

報 告

コレステロール特別報告

(外国文献紹介)

小島 洋彦*

私は人間ドックで血中コレステロールの変動について調査研究しています。米国のコレステロールに対する医学的見解が分る特別報告の文献がありましたので紹介します。米国心臓病協会(AHA)がコレステロールに対する批判や疑問に対して答えたものです(Circulation1990;81:1721-1733)。主な内容を紹介します。

疑問1. 高コレステロール血症は心臓病の危険因子であるのか? 血中コレステロール値を下げることは心臓病(CHD)の予防になるのか?

この二つの疑問には科学的に明らかです。ただその関係が強調されすぎます。疫学、臨床、遺伝、動物の研究では高コレステロールが冠動脈硬化を促進し、心臓病のリスクを増します。国別、民族別でも同じです。特に米国ではコレステロールと心臓病の関係は顕著です。家族性高コレステロール血症では他に危険因子がなくてもその関係は明らかです。臨床では食事でも薬でも血中コレステロールを下げると、心臓病に罹る頻度が少なくなります。特に中年男性で最も顕著です。しかし疫学調査や動物実験では若者、老人、女性、それに中等度のコレステロールの高い人でこの傾向がでます。

この種の研究は数多あり、Framingham Heart Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), Brown and Goldstein's research on low-density lipoprotein (LDL) receptors, Coro-

nary Primary Prevention Trial (CPPT), Helsinki Heart Studyが代表となる研究です。

Framingham Heart Study: この研究は40年前に始まり、コレステロールと心臓病(CHD)の関係を明らかにしています。この研究はマサチューセツチュ州のフラミンガムで始まり、対象は血中コレステロール値が150~300mg/dlの男女、5,127人です。低コレステロールではCHDの頻度は低く、高コレステロールではCHDの頻度は高いです。この研究は今でも続いているようです。(図1参照)

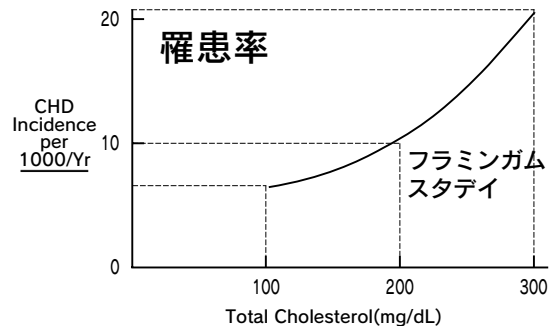


図1

MRFIT: 36万人以上の中年男性を6年間追跡調査しました。コレステロールとCHDでの死亡の関係はコレステロール値180mg/dl以上で認めました。(図2参照)

Brown and Goldstein's research: この二人は1985年にノーベル賞を受賞しました。細胞膜蛋白質のLDL受容体の研究が理由です。LDL受容体が弱いか無いと、動脈硬化とCHDになりやすい

* オリエンタルクリニック 副院長
(こじま ひろひこ)

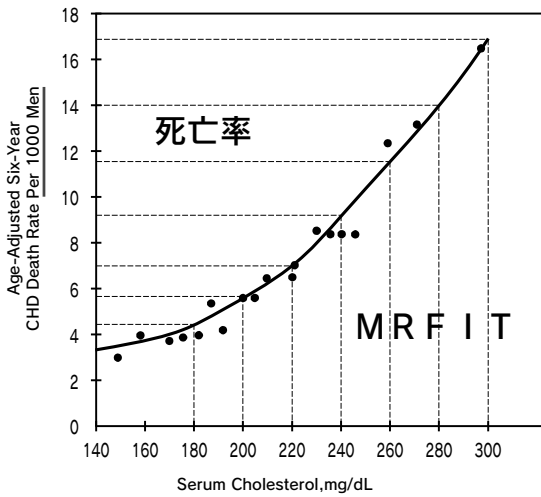


図 2

ことを見つけました。コレステロールや飽和脂肪酸の多い食事はLDL受容体を減らすことが分かりました。

CPPT：二重盲検法でコレステロールを下げるとCHDのリスクが減ることを明らかにしました。まず食事でコレステロールを4%下げた後、偽薬とコレステラミン服用者に分けました。7年間の追跡で、コレステラミン服用者は偽薬群より9%多くコレステロールを下げ、CHDの頻度は19%低くなりました。副作用なく処方通りに服用できた人は、それぞれ25%下がり、50%低くなりました。

