新しい薬学をめざして 35, 181-191 (2006).

「抗酸化剤神話」の崩壊をめぐって（4）

水谷民雄

1 はじめに
2 抗酸化剤神話の背景
3 βカロテン補充投与によるがんの予防
4 ビタミンE補充投与による心血管疾患の予防
4.1 ランダム化比較試験の概要
4.2 メタ分析の概要

（以上，前号までに掲載済み）

4 ビタミンE補充投与による心血管疾患の予防

4.3 ランダム化比較試験・メタ分析の結果をめぐる論評

4.1項では，ビタミンEによる心血管疾患の予防に関して1990年代後半以降に報告されてきたランダム化比較試験の概要を，また4.2項では，これらの臨床試験データを対象としたメタ分析の概要を，それぞれ紹介してきた。すでに述べたように，ビタミンの補充投与による心血管疾患の予防効果に関してこれらの報告の大半はネガティブな結論を与えている。本稿では，このような状況をふまえて発表された論評・総説[38-43]についてやや詳しく紹介する。これらの論文に含まれる主な論点は，

①特定の食事成分のベネフィットを裏づけるうえでの疫学的エビデンスの限界と，大規模ランダム化比較試験の重要性の指摘
②ビタミンEのサプリメントとしての利用への批判
③ビタミンEによる心血管疾患の予防に関する疫学研究とランダム化比較試験の結果の不一致に対する考察
などに整理することができる。

2005年には，心血管疾患やがんの予防に関してビタミンE補充投与のベネフィットが確認できなかったとするHOPE-TOO試験[31]とWHS試験[32]の結果が相次いで報告された。加えて，HOPE-TOO試験[31]とMillerらのメタ分析[37]では，ビタミンE補充投与がもたらす有害影響の可能性が示唆された。さらに，本稿の主題からははずれるが，ビタミンEの補充投与が，神経変性疾患（アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症）の進行に関しても，予防効果をもたらさないとする2つのランダム化比較試験の結果[44,45]もこの年に発表された。

同年，*Ann Intern Med*誌に掲載された2つの論説[41,43]と*JAMA*誌に掲載された1つの論説[42]は，一部で論点①に言及しているほかは，いずれも論点②を中心に論じ，ビタミンEサプリメントの利用に関して一般公衆や医師の間に見られる寛容な姿勢に対して強い論調で批判を加えている。

最初に紹介する*Ann Intern Med*誌の論説[41]は，Millerらによるメタ分析の報告[37]を受けて2005年1月に掲載されたものである。

_Ann Intern Med_誌（2005年1月）：ビタミンE・サプリメント―理論的には有効，しかしその理論は妥当なのか？[41]

米国で販売されているサプリメントの多くは，”抗酸化剤”（ビタミン C，ビタミン E，カロテノイド，その他の植物成分などを含むあいまいなカテゴリー）として宣伝されている。なかでもビタミン E は最も広く利用されており，55 歳以上の米国人の 22%が毎日服用しているという。

抗酸化剤のベネフィットとして宣伝されているのは成人の慢性疾患の予防である。その予防効果が信頼されているのは，おもに 2 種類のエビデンスに基づくものである。第 1 は抗酸化物質を含む食事またはサプリメントを多く摂る人では疾病のリスクが低下するという疫学的観察であり，第 2 は心血管疾患，がん，神経変性疾患などの病理機序に酸化的なプロセスが関与していることを示す実験的観察である。抗酸化剤サプリメントの臨床試験では，これまでのところ，その摂取による明確なベネフィットは証明されていない。それにもかかわらず，抗酸化剤サプリメントは広範囲に利用され，医師さえもが利用している。ある心臓病研究者は「ビタミン E は無害であり，役に立つことも十分考えられる。これを利用しない手はない」と述べているが，多くの医師たちもこの見解を共有しているようだ。

