

コレステロール値は高い方が長生きする

大櫛陽一(1)、奥山治美(2)、浜崎智仁(3)

- (1) 東海大学医学部 基礎医学系、長寿 GL 副編集責任者
- (2) 金城学院大学 脂質栄養オープンリサーチセンター、長寿 GL 編集責任者
- (3) 富山大学 和漢医薬学総合研究所、長寿 GL 策定委員会委員長

1. はじめに

コレステロール仮説（コレステロールが心筋梗塞の原因説）には、100年以上の歴史がある。1843年に動脈硬化を起こした血管にコレステロールの存在することが知られ、1913年にはロシア人研究者ニコライ・アニチコフが、ウサギにコレステロール豊富な脂肪食を大量に与えると動脈壁に脂肪斑が生じる実験モデルを作った。米国では、フラミンガム研究や連邦政府諮問機関である NCEP ATP により「コレステロールが高いとその後 10 年間の冠動脈疾患発症率が高くなる」とされた。1995～2004年に発表されたスタチンの無作為化試験

（WOSCOPS, AFCAPS/TextCAPS, 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。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。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。この論文では、NCEP ATP III の改訂版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。

2. 最新の臨床試験結果

新しい状況下で実施された臨床試験の結果は 2005 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。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くなった。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い

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年以来ストップした状態が続いている。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ので、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。

3. 上島弘嗣氏の研究結果

上島弘嗣氏は、本ジャーナル平成22年11月号(Vol.33, No.6)の論壇で「『コレステロール値は高い方が長生きする』の誤謬」を論じたが、本人の関係した主要な論文では、この論壇の内容と異なる結果になっている。

・秋田県住民を追跡した論文では、コレステロール値は脳梗塞に関係しないが、出血性脳卒中に対してはコレステロール値の高い群が発症率は有意に低かった(12)としている。

・いわゆるNIPPON DATA 80では心血管系疾患死亡のリスク因子を調べた(13)。男性では、年齢、血糖値、収縮期血圧、総コレステロール値のそれぞれ高値と、喫煙が冠動脈疾患の死亡率を高める傾向がみられた。ただし有意差検定は行われていない。女性では、血糖値の影響は見られるものの、総コレステロール値と冠動脈疾患の関係はほとんどみられていない。さらに、脳卒中では男女とも総コレステロール値の高い群が死亡率は低くなっていた。

・同じくNIPPON DATA 80による別の論文では冠動脈疾患、脳卒中、その他心血管系疾患、ガン、その他疾患と、肝疾患および総死亡とコレステロールの関係を調べている(14)。この論文では総コレステロール160-179mg/dL群を基準にすると、260mg/dL以上群のみで冠動脈疾患の死亡率が有意に高まっていた。総コレステロール260mg/dL以上で冠動脈疾患で死亡した人数は12人であり、全対象者数9,216人の0.1%である。高コレステロールで冠動脈疾患に注意する必要があるのは、極めて限られた人ということになる。日本人の全人口で500人に1人(0.2%)がFHという遺伝病であることが知られている。この研究ではFHの人を除いていないこと、平均年齢が50歳ということを考えて、総コレステロール260mg/dL以上の冠動脈疾患で無くなった人の多くはFHの可能性が高いと考えられる。年齢、アルブミン、BMI、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒を統計学的に調整したり、肝機能疾患による死亡者や5年以内の死亡者を除いた解析結果も報告されているが、このような調整の必要性和妥当性については後で述べる。

4. その他の日本人を対象とした研究

大阪府八尾市民、埼玉県戸田市民、福井県福井市民、茨城県民、大阪府守口市民、福島県郡山市民と神奈川県伊勢原市民を対象としたコホート研究の報告がある(15-21)。重要なことは、地域が違っても「男女とも低コレステロールで死

亡率の有意な上昇が見られ、高コレステロール群での死亡率の上昇は男性の虚血性心疾患に限られている」と、全く同じ結果が得られていることである。脳卒中患者を対象とした研究もあり⁽²²⁾、高脂血症とされている人達は「脳卒中の発症リスクが有意に低く」、「脳卒中を発症しても症状が有意に軽く」、「入院しても有意に死亡率が低い」と、高コレステロールが一貫して予防因子であることが示されている。日本人住民コホート研究の結果の一つを図1に示す。棒の幅は、各群の人数に比例している。男女とも LDL-C レベルが高くなるに従って死亡率が低下（長生き）していることが分かる。年齢調整した Cox 比例ハザード回帰分析では、男女とも 99mg/dL 以下の群で有意に総死亡率が上昇していた。高コレステロールで死亡率が上昇しているのは、「男性」の「LDL-C \geq 180mg/dL」群で「虚血性心疾患」だけである。この人数は6人で、男性全体の0.1%であった。日本人で心血管系疾患の約半分を占める脳卒中と脂質の関係を示す。脳卒中急性期患者データベース構築研究(JSSRS)に登録された症例から、糖尿病、高血圧、高脂血症の治療薬を服用していなかった人を対象とした。日本動脈硬化学会の診断基準に基づく高脂血症群と非高脂血症群について入院中の死亡率の比較を図2に示す。脳梗塞、脳内出血、クモ膜下出血のすべての病型で高脂血症群の方が有意に死亡率は低かった。

