

日本老年医学会
高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015
研究代表者 秋下雅弘先生

拝啓

今般、ガイドライン改訂にあたってストップ医薬品とスタート医薬品の候補を明確に示されたことは、国民の健康増進に大きく貢献すると考え、その勇断に心から敬意を表します。

ただし「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015、脂質異常症」につきましては、私どもは異なる見解を公表してきました。

幸い、貴会よりパブリックコメントが募集されておりますので、それに沿って私どものコメントを送らせていただきますので、よろしくご検討ください。

なお、私どもは従来通りこのコメントを公表させていただく場合がございますので、よろしくご了承ください。

敬具

平成 27 年 4 月 18 日

奥山治美、 名古屋市立大学名誉教授、<okuyamah@kinjo-u.ac.jp>
浜崎智仁 富山大学名誉教授、<hamazaki@inm.u-toyama.ac.jp>
大櫛陽一 東海大学名誉教授、<oogushi.youichi@gmail.com>
浜 六郎 NPO 医薬ビジランスセンター（薬のチェック）代表 <gec00724@nifty.com>

「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015、脂質異常症」の ストップ薬物、スタート薬物についてのコメント・提言

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015、脂質異常症では、「スタチンは心血管イベント発症リスクを低下させ、糖尿病の新規発症リスクより心血管イベントを抑制するベネフィットが上回る」とし、スタチン剤の使用を強く推奨している。その根拠として Roberts ら¹⁾、および Baigent ら²⁾によるメタ解析の論文をあげている。

しかしこれらのメタ解析については 2004 年以前(主として 1990 年代)の論文を含んでおり、科学的エビデンスとしては避けられない重要な問題を含んでいる(下記 II で説明)。これらに沿ってスタチン剤を推奨することは、高齢者の健康をそこなう危険性が極めて高いと考えられる。我々は、これまでに公表してきたガイドライン等³⁻⁵⁾およびその後集積したエビデンスに基づき、「スタチン類は STOP 薬物として、高齢者への使用中止を強く推奨すべきである」と提言する。

コメント・提言の根拠

I. コレステロールおよびその低下治療に関する最近のガイドライン

行政レベルで採択されているコレステロールおよびその低下医療に関する最近のガイドラインの変更点について要点を抜粋した。

1. 2015 年 米国農務省・健康福祉省 コレステロールの摂取制限廃止
(Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee)
2. 2014 年 日本厚生労働省 コレステロールの摂取制限を廃止
(日本人の食事摂取基準 2015 年版 策定検討会報告書)
3. 2013 年 米国心臓病学会／米国心臓協会, 国立心肺血液研究所 コレステロール低下目標値の廃止 (Circulation online. 2013;111:2 doi10.1161)
4. 2011 年 英国ガイドライン COCHRANE : 低リスク者*に対してコレステロール低下剤を出さないよう注意を喚起 (Cochrane Ebrahim S : Statins for the primary prevention of cardiovascular disease 2011)
*, 日本人では低リスク者に相当するのは、男性 96.1%、女性 99.8% (大櫛陽一 : 性差と医療 2005;2:1221)

上記以前のガイドライン

1. 米国政府委員会 NCEP ATP は 2004 年を最後にコレステロール予防治療ガイドラインの作成を中止していた(2013 年改訂の上記 3. に基づく)。
2. NCEP ATP III で、高齢者でのコレステロール高値による心血管系リスクは少ないとき

れていた。

* 総コレステロール値が 280mg/dl 以上のリスク得点

男性 20～39 歳：11 点、70～79 歳：1 点

女性 20～39 歳：13 点、70～79 歳：2 点

なお、10 点の重みは女性が男性の 6 分の 1

(NCEP ATP III Circulation 2002; 106:3143-3421 Table III.1-5, 1-6)

わが国では日本動脈硬化学会と関連する 10 医学会がコレステロールとコレステロール低下医療に関するガイドラインを公表してきた。

日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」2007 年版、2012 年版

これに基づき現在に至るまで医療界は、「背景リスク因子に応じてコレステロール上限値を決め、それ以下に保つ医療」を推進してきた。

これに対し日本脂質栄養学会および関連団体はこれらの問題点を指摘し、コレステロール低下医療の危険性を強調するガイドラインを公表してきた。

日本脂質栄養学会監修「長寿のためのコレステロールガイドライン 2010 年」

同 「作用メカニズムから見たコレステロール低下医療の危険性、2014 年」

このような背景のもとに、今回の「コメント・提言」の主点を以下に説明する。

II. 高コレステロール値の心血管イベントに及ぼす危険度は加齢とともに小さくなり、50 歳以上の一般集団、とくにそれ以上の高齢者では、高コレステロール値が心血管イベントのリスクとなっていないことを示す多くの報告がある

多くの観察研究については別にまとめたが³⁻⁵⁾、そのうちの大規模な研究結果を表 1 に示す⁶⁾。加齢とともに高コレステロール値の冠疾患死亡率に対する相対危険度は小さくなり、高齢者では両者の間に正相関は認められず、負の相関を示すものもある^{5,6)}。また一般集団 (Ulmer ら, Anderson ら, 表 1) にくらべて初めに高脂血症などで選抜した MRFIT 研究では、相対危険度が大きくなっている。

相対危険度が調査集団により変動することについて日本動脈硬化学会などは無視しているが⁷⁾、我々は「集団あるいは亜集団中の家族性高コレステロール血症など遺伝因子をもつ人の割合が相対危険度の変動をもたらす主因である」と解釈している³⁻⁶⁾。

表 1 のうち PSC 研究は 61 報のメタ解析の結果であり⁸⁾、日本動脈硬化学会はこれを信頼性が高いものとして引用している。しかし、① 61 報のすべてが公表されているわけではない、② 高齢者群でも他の報告には見られないような異常に大きい相対危険度 (2 以上) が示されている、③ 企業からの巨額の寄付金により運営されているオックスフォード大

学の CTSU (Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit) からの報告であり、我々は信頼性の観点からこれメタ解析の結果(表 1、第一列)をガイドラインの基礎として採択していない³⁻⁶⁾。

この PSC 研究の 61 報のうち、多くは公表されていない。日本からの報告もリストに載っているが、そのうち最大規模のものは国鉄職員に関するものである⁹⁾。しかし、この研究の対象者の年齢は 40-55 歳であり、虚血性心疾患死亡数は 19 例と少なく、PSC 研究の報告に対応する年齢 (40-80 歳代) —コレステロール値—死亡率の関係は調べられていない。欧米でも CTSU の責任者に送った質問状に回答がないことなどが問題視されている。

CTSU からは降圧剤についても類似のメタ解析の結果が報告されているが、利益相反がクリアされていないグループによる報告であることに鑑み、報告内容については慎重な評価が求められている。

表 1 総コレステロール値の冠疾患死亡率に対する相対危険度—加齢との関係⁶⁾

PSC 研究 (CTSU) の報告する相対危険度 (70~80 歳代でも ≥ 2) は他に類を見ない異常な値であり⁸⁾、信頼性に問題がある。*、この亜集団 (20-50 歳) の冠疾患死亡数は極めて少なく (1, 2 例)、この数値は統計的に有意なものではない。

年齢グループ	オックスフォード PSC 研究 (61報のメタ分析) 40-89 歳 11.6 百万 人・年	米国 MRFIT 研究 35-57 歳 8 百万 人・年	米国フランシス研究 31-65 歳 0.13 百万 人・年	オーストリア 研究 20-95 歳 2.2 百万 人・年	
				男性	女性
30代		4.9	1.6	1.3	10.2 *
40代	14.7	3.9	1.5		
50代	6.26	2.8	1.1	1.2	1.07
		2.1			
60代	3.28	2.1	1.2	1.1	0.70
70代	2.37				
80代	2.19				
対象者と文献	一般集団と記載 Prospective Studies Collaboration, 2007	選抜集団 Kannel, 1986	一般集団 Anderson, 1987	一般集団, Ulmer, 1993	

