Cholesterol Controversy: LDL-コレステロールの基準値をめぐる

稲寺 秀邦^{*1}, 浜崎 智仁^{*2}

^{*1} 富山大学医学部公衆衛生学

^{*2} 富山大学和漢医薬学総合研究所臨床科学部門臨床利用分野

Cholesterol Controversy: Cutoff Point of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level in Guidelines by Japan Atherosclerosis Society

Hidekuni INADERA^{*1} and Tomohito HAMAZAKI^{*2}

^{*1}Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Toyama

^{*2}Department of Clinical Sciences, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

Abstract In 2007, the Japan Atherosclerosis Society published the Guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. However, the guidelines have several flaws with regard to the cutoff level of serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). First, LDL-C level is used instead of serum total cholesterol (TC) level in the guidelines. In this case, they must show at least some basic data on the relationship between LDL-C level and mortality or morbidity from coronary heart disease (CHD). Second, it was recommended that the LDL-C level be below 140 mg/dL or 3.6 mmol/L (corresponding to a TC level of 220 mg/dL or 5.7 mmol/L, respectively). These levels are unreasonable considering that the TC levels of 240–260 mg/dL are optimal in terms of all-cause mortality for the Japanese population. Third, although there are big differences in mortality and morbidity from CHD between sexes, they discussed the matter without considering these differences. Last but not least, the conflict of interest of the editors of the guidelines has never been disclosed. The Japanese population has a lower CHD mortality and incidence than populations from other industrialized countries despite an increase in serum TC level in the former. In populations with a markedly lower coronary mortality or morbidity such as the Japanese population, it is still important to determine the optimal cutoff level of LDL-C to prevent the development of CHD and other atherosclerotic diseases.

Key words: Guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases (動脈硬化性疾患予防ガイドライン), MEGA study (メガスタディー), cholesterol (コレステロール), clinical trial (臨床試験), statin (スタチン)

1. はじめに

脂質異常症は一般定期健康診断の中で、最も基準値を超える頻度が高い検査項目であり、平成20年の定期健康診断の結果では、血中脂質値に異常を有する者は31.7%に及んでいる。これまでも基準値を超える該当者に対しては、食事療法・運動療法等の保健指導が行われ、保健指導で十分な効果が得られない場合には薬物治療が行わ

れてきた。当然のことながら基準値によって対象者数が異なってくるため、エビデンスに基づいて基準値を設定することが必要である。

アメリカでは1988年 National Cholesterol Education Program (NCEP) というガイドラインが発表され、その後改定を重ねている。わが国でも1997年「高脂血症診療ガイドライン」が作成され、2002年に「動脈硬化性疾患診療ガイドライン」として改定された。2004年には「高脂血症治療ガイド」が発行され、2007年に「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」(以下ガイドライン)(1)が発表され、今日にいたっている。ガイドラインの目的は、動脈硬化性疾患を予防するために予防治療に携わる第一線の医療現場に、血中脂質の基準値についての標準的な指針を与えることにある。

受付2010年1月8日, 受理2010年8月6日

Reprint requests to: Hidekuni INADERA

Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

TEL: +81(76)434-7275, FAX: +81(76)434-5023

E-mail: inadera@med.u-toyama.ac.jp

(A)

高LDL-コレステロール血症	LDL-コレステロール $\geq 140\text{mg/dL}$
低HDL-コレステロール血症	HDL-コレステロール $< 40\text{mg/dL}$
高トリグリセリド血症	トリグリセリド $\geq 150\text{mg/dL}$

(B)

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)		
		LDL-C以外の 主要危険因子*	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を 行った後、薬物治療の 適応を考慮する	I (低リスク群)	0	< 160	≥ 40	< 150
	II (中リスク群)	1~2	< 140		
	III (高リスク群)	3以上	< 120		
二次予防 生活習慣の改善とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往		< 100		

脂質管理と同時に他の危険因子(喫煙、高血圧や糖尿病など)を是正する必要がある。

* LDL-C値以外の主要危険因子
加齢(男性 ≥ 45 歳、女性 ≥ 55 歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、
低HDL-C血症($< 40\text{mg/dL}$)
〔糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーⅢとする。〕 TG:トリグリセリド

図1 A:脂質異常症の診断基準(空腹時採血)。B:患者カテゴリー別管理目標値。日本動脈硬化学会:「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007」より改定引用

ガイドラインでは、LDL コレステロール (以下 LDL-C)、HDL- コレステロール (以下 HDL-C) およびトリグリセリドの異常値の基準が示されている (図 1A)。また患者カテゴリー別管理目標値も明示されており、生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する一次予防群と、生活習慣の改善とともに薬物治療を考慮する二次予防群に分けられる (図 1B)。一次予防群ではさらに LDL コレステロール以外の主要危険因子の数により、低リスク群、中リスク群、高リスク群に分類された。これらは治療対象と治療方針を明確にするための基準値として定められたものである。

