

実地医家に聞いて欲しい 循環器診療のトピックス

動脈硬化性疾患LDL-C いくつにします？

札幌医科大学 循環器・腎臓・
代謝内分泌内科学講座講師

ふるはし まさ と
古橋 真人

はじめに

日本において、動脈硬化性疾患、特に心筋梗塞・狭心症等の冠動脈疾患を含む心疾患や、脳梗塞・脳出血等の脳血管障害による死亡数は、悪性新生物による死亡にほぼ匹敵する頻度で、総死亡の約1/4に及んでいる。急速に進む高齢化によって、今後動脈硬化性疾患の発生頻度のさらなる増加が予想され、発症に伴う社会的な損失を避けるためにも、動脈硬化性疾患の発症の予防や治療法の確立は極めて重要な課題である。

日本動脈硬化学会から1997年（平成9年）に高脂血症診療ガイドラインが発表されて以来、5年毎に改訂が重ねられ、その間、高脂血症の診断基準が総コレステロールからLDLコレステロール（LDL-C）に変更され、高脂血症は脂質異常症へと名称も変更された。2012年版からはリスク評価において、冠動脈疾患の相対リスクからNIPPON DATA80に基づいた冠動脈疾患による10年間の死亡の絶対リスクへの変更が行われ、2017年版では、スタチンのなかった時代に開始されたNIPPON DATA80では現状に合わなくなっていることから、冠動脈疾患の絶対リスクによる評価を冠動脈疾患の10年間における発症率をアウトカムにしている吹田スコアへ変更された。また、危険因子の評価における脂質異常症、動脈硬化性疾患の絶対リスクと脂質管理目標値、生活習慣の改善における食事療法と薬物療法では、Mindsの手法に基づいた文献のシステマティック・レビューとクリニカル・クエスチョンが設定され、エビデンスや推奨レベルを記載したステートメントの提示と解説が追加されるようになった。

そして、今年2022年（令和4年）7月の日本動脈硬化学会学術集会において、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版が正式に発表される予定になっている。すでに2月に行われた動脈硬化教育フォーラムの特別企画において、2022年版（案）の主な改訂点が説明され、ホームページにも公開されており、本稿ではその内容も含めて解説をしていく。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版（案）の主な改訂点

2022年版で新たに追加となった主な項目として、まず脂質異常症診断基準に随時トリグリセライド（TG）値が追加・設定されることが挙げられる。欧米のガイドラインと同じく、その値は175mg/dLと設定された。さらに、脂質管理目標値設定のための絶対リスク評価スコアとして、冠動脈疾患に加えて、アテローム血栓性脳梗塞を合わせた動脈硬化性疾患をエンドポイントとした久山町研究のスコアが採用されることになった。また、糖尿病を有する場合の一次予防におけるLDL-C管理目標値の層別化では、末梢動脈疾患、細小血管症合併時、または喫煙ありの場合は100mg/dL未満、これらを伴わない場合は120mg/dL未満と設定され、糖尿病がある場合のリスク管理の強化が盛り込まれた。また、二次予防の対象として、これまで冠動脈疾患のみであったが、アテローム血栓性脳梗塞も追加された。さらに、二次予防において、2017年度版では「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症（FH）」に加えて「ハイリスク病態を合併した糖尿病」の場合はLDL-C管理目標値を70mg/dL未満に設定されていたが、2022年版ではハイリスク病態の合併を問わずに「糖尿病」とされ、さらに、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞の合併」の場合も、LDL-C管理目標値を70 mg/dL未満に設定された。

動脈硬化疾患の絶対リスク

動脈硬化性疾患予防のための各国の診療ガイドラインでは、動脈硬化性疾患の発症確率または死亡確率という絶対リスクに基づいた脂質管理の方法が採用されている。2018年（平成30年）の米国ACC/AHAガイドラインは、米国の主要な5つのコホート研究をプールし、性別や人種による動脈硬化性疾患の頻度の違いを考慮したPooled Cohort Equation（PCE）が作成され、10年後の致死性・非致死性の心筋梗塞と脳卒中を合わせた脳心血管病発症の絶対リスクがガイドラインのフローに組み込まれている¹。同様な方式は、脳心血管病の死亡に対する絶対リスクを推計できる欧州のSCOREリスクチャートでも採用されている²。

