

かかりつけ医機能強化研修会
～第2回 日本医師会 在宅医リーダー研修会～

8. 「脂質異常症」

江草玄士クリニック
院長 江草玄士

はじめに

脂質異常症は高LDL-コレステロール(C)血症、高トリグリセライド血症、低HDL-C血症など血中脂質の異常をきたす生活習慣病であり、動脈硬化の重要な危険因子である。

本講義では、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012に準じた脂質異常症診療の進め方について概説する。

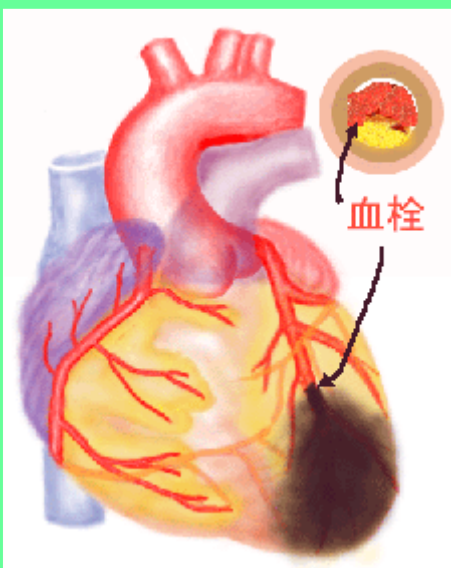
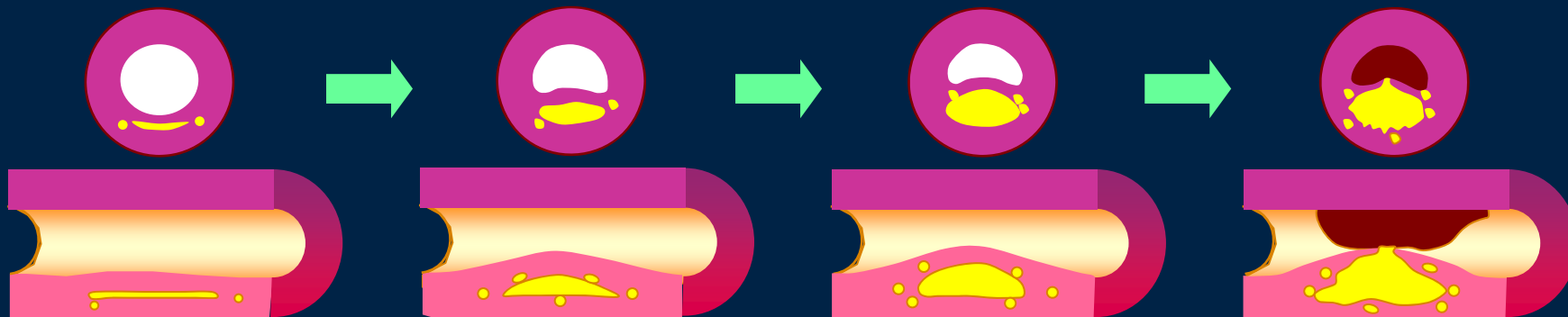
動脈硬化の発症・進展経過

脂肪線条

粥状プラーク

不安定プラーク

プラーク破綻→血栓



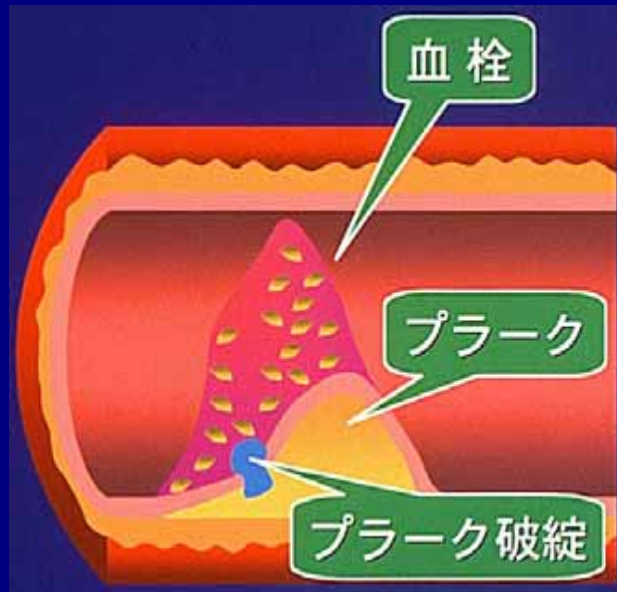
心筋梗塞



脳梗塞

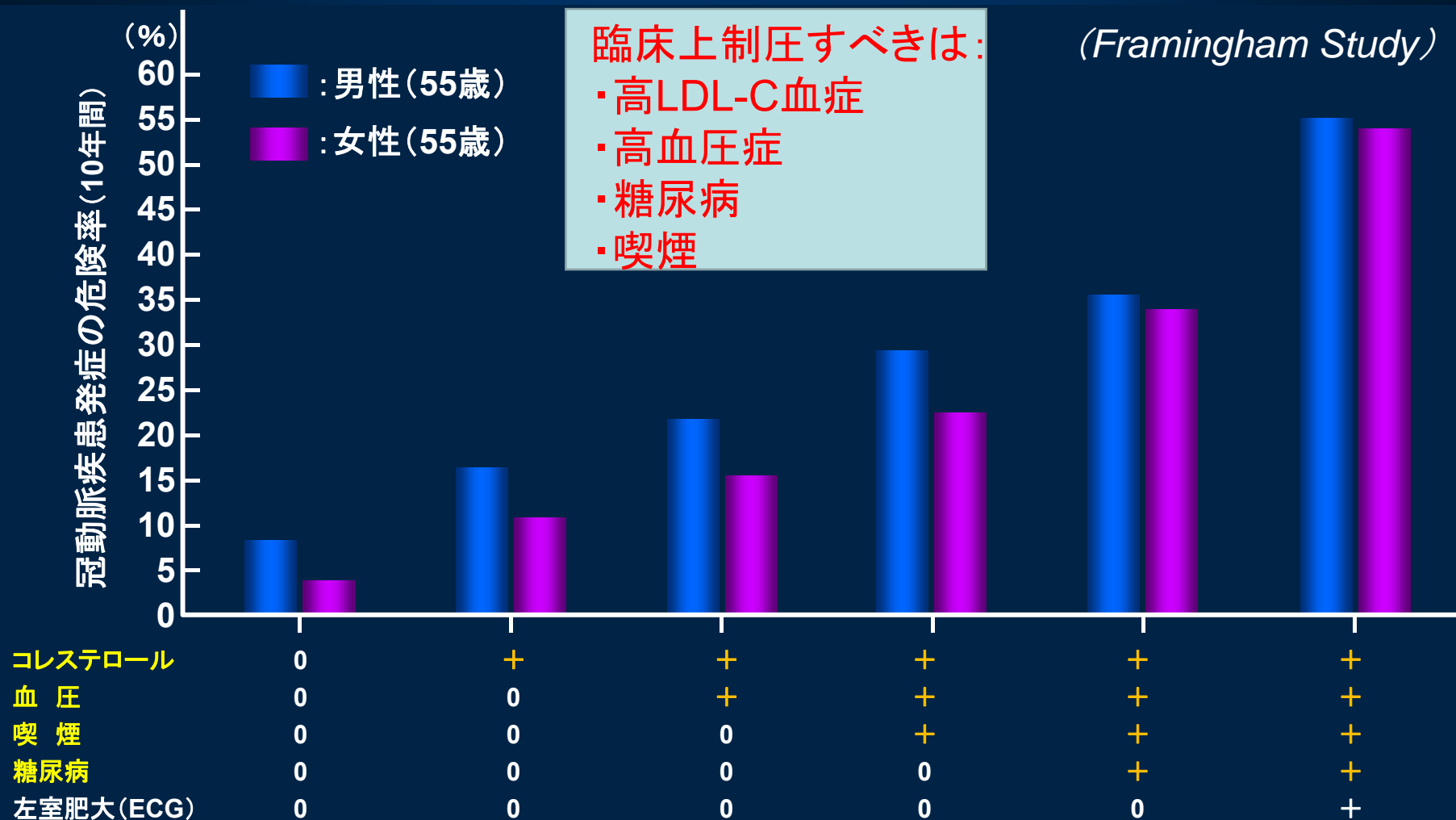


動脈硬化イベントに関する多数の危険因子



	危険因子
プラーク形成	加齢 高LDL-C血症 喫煙 高血圧 糖尿病 (炎症)
プラーク破綻	高血圧、炎症
血栓形成	喫煙 糖尿病 肥満 高TG血症

危険因子が多いほど冠動脈疾患の発症率は増加する



コレステロール《0:血清総コレステロール 180mg/dl, HDL-C 男性:45mg/dl, 女性:55mg/dl, +:血清総コレステロール 250mg/dl, HDL-C 35mg/dl》

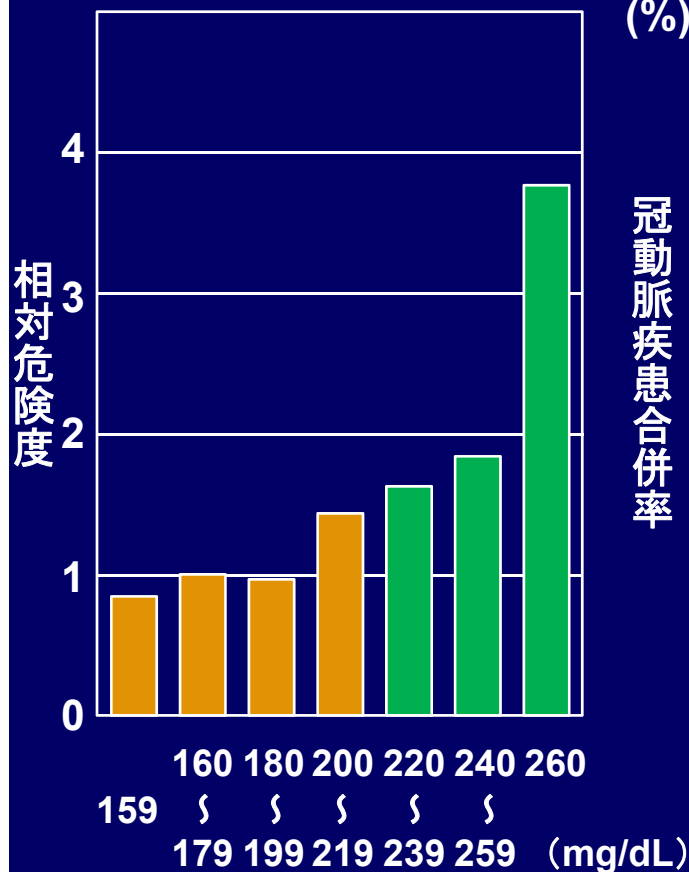
血圧《0:収縮期血圧 120mmHg, +:収縮期血圧 150mmHg》, 喫煙《0:非喫煙者, +:喫煙者または過去1年以内の喫煙者》

