

医師のための専門情報サイト「MT Pro」（2010年10月12日）に、山田悟氏による「長寿のためのコレステロールガイドライン」に対する反論記事が掲載された。我々はこれに対して以下に回答する。最初に山田氏のコメント内容、次に個々の問題に対する我々の回答を青字で記載する。なお、我々のコメントに先だち、全体を正確に理解するため、EU新法とその影響を受けた2006年以降の論文について記載しておく。

2010年12月27日

日本脂質栄養学会コレステロール指針 策定委員会  
大櫛陽一、浜崎智仁、奥山治美

### 山田悟氏のコメント概要

検証・日本脂質栄養学会コレステロールガイドライン

振り上げた拳を自らにも振り下ろす勇氣はあるのか

北里研究所病院糖尿病センター 山田 悟

問題の背景：マスコミで大きく報道，自己判断で服薬を中断する患者さんも

今年（2010年）9月に日本脂質栄養学会が「長寿のためのコレステロールガイドライン2010年版（要旨）」（*J Lipid Nutr* 2010; 19: 225-232, 以下，日本脂質栄養学会ガイドライン）を発表し，既存の日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」（以下，日本動脈硬化学会ガイドライン）の内容と全く異なっていたために，マスコミ報道においても大きく取り上げられた。私自身の患者さんでも，報道された内容に刺激されてスタチンを自らの判断で中止された方が何人かおられた。MT Proをお読みになっている先生方が診ている患者さんの中にも，報道に影響されこうした行動を取られる患者さんは少なからずいると思われる。

日本脂質栄養学会ガイドラインを概観させていただき，私が感じた問題点を率直に記載したい。

ポイント1：総死亡率に注目して長寿を目指したコレステロールガイドラインを作成

日本動脈硬化学会ガイドラインの特徴は「高（LDL）コレステロール血症は動脈硬化性疾患の主たるリスクファクターであり，スタチン剤等を使用して低下させるべき」としているところにある。これに対して，日本脂質栄養学会ガイドラインは「総死亡率が最も重要なエンドポイントである」という理解の下に「特別なケースを除きスタチン剤は不適切であり，40歳以上の一般集団にはコレステロール低下医療は勧めない」という結論に至っている。

以下に日本脂質栄養学会ガイドラインのポイントを箇条書きにする。

日本脂質栄養学会「長寿のためのコレステロールガイドライン2010年版（要旨）」のポイント

1. コレステロール摂取を増やしても血清コレステロール値は上がらない。
2. 高リノール酸植物油の摂取を増やし、動物性脂肪とコレステロール摂取を減らすという食事療法は心疾患、がん、総死亡を増やす可能性が高い。
3. 血清コレステロールの心疾患に対する相対危険度は、調査集団中の家族性高コレステロール血症の割合で説明できる可能性がある。
4. 40歳以上の一般集団ではコレステロール低下医療は勧められない。
5. 特別なケースを除き動脈硬化性疾患予防にスタチン剤は不適切である。
6. LDL コレステロール (LDL-C) は悪玉ではない。
7. 中性脂肪 150mg/dL 以上でも脂質異常症ではない。
8. 動脈硬化性疾患予防には $\omega$ 3系脂肪酸 (EPA, DHA など魚油系) の摂取を増やし、 $\omega$ 6系脂肪酸 (リノール酸など植物油系) の摂取を減らすべきである。
9. 家族性高コレステロール血症などの先天性脂質異常症の患者にも上記8が勧められる。
10. 脳卒中は脂質レベルが高いほど発症しにくく、予後が良好である。
11. 植物油脂の代わりに動物性脂肪を肥満にならない程度に摂取するべきである。
12. 日本動脈硬化学会のガイドラインは年齢、性別、先天性遺伝因子を持つ人の割合が考慮されておらず信頼性の高いものではない。
13. 欧米の脂質栄養情報をうのみにしてはいけない。
14. これまでの血清コレステロールを低下させようとする食事療法こそ危険である。

一見してお分かりいただけるように、患者あるいは医療従事者に対して、ガイドライン（ある物事に対する判断や対応についての指針）となっているのは、上記項目のうち4, 8, 9のみであり、後は既存のガイドラインや常識とされている概念に対する異論を述べているだけである。

指針となっている内容を見ると、「脂質を下げようとする医療をしてはいけない」、「魚油を積極的に摂取すべきだ」というにとどまっている。マスコミ報道では「コレステロールが高い方が長生きする」という内容のガイドラインとして取り上げられているが、具体的にはコレステロールに対してどうすべきだという具体的な指針は何も述べられていないことが分かる。

この要旨のどこがガイドラインになっているのであろうか。報道で「コレステロールが高い方が長生きする」＝「コレステロールを下げない方がいい」≒「コレステロールは高くするべきだ」的な内容で伝えられるのは、ガイドラインに添付された関連論文の中にそうした題名の論文があるからである。そこで、添付された関連論文6篇のうち2篇を取り上げてみたい。

#### ポイント2：日本脂質栄養学会が主張する日本動脈硬化学会ガイドラインの問題点

日本脂質栄養学会ガイドラインは、上記項目12において日本動脈硬化学会のガイドラインを批判している。関連論文の中で日本動脈硬化学会のガイドラインの問題点を指摘している浜崎智仁氏（日本脂質栄養学会理事長、長寿のためのコレステロールガイドライン策定委員会委員長）の論文（*J Lipid Nutr* 2009; 18: 33-50）のポイントを列挙したい。

浜崎氏（日本脂質栄養学会）が考える日本動脈硬化学会ガイドラインの問題点

1. LDL-C の疫学調査が示されていない。
2. 総コレステロール (TC) 240~260mg/dL で総死亡率が一番低下しているにもかかわらず、TC 220mg/dL に相当する LDL-C 140mg/dL を基準値にしている。
3. 男女別になっていない。
4. ガイドライン作成委員の利益相反情報が公開されていない。
5. 論拠となるデータの死亡者数が一けたである。
6. 食事療法の有効性を示すデータはない。
7. MEGA study (*Lancet* 2006; 368: 1155-1163) は真には二重盲検試験でなく、かつ、途中で試験期間が延長されており、エビデンスとして採用すべきでない。
8. 既存の欧米のエビデンスでは、4S 試験のみが突出して死亡率を低下させており、うのみにできない。torcetrapib やエゼチミブでは LDL-C の低下はあっても動脈硬化性疾患や死亡率への有効性は示せていない。

