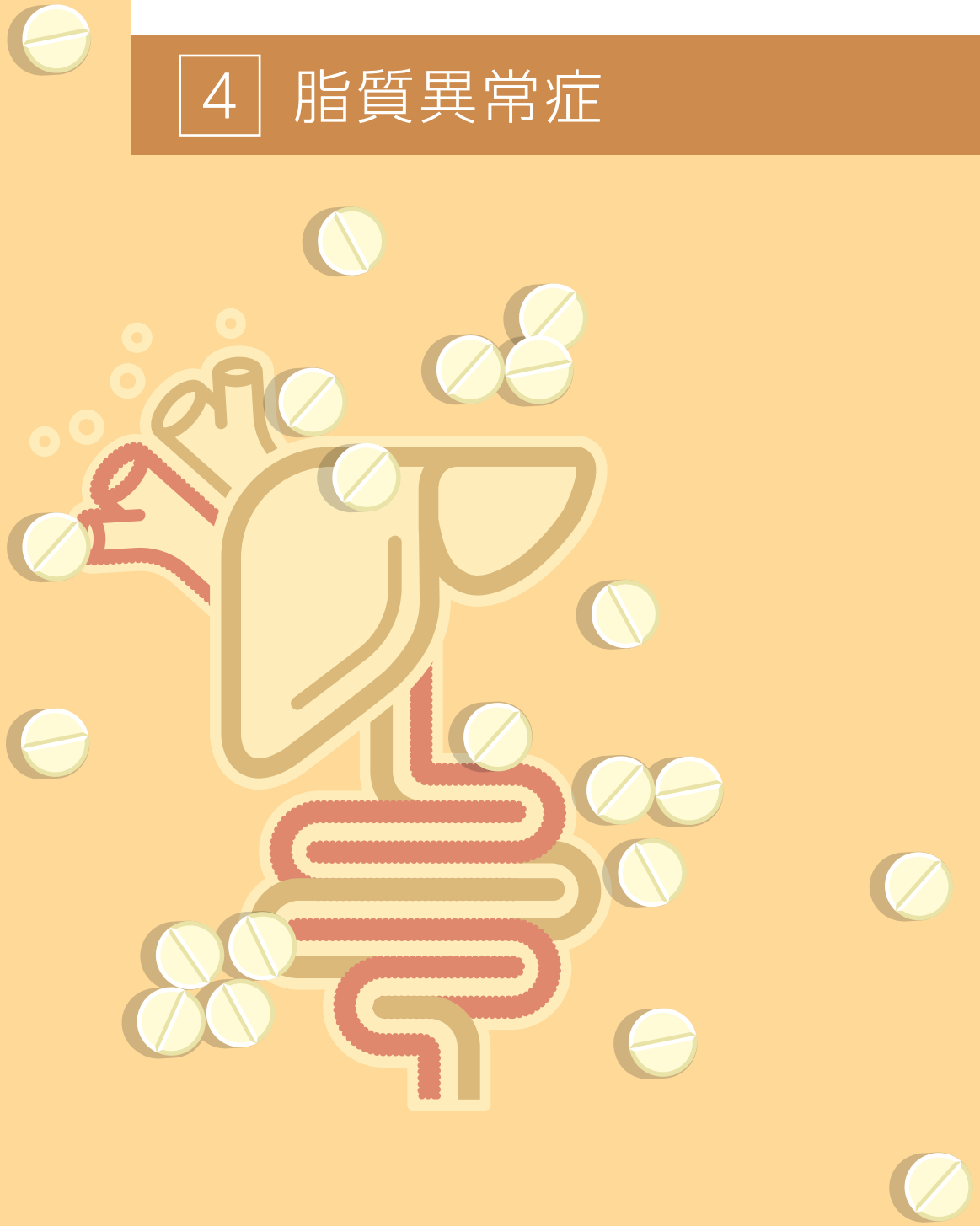


# 超高齢社会における かかりつけ医のための 適正処方の手引き

## 4 脂質異常症



[作成]



日本医師会  
Japan Medical Association

[作成協力]



