



2023年5月4日放送

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版

慶應義塾大学 衛生学公衆衛生学
教授 岡村 智教

『動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版』のポイントについてお話していきたいと
思います。このガイドラインは、昨年の7月に改訂されたもので、ほぼ1年近く経過して
そろそろ普及してきたものだと思います。

ポイント1：トリグリセライドの基準値

前回のガイドラインが2017年版ということになりますが、二つ大きな変更点があります。
一つはまず中性脂肪の取り扱いということ、トリグリセライドになりますが、この基準値に
ついて、非空腹時すなわち「随時の基準」というのが設定されたというのが、大きな点では
ないかと思います。

ご存知の通り、トリグリセライドの基準値は、長い間「空腹時で150」というのが使われ
ていました。今回改めて疫学調査を検証しますと、空腹時の150の基準はそのままでも
だろうということが分かった反面、やはり食後になると、トリグリセライドの数値が高くな
ってきますので、空腹時と同じ基準だとよくないということが認識されました。

では、非空腹時の場合は、どの位から実際のリスク（実際に動脈硬化性疾患の発症リスク）
が上がってくるかということを検証しました。国内でもいくつかの追跡調査が報告されて
いますが、大体167～210位の間、その間を超えると、動脈硬化性疾患の発症リスクが高
くなるということが分かっています。海外に目を向けますと、欧州のステートメントが出て
いますが、欧州では非空腹時については175という基準が設定されています。

それで今回は両方の結果を合わせて、海外と基準値がずれるのも非常にややこしい話に
なりますので、175というのを、非空腹時の基準として設定したということになります。「非
空腹時」ではなく「随時」という言い方をしているのは、空腹かどうか分からない時とい
うのも、随時として扱うということで設定した呼び方になります。

ですから、これからのトリグリセライドの基準値は、「空腹時」と「随時」という2通りの基準があるという変更になっています。

ポイント2：脳卒中の取り扱い

それからもう一つ大きな点は、脳卒中の取り扱いということになります。脳卒中はご存知のように、まず「出血性」と「梗塞性」のものに分かれます。出血性が脂質異常症とあまり関係しない、要するに高コレステロール血症と関係しない、もしくは、むしろ高い方がリスクは低くなるという結果が出ることはよく知られています。要するに出血性についてはあまり動脈硬化とは関係がないということが一つです。

それからもう一つは、梗塞性になりますが、梗塞だと当然動脈硬化と関係してくるだろうと普通考えがちですが、実は日本のコホート研究・追跡調査等を全部見ますと、コレステロールが高いとシンプルに脳梗塞のリスクが上がるという研究はほとんどありません。

詳細を見ると、脳梗塞は大きく三つのタイプとに分けられていて、一つが「ラクナ梗塞」、もう一つが「アテローム血栓性梗塞」、そして「心原性塞栓」ということになります。

アテローム血栓性脳梗塞は、病理学的な機序や構造が、心臓の冠動脈疾患とほぼ同じで、これはやはりコレステロールが危険因子となりうるということが改めて分かりました。

心原性塞栓は、心房細動という不整脈があるかどうかというのが非常に効いてきますし、ラクナ梗塞は高血圧の影響が非常に大きいということになりますので、脳梗塞をひとまとめにするのは、あまり脂質のリスク管理上、適切ではないということになりました。

そこで今回は、アテローム血栓性脳梗塞と冠動脈疾患を合わせた発症確率を予測する久山町スコアを使って患者さんのリスク評価をしました。リスク評価は、どの位発症する危険性が高いかという意味になりますが、今回久山町のスコア、もちろん脂質だけではなく、血圧や喫煙も使って10年以内の発症確率を求めますが、10年以内の発症確率が2%未満の場合は「低リスク」、10%以上の場合は「高リスク」、その間は「中リスク」と個人の分類をしていきます。

そして「低リスク」「中リスク」「高リスク」に分けて、それに合わせてLDLコレステロールの管理目標値を設定して、値がこれによって異なってくるということです。

基本的にリスクの高い方については厳しめの基準ということで、低リスクだと160未満、中リスクだと140未満で、高リスクは基本的に120未満を目指しますが、高リスクでも、いわゆる「喫煙をしている糖尿病」など、リスクの高い糖尿病があると、100未満を目指すという設定になっています。

またこれは一次予防ということで、今まで動脈硬化性疾患の既往歴がない方についての管理目標値なのですが、二次予防、すなわち一度、動脈硬化性疾患を発症している方については、当然より厳しくなります。以前は、既往がある二次予防の対象というのは、冠動脈疾患だけでしたが、今回は先ほど言いましたように、冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞のいずれかがあると、二次予防の扱いになります。こういう方につきましては、LDLコ

LDL コレステロールの管理目標値を 100 未満になりますし、さらにこの中でも糖尿病があるような方になると 70 未満を目指すことになります。これもいくつかの条件がありますので、実際のガイドラインを参照いただければと思います。

