脂質異常症の診療ガイドライン

寺本 民生

Key words：動脈硬化予防，危険因子，患者カテゴリー，禁煙対策，肥満対策

(日老医誌 2008；45：597-600)

はじめに

アメリカでは，多くの大規模疫学研究や治療エビデンスをふまえ，National Cholesterol Education Program (NCEP) が発表され¹⁾，その後も直近のエビデンスを踏まえ改訂されてきている．この考え方は，我が国のガイドラインにも大きな影響を与え，1997 年に「高脂血症診療ガイドライン」²⁾が一定のエビデンスをもとに作成された．その後，わが国の大規模な観察的研究である J-LIT³⁾の発表により，危険因子の考え方が立証され，動脈硬化性疾患の危険因子を考慮して『動脈硬化性疾患診療ガイドライン』⁴⁾が 2002 年に発表され，我が国のガイドラインの大きな枠組みができあがった．その後，わが国においても新しいエビデンスの蓄積がなされてきた．代表的なものに，疫学調査研究としての NIPPON DATA80⁵⁾や臨床介入研究の MEGA Study⁶⁾，JELIS⁷⁾がある．これらにより，わが国においても高コレステロール血症あるいは高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症と冠動脈疾患 (CAD) が密接に関係していることや，高 LDL-C 血症を治療することで CAD や脳梗塞などの動脈硬化性疾患を予防できることが明らかにされてきた．これらのエビデンスをもとに 2007 年にガイドラインが改訂された．ここでは，主として，改訂点に焦点をあてて紹介したい．

高脂血症から脂質異常症へ

従来のガイドラインで用いられてきた“高脂血症”という記載では，動脈硬化性疾患の重要な危険因子である低 HDL-コレステロール (HDL-C) 血症を含む表現とし

て適切ではないことから“脂質異常症”に変更した．この表現は，脂質のみならずレムナントや small dense LDL などのトリグリセライド (TG) に表現されるリポ蛋白異常にも留意することの重要性も含まれることを付け加えておきたい．ただし，高 TC 血症や高 TG 血症を総称した高脂血症という呼称を否定するものではない．

総コレステロールから LDL-コレステロールへ

また動脈硬化性疾患の危険因子としてのコレステロール値としては，TC 値ではなく LDL-C 値を用いることとした．CAD のリスクを純粋に判断する上では，LDL-C で議論を進めないと実りあるものにならないと考えるからである．また，わが国では HDL-C が高いケースが多く，LDL-C が高くない高 TC 血症が見られることがあるからでもある．したがって新ガイドラインにおいては，TC 値は診断基準や管理基準からははずし，あくまでも参考値とするにとどめることとした．LDL-C については，基本的には Friedewald の式で求めることを勧めている．これは，すべての大規模臨床試験における動脈硬化性疾患との関連で見ている LDL-C は Friedewald の式で計算されたものであるからである．また，新ガイドラインでは，脂質管理において，LDL-C の次に重要な指標として non-HDL-C を挙げている．とくに糖尿病など TG が上昇し，HDL-C が低下する病態では non-HDL-C で見えていくのがよいように思われる．non-HDL-C は TC-HDL-C で計算される．このようなことから，TC の測定は必須となる．しかし，判断は LDL-C で行うということである．

患者カテゴリー分類の変更

患者カテゴリーについては，まず一次予防，二次予防に分け，一次予防を低，中，高リスク群に分類した (表 1)．これは治療対象と，治療法を明確にするためである．

表1 リスク別脂質管理目標値

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

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

* LDL-C 以外の主要冠危険因子

加齢（男性 ≥ 45 歳、女性 ≥ 55 歳）、高血圧、糖尿病（耐糖能異常を含む）、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低 HDL-C 血症（< 40 mg/dL）

- ・ 糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリー III とする。
- ・ 家族性高コレステロール血症についてはガイドラインの Chapter 6 を参照のこと。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版

図1 カテゴリーと管理目標からみた治療方針

図1に示したように、二次予防は強力な治療法が必要になり、薬物療法を最初から考える必要がある場合もあるのに対し、一次予防は基本的に生活習慣の改善が主軸である。ただし、高リスクにおいては、場合によっては早期にかつ強力な薬物療法も必要であることを強調した。一次予防のカテゴリー分類は、基本的に危険因子の数による分類とした。このことは、NIPPON DATA80でも、