CPPTとFramingham Heart Studyからは総コレステロール値を1%減らすとCHDのリスクは2%減ります。でも多くの研究から、1%減らすと3%減る、といえます。

Helsinki Heart Study：これもコレステロール降下剤によるコレステロールの低下がCHDのリスクを減らすことを示しました。薬剤で総コレステロールとLDLコレステロールが8%減少し、HDLコレステロールが10%上昇しました。その結果、薬物治療男性患者は偽薬群より34%冠動脈疾患が少なかった。この研究から総コレステロールとLDLコレステロールを下げることはHDLコレステロールを上げる、との結果も得ました。

疑問2. 総コレステロール値が適切ならば、長生きできるか？

コレステロールを下げるとCHDの頻度も死亡も減らしますが、死亡全体を減らすとの証明はありません。CPPTもHelsinki Heart Studyもそれに言及しています。The Seven Countries Studyでは低コレステロールが寿命の延長に伴いませんでした。最低のコレステロール値の国が最長の平均寿命でした（日本のことです）。Framingham Heart Study30年間の結果では、より高いコレステロールの人はより早く死に、より低いコレステロールの人はより長く生きました。ですがこれらの研究は死亡の全部を見るために計画されたものではありません。この疑問に対する研究には、The Coronary Drug Project, Oslo Study Diet and Antismoking Trial, Stockholm Ischemic Heart Disease Studyの3研究があります。

The Coronary Drug Project：二重盲検法を用い、心臓病で助かった男性を対象に1960年と1970年に調査をしました。薬物治療群1,119人は総コレステロール、LDLとVLDLコレステロール、中性脂肪が低下しHDLコレステロールが上昇しました。6年後では偽薬群2,789人に比べ29%心臓病に罹ることが少なく、9年後では死亡率は11%少なかったです。

Oslo Study Diet and Antismoking Trial：1,200人の健康男性を、食事だけでコレステロールを13%下げた介入グループと3%しか下がらなかったコントロールグループを比較しました。5年間の観察では、介入グループは心筋梗塞や突然死を含むCHDはコントロールグループより47%少なかった。さらに3.5年後、5年後、8.5年後は45%、33%、40%とより少なく、同じ傾向が続きました。

Stockholm Ischemic Heart Disease Study：3カ月以内に心臓病に罹った555人を対象にした研究です。薬物治療群5年後、総コレステロールと中性脂肪は13%、19%と無治療群より低下しました。そして死亡は26%少なく、心疾患での死亡は36%少なかったです。

全死亡に関してはコレステロールの是正はいい指標にはなりません。コレステロールを下げるると非致死性のCHDの頻度を減らすのです。約5百万人の米国人がCHDに罹患し生活しています。この人数を減らすことは、長生きすることと無関係に、QOLの改善に繋がります。現在のところコレステロールを下げることは、心臓病を予防してQOLを改善することです（別の研究ですが、日本の心臓病の頻度は米国の1/3と、沖縄は1/5と低く、心臓病になっても助かる確率は米国の2倍です）。

疑問3. 既にCHDに罹っている人にも高コレステロール血症の是正は有効なのか？

先に述べたように、コレステロールを下げるるとCHDのリスクを下げ、全死亡率も下げます。CHDに罹っている人にも同様に有効です。動物実験でもコレステロールを含まない食事を与えると動脈硬化を遅らせますし、改善もします。

