

総説

ガイドライン批判（4）

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022

コレステロールは生命活動に必須 低いほうが危険

薬のチェック編集委員会

Web 資料

2026年7月10日

薬のチェック編集委員会



2012年



2006年



動脈硬化学会 GL = コレステロールガイドライン
学会の基準どおりでは長寿者が病人に

スタチン剤の典型的な6つの害
筋障害、認知症、糖尿病、感染症、がん、神経障害

2018年

2023年11月

110号FORUM

Q

家族性コレステロール血症の治療は必要か
薬のチェックの読者です。毎号、真に客観的かつ有益な情報ありがとうございます。
ところで、あるネットのニュース（2023年9月18日）で、香川県が、早期発見、早期治療、心筋梗塞などの病気の予防を目的とした、小学生対象の家族性コレステロール血症の検診を行っているとのこと、また静岡県の一部でも同様の検診が行なわれてい

A

ほとんどの場合、治療は不要

読売新聞 Online（2023/09/16 15:00）などで報道されているニュースのことかと推察します（<https://www.yomiuri.co.jp/medical/20230916-OYT1T50151/>）。

生まれつきコレステロールがたまりやすく心筋梗塞などのリスクが高まる「家族性高コレステロール血症

総説

シリーズ（その4） 身近な害反応から、害反応 - 処方カスケードへ

No122 2025/11

処方の多い薬剤による糖尿病

コレステロール低下剤（スタチン剤）と男性ホルモン遮断剤

薬のチェック編集委員会

スタチン剤による糖尿病

Web資料

薬のチェック編集委員会

2025/11/10

FORUM

このコーナーでは、本誌の記事内容に関する疑問・質問・突っ込み、あるいは読者の声などにお答えします。

スタチン不要論に抵抗あり

薬のチェック 109 号 P 104 に、「～ LDL も高い人の方が長生きです。(略) コレステロール低下剤は全て不要です」とありました。率直に、これには抵抗を感じます。抵抗感の最大の理由を考えると、私が経験した症例にあると思います(右の囲み記事)。

PAD の中でも、包括的高度慢性下肢虚血にあたり、年 25% ほどの死亡率や下肢切断率というデータが当てはまってしまった症例です。考察するに、指導してもコントロール困難な糖尿病、過去の喫煙歴などのリスクはあり、スタチンを投与していても防げなかった可能性は十分にあります。現状スタチンによる LDL コントロールの風潮もある程度商業的、利権的な思惑が絡んでのことだとも思います。

ただ、LDL が動脈硬化や粥腫形成に関わっていることは定説であり、ガイドラインでも糖尿病他特定のリスクがあれば LDL は 70 以下を目指す、という記載や調査結果を考えると、提示した症例の場合、数年前からスタチンを投与しておけば足趾切断、歩行不可能、

80 代男性、HbA1c 8 % 台の糖尿病、過去に喫煙歴あり、自宅内をごくゆっくり歩くのは可能。外出は介助無しには困難。現行の医療では糖尿病患者さんは LDL の数値を問わずスタチンは必須、という風潮のようだが、LDL 130-140 程度と極端な高値ではなく、ポリファーマシーも良くないと考え、スタチンは控えていた。外来で、冬場に足がしもやけになった、と聞いたが、目視はしないままユベラを処方(これは己の不明であったと思います)。春になっても治りが悪かったため確認したところ、末梢性動脈疾患(PAD)のため両足趾の色調は暗紫色で、数か所潰瘍化。

難治性であったため循環器内科へ紹介し、カテーテル治療も施行。完全開通には至らず ADL 低下のため往診となり、その後も足趾潰瘍は改善せず、足趾が 2 本黒色壊死になったため切断せざるを得なかった。最終的にはおそらく急性心筋梗塞で亡くなっています。

急死という転帰は防げたのではないかと考えてしまいます。については以下 3 点をお聞かせいただきたいと思います。(本誌読者の医師)

FORUM



Q1:スタチン不要と結論するからには、LDL 高値が、動脈硬化やそれによる PAD など血流不全の病態を悪化させないと言える根拠があるのでしょうか?

Q2: LDL が粥腫形成に関わるというのは確認された事実なのか、自分では調べきれなかったで、何か知見をお持ちであればお聞かせください。

Q3: 症例について、医師としてどのように思われますか?

A 1: コレステロールよりも高サイトカインと凝固異常の素因

110 号の FORUM 記事にも示したとおり、平均 400 もの総コレステロール値を下げて、頸動脈の肥厚を減らすことができていません。また、家族性高コレステロール血症の人は、コレステロール値が高値になるだけでなく、高サイトカイン血症や凝固異常を起こしやすいという素因も合わせてもっています(遺伝子座が同じエクソン上にある)ので、血管内に炎症をおこしやすく、血液が固まりやすく、心筋梗塞を起こしやすいのです。コレステロールそのものよりも他の 2 つが原因として重要です。

2024年3月 112号

参考: Okuyama H, Hamazaki T, Hama R et. Al. A Critical Review of the Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel 2017. Pharmacology. 2018;101(3-4):184-218 <https://karger.com/pha/article-pdf/101/3-4/184/3375076/000486374.pdf> (Free access)

A2: コレステロール原因説が「低下剤」普及に必須
1920 年代: もともと心筋梗塞などで死亡した人の動脈に粥状硬化があり、コレステロールの結晶が豊富にみられることから、コレステロールが溜まるのが原因で動脈硬化が起こるのではないかと考えられて、欧米では 1920 年代から高コレステロール食を動物に与えて動脈硬化を作る実験が盛んに行われました。マウスやラットではなかなか動脈硬化ができず、草食動物のウサギがよく使われました。コレステロールを 500 ~ 1000mg/dL、あるいは高たんぱく食も組み合わせると動脈硬化ができました。鶏を使った実験も盛んに行われ、正常では 205mg/dL 程度のところを約 10 倍の平均 2150mg/dL にして、できました。そうこうしているうちに、ウイルス感染させると、血中コレステロール値が高くなると同時に、動脈硬化ができやすいくともわかってきました。

1950 年代: コレステロールを低下させる薬剤の開発が米国を中心に盛んになり、1962 年に毒性データ陰

しが発覚して発売が中止になったトリパラノールの販売が開始されたのが 1959 年でしたから、コレステロール原因説はこのころには十分にいきわたっていました。

1960 年代：フラミンガム研究で心血管疾患とコレステロール高値の関係が指摘されました。その後長期に追跡したフラミンガム研究の結果や、ほとんどの観察研究では、コレステロール値が高い人のほうが長生きとのデータが積み重なっていくのですが、循環器疾患専門家やコレステロール低下剤開発企業から資金提供を受けた研究者らのバックアップのもと、ガイドラインの作成に、データを捻じ曲げて解釈することが横行し、「LDL が粥腫形成に関わる」との説が医師の間の常識のようになってきました。

PubMed を “cholesterol atherosclerosis (rabbits OR chickens OR rats) と検索して古い医学論文を引いてみてください。Free access の論文もあります。

また、Framingham study の結果のガイドラインでの捻じ曲げた解釈については、
LDL-C does not cause cardiovascular disease:
a comprehensive review of the current
literature Expert Rev Clin Pharmacol 2018
Oct;11(10):959-970. をご覧ください。
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30198808/>
(Free アクセス)

A 3：糖尿病の人の足趾がしもやけ様になるのは足壊疽の始まりで、このような状態になり始めたら、中枢側の動脈の閉塞状態を改善しない限り、末梢でいくら処置をしても治癒は期待できません。この症状があれば、下肢の動脈造影をして閉塞部位を特定して、バイパスをするなり、処置が必要です。

心臓にもおそらく狭窄部位があるでしょうから、そちらの検査も必要でしょう。「80 代男性で、HbA1c 8% 台の糖尿病、過去に喫煙歴あり、自宅内をごくゆっくり歩くのは可能。外出は介助無しには困難」という時点で、間欠性跛行もあったのでしょうか。下肢の動脈造影をして閉塞部位を特定してバイパス、冠動脈も造影してバイパスなどするつもりがあるかどうか、本人の意思も考慮しないといけないでしょうが。

この方の糖尿病の治療はどのようにされていたのでしょうか？ 基本的には、インスリンによる糖尿病のコントロールが最も重要で、コレステロール値はほとんど問題になりません。

患者さんに病識がなく、生きる意欲もなく、家族もあきらめている場合は、精査は困難かもしれませんが、少しでも積極的に活動を取り戻したいと思っておられるとすれば、「ごくゆっくり歩くのは可能だが外出は介助無しには困難」の時点で、PAD（末梢性動脈疾患）の可能性を考慮して、下肢の精査が必要であったのではと思います。（文責：浜六郎、本誌編集委員）

第2章

動脈硬化性疾患予防のための 包括的リスク評価

1 危険因子の評価

1.1 脂質異常症

① 脂質異常

BQ1 LDL コレステロールは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

LDL コレステロールの上昇は、将来の冠動脈疾患の発症や死亡を予測する。また、脳卒中のうち、脳梗塞に対しては正の、出血性脳卒中に対しては負の関係が示されているが、日本人において総コレステロールに比べて十分なエビデンスがあるとは言えない。

疫学調査結果

(エビデンスレベル：E-Ib)

主アウトカム

総死亡

1) Imamura T, Doi Y, Arima H, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. Stroke 2009;40:382-8.

卒中、冠
関連

示さず

2) Imano H, Noda H, Kitamura A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Prev Med 2011;52:381-6.

冠：関連

示さず

LDL最高値は最低値に対して総CHD 2.80、AMI 3.83、
非致死性CHD 4.07、致死性CHD 1.24 (0.44~3.47)

3) Noda H, Iso H, Frie F, et al. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. J Intern Med 2010;267:576-87.

冠死亡
関連

逆相関

4) Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, et al. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. [Atheroscler Thromb 2011; 18:89-98.

心筋梗塞
関連

示さず

5) Noda H, Iso H, Frie F, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. Circulation 2009;119:2136-45.

脳内出血
逆相関

逆相関

6) Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: the Suita study. Atherosclerosis 2009;203:587-92.

冠：関連
卒中：なし

示さず

AMIはLDL-C、非HDL-C正関連、脳卒中全タイプ無関連

米国フラミンガム研究をはじめ、欧米で行われた多くの疫学調査の結果と同様に日本人を対象とするコホート研究においても LDL コレステロール (LDL-C) の上昇に伴い冠動脈疾患の発症や死亡に対するハザード比は上昇することが確認されている¹⁻⁶⁾。CIRCSでは、LDL-Cが30 mg/dl上昇する毎のハザード比は男性で1.3倍、女性で1.25倍とリスクが増加することが示された²⁾。このように日本人でも LDL-C の上昇により冠動脈疾患の発症リスクが上昇することが明らかになった。なお吹田研究では、心筋梗塞発症リスクは、男性では LDL-C と正の関連の傾向を示し、女性では関連が認められないが、男女を合わせると LDL-C と正の関連をすることが示されている⁶⁾。また一生の間に冠動脈疾患を発症する確率（生涯リスク）は、男性では45歳の LDL-C 160 mg/dL 以上の群（LDL-C 高値群）で47.2%、LDL-C 160 mg/dL 未満の群（LDL-C 低値群）で13.7%、75歳の LDL-C 高値群で44.5%、LDL-C 低値群で10.7%と LDL-C 高値群と低値群で有意な差があったが、女性では、45歳の LDL-C 高値群で10.2%、LDL-C 低値群で7.1%、75歳の LDL-C 高値群で7.5%、LDL-C 低値群で6.4%であり、高値ではあるが有意な差はなかった⁷⁾。

引用文献 3 の要旨

3) Noda H, Iso H, Frie F, et al. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. J Intern Med 2010;267:576-87.

要旨

目的：本研究の目的は、LDLコレステロール値が低い集団において、LDLコレステロールが用量反応的に冠動脈疾患のリスクを高めるかどうかを検討することであった。

デザイン：日本における人口ベースの前向きコホート研究。

対象者と主な評価項目：脳卒中や冠動脈疾患の既往歴のない40歳から79歳までの男性30,802名と女性60,417名が、**1993年にベースラインリスク因子調査を完了した。2003年まで**系統的な死亡率監視が行われ、539件の冠動脈疾患による死亡が確認された。

結果：LDLコレステロールの平均値は、男性で110.5 mg dL(-1) (2.86 mmol L(-1))、女性で123.9 mg dL(-1) (3.20 mmol L(-1))でした。LDLコレステロールが140 mg dL(-1)以上 (3.62 mmol L(-1)以上)の男性は、LDLコレステロールが80 mg dL(-1)未満 (2.06 mmol L(-1)未満)の男性に比べて、年齢調整後の冠動脈疾患による死亡リスクが2倍高かったのに対し、女性ではそのような関連性は見られなかった。LDLコレステロールの最高カテゴリーと最低カテゴリーの多変量ハザード比は、男性で2.06 (95%信頼区間: 1.34～3.17)、女性で1.16 (0.64～2.12)であった。

結論：コレステロール値が低い集団において、LDLコレステロール濃度が高いことは、男性では冠動脈疾患による死亡リスクの増加と関連していたが、女性では関連していなかった。

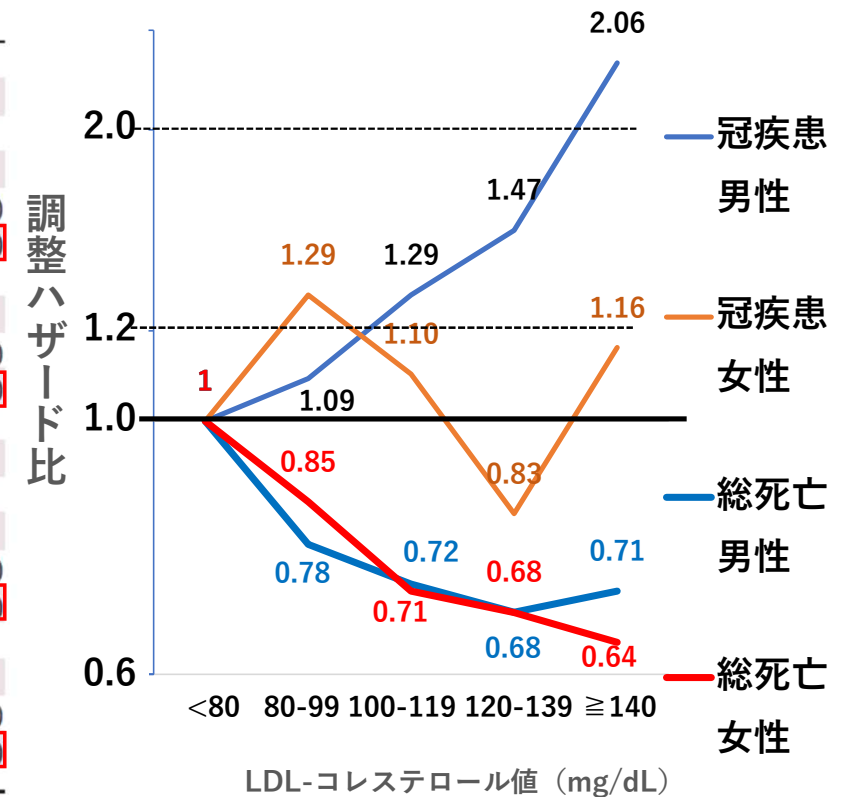
引用文献 3 の内容

3) Noda H, Iso H, frie F, et al. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. J In tern Med 2010;267:576-87.

Table 2 Gender-specific age-adjusted and multivariable hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95% CI) of mortality from coronary heart disease and all-causes according to LDL-cholesterol levels

	LDL-cholesterol, mg dL ⁻¹					HR per 1 SD increment
	<80	80–99	100–119	120–139	140+	
Men						
Person-years	44 532	67 098	79 049	58 858	49 213	298 750
Coronary heart disease						
No	35	56	74	62	68	295
Age-adjusted HR	1.0	0.99 (0.65–1.51)	1.11 (0.74–1.66)	1.28 (0.84–1.93)	1.78 (1.18–2.67)	1.24 (1.10–1.39)
Multivariable HR ^a	1.0	1.09 (0.71–1.68)	1.29 (0.85–1.95)	1.47 (0.95–2.26)	2.06 (1.34–3.17)	1.27 (1.13–1.43)
All-causes						
No	801	951	996	671	550	3969
Age-adjusted HR	1.0	0.73 (0.66–0.80)	0.65 (0.59–0.71)	0.60 (0.54–0.67)	0.63 (0.56–0.70)	0.84 (0.81–0.87)
Multivariable HR ^a	1.0	0.78 (0.71–0.86)	0.72 (0.66–0.80)	0.68 (0.61–0.75)	0.71 (0.64–0.80)	0.88 (0.85–0.91)
Women						
Person-years	40 539	97 681	146 571	142 469	172 472	599 731
Coronary heart disease						
No	13	40	56	47	88	244
Age-adjusted HR	1.0	1.15 (0.61–2.14)	0.97 (0.53–1.77)	0.74 (0.40–1.37)	1.10 (0.61–1.96)	1.07 (0.94–1.22)
Multivariable HR ^a	1.0	1.29 (0.69–2.43)	1.10 (0.60–2.03)	0.83 (0.44–1.55)	1.16 (0.64–2.12)	1.06 (0.93–1.21)
All-causes						
No	248	539	731	751	906	3175
Age-adjusted HR	1.0	0.81 (0.70–0.94)	0.67 (0.58–0.77)	0.63 (0.55–0.73)	0.60 (0.52–0.69)	0.88 (0.85–0.92)
Multivariable HR ^a	1.0	0.85 (0.73–0.99)	0.71 (0.61–0.82)	0.68 (0.58–0.78)	0.64 (0.55–0.73)	0.90 (0.86–0.93)

Potential confounding factors: blood pressure categories, anti-hypertensive medication use, diabetes mellitus, lipid medication use, body mass index, gamma-glutamyl transferase, smoking status, alcohol consumptions, kidney dysfunction and categories of HDL-cholesterol and triglycerides. 1SD of LDL-cholesterol was 32.5 mg dL⁻¹ (0.84 mmol L⁻¹). ^aHR (95% CI) adjusted for age and potential confounding factors.



引用文献5の要旨

5) Noda H, Iso H, Frie F, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009;119:2136-45.

要旨

背景：低密度リポタンパク質（LDL）コレステロール値の低さと脳実質内出血のリスクとの関連性を調べた研究は少ない。

方法と結果：1993年に茨城県健康調査の支援のもと、脳卒中や冠動脈疾患の既往歴のない40歳から79歳の男性30,802名と女性60,417名がベースラインリスク因子調査を完了した。2003年まで系統的な死亡監視が行われ、**264件の脳内出血による死亡**が確認された。LDLコレステロール値はフリーデワルド式を用いて計算した。

LDLコレステロール値が140mg/dL以上の人は、LDLコレステロール値が80mg/dL未満の人に比べて、性別と年齢を調整した脳内出血による死亡リスクが半分であった。心血管リスク因子で調整後、LDLコレステロール値が80 mg/dL未満の人と比較した多変量ハザード比は、LDLコレステロール値が80～99 mg/dLの人では0.65（95%信頼区間0.44～0.96）、100～119 mg/dLの人では0.48（0.32～0.71）、120～139 mg/dLの人では0.50（0.33～0.75）、140 mg/dL以上の人では0.45（0.30～0.69）であった。これらの逆相関は、高トリグリセリド血症の人を除外した後、時間依存性共変量を用いたCox比例ハザードモデルによる解析後、または競合リスクの潜在的な影響に対する感度分析後も、実質的に変化しなかった。

結論：LDLコレステロール値が低いと、脳実質内出血による死亡リスクが高まる。

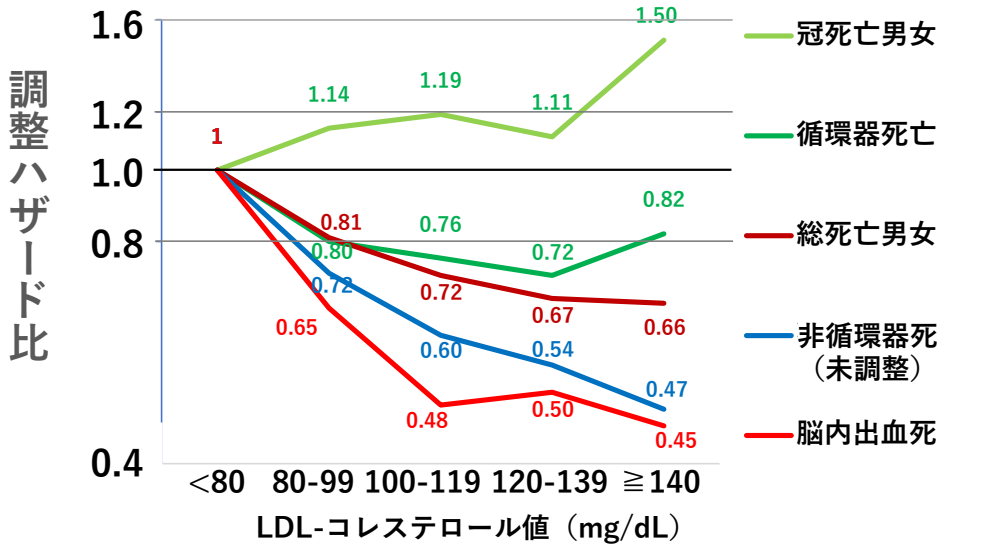
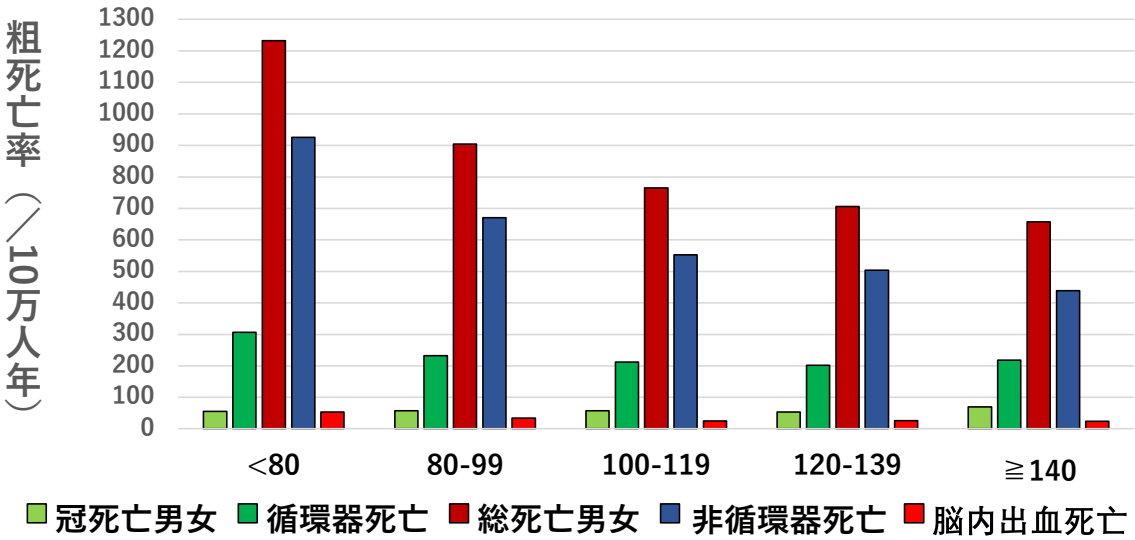
引用文献5の内容

