



2010年11月30日

日本脂質栄養学会コレステロールガイドライン策定委員会
日本脂質栄養学会 理事長 浜崎智仁殿
脂質栄養学会編集委員会 吉田敏殿

「長寿のためのコレステロールガイドライン 2010年版」
ハーバード大学公衆衛生大学院で疫学の研究をしております今村文昭と申します。日本脂質栄養学会から発表された「長寿のためのコレステロールガイドライン」¹を興味深く拝読させて頂きました。多くのメディアにより取り上げられ、注目を浴び科学の社会的認知向上にご貢献されたものとして価値があるものと理解しております。またパブリックオピニオンを求める機会も、さながらトップの医学雑誌のLetterのように価値のある試みと思い敬意を評します。

しかしながら、ガイドラインの内容について、その科学性に、日本動脈硬化学会やNPO法人臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)が声明を発表したよう^{2,3}、疑問の声もあるものと思います。私は疫学を学ぶものとして、ガイドラインを支持する種々について、この機会にコメントさせて頂きたいと考えこの文章をしたための次第であります。以下、記載させて頂きました。ご検討のほど、よろしくお願い申し上げます。仮に、本内容を公表なさるご意向に至りましたら、ご一報をお願いいたします。またこの文章は、日本の数多くの研究者の目に留まればと思い、日本動脈硬化学会、日本疫学会の関係者にも送信させて頂きます。

1. スタチンの利用と死亡率について

利益相反の問題は後述させて頂きます。

日本脂質栄養学会の論文を拝読して、スタチンの効果については質的考察ではなく量的考察も必要と感じました。一般的に、臨床試験では総死亡率は二次的なアウトカムであることが多いのです。サンプルサイズの計算（必要な被験者の計算）などは総死亡率の予測に基づいていないため、総死亡率を検証する検出率（ある効果を期待して、その有意性が確保できる確率）は一つの研究では足りないことが多いと考えられます。主な試験対象が総死亡率ではない試験について、もともと検出力が低い総死亡率ばかりに着目しては、かなりの確率でネガティブな提言を導くこととなります。したがって、ガイドラインの策定ともなれば、ネガティブな結果だからといって切り捨てることはせず、客観的な視点で系統だってレビューすることが重要かと思えます。それに関して、浜崎智仁氏やDr. de Lorgeriの論文のように、死亡率に関する結果をYes/Noで振り分けることは決して望まれることではありません^{4,5}。ぜひ総合的に、量的な解釈をしてもらえたらと思います。検出力について述べるなら、メタ解析で検出率が確保される保証もありません。

同時に、検出力が一般的にターゲットを絞ったものであるため、男女で分けたり、年齢で分けたりといった二次的な解析もまた検出率を損ないます。そして女性の方が罹患率や死亡率など一般的に低いため、当然、男性に比べて有意性を示す率（検出率）が低くなり得ます。そのように限定した集団に対して、有意な効果が得られなかったからといって、薬剤の効果が無いと断言することはそれこそ科学的、倫理的問題があるのです。また有意でないこと（たとえば、 $p>0.05$ ）は、効果が無いことを証明しているわけではありません。古典的な統計学の理論ですが、ぜひ考慮していただけたらと思います。

また一般的に大規模臨床試験の追跡期間は平均で4～5年です。一般の臨床試験でも、低容量の継続的使用は評価できませんし、薬剤の使用を打ちとめたとしても、その後の薬剤効果がないとはいえません。総死亡率が重要だと仰いますが、臨床試験は生涯リスクの検討にも限界があるのです。そして、その臨床試験を集約したメタ解析でも、その検討を行うのは困難です⁶。

総死亡率に着目することを強調なさるのはよいと思いますが、サンプルサイズの限界（前述）もあり、さらに追跡期間の限界もあるということです。ぜひそういった問題点をご理解したのち総死亡率の重要性を語っていただきたいと思います。当然、総死亡率を検討する限り、観察研究に頼らざるを得ない部分ではありますが、その際には観察研究に内在する、選択バイアスや交絡因子などのバイアスの問題点を把握していただけたらと思います（後述）。

これまで公表されたメタ解析を集め、総死亡率、CVD死亡率に焦点を絞ると表1のようになります。それぞれのメタ解析の実施時期や目的が異なるため、結果が異なりますが、当然、異なるメタ解析に複数回含まれた研究もあります。

