<総説>

動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007)に対する主論点と私見

奥山治美

金城学院大学薬学部、「脂質栄養」オープン・リサーチ・センター(消費生活科学研究所)

〒463-8521 名古屋市守山区大森二丁目1723

TEL/FAX : 052-798-7479、E-mail: okuyamah@kinjo-u.ac.jp

キーワード：LDL-コレステロール、動脈硬化性疾患予防ガイドライン、
家族性高コレステロール血症、年齢

略号：CHD, 冠動脈心疾患；HDL-C, 高比重リポタンパク質-コレステロール；LDL-C,
低比重リポタンパク質-コレステロール；TC, 血清総コレステロール

**Major points at issue and my opinion on the Guideline for Diagnosis
and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases (Japan
Atherosclerosis Society, 2007)**

Harumi Okuyama

Open Research Center for Lipid Nutrition, College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University
2-1723 Omori, Moriyamaku, Nagoya 463-8521

Summary

1. In the Guideline (2007), diagnostic criteria were proposed in terms of LDL-C instead of total cholesterol (TC). In the Joint Panel Discussion, it was criticized that no available data in Japan support the criteria proposed. Moreover, LDL-C was revealed to be a predictor of longevity in the Koriyama-Isehara Study.
2. The Guideline described that high-LDL-C is a risk factor for CHD even in aged populations, citing several references. However, the cited references do not present LDL-C but TC, and that the association of TC with CHD mortality is weak and not conclusive. An example was reproduced here that a significantly negative association of TC with CHD changed to positive after adjustments for several confounding factors. Thus, the evidence presented so far does not justify hypocholesterolemic medications but it tells us that such medications are inappropriate for aged populations.
3. Those with inborn genetic factors such as familial hypercholesterolemia (FH) and an apo E genotype are different from hypercholesterolemic non-FH subjects in that the supply of LDL-carried lipids to peripheral tissues is restricted from young ages in

the former but is fulfilled in the latter. The delegates from the Japan Atherosclerosis Society appeared not to accept this interpretation.

As a chairperson, I emphasize that the $\omega 6/\omega 3$ balance of dietary and tissue lipids rather than plasma cholesterol is a critical factor for atherosclerotic diseases, and that dietary recommendations in the Guideline (2007) need to be revised.

Keywords: LDL-cholesterol, guideline for atherosclerotic diseases, familial hypercholesterolemia, age

はじめに

本会でコレステロール医療について問題提起がなされてから10年ほどになるが、今大会ではじめて本会と日本動脈硬化学会の合同シンポジウムが開催された。各講演者の発表要旨は、脂質栄養学 17(2): 121-124, 2008 に収録されている。講演内容は必ずしも動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版 (以下ガイドラインと略) に焦点を合わせたものではなかった。しかし日本動脈硬化学会からの参加者はこのガイドラインの作成に重要な役割を果たしていることから、本稿では総合討論の内ガイドラインに関する論点をまとめ、私の見解を加えた。

1. 高 LDL-C 値は動脈硬化の危険因子か、あるいは逆に長生きの指標か?

ガイドラインでは血清総コレステロール(TC)を使わず LDL- コレステロール(LDL-C) と HDL- コレステロール (HDL-C) が使われている (表 1)。TC と LDL-C との間にはきわめて高い相関があることから、TC の代わりに LDL-C を指標としても、本質的な差はないと思われる。しかし一般には、LDL-C のほうが冠動脈心疾患 (CHD、以下心疾患と略) のより良い指標であるとみなされている。

浜崎は、ガイドラインの根拠となる疫学調査の結果が示されていないことを指摘し、大槪は郡山・伊勢原市民の調査結果などに基づき、LDL-C と心疾患の間に有意な相関が認められないこと、ガイドラインに示されている 140mg/dL 以下 (中リスク群) という数値を支持するデータは、わが国には見当たらないことを指摘した。

