



新しい 動脈硬化性疾患予防ガイドライン を読む

Contents

絶対リスク予測改善能からみた 潜在性動脈硬化指標	● 鈴木春満 ほか	P.1
脂質管理目標値設定のための 絶対リスク評価法 ~久山町スコア~	● 齊藤 功	P.2
脂質管理目標値の設定と包括的リスク管理	● 石垣 泰	P.3
動脈硬化性疾患の治療 ~食事・運動療法~	● 藤岡由夫	P.4
動脈硬化性疾患の治療 ~薬物療法~	● 塚本和久	P.4
家族性高コレステロール血症	● 松木恒太 ほか	P.5
◆ 災害時の糖尿病医療 日本の災害医療の歴史		P.6
◆ 成功する地域連携とは? 入退院の“ゲートキーパー”としての薬剤師の役割 神奈川県内科医学会 ~創造的活動を目指して~		P.7 P.8
◆ 緑内障診療ガイドライン 第5版のエッセンス! BQ1 (バックグラウンドクエスション 1)		P.12
FQ1 (フューチャーリサーチクエスション 1)		P.12
■ Health Care Reform マスクからの警告と不妊治療の 保険適用拡大	p.9	■ 医事判例の診療カバン 医師と患者間のインフォームドコンセントは、 患者の理解、納得がポイントとなる p.10
■ 潮流<薬剤師・保険薬局> 薬局ヒヤリ・ハット事例	p.10	■ 読むエスプレッソ 声なき声を聞く p.11
■ 聴診器 令和5年度 医政局の概算要求	p.10	■ SUGURECTION 絶妙な配色と特殊なパール編み、 伝統的なカーディガンに再注目 p.11

巻頭言 ~序章に代えて~

慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
岡村智教



日本動脈硬化学会は、1997年に「高脂血症診療ガイドライン」を公表して以来、5年ごとにガイドラインを改訂してきた。前回の改訂は2017年であったが、食後採血時間で大きく値が異なるトリグリセライド(TG)の診断基準、軽症から重症まで様々な病態を含む糖尿病の脂質管理目標値、絶対リスク評価における脳卒中の取り扱いなど未解決の課題が残されていた。

これらを解決するため、『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版』では主に以下の点の改正が行われた。

- 1) わが国で初めて随時のトリグリセライド(TG)の基準値(175mg/dL)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真の動脈硬化性疾患の発症確率を予測する久山町スコアを採用した。
- 3) 一次予防において、糖尿病がある場合のLDLコレステロールの管理目標値は120mg/dL未満とするが、末梢動脈疾患、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)の合併、または喫煙ありの場合は100mg/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を100mg/dL

未満とした。さらに、二次予防のなかで、「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を70mg/dL未満とした。

5) 新たに以下の章を追加した。

- ① 脂質異常症の検査
- ② 潜在性動脈硬化検査(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)の現状での意義付け
- 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

今回の改訂は、主に前ガイドラインでの未解決課題を解消することに主眼を置いたが、潜在性動脈硬化検査の活用、NAFLD/NASHのハイリスク病態としての位置付け、生涯リスクの活用など、重要ではあるが、現状ではエビデンスの数が不足しているため「推奨」までに至らなかったものも多く、次の改訂に備えてさらなる検証が必要である。



絶対リスク予測改善能からみた 潜在性動脈硬化指標

和歌山県立医科大学 衛生学講座
鈴木春満(写真)、東山 綾、張 岩、藤吉 朗

はじめに

本稿における「潜在性動脈硬化指標」とは、病変の局所診断や疾病のスクリーニングなどに用いられる、脈波伝播速度や足関節上腕血圧比な

どを指す。我々は『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版』で、上記のような日常診療における使用目的とは異なる潜在性動脈硬化指標の意義、すなわち動脈硬化性疾患の

発症予測において、潜在性動脈硬化指標を予測マーカーとして加えると、古典的危険因子だけで予測した場合に比べて予測能が改善するかを検討した。本稿ではこの検討の意義と結果を解説する。

古典的危険因子に上乗せした予測因子としての意義をなぜ検討するのか

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」では、LDLコレステロールと関連の強い疾患を対象に、古典的危険因

子により10年以内の疾患の発症確率(絶対リスク)を予測し、絶対リスクによるリスク分類別にLDLコレステロールの管理目標値を設定している。しかし、予測マーカーとして現在使用されている古典的危険因子のみが、将来の発症の有無をすべて説明するものではない。

