

第73回日本産科婦人科学会学術講演会
「専攻医教育プログラム」2021年4月22日

女性医学からみた脂質異常症の予防と治療



SWAN Plaza is the Patient and Family Support
Center for Welfare, Advice and Arrangements
in Niigata City General Hospital

新潟市民病院

産婦人科、患者総合支援センター(スワンプラザ)

倉林 工

第73回日本産科婦人科学会学術講演会

「専攻医教育プログラム」

女性医学からみた脂質異常症

の予防と治療

COI 開示

発表者名： 倉林 工

今回の講演に関連して、開示すべきCOIはありません。

当資料の無断転載・無断使用を固く禁じます
(以下全てのスライドについて同じ)

＜本日の講演＞

女性医学からみた脂質異常症の予防と治療

1. 脂質異常症のハイリスク群
2. 脂質異常症の診断
3. 脂質異常症の治療



2018年度版

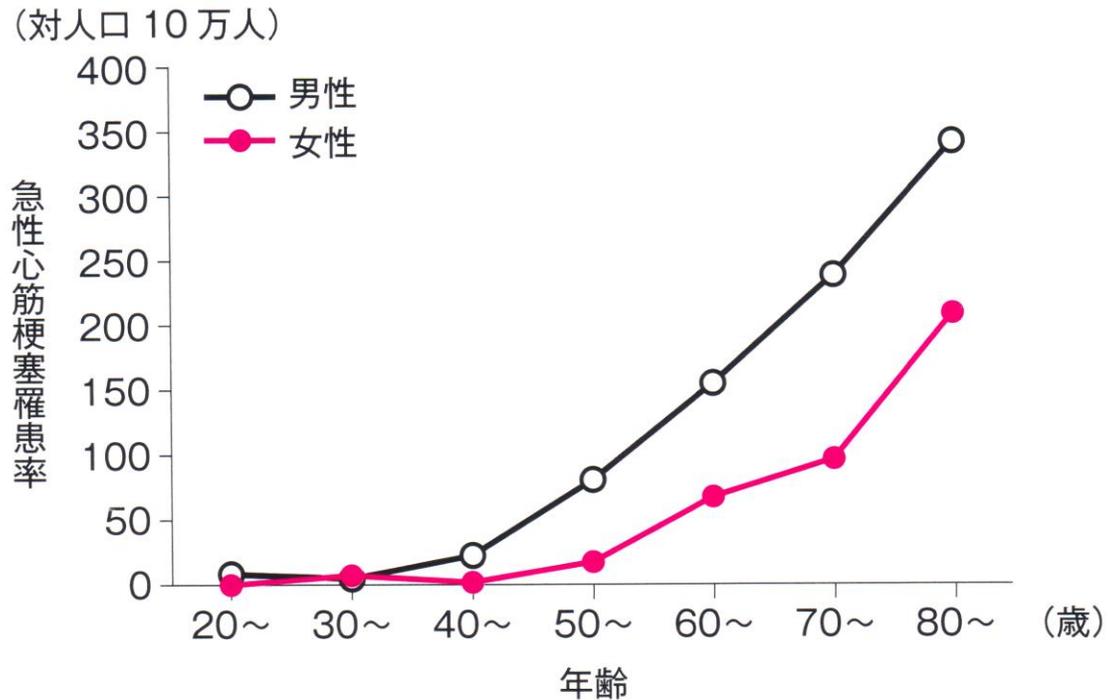
女性の動脈硬化性疾患 発症予防のための管理指針

Management for Primary Prevention of Atherosclerotic
Cardiovascular Diseases in Women 2018

一般社団法人 日本女性医学学会
The Japan Society for Menopause and Women's Health

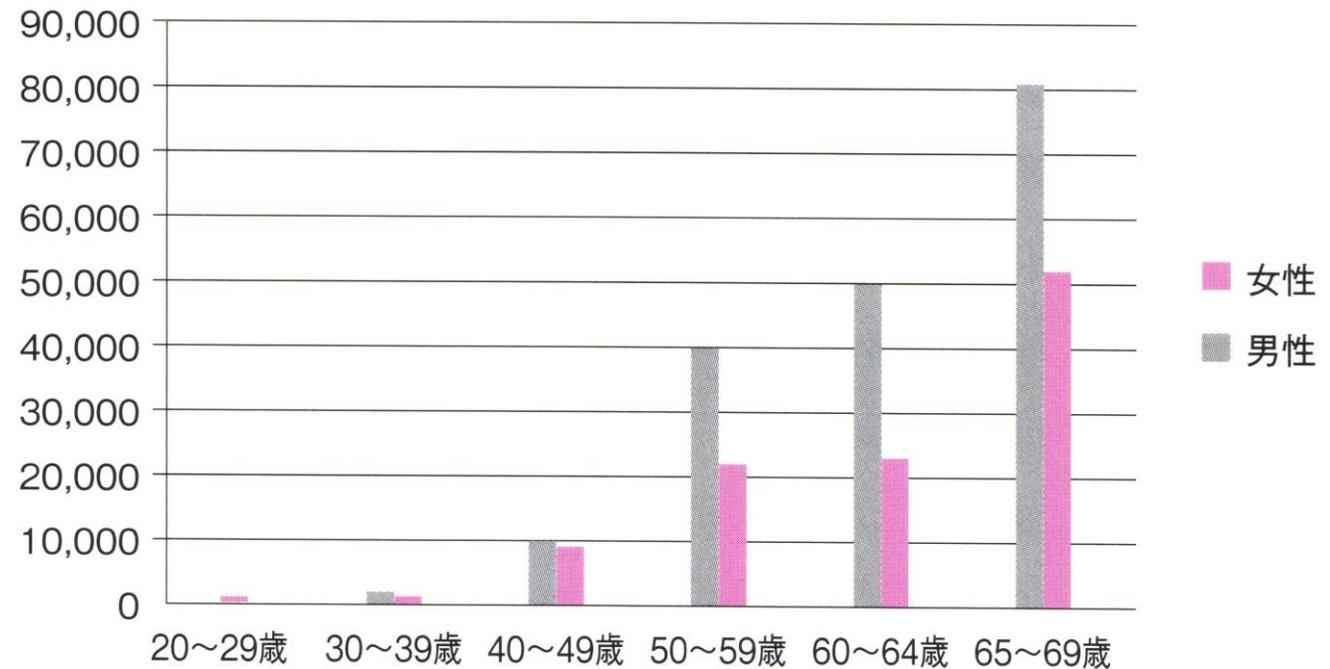
動脈硬化性疾患の疫学

心筋梗塞罹患率



(日本循環器病学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン: 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン(2012年改訂版))

脳血管疾患患者数(推計)



(厚生労働省: 平成26年(2014)患者調査の概況. 2015)

脂質異常症診断基準(空腹時採血)*

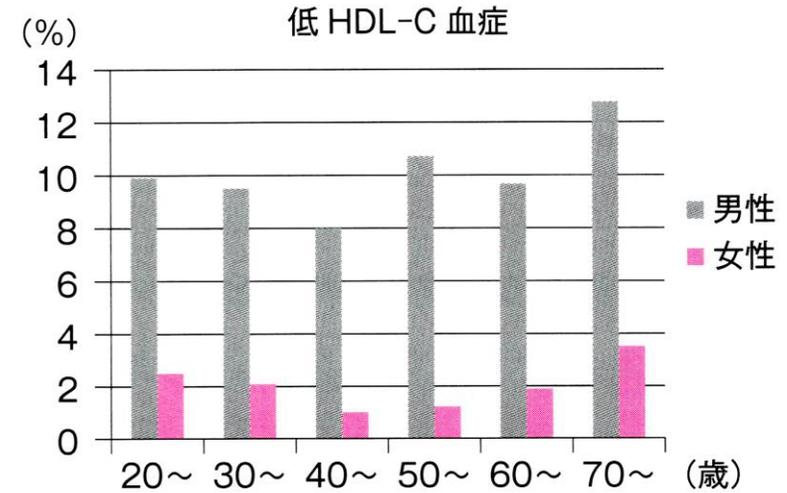
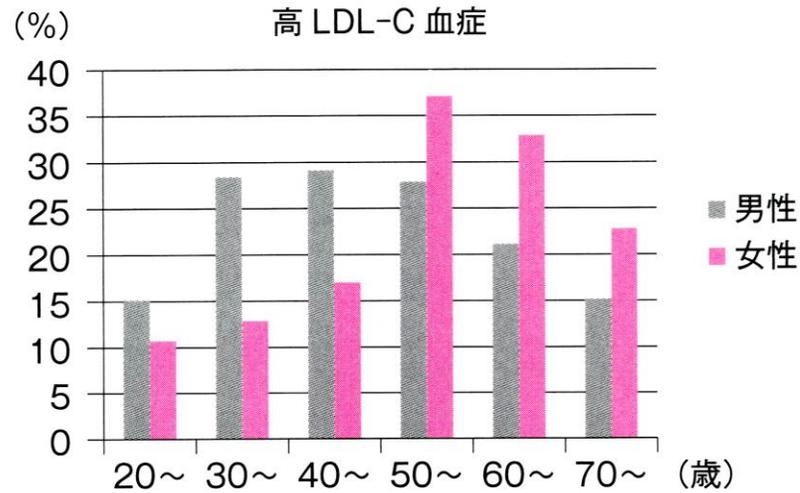
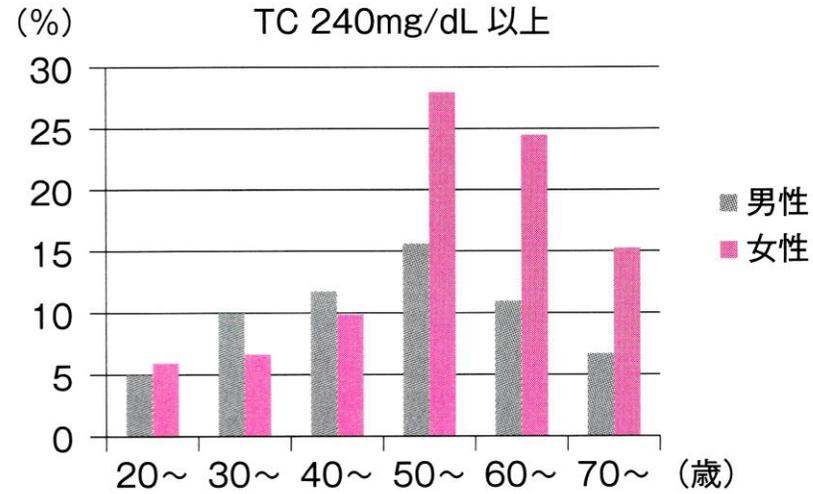
LDL コレステロール	140 mg / dL 以上	高 LDL-C 血症
	120 ~ 139 mg / dL	境界域高 LDL-C 血症**
HDL コレステロール	40 mg / dL 未満	低 HDL-C 血症
トリグリセライド(TG)	150 mg / dL 以上	高トリグリセライド血症
non-HDL コレステロール	170 mg / dL 以上	高 non-HDL-C 血症
	150 ~ 169 mg / dL	境界域高 non-HDL-C 血症**

