

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007

寺本 民生

要 旨：2007年度に改訂されたガイドラインでは、まず高脂血症という名称から脂質異常症と変更した。これは低HDL-Cも含むからである。また、コレステロールの基準値・治療目標値を総コレステロールからLDL-Cに変更した。わが国ではHDL-Cが高い人が多いからである。そして、治療のメリハリをつけ、低リスク群では生活習慣の改善が最も重要であり、薬物療法はリスクの高い群に焦点を絞るべきであることを表現した。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 463-470)

Key words: NIPPON DATA80, MEGA study, JELIS, dyslipidemia, risk assessment chart

はじめに

1987年の日本動脈硬化学会冬季大会において、高脂血症に関するコンセンサス・カンファレンスが行われ、ここではわが国の専門医のコンセンサスのもとに高脂血症の診断基準値が提案された。当時は、わが国のエビデンスがほとんどまとめられていないためであった。その後、発表されたわが国の大規模長期の疫学コホート研究であるNIPPON DATA80やIsoらの10年以上にわたる住民検診データをもとに、この診断基準は検証された。アメリカでは、MRFITやFramingham Heart Studyという大規模疫学研究のエビデンスに加え、1984年に発表されたレジンによる一次予防試験でコレステロール低下療法がイベント抑制に有効であるという治療エビデンスを獲得し、1988年にNational Cholesterol Education Program(NCEP)を発表した。その後、1993年、2001年とNCEPは二度にわたって改訂を加え、2004年には、直近のエビデンスを踏まえ一部改訂を行っている。この考え方は、わ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」¹⁾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-LITの発表により、危険因子の考え方がわが国でも立証され、動脈硬化性疾患の危険因子を考慮したガイドラインとして『動脈硬化性疾患診療ガイドライン』²⁾が2002年に

発表され、わが国のガイドラインの大きな枠組みが形成された。それから5年以上が経過し、この間に、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 DATA80の17年間の観察結果³⁾や臨床介入研究のMEGA Study⁴⁾、JELIS⁵⁾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)や脳梗塞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これらの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ガイドラインが改訂された⁶⁾。

脂質異常症の診断基準

これまでは「高脂血症」という名称で呼んでいたものを、新ガイドラインでは、「脂質異常症」に変更した。従来、高脂血症が重要である理由は、動脈硬化性疾患と極めて関連が深いという理由からである。しかし、高脂血症と定義される内容に、動脈硬化性疾患に対して予防的に作用するHDL-コレステロール(HDL-C)が低い状態も含めており、言葉の定義として、違和感があった。そこで、低HDL-C血症を含めた形で「脂質異常症」という名称にした。しかし、高脂血症という名称がなくなったわけではなく、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症や高LDL-C血症を総じて高脂血症と呼ぶことを否定

