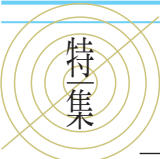


Vascular Street



動脈硬化フロンティア2012

—改訂「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」：臨床にどう生かす?—

場所：ホテルオークラ福岡



【座長】 福岡大学医学部 心臓・血管内科学 教授
 国立病院九州医療センター 高血圧内科 科長
【パネリスト】 済生会熊本病院 心臓血管センター循環器内科 副部長
 福岡大学病院 循環器内科 診療准教授
 福岡大学病院 循環器内科 講師

朔 啓二郎 先生
土橋 卓也 先生
坂本 知浩 先生
上原 吉就 先生
西川 宏明 先生

はじめに

米国、欧州、日本の脂質異常症(動脈硬化性疾患予防)のガイドラインの歴史を図1に示す。日本の脂質異常症の診断基準は比較的早期に作られ、初版のガイドラインは1997年、その後5年おきに2002年、2007年、そして今年2012年に改訂された。ガイドラインのタイトルも「高脂血症診療ガイドライン」、「動脈硬化性疾患診療ガイドライン」、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」と変遷したが、時代背景や本邦における臨床エビデンスの蓄積がそう変化させた。この時代にいたことをうれしく思う。さて今日は、2012年版の新しいガイドラインをどのように診療にいかすかを議論したい。

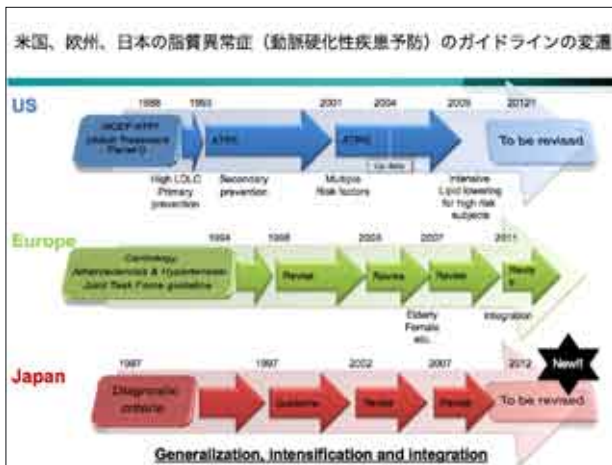


図1

朔 今年の2012年版のガイドラインは、LDL-C の診断基準に境界域が出てきました(表1)。また、今までは相対リスクで話をしていたのですが、外国同様、絶対リスクを使うことになりました。ただ、問題点は、喫煙していても、痩せて若ければ、ほとんど心臓病にならないのですから、管理の必要がなくなりますが、それでいいのかという話になります。相対リスクの場合は、喫煙して、肥満があって、高血圧を合併すると、心臓病になるリスクが何倍に増えますよと患者さんに説明していましたが、絶対リスクを用いるとそういったことはないわけです。特に女性で喫煙していても、リスクはかなり低くなります。そこで、動脈硬化性疾患の包括的管理、これは以前からいわれていたことですが、重要なメッセージになります。また、高リスク病態の把握ですが、二次予防の層別化や糖尿病の層別化が明確になりました。耐糖能異常は糖尿病から区別するようになりました。それから、家族性高コレステロール血症が単独記載になってます。CKD の導入は、CKD のエビデンス

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012 主たる改訂	
1.	診断基準境界域の設置
2.	患者の層別化を絶対リスクの評価で
3.	動脈硬化性疾患の包括的管理
4.	高リスク病態
1)	二次予防の層別化
2)	糖尿病の層別化(耐糖能異常とは区別)
3)	家族性高コレステロール血症の単独記載
4)	CKDの導入
5)	脳血管障害・PAD(エビデンスの肉付け)
5.	Non HDL-Cの導入

第12回動脈硬化教育フォーラム(鹿児島)

