

日本動脈硬化学会 「長寿のためのコレステロール ガイドライン 2010 年」に  
対する声明 (2010 年 10 月 14 日) ーに答える

日本脂質栄養学会 理事長 浜崎智仁

声明原文を黒字斜線とし、それに対する回答を青字とした。

平成 22 年 9 月 1 日に、「脂質栄養学会・コレステロールガイドライン策定委員会」という組織から、標記「ガイドライン」1) が発表された。この内容をめぐる一部のメディアの報道により、一般の方々のみならず、患者やその家族の方々の間にも、コレステロールに関する認識に、混乱を招いている。日本動脈硬化学会は、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007」2) をまとめた学会として、標記「ガイドライン」の問題点を整理し明らかにする責任があると考えます。

混乱が起こるのは、総コレステロールで 220 mg/dL (LDL-C で 140) 以下を目標とする動脈硬化学会のガイドライン (GL) に原因があると考えられるべきでしょう。日本のほとんどの疫学調査で、総コレステロール値 240-259 mg/dL (LDL-コレステロールなら 160-180 mg/dL) の時、総死亡率が一番低いという報告がなされています。動脈硬化学会の GL が利用している NIPPON DATA80 ですら、総死亡率が一番低い部分は総コレステロールで 240-259 mg/dL となっています。また、スタチンによる女性の一次予防は全く意味がないことをほとんど全ての研究者が認識しています。それにもかかわらず、スタチンによる一次予防が勧められ、女性のほうが多く投与されているという現実もあります。この間違った治療指針を是正しようとするれば、確かに混乱は避けられないでしょう。しかし、現場での混乱を避けるために、間違った GL を放置しては、本末転倒となってしまいます。

第一に、「ガイドライン」という名称の問題である。ガイドラインとは、診療の「道しるべ」となるべき基本的な考え方を示すものである。日常診療において、科学的根拠に基づいた診療 (EBM) の重要性が指摘されて久しい。EBM を追及するためには、多くの科学的臨床論文にあたり、それらを評価し、その信憑性を理解したうえで、患者の診療に適用するということが要求される。しかしながら、きわめて多忙を極め、多種多様の疾病を扱う第一線の医師にとって、日々更新されるそれぞれの疾患の臨床論文について、詳細に評価することはほぼ不可能に近いことと考えられる。ここに、専門分野の診療に携わる医学研究者を多く擁する「学会」などが、診療のガイドラインを作成する意義がある。世界中で極めて多数の臨床研究論文が発表されるが、これらを複数の目で客観的に科学的に正しく評価し、重要度のランク付けをして、その核心的部分を診療の場に生かすために作成されたものがガイドラインである。したがって、ガイドライン作成に当たっては、そこに取り上げられる臨床研究論文は正しく検証評価されたものでなくてはならない。

一流の内科学誌に掲載された論文なら信頼性が高いと一般には認識されています。しかし、2008年のJAMA誌（2008;300:1069）にMarcia Angellの論文が出て、状況は一変しました。New England Journal of Medicineの副編集長を20年間務めたMarcia Angellは、“Physicians can no longer rely on the medical literature for valid and reliable information.”（医者はもはや、正当な信頼できる情報を医学論文に頼ることができない）と暴露したのです。論文の中には、製薬会社が絡んだ場合の質の悪さ（不実記載や隠蔽）が特に記載されています。それ以降、信頼できる情報は一般に言われているように医学誌の質（例えばインパクトファクター、引用率を基にした雑誌の格付け）に担保されるものではなく、利益相反問題のない著者による論文へと移ってきました。製薬会社の影響を大きく受けた研究を重要と評価してまとめるガイドラインは、問題です。また、日本動脈硬化学会はコレステロール原因説に合わない多くの論文を除外しています。

