総説

コレステロール神話の崩壊－疫学調査から－

The myth has crumbled that the higher the cholesterol level is, the better.

浜崎智仁

富山医科薬科大学 和漢薬研究所, 臨床科学研究部門 臨床利用
富山市杉谷 2630, TEL:076-434-7615 FAX:076-434-5057, e-mail:
hamazaki@ms.toyama-mpu.ac.jp

Tomohito Hamazaki

Division of Clinical Application, Department of Clinical Sciences, Institute of
Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University 2630
Sugitani, Toyama 930-0194 Japan

Summary

The health risk from hypercholesterolemia in Japan has been overemphasized for years. When discussing the risk of hypercholesterolemia, the famous figure is often cited that shows an exponential relationship between serum cholesterol levels and the risk of coronary heart disease (Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias in Adults, 1997, Japan Atherosclerosis Society). This figure, consisting of several sets of epidemiological data, recently turned out to be based on unreliable data and data manipulation. One of the misleading epidemiological studies in that figure incorporated a surprisingly large number of familial hypercholesterolemic subjects. Familial hypercholesterolemia should be excluded from this kind of epidemiological studies, because the disease is rare (0.2%), and the incidence of coronary heart disease is exceptionally high. Almost all the recently performed large-scale epidemiological studies in Japan showed that higher cholesterol levels, like 240-260 mg/dL (6.2-6.7 mmol/L) or 240-280 mg/dL (6.2-7.3 mmol/L), are safer than lower cholesterol levels in terms of all-cause mortality. This is partly due to a very low coronary heart disease incidence in Japan. Prescribing lipid-lowering medicines to subjects with 240 to 260 mg/dL of cholesterol, which is recommended by the newest guideline (2004) of Japan Atherosclerosis Society, faces the paradox of treating those who are least likely to die. The guideline for hypercholesterolemia must be set by those researchers who have not received any assistance from cholesterol-lowering drugs makers.

Keywords: familial hypercholesterolemia, epidemiology, guideline for hyperlipidemia, coronary heart disease,

1. はじめに

コレステロールは低ければ低いほどいいとの神話がある。この神話は幾重もの誤謬により揺るがしがたいものになった。コレステロール低下薬であるスタチン（HMG-CoA 還元酵素）の売上総額は総医療費の 1% となったことで、この問題は医療経済上も極めて重要な問題となってきた。ここでは動脈硬化学会が高脂血症のガイドラインとして利用しているグラフ¹⁾のトリックと、日本で行われた疫学調査について概説し、血清総コレステロール値（TC）が 260mg/dL（場合によっては 280）までは決して危険なものではないこと、また低コレステロール血症にもっと注目すべきであることを示す。

2. 家族性高コレステロール血症を除いて検討しないと、意味がない

要点：家族性高コレステロール血症（FH）は血清総コレステロール値が多くの場合 300mg/dL 以上で心筋梗塞に非常になりやすい。ところが国民の 0.2% しかない。そこで FH を大量に含む集団での統計は一般日本人には役立たないことになる。TC を考える際、FH は除外して考えるべきだ。

図 1 は 1987 年に発表された原発性高脂血症調査研究班の報告書²⁾にあるものを改変したものである。横軸に TC をとり、縦軸に各範囲の人達の虚血性心疾患合併率を示している。これを見ればどう考えてもコレステロールは危険なものとして映り、低ければ低いほどいいとなるはずだ。筆者もそう考え、高コレステロール血症患者に治療を勧めた一人である。この図にはコレステロールが 260 以上のところに横棒があるが、もともとの図には載っていない。この横棒の範囲内には FH 患者が 27% も含まれていることを示している。一般日本人の 130 倍以上である。この報告書には記載されていないが、TC が高値となればなるほど FH の割合は多くなる。さらに FH は他の高コレステロール血症（IIa あるいは IIb 型）と比較し、虚血性心疾患に罹患する危険率が男性で 3.5 倍、女性で 1.6 倍と高いことから²⁾、TC が高ければ高いほど虚血性心疾患の割合が増えて図 1 のようになる。すなわち図 1 は FH と虚血性心疾患とに関連があることは示すものの、この図をもって非 FH の高コレステロール血症が危険とは言いがたい。