日本においては、動脈硬化性疾患予防ガイドラインの2012年版においてNIPPONのリスクチャート³を、2017年版では10年間の冠動脈疾患発症にかかる絶対リスク評価について吹田スコア⁴を用いて行い、絶対リスクの水準に基づいた脂質管理区分が定められた。しかしながら、吹田スコアは心筋梗塞を含む冠動脈疾患発症のみをアウトカムとする絶対リスクであり、欧米のリスクスコアで示されているような脳血管疾患が含まれていなかった。

脳卒中は、その病型から脳梗塞、クモ膜下出血、脳内出血に大別される。脳梗塞のうちその病因が粥

状動脈硬化に起因するアテローム血栓性脳梗塞においては、LDL-C⁵やnon-HDL-C⁶の上昇がリスクファクターになることが示されており、脳卒中治療ガイドラインの中でも脂質管理の重要性が示されている。さらに、以前は脳出血や穿通枝系脳梗塞（いわゆるラクナ梗塞）がわが国の脳卒中の代表的な病型であったのに対し、近年久山町研究から、脳梗塞やアテローム血栓性脳梗塞の割合が高くなってきたことが示され、JPHC研究でも全脳卒中に占める脳梗塞の割合の有意な増加が示されている。

このような背景から、動脈硬化性疾患予防に対する脂質管理基準の絶対リスクスコアとしては、冠動脈疾患に限らず、脳血管疾患を含む動脈硬化性疾患の発症をアウトカムとすること、さらに脂質管理と

連動してLDL-Cが含まれていることが重要と考えられ、その基準値が2017年版の管理目標値に沿った値で、かつ冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞という動脈硬化性心血管疾患をアウトカムにしている久山町研究のスコア⁷（図1）が最も適切と判断され今回採択されることになった。ただし、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版で用いる久山町スコアはオリジナルのスコアとは少し異なり、高リスク病態となる糖尿病と慢性腎臓病は予測項目から除外され、かわりに耐糖能異常が追加されている。また、運動習慣は日常診療で常に聴取していない可能性があるため使用されないことになっている。2022年版の正式版発表後詳細は確認してもらいたい。

