

第11回

更年期の女性の
高脂血症対策を
考える東京大学医学教育国際協力研究センター
水嶋春朔 Mizushima, Shunsaku独立行政法人国立健康・栄養研究所
佐々木敏 Sasaki, Satoshi

健診で高脂血症（総コレステロール 250 mg/dl, HDL-コレステロール 50 mg/dl, 中性脂肪 70 mg/dl）を指摘された更年期の女性（表1）について、どのくらいの値を目標に、どのくらいの期間、栄養指導や生活習慣の指導をすればよいのでしょうか？ 高脂血症は、急性心筋梗塞などの危険因子と聞いていますが、医療機関ですぐに薬による治療が必要なのでしょうか？（東京都, RY）

日本動脈硬化学会から動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版が 7 月に発表されました（表 2, 3）。このガイドラインを参考にすると、「総コレステロール値が 220 mg/dl 以上なので、高脂血症と診断されますが、ほかの危険因子はないので、患者カテゴリーは「A」になって、管理目標値は 240 mg/dl です。まずライフスタイルの改善からはじめて、あと 10 mg/dl さげましょう」ということになりましたが、ご納得いただけますか？？

根拠に基づく医療（EBM）が推進され、各疾患に対する診療ガイドラインが厚生科学研究費による研究班や各学会で検討され、発表されています。生活習慣病でも、高血圧や高脂血症、糖尿病などについて、指導や治療の考え方がまとめられています。

今回は、更年期女性の高脂血症を例にして、ガイドラインの考え方やその背景として押さえるべき根拠、さらには、健診で用いられる基準値の考え方について取り上げてみましょう。

動脈硬化性疾患診療ガイドラインは、日本動脈硬化学会（理事長：松澤佑次）の動脈硬化診療・疫学委員会（委員長：馬淵 宏）が、さまざまな国内外の資料を検討して、わが国の動脈硬化性疾患の予防と治療を目的として、まとめたものです。動脈硬化性疾患のうち、とくに冠動脈疾患を念頭にし、管理目標は高脂血症を中心にしたものですが、ほかの冠危険因子も十分に考慮したとしています。そして「本ガイドラインは臨床医に動脈硬化性疾患の予防や治療判断の情報を提供するものであるが、個々の患者の治療目標や治療手段の最終判断は直接の臨床医によるものである」と、最終判断は主治医にあるということを強調しています。詳細は、日本動脈硬化学会の HP (<http://jas.umin.ac.jp/>) にありますのでご参照ください。

更年期女性の高脂血症対策の根拠

閉経となって更年期を迎えた女性は、食生活も運動習慣もほとんど変わらないのに、コレステロールが上がったり、血圧が上昇したり、イライラしたり、いろいろな症状（不定愁訴）が出てきた

表1 更年期女性の高脂血症の事例

- ・ 54 歳, 女性, 生理なし
- ・ 健診で 5 年前より高コレステロール血症を指摘される
- ・ 今回健診, 空腹時採血結果:
血清コレステロール値 250 mg/dl
HDL-コレステロール 50 mg/dl
中性脂肪 70 mg/dl
- ・ ほかに異常なく, 既往歴もない
- ・ 喫煙しない, 酒少々 (週に 1~2 回, 赤ワイン 1~2 グラス)
- ・ 食事は自分なりに気をつけている
- ・ 家族歴に虚血性心疾患なし

表2 高脂血症の診断基準（血清脂質値：空腹時採血）

高コレステロール血症	総コレステロール	≥ 220 mg/dl
高LDL-コレステロール血症	LDL-コレステロール	≥ 140 mg/dl
低HDL-コレステロール血症	HDL-コレステロール	< 40 mg/dl
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	≥ 150 mg/dl

日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患診療ガイドライン
2002 年版 (<http://jas.umin.ac.jp/>)

表3 患者を LDL-コレステロール値以外の主要冠危険因子の数により分けた 6 群の患者カテゴリーと管理目標値

患者カテゴリー	脂質管理目標値 (mg/dl)				その他の冠危険因子の管理				
	冠動脈疾患*	他の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	< 240	< 160	≥ 40	< 150	高血圧学会のガイドラインによる	糖尿病学会のガイドラインによる	喫煙
B 1		1	< 220	< 140					
B 2		2							
B 3		3							
B 4		4 以上							
C	あり		< 180	< 100					

TC: 総コレステロール, LDL-C: LDL-コレステロール, HDL-C: HDL-コレステロール, TG: トリグリセリド

**冠動脈疾患とは、確定診断された心筋梗塞、狭心症とする。

*LDL-C 以外の主要冠危険因子: 加齢 (男性 ≥ 45 歳, 女性 ≥ 55 歳), 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低 HDL-C 血症 (< 40 mg/dl)

