<時論>

**動脈硬化学会の新しい指針と日本のコレステロール問題
21 回大会のパネルディスカッションのまとめ**

浜崎智仁¹、奥山治美²、大櫛陽一³、浜 六郎⁴

¹富山城南温泉第二病院（富山大学名誉教授）、²金城学院大学消費生活科学研究所（名古屋市立大学名誉教授）、³大櫛医学情報研究所（東海大学名誉教授）、⁴NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）

連絡先：〒939-8271 富山市太郎丸西町 1-13-6 富山城南温泉第二病院 浜崎智仁，

TEL:076-491-3366, FAX:076-491-2852, Email: hamazaki@inm.u-toyama.ac.jp

**The New Guidelines from Japan Atherosclerosis Society and
Cholesterol Issues in Japan**

—Summary of the panel discussion on cholesterol in the 21st meeting of Japan
Lipid Nutrition Society—

Tomohito HAMAZAKI¹, Harumi OKUYAMA², Yoichi OGUSHI³, Rokuro Hama⁴

Summary

On September 8, 2012, the panel discussion “The Rethinking of Cholesterol Issues” was held in Sagami-hara City, Japan. This paper is the summary of that panel discussion. Four discussants expressed their skeptical views against the cholesterol hypothesis. The whole discussion will be freely seen on the net. Also a similar editorial written by the four discussants will be published in English (Ann Nutr Metab 2013;62:32-36, a free PDF file is already available on the internet). Because Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2012 (JASG 2012) has recently been published, the main part of this paper is focused on serious flaws found in JASG 2012. Dr Harumi Okuyama discusses the differences between JASG 2012 and our guidelines indicating that high cholesterol levels are a good index of longevity; the most important point is that the statin trials

that have been performed after 2004, when the new EU law regulating clinical trials became in effect, are all negative. Dr Yoichi Ogushi claims that JASG 2012 intentionally omits some good aspects of cholesterol; cholesterol is a negative risk factor of stroke. His own data also show that cholesterol is good for stroke. He also claims that to properly treat patients with diabetes, we need to reject the cholesterol hypothesis and to reduce carbohydrate rather than cholesterol. Dr Tomohito Hamazaki points out unforgivable flaws in JASG 2012. It does not disclose any COI. It does not contain any relationship between cholesterol levels and all-cause mortality in Japan. Pharmaceutical companies spend 600 billion yen (7 billion US\$) per year for advertisement in Japan. This works as “devil’s insurance” (withdrawal of advertisement is a real threat to the mass media). The last discussant, Dr Rokuro Hama, explains the mistake made by JAS (liver disease causes both death and depression of cholesterol levels, and low cholesterol levels are not the cause of death). Hepatitis C virus (HCV) enters hepatic cells via LDL receptors, and low cholesterol levels are one of the major risk factors of HCV infection and chronic hepatitis. Hence, death from liver disease could be the result of low cholesterol levels.

I はじめに

この小論は、21 回大会のパネルディスカッション(再考 コレステロール問題)で発表されたものの重要部分である。動脈硬化学会が「動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2012 年度版)」(動硬 GL と略)を 6 月に出版しており、それに対する反論と他のコレステロール問題を発表者 4 名(著者)がまとめている。

II 二つのコレステロール ガイドラインはどこが違うのか? (奥山治美)

「血漿コレステロール値は低ければ低いほどよい」、とする考えは WHO や米国(ATP III)から発信され、日本動脈硬化学会はこの線に沿った動硬 GL を公表した。これに対し我々は、“低ければ低いほどよい” 説を否定し、高コレステロール値は長寿の指標であるとする「長寿のためのコレステロールガイドライン 2010 年」(長寿 GL と略)を公表している。Scand Cardiovasc J の 2011 年の論説も、我々と同じ路線である。

以下、二つのガイドラインの差を 3 点に絞って解説し、動硬 GL の誤りを指摘する。

(1) LDL-C が高いほど冠動脈疾患 (CHD) の発症頻度は高いか?

