

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 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7219

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 島 顯 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 明 札幌医科大学内科学第二講座
 土 居 義 典 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 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 済生会遊里病院産婦人科
 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機能内科学
 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 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学
 瀬 尾 宏 美 高知医科大学総合診療部
 田 中 伸 明 山口大学医学部付属病院中央検査部
 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

序文

1. 日本人における虚血性心疾患の特徴

- 1) 疫学的調査
- 2) 臨床的特徴の検討
 - a 心筋梗塞
 - b 労作性狭心症
 - c 安静狭心症
 - d 高齢者の虚血性心疾患
 - e 性差と虚血性心疾患

2. 日本人における冠危険因子の評価

- 1) 高脂血症
 - a コレステロール
 - b 中性脂肪、HDL コレステロールおよびその他の脂質
 - c 家族性高コレステロール血症
- 2) 高血圧
- 3) 糖尿病
- 4) 家族歴、体重、喫煙

5) 精神保健

3. 日本人の虚血性心疾患への対応

- 1) 総論
- 2) 各論
 - a 運動
 - b 栄養、体重、喫煙
 - c 年齢と性差
 - d 小児
 - e 脂質
 - f 高血圧
 - g 糖尿病
 - h 血液凝固線溶系
 - i 精神保健

附表 1. 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン

附表 2. 虚血性心疾患の危険因子

序 文

平成 11 年 4 月に日本循環器学会学術委員会で、虚血性心疾患の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になった。

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色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 (表 1)。

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。

表 1. 本ガイドラインにおけるわが国および欧米の引用文献グレーディングの分布

	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	総数
日本	1	5	2	67	32	89	3	42	241
欧米	17	32	13	93	17	14	3	23	212

1 日本人における虚血性心疾患の特徴

1 疫学的調査

1. はじめに

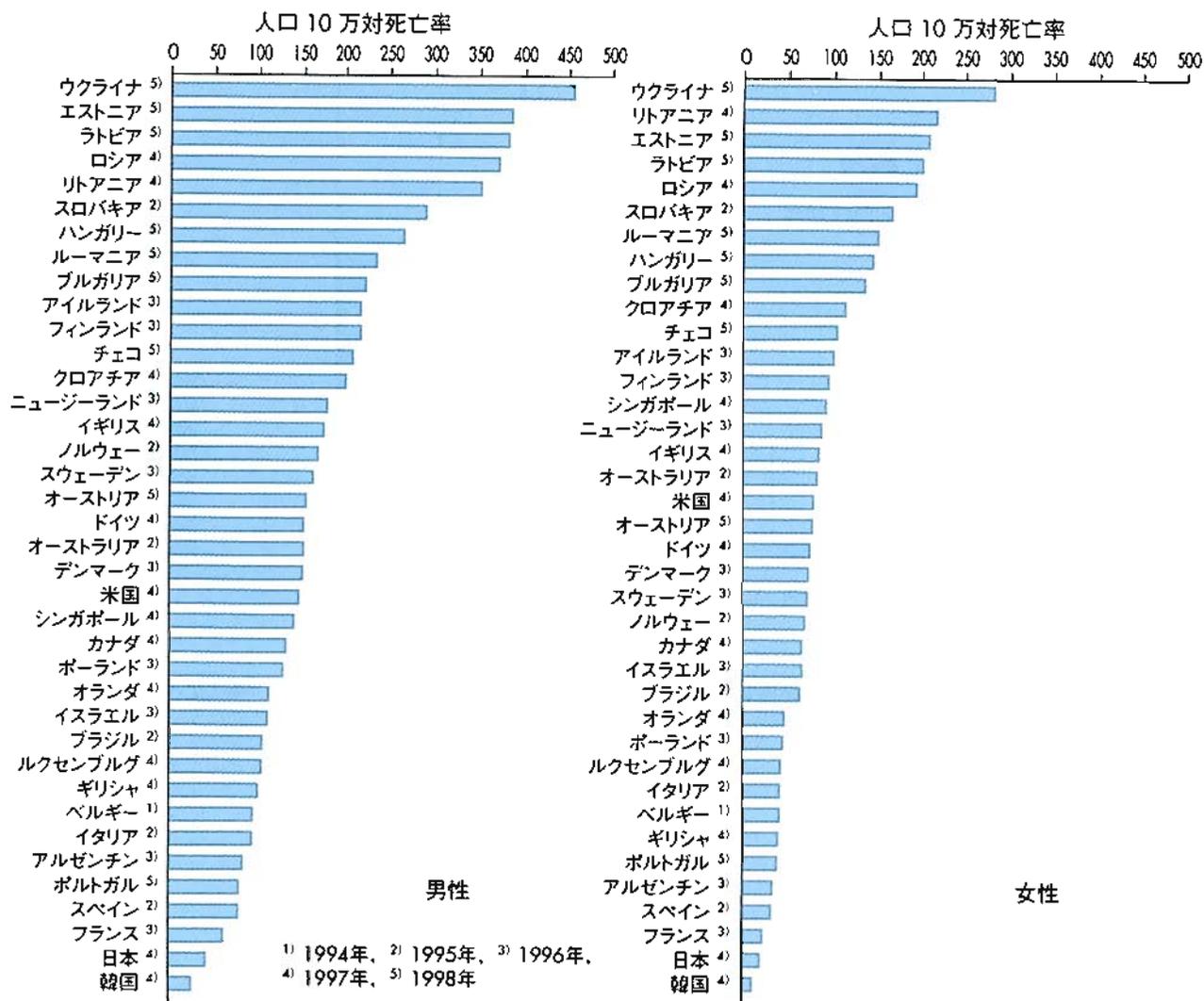
日本人は脳卒中の死亡率が高く、反対に虚血性心疾患のリスクが低いことが特徴とされてきた。しかし、戦後国民の生活水準が向上して食生活を含む生活習慣の欧米化が進み、循環器疾患の疾病構造に変化が認められる。本稿では、死亡統計ならびに疫学調査の成績から、循環器疾患の死亡率・発症率およびその危険因子にみられる日本人の特徴を諸外国の成績と比較しながら検討する。

2. 虚血性心疾患の国際比較

a. 死亡率

図 1 は、WHO の死亡統計をもとに、最近の世界各国の虚血性心疾患 (急性心筋梗塞ならびにその他の虚血性心疾患) 死亡率を年齢調整して比べたものである。それによると旧ソビエト連邦の構成国ならびに東欧・北欧の死亡率が上位を占め、ついで西欧・北米の先進諸国が続いている。これに対し日本の死亡率は先進国の中で最も低く、東欧・北欧の 1/8 ~ 1/10、西欧・北米の 1/5 に過ぎない。男女間で比較すると、いずれの国においても男性の死亡率が女性に比べ高いが、この傾向はわが

図1 国別にみた虚血性心疾患死亡率、人口10万対、WHO標準人口調整
(WHO: World Health Statistics Annual 1997-1999をもとに作成)



国でも変わりはなく男性はおよそ2倍のリスクがある。

b. 発症率

死亡統計は死に至らない軽症例の実態を反映していない。またその基礎となる死亡診断書の正確性にも問題がある。したがって、世界におけるわが国の虚血性心疾患の位置づけを正確に把握するにはその発症率を検討する必要があるが、同一基準によってわが国と他の国の発症率を比較した報告はない。この問題を可及的に明らかにするために、調査精度が比較的高い米国白人を対象にした Framingham 研究²³⁾と福岡久山町の住民(久山町研究)をそれぞれ26年間追跡した成績において⁴⁾、急性心筋梗塞と脳梗塞の粗発症率を比較した(図2)。その結果、久山町における心筋梗塞発症率(対1,000人/年)は男

性1.6、女性0.7、Framingham 研究はそれぞれ7.1、4.2で、Framinghamの方が5~6倍高かった。一方、久山町の脳梗塞発症率(対1,000人/年)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。つまり、日本人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呈するといえる。

3. 虚血性心疾患の時代的推移

a. 死亡率

虚血性心疾患の時代的变化を把握することは、その予防対策上きわめて重要である。わが国の人口動態統計⁵⁾において心血管病死亡率の推移を年齢調整してみると、脳血管疾患死亡率は1970年代より着実に減少している

図2 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

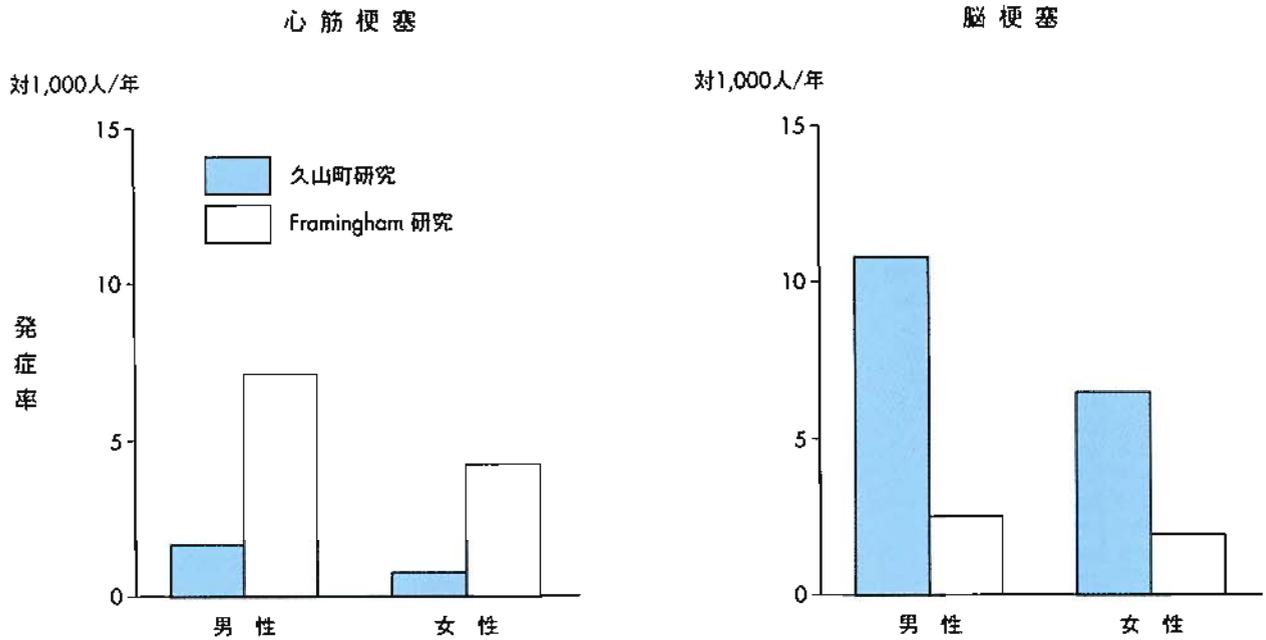
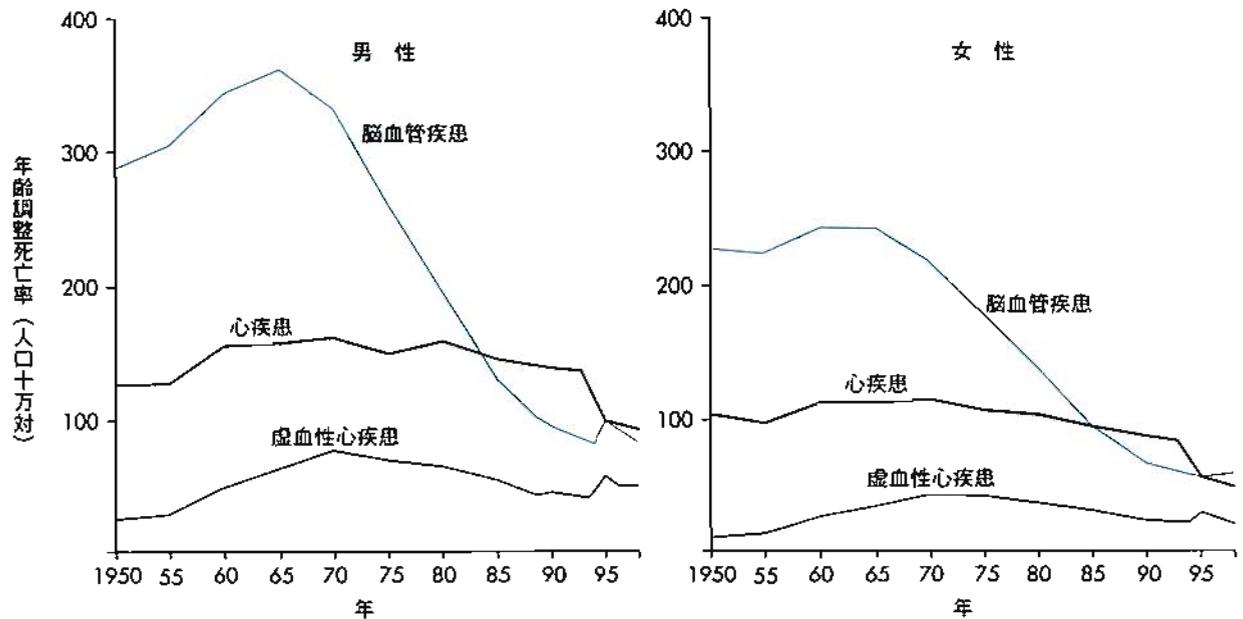


図3 わが国における心血管病の年齢調整死亡率（人口10万対）の年次推移（基準人口は1985年のモデル人口）



のに対し、心疾患死亡率は過去40年間ほぼ横這い、あるいはわずかながら減少傾向にある。一方、虚血性心疾患死亡率は、男女とも1970年まで増加した後は今日まで減少傾向を示している（図3）。1995年に心疾患死亡

率が減って、脳血管疾患および虚血性心疾患死亡率が増えているのは、国際疾病分類が第9版から第10版に変更になった際に死亡診断書の記載法が変更になったことの影響と考えられる。

表 2. コホート研究における虚血性心疾患の危険因子

	福岡 (久山)		広島/長崎		大阪	新潟 (新発田)	NIPPON DATA	Honolulu (日系人)	Framingham (米国白人)	
	M	F	M	F	M	M&F	M&F	M	M	F
年齢	+	+	+	+	-		+	+	+	+
血圧値	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
喫煙	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
血清コレステロール	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
耐糖能異常	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+
肥満	-	+			-	-		+	+	+
心電図異常	-	+	-	-		-			+	+
飲酒	-	-			+	-		+	+	+

M:男性, F:女性, M&F:男女込み,

+正の有意な危険因子, +*負の有意な危険因子, -有意ではない危険因子

b. 発症率

わが国では、虚血性心疾患発症率の動向について検討した疫学調査の成績は少ない。各地の地域・職域の疫学成績を集計した厚生省疫学共同研究班の結果⁶⁾では、1960年代から少なくとも1980年代後半までは心筋梗塞・突然死発症率に明らかな変動はみられなかった。福岡県久山町の追跡調査⁷⁾でも、1961年から1996年にかけて虚血性心疾患発症率に時代的变化はなかった。

4. 虚血性心疾患の危険因子

わが国の代表的な疫学調査^{5,7-10)}と Honolulu 心臓研究(日系人男性)^{11,12)}ならびに Framingham 研究(米国白人)^{13,14)}において虚血性心疾患の危険因子を比較を示し、日本人の特徴を探った(表2)。それによると、血圧値、喫煙、血清コレステロールの3大危険因子は、年齢とともに共通の要因として取り上げられている。一方、耐糖能異常、肥満、飲酒(予防的)はハワイ日系人および米国白人では有意な危険因子となるが、日本では必ずしも共通の因子とはなっていない。40~59歳の男性からなる16のコホートを25年間追跡した7カ国研究の報告¹⁵⁾では、年齢調整後の虚血性心疾患死亡率(対1,000人)は日本の田主丸の45から東Finlandの288までばらついており、追跡開始時の危険因子のうち血清コレステロールだけがこの死亡率の違いを説明する因子であったという。また、久山町の第1集団(1961年)を23年間追跡した成績⁷⁾では、対象者を追跡開始時の血清コレステロール高値(≥180 mg/dL)と喫煙の有無によって4群に分け、年齢・性・高血圧を調整して虚血性心疾患発症の相対危険を求めると、両者を持たない群に比べ、血清コレステロール高値のみの群と喫煙習慣のみの群では

いずれも虚血性心疾患のリスクは上昇していないが、両者の合併群の相対危険は3.9と有意に上昇し相乗効果が認められた。つまり、喫煙は血清コレステロール値が高い集団で虚血性心疾患のリスクになると考えられる。血清コレステロールレベルが低かった従来の日本人は、集団全体では虚血性心疾患に及ぼす高脂血症の影響も小さく、頻度の高かった喫煙の影響も比較的小さかったと推定される。

近年わが国では、肥満、高脂血症、耐糖能異常など代謝性疾患が大幅に増えて、虚血性心疾患リスクの増大が危惧されている。一方、前述のように死亡統計や疫学調査の成績をみる限り、虚血性心疾患が増加した証拠は得られていない。その要因として、わが国では高脂血症など代謝性疾患の増加が比較的最近になって起こり、国民全体が代謝性疾患に暴露された期間が比較的短いことや、高血圧管理の普及や喫煙率の低下によって、虚血性心疾患の増加が押さえられていることなどが推察されている。しかし、米国で食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、横這い状態であると言うことは、実際は増加に等しいと言えるかもしれない。わが国で将来にわたり代謝性疾患が増加し続ければ、虚血性心疾患が上昇に転じる可能性は高い。今後とも虚血性心疾患とその危険因子の動向を注意深く見守る必要があり、その予防対策の確立が望まれる。

5. まとめ

わが国の虚血性心疾患死亡率および発症率は欧米先進諸国に比べ低く、現在のところその増加の兆しはない。その要因として、従来日本人は高脂血症、耐糖能異、肥満

など代謝性疾患の頻度が低かったことがあげられる。しかし、わが国では近年、代謝性疾患が大幅に増加しており、虚血性心疾患の予防対策上、その是正が高血圧管理や禁煙の普及とともに大きな課題として浮上している。

2) 臨床的特徴の検討

a | 心筋梗塞

1. はじめに

わが国での1997年の急性心筋梗塞の死亡率は人口10万対で、男性46.6、女性42.3であり、死亡原因第3位の心疾患の約半数を占めている¹⁶⁾。心筋梗塞は致死的な疾患であったが、近年、検査法・治療法の進歩により急性期予後は著しく改善している。一方で救命率の上昇に伴い急性期を脱した患者の日常生活活動(ADL)や生命・生活の質(QOL)の保持とその予後の改善が問題となってきた。わが国でも高齢化による急性心筋梗塞でのADL、QOLの保持の重要性が増してくると考えられる。今回、わが国における心筋梗塞に対する論文・学会発表・総説等を調査し、日本人における心筋梗塞の臨床的特徴を総括する。

2. 発症前の状態

わが国においては梗塞前狭心症を伴わない心筋梗塞を41～76%に認め、梗塞前狭心症を伴う心筋梗塞に比し急性期死亡率が高率であることが報告されている^{17)・18)}。一方、欧米においてもわが国と同様に梗塞前狭心症を伴わない心筋梗塞を25～75%に認め、予後不良であることが報告されている²⁰⁾。

3. 発症時病歴

a 発症時状況

心筋梗塞の発症は自宅が66.7%と全体の約3分の2を占め、その内訳は睡眠中が14.2%、食事中が12.3%、飲酒中が7.4%、安静時が5.6%、排便・排尿中が4.6%を示し、自宅外の発症は33.3%であった²¹⁾。発症時の症状は胸痛・胸部絞扼感が70～75%、呼吸困難感が10～12%、嘔吐が2～10%、失神が2～5%であった^{18)・21)}。これら典型的な症状を示さない非典型例は年齢とともに増加することが報告されている²⁰⁾。また、糖尿病患者では非典型的な症状を示す割合が非糖尿病患者患者に比し高率であることが報告されている¹⁸⁾。時刻別の発症頻度は起床後時間の8:00～12:00および夜

間の20:00～22:00あたりにピークを持つ二峰性を示し、労作時発症では午前中のピークが顕著で、安静時発症では夜間のピークのみを認めることも報告されている^{22)・23)}。

心筋梗塞発症直後に突然死する症例も存在することから、突然死の発生率を考慮に入れることは重要である。1992～1994年における日本での病理解剖症例95,142例について検討した成績では、313例が突然死であった。そのうち病理診断が可能であった225例中、140例(56%)が心血管系の死亡であり、75例(33%)が心筋梗塞による死亡であった²⁶⁾。

b 年齢分布

男性の平均年齢は62～65歳であり、女性の平均年齢は70～74歳であった。どの報告も女性の平均年齢は10歳ほど高齢であるという結果を示しており^{22)・27)}、この結果は欧米と同様の結果であった^{28)・29)}。

4. 入院時臨床像

a 冠危険因子

報告によって差を認めるが、冠危険因子としては高血圧44～65%、糖尿病22～29%、喫煙42～72%、高脂血症19～59%および肥満19～27%であった^{22)・30)・36)}。このばらつきは、農村部では都市部と比較して高血圧を有する症例が高率で、高脂血症を有する症例が低率であることで説明されている。すなわち、農村部では冠動脈疾患の危険因子としての総コレステロール値よりも、高血圧が重要である。また、危険因子は経時的に変遷していることが示唆されている。すなわち、高血圧、糖尿病は漸次増加しているが、高脂血症は一旦、増加したが、最近減少傾向にあることが報告されている³⁰⁾。欧米の大規模臨床試験のデータと検討すると危険因子の合併症は、高血圧30～55%、糖尿病16～28%、喫煙16～36%、高脂血症16～31%であり、喫煙率がわが国では高率であると思われる^{28)・32)}。実際に急性心筋梗塞に対する喫煙の影響における欧米と日本の差を比較した研究は存在しないが、人種間における急性冠症候群の予後を比較した研究では欧米に比し日本で有意に喫煙率が高率であることが報告されている³⁰⁾。

b 重症度^{22)・38)・41)}

心筋梗塞の重症度に関する検討は多く存在するため、(表3)にまとめる。また、欧米の大規模臨床試験のデータも添える^{28)・40)}。

表3. 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

c 合併症

合併症は心不全が 15 ~ 27 %, ショックが 15 ~ 18 %, 心破裂が 4 ~ 5 % に認めると報告されている^{23,24,41}。これらの合併症を併発した症例では死亡率が高値を示す。入院時に心不全を合併した症例の短期死亡率は約 50 % であり、入院時の重症度が高値を示す程死亡率も上昇する。すなわち、Killip I で 5 ~ 6.3 %, Killip II で 14.5 ~ 16 %, Killip III で 25 ~ 38.7 %, Killip IV で 72 ~ 74.2 % と報告されている^{13,42}。Killip I ~ III は再灌流療法などの治療法の進歩により死亡率は低下しているが、Killip IV では依然として高値を示している。心破裂を併発した症例では死亡率は非常に高く、いずれの報告においても 90 % 以上の死亡率である。降圧による心破裂予防の施行および緊急手術による救命例の増加によっても、死亡原因に占める割合は変化していないのが現状である⁴³。この結果は欧米と同様の結果であった^{23,42}。

5. 予 後

a 短期予後

欧米において急性心筋梗塞による短期予後は改善していることが報告されている。すなわち、院内死亡は 1960 年代では 29 %, 1970 年代では 21 %, 1980 年代では 16 %, 1990 年代では 10 % と報告されている。この理由は血栓溶解療法、抗凝固、抗血小板療法の施行率の上昇によると考察されている^{23,44}。わが国においても CCU の開設、冠動脈内血栓溶解療法および経皮的冠動脈形成術の開始によって急性心筋梗塞の院内死亡率は低下していることが報告されている⁴⁵。CCU 開設以前の 1982 年 ~ 1985 年までの死亡率は 30.5 % であったが、CCU 開設から患者数は増加しているにもかかわらず死亡率は 9.4 % に低下している。その後、1986 年から PTCR、1987 年から PTCA が開始され、発症 6 時間以内の症例に対してはほぼ全例に PTCR もしくは PTCA が施行さ

れ、死亡率の改善については明らかではないが心室縮の減少を認めている。近年、以前は禁忌とされていた急性心筋梗塞に対するステントの使用が積極的に施行されるようになり死亡率がさらに改善している可能性がある。最近では入院し得た症例の死亡率は 7.5 ~ 8.8 % と報告されており、院内死亡率は改善しているように思われる⁴⁶。また、Killip IV の症例も院内死亡率は 40 ~ 59 % と報告されており、改善傾向がみられる⁴⁶。

b 短期予後の予測因子

心筋梗塞発症 28 日以内の死亡の予測因子を検討した報告では⁴⁹、28 日以内に死亡した症例は生存した症例に対して、高齢者、女性、高血圧および糖尿病の既往、心筋梗塞の既往、来院時 Killip III 以上、非喫煙者および再灌流療法未施行が有意に高値であった。多変量解析によると高齢および来院時 Killip III 以上が、独立した心筋梗塞発症 28 日以内の死亡の予測因子であることが示されている。これは欧米の報告と同様の結果であった。

c 長期予後

急性心筋梗塞で入院後、生存退院した症例での長期予後を検討した研究によると、1 年死亡率は 6.2 %, 3 年死亡率は 7.6 ~ 12 %, 5 年死亡率は 18 ~ 19.1 % と報告されている⁴⁹⁻⁵¹。この死亡率は、欧米の報告の 1 年死亡率: 8 ~ 14.1 %, 3 年死亡率: 14 ~ 33 %, 5 年死亡率: 19 ~ 39 % と比較して低い⁴⁹。このことは日本人が低脂肪食嗜好⁵²であること、また多枝病変⁵³、心筋梗塞の既往⁴⁹、非 Q 波梗塞 (欧米では重症三枝病変を有する事例が多い)⁵⁴を有する症例が少数であることが原因であるように思われる。

d 長期予後の規定因子

生存退院した症例での長期予後の規定因子を検討した研究^{49,55}によると、長期予後規定因子は 70 歳以上の高齢、女性、心筋梗塞の既往、非 Q 波梗塞、来院時 Killip II ~ IV、多枝病変、急性期再灌流療法未施行などがあげられる。これらの結果は欧米の報告と同様である。一方、多変量解析にて病歴、重症度を考慮しても、独立した長期予後規定因子として急性期リハビリの未施行および飲酒歴非保有者が選ばれた試験もあり、心筋梗塞後の早期離床が長期予後を改善するという報告もある⁵⁶。

6. まとめ

わが国における心筋梗塞に対する論文・学会発表・総説等を調査し、心筋梗塞の臨床的特徴を総括した。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。近年、食の欧米化が進んでいることおよび心筋梗塞、重症三枝病変を有する非 Q 波梗塞の頻度が上昇してきていることから、入院時の重症度および再発率の上昇によって予後が悪化するかもしれない。一方、急性心筋梗塞治療の進歩や CCU 等の医療基盤の整備により、重症度が相対的に縮小する可能性もある。これら心筋梗塞対策の基盤となる基礎的データの収集が欠かせない。しかし、わが国では全国規模の大規模調査は殆ど行われておらず、1 病院ないし 1 地方の報告が主であり無作為化など十分に吟味された臨床試験に乏しい。基盤となる臨床データを欧米の大規模臨床研究に依存せざるをえず、これでは疾患発症・進展の遺伝的背景および環境背景に対する配慮が十分とは言えない。わが国独自の大規模臨床研究を可能とする施策が急務であろう。

b | 労作性狭心症

1. はじめに

労作性狭心症は労作によって誘発される狭心症である。日本人の一般集団を対象とした確定診断に基づく労作性狭心症の頻度の報告はないが、関連する記載はいくつかある⁵⁴⁻⁵⁸。無作為抽出による全国 300 地区の 30 歳以上の成人を対象とした昭和 55 年の循環器疾患基礎調査では、調査対象 10,897 人のうち労作性狭心症と判定された頻度 (有病率) は男性 8.13 / 1,000 人、女性 9.18 / 1,000 人である⁵⁴。また、久山町研究の成績では労作性狭心症の有病率は、調査対象 2,551 名に対し男性 11.8 / 1,000 人、女性 9.7 / 1,000 人である⁵⁵。東北地方の非都市部での疾病調査と危険因子の住民調査 (1965 年の国勢調査による人口は 7,030 人) では、1964 年から 1983 年の間に、冠動脈疾患の発生率 (心筋梗塞、狭心症と突然死の合計) は 40 ~ 69 歳の男女においては有意な変動がなく、脳卒中の発生率よりも低かった⁵⁶。検診会員 2,801 名を 5 年間追跡した調査によれば 1 年間あたりの労作性狭心症の発症数は 2.54 / 1,000 人であった⁵⁹。

2. 危険因子

先の検診データの解析で労作性狭心症の危険因子として認められたのは、血清総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、最大血圧、最小血圧であった⁵⁹。なお、適度の飲酒はわが国の壮年男子にお

いて、虚血性心疾患の発生を予防するとの報告がある⁶⁰。

労作性狭心症の基礎病変は主に冠動脈硬化であるが、日本人の冠動脈硬化の病理学的データとして久山町剖検例の病理疫学的検討がある⁶¹。これによれば、日本人の冠動脈硬化の危険因子は年齢、血圧、コレステロール、糖尿病、肥満であり⁶¹、欧米での報告とはほぼ同様である。冠動脈硬化の進展様式は日本人も欧米人と同様と考えられているが、日本人高齢者では病変が軽く⁶²、日本人の冠動脈硬化の進展速度は遅い可能性がある。しかし、動脈硬化は若年時から生じるが^{63,64}、日本の食生活が欧米化した現時点では 15 歳時の動脈硬化には日米の差はなく⁶⁵、むしろ 15 歳をこえると動脈硬化に対する対策の遅れていた日本で動脈硬化性変化が強い (プラークの出現頻度が高い) という⁶⁵。日本人の冠動脈硬化の経年変化については 1960 年代 ~ 1980 年代の報告がある⁶⁶。なお、冠動脈硬化の病態は大動脈のものとは類似性が認められるが脳底部動脈のものとは異なる⁶⁶。

通常の動脈硬化症以外の病因として、若年のアジア系女性の労作性狭心症では、高安動脈炎による冠動脈疾患も疑うべきとする指摘もある⁶⁶。

狭心症あるいは冠動脈疾患での遺伝学的なアプローチもみられる。Paraoxonase (PON) は血漿 HDL と随伴する蛋白質で、その A/B (Gln 192 → Arg) 多型は、とりわけインスリン非依存性糖尿病において、冠動脈疾患の病因の可能性があるとされている。しかし日本人を対象とした case-control study では、PON A/B 多型は冠動脈疾患の危険性との関連はみられなかった⁶⁷。また、アンジオテンシン変換酵素遺伝子の多型性は日本人の血清 ACE 活性ならびに冠動脈疾患のリスク増加と関連する⁶⁸。血小板 GPIIb/IIIa の大きさの多型性についての遺伝子解析によると、日本人の心筋梗塞患者ならびに狭心症患者においては少なくとも 1 つの 4-repeat allele を持つものが多い⁶⁹。

3. 症候・検査・病態生理

労作性狭心症では労作時の虚血による胸痛発作が典型的な症状であるが、一般の人々の狭心症症状に対する理解度は低く、狭心症の症状を単なる胸痛として取り扱うことには問題がある⁷⁰。また、無症候性の心筋虚血も存在し、糖尿病非合併の労作性狭心症における無症候性心筋虚血では β エンドルフィンが、糖尿病合併例でのそれには末梢神経の関与が示唆されている⁷¹。

血管内視鏡による冠動脈内プラークの観察によると、急性冠症候群では光沢のある黄色プラークの頻度が高かったのに対して、安定狭心症の患者では光沢のない白色のプラークが観察されている^{72,73}。

また、身体的特徴として、「耳朶のしわ」が、多変量解析で冠動脈疾患との随伴性を認めるという報告がある⁷⁴。

有意な冠動脈病変を持つ労作性狭心症患者では頸動脈洞の伸展性と圧受容体の感受性の障害が認められ、自律神経活動が障害されている可能性がある⁷⁵。

労作性狭心症では上腕動脈や冠動脈で内皮依存性血管拡張反応が低下しているが^{76,77}、その原因のひとつに酸化ストレスの影響が考えられている⁷⁸。そして、有意狭窄部位の末梢側冠動脈の内皮依存性血管拡張反応の障害は、冠形形成により3ヶ月以内に改善がみられたと報告されている⁷⁹。微小冠血管障害によるとされるシンドローム X の患者でも内皮依存性冠拡張反応は低下しており、これが心筋灌流の調節に変化をもたらしている可能性がある⁸⁰。

安静時心電図で遅延電位陽性を示す狭心症症例は高度の器質的または攣縮性狭窄を認める頻度が高く⁸¹、運動負荷時の心電図では Bruce のプロトコールの stage I で QT dispersion が有意に大きくなる労作性狭心症では、この時の QTcd が最大 ST 低下のよい予測因子であるとの報告もある⁸²。

また、狭心症患者で運動後の異常な収縮期血圧の上昇は、運動中の重症な心筋虚血の存在を示すと考えられること⁸³、運動誘発性 ST 上昇は側副血行路のない重症冠狭窄とそれによる重症の心筋虚血を意味すること⁸⁴ など負荷に対する異常反応の重要性も報告されている。さらに、ウォームアップ現象の機序についての報告も見られる⁸⁵。運動負荷による虚血閾値の判定に関して、労作性狭心症では ST 変化、乳酸代謝とも明確な虚血閾値が認められたが、微小血管性狭心症では明瞭な虚血閾値は認めがたいという特徴があった⁸⁶。

心機能の面では、心筋虚血により収縮能障害とともに拡張機能障害を生じることは知られているが、非発作時にも局所の拡張機能は障害されている⁸⁷。

冠側副血行路についても、いくつかの報告がある。冠側副血行路が機能するかどうかは側副血管網の上流と下流の圧差によってきまることが⁸⁸、側副血行路は心筋の虚血を軽減しようが、虚血のプレコンディショニングには左室機能を維持するほどの虚血軽減効果はないこと⁸⁹、また、十分に機能している冠側副血行路は血流速度が速く、収縮期優位の血流パターンを示すこと⁹⁰ などである。

4. 治療と予後

日本人の狭心症の予後は欧米諸国に比べて良好である

との報告が多い⁹¹⁻⁹⁴。1972年の報告⁹⁵では、狭心症と確定診断した647例のうち、純粋な労作性狭心症は352例(54%)であり、梗塞発症率は、診断1年後8%、5年後24%、10年後37%で、5年生存率は87%であった。生存率は当時の欧米の報告よりも良好であった⁹⁶。1973年から1985年の間の日本人の冠動脈疾患患者(狭心症212人、心筋梗塞279人)の心事故からみた予後は、当時のアメリカ合衆国の報告よりも良好という報告もある⁹⁷。同様にPTCA導入以前の1973年から1984年の、内科的治療のみの冠動脈疾患患者(全例冠動脈造影を試行)の追跡で、5年生存率92%、10年生存率84%、心筋梗塞発症率20%で、日本の冠動脈疾患患者の予後は西欧諸国に比して良好であると報告されている⁹⁸。日本人の冠動脈一枝病変に限った長期予後では左室駆出分画低下例を除けば比較的良好(狭心症群で5年生存率96.5%)である⁹⁹。また、三枝病変だが心筋梗塞の既往のない狭心症群においては、完全閉塞枝が多いほど生存率は低下した(この狭心症群での5年生存率は80.9%)¹⁰⁰。他の施設からも心筋梗塞の既往のない97人の労作性狭心症患者を10年間(1981年～1990年)追跡したところ、累積心事故発症率30.3%、死亡率10.9%、心筋梗塞発症率28%であったという報告がある¹⁰¹。

