

企業の販売戦略に患者が誤誘導されないようにきちんとフォローし、不要な薬による被害を蒙ることがないように注意するのが医療専門家としての責任だろう。

企業・厚労省・治験担当医に求めること

治験の空洞化は重大な問題である。そのことに異論はない。しかし、国民に対して、治験の意義・内容・方法などについてきちんとした説明をしようという努力を行わないまま【註b】、被験者募集広告であいまいな情報を流し、不安や期待をかき立てて対象患者を集めるという現在の戦略には空洞化以上の問題がある。もし、被験者募集広告をこのまま続けるのであれば、個々の医療機関ごとのIRB設置以外に、フランスにおける被験者保護法に当たる制度を策定し、県あるいは地域単位の大きな中立的治験審査機関を設けて、試験開始前に治験実施計画の科学的・倫理的適合性をより厳密に評価する体制を整えるべきである。<sup>6)</sup>また、GCPは新しいヘルシンキ宣言に合うようにプロトコル等の詳細な治験実施計画資料を予め患者に手渡し、その上で同意取得を行う形に改めるべきである。

註a：日本医師会訳ではthe design of all studies should be……を「すべての研究計画は一般に公開されていない」と訳しているが、「研究計画」というと単なる紙片1枚の研究計画書でもよさそうに聞こえる。しかし、ここはまさにどのような条件の患者を対象に、どれくらいの症例数と期間、何を対照とし、何をエンドポイントに、どんな方法で実施するかの具体的研究デザインを公表することが求められているのである。また“一般に”という言葉は“原則的に”の意味と誤解されそうだが、これはshould be publicly availableに対応する訳語として「一般に」を当てたものと思われる。邦訳文だけを見ると「原則として公表すべきである」という柔らかな表現と誤解されるおそれがある。ここは、まさに字義どおり市民が希望すれば研究デザインそのものがどうなっているかを公表資料として入手できることを求めているのである。  
註b：毎年、「薬の日」には新聞の一面を使って、セルフメディケーションなどに関する対談記事や広告を掲載しながら、治験が必要な理由、プラセボ、ランダム割付、二重遮蔽などの意味について、国民に伝え

ようという試みは全く行われたことがない。最近、岩波ブックレットから治験に関するわかりやすい解説書が出版されたが、<sup>7)</sup>このような情報は本来、製薬企業や政府が率先して提供すべきものだった。岩波ブックレットの10分の1程度の情報提供でも行われていれば、今日のような惨憺たる治験空洞化現象は起こらなかったはずである。

文献

- 1) 阿部重一：わが国における治験の現状—GCP 査察官の立場から— 日本臨床薬理学会認定医制度委員会・認定薬剤師委員会編「臨床薬理学のポイント」ライフサイエンス出版、東京、pp83-94, 1998.
- 2) TIP 正しい治療と薬の情報：9(7-8)：61-6, 1994.
- 3) TIP 正しい治療と薬の情報：9(9)：81-2, 1994.
- 4) Altman LK：Vokunteer in asthma study dies after inhalation drugs. New York Times June 15, 2001.
- 5) Altman LK：FDA faults Johns Hopkins over process in fatal study. New York Times July 3, 2001.
- 6) 島次郎：臨床試験の倫理と規制—薬事行政の改革を考えるために—。TIP 正しい治療と薬の情報 11(6)：57-9, 1996.
- 7) 北澤京子：患者のための「薬と治験」入門(岩波ブックレット No.529), 岩波書店, 東京, pp1-55, 2001.

## コレステロール低値と癌, 感染, 総死亡の増加

### — その後のデータの集積と, メカニズムについての考察 —

浜 六郎\*

はじめに

コレステロールとコレステロール低下剤の問題点について、TIP誌<sup>1-7)</sup>および「薬のチェックは命のチェック」<sup>8,9)</sup>、朝日新聞「薬の診察室」<sup>10)</sup>でたびたび取り上げてきたが、ようやく、日本動脈硬化学会が、基準値の見直しをすると報道され<sup>11)</sup>、最新のLancet誌にもコレステロール低値で死亡がかえって増加するとの報告がなされるなど、コレステロール値の生命全体に及ぼす影響が、いよいよ本格的に世界的な関心の的になってきつつある。