1. Sex		Points	5. Serum LDL cholesterol *		Points	Total score	40-49 years	50-59 years	60-69 years	70-79 years	80-84 years																																																																																				
Women		0	<120 mg/dL		0							0	<1.0%	<1.0%	1.4%	3.1%	5.6%																																																																														
Men		7	120-139 mg/dL		1	1	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.6%	6.5%																																																																																				
2. Systolic blood pressure		Points	140-159 mg/dL		2	2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.8%	8.8%																																																																																				
<120 mmHg		0	160 mg/dL -		3	3	<1.0%	1.0%	2.6%	5.6%	10.2%																																																																																				
120-129 mmHg		1	6. Proteinuria		Points	4	<1.0%	1.2%	3.1%	6.5%	11.7%																																																																																				
130-139 mmHg		2	No		0	5	<1.0%	1.4%	3.6%	7.6%	13.6%																																																																																				
140-159 mmHg		3	Yes		4	6	<1.0%	1.7%	4.1%	8.8%	15.7%																																																																																				
160 mmHg -		4	7. Current smoker		Points	7	<1.0%	1.9%	4.8%	10.2%	18.0%																																																																																				
3. Diabetes		Points	No		0	8	1.0%	2.2%	5.6%	11.7%	20.7%																																																																																				
No		0	Yes		2	9	1.2%	2.6%	6.5%	13.6%	23.8%																																																																																				
Yes		3	8. Regular exercise		Points	10	1.4%	3.1%	7.6%	15.7%	27.2%																																																																																				
4. Serum HDL cholesterol		Points	No		2	11	1.7%	3.6%	8.8%	18.0%	30.9%																																																																																				
60 mg/dL -		0	Yes		0	12	1.9%	4.1%	10.2%	20.7%	35.1%																																																																																				
40-59 mg/dL		1	Total score (sum of #1 to #8)			13	2.2%	4.8%	11.7%	23.8%	39.6%																																																																																				
<40 mg/dL		2				14	2.6%	5.6%	13.6%	27.2%	44.5%																																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Total score</th> <th>40-49 years</th> <th>50-59 years</th> <th>60-69 years</th> <th>70-79 years</th> <th>80-84 years</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>15</td><td>3.1%</td><td>6.5%</td><td>15.7%</td><td>30.9%</td><td>49.7%</td></tr> <tr><td>16</td><td>3.6%</td><td>7.6%</td><td>18.0%</td><td>35.1%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>17</td><td>4.1%</td><td>8.8%</td><td>20.7%</td><td>39.6%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>18</td><td>4.8%</td><td>10.2%</td><td>23.8%</td><td>44.5%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>19</td><td>5.6%</td><td>11.7%</td><td>27.2%</td><td>49.7%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>20</td><td>6.5%</td><td>13.6%</td><td>30.9%</td><td>>50.0%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>21</td><td>7.6%</td><td>15.7%</td><td>35.1%</td><td>>50.0%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>22</td><td>8.8%</td><td>18.0%</td><td>39.6%</td><td>>50.0%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>23</td><td>10.2%</td><td>20.7%</td><td>44.5%</td><td>>50.0%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>24</td><td>11.7%</td><td>23.8%</td><td>49.7%</td><td>>50.0%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>25</td><td>13.6%</td><td>27.2%</td><td>>50.0%</td><td>>50.0%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>26</td><td>15.7%</td><td>30.9%</td><td>>50.0%</td><td>>50.0%</td><td>>50.0%</td></tr> <tr><td>27</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>												Total score	40-49 years	50-59 years	60-69 years	70-79 years	80-84 years	15	3.1%	6.5%	15.7%	30.9%	49.7%	16	3.6%	7.6%	18.0%	35.1%	>50.0%	17	4.1%	8.8%	20.7%	39.6%	>50.0%	18	4.8%	10.2%	23.8%	44.5%	>50.0%	19	5.6%	11.7%	27.2%	49.7%	>50.0%	20	6.5%	13.6%	30.9%	>50.0%	>50.0%	21	7.6%	15.7%	35.1%	>50.0%	>50.0%	22	8.8%	18.0%	39.6%	>50.0%	>50.0%	23	10.2%	20.7%	44.5%	>50.0%	>50.0%	24	11.7%	23.8%	49.7%	>50.0%	>50.0%	25	13.6%	27.2%	>50.0%	>50.0%	>50.0%	26	15.7%	30.9%	>50.0%	>50.0%	>50.0%	27					
Total score	40-49 years	50-59 years	60-69 years	70-79 years	80-84 years																																																																																										
15	3.1%	6.5%	15.7%	30.9%	49.7%																																																																																										
16	3.6%	7.6%	18.0%	35.1%	>50.0%																																																																																										
17	4.1%	8.8%	20.7%	39.6%	>50.0%																																																																																										
18	4.8%	10.2%	23.8%	44.5%	>50.0%																																																																																										
19	5.6%	11.7%	27.2%	49.7%	>50.0%																																																																																										
20	6.5%	13.6%	30.9%	>50.0%	>50.0%																																																																																										
21	7.6%	15.7%	35.1%	>50.0%	>50.0%																																																																																										
22	8.8%	18.0%	39.6%	>50.0%	>50.0%																																																																																										
23	10.2%	20.7%	44.5%	>50.0%	>50.0%																																																																																										
24	11.7%	23.8%	49.7%	>50.0%	>50.0%																																																																																										
25	13.6%	27.2%	>50.0%	>50.0%	>50.0%																																																																																										
26	15.7%	30.9%	>50.0%	>50.0%	>50.0%																																																																																										
27																																																																																															

