

## 日本動脈硬化学会 理事長 佐藤靖史先生

前略

佐藤先生、ご多忙な日々をお過ごしのことと存じます。

さてご存知のように、コレステロール低下医療に関するガイドラインについて、現在、国内外で大きな変革が進んでいます。またスタチンの作用機構についての生化学的研究が進んでいます。これに関して私どもの視点から「コレステロール低下医療に関する緊急提言」をまとめました。これを、この分野で指導的役割を果たしてこられた貴会に提出させていただきますので、よろしくご検討ください。

なお従前のように、この提言は公開とさせていただきます。

2014 年 8 月 25 日

### 提言者

奥山治美

名古屋市立大学名誉教授、日本脂質栄養学会 元会長、金城学院大学

浜崎智仁

富山大学名誉教授、日本脂質栄養学会 元理事長、富山城南温泉第二病院

大櫛陽一

東海大学名誉教授、大櫛医学情報研究所 所長

浜 六郎

NPO 法人 医薬ビジランスセンター（薬のチェック） 代表

内野 元

医療法人 内野会 理事

責任者：奥山治美、〒458-0812 名古屋市緑区神の倉 1-89

E-mail: [okuyamah@kinjo-u.ac.jp](mailto:okuyamah@kinjo-u.ac.jp)

\*\*\*\*\*

注：血清コレステロール値について

臨床検査に導入されていた LDL-C 値の直接測定法は、再現性に問題があり使われなくなった。現在は Friedewald 式 ( $LDL-C = TC - HDL-C - 0.2 \times TG$ ) に基づく計算値が使われているが、TG 値や HDL 値が異常に高い場合には使えない。しかし TC 値の約 3 分の 2 が LDL-C であることから、本文では特別なコメントをつけることなく、両者を併用した。

## コレステロール低下医療に関する緊急提言

「コレステロール値は低ければ低いほど良い」という説に従い、「背景のリスク因子にもとづき LDL-C 値の上限値を決め、それ未満に保つことを根本とする医療」が行われてきました。しかしこれには臨床的エビデンスがなく（長寿 GL2010）、米国における最新のコレステロール ガイドライン（ACC/AHA GL2013）でも、その根本理念は放棄されました。日・米の医療分野で代わりに導入されようとしている 10 年粥状硬化性疾患死亡（発症）確率（10 年・リスクと略）は、臨床的に適用しうるという証明がなされておらず、また多くの臨床研究の結果と合いません。この新指標の導入によりスタチン適用者が倍増すると推定され、すでに欧米の多くの専門家が重大な懸念を表明しています。

一方、スタチンの作用メカニズムが生化学的に解明され、「スタチンは冠動脈心疾患を予防することなく、逆に動脈硬化を促進させ心不全を発症させる」ことが明らかとなってきました。また「スタチンは糖尿病を新規発症させ、発癌作用、催奇性を示し、中枢・末梢神経障害をひきおこす」ことが生化学的にも臨床的にも明らかにされてきました。高コレステロール値は長寿の指標であり、スタチンあるいは他薬との併用により LDL-C/HDL-C 比を下げると、上述のような多くの害がひきおこされ、総死亡の上昇につながると報告されています。

現在、世紀のスタチン薬禍が進行中であると考えられ、これを拡大しないよう生化学的研究の進歩を含めた十分なインフォームドコンセントを実施され、また適切な対策を講じられるよう、コレステロール低下医療を積極的に推進してこられた貴学会に提言させていただきます。

### コレステロールに関する最近のガイドライン（GL） （略号）

長寿 GL2010：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

長寿 GL2014：日本脂質栄養学会「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（予定）

動硬 GL2012：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

ACC/AHA GL2013：American College of Cardiology/American Heart Association と National Heart, Lung and Blood Institute からのガイドライン、

2013 年

人間ドック GL2014：日本人間ドック学会/健保組合連合会のコレステロール基準範囲、

2014 年

## [解 説]

### I コレステロール ガイドライン (GL) の成立ちと新規 GL の出現

近年の動脈硬化性疾患予防のための GL は米国立心肺血液研究所 (NHLBI) が先導し、その ATPⅢ (Adult Treatment Panel, 2004 年修正版) が WHO やわが国の動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007 年版、**動硬 GL2007** と略) のもとになっていた。これらは、

- ① コレステロール値は低ければ低いほど良い、
  - ② 背景のリスク因子に基づきコレステロールの上限値を定め、それ未満に保つ医療を行う、
- という二点を根本理念としていた。

この①、②を否定する「長寿のためのコレステロール ガイドライン 2010 年版」(**長寿 GL2010** と略) が日本脂質栄養学会を中心とする本提言者らのグループにより公表された。しかし日本動脈硬化学会はこの適切に対処せず、従来の①、②を基本とする**動硬 GL2012** を公表した。現在のわが国のコレステロール低下医療は、ほとんどこの動硬 GL2012 にそって行われている。

一方米国では、ATPⅢ2004 以来、この①、②に合わない多くの研究が発表され、その改訂版が待たれていた。2013 年末に NHLBI と米国心臓病学会 (American College of Cardiology, ACC) と米国心臓協会 (American Heart Association, AHA) が共同で、新しいガイドライン (**ACC/AHA GL2013**) を公表した。これは数十年来といわれるほどの大きな内容の変化を含んでいた。

他方わが国では、日本人間ドック学会/健保組合連合会が健康人を対象とした大規模調査を行い、健康人の LDL-C 値などの基準範囲を 2014 年に公表した (**人間ドック GL2014** と略)。この基準範囲が動硬 GL2012 の上限値を含む広い範囲にわたるため、日本動脈硬化学会がこれに対する批判的な見解を発表している(**動硬見解 2014** と略)。

このような背景のもとに、まずこれら四種のガイドラインについてその異同を説明し、提言者の評価を示す。以下の項目 2～7 は、「日本人間ドック学会からの健康基準値に対する日本動脈硬化学会の見解」(日本動脈硬化学会ホームページ) の主張にそって、提言者が列挙したものである。それぞれについて、「改めるべきは**動硬 GL2012** である」とする提言者らの根拠を簡略に示す。

#### I-1. 内容が大きく異なる四種の GL がでそろった

動脈硬化性疾患予防を目的とした LDL-C 値の基準についての四種の GL を [図 1](#) に示した。

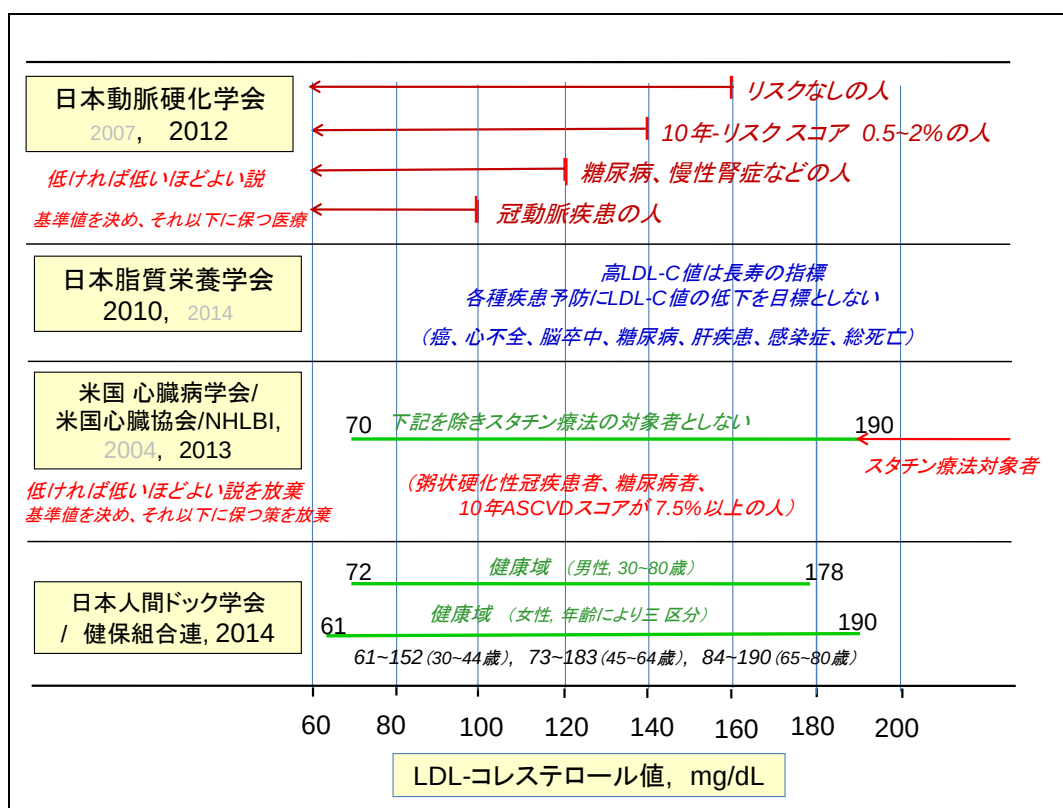


図1 LDL-コレステロール (LDL-C) 値に対する四種のガイドラインの取り組み  
説明は本文。

動硬 GL2012 は、リスクなしの人に対する一次予防でも LDL-C 値 (mg/dL) を 160 未満とし (低ければ低いほど良いという理解)、糖尿病、慢性腎疾患などの人では 120 未満、冠動脈疾患の二次予防では 100 未満とした。

ところが 9 年ぶりに改訂された ACC/AHA GL2013 (図 2) では、日本動脈硬化学会の基本理念としている上記①、②を、「臨床的エビデンスがないので放棄する」とした。そして、“動脈硬化性疾患の人、糖尿病者、10 年-ASCVD (粥状硬化性心血管疾患) 発症確率(10 年-リスク)が 7.5%以上の人”を除いて、LDL-C 値が 70~190 という広い範囲にわたって、コレステロール低下医療の対象者としないう、とした (10 年-リスクについては次章で説明する)。

人間ドック GL2014 は健康な男女について LDL-C 値の基準範囲を示したが(図 1)、それは ACC/AHA GL2013 の範囲とほぼ同じである。

長寿 GL 2010 は「動脈硬化性疾患をはじめ各種の疾患予防に、LDL-C 値の低下を目標としない」、とした。その根拠は「長寿のためのコレステロール ガイドライン 2010 年」にま

とめたが、一部は以下に再録した。

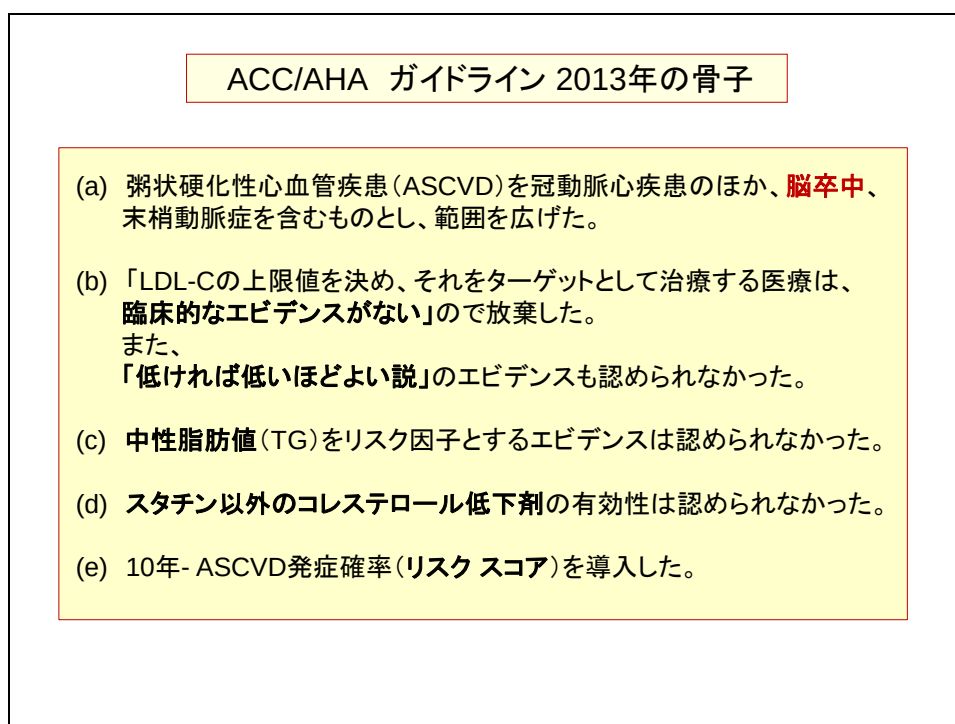


図2 九年ぶりに改訂された米国発 ACC/AHA GL2013 の要旨—アッシャーショック

**動硬 GL2012 の「動脈硬化性疾患」およびACC/AHA GL2013 の「粥状硬化性心血管系疾患(ASCVD)」には脳血管疾患を含めている！**

CHD とコレステロール値の相関は、集団により正の場合と負の場合がある(次項)。しかし、規模の大きい追跡調査はすべて、**コレステロール値と脳血管疾患死亡率との間に負の相関**を認めている(長寿 GL2010)。そして高脂血症と診断されている人の方が脳卒中発作後の予後がよい(Ogushi Y et al., Mumps 2008; 24:9-19)。