糖尿病《0:耐糖能正常, +:インスリンまたは経口糖尿病薬で治療を受けている患者、または空腹時血糖 140mg/dl以上》

左室肥大(ECG)《0:心電図所見で左室肥大なし, +:心電図所見で左室肥大あり》

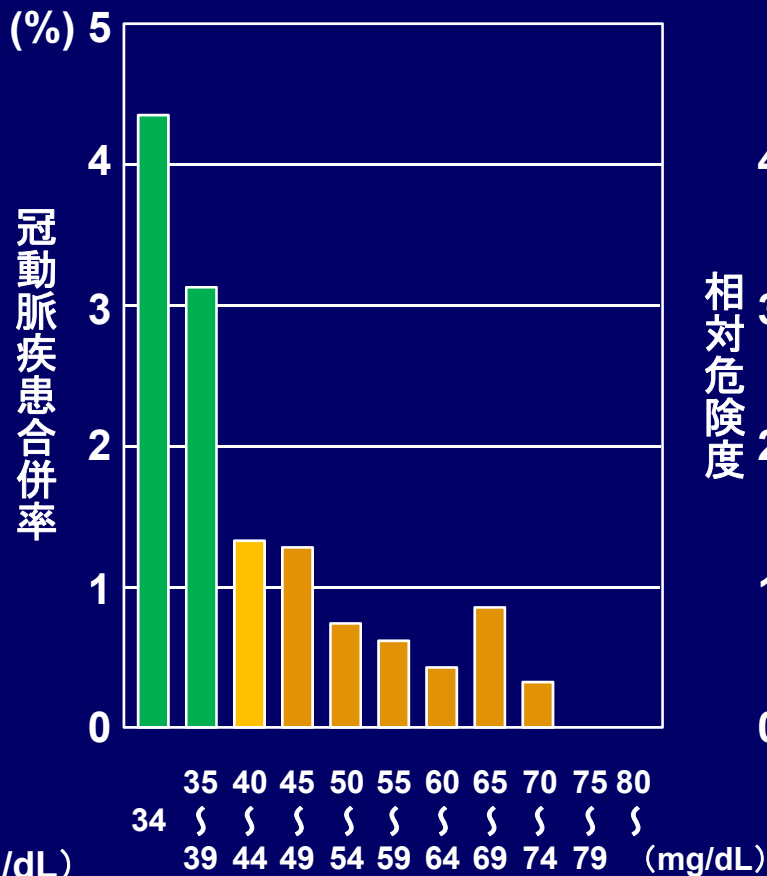
血清脂質と冠動脈疾患の発症リスク

a) 総コレステロール値と冠動脈疾患死亡の
相対危険度 (男女) NIPPON DATA80



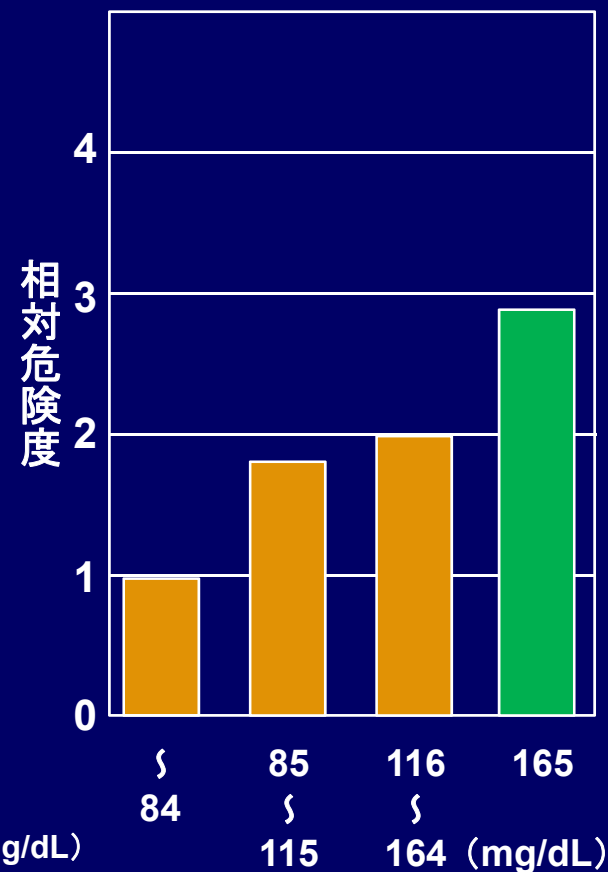
(Okamura T et al: Atherosclerosis,190:216-223,2007)

b) HDLコレステロール値と冠動脈疾患合併率



(Kitamura A et al :Circulation,89:
2533-2539,1994のデータをもとに再解析)

c) TG (随時)と
冠動脈疾患発症の相対危険度 (男女)



(Iso H et al:Am J Epidemiol,153:490-499,2001)

脂質異常症:スクリーニングのための診断基準 (空腹時採血)

LDLコレステロール	140mg/dL 以上	高LDLコレステロール血症
	120- 139mg/dL	境界域高LDLコレステロール血症
HDLコレステロール	40mg/dL 未満	低HDLコレステロール血症
トリグリセライド	150mg/dL 以上	高トリグリセライド血症

LDLコレステロールはFriedewald($TC - HDL-C - TG/5$)の式で計算する
(TGが400mg/dL未満の場合)。

TGが400mg/dL以上や食後採血の場合にはnon HDL-C($TC - HDL-C$)を使用し、
その基準はLDL-C+30mg/dLとする。 (動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012)

境界域設定の意義

○糖尿病、脳梗塞など冠動脈疾患発症リスクの高い病態を合併した患者では、脂質異常症への早期介入が必要であり、リスクの高さに応じて判断できる境界域を設定。

○スクリーニングで境界域高LDL-C血症を示したときは、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コレステロール管理目標の考え方

- 1) 冠動脈疾患死亡リスクで評価
- 2) 10年間で:2%以上の死亡率をカテゴリーⅢ (高リスク)、0.5%以上2%未満の死亡率をカテゴリーⅡ (中リスク)、0.5%未満の死亡率をカテゴリーⅠ (低リスク)
- 3) NIPPON DATAにない家族歴、低HDL-C血症や耐糖能異常を追加リスク
- 4) 糖尿病、脳血管障害、PAD、CKDはそれだけで高リスク (カテゴリーⅢ)

(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012)

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	HDL-C	TG	non 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	カテゴリーⅠ	<160	≥40	<150	<190
	カテゴリーⅡ	<140			<170
	カテゴリーⅢ	<120			<150
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100			<130

non HDLコレステロールの考え方

non HDL-コレステロール(TC-HDL-C)

Friedwald推定式(TC-HDL-C-TG/5)

(VLDL) 1.006 (IDL) 1.009 (LDL) 1.063 (HDL)

TGリッチリポ蛋白

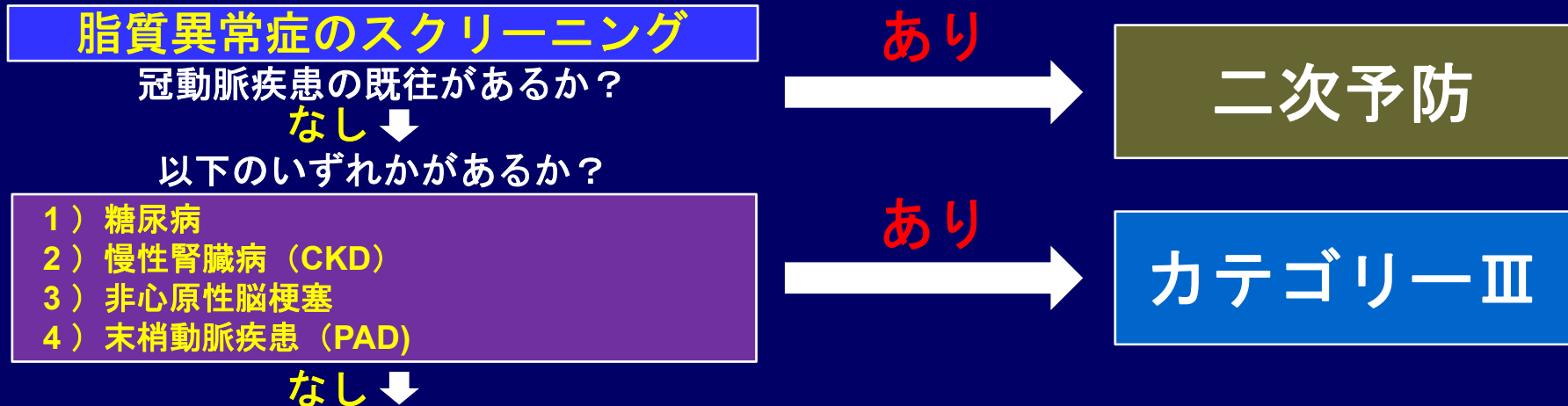
Lp(a), sdLDL, LDL

動脈硬化惹起性リポ蛋白を包括

non HDL-Cの利点

- TCおよびHDL-Cから簡便に計算でき、食後採血でも使用できる。
- メタボリックシンドローム等低HDL-C血症、高TG血症が前面へ出てくる脂質異常症の管理には、non HDL-Cが指標として有用。
- Friedewald式が適用できない高TG血症にも使用できる。
- およそ $\text{non HDL-C} = \text{LDL-C} + 30\text{mg/dl}$ の関係がある。

LDLコレステロール管理目標設定のためのフローチャート



冠動脈疾患の一次予防のための絶対リスクに基づく管理区分

NIPPON DATA80 による10年間の冠動脈疾患による死亡確率 (絶対リスク)	追加リスクの有無	
	追加リスクなし	以下のうち1つ以上あり 1)低HDL-C血症 (HDL-C<40mg/dL) 2)早発性冠動脈疾患家族歴(第1度近親者かつ男性55歳未満、女性65歳未満) 3)耐糖能異常
0.5%未満	カテゴリーⅠ	カテゴリーⅡ
0.5以上2.0%未満	カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
2.0%以上	カテゴリーⅢ	カテゴリーⅢ

家族性高コレステロール血症 (FH) については本フローチャートを適用しない。

冠動脈疾患絶対リスク評価チャート (一次予防)

