

2004年6月22日

「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

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒162-0022 東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4 階

電話03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

2002年7月19日、貴会は「動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002年版」を発表されました。当会議では、このガイドラインにおいて貴会が示されました、高脂血症診断の基準値や脂質管理目標値、および危険因子の評価等について、その妥当性に問題があると考えております。以下に、I. その問題点を提示し、II. 当会議からの質問事項を示しますので、7月20日までに書面にてご回答くださいますよう、お願いいたします。なお別添として、当会議としての高脂血症および脂質管理目標値についての考え方と、その判断根拠のまとめを添付いたしますので合わせてご参照ください。

記

I. 「動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002年版」の問題点

当会議は「動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002年版」(以下、ガイドライン)について以下の問題点があると考えます。

1 高脂血症の診断基準について

現段階では、日本人について、総コレステロール(以下 TC)値 220~260 mg/dLを高脂血症とする根拠はないにもかかわらず、TC 220 mg/dL以上を高コレステロール血症としている。

2 脂質管理目標値について

日本人においては、血清脂質値を低下させることで総死亡、脳血管疾患、および心疾患等が低下するという事を、疫学的研究により明確に示したデータはない。すなわち、ガイドラインの脂質管理目標値(危険因子がない場合にはTC 240 mg/dL以下、1つの場合にはTC 220 mg/dL以下、など)を日本人に適用することでもたらされる有益性は、明らかになっていない。特に日本人女性におけるエビデンスは皆無であり、有益性はないと考えられる。

II. 質問

質問1 高脂血症の診断基準について

ガイドラインでは、高脂血症の診断基準において、TC 220 mg/dL 以上を高コレステロール血症としていますが、その設定根拠はどのような研究結果に基づいたものでしょうか。心疾患発症率/死亡率のデータ以外に、総死亡率、癌死亡率のデータはどのように評価し、それを診断基準に反映したのでしょうか、診断基準の具体的な設定根拠となるデータを明らかにしてください。

ガイドラインでは、Hiroshima/Nagasaki Study、NIPPON DATA 等から TC 値や LDL コレステロール値の上昇とともに冠動脈疾患の相対リスク（発症割合の比）が上昇することが明らかになったとして、TC 220 mg/dL を高コレステロール血症としています。しかし、貴会が根拠としている NIPPON DATA や他の日本における疫学研究データにおいては、TC 値上昇にともなって総死亡率や癌死亡率は低下することが示されています。このコレステロールと総死亡や癌死亡との関係を考慮するならば、TC 220 mg/dL 以上の人は、必ずしも治療対象とはなりません。

しかし、ガイドラインにより TC 220 mg/dL を高コレステロール血症とする基準が示されたことにより、この基準は、冠動脈疾患既往のない人や、高血圧、糖尿病などの冠危険因子を持たない人も含めてすべての人に適用されるため、健康診査の現場では TC 220 mg/dL という値だけで「要指導」あるいは「要医療」とされ、これらの健康な人々がコレステロール低下剤（スタチン剤）による薬物治療の対象となっている場合も少なくないことが予想されます。

ガイドラインではなぜ、冠動脈疾患に関する研究結果を特に重視して、高脂血症診断基準を TC 220 mg/dL としたのでしょうか。TC 値と総死亡や癌死亡の関連のデータはどのように扱ったのでしょうか。その設定根拠を具体的データとともに示してください。

質問2 脂質管理目標値の設定について

ガイドラインでは、冠動脈疾患の既往歴がなく冠危険因子のない人では、脂質管理目標値を TC 240 mg/dL とし、また冠動脈疾患の既往歴がなくとも冠危険因子が1または2あれば、その管理目標値を TC 220 mg/dL とすることが示されています。さらに、冠危険因子が3つ以上であれば、管理目標値は TC 200 mg/dL と設定されています。これら危険因子と管理目標値の設定根拠となるデータを示してください。

ガイドラインに示された脂質管理目標値においては、冠動脈疾患の既往歴がなく、まったく冠危険因子のない人でも TC 240 mg/dL とすることが求められています。また、冠危険因子として、男性 45 歳以上、女性 55 歳以上、高血圧等を設定していることにより、中高年男性や高血圧症を持つ多くの中高年女性等の管理目標値は、実質的には TC 220 mg/dL ということになっています。すなわち、冠動脈疾患の既往もなく、合併症のない、あるいは