それにもかかわらず、両ガイドラインは**コレステロール低下医療の対象に脳卒中を含めている**。長寿 GL2010 および長寿 GL2014 は虚血性脳梗塞も含め、脳卒中予防にコレステロール低下療法を行うことに対する信頼できるエビデンスは存在しないと強調している。

## I-2. 「LDL-C 値と冠動脈心疾患(CHD) イベント(発症、死亡)の正の相関は、世界的に多くのコホート研究により確立している」とする「動脈見解 2014」の誤り

LDL-C 値と冠動脈疾患イベントの間に正の相関を示す研究結果もあるが、正の相関を示さないもの、および負の相関を示すものも世界的に多い(図3)。この動硬見解 2014 および動硬 GL2012 は、正相関を示さない多くの研究結果を無視して作られており、科学的で

はない。最新の米国 ACC/AHA GL2013 も、「LDL-C 値は低ければ低いほど良い」とする説を、**臨床的エビデンスがない**と断定した。

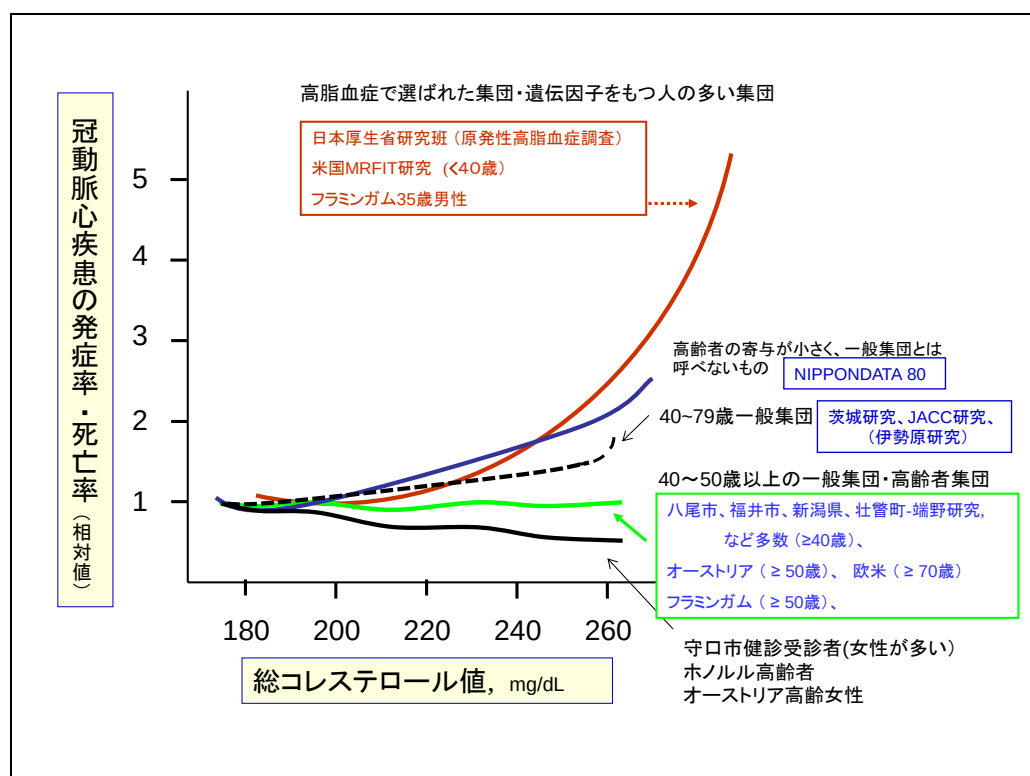


図3 コレステロール値と CHD イベントとの関係は、調査集団により正相関から負相関まで大きく変わる。図は模式的なものであり、縦軸、横軸の数値に対応する曲線は正確ではない（原報参照のこと）。

コレステロール値と CHD イベントの相関に及ぼす一つの因子として年齢がある（図4）。加齢とともにコレステロールの CHD に対する危険度は下がり、超高齢者では負の相関を示す。40～50 歳以上の一般集団では、コレステロール値と CHD 死亡率の間に正相関を示さないとする報告が国内外にある（これらに関する報告は長寿 GL2010 にまとめた）。このことを動硬 GL2012 は無視し、高齢者でも高 LDL 値は CHD の重大な危険因子であるとする説を流布している。

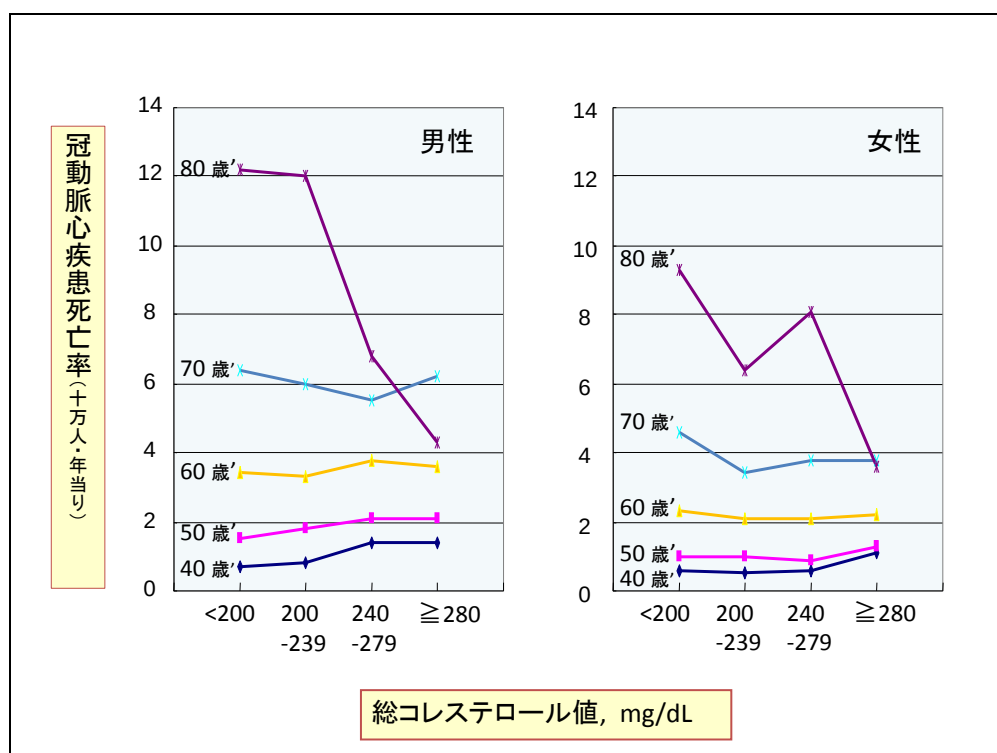


図4 コレステロール値とCHDイベントとの関係は年齢により正相関から負相関まで大きく変わる  
 フラミンガム市民 (5,209名) の32年間 (16.7万人・年) の追跡結果 (Kronmal RA et al. Arch Intern Med 1993; 153:1065-73)。他の例については長寿GL2010にまとめた。

わが国でも最近、コレステロール値とCHD死亡率に関する規模(対象者数×追跡年数)の大きい追跡調査が公表された。15万人・年以上の規模のものとして、茨城研究、JACC研究、NIPPONDATA 80と伊勢原研究がある(図5、6)。動硬GL2012はこれらのうちNIPPONDATA 80のみに基づいて「コレステロール値は低ければ低いほどよい」としているが、この研究のCHD死亡者数は128例と少なく、これを国のコレステロール低下医療の基本データとするには多くの問題がある(浜崎智仁ら、脂質栄養学2013; 22:69-76)。

これより規模の大きい他の三研究では、「コレステロール値(あるいはLDL-C値)が高いほどCHD死亡率が上がる、という比例的な関係」は認められていない。比例的な関係がないことは、規模は小さいが自治医大研究や吹田研究でも示されている。すなわちNIPPONDATA 80を除いて他の多くのコホート研究は、「少数のコレステロール値(あるいはLDL-C値)の極めて亜集団のみ、CHD死亡率が極めて高い」という結果を示している(図5、6)。

動硬GL2012では、これらの大規模研究では例外的なNIPPONDATA 80のみに基づいて

「コレステロール値は低ければ低いほど良い」というガイドラインが作られており、これと合わない他の多くの研究については無視している。

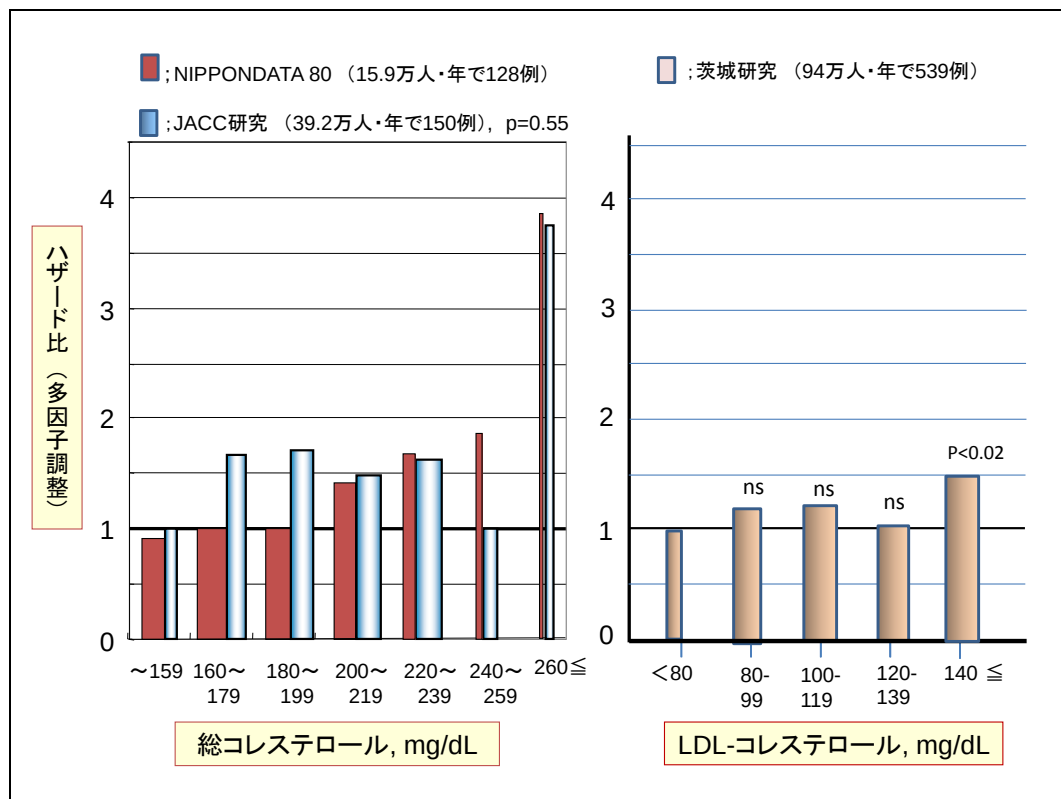


図5 CHD死亡率とコレステロール値の関係ー日本の大規模追跡調査(1)

