Dr.Michel de Lorgeril
CHOLESTEROL-LOWERLING MEDICATION
#1 Origin of the Controversy

Section 1:

I am Michel de Lorgeril. I am cardiologist and researcher at the School of Medicine at the Grenoble University in France. And the title of the conference is Cholesterol-Lowering Medications from Science to Medicine. There will be two conferences the first one is Origin of the Controversy.

- 私はミシェル・ド・ロルジュリルと申します。フランスのグルノーブル大学で、心臓専門医の研究者として働いています。本日は「コレステロール低下薬：科学から医学まで」というタイトルでお話しします。二つのセッションに別れており、最初は「論争の源」です。

And there is at present an intense controversy about the question: Is cholesterol the main cause of cardiac death. Since 2 years, the controversy has been more intense. It started with the publication of a trial named ENHANCE, continuing with the trial named JUPITER. And this controversy is chronically fed by the publication of several negative trials. But I will tell you - I will explain that at the very beginning of the controversy there was with Vioxx Affair.

- 「コレステロールは心臓死の主な原因か？」との論点につき、現在熱い論争が行われており、２年前からますます加熱してきた。ENHANCEと呼ばれる臨床試験の発表に端を発し、JUPITERへと続いているこの論争は、途中コレステロール低下薬の有効性を示せない(negativeな)いくつかの研究発表により、冷める暇もなく延々と続いている。しかし、実は最初にバイオックス事件があったことを説明しようと思う。

Well, when talking about cholesterol as a possible cause of cardiac death, there are in fact three scientific fields, experimental medicine for instance in the tube [ph] or in an experimental animal. There is observational epidemiology in a large population, but without experiments. And finally, there are clinical trials, and clinical trials must be randomized and double-blind and it is the only way to demonstrate the cause-effect relationship in medicine. If I want to demonstrate that cholesterol or elevated cholesterol is the cause of cardiac death, I need clinical trials. This is a very long story, it started approximately in 1994. Of course I cannot discuss all the trials since 1994. And in this conference, I will rapidly overview those published in the years 2008 and 2009. I will discuss as a cardiologist, as a physician doctor, not as a “theoretician.”

- コレステロールを心臓死の原因として議論を進める際、三つの科学領域が存在する：実験医学、例えば試験管での研究と動物での研究だ。次に大規模な疫学調査があり、これは実験を伴わない。そして最後に臨床試験がある。臨床試験は無作為割付で二重盲検法を取り入れてなければならず、これこそが医学分野で因果関係を示すことができる唯一の手段だ。もしコレステロールあるいは高コレステロール血症を心臓死の原因として示したいなら、臨床試験が必要だ。しかし、これはとても長い話で、大体1994年から始まっている。もちろん1994年以後の臨床試験をすべて検討することはできないので、2008年と2009年に発表された臨床研究をざっとおさらいしよう。心臓専門医としてあるいは内科医として実際的な話をするのであって、「理論家」として話すのではない。

Section 2:

Since the 90s, the prevention of coronary heart disease (CHD) is thought to be dependant of a new class of drugs named statins. Statins are actually very effective cholesterol-lowering drugs and they were shown to apparently decrease the risk of coronary heart disease in randomized trials. Since that period, the protective effect of statins is claimed to be the best scientific evidence that cholesterol is the main cause of coronary heart disease and cardiac death.

- 90年代から、冠動脈疾患はスタチンと呼ばれる新薬で予防できると考えられるようになってきた。実際、スタチンは非常に効果的にコレステロールを低下させ、無作為割付試験では一見冠動脈疾患のリスクを低下させるようだ。この時期から、コレステロールこそ冠動脈疾患と心臓死の主原因とする考え方に対し、スタチンの予防効果が最高の科学的証拠と主張されるようになった。

However, that official or industry-sponsored view is at present strongly disputed by many scientists and physicians, including in Japan, and this physician and these scientists are independent from the industry and usually free of conflicts of interest. This is a very important issue to understand that cholesterol question.

