

2023年改訂版 冠動脈疾患の 一次予防に関する診療ガイドライン ～潜在性動脈硬化症の評価意義を考える～

土肥智貴

ゆみのハートクリニック/順天堂大学医学部循環器内科



● はじめに

日本のガイドラインも欧米に追従してどんどんアップデートされています。その中で冠動脈疾患の一次予防を紹介したいと思います。

まずは The SCOT-HEART 研究¹⁾です。プライマリケアの先生方(開業医の先生方)が胸痛を認めた患者さんを診たときには基幹病院に送り、それから負荷心電図や心筋シンチ、心臓カテーテル検査(CAG)などに移るわけですが、そこに冠動脈CTを加え無作為化をすると、なんと予後が改善します。少し考えてみてください。なぜ冠動脈CTを日常臨床に加えることで明らかに有意に予後が改善するのでしょうか？HR(ハザード比)41%で、ハザードを軽減していますが、それを紐解いてみたいと思います。

● 症例提示 1-①

64歳の元サッカー選手で元アスリートです。特に主訴はありません。体重増加に伴って労作時息切れ、このような患者さんはプライマリケアでもよくいらっしゃるといいます。喫煙歴はあります。しかしながら、検診で高トリグリセライド(TG)血症を指摘され、数年前にLDL-Cも少し高めだということで外来を受診されました。採血所見はTG 179 mg/dL、グルコース 116 mg/dL、耐糖能異常症を認めます。

血圧は128/76 mmHgです。さて先生方、次の一步をどうするか、一緒に考えさせていただきたいと思っています。

● 2023年改訂版 冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン²⁾

11年ぶりに虚血性心疾患の一次予防から冠動脈疾患の一次予防に名前を変えて、11の学会が班員となってガイドラインを改訂しています。

第1章は冠動脈疾患と危険因子の疫学、第2章は危険因子の評価と治療です。ここは各学会が産業保健の先生にも使えるようにということで高血圧や糖尿病などがまとめられています。第3章は特定の注意を要する対象・病態ということで高齢者(75歳以上)、女性、家族性高コレステロール血症(FH)、そういったものを特別にケアしようということが言われています。第4章はリスク予測からみた潜在性動脈硬化指標です。サブクリニカルな atherosclerosis、これをどう生かしていくかということです。

前回のガイドラインから大きく変わったのは2点で、包括的リスク管理とリスク予測モデルです。包括的リスク管理というのは、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、さらには肥満、慢性腎臓病(CKD)、こういった介入可能な因子をすべてもれなく管理することを意味します。包括的リスク管理、リスク予

