

平成10年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

生活習慣病予防のための栄養素、非栄養素成分等の
最適摂取量に関する多施設共同研究

研究報告書

平成11年3月

主任研究者 田中 平三

平成10年度厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

生活習慣病予防のための栄養素、非栄養素成分等の
最適摂取量に関する多施設共同研究

研究報告書

平成11年3月

主任研究者 田中 平三

生活習慣病予防のための栄養素、非栄養素成分等の最適摂取量に関する多施設共同研究班構成

- 主任研究者 田中 平三（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）
- 分担研究者 五十嵐 脩（お茶の水女子大学生生活環境研究センター 教授）
磯 博康（筑波大学 助教授）
久代登志男（日本大学医学部 助教授）
古野 純典（九州大学医学部 教授）
武林 亨（慶應義塾大学医学部 講師）
松村 康弘（国立健康・栄養研究所 室長）
- 協力研究者 清瀬千佳子（お茶の水女子大学生生活環境研究センター 研究員）
斉藤 京子（東京医科歯科大学難治疾患研究所 研究員）
斎藤 衛郎（国立健康・栄養研究所 室長）
高橋 敦彦（日本大学医学部 助手）
伊達ちぐさ（大阪市立大学医学部 助教授）
横山 徹爾（東京医科歯科大学難治疾患研究所 助手）
吉池 信男（国立健康・栄養研究所 主任研究官）

目 次

総括研究報告

生活習慣病予防のための栄養素、非栄養素成分等の 最適摂取量に関する多施設共同研究	1
---	---

分担研究報告

抗酸化ビタミンと発ガン予防に関する文献評価	6
脳卒中予防のための栄養素・非栄養素成分等の 最適摂取量に関する研究	1 2
虚血性心疾患予防のための食物繊維の 最適摂取量に関する文献学的研究	1 4
がん予防のための食物・栄養素の 最適摂取量に関する研究	1 7
糖尿病予防のための食物繊維の 適正摂取量に関する文献学的研究	2 0
栄養素、非栄養素成分等の最適摂取量に関する 系統的文献検索方法の検討	2 7

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
総括研究報告書

生活習慣病予防のための栄養素、非栄養成分等の最適摂取量に関する
多施設共同研究

主任研究者 田中 平三（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

生活習慣病の1次予防のための栄養素、非栄養成分等の最適摂取量に接近するための第1次段階として、栄養素等の所要量あるいは必要量に関する文献検索システムを構築した。MEDLINE、Chemical Abstracts、FSTA、医学中央雑誌、JOIS 日本語文献をデータベースとした。主としてMeSHによる栄養素 AND 所要量関連検索語（Nutritional Requirements、他）により47,453文献を収集した。タイトルのレビューにより15,479文献に絞り、これら文献の要約（abstract）を一覧表にしたもの（ソフト：END NOTE3、テキストファイル）をCD-ROM化した。さらに、文献分類法（研究の種類、雑誌の種類、栄養素等摂取量の推定方法、研究方法の評価）を確立し、文献の質的評価を試みた。

生活習慣病の自然史を”因果の綾”に基づいて図示し、そのなかのどの経路に対応した文献であるかを明示した。これをevidence modelと命名した。

〔分担研究者〕

五十嵐 脩（お茶の水女子大学生生活環境研究センター 教授）
磯 博康（筑波大学 助教授）
久代登志男（日本大学医学部 助教授）
古野 純典（九州大学医学部 教授）
武林 亨（慶應義塾大学医学部 講師）
松村 康弘（国立健康・栄養研究所 室長）

〔協力研究者〕

清瀬千佳子（お茶の水女子大学生生活環境研究センター 研究員）
斉藤 京子（東京医科歯科大学難治疾患研究所 研究員）
斎藤 衛郎（国立健康・栄養研究所 室長）
高橋 敦彦（日本大学医学部 助手）
伊達ちづさ（大阪市立大学医学部 助教授）
横山 徹爾（東京医科歯科大学難治疾患研究所 助手）
吉池 信男（国立健康・栄養研究所 主任研究官）

