

オピニオン

動脈硬化—コレステロール仮説の崩壊と脂質栄養の新方向

奥山 治美*

“血清コレステロール(TC)値が高いと酸化LDLが増え、マクロファージに取り込まれて動脈硬化が進む”、という理解は、医療の場で定説のようにみなされてきた。そして“動物性脂肪に多い飽和脂肪酸(S)とコレステロールの摂取を減らし、高リノール酸油(polyunsaturated fatty acid, P)を増やすとTC値が下がり、動脈硬化が予防できる”という「コレステロール仮説」が広く信じられてきた。TC値が高いと判定されると、コレステロールの摂取を減らし、P/S比を上げる栄養指導がなされ、半年ほど後にTC値が下がらないと薬の投与、ということになる。しかし最近になって、このような食事指導は効果がないばかりか、むしろ心疾患を増やし、寿命を短縮することがわかってきた。そして、有効性が欧米で証明されているスタチン類には、予想外の副作用があることがわかってきた。今、動脈硬化・心疾患予防の医療は大きな問題に直面しており、早急な方向転換が求められている。これら疾患予防の新しい方向は、Pとして摂取増を勧められてきたリノール酸、n-6系、の摂取を減らし、 α -リノレン酸(n-3)系の摂取を増やすことである¹⁾。日本脂質栄養学会は発足以来、十余年の議論を経て、「リノール酸摂取量を減らす方向に転換する」という提案を世界に先駆けて採択した(2002年)²⁾。

コレステロール仮説に基づく脂質栄養指導の危険

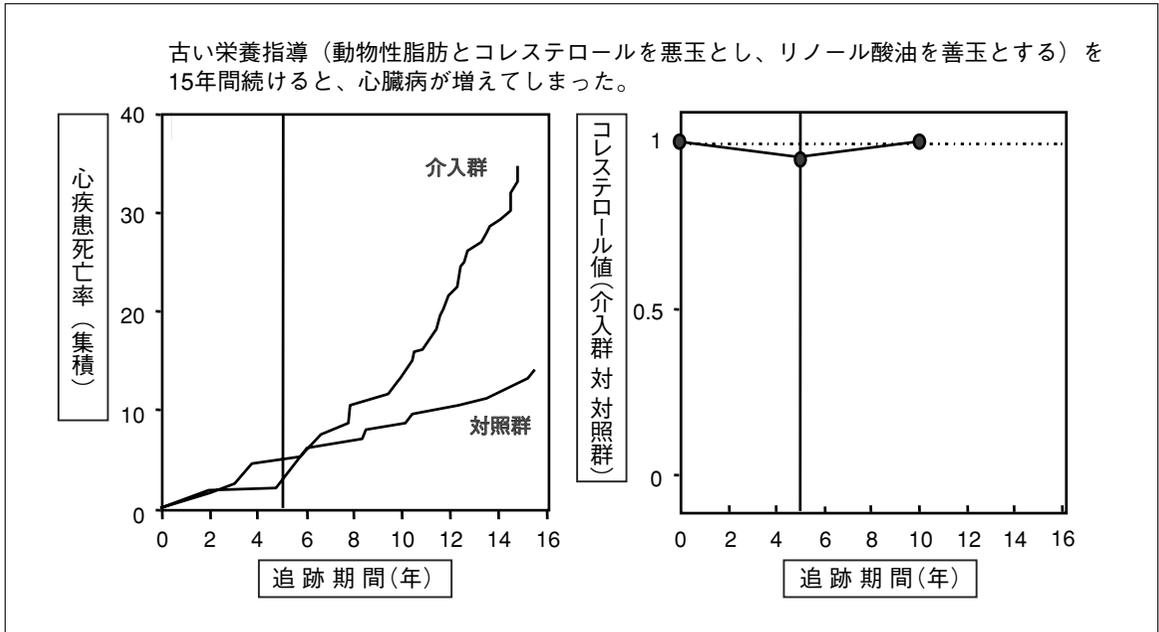
P/S比を上げ、コレステロール摂取を減らすとTC値が下がる、という理解はKeysやHegstedの実験式に始まり、1960年にはほぼ確立したかに見えた。しかし、Keysの論文でも示唆されているように、摂取油脂のTC値に及ぼす効果は、短期間では著しく、バターと高リノール酸紅花油の間に2倍のTC値の差が生じる。1カ月に向かって動物性脂肪と植物油の差が小さくなるが、Keys式などはこのときの値に基づいている。そして、数年間、このような食事指導を続けると、TC値に全く差がみられなくなる。体には複雑なフィードバック制御機構があり、長期的にはP/S比、コレステロール摂取量の差は、TC値にほとんど影響を及ぼさなくなるといえる。