標記「ガイドライン」の最も大きな問題点は、ここにある。この中で引用されている中心的な論文は、ほとんどが学術論文の科学性を担保する「査読（発表に際しての専門分野の複数の研究者による検証）」を受けた論文ではない。標記「ガイドライン」の中心となっている論文の一つに疫学調査の「メタ解析」3）がある。本来メタ解析とは、十分評価された科学的臨床論文を一定の基準に沿って偏りなく集めて、分析するものであり、それがあってこそ最も科学的信頼度の高い研究と評価されるのである。しかし、標記「ガイドライン」で引用されている「メタ解析」は、厳密な科学的査読を受けた論文とは言えない論文を含めて「メタ解析」したとしているのであり、科学的な観点から極めて問題のある解析である。

このように科学的根拠に乏しい標記「ガイドライン」をガイドラインと呼ぶことは容認できない。

「長寿のためのコレステロールガイドライン」は、日本動脈硬化学会の引用している論文を精査し、さらに、除外されてきた論文を解析することによって生れました。判りやすさを第一に考え、重要なエビデンスを図表で表しています。ここで指摘されているメタ解析の論文作成の方法とその意味について、以下に述べます。

我々は日本での総コレステロールと総死亡率の関連をメタ分析で解明するため、日本人について発表されている論文（食事の変化を考え、1995年より前のものは除いた）を可能な限り集めた。5千人以上を5年以上追跡したものが9報あったが、総コレステロール値を40 mg/dLごとに分類し（この方法が一番多かった）、同じコホート（集団）のものを1回だけ利用するルールとすると、論文は5報に絞られた。この中には、いわゆる地方誌とも言うべきものが入っているが、特に除くことはしなかった。これらの論文が書かれた当時、実はまだコレステロールは高いと危険だと認識が強く、コレステロールの高い方が死亡率は低いことは、むしろ驚きとしてとられている場合が多く、結果を知っているというバイアスは入りにくかったはずである。また、地方誌の著者らには利益相反問題は基本的にはなかったはずである。集められた

9報には大きな特徴があった。それは、どの報告も、ほぼ総コレステロールが240-259 mg/dLで死亡率が最低となっているということだった。統計処理が多少異なっても、同じ傾向であった。また、論文が掲載されている雑誌の評価に差があっても、似たようなデータが出てきたのである。日本での総死亡率と総コレステロールの関係は多く発表されているわけではないが、現時点で可能なメタ分析は我々のGLに載っているものとなる。このメタ分析の重要性は、診断が確実で、何より重要な総死亡率との関連を初めて出せたことにある。

一方、動脈硬化学会の初版GL(1997年)では、論文だけではなく報告書を利用して、最初の図(図1)が作成されています。しかも、以下のような問題点があります：①6種のデータセットのうち5種類までが、基本点(総コレステロールが200 mg/dLの時の危険度を1.0とする)より上に描かれ、全体にコレステロールの危険性を高めに見せ、②研究(小西正光ら、動脈硬化1987;15:1115)によっては統計計算を別の複雑な方法で行い、70%ほどコレステロールの危険度を高めを設定し、③ある報告書(垂井清一郎、厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班、昭和61年度研究報告書)では総コレステロール値で260 mg/dL以上では、家族性高コレステロール血症が27%含まれており、④ある報告書(福田安平ら、国鉄中央保健管理所報、9集、1985:127)の利用については、その報告書に見あたらない点が増えられている、など(詳しくは、[脂質栄養学2005;14:73](#))。現在でもこの図の内容がネットで散見されるため、早めに対処して頂ければ、多くの誤解が解けます。(下図参照)