本誌に掲載された Miller らのメタ分析 [37]において，ビタミン E・サプリメントのベネフ

ィットが確認できなかったことは，これまでに報告された個々のランダム化比較試験やそれらのメタ分析の結果と一致している。さらに Miller らの報告[37]では，ビタミン E・サプリメントが有害である可能性も示唆している。したがって，医師の公衆に対するメッセージではこの点を明確にして，「ビタミン E・サプリメントは無益，かつ有害である。そのための出費は止めなさい」と述べるべきである。しかし，サプリメント利用者の多くは，仮に臨床試験でサプリメントの無効が証明されたとしても，その使用を止めるつもりはないと答えているという。したがって，医師のアドバイスが単に無効性のエビデンスをより所にしているだけでは，当面大きな影響を及ぼすことはできないかも知れない。

抗酸化剤サプリメントに対する公衆の信奉は，外因性抗酸化剤が疾病を予防するという理論に対する科学者や医師たちの強い信念を反映したものである。ビタミン E・サプリメントには心血管疾患やがんの予防効果がないことを示す最初の大規模ランダム化比較試験の結果が報告されてから 10 年が過ぎ，引き続くランダム化比較試験も繰り返しこの結論を再確認してきた。βカロテンやビタミン C についても同様の事情がある。しかし，抗酸化剤説をベースにした研究は広がり続けている。2004 年に NIH が資金供与した研究のデータベースを“抗酸化剤”のキーワードで検索すると 700 件以上がヒットした。その大部分は基礎的研究であるが，なかにはビタミン E の臨床試験も多く含まれている。それらの試験では，数万人の患者に，1 日 400-2,000 IU のビタミン E を投与し，認知症，心疾患，前立腺がんなどへの予防効果が調べられている。これらの研究計画はいずれも厳重なピア・レビューを受けたものであり，その科学上の価値を疑うわけではない。しかし，科学者や公衆衛生従事者の社会が，ヒトの疾病についての予測能力を欠いた学説への呪縛から逃れるべき時は，もう過ぎているのではないだろうか。

続いて紹介するのは，HOPE-TOO試験[31]の結果を受けて発表された*JAMA*誌の論説[41]である。ちなみに，この論説のタイトル原文“Is there any hope for vitamin E?”にある“hope”は“HOPE-TOO試験”に掛けた語である。

*JAMA*誌：ビタミンEに希望はあるのか？[42]

本誌に掲載された HOPE-TOO 試験[31]の重要性は次のような点にある。

第 1 に，この研究が，従来の一連のビタミン E 臨床試験に付け加わったことによって，ビタミン E の長期投与によって動脈硬化やがんを予防できるという期待を，事実上，門前払いにしたことである。

第 2 に，このことをとおして，HOPE-TOO 試験が，基礎生物学的な知見や疫学的な観察に由来する仮説を検証するうえでのランダム化比較試験の重要性を再認識させたことである。基礎生物学的な知見や疫学的な観察は事実と異なる理解を導く可能性があるが，綿密に計画されたランダム化比較試験ではそのようなことはまずない。

第 3 に，HOPE-TOO 試験のおかげで，医師は患者を次のように教育することができるようになった。「これまでの約 68,000 人の患者による臨床試験では，高用量のビタミン E が心血

管疾患やがんのリスクを減らすという説得力のあるエビデンスは得られていない。逆にビタミンＥの過剰摂取によって虚血性疾患や心不全のリスクがわずかながら増加することが示唆されている。あなたは，ビタミンＥが心疾患やがんを予防するための“自然で”効果的な方法であるという話を聞くことがあるかもしれない。しかし，これは間違った期待であることが明らかになっている。あなたは，このような話に惑わされて，ほかの実証済みの予防法を無視してはいけない」

第４に，これまでのところ，ビタミンＥの一般的ながん予防効果を裏付けるエビデンスはないが，肺がん，前立腺がんなど特定のがんに対する有効性が完全に否定されたわけではない。

1990 年代の抗酸化ビタミンに対する熱狂的な期待と，それに続く落胆的なランダム化比較試験データの出現は，基礎科学と臨床科学との健全なバランスを反映したものであり，しばしば致命的な慢性疾患に対する予防療法の開発と評価にとっての優れたモデルを示すものでもある。

