2023年3月17日更新
2023年3月10日発行

2021–2022年度活動

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

JCS 2023 Guideline on the Primary Prevention of Coronary Artery Disease

合同研究班参加学会

日本循環器学会　日本栄養・食糧学会　日本小児循環器学会　日本女性医学学会
日本腎臓学会　日本心臓病学会　日本心臓リハビリテーション学会　日本高血圧学会
日本糖尿病学会　日本動脈硬化学会　日本老年医学会

班長

藤吉　朗
和歌山県立医科大学医学部
衛生学講座

香坂　俊
慶應義塾大学医学部
循環器内科
（副班長）

班員

小倉 正恒
東金九十九里地域医療センター
東千葉メディカルセンター　代謝・内分泌内科
千葉大学大学院医学研究院　総合医科学講座

竹屋　泰
大阪大学大学院医学系研究科
保健学専攻老年看護学

原　光彦
和洋女子大学家政学部
健康栄養学科

若槻 明彦
愛知医科大学医学部
産婦人科学講座

甲斐 久史
久留米大学医療センター
循環器内科

田村 功一
横浜市立大学医学部
循環器・腎臓・高血圧内科学

増田 大作
りんくう総合医療センター
循環器内科

佐田 政隆
徳島大学大学院医歯薬学研究部
循環器内科学分野

西尾 善彦
鹿児島大学大学院　医歯学総合研究科
糖尿病・内分泌内科学分野

宮松 直美
滋賀医科大学医学部看護学科
臨床看護学講座（成人看護学）

関口 健二
信州大学医学部附属病院
総合診療科

秦　　淳
九州大学大学院　医学研究院
衛生・公衆衛生学分野

吉田　博
東京慈恵会医科大学附属柏病院
中央検査部

協力員

片岡 裕貴
京都民医連あすかい病院
内科

国村 彩子
愛知医科大学
循環器内科

金岡 幸嗣朗
国立循環器病研究センター
オープンイノベーションセンター(OIC)
情報利用促進部

小坂 鎮太郎
板橋中央総合病院
総合診療科

樺山　舞
大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
総合ヘルスプロモーション科学講座

澤野 充明
Yale New Haven Hospital Center for Outcomes Research and Evaluation
慶應義塾大学医学部　循環器内科

河口 謙二郎
千葉大学予防医学センター
社会予防医学部門

寺内 公一
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
茨城県地域産科婦人科学講座

新居 正基
静岡県立こども病院
循環器科

濵田　治
高槻病院
総合内科

東山　綾
和歌山県立医科大学
衛生学講座

深澤 隆治
日本医科大学
小児科

藤岡 由夫
神戸学院大学
栄養学部栄養学科臨床栄養学部門

宮崎 あゆみ
JCHO 高岡ふしき病院
小児科

八木 秀介
徳島大学大学院医歯薬学研究部
循環器内科学分野

外部評価委員

赤阪 隆史
和歌山県立医科大学
第 4 内科（循環器内科）

野出 孝一
佐賀大学医学部
内科学講座

三浦 克之
滋賀医科大学
NCD 疫学研究センター

南野　徹
順天堂大学大学院医学研究科
循環器内科

（五十音順，構成員の所属は 2022 年 12 月現在）

目次

改訂にあたって 9

表 1　推奨クラス分類 9
表 2　エビデンスレベル 9

第 1 章　冠動脈疾患と危険因子の疫学 10

1. わが国の冠動脈疾患の特徴 …… 10
1.1　冠動脈疾患の死亡率・罹患率の比較 …… 10
1.2　わが国の冠動脈疾患の死亡率および罹患率の時代的推移 …… 10
2. 危険因子の保有率と管理状況 …… 12
2.1　高血圧領域での疫学報告 …… 12
2.2　糖尿病領域での疫学報告 …… 12
2.3　脂質異常症領域での疫学報告 …… 14
2.4　肥満に関する疫学報告 …… 14
2.5　喫煙に関する疫学報告 …… 15

図 1　世界主要国（MONICA 研究，1985 ～ 1987 年）およびわが国（1989 ～ 1992 年）の疫学調査における急性心筋梗塞（AMI）の年齢調整罹患率（35 ～ 64 歳） 11
表 3　久山町研究における冠動脈疾患の危険因子の年齢調整保有率または平均値（標準偏差） 13
図 2　耐糖能レベル別にみた糖代謝異常の有病率の時代的推移 14

第 2 章　危険因子の評価と治療　15

1. 包括的リスク管理とリスク予測モデル …… 15
1.1 包括的リスク管理 …… 15
1.2 リスク予測モデル …… 15
1.3 包括的リスク管理の実践 …… 17
CQ 心血管疾患の一次予防としてリスク予測モデルを使用した包括的リスク管理の実践は，死亡率減少に有用か？ …… 18
2. 高血圧 …… 18
2.1 冠動脈疾患の危険因子としての高血圧症 …… 19
2.2 血圧の評価 …… 19
2.3 降圧目標 …… 19
2.4 高血圧管理における脳心血管リスク評価 …… 20
2.5. 高血圧に対する薬物療法 …… 20
3. 脂質異常 …… 23
3.1 冠動脈疾患危険因子としての脂質異常のリスク状態とスクリーニング …… 23
3.2 冠動脈疾患危険因子としての脂質異常の治療 …… 25
4. 糖尿病・肥満 …… 29
4.1 冠危険因子としての糖尿病，耐糖能異常 …… 29
4.2 糖尿病，耐糖能異常に対する治療介入のポイント …… 30
4.3 冠動脈危険因子としての肥満，メタボリックシンドローム …… 33
4.4 肥満，メタボリックシンドロームへの治療介入 …… 33
5. 栄養・食事療法 …… 34
5.1 総エネルギー摂取量と脂肪エネルギー比率 …… 35
5.2 食塩 …… 35
5.3 脂肪酸 …… 36
5.4 コレステロール …… 37
5.5 食物繊維 …… 38
5.6 果糖を含む加工食品 …… 39
5.7 大豆および大豆製品 …… 39

推奨・EL 表 4 冠動脈疾患一次予防における包括的リスク管理 15
表 5 わが国のコホート研究に基づく心血管疾患の絶対リスク予測モデルの比較 16
推奨・EL 表 6 冠動脈疾患一次予防における高血圧の評価・治療 18
表 7 降圧目標：高血圧治療ガイドライン 2019 20
図 3 高血圧治療ガイドライン 2019 における脳心血管病リスク（A）と血圧レベルに基づく高血圧管理計画（B） 21
図 4 高血圧治療ガイドライン 2019 における主要降圧薬の積極的適応（A）と積極的適応がない場合の降圧薬治療の進め方（B） 22
推奨・EL 表 8 冠動脈疾患一次予防における脂質異常症治療 23
表 9 続発性高脂血症の分類と成因 23
図 5 動脈硬化性疾患予防から見た脂質管理目標値設定のためのフローチャート（上），久山町スコアによる動脈硬化性疾患発症予測モデル（下） 26
表 10 冠動脈疾患一次予防におけるリスク区分別脂質管理目標値 27
表 11 脂質異常症治療薬の特性と副作用 28
推奨・EL 表 12 冠動脈疾患一次予防における糖尿病患者・肥満者の管理 30
表 13 2 型糖尿病の血糖降下薬の特徴 31
推奨・EL 表 14 冠動脈疾患一次予防における栄養・食事療法 34

5.8 ナッツ類 …… 39
5.9 ビタミン …… 39
5.10 アルコール …… 39
6. 運動・身体活動 …… 40
6.1 運動・身体活動の有効性 …… 40
6.2 身体的不活動の疫学 …… 40
6.3 身体的不活動のリスク …… 40
6.4 身体活動の動脈硬化性疾患，冠動脈疾患への効果 …… 41
6.5 運動の潜在的効果 …… 41
6.6 運動の種類 …… 41
6.7 有酸素運動 …… 41
6.8 レジスタンス運動 …… 42
6.9 座位時間の減少 …… 43
6.10 運動の実際 …… 43
6.11 運動療法のリスクと開始前の医学的評価 …… 43
7. 喫煙，環境要因，冠動脈疾患（CAD）発症時対処に関する患者教育・市民啓発，高尿酸血症と CAD …… 43
7.1 環境要因と CAD …… 44
7.2 CAD 発症時対処に関する患者教育・市民啓発 …… 46
7.3 高尿酸血症と CAD …… 46

推奨・EL 表 15 冠動脈疾患一次予防における運動・身体活動 40
表 16 Borg 指数と自覚的運動強度（RPE） 42
図 6 運動強度と実際の生活活動・運動 42
推奨・EL 表 17 冠動脈疾患一次予防における喫煙 44
表 18 新型タバコの分類 44
推奨・EL 表 19 冠動脈疾患一次予防における季節・気温への対応 45
推奨・EL 表 20 冠動脈疾患一次予防における大気汚染への対応 45
推奨・EL 表 21 冠動脈疾患一次予防に関連した教育・啓発 46
推奨・EL 表 22 冠動脈疾患一次予防における高尿酸血症治療 46

第 3 章 特定の注意を要する対象・病態 47

1. 高齢者 …… 47
1.1 冠動脈疾患の一次予防における高齢者の考え方 …… 47
1.2 冠動脈疾患の一次予防において高齢者で特に注意を要する病態 …… 50
2. 女性 …… 52
2.1 日本人女性における冠動脈疾患の現状 …… 52
2.2 女性における動脈硬化危険因子と冠動脈疾患との関連 …… 52
2.3 冠動脈疾患の一次予防 …… 53
2.4 ホルモン補充療法（HRT） …… 53
3. 家族性高コレステロール血症 …… 54
3.1 概念 …… 54

推奨・EL 表 23 冠動脈疾患一次予防における高齢者 47
表 24 改訂日本版 J-CHS 基準 48
表 25 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c 値） 49
推奨・EL 表 26 冠動脈疾患一次予防における脂質異常症を有する女性に対するホルモン補充療法（HRT） 52
推奨・EL 表 27 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） 54

3.2 FH の原因遺伝子 …… 55
3.3 FH の診断 …… 55
3.4 FH ヘテロ接合体（成人：15 歳以上）の治療 …… 56
3.5 FH ホモ接合体の治療 …… 57
3.6 小児（15 歳未満）の治療 …… 58
3.7 妊娠可能女性の治療 …… 58
4. 慢性腎臓病（CKD） …… 58
4.1 CKD の定義 …… 58
4.2 CKD と心血管疾患（CVD）リスク：心腎連関 …… 59
4.3 CKD の重症度分類 …… 59
4.4 CKD の重症度分類に応じた治療 …… 61
5. 小児 …… 64
5.1 高血圧 …… 64
5.2 脂質異常症 …… 64
5.3 肥満症・メタボリックシンドローム …… 65
5.4 糖代謝異常・糖尿病 …… 66
5.5 冠動脈突然死の可能性を有する疾患 …… 67
5.6 喫煙 …… 68
5.7 その他の生活習慣（食事・運動・睡眠） …… 68

表 28 成人（15 歳以上）家族性高コレステロール血症（FH）の診断基準 55
図 7 成人（15 歳以上）家族性高コレステロール血症（FH）ヘテロ接合体治療のフローチャート 56
図 8 成人（15 歳以上）家族性高コレステロール血症（FH）ホモ接合体治療のフローチャート 57
推奨・EL 表 29 冠動脈疾患一次予防における慢性腎臓病（CKD）に対する評価・治療 59
表 30 CKD-CGA 重症度分類 60
図 9 慢性腎臓病に対する降圧の考え方 61
表 31 小児の年代別，性別高血圧基準 64
推奨・EL 表 32 冠動脈疾患一次予防における小児家族性高コレステロール血症（FH）治療 65
表 33 小児家族性高コレステロール血症（FH）（15 歳未満）の診断基準 65
表 34 小児肥満症の診断基準 66
表 35 わが国のメタボリックシンドロームの診断基準（成人と小児の比較） 66
推奨・EL 表 36 冠動脈疾患一次予防における小児の糖代謝異常・糖尿病 67
推奨・EL 表 37 冠動脈疾患予防における川崎病の薬物治療 67
推奨・EL 表 38 冠動脈疾患予防における先天性冠動脈疾患診断 68
推奨・EL 表 39 冠動脈疾患一次予防における小児への防煙教育 68

第 4 章 リスク予測からみた潜在性動脈硬化指標 69

1. 潜在性動脈硬化指標に古典的危険因子を超える上乗せ予測能はあるか？ …… 69
1.1 頸動脈内膜中膜厚（IMT） …… 70
1.2 冠動脈石灰化 …… 70
1.3 足関節上腕血圧比（ABI） …… 70
1.4 脈波伝播速度 …… 70

第 5 章 市民・患者への情報提供 72

Q1 冠動脈疾患とはどのような病気ですか？ …… 72
1.1 冠動脈疾患（心筋梗塞，狭心症）の症状 …… 72

1.2　予防の重要さ …… 72
Q2 冠動脈疾患は，どのような人がなりやすいのですか？ …… 72
2.1　遺伝と冠動脈疾患 …… 73
2.2　「危険因子」の管理が予防につながります …… 73
Q3 冠動脈疾患の予防は，いつから始めればよいでしょうか？ …… 74
3.1　子供でも予防が必要ですか？ …… 74
3.2　高齢者でも予防が必要ですか？ …… 75
Q4 冠動脈疾患の予防のため，栄養・食事で気をつけることを教えてください …… 75
Q5 家族性高コレステロール血症について詳しく教えてください …… 76
Q6 心筋梗塞と思われる症状にどう対処したらよいでしょうか？ …… 77

図 10 動脈硬化性疾患発症予測ツール これりすくん Web 版（一般向け） 74

付表　班構成員の利益相反（COI）に関する開示 …… 78
文献 …… 81

（無断転載を禁ずる）

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

ABI	ankle-brachial index	足関節上腕血圧比
ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring	自由行動下血圧測定
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AKI	acute kidney injury	急性腎障害
AMI	acute myocardial infarction	急性心筋梗塞
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARH	autosomal recessive hypercholesterolemia	常染色体潜性（劣性）高コレステロール血症
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease	動脈硬化性疾患
baPWV	brachial-ankle pulse wave velocity	上腕-足首間脈波伝播速度
BMI	body mass index	体格指数

CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
CAVI	cardio-ankle vascular index	心臓足首血管指数
CCA	common carotid artery	総頸動脈
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	chronic kidney disease epidemiology collaboration	
COPD	chronic obstructive pulmonary (lung) disease	慢性閉塞性肺疾患
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
CVO	cardiovascular outcome	心血管系アウトカム
DASC-8	dementia assessment sheet for community-based integrated care system-8 items	認知・生活機能質問票
DOAC	direct oral anticoaglant	直接経口抗凝固薬
DPC	diagnosis procedure combination	診断群分類
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EAS	European Atherosclerosis Society	欧州動脈硬化学会

略語一覧（続き）

eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量（値）
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESKD	end-stage kidney disease	末期腎不全
FH	familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GLP-1	glucagon-like peptide 1	グルカゴン様ペプチド－ 1
HRT	hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
HDS-R	Revised Hasegawa's Dementia Scale	改訂長谷川式簡易知能評価スケール
IDHOCO	International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome	
IDI	integrated discrimination improvement	統合識別改善度
IMT	intima-media thickness	内膜中膜厚
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome	国際腎臓病予後改善委員会
LDLRAP1	low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1	
MACE	major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MBD	mineral and bone disorder	骨ミネラル代謝異常
MDRD	modification of diet in renal disease	
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MMSE	mini-mental state examination	
MNA-SF	mini nutritional assessment-short form	
MRB	mineralocorticoid receptor blocker	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
MST	malnutrition screening tool	
MTP	microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセライド輸送タンパク質
MUFA	monosaturated fatty acid	一価不飽和脂肪酸
MUST	malnutrition universal screening tool	
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患
NNT	number needed to treat	
NRI	net reclassification improvement	純再分類改善度
PAD	peripheral arterial（artery）disease	末梢動脈疾患
PCE	pooled cohort equations	
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	
PPARα	peroxisome proliferator-activated receptor-α	ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体-α
PUFA	polyunsaturated fatty acid	多価不飽和脂肪酸
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
SCORE2	Systemic Coronary Risk Estimation 2	
SCORE2-OP	Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons	
SFA	saturated fatty acid	飽和脂肪酸
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SPM	suspended particulate matter	浮遊粒子状物質
STEMI	ST [-segment] elevation myocardial infarction	ST 上昇［型］心筋梗塞
SU	sulfonylurea	スルホニル尿素
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio	尿アルブミン / クレアチニン比
UPCR	urine protein-to-creatinine ratio	尿蛋白 / クレアチニン比

臨床試験またはレジストリーの表記

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
BPLTTC	Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration
CASE-J	Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan

臨床試験またはレジストリーの表記（続き）

CAVI-J	Prospective Multicenter Study to Evaluate Usefulness of Cardio-Ankle Vascular Index in Japan
CHS	Cardiovascular Health Study
CIRCS	Circulatory Risk in Communities Study
DAPA-CKD	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease
DPP	Diabetes Prevention Program
EMPATHY	Standard versus Intensive Statin Therapy for Hypercholesterolemic Patients with Diabetic Retinopathy
EPOCH-JAPAN	Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan
ESCAPE	European Study of Cohorts for Air Pollution Effects
FIDELIO-DKD	Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease
FIDELITY	FInerenone in chronic kiDney diseasE and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analYsis
FIGARO-DKD	Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease
HYVET	HYpertension in the Very Elderly Trial
J-ACCESS	Japanese Assessment of Cardiac Event and Survival Study by Quantitative Gated SPECT
JACSS	Japanese Acute Coronary Syndrome Study
JALS	Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study
JALS-ECC	Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine
J-BAVEL	Japan Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies
JDDM	Japan Diabetes Clinical Data Management
J-DOIT3	Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases
J-LIT	Japan Lipid Intervention Trial
J-MINUET	Japanese registry of acute myocardial infarction diagnosed by universal definition
JOMS	Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study
JPAD	Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes
J-PCI	Japanese Nationwide Percutaneous Coronary Intervention
JPHC	Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular disease
JROAD	Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Diseases
JUPITER	Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
Look AHEAD	Action for Health in Diabetes
MEGA Study	Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Pravastatin in Japan
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
NHS	Nurses' Health Study
ORIGIN	Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
STEP	Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial

改訂にあたって

本ガイドラインの前身である「虚血性心疾患の一次予防ガイドライン」は，2001年に初版が発表された後，およそ5年ごとに改訂を重ね，このたび「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」と名称を改めて上梓される運びとなった．

この2023年改訂版ガイドラインは，合同研究班参加学会として日本心臓病学会，日本高血圧学会，日本動脈硬化学会，日本糖尿病学会，日本心臓リハビリテーション学会，日本老年医学会，日本腎臓学会，日本栄養・食糧学会，日本女性医学学会，日本小児循環器学会よりご協力をいただき，上記学会および班長・副班長から推薦を受けた班員・協力員に執筆いただいた．

本ガイドライン策定にあたり，新たな科学的根拠を反映するのは当然として，それ以外に次の点に留意した．第一に，すでに広く知られた知識的内容に関する記述（いわゆる教科書的記述）は最小限にし，推奨事項に焦点をあてた．この点は日本循環器学会ガイドライン部会からの要請でもあった．第二に，一次予防の対象には病院を受診する患者だけでなく一般地域住民なども含まれる点を考慮し，医療機関のみならず，たとえば地域保健や産業保健の場でも役立つ内容構成を心がけた．第三に，各参加学会が作成したガイドラインとの整合性に留意し，必要に応じて各ガイドラインの内容を引用・紹介した．

近年「ゼロ次予防」という用語が使用されることがあるが，この用語はprimordial preventionの和訳と思われる．MW. Gillmanによると「一次予防」（primary prevention）とは，高血圧や脂質異常症といった循環器疾患の危険因子を治療し循環器疾患予防につなげることである一方，primordial preventionとはその危険因子そのものが生じないような働きかけを指す[1]．しかし，本ガイドライン策定上このような区別は必ずしも必要ではないと考え，primordial preventionも含めて「一次予防」とした．また新たな試みとして「第2章1. 包括的リスク管理とリスク予測モデル」および「第4章 リスク予測からみた潜在性動脈硬化指標」というセクションも設けた．

本ガイドラインでは，治療に関する推奨度とエビデンスレベルについて**表1**，**2**のとおり分類した．

最後に，他の臨床ガイドラインと同様に，本ガイドラインの役割は予防の現場での判断のために最新の医学情報を提供することである．具体的な患者・対象者の治療や管理に関する最終判断は，担当医師や医療スタッフがその患者・対象者と個別に目標を設定し共有しながら担っていくものであることを申し添えたい．本ガイドラインがその一助になれば幸いである．

表1　推奨クラス分類

クラスI	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある，または見解が広く一致している．
クラスIIa	エビデンス・見解から，有効・有用である可能性が高い．
クラスIIb	エビデンス・見解から，有効性・有用性がそれほど確立されていない．
クラスIII No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある，あるいは見解が広く一致している．
クラスIII Harm	手技・治療が，有害であるとのエビデンスがある，あるいは見解が広く一致している．

表2　エビデンスレベル

レベルA	複数の無作為介入臨床試験またはメタ解析で実証されたもの．
レベルB	単一の無作為介入臨床試験または大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの．
レベルC	専門家および/または小規模臨床試験（後ろ向き試験および登録を含む）で意見が一致したもの．

第1章　冠動脈疾患と危険因子の疫学

1. わが国の冠動脈疾患の特徴

厚生労働省の2020年の人口動態統計[2]によると，心疾患はわが国の死因の第2位で，その死亡数は205,596人であった．このうち冠動脈疾患（CAD）の死亡数は67,305人（急性心筋梗塞（AMI）30,538人，その他のCAD 36,767人）であり，総死亡（1,372,755人）に占める割合は約4.9%となっている．

1.1 冠動脈疾患の死亡率・罹患率の比較

人口動態統計[2]によると，CADと同じ循環器系の疾病である脳卒中はわが国の死因の第4位で，その死亡数は102,978人（総死亡の約7.5%）である．つまり，心疾患全体の死亡数は脳卒中よりも多いが，CADに限定すると脳卒中の死亡数より少ない．

WHOのデータに基づく2002年の死亡統計[3]によると，世界の多くの国においてCADの年齢調整死亡率は脳卒中を上回っているが，わが国に加えて韓国，中国を含む東アジアの国々ではCADの死亡率は脳卒中よりも低い傾向にあり，とくにわが国のCADの死亡率は世界の主要国のなかで最も低いレベルにある．また，MONICA研究に参加している欧米を中心とした世界各国の疫学調査とわが国の主な疫学調査の成績を比較した報告[4]でも，わが国のAMIの年齢調整罹患率は脳卒中と比べて低く，世界のなかで最も低いレベルにあることが明らかとなっている（**図1**）．

このように，わが国では欧米主要国と異なり，脳卒中と比べてCADの死亡率・罹患率がともに低いことが特徴である．その原因として，遺伝背景や生活習慣，危険因子の分布が欧米諸国とわが国では異なっていることが挙げられる．たとえば，わが国では欧米と比べて食塩摂取量が多く高血圧の有病率が高いことから脳卒中発症のリスクが比較的高く，一方で，血清コレステロールレベルが低く推移してきたことからCAD発症のリスクは比較的低いと考えられている．循環器疾患全般をエンドポイントとした欧米の疫学研究や臨床研究を解釈する際には，脳卒中と比べてCADが比較的少ない日本人に当てはめるうえで限界があることを念頭に置く必要がある．

1.2 わが国の冠動脈疾患の死亡率および罹患率の時代的推移

厚生労働省の人口動態統計[5]によると，心疾患の粗死亡率は1950年代以降，時代とともに増加している．そのうち，CADの粗死亡率は1950年代から1960年代にかけて増加したが，1970年代から2010年代にかけては（1995年に死亡診断書の書式改訂に伴う見かけ上の増加を認めた以外は）ほぼ変わらず，2010年代に入りやや減少傾向にある．

このようなCADの死亡率の時代的変化，とくに近年の死亡率の低下の原因が，CADの発症リスクすなわち罹患率の低下によるものなのか，それとも，診断技術や治療法の進歩に伴う発症後の生命予後の改善によるものなのか，区別することは難しい．そのため，わが国ではいくつかの疫学調査により，地域住民におけるCADの罹患率の時代的推移が検討されている．しかし，その成績は必ずしも一致していない．

CADの罹患率の時代的推移に関する疫学報告

秋田・大阪研究[6]では，都市部（大阪府八尾市南高安地区）と農村部（秋田県井川町）の40～69歳の地域住民を対象に，1964年から2003年にかけての長期にわたってCAD罹患率の時代的推移を検討した．年齢調整後のCAD（心筋梗塞，冠動脈再建術，心臓突然死）の罹患率は，八尾市の男性において主に1980年以降，有意な増加を示した．特に1980年以降の冠動脈再建術の普及がこの結果に寄与していた．一方，八尾市の女性および井川町の男性では明らかな時代的変化がなく，井川町の女性ではCADの罹患者数が少ないため評価が困難であった．

久山町研究[7]では，都市近郊型の農村地域である福岡県久山町の40歳以上の地域住民を対象に，CAD

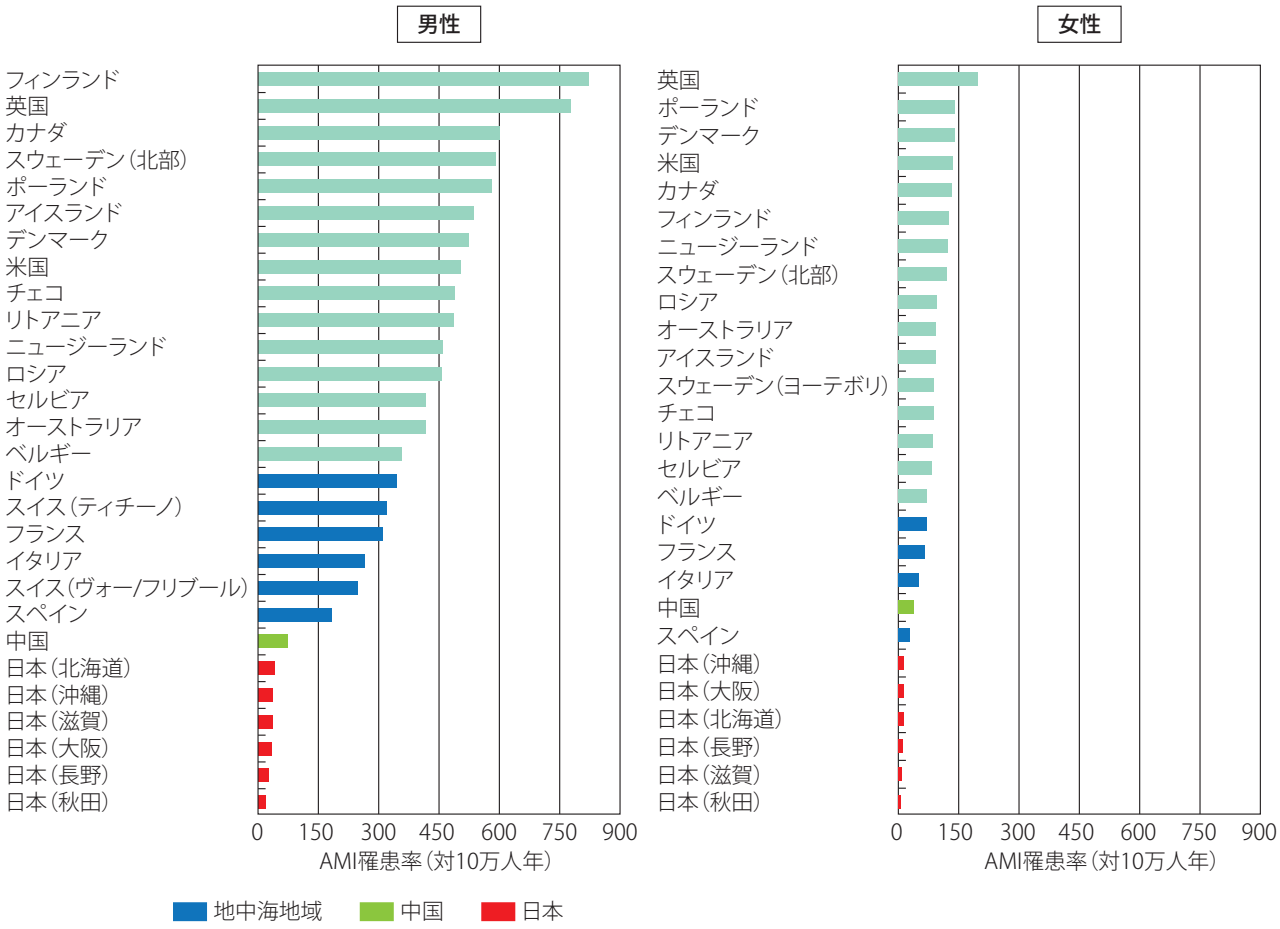


図 1　世界主要国（MONICA 研究，1985～1987 年）およびわが国（1989～1992 年）の疫学調査における急性心筋梗塞（AMI）の年齢調整罹患率（35～64 歳）

MONICA: monitoring trends and determinants in cardiovascular disease, AMI: acute myocardial infarction

（Ueshima H. 2007 [4] より）

（心筋梗塞，冠動脈再建術，心臓突然死）および AMI の 1961 年から 2009 年にかけての罹患率を検討した．男性ではこの期間の CAD や AMI の年齢調整罹患率に明らかな時代的変化がなかったが，女性の CAD は主に 1980 年代以降に有意な低下傾向がみられ，AMI については有意ではないが同様のパターンを示した．一方，年齢階級別の検討では，80 代の高齢者では 1960 年代から 1980 年代にかけて AMI の罹患率が上昇し，その後は変化がみられなかった．

これら 2 つの研究は，1960 年代から 2000 年代にかけての半世紀の長期にわたる CAD の時代的推移を検討していることが特徴であるが，一方で対象集団が比較的小さく CAD の新規発症者数が少ないため，統計学的検出力に限界があった．そこで，1980 年代以降に実施された比較的近年の観察研究では，より大規模な地域住民を対象に AMI 罹患率の時代的推移が検討されるようになっている．

滋賀県高島市の登録研究[8]では，AMI の年齢調整罹患率は 1990 年から 2001 年にかけて男女ともに増加したと報告している．年齢階級別の検討では，65 歳以上の高齢者で AMI の罹患率の有意な増加を認め，65 歳未満では有意ではないものの増加傾向がみられた．

1985 年から 2014 年にかけて実施された宮城県の登録研究[9]では，男性の AMI の年齢調整罹患率は主に最初の 10 年間に増加し，一方で，女性の罹患率は主に最後の 10 年間に減少していた．年齢階級別の検討では，59 歳以下の若年層で男女ともに AMI の罹患率は増加したが，70 歳以上の男性や 60 歳以上の女性ではその罹患率は近年低下傾向がみられた．

山形県の登録研究[10]では，県内を沿岸部，内陸都市部，内陸農村部の 3 地域に分けて 1994 年から 2010

年にかけてのAMIの時代的推移を検討したが，沿岸部の64歳以下の男性では罹患率が増加し，内陸都市部の75歳以上の女性では罹患率が低下していた．研究の初期には，沿岸部や内陸農村部のAMIの年齢調整罹患率は内陸都市部と比べて低いといった地域差がみられたが，研究の後期になると明らかな地域差は認めなくなっていた．

上記のように，わが国におけるCADやAMIの罹患率の時代的推移を検討した疫学研究の成績は一致していない．その理由として，地域によって食生活などの生活習慣が異なりCADの主な危険因子の保有率に地域差があった可能性に加えて，CADやAMIの発症の登録方法や定義が研究によって異なることなどが考えられる．いくつかの研究では特定の性別・年齢階級においてCADやAMIの罹患率の増加が報告されており，その背景として食生活の欧米化などに伴う脂質異常症，糖尿病，肥満などの代謝性疾患の保有率の増加が指摘されている．一方で，CADやAMIの罹患率が低下したとする報告もあり，1990年代以降のスタチンの普及や喫煙率の低下など，危険因子に対する管理の向上の影響が考えられる．今後は，全国規模の疫学調査によりCADやAMIの罹患率の動向を注意深く観察していく必要がある．

2. 危険因子の保有率と管理状況

高血圧，糖尿病，脂質異常症，喫煙は生活習慣の改善により修正可能な代表的なCADの危険因子である．集団寄与危険割合の試算によると，これらの危険因子すべてを適切に管理することにより，わが国のCADの発症の半数以上を減らすことが可能だといわれている[11]．今後，疫学研究やメタ解析での検証が必要と思われるが，いずれにせよ，これらの修正可能な危険因子を包括的に管理することがCADの発症予防に重要である．

2.1 高血圧領域での疫学報告

循環器疾患基礎調査（1980年，1990年，2000年）および国民健康・栄養調査（2010年，2016年）に参加した30～79歳の男女の成績[12]によると，1980年から2016年にかけて，男性では30代と40代で，女性ではすべての年齢階級で，高血圧の有病率は低下傾向を示した．一方で，50歳以上の男性では変化がないか，やや増加傾向であった．その間に，高血圧者の降圧薬を服用している者の割合（治療率）は50歳以上の各年齢層で増加し，その結果，降圧薬服用者のうち血圧140/90 mmHg未満を達成している者の割合（管理率）も上昇した．しかし，2010年の時点でも管理率は男女ともに30～50%程度にとどまっており，管理状況はいまだ十分ではない．

同様の結果は，福岡県久山町の40歳以上の地域住民を対象とした久山町研究でも報告されている（**表3**）[7]．本研究では，高血圧の年齢調整有病率は，男性では1961年（38.4%）から1983年（47.7%）にかけて増加したが，その後は2002年（41.3%）にかけて減少傾向に転じている．また，女性では1961年（35.9%）から1983年（41.2%）にかけて増加したのち，2002年（30.8%）にかけては一貫して減少傾向にあった．降圧療法の普及に伴い高血圧者における収縮期血圧の平均値は，男性では1961年の161 mmHgから2002年の148 mmHgへ，同じく女性では163 mmHgから149 mmHgへと大きく低下したが，2002年の時点でも管理状況は不十分であったことがうかがえる．

以上のことから，わが国では，近年，高血圧の有病率は，とくに女性で減少傾向にあるようである．食塩摂取量の低下や降圧療法の普及により血圧レベルは低下したものの，高血圧の未治療者や管理不良者は多く残されており，これらの者を減少させる対策がCADの発症予防において必要と考えられる．

2.2 糖尿病領域での疫学報告

国民健康・栄養調査の成績[13]を用いて，1997年，2002年，2007年，2012年，2016年，2019年の6時点で20歳以上の国民における糖尿病の有病率を比較した．その結果，糖尿病が強く疑われる者（HbA1c 6.5%以上または糖尿病治療）の割合は男性では9.9%，12.8%，15.3%，15.2%，16.3%，19.7%の順で，1997年から2007年にかけて大きく増加した後は緩やかな増加にとどまっていた．また，女性では7.1%，6.5%，7.3%，8.7%，9.3%，10.8%の順で，ほぼ変わらないか緩徐な増加であった．

糖尿病をHbA1cと病歴のみで正確に診断することは困難であり，国民健康・栄養調査ではHbA1cが上昇しない軽症の糖尿病は評価できていない．そこで，久山町研究では1988年以降の循環器健診で40～79歳の受診者のほぼ全員に75 g経口糖負荷試験を実施し，より正確な糖尿病の評価を行っている（**図2**）[14]．その結果，年齢調整後の糖尿病有病率は1988年では男性14.6%，女性9.1%であったが，2002年では男性20.9%，女性11.3%と特に男性で顕著に増加し，その後は男性では2012年の19.4%までほぼ変わら

表 3　久山町研究における冠動脈疾患の危険因子の年齢調整保有率または平均値（標準偏差）

	1961 年（1618 人）	1974 年（2038 人）	1983 年（2459 人）	1993 年（1983 人）	2002 年（3108 人）	傾向性 P
男性						
対象者数，人	705	855	1048	747	1305	
年齢，歳	55 (11)	56 (11)	57 (11) *	61 (12) *	61 (12) *	＜0.001
高血圧，%	38.4	43.1*	47.7*	43.7*	41.3	0.71
全対象者のうち降圧薬服用，%	2.0	8.4*	10.9*	14.7*	17.5*	＜0.001
収縮期血圧，mmHg	136 (25)	139 (23) *	137 (19)	136 (18)	133 (20) *	＜0.001
拡張期血圧，mmHg	79 (14)	83 (12) *	84 (11) *	81 (10) *	81 (11) *	0.13
高血圧者の収縮期血圧，mmHg	161 (20)	157 (20) *	152 (16) *	152 (16) *	148 (18) *	＜0.001
高血圧者の拡張期血圧，mmHg	91 (13)	90 (11)	92 (9)	88 (10) *	89 (10)	0.01
耐糖能異常，%	11.6	14.1	14.3*	29.9*	54.0*	＜0.001
高コレステロール血症，%	2.8	12.2*	23.0*	25.2*	22.2*	＜0.001
総コレステロール，mmol/L	3.9 (0.9)	4.7 (0.8) *	5.0 (0.9) *	5.1 (0.8) *	5.1 (0.9) *	＜0.001
肥満，%	7.0	11.6*	20.2*	26.7*	29.2*	＜0.001
Body mass index，kg/m^2	21.2 (2.3)	21.7 (2.3) *	22.3 (2.4) *	23.2 (2.1) *	23.4 (2.9) *	＜0.001
現在の喫煙，%	75.0	73.3	57.2*	47.0*	47.4*	＜0.001
現在の飲酒，%	69.6	63.8	65.2	64.6	71.8	0.004
女性						
対象者数，人	913	1183	1411	1236	1803	
年齢，歳	57 (12)	58 (12) *	58 (12)	61 (13) *	62 (13) *	＜0.001
高血圧，%	35.9	40.1*	41.2*	34.6	30.8*	＜0.001
全対象者のうち降圧薬服用，%	2.1	7.4*	11.5*	15.2*	16.2*	＜0.001
収縮期血圧，mmHg	137 (23)	139 (22)	136 (20)	135 (19) *	129 (20) *	＜0.001
拡張期血圧，mmHg	78 (12)	80 (11) *	80 (11) *	77 (10) *	76 (12) *	＜0.001
高血圧者の収縮期血圧，mmHg	163 (20)	161 (20)	155 (17) *	155 (17) *	149 (19) *	＜0.001
高血圧者の拡張期血圧，mmHg	88 (11)	87 (11)	87 (9)	84 (10) *	86 (11) *	＜0.001
耐糖能異常，%	4.8	7.9*	7.0*	21.0*	35.1*	＜0.001
高コレステロール血症，%	6.6	19.9*	33.5*	35.7*	35.3*	＜0.001
総コレステロール，mmol/L	4.2 (1.0)	5.0 (0.9) *	5.3 (1.0) *	5.5 (0.9) *	5.4 (0.9) *	＜0.001
肥満，%	12.9	21.5*	23.5*	26.2*	23.8*	＜0.001
Body mass index，kg/m^2	21.6 (2.8)	22.4 (2.9) *	22.6 (2.7) *	23.0 (2.7) *	22.9 (3.5) *	＜0.001
現在の喫煙，%	16.6	10.2*	7.4*	4.6*	8.5*	＜0.001
現在の飲酒，%	8.3	5.7	7.8	12.9*	29.3*	＜0.001

*P＜0.05 vs 1961 年調査（Dunnett 法の多重比較後）

（Hata J, et al. 2013 [7] より）

40 歳以上，年齢調整．高血圧：血圧 140/90 mmHg 以上または降圧薬服用，高コレステロール血症：総コレステロール 5.7 mmol/L（220 mg/dL）以上（脂質降下薬の使用の有無は考慮しない），肥満：body mass index 25 kg/m^2 以上

Hata J, et al. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). Circulation 2013;128(11):1198-1205. https://www.ahajournals.org/journal/circ (c) 2013 American Heart Association Inc.

ず，女性では 2012 年の 9.1% までわずかに減少した．

以上の成績により，わが国では食生活の欧米化などの生活習慣の変化に伴い男性の糖尿病有病率が 1990 年代から 2000 年前後にかけて大きく増加したが，2000 年代以降はその増加の程度が鈍化しているようである．女性では男性と比べて糖尿病有病率が低く，時代的変化も小さいことが示唆された．

糖尿病における管理状況を検討した JDDM 研究 [15] では，外来通院中の 2 型糖尿病患者 9,956 人の全国的な横断研究を行い，HbA1c 値が 7.0% 未満を達成している者の割合が 52.9% であったと報告しており，約半数の糖尿病患者で治療が不十分であることが示唆された．この研究では，血圧値が 130/80 mmHg 未満を達成している者の割合は 46.8%，脂質管理が目標値（LDL コレステロール 120 mg/dL 未満，

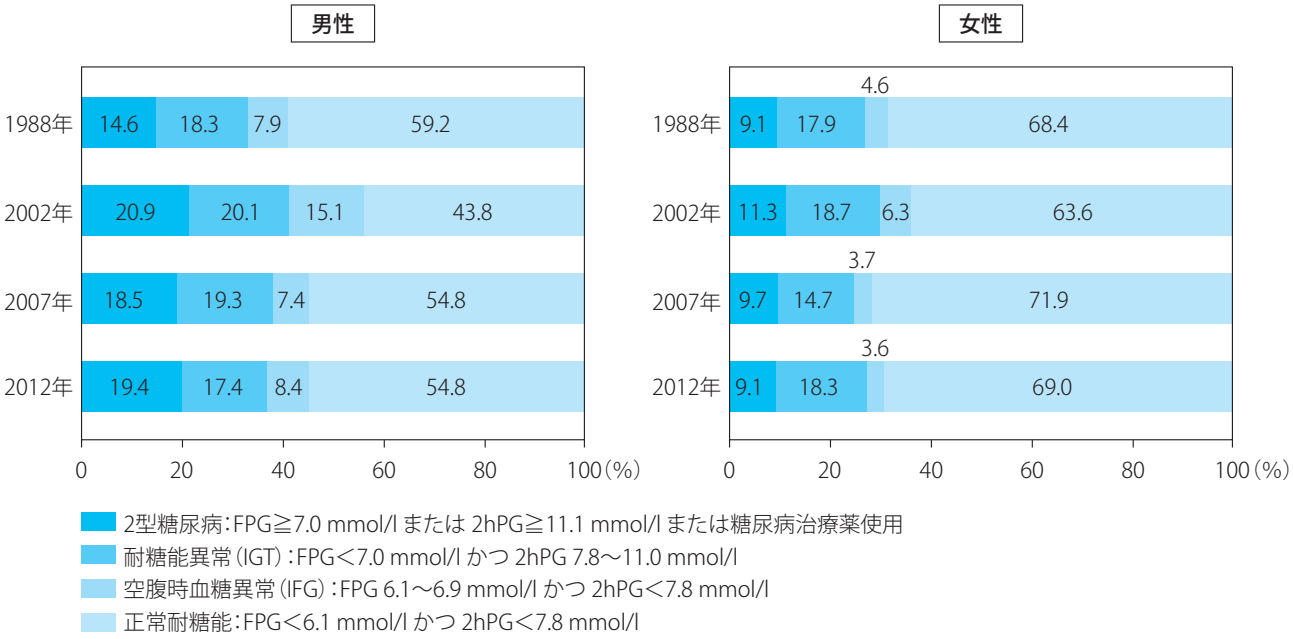


図２　耐糖能レベル別にみた糖代謝異常の有病率の時代的推移

久山町研究，40～79歳男女，FPG：空腹時血糖値，2hPG：糖負荷後２時間血糖値

（Mukai N, et al. Diabetology Int 2019; 10: 198-205 [14]より抜粋）

mmol/l単位に対応するmg/dL単位の値は以下のとおり：7.0 mmol/l（126 mg/dL），11.1 mmol/l（200 mg/dL），7.8 mmol/l（140 mg/dL），11.0 mmol/l（199 mg/dL），6.1 mmol/l（110 mg/dL），6.9 mmol/l（125 mg/dL）

HDLコレステロール40 mg/dL以上，non-HDLコレステロール 150 mg/dL未満）を達成している者の割合は65.5%であり，これら3つのすべての危険因子が適切に管理されている者の割合は20.8%にとどまっていた．

2.3 脂質異常症領域での疫学報告

循環器疾患基礎調査（1980年，1990年，2000年）と国民健康・栄養調査（2010年）に参加した30歳以上の男女の成績[16]によると，血清総コレステロール（TC）値の平均値は男性では1980年（186 mg/dL）から1990年（199 mg/dL）にかけて大きく上昇し，その後は2000年の200 mg/dL，2010年の201 mg/dLまでほとんど変化はみられなかった．女性でも同様に，それぞれ191 mg/dL，207 mg/dL，208 mg/dL，209 mg/dLと推移し，やはり1980年から1990年にかけて大きく上昇した．1990年以降のTC値の平均値は男女ともほとんど変化はないものの，この統計には脂質異常症の治療を受けている者が含まれるため，解釈には注意が必要である．スタチンが臨床現場で使用されるようになった1989年以降でも，自然状態（未治療者）のTC値は持続して上昇していた可能性がある．

国民健康・栄養調査の20歳以上の男女の成績[13]によると，高トリグリセライド血症（血清トリグリセライド値150 mg/dL以上）の有病率は男女ともに2001年（男性38.8%，女性24.6%）から2019年（男性42.4%，女性28.4%）にかけて大きな変化はなかったが，こちらも治療薬の普及の影響を考慮していない成績であるため，その解釈には注意が必要である．

40歳以上の福岡県久山町住民における高コレステロール血症（血清TC値220 mg/dL以上，治療薬は考慮しない）の年齢調整有病率は，男女ともに1961年（男性2.8%，女性6.6%）から1983年（男性23.0%，女性33.5%）にかけて大きく増加したが，その後は男女ともに変わらずに推移し，2002年では男性22.2%，女性35.3%であった（**表3**）[7]．

以上のことから，わが国では1980～1990年代ごろまでは社会生活環境の変化，たとえば食生活の欧米化や自家用車の普及に伴う歩数の減少（第2章6.2 身体的不活動の疫学 参照）など運動不足の影響により，脂質異常症の有病率が大きく増加した可能性がある．その後は，脂質異常症の治療薬の普及に伴い，TC値やトリグリセライド値の上昇傾向は抑制されているようであるが，治療を受けている者を含めた脂質異常症の有病率は持続して上昇している可能性がある．

2.4 肥満に関する疫学報告

国民健康・栄養調査[13]によると，20歳以上の国民にお

ける体格指数（BMI）25 kg/m^{2}以上の肥満者の割合は，1980年の調査で男性17.8%，女性20.7%，2019年の調査で男性33.0%，女性22.3%で，この39年間に男性では肥満者が明らかに増加したが，女性では大きな変化がなかった．

40歳以上の久山町住民における肥満者の割合（年齢調整）は，男性では1961年（7.0%）から2002年（29.2%）まで一貫して増加し，女性では1961年（12.9%）から1993年（26.2%）にかけて増加した後，2002年（23.8%）にかけては変化はみられなくなっている（**表3**）[7]．

つまり，1960年代から1980年代にかけて男女ともに肥満が増加したが，その後女性では増加が鈍化傾向にあり，男性と比べて女性では体格変化に対する意識が高いことを反映している可能性がある．

2.5 喫煙に関する疫学報告

国民健康・栄養調査[13]によると，20歳以上の国民における習慣的に喫煙している者の割合は，2003年の男性46.8%，女性11.3%から2019年の男性27.1%，女性7.6%まで低下傾向にある．

日本たばこ産業株式会社（旧・日本専売公社）が実施している全国喫煙者率調査[17]でも，20歳以上の男性の喫煙率は1965年の82.3%から2018年の27.8%まで一貫して低下した．女性の喫煙率もこの期間に15.7%から8.7%まで低下した．

このように，時代とともに日本人の喫煙率は低下しているものの，とくに男性の喫煙率は女性と比べて高い水準にあり，さらなる禁煙の推進が必要である．

第2章　危険因子の評価と治療

1. 包括的リスク管理とリスク予測モデル

1.1 包括的リスク管理

包括的リスク管理とは，高血圧，糖尿病，脂質異常症や喫煙，さらには肥満や慢性腎臓病（CKD）といった介入可能な危険因子のすべてを漏れなく管理することを意味する．本章では「包括的リスク管理」を特に次のような意味で用いる：“冠動脈疾患（CAD）発症や死亡の確率（リスク）を統計モデル（リスク予測モデル）から推定し，その情報をもとに患者と医療者とが治療方針について意思決定を共有し，個別化された治療目標を設定し，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と”．

危険因子を包括的に管理することの重要性は複数のエビデンスにより示されており[18–20]，そのため欧米の予防に関するガイドラインではリスク予測モデルの活用が推奨されている[21,22]．本ガイドラインでも包括的リスク管理を推奨する（**表4**）．

表 4　冠動脈疾患一次予防における包括的リスク管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心血管疾患の一次予防に対して包括的リスク管理を行う．	I	C

1.2 リスク予測モデル

あるイベントが発生する確率（リスク）を推算する統計モデルをリスク予測モデルと呼ぶ．循環器疾患一次予防の領域では，循環器疾患既往のない成人を対象として，その時点での危険因子保有状況をもとに，個人の将来の循環器疾患の発症・死亡の確率（＝絶対リスク）を予測するモデ

ルが海外およびわが国でいくつか開発されており，包括的リスク管理に活用する動きがある[23]．

絶対リスクは，典型的には10年以内に何%というように一定期間内の確率として示されることが多い．しかし，一般に若年者は高齢者に比べて発症・死亡の絶対リスクが低いため，若年時における10年推定リスクが低くても生涯を通じたリスクは高い場合がある．このように特に若年者においてリスクが小さいかのような印象を与えるのを避けるために，絶対リスクを生涯リスク（lifetime risk）として表現する方法もある．また，直感的な理解を助けるため，リスク年齢（risk age）という指標を用いることがある．リスク年齢とは，対象者のリスクが，理想的なリスクプロファイル（血圧正常，脂質異常症なし，糖尿病なし，非喫煙など）をもつ人の何歳に該当するかを推定したものである[24]．