表1

が随分出てきました。それから脳血管障害、末梢血管疾患(PAD、ASO)ですけれども、このエビデンスもでてきました。それからもう一つは、non-HDLコレステロール測定を導入。これは今から5年前に総コレステロール(TC)が診断基準から外れました。しかし、TCからHDL-Cをひいた値をnon-HDL-Cといいますが、これは、LDL以外の残存するリスクをかなり反映してきます。では、どうして5年前にTCをなくしたのかと先生方からご指摘があります。そういったことを少し頭に置いて、新しいガイドラインを話し合っていきたいと思います。

土橋 朔先生がお示しになられました特徴の中で、欧米と一緒にの基準、一緒にのやり方で評価するというので、絶対リスクの評価というのが目玉の一つになったのですが、まず坂本先生に、絶対評価という観点から脂質管理目標についてお話をいただきたいと思います。

坂本 図2に示すのがNIPPON DATA80の一部です。ぱっとみたときに非常に複雑ですが、左側が男性、右側が女性のカラムです。一つ一つの縦のタイルの並びが、血圧の低いほうから高い方に並べてありまして、総コレステロールの低いほうから高いほうに横にマス目ができています。従って、血圧が低くてコレステロールが一番低いマス目の所が一番リスクが低いと予想されますが、この対角線上にあります血圧が高くてコレステロールが高いタイルが、ハイリスクと予想されます。10年間の冠動脈疾患死亡率のリスクとしては、男性の右上の角は黄色いところで2~5%、左下の角は0.5%以下で、非常に低いことが分かります(図2)。

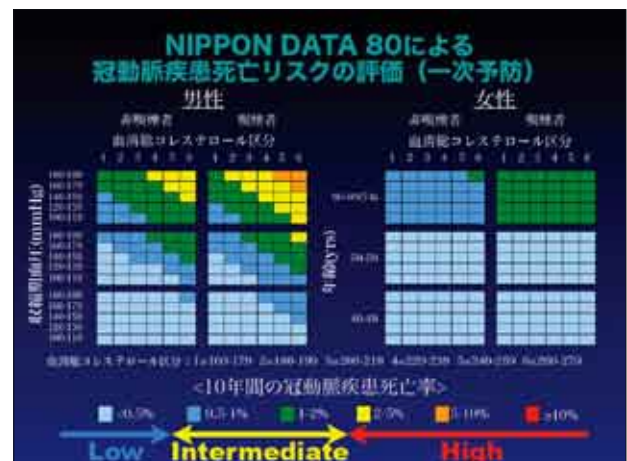


図2

ノンスモーカーとスモーカー、男性と女性、あと、一つ一つの大きな並びは、年齢別に40代・50代・60代です。従って、目の前にいる患者さんのコレステロールの値や血圧の値、性別や喫煙状況から、その患者さんの今後10年間の冠動脈疾患によって死亡するリスクはどれくらいあるかで、低リスクの症例なのか、中間リスクの症例なのか、ハイリスク症例なのかを判断する必要があります。10年間で2%以上の心臓病の死亡率を高リスクと定義します。本当に高リスクかについてはディスカッションがあると思いますが、欧米のガイドラインなどでは、5年間で10%未満の死亡はローリスクだといったりします。そう考えますと、私たちにとってハイリスクは、欧米人から見れば十分にローリスクの症例です。日本人の中ではハイリスクになります。先ほどの NIPPON DATA80の中に出てこない心臓病の家族歴や低 HDL コレステロール血症、あるいは耐糖能異常があれば、リスクのカテゴリーを一段階アップグレードします。

飛行機の席だったら、アップグレードしたらうれしいかもしれませんが、このガイドラインでは悪いほうにアップグレードされてしまう。耐糖能異常とは違って、糖尿病がある場合、あるいは脳血管障害、PAD がある場合、あるいは CKD がある場合では、それだけでカテゴリーⅢ、一番高いリスクにしようということ（図3）。年齢や血圧は年とともに変わっていきますので、年に1回程度はリスクの評価をやったほうがいいですね。その上で、このスクリーニングをやります。先ほどご紹介したものは一次予防のガイドラインですので、冠動脈疾患の既往があれば二次予防になります。糖尿病（IGT 含まず）、CKD Stage III 以上、脳血管疾患、PAD があれば、一発でカテゴリーⅢになってしまいます。これらが無い場合には、先ほど言