図1：久山町スコア（オリジナル版）

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版で用いる久山町スコアはオリジナルのスコアとは少し異なる。

脂質異常症のスクリーニングには、まず冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞の既往を確認し、「あり」の場合には二次予防の対象となる。さらに、臨床的に糖尿病、慢性腎臓病、ラクナ梗塞、その他の非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患（PAD）がある場合には高リスクに分類される。これらの要因がない場合には久山町研究によるスコアを年齢階級毎に算出し、「低リスク」「中リスク」「高リスク」の各群に振り分ける。なお、FHおよび家族性III型高脂血症と診断される場合にはこのチャートを用いずにそれぞれ該当する診療方針に従う必要がある。

動脈硬化性疾患の脂質管理目標値

米国ACC/AHAガイドライン2018では、LDL-Cの管理目標値を設定せず、絶対リスクに応じて、スタチン治療によりLDL-Cをどれくらい下げべきかという、いわゆる「Fire and forget」の治療方針が示されている¹。例えば、動脈硬化性疾患の絶対リスクが7.5%以上20%未満である中等度リスクの場合、LDL-Cの30%～49%の低下が推奨されている。しかしながら、日本におけるガイドラインにおいては、「実臨床の場では管理目標があるほうが患者のアドヒアランスの観点から望ましく、実際に多くの実地臨床家が管理目標値を見て治療の目安にしていることから、従来通り管理目標値を維持すべきである」という考え方で、目標値を定めた脂質低下療法（いわゆる「Treat to target」）の治療方針が示されている。

目標値を定めた脂質低下療法 (Treat to target) と治療中のLDL-C目標値は定めない脂質低下療法 (Fire and forget) の直接比較をした研究はないものの⁸、スタチンの投与と非投与を比較した試験や、高用量と低用量を比較した試験から得られたメタ解析^{9, 10}から、LDL-Cを低下させればさせるほど心血管イベントや生命予後は改善され、安全性が高いこともシステマティック・レビューで示されている¹¹。その一方で、高用量スタチンのみでのLDL-C 70mg/dL未満の達成率は60%程度に留まるといふ報告がある¹²。日常臨床で十分なLDL-C低下が得られないことは稀でなく、スタチンのみによるFire and forgetには限界があると考えられ、Treat to targetが臨床の場において現実的な脂質低下療法と考えられる。

脂質異常症の管理目標値 (一次予防)

一次予防では原則として3~6ヵ月間は生活習慣の改善を行ってその効果を評価した後に、薬物療法の適用を検討すべきとされているが、LDL-C180mg/dL以上が持続する場合は、生活習慣の改善とともに薬物療法を考慮してもよいとされている。LDL-Cの管理目標値は、観察研究および介入研究のシステマティック・レビューによって決定されており、低リスク、中リスク、高リスクでは、それぞれ160mg/dL未満、140mg/dL未満、120mg/dL未満という到達努力目標値が設定されている。

さらに2022年版のガイドラインでは、新たに糖尿病を有する場合の一次予防において、末梢動脈疾患、細小血管症合併時または喫煙ありの場合は100mg/dL未満と設定され、リスク管理の強化が盛り込まれている。その根拠として、14件のRCTをメタアナリシスしたCTT Collaboration¹³に加え、CARDS、Steno-2、HPS、SPARCL、Treat Stroke to Targetなどの海外の試験における糖尿病患者での検討から、網膜症や腎症、脳血管疾患や末梢動脈疾患、喫煙などのリスク因子を有する糖尿病患者の一次予防において、少なくとも100mg/dL 未満へLDL-Cを抑制することが有用であることを示されている。一方で、冠動脈疾患の既往歴のない、網膜症を有する日本人2型糖尿病患者を対象として、強化療法目標 (LDL-C70mg/dL未満) と通常療法 (目標LDL-C100~120mg/dL) を比較したEMPATHYでは、心血管イベントに有意差は認められなかったが、LDL-Cの差とイベント減少率の関係は糖尿病患者の一次予防研究からの予測と一致し、探索的解析の結果では、強化療法群で脳イベントが48%減少していた¹⁴。このことから、日本人糖尿病患者の一次予防においてLDL-C70mg/dL未満を目標とする証明には至らないものの、厳格な脂質低下療法を支持する結果であった。さらに、日本人2型糖尿病患者を対象に血糖、脂質、血圧の包括

