慣の指導を行っても、180 mg/dL以上の高LDL-C血症が持続する場合、10歳を目安に薬物療法を考慮する。ホモ接合体などの重症例では専門医と相談しながら治療する。また、FH小児が見つかった場合、家族内の新たな患者の発見に努める(カスケードスクリーニング)⁶⁾。

家族性複合型高脂血症は、TCとTGの両方が高値となる遺伝性疾患であるが、小児期に積極的に薬物療法の必要性を示すエビデンスはない。詳細に家族歴を調査し、血清脂質値の変動があるため定期的なフォローを行う。

2) 原発性高TG血症

小児では、膵炎を生じ得る原発性高カイロミクロン血症、特にリポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症が重要である。LPLの遺伝子変異は多くの報告がある。LPLを活性化するアポ蛋白C-IIやアポ蛋白A-V欠損症、自己抗体も原因となる。ホモ接合体は極めて高度の高TG血症を呈する。診断と治療は専門医と相談するのがよい。

4 続発性脂質異常症

続発性脂質異常症の原因は様々である。頻度が高いのは肥満に伴うものである。また、橋本病などの甲状腺機能低下症で高度の高LDL-C血症を呈する場合があるので、甲状腺ホルモンは必ず検査する。薬剤性にも注意する。特に小児でも問題となるのは糖尿病で高LDL-C血症を伴う場合である。糖尿病は、それ自体が動脈硬化の主要な危険因子であり、血糖コントロールのみでは動脈硬化性疾患の予防効果は少ないとされる(第3章「包括的リスク管理5.②糖尿病」参照)。国際小児思春期糖尿病学会

(ISPAD)のガイドライン⁷⁾では、脂質の管理目標をLDL-C<100 mg/dL、HDL-C>35 mg/dL、TG<150 mg/dLとしている。LDL-Cが、血糖管理の強化および食事、運動療法後も130 mg/dL以上の場合にはスタチン開始となっている⁷⁾。わが国においても、特にLDL-Cは140 mg/dL未満に保つべきと考えられる⁸⁾。厳格な血糖管理を継続しても高LDL-C血症が持続する場合は専門医と相談する。

5 適切な食事と運動習慣による適正体重の維持

動脈硬化に関連する血管の病理学的変化が小児期から生じることが報告されている^{9,10)}。それらの変化が生じ難いように、また、できるだけ進展しないようにすることが重要となる。小児でも肥満、特に内臓脂肪過剰に伴い、アディポサイトカイン分泌異常、脂質異常、高インスリン血症、高血圧などが生じる³⁾。すなわち小児の肥満も、成人と同様、動脈硬化促進の方向に作用する。また、小児期の食習慣は成人期に引き継がれやすいこと¹¹⁾、小児肥満の多くが成人肥満に繋がること³⁾が知られている。小児期から適正な体重管理をすることが将来の動脈硬化性疾患を予防することになる。

食事摂取基準(2020年版)¹¹⁾には、年齢別に活動量に応じた1日のエネルギー必要量が記されている。栄養バランスについては、脂肪エネルギー比の目標量は20~30%、炭水化物のそれは50~65%であり、これは全年齢で同じである。近年、食の欧米化により脂肪摂取量が多い傾向にあるので、脂質を控えめにする。すなわち、伝統的な日本食パターンを中心として、好き嫌いをなく、魚、大豆(製品)、野菜、果物、海藻などをバランス良く摂取することが推奨される。食塩摂取過剰にも注意する(第3章2.4「包括的リスク管理 食事療法」参照)。

運動習慣をつけることも重要である。運動は様々な細胞・組織を刺激し、動脈硬化や肥満予防に働く。小児では、無理なく、楽しく継続できるものがよい。

個々の小児の体格評価には、BMI自体はもとより、海外で用いられる年齢別BMIパーセンタイル法も身長差が大きい年代には適さない^{3,12)}。現時点では、標準体重と比較する肥満度(下記)を用いるのが良い^{3,12)}。小中学生においては肥満度が+20%(標準体重の120%)以上の場合、肥満と評価する。内臓脂肪過剰の判定には、成人同様、ウエスト周囲長(臍高部腹囲)を用いる。80 cmを基準とする(小学生では75 cmも用いられる)。

肥満では小児でもLDL-C、TGは高値、HDL-Cは低値となりやすい。脂質異常症などの合併症を有する場合、肥満症となり肥満度を軽減する治療の対象

$$\text{肥満度} = \frac{\text{実測体重} - \text{標準体重}^*}{\text{標準体重}^*} \times 100 (\%)$$

* 標準体重は2000年のデータに基づく性別年齢別身長別の標準体重（文部科学省）を用いる。ただし、身長が該当年齢の正常範囲を大きく逸脱している小児に対しては性別身長別標準体重を用いる。学童では20%以上を肥満と判定する。20%以上を軽度肥満、30%以上を中等度肥満、50%以上を高度肥満とする。

小児の肥満判定式（肥満度）

となる³⁾。しかし、肥満であっても実際には脂質異常症非合併例の方が多いので、原発性脂質異常症の存在も必ず念頭に置く。

6 喫煙と受動喫煙

喫煙は全ての動脈硬化性疾患に対する独立した主要なリスクであり、禁煙でそのリスクは低下することが知られている。受動喫煙によっても冠動脈疾患や糖尿病のリスクが上昇することが報告されているので、本人のみならず家族の喫煙にも注意する。

7 その他

原発性脂質異常症は、国が定めた小児慢性特定疾病対策により医療費助成が受けられる。「先天代謝異常」の中に「脂質異常症」の項目があり、上記以外の疾患にも適応がある。詳細は「小児慢性特定疾病情報センター」のウェブサイト参照¹³⁾。