5. まとめ

日本人の労作性狭心症のエビデンスの少ない現時点では、欧米から出された大規模試験の結果を参考に、個々の患者の病態を考慮し、治療の個別化を図ることが重要であろう⁹⁵。しかし、今後はわが国でも多施設による前向き研究による検討が必要である⁹⁶。

C 安静狭心症

1. はじめに

わが国の虚血性心疾患患者では、欧米と比較して冠動脈非狭窄部における、攣縮の頻度が高いことが報告されている^{95,102}。安静狭心症には冠動脈の攣縮による狭心症のほか重症の器質的狭窄が原因となるものも含まれると考えられるが、ここでは日本人における冠攣縮性狭心症に焦点を絞り、その臨床的特徴を検討した。

2. 冠攣縮に特徴的な症候・症状^{97,103}

冠攣縮は安静狭心症のみでなく一部の労作性狭心症や心筋梗塞の原因となる。冠攣縮は深夜から早朝の就寝中に起こり易く、労作、寒冷刺激、過呼吸、バルサルバ手技、アルコールなどで引き起こされる。発作を誘発する

労作などの閾値に日内変動があり早朝で閾値が低く、午後には発作が起きにくい。発作はカルシウム拮抗薬にて極めて良好に抑制され、 β 遮断薬は無効であるのみでなく冠攣縮を誘発する。失神を来すことが稀でなく、原因不明の失神をみた場合には冠攣縮の関与を疑う必要がある⁹⁹⁾。

3. 冠攣縮の種類

異型狭心症の4割強に多枝冠攣縮が認められ、多枝攣縮を呈する患者は狭心症歴が長く、発作回数が多いという特徴を有する¹⁰⁰⁾。多枝攣縮には3つの異なったパターンがある¹⁰¹⁾。すなわち、[1] 異なった場所に異なった時間に起こる攣縮、[2] 二つの違った場所に引き続き発生する攣縮、[3] 違った場所に同時に起こる攣縮の3種類であり、後二者が一枝攣縮と比較して高度の虚血を惹起し、かつ不整脈の合併も高率であり、多枝攣縮のうちでも重篤なパターンと考えられる¹⁰¹⁾。また、失神の既往を有する冠攣縮性狭心症では失神を有しない症例と比較して右冠動脈近位部の攣縮が高率である¹⁰²⁾。冠動脈造影で器質的狭窄がない症例において冠微小血管の拡張反応障害が運動負荷誘発性のST低下と胸痛を引き起こすことが知られているが、同様に微小血管の攣縮による安静狭心症の存在が示唆されている¹⁰³⁾。タリウム心筋シンチグラムを用いた検討によると運動負荷誘発性冠攣縮による心筋虚血は過換気誘発性のものに比べ、より重篤である¹⁰⁴⁾。

4. 冠動脈トーンス

器質的狭窄のない冠攣縮性狭心症においてエルゴノビン冠注後の冠血管収縮反応と硝酸薬冠注後の拡張反応を検討すると、攣縮血管は非攣縮血管に比べ硝酸薬に対する拡張反応が大きく、非攣縮血管は対照患者の冠血管と比べてエルゴノビンならびに硝酸薬に対する反応性が大きであった¹⁰⁵⁾。冠攣縮性狭心症患者と対照群の間に硝酸薬投与後の血管径に差はなく、コントロールの血管径は冠攣縮性狭心症で小であった¹⁰⁵⁾。すなわち冠攣縮性狭心症では攣縮血管のみならず冠動脈全体にわたり冠動脈トーンスの基礎レベルが亢進している。硝酸薬投与による基礎トーンスの評価は冠攣縮発生とその部位の予測に有用である。異型狭心症において白人と比べ日本人の冠動脈はびまん性の血管反応性の増強があり、非攣縮血管の収縮性も亢進している¹⁰⁶⁾。さらに多枝冠攣縮の頻度も高率である¹⁰⁶⁾。

5. 冠攣縮の機序

冠攣縮の機序としてアセチルコリンによる血管内皮の

NO生成障害説¹⁰⁷⁾(熊本大学)とアセチルコリンに対する血管平滑筋の過剰反応説¹⁰⁸⁾(九州大学・神戸大学)がある。冠攣縮性狭心症ではアデノシン冠注時の流量依存性の冠血管拡張が低下しているとの報告¹⁰⁹⁾もあるが、冠攣縮血管でNO産生能が低下しているか否かについては結論が出ていない^{110,111)}。血管内超音波法を用いて冠動脈内部を観察すると冠攣縮を来す部位では、血管造影上明らかな狭窄を認めなくとも内膜の肥厚が認められ、軽度の動脈硬化が冠攣縮の発生に関与している可能性がある¹¹²⁾。

冠攣縮発生に自律神経活動が密接に関与している¹¹³⁾ことは疑う余地がなく、またMg欠乏と狭心症活動性の間に関連があることが報告されている¹¹⁴⁾。

6. 危険因子

喫煙が冠攣縮の素地をつくる重要な危険因子である¹¹⁵⁾ことは間違いない。喫煙の急性効果としてNO活性の低下を介した冠動脈トーンスの亢進が知られている¹¹⁶⁾。高コレステロール血症、糖尿病、高血圧、肥満などの影響は少ない¹¹⁵⁾。その他、インスリン抵抗性¹¹⁷⁾やビタミンE欠乏¹¹⁸⁾と冠攣縮との関連が報告されている。

7. 凝固線溶系・血小板活性化

フィブリノペプチドAはフィブリノーゲンがトロロンビンによってフィブリンに転換する際に生成される物質で凝固系活性化の敏感な指標である。冠攣縮性狭心症では自然発作時や過呼吸誘発発作時に血漿フィブリノペプチドAが上昇することから、発作時に冠血管内で凝固系の活性化が起こっていることが示唆される¹¹⁹⁾。ヘパリン投与によってフィブリノペプチドAの上昇を抑制しても、狭心発作は抑制されなかった¹²⁰⁾。すなわちフィブリノペプチドAの上昇は冠動脈攣縮に伴う結果であって攣縮の原因ではない。冠攣縮自体がトロロンビン形成を惹起し冠動脈内血栓形成の引き金になる可能性がある¹²¹⁾。異型狭心症患者では線溶系の日内変動を認める。発作の起こり易い早朝にPAI-1(プラスミノゲンアクチペーターインヒビター・タイプ1)活性が最低となり線溶系が最も障害されていることや冠攣縮自体がPAI-1活性を増加させ冠動脈内血栓形成に関与している可能性が示されている¹²²⁾。

血小板活性化の指標である β トロノグロブリンと血小板第4因子は異型狭心症では労作狭心症よりも高値であったが狭心発作による変動はないと報告されている¹²⁰⁾。これに対し、自然発作冠攣縮後に小凝集塊の血小板凝集能が亢進し、冠動脈内血栓の誘因となる可能性

が指摘されている¹²⁵。

8. 冠循環

アセチルコリンによって心外膜側冠動脈の攣縮が誘発された異型狭心症においても拡張反応は保たれている¹²⁴。従って、冠攣縮発作は冠動脈の局所的異常である。DCAにより切除した粥腫の組織所見から冠攣縮は血管損傷を惹起し病変進行に寄与することが示されている¹²³。

9. 遺伝子異常

ACE 遺伝子の多型性については労作性狭心症と比べ冠攣縮性狭心症では DD 型が有意に多い¹²⁶。eNOS 遺伝子変異 (Glu298Asp ミスセンス) は冠攣縮性狭心症 113 例中 89 例、対照群 110 例中 9 例に認められ、冠攣縮性狭心症で高率であった¹²⁷。HLA 型のうち HLA-DR2 は冠攣縮性狭心症に高率に認められた¹²⁸。

10. 診断

アセチルコリンおよびエルゴノピン冠注の冠攣縮診断における臨床的有用性は確立している。薬剤の比較ではアセチルコリンの方がエルゴノピンよりも感度および特異度とも優れている¹²⁹とする意見が多い。一部の症例でその作用が異なる場合がある。

異型狭心症の虚血発作は大部分が無症候性であるためホルター心電図などの連続心電図記録がその診断に有用である。また過呼吸負荷は冠攣縮の特異的診断法であり陽性者は発作時に致死性不整脈や多枝攣縮を高率に生ずる¹³⁰。5分間の過呼吸に引き続くトレッドミル運動負荷が冠攣縮の非侵襲的誘発試験として優れているとの報告がある¹³¹。多枝攣縮は心エコー図により評価した左室壁運動異常部位と冠動脈支配領域との関連を対比することにより診断可能であり¹³²。多枝冠攣縮患者は一枝攣縮患者と比べ、器質的冠狭窄が軽度ながら、発作時には ST 上昇の程度と持続時間が長く、心室頻拍などの出現も高率である¹³³。

冠攣縮性狭心症のうち発作時に ST 上昇が生ずる異型狭心症では非異型狭心症と比べ、器質的狭窄の頻度が高く、側副血行路が未発達で、冠攣縮を誘発するのに必要なアセチルコリンの量が少ない¹³⁴。冠攣縮性狭心症の重症群では末梢好酸球数が高く加療により正常化するという¹³⁵。

11. 治療と予後

カルシウム拮抗薬が攣縮発作抑制に著効すること¹³⁵

は繰り返し報告され、今日では常識となっている。また喫煙が最大の危険因子であるので禁煙はとりわけ重要とされる。

カルシウム拮抗薬を内服している冠攣縮性狭心症患者では心事故の発生率は低い¹³⁶。しかし発症初期には急性心筋梗塞の危険は少なくなく¹³⁷。高度器質的狭窄の存在は心筋梗塞の発生率を高める¹³⁸。突然死の危険が高いのは多枝攣縮患者や発作時重症不整脈を伴う患者である¹³⁹。異型狭心症の予後は欧米人より日本人の方が良いが、その原因は欧米人に器質的冠動脈病変を有する症例が多いため、器質的狭窄を有しない症例に関しては予後に差を認めないという¹³⁷。

d 高齢者の虚血性心疾患

1. はじめに

多くの研究において 65 歳以上を高齢者としていたが、近年では、より高い年齢で定義する傾向がある¹⁴⁰。

2. 慢性虚血性心疾患

a 危険因子

冠動脈疾患において、加齢そのものが独立した危険因子である⁸¹。喫煙は高齢者では病変の進行および新たな心事故発生にも関与しており¹⁴¹、特に多枝病変との関連が示されている¹⁴²。相対危険度より推測される心筋梗塞の発症率増加をみた研究では¹⁴³、高齢者では高血圧による心筋梗塞発症増加の 86.5% が軽症高血圧から発生しており、一次予防における軽症高血圧の重要性が示唆されている。高齢者では冠動脈疾患における高脂血症の合併頻度は低くなるといわれているが、非冠動脈疾患患者に比べると高値である¹⁴⁴。糖尿病の合併も高齢者虚血性心疾患では高頻度である。冠血管径が細く、びまん性病変であることが問題となる。また、高齢者虚血性心疾患では女性の比率が高くなることも知られている^{145,146}。

b 冠動脈病変

高齢者虚血性心疾患では、石灰化を伴ったびまん性冠動脈病変や左主幹部病変・三枝病変などの重症多枝病変の頻度が高い^{147,148}。冠攣縮性狭心症は高齢者でもみられ、その頻度や背景因子に非高齢者との違いはみられない^{149,150}。

c 症状

高齢者では胸痛を欠如したり、「労作時息切れ」、「肩

凝り」,「咽頭部不快感」などの非典型的な症状しか示さないことも少なくない^{148,151}。さらに,胸痛などの症状を伴わずに心筋虚血が客観的に証明される,いわゆる無症候性心筋虚血の頻度は,70歳未満の15%に対して70歳以上で28%であった¹⁵²など,高齢者では高率であり,加齢による疼痛閾値の上昇,高次機能の障害,糖尿病性神経障害などの関与が推定されている。無症候性心筋虚血を有する患者の予後については,症状を有する患者の予後とほぼ同等と報告されている¹⁵³。

d 心電図所見

加齢に伴い安静時心電図で正常所見を示す頻度は低下する。加齢に伴い安静時ST低下のみられる頻度は増加し¹⁵⁴,これらの症例では冠動脈疾患の合併頻度が高いと報告されている。一方,異常Q波やpoor R wave progressionは陳旧性心筋梗塞のほか,肺炎,慢性閉塞性肺疾患,左室肥大などでも認められ,高齢者では心電図による陳旧性心筋梗塞の正診率は低下する¹⁵⁵。

e 予後

加齢は虚血性心疾患の予後不良因子である^{146,156,157}。心筋梗塞後の長期予後では,生存退院後の平均20カ月の追跡調査において,60歳未満の心臓死が0.3%であったのに対し,70歳以上では2.6%と高率であるなど¹⁴⁰,高齢者は予後不良である。高齢者のうち特に女性の予後は不良である。

3. 急性心筋梗塞

a 危険因子

急性心筋梗塞に関連する冠危険因子の頻度は,高齢者では非高齢者と比べて高血圧が多いが,高脂血症や喫煙歴などの関与は少ない^{158,159}。また,高齢になるほど女性の罹患頻度が増加する^{152,160,161}。

b 冠動脈病変

高齢者では非高齢者に比べ,多枝病変が多い^{152,162}。

c 症状

高齢者では正確な病歴聴取が難しいことに加えて,典型的症状(胸痛・胸部圧迫感)を伴う頻度が低い^{152,160}。高齢者の急性心筋梗塞の約30%には,全く無症状であったり非典型的な症状(息切れ・めまい・嘔気など)しか訴えないため,患者や医師が急性心筋梗塞と認識しない症例(unrecognized myocardial infarction)がある。その頻度は加齢とともに増加し¹⁶³,女性や下壁梗塞におい

て高頻度であり,糖尿病・高血圧・喫煙などのリスク因子の関与も指摘されている。その生命予後,心筋梗塞や心不全の再発,脳卒中の発生率などは通常のrecognized infarctionと同等である。

高齢者では非高齢者に比べ,高度ポンプ失調,心破裂の合併が多くなり重症である^{152,159,160,162}。とくに高血圧の既往を有する高齢女性の初回心筋梗塞は心破裂のリスクが高い^{164,165}。心室頻拍,心室細動などの重症不整脈の発生頻度は高齢者と非高齢者で差を認めていない。また,高齢者では,脳血管障害,腎機能障害,肺炎,不穏などの他臓器障害の合併頻度が高い^{162,166}。このことは急性期の冠動脈造影や冠動脈再灌流療法などの侵襲的治療の適応から外れる要因となりうる。

d 心電図所見

高齢者では非Q波梗塞が少なくなく¹⁶⁷,また,陳旧性心筋梗塞の既往が多い¹⁶⁸。そのため高齢者では心筋梗塞の正診率が低く¹⁶⁸,心電図の判別に特別の注意を要する。

e 予後

急性心筋梗塞の予後は左室機能,冠動脈病変度,合併症,治療などによって規定されるが,年齢が最も強い予後規定因子であり,入院死亡率は加齢とともに高くなる^{140,152,160,162,167}。再梗塞例の予後は加齢とともに不良になる¹⁶⁷。また,心不全,心原性ショック,心破裂による死亡率も加齢とともに増加する¹⁶⁷。

e | 性差と虚血性心疾患

1. 虚血性心疾患の性差

すでに米国におけるFramingham研究において,40歳代前半までは,女性における心血管系疾患の頻度が,年間1,000人あたり1.3人と,男性の年間1,000人あたり5.7人に比べて非常に低い水準にあるものの,40歳代後半から50歳代にかけて増加し,60歳代後半では,女性22.1人と,男性の26.7人に匹敵するレベルに達することが報告されている(図4)¹⁶⁹。

この頻度は,心血管系疾患全般に関するものであるが,後のFramingham研究における心筋梗塞の頻度の検討でも,全く同様の傾向が示されている。すなわち,40歳代前半までは,年間1,000人あたりに換算して0.52人と,男性対照の3.8人と比べて非常に低いが,特に55歳以降増加し75歳以上では女性は12.8人と男性の11.3人を上回る¹⁶⁹(図4)。

図4 Framingham 研究における心血管系疾患および心筋梗塞の発生率

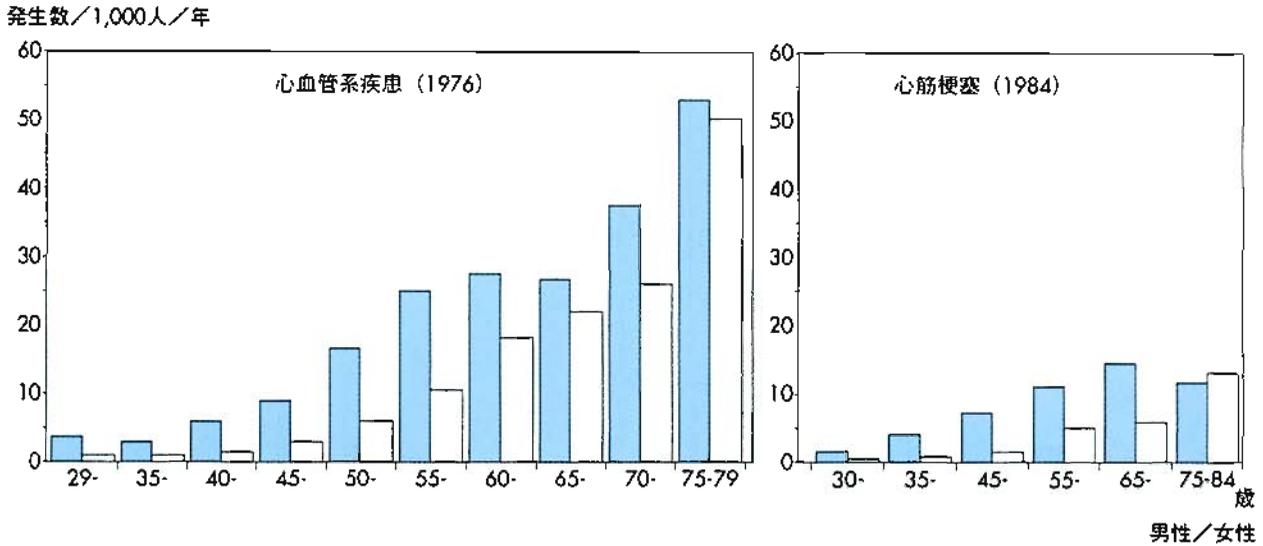
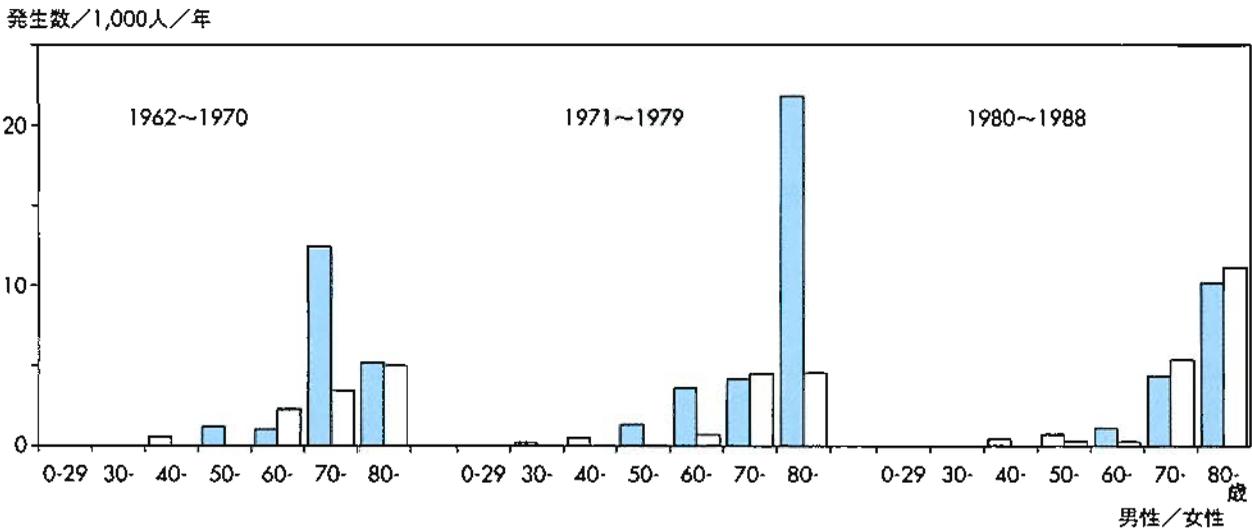


図5 久山町研究における心筋梗塞の発生率



日本における久山町研究においては、3期間（1962～1970、1971～1979、1980～1988）の心筋梗塞発生率を検討している。Framingham 研究と同様に50歳代までの女性では心筋梗塞が非常に少なく、特に第一・第二期間では発生率が0である。3期間でばらつきはあるが、70歳代になると女性では年間1,000人あたりに換算して5.2人、男性では4.3人とほぼ同水準になる（第三期間）（図5）¹⁷⁰⁾。なお診断基準は同じではないが、これらの値はFramingham 研究と比較するとやはり低い発生率といえる。

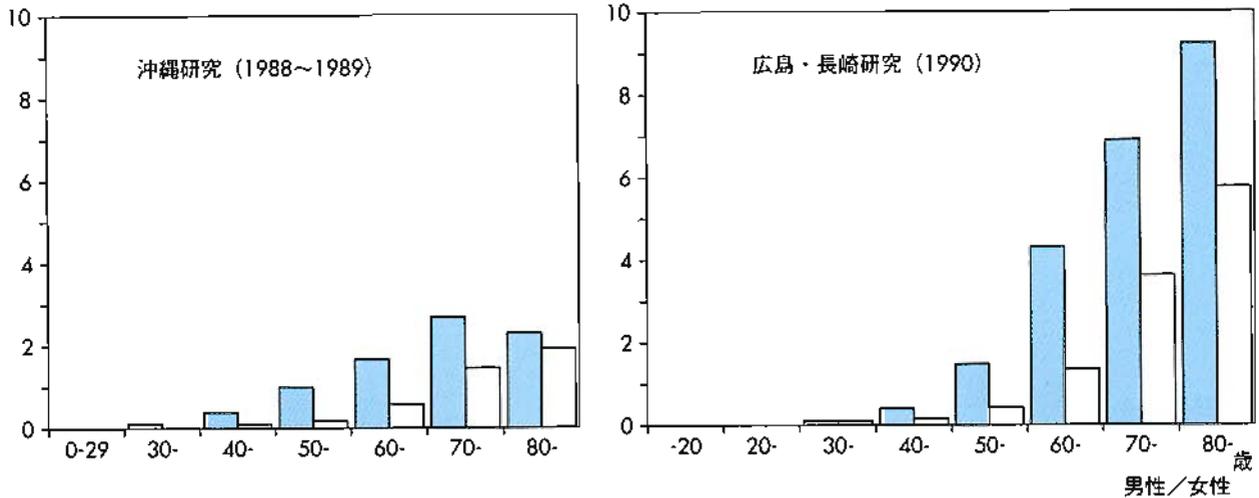
一方、沖縄研究¹⁷⁰⁾では、全体として心筋梗塞の発生率がきわめて低いことが特徴的である。しかし、この沖縄研究においても、50歳代までの女性において男性よ

りも発生率が低い傾向は全く同じである。70歳代では、女性において年間1,000人あたりに換算して1.4人、男性で2.6人とまだ女性で低く、80歳代になってようやくそれぞれ1.9人、2.2人と肩をならべる（図6）。広島・長崎研究⁸⁾においては、40歳代まで女性の心筋梗塞発生率はきわめて低い、その後増加するものの80歳代に至っても男性より低い（年間1,000人あたり女性5.6人、男性9.1人）。この研究における心筋梗塞の発生率は、久山町とほぼ同程度と考えられる。

以上の結果より、40歳代ないし50歳代までの女性で心疾患の発生が少なく、その後に発生率が男性に追いつく傾向は日本と米国で共通のものと考えられる。この性差に関して、Framingham 研究では、40歳代前半、40歳

図6 沖縄研究および広島・長崎研究における心筋梗塞の発生率

発生数/1,000人/年



代後半および50歳代前半の女性で、それぞれ閉経をきたした女性の方が心疾患の発生率が明らかに高いことを示し¹⁷¹⁾、閉経そのものがリスクである可能性を強く示唆している。日本においては閉経に着目した詳細なデータは得られていないものの基本的に同様と考えられる。

2. 女性における虚血性心疾患の臨床的特徴

女性の虚血性心疾患の臨床的特徴として、男性と比較しその発生年齢が高く、その動脈硬化病巣は、63歳程度の女性では男性に比べて初期病変が多い、すなわち、より進展した動脈硬化病巣である細胞成分のない線維組織は有意に男性に多く、平滑筋細胞や筋・線維芽細胞などの混在する比較的初期の線維組織は女性に多い¹⁷²⁾。これは女性においては閉経前まではエストロゲンの作用により動脈硬化の進展が男性より遅いためと考えられる。

エストロゲンと脂質、動脈硬化の関係を知るモデルとして家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia : FH) がある。馬淵らの報告¹⁷³⁾によるとFH患者とその家族の血清コレステロール値の分布は、正常者 179 ± 26 mg/dL、ヘテロFHでは 338 ± 63 mg/dL、ホモFHは 713 ± 122 mg/dLであり、ヘテロFH例の中で男性121例、女性53例に心筋梗塞が確認されている。男性ヘテロFHでは30歳頃から心筋梗塞が発生し、以後どの年代でも同頻度で発生しているが、女性ヘテロFHではその発症は男性と比べ遅く、50歳ごろから心筋梗塞がみられ、更年期以降に男性と同じ頻度で発生するようになる。平均死亡年齢は男性58歳に比べ女性69歳である。これも女性ホルモンの影響によ

るものと考えられる。

急性心筋梗塞による病院に搬送される前の死亡率を男性3,991名、女性1,551名について調べた統計によると、死亡率は女性の方が男性より少ないと報告されている¹⁷⁴⁾。この原因として、Juhaniら¹⁷⁵⁾は心筋梗塞発作時の迷走神経反射の亢進が女性で著しいため、これが抗不整脈作用を示すためと推察している。

このように、女性における虚血性心疾患は女性ホルモンの影響が強く、閉経が重大なターニングポイントとなるようである。そして、閉経期周辺、閉経後の、これまで更年期障害の症状として見過ごされてきた動悸、胸痛、胸部圧迫感、脈の乱れなどは虚血性心疾患でよく認められる症状であり、更年期以降の女性では約半数が高脂血症を有することから、症状の有無にかかわらずまず運動負荷心電図などのスクリーニング検査をするべきと考えられる。

2 日本人における冠危険因子の評価

1 高脂血症

a コレステロール

1. はじめに

高コレステロール血症が冠動脈疾患の重要な危険因子であることは、これまでの多くの疫学的研究¹⁷⁶⁻¹⁷⁹⁾によ

り明らかであるが、日本人における高コレステロール血症と冠動脈疾患の関連性は、全国的な調査としての厚生省「原発性高脂血症」研究班の成績¹⁸⁰⁾や厚生省の第4回循環器疾患基礎調査受診者の追跡調査の成績(NIPPON DATA)¹⁸¹⁾、ならびに地域における疫学的研究により示されている。

2. 日本人の血清総コレステロール値と虚血性心疾患の死亡率

日本人の血清総コレステロールの推移は、厚生省循環器疾患基礎調査によれば、1980年から1990年の10年間に30歳以上の男性で186mg/dLから199mg/dLに、女性では191mg/dLから207mg/dLへと上昇し、総コレステロール値220mg/dL以上の高コレステロール血症者の割合は、男性の場合、40歳代が31.1%ともっとも高く、他の年代では20%台である。女性の場合、60歳代が52.6%と最も高く50歳代と70歳代では40%台であり、男女とも、各年代で上昇している¹⁸²⁾。一方、日本人の虚血性心疾患による死亡率は1997年で人口10万人当たり57.5人で、アメリカ(1994年)の1/4、イギリス(1995年)の1/5である。以前に比べ、差は減少している¹⁸³⁾。

3. 日本人における高コレステロール血症と虚血性心疾患の関連性

欧米においてはFramingham研究¹²⁸⁾やMultiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)¹²⁹⁾の成績で、血清総コレステロール値が高いほど虚血性心疾患の発生率が高いことが示されている。日本においては血清総コレステロール値と虚血性心疾患の関連性を示した大規模な疫学的研究は少ない。昭和61年に行われた厚生省「原発性高脂血症」調査研究班のretrospectiveな断面調査では、血清総コレステロール値およびLDLコレステロール値と虚血性心疾患の関連性が示されている¹⁸⁰⁾。また、厚生省の第4回循環器疾患基礎調査受診者の14年後の追跡調査の成績(NIPPON DATA)によると、男性では、血清総コレステロール値と虚血性心疾患死亡の相対危険度のあいだに正の相関が認められ、160~179mg/dLを基準にすると240~259mg/dLの群では相対危険度が6.79であったが、女性では死亡例が少なく、一定の関係は認められていない¹⁸¹⁾。Prospectiveな研究としては、Kodamaらの広島と長崎で行われた研究(Hiroshima/Nagasaki Study)⁸⁾、Kitamuraらの大阪の男性労働者を対象にした研究¹⁸⁴⁾、Wakugamiらの沖縄住民を対象にした研究¹⁸⁵⁾がある。Hiroshima/Nagasaki Studyは19,961人

表4 初期値から見た冠動脈疾患の年齢補正後の発症率(年間1,000人当たり)^{a)}

血清総コレステロール値	男 性		女 性	
	発症率*	RR	発症率*	RR
< 120	1.5	0.4	0.9	0.7
120 ~ 139	2.7	0.8	0.6	0.5
140 ~ 159	3.1	0.9	1.1	0.9
160 ~ 179	3.4	1.0	1.3	1.0
180 ~ 199	3.3	1.0	1.9	1.4
200 ~ 219	5.7	1.7	2.1	1.5
220 ~ 239	4.2	1.3	1.6	1.2
≥ 240	6.9	2.0	2.3	1.7

RR : Relative risk * p < 0.001

表5 40~59歳男性の年齢補正後の冠動脈疾患発症率²²⁵⁾

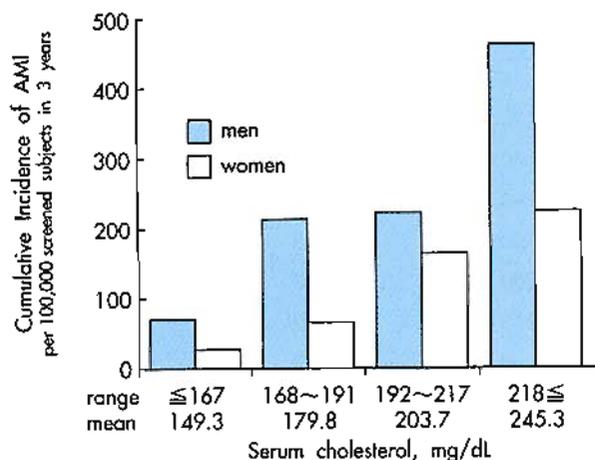
血清総コレステロール値	発症数	発症率*	RR*
< 4.50mmol/L (< 174mg/dL)	5	0.46	1.00
4.50-5.06mmol/L (174-195mg/dL)	7	0.58	1.48
5.07-5.63mmol/L (196-217mg/dL)	9	0.71	1.93
≥ 5.64mmol/L (≥ 218mg/dL)	25	2.02	4.89

*年間1,000人当たり (p < 0.001)

RR : Relative risk. コレステロール値最低値の第1分位と最高値の第4分位の間に有意差

を対象に1958年から1984年まで26年間の観察を行ったもので、この間の心筋梗塞と狭心症の発症率は男性で年間1,000人あたり2.1人と1.0人、女性で0.79人と0.5人であった。登録時の血清総コレステロール値と虚血性心疾患の関連性は(表4)に示すように、有意な正相関が得られている。血清総コレステロール値160~179mg/dLの相対危険度を1.0とすると240mg/dL以上で男性で2.0、女性で1.7であった¹⁸⁴⁾。Kitamuraらの研究は40~59歳の男性労働者6,408名を対象に7.7年間観察したものである。46例の虚血性心疾患(心筋梗塞21例、心筋梗塞疑い11例、狭心症14例)が観察され、(表5)に血清総コレステロール値と虚血性心疾患の関係を示すが、コレステロール値の4分位別でみると、相対危険度は血清総コレステロール値173mg/dL以下の第1分位を1.0とすると、218mg/dL以上の第4分位で4.89と有意差が認められている¹⁸⁴⁾。Wakugamiらの研究は、全国一の長寿県でもっとも心血管疾患死の少ない沖縄県で

図7 3年間100,000人当たりの急性心筋梗塞累積発症率



1983年に18歳以上の住民107,192人(1980年の人口111万人)をスクリーニングし、1988年から1991年の3年間に沖縄全域での急性心筋梗塞の発症を調査したものである。この3年間の急性心筋梗塞は全域で1,021例で、男性674名、女性347名であった。全登録者中血清コレステロール値を測定した38,053人の中では65名(男性41名、女性24名)が心筋梗塞を発症していた。人口10万人あたり3年間の急性心筋梗塞の累積発症率は血清総コレステロール値が167 mg/dL以下で42.1、168~191 mg/dLで133.5、192~217 mg/dLで188.9、218 mg/dL以上で323.0であった¹⁸⁵⁾。(図7)に男女別の成績を示す。以上のごとく日本人における血清総コレステロール値と虚血性心疾患の関連性を検討すると、男女ともに虚血性心疾患の相対危険度は血清総コレステロール値の増加とともに上昇する。総コレステロール値160~170 mg/dL以下に比べ、男性では200mg/dLで1.7倍から2倍に、220 mg/dL以上で2倍から5倍に上昇する。女性の虚血性心疾患の発症率は男性の1/2であるが、男性と似たような関連性を示している。

4. コレステロール低下療法による虚血性心疾患の一次予防試験

高コレステロール血症と虚血性心疾患の関連性は多くの疫学的研究で明らかにされているが、コレステロール低下療法による虚血性心疾患の予防に関する介入試験も数多く欧米諸国を中心に行われてきた。1970年代から1990年代前半にかけては、食事療法、運動療法、フィブラートやニコチン酸製剤を用いた薬物療法などのコレステロール低下療法によって虚血性心疾患の新規の発症や再発が抑制されることが明らかにされたが、1990年

代になりHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)が使用されるようになると、虚血性心疾患の発症が抑制されるのみならず、死亡率も抑制されることが証明されており、コレステロール低下療法の虚血性心疾患の予防における意義を再認識する必要がある。

海外における最近の一次予防試験では、次の2つの報告がある。

[1] WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)¹⁸⁶⁾

心筋梗塞の既往のない高コレステロール血症(平均血清総コレステロール 272 mg/dL, LDLコレステロール 192 mg/dL)の45~64歳の男性患者6,595名(平均55.2歳)を対象に、プラバスタチン投与により非致死性心筋梗塞と冠動脈疾患死を合わせた発生頻度が減少するかどうかを検討したもので、平均4.9年の試験期間でこれらのrelative riskは31%低下、冠動脈疾患(確診+疑診)による死亡は33%減少し、総死亡も22%低下した。

[2] AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)¹⁸⁷⁾

冠動脈疾患のない平均的血清コレステロール値(平均総コレステロール 221 mg/dL, LDLコレステロール 150 mg/dL)で、血清HDLコレステロール値が平均以下(平均HDLコレステロール男性36 mg/dL, 女性40 mg/dL)の45~73歳の男性5,608名と55~73歳の女性997名を対象に行なわれたもので、HMG-CoA還元酵素阻害薬のロバスタチンを平均5.2年投与することにより予防効果を調べた試験である。Primary end pointの心筋梗塞、突然死、不安定狭心症は37%低下したが、この試験では総死亡に差を認めなかった。

