

ダイジェスト版  
虚血性心疾患の一次予防ガイドライン(循環器病の診  
断と治療に関するガイドライン(1999-2000年度合同  
研究班報告))

|       |   |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-03<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/2297/7218">http://hdl.handle.net/2297/7218</a>               |

## 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1999 - 2000 年度合同研究班報告)

### 【ダイジェスト版】

# 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本動脈硬化学会，日本高血圧学会，日本糖尿病学会，日本老年医学会，日本栄養・食糧学会，日本更年期医学会，日本小児循環器科学会，日本心臓リハビリテーション学会

班 長 北 畠 顕 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学  
 班 員 板 倉 弘 重 国立健康・栄養研究所臨床栄養部  
 大 内 尉 義 東京大学大学院医学系研究科加齢医学  
 小 林 正 富山医科薬科大学  
 近 藤 和 雄 お茶の水女子大学生活環境研究センター  
 斎 藤 宗 靖 自治医科大学大宮医療センター循環器科  
 斎 藤 康 千葉大学大学院医学研究科細胞治療学  
 島 本 和 典 札幌医科大学内科学第二講座  
 土 居 義 明 高知医科大学老年病学  
 友 池 仁 暢 国立循環器病センター  
 原 田 研 介 日本大学医学部附属板橋病院小児科  
 藤 島 正 敏 九州大学 (名誉教授)  
 堀 正 二 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学  
 本 庄 英 雄 京都府立医科大学産婦人科  
 松 崎 益 徳 山口大学大学院医学研究科器管病態内科学  
 馬 淵 宏 金沢大学大学院医学系研究科 (内科)  
 横 山 光 宏 神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学

協力員 阿 古 潤 哉 東京大学医学部附属病院老年病科  
 卜 部 諭 済生会滋賀県病院産婦人科  
 岡 田 知 雄 日本大学医学部附属板橋病院小児科  
 清 原 裕 九州大学大学院医学研究科病態情報内科学  
 久保田 功 公立置賜総合病院  
 斉 藤 重 幸 札幌医科大学内科学第二講座  
 佐 藤 啓 富山医科薬科大学医学部内科学 (第一)  
 佐 藤 洋 美 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学  
 瀬 尾 宏 高知医科大学総合診療部  
 田 中 伸 明 山口大学医学部附属病院中央検査部  
 能 登 信 孝 日本大学医学部附属板橋病院小児科  
 武 城 英 明 千葉大学医学研究科臨床遺伝子応用医学  
 事務局 楠 岡 英 雄 国立大阪病院臨床研究部  
 佐久間 一 郎 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

### 外部評価委員

大 橋 靖 雄 東京大学大学院健康科学・看護学専攻健康科学大講座  
 岸 玲 子 北海道大学大学院医学研究科予防医学  
 木 全 心 一 東京厚生年金病院

竹 下 彰 九州大学大学院医学研究科循環器内科  
 松 尾 裕 英 四国電力中央健康管理センター

## 目 次

1. 序 文
  2. 日本人における虚血性心疾患の特徴
  3. 日本人の虚血性心疾患への対応
    1. 生活習慣
      1. 喫 煙
      2. 運 動
      3. 栄 養
      4. 体 重
      5. 精神保健
    2. 危険因子
      1. 高血圧
      2. 高脂血症
      3. 糖尿病
    3. 治 療
      1. ホルモン補充療法
      2. アスピリン
    4. 年齢と性差
      1. 高齢者
      2. 女 性
- 附表 1. 虚血性心疾患の危険因子  
 附表 2. 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン

## 1 序文

平成 11 年 4 月に日本循環器学会学術委員会で、虚血性心疾患に一次予防ガイドラインとして、わが国における狭心症と心筋梗塞の予防のための指針を策定することとなった。

本ガイドラインは、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児循環器学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会、日本老年学会、日本更年期学会、日本栄養・食糧学会、日本心臓リハビリテーション学会を母体として推薦された班員 17 名と実務協力員 12 名、事務局 2 名により構成された班により 2 年間にわたり調査、研究し、最終的に全班員の合議により策定した。ガイドラインの妥当性については 5 名の外部評価委員にお願いした。

本ガイドラインの最大の特徴は虚血性心疾患の一次予防を目標に多くのエキスパートが一同に会し、専門領域に囚われず協議し一定の結論に収束し得たことである。わが国においてはガイドライン策定の根拠とすべき臨床試験によるエビデンスが十分でないことは周知のことであるが、幸いにも、疫学調査には欧米に遜色のない研究が存在する。そこでガイドライン策定の手順として [1] 日本人の虚血性心疾患の集団としての特徴を欧米におけるそれと疫学調査に基づいて比較検討し、さらに、[2] 虚血性心疾患を心筋梗塞、労作性狭心症、安静狭心症など各病態の観点から日本と欧米との相違を調査し、高齢者、性差による修飾についても検討した。これらの予備的調査に基づき日本人における冠危険因子の関与について、高脂血症、高血圧、糖尿病、家族歴、体重、喫煙、精神保健について考察し、最後に日本人の虚血性心疾患の一次予防のために日本人が遵守すべき生活習慣、危険因子への対応、予防的治療法、について見解をまとめ提言とした。調査の段階で収集した資料は、米国医療政策研究局によるグレーディングを一部改定した方法で評価した。

