

2010年12月7日

「臨床研究適正評価教育機構 コレステロール論争に対する当機構としての見解」
に対する回答と提言

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
浜崎智仁（委員長）
奥山治美（編集責任者）
大榎陽一（副編集委員長）

（以下、J-CLEARの見解を黒イタリックで、**下線部①～⑥に対するわれわれの回答、提言を青字で示した**）

NPO 臨床研究適正評価教育機構（J-CLEAR） コレステロール論争に対する当機構としての見解—個々の危険因子や性差を考慮した基準づくりが必要—

J-CLEAR 理事長 桑島 巖

日本動脈硬化学会は、脂質異常症が動脈硬化性疾患の重大な危険因子であるとして、その基準値の設定と治療方針について、疫学調査や大規模臨床試験の成績をもとにガイドラインを発表している。最新のもの（2007年版）であるが、そのなかで高コレステロール血症、とくにLDLコレステロールについて基準値を、薬物療法の開始基準ではないとしながらも一律140mg/dL以上と設定していることに対して論議が生じている。とくに、「コレステロールは高めが長生き」、などの表現によって、コレステロール値を下げることに對する疑念を示す研究者グループである脂質・栄養学会の活動が活発化している。

このような論争は、実地臨床家のみならず一般国民に混乱をもたらすものであり、NPO法人臨床研究適正評価教育機構（J-CLEAR）は、これまでに報告されているエビデンスを公正かつ中立的な立場から考察し、現時点では以下の見解が妥当と考え、提示する

J-CLEARの見解は、日本動脈硬化学会が公表している「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」（動脈硬化予防GLと略）と我々の「長寿のためコレステロールガイドライン」（長寿GLと略）の接点を見つけることにより、臨床の場の混乱を最小限にとどめるための努力の一環として高く評価できる。しかし、表明された見解1-5に対するわれわれの回答、提言、質問に入る前に、まず次の重要な三項目について、共通の認識をもてるかどうかを確認したい。この三項目で見解が分かれば、接点を見出すことはむづかしい。

【第一項目】

コレステロール合成阻害薬、スタチン類は臨床的に“LDLコレステロール値を下げ、心疾患の一次、二次予防に有効である”とする論文が、一流の医学誌に相次いで発表され（1990年代）、それ以来ごく最近まで、エビデンスのある薬として広く受け入れられてきた。動脈

硬化予防 GL は“スタチン類が LDL コレステロール値を下げ、かつ心疾患予防に有効であった”とするこれらの論文を主要な根拠としている。

ところが欧米で薬に関する医学論文の不祥事があいついで明るみにでたため、臨床試験施行のための新規制（罰則付き）が 2004 年に EU で発効した（Bollapragada S et al., BJOG 2007;114:917-21 解説）。その後、企業と利益相反関係のない研究者により新法にそって行われたスタチンおよび他の高脂血症薬との併用による臨床試験は少数の例外はあるものの、“スタチン類は LDL コレステロール値を有意に下げたが、各種の危険因子をもつ対象者群に対して心疾患に対する有効性を示さなかった”、という結論であった(表 1)。一方、わが国で行われたスタチン類に関する臨床試験にも各種の問題があり、わが国でもスタチン類の有効性は明確に示されていない（長寿 GL）。すなわち我々は今、スタチン類に限らず他の薬についても、“企業研究者らの発表した薬の有効性が、企業と利益相反関係のない研究者によって再現されなかった”、という世紀のスキャンダルに直面している。