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

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

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

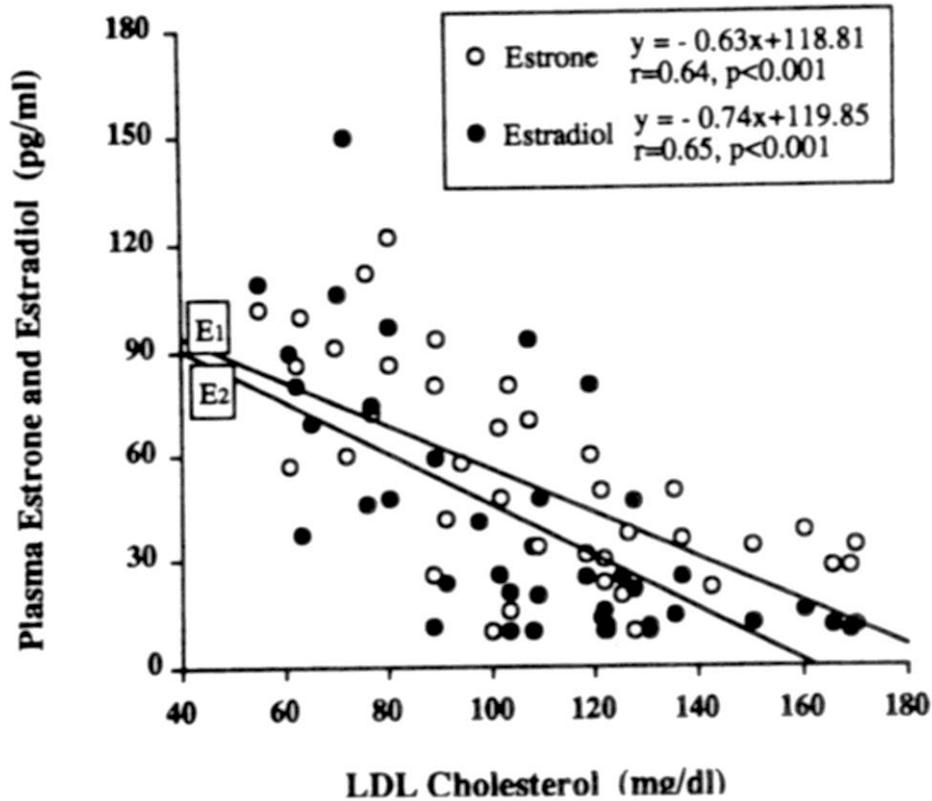
脂質異常症の頻度



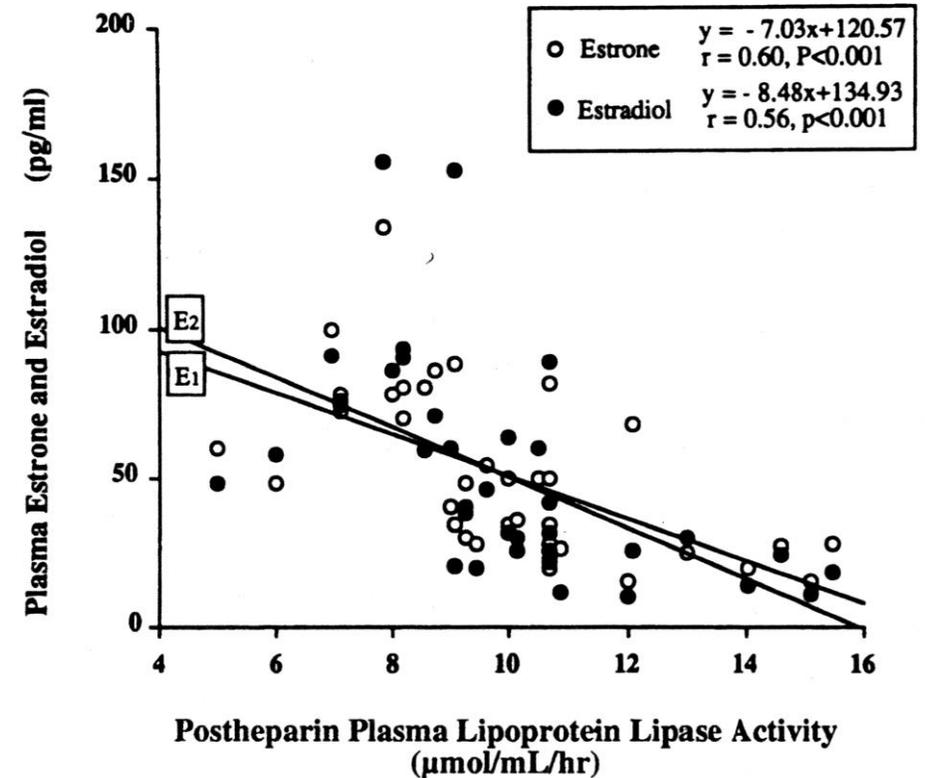
(厚生労働省:平成28年国民健康・栄養調査報告. 2017)

閉経後、卵巣摘出後女性の脂質代謝

LDL-CとE₁, E₂

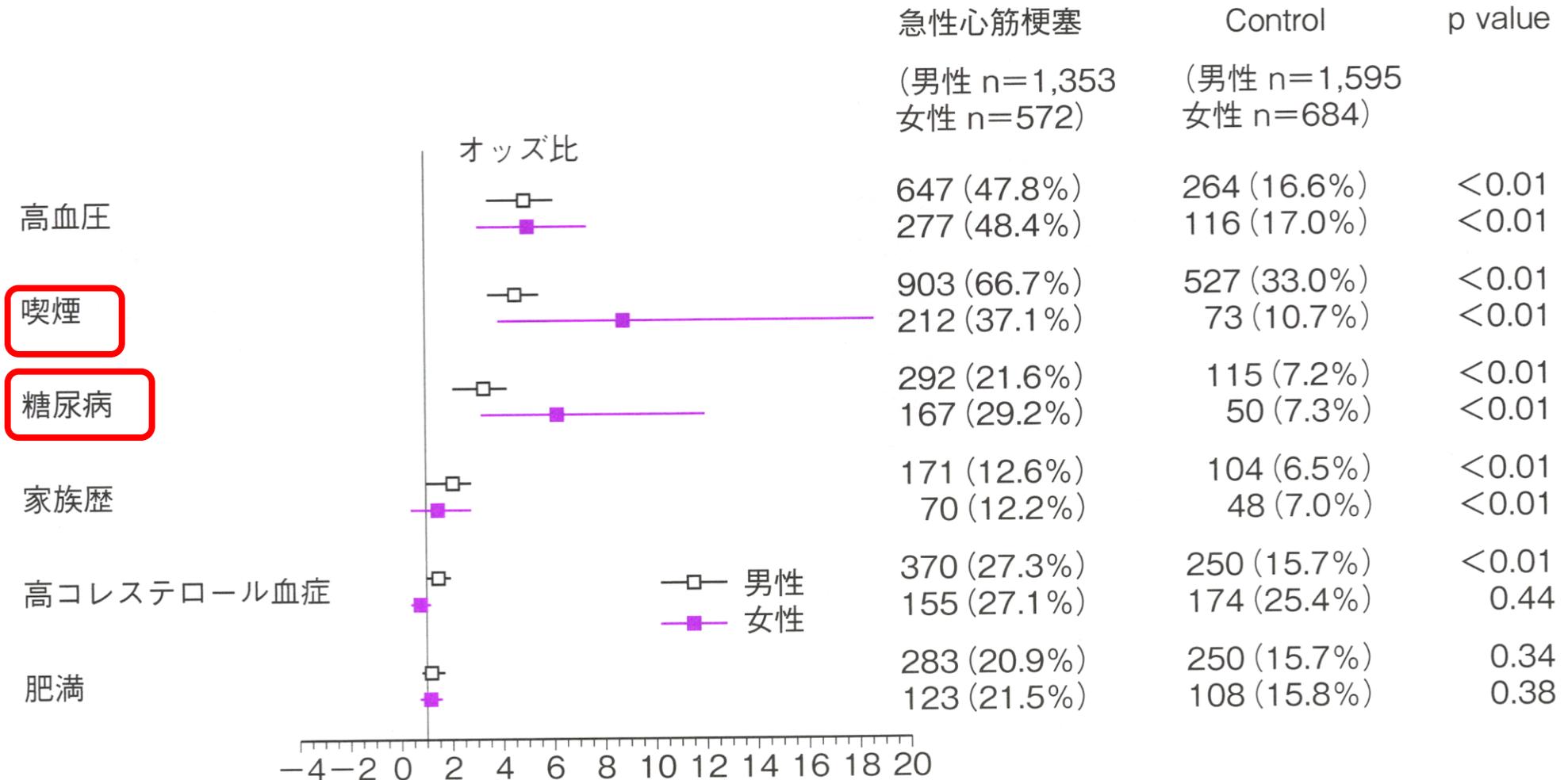


Lipoprotein Lipase ActivityとE₁, E₂



(Wakatsuki A, et al. Obstet Gynecol 1995)

急性心筋梗塞に対するリスク因子と性差



(Kawano H, et al. Circ J 2006)

女性医学とは？

Women's Healthcare Medicine

「産婦人科の専門領域のひとつで、QOLの維持・向上のために、女性に特有な心身にまつわる疾患を主として**予防医学の観点から**取り扱うことを目的とする。」

(産科婦人科用語集・用語解説集 第3版 2013年)

産婦人科医療の4つの柱

周産期

婦人科腫瘍

生殖内分泌

女性医学

(女性の生涯のヘルスケア)

CQ412 更年期以降の女性の生活習慣病のリスク評価は？

〈Answer〉

1. 生活習慣病の家族歴、今までの検査値異常、喫煙の有無、**妊娠時や若年時の合併症の有無**を聴取し、**血圧・身長・体重**を測定しリスクを評価する。(A)

〈解説〉問診にて生活習慣病の家族歴、今までの医療機関受診や学校・職場検診等での検査値異常、動脈硬化性疾患の危険因子である喫煙、**妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群等の妊娠時や若年時の異常の有無**を聴取し、**血圧・身長・体重**を測定してリスクを評価する。

Primary ovarian insufficiency (POI) の 心血管疾患の発症リスク

32 studies (n=310,329)のmeta-analysis

	45歳未満の閉経女性 (vs 45歳以上の閉経女性)	
	Relative Risks	(95% CIs)
全冠動脈疾患	1.50	1.28–1.76
致死性冠動脈疾患	1.11	1.03–1.20
全脳卒中	1.23	0.98–1.53
脳卒中による死亡	0.99	0.92–1.07
心血管系疾患による死亡	1.19	1.08–1.31
全原因による死亡	1.12	1.03–1.21

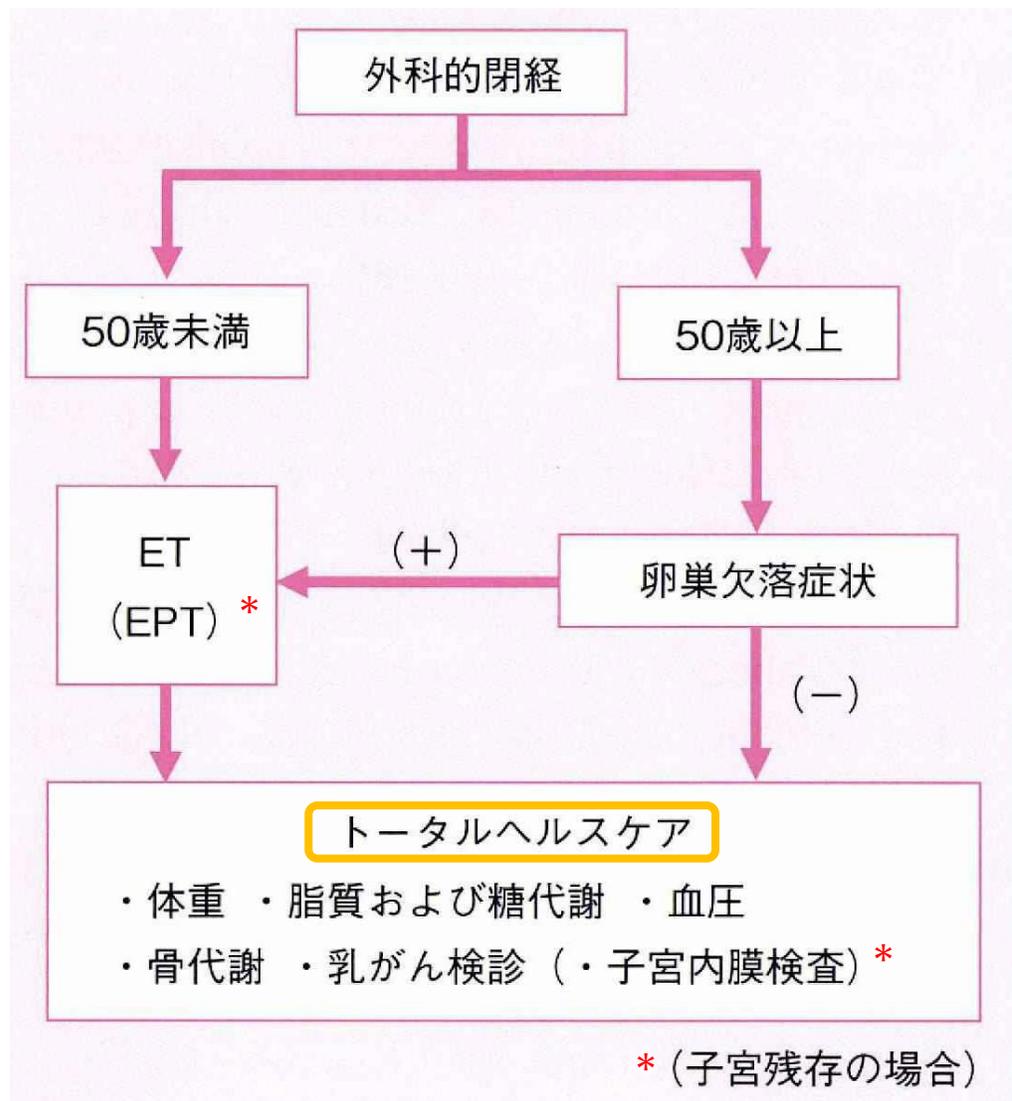
BSO後2年間で高血圧症と脂質異常症が増加する

Japan postoperative women's health study: JPOPS

	卵巣温存群 n = 338 (40.6 ± 6.7 歳)	BSO 群 n = 104 (44.7 ± 5.9 歳)	P 値
高血圧症	8 (2.4%)	8 (7.7%)	0.029
脂質異常症	7 (2.1%)	10 (9.6%)	0.0015
糖尿病	1 (0.3%)	2 (1.9%)	ns
うつ病	0	0	ns
骨粗鬆症	0	0	ns
心血管疾患	1 (0.3%)	0	ns
脳血管疾患	0	0	ns
認知症	0	0	ns

ns : not significant

婦人科がんサバイバーのヘルスケア



(女性医学ガイドブック 思春期・性成熟期編2016年度版)