- ところが、現在、このような公的なあるいは企業がスポンサーとなる見解は、日本でもそうだが、多くの科学者や臨床医から強い反対を受けている。これらの医師や科学者は企業の影響を受けておらず、通常利益相反問題とは無縁である。この点はコレステロール問題を考える際、極めて重要となる。

Section 3:

What are the origins of the present controversy? The first indication that there is a problem with cholesterol lowering drugs came with the publication of that article in the British Medical Journal in 2004 as you can see on this slide, the prescription of statins drugs increased massively between 1996 and 2002, this is the blue curve. But in the same time, the admission rate for myocardial infarction or other acute coronary events was very steady, this is the red line. It is difficult to understand why as prescription of statins in millions of people here in the United Kingdom, but it is the same thing in the United States, it is the same thing in France, the same thing in Italy for instance. It is difficult to understand why prescription of these drugs in millions of people in Irish people in fact do not result in improvement of the prognosis in terms of cardiovascular risk.

- 現在の論争の出発点は何だろう？このスライドに示すように、コレステロール低下療法に問題があることを示す論文が、まず2004年のBritish Medical Journalに発表された。青のカーブはスタチン処方が1996年から2002年にかけて、大幅に増えていることを示す。ところが、心筋梗塞あるいは他の急性冠動脈疾患で入院する患者の割合（赤線）は極めて一定である。イギリスで何百万もの人がスタチン処方を受けていることを考えると、このことは理解しがたい。しかし状況はアメリカでも同じである。フランスでもイタリアでも同じである。アイルランドでも、何百万もの人がスタチンを処方されているのに、心血管系疾患のリスクに改善が見られないのは、理解しがたい。

The second point was that terrible Vioxx Affair. This is a copy of very known French newspaper Le Monde, and it is just the first page in December 2004. It is a typhoon on the world pharmaceutical industry. I don't have time to discuss and to present Vioxx affair, but it is very important for any physician, for any scientist to go to internet, and to know what was the Vioxx Affair. In fact, it was simply the demonstration that as a big business in the pharmaceutical industry made very bad job. In fact, they publish wrong trials, wrong data regarding anti-inflammatory drugs.

（スライドについての訳注：ル・モンド　世界的製薬企業を襲った暴風雨）

- 二番目の点は、あのおぞましいバイオックス事件である。これはフランスでとても有名な新聞ル・モンド紙からのコピーで、2004年12月の第一面である。世界中の製薬業界を嵐に巻き込んだ。バイオックス事件をここで紹介して議論する時間はないが、医師あるいは科学者はバイオックス事件が何たるかを是非インターネットで調べてほしい。単純に言えば、一大製薬企業がとんでもない悪さをしたことが明白になったのだ。なんと、彼らは抗炎症薬に関して不正な臨床試験と不正なデータを発表したのだ。
- （訳注：メルク社はCOX2阻害薬バイオックスが循環器疾患を４倍も増やすことを承知で、４年間売り続けた。）

And in fact, 3 years later, after the Vioxx Affair, these industrial, not only Merck, but also Pfizer did confess that they were wrong and they paid a lot of money about $5 billion for instance for Merck to stop the controversy.

- そして、何とバイオックス事件の３年後に、バイオックスを販売していたメルクのみならずファイザーも自らのしていた非を認め、メルクに至っては約５０億ドル（訳註：当時で６千億円近く）もの高額な和解金を支払う羽目になった。
- （スライドについての訳注：メルクは48.5億ドルの賠償金を支払ってバイオックス事件を収めた。）

But there was not only the problem with anti-inflammatory drugs. This is an example of The Neurontin Legacy, this is a famous paper published in the New England Journal of Medicine in 2009.

