

## 高脂血症

著者	馬淵 宏, 末廣 正
雑誌名	日本内科学会雑誌
巻	91
号	4
ページ	1250-1256
発行年	2002-04-10
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7210">http://hdl.handle.net/2297/7210</a>

## 診療ガイドラインレビュー

# 2. 高脂血症

馬 潤 宏 末 廣 正

**Key words**：ガイドライン，高脂血症，マルチプルリスク，絶対リスク，テーラーメイド医療

### はじめに

診療ガイドライン (GL) は“特定の病態に対して実地医家と患者が適切な管理方法を選択する際、これを援助するため、秩序立って作成された基準”と定義できる。従来のGLはある疾患の診療が一定の基準でなされるための必要条件を示すものであったが、次第に疾患の病態が明らかになり、治療が進歩するとともに、一人一人の患者に適応できるテーラーメイド医療を目指すGLへと変遷してきた。動脈硬化性疾患、特に冠動脈疾患 (Coronary heart disease, CHD) の頻度はわが国と欧米では大きく異なっており、欧米のGLをそのままわが国に導入することには問題が多い。わが国のGLはわが国で得られたエビデンスに基づいて設定されるべきであるが、最近まで独自のデータはほとんどなかった。

動脈硬化症は多くの危険因子を背景に発症進展する疾患であり、その対策は個々の危険因子に対してではなく、いくつかの危険因子の全体像 (グローバル・リスク) を把握して対処されなければならない。このような視点から新しい

高脂血症診療GLが検討されているので解説したい。

### 1. 相対リスクから絶対リスクへ

血清コレステロール (CHOL) を運搬する主なリポ蛋白はLDLとHDLである。多くの疫学調査によれば、血清CHOLとCHDの発症頻度は正相関を示し、特にLDL-CHOLとは強い相関を (LDL = 悪玉)、逆にHDL-CHOLとは逆相関を示す (HDL = 善玉) (図1)。しかし、LDL-CHOLやHDL-CHOLの値からみたCHD発症頻度は連続的であり、CHD発症頻度が一段と高くなる“閾値”が見いだせない。

米国のMRFIT<sup>1)</sup>は35~57歳の356,222人の男性を6年間追跡調査し、血清CHOLと死亡率の関係を検討した成績である。血清CHOLとCHDによる死亡率は強い正相関を示しており、血清CHOL値が正常範囲でも220mg/dlより180mg/dl、さらに140mg/dlと低ければ低いほどCHDの頻度が低くなっている (“the lower, the better”) (図2)。但しdiminishing-returns argument (収穫逡減の法則)により、血清CHOL値が低いところではその効果が小さくなる。わが国にはこのような前向きの大規模疫学調査はほとんどない