表1. スタチンと総死亡率との関係を検証したメタ解析

メタ解析論文	メタ解析に含める研究の基準			総死亡率			循環器系疾患死亡率		
	対照試験であること以外	追跡期間	N*	RR*	95%CI*	種類	N*	RR*	95%CI*
CTT	≥1,000人	≥2年	14	0.88 [†]	0.84-0.91	CVD	14	0.83	0.79-0.87
Collaborations* (2005, 2008, 2010) ⁷⁻⁹	≥1,000人, 糖尿病患者	≥2年	14	0.91 [†]	0.82-1.01	CVD	14	0.87	0.76-1.00
	≥1,000人, 非糖尿病患者	≥2年	14	0.87 [†]	0.82-0.92	CVD	14	0.82	0.76-0.88
	≥1,000人	≥2年	26	0.90 [†]	0.87-0.93	CVD	26	0.86	0.82-0.90
Cannon (2006) ¹⁰	≥1,000人, 高容量と低容量の比較	基準無し	4	0.94 [‡]	0.85-1.04	CHD	4	0.84	0.77-0.91
Strippoli (2008) ¹¹	腎不全患者(透析・腎移植患者含む)	≥8週	44 [¶]	0.92	0.82-1.03	CVD	43	0.81	0.73-0.90
O'Regan (2008) ¹²	無し	基準無し	42	0.88	0.83-0.93	CVD	17	0.81	0.74-0.90
Brugts (2009) ¹³	≥80%がCVDの既往歴無し (層別化した解析結果含む)	≥1年	9	0.88 [‡]	0.81-0.96	CHD	7	0.88	0.73-1.05
Mills (2010) ¹⁴	≥50%がCHDの既往歴無し 10年のCHD危険率が>20%の糖尿病患者を対象者とした研究を除外	≥1年	19	0.93	0.87-0.99	CVD	17	0.89	0.81-0.98
Ray (2010) ¹⁵	100%がCVDの既往歴無し (層別化した解析結果・報告されていない結果を含む)	基準無し	11	0.91	0.83-1.01	§			
Lipinski (2009) ¹⁶	心不全患者	基準無し	10	0.89	0.72-1.10	CVD	7	0.89	0.71-1.13
Manktelow (2009) ¹⁷	虚血性か脳内出血性脳卒中患者、あるいは一過性脳虚血発作	基準無し	1	1.03	0.84-1.25	§Stroke	5	0.88	0.77-1.00
JUPITERを除いた結果									
Brugts ¹³			8	0.90	0.82-0.99	CHD [¶]	7	0.88	0.73-1.05
Ray ¹⁵			10	0.95	0.86-1.04	§			

*CTT, Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration ; N, 抽出された研究の数 ; RR, 総死亡率の相対危険率 ; 95%CI, 95%信頼区間

[†] 個々のデータを総合的に再解析したもの。LDLコレステロール1 mmol/L (39 mg/dL) 降下あたりの推定。2010年の推定は、スタチン高容量vs.低容量の比較とスタチン療法vs.プラセボの統合。

[‡] オッズ比による推定 (罹患率比とほぼ等しいことは確認)

[¶] 31の臨床試験で死亡者が検出されず。よってRRの計算に寄与したのは13の研究である。

[§] 死亡率については総死亡率の比のみ。Manktelow et al.の研究では罹患率の比を示した。

^{||} 冠動脈疾患・心筋梗塞による死亡率の推定に、JUPITERは含まれていなかった。

日本脂質栄養学会が指摘している心不全患者を対象にした2つの臨床試験（GISSHI-HF¹⁸とCORONO¹⁹）は、ともにRosubastatinを用いており、総死亡率との相関を示すには至っていません。しかし、サンプルサイズの問題はありますがメタ解析によればAtorvastatinを用いた研究に限定すれば死亡率の低下が望めることがわかります（ $p=0.004$ ）¹⁶。さらにスタチンに関わらず総合的に左室駆出率の改善を認めています（ $\uparrow 4.2\%$ 、95%信頼区間=1.3-7.1%）¹⁶。1つ1つの研究をただYes/Noで分けるのではなく、医学的知見にのっとして解析をした結果、新たな可能性を見出した好例と考えてよいでしょう。