2020/4発刊

日本ナースヘルス研究 JNHS



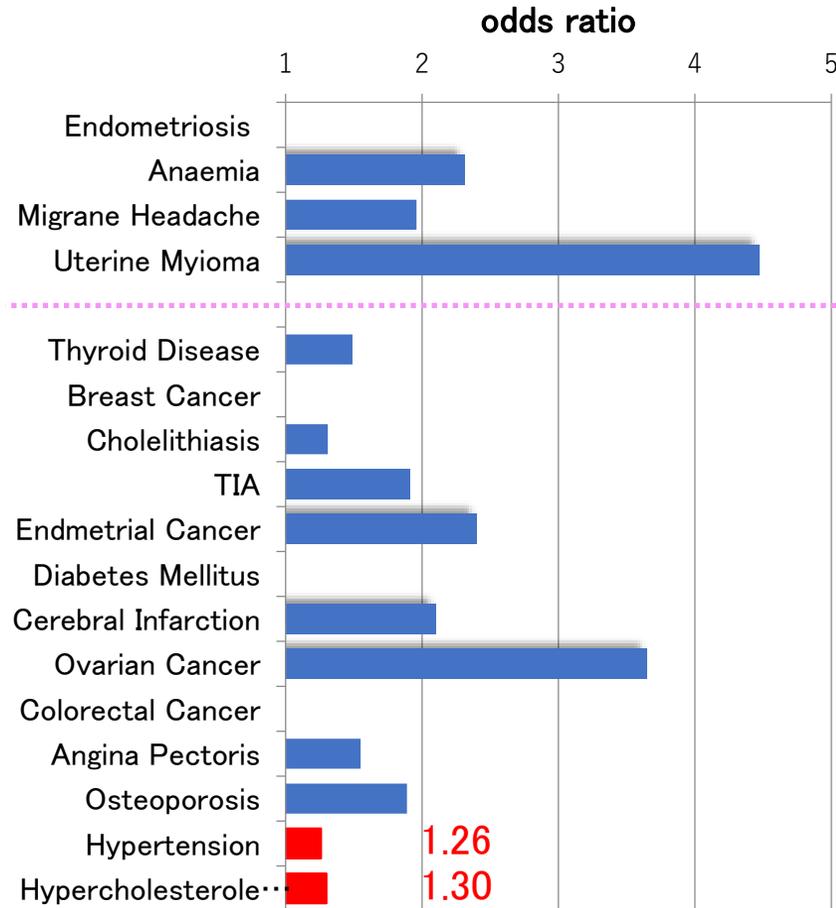
- 日本を代表する女性の生活習慣と健康に関する前向き女性コホート研究
(研究責任者: 群馬大医学部保健学科 林邦彦教授)
- 日本女性医学学会と日本看護協会の協力を得て、2001年から開始。日本の25歳以上の看護師・准看護師・保健師・助産師を対象。
- 約5万人を対象としたJNHSベースライン調査で40余の疾患について既往の有無を尋ねた。



JNHS 若年時疾患既往と後年の他疾患発症リスク

(有意差のあるOdds ratioのみ記載)

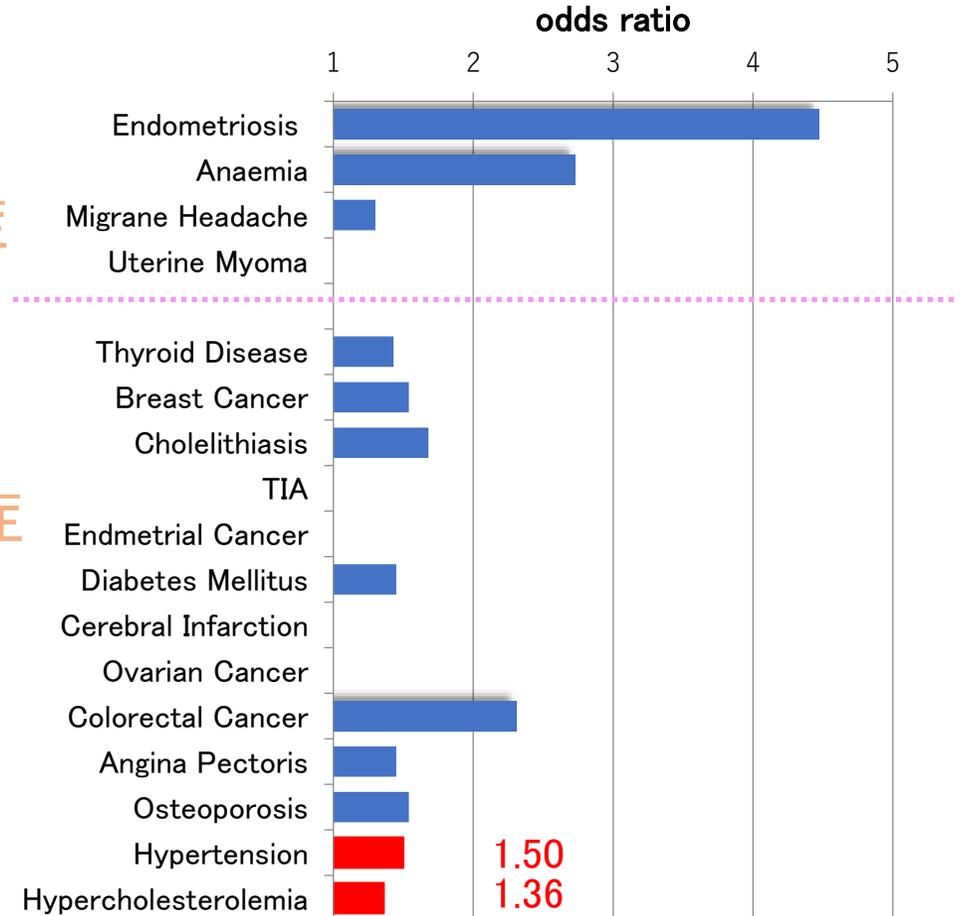
子宮内膜症



若年期発症

より後年発症

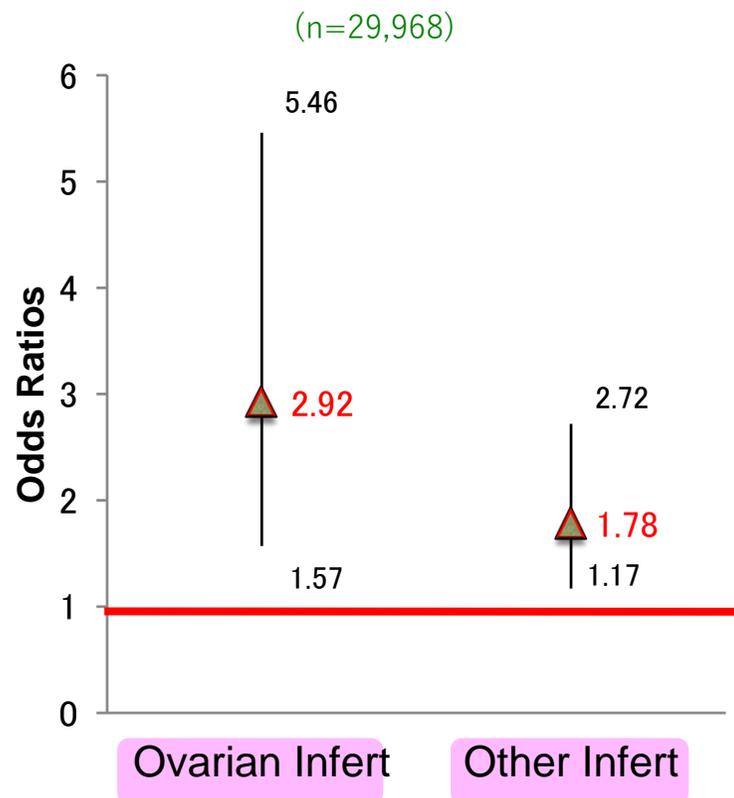
子宮筋腫



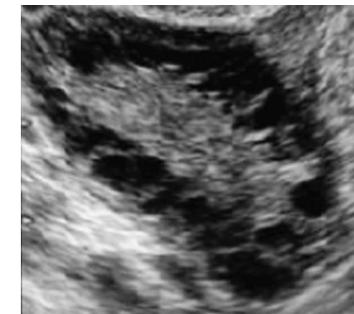
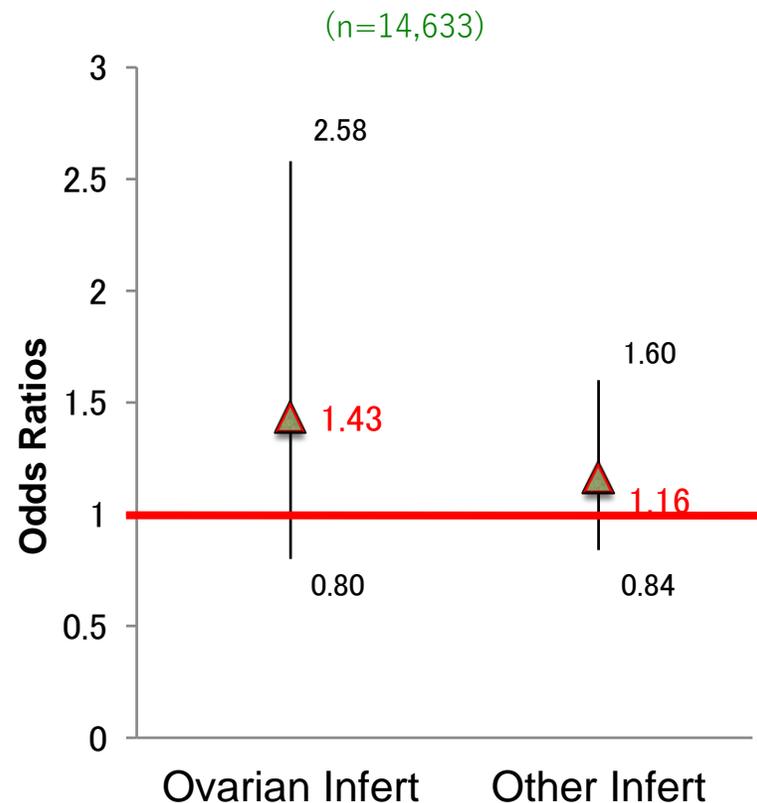


JNHS不妊原因別糖尿病発症リスク (非不妊との比較)

Women aged <45 y



Women aged ≥ 45 y

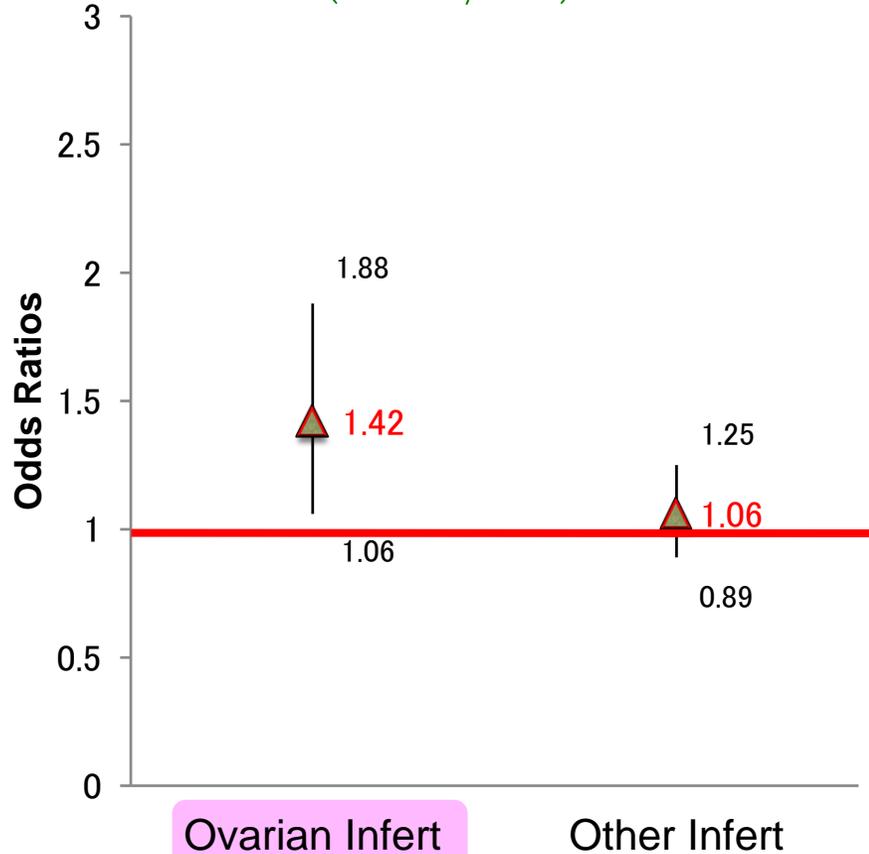


Unconditional logistic regression models were used to estimate age-adjusted odds ratios (ORs) and their 95% CIs for each risk factor independently
No infertility = 1 Vertical line = 95%CI

