

平成 23 年 8 月 29 日

日本動脈硬化学会

理事長 北 徹 先生御机下

女性の脂質異常症治療の指針に関する提言
(日本性差医学・医療学会)

日本動脈硬化学会におかれましては、2012 年度に動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007 年版)の改訂を視野に入れていると聞き及んでおります。私ども日本性差医学・医療学会は、男女比が圧倒的にどちらかに傾いている病態、発症率はほぼ同じでも、男女間で臨床的に差を見るもの、いまだ生理的、生物学的解明が男性または女性で遅れている病態、社会的な男女の地位と健康の関連などに関する研究をすすめ、その結果を疾病の診断、治療法、予防措置へ反映することを目的として立ち上げられた学会です。今回、日本動脈硬化学会における動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007 年版)の改訂に際しまして、是非、取り上げていただきたい課題が2点ございます。1点目は、女性の章の大幅な改定です。2点目は治療法の章の第2項「食生活の是正」に関しての提言です。私どもは、4月に本提言に関する委員会を学会内に立ち上げ、検討をまいりましたが、今般、委員会としての提言をまとめる作業が終わりましたので、提言書を送付させていただきます。私どもの提言に対し貴学会の十分なお配慮をいただければ幸いです。

日本性差医学・医療学会理事長

鄭 忠和

動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007年版）第10章（女性）の改訂に際しての試案提示

1，加齢による血清脂質の変化

最新の厚生労働省の平成20年国民健康・栄養調査報告¹⁾によれば、わが国の女性の血中総コレステロール（TC）濃度は、50才以前では男性に比較して低値であるが、それ以後に上昇して高値となる。TCが220mg/dl以上の頻度も50才以後、女性では約50%となる。従って、女性のLDLコレステロール（LDL-C）値もTCと同様な加齢変化を示す。一方、トリグリセリド（TG）は男性では30歳代～40歳代にピークとなり高値で推移する。一方、女性では、50歳前は低値で、50歳以降急速に上昇するが、常に男性に比し低値である。近年、男性のTGは上昇傾向にあるのに対して、女性のTGは減少傾向にある²⁾。TGにおける年次推移の性差は、近年男性では増加し、女性では減少している肥満者率の年次推移に呼応すると考えられる。HDLコレステロール（HDL-C）は基本的に女性の方が高値であるが、50才以後軽度低下傾向となる²⁾。従って、低HDL-C血症の頻度は常に、女性に比べ男性で高率に推移するが、50才以後では女性の頻度も上昇する。

このように女性では閉経を迎える50才を契機に脂質代謝が大きく変化するが、これは閉経によるエストロゲン濃度の低下が女性の脂質代謝異常症増加に関与することを意味する。

2，冠動脈疾患発症率

沖縄や滋賀における疫学調査では、年齢調整した35～65歳の女性の心筋梗塞発症率は、男性の約1/5～1/6であった^{3、4)}。女性では閉経後に虚血性心疾患の発症リスクが高まるが、それでもなおそのリスクは男性より低い。全国の76事業所を対象とした疫学調査（3M-Study）でも、50歳代女性の心筋梗塞発症率は男性の約1/5である⁵⁾。また、厚生労働省の2009年人口動態統計⁶⁾でも女性の虚血性心疾患による死亡率は、50歳代で男性の約20%、60歳代で約26%、70歳代で約45%となっている。このように女性の虚血性心疾患発症あるいは死亡率は、全年齢層において男性より低値で、約10年遅れる。その原因として閉経前のエストロゲン作用が挙げられるが、女性特有のライフスタイルが関与していることも考えられる。しかし、近年、女性の高齢化が進み、虚血性心疾患による死亡数が増加しており（80歳代男性14,533名、女性10,988名、90歳代男性7,950名、女性13,775名）⁷⁾、これらを見据えた対策が今後重要になる。

