

『コレステロール値は高い方が長生きする』の誤謬

滋賀医科大学 名誉教授
同、生活習慣病予防センター
上島 弘嗣

9月に入って、読売新聞の記者から日本脂質栄養学会からだされた『コレステロール値は高い方が長生きする』に対して、日本動脈硬化学会のガイドライン 2007年版の委員をしていた関係で、意見を求められた。彼らの趣旨は、コレステロールと総死亡の関連を彼らのグループが実施したコホート研究で見ると、低い方で死亡率が高く、特に癌が多かったというものである¹⁻³⁾。これらの内容の一部が、テレビでも報道されたこともあり、政府の公聴会においても真偽はどうかとの質問が筆者にあった。またこの報道により、産業保健、公衆衛生の現場において、保健指導等に悪影響が生じる可能性もある。したがって、これに対する批判の皮切りとして、あえてこの論壇の場で評論することとした。

彼らの主張の根拠となっている論文の一つは、福井市民の老人保健法下での受診者の追跡調査である¹⁾。原著らしき形式は取っているが、初歩的な疫学的分析すら満足になされていない。疾病との関連において、年齢以外のリスク要因を探求するには、年齢調整が必要であるが、それすらなされていない。もちろん、喫煙習慣や飲酒習慣、高血圧、糖尿病等も考慮されていないのは言うまでもない。その続きとして年齢を調整してコレステロールと総死亡との関連を出しましたという報告が日本脂質栄養学会の機関紙に原著として報告されているが、原著の形式をとらず、その一部の結果が再解析として報告されている²⁾。これは、二重投稿を避ける意味と善意に理解しても、先ほどと同様に、総死亡にまで影響する重要な要因である喫煙、多量飲酒等は考慮されていない²⁾。

もう一つの伊勢原市の追跡調査の結果に至っては、原著論文の報告すら見当たらず³⁾、まともにコメントのしようがない。この総説のタイトルは、『LDL-Cの高い方が長生きする』であるが、健診の成績から LDL コレステロール値と総死亡の負の関係をみて、そのようなタイトルにあるような結論を付けている³⁾。総死亡の内訳として、悪性新生物、循環器、呼吸器、等の区分がされている。しかし、これも、書いてないので不明であるが、年齢すら調整されていない可能性がある。もし仮に、年齢が調整されていたとしても、重要な総死亡、癌、循環器疾患に影響を与える、喫煙、高血圧、多量飲酒等は、先の論文同様に、考慮されていないであろう。このような論文を、批判的査読のある雑誌に投稿したならば、どのような結果になるかは容易に想像がつく。

本論に入るが、ある集団を前向きに追跡するコホート研究により、ある要因とある疾患との関連の因果関係を検討するには、それなりの特異的な関係が予測されるものについて行う。血圧値、喫煙、血清コレステロール値と循環器疾患等との関連の検討などがその好例である。しかし、総死亡をアウトカム（帰結）として、その要因を分析するには、注

意深い解析と結果に対する解釈が必要である。なぜなら、総死亡は様々な死因の集まりであり、特異的な関連の無いものを検討する危険性があるからである。一見、関連に見える現象から、間違った因果関係として解釈する誤りに陥りやすい。

欧米において、1980年代から1990年代の初頭にかけて、血清総コレステロール値の低いところ、特に160mg/dl未満のところ、癌による死亡が上昇することが観察され、議論がなされた⁴⁻⁸)。その結論は、血清総コレステロール値の低いところの癌死亡は肝がん、大腸がんであったり、この群に喫煙者、多量飲酒者が多かったりすることが指摘された⁴⁻⁸)。また、ホノルル在住の日系米人の追跡調査では、癌死亡の数年前に血清総コレステロール値が低下することなどが観察されたり、血清総コレステロール値が数年の観察中に低下する人は癌が発症し、低いままの人はがんが発症しなかったことが明らかとなった⁷)。このようなことから、すでに存在する病態や生活習慣(癌、肝硬変、高血圧、多量飲酒、喫煙)が低コレステロール群での死亡率が高くなることの原因であり⁷⁻¹⁰)、血清総コレステロール値の低いことは、単なるマーカーにしか過ぎないと考えられるようになった。そして、この議論はほどなく終焉した⁶⁻¹⁰)。また、若い世代を30年追跡したコホート研究では、血清総コレステロール値の低いところでのリスクの上昇は見られず¹¹)、高齢者に生じやすい因果の逆転(原因と結果が入れ替わっているもの)や^{5, 6, 11})、喫煙、多量飲酒などの交絡因子の影響⁷⁻¹⁰)としての認識がなされ現在に至っている。