文 献

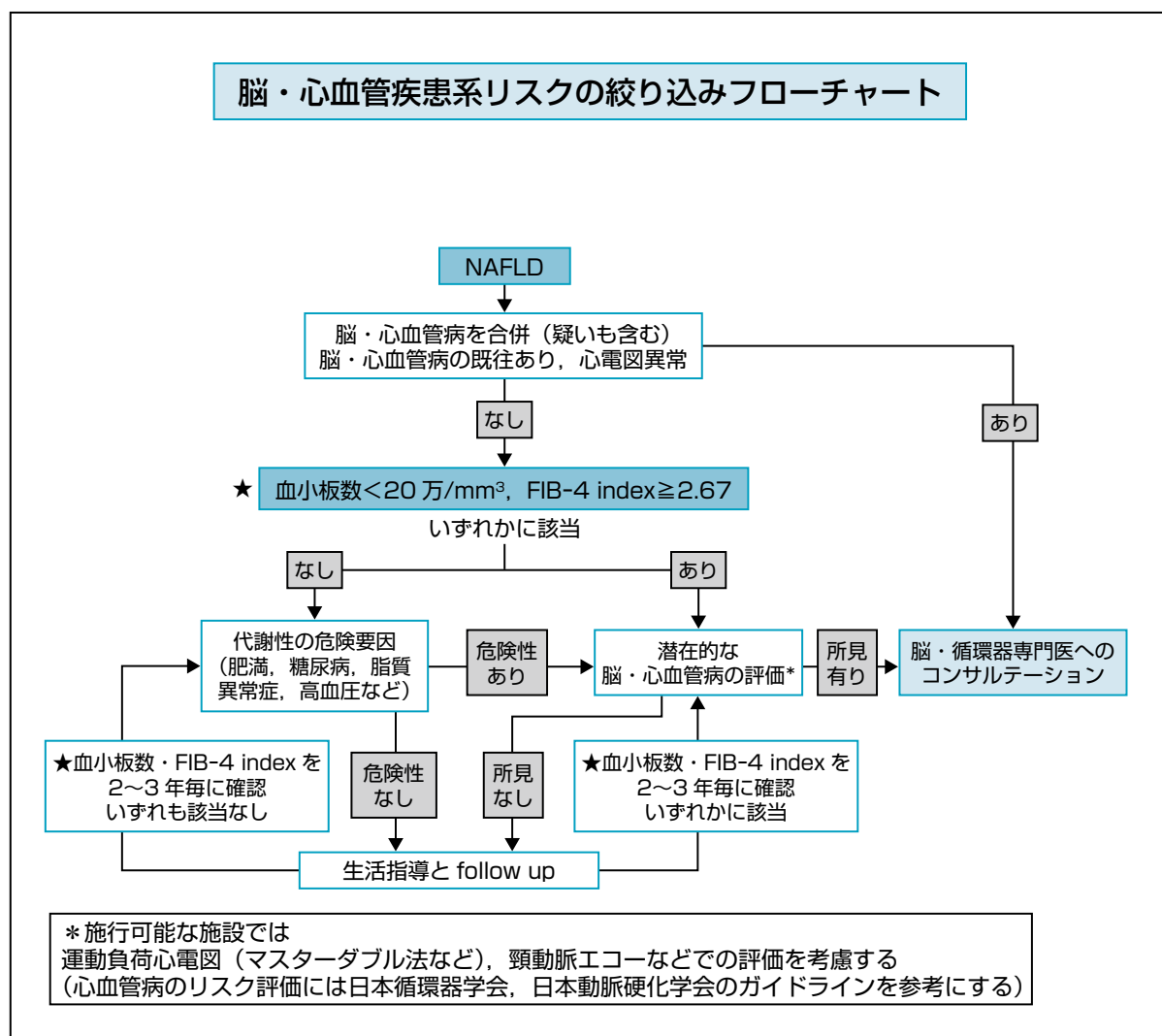
- 1) Okada T, Murata M, Yamauchi K, *et al.* New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: the nationwide study. *Pediatr Int* 2002;44:596-601.
- 2) Abe Y, Okada T, Sugiura R, *et al.* Reference ranges for the non-high-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese children and adolescents. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:669-75.
- 3) 日本肥満学会. 小児肥満症診療ガイドライン2017. ライフサイエンス出版 2017.
- 4) 小林靖幸, 杉原茂孝, 田中葉子, *et al.* 小児生活習慣病検診における食後採血での基準値の検討. 日本小児科学会雑誌 2011;115:1255-64.
- 5) Dobashi K. Changes in serum cholesterol in childhood and its tracking to adulthood. *J Atheroscler Thromb* 2022;29:5-7.
- 6) 日本小児科学会, 日本動脈硬化学会. 小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022. In: 日本動脈硬化学会 2022. https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/FH_G_P2022.pdf
- 7) Zeitler P, Fu J, Tandon N, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:26-46.
- 8) 日本糖尿病学会, 日本小児内分泌学会. 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン. 南江堂 2015.
- 9) Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264:3018-24.
- 10) Newman WP, 3rd, Freedman DS, Voors AW, *et al.* Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986;314:138-44.
- 11) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準（2020年版）策定検討会」報告書. In: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08517.html; 2020.
- 12) Dobashi K. Evaluation of Obesity in School-Age Children. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:32-8.
- 13) 小児慢性特定疾病情報センター. In: <https://www.shouman.jp>

1 動脈硬化性心血管病10年間発症リスク 年齢を点数化したバージョン

<table><tr><th>年齢</th><th>得点</th></tr><tr><td>40－49歳</td><td>0</td></tr><tr><td>50－59歳</td><td>5</td></tr><tr><td>60－69歳</td><td>11</td></tr><tr><td>70－79歳</td><td>16</td></tr></table>		年齢	得点	40－49歳	0	50－59歳	5	60－69歳	11	70－79歳	16	<table><tr><th>性別</th><th>得点</th></tr><tr><td>女性</td><td>0</td></tr><tr><td>男性</td><td>7</td></tr></table>		性別	得点	女性	0	男性	7	<table><tr><th>LDL コレステロール</th><th>得点</th></tr><tr><td><120 mg/dL</td><td>0</td></tr><tr><td>120－139 mg/dL</td><td>1</td></tr><tr><td>140－159 mg/dL</td><td>2</td></tr><tr><td>160 mg/dL－</td><td>3</td></tr></table>		LDL コレステロール	得点	<120 mg/dL	0	120－139 mg/dL	1	140－159 mg/dL	2	160 mg/dL－	3	<table><tr><th>収縮期血圧</th><th>得点</th></tr><tr><td><120 mmHg</td><td>0</td></tr><tr><td>120－129 mmHg</td><td>1</td></tr><tr><td>130－139 mmHg</td><td>2</td></tr><tr><td>140－159 mmHg</td><td>3</td></tr><tr><td>160 mmHg－</td><td>4</td></tr></table>		収縮期血圧	得点	<120 mmHg	0	120－129 mmHg	1	130－139 mmHg	2	140－159 mmHg	3	160 mmHg－	4	<table><tr><th>HDL コレステロール</th><th>得点</th></tr><tr><td>60 mg/dL－</td><td>0</td></tr><tr><td>40－59 mg/dL</td><td>1</td></tr><tr><td><40 mg/dL</td><td>2</td></tr></table>		HDL コレステロール	得点	60 mg/dL－	0	40－59 mg/dL	1	<40 mg/dL	2	<table><tr><th>糖代謝異常</th><th>得点</th></tr><tr><td>なし</td><td>0</td></tr><tr><td>あり</td><td>1</td></tr></table>		糖代謝異常	得点	なし	0	あり	1	<table><tr><th>喫煙</th><th>得点</th></tr><tr><td>No</td><td>0</td></tr><tr><td>Yes</td><td>2</td></tr></table>		喫煙	得点	No	0	Yes	2	0～7	<1.0%
年齢	得点																																																																								
40－49歳	0																																																																								
50－59歳	5																																																																								
60－69歳	11																																																																								
70－79歳	16																																																																								
性別	得点																																																																								
女性	0																																																																								
男性	7																																																																								
LDL コレステロール	得点																																																																								
<120 mg/dL	0																																																																								
120－139 mg/dL	1																																																																								
140－159 mg/dL	2																																																																								
160 mg/dL－	3																																																																								
収縮期血圧	得点																																																																								
<120 mmHg	0																																																																								
120－129 mmHg	1																																																																								
130－139 mmHg	2																																																																								
140－159 mmHg	3																																																																								
160 mmHg－	4																																																																								
HDL コレステロール	得点																																																																								
60 mg/dL－	0																																																																								
40－59 mg/dL	1																																																																								
<40 mg/dL	2																																																																								
糖代謝異常	得点																																																																								
なし	0																																																																								
あり	1																																																																								
喫煙	得点																																																																								
No	0																																																																								
Yes	2																																																																								
	8	1.1%																																																																							
	9	1.3%																																																																							
	10	1.4%																																																																							
	11	1.7%																																																																							
	12	1.9%																																																																							
	13	2.2%																																																																							
	14	2.6%																																																																							
	15	3.0%																																																																							
	16	3.4%																																																																							
	17	3.9%																																																																							
	18	4.5%																																																																							
	19	5.2%																																																																							
	20	6.0%																																																																							
	21	6.9%																																																																							
	22	7.9%																																																																							
	23	9.1%																																																																							
	24	10.4%																																																																							
	25	11.9%																																																																							
	26	13.6%																																																																							
	27	15.5%																																																																							
	28	17.7%																																																																							
	29	20.2%																																																																							
	30	22.9%																																																																							
	31	25.9%																																																																							
	32	29.3%																																																																							
	33	33.0%																																																																							
	34	37.0%																																																																							
	35	41.4%																																																																							
	36	46.1%																																																																							
	37～	>50%																																																																							