危険因子がまったくない群に比較すると、危険因子の増加に伴いCADによる死亡率が指数関数的に増加する⁸⁾ことが示されているからである。

糖尿病については、NCEPにおいては、二次予防と同等に扱うこととしているが⁹⁾、わが国の疫学的研究では必ずしも二次予防と同等というデータはない。しかし、糖尿病において脂質異常や高血圧の管理は極めて重要で

図2 冠動脈疾患リスク評価チャート

あるという判断のもと、糖尿病はそれだけでも高リスク群に分類されている。

生活習慣の改善について

今回のガイドラインでは生活習慣の改善を重視している。特に、生活習慣改善指導のための日本人のエビデンスとして、喫煙の問題を重視して取り上げた。わが国の疫学的データでは、禁煙により、脳卒中やCADによる死亡率は、5年で20～30%、10年で50%減少せしめることが明らかになっている¹⁰⁾。

また、メタボリックシンドロームに関連して、わが国の将来的寿命を考える上でも肥満対策が鍵になる可能性がある。この点についても随所で触れることとなった。

薬物療法について

薬物療法については、生活習慣の改善を前提に考慮すべきであるが、高リスク群や二次予防群ではいたずらに生活習慣改善の時間を長引かせるよりも、場合によっては薬物療法を早期に考慮する必要がある。

薬物療法については、あくまでも動脈硬化予防のための薬物療法であることから、エビデンスに基づく治療が望まれる。

ガイドラインの中では、主としてLDL-C低下療法とそれ以外の治療という括りで一次予防、二次予防におけるエビデンスの紹介をしている。さらにわが国における大規模臨床試験についても触れ、わが国のデータをもっとしてもLDL-Cの低下が動脈硬化予防にはもっとも有効であることが明らかになっている。

高齢者と女性の問題

女性では心血管疾患のリスクが低いことは周知のことであるが、わが国のエビデンスであるMEGA studyでも55歳以上の女性では、LDL-C低下療法の有効性が示され¹¹⁾、一定のリスクのある女性では男性と同様の管理

をする必要がある。重要なことは、更年期以降の女性では特に他の危険因子の存在を正確に把握することである。これは、男性に比較すると、危険因子が一つでも存在すると飛躍的に心血管病の発症リスクが上昇することが知られているからである。特に、図2に示すように、糖尿病があると男性以上に冠動脈疾患での死亡率が高くなることが示されており、女性では糖尿病の有無は極めて重要である。逆に、若年女性における心血管イベントの可能性は極めて低いことが、図2に示されているとおりで、原則として薬物療法を考慮しないということも明言された¹²⁾。

高齢者の問題も重要である。特にわが国はまれに見る高齢化社会である。生活活動度の高い75歳未満の高齢者については、新ガイドラインの管理に準じて行うべきであるというメッセージも加えた。ただし、75歳以上となると、エビデンスが少なくガイドラインとしては一定のメッセージを出すことはできず、むしろ生活活動度から現場の医師が判断したほうがよいと記載されている。

おわりに

今回のガイドライン改訂の主たる要因はわが国の疫学データの確立と、わが国の大規模臨床試験の結果であることはいうまでもない。その意味では前回のガイドラインの枠組みを大きく変えたわけではなく、エビデンスで肉付けしたという要素が強い。

新たなガイドラインが臨床現場で活用され、少しでも動脈硬化性疾患の予防に繋がることを祈念するものである。

参考文献

- 1) Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel.

- Arch Intern Med 1988; 148 (1): 36-69.
- 2) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会 : 動脈硬化 1997; 25: 1-34.
 - 3) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al.: Japan Lipid Intervention Trial. 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: 1087-1095.
 - 4) 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版. 日本動脈硬化学会, エムディエス, 2002.
 - 5) 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. *Circ J* 2006; 70: 1249-1255.
 - 6) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al.: Primary prevention of cardiovascular disease in Japan: Results of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), Randomized Study with Pravastatin. *Lancet* 2006; 368: 1155-1163.
 - 7) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al.: Effects of Eicosapentaenoic acid (EPA) on Major Coronary Events in Hypercholesterolemic patients: The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Lancet* 2007; 369: 1090-1098.
 - 8) Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, et al.: Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J* 2006; 70: 960-964.
 - 9) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) . *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-2497.
 - 10) Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, et al.: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 170-179.
 - 11) Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, Tajima N, Kushi T, Teramoto T, et al.: Usefulness of Pravastatin in Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women. *Circulation* 2008; 117.
 - 12) 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. *Circ J* 2006; 70: 1249-1255.
-