これについて十分に議論されなかったが、原発性高脂血症調査報告 (1) では、LDL-C と心疾患合併率の間に高い正の相関が、また HDL-C とは高い負の相関が認められている。ただしこの報告の対象者は家族性高コレステロール血症 (FH) など、先天性遺伝因子をもつ人の多い集団である。一般集団の場合 (地域住民の追跡調査など) についての、LDL 値と心疾患の相関を示す大規模な追跡調査データは上記の郡山-伊勢原研究のみである (2)。

リスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)		
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		LDL-C以外の主要危険因子	LDL-C	HDL-C	トリグリセライド
	I (低リスク群)	0	160未満	40 以上	150未満
	II (中リスク群)	1~2	140未満		
	III (高リスク群)	3以上	120未満		
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未満		

日本動脈硬化学会「動脈硬化疾患予防ガイドライン2007年版」より

表 1 動脈硬化性疾患予防のガイドライン 2007 の一部 (日本動脈硬化学会)

A Part of the Guideline for Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases issued from the Japan Atherosclerosis Society in 2007

わが国では心疾患死亡率が低く、疫学調査でコレステロール値と心疾患に関する相関を正確に求めることは難しい。すなわち一般に、コレステロール値別に分けたサブグループの心疾患死亡数が少なく、統計的に信頼性の低い数値が強調されている場合が多い。

これに対して総死亡率とコレステロール値については、より正確な相関が求められる。特筆すべきは、LDL-C と総死亡率の間に顕著な負の相関が認められており (郡山 - 伊勢原研究)、LDL-C 値は長生きの指標であることが明らかにされたことである。同様に、“TC と総死亡率の間にも負の相関がある” という国内外の多くの疫学調査の結果が、浜崎グループにより指摘されている (3)。これら以外の報告については、筆者らの成書にデータがまとめられている (4)。すなわち、FH など先天性遺伝因子をもつ人の少ない一般集団では、高 TC 値も高 LDL-C 値とともに長寿の指標となっており、動脈硬化の原因となっているという根拠は見出されない。

これらの点については、総合討論の時間内で深く議論することはできなかった。

2. 「高齢者でも高 LDL 血症が冠動脈心疾患の危険因子である」の根拠は？

TC 値あるいは LDL-C 値の高い群と低い群の心疾患死亡率の比 (相対危険度)

は、若齢者で大きく(>5)加齢とともに小さくなり、高齢者では1前後(TC値と心疾患は無関係)となる(4)。始めにTC値の高い群を集めた集団では一般集団に比べ、相対危険度は高い。したがって、調査集団に若齢者を多く含めた場合や高齢者を除いた場合には、高TC値の相対危険度は見かけ上大くなる。国内外のデータを見ると、40～50歳以上の一般集団、とくにより高齢者の集団では、TC値と心疾患死亡率の間に正の相関は認められていない(4)。

ところがガイドラインでは、“高齢者でも高LDL血症が冠動脈疾患の重要な危険因子である”と書かれており、論文数報が引用されている。この引用論文を精査するといずれもTC値を使っており、LDL値は使われていない(ガイドラインは訂正が必要である)。しかも、TC値と心疾患の間に正相関が認められないが統計処理の仕方により正相関が認められた場合があり、後者のデータのみがガイドラインに引用されている(表2)。この辺の問題点は、Corti M-Cら(5)の論文データを見ると明確になる(図1)。

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 スtockホルム研究	n=3,168,	≥60歳	有意差なし
② Busselton, オーストラリア、Cullen K, 1983	n=1,564, 13年	60-74歳 M=263, F=203	有意差なし (40-59歳男性のみ有意)
③ 南加州コミュニティ, Barrett-Connor, 1984	男(n=1,407) 女(n=1,780), 9年	65-79歳 65-79歳	1.4 (p<0.01) 1.5 (p<0.05)
④ フラミンガム研究 Harris T, 1988	n=2,501(男女), 32年	≥65歳	1.8 (有意性?)
⑤ フラミンガム研究 Anderson KM, 1987	n=4,374 (31-65歳) 30年	48-65歳	<1.5 (有意差なし)
⑥ Kaiser Study, Rubin SM, 1990	n=2,746 (男), 10.1年	60-79歳	1.5
⑦ ホノルル研究 Benfante R, 1990	n=1,480, 12年	≥65歳	1.64 (p=0.006)
⑧ ホノルル研究 Schatz IJ, 2001	n=3,572, 6年	71-93歳	負の相関
⑨ 米国東部研究 Corti MC, 1998	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)
⑩ オランダ超高齢者 Wevering-Rijnsburger, 1997	n=724, 10年	≥85歳	有意差なし
⑪ 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	有意差なし