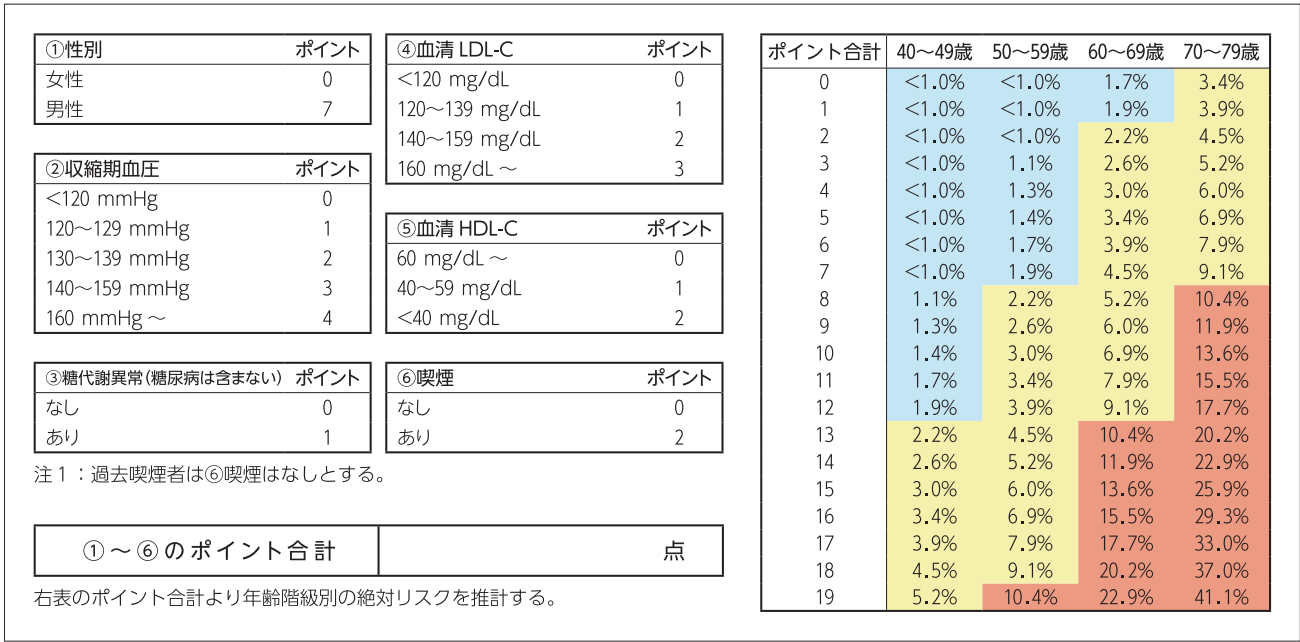


図1 久山町スコアによる動脈硬化性疾患発症予測モデル (日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版より転載)

測モデル，これは重要なポイントですが，虚血性心疾患の発症や死亡のリスクを統計モデルから推定し，その情報をもとに患者さんと医療者で治療方針について意思決定(Shared Decision Making；SDM)します。そして個別化パーソナライズ治療目標を設定し，取り残しのない治療介入を行い，定期的に見直しを入れながら治療介入を継続していく。これが冠動脈疾患一次予防で重要なところですよ。


さて，リスク予測モデルですが，これまでのガイドラインは大阪の吹田研究³⁾のデータを用いていましたが，今回は久山町研究⁴⁾のデータを用いています(図1)⁵⁾。構成因子6，20(0から19)ポイントに層別化されています。性別，収縮期血圧，糖代謝異常，LDL-C，HDL-C，喫煙の有無を含めて，リスクが低い，中等度，高いに分かれます。年齢が進むにつれて冠動脈疾患のリスクが上がるということは，間違いないところでしょう。

● 欧米のガイドライン

ヨーロッパでは SCORE2 risk⁶⁾ を使っています。膨大な68万人のデータを開発モデルに使い，バリデーションモデルは100万人，約3万のイベントと4万3千イベントで確かめてリスクモデルを構築しています。性別が違うというところともう一つの特徴は，例えば50歳，スモーカー，収縮期血圧140 mmHgということであれば，「あなたのリスクは4.2% 10年モデル」となります。

ヨーロッパは広いので地域によって全然違います。同じリスクでも Very high risk から high risk まで約3倍違うというのが特徴で，それこそアフリカや東欧というのは，生活習慣やライフスタイルの違いもあり，それによりリスクが上がってくるなど，日本と比べて広い地域でのリスクモデルというのは難しいという印象です。

米国は ASCVD モデル⁷⁾です。40-75歳，中高年のところが特徴です。まず LDL-C 190 mg/dL 以上だ



と、High-intensity で有無を言わずスタチンが入ります。糖尿病もやはりリスクが高いということで Class I になります。40-75 歳で糖尿病がないケースは ASCVD モデルを使って Low Risk から High Risk まで分けるのですが、日本とヨーロッパと米国が違うのは、次のポイントです。

リスク予測を行うと男性の患者さんは 8 から 9 ポイントつくので、中等度になると思いますが、Intermediate Risk (中等度) のときに次の一步が踏み出せる指標になるのは、カルシウムスコア (CAC スコア) です。おそらく冠動脈疾患の日常臨床をされている先生方は冠動脈の石灰化をどうやって生かすかというところは常に悩まれていると思いますが、そこに切り込んでいきたいと思います。

潜在性動脈硬化指標については、我々が地域で患者さんを診る場合、頸動脈内膜中膜厚 (IMT)、足関節上腕血圧比 (ABI)、脈波伝播速度 (PWV)、心臓足首血圧指数 (CAVI) など血管や atherosclerosis の状態を把握します。しかしながら、一次予防では統計学的に例えば C 統計量、ROC を変えてどれぐらいのイベントレートがあるか、純再分類改善度 (NRI)、統合識別改善度 (IDI) など、ROC を変えて、例えば CT のスコアがプラス α どれぐらいになるかという統計モデルはまだ日本のエビデンスはありません。その価値については米国より少し遅れているというか、エビデンスがないというのが現状です。