カラム幅はほぼ対象者数に比例させてある。茨城研究(40~79歳男女、94.0万人・年の追跡でCHD実数は539例、Noda Hら、*Circulation* 2009;119:2136-2145)。JACC研究(40~79歳男女、39,242名を10年追跡、Cui R et al., *Atherosclerosis* 2007;194:415-20)。NIPPON DATA 80(30歳以上男女、9,216名を17.3年追跡、Okamura T et al, *Atherosclerosis* 2007; 190:216-23)。



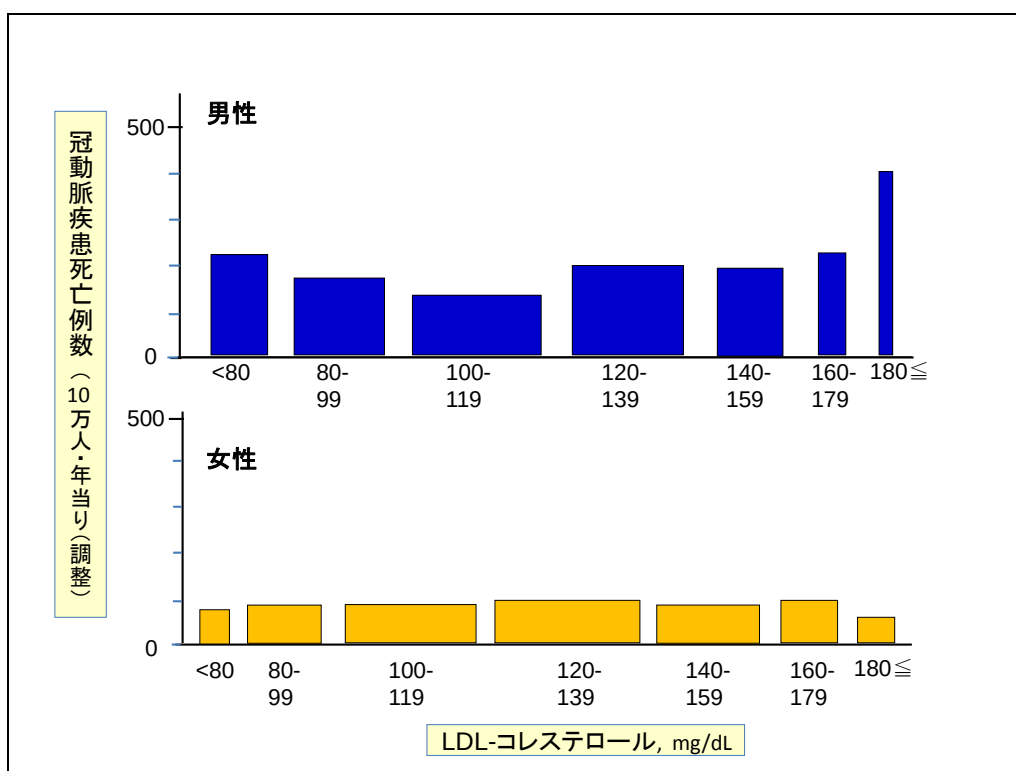


図6 CHD死亡率とコレステロール値の関係ー日本の大規模追跡調査(2)

伊勢原研究：伊勢原市男性 8,340 名 (64±10 歳)、女性 13,591 名 (61±12 歳) を 11 年追跡 (平均 7.1 年)。カラム幅は対象者の数に比例。初年度の死亡は除外。24.1 万人・年 (Ogushi Y et al., World Rev Nutr Diet 2009; 100:63-70; 長寿 GL2010 の図 22 より CHD のみを抜粋した)。

提言者らはこれらすべてを含め、家族性高コレステロール血症 (FH) のような遺伝因子をもつ人に注目した (長寿 GL2010)。そして、「**集団あるいは亜集団中の FH の割合が、主としてコレステロール値の CHD に対する危険度に反映されている**」と解釈することにより、「調査集団あるいは亜集団間の相対危険度の差を合理的に説明できる」とした (図 7)。

LDL 受容体の異常でエネルギー源となる脂肪の供給が制限状態になることが、FH における高い CHD 発症率の主因となる。同様にリポタンパクリパーゼ遺伝子 (*LPL*) の変異やその阻害物質産生遺伝子 (*CILP2*) の変異、LDL 受容体のプロセッシングに関わる遺伝子 (*SORT1*) の変異は、脂質の末梢細胞への取込みに支障をきたすと考えられ、それらの遺伝子座は CHD と相関している (Teslovich TM et al., Nat Genet 2010; 466:707-13)。また LDL や HDL 間の脂質の輸送は脂質の再利用に重要であるが、そのリガンド役を果たしているアポ E (*APOE*) やアポ C1 (*APOC1*) の遺伝子変異も、脂質の細胞への取込みを障害し、CHD の原因となっている。リポタンパクは末梢細胞への脂質の運搬と取込みに重要で

あり、その過程が障害を受けることが、FH での高い CHD 発症率の原因となる、と理解できる。

重要なことは、**CHD と関連する 46 の遺伝子座のうち、12 座がコレステロールや TG と関連づけられたのみである** (Deloukas P et al. Nat Genet 2013; 45:25-33)。

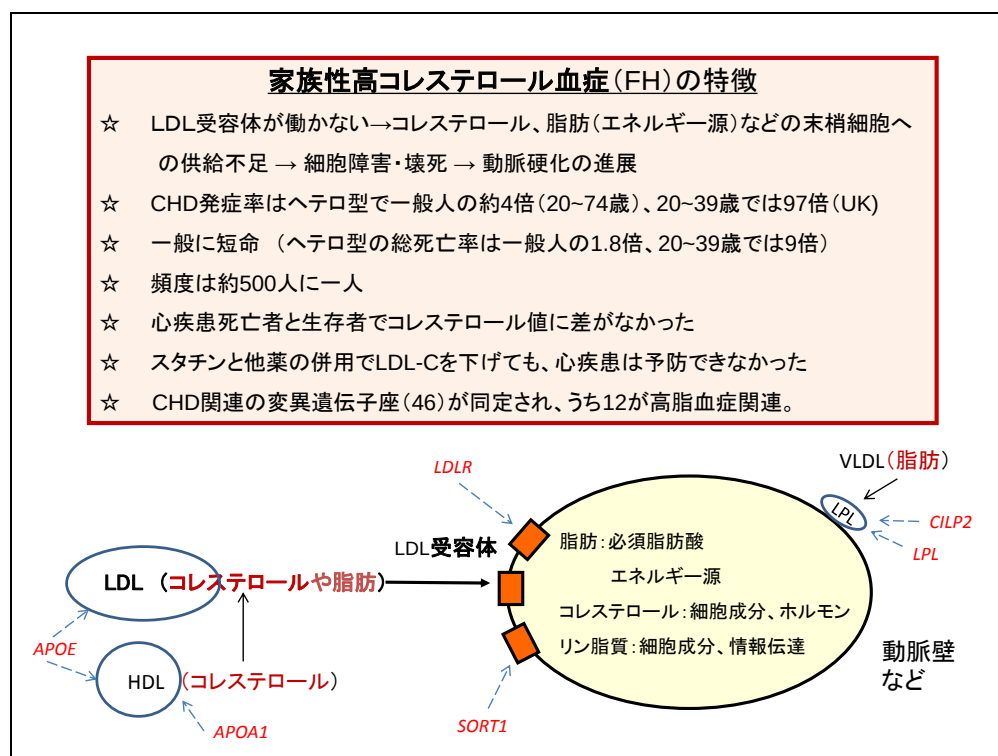


図 7 家族性高コレステロール血症 (FH) の特徴

FH は LDL 受容体 (LDLR) の機能不全による疾患であるが、最近、遺伝子多型 (SNP) が CHD 発症と関連づけられる多くの遺伝子座が明らかにされてきた (Teslovich TM et al., Nature Genet 2010; 466:707-13)。図の下部の赤斜字は変異遺伝子座。LPL, リポタンパクリパーゼ; SORT1, sortilin; CILP2, cartilage intermediate layer protein 2。

一般集団に比べ心疾患リスクをもつ人を選抜した集団では FH などの割合が高くなる。FH は相対的に短命なので、加齢とともに FH の割合が小さくなり、それにそって高コレステロール値の CHD に対する危険度が見かけ上小さくなる、と提言者らは解釈した (長寿 GL2010)。

この解釈の妥当性については議論の余地があるかもしれない。しかし、コレステロールの CHD に対する危険度が集団により大きく変わる (図 3-6) ことを無視し、正の相関を示す NIPPONDATA 80 のみに基づいて導かれた動硬 GL2012 はこの点で非科学的であり、ACC/AHA GL2013 もこれを完全に否定した。

### I-3. 「LDL-C 値の低下により冠動脈心疾患のイベントが抑制されることは、多くの無作為化比較対照試験（RCT）で確立している」とする「動硬見解 2014」の誤り

たしかに 1990 年代には、「スタチン類は LDL-C 値を下げ、かつ冠動脈疾患の予防に有効であった」とする多くの論文が発表された（図 8、左）。しかし企業中心でなされた臨床試験とその研究論文には多くの問題があり、信頼できないことが公に論じられるようになった。これを背景に、2004 年に EU で臨床試験に関する罰則付きの新規制が発効した。それ以降、企業と利益相反のない研究グループにより行われた臨床試験はすべて、「スタチンは LDL-C 値を下げたが、CHD 予防には有意な有効性を示さなかった」と報告している（図 8）。

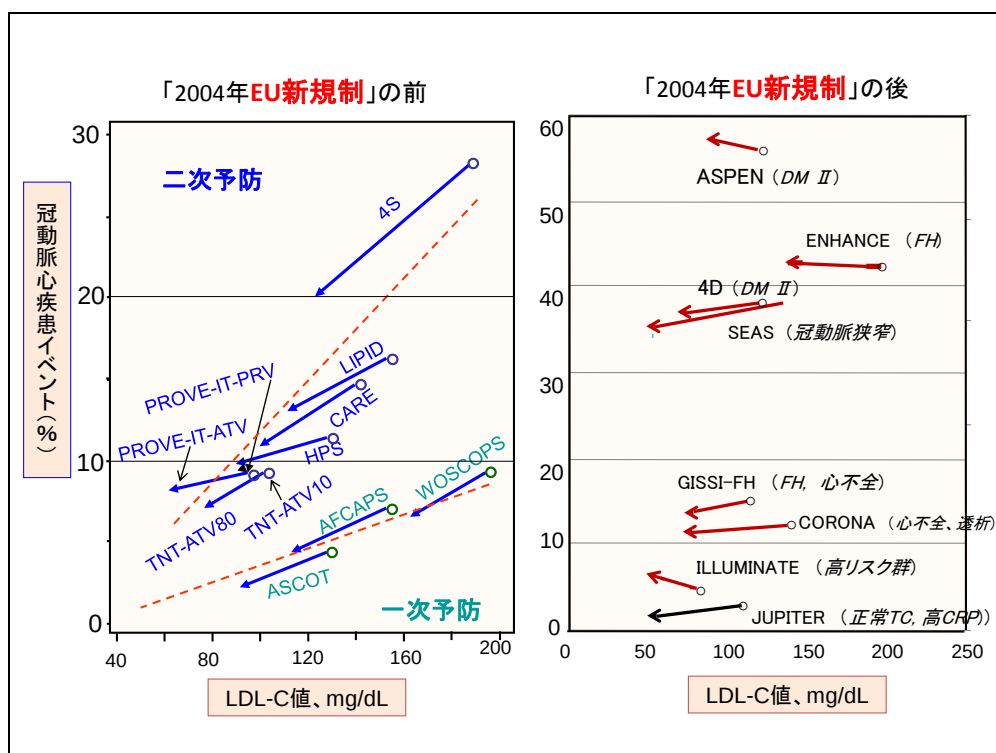


図 8 EU 新規制の発効前後におけるスタチンの臨床試験（RCT）の報告

矢印の尾部は対照群の、頭部は介入群の LDL-C 値と CHD イベントを示す。2004~2005 年以降、JUPITER 研究のみは有意な CHD 予防効果を報告したが、論文の内容の不一致などがあり、いくつかの論文で批判されており、また COI をクリアしていない。他の論文はすべて、スタチンの有意な CHD 予防効果を認めていない。

