



追跡

## 「コレステロール論争」を検証する —基準値と性差の問題を中心に—

LDLコレステロール140mg/dl以上を高コレステロール血症の基準値とする日本動脈硬化学会のガイドライン（GL）に対し、日本脂質栄養学会が「コレステロールは高い方が長生き」とするGLを発表し、論争となっている。この問題はどちらかに軍配を上げれば片付くような問題ではない。論争を契機に検討すべき課題を整理する。

（写真：動脈硬化学会のGL（左）と脂質栄養学会のGL）

「最近、スタチンを飲んでる患者さんから『このまま飲み続けて大丈夫か』とよく聞かれて困っている」。都内のある開業医はこう嘆く。

日本脂質栄養学会（浜崎智仁理事長）が9月に発表したGLをマスコミが大きく取り上げた影響で、スタチンを服用している患者が不安を抱いているというのだ。

### 論争は平行線のまま

脂質栄養学会が発表したのは「長寿のためのコレステロールGL」。コレステロールを巡る意見の対立はこれまでもあったが、コレステロール低下医療に真つ向から異議を唱えた同GLの報道は波紋を呼び、「コレステロール論争」が再燃した。「動脈硬化性疾患予防GL」を作成している日本動脈硬化学会（北徹

理事長）は10月14日、脂質栄養学会のGLは「断じて容認できない」との声明を発表。これに対し脂質栄養学会は11月9日に反論の文書を出し、両学会とも一歩も譲らない姿勢を示している。

このような状況の中で、現場はどう判断したらいいか。一つ指標となるのが、臨床研究適正評価教育機構（J-CLEAR）が9月30日に発表した「コレステロール論争に対する見解」だ。J-CLEARは「概にコレステロール値が高い方が長寿と結論づけることは極めて危険」と指摘した上で、高コレステロール血症の基準を一律にLDLコレステロール140mg/dl以上とすることに問題があるとし、「個々の危険因子や性差を考慮した基準づくり」を動脈硬化学会に求めた。

特定健診の基準にも使われている動脈硬化学会のGLに見直すべき点はあるのか。両学会がGLの根拠として採用している「NIPPON DATA」の解釈の問題を中心に論争を検証し、検討すべき課題を整理したい。

### (1) 基準値

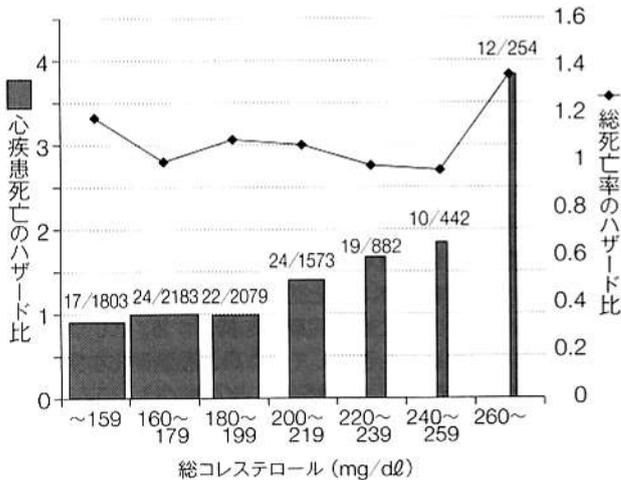
論争で大きな争点の一つとなっているのが、動脈硬化学会がLDLコレステロール140mg/dl以上を「高LDLコレステロール血症」としている診断基準値の妥当性だ。同学会のGLは、男女約1万人を追跡した疫学調査NIPPON DATA 80における総コレステロール値と虚血性心疾患死亡のデータを主な根拠として、総コレステロール220mg/dlに相当するLDLコレステロール140mg/dlを基準値