Table 5. Crude Mortality Rate (per 100 000 Person-Years) and Multivariable HR and 95% CI of Intracerebral Hemorrhage and Other Cardiovascular Disease According to LDL Cholesterol Categories

	LDL Cholesterol Categories, mmol/L				
	<2.06	2.06–2.57	2.58–3.09	3.10–3.61	≥3.62
mmol/L					
mg/dL	<80	80-99	100-119	120-139	≥140
All-cause mortality					
No. of events	1049	1490	1727	1422	1456
Crude mortality rate	1233	904	765	706	657
Multivariable HR	1.0	0.81 (0.74–0.87)	0.72 (0.66–0.78)	0.67 (0.62–0.73)	0.66 (0.61–0.72)
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Total cardiovascular disease					
No. of events	261	384	478	407	484
Crude mortality rate	307	233	212	202	218
Multivariable HR	1.0	0.80 (0.68–0.94)	0.76 (0.65–0.89)	0.72 (0.62–0.85)	0.82 (0.70–0.96)
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.07
Total stroke					
No. of events	141	195	235	203	218
Crude mortality rate	166	118	104	101	98
Multivariable HR	1.0	0.73 (0.59–0.91)	0.67 (0.54–0.83)	0.65 (0.52–0.81)	0.67 (0.54–0.84)
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Hemorrhagic stroke					
No. of events	70	93	103	92	96
Crude mortality rate	82	56	46	46	43
Multivariable HR	1.0	0.70 (0.51–0.95)	0.56 (0.41–0.77)	0.54 (0.39–0.75)	0.51 (0.37–0.71)
P		0.02	<0.001	<0.001	<0.001
Subarachnoid hemorrhage					
No. of events	24	37	47	39	43
Crude mortality rate	28	22	21	19	19
Multivariable HR	1.0	0.79 (0.47–1.33)	0.73 (0.44–1.20)	0.64 (0.38–1.08)	0.62 (0.37–1.05)
P		0.38	0.22	0.10	0.07
Intracerebral hemorrhage					
No. of events	46	56	56	53	53
Crude mortality rate	54	34	25	26	24
Multivariable HR	1.0	0.65 (0.44–0.96)	0.48 (0.32–0.71)	0.50 (0.33–0.75)	0.45 (0.30–0.69)
P		0.03	<0.001	<0.001	<0.001
Ischemic stroke					
No. of events	71	102	132	111	122
Crude mortality rate	83	62	59	55	55
Multivariable HR	1.0	0.75 (0.55–1.02)	0.77 (0.58–1.04)	0.75 (0.55–1.02)	0.85 (0.62–1.15)
P		0.07	0.09	0.07	0.29
Coronary heart disease					
No. of events	48	96	130	109	156
Crude mortality rate	56	58	58	54	70
Multivariable HR	1.0	1.14 (0.81–1.62)	1.19 (0.85–1.67)	1.11 (0.78–1.57)	1.50 (1.07–2.10)
P		0.45	0.31	0.57	0.02
Intracerebral hemorrhage and coronary heart disease					
No. of events	94	152	186	162	209
Crude mortality rate	110	92	82	80	94
Multivariable HR	1.0	0.90 (0.70–1.17)	0.84 (0.65–1.08)	0.81 (0.62–1.05)	0.97 (0.75–1.26)
P		0.43	0.17	0.11	0.83

Crude mortality rate was described as number of deaths per 100 000 person-years.
Multivariable HR (95% CI) was adjusted for age, sex, and other cardiovascular risk factors. For cause-specific analyses, persons who died of other causes were treated as censored.

5) Noda H, Iso H, frie F, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. Circulation 2009;119:2136-45.



BQ2 総コレステロールは日本人の動脈硬化性疾患の発症・死亡を予測するか？

総コレステロールの上昇は、将来の冠動脈疾患の発症や死亡を予測する。脳卒中に関しては、多くの研究に共通して、脳梗塞に対しては正の、出血性脳卒中に対しては負の関係が示されており、脳卒中の発症や死亡を予測する。

(エビデンスレベル：E-1a)

前述の LDL-C と同様、わが国の数多くのコホート研究により、TC の上昇に伴い冠動脈疾患発症率・死亡率が上昇することが報告されてきた¹⁵⁻²¹⁾。NIPPON DATA80 では、24年間の追跡から、TC 220 mg/dL 以上の冠動脈疾患死亡のハザード比は、220 mg/dL 未満の群に比べ1.55倍、集団寄与危険割合 (PAF) は18.2%であった¹⁹⁾。この基準を TC 240 mg/dL とした場合には、ハザード比は1.79倍と高くなるものの、PAF は11.9%に低下した。TC と冠動脈疾患の発症率・死亡率との関連はほぼ直線的であったが、多くの研究において、TC 220 mg/dL 周辺から統計学的に有意なリスクの上昇が観察されていた。TC と冠動脈疾患死亡リスクとの関係は男女ともに認められたが、65歳以上の高齢者ではその関連が弱まる²²⁾。

脳卒中に関しては、脳梗塞と出血性脳卒中（主に脳内出血）により、TC とハザード比との関連が異なる。出血性脳卒中・脳内出血に対しては、TC の低値で発症リスクが増加するのに対し²²⁻²⁴⁾、脳梗塞

では冠動脈疾患と同様、TC 高値によりリスクの上昇が認められた^{25, 26)}。

EPOCH-JAPAN では、冠動脈疾患死亡に対して血圧と TC との相乗作用が示された²⁷⁾。収縮期血圧 160 mmHg 以上と TC 220 mg/dL 以上が重複すると、血圧 120 mmHg 未満、かつ TC 180 mg/dL 未満の群に比べて冠動脈疾患死亡の調整済みハザード比は4.4倍に増加した。一方、脳内出血による死亡は、高血圧治療ガイドライン2019 (JSH2019) の正常血圧及び正常高値血圧の範囲であっても TC 220 mg/dL 以上の群で低かった。さらに、TC 220 mg/dL 以上の群の35歳時点での冠動脈疾患死亡の生涯リスク (LTR) は、II 度及び III 度高血圧で、男性7.73%、女性5.77%であり、TC 220 mg/dL 未満より 2 %増えるが、正常血圧と正常高値血圧の群では、TC 220 mg/dL 以上群と TC 220 mg/dL 未満群の LTR の絶対値の差は、男性で0.25%、女性で0.01%であった。すなわち、高 TC による冠動脈疾患死亡率の生涯リスクの上昇は、高血圧群で明瞭であった²⁸⁾。

PAF:集団寄与危険割合

総死亡

表示なし

15) Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up. Hiroshima/Nagasaki study. Jpn Circ J 1990;54:414-21. **TC上昇とIS,HS減少が逆相関,AMI無相関**

表示なし

16) Konishi M, Iso H, Iida M. et al. Trends for coronary heart disease and its risk factors in Japan: epidemiologic and pathologic studies. Jpn Circ J 1990: 54: 428-35. **都会はTCはCHD死と正関連、農村では無関係**

相関ただし
肝臓死除外

17) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or causespecific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. Atherosclerosis 2007;190:216-23.

表示なし

18) Tanabe N, Iso H, Okada K et al. Serum total and non-highdensity lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC-. Circ J 2010;74:1346-56. **非HDL-CがTCよりAMI罹患とより正関連**

表示なし

19) Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, et al. Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. Jpn Circ J 1998;62:7-14. **TCは急性心筋梗塞 (AMI) と正関連**

表示なし

20) Kitamura A, Iso H, Naito Y. et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. Circulation 1994;89:2533-9. **低TC値者ではHDL-Cは冠疾患発症と逆関連**

表示なし

21) Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, et al. Risk of hyper-cholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study. J Atheroscler Thromb 2015;22: 95-107. doi: 10.5551/jat.25908. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25185893 **TCはCVD,CHD,心死(CHD+HF)と正**

表示なし

22) Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, et al. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65,594 individuals from 10 cohort studies in Japan. J Am Heart Assoc 2012;1:e001974. **TC:脳出血/全脳卒中逆関連,脳梗塞無関係**

心筋梗塞:女高齢が
無関係以外正関連

23) Okumura K, Iseki K, Wakugami K, et al. Low serum cholesterol as a risk factor for hemorrhagic stroke in men: a community-based mass screening in Okinawa, Japan. Jpn Circ J 1999;63:53-8. **TC:脳出血と逆関連**

表示なし

24) Cui R, Iso H, Toyoshima H, et al. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. Atherosclerosis 2007;194:415-20. **TC:脳出血逆関連,心筋梗塞正関連**

症例対照研究
表示なし

25) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. Stroke 2000;31:2616-22. **低TC:心原性塞栓性梗塞のリスク因子**

表示なし

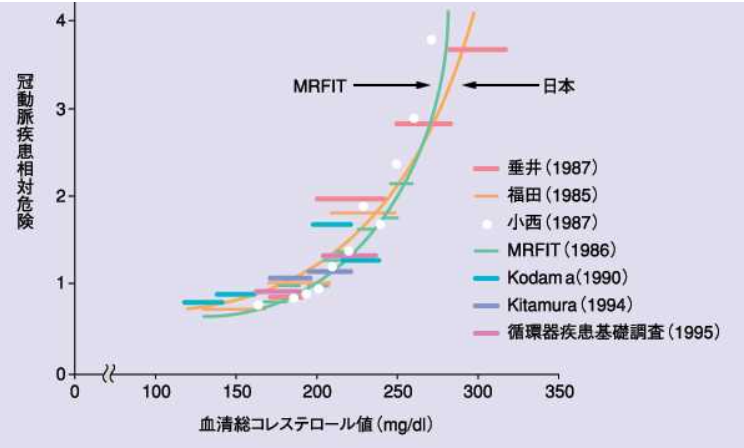
26) Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. Atherosclerosis 2012 ;22 1:565-9. **高TC:男性脳梗塞のリスク因子**

表示なし

総死亡-全生存の重要性

■図2 血清総コレステロール値と冠動脈疾患相対危険との関連
—日本および米国の成績の対比—

高いと危険と思わせるには？



Check-up your medicine

薬のチェックは命のチェック
to save your life.

コレステロール

高めは病気ではない
下げるとガンも死亡も増える
低下剤の歴史は薬害の連続

糖尿病 排尿障害・勃起障害——木元 康介

みんなのやさしい生命倫理——谷田 恵俊
医療とだいこん——春本 幸子
ワシントンDC報告——天野 淑子
新薬承認のカラクリ

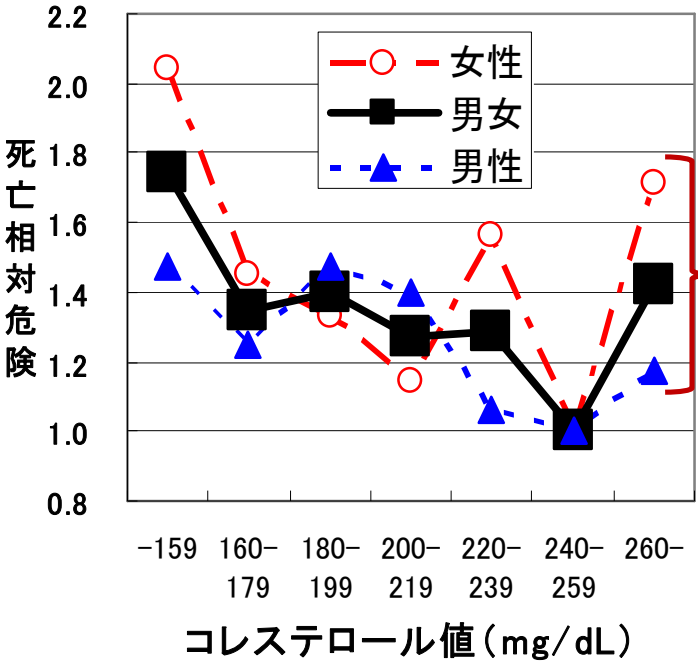
【No.2】
O-157

最も元気で
長生きの人が
高脂血症
=病気??

文献17の元データは、これ

肝臓死は、肝障害のためにコレステロールが低下しているからと、
全期間の肝臓死を除外し、最初の5年間の総死亡を除外したら、
最低値グループの死亡HRは1.05と消失

本当は 図3-7
コレステロールと死亡危険 (NIPPON研究)
240～260の人が一番長生き



家族性高コレステロール血症
ごく少数

高コレステロール血症の
遺伝子と、凝固因子、
TNF- α 遺伝子が、
同じエクソンに配置
されていて連動している。

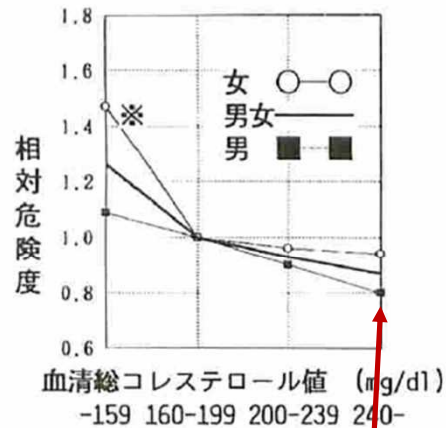
心筋梗塞が多いのは、
高コレステロールの
ためではなく、
凝固因子とTNF- α
高値のため！！！！

アフェレーシスのみ
効果がある。
薬物療法は無効

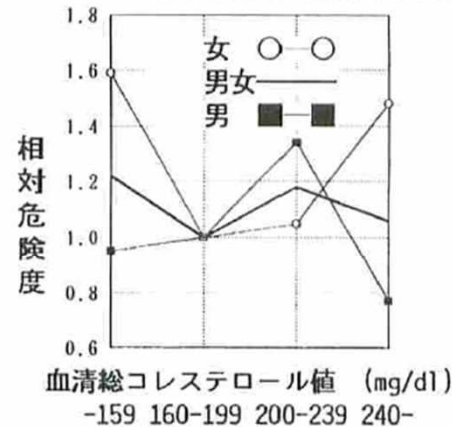
TIP誌1999年6月号より

図3 血清総コレステロール値と日本人の死因
(1980年循環器疾患基礎調査) 追跡調査報告書 (1995年3月) より改変)

3-1 全死因



3-2 循環器疾患死 (50-74 歳日本人の死因の30%)

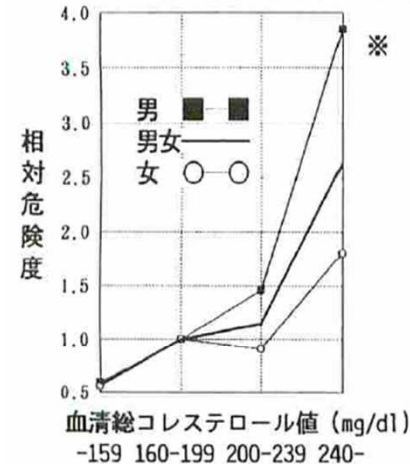


★コレステロール値が高い程、死亡の危険が少ない傾向あり。循環器死亡との関連は不明瞭。
 ☆もとのデータは、血清総コレステロール値 160-179 mg/dlの危険を 1.00 とした時の相対危険度であるが、pooled data に合わせるため、160-179 群と180-199 群の幾何平均値を160-199 mg/dl 群の値とし、200-219 と220-239 の幾何平均値を200-239 mg/dl 群の値に、240-259 群と 260以上群の幾何平均値を 240 mg/dl以上群の値とした。160-199 mg/dl 群の危険を 1.00 とした各群の相対危険度を計算して示した。
 ☆男女合計群は、男女それぞれの値の幾何平均値を用いた。

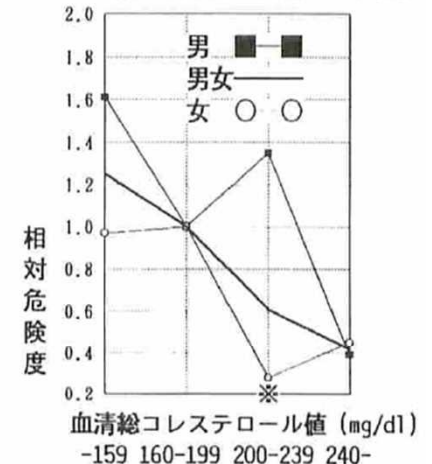
240mg/dL以上を併合すると
 相対リスクは低下
 260以上の寄与度は小さい



3-3 虚血性心疾患死 (50-74 歳の日本人の死因の8%)

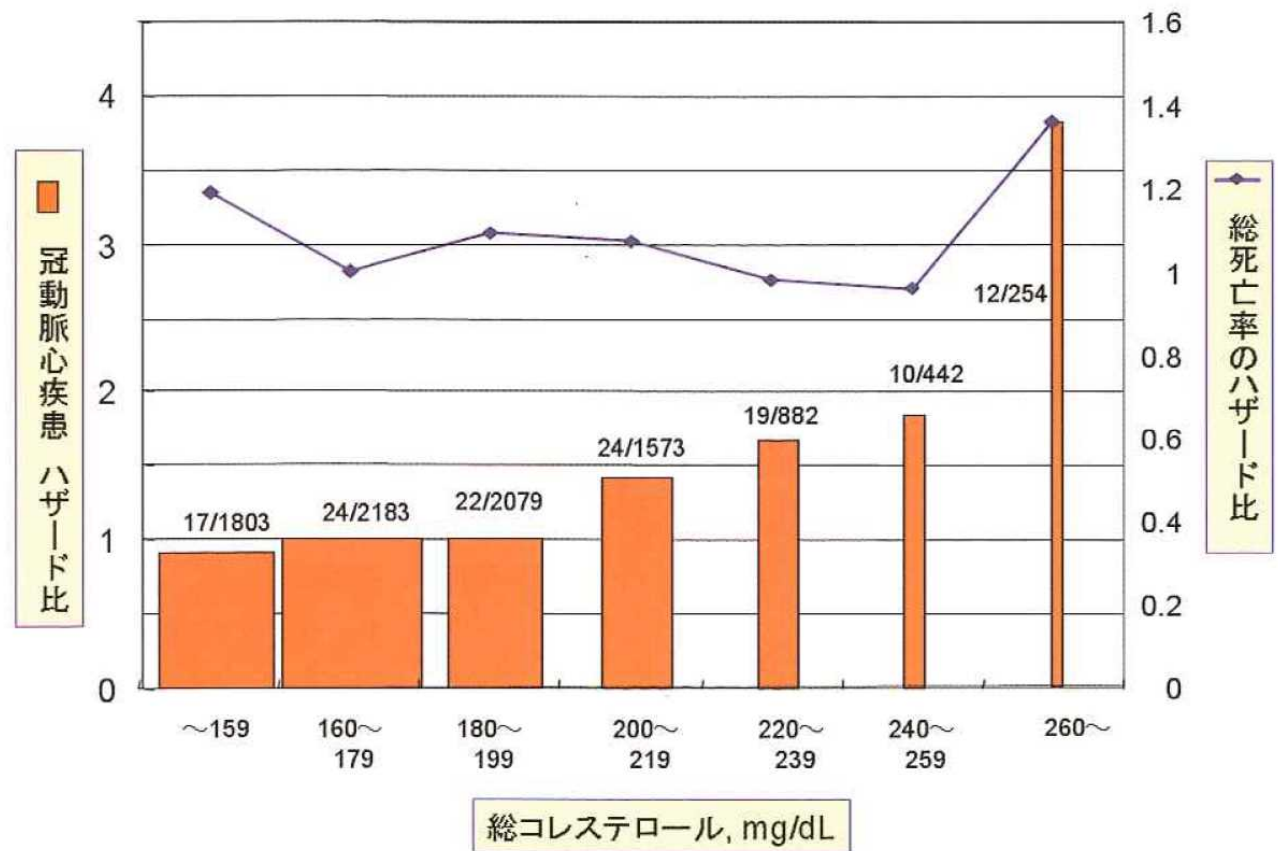
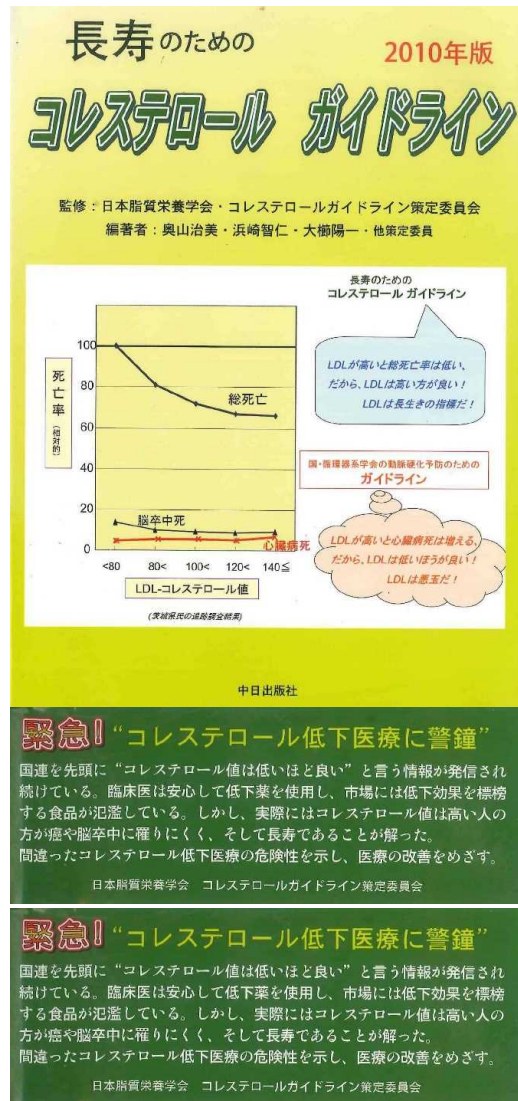


3-4 悪性腫瘍死 (50-74 歳の日本人の死因の44%)



☆血清総コレステロール値160-199 mg/dl の危険度を 1.00 とした時の相対危険度
 ☆男女合計群は、男女それぞれの値の幾何平均を用いた。
 ※95%信頼区間の下限が1.00超、または95%信頼区間の上限が 1.00 未満
 ★図3-1-4 のデータは、追跡開始5年以降14年までの死亡についての集計結果であるが、追跡開始後14年間全体の死因で集計した場合も基本的には変わらなかったとされている。
 ★全死亡の8%、循環器死亡の27%を占めるに過ぎない虚血性心疾患死のみが、コレステロール値との関連が明瞭。循環器死亡全体では関連は明瞭ではない。
 ★悪性腫瘍をはじめ他疾患では逆の関連があり、日本人は全死因で見ると、男女ともコレステロール値が高い人ほど死亡の危険が少ないという結果となった。

図38 男女9,216名(30歳以上)を17.3年間追跡—NIPPON DATA 80



(Okamura, T., Tanaka, H. et al. 2007)のデータに基づき作図。カラムの上の数値は心疾患死亡数/対象者数。総死亡率の基準値を160-179mg/dLとすると、~159群と260~群で有意。死亡率に対する正確な数値は、原報参照。