本稿ではこのうち、LDL-C の基準値に焦点をあて、LDL-C 高値が、日本人において虚血性心疾患の危険因子としてどの程度のエビデンスが蓄積されているかについて述べる。さらに今後の課題として、LDL-C を脳卒中リスクの観点から考察することの必要性、糖尿病等他疾患の合併者に対する LDL-C 低下療法の意義についてまとめてみたい。

II. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版

1. ガイドラインの改定点

ガイドラインの主な改定点として、「高脂血症の診断基準」という表記を「脂質異常症の診断基準」と改めた点と診断基準、管理目標の表から総コレステロールを割愛し、LDL-C で表記した点があげられる。

それまでのガイドラインで用いられてきた「高脂血症」という記載では、重要な脂質異常症である低 HDL-C 血症を含む表現として適切ではないこと、英語の表記である dyslipidemia と統一するために「脂質異常症」という表記に変更された。また総コレステロールではなく LDL-C 値を用いることにしたのは、HDL-C が高く、LDL-C は高くない総コレステロール血症がみられること、および冠動脈疾患のリスクを純粋に議論するうえでは、総コレステロールではなく LDL-C で議論を進めるべきであるとの判断に基づいたためである。

2. コレステロールと虚血性心疾患との関連

コレステロールを低下させなければならない理由は、コレステロールが虚血性心疾患の危険因子であるためである。総コレステロールと虚血性心疾患死亡との関連を検討した大規模な疫学研究として、Seven Countries Study がある (2-5)。Seven Countries Study は 7ヶ国 (アメリカ、フィンランド、オランダ、イタリア、ギリシャ、旧ユーゴスラビア、日本) の合計 16 のコホートにおける虚血性心疾患死亡率とその国の一部集団の血清コレステロール値との関連について検討し、さらに対象者を追跡した研究から構成されている (2-5)。血清コレステロール値と虚血性心疾患死亡率との間には、日本を除くいずれの国でも正の相関が認められ、総コレステロールが高値になると、年齢・喫煙・収縮期血圧で補正後の虚血性心疾患による死亡率は高まる。わが国で相関が認められなかった理由としては、諸外国に比べて虚血性心疾患による死亡者の絶対数が少ないこと、対象者の総コレステロール値が 210mg/dl 以下という比較的低い集団での検討であったためであると考察されている (5)。この研究で明らかになったことは、同じ総コレステロール値でも虚血性心疾患による死亡率が国によって異なることであり、わが国は 7ヶ国の中で虚血性心疾患による死亡率が最も低い (5)。このことはコレステロール以外の要因が、虚血性心疾患の死亡率に影響を与えることを示唆している。

フラミンガムスタディにおいても、血中総コレステロール値と冠動脈疾患発症リスクとの関連が報告されている (6, 7)。1970 年代の日本人の総コレステロール値は、欧米人の値より低値を示していたが、ハワイやカリフォルニアに移住した日本人移民では、総コレステロールが高値となり冠動脈疾患の発症リスクは高まる (8)。これらの報告から、総コレステロール高値は虚血性心疾患の危険因子であると認識されるようになった。

Seven Countries Study 以外にも多くの報告により、わが国の虚血性心疾患死亡率は、欧米諸国と比べ低いことが示されてきた。男女 35-64 歳の年齢調整罹患率の国際比較において、欧米諸国で行われた MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) の成績と比較した厚生省研究班の成績では、日本人の集団は、比較した中ですべて低い位置を占めていた (9)。

American Heart Association のデータによると、35-74 歳の 100,000 人年あたりの冠動脈疾患の死亡率は、スコットランド人は男女それぞれ 247, 98, アメリカ人はそれぞれ 187, 77 であったのに対し、日本人はそれぞれ 53, 17 であり、欧米人に比べると圧倒的に低い (10)。

これまで、わが国における虚血性心疾患発症の推移を検討した成績が報告されてきた。1964 年から 1983 年にかけて虚血性心疾患の発症率を秋田県の農村地域で検討した報告によると、血清コレステロール値は上昇しているものの、虚血性心疾患の発症増加は認めていない (11)。大阪の 8 つの職種で 40-59 歳の男性における虚血性心疾患の発症を 1963 年から 1994 年まで追跡した報告によると、1963-1970 年の第 1 期から、1971-1978 年の第 2 期、1979-1986 年の第 3 期にかけては増加を認めたが、1987-1994 年の第 4 期にかけてはプラトーとなっている (12)。虚血性心疾患の発症率には地域差があることが報告されており、大阪の都市部の 40-69 歳の男性においては、1964-1971 年より 1996-2003 年の期間で、虚血性心疾患の発症率は増加している。しかし、秋田県の農村地区の同年代の男性では、この期間に発症率の増加は認めていない。また女性においては、この間両地域ともに発症率は変わっていない。一方血清総コレステロール値はこの間、両地域において男女ともに増加していた (13)。滋賀県の高島地域で、心筋梗塞の発症を 1990 年から 2001 年まで 12 年間検討した成績では、男女ともに心筋梗塞の発症率は増加していた (14)。このように日本人の虚血性心疾患の発症率は、対象地域や対象集団によって異なる結果となっている。