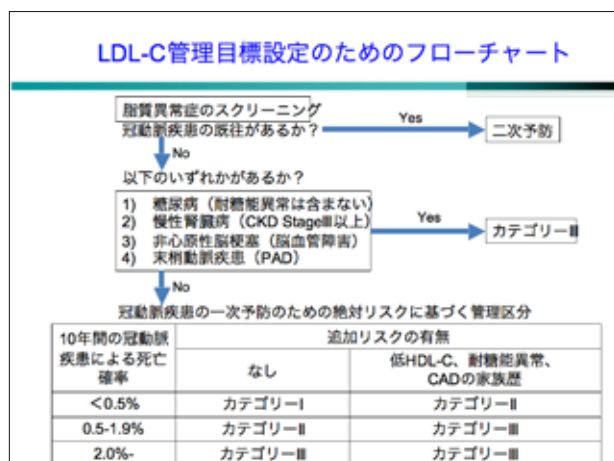


図3

いましたリスクチャートを用いて、カテゴリーⅠ・Ⅱ・Ⅲに分けます。アップグレードするポイント（心臓病の家族歴、低 HDL コレステロール血症、あるいは耐糖能異常）があれば、カテゴリーⅠはⅡに、ⅡはⅢになりますが、Ⅲはそれ以上アップグレードできませんので、カテゴリーⅢはⅢのままで、治療の介入が必要になってくる。カテゴリーⅠ・Ⅱ・Ⅲというところで、LDL コレステロールをまずは治療目標として使い、それぞれ160mg/dL 未満、140mg/dL 未満、120mg/dL 未満を治療目標としましょうというのが、この一次予防のポイントであります。

土橋 リスクチャートのスライドですが、先生方もこれを見て、患者さんに対して「あなたはリスク何パーセントですよ」ということを説明するようになると思うんですけども、高血圧学会のガイドラインにも同じようにリスクの層別化がありますが、血圧レベルは4つに分けています。正常血圧、高値血圧からスタートしますが、ここでは非常に低いレベルまで血圧値の区分があるのが、高血圧のガイドラインでの区分との違いになります。私自身も実はこれをやったら、ぎりぎり0.5%未満になるんですけども、先生方はいかがでしょうか。女性なんか特にそうですね。50代であっても、コレステロールレベルに関係なく、血圧値が180以上で重症であっても、リスクが0.5%未満ということになるので、そこがどうかと私は気になっています。坂本先生がされた MUSASHI-PCI のエンドポイントは、心血管イベントだったと理解していますけれども、例えば脳イベントと心イベントの内訳はどのくらいの割合ですか？

坂本 イベントの中には、いわゆるハードエンドポイント以外のイベントで心不全が入っていたり、あるいは不安定狭心症が入っていたりします。今回のガイドラインでのリスクは、あくまでも死亡という非常に厳しいところになっていますので、死亡までいくと、先生もご指摘のように、あまりイベントは起こらないんだということになりますし、欧米のガイドラインのリスクチャートなどをみると非常にきれいな模様に見えたりするんですけども、土橋先生のご指摘のごとく、女性は全然何の工夫もない。これだと結局、女性は血圧やコレステロールも測らなくていい、たばこを吸っているか吸っていないかと年齢だけでリスクが決められる。分かりやすいといえば分かりやすいんですけども、死亡でみれば、非常に低リスクの集団だということはいくぶん分かると思います。



土橋 そうですね。死亡というハードエンドポイントのリスクだということです。このガイドラインを使って説明するときには、一次予防の方には十分そのところの説明が大事と私は思いました。そうしましたら、血压管理についてということで、次に上原先生から血压管理の重要性をお話していただきます。