一般社団法人日本老年医学会  
The Japan Geriatrics Society

## 脂質異常症の現状

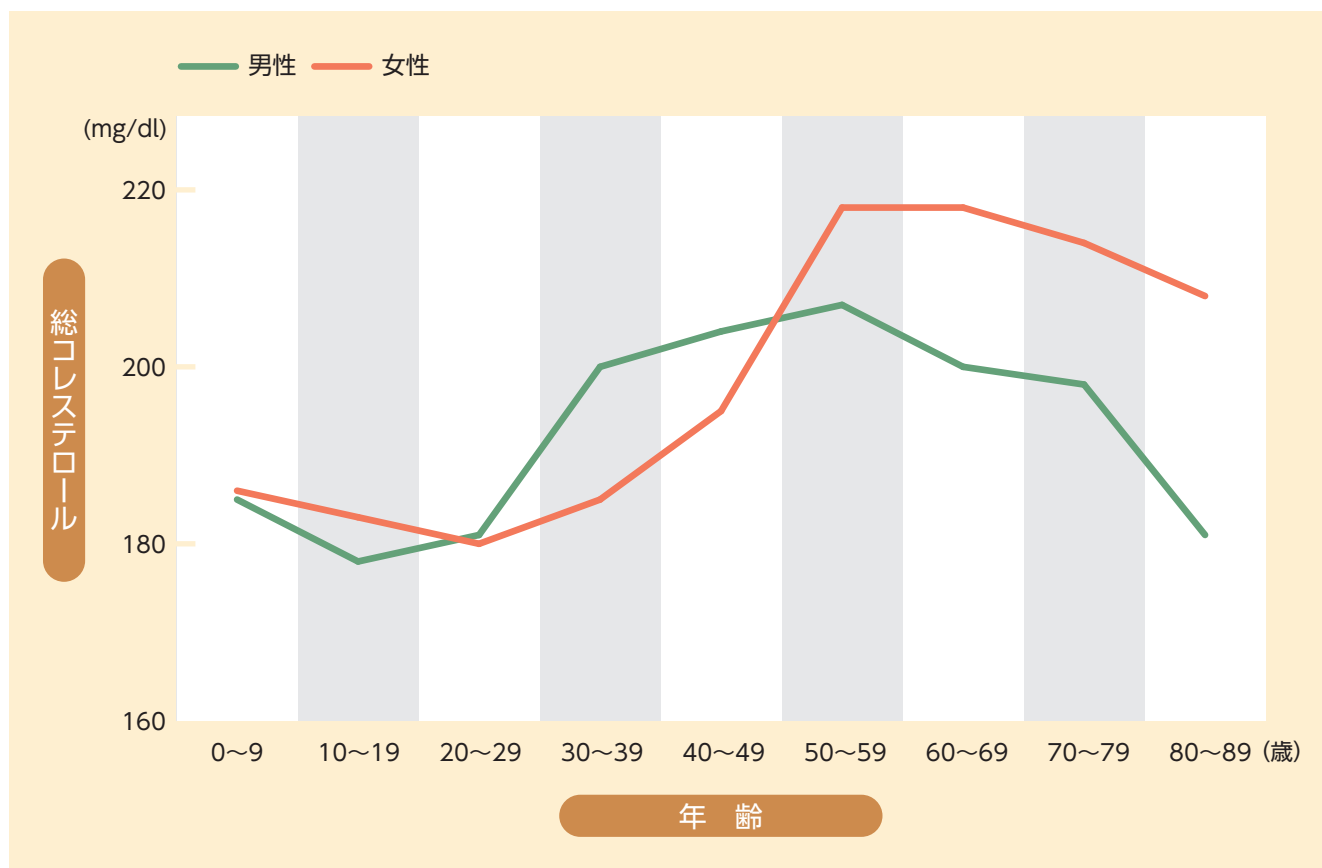
わが国では生活習慣の欧米化に伴い、脂質異常症の患者は年々、増加傾向にある。厚生労働省が平成29年に実施した患者調査によるとわが国における脂質異常症の総患者数（継続的に医療を受けていると推測される患者数）は220万5,000人で、女性は男性の2.4倍であった（男性63万9,000人、女性156万5,000人）。また、推計患者数（調査日当日に、病院、一般診療所で受療した患者の推計数）は、外来14万8,000人、入院200人で、ほとんどの患者が通院治療を受けていた。

年齢とともに男女で総コレステロール値に変動が見られることが知られている。女性の場合は閉経前後から脂質異常症が増加し、高齢になるにつれ女性においても動脈硬化性疾患のリスクが高くなる。