男性

女性

非喫煙

喫煙

非喫煙

喫煙

血清コレステロール区分

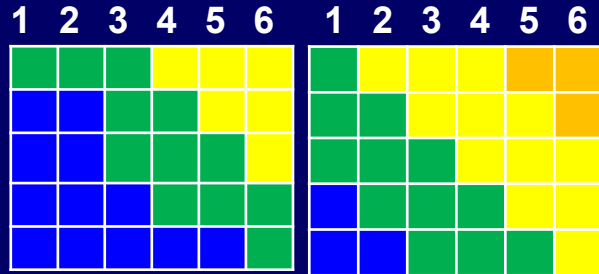
血清コレステロール区分

10年間の冠動脈疾患死亡率

- <0.5%未満
- 0.5以上1%未満
- 1以上2%未満
- 2以上5%未満
- 5以上10%未満

収縮期血圧
(mmHg)

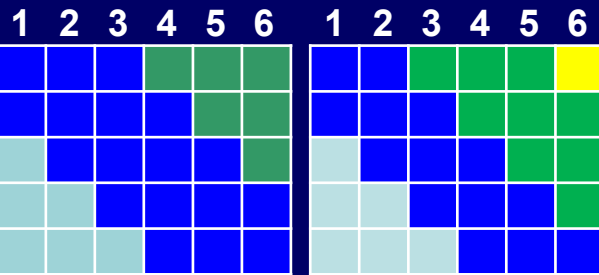
180~199
160~179
140~159
120~139
100~119



年齢
60~69
(74歳まで準用)

収縮期血圧
(mmHg)

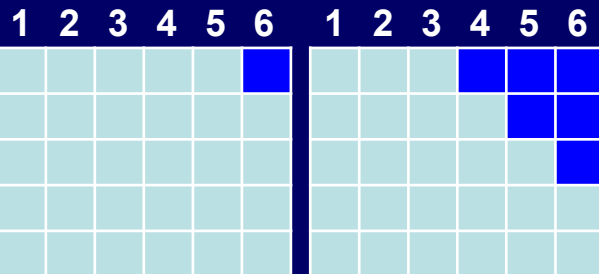
180~199
160~179
140~159
120~139
100~119



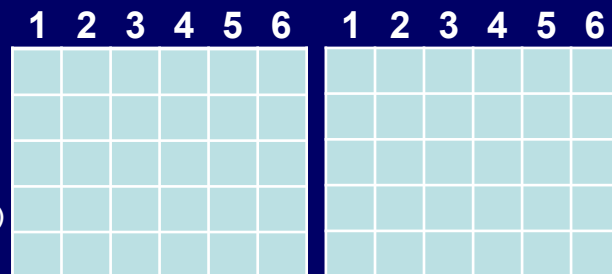
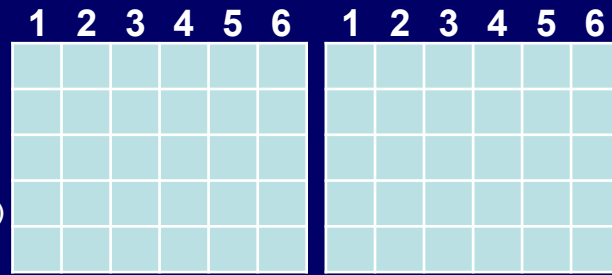
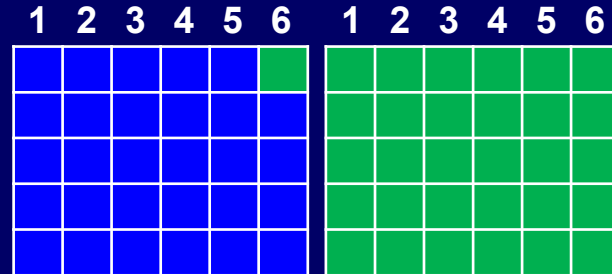
年齢
50~59
(74歳まで準用)

収縮期血圧
(mmHg)

180~199
160~179
140~159
120~139
100~119



年齢
40~49
(74歳まで準用)



* 血清コレステロール区分:TCの場合

- 1=160~179
- 2=180~199
- 3=200~219
- 4=220~239
- 5=240~259
- 6=260~279 (mg/dL)

NIPPON DATA80のリスク評価チャートより高血糖者の部分は割愛した。また糖尿病やCKD患者などの高リスク状態では、このチャートは用いることはできない。

動脈硬化性疾患予防のための 包括的リスク管理

1. 動脈硬化性疾患の予防には、脂質異常症・高血圧・糖尿病・喫煙など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。
2. 食事、運動や禁煙など生活習慣の改善は、動脈硬化性疾患予防の基本であり、薬物療法の導入後も指導を継続することが重要である。

動脈硬化性疾患予防の ための生活習慣の改善

1. 禁煙し、受動喫煙を回避する
2. 過食を抑え、標準体重を維持する
3. 肉の脂身、乳脂肪、卵黄の摂取を抑え、
魚類、大豆製品の摂取を増やす
4. 野菜、果物、未精製穀類、海藻の摂取を
増やす
5. 食塩を多く含む食品の摂取を控える
6. アルコールの過剰摂取を控える
7. 有酸素運動を1日30分以上行う

高脂血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	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓	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
陰イオン交換樹脂	↓↓	—	↑	↓↓	コレステラミン、コレステミド
プロブコール	↓	—	↓↓	↓	プロブコール
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	↓	ニコチン酸トコフェノール、ニコモール、ニセリトロール
フィブラート系	↓	↓↓↓	↑↑	↓	クロフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート
EPA	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル
エゼチミブ	↓↓	↓↓	↑	↓↓	エゼチミブ

脂質異常症の薬物療法の進め方 (一次予防)

- 一次予防において、生活習慣の改善を十分に行ったにもかかわらず、LDL-C管理目標値が達成できない場合には、リスクの重みに応じて薬物治療を考慮する。
- カテゴリー I においても、LDL-Cが180mg/dL以上を持続する場合は、薬物療法を考慮する。
- 高LDL-C血症に対する治療薬としてスタチンが推奨される。
- 高リスクの高LDL-C血症においては、スタチンに加えて、エゼチミブの投与を考慮する。
- 高リスクの高LDL-C血症においては、スタチン投与に加えてイコサペント酸エチル（EPA）の投与を考慮する。
- 低HDL-C血症を伴う高TG血症に対しては、リスクの重みに応じてフィブラート系薬剤やニコチン酸誘導体などの薬物療法を考慮する。

スタチンによるLDLコレステロール低下療法の主要心血管イベントに及ぼす影響:

(24研究、13万人のメタ解析. LDL-C平均41mg/dl低下)

スタチン群 イベント発症数/対象数	コントロール群 イベント発症数/対象数	相対リスク低下率
7,136/64,744 (2.8%)	8,934/64,782 (3.6%)	0.78 (0.76-0.81) (p<0.0001)

(LDL-C 39mg/dl低下ごとに心血管イベントリスク21%低下)

LDL-C低下によるイベント抑制効果

LDL-C 39mg/dlあたりのリスク低下

冠動脈イベント 0.74 (0.65-0.85)

脳出血 1.39 (0.57-3.39)

脳梗塞 0.69 (0.50-0.95)

(CTT Collaboration.Lancet 376,2010.より改変)

脂質異常症治療薬の主な副作用

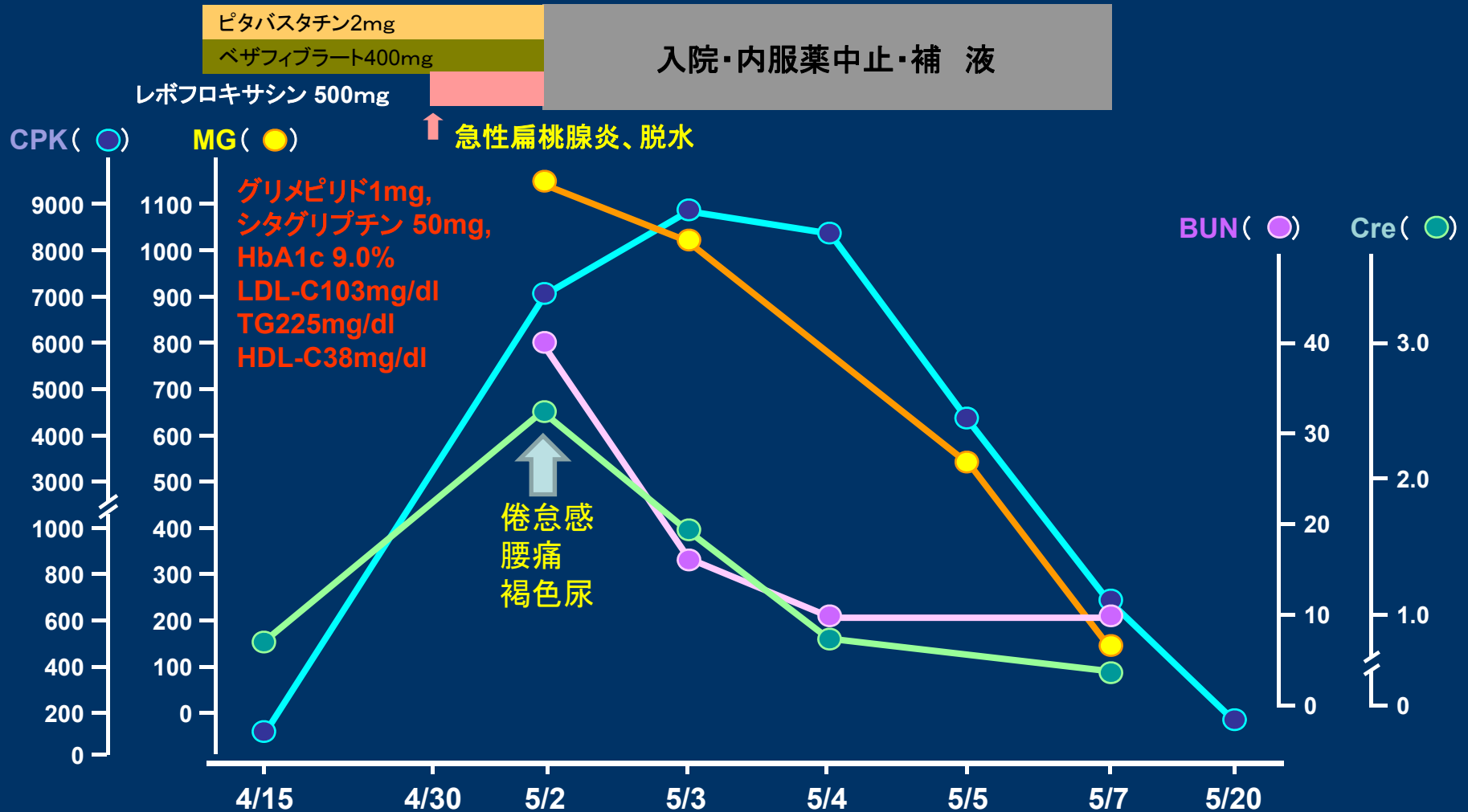
スタチン	横紋筋融解症、ミオパチー症状 耐糖能低下
陰イオン交換 樹脂	胃腸障害
エゼチミブ	胃腸障害、肝障害、CPK上昇
フィブラート系	横紋筋融解症、肝障害、 腎機能障害
プロブコール	QT延長、胃腸障害
多価不飽和脂肪酸	胃腸障害、出血傾向