ランダム化比較試験（RCT）において，10年間の絶対リスクよりもリスク年齢を提示するほうが，生活習慣[25]やリスク因子[26]の改善の動機づけをしやすいという報告もある．

1.2.1 欧米のリスク予測モデル

欧米の循環器疾患予防ガイドラインでは，性・年齢に応じて定期的な包括的リスク評価の実施が推奨されている．欧州心臓病学会（ESC）心血管疾患予防に関する臨床診療ガイドライン（2021年）[21]では包括的リスク評価ツールとしてSCORE2/SCORE2-OPが，米国心臓病学会/米国心臓協会（ACC/AHA）心血管疾患一次予防ガイドライン（2019年）[22]ではPCEが用いられている．

上記の予測モデルはいずれも脳卒中とCADを合わせた心血管疾患の発症および死亡を動脈硬化性疾患（ASCVD）と定義し，その10年以内の絶対リスクを推算するものである．

近年の欧米のガイドラインでは，まずリスク予測モデルから絶対リスクを推算し，それを基に治療方法や目標を患者とともに話し合いながら設定する，という考え方が採用されている．一般に，推算リスクが高いほどより積極的な危険因子の管理が望まれる．また上述の理由から，若年者に対しては，生涯リスクやリスク年齢，および30年リスクの算出が推奨されている．Webやアプリを用いて10年リスクおよび生涯リスク，リスク年齢の算出が可能である（ESC: Cardiovascular Risk Age Calculator Based on the European Society Of Cardiology Heart Score Model [27]，ACC/AHA: ASCVD Risk Estimator Plus [28]）．

1.2.2 日本のリスク予測モデル（表5）

わが国でも循環器疾患リスク予測モデルがいくつか提唱されている[29–32]．それらの基となったコホート研究として，久山町研究[29]や吹田研究[30]などがよく知られており，国内の複数のコホートを統合した大規模メタ解析研究として，

表5　わが国のコホート研究に基づく心血管疾患の絶対リスク予測モデルの比較

コホート名	アウトカム	リスク評価期間	変数	対象者	ベースライン	追跡期間
久山町研究[29]	冠動脈疾患＋アテローム血栓性脳梗塞	10年予後	年齢，性，収縮期血圧（mmHg），糖尿病，HDLコレステロール（mg/dL），LDLコレステロール（mg/dL），尿蛋白，現在の喫煙，定期的な運動	福岡県久山町在住の心血管疾患既往のない40～84歳，2,454人	1988年	24年
吹田研究[30]	冠動脈疾患＋脳卒中	10年予後	年齢，性，収縮期・拡張期血圧（mmHg），non-HDL・LDLコレステロール（mg/dL），HDLコレステロール（mg/dL），喫煙，糖尿病，尿蛋白，心電図（左室肥大）	大阪府吹田市在住の心血管疾患既往のない30～79歳，6,550人	1989/1999年	16.9年
JALS[31]	脳卒中，急性心筋梗塞，脳卒中・急性心筋梗塞の複合アウトカム，全心血管疾患死亡	5，10年予後	年齢，性，血圧，HDLコレステロール（mg/dL），non-HDLコレステロール（mg/dL），心房細動，BMI（kg/m^2），eGFR（mL/min/1.73 m^2），喫煙，糖尿病	国内22の地域住民コホート研究に参加した40～89歳，67,969人	2002～2004年（コホートにより異なる）	6.9年
EPOCH-JAPAN[32]	冠動脈疾患，脳卒中，冠動脈疾患＋脳卒中による死亡	10年予後	年齢，性，喫煙，収縮期血圧，蛋白尿，糖尿病，総コレステロール／HDLコレステロール比，交互作用項（年齢・収縮期血圧，年齢・喫煙）	国内8のコホート研究に参加した心血管疾患既往のない40～79歳，44,869人	1988～2002年	12.7年

（Honda T, et al. 2022 [29], Nakai M, et al. 2020 [30], Harada A, et al. 2019 [31], Li Y, et al. 2021 [32]より作表）

JALS[31]，EPOCH-JAPAN[32]などがある（**表5**）．

表5で示したように，各リスク予測モデルは，予測するアウトカム（死亡・発症），リスク評価期間，対象集団，ベースラインの年代が異なっており，モデルを適用する際に注意が必要である．

a. 生涯リスクモデル

わが国でも複数のコホート研究から危険因子の保有状況で層別化した生涯リスクモデル[33–38]が報告されており，それぞれの危険因子に応じた生涯リスクを提示することが可能となってきたが，臨床応用には至っていない．

b. リスク年齢モデル

わが国でよく知られた予測モデルの多くはスコアテーブル式で提示されていることが多く，リスク年齢を算出するのに手間がかかる．またパネル式であっても，パネルに表示された年齢や危険因子レベルの幅が広いため，個人のリスク年齢をパネルだけからは算出しにくいという問題がある．忙しい臨床の場で簡単にリスク年齢を算出できるようなアプリやオンラインツールの開発が望まれる．

1.2.3 リスク予測モデルのわが国のガイドラインへの応用

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版[39]では，糖尿病・慢性腎臓病・末梢動脈疾患のいずれかがあるものは「高リスク」，それ以外は，2021年に新たに発表された久山町研究に基づくスコアを用いて推算した動脈硬化性疾患（CAD＋アテローム血栓性脳梗塞）発症の10年絶対リスクを3カテゴリー（2%未満：低リスク，2～10%未満：中リスク，10%以上：高リスク）に分類した上で，それぞれのリスクに応じた脂質管理目標が示されている（詳しくは第2章3 脂質異常を参照）．なお，同学会ではCADの発症予測をスマホ・アプリやオンラインで可能とする動脈硬化性疾患発症予測ツールを学会ホームページで提供している[40]．

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2019[41]は，予後影響因子の組み合わせによるリスク層別化（低リスク，中等リスク，高リスク）を行い，それに基づく血圧の管理指針が示されている．このリスク層別化は久山町モデルやJALSスコアとの整合性が確認されているが，対応する絶対リスクは明示されていない．

1.2.4 リスク予測モデルを臨床で扱う際の留意点と現状

リスク予測モデルは実在する集団データを用いて作成されるが，異なる特性（人種，地域，時代など）を持つ集団や個人に適用すると，絶対リスクの予測確率が不正確になることが知られている．実際，欧米で用いられるSCOREやフラミンガムスコアを日本人に当てはめると，循環器疾患・CADの絶対リスクが過大評価されることが報告されている[42,43]．

第1章1 わが国の循環器疾患の特徴で述べたように，CADに比べ脳卒中が多いことがわが国の循環器疾患の特徴である．脳卒中の病型はくも膜下出血・脳内出血・脳梗塞に大別され，脳梗塞はさらに心原性塞栓症・アテローム血栓性脳梗塞・ラクナ梗塞・その他の脳梗塞という臨床分類がなされている．このうち疫学的に高LDLコレステロール（LDL-C）血症が危険因子として確認できるのは主にアテローム血栓性脳梗塞である．その他のタイプの脳卒中が比較的多くを占めるわが国の現状においては，CADと脳卒中との統合アウトカムを予測するモデルでは高LDL-C血症が過小評価される傾向があり，CAD予防の観点から懸念が残る．

そのため日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版[44]では，CADのみをアウトカムとした吹田スコアを採用し，脂質異常症の細かいリスク評価ができるようにした．一方，近年，久山町研究から脳卒中のうちアテローム血栓性脳梗塞のみを取り出しCADと統合した複合アウトカム（ASCVD）を予測する新たなモデルが開発され，動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版[39]に採用されている．

1.3 包括的リスク管理の実践

1.3.1 絶対リスクの見積もりと患者コミュニケーション

適切なリスク予測モデルを用いて将来の絶対リスクを見積もることは，個々の患者のCAD発症予防における患者評価の第一歩である．リスク予測モデルを患者とのコミュニケーションに活用し，絶対リスクに対する患者の理解，期待されるリスク低減，介入のメリット・デメリットを明確にすることが大切である．

1.3.2 治療目標の設定

具体的な治療目標をふまえ，その他の危険因子や合併症，患者の意向なども考慮し，患者と協議しながら具体的な治療目標や方法を設定する．個々の絶対リスク，年齢，併存疾患に応じた治療目標は，各章を参照していただきたい．

1.3.3 包括的リスク管理の実践

患者のリスクへの理解を深め，生活習慣改善を促し，薬物療法アドヒアランスを向上させるため，個々の患者に合わせた支援が必要である．しかし，支援する上でさまざま

な障壁があることも認識する必要がある[45]．患者側要因として，リスク理解のリテラシー（認知要因），感情要因，教育レベル，精神状態，社会経済要因などが影響していることを意識する．また，薬物療法アドヒアランスを悪化させる要因として，ポリファーマシー，服薬方法の複雑さ，医師患者関係，病識欠如，副作用についての誤った理解，うつを含む精神疾患，経済的困窮，社会状況（独居）などがあることを意識する[46]．また，動機づけ面接[47]や医療チームによる多面的介入（治療目標の共有意思決定支援，多職種連携，患者動機づけ，家族との協働など）が有用であることは多くの研究で示されている[48,49]．

CQ

心血管疾患の一次予防としてリスク予測モデルを使用した包括的リスク管理の実践は，死亡率減少に有用か？

一般地域住民において介入可能な危険因子の包括的管理が循環器疾患リスクの低減につながることが複数の観察研究から報告されている[18–20]．2型糖尿病患者でも同様に，介入可能な循環器疾患危険因子の厳密な管理により循環器疾患アウトカムが改善することが複数のランダム化比較試験（RCT）で示されている[50,51]．上記研究結果や複数の危険因子に介入する合理性を考慮すると，危険因子の包括的管理自体は一次予防上きわめて重要であると言える．

ここでは「心血管疾患の一次予防としてリスク予測モデルを使用した包括的リスク管理の実践は，死亡率減少に有用か」というClinical Question（CQ）についてシステマティックレビューを行った．1990年から2021年9月までをMEDLINE（Ovid）を用いて，システマティックレビューおよびメタ解析研究を対象として検索し，2名のレビュアーが独立して文献を抽出，評価した．プライマリケアの現場で心血管疾患既往のない成人を対象として，リスク予測モデルを用いた研究のみを検討した．841件の研究が抽出され，うち6件の関連するシステマティックレビュー[52–57]を同定した．心血管疾患による死亡率をアウトカムとして用いた研究は3件のみであった．これらのシステマティックレビューで採用された計9件のRCT[58–66]のうち，死亡率減少を示した研究は1件のみであった[58]．いずれの研究も質が低く，heterogeneityも高いことからメタ解析はされておらず，リスク予測モデルを用いた包括的リスク管理による心血管疾患死亡率減少への有効性は不確かである．

一方で，リスク予測モデルによる絶対リスク推算値を使用したアプローチは，介入可能なリスク因子すべてを管理するという意味での危険因子の包括的管理の一方法でしかなく，「絶対リスク」に対する患者，医療者側双方にとっての感覚的なわかりにくさ，絶対リスクのカットオフ値の妥当性，などの問題をはらんでいる．また，今回対象となった研究の一部では危険因子管理率の向上を認めており，今後のさらなるリスク管理方法の検討，有効性の分析が期待される．

2. 高血圧（表6）

表6　冠動脈疾患一次予防における高血圧の評価・治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
高血圧の診断		
診察室血圧140/90 mmHg以上，家庭血圧135/85 mmHg以上，24時間自由行動下血圧130/80 mmHg以上を高血圧と診断する．	I	A
診察室血圧と家庭血圧の間に差がある場合，家庭血圧による診断を優先する．	I	B
降圧目標*		
75歳未満は原則的に130/80 mmHg未満に降圧する．75歳以上は140/90 mmHg未満に降圧する．75歳以上で130/80 mmHg未満に降圧できた場合，忍容性があれば継続する．	I	A
降圧療法		
血圧を正常血圧レベル（120/80 mmHg未満）に保ち，血圧上昇のみならず脳心血管疾患をきたしにくい生活習慣を維持するよう指導する．正常高値血圧レベル（120/80 mmHg以上）のものには，生活習慣の修正を行う．	I	C
Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，少量のサイアザイド系利尿薬，β遮断薬の5種類の主要降圧薬から，積極的適応に応じて降圧薬を選択する．積極的適応のない場合，Ca拮抗薬，ARBまたはACE阻害薬，サイアザイド系利尿薬のいずれかを第一選択薬とする．	I	A
降圧目標が達成されない場合には早めに2剤併用を試みる．さらに降圧不十分であれば，3剤，必要により4剤を併用する．	I	A

*降圧目標の詳細については表7参照

2.1 冠動脈疾患の危険因子としての高血圧症

高血圧は冠動脈疾患（CAD）の主要な危険因子である．海外の100万人規模の前向き疫学研究メタ解析Prospective Studies Collaborationによれば，40代から80代の全年齢カテゴリーにおいて，収縮期血圧（SBP）または拡張期血圧（DBP）がそれぞれ120 mmHg以上，75 mmHg以上であれば，CAD死亡が血圧上昇に伴い指数関数的に増加した[67]．国内11コホート約7万人のメタ解析EPOCH-JAPANでは，心血管死亡リスクが最も低い120/80 mmHg未満と比較して，中年者（40～64歳）と前期高齢者（65～74歳）では，120/80 mmHg以上，後期高齢者（75～89歳）では140/90 mmHg以上で，血圧上昇に伴いリスクが増大した[68]．

2.2 血圧の評価

久山町研究，端野・壮瞥町研究，NIPPON DATA80，IDHOCOにおけるメタ解析などわが国の疫学的エビデンスをふまえて[69–73]，日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2019（JSH2019）では，高血圧の診断基準は，診察室血圧140/90 mmHg以上，家庭血圧135/85 mmHg以上とされた[74]．大迫研究などにより，家庭血圧は診察室血圧より優る心血管死亡の予測能を有することが示されている[75]．したがって，高血圧の診断において，診察室血圧と家庭血圧に違いがあるときには，家庭血圧による診断を優先する[74]．診察室血圧は140/90 mmHg以上であるが，いかなる時間帯の家庭血圧でも135/85 mmHg未満あるいは24時間自由行動下血圧測定（ABPM）が130/85 mmHg未満であるものを白衣高血圧とする．降圧薬治療中のものは白衣現象または治療下白衣高血圧と呼ぶ．これらは正常血圧あるいはコントロール良好高血圧者と比較して，短期的心血管イベント発症リスクは同等であるため，原則的にただちに降圧薬治療開始あるいは増強する必要はない．しかしながら，長期的には高血圧への進展や心血管イベントリスク増大がみられるため，家庭血圧測定や生活習慣の修正を奨め，慎重に経過観察する[74]．また，診察室血圧が140/90 mmHg未満であっても，家庭血圧が135/85 mmHg以上あるいは24時間ABPMが130/80 mmHg以上であれば，仮面高血圧とする．夜間高血圧，早朝高血圧，職場高血圧などが含まれる．仮面高血圧の心血管イベントリスクは，高血圧と同等であるため，降圧薬治療の対象となる[74]．

従来，診察室血圧120～139/80～89 mmHgの血圧域は，正常および正常高値とされていた．しかし，EPOCH-JAPANやわが国の大規模リアルワールドデータ連結解析では，脳心血管イベントリスクが120/80 mmHg未満の2倍以上であった[68,76]．そこで，JSH2019では，120/80 mmHg未満を「正常血圧」，120～129/＜80 mmHgを「正常高値血圧」，130～139/80～89 mmHgを「高値血圧」とカテゴリーの名称を変更した[74]．血圧を正常血圧120/80 mmHg未満に保つように，若いころから生涯にわたり，血圧上昇のみならず脳心血管疾患をきたしにくい生活習慣を継続するよう指導する．正常高値血圧レベル以上（120/80 mmHg以上）の場合は，生活習慣の修正を行う[74]．

2.3 降圧目標

糖尿病や脳卒中既往を有さない50歳以上の高リスク高血圧患者9,361人を対象としたRCTであるSPRINTでは，診察室自動血圧測定SBP 120 mmHg未満（通常の診察室血圧SBP 130 mmHg未満に相当）を目標とした厳格降圧群で通常降圧群と比較して，複合心血管エンドポイント（心筋梗塞，その他の急性冠症候群，脳卒中，心不全，心血管死亡）が25%少なかった[77]．特に，心不全と心血管死亡の減少がそれぞれ38%，43%と顕著で，総死亡も27%減少した．また，75歳以上の2,636人を対象としたSPRINT高齢者サブ解析でも同様な結果が示された[78]．SPRINTを含む降圧薬治療に関するRCT 123編613,815人を対象としたメタ解析では，SBP 10 mmHg低下あたり，主要心血管イベントが20%，冠動脈イベントが17%減少し，ベースラインの血圧レベルや併存疾患にかかわらず，SBP 130 mmHg未満を目指した降圧が主要心血管イベント抑制に有用であることが示唆された[79]．

その後公表されたSPRINT最終報告により，SBP 130 mmHg未満を目標とする厳格降圧は心筋梗塞を有意に28%減少することが確認された[80]．また，高齢者高血圧患者8,511人（60～80歳）をランダム化し厳格降圧（降圧目標SBP 110～129 mmHg）と標準降圧（降圧目標SBP 130～149 mmHg）を比較したSTEPにおいて，厳格降圧は，標準降圧と比較して，主要複合エンドポイント（脳卒中，急性冠症候群，急性非代償性心不全，冠動脈血行再建術，心房細動，心血管死亡）を26%，急性冠症候群を33%抑制した[81]．なお，厳格降圧では，低血圧が30%多くみられたものの，重篤な有害事象（失神，骨折）・めまい・腎アウトカム悪化（①eGFR低下がCKD患者で≧50%，非CKD患者で≧30%，②血清クレアチニン上昇（男性＞1.5 mg/dL，女性＞1.3 mg/dL），③末期腎不全発症（eGFR＜30 mL/分/1.73 m^2））は増加しなかった[81]．

2021年に発表されたBPLTTCによる降圧薬治療のRCT

51編357,707人を対象としたメタ解析により，SBPを5 mmHg降圧すると主要心血管イベント（CAD+脳卒中+死亡+心不全による入院），CAD，脳卒中，心不全による入院の発症リスクがそれぞれ約10%抑制されることが確認された[82]．さらに，その相対リスクの低下作用は，心血管疾患の一次予防と二次予防を問わず，後期高齢者（85歳未満）を含めたすべての年齢カテゴリーにおいて，ベースライン血圧が高血圧域のみならず120/80 mmHg未満，120～139/80～89 mmHgでも同等であった[82,83]．

以上から，CADの一次予防の降圧目標として，75歳未満は原則として130/80 mmHg未満とする．75歳以上は140/90 mmHg未満を目標とするが，130/80 mmHg未満に降圧できた場合，降圧に伴う臓器灌流障害のほか，薬剤相互作用，服薬アドヒアランス，医療経済効果なども考慮し，忍容性を確認しつつ継続する．JSH2019における降圧目標を**表7**に示す[74,84]．これは血圧高値によりもたらされる脳心血管疾患の予防を目的としている[74]．急激な降圧，嘔吐・下痢・多量の発汗などは，過剰な血圧低下をきたし，めまい・ふらつき・たちくらみ・失神などの脳虚血症状，腎機能障害，電解質異常を引き起こすことがあるので，特に高齢者では注意する．

表7　降圧目標：高血圧治療ガイドライン2019

	診察室血圧 (mmHg)	家庭血圧 (mmHg)
75歳未満の成人 脳血管障害患者 （両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし） 冠動脈疾患患者 CKD患者（蛋白尿陽性）*1 糖尿病患者 抗血栓薬服用中	＜130/80	＜125/75
75歳以上の高齢者*2 脳血管障害患者 （両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり，または未評価） CKD患者（蛋白尿陰性）*1	＜140/90	＜135/85

*1 随時尿で0.15 g/gCr以上を蛋白尿陽性とする．
*2 併存疾患などによって一般に降圧目標が130/80 mmHg未満とされる場合，75歳以上でも忍容性があれば個別に判断して130/80 mmHg未満を目指す．
降圧目標を達成する過程ならびに達成後も過降圧の危険性に注意する．過降圧は，到達血圧のレベルだけでなく，降圧幅や降圧速度，個人の病態によっても異なるので個別に判断する．
（日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン2019. 2019[74]より抜粋）

2.4 高血圧管理における脳心血管リスク評価

JSH2019では，予後影響因子の組合せによる脳心血管疾患リスク層別化（**図3A**）を行い，初診時の血圧レベルとあわせて高血圧の管理を進めることが推奨されている（**図3B**）[74]．正常高値レベル以上（120/80 mmHg以上）のすべての者に対して，生活習慣の修正（塩分制限，果物・野菜摂取，コレステロール/飽和脂肪酸摂取抑制，肥満抑制（BMI 25 kg/m^{2}未満），運動，節酒，禁煙）を行う．高リスクの高値血圧者および高血圧者（140/90 mmHg以上）には，非薬物療法としての生活習慣の修正を積極的に行い，必要に応じて降圧薬治療を開始する．高リスクの高血圧者では生活習慣の修正に加えて，早期から薬物治療を開始する．低・中等リスク高血圧者では，生活習慣の修正を中心に行い，患者の個別性を評価しつつ，経過のなかで薬物治療の必要性を検討する．

米国の2017ACC/AHA高血圧ガイドラインでは，アテローム性動脈硬化性疾患絶対リスクに基づく脳心血管リスク評価が高血圧管理に用いられている[85]．この脳心血管疾患全体の絶対リスク評価は，欧米のコホート研究の結果に基づく．わが国でも，脳心血管疾患全体のリスク評価を用いた高血圧管理が望ましい．しかしわが国は，欧米と比較して，CADイベントが少なく，脳卒中が多いという疾病構造の違いもあり（第1章 冠動脈疾患と危険因子の疫学 参照），国内コホート研究に基づく独自の脳心血管リスク評価と連動した包括的な管理目標値の設定が今後の課題である（第2章1 包括的リスク管理とリスク予測モデル 参照）．

2.5 高血圧に対する薬物療法

主要降圧薬は，大規模RCTで脳心血管疾患抑制効果が証明されている5つのクラス，すなわち，カルシウム（Ca）拮抗薬，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB），少量のサイアザイド系利尿薬とβ遮断薬である[74]．各主要降圧薬には**図4A**に示す積極的適応がある．積極的適応のない場合の高血圧には，Ca拮抗薬，ARBまたはACE阻害薬，サイアザイド系利尿薬のいずれかを第一選択薬とする（**図4B**）[74]．降圧目標が達成されない場合には早めに2剤併用を試みる．さらに降圧不十分であれば，3剤，必要により4剤を併用する．

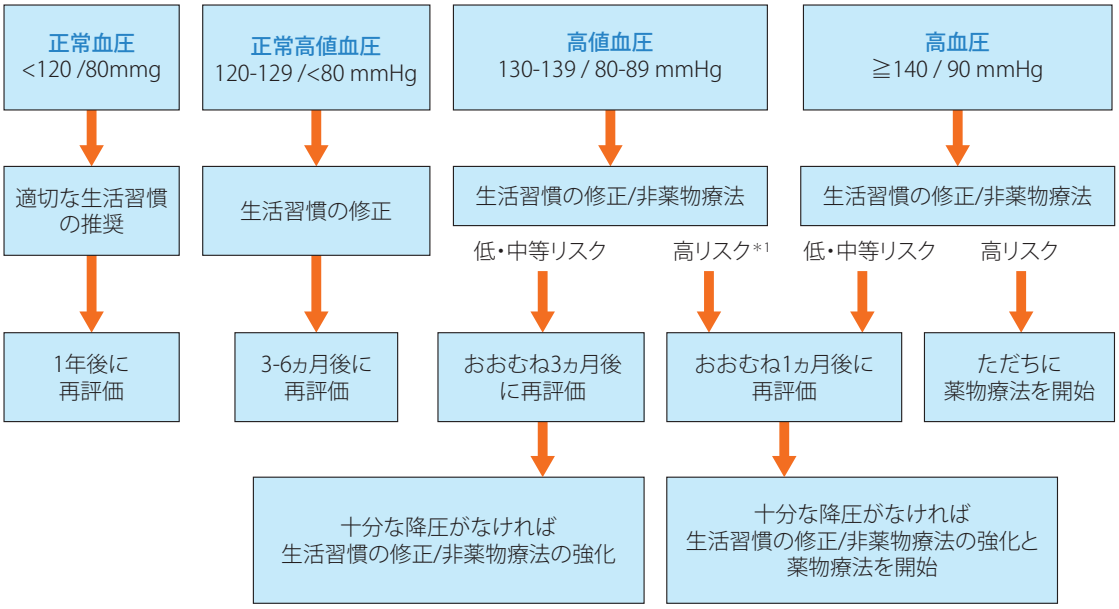
降圧薬による脳心血管疾患予防効果は，降圧薬のクラスではなく，主として降圧度に依存する[79,86]．わが国の高リスク高血圧患者4,703人を対象としたCASE-Jでは，ARBカンデサルタンとCa拮抗薬アムロジピンの間で，狭心症

A. 診察室血圧に基づいた脳心血管病リスク層別化

リスク層＼血圧分類	高値血圧 130-139 / 80-89 mmHg	I 度高血圧 140-159 / 90-99 mmHg	II 度高血圧 160-179 / 100-109 mmHg	III度高血圧 ≧180 / ≧110 mmHg
リスク第一層 予後影響因子がない	低リスク	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 年齢（65歳以上），男性，脂質異常症，喫煙のいずれかがある	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 脳心血管病既往，非弁膜症性心房細動，糖尿病，蛋白尿のあるCKDのいずれか，または，リスク第二層の危険因子が3つ以上ある	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

JALSスコアと久山スコアより得られる絶対リスクを参考に，予後影響因子の組合せによる脳心血管病リスク層別化を行った．
層別化で用いられている予後影響因子は，血圧，年齢（65歳以上），男性，脂質異常症，喫煙，脳心血管病（脳出血，脳梗塞，心筋梗塞）の既往，非弁膜症性心房細動，糖尿病，蛋白尿のあるCKDである．

B. 初診時の血圧レベル別の高血圧管理計画



*1 高値血圧レベルでは，後期高齢者（75歳以上），両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞がある，または未評価の脳血管障害，蛋白尿のないCKD，非弁膜症性心房細動の場合は，高リスクであっても中等リスクと同様に対応する．
その後の経過で症例ごとに薬物療法の必要性を検討する．

図 3　高血圧治療ガイドライン 2019 における脳心血管病リスク（A）と血圧レベルに基づく高血圧管理計画（B）

（日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン2019. 2019[74]より）

A. 主要降圧薬の積極的適応

	Ca拮抗薬	ARB/ ACE阻害薬	サイアザイド系利尿薬	β遮断薬
左室肥大	●	●		
LVEFの低下した心不全		●*1	●	●*1
頻脈	●（非ジヒドロピリジン系）			●
狭心症	●			●*2
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿/微量アルブミン尿を有するCKD		●		

*1 少量から開始し，注意深く漸増する　*2 冠攣縮には注意

B. 積極的適応がない場合の降圧薬治療の進め方

第一選択薬
A：ARB，ACE阻害薬　C：Ca拮抗薬　D：サイアザイド系利尿薬

*1 高齢者では常用量の1/2から開始．1-3ヵ月間の間隔で増量
*2 5章6.「治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策」を参照

図 4　高血圧治療ガイドライン 2019 における主要降圧薬の積極的適応（A）と積極的適応がない場合の降圧薬治療の進め方（B）

（日本高血圧学会．高血圧治療ガイドライン2019．2019[74]より）

および心筋梗塞の発症に差はみられなかった[87]．2007年のBPLTTCによるACE阻害薬およびARBと他の治療薬とのCAD抑制効果を比較した26編のRCTのメタ解析では，両者の血圧依存性CAD抑制効果は同等であるが，ACE阻害薬には血圧非依存性の抑制効果，すなわち降圧と独立したCAD抑制効果がある可能性が示唆された[88]．しかしながらその後，より多くのRCTを対象とした複数のメタ解析では，冠動脈イベント抑制効果についてACE阻害薬とARBあるいは他の降圧薬に有意な違いはみられなかった[79, 86, 89]．したがって現時点では，CAD一次予防において，あるクラスの降圧薬が他のクラスより優れているという明らかなエビデンスはない．

75歳以上の高齢者で降圧治療を開始する場合には，常用量の半量から開始し，脳虚血症状や腎機能低下という副作用に注意しながら，徐々に降圧目標を目指して増量，併用を奨める．降圧薬の第一選択薬およびその後の併用法は非高齢者と同様である[74]．

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（サクビトリルバルサルタン）や特異性の高い非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（エサキサレノン）といった新規降圧薬は，CAD一次予防における有用性が示唆されるが，現時点では十分なエビデンスはない．今後の検討が待たれる．

3. 脂質異常（表8）

表 8　冠動脈疾患一次予防における脂質異常症治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
高 LDL コレステロール血症などの脂質異常が認められた際には，包括的リスク評価の結果推奨された管理目標達成を優先し，生活習慣改善に加えスタチン等の脂質異常症治療薬を用いて十分に改善させる．	I	A
高 LDL コレステロール血症が管理目標値まで改善されたのち，non-HDL コレステロールの目標値達成を考慮する．	IIa	C
LDL コレステロールが適切に改善されており，高 TG 血症あるいは高 TG 血症および低 HDL コレステロール血症が併存する場合には，十分に生活習慣を改善させたのち脂質異常症治療薬を用いた介入を考慮する．	IIa	C

3.1 冠動脈疾患危険因子としての脂質異常のリスク状態とスクリーニング

3.1.1 冠動脈疾患の危険因子としての脂質異常の推移と測定

本章は脂質異常に対する評価や治療目標に関して，日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版[39]および動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2018年版[90]の考え方に基づいている．脂質異常症に対する治療におけるガイドラインとしての推奨を**表8**に示す．

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版では，計測された脂質値※やその他の危険因子をもとに対象者の動脈硬化性疾患発症リスクを包括的に評価することが示されている[39]．脂質値のみをみて漫然と脂質異常症治療薬を投与することは控え，脂質異常の背景にある病態や包括的なリスク評価を捉えた上で治療介入を行うことが重要である．注意事項として，脂質異常は遺伝的素因（および生活習慣）による原発性脂質異常症とは別に，他の疾患を原因とする続発性脂質異常症も高率に存在し，生化学検査・ホルモン検査や薬歴聴取などによる根本的な素因の確認と適切な治療介入が重要であり，その機会を失ってはならない（**表9**）[90]．

表 9　続発性高脂血症の分類と成因

高コレステロール血症

- 甲状腺機能低下症
- ネフローゼ症候群
- 原発性胆汁性肝硬変
- 閉塞性黄疸
- 糖尿病
- クッシング症候群
- 褐色細胞腫
- 薬物（利尿薬，β遮断薬，コルチコステロイド，経口避妊薬，サイクロスポリンなど）

高トリグリセライド血症

- 飲酒
- 肥満
- 糖尿病
- ネフローゼ症候群
- 慢性腎臓病（CKD）
- クッシング症候群
- 褐色細胞腫
- 尿毒症
- 全身性エリテマトーデス
- 血清蛋白異常症
- 薬物（利尿薬，非選択性β遮断薬，コルチコステロイド，エストロゲン・レチノイド・免疫抑制薬・抗HIV薬など）

（日本動脈硬化学会．動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2018年版，2018[90]より）

※脂質測定に関する注意事項

脂質測定は空腹時（原則，前夜から10時間以上の絶食．水やお茶などカロリーのない水分摂取は可）を基本とし，静脈採血を行う[39]．LDLコレステロール（LDL-C）値，トリグリセライド（TG）値，HDLコレステロール（HDL-C）値，場合により総コレステロール（TC）値を測定する．空腹時かつTG＜400 mg/dLであれば，Friedewald式によるLDL-C推定値（＝TC − HDL-C − 1/5 × TG）も信頼しうるが，それ以

外の条件では推定値の妥当性が低下するためLDL-C直接法測定が望ましい．非空腹時でもTC，HDL-C値，直接法LDL-C値は変動しないがTG値が変動するため，Friedewald法による推定値は用いず直接法LDL-C値かnon-HDLコレステロール（non-HDL-C）値（＝TC －HDL-C）を用いる[91]．ただし，両脂質値ともTGが極端に高値をとる場合は正確性が担保できないので注意を要する（直接法LDL-C値：TG≧1,000 mg/dLの場合．non-HDL-C値：TG≧600 mg/dLの場合）．また，循環血漿量が増加する臥位や血管拡張剤・大量輸液後，ショック状態や急性冠症候群の急性期，ヘパリン使用下では値が増減するため計測を避ける[92,93]．

3.1.2 一次予防における冠動脈疾患の発症に関連するLDL-C値・non-HDL-C値の上昇

一次予防において，欧米での疫学調査結果と同様，日本人におけるコホート研究でもLDL-C値の上昇とともにCADによる発症や死亡が増加する[94–99]．TCの段階的な上昇にあわせてCAD発症率・死亡率の増加を認めることも以前から指摘されており，1990年以前[100–103]・1990年以降[104–106]のいずれを中心とした検討でも220 mg/dL前後から統計的に有意なリスク上昇が観察された．また，non-HDL-C値に関しても170 mg/dL前後からCAD，心筋梗塞の発症率・死亡率が上昇した[107–110]．

non-HDL-C値に関するエビデンス

non-HDL-C高値は，LDL-C高値と同等に心筋梗塞の発症を予測し[104]，脂質異常症患者でLDL-C値と+30 mg/dLの差が存在する[109,111]．なお，non-HDL-Cを一般集団のスクリーニング検査に用いる場合には，non-HDL-CとLDL-Cの差は30 mg/dLより小さく，おおむね20 mg/dL前後となることにも留意すべきである[112,113]．non-HDL-C値は動脈硬化に関連するリポ蛋白であるLDLやレムナントリポ蛋白の増加により上昇することから，日本人における今後のCADリスク評価において重要な項目とされる[114]．なお，特にリスクの高い原発性脂質異常症である家族性高コレステロール血症，家族性複合型脂質異常症や家族性III型脂質異常症の可能性がある場合は別の配慮が必要である[90]．

これらの結果から，動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版[39]ではTC 220 mg/dLに該当するLDL-C値140 mg/dL，またnon-HDL-Cでは170 mg/dLを脂質異常スクリーニング基準としている．なお，脂質値とCAD発症のリスク増加は連続的であり，一定の閾値の存在は認めていない．さらに複数の危険因子が重複すると，CAD発症率・死亡率が上昇する[115–117]．non-HDL-C高値でも高TG血症が存在する場合には心筋梗塞のさらなるリスク上昇[118]がみられ，non-HDL-C高値に慢性腎臓病（CKD）を合併するとCADのさらなるリスク上昇[119]がみられる．これらのことをふまえ，動脈硬化性疾患のリスク評価ではカットオフとしての基準値だけに頼ることのない，包括的なリスク評価が必要である（3.2.1 治療目標値設定のための包括的リスク評価と管理目標の設定 参照）．

3.1.3 一次予防における冠動脈疾患の発症に関連するHDL-C低値およびTG高値

HDL-C値は全死亡と有意に逆相関し[120]，40 mg/dL未満でCAD発症が増加する[103,121,122]．ただ，一部のコホート研究ではHDL-Cのみ低値の場合はリスクが上昇しないとされ[123,124]，逆にHDL-C 80 mg/dL以上の高値群で冠動脈関連死亡が増加するという結果もある[125]．また女性は男性に比べてHDL-C値が高値に分布するが，性差とCADについてエビデンスが十分でない[121]．

TG値に関しては，米国でのフラミンガム研究[126]および多くの研究[127,128]と同様にわが国でも，空腹時TG値の上昇，特に空腹時150 mg/dLを超える増加はCADリスクと関連しており，HDL-C値を補正しても相関は残存するとする報告が多い[129–133]．さらに，非空腹時TG値も同様にCADの発症と相関があり，EAS/ESCでは非空腹時TG値175 mg/dL以上もリスク上昇がみられることから注目すべきとしている[134]．わが国の疫学調査でも同様に非空腹時165 mg/dL以上で心筋梗塞，労作性狭心症，突然死[129]，虚血性心血管疾患発症リスク[132]が増加することが示され，非空腹時採血でもTG高値はCADの危険因子である．

以上のことから，動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版では高TG血症は空腹時150 mg/dL以上，非空腹時175 mg/dL以上，低HDL-C血症は40 mg/dL未満をそれぞれスクリーニング基準としている[39]．ただ，現時点では一次予防における高TG血症や低HDL-C血症の薬物療法について有効性の根拠が十分強くはないため，これらの薬物療法に関しては個々の症例の状況に応じて考えるように記載されている．

3.1.4 その他の危険因子と冠動脈疾患

エビデンスに関してはまだ十分ではないが，動脈硬化性疾患やCADの発症に関連する脂質異常として，レムナン

トリポ蛋白コレステロール濃度，血清アポリポ蛋白B-48濃度の上昇やLP（a）の高値，small dense LDL-Cの上昇などが存在する[39, 90, 135]．まだ日常臨床でのルーチンの使用に至るほどではないが，従来の脂質異常と独立してCADの危険因子となっており注意が必要である．

3.2 冠動脈疾患危険因子としての脂質異常の治療

3.2.1 治療目標値設定のための包括的リスク評価と管理目標の設定

欧米およびわが国で策定されたCAD一次予防のためのガイドラインのいずれも，ハイリスク集団を同定し十分な管理を行うという考え方に基づき，危険因子を包括した予測モデルを用いてCAD発症・死亡の絶対リスクを算出し，その結果をもとに管理方針を決めている．

米国の2018 AHA/ACCコレステロール管理ガイドライン[136]では，LDL-C 190 mg/dLを超える高LDL-C血症はhigh-intensity statinを，40～75歳で糖尿病を有する群はmoderate-intensity statinを使用し，それ以外は“ASCVD risk estimator plus”による10年間の推定ASCVD発症率に応じてmoderate-intensity statinの使用あるいはLDL-C低下率の達成で対応すべきとし，具体的な目標値は設定されていない．欧州の2021 ESCガイドライン[21]では，一次予防集団（ASCVDを有さない集団）のうち，CKD，糖尿病あるいは家族性高コレステロール血症を有するものは，心血管疾患の高リスク（～きわめて高リスク）群として対応する．これらを有さない集団は50歳未満，50～69歳，70歳以上のそれぞれで，一次予防の低リスク集団における10年間の致死的・非致死的脳心血管イベント（急性心筋梗塞，脳梗塞）の発症率を推算するSCORE2 systemを用いてリスク評価を行う．年齢により違いはあるが，おおよそ7.5%から10%以上の危険因子を有する対象者に関しては収縮期血圧140 mmHg（可能ならば130 mmHg）未満，LDL-Cを100 mg/dL未満に抑制するよう提案し，さらにstep 2として収縮期血圧130 mmHg未満，LDL-C 70 mg/dL未満を目指すことが示されている．しかし，日本のCAD発症率は，欧米に比較して明らかに低いため，欧米で作成されたリスク予測式を日本人に当てはめると，リスクを過大評価してしまうことが複数の日本の地域住民コホートから報告されている[42]．

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版[44]では，絶対リスク予測モデルとして吹田スコアが採用された．それは，CAD発症の絶対リスクが推算できる，LDL-Cを適切に評価できるなどの理由によった．しかし，吹田スコアはCADのみをアウトカムとしており，欧米のガイドラインで用いられる予測モデルのように脳卒中は含まれていない．近年わが国の脳梗塞に占めるアテローム血栓性脳梗塞の割合が増加している傾向をふまえ，同ガイドライン2022年版[39]では2021年に発表された久山町研究による予測モデルが採用された．この予測モデルはCADに加えアテローム血栓性脳梗塞を含む動脈硬化性疾患（ASCVD）の発症を複合アウトカムとしており，LDL-C値の適切な評価や管理が可能であると判断されたためである[39]．

3.2.2 動脈硬化性疾患一次予防のアプローチ（図5）[39]

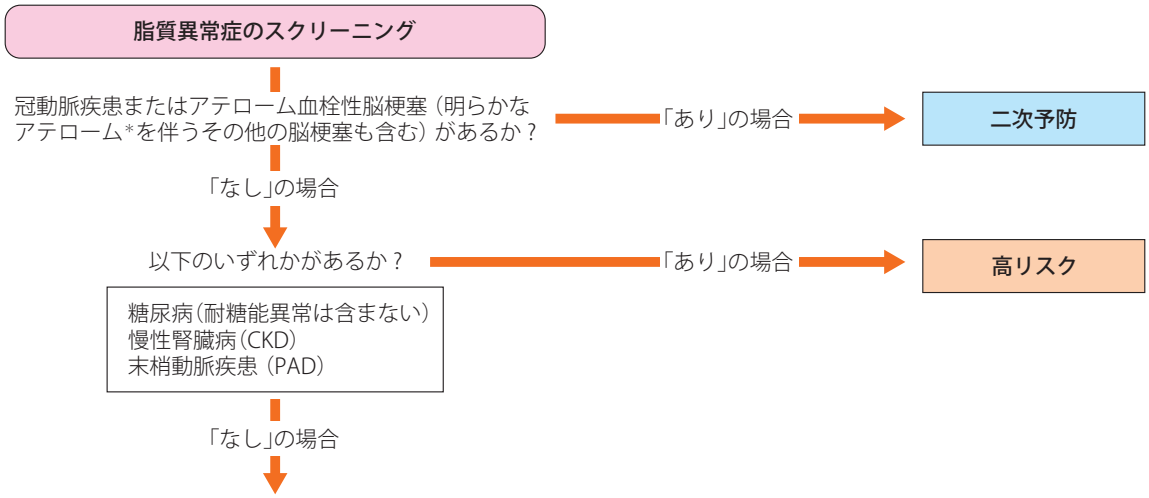
動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版では，CAD既往，アテローム血栓性脳梗塞または明らかなアテローム（頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄または大動脈複合粥腫病変）を伴うその他の脳梗塞の既往者は二次予防対象者である．それ以外を一次予防対象者としており，その集団の中でまず臨床的に糖尿病，慢性腎臓病（CKD），末梢動脈疾患（PAD）がある場合は高リスクと考える．それ以外は久山町研究によるスコアを年齢階級ごとに算出し，10年以内の動脈硬化性疾患発症リスクを低リスク（2%未満），中リスク（2～10%未満），高リスク（10%以上）と層別化する（**図5**）[39]．その結果，それぞれに対する脂質管理目標値が設定されている（**表10**）[39]．糖尿病では，PAD，細小血管症（網膜症，腎症，神経障害）合併時，または喫煙ありの場合には，さらに低い目標値であるLDL-C＜100 mg/dL（non-HDL-C＜130 mg/dL）を考慮するとされている．前述の2021 ESCガイドライン[21]では7.5～10%を超える高リスク群での治療目標は100 mg/dLと示されており，糖尿病などの高リスクな状態における厳格かつ強力な脂質低下療法を目指すことが妥当である．

なお，久山町研究では40歳以上を対象としており，動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版でも40歳未満の症例における治療方針の検討は主治医の判断に委ねられる[39]．さらに，脂質異常症への介入のエビデンスでは80歳未満が対象となっていることから，動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版でも40～80歳の成人を対象としたリスク評価・治療目標の決定が可能であることに留意する[39]．

これらの管理目標値は到達努力目標であり，症例により変動しうること，それぞれの症例の持つ特性や生活環境，アドヒアランスなどさまざまな要件を考慮に入れた上で主治医が判断するべきである．

3.2.3 糖尿病合併脂質異常症患者における管理目標

糖尿病を合併する脂質異常症患者の管理に関し日本人のデータが多く示されている．糖尿病患者ではLDL-Cの



久山町研究によるスコア				予測される 10 年間の動脈硬化性疾患発症リスク	分　類
40〜49 歳	50〜59 歳	60〜69 歳	70〜79 歳		
0〜12	0〜7	0〜1	—	2% 未満	低リスク
13 以上	8〜18	2〜12	0〜7	2%〜10% 未満	中リスク
—	19 以上	13 以上	8 以上	10% 以上	高リスク

久山町研究のスコア（下段）に基づいて計算する.

*頭蓋内外動脈に50%以上の狭窄, または弓部大動脈粥腫（最大肥厚4 mm以上）

注：家族性高コレステロール血症および家族性 III 型高脂血症と診断された場合はこのチャートを用いずに動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版の第4章「家族性高コレステロール血症」, 第5章「原発性脂質異常症」の章をそれぞれ参照すること.

①性別	ポイント
女性	0
男性	7

②収縮期血圧	ポイント
＜120 mmHg	0
120〜129 mmHg	1
130〜139 mmHg	2
140〜159 mmHg	3
160 mmHg〜	4

③糖代謝異常（糖尿病は含まない）	ポイント
なし	0
あり	1

④血清 LDL-C	ポイント
＜120 mg/dL	0
120〜139 mg/dL	1
140〜159 mg/dL	2
160 mg/dL〜	3

⑤血清 HDL-C	ポイント
60 mg/dL〜	0
40〜59 mg/dL	1
＜40 mg/dL	2

⑥喫煙	ポイント
なし	0
あり	2

注 1：過去喫煙者は⑥喫煙はなしとする.

①〜⑥のポイント合計	点

右表のポイント合計より年齢階級別の絶対リスクを推計する.