人での動脈硬化予防の研究は2つあります。NHLBI Type II Coronary Intervention StudyとCholesterol Lowering Atherosclerosis Studyです。

NHLBI Type II Coronary Intervention Study (CLAS) : 2型高脂血症と冠動脈硬化症の116人の患者を対象に、まず低脂肪食でLDLコレステロールを6%減らしました。次に治療群と非治療群に分け、治療にはコレステラミンを用い、5年後にLDLコレステロールは26%下がりました。無治療では5%下がりました。5年前、5年後の冠動脈撮影では無治療群の動脈硬化は49%悪化し、治療群は32%で、有意差ありでした。

CALS : 冠動脈バイパス手術を受けた男性162人を対象とし、調査の初年度のコレステロールは180~350mg/dlでした。次に食事治療群と薬物治療群に分け、2年後にも冠動脈撮影をし初年度とスコアで比較すると、動脈硬化の改善が薬物治療群では16.2%に、食事治療群は2.4%にみられました。改善と不変では61%と39%でした。さらに2年後では薬物治療群はさらに17.9%、食事治療

群はさらに6.4%の改善でした。薬物治療は冠動脈硬化を改善するとの結論です。

疑問4. 食事を変えればコレステロールは下がるのか？

食事でコレステロールを下げるのは難しくCHDを減らさないとの批判があります。でも多くの研究から食事とCHDは強く関係し、食事はその人の血中コレステロール値を決めます。飽和脂肪酸やコレステロールの過剰摂取は肥満を招き動脈硬化を招きます。食事とCHDとの関係を調査した7つの研究があります。Seven Country Study, Japan-Honolulu-San Francisco Study, Zutphen Study, Honolulu Heart Program, Ireland-Boston Study, Western Electric Study, United Nations Food and Agriculture Organization Studyです。多くの研究から食事性飽和脂肪酸、食事性コレステロール、肥満の3つの因子がCHDに関与します。

(1)飽和脂肪酸の多い食事

Seven Country Studyで飽和脂肪酸の多い食事がCHDのリスクを増すと証明しました。フィンランド、ギリシャ、イタリア、日本、オランダ、米国、ユーゴスラビアで11,597人の中年男性を15年間追跡調査しました。5年毎に食事内容を始め、高血圧、高コレステロール血症、喫煙などのリスクを調査しました。高飽和脂肪酸食は独立してCHD及び全死亡と関係しました。Japan-Honolulu-San Francisco Studyでは日本に住む日本人、ハワイに移住した日本人、カリフォルニアに移住した日本人に分けて研究調査しました。その他の疫学的研究の20カ国でも同様の結果でした。臨床研究では食事性飽和脂肪酸は血中の総コレステロール値とLDLコレステロール値を上げます。それに含水炭素、単不飽和脂肪酸、多不飽和脂肪酸でも取りすぎればコレステロールを上げます。その逆もまた真なりです。

(2)コレステロールの多い食事

動物実験では高コレステロール食が動脈硬化を起すことは証明済です。猿の実験では、コレステ

ロールの多い餌で飼育し、35歳と50歳の男性に相当する動脈硬化となつてから、低コレステロールの餌で4年間飼育しました。コレステロール値、180~200mg/dl、201~220mg/dl、221mg/dl以上に分けると、高いコレステロールの猿の冠動脈硬化は改善が少なく、低いコレステロールでは改善が顕著でした。

人では高コレステロール食は血中コレステロールを上げます。でもその反応は一人ひとり異なりますが、多く食べれば、多く上がります。そしてCHDのリスクを高めます。Western Electric Studyでは食事内容が詳細に調査され、19年間の観察で食事性コレステロールとCHDに独立した関係があることを示しました。さらに食事1,000 Kcal当りコレステロールを200mg減らすと全死亡を37%減らし、寿命を3.4年延ばしました。

(3)肥満

肥満とCHDが関係するとの報告はありますが、肥満そのものがまだ明らかではありません。肥満は高血圧、高コレステロール、高血糖、低HDL-Cと関係するからです。このそれぞれがCHDのリスクを高めるからです。

Framingham Heart Studyでは肥満は独立してCHDのリスクを高めることを示しました。男女5,209人を26年間調査しました。そして年齢、コレステロール、血圧、喫煙、左室肥大、血糖に関係無く、肥満はCHDのリスクであるとの結果でした。アメリカではコレステロールを10%下げればCHDは20%少なくなるとの予想です。

疑問5. コレステロールについて年齢や性による違いはあるのか?