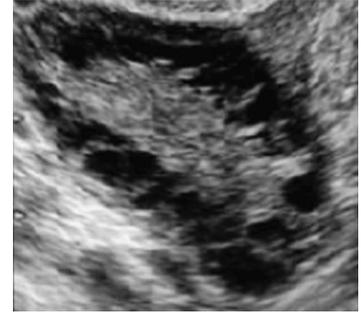
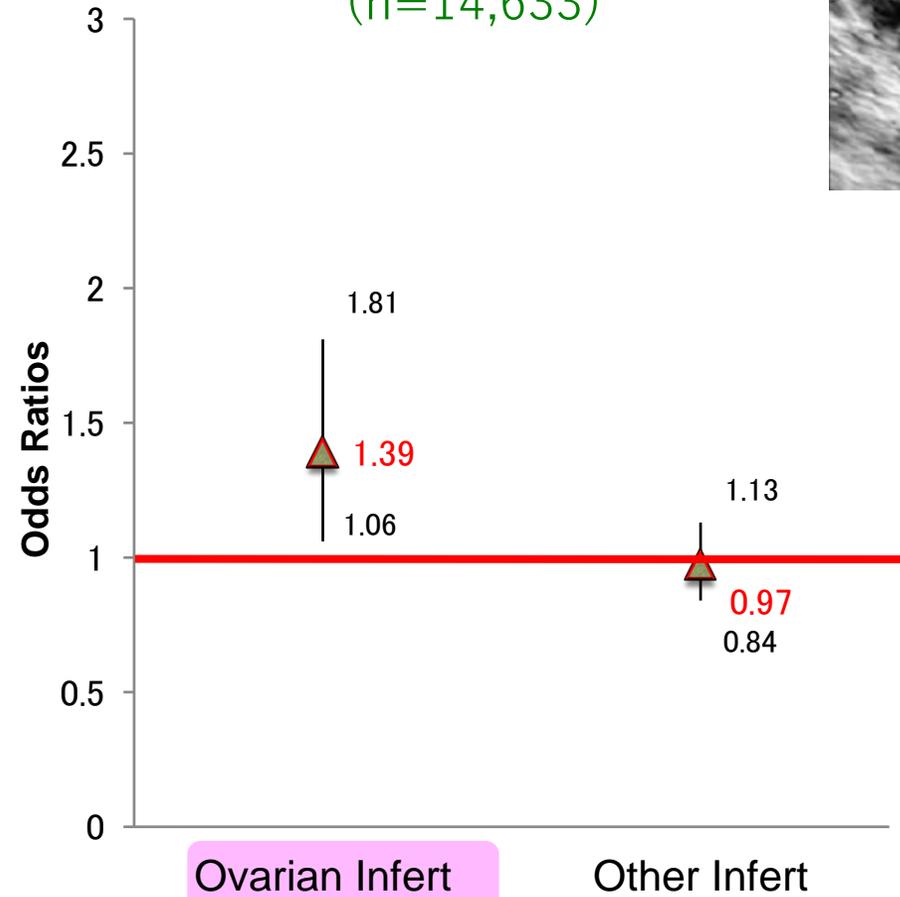


JNHS 不妊原因別高コレステロール血症(TC \geq 240 mg/dl) 発症リスク(非不妊との比較)

Women aged <45 y
(n=29,968)



Women aged \geq 45 y
(n=14,633)



Unconditional logistic regression models were used to estimate age-adjusted odds ratios (ORs) and their 95% CIs for each risk factor independently

No infertility = 1 Vertical line = 95%CI

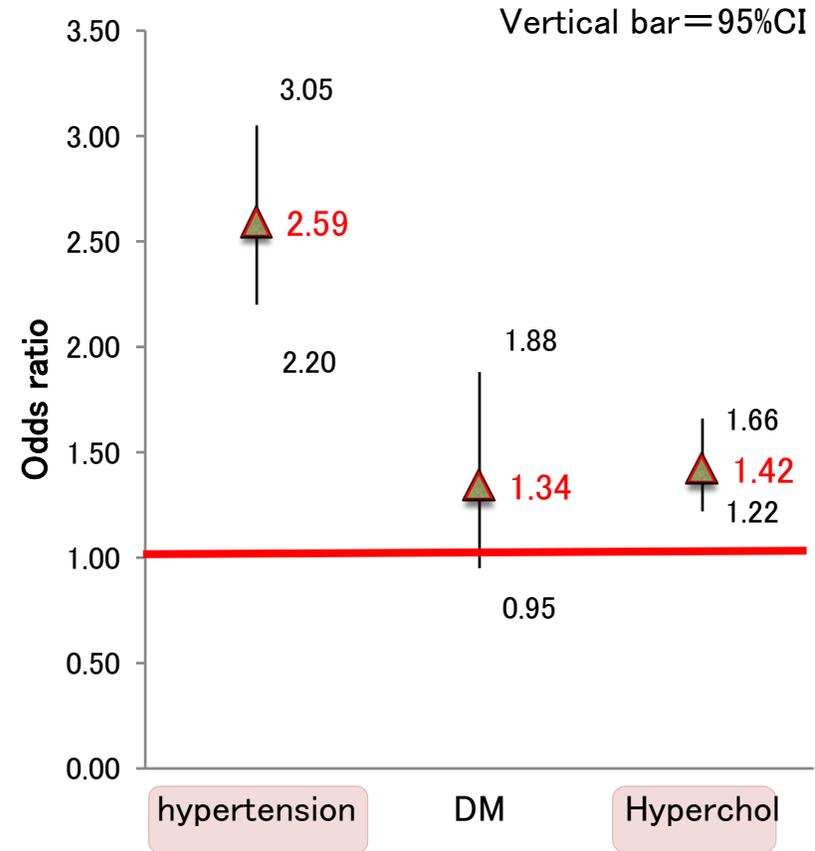
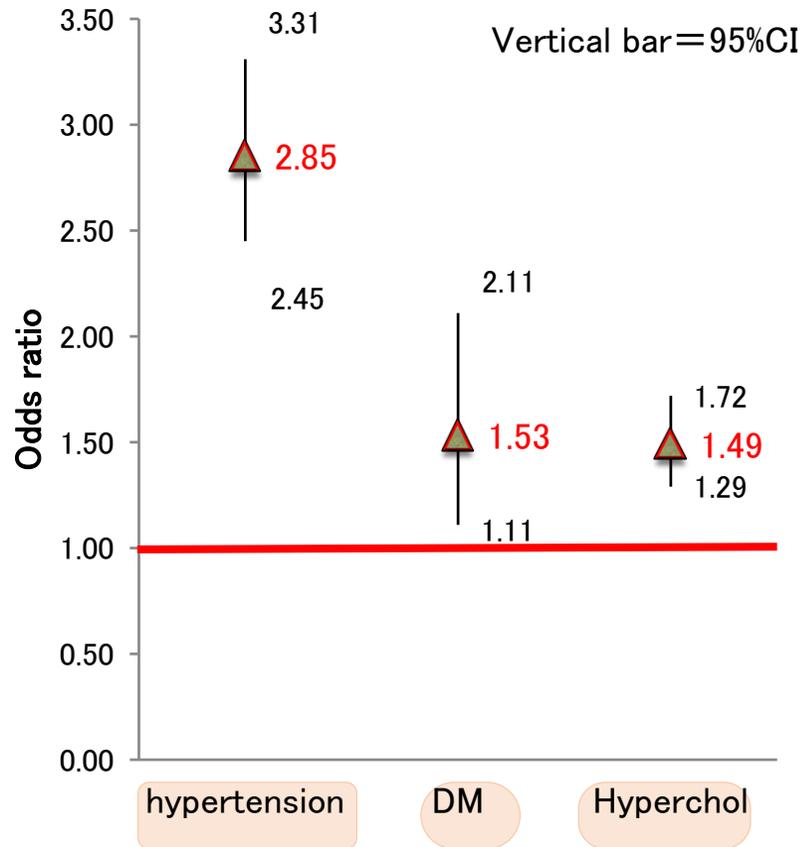
(Kurabayashi T, et al. Maturitas, 2016)



JNHS HDP既往女性の高血圧、糖尿病、高コレステロール血症発症の危険率 (≥ 45 years, $n=10,456$)

age-adjusted OR

multivariable-adjusted OR#



Adjusted for age (years), HDP of participant, BMI, smoking, alcohol consumption.

HDP既往があると将来の高血圧、脂質異常症のハイリスクとなる

(Kurabayashi T, et al. Maturitas 2013)

母子手帳によるHDP既往と 生活習慣病の薬物療法の有無

N=1,185

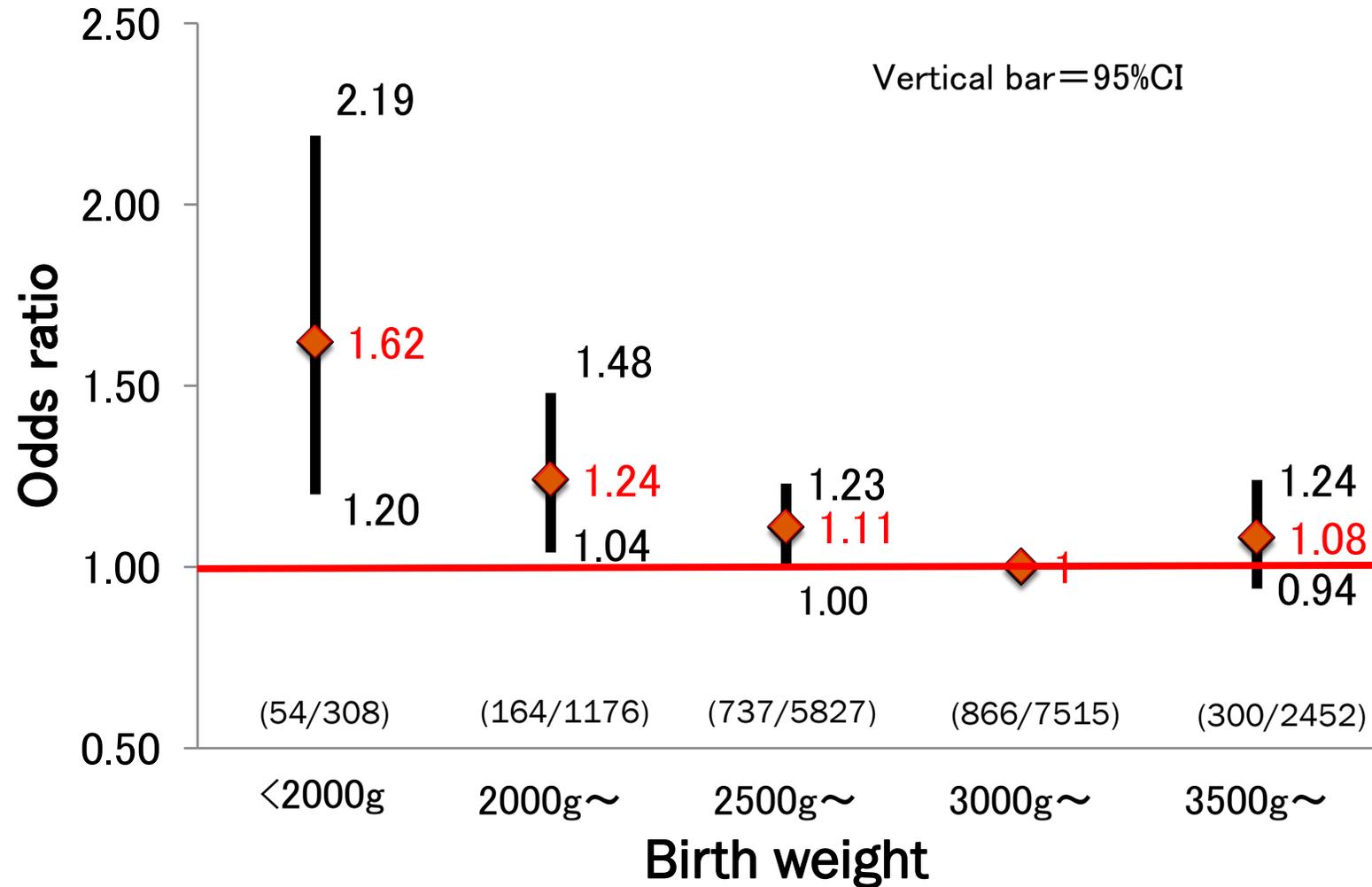
46.5±5.6歳

	HDPあり (n=101)	HDPなし (n=1,084)	p	OR(95%CI)
高血圧治療	14 (13.9%)	32 (2.9%)	<0.0001	4.28 (2.14-8.57)
糖尿病治療	1 (1.0%)	12 (1.1%)	0.60	0.57 (0.07-4.62)
脂質異常症治療	10 (9.9%)	28 (2.6%)	0.005	3.20 (1.42-7.22)

(Watanabe K et al.:Menopause. 22: 656-659、2015)