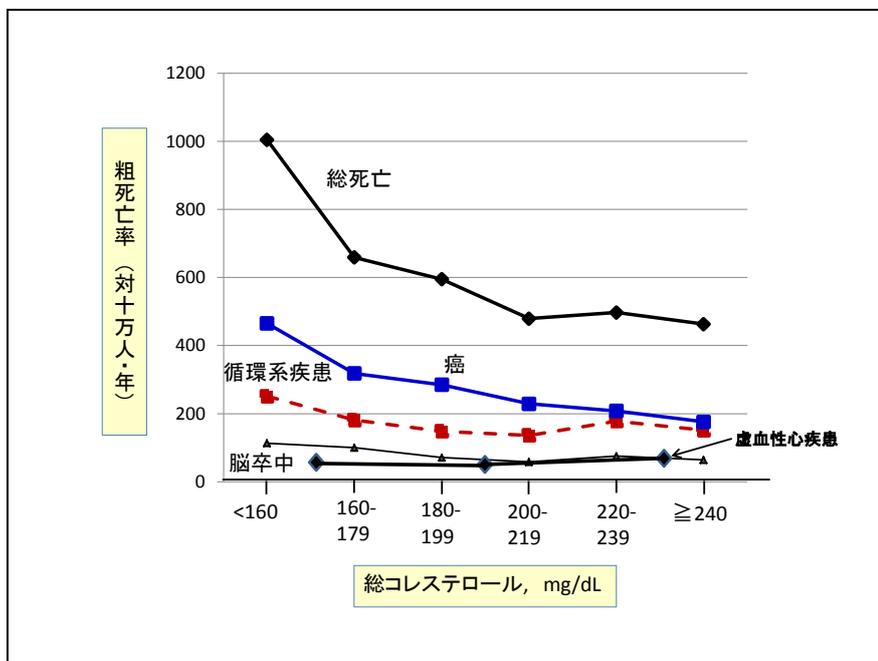
III. コレステロール値と癌や脳卒中の死亡率、そして総死亡率との間には負の相関が内外で認められており、高コレステロール値は長寿の指標となっている

これについては内外に多くの報告があり、別にまとめた³⁻⁶⁾。わが国での観察研究で規模

の大きい茨城健康研究の例を図 1 に示した¹⁰⁾。

図 1 茨城県民調査—総コレステロール値と死亡率の関係¹⁰⁾

県民（男女 96,664 名、40-79 歳）を平均 5 年 2 か月追跡した結果。



伊勢原市民（男女 21,931 名、平均 61-64 歳）を 11 年追跡し、死因別に LDL-C 値との相関を調べた結果も、本質的に茨城県民の結果と同じであった¹¹⁾。この伊勢原市民の調査結果は、別に詳述した⁴⁻⁶⁾。

米国における高齢者に限った観察研究の結果を図 2 に示した¹²⁾。TC 値で示しても LDL-C 値で示しても、これらの値が高い群の方が、総死亡率は低かった。

わが国でも最近、福岡県高齢者(85 歳)の追跡調査の結果が報告され、総コレステロール (TC) 値あるいは LDL-C 値が高い群ほど、総死亡率が低いことが示された (図 3)¹³⁾。

総死亡率が最も重要なエンドポイントであるという観点から、これらの結果(図 1—図 3)は、高齢者に対するコレステロール低下療法の必要性はとくに厳しく検討されなければならないことを示している。

図 2 痴呆でない高齢者の血漿脂質値と総死亡率との関係¹²⁾

米国の 65-98 歳で国民医療保険受療者のうち、痴呆でない人 2,277 名を平均 3.2±2.5 年追跡した。死亡は 291 例であった。

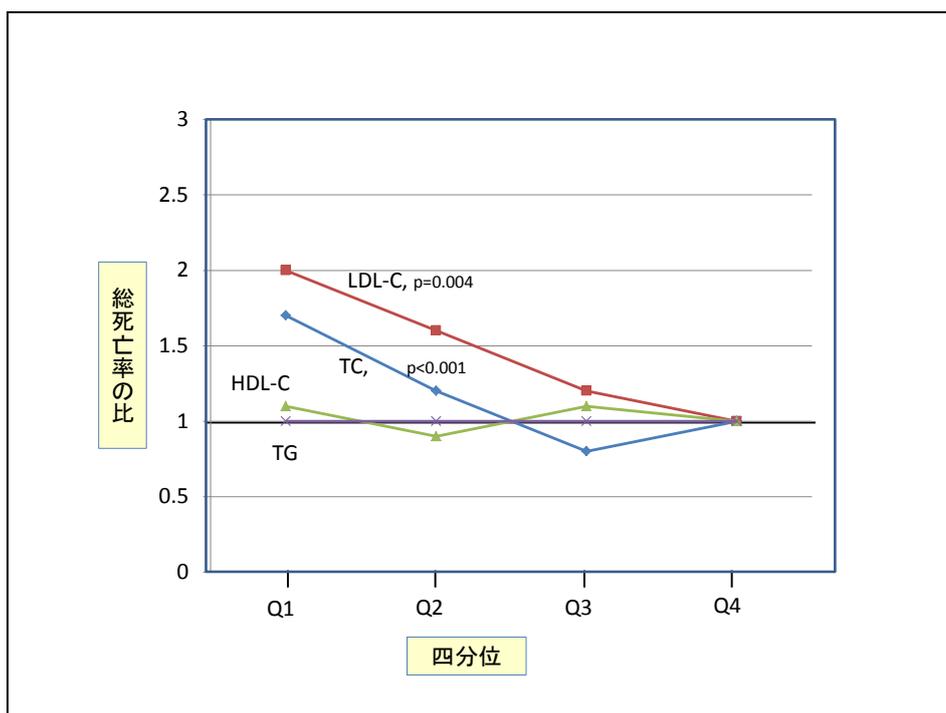
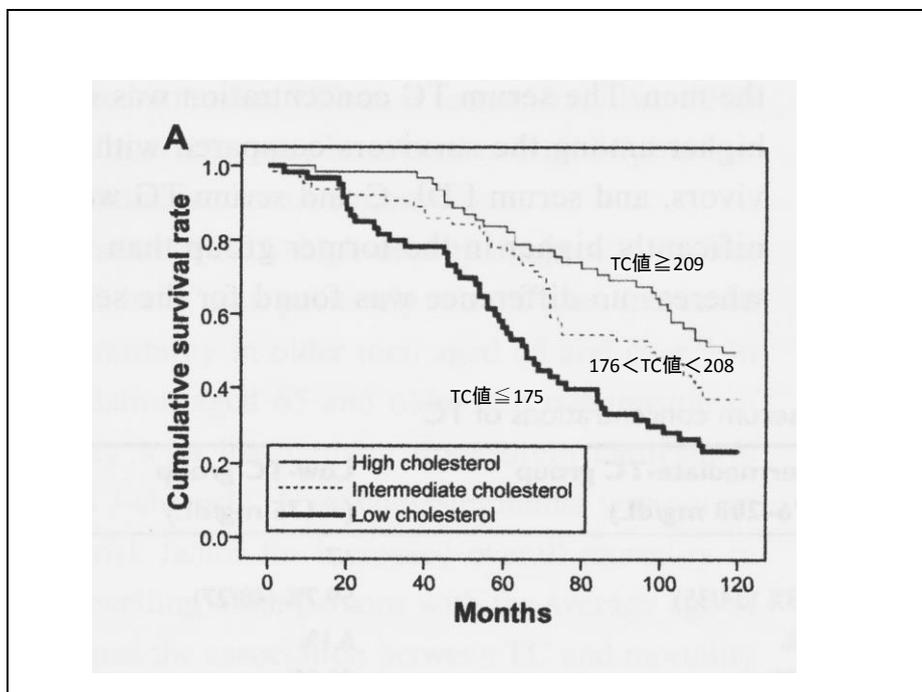


図3 福岡高齢者の追跡調査—コレステロール値と総死亡率¹³⁾

福岡県民85歳、207名を10年追跡し、120例の死亡があった。LDL-C値を用いても同じ結論であった。



因果の逆転論は否定されている

「低コレステロール値群の総死亡率が高いのは、この群に肝疾患、癌などの人が集まっ

ている結果であって、薬でコレステロール値を下げると総死亡率は上がらない」という批判が、「長寿のためのコレステロールガイドライン、2010年」に向けられた。しかし、