脂質異常症薬物療法中、および併用療法中の注意点

- 治療開始後3か月は毎月肝、腎機能、CPKなどの検査、十分な問診を行い副作用早期発見に努める。その後は数か月間隔で検査を行う。
- 肝臓での代謝経路を共有するため、フルバスタチンとARB、ワルファリンの併用時、シンバスタチン、アトロバスタチンとCa拮抗薬、ワルファリン、抗真菌薬、サイクロスポリンなどの併用時には両者の血中濃度が高くなる可能性がある。
- ワルファリンとフルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、フィブラート系薬剤併用時にワルファリン効力の増強、陰イオン交換樹脂との併用時作用減弱がみられることがある。

横紋筋融解症発症例

54歳、男性 2型糖尿病、狭心症



スタチンによるLDL-C低下療法： 癌との関連

癌発症率

スタチン群	コントロール群	相対危険度
5221(87087)	5210(87062)	1.00(0.96-1.04)

癌死亡率

スタチン群	コントロール群	相対危険度
1812(86411)	1839(86387)	0.98(0.92-1.05)

27研究、17万5000人のメタ解析

(CTT Collaboration. PLoS ONE 7,2012より改変)

主な続発性（二次性）高脂血症

- 甲状腺機能低下症
- ネフローゼ症候群
- 腎不全・尿毒症
- 原発性胆汁性肝硬変
- 閉塞性黄疸
- 糖尿病
- クッシング症候群
- 肥満
- アルコール
- 自己免疫疾患（SLEなど）
- 薬剤性（利尿薬、 β 遮断薬、ステロイド、エストロゲン、レチノイン酸、サイクロスポリンなど）
- 妊娠

成人（15歳以上）FHへテロ接合体 診断基準

1. 高LDL-C血症（未治療時のLDL-C 180mg/dL以上）
2. 腱黄色腫（手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚）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
（2親等以内の血族）

500人に一人の割合
患者数は多いので注意！

- 続発性高脂血症を除外した上で診断する。
- 2項目が当てはまる場合、FHと診断する。
- 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- アキレス腱肥厚は軟線撮影により9mm以上にて診断する。
- LDL-Cが250mg/dL以上の場合、FHを強く疑う。
- 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とする。
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満と定義する。
- FHと診断した場合、家族についても調べるのが望ましい。

FHにおけるアキレス腱肥厚

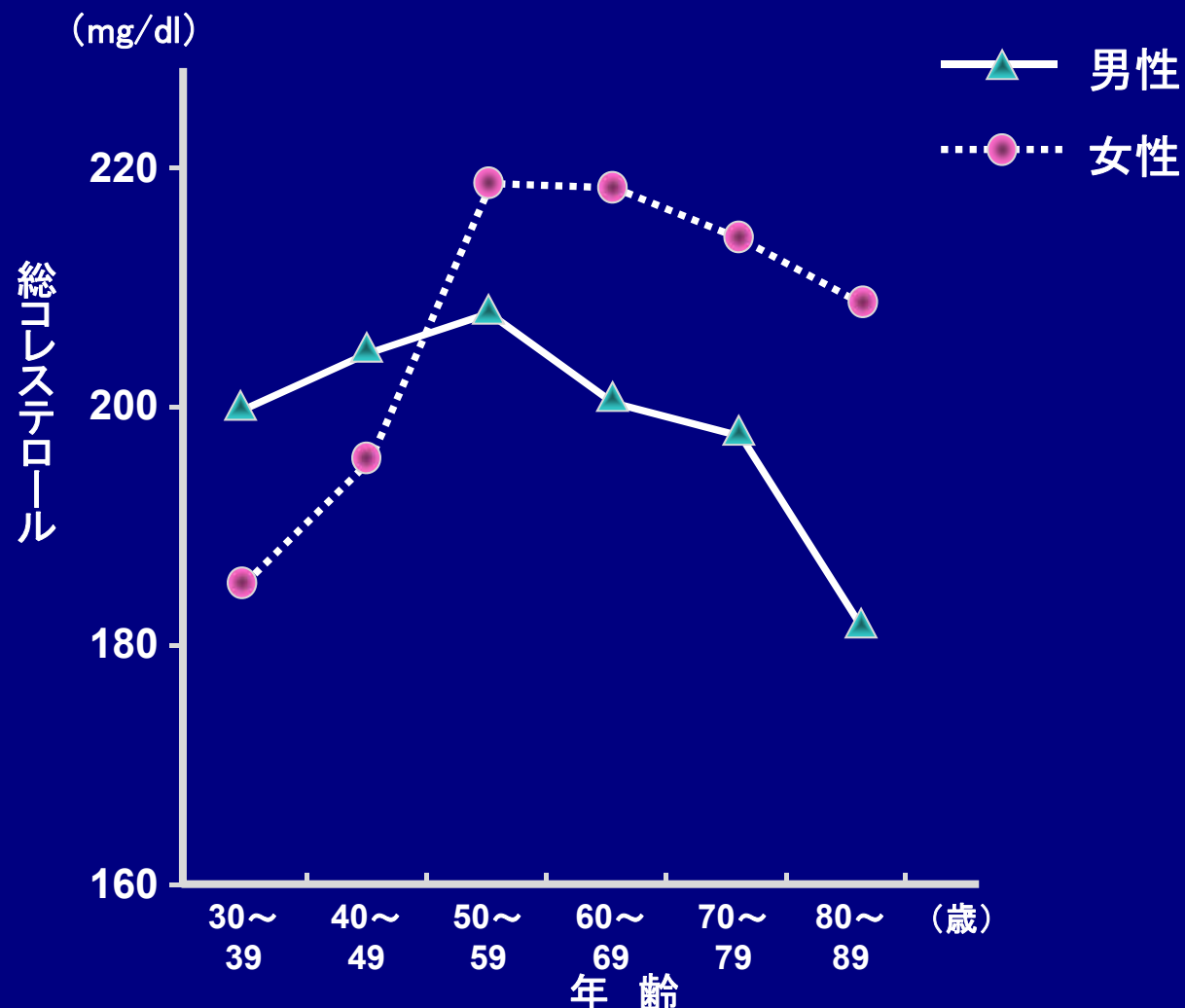


FH

健常者

女性の脂質異常症への 対応

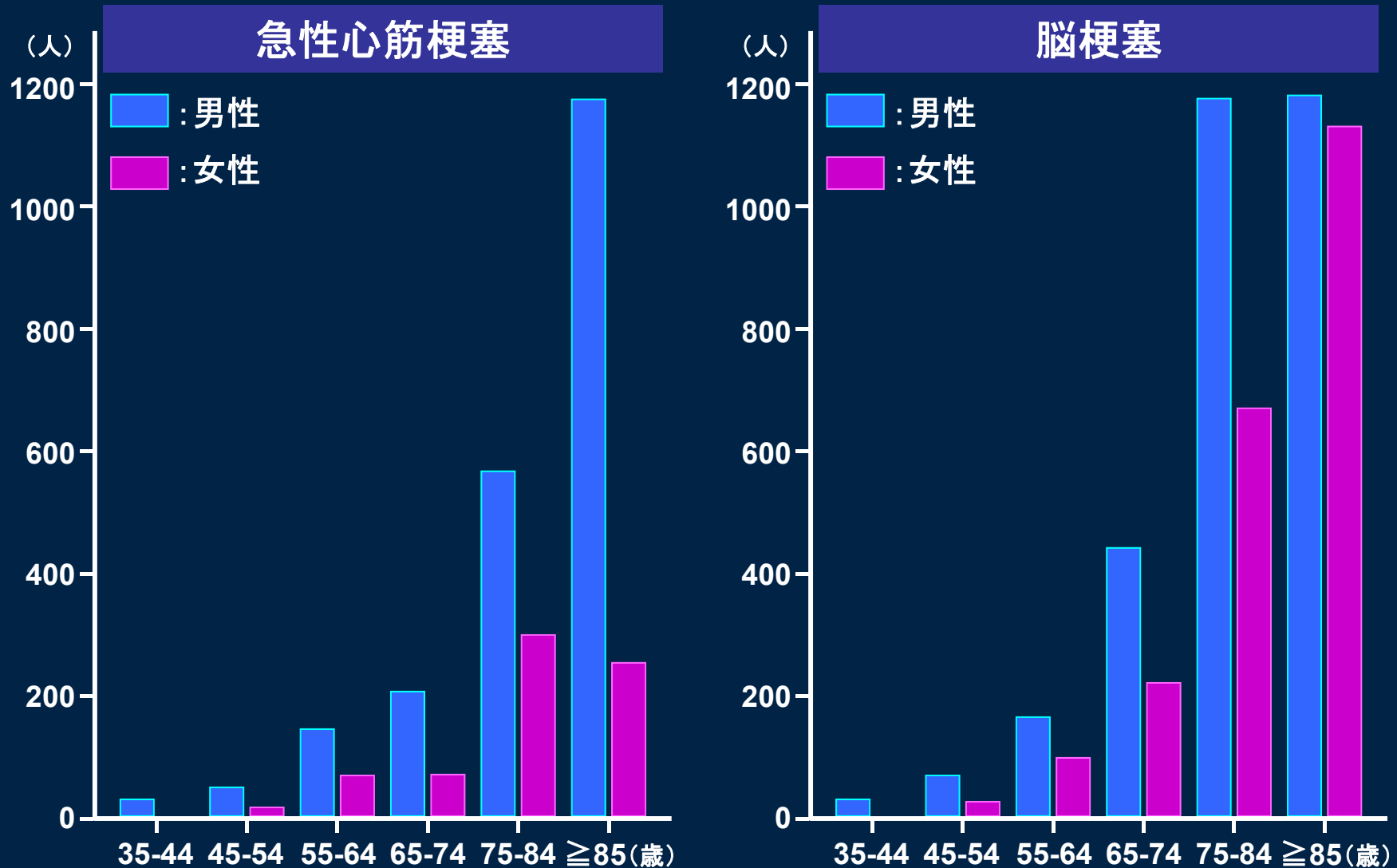
西暦2000年日本人の血清脂質調査における 年齢別、男女別総コレステロール値



(Arai H et al. J Atheroscler Thromb, 12.2005.より改変引用)