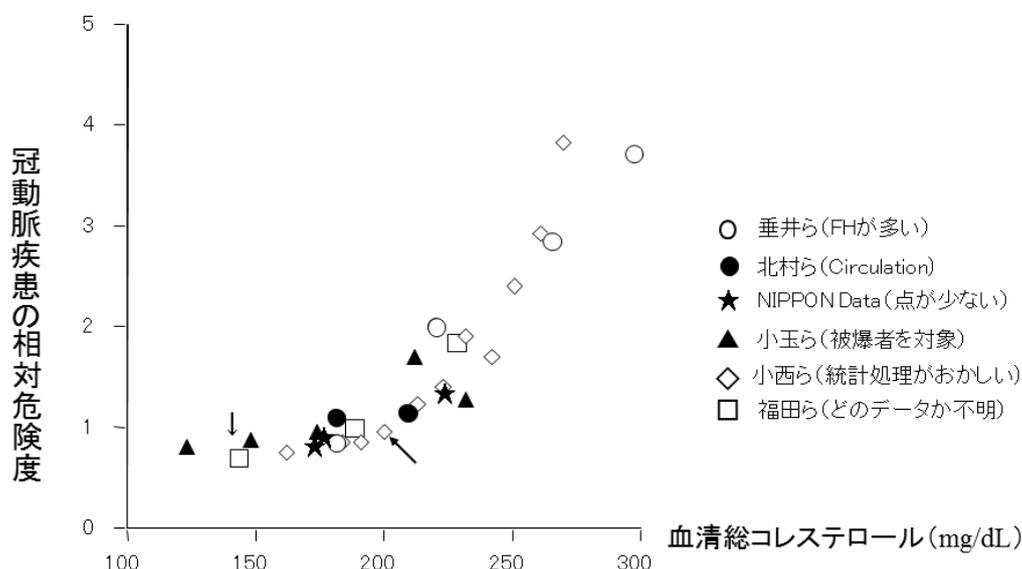


図1. 動脈硬化学会ガイドライン(1997)に出てくる最初の図を分かりやすく書き直したもの

年齢、性別、観察期間、測定項目がまちまち。グラフからはずれている点は削除してある。小西報告以外は全て200mg/dLで危険度が1.0以上となっている(太い矢印が基準点)。福田報告の一番左の点(□、↓)は原文には存在しない。小西らのデータは、この図に合うように、別のデータ処理がされている。垂井らの報告は右側二点(O)に、家族性高コレステロール血症が27%含まれている。(動脈硬化1997;25:1-34より改変)

第二に、観察研究であるコホート研究において、血清コレステロール値と総死亡との関係を論じた問題である。血清コレステロール値と動脈硬化性疾患の発症との関係は多くの科学的検証を経た疫学的論文の一致するところである。標記「ガイドライン」の主要な論点が、血清コレステロール値と総死亡率との関係で論じられているが、多様な原因で起こる死亡とたまたま死亡の数年前に測定された血清コレステロール値との関係に因果関係を求めることは本来無理があり、結論を導き出すことについては極めて慎重にすべきことである。血清コレステロール値が患者の栄養状態や顕在的潜在的を問わず疾病の存在を反映することは医の常識であり、特に肝疾患で血清コレステロール値が低下することは診断学的にも用いられている。このような背景を持つ人々の短期の死亡率が高くなる可能性があることも医の常識である。NIPPON DATA80 という疫学的研究で明らかになったことは、低コレステロール血症を示し、死亡率が高いという人々の集団の解析をしたところ、肝疾患が多かったということである 4)。すなわち、肝疾患ゆえに低コレステロール血症を示し、そのような人々の死亡率が高いという「因果の逆転」を見ていることになる。米国の MRFIT<sup>5)</sup>、ドイツの PROCAM<sup>6)</sup> という調査でもそれぞれ原因は異なるものの同様の関連が認められている。さらに、血清コレステロール値と総死亡率の関連を因果関係としてとらえるべく分析するには、総死亡に最も強く影響している他の要因、年齢はもちろんのこと、喫煙、高血圧、多量飲酒等の「交絡因子」を考慮に入れた分析が必要である。