A. 研究目的

栄養素等（エネルギー、食物繊維、蛋白質、

脂質、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンB群、パントテン酸、ビタミンC、ナトリウム、カリウム、塩化物、塩素、カルシウム、マグネシウム、りん、亜鉛、セレン、鉄、銅、マンガン、モリブデン、クロム、フッ素、ヨウ素）の所要量あるいは必要量に関する文献をリストアップし、日本人の所要量策定のために有用な情報を提供する。

生活習慣病の1次予防のための栄養素等の最適摂取量に接近している疫学的研究文献を整備する。

B. 研究方法

検索するデータ・ベースの主たるものは、MEDLINEとする。他のデータ・ベースはChemical Abstracts、FSTA、医学中央雑誌、JOIS 日本語文献（紀要、学会抄録等）である。

検索のキーワードは、栄養素検索語と所要量関連検索語とする。文献タイトルによりスクリーニングあるいは絞りこんだものをCD-ROM化し、栄養所要量策定検討委員会に提出する。

食事摂取量と生活習慣病に関する研究を整

理するためのモデルを構築する。

文献の質的評価のできる”文献分類法”を確立する。

C. 研究結果

所要量関連検索語を基本的に次の5つとした：Nutrition Policy (MeSH)、Nutritional Requirements (MeSH)、Dietary Supplements (MeSH)、Allowance (MeSH)、Overdose (MeSH)。これら5個の基本検索語をORで結合して検索した。そして、各栄養素の特性に合わせた検索語を表1のように定めた。

栄養素検索語と上記5個の基本検索語の集合レコードをANDで結合して検索し、さらに表1のオプション項目(OR結合)とをORで検索した。その結果、表2に示すように、47,453文献がリストアップされた。文献タイトルによるスクリーニング結果は、表2の右側に示す通りで、15,479件である。これら15,479件の著者名、タイトル、雑誌、発表年、巻(号)、最初の頁、最後の頁、要約(abstract)を全てCD-ROM化した。なお、タイトルの日本語訳を追記した。このデータ・ベースをEND NOTE3に取り込み、利用者が文献に対するコメントを自由に記入(入力)できるシステム(文献一覧Viewerと命名)を作成した。

文献を質的に評価するために、”文献分類法”を考案した。これを表3に示す。研究の種類は、疫学方法論によるものとレビュー文献によるものである。雑誌の種類は、その質を区別するものである。独立変数である食事摂取量の評価方法とその妥当性・再現性は最も重要な条件であるので、比較的詳細に分類することにした。

がんを除く生活習慣病の自然史を”因果の綾”(Web of causation)に基づいて整理したものが図1である。

D. 考察

栄養素検索語の決定は比較的容易である。例えば、vitamin Cとして検索すると、億滴語にascorbic acidも検索できるようになって

いるからである。しかし、所要量関連検索語の決定には、MeSHのtree structureを十分に点検しておく必要がある。すなわち、tree displayを使って、そのindexを見る。例えば、Recommended Dietary AllowanceはMeSHではNutrition Policyに関連させられている。さらに、栄養素によっては、許容摂取量の上限値のあるもの、いわゆる悪影響を示すもの、代謝平衡試験の実施されるもの、生物学的利用効率が重要なもの等があるので、いわゆるオプション項目(表1)の設定を必要とするものがある。

最初に検索されてきた文献数は、合計47,953件で、栄養素1個について、5,000～6,000件もリストアップされたものもある。あまりにも多く、実用性に乏しい。そこで、タイトルのみで、スクリーニングを行うことにした。これには、相当の栄養学の知識を必要とし、全件のスクリーニングには多大の時間を要した。その結果、約1/3の15,479件となったが、栄養素によっては、なおも1,000件を超えた。これらのabstractをレビューし、その後、文献の原文をコピー、精読するには、これだけに従事していても数年を要するであろう。そして、系統的レビュー、あるいはメタ・アナリシスを行うことは、非常に困難である。製作したCD-ROMの有用性、効率性をはかる便法を次年度に検討したい。

