

# 循環器外来におけるアトルバスタチン10 mg/日投与によるLDL-コレステロール治療目標値達成率の検討

Achievement of Target LDL-Cholesterol Level with Atorvastatin 10 mg Daily in Outpatient Cardiology Clinic

赤尾 浩慶 本山 敦士 佐藤 良子 河合 康幸 北山 道彦 若狭 稔 岩垂 瑞穂 粕野 健一 藤岡 央  
浅地 孝能 梶波 康二\*

Hironobu AKAO, MD, Atsushi MOTOYAMA, MD, Ryoko SATO, MD, Yasuyuki KAWAI, MD, Michihiko KITAYAMA, MD, Minoru WAKASA, MD, Mizuho IWADARE, MD, Ken-ichi KASENO, MD, Nakaba FUJIOKA, MD, Takayoshi ASAJI, MD, Kouji KAJINAMI, MD, FJCC\*

金沢医科大学循環制御学

## 要 約

**目的** 2007年4月に日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドラインが改定され、脂質管理指標にLDL-コレステロール (LDL-C) が採用された。治療目標値は動脈硬化性疾患危険因子数と合併症で規定されるが、新ガイドラインを用いた治療状況の実態は十分検討されていない。そこで、循環器専門外来通院中の高コレステロール患者におけるLDL-Cの治療状況を検討した。

**方法** 2007年4月から7月の間に来院があり、アトルバスタチン10 mg/日を1か月以上服用し、トリグリセライド (TG) が400 mg/dl未満、家族性高コレステロール血症患者ではない連続236名を対象に、患者背景と血清脂質値を検討し、各リスク群別に治療目標値到達率を評価した。

**結果** 一次予防の中リスク例、高リスク例および二次予防例はそれぞれ18.8% (43/229例)、17.0% (39/229例) および63.3% (145/229例) で、治療目標値達成率はそれぞれ90.7% (39/43例)、84.6% (33/39例) および58.6% (85/145例) であった。LDL-CはFriedewald計算式を用いたが、特に二次予防例では50 mg/dl未満と極端に低い症例が4例 (2.8%) 存在しており、これはTGの影響を受けていると考えられた。そこで、LDLと同様に動脈硬化促進的であるレムナントなど、TGリッチリポタンパクを含んだ指標としてnon-HDL-コレステロール (non-HDL-C) についても治療目標値達成状況を検討したところ、より積極的な治療対象例の同定に有用である可能性が示唆された。

**結論** 一次予防例ではアトルバスタチン10 mg/日による高いLDL-C治療目標値達成率が確認されたが、二次予防例では約半数が未達成であり、治療の強化が必要な状況であった。また、TGの影響を受けにくく、かつ動脈硬化促進的なり蛋白を包括的に捕らえる指標として、non-HDL-Cの有用性が示唆された。

<Keywords> 脂質異常症  
LDL-コレステロール  
治療目標値到達率

二次予防  
動脈硬化性疾患危険因子

J Cardiol Jpn Ed 2009; 4: 122 – 129

## 目 的

動脈硬化性疾患に対する危険因子の管理は、冠動脈疾患患者における心血管イベントの再発防止に不可欠である。

特にLDL-コレステロール (LDL-C) と心血管イベントとの関連は過去の疫学研究によりその因果関係が明確にされており<sup>1,2)</sup>、脂質低下薬により積極的に介入することでイベント抑制が達成されることは周知の事実となった<sup>3-5)</sup>。動脈硬化性疾患の危険因子は、LDL-Cや高血圧、糖代謝異常 (高血糖) のような介入可能なものと、年齢、性別、家族歴のように介入不可能なものがある。したがって、イベントの抑制さらに

金沢医科大学循環制御学  
920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1  
E-mail: Kajinami@kanazawa-med.ac.jp  
2009年5月14日受付, 2009年5月24日改訂, 2009年5月27日受理

は予後の向上には介入可能な危険因子をいかにコントロールするかが重要であり、近年では冠動脈疾患発症後でもできるだけ早い時期から介入したほうが良いと考えられている<sup>6,7)</sup>。