一方、低コレステロールと癌や感染、総死亡との関連を指摘した疫学調査の報告者の考察で、低コレステロールがこれらを増加させる原因となりうる点を指摘したもの<sup>12,13)</sup>もあるが、一方で、低コレステロールをむしろ潜在的な癌や感染状態の反映<sup>13)</sup>、あるいは、スタチンに対する感受性の高い人には癌など何らかの疾患がある可能性を示唆する<sup>14)</sup>などとして、原因としての可能性を低く見る見方もまだ根強いのが現状である。

そこで、その後収集し得たコレステロール低値と癌死亡、感染罹患、総死亡との関連に関するデータを紹介し、発癌や感染との関連について考察を加える。

また、心筋梗塞の二次予防のために最も適切なコレステロール値についても J-LIT 調査の結果から考察を加える。

#### [1] ヨーロッパでも、超高齢者はコレステロールが高いほど長寿

オランダで、85歳~103歳(中間値89歳)の724人の超高齢者を10年間追跡した結果が1997年に発表された<sup>12)</sup>。

コレステロール値別に3段階(低:193mg/dL未満203人, 中:193~250mg/dL350人, 高:251mg/dL以上171人)に分けて総死亡率、癌死亡率、感染症死亡率、循環器疾患死亡率をそれぞれ比較した。10年間で642人が死亡したが、コレステロール値が39mg/dL上昇すると死亡率が15%減少した(リスク比0.85; 95%信頼区間0.79-0.91)であった。

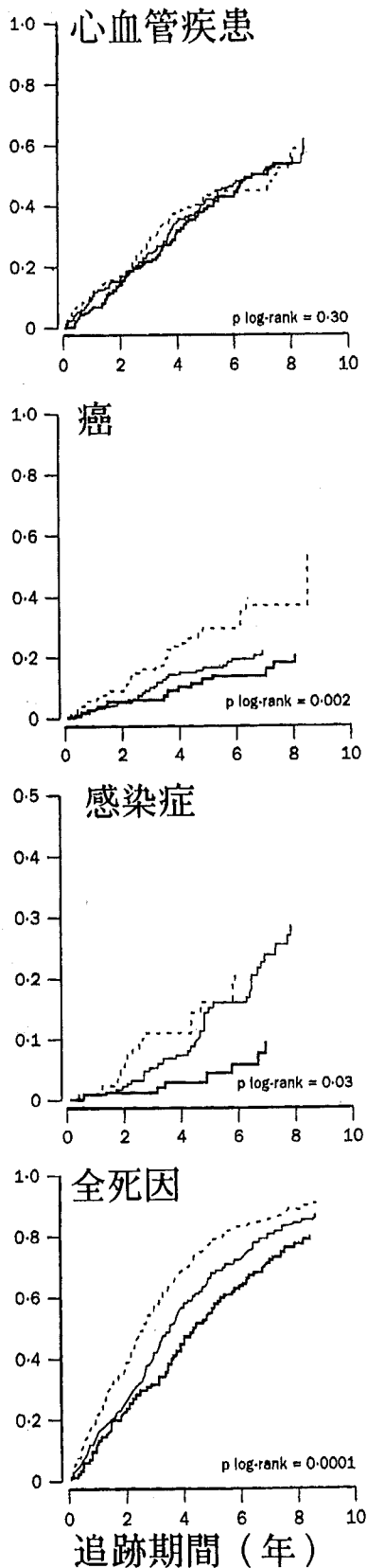
図1a-dに示すように、循環器疾患死

は3群で全く差がなく、癌死亡率が低コレステロールで特に高く、高コレステロールの方が低かった。コレステロール値が高い方がとくに感染症死が少なかった。その結果、総死亡率は、高コレステロール群が最も低く、低コレステロール群が最も高く、コレステロールが中間値の群は総死亡率も中間であった。

低コレステロールを癌や感染状態の反映として捕らえる見方もある。しかし、この調査では、追跡5年間ずっとコレステロールレベルが変化しなかった人でも、この逆相関が認められた。癌患者は癌で死亡する最後の4年前からしかコレステロールの低下を見ないという調査結果を引用し、この報告の著者は、癌の結果でコレステロールが低下しているとする機序を否定的に見ている。

また、感染症死の危険とコレステロール値の逆相関についても、たとえばLDL受容体欠損マウスはグラム陰性菌の感染に強いことや、コレステロール低下剤を使用した移植患者は拒絶反応が少ないとされていることを引用して、コレステロール低下剤の免疫への影響を指摘し、コレステロール低値が感染や癌発症の原因的な因子の可能性がありうることを示唆している。