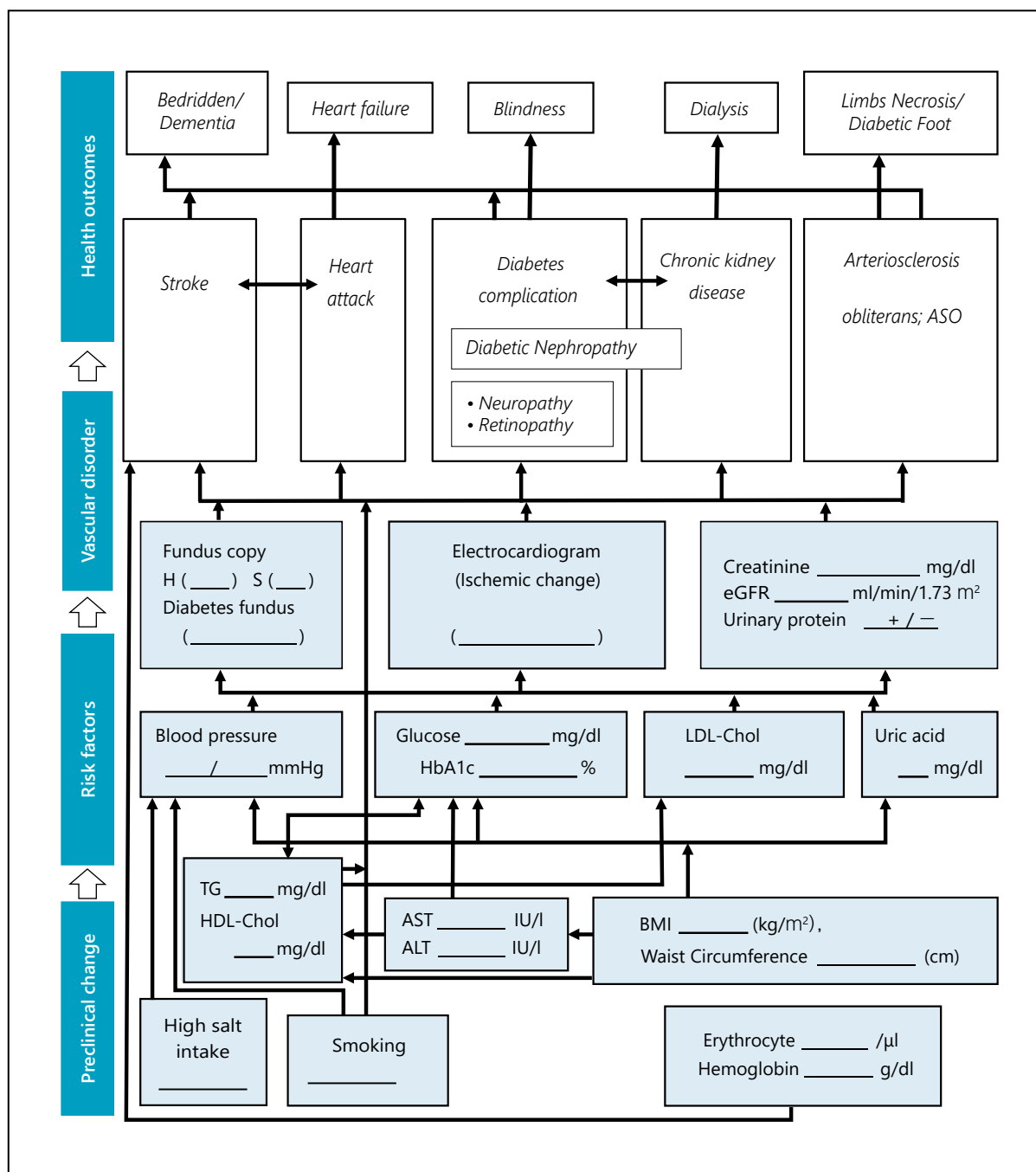
(左のパネルの点数を合計し、右の表を参照)

2 NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020における脳・心血管系疾患絞り込みフローチャート



「日本消化器病学会，日本肝臓学会編：NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020，改訂第2版，p.xix，2020，南江堂」より許諾を得て転載

3 'Where am I?' チャート



Upgraded 'Where am I?' chart ('Flow of disease progression' chart). The underline parts will be filled in by the data of each subject. *J Epidemiol* 2020;30(4):194-199

4 FH スクリーニングに用いる超音波によるアキレス腱厚の測定法

日本動脈硬化学会・日本超音波医学会：「成人家族性高コレステロール血症スクリーニングに用いる超音波法によるアキレス腱厚測定の評価法」2018より抜粋して作成

被検者の体位

ベッド上で①膝立ち位、②座位、③腹臥位で行う。

① 膝立ち・下垂位：ベッド上で「膝立ち位」（推奨）（キャスター無し背もたれ椅子で膝立ち位も可：転倒注意）で、ベッドや椅子の端から足首を出して、足首を約90度屈曲させて下垂させる（図1a）。

② 座位：椅子やベッドに座り、足台上で観察する（推奨、図1b）。

③ 腹臥位：ベッド上で腹臥位にて実施。（iを推奨）

i) 下垂位（推奨）：ベッド上で腹臥位にて、ベッドの端から足首を出して、足首を約90度屈曲させて下垂させる（図1a）。

ii) 中間位：足首を地面と垂直にし、足首を約90度屈曲させる（図1c、d）。



図1 体位とプローブ

アキレス腱厚の測定

短軸像、長軸像とも、「アキレス腱厚（Achilles tendon thickness; ATT）の厚さ方向」を、エコーゼリを十分に用いて測定する。ゲルパッド使用可。

ATTが一番厚い位置で測定する。探触子を足の中心線と直行するように置き、皮膚と探触子との角度を約90度にして計測する（図1）。

短軸像での前後方向ではなく、最大厚方向での腱厚を計測する（図2）。

長軸像の計測も同様に、捻れ方向を考慮して最大肥厚部を描出した像で、腱厚を計測する（図3）。

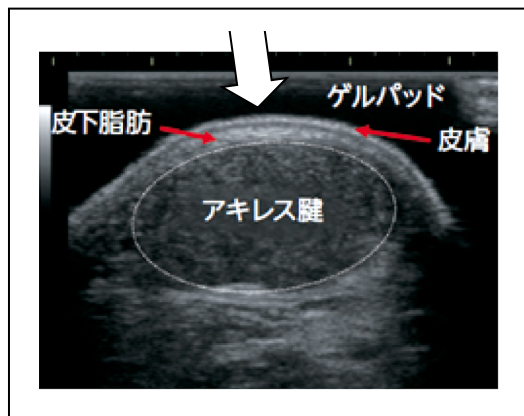


図2 短軸断面像

捻れ方向（白矢印）を意識し、最大厚方向で腱厚を計測

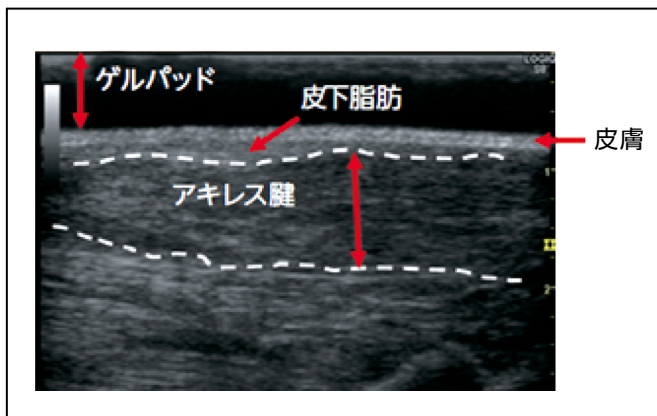


図3 長軸断面像

短軸像の白矢印部位から、捻れ方向での長軸断面像

アキレス腱肥厚の診断基準値

男性 6.0 mm 以上、女性 5.5 mm 以上でアキレス腱肥厚を疑う。腱肥厚が疑われる場合、家族歴や LDL-C を再度確認し、的確に FH の診断をするように留意する。