- ・ 原則として LDL-C 値で評価し, TC 値は参考値とする。
- ・ 脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める。
- ・ 脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併は B 4 扱いとする。

- ・ 糖尿病があれば他に危険因子がなくとも B 3 とする。
- ・ 家族性高コレステロール血症は別に考慮する。

りすることが知られています。検診などで基準値を超えていて、生活習慣の改善指導が必要な方を対象とした教室（高脂血症教室、高血圧教室など）にも、多くの更年期の女性がこられますね。

さて、そうした更年期の女性の高脂血症対策を今回は取り上げてみます。まず、更年期の女性の高脂血症を指導、あるいは治療する必要性の根拠について確認しましょう。

【クイズ】根拠に基づく高脂血症対策

つぎにあげる七つの研究結果のうち、そもそも「更年期女性のコレステロールを虚血性心疾患発

症予防のために低下させる必要があるかどうか」の根拠として押さえておくべきものはどれだと考えられますか？ 二つ選んでみてください。

- (1) ラットに高コレステロール食を与えると心筋梗塞が発生する
- (2) ヒトの冠動脈の動脈硬化の部分にはコレステロールが沈着している
- (3) 血清コレステロールの高い集団では、虚血性心疾患の頻度が高い
- (4) 血清コレステロールの高い人には、虚血性心疾患の頻度が高い
- (5) 血清コレステロールの高い女性には、虚血性

心疾患の頻度が高い

(6)血清コレステロールの高い女性のコレステロールを下げると、虚血性心疾患の頻度が減少する
(7)高脂血症のAさんは、「コレサガールジュース」を飲んで、コレステロールが下がった

(1)は動物実験、(2)は病理学的知見ですが、更年期女性の高脂血症対策とは、直接関係ありません。

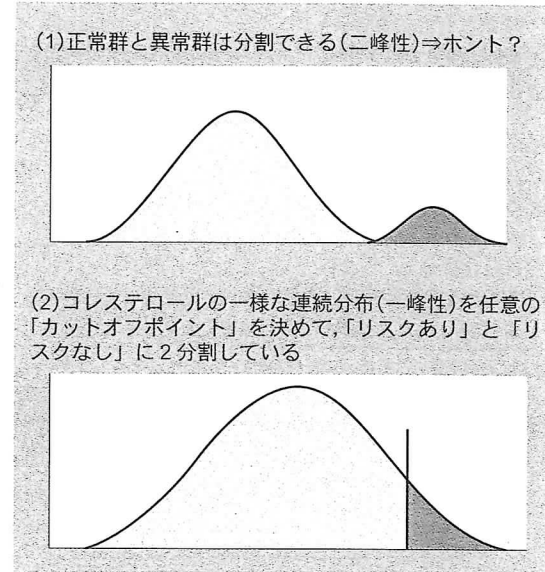
(3)は、欧米ではコレステロール摂取が多くて、虚血性心疾患も高いですね、という説明によく使われます。しかし、地域集団ごとの比較は、地域相関研究や生態学的研究といって、因果関係の糸口にはなりません。このことは、本連載の第5回「地域相関研究（生態学的研究）の特徴と限界」（第100巻第5号P.596）で詳しく説明しましたね。

(4)はコホート研究です。ベースライン調査（最初の健診調査）で、数千人規模の集団を対象に個人ごとのコレステロールについての情報を得て、数年から20年くらいにわたって、対象とした一人ひとりが虚血性心疾患を発症したかどうか観察します。その結果、はじめの健診調査のデータと虚血性心疾患発症（あるいは死亡）との関連の強さを相対リスクで測定して、危険因子（リスクファクター）を割り出します。米国のフラミンガム研究や日本の久山町研究などが有名ですね。対象は、男性のみか、男女合わせた場合が多いです。

(5)は、女性を対象としたコホート研究です。

(6)は、介入研究です。コレステロールが高い女性を2群に割り付けて、一方の群のコレステロールを低下させ、他方をそのままにして、虚血性心疾患の発症を観察します。無作為に割付をした場合には、無作為割付比較対照試験（RCT）と呼んで、コレステロール低下（介入）群とそのまま（対照）群で、虚血性心疾患の発症に差があれば、低下させることが虚血性心疾患発症予防のために有効であると結論づけることができます。また差がなければ、低下させることが虚血性心疾患発症予防のために有効とはいえない（発症率がかわらな