現存の予測モデルを用いて低リスクや非常に高リスクと分類された場合、新たな予測マーカーをモデルに

表 潜在性動脈硬化指標と循環器疾患の発症予測能の改善(日本人を対象)

潜在性動脈硬化指標	対象集団(追跡年数)	アウトカム	予測モデル	予測モデルに追加した検査指標と予測能の改善
頸動脈エコー ^{3,4)} (内膜中膜複合体厚(IMT)・プラーク)	一般住民4,724人(8.1年)	脳卒中、冠動脈疾患、循環器疾患(脳卒中と冠動脈疾患)の発症	吹田スコア	総頸動脈の最大IMT>1.1mmまたは全検査領域の最大IMT>1.7mmの追加により、循環器疾患(C統計量、NRI)、脳卒中(C統計量)、冠動脈疾患(C統計量)で有意に改善。
	糖尿病患者783人(5.46年)	循環器疾患の発症(脳卒中は虚血性のみ)	フラミンガムリスクスコア	総頸動脈の平均IMTの追加により、AUCが軽度改善。
脈波伝播速度(PWV) ^{5,6)}	一般住民14,673人(6.4年)	循環器疾患の発症	フラミンガムリスクスコア	baPWVの追加により、全対象者(C統計量)、フラミンガムリスクスコア低リスク群(C統計量、NRI、IDI)・中リスク群(NRI、IDI)・高リスク群(NRI、IDI)で有意に改善。
	一般住民2,916人(7.1年)	循環器疾患の発症	古典的危険因子(年齢、性別、高血圧、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、肥満、喫煙、飲酒、運動)	baPWVの追加により、AUCとNRIが有意に改善。
心臓足首血管指数 ⁷⁾ (CAVI)	肥満患者425人(5年)	循環器疾患の発症(閉塞性動脈硬化症を含む)	2013年AHAガイドラインスコア	CAVIの追加により、IDIが有意に改善(NRIは有意な改善なし)。
足関節上腕血圧比 ⁸⁾ (ABI)	一般住民10,679人(7.8年)	循環器疾患の発症	フラミンガムリスクスコア	ABIを追加してもIDI、NRI、C統計量に有意な改善なし。

統計学的指標の略語:
ROC (receiver operating characteristic) 曲線下面積 (AUC; area under curve)
純再分類改善度 (NRI; net reclassification improvement)
統合識別改善度 (IDI; integrated discrimination improvement)

加えても推算される絶対リスクに大きな変化を生じることほとんどなく、結果としてリスク分類や脂質の管理目標値は変わらないと考えられる。一方、低リスクと高リスクの中間群では、新しい予測マーカを加えることでリスク分類と管理目標値が変わる可能性がある。このため米国の循環器疾患一次予防ガイドライン(ACC/AHAガイドライン2019)は、既存の予測モデルで中等度リスクと推算された場合は、冠動脈石灰化スコアを追加し予測精度を上げてLDLコレステロールの管理方針を決定することも妥当な選択であるとしている¹⁾。わが国でも、潜在性動脈硬化指標を予測マーカとして加えることで絶対リスクの予測能が改善すれば、より良い予測ツールの開発につながることを期待される。

『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版』における検討

以上より我々は、古典的危険因子に上乗せして、潜在性動脈硬化指標が動脈硬化性疾患の発症・死亡リスクの予測能を改善できるかを、システムティックレビューにより検討した。本検討では、使用された予測モデルが日本人一般集団を基に作成されたものかにも留意した。なぜなら、米国の冠動脈疾患発症率は日本より高く、日本人に米国一般住民データから作成された予測モデル、たとえばフラミンガムリスクスコア(Framingham Risk Score)を適用すると、冠動脈疾患の発症確率が過大評価されるためである²⁾。