5. 統計学的補正について

慈恵大学学祖の高木兼寛先生は「病気を診ずして、病人を診よ」と教えられ、大阪大学医学部で医学総論を担当していた中川米造先生は「病気を見て人を診ない」ことを戒めておられた。人にとっては、どの病気であっても死ぬことは最大のリスクである。また、疾患の診断は必ずしも正確ではなく、生死が最も正確なアウトカムである。日本人では高コレステロール群より、低コレステロール群で総死亡率が高いことは間違いのない事実である。低コレステロールが原因か結果かという議論の前に、日本「人」にとって低コレステロールには注意が必要であることが重要である。健診で低コレステロールと分かれば、その原因について精査し、肝機能障害のチェックや将来の悪性新生物および感染症などを注意する必要がある。欧米では死亡原因トップの「病気」が心疾患なので、その原因探求と治療法の研究が盛んである。コレステロール原因説を追求するには、コホート研究で心疾患の他の原因を調整した統計解析を行ったり、コレステロール低下薬の RCT で検討することは必要であろう。しかし診療ガイドラインとしては、肝機能疾患やガンによる死亡者を除いて解析して、低コレステロールは有意差が無くなったということはいかかなものであろう？肝機能障害により低コレステロールになっていたなら見落とすべきではない。隠れたガンなどの疾患により低コレステロールになるとしても、人を診る医師とし

ては精密検査をするべきであろう。さらに付け加えれば、最近の発表によると肝臓病での死亡を除いても低コレステロールは死亡の危険因子とされている⁽²³⁾。喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、輸血歴についても全く同じことが言える。我々の「長寿のためのコレステロールガイドライン」は、生きた人を対象としているのであり、特定の疾患の原因を研究しているのではない。

6. 男性の高いコレステロール群での虚血性心疾患死亡率について

表1に示した ENHANCE により、FH でコレステロールを低下させても動脈硬化の進展を防げないことが分かった。FH では LDL 受容体が機能しないため、血中コレステロール濃度が上昇し続ける場合があり、皮膚、腱、臀部や指の間に黄色腫が見られることがある。このような場合は、スタチンにより血中コレステロール濃度を下げる必要があるかもしれない。しかし、たとえ頸動脈の内皮-中皮の肥厚 (IMT) を薬で抑えたとしても、IMT の変化がその後の心血管系イベントに全く反映しないことが分かっている⁽²⁴⁾。FH については 95 種類の loci が発見され、冠動脈疾患と関係のあるのは 14 個の SNP のみとされ、81 種類の FH は脂質異常があっても冠動脈疾患と関係がないことも判明した⁽²⁵⁾。

7. スタチンの副作用

スタチンにはかなりの頻度で副作用が発生する。特に、ストロングスタチンでは治験期間中の副作用発生率が 20%を超えている。最近、スタチンは脳関門を通過することが判明して、横紋筋融解などの末梢での副作用に加えて、中枢での副作用なども含めて、次のように重大かつ広範囲な副作用が報告されている⁽²⁶⁻²⁸⁾。筋肉障害、横紋筋融解、心筋障害、ミトコンドリア機能障害、肝機能障害、皮膚障害、白内障、腎機能障害、記憶喪失、認知障害、睡眠障害、うつ、性的障害、攻撃性、ガン、出血性脳卒中、高血糖、ホルモン異常、甲状腺異常、間質性肺炎、呼吸障害、神経変性疾患、自己免疫疾患、嗅覚減退、骨髄毒性、重度胃潰瘍。

8. まとめ

世界では随分前から、女性にコレステロール低下薬が必要ではないこと⁽²⁹⁾、加齢に伴い高コレステロールのリスクが減少することが知られていたのに⁽³⁰⁾、日本でのコレステロール低下薬の服用は女性の方が多く、しかも 70 歳以上の女性では 20%を超える高率で服用しているという異常事態が続いている。昨年 11 月にシカゴで開かれた米国心臓病学会大会 (AHA Scientific Sessions 2010) に参加したが、「スタチンは LDL-C を下げるが心血管系疾患イベントを減少させない」ことを前提として議論が行われていた。日本の公的医療制度が経済的破綻に瀕している中で、コレステロール低下薬に年間 3,000 億円近くが使われ、診察料と検査料を含めるとその医療費は 9,000 億円と推計されている。必要の無い人達