図1は、evidence modelと命名した。当該文献が、自然史のどの箇所を検討したものであるかを明示するもので、有用性の高いものであると考えられる。なお、”文献分類法”も比較的簡便でわかりやすいものである。

E. 結論

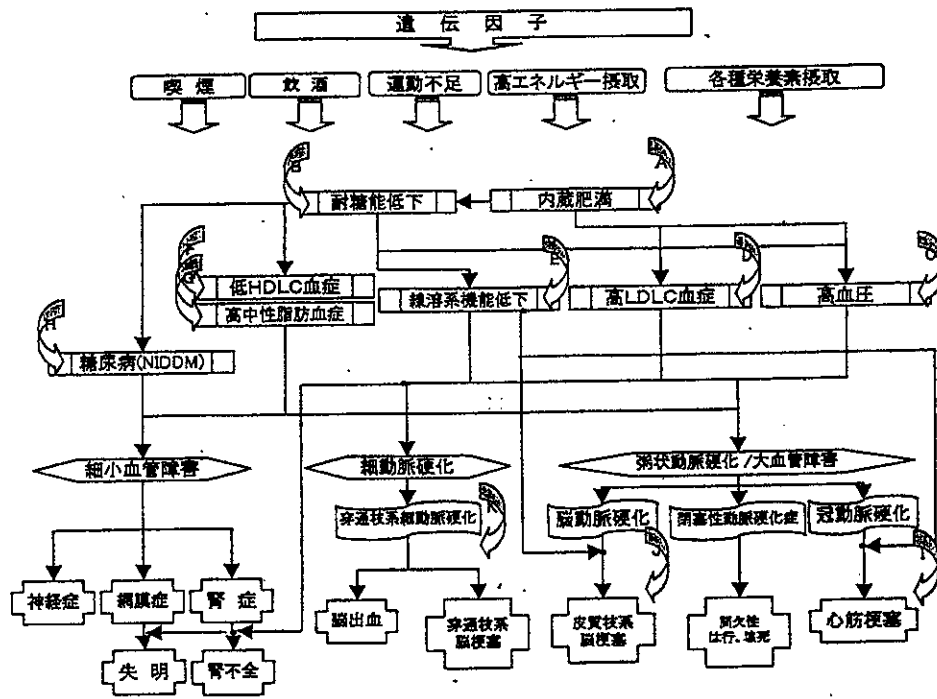
所要量の策定、生活習慣病の1次予防のための栄養素等最適摂取量設定のために、膨大な文献を系統的にレビューするためには、本年度に構築したデータ・ベースを次年度以降さらに改善していかなければならない。すなわち、有用性の高いものにしていかなければならない。