### 0. メタアナリシス

- I. 大規模なよく管理された無作為対照比較試験
- II. 小規模だがよく管理された無作為対照比較試験
- III. よく管理されたコホート研究
- IV. よく管理されたケースコントロール試験
- V. 非比較対照試験または対照の少ない比較対照試験

VI. 一致しないデータであるが、治療指針作成に有用  
VII. 専門家の意見

参考とした資料は総数 450 有余にのぼったが、当初予想したように日本人に関するエビデンスが質、量ともに少なく、日本人のための日本人によるエビデンスのさらなる充実が急務である。

本ガイドラインの策定に当たっては、現在の医療事情、医療保険制度、医療経済学などを考慮し現時点において日本人で虚血性心疾患を予防しうるに必要な指針を提言しえたと考えるが、さらに医学的知見、臨床試験のエビデンス、医療技術、環境の充実を経て理想的なガイドラインと改定されていくことが望まれる。

## 2 日本人における虚血性心疾患の特徴

わが国の久山町研究と Framingham 研究における心筋梗塞発症率 (対 1,000 人/年) を比較すると (図 1)、前者は男性 1.6、女性 0.7、後者はそれぞれ 7.1、4.2 で、Framingham の方が 5 ~ 6 倍高い。一方、久山町の脳梗塞発症率は男性 10.8、女性 6.4 で、Framingham の 2.5、1.9 に比べ 3 ~ 4 倍高かった (図 1)。つまり、日本人では脳卒中のリスクが高い代わりに虚血性心疾患のリスクが低く、欧米白人とは異なった動脈硬化のパターンを示すのである。

また、わが国の心筋梗塞症例は欧米の症例と比較して、予後が良好であることが示唆されている。その理由として低脂肪食嗜好、さらに多枝病変、心筋梗塞の既往、および非 Q 波梗塞などを有する症例が少数であることがあげられている (表 1)。

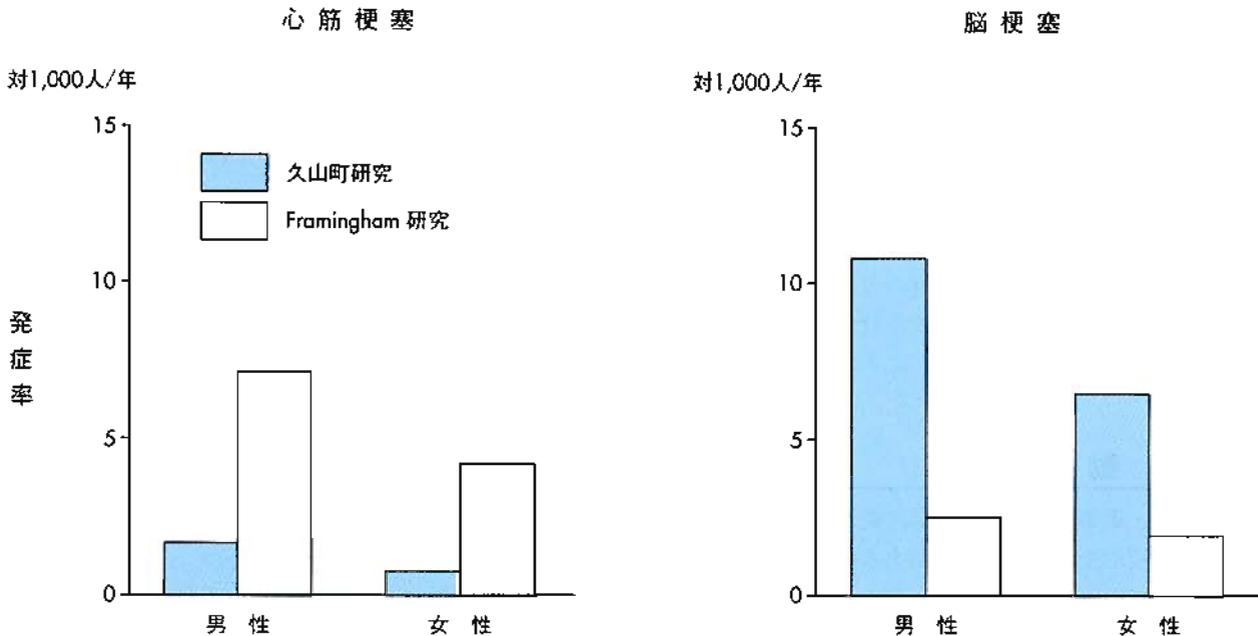
このような特徴を有するわが国の虚血性心疾患の死亡率は、現在横這い状態であり、その増加の兆しはない。

表 1. 日本および米国において心筋梗塞患者が各危険因子を有する割合

|                  | 日 本         | 欧 米       |
|------------------|-------------|-----------|
| 高齢者 (70 歳以上)     | 46 ~ 49.5 % | 15 ~ 37 % |
| 男 性              | 55 ~ 87.5 % | 60 ~ 75 % |
| 心筋梗塞の既往          | 9 ~ 22.2 %  | 15 ~ 35 % |
| 前壁梗塞             | 44 ~ 57 %   | 28 ~ 54 % |
| Killip III or IV | 6.1 ~ 25 %  | 27 ~ 45 % |
| 非 Q 波梗塞          | 6 ~ 27 %    | 13 ~ 43 % |
| 多枝病変             | 27.5 ~ 36 % | 28 ~ 45 % |