肝臓病死をする人がコレステロールの低い人に多いということは「コレステロールは高い方が安全だ」という概念と全く矛盾していません。このことを考慮すれば、肝臓病死を除くことは、統計をとる上でとても不自然なことになります。我々が一番重要と考える総死亡率とは、全ての死亡を含めたものであり、肝臓疾患での死亡を除いた総死亡率はもはや総死亡率ではありません。NIPPON DATA80 では、肝臓病死をたとえ除いたとしても、総コレステロールが 240-259 mg/dL の範囲で総死亡率が一番低くなっています。コレステロールに対しての介入は、総死亡率の一番低いコレステロール範囲に関してはなすべきではないでしょう。

我々の GL に出ている日本人での疫学調査に関するメタ分析では、もともとのデータについて最初の 1～数年間の死亡者を除いているとは限らないため、コレステロールが低いことと、早期に死亡することに共通の原因が含まれている可能性を完全には否定できません。しかし早期の死亡者を除いても、大きな変化が起こらないことは、NIPPON DATA80 でも記載されています。また、大櫛らの伊勢原市での研究では、最初の 1 年での死亡を除き、さらに 1 回しか健診を受けていない人も除いたため、早期の死亡者の影響は小さいと思われます。また、何らかの疾患の影響で低コレステロールになっていたとしても、「The lower, the better」として低コレステロールを見逃すべきではありません。

第三に、観察研究であるコホート研究と臨床介入試験との違いを混同している問題である。コホート研究とは、ある時点で調査対象者を登録し、その集団を何年間か追跡調査し、どのような疾患を発症したか、どのような疾患で死亡したかを調べ、登録時や追跡期間中の対象者の臨床データとの関連を調べ、どのような因子がそれらの疾病発症もしくは死亡に関連しているかを検討するものである。NIPPON DATA80は1980年に登録された住民（約8000人の男女）を19年間追跡し、どの因子が循環器疾患死に関連するかを検討したコホート研究<sup>7)</sup>である。その結果、欧米の研究と同様、年齢・性別、喫煙、高血圧、糖尿病そして血清コレステロール値が循環器疾患死の危険因子であることを示したのである。つまり、コホート研究は、多様な集団を追跡していくことにより、その多様な因子と疾患発症との関係を検査することができるという特徴を有する。その副産物として、上述した血清コレステロール値と総死亡率の関係において「因果の逆転」という現象が証明されたのである。

一方、臨床介入試験とは、一定の集団に一定期間定められた「治療」を行い、予め定めた目標（特定の疾患の発症など）に変化が起こるかどうかを調べる臨床的研究であり、たとえば高コレステロール血症の「患者」を対象として、ある方法で血清コレステロール値を下げると冠動脈疾患の罹患率や死亡率が減少するかどうかを調べるというような研究である。このために、多くの研究では、「患者」を均等に二分し、一方に対しては薬剤、もう一方にはプラセボ（偽薬）を用い、さらにどちらを使用しているかは被験者にも医療者にも知らせないで行う二重盲検という手法をとる。二つの群はほぼ同様の背景因子を持った被験者群であることが特徴であり、この方法は、現在、薬剤の効果を客観的に評価できる唯一の仕組みであるとされる。

この観察研究であるコホート研究と臨床介入試験とを混同すると、血清コレステロール値を下げると死亡率が上がるという憶測にたどりつく可能性が出てくるのであり、決定的な過った解釈を導く可能性が出てくる。これまでに発表された科学的検証に耐えうる臨床介入試験のメタ解析<sup>8-10)</sup>の結果は、LDL低下薬（スタチン）で血清コレステロール値を下げてても総死亡が増加することはなく、むしろ統計学的に有意に減少することが証明されている。また、これまでに行われた多くの臨床介入試験の結果によれば、血清コレステロール値が高い人々を治療して動脈硬化性疾患を予防できることは、科学的にほぼ完全に確立された事実である。