日本人においては、総コレステロールの増加が冠動脈疾患のリスクであるとしても、欧米人に比べると数分の 1 程度の寄与率であるとの報告もある (15)。心筋梗塞のリスクファクターの危険度をまとめた報告によると、日本人において高コレステロール血症のリスクは高血圧、喫煙、糖尿病と比べるとはるかに低く、男性では 1.5、女性ではリスクとして認められていない (図 2) (16)。ベースライン時に心筋梗塞の既往のない日本人地域一般集団 4,918 名を 6 年間追跡した結果では、総コレステロール値が 280 mg/dl まで、心筋梗塞死亡および突然死の有意なリスク上昇は認められなかった (17)。

以上のように、日本人は欧米人に比べて虚血性心疾患の発症率や死亡率が低く、欧米人のデータをそのまま日本人にあてはめることは適切でないことは明らかである。日本人においてコレステロール値と冠動脈疾患発症との関連を明らかにすること、また治療を考慮する値として適切な値を日本人のデータに基づいて定めることが肝要といえる。

3. NIPPON DATA

NIPPON DATA は、The National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged の略称であり、日本国民を代表する

図 2 日本人における心筋梗塞発症の男女別危険因子 (文献 16 より改変引用)

集団の長期にわたるコホート研究であることと、その追跡率の高い点において、国民の実態を反映するコホート研究と位置づけられている。NIPPON DATA は、厚生労働省による循環器基礎調査をベースライン調査として、その後の死亡を追跡する方法により実施されている。

1980 年の循環器疾患基礎調査を 13.2 年間追跡した NIPPON DATA80 の成績によると、わが国においても総コレステロール値が 240 mg/dl を超える者は、160-200 mg/dl の者と比べると、冠動脈疾患による死亡率が高いことが示されたが、諸外国と比較すると、全死亡に占める虚血性心疾患の割合は低かった (15)。一方、総死亡率は、総コレステロール値が 160 mg/dl 以下の群で有意に高かった (15)。低コレステロール血症と全死亡との関係には因果の逆転がみられる可能性に注意する必要がある。低コレステロール血症を示す者には、肝臓疾患やがんを有する者があり、そのためにコレステロール値が低値を示す場合がある。実際 Okamura らの検討では、低コレステロール血症者の全死亡を高める要因はがん死 (特に肝がん) であり、肝臓疾患や登録後 5 年以内のがん死をのぞいた解析では、低コレステロール血症と総死亡率との間に関連はみられていない (15)。一方、この報告では高コレステロール血症は、全死亡率に有意な影響を与えていない (15)。17.3 年まで追跡した結果では、総コレステロール値が 260 mg/dl 以上の群では、総コレステロール値が 160-180 mg/dl の群と比較して冠動脈疾患発症の Hazard Ratio (HR) は 3.81、全死亡に対する HR は 1.36 と有意に上昇していた (18)。注目すべきは、総コレステロール値が 240-260 mg/dl の群で全死亡率が最低になっている事実である。すなわち、血清総コレステロール値が 240-260 mg/dl の集団が、最も死にくい集団ということであり、総コレステロール値が 260 mg/dl までは、特別な治療を施す必要はないことを示唆している。

図 3 は 17.3 年追跡した NIPPON DATA 80 から、総コレステロール値と冠動脈疾患死の関連について作図した

図3 Nippon Data 80 からみた日本人における総コレステロール値と冠動脈疾患の相対危険度。30歳以上の男女9,216人を平均17.3年間追跡し、冠動脈疾患死亡の相対危険度を登録時の総コレステロール値より検討したデータ。年齢、アルブミン、BMI、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒により補正している。カラムの幅はそのグループに属する人数に比例させて作図した。総コレステロール値160-180 mg/dl のハザードを1として表記した。Nippon Data 80 より改変引用（文献18より改変引用）

ものである(18)。総コレステロール値が高い人たちは、冠動脈疾患による死亡率が高くなっているが、有意差マークの付いているカラムの内訳である実際の死亡者数（下段の数値）を見ると、どれも一桁である。日本のガイドラインを作成するにあたって、コレステロールが危険であるとする根拠が、各カテゴリーで死亡者数がどれも一桁である。しかもこれはLDL-Cのデータではない。

これまでLDL-Cを用いた報告はほとんどみられなかったが、最近、9万人の茨城県住民を10年間追跡し、LDL-Cと虚血性心疾患死亡および総死亡との関連を検討した成績(19)が報告された。日本人のように欧米人に比べてコレステロールが低い集団においても、男性ではLDL-Cが140 mg/dl以上の者は、80 mg/dl未満のものに比べて虚血性心疾患による死亡リスクは増加していた。しかし、全死亡率は140 mg/dl以上の者は、80 mg/dl未満のものに比べて有意に低かった。一方、女性においてはLDL-C値と、虚血性心疾患死亡との関連は認められず、全死亡率は男性と同様にLDL-Cが140 mg/dl以上の者は、80 mg/dl未満のものに比べて有意に低かった(19)。