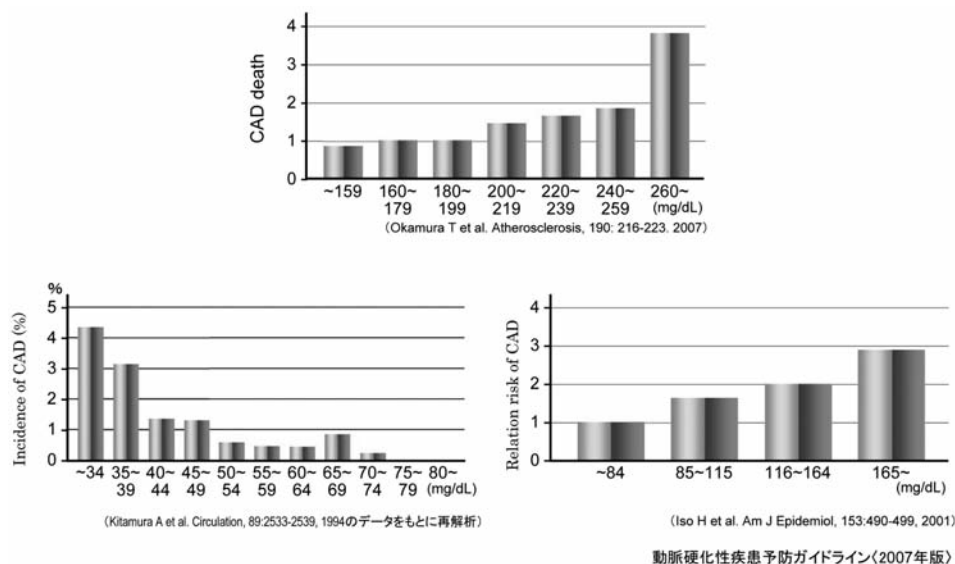


Figure 1 Incidence of coronary artery disease (CAD) increases as the LDL-C, TC, TG, HDL-C.
 A: TC levels and CAD death.
 B: HDL-C levels and CAD incidence.
 C: TG levels and CAD incidence.

A
 B | C

しているわけではない。むしろ、脂質異常症という言葉の中に高脂血症や低脂血症が含まれると考えると理解しやすいと思われる。また、近年、単なるコレステロール(TC)やトリグリセライド(TG)ばかりでは表現できないリポ蛋白異常、とくにレムナントやsmall dense LDLなどが動脈硬化性疾患と極めて関係が深いことが分かり、これらの脂質異常も意識していることを理解しておくことも重要である。

さて、わが国で、このような脂質異常が本当に動脈硬化性疾患と関連するののかというエビデンスであるが、**Fig. 1** に示したように、TCが上昇すると冠動脈疾患(coronary artery disease: CAD)による死亡率が高くなり、TGの上昇、HDL-Cの低下に応じてCADの発症率が上昇することはわが国のデータでも明らかになり、欧米のデータとよく一致することが分かってきた。しかし、それぞれのカットオフ値をどのように決定するかということになると、クリアカットな線引きができるわけではなく、専門家のコンセンサスに基づいて決定されることになる。そのような基準で決定した診断基準を**Table 1**に示す。この表の中にも記載されているように、この診断基準は薬物療法の診断基準ではなく、動脈硬化性疾患の危険群としてのスクリーニングのための診断基準である

Table 1 Diagnostic criteria for dyslipidemia (Serum sampled after overnight fasting)

LDL-cholesterol	≥ 140 mg/dL
HDL-cholesterol	< 40 mg/dL
Triglycerides	≥ 150 mg/dL

Diagnosis of dyslipidemia is made when either type of lipid abnormalities is present.

These diagnostic criteria are not intended for the beginning of drug therapy.

It is important to consider the indications of drug therapy only after evaluation of other risk factors.

LDL-C is evaluated basically by calculation with the Friedewald equation.

[LDL-C = TC-HDL-C-TG/5 (when TG is < 400 mg/dL)]

When the TG is ≥ 400 mg/dL or non-fasting state, the LDL-C should be determined by direct measurement.

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年度版

ことを十分認識する必要がある。治療については、他の危険因子を考慮に入れて行うのであり、そのための最初のステップである。

この診断基準には、TC値を入れなかった。これは、TC値は動脈硬化促進因子であるLDL-Cと動脈硬化抑制因子であるHDL-Cが含まれるからである。わが国の場合、HDL-Cの高い人が多く、LDL-Cが高なくても、TC

Table 2 Classification of recommendation

Level of recommendation	Class I	Intervention is useful and effective
	Class II	
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy
	IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion
	Class III	Intervention is not useful/effective and may be harmful
Level of evidences	A	Data from many large, RCTs
	B	Data from fewer, smaller RCTs, careful analyses of non randomized, observational registries
	C	Expert consensus

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年度版

Table 3 Diagnostic criteria of dyslipidemia statements

1. The incidence of coronary artery disease increases with elevation in the LDL-cholesterol levels. [Evidence level A]
2. The incidence of coronary artery disease increases with decreases in HDL-cholesterol levels. [Evidence level A]
3. The incidence of coronary artery disease increases with elevations in the triglyceride levels. [Evidence level B]
4. Diagnostic criteria for dyslipidemia were set at an LDL-cholesterol level of ≥ 140 mg/dL a triglyceride level of ≥ 150 mg/dL and/or a HDL-cholesterol level of < 40 mg/dL. [Evidence level C]
5. The above diagnostic criteria are not intended to indicate the initiation of drug therapy.