※ % は各因子を有する患者が全体の何%かを示す

図1 久山町研究と Framingham 研究における心筋梗塞および脳梗塞発症率の比較、追跡各26年



しかし、米国で生活習慣の改善や治療法の進歩により、虚血性心疾患が著明に減少しつつあるのに対し、横這い状態であることは、増加に等しいと言えるのではなからうか。

近年わが国では、高脂血症、耐糖能異常、肥満などの代謝性疾患の頻度が大幅に増加しており、またストレスの多い社会である。虚血性心疾患の一次予防には、それらの改善が高血圧管理や禁煙の普及とともに、大きな課題となると考えられる。

### 3 日本人の虚血性心疾患への対応

#### 日本人における虚血性心疾患の危険因子

本ガイドラインでは、以下の病態を日本人における虚血性心疾患の危険因子として定める(附表1)。

- [1] 年齢要因としては、従来通り男性は45歳以上とするが、女性は、55歳以上もしくは早発閉経(わが国では43歳未満での閉経)で、ホルモン補充療法を受けていない場合とする。
- [2] 冠動脈疾患の家族歴は両親、祖父母および兄弟・姉妹における突然死や若年発の虚血性心疾患の既往とする。
- [3] 喫煙は虚血性心疾患の重要な危険因子である。

[4] 高血圧は日本高血圧学会の定義に従い、140あるいは90 mmHg以上とする。

[5] 肥満は日本肥満学会の定義に従い、BMI 25以上かつウエスト周囲径が男性で85 cm、女性で90 cm以上とする。

[6] 耐糖能異常は日本糖尿病学会の判定基準に従い、境界型および糖尿病型を含む。

[7] 高脂血症に関しては日本動脈硬化学会の定義に従い、高コレステロール血症(総コレステロール220 mg/dL以上、あるいはLDLコレステロール140 mg/dL以上)、高グリセライド血症(150 mg/dL以上)および低HDLコレステロール血症(40 mg/dL未満)を高脂血症と定義し、そのいずれをも危険因子とする。

[8] 精神的、肉体的ストレスを危険因子とする。

## 1 生活習慣

### 1 喫煙

喫煙が虚血性心疾患の危険因子であることは明白で、J-LITでも有意に出ており、その対策が求められている。喫煙の弊害について喫煙者本人だけでなく、家族あるいは同居者にも受動喫煙の害があることを繰り返し教える必要がある。喫煙者自身の喫煙量を把握させ、ニコチン

依存度を評価する。ニコチン依存度はファガストロームのニコチン依存度指数で測定される。

ニコチン依存症から離脱させるために、ニコチンガム、ニコチンパッチなどを用いたニコチン置換療法も対応策の一つにあげられる。禁煙のための個別のカウンセリングや集団でのカウンセリングなども行われている。病院や診療所での禁煙教室、あるいは企業の健康管理室を中心とした集団指導も禁煙の動機づけに効果がある。インターネットを使って医師と患者、あるいは患者同志でのコミュニケーションも行われ禁煙の成果が報告されている。公共の場での禁煙や喫煙場所の設営、煙草の自動販売機の禁止などを含めた公的機関による対応策も必要である。

## 2 運動

日常生活・職業上の活発な身体活動が、冠動脈疾患の発生または死亡を減らすことに関する疫学的研究が数多く報告されている。

アメリカスポーツ医学協会（ACSM）では科学的な根拠に基づいて「すべての米国民は30分以上の中等度強度の運動を、できれば毎日行うべきである」ことを勧告している。また米国心臓協会（AHA）では、心血管死のリスクを減らすために中等度の強度の身体活動を1回30分、週3～4回行うこと、運動能力の低い人や疾病を有する人では監視型運動療法教室に入ることを勧めている。さらに女性の冠疾患予防に関するAHA/ACC合同声明では、女性においても毎日最低30分の中等度の強さの動的な運動（例えば速足歩き）を、また心筋梗塞に罹患したり血行再建術を受けた女性では監視型運動療法を行うことを勧めている。NIH Consensus Conferenceでは「すべてのアメリカ人は自分の運動能力、必要性、興味に応じたレベルの規則的な身体活動を行うべきである。子供も大人もできれば毎日、中等度の強さの運動を少なくとも30分行うことを目標とすべきである。すでに心血管疾患を有している人においては、心臓リハビリテーションがもっと広められるべきである」としている。これらの勧告に共通している運動処方「中等度の動的な運動を、1日30分、週3～4日できれば毎日行うこと」に要約される。ただしこれに対して、一次予防のためにはさらに多い運動量・強い運動強度が必要であるという反対論もある。

わが国においては、心血管疾患のリスク軽減のための証拠に基づく運動のガイドラインはこれまでほとんど示されていなかった。厚生省循環器病研究「循環器疾患予防のための運動療法に関する研究班」（村山正博班長）

ではKarvonen式 $k = 0.5 \sim 0.6$ 、嫌気性代謝閾値心拍数の80～100%、あるいはBorg指数13（ややきつい）を推奨している。しかしながら、一次予防という観点からはさらに詳細な運動処方が望ましいと考えられ、現在の欧米のガイドラインにしたがって「中等度の強度の運動を1日30分、できれば毎日」行うことをここに勧告するものとする。中等度の運動とは、時速4.5～6.5 Kmの速足歩き、ゆっくりと泳ぐ水泳、平地を歩くゴルフ、などである。