これらの点にかんがみ、同氏は血清コレステロール値の基準範囲に上限を設けることはほとんど無意味だと結論している。

### ポイント 3 : 日本脂質栄養学会が LDL-C が高い方が長生きだとする根拠

上記の浜崎氏の論文において、日本で唯一の LDL-C についての疫学調査としているのが大榎陽一氏（長寿のためのコレステロールガイドライン策定委員会副編集責任者）のデータである。同氏のデータも関連論文とされており（*J Lipid Nutr* 2009 ; 18 : 21-32），いくつかのデータと共に記載されている。

#### 大榎氏が LDL-C が高い方が長生きだと考えた根拠

1. 日本総合健診医学会に所属する施設の 70 万人の健診結果から LDL-C の基準範囲を求めると上限は男性 180mg/dL，女性 190mg/dL である。
2. 神奈川県伊勢原市の男性約 1 万人，女性約 1 万 6,000 人（平均年齢 63 歳程度）の健診データから、平均追跡 8.1 年での死亡率を解析すると、LDL-C が高い方が死亡率が低い。
3. 中性脂肪も高い方が死亡率が低い。
4. HDL コレステロール (HDL-C) は女性では低値であるほど死亡率が高い（日本動脈硬化学会ガイドラインと同じである）が、男性では U 字型であり、高くても低くても死亡率が高く、善玉コレステロールとは言えない。
5. 神奈川県伊勢原市と福島県郡山市の健診データから男性 2,000 人，女性 1,800 人程度の糖尿病患者の 6 年間の追跡を行ったところ、女性では LDL-C と死亡率に関係はなく、男性では LDL-C 190mg/dL 超で死亡率が高くなるのみであった。
6. 脳卒中データベースに登録された脳卒中患者のうち、入院前に高脂血症治療を受けていなかった男性 2 万 2,000 人，女性 1 万 5,000 人を対象として、高脂血症の有無で群別したところ、高脂血症あり群のほうが臨床指標が有意に良かった。
7. 脳卒中患者と一般健診対象者を比較すると、脳卒中患者のほうが未治療の比率が低く、未治療であることが脳卒中に対して保護的であることが示唆される。

こうした点から、日本人はLDL-Cが高い方が長生きすると同氏らは結論している。

#### 私の考察：相手を裁いた論理で自らをも裁くべき

実は、以前から大櫛氏の主張には興味深いと思うところがあり、英文論文 (*World Rev Nutr Diet* 2009; 100: 63-70) をかなり苦勞して入手し、読んだことがある。その時私が同氏の論文に抱いた印象は「結論を急ぎすぎている」であった。今回、日本脂質栄養学会ガイドラインに対して抱いた印象は全く同じであり、「ガイドラインの体を成していない」と思った。実際、このように推奨度やエビデンスレベルを明示していない文章をガイドラインと呼べるのであろうか。

ここでは、これまでとは逆に、大櫛氏の論文について述べた上で、浜崎氏による日本動脈硬化学会ガイドライン批判について触れ、最後に日本脂質栄養学会に注文を付けさせていただきたい。

山田悟氏のコメントに回答する前に、利益相反が排除された 2006 年以降の無作為化試験(RCT)の結果について説明する。

### 最近の無作為化試験の結果について

1995～2004 年に発表されたスタチンの無作為化試験 (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, ASCOT-LLA, CARDS, HPS, 4S, CARE) では、LDL-C を下げると主要心血管系イベントが減少すると報告された<sup>(1)</sup>。

しかし、2004 年に欧米の医学界で大きな変化が起こった。EU の新しい臨床試験指令(EU Clinical Trial Directive 2001/20/EU)が 5 月 1 日から施行段階に入り、臨床試験の厳密化と違反に対する罰則が実施に移された<sup>(2)</sup>。米国では、New England Journal of Medicine の名誉編集責任者 Jerome Kassirer が 8 月 1 日にワシントンポスト紙に 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) という論文を発表した<sup>(3)</sup>。この論文では、NCEP ATP III の改訂版<sup>(4)</sup>を作成した作成委員 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 の信憑性が崩れたことが示されており、利益相反のある人達にガイドラインの作成を許してはならないと述べられている。まず、このような背景があったことを知っていただきたい。

新しい状況下で実施された臨床試験の結果は 2006 年から発表されるようになった。コレステロール低下薬の臨床試験結果を表 1 に示すが、従来のコレステロール仮説を完全に覆すものであった<sup>(5-16)</sup>。従来ハイリスク群と考えられてコレステロール低下薬が必須と思われていた糖尿病、脳卒中、心不全、家族性高コレステロール血症(FH)、大動脈狭窄症、血液透析、心筋梗塞などの患者に対しても明確な効果が認められなかった。

FH の男性では LDL-C が高く、50 歳までに約半数が心筋梗塞を起こすことが知られており、コレステロール低下治療が絶対的と考えられていたが、コレステロールを下げて動脈硬化の進展は変わらなかった。このことから、心筋梗塞の本当の原因はコレステロールではないことが明らかとなった。現在、真犯人捜しが行われているが、血液凝固系の異常や炎症性の亢進、FH においては血管内細胞の栄養不足という説もでてくる。このような状況に陥ったため、米国のコレステロールガイドラインは 2003 年の改訂以来ストップした状態が続いている。

このようにハイリスク群に対してもコレステロール低下治療の有効性が揺らいできている中で、まして健康診査でコレステロールが高いだけの人では、コレステロール低下治療は不要である。

(1) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン。日本動脈硬化学会、2007

(2) Bollapragada SS et al.: Review of new regulations for the conduct of clinical trials of investigational medicinal products. BJOG 2007; 114: 917-921

(3) Kassirer J: Why Should We Swallow What These Studies Say? Washington Post 2004.08.01  
<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A29456-2004Jul31.html>

(4) Grundy SM, et al.: Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239.