的強化療法の有用性を検討したJ-DOIT 3では、平均LDL-Cは強化療法群で85mg/dL、通常療法群で104mg/dLであったが、強化療法群では全死亡、冠動脈イベント、脳血管イベントが有意に減少していた¹⁵。このような研究結果が、心血管イベントリスクを有する日本人2型糖尿病患者の一次予防において、LDL-C100mg/dL未満に脂質低下療法を行うべき根拠となっている。

脂質異常症の管理目標値 (二次予防)

欧米の大規模臨床試験では、治療前のLDL-Cが平均的なレベルであっても、それを低下させることによって冠動脈疾患の再発予防や総死亡の低下、脳卒中の抑制に有効であることが示されてきた。その後、わが国で行われた観察研究や臨床研究ではLDL-C100mg/dLまでは低いほど再発頻度が低かったことから、二次予防では生活習慣の改善とともに薬物療法によりLDL-C100mg/dL未満を目標とするが、100mg/dL未満の管理が難しい場合には50%以上のLDL-C低下を目標とすることも可とされている。

また、二次予防において、急性冠症候群、FH、糖尿病、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞の合併の4病態を合併する場合には、よりリスクが高いため、LDL-C70mg/dL未満、non-HDL-C100mg/dL未満を目標としたより厳格な脂質管理を考慮することが推奨されている。この際、まず優先すべきはLDL-Cの管理目標値の達成で、それが達成された場合にnon-HDL-Cの管理目標値を検討するとされている。

一方、TGとHDL-Cについては、前回のガイドラインと同じく、一次予防や二次予防にかかわらず、TGは150mg/dL未満 (空腹時) (2022年版では随時の場合は175mg/dL未満が追加)、HDL-Cは40mg/dL以上を目標として管理することが推奨されている。このうちTGについては、LDL-Cの管理目標を達成してもnon-HDL-Cが高い場合は高TG血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。

家族性高コレステロール血症 (FH)

FHは極めて動脈硬化性心血管疾患の発症リスクが高く、とくに冠動脈疾患のリスクが高い疾患であることから、一次予防における発症リスクは少なくとも通常の二次予防に相当すると考えられ、一次予防のFHのLDL-Cの管理目標値は100mg/dL未満と設定され、二次予防においてはさらに高リスクと考えられるため、LDL-C管理目標値は70mg/dL未満を目標とすることが推奨されている。

日本人の急性冠症候群患者を対象としたEXPLORE-J試験では、FHを有している患者の割合は2.7%で、通常集団より少なくとも約5倍と高頻度で認められることが示されている¹⁶。患者の心

血管イベント発症には生涯のLDL-Cの総和（累積LDL-C）が関与することが報告されており¹⁷、FH患者では生下時からLDL-Cが高値のため、若年のうちに閾値に到達する。FHは遺伝的背景のない高コレステロール血症に比べてLDL-C増加の程度が著しく、動脈硬化の進展が早いいため早発性冠動脈疾患を発症するリスクが極めて高く、早期診断・早期治療が望まれる。しかしながら、現状では認知度が低いことや脂質低下薬がすでに投与されているために気付かれない場合もあるため積極的な治療が行われていないことが多い。そのため、高LDL-C血症患者をみたら必ずFHの鑑別を行うことが重要である。

LDL-Cに対する治療薬

1) HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）：プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン

動脈硬化抑制の数多くのエビデンスが示され、現在脂質異常症治療の中心となっている薬剤である。スタチンはコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害し、コレステロール生合成を抑制し¹⁸、SREBP2を活性化させる結果LDL受容体の合成が促進され、血中LDL-Cの減少をもたらす¹⁹。LDL-C低下効果は20～50%である。肝臓でのコレステロール生合成低下は、同時にVLDL合成・分泌の抑制を介してTGの低下ももたらすが、その効果は10～20%程度である。スタチン系薬剤の投与により、糖尿病の新規発症が増加することが示唆されているが²⁰、スタチンによる心血管イベント抑制作用のエビデンスが糖尿病発症リスクを凌駕すると考えられている²¹。副作用としては肝障害、間質性肺炎、CK上昇や筋脱力などのミオパチー様症状、さらに血中および尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症がきわめて稀ながら報告されている。腎機能障害を有する患者や、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体、シクロスポリン、エリスロマイシンなどの併用でこのリスクは増加するので留意が必要である。

2) 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬：エゼチミブ

小腸粘膜に存在する小腸コレステロールトランスポーター（NPC1L1）を阻害して、小腸における食事および胆汁由来のコレステロール吸収を抑制することにより、血中コレステロール低下作用を示す²²。レジンは異なり体内に吸収され、腸肝循環を経たのちに約78%が糞便中に排泄される。通常内服用量（10mg/日）ではLDL-Cを約18%低下させるが、一方で肝臓でのコレステロール生合成亢進を伴うため、スタチンとの併用が理想的で、併用による相加効果が得られ、エゼチミブ10mgと通常投与量のスタチン併用でLDL-Cは約35～50%低下し、こ

れはスタチン単独で極量投与した時と同等の効果である。また最近、わが国で実施されたEWTOPIA75で高LDL-C血症を合併する75歳以上の高齢者におけるエゼチミブ単独療法の安全性と有意な脳心血管イベント発症抑制効果が報告された²³。

3) PCSK9阻害薬（ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体薬）：エボロクマブ

FHまたは心血管イベントの発症リスクが高く、最大耐用量のスタチン治療下でも効果不十分、またはスタチンによる治療が適さない（スタチン不耐）高コレステロール血症の患者が投与適応である。肝臓LDL受容体の分解に関わるPCSK9（プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型）蛋白に本薬物が特異的に結合し、その作用を阻害することで、LDL受容体のリサイクリングを増加させることによって血中LDL-C低下作用を示す²⁴。LDL-C低下効果は既存の薬剤のなかで最も強力である。肝臓におけるコレステロール生合成を阻害し、SREBP2を活性化するスタチンは、LDL受容体の合成と同時にPCSK9の合成も増やすため、本阻害薬との併用は合理的である。

おわりに

動脈硬化性疾患予防のためには、脂質異常症はもとより肥満、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病、喫煙など極めて多岐にわたる危険因子を包括的に管理することが重要である。また、脂質異常症の治療および動脈硬化性疾患の予防は長期にわたる治療になるため、十分なエビデンスのもとに長期的な視点に立つ必要があり、その治療方針の決定にはガイドラインがその一助となる。本稿では動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版（案）を元に記載したため、一部内容が異なる可能性もあり、2022年（令和4年）7月の正式版発表後に詳細の確認をしていただきたい。

文献

1) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC, Jr., Sperling L, Virani SS, Yeboah J: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019;

- 139:e1082-e1143
- 2) Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT, Group ESCSD: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016; 37:2999-3058
 - 3) Group NDR: Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J*, 2006; 70:1249-1255
 - 4) Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y: Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb*, 2014; 21:784-798
 - 5) Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*, 2009; 40:382-388
 - 6) Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, Yatsuya H, Iso H, Sawada N, Inoue M, Tsugane S: Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Stroke Subtypes and Coronary Heart Disease: The Japan Public Health Center-Based Prospective (JPHC) Study. *J Atheroscler Thromb*, 2020; 27:363-374
 - 7) Honda T, Chen S, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Furuta Y, Shibata M, Sakata S, Kitazono T, Ninomiya T: Development and Validation of a Risk Prediction Model for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Japanese Adults: The Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb*, 2022; 29:345-361
 - 8) Hayward RA, Krumholz HM: Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012; 5:2-5
 - 9) Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376:1670-1681
 - 10) Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012; 380:581-590
 - 11) Wang N, Fulcher J, Abeyasuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, Wilcox I, Keech A, Rodgers A, Lal S: Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020; 8:36-49
 - 12) Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ: Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64:485-494
 - 13) Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008; 371:117-125
 - 14) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, Akasaka T, Daida H, Egashira Y, Fujita H, Higaki J, Hirata KI, Ishibashi S,