急性心筋梗塞および脳梗塞の発症率 (年間人口10万人当り,性・年齢別)

(Takashima Registry/1991~2001調査)



(Rumana N et al. Am J Epidemiol 167, 2008 及びKita Y et al. Int J Stroke 4, 2009より改変引用)

LDL-C低下による心血管イベント抑制効果 : 男女別

(LDL-C 39mg/dl低下あたりのリスク低下)

男性	0.77(0.74-0.80)
女性	0.83(0.76-0.90)

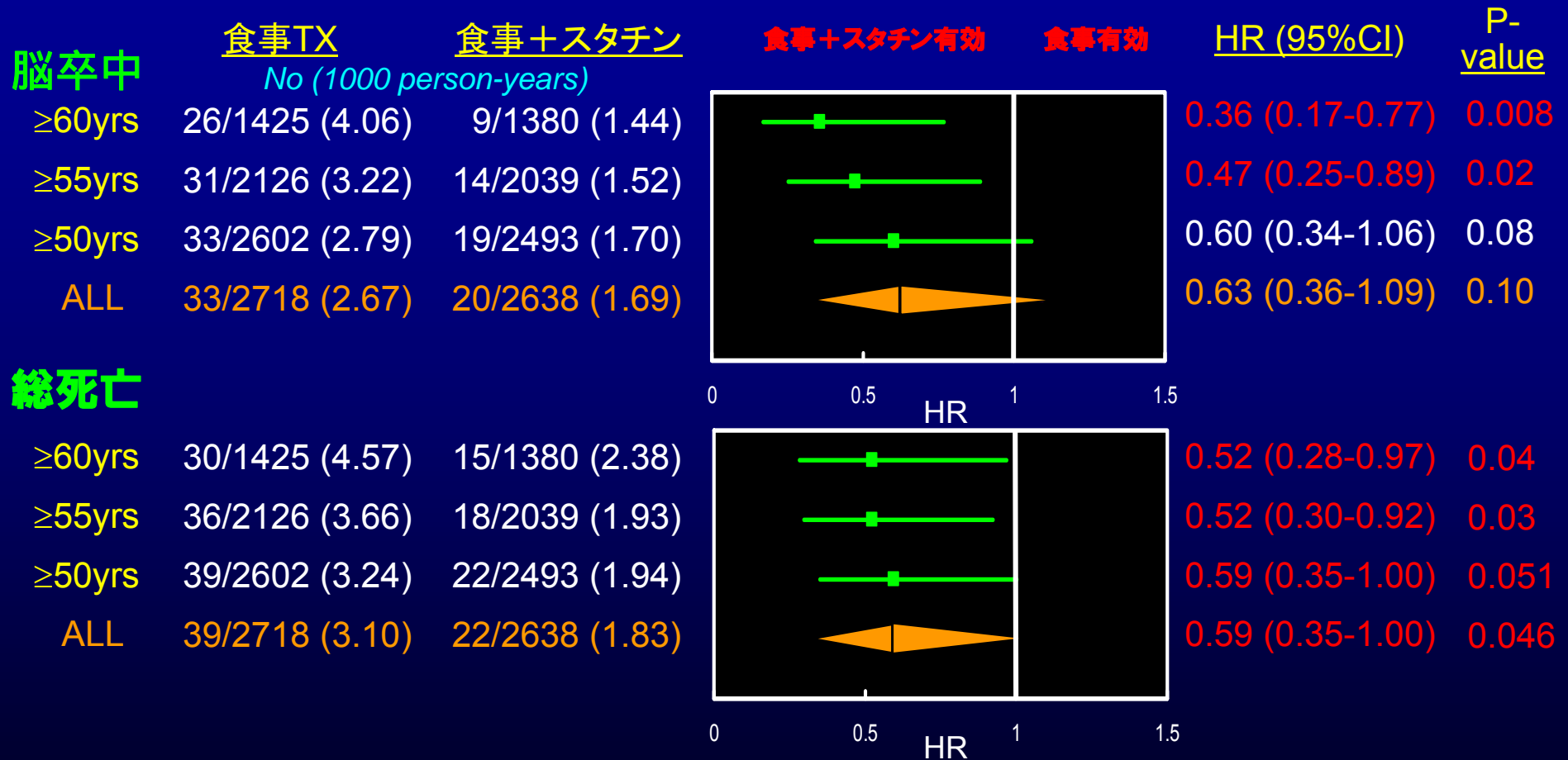
26研究、17万人のメタ解析
(CTT Collaboration. Lancet 13,2010より改変)

女性に対するスタチンの動脈硬化予防効果 (1)

冠動脈疾患	食事TX <i>No (1000 person-years)</i>	食事+スタチン	食事+スタチン有効	食事有効	HR (95%CI)	P-value
冠動脈疾患						
≥60yrs	30/1425 (4.68)	16/1380 (2.57)			0.55 (0.30-1.02)	0.06
≥55yrs	35/2126 (3.63)	22/2039 (2.40)			0.65 (0.38-1.10)	0.11
≥50yrs	36/2602 (3.05)	25/2493 (2.24)			0.72 (0.43-1.20)	0.20
ALL	36/2718 (2.91)	26/2638 (2.20)			0.74 (0.45-1.23)	0.27
冠動脈疾患+脳梗塞						
≥60yrs	47/1425 (7.38)	23/1380 (3.70)			0.51 (0.31-0.83)	0.007
≥55yrs	54/2126 (5.63)	33/2039 (3.60)			0.63 (0.41-0.97)	0.04
≥50yrs	56/2602 (4.76)	38/2493 (3.41)			0.70 (0.46-1.06)	0.09
ALL	56/2718 (4.55)	40/2638 (3.39)			0.73 (0.49-1.10)	0.15

(Mizuno K et al. Circulation, 117. 2008より改変)

女性に対するスタチンの動脈硬化予防効果 (2)



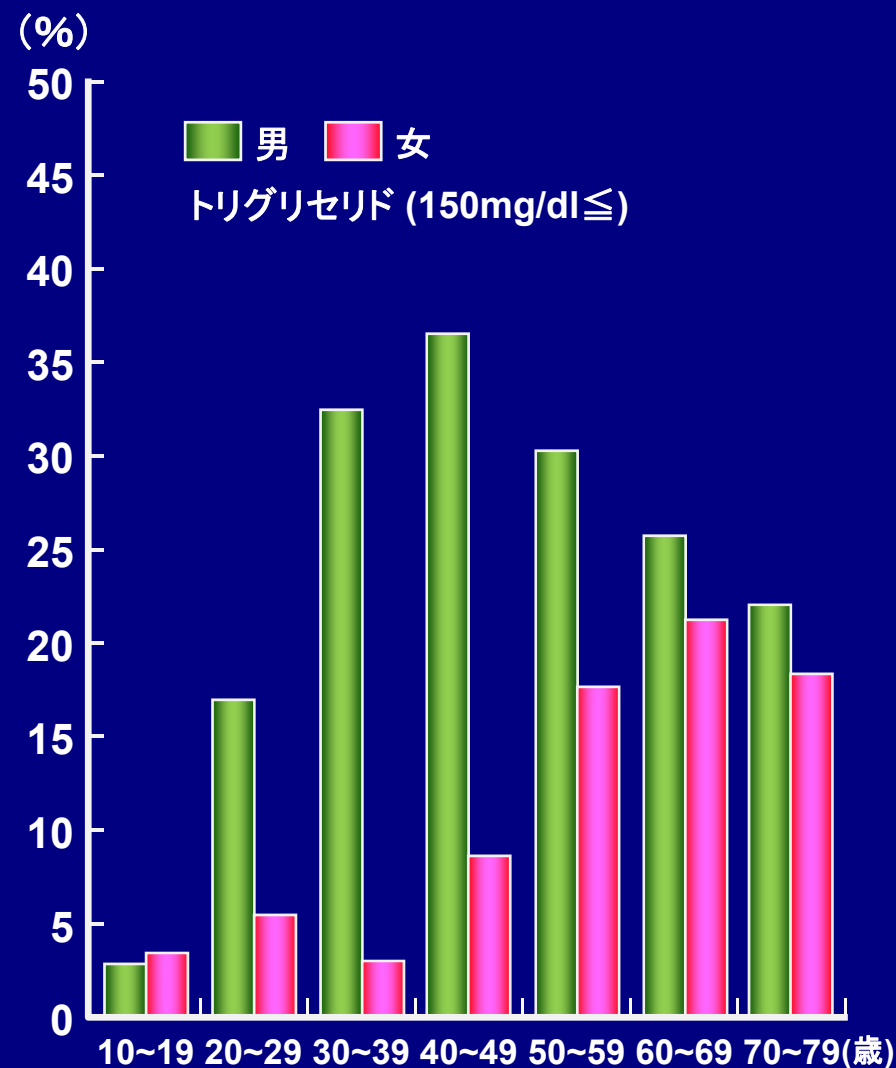
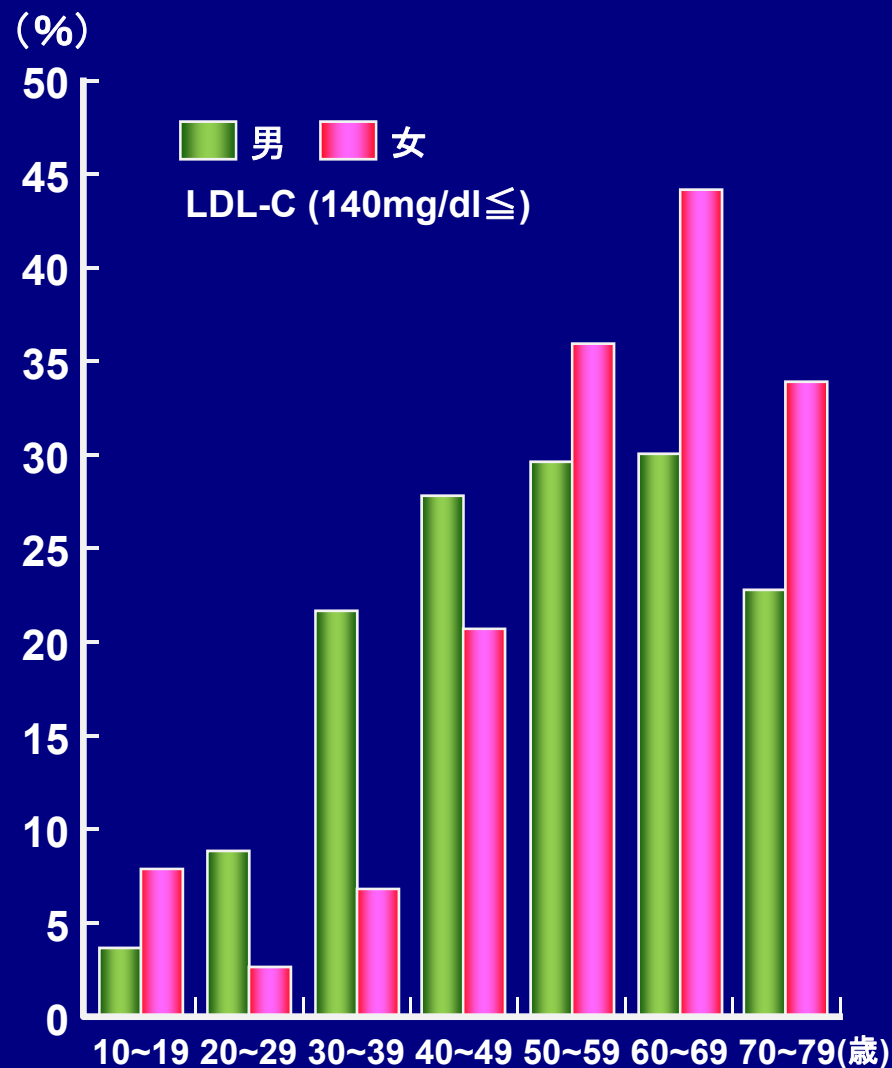
(Mizuno K et al. Circulation, 117, 2008より改変)