表2 高齢者の心疾患死亡率に対する高TC値の相対危険度

これらのうち、③、④、⑥、⑦、⑨はガイドラインに引用されているもの。

Relative Risks of High Serum Cholesterol for CHD Mortality among Aged Populations

The references, ③、④、⑥、⑦、⑨, are cited in the Guideline (2007)

図1 高齢者の心疾患死亡率に対する高 TC 値の相対危険度—調整 (補正) 因子により相関が逆転
米国東部市民 (80 歳以上、4,066 名) を 5 年間追跡 (5)。

Relative Risks of High Serum Cholesterol for CHD Mortality—reversal of the inverse association to positive association after adjustments for several confounding factors.

Citizens in an eastern part of the USA (over 80 years of age, $n=4,066$) were followed for 5 years (5)

図1の集団では、TC 値と心疾患の間に負 (正ではない) の相関が認められた (補正なし)。TC 値の高い群の心疾患死亡率が低かったのである。これを順次、年齢・性に対して補正、心疾患危険因子 (喫煙、血圧など) に対して補正、血清鉄・アルブミンに対して補正、さらに高齢者の 5 年追跡のうち最初の 1 年の死亡を除外するという補正を行うと、TC 値と心疾患の間に正の相関が認められたというものである (図 1)。これに基づき、高齢者でも高 TC 値は心疾患の危険因子であるとの著者らは結論し、ガイドラインではそのように引用されている。一体、この図のどれが真実に近いのかという点では、疑問が持たれる。

このように、ガイドラインの“高齢者でも LDL-C 値 (あるいは TC 値) が高いほど心疾患が増える”、という記述は、その根拠が極めて薄弱である。そして、“加齢 (男で 45 歳以上、女で 55 歳以上) を動脈硬化の一つの危険因子として 20mg/dL 低い基準値を設定する”、というガイドラインは、高齢者では“高 TC 値の心疾患に対する影響が小さくなる (あるいは見られなくなる)”、という多くの疫学調査の結果と矛盾している。この点、米国内科医会のコレステロール測定に関するガイドライン (1996 年) が参考になる。すなわち、(a) 65 歳以上は、コレステロール検査が必要かどうかを決める科学

的根拠が十分でない、(b) 75 歳以上は、コレステロール検査を受けることを勧めない。
シンポジウムでこの項の議論はなされなかったが、論点の背景資料として提示した。

3. 家族性高コレステロール血症 (FH) は、遺伝因子をもたない (非 FH) 高コレステロール値群の延長線上にあるのか？

日本動脈硬化学会側の演者は、“一般集団のコレステロール値分布の延長線上に FH があり、FH と非 FH を区別すべき根拠を認めない”、という立場が明確であった。これに対し日本脂質栄養学会側の演者は“FH と非 FH を区別して考えることにより、高 TC 値の心疾患に対する相対危険度が集団により大きく変動することが説明できる、という立場に立っている (4)。

もし動脈硬化の発生と進展のメカニズムが FH と非 FH とで本質的に同じであり、高 LDL 血症を主な原因とするなら、動脈硬化が進展する 40 ~ 50 歳以上の一般集団あるいは高齢者集団 (FH が少ないと考えられる) で、高 TC 値の相対危険度が小さくなる、あるいは見られなくなることに對する説明が必要である。

アポ E₂/E₂ 遺伝子型などを含め FH では、LDL の動脈壁など末梢細胞への取り込みに障害があり、LDL の運ぶ脂質 (エネルギー源、膜構成成分、必須脂肪酸源としてはたらく) の供給が若齢時より制限された状態にある。これに対し非 FH の高 TC 値群では末梢細胞への LDL 供給が充足状態にある。前者の場合、若齢より始まるエネルギーなどの供給制限が末梢細胞を障害し、炎症・動脈硬化の発端となっている可能性が高い。FH と非 FH では末梢細胞の脂質代謝に厳然たる差があり、両者を同列に論じることはできない、というのが筆者らの解釈である (4)。