現在、わが国の女性の冠動脈疾患発症率は欧米に比べて低いものの、食生活の欧米化や運動不足などによる動脈硬化性疾患の増加が懸念される。治療にあたっては、家族性高コレステロール血症などの原発性脂質異常症と、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群や糖尿病性・薬剤性などの続発性（二次性）脂質異常症との鑑別も重要である。

図 1

西暦2000年日本人の血清脂質調査における年齢別、男女別総コレステロール値



Arai et al. J Atherosclerosis and Thrombosis. 2005;12(2):98-106. より作図

## 動脈硬化症のリスク因子としての脂質異常症

高齢者では成人に比べ動脈硬化性疾患の発症リスクが高く、脳血管障害、冠動脈疾患を発症したあとの予後も不良であるとともに要介護状態となるリスクも高い。わが国では高齢者が要介護者となる原因の第2位は脳血管疾患(脳卒中)である(厚生労働省 平成28年国民生活基礎調査)。また、死因についても、65~84歳の高齢者において、心疾患が第2位、脳血管疾患が第3位であると推計されている(厚生労働省 平成30年人口動態統計月報年計(概数))。

脂質異常症は、包括的リスク管理チャート(図2)にあるとおり、糖尿病や高血圧、喫煙等と並び動脈硬化性疾患の主要なリスク因子である。脂質異常症は高LDL-コレステロール血症、高トリグリセライド血症など血中脂質の異常をきたす生活習慣病であり、総コレステロール値、Non-HDLコレステロール値(総コレステロール値からHDLコレステロール値を引いた数値)、LDLコレステロール値が高くなれば、高齢者においても冠動脈疾患の発症リスクが増加するという様々な研究報告が得られている。従って、高齢者において、動脈硬化性疾患の一次予防、二次予防に向けて脂質異常症を適切に管理することは極めて重要である。また、高齢者ではフレイルや甲状腺機能低下症などの合併による脂質異常症の発症リスクが高まる。

脂質異常症は痛みやかゆみなどの自覚症状がないために、患者が積極的に治療に取り組まない場合もある。しかし、脂質異常症を放置すると、症状がないまま動脈硬化が進行して脳梗塞や弁狭窄などを発症し、生命の危険にさらされたり後遺症やQOLの低下のリスクが懸念される。症状がないからそのまましておくのではなく、進行を防ぐために適切な治療を続けることの重要性を患者に伝え、治療の意義を理解してもらう必要がある。リスク管理に当たっては、図2を参考にする。

図2 脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート2019 概略



脳心血管病協議会「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート2019」より作図

動脈硬化性疾患には冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患がある。動脈硬化性疾患の予防のための脂質異常症の治療において、臨床症状が出現する前に動脈硬化の有無と程度を把握し、その進展予防及び退縮を考慮に入れた危険因子の管理・治療を行う必要がある。脂質異常症の患者以外にも、高血圧、糖尿病、肥満、喫煙者、冠動脈疾患・脳卒中の家族歴のある方には動脈硬化の進展度の診断が重要である。動脈硬化の一次予防においては非侵襲的な検査(表1)が中心となるが、二次予防では血管造影をはじめとした侵襲的な検査も必要で、早期の段階で病院への紹介を含め、専門の医師との連携を図る。

非侵襲的検査法は形態学的検査法と血管機能検査法の2つに大別される。

形態学的検査は動脈硬化診断において確認が必要なプラーク病変や石灰化病変、狭窄病変の存在など、心血管イベント発症リスクの評価が可能である。

一方、血管機能検査法は表1に示す検査項目については、血圧脈波検査装置により簡便に測定できる。しかし、測定方法、結果の解釈などに一定の見解が示されていないため、種々の検査の特徴を踏まえ、組み合わせる等の工夫が必要である。

