

〈特集〉

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版と脂質関連の話題

服部 和久

Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017 and Other Lipid-related Topics

Kazuhisa Hattori

Summary The Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases are revised every 5 years, with the latest version published in 2017. With regard to low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) testing, changes in the updated guidelines include addition of a homogeneous assay and establishment of a target value of <70 mg/dL for secondary prevention. Several reports that have been published indicated that decreasing LDL-C level reduces cardiovascular events, and potent drugs for this purpose are rapidly being developed at present. Various assay methods have been used for measuring LDL-C and cholesterol levels. To successfully manage serum lipid levels, it is critically important to understand the characteristics of all these tests.

Key words: LDL-C, Atherosclerosis, Guideline

I. はじめに

日本における死亡原因の第1位は悪性腫瘍であるが、動脈硬化に関連する原因として2位の心疾患と4位の脳卒中があげられる。冠動脈疾患の発症と血清中総コレステロール濃度とは強い関係があり、コレステロール濃度が高くなるほど冠動脈疾患発症率も高くなる。コレステロール低下薬であるスタチンが開発され、コレステロールが大幅に下げられる時代に入るとThe West of Scotland Coronary Prevention Study等の大規模臨床試験によってコレステロールを下げる

と冠動脈疾患の発症率が低下することが証明された¹⁾。結果として、一般臨床医がコレステロール低下薬を使用する機会が増えるようになり、脂質異常症の診断と治療に関するガイドラインが望まれるようになった。そこで1997年に高脂血症診療ガイドラインが作成された。このガイドラインは5年に1度改訂され、名称も高脂血症から動脈硬化性疾患へ、診療から予防へ変化していった (Table 1)。研究が進み、コレステロールをtotalで見のではなく善玉 high-density lipoprotein (HDL) と悪玉 low-density lipoprotein (LDL) コレステロールに分ける見

積水メディカル株式会社 検査事業統括部
学術・技術グループ
〒103-0027 東京都中央区日本橋2-1-3
E-mail: kaz.hattori@sekisui.com
TEL: 03-3272-0682

Scientific & Technical Services Group, Diagnostics
Business Unit, SEKISUI MEDICAL CO., LTD.
1-3 Nihonbashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-0027,
JAPAN

方が冠動脈イベントをより感度よく捉えることが広く一般化してきた。ガイドラインの中で、コレステロールの扱いにも測定項目や測定法に変化が見られる。

最新のガイドライン2017年版が昨年に発刊されたが、LDL-Cに関連した内容で変更点を中心に紹介する。

II. 脂質異常症の診断

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版は9章から構成されており²⁾、第3章の包括的リスク評価に脂質異常症診断基準の記載がある。診断基準について主な変更点を2つあげる。1つめは、2012年版で初めて登場したnon-HDL-Cであるが、2017年版で高non-HDLコレステロール血症という名称が扱われるようになった (Table 2)。脂質異常症診断基準の値としては、LDL-C + 30 mg/dLを用いる。2つめは、2012年版でLDL-Cの測定法をFriedewald式 (F式) に限定し

ていたが、2017年版で「LDL-CはF式または直接法で求める」と表記が変わり、臨床現場で最も用いられている直接法が加わるようになった。5年前は直接法には正確性に問題があり³⁾ガイドラインから外れることになった。問題の指摘後、三井田らによって再検討され⁴⁾、正確性に難があった試薬の製造中止や改良により直接法の測定値の妥当性を確認することができた。直接法の表記が加わったが、高LDL血症の治療に関するエビデンスの根拠はF式に基づいていることに留意すべきである。また、LDL-Cとnon-HDL-Cの測定はtriglyceride (TG) の影響を受けるため注意が必要である。各々の正確性の担保をTable 3にまとめた。