考慮すべき事項：アキレス腱断裂やアキレス腱部痛、関節リウマチなどの既往、スポーツ歴など。その他、アポ E 異常症、脳腱黄色腫症などで、腱肥厚が報告されている。

健常者は 4～5 mm 程度で、FH では 4～20 mm 程度になることが多い。

5 FH スクリーニングに用いるアキレス腱 X 線撮影方法

家族性高コレステロール血症診断のアキレス腱評価検討会 代表：善積 透（現：グローム・マネジメント株式会社メディカル事業部）

参加施設：地方独立行政法人りんくう医療センター、医療法人 警和会 大阪警察病院、第二大阪警察病院、公務員共済組合連合会大手前病院、箕面市立病院

アキレス腱 X 線撮影に関しては大きく 2 項目に分別される。一点目は画像取得、撮影手法に関する事で、この点が最も重要である。二点目は得られた画像の描写と計測である。

① 撮影前準備

撮影の際は、被験者の足関節にズボンや靴下など障害陰影となるものを取り除いて撮影を行う。



② 撮影体位

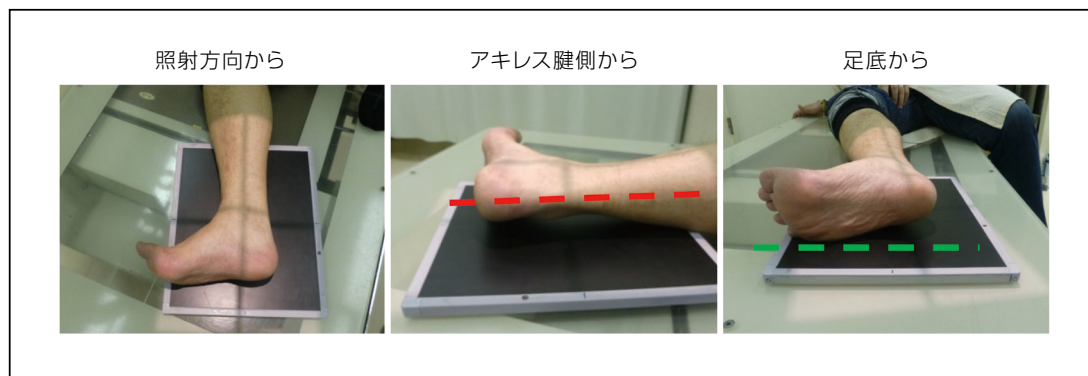
座位及び側臥位で受光面に下腿部と足関節外果側を付け、下腿と足底が90度となるようにする。足関節の伸展、屈曲、内施、外施は、アキレス腱肥厚測定値に影響を及ぼすため、なるべく撮影体位の再現性精度向上に努める。参考撮影体位として、下記の点がポイントになる。

検側の足部外果を受光部につけるように、臥位にてポジショニング。

下腿骨と足底が垂直になるようにポジショニング。

アキレス腱（下腿）と受光部ができる限り平行になるようにポジショニング。

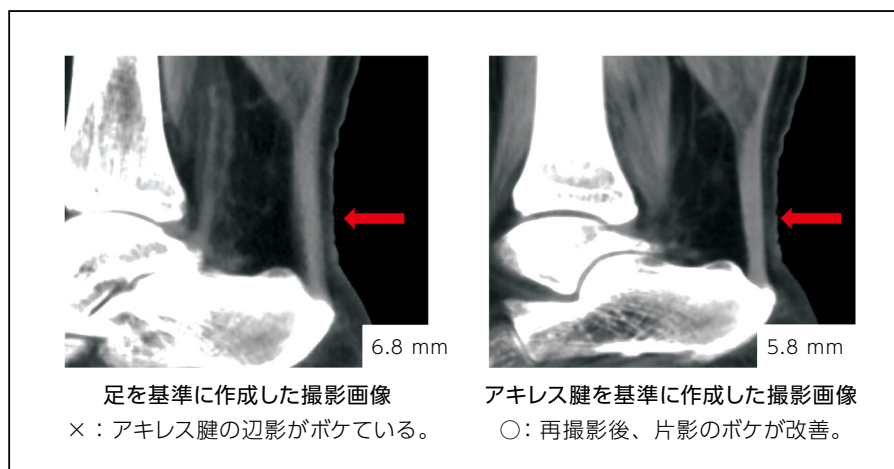
足部中心と受光部ができる限り平行になるようにポジショニング。



③ アキレス腱撮影時の課題

アキレス腱撮影の課題としては、足を基準にした撮影を標準撮影として推奨するが、症例によっては画像の様にアキレス腱の片影がボケる症例も存在する。これは標準撮影時のアキレス腱の角度が大きく異なる事が原因で

ある。このような画像が描写された場合は、その場での再撮影を推奨する。理由としては、計測結果が異なるため足を基準にした撮影に実際のアキレス腱の角度に併せた再撮影を行う事で、より正確なアキレス腱の計測値を得ることが可能となる。アキレス腱の角度によって計測値が変化する事が示される。



④ 撮影条件

デジタルシステムを使用時は 50 kV、5.0 mAs（例えば、100 mA×0.05秒、50 mA×0.1秒）。mAs 値に関しては必要に応じて増減する。

⑤ 撮影距離（X線管焦点からX線受光面距離）

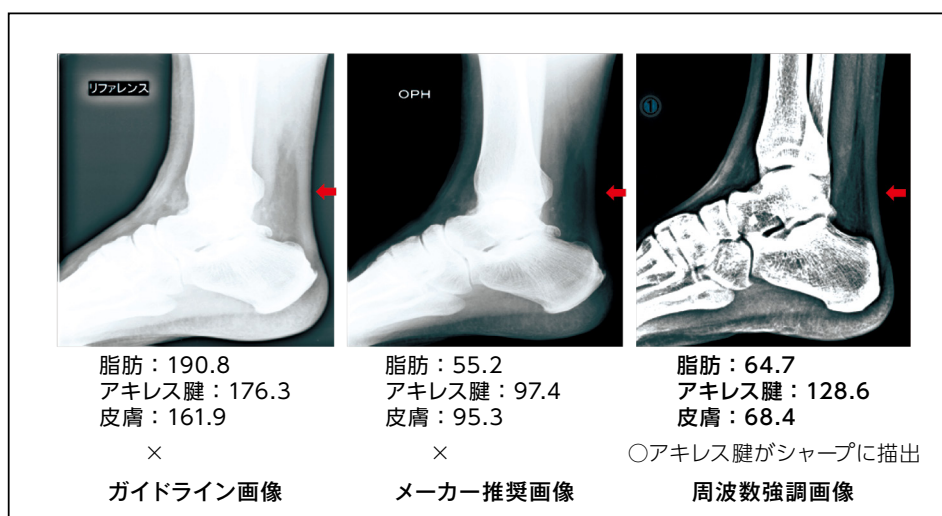
X線画像上での拡大率の影響を排除することを考慮し 120 cm とする。可能であれば、拡大率を補正するため、撮影時にアキレス腱と同じ高さに鉛スケールなど（サイズが既知のX線非透過性のもの）を置き撮影を行う。

⑥ X線中心線

受光面に対して垂直に脛骨内果の後縁に入射する。

⑦ 画像処理条件

デジタルX線画像システムによる評価の場合、アキレス腱、脂肪組織、皮膚が明瞭に描出可能な処理条件を推奨する。



アキレス腱画像は3種類のものが大まかにはあり、一番右の画像が、脂肪とアキレス腱、アキレス腱と皮膚の差がいずれも肥厚測定に適した画像である。各画像の数値差が大きくなっており、アキレス腱を測定する上で適した画像となる。

⑧ アキレス腱肥厚測定

現在では、画像参照端末の計測ツールを使用した、アキレス腱計測が一般的となっている。計測はツールを使用し、画像観察者がアキレス腱最大肥厚部を測定する。

フィルムを使用した場合は、等倍出力を行いノギスや定規を使用し、肥厚測定を行う。計測精度自体の向上を目的とした自動計測ソフトに関しては商品化が終了しており、本ソフトの推奨に関しては、現在エビデンス等の精度検証中である。