Nago論文より

Table 4b. Total cholesterol and mortality (excluding deaths within the first 5 years of follow-up)

		Total cholesterol level (mmol/L)			
		<4.14	4.14–5.16	5.17–6.20	≥6.21
		Hazard ratio (95% CI)			
Men					
Total mortality					
Crude	1.43 (1.16–1.79)	1	1.01 (0.80–1.27)	0.91 (0.60–1.40)	
Age-adjusted	1.47 (1.18–1.83)	1	1.07 (0.85–1.35)	1.24 (0.81–1.89)	
Multivariate-adjusted ^a	1.39 (1.10–1.74)	1	1.07 (0.84–1.37)	1.33 (0.87–2.05)	
Excluding deaths due to liver disease					
Crude	1.33 (1.06–1.68)	1	1.03 (0.82–1.30)	0.94 (0.62–1.44)	
Age-adjusted	1.36 (1.08–1.71)	1	1.09 (0.87–1.38)	1.28 (0.84–1.97)	
Multivariate-adjusted ^a	1.27 (1.00–1.62)	1	1.11 (0.87–1.41)	1.39 (0.90–2.14)	
Women					
Total mortality					
Crude	0.82 (0.57–1.20)	1	0.99 (0.77–1.29)	1.14 (0.80–1.63)	
Age-adjusted	1.37 (0.94–2.00)	1	0.86 (0.66–1.11)	0.99 (0.70–1.43)	
Multivariate-adjusted ^a	1.24 (0.82–1.88)	1	0.92 (0.70–1.22)	1.11 (0.76–1.61)	
Excluding deaths due to liver disease					
Crude	0.80 (0.55–1.18)	1	0.99 (0.76–1.30)	1.15 (0.80–1.65)	
Age-adjusted	1.34 (0.91–1.98)	1	0.86 (0.66–1.12)	0.91 (0.66–1.26)	
Multivariate-adjusted ^a	1.20 (0.79–1.84)	1	0.92 (0.70–1.23)	0.93 (0.66–1.31)	

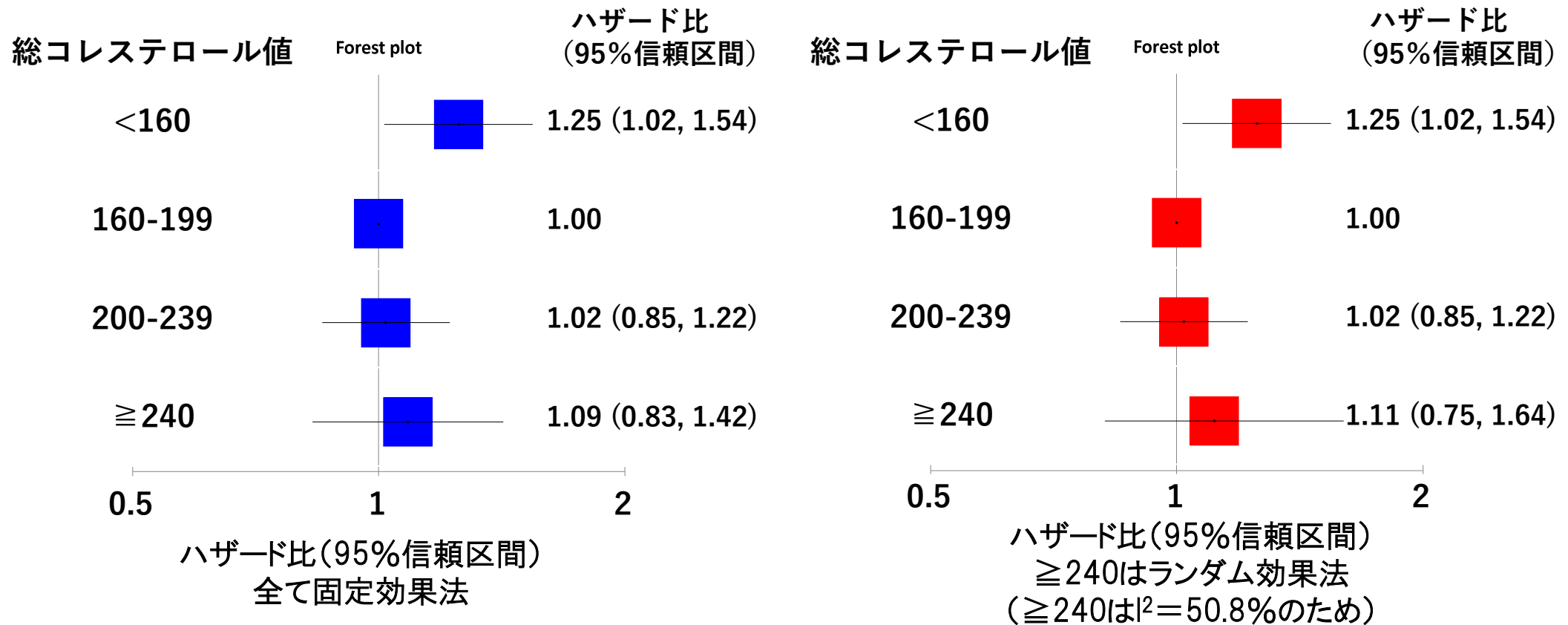
^aCox proportional hazards model adjusted for age, systolic blood pressure, high-density lipoprotein cholesterol, smoking, drinking, and body mass index.

Table 4c. Total cholesterol and mortality (excluding participants with a history of cancer, stroke, or myocardial infarction)

		Total cholesterol levels (mmol/L)			
		<4.14	4.14–5.16	5.17–6.20	≥6.21
		Hazard ratio (95% CI)			
Men					
Total mortality					
Crude	1.49 (1.21–1.83)	1	0.96 (0.76–1.19)	0.87 (0.60–1.27)	
Age-adjusted	1.48 (1.21–1.82)	1	1.02 (0.81–1.27)	1.06 (0.73–1.55)	
Multivariate-adjusted ^a	1.38 (1.12–1.71)	1	1.08 (0.86–1.36)	1.25 (0.83–1.87)	
Excluding deaths due to liver disease					
Crude	1.39 (1.12–1.72)	1	0.98 (0.78–1.23)	0.91 (0.62–1.33)	
Age-adjusted	1.38 (1.13–1.71)	1	1.04 (0.83–1.31)	1.11 (0.76–1.62)	
Multivariate-adjusted ^a	1.29 (1.03–1.60)	1	1.10 (0.88–1.39)	1.30 (0.87–1.94)	
Women					
Total mortality					
Crude	0.77 (0.53–1.12)	1	1.16 (0.92–1.47)	1.09 (0.78–1.53)	
Age-adjusted	1.29 (0.89–1.88)	1	0.96 (0.76–1.22)	0.90 (0.64–1.26)	
Multivariate-adjusted ^a	1.28 (0.88–1.89)	1	0.99 (0.78–1.27)	0.90 (0.63–1.30)	
Excluding deaths due to liver disease					
Crude	0.78 (0.53–1.14)	1	1.15 (0.90–1.47)	1.08 (0.77–1.53)	
Age-adjusted	1.30 (0.89–1.91)	1	0.95 (0.75–1.22)	0.89 (0.63–1.26)	
Multivariate-adjusted ^a	1.29 (0.88–1.91)	1	0.99 (0.77–1.27)	0.90 (0.62–1.30)	

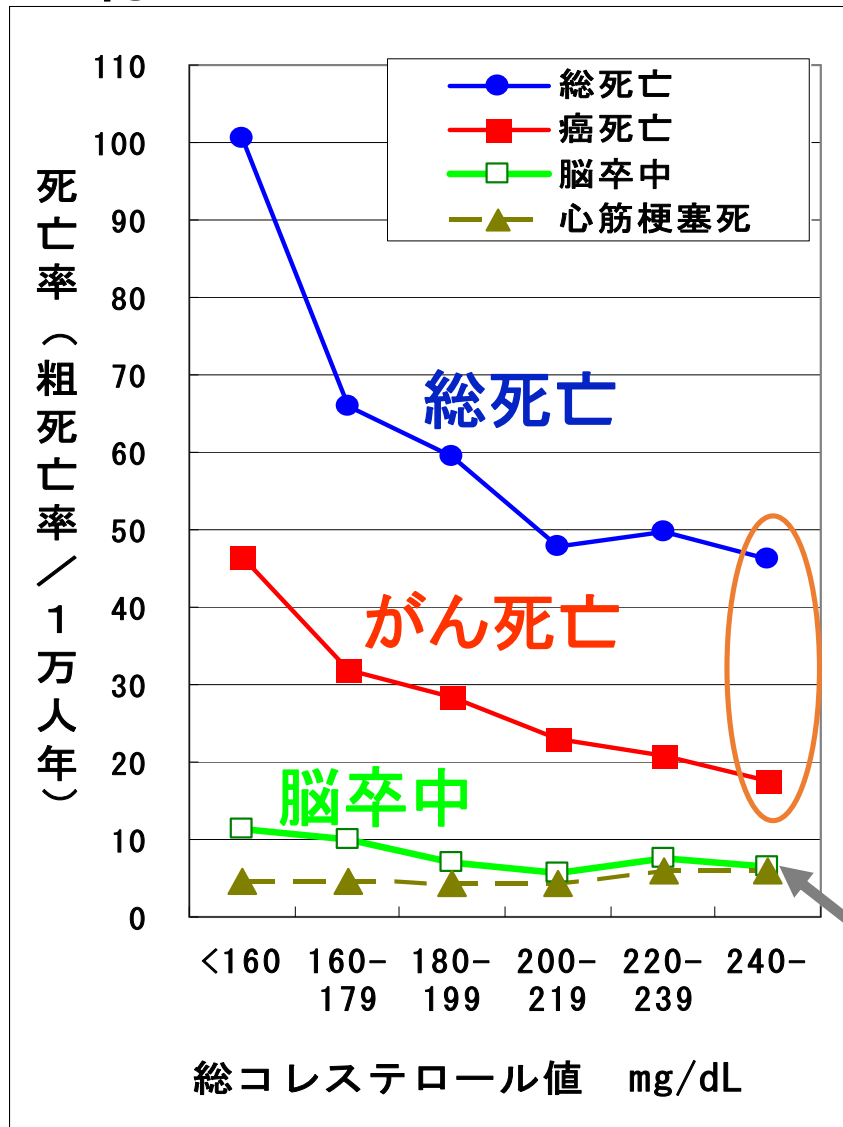
^aCox proportional hazards model adjusted for age, systolic blood pressure, high-density lipoprotein cholesterol, smoking, drinking, and body mass index.

Nagoら調査の総コレステロール値別総死亡危険度（肝疾患死、5年以内死亡を除外、男女をメタ解析）



肝疾患死と5年以内死亡を除外してもなお、総コレステロール値が160未満の低コレステロール値の人の総死亡リスク増加が認められる。240以上群の総死亡増加は認められない。なお、総コレステロール値が240未満群では、男女の総死亡危険度の違いはない ($I^2 \leq 4\%$) が、240以上では、 $I^2 = 50.8\%$ と異質であった。

元々は総コレステロールでみていた



コレステロールが高い
方がよいのは、
がん死が減るから！

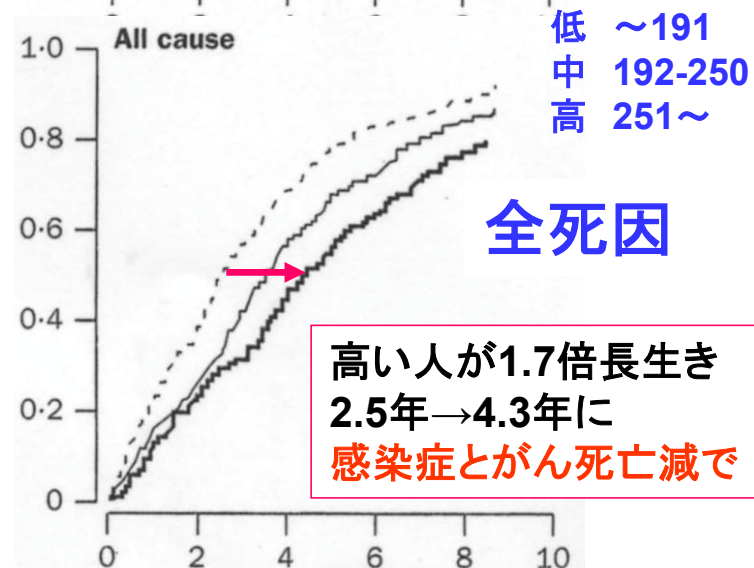
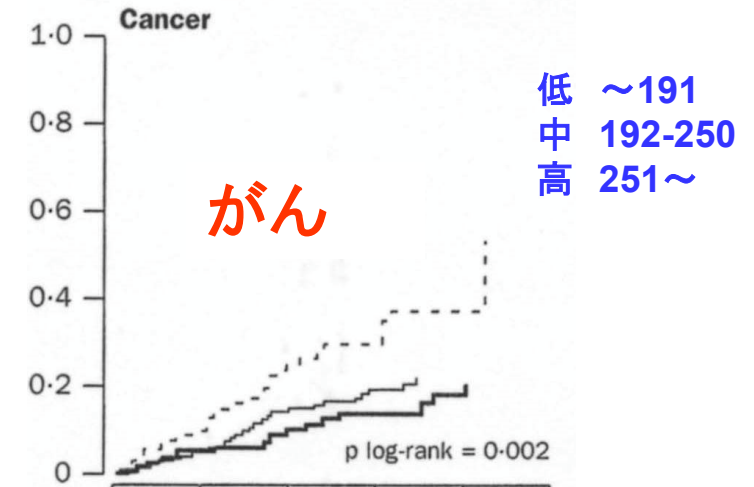
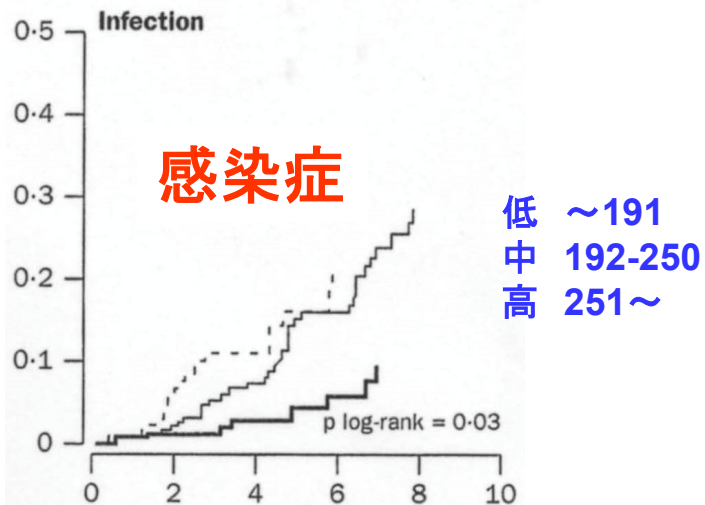
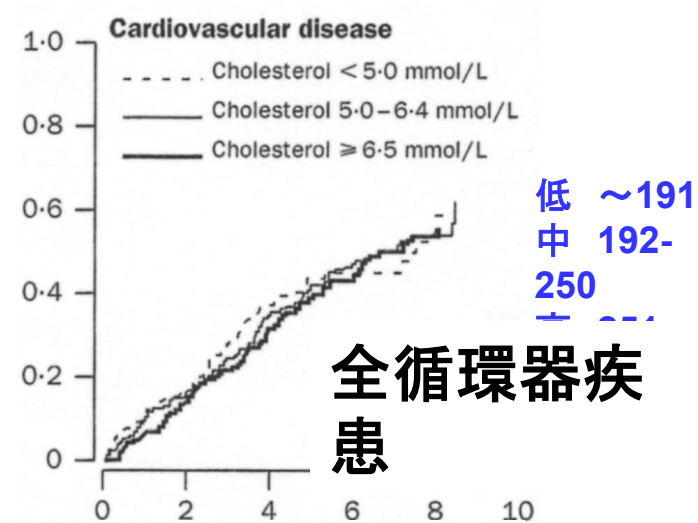
・ 総コレステロール値
**240以上が
総死亡,がん死亡とも
最低**

・ 茨城県老健法基本健康診査受診、40-79歳男
3.3万、女6.4万計9.7万人;5.2年間追跡データ
(入江ら、日本公衛誌48: 95-108,2001)より

心筋梗塞死亡

超高齢者における総コレステロール値と死亡

オランダ, 平均89才 (85-103才) (Lancet 350, 1119-23, 1997)



10) Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al BMJ Open 2016;6: e010401. doi:10.1136/ bmjopen-2015-010401

**2016年6～10月の5 か月間連続でBMJ Openで
最もよく読まれた論文。その後5 か月間2位を続ける**

**BMJ Open Lack of an association or an inverse
association between low-density-
lipoprotein cholesterol and mortality
in the elderly: a systematic review**

Uffe Ravnskov,¹ David M Diamond,² Rokura Hama,³ Tomohito Hamazaki,⁴
Björn Hammarskjöld,⁵ Niamh Hynes,⁶ Malcolm Kendrick,⁷ Peter H Langsjoen,⁸
Aseem Malhotra,⁹ Luca Mascitelli,¹⁰ Kilmer S McCully,¹¹ Yoichi Ogushi,¹²
Harumi Okuyama,¹³ Paul J Rosch,¹⁴ Tore Schersten,¹⁵ Sherif Sultan,⁶
Ralf Sundberg¹⁶

19論文から30の集団をまとめた

**92%の集団で有意な逆相関：すなわち,LDLコレステロールが
高いほど、総死亡の危険度が低い = 長生き
コレステロール低下剤を使用する必要性は全くない**

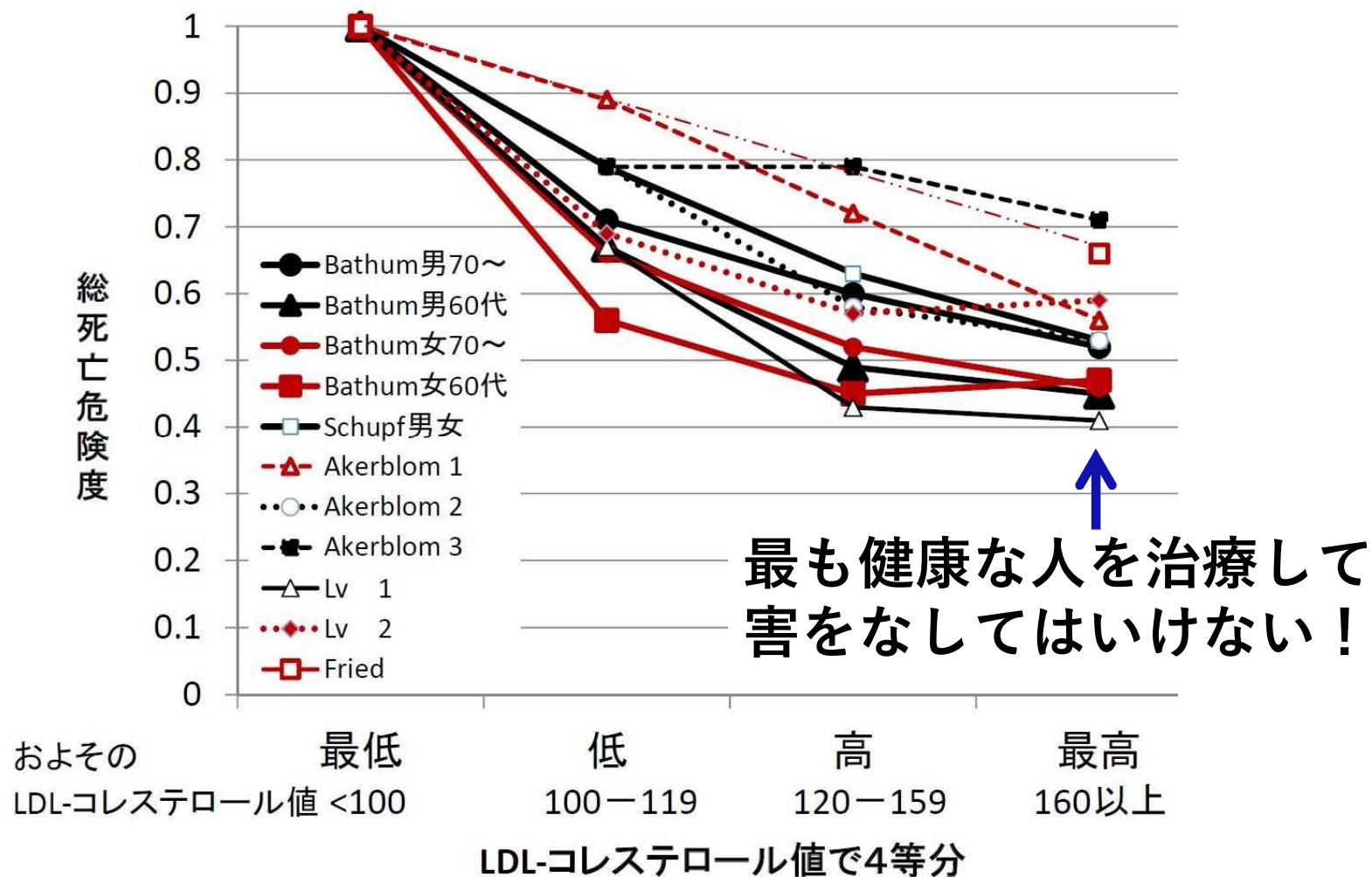
review. *BMJ Open* 2016;6:
e010401. doi:10.1136/bmjopen-2015-010401

cholesterol, is associated with mortality in the elderly,
we decided to investigate this issue

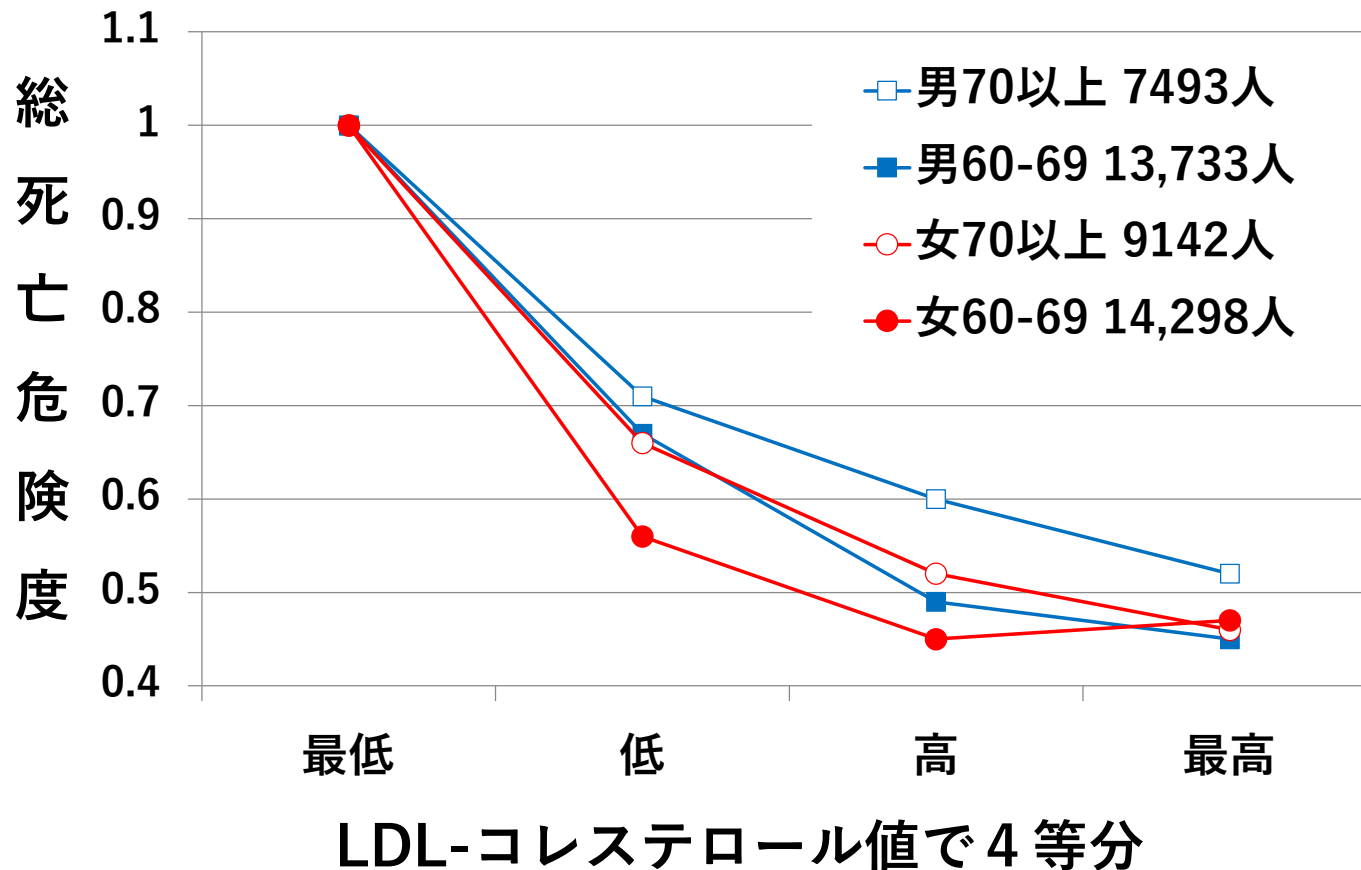
elderly people.