表 1 EU 新規制(2004年)の影響を受けたと思われる 2005年以降のスタチン類の臨床試験（長寿 GL 表 4 より転載、一部改変）

臨床試験	対象者	期間	使用薬	LDL 低下	エンドポイント	有意差
TNT La Rosa JC, 2005	正常コレステロール, 冠動脈疾患あり	4.9年	アトルバスタチン	24%	主要心血管イベント 22%減*1	有意
4D Wanner C, 2005	II型糖尿病, 透析	4年	アトルバスタチン	42%	心筋梗塞・脳梗塞など*2	なし
ASPEN Knopp RH, 2006	II型糖尿病	4年	アトルバスタチン	29%	ハザード比 0.73-1.12	なし
CORONA Kjekshus J, 2007	心不全, 高齢者	2.7年	ロスバスタチン	45%	ハザード比 0.92	なし
ILLUMINATE Barter PJ, 2007	高リスク群	1年	アトルバスタチン ± CETP 阻害薬 (torcetrapib)	LDL/ HDL 比 ↓	総死亡率上昇	第三相で 中断
GISSI-FH GISSI-FH, 2008	FH および心不全患者, 18歳以上	3.9年	ロスバスタチン	-	心疾患死亡 RR=1.00	なし
SEAS Rossebo AB, 2008	冠動脈狭窄症	4.35年	シンバスタチン+エ ゼチミブ <small>対 Placebo</small>	-	ハザード比 0.96 発癌 ↑	なし
JUPITER Ridker PM, 2008	正常コレステロール 値, 高 CRP 値	1.9年	ロスバスタチン	-	合併症 50%減*3	有意
ENHANCE Kastelein JJ, 2008	FH n=720	2年	シンバスタチン± エゼチミブ	27%	内膜-中膜厚	なし
SEARCH SEARCH, 2010	心筋梗塞	6.7年	シンバスタチン	-	主要血管イベント	なし

*1、肝機能障害が6倍増えている。女性ではがん死が3倍以上増えたため、総死亡率には全く差がなかった（Wenger et al, Heart 2008）； *2、致死性脳卒中の相対危険度は2.03； *3、エンドポイントの変更、介入期間の短縮、常識的でない死亡率、矛盾するデータなど、多くの問題があり、さらに、心血管死に差

はない。(de Lorgeril M ら、2010)。FH は家族性高コレステロール血症。

そこで 2004 年以降の臨床試験結果に基づき、“糖尿病、心不全、家族性高コレステロール血症 (FH)、腎症、冠動脈狭窄などの危険因子をもつ対象者群に対して、スタチン類は心疾患予防に対する有効性を示さない”、というのが、我々の判断である。これ以前の企業を中心とした臨床試験の結果およびそれらを含むメタ解析の結果は、スタチン類の有効性を示したものであるとは認めがたい(長寿 GL)。なお、FH に関しては、スタチンを使用すると頸動脈の内皮・中皮の肥厚 (IMT) が減るとの報告がいくつか出ているが、薬剤による IMT の減少は、その後の臨床的アウトカムを全く反映ないことが最近発表されている (Costanzo P, J Am Coll Cardiol 2010)。

上記の我々の判断を検討していただきたい。もし同意できるなら、上述の各種危険因子(斜体部)をもつ患者に対してコレステロール低下医療を妥当とする余地は極めて限られているといえる。

【第二項目】

J-CLEAR は「高コレステロール血症が動脈硬化性疾患の危険因子であることは、多くの疫学調査により確認されている」としている。実際、動脈硬化予防 GL は国連 WHO、米国 NIH(ATPⅢ、NCEP)などのガイドラインとも整合性があり、コレステロール値は“低ければ低いほどよい”とする立場に立っている。しかし長寿 GL では、“この結論に合わない多くの論文や事実が無視されてきたこと、これらを考慮に入れると、低ければ低いほどよいとする動脈硬化予防 GL の結論が誤っている”、とした。

たとえば、端野・壮警町研究は動脈硬化予防 GL に掲載・解説されているが、そこでは、“コレステロール値と心疾患死亡率の間に正の相関は認められなかった”という事実が隠蔽されている。また、コレステロール値の心疾患に対する相対危険度は加齢とともに小さくなること、40～50 歳以上の一般集団、とくにより高齢の一般集団では、高コレステロール値は心疾患の危険因子となっていないことを示す多くの論文が報告されているが(長寿 GL および Okuyama H et al, Prevention of Coronary Heart Disease, Karger, 2007 に収録)、国連 WHO ガイドラインや動脈硬化予防 GL ではこれらが無視しているか、あるいは結論の分かれている論文の一方しか引用していない。