我々のGLでは、コレステロールが高い人は総死亡率が低いので、介入する必要はないと説明しています。低い人のコレステロールを上昇させると、死亡率が低くなるとは説明していません。あくまで、コレステロールへの介入は必要ないという主張です。コレステロールを低下させると疫学調査の結果に従い、死亡率が上昇するなどとも主張していません（ただし、スタチン投与後の総コレステロールの低い群では、癌死亡率、総死亡率が高かったというJ-LITの結果は述べています）。このように、介入試験とコホート研究を混乱しているわけではありません。

「血清コレステロール値が高い人々を治療して動脈硬化性疾患を予防できることは、科学的にほぼ完全に確立された事実である」との記載がありますが、この指摘には、過去5年間に発表された、コレステロールを低下させる（あるいはさらに低下させる）介入試験を見れば大きな疑問符が付きます。EU で臨床試験の新法（下記参照）が施行され臨床試験が透明になるに従い、コレステロールへの介入では各種の危険因子をもつ対象者に対しても心疾患予防のメリットがないことが判明してきました。最近5年間の高コレステロール血症への大型介入研究の結果はコレステロール原因説を否定しています（下表）。

表1 高コレステロール血症患者に対する過去5年の大型介入試験の結果

試験名	発表年	結果
ASPEN	2006	アトルバスタチンはDM患者のCVDに影響なし
CORONA	2007	ロスバスタチンは60歳以上の心不全を予防しない
ILLUMINATE	2007	トルセトラピブで有意に死亡率↑
GISSI-HF	2008	ロスバスタチンは慢性心不全患者に無効
ENHANCE	2008	エゼチミブはFH患者の頸動脈内膜中膜複合体厚に影響なし
SEAS	2008	エゼチミブは大動脈狭窄に影響しない；ガンが↑
AURORA	2009	ロスバスタチンはHD患者のCVDに影響なし

CVD: 心血管系疾患、DM: 糖尿病、FH: 家族性高コレステロール血症、HD: 血液透析、トルセトラピブ: CETP 阻害薬、エゼチミブ: コレステロール吸収阻害薬

文献: ASPEN Diabetes Care 2006;29:1478      CORONA N Engl J Med 2007;357:2248  
 ILLUMINATE N Engl J Med 2007;357:2109      GISSI-HF Lancet 2008;372:1231  
 ENHANCE N Engl J Med 2008;358:1431      SEAS N Engl J Med 2008;359:1343  
 AURORA N Engl J Med 2009;360:1395

動脈硬化学会のGLは日本人を対象としているはずですが。とすれば、日本人でのデータを優先すべきでしょう。コレステロール低下をめざした介入試験としては、基本的にはメガスタディーとなりますが、その試験が極めて疑わしいことが判明してきました。

理由:

メガスタディーは途中で延長するという常識外のルール違反をしています。延長を決定したと思える直後から、1年以上に渡って食事療法+プラバスタチン群で、冠動脈疾患が一例も報告されていません。個々の症例の発症頻度とその時の患者数から、1年以上にわたり症例が現れない確率を求めると、どんなに高めに見積もった計算をしても、偶然そのようなことが起こる確率は0.01でした。一方、冠動脈疾患を予防する効果について、そのp

値は 0.01 となっています。1 年以上症例がでないこと ( $p=0.01$ ) を偶然とし、冠動脈疾患が少なくなったこと ( $p=0.01$ ) を有意差とするならば、数学的な破綻となります。さらに、①両群で食事療法がとり入れられているのにその遵守率が公表されていない、②途中脱落症例数が多い、③総死亡で有意差が無かった、など多くの問題が指摘されています。百歩譲って、上記の全てを無視したとしても、結論は以下になるでしょう：一般の内科にかかって一次予防を目的とする患者は、6 年間にわたり狭心症等の冠動脈疾患を起こさない可能性は 97% である；スタチンを服用すれば 98% まで上昇する；ただし、通院とそれに関わる医療費、場合によっては副作用の問題がある。この結論を見ると、少なくとも一次予防に関して、日本にはコレステロール低下医療を正当化するエビデンスがないこととなります。