6 COVID-19 と動脈硬化性疾患・血栓症

1. はじめに

2020年2月、ダイヤモンドプリンセス号のクラスターによってわが国でも Coronavirus disease-19 (COVID-19) が注目されたが、その後瞬く間に感染が全国に拡大した。わが国では、2021年6月末までに、PCR 陽性者数は約80万人、死亡者数約1万5千名となっている。

様々な診療現場・臨床状況における COVID-19 対策に関しては、国内外の多くの学会等が診療の手引きや提言、ガイドライン等を作成・公表しており、それらを参考にしていきたい。本項では、動脈硬化学が関わる動脈硬化の危険因子や動脈硬化性疾患、血栓症等の COVID-19 の重症化における役割や、COVID-19 が動脈硬化に及ぼす影響について述べる。

2. SARS -CoV-2 ウィルスと COVID-19 の症状など

COVID-19 は1本鎖RNAウィルスである SARS コロナウィルス-2 (SARS -CoV-2) の感染症である。SARS -CoV-2 は RNA が脂質二重膜で覆われているエンベロープウィルスであるが、その表面に存在するスパイク蛋白質が細胞膜上の angiotensin converting enzyme II (ACE2) に結合し、細胞内に侵入する。遺伝子配列に近い SARS ウィルスの感染による SARS は、感染すれば重症化するのに対し、COVID-19 では、無症状感染者から死亡に至る重症者まで、個人差が非常に大きい。そのため、COVID-19 の制圧には困難を極めている。COVID-19 は、嗅覚・味覚障害を来す頻度が高い。症状の多くは通常の感冒と相違がなく、発熱、頭痛、鼻水、咽頭痛、咳、痰等が一般的である。COVID-19 では、しばしば肺炎を合併するが、他のウィルス性肺炎と同様に、胸部レントゲン写真では淡い陰影を呈し、多発性である。解熱しても発症7-10日後に再び悪化する場合がある。また、悪化する場合、急速に肺炎が進行する症例が多いのも特徴である。一部はサイトカインストームと呼ばれる重篤な状態に陥り、肺は急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) 様の状態となり、人工呼吸器や体外式人工肺 (ECMO) を要する状態となる。副腎皮質ステロイドの投与や抗インターロイキン6中和抗体等に重症化回避への一定の有効性が認められている¹⁻³⁾。

COVID-19 は様々な合併症を呈する。最も注目されているのは血栓症であるが、その他にも心筋炎、たこつぼ心筋症等の合併症も報告されている^{4,5)}。さらに、重症例では腎機能障害⁶⁾ をしばしば来す。また、呼吸障害や味覚嗅覚異常等の後遺症を残すこともあり、Long COVID と言われる^{7,8)}。

3. COVID-19 の症状と重症化における動脈硬化性疾患の関与

COVID-19 の重症化因子は様々同定されているが、影響が大きい因子として年齢が同定された^{9,10)}。重症者は高齢者に多く、死亡者の多くは70歳以上であった。変異株では、重症化する年齢層も低下傾向にあり、変異におけるリスク因子の変化に注目する必要がある。厚生労働省が示した「診療の手引き」では、COVID-19 重症化リスクとして、COPD、慢性腎臓病等の他に、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満 (BMI30 以上)、喫煙などが挙げられている¹¹⁾。これらは動脈硬化性疾患の危険因子であり、生活習慣病・動脈硬化性疾患を診療する医療専門職は、担当患者の感染予防に努めるとともに COVID-19 重症化リスクについても伝えるべきである。

4. COVID-19 重症化における血栓症の関与

COVID-19 の特徴のひとつに血栓傾向がある。深部静脈血栓症、脳梗塞、心筋梗塞のような典型的な血栓症だけでなく、COVID-19 合併肺炎組織の微小循環系での microthrombi の合併も問題となる¹²⁾。

わが国における COVID-19 関連血栓症の実態がほとんど不明であったため、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班、日本血栓止血学会、そして日本動脈硬化学会の3つの組織が合同して、全国の COVID-19 診療病院にアンケート調査を行った。その結果については、2020年12月8日に学会等のホームページに公開し、その後に届いた回答の結果を加え、誌上報告した^{13, 14)}。以下はその概要である。

2020年8月31日までに入院した COVID-19 患者を対象として、全国の111病院から、6,202症例について回答が得られた。D-dimer は75.0%で測定され、入院中に基準値の3-8倍の上昇を認めた症例はその9.2%、8倍以上の上昇を認めた症例は7.6%であった。COVID-19 の血栓傾向が示唆される。症候性血栓症は108例（解析対象の1.86%）に発症し、発症部位は（重複回答を可として）、症候性脳梗塞24例、心筋梗塞7例、深部静脈血栓症41例、肺血栓塞栓症30例、その他の血栓症22例であった。症候性脳梗塞の発症が比較的多く、血栓症の22.2%を占めた。血栓症は、軽・中等症の症例での発症が32例（軽・中等症症例の0.59%）、人工呼吸器・ECMO 使用中の血栓症発生が52例（人工呼吸・ECMO 症例まで要した重症例の13.5%）であった。重症症例には、抗凝固療法が望ましいと考えられた。なお、症状悪化時に血栓症を発症したのは67例であったが、回復期にも26例が血栓症を発症しており、回復期にはいってもしばらくは血栓症に要注意である。なお、抗凝固療法は、COVID-19 入院患者の14.6%に実施され、その施行理由の多くは D-dimer 高値や症状の悪化であった。

なお、抗凝固療法が死亡や重症化を減少させたとする観察研究が報告されている¹⁵⁾ が、抗凝固薬ヘパリン投与下で発症した血栓症症例も多く報告されている。また、経口選択的 Xa 阻害薬を増量しても十分な効果は期待できないという報告もある¹⁶⁾。

5. COVID-19 の予防・ワクチン

COVID-19 の感染経路は一部接触感染もあるが、主として飛沫感染・エアロゾル感染である。そのため、手洗い、マスクの着用及び3密（密集、密接、密閉）の回避が重要である。SARS-CoV-2 はエンベロープウイルスであり、他のエンベロープウイルス同様、膜を破壊する作用を持つエタノールによる消毒や石鹸による手洗いが有効である。

世界で感染拡大を抑制するための公衆衛生的措置がとられる中、ワクチンが開発された。わが国でも接種が始まり、2021年7月4日時点で、1回以上のワクチン接種者は3,100万人を越えている。諸外国の報告でも明らかに、多くの国民がワクチン接種を受ければ COVID-19 の新規感染者、重症者は顕著に減少する¹⁷⁾。現在、わが国で認可されているワクチンは、いずれも高い有効率がある一方、アナフィラキシー反応や発熱・倦怠感等が生じうる。10万人に1名程度と非常にまれであるが、mRNA 型のワクチンには心筋炎・心膜炎が注目されている¹⁸⁾。心筋炎・心膜炎は、若年男性の2回目接種後2-3日目に発症する 경우가多く¹⁹⁾、多くは4日程度の入院で軽快する²⁰⁾と報告されている。また、アデノウイルス型のワクチンでは、同程度の頻度で、若年女性に多く、血小板減少性血栓症（thrombocytopenic thrombosis syndrome; TTS）が報告されている^{21, 22)}。ヘパリン起因性血小板減少症・血栓症（Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis; HIT）と同様に PF4（protein factor 4）に対する自己抗体が確認され、血小板が刺激され、消費性に血小板減少すると報告されている²³⁾。なお、抗 PF4 抗体は、わが国では現在用いられていない ELISA 法でのみ検出できる場合が多く注意が必要である。この病態では、日常臨床ではほとんど遭遇しない、脳静脈洞や内臓静脈（脾静脈等）に血栓がしばしば認められ、さらに、経過中に脳出血等を伴いやすい。血栓性の亢進による血栓イベントとともに止血に寄与する因子の消費による出血イベントへの注意も必要である。診断・治療法等の手引きが、日本脳卒中学会・日本血栓止血学会合同で公開されている²⁴⁾。

