

2004年7月15日

薬害オンブズパースン会議
代表 鈴木 利廣 様

「動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版」に関する
公開質問書に対する回答書

日本動脈硬化学会

{はじめに}

当日本動脈硬化学会が出した動脈硬化性疾患診療ガイドラインについてご質問いただきましたことに対してお答えさせていただきたいと存じますが、ご質問の背景が学問的な問題と社会的な問題が混在しております。私たちの学会は、動脈硬化という深刻で致死的でしかも極めて頻度の高い疾患の予防医学を学問的に追求している団体ですのでそのような観点からお答えさせていただきません。このなかで主な御質問であるコレステロールの意義については、全世界で学問的に長期に渡って膨大な研究がなされてきた問題で、既に多くの点で科学的な結論に達していることが多いので、ひとつひとつのご質問にお答えするよりも、コレステロールという一栄養素の基本概念をご説明することでコレステロールに対する誤解を解きたいと存じます。

・コレステロールとは

さてコレステロールの問題につきまして、その存在意義を解説させていただきます。コレステロールは脂質の一種で、胆汁酸やステロイドホルモンなどと共通のステロール核を持った構造をしています。生体内では主に細胞の膜や神経のミエリン膜を構成する重要な働きをしています。またステロイドホルモン、性ホルモン、胆汁酸の前駆体としても重要な役割を担っています。一方血液中のコレステロールは血液中で何らかの生理作用を発揮するというのではなく、産生臓器である肝臓や小腸から分泌され血液中を運ばれている途中の段階と考えてよいと思います。コレステロールはトリグリセリドや燐脂質と同様、油であるため単独では水つまり血漿には解けません。血中では、アポリポ蛋白と呼ばれる蛋白と結合してリポ蛋白という粒子となって存在しています。リポ蛋白は、比重によって、超低比重リポ蛋白（VLDL）、低比重リポ蛋白（LDL）、高

比重リポ蛋白（HDL）、カイロにクロンなどに分けられ、各脂質はどのリポ蛋白にも存在しますが、コレステロールは、主に LDL と HDL に結合しています。総コレステロールというのはこれらのリポ蛋白を全て含んで測定した値です。今回のご質問ではこの総コレステロール値を基盤にして考察されていますのでまずその値の意味について解説させていただきます。

・血中のコレステロールレベルを決める要因

血中のコレステロール値を規定する因子は遺伝的に決められた部分もありますが、それ以外に肝臓でのコレステロール合成能、リポ蛋白の肝臓から血中への分泌能、小腸でのコレステロール収集能、小腸からリンパ管へのコレステロール分泌能、血中コレステロールの各臓器、各細胞による利用量、肝臓での胆汁酸への代謝率などが総合的に組み合わさって、220 mg/dl などといっているコレステロール値が生れるのです。従って血中のコレステロールレベルが主導で身体の状態を決めることは一部の例外を除いて（後で述べます）全くあり得ないことです。

コレステロールが高いと言うことは体の状態からとしては肝臓も充分働いていた栄養の吸収もよい元気な状態を表していることが多いのです。逆にコレステロールが低下した状態というのは、肝機能障害とくに肝硬変などでコレステロール合成の障害が起ったことや、栄養失調や、腸の病気でコレステロールの吸収が出来ない場合などに見られることが多いのです。また最も恐いのは悪性腫瘍ができ癌細胞が分裂するためにコレステロールを必要としてどんどん消費するために血中レベルが下がってしまうことです。このように命に関わる病気が発生した場合の多くがコレステロールの低下に至るのです。逆にコレステロールが低下したことが原因で先にのべたような重篤な病気が発生する等ということは決してあり得ないことです。重篤な病気があるからコレステロールが低下したことが原因で先に述べたような重篤な病気が発生する等ということは決してあり得ないことです。重篤な病気があるからコレステロールが低下するので、従ってよく取り上げられる死亡とコレステロール値の関係に関しては、取り上げておられるデータにコレステロールが高いところで癌死亡率が低いというデータがあるとしても、コレステロールが死亡を決めているのではなく癌の発生がコレステロール値に影響しているからなのです。総コレステロール値というのは多くの病気の発生を決めたり、死亡率を決めるほど大きな影響力のある分子ではありません。極端なことを言えば単なる栄養のマーカーなのです。