表1 各栄養素の特性に合わせた検索語一覧

栄養素	栄養素検索語	オプション項目
エネルギー	Energy Intake [MESH], Calorie Intake [MESH]	
食物繊維	Dietary fiber [MESH]	
たん白質	Proteins [MESH], Amino Acids [MESH]	nitrogen balance [WORD]
脂質	Fats [MESH], Fatty Acids [MESH], Cholesterol [MESH]	Bioavailability [WORD], Adverse effect [WORD], Deficiency [WORD], Megadose [WORD], Upper Limit [WORD], Threshold [WORD], toxicity [WORD], tolerance [WORD],
ビタミンA	Vitamin A [MESH]	Biological availability [MESH], Organization and Administration [MESH]
ビタミンD	Vitamin D [MESH]	Biological availability [MESH], Organization and Administration [MESH]
ビタミンE	Vitamin E [MESH]	Biological availability [MESH], Organization and Administration [MESH]
ビタミンB群	Vitamin B1, Thiamine, Vitamin B2, Riboflavin, Vitamin B6, Pyridoxine, Vitamin B12, Vitamin B complex, Biotin,	
パントテン酸	Pantothenic Acid [MESH]	Dose Response [WORD], Balance [WORD], Body Pool [WORD], Turnover [WORD], Utilization [WORD], Absorption [WORD], Excess [WORD], Megadose [WORD], Tolerance [WORD], Adverse Effect [WORD], Toxicity [WORD], Upper
ビタミンC	Vitamin C [MESH], Ascorbic Acid [MESH]	Dose Response [WORD], Balance [WORD], Body Pool [WORD], Turnover [WORD], Utilization [WORD], Absorption [WORD], Excess [WORD], Megadose [WORD], Tolerance [WORD], Adverse Effect [WORD], Toxicity [WORD], Upper
ナトリウム	Sodium [MESH]	Sodium-restricted [MESH], sodium, dietary [MESH], salt [MESH], sodium [WORD], salt [WORD]
カリウム	Potassium [MESH]	potassium chloride [MESH], potassium deficiency [MESH], potassium, dietary [MESH], potassium [WORD]
塩化物	Chlorine [MESH]	
塩素	Chlorides [MESH]	sodium chloride [MESH], sodium chloride, dietary [MESH], chlorides [WORD], salts [WORD]
カルシウム	Calcium [MESH]	toxicity [WORD], Nutrition Disorders [MESH]
マグネシウム	Magnesium [MESH]	toxicity [WORD], Magnesium Deficiency [MESH]
リン	Phosphorus [MESH]	toxicity [WORD], Nutrition Disorders [MESH]
亜鉛	Zinc [MESH]	Adverse effect [WORD], Deficiency [WORD], Megadose [WORD], Upper Limit [WORD], Threshold [WORD], toxicity [WORD], tolerance [WORD], Excess [WORD], Human
セレン	Selenium [MESH]	Adverse effect [WORD], Deficiency [WORD], Megadose [WORD], Upper Limit [WORD], Threshold [WORD], toxicity [WORD], tolerance [WORD], Excess [WORD], Human
鉄	Iron [MESH]	
銅	Copper [MESH]	
マンガン	Manganese [MESH]	
モリブデン	Molybdenum [MESH]	
クロム	Chromium [MESH]	
フッ素	Fluorine [MESH]	
ヨウ素	Iodine [MESH]	

表2 栄養素別文献解析結果要約

栄養素	総検索件数	二次スクリーニング後の採用件数
エネルギー	2,090	379
食物繊維	311	94
たん白質	3,920	2,400
脂質	6,017	1,090
ビタミンA	779	550
ビタミンD	643	433
ビタミンE	883	385
ビタミンK	705	389
ビタミンB群	6,086	1,288
パントテン酸	211	87
ビタミンC	2,423	749
ナトリウム	418	172
カリウム	274	93
塩化物	201	47
塩素	37	10
カルシウム	5,538	1,234
マグネシウム	1,896	1,493
リン	1,597	1,073
亜鉛	3,069	760
セレン	1,317	446
鉄	5,115	1,058
銅	1,913	683
マンガン	445	102
モリブデン	184	106
クロム	213	166
フッ素	54	47
ヨウ素	1,114	145
合計	47,453	15,749



循環器疾患・糖尿病及び関連する病態とエネルギー・栄養素摂取の関係

	エネルギー バランス	単純糖質	食物繊維	動物性たん ぱく質	植物性たん ぱく質	脂質					ナトリウム カリウム	カルシウム	マグネシウム	ビタミンC	ビタミンE	ビタミンB群	
						総脂質	飽和脂肪酸	一価不飽和 脂肪酸	多価不飽和 脂肪酸	トランス型 脂肪酸							コレステ ロール
内臓肥満	A																
耐糖能低下	B																
高血圧	C																
高LDL血症	D																
線溶系機能 低下	E																
低HDL血症	F																
高中性脂肪 血症	G																
糖尿病 (NIDDM)	H																
心筋梗塞	I																
脳卒中	J																
脳卒中	K																