これら無視されている数々の論文を精査・評価すれば、J-CLEAR による「高コレステロール血症が動脈硬化性疾患の危険因子であることは、多くの疫学調査により確認されている」との判断がかなり怪しくなる。無視された部分の精査が必要ではないか。

【第三項目】

長寿 GL は、“コレステロールの基準値を根拠のない低い値に設定し、コレステロール低下医療への道を開いてきた動脈硬化予防 GL” の誤りを指摘したと考えている。これに対し J-CLEAR は、“実地臨床家のみならず一般国民に混乱をもたらすもの”であるとしている。スタチン類については多くの危険因子をもつ人に対して心疾患予防効果が認められないとする 2004 年以降の結果が多数ある(表 1)。さらに、わが国で公表されている副作用のほか、発癌作用、脳機能障害（認知障害、睡眠障害、性欲減退、鬱症状）、多発性神経症などの重大な副作用の問題がある（長寿 GL）。これらを考慮に入れた上で、医療の場の混乱を避けることと健康長寿を確保することのどちらに重点をおくのか、J-CLEAR はその立場を明らかにしていただきたい。長寿 GL 策定委員会の一部のメンバーは、日本動脈硬化学会がガイドライン（案）を提出したときからコレステロール低下医療の問題点を指摘してきたが（2001 年）、対応がなされないまま 2002 年版、2004 年版、2007 年版が公表されて現在に至っている。長寿 GL は健康長寿を最重要視する立場に立っており、スタチン類が多くの危険因子をもつ対象者に対して心疾患予防に有効でないことが明らかになった今、“過ちでは改むるに憚る事なかれ”の考えを支持している。

以下に、J-CLEAR の示した見解の項目ごとに我々の見解を示し、最後に J-CLEAR の見解に含まれなかった“脂質栄養の方向転換の必要性”を指摘する。

1. 高コレステロール血症が動脈硬化性疾患の危険因子であることは多くの疫学研究によって確認されているが①、発症リスクに性差がある②という認識が国民に浸透していない印象がある。女性では男性よりも動脈硬化性疾患の発症リスクが低く、とくに心血管リスクの上昇する閉経後においても約 10 年は動脈硬化性疾患が発生しにくいとされる。これらのことから男女別の基準値、とくに女性の更年期以前と以降の基準値を提示して、国民、一般医家に啓発する必要がある。

① この記述は間違いである（上記、第二項目）。高コレステロール値と心疾患の間に高い正の相関が示されている集団もあるが、相関のない集団、負の相関がみられる集団など、多様である。動脈硬化予防 GL では、正の相関を示す場合のみが引用されており、相関の見られない報告が無視あるいは見過ごされている。これら無視されてきた疫学研究を含めて解析した結果、長寿 GL が生まれた。

② J-CLEAR が性差を考慮に入れるべきであるとしている点は評価できる。最近、わが国で EU 新法に沿わない形の臨床試験の結果が発表され、女性に有効であったとしているが、その論文の問題点についても長寿 GL で解説した。女性にコレステロール低下医療を行うことのメリットを示すデータは見当たらない。

もう一つの危険因子とされているものに年齢がある。動脈硬化予防 GL では加齢を一つの危険因子とし、コレステロールの基準値を低く設定している。これに対し、長寿 GL では“加齢とともに血清コレステロールの心疾患に対する相対危険度が低下する”ことを重視し、“国内外を問わず、40~50 歳以上の一般集団、とくにより高齢の一般集団では、コレステロール低下医療は必要でないばかりか、有害である”としている（医師の合理的な判断による特別なケースを除く）。“年齢”の因子は比較的短命の家族性高コレステロール血症との関わりからも無視できず、J-CLEAR の見解の中で年齢因子がコメントされていないことに、驚きを隠せない。