3 , 虚血性心疾患のリスク因子

急性心筋梗塞患者 1,925 名 (男性 : 1353 名、女性 : 572 名) と健常者 2,279 名を対象とし、急性心筋梗塞発症に關与する危険因子の性差を檢討した Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) によれば⁸⁾、高血圧、家族歴は男女とも差がないが、喫煙のオッズ比は男性の 4.00 に対し女性は 8.22 と高く、糖尿病も男性の 2.90 に対し女性は 6.12 と高いことが報告されている。脂質異常症は男性でのみリスクとなり、肥満は男女ともリスクとして有意でない。また、10 年間での虚血性心疾患の死亡率を檢討した NIPPON DATA80 のリスク評価チャートでは、男性の場合、血圧、喫煙、コレステロール、年齢、血糖値全ての危険因子が死亡率の上昇に關わったが、女性では高年齢と喫煙、高血糖が密接に關与することが示されている⁹⁾。従って、男女ともに生活習慣の改善、運動の励行や食生活の是正が虚血性心疾患の発症予防に必要であるが、特に女性では禁煙と糖尿病の発症予防が重要であることがわかる。

4 , 脂質代謝異常と虚血性心疾患の発症および死亡との関連性

1993 年に茨城県在住で心血管疾患の既往のない 40 歳から 79 歳の男性 30,802 名、女性 60,417 名を 2003 年まで追跡し、健診時のデータと虚血性心疾患死との関連を檢討した the Ibaraki Prefectural Health Study では、男性の LDL-C の平均は 110.5mg/dL、女性は 123.9mg/dL で、男性では LDL-C 低値群 (80mg/dL 未満) と高値群 (140mg/dL 以上) とで虚血性心疾患死に有意差が認められ、LDL-C 値と虚血性心疾患死には正相関が認められた。一方、女性では LDL-C 低値群と高値群間では有意差は認められなかった¹⁰⁾。

また、NIPPON DATA 80 の TC と虚血性心疾患死の關係を示すチャートでは、男性では TC 上昇と虚血性心疾患死増加に明らかな相関が認められるのに対し、女性では TC 上昇 (279mg/dL まで) と虚血性心疾患死増加との間に相関は認められなかった。一方、脳卒中では、男女ともに血圧上昇と TC 低下が死亡リスクを上昇させていた⁹⁾。

しかるにごく最近、LDL-C の平均値が低く (男性 : 99.4mg/dL、女性 : 109.4mg/dL) 脂質低下治療を受けておらず虚血性心疾患を有しない 40 ~ 69 歳の日本人 8,131 名 (男性 3,178 名、女性 4,953 名) を平均 21.9 年追跡し、総虚血性心疾患発症、非致死性心筋梗塞発症および虚血性心疾患死を解析した The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS 研究) が報告された¹¹⁾。同研究では総虚血性心疾患発症および非致死性心

筋梗塞発症は LDL-C 値が 80mg/dL から増加し始め、LDL-C 上昇に従い直線的に発症の増加傾向が認められ、その傾向に男女差はなかったが、LDL-C を 80 mg/dL 未満、80-99 mg/dL、100-119 mg/dL、120-139 mg/dL、140 mg/dL 以上の 5 分位に分けて検討した結果は、男性では 140 mg/dL 以上、女性では 120-139 mg/dL の群でのみ LDL-C80 mg/dL 未満の群に対し、総虚血性心疾患および非致死性心筋梗塞の発症が有意に高かった。

いずれにしても、日本人男女の虚血性心疾患死亡率・発症率は海外に比べ、極めて低く、これら我が国の研究は、どの研究もイベント数が少ないため明確な結論が出せない。女性が男性よりイベント発生率が少ないのは、海外と同様であり、世界で最もイベント発生率が少ないと考えられる日本女性では、TC あるいは LDL-C のどのレベルから治療介入すべきかという治療指針を考えるより、頸動脈エコー、ことに動脈硬化の代替指標であり、心血管イベントの予知因子である内膜中膜複合体厚 (IMT)^{12,13)} を活用した動脈硬化度を加味した治療指針の方が、費用対効果の面でも我が国の医療制度にマッチしており、今後の性差医療の進展とそれにともなうエビデンスの蓄積に貢献するであろう。