ビタミン Ｅ（単独またはビタミン Ｃ，βカロテンとの組み合わせ）に対する期待は，臨床試験による有力なエビデンスの蓄積と，ある種の有害作用（生物学的に説得力のある理由が説明されている）のために，損なわれてしまった。いまではこれらの期待は，特定の疾患についての控えめな期待に限定され，有害作用も懸念されるようになった。酸化的なプロセスを正常な生物学的機能やヒトの疾患と結び付ける確実なエビデンスが存在するとはいえ，これらのプロセスと提唱されている治療的・予防的介入は，詳細にわたって大幅に見直される必要があるだろう。

ビタミンE補充療法の評価に関して否定的な多数の報告[31,32,37,44,45]が，2005年前半に集中的に発表されたことを受けて，*Ann Intern Med*誌は，同誌が先に掲載した論説[41]の更新版として，改めて論説[43]を掲載している。この論説のタイトル「ビタミンEにとっての厄年」は，この年に報告された一連の報告に対する論説執筆者の包括的な評価を表わしたものであろう。以下はこの論説の概要である。

*Ann Intern Med*誌（2005年7月）：論説更新版―ビタミンEにとっての厄年[43]

2005 年 1 月にわれわれが報告したメタ分析 [37]［注 1］では，高用量（1 日 400 IU）のビタミンＥの補充投与が，わずかではあるが統計学的に有意な総死亡率の増加をもたらすことが明らかにされた。総死亡率の相対リスクが 1 を超えるときのビタミンＥの正確な用量と増加するリスクの大きさは不明確であったが，メタ分析の結果は高用量のビタミンＥ補充投与が有害である可能性を示した。ビタミンＥは，最も良い場合でさえ，寿命の延長にとって何のベネフィットもなかった。これらの知見は活発な論議の的となったが，本論説では，ビタミンＥをめぐるストーリーにおけるその後の展開について報告する。

ビタミンＥとがん・心血管疾患・総死亡の予防

このところ，ビタミンＥは何度かの挫折を経験してきた。WHS 試験[32]では，ビタミンＥによる心血管疾患あるいはがんの減少は見られず，総死亡率は，ビタミンＥによって，有意ではないが，わずかに増加した。われわれのメタ分析[37]に含まれるランダム化比較試験は，WHS 試験が対象者とした健康な女性を十分に代表するものではないので，WHS 試験の結果は特に重要である。

最近，HOPE-TOO 試験[31]の調査結果が報告されたが，この報告は当初の HOPE 試験[27]の追跡期間を延長したものである。7 年の追跡期間ののち，両グループのがん・主要な心血管イベントの発生率と総死亡率に違いはなかった。しかし，ビタミンＥグループの患者では心不全と心不全による入院のリスクが有意に増加した。これらの大規模臨床試験に加えて，いくつかの論文がビタミンＥの有害作用の一部を説明し得る新しい生物学的メカニズムの証拠を報告した。

ビタミンＥと神経疾患の予防　［省略］

一般公衆はどうすればよいのか

われわれは，高用量のビタミンＥの補充投与によって総死亡率が増加すると考えている。したがって，ハイリスクな人びとも健康人も高用量のビタミンＥの摂取は避けるべきであると考える。現在進行中の臨床試験によって高用量ビタミンＥの補充投与が特定の健康状態のもとで何らかのベネフィットをもたらすことが示される可能性はあるが，これまでに得られたエビデンスからは，がん，心血管疾患，あるいはアルツハイマー病のリスクを減らすためにビタミンＥを使用することは正当化できない。