ガイドラインでは、高LDL-C血症に対する基準値は投薬の基準値ではないとしている。ただし、生活習慣の改善を進めるように指示しており、それでも目標値に達しない場合は薬の使用もあり得るとしている。それでは生活習慣の改善によりコレステロール値はどの程度減少するのであろうか。後述するMEGA (The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese) Study(20)によると、食事療法によりコレステロールは、せいぜいLDL-Cで3%、総コレステロールで2%程度低下するにすぎない。このことからガイドラインは最初から投薬を意識したものと考えられることも可能であ

る。なおLDL-C値の近似値は、トリグリセライドが400 mg/dlを超えない場合には、Friedewaldの式〔総コレステロール-HDL-C-0.2×トリグリセライド〕により求めるか、簡便には〔総コレステロール-80〕により求められる。LDL-Cで検討されている成績では、LDL-Cを直接測定したものか、計算式により求めたものかについても注意する必要がある。わが国ではLDL-Cおよびトリグリセライド測定の標準化が十分に行われていないことが報告されており(21)、標準化が十分に行われない限りは、LDL-Cの直接測定にせよ、計算式で求めるにしろ、誤差が発生することを念頭におく必要がある。

Ⅲ. コレステロール低下に関する臨床試験

総コレステロールの高値が冠動脈疾患の発症に関連しているならば、総コレステロール値を薬剤等により低下させることにより、冠動脈疾患の発症を予防し、さらに総死亡率が低下するかどうかを明らかにするための臨床試験が必要である。注意しなければならないことは、総コレステロール値を低下させることにより冠動脈疾患の発症率が低下したとしても、他の疾患の発症率が増加するため総死亡率が変化しない、または他の疾患の発症率には影響しないものの冠動脈疾患死亡が全死亡に占める割合が低いために、総死亡率は変化しない場合があることである。

欧米では1960年代から大規模介入試験が行われ、コレステロール低下療法の意義を検討する試みが行われてきた。しかし、この時期に使用されたクロフィブレート剤や胆汁酸吸着剤であるレジン等の薬剤を用いた試験では、総死亡率を低下させることに成功していない。その

表1 スタチンをもちいた脂質介入試験

試験名	介入薬剤	症例数 (治療／ 対照群)	期間 (年)	TC		LDL-C		イベント抑制効果（相対リスク）				発表年 (文献)
				治療前	治療後 %低下率	治療前	治療後 %低下率	主要心血管 イベント	脳卒中	心血管 死亡	総死亡	
一次予防試験												
WOSCOPS	プラバスタチン	3,302/ 3,293	4.9	272	−20	192	−26	−32	NS	−32	−22	1995 (48)
AFCAPS/ TexCAPS	ロバスタチン	3,304/ 3,301	5.2	221	−17	150	−25	−37	NA	−32	NS	1998 (49)
ALLHAT-LLT	プラバスタチン	5,170/ 5,185	4.8	224	−17	146	−28	NS	NS	NS	NS	2002 (50)
PROSPER	プラバスタチン	1,585/ 1,654	3.2	220	NA	147	NA	NS	NS	NS	NS	2002 (51)
ASCOT-LLA	アトルバスタチン	5,168/ 5,137	3.3	213	−24	131	−31	−36	−27	NS	NS	2003 (52)
CARDS	アトルバスタチン	1,428/ 1,410	3.9	207	−23	118	−31	−37	−48	NA	NS	2004 (53)
MEGA	プラバスタチン	3,866/ 3,966	5.3	242	−11	157	−18	−45	NS	NS	NS	2006 (20)
スタチンメタ アナリシス		35,138/ 35,250	4.1					−30	−19	NS	−12	2009 (22)
二次予防試験												
4S	シンバスタチン	2,221/ 2,223	5.4	261	−25	188	−35	−34	−30	−42	−30	1994 (54)
CARE	プラバスタチン	2,081/ 2,078	5	209	−20	139	−32	−24	−31	NS	NS	1996 (55)
LIPID	プラバスタチン	4,512/ 4,502	6.1	218	−18	150	−25	−24	−19	−34	−22	1998 (56)
スタチンメタ アナリシス		45,054/ 45,002	4.7					−23	−17	−19	−12	2005 (57)

NA: not available, NS: not significant

後、コレステロール合成阻害薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）を用いた大規模臨床介入試験により、一次予防から二次予防まで、スタチンによる LDL-C 低下療法の心血管予防効果が検討されている。最近発表されたメタアナリシスでは、スタチンは心血管系疾患の既往はないが、リスクファクターを有する患者の生命予後の改善に有用であるとされている (22)。