コレステロール値は高いほど長生き（特に60歳以上） LDL-コレステロールでも

10) Ravnskov U, Diamond DM, Hama R et al BMJ Open. 2016 Jun 12;6(6):e010401 より.



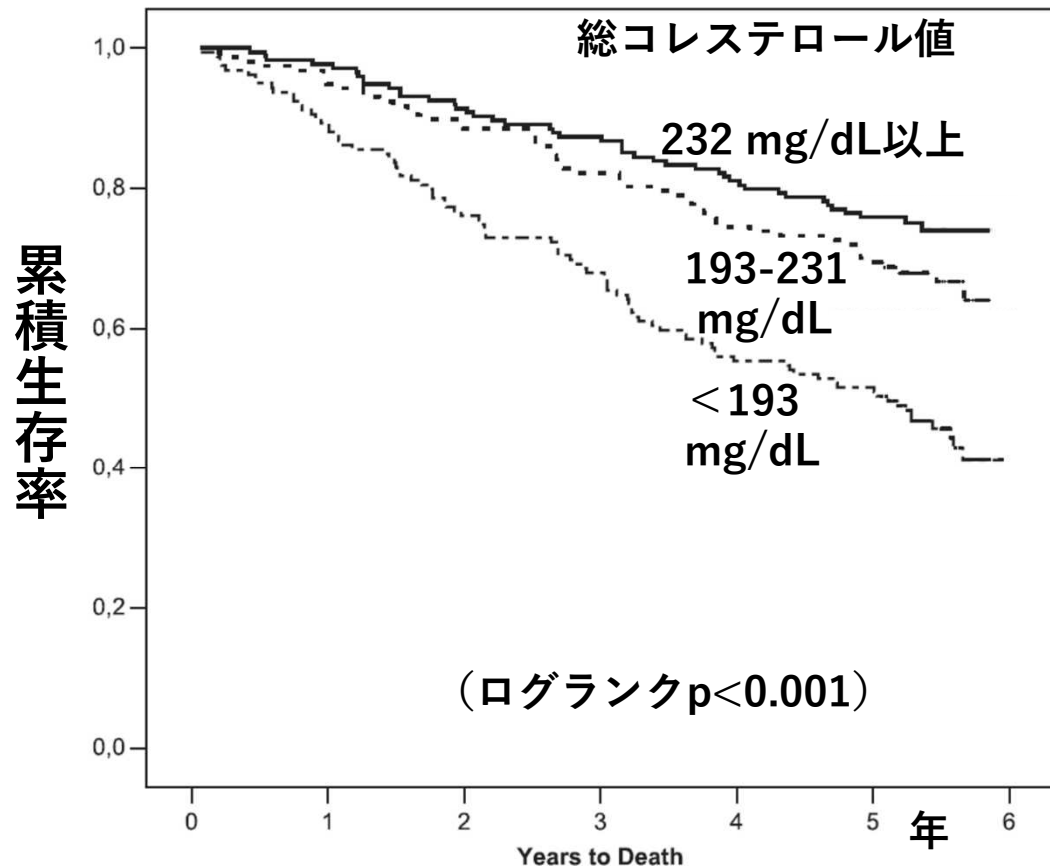
全調査のなかで、最大集団で、典型的な調査
60歳以上の高齢者では、LDL-コレステロール
(いわゆる悪玉コレステロール) が高いほど長生き



LDL-コレステロール
こそ善玉コレステロール

文献10)中、最大規模のコ
ホート研究
Bathum L et al.
Scand J Prim Health Care
2013;31:172-80
のデータより浜作図.

血清総コレステロール値とカプラン・マイヤー生存解析



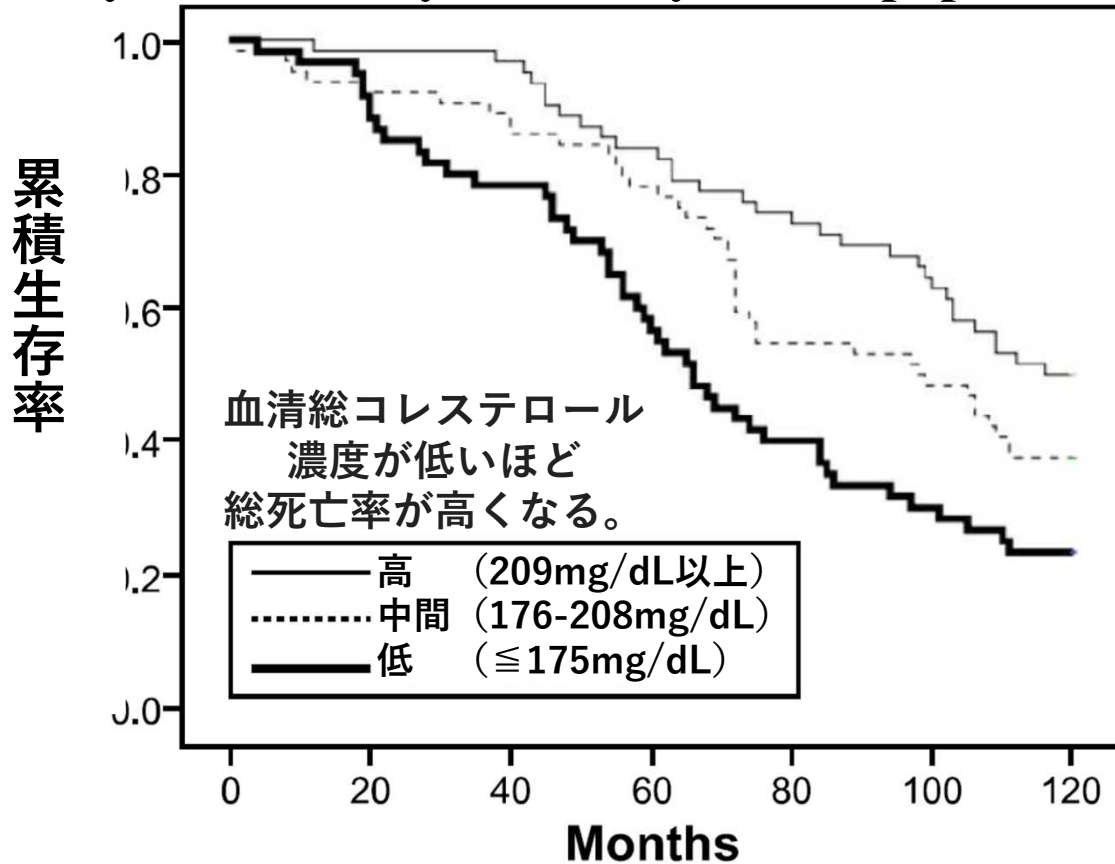
目的： 75歳以上の高齢者における血清総コレステロール値と全死因死亡率との関連性を調査する。デザイン：6年間の追跡調査を含む前向きコホート研究。

設定と対象： フィンランドのクオピオに住む 75 歳以上の全住民から無作為抽出したサンプル (n = 700)。施設に入居している参加者、脂質修飾剤を使用している参加者、血圧とコレステロール値のデータが欠落している参加者を除外した後、最終的な研究対象集団は、臨床検査を受けた在宅高齢者 490 人となった。Cox 比例ハザード モデルと傾向スコア (PS) 法を使用した。主な評価指標。全死因死亡率。結果。年齢と性別で調整した分析では、S-TC が 6 mmol/l 以上である参加者は、S-TC が 5 mmol/l 未満の参加者と比較して、死亡リスクが最も低かった (ハザード比、HR = 0.48、95% CI 0.33-0.70)。S-TC が 1 mmol 増加した場合の死亡の HR は 0.78 であった。多変量解析では、S-TC が 1 mmol 増加すると死亡の HR は 0.82 となり、S-TC < 5 mmol/l を基準とした場合、S-TC ≥ 6 mmol/l の死亡の HR は 0.59 (95% CI 0.39-0.89)、S-TC 5.0-5.9 mmol/l の死亡の HR は 0.62 (95% CI 0.42-0.93) であった。S-TC < 5 mmol/l を基準とした PS 調整モデルでは、S-TC ≥ 6 mmol/l の死亡の HR は 0.42

(95% CI 0.28-0.62)、S-TC 5.0-5.9 mmol/l の死亡の HR は 0.57

(95% CI 0.38-0.84) であった。結論。血清総コレステロール値が低い参加者は、併存疾患や健康状態に関わらず、コレステロール値が高い参加者よりも生存率が低いようだ。

Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population



14) Takata Y, Ansai T, Soh I et al. Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. Clin Interv Aging. 2014 Feb 13;9:293-300. doi: 10.2147/CIA.S53754. eCollection 2014. PMID: 24611005

高齢者（特に超高齢者）における総コレステロール（TC）と全死因死亡率との関連性についてはほとんど知られていない。本研究では、超高齢者（85歳）207名を対象に、TCと全死因死亡率との関連性を検討した。2003年に、ベースラインの血液検査、血圧（BP）および体格指数（BMI）の測定、生活習慣に関する質問票への回答を参加者に実施した。その後10年間、参加者を追跡調査した。2013年時点で、2003年の参加者207名のうち、70名が生存、120名が死亡、17名が追跡不能となった。TC値は、高TC（ ≥ 209 mg/dL）、中TC（176-208 mg/dL）、低TC（ ≤ 175 mg/dL）のカテゴリーに分類した。カプラン・マイヤー法では、高TC群と中TC群の参加者は低TC群の参加者よりも長く生存したことがわかりました。高TC群の男性は低TC群の男性よりも長く生存しましたが、女性では同様の差は見られませんでした。性別、喫煙、飲酒、脳卒中または心疾患の既往歴、血清アルブミン濃度、BMI、収縮期血圧で調整した多変量Cox比例ハザード回帰モデルでは、低TC群の総死亡率は高TC群の1.7倍であることが明らかになりました。同じ因子で調整した死亡率は、血清TC濃度が1 mg/dL増加するごとに0.9%減少し、血清（低密度リポタンパク質）LDLコレステロール（LDL-C）濃度が1 mg/dL増加するごとに0.8%減少しました。私たちの結果は、地域在住の超高齢者集団において、血清TC濃度が低いほど全死因死亡率が高くなるという関連性を示しています。様々な交絡因子を調整した後、総コレステロール（TC）濃度とLDLコレステロール（LDL-C）濃度の上昇に伴い死亡率は低下した。これらの結果は、低TC値と低LDL-C値が超高齢者における高死亡率の独立した予測因子である可能性を示唆している。

16) Kawamoto R, Kikuchi A, Akase T et al. Low density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality rate: findings from a study on Japanese community-dwelling persons. Lipids Health Dis. 2021 Sep 12;20(1):105. doi: 10.1186/s12944-021-01533-6. PMID: 34511127

背景：低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）は、加齢に伴う健康転帰に独立して影響を与え、心血管疾患（CVD）において重要な役割を果たします。しかし、全死因死亡率に関する予測データは限られており、特に日本人集団においてはその傾向が顕著です。本研究では、7年または10年間の追跡調査に基づき、LDL-Cが生存予後と関連しているかどうかを検討しました。

方法：参加者は、2002年（第1コホート）および2014年（第2コホート）に実施された野村コホート研究に参加し、追跡期間を通じて継続した男性1610人（63 ± 14歳）と女性2074人（65 ± 12歳）であった（追跡率：94.8%および98.0%）。全死因死亡率の調整済み相対リスク推定値は、基本住民登録簿を使用して取得した。データは、募集時の年齢と研究終了時（死亡または打ち切り時の年齢）の間の期間を時間変数とし、性別、年齢、体格指数（BMI）、糖尿病の有無、脂質レベル、腎機能、血清尿酸値、血圧、喫煙、飲酒、CVDの既往歴などのリスク因子を含むCox回帰によって分析した。

結果：参加者3684人のうち、326人（8.8%）の死亡が確認された。内訳は男性180人（男性全体の11.2%）、女性146人（女性全体の7.0%）であった。LDLコレステロール値の低さ、性別（男性）、高齢、BMIが18.5kg/m²未満、および糖尿病の存在は、全死因死亡の有意な予測因子であった。LDL-C値が144 mg/dL以上の人と比較して、全死因死亡の多変量調整ハザード比（および95%信頼区間）は、LDL-C値が70 mg/dL未満の人では2.54（1.58～4.07）、LDL-C値が70 mg/dL～92 mg/dLの人では1.71（1.15～2.54）、LDL-C値が93 mg/dL～143 mg/dLの人では1.21（0.87～1.68）でした。この関連性は、男性（交互作用のP値 = 0.039）およびCKD（交互作用のP値 = 0.015）を有する参加者において特に顕著でした。

結論：LDLコレステロール値と全死因死亡リスクの間には逆相関関係があり、この関連性は統計的に有意である。

16) Kawamoto R et al. *Lipids Health Dis.* 2021 Sep 12;20(1):105. doi: 10.1186/s12944-021-01533-6.

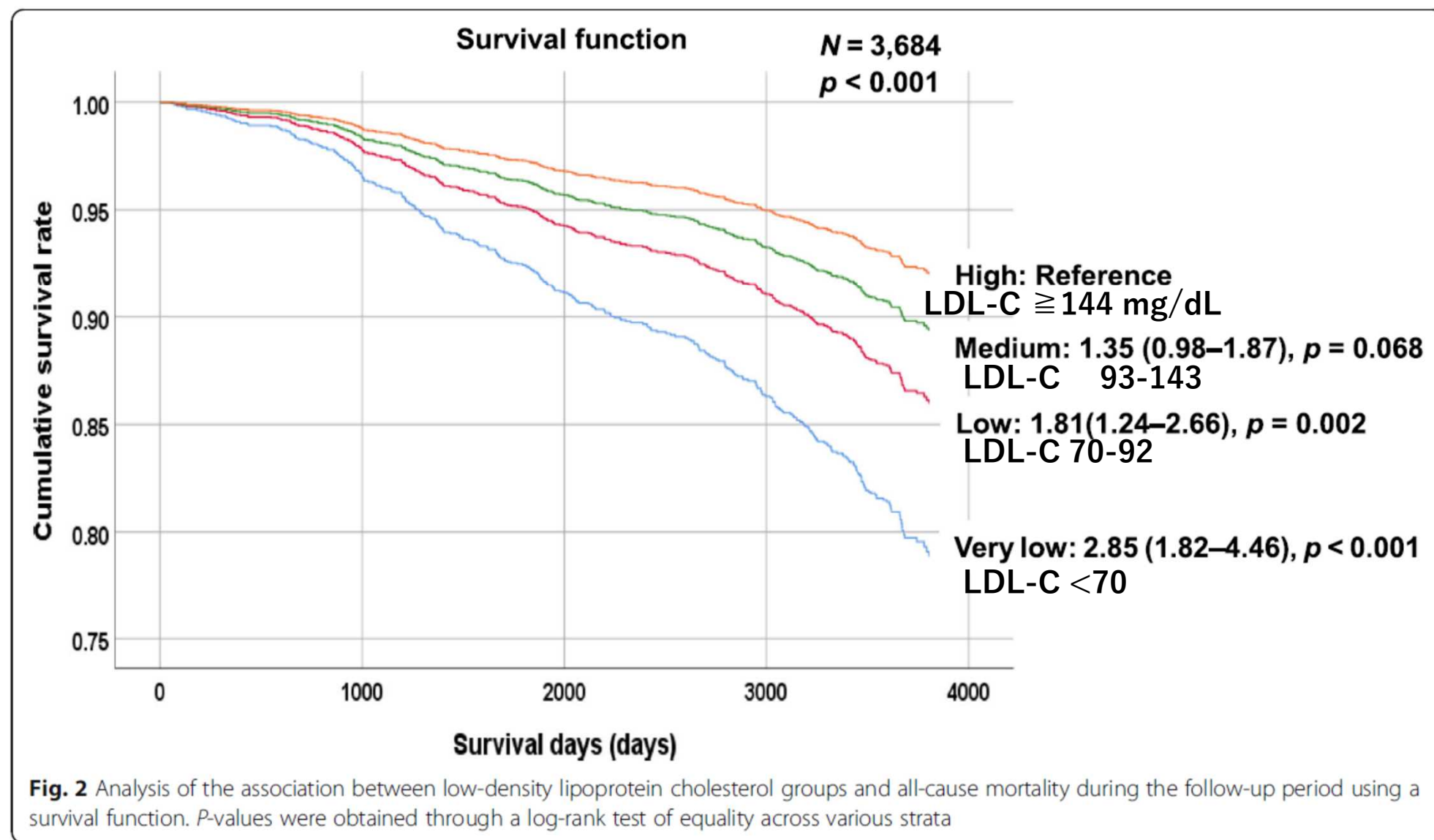


Table 3. Age-adjusted and Multivariate-adjusted Hazard Ratio for All Causes of death and total non-CVD Mortality of Different Cholesterol Levels for Males and Females

Gender	Total Serum Cholesterol (mg/dl)	All Causes of Death (Non-CVD,CVD)			Total Non-CVD		
		N*	Age-adj**	Multivariate-adj***	N*	Age-adj**	Multivariate-adj***
			Hazard Ratio	Hazard Ratio 95%(CI)		Hazard Ratio	Hazard Ratio 95%(CI)
Male	<160	151	1.37	1.50(1.19,1.89)	116	1.98	2.06(1.54,2.74)
	160 - 174	100	0.92	1.01 (0.76,1.30)	75	1.29	1.36 (0.99,1.87)
	175 - 186	103	0.86	0.93 (0.72,1.20)	79	1.24	1.30 (0.95,1.78)
	187 - 198	132	0.9	0.97 (0.76,1.22)	81	1.07	1.10 (0.81,1.51)
	199 - 209	143	0.98	1.05 (0.84,1.33)	87	1.15	1.19 (0.87,1.61)
	210 - 221	144	0.87	0.92 (0.73,1.16)	77	0.9	0.92 (0.67,1.26)
	222 - 234	135	0.8	0.84 (0.67,1.06)	79	0.93	0.95 (0.69,1.29)
	235 - 250	179	1.01	1.05 (0.84,1.30)	97	1.06	1.08 (0.80,1.44)
	251 - 275	186	1.02	1.06 (0.85,1.31)	101	1.05	1.07 (0.79,1.43)
	(RG****)- ³ 276	166	1	1.00 (---)	90	1	1.00 (---)
Total Males		1,439			882		
Female	<160	36	1.46	1.53 (1.01,2.34)	26	1.46	1.52 (0.91,2.50)
	160 - 174	21	0.69	0.74 (0.44,1.25)	12	0.6	0.62 (0.32,1.21)
	175 - 186	33	0.95	1.01 (0.65,1.54)	23	1.01	1.04 (0.62,1.74)
	187 - 198	53	1.44	1.52 (1.06,2.18)	43	1.72	1.78 (1.16,2.71)
	199 - 209	54	1.31	1.36 (0.95,1.96)	35	1.29	1.32 (0.84,2.06)
	210 - 221	46	1.01	1.04 (0.72,1.52)	35	1.13	1.16 (0.74,1.81)
	222 - 234	49	0.94	0.97 (0.67,1.42)	38	1.06	1.08 (0.69,1.70)
	235 - 250	55	0.91	0.96 (0.66,1.40)	39	0.97	0.99 (0.64,1.54)
	251 - 275	47	0.67	0.69 (0.47,1.02)	34	0.79	0.81 (0.51,1.26)
	(RG****)- ³ 276	73	1	1.00 (---)	47	1	1.00 (---)
Total Females		467			332		

*N, number of subjects; **Adj., adjusted; ***Multivariate-adjusted for (age, body-mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and smoking status; ****RG, Reference Group.