確定したアルツハイマー病患者の治療上の選択肢は限られている。その効果は控え目で，一時的ではあるが，アルツハイマー病患者は，抗コリンエステラーゼ薬の使用を考慮すべきである。進行したアルツハイマー病患者にとっては，グルタミン酸受容体拮抗薬 memantine がいまだに選択肢の１つである。医師は，脳血管性痴呆がアルツハイマー病と共存する混合型痴呆が高頻度に見られるために，高血圧，高脂血症，糖尿病のコントロールに重点を置くべきである。さらに，これらの患者には現在進められている臨床試験への参加を奨励するべきである。ビタミンＥは，確立されたアルツハイマー病の進展を遅らすための治療上のオプションの１つと見なされてきたが，この推奨はたった１つの臨床試験の結果に基づくものである。アルツハイマー病におけるビタミンＥの役割を決めるには，さらに追加的な研究が必要である。

ビタミンＥはサプリメントのなかでスーパー・スターの地位を占めてきた。認められた健康上のベネフィットを理由として，ビタミンＥのサプリメントは多くの人びとによって消費されている。この論説で述べたように，最近の臨床試験によってそのベネフィットの根拠はいっそう脆弱となり，他方では有害性の証拠が蓄積されてきた。Ford らは，1999-2000 年の全米健康栄養調査のデータに基づいて，合衆国成人（2,400 万人）のおよそ 12%が 1 日 400

IU 以上のビタミン E をサプリメントから摂取していると推定しているが，これまでわれわれは，どれくらいの人びとが，高用量のビタミンＥ補充投与によって，自らを危険にさらしているかを十分に認識していなかった。また，高齢者ほど高用量のビタミン E・サプリメントを使う可能性が高いと思われる。われわれは，これほどまでに多くの人びとがその有益性を信じ込んだことによって死亡のリスクが高まるかも知れないことに当惑している。われわれは，ビタミンＥのような，効果がなく，有害でさえあり，評価の定まった予防対策と競合するかもしれない医療的介入を採り入れることについて，医療専門家が公衆に警告することを求める。高用量のビタミンＥは，間違って与えられたプライオリティの典型的な例である。

ここまでに紹介してきた3編の論説[41-43]とは対照的に，以下に続けて紹介する*Arterioscler Thromb Vasc Biol*誌（2001年），*Circulation*誌（2003年），および*JAMA*誌（2004年）の論説は，いずれもその内容を論点③に絞っている。これらの論文に共通しているのは，“ビタミンEの瓶をゴミ箱に放り込むのは早すぎる”との立場から，従来 報告されてきたランダム化比較試験の限界を検証し，これからの研究の方向について提言を行っている点である。ただし，これらの論文はいずれも，2005年(この年には，ビタミンE補充療法の評価に関して多くの否定的な報告[31,32,37,44,45]が発表された）以前に執筆されたものであることに留意しておく必要があろう。

*Arterioscler Thromb Vasc Biol*誌：王様は服を着ているのか？ ビタミンEの臨床試験とLDL酸化仮説[38]

アテローム発生の動物モデルでは，酸化された低密度リポタンパク質（LDL）がきわめて重要かもしれないことを示す多くのエビデンスがある。しかし，最近の臨床試験では，食事へのビタミンＥの補充は冠動脈疾患患者の心臓イベントを必ずしも予防しなかった。このような入り混ざった結果は，ヒトのアテローム性動脈硬化症における LDL 酸化の役割について疑念を呼び起こした。ただしこの解釈は，試験に用いられた用量のビタミンＥが in vivo で脂質酸化を抑制しうるものとの前提に立っている。けれども王様は本当に服を着ているのか？ ヒトの病気への酸化的ストレスの関与についての強い関心にもかかわらず，in vitro で抗酸化作用を示す化合物が，in vivo でも実際に酸化反応を抑制すことを示すエビデンスはおどろくほど少ない。ビタミンＥの補充がヒトにおける脂質過酸化に及ぼす影響についての情報もほとんどない。

抗酸化剤の動物での研究が，アテローム性動脈硬化症の初期のイベントに焦点を合わせているのに対して，ヒトの臨床試験には進行した疾病をもつ個体が参加している点も重要なことかもしれない。進行した病気をもつ患者の急性冠動脈イベントのほとんどは，アテローム粥腫の破裂によって引き起こされる。しかし，広く受け入れられた粥腫破裂の動物モデルがないため，われわれはこのプロセスに対する抗酸化剤投与の効果について，ほとんど何も知らない。