図1:



----- コレステロール<193mg/dl  
 ——— コレステロール<193-250mg/dl  
 ——— コレステロール≥251mg/dl

縦軸は推定死亡率  
 横軸は追跡経過年数  
 文献12)より

表1 年齢調整 1万人年あたり感染症罹患率(コレステロール値別, 性別, 部位別)

	患者数	総コレステロール値(mg/dL)				p-直線 トレンド
		<160	160~199	200~239	240以上	
<b>男性(総数55,300人)</b>						
尿路感染症	921	6.26	5.44	4.87	4.92	0.08
性感染症	27	0.65	0.84	0.37	0.27	0.03
全感染症	2888	47.11	40.55	36.69	36.54	0.003
<b>女性(総数65,271人)</b>						
尿路感染症	1540	9.26	12.55	9.63	9.54	0.05
全性泌尿器感染症	2717	43.69	40.33	32.36	32.69	0.0003
敗血症・菌血症	482	3.90	4.18	2.80	2.80	0.004
その他ウイルス感染症	98	2.38	1.80	1.37	0.75	0.006
全感染症	2888	47.11	40.55	36.69	36.54	0.003

文献13)より

表2 肺炎/インフルエンザ,あるいは慢性気管支炎/肺気腫による入院の相対危険度(コレステロール値別, 比例ハザード多変量解析による)

	総コレステロール値約46mg/dLあたりの 連続相対危険	
	男性(総数48,188人) 罹患数 相対危険 (95%信頼区間)	女性(総数55,276人) 罹患数 相対危険 (95%信頼区間)
肺炎・インフルエンザ	1069	876
全期間	0.90(0.84-0.96)	0.94(0.88-1.01)
0-5年間を除く	0.91(0.85-0.99)	0.99(0.91-1.07)
慢性気管支炎・肺気腫	550	476
全期間	0.94(0.86-1.03)	0.97(0.88-1.07)
0-5年間を除く	0.92(0.82-1.03)	1.04(0.93-1.15)
喘息	193	332
全期間	1.05(0.90-1.22)	0.99(0.88-1.11)
0-5年間を除く	1.05(0.89-1.25)	1.09(0.96-1.24)
その他呼吸器疾患	1447	1151
全期間	0.89(0.84-0.94)	0.96(0.90-1.02)
0-5年間を除く	0.87(0.81-0.94)	0.95(0.88-1.02)

文献15)より

[2] 感染症もコレステロール低値で多発

Iribarrenら<sup>13)</sup>は, 前払い式医療保険に参加している 120,571人(男55,300人, 女65,271人)のコレステロール値を前もって調査し, 1979年から93年まで15年間追跡し, その間の入院するような感染症(呼吸器およびHIVを除く)および入院中の感染症罹患の頻度を, 追跡前のコレステロールの値別にCoxの多変量回帰分析で比較した。

総コレステロール値は, 男性では, 尿路, 性, 筋骨格の各感染症および全感染症と有意な逆相関があり, 女性では尿路感染症, 全性泌尿器感染症, 敗血症あるいは菌血症, その他種々のウイルス感染症, 全感染症と有意な逆相関があった。

コレステロール値 1 S.D.(約46mg/dL)増加あたりの全感染症罹患のリスク減少率は, 男女とも8%であった(95%信頼区間は男性で4-12%, 女性で5-11%)。24~25歳の女性, 神経系の感染症はコレ

ステロール値と正の相関が認められた(男性では逆相関の傾向あり)。

両性とも, 最初の5年間の感染症を除いても, 全感染症に関しては有意な感染はやはりあった(表1)。

この著者は, コレステロール値が高いことが, 感染に対して予防的に作用している可能性をまず第一にあげているが, 未知の因子との交絡の可能性(第2理由)や, 感染の結果としてのコレステロール低値であった可能性(第3理由)もあげている。しかし, 5年以降の感染症だけで検討しても, この関連が認められることから, 第3の理由は否定的であると述べている。

Iribarrenら<sup>15)</sup>は, 呼吸器疾患とコレステロールの関連についても, 報告している。表2は103,464人(男48,188人, 女55,276人)のコレステロール値を前もって調査し, 1978年から93年まで追跡し, その間の入院を要した呼吸器疾患患者の頻度を, 追跡前のコレステロールの値別にCoxの比例ハザードによる多変量解析で比較した結

図2:

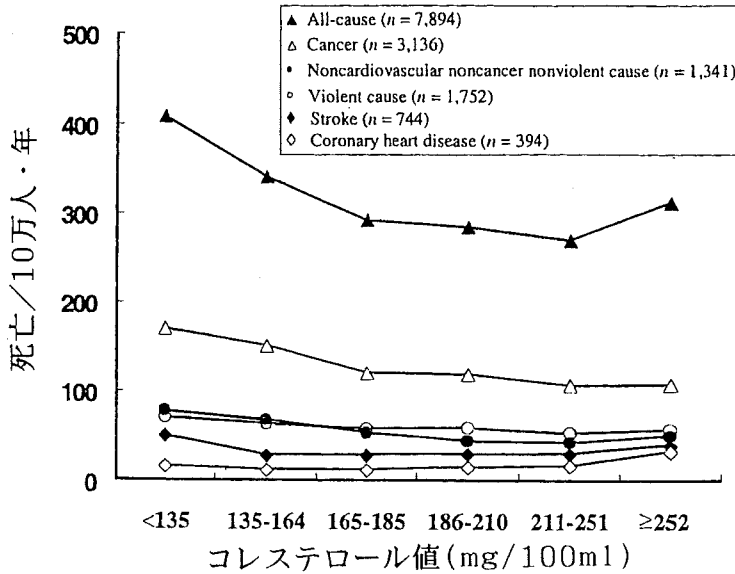


表3 総死亡, 癌死亡の多変量調整相対危険度(韓国)

		総コレステロール値 (mg/dL)					
		<135	135-164	165-185	186-210	211-251	252以上
総死亡	死亡者数	7894					
	全期間	1.30	1.11	1	0.99	0.92	1.03
		1.18-1.45	1.18-1.45		1.18-1.45	1.18-1.45	1.18-1.45
2年以上のみ	死亡者数	6272					
	全期間	1.29	1.12	1	0.98	0.90	1.05
		1.15-1.46	1.04-1.21		0.91-1.05	0.83-0.97	0.94-1.18
5年以上のみ	死亡者数	2060					
	全期間	1.36	1.21	1	1.08	1.00	1.01
		1.11-1.68	1.06-1.38		0.95-1.22	0.88-1.14	0.83-1.24
癌死亡	死亡者数	3136					
	全期間	1.42	1.16	1	0.97	0.87	0.91
		1.21-1.68	1.05-1.30		0.88-1.07	0.78-0.97	0.77-1.07
2年以上のみ	死亡者数	2554					
	全期間	1.35	1.14	1	0.95	0.85	0.92
		1.12-1.62	1.04-1.29		0.85-1.06	0.76-0.96	0.77-1.10
5年以上のみ	死亡者数	872					
	全期間	1.26	1.11	1	0.95	0.92	0.81
		0.91-1.75	0.90-1.36		0.79-1.15	0.76-1.12	0.58-1.12

文献17)より

果である。

気管支喘息(男女とも)と慢性気管支炎(女性)を除けば,呼吸器疾患についても,ほぼコレステロール値と罹患率とは逆相関の関係が認められている。死亡については,男性の肺炎/インフルエンザでは,最もコレステロール値の低い群のみ相対危険が高かった。他は,女性の肺炎/インフルエンザ死亡,喘息も含めたCOPD死(男性では有意,女性では傾向あり),その他の呼吸器疾患死(男女とも傾向あり)で逆相関の傾向をいずれも認めている。そしてこの逆相関は,追跡最初の5年間を除いても,ほぼ同様に認められた。

また,15歳から49歳の男性2446人を追跡した結果<sup>16)</sup>では(1979年から1985年までにベースラインデータを得て平均7.7年間追跡),コレステロール値が160mg/dL未満は,160~199 mg/dLに比較してHIV感染の危険が1.66倍(95%信頼区間1.07

-2.56)であった(240mg/dL以上に比較すれば1.82倍)。AIDSあるいはAIDS関連死亡についても同様の傾向が認められた。

したがって,呼吸器疾患, HIV感染, その他の感染症全体のいずれも,コレステロール値と逆相関が認められたことを考

慮すると(著者も指摘するように,多少の保留は必要としても),感染症とコレステロール値との間には,ほぼ確実な逆の関連が指摘しえよう。

[3] 韓国でもコレステロール値と総死亡が逆相関

韓国ではコレステロールと総死亡率との関連を見るために,30-65歳の男性482,472人を1990年から1996年まで追跡した。追跡開始時の平均コレステロール値は189.1 mg/dLであった。7894人が追跡期間中に死亡したが,コレステロール低値(165mg/dL未満)では追跡最初の5年間の死亡を除いても,総死亡率の増加と関連があった。コレステロール値が252 mg/dL以上では冠動脈疾患死が増加したが,最も総死亡率が低かったのは,コレステロール値が平均よりも高い211~251 mg/dLの人であった(図2)。