上原 高血圧学会のガイドラインですけれども、降圧目標として、130の85、高齢者であれば140の90、糖尿病またはCKDの患者さんであれば130の80と、非常に厳しい降圧基準があり、これを十分クリアする必要があるとあります。また家庭血圧に関しては、それぞれにさらに5mmHg、収縮期、拡張期ともに低い降圧目標が設定されています。私たちの施設で行いましたCOMBATスタディーの結果をみましても、随時血圧だけではなくて、家庭血圧、特に早朝の家庭血圧は非常にハイリスクですので、この家庭血圧全体を下げるのが大切です。また、強い降圧、あるいは急激な降圧というのは、交感神経系を活性化させますので、心血管イベントを増やす、あるいは寿命を減らすことにも影響します。大迫研究のデータですが、やはり心拍数が高い群は、心血管イベントが高くなります。降圧に加えて、交感神経を活性化させない降圧が重要です。COMBATスタディーのデータに戻りますが、オルメテック、カルブロックを使いますと、非常に強い降圧を示します。同時に交感神経の抑制作用があり、心拍数も下げます。こういった降圧が理想的と考えます。高血圧のほかにも、喫煙がまた大切な心血管病のリスクになります。日本人のデータですが、喫煙すると、冠動脈疾患、あるいは心筋梗塞のリスクは、男女ともに大体3倍近くに上がるというデータがあります。MRFITというスタディーですが、アメリカ人男性をみても、非喫煙者では収縮期血圧、そしてコレステロール値がいずれも増えると、冠動脈疾患の死亡リスクが増えてまいります。同時に非喫煙者と喫煙者を比べますが、非喫煙者に比べまして、やはり2倍～3倍のリスクの増加が認められます。喫煙は脳卒中にも影響します。日本人のデータですが、非喫煙者を1としますと、喫煙者は脳卒中のリスクを1.5倍、あるいはヘビースモーカーは、特に女性では4倍近くリスクが増加するデータがあります。それでは、禁煙すればそのリスクは下がるのか？オーストラリアのデータですが、非喫煙者を1としますと、先ほどお示ししました喫煙者のリスクが、日本人で大体2倍～3倍という報告が多いのですが、このデー

タでは6カ月未満の禁煙者が4倍と非常に高いリスクになっております。しかし、大体4年～6年禁煙で、非喫煙者と同等のレベルまで心血管病の死亡リスクは下がってくるので、このようなデータを患者さんにお示ししていただいて、禁煙を勧めていただくということが必要と思います。

土橋 この脂質管理のガイドラインも、血压管理に関しては、基本的にJSH2009との整合性を取ったという記載になるんだと思います。先生方もご承知のように、例えば心筋梗塞後の患者さんの降圧目標130・80未満に関して、最近また「The J-curve phenomenon revisited」という論文や、コメントが出ています。特にオンターゲット試験などもそうですけれども、拡張期血圧があんまり低いと、冠動脈疾患がかえって増えるのではという報告が、少しずつ増えてきています。到達脂質、到達血圧レベルとイベントをみるときに、本当にそこまで下げようとして下げたのか、下げるつもりはなかったのに下がってしまった群というのも当然あり得るので、解釈は難しいのですが、坂本先生のお考えはいかがでしょうか。

坂本 やはり血圧に関してはJ-curve現象もありますし、「The lower, the better」で本当にいいのかは難しい問題です。ただ、われわれのデータの基になったのは、先ほど土橋先生が言われたように、そこを狙って下げていった群ではなくて、たまたま下がった群で、たまたま下がった群のイベントは少なかったことを基にしていますので、本当にその効果があるかどうかは、今後の結果を待ちたいと思います。

土橋 高血圧治療のガイドラインも、今年からまた次の委員会がスタートして、多分2年後にJSH2014というのがありますが、J-curveは最初の2000年の藤島先生ときには割と強調されていて、そのあと「The lower, the better」に方向転換になったようなイメージがあります。最近の論文を見ていると、特に拡張期血圧をどこまで下げるかというか、下がってしまっている人の収縮期をもっと下げるか？そのところのエビデンスがまだ不足していると思っております。