どちらの試験もHMG-CoA還元酵素阻害薬の投与によって、虚血性心疾患の発症が抑制され、WOSCOPSではこれまで議論のあった総死亡も減少している。しかしながら、WOSCOPSでは治療前の血清コレステロール値と冠動イベントの抑制の間には関連性が認められておらず、治療群のLDLコレステロール低下と相対危険度の減少についても相関は認められていない。

5. 日本における虚血性心疾患の一次予防試験

日本においても虚血性心疾患の一次予防試験が行なわれている。終了した試験はJ-LIT (Japan Lipid Intervention Trial)で、進行中の試験はMega Studyである。J-LITは52,421名の35~70歳の高コレステロール血症患者に対するシンバスタチンの効果を見た一次・二次予防試験である。6年間の観察期間を終え現在解析中

であるが、一次予防例の冠動脈イベントの相対危険度は、試験期間中の総コレステロール値が 240 mg/dL 以上、LDL コレステロール値が 160 mg/dL 以上において有意に高くなっている。また、HDL コレステロールと心筋梗塞発症率には負の直線的な相関関係が認められている¹⁸⁸。Mega Study は 8,214 名の高コレステロール血症患者の登録を平成 12 年 4 月に終え、プラバスタチンの一次予防効果を 5 年間観察する無作為化比較試験である。

6. まとめ

日本人の血清総コレステロール値と虚血性心疾患の関連性を示した prospective な成績から、男性では総コレステロール値が 220 mg/dL 以上で虚血性心疾患を発症する危険性が有意に上昇する。コレステロール低下療法による一次予防試験の成績は一つしかなく、高血圧、糖尿病、肥満、喫煙などの他の危険因子の有無に関する検討も行われていないが、その成績では、虚血性心疾患の一次予防効果は総コレステロール値が 240 mg/dL、LDL コレステロール値が 160 mg/dL 未満で認められている。

b トリグリセライド、その他(Lp(a), small dense LDL, HDL など)

1. トリグリセライドとわが国の虚血性心疾患の関係

血清トリグリセライド値の動脈硬化性疾患発症、進展さらに虚血性心疾患への関わりについては、これまでにさまざまな論議がなされてきた。血清トリグリセライド値と動脈硬化性疾患との関係は、血清コレステロール値と虚血性心疾患との間にみられるような明確な関連性の確立には至っていないが、臨床的に危険因子として血清トリグリセライド値を考慮することの重要性は、多くの臨床および基礎研究から明らかであり、近年の冠動脈造影法を用いた成績等から血清トリグリセライド値の独立した危険因子としての意義が明確にされつつある。しかしながら、トリグリセライドに関する治療目標に関する大規模介入臨床試験の成績は、わが国のみならず欧米においてもほとんど報告がない。このような現況を踏まえて、わが国では、動脈硬化、特に虚血性心疾患を念頭に、1997 年に“高脂血症診療ガイドライン”が日本動脈硬化学会より報告され、欧米の高脂血症ガイドラインを参考に、日本人について得られたデータに基づいて evidence-based medicine を基本方針としたガイドラインとして提唱された¹⁸⁹。従って、本ガイドラインは、現在わが国において最も普及している日本動脈硬化学会高

脂血症診療ガイドラインを背景に、改めて検証および検討する方向性で論ずる。

日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドラインにおける虚血性心疾患一次予防の記述は以下ようになる。空腹採血時の値として血清トリグリセライド値 150 mg/dL 以上を高トリグリセライド血症の診断指針とし、食事療法、運動療法を中心とした治療が開始されるが、リスクの高い症例に対しては、食事療法、運動療法とともに薬物療法の開始が選択されるべきである。

一方、1997 年に AHA/ACC より発表された勧告における薬物治療に関する項目は、以下のものがあげられている¹⁹⁰。すなわち、LDL コレステロール値の設定値である 220 mg/dL primary goal に次いで、secondary goal としてトリグリセライド値 200 mg/dL、HDL コレステロール値 35 mg/dL 以上の数値が提唱された。AHA Step II Diet を行っても、LDL コレステロール値が 160 mg/dL 以上（危険因子 2 個合併）、190 mg/dL 以上、または 220 mg/dL 以上（35 歳以下男性、閉経前女性）において、薬物投与を行うが、この際にトリグリセライド値により第一選択薬を考慮する。200 mg/dL より低い場合、200 mg/dL ~ 400 mg/dL、400 mg/dL より高い場合に区分し、200 mg/dL 以下でスタチン、レジン、ナイアシン、200 mg/dL ~ 400 mg/dL ではスタチン、ナイアシン、400 mg/dL 以上でナイアシン、フィブラート、スタチンによる複数の薬剤による治療を考慮し、primary goal である LDL コレステロール値に加え、secondary goal であるトリグリセライド値および HDL コレステロール値が目標値となる。

血清トリグリセライド値は、これまでに断面調査から、わが国一般成人において、男性 88 ~ 110 mg/dL、女性 63 ~ 105 mg/dL と考えられる^{191, 192}。一方、冠動脈疾患罹患患者は 158 ~ 180 mg/dL との報告が多い^{193, 194, 195}。特に、宇和島社会保険病院の後向き調査では冠動脈疾患罹患患者と非罹患患者は、各々 180 ± 32 mg/dL と 112 ± 52 mg/dL と有意 (p < 0.01) に異なり、罹患患者の過半数は 190 mg/dL 以上を示した¹⁹⁶。心筋梗塞と狭心症をエンドポイントとした前向き調査 (1,110 名、12 年間) では、150 mg/dL 以上で 3.7 倍の冠動脈疾患発症がみられ、とりわけ 150 mg/dL を境に発症率の急激な増加がみられる^{197, 198}。原発性高脂血症調査班報告による 10,313 名の断面調査では、冠動脈疾患発症との相関は得られていないが、家族性高コレステロール血症、重症高脂血症の症例で各々、150 mg/dL、300 mg/dL 以上で動脈硬化性疾患が増大している^{199, 200}。また、冠動脈造影による有意所見群と正常群の比較（男性）で、血清

トリグリセライド値は 166 ± 65 mg/dL と 112 ± 53 mg/dL と有意に有意所見群が高く、心筋梗塞発症症例 97 名を対象とした解析でも、発症群 (男性 158 mg/dL, 女性 161 mg/dL) では、対照群 (男性 116 mg/dL, 女性 82 mg/dL) より高値を示している^{193,195}。また、1,095 名の日系人における解析では、心電図異常を示す群は正常群に対し、血清トリグリセライド値が有意に高値 (171 ± 90 mg/dL vs 126 ± 103 mg/dL, $p < 0.01$) となっている¹⁹⁶。

海外における成績では、Western Collaboration Group Study では、2,966 名の対象において血清トリグリセライド値と虚血性心疾患の相関が示されたが、他の因子を補正すると消失している²⁰¹。一方で、血清トリグリセライド値 196 mg/dL 以上では他の因子と独立した危険因子となるとの成績がある²⁰²。Paris Prospective Study では、血清コレステロール値 220 mg/dL 未満で血清トリグリセライド値が独立した虚血性心疾患の危険因子となることが報告された²⁰³。Framingham 研究では、30 ~ 62 才男性では独立した危険因子とならず、女性または HDL コレステロール 40 mg/dL 以下において独立した危険因子であることが示された²⁰⁴。さらに、Lipid Research Clinic Follow-up Study でも、血清トリグリセライド値と虚血性心疾患との関連が明らかにされ、特に 180 mg/dL 以上で心疾患死が増加している²⁰⁵。Stockholm Prospective Study においては、男女共に独立した危険因子であることが示された²⁰⁶。一方、gemfibrozil による介入試験である Helsinki Heart Study においては血清トリグリセライド値と虚血性心疾患との関連は否定的な成績となっている²⁰⁷。過去の 17 の前向き研究のメタアナリシスでは、血清トリグリセライド値は HDL コレステロールとは独立した危険因子であり、150 mg/dL 上昇すると心血管疾患の相対リスクは、男 1.32, 女 1.76 であることが示された²⁰⁸。その後、4,849 例で行われた PROCAM Study では、血清トリグリセライド値 200 mg/dL まで、その上昇とともに冠血管イベントが増大し、加えて Lp (a) のリスクも報告されている²⁰⁹。The Physician's Health Study では、血清トリグリセライド値 150 mg/dL 上昇すると心筋梗塞のリスクが 40% 増大することが示されると共に、small dense LDL、食後高脂血症の重要性が示された²¹⁰。また、Copenhagen Male Study, COLTS, BIP Study では、血清トリグリセライド値が 100 mg/dL を超すと、すでに虚血性心疾患のリスクが上がることを報告している^{211~213}。さらに、Bezafibrate による介入試験では、血清トリグリセライド値低下とともに、動脈硬化病変の進展抑制、心疾患イ

ベント (二次予防) を抑制することが示され、この効果が血清トリグリセライド値低下によるものか否か今後の検討が必要とされている^{214,215}。

これらの成績から、血清トリグリセライド値と虚血性心疾患との関連を考える場合、他の因子の影響を慎重に考慮する必要がある。また、すべての高トリグリセライド血症が虚血性心疾患と関連することは示していないが、特に最近の成績からその危険因子としての意義はほぼ明らかにされたと考えられる。わが国においては、日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン診断基準値が 150 mg/dL であり、AHA/ACC 勧告およびヨーロッパ動脈硬化学会の理想値である 200 mg/dL と差異がみられるが、現在得られる成績からは、わが国における基準値 150 mg/dL を肯定する結果はあるものの、改めて 200 mg/dL に改変する根拠は不十分と考えられる。また、AHA/ACC 勧告での secondary goal では高トリグリセライド血症治療において高コレステロール値の治療意義が優先されるが、現状では示唆する結果はあるものの、わが国における成績は十分とはいえない。今後さらに家族性高脂血症の診断、動脈硬化惹起性リポ蛋白の関与を明確化する必要がある。一次予防、二次予防に分けた新たな成績とともに検討が必要である。

2. HDL コレステロール

HDL コレステロール値が冠動脈疾患その他の動脈硬化性疾患罹患率と負の相関関係を示すことは、これまでの多くの疫学調査で報告され、大多数は肯定された結果を示している。海外においては、Framingham 研究、Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) の成績で、血清 HDL コレステロール値が低い程、冠動脈疾患の発症率が高く、男性で HDL コレステロール値が 35 mg/dL 以下の群では 54 mg/dL 以下の群と比較し、全死亡が 1.9 倍、虚血性心疾患死が 4.1 倍高い^{216,217}。わが国における大規模疫学調査は、小規模ながらも同様な成績が報告されている。前向き研究としては、HDL コレステロール値が 56.1 ~ 63.8 mg/dL の群、48.0 ~ 55.7 mg/dL の群、48.0 mg/dL 未満の群では、64.2 mg/dL 以上の群と比較し、冠動脈疾患の相対危険度は、各々 1.8 倍、1.61 倍、4.17 倍高値となっている²¹⁸。また後向き研究では、男性冠動脈疾患患者の HDL コレステロール値が平均で 40 mg/dL 以下であることが報告されている^{193,219~222}。原発性高脂血症調査班報告では、高脂血症患者において、HDL コレステロール値が低い程虚血性心疾患合併率が増大し、特に 40 mg/dL 以下の群は 41 ~ 55 mg/dL の群に比べて、虚血性心疾患合併率が増

大していた²²⁹。上述のAHA/ACCによる勧告では、secondary goalとしてHDLコレステロール基準値を35 mg/dLと提唱している。日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドラインにおける虚血性心疾患一次予防に関する記述は、血清HDLコレステロール値40 mg/dL未満を低HDLコレステロール血症の診断指針とし、これがHDLコレステロールを上昇させる方向での治療を行う基準となる。わが国における一般のHDLコレステロール値は、米国の値に比較し、男性では約5 mg/dL高値、女性は大きな差を認めない²³⁰。これらの疫学成績から、HDLコレステロール値40 mg/dL未満という基準値は、現在のところ新たに変更する根拠はないと考えられる。

HDLコレステロールおよびトリグリセライドの治療目標値の設定については、設定を可能にする大規模臨床介入試験の成績は、わが国のみならず欧米においても現在のところ発表されていない。このような現状では、米国同様、わが国においてこれらの薬物療法としての基準を設定する根拠は現在のところ不十分である。HDLコレステロールについては、日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドラインおよびAHA/ACC勧告共に、高コレステロール血症治療における危険因子の一つとして位置づけられ、これまでの成績を最も重視した現状における最善の指標と考えられる。HDLコレステロールとトリグリセライドは一般に負の相関をすることが知られている。低HDLコレステロール血症は、LDLコレステロール、トリグリセライド治療とともに上昇が期待でき、プロバスタチンとシンバスタチンは米国で高コレステロール血症とともに低HDLコレステロール血症の改善としても承認されている²³¹。今後、各々に対する介入試験の結果を待って治療目標値を設定する必要がある。

3. その他の危険因子

これまでに、脂質に関連した他の危険因子として、Lp(a)、small dense LDL、レムナント粒子が注目され、基礎研究において動脈硬化との関連が多数報告されている^{209,210,226}。その測定法が開発され臨床的に測定可能であるが、我が国および海外において、これらの危険因子としての診断基準作成の十分な疫学調査は、HDLコレステロールおよびトリグリセライド値と比較してまだ不十分である。また、これらの多くは、HDLコレステロールおよびトリグリセライド値と相関することも報告され、今後十分な大規模介入試験の結果を基盤に、これらの治療目標値の設定が検討される必要のあるものと考えられる。

4. 今後の課題

海外およびわが国における大規模臨床試験の成績が待たれる。今後、トリグリセライド、HDLコレステロールおよび動脈硬化惹起性リポ蛋白に対するエビデンスにもとづくガイドラインの作成が望まれる。本ガイドラインは、原則的に20～65才未満での検討であり、小児および高齢者の成績は含まれていない。また、糖尿病など他の動脈硬化惹起性の疾患との関連の上での治療方針の作成が必要とされる。わが国における一次予防に関する正確なデータに乏しい。これからいろいろな分野の意見を集約して作り上げていかなければならない。

C 家族性高コレステロール血症

1. はじめに

家族性高コレステロール血症 (Familial hypercholesterolemia, FH) は常染色体性優性遺伝を示し、著明な高コレステロール血症、腱黄色腫、早発性冠動脈疾患を3主徴とする疾患である。FHは高コレステロール血症と冠動脈疾患のモデル疾患であり、しかも最も重症の高コレステロール血症として特別な対応が必要である²²⁷⁻²³⁰。

ホモ接合体性FHは約100万人に1人とまれな疾患であるが、ヘテロ接合体性FHは約500人に1人、従ってわが国の総患者数は25万人以上と極めて頻度の高い疾患である。

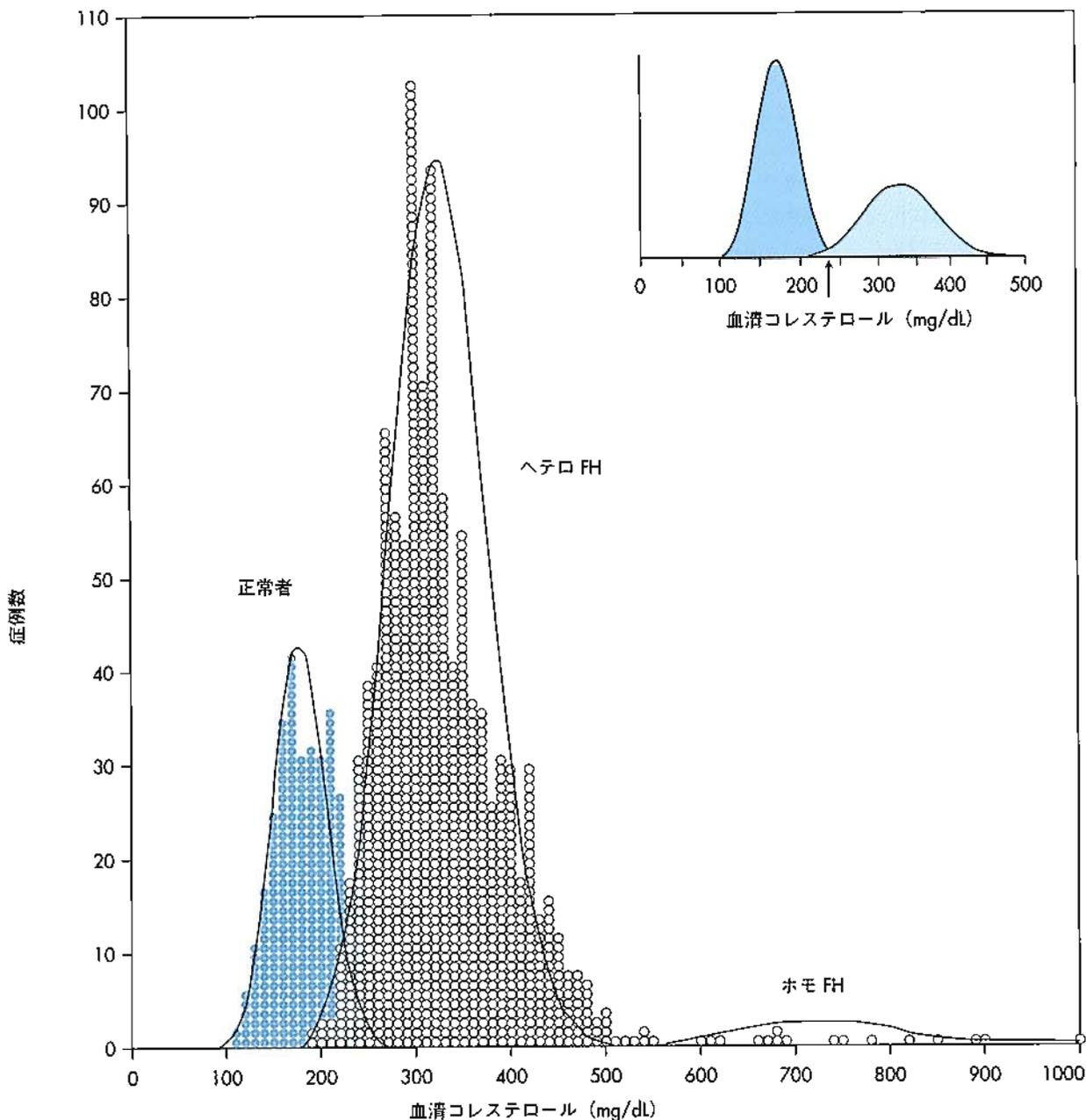
2. 高コレステロール血症

FHは常染色体性優性遺伝を示し、血清コレステロール値はホモFHでは 713 ± 122 mg/dL、ヘテロFHでは 338 ± 63 mg/dL、正常者では 179 ± 26 mg/dLと3峰性を示す(図8)。この図から正常者とヘテロFH患者の血清コレステロール値の交点が高コレステロール血症の診断基準値と設定できるが、症例数に偏りがあるため、症例数をマッチさせて図を書き直すと両群の交点は230 mg/dLとなる。

3. 黄色腫

ホモFHでは全身性の黄色腫がみられるが、とくに指間部や臀部の黄色腫は強くホモFHを疑わせる。ヘテロFHにみられる黄色腫は腱黄色腫、眼瞼黄色腫、扁平黄色腫、結節性黄色腫である。黄色腫が全く認められないFH患者も少なくない。腱黄色腫はFHに特徴的な黄色腫であり手背伸筋腱とアキレス腱に好発する。アキレス

図8 家族性高コレステロール血症患者とその家族の血清コレステロール値の分布
 正常、ヘテロFH、ホモFHの血清コレステロール値の分布は3峰性を示す



腱のX線撮影はアキレス腱黄色腫を客観的に定量化する有用な方法であり、アキレス腱厚が9 mm以上あればアキレス腱黄色腫と診断できる²³⁾。FHの診断基準は以下ようになる。

- [1] 腱黄色腫を伴う高コレステロール血症 (通常 230 mg/dL 以上)
- [2] 1等親に[1]の基準を満たす者がある高コレステロール血症

4. 動脈硬化症、とくに冠動脈硬化症

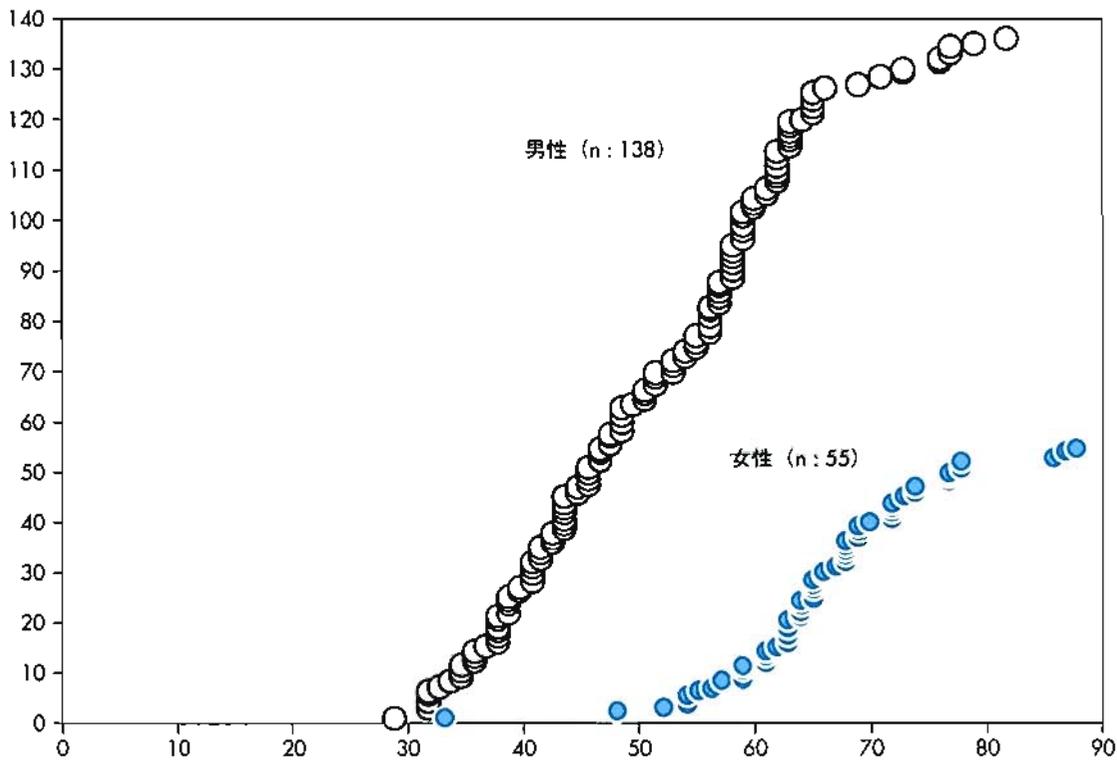
Mabuchi²³⁾らによると経験したFH症例のうち、ホモFH 9例、ヘテロFH 123例が死亡した。ホモFHは9例中8例は“心臓死”であり、平均死亡年齢は33歳、平均血清コレステロールは772 mg/dLであった。

ヘテロFH 123例中82例(67%)は“心臓死”であり(表6)、平均死亡年齢は男性60歳、女性70歳であ

表6 ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者の死因

死 因	例 数		年 令		コレステロール (mg/dL)		トリグリセライド (mg/dL)	
	男	女	男	女	男	女	男	女
冠動脈疾患	51	31	59 ± 14	70 ± 8	350 ± 73	351 ± 64	145 ± 53	155 ± 79
脳 卒 中	4	8	64 ± 5	71 ± 4	365 ± 143	345 ± 111	130 ± 72	151 ± 66
癌	10	5	61 ± 9	63 ± 13	345 ± 66	366 ± 88	192 ± 96	167 ± 35
そ の 他	6	8	64 ± 18	72 ± 10	315 ± 89	361 ± 84	132 ± 53	148 ± 78
合 計	71	52	60 ± 13	70 ± 8	348 ± 73	353 ± 76	151 ± 62	154 ± 72

図9 ヘテロFH患者における年齢別、性別心筋梗塞累積症例数



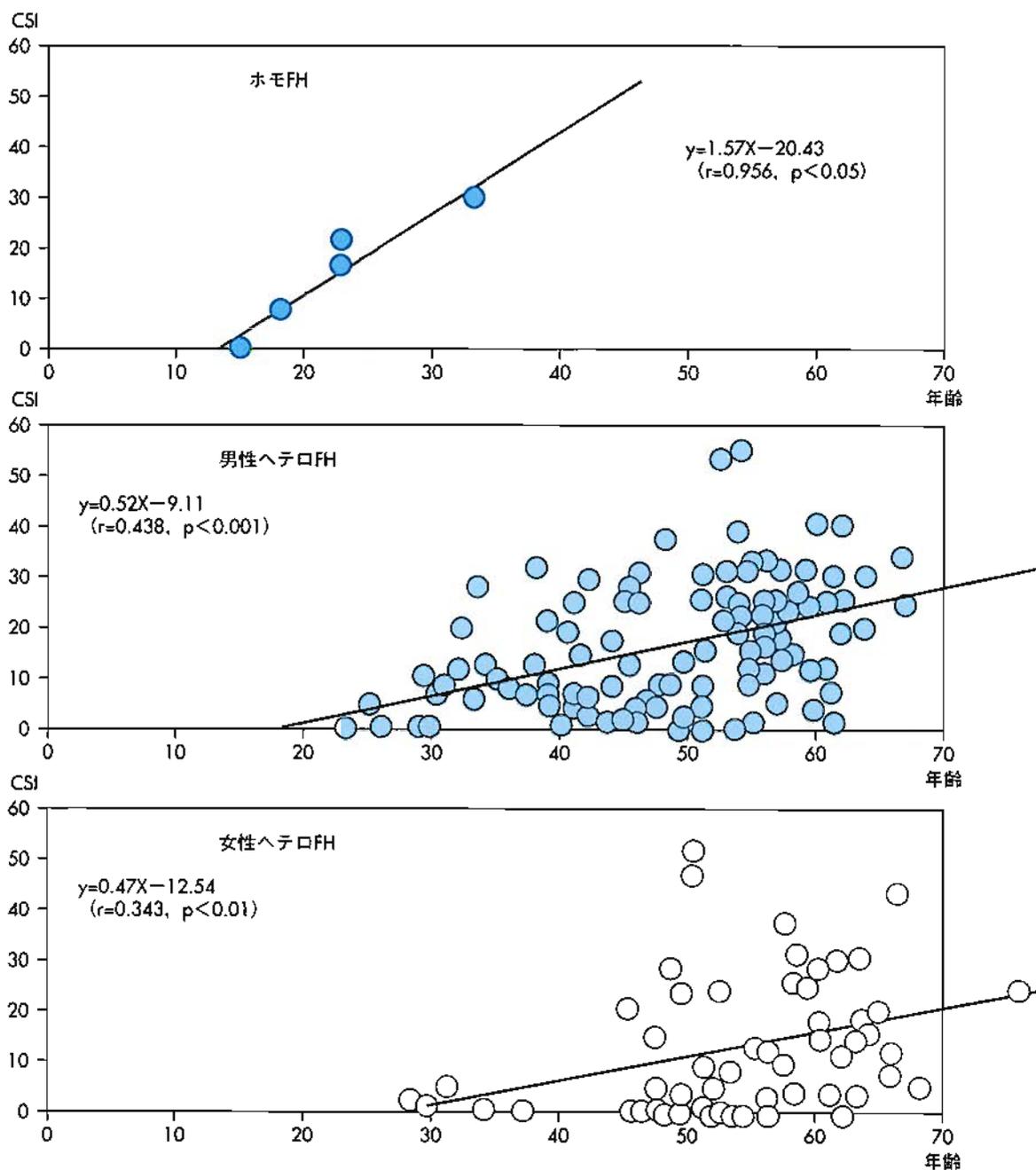
った。脳卒中はわずか12名(10%)であった。心筋梗塞を併発したヘテロFH患者193名の性別、年齢別分布(図9)をみると、男性FHでは30歳以降で心筋梗塞を発症しているが、女性FHでは50歳以前はほとんどみられず、閉経期以後急速に増加している。女性FHではエストロゲンが抗動脈硬化的に作用していると考えられる。

心筋梗塞が認められた症例はFH全体の22%であり、50歳以上の男性ヘテロFH患者では30%、60歳以上の女性FH患者では20%が心筋梗塞を併発した。

FH患者の冠動脈硬化症が何才頃から認められるかに

関しMabuchiら²⁴⁾は、ホモFH患者5例とヘテロFH患者163例(男性105例、女性58例)に冠動脈造影を行ない、年齢(X)と冠動脈狭窄度指数(CSI)(Y)の相関を求めたところ(図10)、ホモFH患者では、 $Y=1.57X - 20.43$ 、男性ヘテロFH患者では $Y=0.52X - 9.11$ ($r=0.438, p<0.001$)、女性ヘテロFH患者では $Y=0.47X - 12.54$ ($r=0.343, p<0.01$)の相関関係が得られ、ホモFH患者ではヘテロFH患者の3倍の速度で冠動脈病変が進行すると推定された。これらの回帰直線がX軸と交わる点よりホモFH患者は平均13歳から、男性ヘテロFH患者では17歳より、女性

図10 家族性高コレステロール血症患者における冠動脈狭窄度指数 (CSI)

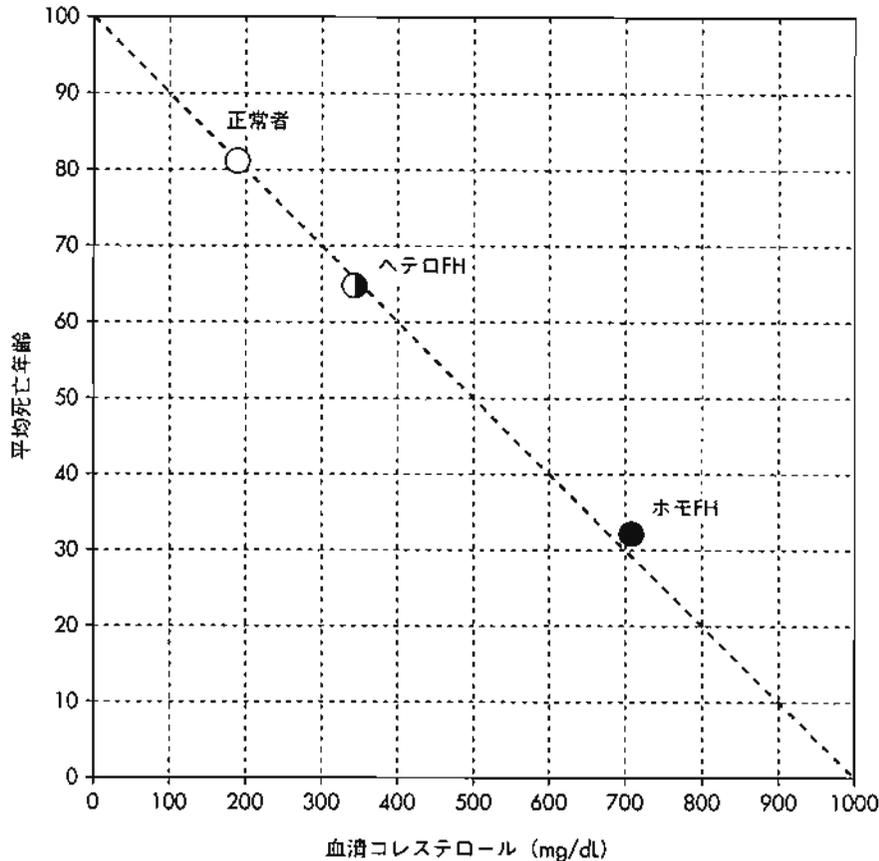


ヘテロ FH 患者では 25 歳より冠動脈造影上確認できる程度の狭窄が発現すると考えられ、高コレステロール血症の治療はこの程度の年齢から開始しても遅くはないと思われる。

また FH 患者の冠動脈疾患死の頻度は一般人の約 10 倍であり、高コレステロール血症と冠動脈疾患に関するモデル疾患ともいえ、正常者、ホモおよびヘテロ FH 患

者の血清コレステロール値と平均寿命の関係は (図 11) のように表される。

図11 ホモFH, ヘテロFH患者と正常者の血清コレステロール値と平均寿命



2 高血圧

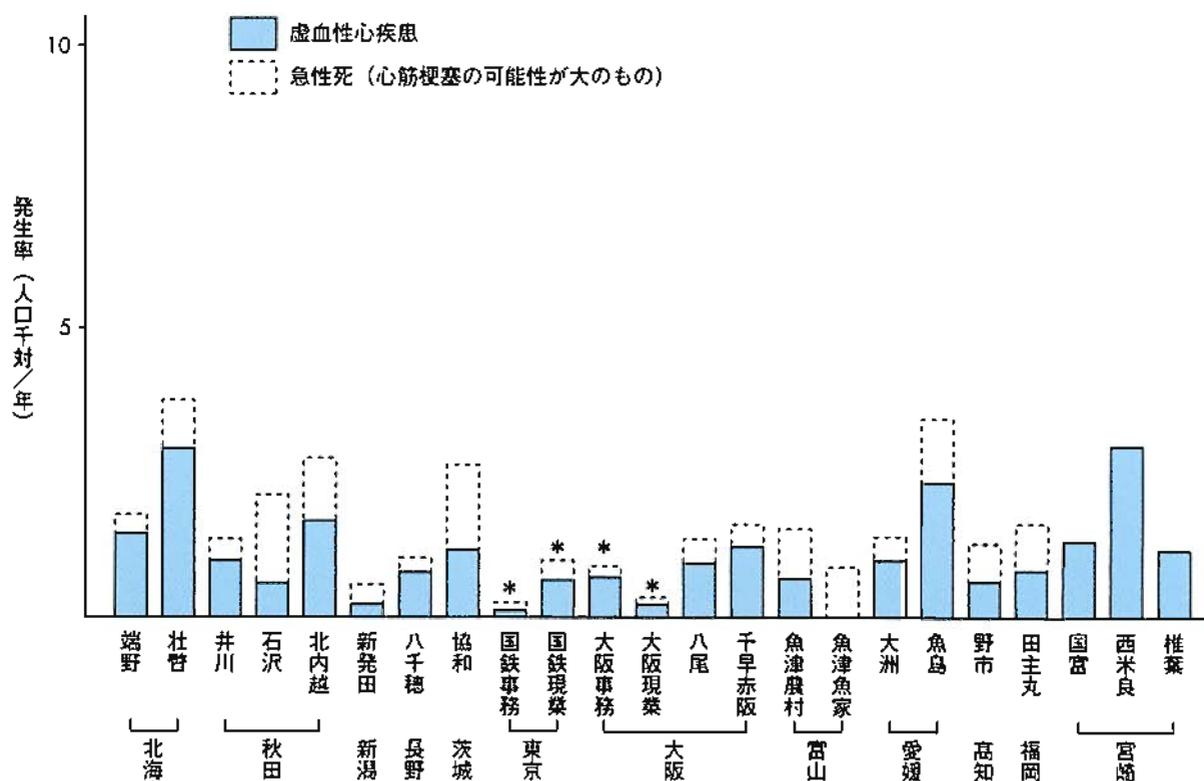
1. 虚血性心疾患の危険因子としての高血圧

Framingham 研究, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), Prospective Cardiovascular Munster study (PROCAM 研究) など米国, 欧州などの前向き疫学研究から高血圧は脳卒中のみならず, 冠動脈疾患の危険因子であることは明白である。また血圧レベルは冠動脈疾患発症の相対リスクと連続的に相関することもメタ分析から示される²³⁵⁾。つまり高血圧は他の因子で調整しても独立した冠動脈疾患の危険因子であり, 血圧値の上昇に従い虚血性心疾患の発生リスクが高まる量依存関係が成立し, 日本人においても高血圧が冠動脈疾患の発症に関与することが想定される。しかしながら, わが国で疫学的にこの関連を証明した成績は少ない。いずれかの因子が疾患発症の危険因子であることを証明するためには, 無作為抽出された集団の前向き調査が必須であるが, 日