表3は総死亡,癌死亡の多変量調整相対危険度を,全期間,2年未満死亡例を除いた場合,5年未満死亡例を除いた場合についてそれぞれ示したものである。

癌死亡についても総死亡についても,追跡期間によっては基本的に違いは認められないことがわかる。

[4] 福井市のデータでも総コレステロール値と総死亡率は逆相関

福井市の1986年~89年の老人保健法による検診受診者合計37,379人(実人数26,249人)を5年間追跡し,総死亡率を検診時のコレステロール値別に比較している(図3)<sup>18)</sup>。

男性では,コレステロール値が低いほど死亡率が高く,コレステロール値が高いほど死亡率が低い,逆相関が明瞭である。女性では必ずしも明瞭ではないが,120未満という極端に低い値では死亡率が高くなっている。

図:3 コレステロールと死亡率

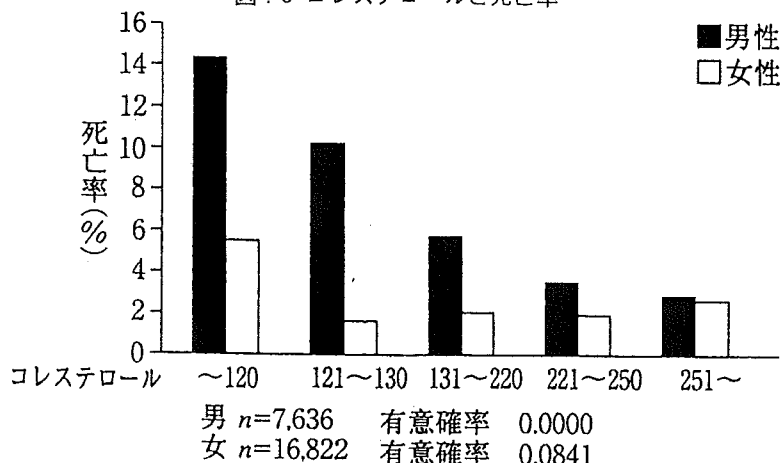


表4 コレステロール値と死亡との関連(福井市, 男性)

コレステロール	人数	死亡者数 人数(%)	悪性腫瘍死 人数(%)	脳血管死亡 人数(%)	心疾患死亡 人数(%)	その他死亡 人数(%)
~120 mg/dL	157	23(14.6)	12(7.6)	2(1.3)	2(1.3)	7(4.5)
121-130	193	20(10.4)	10(5.2)	2(1.0)	3(1.6)	5(2.6)
131-220	6099	348(5.7)	133(2.2)	53(0.9)	63(1.0)	99(1.6)
221-250	849	30(3.5)	14(1.6)	2(0.2)	5(0.6)	9(1.1)
251以上	338	9(2.7)	2(0.6)	0(0.0)	4(1.2)	3(0.9)

文献18)より

表5 コレステロール値と死亡との関連(茨城県)

コレステロール値 (mg/dL)	総死亡 相対危険※		悪性腫瘍死 相対危険※	
	男	女	男	女
160未満	1.0	1.0	1.0	1.0
160-179	0.7*	0.9	0.8*	0.9
180-199	0.7*	0.8*	0.7*	0.9
200-219	0.6*	0.7*	0.6*	0.8
220-239	0.6*	0.8*	0.5*	0.7
240以上	0.6*	0.7*	0.5*	0.7

\* 9 < 0.05 文献19)より

表6 コレステロールを下げると感染を起こしやすく、癌になりやすい理由(推定)

- 1)解剖の結果、体内には臨床的に明らかにされるよりはもっと多くの腫瘍が存在する(潜在的な癌は多くの人が持っている)
- 2)腫瘍内にリンパ球の浸潤が見られのものは、予後の良さを示す指標となる
- 3)腫瘍には自然消退が認められる
- 4)免疫力の低下で発癌頻度が高まる(老人や子供、先天性ないし後天性免疫不全症、免疫抑制剤の長期使用、放射線被曝など)