ポイント合計	40〜49 歳	50〜59 歳	60〜69 歳	70〜79 歳
0	＜1.0%	＜1.0%	1.7%	3.4%
1	＜1.0%	＜1.0%	1.9%	3.9%
2	＜1.0%	＜1.0%	2.2%	4.5%
3	＜1.0%	1.1%	2.6%	5.2%
4	＜1.0%	1.3%	3.0%	6.0%
5	＜1.0%	1.4%	3.4%	6.9%
6	＜1.0%	1.7%	3.9%	7.9%
7	＜1.0%	1.9%	4.5%	9.1%
8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%
9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%
10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%
11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%
12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%
13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%
14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%
15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%
16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%
17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%
18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%
19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%

図 5　動脈硬化性疾患予防から見た脂質管理目標値設定のためのフローチャート（上），久山町スコアによる動脈硬化性疾患発症予測モデル（下）

（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. 2022 [39] より）

表 10　冠動脈疾患一次予防におけるリスク区分別脂質管理目標値

まず生活習慣の改善を行った後，薬物療法の適応を考慮する

脂質管理目標値（mg/dL）	LDL-C	Non-HDL-C
低リスク（2%未満）*	＜160	＜190
中リスク（2-10%未満）	＜140	＜170
高リスク（10%以上）	＜120	＜150
糖尿病のうち高リスク者**	＜100	＜130

*示される％数は予想される 10 年間動脈硬化性疾患発症リスク
**糖尿病において，PAD，細小血管症（網膜症，腎症，神経障害）合併時，または喫煙ありの場合に考慮する

	TG	HDL-C
脂質管理目標値（mg/dL）	＜150# ＜175 （非空腹時）	≧40

LDL-C および non-HDL-C の管理目標値が達成された場合に，これら TG 値，HDL-C 値の管理を検討する．空腹時とは 10 時間以上の絶食をさし，水やお茶などのカロリーのない水分摂取は可能とする
（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．2022[39]より改変）

上昇は CAD 発症リスクを増加させ[137]，一次予防としてのスタチンによる LDL-C 低下療法は冠動脈イベントを有意に低下させた[138, 139]．さらに，日本人で糖尿病性網膜症合併症例の LDL-C 低下効果を検討した EMPATHY では，当初 LDL-C 管理目標値 100 ～ 120 mg/dL 群は 70 mg/dL 未満群に対して心血管イベントの改善に有意差がないという結果であった[140]．しかし同研究では LDL-C 目標値達成率が低かった問題があったため，目標達成集団での再解析を行ったところ，より低値にコントロールした集団での心血管イベント抑制効果が明らかになった[141]．前述の 2021 ESC ガイドライン[21]でも，糖尿病合併例は中リスクあるいは高リスクとして 100 mg/dL あるいは 70 mg/dL 以下でのリスク管理が推奨されている．

このような背景から，糖尿病合併患者ではより強力な LDL-C 低下療法が望ましいと考えられ，糖尿病で合併症のある一次予防患者での LDL-C 管理目標値は 100 mg/dL 未満が望ましいとされた（**表 10**）[39]．CKD については，2021 ESC ガイドラインでは糖尿病と同等あるいはそれ以上のリスク状態とされている[21]が，わが国でのエビデンスはいまだ十分とはいえない．

3.2.4 脂質異常症に対する生活習慣の改善と薬物治療

一次予防では原則として「第 2 章 5. 栄養・食事療法，6. 運動・身体活動，7. 禁煙，環境要因，CAD 発症時対処に関する患者教育・市民啓発，高尿酸血症と CAD」で示すような生活習慣（食事療法・運動療法など）の改善を 3 ～ 6 ヵ月間まず実行し効果を評価した後に，薬物療法の適用も検討すべきである．

わが国で使用可能な脂質異常症治療薬の効果，注意すべき副作用について**表 11** に示す[90]．LDL-C 値の低下を目的としてスタチン，エゼチミブ，陰イオン交換樹脂，プロブコール，PCSK9 阻害薬などが用いられ，TG 値の低下を目的としてフィブラート系薬，選択的 PPARα モジュレーター（SPPARMα，ペマフィブラート），エイコサペンタエン酸（EPA）あるいは n-3 系多価不飽和脂肪酸などが用いられ，ニコチン酸誘導体も使用可能である．これら治療薬の有効性・安全性は確立しているが，PCSK9 阻害薬に関してはまだ長期投与に関する安全性は確認されていない[90]．スタチン不耐に関する診療指針 2018（スタチン不耐診療指針作成ワーキンググループ）によると，わが国で頻用されるスタチンは副作用としての筋肉痛やクレアチンキナーゼ（CK）上昇などの理由から，15 ～ 20%の患者で使用が中断されている[142]．しかし，これらの患者の発症状況などを詳細に検討すると，スタチンによる副作用以外の原因によるものが大半であり，多くの症例で内服の再開も可能である．スタチンの投薬を中止すべき真の「スタチン不耐」は 0.5%程度といわれ，減薬あるいは休薬により対応可能な場合が多い．また，プロブコールにおける HDL-C 値低下はコレステロール逆転送系の賦活によるものであり，動脈硬化抑制的と考えられている[143]．

3.2.5 高 LDL-C 血症・高 non-HDL-C 血症に対する治療介入

まず優先すべきは LDL-C の管理目標値の達成である（**表 10**）[39]．それが達成された場合，次に non-HDL-C の達成を目指す．治療目標も non-HDL-C 値は LDL-C 値に 30 mg/dL を加えた値と考えてよい[144, 145]．ただし，これらの目標値はあくまでも到達努力目標として捉え，中・低リスク群であれば LDL-C の 20 ～ 30%低下を目指す（すなわち到達目標を特定の LDL-C 値ではなく減少率とする）ことも妥当である．これは，スタチンを用いた RCT のメタ解析から LDL-C の 20 ～ 30%低下により，約 30%の CAD 発症リスク低下が認められたことを根拠としている[39]．

一次予防を目的とした高 LDL-C 血症に対する第一選択薬は，その圧倒的なエビデンスからスタチンが推奨される（**表 11**）[90]．わが国でも高用量スタチンによる LDL-C 値のさらなる低下によって CAD 二次予防効果[146]が立証されている．一次予防における高コレステロール血症への薬物療法による介入は，海外での多くのメタ解析でその有効性が示され[147–150]，日本でも同様に MEGA 試験[151]，J-LIT 試験追跡調査（10 年間）[152]など一次予防における冠動脈イベン

表 11　脂質異常症治療薬の特性と副作用

分　類	LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C	副作用	主な一般名
スタチン	↓↓～↓↓↓	↓↓～↓↓↓	↓	－～↑	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	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
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	↓↓	↓↓	↓	↑	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	エゼチミブ
陰イオン交換樹脂	↓↓	↓↓	↑	↑	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	コレスチミド，コレスチラミン
プロブコール	↓	↓	－	↓↓	可逆性のQT延長や消化器症状など	プロブコール
PCSK9阻害薬	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓～↓↓	－～↑	注射部位反応，鼻咽頭炎，胃腸炎，肝障害，CK 上昇など	エボロクマブ，アリロクマブ
MTP阻害薬※	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	肝炎，肝機能障害，胃腸障害	ロミタピド
フィブラート系薬	↑～↓	↓	↓↓↓	↑↑	横紋筋融解症，胆石症，肝障害など	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
選択的PPARαモジュレーター	↑～↓	↓	↓↓↓	↑↑	横紋筋融解症，胆石症など	ペマフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓	↓↓	↑	顔面潮紅や頭痛，肝障害など	ニセリトロール，ニコモール，ニコチン酸トコフェロール
n-3系多価不飽和脂肪酸	－	－	↓	－	消化器症状，出血傾向や発疹など	イコサペント酸エチル，オメガ-3脂肪酸エチル

※ホモFH 患者が適応
↓↓↓↓：＜－50%　↓↓↓：－50～－30%　↓↓：－20～－30%　↓：－10～－20%
↑：10～20%　↑↑：20～30%　－：－10～10%
（日本動脈硬化学会．動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018年版．2018[90]より）

ト（急性心筋梗塞と心突然死など）のリスクを減少させており，それぞれの管理目標値を目指すことが推奨される．高齢者のうち前期高齢者（75歳未満）におけるスタチンによる冠動脈イベント予防効果が認められており[153, 154]，動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版で使用が推奨されている[39]．

スタチン以外の食事療法や陰イオン交換樹脂，エゼチミブなどによるLDL-C低下治療も，RCTの結果，スタチンと同等のイベント抑制効果であり[155]，スタチン常用量で目標値を達成できない場合にスタチンの増量あるいはエゼチミブの併用を検討する．エゼチミブは日本の75歳以上の後期高齢者において，食事療法に比較して34%の心血管複合イベント抑制が示された（85歳以上のサブグループでは有用性なし）[156]．エゼチミブはスタチン使用に伴うコレステロール吸収亢進を抑制し，さらなるLDL-C値の低下を達成するが，エゼチミブは一次予防での単独投与やスタチンとの併用における有効性のエビデンスはまだ十分ではない[157]．

LDL受容体の再利用に関連するPCSK9を阻害するPCSK9阻害薬はきわめて強力にLDL-C値を低下させ，スタチンあるいはスタチンおよびエゼチミブとの併用が二次予防において有効であるとのエビデンスが蓄積している[39]．ただ，PCSK9阻害薬の単独投与あるいはスタチンとの併用が一次予防に有効かについてのエビデンスには乏しく，今後の検討が必要である[158]．

治療によりLDL-C値が管理目標を到達してもなおnon-

HDL-Cが高値のままである場合，動脈硬化惹起作用をもつレムナントリポ蛋白やVLDL粒子が多く残存している状態が考えられ，いわゆる「動脈硬化性疾患残余リスク」の存在が示唆される．この場合，TGを多く含むリポ蛋白の残存から高TG血症が併発していることが多い．以前からわが国でもこの高TG血症におけるLDL-C値管理後のnon-HDL-C管理の重要性が指摘されており[39,150]，近年その合理性が海外データで示されている[159,160]．なお，2021 ESCガイドラインではSCORE2 systemでのリスク評価にはnon-HDL-Cを用いるが，治療目標としてはLDL-C値が用いられている[21]．このような場合にはスタチンの増量，スタチンへのエゼチミブ・フィブラート系薬・選択的PPARαモジュレーター・エイコサペンタエン酸（EPA）あるいはn-3系多価不飽和脂肪酸などの併用が行われていることが多いが，いまだエビデンスが十分ではなく，今後の蓄積が待たれる．

3.2.6 高TG血症，低HDL-C血症に対する治療介入

高TG血症，低HDL-C血症は肥満，特に内臓脂肪増加に伴うメタボリックシンドローム，炭水化物や脂肪の過剰摂取，身体活動量の低下などに関連する．さらに，インスリン抵抗性や糖尿病などの存在はリポ蛋白代謝を障害し，レムナントリポ蛋白の増加，HDL粒子の不安定化を介して高TG血症，低HDL-C血症を引き起こす．このことから，高TG血症，低HDL-C血症が確認された場合は，まずは生活習慣の是正を通じて上記管理目標値の達成に努める[39]．これと同時にLDL-Cおよびnon-HDL-Cに対する治療介入が十分なされるべきである．2021 ESCガイドラインでは，高リスク群かつTG値150 mg/dL以上の患者が生活習慣の改善によっても200 mg/dLを下回れない場合に薬物療法（スタチン，フィブラート，PCSK9阻害薬，n-3系多価不飽和脂肪酸）を検討する，と記載されている[21]．動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版でも，3～6ヵ月の生活改善の努力によっても空腹時TG値150 mg/dL未満，随時TG値175 mg/dL未満，HDL-C値40 mg/dL以上を達成しない場合に，これらを目標として治療薬で管理することが奨められている[39]．

フィブラート系薬，エイコサペンタエン酸あるいはn-3系多価不飽和脂肪酸，選択的PPARαモジュレーターなどがTG値の低下，HDL-C値の上昇に有効である（**表11**）[90]が，これらの投薬が心血管イベントを低減させたエビデンスは少ない．治療薬での脂質値低下による心血管イベント相対リスクを検討したRCTの大規模なメタ解析[161]では，TGの低下に有意差はみられなかったが，non-HDL-C低下で評価すると全投薬，スタチン系薬および非スタチンのTG低下薬でも有意な相対リスクの低下を達成した．TG低下薬の使用はnon-HDL-C高値に対する治療と考えるとより合理的であり，動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版では，LDL-Cの管理目標値が達成されている状況で高non-HDL-Cが残存し高TG血症がみられる場合に，これらTG低下薬がさらなるリスク低減に有効であるとしている[39]．

高TG血症治療薬の一次予防効果は，治療前の脂質状況により異なる．フェノフィブラートは高TG血症を対象として用いても効果は限定的であるが[162–164]，スタチン内服下では高TG血症・低HDL-C血症が併存すると有効性が示される[163,165,166]．EPAでは，日本人を対象としたJELISで一次予防効果は認められなかった[167]が，高TG血症と低HDL-C血症が併発する集団では有効性が示された[168]．LDL-Cが管理された高non-HDL-C血症患者[169]，糖尿病・高血糖群患者[170]でも予防効果が認められている（ただし二次予防症例を約20%含んでいる）．海外データではEPAと同類のイコサペント酸エチル（1日4 g）で，糖尿病合併スタチン内服下（LDL-C<100 mg/dL）高TG血症（150～499 mg/dL）患者の一次予防効果が示され[171]，EPAとDHA両者を含むn-3系多価不飽和脂肪酸では無効であった[172]．以上のことから，一次予防を目的として高TG血症治療を検討する場合，前述の高non-HDL-C血症の存在や低HDL-C血症の併発が重要となる．HDL-C値を上昇させる治療薬であるニコチン酸は，一次予防におけるCAD予防の有効性が示されていない[173]．なお，プロブコールはアキレス腱肥厚や動脈硬化プラークを退縮させる効果があり，二次予防では家族性高コレステロール血症などへの有効性が示されているが，一次予防の効果はまだ示されていない[174,175]．

4. 糖尿病・肥満（表12）

4.1 冠危険因子としての糖尿病，耐糖能異常

糖尿病患者では非糖尿患者と比較してCADの頻度が2～4倍高く[176–178]，糖尿病は血圧，コレステロール，喫煙等のよく知られた危険因子2個分に相当する[179]．また，欧米の研究では糖尿病患者の心筋梗塞初発発症頻度（一次予防）は非糖尿病者の心筋梗塞再発頻度（二次予防）に相当することも明らかにされた[180]．わが国でもそれを支持するJ-ACCESS[181]があるが，この点は糖尿病患者の罹病期間や血糖コントロール状態，治療手段，合併症の状態など

さまざまな要因により，CADリスクが大きく異なることから，どのような糖尿病患者集団で検討するかで結果が異なる可能性がある．

CADリスクとしての耐糖能異常・糖尿病の特徴として以下の点に留意する．①血糖コントロール状態が悪い（HbA1cが高値である）ほどCADリスクが高い[182]，②糖尿病診断前段階すなわちHbA1c値がまだ上昇していない耐糖能異常の段階からCADリスクが耐糖能正常者と比較して高い[183–185]，③微量アルブミン尿期から顕性腎症に進展するほどCADリスクが上昇し，糖尿病性腎症の合併・進展がCADリスクをさらに高める[186]，④糖尿病網膜症に関してもその進行がCADの進展と密接に関連する[187, 188]．

4.2 糖尿病，耐糖能異常に対する治療介入のポイント

4.2.1 厳格な血糖コントロール

これまでの介入試験のメタ解析から，血糖コントロールの強化は心筋梗塞の発症を抑制することが示されている[189, 190]が，その効果の発現には長期間を要する．2型糖尿病を対象としたUKPDSでは，糖尿病診断後から血糖を厳格にコントロールした群で，より緩やかな血糖コントロールを行った通常治療群と比較して試験期間中（中央値10.4年）の心筋梗塞の発症頻度に有意差を認めなかった[191]．同様にACCORD，ADVANCE，VADTでも厳格な血糖コントロールによる心血管イベントの有意な抑制効果は介入試験期間内には認めなかった[192–194]．しかしながら，これらの介入試験でも介入試験終了後の追跡研究によって強化治療での有意な心血管イベント低下効果が認められている[195–197]．したがって早期（診断早期）からの十分な血糖コントロールが心血管イベント予防には重要である（**表12**）．一方，従来の研究からはインスリンやSU薬を用いた血糖コントロールの強化では肥満の助長や低血糖頻度の増加につながりやすいことが示されており[192, 193]，これらはCADリスクを上昇させる要因となりうるので，治療介入する上で肥満を助長しないことや低血糖の発現には注意が必要である．

4.2.2 血糖降下薬

現在，わが国で使用可能な血糖降下薬を**表13**に示した[198]．CAD予防の観点からは肥満を助長しない，単独で低血糖を起こさない薬剤の選択が望ましい．

肥満を伴う2型糖尿病ではメトホルミンによる冠動脈疾患の発症抑制効果が示されている[199]．また，SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の一部では一次予防，二次予防を含めた心血管イベント抑制効果が報告されている[200–204]．αグルコシダーゼ阻害薬[205]やピオグリタゾン[206, 207]に関しても，心血管イベント抑制を示唆する報告があるものの十分なエビデンスではない．一方，現在わが国で最も使用頻度の高い血糖降下薬であるDPP-4阻害薬に関してはプラセボに対し心血管イベントを抑制ないしは増加させる効果は報告されていない[208–211]．耐糖能異常や発症早期の糖尿病患者に対するインスリン治療に関してはORIGINでの持効型溶解インスリン製剤を用いた治療介入の結果，プラセボと比較して心血管イベントの増加ないし抑制は観察されなかった[212]．

表12　冠動脈疾患一次予防における糖尿病患者・肥満者の管理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
肥満，メタボリックシンドローム，肥満を伴う耐糖能異常や糖尿病患者ではまず生活習慣の改善により体重減少を目指すとともに，薬物療法その他のリソースも活用しながら改善可能な危険因子の長期管理に努める．	I	B
糖尿病診断早期から適切な血糖管理を行う．	I	A
糖尿病患者に伴う肥満，高血圧，脂質異常，慢性腎臓病などの高血糖以外の冠動脈危険因子についても包括的に管理する．	I	B

CADに加え脳血管障害や心不全の発症等を加味したトータルな心血管系アウトカム（CVO）改善に重点を置いた血糖降下薬選択の優先順位については，大規模RCTの結果を重視して考えるのであれば，ほぼすべての大規模RCTで使用が前提とされているメトホルミンが第一選択薬となり，次にSGLT2阻害薬[200, 201, 213]とGLP-1受容体作動薬[202–204, 214]が続く．注意事項としてSGLT2阻害薬を選択する際はコスト・frailty・易感染性等を考慮する必要がある．GLP-1受容体作動薬についても同様にコストや副作用のプロフィールを考慮する必要があるが，その特性から重症肥満患者には優先的に使用することも検討する．

4.2.3 危険因子の包括的管理

血糖コントロール以外にも，血圧，脂質への介入はCAD発症抑制に有効であることが示されている[138, 215–218]．たとえば，微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者に対する血糖コントロール，脂質，血圧に対する包括的かつより厳格な管理を平均7.8年間行ったSteno-2では，循環器疾患リスクが53%有意に減少した（CADのみのハザード比は報告さ

表 13　2 型糖尿病の血糖降下薬の特徴

機序	種　類	主な作用	単独投与による低血糖のリスク	体重への影響	主な副作用	禁忌・適応外	使用上の注意	主なエビデンス
インスリン分泌非促進系	α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	低	なし	胃腸障害，放屁，肝障害	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①低血糖時にはブドウ糖などの単糖類で対処する ②1型糖尿病患者において，インスリンとの併用可能	
	SGLT2阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	低	減少	性器・尿路感染症，脱水，皮疹，ケトーシス	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①1型糖尿病患者において，一部の製剤はインスリンとの併用可能 ②eGFR 30未満の重度腎機能障害の患者では，血糖降下作用は期待できない	①心・腎の保護効果がある ②心不全の抑制効果がある
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	低	増加	浮腫，心不全	心不全例，心不全既往例，膀胱癌治療中の例，1型糖尿病例，経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①体液貯留作用と脂肪細胞の分化を促進する作用があり，体重増加や浮腫を認める ②閉経後の女性では骨折のリスクが高まる	HDL-Cを上昇させ，TGを低下させる効果がある
	ビグアナイド薬	肝臓での糖産生抑制	低	なし	胃腸障害，乳酸アシドーシス，ビタミンB_{12}低下	透析例，eGFR 30 mL/分/1.73 m^2未満例，乳酸アシドーシス既往例，大量飲酒例，1型糖尿病例，経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFRごとのメトホルミン最高用量の目安（30≦eGFR＜45；750 mg，45≦eGFR＜60；1,500 mg） ②eGFR 30～60の患者では，ヨード造影剤検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止する．ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず，腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し腎機能を評価した後に再開する	肥満2型糖尿病患者に対する大血管症抑制効果がある
インスリン分泌促進系（血糖依存性）	イメグリミン	血糖依存症インスリン分泌促進 インスリン抵抗性改善作用	低	なし	胃腸障害	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFR＜45の患者には推奨されない ②メトホルミンとの併用で消化器症状の頻度増加	
	DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPの分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	なし	SU薬との併用で低血糖増強，胃腸障害，皮膚障害，類天疱瘡	1型糖尿病例，経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬やインスリンとの併用は，低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため，SU薬やインスリンの減量を考慮する	

表 13　2 型糖尿病の血糖降下薬の特徴（続き）

機序		種　　類	主な作用	単独投与による低血糖のリスク	体重への影響	主な副作用	禁忌・適応外	使用上の注意	主なエビデンス
インスリン分泌促進系	血糖依存性	GLP-1受容体作動薬	DPP-4 による分解を受けずに GLP-1作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	減少	胃腸障害，注射部位反応（発赤，皮疹など）	1型糖尿病例，経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬やインスリンとの併用は，低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため，SU薬やインスリンの減量を考慮する	心・腎の保護効果がある
	血糖非依存性	スルホニル尿素（SU）薬	インスリン分泌の促進	高	増加	肝障害	1型糖尿病例，経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①高齢者では低血糖のリスクが高いため少量から投与開始する ②腎機能や肝機能障害の進行した患者では低血糖の危険性が増大する	
		速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善	中	増加	肝障害	1型糖尿病例，経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬とは併用しない	
インスリン製剤		①基礎インスリン製剤（持効型溶解インスリン製剤，中間型インスリン製剤） ②追加インスリン製剤（超速効型インスリン製剤，速効型インスリン製剤） ③超速効型あるいは速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤 ④超速効型と持効型溶解の配合溶解インスリン製剤	超速効型や速効型インスリン製剤は，食後高血糖を改善し，持効型溶解や中間型インスリン製剤は空腹時高血糖を改善する	高	増加	注射部位反応（発赤，皮疹，浮腫，皮下結節など）	当該薬剤に対する過敏症の既往例	①超速効型インスリン製剤は，食直前に投与 ②速効型インスリン製剤は，食前30分前に投与	

食事，運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合，2種類以上の薬剤の併用を考慮する．
作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効と考えられるが，一部の薬剤では有効性および安全性が確立していない組み合わせもある．詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと．
*経口糖尿病薬に共通の禁忌例：
重症ケトーシス例，意識障害例，重症感染症例，手術前後の例，重篤な外傷例，重度な肝機能障害例，妊婦または妊娠している可能性のある例，当該薬剤に対する過敏症の既往例
（日本糖尿病学会 編・著．糖尿病治療ガイド2022-2023，p.40-41，文光堂，2022 [198] より）

れていない)[50]．わが国で行われた J-DOIT3 試験では，Steno-2 より一層厳しい管理目標でコントロールを行った（包括的治療強化）群で，従来の管理目標でコントロールした群と比較して，CAD リスクの減少は認めなかったが，脳卒中の発症は有意に低下した[51]．したがって，循環器疾患予防の観点からは既存の危険因子の管理目標を包括的に達成していくことが重要である．

4.2.4 アスピリン

前回の虚血性心疾患の一次予防ガイドライン（2012 年改訂版）では「虚血性心疾患の一次予防において，冠危険因子を合わせ持つ糖尿病患者には，禁忌でないかぎりアスピリンの使用が考慮されるべき」としていたが[219]，本ガイドラインでは，その後の科学的根拠を吟味した．少量アスピリンによる抗血小板治療の二次予防の有用性に関しては報告されているものの[220]，一次予防の有用性は明らかではない．日本人 2 型糖尿病患者を対象にした一次予防試験である JPAD では，アスピリン群で心血管イベント発症リスクが 20%低下したものの有意差はみられなかった[221]．また，糖尿病患者を対象としたアスピリンによる一次予防効果を検証した 3 つの RCT[222–224] やそれを含むメタ解析[225] でも有効性が示されなかった．糖尿病患者を対象にアスピリンによる一次予防効果を検証した最近の報告（ASCEND）では，アスピリン群で心血管イベントの有意な減少を認めたが，同時に出血リスクの有意な増加も認めた[226]．

4.2.5 糖尿病に対する治療介入

以上をまとめると，糖尿病患者では，細小血管合併症（腎症，網膜症，場合により末梢神経障害）を有する場合は CAD 発症ハイリスク群である．良好な血糖コントロールが心筋梗塞などの大血管イベント発症を抑制するが，その効果発現には 10 年以上の長期を要する．そのため診断・治療早期から可能なかぎり良好な血糖コントロールが推奨される．

血糖降下薬選択のガイドとして，日本糖尿病学会による 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムコンセンサステートメントが推奨できる[227]．このアルゴリズムでは Step 1：病態（肥満 / 非肥満），Step 2：安全性，Step 3：各薬剤が有する additional benefits，Step 4：患者背景，の各ステップを順に考慮することで適切な薬剤選択が可能である．

CAD 発症ハイリスク患者で特に肥満を伴う場合には SGLT2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬の使用が推奨できる．また，血糖コントロールに加え，高血圧，脂質異常，慢性腎臓病などの冠動脈危険因子の包括的コントロールが予後改善に重要である（血糖以外の危険因子の管理目標などについては第 2，3 章の該当する節を参照）．CAD 一次予防を目的とした抗血小板薬のルーチンでの使用は推奨しない．

4.3 冠動脈危険因子としての肥満，メタボリックシンドローム

肥満は加齢，喫煙，脂質異常，高血圧，糖尿病などの CAD 危険因子とは独立した危険因子であることが Framingham Heart Study における 26 年間の観察から明らかにされている[228]．日本人での観察研究でもおおむね同様であり，BMI 23～24.9 kg/m^2 を基準とすると，男女とも BMI ≧ 27 kg/m^2 くらいから量反応的に CAD リスクが上昇する[229]．

肥満，特に内臓脂肪の過剰蓄積に伴って血圧の上昇，トリグリセライドの上昇や HDL コレステロールの低下[230]，インスリン抵抗性に伴う耐糖能異常[231] などの CAD 危険因子を重複して有する状態が増える．こうした内臓脂肪の過剰蓄積に伴う CAD 危険因子の重複した状態がメタボリックシンドロームと定義されている[231]．久山町研究では，メタボリックシンドロームでは男性で 1.94 倍，女性で 2.86 倍に CAD リスクが上昇することが報告されている[232]．同様に吹田研究でもメタボリックシンドロームを有する場合，男性で 1.5 倍，女性で 2.7 倍の CAD リスク上昇が認められた[233]．

4.4 肥満，メタボリックシンドロームへの治療介入

肥満の是正により直接，CAD の発症を減少させたという報告は見当たらない．これは，肥満是正そのものが CAD 予防に無効であるためではなく，生活習慣介入による適正体重の長期維持が難しいことが理由の一つと考えられる．

たとえば，2 型糖尿病患者を対象にした米国の長期 RCT である Look AHEAD では，摂取エネルギーの制限と運動による体重減少を目的とした生活習慣への積極的介入により，心血管イベントの発症や死亡が通常の糖尿病教育や支援に比べて減少するかを検討したが，統計学的に有意な心血管イベント抑制効果は証明されなかった[234]．介入群と対照群との体重変化をみると，試験開始時点からの体重減少は 1 年後で介入群が 8.6%減少，対照群が 0.7%減少と両群の差が最大であったものの，その後介入群でリバウンド傾向（体重増加）を認めた一方，対照群の体重は少しずつ減少し続けた．その結果，試験終了時（9.6 年後）には介入群で 6.0%減，対照群で 3.5%減と両者の差が小さくなってい

た．しかしながら，体重減少を目標にした長期介入によりCADリスク因子の改善，投薬量の減少，運動障害の抑制などの効果が認められ，肥満を有する糖尿病患者での減量の有用性が示唆された．わが国の特定健診積極的支援参加者を非参加者と比較した3年間の観察研究でも，積極的支援参加者の体重や代謝因子の改善が報告されている[235]．

このように生活習慣改善による体重減少によって，メタボリックシンドロームの構成要素（脂質異常，血圧高値，高血糖）の改善が期待できる．米国での耐糖能異常者に対するRCTであるDPPでは，体重7%減少を目標にした生活習慣介入により，5%の体重減少を達成し，その結果有意な糖尿病発症抑制効果とメタボリックシンドローム発症抑制効果が得られたことが報告されている[236, 237]．日本肥満学会の肥満症診療ガイドライン2016では，特定健診指導対象者への積極的支援により，1～3%の体重減少でトリグリセライド，LDL-C，HDL-C，HbA1c，肝機能の改善がみられ，3～5%の体重減少で収縮期・拡張期血圧，空腹時血糖，尿酸値の有意な改善が認められたとして[238]，メタボリックシンドロームの減量治療目標を「現体重から3～6ヵ月で3%以上の減少」としている．また，肥満を伴う2型糖尿病患者の減量に関しても最近のメタ解析では5%の体重減少により糖尿病に関連する臨床指標の有意な改善が認められており，米国糖尿病学会のコンセンサスリポートでは糖尿病患者の当面の体重管理目標として「現体重の5%減」としている[239]．肥満，メタボリックシンドロームへの治療介入がCADを直接的に減少させるというエビデンスはないものの，体重の減少や関連因子の改善に寄与することが示唆された．

5. 栄養・食事療法（表14）

表14　冠動脈疾患一次予防における栄養・食事療法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に，適正な総エネルギー摂取量と適正な体重を維持する．	I	C
冠動脈疾患予防のために，食塩の摂取を減らす．	I	A
冠動脈疾患予防のために，飽和脂肪酸とコレステロールの摂取を減らす．	I	A
冠動脈疾患予防のために，食物繊維の摂取を増やす．	I	A
冠動脈疾患予防のために，魚油の摂取を考慮する．	IIa	B
冠動脈疾患予防のために，摂取する飽和脂肪酸をn-6系多価不飽和脂肪酸，なかでもリノール酸に置換することを考慮する．	IIa	B
冠動脈疾患予防のために，摂取する飽和脂肪酸を一価不飽和脂肪酸に置換することを考慮してもよい．	IIb	C
冠動脈疾患予防のために，果糖を含む加工食品の摂取を減らすことを考慮してもよい．	IIb	C
冠動脈疾患予防のために，大豆・大豆製品の摂取を増やすことを考慮してもよい．	IIb	C
冠動脈疾患予防のために，ナッツ類の摂取を増やすことを考慮してもよい．	IIb	C
健康障害リスクの抑制のために，アルコール摂取はできるだけ減らす．	III No benefit	B
冠動脈疾患予防のために，トランス脂肪酸は摂取すべきでない．	III Harm	B
健康障害リスクの抑制のために，ビタミンD，ビタミンE，ビタミンCいずれのビタミンも過剰摂取はすべきでない．	III Harm	B

食品選びのポイント

1）一般的に，まず適正な総エネルギー摂取量と適正な体重を維持することが前提であり，脂肪エネルギー比率20～25%，炭水化物50～60%に設定することが奨められる．

2）食塩摂取量の目標については，6 g/日未満を目標とする．

3）脂身の少ない肉を摂取し，加工肉は控える．牛乳・乳製品には，血清コレステロールを上昇させる飽和脂肪酸とコレステロールが含まれる．一方で，これらはカリウム，カルシウム，マグネシウム，乳たんぱく質の摂取のために有益である．したがって高血圧，脂質異常患者では低脂肪・無脂肪製品が奨められる．バター，ラード，ココナッツ油は飽和脂肪酸が多いため，これらとこれらを用いた食品の摂取過剰にならないように注意する．飽和脂肪酸は総エネルギー量の7%未満を目標とする．

4）魚食はn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取のために奨められる．

5）トランス脂肪酸はマーガリン，ショートニング，ファットスプレッドを用いた菓子や揚げ物などの加工食品に多く含まれるため，これらの摂取を控

える．

6) 鶏卵の卵黄はコレステロールを多く含むため（およそ 220～240 mg/個），高 LDL-C 血症または糖尿病患者では制限を考慮すること（コレステロール摂取を 200 mg/日未満），また過剰摂取は健常人でも控えることが望まれる．魚卵，子持ち魚や小魚あるいは内臓類（レバーやモツ）などはコレステロールが多いので，摂り過ぎないように注意する．

7) 食物繊維は，生活習慣病の重症化予防にはおおむね 25 g/日以上の摂取が推奨される．なかでも穀類では，白米よりも麦飯，玄米，七分づき米（胚芽精米），雑穀類，また白パンよりも全粒穀パンのほうが食物繊維を多く含むために推奨される．野菜・果物は，動脈硬化性疾患の発症予防のために積極的に摂取する．

8) 果糖を含む加工食品の摂取量を減らすことを推奨する．

9) 日本食の特色である海藻や大豆・大豆製品，そして地中海食の特色であるナッツ類を摂取する．

10) 通常の食品から，いずれのビタミンも適正に摂取することが心血管疾患リスクの低減，適正な血清脂質の維持に望ましい．

11) 多量飲酒（46～60 g/日以上）は CAD のみならず循環器疾患・がんなどの危険因子である．近年の質の高い研究から，従来いわれていた少量飲酒の CAD 予防効果を否定する結果が報告されている．脳出血の増加やがんのリスク上昇を含むアルコール関連健康障害リスクを考慮すると，アルコールの摂取は 25 g/日以下，あるいはできるだけ減らすことが望ましい．

5.1 総エネルギー摂取量と脂肪エネルギー比率

過体重あるいは肥満者では，代謝異常の有無にかかわらず動脈硬化性疾患発症リスクが高い[240–243]．減量介入によって総死亡リスクは有意に減少し[244]，身体活動と食事療法介入によって，糖代謝異常のない者で血圧，総コレステロール（TC），LDL コレステロール（LDL-C），トリグリセライド（TG）の低下と HDL コレステロール（HDL-C）の増加を認めている[245]．よって適正な総エネルギー摂取量と適正な体重を維持することが CAD 予防に大切である．

炭水化物のエネルギー比率でみると，炭水化物の摂取エネルギー比率 50～55%で総死亡リスクが最も低く，低炭水化物あるいは高炭水化物食は総死亡リスクが高かった[246]．低炭水化物食でも動物性脂肪摂取が高いと総死亡リスクの上昇，植物性脂肪が高いと総死亡リスクの低下が認められている[246]．血清脂質については，高脂肪食と比較したところ，低脂肪食で TC と LDL-C の低下，TG の上昇および HDL-C の低下が認められる[247]．したがって，適正な総エネルギー摂取量のもとで脂肪エネルギー比率 20～25%，炭水化物エネルギー比率 50～60%に設定することが奨められる．

総エネルギー摂取量の設定

目標とする体重の目安は，総死亡が最も低い BMI が年齢によって幅があることを考慮し[248]，かつ肥満症の定義[249]をふまえて以下の式から算出する．

18～49 歳：[身長（m）]^2 × 18.5～24.9 kg/m^2，50～64 歳：[身長（m）]^2 × 20.0～24.9 kg/m^2，65～74 歳：[身長（m）]^2 × 21.5～24.9 kg/m^2，75 歳以上：[身長（m）]^2 × 21.5～24.9 kg/m^2 とする．

目標とする体重と日常生活活動量をもとに，総エネルギー摂取量を適正化する．総エネルギー摂取量（kcal/日）＝目標とする体重（kg）×身体活動量（軽い労作で 25～30，普通の労作で 30～35，重い労作で 35～）を目指す[248, 250]．ただし高齢者では現体重に基づき，フレイル，摂食状況や代謝状態の評価をふまえ適宜判断する[248, 250]．

5.2 食塩

食塩摂取量の増加によって血圧が上昇することが明らかにされている[251, 252]．また減塩介入で，高血圧者では収縮期および拡張期血圧の有意な低下，正常血圧者でも収縮期血圧の低下が認められている[253]．血圧を低下させることが CAD や脳卒中リスクを下げることも，これまでの多くの臨床研究で明らかにされてきた[79, 82]．食塩摂取量と心血管疾患や総死亡リスクの関係については，実施国や性別，対象集団によって有意である場合とそうでない場合があり，一定した結論が得られていない[252, 254, 255]が，24 時間蓄尿法を用いた研究では，用量依存性に食塩摂取量や排泄量が増えると心血管疾患や総死亡リスクが増加している[256, 257]．心血管疾患の疾患別でみると，脳卒中では食塩摂取量の増加とともに脳卒中の発症と死亡リスクが増加することを示す報告が多いが[254, 255, 257]，CAD では脳卒中ほど明確には言及できない[254, 255, 257–261]．以上から，食塩の過剰

摂取は血圧上昇を招くことから高リスク患者のみならず健常者でも日常より減塩すべきであり，高血圧や肥満症などを合併する場合ではCADや脳卒中の発症予防がより期待できる．

食塩摂取量の目標については，わが国の現状をふまえ，6 g/日未満を目標とする[74]．しかし注意が必要な点として，食塩摂取量や排泄量の測定方法による違いがあるものの，心血管疾患高リスク患者を含む観察研究やコホート調査やそのメタ解析では，食塩摂取量と心血管疾患や総死亡リスクとの関係でJ-型もしくはU-型を示す報告があり，減塩には個々の病態を考慮する必要がある[258,262]．特に高齢者では過度の減塩が脱水の誘因になることや，意欲（食欲）低下による摂取エネルギー不足で体重減少，サルコペニアをきたすことに注意する[39,74]．また，減塩食品でも摂取量が増えれば食塩過剰になってしまうことを認識しておく必要がある．

食品選びのポイント

日本人の食塩摂取源のおよそ70%は調味料であり，添加を少なめにする．食塩を多く含む食品には，梅干や漬物，味噌汁，海産物の干物などの保存食品，かまぼこなどの練り製品，加工肉（ハム，ベーコン，ソーセージ，フライドチキン）などがあるため，重なることを控える．麺類のスープやおでんの出汁などを残すのも工夫の一つである．

5.3 脂肪酸

飽和脂肪酸（SFA）は血清TC，LDL-Cを上昇させ，摂取制限によりこれらの低下が認められる．そして制限することによって，心血管疾患発症リスクが低下する[263]．また，SFAを多価不飽和脂肪酸（PUFA）に置換することで心血管疾患発症リスクは21%減少したが，一価不飽和脂肪酸（MUFA）への置換の効果は明らかではない[263]．CAD予防のために，飽和脂肪酸は総エネルギー比率7%未満を目標とする．

n-3系多価不飽和脂肪酸（n-3PUFA）（魚油，αリノレン酸の食事またはカプセル製剤などのサプリメントを含む）を用いたRCTのメタ解析では，心血管死亡リスクや心血管疾患発症，CAD発症リスクへの影響についての結論は一致せず[264–268]，CAD発症の有意な抑制を認めた報告でもリスクは軽度低下（5～9%）にとどまっていた[266,268]．欧米のコホート研究では，心血管疾患発症における魚摂取の有効性は一定していない[269–277]が，日本人のコホート研究では，魚およびn-3PUFA摂取の多い群で非致死性CADの発症リスク[278]，あるいは心血管疾患死亡リスクが低下していた[279,280]．コホート研究のメタ解析では，CADイベント発症リスクの低下[281]，脳卒中リスクの低下を認めている[282]．したがって，RCTとコホート研究のメタ解析の結果は必ずしも一致しないが，魚油の摂取はCADを抑制する可能性がある．また血清脂質において，魚油の摂取を増やすことは，TGの低下に有効である[283]．

n-6PUFAに関して，SFAをn-6PUFA，なかでもリノール酸に置換することはCADイベント発症あるいは死亡リスクを低下させる可能性はあるが[284]，n-6PUFAの摂取量を増やすことによる効果はいまだ明らかでない．血清脂質への影響は，中等度の動脈硬化性疾患のリスクを有する者を対象とするRCTで，摂取エネルギー比率9.6%EのSFAをn-6PUFAに置換することで，TC，LDL-Cが有意に低下した[272]．他のRCTでは，脂質異常者を対象にコーン油によるn-6PUFA 19%Eの投与でバター投与と比べてTC，LDL-C，TGが低下した[273]．RCTのメタ解析でもn-6PUFAの高摂取群でTCの低下が示された[268]．

MUFAは肉，油脂，穀物や大豆など多くの食品に含まれる．RCTおよびコホート研究のメタ解析では，SFAをMUFAに置換しても，総死亡，心血管疾患発症，心筋梗塞発症，脳卒中発症，CAD死亡リスクに影響を及ぼさなかった[263,285]．しかし，米国のコホート研究で行われた解析における理論的推定値では，SFAを植物食品由来MUFAで置き換えた場合，総死亡リスクと心血管疾患死亡リスクの低下を認めている[284]．よって植物性食品からの摂取が望まれる．血清脂質では，脂質異常症患者において高MUFA食は高SFA食よりもTC，LDL-Cを低下させた[286–288]．別の研究では総エネルギー摂取量に対するエネルギー比率12%Eを超えるMUFA摂取は12%E以下と比べて，血清脂質には有意な影響を示さなかった[289]．このように，MUFA摂取の増加で血清脂質の改善の可能性があるが，過剰摂取ではその効果は期待できない．また，高SFA食と比べて高MUFA食および上記の高PUFA食でHDL-Cが低下する報告[286–288]があるが，わずかであり，この低下による悪影響は認められていない．

トランス脂肪酸について，天然由来（牛肉や羊肉，牛乳および乳製品）のトランス脂肪酸を工業的に生成されたもの（油脂を水素添加および精製する過程で生成）と同様に扱うべきかどうかについてのコンセンサスは得られていないが[290–294]，米国のコホート研究では，トランス脂肪酸摂取量は総死亡リスクおよび心血管疾患死亡リスクの上昇と関連していた[284,295]．日本人では，メタボリックシンドローム患者および若年のCAD患者で，工業由来のトランス脂

肪酸であるエライジン酸血清濃度が高かったという横断研究がある[296]．また日本のCAD患者では，エライジン酸血清濃度は不安定プラーク出現の独立した危険因子であった[297]．

トランス脂肪酸はLDL-Cを上昇させ[290, 298–301]，動脈硬化を促進するリポ蛋白であるLp (a) を上昇させ[299, 302, 303]，HDL-Cを低下させる[290, 291, 302]．したがってCAD予防のためにトランス脂肪酸の摂取を控える．

食品選びのポイント

1) 肉・加工肉

日本人のSFA摂取源としてもっとも多いのは食肉である．コホート研究のメタ解析では，獣肉（牛，豚肉など），加工肉（ベーコン，ソーセージなど）の摂取量増加により総死亡リスク，CAD，脳卒中，心不全リスクの増加を認めた[304, 305]．血清脂質との関連をみると，獣肉，加工肉でLDL-Cは上昇するが，家禽肉でも鶏もも（肉）皮つきなどSFAを多く含む食品で上昇する．したがって，脂身の少ない肉を摂取し，皮つきは避け，加工肉は控える．

2) 乳製品

乳製品には飽和脂肪酸が多く含まれ[306, 307]，乳製品摂取はLDL-Cを上昇させる[308–314]．一方，低脂肪乳，無脂肪乳あるいは脱脂粉乳は血清脂質を改善する[315–317]．また，牛乳から摂取されるカリウム，カルシウム，マグネシウムの増加は降圧に作用する[307, 318]．乳清タンパク質摂取にも有益である．よって総エネルギーや飽和脂肪酸の過剰摂取を避けるとともに，カリウム，カルシウム，マグネシウム摂取を増やす食事パターンを考慮し，低脂肪乳製品を利用することが望ましい．

3) 魚

魚の摂取は奨められる．魚卵，子持ち魚や小魚はコレステロールが多いので摂り過ぎないように注意する．

4) バター，ラード，ココナッツ油

バター，ラード，ココナッツ油はSFAが多いため，これらとこれらを用いた食品の摂取過剰にならないように注意する．

5) トランス脂肪酸

トランス脂肪酸はLDL-Cを上昇させ，マーガリン，ショートニング，ファットスプレッドを用いた菓子や揚げ物などの加工食品に多く含まれるため，これらの摂取を控える．

5.4 コレステロール

1900年代後半のコホート研究では，コレステロール摂取量とCAD発症リスクあるいは総死亡リスクの関連は一定していなかった[319–322]．しかし，最近では米国のコホート研究のメタ解析でコレステロールまたは卵の摂取量の増加は心血管疾患発症および総死亡リスク上昇と用量依存的に関連していた[323]．他の主要な研究のメタ解析でも，鶏卵摂取と心血管疾患発症は用量依存的に有意に関連していた[324]．

食事性コレステロールが血清脂質に及ぼす影響については，従来多くの研究がなされており，コレステロール摂取制限を行った55のRCTを解析したメタ解析では，コレステロール摂取量の増加はLDL-Cを上昇させている[325]．制限値については，高コレステロール食（600 mg/日）と低コレステロール食（200 mg/日）を比較したRCTで，高コレステロール食は低コレステロール食と比べてLDL-Cを有意に上昇させた[326]．同様にコレステロール摂取量の増加でTC，LDL-C，HDL-Cの上昇を認めているメタ解析では，コントロール群をコレステロール摂取量200 mg/日以下にしている研究で，コレステロールをより多く摂取する群のLDL-C増加が有意であった[327]．

以上から，高LDL-C血症患者では，LDL-Cを低下させるためにコレステロール200 mg/日未満にすることを推奨する．高LDL-C血症を呈していない人でも，コレステロール摂取量が増加すればLDL-Cが上昇することは明らかであり，目標量を算定する十分な科学的根拠は得られていないが，低めに抑えることが望ましい．

食品選びのポイント

1) 鶏卵

日本人のコレステロールの摂取源は，卵50.1%，肉20.5%，魚介18.1%である[327a]．コレステロールを含む食品はSFAも含むことが多いこと（肉はSFAも含むことが多いが，鶏卵とエビはSFAに比してコレステロールが多い），コレステロールの吸収率が個人によって大きく異なること，コレステロールは全身で合成され，肝臓での合成は10%程度ながら血清リポ蛋白の70%程度を調節していることなどにより，コレステロール摂取量が血清脂質に及ぼす影響は複合的で個人差がある（hyper-responder，hypo-responder）[328, 329]．鶏卵摂取に関して，メタ解析では，卵黄摂取でTC，LDL-C，HDL-Cは上昇する[330]．またhyper-とhypo-responderで分けた場合のメタ解析では，鶏卵摂取は

hyper-responderで有意にLDL-Cを増加させ，hypo-responderでは有意でなかった[331]．糖尿病患者に限ると，鶏卵の摂取が多い群で心血管疾患，特にCADの発症または死亡が増加するというコホート研究やそのメタ解析がある[332–336]．したがって，高LDL-C血症，また糖尿病患者では制限を考慮すること，健常人でもコレステロール摂取量が増加すればLDL-Cが上昇することから，過剰摂取は控えることが望まれる．

2）魚卵，子持ち魚や小魚あるいは内臓類（レバーやモツ）などはコレステロールが多いので，摂り過ぎないように注意する．

3）鶏肉でも，常用量では鶏もも（肉）は鶏むね（肉）よりコレステロール含量が多い．また鶏皮も常用量ではSFAだけでなくコレステロールも多く含むため，皮付きは避ける．

5.5 食物繊維

食物繊維は穀物，野菜，果物，海藻などに含まれ，水溶性と不溶性に区別される．胃内停留時間を延長させることにより，血糖やTGの急な上昇を抑制し，満腹感を保たせて過食を抑制することが期待できる．また排便促進作用が期待でき，コレステロール吸収抑制や胆汁酸合成促進などの作用がある[337, 338]．日本人のコホート研究では，水溶性，不溶性，総食物繊維の摂取はいずれも男女それぞれに心血管疾患死亡リスクと負の関係であった[339]．また海外も含めたコホート研究のメタ解析では，総死亡[340–343]，心血管疾患死亡[341–344]，心血管疾患発症[343, 345]，CAD発症[343, 345]，脳卒中発症[343, 346–348]のリスク低下が認められている．したがって，食物繊維の摂取は総死亡，心血管疾患，脳卒中の予防に有効である．血清脂質への影響については，総食物繊維，水溶性の食物繊維を使用した多くのRCTのメタ解析でTC[343, 349–351]，LDL-C[343, 349–353]，non-HDL-C[352, 353]が低下し，HDL-CおよびTGへの効果は認めなかった報告が多い[349–351]．したがって，食物繊維の摂取は血清脂質の改善に有効である．生活習慣病の重症化予防には，おおむね25 g/日以上の摂取が推奨される[248, 343]．

食品選びのポイント

1）穀物

穀物は多くの地域で主食となっている．主に米，麦，トウモロコシ，イモなどであり，成分は炭水化物が主体である．主にどのような種類の穀物を摂ればよいのかは明らかでない．未精白の全粒穀物は総死亡[354–357]，心血管疾患死[354–357]，CAD[354, 358]，心血管疾患[354, 359]の発症を抑制している．玄米の効果については，動脈硬化性疾患発症への効果をみた大規模研究はなく，血清脂質に及ぼす影響も一定していない[360, 361]．一方，水溶性食物繊維が豊富な大麦やオーツ麦の摂取は，血清脂質を改善する[362–364]．またソバの摂取は，コホート研究のメタ解析で血糖値，TC，TGの低下に関連していた[365]．

なお，食事のglycemic indexやglycemic loadは食後血糖値に影響するが，総死亡，心血管疾患発症とそのリスク因子に対する効果は一定せず，明確な結果が得られていない[366]．

2）野菜・果物

欧米やわが国のコホート研究のメタ解析では，野菜あるいは果物，あるいは両者をあわせた摂取は用量依存的に総死亡，CAD発症，脳卒中発症，あるいは2型糖尿病発症リスクを低下させている[367–376]．野菜・果物については，動脈硬化性疾患の発症予防のために積極的に摂取するが，TGと尿酸（果糖はリン酸化に際してATPを消費しプリン分解が亢進する）[377]の上昇の可能性を考慮し，果物の過剰摂取は控える．加えて野菜は漬物による食塩摂取量増加に注意する[378, 379]．なお果物については，缶詰の摂取で総死亡や心血管疾患死亡が増加することが報告されていることから[354, 362]，新鮮な果物を摂取することが望ましい．

3）海藻

海藻は，食物繊維，ビタミンやミネラルを含み，日本食の中で習慣的に摂取されている．海藻を含む日本食パターンが総死亡や心血管疾患死亡リスクを低下させるとする報告[380–383]や，海藻をほぼ毎日摂取する群はほとんど摂取しない群に比較してCADの発症リスクが減少した（男性24%，女性44%減少）ものの，海藻摂取と脳卒中リスクとの間に関連はなかったとする報告（日本人対象のコホート研究）もある[384]．一方，CADの死亡リスク[385]，あるいはCAD発症リスクに有意な減少はなかった[386]とする報告もある．いずれも観察研究によるものであり，結論として，海藻摂取はCADや脳血管疾患の発症や死亡を抑制する可能性はあるが，その結果は一定していない．なお，海藻はヨウ素を高濃度に含むこと，ヒ素含有量の高いものがあることから，過剰摂取（ヨウ素は甲状腺機能低下症や甲状腺腫を起こす可能性）に留意する必要がある．

5.6 果糖を含む加工食品

果糖を含む加工食品（砂糖を含む）の大量摂取は，エネルギー摂取の過剰，肥満，TGの上昇，インスリン抵抗性増悪，2 型糖尿病の発症を介して，CADのリスクを高めることが懸念されている．欧米を中心としたコホート研究とそのメタ解析から，砂糖飲料の摂取量が多いほど総死亡，心血管疾患，CAD，脳卒中，体重増加，高血圧あるいは2型糖尿病のリスクが高いことが報告されているが，研究によって結果は必ずしも一致していない[387–394]．コントロール食に果糖を追加する（総エネルギー摂取量が増える）介入試験ではTGを上昇させた[395]．追加摂取では食後TGの上昇も認められている[396]．また，RCTおよび非RCTを含めて用量を解析した結果，果糖摂取100 g/日以上では空腹時TGが，50 g/日以上では食後TGが有意に上昇したとの報告がある[397]．よって果糖を含む加工食品の摂取量を減らすことでTGの低下が期待できる．以上のことから，CADに及ぼす影響の可能性を考慮し，その摂取を減らすことを推奨する．

5.7 大豆および大豆製品

日本食の中で大豆および大豆製品は習慣的に摂取されている．日本および海外でのコホート研究のメタ解析では，大豆製品の摂取と動脈硬化性疾患との関連について一貫した結果は得られていない[398–400]．一方，日本のコホート研究では，大豆・大豆製品の摂取量が多いと，脳卒中リスクが低いことが報告されている[401, 402]．食品としての大豆・大豆製品や大豆タンパク，またはイソフラボンの動脈硬化性疾患危険因子に関するRCTのメタ解析やシステマティックレビューには，TCあるいはLDL-C低下が認められた[403–405]とするものと，認められない[406, 407]とするものがあり，大豆・大豆製品の摂取はCADおよび脳卒中の低減に関与する可能性がある．

5.8 ナッツ類

ナッツ類は地中海食，DASH食や菜食を構成する重要な食材の一つとして知られ，アーモンド，ヘーゼルナッツ，ウォールナッツ，ピスタチオ，カシューナッツ，マカデミアナッツ，ピーナッツなどを含む．多くの観察研究で，ナッツ類摂取と心血管疾患リスクとの間に負の関連が報告されている[408–416]．ナッツ類と心血管疾患，CADとの関連を観察したコホート研究のメタ解析では，ナッツ類を摂取する者で，心血管疾患発症，心血管疾患死亡，CAD発症，CAD死亡リスクはそれぞれ15%，23%，18%，24%低下していたと報告された[417]．またナッツ類の摂取はTC，LDL-Cを低下，あるいはnon-HDL-Cを低下させることが報告されている[418–423]．このようにナッツ類の摂取は動脈硬化性疾患発症予防に有用な可能性があるが，わが国におけるエビデンスは十分ではない．

5.9 ビタミン

ビタミンD[424–438]，ビタミンE[439–442]，ビタミンC[442–445]いずれのビタミンも通常の食品から適正に摂取し，ビタミンDでは血中25（OH）D濃度を適正に維持することが心血管疾患死亡または発症リスクの低減，適正な血圧の維持に望ましい．サプリメントによるビタミン摂取の効果は一定していない[445–463]．むしろ，ビタミンDにカルシウムを併用した場合の脳卒中のリスクの上昇[464]，ビタミンE単独介入による心不全[465]や，ビタミンC単独介入による糖尿病を有する閉経後患者の心血管疾患死亡率の有意な上昇[466]，またはビタミンEとビタミンCの併用介入によるCADを有する閉経後患者の総死亡率のリスク上昇[467]，ビタミンE介入によって出血性脳卒中リスクが有意に上昇することが報告されている[468, 469]．よってサプリメント等の積極的な利用は有効性および安全性も考慮すると推奨されない．上記以外に，たとえばビタミンAやβカロテンの過剰摂取でも健康障害を引き起こすために，一般的には奨められていないことから[470]，他のサプリメントも適正に摂取するよう注意すべきである．