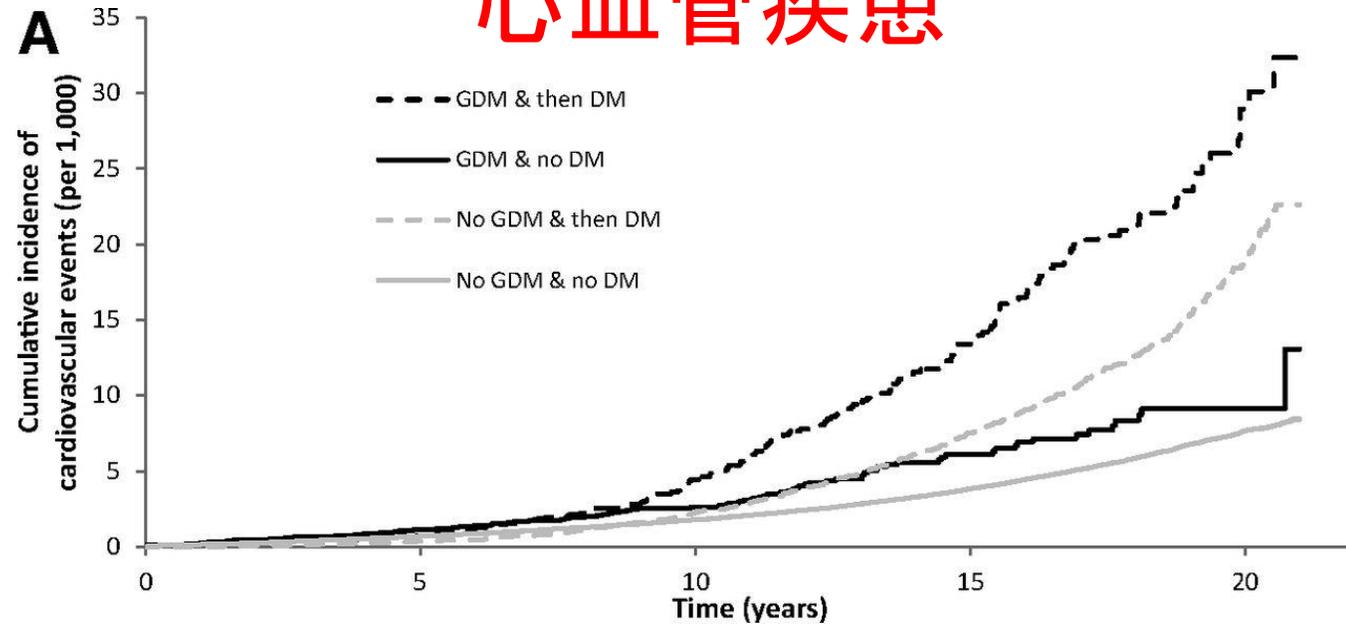
JNHS 出生体重別によるHDP発症の 年齢補正オッズ比 (n=17,278)



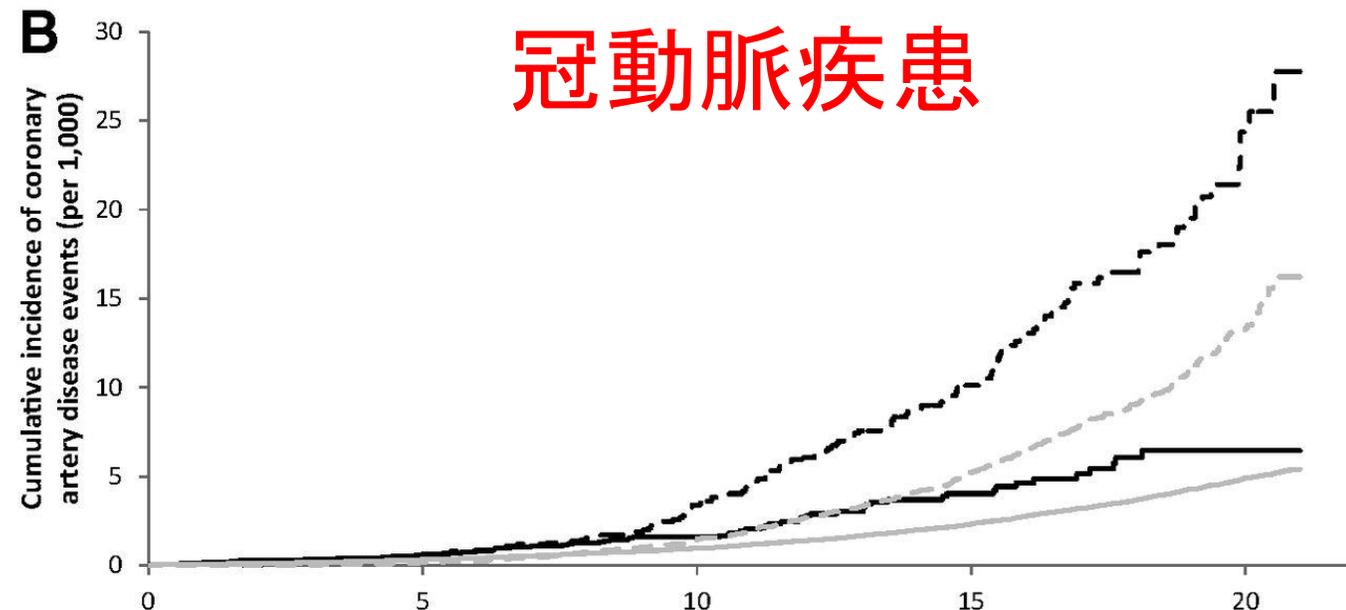
GDM女性の心血管疾患 累積発症率

- 1) GDM and then DM
- 2) GDM and no DM
- 3) no GDM and then DM
- 4) no GDM and no DM

心血管疾患



冠動脈疾患



女性特有疾患と動脈硬化性疾患との相関

女性特有疾患	心血管疾患	冠動脈疾患	高血圧症	脳卒中	2型糖尿病
PCOS	●	—	●	—	●●●
POI	●●	●●	—	—	—
HDP	●●	●	●●●	●	●●
Preeclampsia	●●	●●	●●●	●●	●●
GDM	●●	●●	●●●	—	●●●
Parity ≥1	●●	—	—	—	—
Parity ≥5	●●●	—	—	—	—
Miscarriage ≥1	—	●	—	—	—
Miscarriage 2+/3+	—	●●	—	—	—
Preterm birth < 37 w	●●	●	●	●●	●●
SGA < 10th centile	●●	●●	—	●●	—
Stillbirth	—	●●	—	—	—

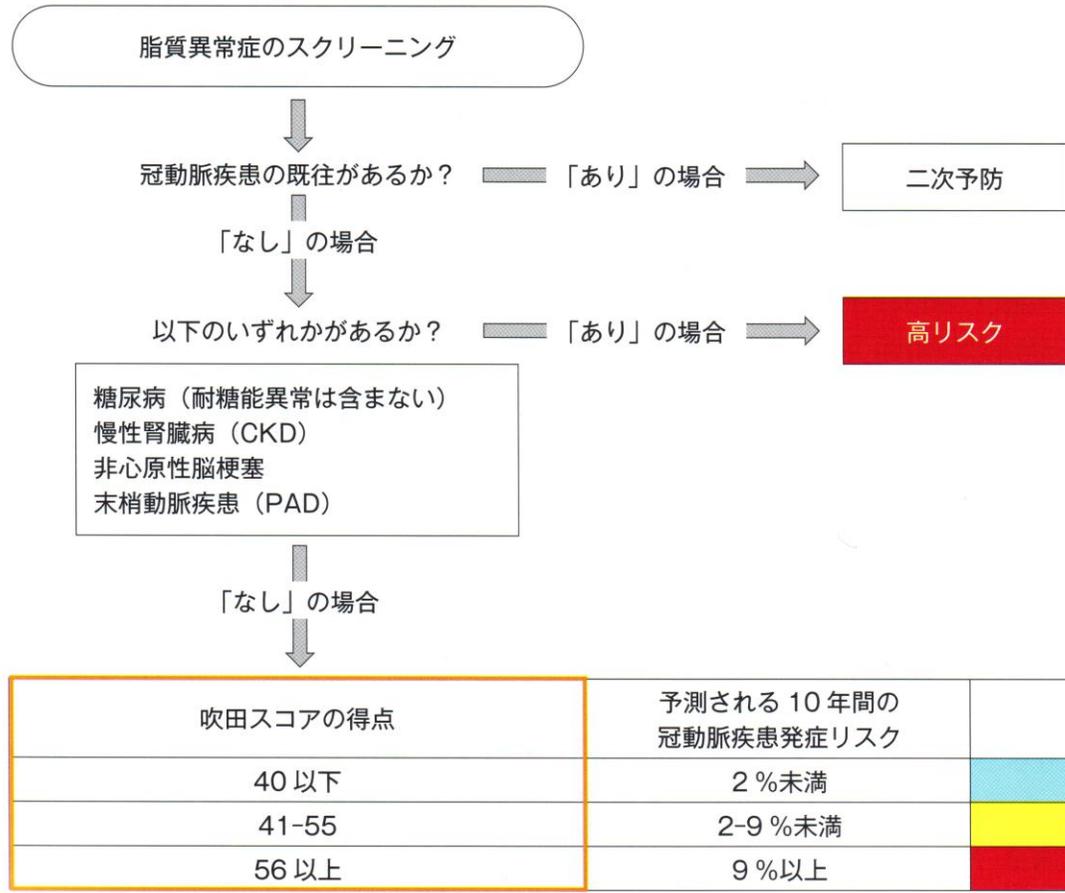
● weak association, Relative Risk (RR) 1 — 1.5 ●● moderate association, RR 1.5 — 2.5
 ●●● strong association, RR ≥ 2.5

(Appelman Y et al. Atherosclerosis, 2015)

小 括(1): 脂質異常症のハイリスク群

- 脂質異常症の診断には、まず問診にて生活習慣病の家族歴、検診での検査値異常、喫煙の有無に加え、妊娠時や若年時の合併症の有無の聴取も有用である。
- ハイリスク群: 原発卵巣不全、婦人科癌サバイバー、多嚢胞性卵巣症候群、子宮内膜症、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病など……

冠動脈疾患予防からみたLDL-C管理目標設定のための吹田スコアを用いたフローチャート



（日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版）

『吹田スコア』

冠動脈疾患のリスクを日本人5866名の追跡結果から算

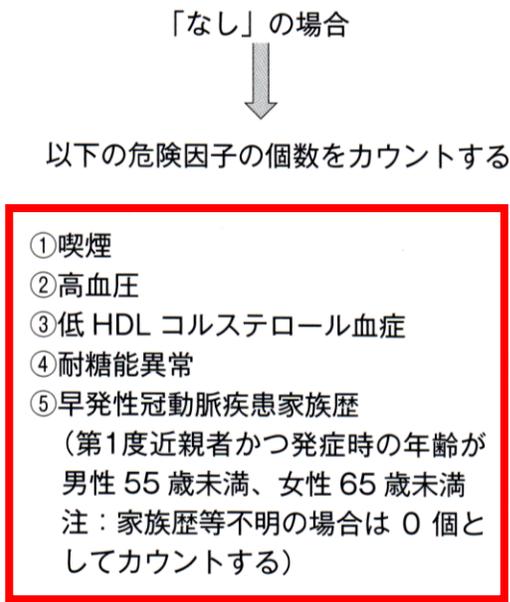
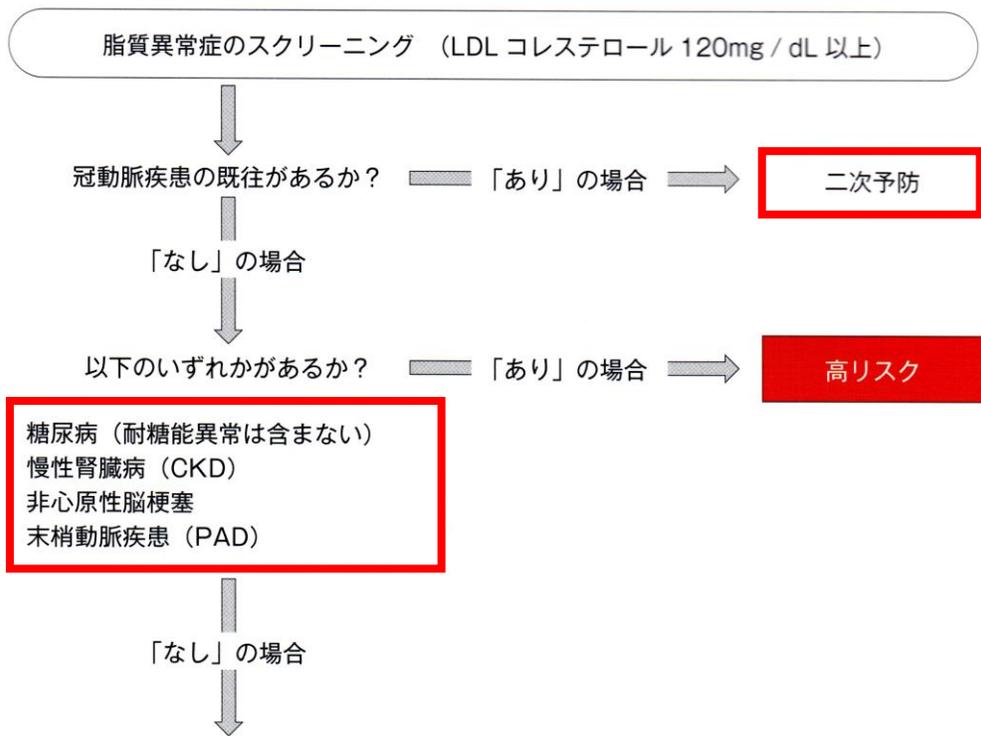
危険因子①～⑧の点数を合算する。 (点数)