表1 動脈硬化の非侵襲的検査法の例

分類	名称	特徴
形態学的検査法	超音波エコー検査 (リニア型7MHz以上)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・頸動脈、下肢動脈等の末梢動脈病変を評価可能</li> <li>・特に頸動脈における、内中膜厚(IMT: Intima-Media Thickness)、プラーク性状等の評価に有用</li> </ul>
血管機能検査法	<ul style="list-style-type: none"> <li>○足関節上腕血圧比 (ABI: Ankle Brachial Index)</li> <li>○足趾上腕血圧比 (TBI: Toe Brachial Index)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下肢動脈の閉塞、狭窄を評価可能</li> <li>・ABIは0.9以下、TBIは0.6以下で下肢動脈の閉塞性病変が疑われる</li> </ul>
	脈波伝播速度 (baPWV : brachial ankle Pulse Wave Velocity)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・動脈硬化度を評価可能</li> <li>・測定時の血圧の影響を受ける</li> </ul>
	心臓足首血管指数 (CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・動脈硬化度を評価可能</li> <li>・測定時の血圧の影響を受けにくいいため、結果が安定している</li> </ul>

## 高齢者の脂質異常症の治療

脂質異常症の診断に当たっては、空腹時採血(10時間以上の絶食)で総コレステロール(TC)、トリグリセライド(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)を測定し、Friedewald式( $TC - HDL-C - TG/5$ )もしくは直接法にてLDLコレステロール(LDL-C)を求める。ただし、食後採血の場合やTGが400mg/dL以上の時にはこの式は用いることはできないため、Non-HDLコレステロール(Non-HDL-C)、LDL-C直接法を用いる。なお、LDL-C直接法はTGが1000mg/dLまで、Non-HDL-Cは600mg/dLまでで、正確性が担保される。診断基準を表2に示す。なお、脂質異常症には表3のような表現型があり、程度によるが一般的にはコレステロールおよび中性脂肪が高いもののほうが動脈硬化が進行しやすい。

高齢者においても脂質異常症の治療の基本は、食事療法、運動療法である。しかし、特に後期高齢者においては、食事療法によって低栄養やサルコペニアの発症につながらないよう配慮をするとともに、運動機能の低下によって運動療法そのものが困難な場合もあり、患者の身体状態を十分に把握した上での実施が求められる。その上で薬物治療を行う場合は、認知機能、生活機能障害、服薬管理能力、介護の必要性、薬物動態の加齢変化、併存疾患やその治療薬等についても考慮し慎重に処方する。

なお、脂質異常症には、(1)コレステロールだけが低いもの(IIa型)(2)主としてトリグリセライドだけが低いもの(IV型)(3)その両方が低いもの(IIb型)などの表現型があり、程度によるが一般的にはコレステロールおよび中性脂肪が高いもののほうが動脈硬化が進行しやすい。

表3 脂質異常症の表現型(WHO分類)

型	増加するリポ蛋白分画	増加する脂質
I	カイロミクロン	TG
IIa	LDL	コレステロール
IIb	LDLとVLDL	TGおよびコレステロール
III	IDL(レムナント)	TGおよびコレステロール
IV	VLDL	TG
V	カイロミクロン、VLDL	TGおよびコレステロール

表2 脂質異常症診断基準(空腹時\*採血)

LDLコレステロール(LDL-C)	140mg/dL以上	高LDLコレステロール血症
	120~139mg/dL	境界域高LDLコレステロール血症**
HDLコレステロール(HDL-C)	40mg/dL未満	低HDLコレステロール血症
トリグリセライド(TG)	150mg/dL以上	高トリグリセライド血症
	170mg/dL以上	高Non-HDLコレステロール血症
Non-HDLコレステロール(Non-HDL-C)	150~169mg/dL	境界域高Non-HDLコレステロール血症

\* 10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。

\*\*スクリーニングで境界域高LDL-C血症、境界域高Non-HDL-C血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

- LDL-CはFriedewald式( $TC - HDL-C - TG/5$ )または直接法で求める。
- TGが400mg/dL以上や食後採血の場合はNon-HDL-C( $TC - HDL-C$ )かLDL-C直接法を使用する。ただしスクリーニング時に高TG血症を伴わない場合はLDL-Cとの差が+30mg/dLより小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。

引用:動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版(日本動脈硬化学会)

## 脂質管理目標値

冠動脈疾患の既往はないもののリスク因子となる合併症を有する患者は高リスクに区分される。合併症がない患者に対しては吹田スコアを用いたリスク分類が推奨されているが、日常診療でより簡便に判断するため、吹田スコアを計算するウェブサイトや簡易版リスク分類(図3)も提案されている。ただし、75歳以上の高齢者にはこれらリスク分類は適用されず、現時点では一次予防における治療指針はない。従って、主治医が治療を行うべきか否かの判断を行わざるを得ない。