6. COVID-19 蔓延期の急性動脈硬化性疾患の治療

急性心筋梗塞や脳梗塞等、コロナ禍の時代にあっても、緊急的な対応を求められる動脈硬化性疾患がある。COVID-19 検査のタイミング、病院内での動線の確保（レッドゾーン・イエローゾーン）、カテーテル処置の方法やその後の処置、入院病室や検査機器の保護・消毒法などそれぞれの病院で手順を前もって決定し、対処すべきである。

7. COVID-19 時代の活動抑制・受診抑制について

コロナ禍では、在宅勤務が増え、運動不足になりがちである。また、酒量が増え、肥満、脂肪肝、脂質異常症の合併が増加する。動脈硬化ハイリスク症例や動脈硬化性疾患症例には、外来での適切なアドバイスが必要である。

また、病院を受診するにあたっては、交通機関での移動時の感染を恐れ、さらに医療機関での感染を避けようと、慢性疾患の患者の一部は、受診を控える傾向にある。そのような患者では、服薬の中断も起こりうる。医療機関では感染対策が十分行われていることを周知し、定期的な受診が途切れないようにすべきである。

さらに、コロナ禍の日々にあっても、細菌性肺炎のような緊急を要する感染症もあり、結核や気管支喘息などでの受診もありうる。コロナ禍にあってもそれらの患者を抵抗なく受け入れ、見逃さない診療が重要である。

なお、新型コロナウイルス感染、ワクチン接種の病態、予後、予防、治療法については継続的に研究成果が報告されている。常に最新の医学情報に注意を払う必要がある。

文 献

- 1) Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, *et al.* Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:1307-16.
- 2) Horby P, Lim WS, Emberson JR, *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
- 3) Xu X, Han M, Li T, *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:10970-5.
- 4) Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res* 2020;126:1443-55.
- 5) Lang JP, Wang X, Moura FA, *et al.* A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J* 2020;226:29-44.
- 6) Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8:738-42.
- 7) Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, *et al.* Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA* 2021;326:869-71.
- 8) Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, *et al.* Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* 2021;27:1607-13.
- 9) Terada M, Ohtsu H, Saito S, *et al.* Risk factors for severity on admission and the disease progression during hospitalisation in a large cohort of patients with COVID-19 in Japan. *BMJ Open* 2021;11:e047007.
- 10) Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C, *et al.* Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? *PLoS One* 2021;16:e0255154.
- 11) 厚生労働省診療の手引き検討委員会. 新型コロナウイルス感染症診療の手引き (第5版). In. <https://www.mhlw.go.jp/content/000785119.pdf>; 2021.
- 12) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, *et al.* Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.
- 13) Horiuchi H, Morishita E, Urano T, *et al.* COVID-19-related thrombosis in Japan: final report of a questionnaire-based survey in 2020. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:406-16.
- 14) 合同 COVID-19 関連血栓症アンケート調査チーム: 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班. 日本血栓止血学会, 日本動脈硬化学会, *et al.* COVID-19 関連血栓症アンケート調査の最終結果報告. 血栓止血誌 2021;32:315-29.
- 15) Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, *et al.* Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1815-26.
- 16) Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, *et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397:2253-63.
- 17) Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, *et al.* What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2021;21:e26-e35.
- 18) Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, *et al.* Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine* 2021;39:3790-3.
- 19) Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation* 2021;144:471-84.
- 20) Health IMo. Surveillance of Myocarditis (Inflammation of the Heart Muscle) Cases Between December 2020 and May 2021 (Including). <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>; 2021.
- 21) Thiele T, Ulm L, Holtfreter S, *et al.* Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood* 2021;138:299-303.
- 22) Dias L, Soares-Dos-Reis R, Meira J, *et al.* Cerebral venous thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30:105906.
- 23) Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, *et al.* Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-30.
- 24) 日本脳卒中学会, 日本血栓止血学会. アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第2版. In. <http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2021/06/TTS%E6%89%B%E5%BC%95%E3%81%8Dver.2.3.pdf>; 2021.

略 語	英 文	和 文
AA	arachidonic acid	アラキドン酸
AAA	abdominal aortic aneurysm	腹部大動脈瘤
ABC	ATP-binding cassette transporter	ABC トランスポーター
ABCA1	ATP-binding cassette protein A1	ATP 結合カセット輸送体 (タンパク) 1
ABI	ankle brachial index	足関節上腕血圧比
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	24時間自由行動下血圧
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
AHA	American Heart Association	米国心臓病協会
AI	augmentation index	脈波増大係数
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
ANGPTL3	Angiopoietin-Like Protein-3	アンジオポエチン様蛋白 3
apo (a)	apolipoprotein (a)	アポ蛋白 (a)
ARB	angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARH	autosomal recessive hypercholesterolemia	常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 性高コレステロール血症
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease	動脈硬化性疾患
ASO	Arteriosclerosis Obliterans	閉塞性動脈硬化症
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC	area under (the) curve	ROC 曲線下面積
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test	アルコール使用障害同定テスト
baPWV	brachial-ankle pulse wave velocity	上腕動脈 - 足首動脈間脈波伝達速度
BHT	butylated hydroxytoluene	ジブチルヒドロキシトルエン
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAC	coronary artery calcium (coronary artery calcification)	冠動脈石灰化
CAD	Coronary Artery Disease	冠動脈疾患
CAVI	cardio ankle vascular index	心臓足首血管指数
CE	cholesteryl ester	コレステロールエステル
CETP	cholesterol ester transfer protein	コレステロールエステル輸送蛋白
cfPWV	carotid-femoral Pulse Wave Velocity	頸動脈 - 大腿動脈間脈波伝播速度
CHD	coronary heart disease	冠動脈疾患
CIMT	carotid intima-media thickness	頸動脈内膜中膜厚
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CM	chylomicron	カイロミクロン
Cre	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白

略 語	英 文	和 文
CSVD	cerebral small vessel disease	脳小血管病
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エックス線吸収法
DGLA	dihomo-gamma-linolenic acid	ジホモ- γ -リノレン酸
DHA	docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DKD	diabetic kidney disease	糖尿病性腎臓病
EAS	European Atherosclerosis Society	欧州動脈硬化症学会
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量 (値)
EPA	eicosapentaenoic acid	エイコサペンタエン酸
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
EVALI	e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury	電子たばこ製品の使用に関連した肺傷害
FCHL	familial combined hyperlipoproteinemia	家族性複合型高脂血症
FG	free glycerol	遊離グリセロール
FH	familial hypercholesterolaemia	家族性高コレステロール血症
FHBL	familial hypobetalipoproteinemia	家族性低ベータリポ蛋白血症
FMD	Flow-mediated dilatation	血流依存性血管拡張
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
GPIHBP1	Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1	グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー高比重リポ蛋白結合蛋白 1
GWAS	genome-wide association study	ゲノムワイド関連解析
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン・エー・ワン・シー
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	HDL コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール
HL	hepatic lipase	肝性リパーゼ
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
HMGCR	hydroxymethylglutaryl-CoA reductase	ヒドロキシメチルグルタリル CoA 還元酵素
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRT	hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
HSL	hormone-sensitive lipase	ホルモン感受性リパーゼ
IDI	integrated discrimination improvement	総合識別改善度
IDL	intermediate-density lipoprotein	中間比重リポ蛋白
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IMT	intima-media thickness	内膜中膜複合体厚
ISA	intrinsic sympathomimetic activity	内因性交感神経作用
IVUS	intravascular ultrasound	血管内超音波
JSH2019	Japanese Society of Hypertension, Guidelines for the management of hypertension 2019	日本高血圧学会高血圧診療ガイドライン2019
LASO	Lower extremities ArterioSclerosis Obliterans	下肢閉塞性動脈硬化症
LCAT	lecithin cholesterol acyl transferase	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	LDL コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール
LDLR	low density lipoprotein receptor	低比重リポ蛋白受容体