(5) Wanner C, et al.: Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. N Engl J Med 2005; 353: 238-248

(6) The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators: High-dose

- Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355: 549-559
- (7) Knopp RH, et al.: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1478-1485
- (8) Kjekshus J, et al.: Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-2261
- (9) Barter PJ, et al.: Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. N Engl J Med 2007; 357: 2109-2122
- (10) Kastelein J, et al.: Simvastatin with or without Ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008; 358: 1431-1443
- (11) Rossebo AB, et al.: Intensive lipid lowering with Simvastatin and Ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359: 1343-1356
- (12) Tavazzi L, et al.: Effect of Rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2008; 372: 1231-1239
- (13) Ridker PM and the JUPITER Study Group: Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low level of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity c-reactive protein: Rationale and design of the JUPITER Trial. Circulation 2003; 108: 2292-2297
- (14) Ridker PM, Danielson E, M.I.A.: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207
- (15) Fellstrom BC, et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 1395-1407
- (16) SEARCH Collaborative Group: Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010; 376: 1658-1669

以下、山田悟氏のコメントについて回答する。

=====J

山田悟氏のコメント

1. 日本総合健診医学会に所属する施設の 70 万人の健診結果から LDL-C の基準範囲を求めると上限は男性 180mg/dL, 女性 190mg/dL である。

糖尿病の診断基準がそうであるように、健診受診者と何らかの合併症との関係から閾値を求め、基準範囲とするべきではなかろうか。大櫛氏が LDL-C が高い方が長生きすると主張するのであれば、この値より下がると死亡率が上がるという値をもってコレステロールの下限値を設定すべきである。同氏の主張内容からすれば、健診受診者の平均値や標準偏差から基準値を求めるべきではない。

大櫛回答

診断基準を決める方法は、目的により多くの方法がある。よく用いられている方法には、(1)特定の疾患を想定しない方法－健診用の基準範囲、(2)特定のイベントの発症率が有意に高まるカテゴリーによる方法 (コホート研究)、(3)特定の疾患を持つ群と持たない群で感度+特異度の最大点による方法 (ROC 曲

線)、(4) 特定の疾患を持つ群と持たない群で正診人数を最大にする方法 (OR 法) がある。  
日本総合健診医学会の男女別・5 歳ごと基準範囲は、上の(1)に対応する次の国際的な臨床検査基準範囲の設定方法に基づいて設定した。

・ Sasse EA, et al.: NCCLS 2000;20(13):1-38

単純な平均値や標準偏差から求めた基準範囲ではない。詳細は次の論文に記載してある。

・ 大櫛陽一他：総合健診 2004;31(1):95-105.

・ 大櫛陽一他：総合健診 2004;31(5):622-630.

この結果は、次の米国 Framingham Cohort Study での上限値や、NCEP ATP III の低リスク者に対する服薬検討基準値と良く一致している。

・ Grundy SM, et al.: Circulation 2004;110:227-239

死亡率との関係は、伊勢原市コホート研究で述べる。

#### 山田悟氏のコメント

2. 神奈川県伊勢原市の男性約 1 万人，女性約 1 万 6,000 人（平均年齢 63 歳程度）の健診データから、平均追跡 8.1 年での死亡率を解析すると、LDL-C が高い方が死亡率が低い。

以下のようなデータをお考えいただきたい。

| コレステロール値と死亡率 | 全体         | 肝硬変を有する    | 肝硬変を有さない  |
|--------------|------------|------------|-----------|
| コレステロール低値    | 60/100=60% | 60/80=75%  | 0/20=0%   |
| コレステロール高値    | 40/100=40% | 20/20=100% | 20/80=25% |

ここで見ていただいで分かるように、真には肝硬変を有していても有さなくてもコレステロール高値群の方が死亡率が高いのに、一見、全体としてみるとコレステロール低値群の方が死亡率が高く見えることがある。このような要素を交絡因子と呼ぶ。一般には交絡因子を排除することが不可能である観察研究においても、調整と呼ばれる作業によって、既知の交絡因子の排除を試みるわけである。この伊勢原市の研究では何の調整も実施されていない。よって、「仮説探索」は可能であっても、「仮説立証」には向いていない。

#### 大櫛回答

交絡因子とは、因果関係の無い項目が結果に影響することを言う。疾患または疾患の前兆で検査値が変動するのは「交絡因子」とは呼ばない。例えば、肝機能障害によりコレステロールが低下するのは、正に医学的な因果関係である。

コレステロールが低下していると死亡率が有意に高いことは覆いようがない事実である。伊勢原市研究だけではなく、茨城県コホート、守口市コホート、福井市コホート、八尾市コホート、ハワイ日系人コホート、韓国人男性コホート、J-LIT、米国人コホート、でも低コレステロール群は基準群に比較して有意に死亡率が高い。また、最近 Nago らにより発表された疫学調査によると、肝臓病死を除外してもなお、低コレステロール群で死亡率が高値であった。

・ Noda H, et al.: Circulation 2009;119:2136-2145

・ 入江ふじこ他：日本公衆衛生雑誌 2001;48:95-108.

- ・辻久子他 8 名 : 大阪医学、38(1)、10-15、2004.
- ・白崎昭一郎 : 日本医事新報 1997;3831:41-48.
- ・Iso H, et al: J Clin Epidemiol 1994;47:961-969.
- ・Schatz IJ, et al: Lancet 358:351-355,2001.
- ・Song YM, et al.: Am J Epidemiol 2000;151:739-749.
- ・Matsuzaki M, et al: Circ J 2002;66:1087-1095.
- ・Neaton JD, et al.: Arch Intern Med 1992;152:1490-1500.
- ・Stemmermann GN, et al.: Arch Intern Med 1991;151:969-972.
- ・Nago N, et al.: J Epidemiol 2011 (Advance Publication by J-STAGE)

伊勢原市研究では、健診を 2 年以上受診した人のみを対象として、1 年以内の死亡者を除いている。他のコホート研究でも、死亡をイベントとする場合は早期死亡が除かれている。肝機能低下や低栄養が原因でコレステロールが低い場合は、医学的管理が必要とされるわけで、これらを除いてはいけない。低コレステロールは医学的リスクであることに変わりはない。また、低コレステロール群での死亡率の上昇は、悪性新生物や呼吸器系疾患が大きな要因であり、生理学的なコレステロールの役割とも合理的一致をみている。この生体に必要なコレステロールやリン脂質を細胞に運ぶのが LDL の役目である。恐らく抗酸化ビタミンを含む脂溶性ビタミンの細胞への運搬も含まれる。

- ・60 兆ある細胞膜の構造体 (須藤和夫、他 5 名訳 : クーパー細胞生物学、東京化学同人 2008. p432)
- ・約 1,000 億個の脳神経細胞の絶縁体(大隅典子 : Anti-Aging Medicine 2009;5:700-705)
- ・副腎皮質ホルモン、性ホルモンの材料 (入村達郎、他 2 名監訳 : ストライヤー生化学第 6 版、東京化学同人、2008. P736)
- ・胆汁の材料(ガイトン臨床生理学、医学書院 2007. p874)