しかし、こういった中で先生方と考えたいのは、実際にそこで予防の一手は打てないものか？というところで、一步踏み込んだケースを紹介したいと思います。

● 症例提示 1-②

先ほどの症例ですが、心電図は変化なし、虚血も出ません。しかしながら、お母様が狭心症、脂質異常症でインターベンションをしているということで患者さんとお話をして動脈硬化の程度を検査することになりました。リスクモデルをみると 7.9%。今は 64 歳ですが、69 歳になると高リスク (15.5%)

になります。血圧、糖代謝、中性脂肪で 1 ポイントつきます。高血圧まではいかないけど 1 ポイント、耐糖能異常で 1 ポイント、このようにリスクを算出していきます。この患者さんの冠動脈 CT では右冠動脈はきれいに通っていて、左冠動脈もきれいに通っています。ところが、実はよく見てみると、左冠動脈主幹部 (ここにイベントが起きたら 5% 以上亡くなる) に 50% burden があり、カルシウムもついていました。つまり、この患者さんは CT を撮ったことにより、カルシウムスコアは 190 です。では、次にどうするかです。

● プラークの進展過程とカルシウムスコア

ここでプラークの進展過程を説明します。脂質の侵入があつて、その後、炎症とともに動脈硬化が偏心性に進行します。その時点でのカルシウムスコアはまだ 0 です。しかしながら、炎症、マクロファージが侵入してカルシウムが出てくると進展し、カルシウムスコアが 100 以上になってくるとプラーク破綻を起こしやすくなります。詳細は割愛しますが、心筋梗塞や狭心症のリスクが増してくるという病態です。

人種的にはどうなのかというと、白人、アジア人、黒人、ヒスパニックも含めてカルシウムスコア 400 というのは圧倒的に予後が悪いというのは明らかです。そして、100-399 も予後が悪いというのはわかっています。一方で 0 というのはほとんどイベントを起こしていないことから、やはり患者さんの層別化にサブクリニカルな atherosclerosis は活かせるのではないか、ということがデータからわかっています。

欧米はどうかというと医療経済の観点からも、中等度リスクの人たちに対してはスタチンをしっかり使おうということが言われています。一方でカルシウムスコアが 0 だとスタチンは使わなくてよいというところなので、もしそういった潜在性動脈硬化症の程度を見ることによって、患者さんに説明して同意を得て治療を控えるということもできるというわけです。

表1 冠動脈石灰化とスタチン投与における各国のガイドライン比較

国際ガイド ライン	CAC スコア			
	CAC=0	CAC 1-99	CAC >100	CAC >400
ACC/AHA	スタチン治療は保留	55歳以上ではスタチン治療を検討	スタチン治療を開始	—
ESC	—	—	再評価およびスタチン治療の検討	—
CSANZ	スタチン治療は保留	スタチン治療は保留	CAC スコアが 101-400 かつ 75 パーセント未満；スタチン治療を検討 CAC スコアが 101-400 かつ 75 パーセント以上；スタチン治療を開始	スタチン治療を開始
CCS	スタチン治療は保留	個別の判断が必要	スタチン治療を開始	—
NICE	スタチン治療は保留	—	+スタチン	—
JAS	—	—	—	—
CSC	—	—	—	—

ACC：米国心臓病学会，AHA：米国心臓協会，CAC：冠動脈カルシウム，CCS：カナダ心臓血管学会，CSANZ：オーストラリア・ニュージーランド心臓学会，CSC：中国心臓病学会，ESC：欧州心臓病学会，JAS：日本動脈硬化学会，NICE：英国国立医療技術評価機構

(Golub IS, et al: *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 98-117 より作表)