## 3 栄養

エネルギー源となる栄養素は糖質、脂質、蛋白質である。これらの栄養素摂取比率の変化は体重、血清脂質値、血糖値などに影響を及ぼすことから、摂取比率に配慮することが必要である。日本人の摂取エネルギーに占める糖質、脂質、蛋白質の構成比は、平成10年度国民栄養調査によると、総エネルギー摂取量が1,979 Kcalで、糖質57.7%、脂質26.3%、蛋白質16.0%と報告されている。

糖質の摂取量は総エネルギーの少なくとも50%以上とすることが望ましい。糖質エネルギー比が高くなるとVLDLの増加をもたらしやすいので、VLDLの増加を伴う場合には糖質、特に果糖、砂糖の摂取量が過剰とならないようにする。糖質のなかでは穀物の摂取がすすめられる。

日本では脂質摂取量の増加に伴って、高脂血症や糖尿病発症率の増加が認められ、また日系移民研究からも同様な結果が報告されている。このため脂質エネルギー比は成人で20～25%程度とする。AHA Dietary Guidelineでは30%以下を推奨しているが、日本人の体質を考慮してより低脂肪を一般的目標とする。エネルギー消費量が大きい場合や小児、あるいはVLDLの増加を伴う高脂血症では脂質エネルギー比を一般のレベルより高めに設定する。

脂質の主要な構成成分は脂肪酸であり、各脂肪酸の摂取量に配慮することも必要である。ステアリン酸を除く飽和脂肪酸（S）はコレステロールの増加作用があり、代表的な一価不飽和脂肪酸（M）であるオレイン酸にはLDLコレステロール増加作用がなく、HDLコレステロール上昇作用が認められている。多価不飽和脂肪酸（P）は体内で生合成されず重要な働きをしていることから必須脂肪酸として知られている。多価不飽和脂肪酸にはn-6系脂肪酸（リノール酸、アラキドン酸）とn-3系脂肪酸（ $\alpha$ -リノレン酸、EPA、DHA）とがあり、この2系列の脂肪酸は異なった生理作用を示すことから、それ

それぞれの摂取量に配慮することが必要である。多価不飽和脂肪酸はフリーラジカルによって過酸化脂質に変質するため、過剰な摂取は好ましくなく、抗酸化物質をあわせて摂取することが必要である。一般に n-6 系脂肪酸は LDL コレステロールを低下させるが摂取量が多いと HDL コレステロールを低下させてしまう。n-3 系脂肪酸には VLDL 低下作用があり PPAR $\alpha$  の関与が考えられている。さらに抗炎症作用、血液凝固抑制作用などがあり動脈硬化に抑制的に作用している。各脂肪酸の作用や日本人の栄養調査の結果などを検討した結果、脂肪酸の摂取割合は、S : M : P で 3 : 4 : 3 程度とし、n-6 / n-3 の比は 4 / 1 を目安にすすめるが、n-3 系脂肪酸の抗動脈硬化作用を考慮にいれて、その摂取量を増加させても良いと考える。これらの脂肪酸摂取量は一定のものではなく体質などによって増減すべきである。

炭水化物を主要成分として食物繊維が食品にふくまれており、人の消化酵素で消化されない難消化性成分として大切な作用をしている。食物繊維のなかでも粘調度の高い水溶性食物繊維（ペクチン、 $\beta$ -グルカンなど）は LDL コレステロール低下作用が報告されている。空腹感を癒し、エネルギー摂取量を抑制し、耐糖能の改善にも効果がみられる。

食物繊維の推奨摂取量は 20 ~ 25g / 日とされるが、25g / 日以上 50g / 日程度までは安全とされる。特に冠危険因子を合併している場合には、食物繊維を多く含む食品の摂取をすすめる。穀類、野菜、豆類、果物、ナッツ類などの摂取がすすめられる。

食塩摂取量に関する疫学試験や減塩介入試験などから、高血圧予防のために食塩摂取量は 6g / 日以下が推奨されている。食塩摂取量が血圧に及ぼす影響には個人差が大きく個人レベルでの評価が必要であり、日本人成人には 10g / 日未満 (0.15g · 体重 Kg 未満) が望ましいとされるが、高齢者、高血圧患者、糖尿病患者では食塩感受性者が多く減塩が望ましい。

抗酸化物質の摂取が虚血性心疾患の予防に効果のあることが報告されている。抗酸化物質としてビタミン E、ビタミン C、カロテノイド ( $\beta$ -カロテンなど)、ポリフェノール (フラボノイド、イソフラボンなど) などが知られており、野菜、果物、茶、穀物などに含まれている。これらの食品には抗酸化物質の他、食物繊維やミネラルが含まれており、その摂取量と虚血性心疾患発症率と逆相関が報告されている。

ビタミンは健康を維持していくために適正量摂取しなければならない。虚血性心疾患と関連して抗酸化ビタミン以外に十分量摂取が求められるのは葉酸、ビタミン

B6、ビタミン B<sub>12</sub> などである。これらのビタミンが不足すると血中ホモシステイン値が上昇して動脈硬化を促進させる可能性がある。米国での葉酸推奨量は一日 0.4 mg であるが、日本では 0.2 mg で許容上限摂取量は 1 mg とされる。ビタミン B<sub>6</sub> 所要量は成人男性 1.6 mg、成人女性 1.2 mg で許容上限摂取量は 100 mg とされる。ビタミン B<sub>12</sub> 所要量は 18 歳以上で 2.4 mg と定められている。