交絡因子やバイアスの影響を避ける方法は研究の各段階で行われる。データ収集段階では、除外条件を設定して交絡因子やバイアスを除く対象者の選定を行う。未確認の交絡因子やバイアスを避けるための無作為抽出、無作為割り当て、マッチングが使われる。また、統計解析段階では群別 (男女別、年齢別) 解析がある。これらが困難な場合にのみ多変量調整が行われる。多変量解析での調整には多くの問題があることを知っておかねばならない。例えば、多重ロジスティック回帰分析や Cox 比例ハザード回帰分析では、アウトカムと調整変量の関係がロジスティック関数で近似出来なければならない。当然、アウトカムと調整変量の関係が単調増加または単調減少という制約もある。調整変量がこの条件を満たしていない可能性があるので、多変量調整前の数値を示すことが必要である。

伊勢原市研究では、男女別に調整前の死亡率を Fig-2 と Fig-3 (下記論文) に示している。死亡アウトカムでは、年齢の影響が大きいため、1 歳ごとの群に分けた解析が望ましいが、多くの論文では各群のデータ数が少なくなり統計処理の信頼度がかえって落ちること、掲載スペースが限られていること、などから統計検定において、年齢については年代別解析や多変量調整が使われる事が多い。伊勢原市研究でも、有意差検定では、男女別に解析して、年齢を Cox 比例ハザード回帰分析により調整している。

- ・Ogushi Y, et al.: World Rev Nutr Diet. Basel, Karger 2009;100:63-70.

統計的な調整は、制御できない因子 (性、年齢) と、研究対象となっている因子と医学的独立性を持ち統計数理モデルで表現できる因子のみについて行うべきである。必要以上に多くの変量で調整するとオーバーフィッティングが起こる。統計処理で行ってはいけない処理の一つである。例えば、性について



は多変量調整より男女別の解析が望ましい。実際 NIPPON DATA 80 を見ると、総コレステロールが 160 mg/dL 未満の男性では、総死亡の危険率が 1.21 で女性では 1.26 だが、男女補正すると何と 1.19 へと低下する。コレステロールとアルブミンは栄養という医学的共通性があり、相互に有意な正の相関があるので(NIPPON DATA 80 でもきれいな相関が見られている)、コレステロールに関する研究においてアルブミンで調整してはいけない。

・ Okamura T, et al.: *Atherosclerosis* 2007;190:216-223.

なお、科学的な議論を行うために、仮想のデータではなく、現実のデータを提示していただきたい。

#### 山田悟氏のコメント

3. 中性脂肪も高い方が死亡率が低い。

これも同じく「仮説探索」としては成立しているが、「仮説立証」は成されていない。

#### 大榎回答

基本的には、LDL-C と同様である。

欧米で、低リスク者に対する薬物使用基準は中性脂肪 $\geq$ 1,000mg/dl とされている。

・ Brunzell JD: *NEJM* 2007;357:1009-1017.

これは急性膵炎の予防的な治療である（家族性高脂血症では 250mg/dl 以上）。合理的な基準であり、日本人にも採用すべきと考えられるが、日本人での該当者は成人の 0.1%である。

#### 山田悟氏のコメント

4. HDL-C は女性では低値であるほど死亡率が高い（日本動脈硬化学会ガイドラインと同じである）が、男性では U 字型であり、高くても低くても死亡率が高く、善玉コレステロールとは言えない。

これも同じである。

#### 大榎回答

基本的には、LDL-C と同じである。

男性で HDL-C $\geq$ 80mg/dl 以上の人は、半数が LDL-C $<$ 100mg/dL である。LDL-C $<$ 100mg/dL の群は HDL-C の値にかかわらず、LDL-C:140~159mg/dL 群に比べて有意に死亡率が高い。つまり、男性で HDL-C $\geq$ 80mg/dL 以上の群の死亡率が高いのは、低 LDL-C の影響である。女性では高 HDL-C 群で低 LDL-C の人は少ない。女性は男性より体内コレステロールレベルが高く、低コレステロールの影響を受けにくい。男性で腫瘍や持続する炎症があると、修復のため LDL-C が使われて、肝臓での製造が間に合わないと不足して低 LDL-C になる。炎症などにより破壊された細胞膜に含まれるコレステロール回収のため HDL-C が上昇しているものと思われる。

・ 大榎陽一：コレステロールと中性脂肪で、薬は飲むな。祥伝社、2008.

・ 大榎陽一：脂質栄養学 2009;18:21-29.

#### 山田悟氏のコメント

5. 神奈川県伊勢原市と福島県郡山市の健診データから男性 2,000 人、女性 1,800 人程度の糖尿病患者の 6 年間の追跡を行ったところ、女性では LDL-C と死亡率に関係はなく、男性では LDL-C 190mg/dL 超で死亡率が高くなるのみであった。

これも基本は観察研究なのであるが、この糖尿病男性のデータを見て、それでも「LDL-Cが高い方が長生きする」という結論がいかんして導き出されたのかが理解不可能である。

#### 大櫛回答

女性は糖尿病患者でも高 LDL-C がリスクにならないことと、男性糖尿病患者についても低リスク者と同じ基準(LDL-C $\geq$ 190mg/dL)で良いことを示した。

・大櫛陽一：性差と医療 2006;3:223-230.

一般住民でも糖尿病患者でも、LDL-C $\geq$ 190mg/dL 群には家族性高脂血症が多く含まれている可能性が高い。最近の RCT(ASPEN)で、糖尿病患者で LDL-C を下げても心血管系死亡率は減少しないことも分かったので、高 LDL-C 糖尿病患者の死亡原因は高 LDL-C では無い。

・Knopp RH, et al.: Diabetes Care 2006;29:1478-1485.

また、最近の RCT(ENHANCE)では、家族性高脂血症でも LDL-C を下げても心血管系イベントは減少しないことが判明している。

・Kastelein JJP, et al.: N Engl J Med 2008;358:1431-1443.

