<総説>

コレステロール理論の諸問題

浜崎智仁

富山大学 和漢医薬学総合研究所

〒930-0194 富山市杉谷 2 6 3 0

電話 : 076 434 7615、FAX : 076 434 5057

Email : hamazaki@inm.u-toyama.ac.jp

キーワード : 家族性高コレステロール血症、冠動脈疾患、
感染、疫学、スタチン

Problems in the Cholesterol Theory

Tomohito Hamazaki

Department of Clinical Sciences, Institute of Natural Medicine,

University of Toyama

2630 Sugitani, Toyama city, Toyama 930-0194

Summary

I emphasize the importance of conflict of interest and implications of Big Pharma-assisted clinical trials when discussing the effects of cholesterol-lowering medicines. The situation around papers on clinical trials has changed since EU Clinical Trial Directive took effect. Trials in which cholesterol levels were lowered or more lowered with aggressive treatment have shown no significant beneficial effects except for few exceptions after the Directive.

I also show some other aspects of cholesterol that have rarely (or never) been discussed in Japan. For example;

1. The LDL-cholesterol levels in patients with familial hypercholesterolemia (FH) who have already suffered from coronary heart disease (CHD) are not higher than in FH patients without CHD.

2. LDL and other lipoproteins serve as a non-specific natural defense against bacteria and virus.

3. By understanding that LDL-cholesterol is not bad for your health, we can enter new stages of lipid nutrition. The intake of saturated fat does not increase cardiovascular death rates in Japan.

Key words: familial hypercholesterolemia, coronary heart disease, infection, epidemiology, statin

1. はじめに

いわゆるコレステロール理論とは、一般的には飽和脂肪酸の摂取が血清コレステロールを上昇させ、それが原因となり動脈硬化性疾患につながることを指すが、最近この理論にあわない事象が多く知られるようになってきた。すでに2009年の「脂質栄養学」に、血清コレステロール値に上限を設けることはあまり意味のないことを記載したが¹⁾、その後、2010年に長寿のためのコレステロールガイドライン²⁾（長寿GL）が発表された。本項では今まで日本でほとんど議論されてこなかったコレステロール理論の問題点について記載する。なお、一部はすでに脂質栄養学会 HP で詳しく紹介されているものもあるため、HP を参照されたい³⁾。

2. 2005 年から状況が大きく変化した

2004 年、EU の新しい臨床試験指令 (EU Clinical Trial Directive

2001/20/EU)が5月1日から施行段階に入り、臨床試験の厳密化と違反に対する罰則が実施に移された⁴⁾。さらに米国では、New England Journal of Medicine の名誉編集責任者 Jerome Kassirer がワシントンポスト紙に Why Should We Swallow What These Studies Say? (なぜこれらの研究結果を鵜呑みにするのか) という論文を発表した⁵⁾。この論文で、the National Cholesterol Education Program (NCEP)の Adult Treatment Panel III guidelines⁶⁾を作成した作成委員9名中8名がスタチンメーカーからかなりの額の援助を得ており、NCEP の信憑性が崩れたことが示されている。さらに、利益相反のある人達にガイドラインの作成を許してはならないとまで述べている。

新しい状況下で実施された高コレステロール血症患者に対する臨床試験の結果は2006年(一部は2005年から)から発表されるようになった。コレステロール低下薬の臨床試験結果を表1に示すが、従来のコレステロール理論(特に、the lower the better)に相反するものであった。従来ハイリ

表1 高コレステロール血症患者に対する大型介入試験の結果

試験名	発表年	結果
ASPEN	2006	アトルバスタチンはDM患者のCVDに影響なし
CORONA	2007	ロスバスタチンは60歳以上の心不全を予防しない
ILLUMINATE	2007	トルセトラピブで死亡率が有意に1.5倍上昇
GISSI-HF	2008	ロスバスタチンは慢性心不全患者に無効
ENHANCE	2008	エゼチミブはFH患者の頸動脈内膜-中膜肥厚に影響なし
SEAS	2008	エゼチミブは大動脈狭窄に影響しないが、がんが増加
AURORA	2009	ロスバスタチンはHD患者のCVDに影響なし
SEARCH	2010	シンバスタチンの増量(20→80mg)は二次予防に無効