が高くなる人がありうるからである。

では、TCは測定しなくてもよいのであろうか？ ガイドラインでは、LDL-CはFriedewaldの式から求めることを推奨している。今までの治療エビデンスはすべてFriedewaldの式から求めたLDL-Cで議論されているからである。また、新ガイドラインでは、管理目標値としてLDL-Cを第一とし、その次にnon-HDL-C(LDL-C+30mg/dl)を推奨している。Non-HDL-CはTC-HDL-Cで計算される。それ故、TCの測定は必要になってくるのである。

エビデンスレベルと推奨レベル

今回のガイドラインから、治療や診断を支えるエビデンスについて、論文の評価をして、そのエビデンスレベルを記載することとした。また、そのエビデンスレベルに基づいて推奨レベルについても記載することとした。その基準をTable 2に示した。この基準に従うと、各脂質(特にTCとHDL-C)と動脈硬化性疾患との関連については多くの大規模な研究が存在し、メタ解析しても事実の変化はないことからエビデンスレベルAとした。しかし、各脂質レベルと動脈硬化性疾患の関連は連続的であり、その基準値を決定づけるエビデンスはなく、基本的にはコンセンサスで決定せざるを得ないことになる。し

たがって、基準値そのものはエビデンスレベルCとなるのである。

参考に脂質異常症の診断基準のステートメントに記載されているエビデンスレベルをTable 3に示した。

患者カテゴリー分類

さて、脂質異常症と診断されると、治療を考慮するためのカテゴリー分類が必要になる。まずCADの既往がある二次予防患者と、CADを発症していない一次予防患者に分類する。これは、二次予防患者では最初から強力な治療が必要なのにに対し、一次予防患者ではまずは生活習慣の改善効果のみをみてから、治療の強度を決定していくというように治療手段が異なるからである。一方、Table 4に示したように一次予防についても、危険因子の数に応じて低、中、高リスク群に分類した。この考え方は、Fig. 2に示すようにNIPPON DATA80で、危険因子の数が増えるほど、冠動脈疾患や脳卒中の死亡率が上がるということが明確に示されているからである⁷⁾。

また、一次予防でもリスクに応じて、治療に対する考え方が異なり、低リスクでは薬物療法を考慮することは極めて少なくなり、生活習慣の改善が中心となる。これに対し、高リスクになると、薬物療法も早期から考慮す

Table 4 Lipid management goals based on risk assessment

Principle of therapeutic strategy	category	Major risk factors other than LDL-C*	Lipid management goals (mg/dL)		
			LDL-C	HDL-C	TG
Primary prevention Lifestyle should be changed before consideration of drug therapy	I (Low-risk group)	0	<160		
	II (Intermediate-risk group)	1-2	< 140		
	III (High-risk group)	3 or more	< 120	≥ 40	< 150
Secondary prevention Both drug therapy and lifestyle modification are considered		History of coronary artery diseases	< 100		

Management of serum lipids as well as intervention of other risk factors (smoking, hypertension or diabetes) is necessary.

*Major risk factors other than LDL-C

Aging (male ≥ 45 years, female ≥ 55 years), hypertension, diabetes (including impaired glucose tolerance), smoking, family history of coronary artery disease, low HDL cholesterol (< 40 mg/dL)

・ Category III, if complicated by diabetes mellitus, cerebral infarction or arteriosclerosis obliterans.