このエビデンスから、LDL-C が家族性高脂血症における虚血性心疾患の原因ではなく、LDL-C が高いのは家族性高脂血症の症状の一つである。糖尿病においても、血管の炎症細胞を補修するために LDL-C が多く作られているという生体の防御機能と考える方が合理的であろう。つまり、糖尿病患者で LDL-C $\geq$ 190mg/dL の場合はコレステロール低下治療ではなく、エネルギーバランス、血糖値管理の徹底や血管炎症に対する治療が適切であろう。

#### 山田悟氏のコメント

6. 脳卒中データベースに登録された脳卒中患者のうち、入院前に高脂血症治療を受けていなかった男性 2 万 2,000 人、女性 1 万 5,000 人を対象として、高脂血症の有無で群別したところ、高脂血症あり群の方が臨床指標が有意に良かった。

これも観察研究なのであるが、性別・年齢・高血圧の有無・糖尿病の有無での調整をしたと記載があるので、仮説の立証を志したことは理解できる。しかし、それでも交絡因子は除外し切れていない。

すなわち、高血圧・糖尿病状態において同等で、高脂血症もないのに脳卒中を呈する患者では、高脂血症があつて脳卒中を生じた患者よりも喫煙者が多かたり、家族歴が濃厚であつたりするなど、重症になりそうな要素を別に持ち合わせていたかもしれないのである。そうであれば、高脂血症もないのに脳卒中になった患者で重症度が高くなることは、必ずしも高脂血症が脳卒中の予後を改善させることを意味しないことになる。

すなわち、観察研究は調整をしようとも交絡因子を除外し切れないものであり、あくまで仮説探索のための研究として扱うべきなのである。これに対して既知・未知を問わず交絡因子を均等に割り振って行う研究が無作為介入研究であり、この研究が仮説検証研究となるものである〔だからこそランダム化比較試験 (RCT) が過剰なまでに重視されるわけである〕。

ところで、このデータに対しては調整を行った大櫛氏が、なぜ伊勢原市や郡山市のデータに対しては調整をしなかったのでしょうか。この点については同氏は明確な記載をしていないように思う。

#### 大櫛回答

元の論文を読んでからコメントしていただきたい。

- ・大櫛陽一他：脳卒中 2010;32:242-253.

薬剤の影響を除くために、高脂血症、高血圧、糖尿病で「服薬中の人」を除いている。元の人数は 47,782 人である。図 5 には調整前の数値を入れてある。3つの病態（脳梗塞、脳内出血、クモ膜下出血）ごとに解析して、検定では多重ロジスティック回帰分析により性と年齢を調整した。図には入れなかったが、脳梗塞の 3 病型別（ラクナ梗塞、アテローム血栓性、心原性脳梗塞）の解析結果も本文に示した。結果は脳卒中の各病態や脳梗塞の各病型の医学的知見と一致している。さらに、高脂質が脳卒中の予防因子とする論文は多くある。

- ・小町善男他編集. 循環器質感の変貌—日本人の栄養と生活環境との関連. 保健同人社、1987
- ・McGree D, et al.: *Intrn J Epidemiol* 1985;14:97-105.
- ・Gillman MW, et al.: *J Am Med Assoc* 1997;278:2145-2150.
- ・Sauvagat C, et al.: *Stroke* 2004;5:1531-1537.
- ・Iso H, et al.: *N Engl J Med* 1989;320:904-910.
- ・Tanizaki Y, et al.: *Stroke* 2000;31:2616-2622.
- ・Tanaka H, et al.: *Stroke* 1982;13:62-73.
- ・Ueshima H, et al.: *Prev Med* 1980;9:722-740.

「高脂血症もないのに脳卒中を呈する患者」は、単に思い込みではなかろうか。「高脂血症もないのに脳卒中を呈する患者」が「高脂血症があるのに脳卒中を呈する患者」より圧倒的に多い。

- ・小林祥泰他：脳卒中データバンク 2009,中山書店.

#### 山田悟氏のコメント

7. 脳卒中患者と一般健診対象者を比較すると、脳卒中患者の方が未治療の比率が低く、未治療であることが脳卒中に対して保護的であることが示唆される。

高脂血症を指摘されながら未治療の方の多くが軽度の（投薬不要と医者に判定された）高脂血症患者で、治療中の高脂血症患者の多くが重度の（投薬必要と医者に判定された）高脂血症患者であるとする、脳梗塞患者に治療中（重度の）高脂血症患者が多かったり、一般健診対象者で未治療（軽症の）高脂血症患者が多かったりしても、あまり疑問には思わない。症例対照研究を試みられたのだと思うが、この解析から何か結論が得られるとは思われない。

#### 大櫛回答

これについても、元の論文を読んでからコメントしていただきたい。薬物の影響を除くために非薬物治療者のみを抽出して高脂血症の有無による解析を行い、薬物治療の効果を調べるため高脂血症者のみを抽出して解析している。

- ・大櫛陽一：コレステロールと中性脂肪で、薬は飲むな。祥伝社、2008.
- ・大櫛陽一：脂質栄養学 2009;18:21-29.

Case Control Study という科学的研究方法である。Case と同じ性別、年齢の Control をランダムに選択するため、バイアスや他の因子影響を受けない研究方法である。RCT は薬剤の効果を検証するすぐれた研究手法であるが、疾患の背景（要因）を調べることは出来ない、診断基準の設定もできない。疾患の要因を調べるにはコホート研究や Case Control Study が適している。

日本動脈硬化学会の診断基準で高脂血症とされていて、治療を受けていない人は、治療を受けている人

より多い。日本動脈硬化学会の診断基準の妥当性を検討しているのである。

#### 山田悟氏のコメント

こうして考えると、大櫛氏のデータからは「LDL-Cが高い方の粗死亡率が低く、LDL-Cが高い方が死亡率を下げられるかもしれない」という仮説が立て得るのみで、何も仮説検証のデータはないことがよくご理解いただけると思う。すなわち、「LDL-Cが高い方が長生きする」可能性と「死亡しやすい人では死の数年前からLDL-Cが低下している」可能性の両方が存在し、いずれが正しいのか（いずれも正しい、あるいは、いずれも誤りである可能性もある）について結論は出せないのである。

#### 大櫛回答

私のコホート研究や脳卒中研究での結果は、日本での他のコホート研究や最近の欧米でのRCTの結果と一致している。コレステロールが「The lower, the better」でないことは理解いただけたであろうか？低コレステロールが統計的有意な医学的リスクであり、放置出来ないことを理解されたであろうか？日本人では高コレステロールによる死亡者より、低コレステロールによる死亡者が圧倒的に多い。日本動脈硬化学会の診断基準が国際的基準といかになずれているかご存じであろうか。また、男性より多くの女性に脂質低下治療をしている国は日本だけということもご存じであろうか。日本人の虚血性心疾患死亡が全死亡の10%程度であり、米国の虚血性心疾患死亡率の4分の1であること、女性はコレステロールと虚血性心疾患との関係が無いこと、虚血性心疾患死亡の95%は65歳以上の高齢者であること、などをご存じであろうか？高齢者ではコレステロール値が低下することをご存じであろうか？日本人の虚血性心疾患は、過栄養より低栄養が原因となっていることが多いことをご存じであろうか？コレステロールとアルブミンが有意な正の相関を示す。高アルブミンが健康長寿に関係することは知っておられますね。長寿者で高コレステロールは健康の証しなのである。