若齢時に TC 値を測定することにより FH をスクリーニングし、大部分の非 FH と区別して追跡調査をすれば、非 FH では高 TC 値が心疾患の原因となっていないことがより明確になるであろう。日本動脈硬化学会のガイドライン試案が提示されたときに指摘したように、95%以上の非 FH 群と数%以下の FH 群とに対し質の異なる医療を行うことが求められている。

4. スタチンが効くことは、高 LDL 血症が動脈硬化の原因であることを意味するか？

欧米で心疾患の一次、二次予防にスタチン類が有効であることが示された (2 割前後)。しかしわが国で行われたスタチンの有効性に関する研究 (MEGA スタディーや J-LIT 研究) には、大きな問題点があることが浜崎により指摘された (7)。

一方、当初は LDL 値を下げたことがスタチンの作用機構であると考えられたが、LDL 低下作用と有効性が相関しないことなどから、イソプレニル中間体を介した抗血小板作用、抗炎症作用などに基づくと考えられるようになった。そう考えることによって、スタチンの不可逆的な副作用も理解できる。

各種のコレステロール低下療法をまとめると、“コレステロール低下率と心疾患発症頻度の低下率との間に正の相関があった”ことから、“TC 値は低いほど良い”、というような議論もなされているが、調べた集団中の FH などの割合を考慮に入れない限り、このような単純な解釈は成り立たない。

上述のように、わが国で行われたスタチン類の有効性に関する臨床研究については各種の問題点が指摘されているが、“スタチン類が心疾患予防に有効であったから高 LDL 血症は動脈硬化の原因である”、と結論することはできない。

欧米では最近、“ ω 3 系脂肪酸の有効性は認められたがスタチンの有効性は認められなかった”、という心不全患者に対する臨床試験の結果も報告されている (6)。

5. コレステロールと獣鳥性脂肪の摂取を少なくし、植物性・魚肉性脂肪を多くする、というガイドラインの問題点

ガイドラインに示されている「脂質異常症における食事療法の基本」では、脂質栄養としてコレステロールと獣鳥性脂肪を悪玉とし、植物油と魚肉性脂肪を善玉としている。本質的には半世紀前に出された Keys 式や類似の式を基本とし、この上に魚油の有効性を認めて記述したものである。

しかし、この食事指導は最近の研究成果を無視した有害なものである。その実験的根拠を列挙すると次のようになる (4)。

- ① コレステロール摂取量は短期的には血清コレステロール値に反映されるが、長期的には反映されない。習慣的にコレステロール摂取量の多い群のほうが、むしろ TC 値は低いことが国内外の調査で明らかにされている。
- ② 動物性脂肪と植物油の血清 TC 値に及ぼす影響は 1 週くらい後に顕著であるが、1 ヶ月になると差が少なくなり、数年続けると TC 値は食事介入をしなかった対照群と変わらなくなる。魚油は TC 値を一過性に下げるが長期的には下げず、TC 値の低下とは無関係に心疾患を予防する。
- ③ 高リノール酸植物油を増やし動物性脂肪とコレステロールの摂取を減らす食事を数年以上続けると、むしろ死亡率が上がる。
- ④ 植物油に多いリノール酸 (n-6) と魚肉性脂肪に多い n-3 系脂肪酸とは、多くの酵素・受容体の段階で競合的であり、両者を同時に増やす栄養指導は矛盾している。高リノール酸植物油は動物性脂肪に比べ長期的には TC 値を下げず、アラキドン酸カスケードを亢進して心疾患を増やす。さらに、大部分の人にとって高 TC 値は長寿の指標となっている。
- ⑤ 数種の植物油や水添植物油に含まれる微量因子の有害作用が考慮されていない (8)。
- ⑥ 動物性脂肪やコレステロールの摂取量が多い群ほど、脳梗塞死亡率が低い (図 2)。米国のような動物性脂肪の摂取量の多い国でも、なお、動物性脂肪の主成分である飽