システムティックレビューの結果を表に示す。脳MRI(magnetic resonance imaging)や冠動脈CT

(computed tomography) に関しては、本検討課題に合致する報告はなかった。頸動脈エコーでは、日本人の一般集団と2型糖尿病患者を対象にした二報が確認され、頸動脈内膜中膜複合体厚(intima media thickness; IMT)を古典的危険因子に加えることの意義が示唆されたが、推奨できるほど十分な研究結果とはいえなかった^{3, 4)}。また、上腕動脈-足首動脈波伝播速度(brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV)でも古典的危険因子に上乗せした予測能を有する可能性が示唆されたが^{5, 6)}、予測モデルにフラミンガムリスクスコアが使用されている点や、一次予防の現場でbaPWVを絶対リスク予測に使用する際のカットオフ値が十分検討されていない点は今後の課題である。心臓足首血管指数(cardio-ankle vascular index; CAVI)でも古典的危険因子に上乗せした予測能を有する可能性が示唆されたが⁷⁾、対象が肥満者のみで人数が少なく、予測モデルが米国のものであり、今後の検討を要する。足関節上腕血圧比(ankle-brachial index; ABI)では有意な予測能の改善はみられず⁸⁾、日本の予測モデルを使用した研究はなかった。

最後に

わが国において、潜在性動脈硬化指標が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にについては、いずれの指標でも明確な結論が出ず、課題の多いことが明らかとなった。日本人に適用できる精度が高い予測モデルの開発のために、今後もエビデンスの集積が必要である。

文献

1) 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 140: e596-e646, 2019
2) 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 21: 784-798, 2014
3) 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
4) 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 35: 178-180, 2012
5) 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 69: 1045-1052, 2017
6) 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 31: 477-483, 2013
7) 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 242: 461-468, 2015
8) 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 275: 141-148, 2018



脂質管理目標値設定のための絶対リスク評価法 ~久山町スコア~

大分大学医学部 公衆衛生・疫学講座 齊藤 功

『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版』では、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞を対象とする新たな絶対リスク評価が導入された。2017年版では冠動脈疾患の絶対リスクを予測する吹田スコアを採用したのに対し、2022年版では久山町スコアを用いた¹⁾。

その背景には、わが国の前向き疫学研究からLDLコレステロールやnon-HDLコレステロールと冠動脈疾患、あるいはアテローム血栓性脳梗塞との有意な関連が報告されてきたことがあげられる。このような関連は欧米の研究では当然のことと捉えられることもあるが、日本人を対象とする疫学研究においては1990年頃に始まったコホート研究からだと筆者は考えている。それが20年以上たって、ようやく様々なエビデンスが蓄積されてきたといっている。久山町スコアを採用するにあたっては、将来の冠動脈疾患や脳卒中を予測するモデルがあるのかどうかというシステムティックレビューを

行った。2017年版にも同様の手続きを行ったが、それ以降に報告された論文のなかで5件の論文がヒットした。それらのなかからアテローム血栓性脳梗塞を含んだモデルを作成していたのは、久山町スコアのみだった。

冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞を合わせた複合アウトカムに対する絶対リスク評価である久山町スコアは、①性別、②収縮期血圧、③糖代謝異常(糖尿病は含まない)、④血清LDLコレステロール、⑤血清HDLコレステロール、⑥喫煙といった六つの因子から構成される。さらに、ポイントの合計と年齢階級の組み合わせにより、10年間の動脈硬化性疾患発症の絶対確率を求めることができる。このポイントシステムは、久山町研究オリジナルのものをガイドラインに沿って再計算して作成した(図)。

絶対リスクは年齢によって大きく影響を受ける。たとえば、40~49歳の群の絶対リスクは最大値が

ポイント合計	40~49歳	50~59歳	60~69歳	70~79歳
0	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.4%
1	<1.0%	<1.0%	1.9%	3.9%
2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.5%
3	<1.0%	1.1%	2.6%	5.2%
4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%
5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%
6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%
7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%
8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%
9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%
10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%
11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%
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。

日本動脈硬化化学会(編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版. 日本動脈硬化化学会, 2022

図 久山町スコアによる動脈硬化性疾患発症予測モデル

19ポイントで5.2%である。ところが、60～69歳の群では、9ポイントで6.0%とその値を超えてしまう。このポイントシステムは10年間の発症確率を表しているため、若い世代では10年後といえども絶対リスクはそれほど上がらない。したがって、比較的若い世代に10年後の絶対リスクを単純に当てはめてしまうとリスクを過小評価する恐れがあり、この点は解釈として要注意である。この点を補う指標として生涯リスクがある。この指標は、現在のリスクの状況が継続した場合、生涯にわたる絶対リスクを算出した指標であるが、現時点においてガイドラインに採用するにはわが国のエビデンスが乏しかった。