5.10 アルコール

アルコールの多量摂取（純アルコール換算およそ46～60 g/日以上）は，CADや脳卒中の危険因子である．一方で，これまで軽量から中等量にかけての飲酒はむしろ心血管疾患のリスクを低下させる（Jカーブを呈する）と報告されてきた[471–482]．ただし対象者が有する合併症が多い場合は，この予防的効果が消失していたとする報告もある[482]．また，不定期に多量飲酒する場合は，CADのリスクを高めることがコホート研究あるいは症例対照研究のメタ解析で示されている[483]．最近の質の高いコホート研究に限ったメタ解析では，少量飲酒による総死亡リスクの予防的効果は消失し[484]，55歳以下の若年者ではCAD死亡の低下効果は認められていない[485]．261,991人のヨーロッパ系集団を対象としたメンデルランダム化による検討では，飲酒量が少ないほどCADリスクが低く，Jカーブに否定的な結果であった[486]．中国と南アジア領域におけるメンデルランダ

ム化解析では，飲酒量とCADリスクに有意な量反応関係が認められなかった一方で，脳卒中リスクは脳梗塞・脳出血ともに飲酒量と単調増加的な関連が報告されている[487]．195ヵ国・地域のデータを統合した研究では，CADでは純アルコール換算約10 g/日以上からリスクが上昇したものの，CADを含むすべてのアルコール関連健康障害（全死亡および発がん[488]を含む）は飲酒量ゼロが最もリスクが低く，飲酒量の増加とともに上昇した[489]．

このように，多量飲酒はCADを含む循環器疾患の危険因子であること，少量摂取によるCADへの予防効果も明確でないこと，脳出血の増加やがん発症などの健康障害リスクを考慮すると，アルコールの摂取は従来の方針に準じて25 g/日以下[39]，あるいはできるだけ減らすことが望ましい．

食品選びのポイント

純アルコール換算量は，お酒の量（mL）×［アルコール度数（%）÷100］×0.8で計算する．

（例）純アルコール換算25 gは次のようになる．

ビールで大瓶1本（633 mL）

日本酒で1合強

焼酎（アルコール25%）で0.7合（焼酎6：水4として，湯割りや水割りで飲む場合）

ワインで250 mL程度

6. 運動・身体活動（表15）

6.1 運動・身体活動の有効性

「生活・職業上の活発な身体活動ないし規則的な身体活動は，CADの発症を予防し，死亡を減少させる」ことが多くの観察研究から明らかとなっている[490–492]．規則的な運動や身体活動が高血圧，糖尿病，肥満，脂質異常症などの危険因子を軽減しCADの発症ないし死亡を減少させることから，運動療法の有効性はCADの一次予防・二次予防において確立しているといえる[219,493]．身体活動は介入可能な因子であり，すべての患者・対象者についてその運動・身体活動を評価し，定期的な運動と身体活動を増加させることを奨めるべきである．なおここでいう身体活動とは，エネルギー消費をきたす骨格筋の収縮を伴うあらゆる身体的な動きと定義され，運動のみならず仕事，移動などの日常生活での活動が含まれている．厚生労働省も身体活動＝生活活動＋運動と定義している[494]．

表15　冠動脈疾患一次予防における運動・身体活動の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に，有酸素運動を中心に，中等度*以上の強度を目標に，毎日30分以上（少なくとも週に3日）を行う．	I	B
冠動脈疾患予防のために，運動しないときも，座ったままの状態はできるだけ避けることを考慮する．	IIa	C

*中等度の目安は以下のとおり
・通常のウォーキング（＝歩行）に相当する運動強度
・メッツ（METs）（安静時代謝の何倍に相当するかを示す身体活動の単位）では，一般的に3メッツ（歩行）であるが，個々人の体力により異なる．
・運動中の主観的運動強度としてBorg指数11～13（楽である～ややつらい）に相当．

6.2 身体的不活動の疫学

国民健康・栄養調査（平成29年）によると，わが国では1日30分以上の運動を週2回以上実施し，1年以上継続している運動習慣がある成人は男性で35.9%，女性で28.6%であり，この10年間有意な増減はみられていない[495]．また，平均の歩数は男性6,846歩/日，女性5,868歩/日であり，年々減少傾向にあり，10年程度の間に500～1,000歩/日減少している[495,496]．わが国は東アジアの中では最も運動習慣のない者の割合が多い[497]．厚生労働省は，健康づくりのための身体活動基準として，23メッツ・時/週（1日歩数として8,000～10,000歩に相当）を推奨しているが，半数以上の成人がその推奨を満たしていない[494]．

6.3 身体的不活動のリスク

運動習慣が不十分であることに加えて，日常生活における身体的不活動がCADの危険因子である．日本人において身体的不活動は喫煙，高血圧に次いで3番目の非感染性疾患死亡の危険因子でもある[498]．わが国では，身体的不活動はCADに対する人口寄与危険割合が10%と試算されており，不活動の成人がいなくなると10%のCADの減少が見込めると報告されている[499]．

また身体活動の低下のみならず，座位時間（座位および臥位におけるエネルギー消費量が1.5 METs以下のすべての覚醒行動と定義）の増加はCADの危険因子である[500]．

職場などで座位時間が長いと心血管疾患，総死亡増加につながることが報告されている[501, 502]．またテレビを見る時間が長いと心血管疾患やCADによる死亡率が高い[503]．運動を行っても運動以外の座位時間が長い生活であれば活動量としては不十分になることが示唆され，運動習慣増加のみでなく，座位などの不活動時間を減少させることも重要である（**表15**）．

6.4 身体活動の動脈硬化性疾患，冠動脈疾患への効果

運動によるCADの一次予防に関しては，エビデンスレベルの高いRCTがないのが実情である．しかし，大規模観察研究の結果，運動習慣の増加および不活動時間の減少がCADを含めた心血管疾患発症低下と総死亡減少に関連していたことから，運動によるCADの抑制が期待される[490–492]．有酸素運動や生活活動を含む身体活動量と動脈硬化性疾患との関連を評価したコホート研究のシステマティックレビューによると，非活動群に対して身体活動量が多い群ではCAD死亡，心血管死亡，総死亡が有意に少ないことが示されている[492, 504]．その効果は，家事や職場での歩行などの低強度（1.6～2.9メッツ）の身体活動でも観察された[505, 506]．したがって，有酸素運動を含む身体活動の増加はCADを含む動脈硬化性疾患の発症および生命予後改善に有効といえる．

6.5 運動の潜在的効果

運動療法は古典的冠危険因子を改善することが下記のように示されている．

降圧：有酸素運動には降圧効果があることが示されている．たとえば，中等度から高強度の有酸素運動を平均40分/日，3～4回/週を少なくとも12週間行うと高血圧の有無にかかわらず，収縮期血圧で2～5 mmHg，拡張期血圧で1～4 mmHgの低下がメタ解析で示されている[41, 507]．

糖代謝：2型糖尿病に対する運動療法は，血糖コントロールを改善し，肥満・内臓脂肪蓄積・インスリン抵抗性を改善することが示されている．たとえば2型糖尿病患者で平均3.4回/週を8週以上（平均18週間），有酸素運動やレジスタンス運動を行うと，HbA1cを0.66%減少させることがメタ解析で報告されている[508]．

脂質：運動療法は脂質プロファイル改善効果があることが示されている．たとえば，CADを有しない健常成人で10週間から24ヵ月間，中等度（3～5.9メッツ）/日の有酸素運動の効果を非運動療法群と比較したメタ解析では，運動療法によりHDL-Cが10 mg/dL上昇することが報告されている[509]．東アジア人の健常成人を対象としたメタ解析でも，有酸素運動はTC，TGを低下させHDL-Cを上昇させた（TC －5.8 mg/dL，TG －13.7 mg/dL，HDL-C ＋2.2 mg/dL）[510]．また150分/週以上の運動を実施した研究に限ると，LDL-C（－8.9 mg/dL）も低下することが示された[510]．

以上から身体活動量の増加や習慣的な有酸素性運動により，エネルギー消費量が増加し，内臓脂肪と皮下脂肪がエネルギー源として利用され，腹囲や体重が減少し，また骨格筋のインスリン抵抗性改善によりメタボリックシンドローム関連因子が改善すると考えられる[494, 511, 512]．

さらに古典的危険因子のみならず，中等度の運動を6ヵ月以上継続すると，単核球からの動脈硬化惹起性であるTNF-α，INF-γの分泌が抑制され，血中CRP値が減少することが示されている[513]．炎症の抑制による心血管イベントの減少が報告されていることから[514]，古典的危険因子の改善がみられなくても運動を継続することで動脈硬化抑制を介したCAD予防効果が期待できる．

6.6 運動の種類

運動は有酸素運動とレジスタンス運動に分けられる．有酸素運動は大きな筋肉を一定期間リズミカルに動かす運動であり，歩行，ランニング，水泳，サイクリングなどが含まれる．レジスタンス運動は筋肉抵抗（レジスタンス）をかける動作を繰り返して行う運動であり，筋力トレーニングなどが含まれる．有酸素運動は心肺機能，全身の持久力向上効果があり，レジスタンス運動は筋力，筋持久力，筋量を高める効果があり，双方の運動を行うことが望ましい．特に高血圧，脂質異常症，糖代謝異常，肥満などの生活習慣病予防や治療に対しては効果と安全性の面から有酸素運動がより推奨されている[41]．

6.7 有酸素運動

有酸素運動の目標とする運動強度はリスクと効果の観点から中等度（最大酸素摂取量の40～60%）が奨められる（**表15**）．一次予防では最大酸素摂取量を測定する機会は少ないため，一般的な指標として，自覚症状に基づくBorg指数で11～13（楽である～ややきつい）程度の運動が奨められる（**表16**）[493, 515]．具体的な運動としては，歩行やゆっくりしたジョギング，サイクリング，水中運動などが推奨される（**図6**）．

中等度以上（3メッツ以上）の有酸素運動を1日30分以

表 16　Borg 指数と自覚的運動強度（RPE）

指数（Scale）	自覚的運動強度 RPE（Ratings of Perceived Exertion）	運動強度
20	もう限界	100
19	非常につらい（very very hard）	95
18		
17	かなりつらい（very hard）	85
16		
15	つらい（hard）	70
14		
13	ややつらい（somewhat hard）	55（AT*に相当）
12		
11	楽である（fairly light）	40
10		
9	かなり楽である（very light）	20
8		
7	非常に楽である（very very light）	5
6		

（日本循環器学会・日本糖尿病学会合同委員会 編. 糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント. p. 29, 南江堂, 2020 [515] より）
*AT（Anaerobic Threshold）：嫌気性代謝閾値
有気的代謝に無気的代謝が加わる直前の酸素摂取量．AT以下の運動が有酸素運動と呼ばれ，ATを超える身体活動ではアシドーシスが進行するとともにカテコラミン分泌が亢進する．

上，週3回以上（可能であれば毎日），または週150分以上実施することを目標とする[493]．また若年者や心肺機能が高い患者は，高強度（75分/週）でも同様の効果が得られる可能性がある[22]．さらに中等度以上の運動が不可能な場合でも，家事，職場での低強度の身体活動を行うことが，運動を全く行わないよりはCADを予防する効果が期待されるため，低強度の身体活動も推奨される[22, 505, 506]．

6.8 レジスタンス運動

レジスタンス運動については，研究間のバラツキが大きく，わが国におけるエビデンスは乏しく，具体的な実施方法は確立していないが，筋力や筋肉量が低下している高齢者の場合にはレジスタンス運動が体力・筋力の向上や動脈硬化性疾患の危険因子改善に有用である．最大1回反復負荷量（重りを1回は持ち上げられるが2回は持ち上げられない重量）の50～85%（平均70%程度）の重量で可能な最大反復回数（平均的には12回程度）の運動を，1～2分の休憩をはさみ，はじめは1種目1セットから開始し，徐々に増加させ5セット程度（平均的には3セット程度）行うことが多い．上半身・下半身の筋肉を含んだ6～7種目で，連続しない日程で週2～3回を目標とする[493, 515]．

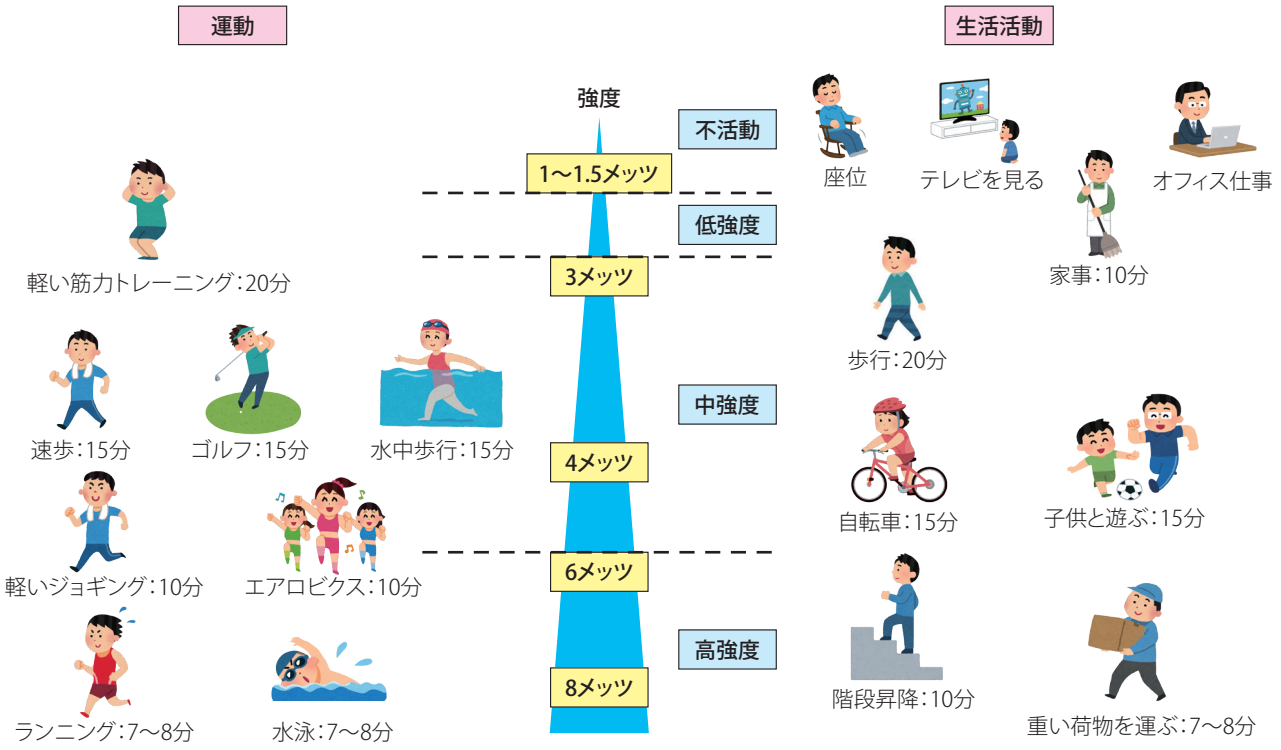


図 6　運動強度と実際の生活活動・運動

6.9
座位時間の減少

座位および臥位時間を減少させるために，運動以外の時間もこまめに歩くなど，できるだけ座位・臥位時間を小刻みに中断することが，運動に加えて奨められる[493]（**表15**）．

6.10
運動の実際

運動は年齢で一律に区切るのではなく，各個人の体力レベル（持久力と筋力）に加え，合併症，生活スタイルなどにあわせて処方・指導する．有酸素運動で最も多く行われているのは歩行である．導入時は“楽である”～“やや楽である”程度で行う，運動に慣れてきたら“ややきつい”程度の強度まで増加させることを目標とする．

厚生労働省は，生活習慣病対策として，2013年に健康づくりのための身体活動基準および指針（アクティブガイド）を策定した．生活習慣病を防ぐため，今の生活に運動時間を10分加えるプラステンから始め，成人では60分/日，高齢者では40分/日以上の活動的な生活をおくることを目標としている．運動習慣のない者にはプラステンから始めることが活動量増加のために奨められる[494]．また，事故防止のため運動の最初の5分はウォームアップ，最後の5分はクールダウンして徐々に負荷を増減させることが重要である[515]．

6.11
運動のリスクと開始前の医学的評価

これまで運動習慣のない人が運動を開始する前には，合併症の評価，整形外科疾患などを含む身体的状態を把握し，運動制限の必要性を検討する．心血管疾患のスクリーニングに関しては，一般的には無症状かつ中等度の運動を行う範囲であれば必要ない．高強度の運動を行う場合や心血管リスクの高い患者，高齢者では主治医によるスクリーニングと必要に応じて運動負荷試験などを考慮する．

高血圧に関しては，高血圧治療ガイドライン2019で定義されるIII度高血圧では降圧療法後に運動を行う．II度の高血圧以下で脳心血管疾患がなければ運動（療法）の適応となる．高強度運動は，高血圧患者では運動中の血圧上昇が著明で運動後も内因性昇圧系の活性化も生じる危険がある．安全性を考慮すると中等度にとどめるべきである[41]．

糖尿病に関しては，増殖型網膜症以上の症例では，ジャンプなど身体衝撃の加わる活動，頭位を下げるような活動，呼吸を止めていきむような活動は控える．自律神経障害を有する患者は，運動負荷に対する循環応答の低下，起立性低血圧，体温調節障害，視力障害などの要因により運動誘発性有害事象が多いとされる[515]．心血管系の自律神経障害は心血管死や無症候性心筋梗塞の独立した危険因子であることから，その程度により個々の患者で運動（療法）の可否を決定する[515]．

骨，関節疾患がある場合には，整形外科と連携しながら柔軟運動や疾患関節のレジスタンス運動など負荷をかけすぎないような適切な運動を行う．慣れない運動には筋骨格系障害のリスクがあり，整形外科的疾患を生じる可能性がある．

また動脈硬化性疾患の高リスク患者では，無症候性心筋虚血など潜在的心疾患の可能性もあり，突然死や心筋梗塞を生じる場合がある[493]．しかし，そのリスクは運動による利益を損なうものではないため，個々の患者に応じた運動がすべての患者に奨められる．

7.
喫煙，環境要因，冠動脈疾患（CAD）発症時対処に関する患者教育・市民啓発，高尿酸血症とCAD

本項では，個人環境要因である喫煙や口腔衛生，社会・自然環境要因である季節・気温変動や大気汚染とCADとの関連を紹介する．また，その他のトピックスとしてCAD発症時の対処に関する患者教育・市民啓発，高尿酸血症とCADに関する知見を示す．

上記の他に，睡眠時無呼吸症候群などの睡眠障害（睡眠の質や時間の問題も含む），種々の精神疾患，さらに学歴・収入その他の社会経済的因子も，CADを含む循環器疾患の危険因子または関連要因であることが報告されている．本ガイドラインではこれらの詳細な記載は割愛するが，睡眠障害や精神疾患に対しては各診療ガイドラインに沿って，あるいは専門家との連携を通じて適切な評価・治療を行うことがCADの予後を改善するといわれている[21]．社会経済的因子や上記の疾患・障害がCADやその古典的危険因子と関連することを認識し[22]，CADのリスク管理も並行して実施することが重要である．

7.1 環境要因とCAD

7.1.1 喫煙とCAD（表17）

表17　冠動脈疾患一次予防における喫煙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
喫煙に関しては常に外来や入院等の機会にスクリーニングを行い，喫煙者に対する禁煙，また非喫煙者に対する防煙（喫煙開始の予防）に向けての啓発や指導を行う．	I	A
新型タバコに関しても従来のタバコと同様にスクリーニングの実施と，禁煙および防煙に向けての啓発や指導を行う．	I	C

なお，「禁煙治療のための標準手順書 第8.1版」（日本循環器学会，日本肺癌学会，日本癌学会，日本呼吸器学会．2021年9月）[516]も参照．

a. 能動喫煙

喫煙はCADの主要な危険因子である．わが国でも喫煙によるCAD発症リスクの上昇が報告されており[517]，1日の喫煙本数が多いほどCADリスクが高まるという量反応関係もわが国の観察研究で示されている[518]．さらにメタ解析では，非喫煙者のリスクを1とした場合，タバコ1本/日であってもCADリスクが1.65倍に増加することが示されている[519]．

b. 禁煙と体重

完全な禁煙を継続できた場合は，喫煙を継続した場合に比べ最初の5年ほどでCADや循環器疾患のリスクが4～5割ほど低下することが国内外から報告されている[518, 520]．一方で，禁煙後の体重増加はCADリスクを上昇させ，禁煙の効果を相殺するのではないかとの懸念もあった．この問題については，45～74歳の日本人男女69,910人を対象とした前向きコホート研究が，5年間の追跡中に禁煙した者のCAD発症リスクは，喫煙継続者を1とした場合，体重増加幅が0.1～5.0 kgの群で0.58，体重増加がない群では0.51に低下することを報告している[521]．韓国の研究では，禁煙後体重が4 kg以上増加した群でも心筋梗塞発症ハザード比の有意な低下を認めており[522]，禁煙後の体重増加は禁煙による心血管保護効果を打ち消すものではないと考えられる．

なお近年，保険診療による禁煙治療は①年齢や生涯喫煙量（ブリンクマン指数）による保険診療制限の撤廃，②オンライン治療の解禁，③加熱式タバコ使用者も適応可能，など対象が拡充されており，禁煙支援として行動療法や薬物療法を用いることが推奨される．

c. 受動喫煙

受動喫煙によりCADリスクが高まるとする報告は多い[523, 524]．36～61歳の非喫煙女性32,046人を10年間追跡した米国の研究によると，タバコ煙に曝露されない女性を基準とした非致死的および致死的CAD発症の相対リスクは，間欠的曝露群で1.58，家庭や職場での常時曝露群で1.91であった[525]．中国を含む東アジア人でのメタ解析でも，受動喫煙への曝露はCADリスクを有意に増加させることが報告されている（リスク比1.23）[526]．

d. 法整備による受動喫煙防止対策の効果

受動喫煙防止法施行前後のCADによる入院をアウトカムとしたメタ解析によると，防止法施行後に入院リスクの有意な減少を認め（リスク比0.85），その低下度は法律の包括度（禁煙を科す場所）が増すほど大きかった[527]．

また禁煙法制化後，スコットランドの9病院における急性冠症候群（ACS）の入院患者数は全体で17%減少し，喫煙状況別では喫煙者14%，元喫煙者19%，非喫煙者21%と，非喫煙者でより大きな低減を認めた．さらに法制化後は，非喫煙者の副流煙にさらされる時間（週あたり）およびニコチン曝露を示す血清バイオマーカーも有意に減少したとの報告がある[528]．

以上から，受動喫煙法による社会環境の改善が集団全体のCADリスク減少に寄与することが示唆される．

e. 新型タバコ

新型タバコは，**表18**のように分類される[39]．加熱式タバコはタバコ葉を加熱し発生したエアロゾルを吸引するものであり，エアロゾル中に含まれるニコチン量や，吸引後の血中ニコチン動態が紙巻きタバコに近いため[529]，ニコチ

表18　新型タバコの分類

加熱式タバコ（Heated tobacco products［HTPs］）
タバコの葉（その加工品）を直接加熱して発生した物質を吸引，またはグリセリンなどを加熱して発生した物質をタバコ葉カプセル中を通過させて吸引する製品
電子タバコ（Electronic cigarette［e-cigarette］）
吸入器（本体）にニコチンやプロピレングリコール，グリセリンなどが含まれる味や香りのする溶液が入ったカートリッジを装着し，バッテリー等で加熱して発生させたエアロゾルを吸引して使用する製品 • ニコチンの入ったもの 本邦では販売は禁止されている．ただし，インターネットなどで個人輸入は可能 • ニコチンの入っていないもの 規制がないため，ネット・店舗等にて未成年者にも販売されている

（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[39]より抜粋）

ン依存症の形成が懸念されている[530]．また受動喫煙も発生する[531]．システマティックレビューによると，加熱式タバコは従来の喫煙ほどにはCVDリスクが高くない可能性があるが，非喫煙者が加熱式タバコを開始した場合はCVD発生リスクを上昇させる可能性がある[532, 533]．また動物実験では，加熱式タバコが紙巻タバコと同程度に血管内皮機能を障害したとの報告もあり[534]，加熱式タバコの動脈硬化性疾患への関与が懸念される．

7.1.2 口腔衛生とCAD

歯周病はCADの危険因子またはマーカーであると報告されており[535, 536]，2013年の欧州歯周病学会と米国歯周病学会合同ワークショップによるコンセンサスレポートでは強い根拠があるとされた[537]．わが国でも，歯周病を有する者はCAD有病割合が高いとの報告もある[538]．歯周病がCAD発症に関与する根拠として，アテローム性動脈硬化などの血管病変から複数の歯周病原細菌が検出されていること[539, 540]，歯周病原細菌が血小板凝集を誘導すること[541]，歯周病に伴う慢性炎症がCADを惹起させること[542]などが挙げられている．一方で，歯周病とCADに関連はないとの報告もあり[543]，米国心臓協会（AHA）のシステマティックレビューでは，歯周病がCADの発症や進行に影響するとの十分なエビデンスはないとしている[544]．

7.1.3 季節・気温とCAD（表19）

表 19　冠動脈疾患一次予防における季節・気温への対応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
寒冷（冬季の低気温）・暑熱（夏季の高気温），急激な温度変化が冠動脈疾患誘発リスクを高めるため，冠動脈疾患ハイリスク者にはこれらに留意するなどの指導を考慮する．	IIa	C

外気温の変化は血圧や心拍等の循環動態に生理的反応を生じさせるため，CADハイリスク者に対する日常診療場面では，急激な温度変化を避けるよう生活指導が行われる．循環器疾患発症・死亡の季節変動に関するレビューによると[545]，循環器疾患による入院や死亡は冬季に多く，各季節における気温変動からイベント発生率上昇の日数（ラグ）は冬季が長く夏季は短い．また，こうした季節差は温暖地域で特に顕著である[545]．

わが国での季節・気温とCAD・循環器疾患に関する報告の多くで，冬季もしくは低気温による循環器疾患のリスク上昇が示された[546–548]．死亡率については，死亡前2日間の最高気温が1度低いことにより循環器疾患死亡リスクは1.8%増加し，その関連は80歳未満でより強いことが示されている[546]．発症については，わが国の地域循環器疾患登録研究から夏季の最高気温と冬季の最低気温がAMI発症に関連すること[549]，J-MINUETによるAMI症例3,283人のサブ解析からは，AMI発症が冬季に多いことに加えて，冬季発症者の予後が不良であることが報告されている[547]．またJROADによる106万7,171人のDPC分析からは，入院前日の温度差が大きいほどCVD入院が多く，その関連は65歳未満と比較して75歳以上でより強いことが示されている[550]．J-PCIレジストリによる連続56,863人のST上昇型急性心筋梗塞（STEMI）の分析でも同様に，気温変動は年間通して，最低気温の低さは冬季にのみSTEMIの発生と関連することが認められている[551]．

7.1.4 大気汚染物質とCAD（表20）

表 20　冠動脈疾患一次予防における大気汚染への対応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
冠動脈疾患ハイリスク者では大気汚染への曝露を避けることを考慮する．	IIa	C

大気汚染物質は広範囲に蔓延するため，集団全体へ大きな影響を及ぼしうる[552]．WHOの推計によると，2016年の大気汚染による過剰死亡420万人の58%がCADと脳卒中であり，18%の慢性閉塞性肺疾患（COPD）および急性下気道感染症，6%の肺がんと比較してきわめて大きい[553]．

汚染物質は粒子が小さいほど大気中に長く浮遊し，吸入・沈着しやすい．大気中に浮遊する粒子状物質（SPM）のうち粒子径が10～2.5 μmのものは$PM_{10-2.5}$，2.5 μm未満のものは$PM_{2.5}$，0.1 μm未満の超微小粒子はultrafine particleと定義される．CADへの影響については$PM_{2.5}$に関する知見が蓄積されている．

a. 短期曝露

$PM_{2.5}$濃度上昇によるCAD死亡リスクの増加[554]や院外心停止の増加[555]が，わが国の疫学調査から報告されている．一方，$PM_{10-2.5}$とCADとの関連については，現段階では結論づけられておらず[556]，知見の蓄積が求められる．

b. 長期曝露

米国対がん協会研究の18年追跡では，$PM_{2.5}$濃度10 μm/m^3上昇によりCAD死亡リスクが7.5%増加することが示さ

れた[557]．また，ESCAPE Projectは，欧州の$PM_{2.5}$環境基準値である年平均制限値25 μm/m^3を下回る曝露であっても有意なACS発症リスクの上昇が生じると報告した[558]．

しかしながら，わが国でのエビデンスは十分ではない．NIPPON DATA80の24年間追跡ではSPM長期曝露はCVD死亡と関連を示さず[559]，JPHCではMI発症リスク上昇は示されたものの循環器疾患死亡リスクとの関連を認めなかったことから[560]，日本における長期追跡の結果は一貫していない．わが国では2009年の$PM_{2.5}$濃度環境基準設定以前の評価における粒子状物質の定義が詳細ではなかったことから，$PM_{2.5}$濃度の長期曝露影響については当面諸外国の報告に基づき判断するしかない．欧米の結論では，$PM_{2.5}$濃度がCADリスクを上昇させることは明確であり[561]，CVDハイリスク者は可能なかぎり大気汚染を避けることが推奨されている[562]．

7.2 CAD発症時対処に関する患者教育・市民啓発（表21）

表21　冠動脈疾患一次予防に関連した教育・啓発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
冠動脈疾患ハイリスク患者には，CAD発症時の症状や救急車要請に関しても教育する．	I	C
冠動脈疾患を含む急性冠症候群による突然死を予防するため，バイスタンダーとなりうるすべての人にCADの症状や救急要請の重要性，心肺蘇生技術について広く周知する．	I	C

AMI発症時の治療開始の遅れは予後不良につながるため[563]，発症時の適切な判断と対処による急性期の早期治療は重要である．したがって，すべての医療従事者は，高血圧・糖尿病・脂質異常症などの危険因子を有するCADハイリスク者に対し，生活習慣改善や服薬治療，つまりCAD発症予防に関する患者教育だけでなく，発症時症状の理解および救急要請の重要性に関する患者教育を行う必要がある．特に，高齢者や糖尿病患者では胸痛や胸部絞扼感などの典型的な症状を示さないことが多く，より丁寧な指導が求められる．しかしながら，発作時症状の知識に関するシステマティックレビューでは，胸痛などの典型的症状は一般集団の約80%が理解しているのに対し，非典型症状（胃・腹部の不快感や嘔気嘔吐など）は10～28%の人にしか理解されていないこと，ACS発症者の半数以上が自らの症状を心疾患によるものと理解していなかったことが示されている[564]．またCADではないが，わが国の地域住民5,172人の調査から，脳卒中発作時の5症状を理解している割合は慢性疾患保有者であっても約2～3割と低いことが示されており[565]，日常診療において循環器疾患発症時の症状と対処方法に関する患者教育が十分でないことが伺える．

また，発症時の適切な対処行動はCADハイリスク者だけでなく，家庭や職場で心停止など救急救命が必要な状況に居合わせうる，つまりバイスタンダーとなりうるすべての市民に広く啓発すべきである．わが国の院外心停止の連続症例観察研究で，バイスタンダーによる適切な心肺蘇生が予後を改善させることが示されており[566]，市民啓発には上記のCAD発症時の症状，救急要請の重要性に関する知識の普及に加えて，適切な心肺蘇生の技術普及が重要である．

7.3 高尿酸血症とCAD（表22）

表22　冠動脈疾患一次予防における高尿酸血症治療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
高尿酸血症患者には，肥満，高血圧，糖尿病，メタボリックシンドローム，慢性腎臓病などの併存が多いことを念頭に動脈硬化危険因子の評価を行う．	I	A
高尿酸血症患者に対し，冠動脈疾患イベント発症予防を目的とした尿酸降下剤の投与は，エビデンスが乏しく，推奨されない*．	III No benefit	C

*痛風関節炎または痛風結節，尿路結石の予防を目的とした尿酸降下剤投与はこのかぎりではない．

7.3.1 高尿酸血症とCAD発症

本稿では，血清尿酸値が7.0 mg/dLを超えている状態を高尿酸血症と定義する．一般集団において，高尿酸血症は肥満[567]や高血圧[568]，糖尿病[569]，メタボリックシンドローム[570]，慢性腎臓病[571]などのさまざまな動脈硬化危険因子と関連することが多くの疫学研究で報告されている．ACS等のCADイベント発症との関連については，高尿酸血症はCADの独立した危険因子であるとの報告がある一方で[572–574]，合併する他の動脈硬化危険因子と交絡していたとの報告もあり[575–578]，見解が一致していない．また，高尿酸血症に関連する遺伝子変異と心臓死やCADとの関連について，メンデルランダム化解析等も実施されているが，

独立した危険因子か否かで見解は一致していない[579–582]．

7.3.2 尿酸降下剤とCAD一次予防

心筋梗塞患者とコントロールを比較した古典的な症例対照試験では，アロプリノール投与が心筋梗塞発症リスクを下げる可能性が示唆された[583]．さらに，中年一般集団や高齢高血圧患者においてアロプリノール投与群と非投与群で傾向スコアマッチング法を用いて比較した後ろ向き観察研究でも，アロプリノール投与群では全死亡や心イベント発症率が有意に低下していた[584, 585]．これらの観察研究の結果より，尿酸降下剤のCAD発症予防効果が示唆されたが，現時点では，一般集団でその予防効果を直接検討した大規模RCTはなく，CAD発症予防を目的とした尿酸降下剤使用を積極的に推奨する根拠に乏しい．

薬剤使用によるCAD発症の一次予防についてはエビデンスが乏しいものの，高尿酸血症は前述のようにさまざまな動脈硬化危険因子と関連しており，高尿酸血症患者では，これらの危険因子合併の有無についてスクリーニングや治療介入を行う必要がある．また，過食や果糖摂取過多，飲酒，高脂肪・高蛋白食，運動不足などの生活習慣は，高尿酸血症を引き起こすだけでなく，肥満，高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームなどの他の危険因子とも関連する．高尿酸血症患者のCAD一次予防では，合併する他の危険因子の関与も大きく，生活習慣指導も重要である[586]．

第３章　特定の注意を要する対象・病態

1. 高齢者（表23）

1.1 冠動脈疾患の一次予防における高齢者の考え方

わが国を含む多くの国が65歳以上を高齢者と定義している．この定義には医学的・生物学的に明確な根拠はなく，わが国における老化に関する縦断的研究から，近年の高齢者の身体的，および精神心理的機能は過去の高齢者とは明らかに異なり，歩行速度や握力，血清アルブミン値，認知機能など，いずれの測定値も顕著に高くなっていることが明らかとなっている．また，高齢者の心身の健康に関する種々のデータを検討した結果，特に65～74歳の前期高齢者では，心身の健康が保たれ，活発な社会活動が可能な人が大多数を占めていることが明らかとなっており，少なくとも前期高齢者に関しては，若・中年者と同様に扱うべき集団が多く含まれ，一律に高齢者として扱うべき集団ではないことを示している．

表23　冠動脈疾患一次予防における高齢者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
非薬物療法は積極的に行うべきであるが，QOLに配慮して個別に治療を行う．	I	C
自力で外来通院可能な高齢者は，原則として薬物治療を積極的に行うべきであるが，QOLに配慮して個別に治療を行う．	I	A
高齢者を個別に判断するために，フレイル，認知機能，ADL，栄養状態，服薬アドヒアランスの評価を行う．	I	C
エンドオブライフにある高齢者では薬物治療の中止を考慮する．	IIa	C

冠動脈疾患（CAD）では，加齢は独立した危険因子である[587]．わが国の高齢者を取り巻く現況を考慮すると，CADの一次予防でも，高齢者を65歳以上と一括りに定義することはなじまず，わが国の生活習慣病に関する多くのエビデンスからも，少なくとも前期高齢者では，一般論として個別に判断することが推奨される．高齢者を個別に判断するために必要な評価項目としては，フレイル（定義は

1.2.2を参照），認知機能，ADL，栄養状態，服薬アドヒアランスなどが報告されている．高齢者に対しては，これらを評価した上で，管理目標や生活習慣の修正を行う．

1.1.1 フレイルの評価

フレイルの評価方法は種々あるが，Friedらの表現型モデル[588]と，Rockwoodらの欠損累積モデル[589]に大別される．前者の代表的な評価法としてはCHS基準があり，簡便であるため臨床現場での評価に適しており，改訂日本版CHS（J-CHS）基準も公表されている（**表24**）[590]．後者の体表的な評価法としてはFrailty Indexがあり，重症度を評価でき経時的変化を追跡するのに適しているため，主に臨床研究で使用される一方，煩雑であるため臨床現場での評価には適さない．

1.1.2 認知機能とADLの評価

ADLは，基本的ADL，および手段的ADLを評価する．基本的ADLとは，移動，階段昇降，入浴，トイレの使用，食事，着衣ならびに排泄等，屋内での基本的な日常生活動作を指す[591]．手段的ADLは，買い物，食事の準備，服薬管理，金銭管理ならびに交通機関を使った外出など，基本的ADLより高次の生活動作を指す[592]．これらはフレイルのスクリーニングツールでもあり，また，糖尿病の場合，高齢者糖尿病の血糖コントロール目標におけるカテゴリー分類のために使用できる．認知機能の評価には，MMSEや改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）等を用いる．

1.1.3 栄養状態の評価

栄養状態の評価は，J-CHSの評価項目の一つである「6ヵ月間で2 kg以上の（意図しない）体重減少」や基本チェックリストの該当項目である「BMI 18.5 kg/m^{2}未満」，後期高齢者の質問票で「1日3食きちんと食べていない」と回答した集団では，低栄養状態の存在を疑い，MST[593]，MUST[594]，MNA-SF[595]などがスクリーニングツールとして使用される．

1.1.4 服薬アドヒアランスの評価

臨床医と患者はともに実際の服薬アドヒアランスを過大評価する傾向があるが，長期にわたる生活習慣病治療薬の平均的な服薬遵守率は，治療継続中の患者において50%程度である[596, 597]．アドヒアランスの不良はCADの一次予防に対する有害なアウトカムと関連するため，その評価は重要である．服薬アドヒアランスを正確に評価するための方法は複数提案されており，①患者の自己申告，②患者家族の報告，③質問票や構造化面接などの医療者の評価，④残薬のカウント，⑤体液中の薬物濃度測定，などの手法で評価されるが，現在のところ，これらの優劣を判断するための優れた単一の基準は存在しない．現段階では，多職種で協働して複数の異なる手段を用いることで，評価精度を高めることができ．また，高齢者はさまざまな理由で服薬アドヒアランスが低下しやすいため，多職種でその原因を精査し，それに応じた個別の対応を行うことが推奨されている[598]．

1.1.5 高血圧[599]

高齢者では，血圧の動揺性が増し，収縮期高血圧，白衣高血圧ならびに夜間血圧の上昇，起立性低血圧や食後血圧低下の頻度が増加する．そのため，家庭血圧等も用いて血圧を評価し，血圧の変動に注意する．食事や水分摂取量の低下によって血圧が低下しやすいため，注意が必要である．降圧薬の第一選択は，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARBならびにサイアザイド系利尿薬であり，各薬剤の利益と不利益な点を考慮して使用する．降圧薬開始初期には，

表24　改訂日本版J-CHS基準

評価項目	評価基準
1．体重減少	6ヵ月間で，2 kg以上の（意図しない）体重減少
2．筋力低下	握力：男＜28 kg未満，女性＜18 kg未満
3．疲労感	（ここ2週間）わけもなく疲れたような感じがする
4．歩行速度	通常歩行速度＜1.0 m/秒
5．身体活動	①軽い運動・体操をしていますか？ ②定期的な運動・スポーツをしていますか？ 上記2つのいずれにも「週に1回もしていない」と回答

3項目以上当てはまる場合フレイル，1または2項目当てはまる場合プレフレイル，1項目も当てはまらない場合，健常と判定

（Satake S, et al. 2020[590]より改変）

Satake S, Arai H. Geriatr Gerontol Int 2020;20(10):992-993. John Wiley and Sons. (c) 2020 Japan Geriatrics Society

過降圧に関係するかもしれない転倒・骨折が起こりやすいため，特に後期高齢者では，原則として通常の半量から使用を開始し，1～3ヵ月かけて増量するなど，緩徐に降圧することが望ましい．また，認知機能の低下等によって服薬アドヒアランスが低下することがある場合，一包化や合剤の使用，家族への服薬指導等の工夫が必要である．

1.1.6 脂質異常症[600]

脂質異常症の管理では，脂質だけでなく，高血圧，糖尿病等の他の動脈硬化リスク因子を含めて包括的に管理することが重要である．まず，生活習慣の改善が第一であり，特に肥満を有する場合，過食や糖質の過剰摂取を抑え，体重を減らすよう努める．しかしながら，過度の食事制限は，筋量や筋力の低下を伴う体重減少（サルコペニア）につながることがあり，体調の悪化，歩行障害・転倒につながる危険もあるため，体調と体重を確認しながら管理を行う．CADの一次予防に関して，前期高齢者ではスタチン治療によるLDLコレステロールの低下により，CADや非心原性脳梗塞の予防効果が認められているが，後期高齢者については，いまだ一定のエビデンスが得られていないため，個別に判断する．

ただし，後期高齢者を対象としたコホート研究で，服用していたスタチンを中止した場合に，複合心血管イベントによる入院リスクが33%増加していた[601]ことから，現段階では，もともとスタチンを服用していた後期高齢者には継続することを提案する．

1.1.7 糖尿病[602]

糖尿病は，サルコペニアやフレイル，認知症のリスクであるため，高齢者の血糖管理は重要である．一方，高齢者では低血糖を起こしやすく，自覚症状が現れにくいため，重症低血糖をきたしやすい．重症低血糖は心血管疾患や認知症の発症，死亡の危険因子となる．したがって，高齢者糖尿病では，血糖を厳格に管理することで得られるメリットとデメリットを勘案し，目標設定を行う必要がある．このような背景に基づき，日本老年医学会から「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c値）」が2016年に発表された（**表25**）[602]．ここでは患者の特徴・健康状態，特に認知機能とADL等に基づいた患者カテゴリー（I～IIIの3群）および使用している薬剤の低血糖リスクを勘案し目標値が設定されている．高齢者糖尿病では，治療を厳格に行うことによって低血糖が発生するのを避けることが重

表25　高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c値）

<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>カテゴリーI</th><th>カテゴリーII</th><th>カテゴリーIII</th></tr>
<tr><td colspan="2">患者の特徴・健康状態[注1)]</td><td>①認知機能正常
かつ
②ADL自立</td><td>①軽度認知障害～軽度認知症
または
②手段的ADL低下，基本的ADL自立</td><td>①中等度以上の認知症
または
②基本的ADL低下
または
③多くの併存疾患や機能障害</td></tr>
<tr><td rowspan="2">重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤，SU薬，グリニド薬など）の使用</td><td>なし[注2)]</td><td colspan="2">7.0%未満</td><td>7.0%未満</td><td>8.0%未満</td></tr>
<tr><td>あり[注3)]</td><td>65歳以上75歳未満
7.5%未満
（下限6.5%）</td><td>75歳以上
8.0%未満
（下限7.0%）</td><td>8.0%未満
（下限7.0%）</td><td>8.5%未満
（下限7.5%）</td></tr>
</table>

治療目標は，年齢，罹病期間，低血糖の危険性，サポート体制などに加え，高齢者では認知機能や基本的ADL，手段的ADL，併存疾患なども考慮して個別に設定する．ただし，加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する．

注1：認知機能や基本的ADL（着衣，移動，入浴，トイレの使用など），手段的ADL（IADL：買い物，食事の準備，服薬管理，金銭管理など）の評価に関しては，日本老年医学会のホームページ（https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/）を参照する．エンドオブライフの状態では，著しい高血糖を防止し，それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する．

注2：高齢者糖尿病においても，合併症予防のための目標は7.0%未満である．ただし，適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，または薬物療法の副作用なく達成可能な場合の目標を6.0%未満，治療の強化が難しい場合の目標を8.0%未満とする．下限を設けない．カテゴリーIIIに該当する状態で，多剤併用による有害作用が懸念される場合や，重篤な併存疾患を有し，社会的サポートが乏しい場合などには，8.5%未満を目標とすることも許容される．

注3：糖尿病罹病期間も考慮し，合併症発症・進展阻止が優先される場合には，重症低血糖を予防する対策を講じつつ，個々の高齢者ごとに個別の目標や下限を設定してもよい．65歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり，かつ血糖コントロール状態が表の目標や下限を下回る場合には，基本的に現状を維持するが，重症低血糖に十分注意する．グリニド薬は，種類・使用量・血糖値などを勘案し，重症低血糖が危惧されない薬剤に分類される場合もある．

【重要な注意事項】糖尿病治療薬の使用にあたっては，日本老年医学会編「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を参照すること．薬剤使用時には多剤併用を避け，副作用の出現に十分に注意する．

（日本老年医学会・日本糖尿病学会 編・著．高齢者糖尿病診療ガイドライン2017，p.46，南江堂，2017[602]より）

要と考え，インスリン製剤やSU薬，グリニド薬などの「重症低血糖が危惧される薬剤」を使用している場合，HbA1cの目標値をやや高めに設定し，かつ，下限値が設定されている．「重症低血糖が危惧される薬剤」を使用していない場合，カテゴリーIとIIの目標値はHbA1c 7.0%未満で，下限値を設けない．インスリン製剤やSU薬，一部のグリニド薬などの「重症低血糖が危惧される薬剤」を使用している症例では，HbA1cの目標値をやや高めに設定する．カテゴリー分類を行う際，DASC-8を参考にしてもよい[603]．

1.1.8 肥満[604]

高齢者の肥満または肥満症は，若・中年者と同じ基準で診断するが，BMIが体脂肪量を正確に反映しないことがあるため，注意が必要である．具体的には，浮腫が存在する場合や脊椎圧迫骨折などによって身長が短縮した場合は，BMIが実際の体脂肪量に比して高値となる．心血管疾患発症リスクとの関係では，高齢者の肥満がリスクとなるという明らかなエビデンスはなく，一方，ウエスト・ヒップ比の高値やメタボリックシンドロームは，75歳未満の高齢者において心血管疾患の発症リスクとなる．糖尿病診療ガイドライン2019では，75歳以上は，肥満（BMI＞25 kg/m^2）と死亡率上昇との関連性に乏しく，むしろBMI＜22 kg/m^{2}で死亡率が上昇する報告が認められることから，サルコペニアやフレイル発症予防を重視し，現体重を中心にBMI 25 kg/m^{2}程度を基準とすることが記載されている[604]．

また，加齢に伴って肥満にサルコペニアを合併したサルコペニア肥満という病態が増加する．肥満単独に比べCADのリスクが高いと考えられているが，サルコペニア肥満の定義や診断基準には一定の見解がなく，結果の解釈には注意が必要である[605]．サルコペニア肥満に対しては，エネルギー制限と十分なたんぱく質の摂取を行い，レジスタンス運動を行うことが推奨されている[604]．

1.1.9 生活習慣の修正

運動は，高齢者であっても，生活習慣病の予防・改善を介してCADの一次予防に対する効果が期待できる．運動には，心肺機能改善のための有酸素運動や転倒防止のためのバランス運動，筋量・筋力向上のためのレジスタンス運動などがあるが，個人の運動機能にあわせてこれらをバランスよく行うことが奨められる．また，心肺合併症，関節・脊椎等の整形外科疾患ならびに転倒リスクを勘案し，当日の血圧や体調にも留意し，事故が起こらないよう配慮する．運動前後のウォームアップ・クールダウンも必要である．運動強度，時間ならびに頻度の目安は，中等度以上の強度の運動を1日合計30分程度以上，週に2～3回であるが，個人の事情に配慮する．無理がないように，痛みを感じない程度に，楽しく長く続けられるよう指導する[606, 607]．また，低栄養状態の高齢者に対して，無理な食事・運動療法は，かえってフレイルを助長する可能性がある．CADの一次予防に対する食事・運動療法については，患者の状態に応じて個別に判断する．

1.2 冠動脈疾患の一次予防において高齢者で特に注意を要する病態

高齢者においてもCADの予防は，疾患による機能低下の抑制を介してフレイルへの移行を予防し健康長寿に貢献する．したがって，高齢者のCADの一次予防でも，まずは診療ガイドラインで示された標準予防策を遵守することが大切である．一方，ガイドラインの根拠となる大規模臨床研究の対象患者には，さまざまな除外基準が設けられ，超高齢者や複数の疾患をもつ患者は除外されることがある．したがって，臨床研究で示された治療の有効性が，そのまま実際の高齢者に当てはめられるかは不明確であり，期待された効果が得られないばかりか，有害事象を引き起こす原因になる場合もある．そのような，高齢者で特に注意を要する代表的な病態として，ポリファーマシー，フレイル，認知症，エンドオブライフなどが挙げられる．

1.2.1 ポリファーマシー

高齢者の薬物治療では，多剤併用がフレイルのリスクとなり，健康長寿の阻害要因となることが知られている[608]．診療ガイドラインの根拠となる臨床研究は，一部の限られた母集団が対象であり，多病で個人差の大きい高齢者で，個々のガイドラインで示される薬物治療の単純な足し算が必ずしも最適な治療になるとは限らない．高齢者の薬物療法では，ガイドラインを原則としたうえで，最終的な処方の適正化について総合的に判断する必要がある[609]．