CVD: 心血管系疾患、DM: 糖尿病、FH: 家族性高コレステロール血症、HD: 血液透析、トルセトラピブ: CETP阻害薬、エゼチミブ: コレステロール吸収阻害薬

文献: ASPEN Diabetes Care 2006;29:1478 CORONA N Engl J Med 2007;357:2248
ILLUMINATE N Engl J Med 2007;357:2109 GISSI-HF Lancet 2008;372:1231
ENHANCE N Engl J Med 2008;358:1431 SEAS N Engl J Med 2008;359:1343
AURORA N Engl J Med 2009;360:1395 SEARCH Lancet 2010;376:1658

スク群と考えられてコレステロール低下薬が必須と思われていた糖尿病、脳卒中、心不全、家族性高コレステロール血症(FH)、大動脈狭窄症、血液透析、心筋梗塞などの患者に対しても明確な効果が認められなかった。

ではなぜそれまでの論文がスタチンの有効性を示せたかということ、それは製薬企業がお膳立てした研究だからである⁷⁾。製薬会社からの影響を受けずに実施した場合は、それ以前の研究でも、スタチンの有効性は見られていない(2002年の ALLHAT⁸⁾)。上記の点を踏まえて以下をお読み頂きたい。

2.1. 2010 年に発表されたスタチンを有効とするメタ解析とは

2010 年に Cholesterol Treatment Trialists (CTT) はメタ解析⁹⁾を発表した。今までに発表された千名以上の規模の 26 の無作為試験の参加者 17 万人の個人(2年以上の参加)データを利用しての解析である。それによると、LDL-コレステロールが 1.0 mmol/L (39 mg/dL) 低下するごとに、高度な有意差を持って、主要血管イベントは 22%低下しており、総死亡率も 10%低下させるという。また、がんと脳卒中の死亡率あるいはがんの発症には影響していないとしている。

この研究は、2004 年以前の研究が大量に含まれているのである。これでは、一体何を見ているかは分からない。さらに、著者は CTT となっているが、連絡先の筆頭にはオックスフォード大学の Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit (CTSU)となっている。CTSU の職員はオックスフォード大学から、資金を得ており、製薬会社からは給与、謝金、旅費、研究費を一切もらっていないとなっている。一見すばらしい。ところが、製薬会社が多額の寄付金を出し合っただけなのが、CTSU なのである。すなわち CTSU は製薬会社の出店なのである⁷⁾。CTSU が出てきたら要注意だ。

さらに、上記の主要血管イベント 22%低下も総死亡率 10%低下も相対評価でしかない。臨床試験参加者全体で見た絶対評価で考えると、イベントの発症率は対照群(あるいは一般治療)で 4.0%、実薬群(あるいはスタチン

高用量群)で3.2%となる(同様に死亡率では2.3%と2.1%)。そこで、絶対評価はその差となり、イベントで0.8%、総死亡率で0.2%になる。しかもこれは製薬会社の息のかかった研究を主体とした解析だ。

3. コレステロール理論の根幹部分がゆらいだ

ーFH が心筋梗塞を起こす原因は高コレステロールではない

コレステロールが高いことが危険であり、その証明例として家族性高コレステロール血症(FH)が挙げられる。もし、FH 患者が高頻度に心筋梗塞を起こす原因が、高コレステロールであるなら、冠動脈疾患を起こした FH 患者の(LDL-)コレステロール値は未発症 FH 患者より高値のはずである。本当にそうだろうか。表2を見てほしい。