文献21,22)より

特に男性では、悪性腫瘍との逆相関が明瞭である。心疾患死亡でも、コレステロール値との関連はほとんど認められていない。むしろコレステロール値が221~250 mg/dLの人が最も心疾患死亡は少ない(表4)。

[5] 茨城県のデータ

入江氏ら<sup>19)</sup>は、老人保健法に基づく基本健康調査を実施した40~79歳の96,664人を5年間追跡した結果を報告している。その結果、虚血性心疾患の死亡は全死亡の約8%(男性8.5%,女性7.8%)であったが、癌が約45%あった(男性45.0%,女性43.6%)。コレステロールの値別で総死亡、癌死亡の相対危険(多変量調整)で160未満に比してそれ以上は0.7~0.6(男性、女性とも)、全癌死亡は、160~199が0.7、220以上(240以上も含む)が0.5であり、高いほど癌の発生率が高かった。

女性は、160未満を1.0とすると、240以上が0.7であり、コレステロールが高くなるとともに、その中間はなだらかに相対危険が低下していた(表5)。

160と最も高い危険度のコレステロール値を基準にしているために、その危険度がめだたないが、最も危険度の低いコレステロール値240mg/dL以上を基準にとれば、コレステロール値が160未満は、総死亡で

1.7倍(男性)~1.3倍(女性)、癌死亡は、2.0倍(男性)、~1.4倍(女性)ということになり、相当な危険度といえる。

[6] コレステロール低値と癌、感染症、総死亡の危険の機序について

コレステロールは、細胞膜の重要な構成要素であると同時に、重要な5種類のステロイド系ホルモンの原料である。糖質コルチコイド、電解質コルチコステロイド、アンドロゲン(男性ホルモン)、プロゲステロン(黄体ホルモン)、エストロゲン(卵胞ホルモン)である。

生体の機能は膜の機能と密接に関連がある。とくに感染防御や癌発生防御には、細胞の機能、とくに免疫細胞機能、中でも、natural killer cell(NK細胞)の機能の重要性が認識されてきている。<sup>20~22)</sup>

特に、癌との関連については次のような機序が最も考えやすい(表6)。

癌局所には多数のリンパ球浸潤が認められ、IL-2などのサイトカインにより活性化されると、CD8キラーT細胞に増殖分化し、自己の癌細胞を傷害するとされている<sup>22)</sup>。

NK細胞の活性が低下すると、自己の癌細胞を傷害する作用が阻害され、自然に癌を処理することができなくなり、臨床的に明らかな癌に進展するようになりうると

考えられる。一方、臓器移植(心、腎、骨髄など)の際に使用される免疫抑制剤(シクロスポリン等)により、コレステロールが上昇することが知られている<sup>23,24)</sup>。そのため臓器移植後に、免疫抑制剤とともにスタチン剤がしばしば使用され<sup>23,24)</sup>、移植片の拒絶反応が減少することが知られていた<sup>23)</sup>。一方、スタチンにより、コレステロール値が低下するとともに、NK細胞の細胞傷害性が、人でもまた、in vitroでも認められている<sup>23,24)</sup>。さらには、コンパクチン<sup>25)</sup>やシンバスタチン<sup>26)</sup>、メバロチン<sup>22,23)</sup>はNK細胞の細胞傷害性等免疫活性を抑制するが、低下したNK細胞の細胞傷害性などをメバロン酸が、回復させる<sup>24,25)</sup>ことが知られている。

ただし、このように低下したNK細胞の細胞傷害性を、コレステロールそのものではこの作用を回復させることはできていない<sup>25)</sup>。このことは、自然の状態でのコレステロール低下状態よりも、スタチン剤でコレステロールを低下させる方がよりNK細胞活性抑制力が強く、より強く感染症や癌の発生に関係する可能性を推測させよう。

[7] 二次予防でも、コレステロール値が200~240mg/dLが最も安全

日本人を対象とした初めての大規模臨床試験「日本脂質介入試験(Japan Lipid Intervention Trial)」, 通称J-LIT(代表板倉弘重氏)の結果<sup>14,26)</sup>の概要は、本誌3月号<sup>7)</sup>と、「薬のチェックは命のチェック」誌(No2)<sup>8)</sup>に詳細に紹介した。しかし、心筋梗塞死はどうであろうか。