健康を維持し、虚血性心疾患を予防していくためにバランスのとれた適正量のミネラルを摂取することが必要である。カリウム摂取不足は高血圧を引き起こすことが報告されており、高血圧予防のために、日本人 (15 歳以上) 一人当たりのカリウム摂取量目標値を 3,500 mg / 日 (50 mg / Kg) とすることが望ましい。ミネラルと高血圧との関連についての研究でカリウムの他にカルシウムやマグネシウムの摂取が高血圧の改善に効果のあることが報告されている。セレンは重要な抗酸化物質である。セレン所要量は、18 ~ 29 歳の男女で 0.9  $\mu$ g / Kg、30 歳以上では男女 0.8  $\mu$ g / Kg とされる。

## 4 | 体 重

肥満や痩せは死亡率が高く、冠危険因子の発症を促進することが明らかにされており、適正な体重に維持することが必要である。適正な体重を維持するためには、運動あるいは身体活動などによる消費エネルギー量を高めるとともに、消費エネルギー量に見合ったエネルギー量を摂取する。

健康を維持し虚血性心疾患を予防する適正な体重は、最も疾病の少ない BMI 22 を基準とする標準体重 (理想体重) を参考に個人ごとに決定する必要がある。標準体重 (Kg) は「身長 (m)<sup>2</sup> × 22」で計算された値とする。BMI 25 以上が肥満と判定されるが、肥満のなかでも内臓脂肪型肥満で冠危険因子の合併が高率であることから、ウエスト周囲径が男性で 85 cm、女性で 90cm 以上となる、内臓脂肪型肥満では、その改善をはかるようにする。また、糖尿病患者では BMI を 23 未満にすることが推奨される。

## 5 | 精神保健

職業性ストレスが虚血性心疾患の発症に関与する要因の一つであることは、欧米を中心に数多くの報告がある。

健康に影響を及ぼすストレス要因としては、仕事の負荷、責任などの仕事の要求度、仕事を行なう上での裁量度や自己能力の発揮などの仕事のコントロール、および

職場の人間関係としての上司、同僚の社会的支援がある。特に仕事の要求度が高く、仕事のコントロールが低い職場で精神的緊張度が高く、健康問題が生じやすい。さらに、職場での上司・同僚の支援が低いことがもっとも問題を生じやすい。これらの要因のほか、長時間労働、仕事の不安定さ、仕事上の出来事、その他の物理・化学的・人間工学的有害因子がストレス要因となりうるということが知られている。

循環器疾患とストレスに関しては、仕事欲求度・コントロールモデルに基づいて行われた研究のほとんどで有意な関連が得られ、また疫学的に質が高いと判断された研究において、より高い相対危険度を示す傾向があるなど、心血管疾患との強い関連性が示されている。これらの報告においては、仕事の要求度が高く、仕事のコントロールが低い高ストレイン群での虚血性心疾患の相対危険度は1.5～5倍である。

以上より、本ガイドラインに「精神保健」としてストレスへの対応を記載する事が妥当と考えられ、作業量を工夫し、長時間労働を避け、休日・休息を確保することを目標としたい。さらに心理的緊張状態の改善を得るために、仕事の要求度と裁量の自由度比を下げ、さらに職場における社会的支援を増やすことが望ましいと考えられる。ただし、職業性ストレスの評価法については、現在米国や日本でもいくつかスケール評価法が来ているが、ストレス量と健康影響との関係は直線的であり、どの点を数値目標とするか、まだ明確な基準を決定するに至っていない。

また、以前よりタイプA行動パターンが急性心筋梗塞発症の危険因子となることが知られている。従って、タイプA行動に気づき、それをコントロールすることを目標としたい。

## 2 危険因子

### 1 高血圧

1997年の高血圧学会診療ガイドラインでは、収縮期血圧値140 mmHg以上または拡張期血圧値90 mmHg以上が高血圧、正常血圧は収縮期血圧値130 mmHg未満かつ拡張期血圧値85 mmHg未満とし、この間に正常高血圧を置いている。また至適血圧は収縮期血圧120 mmHg未満かつ拡張期血圧80 mmHg未満である。これは血圧値と心血管疾患発症のリスクは正相関が認められるため、より低い値での血圧管理が理想とされるためである。すべての高血圧は管理の対象となるが、80歳以

上の高齢者では血管病のリスクとならない場合がある。

若年者、中年者および糖尿病を合併した患者は至適あるいは正常血圧(130/85 mmHg)に到達すること、高齢者では少なくとも正常高血圧(140/90 mmHg未満)にすることが望ましい。

高血圧は代表的な生活習慣病であり、生活習慣の改善による高血圧予防と降圧効果はすでに一部証明されている。とくに高血圧に脂質代謝異常、糖尿病など他の危険因子が加わっている場合は生活習慣の改善は重要な治療法となる。生活習慣の改善として食塩摂取量の制限、適性体重の維持、アルコール摂取量の制限、運動療法、禁煙に注目しこれらの指導を行う。

降圧療法が心血管病発症を予防することは、過去の多くの無作為化比較対照試験から明らかにされてきた。降圧薬の使用に際しては、各薬物の特徴および副作用を正しく把握し各患者の病態に合わせて最も適するものを選択する。高血圧学会ガイドラインにおける第一選択薬として推奨されるのは、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、AII受容体拮抗薬、少量の利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬である。