図1 生活習慣病に対するEvidence Modelの構築例

抗酸化ビタミンと発ガン予防に関する文献評価

分担研究者 五十嵐 脩（お茶の水女子大学 生活環境研究センター 教授）
清瀬千佳子（お茶の水女子大学 生活環境研究センター 研究員）

生活習慣病（特にガン）予防のための栄養素（特に抗酸化ビタミン）の最適摂取量の設定を行なう上で、米国、フィンランド、中国などで行なわれた抗酸化ビタミンと発ガン予防との関連に関する大規模介入試験について文献評価を行なった。その結果、βカロテンをはじめとする抗酸化ビタミンには発ガン予防の効果が見られないという結果となった。このことから、現段階では発ガン予防のためのビタミンA（βカロテン、レチノール）、ビタミンE、ビタミンCの最適摂取量を設定するのは困難である。今後、さらなる介入試験の報告に期待したい。

A. 研究目的

分子生物学と疫学の2つの分野の研究より、ガンは3つの主な外的因子（喫煙、食物、ウイルス）が遺伝子に働くことによって発生するということが知られている。今や日本において、ガンは約4人に1人が発生すると言われ、生活習慣病の中でも深刻な問題の1つとなっている。発ガン物質によって傷害を受けた遺伝子は速やかに修復され、修復不可能なまでに傷害された遺伝子は別の（繰り返しの）遺伝子にとって替えられることができる。しかし、修復や交代がすでにきかなくなってしまった細胞に関してはきかないままの細胞が増殖し、そのDNAのコピー化が起こる。ここではじめてinitiationの段階が確立する。このinitiationが少なくとも10個以上の発ガンと関係のある遺伝子に起こって、はじめて発ガン準備ができた状態となる。このinitiationが完成した細胞に特定の発ガンpromotorによる刺激が加わることによって、自立的なガン細胞を出現させる過程にはいる。この細胞はさらに次の過程を経ることになるのだが、この細胞が医師がかりうじて発見できるほどの大きさに成長するまでに10～20年を要すると言われている。この発ガンのinitiationの段階に大きく関わっているだ

ろうと注目を集めているのがフリーラジカルである。フリーラジカルとは、不対電子を持った化学種（原子・分子・イオン）のことで、細胞内のいたる所で発生する。代表的なフリーラジカルの1つであるスーパーオキシドの場合には主たる処理経路として、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）がこれを過酸化水素に分解し、さらにグルタチオンペルオキシダーゼ（GSH-PX）が水に分解する。このような処理経路では、抗酸化物質がプロオキシダントとして働く場合も考えられている。生体内に存在する抗酸化物質としては、グルタチオン、ビタミンC、ビタミンE、カロテノイド、尿酸、ピリルピンなどがある。これらの低分子抗酸化物質の生体内局在部位は細胞内外、および脂質—水溶性区画に大別して考えることができる。水溶性抗酸化物質の中で、その濃度や消去能力の点においてはグルタチオンとビタミンCがもっとも重要なものと考えられる。本研究では、生活習慣病（特にガン）予防のための栄養素（特に抗酸化ビタミン）の最適摂取量の設定を最終目的とし、食物・栄養要因となる抗酸化ビタミンと発ガン予防効果について、疫学的知見から評価することにした。

B. 研究方法

① 対象とするガン

疫学的評価を行なう上で、1995年のガン死亡に占める主要部位の割合と過去20年の増加割合から、今回の研究で焦点を合わせるのには、胃ガン、大腸ガン、肺ガン、女性乳ガンの4部位に絞ることにした。わが国では肝臓ガンのガン死亡の占める割合は男女ともに高いが、その90%以上がウィルス感染に起因しており、また食物・栄養要因についてはアルコールを除けばほとんど研究されていないことから、今回は検討対象外とした。