- ① 観察の最初の1年あるいは数年の結果を除外しても、同じ結論が得られる、
 - ② 低 LDL-C 値が肝炎や発がんの原因となる機構が明らかにされ、薬で LDL-C 値を下げても発癌や総死亡率が上がる、
- 等が明らかにされ、因果の逆転論は否定された^{14,15)}。

このように、40～50歳以上の一般集団では高コレステロール値が長寿の指標となっており³⁻⁶⁾、高齢者はとくに、コレステロール低下医療の対象とならないことを示している。

IV. スタチン剤の心血管イベント抑制効果については、「臨床試験に関する罰則付きの新規制」が欧州連合（EU）で発効した2004年の前後で、評価が激変した

1990年代には、スタチン剤は LDL 値を有意に下げ、かつ心血管イベントを3割ほど抑えたという論文が、著名な医学誌に多く掲載された。それらの結果から、「コレステロール値は低ければ低いほどよい」という理解が生まれた（図4）。しかし企業中心の臨床研究論文には、不実記載や隠ぺいなど多くの問題を含んでいることが医学誌上で公然と議論されるようになり、臨床試験に関する罰則付きの新規制が EU で作られた。そしてこれ以降におこなわれたスタチン剤についての信頼性の高い RCT 試験ではすべて、スタチン剤は有意な心血管イベント抑制効果を示さなかった、と報告された（図5）⁴⁻⁶⁾。

図4 スタチンの冠疾患予防効果：2004年以前(主に1990年代)の報告
「低ければ低いほど良い」説の根拠として使われてきた。

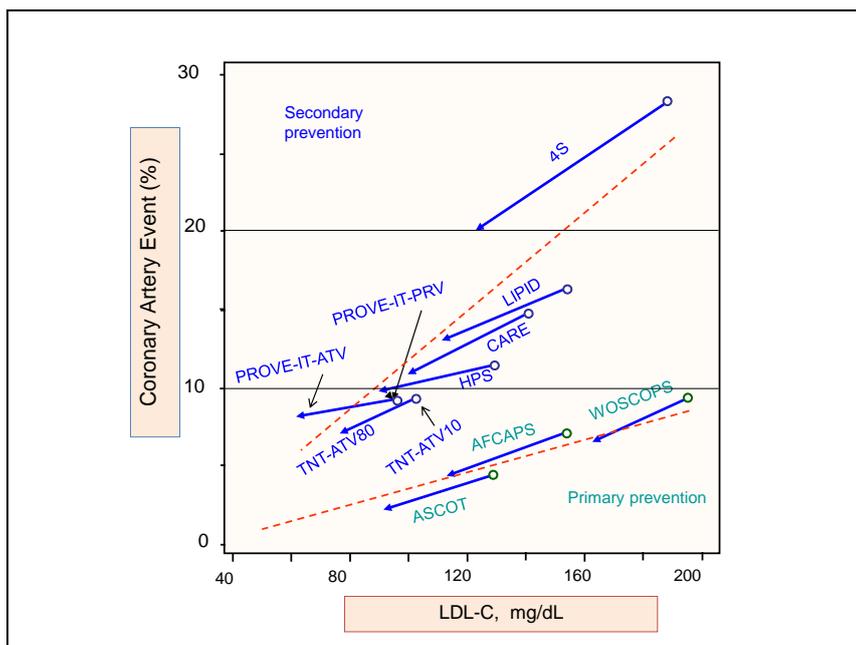
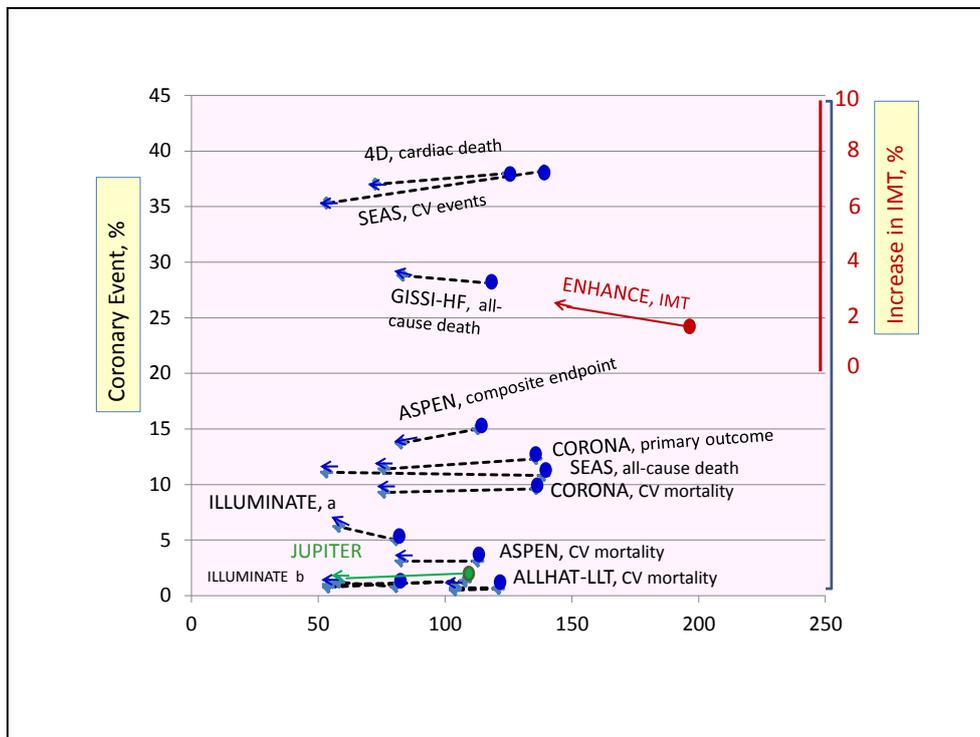


図5 スタチンの冠疾患予防効果：2004年以降の報告



これらの中で JUPITER 研究のみは、コレステロール値が正常で CRP 値の高い人が対象であり、ロスバスタチンの有効性を報告した。しかし記載数値に矛盾と常識外のものがあり、我々を含め複数の批判が公表されている^{16,17)}。そして数値的な根拠を示すことなく、研究を短期間で中止している。さらにこの研究で有効であったとされるロスバスタチンは、CORONA 研究および GISSI-HF 研究で有効性が否定されている(表 2、添付)。

オックスフォード大の CTSU からスタチンの有効性を示すメタ解析の論文が公表されているが¹⁸⁾、上述のような理由で信頼性の高いものとしては採択しがたい。

一方わが国では、RCT 研究の一つとして MEGA study が発表されているが¹⁹⁾、多くの問題があり信頼性の高いものとしては採択できない^{4,5)}。

これらを除く 2004 年以降の規模の大きい RCT 試験ではすべて、「スタチンは LDL-C 値を下げるが、冠動脈心疾患予防には有意な有効性が認められなかった」という結果となった。

一方、スタチンと CETP 阻害剤の併用で LDL-C 値は下がり HDL-C 値は上がったが、併用群の総死亡率が有意に上がったため、臨床試験を中止せざるを得なくなった(ILLUMINATE 研究, 表 2)。このようにコレステロールの善玉、悪玉説は根拠を失って

おり、使うべきではない。

図 5 に対応する 2004 年以降の RCT 試験の結果を表 2 にまとめた。

表 2 2004 年以降のスタチンに関する RCT 試験 (巻末)

CETP, cholesterol ester transport protein; DM, diabetes mellitus type 2; CV, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction

** , rate/100 person-years; **, MI, stroke, arterial revascularization, hospitalization from angina or death from CV causes. ***, JUPITER trial is critically evaluated by de Lorgeril M et al.¹⁶⁾ and also by Serebruany VL¹⁷⁾. CTSU からの論文、Heart Protection Collaborative Group : BMC Med 2005; 3:6¹⁸⁾ は採択せず(説明は本文)。MEGA study¹⁹⁾は、わが国で行われたスタチン RCT 研究 (プラバスタチン vs. 食事指導群) で最大規模のものであるが、多くの問題があり^{4,5)}採択せず。*