摂取油脂のP/S比を上げコレステロール摂取を抑えることを基本とした米国での大規模な介入試験(Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT研究と略)は、全体としてまったく有効性が証明できなかった。そればかりではなく、血圧が高く心電図異常のあったサブグループでは、むしろ心疾患死亡率、総死亡率が増えていた³⁾。すなわち、コレステロール仮説に基づく栄養指導は、大失敗に終わったといえる。このことは、ヘルシンキビジネスマン研究でも証明された⁴⁾。すなわち、ヘルシンキの重役さんを2群に分け、介入群に対してコレステロール仮説に基づく食事指導を15年間続けた(最初の5年間は薬も併用)。その結果、介入群のほうが心疾患死亡率は2.4倍、総死亡率も1.4倍と高くなった(図1)。10年の時

* 金城学院大学薬学部 予防薬食学教授
(おくやま はるみ)

図1 ヘルシンキ ビジネスマン研究/薬と栄養指導による心疾患予防の長期介入試験

Strandberg TEら (1991) JAMA 266;1225



点で薬の服用者は両群で差がなく（3割以下）、死亡率の差は10年以降に顕著となったことから、これらの結果は薬によるのではなく、ソフトマーガリンを積極的に奨めるというコレステロール仮説に基づいた栄養指導が間違っていたと解釈できる。

一方、油脂を選んでリノール酸（n-6）を減らし、α-リノレン酸（n-3）とオレイン酸を増やすという栄養指導が、心疾患の二次予防有効であり（70%の危険率低下）、スタチンの効果（30%の危険率低下）より、はるかに強かった⁵⁾。このように、リノール酸の摂取増は心疾患予防に有害であり、摂取減が有効であることが、臨床的に示されている（脂肪酸の種類と生理活性の差は後述）。

最近、わが国でコレステロール合成阻害薬、シンバスタチンの臨床評価（Japan Lipid Intervention Trial, J-LIT）がなされた。この報告には対照群が含まれておらず、J-LITの地域対照追跡調査の結果が別に報告された⁶⁾。TC値が220~299 mg/dLの人を6年間追跡し、心疾患の危険因子を

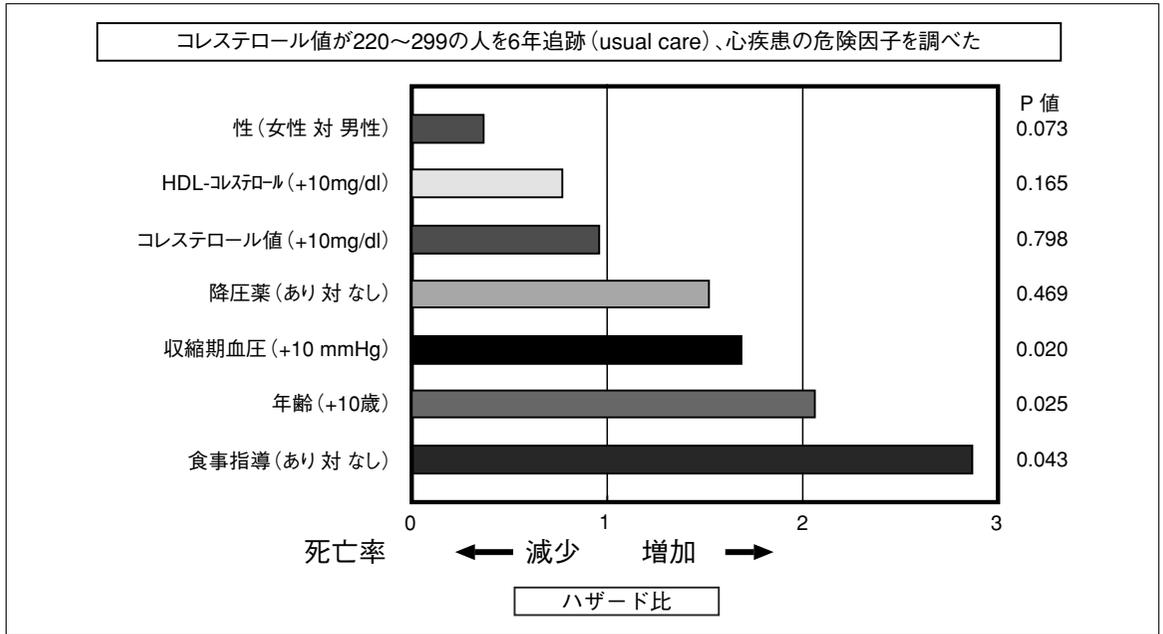
調べたものである。よく知られている危険因子（男性であること、年齢）のほかに、食事指導がもっともハザード比の高い危険因子であることが明らかにされた（図2）。すなわち、食事指導を受けて食事に気をつけている集団の方が3倍、心疾患死亡率が高かった。いうまでもなく日本医師会や厚生労働省の出している“コレステロールが高い人への食事指導”は、いわゆるコレステロール仮説に基づいており、その誤りがわが国でも浮かび上がってきたといえる。

