

コレステロール医療の方向転換—緊急の課題

奥山 治美

Needs to Change the Direction of Cholesterol-related Medication—A Problem of Great Urgency

Harumi OKUYAMA

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University,
3-1 Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya 467-8603, Japan*

(Received July 13, 2005)

The cholesterol hypothesis implies that reducing the intake of saturated fatty acids and cholesterol and increasing that of polyunsaturated fatty acid are effective in lowering serum total cholesterol (TC), and thereby reducing the incidence of coronary heart disease (CHD). However, these dietary recommendations are essentially ineffective in reducing TC in the long run, but rather increase mortality rates from CHD and all causes. The reported “apparent relative risk of high TC in CHD mortality” (the ratio of mortality at the highest/lowest TC levels) varied several-fold among populations studied. The incidence of familial hypercholesterolemia (FH) in a population was proposed to be a critical factor in the observed variability, which could be accounted for by assuming that 1) the high CHD mortality rate in high-TC groups is mainly a reflection of the incidence and severity of FH, and 2) high TC is not a causative factor of CHD in non-FH cases. This interpretation is supported by recent observations that high TC is not positively associated with high CHD mortality rates among general populations more than 40—50 years of age. More importantly, higher TC values are associated with lower cancer and all-cause mortality rates among these populations, in which relative proportions of FH are likely to be low (circa 0.2%). Although the effectiveness of statins in preventing CHD has been accepted in Western countries, little benefit seems to result from efforts to limit dietary cholesterol intake or to TC values to less than approximately 260 mg/dl among the general population and the elderly. Instead, an unbalanced intake of $\omega 6$ over $\omega 3$ polyunsaturated fats favors the production of eicosanoids, the actions of which lead to the production of inflammatory and thrombotic lipid mediators and altered cellular signaling and gene expression, which are major risk factors for CHD, cancers, and shorter longevity. Based on the data reviewed here, it is urgent to change the direction of current cholesterol-related medication for the prevention of CHD, cancer, and all-cause mortality.

Key words—cholesterol; atherosclerosis; hypothesis; statin; omega-6/omega-3 fatty acid

1. はじめに

“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、半年ほどで TC 値が下がらないと薬を投与する、というのが現状であるように見える。また、わが国で先駆的に開発されたスタチン類は evidence-based medicine としての評価を確かにしているように見える。しかし最近になって、上述のような食事指導は効果がないばかりか、長期的にはむしろ心疾患を増やし、寿命を短縮することが分かってきた。そもそも大部分の人にとって、高 TC 値は心疾患の原因因子とはなっていなかった。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分かってきた。

名古屋市立大学大学院薬学研究科 (〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1)

現住所：金城学院大学薬学部 (〒463-8521 名古屋市守山区大森 2-1723)

e-mail: okuyamah@kinjo-u.ac.jp

本総説は、平成 16 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

今、動脈硬化・心疾患予防の医療は、早急な方向転換を求められている。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、EPAなど α -リノレン酸(n-3)系の摂取を増やすことである。¹⁻⁴⁾

本稿では、早急な方向転換が求められているコレステロール医療についてその根拠を概説する。

2. コレステロール仮説に基づく脂質栄養指導は危険

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の経験式に始まり、⁵⁾ 1960年にはほぼ確立したかにみえた。しかし、Keysの論文でも記述されているように、摂取油脂のTC値に及ぼす効果は、短期間(1週間後)では顕著であり、バターと高リノール酸紅花油の間に2倍ものTC値の差が生じる(Fig. 1)。1ヵ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1ヵ月前後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。⁶⁻⁸⁾ 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比や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い。

過去半世紀の間、リノール酸の摂取増が勧められてきたのは、これが必須脂肪酸であること、そしてコレステロール低下作用があること、に基づいていた。その必須量はエネルギーの1%以下であり、主食的なもの(米麦、肉、卵)から3-4エネルギー%を摂取しているので、普通に食事をしている人はリノール酸欠乏症にはならない。そして、リノール酸のコレステロール低下作用は一過性であり、長期的にはTC値を下げない。⁶⁾ すなわち、リノール酸摂取増を勧めてきた根拠はくずれてしまった。逆にリノール酸過剰症が極めて深刻な問題となっていることが分かってきた。^{1-4,6)}

それでは、コレステロール仮説に基づく油脂栄養は、心疾患に対してどのような効果を示したのであろうか。米国で行われた大規模な介入試験(Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT 研究と略)で、この油脂栄養が全く効果がなかったことは、既に1982年に報告されている。⁷⁾ 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、総死亡率が有意に増えていた(Fig. 2)。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言える。それにも係わらずわが国を始め多くの国で、コ

油脂栄養と血清コレステロール値—短期と長期の差

* : 高リノール酸植物油(P)を増やし、動物性脂肪(S)、コレステロールの摂取を減らすという古い栄養指導による

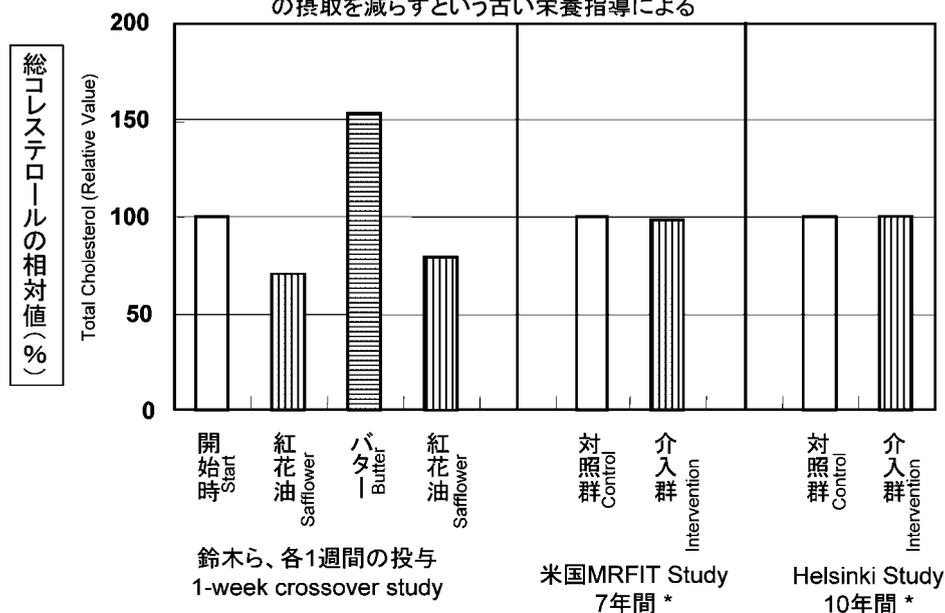


Fig. 1. Effects of Dietary Fatty Acids on Serum Cholesterol (TC)—Consequences of short-term and long-term intervention differ

MRFIT Study—米国における大規模な多因子介入試験の結果

心疾患の危険因子を持つ男性(12,866名、年齢35-57歳)を2群に分け、介入群には降圧薬による治療を行い、P/S比を上げ、コレステロール摂取を減らす食事指導を平均7年間行った。

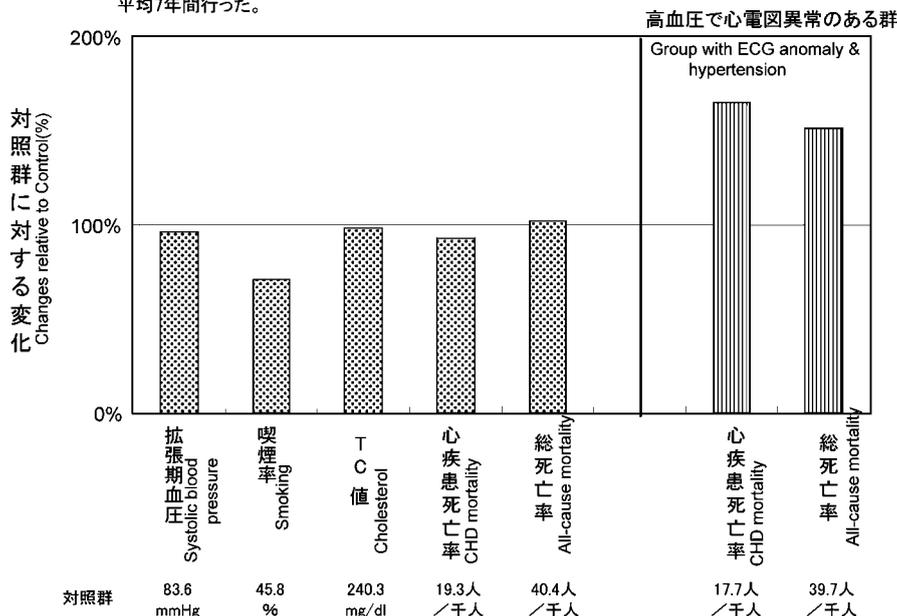


Fig. 2. MRFIT Study, a Large-scale Multiple Risk Factor Intervention Trial Performed in the USA⁷⁾

Dietary recommendations based on the cholesterol hypothesis were ineffective but rather were risky for a subgroup with hypertension and ECG anomaly.