危険因子	項目	点数
①年 齢 (歳)	35-44	30
	45-54	38
	55-64	45
	65-69	51
	70以上	53
②性 別	男 性	0
	女 性	-7
③喫 煙*	喫煙有	5
④血 圧*	至適血圧 <120かつ <80	-7
	正常血圧 120-129 かつ/または 80-84	0
	正常高値血圧 130-139 かつ/または 85-89	0
	I度高血圧 140-159 かつ/または 90-99	4
	II度高血圧 160-179 かつ/または 100-109	6
⑤HDL-C (mg/dL)	<40	0
	40-59	-5
	≥60	-6
⑥LDL-C (mg/dL)	<100	0
	100-139	5
	140-159	7
	160-179	10
	≥180	11
⑦耐糖能異常	あり	5
⑧早発性冠動脈疾患家族歴	あり	5
①～⑧の点数を合計		点

①～⑧の合計得点	10年以内の冠動脈疾患発症確率	発症確率の範囲		発症確率の中央値	分類
		最小値	最大値		
35以下	<1%		1.0%	0.5%	低リスク
36-40	1%	1.3%	1.9%	1.6%	
41-45	2%	2.1%	3.1%	2.6%	
46-50	3%	3.4%	5.0%	4.2%	中リスク
51-55	5%	5.0%	8.1%	6.6%	
56-60	9%	8.9%	13.0%	11.0%	高リスク
61-65	14%	14.0%	20.6%	17.3%	
66-70	22%	22.4%	26.7%	24.6%	
≥71	>28%	28.1%		28.1%以上	

*高血圧で現在治療中の場合も現在の数値を入れる。ただし高血圧治療の場合は非治療と比べて同じ血圧値であれば冠動脈疾患のリスクが高いことを念頭に置いて患者指導をする。禁煙者については非喫煙者として扱う。冠動脈疾患のリスクは禁煙後1年ではほぼ半減し、禁煙後15年で非喫煙者と同等になることに留意する。

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



性別	年齢	危険因子の個数	分類
男性	40~59 歳	0 個	低リスク
		1 個	中リスク
		2 個以上	高リスク
	60~74 歳	0 個	中リスク
		1 個	高リスク
		2 個以上	高リスク
女性	40~59 歳	0 個	低リスク
		1 個	低リスク
		2 個以上	中リスク
	60~74 歳	0 個	中リスク
		1 個	中リスク
		2 個以上	高リスク

リスク区分別脂質管理目標値

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

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

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが，低リスクにおいても LDL-C が 180 mg / dL 以上の場合は薬物治療を考慮するとともに，家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと(文献 1 第 5 章参照)。
- まず LDL-C の管理目標値を達成し，その後 non-HDL-C の達成を目指す。
- これらの値はあくまでも到達努力目標値であり，一次予防(低・中リスク)においては LDL-C 低下率 20 ～ 30 %，二次予防においては LDL-C 低下率 50 % 以上も目標値となり得る。
- 高齢者(75 歳以上)については文献 1 第 7 章を参照。

家族性高コレステロール血症

(FH: familial hypercholesterolemia)

- 頻度：ヘテロ接合体患者 1/200-500、ホモ 1/100万人
 - 成人(15歳以上)FHヘテロ接合体診断基準 以下2項目以上
 - ①高LDL-C血症(未治療時180mg/dl以上)
 - ②FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(2親等以内): 男性55歳未満、女性65歳未満
 - ③腱・皮膚黄色腫
- ※続発性脂質異常症の否定: 甲状腺機能低下症、原発性胆汁性肝硬変など自己免疫疾患によるもの

→**専門医へ紹介**

専門医への紹介

- 冠動脈性疾患の既往：二次予防
- 家族性高コレステロール血症（FH）
- 薬物療法で効果不十分

小 括(2): 脂質異常症の診断

- 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年度版」に基づき**血清脂質検査**と絶対リスク評価から診断し、管理区分に従い**脂質管理目標**を設定する。
- **冠動脈疾患既往者の二次予防、家族性高コレステロール血症、治療効果不十分症例**は専門医に紹介する。

動脈硬化性疾患予防のための生活習慣

- 禁煙と受動喫煙の回避
- 総エネルギー摂取量と身体活動量を見直し適切な体重を維持
- 減塩に留意した伝統的日本食パターンの食事を心がける
- アルコールの過剰摂取を控える
- 毎日30分以上の有酸素運動を行う

- 原則としてまず3～6ヶ月の生活習慣の改善
→管理目標未達成の場合には薬物療法へ

脂質異常症に対する薬物療法

HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)

← 主に高LDL血症

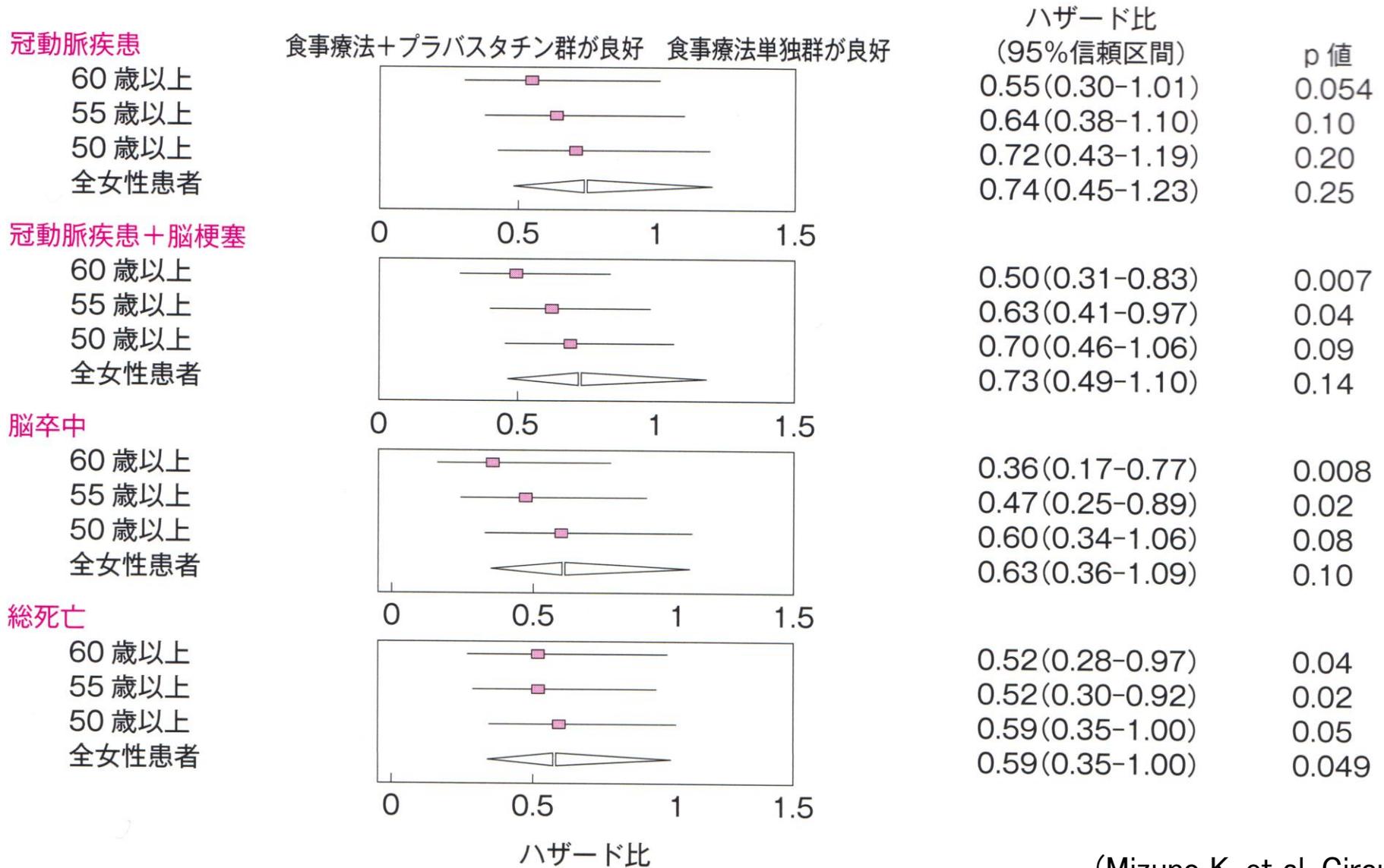
一般名	主要商品名
プラバスタチンNa	メバロチン
シンバスタチン	リポバス
フルバスタチンNa	ローコール
アトルバスタチンCa水和物	リピトール
ピタバスタチンCa水和物	リバロ
ロバスタチンNa	クレストール

フィブラート系

← 主に高トリグリセリド(TG)血症

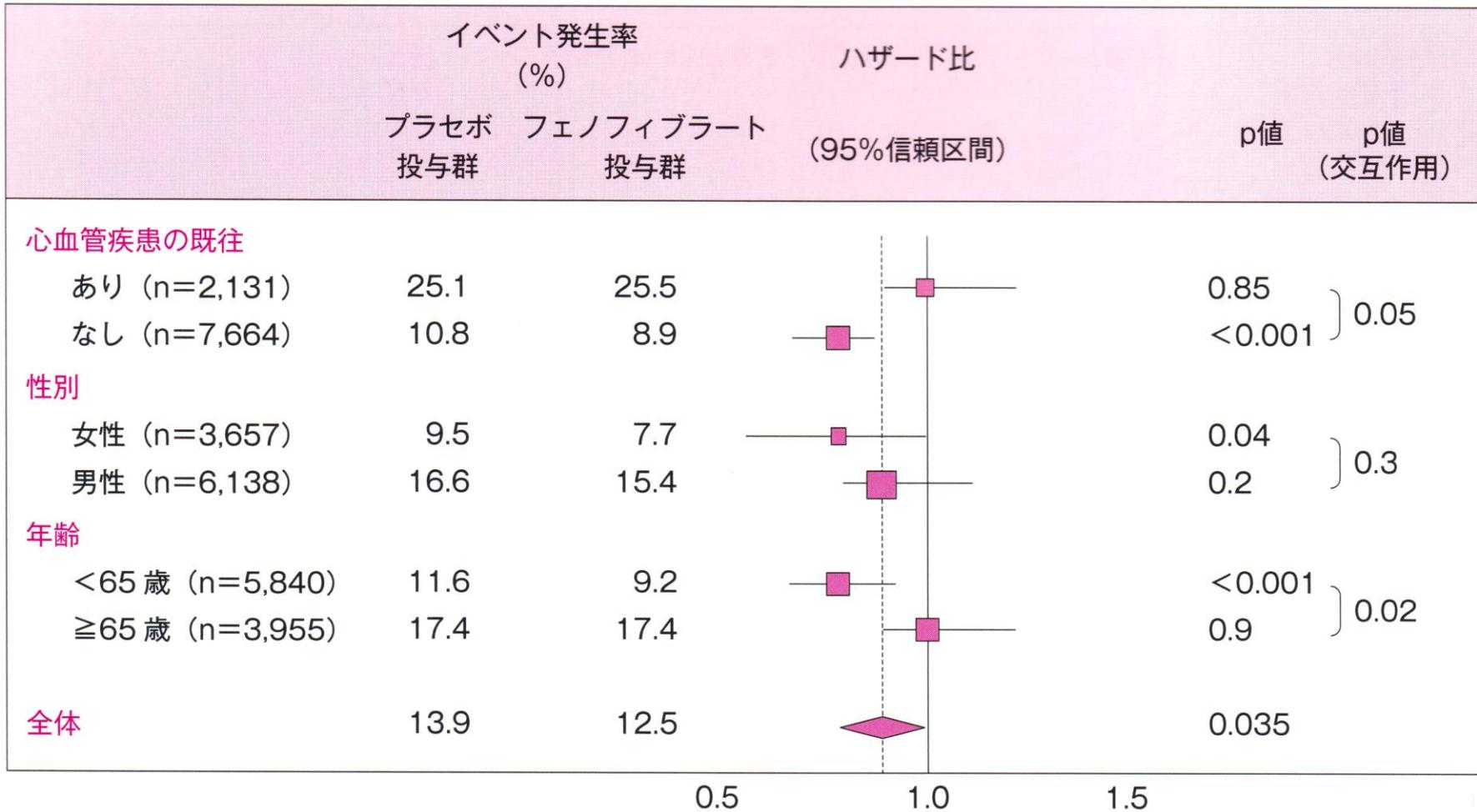
一般名	主要商品名
クロフィブラート	クロフィブラート
クリノフィブラート	リポクリン
ベザフィブラート	ベザトール
フェノフィブラート	リピディル、トライコア

MEGA Studyにおける女性のサブ解析



(Mizuno K, et al. Circulation, 2008)

FIELD Study : 2 DMでの心血管イベント(層別解析)



副作用

- スタチン、フィブラート

横紋筋融解症: 血清CK やクレアチニン チェック

「手足・肩・腰・その他の筋肉が痛む(2-7%)」「手足が痺れる」「手足に力が入らない」「こわばる」「全身がだるい」「尿の色が赤褐色になる」

肝機能障害

- スタチン

催奇形性: 妊婦には投与禁忌

脂質異常症に対するその他の薬物療法

高LDL-C血症

分類	一般名
HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン)	
小腸コレステロールトランス ポーター阻害薬	エゼチミブ
陰イオン交換樹脂	コレスチラミン、コレス チミド