へのコレステロール低下薬治療という無駄かつ危険な医療を終わりにする時である。

【引用文献】

- 1)N Engl J Med 2005;353:238、 2)N Engl J Med 2006;355:549、
- 3)Diabetes Care 2006;29:1478、 4)N Engl J Med 2007;357:2248、
- 5)N Engl J Med 2007;357:2109、 6)N Engl J Med 2008;358:1431、
- 7)N Engl J Med 2008;359:1343、 8)Lancet 2008;372:1231、
- 9)N Engl J Med 2008;359:2195、 10)N Engl J Med 2009;360:1395、
- 11)Lancet 2010;376:1658、 12)Prev Med 1980; 9: 722-740、 13)Circulation J
2006;70:1249、
- 14)Atherosclerosis 2007;190:216、 15)J Clin Epidemiol 1994;47:961、
- 16)J Epidemiol 1995;5:87、 17)日本医事新報 1997;3831:41、
- 18)日本公衆衛生雑誌 2001;48:95、 19)大阪医学 2004;38:10、 20)性差と医療
2005;2:1221、
- 21)Mumps 2008;24:9、 22)脳卒中 2010;32:242、 23)J Epidemiol 2011;21:67、
- 24)J Am Coll Cardiol 2010;56:2006、 25)Nature 2010;466:707、
- 26) MHRA: Drug Safety Update 2009;3(4):11、 27)Am J Cardiovasc Drugs
2008;8:373、
- 28)BMJ 2010;340:c2197、 29)JAMA 2004; 291: 2243-2252、 30)Circulation
2002;106:3143

表 1 最近のスタチン類の無作為化対照比較試験(RCT)の結果

臨床試験名	対象者の特性	薬剤	エンドポイント	有意差	文献
4D	II型糖尿病、透析	atorvastatin	主要心血管イベント	有意差なし	(1)
SPARCL	脳卒中とTIA	atorvastatin	脳卒中発症および死亡	脳卒中死亡率では有意。 総死亡率は有意差なし。	(2)
ASPEN	糖尿病	atorvastatin	心血管系死亡率など	有意差なし	(3)
CORONA	収縮期心不全高齢者	rosuvastatin	心血管系死亡率など	有意差なし	(4)
ILLUMINATE	高リスク群	atorvastatin (±torcetrapib)	総死亡率	有意な上昇	(5)
ENHANCE	家族性高コレステロール血症	simvastatin (±ezetimibe)	動脈内膜・注目の肥厚	有意差なし	(6)
SEAS	大動脈狭窄症	simvastatin (±ezetimibe)	大動脈弁と虚血性のイベント	有意差なし	(7)
GISS-HF	慢性心不全	rosuvastatin	死亡率と心血管系疾患による入院	有意差なし	(8)
JUPITER	LDL-C低値で、高感度CRP高値	rosuvastatin	複合エンドポイント	複合エンドポイントでは有意。 心血管系死亡数は全く同じ。	(9)
AURORA	血液透析	rosuvastatin	心血管系死亡率など	有意差なし	(10)
SEARCH	心筋梗塞	simvastatin	主要血管イベント	有意差なし	(11)

- ・エンドポイントとは、臨床試験が目指した効果
- ・イベントとは、医療上の症状や疾患の発生
- ・有意差とは、統計学的に意味のある差のことで、有意差なしとは、薬剤の効果がないことを意味する。