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年度版

る必要があり、場合によっては二次予防と同様に考える必要がある場合も存在する。特に糖尿病患者や脳卒中既往患者や閉塞性動脈硬化症患者はそれだけで高リスクと判断されるため、これに喫煙が加わっている場合では、積極的かつ早期の薬物療法が必要になるものと思われる。

生活習慣の改善

新ガイドラインでは動脈硬化性疾患予防のための生活習慣の改善を重視している。生活習慣改善指導としては、禁煙と肥満対策が重要であるが、特に、今回のガイドラインでは、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。わが国のデータでは、**Fig. 3**に示したように5年以上禁煙すると、冠動脈疾患は20%、脳卒中は30%死亡率が低下する。更に、10年以上禁煙すると、双方とも死亡率は半減する⁸⁾。禁煙は、現在考えられている動脈硬化性疾患予防のための方策の中で最も強力な治療であることを、患者とともに医師が認識する必要がある。

また、メタボリックシンドロームは国民的なレベルで対策が進んでいるが、**Fig. 4**に示したようにその標的は動脈硬化性疾患である。メタボリックシンドローム対策で最も重要なのが肥満対策である。肥満の解消は、困難ではあるが、多くの危険因子を一挙に解消できる手段でもある。わが国の将来的寿命を考えるうえでも肥満対策

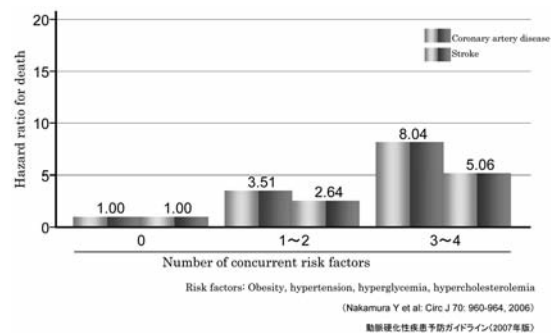


Figure 2 Relationship between the number of concurrent risk factors and death due to coronary artery disease and stroke (NIPPON DATA80: 1980-1994)¹¹⁾.

が鍵になる。

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、治療効果が認められたエビデンスに基づく治療が望まれる。

LDL-C低下療法における重要なエビデンスとして欧

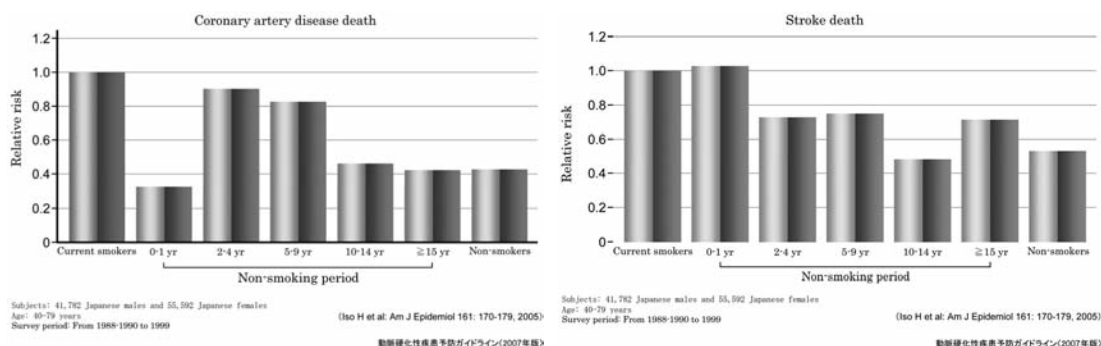


Figure 3
 A: Multivariate relative risk of mortality from coronary artery disease according to the years since quitting smoking. A | B
 B: Multivariate relative risk of mortality from stroke according to the years since quitting smoking.

