

# 高の原中央病院 DIニュース 2017年12月号

## 動脈硬化性疾患予防ガイドライン – 2017年版 改訂の要点 –

2017年6月、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」が5年ぶりに改訂されました。このガイドラインは、狭心症や心筋梗塞などの冠動脈疾患を中心とした動脈硬化に伴う病気の予防を目的として、主に脂質異常症への対策を中心にまとめられたものです。

主な改訂内容は次の4つです。

- ① システムティック・レビューおよびクリニカル・クエスションの導入
- ② 絶対リスク評価ツールの変更
- ③ 高リスク病態、二次予防における高リスク病態での厳格な LDL-C 管理の追加
- ④ 小児を含む FH（家族性高コレステロール血症）の項の拡充

今回はこのガイドラインから、冠動脈疾患の予防からみた脂質異常症の管理目標について紹介したいと思います。

### ☆脂質異常症診断基準（空腹時採血）

LDL-C および TG が高いほど、また HDL-C が低いほど冠動脈疾患の発症頻度は高くなります。

このガイドラインでは脂質異常症の診断基準を表 1 のように設定しています。

LDLコレステロール	140mg/dL以上	高LDLコレステロール血症
	120～139mg/dL	境界域高LDLコレステロール血症
HDLコレステロール	40mg/dL未満	低HDLコレステロール血症
トリグリセライド(TG)	150mg/dL以上	高トリグリセライド血症
Non-HDLコレステロール	170mg/dL以上	高non-HDLコレステロール血症
	150～169mg/dL	境界域高non-HDLコレステロール血症

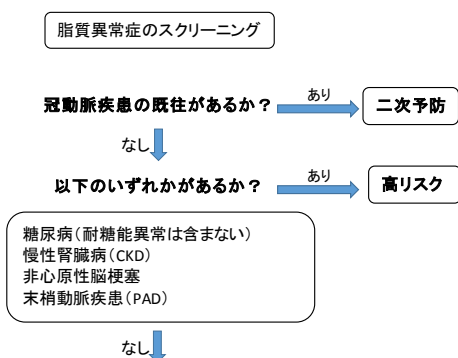
表 1

今回、新たに高・境界域高 non-HDL-C の診断基準が追加されました。Non-HDL-C は (Non-HDL-C = TG - HDL-C) で表され、TG400mg/dL 以上の中性脂肪が高い人や食後採血の場合でも用いることが出来る指標です。

### ☆冠動脈疾患の予防からみた脂質管理目標設定

脂質異常症を指摘された場合、それぞれのリスク状況に合った管理目標を設定する必要があります。

一次予防の場合、このガイドラインでは、絶対リスク評価を用いて管理区分を決定します。図 1 は新ガイドラインで採用された、LDL コレステロール管理目標設定のための動脈硬化性疾患発症リスク分類のフローチャートです。



吹田スコアの得点	予想される10年間の冠動脈疾患発症リスク	分類
40以下	2%未満	低リスク
41-55	2-9%未満	中リスク
56以上	9%以上	高リスク

今回の改訂で、絶対リスク評価ツールが 2012 年版で用いられた NIPPON DATE80 から吹田スコアに変更されました。

この理由として、

- ・脳血管疾患を含まない冠動脈疾患をエンドポイントとしていること
  - ・死亡率ではなく発症率を評価していること
  - ・脂質の指標として HDL-C と LDL-C の両方を評価していること
- などが挙げられます。

吹田スコアは次の図 2 に基づいて計算します。

①年齢(歳)	点数	④血圧	点数
35-44	30	至適血圧 <120かつ<80	-7
45-54	38	正常血圧 120-129かつまたは80-84	0
55-64	45	正常高値血圧 130-139かつまたは85-89	0
65-69	51	I度高血圧 140-159かつまたは90-99	4
70以上	53	II度高血圧 160-179かつまたは100-109	6
②性別	点数	⑤HDL-C(mg/dL)	点数
男性	0	<40	0
女性	-7	40-59	-5
		≥60	-6
③喫煙	点数	⑦耐糖能異常	点数
有	5	あり	5
		⑧早発性冠動脈疾患 家族歴	点数
		あり	5
		⑥LDL-C(mg/dL)	点数
		<100	0
		100-139	5
		140-159	7
		160-179	10
		≥180	11



①~⑧の 合計得点	10年以内の冠動脈 疾患発症確率	発症確率の範囲		分類
		最小値	最大値	
35以下	<1%		1.0%	低リスク
36-40	1%	1.3%	1.9%	中リスク
41-45	2%	2.1%	3.1%	
46-50	3%	3.4%	5.0%	
51-55	5%	5.0%	8.1%	
56-60	9%	8.9%	13.0%	高リスク
61-65	14%	14.0%	20.6%	
66-70	22%	22.4%	26.7%	
≥71	>28%	28.1%		

### ☆管理目標値

冠動脈疾患発症のリスクから設定された、脂質異常症の管理目標値が表2です。

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値(mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まずは生活習慣の改善 →その後薬物療法の適応を考慮	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

※今回の改訂で、100mg/dL未滿とされた冠動脈疾患既往(二次予防)例のうち、表3に挙げられる高リスク病態では70mg/dL未滿とさらに厳格な値が推奨されました。

