

<話題>

長寿のための コレステロール ガイドライン

2010 年版

(要旨)

日本脂質栄養学会
コレステロール ガイドライン策定委員会

序文

高脂血症のガイドラインはすでに動脈硬化学会などから出ており、例えばコレステロールを例に取れば、いわゆる悪玉といわれる LDL-コレステロールを 140mg/dL 以下にすることが目標としてかけられている（総コレステロールなら 220mg/dL 以下）。しかし、これまでのガイドラインにはいくつかの大きな問題点があったため、ガイドラインとして成立していない。一般の人達のみならず医療関係者も、総コレステロール値が高いと総死亡率がどうなるかをきっと知りたいと思うはずだ。しかし、これまでのガイドラインには、その総死亡率のデータが全く表示されていなかった。もしも想像とは逆に、コレステロールが高い人達の総死亡率が低いのであれば、今まで常識だったコレステロール害悪説を考え直す必要が出てくる。

我々のガイドラインでエビデンスを示したように、総コレステロール値あるいは LDL-コレステロール値が高いと、日本では何と総死亡率が低下する。つまり、総コレステロール値は高い方が長生きなのである。このことは専門家の間では 10 年以上前から分かっていた。なぜこのような単純で重要なことが一般には知らされていなかったのだろうか。

今回、日本脂質栄養学会が中心となり、高脂血症のガイドラインを編集することになったが、本ガイドラインには今まであまり知られていなかった多くの事実が含まれている。それが可能になった理由は編集委員のほとんどが製薬企業から研究費等をもらっていないからである。ページをめくればお分かり頂けるが、各編集委員の利益相反情報が記載されている。この情報こそ、ガイドライン作成者が最初にすべき最低限の情報開示である。これまでのガイドラインを見ればお分かりのように、このような情報開示はなかった。

2008 年にマスコミ 2 社が調べたように、動脈硬化学会のガイドライン作成者の多くは高脂血症治療薬メーカーから数千万あるいは数億の研究費を取得

している（私学の場合は金額不明）。このような状態で、まともなガイドラインが作られるであろうか。

コレステロールを低下させるスタチン類は日本で年間 2500 億円の売り上げがある。関連医療費はその3倍。その中にかかなりの税金が使われている。

このガイドラインは、真に必要な情報をまとめ、無駄な、またある時は有害な医療をなくすことを目的として作成されている。

日本脂質栄養学会 理事長 浜崎智仁

(富山大学・和漢医薬学総合研究所・臨床利用部門・教授)
Japan Society for Lipid Nutrition
Committee on Cholesterol Guidelines for Longevity

策定委員会構成

- ◇ 委員長 浜崎智仁 (富山大学 和漢医薬学総合研究所 教授)
- ◇ 編集責任者 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長)
- ◇ 副編集責任者 大櫛陽一 (東海大学医学部 教授)
- ◇ 委員 (50音順)
 - 天野恵子 (野中東皓会 清風荘病院 特別顧問)
 - 植木 彰 (自治医科大学さいたま医療センター神経内科 教授)
 - 奥村 康 (順天堂大学医学部 教授)
 - 大原直樹 (金城学院大学薬学部 教授)
 - 小林哲幸 (お茶の水女子大学理学部 教授)
 - 柴田 博 (桜美林大学老年医学 教授)
 - 清水俊明 (順天堂大学医学部 教授)
 - 下川 一 (NPO 法人 食と健康を守る協議会 代表)
 - 鈴木平光 (女子栄養大学 教授)
 - 高田秀穂 (関西医科大学 教授)
 - 田中裕幸 (ニコークリニック 院長)
 - 山門 實 (三井記念病院総合健診センター 所長)

アドバイザー

- 浜 六郎 (NPO 医薬ビジランスセンター代表)
- 酒井秀紀 (富山大学薬学部 教授)

長寿のための コレステロール ガイドライン (2010 年版) 要約

背景および編集方針

“動物性脂肪とコレステロールの摂取を減らして高リノール酸植物油を増やすと、血清コレステロール値が低下して動脈硬化性疾患が予防できる”というコレステロール仮説が、約半世紀前に出され、現在まで医療の現場では広く受け入れられてきた。コレステロール値を下げることによって動脈硬化性疾患が予防できるとする情報が国連 WHO や欧米から伝えられ、わが国の医学界もこれを広く受け入れてきた。実際、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007 年版) や日本循環器学会の「虚血性心疾患の一次予防ガイドライン (2006 年改訂版)」(これらを循環器系学会ガイドラインと略)は欧米発信の情報をほぼ受け入れており、後者は関連する 10 学会の共同で作られたものであって 500 余の学術論文が引用されている。このコレステロール低下医療の妥当性を示す主要な根拠として、コレステロール低下薬、スタチン類が心疾患予防に有効であったとするいくつかの論文が重視されている。