冠動脈疾患の二次予防例は、再発のリスクが高く、国内外を問わずLDL-Cの治療目標は100 mg/dl未満が提唱されている<sup>8,9,10)</sup>。さらに、海外では二次予防例においてLDL-Cを70 mg/dl未満までコントロールすることで、再発をいっそう予防可能になるとも提唱されている<sup>8,9)</sup>。

わが国の日本動脈硬化学会により動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版では、リスクの高さに応じたカテゴリー別にLDL-Cに関する管理目標が設定されている<sup>10)</sup>。しかし日常診療においての目標達成度は満足したのではなく<sup>12)</sup>、またこれらのデータは、強力なLDL-C低下療法（いわゆるストロングスタチンの使用）が広く浸透する以前のものであり、最近の動向についての知見は乏しいのが現状である。そこで今回、当院循環器専門外来における脂質管理状況について調査を行った。

## 方法

### 1. 対象

金沢医科大学病院循環器内科に外来通院中の高コレステロール血症患者のうち、アトルバスタチン10 mg/日の投与を受け、2007年4月から7月の間に来院があり、以下の基準を満たした連続229名を後ろ向きに調査した。なお本研究は臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

- (1) アトルバスタチン10 mg/日を1カ月以上服用している
- (2) 総コレステロール (TC), HDL-コレステロール (HDL-C) およびTGの測定値がすべて揃っている
- (3) 空腹時採血にてトリグリセライド (TG) 値が400 mg/dl未満である
- (4) 家族性高コレステロール血症ではない

### 2. 方法

前述の条件を満たした患者を検索し、症例記録より血清脂質値と年齢、性別、BMI、冠動脈疾患の家族歴の有無、高血圧の有無、2型糖尿病の有無、脳梗塞既往の有無、冠動脈疾患既往の有無、閉塞性動脈硬化症合併の有無、冠動脈疾患の危険因子とLDL-Cの管理目標達成状況を調査し集計を行った(表1)。このときLDL-C値はFriedewald式([LDL-C] = [TC] - [HDL-C] - [TG] / 5)により算出した。

集計に際して用いたLDL-Cの管理目標値、および冠動脈疾患の危険因子は、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患診療予防ガイドライン2007年版の規定に準じた<sup>10)</sup>。また、non-HDL-コレステロール (non-HDL-C) の管理目標値はShimanoらの報告にあるように、LDL-Cの管理目標値 + 30 mg/dlを用いた<sup>11)</sup>。

なお、データ集計に際して、個人が特定できない形でデータを引用することについて各患者の同意を得ている。

まず、各患者が有する危険因子の種類と保有数を集計した。さらに、一次予防例については低リスク群（脳梗塞既往、閉塞性動脈硬化症合併がなく、危険因子なし）、中リスク群（脳梗塞既往、閉塞性動脈硬化症合併がなく、糖尿病以外の危険因子1～2個）、高リスク群（脳梗塞既往、閉塞性動脈硬化症、糖尿病があるか、糖尿病以外の危険因子3個以上）に、また、冠動脈疾患の既往がある患者を二次予防群にカテゴリー分類し、LDL-Cの分布、患者背景の集計を行った。

数値は平均値 ± 標準偏差で表示し、背景因子の分析はデータの属性によって分散分析または $\chi^2$ 検定を用いて、各カテゴリー分類別のデータの均一性を検討した。検定結果については $p$ 値5%未満を有意とした。

## 結果

集計対象患者は229例であった。カテゴリー別の患者割合を図1に示す。二次予防例が63.3% (145/229例) と最も多く、一次予防例ではその多くが中リスク群18.8% (43/229例) および高リスク群17.0% (39/229例) で、危険因子を有しない低リスク群はわずかに0.9% (2/229例) であった。低リスク群は2例で、しかも危険因子を有さないため、以後の集計では中リスク群、高リスク群、二次予防群の227例について検討を行なった。

集計対象の227例における各危険因子別の保有率を図2に、各カテゴリー別の患者背景を表1に示す。危険因子のうち、保有率が最も高かったのは加齢（男性 ≥ 45歳、女性 ≥ 55歳）で96.0% (218/227例) とほぼ全例が該当した。次に高血圧で73.6% (167/227例)、2型糖尿病37.0% (84/227例) と続いていた。

各カテゴリー別に患者背景を検討したところ、二次予防群で男性の割合が多かった。危険因子の合計保有数は中リスク群に比べ、高リスク群および二次予防群で多かった

表1 各カテゴリー別患者背景.