冠動脈石灰化とスタチン投与の各国のガイドラインの比較(表1)⁸⁾では、ACC/AHAも0であればwithholdできるということとなっています。一方で、カナダ、ニュージーランドやオーストラリアはかなり踏み込んで1-99でも使うというところもありますし、100以上では大体スタチンが入ります。日本や中国はまだそういったエビデンスの観点から踏み込んでいないという現状ですし、400以上でアスピリンを使おうという国もあります。血栓症を予防するという意味でアスピリンを使ってもよいのではないかというガイドラインもありますので、各国それぞれ違いますが、やはりこのようなサブクリニカルな atherosclerosis の一定のガイドラインがある、というところが現状です(図2)⁸⁾。

● 症例提示 1-③

患者さんの同意を得てスタチンを開始して2年後にフォローアップしました。その結果、大動脈、左冠動脈主幹部の狭窄度は主に変わらず、プラークは

若干退縮していました。いろいろな虚血のトライアルを見ても、この患者さんの場合はインシデント、左冠動脈主幹部においては、たまたま見つかったという状況でしたが、やはり一歩踏み込んで冠動脈CTによる動脈硬化の評価を行うということは重要だと感じました。

● 症例提示 2

2例目です。ゆみのハートクリニックで在宅診療をしている患者さんの娘さんになります。お母様が虚血性心不全で、娘さん自身は脂質異常症がありました。しかしながら、8年前にリピッドプロファイルをみているだけで、その後はみっていないという無症候性の患者さんになります。脂質異常症の家族歴があつて、今まで脂質異常症があつたような患者さんは常に注意しなくてはいけないと思っていますので、外来で検査をしてみるとLDL-Cは193 mg/dLでした。FHの可能性があるのではないかということで次のステップに進むことにしました。

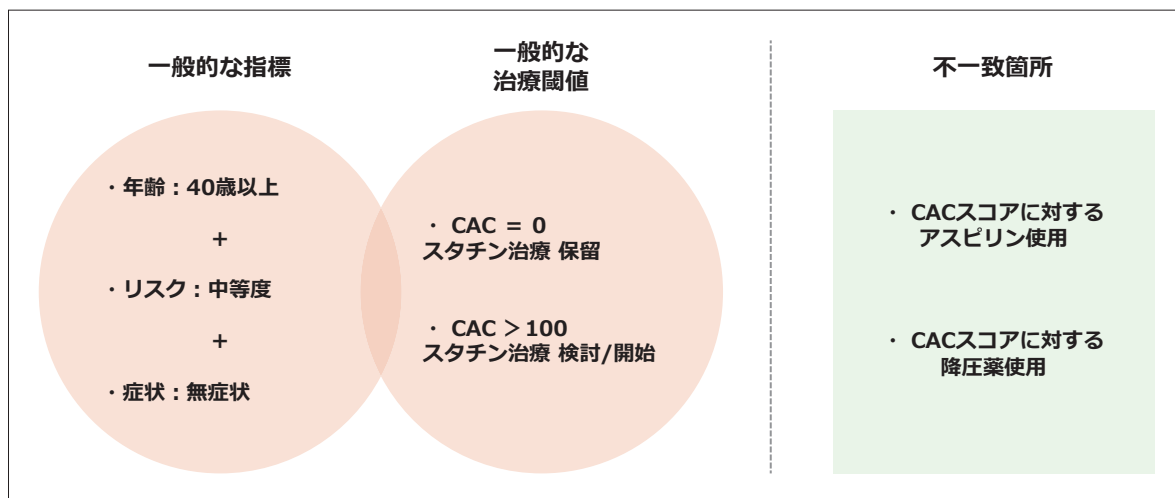


図2 冠動脈石灰化評価について各ガイドラインからの認識

(Golub IS, et al : JACC Cardiovasc Imaging 2023 ; 16 : 98-117 より引用改変)

表2 成人(15歳以上)FHの診断基準

<ol style="list-style-type: none"> 1. 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C値180 mg/dL以上) 2. 腱黄色腫(手背, 肘, 膝等またはアキレス腱肥厚)あるいは皮膚結節性黄色腫 3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(第一度近親者)
--