FH は恐らくコレステロールを低下させる治療法が有効であることから

図 1 総コレステロール値と虚血性心疾患合併率

260mg/dL 以上の患者（図中では上部の横棒で示した部分）では、27%が家族性高コレステロール血症（FH）で、これは一般人口の 130 倍となり、この図は FH が危険であることを示しているが、それ以上の意味付けは難しい。原発性高脂血症調査研究班のグラフより²⁾ 改変。

別扱いとし、FH を除いたグラフがあれば一般日本人に非常に役立つはずである。そのようなグラフは、非 FH の一般人にとってコレステロールが危険でないことをはっきり示すだろう。図 1 はその後 1997 年に発表された動脈硬化学会の高脂血症ガイドライン¹⁾ に少々形を変え、現在でもよく使われる有名な図（図 2 を参照、改変してある）として受け継がれ、その図の内容は 2004 年のガイドライン改訂版³⁾ へとさらに誇張されて受け継がれて行った（下記参照）。

3. コレステロールと冠動脈疾患に相関があることを示す動脈硬化学会のグラフはデータを操作している

要点：統計処理上の操作、図 1 の利用、条件の違うデータの寄せ集め、都合の悪いデータの削除、基準点を上方へずらす、などおよそ研究者集団が作ったものとしては信じがたい代物である。

図 2 は動脈硬化学会が作成した 1997 年の高脂血症ガイドラインの最初に出てくる図を左右方向に広げ、詳しく見られるように改変した図である。この図は、「血清総コレステロール値 200mg/dL の場合の冠動脈疾患発症率あるいは合併率を 1 としたときの相対危険度で、・・・」と説明されている¹⁾。図には各点に沿うように本来曲線が描かれており、MRFIT⁴⁾ と呼ばれる米国男性の心疾患危険率と TC の関係によく似ていることを示

しているが、分りやすくするために除いた。日本でもコレステロールの危険性はアメリカと全く変わらず、TCは低ければ低いほどよいことを示そうとしたようだ。ところがこの図は全く役立たないどころか、人に

図 2 高脂血症診療ガイドライン (1997 年度版) に出てくる最初の図

六つの報告を寄り合わせ合成した図で、年齢、性別、観察期間、測定項目がちまちまち。しかもグラフからはずれている点の一部削除してある。図の説明には「血清総コレステロール値 200mg/dL の場合の冠動脈疾患発症率または合併率を 1 としたときの相対危険率で、・・・」¹⁾と記載されているが、小西報告以外は全て 200mg/dL で 1.0 (図では矢印で表示した◇の位置) 以上となっている。科学的に意味のない白抜きの印を除くともはや図にならない。文献¹⁾にある図より、左右を広げ、さらに曲線を除き、見やすいように改変。

誤解させるようにできており、捏造されている部分すらある。第一に、日本での心筋梗塞による死亡率はアメリカの 1/4 といわれており、そうなると、日本で例えコレステロール値が 300mg/dL だとしても、アメリカ人中年男性の 200mg/dL に相当し、心配しなくてもよいだろうとなる。

次に、こちらの方がより深刻な問題だが、データが操作されている点である。最初は垂井報告である²⁾。このデータは実は図 1 なのである。すでに批判したように、この図は 260mg/dL 以上に FH が 130 倍以上含まれているので、一般日本人を反映しているわけでは決してない。この図から取り除くべきだ。さらに小西らのデータ⁵⁾がかなりの問題点を含んでいる。小西らは、ある範囲の TC (たとえば 180-199) と別の範囲の TC (200-219) の危険率を比較しているのではない。200mg/dL を基準点とすると、200 以上の人達での虚血性心疾患の発症率(1.6 人/1000 人年)およ