	中リスク群	高リスク群	二次予防群	p 値
症例数 (名)	43	39	145	
男女比 (男性 / 女性)	18/25	19/20	103/42	0.0005
年齢 (歳)	62.7 ± 11.2	66.5 ± 10.6	66.4 ± 9.8	0.1046
危険因子の有無				
加齢 <sup>†</sup> (あり / なし)	40/3	38/1	140/5	0.5553
喫煙 (あり / なし)	3/40	7/32	23/122	0.2321
CHD 家族歴 (あり / なし)	1/42	13/26	20/125	0.0003
低 HDL-C <sup>‡</sup> (あり / なし)	1/42	7/32	26/119	0.0104
高血圧 (あり / なし)	29/14	34/5	104/41	0.0688
糖尿病 (あり / なし)	0/43	19/20	65/80	< 0.0001
閉塞性動脈硬化症 (あり / なし)	0/43	4/35	13/132	0.0233
脳梗塞既往 (あり / なし)	0/43	8/31	18/127	0.0013
危険因子の合計 (個)	1.7 ± 0.1	3.0 ± 0.1	2.6 ± 1.0	< 0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.59 ± 3.56	24.54 ± 4.77	25.02 ± 3.21	0.5618
総コレステロール (mg/dl)	192.4 ± 30.0	172.5 ± 31.1	174.4 ± 31.3	0.0028
HDL- コレステロール (mg/dl)	56.6 ± 12.6	51.2 ± 11.2	49.4 ± 12.5	0.0039
中性脂肪 (mg/dl)	141.4 ± 67.9	147.1 ± 71.8	136.7 ± 67.1	0.6854
LDL- コレステロール (mg/dl)	107.5 ± 32.5	91.9 ± 28.1	98.0 ± 27.3	0.0418
non-HDL- コレステロール (mg/dl)	135.8 ± 31.9	121.3 ± 30.2	125.3 ± 29.4	0.0654

平均値 ± 標準偏差

† : 男性 45 歳以上, 女性 55 歳以上 ; ‡ : 40 mg/dl 未満 ; 検定 : 数値は分散分析, 例数割合は  $\chi^2$  検定.

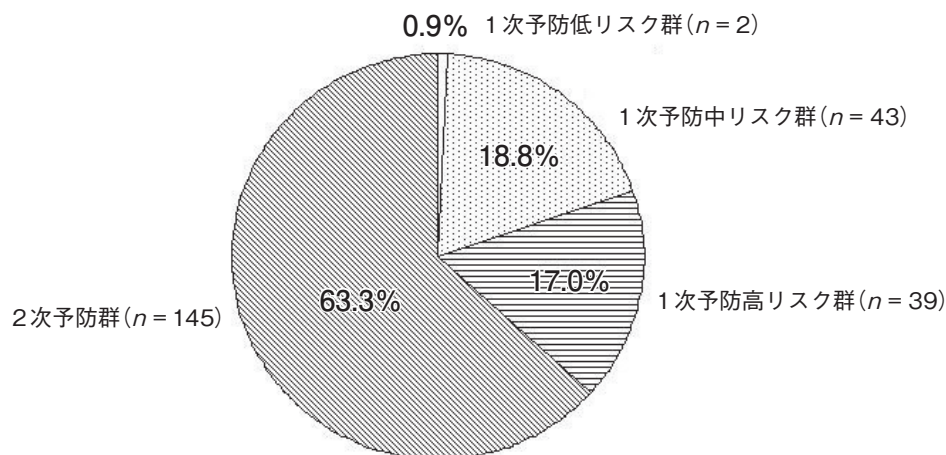


図1 カテゴリー別の患者の割合 (n = 229).