慢性心不全患者を対象とした前向き試験でスタチンの有効性を示した報告もあるが（HR=0.76; Go AS et al., JAMA 2006; 296; 2105-11）、企業支援の研究であり、GISSI-FH 研究、CORONA 研究（RCT）で否定されている。

日本動脈硬化学会のメンバーが中心となってい行なわれたわが国最初のスタチンについての大規模臨床試験（日本脂質介入試験、J-LIT）では、総コレステロール値が 220 mg/dL 以上の人が対象であった。しかし、スタチン投与によりコレステロール値が 220mg/dL から下がるにつれて、心疾患、脳血管疾患、癌の死亡率および総死亡率が上がっている（後掲 [図 15](#)）。

わが国で行われたもう一つの規模の大きい MEGA 研究は、食事指導群が対照であったが、多くの致命的な問題が提起されており（浜崎智仁、脂質栄養学 2013; 22:69-76 ; 浜六郎、The Informed Prescriber 2006; 21:84-86）、ガイドラインの基礎資料とはなりえない。すなわち、EU 新規制 2004 年以前にはこの**動硬見解 2014** が正しいと考えられていたが、それ以降の企業と直接 COI 関係のないグループによる研究は、この見解を完全に否定している。

スタチンは心不全、糖尿病、CHDなどを予防する効果がないばかりか、これらを新規発症させることが、生化学的に、また臨床的に明らかにされてきた（後述Ⅱ章）。

#### I-4. 「内外の診療ガイドラインでは、冠動脈心疾患イベントを予防する目的で、LDL-C 値の基準が定められている」とする**動硬見解 2014**の誤り

長い間、この動硬見解 2014 に沿ったガイドライン(ATPⅢ2004, 動硬 GL2007, WHO ガイドライン、動硬 GL2012 など)が医療の現場で使われてきた。しかしそれに合わない多くの研究結果が発表され、**長寿 GL2010** (Okuyama H et al. New Cholesterol Guidelines for Longevity, World Rev Nutr Diet 2011; 102:124-136) では、高 LDL-C 値は動脈硬化の原因になっていないと考えられる多くの研究結果を提示した。

昨年 11 月に発表された米国 **ACC/AHA GL2013** は、**動硬 GL2012** の中心となっている二つの基本理念を、「臨床的エビデンスがないので放棄する」とした。すなわち LDL-C 値の上限を決め、それ未満に維持する医療（上掲[図 1](#)参照）を、「臨床的エビデンスなし」と断じたのである。

ACC/AHA GL2013 における「LDL-C>190 mg/dL」は、実質的に家族性高コレステロール血症 (FH) などを見つけるための値であり、動硬 GL2012 の定めた上限を超える広い範囲の LDL-C 値に対して、特別なリスクを持たない限り LDL-C 値を問題としないことを示している。この点、**人間ドック GL2014** は ACC/AHA GL2013 とほぼ合致しており、**長寿 GL2010** とも矛盾しない。

#### I-5. 10 年・リスク スコアという新指標は、エビデンスに基づいているか？

**人間ドック GL2014** に対する**動硬見解 2014** では、次のように 10 年・リスクという指標を強調している。「**動硬 GL2012** は絶対リスクの概念を導入している。すなわち、同じ LDL コ

レステロール値であったとしても、その人の年齢や性別、危険因子の状態によって 10 年間で発症する冠動脈疾患のリスクは異なるという考え方である。NIPPON DATA 80 に基づいた絶対リスクの評価を行っている」。

しかしながら、もととなる NIPPONDATA 80 のデータには次のような根本的な欠陥があり、非科学的なものであった。

- ① NIPPONDATA 80 では、高コレステロール値が脳卒中の予防因子であることが示されているのに、10 年-リスクでは、「高コレステロール値により動脈硬化が進展し、脳卒中を含む心血管系疾患が上がる」としており(図 2)、論理構成が矛盾している。
  - ② 動脈 GL2012 のもとづくデータでは、血糖値で 2 群、喫煙状態で 2 群、血圧で 5 群、コレステロール値で 6 群にわけ、年代で 4 群に分けたものであり 480 区分に分けられている（ここでは男性に限定）。この 480 区分をリスクに応じて 6 レベルに色分けしたチャートが提示されている。しかし原報から計算すると、4,098 名を 19 年間追跡して 67 名の CHD 死亡例があったことになっている。このような少ない例数で 480 区分に対応する 6 レベルの死亡確率を科学的に算出することは、ほとんど不可能である（浜崎智仁ら、脂質栄養学 2014; 23:71-78）。
- また、チャートの色分けについて有意差検定が行われておらず、この点でも非科学的である。
- ③ 40, 50 歳代が 80%以上を占め、より高齢者の比重の小さい。またまた少数のコレステロール値の異常に高い集団の存在が示唆されており、一般集団に当てはまらない。

なお、今後追跡年数を増やすことによって規模（人数 x 追跡年数）を大きくした NIPPONDATA 80（あるいは 90）を解析する場合は、その間における**対象者のスタチン使用状況の把握とそれに対する調整が必須**である。ちょうどこの間にスタチン療法が飛躍的に拡大したが、スタチンは動脈硬化を促進し、心不全を新規発症させている可能性が示されてきたからである（Ⅱ章）。

類似のものとして 10 年-ASCVD（粥状硬化性心血管疾患）発症確率が米国 ACC/AHA GL2013 で提案されているが、LDL-C の項目は使われていない（かわりに総コレステロールと HDL-C を使用）。これは、フラミンガム研究や他の 3 研究に基づいているとされている。ところがこれら日・米の 10 年-リスク スコアはいずれも、

- ① 加齢とともにコレステロール値の CHD に対するリスク（ハザード比）が小さくなり、高齢者では 1 以下になることが多いこと、
- ② 亜集団中の家族性高コレステロール血症の割合が考慮されていないこと、
- ③ 14 年間の追跡でコレステロール値の低下した群は、続く 18 年間での心血管疾患死亡率が高かったこと（フラミンガム研究、Anderson et al., JAMA 1987; 257:2176-80）。

などの臨床結果に合致しない。

なによりも、これら 10 年・リスク スコアが有効に適用できるとする臨床データは現時点では皆無であり、医療の現場に適用するには不適切である。この新しい指標を使うことにより健康な一般人のスタチン服用者が増え、スタチン療法の対象者が 2 倍に増えると推測されることに対し、欧米の専門家は批判の声を強めている（たとえば英国医学誌の論説、*BMJ* 2014;349:g4745 doi: 10.1136/bmj.g4745 (Published 23 July 2014)。そして、**TC から LDL/HDL バランスへ、さらに 10 年・リスクへと新しい指標を導入し、時間稼ぎをして**いるかにみえる学会の対応に、批判が高まっている。

#### I-6. トリグリセライド (TG) も CHD などの原因因子として上限値を設定すべきか？

長寿 GL2010 では、「TG が CHD の危険因子となっているとする信頼できるデータはない」とした。しかし動硬 GL2012 では高 TG 値を危険因子として基準値を設定し、人間ドック GL2014 に対する動硬見解 2014 では、さらに論理的でない説明を加えた。

一方、米国 ACC/AHA GL2013 は提案者らと同じ結論であり、「高 TG 値をリスク因子とするエビデンスは認められなかった」、としている。

なお、TG 値が若齢より異常に高い場合は、リポタンパク リパーゼ欠損症などの場合が考えられ、若齢時の TG 測定は、先天性代謝異常症を見つける上では有用であろう。

#### I-7. 「日本人間ドック学会の健康人の「基準範囲」は、前向き追跡調査の結果を伴っていないため、日本国民の健康に悪影響を及ぼしかねない危険なものである」とする動硬見解 2014 の誤り

動硬見解2014では、「人間ドック学会は、超健康人を解析して求めた基準範囲を示した。しかしながら、健診受診者の前向きフォローアップによるアウトカムのデータを伴っていないため、エビデンスレベルも低く、これらの値を臨床的アウトカムと関連する基準値として設定すること自体に本質的な問題がある。人間ドック学会の「基準範囲」は日本国民の健康に悪影響を及ぼしかねない危険なものであり、一般社会や医療界に誤解を与えないように、健診の本来の目的に沿って人間ドック学会には直ちに適切な対応をお願いしたい」としている。

これに対し、提案者らは次の諸点を強調したい。

動硬 GL2007 は、長い間、この分野を先導してきた米国心肺血液研究所のコレステロールガイドライン (ATPⅢ 2004) に沿ったものであり、①コレステロール値は低ければ低いほど良いという説に沿い、②コレステロールの上限値を決め、それ未満に保つ、というコレステロール低下医療を行ってきた。この①、②を否定する長寿 GL2010 が公表され、ま

た公開質問書が公表されたにもかかわらず、これらに適切に対処せず、従来の①、②に沿った**動硬 GL2012**を公表した。国も動硬 GL2012 に沿った施策を行い、ほとんどの医療の現場では、これに沿った医療がなされている（前述）。

米国発の最新のガイドライン（**ACC/AHA GL2013**）は、この①および②を「**臨床的エビデンスなし**」として放棄したのである。日本人間ドック学会の健康基準 2014 は、ACC/AHA GL2013 に沿っており、コレステロール悪玉説から脱皮し一歩前進したと評価できる。

この**動硬見解 2014**は、人間ドック GL2014 の健康基準に対する追跡調査の結果が示されていないことを指摘しているが、**LDL-C 値（あるいは TC 値）と CHD イベントに関する追跡調査は国内外で多数報告されており、それらを総合して健康基準 2014 の範囲では、コレステロール低下医療の対象とならないことを示したものである、と理解できる。**ACC/AHA GL2013 も同様であり、動硬 GL2012 の上限（ $LDL-C < 160$ ）を超える広い範囲で（70～190）、LDL-C 値の上限値を設定していない（家族性高コレステロール血症など遺伝因子を持つ人の発見と治療のため、基準値として  $190\text{mg/dL}$  を設定している）。

日本動脈硬化学会はそのガイドラインに合致しないとして無視してきた多数の、「企業と利益相反のないグループによる臨床試験報告」を精査し、新しいガイドラインや基準範囲（長寿 GL2010、ACC/AHA GL2013、人間ドック GL2014 など）から出された GL の背景の理解に努めるべきである。

スタチン作用の生化学的研究が進み、スタチンが糖尿病、心不全、多種の癌、中枢・末梢神経の乱れ、奇形などを発症させるメカニズムが明らかにされてきた。日本動脈硬化学会はその主導してきたコレステロール低下医療が、これまで語られてきた以上に深刻な害を引き起こしている可能性を受け入れ、良質で適切なコレステロール関連医療の向上に努めることが求められている。

## II スタチンはミトコンドリア毒—むしろ動脈硬化を促進し、心不全を発症させる

### II-1. コレステロールの善玉・悪玉説の崩壊

長い間、「LDL-C値が高いと酸化LDLが増え、マクロファージの泡沫化が進んで動脈硬化が進展する」というメカニズムが広く受け入れられてきた。そしてメディア界では現在でも、コレステロールの善玉（HDL-C）/悪玉（LDL-C）バランス説が使われている。しかし、このような動脈硬化のLDL原因説、あるいはコレステロールの悪玉・善玉説は次のように否定されている。



- ① 加齢とともに動脈硬化性疾患の死亡者は増えるが、加齢とともにコレステロール値のCHDに対する危険度は小さくなる。超高齢者ではCHDとコレステロール値の間に、負の相関さえ認められている（図3、4、および長寿GL2010のまとめ）、
  - ② スタチンでLDL-C値を下げても、CHD予防に有意な効果は認められなかった（図8、右）、
  - ③ コレステロールエステル輸送タンパク（CETP）の欠損者ではLDL-C値が低くHDL-C値が高いが、CHD死亡率も高い、
  - ④ CETP阻害剤はHDL-C値を上げLDL-C値を下げたが、CHD予防に有意な効果は認められず、総死亡率を上げた（ILLUMINATE研究、図8）、
  - ⑤ 成人の1日に必要とするコレステロールは1.5g、このうち0.3gが食事由来であり、残りは体内で合成されている（概数）。HDL中でコレステロールはエステル化され、血中のCETPはこれをLDLに輸送し、LDLは組織にコレステロールを再分配する役割を担っている（図10）、
- などである。