表1にスタチンを用いた種々の介入試験の結果をまとめた。スタチン投与により LDL-C が低下し、心血管事故の初発・再発を抑えるだけでなく総死亡率も低下し、他の要因等による死亡率が増加しないことが示された試験もあるが、全ての介入試験において総死亡率の低下が示されているわけではない。またスタチンを用いた臨床試験や動物を用いた実験研究により、スタチンを投与することによりプラークの質が変わる、すなわちプラークが安定化することにより、心血管事故が低下することが明らかにされた。これはスタチンが、LDL-C を低下させる作用だけではなく、pleiotropic effect（多面的作用：抗炎症、抗酸化作用など）といわれる作用を有しているためである。すなわちスタチン投与の結果は、純粋に総コレステロールや LDL-C の低下作用に依存しているわけではない。ただし、少数ではあるが pleiotropic effect を認めていない研究者もいる (23)。

わが国の大規模介入試験としては、プラバスタチンを用いた MEGA study があり、スタチン投与による日本人に対する一次予防の意義を明らかにしようとしている (20)。MEGA study は、冠動脈疾患または脳卒中の既往のない高コレステロール血症（総コレステロール値 220-270 mg/dl）者 8,214 名を対象とした。前向き無作為化比較試験により、食事療法単独群（対照群）または食事療法＋プラバスタチン併用群（実薬群）に割り付けた。主要評価項目は冠動脈疾患の発症であり、平均 5.3 年間追跡された。LDL-C 値は対照群で 3%、実薬群で 18% 低下した。冠動脈疾患は、3,966 名の対照群からは 101 名、3,866 名の実薬群からは 66 名に発症した。5 年あたりに換算すると、冠動脈疾患の発症は対照群から 2.5%、実薬群から 1.7% であり実薬群で有意に低下した。スタチンの投与により冠動脈疾患発症のリスクは 33% 低下し、相対リスクは 0.67 であった。絶対リスクの低下を計算すると 10 年あたり 1.7% であった。また 5.3 年の試験期間で、ひとりの冠動脈イベントを抑制するための NNT (Number needed to treat) は 119 であった。1 人の冠動脈疾患患者を減らすためにプラバスタチンで治療する必要な患者数は 119 名ということである。換言すると 100 人が 10 年間薬を飲むことにより、約 2 人が冠動脈疾患の発症から救われることになる。一方 MEGA study 終了時まで

図 4 相対リスクと絶対リスク。実薬群で対照群に比べ、冠動脈疾患発症の相対リスクが 33%低下した場合、左のように 100% から 67%に低下する場合もあれば、3%から 2%に低下する場合もある。前者の場合は 100 人治療すれば 33 人救えることになるが、後者の場合は 1 人しか救えない。

図 5 MEGA スタディにおける食事療法単独群（対照群）と食事療法＋プラバスタチン併用群（実薬群）の冠動脈疾患発症の推移（文献 20 より改変引用）

の総死亡率は、対照群 3.8%, 実薬群 2.7%であり実薬群で低いものの有意差は認められなかった。

本研究の結果が掲載された Lancet 誌では、MEGA study に対するコメントが掲載されている。その中では、日本人の冠動脈疾患の発症頻度が欧米人に比べて低いことが最も注目すべき結果であると論述されている (24)。同じコメントの中で、日本人のようにもともと冠動脈疾患の発症頻度が低い集団では、相対リスクではなく、絶対リスクで評価することの重要性についても言及されている。図 4 に示すように相対リスクが 0.67 の場合、A のように 100 名中 33 名がベネフィットを受ける場合もあるが、B に示すように 100 名中 1 名しかベネフィットを受けない場合もある。B のような場合は、統計学的に有意差があったとしても臨床的意義は高くないといえる。相対リスク（発症率の比）だけでなく、絶対リスク（発症率の差）を計算し評価することが重要である。

MEGA study はガイドラインの根拠ともなり、わが国におけるコレステロール低下療法に意義を与えるエビデンスとされている。しかし問題点もいくつか指摘できる。第 1 にこの研究が二重盲検試験でないことである。死亡例など検証できるものはともかく、症状から確認作業を始める冠動脈疾患では、主治医の診断にバイアスが入る危険がある。実薬群の患者に対して冠動脈疾患を診断する際、かなり慎重になってしまう可能性は否定できない。第 2 に当初 5 年間の研究であったものが、途中で 6 年へと延長されたことであり、このことが結果に影響を与えた可能性がある。冠動脈疾患の発生頻度に関するデータをみると、延長を決定した直後から、実薬群で患者の発生が 1 年以上にわたり 1 例も観察されていない (図 5)。このために有意差が出やすくなった可能性がある。第 3 に、先述したように 1 人の冠動脈疾患患者を減らすため

にプラバスタチンで治療する必要な患者数 (NNT) は 119 名である。残りの 118 名は副作用の危険性こそあれ、何ら得をしないのである。欧米人に比べて冠動脈疾患をおこすリスクが低い日本人に対して、スタチンを長期間投与する意義については、今後医療経済学的な観点からも検討を加えていく必要がある。