そして表1ではわかりませんが数多くの解析が行われています。最新のCholesterol Treatment Trialists' Collaborationの論文によれば⁹、年齢を65歳以下、65歳より高齢、75歳より高齢というように年齢で分けても、主な循環器系疾患の罹患率は15%ほど低下することが計算されました。同様に、男女で分けても、一次予防相当か二次予防相当かで分けても、効果があることが示され、さらに研究開始時のLDLコレステロールレベルにも結果がばらつかないことも示されています⁹。スタチンが糖尿病発症率をわずかにあげることが以前、報告されましたが²⁰、糖尿病患者に対しても十分な効果があることが示されています⁹。

Dr de Lorgerilによれば^{21, 22}、CRPに着目したJUPITER Trial²³は、利益相反や研究デザインなどの問題があり信用できないということで、Brugts et alが行ったメタ解析を問題視しています^{5, 24}。またJUPITER TrialはRay et al.の解析にも含まれています。ではJUPITERを除外してメタ解析を行うと結果は劇的に変化するのでしょうか。単純に問題視されている結果を省いてメタ解析を同様の解析方法²⁵で、私自身で実行しました。数%だけ結果がネガティブな方向に動いたのみです（表）。2つのメタ解析には、日本脂質栄養学会が問題視するMEGA Studyも含まれていますが、そもそもイベント数が比較的少ないので、これを除いても有意性はわずかに損なわれるだけで、肝心な罹患率比の推定には影響しません。これらの結果や、メタ解析から得られた新たな知見（例としてスタチンの種類）、そして前述した臨床試験やメタ解析の問題点を考えて、総死亡率だけみてスタチンは必要ないと言うのが果たして倫理的でしょうか。ぜひこれについてご意見を公開して頂きたいと思っております。

またこうして私が簡易に実践したように、公開されたメタ解析結果について問題が考えられる際など、メタ解析を再度、実行することが可能なのです。これからは、総合的にエビデンスを量的に総括することを当然とし、問題があればその問題をただ質的に議論するのではなく、実際に解析することでより客観的な結論を導き出してもらえればと思います。

利益相反について

ご存知かと思いますが、CTT Collaborationは、臨床試験開始前から個人データを集約することを約束した研究グループです。研究援助機関は、英国のMedical Research Councilを複数国の研究機関になります。1つの臨床試験で有意な結果を出す必要性は初めから無く、その分、利益相反による悪しきバイアスの可能性も抑えられていると言えるのではないのでしょうか。また、異なるスタチン剤を用いているため、複数の競合する企業がけっきょく研究に寄与していることになります。その点を踏まえても好感度を持って前向きに判断できるのではないのでしょうか。

なお、日本脂質栄養学会の浜崎智仁氏による、Dr de Lorgerilの本からの抜粋で、スポンサーが無く利益相反がないと判断できる4つの研究（ALLHAT-LLT²⁶、ASPEN²⁷、4D²⁸、CORONA¹⁹）のメタ解析を行うと表2のようになります。

表 2. 利益相反がないと判断できる 4つの研究から行ったメタ解析*

	CVD死亡率			総死亡率		
	RR	95%信頼区間		RR	95%信頼区間	
ALLHAT-LLT ²⁶	0.99	0.84	1.16	0.99	0.89	1.11
ASPEN ²⁷	0.90	0.73	1.12	1.02	0.74	1.41
4D ²⁸	0.92	0.83	1.02	0.93	0.79	1.08
CORONA ¹⁹	0.91	0.79	1.04	0.95	0.86	1.05
Pooled	0.93	0.87	0.99	0.96	0.90	1.03

*混合モデル (Random-effect Model) を使用

そして、最近、Lancetに公開された企業からの支援のないスタチンの研究によれば、CVDのイベント（循環器系疾患）の罹患率に対するスタチン（Atorvastatin）の効果は、罹患率の比にして0.32（95%信頼区間=0.21-0.51）でした。まだ公にされたばかりの研究で、表 2には含めていませんが、当然、スタチンによるリスク低下はより強く計算されます。

上記の結果と、より数の多い表 1の結果とを比較して、利益相反が結果に影響を与えるという強いエビデンスを得ることができたといえるのでしょうか。これらの結果からスタチンの可能性を全否定するというのは非倫理的と考えるに相応しいと思います。

スタチン療法を日本に展開するか否かを検討する際、当然、日本の罹患率のバランスを考慮すべきと考えられます。欧米に比べ死亡率が比較的高い、胃がん、肝疾患、出血性脳卒中、心不全による罹患に対するスタチンの効果について以下に述べます（図）。