女性への対応

1. **閉経前の女性**における脂質異常症に対しては、生活習慣改善による**非薬物療法が中心**となる。
2. 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、ならびに一次予防のリスクの高い患者には、**薬物療法も考慮する**。
3. **閉経後の女性**の脂質異常症においては、**生活習慣の改善が優先**されるが、危険因子を十分勘案して、**薬物療法も考慮する**。

高齢者への対応

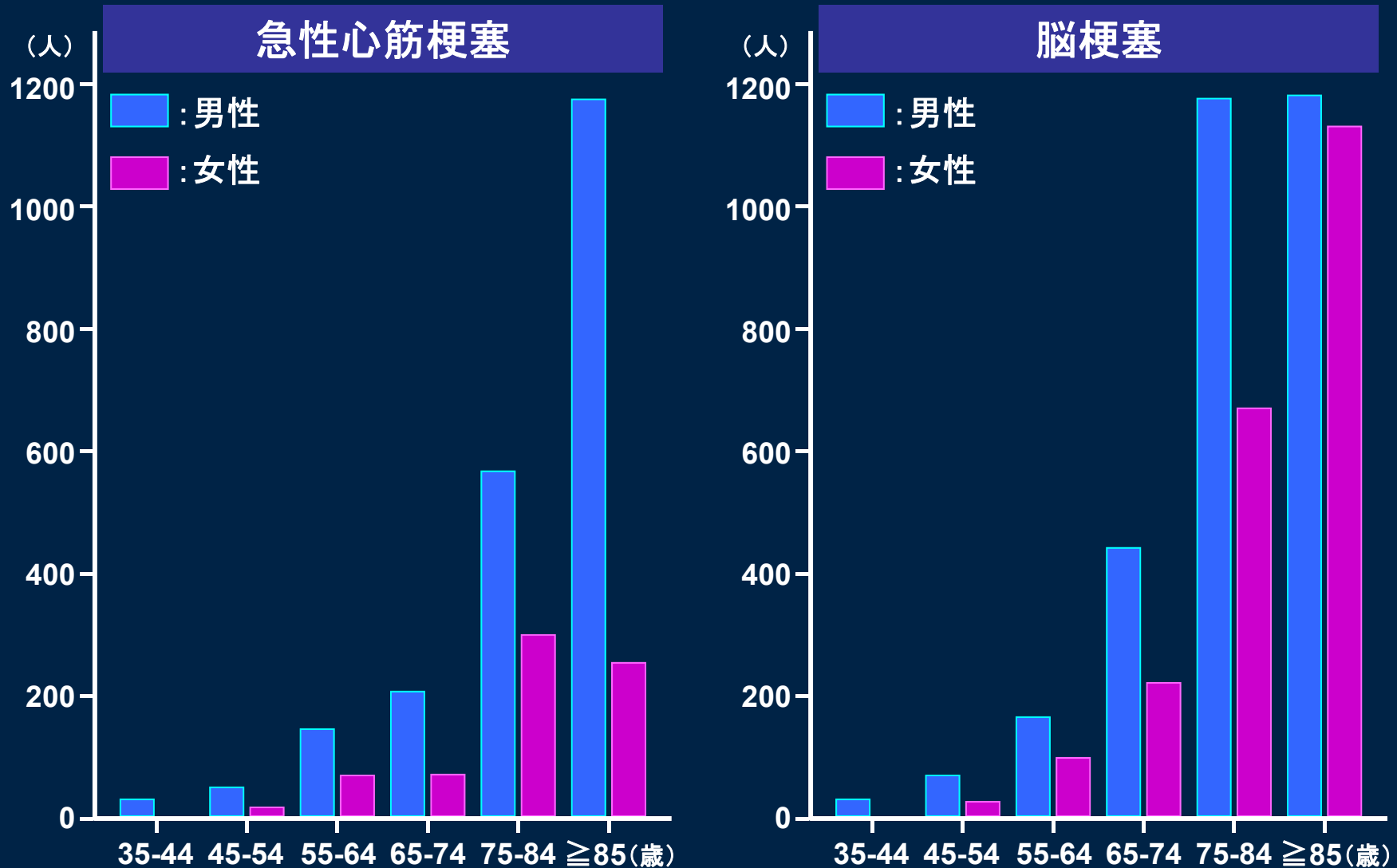
「西暦2000年日本人の血清脂質調査」における各年代別、男女別の高LDL-C血症、高TG血症の頻度



(Arai H et al. J Atheroscler Thromb,12. 2005より改変)

急性心筋梗塞および脳梗塞の発症率 (年間人口10万人当り,性・年齢別)

(Takashima Registry/1991~2001調査)



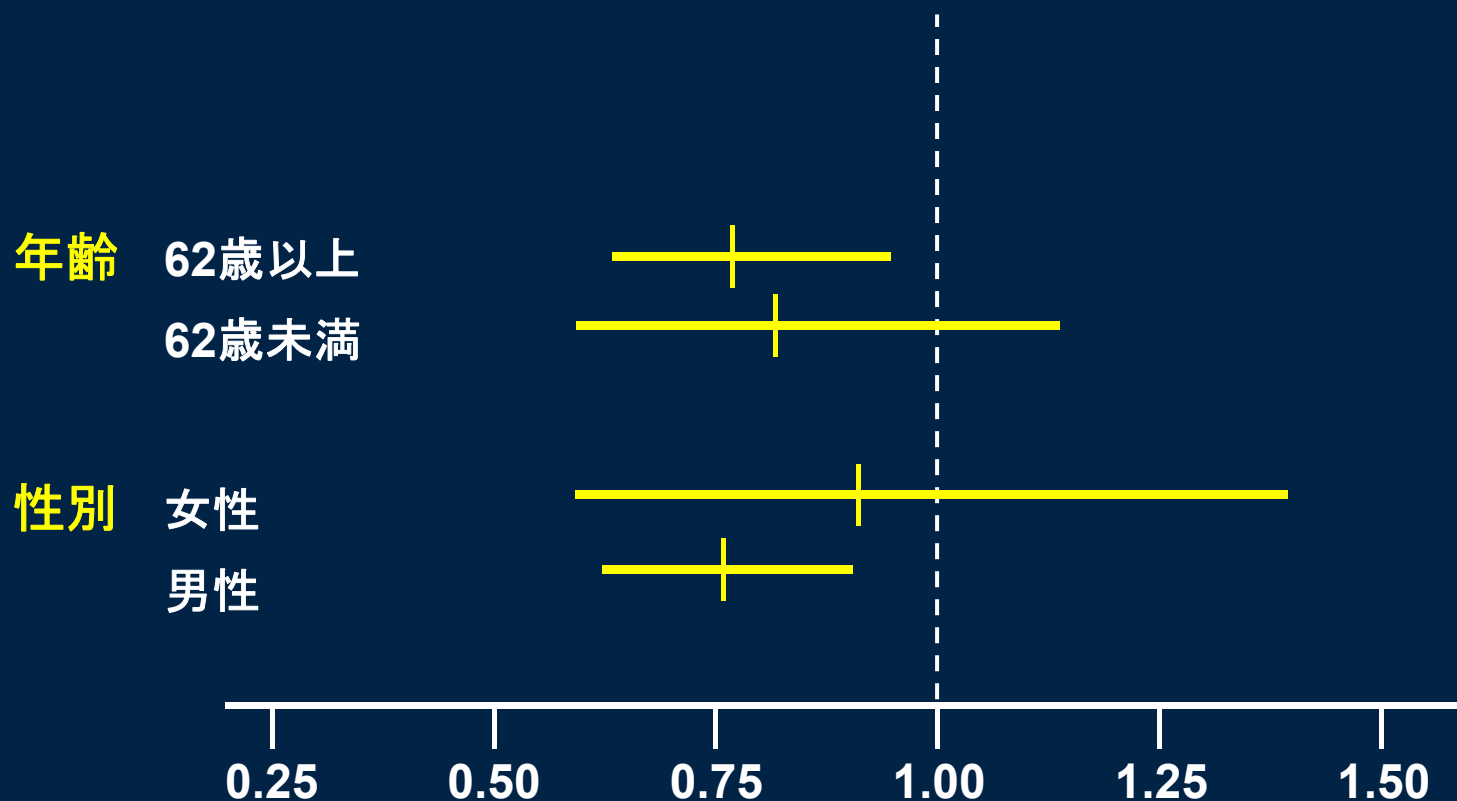
(Rumana N et al. Am J Epidemiol 167, 2008 及びKita Y et al. Int J Stroke 4, 2009より改変引用)