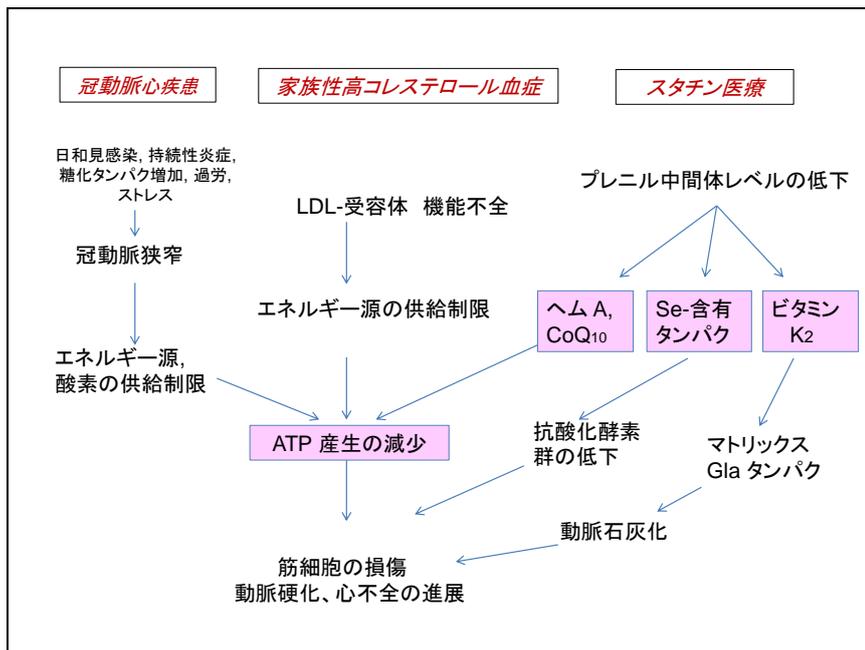
V. スタチンは糖尿病患者に対しても心血管イベント予防効果を示さないばかりか、糖尿病を新規発症させ、その生化学的な機構がほぼ明らかにされてきた

糖尿病の最も重要な合併症は虚血性心疾患であり、日本動脈硬化学会は糖尿病患者に対してより低い LDL-C 基準値を定め、スタチン療法へと導いている⁷⁾。米国でも (ACC/AHA Guideline 2013)、糖尿病患者に対しては無条件でスタチン療法を勧めている。

しかし、糖尿病—コレステロール値—冠疾患は相互に関連はしているが、それらの因果関係は明確ではない。実際、表 2 で示されているように、糖尿病患者に対してもスタチンの冠疾患予防効果は認められなかった (ASPEN 研究、4D 研究)。

一方、スタチンはコレステロールとコレステロール合成の中間体 (プレニル中間体) のレベルを低下させ、少なくとも六つの代謝経路を障害して糖尿病の新規発症 (1.5 倍前後) に導くことが明らかとなった (図 6)。より詳しいメカニズムは、別に説明したので省略する⁶⁾。

他方、スタチンには多様な有害事象が認められており、その多くが不可逆である (後述 VII)。このような観点から我々は、「**糖尿病患者にスタチン剤は禁忌である**」とする緊急提言を行った²⁰⁾。



家族性高コレステロール血症では LDL の運んできた栄養素(脂肪)が効率的に筋細胞に取り込まれず ATP 産生が低下する。そしてスタチン療法の場合は、①ミトコンドリアの電子伝達系が障害を受けて ATP 産生が低下し、②セレン含有タンパクの合成が抑制されて過酸化ストレスが上がり、③ビタミン K₂ 合成が障害されて動脈石灰化が促進される。詳細は別に説明した²¹⁾。

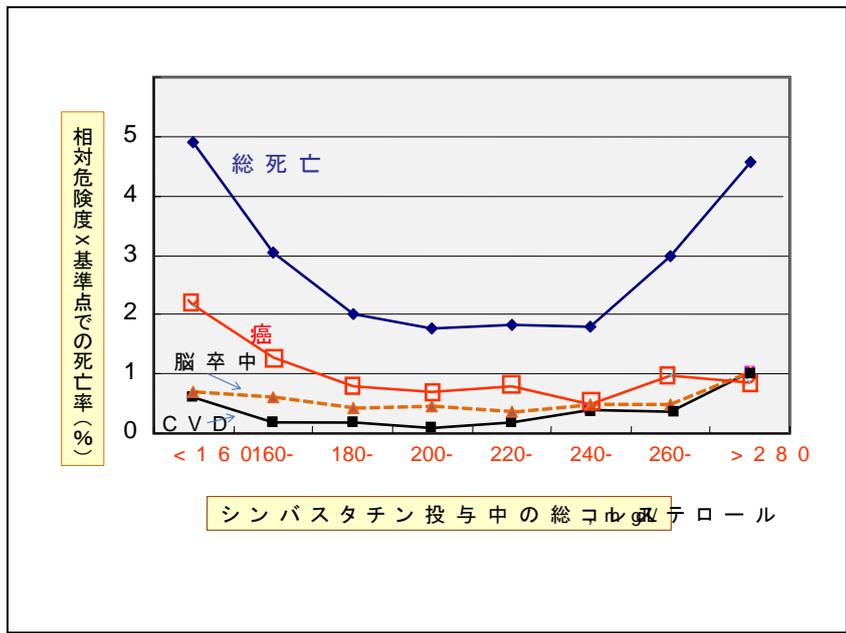
このような解釈の当否は別として、スタチンが動脈硬化、心不全を促進することを示す臨床報告がいくつかある。

日本脂質介入試験 (J-LIT)²²⁾

これは日本動脈硬化学会の主メンバーが中心になって行ったと思われる、わが国最初のシンバスタチンによる大規模介入試験である。当時、RCT 試験が最も信頼性の高い臨床研究であると考えられていたが (表 2)、コントロールなしの臨床試験として公表された。対象者はコレステロール値が 220 mg/dL 以上の人で家族性高コレステロール血症が 2.5% (一般集団では 0.2%前後) と多く含まれていた。図 8 の横軸は、低用量シンバスタチン投与後のコレステロール値である。

図 8 日本でされたタチンの最初の大規模な介入試験 (J-LIT) の結果

TC 値が 220 mg/dL 以上の 41,801 名 (35-70 歳) が 6 年間シンバスタチンで治療された²²⁾。原著者の多くが日本動脈硬化学会の関係者であった。TC 値が 220mg/dL から下がるにつれて、冠疾患、癌の死亡率、総死亡率が上がっている。縦軸は原報の相対危険度に基準点 (200mg/dL) での死亡率 (%) を乗じた数値で示した。CVD, 心血管疾患



J-LIT では対照群が設定されていないため、スタチンの有効性について結論は出ないが、コレステロール値が 220 mg/dL から下がるにつれて、心血管疾患をはじめ、脳卒中、癌の死亡率そして総死亡率が上がっている。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版ではこの結果がくりかえし引用され⁷⁾、そのガイドラインの根拠となっているがごとく記述されているが⁵⁾、それはほとんど虚偽とさえいえる。この論文は、スタチンでコレステロール値を大きく下げると総死亡率が上がることを明確に示したものと評価できる。

赤血球 GSH ペルオキシダーゼ活性と冠疾患イベントが逆相関を示す²³⁾

コレステロール生合成のプレニル中間体から作られるイソペンテニルアデニン²³⁾は微量元素セレン (Se) をタンパクに導入する tRNA の微量塩基である。スタチンにより Se 含有タンパク (複数) のレベルが低下するが、そのうちの一つ、GSH ペルオキシダーゼの活性(赤血球)が高いほど冠動脈イベントが少なく、イベント無しの生存期間が長い²³⁾。中国の黒竜江地方の風土病 (克山病) が Se 欠乏症であることが明らかとなったが、その主症状はうっ血性心不全であった。

このように、スタチンによる Se 含有タンパクの低下は、組織の過酸化障害をもたらし、心不全を促進するといえる。

スタチン使用者と非使用者の疾患発症率の比較—観察研究

米国退役軍人²⁴⁾あるいはデンマークの国勢調査²⁵⁾ では、スタチン使用者と非使用者の比較がなされている。結果についての原報の解釈には問題があるが、スタチン使用者の方