まぶち ひろし：金沢大学大学院医学系研究科内科  
すえひろ ただし：高知医科大学第二内科

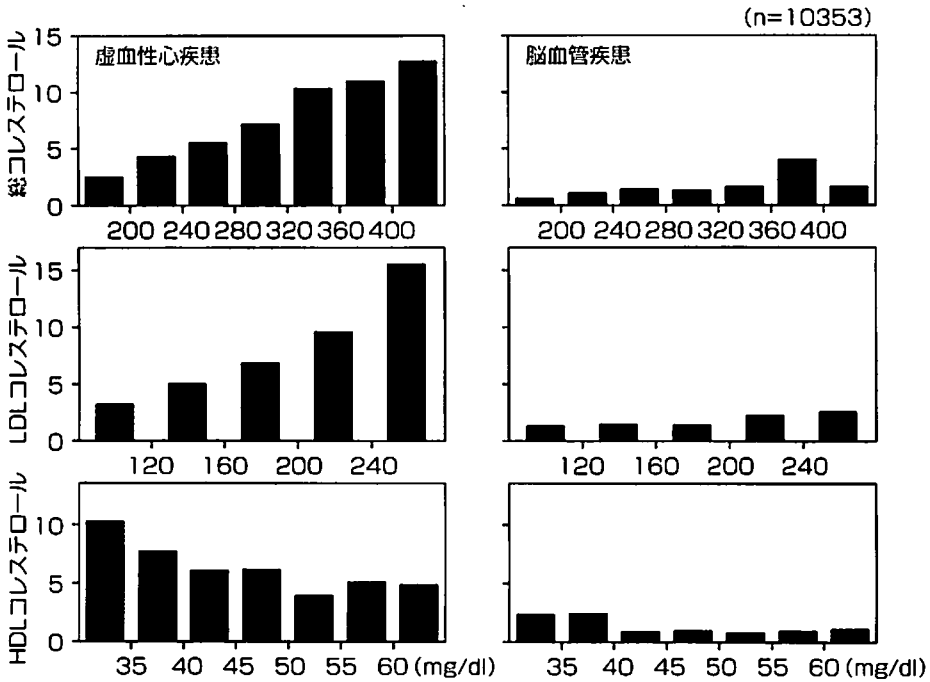


図1. 血清コレステロール値と動脈硬化性疾患の合併率 (厚生省原発性高脂血症調査研究班)

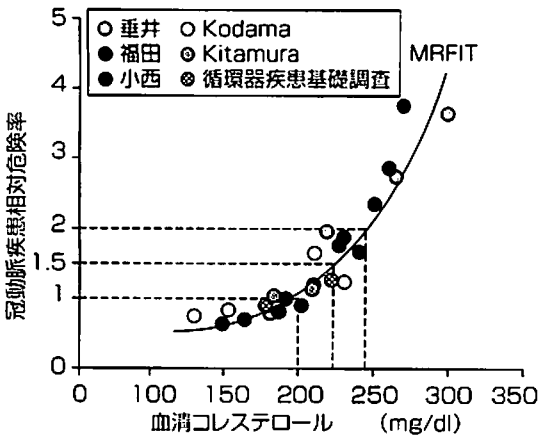


図2. 血清コレステロール値と冠動脈疾患発症または死亡の相対リスク

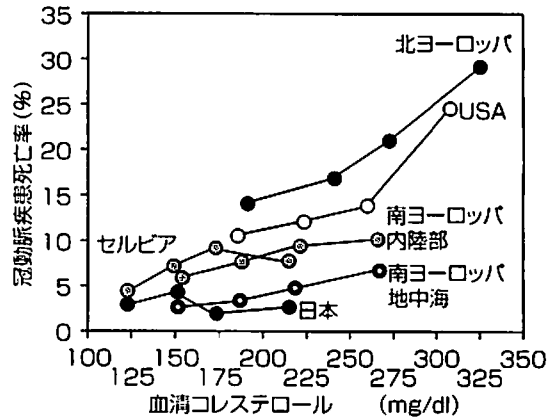


図3. わが国と欧米の血清コレステロール値と冠動脈疾患死亡率(同じ血清コレステロール値でも欧米のCHD頻度はわが国の数倍高率である)

が、横断的な調査はいくつかみられ、MRFITとよく符合している(図2)。米国の高CHOL血症診療GL (National Cholesterol Education Program, NCEP) では、CHOL値が200mg/dlのところのCHD死亡率を1とした場合、相対リ

スクが2となるところ、即ち240mg/dlをsomewhat arbitraryとしながら高CHOL血症の診断基準値としている。相対リスク2の点はわが国のデータでも240mg/dlであり、従来の診断基準値は1.5の点、220mg/dlが採用されたが、その根拠

は必ずしも十分とは言えない。

同じ血清CHOL値でも欧米のCHD頻度（絶対リスク）はわが国の3~10倍である(図3)<sup>2)</sup>。欧米のGLはほとんどすべてフラミンガム・スタデイの絶対リスクを基に作成されており<sup>3,4)</sup>、そのままわが国に導入することはできない。GL設定はそれぞれの国のデータに基づいて設定されなければならない。

現在までに得られたわが国の前向き大規模観察試験はJ-LITであるが、本試験の成績は治療目標値設定には有用である。多くの冠危険因子を考慮した上で、ある血清CHOL値を6年間維持すればどのような頻度でCHDが発生する（絶対リスク）が推定できる。

### 2. 血清コレステロールの正常値とは？

血清生化学データの正常値を設定するには、①“正常者”の平均値±2SD、②疫学的に高率に疾患が発症する閾値、③遺伝性疾患において正常者と異常者が2峰性を示すときの境界点、などが採用される。