コレステロール仮説に基づく栄養指導が、現在に至るまで広く受け入れられ、成人病予防の油脂栄養の基本となっている。

コレステロール仮説に基づく栄養指導が危険なものであることは、ヘルシンキビジネスマン研究でも証明された。⁸⁾ すなわち、ヘルシンキの重役 (business executive) 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、介入群の方が心疾患死亡率は2.4倍、総死亡率も1.4倍と高くなった (Fig. 3)。10年の時点で薬の服用者の率は両群で差がなく (3割以下)、死亡率の差は10年以降に顕著となった。すなわちこれらの結果は薬によるものではなく、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く栄養指導が間違っていたと解釈できる。その後、この研究の28年間の追跡結果が報告された。⁹⁾ その論文要約は提出されたデータに合わずあいまいなものであったが、介入群と対照群の差は再現されており、介入群の心疾患死亡率、総死亡率が有意に高かった。ここに、科学と産業の軋轢を垣間みることができる。「リノール酸摂取を増やす栄養指導が心疾患を増やす」という事実が、正しく評価され、広報されてこ

なかつたと言える。

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2次予防に有効であり (70%の危険率低下)、同年に発表されたシンバスタチンの効果 (30%の危険率低下) より、はるかに優れていた (Fig. 4)。¹⁰⁾ 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、摂取減が心疾患予防に有効である」という表裏の関係が、臨床的に示されたと言える。ただし、ここで使われた菜種油 (カノーラ) やオリーブ油は未同定の有害因子を含んでおり、多量の摂取を進めることはできない。¹¹⁾

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) が行われた (後述 Fig. 16)。¹²⁾ この報告には対照群が含まれておらず、そのコントロールとして J-LIT の地域対照追跡調査の結果が別に報告された。¹³⁾ TC 値が 220—299 mg/dl の人を6年間追跡し (介入なし)、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、加齢) のほかに、食事指導が最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 (Fig. 5)。すなわち、食事指導を受けて食事に気をつけて

ヘルシンキ研究一薬と栄養指導による心疾患予防の長期介入試験

古い栄養指導(動物性脂肪とコレステロールを悪玉とし、リノール酸油を善玉とする)を15年間続けると、心臓病が増えてしまった。

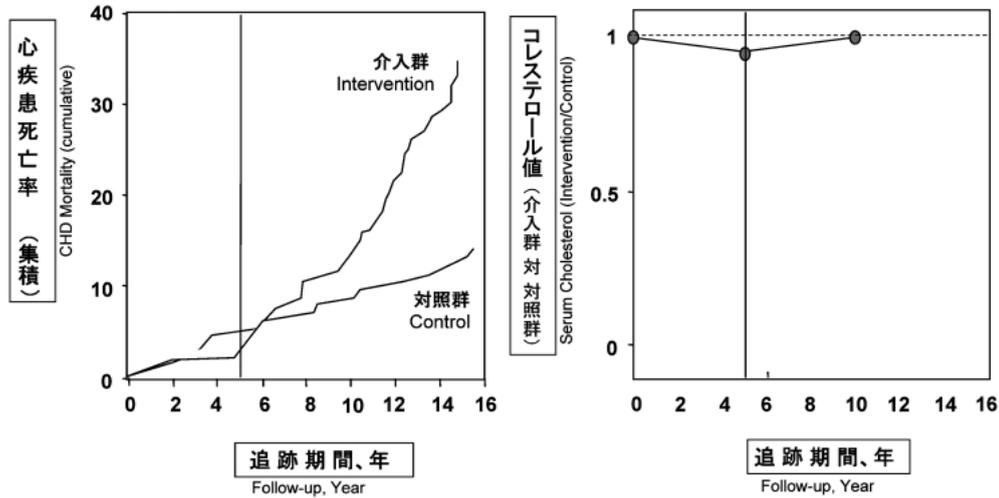


Fig. 3. Helsinki Businessmen Study
A very long-term intervention aimed at preventing coronary heart disease using drugs and dietary intervention⁸⁾

心疾患の二次予防—油脂栄養(a)と薬(b)の効果の比較

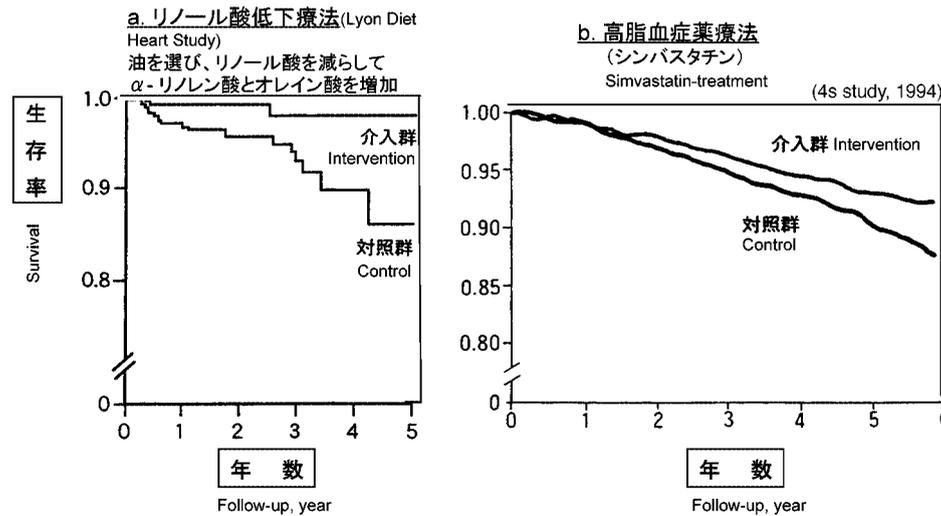


Fig. 4. Secondary Prevention of Coronary Heart Disease
Fatty acid nutrition (a)¹⁰⁾ resulted in 70% risk reduction compared with Simvastatin-treatment (b) which resulted in 30% risk reduction.

いる群の方が3倍のハザード比で、心疾患死亡率は増えていた。¹³⁾

言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を基本にしており、その誤りがわが国でも浮かび上がってきたと解釈できる。このことは、イスラエルパラドックス¹⁴⁾、インドパラドックス¹⁵⁾としても知られ、動物性脂肪から高リノール酸油への変換が、心疾患や多種の癌の

発症率の増加を伴っている。また沖縄県民の平均寿命の順位の低下とも関連付けられている。¹⁾

これらの解釈の正否は別としても、栄養指導に携わる人は Figs. 1—5 の結果を論理的に解釈し、現実に心疾患や癌を増やしている現在の脂質栄養指針を早急に改める必要がある。

3. 高TC値は一般集団、高齢者集団にとって心疾患の原因因子となっていない

米国でのコレステロール仮説に基づく大規模な介

J-LIT地域対照追跡調査¹³⁾—日本では「食事指導」が心疾患の最大の危険因子であった

コレステロール値が220~299の人を6年追跡 (特別な介入なし)、心疾患の危険因子を調べた

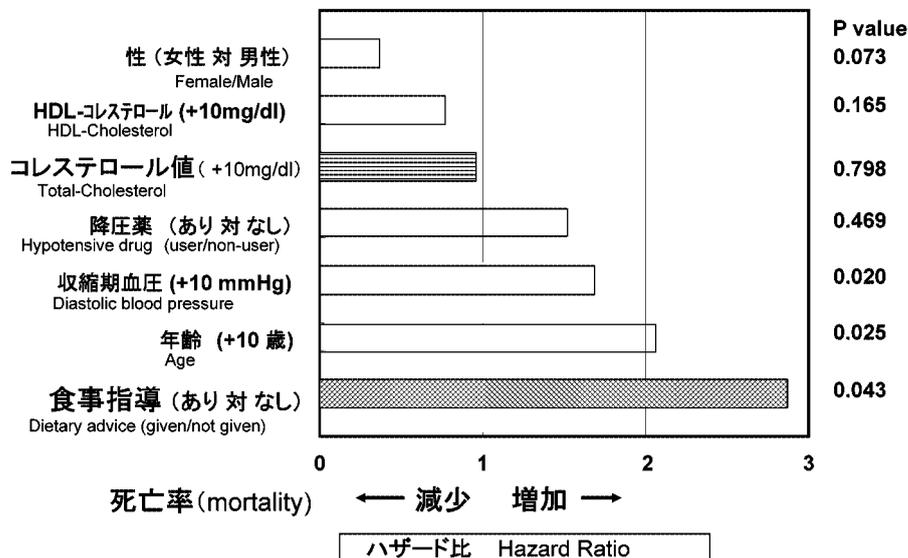


Fig. 5. An Area-Matched Follow-Up Study Related to Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)¹³⁾
Dietary advice was revealed to be a risk factor with the highest hazard ratio.

入試験 (MRFIT 研究) は、有効性が示されず大失敗であった。⁷⁾ それにも係わらず、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てきた。これに沿った日本動脈硬化学会のガイドライン (動脈硬化性疾患診療ガイドライン) も不適切であり、多くの人にとってむしろ危険なものである。私は同学会の教育・広報委員長に私見を送り、再考慮を求めたが (2001 年)、現在に至るもガイドラインの大幅な改定はみられない。このガイドラインの問題点を指摘し、大部分の人にとっては TC 値を下げる必要がないばかりか、むしろ低 TC 値が危険因子であることを、以下に概説する。なお、TC (総コレステロール) 値と LDL コレステロール値の間には高い相関が認められている。

3-1. 高 TC 値の「みかけの相対危険度」は集団によって大きく異なる 「高 TC 値での心疾患死亡率」対「低 TC 値での心疾患死亡率」の比を、「みかけの相対危険度」と定義して使う。この「みかけの相対危険度」は対象とした集団によって大きく異なっている。「みかけの相対危険度」の大きかった研究結果として、原発性高脂血症調査研究班報告書、¹⁶⁾ NIPPON DATA,¹⁷⁾ MRFIT 研究⁷⁾などがある。典型的なものとして、原発性高脂血症調査研究

班報告書の結果を Fig. 6 に示す。

一方、「みかけの相対危険度」が 1 前後で高 TC 値が危険因子となっていないものとして、八尾市、¹⁸⁾ 福井市、¹⁹⁾ 久山町、²⁰⁾ 戸田市、²¹⁾ 茨城県²²⁾などの追跡調査報告があり、現在、このような報告が増えている。典型的なものとして大阪八尾市のデータを Fig. 7 に、韓国男性の大規模な追跡調査の結果を Fig. 8 に示す。²³⁾

一方、「みかけの相対危険度」は年齢階層によっても大きな差がある。高齢者では高 TC 値は心疾患の危険因子とはなっていなかった。例えば、オランダの 85 歳以上、²⁴⁾ フランスの 60 歳以上、²⁵⁾ 日系米国人の 71 歳以上²⁶⁾などである。そして、MRFIT 研究 (高 TC 値群が選ばれている)、フラミンガム研究 (一般集団) では、年齢が上がるにつれて「みかけの相対危険度」は小さくなっていった (Fig. 9)。²⁷⁻³⁰⁾

このような高 TC 値の「みかけの相対危険度」の差はセカ国研究でもみられ、³¹⁾ また“同じコレステロール値でもフランスの北部と地中海地方とで心疾患発症率が大きく異なる”というフレンチパラドックスとも係わっている。この対象集団間の「みかけの相対危険度」の変動性は、わが国で比較的、研究の進んでいる家族性高コレステロール血症 (famil-