高トリグリセリド(TG)血症

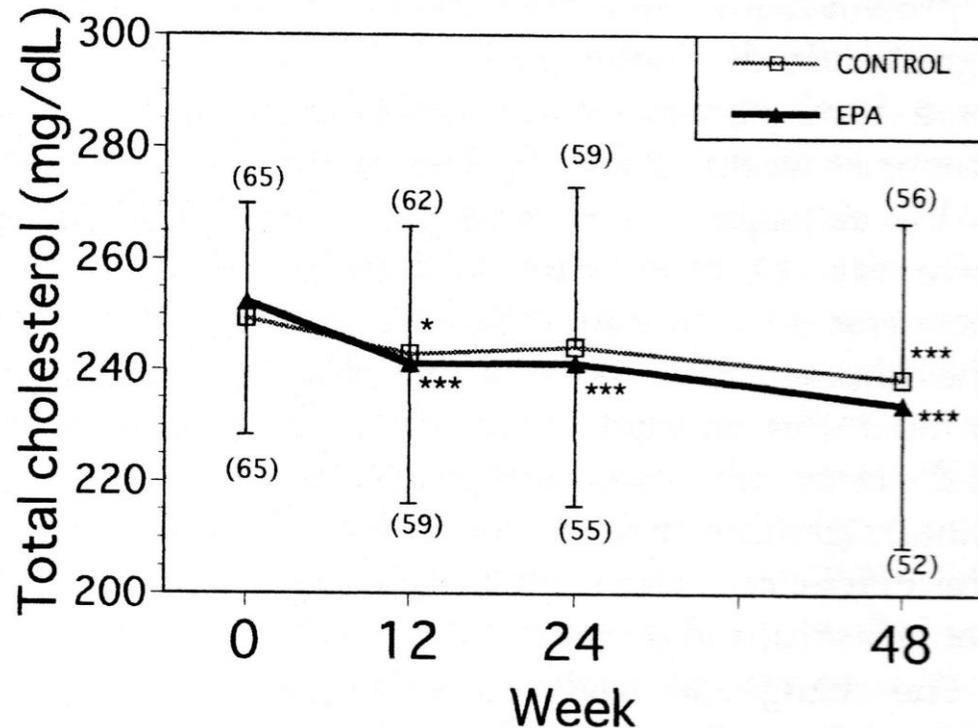
分類	一般名
フィブレート系薬	
ニコチン酸誘導体	ニセリトロール、ニコモール、 ニコチン酸トコフェロール
n-3系多価不飽和脂肪酸 * 出血傾向	イコサペント酸エチル、オ メガ-3脂肪酸エチル

→術前7～10日間休薬する

閉経後日本人女性におけるEicosapentaenoic acid(EPA) の脂質異常症への効果

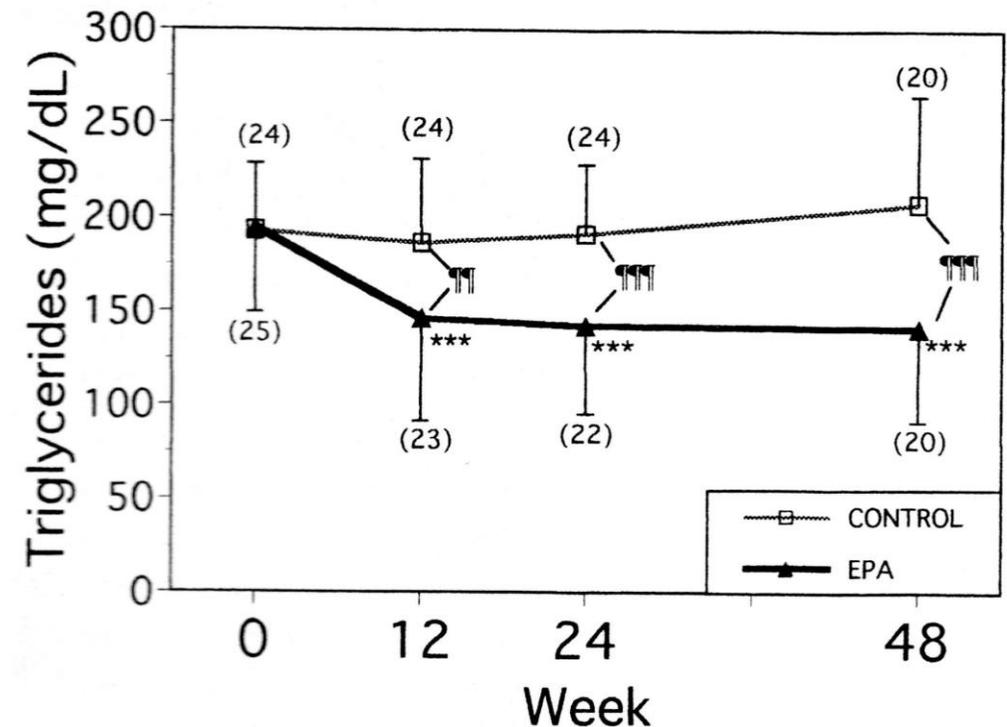
EPA (N=69) : EPA 1800mg+ E₃ 2mg , Control (N=72): E₃ 2mg

T-Cholの変化 (T-Chol ≥ 220mg/dL)



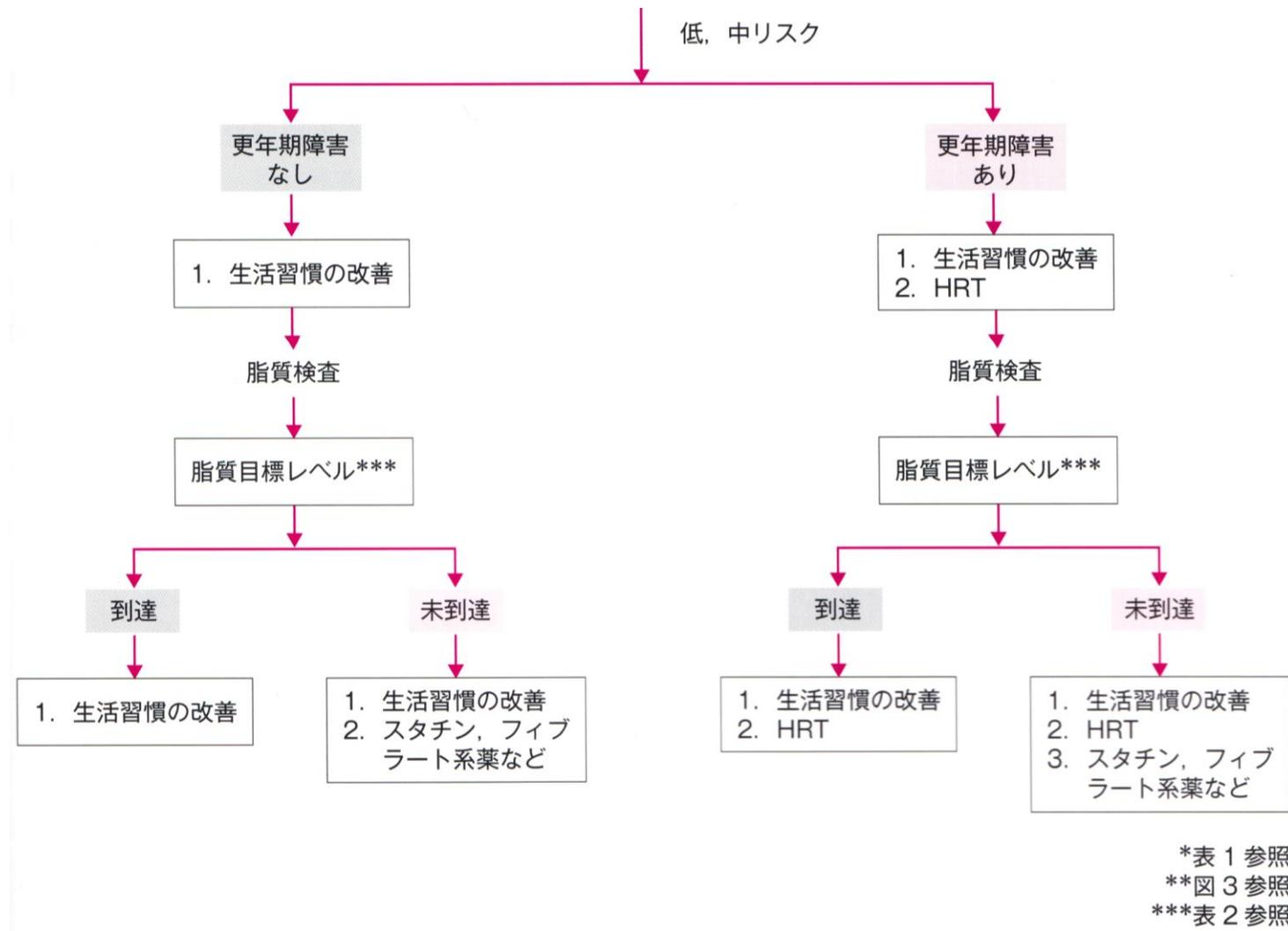
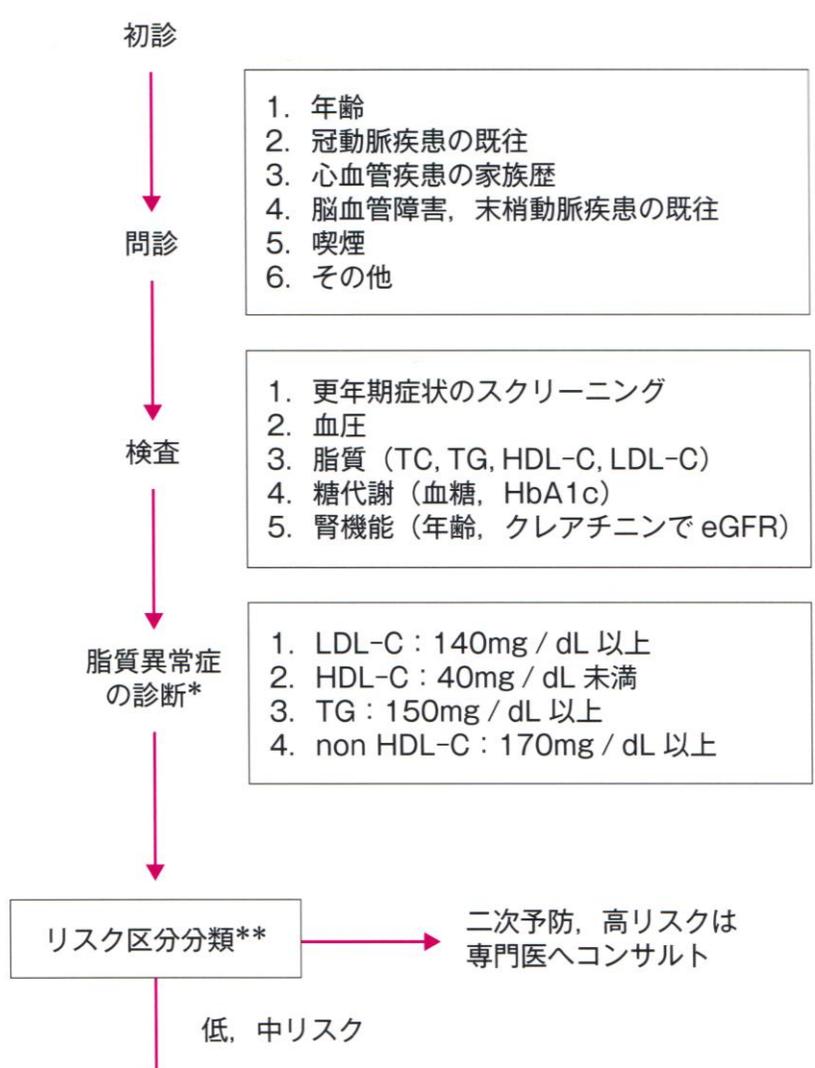
* P<0.05, ***P<0.005 vs baseline

TGの変化 (TG ≥ 150mg/dL)



***P<0.005 vs baseline,
 |||P<0.01, |||P<0.005 intergroup difference
 (Kurabayashi T, et al. Obstet Gynecol 2000)

閉経後脂質異常症の管理方針



付記：更年期女性の以下の状態におけるHRTの有用性

状態	有用性
血管運動神経症状	A+
更年期の抑うつ症状	A
それ以外の更年期症状	B
アルツハイマー病の予防	B
尿失禁の治療	C
萎縮性膣炎・性交痛の治療	A+
骨粗鬆症の予防	A+
骨粗鬆症の治療	A+
脂質異常症の治療	A
動脈硬化症の予防	B
皮膚萎縮の予防	A
口腔の不快感	B