さらに，一連の臨床試験において，酸化ストレスの増加所見は参加者の選択基準とはされていなかった。そのために，試験参加者の一部においてだけビタミンＥが有効であったかも

知れない。

これらの不確定要素は，in vivo でビタミン E が抗酸化的防御機構を高める能力についての疑念を呼び起こし，LDL 酸化とヒトのアテローム性動脈硬化症に関する多くの疑問を，未解答のままとしている。

酸化仮説について検討するためには，適切な被験者と，抗酸化剤の最適な投与レジメンを明らかにする必要がある。スタチンの臨床試験が，一般住民よりコレステロール値が高い被験者について実施されたのと同様に，このような臨床試験は，酸化的ストレスが増加している証拠がある被験者を参加させるべきである。このことは，一次予防臨床試験においてとりわけ重要である。なぜなら，冠動脈疾患の絶対リスクが低く，多数の被験者と，長期の介入を必要とするから。また，試験化合物を抗酸化剤として効果のある投与レジメンで与えることができるように，ヒトにおける脂質過酸化を抑制するための最適な投与レジメンを確定する必要がある。例えば，ビタミン E のより高用量，および（または）より長期間の投与が，in vivo での脂質過酸化反応を抑制すると思われるので，臨床試験にはより適切であろう。

*Circulation*誌：抗酸化剤とアテローム性動脈硬化症―浴槽の水といっしょに赤ちゃんまで流してはいけない[39)]

何種類かのエビデンスがアテロームの発生における酸化ストレスと炎症の役割を支持している。

疫学研究は，抗酸化剤レベルの低いことが心血管疾患リスクの増加と関連しており，摂取量を増やすことによって予防効果が得られることを示唆している。α-トコフェロールは，ヒトに補充投与した研究では，脂質過酸化と血小板の凝集・接着性を減少させ，抗炎症的に働く。

しかし，抗酸化剤の前向き臨床試験のこれまでの結果は期待はずれであった。表［省略］は本誌本号に報告された ASAP 試験［注 2］を含めて，これまでに報告された抗酸化剤の前向き臨床試験の要約である。

ASAP 試験の報告より前に，心血管イベントに関してα-トコフェロール，アスコルビン酸，β-カロテンなど種々の抗酸化剤の組み合わせを用いた 10 の臨床試験が報告された。これらのうちの 3 つがプライマリ・エンドポイントに関してベネフィットを示したが，大多数の試験は心血管イベントにかかわるプライマリ・エンドポイントに関してネガティブであった。

大部分の臨床試験においてプライマリ・エンドポイントに関するベネフィットが見られなかったことは，多くのファクターによって説明できるであろう。例えば，プライマリ・エンドポイントに関するベネフィットが見られた研究ではすべて，それぞれの血漿抗酸化剤レベルの有意な増加が報告された。しかし，7 つのネガティブな試験のなかで，抗酸化剤レベルが報告されたのは 4 つに過ぎなかった。また，酸化ストレスのバイオ・マーカーを報告したのは 3 つの試験のみであった。

いずれの試験も男女両性について行われた。心血管病の発生率は男性より女性の方が低いので，このことが，ASAP 試験で見られたように，プライマリ・エンドポイントに影響を及ぼした可能性がある。さらに，強い酸化ストレスを受けている者（糖尿病，末期の腎臓病，冠動脈疾患など）を対象とした抗酸化剤補充投与試験を行なうのが手堅いやり方であったろう。また，α-トコフェロールは脂溶性ビタミンなので，ASAP 試験で報告されたように，食事とともに摂取されるべきである。