表2 ヘテロ型家族性高コレステロール血症患者での心筋梗塞発症の有無とコレステロール値

著者 調査方法	雑誌名 発表年	対象疾患	測定項目 *	発症者のコレステロール値	未発症者のコレステロール	有意差	採血条件 (追跡期間)
Miettinen TA et al 前向き研究	Arteriosclerosis 1988;8:163-7	冠動脈疾患死 68-70年に開始	TC	12.0±0.6 n=26	12.1±0.3 n=66	-	検査値は未治療時 (追跡期間=15年)
Hill JS et al 後向き研究	Arterioscler Thromb 1991;11:290-7	冠動脈疾患 冠動脈疾患	男 LDL-C 女 LDL-C	7.13±1.5 n=47 7.25±2.0 n=26	6.51±1.4 n=68 7.01±1.6 n=147	+ -	検査値は未治療時
Ferrieres J et al 後向き研究	Circulation 1995;92:290-5	冠動脈疾患 冠動脈疾患	男 LDL-C 女 LDL-C	7.29±1.28 n=54 7.85±1.71 n=35	7.11±1.26 n=62 7.00±1.51 n=112	- +	検査値は未治療時
Kroon AA et al 後向き研究	J Intern Med 1995;238:451-9	末梢動脈閉塞	LDL-C	8.73±2.08 n=21	9.19±2.09 n=47	-	検査値は未治療時
Hopkins PN et al 後向き研究	Am J Cardiol 2001;87:547-53	冠動脈疾患	LDL-C (mg/dL)	178±69 n=68	213±62 n=194	+(逆)	脂質低下薬は3週 以上中止後に採血
Jansen AC et al 後向き研究	J Intern Med 2004;256:482-90	冠動脈疾患	LDL-C	7.45±2.18 n=782	7.37±1.84 n=1618	-	脂質低下薬は6週 以上中止後に採血

7 mmol/L=270 mg/dL; 8 mmol/L=309 mg/dL; 12 mmol/L=463 mg/dLとなる。*: LDL-C=LDL-コレステロール; TC=総コレステロール。

基本的には差がなかった。Hill らの調査では、男性で発症者の方が LDL-C が有意に高く、Ferrieres らの調査では、女性の発症者の方が有意に LDL-C が高くなっているが、最近の Hopkins の調査では逆で、未発症者の方が LDL-C が有意に高くなっている。Kroon らと Jansen らの調査では全く差

がない。ここまでは両群間に差はないと考えていいだろう。問題は、上記5報の調査は全て後向き調査であり、心筋梗塞で亡くなった患者は理論的に含まれていないことである。心筋梗塞で亡くなった患者のコレステロール値に大きな差があった可能性を否定できない。そこで前向き研究が大きな意味を持つ。Miettinen らは、FH 患者を 15 年追跡し、冠動脈疾患によって死亡した人と生きている人を比較した。すると総コレステロール値は危険因子ではなかった。すなわち、表 2 から、FH で冠動脈疾患を起こすか起こさないかは、(LDL-) コレステロール値によって決まるのではないことが判明した。ここでも”the lower, the better”説は通用しない。二千名以上を調査した最近の Jansen の報告によれば、冠動脈疾患を起こした群の方が高血圧と糖尿病が 3 倍多く、喫煙者も多かった。HDL-コレステロールは多少低く（運動不足？）、トリグリセリドは多少多くなっていた。すなわち、LDL は無関係だが、糖尿病や高血圧の予防治療をし、運動を続け、嫌煙すればいいのだ。

3.1. なぜ FH では動脈硬化が進むのか

冠動脈疾患の有無につき、FH 患者内では LDL-コレステロールには差がないことが分かったが、ではなぜ FH は一般人に比べて冠動脈疾患が多いのか。それは恐らく、LDL 受容体がヘテロ型では半分しかないため、内皮細胞に細胞膜修復に必須なコレステロールとリン脂質が十分に届かないためと思われる。同時に LDL に含まれている脂溶性ビタミンが十分届かない可能性もある。そのため、内皮細胞に障害が起こり、動脈硬化が進むと考えられる。

もう一つは、内皮細胞等がしかたなくコレステロール合成を始め、中間代謝産物が炎症や細胞増殖に関わる点である。細胞内シグナル伝達機構では各種の低分子 G 蛋白が働いているが、この蛋白は細胞膜に接着するため中間代謝産物の中のファルネシルやゲラニルゲラニルが働いている。中間代謝産物が豊富にあることが、動脈硬化の原因となる可能性もある¹⁾。なお、細胞内でコレステロール合成ができて、脂溶性ビタミンの供給が増えるわけでは