ところが近年多くの新しいエビデンスが集積し、これら循環器系学会ガイドラインにはいくつかの解釈に誤りがあること、その内容は大部分の人にとってむしろ危険なものとなっていることがわかった。一方、臨床試験の公明性を確保するための新法が 2004 年に欧米で施行された。それ以来、企業と直接の利害関係のない研究者らにより新法にそって行われた臨床試験では、“スタチン類は LDL-コレステロール値を下げるが心疾患予防には効果がない”ことが明らかにされた (2006 年以降)。

そこで、現在の医療分野におけるコレステロール低下一辺倒の趨勢に問題を提起し、方向転換を図ることを目的として、日本脂質栄養学会のもとに「コレステロール ガイドライン策定委員会」が設置された。

本委員会は**総死亡率が最も重要なエンドポイントである**という理解のもとに、“長寿を目指したコレステロール ガイドライン”を策定した。対象とした論文は原則として、調査対象者が千人単位以上あるいは追跡期間が数年以上のものである。この「長寿をめざしたコレステロール ガイドライン (2010 試案)」は、今後、この分野の他の専門家からの意見を集約し、より良い方向に改定される予定である。

以下に、本ガイドラインの策定根拠を解説するが、他の機関・学会から発信されているガイドラインとは内容がまったく異なるので、エビデンスを示すことに重点をおいた。

長寿のための コレステロール ガイドライン (2010 年版) の要旨

第 I 章 コレステロール摂取量を増やしても血清コレステロール(TC)値は上がらない

コレステロールの摂取を増やすと短期的(週単位)には血清 TC 値は上がるが、長期的には上がらない。習慣的にコレステロールを多く含む食品の摂取が多い群は少ない群より、血清 TC 値は低めである。一般にはコレステロールを約 250mg 含む卵の摂取を 1 日 1 個以下にするよう指導されてきた。日本人の食事摂取基準(2005 年版)ではコレステロール摂取上限が 750mg/日(男性)、600mg/日(女性)に引き上げられたが、これらは概ね妥当であると考えられる。

第 II 章 “高リノール酸植物油の摂取を増やし動物性脂肪とコレステロールの摂取を減らす”という従来の栄養指導は、むしろ心疾患、癌などを増やす危険性が極めて高く、これを勧めない

通常の食環境では、高リノール酸植物油の血清コレステロール低下作用は一過性であり、長期的には動物性脂肪に比べて低下作用を示さない。そればかりではなく、コレステロール仮説に基づく脂質栄養指導は、長期的には心疾患、癌、不慮死あるいは総死亡などを増やす危険性が極めて高く、これを勧めない。短期的な介入試験の結果を、慢性疾患予防の指針に直接当てはめたところに誤りがあった。

第 III 章 血清コレステロールの心疾患に対する相対危険度は調査集団により大きく変わる。集団中の家族性高コレステロール血症(FH)などの割合がクリティカルな因子であると解釈すると、この変動性が合理的に説明できる可能性がある

相対危険度(コレステロールの高値群と低値群における死亡率あるいは発症率の比)は集団により 1 以下から 5 以上へと変動し、一つの集団でも若齢層で高く加齢とともに低くなる。この変動性については従来、合理的な解釈がなされてこなかった。しかし、集団中の家族性高コレステロール血症など、先天性遺伝因子を持つ人の割合をクリティカルな因子であると考えれば、この変動性が合理的に解釈できる可能性がある(詳細は解説の項参照)。現在の食環境では FH は多少短命であり、その割合が比較的少ないと考えられる 40~50 歳以上、あるいはより高齢の一般集団では、TC 値と心疾患死亡率の正の相関が認められなくなる。

この解釈の当否に関わらず、FH などの多い集団の結果を一般集団にそのまま適用することはできない。また、加齢を一つの危険因子として TC 値を

低く設定するのは誤っている。

第IV章 コレステロールの基準値を決める上で最も重要なエンドポイントは総死亡率である。40～50 歳以上、あるいはより高齢の一般集団では、TC 値の高い群で癌死亡率や総死亡率が低い。これらの集団には、コレステロール低下医療やコレステロール低下をめざした食品を勧めない