家族性高コレステロール 急性冠症候群
糖尿病のうち これらの病態を 合併するとき
非心原性脳梗塞 末梢動脈疾患 慢性腎臓病 メタボリックシンドローム 主要危険因子の重複 喫煙

### ☆新作用機序の脂質異常症治療薬

本ガイドラインでは、薬物療法の項に新たに PCSK9 阻害薬や MTP 阻害薬が盛り込まれ、家族性高コレステロール血症(FH)治療におけるこれらの位置づけが明確に示されました。

FHは先天的に LDL-R やそれに関連する遺伝子に変異が生じているため、LDL を細胞内に取り込むことができず、血液中の LDL-C が異常に高くなってしまふ疾患です。PCSK9 阻害薬や MTP 阻害薬の登場により、これまで血中 LDL-C 値を十分に下げられなかった FH における治療選択肢が一気に増えました。

#### 【PCSK9 阻害薬】

PCSK9 阻害薬は PCSK9(※1)を阻害することにより、LDL 受容体(LDL-R)の分解を抑制します。

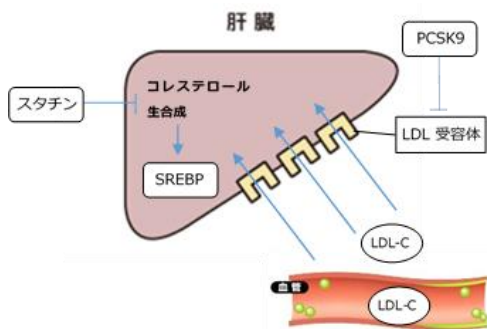
それにより、肝細胞表面の LDL-R の数が増え、より多くの血中 LDL-C を肝細胞内に取り込めるようになるため、血中の LDL-C を減らします。

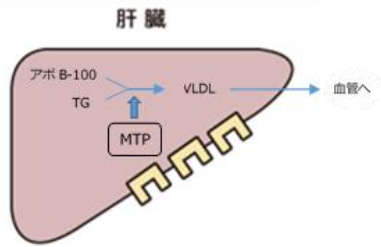
これまで、スタチンの投与量を増やしても LDL コレステロールがなかなか下がらないといったジレンマがありました。これは、スタチンが肝細胞内のコレステロール生合成を抑制すると、転写因子の SREBP(※2)が活性化し、LDL-R を増加させるとともに PCSK9 の合成を促進するためです。このスタチンの弱みを補完し相乗効果を発揮

することを狙って、PCSK9 阻害薬は、基本的にはスタチン系薬との併用で用いられます。

※1 PCSK9 : LDL 受容体(LDL-R)の分解に関わるタンパク質

※2 SREBP : HMG-CoA 還元酵素刺激、LDL-R 産生刺激、PCSK9 分泌に働く細胞内センサー





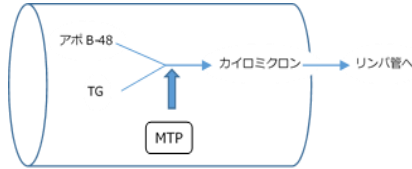
有したリポ蛋白の合成・分泌に関わるタ

FHのうち、対立遺伝子の両方に変  
がほとんど存在しないと言われてお

### 【MTP 阻害薬】

MTP 阻害薬は MTP (※3) を阻害することで、肝臓での VLDL の合成を阻害し、  
血中への VLDL 分泌を抑制することにより血中 LDL-C 濃度を低下させます。また、  
小腸上皮細胞でのカイロミクロンの合成を阻害することで、コレステロールの吸  
収を抑制します (図 3)

※3 MTP は小腸上皮細胞におけるカイロミクロン、肝臓における VLDL など、アポリポ蛋白 B を含  
ンパク質



異なるホモ接合体 FH の場合、LDL-R  
り、これまでの LDL-R を介して効果を発

揮する薬剤では効果が期待できませんでした。MTP 阻害剤は LDL-R を介さずに  
LDL-C を低下させることが可能であり、ホモ接合体 FH に対しても有効です。

しかし、MTP 阻害薬を服用す  
る際はその作用機序により、食  
事面で注意が必要となります。

### 【小児 FH】

2015 年、ピタバスタチンに

FH における小児用法 (※4) が追加承認され、本ガイドラインには小児 FH の第一選択薬はスタチン、LDL-C 管理目標値  
は 140mg/mL 未満と明記されました。

※4 10 歳以上の小児に 1 日 1 回 1mg を経口投与。効果不十分な場合には 1 日 2mg まで。

### MTP 阻害薬を服用する際の注意点

- ・脂溶性栄養素 (必須脂肪酸や脂溶性ビタミン等) の吸収も抑制されてしまうため、摂取量を増やすなど補う必要がある
- ・肝臓から TG が排出されなくなるため脂肪肝になりやすく、アルコール摂取を控える
- ・小腸で脂肪吸収が出来なくなり下痢を発症しやすくなるため、低脂肪食にする

### ☆禁煙・血糖管理・血圧管理・体重管理

動脈硬化は多くの危険因子が発症に関与しており、予防のためにはそれらを包括的に管理することが必要です。  
生活習慣の改善はどの対象者においても必須であり、LDL コレステロールをはじめ、動脈硬化の危険因子を一つでも少な  
くするようがんばりましょう。

参考文献：日経 DI 2017.9、月刊薬事 2017.12、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版、各医薬品添付文書