本人では欧米人に比較して虚血性疾患の発生が少ないこと, 狭心症, 心筋梗塞の発症を悉皆的に補足することが困難なことなどから, 冠動脈疾患発症をエンドポイントとする信頼に足る前向き疫学調査の成績は少ないと考えられる。その中で, 小町らは昭和 50 年頃から昭和 58 年 (1975 年～1983 年) までに行われたわが国 27 集団の前向き調査の成績をまとめているが²³⁶⁾, 心筋梗塞+労作性狭心症で定義された虚血性心疾患発症率は 40～69 歳の男性で人口 1,000 人対約 0.9～1.2 人, 女性で約 0.3～0.6 人であり, 脳卒中中の 1/5 程度であった (図 12)。このとき母集団に比較して男性の虚血性心疾患発症者では収縮期血圧が有意に高かったことが示されている。女性の収縮期血圧および男女の拡張期血圧では有意の差は見出していない。

わが国における代表的なコホート調査である九州大学第二内科による久山町研究は, 疾患診断や死因の診断根拠を剖検に置く極めて信頼性の高い研究である。久山町研究では 10 年間の観察における剖検例の冠動脈狭窄度と血圧値の関連を検討し, 冠動脈硬化の重症度は男女と

図12 個々の集団における虚血性心疾患の発生率 (男, 40~69歳)



注1) * ……40~59歳
 2) 虚血性心疾患：心筋梗塞+労作性狭心症

も調査開始時および死亡直前の収縮期血圧値とに有意な相関が存在し収縮期血圧値と冠動脈硬化との関連を報告した⁶⁾。拡張期血圧値との関連は見出されていない。また久山町研究では冠動脈疾患の年間発症率を1961年から1970年では男性2.2/1,000人(95%信頼区間1.88~2.52)女性では1.3/1,000人(同0.83~1.77)、1974年から1983年までは男性1.7/1,000人(同1.46~1.94)女性では1.3(同0.93~1.74)と報告し発症率に統計学な年代的变化は見出されなかったとしている。また、多変量分析により冠動脈疾患発症危険因子を解析した結果、収縮期血圧値が有意な変数として採択されている(表7)²⁷⁾。

National Integrated Project for Non-communicable Disease and its Trends in the Aged (NIPPON DATA)^{80,28)}は1980年度の循環器疾患基礎調査対象の生命予後を14年間追跡した研究である。対象は全国より無作為抽出された10,000名を超える集団で生死の追跡率は90%を越え、わが国の国民の代表的サンプルの研究といえる。NIPPON DATA 80では男性における血圧値が虚血性心

疾患による死亡の有意な危険因子となった。収縮期血圧値120~139 mmHgに比較して180 mmHg以上の虚血性心疾患による死亡の相対危険は全年齢で3.05(95%信頼区間1.27~7.35)、拡張期血圧値70~79 mmHgに比較して100~109 mmHgでの相対危険は3.92(同1.37~11.21)、110 mmHg以上では4.75(同1.50~15.03)であった。

表7 CHD 危険因子, Cox 比例ハザード・モデル (久山町)

	男 性	女 性
年 齢 (歳)	2.05 (1.03-3.22)*	2.51 (1.67-3.77)*
収縮期血圧 (mmHg)	1.56 (1.13-2.17)*	1.49 (1.07-2.07)*
喫 煙	2.38 (1.09-5.22)*	2.22 (1.04-4.75)*
血清総コレステロール (mg/dl)	1.37 (1.04-1.80)*	1.04 (0.72-1.50)
比 体 重 (Kg/m ²)	1.30 (0.92-1.85)	1.56 (1.14-2.15)*
異常心電図	1.38 (0.66-4.00)	2.09 (0.91-4.81)
飲 酒	0.81 (0.51-1.28)	1.80 (0.67-4.80)
耐糖能異常	0.58 (0.21-1.59)	1.53 (0.44-5.35)

数字：相対危険、() 95%信頼区間、* p < 0.05

表8 国内外における最大血圧と冠動脈疾患相対危険度の疫学成績

(男性)

コホート	解析年齢層	endpoint	10mmHgRR	信頼区間
世界				
Honolulu Heart program	45～79	罹患	1.27	1.20～1.35
pooling project	40～59	罹患/死亡	1.17	1.12～1.23
MRFIT	35～	死亡	1.24	p < 0.001
日本				
久山町		罹患	—	p < 0.05
広島	45～	罹患	1.16	p < 0.001
秋田	40～69	罹患	1.22	p < 0.01
大阪	40～59	罹患	1.18	p < 0.05
新発田市	40歳以上	罹患	1.19	1.05～1.34
NIPPON DATA 80	30歳以上	死亡	1.13	1.00～1.28
NIPPON DATA 80	30～69歳(開始時)	死亡	1.40	1.16～1.69
標準相対危険度	30歳以上		1.15	

承回帰分析(他の危険因子考慮済み)

他に日本人を対象とした検討として Honolulu Heart Program でも高血圧が虚血性心疾患の死亡や罹患のリスクとなることが報告されている。以上の研究を含めた内外における収縮期血圧値と冠動脈疾患の相対危険度を検討した成績を(表8)にまとめた²⁹⁾。国内の検討では収縮期血圧10 mmHgの上昇で冠動脈疾患の罹患、死亡が1.16～1.40倍上昇することが示されている。

心筋梗塞の断面調査では磯村らが1990年以降に地域で悉皆性を考慮した循環器疾患登録調査を組織しその結果を報告している³⁰⁾。北海道から沖縄までの8地域の年齢調整発症率は(表9)に示すごとくで、最低は秋田の15.0、最高は沖縄の26.0であった。このうち帯広市での心筋梗塞発症者の背景を地域対照と比較すると、高血圧の頻度は男女ともに心筋梗塞発症者で高率であった³¹⁾。同様に断面成績から冠動脈疾患と高血圧の関連を検証した報告は他にも数多く見られる。

表9 地域別にみた心筋梗塞の年齢調整発症率(初発例)
(人口10万対)

	男	女	計
北海道	48.0	14.2	24.7
秋田	23.8	8.0	15.0
長野	32.1	11.3	22.6
滋賀	39.1	8.4	22.6
大阪	37.8	14.3	24.9
愛媛	28.4	12.5	19.5
沖縄	41.0	14.0	26.0

2. 無作為化比較試験における高血圧治療と冠動脈疾患発症

ある因子の治療により疾患の発症が予防されることを証明することは危険因子と疾患の因果関係を証明する上で重要である。(表10)に欧米で行われた17の主な降圧薬治療臨床試験におけるメタ分析³²⁾の成績を示した。17の臨床試験の解析対象数は47,653人、サンプル数で重み付けをした平均年齢は56歳(38～76歳)、男女はほぼ同数で追跡期間は4～5年であり、これらの検討では β 遮断薬が主に治療薬として用いられ実薬群の拡張期血圧の低下は平均6.5 mmHgであった。この結果を(表11)に示す。全虚血性心疾患発症数は2,038人と脳卒中の約1.5倍高かった。プラセボ服用者に対して実薬群では虚血性心疾患の発症を16%減少させている。本邦では虚血性心疾患の発症率が小さく、脳卒中と虚血性心疾患の発症率は逆転しているためこの成績をそのまま当てはめることはできないが、血圧レベルが高い高血圧患者ほど降圧薬治療の有用性が大きいことは人種を問わないと考えられる。最近 β 遮断薬、利尿剤以外の降圧薬についても臨床試験の結果が報告されているが、まだどの薬物が虚血性心疾患の予防に有利であるかのコンセンサスは得られていない。しかしながら、降圧を十分にはかること、糖尿病患者、高齢者など患者の特性を十分に考慮した治療が必要であることが明らかである。

表 10 欧米における降圧薬治療の臨床試験

試験と報告年	参加者数	組み入れ				方法	降圧薬	平均血圧下降度	
		拡張期 血圧値 (mmHg)	収縮期 血圧値 (mmHg)	平均 年齢 (歳)	平均追跡 期間 (年)			拡張期血圧 (mmHg)	収縮期血圧 (mmHg)
Wolff and Lindeman, 1966	87	100 ~ 130	—	49	1.4	二重盲検	A	20	—
Veterans Administration, 1967	143	115 ~ 129	—	51	1.5	二重盲検	D+A+V	27	43
Veterans Administration, 1970	380	90 ~ 114	—	51	3.3	二重盲検	D+A+V	19	31
Carter, 1970	97	≥ 110	—	—	4	オープン	D	—	—
Barraclogh et al, 1973	116	100 ~ 120	—	56	2	単盲検	D/M	13	—
Hypertension-Stroke Study, 1974	452	90 ~ 115	140 ~ 220	59	2.3	二重盲検	D	12	25
USPHS Study, 1977	389	90 ~ 114	—	44	7	二重盲検	D + A	10	18
VA-NHLBI Study, 1977	1,012	85 ~ 105	—	38	1.5	二重盲検	D	7	—
HDFP, 1979	10,940	≥ 90	—	51	5	オープン	D	6	—
Oslo Study, 1980	785	90 ~ 109	—	45	5.5	オープン	D	10	—
Australian National Study, 1980	3,427	95 ~ 109	< 200	50	4	単盲検	D	6	—
MRC Study (younger), 1985	17,354	90 ~ 109	< 200	52	5	単盲検	BB/D	6	—
EWPHE Study, 1985	840	90 ~ 109	160 ~ 219	72	4.7	二重盲検	D	8	20
Coope and Werrender, 1986	884	105 ~ 120	< 280	69	4.4	オープン	BB	11	18
SHEP Study, 1991	4,736	< 90	160 ~ 219	72	4.5	二重盲検	D + BB	4	12
Stop-Hypertension Study, 1991	1,627	90 ~ 120	180 ~ 230	76	2.1	二重盲検	BB/D	8	20
MRC Study (older), 1992	4,396	< 115	160 ~ 209	70	5.8	二重盲検	BB/D	7	14
平均あるいは合計	47,653	—	—	56	4.7	—	—	6.5	16

A：アルカロイド，D：利尿薬，V：血管拡張薬，M：メチルドパ，BB：β遮断薬

表 11 降圧治療による脳卒中，虚血性心疾患，心血管疾患と全死亡に対するリスクの低下

	発症数		リスク低下率	
	実薬 (n = 23,487)	プラセボ (n = 23,806)	% (95% CI)	p
全脳卒中	525	835	38(31 ~ 45)	< 0.001
致死性脳卒中	140	234	40(26 ~ 51)	< 0.001
全虚血性心疾患	934	1,104	16(8 ~ 23)	< 0.001
致死性虚血性心疾患	470	560	16(5 ~ 26)	0.006
心血管系疾患死亡	768	964	21(13 ~ 28)	< 0.001
全死亡	1,435	1,634	13(6 ~ 19)	< 0.001

3 糖尿病

1. 日本における糖尿病の現況

日本における糖尿病患者数は，平成 10 年の統計では約 690 万人と推定され，毎年増加の一途をたどっている。また糖尿病予備群とみなされる者も約 1,370 万人であり，実に国民の 10 人に 1 人が糖尿病ないしその疑いを

有することになり，糖尿病はいまや日本を代表する国民病となるに至った。この背景には遺伝的素因の他に，食生活の欧米化による脂肪摂取量の増加，また車の普及や坐位作業の増加などによる身体活動量の低下，それによる肥満者の増加といった生活習慣の変化に由来する環境要因が重大な影響をおよぼしている。

2. 日本における糖尿病の特性

日本では糖尿病の 95% 以上は 2 型糖尿病である。2 型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌低下の両者が関与している。インスリン抵抗性は肥満や身体活動量の低下によりもたらされ，インスリン分泌の初期相の低下が特徴的であることが知られているが，両者ともに遺伝的な影響も受けていることが示唆されている。インスリン抵抗性は糖尿病の発症前から存在し，このインスリン抵抗性自体が冠危険因子と考えられている。さらに他の重要な冠危険因子である脂質代謝異常，高血圧や血栓形成傾向もインスリン抵抗性と共に境界型糖尿病に集積して発現することが多く，インスリン抵抗性症候群として認識され動脈硬化症が高頻度に見られる。

3. 冠危険因子としての糖尿病

欧米の前向き研究では、糖尿病患者では非糖尿病患者に比較して虚血性心疾患の頻度が2~4倍に増加することが明らかにされている^{242, 244)}。さらに2型糖尿病患者と非糖尿病患者の心筋梗塞発症頻度を7年間にわたって追跡した研究によれば、心筋梗塞の既往のない2型糖尿病患者の冠動脈疾患による死亡の危険率は、年齢、性、喫煙、高血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライドを調整すると、心筋梗塞の既往のある非糖尿病患者の危険率と同等である(2.5対2.6/1,000人・年)²⁴⁵⁾。すなわち糖尿病患者が初めて虚血性心疾患を発症する頻度は、心筋梗塞の既往のある非糖尿病患者が再発する頻度と同等に高率であるといえる。さらに心筋梗塞後の死亡率も糖尿病患者では非糖尿病患者に比べ高く、予後が悪い²⁴⁶⁾。

日本人の前向き研究、久山町研究では糖負荷試験で耐糖能を評価した2,427人を5年間追跡し、年齢と性を調整しても糖尿病患者での初回虚血性心疾患発症率は5.0/1,000人・年で正常耐糖能者の発症率1.6/1,000人・年に比し有意に高率である²⁴⁷⁾。また日本人高コレステロール血症患者の6年間追跡による心筋梗塞発症の相対危険率も、糖尿病で2倍以上に有意に増加している²⁴⁸⁾。日本人糖尿病患者でも欧米と同程度に虚血性心疾患発症頻度が増加しているものと考えられる。

4. 血糖コントロールの影響

糖尿病患者の罹病期間や血糖コントロール状態と、糖尿病細小血管合併症(腎症、網膜症など)の発症とは強い相関があるが、虚血性心疾患の発症との相関はそれほど明確ではない。しかし最近の欧米の2型糖尿病患者を対象にした前向き研究では糖尿病罹病期間、HbA1c、空腹時血糖と虚血性心疾患の発症率、死亡率の増加に統計学的に有意な関係が認められている²⁴⁹⁻²⁵²⁾。

わが国での久山町の糖尿病患者と循環器疾患発症に関する8年間の前向き研究では、2,424名を対象とし心筋梗塞に脳梗塞を加えた心血管疾患の発症に対する相対危険を検討しているが、糖尿病患者の空腹時血糖120 mg/dL以上で有意な危険率の上昇を認めている²⁵³⁾。また糖尿病大血管障害多施設共同研究(MSDM)の2型糖尿病患者899名の断面調査によれば大血管障害合併頻度は、空腹時血糖130 mg/dL以上で有意に増加している²⁵⁴⁾。

一方血糖コントロールに対する介入試験UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)では、2型糖尿病患者3,867人を経口剤あるいはインスリン注射による強

化療法群と食事療法中心の通常療法群に分け10年間追跡し、通常療法群に比し強化療法群でHbA1cは0.9低下した。この時細小血管合併症は有意に減少し(25%)、心筋梗塞の発症は有意には至らなかったものの16%減少した($p = 0.052$)²⁵⁵⁾。これらの結果からも血糖上昇や長期の罹病期間は、糖尿病患者の虚血性心疾患の発症頻度を増加させるが、その影響度は細小血管障害ほど強くないと考えられ、糖尿病と虚血性心疾患発症の間に血糖因子以外の背景因子が存在することが示唆される。

5. 他の冠危険因子の影響

糖尿病患者に合併している高血圧症、脂質異常(高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高トリグリセライド血症、高VLDLトリグリセライド血症、高LDLコレステロール血症、高アポリポ蛋白B血症、small dense LDL血症)、喫煙もまた虚血性心疾患発症の危険因子となり^{243, 249, 256-258)}、これらの危険因子の集積によりリスクはさらに高まる^{243, 244)}。わが国のMSDM断面調査でも大血管障害は、高血圧(収縮期血圧135 mmHg以上、拡張期血圧76 mmHg以上)、高コレステロール血症(総コレステロール180 mg/dL以上)、高トリグリセライド血症(120 mg/dL以上)の存在で有意に発症頻度が高くなる²⁵⁴⁾。

また糖尿病患者の血圧コントロールに対する臨床介入試験では、 β 遮断薬ないしACE阻害薬を中心に使用したUKPDSでは統計学的有意ではなかったものの21%²⁵⁹⁾、また利尿薬を中心に使用したSystolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)では54%²⁶⁰⁾、およびCa拮抗薬を中心に使用したHypertension Optimal Treatment (HOT) trialでは51%²⁶¹⁾の有意な心筋梗塞、突然死のリスク減少を認めている。これらの結果からは、糖尿病患者において高血圧が虚血性心疾患の発症に重大な影響をおよぼすと同時に、虚血性心疾患発症を予防する上での降圧療法の重要性が示唆される。

糖尿病患者への脂質介入がもたらす虚血性心疾患発症一次予防に関する大規模研究はまだない。二次予防ではScandinavian Simvastatin Survival Study (4S)²⁶²⁾、Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial²⁶³⁾、Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)²⁶⁴⁾があり、コレステロール低下療法が糖尿病患者の虚血性心疾患の再発を予防することが示されていることから、糖尿病患者においても高コレステロール血症の虚血性心疾患発症へのリスクは重大であり、コレステロール低下療法は一次予防にも有効と考えられる。

6. 耐糖能異常の問題

糖尿病ではない耐糖能異常者の虚血性心疾患発症頻度への影響は議論の余地がある。ヘルシンキの前向き研究では冠動脈イベントの発症率は耐糖能異常者で軽度増加しているが有意ではなかった。一方日本の久山町研究では、脳卒中を含めた心血管疾患の危険率は年齢、性を調整すると正常耐糖能者の1.9倍と有意に高く、この差は収縮期血圧、BMI、総コレステロール、HDLコレステロール、喫煙、アルコールで調整しても有意であった²⁶⁷⁾。さらに非糖尿病患者での血糖値と心血管イベントの発症率に関するメタ分析では、血糖レベルは心血管イベント発症率と関連し、空腹時血糖75 mg/dLのレベルに比し、空腹時血糖110 mg/dLレベルでは相対危険率1.33と報告されている²⁶⁸⁾。また経口糖負荷試験2時間血糖値においても同様の関連が認められている^{265,266)}。これらの結果からさらなる研究は必要ではあるが、耐糖能異常者においても、顕性糖尿病患者よりは低いものの虚血性心疾患の発症のリスクが正常耐糖能者より増すものと考えられる。

7. 高インスリン血症、インスリン抵抗性の問題

2型糖尿病患者のほとんどにインスリン抵抗性が存在すると同時に、顕性の糖尿病発症前から存在している。インスリン抵抗性と冠危険因子の関係は多くの前向き研究により明らかとなっており、インスリン抵抗性ないし高インスリン血症と耐糖能異常、高血圧、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症が集積してみられ、インスリン抵抗性症候群と認識されている。インスリン抵抗性の指標である高インスリン血症と心血管疾患発症の関連において、12の研究結果のメタ分析によりインスリン値が弱いながらも正の危険因子であることが報告された²⁶⁷⁾。また久山町研究でも60歳以上の1,097名の5年間の追跡で、高インスリン血症(空腹時インスリン値11 μ U以上)が虚血性心疾患発症の独立した危険因子とみなされた²⁶⁸⁾。インスリン抵抗性自体と虚血性心疾患発症に関しての前向き研究はまだ行われていないが、インスリン抵抗性が虚血性心疾患発症の危険因子であることが強く疑われ、糖尿病患者の虚血性心疾患一次予防においては、インスリン抵抗性の改善を含めて考える必要がある。

4 家族歴・体重・喫煙

1. 家族歴

日本人における冠危険因子として家族歴を詳細に解析した報告は見当たらない。高コレステロール患者を対象とした大規模臨床介入試験であるJ-LITでは一次予防コホートにおいて虚血性心疾患の家族歴が有意な冠危険因子となっている²⁶⁹⁾。Cox比例ハザードモデルによる相対危険度は約3倍であった。

家族歴では虚血性心疾患以外に糖尿病、高脂血症、高血圧などの冠危険因子の家族歴も考慮される。これらの疾患の遺伝素因が一部明らかにされてきた。

高脂血症では家族性高コレステロール血症の他、家族性複合型高脂血症、家族性高レムナント血症(家族性Ⅲ型高脂血症)、家族性Ⅳ型高脂血症、家族性高カロミクロン血症、家族性低HDL血症などのタイプ別評価が問題となる。

米国ではいくつかのprospective studyを含む疫学研究で家族歴は他の危険因子とは独立した危険因子であることが報告されている²⁷⁰⁻²⁷⁴⁾。

スウェーデンで21,994組の双生児を26年間追跡調査した報告によると²⁷⁵⁾、55歳以下で冠動脈疾患による死亡がみられた場合の相対危険度は、一卵性双生児では男は8.1、女は15.0と高く、二卵性双生児では男は3.8、女は2.6と低いことが報告されている。この双生児研究では双生児の一方が若年で早く冠動脈疾患で死亡するほど残った双生児の相対危険度がより高いとされ、家族歴が冠危険因子であることは明らかである。

15,200家族を調査したUtah研究では、同一家族内に一人より二人、55歳以上より55歳未満の冠動脈疾患死亡者がいた場合の残った兄弟の相対危険度はより高いことが報告されている^{276,277)}。

2. 体重

体重は身体の栄養状態をあらわす重要な指標である。健康を維持し生活習慣病を予防するために望ましい適正な体重がある。その異常は肥満あるいは痩せとして問題になる。体重をコントロールする場合の指標としてbody mass index (BMI) が広く用いられている。

これまでに欧米諸国で行われた大規模疫学試験の結果、体重と心血管疾患発症との間に関連のあることが報告されている。Framingham研究では、調査開始時の肥満度が年齢、喫煙、総コレステロール、収縮期血圧、耐

糖能低下、心肥大などとは独立した冠危険因子であることを26年間の観察から報告している²⁷⁸⁾。American Cancer Society's Prevention Studyでは、喫煙歴がなく、心臓病、脳血管疾患、悪性腫瘍を合併していない男性62,116名と女性262,019名を12年以上にわたり観察し、BMIが大きいほど心血管疾患による死亡率が増加していることを報告している²⁷⁹⁾。BMIが1だけ増加した場合の心血管疾患死亡の相対危険度は男女とも若年者で高く、55歳以降低下する傾向がみられた。東Finlandの調査では16,113名の男女を15年以上にわたり追跡観察し、BMIが虚血性心疾患の独立した危険因子であると報告している²⁸⁰⁾。体重が1Kg増加すると、虚血性心疾患死亡の危険性が1~1.5%増加している。

Nurse's Health Studyでは115,000名以上の看護婦を14年間以上にわたり追跡調査し、BMIが23を超えると冠動脈疾患の危険度が高まることを明らかにした^{281,282)}。BMIが29以上の相対危険度はBMIが21未満の群と比較すると3.6倍の高さであった。体重が正常基準値の範囲以内であっても、体重が18歳以降に増加すると危険度が高まることを報告している。

日本肥満学会ではBMI 25ではBMI 22に対し健康障害が相対危険度で約2倍であり、動脈硬化危険因子の合併率の高いことが示されている。J-LITでは、性、調査開始時の年齢、高血圧、糖尿病の有無および喫煙習慣などを補正したCox比例ハザードモデルによる解析の結果、BMI 25以上の群で特に冠動脈イベントの相対危険度の増加は認められなかった²⁸⁹⁾。

日本人のBMIに関する研究で、BMIと冠危険因子の糖尿病、高血圧、高脂血症との関連が多施設共同研究により検討されている²⁸³⁾。15コホートから集められた30~79歳男女約15万名について、性・年齢階級およびBMI区分により、高血圧、高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高トリグリセライド血症、高血糖症の出現頻度を記載し、さらに、多変量ロジスティックモデルを用いて、性・年齢、喫煙状況および集団間差を調整し、BMI 20.0以上24.0未満(中央値22)を基準としたときの、各BMI区分(16未満、16~17.9、18~19.9、24~25.9、26~27.9、28~29.9、30~)におけるオッズ比を出している。高血圧とBMIとの間に最も直線的(等比級数的)関連が認められた。低HDLコレステロール血症と高トリグリセライド血症は、BMIとの間で近似的パターンを示した。高コレステロール血症は、BMIとの正の関連が他と比べて最も弱かった。全般的に、BMIが24~27.9の区分(中央値27)では、高血圧、低HDLコレステロール血症、高トリグ

リセライド血症に関するオッズ比が2を超えることが示された。したがって、糖尿病や心血管疾患を中心とした生活習慣病の予防という観点からは、欧米のBMI 30よりも比較的低い25~29.9のレベルから、適正体重を目指した体重管理を行う必要があると報告している。

耐糖能障害、高脂血症、高血圧は肥満のなかでも内臓脂肪(蓄積)型肥満で合併することが多く、皮下脂肪(蓄積)型肥満では比較的少ない²⁸⁴⁾。内臓脂肪型肥満では虚血性心疾患発症率も高く^{285,286)}、マルチプル・リスクファクター症候群としてとりあげられるようになった。内臓脂肪型肥満の診断は臍の高さでのCT断層像で、内臓脂肪面積(V)と皮下脂肪面積(S)の測定で行われ、V/S比0.4以上を内臓脂肪型肥満としている。より簡便に判定するための指標として、ウエストとヒップの比(W/H比)あるいはウエスト周囲径が用いられている。W/H比の高いものを上半身肥満、低いものを下半身肥満とよんでいる。上半身肥満では糖尿病、高脂血症、高血圧を合併することが多く、虚血性心疾患の発症率も高率であると報告されている。しかし日本人では、W/H比が必ずしも良い指標ではなく、内臓脂肪型肥満や冠危険因子と密接には相関していないとされる。内臓脂肪型肥満の評価法の開発が必要である。日本肥満学会では内臓脂肪型肥満のスクリーニングに用いる身体計測指標として、立位、呼気時に計測した臍周囲径(ウエスト周囲径)を用いることとし、BMI 25以上で男性のウエスト周囲径85 cm以上、女性のウエスト周囲径90 cm以上を上半身肥満としており²⁸⁷⁾、これを採用する。

3. 喫煙

喫煙と虚血性心疾患との関連について多くの調査が行われ、喫煙が虚血性心疾患の発症率および死亡率を高めていることが証明されている^{237,288~293)}。一日の喫煙本数に応じて冠動脈疾患の危険度が高まることが示されている。MRFIT試験では一日1~25本喫煙した場合の相対危険率は2.1であり、25本以上では2.9と高くなっている。また喫煙を中止することで、虚血性心疾患死亡率を低下させられることも報告されている。

日本人でも同様の結果が得られており、喫煙者での虚血性心疾患の相対危険率は非喫煙者に比し、男性1.73、女性1.90と高くなっている²⁹¹⁾。久山町研究でも、他の危険因子に喫煙が加わった場合には虚血性心疾患の相対危険度が相乗的に増加することが示されている²⁹⁷⁾。日本で行われた大規模臨床介入試験であるJ-LITの一次予防コホートにおいても、喫煙習慣は有意に相対危険度が高く、非喫煙者に比して冠動脈イベント発症のリスクは

1.6 倍高かった²⁹¹。

非喫煙者では受動喫煙、あるいは環境的タバコ煙が問題である。自宅、職場あるいは公共の場でのタバコ煙の影響が調査されている。生活環境中のタバコ煙の量を把握することが難しいため議論のあるところであるが、受動喫煙で虚血性心疾患の相対危険度が有意に高くなっているとの報告が多い²⁹¹⁻²⁹⁷。36 歳から 61 歳の非喫煙女性 32,046 名を 10 年間追跡調査したところ、虚血性心疾患の相対危険率は時々タバコ煙に暴露されている者では 1.58、家庭や職場で常に暴露されている者は 1.91 であったと報告されている²⁹⁸。

タバコ煙に含まれている有害物質は、喫煙者が直接吸い込む主流煙よりも、火のついたところから立ちのぼる副流煙のほうが多いことが明らかにされている。このことが受動喫煙でのリスクが高い要因とされる。

禁煙による虚血性心疾患死亡の相対危険度は、喫煙を続けている者を 1 とした場合に禁煙して 1 ~ 4 年で 0.6、禁煙して 10 ~ 14 年で 0.5 に減少すると計算されている。

5 精神保健

1. はじめに

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。

2. 職場のストレス要因について

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發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。

3. 職業性ストレスの健康影響

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²⁹⁸⁻³⁰⁰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^{301,302}、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ス群での虚血性心疾患の相対危険度は 1.5 ~ 5 倍である³⁰³。

職業性ストレスと循環器疾患との関連の機序については未解明な点が多いが、一つは循環器疾患の危険因子を介して連関している可能性がある。たとえば血压については、24 時間血压との間で有意な関連性が認められている³⁰⁴。また、家庭や睡眠中での血压にも差異が認められ³⁰⁵、職業性ストレスの持ち越し効果が想定される。その他、職業性ストレスが加齢や飲酒による血压上昇を加速している可能性が指摘されている³⁰⁶。わが国においては、週 60 時間以上の労働や、仕事のトラブルが多いとされ、時間に追われる場合に高血圧の新規発症が約 2 倍となること、仕事が暇過ぎるものでも高血圧の発症率が 4 倍になるとの報告がある³⁰⁷。さらに血清脂質の上昇^{308,309}、HbA1c の増加³¹⁰、血液凝固能の亢進³¹¹や線溶系の機能低下³¹²などの介在が示唆されている。

危険因子以外の発症機序としては、急性冠症候群発症の危険が高まっている段階で職場ストレスが誘因として作用し、自律神経系を介して致死的不整脈や心筋梗塞の発症を誘発する可能性、職場ストレスが交感神経系機能の亢進や、心筋の機能回復過程の遅延などを介して発症を惹起する可能性が推定されている³¹³。

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³¹⁴。

3 日本人の虚血性心疾患への対応

1 総論

1. 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。

- [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定義に従い、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。

2. 生活習慣の改善

喫煙は、明らかに虚血性心疾患の重要な危険因子であり、完全な禁煙を実施することを指導するとともに、受動喫煙も能動喫煙以上に虚血性心疾患発症に寄与することを国民に周知徹底すべきである。

運動は、以前より中等度以上の運動を週3～4回、1日30分以上行うことにより虚血性心疾患の予防となることが証明されているが、毎日の運動がより効果的である。従って、本ガイドラインでは特記事項として毎日30分以上の運動を施行することを勧めることとする。

栄養については、2000年に米国で新たなガイドラインが公表され、それを基にわが国における食事摂取の状況、栄養状態を勘案して以下の勧告を行う。

糖質の摂取は摂取エネルギーの50%以上とし、最近増加中の脂肪摂取については摂取エネルギーの20～25%となるようにする。その際、脂肪酸の摂取バランスにも留意し、飽和脂肪酸：一価不飽和脂肪酸：多価不飽和脂肪酸が3：4：3に、またn-6/n-3比が3～4となるようにする。食物繊維を一日に20～25gほど十分に摂取する。食塩は一日10gを超えないようにし、特に高血圧患者では一日の摂取食塩量を7g未満とする。抗酸化物質を十分に摂取すべきであり、それにはビタミンE、ビタミンC、カロテノイド、ポリフェノールなどが挙げられる。血中ホモシステインレベルが高い場合、動脈硬化が進展することが証明されており、高値の場合は葉酸、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂の摂取が必要となる。また、ミネラルは過不足なく摂取されるべきであり、わが国では特にカルシウム、カリウム、マグネシウム、セレンの

摂取に留意するべきである。

体重では、内臓肥満を起点とするmultiple risk factor症候群がわが国でも虚血性心疾患発症の重要な因子となっていることから、日本肥満学会の肥満基準である、BMI 25以上およびウエスト周囲径が男性では85 cm以上、女性では90 cm以上とならないように注意が必要である。糖尿病患者の場合は体重増加が病状悪化に進展することがあるため、日本糖尿病学会の勧告に従い糖尿病患者では、目標をBMI 23未満とする。

精神保健は、その劣悪化が急性冠症候群発症の重要な因子となることが証明されており、労働保健的見地からも、本ガイドラインに加えることとする。

3. 危険因子の改善

血圧は日本高血圧学会の定義・勧告に従い、高齢者以外は130/85 mmHg未満とする。高齢者は以前の名残である動脈硬化の存在により収縮期高血圧を呈しやすく、血圧の薬物療法により血圧は140～160/90 mmHgとすべきと考える。

脂質は治療により(食事、運動、薬物など)総コレステロール220 mg/dL未満、LDLコレステロール140 mg/dL未満、トリグリセライド150 mg/dL未満、およびHDLコレステロール40 mg/dL以上とすべきである。また、高脂血症および糖尿病以外の危険因子がある場合には、総コレステロール200 mg/dL未満、LDLコレステロール120 mg/dL未満とすることが理想と考える。また、インスリン値が高く、トリグリセライドが高く、HDLコレステロールが低いような場合には、レムナントやsmall dense LDLが増加している場合が多く、留意が必要である。さらにL(p)値が高い場合にはニコチン酸や女性ホルモンを用いて低下させることができる。

糖尿病に関しては、日本糖尿病学会に準拠して、空腹時血糖を正常化させ、HbA_{1c}を6.5%未満とすべきである。また、糖尿病の際は、総コレステロール180 mg/dL未満、LDLコレステロール100 mg/dL未満と厳重に管理すべきとされている。

4. 治療

閉経後女性にエストロゲンを補充するホルモン補充療法(HRT)は、更年期障害や骨粗鬆症治療に有用であり、さらにアルツハイマー病の発症を遅らせるといわれている。また、Lp(a)低下、LDLコレステロール低下、HDLコレステロール増加など脂質改善作用があり、HRTを長期に使用すると虚血性心疾患の発症を減少させることが明らかとなっている。しかし、乳癌や血栓症

の危険がわずかではあるが上昇する。従って、HRTは個々の症例で効果をリスクを勘案して投与の可否を決定すべきである。

アスピリンは血栓予防に有用であり、特に危険因子を多数有している患者にはアスピリンは非常に有用である。また糖尿病の患者では、他の危険因子もあれば投与を考慮すべきである。

なお小児における動脈硬化の予防法は「3.日本人の虚血性心疾患への対応 2) a.小児」に記載した。

2 各 論

a | 運 動

1. はじめに

規則的な運動、日常生活・職業上の活発な身体活動が、高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症などの動脈硬化の危険因子を軽減し、冠動脈疾患の発生ないし再発を予防し、冠動脈疾患による死亡を減少させることに関して多くの疫学的研究が行われ、運動の一次予防における有効性は現在確立されている。ここではその有効性の背景および身体活動法の実際について述べる。

2. 身体活動度と一次予防

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。それらを（表 12）にまとめて示す³¹⁾。

古く Morris ら³¹⁶⁾ はロンドンのバス会社の運転手と車掌を対象に、職業上の身体活動と冠疾患の関係を調べ、致命的冠疾患の発生は運転手に多く、車掌には狭心症が多かった。職業上の身体活動度や精神的ストレスが冠疾患の発生に関係することを初めて明らかにした。Paffenberger らはサンフランシスコ港湾労働者を対象とした職業上の身体活動度と冠疾患の関係を³¹⁷⁾、またハーバード大学同窓生を対象として日常生活上の身体活動度と冠疾患の発生の関係を調べたが、どの年齢層においても身体活動度と冠疾患の発生には負の相関がみられた³¹⁸⁾。その他 Epstein らの運動習慣のない上級公務員を対象とした研究³¹⁹⁾、Slattery らの米国鉄道労働者を対象とした研究³²⁰⁾、また包括的な一次予防コホート研究の部分研究として身体活動度と冠疾患の関係を調べた Framingham 研究³²¹⁾、Leon らの MRFIT 部分研究³²²⁾、The Stanford Five-City Project³²³⁾ など多くの研究もみられる。これらから導かれる結論は、「日常生活・職業上の活発な身体活動ないし規則的な運動は、冠疾患の発生を予防し、死亡を減少させる」である。