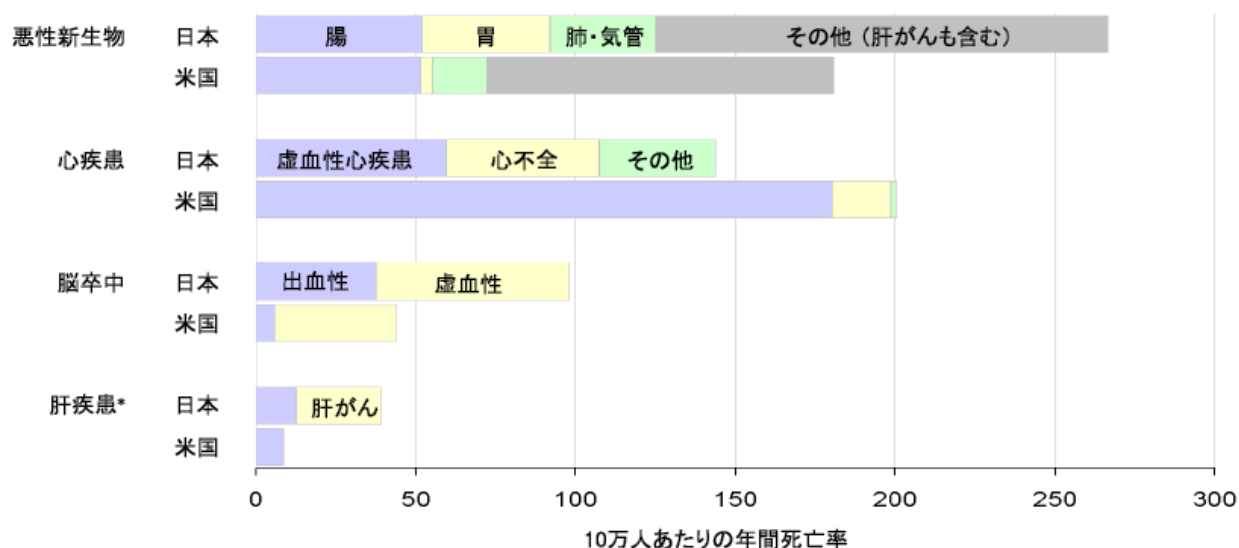


図. 日本と米国の年間死亡率 (／100,000) ^{29, 30}。米国の統計は年齢調整済み。*肝疾患は慢性感疾患、および肝硬変とされている。肝がんは便宜上、肝疾患にも含めた。肝がんのデータは米国の死亡率統計には掲載されていない。

欧米のメタ解析によると、出血性脳卒中とスタチンとの関係は複数あり結論をつけることはできません^{9, 12, 31}。ただ動脈硬化性疾患に対するベネフィットを上回るリスクがあるとは考えられません。癌については、低LDLコレステロールと癌の罹患率との関係に相関があることが認められています³²、同時にスタチンによって癌の上昇はないことが報告されています³²。心不全についても、前述の通り、死亡率とは有意な相関は認められておらず（表1）、左室駆出率の改善が認められています¹⁶。同様に、脳卒中患者に対するスタチンの利用は、死亡率との相関は1つの研究しか頼れず効果もみられません^{17, 33}。しかし、複数の研究より脳卒中の再発と心疾患の罹患のリスクは低減していることがわかっています¹⁷。出血性脳卒中の死亡率は不明ではありますが、仮に虚血性疾患（心疾患・脳卒中）による死亡率がスタチンで15%下がるとすると、出血性脳卒中による死亡率が60%上昇するほどでなくては、死亡率に着目したリスクがベネフィットを上回ることはありません（図にある死亡統計から単純計算）。

また注目に値する報告の1つとして次のメタ解析があります。日本のMEGA Study、the Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS)、Hokuriku Lipid Coronary Heart Disease Study-Pravastatin Atherosclerosis Trial (Holicos-PAT)の3つのデータを統合して個人データから解析し、スタチン療法と癌の罹患率とを検討したものである。結果として効果がないことが示唆されています（相対罹患率= 0.99、95%信頼区間=0.81–1.19、p値=0.9）。胃がんについては、多重比較の問題はあるものの、罹患率を下げる可能性を示しています（相対罹患率= 0.66、95%信頼区間=0.44–0.99、p値=0.04）³⁴。これについて、年齢によって効果が異なる可能性が指摘されたものの、年齢に分けた妥当な検討には至っていません^{35, 36}。そして、興味深いことにこの研究は、Daiichi Sankyo Co., Ltdの研究者が報告しています。

