

ガイドラインの変遷

東京慈恵会医科大学客員教授

多田 紀夫

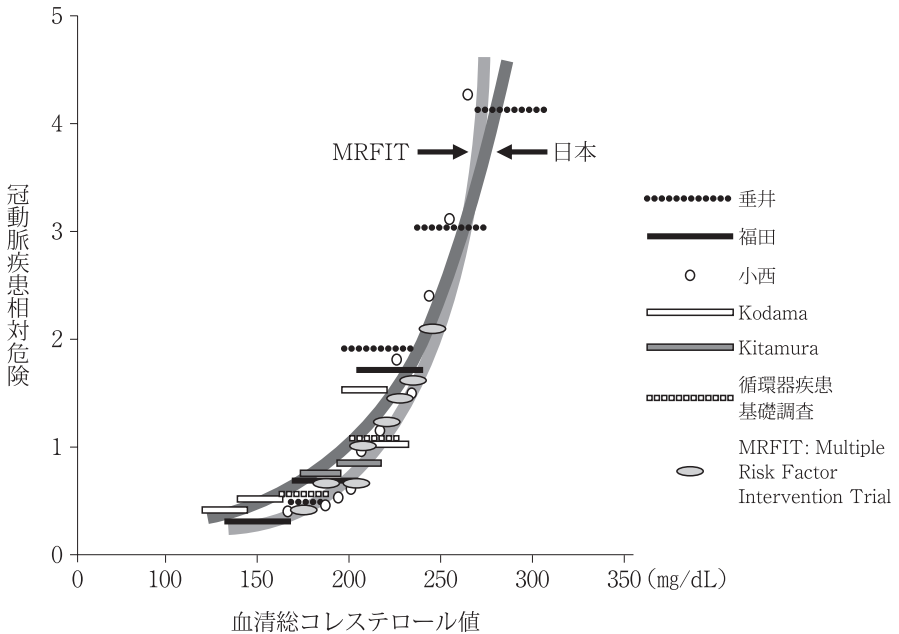
（聞き手 齊藤郁夫）

齊藤 日本における動脈硬化性疾患のガイドラインの変遷、その経緯についてうかがいます。

多田 1987年の日本動脈硬化学会の冬季大会で、私の恩師の中村治雄先生が会頭をされたときにコンセンサスカンファレンスが開催されました。ここで、高脂血症の値、診断基準値が提案されたということで、わが国においても、日常診療における高脂血症診療ガイドラインの必要性の機運が高まったわけです。そういうことで、高脂血症としてのコレステロールの全国レベルで安定した測定法ならびに診断基準値を決めようという集まりがあったのですが、せっかく、こういったことをディスカッションするには、やはり権威をつけたほうがいいということで、日本動脈硬化学会に話を持っていき、日本動脈硬化学会主導によって、高脂血症診療ガイドライン検討委員会が発足しました。当時は、総括班として、秦菫哉先生、馬淵宏先生、齋藤康先生、板倉弘重先生を迎え、コレステロール

分科会として、江草玄士先生、井藤英喜先生、寺本民生先生、都島基夫先生。トリグリセライド分科会として、私、多田紀夫に、及川眞一先生、山田信博先生（故人）。それからHDL-コレステロール分科会として山下静也先生、佐久間長彦先生、佐々木淳先生（故人）に分かれて、それぞれ担当における脂質項目の動脈硬化性疾患との関連性を示すエビデンスの文献を集め、必死に読み込んでいったわけです。このように各分科会とも独自にまず文献を収集して、それをピアレビューしたものが集積され、1996年11月に金沢で開催された日本動脈硬化学会の冬季大会（馬淵宏会頭）で高脂血症診療ガイドラインとして発表されました。ここでは日本人成人の高脂血症の診断基準、治療適応基準、それから治療目的値として血清総コレステロール、LDL-コレステロール（LDL-C）、血清トリグリセライド、HDL-コレステロール（HDL-C）の値がそれぞれ発表されました。先の中村治雄先生のコンセンサスカンファ

図 血清総コレステロールと冠動脈疾患の相対リスク（日本・米国の比較）



（日本動脈硬化学会：高脂血症診療ガイドライン、1997）

レンズに遅れるところ約10年でしたが、ここでは、わが国で発表された、6つの疫学調査から血清総コレステロール値と冠動脈疾患発症との相対リスクの関連性も報告されました。アメリカのMRFIT（Multiple Risk Factor Intervention Trial）では、血清総コレステロール値と冠動脈疾患死亡との相対リスクの相関図が描かれていますが、これと比べて血清総コレステロールの値と冠動脈疾患の相対リスク、これがほ