5 , 脂質代謝異常の管理

(1) 生活習慣の改善

女性に関して長期予後を見た米国の Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA Study) では、危険因子のない集団 (TC 値 200mg/dL 未満、血圧 120/80mmHg 未満、現在喫煙していない) は、40~59 歳の中年女性であっても危険因子のある集団に比べ虚血性心疾患の発症リスクが 0.27 と極めて小さく、総死亡も有意に低いことが示されている¹⁴⁾。その結果も踏まえ、本年米国で出された女性のための虚血性心疾患予防指針 2011 では¹⁵⁾、閉経後の脂質異常症患者では、まず生活習慣の改善 (禁煙・運動習慣・食事療法) が優先されるとしている。American Heart Association(AHA)の虚血性心疾患予防ガイドラインの生活習慣への介入を以下に示す。

禁煙：喫煙しない、また受動喫煙を避けるように指導する。面会ごとにカウンセリング、ニコチン補充療法および適応であればその他の薬物療法を、行動療法プログラムまたは正式の禁煙プログラムと組み合わせて実施すべきである。

身体活動：1 週間当たり合計 150 分以上の中等度の運動、75 分の強度の運動またはそれと同等の中等度-および強度の有酸素運動の組み合わせを行うように指導す

べきである。有酸素運動は1回10分以上とし、1週間を通じて行うことが好ましい。中等度の有酸素運動を5時間(300分)/週、強度の運動を2.5時間/週またはそれと同等の両者の組み合わせに増やし、すべての主要筋肉群を含めた筋力強化運動を1週間に2日行うように指導すべきである。減量または減量の維持が必要な女性に対して、60分~90分以上の中等度の運動(例えば早歩き)をほぼ毎日、可能であれば毎日行うように指導すべきである

食事：果物と野菜の多い食事を摂ること、精白していない高繊維食品を選ぶこと、少なくとも週2回は魚、特に脂肪分の多い魚を摂取すること、飽和脂肪酸、コレステロール、アルコール、塩分および砂糖の摂取を制限し、トランス脂肪酸を避けるように指導すべきである。また、高コレステロール血症および(または)高トリグリセリド血症の女性においては、一次および二次予防のために魚またはカプセル剤からの ω -3脂肪酸の摂取(例えばEPA 1800 mg/日)を考慮しても良い。

体重維持・減量：体重、腹囲またはその他の肥満の指標の適切な値を維持または達成することを指示された場合、運動、カロリー摂取、および正式な行動療法プログラムをバランスよく組み合わせることによって、体重を維持もしくは減量すべきである。

急性冠動脈症候群発症後間もない、冠動脈再建術を受けた、新規発症または慢性狭心症、脳血管イベント発症後間もない、または末梢動脈疾患の女性、もしくは現在あるいは過去に心不全症状があり、Left ventricular ejection fraction(LVEF)が35%の女性に対しては、心血管または脳卒中リハビリテーション、もしくは医師の指導による自宅またはコミュニティでの運動プログラムなど、総合的な虚血性心疾患リスク軽減法を奨めるべきである。

(2) 薬物治療

血清TCあるいはLDL-Cと虚血性心疾患発症および死亡に関するわが国の観察研究では、発症頻度および死亡数については、明らかな性差が報告されている。閉経前の女性においては、虚血性心疾患の発症リスクはきわめて少ないと考えられるが、家族性高コレステロール血症(FH)(ヘテロ)においても、心筋梗塞の発症が男性では30歳代より、女性では50歳代より増加し、発症時期に明らかな性差を認める¹⁶⁾。ただし、家族性高コレステロール血症は女性にとっても虚血性心疾患の重要な危険因子である。