脂質管理目標値設定に当たっては、表4を活用する。家族性高コレステロール血症の場合、動脈硬化を専門とする医師による治療が望ましい。

**表 4** リスク区分別 脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値(mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、 薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正とともに 薬物療法を考慮する	冠動脈疾患の 既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

\*家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態(非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患(PAD)、慢性腎臓病(CKD)、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙)を合併する時はこれに準ずる。

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいてもLDL-Cが180mg/dL以上の場合は薬物療法を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと。
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、その後Non-HDL-Cの達成を目指す。
- これらの値はあくまでも到達努力目標値であり、一次予防(低・中リスク)においてはLDL-C低下率20~30%、二次予防においてはLDL-C低下率50%以上も目標値となり得る。

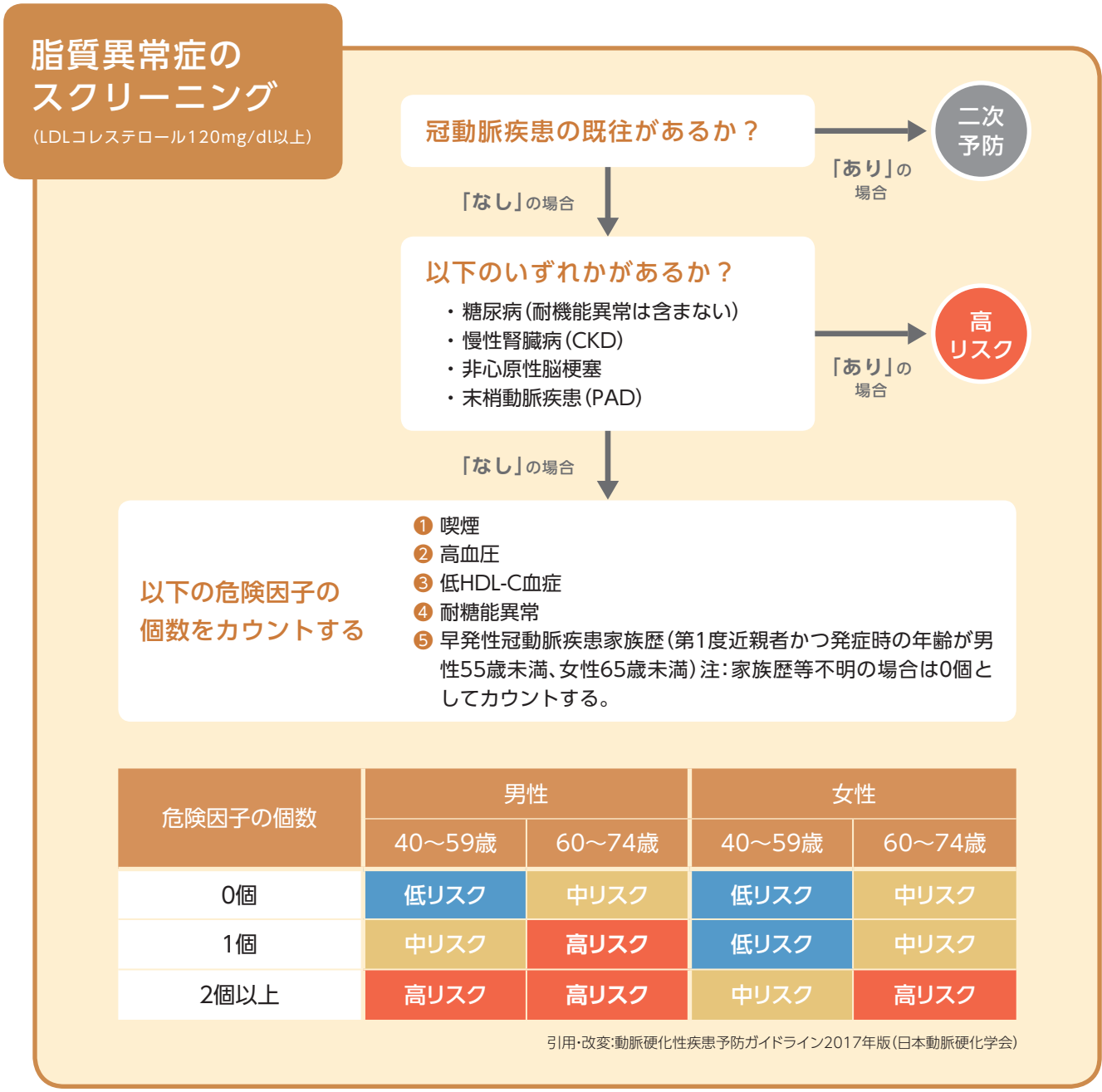
引用・改変:日本動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版(日本動脈硬化学会)