・コレステロール値が発症を決める病気

コレステロール病気の発症を決める例外的な場合があります。一つは遺伝的にまたは後天的にコレステロールが極端に低い状態（80 mg/dl 以下）が長期続いた場合には、先に述べたようにミエリン膜や赤血球膜の構成に異常を来して神経症状や溶血性貧血が起きることがあります。しかしこれは極めて希な疾患で日常診療では滅多に遭遇することはありません。

一方、コレステロールが高値を示すことによって発症しやすくなる病気こそが私たち動脈硬化学会の研究課題となっている動脈硬化なのです。動脈硬化という血管病は多因子疾患であるためその原因の研究はそれらの危険因子を評価することから始まりました。数十年に渉る研究によって最も強い危険因子であるということが確定されたのは血中のコレステロールであったのです。これは家族性高コレステロール血症という500人に一人の割合で見られる遺伝性の疾患でも確認され、1985年のノーベル賞の受賞に繋がっています。コレステロールをウサギなどの動物に与えると動脈硬化が確実に起こります。私たちの対象とする疾患はまさしくこのコレステロール値が高くなることで発症しやすくなる疾患で、この動脈硬化という重篤な病態を予防するために、なぜコレステロールが高いと動脈硬化になるかというメカニズムとその対策を科学的に行うための手段を研究してきたのが動脈硬化学会なのです。動脈硬化になりやすい人を対象にしてコレステロールを低下させるという予防医学を行うのであってコレステロールレベルをコントロールして直接寿命のコントロールを行うことなどあり得ません。

・LDL コレステロールを指標とすること

その後、脂質の研究が進むとともに総コレステロールだけでは臨床的な意味づけが不十分であることが明らかにされ先に述べたようにコレステロールを運んでいるリポ蛋白を中心として動脈硬化の研究が発展しました。最も大きな成果は、コレステロールを運んでいる LDL が動脈硬化に関わるメカニズムの大きな位置を占めることが解明されたことです。つまりコレステロールが直接関与するのではなく LDL というリポ蛋白が動脈硬化を促進するリポ蛋白で、また詳しくは述べませんが HDL というリポ蛋白が動脈硬化を防御するリポ蛋白であることがわかってきたのです。しかし日常の検査ではリポ蛋白そのものを測定することが困難なために、現在では、LDL 中のコレステロールと HDL 中のコレステロールを測定して LDL と HDL の量を推定することになっています。血中のコレステロールを下げる目的は、単に栄養マーカーとしてのコレステロ

ールのレベルが動脈硬化に直接関係しているためと言うよりは、コレステロールレベルが下がることにより、コレステロールを必要とする細胞の LDL 受容体が増加して血中の LDL の取り込みを増やして血中レベル下げることにあるのです。種々の疫学研究からも総コレステロールよりも、LDL コレステロールが動脈硬化の発症とより強い関係が証明されていますので、上記の理由とも合わせて新しいガイドラインでは LDL コレステロールを基準に管理することを奨めているのです。

・動脈硬化性疾患の発症を予防しなければならない理由

今わが国の死因で最も大きな割合を占めるのは悪性腫瘍ですが、心血管病と脳血管病を合わせると悪性腫瘍を凌駕する位になります。癌の場合は、死亡と完治がはっきりと分かれますが、血管病は死亡しないまま、半身麻痺や心不全などで苦しみながら正常生活の出来ない人が死亡者の背景に多数存在しますのである意味では癌よりも深刻な疾患かもしれません。また血管病は、働き盛りで直前まで元気で活躍していた勤労者が、突然倒れるケースが多く、本人にとっても、ご家族にとっても、企業にとっても予測もしていなかった災難に襲われることになるのです。厚生労働省（旧労働省）は、このような動脈硬化性疾患によって減少する労働人口減少の対策として、労災予防給付制度を2001年から開始し、国家レベルでこの血管病の予防医学が展開されています。世界レベルでは、世界保健機構、WHO は、今まで行ってきた開発途上国へ食料を提供して栄養失調、感染などを防止するという健康対策を2002年から大きく変え、アフリカ、中東など一部の国を除いては、東南アジアなども含めて殆どの開発途上国においても血管病の予防対策が最も重要な課題であることを宣言しています。従って日本動脈硬化学会の使命として一例でも動脈硬化性疾患の発症を減らせるように、その成因研究を続けるとともに効率のよい予防医学の普及啓発に努めているところです。