## 浜崎氏の日本動脈硬化学会ガイドラインの批判について

### 浜崎の批判

1. LDL-C の疫学調査が示されていない。

#### 山田悟氏のコメント

日本動脈硬化学会ガイドラインが示しているのは TC の疫学調査であり、臨床的に分かりやすいよう LDL-C に変換してガイドラインを作ったことが問題だというスタンスであろうか。LDL-C がよいのか、TC がよいのか、non-HDL がよいのか、apo-B/apo-A がよいのか、これは常に議論の対象である。しかし、ガイドラインとはある物事についての方針を指し示す必要がある。LDL-C の疫学調査が示されていないからという理由で、より分かりやすくするために LDL-C を指標として選択されたことが誤りであるとまでは言えないのではなかろうか。

#### 浜崎回答

LDL-C を悪玉として捉えるなら、議論の方向として LDL-C に集中するのも一つの手段だが、わざわざそれに変更するなら、LDL-C でのデータを出してから進めるべきで、それが入手できないのに、LDL-C を持ってきては、TC の批判かわしと捉えられてしまう。当時のメディアは、TC より正確な LDL-C に変えたと解説したものが多く、医療の現場では測定法さえ変わった。それを今になって、「臨床的に分かりやすいよう LDL-C に変換してガイドラインを作った」といわれるのか？

### 浜崎の批判

2. TC 240-260mg/dL で総死亡率が一番低下しているにもかかわらず、TC 220mg/dL に相当する LDL-C 140mg/dL を基準値にしている。

#### 山田悟氏のコメント

粗死亡率を重視するのか、調整死亡率や調整合併症発症率を重視するのかの相違であろうか。これもそれだけで誤りとは言えないように思う。

#### 浜崎回答

日本の疫学調査はほとんど全て 240-260 mg/dL (あるいはそれ以上) で総死亡率が最低となっている。日本動脈硬化学会の主要な根拠としている NIPPONDATA80 ですらそのようなになっている (Atherosclerosis 190 (2007) 216-223)。コレステロールに関し介入する場合、その根拠として、冠動脈疾患の死亡率 (論拠とする論文の死亡者数は男女に分ければそれぞれ一桁 J Int Med 2003;253:169) だけで考えるより、総死亡率で考えた方が合理的である。

### 浜崎の批判

3. 男女別になっていない。

#### 山田悟氏のコメント

これはぜひ日本動脈硬化学会の次のガイドラインの改訂の際の参考にしていただきたい指摘だと思う。

#### 浜崎回答

とくになし。

## 浜崎の批判

4. ガイドライン作成委員の利益相反情報が公開されていない。

### 山田悟氏のコメント

利益相反情報の公開についての指針は、日本内科学会を中心にして策定されたものが今年公開された。それ以前に発表された日本動脈硬化学会ガイドラインに対して利益相反情報の公開がなされていないからという理由で批判するのは後出しじゃんけんのごとくに見える。

### 浜崎回答

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](#) より出された。この記事は現在でもネット上で閲覧可能である。

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

内容：National Cholesterol Education Program (NCEP)の改訂版が出たが、作成委員の大部分がスタチンメーカーからかなりの額の援助を得ていた；NCEP の信憑性は崩れた。当時この問題はコレステロール関係者の間で大きな話題となった（まだ、お読みになっていなければ、この機会に是非お読みいただきたい。最初のパラグラフだけでも・・・）。利益相反情報の重要性は以前より言われているのである。別に今回が初めてではない。

私は、2007年より講演では自分がどこから利益を得ているか研究費と講演料に分けて公開している。一部講演では2006年より行っている。講義においてすら、以前より学生に公開し、自分の講義はバイアスがかかる可能性があるかも知れないと、正直に伝えている。

一体どこが後出しじゃんけんだろう。利益相反の問題は、日本内科学会ガイドラインを待っていては明らかに手遅れである。

## 浜崎の批判

5. 論拠となるデータの死亡者数が一けたである。

### 山田悟氏のコメント

総死亡率にのみ着目すると決めたのは浜崎氏あるいは浜崎氏が理事長をやっておられる日本脂質栄養学会であって、日本動脈硬化学会ではない。自分たちが注目する指標のみで批判するのはいかなるものであろうか。また、「LDL-Cが高い方が長生きする」という仮説を検証するための無作為介入研究は歴史上存在していない。日本脂質栄養学会ガイドラインにおいて採用された介入試験での死亡者数はどの程度の数なのであろうか。この批判は自らのガイドラインに対する批判としても使用しなくてはなるまい。

### 浜崎回答

日本では心筋梗塞による死亡者数は総死亡者数の約7%である。これのみに注目し総死亡率を無視しては、木を見て森を見ずという結果になる。

「低LDL-Cに介入し、高くした方が、寿命がのびる」との主張であれば、介入試験の結果を出すべきであるが、我々は、「高コレステロールでも介入は必要ない」と主張している。介入する必要がないとの主張の証明には介入試験などあり得ない。

ただ、低 TC では、将来癌や脳卒中などになる可能性が高いため（低コレステロールで総死亡率が上昇することに関しては、たとえ肝臓病死を除いてもあまり変化しないことが最近発表されている；Nago N et al. J Epidemiol 2011, Advance Publication by J-STAGE）、臨床的には注意深く観察する必要がある。

“日本脂質栄養学会ガイドラインにおいて引用された介入試験での死亡者数”については、メガスタディーでは、冠動脈疾患死は食事療法のみでは3名、食事療法+プラバスタチンでは2名となっている。日本動脈硬化学会が重要な根拠としているこのメガスタディーでも、診断の確実な死亡数がこの数では、日本のコレステロールガイドラインの根拠とはなりえない。介入試験でなく観察研究のことをお聞きなら、メタ分析では各カラムの死亡者数を出すのは統計上あまり意味がないが、ほぼ 100 名以上である。伊勢原市研究での死者数は 2,989 人（男性 1,459 人、女性 1,530 人）となっている。