## 二つのガイドラインの主な対立点

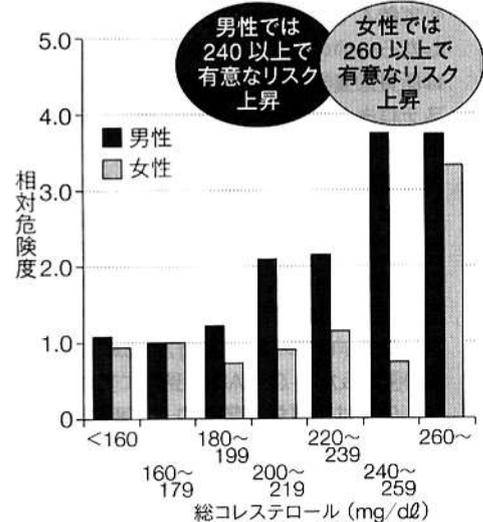
	日本動脈硬化学会 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版」	日本脂質栄養学会 「長寿のためのコレステロールガイドライン 2010年版」
基準値	脂質異常症の診断基準値を「LDL コレステロール 140mg/dℓ (総コレステロール 220mg/dℓ) 以上」「HDL コレステロール 40mg/dℓ 未満」「トリグリセライド 150mg/dℓ 以上」とする	40～50歳以上、あるいはより高齢の一般集団では、総コレステロール値の高い群で総死亡率が低い。これらの集団には総コレステロール値の低下を目指した栄養指導は不適切
性差	女性の高 LDL コレステロール血症は男性以上に他の危険因子の存在を考慮して管理することが必要 (脂質異常症の診断基準値は男女共通)	動脈硬化学会の基準値は性別などが適切に考慮されていない
薬物治療	一次予防では生活習慣の改善が重要。二次予防では生活習慣の改善とともに薬物療法を考慮。高 LDL コレステロール血症に対する治療薬としてはスタチンが推奨される	医師の合理的な判断による特別なケースを除き、動脈硬化性疾患予防にスタチン類は不適切であり、勧めない
脳卒中	スタチンを用いた LDL コレステロール低下療法の有効性として、脳卒中に対しても一次予防効果が示されつつある	脳卒中は血清脂質レベルの高い群ほど発症しにくく、脂質レベルの高い群の方が予後は良好

図1 総コレステロール値と心疾患死亡、総死亡率  
(脂質栄養学会のGLより)



※カラムの上の数値は心疾患死亡数/対象者数

図2 総コレステロール値と虚血性心疾患死亡  
(NIPPON DATA 80 (19年追跡))



(上島弘嗣編著『NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス』(日本医事新報社)より)

として採用している。この基準値が、心筋梗塞の発症率が高い米国内の総コレステロールの基準値240mg/dℓよりも低いことから、一部で「厳しすぎる」との声が上がっている。

脂質栄養学会のGLはこの基準値を批判するため、NIPPON DATA 80を基に図1のようなグラフを作成。総コレステロール値が低いほど心疾患死亡率は低いが、総死亡率のハザード比を折れ線グラフで追加すると、低コレステロール群でも有意に総死亡率が上昇し、高コレステロールで総死亡率が上昇するのは260mg/dℓ以上の群のみと指摘している。

ただし脂質栄養学会が使用している総死亡率のハザード比は調整前のもの。肝臓病による死亡や5年以内死亡を除外した



## 女性への治療是正する動きが出てきた



——動脈硬化学会と脂質栄養学会のコレステロール論争をどう見ているか。

動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防GL」は、中身は「虚血性心疾患予防GL」だと思う。性差への配慮が不十分という問題もある。「脂質栄養学会のGLが一般国民を混乱させている」と言われているが、もともと混乱させていたのは動脈硬化学会のGLだろう。その影響で男性よりもリスクの低い女性に対して多くの薬が出されていた。それを是正しようという動きが出てきたこと自体はよかったと思う。

日本は欧米に比べ心筋梗塞の発症率が低いにもかかわらず、多くの女性が高コレステロール血症治療薬を飲んでいる。しかし、女性は薬を飲みたくて飲んでいるわけではなく、運動や食事をどうしたらいいのかを本当は知りたい。栄養に関しては脂質栄養学会の方がエキスパートであり、コレステロール値の前に、「 $\omega 3$  (n-3) 系脂肪酸」( $\alpha$ -リノレン酸、EPA、DHA など)と「 $\omega 6$  (n-6) 系脂肪酸」(リノール酸、アラキドン酸など)の比が大事だということを強調している。

ただ脂質栄養学会のGLは「GL」とは呼べないのではないのか。あくまでも「提言」だと思う。私個人としては「脂質異常症の基準を一律にLDLコレステロール値140mg/dl以上とすべきでない」としたJ-CLEARの見解に賛成したい。

——先生は脂質栄養学会のGL策定委員会の委員に名を連ねているが。

私が関与したのは性差に関する部分。私自身は「コレステロールは高い方が長生き」といったキャッチフレーズは科学的ではないのでは、と思っ

ている。「動脈硬化学会のGLはここが問題」「こういう記載が欠けている」といった書き方にすればよかったのではないか。

### 栄養指導などで双方が意見を出し合うべき

——女性の高コレステロール血症の基準値は男性よりも高くてもいいという考えか。

NIPPON DATAにおける総コレステロール値と虚血性心疾患死亡の関係を見ると、男性は240mg/dl以上から有意にリスクが上昇しているのに対し女性は260mg/dl以上からリスクが上昇している。基本的に女性と男性とでは一生の中で脂質のトレンドが全く違うのだから、男女は明確に分けて記載すべき。女性についてエビデンスが不十分ならそう書けばいい。それが誠実な対応であって、女性を無理矢理男性の基準に合わせてはいけぬ。家族性高コレステロール血症の場合は別にして、女性の一次予防についてはコレステロールの基準値は必要ないと思う。