用いられた抗酸化剤の用量はかなり異なっており，これが結果に影響を与えた可能性がある。α-トコフェロールが効果を示す用量には閾値（1 日 800IU）があるかもしれない。また，報告されたα-トコフェロールの抗炎症作用の大部分は RRR-α-トコフェロールによるものと思われるので，特に細胞シグナル伝達のためには，α-トコフェロールの形がきわめて重要かもしれない。この点に関してわれわれは，400IU の全-rac-α-トコフェロールにはまったく抗炎症作用が見られないことを示した。プライマリ・エンドポイントに関してネガティブな結果を示した 7 つの試験のうち，5 つの試験では全-rac-α-トコフェロールが用いられた。一方，ポジティブな効果を示した 4 つの試験ではすべて RRR-α-トコフェロールが用いられた。

結論として，抗酸化剤の利益を証明するために多くの努力が払われたが，これまでの知見は明確であるというにはほど遠い。しかし，α-トコフェロールとアスコルビン酸の補充投与が重大な害をもたらさないように見えることは指摘できる。抗酸化剤と心血管イベントについて調べる将来の研究は，高用量の RRR-α-トコフェロール（1 日 800 IU），あるいは RRR-α-トコフェロール（1 日 600-800IU）＋アスコルビン酸（1 日 500mg）を用いるべきである。アスコルビン酸は，α-トコフェロールに認められるかも知れないプロオキシダント効果を抑制すると思われる。

*JAMA*誌：ビタミンEでよいのか，いけないのか―健康と病気におけるビタミンEの役割が問題だ[40]［注3］

ビタミンＥは，心血管疾患からがんまで，さまざまな病気の予防，治療に役立つともてはやされている物質として驚くに当たらないが，薬局の棚から台所の棚まで，ありふれた存在となった。多くの実験的データ，疫学的および回顧的研究は，ビタミンＥが心筋梗塞やがんを予防するという考えを支持している。

しかし，さまざまなランダム化比較試験の知見は，必ずしも健康上の利益を示さず，ビタミンＥに関して多くの疑問を残している。しかし，ビタミンＥの瓶をゴミ箱に放り込むのは早すぎる。2004 年 5 月，ニューヨーク科学アカデミーが後援するビタミン E 研究者の会議が開催され，最近の情報について討論を行った。

会議の参加者によれば，ビタミンＥは，まず，体内のフリー・ラジカルを除去する抗酸化剤として知られる。しかし，ビタミンＥは，抗炎症作用や抗凝固作用を現し，また遺伝子や

免疫機能を調節して健康に利益をもたらす非抗酸化剤作用をももつように思われる。健康保持，疾病治療のためにビタミンＥを利用するうえで最も有効なアプローチを明らかにするためには，ビタミンＥのさまざまな機能についての微妙な理解が求められている。

心臓の健康には？

ビタミンＥをめぐって最も困惑する疑問は，その心血管疾患における役割である。LDL コレステロールの酸化がアテローム性動脈硬化の開始と進展におけるキー・ステップであると見られ，ビタミンＥのような抗酸化剤がこのような酸化的傷害を低減し，心疾患のリスクを減らす能力もつかどうかを決定する研究が行われてきた。

しかしGazianoが指摘したように，疫学研究におけるビタミンＥをめぐるストーリーは多少異常である。基礎的研究の報告はビタミンＥがアテローム性動脈硬化疾患を抑制するもっともらしいメカニズムを支持しており，観察研究もこの関連性を裏付けているが，臨床試験の結果は対立している [23,26,27]。最近の抗酸化ビタミンによる心血管疾患の予防を目的とした 7 つのランダム化比較試験のメタ分析 [33]では，現時点ではビタミン E の補充療法は推奨できないと結論している。

会議での研究者の発言では，臨床試験はいくつかの重要な点（対象者の選択，病期，エンドポイント，用量，ビタミンの起源）で互いに異なっている。これらの違いから知見の不一致が生じ，臨床試験相互の比較が困難になっている。これらの限界に注意を向けたさらなる研究によって，心血管疾患におけるビタミンＥの役割をより明確にする必要がある。