### 2 高脂血症

高コレステロール血症の診断基準値は、これまでの海外および国内の疫学研究から日本動脈硬化学会の策定どおり、血清総コレステロール値が220 mg/dL未満(LDLコレステロール値140 mg/dL未満)とする。虚血性心疾患の一次予防を考えた場合、240 mg/dL以上(LDLコレステロール値160 mg/dL以上)を食事療法と薬物療法の開始基準とし、治療目標値を診断基準値である血清総コレステロール値220 mg/dL未満(LDLコレステロール値140 mg/dL未満)とし、理想目標値として、特に高脂血症以外の冠危険因子を有する場合、血清総コレステロール値200 mg/dL未満(LDLコレステロール値120 mg/dL未満)とすることが望ましい。高脂血症治療の基本は食事療法であり、それにより効果が不十分な場合、薬物療法を追加する。

高トリグリセライド血症が虚血性心疾患の危険因子であることは、以前から指摘されてきた。高トリグリセライド血症における動脈硬化発症原因を考えた場合、レムナント、small dense LDL、低HDLコレステロール血症、血液凝固線溶系異常をあげることができ、また、肥満や耐糖能異常などの代謝性疾患との関連も重要である。これまでの日本人の調査結果から日本人の治療目標値として、日本動脈硬化学会「高脂血症診療ガイドライン」の診断基準値150 mg/dLを準用することが、妥当と考え

られる。

血清 HDL コレステロール値が虚血性心疾患の発症率と負の相関を示すことは、これまでの国内外の疫学調査から明らかである。また、40 mg/dL 以下で有意に虚血性心疾患合併率が増大することも明らかであり、さらに、一次予防試験の J-LIT では試験期間中の HDL コレステロール値が 40 mg/dL 未満で有意に冠動脈イベントの危険度が上昇し、50 mg/dL 以上で有意に危険度が低くなっていた。以上から、低 HDL コレステロール血症の治療目標値は「高脂血症診療ガイドライン」の診断基準値である 40 mg/dL 未満とする。

Lp(a) や、高トリグリセライド血症、Ⅲ型高脂血症、複合型高脂血症における、動脈硬化惹起性リポ蛋白と考えられるレムナントと small dense LDL が虚血性心疾患の危険因子として広く認められつつあり、治療にあたって留意すべきものとする。しかし、わが国においてはこれら危険因子と虚血性心疾患の疫学調査は不十分であり、診断基準値や治療目標値の設定のためには、今後の大規模臨床試験が必要である。

### 3 糖尿病

厳格な血糖コントロールをすべきである。空腹時血糖は 120 mg/dL を目標とする。HbA1c は正常上限 + 1% 以内を目標とする。

日本人血管合併症の成績では 2,424 名の対象者を 8 年間追跡した久山町研究では、糖尿病患者の脳梗塞を含む初回発症危険率が、空腹時血糖 120 mg/dL 以上になると有意に上昇した。血糖の正常化により冠危険因子である脂質異常が改善すること、また細小血管合併症の発症、進展が予防できることからできるだけ正常値に近づける厳格な血糖コントロールが虚血性心疾患の一次予防のため推奨される。

糖尿病患者における高血圧の治療に際しては、正常高値血圧 (130 ~ 139/85 ~ 89 mmHg) の患者では生活習慣の改善を 3 ~ 6 ヶ月指導し、効果不十分な場合には薬物による降圧治療を開始する。140/90 mmHg 以上の高血圧では、生活習慣の改善を指導しながら、同時に薬物治療を開始する。目標血圧は 130/85 mmHg 未満とする。

使用する薬剤については、日本高血圧学会のガイドラインで、糖尿病に対しての積極的な適応薬として ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、 $\alpha_1$  遮断薬が取り入れられている。これらの薬剤はインスリン抵抗性を改善し、また脂質代謝にも悪影響をおよぼさないか、むしろ改善させる。さらに欧米の前向き研究でも ACE 阻害薬や Ca 拮抗薬の

糖尿病患者の虚血性心疾患発症予防に対する有用性が明らかにされている。サイアザイド系利尿薬、 $\beta$  遮断薬を中心に用いた降圧でも糖尿病患者の心血管事故発症予防効果が認められている。ただし糖尿病患者では、インスリン抵抗性や脂質代謝が悪化したり、 $\beta$  遮断薬で経口血糖降下薬やインスリン治療中の低血糖の症状が減弱されることがあるので注意が必要である。一方糖尿病合併高血圧患者の心血管系事故のリスク軽減に持続型 Ca 拮抗薬に比し、ACE 阻害剤が有益との報告があるが、この点に関してさらなる研究が必要である。

食事、運動療法に加え、血糖値コントロールがある程度改善されても脂質異常が残存し、適正値にならない場合には、薬物療法を考慮する。

目標値は、総コレステロール 180 mg/dL 以下、LDL コレステロール 100 mg/dL 以下、トリグリセライド 150 mg/dL 以下、HDL コレステロール 40 mg/dL 以上とする。

## 3 治療

### 1 ホルモン補充療法

ホルモン補充療法 (HRT) は閉経後女性における虚血性心疾患の一次予防において念頭におくべき薬物療法である。HRT は欧米では閉経後女性の 30 ~ 50% に使用されているが、日本では殆ど普及しておらず、45 ~ 69 歳の女性の 1.8% しか受けていない。欧米の研究では、HRT が閉経後女性において虚血性心疾患の発症を約 50% 抑制することが報告されている。しかし、これらの成績はメタアナリシスまたは観察研究によって得られたものであり、実際の虚血性心疾患発症抑制効果はプラセボを対照においた二重盲検試験で確認する必要がある。米国では Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study (WHI) という前向き一次予防試験が進行中であり、結果は 2005 年に発表される予定である。