び 200 未満の人達の発症率(0.6 人/1000 人年)が記載されている。この基準点が 160 から 300 まで 20mg/dL ずつ変化させて記載されているのであるが、ガイドラインでは 200 での値をその前後の比とし（前述の 1.6/0.6 を 1.0 としている）、これと他の基準点を比較している。このようにすることで、コレステロールの危険性が高値部分で濃縮されるため、240mg/dL 以上の部分では 70%も過大評価されることになる。一般の方法で検討した場合と比べてみたのが図 3 である。何ともいい加減である。もう一度

図 3 小西らのデータを操作することによるコレステロールの過大評価

一般的計算法（棒グラフ）とガイドラインが利用した方法（丸い点）の危険率の比較。棒グラフは、論文中⁵⁾に出てくるコレステロールの分布図（昭和 50 年と 60 年の平均を利用）から対象者の分布を求め、一般的な表示法（たとえば 180-200mg/dL と 240-260 の比較）で危険率を示したものである。一方●（○）で示したものはテキストに記載したように、ある基準点を境にその前後での比をだし、さらにその比を比較したものである。この方法を用いると、カーブがなめらかになり、TC が高値の部分では高コレステロール血症（特に FH）の影響が濃縮される。そこで、図から分るように、240mg/dL 以上ではコレステロールの危険性が 70%程度過大評価されている。ガイドラインには●の部分を利用されている。

図 2 を見てみよう。1.6/0.6 を 1.0 として扱ってあるが（図 2 の矢印）、他のデータ群では 200mg/dL となる部分は全て 1.0 以上となっているのが分る。本文中に 200mg/dL を 1 とすると書いておきながら¹⁾、基準点を勝手にずらしてしまっては、比較も何もできない。

こんな数値のごまかしがまかり通っているとは、誠に情けない。いやしくもこのガイドラインの作成者は全員科学者のはずだ。これだけでは

用した可能性もあり、その可能性を探ったがそれらしい平均は見つけれなかった。福田報告からこれらの 3 点を導き出すのは筆者の能力ではとても無理で、むしろ捏造の闕といわれてもしかたがない。だいたい福田報告は学術報告ではなく一種の業務報告書であるため、図書館では入手できない。今から平均 35 年前のデータで、しかも恐らく男性のデータと思われるが、男女の別は記載されていない。図 2 から問題点の多い垂井報告²⁾、小西報告⁵⁾、福田報告⁶⁾を除くと(白抜き点○、◇および□)、図 2 はもはや成立しない。図 2 の全ての構成点の 2/3 がこの三つの報告書から成立している。しかも一番重要な部分を。

最新の高脂血症ガイド³⁾によると「血清総コレステロール値が 300mg/dL では冠動脈疾患の発症リスクは、200mg/dL に比べて 4 倍に増加する。」と記載されている。この表現はどこから来たかという、恐らく図 2 の可能性が高い。確かに 200mg/dL の部分が相対危険度 1.0 なら、300 のところは 4 ぐらいになっている。つまり動脈硬化学会は未だにインチキな図 2 にたよっているのである。ところが図 2 の一番右側の○印が 4.0 付近にあるのは極めておかしい。この部分は図 1 にたよっているはずだ。そこで、図 1 を見直してみると、200 未満と 200~240 の平均を 200 と考え、それと 280~320 の部分を比較すると 4 倍では決してない。せいぜい 2.5 倍である(図 1)。図 2 では、200mg/dL 未満を 1.0 とし基準点を微妙にずらしてあるためにこうなる。誇張などという生やさしいものではない。もはや芸術の闕に達している。

4. 総死亡率で見るとコレステロールは善玉に見えてくる

要点：日本では心筋梗塞で死亡する人は 14 名に一人しかいない。もっと重要な総死亡率から見ると別の状況が見えてくる。高コレステロール血症は危険とは言えない。

次に、総死亡率からコレステロールを見てみよう。ここに並べてある図 4 のパネル A-F¹⁰⁻¹⁵⁾ は一般日本人の TC と総死亡率の関係を示したもので、発表された年順に並べてあり、集められたものの全てである(ただしパネル A と C は一部被験者が重なっている可能性がある)。各グループに所属する人数が分る場合はその人数にカラムの幅を比例させてある(パネル C は人数が不明のため同じ幅になっている)。図 4 全体を見て、まず気付くことは、TC が高いことは総死亡率から考えると決して危険なものではなく、むしろ低コレステロールの危険性の方が重要であることが分る。福井市の研究¹¹⁾では TC の区分が異なっているため、特に女性でははっきりしないが、他の研究ではどの研究でも男女の差もなく、一様に TC が 160 未満では 160-199 のグループより総死亡率が高い。TC が