が非使用者に比べて、使用期間が延びるにつれてまた使用量が増えるにつれて、心血管疾患の発症率・死亡率が上がっている²⁰⁾。

冠動脈コンピューター断層撮影血管造影法 (CCTA) によるスタチンの評価²⁶⁾

CT法の技術の進展に伴い、組織のCa沈着や脂肪沈着についての評価がより精確にできるようになった。

冠疾患歴のない59±11歳の人を対象にスタチン使用者とスタチン非-使用者に分け、CCTAによる評価がなされた²⁶⁾。

CCTAで評価した冠動脈重症度はスタチン使用者群の方が重く、塞栓性の冠動脈血管の数もスタチン使用者の方が多かった(図9)。石灰化の有無にかかわらず、プラークの数はスタチン使用者の方が多かった(図10)。そして、LDL-C値とTC値が規定値未満になりあるいはHDL-C値が規定値以上になった人のプラーク数を比較すると、混合型プラークも石灰化プラークもともに、スタチン使用者群の方が多かった(図11)。

図9 冠動脈コンピューター断層撮影血管造影法 (CCTA) によるスタチンの評価²⁶⁾
冠疾患歴のない59±11歳の人。スタチン使用者と非-使用をCCTAで評価した。

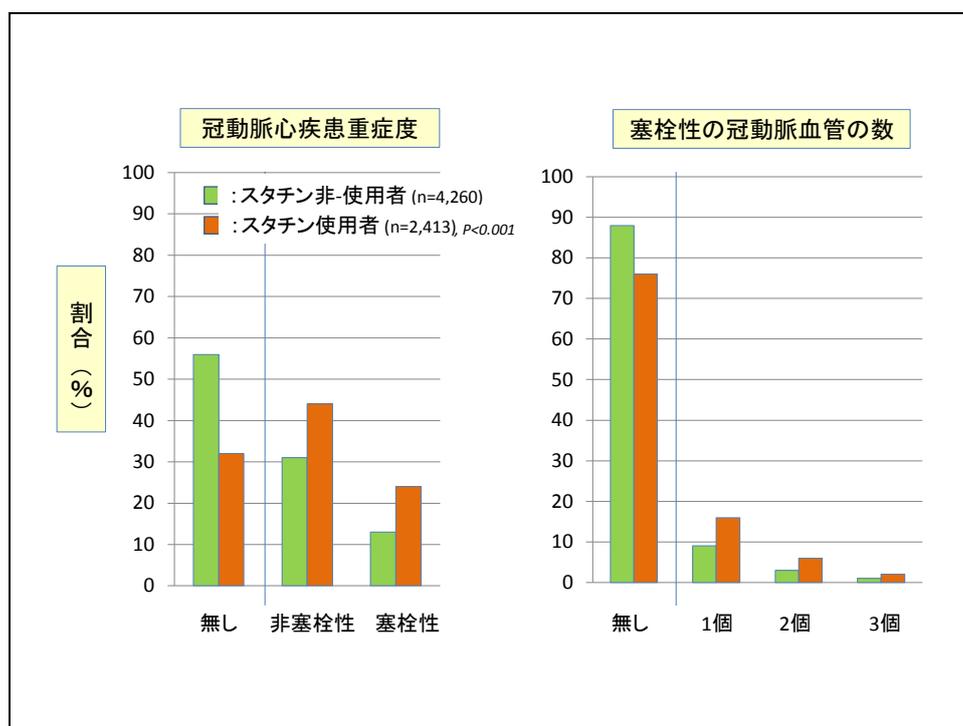


図 10 スタチン使用者と非-使用者の冠動脈プラーク石灰化の比較²⁶⁾

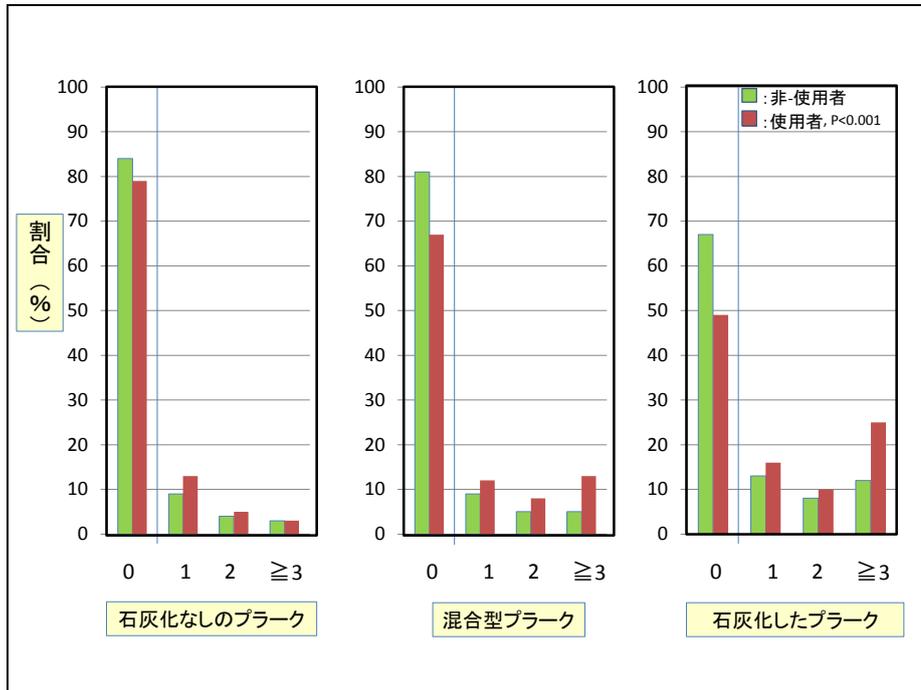
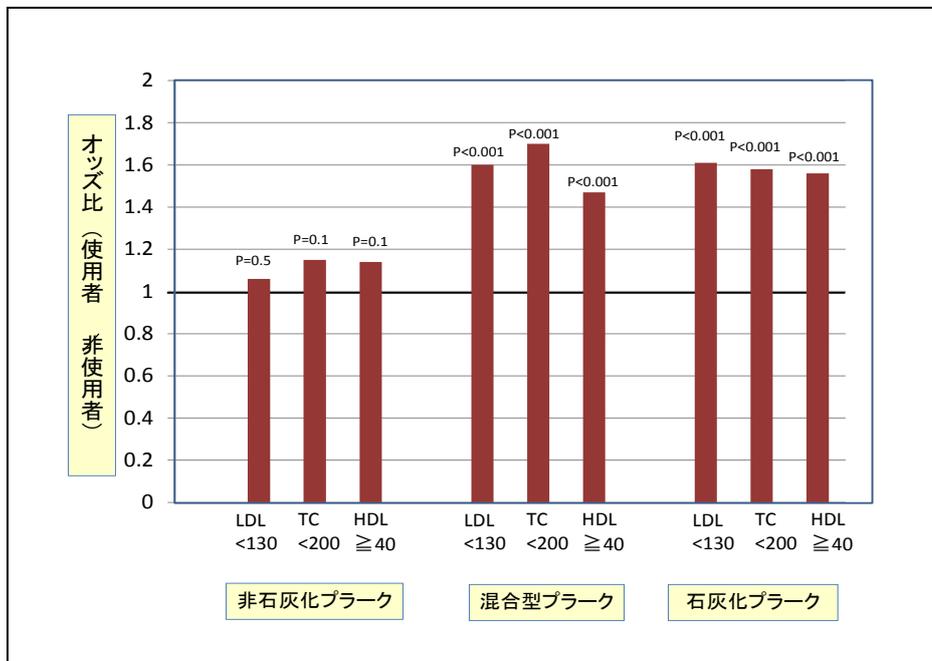