朔 では、次に二次予防の考え方ということで、インターベンションからのコメントをもらいたいと思います。西川先生、よろしくお願いします。

西川 冠動脈造影は、血液が流れている血管の内腔を映し出す影絵ですから、きれいに前下行枝が通っておけば、「きれいだよ。もうあなたの血管は大丈夫だよ」とよく言っていたのですが、実際に血管内に超音波を入れてみますと、血管造影上に映し出される血管の内腔はほとんどきれいですが、三日月状にプラークあるケースがよくあります。血管は、血管の内腔を保つために血管がよいしょと広がるようなポジティブ・リモデリング現象が起きてきます。その状況は血管の造影では分からない。プラークが今後進展していつどうなっていくのか？プラークの不安定化、また進展化を抑えるのが最も大事な治療ということが最近分かってきたのです。実際に血管を超音波で見えますと、血管の内腔はある程度保たれていますが、いつ血管内で破裂してもおかしくない不安定なプラークをみかけることがあります。実際に死亡例を剖検して調べると、大体6～7割の症例では、急性冠症候群(ACS)を起こしたプラークラプチャーの病変は、今まで血管造影ではみつけ出せなかった50%前後のプラークから発症していることが分かってきました。ですから、こういった病変は、トレッドミル運動負荷試験をしたり、心筋シンチをしてもなかなか虚血として評価できない。ですから、インターベンションするわけにもいきませんし、する必要もないわけです。やはりお薬に頼らざるを得ないわけです。実際に今までプラークの退縮には、ストロングスタチンを使ったスタディーなどいろいろありましたけれども、最近ではアンジオテンシンIIが引き起こす血管障害で、不安定なプラークが増殖してしまうことが分かってきていますので、ACE阻害薬によるプラーク増殖の抑制、およびスタチンによるプラークコントロールが重要です。実際に、オルメサルタンを使ったスタディーですが、PCI前後でオルメサルタンを入れまして、ARBがプラークの進展の抑制を示したデータがあります。当科の杉原先生が報告しましたが、血管に特異的な炎症マーカーとしましては、皆さん高感度CRPをご存じと思うんですけども、ペントラキシン3 (PTX3)という血管の炎症に伴って産生させるようなタンパク質があります。ステント留置の前と後9カ月でフォローアップしたものですけれども、ARBを入れた群は、ARBを入れなかった群に比べて、有意差に炎症のときに惹起されるPTX3、それから高感度CRPを抑制しています。オルメサルタンはバルサルタンよりも有意差を持ってしっかりと炎症マーカーを抑えています。従って、虚血を示さない前段階で

進展していくようなプラークを、いかに前もって抑える薬物療法の重要性を感じているのが現状です。

朔 スタチンやARBの効果、そういったものが包括的に重要になってくるだということです。最近のインターベンションニストはメジャーにそういうリスク管理の必要性を強調するようになりました。坂本先生からも追加でお願いいたします。

坂本 ガイドラインで二次予防がどのように取り扱われたかですが、より高度な治療目標を設定すべき集団は設定されつつありますが、まだエビデンスが少ないということで、まずは前回のガイドラインとほぼ同じ内容を踏襲します。生活習慣の是正とともに薬物療法を考慮する。先ほど、一次予防では生活習慣の改善を行ったあと薬物療法の適用を考慮するとなっていました。ただ、一次予防の中でも、LDLが180mg/dLを超えるところでは最初から薬を使ってもいいという書き方もされていたと思います。LDLコレステロールで100未満、HDL-Cでは40、TGでは150未満という目標が決められているんですけども、朔先生がいつもお話しされていますように、なかなかこういったものを低下させる薬というのはないわけです。

MUSASHI-PCI、二次予防というところで、イベントというのはスタチンで、こういった複数のエンドポイントを示して、2年間で10%足らずのイベントがありましたけれども、これに関しましては、食事療法でみていくと、到達値ごとのイベントの差があったんですけども、実際にスタチンを使ってみますと、イベントの発症が均一化されました。少なくともあまり気にせずにスタチンを使っていいと思います。少なくともわれわれのデータでは、普段着のスタチン療法でLDLコレステロールが96というところでコントロールできました。