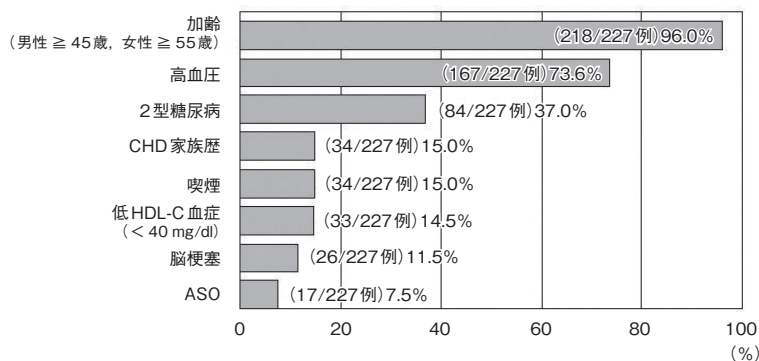


図2 危険因子の保有率 (該当例数 / 調査例数).

CHD: 冠動脈疾患, ASO: 閉塞性動脈硬化症.

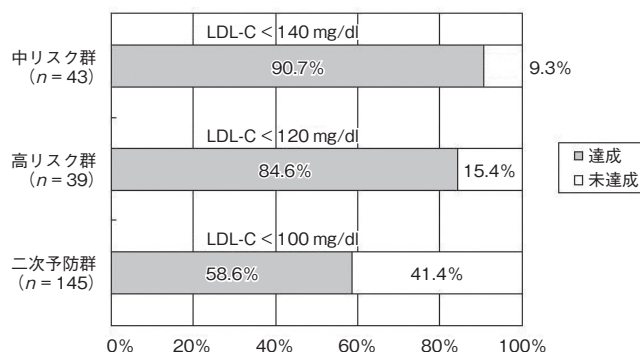


図3 カテゴリー別 LDL-C 管理目標値達成率.

一様性:  $p < 0.0001$  ( $\chi^2$  検定).

( $p < 0.0001$ ). 危険因子の内容については, 糖尿病, 閉塞性動脈硬化症または脳梗塞の既往を有する場合はそれだけで高リスク群に該当するため, これらの疾患の合併は高リスク群および二次予防例にのみであった. あわせて, 糖尿病の合併とそれに伴うと思われる低HDL-C, 虚血性心疾患(CHD) 家族歴は高リスク群, 二次予防群で多かった(それぞれ  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0104$  および  $p = 0.0003$ ).

また, 脂質値に関しては総コレステロール(TC) 値, LDL-C 値, HDL-C 値が高リスク群で他の群よりも高値であった(それぞれ  $p = 0.0028$ ,  $p = 0.0418$  および  $p = 0.0039$ ). LDL-C の管理目標達成率は, 中リスク群では90.7% (39/43例), 高リスク群では84.6% (33/39例), 二次予防群では58.6% (85/145例) と, 中・高リスク群に比べて二次予防群における達成率が有意に低かった(図3,  $p < 0.0001$ ).

それぞれのカテゴリー別 LDL-C の分布を図4に示す. 中リスク群は中央値104.0 mg/dl, 範囲52.6 ~ 232.4 mg/dl に,

高リスク群は中央値83.6 mg/dl, 範囲48.2 ~ 170.2 mg/dl, 二次予防群は中央値95.2 mg/dl, 範囲20.0 ~ 235.4 mg/dl の分布を示した. このうち二次予防例では管理目標達成していた症例(ピーク80 mg/dl台)と達成できていない症例(ピーク110 mg/dl台)とが二峰性の分布を示し, LDL-C が50 mg/dl以下の症例が3.4% (5/145例) 存在していた.

次に, 新しい指標として注目されているnon-HDL-Cの管理目標達成状況について, 二次予防群を対象に検討した. non-HDL-Cの分布を, LDL-C管理目標達成, 未達成の患者別に分けての比較を試みた(図5). その結果, non-HDL-C管理目標値の130 mg/dlをはさんで, non-HDL-C値は目標到達していてもLDL-C値は目標到達していない, あるいはその逆の患者が17% (25/145例) 存在し, 両指標による管理目標値到達度には乖離がみられた. LDL-Cとnon-HDL-Cそれぞれについての管理目標達成・未達成によるサブグループ化であるため, 脂質値に関しては当然各グループ