前述のように、血清CHOL値とCHD発症率は連続的であり、ある数値以上になると急にCHD発症率が高くなる“閾値”が見いだせないの、血清CHOL値の正常値を設定することは容易ではない。通常の生化学的検査の正常値のように、“正常者”の平均値±SDを正常値とすれば、50歳男性で198±62mg/dlとなり、CHOL 260mg/dlも正常範囲となってしまう。

血清LDL-Cを遺伝的に決定する主要因子はLDL-レセプター活性であり、その異常症は家族性高コレステロール血症(Familial Hypercholesterolemia, FH)である。FH患者の家系を調査すれば、正常者、ヘテロおよびホモFH患者の血清CHOL値は明らかな3峰性を示す<sup>3)</sup>。正常者とヘテロFH患者の血清CHOL値の交点は正常者と高コレステロール血症患者を分ける値と判定できる(図4)。Receiver operating characteristics

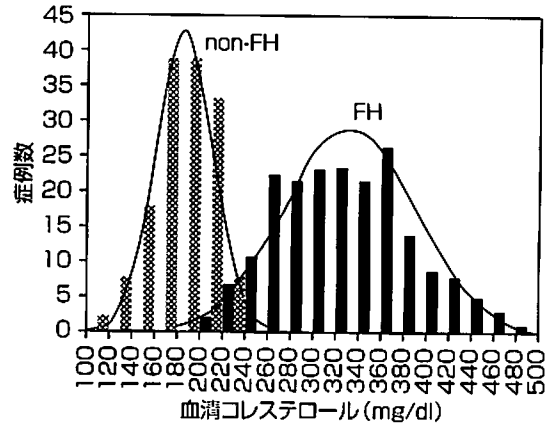


図4. 家族性高コレステロール血症(FH)と非FH患者の血清コレステロール値の分布(コレステロール値の分布は明らかな2峰性を示し、その境界点は230mg/dlである)

(ROC) curves analysisから、感度、特異度が最も高い点は230mg/dlと判定された。このことから高CHOL血症の診断基準値は230mg/dlと考えられるが、±10mg/dlの幅を持たせて、240mg/dl以上を高CHOL血症、220mg/dl以上を境界域高CHOL血症としても良いと思われる。

### 3. 動脈硬化リスクチャート(J-LITチャート)

ヨーロッパ動脈硬化学会、心臓病学会、高血圧学会の合同GLは、絶対リスクに基づき一人一人の患者に適応できるGLを設定している<sup>1)</sup>。2001年5月に発表された米国コレステロール教育プログラム第三版(NCEP-ATPIII)によれば、個々の患者の危険因子を数え、複数の危険因子を持つ患者においては、今後10年間におけるCHD発症頻度（絶対リスク）をフラミンガム・スタデイのスコア表に基づいて算出する方法を採っている<sup>5,6)</sup>。2001年6月、日本動脈硬化学会総会において、わが国のデータ(J-LIT)に基づいた、個々の患者の診療に適応できる新しいGL(案)を提案した<sup>7,8)</sup>。

J-LITから得られたCHD発症状況を一次予防、二次予防に分けて集計し、性別、年齢別、他の

糖尿病 (-)										糖尿病 (+)									
高血圧 (-)										高血圧 (-)									
喫煙 (-)										喫煙 (-)									
LDL-C	HDL-C									HDL-C									
	70	65	60	55	50	45	40	35	30	70	65	60	55	50	45	40	35	30	
120	1	1	1	2	2	2	3	4	4	3	4	4	5	6	7	9	10	12	
130	1	1	2	2	2	3	3	4	5	4	4	5	6	7	9	10	12	15	
140	1	2	2	2	3	3	4	5	6	4	5	6	7	9	10	12	15	17	
150	2	2	2	3	3	4	5	6	7	5	6	7	9	10	12	15	17	21	
160	2	2	3	3	4	5	6	7	8	6	7	9	10	12	15	17	21	24	
170	2	3	3	4	5	6	7	8	10	7	9	10	12	15	17	21	24	29	
180	3	3	4	5	6	7	8	10	12	9	10	12	14	17	20	24	29	34	
190	3	4	5	6	7	8	10	12	14	10	12	14	17	20	24	29	34	41	
200	4	5	6	7	8	10	12	14	16	12	14	17	20	24	29	34	40	48	