従って、閉経前の高 LDL-C 患者でも、家族歴が存在する場合(殊に 2 親等以内の血族に若年性冠動脈疾患が存在する場合)、アキレス腱の触診およびアキレス腱の軟線撮影にて FH と診断された場合には、頸動脈エコー所見等を参考とし、個々の症例に応じ強力な薬物療法を開始すべき場合もある。ただし、女性に対してスタチンを投与する際、スタチンが催奇形性を有することに留意し、妊娠の 3 ヶ月前に服薬を中止するように指導する必要がある¹⁷⁾。

糖尿病、喫煙、高血圧、動脈硬化性疾患の家族歴、頸動脈エコーでのプラークの存在等、明らかな危険因子のある脂質代謝異常患者への対処であるが、2009 年より頸動脈プラークの存在する患者 400 名弱に対し、頸動脈エコーの IMT (内中膜複合体厚) を中央一括測定し、動脈硬化学会の指針を遵守し第一世代スタチンで治療する通常治療群と、海外の指針に従いストロングスタチンで LDL-C を 80mg/dL ほどまで低下させる強化治療群に分け 1 年後、2 年後に IMT の変化を比較する Justification for Atherosclerosis Regression Treatment 試験 (JART 試験) が行われた¹⁸⁾。1 年目終了時点で前者 (平均 LDL-C 118 mg/dl) の mean IMT は進展 (肥厚が厚くなる) し、後者 (平均 LDL-C 85 mg/dl) では進展がなく有意差が得られ、2 年目の試験途中で、前者ではさらに IMT が進展、後者では IMT が退縮 (肥厚が減少する) することが明らかとなった。その結果 JART 試験は、倫理的に研究続行が不可能と独立モニタリング委員会が決定し、中途終了となった。同研究の一次予防対象者のサブ解析では¹⁹⁾、男性では 1 年目・2 年目の IMT に両群間で有意差が得られなかったものの、女性では大きな有意差が認められており、女性では男性と比べ LDL-C 改善効果が IMT に顕著に現れ、スタチンによる強力な LDL-C 低下治療の有用性が確認され、現在の動脈硬化学会の治療目標値で管理していても IMT 肥厚が進展してしまうことが示唆された。しかしながら、薬物治療による IMT の退縮が、心血管イベントの抑制には寄与していないとする報告のあることから²⁰⁾、この IMT 退縮効果とイベント抑制効果については、わが国での検証が必要である。

しかしながら、IMT は 2010 年の AHA/American College of Cardiology (ACC) のガイドラインで、まだ症状のない症例において虚血性心疾患のリスク評価に有用とされており²¹⁾、頸動脈エコーにより IMT 肥厚を認める高リスクの症例に対しては、男女ともにスタチンを用いた強力な LDL-C 低下療法が有効である可能性が高い。

現状では、一般内科クリニックでは頸動脈エコーが施行できない場合が多い。その

際には LDL-C/HDL-C (比) が最も IMT 肥厚を予知する指標とされており、わが国でも LDL-C 140 mg/dL 未満の薬物治療を受けていない糖尿病患者ではその境界値は 2.0²²⁾、糖尿病患者全体では 1.3 という値が報告されている²³⁾。なお、人間ドック受診者の検討では²⁴⁾、IMT の進行と LDL-C/HDL-C(比)との関係は、IMT の進行が LDL-C/HDL-C(比) が 2.5 以上で有意となることと、ROC 解析の結果から、その基準値を 2.5 未満としている。今後 LDL-C/HDL-C (比) が脂質異常症患者の薬物治療開始の決定に利用される可能性があるが、危険因子を有しない脂質異常症患者における IMT 肥厚と LDL-C/HDL-C (比) の閾値については、さらに多数例の人間ドック受診者等で検討した報告が待たれる。