それでは二次予防についてはどうでしょう。日本にはデータがないので、国外のデータに頼るとすると、以下のような問題が現れます。

- ① 国内では冠動脈疾患の発症率が極めて低いため、国外のデータをそのまま利用するのは問題である。
- ② 上記の Marcia Angell の論文にあるように、企業が絡んだ研究は信頼できなくなってきた（企業が大きく関わらない大型研究では、スタチンは効果がないことが明らかになった：ALLHAT 試験 2002, 4D 試験 2005, ASPEN 試験 2006, CORONA 試験 2007, GISSI-HF 試験 2008）。
- ③ 臨床試験に関する EU 新法（解説：Bollapragada S et al. BJOG 2007;114:917-21）が 2004 年に発効し、ネガティブデータも公表することが義務付けられた。全ての研究報告を公表するようになってから、コレステロール低下療法はほとんど有効性を見いだせていない（上記の表を参照、特に the lower the better の概念が崩壊した：ILLUMINATE, ENHANCE, SEAS）。このことは、それ以前の結論との間に決定的な差があることを示しており、またコレステロール低下療法の問題点および論文の質を如実に表している。新法により、Publication bias（ネガティブデータのため、公表しなかったというバイアス）が基本的になくなったのである。

また、コレステロールもしくは LDL コレステロールと動脈硬化の関係については、病理学的研究、細胞生物学的な基礎研究でも証明されたことである。

標記「ガイドライン」が発表されて以来、高いリスクを持つものにも関わらず服薬をやめたいという家族性高コレステロール血症 (FH) をも含めた高コレステロール血症の患者も出てきていると聞く。日本動脈硬化学会は、科学的根拠なく、必要な患者の治療を否定するような標記「ガイドライン」を断じて容認することはできないことを表明する。

2010 年 10 月 14 日

日本動脈硬化学会

理事長 北 徹

上記のように、コレステロール低下療法には問題が山積しています。さらに、動脈硬化学会の GL には以下のような問題もあります。

2004年8月1日にワシントンポスト紙より“Why Should We Swallow What These Studies Say?” (なぜこれらの研究結果を鵜呑みにするのか) という論文が New England Journal of Medicine の名誉編集責任者 Jerome Kassirer より出され、大きな問題となりました。この記事は現在でもネット上で閲覧できます。

<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A29456-2004Jul31.html>

National Cholesterol Education Program (NCEP) 改訂版の作成委員の大部分 (9名中8名) がスタチンメーカーからかなりの額の援助を得ており、NCEP の信頼性が崩れたことが示されています。さらに、“Physicians and scientists with financial ties to the pharmaceutical industry should not just have to disclose conflicts — they shouldn’t be permitted to issue guidelines at all.” (製薬企業と金銭的につながりがある医師と科学者に、利益相反問題を開示する義務を負わせるだけでは不十分だ—彼らにガイドラインの作成を許しては決してならない) との記載があります。

読売新聞 (2008年3月30日) に、動脈硬化学会で GL 作成に携わった人たちへの、業界からの寄付金額が実名入りで公表されています。驚くような額です (私学は公表されていない)。

最後に、2009年に動脈硬化学会は、LDL-コレステロールの測定には大きな測定誤差があるため LDL-コレステロールの直接測定を中止し、総コレステロールから LDL-コレステロールを計算する F 式を利用するよう指示を出しています。2007年版では、これまでの総コレステロール値からの判断ではなく、LDL-コレステロール値で判断するように示されていました。LDL-コレステロールの疫学調査結果が動脈硬化学会の GL に見あたらないことと合わせると、エビデンスを大切にすると言う動脈硬化学会が、なぜ LDL-コレステロールに変更したのかも、よく理解できません。

ガイドライン作成については大きな転換点を迎えています。

(2010年11月9日)