とんど同じところに落ち着くことがわかりました。確かに日本における冠動脈疾患発症頻度は、アメリカに比べて低いですが、血清総コレステロール値と冠動脈疾患相対リスクとの関連性を示すパターンとしては同じような間柄を示すことがわかりました（図）。

齊藤 ちょうどそのころに、スタチンによる重要な研究が発表されたのですね。

多田 はい。有名なのが1994年に報

告された4S (the Scandinavian Simvastatin Survival Study) という二次予防試験が発表されたことと、それから、翌1995年に一次予防試験のWOSCOPS (the West of Scotland Coronary Prevention Study) が発表されました。4Sはシンバスタチンを使って、実際にLDL-C値が有意に低下したと同時に冠動脈疾患の死亡だけではなく、あらゆる原因による死亡も有意な減少をもたらしました。それから、男性の高脂血症患者の一次予防をみたWOSCOPSではプラバスタチンを使いましたが、ここでも血清LDL-C値の有意な低下とともに、冠動脈疾患の死亡が有意に減少しました。

齊藤 アメリカ、スコットランドのデータが出たのですが、日本ではどうかということが話題になってきましたね。

多田 そうですね。日本ではどうなるかということで、日本初のスタディも組まれました。スタチン薬に関しては、プラバスタチンを使ったスタディがありまして、中村治雄先生が責任医師を務めた2007年報告の一次予防試験MEGA Studyがあります。これにおいても冠イベント発生の強い抑制効果が得られています。

齊藤 それからJELIS研究 (Japan EPA lipid intervention study) もありました。

多田 はい。JELISというのは2007

年に報告された臨床比較試験です。これは海の脂肪酸ともいわれている、エイコサペンタエン酸 (EPA) を用いたスタディです。これによって、冠動脈疾患が減って死亡も減ってきたという結果が出たのです。これは、実際には1,800mgのEPA+スタチンを投与した群とスタチンだけを投与した群の2つを比べて、結果としてEPAを加えることによって主要冠イベントの発生が減ったということがわかったのです。

齊藤 そういった研究とともに、ガイドラインも改訂されていったのですね。

多田 はい、そのあたりの経過とガイドラインの変遷を表にまとめてお話しします。高脂血症診療ガイドラインが1997年に発表されましたが、その5年後の2002年、今度は動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版という名称で発表されました。これは久山町のスタディやJ-LIT (the Japan Lipid Intervention Trial) などその他、多くの薬物治験の結果が組み込まれて、ここでわが国の疫学的成績を基に危険因子を重視したガイドラインが出てきたということです。そして、患者カテゴリー別の脂質管理目標値が設定されました。

診療において、やはりもっと大事なものは予防だということで、2007年には動脈硬化性疾患発症予防に重きが置かれ、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版として発表されました。この

表 日本動脈硬化学会発ガイドラインの変遷とその主な内容

名称	発表年	特徴（主たるものを記載）
コンセンサス カンファレンス	1987	臨床に携わる日本動脈硬化学会会員へのアンケートを基に血清脂質異常値の診断基準値を立案し臨床応用を企図。
高脂血症診療 ガイドライン	1997	わが国の疫学的成績の集積を基に冠動脈疾患の予防、治療の観点からみた高脂血症診療のための血清総コレステロール値、空腹時血清トリグリセライド (TG) 値、HDL-コレステロール (HDL-C) 値の診断基準値を設定。
動脈硬化性疾患診療 ガイドライン2002年版	2002	危険因子を重視した患者カテゴリー別の脂質管理目標値設定。スクリーニングのための診断基準値として総コレステロール値220mg/dLとLDL-コレステロール (LDL-C) 値140mg/dLを追認。
動脈硬化性疾患予防 ガイドライン2007年版	2007	動脈硬化予防のための標準的診療を提示。「高脂血症の診断基準」を「脂質異常症の診断基準」と変更。動脈硬化性疾患リスクの高い集団をスクリーニングする診断基準としてLDL-C値を採用。総コレステロール値を診断基準から除外。メタボリックシンドロームの章を新たに追加。
動脈硬化性疾患予防 ガイドライン2012年版	2012	NIPPON DATA80に基づく疫学調査結果から冠動脈疾患死亡率を算定し、チャートを用いて症例の絶対リスクを評価し血清脂質管理に反映。Friedewald式によるLDL-C算定を採用し、二次的判断基準としてNon HDL-コレステロール値（総コレステロール値－HDL-C値）を認知。 糖尿病などに加え、慢性腎臓病も高リスクとして評価。
動脈硬化性疾患予防 ガイドライン2017年版	2017	動脈硬化性疾患の絶対リスク評価指標として冠動脈疾患の10年間の発症率をアウトカムとする吹田スコアに変更。
動脈硬化性疾患予防 ガイドライン2022年版	2022	動脈硬化性疾患の絶対リスク評価指標として冠動脈疾患とともにアテローム血栓性脳梗塞発症も併せて評価できる久山町スコアを導入。 随時（非空腹時）の血清TGの基準値（175mg/dL）を設定。アテローム血栓性脳梗塞既往者を二次予防の対象として追加。