- しかしこれは抗炎症薬だけの問題ではない。このスライドはニューロンチンが引きずる醜聞の例である。2009年に有名なNew England Journal of Medicine誌に掲載されている。（訳注：ニューロンチンはファイザー社の抗てんかん薬。適応拡大のため、あくどい情報操作を行った。）

Section 4:

Finally, if we have to summarize the Vioxx and many similar affairs, I would just say bias, spin, misreporting in clinical trials during the 19' and 2000 years. And the obvious conclusion that it is at the moment of the Vioxx Affair it was time for full access to trial protocols and results.

- 最後に、バイオックスその他幾多の似たような事件について総括するとすれば、90年代、2000年代の臨床試験は、バイアス、情報操作、虚報と言うことができる。バイオックス事件の時にこそ、すべての裁判記録やその結果を入手できるようになったと結論できる。

It means scientists and physicians need raw data to understand as a clinical trial and to be sure that there is no bias, no spin and no misreporting. The question was terrible and this is a paper published by Marcia Angell a previous Editor in Chief of the New England Journal of Medicine and you can see here that she published in the Journal of the American Medical Association in 2005 that the industry-sponsored clinical research is a broken system. It means that physician and scientists cannot trust the industry-sponsored clinical research. It is time for a drastic change.

- 科学者や医師は臨床試験を理解するために生データが必要で、そこで初めてバイアス、情報操作、虚報がないことを確信できる。現実は恐ろしいことになっている。これはNew England Journal of Medicine誌の前編集長Marcia Angellが、ご覧のように2005年にJAMAに書いた論文である。そこには、企業が支援する臨床試験は破綻（上の矢印）しており、すなわち医師と科学者にとって企業の支援した臨床試験は信用できないと、書かれてある。今こそ大変革が必要な時だ。

But for us when discussing the problem of cholesterol and statin, the next question after Vioxx Affair and also after the new regulation for clinical trials, which were imposed by the health authorities, by the governments in many countries including the United States and Europe and probably in Japan. Next important questions are – are the effects of statins true? Are the previous statin trials flawed? And if the statin trials have been flawed, what should we conclude about the theory that cholesterol or elevated cholesterol is the main cause of coronary heart disease and cardiac deaths?

- バイオックス事件があり、米国、ヨーロッパ、そして恐らく日本も含む多くの国で、政府や厚生関連当局は新しい臨床試験規制を打ち出した。こういった状況下で、我々がコレステロールとスタチンの問題を検討するとき、次の問題が出てくる：スタチンの効果は本当か？以前のスタチンの臨床試験には欠陥があるのでは？そして、もしスタチン試験に欠陥があるのなら、コレステロールあるいは高コレステロール血症が冠動脈疾患あるいは心臓死の主な原因とする理論に対して、いかなる結論を下すべきかである。

In other words, now we must examine whether cholesterol reduction actually results in a decrease of coronary heart disease risk and also whether statins actually decrease the risk independent from their effect on cholesterol level.

- 言い換えれば、今、コレステロール低下で冠動脈疾患のリスクが減るか、さらにスタチンがコレステロール低下作用とは別に、本当にリスクを減らせるかを調べなければならない。

Section 5:

And in that context is very important to review a number of clinical trials, but among them I think one is very important, it is the so-called ENHANCE trial published in April 2008 in the New England Journal of Medicine. The title is Simvastatin with or without ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. Why ENHANCE trial is so important?

- こういった流れの中で、いくつもの臨床試験の再調査が重要となった。その中でもひときわ重要なものが2008年にNew England Journal of Medicineに発表されたENHANCE試験である。そのタイトルは「家族性高コレステロール血症でのシンバスタチン、エゼチミブを加えた場合とそうでない場合」である。なぜENHANCE試験がそれほど重要なのか？（訳注：エゼチミブはコレステロールの吸収阻害薬）

It is because with regards to the cholesterol hypothesis, this trial was designed not to fail. If we believe to the theory that the cholesterol should be lower, the ENHANCE trial was designed not to fail, why? Because this combination of drugs ezetimibe and statin is highly effective to decrease cholesterol level. In addition, because of the combination of drugs, the contamination by side-effects was very low just because the statin was given at low dosage, low rate of side effect. And ezetimibe is a drug not absorbed in the digestive tract, it means that also in that case side effects are supposed to be low.