動脈硬化性疾患診療ガイドラインは危険

米国でのコレステロール仮説に基づく大規模な介入試験（MRFIT研究）は、有効性が示されず大失敗であった。それにもかかわらず、MRFIT研究で使われた脂質栄養指針を少し厳しくしたATPⅢが米国NIHのある委員会より発信された。これに沿った日本動脈硬化学会のガイドラインも不適切であり、多くの人にとって危険である。私は同学会の教育・広報委員長に私見を送り、再考を求めたが、その骨子は次のようであった（2001

図2 日本脂質介入試験 (J-LIT) の地域対照追跡調査

吉池、田中ら、The Lipid 12:281 (2001)



年)。

- ①高TC値と心疾患の間に高い正の相関を認めた報告 (原発性高脂血症調査研究班昭和61年度報告書、NIPPON DATA、MRFIT研究など) と相関を認めなかった報告 (八尾市、福井市、久山町、戸田市などの追跡調査) とがある (文献7にまとめた)。
- ②対象集団中の家族性高コレステロール血症 (FH) の割合が、前者では後者に比べて高いか高いと推測され、これが鍵となっている。
- ③FHの割合が比較的少ない後者の集団では、TC値と心疾患の相関は認められず、TC値の高い群の方が癌死亡率も総死亡率も低い。このような集団では、コレステロール値を240~220mg/dL以下に下げようとする医療は、むしろ危険である。

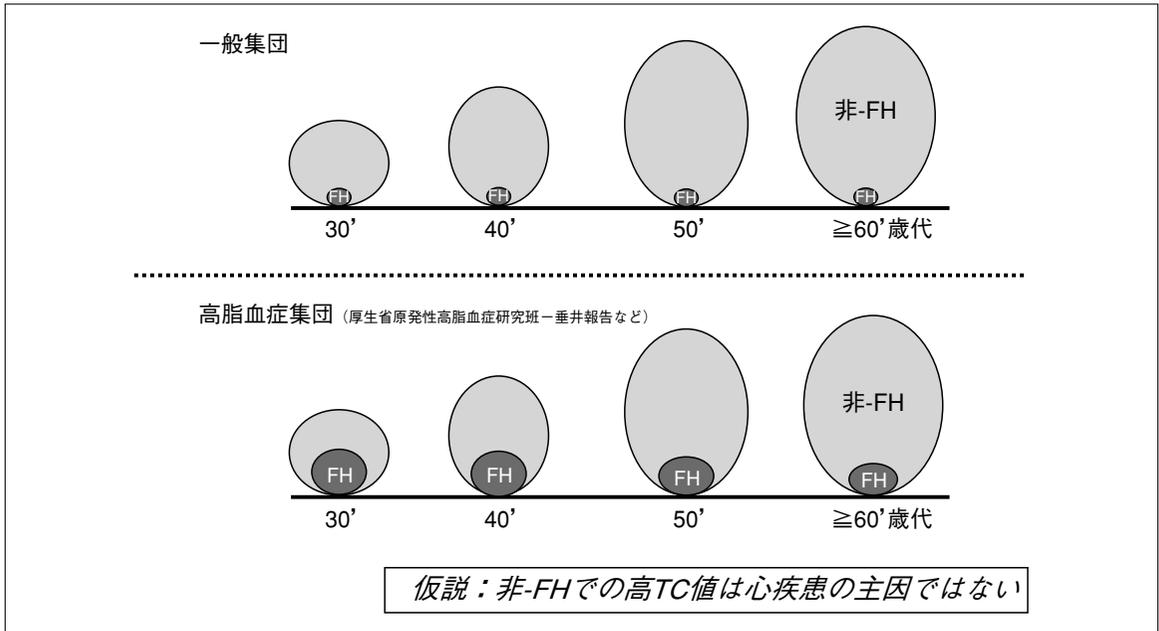
残念ながら、この私見は診療ガイドラインには生かされなかったが、これらのもとになるデータを図示化し、多忙な医療関係者にも容易に見られるようにデータブックとして公表した⁷⁾。その後、内外で発表された追跡調査結果も、上記、①~③