スタチンによるLDLコレステロール低下療法の 主要心血管イベントに及ぼす影響(年齢別): (26研究、17万人のメタ解析)

年齢層	スタチン群 イベント数(年間発症率)	コントロール群 イベント数(年間発症率)	相対リスク (LDL-C 39mg/dl低下ごと)
65歳未満	6,050 (2.9%)	7,455 (3.6%)	0.78 (0.75-0.8)
65歳~75歳未満	4,032 (3.7%)	4,908 (4.6%)	0.78 (0.74-0.83)
75歳以上	885 (4.8%)	989 (5.4%)	0.84 (0.73-0.97)

(CTT Collaboration, Lancet 13, 2010より改変)

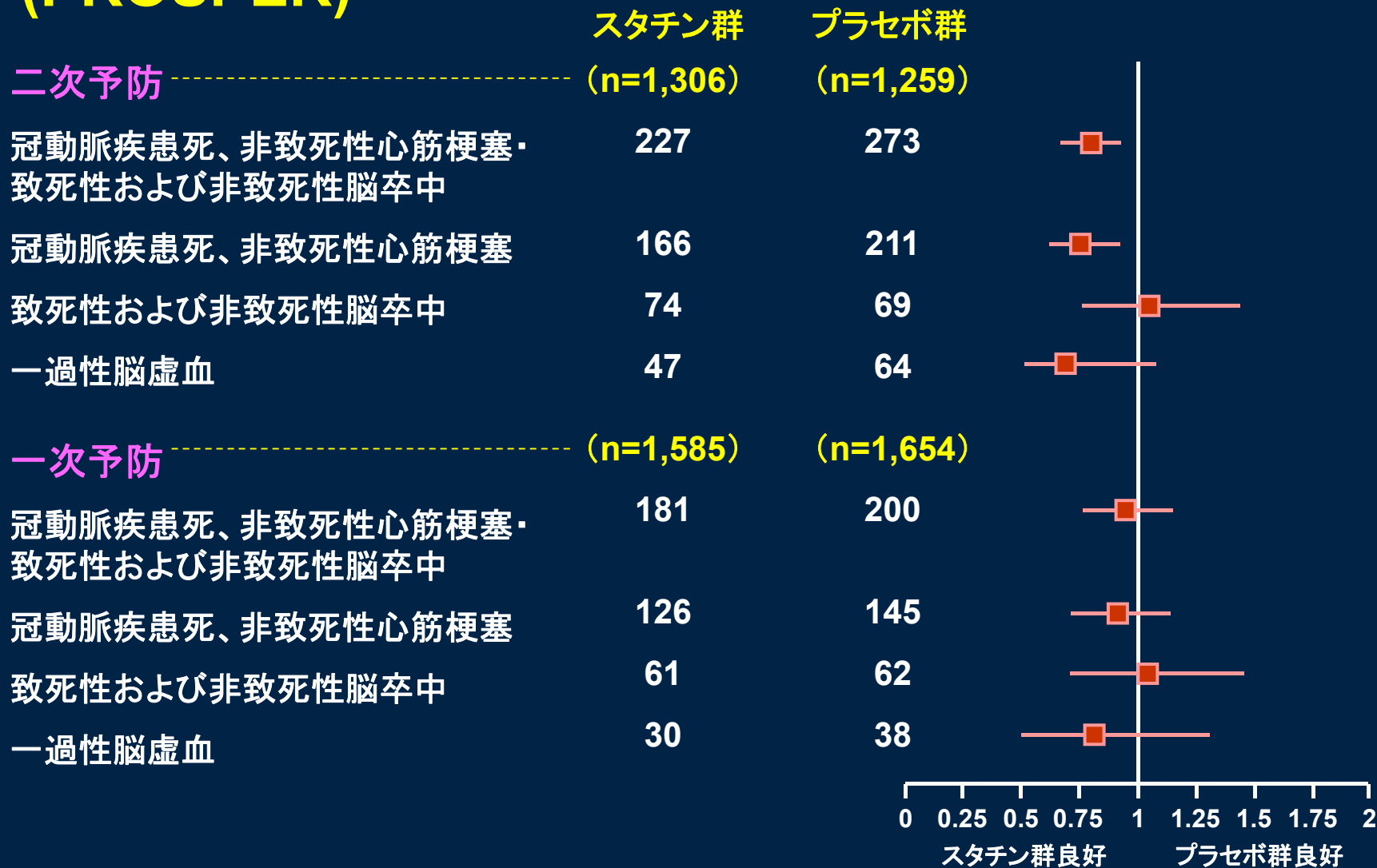
スタチンによる脳卒中予防効果 (PPP Project)



スタチン; n=9895, プラセボ; n=9873, 5年間追跡

(Byington RP et al., Circulation 103, 2001より改変)

高齢者に対するスタチンの心血管疾患予防効果 (PROSPER)

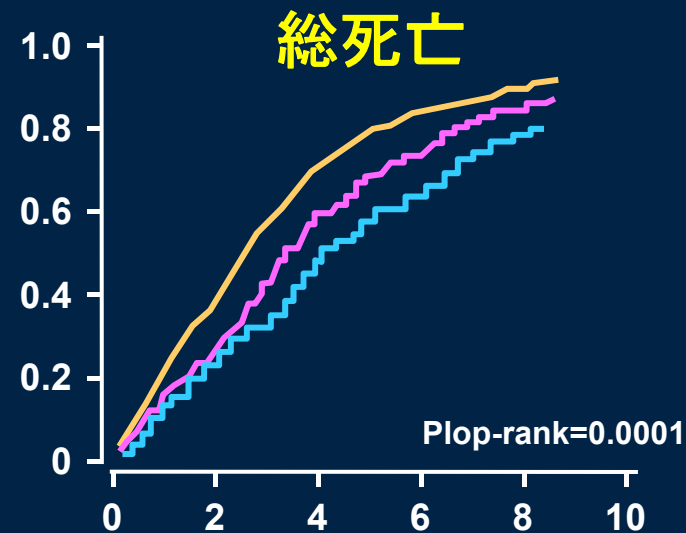
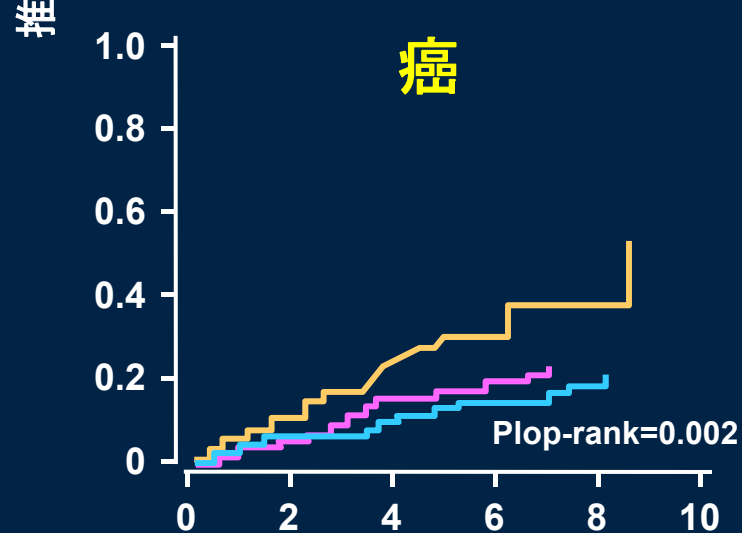
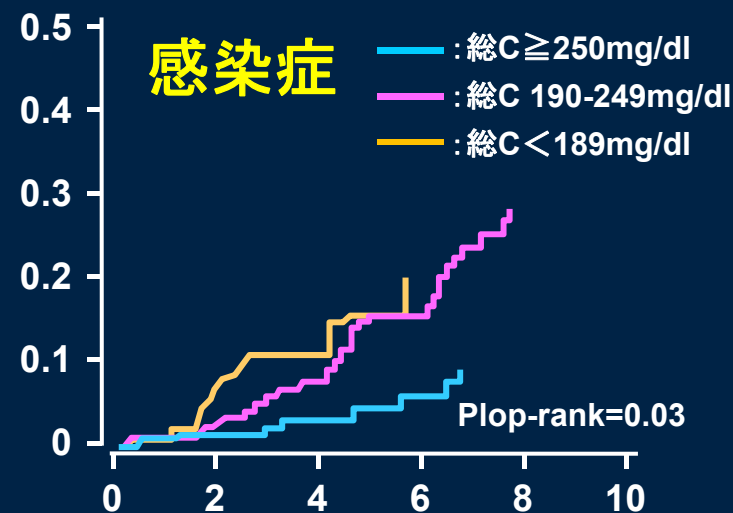
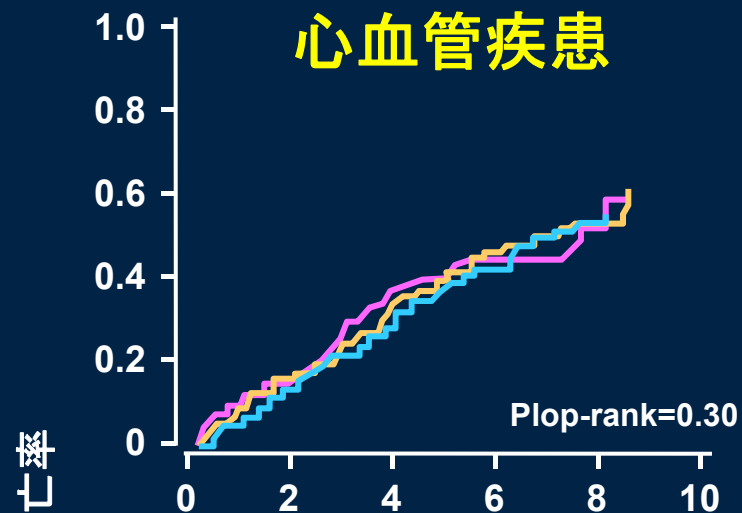


n=2,804、年齢:70~82歳、血管疾患またはその危険因子を有する高齢者を平均3.2年向きに調査

(Shepherd J et al., Lancet 360, 2002より改変)

85歳以上の高齢者における各疾患死亡率と コレステロール値との関係

(AWE Weverling-Rijnsburger et al. Lancet,350.1997より改変)



高齢者脂質異常症薬物治療の留意点

- 1 副作用に注意しながら、少量より開始、ゆっくり増量する。
- 2 定期的血液検査で副作用、効果をチェックする。
- 3 服薬状況の確認を行う。
一包化など服薬コンプライアンスを高める工夫をする。