米のメタ解析がある。ここで取り上げたメタ解析は、スタチンというLDL-Cを低下させる薬剤とプラセボで比較した14個の試験をまとめたものである。このメタ解析⁹⁾から、スタチンによるLDL-C低下療法は総死亡に対しては、統計学的に有意に抑制し、癌による死亡には影響を与えないことが明らかになった。また、心血管病に対しても全体として有意な抑制効果を示し、ほとんどの心血管病については有意に抑制しているが、脳出血については全く影響を与えないことが明らかになった。

新ガイドラインではわが国のエビデンスを重視している。わが国の薬物療法のエビデンスとしては、スタチンを用いたMEGA studyと魚油抽出物であるEPA製剤の効果をみたJELISという試験がある。MEGA studyでは約8,000名の高コレステロール血症患者を対象にして、4,000名に食事療法、4,000名に食事療法+スタチンという比較試験を行った。その結果、スタチン群でLDL-Cは18%低下し、33%のCADの抑制効果が示された。これはほぼ欧米で得られたエビデンスと同等の結果であった。また、JELISという大規模臨床試験では、約18,000名の高コレステロール血症患者を対象に、9,000名にはスタチンのみ、9,000名にはスタチン+EPAとしてEPAの効果をみた比較試験である。その結果、約19%のCADの減少が認められた。また、JELISには一次予防と二次予防患者が含まれており、その二群に分けると、二次予防では有意に再発抑制効果が示されたが、一次予防群では有意差が示せなかった。しかし、一次予防でも危険因子の重積する高リスク群に特定すると有効性が示された。このようなわが国の治療エビデンスをもとに、新ガイドライ

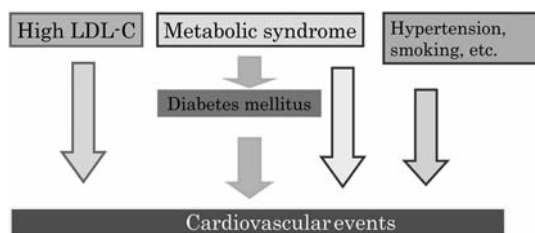


Figure 4 Positioning of metabolic syndrome.

ンでは、リスクの高い患者ではスタチンとEPA製剤の使用を推奨している。**Table 5**には薬物療法のステートメントを記載した。エビデンスレベルと推奨レベルを確認いただきたい。

高齢者と女性の問題

昨今、社会的なレベルで、女性の高コレステロール血症の問題が取り上げられている。ガイドラインでもその点については十分考慮する必要があると考え、女性についてのコメントを発表した。確かに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、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。

Table 5 Management of dyslipidemia statements

1. In primary prevention, if the management target of the LDL cholesterol level cannot be attained 3-6 months after initiation of lifestyle modification, drug therapy should be considered depending on the level of risk. [Recommendation level I, Evidence level B]
2. In secondary prevention, drug therapy should be considered with a target LDL cholesterol level of less than 100 mg/dL combined with lifestyle modification. [Recommendation level I, Evidence level B]
3. Statins are recommended for drug therapy of hyper-LDL-cholesterolemia. [Recommendation level I, Evidence level A]
4. In high-risk dyslipidemia, consideration of the administration of ethyl icosapentate (EPA) is reasonable (appropriate). [Recommendation level I, Evidence level A]
5. If hypertriglyceridemia, postmenopausal that accompanied by hypo-HDL-cholesterolemia, persists despite continuous lifestyle modification, drug therapy using fibrates and/or nicotins should be considered depending on the level of risk. [Recommendation level I, Evidence level B]

Table 6 Management of dyslipidemia in women statements

1. Dyslipidemia in premenopausal females should be treated primarily by modification of lifestyle without drugs. [Recommendation level I, Evidence level B]
2. In treating females with familial hypercholesterolemia or those at high risk in primary or secondary prevention, drug therapy should be considered depending on the condition of each patient even before menopause. [Recommendation level I, Evidence level B]
3. Dyslipidemia in postmenopausal females should be treated primarily by modification of lifestyle, but drug therapy should also be considered after sufficient evaluation of risk factors. [Recommendation level I, Evidence level B]