### 高齢脂質異常症患者のエンドオブライフにおける治療


エンドオブライフにおいては、食欲低下や嚥下困難により薬を服用することが困難な場合がある。そのような患者では、少しでも安全に内服薬を減らすことができれば、QOL向上につながる可能性がある。それを裏付けるデータとして、余命が1年以内と想定されるエンドオブライフの患者において、服用中のスタチンを中止した場合のQOLや経済効果を検討した海外の介入研究の報告がある。この研究では、スタチン中止による死亡や心血管イベントの増加はなく、むしろ、QOLが改善し、医療費の節減効果が認められた(Kutner JS et al. JAMA Intern Med 2015;175:691-700)。

エンドオブライフの患者に対しては、服用中のスタチンを中止することも選択肢の一つであると考えられる。ただし、一次予防でもスタチンによる心血管イベント抑制効果は3~4年間の治療で認められるため、生命予後が少なくとも3年以上見込まれる場合にはスタチン治療の対象となりうる。

図 3 冠動脈疾患予防からみたLDLコレステロール管理目標設定のためのフローチャート  
(危険因子を用いた簡易版)



日本動脈硬化学会 冠動脈疾患発症予測・脂質管理目標値設定アプリ  
[http://www.j-athero.org/publications/gl2017\\_app.html](http://www.j-athero.org/publications/gl2017_app.html)



## 脂質異常症治療薬

脂質異常症治療薬としてはスタチン系薬、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、陰イオン交換膜樹脂、プロブコール、PCSK9阻害薬、MTP阻害薬、フィブラート系薬、選択的PPAR $\alpha$ モジュレーター、ニコチン酸誘導体、n-3系多価不飽和脂肪酸の10つの種類がある(表5)。脂質異常症治療で重要なのはLDLコレステロールの管理であり、薬物療法を行うに当たってはスタチンを第一選択薬として、必要に応じて他の薬剤の併用について考慮するのが基本である。その他、単剤療法では、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)、陰イオン交換樹脂(レジン)、スタチン不耐患者にはPCSK9阻害薬が考えられる。

表5 高齢者脂質異常症患者の治療において注意を要する薬物と推奨される使用法

分類	代表的な一般名	代表的な商品名	LDL-C	Non-HDL-C	TG
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	メバロチン、リポバス、ローコール、リピトール、リバロ、クレストール	▼   ▼▼	▼   ▼▼	▼
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	ゼチーア	▼	▼	▼
陰イオン交換膜樹脂	コレスチミド、コレスチラミン	クエストラン、コレバイン	▼	▼	▲
プロブコール	プロブコール	プロブコール	▼	▼	—
PCSK9阻害薬	エボロクマブ、アリロクマブ	レパーサ、プラルエンツ	▼▼▼	▼▼▼	▼   ▼▼
MTP阻害薬	ロミタピド	ジャクスタピッド	▼▼	▼▼	▼▼
フィブラート系薬	ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート	ベザトールSR、リピディル、リポクリン、クロフィブラート「ツルハラ」	▲   ▼	▼	▼▼
選択的PPAR $\alpha$ モジュレーター	ペマフィブラート	パルモディア	▲   ▼	▼	▼▼
ニコチン酸誘導体	ニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェロール	ペリシット、コレキサミン、ユベラン	▼	▼	▼
n-3系多価不飽和脂肪酸	イコサペント酸エチル、オメガ-3脂肪酸エチル	エパデール、ロトリガ	—	—	▼



前期高齢者(65歳以上74歳以下)においては、スタチン投与によって、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞の一次および二次予防の両方で効果が期待できることが複数の研究から示されている。しかし、後期高齢者(75歳以上)においては、冠動脈疾患の二次予防効果を示す研究報告はあるが、一次予防の有効性を示す十分なエビデンスがないため、喫煙や食事などの患者の生活習慣や合併症を確認し他の動脈硬化性疾患のリスクの有無に応じて慎重に投薬を判断する。