IV. ガイドラインの問題点

ガイドラインでは総コレステロール値ではなく、LDL-C 値で議論を進めるように指導しているが、日本人における LDL-C の疫学調査のデータが示されていない。それまでのガイドラインとの関係からみると、総コレステロール値と LDL-C の関係は、 $[\text{LDL-C} = \text{総コレステロール値} - 80]$ となっているが、総コレステロールが高値の場合は、HDL-C が高値のために総コレステロール値が高くなる場合もある。LDL-C 値と虚血性心疾患死亡や総死亡との関連については最近の報告 (19) があるが、日本人で LDL-C が高くなるとどうなるかについては引き続き検討する必要がある。

これまでの日本人の疫学調査研究 (18, 25) では、総コレステロール値が 240-260 mg/dl で総死亡率が一番低下している。にもかかわらず、LDL-C で 140 (総コレステロール値で 220 に相当する) を基準値として使用している (図 1A)。また、ガイドラインにはコレステロールと総死亡率の関係が、明記されていない。

基準値をこえる者に対しては食事療法をすすめることになるが、日本人で高コレステロール血症に対して食事療法を行うことにより、検査値が改善することを示す報告はあるものの、長期間の生命予後の改善に有益であったことを示すデータはこれまでのところない。それどこ

ろか、6 年間の追跡により心筋梗塞を増やすという報告もある (17)。長期間の食事療法や運動療法等の生活習慣に対する指導が、虚血性心疾患の発症や生命予後に及ぼす影響については、今後明らかにされる必要がある。

ガイドラインでは、脂質の基準値が男女別に分けられていない。Sasaki らの報告によると、日本人の冠イベントの発症率は 1000 人年あたり男性では 1.57、女性では 0.64 であり、女性は男性の半分以下である (26)。女性では、コレステロール高値の危険性が日本で示されたことはほとんどない。最近の茨城県民を対象とした大規模研究でも、LDL-C と虚血性心疾患死亡との関係には男女差があり、女性では両者の間に関連を認めていない (19)。治療に関していえば、欧米のスタディのメタアナリシスの結果では、女性におけるコレステロール低下療法の全死亡に及ぼす有効性は示されなかった (27)。以上より脂質の基準値は、男女別に分けてしかるべきと思われるが、ガイドラインでは男女が分けられていない。

さらに重要なこととして、ガイドライン作成に関わる委員の利益相反情報が公開されていないことがあげられる。大規模臨床試験では製薬企業がスポンサーとなっていることが少なくなく、企業にとって好ましくない研究結果が発表されないことや (28, 29)、結果を無理にこじつけて解釈し発表されることがある (30)。例えば、アメリカ集中治療医学会などが推進した Surviving Sepsis Campaign は治療薬を販売する製薬会社の影響を受けすぎていると批判されている (31)。また利益相反に関しては、公開すればすむというものでもなく、その公開を犯罪符にすべきではないと American Medical Association は提言している (32)。

V. 今後の課題

ガイドラインの問題点や、これまでのコレステロール低下療法の臨床試験の結果について概説した。最後に今後明らかにされるべき事項についてまとめてみたい。

1. 高齢者の脂質管理

わが国では 75 歳以上の後期高齢者の脂質異常症が、1500 万人にのぼると推測されている。ガイドラインでは、75 歳以上の脂質管理については「治療の意義が明らかでなく、主治医の判断で個々の患者に対応する」と記されている。エビデンスが乏しいためこのように記載されているが、今後は判断材料が明らかにされるべきである。

2. 脳卒中リスクの観点から

コレステロールと脳卒中との関連については、総コレステロールや LDL-C の低値が脳内出血と関連することが報告されていたが (33, 34)、総コレステロールや LDL-C の高値と脳卒中との関連については、十分明らかではなかった。最近、久山町研究から LDL-C と脳卒中タイプ別リスクとの関連を検討した結果が報告された (35)。多変

量調整後、LDL-C と心原性塞栓やラクナ梗塞では有意な関連が認められなかったが、アテローム血栓性脳梗塞では LDL-C 150 mg/dL 以上で有意な関連が認められた (35)。これまでわが国では少ないとされていたアテローム血栓性脳梗塞が今後どの程度増加していくかが重要であるが、日本人のアテローム血栓性脳梗塞のリスクとなる LDL-C 値については、引き続き検討されるべきであろう。

これまで、低コレステロール血症と脳出血リスクとの関係を調べた研究をみると、両者に関連を認めるとする報告がある一方、関連を認めないとする報告もあり一致した結果が得られていない。最近のわが国の報告によると、LDL-C と脳出血死亡との関係は LDL-C 100 mg/dl 以下では負の相関がみられる一方、100 mg/dl 以上では関係がみられず、非線形の関係が確認されている (36-38)。このことは、LDL-C が 100 mg/dl 未満の者が少ない調査研究では、LDL-C 低値と脳出血リスク上昇との関連を検出することが難しいことを示唆している。またスタチンを使用した介入研究では、スタチンの pleiotropic effect により、結果が修飾される可能性もある (37, 38)。今後は、薬剤を用いて LDL-C を低下させる場合、日本人における適正な LDL-C の下限値についても明らかにされる必要がある。