何剤からポリファーマシーとするかについて厳密な定義はない．海外では5種類以上と定義する研究が多いが，わが国の高齢入院患者を対象に薬剤数と薬物有害事象との関連を調査した研究では，6種類以上で薬物有害事象の発生が増加し[610]，外来患者を対象に薬剤数と転倒との関連を調査した研究では，5種類以上で転倒の発生が増加した[611]．これらの結果などより5～6種類以上を多剤併用の目安として，服薬アドヒアランスの低下や薬物相互作用による有害事象の出現に留意し，服薬支援や処方の見直しなどの処方の適正化を検討する．また配合薬を1種類と数えるか，あるいは2～3種類と数えるかについては，先行研究がなく不明である．薬物動態の観点からは2～3種類と

考えるべきであり，服薬アドヒアランスの観点からは1種類と考えられるが，現在のところ，どちらが優先されるか不明である．

高齢者に対してポリファーマシーの是正を行うことによって，薬物有害事象の発生率や死亡率を低下させ，医療費を削減することが報告されている[612–614]．循環器疾患は高齢者で罹患率が高く，わが国の薬物治療における循環器病治療薬の占める割合は薬剤量・薬剤数ともに大きい．ポリファーマシーに対する循環器病治療薬への介入は，医療経済の面からも重要であるといえる．現段階では，どのような介入が有効であるかは不明であるが，専門家の意見として多職種での介入が推奨されている．

1.2.2. フレイル

フレイルとは，「加齢に伴う予備能力低下のため，ストレスに対する回復力が低下した状態」であり，「要介護状態の前段階として位置づけられるが，身体的脆弱性のみならず精神・心理的脆弱性や社会的脆弱性などの多面的な問題を抱えやすく，自立障害や死亡を含む健康障害を招きやすいハイリスク状態を意味する」と定義されている[615]．

フレイルは，どの評価法を用いるかによって重症度が異なることに留意し，各々の臨床研究に記されているフレイルの重症度が，目の前のフレイル患者の重症度に合致しているかについて確認することが必要である．HYVET試験[616]とSPRINT試験[77]のフレイル高齢者高血圧に対するサブ解析では，いずれも降圧治療によるCADの一次予防効果が認められたが，両試験ではFrailty Indexによりフレイル評価を行っており，CHS基準でフレイルと評価されるような集団（歩行速度の低下や疲れやすさの自覚などを認める集団）はほとんど含まれていないことを考慮する必要がある．したがって，CADの一次予防に対して，同じフレイル高齢者の中でも，比較的壮健な場合は若・中年者と同様の管理が予後を改善させる可能性がある一方，高度な身体機能低下を伴う場合は，予後を悪化させる可能性があるため，フレイルに対しても個別に判断する必要がある．

1.2.3 認知症

CADと認知症は共通の危険因子を持っており[77, 617–620]，CAD一次予防のための治療は認知症の発症や経過に影響を与える可能性がある．一方，認知症の存在がCADの一次予防に影響を与える可能性も考えられるが，わが国において，認知症者の治療実態を報告した研究は少なく，認知症が認知症以外の治療に及ぼす影響については明らかでない．海外の報告では，認知症者は，ACE阻害薬の投与や，心臓カテーテル検査，冠動脈形成術，心臓バイパス手術を受ける比率が低く，このような過少医療のリスクは，蘇生処置を拒否していない患者でも有意に存在していた[621]．非認知症者に比し，認知症者が過少医療になりやすいという報告は多くの研究で明らかとなっており，認知症者が非認知症者と同じ治療を受ける可能性は低い．また，非認知症者と同様の薬物治療を開始する場合でも，認知症者では比較的初期から服薬管理が困難になり，服用できないばかりか，意図せぬ過量投与などの事故も起こりうるため，薬物治療を開始する前に，服薬遵守が可能な環境の確認と整備を行うべきである[622]．

現段階では，認知症者のCAD一次予防についての管理方法については不明である．だたし，否定するエビデンスもないことから，通常の基準に準拠することを推奨するが，過剰降圧や低血糖，服薬状況に注意を払い，個別の判断を優先する．

1.2.4 エンドオブライフ

終末期の定義は種々あるが，日本老年医学会では，終末期を「病状が不可逆的かつ進行性で，その時代に可能な限りの治療によっても病状の好転や進行の阻止が期待できなくなり，近い将来の死が不可避となった状態」と定義している[623]．CADの一次予防における臨床試験の大半は，エンドオブライフにある高齢者を除外基準としており，生命予後改善の観点からこのような集団に対する生活習慣病治療薬の意義は乏しい．生活習慣病治療薬は，高血圧緊急症や高浸透圧高血糖状態のような病態や，症状のコントロールを目的とした場合にのみ使用し，生命予後改善を目的として使用している場合は，管理目的や管理方法などについて，本人の意思，家族の意向，医学的判断に基づいて個別に判断し，薬物治療の中断も積極的に検討すべきである．

高齢者糖尿病診療ガイドライン2017の「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標2016」[602]では“エンドオブライフの状態では，著しい高血糖を防止し，それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する”，日本老年医学会の高齢者高血圧診療ガイドライン2017[599]では“エンドオブライフにある高齢者への降圧療法は，予後改善を目的とした適応はなく，降圧薬の中止も積極的に検討する（推奨グレードB）”，日本老年医学会の高齢者脂質異常症診療ガイドライン2017[600]では“余命が1年以内の患者に対して，服用中のスタチンを中止することは安全であり，QOL向上，医療費削減につながる（推奨グレードB）”と記載されている．

2. 女性（表26）

表 26　冠動脈疾患一次予防における脂質異常症を有する女性に対するホルモン補充療法（HRT）の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
脂質異常症と更年期障害を同時に有する女性に対しては，禁忌・慎重投与に該当しないことを確認した上で，HRT を考慮する．	IIa	A

2.1 日本人女性における冠動脈疾患の現状

CADの中で，心筋梗塞に関して最も多く疫学調査が行われているが，世界的にみて女性の発症率が男性よりも低いことが知られている[624]．一方で，心筋梗塞発症後の死亡率は，米国でも[625–228]，日本でも[629,630]，女性が男性より高い．1990年代から2000年代にかけて行われたわが国の疫学調査で，女性の心筋梗塞の年齢調整発症率は，男性の20～50%であった[6,8,631,632]．女性では50歳以降にCADの入院受療率が増加するが，依然として男性より低率である[633]．

CAD発症率の加齢に伴う増加[632]，世界に類をみない日本人女性の高齢化[634]とあわせ，今後女性のCADの発症・死亡の増加を見据えた対策が重要である．実際，2019年の人口動態統計による男女別死亡数・死亡率の順位をみると，女性では心疾患と脳血管疾患をあわせた死亡数・死亡率は悪性新生物よりも多くなっている[635]．

2.2 女性における動脈硬化危険因子と冠動脈疾患との関連

2.2.1 血清脂質

血清脂質値と年齢との関係は，男女で大きく異なっている．下記のように，女性は閉経に伴うエストロゲン低下により血清脂質値が変化するが，特にLDLコレステロール（LDL-C）の上昇が閉経後女性におけるCAD発症率増加に寄与していると考えられる．

2019年の国民健康・栄養調査報告によれば，男性ではLDL-Cとnon HDLコレステロール（non-HDL-C）は年齢による特徴的な変化を示さない．一方，女性の場合，平均閉経年齢である50歳前は男性より低値であるが，50歳以後に上昇して男性より高値となる．トリグリセライド（TG）も同様で，50歳前は男性より低値で推移するが，50歳を過ぎると上昇して男性の値に近づく．HDLコレステロール（HDL-C）は男女ともに年齢による変化を示さず，女性が高値で推移する[327a]．

その長期的な影響に関して，たとえば米国のNurses' Health Study（NHS）では，閉経後女性でLDL-C高値とHDL-C低値がその他の危険因子とは独立したCADの予測因子であることを挙げている[636]．日本人女性の血清脂質とCAD発症との関連を検討した前向きコホート研究も複数存在する．JALS-ECCでは，総コレステロール（TC）低値群（Q1）に比べ高値群（Q4）の多因子調整心筋梗塞発症率が有意に高かった[105]．またCIRCSでは，多因子調整心筋梗塞発症ハザード比が，LDL-Cが30 mg/dL増加するごとに1.42倍と有意に高くなることが示された[95]．EPOCH-JAPANでは，40～69歳の女性において，TC高値群のCAD死亡ハザード比は低値群に比べて有意に高かった[637]．NIPPON DATA80でも，TC低値群に比べてTC高値群の女性は多因子調整心疾患死亡ハザード比が有意に高かった[106]．日本人女性ではnon-HDL-C高値がCAD発症と有意に関連することも複数のコホート研究によって示されている（JALS-ECC，CIRCS）[105,107,129,132]．

以上より，TC，LDL-C，TG，non-HDL-Cなどの高値は，女性でもCADの危険因子であると考えられる．

治療介入，特にスタチンに関してわが国の女性に対象を絞った大規模臨床試験は少ない．MEGA試験では，プラバスタチン投与におけるCADのリスク低下は女性で認められなかったと当初報告されたが[151]，その後より詳細なサブ解析では55歳以上の女性に関してはMACE発症の有意なリスク低下が認められた[638]．JUPITER試験でも，ロスバスタチン投与により，女性の不安定狭心症入院・血行再建イベントのリスクは低下したが，心筋梗塞イベントの予防効果は明らかでなかった[639]．Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborationによるスタチンに関するメタ解析（心血管疾患の一次予防）では，LDL-Cの1 mmol/L（38.7 mg/dL）の低下は，男性では心血管疾患リスク比を有意に低下させるが，女性では低下傾向を示すにとどまった[150]．

このように，スタチンによる心血管疾患の一次予防効果は日本人女性では男性ほど明らかではない．一方で国際的には，二次予防に関するメタ解析でスタチンによるCVD予防効果が男女で同等であり[640]，スタチンを用いた27件のRCTに関するメタ解析では，一次予防・二次予防の双方で女性において心血管疾患の有意なリスク低下があり，

その程度は男性と有意な差がなかった[150]．これらのことを考慮すると，日本人女性でスタチンの心血管疾患一次予防効果が統計学的に有意でなかったことは，絶対リスクの低さによるものであり，男性同様に有効であると考えるのが妥当である．

さらに家族性高コレステロール血症患者など，ハイリスクと考えられる症例ではより積極的に薬物治療を考慮する（詳細は第3章3. 家族性高コレステロール血症を参照）．妊娠初期のスタチン投与により先天異常が生じたとする症例報告[641, 642]がある一方で，スタチン使用の有無により先天異常発症率に差がなかったとするコホート研究がある[643]．しかし，乳汁移行に関する検討が不十分なこともあり，妊婦・授乳婦へのスタチン投与は禁忌とされている．その他の脂質異常の具体的管理方針については，第2章3. 脂質異常を参照されたい．

2.2.2 糖尿病

2019年の国民健康・栄養調査報告によれば，糖尿病が強く疑われる者の割合は，男性の19.7%に対し女性が10.8%と低い[327a]．日本人を対象としたコホート研究では，糖尿病が女性のCAD発症[644, 645]やCAD死亡[646]のハザード比を有意に高めることが示されている．心筋梗塞に関する多施設共同症例対照研究JACSSでは，心筋梗塞発症に対する糖尿病のオッズ比が，男性の2.90に対し，女性では6.12と高かった[647]．上記の研究を含むコホート研究64件計858,507人を対象としたメタ解析でも，糖尿病有病者のCAD発症リスク比は男性の1.85に対し女性では2.63と高いことが示されている[648]．

以上より，糖尿病は特に女性においてCADの重要な危険因子であると考えられる．

2.2.3 喫煙

2019年の国民健康・栄養調査報告によれば，習慣的喫煙率は，男性の27.1%に対し，女性は7.6%と少ない[327a]．しかし，JPHC Study Cohort Iや吹田研究によって，現在喫煙している日本人女性の心筋梗塞発症相対リスクが3～8であることが示されている[518, 649]．また，3種および10種の日本人コホートを統合した2つの研究において，CAD死亡ハザード比が，過去現在を問わず喫煙女性において高かった[650, 651]．さらに，上記の研究を含むメタ解析によって，喫煙のCAD発症率に及ぼす相対リスクは男性よりも女性で大きいことが示されている[652]（JACSSでも同様に，心筋梗塞発症に対する喫煙のオッズ比は男性が4.00に対し，女性では8.22と高かった[647]）．

以上より，喫煙は特に女性では重要なCADの危険因子としてとらえる必要がある．

2.2.4 血圧

2019年の国民健康・栄養調査報告によれば，収縮期血圧の平均値は男性132.0 mmHgに対し女性126.5 mmHg，また収縮期血圧が140 mmHg以上の者の割合は男性29.9%に対し女性24.9%と，いずれも女性が低い[327a]．合併症を有さない健常者では，血圧とCADリスクとの関連は男女を問わず少なくとも収縮期/拡張期血圧が115/75 mmHgまでは血圧が低いほどリスクも低い，いわゆる“the lower the better”の関係であることが大規模統合コホート研究（対象者約95万8千人，うち10%が日本または中国）で確認されている[67]．これに一致する所見は，わが国でもEPOCH-JAPANや吹田研究などから報告されている．血圧高値に対する具体的治療・管理方法については第2章2. 高血圧を参照．

2.3 冠動脈疾患の一次予防

CAD予防の基本は生活習慣の改善である．30～55歳の米国人女性コホートを対象としたNHSでは，健康的な食生活・非喫煙・中等度以上の運動習慣・適正体重維持・アルコール制限などの予防因子を多く有するほど，CAD発症や心突然死のリスク比が低かった[653, 654]．女性でも，若年時からの健康的な生活習慣維持は動脈硬化性疾患予防戦略の要である．

糖尿病は特に女性においてCADの重要な危険因子である．2型糖尿病患者に対する標準的な血糖コントロールと厳格な血糖コントロールを比較した臨床試験14件計28,614人を対象としたメタ解析によれば，心筋梗塞のリスク比は0.85（95% CI 0.76-0.95）と厳格コントロール群で有意に小さかった[655]．一方で，血糖の厳格なコントロールによるハザード比の低下は心筋梗塞よりもむしろ細小血管障害において大きい[182]．低血糖のリスクも高まるので，患者の病態に配慮した治療強化が必要である[656]．

上述のように，喫煙は特に女性において重要なCADの危険因子である．日本人男女を対象としたコホート研究で，禁煙女性のCAD死亡リスク比は非喫煙女性と差がないことが示されている[657]．妊娠中の喫煙は胎児先天異常の原因となることなどもふまえ[658]，若年期から喫煙の有害性について啓発を行うことが重要である．

2.4 ホルモン補充療法（HRT）

閉経移行期および閉経後の女性に対して更年期障害や

骨粗鬆症の治療を目的として行われるHRTは，1960年代に欧米で広まった．上述のように，閉経後女性におけるCAD発症率の増加にはエストロゲン低下による血清LDL-Cの上昇が大きく寄与していると考えられるので，HRTにはCAD発症予防効果が期待され，これまでに多くの研究が行われてきた．

1990年代に発表された観察研究16件のメタ解析によれば，HRT非使用者と比較した場合のCAD発症リスク比（95％CI）は，過去使用者では0.70（0.63-0.77），現在使用者では0.50（0.45-0.59）であった[659]．一方で，HRTのCAD一次予防効果を検証するために平均年齢63歳の閉経後女性を対象として行われたRCTであるWomen's Health Initiative研究では，HRT群でCADの発生が有意に多く，プラセボ群に対するハザード比（95％CI）は1.29（1.02-1.63）であった[660]．

その後，更年期症状を有する閉経移行期女性を対象に行われた観察研究の結果と，無症状な高齢女性を対象として行われたRCTの結果の相違について検討すべく，さまざまなサブ解析が行われた．特に，19件のRCTを統合した2015年のCochraneメタ解析においては，閉経後10年以上でHRTを開始した女性のCAD発症リスク比が1.07（0.96-1.20）であったのに対し，閉経後10年未満でHRTを開始した場合には0.52（0.29-0.96）であった[661]．動脈硬化が進展していない閉経移行期のHRTは脂質プロファイルや血管内皮への作用によりCADに対し予防的効果を示すのに対し，すでにプラークが完成した高齢者に対するエストロゲン投与はプラークの破綻や動脈血栓形成を促進することによりかえってCADを増加させるという，いわゆる「タイミング仮説」が提唱された．この仮説に合致するRCTが2016年に発表された（Early vs Late Intervention Trial with Estradiol研究）．このRCTでは閉経後6年未満（平均年齢55歳）と閉経後10年以上（平均年齢65歳）の女性を対象とし，動脈硬化性疾患の代替指標である頸動脈内膜中膜厚（IMT）の進展度合いをアウトカムに設定し，HRT治療群・プラセボ群を5年間追跡した．閉経後10年以上女性ではIMTの進展がHRT群とプラセボ群と同程度であったのに対し，閉経後6年未満女性ではHRT群のほうがプラセボ群に比較し進展が有意に少なかった．すなわち，閉経後時間をあけずに開始したHRTは動脈硬化の進展を抑制した[662]．

これらの知見を基に，日本産科婦人科学会と日本女性医学学会が合同で作成したHRTガイドライン2017年度版では，心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往がある場合はHRT禁忌とし，肥満・60歳以上または閉経後10年以上の新規投与の場合・冠攣縮および微小血管狭心症の既往・重度の高TG血症・コントロール不良な糖尿病や高血圧を合併する場合はHRT慎重投与としている[663]．またHRTについては年齢以外にも，使用するエストロゲン・黄体ホルモンの種類・量・投与経路・投与方法によって有害事象のリスクが異なることが知られている．たとえば698,098人の女性を対象としたオランダのコホート研究では，心筋梗塞発症リスク比が，エストロゲン経口投与では非使用と同等であったが，経皮投与では有意に低いことが報告されている[664]．また，HRTを行う際にエストロゲン経皮投与を選択することにより静脈血栓塞栓症リスクが増加しないこと[665]や，天然型黄体ホルモンを選択することにより乳癌リスクが増加しないこと[666]が報告されている．

日本女性医学学会は，動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版[44]に準拠しつつ，女性に特化した「女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針」を作成している．その中で，脂質異常症を有し，更年期障害のある女性の場合，生活習慣の改善を試みると同時にHRTを行うことが推奨されている[667]．

3. 家族性高コレステロール血症（表27）

表27　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，妊娠中および挙児希望のFHヘテロ接合体は専門医へ紹介する．	I	C

3.1 概念

家族性高コレステロール血症（FH）は，常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる遺伝性代謝性疾患である．高LDL-C血症，アキレス腱肥厚をはじめとする腱黄色腫・

皮膚結節性黄色腫，早発性CADを3主徴とする．FH患者では生下時から高LDL-C血症が持続し，若年時から冠動脈硬化症の進展を認めるため，FHは単独でCADのリスクがきわめて高い疾患であり，未治療の男性で30～50歳，女性で50～70歳の間に心筋梗塞，狭心症などのCADを発症することが多い[668]．実際，わが国の急性冠症候群患者に占めるFHの割合は全体で2.7～5.7%と，一般人口に占める割合である約0.3%よりも著しく高く，より若年では8%前後ときわめて高いことが報告されている[669, 670]．他にも未治療のFHヘテロ接合体ではCAD発症リスクが約13倍高いこと[671]や，非FHよりも15年以上早くCADを発症するがスタチンなどの脂質低下治療によりその発症を遅らせることができること[672]が報告されている．そのため，高LDL-C血症患者を診察する場合にはFHを常に念頭に置き，早期診断および適切な治療を行うことが肝要である．

日本人でも他国と同様約300人に1人という高頻度でFHヘテロ接合体が存在し，40万人以上の患者がいると推定される[673]．日本におけるFHの診断率に関する正確な報告はないが，低いことが予想されるため，FHの診断率の向上は喫緊の課題である．また，1人のFH患者を診断した場合には，家族スクリーニング（カスケードスクリーニング）を実施し，早期に治療することが若年死の予防につながる．

3.2 FHの原因遺伝子

FHの診断に遺伝学的検査は必須ではないが，高LDL-C血症に下記のLDL受容体関連遺伝子の変異が認められれば確定診断が可能である．また該当患者が遺伝子診断されている場合，その家族も確定診断が可能である．2022年10月現在，指定難病であるFHを疑う患者に対する遺伝学的検査は保険診療内で実施可能である．しかし，検査の実施には別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生（支）局長への届け出をしている施設を介することが必要である．

FHヘテロ接合体の原因となるのはLDL受容体，アポリポ蛋白B-100（アポB-100）の病原性遺伝子変異およびPCSK9の病原性機能獲得型遺伝子変異（Gain-of-function mutation）で，臨床診断されたFHヘテロ接合体の6～8割で原因遺伝子の変異が確認される[674, 675]．FHホモ接合体は対立遺伝子双方にLDL受容体，アポB-100，または機能獲得型のPCSK9の異常をもつものと定義される．常染色体潜性（劣性）高コレステロール血症（ARH）はlow-density lipoprotein receptor adaptor protein 1（*LDLRAP1*）遺伝子の病原性変異に起因する常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患で，そのホモ接合体は臨床的にはFHホモ接合体の表現型となり，FHホモ接合体に含める．

3.3 FHの診断

3.3.1 診断基準

成人（15歳以上）FHの診断基準（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版）を**表28**に示す[39]．若年患者などでアキレス腱肥厚が顕著でない症例もいるため，家族歴の聴取は重要である．また，急性心筋梗塞の急性期などでは，一時的にLDL-C値が低下することが多いため，心筋梗塞患者を診察する際には必ずアキレス腱の触診や家族歴の聴取を実施すべきである．

FHホモ接合体の多くは血清総コレステロール値600 mg/dL以上，小児期から認められる皮膚・腱黄色腫と動脈硬化性疾患，両親がヘテロ接合体であるという特徴を有する．FHホモ接合体の黄色腫は手指・肘・膝関節や臀部といった屈曲や摩擦などの機械的刺激を受ける部位に好発する．重症FHヘテロ接合体との鑑別は難しいため，FHホモ接合体の確定診断には遺伝子解析が必要となる．

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版の診断基準

表28　成人（15歳以上）家族性高コレステロール血症（FH）の診断基準

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 以上の場合は FH を強く疑う．
- FH 病原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ことが強く推奨される．

（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．2022[39]より）

からの変更点として，アキレス腱肥厚の基準変更に注意が必要である．従来のX線撮影でのカットオフ値である9 mm（男女とも）は特異度が高い一方，感度が低いことが懸念されていた．2021年に日本で遺伝学的に診断されたFH 485人を含む986人の解析から新たなカットオフ値（男性7.6 mm，女性7.0 mm）が報告された[676]ため，感度を上げながら特異度を保つために男性8.0 mm，女性7.5 mmに変更された．また2017年に超音波法でのカットオフ値（男性6.0 mm，女性5.5 mm）が報告され[677]，その後，測定方法の標準化が進んだ[678]ために，2022年版から超音波法のカットオフ値も採用された．また皮膚・腱黄色腫と家族歴の両方を満たす患者はLDL-C 160 mg/dL以上で「FH疑い」と診断する．

小児（15歳未満）のFH診断基準（小児家族性高コレステロール診療ガイドライン2022）[679]については，第3章5.2 脂質異常症，**表33**を参照．FHヘテロ接合体の小児期には黄色腫などの身体所見に乏しいのでLDL-C値と家族歴の2項目で診断する．小児家族性高コレステロール血症診療ガイド2017との違いは「FH疑い」が新たに設けられたことである．FHの家族歴か，高LDL-C血症または早発性CADの家族歴かによって「FH」か「FH疑い」に分けられる．LDL-C 140 mg/dLというカットオフ値は小児のおよそ95パーセンタイルに相当する．なお，小児は思春期にLDL-C値が変動するため複数回の測定が必要である．

3.3.2 鑑別すべき他の原発性・続発性脂質異常症

FHのほかに腱黄色腫を呈し，CADリスクが高い原発性脂質異常症としてシトステロール血症[680]と脳腱黄色腫症[681]が挙げられる．また，CADリスクが高い高LDL-C血症にライソゾーム病の一種であるコレステリルエステル蓄積病（ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症）[682]も挙げられる．それぞれ常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患であるため，両親にFHがいない場合に疑う．

続発性脂質異常症をきたす疾患として，糖尿病，甲状腺機能低下症，ネフローゼ症候群，胆汁うっ滞性肝障害，肥満，薬剤性（ステロイド等）の鑑別も必要である．

3.4 FHヘテロ接合体（成人：15歳以上）の治療（図7）[39]

3.4.1 LDL-C管理目標値

FHはCADリスクがきわめて高いため，一次予防における発症リスクは非FHの二次予防に相当すると考えられる．したがって，一次予防のFHヘテロ接合体患者のLDL-C管理目標値は100 mg/dL未満が望ましい[671]．二次予防のFHヘテロ接合体患者はさらに高リスクと考えられるため，LDL-C管理目標値は70 mg/dL未満を目標とする[671]．なお，

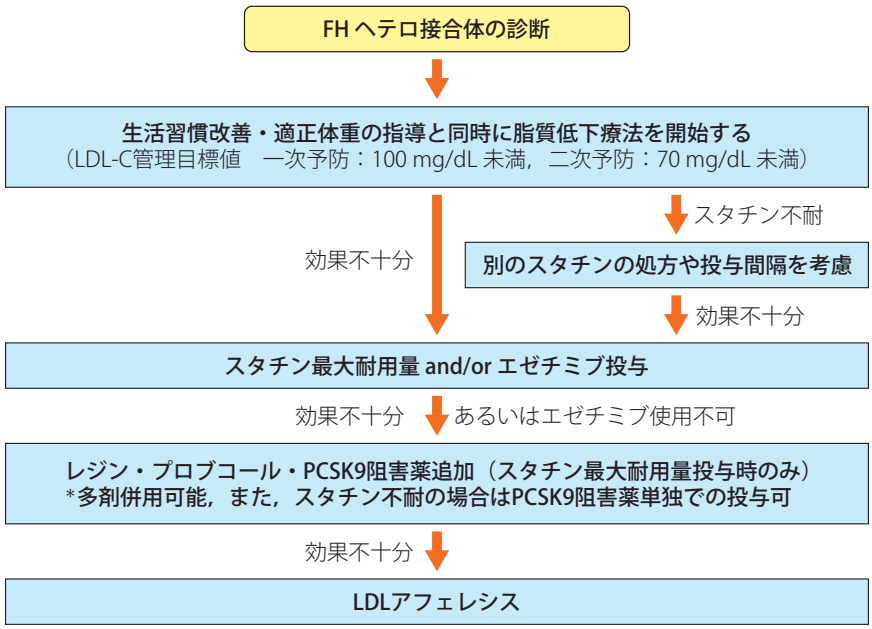


図7　成人（15歳以上）家族性高コレステロール血症（FH）ヘテロ接合体治療のフローチャート

（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．2022[39]より）

FHを対象に脂質低下治療を行わない臨床試験の実施は倫理的に困難であり，上記の管理目標値の設定に明確なエビデンスはなく，管理目標値達成によりイベントが起こらないことを保証するものでもない．

3.4.2 生活習慣の改善

FHにおいても適正体重の維持や禁煙，食生活の改善などは重要である．運動療法については，開始前に動脈硬化のスクリーニングをすべきである．

3.4.3 薬物療法

FHヘテロ接合体患者では生活習慣の改善のみでLDL-C管理目標値に到達することは困難なため，診断と同時に薬物療法を開始する．第一選択薬はスタチンである．日本で行われたFHヘテロ接合体患者329人の後ろ向き研究で，スタチンはCADの発症を遅らせることが報告された[672]．通常用量のスタチンで十分な効果を得られない場合には最大耐用量のスタチンおよびエゼチミブを用いる．それでも効果不十分な場合にはPCSK9阻害薬，陰イオン交換樹脂（レジン），プロブコールなどを用いる．スタチン最大耐用量（＋エゼチミブ）で治療中のFHヘテロ接合体にPCSK9阻害薬を追加することにより，約60%のLDL-C低下効果が認められることが報告されている[683, 684]．なお，スタチン不耐のFHヘテロ接合体患者に対するPCSK9阻害薬のLDL-C低下効果は約35%である[685]．通常の脂質低下療法に加えてPCSK9阻害薬を使用してもLDL-Cが管理目標値に到達しない患者はホモ接合体の可能性を考え，速やかに専門医に紹介すべきである．

3.4.4 LDLアフェレシス

FHヘテロ接合体では，CAD二次予防患者でかつ生活習慣の改善と厳格な薬物療法でも総コレステロール値が250 mg/dL以下に低下しない場合にLDLアフェレシスを考慮し，専門医に紹介する．

3.5 FHホモ接合体の治療（図8）[39]

3.5.1 LDL-C管理目標値

FHホモ接合体のCAD発症リスクはヘテロ接合体よりもさらに高いため，できるかぎり速やかにLDL-C値を低下させる積極的治療が求められる．一次予防のLDL-C管理目標値は100 mg/dL未満，二次予防の管理目標値は70 mg/dL未満であるが，達成できないことも多い．なお，FHホモ接合体を疑う場合は専門医に紹介または相談することが望ましい．

3.5.2 生活習慣の改善

FHホモ接合体でも適正体重の維持や禁煙，食生活の改善などは治療の基本である．運動療法については，CADや弁膜症（特に大動脈弁狭窄や弁上狭窄），大動脈瘤をすでに有している場合もあるため開始前にスクリーニングを

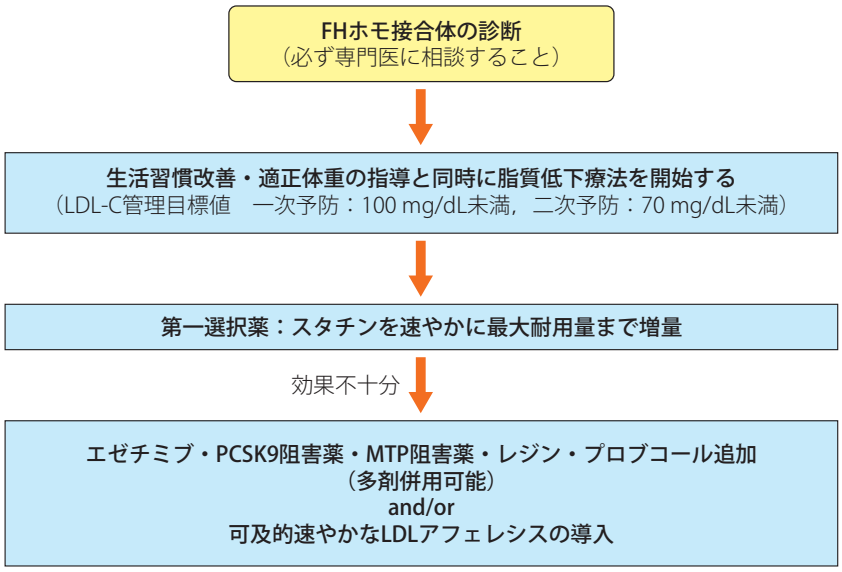


図８　成人（15歳以上）家族性高コレステロール血症（FH）ホモ接合体治療のフローチャート

（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．2022[39]より）

すべきである．

3.5.3 薬物療法

ヘテロ接合体よりも積極的かつ迅速なLDL-C低下治療が必要である．また，スタチン・レジン・PCSK9阻害薬などのLDL-C低下機序はLDL受容体の発現増強が主であるため，LDL受容体活性がわずかに残存しているdefective typeでは不十分ながらもLDL-C低下効果を認めるが，LDL受容体活性が完全に欠損したnegative typeではLDL-C低下効果は期待できない[686, 687]．したがって，医療経済的な観点からPCSK9阻害薬を数回投与してもLDL-Cが低下しない症例には漫然と投与すべきではない．一方，後ろ向き試験ではあるが，FHホモ接合体に対するスタチン投与は死亡率の減少に寄与したとする報告がある[688]．MTP阻害薬はLDL受容体非依存的にLDL-C値を約50%低下させる[689, 690]が，消化器症状や肝機能障害などの副作用軽減のために厳格な食事療法や節酒などの管理が必要である．なおFHホモ接合体は指定難病（告示番号79）であり，PCSK9阻害薬やMTP阻害薬，LDLアフェレシスなどの高額な治療に対して医療費助成制度がある．

3.5.4 LDLアフェレシス

FHホモ接合体では既存の薬物療法のみではLDL-C管理目標値に到達できないことも多く，しばしば1～2週間に1度のLDLアフェレシス治療が必要となる．LDLアフェレシスの開始年齢は早ければ早いほどよいが，ベッド上で安静にできる4～6歳頃の開始が現実的である．

3.6 小児（15歳未満）の治療

診断後は速やかに生活習慣の改善を指導する．また生涯にわたって喫煙しないこと，同居家族の禁煙も指導する．生活習慣の改善をしてもLDL-C値が180 mg/dL未満に低下しない場合，男女にかかわらず10歳以上で薬物療法の開始を考慮する．第一選択薬はスタチンであり，日本ではピタバスタチン（ただしジェネリック薬品は不可）が10歳以上の小児FHの適応となっており，1 mgから開始する（2 mg/日まで）．LDL-C管理目標値は140 mg/dL未満であるが，達成困難な場合も多い．早発性CADや心臓突然死の家族歴，糖尿病などの合併例では，より積極的にLDL-C低下治療を実施する．疑い症例についても，LDL-C 180 mg/dL以上が続く場合などはスタチン開始を考慮してもよい．なお，診断または治療で迷う場合には専門医へ紹介または相談すべきである．

3.7 妊娠可能女性の治療

妊娠を希望するFH患者には，安全に妊娠の継続と出産を行うために妊娠前に頸動脈エコーなどの動脈硬化の評価と十分な妊娠前カウンセリング（計画妊娠の必要性や中止すべき薬剤など）が望ましい．レジンを除く薬物療法は胎児奇形が懸念されるため，妊娠中の使用継続は控えるべきである．また，授乳中も同様である．

FHホモ接合体の妊娠はより計画的に行う必要があり，妊娠前に動脈硬化の評価（頸動脈エコーや運動負荷心電図を含む）を行うべきである．妊娠後期や出産時は著明なLDL-C上昇および心血管系への負荷がかかるため，妊娠中はLDLアフェレシスの実施が望ましい．FHホモ接合体合併妊娠患者ではLDLアフェレシスを安全に行うことができる[691]．

4. 慢性腎臓病（CKD）（表29）

4.1 CKDの定義

CKDは腎障害や腎機能の低下が持続する病態を包括的に表す臨床診断学的定義である[692]．CKDは心筋梗塞や脳卒中，心不全などの心血管疾患（CVD）や死亡のリスクを上昇させることが国内の研究でも示されており（心腎連関），CADの一次予防の対象としてのCKDも重要である．日本腎臓学会，日本循環器学会，日本糖尿病学会などの学会，日本医師会，自治体，患者団体などが密接に協力して作成した腎疾患対策検討会報告書[693]が2018年7月に厚生労働省健康局から発出され，それに基づいて，CKDの早期発見と早期治療の重要性についての啓発活動が行われている[692, 694, 695]．また，CKDが進行すると末期腎不全（ESKD）に至り，透析療法や腎移植術が必要となる．国内の慢性透析患者数は2020年末で約34.8万人であり，平均年齢は年々上昇傾向を示し，透析人口は高齢化している[696]．

日本人のCKD患者数は約1,330万人と推計され，成人約8人に1人はCKDであり，高齢者ではCKD有病率が高い[692]．CKDの多くは自覚症状に乏しいが，血液・尿検査で診断が可能である．このため健康診断や医療機関での検査によってCKDを早期に診断し，適切な治療を行うことで，CKDの重症化を防ぎ，CVDの発症を抑制することが重要とされる[692]．

表 29　冠動脈疾患一次予防における慢性腎臓病（CKD）に対する評価・治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
CKD 患者には CKD-CGA 分類による重症度評価を行う.	I	C
診察室血圧の降圧目標		
糖尿病合併 CKD：130/80 mmHg 未満とする（蛋白尿の有無にかかわらず）.	I	B
糖尿病非合併 CKD：蛋白尿 A1 区分では 140/90 mmHg 未満とする.	I	A
糖尿病非合併 CKD：蛋白尿 A2・3 区分では 130/80 mmHg 未満を考慮してもよい（CKD ステージも参考にして決定）.	IIb	B
薬物による降圧療法		
糖尿病合併 / 非合併にかかわらず 蛋白尿 A1 区分：第一選択薬として，RA 系阻害薬（ARB, ACE 阻害薬），Ca 拮抗薬，サイアザイド系利尿薬（eGFR 30 mL/ 分 / 1.73 m^2 以上の場合）のいずれかの投与を考慮する.	IIa	C
糖尿病合併 / 非合併にかかわらず 蛋白尿 A2・A3 区分：第一選択薬として，RA 系阻害薬（ARB，ACE 阻害薬）の投与を行う.	I	A
脂質異常症を有する CKD 患者の脂質降下療法		
脂質異常症（高 LDL コレステロール血症）を有する CKD 患者に対してはスタチン単独またはエゼチミブとの併用による加療を考慮する.	IIa	B
脂質異常症（高 TG 血症）を有する CKD 患者に対するフィブラート系薬剤は，高度腎機能障害を伴う場合には，肝臓で代謝されるペマフィブラート慎重投与，それ以外のフィブラート系薬剤は禁忌である.	III Harm	C

CKDの定義に関する注意事項

- 現在の CKDの定義は，①尿異常（特に蛋白尿の存在が重要とされる），画像診断，血液，病理で腎障害の存在が明らか，②糸球体濾過量（GFR）＜60 mL/分 /1.73 m^2，のいずれか，または両方が 3ヵ月以上持続する状態とされている.
- 日常診療では GFRは，血清クレアチニン（Cr）と年齢，性別より，成人では日本人の GFR推算式を用いて推算 GFR（eGFR）として評価することが一般的である[692].
- 日本腎臓学会「エビデンスに基づく CKD診療ガイドライン 2018」[692]では日本人向けに開発された MDRD推算式を用いて GFRを算出することを推奨している（MDRD推算式は腎機能低下者を主な対象として日本人向けに開発されたものであり，血清 Cr値，性別，年齢から求める[697]）.
- 一方，日本人向けの CKD-EPI式も開発されている[698].
- 正常腎機能者が多いと考えられる日本人一般住民を対象とした前向きコホート研究において，MDRD式による eGFRの代わりに CKD-EPI式による eGFRを用いることで全死亡リスクの予測能が有意に改善したことも報告されている[699].
- なお，るい痩，下肢切断などの極端に筋肉量が少ない場合には血清シスタチン C（Cys-C）値に基づく GFR推算式が推奨されている[700].
- なお，CKDの評価には CCr（クレアチニン・クリアランス）は用いないこととされている.

4.2 CKDと心血管疾患（CVD）リスク：心腎連関

CKDは，上記のように透析療法や移植が必要な ESKDのリスクを増加させることに加えて，動脈硬化を促進し CVDの発症と死亡率も上昇させることが知られている（心腎連関）[692]．たとえば米国一般住民を対象に死亡リスクと ESKDに至るリスクを腎機能別に検討した報告では，ESKDに至る前の段階の保存期 CKDであっても ESKDへ進行するリスクより死亡するリスクのほうが高いことが示されている[701]．欧米に比べて CVDの頻度が低いとされる日本でも，大規模疫学研究の久山町研究では欧米での研究結果と同様に，CKD（GFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満）群では正常腎機能群に比較して CVDの発症頻度が高いことが報告されている[702]．また，一般住民 105,872 人を対象とした 14 コホート研究のメタ解析の結果でも，腎機能について GFR 60 mL/ 分 /1.73 m^2 未満の CKDの存在は，CVDと全死亡のリスクとなり，さらに GFR が低下するほど相対リスクの上昇が認められている[703]．同時に，アルブミン尿も腎機能とは独立した CVD，全死亡の危険因子であり，アルブミン尿の増加とともに CVD，全死亡のリスクが高くなることが示されている[703].

4.3 CKDの重症度分類

ここまで CKDに関して腎機能（GFR）の低下を中心に論じてきたが，アルブミン尿や蛋白尿の存在は，腎臓の構造

的異常の指標として注目を集めており，両者はともにESKDのみならずCVDの独立した危険因子となることが示されている（アルブミン尿・蛋白尿が高度なほど，またGFRが低下しているほどリスクが高くなり，そして両者が合併するとリスクは相加的に高くなる）．

そのために，KDIGO（国際腎臓病予後改善委員会）によるKDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease[704]，日本腎臓学会のエビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018[692]でも，原疾患（Cause: C），腎機能（GFR: G），蛋白尿（アルブミン尿: A）の組み合わせによりESKDのみならずCVDのリスクを評価するCKD-CGA重症度分類が使用されている（**表30**）．CKD-CGA重症度分類では，色分け表示によりESKD，CVD，全死亡のリスクを表し，緑は基準としてリスクが最も低い状態を示し，黄，オレンジ，赤となるほどESKD，CVD，全死亡のリスクが高くなることを示している[692]．

しかし，GFRによる腎機能低下の程度評価と比較し，アルブミン尿・蛋白尿を用いた糸球体構造異常に基づく腎障害の程度評価は，腎臓専門医以外の臨床の現場ではいまだ一般化していないのが現状である．しかし，CKDの診断とCKDの重症度評価（CVDとESKDのリスク評価）のためには両者の測定評価が必要不可欠である[705]．

また，腎障害の程度評価におけるアルブミン尿・蛋白尿の測定は，KDIGOガイドラインでは，随時尿を用いて尿アルブミン定量（UACR［尿アルブミン/Cr比］，mg/gCr）を算出して行うことが推奨されており，比較的簡便で妥当性の高い測定値が得られる．国内の場合，アルブミン尿・蛋白尿の評価にあたっては，現行の保険適用では，糖尿病患者に対して「糖尿病または糖尿病性早期腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの（糖尿病性腎症第1期または第2期のものに限る）に対して行った場合に，3カ月に1

表30　CKD-CGA重症度分類

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr比（mg/gCr）		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分（mL/分/1.73 m^2）	G1	正常または高値	≧90			
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する．CKDの重症度は死亡，末期腎不全，心血管死発症のリスクを緑のステージを基準に，黄，オレンジ，赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する（KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変）．

注：わが国の保険診療では，アルブミン尿の定量測定は，糖尿病または糖尿病性早期腎症であって微量アルブミン尿を疑う患者に対し，3カ月に1回に限り認められている．糖尿病において尿定性で1＋以上の明らかな尿蛋白を認める場合の尿アルブミン測定は保険で認められていないため，治療効果を評価するために定量検査を行う場合は尿蛋白定量を検討する．

（日本腎臓学会CKDガイドライン改訂委員会．エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018．2018[692]より）

回に限り算定できる」とされている．そのため，国内では，糖尿病または糖尿病性早期腎症患者であって微量アルブミン尿（30～299 mg/gCr）を疑う場合に尿アルブミン定量（UACR）を行うことが推奨される[692]．そして，CKD診療ガイドライン2018では，腎障害の程度評価については，「特に0.15 g/gCr以上の蛋白尿（30 mg/gCr以上のアルブミン尿）の存在が重要」として，非糖尿病患者の場合には尿蛋白定量（UPCR［尿蛋白/Cr比］，g/gCr）により評価することとしている[692]．また，試験紙法による尿蛋白の検査は，濃縮尿や希釈尿の場合には尿蛋白の評価が困難であり，推奨されていない[692]．

4.4 CKDの重症度分類に応じた治療

CKD患者におけるESKDとCVDのリスクは，CKD-CGA重症度分類での重症度にしたがって増加するが，原疾患によっても増加の程度が異なることが報告されている．たとえば，国内で行われた宮城県陵CKDコホート研究によると，CKD患者のうち糖尿病（糖尿病性腎症），高血圧（腎硬化症）を原疾患とする場合のCVD発症リスク（狭心症，心筋梗塞，うっ血性心不全，脳卒中，死亡のリスク）は，慢性腎炎を原疾患とするCKD患者と比較してそれぞれ約5.9倍，約3.3倍も増加する[706]．したがって，CKDにおけるCVDのリスク低減のためには，1）CKD進行抑制のための直接的治療，2）CKD進行・CVD発症のリスク因子に対する治療，について対応していくことが求められる．

4.4.1 CKD進行・CVD発症のリスク因子に対する治療

CKD患者であっても非CKD患者の場合と同様に，CAD一次予防のために，高血圧，糖尿病，脂質異常症，喫煙など冠危険因子の是正が重要であることに変わりはない．CKD患者における高血圧，糖尿病，脂質異常症，高尿酸血症，MBD（骨ミネラル代謝異常），腎性貧血などに対する治療のなかで特に適切な高血圧治療がCAD一次予防のために推奨される．

a. 血圧管理（図9）

CKD患者における降圧目標に関連して，厳格降圧と標準降圧を比較したRCTとして，中国の60～80歳の大部分が正常腎機能と考えられる高血圧患者8,511人（平均年齢66.2歳）を対象としたSTEP試験があり，厳格降圧群（収縮期血圧110～130 mmHg，平均年齢66.2歳，70～80歳24.1%，腎機能障害2.4%）と標準降圧群（130～150 mmHg，平均年齢66.3歳，70～80歳24.2%，腎機能障害2.3%）の比較検討が行われた[81]．このSTEP試験では，観察期間中央値3.34年で，主要複合アウトカム（脳卒中，急性冠動脈症候群，急性非代償性心不全，冠血行再建，心房細動，心血管死）は厳格降圧群で有意に少なかった（ハザード比［HR］0.74［95% CI 0.60-0.92］）[81]．低血圧は厳格降圧群で多かったが，その他の副作用や副次腎複合アウトカム（腎機能低

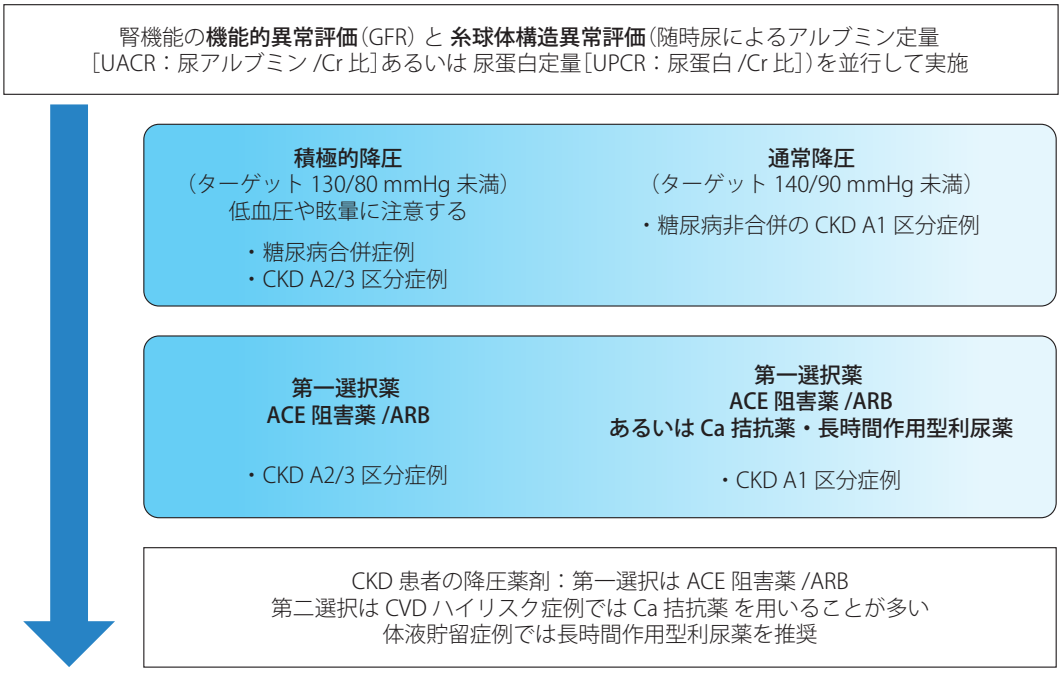


図 9　慢性腎臓病に対する降圧の考え方

下，ESKDへの進行）は両群間に差を認めなかった[81]．よってSTEP試験では，高齢（60～80歳）患者の高血圧に対する厳格降圧によるCVD抑制効果が認められた一方で，CKD抑制効果は明らかではなかった[81]．

また，非糖尿病の高リスク高血圧患者9,361人（平均年齢67.9歳，75歳以上28.2%，CKD症例28.3%［ただし，eGFR＜20 mL/分/1.73 m^2は対象から除外］，CVD既往あり20.0%）を対象としたSPRINT試験の最終報告としてサブ解析が報告されている．厳格降圧群（収縮期血圧120 mmHg未満）と標準降圧群（収縮期血圧140 mmHg未満）が当初の介入試験期間（中央値3.33年）に試験後の観察期間を加えた統合期間（中央値3.88年）で比較検討されている[80]．介入試験期間では，主要複合アウトカム（脳・心血管疾患，急性心不全，心血管死）は，厳格降圧群1.77%，標準降圧群2.40%，HR 0.73（0.63-0.86），総死亡もそれぞれ1.06%，1.41%，0.75（0.61-0.92）といずれも厳格降圧群で有意に少なく，統合期間での解析でも，主要複合アウトカム（厳格降圧群1.84%，標準降圧群2.43%，0.76［0.65-0.88］）と総死亡（厳格降圧群1.23%，標準降圧群1.55%，0.79［0.66-0.94］）で同様の減少が示された[80]．一方で，統合期間における解析でも，急性腎障害（AKI）は厳格降圧群で多く認められ（厳格降圧群1.3%，標準降圧群0.8%，1.69［1.37-2.10］），また正常腎機能高血圧患者で腎機能低下（30%以上のeGFR低下が90日以上持続）も有意に多かった（厳格降圧群1.29%，標準降圧群0.39%，3.34［2.44-4.66］）[80]．以上から，厳格降圧はCVDや総死亡を減少させる一方でAKI発症リスクを増加させる可能性が示されている[80]．

したがって，高血圧を有するCKD患者に対する降圧目標については，ESKD進展抑制とCVD発症抑制の観点から，CKD診療ガイドライン2018や高血圧治療ガイドライン2019（JSH2019）での診察室血圧の降圧目標を踏襲し，

- 糖尿病合併CKD：蛋白尿の有無にかかわらず130/80 mmHg未満
- 糖尿病非合併CKD：蛋白尿A1区分では140/90 mmHg未満，蛋白尿A2・A3区分では130/80 mmHg未満