絶対リスクは社会的要因により、危険因子のパラメータの値や基準と

なる発症率が異なることが知られている。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地域に住む群では、予測値よりも実際の絶対リスクが高いことが示されている。

本ガイドラインでは絶対リスクにより、低リスク、中リスク、高リスクと分類し、それぞれのリスクに応じて脂質管理目標値を定めている。このような脂質管理において絶対リスクを用いることにより、単に基準値を超えているかどうかで判断するのではなく、包括的なリスク管理を行うことができ効果的であると考えられる。

文献
1) 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 29: 345-361, 2022



脂質管理目標値の設定と包括的リスク管理

岩手医科大学医学部内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科分野 石垣 泰

新しいガイドラインでは、アテローム血栓性脳梗塞の予防が従来よりも強調され、今まで以上にバランスのとれた包括的リスク管理を意識する必要がある。リスク管理を行うためには、動脈硬化性疾患に関連するリスク評価が必要である。基本的には、日本内科学会などが合同で発表した「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート」¹⁾に基づいたリスク評価を行う。すなわち、問診と身体診察、基本的な血液・尿検査と心電図から、脳心血管疾患の存在、および脂質異常症、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病(CKD)、肥満の有無と程度について

診断する。2022年版のガイドラインでは、この包括的リスク評価のポイントを押さえた久山町スコアによる絶対リスク評価によって、低・中・高リスクに区分し脂質管理目標値を設定する(表)²⁾。一次予防のなかで、CKD、末梢動脈疾患(PAD)と糖尿病があれば高リスクに分類されるが、これらの疾患のなかでも糖尿病は様々な病期や合併症を持つ患者が混在していることから、今回は糖尿病患者のリスク層別化を試みた。システムティックレビューの結果を踏まえて、PAD、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)の合併と喫煙ありの一次予防糖尿病患者は、特に高

表 リスク区分別脂質管理目標値(文献2より)

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180mg/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4mm以上)
- 高齢者については第7章を参照。

日本動脈硬化学会(編):動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版.日本動脈硬化学会,2022

リスク群として、LDL-C管理目標値は100mg/dL未満とした。一次予防患者の多くでは、久山町スコアを用いた包括的な加点方式で絶対リスクを評価し、一方でリスクの高い疾患を有している場合には、その疾患の状態も考慮して管理区分を設定するという方針で、包括的リスク評価と併存疾患のリスク評価という二つの要素を複合したフローチャートで管理区分を設定する。

動脈硬化性疾患二次予防の対象として、冠動脈疾患にアテローム血栓性脳梗塞が加わった。二次予防においては積極的な治療を要することから、従来通り一次予防より低いレベルのLDL-C管理目標値が設定されている。二次予防においてより厳格な管理が必要な患者病態が層別化されている点も前回と同様であるが、二次予防糖尿病患者における積極的なLDL-C低下療法のエビデンスが蓄積したことから、2022年版においては二次予防糖尿病患者では、一律にLDL-C 70mg/dL未満を目標とする

方針となった。また、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞の合併例は、最も厳格な脂質管理を要する病態として追加された。

脂質管理を進めるにあたっては、まずLDL-C管理が優先され、その目標値達成に次いでnon-HDL-C管理を目指す。LDL-C値が改善してもnon-HDL-Cが高い場合は、高TG血症の管理が重要となることが多い。

日本人2型糖尿病を対象に、血糖、脂質、血圧の包括的管理の有用性を検討したJ-DOIT3では、強化療法群で複合一次エンドポイントが補正後24%有意に減少し、事後解析では脳血管イベントが58%有意に減少している。新しいガイドラインにそった脂質管理を実行するとともに、「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート」に則った包括的リスク管理が、動脈硬化性疾患予防のために推奨される。

文献
1) 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. 日内学誌 108: 1024-1069, 2019
2) 日本動脈硬化学会 編:動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022年



動脈硬化性疾患の治療 ～食事・運動療法～

神戸学院大学栄養学部 栄養学科臨床栄養学部門 藤岡由夫

はじめに

動脈硬化性疾患(ASCVD)の発症と進展の予防を目的として、日本動脈硬化学会は『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版』を策定した¹⁾。本稿では食事療法を中心に運動も併せた生活習慣指導の方針について概説する。