3. 糖尿病等の他のリスクを抱えている患者に対する対応

糖尿病を合併している高コレステロール血症ではスタチンが有効であるとされており (39, 40)、一般的に糖尿病等のリスクを有する患者では、スタチンが広く使用されている。しかし、2 型糖尿病患者に対してアトルバスタチンで治療を行ったが、冠動脈疾患に対する一次予防・二次予防ともに効果を認めなかったとの報告もある (41)。別のスタディでは、血液透析を受けている糖尿病患者に対して、アトルバスタチンを投与して検討しているが、総死亡率、非致死性心筋梗塞の発症に影響を与えていない (42)。このように、糖尿病等のリスクを抱える患者に対して、スタチン投与が有効であるかどうかについては一定の見解が得られていない。また糖尿病患者では、トリグリセライドが高値を呈し HDL-C は低値を示すが (43)、今後は糖尿病患者における LDL-C 以外の脂質の適正な基準値についても明確にされるべきである。

4. Lipid hypothesis をめぐる問題

最近 2 つの臨床試験により、lipid hypothesis (LDL-C は動脈硬化を促進し HDL-C は抑制する) と相反する成績が報告された。ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events) 試験 (44) では、HDL-C を上昇させ、LDL-C を低下させれば冠動脈疾患が抑えられるとの仮説のもとに、コレステロールエステル転送蛋白阻害薬トルセトラピブとスタチンの併用群とスタチン単独群で、心血管系イベントの発症に及ぼす影響を比較検討した。コレステロールエステル転送蛋白は、HDL-C 内の脂質を肝臓に運搬するコレステロール逆転送系に関与する蛋白質であり、こ

図6 脂質低下療法の総死亡に及ぼす影響。97の Randomized Controlled Trialsのメタアナリシスの結果(文献47より改変引用)

の蛋白質の機能を抑制すると、HDL- コレステロールは高値を示す。対象は心血管リスクを有する15,067名である。12ヶ月のトルセトラピブとスタチンの併用投与により、ベースラインと比べてHDL-C値は72%上昇し、LDL-C値は24.9%低下し、スタチン単独群より脂質値は改善した。しかし、心血管系イベントは単独群と比べて1.25倍に、総死亡率は1.58倍も併用群で有意に増加したため、試験は中止された。この原因がトルセトラピブの副作用によるものか、コレステロールエステル転送蛋白を阻害することにより機能の変化したHDL-Cが増加したことによるものかは不明である。

ENHANCE (Ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression) 試験は、家族性高コレステロール血症患者を二群に分け、シンバスタチンとプラセボあるいはシンバスタチンとエゼチミブを24ヶ月投与し、動脈硬化の進展に対する影響を検討した二重盲検試験である(45)。エゼチミブはコレステロール(および胆汁)の吸収阻害薬であるため、両者を投与した群では、シンバスタチン単独投与群に比べてLDL-C値は更に低下した。また、トリグリセライドもCRP(C-reactive protein)も併用群の方が有意に低下していた。しかし、頸動脈の内皮-中皮の厚さの変化は、0.0058mm 対0.0111mmと有意差はないもののシンバスタチン単独群の方がよい結果となった。この原因は明らかではないが、スタチンによるプラーク退縮効果はLDL-C低下作用によるものではなく、pleiotropic effectによるものと考えれば、エゼチミブのように別の機構でコレステロールを低下させる薬剤では、LDL-C値は低下しても、動脈硬化薬は退縮しないと考えることも可能である。ENHANCE試験は2004年に始まり06年4月に終了し、2006年11月の学会で公表される予定だったが公表が延期され、2008年1月にメーカーがプレスリリースするまで公開されなかった(46)。研究結果の詳細が学術雑誌に発表されたのは、2008年4月である(45)。その間にエゼチミブがかな

り販売された事になり、製薬会社の非倫理性が厳しく糾弾されることになった。

2003年までに欧米で発表された97のRCT(Randomized Controlled Trials)の結果をまとめ、種々の脂質低下療法の総死亡率に及ぼす影響を検討したメタアナリシスの結果を図6に示す(47)。スタチンとn-3脂肪酸による治療が全死亡率を低下させているものの、その他の治療では死亡率は減少していない。スタチンとn-3脂肪酸は脂質低下作用以外にも、抗炎症作用・血小板凝集抑制作用等を有することが知られており、純粋にLDL-C値を低下させることにより、日本人の冠動脈疾患や脳卒中の発症率さらに総死亡率にどの程度影響するかについては、今後さらなる検討が必要といえる。