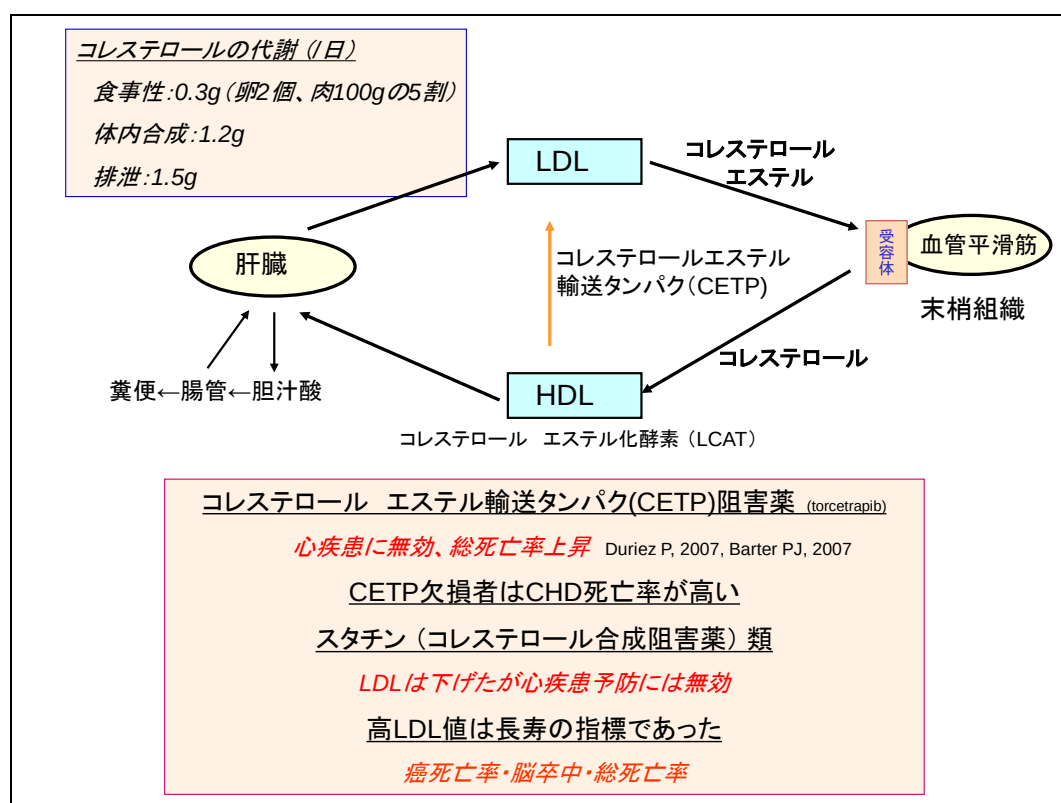


図10 コレステロールの善玉、悪玉説はくずれた  
説明は本文。

このようなエビデンス（①～⑤）が発表されているにもかかわらず、動硬GL2012は依然



としてLDL-Cを悪玉とするガイドラインとなっているが、**長寿GL2010**ではその問題点を指摘した。そして**ACC/AHA GL2013**も**人間ドック GL2014**もともに、HDL-C/LDL-Cバランス説を脱却している。

## Ⅱ-2. スタチンはミトコンドリア毒である

細胞内小器官のミトコンドリアには電子伝達系とATP合成酵素系があり、栄養素を燃やして（水素を引きぬいて）つくられたプロトン（ $H^+$ ）を内膜と外膜の間に汲み出し、電子（ $e^-$ ）を電子伝達系で運ぶ（[図10](#)）。この $H^+$ がATP合成酵素を通して内側に落ちてくる力で分子ローターを回し、ATP（アデノシン三リン酸）を作る。ATPはエネルギー通貨として細胞成分の代謝や筋繊維の収縮をはじめ、あらゆる生命活動に使われていることはよく知られている。

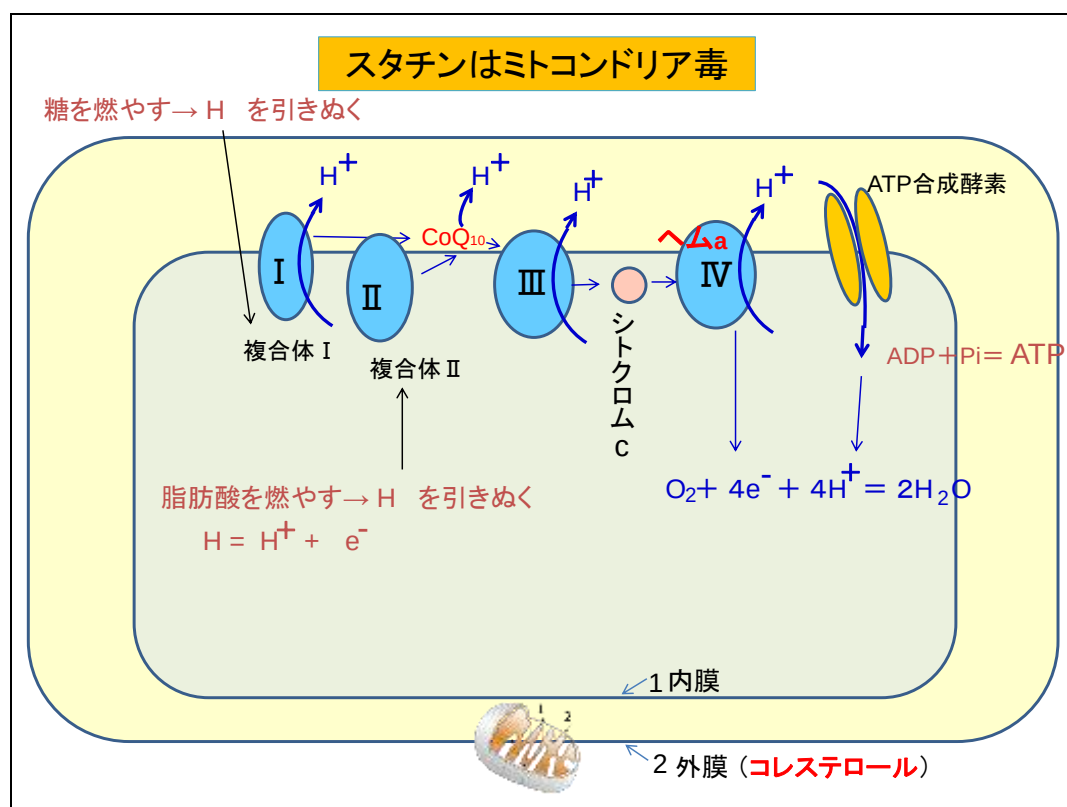


図10 スタチンは電子伝達系に必須の成分（ $CoQ_{10}$ とヘムa）の合成を阻害し、また膜成分の一つであるコレステロールの合成を抑える

この電子伝達系の必須成分である $CoQ_{10}$ とヘムaがプレニル中間体から作られ、スタチンがこれらの合成を阻害する結果、多くのミトコンドリア機能が阻害される。一方、ミトコンドリア外膜にはコレステロールが多く（肝の場合）、膜の流動性を一定範囲に保つ働きが

あり、スタチンによるコレステロールレベルの低下は外膜機能にも影響を与えうる。すなわち、スタチンはミトコンドリア毒である。

ミトコンドリアは成熟赤血球を除くほとんどすべての細胞でATP産生のほかいくつかの機能を担っているため、スタチンは一般に細胞毒であるともいえる。これが多くの臓器機能障害の原因の一つとなっている。

### II-3. スタチンはCHD予防効果を示さないばかりか、動脈硬化症、心不全を発症させる

スタチン作用の生化学的研究が進み、スタチンはむしろ動脈硬化、心不全を発症させることが明らかとなってきた（図10）。

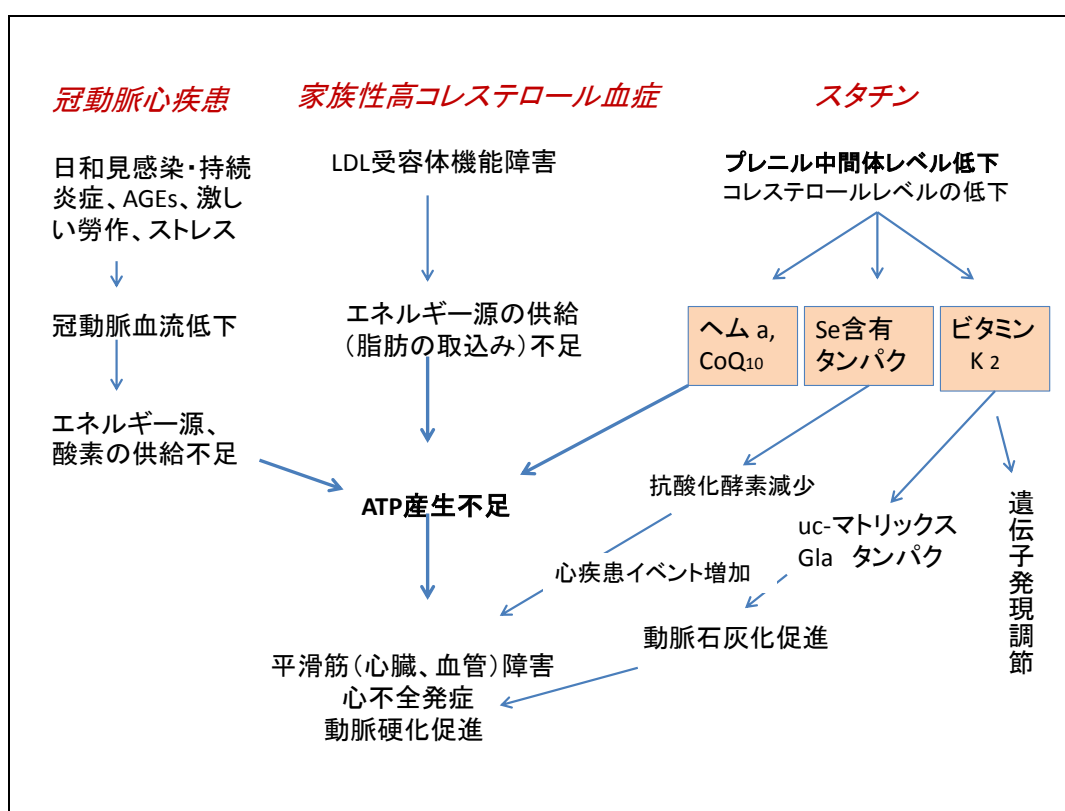


図10 スタチンが動脈硬化症、心不全を発症させる推定メカニズム

スタチンはプレニル中間体のレベルを下げる結果、ATP産生、抗酸化酵素の産生、ビタミン K2 の産生を阻害して、動脈硬化、心不全を発症させる。低 LDL-C 値とコレステロール供給不足は脳梗塞のリスク因子であるが、心筋梗塞の場合でも予防因子とはならない（説明は本文の i ～ iv）。

AGEs, 糖化終末産物； CoQ10, 補酵素 Q10； Gla,  $\gamma$ -カルボキシ グルタミル化

### (i) 電子伝達系の阻害によるATPレベルの低下と筋細胞障害

ミトコンドリアにおける電子伝達系の必須の成分、CoQ<sub>10</sub>とヘムaはコレステロール生成のプレニル中間体から作られる。この系と共役する酸化リン酸化によりATPが作られ、心筋の収縮ほか各種細胞の多くの成分の代謝に使われる。スタチンによる電子伝達系の阻害によりATP産生が阻害されるので、心筋細胞、血管平滑筋細胞をはじめ、ほとんどの細胞が障害を受ける（虚血状態となる）（[図11](#)）。