疫学的な処理を適切にした日本の論文においても、血清総コレステロール値の低いところでの癌の死亡、特に肝がんの死亡が多いことが観察されている。Okamuraらは¹²)、我が国を代表する集団約1万人を19年間の追跡したNIPPON DATA80による調査では、血清総コレステロール値が160mg/dl未満の群での総死亡危険度が高いことを認めたが、それは、肝疾患による死亡を除くと低くなり、さらに、5年以内の死亡を除くと160mg/dl未満でのリスクの高い現象は消失し、逆に、260mg/dl以上のところでの総死亡危険度が増したと報告した¹²)。これらの事実は、肝疾患により血清総コレステロール値が低下し、血清総コレステロールの低いことが肝がん、あるいは癌死亡のリスクを高めているのではなく、因果が逆転していること、すなわち、肝疾患、肝硬変等(これが原因)で血清総コレステロール値が低下(これが結果)していたことを示している。また、5年以内の死亡を除外することは、その他の因果の逆転を姑息的に除外する方法でもある。さらに、2009年の厚生労働省多目的コホート研究においても¹³)、追跡開始3年以内の早期癌発症や進行がんの症例を除くと、血清総コレステロール値160mg/dl未満での全癌発症リスクは高くなかった。

通常、脳卒中発症の危険因子をコホート研究で明らかにするときは、因果の逆転現象を除くために、調査開始時の時点で脳卒中の既往を除いて分析するが、総死亡をアウトカム(帰結)としたとき、ベースラインでは何を除くかという問題に答えられない。したがって、すでに議論してきたように、血清総コレステロール値の低いところには、そうなる病態の存在や原因となる生活習慣(喫煙、多量飲酒、等)が混在することになる。そうすると、血清総コレステロール値の低いことが総死亡の直接の原因とはいえなくなる。血清総

コレステロール値の低い人から、癌死亡率が高いことは NIPPON DATA80 でも認められるが、それは現象としては認められても、原因ではない。すなわち、現象を単純に因果関係として理解してはならない。

さらに、コホート研究でも因果の逆転が生じる分かりやすい例を図示する。図は、入江ら¹⁴⁾の茨城県の住民を追跡した、飲酒習慣と総死亡の前向きコホートの例である。これでは、禁酒者が最も死亡リスクが高く、次に多量飲酒者である。もし、これを因果関係として間違って解釈すると（断わっておくが、著者らはもちろん、そのようには理解していない）、『禁酒すると死亡確率が高くなるから、禁酒してはならない』となってしまう。総死亡が高くなるのは、多量飲酒により禁酒せざるを得ない状態や、禁酒をしなければならぬ病態があったためである。同じようなことが、血清総コレステロールの低い人や低体重、低血圧の人にも見られる。したがって、血清総コレステロール値、肥満度、血圧等の低いところの問題は、因果の逆転に十分注意して解析し、結果を解釈する必要がある。我々の別の地域での疫学調査では、低コレステロール値の人に、輸血歴が多かったことを認めている¹⁵⁾。また、NIPPON DATA80 の19年間の追跡調査では、コレステロールを含むあらゆるリスクの低い人(血圧値が120/80mmHg未満、血清総コレステロール値160-240mg/dl、糖尿病がない、喫煙しない)人は、そうでない人に比して、多変量調整した癌のリスク、循環器疾患リスク、総死亡リスクも、それぞれ10%、67%、37%低かった¹⁶⁾。