HRT の適応としては、一般的に、[1] 更年期障害の症状が強く、QOL が著しく損なわれている場合、[2] 卵巣性無月経などの卵巣機能障害のある閉経前女性、[3] 卵巣機能を早期に喪失した場合 (早期の自然閉経または何らかの疾患により両側卵巣摘除を受けた閉経前女性)、[4] 閉経後の骨量減少が著しい場合、またはすでに骨粗鬆症に罹患している場合などがあげられる。虚血性心疾患に関しては、現時点ですべての女性に一次予防の方法として、HRT を積極的にすすめることは時期早尚と言

わざるをえないが、更年期障害や骨粗鬆症などが存在する場合は、HRTを考慮する。エストロゲンはLDLコレステロール低下作用、HDLコレステロール増加作用を有するが、閉経後の高脂血症についても第一選択にはスタチン系薬剤を選ぶべきである。しかし、エストロゲンにはLp(a)低下というユニークな作用があるので、Lp(a)が著しく高い場合は、第一選択としてよい。

HRTのベネフィットがリスクを上回ると判断されるので、HRTを施行する場合には、HRTの内容とリスク(特に性器出血、乳癌、血栓症)をよく説明し、患者の希望を確認することが重要である。

## 2 アスピリン療法

22,071名の医師をアスピリン群とプラセボ群にわけ、平均60.2ヶ月にわたりアスピリン325mgを隔日投与した無作為比較二重盲検試験であるPhysicians' Health Studyでは、致死性・非致死性心筋梗塞の発症はアスピリン群が有意に低く、アスピリンが心筋梗塞の一次予防に有効であることが確認されている。

一次予防に関する日本人のデータはほとんどないが、わが国でも虚血性心疾患のリスクを数多く持つ患者において、抗血小板薬を投与することは患者の一次予防に有効である可能性が高いと考えられる。しかし、すべての人に抗血小板薬を投与することは現実的ではなく、またその必要もない。どのような患者群がもっとも利益を受けるかは現時点で明らかでないが、少なくとも虚血性心疾患の危険因子を数多く有する患者においては抗血小板薬の投与を考慮すべきであろう。また、糖尿病患者では、冠危険因子を合わせ持つ場合には、禁忌でない限りアスピリンの使用が考慮されるべきである。アスピリン服用の心筋梗塞発症一次予防への有用性は、糖尿病患者を対象にしたサブ解析でも、非糖尿病患者と同様に認められている。また糖尿病網膜症を有する患者でも禁忌ではない。

## 4 年齢と性差

### 1 高齢者

高齢者虚血性心疾患においても生活習慣の改善、食事療法、禁煙などは大切である。ただ高齢者では長年の生活習慣の変更は困難なことも多く、厳しい指導はかえってQOLを低下させる可能性もある。

高脂血症：高齢者においても食事療法や運動療法が基

本であるが、高齢者に無理のない程度に指導することが大切である。薬物治療では肝・腎機能低下や低蛋白血症など、高齢者によく合併する病態にも配慮した治療が必要であり、まず少量より投与を開始する。高齢者では効果、安全性およびコンプライアンスのうえからも、スタチンが日常臨床では使いやすい。前期高齢者では64歳までの成人の基準を目安にする。後期高齢者および超高齢者については治療の基準となる成績が無く、個別に対応すべきであろう。

高血圧：高齢者では、動脈硬化を基盤とした収縮期高血圧の頻度が高くなること、血圧の日内変動が大きいこと、すでに脳・心・腎などの血管合併症を伴うことが多いこと、各種の生理・代謝機能が低下していることなどの特徴があり、少量の薬剤投与を原則としてマイルドなコントロールを目指し、さらに時間をかけてゆっくりと降圧することが大切である。前期および後期高齢者では収縮期160mmHg以上または拡張期90mmHg以上を薬物治療開始の目安とする。ただ80歳以上の高齢者については降圧治療の有効性を示すデータに乏しい。

糖尿病：糖尿病の合併も高頻度となる。糖尿病合併例では冠血管径が細く、びまん性病変であることが多い。複数の危険因子を合併する場合には、より積極的な治療が望ましい。

喫煙：十分な禁煙指導が大切である。高齢者では病変の進行および新たな心事故発生に関与するという成績がある。

### 2 女性

閉経によるエストロゲン欠乏は冠動脈硬化の多くの危険因子を増加させ、また動脈硬化の基盤を作る。したがって、閉経は冠動脈硬化の重大な危険因子であり、特に自然にもしくは手術により早期に閉経した女性は他の危険因子が認められなくてもそれ自体で、虚血性心疾患の十分な一次予防をはかるべきである。

日本人における冠動脈危険因子の重み(オッズ比)の性差を検討した成績によれば、日本人男性におけるオッズ比の高い因子は、高血圧、喫煙、糖尿病、家族歴、高コレステロール血症の順であるが、女性では喫煙、糖尿病、高血圧、家族歴、高コレステロール血症の順であり、女性においては禁煙指導、糖尿病・高血圧・高脂血症の管理が特に重要であると考えられる。したがって、閉経後女性においては、一般的な一次予防法である、禁煙、カロリーと脂肪の摂取制限、食塩摂取制限、運動療法などのライフスタイル改善を特に強く勧めるべきである。