わが国では総死亡の中で虚血性心疾患のしめる割合は7%であり、癌死亡がもっとも大きな比重を占める。長寿のうえで良い TC 値の範囲を決めるとき、最も重要なエンドポイントは総死亡率である。40～50 歳以上、あるいはより高齢の一般集団では、TC 値の高い群の方が癌死亡率や総死亡率が低い。

循環器系学会のガイドラインでは、動脈硬化性疾患あるいは心疾患のみを対象としたコレステロール基準値について提言し、TC 値は“低ければ低いほどよい”という考えを基本としている。これに対し、総死亡率を重視し、長寿を目指した本ガイドラインでは、一般集団の TC 値が高いことを、総死亡率が低いこと（長寿）の指標であると解釈している。

第V章 女性に対するコレステロール合成阻害薬、スタチン類の使用は不要とされてきたが、男性に対しても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

女性に対するスタチン類の使用についてはメタ分析がなされており、一次予防への有効性および二次予防での総死亡への有効性が否定されている。

臨床試験の公明性・客観性を確保するための新法が 2004 年に EU で発効した。これ以降に企業と直接の利害関係のない研究者により新法にそって行われた臨床試験では、男性に有効であるとされてきたスタチン類について、その有効性が認められなかった。すなわちこれらは LDL-C 値を顕著に下げたが、心疾患ハイリスク群、家族性高コレステロール血症、狭心症、腎不全、心不全、糖尿病などの対象者について、心疾患予防効果は認められなかった。スタチン類の重大な副作用にかんがみ、これが適用されるケースはあっても極めて限られていると考える。

循環器系学会ガイドラインでは、スタチン類が心疾患予防に有効であるとする 2004 年以前の論文が、提案されたガイドラインの主要な根拠のひとつとなっており、大幅な見直しが必要である。

第VI章 血清コレステロールの善玉 (HDL-C)・悪玉 (LDL-C) 説は、その根拠が崩れた

一般集団では LDL-C 値の高い群のほうが総死亡率は低い（長生きである）ことがわかった。また、コレステロールエステル輸送タンパク阻害薬は

HDL-C 値を有意に上昇させ LDL-C/HDL-C 比を下げたが、逆に総死亡率を上げた。スタチン類は LDL-C を顕著に下げたが、心疾患予防効果は認められなかった。LDL-C を悪玉とし HDL-C を善玉とする説はコレステロールの体内動態を単純化しすぎており、使わないよう勧める。

第七章 中性脂肪値が 150mg/dL 以上でも脂質異常症とはいえない。一般集団では、中性脂肪値の高い群のほうが総死亡率は低いという結果も報告された

中性脂肪値と心疾患の間に正の相関があるとする論文もあり、循環器系学会ガイドラインでは 150mg/dL 以上を脂質異常症として薬物治療への道をつけている。しかしこの基準値に合わないデータも発表されている。欧米での薬物治療検討基準は、家族性高脂血症が疑われる場合を除いて、1,000mg/dL 以上としている。一方、一般集団では中性脂肪値の高い群の総死亡率が低いという結果も報告された。リポプロテイン リパーゼ欠損のような先天性遺伝因子をもつ人ともたない人を区別した疫学研究が必要であり、中性脂肪値 150 mg/dL 以上を脂質異常症とはしない。

第八章 動脈硬化性疾患およびその他の炎症性疾患を予防するためには、 ω 6 系脂肪酸の摂取量を減らし ω 3 系脂肪酸の摂取を増やすことを勧める

魚油中の EPA が TC 値の低下を伴うことなく動脈硬化性疾患やその他の炎症性疾患の予防に有効であることは、ほぼ確立した。その作用の少なくとも一部は、リノール酸→アラキドン酸カスケードを競合的に抑えることによる。リノール酸 (ω 6) の必須量はエネルギーの 1%以下であり、現在の摂取量である 5~6 エネルギー%は過剰である。十分量 (Adequate Intake, 良好な栄養状態を維持するのに十分な量) は 2~3 エネルギー%であると考えられる。欧米も含め大部分の人は 1 世紀前まで、リノール酸摂取量は 3 エネルギー%以下であったと推定されている。一方、 ω 3 系脂肪酸は日本人の平均摂取量である 1.5 エネルギー%以上 (α -リノレン酸と魚介類由来の EPA+DHA をほぼ同量) に保つことを勧める。