なお、家族性高コレステロール血症など、遺伝因子を持つ人のスクリーニングとして、日本総合健診医学会の性別、年齢別コレステロール値、TG（トリアシルグリセロール）値が参考となる（長寿 GL、添付資料）。

2. また、血液中のコレステロール値をどのレベルまで下げると心筋梗塞などの動脈硬化性疾患のリスクが低下し発症を予防できるかについては、個々が有している危険因子や動脈硬化性疾患の既往の有無によっても大きく異なる^③。動脈硬化性疾患の予防にはコレステロール値は低いほどよい、とする研究者の主な根拠は、高血圧や糖尿病など冠動脈疾患のリスクの高い症例や、すでに狭心症などの既往のある症例での二次予防に対する治療介入研究に基づいている。しかしその結果をリスクの低い一般住民にまで敷衍することはできない。したがって一次予防と二次予防の管理目標の違い、一次予防のなかでも脂質異常症以外の危険因子の有無と多寡などによって、治療開始基準と目標値は異なるということを、臨床医に広く認識させるべきである。

③ 2004 年以前の介入試験で EU 新規制に準拠していない臨床試験の結果およびそれらを含むメタ解析の結果を根拠として使うことはできない。

各種危険因子を持つ人に対しても、コレステロール低下医療が効果を示さなかったこと（二次予防に無効）は、上述（第一項目）の通りである。動脈硬化予防 GL の危険因子を考慮に入れたコレステロール基準値は根拠が崩れ、むしろ危険なものとなっている。J-CLEAR が動脈硬化予防 GL の根拠とする論文を鵜呑みにすることなく、利益相反（COI）関係、EU 新規制にそったものであるかどうか、2004 年以降の結果との整合性などを考慮に入れて再評価することを求める。コレステロール低下医療を行う場合は、その合理的根拠が問われる時代となった。

一次予防においてはとくに、コレステロール低下医療を含める根拠は失われた。総コレステロール値であれ LDL コレステロール値であれ、40~50 歳以上、とくにより高齢の一般

集団では、コレステロール値の高い群の総死亡率が低いからである（長寿 GL）。

3. 一方「コレステロール値は高めが長生き」と主張するグループの見解は、主に一般住民で一部の調査結果を根拠にしている。しかし一般住民の追跡調査では、慢性肝疾患などの消耗性疾患や虚弱体質といった住民の除外補正が十分行われていないために、コレステロール値の低い例が死亡するという統計成績になった可能性がある。したがってその結果から、一概にコレステロール値が高い方が長寿であると結論づけることはきわめて危険である④。むしろ当機構としては、高リスク症例や心血管既往例が脂質異常症の治療を放棄することで、心血管発症リスクや死亡リスクが非常に高くなることを憂慮する。また日本人では、総コレステロール値が低い高血圧例では脳出血の発症リスクが高いという成績も示されていることから、厳格な血圧管理による脳出血予防も重要となる⑤。

④ 一般集団で低コレステロール値群の総死亡率が高い原因の一つとして、肝疾患などをもつ人が低コレステロール値群に多い結果を反映している可能性は否定できない。しかし、隠れた疾患で低コレステロールになっているとしても、低コレステロールに注意する必要があることに違いはない。また、総死亡率に影響を与える因子としては、癌、脳卒中、呼吸器系疾患がより重要であり、これらの死亡率は低コレステロール値群で高くなる（長寿 GL）。またわが国で行われたスタチンの臨床試験（J-LIT）の結果、投与後のコレステロール値の低い群ほど癌死亡率と総死亡率が上がっている（長寿 GL、図 17）。これらは、“低ければ低いほどよい”とする動脈硬化予防 GL を支持していない。また、コレステロール基準値を異常に低い値に設定し、コレステロール低下医療への道を開いている動脈硬化予防 GL を支持していない。

⑤ 高血圧と喫煙を除く各種危険因子については、上述した通り（第一項目）、コレステロール低下医療は有効ではなかった（表 1）。喫煙については、危険因子として異論はない。高血圧の検討は別の機会に述べたい。