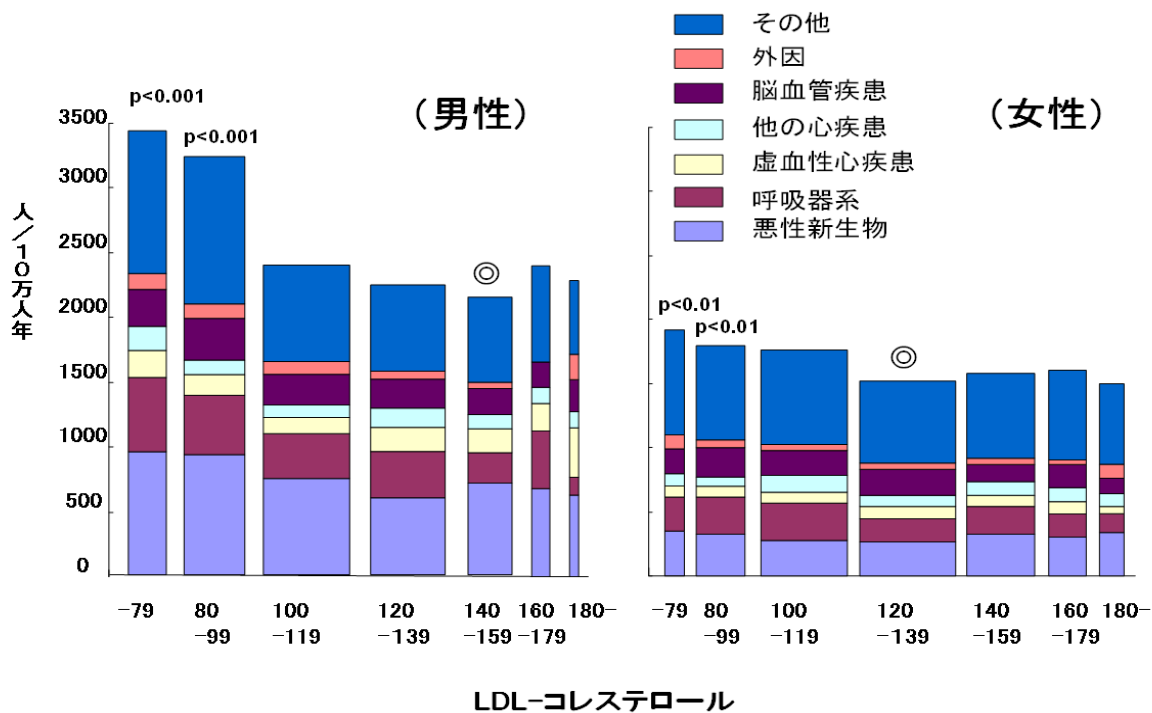


図1 LDL-C レベルと原因別死亡率

(◎は基準群)

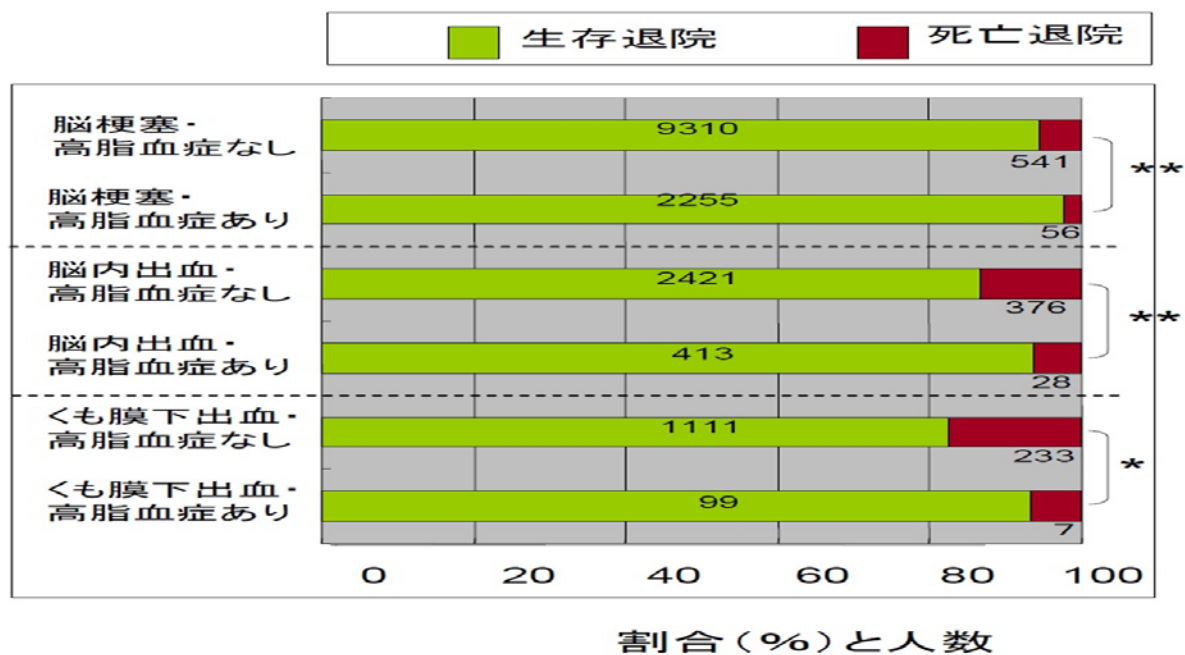


図2 脳卒中3病型における高脂血症の有無と入院中死亡率の比較

(人数：各横棒の数値、割合(%)：表下の数値、**：<math>p<0.001</math>、*：<math>p<0.01</math>)