第九章 家族性高コレステロール血症などの先天性遺伝因子をもつ人に勧める脂質栄養

FH など先天性遺伝因子を安全になおす手段は確立されておらず、残念ながら非 FH に比べて平均寿命は多少短い。しかし、FH でも一般人の平均寿命以上に生きる人は多く、また、LDL-C 値の高い人は感染症に抵抗性が高いという基礎研究もある。スタチンなど薬物により LDL-C を低下させても心疾患予防には結びつかなかったが、これら先天性遺伝因子をもつ人にも “ ω

3系脂肪酸の摂取を増やし ω 6系脂肪酸の摂取を減らす”という食事療法（第八章）が勧められる。

第X章 脳卒中はコレステロールや動物性脂肪摂取の多い群、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ほうが予後は良好である

過去半世紀の間に日本人の血清 TC 値は上昇してきたが、虚血性および出血性の脳卒中は減ってきた。そして、血清 TC 値と脳卒中死亡率は負の相関を示す。脳卒中を起こした人の8割以上は、TC 値(LDL-C 値)あるいは中性脂肪値の低い人である。そして、いわゆる高脂血症と診断された群のほうが、臨床指標は良好であり退院時死亡率も低い。一方、飽和脂肪酸やコレステロールの摂取量が多い群のほうが、脳卒中(虚血性)死亡率は低い。虚血性および出血性脳卒中予防の観点からも、“コレステロール仮説”に基づく脂質栄養は誤っており、勧めない。

第XI章 わが国の食環境で見られる植物油脂の供給増の方向は危険である。動物に有害作用を示す植物油脂の代わりに動物性脂肪を肥満にならない程度に摂取すること、またそれを可能とする食環境作りを勧める

現在供給されている植物油脂の9割以上は、リノール酸/ α -リノレン酸比が大きいか、あるいは実験動物に有害な作用（腎障害、出血傾向あるいは発癌促進など）を示し、人での安全性は確立していない。これに対し、動物性脂肪(飽和脂肪酸)あるいはコレステロールは長期的には TC 値を上げず、炎症性メディエーターの産生過剰への影響は少なく、上述の有害作用を示さない。肥満にならない範囲で、動物性脂肪やコレステロールの安全性を強調できる。

第XII章 「動脈硬化性心疾患予防ガイドライン 2007年版—日本動脈硬化学会」の問題点

日本動脈硬化学会委員会は LDL-C \geq 140mg/dL、HDL-C<40mg/dL、中性脂肪 \geq 150mg/dL を基準値として脂質異常症を定義した根拠を示している。しかし、年齢、性別、先天性遺伝因子をもつ人の割合などが適切に考慮されておらず、データそのものも対象者数が少ないため信頼性の高いものではない。この基準値を一般集団に適用することは、むしろ健康長寿を損なう危険なものとなっている。TC 値>280mg/dL (JACC 研究、2007) あるいは LDL-C 値>180mg/dL (伊勢原研究、2009) の群には FH などが多く含まれていると考えられるが、本ガイドラインではこれらの群にもコレステロール低下医療ではなく、第IX章の脂質栄養を勧める。

第XIII章 欧米から発信されている脂質栄養情報を妄信しないよう勧める

欧米からコレステロール仮説に基づく脂質栄養指針が発信され続けている。しかし、動脈硬化性疾患予防をめざして欧米で行われた大規模な脂質栄養介入試験は、二種類とも大失敗に終わった。これらの介入試験では、“ ω 6系脂肪酸の摂取を減らし ω 3系脂肪酸を増やす”という視点が欠けている。 ω 6/ ω 3バランスに関しては、血清脂質のアラキドン酸/EPA比がわが国より一桁大きい欧米の疫学研究の結果を、わが国に直接当てはめることはできない。これらの機関から発信される情報を鵜呑みにしないよう勧める。

第XIV章 長寿をめざした脂質栄養の勧め—要約

コレステロール仮説に基づく脂質栄養は危険なものであった。油脂を脂肪酸組成と微量因子に基づいて評価し、新しい脂質栄養を勧める。

【添付資料】

日本人のコレステロール(TC)値と中性脂肪値の基準範囲—性別および年齢別 (大櫛ら、2004)

日本総合検診医学会が全国約 70 万人の検診結果から、性別、年齢別に参照群 (正常者) を数学的に抽出し、基準範囲 (異常者を除いた基準集団の中央 95%範囲) および目標範囲 (正常者の中央 50%範囲) を求めたもの。この中央 95%範囲を超える場合にも、それらの低下医療が長寿に結びつくとする根拠は見当たらない。