ただ、私も西川先生と同じように、普段は冠動脈インターベンションをやっています。実際にイベントを起こす冠動脈をみることができるところにあるわけです。普通の造影と超音波から、よりハイリスクの患者が、予想できるので、先ほどのガイドラインの中に出てくるような因子に加えて、より不安定な血管を持つ患者さんには、より積極的にLDLコレステロールを下げていく治療の選択肢も出てくるのではないかなと思います。

朔 スタチンに関しては、とにかくクラスIです。エビデンスレベルはAですから、いずれにしろ使わないといけません。HDL-C に関してはそうではないです。クラスIIIです。欧州のガイドラインではHDLをターゲットにはしていないと書いてありますから、HDLを研究する理由はそこにあるわけです。スタチンは使うだけの理由が十分にあります。

土橋 私自身は高血圧をやっていますけれども、高血圧からみても、患者さんの中で何の追加リスクもない人は、実は20%ぐらい、あとの8割は何らかのリスクを持っています。40%ぐらいに脂質異常症があります。15～20%ぐらいには糖尿病があります。メタボリック症候群も、男性で4割、女性で2割位です。と考えると、この包括的なリスク管理、トータルリスクマネジメントというのは、治療に携わっていらっしゃる先生方、ましてや冠動脈疾患の方はリスクが1つだけとか、無い方はほとんどいらっしゃるはずなんです。そういう場面でいかにトータルリスクを管理するかです。例えば血圧の管理目標を達成するために利尿薬は上手に使わないといけません、それによって脂質のプロファイルが悪くなったらいけない。スタチンを投与して脂質を管理した結果HbA1cが悪くなったのではいけないわけですから、いかにトータルにリスクを評価してマネジメントするかということが大事だと思います。ただ、どうしても優先順位というのを付けたくないので、私は血圧を一生懸命下げていると、どうしてもコレステロールはその次とか、患者さんも頑張りますとか言っているうちに、ずるずるといきがちなんです。いくら血圧を管理していても、脂質を管理していなかったら脳卒中のリスクも増えるなんていわれると、やはり脂質も管理しないといけないことを痛感している次第です。抗血小板薬や抗凝固薬の使用もすごく増えていて、九州医療センターに入院された降圧薬をのんでいる患者さんの服薬数をみてみたら、半分ぐらいは4剤以上をのんでいらっしゃるんです。これを全部管理しようと思ったら薬の数が増えてきて、患者さんから「たいがいにして下さいよ」と言われかねない。いかに患者さんに上手にリスクを説明して管理していくか。今は合剤もたくさん出てきましたから、そういったものも活用して、患者さんと一緒にリスクを評価しながら一つずつぶしていくという作業が必要と思っています。

朔 今回は境界域高LDLコレステロール血症(120～139mg/dL)ですが、これに関しては、また今からいろいろな考え方がでてきます。高血圧の境界域や正常高値などの概念がありますから、この考え方も良いように思いますが。また、non-HDLコレステロールの利点もあります。最初に言いましたように、これはトータルコレステロールからHDL-Cをひくやり方です。これが動脈硬化学会のガイドライン、診断基準の中に入ってきました。中性脂肪が高い人のLDL-Cをどうやって計算するかです。LDL-Cに関しては、直接法はもう使わないようにして、フリードワルドの計算法でいくことになります。中性脂肪が400mg/dL以上ある人はnon-HDLコレステロールを使うということです。ガイドラインがあまり厚くては先生方は読む気がしないと思うんですけど、前回の高血圧治療ガイドライン2009のページ数が192ページですね。今回の動脈硬化のガイドラインが183ページです。やはりページ数が少なくないと読めないのではないかというのが私の考え方です。それから、日本人はやはり長生きですが、平均寿命と生活年齢がやはりあんまり乖離(かいり)していると楽しくない人生になりますので、そういったことを考えながら、ガイドラインを考えていただければと思います。