にそって合理的に解釈できることがわかった。すなわち、高TC値は大部分の人 (一般集団) にとって、低い癌死亡率と長寿の指標であり、動脈硬化の主因とはなっていない^{1,2)}。

家族性高コレステロール血症 (Familial Hyper-cholesterolemia, FH) と“TC値が高い非-FH”の間の質的な差

FHはノーベル賞受賞者 (Brown & Goldstein) により見出されたLDL受容体の異常であり、程度の異なるいくつかのタイプがある。わが国では馬淵らの研究⁸⁾を含めFHの研究が進んでおり、いくつかの疫学調査で対象者中のFHの割合が記載されているか、あるいは示唆されていた。これに基づき、コレステロール仮説に惑わされない新しい解釈が可能となった。FHの特徴は次のようにまとめられる。①LDLリポタンパク受容体の先天性異常 (Brown & Goldstein)。先天的にコレステロール、脂肪 (エネルギー源) が末梢細胞に取り込まれにくいので、末梢細胞・血管の機能障害が生じると考えられる。②若齢よりTC値が高

図3 高コレステロール値群の家族性高コレステロール血症 (FH) の割合 (模式図)



く、LDL/HDL比が高い。30~40歳代の若齢で高TC値を示す群では、FHの占める割合が高いと考えられる。③心疾患の発症率は一般の十倍以上(ヘテロ型)。④短命。ヘテロ型で80%、ホモ型で40%であるといわれる。したがって、高齢者群では若齢者群よりFHの割合が少ない。⑤頻度は日本でも欧米でも500人に一人くらい。⑥スタチンが効きにくい。細胞内への取り込み阻害であるため、血清LDLは下がりにくい。⑦コレステロールによるフィードバック制御がかかりにくい。細胞内のコレステロール不足をおぎなうため、生合成能があがっている。

以上のような特徴に基づき、高TC値群のなかのFHと非-FHの割合を考えると、集められた対象者が病院中心で高TC値群であるか、あるいは一般集団であるかにより、また年齢により図3のように変わると推測できる。

なぜFHは、“心疾患を発症しやすく短命”なのであろうか。一般的にはLDL/HDL比が高くなると酸化LDLが増えて動脈硬化が進展し、心疾患発症率が上がると解釈されている。そして、非-

FHでもTC値があがると、FHと同様の障害を生じると考えられている。

しかし、LDLは脂肪酸とコレステロールを細胞内に運び込む役割をしている。取り込まれた脂肪酸は細胞膜構成成分として使われ、エイコサノイド前駆体となり、あるいはβ-酸化を受けてエネルギー源となる。心臓などは主として脂肪酸をエネルギー源としている。FHの場合には、若齢より末梢でエネルギー不足、必須脂肪酸不足となるので、それにとまう各種の細胞障害が起こると考えられる。すなわちFHでは、高LDL値とエネルギー不足の二つが、高い心疾患死亡率と短命の主因となり得る。馬淵らは、LDLアフェレーシスがFHの心疾患イベントを抑えるのに有効であることを示した⁸⁾。このことはLDL低下が心疾患予防に有効であることを示しているように見えるが、同時に有害な血小板活性化因子類似体 (PAF mimics) なども除去され、その有効性が表れているのかもしれない。