III. 絶対リスクと脂質管理目標

動脈硬化性疾患の発症・死亡リスク評価として2007年までは相対リスクを用いてきたが、2012年版から絶対リスクを用いるようになった (Table 1)。2017年版でも絶対リスクを用いているが、その内容には違いがある。2012年版ではNIPPON DATA80を用いて10年間の冠動脈疾患死亡率をアウトカムとしていたが、2017年版では吹田研究に基づいて10年間の冠動脈疾患・脳梗塞発症率をアウトカムにするよう変更した。変更の理由として①アウトカムが死亡ではなく発症であること、②LDL-CとHDL-Cの情報があること、③ベースライン調査年が新しいことがあげられる。

吹田スコアを用いたフローチャートをFig. 1

Table 1 ガイドラインの変化

ガイドライン名称	診断・管理に用いるコレステロール	リスク管理
高脂血症診療ガイドライン(1997)	T-CHO	相対リスク
動脈硬化性疾患診療ガイドライン(2002)	T-CHO LDL-C	
動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007)	LDL-C	
動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012	LDL-C(F式) non-HDL-C	絶対リスク
動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017	LDL-C(F式or直接法) non-HDL-C	

Table 2 脂質異常症診断基準 (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
Non-HDLコレステロール	170mg/dL以上	高non-HDLコレステロール血症
	150~169mg/dL	境界域高non-HDLコレステロール血症**

* 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。

** スクリーニングで境界域高LDL-C血症、境界域高non-HDL-C血症を示した場合は、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-CはFriedewald式 (TC-HDL-C-TG/5) または直接法で求める。

● TGが400mg/dL以上や食後採血の場合はnon-HDL-C (TC-HDL-C) かLDL-C直接法を使用する。ただしスクリーニング時に高TG血症を伴わない場合はLDL-Cとの差が+30mg/dLより小さくなる可能性を念頭に置いてリスクを評価する。

に示した。冠動脈疾患の既往と高リスク病態があれば、二次予防および高リスクとして脂質管理目標値を設定する。ない場合はFig. 2のモデルを用いてリスクを算出し、各々高・中・低リスクに応じた脂質管理目標値を設定する (Table 4)。2012年版からの変更箇所は、二次予防の中でも家族性高コレステロール血症 (FH)、急性冠症候群、糖尿病で高リスク病態を合併する場合はLDL-Cを70 mg/dL未満に管理するようになったことである。欧米の大規模臨床試験ではLDL-Cを低下させるほど冠動脈疾患の発症抑制

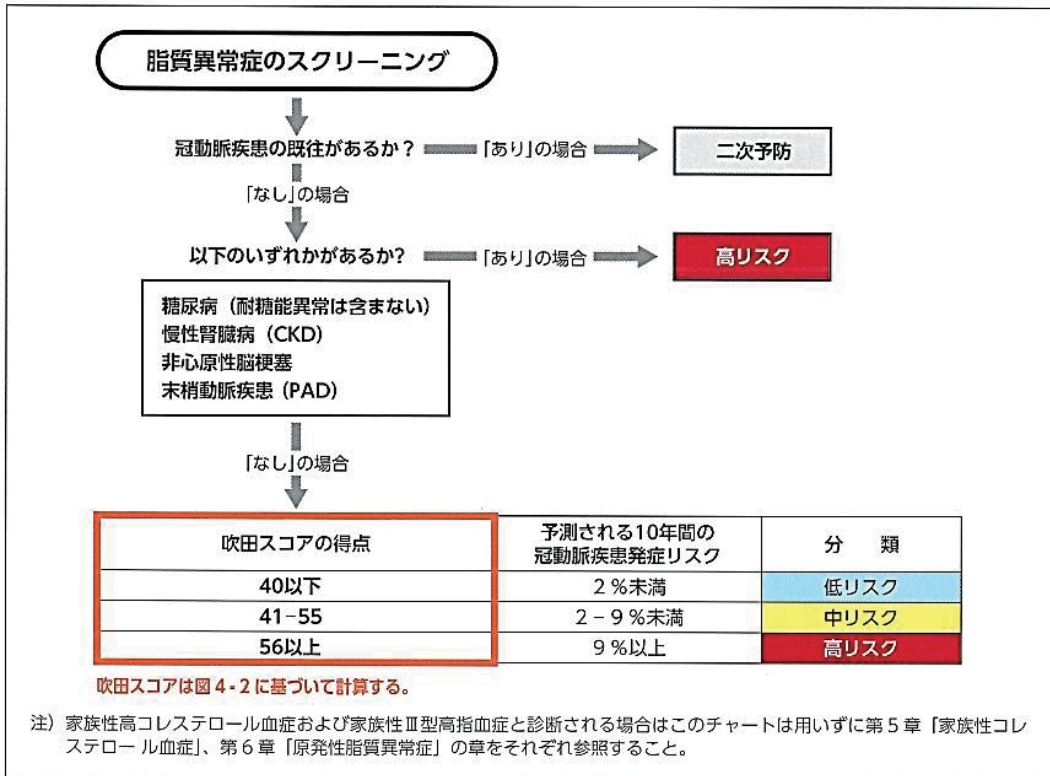
に有効であると示されており⁵⁾、欧米では既に70 mg/dL未満でLDL-Cを管理している。近年発売されたプロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシニン9型 (PCSK9) 阻害薬をスタチンと併用すると、LDL-Cを強力に低下させ70 mg/dL未満で管理することが可能である。特に、冠動脈疾患に高リスクなFHにはLDL-C低下療法は有効である。