・日本と欧米人での冠動脈疾患発生率の違いについて

今回のご質問の中で、欧米に比べ発症頻度が少ない冠動脈疾患を予防してもその効果は少ないというコメントがありました。冠動脈疾患について欧米に比べて少ないことは事実であるとしても、脳血管障害は、日本人において頻度が高く、日本動脈硬化学会の対象疾患は全ての血管病に対してであることから欧米に比べても極めて重要な対象疾患であることは間違いありません。

冠動脈疾患に限ってみても、欧米に比べて少ないというだけで、日本人にその

発生頻度が少ないというのは大きな間違いです。日本人においても、心筋梗塞は毎日頻繁に発症している極めて高頻度な身近な病気ですし、一般病院を救急車で訪れる救急患者の多くは心筋梗塞などの血管病であります。また先に述べたように、突然発症し、一端発症すると本人にはもちろん家庭にも、社会にも大きな損失を与える疾患で医療経済学的にも莫大な出費を余儀なくされる病気なのです。従って欧米よりも頻度が少ないからと言って、厳重な予防医学を行うのは無駄であるというような考えは極めて危険な考えです。予防医学によって一例でも心筋梗塞発症から免れることが出来ることを願っているのが学会の考えです。しかも、動脈硬化性疾患と並んで深刻な病気である癌と比べても遙かに効率のよい予防医学が可能なのがこの疾患なのです。

SARS の問題が起ったときでもおわかりのようにわが国で一例も発症しなかった疾患に対しても厳重な予防医学をします。ましてや、日常頻繁に発症し、深刻な結果をもたらす病気に対しては、どれだけ厳しい対策をしてもしすぎることはありません。

私たちは、コレステロールが高い方が死亡のリスクが少ないというような誤った情報を信じて、悪玉 LDL の高値を放置すると、その結果心筋梗塞を発症する例が増えることが予測され、極めて深刻な事態になることを心から憂慮しています。

なおガイドラインをよく読んでいただければご理解いただけると思いますが、決してコレステロールの低下だけに限定した予防医学を奨めているものではありません。いわゆるビヨンドコレステロールの概念として他のリスクの重要性とくにマルチプルリスクファクター症候群の意義も加味した管理を重要視していることをご理解していただきたいと存じます。

・高コレステロール血症治療薬についてのコメントに対して

動脈硬化性疾患診療ガイドラインの内容に対して、薬害を検証する貴団体が何故関心をお持ちなのかについて少し理解しがたいところがあります。動脈硬化の予防の中で主流の一つである高コレステロール血症の治療には当然コレステロール治療薬が関与しますが、まず現在使われている薬剤はあらゆる慢性疾患治療薬の中でも極めて副作用の頻度の少ない薬剤であることは、薬害を検証している団体であるならよくご存じのことと存じます。そのことはわが国で行われた大規模スタディでも、また高コレステロール治療剤の常用量が日本の4～8倍でもある欧米の大規模スタディでも問題にすべき副作用の頻度が少ないことは統計学的にも証明されています。しかも、今回のガイドラインではコレス

テロールの低下に対しては、食事療法と運動療法を中心としたライフスタイルの改善を原則にしており薬剤の頻用を奨める記述はしていないはずで、その点をよく理解していただきたいと存じます。

以上、日本動脈硬化学会の基本方針を述べさせていただきました。ガイドラインそのものは、連続的な意味を持つ検査マーカーの数字の境界値を限定してそれから上を異常、下が正常などと決めるためのものではありません。総論的な正しい考え方をお示しして正しく動脈硬化性疾患の予防医学を日常診療で行えるお手伝いをしているものです。従ってその中に盛り込まれている数値目標はあくまで日常診療の参考値であり、ガイドラインとしてはその基本概念を理解していただき患者様の症状を直接把握する実地医家の先生方が個々の病態に応じて治療方針を決めていただくように解説しているのです。