糖尿病 (+)										糖尿病 (+)									
高血圧 (+)										高血圧 (+)									
喫煙 (-)										喫煙 (+)									
LDL-C	HDL-C									HDL-C									
	70	65	60	55	50	45	40	35	30	70	65	60	55	50	45	40	35	30	
7	9	10	12	15	17	21	25	29	35	16	19	23	27	33	39	46	54	64	
9	10	12	15	17	21	25	29	35	41	19	23	27	32	39	48	54	64	76	
10	12	15	17	21	24	29	35	41	49	23	27	32	38	46	54	64	76	89	
12	15	17	21	24	29	34	41	49	57	27	32	38	45	54	64	75	89	105	
15	17	20	24	29	34	41	49	57	67	32	38	45	54	64	75	89	105	124	
17	20	24	29	34	41	49	57	68	80	39	45	54	63	75	89	105	123	145	
20	24	29	34	41	49	57	67	80	94	45	53	63	75	88	104	123	145	170	
24	29	34	41	49	57	67	79	94	110	53	63	75	88	104	123	144	169	198	
29	34	41	49	57	67	79	94	110	130	63	74	88	104	122	144	169	197	230	

図5. 動脈硬化リスクチャート(部分) 60~65歳の女性で他のリスクがない場合とある場合の6年間における冠動脈疾患発症頻度 (/1,000人)

主要危険因子(喫煙, 高血圧, 糖尿病)とLDL-CおよびHDL-C別に集計したのがJ-LITチャートである<sup>9,10)</sup>.

このチャートの一部を図5に示した。例えば、60歳女性でLDL-C 150mg/dlかつHDL-C 50mg/dlでも他の危険因子がなければ6年間のMI発症数/

1,000人は3であり、糖尿病と高血圧を合併すれば24となり、さらに喫煙も加われば54となる。同じLDL-C、HDL-Cでも他の危険因子の有無によりCHDの発症率(絶対リスク)が大きく異なり、マルチプル・リスクファクターを配慮したGLが必要となる。

LDL-C 133mg/dlで58歳の症例において、男女別に、他の危険因子の有無により絶対リスクがどれだけ異なるかを図6に示した。図6に基づいて得られた他の冠危険因子の絶対リスクの影響をみれば、同じLDL-C値でもリスクは大きく異なることがわかる(図6)。逆に同じ危険因子が

あってもLDL-Cの値によりリスクが異なることは図7から明らかである。

#### 4. 患者カテゴリー別治療目標値

上述のように個々の患者の総合リスク(グローバル・リスク)は、冠危険因子がいくつあるかによって異なることから、図6のように冠危険因子が全くない群から、1~5個の群分けを行うと各群の絶対リスクと相対リスクの平均値が算出される(但し加齢以外の危険因子から計算)。このように患者を冠動脈疾患の有無、冠危険因子の数によりカテゴリーに分けて治療目標値を設定する必要がある。冠動脈疾患はないが、他の危険因子を有する患者群では、他の冠危険因子の数(n)により相対リスクは $2^{n-1}$ と概算できる。冠危険因子の重なりは相加的ではなく相乗的に作用することがあきらかである。HDL-C 40mg/dl以下は冠危険因子であるが、60mg/dl以上は負の危険因子であり、他の冠危険因子を1つ相殺できる。

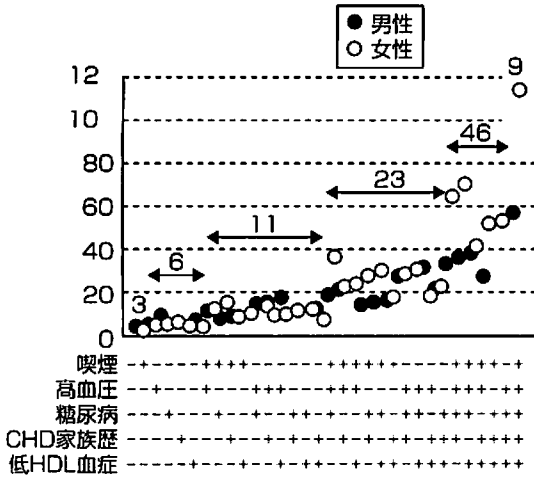


図6. 58歳, LDL-C133mg/dlの患者の一次予防における冠危険因子と冠動脈疾患頻度(1,000・6年間)