- この試験はコレステロール悪玉説からすれば失敗しないように設計されていた。もしコレステロールは低下させるべしとの説を信じるなら、ENHANCE試験は成功するはずだった。なぜか？それはスタチンとエゼチミブの組み合わせがコレステロール値を下げるのに、極めて有効だからだ。さらに、この組み合わせでスタチンの投与量が減るため、副作用頻度が減るということだった。エゼチミブに関しては消化管から吸収されないため、副作用は低頻度と考えられる。

Second point it is the patients tested in ENHANCE trials are patients with familial hypercholesterolemia. This is a highly selected population, but in that population, the risk of cardiac death is, in theory - I mean if we believe to the cholesterol theory, the risk of cardiac death is directly proportional to cholesterol level.

- 二番目として、ENHANCE試験は家族性高コレステロール血症（FH）患者を被験者として選んだ点が挙げられる。FH患者は特異な集団で、心臓死のリスクは−もしコレステロール理論を信じるならば−コレステロール値に直接比例する。

Section 6:

It means that if we are able to decrease cholesterol level in this patient, we expect to have a drastic effect on the risk of cardiac disease.

- この集団でコレステロールを低下することができるならば、心疾患のリスクに関して劇的な効果を期待できることになる。

There were two analyses in that trial, a longitudinal analysis and a transversal analysis. I will not discuss the point, but I encourage the audience to go through the articles, through the raw data published in the article in the New England Journal of Medicine. In that table, you can see that there was including in the Simvastatin monotherapy, the control group, there was a drastic reduction of LDL cholesterol, the so-called bad cholesterol with a 39 reduction of LDL cholesterol. When there was addition of ezetimibe to Simvastatin, this is a green arrow, there was a 56 reduction of LDL cholesterol level. At the same time, we also had a reduction of the inflammatory marker, C reactive protein, minus 23 percent in the control group and minus 49 percent in the experimental group. What was the result? It does not work.

- この臨床試験では二つの分析を行っている。縦断的分析と横断的分析である。この点について詳細は述べないが、皆様にはNew England Journal of Medicineに発表された論文そのもの（表）をチェックすることを勧める。表から、シンバスタチン単独群（対照群）では、いわゆる悪玉コレステロールである、LDL-Cが39%も低下しているのが分かる。シンバスタチンにエゼチミブを追加するとLDL-Cは、56%

低下している（緑の矢印）。同時に、対照群では炎症マーカーであるCRPが23%低下しているが、併用群では49%も低下している。結果はどうなったか？併用の効果はなかったのである。

Now, if we look at the effect of these two treatments, on the intima media thickness in carotid or femoral arteries. We can see this is a red arrow, the average of six segments at baseline was exactly the same in the two groups because the two groups were randomized; and after 24 months of treatment, you can see, this is the second red arrow and we have longitudinal analysis only; in the Simvastatin monotherapy we can see there was no change, no change at all despite drastic reduction of cholesterol level of LDL cholesterol's level; 0.70 average of six segment at baseline and 0.70 after 24 months of treatment.

- さて、この二種の治療法が頚動脈と大腿動脈の内皮-中膜肥厚に与えた影響を見てみると、赤の矢印で分かるように、試験開始時の動脈6地点での平均値は、両群が無作為に割付けられたため全く同一である。24ヶ月の治療でどうなったか（下の赤の矢印）縦断的方法で見ると、シンバスタチン単独治療では何の変化もない。劇的なLDL-Cの低下にもかかわらず、全く変化がなく、治療開始時の6カ所の平均で0.70だったものが、24ヶ月の治療でやはり0.70なのである。

In the same time with a more drastic reduction of cholesterol level, in the experimental groups, Simvastatin plus ezetimibe there was absolutely no effect on the intima-media thickness. You can say that when looking at the average of six segment, that there was 0.69 at baseline and 0.71 after 24 months. It means that the intima-media thickness increased in the experimental group despite a 55 reduction of LDL cholesterol and also highly significant reduction of the inflammatory marker. It means that these two treatments totally failed to change the atherosclerotic development rate in these patients.