一方、非-FHの場合は、脂肪酸エネルギーが十分に供給される。そして、LDL値があがると

末梢細胞内のコレステロール生合成が抑えられ、LDL受容体数が減って、細胞内コレステロールのホメオスターシスが保たれる。すなわちFHと“非-FHの高TC値群”とでは、末梢細胞の脂質代謝制御が質的に異なっており、両者のLDL-心疾患の因果関係を同列に議論することはできない。

同じコレステロール値でも心疾患発症率に数倍の差

フランスの南北で、同じTC値でも心疾患発症率に数倍の差があり、フレンチパラドックスとして知られている。大規模なセカ国研究でも、日本やギリシャ(クレタ島)とフィンランドの間では、同じTC値で心疾患死亡率に数倍の差があった⁹⁾。すなわち、心疾患には高TC値以外の因子がより重要であることを示しており、それは摂取脂肪酸のn-6/n-3バランスであった^{1,2,9)}。

少なくともFHの割合が少ない一般集団では、高TC値が心疾患の原因とはなっていない。このことは、多くの高齢者の追跡調査で明らかである。オランダの85歳以上、米国の70歳以上および71歳以上、フランスの60歳以上の一般集団について、TC値と心疾患の間に有意な相関は認められていない(文献7参照)。さらにわが国の一般集団では、40歳以上の男女について、心疾患とTC値の正の相関はほとんど認められていない(前述、文献7)。そして、フラミンガムの一般集団では、14年間の観察でTC値の下がった群は、それに続く18年間の心疾患死亡率が有意に高かった(TC値不変群およびTC値上昇群に比べ)¹⁰⁾。

40~50歳以上は動脈硬化が進展し、心疾患死亡率に大きな影響を与える年代である。その時期の高TC値は、動脈硬化・心疾患の原因にはなかった。すなわち、“一般集団あるいは非-FHでは、高TC値は心疾患の主要な原因(危険)因子とはならない”、という重要な解釈が生まれる。

二つの新解釈に基づく疫学データの解析

以上のような考察から、次の二つの新解釈(あるいは仮説)が生まれる。

- ①高TC値と心疾患死亡率の高い正の相関は、主に対象集団中のFHの割合とFHの重症度の指標である。
- ②非-FHでは、高TC値は動脈硬化・心疾患の原因因子ではなく、低い癌死亡率、総死亡率の指標である。

前述のように、わが国のいくつかの疫学調査では、FHの割合が記載されているかあるいは示唆されている。外国の疫学調査にはその数値は記載されていないが、MRFIT研究³⁾ではTC値の上位10~15%が選ばれており、FHの割合が一般集団(たとえばフラミンガム研究)より高いと推測できる。そして、どちらも若齢者の高TC群の方が高齢者の高TC値群より、FHの割合が多いと推測できる(図3)。これに対応して高TC群と低TC値群の心疾患死亡率の比(みかけの相対危険度)は、MRFIT研究の場合がフラミンガム研究の場合より大きく、両集団とも若齢者群の方が高齢者群より大きい(図4)。フラミンガム集団での“みかけの相対危険度”は、14年追跡結果より30年間追跡結果の方が小さい。おそらく、FHの心疾患死亡率への寄与が、長期になるほど小さくなる結果を反映していると解釈できる。

上記①、②による解釈は、最近の欧米の疫学データにも当てはまる。最近、オーストリア西部の町での長期にわたる大規模な追跡調査の結果が報告された¹¹⁾。心疾患死亡者と生存者の間で、TC値の差は若齢層で大きく、45~55歳を過ぎるとほとんど両者に差がない。若齢で高TC値の群には、FHが多いためと解釈できる。実際、TC値と心疾患死亡率の正の相関は若齢層で見られるが、50歳を越えると高TC値は心疾患の危険因子とはなっていない(図5)。そして、50歳を越えると高TC値群の方が癌死亡率、総死亡率も低い。