が推奨される[74, 692]．また，家庭血圧での血圧値は，収縮期血圧，拡張期血圧ともに診察室血圧での血圧値から5 mmHgずつ低い値となる[74]．

一方，降圧の下限値については，国内での前向きコホート研究であるGON-RYO研究では，110/70 mmHg未満で脳血管障害を含むCVDや腎代替療法（腎移植，腹膜透析，血液透析）導入前の死亡が増加することが報告されており[707]，CKD診療ガイドライン2018では，AKI予防の観点から，糖尿病合併の有無およびCKDステージにかかわらず，収縮期血圧110 mmHg未満への降圧は避けるように提案されている[692]．しかし，特に高齢者では個々の状態によって影響され一律的に決まるものではないと考えられるために，具体的な下限血圧値の記載は行わないこととした．

降圧目標達成のための非薬物療法については，CKD診療ガイドライン2018では，CKD患者において高血圧・尿蛋白の抑制とCVDの予防のため，6 g/日未満の食塩摂取制限が推奨されている．ただし，過度の減塩は害となる可能性があるため，3 g/日を目安として個々の症例に応じた下限も設定されている[692]．薬物療法については，CKD診療ガイドライン2018やJSH2019では，以下が推奨されている[74, 692]．

- 糖尿病合併の有無にかかわらず蛋白尿A1区分では，第一選択薬としてRA系阻害薬（ARB，ACE阻害薬），Ca拮抗薬，サイアザイド系利尿薬（eGFR 30 mL/分/1.73 m^2以上の場合）のいずれかの投与
- 糖尿病合併の有無にかかわらず蛋白尿A2・A3区分では，第一選択薬としてRA系阻害薬（ARB，ACE阻害薬）の投与

b. 脂質管理

高血圧治療以外では，脂質異常症を有するCKD患者に対する脂質低下療法としてスタチン単独およびエゼチミブとの併用により尿蛋白・腎機能悪化の抑制作用，CVD発症予防作用の報告があり，CKD診療ガイドライン2018ではこれらの薬剤が提案されている[692]．そのために脂質異常症（高LDLコレステロール血症）を有するCKD患者に対してはスタチン単独またはエゼチミブとの併用による加療を考慮する．

一方，脂質異常症（高TG血症）を有するCKD患者に対するフィブラート系薬剤は，中等度腎機能障害患者には慎重投与，高度腎機能障害患者には禁忌とされてきた[692]．なお，これら従来のフィブラート系薬剤が腎排泄型であるのに対し，選択的PPARαモジュレーター（SPPARMα）のペマフィブラートは胆汁排泄型である．そのためペマフィブラートについて，厚生労働省は2022年10月に，高度腎機能障害患者（今回の改訂では高度腎機能障害患者を「推算糸球体濾過量（eGFR）が30 mL/分/1.73 m^2未満の腎機能障害のある患者」と定義）に対して，これまでの禁忌から慎重投与へと医薬品添付文書の改訂を行った．CKD患者におけるペマフィブラートの有用性や安全性に関する今後のエビデンスが期待される．

4.4.2 CKD治療に関する新薬の動向

a. ナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害薬

蛋白尿を有さない糖尿病非合併CKD患者における

SGLT2阻害薬の有効性に関するエビデンスは現時点では存在しない．一方，eGFR 25 mL/分/1.73 m^{2}以上の糖尿病性腎臓病（DKD）患者への治療として日本腎臓学会では推奨している．ただし，これは腎機能改善・腎機能保持の観点からみた推奨であり，CADの一次予防効果に関するエビデンスは以下に詳述するように十分とは言えない．

現在国内外にてCKDを適応疾患とした治療薬の開発研究と臨床研究が行われている．そして，わが国のCKD患者も参加して行われたDAPA-CKD試験では，2型糖尿病の有無を問わないCKD（eGFR 25～75 mL/分/1.73 m^2，尿アルブミン・クレアチニン比200～5,000 mg/gCr）患者4,304人（日本を含む386施設，21ヵ国）を対象として，SGLT2阻害薬ダパグリフロジン10 mg 1日1回投与の効果が検討された[708]．その結果，データモニタリング委員会ではダパグリフロジン群でプラセボ群に比較して明らかな有効性があると判断され，試験は早期終了された．そして，中央値2.4年での主要複合評価項目（50%以上のeGFR低下＋ESKD［維持透析導入，腎臓移植，eGFRの15 mL/分/1.73 m^{2}未満への低下］＋腎疾患死＋心血管死）の発生は，ダパグリフロジン群197例（9.2%），プラセボ群312例（14.5%）（HR 0.61［95% CI 0.51-0.72］，P＜0.001，NNT＝19［95% CI 15-27］）であった[708]．腎機能が高度に低下したG4区分を対象としたサブ解析でも同様の結果であった[708, 709]．

また，ダパグリフロジン群（vs. プラセボ群）における心血管死＋心不全による入院の副次複合評価項目のHRは0.71（0.55-0.92，P＝0.009），全死亡はダパグリフロジン群101人（4.7%），プラセボ群146人（6.8%）（0.69［0.53-0.88］，P＝0.004）であった．CKD患者を対象としたDAPA-CKD試験では，ダパグリフロジン治療により，ESKDと心不全を含むCVDの両者のリスクが低減されることが示された[708]．ダパグリフロジン群における主要複合評価項目（50%以上のeGFR低下＋ESKD［維持透析導入，腎臓移植，eGFRの15 mL/分/1.73 m^{2}未満への低下］＋腎疾患死＋心血管死）の減少は，2型糖尿病CKD患者，非2型糖尿病CKD患者で同様に認められた[708, 709]．この試験の結果，米食品医薬品局（FDA）は，SGLT2阻害薬ダパグリフロジンのCKDへの適応拡大を承認した．そして，国内でも2型糖尿病合併の有無にかかわらず，「慢性腎臓病（ただし，末期腎不全又は透析施行中の患者を除く）」のSGLT2阻害薬ダパグリフロジンの効能または効果の追加承認がなされた．

現在，2型糖尿病合併の有無にかかわらずCKDに対する保険診療上の効果が認められているSGLT2阻害薬はダパグリフロジンのみであり，CKD自体に対する腎機能改善・腎機能保持のための治療法として，eGFR 25 mL/分/1.73 m^{2}以上のCKD患者への治療の選択肢と考えられる[708]．しかしながら，DAPA-CKD試験では，心血管死＋心不全による入院の複合評価項目の減少はみられたが，心血管死の低減効果は認められなかった[708]．そのため，CKD患者に対するダパグリフロジン投与によるCADの一次予防効果が証明されたとはいえず，現時点ではCKD患者に対するCAD一次予防目的でのダパグリフロジンなどのSGLT2阻害薬の投与は推奨されない．

CKDに対するSGLT2阻害薬にあたっては，日本糖尿病学会のSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation[710]なども参照の上，脱水症のリスクが高いと考えられる高齢者・フレイル患者や意識障害・意思疎通に問題のある患者への投与は慎重に考える必要がある．またDAPA-CKD試験では，除外基準として，1型糖尿病，多発性嚢胞腎，ループス腎炎，抗好中球細胞質抗体関連の血管炎，過去6ヵ月以内における原発性/続発性腎疾患に対する免疫療法歴，が挙げられている点にも注意が必要である[708]．

b. 非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRB）

MRBのフィネレノンについて，日本人を含む2型糖尿病を合併するCKD患者を対象とした統合的臨床試験（FIGARO-DKD，FIDELIO-DKD，および事前規定された統合解析FIDELITY）で，CKDの重症度やSGLT2阻害薬との併用にかかわらず，2型糖尿病合併CKD患者において腎臓の主要複合評価項目（末期腎不全，40%以上のeGFR低下，腎臓死）と心血管系複合評価項目（心血管死，非致死的心筋梗塞，非致死的脳卒中，心不全による入院）の改善を認めたため[711–713]，2022年3月にフィネレノンは2型糖尿病合併CKDに対する適応としてわが国の製造販売承認がなされた．主な副作用として，高カリウム血症，低血圧，GFR減少（血中クレアチニン増加）が報告されている．ただし，FIGARO-DKD，FIDELIO-DKDの両試験で，心血管系複合評価項目（心血管死，非致死的心筋梗塞，非致死的脳卒中，心不全による入院）のうち，有意な減少を示したのは心不全入院のみであり，他の構成項目の心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中については，フィネレノン投与群における有意な抑制効果は認められなかった[711–713]．そのため，CKD患者に対するフィネレノン投与によるCADの一次予防効果が証明されたとはいえず，現時点ではCKD患者に対するCAD一次予防目的でのフィネレノンなどのMRBの投与は推奨されない．

5. 小児

小児や若年者の冠動脈の病理学的検討によれば，動脈硬化は小児期から認められ，小児の剖検例においても生前の心血管危険因子集積数が多いほど，動脈硬化巣の面積が広いことが報告されている[714]．小児期は，基本的な生活習慣を身につける時期であり，健康に役立つ知識や健康的な生活習慣を習得させ，小児生活習慣病に関する適切なスクリーニング検査を行い，有所見者には早期介入を行うことが，将来のCAD予防の鍵となる[715]．わが国では，低出生体重児で出生する者が多く，低出生体重児は，将来，肥満やCADなどの非感染性疾患に罹患しやすい[716, 717]．さらに，家族性高コレステロール血症など小児期から動脈硬化が進行しやすい疾患や，小児期に冠動脈イベントを発生しうる先天性冠動脈異常や心臓血管後遺症を有する川崎病に関する理解も深める必要もある．

5.1 高血圧

小児の血圧は体格に応じたカフを用いて3回以上測定することを原則とするが，測定値は年齢，性別，身長などに左右される．わが国では日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2019（JSH2019）で，年齢群別，性別に小児高血圧基準が示されている（**表31**）[74]．成人では，JSH2019で脳心血管疾患死増加を根拠に収縮期血圧120～139 mmHgの間に正常高値血圧，高値血圧を新たに定義して注意喚起がなされているが，小児の正常高値血圧基準は示されていない．小児血圧の成人へのトラッキング[718]を考慮すれば，わが国でもCAD一次予防上，小児正常高値血圧基準の確立が必須である．

しかしわが国では元来，小児血圧測定の機会が少ないため，ハイリスク者はもとより，小児全般の正常値に関する知見も十分とはいえない状況にある．今後は学校心臓病検診や小児生活習慣病予防健診等の機会を利用した小児血圧測定を全国的に一層普及させ，それらのデータを基に将来の心血管疾患予防につながるより確かな小児基準を構築することが重要である．

表31　小児の年代別，性別高血圧基準

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
幼児	≧120	≧70
小学校　低学年	≧130	≧80
高学年	≧135	≧80
中学校　男子	≧140	≧85
女子	≧135	≧80
高等学校	≧140	≧85

（日本高血圧学会．高血圧治療ガイドライン2019．2019[74]より）

小児高血圧基準に関するエビデンス

- 小児では疾患発症リスクによる基準設定が困難であり，欧米では年齢ごとの90/95パーセンタイル値以上を正常高値血圧/高血圧と定義して経過観察の対象としている[719, 720]．
- わが国の小児血圧疫学研究（見附スタディ）における95パーセンタイル値は，全年齢群でJSH2019の高血圧基準より10～15 mmHg低い．正常高値血圧基準の参考となる90パーセンタイル値（mmHg）は，小学校低，高学年，中学校男子，女子でそれぞれ約105/60，115/60，130/70，125/70である．JSH2004基準（JSH2019と同じ）による小児全体の高血圧出現頻度は0.1～3%，肥満小児では3～5%である[721, 722]．

小児でも高血圧は頸動脈IMTの増大や左室肥大の要因となる[723, 724]．低体重出生児に高血圧発症が多いことも知られており，ネフロン数の減少やインスリン抵抗性などがその要因とされる[725, 726]．小児本態性高血圧の治療は，肥満解消や，食事，運動などの生活習慣改善が基本である．小児でも食塩摂取量と血圧とは関連があり，減塩も重要となる[727]．薬物ではCa拮抗薬，ACE阻害薬，ARBのいくつかに小児への適応がある[74]．

5.2 脂質異常症

小児の脂質値には年齢差，性差を認め，男子の思春期にコレステロールが一時低下する特徴がある．わが国の小児脂質高値基準は，全国的な小児血清脂質調査における95パーセンタイル値（mg/dL）から，総コレステロール（TC）≧220，LDLコレステロール（LDL-C）≧140，トリグリセライド≧140，HDLコレステロール（HDL-C）＜40，およびnon-HDLコレステロール（non-HDL-C）≧150がカットオフ値として用いられている[728, 729]．

小児の脂質異常症は思春期から若年成人に早期の冠動脈硬化を引き起こすため，CAD一次予防において重要な危険因子とされている[730]．小児肥満やメタボリックシンドロームに伴う脂質異常症には，食事，運動，肥満対策などの生活習慣改善が基本となる．小児の家族性高コレステ

表 32　冠動脈疾患一次予防における小児家族性高コレステロール血症（FH）治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
小児 FH で早発性冠動脈疾患の家族歴が濃厚な例や LDL コレステロール 180 mg/dL 以上が持続する例には，スタチンが適応となる 10 歳からの治療を考慮する．	IIa	C

表 33　小児家族性高コレステロール血症（FH）（15 歳未満）の診断基準

1. 高 LDL-C 血症（未治療時の LDL-C 値 140 mg/dL 以上，複数回確認）
2. FH の家族歴（親または同胞）
3. 親の LDL-C が 180 mg/dL 以上または早発性冠動脈疾患の家族歴（祖父母または親）

他の原発性・続発性高 LDL-C 血症を除外し，
項目 1 と 2 で，FH と診断する．
項目 1 と 3 で，FH 疑いと診断する．本人の LDL-C 180 mg/dL 以上の場合は FH と診断する．
項目 1 のみでも，250 mg/dL 以上は FH，180 mg/dL 以上は FH 疑いと診断する．

- LDL-C が 250 mg/dL 以上の場合や黄色腫が認められる場合，ホモ接合体を鑑別する．
- 本人に FH の病原性遺伝子変異がある場合は FH と診断する．親または同胞に FH 病原性遺伝子変異が判明すれば FH の家族歴（項目 2）に加える．
- 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．
- FH 疑い例は更なる精査や脂質低下療法が必要である．

（日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022. 2022 [731]，日本小児科学会・日本動脈硬化学会. 小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022. 2022 [679] より）

ロール血症（FH）に関する推奨を**表 32** に示す．小児 FH は早期診断の重要性への認識が増すなか，わが国では 2017 年に初めて小児 FH のガイドラインが策定された．その後改訂された「小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022」における小児 FH の診断基準では，FH 家族歴が不明確でもコレステロール値のみで疑いを含めた診断が可能となり（**表 33**）[679, 731]，従来のカスケードスクリーニングに加え，ユニバーサルスクリーニングによる診断の重要性が増してきている [732, 733]．わが国では，各地で実施されている小児生活習慣病予防健診がその機会の一つとなっており，小学 4 年生（9～10 歳）対象の健診において，単独でも疑い診断となる LDL-C 180 mg/dL 以上に相当する児童の頻度は 0.3～0.4% と報告されている [734, 735]．小児期における FH の早期診断や早期治療の有効性に関するエビデンスは徐々に報告されつつあり [736, 737]，CAD 一次予防のためには早期治療を考慮すべきである（**表 32**）．小児においてもスタチンが第一選択薬であり [738]，わが国では 2015 年から 10 歳以上の小児にピタバスタチンが適応となり，安全性，有効性が報告されている [739]．（FH については第 3 章 3. 家族性高コレステロール血症も参照）

5.3 肥満症・メタボリックシンドローム

古典的な心血管危険因子として知られる，高血圧，脂質異常症，糖尿病に加え，小児肥満の重要性が増している [740]．小児でも過剰な内臓脂肪蓄積は，アディポサイトカインバランスの変調を介して，高血圧，脂質異常症，糖代謝異常や血液凝固系亢進，全身の慢性炎症を引き起こす [741]．若年者の肥満は成人後の CAD 発症リスクを上昇させる [742]．

わが国では，小児の体格判定に，成人で用いられる BMI の絶対値ではなく，村田らの肥満度（肥満度＝［（実測体重－標準体重）/ 標準体重］× 100）が広く用いられている．この式から算出された肥満度を用いて，幼児期は，肥満度＋ 15% 以上を「ふとりぎみ」，6 歳以上 18 歳未満は，肥満度が＋ 20% 以上を「肥満」と判定する．欧米では，小児の肥満判定に BMI のパーセンタイル値や，BMI の Z-スコアが用いられている．

わが国の内臓脂肪型肥満のゴールドスタンダードは，小児では腹部 CT 画像における臍高レベルの内臓脂肪面積が 60 cm^2 以上の場合とされている [743]．過剰な内臓脂肪型蓄積を反映する腹部肥満の簡易診断法は臍周囲長が用いられ，小学生で 75 cm 以上，中学生では 80 cm 以上の場合，6 歳以降のすべての年齢で，ウエスト身長比＝臍周囲長（cm）/ 身長（cm）が 0.5 以上の場合に腹部肥満ありと診断する [744]．ただし，小児は日々成長しているため，体格の推移や治療効果の判断には身長体重の成長曲線や肥満度曲線を描いて経時的に評価することが大切である [745]．

2000 年に成人肥満症の判定基準が策定されたのを受けて，小児肥満症の判定基準は 2002 年に策定された [746]．現在は 2014 年に改訂された診断基準が用いられている（**表 34**）[747]．同様に小児と成人のメタボリックシンドロームの診断基準を**表 35** に示す [231, 748]．小児肥満症やメタボリックシンドロームの中核となる病態は，過剰な内臓脂肪蓄積である．10 代から過剰な内臓脂肪蓄積に伴って総頸動脈 stiffness の亢進が認められることや，12～18 歳時の心血管危険因子の集積数が多いほど，21 年後の総頸動脈の内膜中膜厚（IMT）がより厚くなることが報告されている [749, 750]．

2014 年に改訂された小児肥満症診断基準に基づいて，

2019年に東京都杉並区の2,630人の小学生に行われた新しい小児生活習慣病予防健診の結果によれば，有所見者の割合は，高血圧1.7%，脂質異常症8.2%，HbA1c高値2.1%，腹部肥満11.9%と，腹部肥満が最も高頻度であった[751]．

CAD予防のためには，小児期からの肥満症・メタボリックシンドローム対策が重要である．

5.4 糖代謝異常・糖尿病（表36）

肥満と関連が強い小児期発症の2型糖尿病は世界的に増加している[752]．学校検尿システムを用いたユニバーサルスクリーニングによれば，東京都では1974年からの20年間に，肥満傾向児の増加に伴い2型糖尿病の小児も3倍以

表 34　小児肥満症の診断基準

肥満小児の定義	肥満度が＋20%以上，かつ有意に体脂肪率が増加した状態． ＊有意な体脂肪率の増加とは 男児：年齢を問わず25%以上　女児：11歳未満は30%以上，11歳以上は35%以上	
肥満症の定義	肥満に起因ないし関連する健康障害（医学的異常）を合併するか， その合併が予測される場合で，医学的に肥満を軽減する必要がある状態をいい， 疾患単位として取り扱う．	
適用年齢	6歳0ヶ月から18歳未満	
肥満症診断	(1) A項目を1つ以上有するもの (2) 肥満度が＋50%以上でB項目の1つ以上を満たすもの (3) 肥満度が＋50%未満でB項目の2つ以上を満たすもの （参考項目は2つ以上で，B項目1つと同等とする）	
診断基準に含まれる肥満に伴う健康障害	A項目： 1) 高血圧 2) 睡眠時無呼吸症候群など換気障害 3) 2型糖尿病・耐糖能障害 4) 内臓脂肪型肥満 5) 早期動脈硬化 B項目： 1) 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD） 2) 高インスリン血症 かつ/または 黒色表皮症 3) 高TC血症 かつ/または 高 non HDL-C血症 4) 高TG血症 かつ/または 低 HDL-C血症 5) 高尿酸血症	参考項目 1) 皮膚線条などの皮膚所見 2) 肥満に起因する運動器機能障害 3) 月経異常 4) 肥満に起因する不登校，いじめ等 5) 低出生体重児または高出生体重児 ＊診断に必要な健康障害の具体的なカットオフ値は，日本肥満学会HPの表C小児肥満症の診断に必要な健康障害の補足 を参照のこと． http://www.jasso.or.jp/data/magazine/pdf/pediatricobesityguidelines2017_chart_C.pdf

（日本肥満学会，小児肥満症診療ガイドライン2017. 2017[747]より改変）

表 35　わが国のメタボリックシンドロームの診断基準（成人と小児の比較）

	成　人	小　児
	8 学会合同委員会（2005 年）	厚生労働科学研究（2007 年）
1) ウエスト周囲長	≧85 cm（男性） ≧90 cm（女性）	≧80 cm（男女とも） 注）腹囲身長比が 0.5 以上 小学生では 75 cm 以上あれば基準を満たす
2) 血清脂質	中性脂肪≧150 mg/dL かつ／または HDL コレステロール＜40 mg/dL	中性脂肪≧120 mg/dL かつ／または HDL コレステロール＜40 mg/dL
3) 血　　圧	収縮期血圧≧130 mmHg かつ／または 拡張期血圧≧85 mmHg	収縮期血圧≧125 mmHg かつ／または 拡張期血圧≧70 mmHg
4) 空腹時血糖	≧110 mg/dL	≧100 mg/dL

1) を必須項目として，2)，3)，4) のうち2つ以上が集積している場合にメタボリックシンドロームと診断する

（メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 2005[231]，小児期のメタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立および効果的介入に関するコホート研究平成17年度 総合研究報告書. 2006[748]より作表）

表 36　冠動脈疾患一次予防における小児の糖代謝異常・糖尿病の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には，小児肥満・2型糖尿病の予防や適切な治療管理を考慮する.	IIa	B

上に増加した[753]．小児の糖尿病診断は，成人と同様，空腹時血糖（FPG），経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）の2時間値，随時血糖，HbA1cによって，①糖尿病型，②境界型，③正常型に分けられる[754]．小児でも成人と同様に血糖値とHbA1cを使った糖尿病診断のフローチャートが用いられている．成人では，FPGが100 mg/dL以上かつ110 mg/dL未満を正常高値と判定するが，小児期メタボリックシンドローム診断基準ではFPGが100 mg/dL以上なら空腹時高血糖ありと判定し，OGTTの実施が奨められる．

小児の2型糖尿病は，肥満との関連が強く，高血圧や脂質異常症も合併しやすい．高血糖が持続すれば，網膜症，腎症，神経障害ばかりでなく，CADや脳梗塞の発症リスクも上昇する．米国人小児を対象とした研究によれば，小児期発症の2型糖尿病の15年後の予後は，1型糖尿病より悪く，患者1000人あたり3.7人/年の心血管イベントが発生したと報告されており[755]，小児期からの肥満・糖尿病予防や適切な治療管理が必要である（推奨クラスIIa，エビデンスレベルB）．

5.5 冠動脈突然死の可能性を有する疾患

5.5.1 川崎病（表37）

表 37　冠動脈疾患予防における川崎病の薬物治療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
川崎病後遺症として冠動脈瘤残存例や中等瘤以上の既往を有する例にはアスピリンを投与する.	I	C
巨大瘤や急性心筋梗塞の既往，瘤内血栓を有する例にはワルファリンを投与する.	I	C
冠動脈瘤合併例には，スタチンやACE阻害薬の投与を考慮してもよい.	IIb	C

川崎病は乳幼児に好発する原因不明の全身の中型血管炎であり，特に冠動脈の強い炎症による冠動脈瘤形成がその予後を左右する．ひとたび瘤が形成されると，血管リモデリングが成人期にもわたり長期に継続する．瘤径が大きければ大きいほど心イベントをきたすリスクが高くなることが証明されており[756]，瘤が残存する症例，また瘤が退縮したとしても中等以上（Z score≧5.0）の瘤の既往がある症例では生涯にわたる経過観察を要する[757]．

川崎病の遠隔期における心血管系への影響は，① 血栓性閉塞による急性冠症候群，②長期にわたる血管リモデリングによる冠動脈狭窄・閉塞，③早期動脈硬化の進展リスクが挙げられる．したがって冠動脈イベント予防は，アスピリンによる抗血小板療法が主体となる（推奨クラスI，エビデンスレベルC）．巨大瘤や急性心筋梗塞の既往，瘤内血栓を有する例にはワルファリンによる抗凝固療法を行う（推奨クラスI，エビデンスレベルC）．直接経口抗凝固薬（DOAC）による血栓予防も期待されているが，まだエビデンスはない．

この他に血管リモデリング抑制を目的にACE阻害薬やARBを使用する報告もあるが，長期予後は不明である．早期動脈硬化進展の危惧から動脈硬化危険因子を減らす生活習慣指導が推奨される．成人における膨大な抗動脈硬化治療のエビデンスから，川崎病に関する日米のガイドラインでは，ひとたび冠動脈瘤をきたした症例には，ACE阻害薬やスタチンの使用を考慮するよう提言されている（推奨クラスIIb，エビデンスレベルC）[757, 758]．しかし，現時点では，ACE阻害薬やスタチンの開始時期や開始条件に関する明確なエビデンスはない．

小児科から内科への移行医療の対象となる疾患であるが，診療逸脱（ドロップアウト）が最も問題である．一般医家は川崎病冠動脈瘤既往を有する症例には診療逸脱の有無を確認し，逸脱例はしかるべき医療機関への受診を促すべきである．

5.5.2 先天性冠動脈異常

a. 突然死の原因としての先天性冠動脈異常

i. 学童・若年者における心臓突然死[759-761]

わが国における学校管理下突然死の発生頻度は年間生徒10万人に対して約0.2件である[762]．その中で，運動中の突然死の3/4を心臓突然死が占める[762, 763]．

ii. 先天性冠動脈異常とその分類[764]

心臓突然死の原因疾患は，肥大型心筋症や先天性冠動脈異常が多数を占める[760, 761]．先天性冠動脈異常のなかでも特に冠動脈が対側の冠動脈洞から起始する異常は，冠動脈の中枢側が大動脈壁内を走行することがあり，また，肺動脈と大動脈に挟まれた位置に存在する．運動中の両大血管の内圧上昇や拡張は異常走行している冠動脈を圧迫し，

心筋虚血に伴った突然死を引き起こすと考えられている．本疾患は初発症状が突然死のこともあり，イベント前の症状や運動負荷試験等で突然死のリスクを判定することが困難である．冠動脈の開口部がスリット状に狭い場合や，大動脈壁内走行の距離が長い場合などが突然死のリスクが高いと考えられている[764]．

b. 学校心臓病検診における検出の限界[765, 766]

i. 心電図検診の限界

先天性冠動脈異常における安静時心電図は大多数が正常であり，現行の学校心臓病検診システムでは検出困難である．

ii. 画像診断[767, 768]（表38）

スクリーニング検査として，経胸壁心エコー図検査が推奨される（推奨クラスI，エビデンスレベルB）[767, 768]．心エコー図検査で評価が不十分な場合は冠動脈造影CTを考慮する（推奨クラスIIa，エビデンスレベルB）[767–769]．

表38　冠動脈疾患予防における先天性冠動脈疾患診断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
スクリーニング検査として，経胸壁心エコー図検査が推奨される．	I	B
心エコー図検査で評価が不十分な場合は冠動脈造影 CT の使用を考慮する．	IIa	B

5.6 喫煙

小児への喫煙の影響は胎児期に始まる．妊婦の喫煙・受動喫煙では，ニコチンの血管収縮作用や一酸化炭素による低酸素等から胎児の発育が阻害され，出生体重の低下が将来の生活習慣病発症リスクを増大させる[770, 771]．

喫煙が小児期の血管に与える影響に関するエビデンス

- 乳幼児，小児期の受動喫煙はHDLコレステロールの低下，頸動脈IMTの増大，血管内皮機能の低下を招き，より早期に動脈硬化を進展させる要因となる[772, 773]．
- 若年者では喫煙開始が早いほど短期間でニコチン依存が形成され，喫煙本数や期間の増大によりCAD発症のリスクも増大する[774, 775]．

CAD一次予防としての早期防煙教育の推奨を**表39**に示す．若年者の喫煙率は低下しているものの，加熱式タバコや電子タバコ等，新型タバコ使用の増加が懸念されている[776–778]．若年者への防煙・禁煙教育により非喫煙者の喫煙開始割合は減少するが，喫煙者の禁煙割合は増加しない[779]．

表39　冠動脈疾患一次予防における小児への防煙教育の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
非喫煙者の喫煙開始割合を減少させるためには喫煙前の小児への早期防煙教育を考慮する．	IIa	B

5.7 その他の生活習慣（食事・運動・睡眠）

5.7.1 食事

小児期の食事は，年齢・性別・身体活動量を考慮して，適正なエネルギーと栄養素を摂取させ，脂質・単純糖質・ナトリウムが過剰にならないように，下記について注意する．

日本人の食事摂取基準2020年版（食事摂取基準2020）の推定エネルギー必要量を参考にして，総エネルギー量を決め，たんぱく質，脂質，炭水化物の配分はそれぞれ20%，20～30%，50～60%を目安とする[780]．

摂取する脂質の種類も重要で，主に獣肉に含まれる飽和脂肪（SFA）の過剰摂取はLDLコレステロールを上昇させ，植物の種子や青魚に含まれる多価不飽和脂肪酸（PUFA）の摂取は，LDLコレステロールを減少させる．

摂取するPUFAの種類によっても生体内での作用が異なり，n-6PUFAは炎症惹起性，n-3PUFAは炎症抑制性に作用する（肥満小児における，n3/n6と早期動脈硬化指標である総頸動脈stiffnessβとの間に負の相関が認められたという報告[781]もある）．

近年，わが国では，食の欧米化によって脂肪摂取量が増加しているため，食事摂取基準2020には，3～17歳のSFAの目標量が追加された（男女とも3歳から14歳は10%以下，15～17歳は8%以下）[780]．

なお，和食はバリエーションに富み，低脂質・高繊維で，高塩分を改善できれば健康的な食事であると認められている．小児期からのCAD予防には，魚を主菜とし，野菜や海藻，大豆製品が豊富な和食が奨められる[782]．

5.7.2 運動

小児に対する適度な運動は，健やかな心身の発育，肥満や糖代謝異常，脂質代謝異常，血管内皮機能の改善に有効であり，積極性や有能感の向上など精神面にもよい効果を及ぼす．運動療法の効果は，わが国の肥満小児を対象とした介入研究では，休日に10,000歩以上の運動を行ったグループは，休日のスクリーンタイムを制限した群や，行動記録のみ行った群より肥満改善効果が優れていたことが報告されている[783]（推奨クラスIIa，エビデンスレベルB）．

運動の種類は，幼児期には運動遊びを，学童期以降は有酸素運動を主体とし，思春期以降はレジスタンス運動も行わせる[784]．わが国の小児に対する身体活動ガイドラインには，運動強度の設定は行われておらず，1日60分以上の運動を毎日行うことが推奨されている[785]．座りがちな生活習慣は，世界共通の肥満の要因であり，坐位でテレビやコンピューターやゲームのディスプレイを見て過ごす時間（いわゆるスクリーンタイム）を1日2時間以内に制限することが奨められている[786]．

5.7.3 睡眠

睡眠不足も重要な肥満発生要因の一つであり，十分な睡眠時間の確保が必要である．関根らは，日本人の小学1年生の肥満発生要因を検討し，睡眠時間が8時間未満の群は，10時間以上の群の2.87倍肥満しやすいことを報告している[787]（エビデンスレベルB）．睡眠不足が肥満を引き起こす機序の一つとして，血中レプチンの低下とグレリン上昇が報告されている（グレリンは摂食促進作用があることが知られている）．夜更かしは，翌朝の朝食欠食を生じやすく，朝食欠食は肥満や糖尿病の発症リスクを上昇させ将来のCAD発症につながっていく．米国睡眠協会による年齢群別の必要睡眠時間は，学童9～13時間，思春期8～10時間である[788]．

第４章　リスク予測からみた潜在性動脈硬化指標

1. 潜在性動脈硬化指標に古典的危険因子を超える上乗せ予測能はあるか？

潜在性動脈硬化の指標として，頸動脈エコーで測定される頸動脈内膜中膜厚（IMT），冠動脈CTで観察される冠動脈石灰化，下肢末梢動脈疾患の評価に用いられる足関節上腕血圧比（ABI），全身のarterial stiffnessの評価に用いられる脈波伝播速度（PWV）およびその関連指標である心臓足首血管指数（CAVI）などが知られている．これらの指標は検査の際の侵襲度が小さく簡便であり，実臨床の場でもさまざまな目的で用いられている．

本章では冠動脈疾患（CAD）の一次予防の観点から，これらの指標が古典的危険因子を超える上乗せ予測能を有するかに関して，日本人集団を対象にしたエビデンスの現状を概説する．「古典的危険因子による予測」とは，たとえば米国のフラミンガム研究[789, 790]，わが国では吹田研究[43]，久山町研究[29]などが開発したリスク予測モデル（リスクスコア）を用いて，CADの絶対リスクを推算することを意味する．ある潜在性動脈硬化指標が「上乗せした予測能」を有することと，その指標が古典的危険因子と統計的に独立してCADリスクと関連することとは同義ではなく，予測能改善の指標（c統計量，純再分類改善度［NRI］，統合識別改善度［IDI］など）による評価が必要とされる．潜在性動脈硬化指標を加えることでこうした指標が改善するならば，「積極的に危険因子を管理・治療すべきか」ということの意思決定に影響する重要な情報となるため，その検査を推奨する根拠となる．一次予防における潜在性動脈硬化指標のこのような吟味は，米国の学会（ACC/AHA）の循環器疾患一次予防ガイドライン（2019年版）[22]でも取り入れられている．なお，本章における「予測能改善」に関する

吟味は，潜在性病変の存在を「診断（スクリーニング）」することを目的とした一般臨床上の役割とは異なっていることに留意されたい．

なお，本セクションは日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版[39]執筆時に行われた系統レビューを基に，その後発表されたエビデンスも加味して記載している．

1.1 頸動脈内膜中膜厚（IMT）

わが国において頸動脈IMT測定により古典的な危険因子の集積を超えるCAD発症予測能があるかどうかを検討した報告はきわめて少ない．大阪府吹田市の地域住民4,724人を対象としたコホート研究（吹田研究）[791]によると，総頸動脈（CCA）の平均IMT，CCAの最大IMT，頸動脈全体（CCA，内頸動脈，外頸動脈）の最大IMTの上昇に伴い，CAD発症のハザード比はそれぞれ有意に増加した．さらに，吹田研究が開発した心血管疾患発症のリスク予測モデル（吹田スコア）[43]にCCAの最大IMT肥厚（＞1.1 mm以上）もしくは頸動脈全体の最大IMT肥厚（＞1.7 mm）を追加することにより，CAD発症のc統計量は有意に増加した．吹田スコアにCCAの平均IMT肥厚（＞0.95 mm）を加えた場合には，統計学的に有意ではないものの，c統計量は増加する傾向を認めた．しかし，わが国の一般地域住民を対象に検討した研究はこの1報以外に見当たらず，現時点では健常者を対象とした頸動脈IMT測定には，CADの発症予測改善を目的として明確に推奨する根拠としては十分とは言えないと考えられる．

また，3,263人の糖尿病患者を対象とした国内の5つの研究の統合研究[792]によると，CCAの平均IMT，CCAの最大IMT，CCAから内頸動脈にかけての最大IMTの上昇に伴い主要心血管イベント（CAD，脳卒中，末梢動脈疾患の発症および心血管死亡を含む）の発症リスクはそれぞれ有意に増加し，古典的な心血管危険因子からなる統計モデルにこれらのIMTの情報を追加することにより，その予測能（c統計量）は有意に改善した．しかし，CAD発症に限定した検討はなされていないことから，現段階では糖尿病などの心血管疾患のハイリスク者でも，CADの発症予測改善を目的とした頸動脈IMT測定の有用性のエビデンスは，十分でないと言える．

1.2 冠動脈石灰化

ACC/AHAの循環器疾患一次予防ガイドライン（2019年版）[22]によると，古典的心血管危険因子に基づくリスクスコアによって動脈硬化性疾患の10年発症リスクが7.5～20%と推定された中等度リスクの成人男性（40～75歳）では，スタチンによるコレステロール管理などの予防的治療の適応を検討するための補助検査として，冠動脈石灰化の評価を行うことは妥当であるとしている．しかし，欧米人ではCADの罹患率が日本よりも高いことを考慮すると，米国人を対象としたガイドラインをそのまま日本人に当てはめることは適切ではないと思われる．冠動脈CT検査は放射線被曝の問題もあり，さらに日本人一般集団において冠動脈CTによる石灰化の評価が古典的危険因子に上乗せしたCAD予測能を有することを明確に示したエビデンスはないため，CADの一次予防を目的とした冠動脈CTの実施を推奨する根拠は乏しいと言える．

1.3 足関節上腕血圧比（ABI）

福岡県久山町の地域住民を対象としたコホート研究（久山町研究）[793]によると，ABI低値群（0.9以下）は正常群（1.00～1.40）と比べてCAD発症のリスクが有意に高かった．しかし，この報告ではc統計量などを指標とした予測能の評価は行われていない．

久山町研究を含む日本の疫学調査の成績を統合したJ-BAVEL-ABI研究[794]によると，ABI低下は心血管疾患発症の有意な危険因子であった．しかし，フラミンガムリスクスコア（FRS）[789]にABIを加えてもc統計量，NRI，IDIの有意な改善はなかった．本研究では心血管疾患全体をエンドポイントとしており，CADに限定した解析は行われていない．さらに，古典的危険因子の集積は米国人を対象に開発されたFRSに基づいていることから，日本人のCADの一次予防においてABIの測定が古典的危険因子の集積を超えて有用であるといったエビデンスは，現時点ではないと言える．

ABIの測定はベッドサイドで簡便に実施可能であり侵襲も少なく，主に下肢の閉塞性動脈硬化症など末梢動脈疾患の評価として有用であるが，現時点ではCADの発症予測能の改善を目的とする場合は推奨できるほどの十分なエビデンスはないと言える．

1.4 脈波伝播速度

わが国では四肢（上腕および足関節）の血圧測定と同時に脈波測定を行うためのデバイスが普及しており，この機器によりABIとともにarterial stiffnessの指標である上腕-足首間脈波伝播速度（baPWV）が測定可能である．また，baPWVは血圧の影響を受けるといった欠点があるため，

血圧の影響を受けにくい arterial stiffness の指標として CAVI が開発されている.

久山町のコホート研究[795]によると，baPWI 20%上昇あたりのハザード比（95% CI）は，心血管疾患全体の発症で 1.31（1.11-1.54）であり，古典的危険因子からなる統計モデルに baPWV を加えると，心血管疾患の発症予測能が向上した（c統計量，NRI）．しかし，病型別の検討では，baPWI 20%上昇あたりのハザード比は，脳卒中発症では 1.47（1.21-1.80）と有意であったが，CAD 発症では 1.10（0.87-1.40）と有意ではなかった.

久山町研究を含む日本の疫学調査の成績を統合した J-BAVEL 研究[796]によると，baPWV 上昇は心血管疾患発症の有意な危険因子であった．さらに，フラミンガムリスクスコア（FRS）[789]に baPWV を加えると，c統計量，NRI，IDI の有意な改善を認めた．しかし，CAD に限定した解析はなされていない.

また，わが国の外来通院中の肥満患者を対象とした JOMS 研究[797]では，CAVI の上昇は動脈硬化性疾患（ASCVD）の有意な危険因子であった．AHA ガイドラインにおける ASCVD のリスク予測モデルに CAVI を追加することにより，ASCVD 発症の IDI は有意に高く，NRI は有意ではないものの高い傾向を認めた．しかし，CAD に限定した解析はなされていない.

さらに，わが国の多施設共同研究の CAVI-J[798]でも，CAVI の上昇は複合心血管イベント（心筋梗塞，脳卒中，心血管死亡を含む）の有意な危険因子であり，既知の危険因子からなる統計モデルに CAVI を追加することにより予測能が改善することを報告しているが，心筋梗塞に限定した予測能の検討はなされていない.

これらの arterial stiffness の検査も比較的簡便で非侵襲的ではあるが，J-BAVEL 研究[796]および JOMS 研究[797]の報告では古典的危険因子の集積の評価に米国人を対象としたリスクスコアが用いられていることや，久山町研究[795]を除いて CAD に限定した解析は行われていないことなどの限界があり，現時点では CAD の発症予測を目的とする検査として明確に推奨するほどのエビデンスレベルではないと言える.

第5章　市民・患者への情報提供

Q1 冠動脈疾患とはどのような病気ですか？

「冠動脈」は心臓に酸素や栄養を送る動脈（血管）のことです．この冠動脈の壁の内側にLDLコレステロール（LDL-C，いわゆる悪玉コレステロール）や血のかたまり（血栓）がたまり，血管が狭くなったり詰まったりすると，心臓の収縮を担当する筋肉（心筋）が酸素不足となり，その働きが弱まるようになります．おおまかに心臓の血管（冠動脈）が急激に閉塞した状態を「心筋梗塞」，血管が狭くなり，血流が一時的に不十分となる状態を「狭心症」と呼びます．そして，冠動脈にこのような障害が起こった状況を総合的に「冠動脈疾患」と呼びます．心臓は眠っている間も休まず全身に血液を循環させている重要な臓器ですので，冠動脈疾患になり心臓の働きが脅かされると，命にかかわることがあります．

1.1　冠動脈疾患（心筋梗塞，狭心症）の症状

心筋梗塞や狭心症では，心臓の筋肉が酸素不足となるため，胸の中心付近が圧迫され締め付けるような強い痛みを感じるのが典型的な症状ですが，みぞおちのあたりに漠然とした痛みを感じることや，のどやあご，左肩や左腕，背中，歯が痛む場合もあります．心臓の血管が狭くなった状態（狭心症）では血流がある程度自然に回復するため，多くは数分（長くても15分以内）安静にしていると痛みが治まります．しかし，適切な治療をしないと再発・進行します．一方，心筋梗塞は血流が完全に途絶えるため，詰まった瞬間から20分以上症状が続くのが特徴です．

冠動脈疾患は，急速に（分単位で）息苦しさや血圧低下（ショック）など命にかかわる危険な状態に進行することがあります．また，突然死の原因として，わが国で最も多いのが冠動脈疾患です．

1.2　予防の重要さ

医学の発展により，発症後速やかに適切な治療を受けることで冠動脈疾患の救命率は改善しています．しかし，再発予防のため生涯にわたり通院治療を続ける必要があります．したがって，まず冠動脈疾患を発症しないように予防することが重要です．（予防については，「Q2 冠動脈疾患は，どのような人がなりやすいのですか？」を参照してください）

Q2 冠動脈疾患は，どのような人がなりやすいのですか？

医学的に確立している冠動脈疾患を発症しやすくする要因（危険因子）には，高血圧，糖尿病，脂質異常症（高コレステロール血症など），肥満，喫煙などがあります．また，年齢を重ねると冠動脈疾患発症の可能性も高くなること，男性は女性よりも冠動脈疾患を発症しやすいことも知られています．ただ，閉経後は女性も男性と同等に発症しやすくなります．日本人女性

の高齢化は世界に類をみない速さで進んでいるため，今後は女性の冠動脈疾患患者も増加するとされています．

2.1　遺伝と冠動脈疾患

遺伝的な要因も冠動脈疾患の発症のしやすさに影響を与えていることがわかってきています．冠動脈疾患の発症に関する遺伝要因の影響は，50%程度であるとの報告があります[799]．男性で55歳未満，女性で65歳未満で冠動脈疾患を発症した方が親族の中にいる場合，遺伝的リスクが高い可能性があります．

遺伝子を構成するDNAの配列には個体差（遺伝子多型）がみられる場合があり，そのうち比較的高い頻度（集団全体の約1%以上）でみられるものを「コモンバリアント」と呼びます．このコモンバリアントには，冠動脈疾患を発症しやすくするものがありますが，その一つひとつの発症に与える影響はとても小さいため，これまではあまり重要視されてきませんでした．しかし，近年，このようなコモンバリアントを多く有すると，そうでない人と比較して3倍以上冠動脈疾患を発症しやすくなることもわかってきました．

なお，遺伝的な要因で生まれつきコレステロール値が高くなる方がおり，その家系の中では約50%の確率で遺伝するため，家族性高コレステロール血症（FH）と呼ばれています．FHは若くても冠動脈疾患を発症する可能性が高いため，若年時からのコレステロールの管理が重要です．詳しくは「Q5　家族性高コレステロール血症について詳しく教えてください」をご覧ください．

今後，こうした一人ひとりの遺伝情報を冠動脈疾患の発症予防に役立てていく個別化医療（一人ひとりの体質や病気のタイプに最適な医療）の実現が期待されています．

2.2　「危険因子」の管理が予防につながります

危険因子を多く有しているほど冠動脈疾患を発症する可能性も高くなります．一方で，改善可能なすべての危険因子を適切に管理することにより，わが国の冠動脈疾患の発症は半数以上減らす（予防する）ことができると言われています．さらに重要なこととして，危険因子そのものを予防・改善するために，若いときから喫煙しない（喫煙者は禁煙する），塩分やカロリーを控えた食事，運動習慣，適正な体重の維持などの健康的な生活習慣を心掛けることが肝要です．その上で，定期的に健康診断を受け，高血圧や糖尿病，脂質異常症などの危険因子を有していないか，チェックしていきます．危険因子を有している方は，かかりつけの医師と相談しながら，治療を継続していくことが重要です．なぜなら，**高血圧や糖尿病，脂質異常症の治療の本当の目標は，血圧や血糖，コレステロールの値を下げることではなく，冠動脈疾患をはじめ脳卒中などの病気を予防すること**だからです．医師はその専門知識と科学的根拠に基づいて個々の患者に最適な病気の予防法を患者とともに考えるパートナーと言えます．

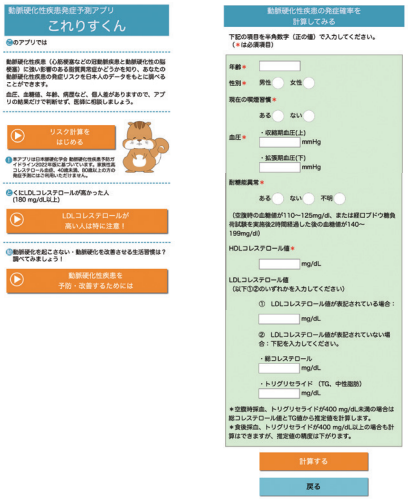
たとえ遺伝的に冠動脈疾患になりやすい傾向の方であっても，健康的な生活習慣を若年時から維持することや適切な薬物治療を行うことにより，冠動脈疾患を発症する可能性をかなり低減させることができます．

冠動脈疾患は，現代でも主な死因の一つであり，初発症状が突然死のようなきわめて重篤な病状となることもあります．最も大切なことは，その発症を予防することです．そして，生活習慣の改善や早期からの適切な薬物治療によって，予防が期待できます．まずは，自分がどのような冠動脈疾患の危険因子を有しているかを理解し，その治療に努めること，さらには危険因子自体の発症を予防するために，生活習慣の改善に努めること，そしてこれらを継続していくこと，が必要です．

なお，危険因子の保有状況から将来10年間に，冠動脈疾患や動脈硬化による脳梗塞を発症す

る確率を数値で算出してくれる予測ツールが無料で公開されています（**図10**）[800]．動脈硬化予防のための生活習慣の具体的アドバイスも記載されていますので，参考にしてください．

【注】この予測ツールによる計算の対象となるのは，いままで心筋梗塞・狭心症・動脈硬化による脳梗塞のいずれも起こしていない人です．また，糖尿病・慢性腎臓病・非心原性（不整脈が原因ではない）脳梗塞・閉塞性動脈硬化症（下肢の血管が狭くなっている）のいずれかの疾患を既にお持ちの方は，10年以内に冠動脈疾患を発症する確率は10%以上の「ハイリスク者」と考えられるので医療機関にご相談ください．



【動作環境】　iOS 11.0以降、Android 4.4以上
※アプリのダウンロードには通信料が発生します。

App Store からダウンロード　　Google Play で手に入れよう

https://www.j-athero.org/jp/general/ge_tool/

図10　動脈硬化性疾患発症予測ツール これりすくん Web 版（一般向け）
（日本動脈硬化学会．2022 [800] より）

Q3　冠動脈疾患の予防は，いつから始めればよいでしょうか？

冠動脈疾患（心筋梗塞・狭心症）の主な原因は動脈硬化です．動脈硬化は，子どもの頃から始まり，働き盛りの世代に比較的に急に症状が出ることが特徴です．このように症状が出てから対応しても，生命の危機に直面したり後遺症が残る場合がありますので，何よりも可能なかぎり若年時からの予防が大切です．

3.1　子供でも予防が必要ですか？

動脈硬化が進む速さは，体質（遺伝的素因：①）と不適切な生活習慣（②）によって決まります．

まず ① の体質の要因のうち，注意すべきものの一つに家族性高コレステロール血症（FH）があります．FHの患者さんの頻度は，日本人の約300人に1人とされており，とても高いです．しかし，よほど重症でなければ子供の頃には症状が出ないため，発見されずに放置されている例が多いといわれています．そのまま放置すると，男性では20代から，女性は30代から心筋梗塞を発症する危険性が高まります．

子どものFHの診断は，家族や親戚に血中コレステロールが高い方や若くして心筋梗塞になった方がいらっしゃること（家族歴陽性）と血液検査で血中LDL-Cが高いことでなされます．多くのFHは飲み薬による治療が可能で，子どもの頃に診断された場合，必要があれば10歳から飲み薬による治療を始めることができます．公費負担制度（小児慢性特定疾病，重症例は指定

難病の対象）があるので治療費の自己負担はありません．「Q5　家族性高コレステロール血症について詳しく教えてください」も参照してください．

② の不適切な生活習慣として知られているのは，肥満やメタボリックシンドローム（メタボ）や受動喫煙を含む喫煙習慣です．子どもにもメタボの病態はあり，6歳から診断することができます．冠動脈疾患の予防のためには，食事の内容や運動習慣，生活リズムに気をつけて肥満にならないことと，子どもの頃からタバコを吸わせないこと，親は子どもの前ではタバコを吸わないことが大切です．

