

日本動脈硬化学会への公開質問書

2010年12月20日

日本脂質栄養学会コレステロール指針 策定委員会 委員長 浜崎智仁
長寿のためのコレステロールガイドライン 編集責任者 奥山治美
副編集責任者 大榎陽一

日本動脈硬化学会理事長より出された声明（2010年10月14日）および日本医学会会長、日本医師会会長、日本動脈硬化学会副理事長の定例記者会見「日本脂質栄養学会のガイドラインに異議」（2010年10月21日）を受け、日本脂質栄養学会理事長の回答を先に公表した（<http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsln/guideline/Hanron20101108c.pdf>）。

引き続き、日本動脈硬化学会への質問書を、日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007）」と「長寿のためのガイドライン2010」（長寿GLと略）を対比させながら、公表する。なお、動脈硬化性疾患予防ガイドラインは2年後をめどに改定される予定とされていることから、今後の対応も含めて質問したい。

イタリックの部分は、コレステロール問題の背景（表1-3を含む）および我々の基本姿勢を示してあり、質問事項は全部で20項目である。

1. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007の“血清コレステロール値と動脈硬化性疾患の発症の関係は多くの科学的検証を経た疫学的論文の一致するところである”について

長寿GLを公表する契機はまさにこの誤りを指摘することから始まっている。確かに、血清コレステロール値と心疾患（動脈硬化性）の間に正の相関を示す疫学調査は多く報告された。しかし近年、血清コレステロール値と心疾患の間に正の相関（コレステロール値が高いほど心疾患が多いこと）は認められないとする論文や、逆に負の相関（コレステロール高値群のほうが心疾患は少ないこと）を示す論文も国内外で多く報告されてきた（一部は長寿GLに収録。その他の論文は長寿GL引用文献、Okuyama H, Ichikawa Y et al., 2007に収録した）。動脈硬化性疾患予防ガイドラインは、これらコレステロール原因説（仮説）に合わない多くの論文を無視することによって、成り立っている（表1）。

【質問1】 動脈硬化性疾患予防ガイドラインに含まれなかった（無視されてきた）“コレステロール仮説に合わない多くの論文”を評価し、今後の動脈硬化性疾患予防ガイドラインに含める必要はありませんか？

【質問2】 コレステロール高値群と低値群の心疾患発症率の比（ここでは単に相対危険度と略）は調査集団および亜集団により1以下（コレステロール高値群のほうが心疾患発症は少ない）から5以上と大きく変動します。長寿GLでは対象集団中の家族性高コレステロ

ール血症（FH と略）など、先天性遺伝因子をもつ人の割合が決定的な因子とすると、この変動性を合理的に説明できるとしました。

集団によって相対危険度が大きく変わることにについて別の解釈で説明できますか？ あらゆる人は、動脈硬化性疾患予防ガイドラインではこれを無視し、すべての人に“コレステロールは低ければ低いほどよい”とする“啓蒙”活動を続けますか？

表 1 高齢者におけるコレステロール値の心疾患に対する相対危険度（長寿 GL、表 4 より）

| 研究、文献 | 人数、追跡期間 | 年齢 | 心疾患に対する相対危険度 |
|---|--------------------------------|------------------|------------------------------------|
| ① Busselton研究*, 西オーストラリア, Cullen K, 1983 | n=1,564, 13年 | 60-74歳 | n.s. (40-59歳男性のみ有意) |
| ② 南加コミュニティ, Barrett-Connor, 1984 | 男 (n=1,407) 女 (n=1,780), 9年 | 50-79歳 50-79歳 | 1.4 (p<0.01) 1.5 (p<0.05) |
| ③ フラミンガム研究 Harris T, 1988 | n=2,501 (男女), 9.6年 | ≥65歳 | 1.5 (n.s.) (男性) 2.3 p<0.05 (女性) |
| ④ フラミンガム研究 Anderson KM, 1987 | n=4,374 (31-65歳) 30年 | 48-65歳 | <1.5 (n.s.) |
| ⑤ Kaiser Study, Rubin SM, 1990 | n=2,746 (男), 10.1年 | 60-79歳 | 1.5 |
| ⑥ ホノルル研究 Benfante R, 1990 | n=1,480, 12年 | ≥65歳 | 1.64 (p=0.008) |
| ⑦ ホノルル研究* Schatz IJ, 2001 | n=3,572, 6年 | 71-93歳 | 負の相関 |
| ⑧ 米国東部市民研究 Corti MC, 1997 | n=4,066, 5年 | ≥80歳 | CHD:負相関~正相関(総死亡:調整因子により負相関~相関なし) |
| ⑨ オランダ超高齢者* Wevering-Rijnsburger, 1997 | n=724, 10年 | ≥85歳 | n.s. |
| ⑩ オーストリアVHM&PP研究* Ulmer, 2004 | n=149,650 (20-95歳)のうち、15年 | ≥50歳 | n.s. |