#### 浜崎の批判

6. 食事療法の有効性を示すデータはない。

#### 山田悟氏のコメント

多くの方がご存じのように、コレステロールの多くは腸肝循環をしており、吸収されるコレステロールの多くは経口摂取に由来していない。また、コレステロール摂取量が減少すると、肝臓のコレステロール合成が亢進してしまう。従って、食事療法の有効性は理論的にも低く、その単独での有効性を示すデータはないのであろう。そうであるならば、なぜ日本脂質栄養学会ガイドラインに食事についての記述をしたのであろうか。ガイドラインのポイントとして最初に示した項目 8, 9 を自らのガイドラインに上げた理由はどこにあるのであろうか。この批判も自らのガイドラインに対する批判としても使用しなくてはなるまい。

#### 浜崎回答

コレステロール低下を目指した食事療法には、大きく分けて二種類考えられてきた。コレステロールの摂取量を減らす部分と、リノール酸摂取を増やして動物性脂肪摂取を減らす方法である。肥満があれば、総カロリーを減らすこともコレステロール合成低下につながるであろう。

ここで問題となるのはリノール酸摂取の増加である。その結果は $\omega 6/\omega 3$ 比を増大させ、アラキドン酸カスケードを亢進させて多くの問題をひき起こす。今までの食事療法でまったく有効性が示されなかったのは、我々のガイドラインで指摘したとおりである。そこで、リノール酸の害を減らす方向の $\omega 3$ 系脂肪酸摂取増の話が必要となる。 $\omega 3$ そのものは LDL-C 値をほとんど変化させないが、コレステロールの話ではリノール酸との関連で魚油等の話が必要となってくるのである。

他の食品に関する話しは必ずしも直接コレステロールとは関わらないが、では一体何が冠動脈疾患に関わるかを伝える意味で記載されている。

医療の現場では必要以上に高コレステロール血症の対象者を増やし、誤った食事指導が続けられていることに眼を背けるべきではない。

#### 浜崎の批判

7. MEGA study (Lancet 2006; 368: 1155-1163) は二重盲検試験でなく、かつ、途中で試験期間が延長されており、エビデンスとして採用すべきでない。

#### 山田悟氏のコメント

臨床研究の質を問題とするのは極めてよいことである。しかし、質が悪い場合には不採用とせよとするのはいかなるものか。通常は質が悪ければエビデンスレベルを低いものとして扱うべきなのであって、無視するのは奇異である。

また、仮に問題があるにしても日本人を対象とした無作為介入試験 MEGA study の方が、交絡因子による調整を実施していない観察研究（大櫛氏の論文）よりもはるかにエビデンスレベルは高いと思われる。日本脂質栄養学会のガイドラインにおいては、エビデンスの採用ルールを明示する必要がある。また、この批判をした以上は日本脂質栄養学会ガイドラインは二重盲検試験のみを根拠とするべきである。その点でも同氏の論文（観察研究）を根拠にする姿勢には疑問を感じざるを得ない。他人を批判するために用いた論理は自らにも当てはめるべきである。

#### 浜崎回答

エビデンスレベルを示したとしても、内容に大きな問題があれば、採用しない方が安全である。メガスタディーには、1)両群で食事療法が入れられているが遵守率が公表されていない、2)一般住民が対象ではない、3)途中脱落症例数が多い、4)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る。百歩譲って、その全てを無視したとしても、結論は以下になる。一般の内科へかかる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、エビデンスレベルの話ではないのが分かる。日本脂質栄養学会は観察研究も介入試験もともに、対象として解析している。その内容の客観性、合理性などを問題としているのである。

#### 浜崎の批判

8. 既存の欧米のエビデンスでは、4S 試験のみが突出して死亡率を低下させており、うのみにできない。torcetrapib やエゼチミブでは LDL-C の低下はあっても動脈硬化性疾患や死亡率への有効性は示せていない。

#### 山田悟氏のコメント

欧米のエビデンスをうのみにするかどうかは個々の臨床家の判断である。日本脂質栄養学会がなすべきは推奨度とエビデンスレベルの明示である。そして、何よりもその前提となるエビデンスに対する判断ルールも日本脂質栄養学会は明らかにせねばなるまい。

また、スタチン以外でのコレステロールへの介入が有益性を示すのに困難であったことは、スタチンを中心としてコレステロール介入を勧める日本動脈硬化学会のガイドラインには直接は影響しない。

#### 浜崎回答

エビデンスレベルを設定すべき介入試験が日本にはメガスタディーしか存在せず、上記のようにこれが甚だしく、貧弱である。わざわざレベルを設定すること自体が現時点ではあまり意味がない。

推奨度とエビデンスレベルを数値化して機械的に評価するという日本動脈硬化学会の方法は採用しない。論文内容を精査して総合的に評価した結果について情報発信するという方法を採用している。

スタチン以外で有効性を示せないことを認めるなら、日本でスタチン使用を推奨するエビデンスがあるのだろうか。メガスタディーは途中で延長されるという受け入れがたいルール違反をしているが、そのことを決定したと思える直後から、1年以上に渡って冠動脈疾患が食事療法+プラバスタチン群で、一例も発症していない。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、どんなに保守的に計算しても、偶然そのようなことが起こる確率は1%である。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 となっている。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) を有意差としては、数学的な破綻となる。日本にはスタチンを勧めるエビデンスがないのである。

なお、山田氏は「スタチンを中心としてコレステロール介入を勧める日本動脈硬化学会のガイドライン」と記述しているが、このガイドラインは従来から Keys 式、Hegsted 式に基づく食事指導を推奨し、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 にも、まちがっている有害な食事指導が続けて記載されている。われわれのガイドラインは、その誤りの修正も求めている。

### 山田悟氏コメント

#### 日本脂質栄養学会への注文

上記の大櫛氏、浜崎氏の論文への批判的吟味において述べたごとく、日本脂質栄養学会は、自らが日本動脈硬化学会のガイドラインを批判した理由そのものによって批判されるべきである。

真に二重盲検試験でないことによって MEGA 試験を根拠とすべきでないとして述べる以上は、真の二重盲検試験によって「LDL-C が高い方が長生きする」という仮説を検証すべきである。

その試験がなされないうちに、あるいはその試験で死亡率に差がつかないうちに、日本脂質栄養学会が LDL-C についてガイドラインを出すのは時期尚早であり、早急に撤回すべきである。

撤回ができないのであれば、「日本脂質栄養学会は先に結論を出しておいてから採用するエビデンスを選択した」というそしりを受けぬよう、エビデンスの採用ルールとエビデンスの質の評価について緊急に告知（追記）すべきである。