高TC値の動脈硬化・心疾患に対する“みかけの相対危険度”を上げる因子は、対象集団中の若齢

図4 心疾患に対するTC値の相対危険度（年齢別）米国でのMRFIT研究とフラミンガム研究の比較

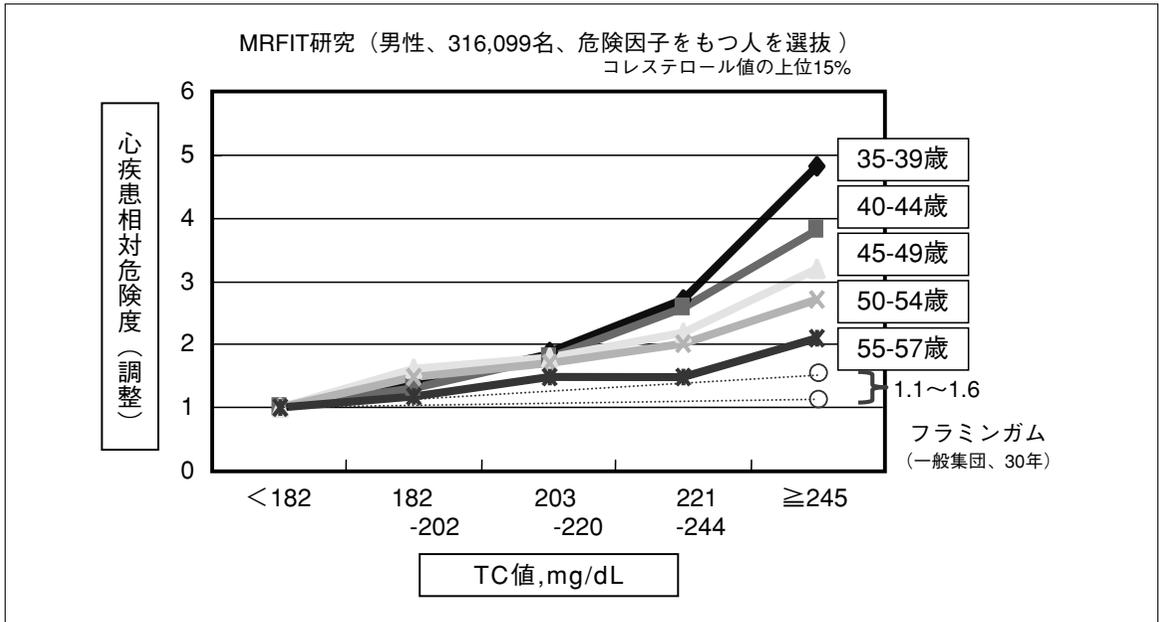


図5 TC値と心疾患死亡率—オーストリアの一般集団の場合

Ulmer H et al. (2004) J Womens' Health 13 : 41-5

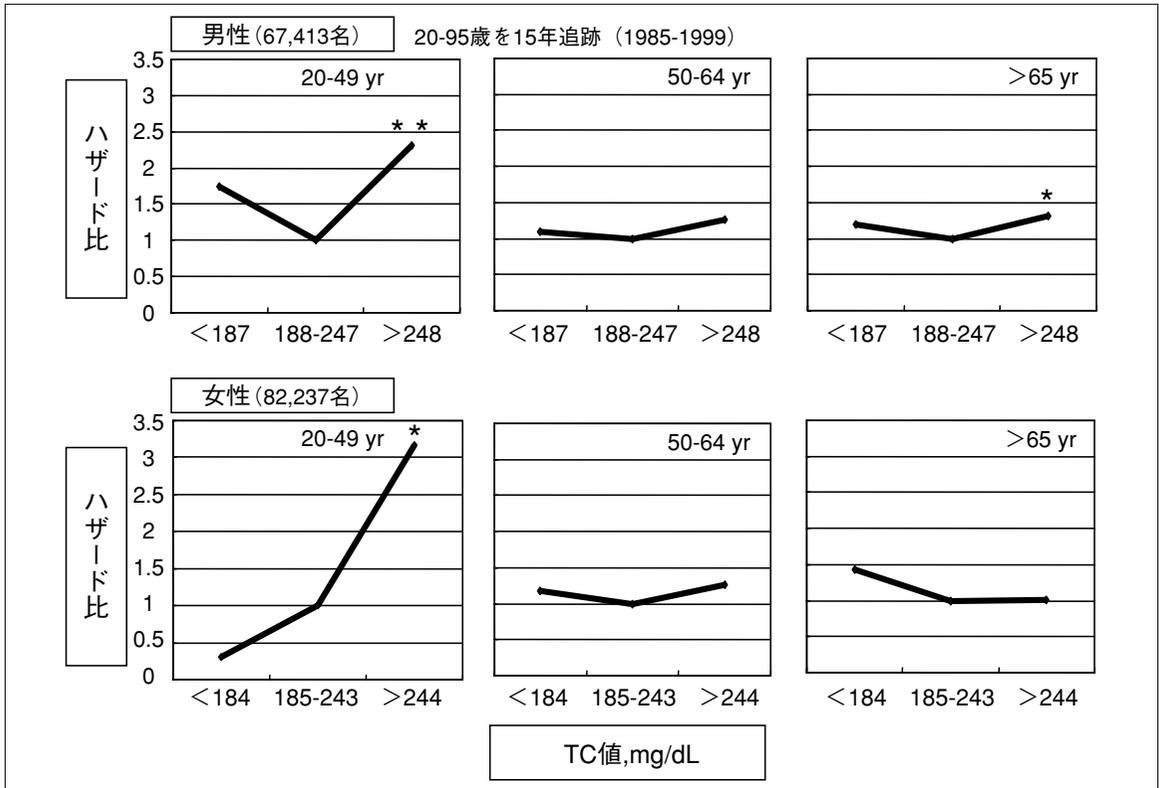


表1 TC値と死亡率／一般集団の調査の要約および食事指導

TC値, mg/dL	<180	200—260	280—
心疾患死亡	→	安全域	一般 (→or?) FH (↑↑)
癌死亡	↑	安全で望ましい域	一般 (→or↓*) FH (?)
総死亡	↑	安全で望ましい域	一般 (→or↓*) FH (↑)
食 事 指 導 (脂質)			
n-6/n-3	↓	↓	↓
飽和&一価不飽和	↑	→	↓
コレステロール摂取	↑	好みに任せる	一般 (→) FH (↓or?)

n-6/n-3：リノール酸系/α-リノレン酸系

FH：家族性高コレステロール血症

層の割合とFHの割合であり、下げる因子は高齢者と非-FHの割合である。

コレステロール医療の新方向

スタチン類の有効性は欧米の臨床試験で明らかにされ、2～3割の予防効果（一次、二次）を示す。しかし、LDL値の高低にかかわらず似た効果を示し、またLDL値の低下と予防効果が相関しない。その後、スタチン類はコレステロール合成のイソプレニル中間体を介して作用することが明らかになり、抗炎症作用、血管拡張作用、抗血小板作用などを介して治療効果を発揮していると理解されるようになった。