総死亡や癌死亡等が増えていないかを見なければならぬのは、薬効を検討する無作為化対照試験においてである。これは、投与する薬物以外の因子は、比較する群間で均等に分布している。したがって、もし実薬介入群で対照群より副作用の頻度が高く、また、総死亡やがんが増えていれば、その治療薬は不合格である。しかし、観察研究では総死亡をアウトカムとする場合は、通常、その危険因子との関係を検討する疾患が総死亡に占める割合が相当に大きい場合のみである。その典型例は喫煙である。喫煙は、肺がん、脳卒中、心筋梗塞等の死亡率を高めるため、当然、総死亡にまで反映する。しかし、そのような例はまれと言える。逆に、治療の効果についても同様のことが言える。心臓移植がそれを必要とする人には、治療効果があっても救命できても、総死亡に反映することはない。総死亡に反映しないことをもって、効果のない治療とは言えないのは自明である。

質の低いコホート研究の分析結果や、誤った因果関係の解釈から、国民が混乱するような情報を発信することは避けねばならない。また、保健指導や薬物治療を必要とする人が誤った認識に陥ることを避けねばならない。さらに、マスコミ関係者も、常識に反するようなことを報道する場合は、論文等の質を十分に吟味して行う責務を負う。

物事の真実は、歴史的な経過からの深い洞察と、あらゆる医学的な知見の整合性のもとに導き出される。1点のみをみて奇をてらっても、そこに真実はない。我々も含め、そのことは心すべきである。