厚生省「原発性高脂血症研究班報告」

高脂血症者の合併率を調査した。家族性高コレステロール血症(FH)は一般集団の19倍、総コレステロール値280mg/dL以上では130倍。

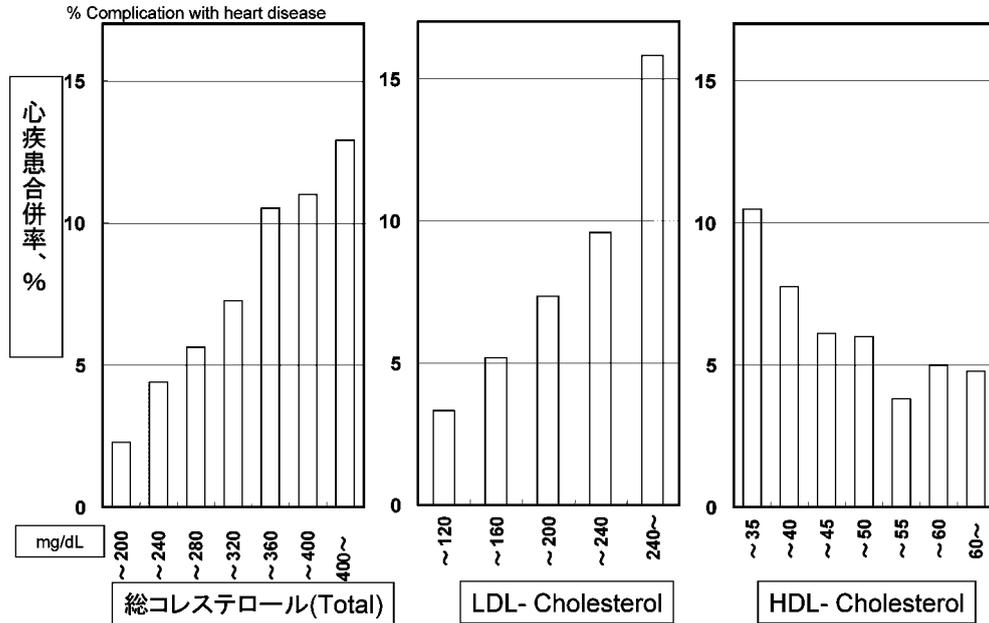


Fig. 6. A Survey (Tarui Report) Supported by the Ministry of Health and Welfare Japan¹⁶⁾

TC and LDL-cholesterol were highly positively associated with the complication with heart disease. The subjects included familial hypercholesterolemia at 19-fold greater incidence than in general population (0.2%).

血清コレステロール値と死亡率との関係

八尾市、40~69才(脳卒中、冠疾患の既往症なし)を平均8.9年追跡した(1975~1988)。同様の結果は福井市、久山町、戸田市、茨城県、などからも報告されている。*、統計的有意

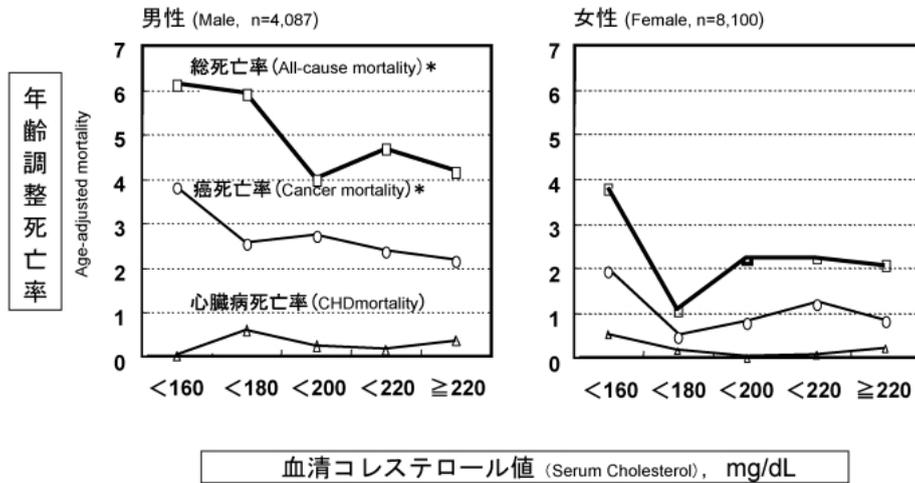


Fig. 7. Mortality during 8.9 Years' Follow-up of Yao Citizens (40—69 Years Old, Osaka)¹⁸⁾

No positive association was observed between TC and CHD. Instead, all-cause mortality and cancer mortality were lower when TC level was higher in men. Similar observations have been revealed by follow-up studies performed in other cities (Fukui, Hisayama, Toda and Ibaraki).

ial hypercholesterolemia, FH と略) を考慮に入れることによって、矛盾なく解釈できることが明らかになった。

3-2. 対象集団中の家族性高コレステロール血症(FH)の割合が鍵 FHはノーベル賞受賞者(Brown and Goldstein)により見出された LDL 受

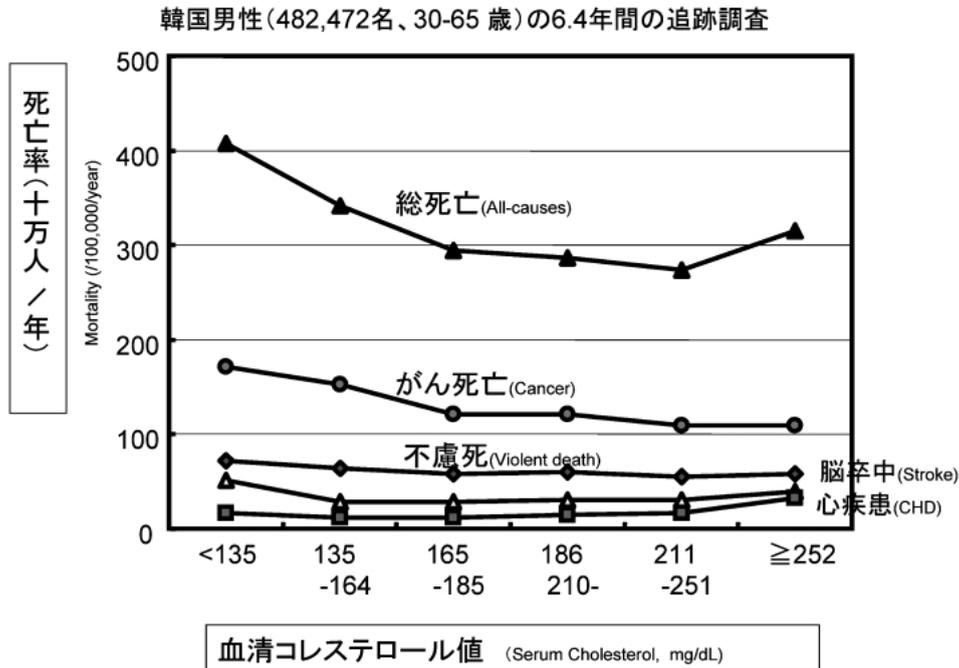


Fig. 8. Mortality-TC Relationship in Korean Men ($n=482472$, 30–65 Years Old) Who were Followed for 6.4 Years²³⁾

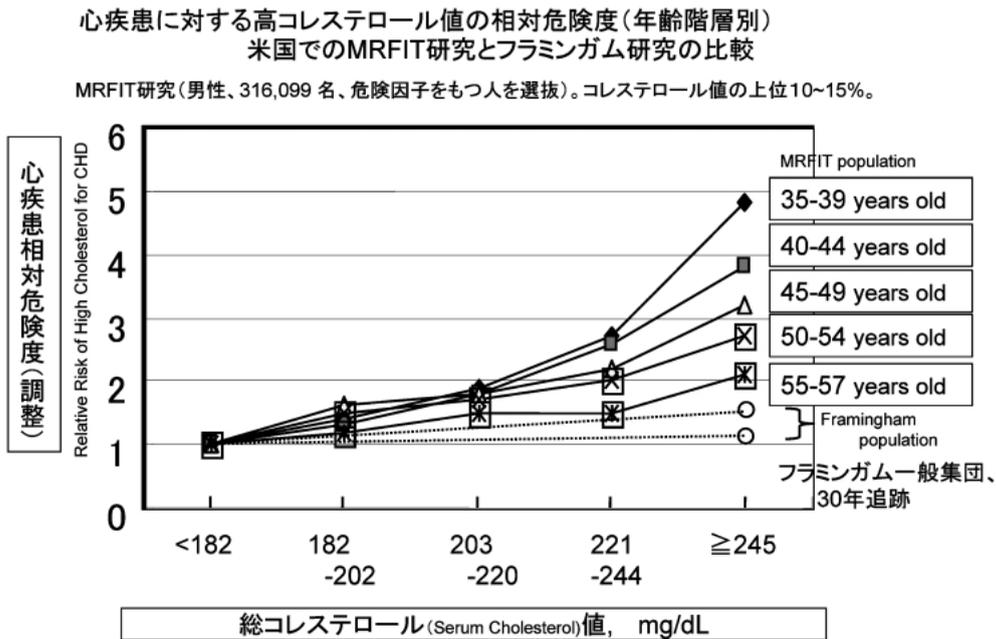


Fig. 9. Relative Risks of High TC Vary among Subject Populations and among Age Groups^{27,28)}
Comparison of Framingham general population and the subjects in MRFIT study, which were selected from top 10–15% of TC level.

容体の異常による先天性疾患であり、程度の異なるいくつかのタイプがある。わが国では馬渕らの研究³²⁾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。

(1) LDL 受容体の先天性異常 (Brown and 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難いので、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 10 倍以上 (ヘテロ型)。(4)短命。ヘテロ型で 80 %、ホモ型で 40 %であると言われる。したがって、高齢者群では若齢者群より FH の割合が少ないと推測できる。(5)頻度は日本でも欧米でも 500 人に 1 人位。³³⁾(6)スタチンの効きが悪い。細胞内への取り込み阻害であるため、血清 LDL は下がり難い。(7)コレステロールによるフィードバック制御がかかり難い。コレステロール不足を補なうため、生合成能が上がっている。

一般集団では FH は 0.2%位であるが、病院中心で高 TC 値の人を集めた対象集団 (上述の原発性高脂血症調査研究班報告書や MRFIT 研究) では FH の割合が高いと考えられる。実際、前者では全体として 19 倍、TC 値が 280 mg/dl 以上のグループでは 130 倍の FH が含まれていた。これに対し、老人保健法による検診 (最近まで無料、40 歳以上) に基づいたわが国の多くの追跡調査 (上述) では、FH の割合は一般集団並み (0.2%) であると考えられる。FH は短命であり若齢時より TC 値が上

るので、“若齢の高 TC 値群”には比較的その割合が高く、“高齢の高 TC 値群”ではその割合が低いと解釈できる (Fig. 10)。

これらの考察に基づき、次のような新しい解釈 (あるいは仮説) が可能である。

(1)非-FH では高 TC 値は動脈硬化・心疾患の原因とはなっていない。(2)「みかけの相対危険度」は主として集団中の FH の割合と重症度の指標である。

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⁷⁾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 (例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 値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 (Figs. 9, 10)。これに対応して「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。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。恐らく、FH の心疾患死亡率への寄与が、長期