ない。

FH 患者にスタチンを投与すると、頸動脈の内皮・中皮の肥厚 (IMT) が改善されとの報告がある¹⁰⁾。IMT と冠動脈疾患の発症にはある程度相関があるものの、介入により IMT を改善しても、冠動脈疾患の予防とは関連しないことが最近判明した¹¹⁾。

4. LDL などのリポ蛋白は善玉だ

ー細菌とウィルス进行中和する

最近の全ての疫学調査は男女に分ければ、高 (LDL-) コレステロール血症が総死亡率の危険因子ではなく、低い方が死亡率増加を予測することが分かる。NIPPON DATA 80¹²⁾ ですら、男性でも女性でも高コレステロールは危険因子とはなっていない。一番最近発表された自治医大コホート研究¹³⁾ では、男性では低コレステロールが総死亡率増加の予測因子となっている。肝臓病死を除いてもこのことに変化はない。

伊勢原市での疫学調査¹⁴⁾ では、男性の呼吸器系疾患による死亡率 (がんを除いているため、大部分が肺炎と考えられる) は LDL-コレステロール値と逆相関が見られ、180 mg/dL 以上あれば他の群の 1/3 以下ですむようだ。女性では男性ほどはっきりしていないが、LDL-コレステロールが 180 mg/dL あれば、他の群の半分程度となっている。また、ノースカロライナ州での 10 万人以上の男女を 15 年間追跡したデータによると¹⁵⁾、女性では有意差がないものの、インフルエンザと肺炎で入院する確率は、男性では総コレステロール値が高い方が、低くなっている。

総死亡率が高 LDL-コレステロール値の人達ではっきり低下する調査では^{14, 15)}、その理由としてがん死が少ないからだ、因果関係は必ずしもはっきりしていない。ところが因果関係がはっきりしている項目がある。感染症だ。将来起こる感染症が原因で、コレステロールが低下したわけではない。

表3 リポタンパクによる微生物およびその毒素の凝集・中和 (Ravnskovの論文¹⁶⁾より許可を得て翻訳・転載)

著者	雑誌名 発表年	細菌/毒素	リポタンパク				リポタンパク の種類	その 実験法
			LDL	HDL	VLDL	All		
Humphrey JH et al	Br J Exp Pathol 1949;30:365-375	Streptolysin S				++	ヒト	Inhibition of streptolysin S
Stollerman GH et al	J Clin Invest 1950;29:1636-1645	Streptolysin S	++	++			ヒト	Inhibition of streptolysin S
Skarnes RC et al	J Bacteriol 1968;95:2031-2034	LPS; <i>S. enteritidis</i>				++	げっし類	Immunodiffusion
Shortridge KF et al	Southeast Asian J Trop Med Public Health 1975;6:461-466	<i>Togavirus</i>	++	+	+++		ヒト	Inhibition of hemagglutination
Whitelaw DD et al	FEMS Microbiol Lett 1978;3:335-339	<i>S. aureus</i> δ -hemolysin	++				ヒト	Inhibition of δ -hemolysin
Freudenberg MA et al	Infect Immun 1978;19:875-882	<i>S. abortus equi</i> ; <i>S. minnesota</i>	++	++	0	0	ラット	Grossed immunoelectrophoresis
Ulevitch RJ et al	J Clin Invest 1981;67:827-837	LPS; <i>S. minnesota</i>	0	++	0	0	ラビット	Binding of LPS to apoA1
Bhakdi S et al	J Biol Chem 1983;258:5899-5904	<i>S. aureus</i> α -toxin	++	0			ヒト	Hemolytic titration; 電顕
Seganti L et al	Microbiologica 1983;6:91-99	<i>Rhabdovirus</i>	++	(+)	++		ヒト	Inhibition of hemagglutination
Van Lenten BJ et al	PNAS USA 1986;83:2704-2708	LPS; <i>E. coli</i>	++	++	++		ヒト, ラ ビット	Inhibition of scavenger receptor
Huemer HP et al	Intervirology 1988;29:68-76	<i>Herpes simplex</i>	++	++	++		ヒト	電顕
Flegel WA et al	Infect Immun 1989;57:2237-2245	LPS; <i>E. Coli</i>				++	ヒト	Inhibition of endotoxin activation of human monocytes
Cavaillon JM et al	Infect Immun 1990;58:2375-2382	LPS; <i>E. coli</i>	++	+	++		ラビット	Inhibition of cytokine-response of human monocytes
Northoff H et al	Beitr Infusionsther 1992;30:195-197	LPS(?)	++	++	0		ヒト	Inhibition of cytokine-response of human monocytes
Superti F et al	Med Microbiol Immunol 1992;181:77-86	SA <i>Rotavirus</i>	++	++	++		ヒト	Inhibition of viral hemagglutination and replication; 電顕
Weinstock C et al	Arterioscler Thromb 1992;12:341-347	LPS; <i>S. typhi</i>	++				ヒト	Inhibition of endotoxin production
Flegel WA et al	Infect Immun 1993;61:5140-5146	LPS; <i>S. typhi</i>	++	(+)	0		ヒト	Inhibition of endotoxin production
Feingold KR et al	Infect Immun 1995;63:2041-2046	LPS; <i>E. coli</i>				++	ヒト	Endotoxin sensitivity
Netea MG et al	J Clin Invest 1996;97:1366-1372	LPS; <i>E. coli</i>				++	マウス	LD50 after experimental infection