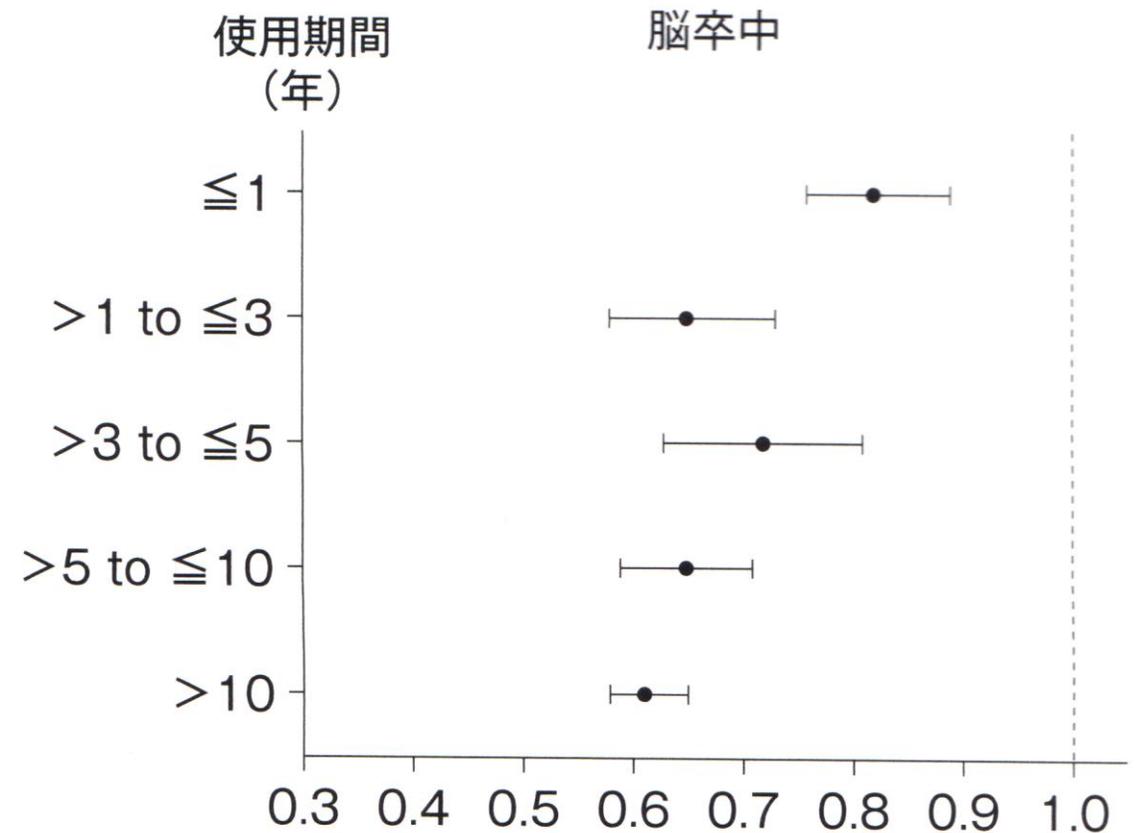
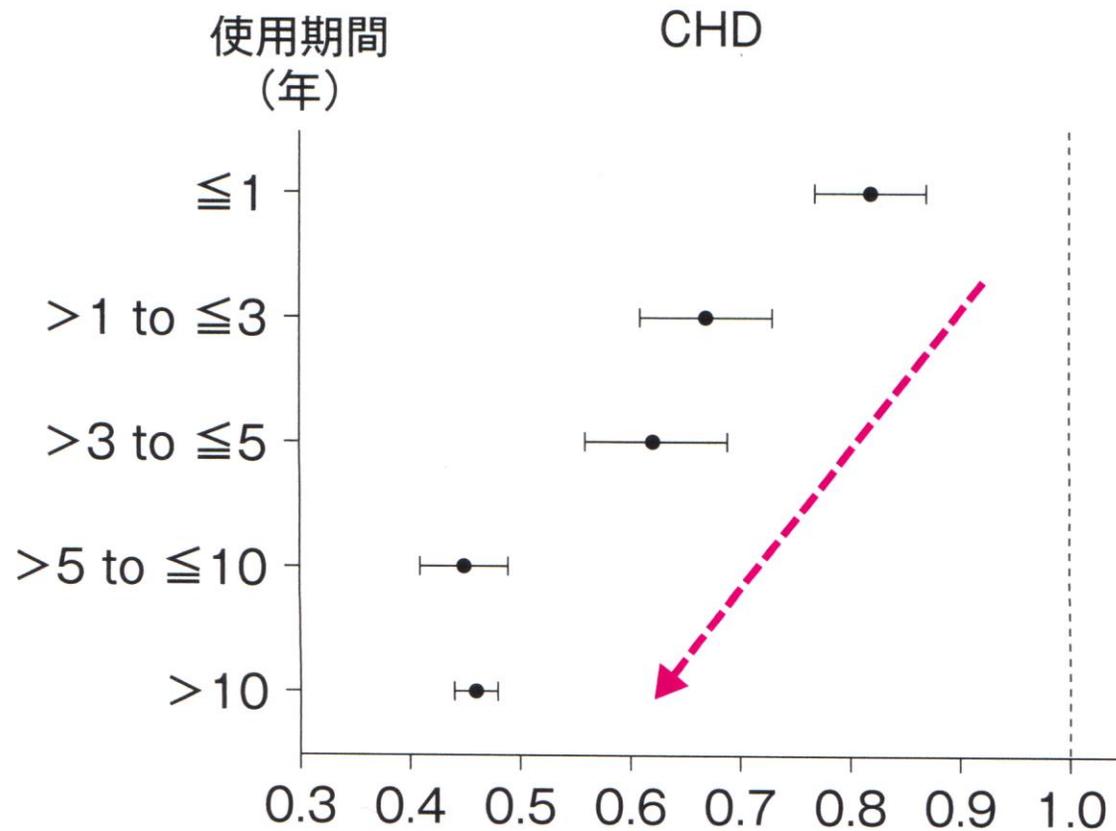
A+：有用性が極めて高い
A：有用性が高い
B：有用性がある
C：有用性の根拠に乏しい
D：有用でない

注意：有用性と健康保険上の適応とは異なる



ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版

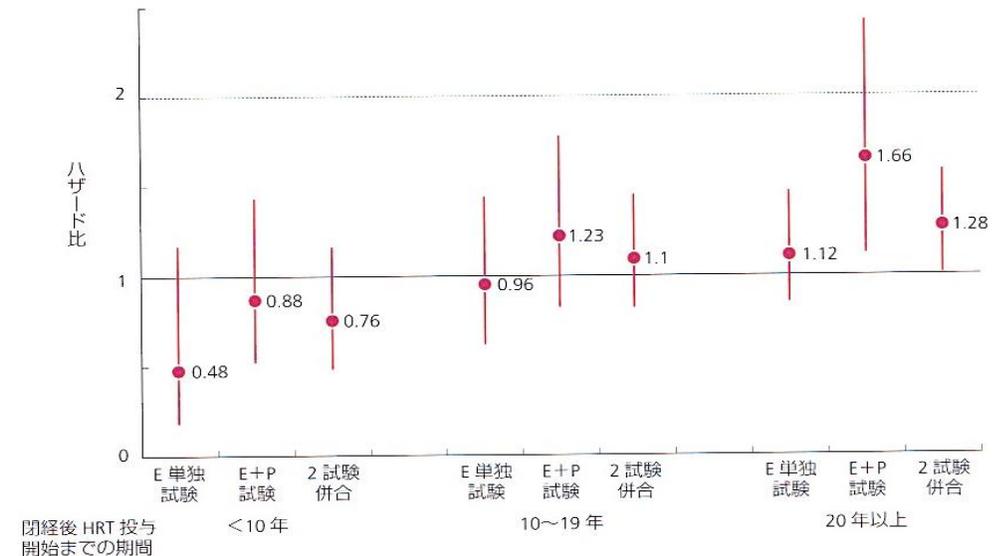
HRT(E₂)がCHDと脳卒中の死亡リスクに与える影響 —フィンランドのナショナルコホート研究—



ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版 CQ401 心血管系の有害事象を減らすために HRTの開始時期を考慮すべきか？

- Answer: 考慮すべきである. 1 (+++-)
- 2016年に国際閉経学会(IMS: The International Menopause Society)は、グローバルコンセンサスとして、**60歳未満または閉経後10年未満の女性**において、ETは心血管疾患を減少する可能性を有するが、EPTについては心血管疾患を増加させないと報告している。

冠動脈疾患発症における タイミング仮説



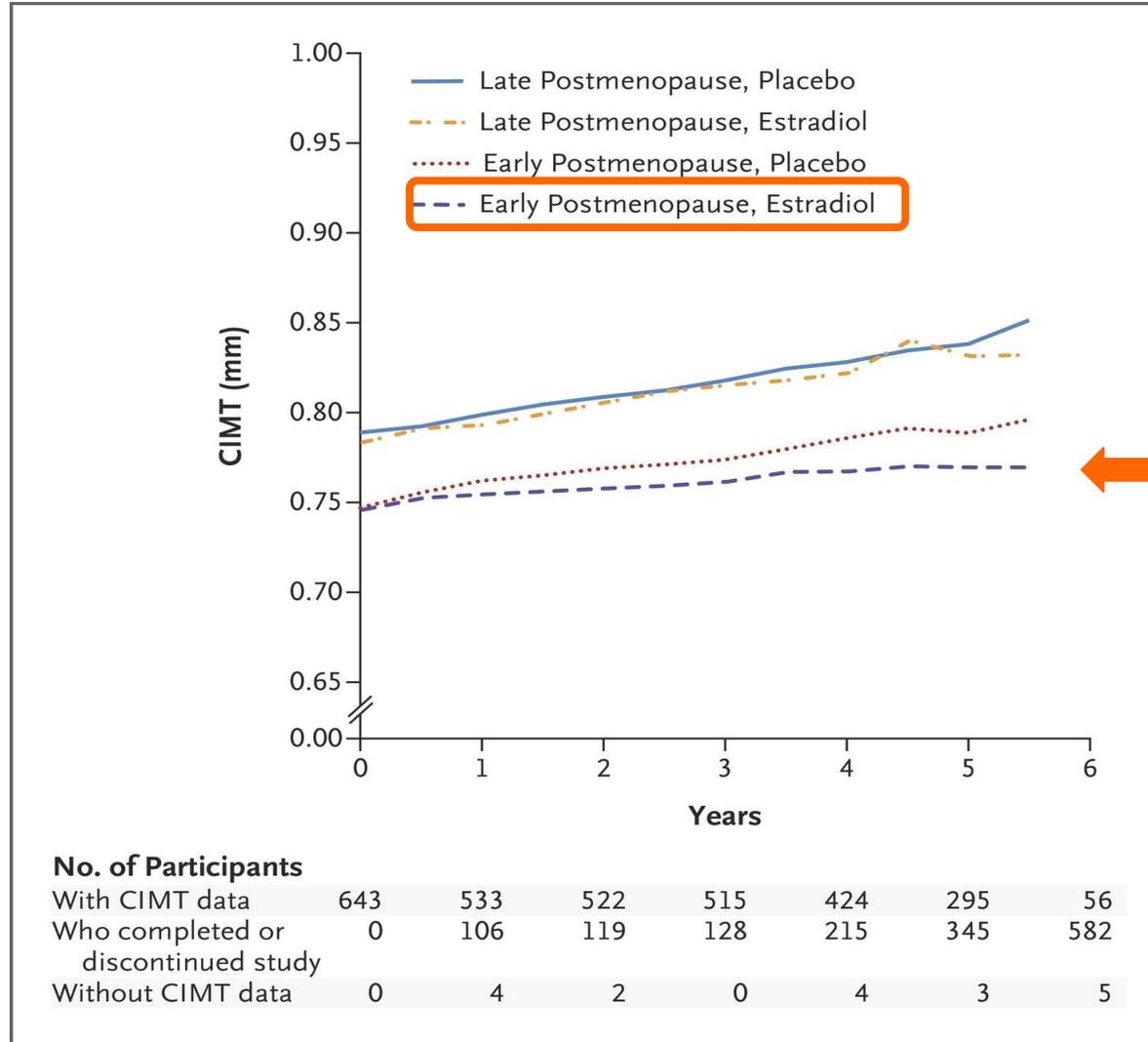
(Rossouw JE, et al. JAMA 2007)

HRTの開始時期とCIMT

ELITE試験 (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol)

Late menopause :
閉経後10年以後に開始
Early menopause:
閉経後6年未満に開始

CIMT(carotid intima-media
thickness)総頸動脈内膜中
膜複合体厚



タイミング仮説
の解明

特定疾患療養管理料

- 1) 診療所: 225点
- 2) 100床未満の病院: 147点
- 3) 100床以上200床未満の病院: 87点

初診から1ヶ月経過してから算定可能、月2回まで。

管理内容の要点を、画一的でなく具体的に、診療録に記載する。(例: 運動は30分など)

小 括(3)：脂質異常症の治療

- 原則として、まず**3～6ヶ月の生活指導改善**（禁煙・食生活・運動習慣）
- 目標達成できない場合には薬物療法を行う。
 - 主に高LDL血症にはHMG-CoA還元酵素阻害薬（**スタチン**）
 - 高TG血症に**フィブラート系薬**
 - 副作用：**横紋筋融解症**（CKチェック）
- 更年期障害を有する閉経後脂質異常症の場合（**閉経後10年以内**）には、禁忌でなければ**HRT**も有用

女性医学からみた脂質異常症の予防と治療

まとめ

- 産婦人科外来には**脂質異常症のハイリスク女性**が多数います。
- まず、**問診と血液検査**をしてみましょう。
- 脂質異常症の診断がいたら、**生活指導改善指導**を。
- 目標達成できない場合には、**スタチン、フィブラート、HRT**などによる薬物療法を開始してみましょう。