日本人の肝疾患の死亡率は高いため、肝疾患には注意が必要でしょう。動脈硬化学会の声明でも示唆され、さらにNIPPON DATA80を含める前向き研究でも示されているよう、肝癌の死亡率・罹患率はコレステロールが低ければ低いほど高くなっています^{37, 38}。スタチンの臨床研究では、慢性的な肝疾患を患っている患者が、研究対象とにならないよう設定されているものが多いのが事実です。すべて調べてはないものの、MEGA StudyとHokuriku Lipid Coronary Heart Disease Study-Pravastatin Atherosclerosis Trial (Holicos-PAT)でもそうで、JUPITERでも同様です。比較的少ないエビデンスですが、肝機能への影響は少なく循環器系疾患のリスク低下も報告されており^{39, 40}、さらに抗炎症効果も期待されています^{41, 42}。今後も検討が必要な事柄ですが、いうまでもなく既存のベネフィットを凌駕するリスクを疑うには至らないかと考えています。

利益相反の可能性はありますが、現在のところ日本でトップの死因を誇る癌についてもスタチンの利用が総じてリスクを上げるエビデンスはありません。MEGA Studyの質の問題については、今後メタ解析で比重を下げたり、客観的な基準に基づいて判断することが大切です。リスクベネフィットの解析など、当然必要ですし、まだまだ検討課題の多い領域ですが、既知のベネフィットを上回るリスクを疑う根拠はないと思われます。

では、以下に日本脂質栄養学会のガイドラインについて諸々のコメントをさせて頂きたいと思えます。

2. 「動脈硬化学会のGL（ガイドライン）は日本人を対象としているはずで、とすれば、日本人でのデータを優先すべきでしょう。」と動脈硬化学会の声明文に対して述べておいでですが、根拠は何になりますでしょうか。
 - a. 第一に、スタチンの効果が、遺伝背景や食生活を含むライフスタイル、得に肝機能やコレステロール合成に影響を及ぼし得る栄養摂取などによって異なることを明確に示したのち、人種差の効果の違いを懸念すべきと考えられます。

- b. 第二に、日本人で、欧米と比べ特に罹患率の高い出血性脳卒中や胃がん、肝がんなどの疾患のリスクが、期待されるベネフィットを上回るほどのものであることを実証することが必要です。この点について、リスクを証明するのは困難なため、今後の検討課題として、小規模の臨床試験やスタチン処方後の前向き追跡研究に頼るのがよいのではないかと思います。
 - c. MEGA Studyの問題点はごもっともではありますが、臨床試験の難しい日本の現場において、あれほどの規模で研究を行えたこと自体、日本の医学の進歩と私は考えております。ぜひ一方的に問題点を指摘するのではなく、同時に今後の臨床研究や実践に対し、前向きで好意的なご意見を賜ることができたらと思います。
3. 公表されたガイドラインの内容は、Journal of Lipid Nutrition は日本脂質栄養学会の学会誌と考えておりますが、Journal of Lipid Nutrition の査読のシステムについてご公表ください。医学論文の査読には疫学者、あるいは生物統計学者の客観的な評価が求められることが医学界において認められております⁴³⁻⁴⁵。Journal of Lipid Nutrition に掲載された論文につきましては、次項で述べますメタ解析の論文のように、疫学的に問題のあるものが多く、エビデンスとして容認できるであろうものが少なく、信頼に足るものではありません。どういったプロセスを経て、公表されるのかぜひ公にして頂けたらと思います。
4. 総コレステロールと死亡率との関係に注目した Kirihara et al.のメタ解析⁴⁶について、次のコメントが可能です。
- a. 通常、文献の検索には、10ほどのデータベースを網羅的に検索するところから始まりますが、本件では2つのデータベースのみを使用しており不十分と思われる。
 - b. 5,000人以下を下回る研究は除外されていましたが、理由を示すべきと思われる。
 - c. 原著論文の対照群が異なる(40 mg/dL ごとではない)だけで除外していますが、対照群を設定しなおして計算しなおすべきと思います。また、対照群をそのままにして、総コレステロールを連続変数として推定することが望ましいではないでしょうか。
 - d. 各研究より1つの推定値しか利用していないようですが、各推定値に相関があることを考慮して複数の推定値を導入することが望まれます。
 - e. 追跡期間の違いを無視しておいでですので、追跡期間が長い研究を省いて再解析しているものの、追跡期間をはじめから解析に導入すべきと思われます。
 - f. 交絡因子について調整された推定値、調整されていない推定値について結果を示し、それぞれについて解釈すべきです。欧米のメタ解析のように、メタ回帰分析や層別化した解析をぜひ行っていただければと思います。さらにメタ解析の問題点として、すべての研究が系統だってバイアスを伴っている可能性を明確に記すべきと思われます。
 - g. 欧米の学術雑誌に報告されるメタ解析のように、研究ごとのばらつきを検討すべきです⁴⁷。