(1)女性とコレステロールについて

多くの代表的なコレステロールの研究は男性が対象です。理由の一つに男性は女性より10年から15年早くCHDに罹ります。女性は閉経後に罹ることが多く、さらに全年齢でCHDのリスクは男性より低いです。疫学調査もより費用がかかります。女性は男性より高齢でCHDに罹り、男性と同じように食事でコレステロールは下がります。

米国では女性死亡の第1位は心臓病で年間25万人、乳がん、卵巣癌、子宮癌などの癌よりはるかに多いです。動脈硬化の過程は男女同じで、女性では高コレステロール血症より高LDLコレステロールが冠動脈硬化とより関係します。女性としての他のリスクもあります。Framingham Heart Studyでは女性は糖尿病、高中性脂肪がよりCHDのリスクとなります。他の研究では閉経や避妊薬の服用、ホルモン療法の影響も無視できません。特にエストロゲンの減少はLDLコレステロールの上昇に繋がりCHDのリスクを増します。

女性のコレステロールとCHDの関係の研究は9つあります。Framingham Heart Study, Lipid Research Clinics Program Follow-up Study, Rancho Bernard Study, Tecumseh Study, Charleston Study, Evans County Study, Donolo-Tel Aviv Study, Nurses Study, Gothenburg Studyです。コレステロールとCHDの関係は男性ほど顕著ではありません。女性の場合、CHDのリスクは研究によりコレステロールが265mg/dlから、235mg/dlから顕著になるとの報告で、違いがあります。HDLコレステロールの方がより関係が深いです。HDLコレステロールが10%下がるとCHDのリスクはFramingham Heart Studyでは50%増し、Lipid Research Clinics Program Follow-up Studyでは42%増しました。

(2)高齢者とコレステロールについて

CHDは高齢者では高率です。65歳以上では死因の殆どとなります。特に女性の高齢者ではCHDの罹患も死亡も多いです。だから高齢者では死亡率が減ることは多くの人が長生きすることになります。米国ではCHD死亡率が1%減ると、死亡数では4,200人減ることになります。米国の疫学調査では男性の総コレステロール値のピークは50歳後半で、その後下がります。女性では男性より数年遅れて同じ傾向となります。コレステロールの暫減はLDL、VLDLと中性脂肪の減少を伴います。だから高齢者ではコレステロールが高ければ、それだけ早く死ぬといえます。Framingham Heart Studyでは高LDLは、82歳まで全ての年齢

で、CHDのリスクを増し、HDLは49歳から82歳の間で逆の関係です。80歳、90歳では低LDL、高HDLとなり、逆になるとCHDで死ぬ確率が高くなります。最近の研究では高齢者でもコレステロールはCHDのリスクと相関します。高齢になるとレタティブリスクは減少するが、アトリビュタブルリスクは増えるとのことですが、この辺りのことは私には理解しかねます。高齢者ではあまり厳格にコレステロールを是正しない方がよいとも言われますが、高コレステロールの是正はCHDのリスクを減らすとも言っています。

疑問6. コレステロール値への介入の費用効果はあるのか？

単にコレステロール値を下げるには、低飽和脂肪酸食物、低コレステロール食物を食べることです。この食物の代表は果物と野菜です。日本では海藻類が加わります。そしてこれらの食物は高飽和脂肪酸食物や高コレステロール食物より安価です。年に230ドル家計が助かります。