動硬 GL では、「このことは欧米のみならずわが国の疫学調査で示されている」、と

しているが誤っている。これが当てはまる疫学調査もあるが (NIPPONDATA80)、相関はないとする報告は多く (八尾市、福井市、壮瞥町の調査、JACC 研究)、負の相関を示すものもある (守口市)。一方、加齢とともに TC 値の CHD にたいする相対危険度は下がるが、動硬 GL は逆の基準値設定を行っている。“低ければ低いほどよい” 説に合わない多くの研究を無視し、LDL-C 低下医療を全国民に当てはめようとする動硬 GL はほとんど犯罪的である。

(2) 薬で LDL-C を下げると CHD が予防でき、寿命が延びるか？

動硬 GL では、「メタ解析の結果、LDL-C を 20~30%低下させることで CHD が約 30%減少する」と書いている。これは主に 2004 年以前の古いデータに

A

B

Fig 1. Panel **A**: The chart that has often been used to “prove” the notion “the lower the cholesterol levels are, the better.” The statin trials shown here are mostly those that had been performed before 2004 and under the influence of drug industries.

Panel **B**: The statin trials that have been performed after 2004 when the new EU law regulating clinical trials became in effect. The arrow points indicate the values after statin intervention; the tails indicate the values of the control groups.

基づいている（図 1A）。しかし、企業中心の臨床試験に多くの虚偽がみつき、EU で臨床試験に関する新規制がつけられた（2004 年）。それ以降、企業と COI 関係のない研究者によって行われた臨床試験はすべて、「スタチンは LDL 値を下げたが CHD 予防には効果がなかった」としている（図 1B）。わが国最初のスタチンの大規模臨床試験は、TC 値が 220～299mg/dL の人を対象とした J-LIT である。しかし、TC 値が 220 から下がるにつれて CHD や癌の死亡率、総死亡率が上がった。他のコレステロール低下薬（クロフィブラート、トリパラノール）も同様である。これら否定的な結果を無視した動硬 GL は、ほとんど犯罪的である。

（3）糖尿病の場合に LDL-C 値の基準値を低く（120mg/dL 以下）設定するのは妥当か？

この基準値は、大部分の糖尿病患者にスタチンによる治療を勧めていることと同じである。しかし RCT 試験では、スタチンは糖尿病患者の CHD を減らしていない。さらに、米国の大規模調査で、「スタチン服用者の糖尿病発症率が高い」ことが示された。スタチンはミトコンドリア毒であり、糖尿病時のエネルギー源であるケトン体の産生を抑えてしまう。動硬 GL は緊急に修正情報を発信すべきである。

III コレステロールから糖質へのパラダイムシフト （大櫛陽一）

米国NCEP ATPは2003年以降ガイドラインを出せていない。米国内科医学会はコレステロールの測定は、遺伝的異常を発見するための若い時での一度だけでよいとしている。米国心臓病学会でも低リスク者ではコレステロールの測定は5年に一度でよいとしており、酸化LDLや小型LDL、Apo蛋白などのnoble biomarkersの測定は不要としている。英国のCochraneでも低リスク者へのスタチン投与は不要としている。なお、日本人では男性の96%、女性の99%は低リスク者である。トルコではLDL-Cが190 mg/dL未満の人へのコレステロール低下薬の処方を原則禁止とした。このように世界ではコレステロール仮説は終焉しつつある。しかるに、日本動脈硬化学会は新しいガイドラインを出したが、多くの問題点を抱えている。最近の無作為化試験でスタチンが無効とされていること、脳卒中ではコレステロールが予防因子であることなどを隠している。私の研究でも、コレステロールの高い群は脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血のいずれも発症率が低く、発症しても症状が軽く、入院しても死亡率が有意に低かった。高コレステロール→動脈硬化→心血管系疾患という構図が完全に崩れている。罪深いことに、脂質異常症の診断基準でLDL-C $\geq$ 140mg/dLを120mg/dLに下げたことにより、