医学界では、観察研究や介入研究のメタ解析を行う際、その客観性や科学性を保持するため、ガイドラインが設けられております⁴⁸⁻⁵⁰。そうした既存のガイドラインに従っておらず、疫学的にも多々問題がありますので、ぜひ報告された Kirihara et al.のメタ解析については再解析を求め、問題点を強調していただけたらと思います。

5. 日本動脈硬化学会への返答で、「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。」という記載がありましたが、医療現場の現状から、各リスクを明確にしたのち、そのバランス(競合リスク)を考慮したうえで、総死亡率を検討することが妥当かと思われます。競合リスク(Competing Risk)は、長期的な死亡率を考える上で、欠かせない概念ですので、ぜひ学会の議論に盛り込んでいただけたらと思います。また、疾患の罹患率をそれぞれ検討するか総死亡率を検討するか、一次予防か二次予防かで既存のエビデンスの解釈も異なりうるため複雑な疫学的考察・量的検討が必要とされますので、そのあたりの方法論者を議論に参入し

ていただく様とりもって頂けたらと思います。この点について、日本脂質栄養学会の論文では、脳卒中患者の高コレステロール血症（予後がより良好）の価値を主張して興味深いものの⁵¹、一つの研究から結論を導き出すことはできません。さらに、通常の検診やあくまで一般的なガイドラインなどと混同してはならないため、今後、複数の研究を含めた総合的なエビデンスを獲得するよう尽力していただければと思います。

6. 日本脂質栄養学会日本脂質栄養学会初代会長でおられる奥山治美氏が著された論文において⁵²、交絡因子の調整を多数試みた解析をした図について（Corti et al.⁵³）、「一体、この図のどれが真実に近いのかという点では、疑問が持たれる」として解釈を避けておいででした。次に説明いたします。

- a. 私たちが確認したいのは、年齢や性別、社会環境や喫煙、アルコール、栄養状態などが一緒の集団で「総コレステロールが高い人の平均死亡率と、低い人の平均死亡率の違い」であります。なぜなら、「総コレステロールが高い人が、総コレステロールを低くしたらどうなるか」という疑問が臨床的に価値がある検討だからです。ですので、総コレステロールではない因子についてはできる限り統一された集団で死亡率との相関を見るのが好ましいのであります。総コレステロールでも LDL-C でも同等です。
- b. たとえば、「総コレステロールが高く働き盛りの人の平均死亡率と、総コレステロール値が低く高齢でハイリスクの人の平均死亡率」というような比較は、医学的にあまり価値がありません。
- c. この、aに相当するのが、観察研究におけるあらゆる因子を調整した比較検討にあたります。メインの曝露因子（ここではコレステロール）以外の因子を、統一するという仮定を施すことに相当します。
- d. またランダム化二重盲検試験（以下 RCT）も、介入因子以外の因子をすべてランダムに振り分け、比較対照群で一致させるので a の検討にあたります。
- e. 日本脂質学会の着目している研究は、調整がされていない場合は b のようなあまり医学的価値の無い比較にあたります。ですのでガイドラインとしてはふさわしいとは考えにくいと思われまます。

こうした第三因子を交絡因子と呼びます。日本動脈硬化学会の声明と同等の指摘となります。奥山治美氏のように疑問に思う方がガイドラインの策定委員を占めておられるようでしたら、ぜひ疫学の理論に詳しく、客観的にエビデンスや因果関係を判断できる専門家を委員会に入れていただければと思います。