もはや後の祭りであるが、（他学会といえども）既存のガイドラインと対立する意見をガイドラインとして出す際には、患者の混乱を招かぬよう最大限の配慮をすべきであった。

これも後の祭りであるが、ガイドラインの要旨として発表するからには、明確な臨床指針を記載すべきであった。

日本脂質栄養学会が日本動脈硬化学会ガイドラインに批判を浴びせることは科学的に良いことだと思う。しかし、ひとたび自分たちもガイドラインとして世に出した以上、責任が発生する。少なくとも数年のうちに（LDL-C を上昇させる介入によって死亡率を低下させる）大規模臨床介入試験を実施するしかあるまい（もちろん本来は既に試験済みであるべきなのだが）。

日本脂質栄養学会が日本動脈硬化学会ガイドラインに向けて振り上げた論理の拳、まさにその論理で自らのガイドラインにも裁きを与えられるかどうかには私は注目したい。

#### 浜崎回答

我々のガイドラインでは、介入により LDL-C 値を上昇させれば、寿命が延びるとの主張はしていない。そこで上記の指摘 1-3 はあまり意味がない。

このことはアルブミンとの対比で分かりやすくなると考えられる。アルブミンは長寿の指標となっているが、誰もアルブミンを高めて寿命を延ばそうとの研究はしていない。それでも指標として認められている。病気が治れば（あるいは病気がなければ）、アルブミンは上昇し、アルブミンは末梢細胞の栄養源となる。コレステロールも同様である。病気がなければ、コレステロールは高めとなり、細胞にある各種の膜の合成・修復に使用され、あるいはホルモンの原料となる。

山田氏も男女を分けることを提案している。女性の一次予防は我々以外でも、意味がないとの主張が多く、この人達を除くとスタチンの使用量は半分になる。つまり、ガイドラインを正しい方向で改訂すると必ず混乱が起こるのである。動脈硬化学会でも TC での改訂時に、基準値が低すぎるという議論があったものの、現場での混乱を引き起こさないようにとのことで、基準値を上げなかった。混乱を起こすからガイドラインを変えないというのは本末転倒である。動脈硬化学会が根本的な改訂をしなかったことで起こる混乱を我々のガイドラインのせいにしては、責任転嫁になる。

厚労省の平成 19 年度国民健康・栄養調査では、コレステロール低下薬の服薬率は次のようになっている。大部分は健診で受診勧奨された人達であり、一次予防である。

第 29 表の 4 コレステロールを下げる薬の服用状況(性・年齢階級別)

|          |        | 総数   |       | 服用状況 |      |      |       |
|----------|--------|------|-------|------|------|------|-------|
|          |        |      |       | 使用あり |      | 使用無し |       |
|          |        | 人数   | %     | 人数   | %    | 人数   | %     |
| 性別<br>男性 | 年齢(歳)  |      |       |      |      |      |       |
|          | 20-29歳 | 128  | 100.0 | 0    | 0    | 128  | 100.0 |
|          | 30-39歳 | 265  | 100.0 | 1    | 0.4  | 264  | 99.6  |
|          | 40-49歳 | 269  | 100.0 | 9    | 3.3  | 260  | 96.7  |
|          | 50-59歳 | 341  | 100.0 | 19   | 5.6  | 322  | 94.4  |
|          | 60-69歳 | 463  | 100.0 | 53   | 11.4 | 410  | 88.6  |
|          | 70歳-   | 509  | 100.0 | 74   | 14.5 | 435  | 85.5  |
|          | 総数     | 1975 | 100.0 | 156  | 7.9  | 1819 | 92.1  |
| 女性       | 年齢(歳)  |      |       |      |      |      |       |
|          | 20-29歳 | 156  | 100.0 | 0    | 0    | 156  | 100.0 |
|          | 30-39歳 | 430  | 100.0 | 1    | 0.2  | 429  | 99.8  |
|          | 40-49歳 | 395  | 100.0 | 6    | 1.5  | 389  | 98.5  |
|          | 50-59歳 | 508  | 100.0 | 53   | 10.4 | 455  | 89.6  |
|          | 60-69歳 | 595  | 100.0 | 107  | 18.0 | 488  | 82.0  |
|          | 70歳-   | 649  | 100.0 | 148  | 22.8 | 501  | 77.2  |
|          | 総数     | 2733 | 100.0 | 315  | 11.5 | 2418 | 88.5  |
| 総数       | 年齢(歳)  |      |       |      |      |      |       |
|          | 20-29歳 | 284  | 100.0 | 0    | 0    | 284  | 100.0 |
|          | 30-39歳 | 695  | 100.0 | 2    | 0.3  | 693  | 99.7  |
|          | 40-49歳 | 664  | 100.0 | 15   | 2.3  | 649  | 97.7  |
|          | 50-59歳 | 849  | 100.0 | 72   | 8.5  | 777  | 91.5  |
|          | 60-69歳 | 1058 | 100.0 | 160  | 15.1 | 898  | 84.9  |
|          | 70歳-   | 1158 | 100.0 | 222  | 19.2 | 936  | 80.8  |
|          | 総数     | 4708 | 100.0 | 471  | 10.0 | 4237 | 90.0  |

注) 妊婦除外

女性の方が多くは、世界のエビデンスや常識と矛盾している。Framingham Study や MRFIT 研究

では、加齢に伴いコレステロールと虚血性心疾患との相関は減少するとしており、高齢者では心疾患とコレステロール値に正の相関を認めていない報告が多い。ところがわが国では、高齢者ほどコレステロール低下薬の服薬率が高い。現状のままで良質な医療が行われていると言えるのか？

#### 奥山回答

われわれの長寿のためのガイドラインは、現在のコレステロール低下医療一辺倒の現状について問題を提起した。多くの観察研究や介入試験の結果を解析することにより、大部分の一般集団について、コレステロール値が高いことは長寿の指標であり、低いことは短命の指標となっていることを示した。2004年 EU 規制発効後の多くの臨床試験において、「各種の危険因子をもつ患者を対象としても、スタチン類は LDL-C を下げるが心疾患予防には有効性が示されなかった」。これらをあわせ、大部分の一般集団についてコレステロール低下医療は不適切であるとした。これに対し山田氏は、「日本脂質栄養学会が LDL-C を上昇させる介入によって死亡率を低下させる大規模臨床介入試験を実施し、数年以内にその有効性を証明しない限り、ガイドラインを撤回せよ」と要求している。これは明らかに責任の転嫁である。われわれの指摘した「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007」の誤りを認めず現状維持を貫くなら、その根拠を明らかにすべきである。われわれは日本動脈硬化学会に対する公開質問書を公表した。