図1 分布を診ることが大切！



いのなら、低下させなくてもよいでしょう…」ということになります。

(7)は、健康情報番組や健康情報雑誌によくある「事例報告」ですね。うまくいった事例だけを取り上げ、うまくいかなかった人の情報や、全体で何人が取り組んで、何人がうまくいったのかといった「分母」に相当する情報が欠けるなど、(選択)バイアスがかかった情報です。

したがって、更年期女性の高脂血症の対策を考えるうえで、そもそもコレステロールを虚血性心疾患発症予防のために低下させる必要があるかどうかの根拠を与える研究は、(5)と(6)ということになります。また閉経期の女性で、そもそも虚血性心疾患発症率や死亡率が高いのかどうか、虚血性心疾患疾病登録（コホート研究など）や人口動態統計などで押さえておく必要があります。閉経期（とくに50代）に虚血性心疾患死亡率が上がるといふデータは国内の主要なコホート研究においてもありません。

カットオフポイントの考え方

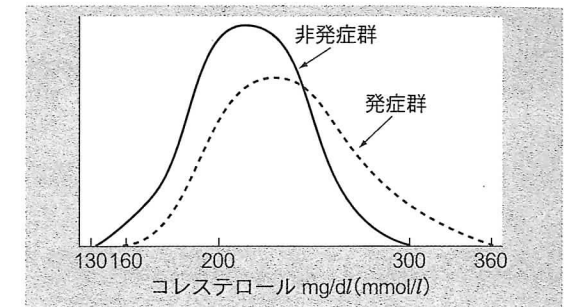
健診をして、正常、異常にわけける値をカットオ

フポイントといいます。ツベルクリン反応では、発赤の直径が4mm以下が陰性、10mm以上が陽性ですね。B型肝炎の抗体なども基準があります。またがん検診も、「異常あり」か「異常なし」に二分割されますね。これらは図1の(1)のように、異常群と正常群かで二分割されるとしています。

しかし、コレステロール値や血圧値、血糖値は、そうはいかないのです。図1の(1)のように、高脂血症、高血圧、糖尿病が、正常群とあたかも違う群に分割できるように錯覚することがありますが、そうではありません。図1の(2)のように、任意にきめた基準値（カットオフポイント）で、高値と正常値をとりあえず決めてはいるのです。図2には、循環器疾患の危険因子を明らかにしたこと有名な米国のフラミンガム研究における、虚血性心疾患を発症した群の総コレステロールの分布（破線）と発症しなかった群の総コレステロールの分布（実線）を示しています。発症群の総コレステロール値の分布（160～360 mg/dl）と非発症群の総コレステロール値の分布（130～300 mg/dl）はほとんど重なり合っているのがわかりますね。この値より高いと虚血性心疾患を起こして、この値より低いと起こさないという値（図1の(1)のような）は存在しないのです。つまり発症群と非発症群を分ける基準値は実はないのです。

明確な基準値がないときの考え方は、リスク（発症しやすさ）の程度を目安ということになります。相対リスクは、発症が低いと考えられる基準と比較して何倍発症しやすいかという程度（因果関係の強さ）を表わします。また寄与リスクは、発症が低いと考えられる基準より発症が高い群などでは、実数として何人余計に発症しているのかという程度（予防効果）を表わします。また寄与割合という、虚血性心疾患発症者の内訳に占めるそれぞれのコレステロールのカテゴリーの割合も重要です。フラミンガム研究ではコレステロールが280以上のハイリスクの人は、実は虚血性心疾患発症者の内訳の2割程度にしか過ぎないのです。

図2 虚血性心疾患発症群と非発症群の総コレステロール値の分布（フラミンガム研究、26年追跡結果より作図）



また200以下であっても、虚血性心疾患発症者の内訳の35%もが含まれているのです。

まとめ

閉経期女性の高脂血症対策の根拠は、まず虚血性心疾患の発症率、死亡率が高いのかどうか（予防の必要性）です。そして、高脂血症の閉経期女性のコレステロールを低下させると虚血性心疾患の発症率が下がるのかどうか（予防の有効性）です。さらに、必要な対策は、ある基準値以上のハイリスク群への働きかけ（ハイリスク・ストラテジー）なのか、集団全体への働きかけ（ポピュレーション・ストラテジー）なのか（対策の有効性）です。

文献

- 1) 水嶋春朝：地域診断のすすめ方：根拠に基づく健康政策の基盤。医学書院、2000。
- 2) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版（<http://jas.umin.ac.jp/>）。

編集部より

このコーナーでは読者からの質問を受けつけています。水嶋先生、佐々木先生に質問のある方は、巻末のアンケートにお寄せください。E-mail(jcn@ishiyaku.co.jp)で編集部宛にお寄せください。質問をとりあげさせていただいた方には、掲載号をお送りします。