②、③、⑤、⑥、⑧は動脈硬化性疾患予防ガイドラインに引用されているもの。総コレステロール（TC）値と心疾患との間に正の相関が認められていない①、④、⑦、⑨、⑩は、動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは取り上げられていない。

*、癌死亡率と TC 値の間に負の相関が報告されているもの。

【質問 3】 質問 2 と関連して、端野・壮瞥町（北海道）研究が動脈硬化性疾患予防ガイドラインに引用され、説明がなされています。しかし、“コレステロール値は心疾患と関係（正

の相関)がなかった”という結果は、動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは隠ぺいされていませんか？

[質問4] 動脈硬化性疾患予防ガイドライン(1997)でコレステロール値と心疾患の間に高い相関があることを説明するために使用した図(上掲、日本脂質栄養学会理事長回答中に引用)には、多くの問題点があることを私どもは指摘してきました。2004年版以降、この図は使われなくなりましたが、不適切な点がありましたか？

表2 コレステロール値の心疾患に対する相対危険度—対象集団の選び方と加齢の影響の問題、および企業支援グループによる分析結果の異常な数値について

| 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 | 米国フラミンガム研究 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 | 1.02 |
| 40代 | 14.7 | 3.9 3.1 | 1.5 | | |
| 50代 | 6.26 | 2.8 2.1 | 1.1 | 1.2 | 1.07 |
| | | | 1.2 | | |
| 60代 | 3.28 | | | 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(不明) Prospective Studies Collaboration,2007 | 選抜集団 Kannel, 1986 | 一般集団 Anderson,1987 | 一般集団, Ulmer, 1993 | |

オックスフォード PSC 研究は桁違いにスケールの大きい研究であるが、原報の多くが入手困難であること、年齢・人種など非常に多様な集団の結果をまとめていると思われること、一般集団としては異常に大きな相対危険度の数値となっていること、企業支援による研究ユニットであることなどから、解析対象として適切ではなく、長寿 GL に含めなかった。他の3報告は典型的なものであり、日本にも対応するデータがある(年齢の影響を除いて)。MRFIT 研究の対象者は、高 TC 値などで選抜された集団であり、NIPPON DATA80 の結果は、これに近い。

【質問 5】 相対危険度は、加齢とともに小さくなり、一般集団の高齢者ではコレステロール値と心疾患の間に有意な関連性がなくなります（偶然見られた関連性）（表 2）。これに対し動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは加齢を一つの危険因子とし、コレステロール基準値を低く設定していますが、矛盾しませんか？

【質問 6】 Framingham Point Score でも TC 値 \geq 280mg/dL の得点が、男性の 20-39 歳は 11 点であるが 70-79 歳は 1 点、女性の 20-39 歳は 13 点であるが 70-79 歳は 2 点となっており、高齢者では高 TC 値がリスクにならないことが示されています（Circulation 2002;106:3143）。日本人のデータでは、健康な人は加齢に伴いコレステロールが上昇し（総合健診 2004;31:95）、百寿調査でもコレステロールの高い人の方が、自立度が高いことが報告されています（Geriatr Gerontol 2008;8:300）。動脈硬化性疾患予防ガイドラインを改定される時、高齢者の章を大幅に修正すべきではありませんか？

【質問 7】 動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは NIPPON DATA80 で得られた「TC 値—心疾患死亡率」の関係を一般集団の結果として重視していますが、この対象集団を“一般集団”と規定し、一般向けのガイドラインとするには難点があることを指摘しました（長寿 GL）。その結果も、選抜集団である MRFIT 研究と似ています。対象者に、一般集団以上に多い割合で含まれている“少数の TC 値が異常に高いグループ（FH など）”の結果が強く反映されているとは、考えられませんか？