高コレステロール値群 中の家族性高コレステロール血症 (FH) と非-FH の割合

FH は若齢時より高 TC 血症を引き起こし、比較的、短命であるとして、FH と非-FH の割合を模式的に表した。

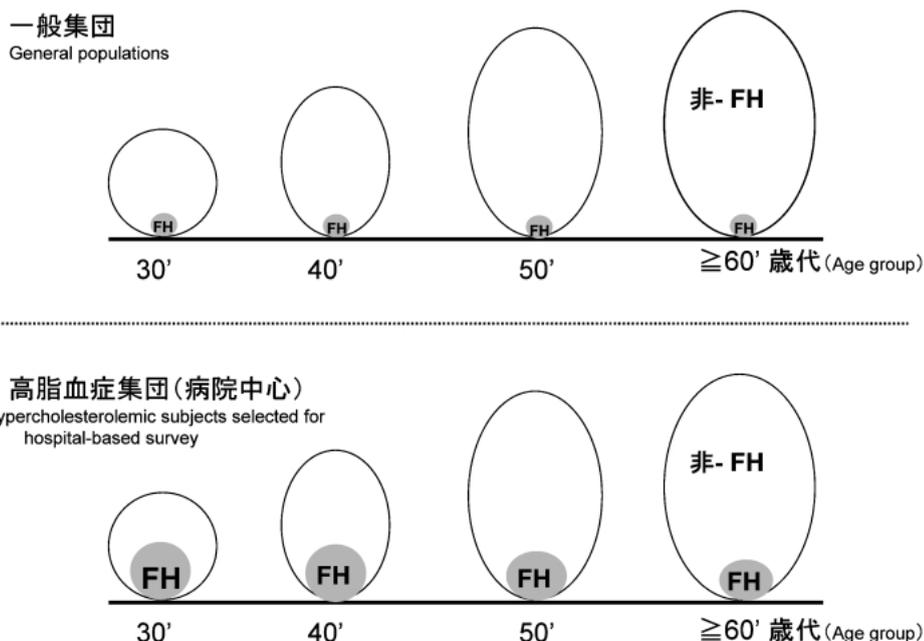


Fig. 10. Relative Proportion of FH (Familial Hypercholesterolemia) and Non-FH among High TC Groups

A schematic model based on the observations that FH cases develop hypercholesterolemia from younger ages and their survivals are relatively shorter

になるほど相対的に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。オーストリア西部の町での長期に渡る大規模な追跡調査の結果が報告された。³⁴⁾ 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 (Fig. 11)。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 (Fig. 12)。³⁴⁾

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。この両年齢群を含まない英国男性 (40—59 歳) では, 「みかけの相対危険度」は比較的小さくなり, FH の割合のみが, 「みかけの相対危険度」に主として反映されていると解釈できる (Fig. 13)。³⁵⁾

3-3. FH と“TC 値の高い非-FH”は, 末梢細胞での脂質代謝が異なる なぜ FH は, “心疾患を

発症し易く短命”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 値が上がると, 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など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 (Fig. 14)。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, 若齢時より末梢でエネルギー不足, 必須脂肪酸不足となるので, それに伴う各種の細胞障害が起こり得る。すなわち FH では, 高 LDL 値とエネルギー不足の 2 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。³²⁾ 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みえるが, 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

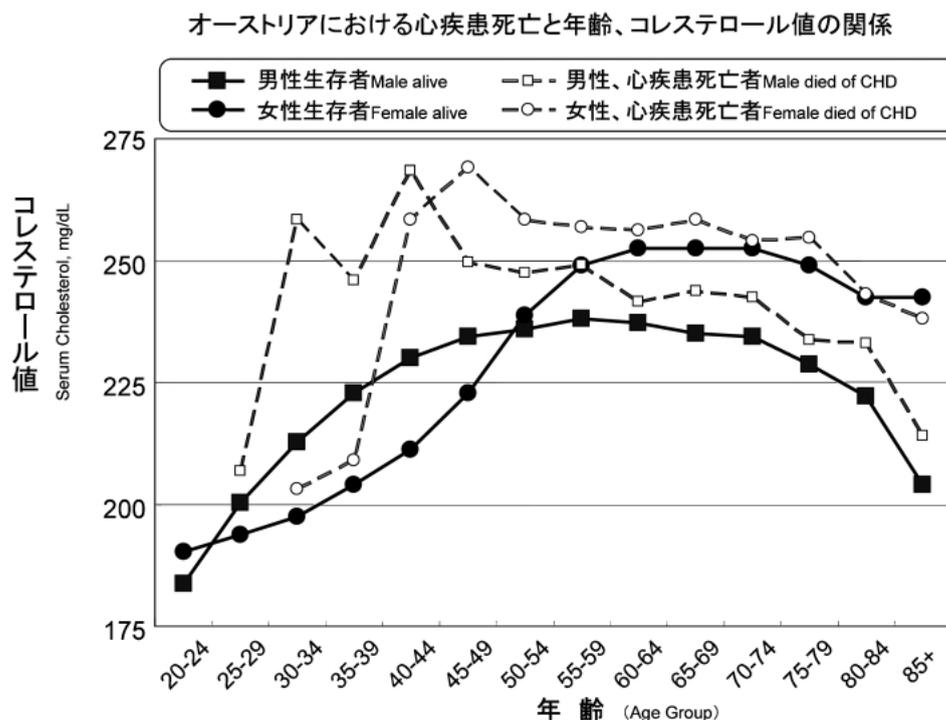


Fig. 11. Comparison of TC Levels between Those Died of Heart Disease and Those Alive, Expressed as a Function of Age. A large-scale follow-up study performed in Austria.³⁴⁾

コレステロール値と心疾患死亡率の相関一年齢階層の影響

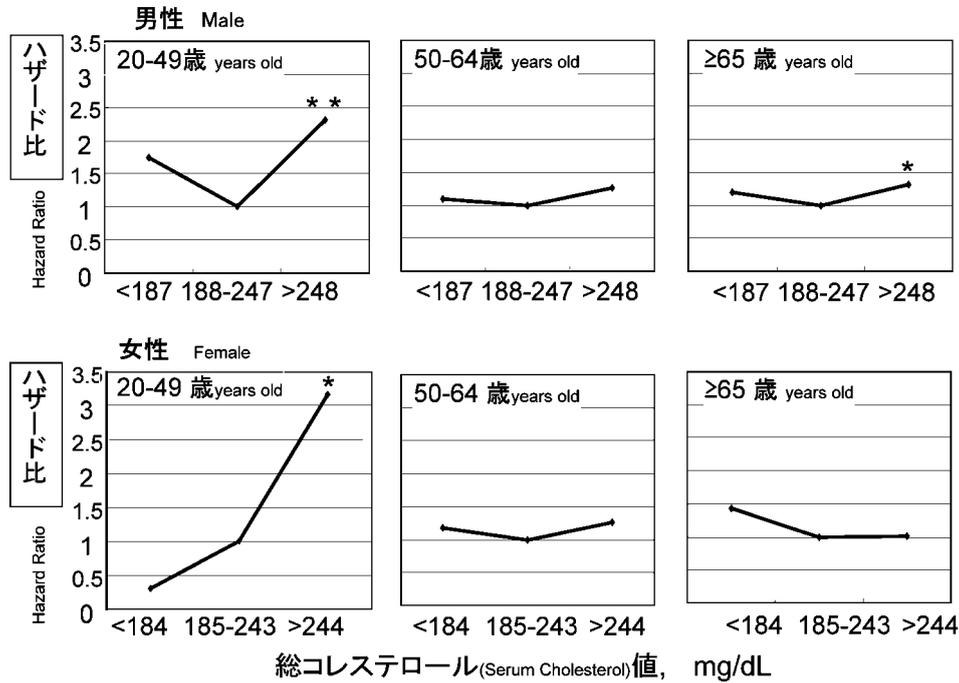


Fig. 12. Association of TC and Heart Disease Differs among Age Groups-Austrian Study³⁴⁾

英国男性における血清コレステロール値と死亡率の関係

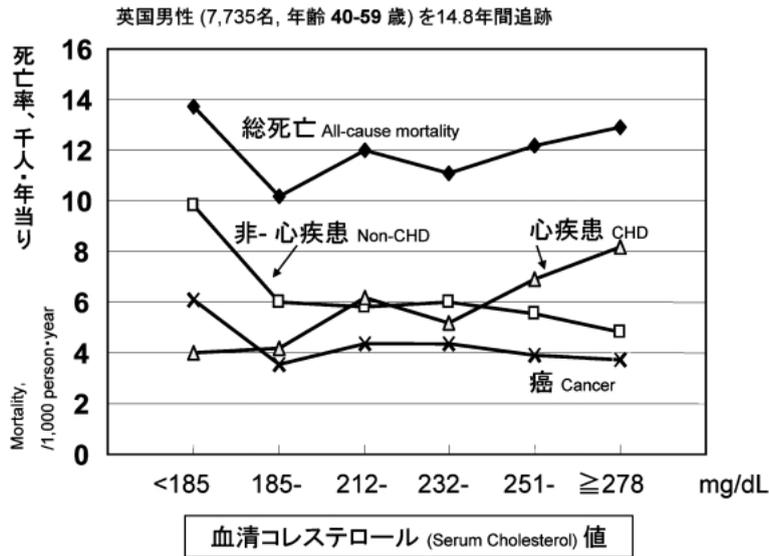


Fig. 13. Association of TC with Mortalities from Different Causes
The UK men ($n=7735$, 40–59 years old) were followed for 14.8 years.³⁵⁾

分に供給される。そして、LDL 値が上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恒常性が保たれる。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。FH の場合でさえ、高 TC 値が心疾患の原因となっているか否かは、現在のところ結論的ではない。もし高 TC 値が心疾患の原因となるなら、なぜ欧米の 50 歳以上、日本の 40