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年度版

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、NIPPON DATA80でも示され、家族性高コレステロール血症などの特別な疾患がない限り、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。

Table 6には女性に関するステートメントを記載した。

高齢者の問題も重要である。特にわが国は稀にみる高齢化社会である。そして、生活活動の高い高齢者が増加していることも無視できない。その意味では生活活動の高い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判断したほうがよいと記載されている。

さらに脳卒中についても、脂質異常の管理で予防できるという欧米の大規模臨床試験に加えて、わが国のMEGA studyからも証明され、脳卒中予防のためのストラテジーとしても脂質異常対策が重要であるというメッセージも加えられた。

リスク評価チャート

動脈硬化性疾患予防対策を検討する際に重要なことは、その患者の持つ危険度を知り、危険度に応じた治療対策を立てることである。これまでわが国では、十分な疫学研究がなく、絶対リスクでの議論ができなかった。つまり、相対的に危険因子のない患者の何倍リスクが高いかで検討してきた。したがって、基本的なリスクの低いわが国ではそのインパクトは小さかったのである。アメリカではFHSにより絶対リスクの評価がなされており、早くからその絶対リスクでの評価がなされていた。わが国では、先に触れたNIPPON DATA80が19年間のデータをまとめ、FHSとよく似たリスク評価チャートを作成した¹⁰⁾。**Fig. 5**にCADによる死亡率のチャートを示した。これは、まさしく絶対リスクであるが、FHSでは発症率のリスクを示しているのに対し、NIPPON DATA80では死亡率で示している点が異なる。ヨーロッパのガイドラインではわが国と同様の死亡率で示したSCOREというリスクチャートが示されている。いずれにしても、リス