一次予防群の観察で、冠血管(心筋梗塞)死亡が最も少なかったのは、コレステロール値が200~220までの人であった。ついで220から240までの人が少ない。コレステロール値がそれよりも多くなっても少なくなっても心筋梗塞による死亡は多くなっていた。

またJ-LITでは、登録時に既に虚血性心疾患の既往のあった5127人を二次予防群として追跡し4673人を解析している。総死亡の相対危険度が最も低かったのは200~239mg/dLに下がった群であった。この群の総死亡の危険を1とするとそれよりも高くても低くても死亡率は高くなり、240 mg/dL以上では約1.6倍だが、180~199でも1.2倍であり、180未満でも1.5倍となった。従って、心筋梗塞の防止のためにも、200mg/dL未満にはしない方がよいということを示唆している。

[8] コレステロールの正常値は  
 220~280 mg/d(リスクのない人)  
 200~240 mg/d(虚血性心疾患既往者)

コレステロール値と総死亡率, 痛死亡率, 感染症罹患および死亡率などとの逆相関について, 低コレステロールが原因関与している可能性はかなり強いのではないかと考えられる。

しかも, スタチン剤を使用した方が, 介入を特別にしない疫学的追跡調査結果よりも影響が強いと考えられるので, コレステロール値の正常値を十分に再検討し, 感染症や痛, それによる死亡を増加することのないように, 真剣に検討を行うべきである。

また, そのような国レベルのきちんとしたガイドラインが出来あがるまでの間は, コレステロール値の正常値として, リスクのない人では 220~280 mg/dL とし, 220 以下には下げないように, 特別なリスクのない人では 280mg/dL 以下は低下の必要はない。

すでに虚血性心疾患の既往のある人でも, 200~240までを正常値とし, 240 以下は積極的な低下の対象とはしないこと, 低下剤を使用するとしても, 200mg/dL

以下にはさげないようにすべきである。

参考文献

- 1) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」3: 27, 1988
- 2) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」6: 33, 1991
- 3) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」6: 86, 1991
- 4) 医薬品・治療研究会, TIP「正しい治療と薬の情報」10: 11, 1995
- 5) 浜 六郎, TIP「正しい治療と薬の情報」11: 28, 1996
- 6) 浜 六郎, TIP「正しい治療と薬の情報」14: 61, 1999
- 7) 浜 六郎, TIP「正しい治療と薬の情報」16: 23, 2001
- 8) NPOJIPP 薬のチェックは命のチェックNo2, 4-35, 42-43, 2001
- 9) NPOJIPP 薬のチェックは命のチェックNo3, 64-65, 2001
- 10) 浜 六郎, 薬の診察室, 朝日新聞, 6月30日, 7月14日, 7月21日, 7月38日, 8月4日
- 11) 報道,
- 12) Weberling-Rijnsburger AW et al *Lancet* 351: 1119-1123, 1997 (訂正記事 *Lancet* 351: 70, 1998)
- 13) Iribarren et al, *Epidemiol Infect* 121: 335-347, 1998
- 14) 日経メディカル2001年2月号, p22
- 15) Iribarren et al, *International J Epidemiol* 26: 1191-1213, 1997
- 16) Claxton AJ, Iribarren C et al. Association between serum total cholesterol and HIV infection in a high-risk cohort of young men. *J Acquired Immune Deficiency Syndrome and human Retroviol* 17: 51-57, 1998
- 17) Song Y et al. Which cholesterol level is

related to the lowest mortality in a population with low mean cholesterol level: a 6 $\frac{1}{2}$  year follow-up study of 482,472 Korean men. *Am J Epidemiol* 151: 739-747, 1998

- 18) 白崎昭一郎, 老健法検診と死亡との関係・高コレステロールと肥満はよくないか・日本医事新報, No 3831, p41-48, 1997
- 19) 入江ふじこ他, 日本公衛誌 48, 95-108, 2001
- 20) Trinchieri G. *Biology of Natural Killer Cells. Advances in Immunology Vol 47.* Dixon FJ ed Academic Press Inc 1989
- 21) 多田富雄監訳, 免疫学イラストレイテッド(原書第5版) 南江堂, 2000年
- 22) 谷口克, 宮坂昌之編集, 標準免疫学, 医学書院, 1997年
- 23) Katznelson S et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation-a pilot study. *Transplantation* 61: 1469-74, 1996
- 24) Katznelson S et al. The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T lymphocyte activity in vivo *J Heart Lung Transplant* 17: 335-40, 1998
- 25) Cutts JL et al. Role of Mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity. *J Cellular Physiology* 139: 550-557, 1989
- 26) Kurakata S et al. Effects of different inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA) reductase, pravastatin sodium and simvastatin, on sterol synthesis and immunological function in human lymphocytes in vitro. *Immunopharmacology* 34: 51-61, 1996
- 27) 万有製薬株式会社提供, 日経メディカル2001年2月号, p136