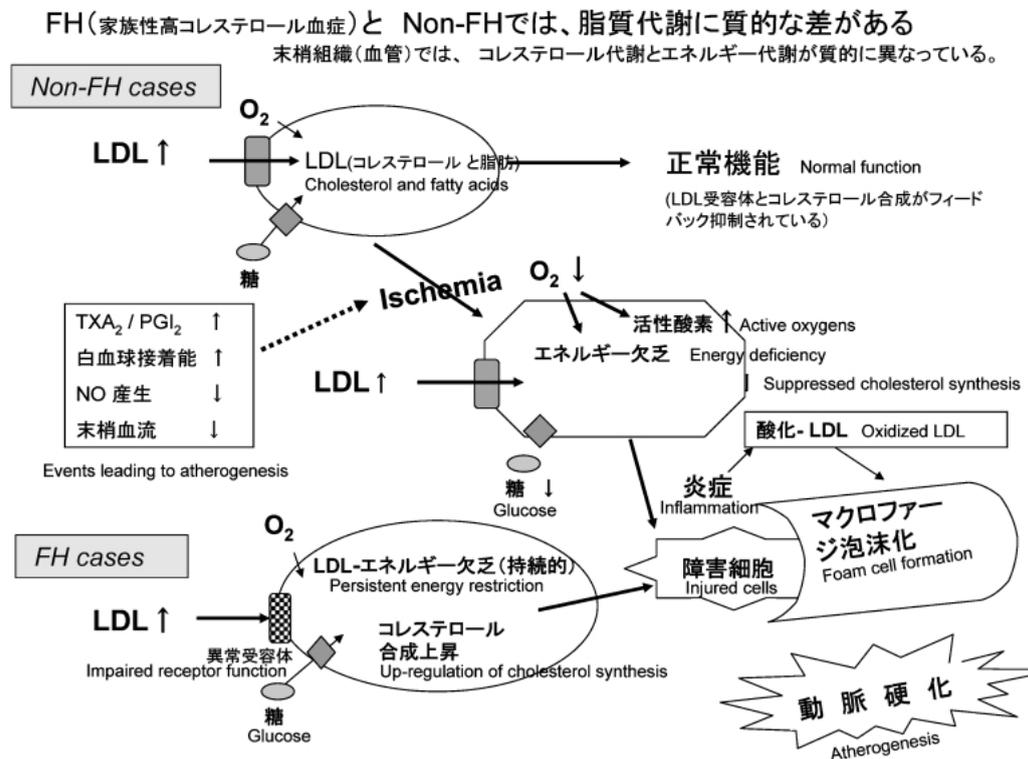


Fig. 14. Lipid Metabolisms in Peripheral Tissues are Likely to Differ Qualitatively between FH and Non-FH Cases

歳以上の一般集団で、心疾患と TC 値の間に正の相関が認められないのか、合理的な説明が見出せない。

4. 欧米で有効性が証明されているスタチン類の危険性

4-1. スタチンの有効性とその作用機構 各種のスタチン類は欧米で心疾患の1次、2次予防に2-3割の有効性を示した。したがって、本稿はこの有効性に疑問を呈している訳ではない。ところがスタチン類は、LDL 値の高低に係わらず同程度の有効性を示し、また LDL 低下量と効果に相関がみられなかった。そのようなことから、スタチン類は LDL コレステロールを低下させることによって効果を発揮しているのではなく、主としてコレステロール生合成のイソプレニル中間体を介して効果を発揮していると理解されるようになった (Fig. 15)。

イソプレニル中間体は多岐に渡る生化学反応に係わっており、その生成抑制は血管拡張性 NO 産生を上げ、また抗炎症作用、抗血小板作用などを介して心疾患予防に奏効していることが明らかにされつつある。

一方、イソプレニル中間体を介する CoQ やヘム産生を抑制することによって虚血・炎症反応を促進

し、よく知られている横紋筋融解などの原因となっているようである。脳はコレステロール含量の最も高い臓器であるが、脳コレステロールは血中から取り込まれるのではなく脳内で合成されている。脂溶性の高いスタチン類は脳コレステロール合成を障害することによって、認知障害³⁶⁾や奇形を発生させる可能性がある。ヘッジホッグシグナル伝達に係わる蛋白は、コレステロールによる共有結合性修飾を受けるが、これを阻害するユリ科植物成分(シクロパミンなど)は家畜に単眼症のような奇形を生じさせる。³⁷⁾

4-2. スタチンの発癌作用 スタチン類は動物実験で、臨床量に近い用量で発癌作用を示す (Table 1)。³⁸⁾イソプレニル中間体は Ras や Rho などの発癌遺伝子をイソプレニル化して細胞増殖促進的に作用するので、これを抑えるスタチンは発癌抑制的に働くはずである。実際、スタチンは発癌剤による化学発癌を抑制することが示されている。また、餌にコレステロールを添加してプレニル中間体の産生をフィードバック抑制すると、化学発癌が抑えられる。このようにスタチン類は発癌抑制作用と発癌作用の両面を示し、その機構は単純ではない。³⁹⁾

スタチンの多様な作用と副作用

LDL値の高低に関わらず同じ効果を示し、LDL低下量と効果が相関しない

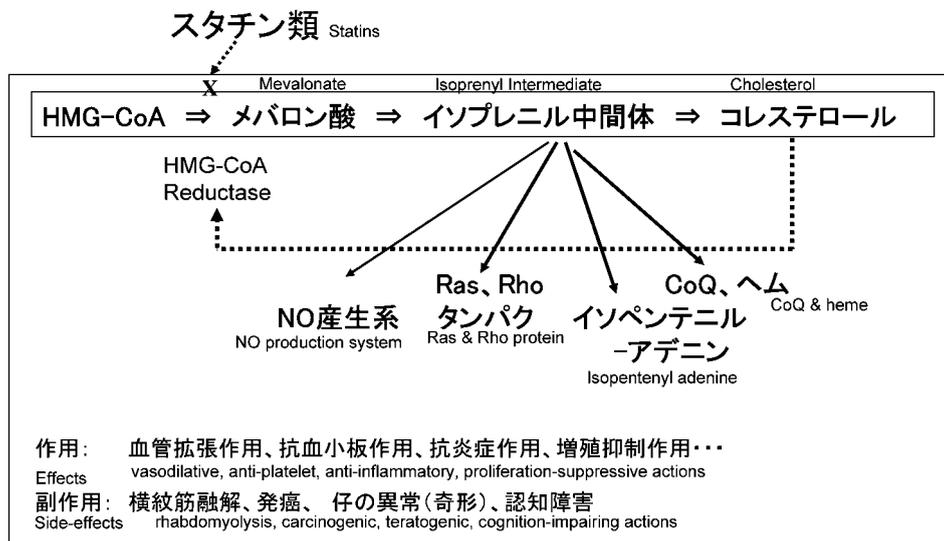


Fig. 15. Pleiotropic Actions of Statins through Isoprenyl Intermediates
Effects and major side effects.

Table 1. Carcinogenic Activities of Statins in Animal Experiments

高脂血症薬	動物	相対暴露量 Relative exposure	腫瘍の種類 Type of tumor	
スタチン系	Lovastatin ロバスタチン	ラット Rat	2—7	肝癌 Hepatic cancer
		マウス Mouse	1—4	胃パピローマ, 肝癌・腺腫, 肺腺腫 Stomach papiloma
	Pravastatin プラバスタチン	ラット Rat	6—10	肝癌 Hepatic cancer
		マウス Mouse	0.5—5	悪性リンパ腫 Malignant lymphoma
	Simvastatin シンバスタチン	ラット Rat	15	なし
		”	29—45	肝・甲状腺腫瘍 Hepatic & thyroid tumor
		マウス Mouse	2—4	なし
		”	15—33	肝癌・腺腫, 肺腺腫 Hepatic cancer
Fulvastatin フルバスタチン	ラット Rat	26—35	甲状腺の腺腫・癌 Thyroid adenoma	
	マウス Mouse	2—7	前胃パピローマ Stomach papiloma	
胆汁酸結合	Cholestylamine コレステラミン	ラット Rat	—	小腸発癌増強 Potentiation of carcinogenesis in small intestine
フィブラート系	Chlofibrate クロフィブレート	ラット Rat	5	肝臓腫瘍 Hepatic tumor
		マウス Mouse	8	肝臓腫瘍 Hepatic tumor
	Gemfibrosil ゼムフィブロジル	ラット Rat	1.3	肝癌 Hepatic cancer
		マウス Mouse	0.7	なし
他	Probucol プロブコル	ラット Rat	—	なし, ただしイヌ, サルで毒性

Relative exposure was expressed as the effective dose (AUC) in animal experiment/clinical dose (AUC). スタチン類や他の高脂血症薬の発癌作用

スタチンがへム産生を抑えると組織に虚血・炎症が引き起こされ、これが発癌作用に結びついた可能性がある。実際、持続性炎症が発癌の主危険因子であることは広く認められている。一方、細胞性免疫に係わる T 細胞 (NK 細胞) は、異物を認識すると増殖し、キラー活性を発揮する。この増殖過程にコレステロール合成が必要であり、スタチンは NK 細胞やマクロファージのコレステロール合成を阻害することによって細胞性免疫能を低下させ、発癌促進的に働く可能性も指摘されている。⁴⁰⁾

一方、コレステロール代謝は複雑にフィードバック制御を受けており、HMG-CoA リダクターゼなどは日内リズム (節食) に応じて活性が変化する。スタチンの 1 日 2—3 回投与で体内の薬物濃度が波状に変化するとき、それと逆相関してコレステロール合成 (イソプレニル中間体レベル) が変動し、波状的に発癌刺激となっているのかもしれない。Table 1 で示されているように、スタチンとは作用機構の異なるコレステロール低下薬 (コレステラミン、フィブラート類) にも、同様に発癌作用が認められており、コレステロール代謝を薬物で抑えようとすることの危険性を指摘できる。ちなみに、コレステロールの腸管吸収を植物ステロールなどで抑制

すると、コレステロール不足を補うため体内でコレステロール合成が上がる。このことが発癌促進と結びつくか否かは調べられていないが、その危険性については十分に注意しておく必要がある。このような観点からのコレステロール腸管吸収抑制物質の安全性評価はなされていない。

4-3. わが国におけるスタチン療法 後述のように、魚介類 (n-3 系脂肪酸) の摂取が多いわが国では、心疾患死亡率は米国の 1/4—1/5 位である (TC 値はあまり変わらない)。このような国でスタチン類が心疾患死亡率、総死亡率の低下にどの程度有効であるかは、興味深い。わが国で行われた臨床試験、J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) は 6 年に渡る大規模な研究 (シンバスタチンによる治療) であるが、その結果は複雑な様相を呈している (Fig. 16).¹²⁾ 原報では基準 TC 値に対して、疾患毎に相対危険率が示されているが、疾患別の重みを考慮するために、相対危険率に死亡率を乗じたデータを図示した。