食事療法

ASCVDの予防と治療の基本は食生活の是正である。表にASCVD予防のための食事療法を示し、以下は要点を記す。詳細および引用文献は、『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版』を参照されたい。

1) 総エネルギーと脂肪エネルギー比率

肥満者においては、総エネルギー摂取量を制限して減量することが血清脂質異常を含む代謝異常の改善につながり、ASCVDの発症予防の可能性もある。また、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で、LDLコレステロール(LDL-C)が低下する。

2) 脂肪酸

飽和脂肪酸(SFA)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を改善し、冠動脈疾患発症の予防のために推奨される。飽和脂肪酸を一価不飽和脂肪酸に置換することも血清脂質の改善につながるが、過剰に摂取しても効果はない。多価不飽和脂肪酸のうち、n-3系多価不飽和脂肪酸が主である魚油摂取を増やすことはトリグリセライド(TG)を低下させる。n-3系多価不飽和脂肪酸による介入試験ではASCVD抑制において

意見が一致しないが²⁾、コホート研究のメタ解析によれば食事による魚油の摂取を増やすことで、冠動脈疾患発症の抑制が期待できる³⁾。一方、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。

3) コレステロール

高LDL-C血症の患者では、コレステロールの摂取を200mg/日未満に制限することでLDL-Cを低下させ、ASCVD発症を予防できる可能性がある。

4) 食物繊維

食物繊維の摂取(特に全粒穀物および野菜・果物の摂取)を増やすことは、コホート研究のメタ解析では、総死亡、心血管疾患死亡、心血管疾患発症、冠動脈疾患発症、脳卒中発症のリスク低下が認められている。また、多くのRCTのメタ解析で血清脂質の改善につながる。

5) 日本食パターンの食事

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、ASCVDの予防が期待される。

6) アルコール

多量飲酒がASCVDの危険因子であり、その予防のために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、習慣的な飲酒でなくても不規則な多量飲酒(ビンジ飲酒)がリスクを上昇させる。血圧上昇や脳出血、あるいは発が

表 動脈硬化疾患予防のための食事療法(文献1より)

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200mg/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25g/日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、25g/日以下に抑える
7. 食塩の摂取は6g/日未満を目標とする

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

日本動脈硬化学会(編):動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版,日本動脈硬化学会,2022

ん促進を考えると、25g以下、もしくははできるだけ控えることを推奨する。

運動療法

有酸素運動により総コレステロール、LDL-C、TGを有意に低下させ、HDLコレステロールを有意に上昇させる。ただし、運動以外の生活様式(特に食事)の改善が加わっている可能性がある。有酸素運動は、血圧を低下させるが、個々に適した運動を生活に取り入れるように心がける。

中等度(3~5.9メッツ)の有酸素運動を1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にする。

文献

- 1) 日本動脈硬化学会 編:動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版,日本動脈硬化学会,2022年
- 2) 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 3: CD003177, 2020
- 3) 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 92: 15-29, 2017



動脈硬化性疾患の治療 ～薬物療法～

帝京大学医学部 内科学講座 塚本和久

動脈硬化性疾患(ASCVD)は多くの危険因子が関与する病態で、ASCVD進展・発症予防には各危険因子の包括的な管理が必要だが、脂質異常症が存在する場合には当然ながらその適切な管理が重要である。脂質異常症治療の基本は食事療法・運動療法の生活習慣改善であるが、管理目標達成が生活習慣改善のみでは不可能な場合には、薬物を用いた管理を考慮する。

脂質異常症治療薬は、LDLコレステロール(LDL-C)低下が主目的である6種類の薬剤(表¹⁾上部の6薬剤)と、トリグリセライド(TG)低下を目指して投与する4種類の薬剤(表下部の4薬剤)に大別され、LDL-Cの管理が必要なのか、TGの管理が必要なのかによって使用する薬剤は異なる。なお、表中のMTP阻害薬は、家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合

体のみに適応のある薬なので、以下の解説のなかには含めない。

さて、LDL-C管理の中心となる薬剤は、多くの大規模臨床試験により確固とした動脈硬化抑制のエビデンスが存在し、LDL-C低下効果も強く、内服方法が煩雑でなく、さらに薬価も適切であるスタチンである。特に、二次予防患者においては最大耐用量のストロングスタチンを用いて管理目標値を目指した治療が望まれる。ただし、LDL-CとASCVDの関連は「The lower, the better」であり、非スタチン系内服薬によるLDL-C低下量とASCVDリスク低下率の関係はスタチンのそれと同様のため、スタチンのみで十分なLDL-C低下効果が得られない場合には、非スタチン系内服薬の積極的な併用を考慮する。特にコレステロール吸収抑制薬のスタチンへの併用は、スタチ