- 他の原発性・続発性脂質異常症を除外した上で診断する。
- すでに薬物治療中の場合, 治療のきっかけとなった脂質値を参考にする。
- アキレス腱肥厚はX線撮影により男性8.0 mm以上, 女性7.5 mm以上, あるいは超音波により男性6.0 mm以上, 女性5.5 mm以上にて診断する。
- 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満, 女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
- 2項目以上を満たす場合にFHと診断する。
- 2項目以上を満たさない場合でも, LDL-Cが250 mg/dL以上の場合, あるいは2または3を満たしLDL-Cが160 mg/dL以上の場合にはFHを強く疑う。
- FH病源性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。
- FHホモ接合体が疑われる場合は遺伝学的検査による診断が望ましい。診断が難しいFHヘテロ接合体疑いも遺伝学的検査が有用である。
- この診断基準はFHホモ接合体にも当てはまる。
- FHと診断した場合, 家族についても調べるのが強く推奨される。

(日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版より転載)

アキレス腱を測ると肥厚があり, 日本動脈硬化学会(JAS)のガイドラインでもLDL-C 180 mg/dL以

上, アキレス腱に肥厚があるという診断基準(表2)⁵⁾を満たし, FHの診断がついて, この方は一気に強

い予防がなされることとなりました。「言われてみると、最近少し胸が重かった」ということでCTを撮ったところ、左の前下行枝に石灰化を伴う狭窄病変があり、型のごとくインターベンションをして症状は緩和しました。患者さんによってはサブクリニカルな atherosclerosis はなかなか症状が出ない、つまり症状に気づかないというケースもあるので、リスクが高い患者さんに、このような指標はとても重要だと思います。そして、この患者さんは二次予防に切り替わり、PCSK9 阻害薬まで使って予防に移行したというケースです。

● 冠動脈疾患一次予防ガイドラインについてのまとめ

冠動脈疾患一次予防ガイドラインでも強く強調されているのはやはり FH です。推奨度のクラス I が 4 つ並んでいるのは FH のところだけです(表 3)²⁾。LDL-C も以前のガイドラインより 190 から 180 mg/dL と低くなっていること、そして腱黄色腫、早発性冠動脈疾患の家族歴、これは 2 つあれば FH の診断がつきます。あとは、家族のスクリーニングに関してもクラス I で推奨されていますし、LDL-C をしっかり低くするという概念があるので、そういったことから FH の LDL-C に対する介入の重要性というのは非常に強く強調されています。

冠動脈の石灰化、冠動脈についてのガイドラインの認識についてもまとめると、共通の適応は 40 歳以上、リスクは intermediate のリスクスコアで、各国大体 5% 以上の人たちが intermediate のリスクになってきます。カルシウムスコアが 0 であれば、治療介入の意義は低くなりますし、必要性はないだろうと考えます。カルシウムスコアが 100 以上だったら患者さんと一緒に動脈硬化性心疾患を含めた予防をしていこうという認識に移ります。また、冠動脈石灰化スコアに基づいてのアスピリン投与が有効であるというエビデンスはありません。一方で、スタチンというのは動脈硬化性心疾患を予防する薬であることがほぼ確立していると考えられています。

表 3 冠動脈疾患一次予防における家族性高コレステロール血症(FH)に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠動脈疾患予防のため、早期診断、厳格な治療に加え、家族スクリーニングを行う。	I	C
スタチンを第一選択薬として LDL コレステロール値 100 mg/dL 未満を目標に厳格に脂質を管理する。	I	C
FH ホモ接合体に対しては、LDL アフェレシス治療や PCSK9 阻害薬、MTP 阻害薬の併用を含む積極的 LDL コレステロール低下治療を行う。	I	C
FH ホモ接合体および薬物療法抵抗性、小児、妊娠中および拳児希望の FH ヘテロ接合体は専門医へ紹介する。	I	C

(日本循環器学会：2023 年改訂版冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン。 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_fujiyoshi.pdf 2024 年 7 月閲覧)

● さいごに

現状では冠動脈 CT は心電図同期をする必要性がありますが、近い将来には検診の胸部 CT データなどを AI(深層学習)に落とし込んでカルシウムスコアを出し、地域でしっかり患者さんを予防していく、こういうスキームが数年後に訪れるのではないかというふうに考えています。