17) Taravatmanesh S et al.
The Association Between Low Serum Cholesterol and Non-Cardiovascular Mortality among Italian Males and Females: A 9-Year Prospective Cohort Study
Asian Pac J Cancer Prev. 2019 May 25;20(5):1361-1368.
doi: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1361.
PMID: 31127892

17) The Association Between Low Serum Cholesterol and Non-Cardiovascular Mortality among Italian Males and Females: A Nine- Year Prospective Cohort Ctudy Taravatmanesh S, Parsa N, Trevisan M et al. Asian Pac J Cancer Prev. 2019 May 25;20(5):1361-1368. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1361. PMID: 31127892

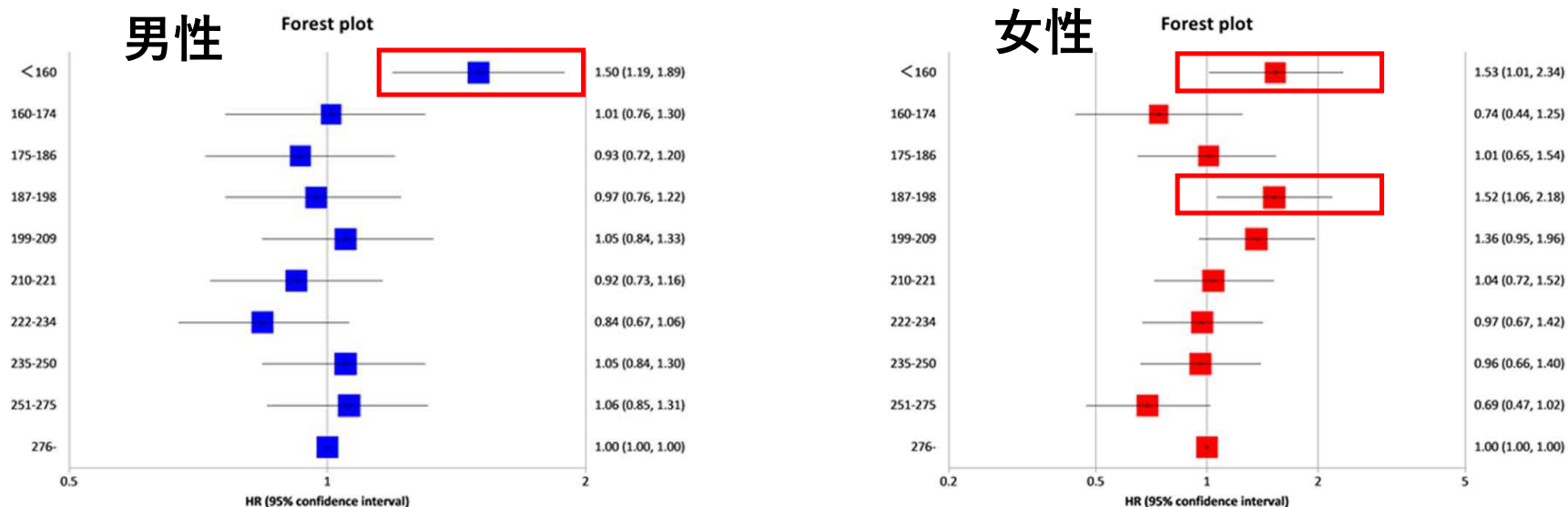


Table 3.より、薬のチェックでグラフ化

背景: これまでの研究では、コレステロール値が低いことが非心血管疾患 (NCVD) による死亡率の増加と関連していることを示唆する証拠は得られていない。本研究は、低コレステロール値と NCVD 死亡率との関連性を明らかにすることを目的とした。

方法: 20～69 歳までのイタリア人男性 3,079 名と女性 26,005 名を対象に 9 年間のコホート研究を実施した。Cox 比例ハザードモデルにより、関連性の 95% 信頼区間付きハザード比が示された。

結果: 男性では、最低コレステロール デシル (< 160 mg/dl) のハザード比と全死因死亡および非心血管死亡との間に有意な逆相関が認められ、それぞれ 1.50 (1.19-1.89) および 2.06 (1.54-2.74) であった。女性では、最低コレステロール デシルと第 4 デシルとの間に有意な逆相関が認められ、全死因死亡のハザード比はそれぞれ 1.53 (1.01-2.34) と 1.52 (1.06-2.18) であった。同じデシルにおける非心血管疾患死亡のリスクはそれぞれ 1.52 (0.91-2.50)、1.78 (1.16-2.71) であった。注目すべきことに、NCVD の詳細な分析では、コレステロール <160 mg/dl のハザードと、男性では癌、非癌性肝機能障害 (NCLD)、その他の非癌性非 CVD との間に有意な逆相関が見られ、女性では NCLD 死亡のみが有意であった。

結論: 男性では、最低コレステロール デシルと全死因および非 CVD 死亡との間に有意な逆ハザード相関が見られた。女性では、最低コレステロール デシルと第 4 デシルと全死因および非 CVD 死亡のリスクとの間に有意な逆ハザード相関が見られた。

19) Bassole Epse Brou MAM, Fujiyoshi A, Higashiyama A et al (J-MICC Study Group). **Liver diseases and low serum albumin as potential confounders in the association between low total cholesterol and elevated all-cause and cancer mortality: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) study.** J Clin Lipidol. 2026 Feb;20(2):357-367. doi: 10.1016/j.jacl.2025.11.009. Epub 2025 Nov 15. PMID: 41484028

背景： コレステロール低下療法の臨床試験では、心血管疾患（CVD）に対する有益な効果が一貫して示されている一方で、一部の観察研究では、総コレステロール（TC）値が低い人において、全死因、CVD、および癌による死亡リスクの上昇が示されています。この矛盾は、おそらく交絡因子によるものと考えられます。

目的： 除外や調整などの様々な分析手法を用いて、潜在的な交絡因子を検討した。

方法： 日本多施設共同コホート研究（J-MICC）のデータを用いて、ベースライン時にコレステロール低下薬を服用していない**35～69歳**の個人の全死因死亡率、CVD死亡率、および癌死亡率を分析した。ベースライン時の自己申告によるCVDおよび癌を除外した後、コホート層別化Cox比例ハザードモデルを適用し、160～200 mg/dL未満を基準とした最低TC群（<160 mg/dL）のハザード比（HR）および95%信頼区間を推定した。

結果： 合計55,677人の参加者を10.1年間追跡調査した。当初、TC値が最も低いグループは、参照グループと比較して、全死因死亡率および癌死亡率のリスクが有意に高かった。肝疾患を除外し、ベースライン時の血清アルブミン値で調整すると、関連性は有意ではなくなった。男性における全死因死亡率および癌死亡率のハザード比（95%信頼区間）：それぞれ1.37（0.99-1.87）、1.06（0.66-1.71）。女性における対応する値は、それぞれ0.96（0.46-2.02）、1.39（0.58-3.34）であった。CVD死亡率については、TC値が低い男性のハザード比は依然として高かったが、女性では肝疾患の除外およびアルブミン値の調整に関わらず有意ではなかった。

結論： 低TC群における全死因死亡率および癌死亡率の上昇は、ベースラインの肝疾患および血清アルブミン値によって交絡されている可能性が高い。さらなる交絡因子を特定するためには、さらなる研究が必要である。

薬のチェックコメント⇒ 低アルブミンは低栄養の指標だが、低総コレステロールも低栄養の指標となり、総死亡上昇の指標となる。アルブミンや冠疾患を調整するなら、凝固能や、炎症反応でも調整すべき。

19) Bassole Epse Brou MAM, Fujiyoshi A, Higashiyama A et al (J-MICC Study Group). **Liver diseases and low serum albumin as potential confounders in the association between low total cholesterol and elevated all-cause and cancer mortality:** The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) study. J Clin Lipidol. 2026 Feb;20(2):357-367. doi: 10.1016/j.jacl.2025.11.009. Epub 2025 Nov 15. PMID: 41484028

明瞭な逆相関 肝疾患除外でもなお明瞭な逆相関、男女併合で<160は1.63 (1.35, 1.97)、≧240は0.84(0.72,0.99)と有意。

Table 2. Hazard ratios for all-cause mortality by total cholesterol categories.

		Analysis 1		Analysis 2		Analysis 3	
TC levels (mg/dL)		Deaths (n/N)	HR (95% CI)	Deaths (n/N)	HR (95% CI)	Deaths (n/N)	HR (95% CI)
All-cause deaths	Men						
	TC < 160	142/1812	1.78 (1.46-2.16)	121/1703	1.70 (1.38-2.09)	51/1033	1.37 (0.998-1.87)
	TC 160 to < 200	359/9356	Ref	338/9101	Ref	178/5731	Ref
	TC 200 to < 240	364/10302	0.94 (0.81-1.09)	354/10128	0.96 (0.82-1.11)	181/6407	1.00 (0.81-1.23)
	TC ≥ 240	118/3661	0.90 (0.73-1.11)	114/3617	0.91 (0.73-1.12)	68/2243	1.19 (0.90-1.58)
	Total	983/25131		927/24549		478/15414	
	Women						
	TC < 160	32/1414	1.93 (1.31-2.85)	19/1360	1.29 (0.79-2.10)	8/792	0.96 (0.46-2.02)
	TC 160 to < 200	126/8830	Ref	119/8667	Ref	63/4937	Ref
	TC 200 to < 240	214/12950	0.83 (0.67-1.04)	209/12758	0.85 (0.68-1.07)	109/7259	0.90 (0.66-1.24)
	TC ≥ 240	121/7352	0.73 (0.57-0.94)	120/7277	0.76 (0.59-0.98)	60/4089	0.82 (0.57-1.18)
	Total	493/30546		467/30062		240/17077	

薬のチェック
コメント⇒

低アルブミンは低栄養の指標だが、低総コレステロールも低栄養の指標となり、総死亡上昇の指標となる。アルブミンや冠疾患を調整するなら、凝固能や、炎症反応でも調整すべき。

Abbreviations: HR, hazard ratio; n, number of deaths; N, number of participants; Ref, reference; TC, total cholesterol.

All the hazard ratios were obtained using Cox model stratified by cohort, with adjustment for age, body mass index (kg/m²), smoking status (current, past, never, unknown), drinking status (current, past, never, unknown), hypertension (yes/no), and diabetes (yes/no).

Analysis 1: exclusion of baseline cancer and cardiovascular diseases; Analysis 2: further exclusion of baseline liver diseases (hepatitis B and C, cirrhosis); Analysis 3: further adjustment for serum albumin (mg/dL).

総コレステロール値と値総死亡、循環器死亡、がん死亡リスクとの関係（年齢別）

He GD et al. Nutr Metab (Lond). 2021 Mar 10;18(1):25. doi: 10.1186/s12986-021-00548-1.

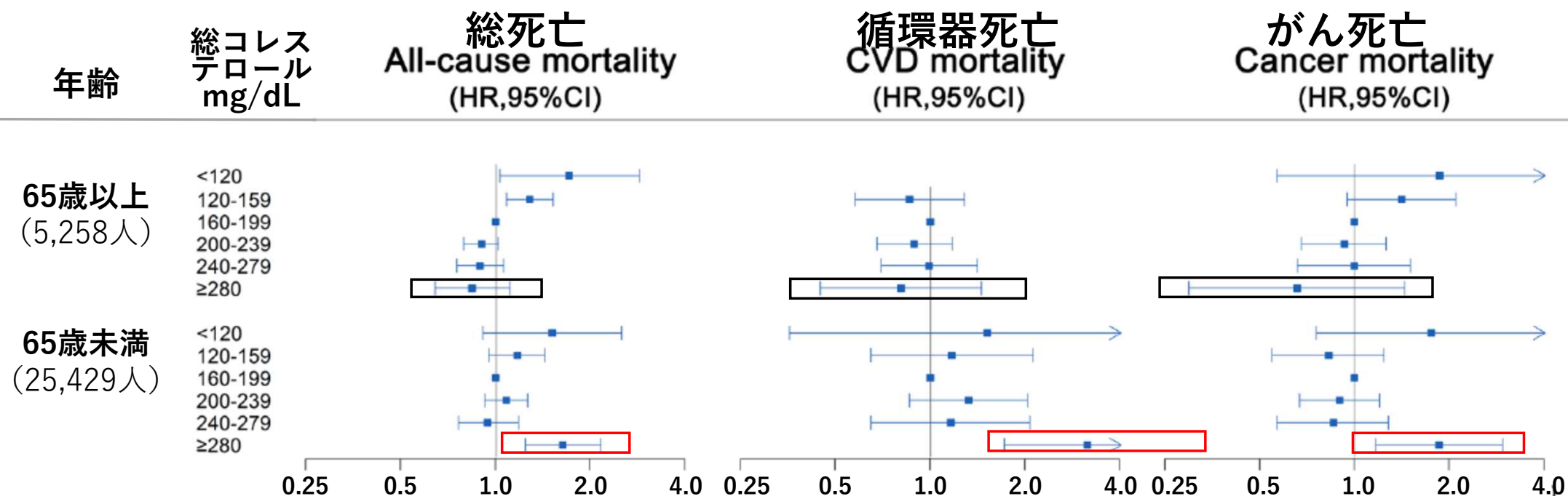
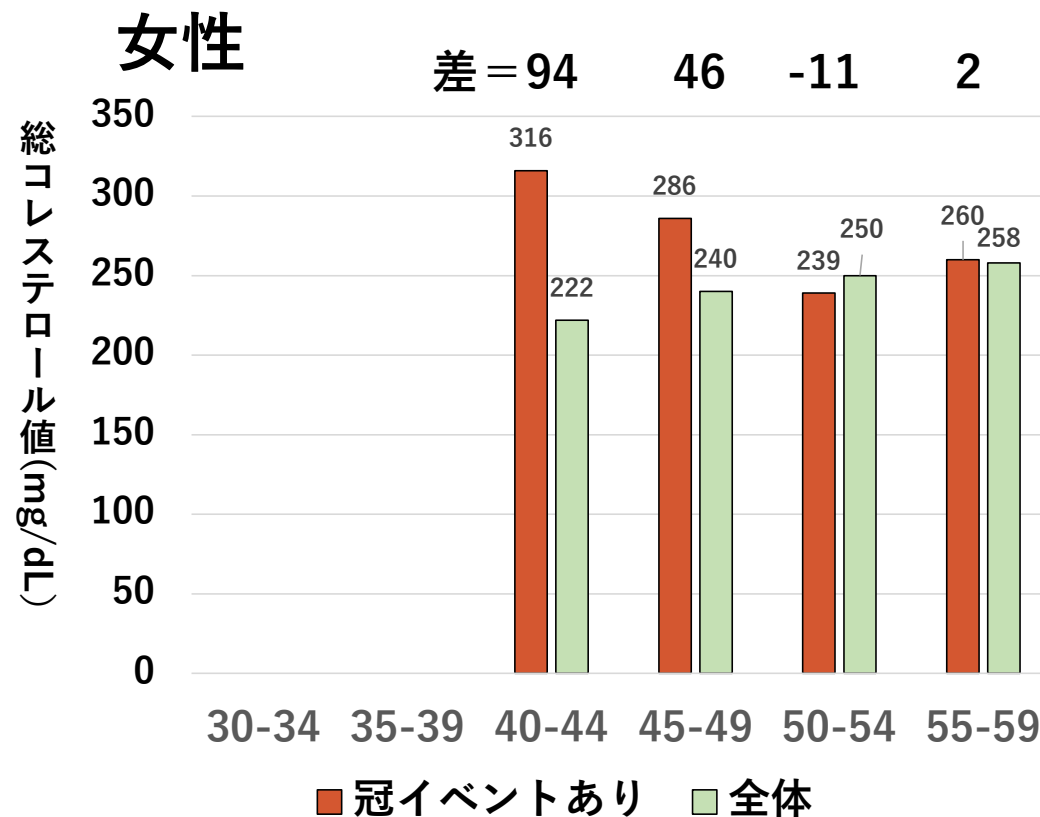
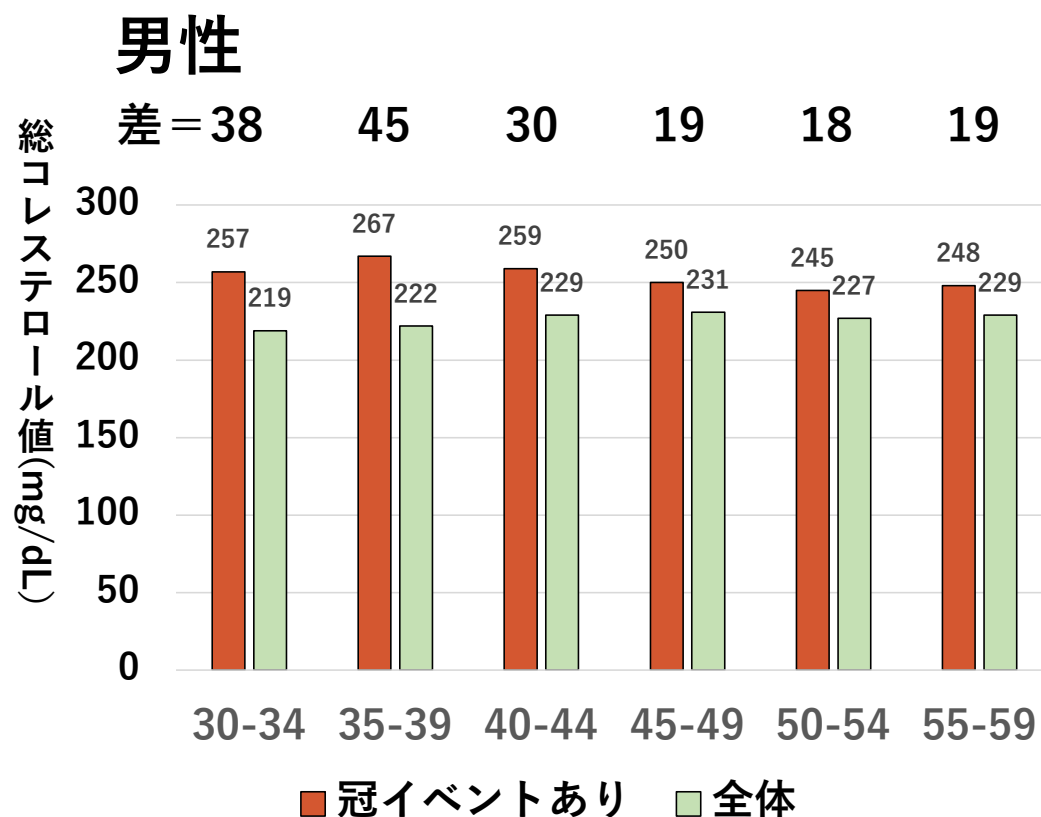


図4 サブグループ解析のフォレストプロット（年齢、性別、人種、教育レベル、既婚、喫煙、BMI、収縮期血圧、e-GFR、HDL-コレステロール、エネルギー摂取量、高血圧、糖尿病、降圧剤、血糖降下剤、脂質低下剤につき、変数自体以外は、すべて調整済み）

65歳以上と65歳未満で最も異なるのは、280mg/dL以上の群。65歳以上では、どの疾患死でも280以上群のハザード比が最低だが、65歳未満では160~279までと異なり、280mg/dL以上でどの疾患群もハザード比が高く、特にCVD死のハザード比が著しく高い。これは、凝固異常と高TNF- α により若くして心筋梗塞死率の高い家族性高コレステロール血症（FH）の人が、65歳までで死亡率が高く、65歳以上には極端に少なくなるためだろう。

フラミンガム調査6年後の報告（1961年）Table 5 をグラフ化



女性では、30代での冠疾患イベントはなく、40代前半で冠イベント者の総コレステロール値は著明に高い。しかし、50歳以上になると、コレステロール値は冠疾患のリスク因子とは言えない。男性でも44歳まではイベントありと全体との差は30mg/dL以上だが、45歳以上では20未満と縮小している。

Framingham 調査1961年報告Table 5：元データ

TABLE 5. Mean Serum Cholesterol at Initial Examination: Comparison New CHD and Population at Risk

年齢 Age at Entry	Number		総コレステロール 平均値 Mean		Standard Deviation of Population
	New CHD	Population at Risk	New CHD 冠イベントあり	Population at Risk 全体	
Men 男性					
30-34	5	375	257*	219	45
35-39	11	419	267*	222	42
40-44	14	402	259*	229	46
45-49	14	341	250*	231	37
50-54	27	338	245*	227	40
55-59	41	252	248*	229	43
Women 女性					
40-44	3	480	316*	222	39
45-49	14	423	286*	240	48
50-54	13	403	239	250	46
55-59	24	355	260	258	48

* Significantly elevated (at the 5% level) compared with population at risk.

**1961年フラミンガム調査の表6より：
6年間の冠動脈疾患発生率（初回血清コレステロール値別、40～59歳）**

対象	総コレステロール	観察数（O）	期待数（E）* a	O/E 比	RR(対<210)
男性 40-59歳	<210	35.2	69.4	0.51	1.00
	210-244	63.7	70.8	0.90	1.77
	>=245	120.3	71.8	1.68	3.30
女性 40-59歳	<210	18	25.2	0.71	1.00
	210-244	30.4	31.3	0.97	1.36
	>=245	43.5	38.7	1.12	1.57

*a：期待数：フラミンガム調査人口における5歳毎の性別年齢別の罹患率を性別コレステロール値別人口に当てはめた場合の期待数。

調査対象は30～62歳若年～中年層だが、一般住民からランダムに抽出した人だけでなく、ボランティアが7分の1程度含まれ、しかも集計の中心は40～59歳と中年層に限られている。そして、コレステロール値の分け方も、160未満といった低コレステロール群はなく、最も低いグループに180～210未満というリスクにならないコレステロール値の人が多く含まれているため、低コレステロール群のリスクが過小評価されている。

1961年フラミンガム調査のTABLE 11より.

初回検査時の血圧、血清コレステロール値、および心電図上の左室肥大（LVH）所見の組み合わせによる冠動脈疾患（CHD）の6年間発症率（40～59歳）

対象	観察数 (O)	期待数 (E) * a	O/E 比	RR (対 *b)
男性(40-59歳)				
3条件を満たす *b	35.8	67.5	0.53	1.00
総コレのみ ≥ 260	120.8	70.4	1.72	3.24
女性(40-59歳)				
3条件を満たす *b	16.9	27.2	0.62	1.00
総コレのみ ≥ 260	26.2	38.2	0.69	1.10

*a：期待数：フラミンガム調査人口における5歳毎の性別年齢別の罹患率を性別コレステロール値別人口に当てはめた場合の期待数.

*b：総コレステロール（総コレ）が<260 mg/dL、血圧が正常+ボーダーライン、心電図上心肥大なしの3条件
RR（リスク比）は3条件満たす人（*b）に対するコレステロール値が260以上の人のO/E比の比（ただし、95%信頼区間は計算できない）。

薬のチェックコメント：男性では、コレステロール値が260以上は、260未満に比較して、リスク比は3.24だが、女性は1.10であり、95%信頼区間は計算できないが、おそらく有意とはいえない。しかも、差があるとしても、年齢別の平均コレステロール値の差が大きいのは、40代までなので、50代では差が全くなっていると推定される。

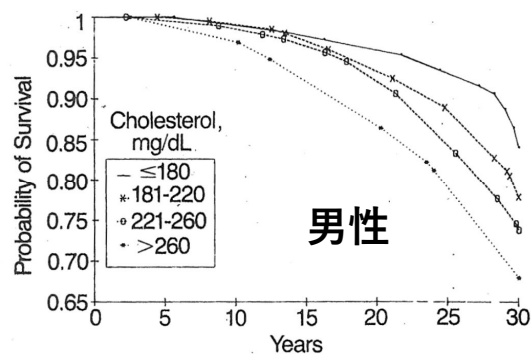
Cholesterol and Mortality -30 Years of Follow-up From the Framingham Study, Anderson KM et al.