表 脂質異常症治療薬(文献1より)

分類	LDL-C	TG	HDL-C	non-HDL-C	主な一般名
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
LDL-C低下作用により層別化して標記	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓	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	↓↓	↑	↑	↓	コレステミド、コレステラミン
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*	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	ロミタビド
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PPARα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%以上

日本動脈硬化学会(編):動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版,日本動脈硬化学会,2022

ンを倍量に増量するよりもLDL-Cを効果的に低下させることが知られており、スタチンを最大耐用量まで増量する前の段階からの併用を考慮するのが良い。また、プロブコールはLDL粒子の酸化を抑制する効果も有しており、併用を試みる薬剤である。なお、FHヘテロ接合体患者などで多剤併用しても管理目標値の達成が不十分な場合には、PCSK9阻害薬の併用を考慮する。

一方、高TG血症に対する治療としては、高TGかつ低HDL-Cを呈する患者でのTG低下療法によるASCVD抑制効果は示されており、生活習慣改善でも管理が不十分と判断される場合は適切な投薬による管理が勧められる。TG低下治療薬のなかでは、フィブラート系薬および選択的PPAR α モジュレーターはTG低下作用が強く、スタチンとの併用も腎機能障害症例以外であれば比較的安全である。また、EPA製剤も、TG低下作用は弱い、スタチンとの併用でのASCVD抑制効果は示されている

薬剤である。ニコチン酸誘導体はTGのみならずコレステロール低下作用もあるので、副作用に留意しながら適切な症例に用いるのが良い。

薬物療法において重要なことは、服薬アドヒアランスを良好に保つことである。患者に服薬の必要性を十分説明し、管理目標値を定めて定期的に検査を行って治療効果を確認し、また患者の生活リズムなどを勘案して必要に応じて合剤の使用も考慮するなど、アドヒアランスの向上を目指すよう工夫されたい。また、スタチン投与患者で筋肉痛などを訴えた場合などは、本当にスタチン不耐なのかどうかを慎重に判断することも重要であり、場合によっては専門家への紹介も考慮するとよい。スタチン不耐に関しては「スタチン不耐に関する診療指針2018」²⁾を参考にしていきたい。

文献

- 1) 日本動脈硬化学会 編: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022年
2) 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



家族性高コレステロール血症

弘前大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科学講座 松木恒太(左)
大阪医科大学 循環器センター 斯波真理子(右)

はじめに

家族性高コレステロール血症(familial hypercholesterolemia; FH)は、高LDLコレステロール(LDL-C)血症、早発性冠動脈疾患、腱・皮膚黄色腫を3主徴とする常染色体遺伝性疾患であり、早期診断と適切な治療による動脈硬化の発症・進展の予防が極めて重要である。今回改訂された『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版』¹⁾では、診断基準

の特異度を保ちながら感度を上げるため、成人(15歳以上)ではアキレス腱肥厚の基準を変更し、小児(15歳未満)では新たに「FH疑い」を設定したことが、特に重要なポイントとなっている。

FHの診断

成人FHの診断基準を表1に示す。診断基準は前回のを踏襲しつつ、アキレス腱肥厚は、X線撮影によるものの基準が男性で8.0mm以

表1 成人(15歳以上)FHの診断基準(文献4より)

1. 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C値180mg/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8.0mm以上、女性7.5mm以上、あるいは超音波により男性6.0mm以上、女性5.5mm以上にて診断する。
- 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250mg/dL以上の場合、あるいは2または3を満たしLDL-Cが160mg/dL以上の場合にはFHを強く疑う。
- FH病源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。

日本動脈硬化学会(編): 成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022. 日本動脈硬化学会, 2022

表2 小児(15歳未満)FHの診断基準(文献5より)

1. 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C値140mg/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180mg/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 180mg/dL以上の場合にはFHと診断する。
- 項目1のみでも、250mg/dL以上はFH、180mg/dL以上はFH疑いと診断する。