Ⅳ. 家族性高コレステロール血症 (FH)

FHは常染色体優性遺伝性疾患であり、ホモ接合体は100万人に一人と稀であるがヘテロ接合体は200～500人に一人と比較的頻度が高い。若年で冠動脈疾患を発症することが多いため、早期診断と厳格な治療が推奨される。生涯の累積LDL-C値が一定の閾値を超えると冠動脈疾患を発症するという考えがあり⁶⁾、FHでは生誕時

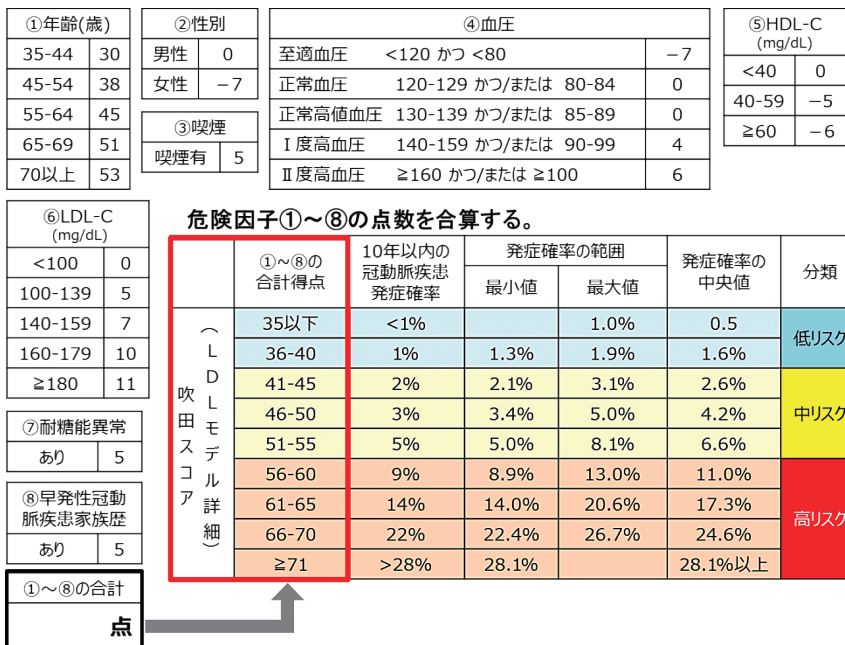
Table 3 測定法による正確性の担保

測定法	正確性の担保
LDL-C F式	空腹時、TG400mg/dL未満
LDL-C 直接法	TG1000mg/dL未満
non-HDL-C	TG600mg/dL未満



動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版 p52 図4-1 より許諾を得て引用
Fig. 1 冠動脈疾患予防からみたLDLコレステロール管理目標設定のための吹田スコアを用いたフローチャート