は高血圧であるというだけの、多くの中高年男性および女性が、脂質管理目標値 TC 220 mg/dL という基準のもとに治療対象とされる結果になっています。また、危険因子が3つ以上ある場合には、管理目標値は TC 200 mg/dL として、さらに厳しい基準が適用されています。このような TC 240 mg/dL、220 mg/dL、200 mg/dL という基準値を設定した明確な根拠を示してください。

また、ガイドラインの「治療法」には、「原則として1次予防のすべての対象者はライフスタイルの改善から治療を開始する。」としていますが、「薬物治療の適応」の項では、「1次予防の場合、3～6ヵ月間のライフスタイル改善をおこなっても目標に達しない場合は薬物治療を考慮する。」と記載され、実質的には上記の管理目標値にしたがって、多くの健康な中高年者が高脂血症の治療対象者とされ、不必要な薬物治療を受ける結果を招いていることが予測されます。

なお、2002年度におけるスタチン剤（HMG-CoA還元酵素阻害剤）の年間売上高は約2,243億円（プラバスタチン1,107億円＋アトルバスタチン634億円＋シンバスタチン502億円）に上り、1999年でのスタチン剤推定市場規模、約3,300億円に比べればやや減少しているものの、日本での医療用医薬品の売上高上位10位にこれら3剤が入るといって、高い売上高を維持しています。このような高売上高が医学的根拠に基づいた適正使用の結果かどうかには疑問を呈さざるを得ません。むしろ、ガイドラインの適用によりもたらされている可能性は否定できません。

質問3 ガイドライン作成プロセスについて

ガイドラインは、貴会においてどのような作業を経て作られたものでしょうか。高脂血症の診断基準および脂質管理目標値の作成方法を含めて、その作成プロセスを具体的に示してください。

ガイドラインの「背景（本ガイドライン作成までの経緯）」には、1997年の「高脂血症診療ガイドライン」以後、国内外におけるエビデンスの蓄積や海外で作成されたガイドラインを参考にし、動脈硬化診療・疫学委員会での討議を重ね、中間報告に対する会員からの意見も収集し、2002年版ガイドラインが作成されたと書かれています。しかし、国内外のエビデンスをどのように評価したかのその評価基準、また評価結果をガイドライン内容へ反映する方法等はどのように行われたのか等、ガイドライン作成プロセスに関する具体的な記載がありません。ガイドラインの内容に対する信頼性と妥当性は、このような作成プロセスの具体的内容提示があってはじめて、正しく評価されます。貴会のガイドラインについても、これらの作成プロセスに関する内容を提示してください。以下に明らかにしていただきたい項目を列挙します。

- ・エビデンスの探索方法：検索した情報源と研究論文の抽出方法
- ・エビデンスの選択方法：根拠とするエビデンスを評価・選択した方法とその評価基準
- ・推奨の作成方法：得られたエビデンスから推奨を導きだした方法
- ・ガイドライン作成のための資金提供元に関する情報
- ・作成メンバーに関する情報：メンバー各々の、製薬会社等との利害関係に関する情報

別添 当会議としての高脂血症の診断基準および脂質管理目標値についての考え方

(訂正版、訂正箇所：アンダーライン部分)

当会議としては、血清コレステロール値の管理については総死亡率を第一の評価指標とすべきであり、つぎに癌、脳血管疾患の死亡や罹患についての情報が、欧米で重視される心疾患よりも優先されるべき指標であると考えます。そして、総コレステロール値（以下TC）およびTCを低下させることによるメリットについて、現段階までにわかっていることに関しては、つぎのように考えます。

将来の総死亡率が最も低いと予測されるTC値はどのくらいか？

日本人での、対照のない介入研究および観察研究から、日本人ではTC値 220~260 mg/dLの人がもっとも長生きであると予測される。

日本人において、TC値を下げることによりメリットは得られるか？

欧米人では、コレステロール低下剤の効果をみたランダム化比較試験により、心疾患発生率を低下させること、また一部の研究では総死亡率も低下させることが検証されているが、日本人には、このような研究結果はなく、TC値を下げることで得られる効果は検証されていない。したがって現時点では、日本人でTC値を低下させることにより得られる効果は不明であり、に示した値からも、無症状の健康成人においてはTC値を240 mg/dL以下に低下させることのメリットはなく、むしろ発癌などの害の危険性が危惧される。