以上、『コレステロール値は高い方が長生きする』の因果関係論的な推論は、根拠がなく、明らかな誤りである。

文献

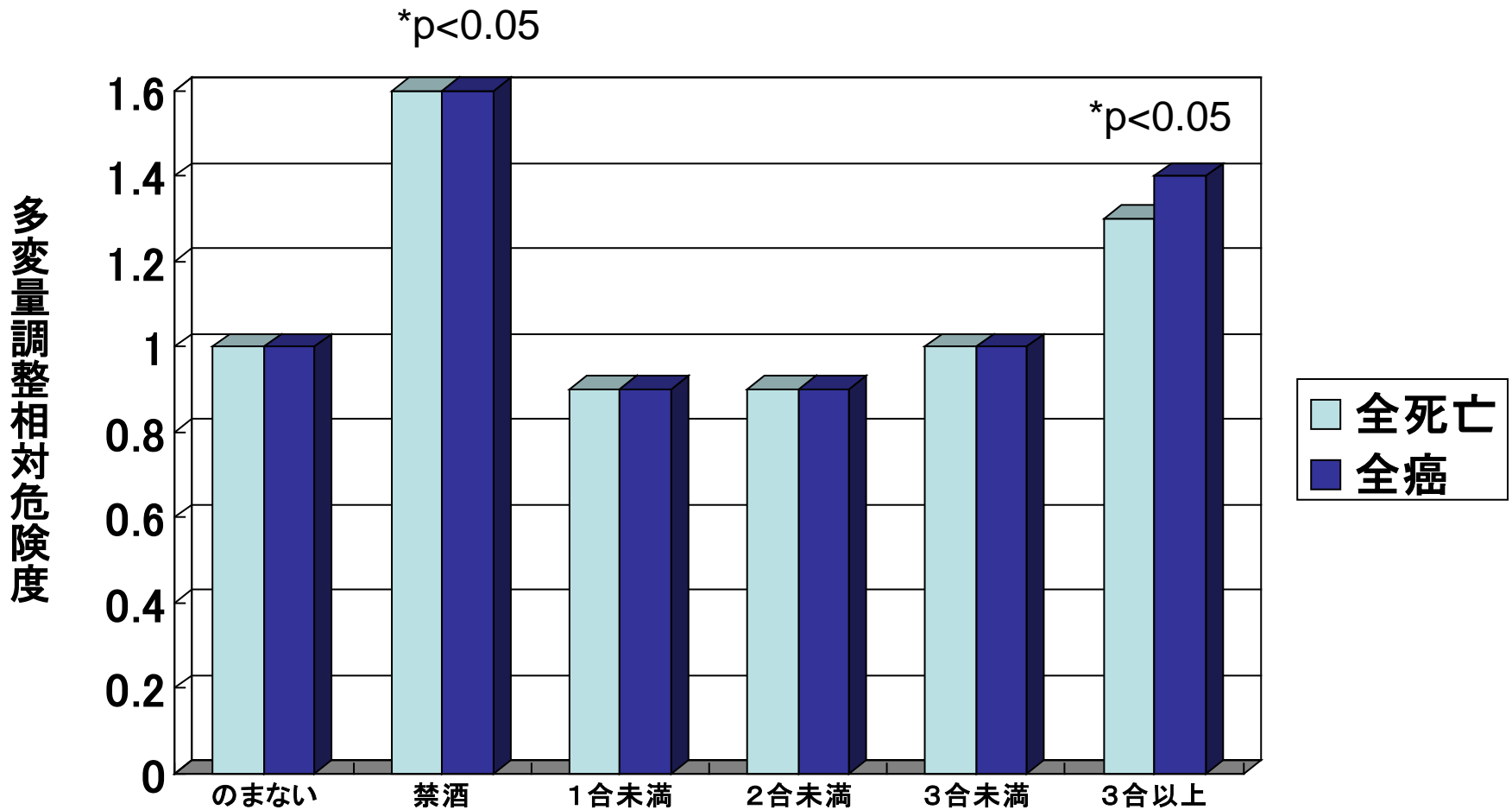
1. 白崎昭一郎. 老健法健診と死亡との関係——高コレステロールと肥満はよくなるか. 日本医事新報 1997; 3831:41-48.
2. Kirihara Y, Hamazaki K, Hamazaki T, Ogushi Y, Tuji H, Shirasaki S. The relationship between total cholesterol levels and all-cause mortality in Fukui city, and meta-analysis of this relationship in Japan. *J Lipid Nutr* 2008;17:67-78.
3. 大櫛陽一、小林祥泰、脳卒中急性期患者データベース構築研究(JSSRS)グループ. 日本人はLDL-Cの高い方が長生きする. *脂質栄養学* 2009;18:21-32.
4. Cowan LD, O'Connell DL, Criqui MH, Barrett-Conner E, Bush TL, Wallace RB. Cancer mortality and lipid and lipoprotein levels. The Lipid Research Clinics Program mortality follow-up study. *Am J Epidemiol* 1990;131:468-482.
5. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, Neaton J, Nelson J, Potter J, Rifkind B, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality association. *Circulation* 1992; 86:1040-60.
6. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-379.
7. Iribarren C, Reed DM, Chen R, Yano K, Dwyer JH. Low serum cholesterol and mortality. Which is the cause and which is the effect? *Circulation* 1995;92:2396-2403.
8. Stamler J, Stamler R, Brown WV, Gotto AM, Greenland P, Grundy S, Hegsted DM, Luepker RV, Neaton JD, Steinberg D, Stone N, Van Horn L, Wissler RW. Serum cholesterol. Doing the right thing. *Circulation* 1993; 88:1954-1960.
9. Meilahn EN. Low serum cholesterol. Hazardous to health? *Circulation* 1995;92:2365-2366.
10. Iribarren C, Reed DM, Burchfield CM, Dwyer JH. Serum total cholesterol and mortality. Confounding factors and risk modification in Japanese-American men. *JAMA* 1995; 273:1926-32.
11. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, Levine DM. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *New Engl J Med.* 1993;328:313-318.
12. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama a, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. 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;190:216-223.
13. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S; JPHC Study Group. Serum total

cholesterol level is relation to the incidence of cancer: The JPHC study cohorts. *Int J Cancer* 2009;125:2679-2686.

- 1 4. 入江ふじこ、西連地利己、磯 博康、嶋本 喬. 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;48:95-108.
- 1 5. Mao X, Okamura T, Choudhury SR, Kita Y, Kadowaki T, Okayama A, Niki I, Ueshima H. What unfavorable factors are associated with low serum total cholesterol in a Japanese population? *J Epidemiol* 2001;12:271-279.
- 1 6. Yamamoto T, Nakamura Y, Hozawa a, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Murakami Y, Kita Y, Okayama a, Abbott RD, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. *Cir J* 2008;72:545-550.

図 コホート研究における因果の逆転の例

禁酒者の癌・総死亡危険度は高いが、禁酒が原因ではなく、禁酒せざるを得ないような病態、あるいは多量飲酒が原因である。もし禁酒しなかったら、より危険度は高かったと思われる。



資料: 文献14より作図。