Violi によると，もう一つの重要な点は，心血管疾患のリスクをもつ患者のすべてが高レベルの酸化ストレスをもつわけではないのに，どの試験もこのことを考慮に入れていないことである。したがって，酸化ストレスレベルが高く，血漿ビタミンＥレベルの低い患者だけを含む，よりターゲットを絞った試験が必要である。

α-トコフェロールを超えて

ビタミン E の心血管疾患予防効果を調べるほとんどの試験は，α-トコフェロール（最も豊富に含まれ，サプリメントとして主に利用されている）を用いている。しかし最近の生化学的，疫学的研究からすると，研究者はα-トコフェロール以外の形（γ-体など）に目を向ける必要がある。

自然界に存在するビタミン E は 8 つの化合物の混合体である（α，β，γ，Δ-トコフェロール，α，β，γ，Δ-トコトリエノール）。米国の食事中ではγ-トコフェロールが最も普遍的な形であるが，血漿中のγ-体レベルはα-体の 1/10 以下である。この理由およびその他の理由から研究者はα-体をより重視してきた。

特にがん研究者たちはγ-トコフェロールに注目し始めた。理由の一部は，α-トコフェロールのがん予防効果に関するいくつかの大規模，前向き試験の結果が一致しなかったことである。しかし，1 つの試験でα-トコフェロールと前立腺がんの減少との間に相関が見られたことに注目する必要がある。

大腸がんとの関連　［省略］

トコトリエノールと乳がん　［省略］

新しい展望

会議のオーガナイザーである Packer は，ビタミン E の抗酸化作用についての研究が続けられる一方，その非抗酸化的な作用へと注目が移り始めていると述べた。加えてビタミン E はアルツハイマー病，子癇前症，高齢者の上気道感染症などに効果を示している。

Packer は，近年，生物系および健康と加齢におけるビタミン E の役割を理解しようとするさまざまな新しいアプローチが始まっていると述べた。彼やほかの研究者によれば，このようなアプローチは，研究の新しい道筋を開くための洞察力を与え，患者に明白な利益をもたらすものと期待させる。

［注 1］

この論説の執筆者たちは，Miller らのメタ分析 [37]を報告した研究者グループに所属している。

［注 2］

ASAP 試験 [46]では，高コレステロール血症患者（440 人）に RRR-α-トコフェロール+アスコルビン酸を投与し，アテローム性頸動脈硬化症の進展に及ぼす影響を観察した（追跡期間 6 年）ところ，男性患者でのみ頚動脈肥厚の進展速度が減少した。

ASAP 試験は，試験の規模が小さいため，本稿 4.1 項では取り上げていない。

［注 3］

このタイトルの原文“To ‘E’ or not to ‘E’, vitamin E’s role in health and disease is the question.”は，シェークスピア作「ハムレット」にある有名な台詞“To be or not to be …”のパロディである。

文　献

文献 23,26,27,31-33,37）は本稿（3）（「新しい薬学をめざして」2006;35:145-150.）を参照のこと。

38) Heinecke JW. Is the emperor wearing clothes? Clinical trials of vitamin E and the LDL oxidation hypothesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1261-1264.

39) Jialal I, Devaraj S. Antioxidants and atherosclerosis. Don’t throw out the baby with the bath water. Circulation 2003;107:926-928.

40) Friedrich MJ. To “E” or not to “E,” vitamin E’s role in health and disease is the question. JAMA 2004;292:671-673.
41) Greenberg ER. Vitamin E supplements: Good in theory, but is the theory good? Ann Intern Med 2005;142:75-76.
42) Brown BG, Crowley J. Is there any hope for vitamin E? JAMA 2005;293:1387-1390.
43) Guallar E, Hanley DF et al. An editorial update: *Annus horribilis* for vitamin E. Ann Intern Med 2005;143:143-145.
44) Alzheimer’s Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2005;352:2379-2388.
45) German vitamin E/ALS Study Group. High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. J Neural Transm. 2005;112:649-660.
46) Salonen RM, Nyyssönen K et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: The Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. Circulation 2003;107;947-953.