それからトリグリセライドにつきましては、先ほどの基準値と同じですが、空腹の場合は 150 未満で、随時の場合は 175 未満を目指していきます。

HDL コレステロールにつきましては、40 以上という管理目標値が設定されています。

管理目標値の表がガイドラインにあります。順番というのが大事で、まず LDL コレステロールの管理をする、そこが達成できたら次にトリグリセライドを見て、最後に HDL を見ていくという流れになります。

ポイント 3：薬物療法について

では薬物療法の話をしておきますが、基本的に脂質異常症の治療は、まず LDL コレステロールをターゲットにした治療ということになります。

LDL を下げるということになると、これはもうスタチンが絶対的な治療薬ということになります。我が国では 6 種類、スタンダードスタチンである Pravastatin に Simvastatin、Fluvastatin、それからストロングスタチンである Atorvastatin、Pitavastatin、Rosuvastatin が承認されて使い分けられているということになります。

脂質異常症の治療はスタチンありきということになりますので、基本的に近年行われている臨床試験等では、被験者にスタチンが入っているのが普通の状態、それに新しい薬を上乗せして差が出るかどうかを見るという試験が行われていることがほとんどです。なので新しい薬の薬効評価が非常に難しいというか、効果を検証しにくい状況になっています。

今回のガイドラインでは、「アテローム性動脈硬化性疾患の予防目的として、スタチン以外の薬剤を用いた LDL コレステロール低下療法を推奨できるか」ということと、「スタチンへの他のコレステロール低下薬の追加併用療法は有効かどうか」という臨床的・クエスチョンを置きました。

一時期アメリカでは、スタチン以外は意味がないみたいに言われていた時期がありますが、その後 IMPROVE-IT (The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 試験や FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) 試験など、いくつかの臨床試験にて、少なくとも Ezetimibe や PCSK9 阻害薬のスタチン併用は、単独療法と比べて予防効果が高いことが示されています。

それから我が国の高齢者を対象として行われた EWTOPIA75 (Ezetimibe Lipid LoWering Trial On Prevention of Atherosclerosis in 75 or Older) 試験では、これは Ezetimibe 単独療法になりますが、これで LDL を下げることによって脳心血管イベントを

3割以上予防できたということが示されています。

併用療法と単独療法それぞれ有効ですが、通常、スタチンだけで LDL の下がりが悪いということになると、併用を考えます。またスタチン不耐といって、スタチンを使ったら少し脱力したり、検査をしたらいろいろ筋肉の酵素マーカーが上がってきたり、肝臓の数値が高くなったりというスタチン不耐の方がいらっしゃいますので、そういう方には Ezetimibe の単独療法を使うということになります。

それから、スタチンは妊娠中の場合は使えないということをご存知の通りなので、その場合は、陰イオン交換樹脂、レジンということになりますが、これが選択肢として古くから使われているものということになります。

次にトリグリセライドをターゲットにした治療も行われていて、スタチンがまだなかった時代には、トリグリセライドの治療によって動脈硬化性疾患を予防できたという報告はいくつかあるわけですが、スタチンが出てからは、併用療法した時にあまり効果がはっきり出ない試験が割と多かったのです。

基本的には、いくつかの研究のメタアナリシスをしますと、少なくともトリグリセライドが高く HDL が低い人については、トリグリセライドを下げることによって、イベント、動脈硬化性疾患を予防できることが示されてきていますので、一応効果はあるという結論になっています。

エビデンスとして出てきているのは、イコサペント酸エチルを用いたものが多いです。ただ、これも最近の REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) 試験につきましては、EPA が効いて予防できたということがありますが、STRENGTH (Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia) 試験になりますと、これは EPA と DHA の合剤になりますが、併用してもあまり効果がなかったということも出ています。

また最近 PREMINENT (Losartan Potassium Hydrochlorothiazide) 試験という、これも新しい Pemafibrate という薬、広い意味ではフィブラート系の薬になりますが、それを使った臨床試験では、あまり効果がなかったというのが報告されていて、まだ議論が続くところだろうと思います。

すべての比較試験で両群ともほぼスタチンがガチッと入った状態で比較されていますので、差が出にくいということは理解いただければと思います。

最後になりますが、このスタチンとフィブラートは 2018 年までは、腎機能に異常がある患者さんには原則禁忌となっていました。これは今、慎重投与に緩和されていますので、併用というのが前よりはやりやすくなっているのが現状だと思います。

いずれにしても、まず LDL をどう管理するかということが大事で、次にトリグリセライドを考えるとということになり、トリグリセライドのコントロールができれば HDL も増えるでしょうという考え方になっているということになります。

あと HDL の単独治療、すなわち低い HDL だけをターゲットにして治療をすることは現在推奨されていませんので、そこはご注意くださいと思います。以上です。