② Evidence model の作成

次に主要4部位別ガンと食物・栄養要因との関係についてのevidence modelを作成することにした。表1にこのmodelを表記するが、これは九州大学医学部公衆衛生学教室古野教授によって作成されたものである。次に、作成したevidence modelより、Protective factorの3つの抗酸化ビタミンと発ガン予防についての文献をいくつか評価することにより、日本人の生活習慣病予防のための抗酸化ビタミンの最適摂取量について考察する。

C. 研究結果

発ガン予防と抗酸化ビタミン、特にβカロテンとの関連では4つの大規模な介入試験の報告がある。まず、1994年に報告があったフィンランドのATBC Studyである⁽⁴⁶⁾。これはATBCガン予防研究(The Alpha-Tocopherol, Beta Caratene Cancer Prevention Study Group)のことで合計29,133名の男性喫煙者を対象に4つのグループにわけた。トコフェロールを1日50mg服用するグループ、カロテンを1日20mg服用するグループ、両方を服用するグループとプラセボグループである。フォローアップは5～8年間であった。結果、876名が肺ガンとなったが、トコフェロールグループとプラセボの間には差はみられなかった。カロテングループは逆にプラセボグループよりも肺ガンの罹患率が高くなったが、両方服用したグループではやはりプラセボグループと差はなかつ

た。以上のことより、カロテングループで逆に有害効果があられる結果となったが、全体としては、予防効果はみられなかった。

次に1996年に報告があったアメリカのCARET Study⁽⁴⁷⁾であるが、CARET Studyとはβカロテンおよびレチノール効果試験(The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trail)のことで、肺ガンに対して、カロテノイドならびにレチノイドがその予防に効果があるかどうかということについて大規模なintervention studyを行なった。合計18,314名の喫煙者やアスベスト曝露作業員を対象にしてβカロテンを1日に30mg服用するグループ、レチノールパルミテートを1日25,000IU服用するグループ、両方を組み合わせて服用するグループとプラセボグループの4つにわけ、平均して4年間、介入試験をおこなった。その結果、合計388の肺ガンの新しい症例がフォローアップ期間中に診断されたが、喫煙者、アスベスト曝露者すべてにおいて投与グループはプラセボグループと比較して、肺ガンのRR値が1.28(p=0.02)を示した。また肺ガンの発生率はプラセボに比較して28%も高い結果となった。以上のことより、CARET Studyにおいてもカロテンならびにレチノールの組み合わせに有効な効果は現れず、むしろ悪影響を及ぼす結果となった。

また、同じく1996年にアメリカよりPhysician's Health Studyが報告されたが、これは健康な男性医師、22,071名を対象として12年間の長期にわたって介入した貴重な試験報告である⁽⁴⁸⁾。喫煙に関しては結果的に試験開始時点で全体の11%が喫煙者であり、39%が喫煙経験者であった。対象者はβカロテン隔日50mg服用グループ、アスピリン隔日325mg服用グループ、カロテン+アスピリングループとプラセボグループの4つにわけた。アスピリン服用は循環器系疾患との関連を調査する上での服用である。結果としては、肺ガン罹患数がβカロテングループで82名に対してプラセボグループで88名と2つのグループで有意な差は見られなかった。しかし、上記の2つの介入試験の結果とは少し異なり、予防効果はなかったが、有害であるという結果も得られなかった。