【質問 8】 女性へのコレステロール低下薬について動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、日本の健康な 54 歳以下の女性では LDL-コレステロール（LDL-C） $<$ 160mg/dL、健康な 55 歳以上の女性では LDL-C $<$ 140mg/dL を脂質管理目標として設定し（表 3）、最終的には、薬物治療を考慮するとしています（図 1）。しかし、その基準や薬物治療が必要となる根拠は示されていません。また、欧米では女性のコレステロール低下薬物治療は一次予防には無効であり、総死亡率をエンドポイントとした二次予防にも有効性は示されていません（JAMA 2004;291:2243）。日本人女性は、欧米に比べて虚血性心疾患の発症率が極めて低いことも含め、女性への薬物治療を、医師の合理的な判断による特別なケースを除き、中止すべきではありませんか？

2. 企業と研究者の一部を取り巻く世紀のスキャンダルについて

企業と密接な関係にある研究陣による臨床試験の論文が、インパクトファクターの高い（引用頻度が高く、専門家への影響が大きい）医学誌に多く掲載されるようになったが、これらの論文の多くに不実記載や改ざん、隠ぺいなどの問題があることが発覚した。それ以来、医学論文が信頼できない時代になった。この問題は、JAMA や NEJM 誌上で公然と議論されている。

このような背景のもとに、2004 年に EU で臨床試験に関する新しい規制（罰則つき）が発効した。その結果、1990 年代に“LDL-C 値を下げ、心疾患の一次、二次予防に有効である”と発表され、エビデンスのある薬として広く受け入れられてきたスタチン類（コレス

テロール合成阻害薬)が、企業と利益相反(COI)関係のない研究者によって新法にそって行われた臨床試験(実質的には2006年以降発表)では、“LDL-Cは下げるが心疾患の予防効果は示さなかった”と報告された(表3)。

長寿GLは、“糖尿病、心不全、家族性高コレステロール血症、腎症、冠動脈狭窄などの危険因子をもつ対象者に対して、スタチンあるいはスタチンと他の高脂血症薬の併用は、LDL-Cを下げたものの心疾患予防には無効であった”、という2006年以降の臨床試験の結果に基づいている(表3)。

日本動脈硬化学会理事長の声明によると、2006年以降に行われたメタ分析の結果も含めて議論が進められているが、企業中心の論文で2004年以降に同じ結果を再認できなかった論文が含まれており、実質的には意味をなさない。この新しい事態に直面して、動脈硬化性疾患予防ガイドラインは大幅な改定が必要とされている。

[質問9] 長寿GLは、2004年EU新法以前と以後を厳密に分け、2006年以降の企業とCOI関係のない研究グループによる論文のみを基準にして作成されています。すなわち、スタチン類あるいは他の高脂血症薬との併用は、LDL-C値を有意に下げるものの、心疾患予防の点では無効であると判断しました。これに対し、動脈硬化性疾患予防ガイドラインはこの新法以前の論文をその重要な根拠としています。この点を削除する必要はありませんか？ 従来の論文の評価法(エビデンスレベルなど)以上に、COI関係が重要な意味をもつという長寿GLの考えをどう評価されますか？

[質問10] 2年後に改定予定とされる動脈硬化性疾患予防ガイドラインは、企業とCOI関係のない人たちによって作成される予定ですか？あるいは、策定委員のCOI関係資料を公開されますか？

3. 総コレステロール値からLDL-C値への転換について

動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、2007年版で従来の総コレステロール(TC)値からLDL-C値に転換された。これに関して多くの疑問が出されている。

[質問11] 動脈硬化性疾患予防ガイドラインのLDL-Cの基準値を決める根拠となったデータを示すよう、動脈硬化学会側は求められています。現在まで明確な根拠は示されていません。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007ではLDL-C値について多くの文献が引用されていますが、TC値を測定したものしか見つかりません。2007年の時点では、LDL-C値と心疾患の相関を示す明確なデータは無かったのではありませんか？