異常とされる人が約2倍に増え、60歳代女性では70%に達したことである。しかし、多くの日本人コホート研究により、新しく病人扱いされる人たちは最も元気で長生きであることが示されている。米国では20年間コレステロールを下げてきて、日本人より低くなったが、心筋梗塞の死亡率は日本人の3倍以上のままである。心血管系疾患の発症率は低下せず、集約的治療により死亡者数はなんとか減少させているが、膨大な医療費が社会問題となっている。動物性食品を控えてコレステロールを下げてきたが、炭水化物の摂取量が増え、BMIが30.0を超える肥満率が大きく増加して、約35%となり、糖尿病が急増している。ニューヨーク市は2013年3月より、糖類を含む飲料のサイズを470ml以下に制限する。米国糖尿病学会も2004年から、糖尿病リスクについて脂肪原因説から糖質原因説に方向転換している。日本でも、この10年間摂取カロリーは減少し、動物性食品の摂取量はほぼ一定なのに、糖尿病は大きく増加を続けている。三大栄養素の中で体の構成要素としては不要で、エネルギー源にしかない糖質の摂取量に比較して、現代生活での消費カロリーは大きく低下しており、糖質摂取過剰が拡大しつつある。体内脂肪増加の原因は、この余った糖質である。日本人の糖尿病発症年齢は約60歳であり、60歳を超えて元気に生きるには糖質摂取量を現在の半分にすることが必要である。生体インスリンをセーブするためにも、炭水化物を減らして、肉、魚、卵、チーズ、葉物野菜の摂取量を増やすことが必要であろう。

IV 多額の資金を企業から得ている研究者は指針作成に携わらないこと (浜崎智仁)

2012年6月にでた動硬GLにはきめ細かく指示が書かれているが、内容の正当性を判断する際に必要な資料が全くない。利益相反を開示していないのである。今まで数回改訂していながら一度も開示がない。動脈硬化と関連の深いメタボリックシンドロームの診療指針に携わった医師が製薬会社から受け取った寄付金が、2008年3月30日の読売新聞に実名入りで暴露されている。上は3億150万から、下は4900万円まであり、大部分が1億円以上である。この中には講演料などは入っていない。また、私学は基本的に公開していないため、私学の教授などはどの程度の研究費を得ているか全く分からない。講演料および顧問料は見当も付かない。同じようなカネの動きが、今回も起こっているはずだ。

製薬会社は、日本の年間広告宣伝費の1割にあたる約6千億円をマスコミ関係にばらまいている。これは三重の意味で恐ろしい。この広告費は結局薬価に反映される。また、マスコミ各社は製薬会社が宣伝を中止するのを恐れて、薬の悪口を言えなくな

る（悪魔の保険）。さらに健康人を病人に仕立て上げている。NHK は広告料こそもらっていないが、結局重要なところで厚労省の決めた部分に対し異を唱えられない。そこでコレステロール仮説に対する反論は極めて出にくくなる。

New England Journal of Medicine の名誉編集責任者 JP Kassirer は「製薬企業と金銭的につながりがある医師と科学者に、利益相反を開示する義務を負わせるだけでは不十分だ。彼らにガイドラインの作成を許しては決してならない」と述べている。

動硬 GL のコレステロール部分は理解しがたい部分が多い。コレステロールの値と総死亡率の関係が全く示されていない。日本の多くの疫学調査でコレステロールが高いと死亡率が低くなることが示されているのに、である。コレステロール低下薬スタチン類の副作用情報が極めて貧弱である。基本的には筋肉障害しか記載がない。現在欧米で問題となっている副作用としての糖尿病、脳への影響（うつ、睡眠障害、記憶障害、性機能障害）があるのに、何の記載もない。薬の副作用は診療指針として非常に重要な点だが、企業からの援助を大量に受けていれば、まじめに記載することはできない。

1997 年に動脈硬化学会は最初の脂質に関するガイドラインを出した。その時は総コレステロールを指標としていた。2007 年にはその指標が LDL・コレステロールに変わった。動硬 GL ではさらに新しく non-HDL・コレステロールという指標が出てきた。これらの変遷は、コレステロール仮説そのものの崩壊を意味している。測定すべきもののすら統一できないのだ。

V 低コレステロールと病気：脂質ラフトから LDL 受容体、HCV 受容体、スタチンの害

（浜 六郎）

生命活動は、生体膜において営まれていると言っても過言ではない。生体膜はリン脂質が向い合った脂質二重の至る所に、コレステロールの含有量の豊富な脂質ラフトがあり、生命活動に必要な、物質の移動やシグナルの授受などを行っている。脂質ラフトを含む脂質二重膜は、シグナルに応じてその構成が速やかに移動・再構成される流動体であり、コレステロールの適切な含有量によりその流動性が保たれている。脂質ラフト中のコレステロール含有量が低下するとその適度の流動性・安定性が障害され、機能が低下し、種々の疾患につながると考えられている。脂質ラフト異常から生じる疾患は、急性疾患（主に感染症）や慢性疾患（糖尿病をはじめ、高血圧、免疫異