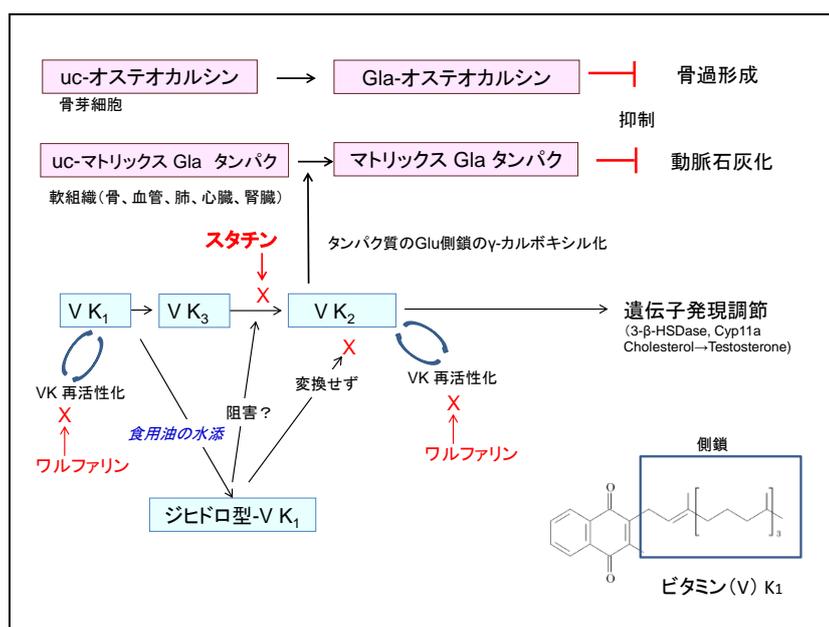
図 11 脂質管理が規定値に達した人での冠動脈石灰化—スタチン使用者と非-使用者の比較²⁶⁾



動脈の石灰化にビタミン K が関与しているが、ビタミン K₁ は植物油脂に多く含まれ現在の食環境でその摂取不足が問題になるとは思われない。ビタミン K₁ を摂取すると多くの組織で側鎖が外れてビタミン K₃ になり、次いでプレニル中間体に由来する側鎖が入ってビタミン K₂ となる (図 12)。

図 12 ビタミン K の作用と動脈石灰化—スタチン、ワルファリンの作用機構

uc, undercarboxylated



ビタミン K₂ は細胞間にあるマトリックス Gla タンパクを活性化 (γ-カルボキシル化) して Ca を結合し、動脈や血管の石灰化を抑えている。

ところがスタチンはビタミン K₂ の合成を抑え、マトリックス Gla タンパクの活性化を抑え、動脈石灰化を促進する。一方、ワルファリンは血栓性疾患の予防に使われるが、ビタミン K の再活性化を抑えて血液凝固タンパクの活性を抑える。しかし長期に使うとマトリックス Gla タンパク活性化の抑制を介して、動脈石灰化を促進する。

直接の関係は不詳であるが、植物油脂のうちカノーラ菜種油や水添植物油は腎障害、血小板数の減少を介して脳出血を促進させる²⁷⁾。さらにビタミン K₂ 代謝の障害を介して動脈石灰化を促進する可能性が報告されている²⁸⁾。植物油脂の摂取が過去半世紀の間に 2 倍以上に増えビタミン K₁ 摂取量も増えているが、ビタミン K₂ 作用が植物油脂の未同定成分により障害を受けている可能性が示されている。

これと関連して、ビタミン K の摂取量と冠疾患死亡率、総死亡率、動脈石灰化の関連が評価されたロッテルダム研究が興味深い²⁹⁾。心筋梗塞の病歴はなく、コレステロール低下剤を使用していない 55 歳以上の男女が対象者であった。ビタミン K₁ の摂取量と冠疾患死

亡率には相関は認められなかったが、ビタミン K₂の摂取量が多い群ほど冠疾患死亡率と総死亡率が低く（図 13）、動脈石灰化の程度が低かった（図 14）²⁹⁾。7.2 年（mean）の追跡期間中のスタチン使用状態の変化は不明であるが、スタチン使用と植物油脂の摂取増がかかわっている可能性は否定できない。

図 13 摂取メナキノン（ビタミン K₂）と冠動脈心疾患死亡率、総死亡率との関係（The Rotterdam Study）²⁹⁾

オランダ人（男女 4,807 名、55 歳以上、スタチン使用無し、MI 歴なし）を 7.2 年(mean)追跡。

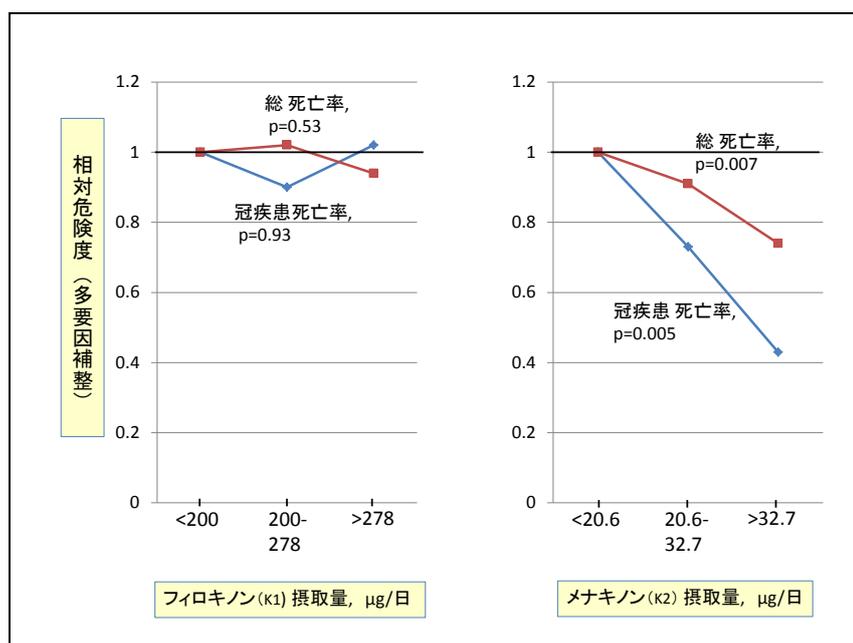
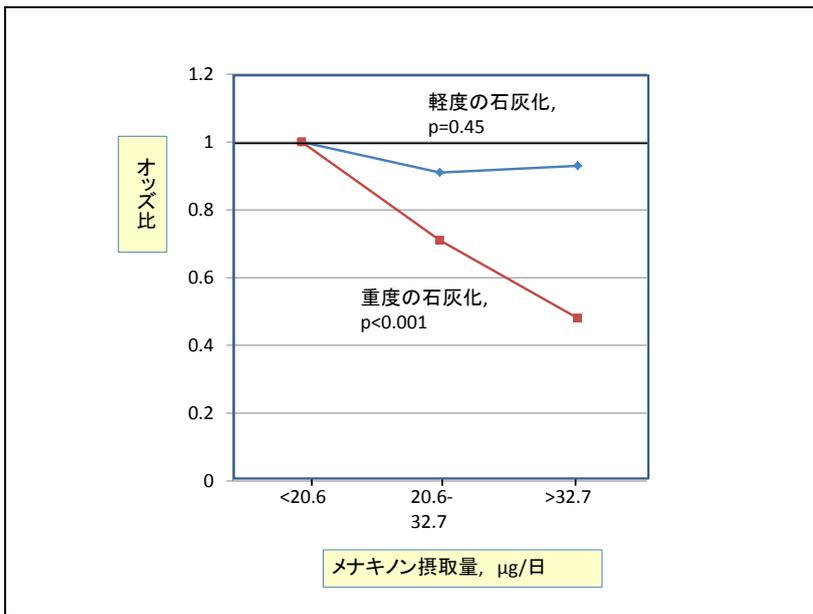


図 14 摂取メナキノン（ビタミン K₂）と冠動脈石灰化との関係²⁹⁾



以上のように、スタチンがビタミン K₂ 合成を抑え、マトリックス Gla タンパクの活性化を障害して動脈石灰化をひきおこす過程が薬理的に説明できるようになり、臨床的にも CCTA 法による冠動脈石灰化の評価で確認されている (図 9, 10, 11)。