危険因子を有するものの、IMT の肥厚が認められない脂質代謝異常症患者をどのように加療するかであるが、食事・運動療法を指導し、頸動脈エコーで経過をみる、MEGA の結果を踏まえスタチンを投与するなどの選択は、個々の患者の虚血性心疾患の発症危険度を考慮して行われるべきである。わが国のランダム化比較対照試験(RCT)である MEGA Study については、高コレステロール患者に対してスタチンを用いて LDL-C 低下治療を行い、全体では冠動脈疾患と冠動脈疾患+脳梗塞の発症が有意に減少し²⁵⁾、女性のみ限定したサブ解析では冠動脈疾患+脳梗塞、脳卒中、総死亡率が 55 歳以上で有意に減少することが認められている²⁶⁾。しかし、その有意差は食事療法 + プラバスタチン群では脳梗塞 14 例、脳出血 6 例、食事療法単独群では脳梗塞 20 例、脳出血 12 例とプラバスタチンにより脳梗塞だけでなく、脳出血が少なかったことから来ている。これまでのスタチンに関する研究をメタアナリシスした結果、脳出血の減少は見られず²⁷⁾、わが国で現在進行中のスタチンと脳卒中の大規模臨床研究の結果が待たれる。米国では、女性における虚血性心疾患予防啓発運動として“Go Red for Women”が政府主導で展開されているが、その中で、Framingham Study を元とした男女別の「10 年間の冠動脈疾患発症予想リスク：フラミンガムポイントスコア」が一般市民に公開されている。市民は此のリスクチャートから自分のリスクを計算し、リスク回避の行動をとるように指示される。日本ではそれに近いものとして NIPPON DATA80 による先に述べた冠危険因子と虚血性心疾患死の関係を示すチャートがある。

6 , ホルモン補充療法と虚血性心疾患

ホルモン補充療法(HRT)は更年期障害の治療に効果的であるが、それ以外にも LDL-C や

Lp(a)を低下し、HDL-Cを増加する脂質代謝改善作用、抗酸化作用、血管拡張作用、接着因子低下作用など多くの抗動脈硬化作用を有し、観察試験ではあるがHRTが虚血性心疾患の発症や死亡率を減少すると考えられてきた²⁸⁾。このため米国では複数の学会から、虚血性心疾患の発症予防の目的でのHRTが推奨されるようになり、多くの閉経後女性がHRTを受けようになった。しかし、冠動脈疾患を有する女性を対象とし、HRTがイベント発生にどのような影響を与えるかをみたRCTのHeart and Estrogen/Progestin Study(HERS)試験の結果が1998年に発表され、HRTは最初の数年間に限りイベント発生の増加を認めている²⁹⁾。さらに2002年に健康女性を対象として行われたRCTのWomen's Health Initiative(WHI)によれば、HRT群で心筋梗塞リスクが有意に上昇する結果となった³⁰⁾。これまで虚血性心疾患の発症予防の目的で用いられてきたHRTはこれらの報告により一次、二次予防ともに否定的に考えられるようになった。HERSやWHIで用いられたホルモン製剤は経口の結合型エストロゲン(CEE)と酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)であったが、その後の観察試験により経口エストロゲン投与とは異なり、経皮的にエストロゲン投与した場合、心筋梗塞のリスクは有意に低下すると報告されている³¹⁾。またHRTの重大な有害事象に静脈血栓症があるが、経皮エストロゲンは経口に比較して有意にリスクの低下を認めている³²⁾。一方、経口のエストロゲン投与量も重要であり、経口CEEの量と用量依存的に心筋梗塞や脳卒中のリスクは増加し、CEEの半量でリスクは減少することが報告されており、これらのエビデンスから経口エストロゲンには低用量が選択されるようになっている^{33,34)}。また、MPAなどの合成型黄体ホルモンはテストステロン作用があり、エストロゲンの血管内皮機能改善作用やHDL-C上昇作用を相殺する一方³⁵⁾、テストステロン作用のない天然型黄体ホルモンにはこれらの悪影響のないこともわかっている^{36,37)}。

このように虚血性心疾患に対するHRTの影響としてはエストロゲンの投与ルートや投与量さらには併用する黄体ホルモンの種類で大きく異なる可能性があり、さらなる検討が必要である。

文献

1. 厚生労働省平成20年国民健康・栄養調査報告:
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h20-houkoku.html>
2. Research Group on Serum Lipid Level Survey 2000 in Japan: Serum lipid survey and its recent trends in the general Japanese population in 2000. J