- さらに劇的なコレステロール低下が見られた実験群（シンバスタチンとエゼチミブの併用群）でも、内皮-中膜肥厚（IMT）に対して完全に無効であった。6カ所の平均が最初は0.69であり、24ヶ月後は0.71と言える。つまり、実験群でLDLが55%も低下し、しかも炎症マーカーが高度な有意差を持って低下したのにIMTは増加したのである。これら二つの治療法はFH患者の動脈硬化進展率を変化させることが全くできなかったことになる。

Section 7:

Interpretation of ENHANCE are in this slide despite drastic reduction of cholesterol and inflammatory markers and contrary to the expectation, progression - we see progression rather than reduction of atherosclerosis in both groups and also this is the longitudinal analysis. And in the transversal analysis, you can see that there was no difference between groups in the intima-media thickness despite major difference for cholesterol between groups.

- ENHANCEの解釈をこのスライドにまとめた。コレステロールの低下と炎症マーカーの低下にもかかわらず、しかも期待はずれなことに、縦断的分析で両群とも動脈硬化の退宿ではなく、進展が見られた。さらに横断的分析では、両群間のコレステロール値にかなりな差が出ていながら、内皮-中膜肥厚に差が見られなかったのである。

As this negative result was published with a delay of 2 years and after a kind of attempt to manipulate the data, the ENHANCE trial was badly seen by the media and health authorities including the US Congress in America and resulted in major change in the way of seeing the cholesterol investigators and also the cholesterol theory. Obviously also in the cholesterol field, it was not possible to trust data coming from commercially sponsored clinical trials.

This was a consequence, of the result of ENHANCE trial in the medical community.

- このネガティヴな結果は２年も公表が遅れ、しかもデータ操作と見られるものがあったため、メディアや米国議会を含め厚生関連当局からENHANCE試験は劣悪なものと見なされ、その結果、コレステロール研究者やコレステロール理論を見る目が大きく変化した。これで明らかなように、コレステロール分野でも企業が援助した臨床試験から得られるデータは信頼できなかったのだ。これがENHANCE試験の結果から得られた医学界での結論である。

This is another consequence of the ENHANCE trial. Just look - this is a paper published in the Journal of the American College of Cardiology. Just looking at the last sentence of the paragraph. The result of ENHANCE even brought the question, the role of low density lipoprotein cholesterol as a proven surrogate of atherosclerosis. This is a very important - just published in 2008 December and this is a very important aspect of the evolution of the ideas about cholesterol.

- これはENHANCE試験のもう一つの結果であるが、Journal of the American College of Cardiologyに発表されたこの論文を見て頂きたい。問題は最後の文章（緑の矢印）である。ENHANCE試験の結果により、以下のことまでが疑問となった：動脈硬化の代用マーカーとして認められたLDL-Cの役割である。これは大変重要だ。まだ、2008年の12月に発表されたばかりである。これは、コレステロール概念の進化という点で極めて重要だ。

Section 8:

If we summarize rapidly the consequence of ENHANCE – on the left, we have the view before ENHANCE trial, and on the right, the view after ENHANCE trial. Before ENHANCE, the lower the better. It was claimed everywhere. After ENHANCE, many cardiologists, many scientists were thinking that cholesterol-lowering is not so important; taking a statin is a critical point.