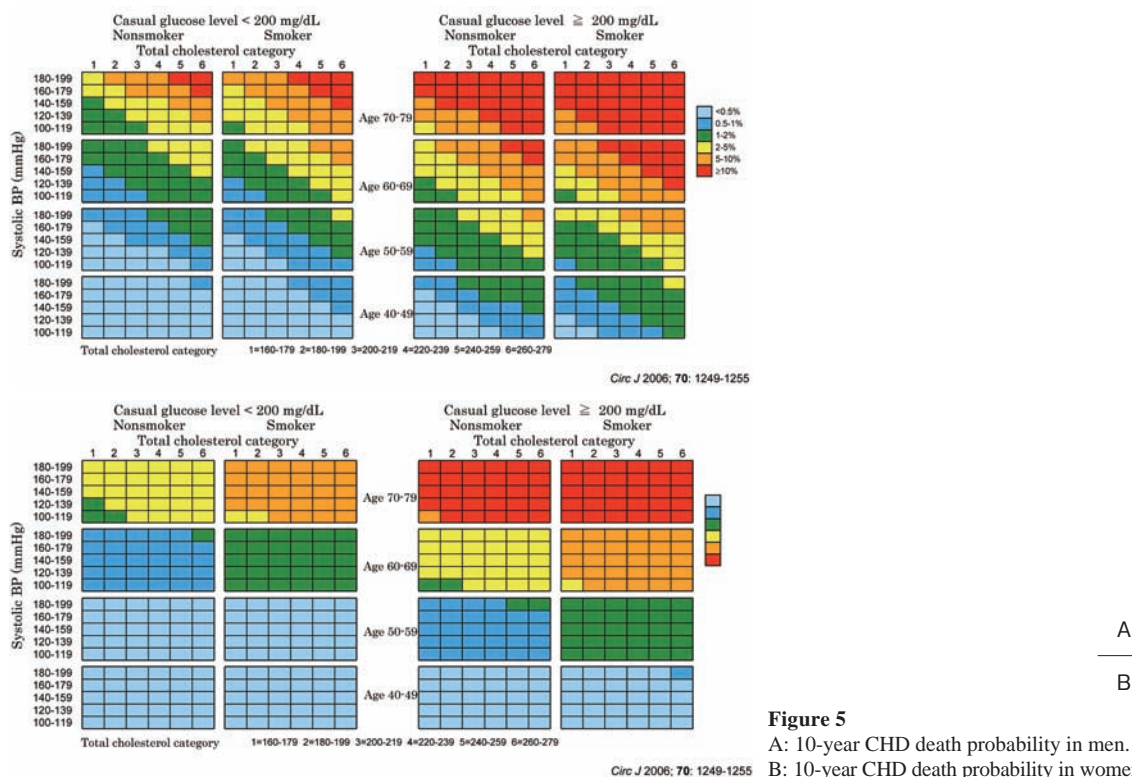


Figure 5
 A: 10-year CHD death probability in men.
 B: 10-year CHD death probability in women.

クの重なりで発症率死亡率が上昇するという事実の違いはなく、一般臨床では、患者のもつ危険因子をいかに正確に把握するかが極めて重要なこととなるのは言うまでもない。

おわりに

動脈硬化性疾患の増加は、国民の健康寿命にかかわる問題である。そして、医療経済という視点からも、動脈硬化性疾患予防は重要な課題である。新ガイドラインは、国民の健康寿命を改善するべく、現在のわが国のエビデンスをもとに、あるべき予防医療方針を示したものである。正しく理解され、広く利用されることを切に願うものである。

文 献

- 1) 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: 高脂血症診療ガイドライン. 動脈硬化, 1997, **25**:1-34.
- 2) 日本動脈硬化学会編: 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, 2002.

- 3) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N et al; for the NIPPON DATA80 research group: 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**: 216-223.
- 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**: 1155-1163.
- 5) 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**: 1090-1098.
- 6) 日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 日本動脈硬化学会, 協和企画, 2007.
- 7) Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T et al; The NIPPON DATA 80 Research Group: Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J*, 2006, **70**: 960-964.
- 8) Iso H, Date C, Yamamoto A et al; JACC Study Group: Smoking cessation and mortality from cardiovascular dis-

- ease among Japanese men and women: the JACC Study. Am J Epidemiol, 2005, **161**: 170–179.
- 9) Baigent C, Keech A, Kearney PM et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet, 2005, **366**: 1267–1278.
- 10) 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.

Japan Atherosclerosis Society Guideline for Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases for Japanese

Tamio Teramoto

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Key words: NIPPON DATA80, MEGA study, JELIS, dyslipidemia, risk assessment chart

In the guideline, diagnostic criteria for dyslipidemia are defined as LDL-C \geq 140 mg/dL, TG \geq 150 mg/dL and/or HDL-C $<$ 40 mg/dL, according to the relationship between such dyslipidemia and atherosclerotic diseases. We defined lipid management goals depending on different risk categories for patients diagnosed as having dyslipidemia. First, the patients should be classified into those who have not developed CAD (primary prevention) and those with a history of CAD (secondary prevention). For the secondary prevention group, an intensive LDL-C goal ($<$ 100 mg/dL) is proposed, and immediate initiation of drug therapy along with lifestyle modification should be considered. In the primary prevention group, patients are categorized into low-risk, intermediate-risk, and high-risk groups (Categories I, II, and III, respectively) depending on the number of risk factors other than LDL-C. Major coronary risk factors other than LDL-C level that have been confirmed to date are aging, hypertension, diabetes mellitus (including impaired glucose tolerance), smoking, family history of CAD, and low HDL-C. Patients with diabetes, cerebral infarction, or arteriosclerosis obliterans are classified as Category III. In primary prevention, indications of drug therapy should be considered, in principle, only after changing the lifestyle and evaluating its effects for 3 or 6 months. (J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 463–470)