身体活動が冠疾患の発生を予防するという点に関して、高齢者・女性においても同様な結果が得られている。Wanamethee ら³²⁴⁾ は高齢になってからの運動習慣が死亡や冠事故の発生を減少させることを、また Manson ら³²⁵⁾ は中年女性（看護婦）において身体活動度と冠事故発生

表 12. 身体活動度と一次予防に関する疫学的研究³¹⁹⁾ より引用・改竄

報告者	発表年	試験の型	運動のレベル	対 象	結 論
Morris	1966	前向き	職業労作	白人男性	職業上の低い身体活動は冠疾患死を増加
Paffenberger	1970	後ろ向き	仕事内容から推定	港湾労働者	仕事上身体活動の低い人は致死的心筋梗塞が2倍多い
Epstein	1976	前向き	身体活動度アンケート	中年白人男性	週末の激しい身体活動は心疾患に予防的に働く
Paffenberger	1978	後ろ向き	身体活動度アンケート	ハーバード大学同窓生	週 2,000 Kcal 以下の人で死亡と心筋梗塞多い
Kannel	1986	前向き	身体活動度アンケート	中年男女	低い身体活動は心臓死のリスクを高める
Leon	1987	前向き	身体活動度アンケート	中年男性	低い身体活動は心臓死のリスクを中等度に高める
Slattery	1989	前向き	身体活動度アンケート	白人男性	運動不足 (40 Kcal/W) の人は冠疾患死が 50% 多い
Lee	1995	前向き	身体活動度アンケート	ハーバード大学全同窓生	全および激しい運動によるエネルギー消費量が全死亡と逆相関
Rosengren	1997	前向き	身体活動度アンケート	中年男性	余暇身体活動は心血管死、ガン死、および全死亡を減少

表 13. 運動能力と一次予防に関する疫学的研究³²⁹⁾より引用・改変

報告者	発表年	研究の型	追跡期間	評価法	対象	結論
Peter	1983	前向き	4.8年	エルゴ	健康中年男性 2,779人	低運動能力の訂正 RR = 2.2
Lie	1985	前向き	7.0年	エルゴ	中年健常者 2,163人	運動能力の高い人は冠疾患とその死亡が少ない
Ekelund	1988	前向き	8.5年	TM	男性 4,276人	低い運動能力は心臓死の相対リスクが高い
Blair	1989	前向き	8年	TM	運動負荷試験を受けた 13,344人	低い運動能力は死亡の重要なリスクである
Blair	1995	前向き	5.1年	TM	米国空軍学校 9,777人	5年後運動能力改善者は死亡が少ない
Erickson	1998	前向き	22年	エルゴ	男性 1,756人	運動能力の増加は死亡率を減少する

TM：トレッドミル試験

のリスクの間には負の相関があることを報告している。わが国には欧米の大規模研究に匹敵する報告はないが、Hsieh ら³²⁶⁾は人間ドック症例を対象に日常生活上の運動習慣と冠リスクの関係を調べ、日本人においても身体活動が冠リスクを減らすことを明らかにしている。

3. 身体運動能力と一次予防

日常生活・職業上の身体活動度が冠疾患の一次予防に有用であることはすでに述べたが、これに対して身体活動度よりは運動能力の方がより重要な因子であるという考え方がある。(表 13)に運動能力と冠疾患の発生または死亡に関する疫学的研究をまとめて示す³²⁹⁾。

Peters³²⁷⁾は中年男性において運動能力が中等度以下の群の心筋梗塞発生相対リスクは 2.2 であり、通常危険因子を合併している場合にはさらに顕著であったと報告している。また Ekelund ら³²⁸⁾は運動能力の低い人は心血管死が多く、他の危険因子から独立していることを報告。Blair ら³²⁹⁾も運動負荷試験を受けた男女を 8 年間追跡した結果、最も運動能力の低い群の死亡は高い群の 7.5 倍であり、低い身体運動能力は重要な死亡の危険因子であると報告した。これに関しても我が国のデータは乏しいが、Ichihara ら³³⁰⁾は中年健常者を対象に心肺運動能力と冠危険因子の関係を調べ、運動能力の高い人に危険因子が少ないとしている。

4. 身体活動が一次予防に有効である機序

高い身体活動度あるいは運動能力が一次予防に有用である機序は以下のように考察することができる³³¹⁾。運動の一次予防における生物学的機序として、[1] 心筋への酸素供給を維持あるいは増加すること、[2] 心筋への負荷あるいは心筋酸素需要を減少すること、[3] 心機能を改善すること、[4] 心筋の電気的安定性が増加すること、の 4 つが考えられる。

心筋への酸素供給増加の機序として、脂質プロファイルの改善、インスリン感受性亢進による糖代謝の改善、血小板凝集の抑制・線溶系の亢進などを介する冠動脈硬化の進行の遅延、冠血流量を増加または心筋内血流分布を改善、などが考えられる。心筋酸素需要を減少させる機序としては、安静時および最大下運動時の心拍数・収縮期血圧・心拍出量・血中カテコラミンの減少があげられる。また心機能の改善には安静時および最大下運動時の 1 回拍出量・駆出分画を増加、後負荷軽減に基づく心筋機能の改善が、心筋の電気的安定性増加の機序には局所心筋虚血の改善、心筋内カテコラミンの減少、cyclic AMP の減少による心室細動閾値の上昇、などが考えられている。

5. 一次予防のための運動

冠動脈疾患のリスクを減らすためにはどのような運動量・運動強度が必要か、これまでの多くの報告に基づく欧米のガイドラインを参考にまとめる。

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」こと勧告している³³²⁾。また米国心臓協会 (AHA)³³³⁾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³³⁴⁾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 Conference³³⁵⁾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^{225,226)}があることを附記しておく。

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)²²⁷⁾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。また最近日本高血圧学会では、高血圧治療の手段の 1 つとして生活習慣の修正を、その中で運動として最大酸素摂取量の 50 % 程度の比較的軽い運動を毎日 30 分、あるいは欧米の勧告に従って 30 ~ 45 分の速足歩きを推奨している²²⁸⁾。厚生省は 2000 年、新たな健康づくり計画として「21 世紀の国民健康づくり運動 (健康日本 21)」を策定し、これを実行する予定であるが、その中に健康づくりのための運動所要量および運動指針が示されている²²⁹⁾。それによれば、健康を意識して運動する人の割合を増やすと同時に 1 日歩数として男性 9,200 歩、女性 8,300 歩を推奨している。その根拠として、平成 9 年度国民栄養調査における日本人の 1 日平均歩数が男性 8,200 歩、女性 7,300 歩であり、これに 1,000 歩加えたものを当面 10 年間の努力目標としている。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 (表 14) に示すように、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。

日本人における一次予防に関する新たな証拠が見つかった段階で改訂する必要があると考えられる。またすでに心疾患を有する人においては、心臓リハビリテーションとしての運動療法を普及させ、監視型運動療法施設やスタッフを増やすことによってできるだけ多くの人が参加できるような環境づくりを行うことを要望したい。

b | 栄養, 体重, 喫煙

1. 栄養, 体重

糖尿病、高脂血症、高血圧、高ホモシステイン血症など冠危険因子の多くは遺伝素因とともに栄養が関係している。健常者の食事摂取基準は日本人の栄養所要量で定められており、最も新しいものでは第六次改訂日本人の栄養所要量がある²³⁰⁾。米国では食事及びその他のライフスタイルから心血管系疾患のリスクを低減させることを目的とした AHA 食事ガイドライン、2000 年改訂版がだされている²³¹⁾。これらは多くの栄養疫学研究や栄養臨床研究などをもとに基準が定められているが日本人での臨床研究が少ないため、日本人の栄養摂取の現状を考慮にいれて虚血性心疾患への対応を考察する。

虚血性心疾患を予防し健康を維持しあるいは健康を増進していくためには、エネルギー、蛋白質、脂質、糖質 (炭水化物)、ビタミン、ミネラルなどの栄養素を適正量摂取するとともにバランス良く摂取することが必要である。さらに食物繊維、ポリフェノール、植物ステロールなど非栄養素食物成分の摂取についても配慮することが必要である。これらの栄養素、非栄養素を含む食物成分の生体に及ぼす影響は年齢、性、体質素因などによって変わってくる。特に冠危険因子を合併していたり、あるいはその発症素因を有している場合にはそれに応じた栄養対策が必要である。そのために、食事調査を行うと共に体重測定、腹囲、血清生化学的検査など臨床的に栄養評価を行いながら食事のアドバイスをすすめる。食事の嗜好は環境や幼少期からの生活習慣によっても異なっており、そのような食文化的側面も考慮に入れて望ましい食事摂取をすすめることも必要である。

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が高めるとともに、消費エネルギー量に見合ったエネルギー量を

表 14. 運動強度からみた各種スポーツ・日常身体活動²³²⁾
より引用・改変

軽い運動 (4 Kcal/分以下)	中等度の運動 (4 ~ 7 Kcal/分)	激しい運動 (7 Kcal/分以上)
ゆっくりとした歩行 (時速 1.5 ~ 3 Km)	速足歩き (4.5 ~ 6.5 Km)	坂道歩行、走行、サイクリング (> 16 Km/時)
エルゴメータ (50W 以下)	サイクリング (< 16 Km/時)	エルゴ、スキー走行機
ストレッチ体操	軽い水泳	水泳 (クロール)
ゴルフ (カート使用)	ゴルフ (歩く)	ラケット競技 (テニス)
座って魚釣り	魚釣 (立位、キャスト)	溪流釣り、カヌー

表 15 内臓脂肪型肥満の診断基準

診断方法	結論
1) 内臓脂肪型肥満のスクリーニングに用いる身体計測指標として、立位、呼吸時に計測した臍周囲径（ウエスト周囲径）を用いる。ただし、WHO 基準でのウエスト周囲径は肋骨弓下線と上前腸骨棘の中間点としている ³⁾ 。	BMI25 以上で、 男性のウエスト周囲径 85cm 以上、 女性のウエスト周囲径 90cm 以上を 上半身肥満の疑いとする。
2) 上半身肥満の疑いと判定された例に対し、腹部 CT 法により呼吸法の臍レベル断面像を撮影し、内臓脂肪面積を計測する。	男女とも内臓脂肪面積 100cm ² 以上を 内臓脂肪型肥満と診断する。

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り標準体重が適正体重であるとはかぎらない。標準体重（Kg）は「身長(m)² × 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³²⁾、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、内臓脂肪型肥満の診断基準（表 15）を参考に判定し、疑わしい場合にはその改善をはかるようにする。

エネルギー所要量は一日の基礎代謝量に生活活動強度を掛けて求められる。基礎代謝量は安静時エネルギー消費量が実測され、それから算出される。性・年齢階級別基礎代謝基準値が示されているが個人差が大きいのでおおよその目安にすぎない（図 13）。生活活動強度は 4 段階に分けられている。一部の例が目安として示されている。多くの人ではⅡに入るが、座位が多く運動量の少ない人ではⅠが採用される（表 16）。肥満があり、減量を目指す場合には、この表に例示されている量より少なめに目標を設定する。

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³²⁾。

蛋白質はエネルギー産生の供給源となるだけでなく、組織を構成している構成蛋白質あるいは機能性蛋白質の材料となるアミノ酸を供給するために一定量は必ず摂取しなければならない。蛋白質摂取過剰は尿へのカルシウム排泄量の増大、あるいは腎障害を促進させる可能性があるため好ましくない³³⁾。日本人成人の蛋白質所要量は、各年齢の体重に 1.01 を乗じて求められる。蛋白質必要量の算定基準となっている窒素出納には個人差があり、また感染や手術などストレスが影響することが知られている。植物性蛋白質ではコレステロール低下作用が

表 16 生活活動強度の区分（目安）

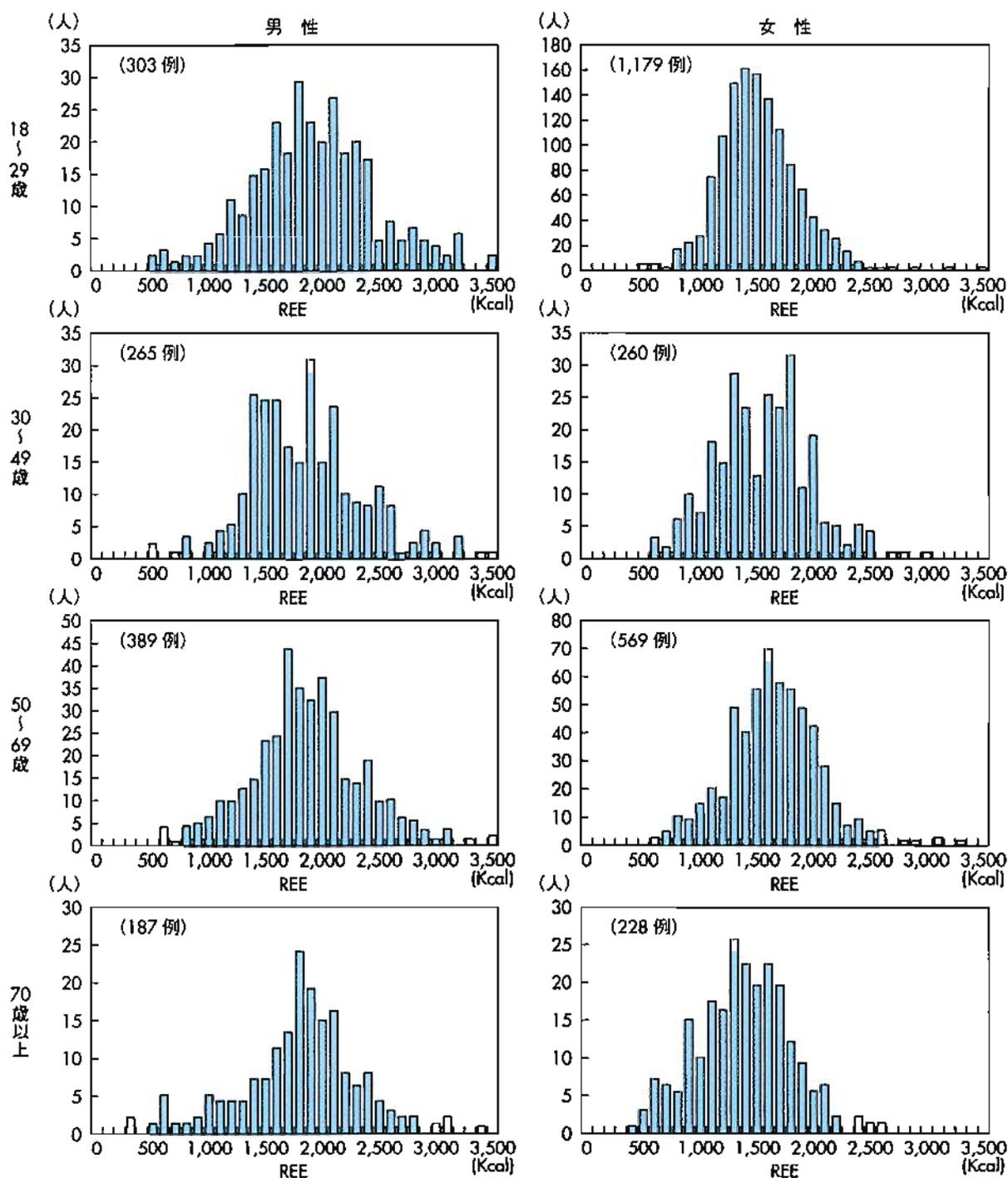
生活活動強度と指数（基礎代謝量の倍数）	生活動作	時間	日常生活の内容
Ⅰ (低い) 1.3	安静	12	散歩、買い物など比較的ゆっくりした 1 時間程度の歩行のほか、大部分は座位での読書、勉強、談話、また座位や横になっているテレビ、音楽鑑賞などをしている場合
	立つ	11	
	歩く	1	
	速歩	0	
	筋運動	0	
Ⅱ (やや低い) 1.5	安静	10	通勤、仕事などで 2 時程度の歩行や乗車、接客、家事等座位での業務が比較的多いほか、大部分は座位での事務、談話などを行っている場合
	立つ	9	
	歩く	5	
	速歩	0	
	筋運動	0	
Ⅲ (適度) 1.7	安静	9	生活活動強度Ⅱ（やや低い）の者が 1 日 1 時間程度は速歩やサイクリングなど比較的強い身体活動を行っている場合や、大部分は立位での作業であるが 1 時間程度は農作業、漁業などの比較的強い作業に従事している場合
	立つ	8	
	歩く	6	
	速歩	1	
	筋運動	0	
Ⅳ (高い) 1.9	安静	9	1 日のうち 1 時間程度は激しいトレーニングや木材の運搬、農繁期の農耕作業などのような強い作業に従事している場合
	立つ	8	
	歩く	5	
	速歩	1	
	筋運動	1	

注) 1. 生活活動強度Ⅱ（やや低い）は、現在、国民の大部分が該当するものである。生活活動強度Ⅲ（適度）は、国民が健康人として望ましいエネルギー消費をして、活発な生活行動をしている場合であり、国民の望ましい目標とするものである。
2. 「生活動作」の「立つ」「歩く」等は附表 1 のとおり、必ずしも「立つ」「歩く」のみを指すのではなく、これと同等の生活動作を含む概念である。
3. 「時間」は 1 時間を単位としているので、20～30 分前後のものは「0」としての表示になっているが、例えばⅢ（適度）での筋運動は全く行わないということではない。

報告されており虚血性心疾患の予防に望ましい成分であるが、一方植物性蛋白質ではリジンやスレオニンなどが不足する可能性があり、蛋白質を構成する必須アミノ酸組成や他の栄養成分を考慮して動物性蛋白質比率は 40～50% の間が推奨される。蛋白質発酵食品のなかに含まれているオリゴペプチドには高血圧改善作用を持つものもある。

糖質の摂取量は総エネルギーの少なくとも 50% 以上

図13 年齢区分別安静時エネルギー消費量（REE）分布図（Kcal/日）



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。穀物エネルギー比は昭和50年の49.2%から、平成10年では41.0%まで減少している。特に米類の減少

が著しく、同じく39.2%に対し、29.3%にまで減少している³⁴⁾。主食としての穀類を毎日適量摂取することは栄養バランス上望ましい。穀物及びその加工品は複合糖質、ビタミン、ミネラルおよび食物繊維を含有しており、穀物摂取量が多いと冠危険因子の発症が抑制されることから、その摂取がすすめられる^{34),35),36)}。

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、 β -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³⁴⁵。

食物繊維の推奨摂取量は20～25g/日とされるが³³⁹、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。

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（ α -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 α 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^{346,347}、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ではなく体質などによって増減すべきである。

トランス型脂肪酸はLDLコレステロールの上昇、HDLコレステロールの低下をもたらすため過剰な摂取は控え、総エネルギーの2%を越えないように注意し、飽和脂肪酸の摂取枠内に入れて計算する。

一般に食事から摂取されるコレステロール量よりも体内で生合成されるコレステロール量のほうが多く、また肝臓における調節機構により食物から吸収されたコレステロールがある程度増加しても血清コレステロール値はほぼ一定に維持されることが多い。しかし、高脂血症の素因を有している場合にはコレステロール摂取量の増加に伴って、血清コレステロール値の上昇が認められる。従って高脂血症素因を有している場合には一日のコレステロール摂取量は300mg程度に抑えるようにする³⁴⁰。

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³⁴⁸⁻³⁵¹。抗酸化物質としてビタミンE、ビタミンC、カロテノイド（ β -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^{343,352-355}。

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B₁₂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0.4mgであるが、日本では0.2mgで許容上限摂取量は1mgとされる³⁵⁹。ビタミンB₆所要量は成人男性1.6mg、成人女性1.2mgで許容上限摂取量は100mgとされる³⁵⁹。ビタミンB₁₂所要量は18歳以上で2.4mgと定められている³⁵⁹。

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。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^{339,340,356}。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。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

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³³⁹。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^{357,359,360}。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 μg/Kg、30歳以上では男女0.8 μg/Kgとされる³⁵⁹。

アルコール摂取は適量であれば虚血性心疾患発症率を低下させるが、一方アルコール摂取量が多い（一日3杯以上）と血圧を高めることが報告されており^{361,362}、冠危険因子の増悪や肝障害をもたらす可能性があるため、アルコール摂取量が過量とならないようにする。米国では、アルコールの一日摂取量として男性30 g（2杯）、女性15 g（1杯）相当量とするように制限している³⁴⁰。個人差があるが、日本人では体格、アルコール耐用量などを考慮すると、米国の推奨量以下とすることが望ましい。

2. 喫煙対策

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（図14）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、家族あるいは同室者にも受動喫煙の害があることを繰り返し教える。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³⁶⁴。

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³⁷⁷。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。

C 年齢と性差

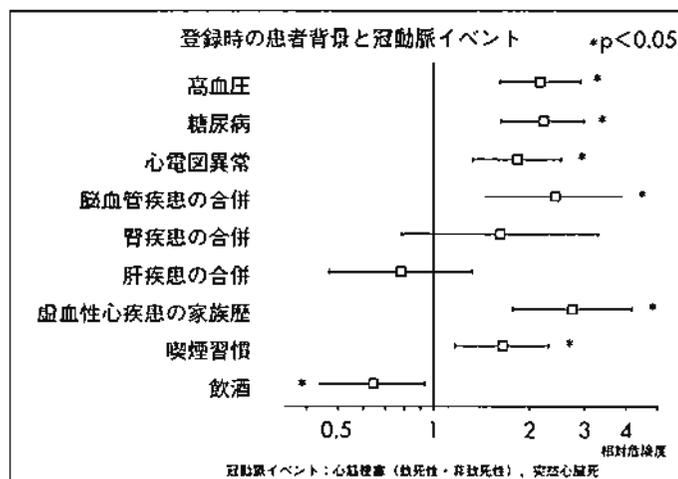
1. 高齢者虚血性心疾患の一次予防

a 高齢者における留意点

加齢は動脈硬化の独立した危険因子であり⁸、高齢者ではすでに、冠動脈硬化を含めて動脈硬化性変化が全身に広範に存在する可能性がある。とくに脳血管病変や胸部大動脈瘤については無症候であっても留意する必要がある。さらに、脳・心・腎などの臓器障害をすでに有することも多い。これらの全身的な病態にも配慮しながら、高齢者でとくに予後不良である急性心筋梗塞などの発症予防を目指して対応する必要がある¹⁴⁹。

一方、高齢者では、病歴が取りにくかったり、典型的な症状を呈さないことも多い。すなわち胸痛を欠如したり、労作時息切れなどの非典型的な症状しか示さない無症候性心筋虚血も少なくない¹⁵²。また高齢者では安静心電図でST-T変化のみられる頻度が増加する。これら

図14 J-LITにおける一次予防症例の登録患者背景と冠動脈イベント相対危険度数



の虚血性心疾患の診断を困難にする要因にも配慮する必要がある³⁶⁵⁾。

さらに高齢者では、多くの疾患を併せ持つことが多く、諸臓器の予備能の低下や生理・代謝機能も低下しているため薬物の副作用も出現しやすい。高脂血症や高血圧、糖尿病などの冠危険因子の是正に際しても、QOLを含む患者の全体像を把握しながら対応することが重要である。ここで年齢の因子をどう扱うかも問題となる。一般的には、前期高齢者（65歳～74歳）については64歳までの中年者への対応と同様に考えてよいものと思われるが、後期高齢者（75歳～84歳）や超高齢者（85歳以上）では個人差も大きく、日常生活活動度や認知機能、うつ状態の有無、介護状況などを把握して、総合的な機能評価に基づいて個別に対応すべきである。

b 冠危険因子の包括的な是正

高齢者虚血性心疾患においても生活習慣の是正、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。以下に、主に薬剤による冠危険因子の是正について述べるが、具体的な数値については各項を参照されたい。

[1] 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HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系）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³⁶⁶⁾。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。

[2] 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160 mmHg以上または拡張期90 mmHg以上を薬物治療開始の目安とする³⁶⁸⁾。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。

[3] 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。

[4] 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からである³⁴⁰⁾。

2. 女性の虚血性心疾患の一次予防

a 女性における閉経と虚血性心疾患

「1. 日本人における虚血性心疾患の特徴2) e. 性差と虚血性心疾患」において述べたように、日本人女性においても閉経前では動脈硬化による虚血性心疾患の発症頻度は男性に比べかなり低く明らかな性差が認められる。女性の卵巣機能は50歳をはさむ約10年間で急激に低下し、エストロゲンを初めとする女性ホルモンの欠乏が起こる。

この時期を更年期とよぶが、動脈硬化性疾患の発症は更年期以後次第に増加する。この背景に、閉経後の女性において脂質代謝異常、高血圧症、内臓脂肪型肥満、インスリン抵抗性など、動脈硬化の危険因子が著しく増加すること、動脈硬化の発症、進展を抑制する作用のあるエストロゲンの血管保護作用が低下することがあげられる。実際、日本人の閉経後女性の高脂血症の頻度は同年代の男性の2～3倍に増加し³⁶⁷⁾、高血圧の頻度も閉経後に増加し³⁶⁸⁾、肥満に関しても40～79歳の年代でbody mass indexが26.4以上の頻度も女性の方が約17%多い³⁶⁹⁾。閉経は動脈硬化以外にも骨粗鬆症、老年痴呆などの疾患が増加する基盤ともなる。

これらの根本的な原因は、閉経とともにエストロゲンが急激に欠落することである。そこで、動脈硬化やその他の疾患を予防または治療する方法をホルモン補充療法(hormone replacement therapy ; HRT)という。

b 閉経後女性の虚血性心疾患の一次予防

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日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン³⁸⁰⁾のカテゴリーBとみなすべきであり、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³⁷⁰⁾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。

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³⁷¹⁾。HRT が閉経後女性において虚血性心疾患の発症頻度を低下させるかどうかを検討した欧米の研究では約 50 % に抑制されることを報告されている³⁷²⁾。ただ、全脳血管障害、脳梗塞の発症を有意に抑制するという結果は得られていない³⁷³⁾。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。日本人においては HRT の施行頻度の低さから観察研究の結果も得られていないし、二重盲検試験も行われていない。アメリカ合衆国においては現在 Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study (WHI)³⁷⁴⁾ という前向き一次予防試験が進行中であるが結果は 2005 年に発表される予定である。

エストロゲンの二次予防効果についても日本人を対象にした成績はない。アメリカ合衆国においては、この点を検討した HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) とよばれる前向き研究³⁷⁵⁾ の結果が発表されている。その結果、心筋梗塞の再発には HRT 群 (結合型エストロゲン 0.625 mg/日 + メドロキシプロゲステロン 2.5 mg/日の連続同時投与方法) と偽薬群の両群間に有意差を認めなかった。しかし、試験開始後 3 年以上経過すると、HRT 群における心筋梗塞の発症は有意に低下した。したがって、本研究の結果からは HRT が心筋梗塞の二次予防に有効であることが確認されなかったため、心筋梗塞の再発予防のために閉経後女性に新規に HRT を行うことは推奨されないが、すでに HRT を 3 年以上受けている心筋梗塞患者においてはそれを中止する必要はないと結論している。

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ている^{375,376)}。虚血性心疾患に関しては、一次予防の成績に乏しいこと、二次予防における HERS の結果を考えると、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、骨粗鬆症など他の条件が合えば 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³⁷⁷⁾、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³⁷⁸⁾ ので、Lp(a) が著しく高く、それを低下させたい場合に第一選択としてよい。

また、上記の [1] ~ [4] の一般的な HRT の適応以外にも、動脈硬化のリスクが著しく高い閉経後女性で HRT のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合には HRT を選択してもよい。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。

3. ホルモン補充療法の施行法と注意点

HRT の施行法には経口投与と経皮投与がある。経口投与は抱合型エストロゲン (プレマリン® 0.625 mg)、エストリオール (E₃) 製剤がよく用いられている。経皮投与にはエストラジオール (E₂) 貼付剤 (エストラダーム TTS®, エストラダーム M®, エストラーナ®, フェミエスト®) などの製剤があるが今後各種の経皮投与剤の発売が予定されている。経口投与は古くから行われており、費用も安価で 1 日 1 回の服用ですむ一方、卵巣から分泌される E₂ ではなく妊馬由来で種々のエストロゲンを含む抱合型エストロゲンで、経皮投与に比較し吸収の個人差があり、血中濃度の日内変動が大きいため相対的に投与量を多くしなければならない。一方、経皮投与は末梢の毛細血管より直接血管内に取り込まれ 24 時間連続的に吸収されるため、卵巣からのエストロゲンの分泌に近い状態で卵巣から分泌される E₂ の投与が可能でありより自然な状態に近く、副作用も少ないと考えられる。しかし、皮膚に直接貼り続けるためアルコールを含んでいるものでは皮膚のかぶれを招くことが多い。これら各種のエストロゲンの投与量はプレマリン® 0.625 mg で 1 錠 ~ 2 錠/日、E₂ 貼付剤は 1 枚 ~ 2 枚を 2 日に 1 回貼りかえる。HRT は閉経により卵巣からのエストロゲンの分泌が無くなり、低エストロゲン状態にある閉経後

女性に対し、外部よりエストロゲンを投与することによりこれを改善することにある。それゆえその投与量は重要であり、少なければ十分な効果は得られないし、また過量では副作用が出やすくなる。投与量を決定するには血中のエストロゲンの濃度を測定することが必要である。プレマリン®は同じ投与量でもその吸収代謝において違いがある。また同じヒトにおいても年齢とともにその吸収、排泄が異なってくる。HRTは5～10年あるいはそれ以上の投与を目的としているため、対象の患者自身の加齢を考慮し、加齢に伴う腎機能、肝機能の低下にあわせて投与量の減量、薬剤の選択が必要になる。具体的な血中エストロゲン濃度の目安については、虚血性心疾患の予防を目的とした場合の具体的なデータはないが、閉経直後の更年期症状を取る目的には60 pg/mlで50%、120 pg/mlで100%に症状の改善が見られ、骨粗鬆症の予防を目的とした場合は60 pg/mlで90～100%に骨塩量の減少抑制効果を認めると報告されている。虚血性心疾患の予防効果を得るためには、経口投与では50～150 pg/mlを、経皮投与ではその2/3の血中濃度を目安とすれば良い。

実際にはこれらのエストロゲン製剤と共に黄体ホルモンを併用する必要がある。黄体ホルモンを投与する意味は子宮体癌の予防であり、エストロゲン単独投与では子宮体癌の発生率は明らかに増加するので有子宮者においては黄体ホルモンを必ず投与する必要がある。しかし、筋腫などで子宮を摘出した者には投与の必要はない。この黄体ホルモンの投与方法にはいくつかのパターンがあるが、連続投与と間歇的投与に大別される。連続投与とはエストロゲンと黄体ホルモンを続けて投与する方法で酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA; プロベラ® 2.5 mg, ヒスロン® 5 mg) が良く使われ、その投与量は欧米では5 mg～10 mg/日が良く用いられているが、わが国の女性の体格を考えると、2.5 mg～5 mg/日が適当と考える。この投与方法では投与開始当初に不正出血を認めるがやがて子宮内膜の萎縮を認め半年くらいで出血しなくなる症例が多い。一方間歇的投与法は月経の周期のように1月に黄体ホルモンを10日～14日投与する方法で、自然の性周期に近い方法である。投与量はMPA 2.5 mg～5 mg/日が良く用いられている。連続投与より一日の投与量を多くする傾向があるが、体癌発生抑制効果については明確な差は認めず、黄体ホルモンの副作用を考えると、2.5 mg/日でも十分と考えられる。この方法の問題点は、月経様の性器出血がMPA服用終了後(時に服用中からも)に毎回起こることである。このため、出血に対する十分な説明が必要である。MPAの副作用

には血栓が知られている。このため、虚血性心疾患の予防を目的とした場合、その投与量は少ない方が無難である。

HRTでもっとも注意すべきは乳癌の発生と子宮体癌の発生である。このため乳癌検診と子宮体癌検診は少なくとも年1回行うべきである。また乳房の自己検診を勧める。Gradyらの報告³⁷⁸⁾では、エストロゲンの単独投与では子宮体癌発生の相対危険度は2.3倍になりその増加は合成のエストロゲン投与症例より、抱合型エストロゲン投与症例の方が増加する傾向がある。しかし、エストロゲンと黄体ホルモンを併用すると、むしろ危険度は下がるといわれている。一方、乳癌の発生に関しては1.3～1.6倍リスクが高くなり、MPAの併用ではさらにリスクが高くなるとの報告もあるが、これについては現在進行中の大規模臨床試験の結果を待つべきと考えられている。

d 小児

1. はじめに

虚血性心疾患は欧米における死亡率の主たる原因であるが、わが国でも近年、生活習慣の欧米化に伴い、その罹病率と死亡率の増加が問題となっている³⁷⁹⁾。生活習慣によって冠動脈疾患をはじめとする虚血性心疾患は発症、進展するという観点から、近年はその予防戦略として小児期からの集約的かつ根本的な対応がなされる必要性について論じられている^{380,381)}。すなわち、冠動脈疾患の疾患基盤である動脈硬化性病変は、小児期すでにその初期病変の危険因子の存在による進展が病理学的に証明されており^{382～384)}、冠動脈疾患の予防が小児より開始すべき問題であることに間違いはない^{380,381)}。

2. 肥満

小児において肥満は栄養と生活習慣に関わる疾患で、家族歴が関与することも多い。ライフスタイルの変化により不必要な摂取カロリーの増加と肥満との因果関係が指摘されている³⁸⁵⁾。また最近の学校での運動量の減少や運動施設の不備なども思春期例の肥満に影響を与える。肥満防止のために健全な生活習慣の確立が最も重要であることは言うまでもない。

成人肥満では脂質異常 (LDL コレステロール、トリグリセライドの増加, HDL コレステロールの減少)、高血圧、糖尿病を合併する場合が多いが、この状況は小児でも同様に観察されている。特に中心性肥満の指標である肩甲下皮脂厚は体重/身長比などの指標より冠動脈疾

患リスクをよく反映する^{387,388}。

思春期の肥満例は若年成人の肥満に移行しやすいこと、さらに高脂血症や高血圧も同様の傾向をとることが報告され、継続した警戒が思春期肥満例には必要なことが示されている³⁸⁹。高インスリン血症またはインスリン抵抗性、高血圧、脂質異常（高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症）を合併し、成人例で注目されている syndrome X は思春期例でも報告されているが、その成因については不明な点が多い³⁹⁰。

最近、睡眠時無呼吸症を合併した高度肥満の思春期および若年成人剖検例で、刺激伝導系への顕著な脂肪組織の沈着が認められており、高度肥満例では重症不整脈による突然死のリスクも想定されている³⁹¹。

3. 高脂血症

わが国で使用されている小児の高脂血症の基準値を（表 17）に示す³⁹²。一方、日本動脈硬化学会から示された基準値は（表 18）に示すが、補足項目で小児例にも適応できることが附記されている¹⁸⁹。動脈硬化の進展予防の観点からは小児例でも LDL コレステロールに注意を払う必要があり、LDL コレステロールレベルでその後の管理を決めようとする指針が National Cholesterol Educational Program (NCEP) より提示されている（図 15）³⁹³。NCEP のこの基準は、本来、家族にリスクを有する小児への対応を主体としたものであるが、将来の冠動脈疾患発症リスクを減少させるため小児全体および個人に対して、さらに以下の様な勧告を出している。[1] 血清コレステロール高値、喫煙、高血圧、肥満、糖尿病、運動不足は冠動脈疾患の独立した危険因子である。[2] 動脈硬化は小児期より始まり、各危険因子の程