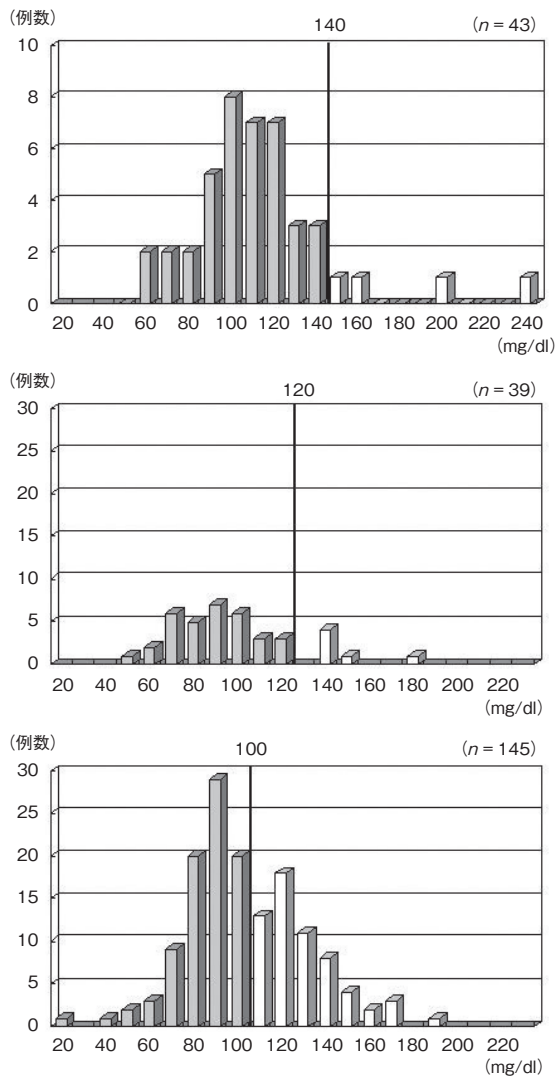


図4 カテゴリー別のLDL-Cの分布。

間に差が生じることが予測される。そこで、主に危険因子に関して一様性の検討を試みた(表2)。その結果、男女比と低HDL-Cについて背景に有意差がみられた。男女比についてはLDL-C達成かつnon-HDL-C達成群で、症例数が10例と少ないものの全例が男性であった。

今回の調査例においては、特に問題となる有害事象はみられなかった。

## 考察

今回調査した対象は循環器内科外来に通院している患者であるため、二次予防例の割合は63.3%と、過去の同様の

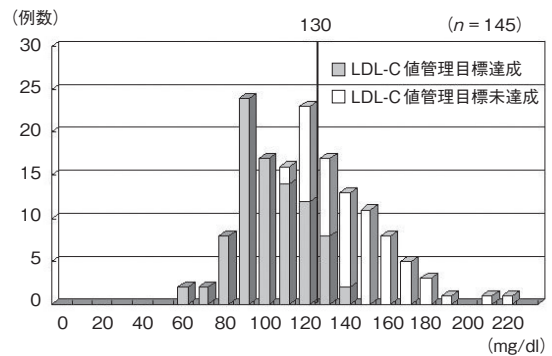


図5 二次予防群におけるnon-HDL-Cの分布はLDL-C管理目標値達成例の関係。

灰色はLDL-C管理目標値達成例、白色はLDL-C管理目標値未達成例の例数。130 mg/dlはnon-HDLの管理目標値。

調査における二次予防例の割合約10%に比べて明らかに多い<sup>12)</sup>。しかしながら、危険因子の保有状況は過去の報告でもほぼ同様の傾向で、加齢91%、高血圧60%、2型糖尿病26%の順であった。各カテゴリーの分類は、危険因子の数および糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患の有無により決まってくるため、危険因子の数や種類をカテゴリー間で単純に比較検討することはできない。また、今回の検討の目的はそれぞれのカテゴリーの患者がどのようなLDL-C管理状況にあるのかを分析することにあつたため、詳細な背景解析は実施しなかった。LDL-Cの管理目標達成率でみると、先の報告では二次予防例におけるアトルバスタチン10 mg/日でのLDL-Cの管理目標達成率は約40%~60%と報告されており<sup>12,13)</sup>、今回の達成率58.6%と大きな差異は認められず、二次予防例というハイリスク例にもかかわらずコレステロールの管理状況は必ずしも満足できるものではないという状況はあまり変わっていなかった。今回の検討対象症例はアトルバスタチン10 mg/日を1カ月以上継続投与されている患者であり、投与期間が短い患者はまだ管理目標に到達する途上であった可能性はあるものの、多くの患者では既に脂質低下療法は安定状態に達しているであろうと推定される。一方で中リスク群と高リスク群での管理目標達成率はそれぞれ90.7%、84.6%であることから、治療を開始した後の血清脂質値に対する注意が行き届かない、あるいは経済的な理由等で患者が追加治療を拒否したなど、何らかの理由によりそのまま用量の調節ないしは他剤併用などの追加治療が行なわれなかったためと考えられる。