閉経前女性のコレステロール値増加に対する治療は生活習慣改善を優先し、家族性高コレステロール血症などリスクの高い場合は薬物治療を行う。冠動脈疾患の生涯リスクを考慮して早期からの予防を検討する。

▲<50% ▼-50~30% ▼-20~30% ▼-10~-20% ▲10~20% ▲▲20~30% — -10~10%

HDL-C	主な副作用・理由	推奨される使用法
▲   —	横紋筋融解症、筋肉痛や脱力感などミオパチー様症状、肝障害、認知機能障害、空腹時血糖値およびHbA1c値の上昇、間質性肺炎など	LDL-Cが高い脂質異常症(Ⅱa型)
▲	消化器症状、肝障害、CK上昇 ※ワルファリンとの併用で薬効増強を認めることがあるので注意が必要である	家族性高コレステロール血症(ホモ接合体性)、シトステロール血症
▲	消化器症状 ※ジギタリス、ワルファリンとの併用ではそれら薬剤の薬効を減ずることがあるので注意が必要である	LDL-Cが高い脂質異常症(Ⅱa型)
▼	可逆性のQT延長や消化器症状など	LDL-Cが高い脂質異常症(Ⅱa型)
▲   —	注射部位反応、鼻咽頭炎、胃腸炎、肝障害、CK上昇など	家族性高コレステロール血症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な高コレステロール血症
▼	肝炎、肝機能障害、胃腸障害	家族性高コレステロール血症(ホモ接合体性)
▲▲	横紋筋融解症、胆石症、肝障害など	高TG血症、特にⅢ型脂質異常症
▲▲	横紋筋融解症、胆石症など	高TG血症(LDL-Cのみが高い場合は推奨されない)
▲	顔面潮紅や頭痛、肝障害など	高LDL-C血症、高TG血症やレムナントリポ蛋白が増加する脂質異常症
—	消化器症状、出血傾向や発疹など	TGが上昇する脂質異常症、特にⅡb型高脂血症やⅣ型高脂血症

## 併用療法

単剤で効果が不十分な場合には、増量または作用機序の異なる薬剤の併用を検討する。

スタチン以外の薬剤についてはスタチンとの併用で主に用いられるが、高齢者への投与においては十分なエビデンスがないため、慎重に投与を行う必要がある。併用する場合、スタチンとエゼチミブの組み合わせや合剤の利用はアドヒアランス向上につながる可能性があるが、重篤な肝障害の患者には禁忌である。

スタチンとフィbrate系薬剤を併用する場合は、両剤とも横紋筋融解症の発症リスクがあることから、特に腎機能低下リスクの高い高齢者では注意する（これまで腎機能低下患者に対するスタチン系薬剤とフィbrate系薬剤の併用は添付文書で「原則禁忌」とされていたが、海外の状況及び臨床現場の要望を踏まえ、平成30年10月、併用が可能な形に添付文書の改訂がなされた。）。

## 高齢者に対するスタチン投与の留意点

高齢者は複数の疾患に罹患していることも多く、それぞれの併存疾患に対して投与された薬剤同士で薬物相互作用が起こりやすいため、それに起因する副作用の発現が懸念される。高齢者ではスタチン投与で糖尿病の新規発症が有意に増加するため注意する。

スタチン系薬は、表6に示すようなCYP阻害薬との併用で血中濃度が増加する可能性があり、その有害作用に注意する必要がある。これまでにCYP代謝に影響する薬物とスタチンとの併用による横紋筋融解症の発症が多数報告されている。一方、リファンピシン、バルビツール酸などCYPを誘導する薬剤では逆に併用によってスタチンの効果が減弱する可能性がある。

CYP以外でも、スタチンは乳癌耐性蛋白やOATP1B1等のトランスポーターの影響を受ける。乳がん耐性蛋白やOATP1B1を阻害するシクロスポリンは特にロスバスタチン、ピタバスタチンとの併用が禁忌である。