常、神経疾患、悪性腫瘍など）など多岐にわたる。

したがって、コレステロール介入のエンドポイントは全生存でなければいけない。死因構成の違いは日本と欧米では顕著であるため、日本における介入の必要性の議論や、介入の効果に関しては日本におけるエビデンスが必要である。

日本のほとんどすべての観察研究では、低コレステロール値ほど総死亡が増加する逆相関の関連がある。一部に低コレステロールは肝疾患（特に C 型肝炎）の結果であり、その要素を除くとこの関連は認められないとする議論がある。しかしながら、C型肝炎ウイルス（HCV）の受容体が LDL 受容体であり（他の種々のウイルスの受容体にもなる）、コレステロール低値で HCV 感染が増加し、高コレステロール状態で感染が防止できることが動物実験で確認されている。

観察研究でも低コレステロールは感染症の危険因子であることが明瞭である。したがって、コレステロール低値は感染症、特に HCV 感染、C 型慢性肝炎、肝硬変、肝がんの原因となりうるため、死亡増加の原因となる（因果関係がある）。したがって、「肝硬変になる前の慢性肝炎の状態から低コレステロールである」との主張は、根拠がなく、日本動脈硬化学会の主張（因果逆転説）の大前提となっている根拠は崩れた。

日本で実施され、ランダム割り付けがなされたコレステロール低下剤の介入試験として唯一である MEGA-study はプラセボ対照試験でなく非遮蔽法である。この試験では生存率が 14%低下した（オッズ比 0.86、 $p=0.031$ ）。脱落者がメバロチン群に 35%多く（オッズ比 1.35、 $p=0.00009$ ）、これは非遮蔽法の影響と考えられた。

コレステロール高値と心筋梗塞死亡には正の関連が認められるが、これには強い交絡因子が関与していると考えるべきであり、コレステロールが高値であるために心筋梗塞が増加したという「因果関係」ではない。

平均 400mg/dL のコレステロール値を有する家族性高コレステロール血症患者を 270 あるいは 217 まで低下させたが動脈硬化性病変の軽減に無効であった ENHANCE 試験の結果がその強い証拠である。

スタチンは、コレステロール・ユビキノン・ドリコールなど生命活動必須物質を抑制し細胞活動全般を低下させ、免疫、神経、ホルモンなどに影響、感染、発癌、中枢・末梢神経傷害・障害を生じうる免疫抑制剤である。

VI 終わりに

上記のように日本では(あるいは世界でも)、コレステロール仮説はこれだけいろいろ

な問題を抱えており、そろそろ先が見えてきた。一部の製薬会社にどっぷり浸かったオピニオンリーダー的医師による情報、それに無批判に従う医師、宣伝広告費あるいはお上に支配されるマスコミを除けば、良心的識者はかなりの疑問を持ち始めている。実際、アエラは 2012 年 9 月 24 日号（長谷川 熙記者）で、コレステロールを引き下げるな、と主張し「・・・その結果、私の軍配は動脈硬化学会ではなく、脂質栄養学会に上げることになった」と記載している。

なお、このパネルはネットで無料配信され学会ホームページからリンクされている (<http://jsln.umin.jp/guideline/Cholesteroldiscussions2012yt.html>)。

また、同じ著者らによる主張 “Cholesterol Issues in Japan – Why Are the Goals of Cholesterol Levels Set So Low?” も Ann Nutr Metab 誌の Editorial として出版され (2013;62:32-36、ネットで無料配信：

<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowPDF&ArtikelNr=342765&Ausgabe=257551&ProduktNr=223977&filename=342765.pdf>)、そこには誌面の都合でここには記載できなかったものも含まれている。さらに、この Editorial は、日本語版で発表されており学会ホームページからリンクされている。

(<http://jsln.umin.jp/Against-JASG2012.html>)