附表1 虚血性心疾患の危険因子

1. 加齢（男性 45 歳以上、女性 55 歳以上あるいは 43 歳未満で閉経し、ホルモン補充療法を受けていない女性）
2. 冠動脈疾患の家族歴
3. 喫煙習慣
4. 高血圧（収縮期血圧 140 mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上）
5. 肥満（BMI 25 以上かつウエスト周囲径が男性で 85 cm、女性で 90 cm 以上）
6. 耐糖能異常（境界型および糖尿病型）
7. 高コレステロール血症（総コレステロール 220 mg/dL 以上、あるいは LDL コレステロール 140 mg/dL 以上）
8. 高トリグリセライド血症（150 mg/dL 以上）
9. 低 HDL コレステロール血症（40 mg/dL 未満）
10. 精神的、肉体的ストレス

附表 2 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン

|             | 目標   | 欧米   | 日本  | 特記事項   | 欧米   | 日本  |
|-------------|--|--|---|--|--|---|
| <b>生活習慣</b> |  |  |   |  |  |   |
| 喫煙          | 完全な禁煙を実施   | III  | III   | 受動喫煙も回避すべき   | III  | III                                       |
| 運動          | 中等度の運動を週 3 ~ 4 回、1 回 30 分以上  | III  | II  | できれば毎日行うことが望ましい  | III  | VI  |
| 栄養          | 糖質エネルギー比を 50 % 以上に<br>脂肪エネルギー比を 20 ~ 25 % に<br>脂肪酸摂取バランスに注意<br>食物繊維を十分に摂取<br>食塩摂取 10g/日未満に<br>抗酸化物質を摂取<br><br>ホモシステインを減らす<br>ミネラルを不足なく摂取 | III<br>III<br>III<br>III<br>III<br>I<br>III<br>III | VI<br>VI<br>VI<br>VI<br>III<br>III<br>VI<br>III | 飽和脂肪酸：一価不飽和脂肪酸：多価不飽和脂肪酸 = 3 : 4 : 3、<br>n-6/n-3 比を 3 ~ 4 に<br>20 ~ 25g/日<br>高血圧合併時は 7g/日未満に<br>ビタミン E、ビタミン C、カロテノイド<br>ポリフェノール<br>葉酸、ビタミン B <sub>2</sub> 、ビタミン B <sub>6</sub> 、ビタミン B <sub>12</sub><br>カルシウム、カリウム、マグネシウム、セレン | III<br>III<br>III<br>III<br>III<br>III<br>III<br>III | VI<br>VI<br>VI<br>III<br>III<br>VI<br>III |
| 体重          | BMI を 25 未満に<br>BMI 25 以上の場合、ウエスト周囲径を男性では 85 cm 未満に、女性では 90 cm 未満に   | III  | VI  | 糖尿病患者は BMI を 23 未満に  | III  | VI  |
| 精神保健        | 作業量を工夫し、長時間労働を避け、休日・休息をきちんと取る<br>タイプ A 行動に気づきコントロールする  | III  | III   | 仕事の要求度と裁量権のバランスを確保する<br>職場における社会的支援を増やす  | III  | III                                       |
| <b>危険因子</b> |  |  |   |  |  |   |
| 高血圧         | 若年者、中年者、糖尿病患者では 130/85 mmHg 未満に  | ○  | III   | 高齢者では 140 ~ 160/90 mmHg 未満が望ましい  | ○  | III                                       |
| 高脂血症        | 総コレステロール 220mg/dL 未満<br>LDL コレステロール 140mg/dL 未満<br><br>トリグリセライド 150mg/dL 未満<br>HDL コレステロール 40mg/dL 以上                                    | ○<br>○<br>○<br>○                                   | III<br>III<br>III                               | 高脂血症以外の危険因子を有する場合<br>総コレステロール 200 mg/dL 未満、LDL コレステロール 120 mg/dL 未満が理想<br>レムナント、small dense LDL、Lp(a) に留意  | ○<br>○<br>III  | III<br>III<br>III                         |
| 糖尿病         | 空腹時血糖 120 mg/dL 未満<br>HbA1c 6.5 % 未満   | ○  | III   | 総コレステロールを 180 mg/dL 未満<br>LDL コレステロールを 100 mg/dL 未満  | ○  | III                                       |
| <b>治療</b>   |  |  |   |  |  |   |
| ホルモン補充療法    | 個々に効果とリスクを勘案して、施行を考慮   | II   | V   | 効果が期待されるもの：更年期障害、骨粗鬆症、高 Lp(a) 血症等の高脂血症、アルツハイマー病の予防<br>リスク：乳癌の既往と家族歴、血栓症の既往   | III<br>III   | V<br>VI                                   |
| アスピリン       | 危険因子を多数有する患者で投与を考慮   | ○  | III   | 糖尿病患者では他の危険因子を合わせ持つ場合、投与を考慮  | ○  | III                                       |

エビデンスのグレーディング

- 0. メタアナリシス
- I. 大規模なよく管理された無作為対照比較試験
- II. 小規模だがよく管理された無作為対照比較試験
- III. よく管理されたコホート研究
- IV. よく管理されたケースコントロール試験
- V. 非比較対照試験または対照の少ない比較対照試験
- VI. 一致しないデータであるが、治療指針作成に有用
- VII. 専門家の意見