- ENHANCEの結果を手短にまとめるとすれば、スライド左側はENHANCE試験前の概念で、右側はENHANCE後である。ENHANCE前は低ければ低いほど良いで、至るところで主張されていた。ENHANCE後は、多くの心臓専門医や科学者がコレステロールを低下させることは、それほど重要でないと考え始めた。スタチン服用の転換期だ。

Second, before ENHANCE trial; IMT was considered a very good surrogate endpoint of coronary heart disease. After ENHANCE, IMT was not considered a good surrogate endpoint. At present, most clinical trials do not use IMT as a surrogate endpoint. Before ENHANCE, this is the third point, cholesterol lowering is enough to launch a new drug. After ENHANCE, most scientists, most cardiologists are thinking that only an effect on hard clinical endpoint, for instance cardiac death, acute myocardial infarction, should justify the launch of a new anti-cholesterol drug. And the fourth point, familial hypercholesterolemia patients should maximally benefit from cholesterol lowering. It was the opinion of most scientists before ENHANCE, but after EHANCE, many people were thinking that familial hypercholesterolemia is not the appropriate clinical setting to test anti-cholesterol lowering treatment.

- 二番目の点として、ENHANCE試験の前までは、内皮-中膜肥厚（IMT）は冠動脈疾患の非常にすぐれた代用エンドポイントと考えられていた。ところがENHANCE後は、IMTはすぐれた代用エンドポイントと見なされなくなった。現時点では、ほとんどの臨床試験で、IMTは代用エンドポイントとして使われていない。三番目として、ENHANCE前は単にコレステロールを低下させるだけで、新薬を市場に出すことが可能であった。しかし、ENHANCE後は、科学者、心臓専門医のほとんどは新しいコレステロール低下薬の承認には、しっかりした臨床的エンドポイント（例えば、心臓死、急性心筋梗塞）に対して有効であることが不可欠と考えている。四番目として、家族性高コレステロール血症（FH）患者が、コレステロール低下療法で一番恩恵を受けるはずだった。これは、ほとんどの科学者がENHANCE前に考えていたことだ。ところが、ENHANCE後は、多くの人達が、FHはコレステロール低下療法を試験するのに一番適切な疾患とは思わなくなってきた。

At the same time of the publication of the ENHANCE trial, another controversy was started. It was not about cholesterol in general, but about the last statin put on the market. This statin is rosuvastatin. And at the moment when ENHANCE was published, investigators of another trial testing rosuvastatin, the JUPITER trial, announced that JUPITER trial should be prematurely stopped because of highly significant effect of rosuvastatin on the risk of cardiovascular mortality. And the investigators and sponsors, this is clearly indicated on this slide, claim that there was unequivocal evidence of reduction in cardiovascular mortality and morbidity among patients treated with rosuvastatin. And this is a very important trial because it is a last trial published about statin and I will discuss this trial in another conference.

- ENHANCE試験の公表と同時に別の論争が始まった。それはコレステロール全般についてではなく、最後に上市されたスタチンについてだった。そのスタチンとはロスバスタチンである。ENHANCEが発表されたとき、ロスバスタチンをテストする別の臨床試験（JUPITER試験）の研究者達は、JUPITER試験は予定より早めに終了すべきだと発表した。その理由はロスバスタチンにより心血管疾患による死亡リスクが高度な有意差を持って低下したため、と言うのだ。研究者や研究のスポンサーは、心血管系疾患の罹患率と死亡率（緑の矢印）がロバスタチン治療を受けた患者で低下したことを示す間違いようのない証拠（下の赤の矢印）があると主張している。このスライドにその主張がはっきり示されている。そしてこの試験はとても重要なものとなった。スタチンに関する一番最近の試験だからだ。この件については次のセッションで検討する。

Thank you very much for your attention. Now this conference is finished and I will discuss the follow-up of the ENHANCE trial and the JUPITER trial in another conference. Thank you very much for your attention.

- このセッションを聞いて下さり大変ありがとうございます。このセッションはここで終了し、次のセッションで、ENHANCE試験とJUPITER試験についてさらに話を進めます。重ねてお礼を申し上げます。

- （対訳：富山大学　和漢医薬学総合研究所　浜崎智仁教授）