以下に、当会議が判断根拠とした、国内外における疫学研究およびコレステロール低下剤（スタチン剤）の臨床試験結果のまとめを示します。

1 日本人と欧米人での冠動脈疾患発生率の違いについて

日本人での冠動脈疾患の割合は欧米の1/4~1/5とされています。スタチン剤による冠動脈疾患発症の1次予防および2次予防効果をみた大規模比較臨床試験データは欧米人での研究であり、そこでは冠動脈疾患発症抑制効果や死亡率を低下させる効果は認められているものの、その結果を日本人に外挿する場合には、実際上の効果はその1/4~1/5となることが推定されます。

40-59歳男性での冠動脈疾患の割合と年齢調整した25年間の冠動脈疾患死亡率

地域	冠動脈疾患の割合	年齢調整した25年間の冠動脈疾患死亡率
北ヨーロッパ	2.8%	20.3%
米国	4.6%	16.0%
南ヨーロッパ内陸地域	1.1%	9.1%
南ヨーロッパ地中海地域	0.5%	4.7%
セルビア	1.5%	7.7%
日本	0.6%	3.2%

Verschuren WMM ら¹⁾、Table 1 より。

2 日本および海外における疫学研究結果について

日本および海外での種々の疫学研究から、TC 値が高いほうが総死亡率、癌死亡率ともに低くなるというデータが示されています。また日本においては、これまでの疫学研究データから、総死亡率が最も低くなる TC 値は、220～260 mg/dL であると推定されます。すなわち、冠動脈疾患だけに注目した場合には、TC 値上昇とともに発症のリスクは高くなることから、TC 値を下げる妥当性が認められますが、

TC 値上昇とともに総死亡や癌による死亡は逆に低下すること、また、

日本人においては TC 値がやや高め（ガイドラインで脂質管理目標値としている 240 mg/dL より高め）である人の総死亡率が最も低いこと、

を考慮するならば、日本人において TC 値を下げる必要性は低いといえます。むしろ、欧米人に比べて日本人では、そもそも冠動脈疾患を発症する人が少ないことや、日本人では癌死の割合が高いことを十分に考慮する必要があります。

疫学研究データによる TC 値と総死亡率・癌死亡率との関係

研究	対象者	追跡期間	TC との関係		総死亡率が最も低い TC 値
			総死亡率	癌死亡率	
NIPPON DATA 1995(1997 ²⁾ ,2003 ³⁾)	9,457 人 男女 30 歳以上	14 年	TC 上昇とともに低下する	TC 上昇とともに低下する	240～259 (男女)
八尾市健診受診者追跡調査 ⁴⁾	12,187 人 男女 40-69 歳	11 年	TC 上昇とともに低下する(男)	TC 上昇とともに低下する(男)	240～279 (男女)
福井市健診受診者追跡調査 ⁵⁾	26,249 人 男女 40 歳以上	5 年	TC 上昇とともに低下する(男)	TC 上昇とともに低下する(男)	251 以上 (男)
茨城県健診受診者追跡調査 ⁶⁾	96,664 人 男女 40-79 歳	5 年 2 ヶ月	TC 上昇とともに低下する	TC 上昇とともに低下する	240 以上 (男女)
ホノルル・ハート・プログラム ⁷⁾	3,572 人 日系米人男性 71-93 歳	6 年	TC 上昇とともに低下する	データなし	188～209 (高齢男性)
オランダ超高齢者の追跡研究 ⁸⁾	724 人、男女 85 歳以上	10 年	TC 上昇とともに低下する	TC 上昇とともに低下する	252 以上 (超高齢男女)
日本脂質介入試験 (J-LIT) ^{9),10)}	15,230 人、男 シンバスタチン使用	5 年	179 mg/dL 以下で有意に増加 180-259mg/dL の間で最低値 260mg/dL 以上で有意に増加	179mg/dL 以下で有意に増加 180mg/dL 以上は変化なし	200～259 (男女)

3 海外におけるスタチン剤の臨床試験結果より

欧米におけるスタチン剤の効果を検証した大規模比較臨床試験結果の中には、冠動脈疾患発症率低下のみならず、脳卒中発症率低下や総死亡率を低下させる効果を認めているものもありますが、その効果の絶対値（実際に得られた効果の差）は1～3%程度とわずかです。また、脳卒中発症率や総死亡率には効果が示されなかった場合もあります。さらに、このような欧米人対象の研究で得られた効果は、もともと冠動脈疾患の発症が欧米人よりも少ない日本人では、さらに数分の1になり、期待される効果はごくわずかになると考えられます。