- Atheroscler Thromb 12: 98-106, 2000.
3. Yoshida M, Kita Y, Nakamura Y, et al. Incidence of acute myocardial infarction in Takashima, Shiga, Japan. *Circ J* 69: 404-408, 2005.
 4. Kimura Y, Takishita S, Muratani H, et al. Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Int Med* 37: 736-745, 1998.
 5. Hirobe K, Terai T, Fujioka S, et al. 3M-Study Project Committee of the Japan Association of Occupational Physicians "San-yu-kai": Morbidity of Myocardial Infarction Multicenter Study in Japan (3M Study): study design and event rates for myocardial infarction and coronary death by age category in Japanese workers. *Circ J* 69: 767-773, 2005.
 6. 厚生労働省人口動態統計年報：年齢階級別にみた選択死因分類・性別死亡率(人口10万対)：<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/deth10.html>
 7. 厚生労働省人口動態統計年報：年齢階級別にみた選択死因分類・性別死亡数：<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/deth9.html>
 8. Kawano H, Soejima H, Kojima S, et al: Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators: Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J* 70: 513-517, 2006.
 9. NIPPON DATA80 Research Group: Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 70: 1249-1255, 2006.
 10. Noda H, Iso H, Irie F, et al: Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease. *J Intern Med* 267: 576-587, 2010
 11. Imano H, Noda H, Kitamura A, et al: Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 52: 381-386, 2011.
 12. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Survey Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340:14-22,1999)

13. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. : Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 365:213-221, 2011
14. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 282: 2012-2018, 1999.
15. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women - 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 123: 1243-1262, 2011.
16. 原発性高脂血症調査研究班 昭和 61 年度研究報告書 (班長:垂井清一郎) 17~26.
17. Edison RJ, Muenke M: Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 350:1579-1582,2004
18. Kurabayashi M, Sakuma I, Kawamori R, et al. Can Intensive Lipid-Lowering Therapy with Statins Ameliorate Atherosclerosis in Japanese Patients? *J Atheroscler Thromb* 17: 416-422, 2010.
19. Sakuma I, Nohara R. “ The lower, the better” was proven in Japanese subjects for primary prevention even with one year treatment: the first evidence of superiority of intensive lipid-lowering with highly potent statin. *Eur Heart J* 2011, in press.
20. Constanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, et al: Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 56:2006-2020, 2010
21. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 56: e50–103, 2010
22. Katakami N, Kaneto H, Osonoi T, et al. Usefulness of lipoprotein ratios in assessing carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 214: 442–447. 2011
23. 菅田有紀子、辰巳文則、濱本純子ほか .動脈硬化進展予知因子としての LDL-C/HDL-C 比の有用性 : 2 型糖尿病患者における IMT 肥厚度との関連 . *医学と薬学* 64: 191-197,

- 2010.
24. 平 資久、橋本陽子、矢野正生、他 : LDL-C/HDL-C 比の動脈硬化リスクマーカーとしての有用性と基準値設定の試み・人間ドック 23:353,2008
 25. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368: 1155-1163, 2006.
 26. Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 117: 494-502, 2008.
 27. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and Up-to-Date Meta-analysis, *Stroke* 35:2902-2909,2004
 28. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 325:756-762,1991.
 29. Hulley S, Grady D, Bush T, 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* 280:605-613,1998.
 30. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333,2002.
 31. Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 29:2660-2668,2008.
 32. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 336:1227-1231,2008.

33. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 133:933-941,2000.
34. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ et al. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. *Circulation* 107:43-48, 2003.
35. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 104:1773-1778,2001.
36. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273:199-208,1995.
37. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, et al: Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 98:1158-1163,1998.