——脂質栄養学会側の問題点は。

自分たちの主張に目を向けさせるためにいくぶんセンセーショナルに言いすぎだと思う。ただGL本体はそれほど過激な内容ではない。動脈硬化学会は本体をきちんと読まずに批判しているのではないだろうか。動脈硬化学会は栄養の専門家と互いに意見を出し合って、栄養指導についてもっと検討すべきだと思う。「 $\omega 3$ 系脂肪酸の摂取を増やすことが動脈硬化を抑制する」ということはどの研究も否定していない。動脈硬化学会のGLにはそういう記載をもっと入れてほしい。

あまの けいこ：千葉県立東金病院副院長などを経て、2009年より現職。著書に『女性のためのコレステロールガイド』(保健同人社)など。

NIPPON DATA 研究班の分析を見ると、160mg/dl未満の総死亡率のハザード比は1.03に下がり、総死亡のリスクが高いのは260mg/dl以上の群のみとなる。では、260mg/dlを超えるまでは総死亡のリスクが低いから基準値を上げていいかというところ、膨大な因子の影響を受ける総死亡率との関係で基準値を設定すること自体に異論が多いのが現状だ。今後は、従来通り虚血性心疾患死亡のリスクとの関係で基準値を設定することを前提に、日本人の心筋梗塞発症率の低さなどを踏まえ、どう設定すべきかをさらに議論していく必要があると思う。

(2) 性差  
コレステロールの基準は男女別に設定すべきという指摘も以前からある。



## 低コレステロールのリスクを示す研究も多い



—動脈硬化学会と脂質栄養学会の意見の対立をどう見ているか。

「低コレステロールの危険を追加したい」という結論だけで言えば、私の意見は脂質栄養学会の考えに近い。ただ、同

学会のGLが引用している論文の質はあまりに低く議論にならない。もっときちんとしたエビデンスがあるのだから、それを引用してほしいと思う。

低コレステロールのリスクに関する研究は、実は観察研究だけでなく介入研究にもたくさんある。例えば、スタチンについて脳卒中の二次予防効果を検討したSPARCLのトライアルでは脳出血が有意に増えている。高齢者を対象としたPROSPERのトライアルでも癌の発症が有意に増えている。これらについては「chance(偶然)」と説明されてきたが、そのように言える明確な根拠はない。観察研究ではこれらを支持するデータは山ほどあるのだから、むしろchanceでないと思う方がサイエンティフィックだ。

全国12地域で約1万2,000人を平均11年間追跡している自治医大コホート研究(JMSコホート研究)では、5年以内の死亡や肝疾患を除くなどの調整をしても低コレステロールと脳出血、癌の間には関係があり、さらに女性では低コレステロールで心不全も多いという結果が出ている。

スタチン以外の高コレステロール血症治療薬については、心筋梗塞は減らしても非心血管疾患死亡を増やすという一貫したエビデンスがある。スタチンはメタ分析で死亡が増える方向にはなっていないが、逆に言うが減る方向にもなっておらず、非心血管疾患死亡が増えているのではないかとい

う意見もそれほど的外れなものではない。

—コレステロールは虚血性心疾患とは関係があるが、脳梗塞との関係はないとの指摘がある。

日本人のコホート研究を見る限りコレステロールと脳梗塞の関係は明確でない。ただ、心筋梗塞に限って言えばコレステロールは下げた方が減る。それは、どのエビデンスを見ても明らかだ。

## 高コレステロールへの介入はハイリスク者に

—動脈硬化学会GLの高コレステロール血症の基準値をどう見るか。

厳しすぎる。日本は欧米に比べ心筋梗塞の発症率ははるかに低いのに、欧米よりも基準値が低い。コレステロールを下げれば心筋梗塞は確かに減るが、日本のようにリスクが低い集団では、心筋梗塞以外のリスクによってその効果が打ち消される可能性がある。日本人であっても「心筋梗塞を一度起こした」「家族性高コレステロール血症がある」「糖尿病のコントロールが悪い」といったハイリスクの人では薬を飲んだ方がいいと言えるが、住民検診を受けるような低リスクの人たちは、どのような値にかかわらずコレステロールをあまり気にする必要はないと思う。