高齢者

1. **前期高齢者（65歳以上75歳未満）**では成人と同じく高LDL-C血症が冠動脈疾患の重要な危険因子である。
2. **前期高齢者の高LDL-C血症に対するスタチン治療で、冠動脈疾患の二次予防効果が期待できる。**
3. **前期高齢者の高LDL-C血症に対するスタチン治療で、冠動脈疾患、脳梗塞の一次予防効果が期待できる。**
4. **後期高齢者の高LDL-C血症に対するスタチン治療で、冠動脈疾患の二次予防効果が期待できる。**
5. **後期高齢者の高LDL-C血症に対する脂質低下治療による冠動脈疾患の一次予防効果の意義は現時点では明らかでなく、主治医の判断で個々の患者に対応する。**

症例 71歳 女性

[主訴] セカンドオピニオン目的で来院

[現病歴] 50歳代から健診で脂質異常症を指摘され、薬物治療を勧められていたが、食事の注意だけで経過を見ていた。

2か月ほど前の検査でもLDL-C高値を指摘され、薬物治療の必要性についてセカンドオピニオン希望で受診となった。

[生活歴] 喫煙なし，飲酒なし。

[家族歴] 虚血性心疾患・脳血管障害・糖尿病・高血圧・脂質異常症なし。

[既往歴] 脂質異常症

理学・検査所見

身長 154.5cm, 体重 48.6kg, BMI 20.5kg/m²

血圧 105/64 mmHg, 脈拍 74整

黄色腫, アキレス腱肥厚なし。甲状腺腫なし。両側頸動脈雑音聴取せず。心雑音なし。神経学的所見に異常なし。

[空腹時]

T-Cholesterol 233 mg/dL, TG 76 mg/dL, HDL-C 55 mg/dL

LDL-C 162 mg/dL (Friedewald式),

nonHDL-C 178mg/dl

BS 80 mg/dL, HbA1c(NGSP) 5.3%

Cre 0.48 mg/dL, eGFR 94mL/min/1.73m²

尿蛋白(ー), 尿潜血(ー)

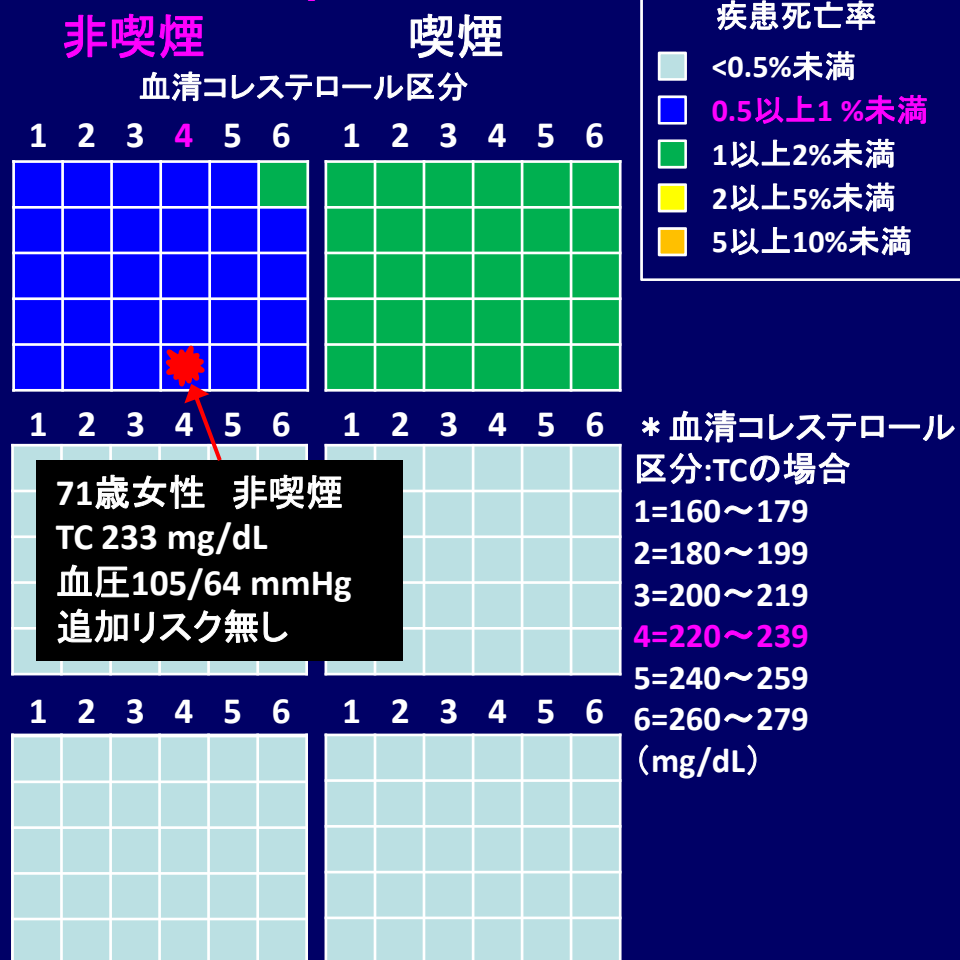
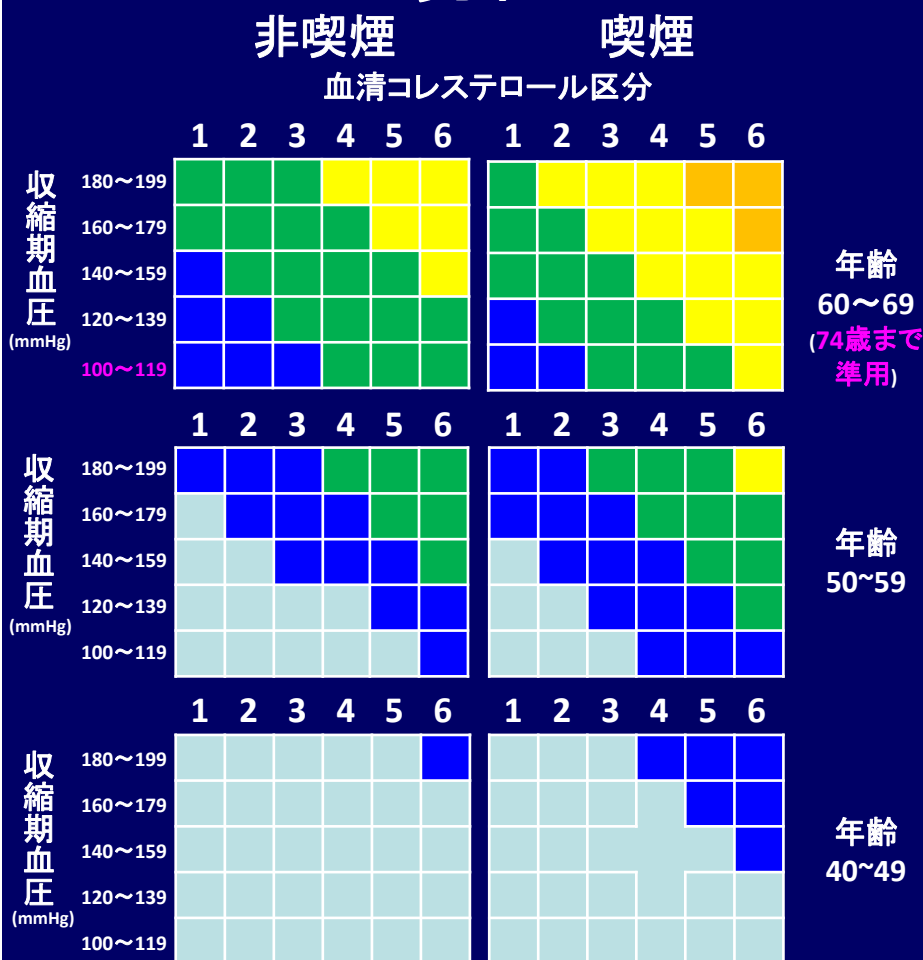
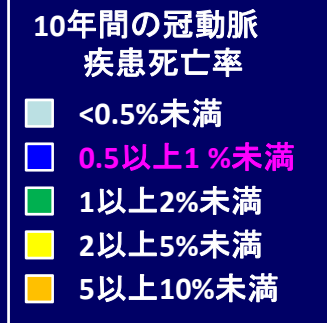
心電図: 正常洞調律 明らかなST-T変化なし。

胸部レントゲン: 大動脈弓部の石灰化を認める。

冠動脈疾患絶対リスク評価チャート (71歳女性、非喫煙、TC 233, BP 105/64)

男性

女性



NIPPON DATA80のリスク評価チャートより高血糖者の部分は割愛した。また糖尿病やCKD患者などの高リスク状態では、このチャートは用いることはできない。

LDLコレステロール管理目標設定のためのフローチャート



冠動脈疾患の一次予防のための絶対リスクに基づく管理区分

NIPPON DATA80 による10年間の冠動脈疾患による死亡確率 (絶対リスク)	追加リスクの有無	
	追加リスクなし	以下のうち1つ以上あり 1) 低HDL-C血症 (HDL-C<40mg/dL) 2) 早発性冠動脈疾患家族歴第1度近親者 (かつ男性55歳未満、女性65歳未満) 3) 耐糖能異常 (糖尿病は含まない)
0.5%未満	カテゴリーⅠ	カテゴリーⅡ
0.5以上2.0%未満	カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
2.0%以上	カテゴリーⅢ	カテゴリーⅢ

家族性高コレステロール血症、75歳以上については本フローチャートを適用しない。

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	HDL-C	TG	non 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	カテゴリーⅠ	<160	≥40	<150	<190
	カテゴリーⅡ	<140			<170
	カテゴリーⅢ	<120			<150
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100			<130

- この症例のLDL-Cは162mg/dl, nonHDL-Cは178mg/dl
 Q)スタチンを投与するか(病歴20年、有効のエビデンスもあり)?
- Q)前期高齢者でLDL-C高値以外危険因子合併なし。
 このまま生活習慣改善療法で経過を見ていくか?

おわりに(1)

1. 動脈硬化予防のためには、脂質異常症以外の危険因子も含め、包括的管理が重要である。

- 1) 患者スクリーニング
- 2) 脂質異常症以外の危険因子の評価
- 3) 絶対リスクチャートに基づく死亡確率評価
- 4) リスクに応じた管理目標決定
- 5) 合併危険因子疾患の管理目標
- 6) 生活習慣改善指導
- 7) 薬物療法

おわりに(2)

2. 脂質異常症の治療の基本は生活習慣改善であり、薬物治療中もその指導を継続する。
3. ガイドラインは脂質異常症診療の参考となるが、治療方針の最終判断は主治医が行うべきである。