わが国では心疾患は主要な死因とはなっていないが、治療後の TC 値に対して心疾患死亡率は総死亡率とともに U 字型を示している。重要なことは、この集団には一般集団の 12 倍の FH が含まれてい

日本におけるコレステロール合成阻害薬 (シンバスタチン) の効果
 コレステロール値 220-299 mg/dL の 41,801 名 (35-70 歳) に投与、6 年間追跡した。FH が一般集団の 12 倍含まれる。

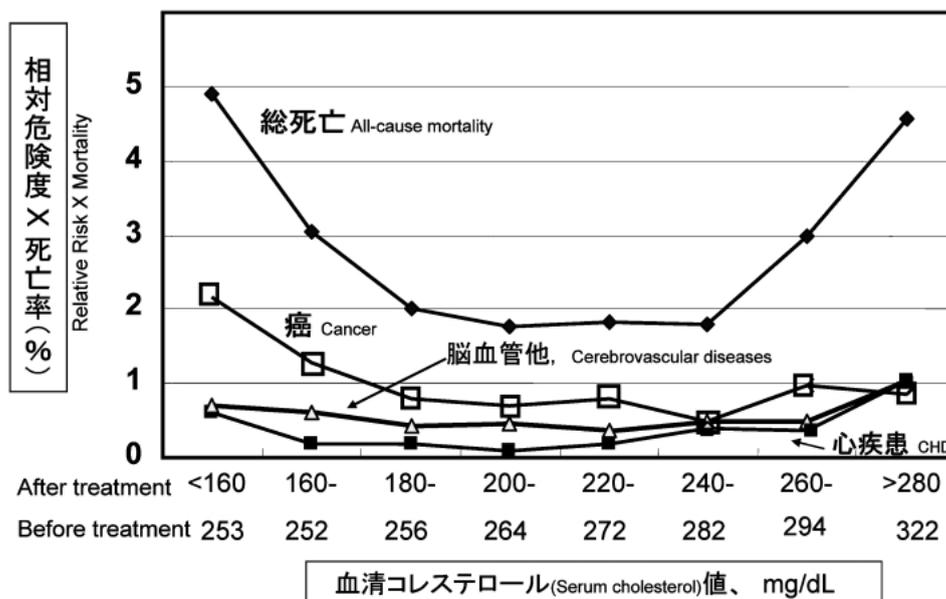


Fig. 16. Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT), a Follow-up Study of Simvastatin-Treatment Performed in Japan¹²⁾
 The original article gave relative risk for each cause of death. Here the relative risk multiplied by the mortality for each cause is shown to visualize the contribution of each cause to all-cause mortality. It should be noted that this subject population included FH at 12-fold greater incidence than in general population (0.2%).

たことである。FH はスタチン投与であり TC 値が下がらないと考え、治療後 TC 値の高い群に FH が集まっていると仮定し、FH はこの集団全体の 10 倍の心疾患死亡率を示すと仮定して FH 相当分を除くと、心疾患死亡率—TC 値の関係は八尾市、福井市などでみられた一般集団の場合と似てくる。¹⁸⁻²²⁾ すなわち、治療後 TC 値が 240 mg/dl 以上で心疾患死亡率、総死亡率が上がるのは FH の反映であり、非-FH では高 TC 値がこれらの原因にはなっていないとする考えに合う。FH と非-FH を分けて解析する必要がある。

この研究で、癌死亡率は治療後 TC 値に対して左上がりの曲線を示している。これに対し、“癌悪液質になったので TC 値が下がったのであって、スタチンが癌を引き起こしたことになる”と論じる研究者もいる。しかし、治療後 TC 値最低群の癌死亡率は 0.4% 以下であり、そのような少数の癌患者がこの群全体の TC 値を下げたとは考えられない。動物実験で発癌性があり、臨床的にも癌が増えることが、他の研究でも示されている。⁴¹⁾ すなわち、わずか 3.5 年の追跡で発癌者は有意に増えている (Fig. 17)。

発癌が時間とともに幾何級数的に増えるとする

と、スタチン投与が長期になるほど発癌率が上がると予測できるが、現在までのところ追跡調査は 10 年未満である。スタチンの発癌作用を服薬指導に含めることが、インフォームドコンセントの精神にあっている。

5. 一般集団では TC 値の高い群が、癌死亡率、総死亡率が低い

わが国で老人保健法が成立したのは 1982 年であり、受診者 (40 歳以上) の追跡調査が各地で進んでいる (上述)。その結果、(1)TC 値と心疾患の間には有意な相関が認められないこと、(2)TC 値の高い群の癌死亡率が低いこと、(3)TC 値の高い群の総死亡率が低いこと、が明らかとなった。^{18-22,42)} 欧米でも、50 歳以上の高齢者では、同様の結論である。³⁴⁾ すなわち、FH の割合が比較的少ない一般集団では、TC 値の高い群の方が癌にかかり難く長生きしている。このような集団では、コレステロール値を 240—220 mg/dl 以下に下げようとする医療は、むしろ危険である。上述 (Fig. 16 など) の結果も、この解釈を支持しており、治療前 TC 値として 280 mg/dl までは、治療の対象にならないことを示している。⁴³⁾

米国と異なり、わが国では心疾患は主要な死因と

心疾患危険因子を持つ高齢者に対するプラバスタチンの効果(英国)

コレステロール値 (4-9 mmol/L)、70-82 歳の男女を 3.2 年間追跡した。

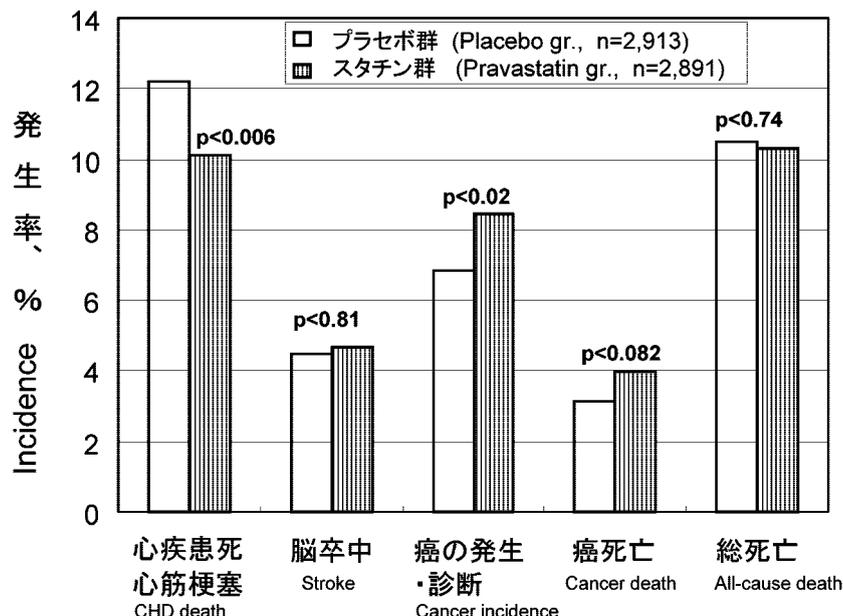


Fig. 17. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial performed in the UK.⁴¹⁾

はなっておらず、癌による死亡が4割を越えている。癌に対し、TC値の高い方が防衛的に働く根拠も部分的に明らかとなった。³⁹⁾ 従来から、脳卒中に対しては低TC値が危険因子であることが認められていたが、²⁰⁾ 癌に対しても同様であった。

心疾患に対しても同様であり、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、総死亡率が有意に高かった(TC値不変群及びTC値上昇群に比べ)(Fig. 18)。²⁸⁾

長生きするためには、TC値は高めの方がよい。このことは、日本のみならず欧米にも当てはまる。コレステロール仮説に基づく動脈硬化・心疾患の予防法は、根本的な見直しが必要である。

6. 動脈硬化・心疾患に対する摂取脂肪酸の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。¹⁻⁴⁾ 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)多くの遺伝子の発

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。⁴⁴⁻⁵⁰⁾ そして、赤ワインの抗酸化物質ではなく、魚油摂取の有効性が証明されている。⁵¹⁾ 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。

リノール酸系とα-リノレン酸系との競合関係は臨床的にも認められており(Fig. 19)、n-3系の効果を発揮させるためには、競合するリノール酸系の摂取を抑えなければならない。^{52,53)} 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してしまう。

さらに、リノール酸摂り過ぎと相対的なn-3系脂肪酸の欠乏が、今増えている多種の癌、アレルギー過敏症、切れ易い行動パターンなどの主要な原因となっている。¹⁻³⁾ 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

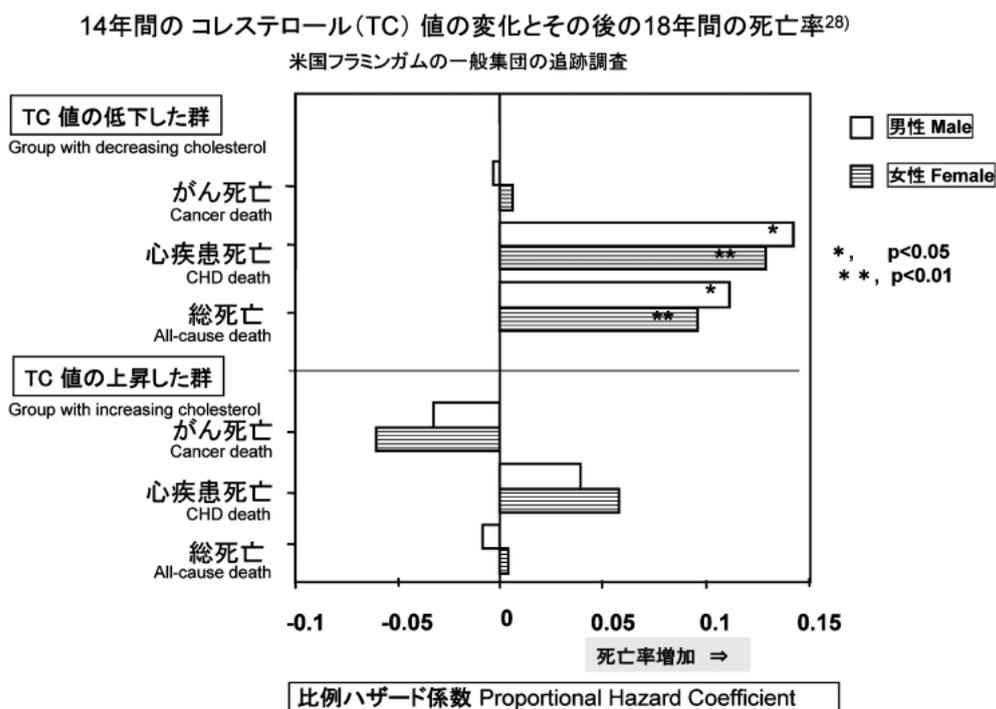


Fig. 18. Changes in TC during 14 Years and Mortalities during the Subsequent 18 Years in Framingham (USA)²⁸⁾ Decreasing TC was positively associated with increasing mortalities from heart disease and all causes.