4. 脂質異常症の基準値を一律に LDL コレステロール値 140mg/dL 以上とすることは、被験者をラベリングすることで不要な治療を促す要因となりかねないことから好ましくなく、当機構としては性差を考慮し、なおかつ治療必要性あるいは管理基準と整合性のある診断基準が必要と考える。具体的には特定健診結果表において、受診勧奨判定値を男女一律に LDL コレステロール値 140mg/dL 以上としていることは、判定医師の判断や受診者の疾病認識において誤解を招きやすい。

われわれは、これを正しい判断であると考え。年齢、性、遺伝因子（家族性高コレステロール血症やリポ蛋白リパーゼ欠損など）を考慮に入れ、表1の結果を含めたガイドラインが求められている。長寿GLは、これを示したつもりである。

5. 動脈硬化性疾患発症のリスクはコレステロール値のみでなく、高血圧、糖尿病、喫煙、家族歴などの他の危険因子や動脈硬化性疾患の既往も考慮したトータルな生活習慣病の管理が重要であると考え。したがって高コレステロール血症の治療開始基準や到達目標値は、他の危険因子の存在や、心筋梗塞、脳卒中などの既往の有無などで層別化した管理基準をいっそうわかりやすい形で示し、一般医家と国民への普及啓発が望まれる⑥。

⑥ J-CLEARの現時点での見解では、各種危険因子を考慮し、到達目標値をわかりやすい形で示すことを条件に、コレステロール低下医療を支持しているように見える。しかし、長寿GLでは、2004年以降のEU新規制にそう臨床試験と疫学調査に基づき、上述のいわゆる危険因子をもつ場合にも、コレステロール低下医療は不適切であるとしている。ただし、すべての場合を否定したものではなく、“医師の合理的判断による特別なケース”を除外している。医師は、スタチンあるいは他の高脂血症薬との併用でコレステロール低下をめざす治療を行うときは、合理的な根拠をもっていることが求められている。

J-CLEARの見解、日本動脈硬化学会理事長声明（2010.10.14）に含まれなかった“脂質栄養の方向転換の必要性”

わが国ではチーム医療の進展が多く現場で遅れており、薬や栄養に関する新しい情報がチームリーダーに届きにくい現状である。一方、薬や栄養に関する情報を提供する側は、WHOやNIH(ATPⅢ)のようないわゆる権威のある機関から発信される情報を鵜呑みにしがちである。

心疾患予防に関する大規模な多因子介入試験が、これまでに欧米で二種類行われた。一つはコレステロール仮説に基づく“動物性脂肪とコレステロールの摂取を減らし、高リノール酸植物油の摂取を増やす”というものであった(1980年代前後)。これはむしろ心疾患や総死亡率を上げる危険なものであった(長寿GL)。もう一つは総脂肪摂取量を減らし、穀類、野菜、果物の摂取を増やすというものであった。後者は2006年頃より結果が公表されており、心疾患のほか癌や脳卒中を抑えるという点でも、完全な失敗

であった。米英では、現在に至るも心疾患予防に成功しておらず、このような仮説に基づく脂質栄養を勧めるべきではない。

一方、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、コレステロールなどの摂取が多い群の脳卒中（出血性、血栓性）死亡率が低く（日本、米国）、コレステロール仮説に基づく脂質栄養指針の方向転換が必要とされている。そして、巨額の経費をかけて失敗に終わった上述の欧米での介入試験で欠けている視点は、“ ω 6系脂肪酸の摂取を減らし、 ω 3系を増やす”ことである。現在脂質栄養学の分野では、動物性脂肪やコレステロールの安全性が確認され、植物油の摂取過剰の危険性が憂慮されている（長寿GL）。

これら長寿GLで示された心疾患予防の新しい脂質栄養については、介入試験による証明は少ないが、これを支持する疫学研究は多い。J-CLEARはこれらを見做ることなく、エビデンスを吟味して見解を出していただきたい。

以上