図 4 血清総コレステロール値と総死亡率の関係

A: 心疾患及び脳卒中のない八尾市の住民 12,187 名 (40-69 才) を平均 8.9 年追跡。75-84 年に基礎値を取り、88 年に終了している。男性は総死亡率とコレステロールに逆相関有り。10mg/dL で 6%死亡率低下¹⁰⁾。

B: 40 歳以上の福井市住民 26,249 名 (男子 31%) を 5 年間追跡。男性での p for trend=0.0000、女性では 0.08¹¹⁾。

パネルC (大阪府Y市のデータ)

パネルD (茨城県のデータ)

C: 40-79 歳の大阪府 Y 市住民男女 9662 名を 10.7 年間追跡。最初の 2 年に死亡した症例は除いている¹²⁾。

D: 茨城県 38 市町村での平成 5 年における基本健康調査受診者のうち、脳卒中を除く 40-79 歳の男性 32,750 名と女性 63,959 名を平均 5 年 2 ヶ月追跡¹³⁾。*: 160 未満と比較し、有意差あり。

E: 全国 300 カ所で 9,216 名の 30 歳以上の男女を 1980 年より 13.2 年追跡。最初の 5 年間で死亡した人を除いても、この傾向は変わらなかった¹⁴⁾。

*: 160-199mg/dL と比較し有意さあり。

F: 97 年の守口市の健診受診者 16,461 名 (平均 54 歳, 男性 26%) を 2002 年まで追跡¹⁵⁾。高コレステロール血症の危険率は 0.62 (95% CI: 0.48-0.80) と有意に低く、3 年目以降の総死亡で計算しても危険率は 0.69 (95% CI: 0.51-0.93) と同様に低い。

低いことが死亡率を上昇させる原因となるかどうかは、現在のところは必ずしもはっきりしていない。栄養状態が悪くなるような状態、たとえば悪液質など生命を脅かす重大な疾患、となっていれば TC は低下し死亡率も当然上昇する。そこで、低コレステロールでの死亡率上昇は死亡をもたらす疾患が原因で、コレステロール低値が原因ではないとの説があるが、今までのいくつかの疫学調査では、コレステロールを測定してから 2 年間の死亡を除外し、測定時に重大な疾患がありすぐ死亡した症例を除いてのデータであったり¹²⁾、最初の 2 年分¹⁵⁾あるいは 5 年分¹⁴⁾の死亡例を除いても同様な結果が得られることから、測定時にすでに重病にかかっていたとする説だけで説明することは不可能である。低コレステロールと死亡率上昇の因果関係はともかく、早期に死亡する可能性の高い集団を示しているは確かなので、健康管理上見逃すことはできないだろう。この問題は、高コレステロール血症よりよほど重要である。

次に高コレステロールについて考えてみよう。図 4 のパネル A-F のうち、有意差の有無はともかく、男性では全ての報告で 160-199mg/dL に比較し 240 前後以上の方が総死亡率は低いようである。女性では 240 以上の方が低い例が 2 例、高い例が 4 例であり、全体的にはほとんど差が見られていない。現在、これらの点につきメタ分析を行っており、160-199 と比較して 240 以上であることが決して危険でないことを示せるかを検討中である。女性では有意差は何も出ないと思われる。図 4 から明らかのように、男性では 240 以上の方がむしろ安全なようである。

以上述べてきたように、TC が高いことは、FH (あるいはその類似疾患) を例外とすれば決して危険視すべきことではない。図 4 パネル E に総死亡率の他に冠動脈疾患による死亡率も示してあるので、両者を比較すれば一目瞭然である。総死亡率に比べれば虚血性心疾患/冠動脈疾患による死亡は全体から見ると非常に少なく、低コレステロールの危険性の方が遙かに大きい。パネル A に至っては TC と冠動脈疾患死とに相関すらない。