n-6系とn-3系の脂肪酸の競合効果

20-34歳男性(n=8)にリノール酸(LA, n-6)と α -リノレン酸(ALA, n-3)を含む食事を18日間与えた。

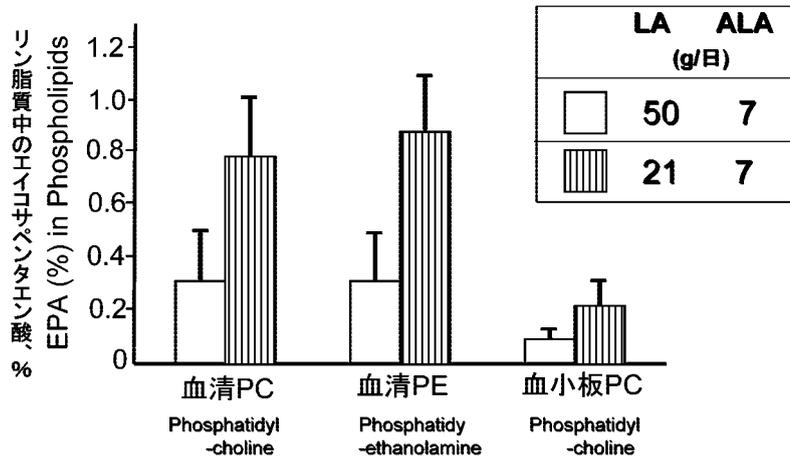


Fig. 19. Competitive Aspects of Dietary n-6 Linoleic Acid (LA) and n-3 α -Linolenic Acid (n-3, ALA) in Healthy Men⁵³⁾
In order to effectively increase EPA in tissue phospholipids, intake of competitive LA must be reduced.

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。

7. リノール酸元凶説と合わない疫学研究の結果

動脈硬化・心疾患を始め, 多種の癌やアレルギー過敏症など炎症性疾患に対し, EPA や DHA など n-3 系脂肪酸の有効性はほぼ認められるようになった。その広範な作用機構の主要な部分は, リノール酸→アラキドン酸カスケードを競合的に抑制することによっている。ところが, リノール酸摂取量あるいは血清脂質のリノール酸含量と疾患の関係は, 必ずしもその因果関係を支持していない。例えば, 脳卒中^{54,55)}や癌⁵⁶⁾に対して, リノール酸レベルと発症率の間に, 逆に負の相関がみられている。しかし, このような疫学研究で“リノール酸と疾患の因果関係”が明らかにされなかったことについては, 次のようにいくつかの解釈が可能である。

(1)リノール酸カスケードの直接の指標は, リン脂質中の n-6 系エイコサノイド前駆体の割合 (n-6HUFA%) である。この値は, 競合する n-3 系脂肪酸の摂取量によって変わり, 米国のような n-3 系脂肪酸の摂取が極めて少ない集団では, 現在のリノール酸の摂取量の少ないグループでも n-6HUFA% は飽和に近い状態にある。したがってこのような集団での横断的な疫学では, リノール酸摂取量—疾

患の因果関係が明らかにされなかった。(2)EPA や DHA の摂取が多いとリノール酸→アラキドン酸の変換をフィードバック抑制するので, 組織リノール酸量はむしろ高くなる。すなわち, 組織のリノール酸レベルが高いことは, EPA, DHA の摂取量が多いことを反映しているのかもしれない。(3)保存血では, 不飽和度の高い脂肪酸が保存時に優先的に分解してしまう可能性を排除できない。(4)血清脂質のリノール酸レベルは摂取量の単純な反映ではなく, 複雑な制御機構が存在する。

特に(4)に関して, 血清脂質の鎖長 20 の高度不飽和脂肪酸 (EPA や DHA など) は比較的よく摂取量を反映するが, 鎖長 18 の高度不飽和脂肪酸 (リノール酸や α -リノレン酸) は, 正確には反映されない。⁵⁷⁾ α -リノレン酸を多量に摂取しても, α -リノレン酸, EPA, DHA の血清レベルは, わずかしか上昇しない。⁵⁸⁾ これらはリン脂質への導入過程, ミトコンドリアとペルオキシソームでの β -酸化, 脳や皮膚など組織への優先的な輸送などの代謝過程で, 各種脂肪酸が競合的に働くためであると考えられる (Fig. 20)。したがって, 1つの脂肪酸の代謝は他の脂肪酸の量と組成の影響を受け, それらの摂取期間によっても影響を受ける。ペルオキシソーム増殖の前後で, DHA などの代謝は大きく異なる。人の食環境では因子が多く, 摂取脂肪酸—組織脂肪酸—疾患の関係を簡略に数値化することは難しい。

各種脂肪酸の優先的な代謝経路

血清リノール酸、 α -リノレン酸のレベルは、摂取量を反映しにくい(EPA,DHAに比べて)。

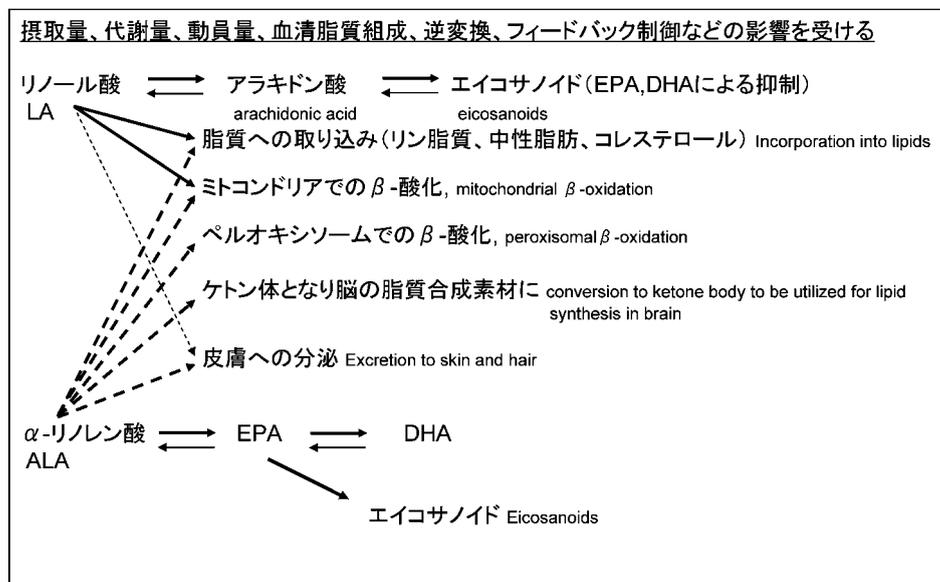


Fig. 20. Preferential Utilization of Linoleic Acid (n-6) and α -Linolenic Acid (n-3)

Metabolism of each polyunsaturated fatty acid differs, and the amounts and compositions of other fatty acids in foods affect its metabolism.

このようなときは、動物実験に帰ってくることになる。リン脂質の脂肪酸組成は動物種間の差が少なく(種特異性が低く)、組織特異的である。すなわち、DHAの網膜における働きは魚類などに至るまで共通であり、動物実験の結果が人の栄養を考える上で、十分、参考にできる。

8. 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(1次, 2次)を示している。しかし、LDL値の高低に係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。スタチン類は主として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、スタチンの副作用は従来から指摘されている横紋筋融解のほか、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(前述)。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期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280 mg/dl位まで安全域であり(Table 2)、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。これを越える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。

動脈硬化・心疾患の主因は、摂取油脂のリノール酸系/ α -リノレン酸系の比(n-6/n-3)が大きいことであり、TC値に係わらず、n-6/n-3比を下げるのが奨められる。エネルギー過剰で飽和・一価不飽和脂肪酸が増えるが、これらはエイコサノイドに変換されず、比較的安全である。ただし糖尿病などの場合は、動物性脂肪も含め、エネルギー過剰を避ける必要がある。

9. おわりに

(1)P/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みかけの相対危険度(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。「みかけの相対危険度は集団中のFHの割合と

Table 2. Summary of the TC-Mortality Relationship, Dietary Recommendations and Proposed Medications

血清コレステロール (TC) 値と死亡率, 及び新しい食事指導
一般集団の調査の要約及び食事指導. FH, 家族性高コレステロール血症

TC 値, mg/dl Serum cholesterol	←180	グ レ イ ゾ ン	200—260	グ レ イ ゾ ン	280—
心疾患死亡 CHD	→		Safe range 安全域		Non-FH (→ or ?), FH (↑ ↑)
癌死亡 Cancer	↑		Safe range 安全域		Non-FH (→ or ↓*), FH (?)
総死亡 All-cause	↑		Safe range 安全域		Non-FH (→ or ↓*), FH (↑)
食事指導 (脂質)			Dietary advice		
n-6/n-3	↓		↓		↓
飽和 & 一価不飽和, S & M	↑		→		↓
コレステロール摂取 Cholesterol intake	↑		Safe range 安全域		Non-FH (→), FH (↓ or ?)
高脂血症薬/生活習慣 Hypolipidemic drug/ change in life-style		生活習慣の見直し Change in life-style			スタチン: コレステロール低下作用は強いが副作用が重篤 (癌, 認知障害, 奇形) EPA: 作用は緩徐だが安全性は極めて高い

n-6/n-3: リノール酸系/α-リノレン酸系の比
Ratio of Linoleic acid (n-6) series/α-linolenic acid (n-3) series.