正しい食事療法の具体的な方法

LDL コレステロール (LDL-C) を上昇させる因子は、飽和脂肪酸の過剰摂取、多価不飽和脂肪酸の摂取不足、およびコレステロールの過剰摂取の順であることを 1960 年代に Keys が報告しており、わが国男女にもあてはまることが証明されている¹⁾。ただし、現在の日本人のコレステロール値はすでに高く、厚生労働省の食事摂取基準も女性では 600 mg/日未満であり²⁾、コレステロール摂取過剰はそれほど LDL-C 上昇に寄与しない状態であるとされている。従って、厳重なコレステロール摂取制限は他の脂質の摂取制限につながるという点では意味があるものの、柔軟な対応で良いと考えられる。

一方、わが国の飽和脂肪酸の摂取基準は 4.5 以上 7.0% エネルギー未満であるが^{2,5)}、現在それを超えた過剰摂取者が多く、LDL-C 上昇への寄与度も高い。従って、飽和脂肪酸を多く含む牛肉・豚肉・鳥皮、全脂肪の乳製品などの摂取を総摂取エネルギーの 7.0% 未満にすることが望ましいと考えられる。

また、肥満者においては総摂取エネルギーの過剰が LDL-C 上昇に寄与し、特に総脂肪の摂取制限が必要である。厚生労働省は成人男女の脂肪摂取を全摂取エネルギーの 20% 以上 25% 未満とすべきとしている。また、エネルギーの消費を増大すべく、運動不足の解消と積極的な身体運動の継続が重要と考えられる。

トランス脂肪酸の過剰摂取が LDL-C 上昇に寄与することは海外で報告されているが、わが国ではまだデータがない。ファットスプレッド、ショートニング、マーガリン等のトランス脂肪酸含有量の多い食品の摂取を制限することは LDL-C 管理に重要ではあるとは考えられるものの、わが国におけるその寄与はそう大きくない可能性がある。

食物繊維の過小摂取も LDL-C 上昇に寄与することから、特に水溶性食物繊維の積極的摂取が重要である。

LDL-C の血中濃度は 2 週間以上の食事摂取変化が影響する。従ってその食事指導に際しては 1 ヶ月間の食事アセスメントにより、食事指導対象者の総エネルギー、コレステロール、飽和脂肪酸、総脂肪、食物繊維等の摂取状況を把握した上で、指導を行うことが望ましい。現在、簡易型自記式食事歴法質問票を用いた食事アセスメントが可能となっており、その利用を広めるべきと考えられる。

また、多価不飽和脂肪酸摂取については、n-3 系と n-6 系の比の指標となるエイコサペンタエン酸/アラキドン酸比 (EPA/AA) が、以前は日本人で約 0.7、欧米人で約 0.1 であり、それがわが国で欧米と比較して動脈硬化性疾患の少ない理由の一つとされて

いたが、最近の若・中年者では男女共に魚類摂取の減少・食事の欧米化により、その値が低下しつつあり、欧米人に近い値となってきた³⁾。実際に、通常は動脈硬化性疾患をまず発症しない閉経直後の女性患者で、同年齢の健常者と比較して EPA/AA は低く、その傾向は高齢女性でも認められる。今後同様な患者の増加が懸念されることから、わが国でも若年層から魚類・n-3 系油脂を多く摂り、牛肉・豚肉・n-6 系油脂を摂り過ぎないように食事指導が必要であると考えられる。

28. Sasaki S, Ishikawa T, Yanagibori R, et al. Responsiveness to a self administered diet history questionnaire in a work-site dietary intervention trial for mildly hypercholesterolemic Japanese subjects: correlation between change in dietary habits and serum cholesterol. J Cardiol 33: 327-338, 1999.

29. 「日本人の食事摂取基準」(2010年版):

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html>

30. 佐久間一郎、岸本憲明、筒井裕之: わが国男女における年齢別 EPA・アラキドン酸比の現況: 若年層での低下と動脈硬化性疾患若年発症への懸念. 日本未病システム学会雑誌 16: 407-409, 2010

日本性差医学・医療学会
性差に基づく脂質異常症の診断と治療委員会
委員 天野 恵子
佐久間 一郎
田中 裕幸
若槻 明彦
外部評価委員 桑島 巖
山門 實
斯波 真理子