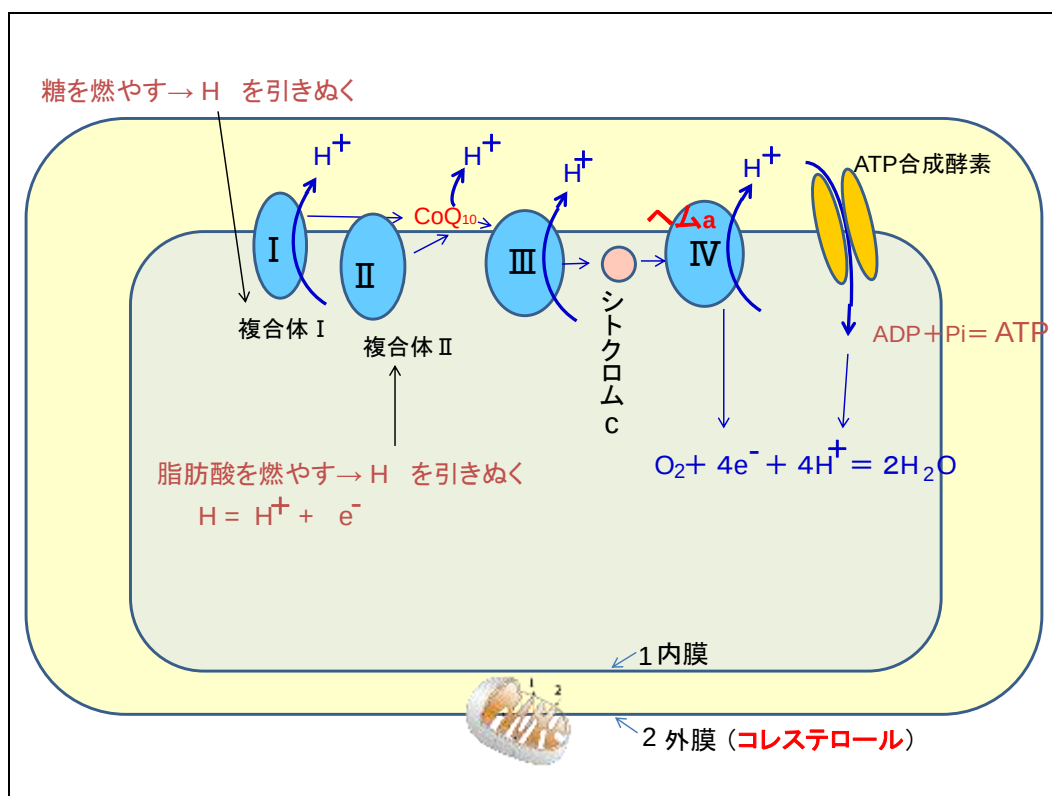


図11 スタチンはミトコンドリア毒

プレニル中間体から作られるCoQ<sub>10</sub>とヘムは電子伝達系の必須成分である。またコレステロールはミトコンドリア膜に含まれ、その流動性維持に役立っている。スタチンはこれらのプロセスを阻害し、ATP産生を抑える。またケトン体合成も抑える。

冠動脈狭窄の場合は栄養素や酸素が末端細胞に十分に供給されないため、ATP産生が低下する。家族性高コレステロール血症の場合はエネルギー源として使われる脂肪が細胞内に取り込まれないため、ATP産生の障害がおこる。すなわちスタチン投与は、CHDや家族性高コレステロール血症の場合と同様にATP産生を障害し、これが心筋・心血管障害の原因となる、と理解できる（[図10](#)）。

(ii) スタチン投与とセレン (Se) 欠乏が心不全を発症させる共通のメカニズム

プレニル中間体からイソペンテニルアデニンが作られるが、これは必須微量元素のSeを含むアミノ酸を運ぶ転移RNA (tRNA<sup>sc</sup>) の微量塩基である。スタチンはSe含有タンパクの合成を抑え、その結果、GSHペルオキシダーゼなどの抗酸化酵素のレベルが低下して、過酸化ストレスが上がり、これが細胞障害的に働く。

中国で風土病とされていた克山 (ケシャン) 病がSe欠乏症であることが明らかとなったが、その主症状に“**うっ血性心筋症**”がある。すなわちケシャン病の主要な症状は、Se含有タンパクの合成阻害を伴い、心筋症を引き起こすことである (図12)。

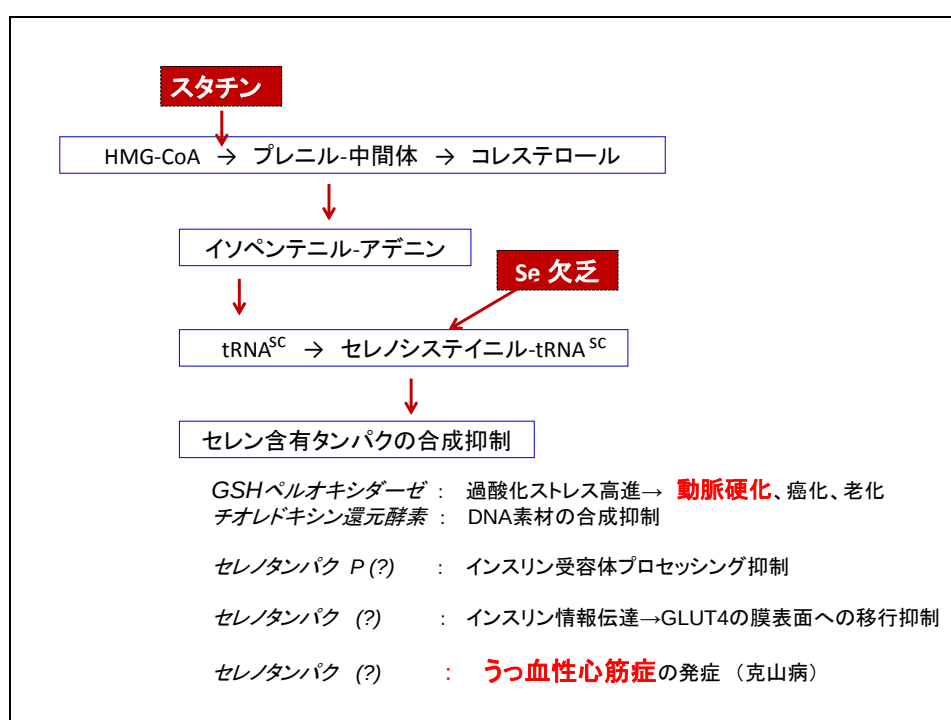


図12 スタチンとセレン欠乏症 (うっ血性心筋症) の共通のメカニズム

説明は本文。

スタチンのこれらの効果は脚部の横紋筋について定量的に示されている (図13)。

スタチンの使用者は非-使用者に比べ血圧が高く、糖化ヘモグロビン (HbA1c) のレベルが上がっている。CoQ<sub>10</sub>レベル、GSHペルオキシダーゼなどの抗酸化酵素活性は低く、ミトコンドリアの電子伝達系成分が減少しATP産生能も低い。筋肉成分量も低下している。すなわちこの研究で、スタチンによる人の筋細胞の障害が生化学的にも明確に示された。

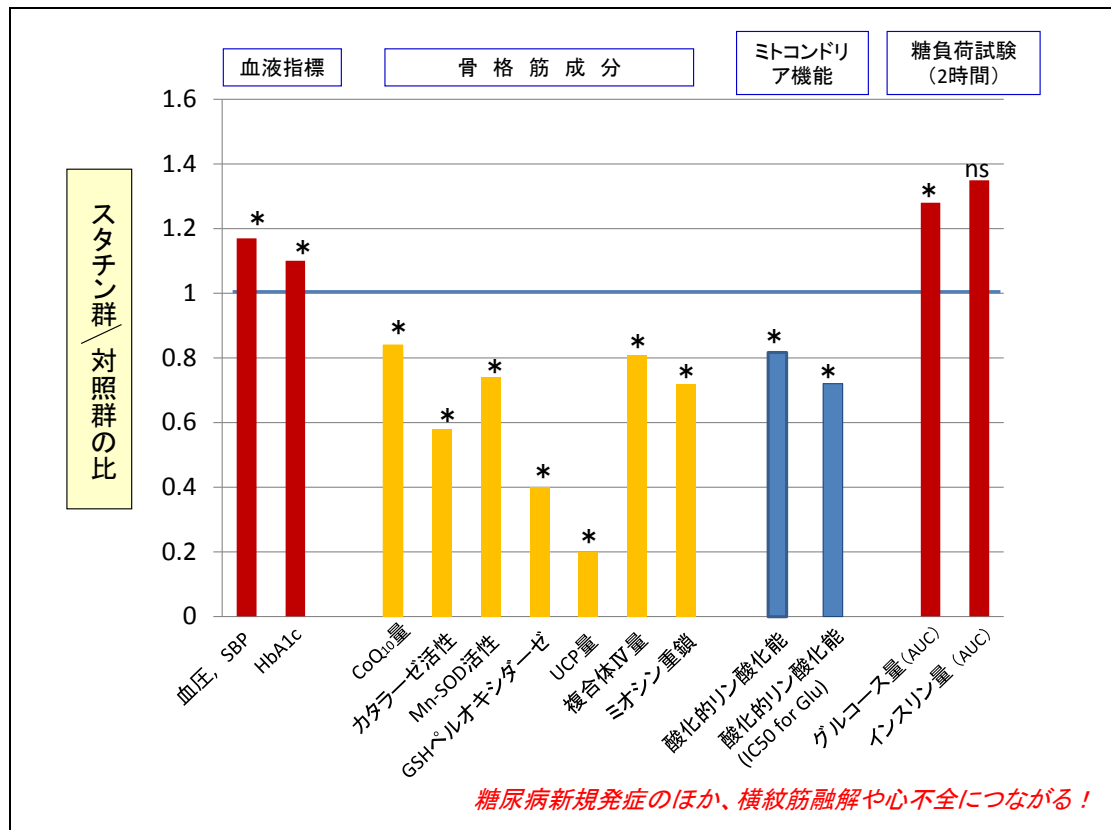


図13 スタチンの使用者と非-使用者の骨格筋の比較

説明は本文 (Larsen S et al., J Am Coll Cardiol 2013; 61:44-53)。

HbA1c, 糖化ヘモグロビン; SOD, スーパーオキシドジスムターゼ; UCP, 脱共役タンパク

実際、CHD患者を赤血球のGSHペルオキシダーゼ活性により4群に分け5.4年間追跡すると、ペルオキシダーゼ活性が高い群ほど心疾患イベントは少なく、イベントを起こさない生存率が高かった (図14)。

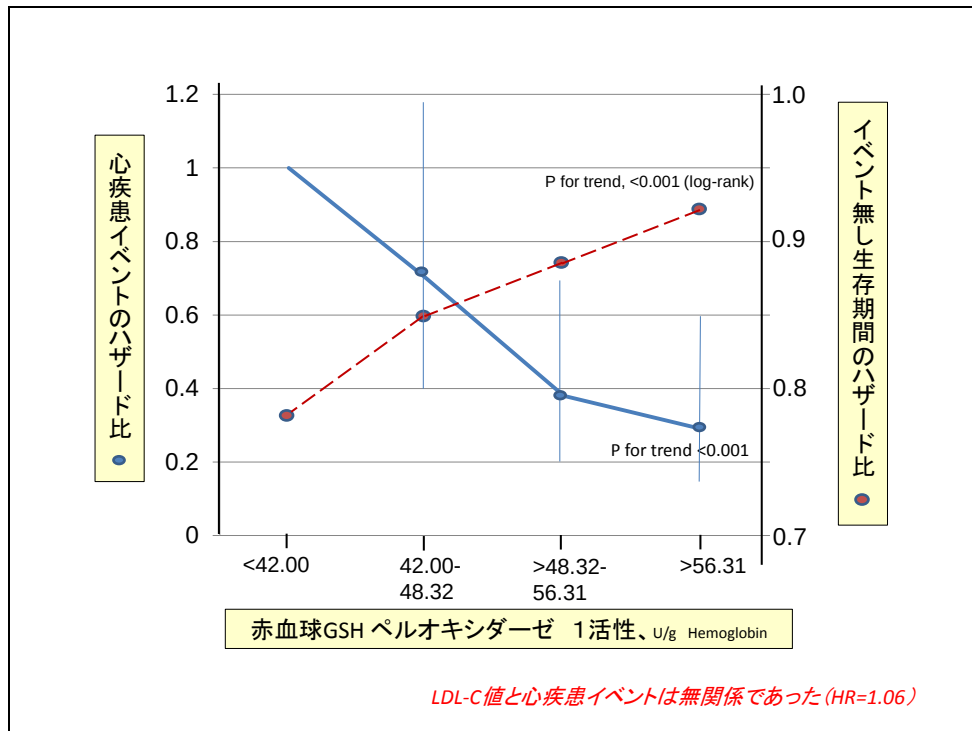


図14 赤血球のGSHペルオキシダーゼ活性と心疾患のイベントとの関係

CHD患者636名をペルオキシダーゼ活性で4群に分け、心疾患イベントを5.4年追跡した (Blankenberg S et al. New Engl J Med 2003; 349:1605-13)。イベント無し生存期間は追跡5.4年時の数値。左右縦軸のメモリは異なる。