この中間体は各種の重要な役割を担っており、副作用も多様であり、従来から指摘されている横紋筋融解作用のほか、発癌、仔の異常（奇形）、認知障害なども報告されるようになった。各種のスタチンは動物実験で、臨床量と大差のない用量で発癌作用を示し（各種組織）、臨床的にも比較的短時間で有意な発癌率の増加が認められている。なによりも、高TC値はほとんどの人にとって、動脈硬化・心疾患の原因とはなっていない。多くの疫学調査を解析すると、TC値は280mg/dLくらいまで安全域であり（表1）、これを下げようとする医療（コレステロール仮説に基づく脂質栄養指導とコレステロール低下薬）はむしろ危険である¹⁰⁾。これを超えるTC値の場合は、データ不足で現時点では結論できない。FHと非-FHを分けて追跡調査／介入試験を

行う必要がある。

摂取脂肪酸のn-6/n-3バランスの重要性

動脈硬化・心疾患の危険因子はコレステロールではなく摂取脂肪酸のn-6/n-3バランスであった¹⁾。アラスカ先住民（イヌイット）とデンマーク人の疫学から始まった多くの研究の結果、リノール酸→アラキドン酸→エイコサノイド（炎症メディエーター）のカスケードの亢進が、①血栓性（TXA₂/PGI₂比）を上げ、②持続炎症を促進し、③遺伝子発現を変え、④末梢血流を悪くし、動脈硬化・心疾患の原因となっていた。n-3系脂肪酸（α-リノレン酸、EPA、DHA）はこのリノール酸カスケードを競合的に抑え、各種遺伝子の発現を変えることによって、動脈硬化・心疾患を抑えることが、動物実験のみならず臨床的にも明らかとされた。抵抗していた米国FDAも、n-3系脂肪酸の有効性を認めるようになった。