重症度を反映しており, 非-FH では, 高 TC 値が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 260 mg/dl 以下に維持しよう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。(4)スタチン類は LDL コレステロール値の大小に係わらず, 心疾患の 1 次, 2 次予防に有効であることが欧米で示された (2—3 割)。しかし, 発癌, 奇形など重大な副作用を服薬指導に含める必要がある。(5)TC 値に係わらず, 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 (現在の日本人の平均値) を勧める。⁵⁹⁾

謝辞 本研究の一部は厚生労働省科学研究費「食品安全性高度化推進事業」の補助により行われた。

REFERENCES

- 1) Okuyama H., Kobayashi T., Watanabe S., *Prog. Lipid Res.*, **35**, 409–457 (1996).
- 2) Okuyama H., Fujii Y., Ikemoto A., *J. Health Sci.*, **46**, 157–177 (2000).
- 3) Okuyama H., *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **103**, 418–422 (2001).
- 4) Hamazaki T., Okuyama H., Simopoulos A. P., Cleland L. G., “Omega-6/omega-3 Essential Fatty Acid Ratio. The scientific evidence,” *World Rev. Nutr. Diet.* 92, Karger, Basel, 2003, pp. 109–132.
- 5) Keys A., Mickelson O., Miller E. O., Chapman C. B., *Science*, **112**, 79–81 (1950).
- 6) Okuyama H., Ichikawa Y., Sun Yueji, Hamazaki T., Lands W.E.M., “Shinsikkan Yobou-Koresuteroru Kasetu kara Sibousan no n-6/n-3 Baransu e (2002),” Konetto Akademikku Puraza Ltd.
- 7) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, *JAMA*, **248**, 1465–1477 (1982).
- 8) Strandberg T. E., Salomaa V. V., Naukkarienen V. A., Vanhanen HT, Sarna SJ, Miettinen TA, *JAMA*, **266**, 1225–1229 (1991).
- 9) Strandberg T. E., Salomaa V. V., Vanhanen H. T., Naukkarienen V. A., Sarna S. J., Miettinen

- nen T. A., *Br. Heart J.*, **74**, 449–454 (1995).
- 10) de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N., Salen P., Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J., *Lancet*, **343**, 1454–1459 (1994).
 - 11) Tatematsu K., Fuma S., Satoh J., Ichikawa Y., Fujii Y., Okuyama H., *J. Nutr.*, **134**, 1347–1352 (2004).
 - 12) Matsuzaki M., Kita T., Mabuchi H., Matsuzawa Y., Nakaya N., Oikawa S., Saito Y., Sasaki J., Shimamoto K., Itakura H., J-LIT Study Group, *Circ. J.*, **66**, 1087–1095 (2002).
 - 13) Yoshiike N., Tanaka H., Nihon Sisetu Kainyu Siken no Tiiki Taishou Tuiseki Chousa, *The Lipid*, **12**, 281–289 (2001).
 - 14) Yam D., Eliraz A., Berry E. M., *Isr. J. Med. Sci.*, **32**, 1134–1143 (1996).
 - 15) Pella D., Thomas N., Tomlinson B., Singh R. B., *Lancet*, **361** (9351), 79 (2003).
 - 16) Tarui S., Kouseishou Tokutei Sikkan 「Genpatusei Kousiketushou Chousa Kenkyu Han」, “Shouwa61Nendo Houkokusho”, (1987).
 - 17) Okamura T., Kadowaki T., Hayakawa T., Kita Y., Okayama A., Ueshima H., Nippon Data 80 Research Group, *J. Intern. Med.*, **253**, 169–180 (2003).
 - 18) Iso H., Naito Y., Kitamura A., Sato S., Kiyama M., Takayama Y., Iida M., Shimamoto T., Sankai T., Komachi Y., *J. Clin. Epidemiol.*, **47**, 961–969 (1994).
 - 19) Shirasaki S., *Nihon Iji Sinpou*, No. 3831 (Heisei 9 Nen 9 Gatu 27Nichi), 41–48 (1997).
 - 20) Tanizaki Y., Kiyohara Y., Kato I., Iwamoto H., Nakayama K., Shinohara N., Arima H., Tanaka K., Ibayashi S., Fujishima M., *Stroke*, **31**, 2616–2622 (2000).
 - 21) Shibata H., Kumagai S., Watanabe S., Suzuki T., Yasumura S., Suyama Y., *J. Epidemiol.*, **5**, 87–94 (1995).
 - 22) Irie F., Sairenchi T., Iso H., Shimamoto T., *Nippon Koshu Eisei Zasshi*, **48**, 95–108 (2001).
 - 23) Song Y. M., Sung J., Kim J. S., *Am. J. Epidemiol.*, **151**, 739–747 (2000).
 - 24) Weverling-Rijnsburger A. W., Blauw G. J., Lagaay A. M., Knook D. L., Meinders A. E., Westendorp R. G., *Lancet*, **350** (9085), 1119–1123 (1997).
 - 25) Forette B., Tortrat D., Wolmark Y., *Lancet*, **1** (8643), 868–870 (1989).
 - 26) Schatz I. J., Masaki K., Yano K., Chen R., Rodriguez B. L., Curb J. D., *Lancet*, **358** (9279), 351–355 (2001).
 - 27) Krumholz H. M., Seeman T. E., Merrill S. S., Mendes de Leon C. F., Vaccarino V., Silverman D. I., Tsukahara R., Ostfeld A. M., Berkman L. F., *JAMA*, **272**, 1335–1340 (1994).
 - 28) Anderson K. M., Castelli W. P., Levy D., *JAMA*, **257**, 2176–2180 (1987).
 - 29) Kannel W. B., Neaton J. D., Wentworth D., Thomas H. E., Stamler J., Hulley S. B., Kjelsberg M. O., *Am. Heart J.*, **112**, 825–836 (1986).
 - 30) Kronmal R. A., Cain K. C., Ye Z., Omenn G.S., *Arch. Intern. Med.*, **153**, 1065–1073 (1993).
 - 31) Verschuren W. M., Jacobs D. R., Bloemberg B. P., Kromhout D., Menotti A., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Dontas A. S., Fidanza F., *JAMA*, **274**, 131–136 (1995).
 - 32) Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group, Mabuchi H., Koizumi J, Shimizu M, Kajimami K, Miyamoto S, Ueda K, Takegoshi T., *Am. J. Cardiol.*, **82**, 1489–1495 (1998).
 - 33) Fouchier S. W., Defesche J. C., Umans-Eckenhansen M. W., Kastelein J.P., *Hum. Genet.*, **109**, 602–615 (2001).
 - 34) Ulmer H., Kelleher C., Diem G., Concin H., *J. Womens Health* (Larchmt), **13**, 41–53 (2004).
 - 35) Wannamethee G., Shaper A. G., Whincup P. H., Walker M., *BMJ*, **311** (7002), 409–413 (1995).
 - 36) King D. S., Wilburn A. J., Wofford M. R., Harrell T. K., Lindley B. J., Jones D. W. *Pharmacotherapy*, **23**, 1663–1667 (2003).
 - 37) Ingham P. W., *Science*, **294**, 1879–1881 (2001).
 - 38) Newman T. B., Hulley S. B., *JAMA*, **275**, 55–60 (1996).
 - 39) Okuyama H., *Kankyou Henigen Kenkyu*, **25** (2), 147–157 (2003).
 - 40) Hama R., *The Informed Prescriber*, **16**, 23–25 (2001).
 - 41) Shepherd J., Blauw G. J., Murphy M. B., Bollen E. L., Buckley B. M., Cobbe S. M., Ford I., Gaw A., Hyland M., Jukema J. W., Kamper A. M., Macfarlane P. W., Meinders

- A. E., Norrie J., Packard C. J., Perry I. J., Stott D. J., Sweeney B. J., Twomey C., Westendorp R. G., PROSPER Study Group, *Lancet*, **360** (9346), 1623–1630 (2002).
- 42) Tsuji H., Kitagawa N., Uchida T., Tuta Y., Sato T., Ikuno H., Morisaki K., Tsuji T., Nanbu I., *Osaka Igaku*, **38**, 10–15 (2004).
- 43) Naito Y., *Nihon Ekigakukai Gakujutsu Shukai Kouenshu*, 98 (1997).
- 44) Lands W.E.M., “Fish, Omega-3 and Human Health,” AOCS Press, Champaign, Illinois, 2005.
- 45) Hamazaki T., “Current Topics in Nutraceutical Research 2,” 2004, pp. 177–188.
- 46) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto miocardico, *Lancet*, **354**, 447–455 (1999).
- 47) Albert C. M., Hennekens C. H., O’Donnell C. J., Ajani U. A., Carey V. J., Willett W. C., Ruskin J. N., Manson J. E., *JAMA*, **279**, 23–28 (1998).
- 48) He K., Merchant A., Rimm E. B., Rosner B. A., Stampfer M. J., Willett W. C., Ascherio A., *BMJ*, **327**, 777–782 (2003).
- 49) Hu F. B., Bronner L., Willett W. C., Stampfer M. J., Rexrode K. M., Albert C. M., Hunter D., Manson J. E., *JAMA*, **287**, 1815–1821 (2002).
- 50) Nakamura T., Azuma A., Kuribayashi T., Sugihara H., Okuda S., Nakagawa M., *Br. J. Nutr.*, **89**, 267–272 (2003).
- 51) Christensen J. H., Skou H. A., Fog L., Hansen V., Vesterlund T., Dyerberg J., Toft E., Schmidt E. B., *Circulation*, **103**, 651–657 (2001).
- 52) Lands W. E., Libelt B., Morris A., Kramer N. C., Prewitt T. E., Bowen P., Schmeisser D., Davidson M. H., Burns J. H., *Biochim. Biophys. Acta*, **1180**, 147–162 (1992).
- 53) Chan J.K., McDonald B. E., Gerrard J. M., Bruce V. M., Weaver B. J., Holub B. J., *Lipids*, 28811–28817 (1993).
- 54) Iso H., Sato S., Umemura U., Kudo M., Koike K., Kitamura A., Imano H., Okamura T., Naito Y., Shimamoto T., *Stroke*, **33**, 2086–2093 (2002).
- 55) He K., Merchant A., Rimm E. B., Rosner B. A., Stampfer M. J., Willett W. C., Ascherio A., *BMJ*, **327** (7418), 777–782 (2003).
- 56) Rissanen H., Knekt P., Jarvinen R., Salminen I., Hakulinen T., *Nutr. Cancer*, **45**, 168–175 (2003).
- 57) Kuriki K., Nagaya T., Tokudome Y., Imaeda N., Fujiwara N., Sato J., Goto C., Ikeda M., Maki S., Tajima K., Tokudome S., *J. Nutr.*, **133**, 3643–3650 (2003).
- 58) Ezaki O., Takahashi M., Shigematsu T., Shimamura K., Kimura J., Ezaki H., Gotoh T., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* (Tokyo), **45**, 759–772 (1999).
- 59) Okuyama H., “Kusuride Naoranai Seijinbyou (Seikatsu Shukan Byo),” Reimei Shobo, 1999.