5. ガイドラインの作製は製薬会社と関わりのない研究者で

動脈硬化学会のガイドラインでは、図 4 から分るように一番死にくい人達 (たとえば 240-260mg/dL) に薬を投与することを考慮させる内容となっている。一番死にくい人達は一番薬を服用する必要のない人達だ。ガイドラインは、コレステロール低下薬を製造販売している企業から一切研究費や講演謝礼などを受けていない人達で作成すべきだろう。高脂血症治療ガイド (2004 年版)³⁾ では、不思議なことに TC と総死亡率の関係は一切記載されていないが、そのような不自然なことも、製薬会社と関わりのない人達が行えば解消されると思われる。

この解説では介入試験の話を記載していないが、日本では適切に行われたスタチンの介入試験は一つもない。日本でスタチンがどの程度有効かは非常に疑問だが、今後、何らかの介入試験をすべきである。日本でのスタチンの有効性がはっきりしない以上むやみに使うべきではない。

6. おわりに

この報告では、日本での疫学調査から分ることと動脈硬化学会のガイドラインについて検討したが、他にも食事指導の問題点、スタチンの使用基準、脳卒中との関連（脳卒中死はコレステロールが高いほうが安全¹³⁾）、HDL と総死亡率の問題（高ければ高い方がよいわけではない¹⁴⁾）等問題が山積している。特に低コレステロール血症については、世界的にほとんど全く手つかずの状態で、冠動脈疾患が少ない日本では特に重要な問題である。この分野の啓蒙が必要になってきた。

文献

1. 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会.高脂血症ガイドライン.I.成人高脂血症の診断基準、治療適用基準、治療目標値.動脈硬化, 25: 1-34, 1997.
2. 原発性高脂血症調査研究班（班長：垂井清一郎）.厚生省特定疾患 原発性高脂血症調査研究班 昭和 61 年度研究報告書.1987.
3. 日本動脈硬化学会編. 高脂血症治療ガイド（2004 年版）.日本動脈硬化学会 2004.
4. Stamler J, Wentworth D and Neaton JD. JAMA, 256: 2823-2828, 1986.
5. 小西正光、飯田稔、内藤義彦、寺尾敦史、木山昌彦、児島三郎、嶋本喬、土井光徳、小町善男. 動脈硬化, 15 : 1115-1123, 1987.
6. 福田安平、林知己夫、駒沢勉、草野史朗、橋本勉. 国鉄中央保健管理所報, 第 9 集 : 127-140, 1985.
7. Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsomv AR, Sato S, Kiyama M, Nakamura M, Sankai T, Shimamoto T and Komachi Y. Circulation, 89:2533-2539, 1994.
8. 日本循環器管理研究協議会. 脳卒中などによる寝たきり・死亡の健康危険度評価システム開発事業.「1980 年循環器疾患基礎調査」追跡調査報告書.35-81, 1995.
9. Kodama K, Sasaki H and Shimazu Y. Jpn Circ J, 54:414-421, 1990.
10. Iso H, Naito Y, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Takayama Y, Iida M, Shimamoto T, Sankai T and Komachi Y. J Clin Epidemiol, 47:961-969, 1994.
11. 白崎昭一郎.日本醫事新報, No.3831:41-48, 1997.

12. 内藤義彦、飯田稔、佐藤眞一、北村明彦、木山昌彦、中川裕子、岡村智教、小町喜男、大塚順子.日本疫学会学術総会講演集,98, 1997.
13. 入江ふじこ、西連地利己、磯博康、嶋本喬. 日本公衆衛生学会誌, 48 : 95-107, 2001.
14. Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H and For the Nippon Data 80 Research Group. J Intern Med, 253:169-180, 2003.
15. 辻久子、北川直樹、内田隆久、薦桂尚、佐藤正、生野弘道、森崎堅太郎、辻瀧太郎、南部一郎. 大阪医学, 38 : 10-15, 2004.