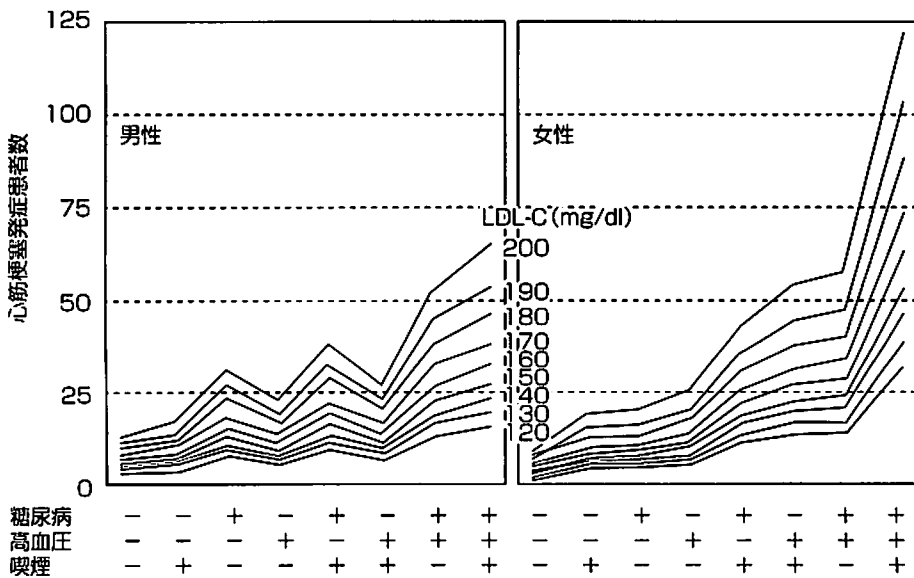


図7. 一次予防における冠危険因子とLDL-C値別の6年間における心筋梗塞発症患者数/1,000人 (J-LITチャートによる)

表. 日米患者カテゴリー別患者管理基準

日本の患者カテゴリー			脂質管理目標値		ATP IIIの患者カテゴリー			
	冠動脈疾患	他の冠危険因子	絶対リスク*	LDL-C(mg/dl)		冠動脈疾患	他の冠危険因子	絶対リスク*
				日本	米国			
A	-	0		<160	<160	-	0	
B1		1	0.5	<140	<160		1	
B2		2	1.0	<120	<130	-	2+	<10
B3	-	3	1.8	<120	<130			10-20
B4		4	3.8	<100	<100		CHD-Eq**	>20
C	+		18.3	<100	<100	+		

\*10年間の冠動脈疾患発生頻度(%)

\*\*CHD-Eq: CHD risk equivalents(CHD 合併と同等の危険性を持つ)

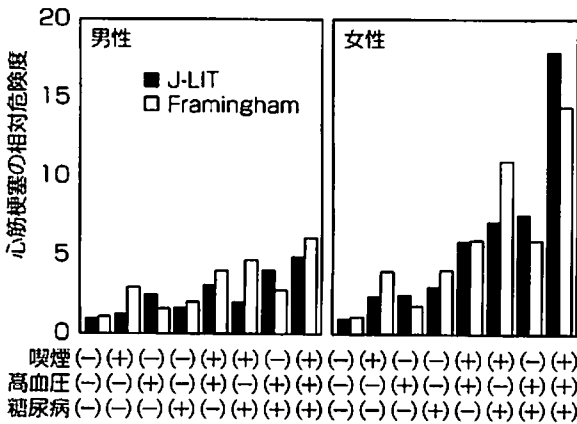


図8. わが国(J-LIT)と米国(フラミンガム・スタディ)の冠危険因子と相対危険度. 両者にほとんど差が見られない.