Framingham Study 1987年（30年間追跡調査結果）[27]より

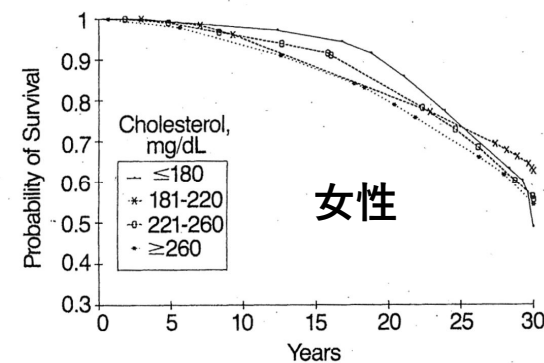
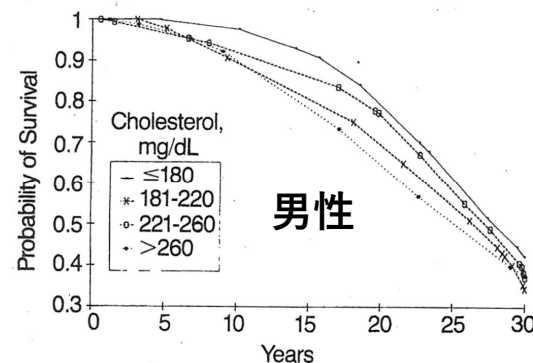
- From 1951 to 1955 serum cholesterol levels were measured in 1959 men and 2415 women aged between 31 and 65 years who were free of cardiovascular disease (CVD) and cancer; Under age 50 years, cholesterol levels are directly related with 30-year overall and CVD mortality; overall death increases 5% and CVD death 9% for each 10 mg/dL. After age 50 years there is no increased overall mortality with either high or low serum cholesterol levels. **There is a direct association between falling cholesterol levels over the first 14 years and mortality over the following 18 years (11% overall and 14% CVD death rate increase per 1 mg/dL per year drop in cholesterol levels).** Under age 50 years these data suggest that having a very low cholesterol level improves longevity. After age 50 years the association of mortality with cholesterol values is confounded by people whose cholesterol levels are falling—perhaps due to diseases predisposing to death.
-
- 1951年から1955年にかけて、心血管疾患（CVD）やがんを患っていない31歳から65歳の男性1,959人と女性2,415人を対象に、血清コレステロール値が測定した。50歳未満では、コレステロール値は30年間の総死亡率およびCVD死亡率と正の相関を示し、コレステロール値が10 mg/dL上昇するごとに総死亡率は5%、CVD死亡率は9%増加する。一方、50歳以上では、血清コレステロール値の高低にかかわらず、総死亡率の増加は認められない。**最初の14年間におけるコレステロール値の低下と、その後の18年間の死亡率との間には直接的な関連が認められる（コレステロール値が年間1 mg/dL低下するごとに、総死亡率は11%、CVD死亡率は14%増加）**。これらのデータは、50歳未満においては、コレステロール値が非常に低いことが長寿につながることを示唆している。しかし50歳以上では、コレステロール値と死亡率との関連は、コレステロール値が低下している人々（おそらく死に至るような疾患を抱えているためと考えられる）の存在によって、その解釈が複雑なものとなっている。

Framingham Study 1987年（30年間追跡調査結果）[27]より

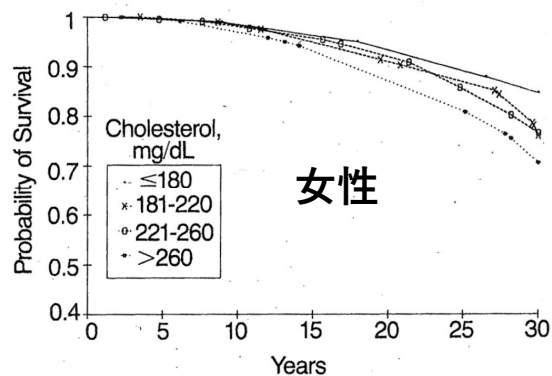
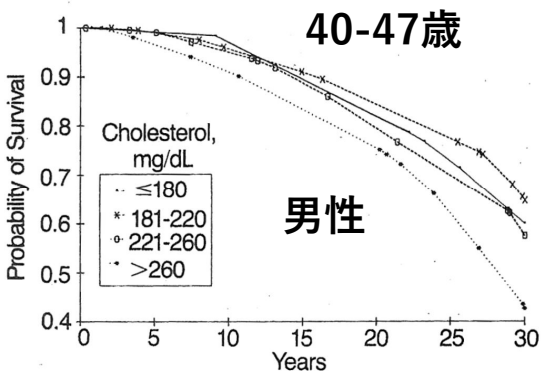
30～39歳



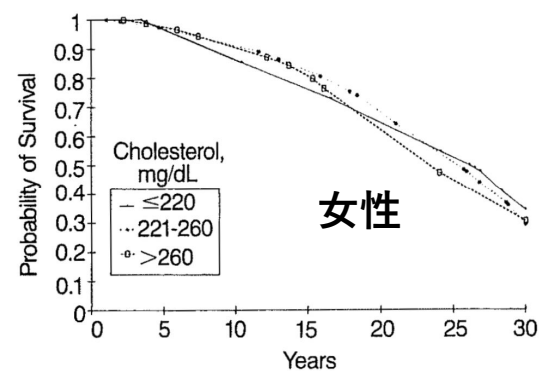
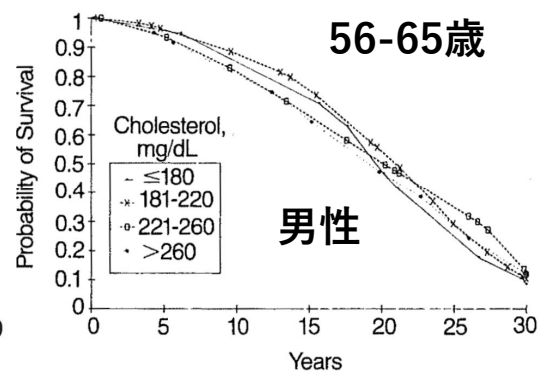
48-55歳



40-47歳



56-65歳



男性の30-39歳では、25年後までは顕著な差があるが、30年後には急速に差が縮まってきている。

56-65歳では男女ともに、終始差がほとんど見られない

Framingham Study 1987年報告[27] Table 3 より

表：総コレステロール値と死亡率との単変量ハザード比

イベント	開始時 年齢	総死亡		CVD(循環器疾患)死		がん死	
		男性	女性	男性	女性	男性	女性
最初のコレステ ロール値測定か らの生存	50歳	弱(1.4%) 増加傾向	弱(1.0%) 増加傾向	4.5%増加 ($p<0.01$)	4.5%増加 ($p<0.01$)	弱(2.4%) 減少傾向	弱(2.6%) 減少傾向
	60歳	弱(0.8%) 減少傾向	弱(0.9%) 減少傾向	弱(1.1%) 増加傾向	(+0.2%) ほぼ不変	3.7%減少 ($p<0.05$)	弱(1.4%) 減少傾向

CVD:循環器疾患（心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患）、

%は、総コレステロール値で10mg/dL上昇による総死亡の増減割合を示す。増加を赤系、減少を緑系で表示。

開始時年齢が50歳では、コレステロール上昇で循環器疾患死は有意増加、総死亡は増加傾向、がん死は減少傾向。一方、60歳では、循環器死亡は増加傾向（男性）か、不変（女性）、がん死は有意減少（男性）～減少傾向（女性）が認められ、総死亡は、男女とも減少傾向が認められた。総死亡は50歳で増加傾向、60歳で減少傾向というように逆の関係がみられた。

Framingham Study 1987年（30年間追跡調査結果）[27]より

Change in Cholesterol and Subsequent Mortality

Falling cholesterol levels—the negative slope variable—were associated with elevated overall mortality and CVD mortality in both men and women (Table 4). Fourteen percent of the men and 20% of the women had cholesterol slopes that were negative. Combining men and women free of CVD and cancer, stratifying by sex and age groups, a model fitting only negative slope estimates that for each 1 mg/dL per year drop in serum cholesterol values over the 14-year period of cholesterol measurement, there is an 11% increase in both the overall death rate ($\beta = .103$; $P < .01$) and the CVD death rate ($\beta = .105$; $P < .01$) during the following 18 years. That is, persons whose cholesterol levels dropped 14 mg/dL during 14 years would be expected to have an 11% higher death rate than persons whose cholesterol levels remained constant or rose during the same period.

Table 4.—Bivariate Proportional-Hazards Model Coefficients for Slope of Cholesterol Examinations 1 to 8 With 18 Years of Follow-up

	Overall Mortality		CVD* Mortality		Cancer Mortality	
	Positive Slope	Negative Slope	Positive Slope	Negative Slope	Positive Slope	Negative Slope
Men	-0.0086	0.1124†	0.0392	0.1431†	-0.0323	-0.0033
Women	0.0040	0.0958‡	0.0582	0.1300‡	-0.0609	0.0058

*CVD indicates cardiovascular disease.

† $P < .05$.

‡ $P < .01$.

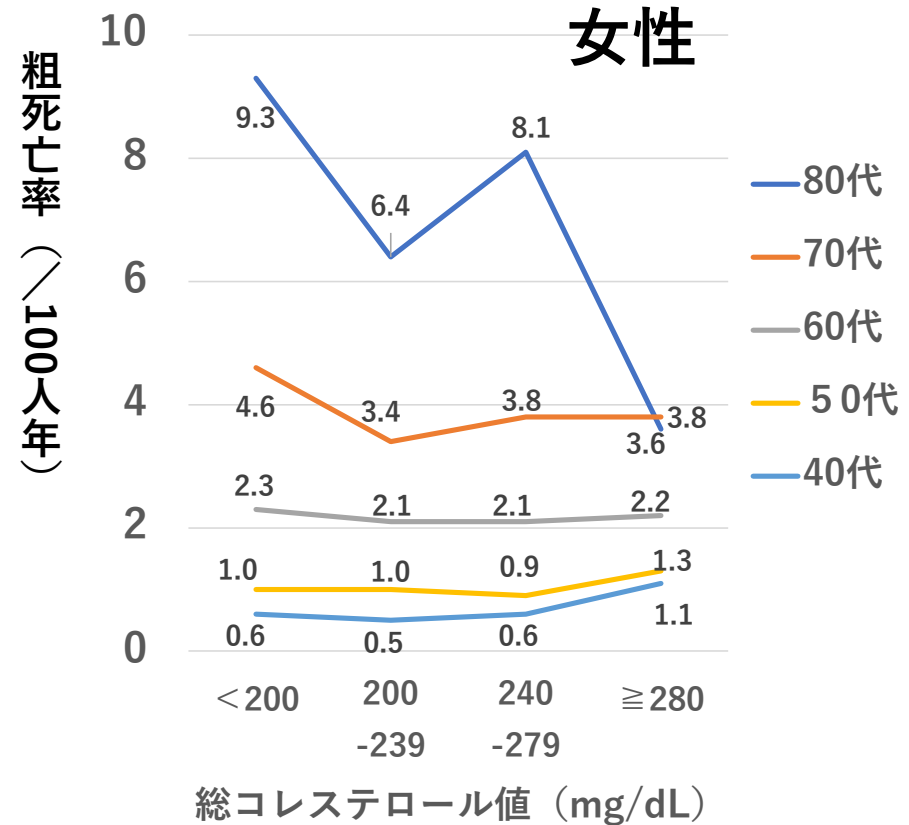
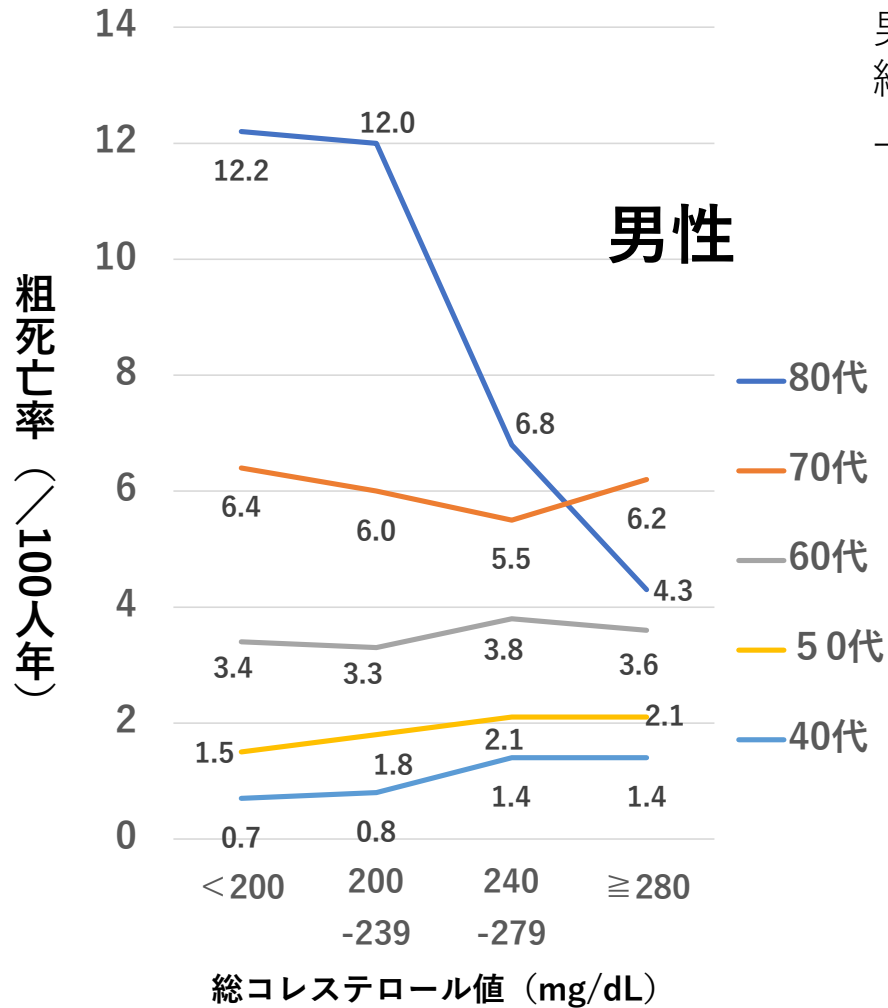
コレステロール値の変動とそれに続く死亡率コレステロール値の低下（負の傾きを示す変数）は、男女ともに全死亡率および心血管疾患（CVD）による死亡率の上昇と関連していた（表4）。**負の傾きを示したコレステロール値の推移は、男性の14%、女性の20%に見られた。**CVDやがんの既往がない男女を対象とし、性別および年齢層で層別化した上で、負の傾きのみを対象としたモデルを当てはめると、**14年間のコレステロール測定期間において血清コレステロール値が年間1 mg/dL低下するごとに、その後の18年間における全死亡率（ $\beta = 0.103$; $P < 0.01$ ）およびCVD死亡率（ $\beta = 0.105$; $P < 0.01$ ）が11%上昇すると推定された。**すなわち、14年間でコレステロール値が14 mg/dL低下した人は、同期間中にコレステロール値が不変または上昇した人と比較して、**死亡率が11%高くなる**と予測される。

→死亡率が**11%高くなるのは総死亡**、CVD死亡は**14%高くなる**。

薬のチェックコメント：減少傾向を示す人が14%（男性）～20%（女性）いたということは、18年前～4年前にすでに死亡につながるコレステロールが低下するような病気を持っていたことは想定し難い。したがって、むしろ、コレステロールが低下した事が、感染症やがん、その他死亡につながる病気の発症を誘発した可能性の方が考えやすい。

Framingham 調査報告1993年

男女とも50代までは総コレステロール値上昇で、総死亡は微増であるが、60代では不変、70歳以上では、特に80代では逆相関が顕著。



Framingham 調査報告1993年の元データ

Table 2. Crude Mortality Within Age Categories by Sex and Total Serum Cholesterol Interval

Age, y	Total Serum Cholesterol Interval, mmol/L (mg/dL)	Men			Women		
		N	No. of Deaths	Deaths/100 Person-Years ($\pm$ SE)	N	No. of Deaths	Deaths/100 Person-Years ($\pm$ SE)
40	<5.17 (<200)	233	40	0.7 $\pm$ 0.1	456	60	0.6 $\pm$ 0.1
	5.17-6.18 (200-239)	343	66	0.8 $\pm$ 0.1	393	51	0.5 $\pm$ 0.1
	6.21-7.21 (240-279)	217	67	1.4 $\pm$ 0.2	189	27	0.6 $\pm$ 0.1
	$\geq$ 7.24 ($\geq$ 280)	114	36	1.4 $\pm$ 0.2	71	19	1.1 $\pm$ 0.3
50	<5.17 (<200)	291	74	1.5 $\pm$ 0.2	337	60	1.0 $\pm$ 0.1
	5.17-6.18 (200-239)	633	193	1.8 $\pm$ 0.1	676	119	1.0 $\pm$ 0.1
	6.21-7.21 (240-279)	462	163	2.1 $\pm$ 0.2	610	107	0.9 $\pm$ 0.1
	$\geq$ 7.24 ($\geq$ 280)	219	78	2.1 $\pm$ 0.2	394	97	1.3 $\pm$ 0.1
60	<5.17 (<200)	469	175	3.4 $\pm$ 0.3	267	60	2.3 $\pm$ 0.3
	5.17-6.18 (200-239)	743	270	3.3 $\pm$ 0.2	772	185	2.1 $\pm$ 0.2
	6.21-7.21 (240-279)	483	219	3.8 $\pm$ 0.3	836	228	2.1 $\pm$ 0.1
	$\geq$ 7.24 ($\geq$ 280)	223	97	3.6 $\pm$ 0.4	635	188	2.2 $\pm$ 0.2
70	<5.17 (<200)	259	115	6.4 $\pm$ 0.6	141	46	4.6 $\pm$ 0.7
	5.17-6.18 (200-239)	365	168	6.0 $\pm$ 0.5	414	109	3.4 $\pm$ 0.3
	6.21-7.21 (240-279)	208	94	5.5 $\pm$ 0.6	463	149	3.8 $\pm$ 0.3
	$\geq$ 7.24 ($\geq$ 280)	91	49	6.2 $\pm$ 0.9	339	121	3.8 $\pm$ 0.3
80	<5.17 (<200)	81	41	12.2 $\pm$ 1.9	68	29	9.3 $\pm$ 1.7
	5.17-6.18 (200-239)	87	46	12.0 $\pm$ 1.8	147	44	6.4 $\pm$ 1.0
	6.21-7.21 (240-279)	34	12	6.8 $\pm$ 2.0	120	45	8.1 $\pm$ 1.2
	$\geq$ 7.24 ($\geq$ 280)	10	2	4.3 $\pm$ 3.0	75	14	3.6 $\pm$ 1.0

NIPPON-DATA 14年追跡結果（男性）

表2-11 性・年齢階級および血清総コレステロール値別にみた累積年齢調整総死亡率
追跡5年未満の死亡を除いた解析1980年から14年間の追跡

性別	血清総コレステロール値 (mg/dl)							
年齢階級 (歳)	-159	160-179	180-199	200-219	220-239	240-259	260-	合計
男性								
累積死亡数								
30-40	4	4	4	1	2	0	0	15
41-50	16	7	6	7	4	2	4	46
51-60	25	20	35	14	6	3	3	106
61-70	43	47	42	27	14	9	0	182
71-	45	45	44	33	9	3	2	181
累積死亡率 (対人口1000)								
30-40	18.5	14.2	13.7	5.1	19.8	0.0	0.0	13.1
41-50	70.8	26.5	24.8	38.0	38.5	38.5	133.3	41.7
51-60	147.1	92.2	170.7	95.2	74.1	85.7	125.0	120.6
61-70	341.3	317.6	293.7	333.3	291.7	321.4	0.0	312.2
71-	600.0	608.1	733.3	733.3	450.0	375.0	666.7	635.1
日本標準人口を用いた年齢調整済み累積死亡率 (対人口1000)								
30-60	73.2	40.4	61.7	42.1	41.7	37.7	82.5	53.4
61-	456.7	447.2	489.9	511.9	362.3	345.3	297.5	456.3
31-	174.4	147.8	174.7	166.1	126.3	118.9	139.3	159.7
相対危険度および95%信頼区間 (血清総コレステロール値=160-179mg/dlを1.00とした)								
30-60	1.81 (1.17-2.80)	1.00 ---	1.53 (0.98-2.37)	1.04 (0.61-1.77)	1.03 (0.54-1.98)	0.93 (0.37-2.37)	2.04 (0.88-4.75)	---
61-	1.02 (0.84-1.24)	1.00 ---	1.10 (0.91-1.32)	1.14 (0.93-1.42)	0.81 (0.59-1.12)	0.77 (1.18-0.51)	0.67 (0.31-1.41)	---
30-	1.18 (0.96-1.45)	1.00 ---	1.18 (0.97-1.44)	1.12 (0.90-1.41)	0.85 (0.63-1.16)	0.80 (0.52-1.24)	0.94 (0.54-1.63)	---

60歳以下でも総コレステロール値が259までは、総死亡リスクはほぼ一貫して低下。260mg/dL以上になってはじめて上昇傾向を示している。

一方、61歳以上では、ほぼ一貫して逆相関（総コレステロール値上昇とともに総死亡は低下傾向）の傾向がみられる。

NIPPON-DATA 14年追跡結果（女性）

表2-11 性・年齢階級および血清総コレステロール値別にみた累積年齢調整総死亡率
追跡5年未満の死亡を除いた解析1980年から14年間の追跡

性別 年齢階級（歳）	血清総コレステロール値 (mg/dl)							合計
	-159	160-179	180-199	200-219	220-239	240-259	260-	
女性								
累積死亡数								
30-40	4	1	2	0	4	0	0	11
41-50	8	10	8	6	4	1	0	37
51-60	12	13	14	15	5	7	4	70
61-70	22	28	31	27	22	8	11	149
71-	20	28	31	27	22	8	11	147
累積死亡率（対人口1000）								
30-40	8.8	2.3	7.2	0.0	51.9	0.0	0.0	7.4
41-50	31.6	29.3	24.0	26.5	38.8	21.3	0.0	27.8
51-60	114.3	64.4	54.1	55.6	26.5	60.9	61.5	58.1
61-70	278.5	220.5	182.4	164.6	181.8	135.6	229.2	194.0
71-	606.1	424.2	418.9	333.3	478.3	285.7	647.1	426.1
日本標準人口を用いた年齢調整済み累積死亡率（対人口1000）								
30-60	46.5	29.3	26.3	25.0	40.1	24.6	17.2	28.9
61-	424.7	311.4	287.9	239.9	314.1	202.6	415.7	297.6
31-	146.3	103.8	95.3	81.7	112.4	71.6	122.4	99.8
相対危険度および95%信頼区間（血清総コレステロール値=160-179mg/dlを1.00とした）								
30-60	1.59 (0.99-2.54)	1.00	0.90 (0.52-1.54)	0.85 (0.47-1.54)	1.37 (0.74-2.52)	0.84 (0.33-2.16)	0.59 (0.14-2.45)	---
61-	1.36 (1.03-1.81)	1.00	0.92 (0.70-1.22)	0.77 (0.57-1.03)	1.01 (0.75-1.35)	0.65 (0.42-1.00)	1.33 (0.94-1.90)	---
30-	1.41 (1.12-1.77)	1.00	0.92 (0.72-1.17)	0.79 (0.60-1.03)	1.08 (0.81-1.44)	0.69 (0.45-1.07)	1.18 (0.77-1.81)	---