- Isshiki T, Ito S, Kashiwagi A, Kato S, Kitagawa K, Kitakaze M, Kitazono T, Kurabayashi M, Miyauchi K, Murakami T, Murohara T, Node K, Ogawa S, Saito Y, Seino Y, Shigeeda T, Shindo S, Sugawara M, Sugiyama S, Terauchi Y, Tsutsui H, Ueshima K, Utsunomiya K, Yamagishi M, Yamazaki T, Yo S, Yokote K, Yoshida K, Yoshimura M, Yoshimura N, Nakao K, Nagai R, Investigators E: Intensive Treat-to-Target Statin Therapy in High-Risk Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Diabetic Retinopathy: Report of a Randomized Study. *Diabetes Care*, 2018; 41:1275-1284
- 15) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, Group JDS: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017; 5:951-964
- 16) Harada-Shiba M, Ako J, Arai H, Hirayama A, Murakami Y, Nohara A, Ozaki A, Uno K, Nakamura M: Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the EXPLORE-J study. *Atherosclerosis*, 2018; 277:362-368
- 17) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averno M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AFH, Stroes E, Taskinen M-R, Tybjaerg-Hansen A, Panel EASC: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2013; 34:3478-3490a
- 18) Endo A: The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res*, 1992; 33:1569-1582
- 19) Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL: Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983; 80:4124-4128
- 20) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305:2556-2564
- 21) Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuvver G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK, American Heart Association Clinical Lipidology LM, Thrombosis Committee aJCotCoAT, Vascular B, Council on L, Cardiometabolic H, Council on Cardiovascular Disease in the Y, Council on Clinical C, Stroke C: Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019; 39:e38-e81
- 22) Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study G: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2002; 105:2469-2475
- 23) Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, Urabe T, Uchida Y, Hayashi M, Yokota N, Nishida H, Otonari T, Arai T, Sakuma I, Sakabe K, Yamamoto M, Kobayashi T, Oikawa S, Yamashita S, Rakugi H, Imai T, Tanaka S, Ohashi Y, Kuwabara M, Ito H: Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75) : A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, 2019; 140:992-1003
- 24) Ni YG, Condra JH, Orsatti L, Shen X,

Di Marco S, Pandit S, Bottomley MJ, Ruggeri L, Cummings RT, Cubbon RM, Santoro JC, Ehrhardt A, Lewis D, Fisher TS, Ha S, Njimoluh L, Wood DD, Hammond HA, Wisniewski D, Volpari C, Noto A, Lo Surdo P, Hubbard B, Carfi A, Sitlani A: A proprotein

convertase subtilisin-like/kexin type 9 (PCSK 9) C-terminal domain antibody antigen-binding fragment inhibits PCSK 9 internalization and restores low density lipoprotein uptake. J Biol Chem, 2010; 285:12882-12891

「医師資格証」を持ちましょう

診療情報提供書等へのHPKI電子署名に対応しています



<問い合わせ先>

北海道医師会 事業第一課

TEL 011-231-7661

<http://www.hokkaido.med.or.jp/doctor/credential.html>

日本医師会電子認証センター

<http://www.jmaca.med.or.jp/>

『医師資格証』はHPKI(保健医療福祉分野公開鍵基盤)の枠組みを使った日本医師会認証局が発行する医師資格を証明するカードです

新型コロナウイルス感染症関連情報

新型コロナウイルス感染症に関する日本医師会からの通知等は、北海道医師会ホームページ「医師の皆様へー感染症情報」に掲載しています。

URL : <http://www.hokkaido.med.or.jp/doctor/infection.html>