### (iii) スタチンはビタミンK<sub>2</sub>の合成を阻害して動脈石灰化を促進する

ビタミンK<sub>1</sub>は側鎖のフィチル基に二重結合を一個もち、大豆油、カノーラ油などに多く含まれる。これを摂取すると側鎖が外れてビタミンK<sub>3</sub>となり、ついで二重結合を4個もつイソプレニル基が入ってタミンK<sub>2</sub>となる。この酵素群は脳を含む多くの組織に存在する (図15)。スタチンはK<sub>3</sub>からK<sub>2</sub>が作られる反応でイソプレニル基の供給を阻害し、組織のビタミンK<sub>2</sub>欠乏症を引き起こす。

これらビタミンK類は十余種のタンパクのグルタミン酸側鎖をγ-カルボキシル化し、Caを結合しやすくする。骨や血管、肺、心、腎などの軟組織の細胞間にはマトリックスGlaタンパク (MGP) がある。このタンパクが十分にγ-カルボキシル化されるとCa結合能が上がって動脈石灰化を抑制しうるが、ビタミンK<sub>2</sub>が欠乏するとγ-カルボキシル化が進まず、動脈や心臓弁を石灰化が促進される。すなわちスタチンはビタミンK<sub>2</sub>の合成を阻害し、MGPの活性化を阻害して動脈石灰化を促進する。

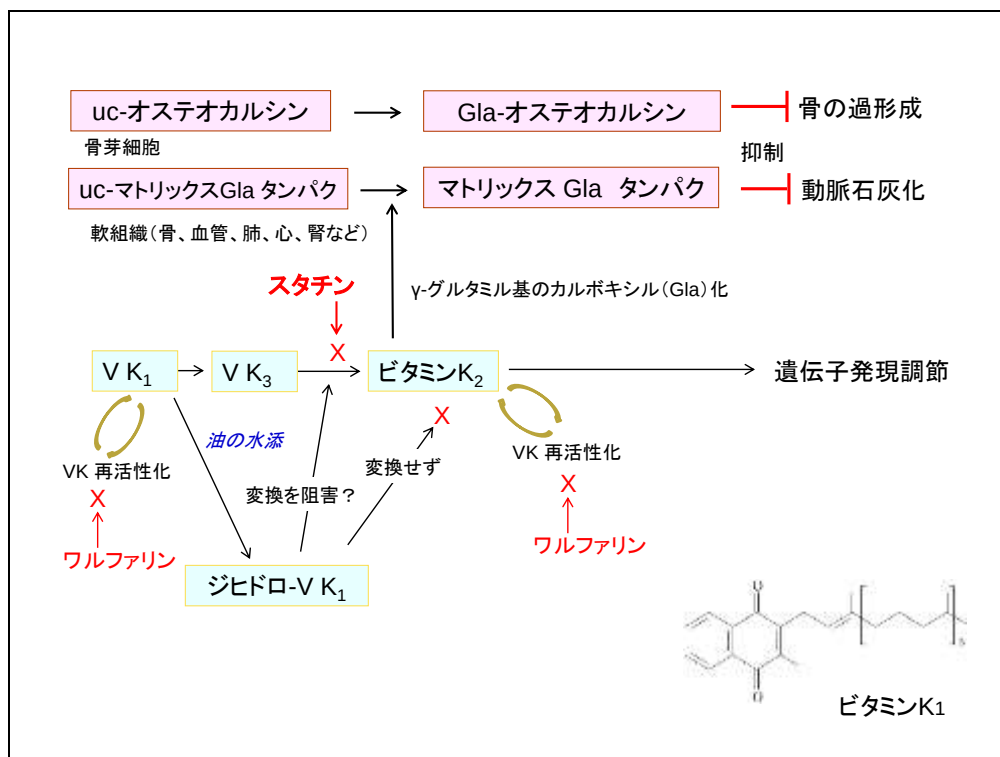


図15 スタチンによる冠動脈石灰化促進のメカニズム

uc, undercarboxylated (不活性型) ; VK, ビタミンK ; Gla, カルボキシル化Glu基 (活性型)

スタチンの高頻度使用により冠動脈石灰化が促進されることは、臨床的にも示されている (図16, Saremi A et al., Diabetes Care 2012; 35:2390-92)。

一方、末期腎不全患者では、ビタミンK欠乏時に増えるタンパク (PIVKA-II) のレベルが上がる。この場合、マトリックスGlaタンパクのレベルが低い群は高い群に比べて頸動脈石灰化が進んでおり、また心血管死亡率および総死亡率が高かったと報告されている (Schlieper G et al., J Am Soc Nephrol 2011; 22:387-95)。

ビタミンK<sub>2</sub>はマトリックスGlaタンパクやオステオカルシンのγ-グルタミル化に必要であるばかりではなく、核受容体 (SXR) に結合して遺伝子発現を調節していることが明らかにされつつある。スタチンによるビタミンK<sub>2</sub>合成阻害による害は、さらに広範囲にわたると予測できる。

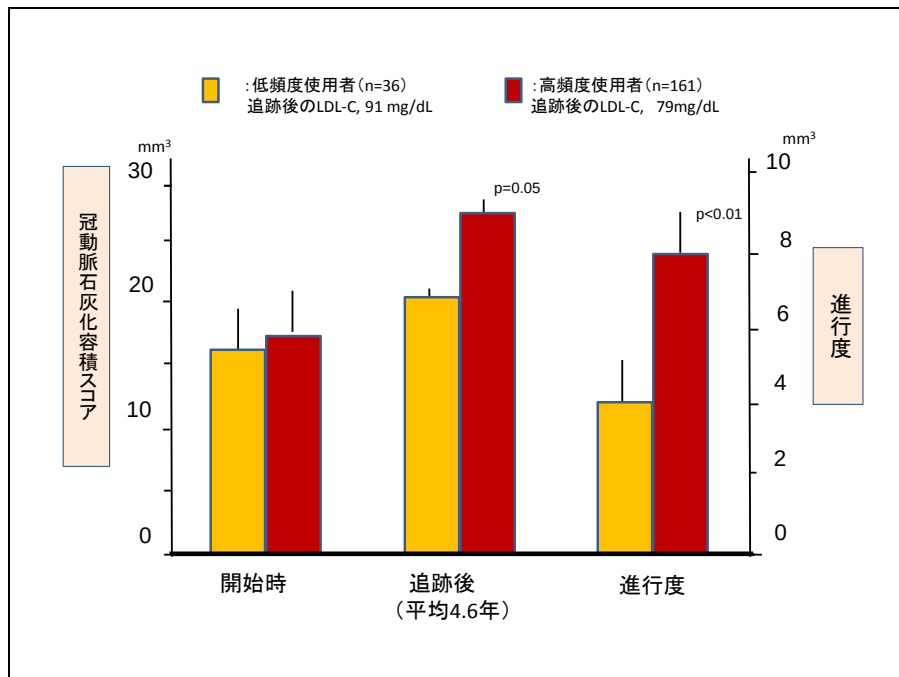


図16 スタチンは糖尿病患者の冠動脈石灰化を促進する

スタチンの低頻度使用者と高頻度使用者を平均4.6年追跡した (Saremi A et al., *Diabetes Care* 2012; 35:2390-2392)。説明は本文。

なお、植物油を工業的に部分水素添加するとトランス脂肪酸が副生するほか、側鎖が水素添加されたジヒドロ型ビタミンK<sub>1</sub>が副生する。この物質はビタミンK<sub>2</sub>に変換されないばかりか、組織のビタミンK<sub>2</sub>レベルを低下させ、その欠乏症をひきおこす (Booth SL et al., *Am J Clin Nutr* 2001; 74:783-90)。

これと関連して血栓症を抑える目的でよく使われるワルファリンは、ビタミンKの再生を阻害することにより血液凝固系タンパクのγ-グルタミル化をおさえ、血液凝固能を下げる。しかし長期的にはビタミンK<sub>2</sub>作用を低下させるので、動脈石灰化が促進されることも知られている (図15)。

#### (iv) スタチンが動脈硬化性疾患、心不全を発症させることを示す臨床データ

##### [スタチンが心疾患を増やすことを示した調査(1)]

わが国で最初に行われたスタチンの大規模臨床試験は日本脂質介入試験 (J-LIT) であった (図17)。コレステロール値が220mg/dL以上の人に低用量のシンバスタチンを6年間投与した (スタチン非使用の対照群なし)。スタチンは比較的即効性であり速やかにコレステロール値は下がるが、図17の横軸はスタチン投与後のコレステロール値で群分けがされている。結果はゆるいU字型を示しており、コレステロール値が220mg/dLから下がるにつれ



て、CHD、脳血管疾患、癌の死亡率および総死亡率が上がっている。

この結果は原著者らにより種々に解釈されているようであるが、「コレステロール値が220mg/dLより下がるにつれて、心疾患死亡率が上がっている」ことは明白であり、スタチンが心疾患を増やした様相を反映していると解釈できる。なおこの集団にはFHという遺伝因子をもつ人が一般集団の12倍ほど含まれていた。投薬後の高コレステロール値群の総死亡率や心疾患死亡率は高いが（図17）、この亜集団のFHの割合が他群より高く、その結果を反映している可能性がある。

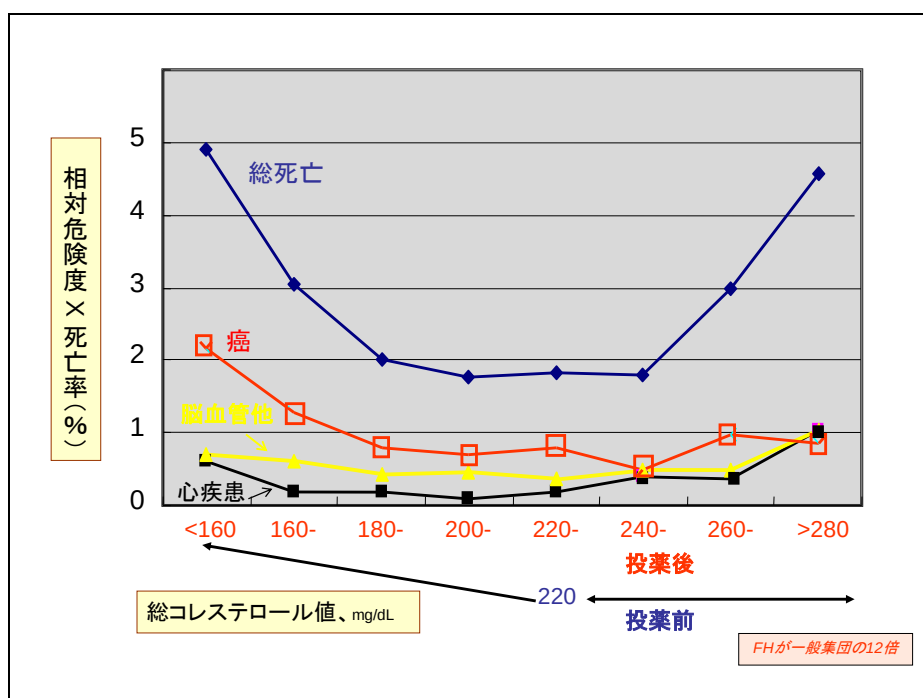


図17 日本脂質介入試験 (J-LIT)

コレステロール値220 mg/dL以上の41,801名 (35-70歳) にシンバスタチンを6年間投与した (M. Matsuzaki ら (2002) *Circ J* 66:1087-95)。横軸はスタチン投与後のコレステロール値による群分け。