ハイリスクの人でコレステロールが高い場合には介入すべきだが、ローリスクの人に対して行われている治療はやりすぎだということは明確にしたい。今は不安を煽るような情報が多く、「これぐらいは心配ない」という情報があまりに欠けている。ローリスクの人がハイリスクの人の話に巻き込まれているのが一番の問題だ。

.....  
なごう なおき：自治医大地域医療学、作手村国保診療所長などを経て、2003年より現職。臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)理事。

動脈硬化学会が総コレステロール220mg/dlという基準値の根拠としたNIPPON DATA 80のデータは男女計のデータだが、男女別に分けたNIPPON DATA 研究班の分析(19頁図2)を見ると、男性では240mg/dl以上、女性では260mg/dl以上で有意なリスク上昇を示している。このようなデータが、男女別に分けるべきとの主張の根拠になっている。

女性に関するデータはまだ十分に集積されていない状況だが、動脈硬化学会の寺本民生副理事長は10月20日の記者会見で、「性差の問題は重要。女性に関するデータが集積されれば、2012年頃に改訂するGLではもう少し女性のことに踏み込みたい」と前向きに検討する考えを示している。



## 性差への配慮とリスクによる層別化が必要だ



——コレステロール論争についてJ-CLEARは9月末に「個々の危険因子や性差を考慮した基準づくりが必要」という見解を出したが、今も見解に変更はないか。

J-CLEARとしての見解は変わらない。双方にある程度問題があるという立場だ。脂質栄養学会のGLは一部の都合のいいデータだけを取り上げて、十分な補正を行わずに解析をしているという問題がある。引用されている論文の多くはレビューがあるものではなく、GLとしては問題が多い。

一方、動脈硬化学会のGLも、脂質異常症の基準値を一律にLDLコレステロール140mg/dℓ以上としているのは問題だ。一部の人間ドックや健診機関では「LDLコレステロール119mg/dℓ以下が正常」などの低い基準値で患者をつくっているという実態もある。動脈硬化学会はGLを作った学会として、そういうところをしっかり指導していくべきだ。

女性はエストロゲンによって動脈硬化がプロテクトされているから、男性よりも基準値が高くていいのは間違いない。閉経後10年くらいまでは、リスクのない女性はコレステロール値が高めでも問題ない。男性の場合は、リスクの少ない人は現行の140mg/dℓでいいが、心筋梗塞や狭心症の既往のある人は基準値を低く設定するなどリスクに応じた層別化が必要だ。

——女性の基準値はどのくらいが妥当と考えるか。

リスク因子がなければ170mg/dℓくらいが妥当ではないか。ただし65歳を過ぎた女性は男性と同じ基準でリスクによる層別化をしながら診

断した方がいい。

——脂質栄養学会のGLが出てから患者・家族の一部に混乱が生じていると言われている。その中で現場の医師はどう判断していけばいいか。

コレステロールは細胞膜や生体ホルモンをつくる成分でもあり、生きていく上で必要不可欠な存在であることは間違いない。ただし過剰になってはいけない。「過ぎたるは及ばざるが如し」だ。コレステロールが高くてハイリスクの人は心筋梗塞を起こしやすいというのは疑いのない事実。約17万人の最新のメタ解析結果(Lancet 2010: 376: 1670-81)でも、LDLコレステロール値は低いほど心血管合併症が少ないことが明瞭に示されている。今後は性差やリスクに応じた、より効果的なコレステロール管理が求められる。

### 死亡者が出る方がはるかに大きな問題

脂質栄養学会の主張の根底には「動脈硬化学会は製薬企業の儲けに加担しているのではないか」「国民は無駄な医療費を払わされているのではないか」というのがある。GLに使われている臨床研究を公正かつ適正に評価し、企業に言わされている部分がないかを見ることは重要であり、そのために我々はJ-CLEARをつくった。

しかし、一般的に考えて、「コレステロールは高くてもいい」という考えを普及させるのはやはり問題だ。それによってコレステロールの管理をやめたり、薬物治療をやめる人が出れば死亡者が出る。医療費の無駄遣いの問題よりも、その方がはるかに大きな問題だ。

くわじま いわお：2005年より現職。今年2月、臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)を設立、理事長に就任。

### (3)薬物治療・脳卒中

このほか動脈硬化学会のGLに対しては「安易な薬物治療への注意喚起が不十分」「コレステロールと脳卒中の関係は明確でないことが強調されていない」などの指摘があり、これらも今後の検討課題となりそうだ。