[質問12] その後、LDL-C値の直接測定法に問題があることが明らかにされ、別法が求められています。一つの方法としてTC値、TG値などにもとづく計算法がありますが、2年後に改定される予定の動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、再びTC値の測定に戻りますか？

[質問13] 長寿GLではコレステロールの善玉・悪玉説は崩壊したとしています。その根拠

は、(ア) コレステロール輸送タンパク阻害薬は HDL-C 値をあげ LDL-C 値を下げたが、心疾患予防には効果がなく、総死亡率を上げた、(イ) スタチン類は LDL-C 値を下げたが、心疾患予防には効果がなかった、(ウ) LDL-C 値の高い群の癌死亡率、総死亡率などが低かった、などでした。このようなエビデンスがあるにもかかわらず動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、LDL-C 値/HDL-C 値バランスに固執したガイドラインや“啓蒙活動”を続けますか？

表 3 スタチン類の無作為化対照比較試験(RCT)の結果(EU 新法の影響を受けたもの)

| RCT名 | 対象者 | 薬剤 | エンドポイント | 有意差 | 論文 |
|------------|--------------------|--------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------------|
| 4D | II型糖尿病、透析 | atorvastatin | 主要心血管イベント | 有意差なし *1 | N Engl J Med 2005;353:238-248 |
| SPARCL | 脳卒中とTIA患者 | 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 | N Engl J Med 2006;355:549-559 |
| ASPEN | 糖尿病 | atorvastatin | 心血管系死亡率など | 有意差なし | Diabetes Care 2006;29:1478-1485 |
| 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 | N Engl J Med 2007;357:2248-2261 |
| ILLUMINATE | 高リスク群 | atorvastatin (±torcetrapib) | 総死亡率上昇 | 有意 | N Engl J Med 2007;357:2109-2122 |
| ENHANCE | 家族性高脂血症 | simvastatin (±ezetimibe) | 動脈内膜・注目の肥厚 | 有意差なし | N Engl J Med 2008;358:1431-1443 |
| 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 | N Engl J Med 2008;359:1343-1356 |
| 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 | Lancet 2008;372:1231-1239 |
| 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。心血管系死亡率は全く同じ*2 | N Engl J Med 2008;359:2195-2207 |
| AURORA | 血液透析 | rosuvastatin | 心血管系死亡率など | 有意差なし | N Engl J Med 2009;360:1395-1407 |
| SEARCH | 心筋梗塞 | simvastatin | 主要血管イベント | 有意差なし | Lancet 2010;376:1658-1669 |

* 1、致死性脳卒中の相対危険度は 2.03 に上昇。* 2、常識的でない死亡率、矛盾するデー

タなど、多くの問題があり、さらに、心血管死に差はなく (Archiv Intern Med 2010;170:1032-1036)、コレステロール低下をめざしたガイドラインの根拠とはなりえない。なお、SPARCL と ILLUMINATE は製薬企業の影響を受けている。有意差なしとは、統計学的には差を偶然と見なし、無視できるということ。

.....

4. 血清コレステロール値と各種疾患の死亡率について

国内外を通じて 40~50 歳以上の一般集団では、TC 値あるいは LDL-C 値が高い群では、脳卒中、癌、呼吸器系感染症あるいは総死亡の率が低いという論文が増えた。わが国では総死亡率の中で虚血性心疾患の占める割合は 7%ほどである。このことから長寿 GL では、高い TC 値(LDL-C 値)は長寿の指標であるとした。逆に、低いコレステロール値は短命の指標となりうる。高い総死亡率の原因は肝臓疾患や慢性の消耗性疾患のほか、すでにデータの示されている脳卒中、癌、呼吸器感染症などがある。したがって、低 LDL-C 値を長寿の危険因子とみなすことはできる。

[質問 14] 高 TC (あるいは LDL-C) 値を動脈硬化性疾患の危険因子とするのではなく、低 TC (あるいは LDL-C) 値を肝臓疾患、慢性消耗性疾患のほか、脳卒中、癌、呼吸器系感染症、総死亡の危険因子として注意を喚起する方向に転じませんか？