#### [スタチンが心疾患を増やすことを示した調査 (2)]

米国退役軍人で心不全患者1万人余 (72歳) が5年間追跡され、スタチン使用の影響が調べられた (図18)。

この原報の結論は、「高齢で心不全の集団では、スタチンが総死亡率を下げた」というものである。しかしこの結論は正しいとは考えられない。その理由は、コレステロール値による調整がなされていないからである。心不全患者がスタチン使用群と非使用群に分かれたとき、当然、スタチン群のコレステロール値が高かったと予測できる。高齢者ではと

くに、コレステロール値と総死亡率の間に負の相関があり（長寿 GL2010）、それが「スタチン使用者の方が非-使用者より総死亡率が低かった」という結果として表れていると理解できる。一方、糖尿病の発症率の上昇は、スタチンの糖尿病新規発症作用の結果であると解釈できる（長寿 GL2014）。

注目すべきは CHD 発症率であり、スタチン群で高く、スタチン使用期間に応じて上がっている。この結果は原報で明確に解釈されてはいないが、「スタチンは心疾患予防に 3 割前後の有効性を示す」とする 1990 年代（EU 新規制以前）の企業による臨床試験の結論（図 8、左側）とは、まったく相容れない。逆に上述のように、「スタチンはコレステロールレベルの低下およびプレニル中間体レベルの低下にともない心筋障害をおこし、動脈の石灰化、心不全発症を促進している」という解釈を支持している。

なお、集団中の家族性高コレステロール血症の割合を考慮すべきであるが、この遺伝因子をもつ人の平均寿命は一般に短く（図 7）、高齢者集団ではコレステロール値と CHD 死亡率の間に正相関は認められない（図 4）。したがって 72 歳というこの高齢者集団では、家族性高コレステロール血症の割合は極めて小さく、その影響は無視できると考えられる。

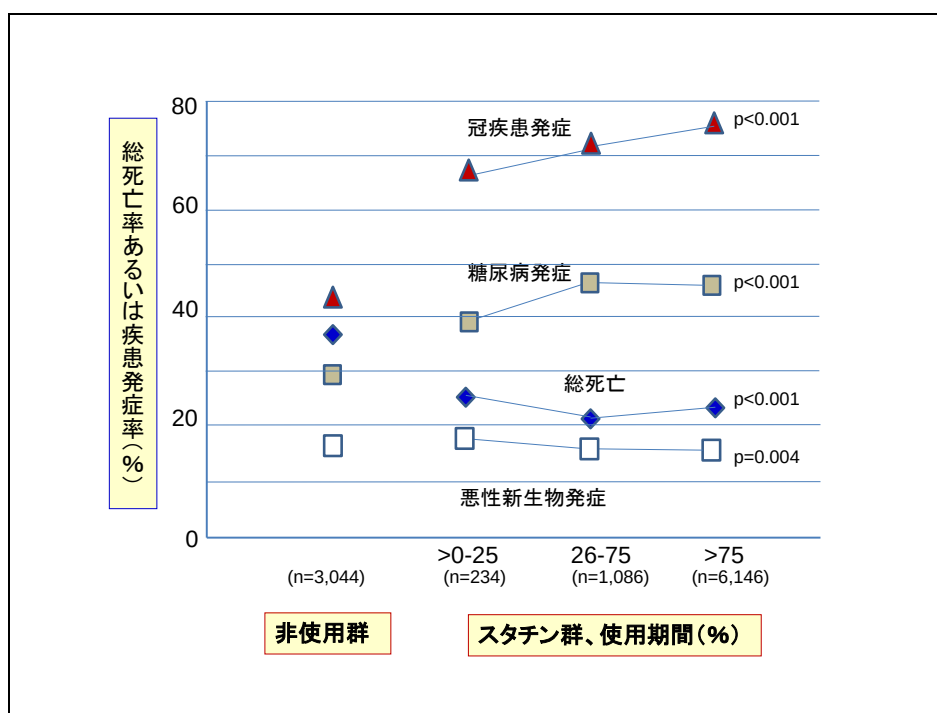


図 18 心不全患者の総死亡率、各種疾患発症率に及ぼすスタチンの影響

心不全と診断された 10,510 人（平均 72 歳、主に男性）を 5 年間追跡。スタチン使用期間で 4 群に分けた（Thambidorai SK et al., Int J Cardiol 2011; 147:438-43）。原報は「スタチンを使用しなかった群は、総死亡率が 1.56 倍高かった」と報告しているが、背景のコレステロール値で調整されておらず、解釈には注意を要する（本文参照）。

### [スタチンが心疾患を増やしている可能性を示した調査 (3) ]

40 歳以上のデンマーク人で**癌と診断された人**を対象とした大規模追跡調査では、「スタチン使用者の癌死亡率と総死亡率が、非使用者と比較して有意に低かった」と報告されている(図 19)。しかし、この調査にも根本的な欠陥がある。まず、スタチン使用者は非使用者に比べてもとのコレステロール値が高かったと考えられる。コレステロール値が高い群ほど癌死亡率と総死亡率が低いので、背景因子としてのコレステロール値による調整が必須であるが、なされていない。この報告でさらに注目すべきは、15 年間の投与期間の影響である。15 年時での生存率はスタチン使用者群が 9.1%、スタチン・非使用者群が 21%と計算され、スタチン使用者群の死亡率が高い。

原報では強調されていないがこの論文は、「**心血管死亡率はスタチン投与群の方が高く、スタチン用量依存性がある**」ことを示している。これらの結果は、「スタチンが心疾患予防に有効である」とする 1990 年代の解釈には合わず、逆に「スタチンが心疾患を増やしている可能性」を示している、と理解できる。

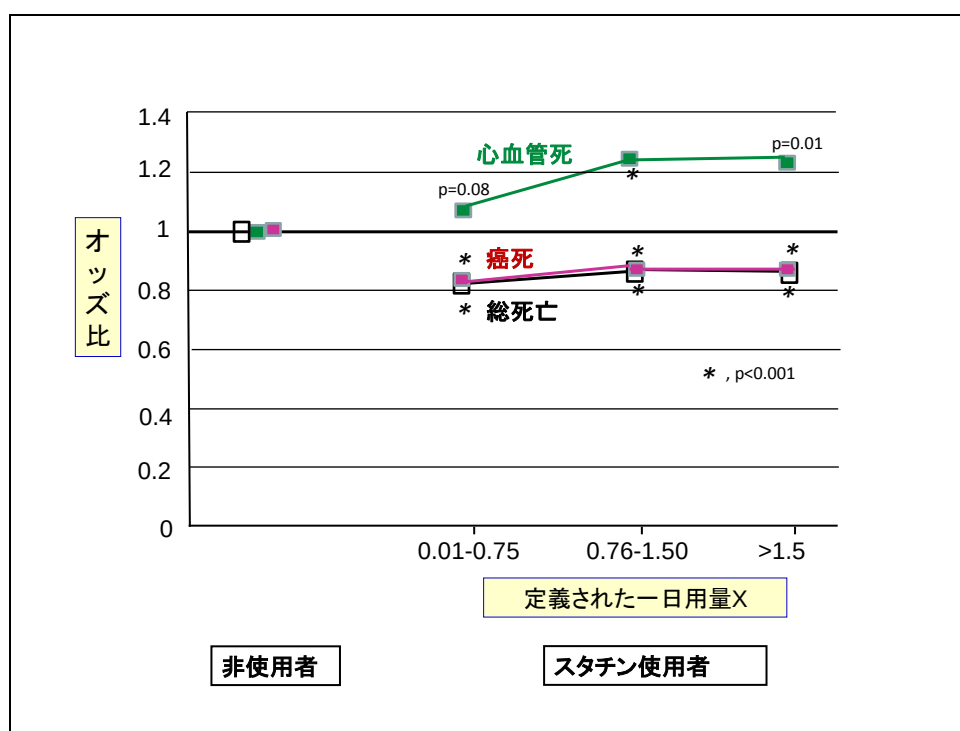


図 19 担癌者の死亡率に対するスタチン使用量の影響—デンマークでの追跡調査

40 歳以上のデンマーク人 (スタチン使用者 18,721 名と非使用者 227,204 名) についての国民調査。癌と診断された後、2.6 年 (中央値) (0-15 年) 間の追跡結果 (Nielsen SF et al., N Engl J Med 2012 ; 367:1792-802)。

以上Ⅱ章では、スタチンが動脈硬化の進展を促進し、心不全を発症させるメカニズムと、それを示していると解釈できる臨床例を示した。

### Ⅲ スタチンが他の有害な作用をひきおこすメカニズム

スタチンはコレステロールレベルを下げるだけではなく、コレステロール合成のプレニル中間体のレベルを下げ、すべての細胞の代謝・機能を変える（図 20）。その結果、動脈硬化性疾患、心不全を促進するのみならず（Ⅱ章）、糖尿病の新規発症、中枢・末梢神経障害、感染症の重症化、免疫抑制、慢性腎疾患や糖尿病患者の動脈石灰化促進など、多様な害を引き起こすことが分かってきた。現在、グローバルなスタチン薬禍が進行していると推測できる。これらのうちスタチンによる心疾患の増加については、本提言書にデータを示したが、他については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療法の危険性」、西海出版、2014 年 9 月 1 日（予定）にまとめた。

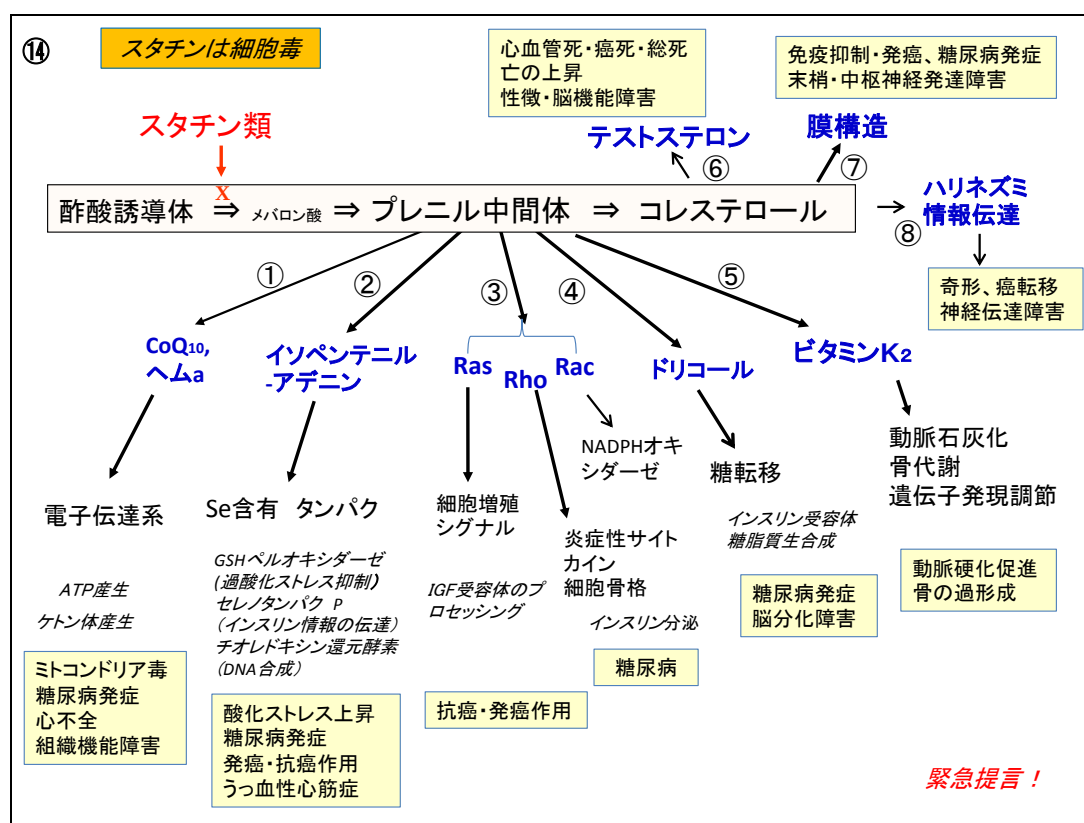


図 20 スタチンの多様な作用とその害および利点

因果関係の証明が不十分な項目も含んでいる。詳細は「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、で説明した。

コレステロール低下医療を推進してきた貴学会が、これら集積するエビデンスを解析し、  
良質で適切な医療の確立に役立てていただけることを切望する。 以上