表 17 小児（学齢期）の高脂血症（低 HDL コレステロール血症を含む）の判定基準

1. 血清総コレステロール (TC)	≥ 200mg/dL
2. 血清トリグリセライド (TG)	≥ 180mg/dL
3. 血清 HDL コレステロール (HDLC)	≤ 40mg/dL
4. 動脈硬化指数 (AI)*	≥ 3.0

* : AI = (TC - HDLC) / HDLC

表 18 冠動脈疾患の予防、治療の観点からみた日本人のコレステロール値適正域および高コレステロール血症診断基準

	総コレステロール (mg/dL)	LDL コレステロール (mg/dL)
適正域	200 未満	120 未満
境界域	200 ~ 219	120 ~ 139
高コレステロール血症	220 以上	140 以上

度と関係している。しかし、血清コレステロール値だけでは将来の冠動脈疾患発症予測は困難である。[3] バランスの良い食事に心掛ける、特に脂肪は総摂取エネルギーの 30 % 以下に、飽和脂肪酸は 10 % 以下に、またコレステロールの摂取は 300 mg / 日以下にすること。[4] 集団のスクリーニングは好ましくなく、家族歴陽性（両親や祖父母に若年性冠動脈疾患の既往あり、または総コレステロール値 240 mg / dL 以上の場合）の児はスクリーニングの必要がある。[5] 高脂血症の治療はまず食事療法で、step I diet、ついで効果がなければ step II diet に進む。同時に高脂血症以外の冠危険因子を取り除く努力をする。[6] 薬物療法は 10 歳以上の児を対象に、6 か月から 1 年の食事療法に反応せず、LDL コレステロール高値の場合に考慮する。コレステラミンなどのイオン交換樹脂が第一選択薬で、最近開発された HMG-CoA 還元酵素阻害剤などの使用は小児に対する安全性が確立されてないため使用を控える。

高脂血症を合併した小児例の食事療法で懸念されることは食事性の成長障害であるが、Dietary Intervention Study in Children (DISC) の調査では思春期例に対する問題は指摘されていない³⁹⁴。

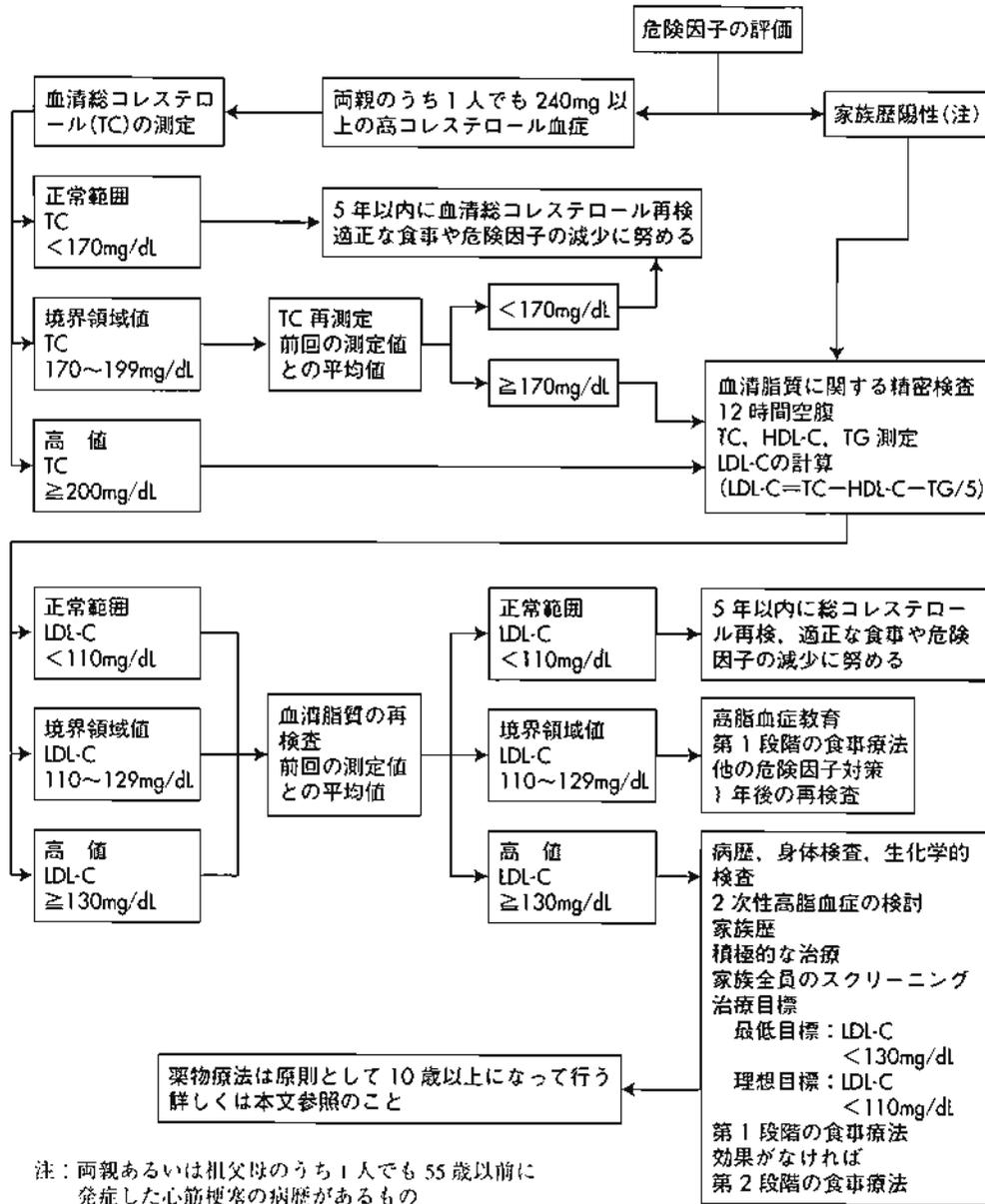
4. 高血圧

小児においては日内変動や白衣高血圧などの問題から高血圧の診断には注意が必要である。携帯型血圧モニターは現在使用される機会が多くなったが、その高血圧の基準値に明確なものはない。携帯型血圧計で測定された血圧は、通常に測定された血圧より多少低めに測定される³⁹⁵。現在まで小児期の Na 摂取量と、成人でその後問題となる高血圧や心血管系疾患の関連に関する結論は出されていない。本態性高血圧症の小児ではまずライフスタイルの是正や食事療法の後、薬物治療が開始されるべきである。薬物治療薬としては利尿剤、ACE 阻害剤や Ca 拮抗剤などが使用される。

5. 運動

好氣的運動を定期的に行うと体重が減少し、脂質および糖質代謝が改善し、高血圧例では降圧が得られることから、運動により動脈硬化の危険因子を減少できる。これは骨格筋、脂肪組織のインスリン受容体感受性を通じてリポ蛋白リパーゼ活性が上昇し、VLDL コレステロールは低下し、HDL コレステロールは上昇する。最近発表された米国の報告では、思春期および若年成人の約半数しか十分な継続した運動を行っておらず、約 14 % の者はほとんど運動しない、また毎日 20 分以上の継続し

図15 小児の高脂血症管理基準



た運動は高校生の19%しか施行していないとしている²⁶⁾。運動は治療法としての導入のみならず、習慣付けることが重要であり、学校や地域社会を含めた種々の取り組みが開始されている²⁷⁾。

6. 喫煙

欧米諸国での喫煙率の低下は確実に得られているが、思春期例での喫煙率は未だ20%代である。

受動的な喫煙で、小児ではHDLコレステロールが低下すること、また内皮由来血管拡張作用が減弱すること、

さらに容量依存性に内皮障害が起こる²⁸⁾。直接的な喫煙影響では、軽度の気道閉塞と肺機能低下が思春期例で報告されている。この影響は男児より女児で顕著である²⁹⁾。禁煙によって得られる医学的、社会的、経済的利益を繰り返し教育することも小児期からの冠動脈疾患予防には重要である。

7. その他疾患

冠動脈疾患を二次的に来す可能性のある疾患として、川崎病が挙げられる。川崎病は原因不明の炎症性疾

患で、重症例では全身の血管炎から冠動脈障害を併発し、その後冠動脈疾患を発症する例が約2%に認められた³⁹⁾。川崎病の発症を防止する方法は現在までないため、冠動脈障害を発生させない治療に主体が置かれている。ガンマグロブリン超大量静注投与前のスコアリングやIgG量などが検討されている^{40)~42)}。

最近、全身性エリテマトーデス⁴³⁾、ネフローゼ症候群に伴う高トリグリセライド血症例⁴⁴⁾、大動脈弁上部狭窄などの先天性心疾患などで冠動脈疾患の発症が報告されているが⁴⁵⁾、いずれも稀な症例である。

8. 食 事

小児期の高脂血症管理の主体は食事と運動を中心とした生活指導である。(表19)にNCEP勧告の食事指導内容を示す。各子供の発達段階に則した必要栄養素が摂取されることが望まれ、過度の偏った食事療法による被害も報告されている⁴⁶⁾。

2歳までのエネルギーと栄養必要量は特に高く、この年齢層に対する厳しい食事制限、特に低脂肪食、低脂肪乳は一般的に勧められない。2歳以降での健常な小児や思春期後に厳格な食事制限を科すことは好ましくない。正常な体重と成長を維持できる十分な栄養とエネルギーを供給すべきである。

高脂血症小児において、食事介入による冠動脈疾患発症に対する長期成績は得られていないが、8年間にわたる成人例の成績を見る限り、小児例に対する同様の食事療法介入とその継続は、冠動脈疾患予防に有効と予想されている⁴⁷⁾。

表19 NCEPによる食事指導の勧告

	第1段階	第2段階
	総カロリー量の	総カロリー量の
総脂肪	30%未満	30%未満
飽和脂肪酸	10%未満	7%未満
多価不飽和脂肪酸	10%まで	10%まで
一価不飽和脂肪酸	総脂肪の残り	総脂肪の残り
コレステロール	300mg/day 未満	200mg/day 未満
糖 質	総カロリー量の約55%	総カロリー量の約55%
蛋白質	総カロリー量の15~20%	総カロリー量の15~20%
総カロリー	正常の成長発達を促し、望ましい体重を達成維持できる量	

e | 脂 質

1. はじめに

高脂血症は虚血性心疾患の重要な危険因子として広く認められている。これまでに日本人の虚血性心疾患の予防に対する高脂血症の診断と治療目標に関するガイドラインとしては、1997年に日本動脈硬化学会から「高脂血症診療ガイドライン」⁴⁸⁾が発表されている。今回のガイドライン作成にあたり、1997年以降の疫学研究も調査され、高脂血症の意義が再評価されたが、前章に書かれているように基本的には日本動脈硬化学会の「高脂血症診療ガイドライン」を改変すべきところはなかった。

2. 高コレステロール血症

血清総コレステロール値と虚血性心疾患の発症率が正相関を示すが、特に動脈硬化惹起性のLDLコレステロールの高値が重要である。従って、高コレステロール血症を見た場合、LDLコレステロールの評価が必要である。現在、LDLコレステロールを直接測定する方法が確立しているが、トリグリセライドが400mg/dL以下の場合、Friedewaldの式[LDLコレステロール=(血清総コレステロール-HDLコレステロール-血清トリグリセライド)/5]から求めたLDLコレステロール値も臨床的には使用が可能である。

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220mg/dL未満(LDLコレステロール値140mg/dL未満)とする。虚血性心疾患の一次予防を考えた場合、240mg/dL以上(LDLコレステロール値160mg/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220mg/dL未満(LDLコレステロール値140mg/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200mg/dL未満(LDLコレステロール値120mg/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を追加する。食事療法は継続することが大切で、段階的食事療法が効率的と考えられている。第1段階は摂取エネルギーの制限と脂肪摂取量を全摂取エネルギーの20~25%にすることで、第2段階は高脂血症の病型別指導である。高コレステロール血症の場合、コレステロール摂取を1日300mg以下にし、飽和脂肪酸：一価不飽和脂肪酸：多価不飽和脂肪酸を

3:4:3程度にする。さらに、コレステロール低下作用のある食物繊維、植物蛋白、魚類蛋白を多めに取り、酸化食品を多めに取るよう奨める。第3段階ではコレステロール摂取を1日200 mg以下にする。薬物療法は3から6ヶ月間の食事療法によってもコレステロール値が治療目標に低下しない場合に行う。薬物としては、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）、レジン、プロブコール等を用いる。コレステロール低下療法による虚血性心疾患の予防効果は、ほぼ確立されているので、スタチンを第一選択薬とし、効果が不十分な場合レジン、プロブコール、ニコチン酸を追加する。特に、家族性高コレステロール血症の場合に併用が必要となることが多い。また、女性では閉経後に血清総コレステロール値が上昇するが、ホルモン補充療法（HRT）によりLDLコレステロールが10～15%低下することが知られている。最近のHeart and Estrogen/progestin Replacement Study（HERS）^{108）}では、HRTによりLDLコレステロールが11%低下しており、閉経後女性のコレステロール低下療法のひとつとしてHRTを考慮する。

3. 高トリグリセライド血症

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が、高コレステロール血症と虚血性心疾患の関連性に比べると、報告は少なく、予防試験としても、二次予防試験では報告が少しあるが、一次予防試験の成績はない。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、インスリン抵抗性との関連性も指摘されており、原因が単純でないことも虚血性心疾患との関連性が得られにくい理由と考えられる。1997年以降、日本国内で新たな報告はなく、したがって、これまでの日本人の調査結果からは、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で妥当と考えられる。日本人成人の血清トリグリセライド値が男性88～110 mg/dL、女性63～105 mg/dLであり、最近報告されたCopenhagen Male Study^{109）}、COLTS^{110）}、BIP Study^{107）}は二次予防試験ではあるが、血清トリグリセライド値が100mg/dLを越すと、虚血性心疾患のリスクが上昇することが示されている。日本はもちろん欧米諸国でも大規模な一次予防の介入試験のデータはなく、治療開始基準値と理想目標値については設定できない。

高トリグリセライド血症の治療の基本は、高コレステロール血症と同じく、食事療法である。血清トリグリセ

ライド値が150 mg/dL以上に対しては、まず食事療法を行う。第1段階は摂取エネルギーの制限と脂肪摂取量を全摂取エネルギーの20～25%にする。第2段階ではアルコール摂取を1日25 g以下にし、糖の摂取量を50%以下にし、二糖類や単糖類を出きるだけ少なくし、また、トリグリセライドの低下作用のあるEPA、DHAを多く含む魚類の摂取を増やすようにする。第3段階ではアルコールを禁止し、糖質は全摂取エネルギーの50%以下に維持する。

薬物療法は食事療法で十分に血清トリグリセライド値が低下しない場合に行うが薬物療法開始基準をどこに設定するか、現在のところそれを示す根拠がなく、今の課題である。血清トリグリセライドを低下させる薬物としては、フィブラー系薬剤、ニコチン酸、EPAがある。

4. 低HDLコレステロール血症

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增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^{111）}。以上から、低HDLコレステロール血症の診断基準値は「高脂血症診療ガイドライン」の40 mg/dL未満とする。低HDLコレステロール血症の治療としては、HDLコレステロールの上昇作用のあるスタチン、フィブラー系薬剤やニコチン酸が有効と考えられるが、治療開始基準値や治療目標値を設定するには、今後、大規模臨床試験を行う必要がある。低HDLコレステロール血症は高コレステロール血症や高トリグリセライド血症に合併することが多く、この場合、これら高脂血症の是正によりHDLコレステロール値の上昇することが認められるので、低HDLコレステロール血症を伴う高脂血症ではより強力な脂質低下療法が必要である。

5. 他の脂質

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、治療によ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。

f 高血圧

1. はじめに

日本人における虚血性心疾患一次予防ガイドラインのうち高血圧治療について概説する。最近の内外の高血圧診療ガイドライン^{110,316,338}は、高血圧の管理において低いレベルの血圧値の維持が心血管病や腎疾患の予防に重要であることを説いており、虚血性心疾患一次予防における高血圧診療にも当てはまるものと考えられる。本稿は2000年日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン(高血圧学会ガイドライン)³³⁹に準じて論述する。

2. 治療の目的

高血圧治療の目的は、血圧の高値によってもたらされる心臓と血管の障害に基づく心血管病の発症とそれらによる死亡を抑制することである。日本人でも高血圧が虚血性心疾患の重要な危険因子であることは「2. 日本人における冠危険因子の評価 2) 高血圧」の項で述べた。高血圧は普遍的な危険因子であり高血圧の管理、治療は虚血性心疾患予防に極めて重要である。また、薬物療法が虚血性心疾患の発症リスクを低下させることは多くの国外における大規模無作為化比較試験の結果から示されている³⁴⁰。

3. 血圧測定と評価

a 血圧測定

通常は診察室(外来)での血圧測定が基本となる。血圧測定の概要は以下の様になる。水銀血圧計、あるいは水銀血圧計と同程度の精度を有する自動血圧計を用い測定する。血圧測定には少なくとも15分以上の安静座位の状態で行い測定30分以内のカフェイン含有物の摂取、喫煙は禁止する。コルトコフ第1音を収縮期血圧値とし、第V音を拡張期血圧値とする。1~2分の間隔において複数回測定し安定した値(測定値の差が5 mmHg未満)を示した2回の平均値を血圧値とする。血圧に左右差がある場合は高い方の血圧を採用する。血圧測定には他に家庭血圧測定、24時間血圧測定があるが必要に応じて採用する。

b 血圧値の分類

1999年WHO/ISH、1997年JNC-VIおよび高血圧学会ガイドラインではほぼ同一の血圧分類が採用されている(表20)。高血圧学会診療ガイドラインでは収縮期血

表20 成人における血圧の分類

分類	収縮期血圧 (mmHg)	かつ	拡張期血圧 (mmHg)
至適血圧	< 120	かつ	< 80
正常血圧	< 130	かつ	< 85
正常高値血圧	130 ~ 139	または	85 ~ 89
軽症高血圧	140 ~ 159	または	90 ~ 99
中等症高血圧	160 ~ 179	または	100 ~ 109
重症高血圧	≥ 180	または	≥ 110
収縮期高血圧	≥ 140	かつ	< 90

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、この間に正常高値血圧を置いている。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。わが国の久山町研究³⁴¹、や端野・壮瞥町研究³⁴²では収縮期血圧140 mmHg以上、拡張期血圧値90 mmHg以上で心血管病死亡および総死亡のリスクがそれ以下の血圧値に比べて有意に上昇することを示し、日本人においても収縮期血圧140 mmHg、拡張期血圧90 mmHgを基準とする血圧分類に根拠を与えている。なお、収縮期血圧と拡張期血圧が異なる分類に属する場合は高いほうの分類に組み入れる。

c 高血圧の鑑別と重症度分類(リスクの評価と層別化)

まず高血圧の診療においては二次性高血圧の鑑別を行わなければならない。二次性高血圧には根治可能なもの

表21 二次性高血圧の分類

1. 腎実質性高血圧 慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、慢性腎盂腎炎、多発性嚢胞腎など
2. 腎血管性高血圧 動脈硬化、大動脈炎症候群、線維筋性異形成など
3. 内分泌性高血圧 原発性アルドステロン症(腺腫・癌腫によるもの、特発性アルドステロン症)、先天性副腎皮質過形成、クッシング症候群、褐色細胞腫、レニン産生腫瘍、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、先端肥大症など
4. 血管性高血圧 大動脈縮窄症など
5. 薬物誘発性高血圧 糖質コルチコイド、グリチルリチン製剤、漢方薬、エストロゲン製剤、非ステロイド性抗炎症薬、カテコラミン類似化合物、三環系抗うつ薬、サイクロスポリン、エリスロポエチンなど

表 22 高血圧患者のリスクの層別化

血圧分類 血圧以外のリスク要因	軽症高血圧 (140 ~ 159/90 ~ 99mmHg)	中等症高血圧 (160 ~ 179/100 ~ 109mmHg)	重症高血圧 ($\geq 180/\geq 110$ mmHg)
危険因子なし	低リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病以外の危険因子あり	中等リスク	中等リスク	高リスク
糖尿病、臓器障害、心血管病のいずれかがある	高リスク	高リスク	高リスク

(高血圧治療ガイドライン)²³⁾

があり、それぞれ特別な対処が必要なためである。二次性高血圧の分類を（表 21）に示す。高血圧の管理には高血圧以外の危険因子の存在やその程度、高血圧に基づく現在の臓器障害の程度を知ることが重要である。特に糖尿病は血管疾患発症に与える影響が大きい。他のリスクおよび臓器障害の程度と血圧分類（血圧の重症度）より層別化したリスクにより高血圧管理を行うものとする（表 22）。

d リスク別の治療計画

二次性高血圧の除外診断、血圧以外の危険因子、臓器障害、既存の血管病の有無を評価したならば（図 16）に従い治療計画を立てる。この際正常血圧であっても高血圧、虚血性心疾患の家族歴があるものは年 1 ~ 2 回の血圧測定を行う。

4. 治療対象と降圧目標

a 治療対象

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。

b 降圧目標

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値血圧（140 / 90 mmHg 未満）にすることが望ましい。

c 治療法の選択

（図 16）に示したように「生活習慣の修正（非薬物療法）」の開始と層別したリスクにより、ただちに「降圧薬療法」の開始が必要か否かを判断する。生活習慣の

図 16 初診時の治療計画

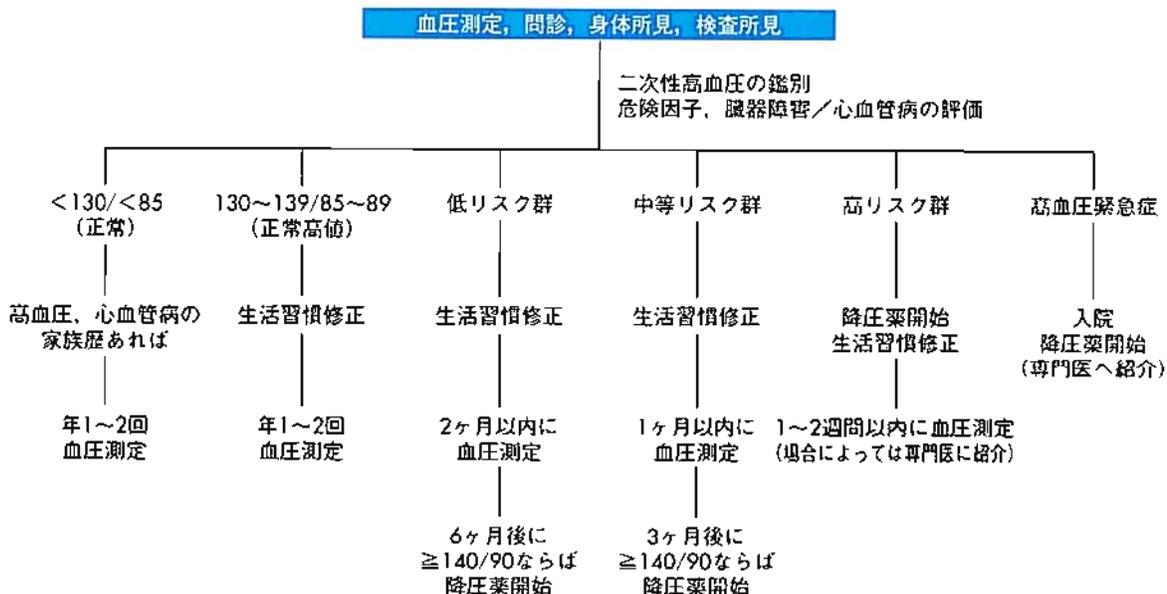


表 23 生活習慣の修正項目

1) 食塩制限 7g/日（このうち調味料などとして添加する食塩は 4g/日）以下。
2) 適正体重の維持*。
3) アルコール制限：エタノールで男性は 20～30g/日（日本酒約 1 合）以下、女性は 10～20g/日以下。
4) コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える。
5) 運動療法（有酸素運動）**。
6) 禁煙。

*標準体重（ $22 \times [\text{身長(m)}]^2$ ）の + 20% を超えない。
 **心血管病のない高血圧患者が対象。

修正のみで降圧目標に到達できる患者は少なく、薬物療法が必要となることが多く注意深い観察が必要である。

5. 生活習慣の改善

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（表 23）。

6. 降圧薬療法

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（表 24）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、β 遮断薬、α 遮断薬である。薬剤の使用開始には、正書や薬剤添付文書にあたりその性質を熟知することが必要である。また降圧目標を達成できない場合は、高血圧専門家の意見を求めることも肝要である。

選択薬剤

[1] Ca 拮抗薬

現在降圧薬として用いられているのはジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬とベンゾチアゼピン系 Ca 拮抗薬（ジルチアゼム）である。前者はわが国では 14 種（18 剤型）が市販されている。Ca 拮抗薬の特徴は比較的確実な降圧が得られ、脳、冠、腎、末梢循環を良好に保ち、糖・脂質代謝への悪影響が少ないことである。しかしながら短時間作用型のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬では降圧

表 24 降圧薬の積極的な適応と禁忌

	積極的な適応	禁忌
Ca 拮抗薬	高齢者、狭心症、脳血管障害、糖尿病	心ブロック（ジルチアゼム）
ACE 阻害薬	糖尿病、心不全、心筋梗塞、左室肥大、軽度の腎障害、脳血管障害、高齢者	妊娠、高 K 血症、両側腎動脈狭窄
AII 受容体拮抗薬	ACE 阻害薬と同様、特に咳で ACE 阻害薬が使用できない患者	妊娠、高 K 血症、両側腎動脈狭窄
利尿薬	高齢者、心不全	痛風、高尿酸血症
β 遮断薬	心筋梗塞後、狭心症、頻脈	喘息、心ブロック、末梢循環不全
α ₁ 遮断薬	脂質代謝異常、前立腺肥大、糖尿病	起立性低血圧

（高血圧治療ガイドライン）²⁸⁾

による反射性の交感神経活性亢進から心拍数上昇や心仕事量の増大をおこすとされ、長期にわたる高血圧管理には長時間作用型を用いるべきである。主な副作用は顔面紅潮、頭痛、動機、浮腫、便秘、歯肉増殖がある。ジルチアゼムでは徐脈や房室ブロックにも注意が必要である。

[2] ACE 阻害薬

現在本邦では 12 種（13 剤型）が市販されている。降圧効果はレニン・アンジオテンシン系を阻害することとブラジキニンを増加させる作用によると考えられている。臓器保護作用が強いこと、糖代謝改善作用が期待できることから糖尿病合併高血圧では有利な薬剤である。降圧効果は末梢血管拡張に基づくが、心拍数の増大やナトリウム・水貯留をきたすことはない。頻度の多い副作用として空咳が、また致死的な副作用として血管神経性浮腫による呼吸困難がある。妊婦には禁忌である。

[3] AII 受容体拮抗薬

アンジオテンシン II 1 型受容体を選択的に阻害することにより、末梢血管拡張、アルドステロン分泌抑制、末梢神経末端からのノルアドレナリン放出抑制などにより降圧をもたらす。AII 受容体拮抗薬は緩徐であるが確実な降圧降下を示し、利尿薬や Ca 拮抗薬などの併用で優れた相加・相乗効果を発揮する。

[4] 利尿薬

サイアザイド系利尿薬、カリウム保持性利尿薬およびループ利尿薬に分類される。ナトリウムと水の再吸収を抑制し循環血液量を減少させて降圧効果をもたらす。降圧効果の維持は末梢血管抵抗の低下によってなされる。サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬は低カリウム血症

を起こしやすく、痛風、高脂血症、耐糖能異常など代謝面の悪影響があり注意が必要である。カリウム保持性利尿薬では勃起障害、女性化乳房などの副作用が知られており高カリウム血症にも注意を要する。

[5] β 遮断薬

本薬剤は心拍出量低下、レニン産生低下、中枢からの交感神経活動の放出抑制などの降圧機序が想定されている。 β 遮断薬は β_1 受容体選択性、内因性交感神経刺激作用 (ISA)、脂溶性か水溶性かの差異などにより多くに分類される。 β 遮断薬の中で α 遮断作用が強いものは $\alpha\beta$ 遮断薬に分類される。虚血性心疾患の予防の面からはISAのない β 遮断薬の使用が勧められる。副作用として気管支喘息の誘発や慢性閉塞性肺疾患の悪化、徐脈や房室ブロック、活力の低下や運動能力低下がある。インスリン使用中の糖尿病患者では低血糖発作の発見の遅れも問題になる。 β 遮断薬の長期使用者では急な服用中止で狭心症の誘発や一過性の血圧上昇を認める中断症候群をおこすことがあり注意を要する。

[6] α 遮断薬

α_1 受容体を選択的に阻害することによりノルアドレナリン作用を遮断し血管拡張作用を発揮する薬剤である。 α 遮断薬には糖、脂質代謝を改善し、また前立腺肥大の排尿障害を改善する利点がある。しかしながら、2000年に報告されたALLHAT研究中間報告ではドキサゾンシは利尿降圧薬に比較してうっ血性心不全、全心血管疾患発症が多く第一選択薬としての位置づけについては、今後の詳しい検討が必要となろう¹⁴⁾。

[7] その他

上記以外に中枢性交感神経抑制薬 (α_2 受容体作動薬)、末梢性交感神経抑制薬 (レセルピン類)、ヒビドラジンなどがあるが最近の使用量が減っている。

7. まとめ

高血圧は動脈内圧の上昇のみを来している疾患ではなく、同時に遺伝的、後天的に種々の代謝異常、構造異常が同時に存在することにより特徴づけられる疾患である。従って、脂質代謝異常、耐糖能低下、インスリン抵抗性、高インスリン血症、肥満、腎予備能の機能的低下、平滑筋の構造異常、電解質輸送異常など高血圧に並存する因子も当然冠動脈疾患の発症・進展に影響する。これらを踏まえた管理が必要である。

9 糖尿病

1. はじめに

糖尿病患者の心筋梗塞初回発症リスクは、既に心筋梗塞の既往のある非糖尿病患者の7年間の心筋梗塞再発率と同等に高率である²⁴⁵⁾。従って全ての糖尿病患者は、陳旧性心筋梗塞患者と同様に考えて危険因子のコントロールを行うべきである。糖尿病患者の虚血性心疾患一次予防においては、血糖コントロールの改善に加えて、他の共存する冠危険因子を厳格にコントロールすること、すなわち冠危険因子となるインスリン抵抗性などに対する有効な薬剤の使用や生活習慣の改善といった多面的なアプローチが必要となる¹⁴⁾。

2. 血糖コントロール

厳格な血糖コントロールをすべきである。空腹時血糖は正常域を目標とする。HbA1cは正常上限+1%以内を目標とする。^{415)~417)}

UKPDSではより厳しい血糖コントロールにより心筋梗塞発症のリスクは有意ではなかったが減少している²⁵⁶⁾。血糖コントロールの閾値に関しては欧米のデータでは、空腹時血糖、HbA1cとも明らかな閾値を認めず、血糖コントロールが悪ければ悪いほどリスクが高まる結果が得られている^{250)~252)}。日本人大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前向き研究で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²⁵³⁾。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。

3. 血圧コントロール

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。

第一選択薬は、ACE阻害剤、持続性ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤、 α_1 遮断薬を用いるが、個々の症例においてこれらの薬剤の糖、脂質代謝、インスリン感受性、心血管系や腎臓への影響を考慮すべきである。サイアザイド系利尿薬や β 遮断薬も選択から除外されるべきでは

ない。⁴¹⁵⁻⁴¹⁸⁾

日本高血圧学会のガイドラインでは糖尿病患者の降圧目標血圧を 130/85 mmHg 未満としている。HOT trial²⁶¹⁾ では降圧目標血圧値が低いほど心筋梗塞発症率は低い傾向が認められ、この傾向は糖尿病合併例で顕著であり、主要心血管事故のリスクは降圧目標値が高い群（達成拡張期血圧 85.2 mmHg）に比し低い群（同血圧 81.1 mmHg）では 51% 低下した。久山町研究では脳梗塞を含む心血管疾患発症危険率が、非糖尿病群では収縮期血圧 140 mmHg 以上で有意に上昇するのに対し、糖尿病群では 130 mmHg 以上で上昇した²⁶³⁾。また糖尿病大血管障害多施設共同研究（MSDM）の前向き研究では拡張期血圧 80 mmHg 以上で発症頻度有意な増加を認めた⁴¹⁹⁾。これらの結果からも降圧目標血圧 130/85 mmHg 未満の日本人への適用は妥当なものと考えられる。

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、 α_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⁴²⁰⁻⁴²⁵⁾。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⁴²⁶⁻⁴²⁸⁾。サイアザイド系利尿薬、 β 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^{259,260)}。ただし糖尿病患者にこれらを使用する際には、インスリン抵抗性や脂質代謝を悪化させたり、 β 遮断薬においては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^{429,430)}、この点に関してさらなる研究が必要である。

4. 血清脂質のコントロール

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あり、望ましい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 以上である。

薬物療法においては、高コレステロール血症に対しては、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を考慮する。高トリグリセライド血症に対してはフィブラート系薬剤を考慮する⁴¹⁵⁻⁴¹⁷⁾。

糖尿病患者における高コレステロール血症の治療、特に加齢、冠動脈疾患の家族歴、喫煙、高血圧、高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症のリスクを合わせ持つ糖尿病患者の治療では、日本動脈硬化学会の高脂血症治療ガイドラインでの冠動脈疾患を有する患者に対する治療目標値と同等の厳格なコレステロール管理が求められる^{415,417)}。

欧米の HMG-CoA 還元酵素阻害剤による二次予防前向き研究、4S study³⁶²⁾ では臨床的に診断された糖尿病患者 202 例のコレステロール低下療法による冠動脈疾患発症危険率の低下は 55% で有意に低下、またアメリカ糖尿病学会の 1997 年診断基準を導入しての新たなサブ解析⁴³¹⁾ では、空腹時血糖 126 mg/dL 以上で診断された患者を含む糖尿病患者 483 名で、42% の有意な低下を認めている。CARE study²⁶³⁾ では糖尿病患者 586 名で 25% の有意な低下を認め、LIPID study³⁶¹⁾ では糖尿病患者 782 名で 19% 低下と有意ではなかったものの、糖尿病の存在の有無によるリスク減少率には非糖尿病群と有意な差異は認められなかった。これらから糖尿病患者の虚血性心疾患二次予防に関しては、HMG-CoA 還元酵素阻害剤によるコレステロール低下療法の有効性は非糖尿病患者と同等に有効であると考えられる。一次予防に関しては大規模研究でコレステロール低下療法の有効性が報告されているが^{186,432)}、糖尿病患者でのサブ解析はいずれも数が少なく有意な結果には至っていない。小規模ながら糖尿病患者 164 名のフィブラート系薬剤での無作為コントロール試験による一次予防研究⁴³³⁾ では、主に高トリグリセライド血症が是正され、かつ安静時心電図虚血性変化および心筋梗塞の発症危険率の有意な減少を認めている。久山町研究では、糖尿病群で総コレステロール 220 mg/dL 以上の群および LDL コレステロール 120 mg/dL 以上の群で脳梗塞を含めた大血管合併症発症のリスクが有意に上昇していた²⁶³⁾。MSDM 前向き研究では HDL コレステロール 50 mg/dL 未満で大血管障害の有意な発症頻度の増加を認めている⁴¹⁹⁾。日本人糖尿病患者においても厳格な脂質管理が虚血性心疾患の発症を予防し得ると考えられる。