このように冠動脈疾患の予防対策は，子どもの頃から始める必要があります．子どもたちが，自分の体のことを知り，自分の生活習慣の見直しを行えるようにすることは，子どもたちの健やかな発育ばかりでなく，大人になった後のさまざまな病気の予防にも役立ちます．

3.2　高齢者でも予防が必要ですか？

冠動脈疾患は動脈硬化の進んだ高齢者に多く，これまで心筋梗塞や狭心症を発症したことがない高齢者でも予防（一次予防）は大切です．ただし，高齢者はさまざまな健康問題を抱えていることも多く，個別に治療方針を判断する必要があります．このような場合，全体を診て総合的に判断してもらえるかかりつけ医を持つことが重要になります．

Q4　冠動脈疾患の予防のため，栄養・食事で気をつけることを教えてください

成人を対象に一般的な気をつけるべきことを示します．高血圧，脂質異常，糖尿病などを有する方の場合，栄養・食事のみで改善が不十分な場合は，あわせて適切な薬物治療を行うことが冠動脈疾患の予防上重要です．そのほか特定の疾患を有する方，小児，高齢者はかかりつけ医とも相談してください．

1）まず摂取するエネルギー（カロリー）量を適正にして，適正な体重を維持することが前提です．その上で摂取エネルギーに占める脂肪の割合を20～25%，炭水化物の割合を半分ほど（50～60%）にしましょう．ただし，高齢者では現時点の体重に基づき，フレイル（虚弱），摂食状況や代謝状態による判断が望まれるので，かかりつけ医ともご相談ください．

2）食塩は，6 g/日未満を目標としましょう．

3）脂身の少ない肉を摂取し，加工肉は控えましょう．高血圧，脂質異常患者では低脂肪・無脂肪製品が奨められます．バター，ラード，ココナッツ油は飽和脂肪酸が多いため，これらの食材を多く含む食品の摂取過剰にならないように注意し，飽和脂肪酸は総エネルギー量の7%（7%E）未満を目標としましょう*．なお食用油は大さじ一杯（15 cc）でおよそ110 kcalとなります．

***1 日の献立例**

朝食	玄米ご飯（茶碗1杯），納豆，野菜の味噌炒め，ブロッコリーサラダ，キウイヨーグルト
昼食	玄米ご飯（茶碗1杯），豚肉の生姜焼き（豚もも肉80 g），付け合わせ，切り干し大根煮，酢の物，りんご（1/4個）
夕食	玄米ご飯（茶碗1杯），焼き魚（紅鮭1切），付け合わせ，豆腐サラダ，きんぴらごぼう

1,769 kcal：たんぱく質76 g（17.2%E），脂肪47 g（23.9%E），飽和脂肪酸8.7 g（4.4%E），コレステロール113 mg，炭水化物259 g（58.6%E），食物繊維24.6 g，食塩相当量6.0 g．
脂肪の少ない豚ももや鶏ささみなどの代わりに，豚バラなど脂肪の多い肉にするとエネルギーが増え飽和脂肪酸7%Eも超える．また仮に，夕食の焼き魚を脂肪の少ない肉にしても7%Eは超えない．

4) 魚の油には動脈硬化予防作用が期待されているn-3系多価不飽和脂肪酸が多いことから，魚の摂取が奨められます．
5) マーガリン，ショートニング，ファットスプレッドを用いた菓子や揚げ物などの加工食品は動脈硬化を悪化させるトランス脂肪酸を多く含むため，控えましょう．
6) 鶏卵の卵黄はコレステロールを多く含むため（およそ220～240 mg/個），過剰摂取は健常人でも控えることが望ましいです．魚卵，子持ち魚や小魚あるいは内臓類（レバーやモツ）などはコレステロールが多いので，摂り過ぎないように注意しましょう．脂質異常症の重症化予防の点からも，コレステロール摂取200 mg/日未満が目標です．
7) 食物繊維はおおむね25 g/日以上の摂取が推奨されるため，未精製穀類（麦飯，玄米，雑穀類）を積極的に摂取しましょう．野菜・果物の摂取も推奨されますが，カリウム制限が必要な腎障害患者では野菜・果物の積極的摂取は奨められません．また，肥満や糖尿病患者などは，果物の摂取を80 kcal/日程度にとどめましょう．
8) 果糖を含む（砂糖の多い）加工食品の摂取量を減らしましょう．
9) 日本食の特色である海藻や大豆・大豆製品，そして地中海食の特色であり食物繊維や不飽和脂肪酸を含むナッツ類を摂取しましょう．ただしナッツ類はエネルギー（カロリー）量が多いので，摂りすぎないように注意しましょう（およそ30 gで200 kcal）．
10) ビタミン類は通常の食品から適正に摂取することが望ましいです．
11) 多量飲酒を避け，純アルコール換算で25 g/日以下，あるいはできるだけ減らすことが望ましいです．なお，純アルコール（g）への換算は，お酒の量（mL）×［アルコール度数（%）÷100］×0.8で計算します．純アルコール換算25 gは，おおよそビール大瓶1本（633 mL），日本酒で1合強，焼酎（アルコール25%）で0.7合（焼酎6：水4として，湯割りや水割りで飲む場合），ワインで250 mL程度です．

Q5 家族性高コレステロール血症について詳しく教えてください

遺伝が関係する病気に家族性高コレステロール血症（FH）があります．生まれつき血液中のLDL-C（いわゆる悪玉コレステロール）が高いために，若くして心筋梗塞など動脈硬化性疾患になるリスクが高い病気です．FHでは血液中を流れているLDL-Cを肝臓に取り込んで処理をする部分が遺伝的に弱いためにコレステロールが血管の中にたまります．決して珍しい病気ではなく約300人に1人の割合で（国内で40万人以上）存在し，心筋梗塞など冠動脈疾患患者さんの30人に1人がこの病気が原因と考えられています．診断はLDL-Cが高いほかにアキレス腱などの腱や皮膚にコレステロールがたまる黄色腫の有無（特にアキレス腱の厚さの計測），家系内調査で行います．

2022年度から一部の施設で遺伝子検査が医療保険でできるようになりました．遺伝が関係しますが，多くの方はお薬でLDL-Cを低下することができますし，動物性脂肪の少ない食生活や禁煙など生活習慣の改善も大切です．若いうちはLDLコレステロールが高いだけで何も症状はないのですが，治療をしないとFHでない人よりも15年から20年早く動脈硬化が進行すると考えられていますので，できるだけ若いうちに診断を受けて治療を開始することが大切です．また家系の中で約50%の確率で遺伝しますので，家族内で同じようにLDL-Cが高い人を見つけて，早く治療をすることで家族みんなの動脈硬化予防につなげられます．LDL-Cが180 mg/dL以上で家族にもコレステロールが高い人がいる方はぜひ医療機関でご相談ください．

Q6　心筋梗塞と思われる症状にどう対処したらよいでしょうか？

心筋梗塞は，発症後可能なかぎり早期に治療を行うことで，死亡や心臓に重い障害が残る可能性を大きく低減させることができます．医療が進歩し，緊急のカテーテル治療により，閉塞した冠動脈の血流を早期に開通するようになり，近年その救命率は飛躍的に上昇しています．一方で，いまだに多くの方が毎年心筋梗塞により命を落とされています．さらに多くの方を救命するためには，病院に到着するまでの時間を短縮することも必要です．

自分や周りの方に下記のような症状が現れた場合には，ためらわずに救急車を呼ぶようにしましょう．

①強い胸の痛みを感じる．

②ごく軽い動作や安静時にも胸の痛みを感じる．

③胸の痛みが繰り返し起こる，あるいは安静にしても15分以上持続する．

特に，喫煙や高血圧，脂質異常症（高コレステロール血症），糖尿病などを有しており，冠動脈疾患を起こす可能性の高い方やその周囲の方は，これらの症状が起こった場合の対応について熟知し，備えておくことが大切です．

また，心臓発作を起こされた方を目撃した場合には，ただちに救急車を呼ぶとともに，到着までの間に周囲の人々と協力してAED（自動体外式除細動器）による除細動や心臓マッサージなどの応急処置を開始することも大切です．AEDは一般の人でも使用できるように設計された医療機器です．以前は医師など限られた人しか使用が許されていませんでしたが，2004年から一般の人も使えるよう規制が緩和されました．AEDの導入により心臓突然死が減少したことが国内外から報告されています[801, 802]．日頃から，心臓マッサージなどの講習を受け，学校や職場でAEDの設置場所を確認し備えておくことで，身近な方の命を救える可能性が高くなります．

付表　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：班構成員の利益相反（COI）に関する開示
（2020年1月1日～2022年12月31日）

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班長： 藤吉　朗				アムジェン 興和 MSD										
副班長： 香坂　俊				ファイザー ブリストル・マイヤーズ スクイブ アストラゼネカ		第一三共 ブリストル・マイヤーズ スクイブ アストラゼネカ								
班員： 小倉　正恒				アムジェン 興和										
班員： 甲斐　久史				第一三共 ノバルティス ファーマ 武田薬品工業			第一三共 武田薬品工業 小野薬品工業 バイエル薬品							
班員： 佐田　政隆				田辺三菱製薬 第一三共 バイエル薬品 ノバルティス ファーマ 武田薬品工業 日本ベーリンガーインゲルハイム 興和		バイエル薬品	バイエル薬品 武田薬品工業 第一三共 田辺三菱製薬 ベーリンガーインゲルハイム							
班員： 竹屋　泰				第一三共 ノバルティス ファーマ アステラス製薬										
班員： 田村　功一				ノバルティス ファーマ アストラゼネカ 小野薬品工業 バイエル薬品 大塚製薬 協和キリン 武田薬品工業		アストラゼネカ バイエル薬品	大塚製薬 武田薬品工業 持田製薬							
班員： 西尾　善彦				アストラゼネカ 興和 サノフィ 住友ファーマ 田辺三菱製薬 日本イーライリリー 小野薬品工業 協和キリン 大日本住友製薬 ノボ ノルディスク ファーマ バイエル薬品			ノボ ノルディスク ファーマ							
班員： 増田　大作						富士レビオ								
班員： 宮松　直美							ファイザー							
班員： 吉田　博				デンカ 興和 武田薬品工業										
班員： 若槻　明彦				バイエル薬品 富士製薬工業 ノーベルファーマ										
協力員： 樺山　舞													オムロンヘルスケア	

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
協力員: 寺内　公一				富士製薬工業 バイエル薬品 久光製薬 ツムラ				キッコーマン 茨城県厚生農業協同組合連合会						
協力員: 東山　綾						Jミルク								
協力員: 藤岡　由夫				興和										
外部評価委員: 赤阪　隆史	テルモ			アボットメディカルジャパン 第一三共 大塚製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム	文光堂	第一三共	第一三共	アボットメディカルジャパン テルモ グッドマン						
外部評価委員: 野出　孝一				ツムラ ノボ ノルディスク ファーマ 小野薬品工業 興和 武田薬品工業 アステラス製薬 持田製薬 大塚製薬 ノバルティス ファーマ バイエル薬品 MSD 第一三共 田辺三菱製薬 日本イーライリリー 日本ベーリンガーインゲルハイム アストラゼネカ		アステラス製薬 田辺三菱製薬 旭化成 日本ベーリンガーインゲルハイム 富士薬品 持田製薬 ノバルティス ファーマ 帝人ファーマ	バイエル薬品 帝人ファーマ 日本メドトロニック							
外部評価委員: 三浦　克之						オムロン ヘルスケア シスメックス								
外部評価委員: 南野　徹	フクダ電子			アストラゼネカ ノバルティス ファーマ ノボ ノルディスク ファーマ バイエル薬品 興和 住友ファーマ 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム		日本ベーリンガーインゲルハイム	アクティブメディカル アボットメディカルジャパン アルバース エーザイ エムシー クロスウィルメディカル バイオトロニックジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン ロシュ・ダイアグノスティックス 塩野義製薬 メディカル・ハーツ 興和 持田製薬 新日本科学 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬							

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
外部評価委員：南野　徹（続き）							日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック 日本ライフライン 武田薬品工業							

＊法人表記は略

※以下の構成員については申告事項無し
班員：関口　健二
班員：秦　淳
班員：原　光彦
協力員：片岡　裕貴
協力員：金岡　幸嗣朗
協力員：河口　謙二郎
協力員：国村　彩子
協力員：小坂　鎮太郎
協力員：澤野　充明
協力員：新居　正基
協力員：濵田　治
協力員：深澤　隆治
協力員：宮崎　あゆみ
協力員：八木　秀介

文献

1. Gillman MW. Primordial prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2015; 131: 599-601. PMID: 25605661
2. 厚生労働省．令和2年（2020）人口動態統計（確定数）の概況. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/index.html
3. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: A selected review. *Circulation* 2008; 118: 2702-2709. PMID: 19106393
4. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 278-286. PMID: 18174657
5. 厚生労働統計協会．国民衛生の動向2021/2022．厚生の指標 増刊 2021; 68: 67-68.
6. Kitamura A, Sato S, Kiyama M, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: The Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 71-79. PMID: 18582638
7. Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, et al. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: Half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation* 2013; 128: 1198-1205. PMID: 23902756
8. Rumana N, Kita Y, Turin TC, et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1358-1364. PMID: 18381360
9. Cui Y, Hao K, Takahashi J, et al. Age-Specific Trends in the Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction Over 30 Years in Japan —Report From the Miyagi AMI Registry Study. *Circ J* 2017; 81: 520-528. PMID: 28154296
10. Wanezaki M, Watanabe T, Nishiyama S, et al. Trends in the incidences of acute myocardial infarction in coastal and inland areas in Japan: The Yamagata AMI Registry. *J Cardiol* 2016; 68: 117-124. PMID: 26416407
11. Iso H. Changes in coronary heart disease risk among Japanese. *Circulation* 2008; 118: 2725-2729. PMID: 19106396
12. Hisamatsu T, Segawa H, Kadota A, et al. Epidemiology of hypertension in Japan: beyond the new 2019 Japanese guidelines. *Hypertens Res* 2020; 43: 1344-1351. PMID: 32636526
13. 厚生労働省．国民健康・栄養調査．https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
14. Mukai N, Hata J, Hirakawa Y, et al. Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in a Japanese community, 1988-2012: the Hisayama Study. *Diabetol Int* 2019; 10: 198-205. PMID: 31275786
15. Yokoyama H, Oishi M, Takamura H, et al. Large-scale survey of rates of achieving targets for blood glucose, blood pressure, and lipids and prevalence of complications in type 2 diabetes (JDDM 40). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; 4: e000294. PMID: 27752329
16. 佐田みずき，岡村智教．わが国における血清コレステロール値および脂質異常症の時代的推移．日循予防誌 2018; 53: 220-226.
17. 健康・体力づくり事業財団．最新たばこ情報：成人喫煙率（JT全国喫煙者率調査）．https://www.health-net.or.jp/tobacco/statistics/jt.html
18. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ* 2016; 352: i721. PMID: 26932978
19. Blomstedt Y, Norberg M, Stenlund H, et al. Impact of a combined community and primary care prevention strategy on all-cause and cardiovascular mortality: a cohort analysis based on 1 million person-years of follow-up in Västerbotten County, Sweden, during 1990-2006. *BMJ Open* 2015; 5: e009651. PMID: 26685034
20. Record NB, Onion DK, Prior RE, et al. Community-wide cardiovascular disease prevention programs and health outcomes in a rural county, 1970-2010. *JAMA* 2015; 313: 147-155. PMID: 25585326
21. 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. PMID: 34458905
22. 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. PMID: 30879355
23. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, et al. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010; 122: 300-310. PMID: 20644026
24. Allan GM, Garrison S, McCormack J. Comparison of cardiovascular disease risk calculators. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 254-265. PMID: 24977979
25. Soureti A, Hurling R, Murray P, et al. Evaluation of a cardiovascular disease risk assessment tool for the promotion of healthier lifestyles. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 519-523. PMID: 20195154
26. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 389-396. PMID: 24491403
27. European Society of Cardiology: ESC. Cardiovascular Risk Age Calculator Based on the European Society Of Cardiology Heart Score Mode. https://www.aub.edu.lb/fm/vmp/calc3/esc.html
28. American college of cardiology: ACC. ASCVD Risk Estimator Plus. https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/
29. 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. PMID: 33487620
30. 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. PMID: 32023562
31. Harada A, Ueshima H, Kinoshita Y, et al. Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Hypertens Res* 2019; 42: 567-579. PMID: 30760890
32. Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, et al. Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 816-825. PMID: 33041313
33. Sugiyama D, Turin TC, Yeasmin F, et al. Hypercholesterolemia and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease in the General Japanese Population: Results from the Suita Cohort Study. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27: 60-70. PMID: 31217364
34. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, et al. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease. *Hypertens Res* 2016; 39: 548-551. PMID: 26960917
35. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, et al. Hypertension and lifetime risk of stroke. *J Hypertens* 2016; 34: 116-122. PMID: 26556566
36. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Lifetime Risk of Stroke and Coronary Heart Disease Deaths According to Blood Pressure Level: EPOCH-JAPAN (Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan). *Hypertension* 2019; 73: 52-59. PMID: 30763510
37. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, et al. A Combination of Blood Pressure and Total Cholesterol Increases the Lifetime Risk of Coronary Heart Disease Mortality: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 6-24. PMID: 32269207
38. Imai Y, Hirata T, Saitoh S, et al. Impact of hypertension stratified by diabetes on the lifetime risk of cardiovascular disease mortality in Japan: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan study. *Hypertens Res* 2020; 43: 1437-1444. PMID: 32620896
39. 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．日本動脈硬化学会 2022.
40. 日本動脈硬化学会．動脈硬化性疾患発症予測ツール（医師・医療従事者向け）．https://www.j-athero.org/jp/general/ge_tool2/
41. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 2019; 42: 1235-1481. PMID: 31375757
42. Sawano M, Kohsaka S, Okamura T, et al. National Integrated Project for Prospective Observation of Non-Communicable Disease and its Trends in the Aged (NIPPON DATA 80) Research Group. Validation of the european SCORE risk chart in the healthy middle-aged Japanese. *Atherosclerosis* 2016; 252: 116-121. PMID: 27521900
43. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the Framingham Risk Score: The Suita

study. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 784-798. PMID: 24671110
44. 日本動脈硬化学会. 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 2017.
45. Wändell PE, de Waard AM, Holzmann MJ, et al. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: A systematic review. *Fam Pract* 2018; 35: 383-398. PMID: 29385438
46. Brown MT, Bussell J, Dutta S, et al. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci* 2016; 351: 387-399. PMID: 27079345
47. Mifsud JL, Galea J, Garside J, et al. Motivational interviewing to support modifiable risk factor change in individuals at increased risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0241193. PMID: 33175849
48. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: Systematic review and meta-analyses. *Med Care* 2010; 48: 923-933. PMID: 20720510
49. Mills KT, Obst KM, Shen W, et al. Comparative Effectiveness of Implementation Strategies for Blood Pressure Control in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018; 168: 110-120. PMID: 29277852
50. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393. PMID: 12556541
51. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 951-964. PMID: 29079252
52. Brindle P, Beswick A, Fahey T, et al. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006; 92: 1752-1759. PMID: 16621883
53. Sheridan SL, Crespo E. Does the routine use of global coronary heart disease risk scores translate into clinical benefits or harms? A systematic review of the literature. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 60. PMID: 18366711
54. Sheridan SL, Viera AJ, Krantz MJ, et al. The effect of giving global coronary risk information to adults: A systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170: 230-239. PMID: 20142567
55. Willis A, Davies M, Yates T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease using validated risk scores: A systematic review. *J R Soc Med* 2012; 105: 348-356. PMID: 22907552
56. Karmali KN, Persell SD, Perel P, et al. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017: CD006887. PMID: 28290160
57. Tomasik T, Krzysztoń J, Dubas-Jakóbczyk K, et al. The systematic coronary risk evaluation (SCORE) for the prevention of cardiovascular diseases. Does evidence exist for its effectiveness? A systematic review. *Acta Cardiol* 2017; 72: 370-379. PMID: 28705107
58. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477. PMID: 7050440
59. Kornitzer M, Rose G. WHO European Collaborative Trial of multifactorial prevention of coronary heart disease. *Prev Med* 1985; 14: 272-278. PMID: 3903732
60. Meland E, Laerum E, Ulvik RJ. Effectiveness of two preventive interventions for coronary heart disease in primary care. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 57-64. PMID: 9101627
61. Hetlevik I, Holmen J, Krüger O. Implementing clinical guidelines in the treatment of hypertension in general practice. Evaluation of patient outcome related to implementation of a computer-based clinical decision support system. *Scand J Prim Health Care* 1999; 17: 35-40. PMID: 10229991
62. Hanon O, Franconi G, Mourad JJ, et al. The estimation of cardiovascular risk in hypertensive patients is not modified by management of the hypertension. [Article in French] *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93: 943-947. PMID: 10989734
63. Montgomery AA, Fahey T, Peters TJ, et al. Evaluation of computer based clinical decision support system and risk chart for management of hypertension in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 320: 686-690. PMID: 10710578
64. Ketola E, Mäkelä M, Klockars M. Individualised multifactorial lifestyle intervention trial for high-risk cardiovascular patients in primary care. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 291-294. PMID: 11458482
65. Hall LM, Jung RT, Leese GP. Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing. *BMJ* 2003; 326: 251-252. PMID: 12560273
66. Wister A, Loewen N, Kennedy-Symonds H, et al. One-year follow-up of a therapeutic lifestyle intervention targeting cardiovascular disease risk. *CMAJ* 2007; 177: 859-865. PMID: 17923653
67. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913. PMID: 12493255
68. Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al. Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012; 35: 947-953. PMID: 22739419
69. Ueda K, Omae T, Hasuo Y, et al. Prognosis and outcome of elderly hypertensives in a Japanese community: results from a long-term prospective study. *J Hypertens* 1988; 6: 991-997. PMID: 3221098
70. Arima H, Tanizaki Y, Kiyohara Y, et al. Validity of the JNC VI recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly: The Hisayama study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 361-366. PMID: 12578518
71. Takagi S, Saitoh S, Nakano M, et al. Relationship between blood pressure level and mortality rate: an 18-year study conducted in two rural communities in Japan. *J Hypertens* 2000; 18: 139-144. PMID: 10694180
72. Nippon Data 80 Research Group. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow-up of randomly selected population from Japanese —Nippon data 80. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 851-857. PMID: 14704729
73. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, et al. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: International database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension* 2013; 61: 27-34. PMID: 23129700
74. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版 2019.
75. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16: 971-975. PMID: 9794737
76. Yamada MH, Fujihara K, Kodama S, et al. Associations of Systolic Blood Pressure and Diastolic Blood Pressure With the Incidence of Coronary Artery Disease or Cerebrovascular Disease According to Glucose Status. *Diabetes Care* 2021; 44: 2124-2131. PMID: 34035075
77. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116. PMID: 26551272
78. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2673-2682. PMID: 27195814
79. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-967. PMID: 26724178
80. SPRINT Research Group. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021; 384: 1921-1930. PMID: 34010531
81. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med* 2021; 385: 1268-1279. PMID: 34491661
82. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1625-1636. PMID: 33933205
83. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 398: 1053-1064. PMID: 34461040
84. 日本高血圧学会高血圧診療ガイド2020作成委員会. 高血圧診療ガイド2020. 文光堂 2020.
85. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115. PMID: 29133356
86. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 195-211. PMID: 25485720
87. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular

risks: Candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008; 51: 393-398. PMID: 18172059
88. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-958. PMID: 17414657
89. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321-1341. PMID: 26039526
90. 日本動脈硬化学会．動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2018年版．日本動脈硬化学会 2018.
91. Miida T, Nishimura K, Hirayama S, et al. Homogeneous Assays for LDL-C and HDL-C are Reliable in Both the Postprandial and Fasting State. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 583-599. PMID: 28321014
92. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421. PMID: 12485966
93. Miida T, Otsuka H, Tsuchiya A, et al. Plasma lipoprotein profiles change significantly during cardiac catheterization. *Clin Chem* 1998; 44: 517-521. PMID: 9510856
94. Imamura T, Doi Y, Arima H, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population:The Hisayama study. *Stroke* 2009; 40: 382-388. PMID: 19095987
95. 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* 2011; 52: 381-386. PMID: 21371493
96. Noda H, Iso H, Irie F, et al. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med* 2010; 267: 576-587. PMID: 20141564
97. Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, et al. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 89-98. PMID: 20972352
98. Noda H, Iso H, Irie F, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: The Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009; 119: 2136-2145. PMID: 19364982
99. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis* 2009; 203: 587-592. PMID: 18783774
100. Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: A 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Jpn Circ J* 1990; 54: 414-421. PMID: 2398621
101. Konishi M, Iso H, Iida M, et al. Trends for coronary heart disease and its risk factors in Japan: Epidemiologic and pathologic studies. *Jpn Circ J* 1990; 54: 428-435. PMID: 2398623
102. Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, et al. Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1998; 62: 7-14. PMID: 9559412
103. Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; 89: 2533-2539. PMID: 8205661
104. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. NIPPON DATA80 Research Group. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190: 216-223. PMID: 16529754
105. Tanabe N, Iso H, Okada K, et al. Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events ―The JALS-ECC. *Circ J* 2010; 74: 1346-1356. PMID: 20526038
106. Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, et al. NIPPON DATA 80/90 Research Group. Risk of hypercholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 95-107. PMID: 25185893
107. Kitamura A, Noda H, Nakamura M, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 454-463. PMID: 21378473
108. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2014; 233: 343-348. PMID: 24530960
109. Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Iwate-Kenco Study Group. Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels ＜120 mg/dl. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1063-1068. PMID: 23831165
110. Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Stroke Subtypes and Coronary Heart Disease: The Japan Public Health Center-Based Prospective (JPHC) Study. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27: 363-374. PMID: 31534078
111. Takeuchi T, Nemoto K, Takahashi O, et al. Comparison of cardiovascular disease risk associated with 3 lipid measures in Japanese adults. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 501-509. PMID: 25234563
112. Saiki Y, Otsuka T, Kato K, et al. A Proposal for the Optimal Management Target for Serum Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Level in Low-Risk Japanese Workers. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 422-430. PMID: 26875520
113. Kuwabara K, Harada S, Sugiyama D, et al. Relationship between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in the General Population: the KOBE Study and Tsuruoka Metabolomic Cohort Study. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 477-490. PMID: 26961218
114. Masuda D, Yamashita S. Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 95-109. PMID: 27829582
115. Saito I, Iso H, Kokubo Y, et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular disease mortality: Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. *Circ J* 2009; 73: 878-884. PMID: 19282609
116. Noda H, Iso H, Saito I, et al. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res* 2009; 32: 289-298. PMID: 19262490
117. Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, et al. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: The Suita study. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1362-1369. PMID: 24713850
118. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112: 3375-3383. PMID: 16316964
119. Usui T, Nagata M, Hata J, et al. Serum Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Disease in Community Dwellers with Chronic Kidney Disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 706-715. PMID: 27840387
120. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. NIPPON DATA90 Research Group. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006; 184: 143-150. PMID: 15913635
121. Iso H, Sato S, Kitamura A, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 2007; 38: 1744-1751. PMID: 17431205
122. Satoh H, Tomita K, Fujii S, et al. Lower high-density lipoprotein cholesterol is a significant and independent risk for coronary artery disease in Japanese men. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 792-798. PMID: 20032587
123. Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, et al. Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 547-557. PMID: 27709448
124. Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, et al. Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol and stroke incidence: JMS Cohort Study. *J Clin Lab Anal* 2020; 34: e23087. PMID: 31742753
125. Hirata A, Okamura T, Sugiyama D, et al. NIPPON DATA90 Research Group. The Relationship between Very High Levels of Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in a 20-Year Follow-Up Study of Japanese General Population. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 800-809. PMID: 26923252
126. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124 Suppl: S1-S9. PMID: 8831910
127. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 partici-

pants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450-458. PMID: 17190864
128. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004; 110: 2678-2686. PMID: 15492305
129. Iso H, Naito Y, Sato S, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 490-499. PMID: 11226981
130. Satoh H, Nishino T, Tomita K, et al. Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men ―Results From a 10-Year Cohort Study. *Circ J* 2006; 70: 227-231. PMID: 16501284
131. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: The Suita study. *Atherosclerosis* 2011; 217: 201-206. PMID: 21481396
132. Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al. CIRCS Investigators. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014; 237: 361-368. PMID: 25443874
133. Higashiyama A, Wakabayashi I, Okamura T, et al. The Risk of Fasting Triglycerides and its Related Indices for Ischemic Cardiovascular Diseases in Japanese Community Dwellers: the Suita Study. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 1275-1288. PMID: 34053965
134. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points -a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; 37: 1944-1958. PMID: 27122601
135. Masuda D, Sugimoto T, Tsujii K, et al. Correlation of fasting serum apolipoprotein B-48 with coronary artery disease prevalence. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 992-999. PMID: 22587365
136. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e1082-e1143. PMID: 30586774
137. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al. Japan Diabetes Complications Study Group. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: Subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3448-3456. PMID: 21865372
138. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696. PMID: 15325833
139. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-125. PMID: 18191683
140. Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, et al. EMPATHY Investigators. Intensive Treat-to-Target Statin Therapy in High-Risk Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Diabetic Retinopathy: Report of a Randomized Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1275-1284. PMID: 29626074
141. Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, et al. EMPATHY Investigators. Achieving LDL cholesterol target levels ＜1.81 mmol/L may provide extra cardiovascular protection in patients at high risk: Exploratory analysis of the Standard Versus Intensive Statin Therapy for Patients with Hypercholesterolaemia and Diabetic Retinopathy study. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 791-800. PMID: 30393955
142. スタチン不耐診療指針作成ワーキンググループ．スタチン不耐に関する診療指針2018．日本動脈硬化学会 2018.
143. Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are we with probucol: A new life for an old drug? *Atherosclerosis* 2009; 207: 16-23. PMID: 19457483
144. Sugimoto K, Isobe K, Kawakami Y, et al. The relationship between non-HDL cholesterol and other lipid parameters in Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 107-110. PMID: 15942121
145. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, et al. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 116-121. PMID: 18603817
146. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation* 2018; 137: 1997-2009. PMID: 29735587
147. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278. PMID: 16214597
148. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681. PMID: 21067804
149. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-590. PMID: 22607822
150. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405. PMID: 25579834
151. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155-1163. PMID: 17011942
152. Itakura H, Kita T, Mabuchi H, et al. J-LIT Study Group. Relationship between coronary events and serum cholesterol during 10 years of low-dose simvastatin therapy: Long-term efficacy and safety in Japanese patients with hypercholesterolemia in the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Extension 10 Study, a prospective large-scale observational cohort study. *Circ J* 2008; 72: 1218-1224. PMID: 18654003
153. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376. PMID: 19567909
154. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2090-2099. PMID: 23954343
155. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289-1297. PMID: 27673306
156. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2019; 140: 992-1003. PMID: 31434507
157. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018: CD012502. PMID: 30480766
158. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD011748. PMID: 33078867
159. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 337-345. PMID: 21487090
160. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 496-517. PMID: 31855562
161. Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation* 2019; 140: 1308-1317. PMID: 31530008
162. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861. PMID: 16310551
163. Ginsberg HN, Elam MB, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574. PMID: 20228404
164. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, et al. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD009753. PMID: 27849333
165. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic

syndrome: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493-498. PMID: 18984774
166. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, et al. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 905-914. PMID: 27578122
167. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098. PMID: 17398308
168. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. JELIS Investigators. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 135-140. PMID: 18667204
169. Sasaki J, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al. JELIS Investigators. Relationship between coronary artery disease and non-HDL-C, and effect of highly purified EPA on the risk of coronary artery disease in hypercholesterolemic patients treated with statins: Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 194-204. PMID: 22186099
170. Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, et al. JELIS Investigators. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2009; 206: 535-539. PMID: 19447387
171. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22. PMID: 30415628
172. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 2268-2280. PMID: 33190147
173. D'Andrea E, Hey SP, Ramirez CL, et al. Assessment of the Role of Niacin in Managing Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e192224. PMID: 30977858
174. Yamashita S, Bujo H, Arai H, et al. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 292-303. PMID: 19060422
175. Arai H, Bujo H, Masuda D, et al. Integrated Analysis of Two Probucol Trials for the Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Events: PROSPECTIVE and IMPACT. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29: 850-865. PMID: 33867420
176. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-111. PMID: 4359625
177. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713-1724. PMID: 3202078
178. Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, et al. NIPPON DATA Research Group. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia* 2008; 51: 575-582. PMID: 18197396
179. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444. PMID: 8432214
180. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234. PMID: 9673301
181. Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 319-328. PMID: 17926033
182. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412. PMID: 10938048
183. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-367. PMID: 9540016
184. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405. PMID: 11176766
185. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924. PMID: 10372242
186. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-232. PMID: 12472787
187. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: Meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011; 34: 1238-1244. PMID: 21525504
188. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, et al. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: The Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 2013; 120: 574-582. PMID: 23174397
189. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169. PMID: 21791495
190. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD008143. PMID: 24214280
191. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853. PMID: 9742976
192. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559. PMID: 18539917
193. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572. PMID: 18539916
194. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, et al. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88: 1421-1430. PMID: 8403288
195. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589. PMID: 18784090
196. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014; 384: 1936-1941. PMID: 25088437
197. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197-2206. PMID: 26039600
198. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2022-2023. 文光堂 2022.
199. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865. PMID: 9742977
200. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. PMID: 26378978
201. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. PMID: 28605608
202. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. PMID: 27295427
203. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. PMID: 27633186
204. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. PMID: 31189511
205. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003639. PMID: 15846673
206. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive Investi-

gators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289. PMID: 16214598
207. Kaku K, Daida H, Kashiwagi A, et al. Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2925-2932. PMID: 19835463
208. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. PMID: 26052984
209. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. PMID: 23992601
210. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335. PMID: 23992602
211. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79. PMID: 30418475
212. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328. PMID: 22686416
213. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148-158. PMID: 33031522
214. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653-662. PMID: 34425083
215. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419. PMID: 10938049
216. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603-615. PMID: 25668264
217. de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: A meta-analysis. *Drugs* 2012; 72: 2365-2373. PMID: 23186103
218. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus – A pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010; 141: 157-166. PMID: 19232762
219. 日本循環器学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告）：虚血性心疾患の一次予防ガイドライン（2012年改訂版）．https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2012_shimamoto_h.pdf
220. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860. PMID: 19482214
221. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-2141. PMID: 18997198
222. Zabel-Langhennig R, Ruttmann B, Schiele I, et al. 5-year controlled therapy study on the prevention of diabetic angiopathy with the platelet-function inhibitor acetylsalicylic acid. [Article in German] *Z Gesamte Inn Med* 1982; 37: 661-665. PMID: 7180065
223. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292-1300. PMID: 1507375
224. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840. PMID: 18927173
225. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531. PMID: 19897665
226. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529-1539. PMID: 30146931
227. 坊内良太郎，近藤龍也，太田康晴，他．日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会．2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム．糖尿病 2022; 65: 419-434.
228. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977. PMID: 6219830
229. Chei CL, Iso H, Yamagishi K, et al. Body mass index and weight change since 20 years of age and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based Study. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 144-151. PMID: 17637701
230. Cui R, Iso H, Toyoshima H, et al. JACC Study Group. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The JACC study. *Stroke* 2005; 36: 1377-1382. PMID: 15920029
231. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会．メタボリックシンドロームの定義と診断基準．日内会誌 2005; 94: 794-809. PMID: 15865013
232. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Stroke* 2007; 38: 2063-2069. PMID: 17525396
233. Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, et al. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: The suita study. *Hypertens Res* 2008; 31: 2027-2035. PMID: 19098374
234. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-154. PMID: 23796131
235. Nakao YM, Miyamoto Y, Ueshima K, et al. Effectiveness of nationwide screening and lifestyle intervention for abdominal obesity and cardiometabolic risks in Japan: The metabolic syndrome and comprehensive lifestyle intervention study on nationwide database in Japan (MetS ACTION-J study). *PLoS One* 2018; 13: e0190862. PMID: 29315322
236. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403. PMID: 11832527
237. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 611-619. PMID: 15838067
238. 日本肥満学会．第5章メタボリックシンドローム．肥満症診療ガイドライン 2016．ライフサイエンス出版 2016: 75-76.
239. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022; 45 Suppl: S113-S124. PMID: 34964843
240. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1429-1437. PMID: 28911506
241. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J* 2018; 39: 397-406. PMID: 29020414
242. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 714-724. PMID: 29859908
243. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 758-769. PMID: 24297192
244. Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 359: j4849. PMID: 29138133
245. Zhang X, Devlin HM, Smith B, et al. Effect of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0176436. PMID: 28493887
246. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018; 3: e419-e428. PMID: 30122560
247. Lu M, Wan Y, Yang B, et al. Effects of low-fat compared with high-

fat diet on cardiometabolic indicators in people with overweight and obesity without overt metabolic disturbance: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2018; 119: 96-108. PMID: 29212558
248. 厚生労働省．日本人の食事摂取基準（2020年版）：「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書（令和元年12月）．https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf
249. 日本肥満学会．肥満症診療ガイドライン 2016．ライフサイエンス出版 2016.
250. 日本糖尿病学会．糖尿病診療ガイドライン 2019．南江堂 2019.
251. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328. PMID: 3416162
252. WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. World Health Organization, 2012. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133309/pdf/Bookshelf_NBK133309.pdf
253. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2017: CD004022. PMID: 28391629
254. Umesawa M, Iso H, Date C, et al. JACC Study Group. Relations between dietary sodium and potassium intakes and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risks. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 195-202. PMID: 18614741
255. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346: f1326. PMID: 23558163
256. Ma Y, He FJ, Sun Q, et al. 24-hour urinary sodium and potassium excretion and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022; 386: 252-263. PMID: 34767706
257. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 848-851. PMID: 11265954
258. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 2011; 306: 2229-2238. PMID: 22110105
259. Yang Q, Liu T, Kuklina EV, et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1183-1191. PMID: 21747015
260. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, et al. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011; 305: 1777-1785. PMID: 21540421
261. He J, Ogden LG, Vupputuri S, et al. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999; 282: 2027-2034. PMID: 10591385
262. Graudal N, Jürgens G, Baslund B, et al. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: A meta-analysis. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1129-1137. PMID: 24651634
263. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD011737. PMID: 32827219
264. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 808-818. PMID: 23110790
265. Balk EM, Adams GP, Langberg V, et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: An Updated Systematic Review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2016: 1-1252. PMID: 30307737
266. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018: CD003177. PMID: 30521670
267. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 225-234. PMID: 29387889
268. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013543. PMID: 31567003
269. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-1821. PMID: 11939867
270. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001; 285: 304-312. PMID: 11176840
271. Strøm M, Halldorsson TI, Mortensen EL, et al. Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular diseases in women of reproductive age: A prospective study in a large national cohort. *Hypertension* 2012; 59: 36-43. PMID: 22146511
272. de Goede J, Geleijnse JM, Boer JM, et al. Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and nonfatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake. *J Nutr* 2010; 140: 1023-1028. PMID: 20335635
273. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-982. PMID: 7885425
274. Manger MS, Strand E, Ebbing M, et al. Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and coronary events in Norwegian patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 244-251. PMID: 20484456
275. Streppel MT, Ocké MC, Boshuizen HC, et al. Long-term fish consumption and n-3 fatty acid intake in relation to (sudden) coronary heart disease death: the Zutphen study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2024-2030. PMID: 18641046
276. Lentjes MAH, Keogh RH, Welch AA, et al. Longitudinal associations between marine omega-3 supplement users and coronary heart disease in a UK population-based cohort. *BMJ Open* 2017; 7: e017471. PMID: 29030414
277. Saber H, Yakoob MY, Shi P, et al. Omega-3 Fatty Acids and Incident Ischemic Stroke and Its Atherothrombotic and Cardioembolic Subtypes in 3 US Cohorts. *Stroke* 2017; 48: 2678-2685. PMID: 28830976
278. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al. JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: The Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; 113: 195-202. PMID: 16401768
279. Yamagishi K, Iso H, Date C, et al. Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Study Group. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 988-996. PMID: 18786479
280. Miyagawa N, Miura K, Okuda N, et al. NIPPON DATA80 Research Group. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: A 24-year follow-up of NIPPON DATA80. *Atherosclerosis* 2014; 232: 384-389. PMID: 24468152
281. Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, et al. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 15-29. PMID: 28062061
282. Cheng P, Huang W, Bai S, et al. BMI Affects the Relationship between Long Chain N-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Stroke Risk: a Meta-Analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 14161. PMID: 26369699
283. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140: e673-e691. PMID: 31422671
284. Zhuang P, Zhang Y, He W, et al. Dietary Fats in Relation to Total and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of 521 120 Individuals With 16 Years of Follow-Up. *Circ Res* 2019; 124: 757-768. PMID: 30636521
285. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425-1432. PMID: 19211817
286. Foley M, Ball M, Chisholm A, et al. Should mono- or poly-unsaturated fats replace saturated fat in the diet? *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 429-436. PMID: 1639051
287. Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, et al. DELTA Investigators. Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1611-1620. PMID: 18065577
288. Vafeiadou K, Weech M, Altowaijri H, et al. Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 40-48. PMID: 26016869
289. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2011; 59: 176-186. PMID: 22142965
290. de Roos B, Wanders AJ, Wood S, et al. A high intake of industrial or

ruminant trans fatty acids does not affect the plasma proteome in healthy men. *Proteomics* 2011; 11: 3928-3934. PMID: 21809446
291. Wanders AJ, Brouwer IA, Siebelink E, et al. Effect of a high intake of conjugated linoleic acid on lipoprotein levels in healthy human subjects. *PLoS One* 2010; 5: e9000. PMID: 20140250
292. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015; 351: h3978. PMID: 26268692
293. Lacroix E, Charest A, Cyr A, et al. Randomized controlled study of the effect of a butter naturally enriched in *trans* fatty acids on blood lipids in healthy women. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 318-325. PMID: 22205319
294. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, et al. Is there a linear relationship between the dose of ruminant *trans*-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014; 112: 1914-1922. PMID: 25345440
295. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1134-1145. PMID: 27379574
296. Mori K, Ishida T, Yasuda T, et al. Serum Trans-Fatty Acid Concentration Is Elevated in Young Patients With Coronary Artery Disease in Japan. *Circ J* 2015; 79: 2017-2025. PMID: 26166015
297. Nagasawa Y, Shinke T, Toh R, et al. The impact of serum trans fatty acids concentration on plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: Assessment via optical coherence tomography. *Atherosclerosis* 2017; 265: 312-317. PMID: 28697847
298. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of *trans*-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 Suppl: S5-S21. PMID: 19424218
299. Nestel P, Noakes M, Belling B, et al. Plasma lipoprotein lipid and Lp[a] changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lipid Res* 1992; 33: 1029-1036. PMID: 1431582
300. Vega-López S, Ausman LM, Jalbert SM, et al. Palm and partially hydrogenated soybean oils adversely alter lipoprotein profiles compared with soybean and canola oils in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 54-62. PMID: 16825681
301. Mozaffarian D, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, et al. *trans*-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 854-861. PMID: 23407305
302. Aro A, Jauhiainen M, Partanen R, et al. Stearic acid, *trans* fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1419-1426. PMID: 9129471
303. Mensink RP, Zock PL, Katan MB, et al. Effect of dietary *cis* and *trans* fatty acids on serum lipoprotein[a] levels in humans. *J Lipid Res* 1992; 33: 1493-1501. PMID: 1431574
304. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 1462-1473. PMID: 28446499
305. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: 1071-1090. PMID: 29039970
306. Jensen RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *J Dairy Sci* 2002; 85: 295-350. PMID: 11913692
307. Willett WC, Ludwig DS. Milk and Health. *N Engl J Med* 2020; 382: 644-654. PMID: 32053300
308. Engel S, Tholstrup T. Butter increased total and LDL cholesterol compared with olive oil but resulted in higher HDL cholesterol compared with a habitual diet. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 309-315. PMID: 26135349
309. Huang LY, Wahlqvist ML, Huang YC, et al. Optimal dairy intake is predicated on total, cardiovascular, and stroke mortalities in a Taiwanese cohort. *J Am Coll Nutr* 2014; 33: 426-436. PMID: 25078873
310. Yu E, Hu FB. Dairy Products, Dairy Fatty Acids, and the Prevention of Cardiometabolic Disease: a Review of Recent Evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2018; 20: 24. PMID: 29564646
311. Roy SJ, Lapierre SS, Baker BD, et al. High dietary intake of whole milk and full-fat dairy products does not exert hypotensive effects in adults with elevated blood pressure. *Nutr Res* 2019; 64: 72-81. PMID: 30802725
312. Gardner CD, Messina M, Kiazand A, et al. Effect of two types of soy milk and dairy milk on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: A randomized trial. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 669-677. PMID: 18187432
313. Khaw KT, Sharp SJ, Finikarides L, et al. Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. *BMJ Open* 2018; 8: e020167. PMID: 29511019
314. Chisholm A, Mann J, Sutherland W, et al. Effect on lipoprotein profile of replacing butter with margarine in a low fat diet: randomised crossover study with hypercholesterolaemic subjects. *BMJ* 1996; 312: 931-934. PMID: 8616303
315. Hendrie GA, Golley RK. Changing from regular-fat to low-fat dairy foods reduces saturated fat intake but not energy intake in 4-13-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1117-1127. PMID: 21430121
316. Hidaka H, Takiwaki M, Yamashita M, et al. Consumption of nonfat milk results in a less atherogenic lipoprotein profile: A pilot study. *Ann Nutr Metab* 2012; 61: 111-116. PMID: 22907079
317. Villalpando S, Lara Zamudio Y, Shamah-Levy T, et al. Substitution of whole cows' milk with defatted milk for 4 months reduced serum total cholesterol, HDL-cholesterol and total apoB in a sample of Mexican school-age children (6-16 years of age). *Br J Nutr* 2015; 114: 788-795. PMID: 26202784
318. Massey LK. Dairy food consumption, blood pressure and stroke. *J Nutr* 2001; 131: 1875-1878. PMID: 11435500
319. McGee D, Reed D, Stemmerman G, et al. The relationship of dietary fat and cholesterol to mortality in 10 years: The Honolulu Heart Program. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 97-105. PMID: 3988448
320. Posner BM, Cobb JL, Belanger AJ, et al. Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1181-1187. PMID: 2043019
321. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: The Seven Countries Study. *Prev Med* 1995; 24: 308-315. PMID: 7644455
322. Xu J, Eilat-Adar S, Loria C, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 894-902. PMID: 17023718
323. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA* 2019; 321: 1081-1095. PMID: 30874756
324. Li Y, Zhou C, Zhou X, et al. Egg consumption and risk of cardiovascular diseases and diabetes: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013; 229: 524-530. PMID: 23643053
325. Vincent MJ, Allen B, Palacios OM, et al. Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2019; 109: 7-16. PMID: 30596814
326. Johnson C, Greenland P. Effects of exercise, dietary cholesterol, and dietary fat on blood lipids. *Arch Intern Med* 1990; 150: 137-141. PMID: 2297284
327. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 276-294. PMID: 26109578
327a. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告（令和2年12月）. https://www.mhlw.go.jp/content/000710991.pdf
328. Katan MB, Beynen AC, de Vries JH, et al. Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 221-234. PMID: 3946372
329. Djoussé L, Gaziano JM. Dietary cholesterol and coronary artery disease: A systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 418-422. PMID: 19852882
330. Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 885-891. PMID: 11333841
331. Rouhani MH, Rashidi-Pourfard N, Salehi-Abargouei A, et al. Effects of egg consumption on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Nutr* 2018; 37: 99-110. PMID: 29111915
332. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999; 281: 1387-1394. PMID: 10217054
333. Qureshi AI, Suri FK, Ahmed S, et al. Regular egg consumption does not increase the risk of stroke and cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR1-CR8. PMID: 17179903
334. Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S, et al. NIPPON DATA80 Research Group. Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 58-63. PMID: 15213028
335. Houston DK, Ding J, Lee JS, et al. Health ABC Study. Dietary fat and cholesterol and risk of cardiovascular disease in older adults: the Health ABC Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 430-437. PMID: 20338738

336. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, et al. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 146-159. PMID: 23676423
337. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients* 2019; 11: 1155. PMID: 31126110
338. Wang Y, Harding SV, Thandapilly SJ, et al. Barley β-glucan reduces blood cholesterol levels via interrupting bile acid metabolism. *Br J Nutr* 2017; 118: 822-829. PMID: 29115200
339. Eshak ES, Iso H, Date C, et al. JACC Study Group. Dietary fiber intake is associated with reduced risk of mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women. *J Nutr* 2010; 140: 1445-1453. PMID: 20573945
340. Yang Y, Zhao LG, Wu QJ, et al. Association between dietary fiber and lower risk of all-cause mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Am J Epidemiol* 2015; 181: 83-91. PMID: 25552267
341. Liu L, Wang S, Liu J. Fiber consumption and all-cause, cardiovascular, and cancer mortalities: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 139-146. PMID: 25382817
342. Hajishafiee M, Saneei P, Benisi-Kohansal S, et al. Cereal fibre intake and risk of mortality from all causes, CVD, cancer and inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2016; 116: 343-352. PMID: 27193606
343. Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 434-445. PMID: 30638909
344. Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109: 39-54. PMID: 26711548
345. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6879. PMID: 24355537
346. Chen GC, Lv DB, Pang Z, et al. Dietary fiber intake and stroke risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 96-100. PMID: 23073261
347. Zhang Z, Xu G, Liu D, et al. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 119-130. PMID: 23430035
348. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fiber intake and risk of first stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44: 1360-1368. PMID: 23539529
349. Hartley L, May MD, Loveman E, et al. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD011472. PMID: 26758499
350. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, et al. Cholesterol-lowering effects of oat β-glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1413-1421. PMID: 25411276
351. Brown L, Rosner B, Willett WW, et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 30-42. PMID: 9925120
352. Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A, et al. The effect of oat β-glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr* 2016; 116: 1369-1382. PMID: 27724985
353. Ho HVT, Jovanovski E, Zurbau A, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of konjac glucomannan, a viscous soluble fiber, on LDL cholesterol and the new lipid targets non-HDL cholesterol and apolipoprotein B. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 1239-1247. PMID: 28356275
354. Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016; 353: i2716. PMID: 27301975
355. Zong G, Gao A, Hu FB, et al. Whole Grain Intake and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation* 2016; 133: 2370-2380. PMID: 27297341
356. Zhang B, Zhao Q, Guo W, et al. Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis from prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 57-65. PMID: 29091078
357. Wu H, Flint AJ, Qi Q, et al. Association between dietary whole grain intake and risk of mortality: two large prospective studies in US men and women. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 373-384. PMID: 25559238
358. Tang G, Wang D, Long J, et al. Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol* 2015; 115: 625-629. PMID: 25727082
359. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 283-290. PMID: 17449231
360. Shimabukuro M, Higa M, Kinjo R, et al. Effects of the brown rice diet on visceral obesity and endothelial function: the BRAVO study. *Br J Nutr* 2014; 111: 310-320. PMID: 23930929
361. Kondo K, Morino K, Nishio Y, et al. Fiber-rich diet with brown rice improves endothelial function in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12: e0179869. PMID: 28662074
362. Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley β-glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction[i-iv]. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 1239-1245. PMID: 27273067
363. Hui S, Liu K, Lang H, et al. Comparative effects of different whole grains and brans on blood lipid: a network meta-analysis. *Eur J Nutr* 2019; 58: 2779-2787. PMID: 30244379
364. Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr, et al. Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. *JAMA* 1992; 267: 3317-3325. PMID: 1317928
365. Li L, Lietz G, Seal C. Buckwheat and CVD Risk Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018; 10: 619. PMID: 29762481
366. Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients* 2018; 10: 1361. PMID: 30249012
367. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349: g4490. PMID: 25073782
368. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1029-1056. PMID: 28338764
369. Gan Y, Tong X, Li L, et al. Consumption of fruit and vegetable and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2015; 183: 129-137. PMID: 25662075
370. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005; 65: 1193-1197. PMID: 16247045
371. Hu D, Huang J, Wang Y, et al. Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke* 2014; 45: 1613-1619. PMID: 24811336
372. Yip CSC, Chan W, Fielding R. The Associations of Fruit and Vegetable Intakes with Burden of Diseases: A Systematic Review of Meta-Analyses. *J Acad Nutr Diet* 2019; 119: 464-481. PMID: 30639206
373. Li M, Fan Y, Zhang X, et al. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014; 4: e005497. PMID: 25377009
374. Nagura J, Iso H, Watanabe Y, et al. JACC Study Group. Fruit, vegetable and bean intake and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Br J Nutr* 2009; 102: 285-292. PMID: 19138438
375. Okuda N, Miura K, Okayama A, et al. NIPPON DATA80 Research Group. Fruit and vegetable intake and mortality from cardiovascular disease in Japan: a 24-year follow-up of the NIPPON DATA80 Study. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 482-488. PMID: 25585600
376. Sauvaget C, Nagano J, Allen N, et al. Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke* 2003; 34: 2355-2360. PMID: 14500940
377. 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版（2019年改訂）．診断と治療社 2019.
378. Anderson CA, Appel LJ, Okuda N, et al. Dietary sources of sodium in China, Japan, the United Kingdom, and the United States, women and men aged 40 to 59 years: The INTERMAP study. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 736-745. PMID: 20430135
379. Miura K, Okuda N, Turin TC, et al. NIPPON DATA80/90 Research Group. Dietary salt intake and blood pressure in a representative Japanese population: Baseline analyses of NIPPON DATA80. *J Epidemiol* 2010; 20 Suppl: S524-S530. PMID: 20351473
380. Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, et al. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 600-609. PMID: 17317693
381. Maruyama K, Iso H, Date C, et al. Dietary patterns and risk of cardiovascular deaths among middle-aged Japanese: JACC Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 519-527. PMID: 22410388
382. Okada E, Nakamura K, Ukawa S, et al. The Japanese food score and risk of all-cause, CVD and cancer mortality: the Japan Collaborative Cohort Study. *Br J Nutr* 2018; 120: 464-471. PMID: 29923480
383. Matsuyama S, Sawada N, Tomata Y, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Association between adherence

to the Japanese diet and all-cause and cause-specific mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Nutr* 2021; 60: 1327-1336. PMID: 32676701
384. Murai U, Yamagishi K, Sata M, et al. Seaweed intake and risk of cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. *Am J Clin Nutr* 2019; 110: 1449-1455. PMID: 31518387
385. Kishida R, Yamagishi K, Muraki I, et al. Frequency of seaweed intake and its association with cardiovascular disease mortality: The JACC Study. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27: 1340-1347. PMID: 32132341
386. Chichibu H, Yamagishi K, Kishida R, et al. Seaweed intake and risk of cardiovascular disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 1298-1306. PMID: 33597328
387. Khan TA, Tayyiba M, Agarwal A, et al. Relation of total sugars, sucrose, fructose, and added sugars with the risk of cardiovascular disease: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 2399-2414. PMID: 31806098
388. Micha R, Shulkin ML, Peñalvo JL, et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). *PLoS One* 2017; 12: e0175149. PMID: 28448503
389. Auerbach BJ, Dibey S, Vallila-Buchman P, et al. Review of 100% fruit juice and chronic health conditions: implications for sugar-sweetened beverage policy. *Adv Nutr* 2018; 9: 78-85. PMID: 29659683
390. Collin LJ, Judd S, Safford M, et al. Association of sugary beverage consumption with mortality risk in us adults: A secondary analysis of data from the REGARDS Study. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e193121. PMID: 31099861
391. de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, et al. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* 2012; 125: 1735-1741. PMID: 22412070
392. Xi B, Huang Y, Reilly KH, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis. *Br J Nutr* 2015; 113: 709-717. PMID: 25735740
393. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Br J Sports Med* 2016; 50: 496-504. PMID: 27044603
394. Eshak ES, Iso H, Kokubo Y, et al. Soft drink intake in relation to incident ischemic heart disease, stroke, and stroke subtypes in Japanese men and women: the Japan Public Health Centre-based study cohort I. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1390-1397. PMID: 23076619
395. Chiavaroli L, de Souza RJ, Ha V, et al. Effect of fructose on established lipid targets: A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001700. PMID: 26358358
396. David Wang D, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Effect of fructose on postprandial triglycerides: A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Atherosclerosis* 2014; 232: 125-133. PMID: 24401226
397. Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1419-1437. PMID: 18996880
398. Namazi N, Saneei P, Larijani B, et al. Soy product consumption and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Food Funct* 2018; 9: 2576-2588. PMID: 29666853
399. Yan Z, Zhang X, Li C, et al. Association between consumption of soy and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 735-747. PMID: 28067550
400. Lou D, Li Y, Yan G, et al. Soy consumption with risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 242-252. PMID: 26974464
401. Nguyen HN, Miyagawa N, Miura K, et al. NIPPON DATA80 Research Group. Dietary tofu intake and long-term risk of death from stroke in a general population. *Clin Nutr* 2018; 37: 182-188. PMID: 27979412
402. Nagata C, Wada K, Tamura T, et al. Dietary soy and natto intake and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: the Takayama study. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 426-431. PMID: 27927636
403. Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr* 2011; 30: 79-91. PMID: 21730216
404. Blanco Mejia S, Messina M, Li SS, et al. A meta-analysis of 46 studies identified by the FDA emonstrates that soy protein decreases circulating LDL and total cholesterol concentrations in adults. *J Nutr* 2019; 149: 968-981. PMID: 31006811
405. Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, et al. Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015; 114: 831-843. PMID: 26268987
406. Eslami O, Shidfar F. Soy milk: A functional beverage with hypocholesterolemic effects? A systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2019; 42: 82-88. PMID: 30670286
407. Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 940-946. PMID: 12879088
408. Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med* 2016; 14: 207. PMID: 27916000
409. Aune D. Plant Foods, Antioxidant Biomarkers, and the Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality: A Review of the Evidence. *Adv Nutr* 2019; 10 Suppl: S404-S421. PMID: 31728499
410. Brown RC, Gray AR, Tey SL, et al. Associations between Nut Consumption and Health Vary between Omnivores, Vegetarians, and Vegans. *Nutrients* 2017; 9: 1219. PMID: 29113145
411. Chen GC, Zhang R, Martínez-González MA, et al. Nut consumption in relation to all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis 18 prospective studies. *Food Funct* 2017; 8: 3893-3905. PMID: 28875220
412. Grosso G, Yang J, Marventano S, et al. Nut consumption on all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 783-793. PMID: 25833976
413. Mayhew AJ, de Souza RJ, Meyre D, et al. A systematic review and meta-analysis of nut consumption and incident risk of CVD and all-cause mortality. *Br J Nutr* 2016; 115: 212-225. PMID: 26548503
414. Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 256-269. PMID: 24847854
415. Weng YQ, Yao J, Guo ML, et al. Association between nut consumption and coronary heart disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2016; 27: 227-232. PMID: 26704188
416. Ma L, Wang F, Guo W, et al. Nut consumption and the risk of coronary artery disease: A dose-response meta-analysis of 13 prospective studies. *Thromb Res* 2014; 134: 790-794. PMID: 25047173
417. Becerra-Tomás N, Paz-Graniel I, Kendall CWC, et al. Nut consumption and incidence of cardiovascular diseases and cardiovascular disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Rev* 2019; 77: 691-709. PMID: 31361320
418. Sabaté J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: A pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010; 170: 821-827. PMID: 20458092
419. Tey SL, Brown RC, Chisholm AW, et al. Effects of different forms of hazelnuts on blood lipids and α-tocopherol concentrations in mildly hypercholesterolemic individuals. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 117-124. PMID: 20877394
420. Tey SL, Delahunty C, Gray A, et al. Effects of regular consumption of different forms of almonds and hazelnuts on acceptance and blood lipids. *Eur J Nutr* 2015; 54: 483-487. PMID: 25433502
421. Wu L, Piotrowski K, Rau T, et al. Walnut-enriched diet reduces fasting non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B in healthy Caucasian subjects: A randomized controlled cross-over clinical trial. *Metabolism* 2014; 63: 382-391. PMID: 24360749
422. Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 56-63. PMID: 19458020
423. Altamimi M, Zidan S, Badrasawi M. Effect of Tree Nuts Consumption on Serum Lipid Profile in Hyperlipidemic Individuals: A Systematic Review. *Nutr Metab Insights* 2020; 13: 1178638820926521. PMID: 32595280
424. Sheerah HA, Eshak ES, Cui R, et al. Relationship Between Dietary Vitamin D and Deaths From Stroke and Coronary Heart Disease: The Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke* 2018; 49: 454-457. PMID: 29311267
425. Shi H, Chen H, Zhang Y, et al. 25-Hydroxyvitamin D level, vitamin D intake, and risk of stroke: A dose-response meta-analysis. *Clin Nutr* 2020; 39: 2025-2034. PMID: 31530422
426. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65: 225-236. PMID: 20031348
427. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular

disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010; 51: 228-233. PMID: 20600257
428. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 819-829. PMID: 23149428
429. Sun Q, Pan A, Hu FB, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: A prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 1470-1477. PMID: 22442173
430. Zhang R, Li B, Gao X, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 810-819. PMID: 28251933
431. Gholami F, Moradi G, Zareei B, et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19: 248. PMID: 31699030
432. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348: g1903. PMID: 24690623
433. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, et al. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: Population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2794-2802. PMID: 22936341
434. Chowdhury R, Stevens S, Ward H, et al. Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 581-591. PMID: 22961293
435. Zhou R, Wang M, Huang H, et al. Lower Vitamin D Status Is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018; 10: 277. PMID: 29495586
436. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 205-221. PMID: 23456138
437. Qi D, Nie XL, Wu S, et al. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0174298. PMID: 28358827
438. Cheng P, Wang L, Ning S, et al. Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2018; 120: 1181-1188. PMID: 30401005
439. Nagao M, Moriyama Y, Yamagishi K, et al. JACC Study Group. Relation of serum α- and γ-tocopherol levels to cardiovascular disease-related mortality among Japanese men and women. *J Epidemiol* 2012; 22: 402-410. PMID: 22672959
440. Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 1069-1091. PMID: 30475962
441. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Parohan M, et al. Dietary and circulating vitamin C, vitamin E, β-carotene and risk of total cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutr* 2019; 22: 1872-1887. PMID: 30630552
442. Chen GC, Lu DB, Pang Z, et al. Vitamin C intake, circulating vitamin C and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000329. PMID: 24284213
443. Kubota Y, Iso H, Date C, et al. Dietary intakes of antioxidant vitamins and mortality from cardiovascular disease: The Japan Collaborative Cohort Study (JACC) study. *Stroke* 2011; 42: 1665-1672. PMID: 21512181
444. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1508-1520. PMID: 15585762
445. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D supplementation, serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 87. PMID: 30050908
446. Dibaba DT. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2019; 77: 890-902. PMID: 31407792
447. Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, et al. Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 354-363. PMID: 25779938
448. Ashor AW, Siervo M, Lara J, et al. Antioxidant vitamin supplementation reduces arterial stiffness in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr* 2014; 144: 1594-1602. PMID: 25098780
449. Salonen RM, Nyyssönen K, Kaikkonen J, et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: The Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 2003; 107: 947-953. PMID: 12600905
450. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, et al. Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: Evidence from animal and human studies. *Front Pharmacol* 2017; 8: 444. PMID: 28725195
451. Wong SK, Kamisah Y, Mohamed N, et al. Potential role of tocotrienols on non-communicable diseases: A review of current evidence. *Nutrients* 2020; 12: 259. PMID: 31963885
452. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-314. PMID: 20194237
453. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: A meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 765-776. PMID: 31215980
454. Swart KM, Lips P, Brouwer IA, et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2018; 107: 1043-1053. PMID: 29868916
455. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348: g2035. PMID: 24690624
456. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1931-1942. PMID: 21677037
457. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, et al. RECORD Trial Group. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 746-755. PMID: 25057156
458. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017-2023. PMID: 12814711
459. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, et al. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1552-1556. PMID: 15277288
460. Ashor AW, Brown R, Keenan PD, et al. Limited evidence for a beneficial effect of vitamin C supplementation on biomarkers of cardiovascular diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Res* 2019; 61: 1-12. PMID: 30683434
461. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2570-2584. PMID: 29852980
462. Bleys J, Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 880-887. PMID: 17023716
463. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e56803. PMID: 23437244
464. Khan SU, Khan MU, Riaz H, et al. Effects of nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes: An umbrella review and evidence map. *Ann Intern Med* 2019; 171: 190-198. PMID: 31284304
465. HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1338-1347. PMID: 15769967
466. Lee DH, Folsom AR, Harnack L, et al. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1194-1200. PMID: 15531665
467. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2432-2440. PMID: 12435256
468. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c5702. PMID: 21051774
469. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2123-2133. PMID: 18997197
470. 内閣府食品安全委員会. ビタミンＡの過剰摂取による影響. https://www.fsc.go.jp/topics/factsheet-vitamin-a.pdf
471. Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke* 1995; 26: 767-773. PMID: 7740564
472. Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, et al. The impact of alcohol and hy-

pertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995; 26: 368-372. PMID: 7886708
473. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836-2844. PMID: 12070110
474. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579-588. PMID: 12578491
475. Iso H, Baba S, Mannami T, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004; 35: 1124-1129. PMID: 15017008
476. Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, et al. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: The Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2008; 39: 2936-2942. PMID: 18617651
477. Patra J, Taylor B, Irving H, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types －a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; 10: 258. PMID: 20482788
478. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d671. PMID: 21343207
479. Zheng YL, Lian F, Shi Q, et al. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health* 2015; 15: 773. PMID: 26264040
480. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, et al. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016; 14: 178. PMID: 27881167
481. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 831-845. PMID: 29524110
482. Yoon SJ, Jung JG, Lee S, et al. The protective effect of alcohol consumption on the incidence of cardiovascular diseases: is it real? A systematic review and meta-analysis of studies conducted in community settings. *BMC Public Health* 2020; 20: 90. PMID: 31964375
483. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 633-644. PMID: 20142394
484. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, et al. Do "moderate" drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Stud Alcohol Drugs* 2016; 77: 185-198. PMID: 26997174
485. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, et al. Alcohol Consumption and Mortality From Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Stud Alcohol Drugs* 2017; 78: 375-386. PMID: 28499102
486. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014; 349: g4164. PMID: 25011450
487. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019; 393: 1831-1842. PMID: 30955975
488. Rumgay H, Shield K, Charvat H, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1071-1080. PMID: 34270924
489. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1015-1035. PMID: 30146330
490. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 2024-2035. PMID: 19454641
491. Kubota Y, Iso H, Yamagishi K, et al. JPHC Study Group. Daily Total Physical Activity and Incident Cardiovascular Disease in Japanese Men and Women: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Circulation* 2017; 135: 1471-1473. PMID: 28396381
492. Inoue M, Iso H, Yamamoto S, et al. Daily total physical activity level and premature death in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Ann Epidemiol* 2008; 18: 522-530. PMID: 18504139
493. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 846-984. PMID: 30135334
494. 厚生労働省．健康づくりのための身体活動基準2013．https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xple-att/2r9852000002xpqt.pdf
495. 厚生労働省．平成29年国民健康・栄養調査結果の概要．2018. https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000351576.pdf
496. Takamiya T, Inoue S. Trends in Step-determined Physical Activity among Japanese Adults from 1995 to 2016. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51: 1852-1859. PMID: 30933002
497. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 2012; 380: 247-257. PMID: 22818937
498. Ikeda N, Inoue M, Iso H, et al. Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: a comparative risk assessment. *PLoS Med* 2012; 9: e1001160. PMID: 22291576
499. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380: 219-229. PMID: 22818936
500. Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37: 540-542. PMID: 22540258
501. Kikuchi H, Inoue S, Odagiri Y, et al. Japan Public Health Centre (JPHC) study group. Occupational sitting time and risk of all-cause mortality among Japanese workers. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 519-528. PMID: 26575417
502. Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ* 2019; 365: l1495. PMID: 30995986
503. Ikehara S, Iso H, Wada Y, et al. Television viewing time and mortality from stroke and coronary artery disease among Japanese men and women – The Japan Collaborative Cohort Study. *Circ J* 2015; 79: 2389-2395. PMID: 26346284
504. Hayasaka S, Shibata Y, Ishikawa S, et al. Physical activity and all-cause mortality in Japan: the Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol* 2009; 19: 24-27. PMID: 19164869
505. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport* 2010; 13: 496-502. PMID: 20005170
506. Amagasa S, Machida M, Fukushima N, et al. Is objectively measured light-intensity physical activity associated with health outcomes after adjustment for moderate-to-vigorous physical activity in adults? A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018; 15: 65. PMID: 29986718
507. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 Suppl: S76-S99. PMID: 24222015
508. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-1227. PMID: 11559268
509. Koba S, Tanaka H, Maruyama C, et al. Physical activity in the Japan population: Association with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 833-845. PMID: 21946534
510. Igarashi Y, Akazawa N, Maeda S. Effects of Aerobic Exercise Alone on Lipids in Healthy East Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26: 488-503. PMID: 30381613
511. Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, et al. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1786-1797. PMID: 17637702
512. Yagi S, Kadota M, Aihara KI, et al. Association of lower limb muscle mass and energy expenditure with visceral fat mass in healthy men. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 27. PMID: 24571923
513. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, et al. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281: 1722-1727. PMID: 10328073
514. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119-1131. PMID: 28845751
515. 日本循環器学会，日本糖尿病学会．糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント．2020．https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/01/jcs_jds_statement_20220114.pdf
516. 日本循環器学会，日本肺癌学会，日本癌学会，日本呼吸器学会．禁煙治療のための標準手順書 第8.1版（2021年9月）．https://www.j-circ.or.jp/kinen/anti_smoke_std/pdf/anti_smoke_std_rev8_1_.pdf
517. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. J-LIT Study Group. Large

scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66: 1087-1095. PMID: 12499611
518. Baba S, Iso H, Mannami T, et al. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 207-213. PMID: 16575274
519. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018; 360: j5855. PMID: 29367388
520. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, et al. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2019; 322: 642-650. PMID: 31429895
521. Wang X, Dong JY, Cui R, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Smoking cessation, weight gain and risk of cardiovascular disease. *Heart* 2022; 108: 375-381. PMID: 34083407
522. Cho JH, Kwon HM, Park SE, et al. Protective effect of smoking cessation on subsequent myocardial infarction and ischemic stroke independent of weight gain: A nationwide cohort study. *PLoS One* 2020; 15: e0235276. PMID: 32673331
523. Lam TH, He Y. Passive smoking and coronary heart disease: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 993-996. PMID: 9406675
524. Steenland K, Thun M, Lally C, et al. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996; 94: 622-628. PMID: 8772680
525. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95: 2374-2379. PMID: 9170399
526. Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 199: 106-115. PMID: 26188829
527. Tan CE, Glantz SA. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: A meta-analysis. *Circulation* 2012; 126: 2177-2183. PMID: 23109514
528. Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 482-491. PMID: 18669427
529. Picavet P, Haziza C, Lama N, et al. Comparison of the Pharmacokinetics of Nicotine Following Single and *Ad Libitum* Use of a Tobacco Heating System or Combustible Cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2016; 18: 557-563. PMID: 26438645
530. Lau YK, Okawa S, Meza R, et al. Nicotine dependence of cigarette and heated tobacco users in Japan, 2019: a cross-sectional analysis of the JASTIS Study. *Tob Control* 2022; 31: e50-e56. PMID: 33741741
531. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, et al. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1050-1052. PMID: 28531246
532. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 6651. PMID: 34205612
533. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 1219-1228. PMID: 30823865
534. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control* 2018; 27 Suppl: s13-s19. PMID: 30206183
535. Bahekar AA, Singh S, Saha S, et al. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 830-837. PMID: 17967586
536. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 2079-2086. PMID: 18807098
537. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013; 84 Suppl: S24-S29. PMID: 23631582
538. Senba T, Kobayashi Y, Inoue K, et al. The association between self-reported periodontitis and coronary heart disease —From MY Health Up Study—. *J Occup Health* 2008; 50: 283-287. PMID: 18413975
539. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554-1560. PMID: 11063387
540. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138 Suppl: S534-S536. PMID: 10539867
541. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67 Suppl: 1138-1142. PMID: 8910832
542. Amar S, Gokce N, Morgan S, et al. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1245-1249. PMID: 12763762
543. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, et al. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406-1410. PMID: 10989403
544. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 2520-2544. PMID: 22514251
545. Stewart S, Keates AK, Redfern A, et al. Seasonal variations in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 654-664. PMID: 28518176
546. Atsumi A, Ueda K, Irie F, et al. Relationship between cold temperature and cardiovascular mortality, with assessment of effect modification by individual characteristics: Ibaraki Prefectural Health Study. *Circ J* 2013; 77: 1854-1861. PMID: 23595035
547. Okuno T, Aoki J, Tanabe K, et al. J-MINUET investigators. Association of onset-season with characteristics and long-term outcomes in acute myocardial infarction patients: results from the Japanese registry of acute myocardial infarction diagnosed by universal definition (J-MINUET) substudy. *Heart Vessels* 2019; 34: 1899-1908. PMID: 31129873
548. Tanaka H, Shinjo M, Tsukuma H, et al. Seasonal variation in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Okinawa and Osaka: the possible role of air temperature. *J Epidemiol* 2000; 10: 392-398. PMID: 11210108
549. Akioka H, Yufu K, Teshima Y, et al. Seasonal variations of weather conditions on acute myocardial infarction onset: Oita AMI Registry. *Heart Vessels* 2019; 34: 9-18. PMID: 29967953
550. Yoneyama K, Nakai M, Higuma T, et al. Weather temperature and the incidence of hospitalization for cardiovascular diseases in an aging society. *Sci Rep* 2021; 11: 10863. PMID: 34035376
551. Yamaji K, Kohsaka S, Morimoto T, et al. J-PCI Registry Investigators. Relation of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction to Daily Ambient Temperature and Air Pollutant Levels in a Japanese Nationwide Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Am J Cardiol* 2017; 119: 872-880. PMID: 28089413
552. Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 627-642. PMID: 26461967
553. WHO. Ambient (outdoor) air quality and health. World Health Organization, 2021. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health
554. Michikawa T, Ueda K, Takami A, et al. Japanese Nationwide Study on the Association Between Short-term Exposure to Particulate Matter and Mortality. *J Epidemiol* 2019; 29: 471-477. PMID: 30369511
555. Kojima S, Michikawa T, Matsui K, et al. Japanese Circulation Society With Resuscitation Science Study (JCS-ReSS) Group. Association of Fine Particulate Matter Exposure With Bystander-Witnessed Out-of-Hospital Cardiac Arrest of Cardiac Origin in Japan. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e203043. PMID: 32301991
556. Adar SD, Filigrana PA, Clements N, et al. Ambient Coarse Particulate Matter and Human Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Environ Health Rep* 2014; 1: 258-274. PMID: 25152864
557. Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst* 2009; 140: 5-114. PMID: 19627030
558. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ* 2014; 348: f7412. PMID: 24452269
559. Ueda K, Nagasawa SY, Nitta H, et al. NIPPON DATA80 Research Group. Exposure to particulate matter and long-term risk of cardiovascular mortality in Japan: NIPPON DATA80. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 246-254. PMID: 22075540
560. Nishiwaki Y, Michikawa T, Takebayashi T, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Long-term exposure to particulate matter in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: the JPHC Study. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 296-309. PMID: 23171730
561. Kaufman JD, Elkind MSV, Bhatnagar A, et al. Guidance to Reduce the Cardiovascular Burden of Ambient Air Pollutants: A Policy State-

ment From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142: e432-e447. PMID: 33147996
562. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 83-93. PMID: 25492627
563. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: Every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-1225. PMID: 15007008
564. Birnbach B, Höpner J, Mikolajczyk R. Cardiac symptom attribution and knowledge of the symptoms of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 445. PMID: 33054718
565. 森本明子，宮松直美，岡村智教，他．一般集団における高血圧，脂質異常症，糖尿病既往の集積と脳卒中発作時症状の認識．日循予防誌 2010; 45: 143-149.
566. Iwami T, Nichol G, Hiraide A, et al. Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: A large-scale population-based study. *Circulation* 2009; 119: 728-734. PMID: 19171854
567. Shirasawa T, Ochiai H, Yoshimoto T, et al. Cross-sectional study of associations between normal body weight with central obesity and hyperuricemia in Japan. *BMC Endocr Disord* 2020; 20: 2. PMID: 31906920
568. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 102-110. PMID: 20824805
569. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2013; 8: e56864. PMID: 23437258
570. Yuan H, Yu C, Li X, et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4198-4207. PMID: 26308292
571. Zhu P, Liu Y, Han L, et al. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One* 2014; 9: e100801. PMID: 24959886
572. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: A prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1546-1551. PMID: 15277287
573. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. *Stroke* 2006; 37: 1503-1507. PMID: 16675740
574. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 170-180. PMID: 20191515
575. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13. PMID: 10391820
576. Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 136-143. PMID: 10813506
577. Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, et al. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 461-468. PMID: 11855580
578. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005; 2: e76. PMID: 15783260
579. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2831-2838. PMID: 25788527
580. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ* 2013; 347: f4262. PMID: 23869090
581. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 407-416. PMID: 26821629
582. White J, Sofat R, Hemani G, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 327-336. PMID: 26781229
583. Grimaldi-Bensouda L, Alpérovitch A, Aubrun E, et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 836-842. PMID: 24395556
584. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension* 2016; 67: 535-540. PMID: 26865199
585. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1368-1372. PMID: 24665118
586. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72: 744-760. PMID: 32391934
587. Tanaka H, Date C, Chen H, et al. A brief review of epidemiological studies on ischemic heart disease in Japan. *J Epidemiol* 1996; 6 Suppl: S49-S59. PMID: 8800274
588. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156. PMID: 11253156
589. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 722-727. PMID: 17634318
590. Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20: 992-993. PMID: 33003255
591. 長寿科学振興財団．健康長寿ネット：フレイルとは．https://www.tyojyu.or.jp/net/byouki/frailty/about.html
592. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186. PMID: 5349366
593. Scott A. Screening for malnutrition in the community: the MUST tool. *Br J Community Nurs* 2008; 13: 406-412. PMID: 19024035
594. Ferguson M, Capra S, Bauer J, et al. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999; 15: 458-464. PMID: 10378201
595. WHO. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. World Health Organization, 2003.
596. Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, et al. Is this patient taking the treatment as prescribed? *JAMA* 1993; 269: 2779-2781. PMID: 8492406
597. 日本老年薬学会，高齢者の多剤処方見直しのための医師・薬剤師連携ガイド作成に関する研究研究班 編．ポリファーマシー見直しのための医師・薬剤師連携ガイド．南山堂 2018: 39-43.
598. Van Nes MC, Herrmann FR, Gold G, et al. Does the mini nutritional assessment predict hospitalization outcomes in older people? *Age Ageing* 2001; 30: 221-226. PMID: 11443023
599. 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング．高齢者高血圧診療ガイドライン 2017．日老医誌 2017; 54: 236-298.
600. 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング．高齢者脂質異常症診療ガイドライン 2017．日老医誌 2018; 55: 464-538. PMID: 29070783
601. Giral P, Neumann A, Weill A, et al. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J* 2019; 40: 3516-3525. PMID: 31362307
602. 日本老年医学会，日本糖尿病学会．高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017．南江堂 2017.
603. Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, et al. Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18: 1458-1462. PMID: 30225857
604. 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング．高齢者肥満症診療ガイドライン 2018．日老医誌 2018; 55: 464-538. PMID: 30542016
605. Zamboni M, Rubele S, Rossi AP. Sarcopenia and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22: 13-19. PMID: 30461451
606. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, et al. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr* 2015; 15: 154. PMID: 26626157
607. Vásquez-Morales A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Eccentric exercise as preventive physical option in people over 65 years: a systematic review of the scientific literature. [Article in Spanish] *Enferm Clin* 2013; 23: 48-55. PMID: 23517747
608. Saum KU, Schöttker B, Meid AD, et al. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: e27-e32. PMID: 28024089
609. 厚生労働省．高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）(2018年5月).
610. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: Analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 761-762. PMID: 22998384

611. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 425-430. PMID: 22212467
612. Lakey SL, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Antidepressant use, depressive symptoms, and incident frailty in women aged 65 and older from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 854-861. PMID: 22568404
613. Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 522. PMID: 16916809
614. Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, et al. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. *BMJ* 2001; 323: 1340-1343. PMID: 11739221
615. 荒井秀典，長寿医療研究開発費事業（27-23）：要介護高齢者，フレイル高齢者，認知症高齢者に対する栄養療法，運動療法，薬物療法に関するガイドライン作成に向けた調査研究班．フレイル診療ガイド2018年版．日本老年医学会 2018: 4-8.
616. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13: 78. PMID: 25880068
617. WHO. The world health report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization, 2002.
618. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, et al. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1250-1255. PMID: 8857921
619. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716. PMID: 12460094
620. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143. PMID: 11877368
621. Sloan FA, Trogdon JG, Curtis LH, et al. The effect of dementia on outcomes and process of care for Medicare beneficiaries admitted with acute myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 173-181. PMID: 14728624
622. 日本神経学会 監修．認知症疾患診療ガイドライン 2017．医学書院 2017: 63-64.
623. 日本老年医学会．「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明」2012．https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/pdf/jgs-tachiba2012.pdf
624. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612. PMID: 8026046
625. Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, et al. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol* 1996; 78: 9-14. PMID: 8712126
626. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: A report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med* 1998; 158: 981-988. PMID: 9588431
627. Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 3034-3038. PMID: 11748096
628. Marso SP, Gowda M, O'Keefe JH, et al. Improving in-hospital mortality in the setting of an increasing risk profile among patients undergoing catheter-based reperfusion for an acute myocardial infarction without cardiogenic shock. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 711-716. PMID: 14660825
629. Kimura Y, Takishita S, Muratani H, et al. Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Intern Med* 1998; 37: 736-745. PMID: 9804080
630. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Sex differences in early mortality of patients undergoing primary stenting for acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 217-221. PMID: 16501282
631. Fukiyama K, Kimura Y, Wakugami K, et al. Incidence and long-term prognosis of initial stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2000; 23: 127-135. PMID: 10770259
632. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama study. *Stroke* 2003; 34: 2349-2354. PMID: 12958323
633. 厚生労働省．平成29年（2017）患者調査の概況．2019．https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/kanja.pdf
634. 厚生労働省．令和元年簡易生命表の概況．2020．https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life19/dl/life19-15.pdf
635. 厚生労働省．令和元年（2019）人口動態統計（確定数）の概況．2020．https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/dl/15_all.pdf
636. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: Potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004; 110: 2824-2830. PMID: 15492318
637. Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, et al. Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: A pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e001974. PMID: 23316288
638. 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* 2008; 117: 494-502. PMID: 18172039
639. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: Results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121: 1069-1077. PMID: 20176986
640. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, et al. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: A sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 909-919. PMID: 22732744
641. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004; 350: 1579-1582. PMID: 15071140
642. Edison RJ, Muenke M. Gestational exposure to lovastatin followed by cardiac malformation misclassified as holoprosencephaly. *N Engl J Med* 2005; 352: 2759. PMID: 15987932
643. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1035. PMID: 25784688
644. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Stroke* 2010; 41: 203-209. PMID: 19940278
645. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res* 2010; 33: 1238-1243. PMID: 20927111
646. Kato M, Noda M, Mizoue T, et al. JPHC Study Group. Diagnosed diabetes and premature death among middle-aged Japanese: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *BMJ Open* 2015; 5: e007736. PMID: 25941187
647. 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* 2006; 70: 513-517. PMID: 16636482
648. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014; 57: 1542-1551. PMID: 24859435
649. Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, et al. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease ―Comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study. *Circ J* 2009; 73: 2258-2263. PMID: 19838005
650. Honjo K, Iso H, Tsugane S, et al. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob Control* 2010; 19: 50-57. PMID: 20008160
651. Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, et al. EPOCH-JAPAN Research Group. Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 480-491. PMID: 22517421
652. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011; 378: 1297-1305. PMID: 21839503
653. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*

2000; 343: 16-22. PMID: 10882764
654. Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM, et al. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. *JAMA* 2011; 306: 62-69. PMID: 21730242
655. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. PMID: 22115901
656. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1777-1803. PMID: 26246459
657. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 170-179. PMID: 15632267
658. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 589-604. PMID: 21747128
659. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 199-210. PMID: 7494882
660. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333. PMID: 12117397
661. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD002229. PMID: 25754617
662. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221-1231. PMID: 27028912
663. 日本産科婦人科学会，日本女性医学学会．ホルモン補充療法ガイドライン 2017年版．日本産科婦人科学会 2017.
664. Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2660-2668. PMID: 18826989
665. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364: k4810. PMID: 30626577
666. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103-111. PMID: 17333341
667. 日本女性医学学会．女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針 2018年度版．診断と治療社 2018.
668. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989; 79: 225-232. PMID: 2914343
669. Ohmura H, Fukushima Y, Mizuno A, et al. Estimated Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome: Multicenter Registration Study in Japan. *Int Heart J* 2017; 58: 88-94. PMID: 28123161
670. Harada-Shiba M, Ako J, Arai H, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the EXPLORE-J study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 362-368. PMID: 30270072
671. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478-3490. PMID: 23956253
672. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, et al. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 667-674. PMID: 20534948
673. Mabuchi H. Half a Century Tales of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 189-207. PMID: 28179607
674. Ohta N, Hori M, Takahashi A, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with *LDLR* mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 547-555. PMID: 27206942
675. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al. Hokuriku FH Study Group. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 2011; 214: 404-407. PMID: 21146822
676. Tada H, Hori M, Matsuki K, et al. Achilles Tendon Thickness Assessed by X-ray Predicting a Pathogenic Mutation in Familial Hypercholesterolemia Gene. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29: 816-824. PMID: 34193720
677. Michikura M, Ogura M, Yamamoto M, et al. Achilles Tendon Ultrasonography for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia Among Japanese Subjects. *Circ J* 2017; 81: 1879-1885. PMID: 28652530
678. 日本超音波医学会・日本動脈硬化学会合同用語診断基準委員会，アキレス腱計測標準化小委員会．成人家族性高コレステロール血症スクリーニングに用いる「超音波法によるアキレス腱厚測定」の標準的評価法（2018年7月22日公示）.
679. 日本小児科学会・日本動脈硬化学会合同小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン作成ワーキンググループ．小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022．https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/FH_G_P2022.pdf
680. Tada H, Nomura A, Ogura M, et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 791-801. PMID: 33907061
681. Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular pathogenesis, clinical spectrum, diagnosis, and disease-modifying treatments. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28: 905-925. PMID: 33967188
682. Li F, Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: 850-856. PMID: 30866656
683. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331-340. PMID: 25282519
684. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015; 36: 2996-3003. PMID: 26330422
685. Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, et al. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017; 7: 238. PMID: 28331223
686. Uauy R, Vega GL, Grundy SM, et al. Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: Lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover. *J Pediatr* 1988; 113: 387-392. PMID: 3397806
687. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013; 128: 2113-2120. PMID: 24014831
688. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124: 2202-2207. PMID: 21986285
689. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 148-156. PMID: 17215532
690. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 402-411. PMID: 28154305
691. Ogura M, Makino H, Kamiya C, et al. Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis* 2016; 254: 179-183. PMID: 27755983
692. 日本腎臓学会．エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2018．東京医学社 2018.
693. 厚生労働省．腎疾患対策検討会報告書～腎疾患対策の更なる推進を目指して～（平成30年7月）．https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000172968_00002.html
694. Tanaka K, Watanabe T, Takeuchi A, et al. CKD-JAC Investigators. Cardiovascular events and death in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017; 91: 227-234. PMID: 27884399
695. Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 2283-2296. PMID: 35929483
696. 花房規男，阿部雅紀，常喜信彦，他．わが国の慢性透析療法の現況（2020年12月31日現在）．透析会誌 2021; 54: 611-657.
697. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992. PMID: 19339088
698. Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 32-38. PMID: 20416999

699. Ohsawa M, Tanno K, Itai K, et al. Comparison of predictability of future cardiovascular events between chronic kidney disease (CKD) stage based on CKD epidemiology collaboration equation and that based on modification of diet in renal disease equation in the Japanese general population—Iwate KENCO Study. *Circ J* 2013; 77: 1315-1325. PMID: 23428718
700. Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 197-203. PMID: 22892396
701. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663. PMID: 15037495
702. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-236. PMID: 15954912
703. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081. PMID: 20483451
704. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
705. Levey AS, Grams ME, Inker LA. Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; 386: 2120-2128. PMID: 35648704
706. Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, et al. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study. *Hypertens Res* 2011; 34: 1106-1110. PMID: 21796127
707. Yamamoto T, Nakayama M, Miyazaki M, et al. Relationship between low blood pressure and renal/cardiovascular outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease under nephrologist care: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 878-886. PMID: 25648765
708. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446. PMID: 32970396
709. Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 2352-2361. PMID: 34272327
710. 日本糖尿病学会．糖尿病治療における SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation（2022年7月26日改訂）．http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf
711. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-2263. PMID: 34449181
712. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229. PMID: 33264825
713. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 474-484. PMID: 35023547
714. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656. PMID: 9614255
715. 原光彦．小児肥満症診療ガイドライン策定と肥満症対策．肥満研究 2020; 26: 328-332.
716. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 327: 1077-1081. PMID: 2871345
717. Tanaka Y, Kikuchi T, Nagasaki K, et al. Lower birth weight and visceral fat accumulation are related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japanese children. *Hypertens Res* 2005; 28: 529-536. PMID: 16231759
718. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008; 117: 3171-3180. PMID: 18559702
719. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017; 140: e20171904. PMID: 28827377
720. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34: 1887-1920. PMID: 27467768
721. 菊池透，長崎啓祐，小川洋平，他．日本人小児の性別学年別血圧基準値の検討（見附スタディから）．小児高血圧研会誌 2011; 8: 21-25.
722. 菊池透，長崎啓祐，樋浦誠，他．小児肥満における血圧測定の有用性の検討．肥満研究 2005; 11: 69-73.
723. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 707-719. PMID: 18784945
724. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: Analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension* 2007; 50: 392-395. PMID: 17592068
725. Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, et al. Lower birth weight associated with current overweight status is related with the metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res* 2007; 30: 627-634. PMID: 17785931
726. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: The role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47: 502-508. PMID: 16415374
727. Leyvraz M, Chatelan A, da Costa BR, et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 1796-1810. PMID: 29955869
728. Okada T, Murata M, Yamauchi K, et al. New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: the nationwide study. *Pediatr Int* 2002; 44: 596-601. PMID: 12421254
729. Abe Y, Okada T, Sugiura R, et al. Reference ranges for the non-high-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese children and adolescents. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 669-675. PMID: 25739922
730. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102: 374-379. PMID: 10908207
731. 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．日本動脈硬化学会 2022: 157-165.
732. Groselj U, Kovac J, Sustar U, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis* 2018; 277: 383-391. PMID: 30270075
733. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 2301-2311. PMID: 36059237
734. 宮崎あゆみ，小栗絢子，市村昇悦．Non-HDL コレステロール値からみた家族性高コレステロール血症児頻度の考察．日小循誌 2019; 35: 112-118.
735. Matsunaga K, Mizobuchi A, Ying Fu H, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29: 839-849. PMID: 34176852
736. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 316: 645-655. PMID: 27532919
737. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 1547-1556. PMID: 31618540
738. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: The younger, the better. *Circulation* 2007; 116: 664-668. PMID: 17664376
739. 大竹明，菅野崇，栗原雄司，他．小児家族性高コレステロール血症に対するピタバスタチンの安全性及び有効性．日児誌 2020; 124: 1499-1508.
740. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1039-1049. PMID: 18356555
741. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circ J* 2008; 72: 1874-1878. PMID: 18812676
742. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-889. PMID: 2314422
743. Asayama K, Hayashibe H, Endo A, et al. Threshold values of visceral fat and waist girth in Japanese obese children. *Pediatr Int* 2005; 47: 498-504. PMID: 16190954
744. Hara M, Saitou E, Iwata F, et al. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese schoolchil-

dren. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 127-132. PMID: 12226553
745. 日本学校保健会．成長曲線活用の実際：成長曲線に基づく児童生徒等の健康管理の手引．日本学校保健会 2018: 10-20.
746. 朝山光太郎，村田光範，大関武彦，他．小児肥満症の判定基準：小児適正体格検討委員会よりの提言．肥満研究 2002; 8: 204-211.
747. 日本肥満学会．小児肥満症診療ガイドライン 2017．ライフサイエンス出版 2017.
748. 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「小児期のメタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立および効果的介入に関するコホート研究」平成17年度総合研究報告書．2006: 1-4.
749. 原光彦，斉藤恵美子，田村幸子，他．肥満小児における早期動脈硬化の評価について―総頸動脈エコー法を用いて．肥満研究 2006; 12: 25-30.
750. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290: 2277-2283. PMID: 14600186
751. 原光彦．杉並区小児生活習慣病予防健診の実施成績．東京都予防医学協会．東京都予防医学協会年報2021年版．2021: 49-53.
752. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl: 28-46. PMID: 29999228
753. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37: 111-115. PMID: 9492119
754. 日本糖尿病学会．糖尿病治療ガイド 2020-2021．文光堂 2020: 22-30.
755. TODAY Study Group. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 416-426. PMID: 34320286
756. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, et al. Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. *JAMA Pediatr* 2018; 172: e180030. PMID: 29507955
757. 日本循環器学会 / 日本心臓血管外科学会．2020年改訂版 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン．2020. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Fukazawa_Kobayashi.pdf
758. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e927-e999. PMID: 28356445
759. Harmon KG, Asif IM, Klossner D, et al. Incidence of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes. *Circulation* 2011; 123: 1594-1600. PMID: 21464047
760. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, et al. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1636-1643. PMID: 24583295
761. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, et al. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004; 141: 829-834. PMID: 15583223
762. 日本スポーツ振興センター．学校における突然死予防必携－改訂版．2011.
763. Drezner JA, Harmon KG, Borjesson M. Incidence of sudden cardiac death in athletes: where did the science go? *Br J Sports Med* 2011; 45: 947-948. PMID: 21670069
764. 新居正基．先天性冠動脈疾患．日小循誌 2016; 32: 95-113.
765. Mitani Y, Ohta K, Yodoya N, et al. Public access defibrillation improved the outcome after out-of-hospital cardiac arrest in school-age children: a nationwide, population-based, Utstein registry study in Japan. *Europace* 2013; 15: 1259-1266. PMID: 23603306
766. 鮎澤衛．学校心臓検診の現状と課題．日医師会誌 2012; 141: 1534-1536.
767. Frommelt P, Lopez L, Dimas VV, et al. Recommendations for Multimodality Assessment of Congenital Coronary Anomalies: A Guide from the American Society of Echocardiography: Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Japanese Society of Echocardiography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 259-294. PMID: 32143778
768. Brothers JA, Frommelt MA, Jaquiss RDB, et al. Expert consensus guidelines: Anomalous aortic origin of a coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 1440-1457. PMID: 28274557
769. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e637-e697. PMID: 30586768
770. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1086-1090. PMID: 14670776
771. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl: 545-553. PMID: 10852853
772. Neufeld EJ, Mietus-Snyder M, Beiser AS, et al. Passive cigarette smoking and reduced HDL cholesterol levels in children with high-risk lipid profiles. *Circulation* 1997; 96: 1403-1407. PMID: 9315524
773. Kallio K, Jokinen E, Saarinen M, et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 196-203. PMID: 20197510
774. Doubeni CA, Reed G, Difranza JR. Early course of nicotine dependence in adolescent smokers. *Pediatrics* 2010; 125: 1127-1133. PMID: 20439592
775. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 11-29. PMID: 12920698
776. 健康・体力づくり事業財団．最新たばこ情報：未成年の喫煙. https://www.health-net.or.jp/tobacco/statistics/minors_smoking.html
777. Wang TW, Gentzke AS, Creamer MR, et al. Tobacco product use and associated factors among middle and high school student — United States, 2019. *MMWR Surveill Summ* 2019; 68: 1-22. PMID: 31805035
778. 日本呼吸器学会．加熱式タバコや電子タバコに関する日本呼吸器学会の見解と提言．https://www.jrs.or.jp/information/file/hikanetsu_kenkai_kaitei.pdf
779. Selph S, Patnode C, Bailey SR, et al. Primary care-relevant interventions for tobacco and nicotine use prevention and cessation in children and adolescents: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020; 323: 1599-1608. PMID: 32343335
780. 伊藤貞嘉，佐々木敏 監修．日本人の食事摂取基準2020年版．第一出版 2020: 78-84.
781. 原光彦，斉藤恵美子，高橋昌里．肥満小児における血清エイコサペンタエン酸(EPA) と早期動脈硬化について．厚生労働科学研究費補助金循循環器疾患･糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「未成年者，特に幼児，小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究」平成26年度報告書．2015: 86-90. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/143031/201412025A/201412025A0005.pdf
782. 文部科学省．2019年度「つながる食育推進事業」成果報告書. https://www.mext.go.jp/content/20200520-mxt_kenshoku-100003361_3.pdf
783. Yoshinaga M, Miyazaki A, Aoki M, et al. Promoting physical activity through walking to treat childhood obesity, mainly for mild to moderate obesity. *Pediatr Int* 2020; 62: 976-984. PMID: 32304151
784. 森丘保典，窪康之，熊川大介，他．令和元年度日本スポーツ協会スポーツ医・科学研究報告IV 発育期のスポーツ活動のあり方に関する研究：アスリート育成モデルの構築～（第2報）：発育期の運動･スポーツ実施に関する研究動向について．日スポーツ協会スポーツ医科研報集 2019: 4-17.
785. 日本体育協会 監修，竹中晃二 編．アクティブチャイルド60min.―子どもの身体活動ガイドライン―．サンライフ企画 2010: 29-37.
786. Tremblay MS, Leblanc AG, Janssen I, et al. Canadian sedentary behaviour guidelines for children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36: 59-64. PMID: 21326378
787. Sekine M, Yamagami T, Handa K, et al. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev* 2002; 28: 163-170. PMID: 11952652
788. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health* 2015; 1: 40-43. PMID: 29073412
789. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847. PMID: 9603539
790. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-753. PMID: 18212285
791. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, et al. Impact of intima-media thickness progression in the common carotid arteries on the risk of incident cardiovascular diseas in the Suita Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e007720. PMID: 29858361
792. Katakami N, Mita T, Gosho M, et al. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 1053-1066. PMID: 29445076

793. Kojima I, Ninomiya T, Hata J, et al. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: The Hisayama study. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 966-973. PMID: 24727729
794. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, et al. Collaborative group for the Japan Brachial-Ankle pulse wave VELocity individual participant data meta-analysis of prospective studies to examine the significance of the Ankle-Brachial Index (J-BAVEL-ABI). Ankle-brachial index measured by oscillometry is predictive for cardiovascular disease and premature death in the Japanese population: An individual participant data meta-analysis. *Atherosclerosis* 2018; 275: 141-148. PMID: 29902702
795. Ninomiya T, Kojima I, Doi Y, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 2013; 31: 477-483. PMID: 23615210
796. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, et al. Collaborative Group for J-BAVEL (Japan Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies). Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension* 2017; 69: 1045-1052. PMID: 28438905
797. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, et al. Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: A multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis* 2015; 242: 461-468. PMID: 26295798
798. Miyoshi T, Ito H, Shirai K, et al. CAVI-J (Prospective Multicenter Study to Evaluate Usefulness of Cardio-Ankle Vascular Index in Japan) investigators. Predictive value of the cardio-ankle vascular index for cardiovascular events in patients at cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020103. PMID: 34369198
799. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J Intern Med* 2002; 252: 247-254. PMID: 12270005
800. 日本動脈硬化学会．動脈硬化性疾患発症予測ツールこれりすくん Web版（一般向け）．https://www.j-athero.org/jp/general/ge_tool/
801. Bækgaard JS, Viereck S, Møller TP, et al. The Effects of Public Access Defibrillation on Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review of Observational Studies. *Circulation* 2017; 136: 954-965. PMID: 28687709
802. 日本心臓財団．AED で助かる命：AED の設置基準の条件．https://www.jhf.or.jp/check/aed/arrangement/