女性は、FHの人も心筋梗塞発症は、高齢にならないと起こらないのかも？

男性とはパターンが著しく異なる。

2022年版ガイドラインのLDLコレステロール目標値

表 3-2 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150 (空腹時) *** <175 (随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテローム **** を伴うその他の脳梗塞を含む）の既往	<100 <70**	<130 <100**		

表 3-3 二次予防においてより厳格な管理が必要な患者病態

- 急性冠症候群
- 家族性高コレステロール血症
- 糖尿病
- 冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）の合併

- * 糖尿病において、PAD、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。（第3章 5.2参照）
- ** 「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においても LDL-C が 180 mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。（第4章参照）
- まず LDL-C の管理目標値を達成し、次に non-HDL-C の達成を目指す。LDL-C の管理目標を達成しても non-HDL-C が高い場合は高 TG 血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低 HDL-C については基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防（低・中リスク）においては LDL-C 低下率20～30%も目標値としてなり得る。
- *** 10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
- **** 頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚 4 mm 以上）
- 高齢者については第7章を参照。

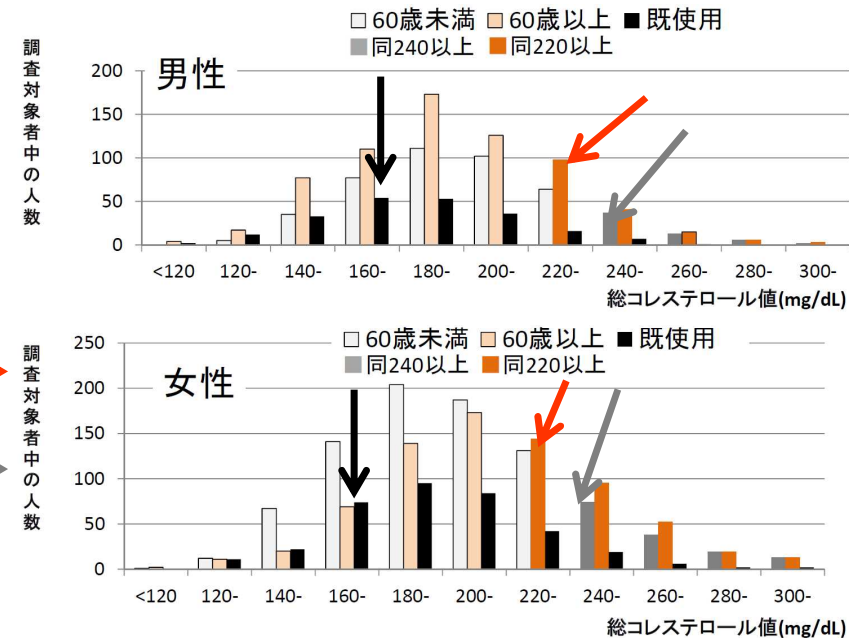
コレステロールに対する各学会の取り組みの違い

LDL-コレステロール値	60	70	80	100	120	140	160	180	200	mg/dL
総コレステロール(目安)	140	160	180	200	220	240	260	280		mg/dL

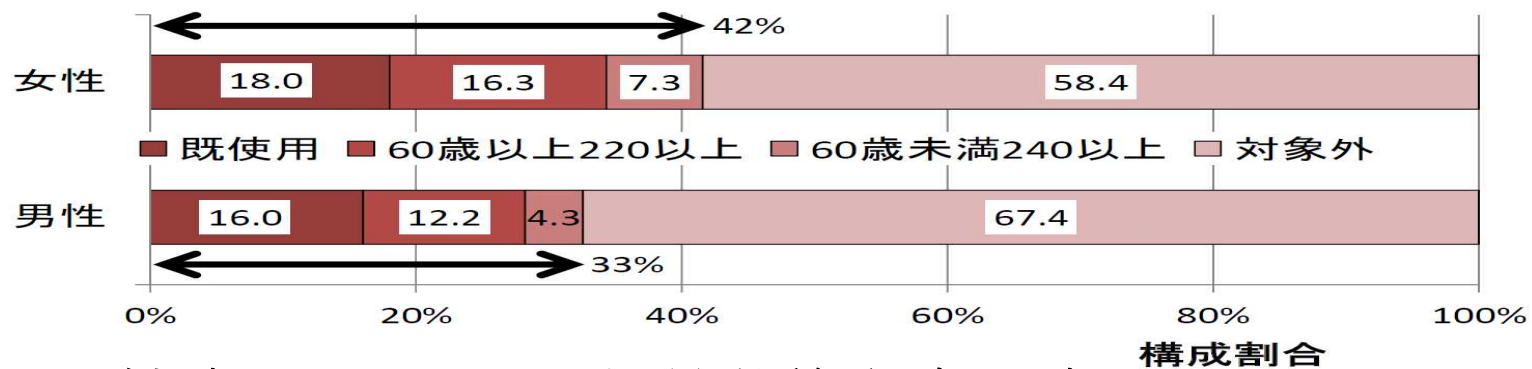
日本動脈硬化学会 管理目標値 2007, 2012, 2017 低ければ低いほどよい説	2012年版 リスクなしの人 10年リスクスコア0.5-2% 糖尿病患者など 冠動脈疾患患者	2017年版 <60歳 & 10年リスク<2% 60歳以上男女とも全員 20~30%低下させる 50%以上低下させる	2022年版 二次予防では 70mg/dL以下を追加
日本脂質栄養学会 2002, 2010, 2014	2010年版 長寿が目標、各種疾患予防にLDL-C値の低下を目標としない (がん、心不全、脳卒中、糖尿病、肝疾患、感染症、総死亡)	2014年版 同左:健康で長寿 を目標とする	
米国心臓病学会/心 臓協会 2004, 2013 低ければ低いほどよい説放棄 LDL-C値の上限の設定を放棄	70 下記を除きスタチン療法の積極対象者としな (動脈硬化性冠疾患患者、糖尿病患者、 10年ASCVDスコアが7.5%以上の人)	190 スタチン療法の対象者	
日本人間ドック学会 /健保組合連, 2014 検査値の基準範囲	72 健康域(男性、30~80歳) 61 健康域(女性、年齢により3区分) 30-44歳: 61~152、45-64歳: 73~183、65-80歳: 84~190	178 190	最新は2025年 未確認

最新は2025年 未確認

動脈硬化学会GL
ガイドラインに従えば
既使用者 →
60歳以上220以上 →
60歳未満240以上 →
が治療対象



成人男性の33%、女性の42%が治療対象

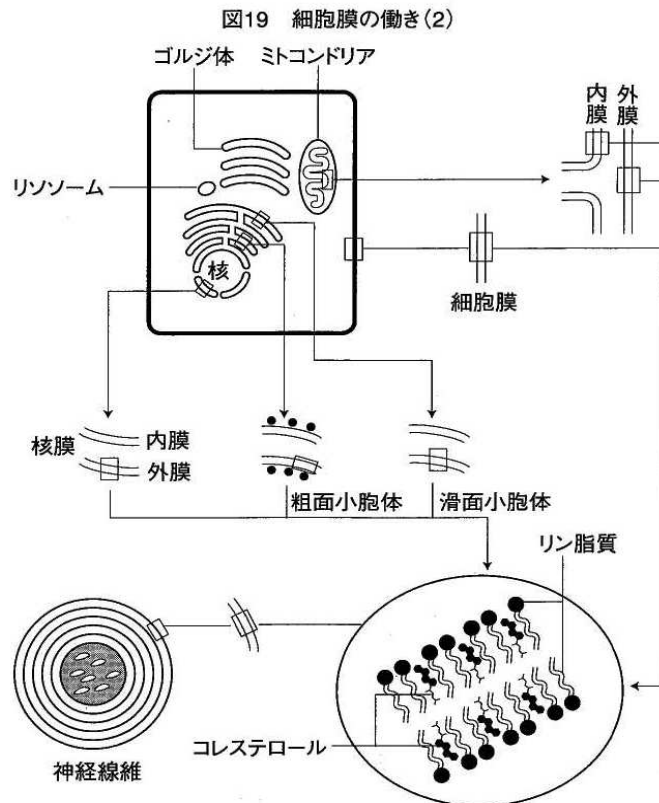


これで健康になるか？ 脂質栄養学会長寿GLがよい

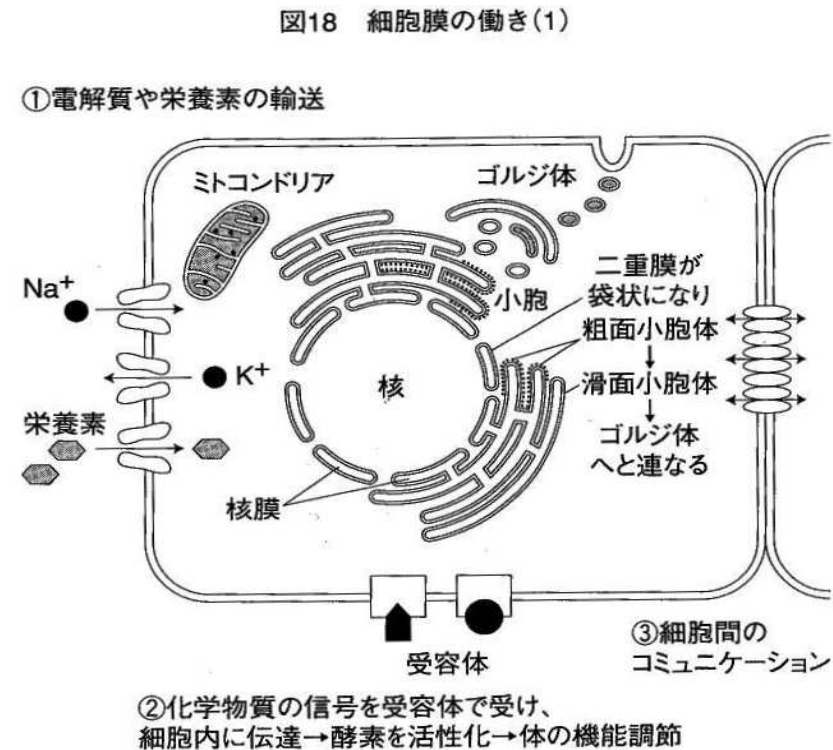
コレステロール：細胞膜、核膜、小胞体、コルン体、
ミトコンドリアなど**膜構造**の基本原

料：

膜では**構造と生体維持に必要な基本機能**が営まれる。
受容体などは、コレステロールの多い**脂質ラフト**構造を有す



生体膜は生命活動の根幹
コレステロールがなければ膜は非常に不安定。コレステロールによって生体膜は安定化する。



膜は形だけでなく様々な働きをしている。

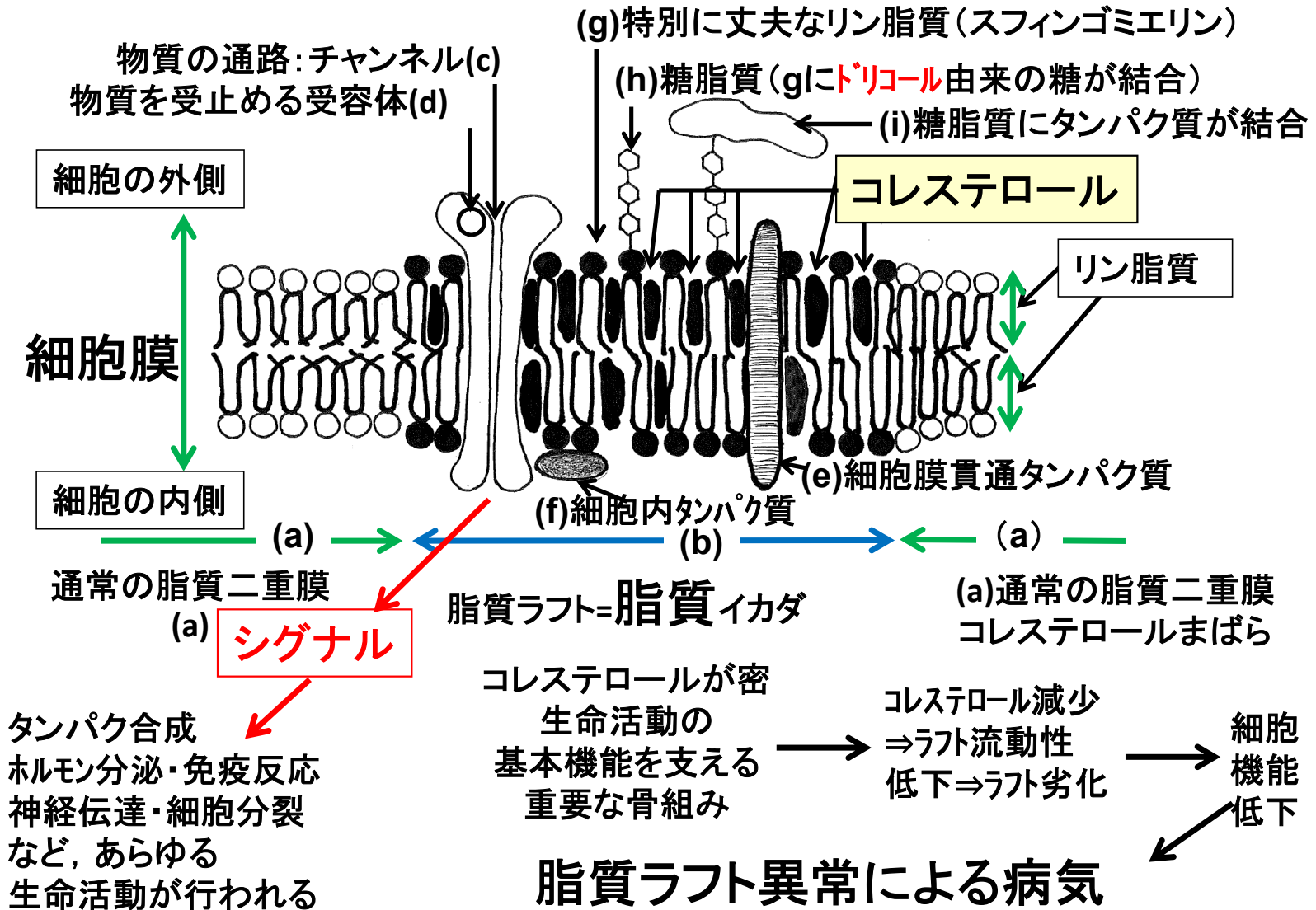
核：遺伝子情報をもとに、たんぱく質合成の設計図を小胞体に送り込む。

粗面小胞体：たんぱく質の合成。

滑面小胞体：脂質(ステロイドホルモンなど)の合成。ゴルジ体などを経て、合成された脂質が細胞外へ運ばれる。

ミトコンドリア：これらの作業に必要なエネルギーを生み出す。

脂質ラフトと通常の膜成分



脂質ラフト(ラフト蛋白)の異常による病気 (筏)

Kai Simons and Robert Ehehalt
J. Clin. Invest. 110:597-603 (2002)

Alzheimer disease

Parkinson disease

Muscular dystrophy

Polyneuropathies, demyelinating diseases

Autoimmune disease, chronic inflammation, vaccine response

B cell response

T cell response

Asthma and allergic response

Neoplasia

Atherosclerosis

Hypertension, hemodynamic regulation

Diabetes

Hyperparathyroidism

Osteoarthritis

Gastrointestinal ulceration

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Lysosomal storage disease

Niemann-Pick disease

Tay-Sachs disease, morbus Fabry

Pilaeus-Merzbacher disease

Postsqualene cholesterol biosynthesis disorders

Pore-forming toxins (gas gangrene)

Sepsis, septic shock

アルツハイマー病

パーキンソン病

多発性ニューロパシー

自己免疫疾患

B細胞, T細胞の反応

喘息, アレルギー疾患

腫瘍(がん),

動脈硬化

高血圧

糖尿病

骨関節炎

消化管潰瘍

**C型肝炎ウイルス感染は
より直接的に関係する**

敗血症, 敗血症性ショック

Bacterial infections

Escherichia coli

Mycobacteria tuberculosis and *bovis*

Campylobacter jejuni

Vibrio cholerae

Clostridium difficile (pseudomembranous colitis)

Clostridium tetani

Salmonella, *Shigella*

Viral infections

Influenza virus

HIV-1

Measles virus

Respiratory syncytial cell virus

Filoviridae (Ebola virus, Marburg virus)

Papillomaviridae and polyomaviridae

Epstein-Barr virus

Herpes simplex virus 1

Leishmania

Prions (Creutzfeldt-Jakob disease, Kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome)

Toxoplasma gondii

細菌感染症

大腸菌, コレラ,

結核

カンピロバクター

サルモネラ, 赤痢

ウイルス感染症

インフルエンザ

HIV, 麻疹,

RSウイルス

フラビウイルス,

HPV(パピロマウイルス)

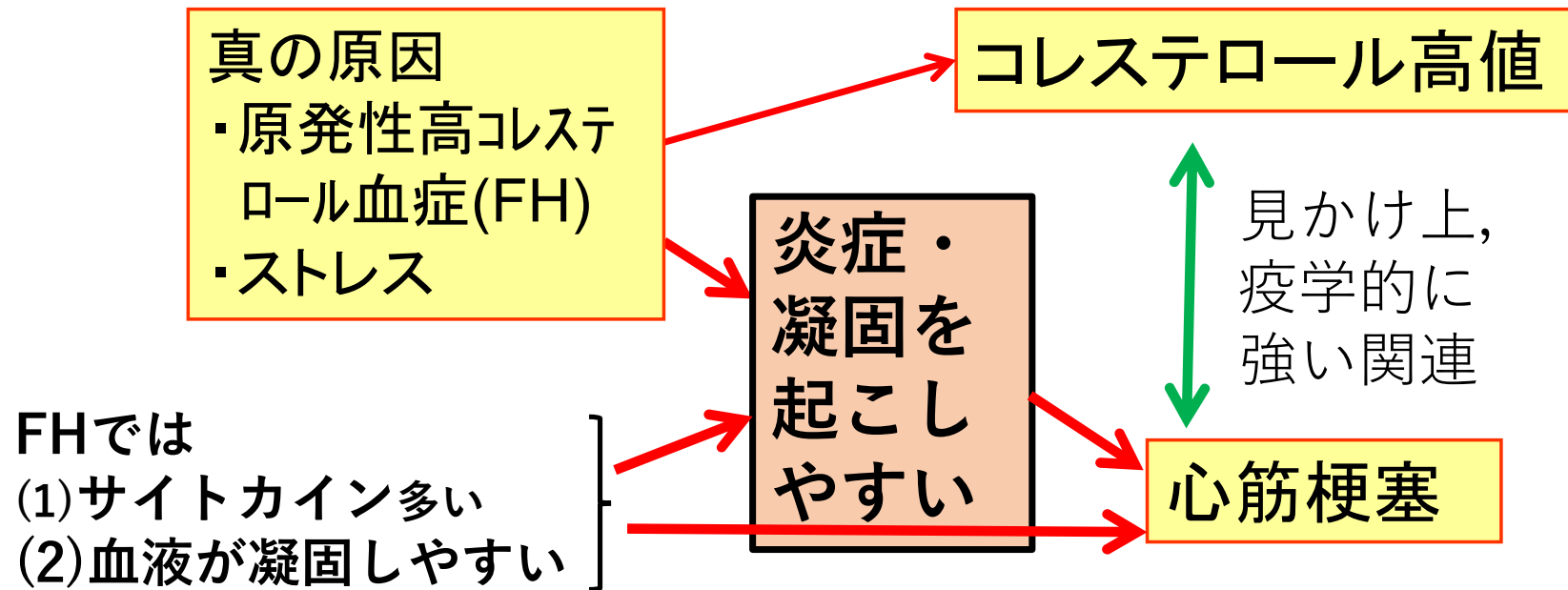
EBウイルス

その他の感染症

a) マラリア

ng sickness)

高コレステロールは心筋梗塞の原因か？



コレステロール高値と心筋梗塞死亡の関連は、単に見かけだけ

真の原因は炎症・凝固、血管内皮の高感受性

- ・ストレス強い人⇒虚血⇒炎症、ついでにコレステロールも高くなる。
- ・原発性高コレステロール血症：家族性高コレステロール血症＋他遺伝子性高コレステロール血症＝遺伝的にコレステロール高いだけでなく、血管内皮の凝固しやすく、炎症を起こしやすく、は心筋梗塞を起こすが、コレステロール高値は無関係

33) Wojtczak et al. **Genetic determinants in ischemic heart disease**

Acta Pol Pharm. 2008 Sep-Oct;65(5):607-10

Table 1 Pathophysiological processes involving the appearance of protein products of ischemic heart disease candidate genes (1)

- ◆ Lipid metabolism (apolipoproteins, lipolytic enzymes, receptors for lipoproteins)
- ◆ Coagulation system and fibrinolysis (fibrinogen, thrombosis factors, plasminogen activator inhibitor type 1)
- ◆ Platelet glycoproteins (GPIIb/IIIa, GPIa/IIa)
- ◆ Renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensinogen, angiotensin converting enzyme, AT1 receptor, aldosterone synthetase)
- ◆ Vasoactive factors (ANP, BNP, CNP)
- ◆ Factors of adhesion and migration for monocytes and macrophages
- ◆ Inflammation factors (cytokines, tumor necrosis factor)
- ◆ Proliferation factors of smooth muscle cells of vessels

要旨：本稿は、遺伝子多型と虚血性心疾患の素因との関係に関する現在の知見を概説するものである。多くの研究は、冠動脈のアテローム性動脈硬化、血栓形成、線溶、および虚血性心疾患の進行に重要なその他のプロセスに参与するタンパク質産物を生成する遺伝子の多型変異を調査している。虚血性心疾患において最も頻繁に分析される遺伝子は、脂質代謝、凝固・線溶系、およびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に関連するものである。炎症因子（サイトカイン、TNF）、平滑筋細胞の増殖、および血管活性化も重要である。疾患の発現は複数の遺伝的決定因子の蓄積に関連しており、臨床像は環境因子によってさらに修飾される。虚血性心疾患の遺伝的病因病態の研究は、特定の患者における効果的な予防と治療につながる可能性がある。

表1 虚血性心疾患の候補遺伝子が産生するタンパク質に参与する病態生理学的プロセス (1)

- ◆ 脂質代謝（アポリポタンパク質、脂質分解酵素、リポタンパク質受容体）
- ◆ 凝固系と線溶系（フィブリノゲン、血栓形成因子、プラスミノゲン活性化阻害因子1型）
- ◆ 血小板糖タンパク質（GPIIb/IIIa、GPIa/IIa）
- ◆ レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン変換酵素、AT 1 受容体、アルドステロン合成酵素）
- ◆ 血管作動性因子（ANP、BNP、CNP）
- ◆ 単球・マクロファージの接着および遊走に関わる因子
- ◆ 炎症関連因子（サイトカイン、腫瘍壊死因子）
- ◆ 血管平滑筋細胞の増殖因子

37) Nat Genet. 2017 July; 49(7): 1113-1119. doi:10.1038/ng.3874.

Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial wall-specific mechanisms
冠動脈疾患の15の新たなリスク遺伝子座は、動脈壁特異的なメカニズムを浮き彫りにする

要旨

冠動脈疾患（CAD）は、世界中で罹患率と死亡率の主要な原因となっている。これまでに58のゲノム領域がCADと関連付けられているが、遺伝率の大部分は未解明であり、さらなる感受性遺伝子座の特定が待たれる。

効率的な発見戦略としては、ゲノムワイド関連解析（GWAS）によって示唆された有望な関連性をより大規模に評価することが考えられる。そこで、以前のGWASの結果から得られた標的遺伝子アレイを用いて56,309人の参加者の遺伝子型を決定し、以前に遺伝子型が決定された194,427人の参加者（合計88,192人のCAD症例と162,544人の対照群）の結果のメタ解析を実施した。

我々は、細胞接着、白血球遊走、アテローム性動脈硬化症（PECAM1、rs1867624）、凝固および炎症（PROCR、rs867186（p.Ser219Gly））、血管平滑筋細胞分化（LMOD1、rs2820315）に關与する遺伝子内またはその近傍のSNPを含む、15のゲノム領域から25の新たなSNP-CAD関連（固定効果メタ解析で $P < 5 \times 10^{-8}$ ）を特定した。これらの領域と細胞型特異的遺伝子発現および血漿タンパク質レベルとの相関は、潜在的な疾患メカニズムを解明する手がかりとなる。

38) Holven et al . Subjects with familial hypercholesterolemia are characterized by an inflammatory phenotype despite long-term intensive cholesterol lowering treatment

Kirsten B. Holven [a,b,*](#), Ingunn Narverud [a,b,c,f](#), Henriette W. Lindvig [a,b,c](#), Bente Halvorsen [b,d](#), Gisle Langslet [c](#), Marit S. Nenseter [c,d](#), Stine M. Ulven [f](#), Leiv Ose [a,c](#), Pål Aukrust [b,d,e](#), Kjetil Retterstøl [a,b,c](#)

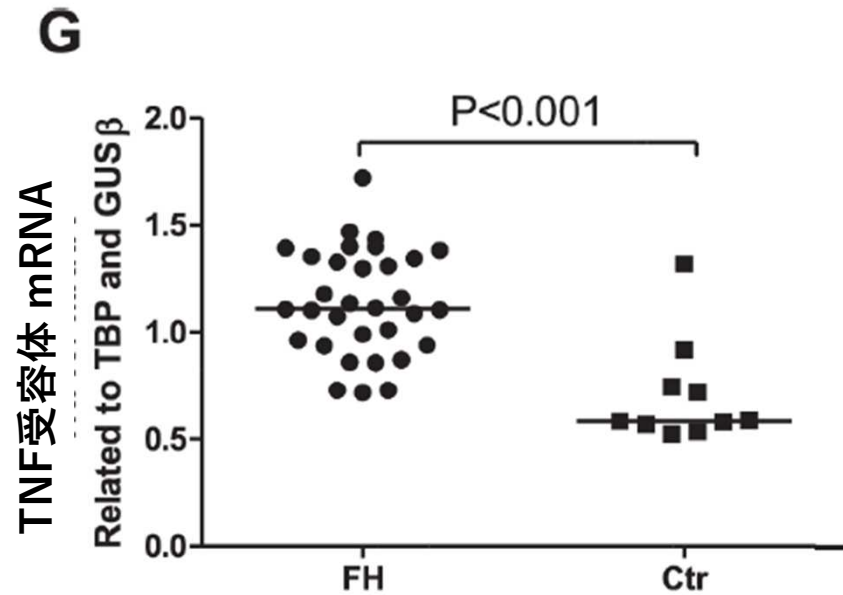
家族性高コレステロール血症の患者は、長期にわたる集中的なコレステロール低下治療にもかかわらず、炎症性表現型を示すという特徴がある。

目的：動脈硬化プロセスは、高LDLコレステロール血症と炎症反応の亢進が組み合わさって進行する。この複雑な炎症ネットワークには、腫瘍壊死因子（受容体）スーパーファミリーのメンバーを含む複数のメディエーターが関与している。家族性高コレステロール血症（FH）は、早期動脈硬化症の発症リスク増加と関連している。スタチン治療はLDLコレステロール値を正常化させる可能性があるが、スタチン治療を受けたFH患者において炎症反応が正常化されるかどうかは不明である。

方法：長期スタチン治療を受けている家族性高コレステロール血症患者（n=33）と健常対照者（n=10）において、末梢血単核細胞（PBMC）中の腫瘍壊死因子（受容体）スーパーファミリー関連遺伝子の発現をリアルタイム定量RT-PCR法で解析した。また、患者および対照者のPBMC中のTNF α 放出量を免疫測定法で測定した。

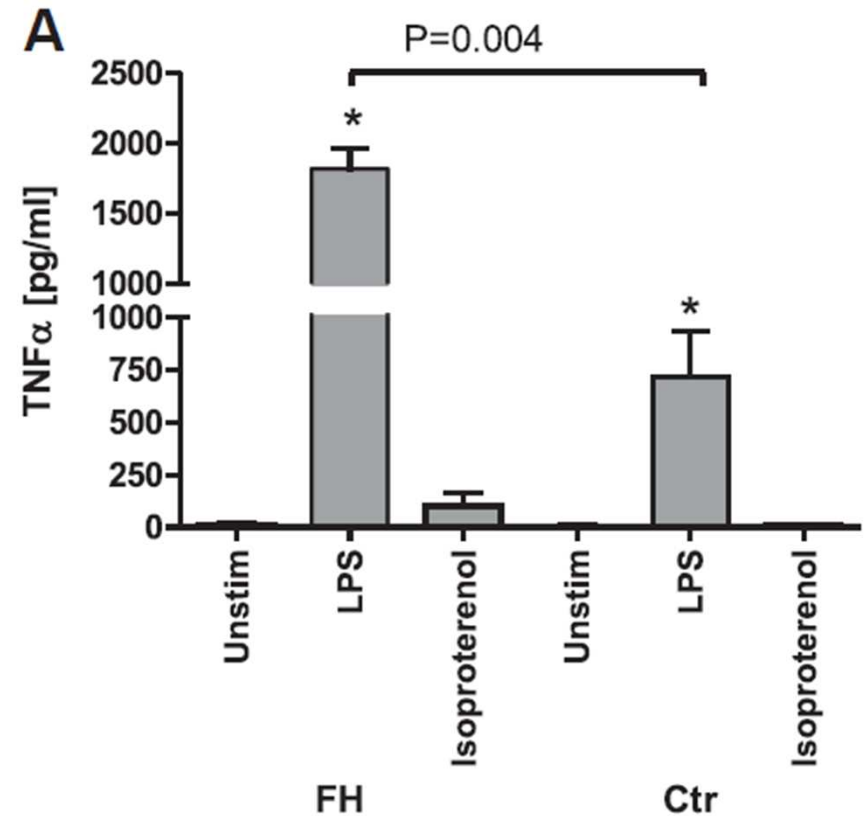
結果: 正常LDLコレステロールのFH患者において、スタチン治療を中央値17年間行った後、主な所見は以下のとおりであった: **(i)** CD137、LIGHT (リンフォトキシン誘導性発現、Tリンパ球に発現する受容体HVEMに対してHSV糖タンパク質Dと競合する)、HVEM (ヘルペスウイルス侵入メディエーター)、2つのTNF α 受容体(TNFR1およびTNFR2)、TNF関連アポトーシス誘導リガンド(TRAIL)、およびCD40の遺伝子発現は、対照群と比較してFH患者のPBMCで増加していた。 **(ii)** LPSに対するFH患者のPBMCからのTNF α の放出は、対照群と比較して増加していた。 **(iii)** FH患者のPBMCは、対照血清の存在下、特にFH血清の存在下で培養すると、TNF α の自発的放出が増強されていた。

結論： 長期にわたるスタチン療法にもかかわらず、FH患者から分離した末梢血単核球（PBMC）において、複数のTNF関連遺伝子の発現増加が認められた。今回の知見は、FHにおける炎症およびTNF関連分子の病原性役割を示唆するものであり、スタチンや脂質低下薬以外の新たな治療法がFH患者に有効である可能性を示唆している。



FHの人は、もともと、TNF- α の受容体を極めて多く持っている。

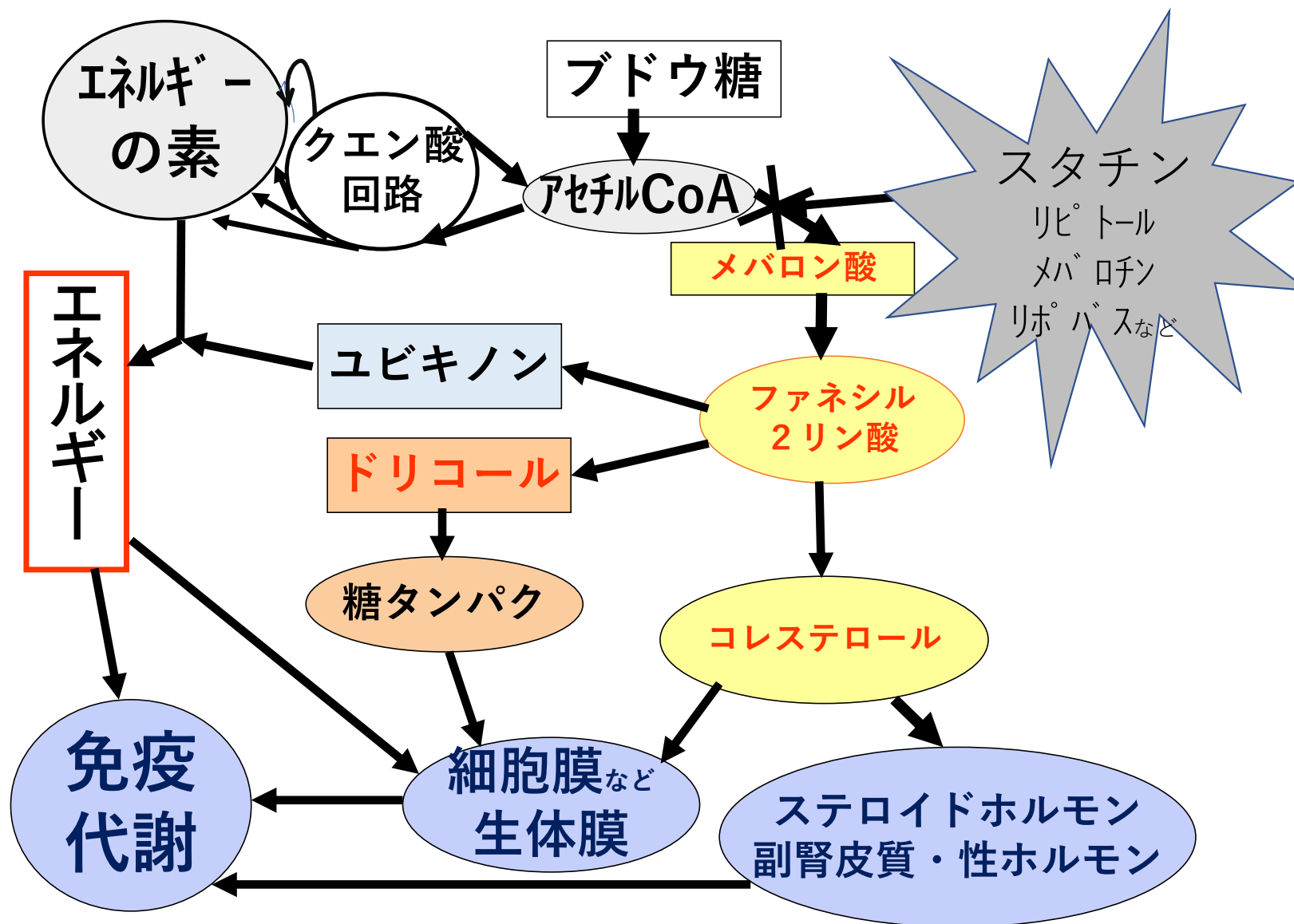
LPSに反応して大量のTNF- α が誘導された場合に、受け止められる受容体を保有しておく必要があるからと思われる。



FHの人は、細菌エンドトキシン（LPS）の刺激に非常に強く反応する。

38) Holven KB et al. Atherosclerosis. 2014 Apr;233(2):561-567. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.022. PMID: 24530965

スタチン剤=最もよく使われるコレステロール低下剤は毒

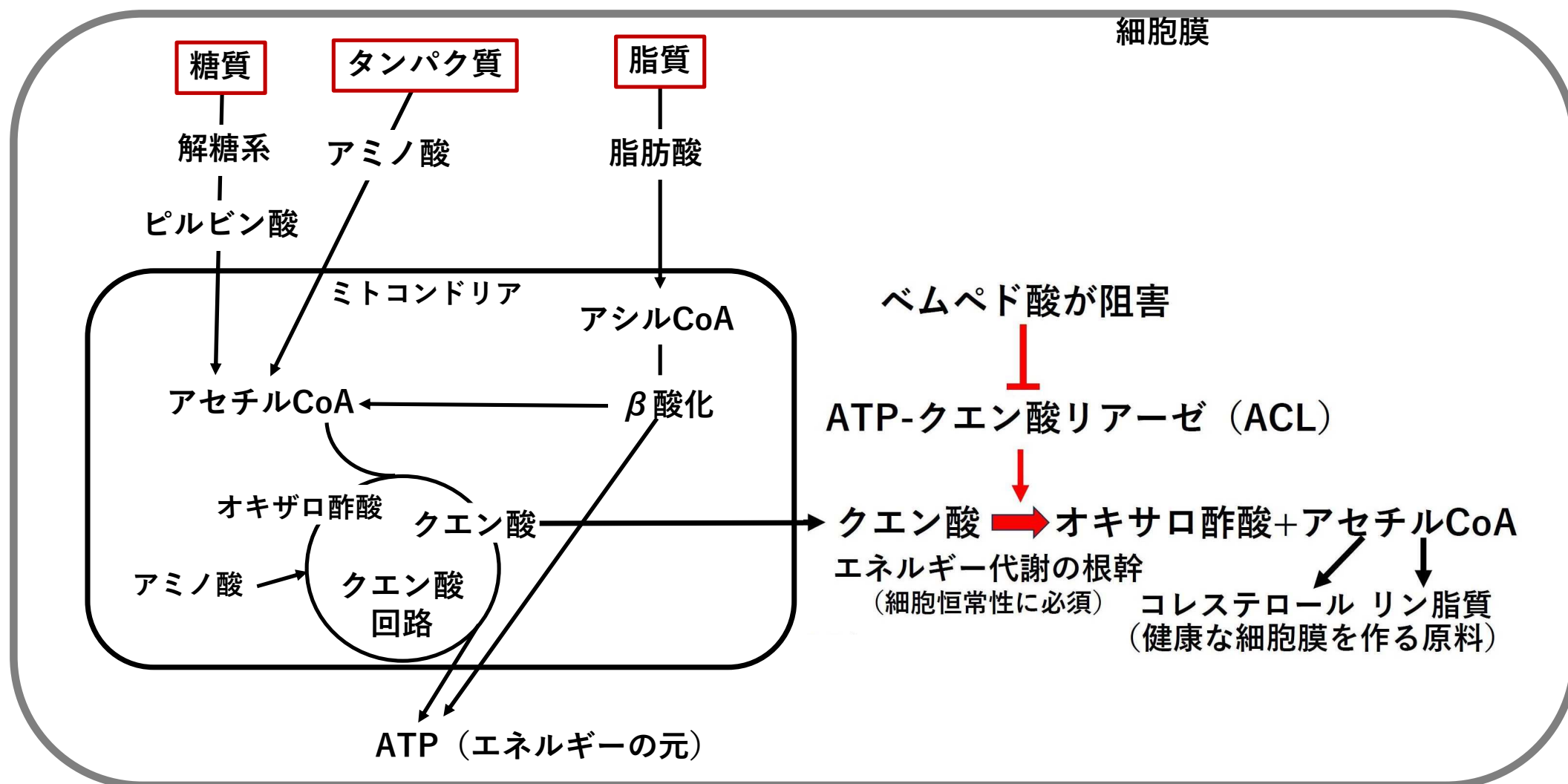


スタチンの毒性

- スタチンは免疫抑制剤：一時的に炎症減少
⇒ 見かけ上良い面も現れうる（CRP低下）
- コレステロールやユビキノン，ドリコールなど生命活動に必須物質を抑制し，
- 細胞活動全般を低下させ，
- 免疫，神経，ホルモンなどに影響し，
- 感染，発癌，中枢・末梢神経傷害・障害を生じうる。

ベムペド酸：作用点とエネルギー代謝の根幹が阻害される仕組み
体のあらゆる機能が低下する。

詳しくは薬のチェック本号(126号)
のベムペド酸Web資料参照



12) **LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature** **LDL-Cは心血管疾患の原因ではない：最新文献の包括的なレビュー**

Uffe Ravnskov^a, Michel de Lorgeril^b, David M Diamond^{c,d}, Rokuro Hama^e, Tomohito Hamazaki^f, Björn Hammarskjöld^g, Niamh Hynes^h, Malcolm Kendrickⁱ, Peter H Langsjoen^j, Luca Mascitelli^k, Kilmer S McCully^l, Harumi Okuyama ^m, Paul J Roschⁿ, Tore Schersten^{o,p}, Sherif Sultan^h and Ralf Sundberg^q

半世紀にわたり、総コレステロール（TC）または低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）の高値は、動脈硬化症および心血管疾患（CVD）の主な原因と考えられており、スタチン治療は心血管疾患の予防のために広く推奨されてきた。しかし、メカニズムはより複雑であり、特に一次予防として使用されるスタチン治療の有効性は疑わしいという認識が高まっている。

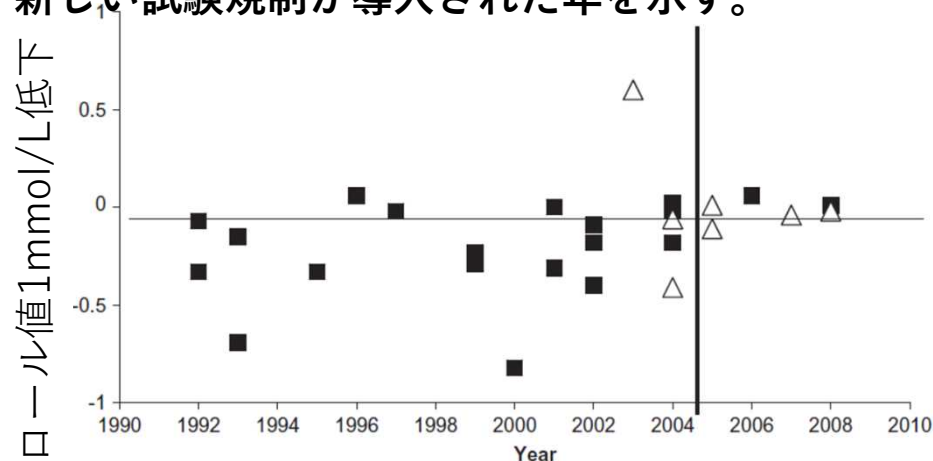
対象範囲：スタチン支持者によって最近発表された3つの大規模なレビューの著者は、現在の定説を検証しようと試みている。本論では、これら3つのレビューの重大な誤りと、コレステロール仮説の他の明らかな反証について詳述する。

専門家のコメント：コレステロール仮説の反証を探すと、因果関係に関するブラッドフォード・ヒル基準のいずれも満たせないこと、そして3つのレビューの著者の結論は誤解を招く統計、失敗した試験の除外、および多数の矛盾する観察の無視に基づいていることが確認された。

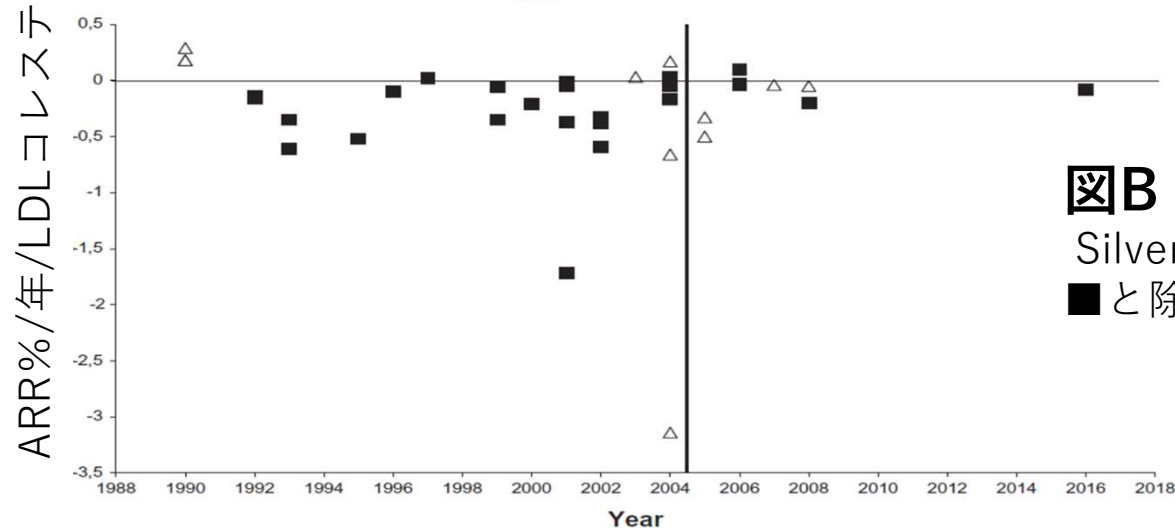
図：スタチン試験における冠動脈疾患（CHD）死亡Aおよび総死亡Bの、LDLコレステロール値1 mol/L減少あたりの年率絶対リスク減少ARRと試験プロトコルの公表年との関連。縦線は、新しい試験規制が導入された年を示す。

LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature

Uffe Ravnskov^a, Michel de Lorgeril^b, David M Diamond^{c,d}, Rokuro Hama^e, Tomohito Hamazaki^f, Björn Hammarskjöld^g, Niamh Hynes^h, Malcolm Kendrickⁱ, Peter H Langsjoen^j, Luca Mascitelli^k, Kilmer S McCully^l, Harumi Okuyama^m, Paul J Roschⁿ, Tore Schersten^{o,p}, Sherif Sultan^h and Ralf Sundberg^q



図A.冠動脈疾患CHD)死亡
Silverman研究に含まれた21試験■
と除外7試験△。



図B：総死亡
Silverman研究に含まれた26試験■
と除外11試験△

文献12)Ravnskov U. et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(10):959-970. より

他のコレステロール低下剤も害がある

- エゼチミブ（商品名ゼチーア）
腸管からのコレステロール吸収を抑制
- PCSK9阻害剤（LDL-受容体を増やす抗体）
エボロクマブ＝商品名レパーサ、
アリロクマブ＝商品名プラルエント
- 今回検討したベムペド酸（ネクセトール）：アセチルCoA低下剤
- これらの薬剤で、コレステロールを極端に減らしても死亡率は減らない。
むしろ、
- 感染症が増える、がんが増える、認知症が増える、
- ベムペド酸は二次予防に使用して、3年間で100人に1人が死亡すると推定。
- 害の方が大きいので、やめる方がよい。
- スtentを入れている人以外は、いつやめてもよい。