生物試料分析



動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版 p 53 図4-1 より許諾を得て引用
正誤表(2018年8月22日版)より修正、改変

Fig. 2 吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデル

Table 4 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	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後 薬物療法の実用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<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 (<70)*	<130 (<100)*		

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版 p 54 表4-2 より許諾を得て引用

からLDL-Cが高値のため若年で閾値に到達する。故に、早期からLDL-C低下療法を行い閾値に到達する時期を遅らせる必要がある。

FHヘテロ接合体の診断基準は、2017年版では成人と小児とを分けて記されている。成人(15歳以上)では①高LDL血症(未治療時LDL-C ≥ 180 mg/dL)、②腱黄色腫あるいは皮膚結節性黄色腫、③FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2親等以内)の中の2項目以上でFHと診断する。小児では①高LDL血症(未治療時LDL-C

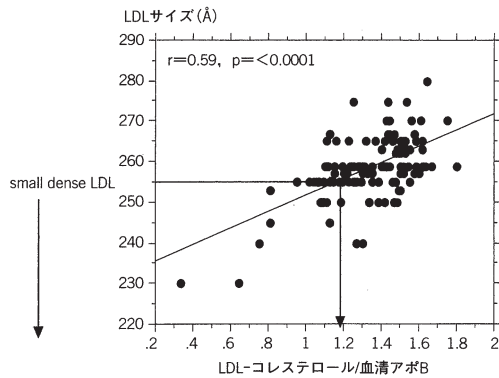
≥ 140 mg/dL)と②FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2親等以内)の両方を満たす必要がある。原因遺伝子はLDL受容体、PCSK9、アポリポ蛋白B-100等が発見されているが、8割以上はLDL受容体である。

V. アポ蛋白B

脂質検査は量よりも質を求められるようになってきた。LDL-Cの量に対してアポ蛋白B、酸

化LDL、小粒子LDLがあげられる。アポ蛋白BはLDLを構成するタンパク質であり、リポ蛋白代謝に重要な役割を果たしている。non-HDL-Cはアポ蛋白Bを含むリポ蛋白（動脈硬化惹起性リポ蛋白）中のコレステロールを意味するため、アポ蛋白Bのサロゲートマーカーとも言われている。

LDL-Cが高値でなくてもアポ蛋白Bが高値の場合はLDLが小型化していると考えられることができる。アポ蛋白BはLDL粒子中に1分子存在するためアポ蛋白Bの測定値はLDLの粒子数を意味する。従ってLDL-C / アポ蛋白BはLDLの粒子の大きさを推測できる。LDL-C / アポ蛋白Bが1.2以下の場合には小粒子LDLが出現している可能性が高い (Fig. 3) ⁷⁾。小粒子LDL測定は保険未記載であるが、2016年以降アポ蛋白B項目測定から保険適用されるように改訂され、アポ蛋白Bが測定しやすくなったことにも注目すべきである。



文献7より引用

Fig. 3 LDL粒子直径とLDL-C / 血清アポBとの関係

Ⅴ. 終わりに

新しい脂質異常症治療薬が開発され、測定試薬も改良があり、ガイドラインも状況に合わせて5年に1度改訂されている。このような状況下で脂質を管理していくには、測定項目の意味や測定方法の特徴を十分に理解していくことが重要である。

文献

- 1) Shepherd J. et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 333: 1301-1307, 1995.
- 2) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版
- 3) W. Greg Miller et al.: Seven Direct Methods for Measuring HDL and LDL Cholesterol Compared with Ultracentrifugation Reference Measurement Procedures. *Clinical Chemistry*, 56(6): 977-986, 2010.
- 4) T. Miida et al.: A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: Comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis*, 225: 208-215, 2012.
- 5) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380: 581-590, 2012
- 6) B. G. Nordestgaard et al.: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.*, 34 (45): 3478-3490, 2013.
- 7) 平野 勉 他: 小型LDL. *Prog. Med.*, 19: 1854-1859, 1999.