5. 生活習慣の改善

喫煙、食生活、運動習慣などの生活習慣を改善することにより、冠動脈硬化の改善や心事故発症危険率を低下させることが可能である⁴³⁴⁾。

[1] 禁煙

禁煙は虚血性心疾患の一次予防に効果があり⁴³⁵⁾、糖尿病患者においても推奨される⁴¹⁶⁻⁴¹⁷⁾。

喫煙は糖尿病患者においても独立した虚血性心疾患の危険因子となり^{243,257}、さらにインスリン抵抗性を増悪させる¹⁵⁶。

[2] 体重の適正化

肥満の是正を行うべきであり、食事療法、運動療法で body mass index < 22 にコントロールすべきである¹⁴⁵。肥満はインスリン抵抗性を惹起すると同時に、高血圧、脂質異常を増悪させる。

久山町研究では、糖尿病患者の BMI 23 以上で、脳梗塞を含めた大血管障害発症危険率が有意に上昇した²⁵⁸。また MSDM 前向き研究では BMI 24 以上で発症頻度の有意な上昇を認めた¹⁴⁹。

[3] 運動

2型糖尿病患者においては、運動によりインスリン抵抗性、血糖コントロール、脂質代謝、高血圧の改善が認められるため、治療計画の一部として日常生活の中で段階的に運動療法を行うべきである。

心血管疾患の危険性が高い場合、明らかな末梢および自律神経障害のある場合、進行した細小血管障害がある場合には、事前に運動療法の危険性を評価し、有益性が上回る場合には、特別な運動処方のもとに注意深く行う必要がある。

運動の頻度はできれば毎日、持続時間は 20～60 分、強度は中等度の運動が一般的には勧められ、運動の前後に準備運動、整理運動を行う^{116, 117}。

6. アスピリン療法

糖尿病患者における虚血性心疾患の一次予防において、冠危険因子を合わせ持つ糖尿病患者には、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^{116, 117}。

アスピリンの低容量服用は心筋梗塞発症一次予防に有効であり¹⁵⁷、糖尿病患者を対象にしたサブ解析でもアスピリン服用による心筋梗塞発症予防効果は、非糖尿病患者と同様に認められた¹⁵⁷。また糖尿病網膜症を有する患者でも禁忌ではない^{158,159}。

h 血液凝固系

1. 虚血性心疾患における凝固系の役割

フィブリノーゲンは虚血性心疾患の危険因子になりうることをはじめ各種大規模試験で報告されてきた^{160, 161}。また、第Ⅲ因子、von Willebrand factor などと同様に危険因子になりうる¹⁶²とした報告がなされてきた¹⁶³。一方、虚血性心疾患患者においては線溶系活性

の低下が認められるという報告や、心筋梗塞患者において血漿 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の値が上昇しているなどの報告が見られている¹⁶⁴。さらに、急性冠症候群の発症には血栓形成の関与が大きいことが知られている^{145,146}。これらのことから虚血性心疾患のイベント発症抑制に血液凝固系を修飾することが有効であると考えられている。

2. 経口抗凝固剤、抗血小板薬の使用法

a ワーファリン

抗凝固療法のモニタリングにはプロトロンビン時間が用いられる。プロトロンビン時間は4つのビタミン K 依存性の凝固因子前駆体のうち3つ（プロトロンビンおよびⅡ、Ⅹ因子）の低下に応じて延長する。測定は試薬の調整法により反応性が大きく変動する¹⁶⁵ため、プロトロンビン時間の標準化が行われてきた。国際標準比 (international normalized ratio ; INR) が定められ¹⁶⁶、INR を用いることにより異なる施設間でのワーファリンコントロールの比較が可能となっている。

アメリカの基準では INR 2.0～3.0 を低治療域とし、INR 2.5～3.5 を高治療域としている¹⁶⁶。日本においては現段階では定まった基準はない。機械式人工弁などの塞栓症に対する高リスク患者での使用以外は、低治療域（ないしはそれ以下）でのコントロールとするのが出血のリスクを低減させるのに有効と考えられる（表 25）。

表 25. 経口抗凝固薬の推奨治療域¹⁶⁶

●INR2.0～3.0：静脈血栓の予防（高リスク手術） 静脈血栓の治療 肺塞栓の治療 全身性塞栓の予防（生体人工弁、機械人工弁、急性心筋梗塞、心臓弁膜症、心房細動）
●INR2.5～3.5：機械人工心臓弁（高リスク）

b 抗血小板薬

抗血小板剤は抗凝固療法と異なり、一定の用量での治療が行われる。

[1] アスピリン

日本人においては小児用バファリン 1 錠 (81 mg) から 2 錠 (162 mg) を用いるのが妥当と考えられている。それ以上の高用量になるとアスピリンジレンマにより、血栓傾向の増大をきたす可能性が懸念される。Physicians' Health Study¹⁶⁷ などにおいて、アスピリンは低用量でも有効であることが示されている。日本においてアスピリンの用量による効果の差を検討した研究はない。副作用としては、消化管出血などの出血傾向のほか、

胃腸障害などが見られる。日本では、虚血性心疾患での保険適応はない。

[2] ジピリダモール

ジピリダモールは単独で使用されることは少なく、アスピリンなどとの併用で用いられることが多い。用量は 200 mg ~ 400 mg/日である。

[3] チクロピジン

一日 200 mg 分 2 あるいは一日 300 mg 分 3 で用いられる。副作用としては、肝障害などをきたすことが知られている。重篤な肝障害や血小板減少をきたすこともある。閉塞性動脈硬化症と脳血管障害後遺症で保険適応がある。

[4] シロスタゾール

一日 150 mg 分 3 ないしは一日 200 mg 分 2 で用いられる。閉塞性動脈硬化症に保険適応がある。

3. 抗血小板剤、抗凝固薬を用いた大規模臨床試験

虚血性心疾患、特に心筋梗塞の予防を目的としていくつかの大規模臨床試験が施行されてきた。一次予防に関しては欧米における次に示す、4 つの試験が知られている。

[1] Physicians' Health Study⁴⁵⁾ : 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 325 mg を隔日投与した無作為比較二重盲検試験である。致命的、非致命的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た。しかし、全心血管系疾患による死亡はアスピリン群とプラセボ群で差を認めなかった。

[2] British Doctors' Trial⁴⁶⁾ : 5,139 名の医師をアスピリン (500 mg 連日) 群と非投与群に分け、6 年間の追跡を行った。非致死性心筋梗塞、脳血管障害、心筋梗塞と脳卒中による死亡率いずれも両群間で差は認められなかった。

[3] Thrombosis Prevention trial⁴⁷⁾ : 虚血性心疾患のリスク (喫煙、家族歴、肥満、高血圧、高脂血症、血漿フィブリノーゲン値などのリスクを総合評価したもの) が高い男性 5,499 人をワーファリン+アスピリン群、ワーファリン群、アスピリン群 (75 mg 連日)、プラセボ群に分け、10 年間追跡した。アスピリン投与群はアスピリン非投与群に比べ虚血性心疾患の発症率が 20 % 低かった。ワーファリン投与群は非投与群に比べ、虚血性心疾患の発症率は 21 % 低かった。ワーファリン+アスピリン群はプラセボ群に比べ虚血性心疾患発症率は 34 % 低かった。アスピリンは主に非致死性虚血性心疾患を、ワ

ーファリンは主に致死性虚血性心疾患を低下させたと結論している。

[4] Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial⁴⁸⁾ : 18,790 名の高血圧患者を対象に行った試験で、75 mg のアスピリンとプラセボの比較を行った。アスピリンは主要な心血管イベントを 15 % 減少させた。この試験では脳梗塞の発症率には差が認められなかった。致死性の出血は、両群で同様の比率で見られたが、致死性でない大出血はアスピリン群に有意に多く認められた。

これらの臨床試験の結果を総合すると、ある一定以上のリスクのある患者においては、低用量アスピリン (ワーファリンを併用してもよい) は虚血性心疾患の一次予防に有効であると考えられる。

4. 一次予防における抗血小板剤、抗凝固薬の使用

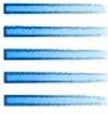
日本においては虚血性心疾患や脳血管障害を対象にした一次予防の試験はないが、二次予防に有効な薬剤についての詳細な検討があり、抗血小板剤の有用性が確認されている⁴⁹⁾。したがって、虚血性心疾患の二次予防に抗血小板薬を使用することは推奨される。

一次予防に関する日本人のデータはほとんどない。しかし欧米の臨床試験の結果をみると、日本人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虚血性心疾患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。

i 精神保健

ストレスが虚血性心疾患の発症に関する要因であることは、明らかとなっている。従って、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出来ているが、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³¹⁾。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。タイプ A 行動判定のためには、

13 質問に答えて総合点でタイプ A 得点を計算する JAS short from N を用いることができる。

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
生活習慣						
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	III	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 脂肪エネルギー比を20～25%に 脂肪酸摂取バランスに注意 食物繊維を十分に摂取 食塩摂取10g/日未満に 抗酸化物質を摂取 ホモシステインを減らす ミネラルを不足なく摂取	III III III III III ?	III VII VII VII III III III VII 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、 n-6/n-3比を3～4に 20～25g/日 高血圧合併時は7g/日未満に ビタミンE、ビタミンC、カロテノイド ポリフェノール 葉酸、ビタミンB ₂ 、ビタミンB ₆ 、ビタミンB ₁₂ カルシウム、カリウム、マグネシウム、セレン	III III III III III III	III VII VII VII III III III VII III
体重	BMIを25未満に BMI 25以上の場合、ウエスト周囲径を男性では85cm未満に、女性では90cm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 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 職場における社会的支援を増やす	III	III
危険因子						
高血圧	若年者、中年者、糖尿病患者では130/85mmHg未満に	○	III	高齢者では140～160/90mmHg未満が望ましい	○	III
高脂血症	総コレステロール 220mg/dL未満 LDLコレステロール 140mg/dL未満 トリグリセライド 150mg/dL未満 HDLコレステロール 40mg/dL以上	○ ○ ○ ○	III III III III	高脂血症以外の危険因子を有する場合 総コレステロール 200mg/dL未満、LDLコレステロール 120mg/dL未満が理想 レムナント、small dense LDL、Lp(a)に留意	○ ○ III III	III III III III
糖尿病	空腹時血糖 120mg/dL未満 HbA _{1c} 6.5%未満	○	III	総コレステロールを180mg/dL未満 LDLコレステロールを100mg/dL未満	○	III
治療						
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 リスク：乳癌の既往と家族歴、血栓症の既往	III III	V VII
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

文 献

1. WHO: World Health Statistics Annual 1997-1999. [VI]
2. Lerner DJ, et al.: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham study. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390. [III]
3. Wolf PA, et al.: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. *JAMA* 1988; 259: 1025-1029. [III]
4. 平成10年人口動態統計, 厚生省大臣官房統計情報部編, 厚生統計協会 2000年. [VI]
5. Tanaka H, et al.: Research activities of epidemiology in Japan. Cardiovascular disease. A brief review of epidemiological studies on ischemic heart disease in Japan. *J Epidemiol* 1996; 6: S49-S59. [VI]
6. 藤島正敏: 高齢者の心血管病—久山町研究から. *日老医誌* 1999; 36: 16-21. [III]
7. Kiyohara Y, et al.: Smoking and cardiovascular disease in the general population in Japan. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl V): S9-S15. 1990. [III]
8. Kodama K, et al.: Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Jpn Circ J* 1990; 54: 414-421. [III]
9. Konishi M, et al.: Trends of coronary heart disease and its risk factors in Japan: Epidemiologic and pathologic studies. *Jpn Circ J* 1990; 54: 428-435. [III]
10. 日本循環器管理研究協議会: 脳卒中・虚血性心疾患死亡に及ぼす生活習慣・健康診査成績の解析と健康危険度評価システムの作成—「1980年循環器疾患基礎調査」追跡調査の年法による解析概要. 循環器疾患基礎調査成績に基づく医療のガイドライン作成事業報告書 1996年: pp7-57. [VI]
11. Yano K, et al.: Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 653-666. [III]
12. Donahue RP, et al.: Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987; 1: 821-824. [III]
13. Levy D, et al.: Stratifying the patients at risk from coronary disease: New insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990; 119: 712-717. [III]
14. Gordon T, et al.: Drinking habits and cardiovascular disease: the Framingham study. *Am Heart J* 1983; 105: 667-673. [III]
15. Menotti A, et al.: Inter-cohort differences in coronary heart disease mortality in the 25-year follow-up of the Seven Country Study. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 527-536. [III]
16. 厚生統計協会 (編): 国民衛生の動向・厚生指針 (死亡・死因の概要). 厚生統計協会 東京 1997年: pp50-61. [III]
17. 伊藤武, ほか: 愛媛県今治病院CCUにおける急性心筋梗塞. *臨床今治* 1993年: pp27-33. [V]
18. 野口幸秀, ほか: 当院における急性心筋梗塞100例の統計的観察. *岐阜市民病院年報* 1981; 1: 1-12. [V]
19. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: Acute angiographic findings and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 970-975. [V]
20. Ottani F, et al.: Clinical relevance of prodromal angina before myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1999; 68 (Suppl 1): S103-S108. [O]
21. 高野照夫, ほか: Acute coronary syndromeの発症状況—東京都CCUネットワークの分析から. *Cardiac Practice* 1996; 7: 275-280. [III]
22. 伊藤宏, ほか: 山形県急性心筋梗塞・突然死発症登録ならびに評価事業—平成9年度事業報告 (第5年次統計). *山形県医師会会報* 1999; 569: 11-14. [III]
23. 上田英雄, ほか: 日本人における心筋梗塞の特色. *日本臨床* 1965; 23: 1703-1710. [VII]
24. 山村晃太郎, ほか: 生体内リズムと寒冷の心筋梗塞発症頻度に及ぼす影響の検討. 上川盆地における. *大和証券ヘルス財団研究業績集* 1989; 13: 7-14. [VIII]
25. 高野照夫, ほか: 急性心筋梗塞の発症状況と救急医療体制. *治療学* 1995; 29: 529-534. [VIII]
26. Kojima M, et al.: Sudden death of clinically unknown origin. An overview of postmortem examinations in Japan. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1999; 46: 563-568. [V]
27. 高橋弘, ほか: 北海道地方都市における循環器疾患の悉皆性を考慮した発症登録・追跡調査 (第2報) 急性心筋梗塞の慢性期生命予後規定因子の検討. *日老医誌* 1999; 36: 721-729. [III]
28. Rouleau JL, et al.: Myocardial infarction patients in the 1990s—Their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1119-1127. [II]
29. Kelly TL, et al.: Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J* 1985; 110: 535-541. [II]
30. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effect of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122. [I]
31. Roberts R, et al.: Effect of propranolol on myocardial-infarct size in a randomized blinded multicenter trial. *New Engl J Med* 1984; 311: 218-225. [I]
32. McGovern PG, et al.: Recent trends in acute coronary heart disease. Mortality, Morbidity, Medical Care, and Risk Factors. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-890. [II]
33. 高野照夫, ほか: 急性心筋梗塞の疫学とCCU. *臨床成人病* 1988; 18: 1379-1385. [VII]
34. 盛英機, ほか: 青森地域における急性心筋梗塞の冠危険因子および関連事項についての検討. *日衛協誌* 1996; 31: 81-92. [III]
35. 小西正光, ほか: 農村部住民の冠危険因子. *日本臨床* 1994; 52: 23-27. [V]
36. 高野照夫, ほか: CCU入院患者のリスクファクター—冠動脈危険因子, 末梢動脈血管病変, 再梗塞の検討. *動脈硬化症研究の進歩* 1989; 10: 1-13. [V]
37. 何媛, ほか: 急性心筋梗塞患者2235例の25年間における冠危険因子の変遷. *Jpn Circ J* 2000; 64 (Suppl 1): 194. [III]

38. Nakamura Y, et al.: Ethnicity and long-term outcome after an acute coronary event. *Am Heart J* 1999; 138: 500-506. [III]
39. Kubota I, et al.: Early mortality after acute myocardial infarction Observational study in Yamagata, 1993-1995. *Jpn Circ J* 1998; 62: 414-418. [III]
40. Matsui K, et al.: Management of patients with acute myocardial infarction at five academic medical centers: clinical characteristics, resource utilization, and outcome. *J Invest Med* 1999; 47: 134-140. [III]
41. 河口正雄, ほか: 急性心筋梗塞症の多施設前向き研究へ基礎研究 HIJC 共同データベース作成と登録集計の試み. *Jpn Circ J* 2000; 64 (Suppl 1): 416. [III]
42. 木全心一, ほか: 急性心筋梗塞 CCU 収容例の背景因子と死亡率の 18 年間の変遷. *心臓* 1992; 24: 666-674. [III]
43. Tavazzi T.: Clinical epidemiology of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: S48-S51. [O]
44. Rosamond WD, et al.: Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 861-867. [I]
45. 小林豊和, ほか: CCU7 年間のまとめ. *和赤医誌* 1993; 11: 41-49. [V]
46. 吉田道明, ほか: 急性心筋梗塞発症率の実態調査 滋賀県高島郡における悉皆調査研究 その方法と中間報告. *Jpn Circ J* 2000; 64 (Suppl 1): 193. [III]
47. 山根正久, ほか: 急性心筋梗塞による心原性ショック短期生存予後因子の考察. *Jpn Circ J* 1999; 63 (Suppl 1): 416. [V]
48. 桃原哲也, ほか: 再灌流療法時代における急性心筋梗塞に合併する心原性ショック例の院内予後 - 多施設共同研究による - . *Jpn Circ J* 2000; 64 (Suppl 1): 241. [III]
49. Saito M, et al.: Long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction: Is mortality and morbidity as low as the incidence of ischemic heart disease in Japan *Am Heart J* 1987; 113: 891-897. [III]
50. 木全心一, ほか: 心筋梗塞の長期予後の規定因子の検討. *心臓* 1992; 24: 1256-1265. [III]
51. Hosoda S, et al.: Follow-up 2,733 Japanese Patients with myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1995; 59: 121-129. [III]
52. Omac T, et al.: Cardiovascular deaths among hypertensive subjects of middle to old age: a long-term follow-up study in a Japanese community. *New York Grunne & Stratton, Inc* 1981; p285. [I]
53. Ikegawa T, et al.: Coronary angiography after myocardial infarction. A comparison between a Japanese community hospital and western countries. *Jpn Heart J* 1986; 27: 279-285. [V]
54. 昭和 55 年循環器疾患基礎調査報告. 厚生省公衆衛生局 編, 財団法人日本心臓財団発行. 1983 年; pp110-114. [I]
55. 廻尾裕, ほか: 久山町住民における狭心症有病率の検討. *日老医誌* 1985; 22: 481-482. [III]
56. Shimamoto T, et al.: Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 1989; 79: 503-515. [III]
57. 高橋宣光, ほか: 狭心症. *日本臨床* 41 春季臨時増刊 (本邦臨床統計集) 1983 年; pp252-257. [VII]
58. 大黒 哲, ほか: 狭心症. *日本臨床* (本邦臨床統計集) 1992; 50 (増): pp258-63. [VII]
59. 木全心一, ほか: 虚血性心疾患の危険因子 検診会員 2,801 例の 5 年間追跡調査中に発症した虚血性心疾患とその危険因子の検討. *心臓* 1997; 29: 103-110. [III]
60. Kitamura A, et al.: Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J of Epidemiol* 1998; 147: 59-65. [III]
61. Okumiya N, et al.: Coronary atherosclerosis and antecedent risk factors: Pathologic and epidemiologic study in Hisayama, Japan. *Am J Cardiol* 1985; 56: 62-66. [III]
62. 赤石 誠, ほか: 50 歳未満の日本人の冠動脈硬化症. *呼吸と循環* 1980; 28: 897-902. [V]
63. Komatsu A, et al.: A study of the development of atherosclerosis in childhood and young adults: risk factors and the prevention of progression in Japan and the USA. *Pathology International* 1996; 46: 541-547. [VII]
64. Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, et al.: A nationwide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 72: 143-156. [I]
65. 中島輝之, ほか: 日本人の大動脈および冠動脈粥状硬化度の, 1960 年代 ~ 1970 年代 ~ 1980 年代にわたる 20 年間の変遷について. 病理解剖例による既報三論文の総合的比較考察. *動脈硬化* 1990; 18: 21-32. [O]
66. Amano J, et al.: Coronary artery involvement in Takayasu's arteritis. Collective review and guideline for surgical treatment. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 1991; 102: 554-560. [VII]
67. Suehiro T, et al.: Paraoxonase gene polymorphism in Japanese subjects with coronary heart disease. *International J of Cardiol* 1996; 57: 69-73. [IV]
68. Nakai K, et al.: Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation* 1994; 90: 2199-2202. [IV]
69. Murata M, et al.: Genetic polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 1998; 24: 245-250. [VII]
70. 勝目 紘, ほか: 狭心症患者の初発症状の調査. - 患者は症状初発時に心臓病であることを自覚しているか - *日本医事新報* 1991; 3463: 25-30. [V]
71. 栗田明, ほか: 労作性狭心症と糖尿病合併症例における無症候性心筋虚血の出現頻度と疼痛関連物質. *日内会誌* 1991; 80 (臨増): 146. [V]
72. Uchida Y, et al.: Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography inpatients with stable angina. *Am Heart J*. 1995; 130: 95-203. [III]
73. 水野杏一: 血管内視鏡検査. *日内会誌* 1997; 86: 237-241. [VII]
74. Toyosaki N, et al.: Earlobe crease and coronary heart disease in Japanese. *Heart Vessels*. 1986; 2: 161-165. [IV]
75. Tomiyama H, et al.: An impaired carotid sinus distensibility and baroreceptor sensitivity alter autonomic activity in patients with effort angina associated with significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 225-227. [IV]
76. Ito K, et al.: Comparison of effects of ascorbic acid on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic

- congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy versus patients with effort angina pectoris secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 762-767. [V]
77. Komaru T, et al.: Coronary angioplasty ameliorates hyperperfusion-induced endothelial dysfunction in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 30-37. [V]
78. Egashira K, et al.: Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1659-1664. [IV]
79. Akiya T, et al.: Clinical importance of late potential in patients with angina pectoris. *J Cardiol* 1997 ; 29 : 189-194. [IV]
80. Musha H, et al.: Dynamic changes of QT dispersion as a predictor of myocardial ischemia on exercise testing in patients with angina pectoris. *Jpn Heart J* 1999 ; 40 : 119-126. [V]
81. Hashimoto M, et al.: Abnormal systolic blood pressure response during exercise recovery in patients with angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 659-664. [IV]
82. Miyakoda H, et al.: Exercise-induced ST-segment elevation. Role of left ventricular wall motion abnormalities and coronary artery narrowing. *Jpn Circ J* 1995 ; 59 : 725-735. [V]
83. Okazaki Y, et al.: Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 21 : 1597-1604. [V]
84. Nagayama M, et al.: Changes in myocardial lactate metabolism during ramp exercise in patients with effort angina and microvascular angina. *Jpn Circ J* 1996 ; 60 : 876-888. [V]
85. Tamura A, et al.: Regional diastolic function in effort angina pectoris : assessment with biplane left ventriculography. *Heart Vessels* 1995 ; 10 : 87-95. [V]
86. Yoshida N, et al.: Relation between collateral channel filling and flow grade in recipient coronary arteries in patients with stable effort angina. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 426-30. [V]
87. Sakata Y, et al.: Different mechanisms of ischemic adaptation to repeated coronary occlusion in patients with and without recruitable collateral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 1679-1686. [V]
88. Mohri M, et al.: Correlations between recruitable coronary collateral flow velocities, distal occlusion pressure, and electrocardiographic changes in patients undergoing angioplasty. *Jpn Circ J* 1997 ; 61 : 971-978. [V]
89. 加藤和三, ほか : 狭心症の臨床経過と予後. *心臓* 1972 ; 4 : 865-877. [III]
90. Hosoda S, et al.: Long-term follow-up of medically treated patients with coronary artery disease. I. Incidence of major cardiac events and its risk factors in Japanese with coronary artery disease. *Jpn Circ J* 1990 ; 54 : 231-240. [III]
91. Nishiyama S, et al.: Long-term prognosis in 990 medically treated Japanese patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 1993 ; 34 : 539-550. [III]
92. Nishiyama S, et al.: Long-term outcome in single-vessel coronary artery disease in Japanese patients. *Jpn Heart J* 1996 ; 37 : 165-175. [III]
93. Nishiyama S, et al.: Long-term outcome in triple-vessel coronary artery disease in medically treated Japanese patients. *Jpn Heart J* 1998 ; 39 : 67-77. [III]
94. 宮崎義也, ほか : 労作性狭心症患者の予後の検討. *臨床成人病* 1993 ; 23 : 654. [III]
95. 藤井崇史, ほか : 狭心症の予防と治療. 知っておくべき大規模臨床試験. *診断と治療* 1999 ; 87 : 1549-1555. [VII]
96. 西山信一郎 : 労作性狭心症の現況. 病態, 診断と治療. *医学のあゆみ 別冊 (循環器疾患-state of arts)* 1996 年 ; pp174-476. [VII]
- 96-a. John F. Beltrame, et al.: Major Racial Differences in Coronary Constrictor Response Between Japanese and Caucasians With Recent Myocardial Infarction. *Circulation* 2000 ; 101 : 1102-1108. [V]
97. Yasue H, et al.: Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. *Circ Res* 1983 ; 52 (suppl 1) : 147-152. [VII]
98. 泰江弘文, ほか : 冠攣縮の病態と治療. *日内会誌* 1990 ; 79 : 1518-1522. [VII]
99. Igarashi Y, et al.: Possible role of coronary artery spasm in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 713-717. [V]
100. Igarashi Y, et al.: Clinical and angiographic spasm in variant angina. Significance of progressive course of angina and disease activity. *Jpn Heart J* 1994 ; 35 : 419-430. [V]
101. Onaka H, et al.: Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries. Evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 38-44. [V]
102. 末田章三, ほか : 失神の既往の持つ冠攣縮性狭心症例における攣縮枝の特徴. *J Cardiol* 1998 ; 31 : 331-335. [V]
103. Mohri M, et al.: Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998 ; 351 : 1165-1169. [V]
104. Minoda K, et al.: Comparison of the distribution of myocardial blood flow between exercise-induced and hyperventilation-induced attacks of coronary spasm. A study with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1994 ; 127 : 1474-1480. [V]
105. Hoshio A, et al.: Significance of coronary artery tone in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 14 : 604-609. [V]
106. Beltrame JF, et al.: Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity. Differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 1442-1452. [VII]
107. Kugiyama K, et al.: Increased constrictor response to acetylcholine of the isolated coronary arteries from patients with variant angina. *Int J Cardiol* 1995 ; 52 : 223-233. [V]
108. Egashira K, et al.: Preserved endothelium-dependent vasodilation at the vasospastic site in patients with variant angina. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1047-1052. [V]
109. Kugiyama K, et al.: Nitric oxide-mediated flow-dependent dilation is impaired in coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 920-926. [V]
110. Egashira K, et al.: Nitric oxide activity at the site of coronary spasm. Deficient or preserved? *Circulation* 1997 ; 96 : 1048. [VII]

111. Kugiyama K, et al.: Nitric oxide activity at the site of coronary spasm. Deficient or preserved? *Circulation* 1997; 96 : 1048-1049. [VII]
112. Yamagishi M, et al.: Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 : 352-357. [V]
113. Yasue H, et al.: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation* 1974; 50 : 534-539. [V]
114. Goto K, et al.: Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 65 : 709-712. [V]
115. Sugiishi M, et al.: Cigarettesmoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; 87 : 76-79. [IV]
116. Kugiyama K, et al.: Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 : 1161-1167. [V]
117. Shinozaki K, et al.: Insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia as an independent risk factor for vasospastic angina. *Circulation* 1995; 92 : 1749-1757. [IV]
118. Miwa K, et al.: Vitamin E deficiency in variant angina. *Circulation* 1996; 94 : 14-18. [IV]
119. Irie T, et al.: Increased fibrinopeptide A during anginal attacks in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14 : 589-594. [V]
120. Ogawa H, et al.: Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. *Circulation* 1989; 80 : 1617-1626. [V]
121. Oshima S, et al.: Increased plasma fibrinopeptide A levels during attacks induced by hyperventilation in patients with coronary vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14 : 150-154. [V]
122. Masuda T, et al.: Circadian variation in fibrinolytic activity in patients with variant angina. *Br Heart J* 1994; 71 : 156-161. [V]
123. Miyamoto S, et al.: Formation of platelet aggregates after attacks of coronary spastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85 : 494-497. [V]
124. Okumura K, et al.: A study on coronary hemodynamics during acetylcholine-induced coronary spasm in patients with variant angina. Endothelium-dependent dilation in the resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 : 1426-1434. [V]
125. Suzuki H, et al.: Histological evaluation of coronary plaque in patients with variant angina. Relationship between vasospasm and neointimal hyperplasia in primary coronary regions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 : 198-205. [V]
126. Oike Y, et al.: Angiotensin converting enzyme as a genetic risk factor for coronary artery spasm. *J Clin Invest* 1995; 96 : 2975-2979. [IV]
127. Yoshimura M, et al.: A missense Glu298Asp is the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet* 1998; 103 : 65-69. [IV]
128. Horimoto M, et al.: Familial evidence of vasospastic angina and possible involvement of HLA-DR2 in susceptibility to coronary spasm. *Jpn Circ J* 1998; 62 : 284-288. [IV]
129. Okumura K, et al.: Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12 : 883-888. [V]
130. Nakao K, et al.: Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1997; 80 : 545-549. [V]
131. Sueda S, et al.: Investigation of the most effective provocation test for patients with coronary spastic angina. Usefulness of accelerated exercise following hyperventilation. *Jpn Circ J* 1999; 63 : 85-90. [V]
132. Fujii H, et al.: Hyperventilation-induced simultaneous multivessel coronary spasm in patients with variant angina. An echocardiographic and arteriographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12 : 1184-1192. [V]
133. 末田章三, ほか: 異型狭心症と非異型狭心症における臨床上の差違. *J Cardiol* 1998; 32 : 83-88. [V]
134. Umemoto S, et al.: Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85 : 715-719. [V]
135. Kimura E, et al.: Treatment of variant angina with drugs. A survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation* 1981; 63 : 844-848. [V]
136. Nakamura M, et al.: Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; 75 : 1110-1116. [III]
137. Kishida H, et al.: Factors influencing the clinical course and the long-term prognosis of patients with variant angina. *Jpn Heart J* 1987; 28 : 293-306. [V]
138. Koyanagi S, et al.: Clinical characteristics of sudden cardiac death in patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J* 1989; 53 : 1541-1545. [III]
139. Shimokawa H, et al.: Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A comparative study between western and Japanese populations. *Int J Cardiol* 1988; 18 : 331-349. [V]
140. 細田謙一, ほか: 老年者の心筋梗塞治療ガイドライン作成に関する研究. 厚生省科学研究・長寿科学総合研究事業平成7年度研究報告書 1996; 4 : 475-478. [III]
141. Aronow WS, et al.: Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77 : 864-866. [III]
142. 土居義典, ほか: 老年者冠動脈硬化の進展とその非侵襲的評価. *日老医誌* 1990; 27 : 419-425. [V]
143. 児玉和紀, ほか: 高齢者における虚血性心疾患危険因子とその動向. *日循協誌* 1998; 33 : 221-229. [III]
144. 古谷雅子, ほか: 冠動脈硬化における各種危険因子の意義: 血清脂質を中心とした年代別検討. *動脈硬化* 1986; 14 : 131-136. [V]
145. 柴田仁太郎, ほか: 高齢者急性心筋梗塞治療の問題点: 高齢者虚血性心疾患入院例の特徴. *Therapeutic Research* 1998; 19 : 2505-2510. [V]
146. 星誠一郎, ほか: 高齢者急性心筋梗塞の治療成績. *Therapeutic Research* 1997; 18 : 2577-2579. [V]
147. 榎原雅義, ほか: 虚血性心疾患の冠動脈造影 (CAG) 所見: 慢性期運動耐容能および慢性期日常生活活動からみた加齢の影響. *日老医誌* 1990; 27 : 736-742. [V]
148. Ohkawa S, et al.: Stenotic lesions and length of the left main

- coronary artery in the aged. *Japanese Heart Journal* 1989; 30 : 779-788. [V]
149. 三須一彦, ほか: 高齢発症 (≥ 60 歳) 冠攣縮性狭心症の臨床像. *Japanese Circulation Journal* 1998; 62 (Suppl I) : 408. [V]
150. 末田章三, ほか: 冠攣縮性狭心症は進行性の疾患か? - 壮年者と高齢者を比較して -. *Japanese Circulation Journal* 1999; 63 (Suppl I) : 550. [V]
151. Ohkawa S, et al.: Silent myocardial ischemia in the aged : a retrospective study from the evaluation of necropsy hearts. *Japanese Circulation Journal* 1989; 53 : 1414-1418. [V]
152. 土師一夫, ほか: 高齢者の急性心筋梗塞症と無症候性心筋虚血: 臨床像の特徴と冠動脈インターベンション時代における治療効果. *日老医誌* 1996; 33 : 346-352. [V]
153. 下村克朗, ほか: 高齢者の無症候性心筋虚血. 代謝異常治療研究基金研究業績集 1996; 23 : 22. [V]
154. 小澤利男ほか: 加齢に伴う心電図異常に関する研究. *日老医誌* 1973; 10 : 50-57. [VII]
155. 蔵本繁: 老年者の心電図の特徴と問題点. *Geriatric Medicine* 1979; 17 : 783-794. [VIII]
156. Hosoda S, et al.: Follow-up of 2,733 Japanese patients with myocardial infarction. *Japanese Circulation Journal* 1995; 59 : 121-129. [V]
157. 木全心一, ほか: 心筋梗塞の長期予後の規定因子の検討. *心臓* 1992; 24 : 1256-1265. [V]
158. 藤井謙司, ほか: 高齢者急性心筋梗塞の臨床的特徴と治療戦略. *日老医誌* 1996; 33 : 249-254. [V]
159. 吉村彰, ほか: 高齢者心筋梗塞と血清脂質の関連: 80 歳以上と 80 歳未満との比較. *Journal of Cardiology* 1995; 25 : 113-118. [V]
160. Sumiyoshi T, et al.: Effects of interventional therapy on the outcome of acute myocardial infarction in the elderly : a multicenter collaborative study in Japan. "Cardiovascular disease in the elderly". Churchill Livingstone 1996 : pp33-46. [III]
161. 藤沢潤一, ほか: 北海道地方都市における循環器疾患の悉皆性を考慮した発症登録調査 (第 1 報): 急性心筋梗塞の発症率とその背景因子の検討. *日老医誌* 1998; 35 : 910-917. [V]
162. 本宮武司, ほか: 高齢者急性心筋梗塞の特徴と冠インターベンション治療の効果. *Therapeutic Research* 1998; 19 : 2496-2504. [III]
163. Kannel WB, et al.: Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction : an update from the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311 : 1144-1147. [V]
164. 高松道生: 心筋梗塞急性期における心破裂. *ICU と CCU* 1996; 20 : 211-218. [V]
165. 荻原雅之, ほか: 老年者の急性心筋梗塞剖検例における心臓破裂. *日老医誌* 1989; 26 : 589-593. [V]
166. 今井保, ほか: 高齢者急性心筋梗塞の非心合併症の頻度とその対策. *Therapeutic Research* 1998; 19 : 2523-2526. [V]
167. 木全心一, ほか: 急性心筋梗塞 CCU 収容例の背景因子と死亡率の 18 年間の変遷. *心臓* 1992; 24 : 666-674. [V]
168. 広田安夫, ほか: わが国の病理剖検例に見る脳血管疾患, 心筋梗塞の臨床診断正診率. *日老医誌* 1993; 30 : 1046-1050. [V]
169. Kannel WB, et al.: Menopause and risk of cardiovascular disease : the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85 : 447-452. [III]
170. 上田一雄: 循環器疾患の危険因子, における特徴とその変遷. *日循協誌* 1994; 29 : 57-67. [VII]
171. Gordon T, et al.: Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89 : 157-161. [III]
172. Mautner SL, et al.: Comparison in women versus men of composition of atherosclerotic plaques in native coronary arteries and in saphenous vein used as aortocoronary conduits. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21 : 1312-1318. [IV]
173. Mabuchi, H, et al.: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. In Descovich, D.G. et al., eds : *Atherosclerosis and Cardiovascular Disease - 7th International Meeting*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1990. [III]
174. Tunstall-Pedoe H, et al.: Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991 : presentation, diagnosis, treatment and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women. *Circulation* 1996; 93 : 1981-1992. [III]
175. Juhani KE, et al.: Gender difference in autonomic and hemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 : 301-306. [V]
176. The pooling project research group. : Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events : final report of the pooling project. *J Chronic Dis* 1978; 31 : 201-306. [O]
177. Keys A.: *Seven Countries : A multivariate analysis of death and coronary heart disease*, pp. 381, Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1980. [III]
178. Gordon T, et al.: Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981; 141 : 1128-1131. [III]
179. 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* 1986; 256 : 2823-2828. [III]
180. 垂井清一郎: 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班. 昭和 61 年度研究報告書. [V]
181. 上島弘嗣: 脳卒中などによる寝たきり・死亡の健康危険度評価システム開発事業. 「1980 年循環器疾患基礎調査」追跡調査報告書 1995 年. [V]
182. 厚生省保健医療局疾病対策課監修: 第 4 次循環器疾患基礎調査 (平成 2 年) の概況. 日循環器管理協議会発行 1993 年. [V]
183. 厚生統計協会: 国民衛生の動向, 52, 1999 年. [V]
184. Kitamura A, et al.: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; 89 : 2533-2539. [III]
185. Wakugami K, et al.: Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1998; 62 : 7-14. [III]
186. Shepherd J, et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*