段階で高脂血症という名前を脂質異常症に変え、「高脂血症の診断基準」は「脂質異常症の診断基準」と変更されました。同時に、LDL-C値の評価が大切だということがわかってきて、それが盛り込まれ、総コレステロール値は診断基準から除外され、代わってLDL-C値が診断基準に採用されました。それからもう一つはメタボリックシンドロームという、内臓肥満を基盤とし、高血圧や糖尿病、高トリグリセライド血症、低HDL-C血症といった脂質異常症などの様々な危険因子が一緒に集まって発現する病態が、非常に動脈硬化性疾患の発症に関与していることがわかってきました。たとえ、それぞれの病態としての数値はたいしたことがなくても、重なることによって問題が大きくなるMultiple Risk Factorという概念が非常に大事だということで、メタボリックシンドロームという考えがガイドラインの中にも導入されました。

その後、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版では、日本人の疫学データであるNIPPON DATA80の成績に基づいて冠動脈疾患死亡率スコアが算定され、絶対リスクのチャートが作成され、それを利用して症例のもつ絶対リスクを評価して血清脂質管理に反映されるようになりました。それと同時にNon-HDLコレステロールという概念が出てきました。なかなか空腹時採血を励行することが困難であることか

ら、これをどういうかたちで評価して、また治療に反映していくかも討議されたのです。

そして、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版においては、今度は死亡だけではなくて冠動脈疾患そのものの発症を予防するという考えをもっと全面的に出したガイドラインになっています。吹田スタディという冠動脈疾患を対象とした疫学的成績があるのですが、これを利用して、動脈硬化性疾患の絶対リスク評価指標として冠動脈疾患の10年間にわたる発症率をアウトカムとする吹田スコアが採用されました。ここでもやはり予防チャートを作って、死亡というよりも動脈硬化性疾患の発症予防に対応したガイドラインとなりました。

そういったことで、今回の2022年版につながるわけですが、ここでは、基盤となる評価スコアが吹田スタディからまた離れ、久山町研究に基づくものになりました。ここで、なぜ評価方式が変わったかということ、心血管病の中で虚血性の脳血管障害といったものをリスクとして一緒に入れてカウントしようという中で、冠動脈疾患とともに、アテローム血栓性脳梗塞発症も併せて評価できる久山町研究スコアが取り上げられたということです。それから今回のガイドライン改訂では、随時（非空腹時）血清トリグリセライドの病態としての基準値が175mg/dL以上として

記述されたことも挙げておかねばなりません。

齊藤 日本での臨床研究、疫学的研究に基づいてガイドラインが改訂されてきたということです。

多田 そうです。それで、これまで5回、いろいろなかたちで進展してきたガイドラインが出てきたわけです。ガイドライン作成の目的は、動脈硬化性疾患および関連疾患の医療、それから医学の専門家、あるいは専門医の立場から現行の科学的および医学的公正さと妥当性を担保して、対象となる疾患の診療レベルをいかに向上させようかということと、対象患者さんの延命といえますか、健康寿命の延伸、QOLの向上を目指して作成されたのです。

そして、確かに疾病の予防、重症化予防を目的としていますが、これはあくまでもガイドラインですので、絶対的なものというよりも、臨床の場で診療している担当医の診断や治療の判断をあくまでも、サイドから担保するものだということです。実際には現場の担当医が、患者さん個々に対してこういったガイドラインを参考にさせていただいて決定するのであり、必ずしもこのとおりにやらなくてはいけないわけではないというスタンスも非常に大事なことです。また、本企画は、日本動脈硬化学会の協力によって構築されたものであることを最後にお話しさせていただきます。

齊藤 ありがとうございます。