表2 二次予防群における LDL-C および non-HDL-C 管理目標値達成状況別の患者背景.

	LDL-C 未達成 non-HDL-C 未達成	LDL-C 未達成 non-HDL-C 達成	LDL-C 達成 non-HDL-C 未達成	LDL-C 達成 non-HDL-C 達成	p 値
症例数 (名)	48	12	10	75	
男女比 (男性 / 女性)	29/19	7/5	10/0	57/18	0.0111
年齢 (歳)	66.4 ± 9.5	67.8 ± 8.8	63.7 ± 10.2	66.5 ± 10.2	0.7983
危険因子の有無 (あり / なし)					
加齢 <sup>†</sup>	45/3	12/0	9/1	74/1	0.2690
喫煙	8/40	1/11	2/8	12/63	0.8632
CHD 家族歴	8/40	1/11	1/9	10/65	0.8484
低 HDL-C <sup>‡</sup>	4/44	2/10	5/5	15/60	0.0276
高血圧	31/17	9/3	9/1	55/20	0.3445
糖尿病	22/26	7/5	4/6	32/43	0.7684
閉塞性動脈硬化症	2/46	1/11	0/10	10/65	0.1652
脳梗塞既往	4/44	2/10	3/7	9/66	0.3661
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.76 ± 3.40	26.14 ± 11.30	25.67 ± 1.06	24.35 ± 2.96	0.1014
危険因子の合計 (個)	2.5 ± 1.0	2.7 ± 1.2	3.0 ± 0.9	2.6 ± 1.0	0.4408
総コレステロール (mg/dl)	208.0 ± 23.1	176.7 ± 13.1	177.0 ± 9.9	152.8 ± 18.1	< 0.0001
HDL-コレステロール (mg/dl)	50.0 ± 11.8	54.1 ± 14.1	40.8 ± 8.4	49.4 ± 12.8	0.0869
中性脂肪 (mg/dl)	147.5 ± 67.5	82.3 ± 19.7	257.6 ± 57.9	124.3 ± 53.1	< 0.0001
LDL-コレステロール (mg/dl)	128.5 ± 18.0	106.1 ± 4.6	98.9 ± 49.0	78.9 ± 14.8	< 0.0001
non-HDL-コレステロール (mg/dl)	158.0 ± 20.0	122.6 ± 3.2	136.2 ± 5.8	105.3 ± 21.2	< 0.0001

平均値 ± 標準偏差

† : 男性 45 歳以上, 女性 55 歳以上 ; ‡ : 40 mg/dl 未満 ; 検定 : 数値は分散分析, 例数割合は  $\chi^2$  検定.

近年 LDL-C 値の直接測定法の臨床応用が始まったが, 今回の対象例で同法による測定が行われていたのはわずかに7例であり, 集計ではすべて Friedewald 計算式を用いて算出した LDL-C 値を用いた. その値の分布を見てみると, 特に二次予防例では他のカテゴリーの患者に比べて 20 ~ 180 mg/dl とより低い値まで分布し (図 4), 2.8% の患者は 50 mg/dl 以下という現実味の乏しい LDL-C 値を示した. これは Friedewald 式の特徴, すなわちトリグリセライド (TG) 値の影響などが関与していると考えられるため, 二次予防例において LDL-C の計算値が 50 mg/dl 以下の症例 4 例を個別に確認した. 各症例の TC および TG 値は, 113 mg/dl および 235 mg/dl, 126 mg/dl および 182 mg/dl, 91 mg/dl および 86 mg/dl, 136 mg/dl および 128 mg/dl と, 総コレステ

ロール値が 140 未満で, TG 値がそれに近いか上回る値を示す症例が多かった. また, 中・高リスク群ではわずかに 1 例のみで 48.2 mg/dl を示していた.