スタチン剤の大規模比較臨床試験（1次予防効果をみたもの）

臨床試験	対象と介入	追跡 (年)	冠動脈疾患 発症の低下	脳卒中発症 の低下	総死亡率 の低下
WOSCOPS ¹¹⁾	英国、男性、45-64歳 プラバスタチン 40mg/日	4.9	2.4% (7.9→5.5)	差なし	0.9% (4.1→3.2)
ASCOT-LLA ¹²⁾	英国・北欧、男女、40-79歳、アトルバスタチン 10mg/日	3.3	1.4% (4.8→3.4)	0.7% (2.4→1.7)	差なし
HPS ¹³⁾	英国、男女、40-80歳 シンバスタチン 40mg/日	5.3	3.1% (11.8→8.7)	1.4% (5.7→4.3)	1.8% (14.7→12.9)

4 スタチン剤の発癌性に関して

臨床試験でスタチン剤による発癌の危険性を示したデータは多くはありませんが、スタチン剤に関する大規模比較臨床試験は、追跡期間が数年と短いために発癌への影響が見出されていない可能性があります。また、スタチン剤での動物実験の中には、ヒト用量のわずか数倍で発癌を認めているものもあり、スタチン剤によるヒトでの発癌の危険性を示唆しています。さらに日本人での研究によると、悪性リンパ性疾患患者では、癌のない人に比べてスタチン剤使用割合が有意に多かったという結果が報告されています。死因の第一位が癌である日本においては、スタチン剤の安易な使用を抑制するとともに、スタチン使用に先立って、潜在癌のスクリーニングが必要であると考えられます。

スタチン剤の発癌性を示唆している研究例

研究	対象と介入	発癌に関連した結果
CARE ¹⁴⁾ (大規模比較臨床試験)	米国、男女 21-75歳、5年 プラバスタチン 40mg/日	乳癌の発生数が、プラバスタチン群 12人と、プラセボ群 1人に対して有意に多かった。
PROSPER ¹⁵⁾ (大規模比較臨床試験)	スコットランド・アイルランド・オランダ、男女 70-82歳、3.2年 プラバスタチン 40mg/日	プラバスタチン群はプラセボ群に対して癌発生率が1.25だった。

Carcinogenicity of lipid-lowering drugs ¹⁶⁾ (動物実験)	ラット、マウス	例えばロバスタチンでは、ヒト用量の2-7倍量で肝癌発生、1-4倍量で肝癌、肺腺腫など発生。
リンパ性悪性腫瘍の危険因子に関する症例対照研究 ¹⁷⁾	リンパ性悪性腫瘍症例 221人、非癌患者対照例 883人	非癌患者対照例に比べて、リンパ性悪性腫瘍症例のほうが、スタチン剤使用頻度が有意に高かった。

参考文献

- 1) Verschuren WMM, Jacobs DR, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. *JAMA*. 1995; 274: 131-136.
- 2) 上島弘嗣. 1980年循環器疾患基礎調査の追跡研究(NIPPON DATA). 日本循環器管理研究協議会雑誌 1997; 31(3): 231-237.
- 3) Okamura T, Kadowaki T, et al. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population?. *J Intern Med* 2003; 253(2): 169-180.
- 4) Iso H, Naito Y, et al. Serum total cholesterol and mortality in a Japanese population. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(9): 961-969.
- 5) 白崎昭一郎. 老健法健診と死亡との関係-高コレステロールと肥満はよくないか-. 日本医事新報 1997; 3831: 41-48.
- 6) 入江ふじこ, 西連地利己, 他. 健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討. 日本公衆衛生雑誌 2001; 48(2): 95-108.
- 7) Schatz JI, Kamal M, et al., Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 351-355.
- 8) Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 1119-1123.
- 9) Matsuzaki M, Kita T., et al. 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)-. *Circ J* 2002; 66: 1087-1095.
- 10) Mabuchi H., Kita T., et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease-Secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial(J-LIT)-. *Circ J* 2002; 66: 1096-1100.
- 11) Shepherd J, Gobbe SM, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM*. 1995; 333(20): 1301-1307.
- 12) Sever PS, Dahlof B, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9364): 1149-1158.

- 13) Collins R, Armitage J, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2005-2016.
- 14) Sacks FM, Pfeffer MA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
- 15) Shepherd J, Blauw GJ, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9346): 1623-1630.
- 16) Thomas B. Newman, Stephen B. Hulley. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996; 275: 55-60.
- 17) 岩田洋, 松尾恵太郎, 他. HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) 服用とリンパ性悪性腫瘍発症に関する症例対照研究. *臨床血液* 2002; 43(8): 104.