### 生活習慣改善が第一

本誌は今回、4人の識者に論争に対する意見を聞いた(20~23頁)。各識者の意見には対立する部分もあるが、共通するのは、虚血性心疾患の予防のためには生活習慣の改善が第一であり、発症率を低く抑えてきた日本人の食生活を再評価する必要があるという点だ。論争を良い機会として、コレステロールを巡る根拠に基づく議論がさらに深まることを期待したい。



## 質の低い研究で世界のコンセンサスは論駁できない



——動脈硬化学会のGLも脂質栄養学会のGLもNIPPON DATAを根拠として活用している。その主任研究者として論争をどう見ているか。

NIPPON DATAは、男性についてコレステロール

と心筋梗塞の関係を確認することができた。女性は、世界の傾向として心筋梗塞の発症・死亡率が男性の3分の1～5分の1と低いので、サンプルサイズが大きくないと男性のようにリスクを出すことができないが、アジア・オセアニアのコホート研究を集めてメタ分析すると、男女ともにコレステロールと心筋梗塞の関係はきれいに出る。観察研究から臨床試験、病理学、生理学までを含めて、コレステロールを下げれば心筋梗塞を予防できるというのが世界のコンセンサスだ。

脂質栄養学会のGLはコレステロールと総死亡率を関係づけているが、観察研究で安易に総死亡率を検討すると、因果関係のないものを関連づけて解釈する誤りに陥る。コレステロールが低いというのは「現象」であって死亡の原因ではない。脂質栄養学会は、総死亡に大きな影響を与える交絡因子の調整もしておらず、疫学研究のイロハも知らないと断定できる。そのような質の低い研究で世界のコンセンサスを論駁することはできない。

——論点の一つに動脈硬化学会が示しているコレステロールの基準値の問題がある。

血圧やコレステロール値には本来カットポイントはない。コレステロールが高ければ高いほど心筋梗塞のリスクは上がる。動脈硬化学会は便宜上LDLコレステロール140mg/dLで線を引いているが、それより下は安全ということはない。心筋梗塞の発症率が低いのが日本など東アジアの特徴だが、それは我々がコレステロールが上がらない食生活をしてきたからであって、遺伝的に低いわけではない。生活習慣が変われば発症率は上がる。発症率が低いから日本は安全とは言えない。

——NIPPON DATAのデータを見ると、コレステロールによる虚血性心疾患のリスクの上がり方が男女でかなり違う。

女性もコレステロールが高ければ心筋梗塞を起こしやすいのは間違いはない。男性よりも有利だか

ら緩やかに考えていいとなると、女性の特権を失うことになりかねない。ただ、女性は絶対の発症率が低いので、安易に薬物治療をすべきではない。

## コレステロールと脳梗塞の関係は不明確

——コレステロールと脳梗塞の関係は明確でないのに、動脈硬化学会のGLは「動脈硬化性疾患予防GL」という名称で脳梗塞も予防できるようなメッセージを与えているという指摘もある。

脳卒中全体としてはコレステロールはリスクではないというのが世界の観察研究の共通した結論。スタチンで脳梗塞のリスクが下がったという脳卒中予防をエンドポイントとした臨床試験(SPARCL)が一つだけあるが、スタチンで脳卒中を予防できるかは依然として分からない。ここはきちんと研究し、日本で立証しないとイケない。

——低コレステロールは脳出血や癌のリスクを高めるという指摘もあるが。

脳出血については、コレステロールの低い人が多い傾向があるという報告を私が世界で最初に出した。しかし実は、そのような研究は私の報告も含めてアルコールを調整していない。脳出血が増える可能性はないとは言えないが、有意にリスクが高くなるかは分からない。コレステロールを下げると癌になるという考え方も根拠に乏しい。

## 生活習慣の改善こそが原因療法だ

——動脈硬化学会のGLについて、ここはしっかりと検討すべきという部分は。

コレステロールを下げた方が脳卒中を予防できるかは観察研究では明らかでないということをもう少し強調すべきだろう。「安易に薬物治療をしない」ということも、書かれてはいるのだが、実際の現場ではそうはなっていない部分がある。

日本人は穀類や魚介類を多く摂る生活を送ってきたからコレステロールが低かった。しかし、肉類の摂取量の増加などの生活習慣の変化によりコレステロールの上昇が起こってきている。「生活習慣の改善でコレステロールの低下を図ることこそが原因療法だ」ということは強調すべきだ。

.....  
うえしま ひろつぐ：滋賀医大公衆衛生学教授などを経て、2009年より現職。NIPPON DATA 研究班主任研究者。日本動脈硬化学会理事など歴任。