文 献

- (1) 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2008年版. 協和企画, 2008.
- (2) Keys A, Anderson JT, Fidanza F, Keys MH, Swahn B. Effects of diet on blood lipids in man, particularly cholesterol and lipoproteins. Clin Chem. 1955;1:34-52.
- (3) Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. Nutrition. 1997;13:250-252.
- (4) Keys A. Seven Countries. A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
- (5) Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovic S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. JAMA. 1995;274:131-136.
- (6) Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. Am J Public Health. 1957;47:4-24.
- (7) Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol. 1980;46:649-654.
- (8) Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, Kagan A, Marmot M, Syme SL, Gordon T, Worth RM, Belsky JL, Dock DS, Miyanishi M, Kawamoto S. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. Am J Cardiol. 1977;39:239-243.
- (9) Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. J Atheroscler Thromb. 2007;14:278-286.
- (10) American Heart Association. Heart and Stroke Statistical—2006 update. Dallas, TX, USA: American Heart Association, 2006.
- (11) Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, Kitamura A, Iida M, Konishi M, Nakanishi N, Terao A, Naito Y, Kojima S. Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. Circulation. 1989;79:

- 503-515.
- (12) Kitamura A, Iso H, Iida M, Naito Y, Sato S, Jacobs DR, Nakamura M, Shimamoto T, Komachi Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and the prevalence of cardiovascular risk factors among Japanese men from 1963 to 1994. *Am J Med.* 2002;112:104-109.
- (13) Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konshi M, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:71-79.
- (14) Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1358-1364.
- (15) Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H. Nippon DATA80 Research group. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med.* 2003;253:169-180.
- (16) 河野宏明. 女性における心疾患の特徴 虚血性心疾患. *Heart View* 2000;4:714-721.
- (17) 吉池信男, 田中平三. 日本脂質介入試験地域対照追跡調査研究グループ. 日本脂質介入試験の地域対照追跡調査. *The Lipid* 2001;12:281-289.
- (18) 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.
- (19) Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Ohta H. Gender difference of association between low-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med.* 2010;267:576-587.
- (20) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y. MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155-1163.
- (21) Nakamura M, Koyama I, Iso H, Sato S, Okazaki M, Kiyama M, Shimamoto T, Konishi M. Measurement performance of reagent manufacturers by Centers for Disease Control and Prevention/Cholesterol Reference Method Laboratory Network lipid standardization specified for metabolic syndrome-focused health checkups program in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16:756-763.
- (22) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376.
- (23) de Lorgeril M. コレステロール 嘘とプロパガンダ (浜崎智仁訳). 篠原出版新社, 2009.
- (24) Sirtori CR, Calabresi L. Japan: are statins still good for everybody? *Lancet.* 2006;368:1135-1136.
- (25) Kiriha Y, Hamazaki K, Hamazaki T, Ogushi Y, Tsuji H, Shirasaki S. The relationship between total blood cholesterol levels and all-cause mortality in Fukui City, and meta-analysis of this relationship in Japan. *J Lipid Nutr.* 2008;17:67-78.
- (26) Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Shimamoto K, Kono S, Itakura H. J-LIT Study Group. Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J.* 2006;70:810-814.
- (27) Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA.* 2004;291:2243-2252.
- (28) Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA.* 2003;289:454-465.
- (29) Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, Blumenthal D, Chimonas SC, Cohen JJ, Goldman J, Kassirer JP, Kimball H, Naughton J, Smelser N. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA.* 2006;295:429-433.
- (30) Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ.* 2007;335:1202-1205.
- (31) Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis-practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med.* 2006;355:1640-1642.
- (32) DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA.* 2008;299:1833-1835.
- (33) Konishi M, Iso H, Komachi Y, Iida M, Shimamoto T, Jacobs DR Jr, Terao A, Baba S, Sankai T, Ito M. Associations of serum cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita Pathology Study. *Stroke.* 1993;24:954-964.
- (34) Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, Izumi Y, Ohta H. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation.* 2009;119:2136-2145.
- (35) Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, Tanizaki Y, Ibayashi S, Iida M, Kiyohara Y. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke.* 2009;40:382-388.
- (36) Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, Izumi Y, Ohta H. Response to Letter Regarding Article, "Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study". *Circulation.* 2009;120:e294.
- (37) Noda H, Iso H. Letter by Noda and Iso regarding article, "Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki

- Prefectural Health Study". *Circulation*. 2009;120:e280.
- (38) 野田博之, 磯 博康. 低コレステロール血症と脳出血リスクとの関係は本当か. *動脈硬化予防* 2010;8:40-47.
 - (39) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696.
 - (40) Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*. 2005;28:1151-1157.
 - (41) Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease End-points in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29:1478-1485.
 - (42) Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-248.
 - (43) Garg A, Simha V. Update on dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1581-1589.
 - (44) Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-2122.
 - (45) Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-1443.
 - (46) Mitka M. Cholesterol drug controversy continues. *JAMA*. 2008;299:2266.
 - (47) Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2005;165:725-730.
 - (48) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-1307.
 - (49) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-1622.
 - (50) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.
 - (51) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-1630.
 - (52) Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-1158.
 - (53) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696.
 - (54) Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
 - (55) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1109.
 - (56) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.
 - (57) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.