5. 中性脂肪の診断基準について

動脈硬化性疾患予防ガイドラインの高トリグリセライド血症の項では、1996 年の Framingham Study 報告 (Atherosclerosis 1996;124:S1) を唯一の根拠として、150mg/dL を診断基準とし、薬物治療に道を開いている。しかし、この報告では中性脂肪単独でリスクとはしておらず、男性では「中性脂肪 \geq 150mg/dL かつ HDL-C \leq 40mg/dL」、女性では「中性脂肪 \geq 150mg/dL かつ HDL-C \leq 50mg/dL」をリスクとしているだけである。男性の HDL-C \leq 40mg/dL 群では、冠動脈疾患の発症率は中性脂肪のレベルと全く関係していない(報告書の Fig. 3)。HDL-C:40-49mg/dL、HDL-C $>$ 49mg/dL の群でも同様である。つまり、中性脂肪が冠動脈疾患発症には積極的に関与していないことを示した報告であり、中性脂肪 \geq 150mg/dL をリスクとする報告ではない。

また、欧米の最も新しいガイドラインでは低リスク者の薬物治療検討基準は 1,000mg/dL である (NEJM 2007;357:1009)。ハイリスク者と考えられている家族性高脂血症患者でも 250mg/dL である。

[質問 15] 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 の中性脂肪に関する記載と基準を修正すべきではありませんか？

6. 動脈硬化性疾患予防ガイドラインの「脂質異常症における食事療法の基本」について

これは米国 NIH(ATPⅢ、NCEP)の指針に沿ってはいるが、古い知識に基づいており、根拠のないものや矛盾するものが含まれている (長寿 GL で指摘した)。

【質問 16】 長寿 GL の指摘にそって修正する余地はありますか？

7. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 の他のいくつかの項目について

【質問 17】 序文 14-15 行目について

「欧米のデータとよく一致し、総コレステロール値 220mg/dL を基準として採用した」とありますが、欧米の低リスク者に対する服薬検討基準は LDL-C で 190mg/dL であり、総コレステロールでは 270mg/dL に相当します(Circulation 2004;110:227)。この記載を削除すべきではありませんか？

【質問 18】 序文 23 行目について

「LDL-C 値 140mg/dL を採用し」としてはいますが、上記のように根拠はありません。また、LDL-C の測定誤差は大きく (-52.5mg/dL~+32.3mg/dL の誤差)、臨床に耐える項目ではありません。削除すべきではありませんか？

【質問 19】 図 2a について

動脈硬化性疾患予防ガイドラインではコレステロールのリスクを示すために図 2a(NIPPON DATA80)が使われています。元の論文では有意差が示されていますが(Atherosclerosis 2007;190:216 Table3)、この図ではこの重要な情報が表記されていません。総コレステロール 150-179mg/dL 群を基準として有意差があるのは、260mg/dL 以上の群のみであり、また、この群の対象者数は他の群より極めて少ないのです (長寿 GL に図 38 とし引用)。これらのことを明記すべきではありませんか？また、NIPPON DATA80 を根拠にするなら、総コレステロールの診断基準は 220mg/dL 以上ではなく、260mg/dL 以上と修正すべきではないでしょうか？これに伴い、LDL-C の基準も 140mg/dL を 180mg/dL と修正すべきではありませんか？

ただしこれら診断基準が上げられたとしても、コレステロール低下医療を適用する場合には、表 3 の結果に照らして、合理的な根拠を示すことが求められています。

8. 欧米で行われた大規模介入試験の結果について

動脈硬化性疾患予防の大規模な多因子介入試験 (脂質栄養関係) は、これまで欧米で二種類が行われた。一つはコレステロール仮説に基づくものであり、“動物性脂肪とコレステロールの摂取を抑え、高リノール酸油を増やす”ことであり、もう一つは“総脂肪摂取量を減らし、穀類、野菜、果物を増やす”というものであった。巨費を投じて行われたこれらの介入試験は二種類とも、結果的にまったく有効性を示さなかった。すなわち、国連 WHO や米国 NIH(ATPⅢ、NCEP)のこの分野の専門家は現在に至るまで、動脈硬化性疾患予防

に成功していない。そのような機関から発信され続けているコレステロール関連の栄養指針を、鵜呑みにすることはできない。

【質問 20】 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 と長寿のためのコレステロールガイドライン 2010 を付き合わせ、信頼できるエビデンスに基づく日本独自のガイドラインを、共同で作りませんか？

以上