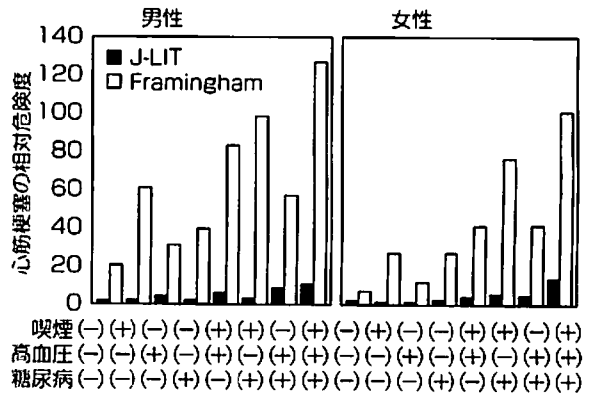


図9. わが国(J-LIT)と米国(フラミンガム・スタディ)の冠危険因子と絶対リスク. 両者に顕著な差が見られる.

### 5. 米国のガイドライン(ATPIII)との比較

2001年5月, 米国の高コレステロール血症診療ガイドライン(NCEP-ATPIII)<sup>11)</sup>が発表された<sup>12)</sup>. ATPIIIはわれわれが提案した管理目標値ときわめて共通点が多いことが判明した(表). 患者カテゴリーの分類が似ており, 他の冠危険因子数によって個々の患者の絶対リスクを算出して, 治療目標値を設定する方法は共通である. 目標値もほぼ同じである.

しかし, 同じカテゴリーの患者でも今後10年間で心血管イベントを起こす絶対リスクはATPIIIではわが国の5~10倍高いことがわかる. フラミンガム・スタディとわが国のJ-LITのデータを比較すると, 対象患者や経過観察方法などに差があるが, 同一の基準で評価すると図8, 9のごとく, 相対リスクは両者にあまり差が見られないが, 絶対リスクが極端に異なることが理解できる. 費用対効果などを考えてガイドラインは設定されなければならない.

## おわりに

高脂血症の診療GLは以下のように設定することが望まれる。

- 1) わが国のデータに基づいて、わが国に適したガイドラインの設定を目指す。
- 2) 相対リスクだけではなく、絶対リスクを基に治療目標値を設定する。
- 3) 個々の冠危険因子のGLではなく、マルチプル・リスクファクターを総合的に判定し、グローバル・リスクに基づいて治療目標値を設定する。
- 4) 患者カテゴリー別に治療目標を設定する。
- 5) 患者個人に適応出来るテーラーメイド医療を動脈硬化リスクチャートで実践するようになる。

GLは基礎研究や臨床研究の進歩により変遷するのが当然であって、不動の真理ではないことは当然である。今後とも最良のGL作成に向けてわが国独自のエビデンスを得る努力が続けられるべきであろう。

## 文 献

- 1) Stamler J, et al: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356, 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 256: 2823-2828, 1986.
- 2) Verschuren WM, et al: Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. JAMA 274: 131-136, 1995.
- 3) Mabuchi H, et al: Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 61: 1-6, 1986.
- 4) Wood D, et al: together with members of the Task Force: Task force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Atherosclerosis 140: 199-270, 1998.
- 5) Wilson PW, et al: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 97: 1837-1847, 1998.
- 6) Grundy SM, et al: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 100: 1481-1492, 1999.
- 7) ワークショップ: 動脈硬化リスクファクター管理基準設定に向けて。動脈硬化 28 (supplement): 94-97, 2000.
- 8) 21世紀の動脈硬化診療ガイドライン—EBMに基づくガイドラインの設定—。動脈硬化診療ガイドラインの提案—。動脈硬化 29 (supplement): 201-206, 2001.
- 9) 馬淵 宏, 他: J-LITチャート1. 日本人における冠動脈疾患の一次予防—冠危険因子の影響—。動脈硬化 29 (supplement): 296, 2001.
- 10) 馬淵 宏, 他: J-LITチャート2. 日本人における冠動脈疾患の二次予防—冠危険因子の影響—。動脈硬化 29 (supplement): 296, 2001.
- 11) Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285: 2486-2497, 2001.