実は、リポタンパクはバクテリアやウィルスを中和する作用があり、すでに 20 報ほどの報告がある（表 3 および以下に記載）。表 3 は Ravnskov の論文¹⁶⁾ からの転載であるが、他にも、動物実験ではリポ蛋白が、非特異性免疫の最前線で働いていることが分かる。遺伝子操作で家族性高コレステロール血症にしたマウスは、リポポリサッカライド（LPS）に対し 8 倍強くなる¹⁷⁾；前もってヒトの LDL を投与すると LPS で死なずにすむ¹⁸⁾；LDL はビブリオ感染による死亡率を軽減する¹⁹⁾、などである。さらに 19 世紀のオランダでは、家族性高コレステロール血症の人達の死亡率は低かった²⁰⁾。これは当時感染症が最大の死因であったからだ。

5. 老人では特に LDL の善玉性がはっきりしてくる

自治医大コホート研究¹³⁾ では、LDL-コレステロールと総死亡率に関し女性では、有意差はないものの右下がりだ。男性では低 LDL-コレステロールで死亡率が有意に上昇している。高 LDL-コレステロールでも有意差はないものの死亡率が上昇しており U 字形となっている。高 LDL-コレステロールで総死亡率が上昇する原因として重要な点がある。被験者に高齢者がどの程度入っているかである。71-93 歳の日系米人を 6 年間追跡した調査では²¹⁾、総コレステロールが高い方が死ににくいことが知られている。さらに、フィンランドの自宅在住の 75 歳以上で、高脂血症の薬を服用していない高齢者 490 名を 6 年間追跡した調査²²⁾ でも、総コレステロールが高くなるにつれ死亡率が低下する。イスラエルの平均 71.2 歳の心不全患者でも同じことが観察されている²³⁾。

以上をふまえ、総（あるいは LDL-）コレステロール値と総死亡率の関連を見てみると、面白いことが判明する。女性では大きな変化がないため、男性だけに限って見ると、U 字型になる場合は（ただし日本のどの研究も高コレステロールで有意に総死亡率が増えるものはない）、被験者の平均年

齢が低いのである。これは、高齢者でのコレステロールが善玉としての影響が減り、若い年代で、心筋梗塞を起こす家族性高コレステロール血症の影響²⁾が大きくなることを意味する。