7. 日本動脈硬化学会の声明に対し、「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」と述べておいででしたが、一般の住民や疫学に通じていらっしやらない医療関係者にとっては、「コレステロールが低いと死亡率が高い」という話を聴けば、「降下剤を飲んでいると死亡率が高くなってしまふのでは」という誤解を抱いてしまいます。因果関係と相関関係の誤解を招きます。日本脂質栄養学会の主張するデータから言えることは、「コレステロールが低いからといって健康というわけではない」ということと思います。

おわりに

日本脂質栄養学会のガイドラインは、疫学・生物統計学の知見からすれば問題が多くあり、ここにすべて記すことはできません。そして、日本脂質栄養学会の理事である浜崎智仁氏より「コレステロールは高いほうが長生きする」⁵⁴という本が出版されており、上述した Dr de Lorgeril が著した「Cholestérol, mensonges et propagande」（邦題：コレステロール、嘘とプロパガンダ）を翻訳したのは浜崎智仁氏であります。こうした一般書は専門家の査読の対象とはならず、また、本を出版していることの利益相反の可能性を疑うことも可能です。こうした議論は所詮、水掛け論でしかあり

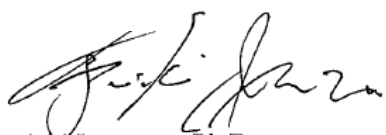
ませんので、ぜひ、客観的に、そして最新の医学の理論（生命科学・臨床医学・生物統計学・疫学・公衆衛生学・社会学・医療経済学）を持ち寄ってエビデンスを構築して頂けたらと思います。

メタボリックシンドロームの基準値の設定を複数の学会が行ったように⁵⁵、コレステロールのエビデンスの集約と臨床におけるガイドラインの策定についても、日本脂質栄養学会他、日本動脈硬化学会や高血圧学会、そしてエビデンスを集約する専門である日本疫学会や公衆衛生学会などと協力して、国民に混乱を招かない、そして利益相反を疑う余地の無いプロセスを経ることになればと願っております。

今回は、時間の都合上、スタチンやメタ解析について述べさせて頂きましたが、栄養関係に関しましても、栄養疫学のエビデンスが日本には多く必要と考えられます。ぜひ、日本脂質栄養学会が音頭をとってでも、複数の栄養学会や疫学関係の学会、およびがんセンターや国立医療センターの知見を持ち寄り、国民にとってもっとも価値のあるエビデンスを紡いでいただけたらと思います。

以上、長くなりましたが、検討していただければ幸いです。独自のメタ解析や図など、一定範囲の解釈は妥当ですが、改善の余地がありますことを最後ですが記載させていただきます。どうぞよろしくお願いたします。

今村文昭 拝



Fumiaki Imamura, Ph.D
Harvard School of Public Health, Department of Epidemiology
Kresge Building, Room 913A, 677 Huntington Ave. Boston, MA, 02115
+1(617)432-7727 (Office), +1(617)566-7805 (Fax)
fimamura@hsph.harvard.edu

1. コレステロールガイドライン策定委員会. 長寿のためのコレステロールガイドライン. J Lipid Nutr 2010;19(2):225-32.
2. 「長寿のためのコレステロール ガイドライン 2010年版」に対する声明. 2010. (Accessed Nov. 28, 2010, at http://jas.umin.ac.jp/2010_seimeibun.html.)
3. コレステロール論争に対する当機構としての見解. 2010. (Accessed Nov 28, 2010, at <http://j-clear.jp/oshirase.html>.)
4. 浜崎智仁. 血清コレステロール値に上限を設けることはほとんど無意味. J Lipid Nutr 2010;18(1):33-50.
5. de Lorgeri M, Patricia S. Recent cholesterol-lowering drug trials: New data, new questions. J Lipid Nutr 2010;19(1):65-92.
6. Kassai B, Gueyffier F, Boissel J-P, Boutitie F, Cucherat M. Absolute benefit, number needed to treat and gain in life expectancy: which efficacy indices for measuring the treatment benefit? J Clin Epidemiol 2003;56(10):977-82.
7. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. The Lancet 2005;366(9493):1267-78.
8. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. The Lancet 2008;371(9607):117-25.
9. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. The Lancet 2010;376(9753):1670-81.
10. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. Journal of the American College of Cardiology 2006;48(3):438-45.

11. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;336(7645):645-51.
12. O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin Therapy in Stroke Prevention: A Meta-analysis Involving 121,000 Patients. *The American Journal of Medicine* 2008;121(1):24-33.
13. 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.
14. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments: A Network Meta-Analysis Involving More Than 65,000 Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52(22):1769-81.
15. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, et al. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention: A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials Involving 65 229 Participants. *Arch Intern Med* 2010;170(12):1024-31.
16. Lipinski MJ, Cauthen CA, Biondi-Zoccai GGL, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Statins Versus Placebo in Patients With Heart Failure. *The American Journal of Cardiology* 2009;104(12):1708-16.
17. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD002091.
18. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008;372(9645):1231-9.
19. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-61.
20. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735-42.
21. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343(8911):1454-9.
22. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction : Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99(6):779-85.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine* 2008;359(21):2195-207.
24. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, et al. Cholesterol Lowering, Cardiovascular Diseases, and the Rosuvastatin-JUPITER Controversy: A Critical Reappraisal. *Arch Intern Med* 2010;170(12):1032-6.
25. Fleiss JL. Review papers : The statistical basis of meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research* 1993;2(2):121-45.
26. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288(23):2998-3007.
27. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular End Points in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(7):1478-85.
28. Wanner C, Krane V, M \bar{r} , rz W, et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *New England Journal of Medicine* 2005;353(3):238-48.
29. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Health Data Interactive. (Accessed Nov 28, 2010, at <http://www.cdc.gov/nchs/hdi.htm>.)
30. 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課. 人口動態統計 年報. In; 2007.
31. Henyan NN, Riche DM, East HE, Gann PN. Impact of Statins on Risk of Stroke: A Meta-Analysis. *Ann Pharmacother* 2007;41(12):1937-45.
32. Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, Karas RH. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(14):1141-7.
33. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-59.
34. Matsushita Y, Sugihara M, Kaburagi J, et al. Pravastatin use and cancer risk: a meta-analysis of individual patient data from long-term prospective controlled trials in Japan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010;19(2):196-202.
35. Bonovas S, Sitaras NM. Does pravastatin promote cancer in elderly patients? A meta-analysis. *CMAJ* 2007;176(5):649-54.

36. Bonovas S, Nikolopoulos G, Sitaras NM. Commentary on pravastatin and cancer: need for individual patient data meta-analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(2):203-4; author reply 5.
37. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. 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(1):216-23.
38. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S. Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. *Int J Cancer* 2009;125(11):2679-86.
39. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *The Lancet* 2010;In Press, Corrected Proof.
40. Stojakovic T, Claudel T, Putz-Bankuti C, et al. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment. *Atherosclerosis* 2010;209(1):178-83.
41. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008;48(2):662-9.
42. de Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24(5):584-91.
43. Goodman SN, Altman DG, George SL. Statistical reviewing policies of medical journals: caveat lector? *J Gen Intern Med* 1998;13(11):753-6.
44. Altman DG, Goodman SN, Schroter S. How Statistical Expertise Is Used in Medical Research. *JAMA* 2002;287(21):2817-20.
45. Altman DG. Poor-Quality Medical Research: What Can Journals Do? *JAMA* 2002;287(21):2765-7.
46. Kirihara Y, Hamazaki K, Hamazaki T, Ogushi Y, Tsuji H, Shirasaki S. The Relationship between Total Blood Cholesterol Levels and All-cause Mortality in Fukui City, and Meta-analysis of This Relationship in Japan. *Journal of Lipid Nutrition* 2008;17(1):67-78.
47. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58.
48. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet* 1999;354(9193):1896-900.
49. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *JAMA* 2000;283(15):2008-12.
50. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264-9.
51. 大櫛陽一, 小林祥泰. 日本人は LDL-C の高い方が長生きする. *J Lipid Nutr* 2010;18(1):21-32.
52. 奥山治美. 脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007)に対する主論点と私見. *J Lipid Nutr* 2010;18(1):11-9.
53. Corti M-C, Guralnik JM, Salive ME, et al. Clarifying the Direct Relation between Total Cholesterol Levels and Death from Coronary Heart Disease in Older Persons. *Annals of Internal Medicine* 1997;126(10):753-60.
54. 浜崎智仁. コレステロールは高いほうが長生きする. Tokyo, Japan: エール出版社; 2003 (in Japanese).
55. 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. *日本内科学会雑誌* 2005;94(4):794-809 (in Japanese).