略 語	英 文	和 文
LEAD	Lower extremity artery disease	下肢動脈疾患
LMF1	Lipase Maturation Factor 1	リパーゼ成熟因子 1
Lp(a)	lipoprotein(a)	リポ蛋白 (a)
LPL	lipoprotein lipase	リポ蛋白リパーゼ
Lp-X	lipoprotein-X	リボタンパク質 X
MAFLD	metabolic dysfunction-associated fatty liver disease	代謝関連脂肪性肝疾患
MDA-LDL	malondialdehyde LDL	マロンジアルデヒド修飾 LDL
METs	metabolic equivalents	代謝当量
MetS	Metabolic Syndrome	メタボリックシンドローム
MI	motivation interview	動機づけ面接
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MTP	microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセライド転送蛋白
MUFA	monounsaturated fatty acid	一価不飽和脂肪酸
NAFL	nonalcoholic fatty liver	非アルコール性脂肪肝
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患
NASH	nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪肝炎
NDB	National Database	厚生労働省が構築したレセプト情報・特定健診等 情報データベース
non-HDL-C	non-high-density lipoprotein-cholesterol	non-HDL コレステロール
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like 1	
NRI	net reclassification index	純再分類改善度
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーター
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影
PAD	peripheral artery disease	末梢動脈疾患
PAF	population attributable fraction	集団寄与危険割合
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1	プラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1
PCE	Pooled Cohort Equation	(コホート解析結果による) リスク予測モデル
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9
PDC	proportion of days converted	観察期間に対する処方日数の割合
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor	ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体
PRS	Polygenic Risk Scoring	ポリジェニック・リスク因子
PS	polyunsaturated: saturated	多価不飽和：飽和
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty	経皮的冠動脈形成術
PTX-3	Pentraxin 3	ペントラキシン 3
PUFA	polyunsaturated fatty acid	多価不飽和脂肪酸
QOL	quality of life	生活の質
RAS	renal artery stenosis	腎動脈狭窄症
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RLP	remnant lipoprotein particles	レムナント様リポ蛋白粒子
RLP-C	remnant-like particle cholesterol	レムナント様リポ蛋白コレステロール
ROC curve	receiver operating characteristic curve	受信者動作特性曲線、ROC 曲線
SD	standard deviation	標準偏差
sd-LDL	small dense low density lipoprotein	小型高比重低比重リポ蛋白
SDT	Self-Determination Theory	自己決定理論

略 語	英 文	和 文
SFA	saturated fatty acid	飽和脂肪酸
SGLT	sodium glucose cotransporter	ナトリウム・グルコース共役輸送体
SLT	Social Learning theory	社会的学習理論
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms	一塩基多型
SPPARM α	selective peroxisome proliferator-activated receptor- α modulator	選択的 PPAR α 修飾薬
SR-BI	scavenger receptor class B type I	
SREBP2	sterol regulatory element-binding proteins	ステロール調節エレメント結合蛋白
TBI	Toe Brachial Index	足趾上腕血圧比
TC	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglyceride	トリグリセライド、中性脂肪
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TVF	transit time of vessel flow	下腿血流通過時間
USF-1	upstream transcription factor-1	
VLDL	very low-density lipoprotein	超低比重リポ蛋白
γ GT	γ - glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
25(OH)D	25 hydroxy vitamin D	25-ヒドロキシビタミンD

研究名

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes
CARE	Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study
Case-J	Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan
CHANCE	Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack
CIRCS	Circulatory Risk in Communities Study
CREDO-kyoto	Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study in Kyoto
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation
CSPS.com	Cilostazol Stroke Prevention Study for Antiplatelet Combination
CSPS2	Cilostazol for prevention of secondary stroke
DAPA-CKD	Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease
EMPATHY	Standard Versus Intensive Statin Therapy for Hypercholesterolemic Patients with Diabetic Retinopathy
EPOCHJAPAN	Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan
EWTOPIA75	Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older
EXPLORE-J	Exploration into lipid management and persistent risk in patients hospitalised for acute coronary syndrome in Japan
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk
HABC	Health Aging and Body Composition Study
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study

HIJ-PROPER	The Heart Institute of Japan-Proper Level of Lipid Lowering With Pitavastatin and Ezetimibe in Acute Coronary Syndrome
HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
IMPACT	Investigate effect on Mean intima media thickness of Probucol And/or Cilostazol
JACC Study	Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Study
JACSS	Japanese Acute Coronary Syndrome Study
JALS-ECC	Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study--Existing Cohorts Combine
J-BAVEL	Japan Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies
JCAD	Japanese Coronary Artery Disease
JELIS	Japan EPA lipid intervention study
J-LIT	Japan Lipid Intervention Trial
J-MUSIC	Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration
JPHC Study	Japan Public Health Center-based Prospective Study
J-STARs	Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
MEGA	Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese
NIPPON DATA80	National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980
NIPPON DATA90	National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1990
POINT	Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke
PQRST	Probucol Quantitative Regression Swedish Trial
PRASTRO-I	PRAsugrel and clopidogrel in Japanese patients with ischemic STROke
PREDIMED Study	Primary Prevention of Cardiovascular Disease With a Mediterranean Diet Supplemented With Extra-Virgin Olive Oil or Nuts Study
PROSPECTIVE	Probucol Trial for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Coronary Heart Disease
REACH Registry	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry
REAL-CAD	High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial
RESPECT	Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome
REVEAL	Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification
SICA-HF	Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure
SOCRATES	Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
STRENGTH	Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia
TST	Treat Stroke to Target

索引

あ行

アディポサイトカイン	63, 77, 191
アポE	26, 169, 197
アポリポ蛋白	26, 55, 160, 169
アルブミン尿	35, 38, 141, 147
一価不飽和脂肪酸	80, 86, 87, 205
遺伝的素因	40, 168, 171
ウエスト周囲長	63, 64, 65, 77, 109, 150, 154, 191
エストロゲン	26, 39, 169, 178, 184, 186, 187
n-3 系多価不飽和脂肪酸	83, 101, 114, 117, 119, 120, 122, 123, 126, 131, 147, 155
n-6 系多価不飽和脂肪酸	85
黄体ホルモン	187

か行

海藻	91, 95, 97, 101, 155
角膜混濁	170, 171
家族性Ⅲ型高脂血症	68, 69, 70, 167, 168, 169
家族性低 β リポタンパク血症	167
家族性複合型高脂血症	26, 161, 167, 168, 191, 204
褐色細胞腫	173, 177
果糖	94, 96, 101
間歇性跛行	45, 169
肝線維化	52, 53
冠動脈石灰化	15, 48, 49, 53, 56, 57, 203
カンペステロール	27
魚油	83, 122
筋関連副作用	127
空腹時採血	22, 26, 55, 190
クッシング症候群	173, 177
頸動脈エコー	14, 27, 48, 49, 152, 165, 194
健康行動理論	11, 109, 110

原発性高カイトミクロン血症	167, 168, 171, 191
原発性胆汁性胆管炎	173, 176
抗HMGCR抗体	127
後期高齢者	31, 68, 156, 181
合剤	130, 132, 178
高脂肪食	79
甲状腺機能低下症	161, 169, 170, 173, 174, 175, 191