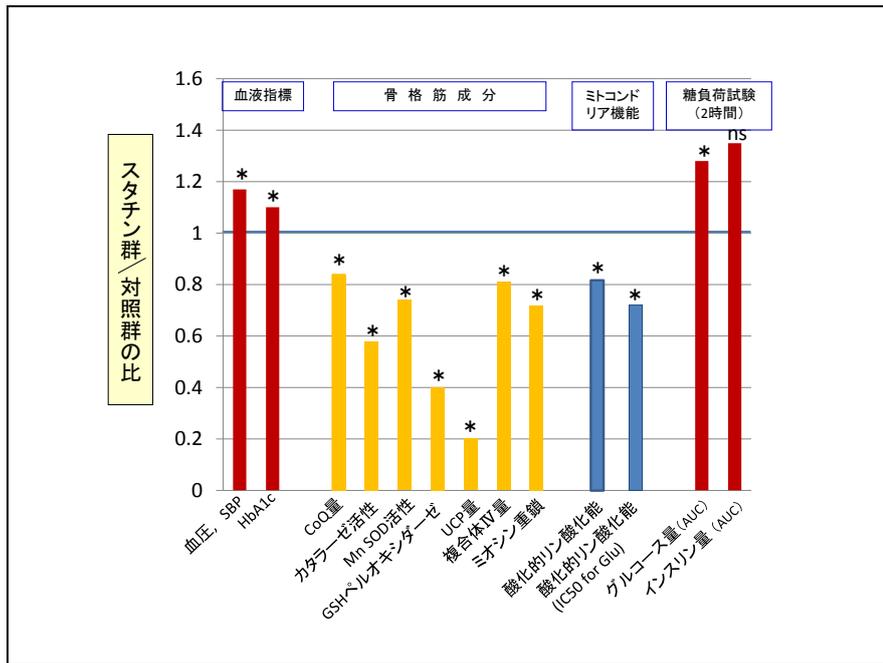
VII. スタチンはミトコンドリア毒であって ATP 産生を障害し、ほとんどすべての組織に対して細胞毒となる

ミトコンドリアにおける電子伝達系と共役した酸化的リン酸化により ATP がつくられ、これが各種の細胞のエネルギー源になっている。電子伝達系の必須な成分、CoQ₁₀ とヘム a の合成には、コレステロール合成のプレニル中間体が必須であり、スタチンはこの過程を抑制して ATP 産生を抑える (図 15)。

心筋は絶えず鼓動を続けるため、最も多くの ATP を必要とする組織である。スタチンは ATP 産生を抑えて骨格筋や心筋の障害をひきおこす。スタチンの横紋筋融解をはじめとする筋肉障害や心不全促進作用などには、このミトコンドリア毒としての作用が現れていると理解できる。運動機能の低下がおこれば、冠動脈疾患や心不全あるいは骨折の危険性が増加ストと考えられる。

図 15 人の骨格筋に対するシンバスタチンの効果³⁰⁾

高コレステロール血症でシンバスタチンを平均 5 年使用しているデンマーク人 10 人および年齢、体重、BMI、体脂肪比率、肺活量などをマッチさせた対照者 9 人を比較したもの。*, $p \leq 0.05$



なお、スタチンの有害事象は下記のように多岐にわたり、その大部分が老化による症状と重なる。そこで、スタチンの作用と気づかず、そのままスタチンの服用を続けることになり、重症化する可能性がある。その生化学的な機構から考えてこれらの作用は徐々に悪化すると理解でき、高齢者にスタチンは禁忌である。

スタチンの有害事象：

認知障害(記憶障害)、末梢神経障害、催奇性、発癌性、糖尿病新規発症、横紋筋融解・運動障害(筋肉障害)、動脈硬化・心不全の促進、インポテンツ、腎障害、白内障、肝障害、関節障害など。

いわゆるリスク-ベネフィット論のうち、冠疾患予防というベネフィットについては、ほぼ否定されていることに留意すべきである (図 5)。

VIII. 企業と利益相反関係のうすい医療界は「脱スタチン」に向かっており、高齢の末期医療を受けている人では、スタチンの使用中止により良好な結果が得られている

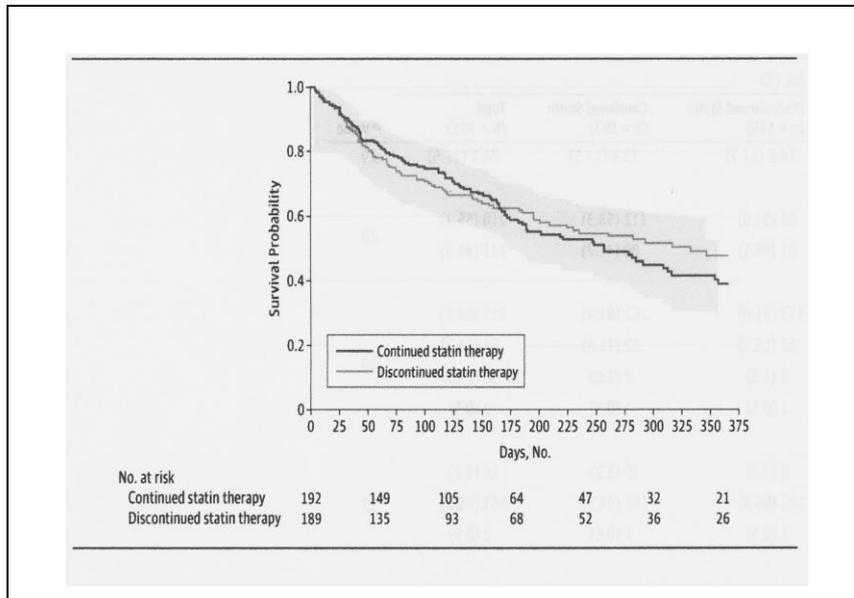
日本脂質栄養学会監修「長寿のためのコレステロールガイドライン 2010 年」では、「医師の合理的判断による特別なケースを除き、動脈硬化性疾患の予防にスタチンは不適切であり、勧めない」とした。

各医師は処方権をもち、我々の知識の及ばない範囲にスタチンが使われる可能性があるが、その判断が合理的か否かを問われることとなる。

医療界の少なくとも一部は「脱スタチン」の方向を目指しており、終末期医療を受けている人を対象にスタチン中止のランダム化試験がなされた³¹⁾。

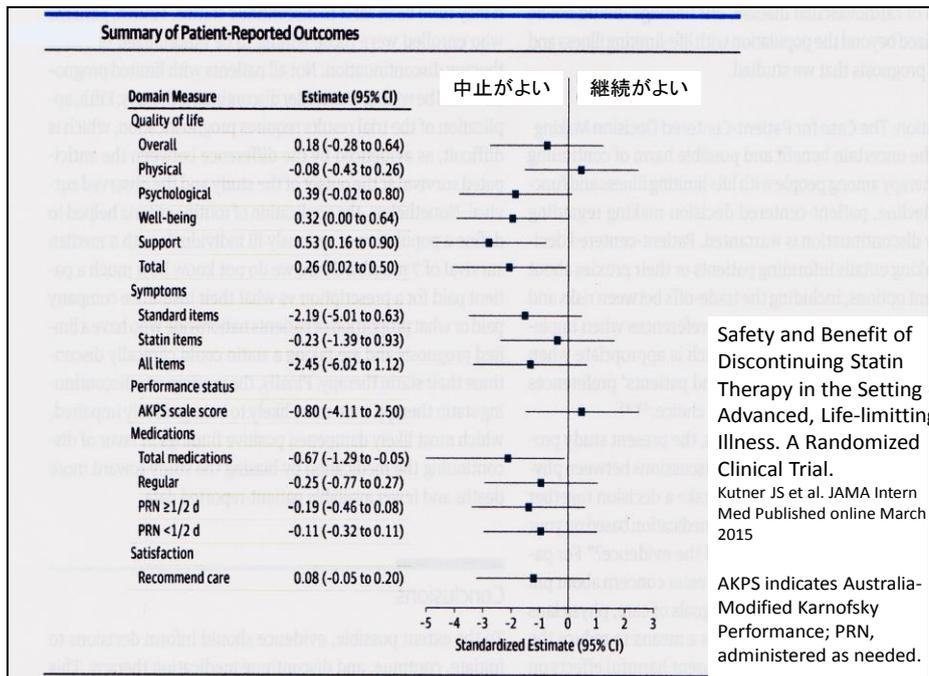
図 16 終末期患者のスタチン使用中止の効果³¹⁾

生命予後が1ヶ月～1年でスタチン療法を3カ月以上受けている緩和ケア期の患者を、スタチン継続群と中止群にランダムに割付し、1年追跡した。



生存確率は、全体として有意な差がみられないが、追跡後期中止群の方が高くなる傾向がみられている（図 16）。そして患者が報告する治療成績は、生命の質などほとんどの項目で、中止群の方が継続群より良かった（図 17）。