和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸の摂取量の多い群のほうが、虚血性脳卒中死亡率が低い (9,10)。

図2 脳梗塞死亡率と摂取食品成分の関係—広島研究
3,731名 (35-89歳) を17年間追跡 (9)

Relationship between the Mortality Rate from Cerebrovascular Infarction (ischemic stroke) and Ingested Nutrients-Hiroshima Study

Citizens aged 35-89 years of age (n=3,731) were followed for 17 years (9).

シンポジウムでは、これら食事療法の詳しい討論はなされなかったが、動脈硬化予防のガイドラインには、新しいデータに基づく植物油脂の摂取を減らすことを目指した食事療法が記述されるべきである。

おわりに

今回、初めて実現した日本動脈硬化学会と日本脂質栄養学会の合同シンポジウムは、時間に限りがあったものの実り多いものであった。座長団の不手際にもかかわらず、動脈硬化の成因についての解釈の差や、ガイドラインの問題点が明らかになったといえる。このときのガイドラインに関わる討論の結果を筆者なりにまとめ、解釈したのが本稿である。

約半世紀前に提出された Keys の実験式、動脈硬化巣にコレステロールが沈着しているという観察、血清 TC 値が高いと心疾患死亡率が高いという FH などが多く含まれる集団についての疫学調査の結果が合体し、“動物性脂肪とコレステロールの摂取を減らし植物油を増やすと血清 TC 値が下がり動脈硬化性疾患が減る”というコレステロ

ール仮説(神話)が生れた。この説にそった介入試験が、効果が無いばかりか、長期的にはむしろ心疾患を増やす危険なものであることが明らかにされた現在でも、なおWHO/FAOや米国NIH(ATPⅢ)からこれにそった食事指針が発信され続け、わが国もそれを追隨している(4)。

国連や米国NIH(ATPⅢ)という権威に流されるのではなく、データを吟味し、自ら判断することが求められている。わが国の一般集団についての“LDL-C値の高い群ほど総死亡率が低い”という調査結果は、現在のコレステロール医療の方向転換を求める決定的なエビデンスである(11)。30歳代のTC値として260~280mg/dLくらいを目安としてFHなどをスクリーニングし、それ以外の人にはコレステロール医療ではなく、脂肪酸の $\omega 6/\omega 3$ バランスを下げることを重視した食事療法に転換すべき時であると考え(12)。

謝辞

文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業による援助、および(株)スギヤマ薬品(名古屋)、太田油脂(株)(岡崎)から金城学院大学への寄付に感謝する。

文献

1. 垂井清一郎, 動脈硬化 18, 1-16, 1990
2. 大櫛陽一, 産婦人科治療 94, 567-576, 2007
3. Kirihara Y, Hamazaki K, Hamazaki T, Ogushi Y, Tsuji H, Shirasaki S, 脂質栄養学 17, 67-78, 2008
4. Okuyama H, Ichikawa Y, Sun YJ, Hamazaki T, Lands WEM, Prevention of Coronary Heart Disease-from the cholesterol hypothesis to $\omega 6/\omega 3$ balance, Karger, Basel, 2007
5. Corti MC et al., Ann Intern Med 1997; 126:753-760
6. Fonarow GC. Statins and n-3 fatty acid supplementation in heart failure. Lancet 2008; 6736(08):61239-8.
7. 浜崎智仁, コレステロールは高いほうが病気にならない、ベストセラーズ、2005年
8. Okuyama H, Yamada K, Miyazawa D, Yasui Y, Ohara N, Lipids 42, 821-825, 2007
9. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Yamada M Stroke 35, 1531-1537, 2004
10. Gillman MW et al., JAMA 1997; 278:2145-50
11. 大櫛陽一, コレステロールと中性脂肪で薬は飲むな、祥伝社新書、2008年
12. 奥山治美、国枝英子、市川祐子、油の正しい選び方・摂り方、農文協、2008年