さ行

座位行動 (sedentary behavior)	108, 155
サルコペニア	78, 156, 181, 182
糸球体濾過量	38, 204
脂質異常症診断基準	22
脂質管理目標値	11, 69, 71
指定難病	27, 167, 168, 170, 171
シトステロール血症	27, 161, 167, 168, 170
脂肪エネルギー比率	79, 80, 86, 97, 101
脂肪酸分画	26
集団寄与危険割合	20, 68, 205
出血性脳卒中	19, 20, 22, 67, 97
受動喫煙	29, 74, 150, 155, 185, 192
生涯リスク	19, 20, 70, 71, 187
小児慢性特定疾病	192
食後高脂血症	26, 54, 55
食物繊維	81, 91, 96, 101, 155
女性リスク	40
自律神経障害	35
心血管イベント発症後の生存率	38
心原性脳塞栓症	143, 144, 145
身体活動	63, 78, 101, 103, 104, 106, 108, 110, 139, 155, 168, 181, 187
腎動脈狭窄	14, 47, 205
随時採血	22, 25, 71, 190
吹田研究	19, 32, 38, 49, 56, 67, 70

スタチン不耐	118, 123, 127, 134, 162
生活活動	78, 96, 103, 104, 106
絶対リスク予測ツール	67
前期高齢者	181
早発性動脈硬化性疾患	169

た行

大豆	91, 95, 96, 97, 101, 155, 191
卵	86, 88, 89, 96, 98, 101
多量飲酒	41, 75, 143, 145, 155
タンジール病	167, 170, 171
タンパク尿	35, 38, 68, 151, 152, 154, 170, 176
致死率	38
地中海食	83, 97, 98
チトクローム P450 蛋白 (CYP)	129
低脂肪食	79, 80, 123
糖尿病性神経障害	35
糖尿病網膜症	35, 152
トランス脂肪酸	86, 87, 96, 101, 155

な行

内臓脂肪型肥満	63, 64, 139, 153
ナッツ類	98, 101
日本食	83, 95, 96, 97, 155, 191
ネフローゼ症候群	161, 173, 174, 175, 176
脳 MRI	48
脳腱黄色腫症	161, 167, 168, 197

は行

久山町研究	6, 11, 32, 33, 45, 56, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 87, 141, 143, 185
非心原性脳梗塞	34, 43, 112, 141, 143, 145, 181
ビタミン	27, 57, 96, 97, 121, 132, 155, 178, 206
加熱式たばこ	29, 30, 74, 150
肥満度	191, 192
ビンジ飲酒	41
フィブリノゲン	54, 57
腹部大動脈瘤	14, 29, 46, 157, 203

フラミンガム・リスク・スコア	16, 49, 50, 56
フレイル	78, 154, 181, 182
閉塞性黄疸	173, 176
包括的リスク	11, 19, 39, 66, 140, 149, 150, 191
飽和脂肪酸	80, 85, 86, 89, 96, 101, 155, 206
保健指導	11, 39, 75, 78, 104, 109, 110
ホモシステイン	57
ポリジェニックリスクスコア	40

ま行

末梢動脈疾患	11, 14, 15, 29, 33, 34, 35, 45, 47, 68, 69, 83, 137, 141, 142, 151, 157, 205
慢性腎臓病	11, 16, 31, 35, 38, 51, 68, 69, 147, 149, 151, 153, 173, 174, 176, 200, 203
無 β リポタンパク血症	167
メタボリックシンドローム	16, 29, 52, 55, 63, 64, 65, 77, 87, 92, 96, 105, 109, 128, 139, 147, 152, 205
メッツ	102, 103, 104, 106, 108
免疫介在性壊死性ミオパチー	120, 127

や行

有酸素運動	102, 103, 105, 106, 107, 108, 155, 156
遊離脂肪酸	26, 123, 177
予測スコア	52

ら行

ラクナ梗塞	33, 48, 56, 66, 67, 143, 144
ラソステロール	27
リスクスコア	40, 66, 67, 70
リポ蛋白分画	26
リポ蛋白リパーゼ	26, 167, 171, 175, 191, 205
レジスタンス運動	105, 107, 108, 155, 156
レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症	167, 171
レムナントリポ蛋白	20, 26, 54, 55, 56, 122, 123, 169

欧文

ABI	14, 15, 16, 17, 34, 35, 45, 48, 51, 150, 203
AUDIT	75, 76, 203
baPWV	15, 16, 50, 152, 203
CAVI	11, 15, 16, 48, 50, 152, 203
CETP	27, 119, 121, 167, 203
CIMT	49, 203
CIRCS	19, 33, 45, 64, 97, 184, 185, 206
CKD 重症度分類	38
CREDENCE 試験	147
CRP	56, 57, 203
C 統計	49, 50, 51
DAPA-CKD 試験	147
DASH 食	98
DHA	26, 83, 114, 122, 123, 126, 204
EMPA-REG 試験	147
EPA	26, 45, 55, 83, 114, 122, 123, 126, 145, 204, 207
EPOCH-JAPAN	20, 31, 67, 70, 185, 206
EWTOPIA75	112, 118, 121, 181, 206
FH ヘテロ接合体	158, 159, 160, 161, 162, 164, 165
FH ホモ接合体	123, 128, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 168
FIB-4 index	52
Fire and forget	133, 134
HABC	182, 206
HERS	186, 187, 206
HRT	186, 187, 204
Ibaraki Prefectural Health Study	185
JACSS	185, 207
JALS-ECC	184, 185, 207
JPHC Study	83, 185, 207
JSH2019	20, 31, 204
J-STARS	43, 112, 133, 144, 186, 207
JUPITER	186, 207
LCAT	27, 170, 171, 204
LDL アフェレシス	123, 159, 162, 163, 164, 165, 176

LDL 受容体	27, 55, 56, 117, 120, 121, 123, 160, 163, 167, 175, 177, 178, 191
Lp(a)	25, 26, 54, 87, 123, 139, 159, 162, 164, 174, 175, 205
LPL	26, 27, 56, 121, 122, 167, 168, 171, 175, 176, 177, 178, 191, 205
MDA-LDL	27, 54, 55, 205
MEGA Study	32, 42, 112, 144, 145, 185
MTP 阻害薬	120, 123, 128, 163
MUFA	80, 81, 86, 87, 96, 97, 98, 205
n-3PUFA	83, 96
n-6PUFA	85
NAFLD	11, 52, 53, 194, 205
NASH	11, 52, 53, 194, 205
NIPPON DATA80	20, 32, 33, 63, 66, 70, 83, 139, 143, 185, 207
NIPPON DATA90	21, 22, 32, 70, 81, 207
NRI	49, 50, 51, 205
Nurses' Health Study	185
PAD	14, 29, 33, 34, 35, 45, 55, 57, 68, 69, 71, 121, 141, 169, 170, 182, 205
PAI-1	54, 57, 205
PCSK9 阻害薬	45, 54, 115, 118, 119, 120, 123, 125, 133, 134, 135, 136, 144, 158, 162, 163, 176
polyvascular disease	45, 182
PPAR α モジュレーター	120, 122, 147
Pro.V.A.	182
PTX-3	56, 57, 205
PUFA	80, 81, 83, 85, 86, 87, 89, 96, 205
RAS	47, 205
ROC 曲線	56, 203, 205
SFA	80, 81, 85, 86, 87, 88, 89, 96, 206
SICA-HF 研究	182
small dense LDL	27, 52, 54, 55, 161, 168, 176
Suita Score	49
Suita Study	185
Treat to Target	116, 130, 133, 134
WHI	186, 187
WHI-OS	182

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版

2022年 7月4日 第1版第1刷発行

編	集	一般社団法人日本動脈硬化学会
発	行	一般社団法人日本動脈硬化学会
		〒113-0033 東京都文京区本郷3-28-8
		日内会館 B1
		TEL : 03-5802-7711 FAX : 03-5802-7712
制作・印刷・製本		レタープレス株式会社

© 日本動脈硬化学会2022 無断転載を禁ず

ISBN978-4-907130-06-0 C3047 ¥3500E



9784907130060



1923047035004

ISBN978-4-907130-06-0

C3047 ¥3500E

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/



定価(本体3,500円+税)