ガイドラインのリスク予測モデルや潜在性動脈硬化指標を駆使して患者さんに寄り添い、予防医療をすすめていく時代は近づいています。日本のエビデンスが出てくるといふことにも期待したいと思っています。

そして繰り返しになりますが、予防というのは、個々の患者さん背景、ライフスタイルが違いますので、より個別化された予防治療、遺伝的素因、生活環境、そういったものも含めてやっていくというのはとても重要です。リスクスコアだけにとらわれずに患者さんと治療を進めていくということが重要だと考えています。

● 質疑応答

横山 土肥先生ありがとうございました。今のテーマ、実地医家がどう考えているのか。特に今回のガイドラインで、10年後を含めたリスク予測モデルの活用ということが特に強調されています。福島先生、このリスク予測をどのようにされているか教えていただいてよろしいですか？

福島 大変勉強になりました。先生がおっしゃるとおり、クリニックでローリスクとハイリスクはおそらく判断できると思いますが、ただ intermediate の方、無症候の方にどこまで冠動脈 CT を撮れるかということもあります。確かに日本は欧米よりは CT が容易だと思えますが、クリニックが紹介をしてからということになってきますので、患者さんの同意も含めてどこまでやるかということが問題です。もう一つはカルシウムスコアリングです。やはり有意狭窄がないと返ってくるのが多くて、それをどこまで CT の基幹病院に求めるかということがあります。あと、FH の方も結構困るのですが、LDL-C が 100 を切れないという若い方、他に動脈硬化になるような素因が全くないという方、そういった方に PCSK9 阻害薬などが必要なのかというところで、その 3 つについてはクリニックでいつも疑問に思います。

横山 ありがとうございます。川村先生はこのリスク予測モデルを臨床で活用されていますか？各患者さんできちんとパーセントまで出していますか？

川村 リスクの層別化はしますが、パーセントまでは出していません。少し違和感を覚えるのは、LDL-C をどこまで下げるかというガイドラインです。元々あった動脈硬化を知らなかっただけなのに、二次予防になった途端に目標値がグンと下がるということがあります。また、FH が疑われるけれど、診断基準を満たさない人というのはたくさんいらっしゃいます。20代から高く、妹さんも高いという人はどこを目指すべきなのかというのは、日常よく迷います。

土肥 ご質問ありがとうございます。intermediate に関しては、患者さんと相談した上での個別化医療だと思います。ただ、先生方も患者さんの動脈硬化の状態を知りたいとお考えになると思いますので、CTに限らず、例えばエコーが得意なクリニックであればエコーでもいいので、一度評価したほうがよいと思います。しかし、虚血を評価し続けるというエビデンスは、本当にここ数年、米国でもかなり否定的な意見が出ていて、むしろ解剖学的に動脈硬化をとる流れにはなっていますので、もちろん造影剤を使えない人は全く使う必要はありませんし、何かしらの臨床徴候が出てからでもいいと思いますが、今日は個別の症例でしたので、そういった考えかなと思っています。

スコアリングを全症例にきちんと使っているかどうかですが、おそらく健康診断などのデータを持ってきてもらえれば、ある程度は算出できます。中高年の男性に一番 intermediate が多いので、60歳以上の男性などは一度計算して評価してあげるというのはよいと思います。やはり女性は男性よりも低いです。それこそ今日、JCS ガイドラインで性差の話も出ていましたが、そこにも明記されていました。男性であれば、より一歩踏み込んだほうがよいのではないかということは書かれていました。

横山 ありがとうございます。

文 献

- 1) Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al : Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 924-933
- 2) 日本循環器学会 : 2023 年改訂版冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_fujiyoshi.pdf
- 3) Nakai M, Watanabe M, Kokubo Y, et al : Development of a Cardiovascular Disease Risk Prediction Model Using the Suita Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2020 ; 27 : 1160-1175
- 4) Honda T, Chen S, Hata J, et al : 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
- 5) 日本動脈硬化学会・編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版. 東京：日本動脈硬化学会；2022.
- 6) Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al : 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021 ; **42** : 3227-3337
- 7) Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al : 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019 ; **140** : e596-e646
- 8) Golub IS, Termeie OG, Kristo S, et al : Major Global Coronary Artery Calcium Guidelines. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023 ; **16** : 98-117