図 17 患者の報告する治療成績—スタチンの中止群と継続群の比較³¹⁾



むすび

このコメントは、我々がこれまでに収集解析した資料³⁻⁶⁾の一部を抜粋したものに基づいているが、特別なケースを除き、高齢者にスタチンは禁忌であることを説明させていただいた。企業-学者-学会カルテルの強力な影響を排して、エビデンスに基づく判断をされるよう、切望する。

[引用文献]

- 1) Roberts CGP et al. Efficacy and Safety of Statin Monotherapy in Older Adults: A Meta-Analysis. J Gerontol: Med Sci 2007; 62A: 879-887.
- 2) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670-81.
- 3) Okuyama H et al. Prevention of CHD, from the cholesterol hypothesis to $\omega 6/\omega 3$ balance, Karger, Basel, 2007.
- 4) 日本脂質栄養学会監修「長寿のためのコレステロールガイドライン」、中日出版社、2010年。
- 5) Hamazaki T et al. Towards a Paradigm Shift in Cholesterol Treatment. A Re-Examination of the Cholesterol Issue in Japan. Ann Nutr Metab 2015; 66 (suppl 4):1-118. DOI: 10.1159/000381654 (in press).
- 6) 日本脂質栄養学会監修「作用メカニズムから見たコレステロール低下医療の危険性」、

西海出版、2014年.

- 7) 日本動脈硬化学会、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」、2012年
- 8) Prospective Studies Collaboration, Lewington S et al. *Lancet* 2007; 370:1829-39.
- 9) 富田眞佐子ら、虚血性心疾患リスクファクターの解析と発症予測、*交通医学* 1987; 41:30-33
- 10) 入江ふじこら、健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討. *日本公衛誌* 2001; 48(2) 95-108
- 11) Ogushi Y et al. Blood cholesterol as a good marker of health in Japan. *World Rev Nutr Diet.* 2009; 100:63-70.
- 12) Schupf N et al. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:219-26
- 13) Takata Y et al. Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. *Clinical Interventions in Aging* 2014;9 293–300
- 14) 浜六郎、コレステロール 大切なもの、下げないでくすりは全く不要、薬のチェックは命のチェック、特集 48、2012
- 15) 浜崎智仁ら、コレステロール論争、*脂質栄養学* 2-12; 21:77-87.
- 16) de Lorgeril M et al. Cholesterol Lowering, Cardiovascular Diseases, and the Rosuvastatin-JUPITER Controversy. A Critical Reappraisal *Arch Intern Med* 2010; 170:1032-6
- 17) Serebruany VL, Extreme all-cause mortality in JUPITER requires reexamination of vital records. *Cardiology* 2011; 120:84-88
- 18) Heart Protection Collaborative Group. The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20,536 high-risk people: a randomised placebo-controlled trial [ISRCTN48489393]. *BMC Med* 2005; 3:6
- 19) Nakamura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. MEGA Study Group. *Lancet.* 2006; 368(9542):1155-63.
- 20) 奥山治美ら、糖尿病患者にスタチンは禁忌—緊急提言 *脂質栄養学* 2013; 22:173-86.
- 21) Okuyama H et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8:189-99.
- 22) Matsuzaki M et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66(12):1087-95.
- 23) Blankenberg S et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events

- in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2003; 349(17):1605-13.
- 24) Thambidorai SK et al. Impact of statin use on heart failure mortality. *Intern J Cardiol* 2011; 147(3):438-443.
 - 25) Nielsen SF et al. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012; 367(19):1792-802.
 - 26) Nakazato R, Gransar H, Berman DS et al. Statins use and coronary artery plaque composition: results from the International Multicenter CONFIRM Registry. *Atherosclerosis* 2012; 225(1):148-53.
 - 27) Okuyama H et al. Factors other than phytosterols in some vegetable oils affect the survival of SHRSP rats. *Food Chem Toxicol*. 2004; 42(9):1443-51.
 - 28) Hashimoto Y et al. Canola and hydrogenated soybean oils accelerate ectopic bone formation induced by implantation of bone morphogenetic protein in mice. *Toxicology Reports* 1 (2014) 955–962.
 - 29) Geleijnse JM et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004; 134: 3100–5.
 - 30) Larsen S et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(1): 44-53.
 - 31) Kutner JS et al., Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0289. Published online March 23, 2015.

Trial Reference	Participants		Intervention years	RCT group	LDL-C mg/dL	Coronary events	Endpoint	Significance
	Background	Age, Number						
4D Wanner C, N Engl J Med 2005; 353:238-48	DM in hemodialysis	65.7 yrs., n=636	4	Placebo	125	38.0	Death from cardiac causes, %	ns
		65.7 yrs., n=619		Atorvastatin	72.5	37.0		
ENHANCE Kastelein JP, N Engl J Med 2008; 358:1431-43	Familial Hypercholesterolemia	45.7 yrs., n=363	2	Simvastatin	192.7	1.4	Increase in Carotid Artery IMT (maximum) vs. Basal, %	ns
		46.1 yrs., n=357		Simvastatin+Ezetimibe	141.3	2.4		
CORONA Kjekshus J, N Engl J Med 2007; 357:2248-61	Systolic heart failure	73 yrs., n=2,497	2.73	Placebo	136	12.3	Primary outcome, rate*	ns
		73 yrs., n=2,514		Rosuvastatin	76	11.4		
		"		"	136	9.6	CV mortality, rate	ns
		"		"	76	9.3		
ASPEN Knopp RH, Diabetes Care 2006; 29:1478-85	DM in hemodialysis	61.0 yrs., n=1,199	4	Placebo	112.9	3.1	CV mortality, %	ns
		61.1 yrs., n=1,211		Atorvastatin	82.7	3.1		
		"		"	112.9	15.0	Composite endpoint, %	ns
		"		"	82.7	13.7		
ILLUMINATE Barter PJ, N Engl J Med 2007; 357:2109-22	High CV risks	61.3 yrs., n=7,534	Stopped at 1	Atorvastatin	80.8	5.0	CHD death, nonfatal MI, stroke, or hospitalization for unstable angina	p=0.001
		61.3 yrs., n=7,533		Atorvastatin+torcetrapib	58.2	6.2		
		"		"	80.8	0.8	Death from any cause	p=0.006
		"		"	58.2	1.2		
GISSI-HF GISSI-HF Investigators, Lancet 2008; 372(9645):1231-9	Chronic Heart failure	68 yrs., n=2,289	3.9	Placebo	118.3	28.1	Death from any cause, %	ns
		68 yrs., n=2,285		Rosuvastatin	83.3	28.8		
SEAS Rossebø AB, N Engl J Med 2008; 359:1343-56	Asymptomatic aortic stenosis	67.4 yrs., n=929	4.35	Placebo	139	38.2	Major CV events, %	ns
		67.7 yrs., n=944		Simvastatin+Ezetimibe	53.3	35.3		
		"		"	139	10.8	Death from any cause, %	ns
"	"	53.3	11.1					
JUPITER*** Ridker PM, N Engl J Med 2008; 359:2195-207	LDL (\leq 130 mg/dL) & high CRP level	66 yrs., n=8,901	Stopped at 1.9	Placebo	108	1.4	Combined primary endpoint**, rate	p<0.00001
		66 yrs., n=8,901		Rosuvastatin	54	0.8		
		"		"	108	1.3	Death from any cause, rate	p=0.02
		"		"	54	1.0		
ALLHAT-LLT Margolis KL, J Clin Hypertens 2013; 15:542-554	Hypertensive	66.3 yrs., n=5,185	8.8	Usual care	121	0.7	All-cause mortality, rate	ns
		66.4 yrs., n=5,170		Pravastatin	104	0.7		
		"		"	121	0.6	CVD mortality, rate	ns
		"		"	104	0.5		

表 2.