実際 U 字形の研究を見てみると、17.3 年追跡した NIPPON DATA 80^{2,4)}では 30 歳代を含んでおり、男性の平均年齢は 49.8 歳である。やはり男性で U 字型を示す自治医大コホート研究^{1,3)}は、開始時に 70 歳代以上を含まず、平均年齢は 55.3 歳と比較的若い。少々古いが、戸田市住民での調査では^{2,5)}、総コレステロール値で三分位とし、1991 年までの 10 年間の追跡で検討した総死亡率の危険率は、1.0 (総コレステロール値 : 90-176 mg/dL)、0.55 (177-206、有意差あり)、0.74 (207-419、有意差なし)となっている。ほぼ U 字型で、平均年齢は 51.8 歳 (男性 1190 名) とかなり若い。一方、ほぼ右下がりとなる研究では、伊勢原市の 64 歳^{1,4)}、茨城県での 60.2 歳 (文献 26 の Table 1 より計算) のように、平均年齢が高い。このことから、中高年の患者を診る際は、コレステロールをはっきり善玉と考えたほうがいいだろう。

6. コレステロールが問題ないとなると、栄養学が本格的に変わる

コレステロール理論に大きなほころびが出てきたことから、今までの脂質に関する栄養学が変わることになる。具体的には飽和脂肪酸の解禁である。40-79 歳の日本人約 6 万人を平均で 14 年追跡した調査 (JACC)^{2,7)}によると、開始時の飽和脂肪酸の摂取量と心血管系疾患による死亡率との間に逆相関が見られている ($p=0.05$)。脳卒中全体では飽和脂肪酸の多い人の方が有意に有利だった。心疾患では有意差はないが、飽和脂肪酸の摂取で、死亡率が減っていた。

この調査は、低炭水化物食を理解するために非常に重要である (低炭水化物食については、昨年 の 総説^{2,8)}を参照のこと)。炭水化物を減らすことで、当然増える飽和脂肪酸の摂取をどう考えるかが、重大事だからだ。

少しずつほころび始めたコレステロール理論は、重大な転機を迎えるこ

とになった。

参考文献

1. 浜崎智仁. 脂質栄養学, 18: 33-50, 2009.
2. 長寿のための コレステロール ガイドライン. 奥山治美ら編. 中日出版社, 2010.
3. <http://jsln.umin.jp/whatsnew-j.html>
4. Bollapragada SS et al. BJOG, 114: 917-21, 2007.
5. Kassirer J. Washington Post, 08.01. B03, 2004.
<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A29456-2004Jul31.html>
6. Grundy SM, et al. Circulation, 110: 227-39, 2004.
7. 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.
8. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA, 288: 2998-3007, 2002.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lancet, 376: 1670-81, 2010.
10. Vergeer M et al. Circ Cardiovasc Imaging, 3: 398-404, 2010.
11. Costanzo P et al. J Am Coll Cardiol, 56: 2006-20, 2010.
12. Okamura T et al. Atherosclerosis, 190: 216-23, 2007.
13. Nago N et al. J Epidemiol 2010 (advance publication by J-Stage).
14. 大櫛陽一、他. Mumps, 24: 9-19, 2008.
15. Iribarren C et al. Int J Epidemiol, 26: 1191-1202, 1997.
16. Ravnskov U et al. Ann Clin Lab Sci, 39: 3-16, 2009.
17. Netea MG et al. J Clin Invest, 97: 1366-72, 1996.
18. Feingold KR et al. Infect Immun, 63: 2041-6, 1995.
19. Park KH et al. Exp Mol Med, 39: 673-8, 2007.
20. Sijbrands EJG et al. BMJ, 322: 1019-23, 2001.

21. Schatz IJ et al. Lancet, 358 : 351-5, 2001.
22. Tuikkala P et al. Scand J Prim Health Care, 28: 121-7, 2010.
23. Charach G et al. Am J Cardiol, 105:100-4, 2010.
24. Okamura T et al. Atherosclerosis, 190: 216-23, 2007.
25. Shibata H et al. J Epidemiol, 5: 87-94, 1995.
26. Noda H et al. J Intern Med, 267: 576-87, 2010.
27. Yamagishi K et al. Am J Clin Nutr, 92: 759-65, 2010.
28. 浜崎智仁ら. 低炭水化物食の意義. 脂質栄養学, 19: 59-63, 2010.