- LDL-Cが250mg/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の病源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病源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。

日本動脈硬化学会(編): 小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022. 日本動脈硬化学会, 2022

上、女性で7.5mm以上に変更された。従来のX線撮影でのカットオフ値(9mm)は、1977年に公表されたものであり、特異度が高い一方で、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、最適なカットオフ値は男性7.6mm、女性7.0mmとする2021年の報告²⁾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8.0mm以上、女性7.5mm以上に変更された。また、超音波法での評価についても標準化が進み、男性6.0mm以上、女性5.5mm以上でアキレス

腱肥厚ありと診断できることとなった。また、FHの診断に至らなくても、LDL-Cが250mg/dL以上、あるいは、診断基準の2または3を満たしLDL-Cが160mg/dL以上の場合には、FHが強く疑われるため、FHに準じた治療が推奨される。

小児においても診断基準(表2)は、基本的には前回のものを踏襲した形となっている。FHヘテロ接合体では、通常、小児期に皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚を認めないため、ほかの脂質異常症を除外したうえで、高LDL-C血症と家族歴とで診断することが基本となる。しかし、現

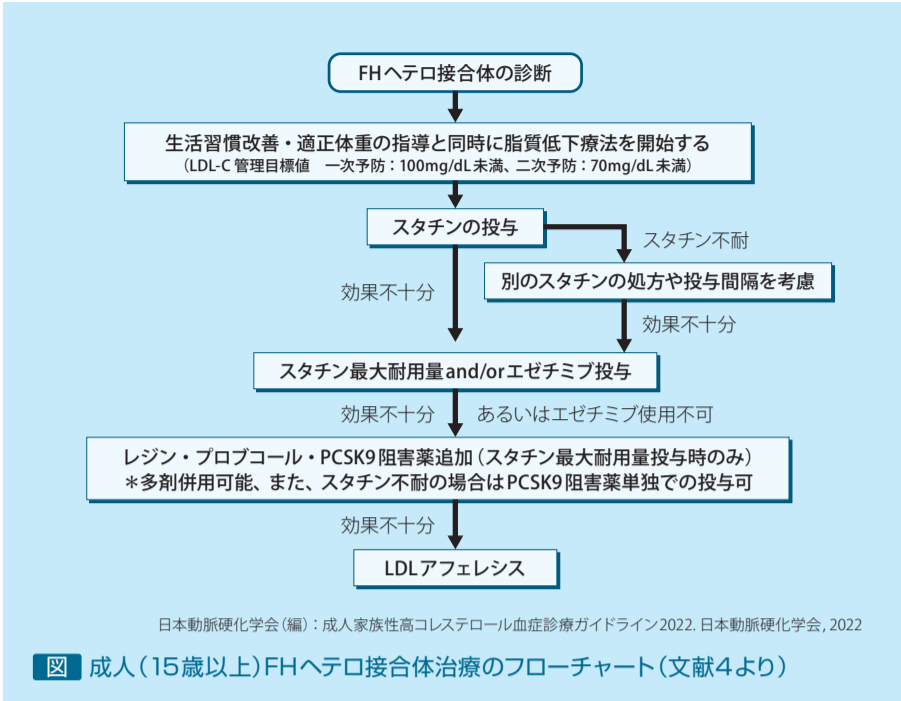


図 成人(15歳以上)FHヘテロ接合体治療のフローチャート(文献4より)

実際には詳細な家族歴の聴取が難しい例があり、特に生活習慣病健診などではFHの診断に至らない例が少なからずある³⁾。そこで、今回新たに「FH疑い」が設定された。これは小

児期のFHの見逃し例を少なくするため、特異度を保ちつつより感度を上げ、早期から疑わしい例を含めて積極的にフォローしていくことが重要と考えられたためである。

また、診断が難しい場合や、皮膚や腱の黄色腫を認めるなど、FHホモ接合体が疑われる場合には、専門医と相談し、遺伝学的検査も考慮する。

成人FHヘテロ接合体の治療

成人FHヘテロ接合体におけるLDL-C管理目標値は、一次予防では100mg/dL未満、二次予防では70mg/dL未満を目標とする。FHにおいても生活習慣の改善は実践すべきである。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。

しかし実際には、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、最大用量までの増量およびエゼチミブの併

用を行う。それでも効果が不十分な場合には、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9(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)。