動脈硬化促進的に作用するものの Friedewald 式で求めた LDL-C 値には十分反映されていないリポタンパクとして, VLDL やそのレムナントなど, TG に富む粒子の重要性が指摘されて久しい<sup>14-16)</sup>. この問題を包括的に解決する指標として TC 値から HDL-C 値を引いた値, すなわち non-HDL-C が注目されている<sup>11)</sup>. 日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドラインでも, メタボリックシンドロームなど高 TG 血症が前面に出てくる脂質異常症の管理には適する指標とされ, また, American Diabetes Association (ADA) ・ American College of Cardiology Foundation (ACC) が 2008 年に発

表したメタボリックシンドローム患者におけるリポ蛋白管理に関するコンセンサステートメントでも、高TGを有する患者におけるLDL-Cの管理目標をクリアした後の二次的な管理目標として位置づけられている<sup>17)</sup>。さらに最近報告された大規模介入試験のサブ解析の結果でも、LDL-Cよりもnon-HDL-CまたはアポBがLDL-Cよりも心血管イベントに密接に関連しているとの報告や<sup>18)</sup>、LDL-Cよりnon-HDL-Cの方がアポBと強い相関があり、アポB < 90 mg/dlを満たすためには、LDL-C < 70または80 mg/dl、non-HDL-C < 100 mg/dlを満たすことが必要との報告がある<sup>19)</sup>。non-HDL-CはレムナントのようなTGに富むの成分も含めて評価できる指標であり、TG高値あるいは糖尿病のような糖・脂質代謝障害を有する患者では、LDL-Cにあわせてnon-HDL-Cも参考にしながら管理することが重要と考えられた。また二次予防例のようなハイリスク例において、予後改善にはより強力に脂質異常をコントロールすることが欠かせないことから、non-HDL-CはLDL-Cのみでの管理の弱点を補う新しい指標として期待される。また、管理目標値未達成例については、アトルバスタチン増量等による改善効果を検討する必要がある。

## 結 論

アトルバスタチン10 mgを投与されている患者におけるLDL-Cの管理目標達成率は一次予防例の中・高リスク群では良好であったが、二次予防群では必ずしも十分ではなく、心血管イベント防止の面から、これまで以上に管理目標を意識した治療を強化する必要があることが判明した。さらに冠動脈疾患合併例、特にTGが高い症例においては、Friedewald式により算出したLDL-C値による評価では、必ずしも十分ではない可能性があり、non-HDL-CのようなTGの影響を受けにくい指標も併用して評価することが望ましいと考えられた。

## 文 献

- 1) Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100-1107.
- 2) Multiple Risk Factor Intervention Trial research group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
- 3) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford

- JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- 4) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- 5) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- 6) Schwartz GG, Olsson AG, Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
- 7) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
- 8) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Sep; 14 Suppl 2: S1-113.
- 9) Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Associ-

- ation. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- 10) Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, Yokote K, Yokode M. Risk factors of atherosclerotic diseases. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 267-77.
  - 11) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 116-121.
  - 12) Teramoto T, Kashiwagi A, Mabuchi H. Status of lipid-lowering therapy prescribed based on recommendations in the 2002 report of the Japan Atherosclerosis Society Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemia in Japanese Adults (J-LAP). *Curr Ther Res* 2005; 66: 80-95.
  - 13) 遠山潤一郎, 貴堂としみ, 望月正武, 池脇克則. 冠動脈疾患患者のリスク評価と高脂血症治療の現状. *Prog Med* 2003; 23: 2359-2366.
  - 14) Kraus RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998; 81(suppl 1): 13B-17B.
  - 15) Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81(suppl 1): 18B-25B.
  - 16) Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 694-696.
  - 17) Brunzell DJ, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31: 811-822.
  - 18) Kastelein JJP, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Carter NB, Barter P, Deedwania P, Olsson AG, Boekholdt SM, Demicco DA, Szarek M, LaRosa JC, Pedersen TR, Grundy SM. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008; 117: 3002-3009.
  - 19) Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: The MERCURY II (Measuring effective reductions in cholesterol using rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 626-632.