米国では毎年1,500万人が心筋梗塞に罹り30万人がバイパス手術を受けます。手術費用は32,465ドルです。急性心筋梗塞一人当りの5年間の医療費は51,211ドルと推計され、バイパス手術は32,465ドルとの推計です。1990年のCHDの総医療費は410億ドルから560億ドルです。全心血管病の医療費は950億ドルから1,270億ドルです。コレステロールを10%減らせばCHDは20%減ります。80億ドルから110億ドルの節約となります。高血圧治療、ETR療法、新生児治療（何故これが入るのか分かりません）、バイパス手術、CCU費用を含めて考えるとより費用効果は高くなります。

最後にAHA、NHLBIは動脈硬化とCHDとコレステロールの関係をみるに、両者は直接的関係があり、臨床では食事であれ薬物であれコレステロールを下げればCHDのリスクは減ります。この事実は老若男女にあてはまり、費用効果は高い、と結論します。

日本では心血管疾患は欧米の1/5くらいですが、同じ傾向にあります。J-LITの52,421人の

大規模追跡調査があります。6年間の追跡調査によりますと、一次予防では、総コレステロール値を10mg/dl下げると冠動脈イベントを11.3%下げます。同じくLDL-Cを、中性脂肪を10mg/dl下げると、HDL-Cを10mg/dl上げると、冠動脈イベントはそれぞれ15.8%、1.2%、37.5%低下しました。そこでコレステロール値は240mg/dl未満、LDL-Cは160mg/dl未満が望ましい、との結果です。二次予防では、LDL-Cを10mg/dl下げると、HDL-Cを10mg/dl上げると、冠動脈イベントはそれぞれ8.0%、28.3%低下しました。虚血性心疾患の既往のある患者ではLDL-Cは120mg/dl未満が、HDL-Cは40mg/dl以上が望ましい、との結果です。この追跡調査は今も続いています。日本動脈硬化学会が「動脈硬化性疾患診療ガイドライン」2002年版（1,200円）を出しています。私の人間ドックの調査研究では高コレステロール血症の人が卵・乳製品の摂取を止めると総コレステロール値がよく下がります。

この特別報告¹⁾は1990年で、評価にたる研究を基としているためか、コレステロール降下剤はコレステラミンに類するものが多いです。アメリカ医学会として分りやすく書かれていて、コレステロールと心疾患の関係をよく理解できると思います。

J-LIT^{2,3,4)}は高コレステロール血症患者約5万人にシンバスタチン5mg/日を投与し、長期にわたり血清脂質と虚血性心疾患の発症頻度との関連を検討した、日本人を対象とした最初の大規模観察研究です。

私の調査研究⁵⁾は投稿中です。

私はこの文献でコレステロールの理解が深まりました。紹介の機会を与えられたことに感謝いたします。

【文 献】

- 1) LaRosa, J.C. 他: The Cholesterol Facts A Summary of the Evidence Relating Dietary Fats, Serum Cholesterol, and Coronary Heart Disease, *Circulation*, 81:1721~1733, 1990.
- 2) 松澤佑次: 日本人高コレステロール血症患者を対象とした

- コホート研究のデザインおよび背景因子：日本脂質介入試験 (the Japan Lipid Intervention Trial: J-LIT), *Current Therapeutic Research*, 61 : 219 - 243, 2000.
- 3) Matsuzaki.M. 他：Large Scale Cohort Study of the Relationship Between Serum Cholesterol Concentration and Coronary Events With Low-Dose Simvastatin Therapy in Japanese Patients With Hypercholesterolemia - Primary Prevention Cohort Study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT), *Circulation Journal*, 66 : 1087 - 1095, 2002.
 - 4) Mabuchi H. 他：—Secondary Prevention Cohort Study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT), *Circulation Journal*, 66 : 1096 - 1100, 2002.
 - 5) Kojima H. : Effects of Stopping to Eat Eggs and Drink Milk in Japanese with Hypercholesterolemia. (投稿中)