## 神経遮断剤による致死的不整脈と突然死

### 1. 薬剤による致死的不整脈と突然死

神経遮断剤, 抗不整脈剤, 制吐剤(腸管蠕動促進剤)<sup>1-3)</sup>, 局所麻酔剤, 三環系抗うつ剤, 抗ヒスタミン剤<sup>4-8)</sup>, プロブコール, 抗生物質(リンコサミン剤, マクロライド剤)などは, 心電図上, QT延長を起し, もともとQT延長傾向のある人に対してはその傾向を増大して, 致死的不整脈, すなわち, Torsades de pointes 型心室頻拍を起し, 突然死の原因となりうる<sup>1)</sup>. その頻度に関しては, この病態が突然死である点も関係して正確な実態が把握されていないために, 報告例はそれほど多くはなく, 見過ごされ勝ちであるが, 十分に注意をしておく必要のある害作用である。

### 2. 比較的軽度の害作用の少ない薬剤は致死的不整脈を起しやすしい

特に, 眠気の少ない抗ヒスタミン剤(テルフェナジン<sup>4-6)</sup>やアステミゾール<sup>7)</sup>等)や錐体外路症状が少ない制吐剤(ドンペリドン)<sup>1)</sup>, 腸管蠕動促進剤(シサプリド)などでは, 軽度の害作用が少ないため, 用量が増量される傾向がある。このため, 血中濃度が上昇しやすく, そのために致死的不

不整脈が出現しやすい。

テルフェナジンの代替薬剤として発売されたフェキソフェナジンや, シサプリドの代替薬剤とされているモサプリド等など, 比較的安全とされる代替薬剤でも, 催不整脈作用の可能性は否定できない。実際にQT延長や不整脈も報告されている<sup>7)</sup>。

最近導入されている新しい抗精神病剤(リスペリドンなど)では錐体外路症状が少ないことが特徴とされ, 近日中に発刊予定の向精神薬ガイドライン<sup>8)</sup>でも従来型抗精神病剤に代わって第一選択薬剤とすべきとされている。しかし, この系統の薬剤の中には, 突然死が多く報告されたために中止となったもの<sup>9)</sup>もある。

リスペリドンやクエチアピンについては自殺目的等で過量服用した場合にQT延長を認めた<sup>10,11)</sup>他, リスペリドンを常用量使用時でもQT延長(QTc間隔 0.480秒)を認め, 心停止して死亡した例<sup>12)</sup>も報告されるようになってきた。QT延長ば in vitroでも認められている<sup>13)</sup>。

したがって, たとえば, 相互作用を起す併用薬剤がある場合や, 敗血症等で心筋傷害を起している例, 心不全例, もとも

とのQT延長症候群の例などQT延長がや心不全など, 致死的不整脈の極めてハイリスクの患者では, その条件について細心の検討をする必要がある。

ハイリスク患者では, いつ致死的不整脈が生じるか予測不可能であるため, できるかぎり不整脈を起し難い薬剤を使用しなければならない。また, 使用するときでも, 最小用量を慎重に使用し, 使用後はQTc 時間や不整脈についてきめ細かくモニターし, QTc 延長傾向や軽度の不整脈の出現を捕らえた段階で, 素早く対処するようにしなければならない。

### 3. QTc 時間の確実な正常上限値は 0.390秒; 抗精神病剤使用中では 0.39~0.44秒は要注意, 0.44秒以上は危険

QTc 時間の正常値の範囲については多数の報告がなされ, 教科書にも種々に記載され, 極めて大きなばらつきがある。教科書的にも0.48秒以上のみを異常とする極端な教科書もあったが, おおむね, 0.39秒, 0.40秒, 0.41秒, 0.42秒, 0.43秒, 0.44秒をQTc 時間の正常上限値としている。これらは, 症例対照研究, コホート研究, 横断調査など種々の手法を用いて推定した結果からである。