本稿では、ホモ接合体および小児の治療・妊娠などは割愛しており、今年改訂された『成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022』⁴⁾、『小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022』⁵⁾も合わせてご参照いただきたい。

文献

- 1) 日本動脈硬化学会 編: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022年
- 2) 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 29: 816-824, 2022
- 3) Matsunaga K, Mizobuchi A, Fu HY, et al: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. J Atheroscler Thromb 29: 839-849, 2022
- 4) 日本動脈硬化学会 編: 成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022. 日本動脈硬化学会, 2022年
- 5) 日本小児科学会, 日本動脈硬化学会 編: 小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022. 日本動脈硬化学会, 2022年

第1回

災害時の糖尿病医療

日本の災害医療の歴史

熊本大学病院 災害医療教育研究センター 笠岡俊志

災害とは、「突然発生した異常な自然現象や人為的な原因により人間の社会的な生活や生命と健康に被害が発生する状態」とされ、災害で生じた対応必要量の増加が通常の対応能力を上回るため、迅速な調整と非被災地からの支援が必要となる。

1995年の阪神・淡路大震災では、災害医療提供体制の不備により失われた人命(防ぎえた災害死)が多数に上ることが指摘された。防ぎえた災害死を防止するために、阪神・淡路大震災以降に整備された災害医療提供体制を表に示す。

1) 災害拠点病院

1996年から全国に災害拠点病院の整備が進められ、2022年4月までに基幹災害拠点病院(都道府県に1カ所)64病院、地域災害拠点病院(二次医療圏ごとに1カ所以上)701病院が指定されている。災害拠点病院は災害による重篤患者に対する救命医療などの高度の診療機能を有し、被災地からの患者の受け入れ、自己完結型の医療救護チームの派遣、傷病者などの広域医療搬送に対応できる

機能が求められている。

2) 災害派遣医療チーム(DMAT)

災害現場における医療救護活動や被災した医療機関を支援するために、発災直後から活動を開始できる医療チームが必要と考えられた。DMATは災害の発生直後の急性期(おおむね48時間以内)から活動を開始できる機動性を持った、専門的な研修・訓練を受けた医療チームであり、DMAT本部、医療機関、広域医療搬送拠点臨時医療施設(SCU)、災害現場などにおいて、本部活動、搬送、情報収集・共有、診療などを担う。平成28年の熊本地震においては、過去最大の466チーム、2,071人が被災地に派遣されて支援活動を行った。

3) 広域災害・救急医療情報システム(EMIS)

災害時における「適切な情報の収集・提供」を目的として開発されたシステムが、広域災害・救急医療情報システム(Emergency Medical Information System; EMIS)である。EMISの目的は、災害拠点病院をはじめとした医療機関、医療関係団体、

消防機関、保健所、市町村などの間の情報ネットワーク化および国、都道府県間との広域情報ネットワーク化を図り、災害時における被災地内、被災地外における医療機関の活動状況など、災害医療に関わる情報を収集・提供し、被災地域での迅速かつ適切な医療・救護活動を支援することである。

4) 災害医療教育

過去の災害から学び、今後の災害に備えるために、災害医療に携わる人材育成が重要である。熊本大学病院では2018年10月に災害医療教育

研究センターを新設し、災害医療に関する教育や研究の推進を開始した。当センターの使命は災害医療に従事する人材を養成するとともに、行政や地域医療との連携、市民への防災教育などを通して災害医療提供体制の発展に貢献することである。文部科学省「課題解決型高度医療人材養成プログラム」に採択された「多職種連携の災害支援を担う高度医療人養成」事業には218名の受講生を受け入れ、災害医療に関する実践的な教育を行っている。

表 災害医療提供体制の発展

<p>1995年 阪神・淡路大震災～</p> <ul style="list-style-type: none"> ●災害拠点病院(基幹、地域)の設置 ●災害派遣医療チーム(DMAT)の養成 ●広域災害・救急医療情報システム(EMIS)の開発 ●ドクターヘリの導入
<p>2011年 東日本大震災～</p> <ul style="list-style-type: none"> ●災害医療コーディネーターの養成 ●様々な医療チーム(JMAT, DPAT, JRAT……)の結成
<p>2016年 熊本地震～</p> <ul style="list-style-type: none"> ●DMATロジスティックチームの養成 ●業務継続計画(BCP)の作成