一昔前に勧められた高リノール酸植物油は長期的（>数年）にはTC値を下げず、過剰摂取によってエイコサノイドバランスを悪化させ、むしろ心疾患を増やす。さらに、今増えている多種の癌、アレルギー過敏症、切れやすい行動パターンなどの主要な原因となっている^{12,13)}。医療の現場では、リノール酸・アラキドン酸カスケードを抑えることによって効果を発揮しているステロイド性・非ステロイド性抗炎症薬、抗アレルギー薬が広く使

われている。このような薬が適用される疾患には、アラキドン酸やその前駆体、リノール酸など、を多く含む食品は禁忌である。この服薬指導があまりなされていない。

おわりに (要約)

- ①P/S比を上げ、コレステロール摂取を抑える食事指導は、効果がないばかりか、心疾患を増やし寿命を短縮する危険なものであった。短期(月単位以下)の臨床試験の結果を慢性疾患予防の指針としたところに誤りがあった。
- ②高TC値の心疾患に対する見かけの相対危険度(高TC値群の死亡率/低TC値群の死亡率)は、対象集団により大きく異なる。「見かけの相対危険度はFHの割合と重症度を反映しており、非-FHでは、高TC値は心疾患の主因とはなっていない」、と仮定すると、多くの疫学調査結果は矛盾なく説明できる。
- ③欧米では50歳以上、わが国では40歳以上の一般集団について、“TC値と心疾患死亡率とは相関せず、高TC値群の方が癌死亡率、総死亡率は低い”、という報告が増えている。TC値を240 mg/dL以下とする現在の医療は、多くの人にとって癌を増やし、寿命を短縮する危険なものとなっている。
- ④TC値にかかわらず、動脈硬化性疾患、多くの癌、アレルギー過敏症、精神神経症の予防のためには、n-6系脂肪酸(リノール酸、アラキドン酸)の摂取を減らし、n-3系脂肪酸(α -リノレン酸、EPA、DHA)の摂取を高く保つことが勧められる。

【文献】

- 1) Okuyama H, Kobayashi T, Watanabe S: Dietary fatty acids—Then-6/n-3 balance and chronic elderly diseases. Excess linoleic acid and relative n-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Progr. Lipid Res.* 35: 409-457, 1996.
- 2) Hamazaki T and Okuyama H: The Japan Society for Lipid Nutrition recommends to reduce the intake of linoleic acid. Simopoulos AP, Cleland LG (eds.). *Omega-6*

/omega-3 essential fatty acid ratio. The scientific evidence. *World Rev. Nutr. Diet.* 92: 109-132, 2003, Basel, Karger.

- 3) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248: 1465-1477, 1982.
- 4) Strandberg TE, Salomaa VV, Naukkarinen VA, et al.: Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *JAMA.* 266(9): 1225-1229, 1991.
- 5) de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al.: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 343: 1454-1459, 1994.
- 6) 吉池信男、田中平三: 日本脂質介入試験の地域対照追跡調査、*The Lipid* 12: 281-289, 2001.
- 7) 奥山治美、市川祐子、孫月吉ら: 心疾患予防—コレステロール仮説から脂肪酸のn-6/n-3バランスへ、2002、(株)コネットアカデミックプラザ (Fax: 06-4806-5658).
- 8) Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Mabuchi H et al.: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 82: 1489-95, 1998.
- 9) Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al.: Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *JAMA.* 266(9): 1225-1229, 1991
- 10) Anderson KM, Castelli WP, Levy D.: Cholesterol and mortality. 30years of follow-up from the Framingham study. *JAMA.* 257(16): 2176-80, 1987.
- 11) Ulmer H, Kelleher C, Diem Get al.: Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J Womens Health (Larchmt).* 13(1): 41-53, 2004.
- 12) 奥山治美、市川祐子: コレステロール値が高いと癌が少ない、性差と医療 1: 45-51, 2004
- 13) 奥山治美: 薬でなおらない成人病(生活習慣病)、黎明書房、p. 1-263, 1999