- 1995 ; 333 : 1301-1307. [I]
187. Downs JR, et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998 ; 279 : 1615-1622. [I]
188. Maisuzaki M, et al.: The J-LIT Study Group. The Influence of Hypercholesterolemia on the Occurrence of Myocardial Infarction in 47,294 Japanese Hypercholesterolemic Population With No Prior Coronary Artery Disease : Primary Prevention in the J-LIT Study. *JACC*, 37 (Suppl A) : 263A, 2001. [IV]
189. 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会 : 高脂血症診療ガイドライン. *動脈硬化* 1997;25:1-34.[VII]
190. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement healthcare professionals from the task force on risk reduction. *Circulation* 1997 ; 95 : 2329-2331. [VII]
191. Research committee on serum lipid level survey 1990 in Japan : Current state of and recent trends in serum lipid levels in the general Japanese population. *J. Atheroscler. Thromb* 1996 ; 2 : 22-132. [V]
192. 文部省班研究 (班長大島研三) : 通常日本人の血清コレステロールおよびトリグリセリド値に関する研究. *動脈硬化研究会誌* 1974 ; 101-108.[V]
193. Kukita H, et al.: Plasma lipids and lipoproteins in Japanese male patients with coronary artery disease and in their relatives. *Atherosclerosis* 1982 ; 42 : 21-29. [V]
194. Sekimoto H., et al.: Changes of serum total cholesterol and triglyceride levels in normal subjects in Japan in the past twenty years. *Jpn Circ J* 1983 ; 47 : 1351-1358. [V]
195. Kukita H, et al.: Clinical significance of measurements of serum apoprotein A-I, A-II and B in hypertriglyceridemic male patients with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1985 ; 55 : 143-149. [IV]
196. 江草玄士, ほか : 血清トリグリセリド値と動脈硬化性心疾患の関連疫学的見地より. *Therapeutic Research* 1991 ; 12 : 544-549. [III]
197. 荻田仁志, ほか : 動脈硬化の疫学における中性脂肪の意義. 第3回トリグリセリド研究会記録. *Therapeutic Research* 1991 ; 12 : 552-557. [III]
198. 荻田仁志, ほか : 冠動脈硬化症の疫学における高トリグリセリド血症の意義. *Therapeutic Research* 1993 ; 14 : 551-558. [III]
199. 厚生省原発性高脂血症調査研究班 昭和61年度報告書 (班長垂井清一郎) : 1987 ; pp47-28. [V]
200. 厚生省原発性高脂血症調査研究班 昭和62年度報告書 (班長垂井清一郎) : 全国調査結果 1988 ; pp16-25. [IV]
201. Hulley SB, et al.: Epidemiology as a guide to clinical decisions : the association between triglyceride and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med* 1980 ; 302 : 1383-1389. [VI]
202. Freedman DS, et al.: Relation of triglyceride level to coronary artery disease : the Milwaukee Cardiovascular Data Registry. *Am J Epidemiol* 1986 ; 127 : 1118-1130. [IV]
203. Cambien F, et al.: Is the level of serum triglyceride a stereolemic subjects? The Paris Prospective Study. *Am J. Epidemiol* 1986 ; 124 : 624-632. [III]
204. Castelli WP, et al.: The triglyceride issue : a view from the Framingham. *Am. Heart J* 1986 ; 112 : 432-437. [III]
205. Criqui MH, et al.: Triglycerides and coronary heart disease mortality in the lipid research clinics follow-up study. *CVD Epidemiol. Newsletter* 1987 ; 41 : 13 (abst). [III]
206. Fager, et al.: Multivariate analysis of serum apolipoproteins and risk factors in relation to acute myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1981 ; 1 : 273-279. [III]
207. Manninen V, et al.: Relation between baseline lipid and lipoprotein value and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1986 ; 57 : 42H-47H. [III]
208. Hokanson, et al.: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level : a male-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovascular Risk* 1996 ; 3 : 213-219. [0]
209. Assman G, et al.: Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factor for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996 ; 77 : 1179-1184. [III]
210. Stampfer MJ, et al.: A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996 ; 267 : 882-888. [IV]
211. Jappesen J, et al.: Triglyceride concentration and ischemic heart disease : An eight-year follow-up in the Copenhagen male study. *Circulation* 1998 ; 97 : 1029-1036. [III]
212. Miller M, et al.: Normal triglyceride levels and coronary artery disease events : The Baltimore coronary Observational long-term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 1252-1257. [III]
213. Hiam M, et al.: Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease : The Bezafibrate infarction Prevention (BIP) registry. *Circulation* 1999 ; Aug-3 : 475-482. [IV]
214. Cesarone MR, et al.: 4-year progression of early arterial wall lesions in asymptomatic hyperlipidemic subjects treated with Bezafibrate. *Int. J Angiol* 1995 ; 4 : 51-54. [II]
215. Ericsson CG, et al.: Angiographic Assessment of effects of Bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996 ; 347 : 849-953. [II]
216. Abbott RD, et al.: High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988 ; 8 : 207-211. [III]
217. Stamper J, et al.: Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous or graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 ; 256 : 2823-2828. [III]
218. Kitamura A, et al.: High density lipoprotein cholesterol and premature coronary artery heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994 ; 89 : 2533-2539. [V]
219. 日比野剛, ほか : 冠動脈硬化症の危険因子としての血清脂質に関する検討. *動脈硬化* 1992 ; 20 : 581-585. [V]
220. Noma, et al.: High and low density lipoprotein cholesterol in myocardial and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1979 ; 2 : 327-331. [V]
221. Fujinami T, et al.: Coronary risk factors in angiographically defined patients with chest pain. *Jpn J Med* 1990 ; 29 : 462-468. [V]

222. Handa K, et al.: Alcohol consumption, serum lipids and severity of angiographically determined coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 287-289. [V]
223. 垂井清一郎: 日本人における高脂血症とその合併症. 動脈硬化 1990; 18: 1-16. [V]
224. National Cholesterol Education Program Second Report of the Expert Panel on Detection, Education, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1333-1445. [VII]
225. Kastelein J, et al.: Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin in high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Am J Cardiol* 2000; 86: 221-223. [II]
226. Kugiyama K, et al.: Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 2858-2860. [III]
227. 馬淵 宏: 高脂血症と動脈硬化 日内会誌 1998; 87: 166-173. [VII]
228. 馬淵 宏: 高脂血症の臨床 日内会誌 1999; 88: 150-157. [VII]
229. 馬淵 宏: 動脈硬化症のコレステロール低下療法-HMG-CoA還元酵素抑制剤による成果と将来展望. 動脈硬化 1997; 25: 83-91. [VII]
230. 馬淵 宏: 家族性高コレステロール血症-CD-ROM-ライフサイエンス 1999年. [VII]
231. Mabuchi H, et al.: Achilles tendon thickness and ischemic heart disease in familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1978; 27: 1672-1679. [III]
232. Mabuchi H, et al.: Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1986; 61: 1-6. [III]
233. Mabuchi H, et al.: Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989; 79: 225-332. [III]
234. Mabuchi H, et al.: Serum lipids and coronary heart disease in heterozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 1977; 28: 417-423. [III]
235. MacMahon S, et al.: Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part 1 Effects of prolonged differences in blood pressure-Evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774. [0]
236. 小町喜男, ほか: 循環器疾患の姿貌 - 日本人の栄養と生活環境との関連, 保健同人社, 東京, 1987年. [III]
237. 上田一雄: 久山町住民にみられた虚血性心疾患とその危険因子の時代的動向. 日循誌 1992; 26: 155-160. [III]
238. 日本循環器管理研究協議会: 脳卒中などによる寝たきり・死亡の健康危険度評価システム開発事業 - 1980年循環器疾患基礎調査追跡調査報告書, 日本循環器管理研究協議会, 東京, 1995年. [III]
239. 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課. 健康日本 21. 資料. [III]
240. 磯村孝二: 地域ベースの長期フォローシステムの研究; 平成5年度循環器病研究委託費による研究報告集. 国立循環器病センター編, 大阪 1994; pp19-20. [IV]
241. Whelton PK, et al.: Blood pressure reduction. *Clinical Trials in Cardiovascular Disease. A Comparison to Braunwalds Heart Disease*. Edited by Hennekens CH. W.B.Saunders Co, Philadelphia. 1999; pp341-359. [0]
242. Gracia MJ, et al.: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-111. [III]
243. Stamler J, et al.: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor interventional trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444. [III]
244. Assmann G, et al.: The prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713-1724. [III]
245. Haffner SM, et al.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234. [III]
246. Miettinen H, et al.: Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75. [III]
247. Fujishima M, et al.: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan. The Hisayama study. *Diabetes* 1996; 45 (Suppl. III): S14-S16. [III]
248. 板倉弘重, ほか: J-LIT study (速報) 第32回日本動脈硬化学会総会発表, 2000年. [III]
249. Laakso M, et al.: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88[part1]: 1421-1430. [III]
250. Andersson DKG, et al.: Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; 12: 1534-1543. [III]
251. Kuusisto J, et al.: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43: 960-967. [III]
252. Wei M, et al.: Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167-1172. [III]
253. 清原 祐: 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連-久山町研究- 糖尿病合併症 2000; 14: 80-84. [III]
254. Ito H, et al.: Risk factor analyses for macrovascular complication in nonobese NIDDM patients. Multiclinical study for diabetic macroangiopathy (MSDM). *Diabetes* 1996; 45 (Suppl. III): S19-S23. [IV]
255. UK Prospective Diabetes Study Group.: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998; 352: 837-853. [I]
256. Laws A, et al.: Lipids and lipoproteins as risk factors for coronary heart disease in men with abnormal glucose tolerance: the Honolulu Heart Program. *J Intern Med* 1993; 234: 471-478. [III]
257. Hanefeld M, et al.: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583. [III]

258. Niskanen L, et al.: hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes. a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998 ; 11 : 1861-1869. [III]
259. UK Prospective Diabetes Study Group.: Tight blood pressure control reduced diabetes mellitus-related deaths and complications and was cost-effective in type 2 diabetes. *BMJ* 1998 ; 317 : 720-726. [I]
260. Curb JD, et al.: Effect of diuretics-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996 ; 276 : 1886-1892. [I]
261. Hansson L, et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-1762. [I]
262. Pyörälä K, et al.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 614-620. [I]
263. Sacks FM, et al.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1001-1009. [I]
264. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1349-1357. [I]
265. Coutinho M, et al.: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 233-240. (0)
266. Balkau B, et al.: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 360-367. (0)
267. Ruige JB, et al.: Insulin and risk of cardiovascular disease. a meta-analysis. *Circulation* 1998 ; 97 : 996-1001. (0)
268. 清原 祐, ほか : 心血管病危険因子としてのインスリン抵抗性. *日老医* 1997 ; 34 : 360-364. [III]
269. The J-LIT Study Group : ACC (第 50 回米国心臓学会) 発表. 2001 年. [III]
270. Hopkins PN, et al.: Magnified risks from cigarette smoking for coronary prone families in Utah. *West J Med* 1984 ; 141 : 196-202. [III]
271. Hopkins PN, et al.: Family history as an independent risk factor for incident coronary artery disease in a high-risk cohort in Utah. *Am J Cardiol* 1988 ; 62 : 703-707. [III]
272. Hopkins PN, et al.: Human genetics and coronary heart disease : a public health perspective. *Annu Rev Nutr* 1989 ; 9 : 303-345. [VII]
273. Ciruzzi M, et al.: Frequency of family history of acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997 ; 80 : 122-127. [IV]
274. Friedlander Y, et al.: Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998 ; 97 : 155-160. [II]
275. Marenberg ME, et al.: Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1041-1046. [III]
276. Hunt SC, et al.: A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986 ; 39 : 809-821. [III]
277. Hunt SC, et al.: Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am J Epidemiol* 1989 ; 129 : 625-638. [III]
278. Hubert HB, et al.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : a 26-year follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983 ; 67 : 968-977. [III]
279. Stevens J, et al.: The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1-7. [III]
280. Jousilahti P, et al.: Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality 15-year follow up of middle-aged men and women in Eastern Finland. *Circulation* 1996 ; 93 : 1372. [III]
281. Willett WC, et al.: Weight, weight change, and coronary heart disease in women : risk within the "normal" weight range. *JAMA* 1995 ; 273 : 461-465. [III]
282. Manson JE, et al.: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 882-889. [III]
283. 吉池信男, ほか : Body Mass Index に基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連 多施設共同研究による疫学的検討 肥満研究 2000 ; 6 : 4-17. [III]
284. Fujioka S, et al.: Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987 ; 36 : 54-59. [VII]
285. Bjorntorp P, et al.: "Portal" adipose tissue as a generator of risk factor for cardiovascular disease and diabetes. *arteriosclerosis* 1990 ; 10 : 493-496. [VII]
286. Lapidus L, et al.: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death : a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1984 ; 289 : 1257-1261. [III]
287. 松沢佑次, ほか : 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準 肥満研究 2000 ; 6 : 18-28. [VII]
288. Kannel WB, et al.: cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease : new perspectives based on the Framingham Study. *Ann Int Med* 1979 ; 90 : 85-91. [III]
289. Kannel WB, et al.: Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factor in 325, 348 men accrued for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986 ; 112 : 825-836. [III]
290. Auerbach O, et al.: Cigarette smoking and coronary artery disease : a macroscopic and microscopic study. *Chest* 1976 ; 70 : 697-705. [VII]
291. Friedman GD, et al.: Mortality in middle-aged smokers and nonsmokers. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 213-217. [V]
292. Neaton JD, et al.: for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group : Serum cholesterol, Blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease :

- overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64. [III]
293. 平山雄, ほか: 喫煙と循環器疾患の関係に関する疫学的研究. *Geriat Med* 1975; 13: 288. [III]
294. Lam TH, et al.: Passive smoking and coronary heart disease: a brief review. *Clin Exp pharmacol Physiol* 1997; 24: 993-996. [III]
295. Steenland K, et al.: Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996; 94: 622-628. [III]
296. Kwachi I, et al.: a prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95: 374-2379. [III]
297. Wells A: Heart disease from passive smoking in the workplace. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1-9. [III]
298. Schnall PL, et al.: Job strain and cardiovascular disease. *Ann Rev Public Health* 1944; 15: 384-411. [VII]
299. Hlatky MA, et al.: Job strain and the prevalence and outcome of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 94: 1140-1141. [III]
300. Bosma H, et al.: Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. *Am J Public Health* 1998; 88: 68-74. [III]
301. Karasek R, et al.: Job decision latitude, job demand and cardiovascular diseases: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health* 1981; 71: 694-705. [III]
302. Johnson JV, et al.: Job strain, work place social support and cardiovascular diseases: a cross-sectional study of random sample of the Swedish working population. *Am J Public Health* 1988; 78: 1336-1342. [III]
303. 川上憲人: 職業性ストレスの健康影響: その定量的評価と経済的影響. *産業ストレス研究* 1997; 5: 2-6. [VI]
304. Landsbergis PA, et al.: The association of ambulatory blood pressure with alternative formulation of job strain. *Scand J Work Environ and Health* 1994; 20: 319-363. [V]
305. Theorell T, et al.: Job strain and ambulatory blood pressure profiles. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 380-385. [V]
306. Schnall PL, et al.: Relation between job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1992; 19: 488-494. [V]
307. 土畑鉄之丞, ほか: 高血圧発症と進展にかかわる職業性ストレス要因. *医学のあゆみ* 1994; 171: 120-121. [V]
308. 林剛司, ほか: 職域における動脈硬化性疾患の諸指標に関与する因子 - 作業態様を中心にした解析 -. *日本公衛誌* 1994; 41: 1050-1063. [IV]
309. 川上憲人, ほか: 職業性ストレスと疾患発生: 8年間の追跡調査. 加藤正明 (班長): 平成10年度労働省「作業関連疾患の予防に関する研究」報告書 1999; pp76-81. [III]
310. Kawakami N, et al.: Relations between perceived job stress and glycosylated hemoglobin in white-collar workers. *Ind Health* 1989; 27: 149-154. [IV]
311. Moller L, et al.: Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 344-350. [IV]
312. Ishizaki M, et al.: Relationship between job stress and plasma fibrinolytic activity in male Japanese workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 8: 315-320. [IV]
313. 小林章雄: 職域におけるストレスと虚血性心疾患. *日循協誌* 1999; 34: 169-177. [VII]
314. Freedman R, et al.: Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA* 1959; 169: 1286-1296. [III]
315. Floelicher VF, et al.: Exercise and the Heart (4th ed). Chap12. Effect of exercise on the heart and the prevention of coronary heart disease. WB Saunders Co., Philadelphia 2000; pp359-390. [VII]
316. Morris JN, et al.: Incidence and prediction of ischemic heart-disease in London busmen. *Lancet* 1966; Sept 10: 553-559. [III]
317. Paffenberger RS, et al.: Work activity of longshoremen as related to death from coronary heart disease and stroke. *N Engl J Med* 1970; 282: 1109. [III]
318. Paffenberger RS, et al.: Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 161-167. [III]
319. Epstein L, et al.: Vigorous exercise in leisure time, coronary risk factors, and resting ECG in middle-aged male civil servants. *Br Heart J* 1976; 38: 403. [III]
320. Slattery ML, et al.: Leisure time physical activity and coronary heart disease death. The US Railroad Study. *JAMA* 1987; 258: 2388-2395. [III]
321. Kannel WB, et al.: Physical activity and physical demand on the job and risk of CV disease and death: the Framingham study. *Am Heart J* 1986; 112: 820-825. [III]
322. Leon AS, et al.: Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1987; 258: 2388-2395. [III]
323. Young DR, et al.: Association between Changes in physical activity and risk factors for coronary heart disease in a community-based sample of men and women: The Stanford Five-City Project. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 205-216. [III]
324. Wanamethee SG, et al.: Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 1998; 351: 1603-1608. [III]
325. Manson JE, et al.: A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999; 341: 650-658. [III]
326. Hsieh SD, et al.: Regular physical activity and coronary risk factors in Japanese men. *Circulation* 1998; 97: 661-665. [V]
327. Peters RK, et al.: Physical fitness and subsequent myocardial infarction in healthy workers. *JAMA* 1983; 249: 3052-3056. [III]
328. Ekelund LG, et al.: Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic north American men: The lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med* 1988; 319: 1379-1384. [III]
329. Blair SN, et al.: Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262: 2395-2401. [III]
330. Ichihara Y, et al.: Oxygen uptake and its relation to physical activity and other coronary risk factors in asymptomatic middle-aged Japanese. *J Cardiopul Rehab* 1996; 16: 378-385. [V]
331. Haskell WL, et al.: Cardiovascular benefits and assessment of

- physical fitness in adults. *Med Sci Sports Exerc* 1992 ; 24 : 5201-5220. [VII]
332. Pate RR, et al.: Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995 ; 273 : 402. [III]
333. Grundy SM, et al.: Guide to primary prevention of cardiovascular disease ; A statement for healthcare professionals from the task force on risk reduction. *Circulation* 1997 ; 95 : 2329-2331. [VII]
334. Mosca L, et al.: AHA/ACC Scientific Statement ; Consensus Panel Statement ; Guide to preventive cardiology for women. *Circulation* 1999 ; 99 : 2480-2484. [VII]
335. NIH Consensus Conference.: Physical Activity and cardiovascular health. *JAMA* 1996 ; 276 : 241-246. [VII]
336. Williams PT.: Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners ; The National Runners' Health Study. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 191-198. [III]
337. 厚生省循環器病研究委託費による循環器疾患予防のための運動療法に関する研究班: 「循環器疾患予防のための運動療法マニュアル」1993年. [VII]
338. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療のガイドライン (2000年版) 日本高血圧学会 [VII]
339. 第六次改訂日本人の栄養所要量 食事摂取基準: 第一出版, 平成11年, 東京 [VII]
340. Krauss RM, et al.: AHA Dietary Guidelines Revision 2000 ; A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000 ; 102 : 2284-2299. [VII]
341. 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会: 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準, *肥満研究* 2000 ; 6 : 18 - 25. [VII]
342. 国民栄養の現状 平成10年国民栄養調査結果: 第一出版, 平成12年, 東京. [VII]
343. Rimm EB, et al.: Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996 ; 275 : 447-451. [III]
344. Jacobs DR Jr, et al.: Whole grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women : the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 248-257. [III]
345. Anderson JW, et al.: Health benefits and practical aspects of high-fiber diets. *Am J Clin Nutr*. 1994 ; 59 : S1242-S1247. [VII]
346. Iso H, et al.: Intake of Fish and Omega-3 Fatty Acids and Risk of Stroke in Women. *JAMA* 2001 ; 285 : 304-312. [III]
347. Oomen CM, et al.: Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 999-1006. [III]
348. Yochum L, et al.: Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149 : 943-949. [III]
349. Knekt P, et al.: Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994 ; 139 : 1180-1189. [III]
350. Rimm EB, et al.: Dietary intake and risk of coronary heart disease among men. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1450-1456. [IV]
351. Stampfer MJ, et al.: Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1450-1456. [III]
352. Gaziano JM, et al.: A prospective of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann Epidemiol* 1995 ; 5 : 255-260. [III]
353. Key TJA, et al.: Dietary habits and mortality in 11,000 vegetarians and health conscious people : results of a 17 year follow up. *BMJ* 1996 ; 313 : 775-779. [III]
354. Ness AR, et al.: Fruits and vegetables and cardiovascular disease : a review. *Int J Epidemiol* 1997 ; 26 : 1-13. [O]
355. Law MR, et al.: By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 1998 ; 52 : 549-556. [O]
356. Guidelines Subcommittee : 1999 World Health organization-International society of hypertension guidelines for management of hypertension. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 51-183. [VII]
357. Kotchen TA, et al.: Dietary electrolytes and blood pressure : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 1998 ; 98 : 613-617. [VII]
358. Whelton PK, et al.: Effects of oral potassium on blood pressure : meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997 ; 277 : 1624-1632. [O]
359. Allender PS, et al.: Dietary calcium and blood pressure : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 825-831. [O]
360. MacMahon S.: Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 1987 ; 9 : 111-121. [VII]
361. Klatsky AL, et al.: Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinker and nondrinkers. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 1237-1242. [IV]
362. Puddy IB, et al.: Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men : a randomized controlled trial. *Hypertension* 1985 ; 7 : 707-713. [II]
363. Fagerstroem KO.: Measuring degree of physical dependence on tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive Behavior* 1978 ; 3 : 235-241. [VII]
364. 島尾忠男, ほか: 喫煙者に対する禁煙補助剤ニコチン・レジン複合体の臨床評価; 多施設二重盲検比較試験. *臨床薬理* 1991 ; 7 : 203-224. [II]
365. 小沢利男, ほか: 加齢に伴う心電図異常に関する研究. *日老医誌* 1973 ; 10 : 50-57. [VII]
366. 老年者の高血圧治療ガイドライン作成に関する研究班: 老年者の高血圧治療ガイドライン. *日老医誌* 1996 ; 33 : 945-975. [VII]
367. 厚生省第3次/第4次循環器疾患基礎調査報告 [III]
368. 飯村 稔, ほか: 本邦における肥満の現状と予防. 循環器疾患基礎調査報告に基づく医療のガイドライン作成事業報告書 1996 ; pp161-181. [III]
369. 日本肥満学会: 厚生省健康増進栄養課: 肥満に関する疫学的研究. 平成7年度研究報告書 1995年. [III]
370. 河野安明: 女性における心疾患の特徴—虚血性心疾患.

- Heart View 2000 ; 4 : 714-721. [VII]
371. 大内研義, ほか : 長寿科学総合研究「高齢女性の健康を守るホルモン補充療法に関する総合的研究」1999年度報告書 2000年. [VII]
372. Stampfer, et al.: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Tenyear follow-up from the nurses' health study. *N. Engl. J. Med* 1991 ; 325 : 756-762. [III]
373. The Women's Health Initiative Study Group : Design of the Women's Health Initiative clinicaltrial and observational study. *Control Clin Trials* 1998 ; 19 : 61-109. [II]
374. Hulley, S, et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention ofcoronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-613. [II]
375. Lauritzen, C. : HRT prescribing guidelines : dream or reality? *Int. J. Gynecol. Obstet* 1996 ; 52 (Suppl.1) : S3-S9. [VII]
376. 杉本 修, ほか : 生殖・内分泌委員会報告 (本邦婦人における更年期骨粗鬆症予防のための管理方式). *日産婦誌* 1993 ; 45 : 603-614. [VII]
377. Darling, G.M, et al.: Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med* 1997 ; 337 : 595-601. [IV]
378. Grady D, et al.: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk ; A meta-an alysis. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 304-313. [I]
379. World Health Organization.: *World Health Statistics Annual 1991*. Geneva, Switzerland : World Health Organization 1992年. [0]
380. Internaiional Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Prevention of coronary heart disease.: scientific background and new clinical guidelines. Recommendations prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992 ; 2 : 113-56. [0]
381. National Cholesterol Educational Program (NCEP) Hight light of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992 ; 89 (suppl) : 495-501. [0]
382. Newman WP, et al.: Autopsy studies in U.S. children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerosis lesions. *Ann NY Acad Sci* 1991 ; 623 : 16-25. [III]
383. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group : Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY study. *Arterioscler Thromb* 1993 ; 13 : 1291-1298. [I]
384. 今北正美, ほか : 日本人の若年者における粥状動脈硬化病変の進展動脈硬化 2000 ; 27 : 213-221. [I]
385. IUNS/WHO Workshop.: *Conclusions, guidelines and recommendations from the IUNS/WHO workshop : nutrition in the pediatric age group and later cardiovascular disease*. *J Am Coll Nutr* 1992 ; 11 (suppl) : S1-S2. [0]
386. Gortmaker SL, et al.: Television viewing as a cause increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 ; 150 : 356-362. [IV]
387. Marrison JA, et al.: Obesity and high-density lipoprotein cholesterol in black and white 9- and 10-year-old girls : the National Heart , Lung, and Blood Institute Growth and Healty Study. *Metabolism* 1996 ; 45 : 469-474 . [IV]
388. 岡田知雄, ほか : 健常小児における体脂肪分布と動脈硬化危険因子との相関についての研究 *動脈硬化* 1994 ; 21 : 563-566. [IV]
389. Srinivasan SR, et al.: Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors : the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996 ; 45 : 235-240. [III]
390. Steinberger J, et al.: Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 690-695. [VI]
391. Bharati S, et al.: Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J* 1995 ; 129 : 273-281. [V]
392. 村田光範 : 疫学と高脂血症の判定基準小児科臨床 1999 ; 52 : 1273-1279. [VII]
393. The Dietary Intervention Study in Children (DISC) : Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1995 ; 273 : 1429-1435. [I]
394. Nishibata K, et al.: Comparison of casual blood pressure and twenty-four hours ambulatory blood pressure in highschool students. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 34-39. [V]
395. *Physical Activity and Health : A Report of the Surgeon General*. Washington, DC ; US Dept of Health and Human Services, Public Health 1996. [I]
396. Luerker RV, et al.: Outcome of a field trial to improve children's dietary patterns and physical activity : the Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Hearth (CATCH). *JAMA* 1996 ; 275 : 768-776. [IV]
397. Feldman J, et al.: Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics* 1991 ; 88 : 259-264. [IV]
398. Gould DR, et al.: Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Eng J Med* 1996 ; 335 : 931-937. [IV]
399. Kato H, et al.: Long-term cosequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-years follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996 ; 15 : 1379-1385. [IV]
400. Furusho K, et al.: High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984 ; 2 : 1055-1061. [IV]
401. Harada K.: Intravenous gamma globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Pediatr Jpn* 1991 ; 33 : 805-810. [IV]
402. Sawaji Y, et al.: Coronary risk factors in acute Kawasaki disease : correlation of serum immunoglobuline level with coronary complications. *Acta Paediatrica Japonica* 1998 ; 40 : 218-225. [V]
403. Gazarian M, et al.: Assessment of myocardial perfusion and function in children systemic lupes erythematosus. *J Pediatr* 1998 ; 132 : 109-116. [V]
404. Hopp L, et al.: Acute myocardial infarction in a young boy with nephrotic syndrome : a case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 290-294. [V]
405. Son JA, et al.: Pathology of coronary arteries, myocardium, and great arteries in supravalvar aortic stenosis. Report of five cases with implications for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 108 : 21-22.[V]

406. Lifshitz F, et al.: A complication of dietary treatment of hypercholesterolemia. *Am J Dis Child* 1989 ; 143 : 537-542. [IV]
407. Kozlko B. Children diet and prevention of heart disease. *Eur J Clin Nutr* 1991 ; 45 (suppl) : 73-75. [IV]
408. Hulley S, et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-613. [I]
409. Haim M, et al.: Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease : the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation* 1999 ; 100 : 475-482. [III]
410. Joint National Committee on prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.: The 6th report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2413-2446. [VII]
411. Ueda K, et al.: Prognosis and outcome of elderly hypertensives in a Japanese community : *J Hypertens* 1988 ; 6 : 991-997. [III]
412. Takagi S, et al.: Relationship between blood pressure level and mortality reate- an 18 year study conducted in two rural communities in Japan. *J Hypertens* 2000 ; 18 : 139-144. [III]
413. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone. *JAMA* 2000 ; 283 : 1967-1975. [I]
414. Haffner SM, et al.: Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997 ; 103 : 152-162. [VII]
415. 科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドライン (案) 科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドラインの策定に関する研究.平成 11 年度厚生科学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業 研究報告書 [VII]
416. Grundy SM, et al.: Diabetes and Cardiovascular Disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999 ; 100 : 1134-1146. [VII]
417. American Diabetes Association.: Clinical Practice Recommendations *Diabetes Care* 2000 ; 23 (Suppl 1) . [VII]
418. 高血圧治療ガイドライン 2000 年版 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 [VIII]
419. 原納 俊, ほか: 我が国の 2 型糖尿病における大血管障害危険因子の解析とコントロール基準の設定. -糖尿病大血管障害多施設共同研究 (MSDM) より- *糖尿病合併症* 2000 ; 14 : 85-88. [III]
420. Berne C, et al.: Effect of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991 ; 14 : 39-47. [IV]
421. 片山茂裕, ほか: 日本における高血圧合併糖尿病治療指針策定のための基礎データ収集および検討. *Ther Res* 1998 ; 19 : 2949-2968. [IV]
422. Kodama J, et al.: Effect of captopril on glucose concentration. Possible role of augmented postprandial forearm blood flow. *Diabetes Care* 1990 ; 13 : 1109-1111. [IV]
423. Harano Y, et al.: Improvement of insulin sensitivity for glucose metabolism with the long acting Ca-channel blocker amlodipine in essential hypertensive subjects. *Metabolism* 1995 ; 44 : 315-319. [IV]
424. Kosegawa I, et al.: Effect of the vasodilatory b-blocker, nifradilol, and Ca-antagonist, barnidipine, on insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1998 ; 20 : 751-761. [IV]
425. Miyazaki Y, et al.: Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor temocapril on insulin sensitivity and its effects on renal sodium handling and the pressor system in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998 ; 11 : 962-970. [IV]
426. Hansson L, et al.: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the captopril prevention project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 611-616. [I]
427. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators.: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000 ; 355 : 253-259. [I]
428. Tuomilehto J, et al.: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 677-684. [I]
429. Tatti P, et al.: Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 597-603. [I]
430. Estacio RO, et al.: The effect of nisordipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 645-652. [I]
431. Haffner SM, et al.: Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 2661-2667. [I]
432. Downs JR, et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels : results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998 ; 279 : 1615-1622. [I]
433. Elkeles R, et al.: Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. a double-blind placebo-controlled study of bezafibrate : the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 641-648. [II]
434. Ornish D, et al.: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998 ; 280 : 2001-2007. [II]
435. Holme I, et al.: The Oslo study : diet and antismoking advice. Additional results from a 5-year primary preventive trial in middle-aged men. *Prev Med* 1985 ; 14 : 279-292. [II]
436. Fargher G, et al.: Cigarette smoking and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3619-3624. [IV]
437. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group.: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 129-135.

- [I]
438. Early Treatment diabetic retinopathy Study Research Group.: Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991 ; 98 (Suppl V) : 757-765. [I]
439. Early Treatment diabetic retinopathy Study Investigators.: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. ETDRS report 14. *JAMA* 1992 ; 268 : 1292-1300. [I]
440. Wilhelmsen L, et al.: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 501-505. [III]
441. Kannel WB, et al.: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987 ; 258 : 1183-1186. [III]
442. Heinrich J, et al.: Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994 ; 14 : 54-59. [III]
443. Folsom AR, et al.: Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997 ; 96 : 1102-1108. [III]
444. Hamsten A, et al.: Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1557-1563. [III]
445. Fuster V, et al.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1) . *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 242-250. [III]
446. Fuster V, et al.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2) . *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 310-318. [III]
447. Poller L, et al.: Dosage and control of oral anticoagulants : an international collaborative survey. *Br J Haematol* 1982 ; 51 : 479-485. [III]
448. Hirsh J : Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1865-1875. [II]
449. Hirsh J, et al.: Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1992 ; 102 : S312-S326. [VII]
450. Peto R, et al.: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988 ; 296 : 313-316. [II]
451. The medical research council's general practice research framework : Thrombosis prevention trial : randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998 ; 351 : 233-241. [II]
452. Hansson L, et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-1762. [II]
453. Ishikawa K, et al.: Aspirin plus either dipyridamole or ticlopidine is effective in preventing recurrent myocardial infarction. Secondary Prevention Group. *Jpn CircJ* 1997 ; 61 : 38-45. [IV]