表 6 スタチン投与で留意すべき薬物相互作用（肝代謝）

CYP	代謝を受けるスタチン		CYP阻害薬（スタチン濃度↑）	
	代表的な一般名	代表的な商品名	代表的な一般名	代表的な商品名
CYP3A4	アトルバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン	リピートル、リポバス、リバロなど	カルシウム拮抗薬（ジルチアゼム、ニフェジピン、アムロジピン、ベニジピンなど）、ワルファリン、レパグリニド*	ヘルベッサ、アダラート、ノルバスク、コニール、ワーファリン、シュアポストなど
CYP2C9	フルバスタチン、ロスバスタチンなど	ローコール、クレストール	ARB（バルサルタン、アジルサルタンなど）、ワルファリン、グリニド（ナテグリニド、ミチグリニド）、グリメピリド	ディオバン、アジルバ、ワーファリン、ファスティック、グルファスト、アマリールなど

\*レパグリニドは主としてCYP2C8で代謝を受けるが、一部CYP3A4も関与する。

引用・改変：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版（日本動脈硬化学会）

## 専門の医師との連携

脂質異常症の初期には、食事や運動など生活習慣の改善をまず指導するが、効果があまりみられない場合、狭心症や心筋梗塞のリスクが高い場合には薬物治療を行う。しかし高齢者では他の疾患の併発を検討する必要があり、治療開始前には図2(P3)にあるように、専門の医師への相談あるいは患者を紹介する必要性を検討する(ステップ1c)。特に、脂質異常症に関して、右のような場合には専門の医師との連携が重要である。

- 遺伝的要素が濃厚な例
- 家族性高コレステロール血症(FH)が疑われる場合
- スタチン不耐(スタチン最大耐容量+エゼチミブの併用でも管理目標値に達しない場合など)
- TGが500mg/dL以上の場合
- HDL-Cが30mg/dL未満の場合

## 患者等への説明

### 看護・介護のポイント

- 個々の生活習慣や活動性を考慮に入れて、食事療法・運動療法を支援する。
- 薬物治療を行っている場合には、副作用に注意すると共にアドヒアランスに注意する。

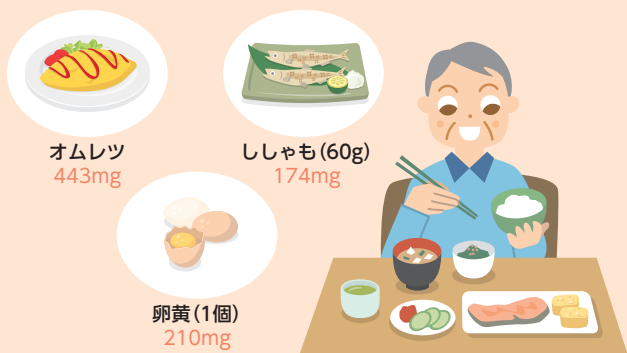
### 患者説明のポイント

- 脂質異常症は冠動脈疾患など動脈硬化性疾患の危険因子であることを説明する。
- 動脈硬化性疾患予防のための治療の目標として、LDLコレステロールとともにNon-HDLコレステロールを指標にすることを説明する。
- 食事療法・運動療法や禁煙など生活習慣の改善によりLDLコレステロール、TGの低下、HDLコレステロールの上昇が期待できることを説明する。
- フレイル、サルコペニアが要介護要因となるため、適切な栄養管理とともに運動習慣が重要であることを説明する。

コレステロールの摂取は  
1日200mg以下にしましょう

こんなに含まれているコレステロール

〈コレステロール含有量〉



参考:主婦の友 「食品・料理のコレステロール値ハンドブック」

脂質を改善するために運動を

「楽」から「ややきつい」と感じる運動

例) 水中エクササイズ、ウォーキング

1日30分以上、週180分以上



秋下 雅弘 (東京大学大学院医学系研究科加齢医学)

荒井 秀典 (国立長寿医療研究センター)

荒木 厚 (東京都健康長寿医療センター)

江澤 和彦 (日本医師会常任理事)

清水恵一郎 (日本臨床内科医会 社会保険部医療保険担当)

羽鳥 裕 (日本医師会常任理事)

羽生 春夫 (東京医科大学高齢総合医学)

松本 吉郎 (日本医師会常任理事)

榎木 宏実 (大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学)



超高齢社会におけるかかりつけ医のための適正処方の手引き

4 脂質異常症

発行 公益社団法人 日本医師会

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121 (代)