最後に述べるのは中国で行なわれた介入試

験であるが、これは報告としては上記の3つより早く1993年にされているが、結果が若干違うので最後に述べることにした⁷⁾。この試験は食道ガン発症率の低い地域の1つである林県で行われた。健康人男女合わせて29,584名を対象とし、フォローアップは5年間で、この間毎日特定ビタミンおよび無機質を服用した。グループは4つに分けられ、レチノール+亜鉛グループ、リボフラビン+ナイアシングループ、ビタミンC+モリブデングループ、βカロテン+ビタミンE+セレングループである。服用量は米国推奨1日用量の1~2倍に設定した(表2)。この結果、カロテン複合グループで総死亡率が有意(P=0.03)に低くなり、これは主としてガン罹患率の低下によるもの(RR=0.87)であり、特にその中で胃ガンの低下(RR=0.79)によるものだと報告している。しかし、初期の目的であった食道ガンについては有意な差がみとめられなかった(データ上は差があるように見えるが、統計学上には有意な差がない)。また、食道異形成の細胞診データを有する3,318名を対象者として、14種類のビタミンおよび12種類の無機質が入った試験用薬剤を服用するグループとプラセボグループに分け、6年間に渡ってのprospectiveな介入試験も行なった⁸⁾。その結果、統計学的有意差は見られなかったものの、薬剤服用グループの食道/胃噴門部ガンによる累積死亡率はプラセボグループと比較して8%低かったと報告している。しかし、この中国の試験報告(文献8のBiotらの報告)についてDayら⁹⁾はビタミンCと発ガン(特に胃ガン)のリスクは逆相関であると言われているので注目したが、ビタミンCを服用しているグループのbaselineのrandomizationに疑問があると述べている。ビタミンC服用グループとそうでないグループの間でbaselineですでに血漿アスコルビン酸濃度に有意差が生じ、さらに1日120mg服用しているにも関わらず、血漿アスコルビン酸濃度が非常に低いことを指摘している。また、あまりにも多くのビタミンや無機質を使用しているため、実質どれによって効果が生じたか曖昧であること、また、ガン発症率を見るには試験期間が5年と短いことなどから、この報告についてはか

なり疑問が残る。

D. 考察

第5次改定の日本人の栄養所要量を見るとビタミンAは成人男性で1日2000IU、成人女性で1日1800IU、ビタミンE(α-トコフェロール当量)で成人男性で1日8mg、成人女性で1日7mg、ビタミンCは男女共1日50mgと設定されている。βカロテンに関しては現段階で設定されていない。しかし、ビタミンAはレチノールとして計算されたものであるため、これをβカロテンに換算すると成人男性で1日3.6mg、成人女性で1日3.2mgとなる(レチノール1IU=0.3μg×6=βカロテン)。上記に報告されている介入試験で使用されたビタミンの投与量とを比較してみると、βカロテンにしてもビタミンEにしても日本で設定されている栄養所要量の10倍近い量服用していることになる。従って、かなり多量に服用してもその予防に対して効果が現れなかったということになる。

E. 結論

本研究では、生活習慣病(特にガン)予防のための栄養素(特に抗酸化ビタミン)の最適摂取量の設定を行なう上で、アメリカやフィンランドなどで行なわれた抗酸化ビタミンと発ガン予防との関連についての大規模な介入試験について文献評価を行なった。その結果、βカロテンをはじめとする抗酸化ビタミンには発ガン予防の効果が見られないという結果となった。このことから、現段階では発ガン予防のためのビタミンA(βカロテン、レチノール)、ビタミンE、ビタミンCの最適摂取量を設定するのは困難である。今後、さらなる介入試験の報告に期待したい。

F. 参考文献

- 1) Omenn GS et al. Risk Factors for Lung Cancer and for Intervention Effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. J. Natl. Cancer Inst., 88, 1550-1559, 1996
- 2) Omenn GS et al. Effects of a Combination of Beta-Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. N. Engl. J. Med., 334, 1150-1155, 1996

- 3) Hennekens CH et al. Lack of Effect of Long-Term Supplementation with Beta-Carotene on the Incidence of Malignant Neoplasms and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.*, 334, 1145-1149, 1996
- 4) ATBC Cancer Prevention Study Group. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Lung Cancer Prevention Study : Design, Methods, Participant Characteristics, and Compliance. *A.E.P.*, 4, 1-10, 1994
- 5) ATBC Cancer Prevention Study Group. The Effect of Vitamin E and Beta-Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers. *N. Engl. J. Med.*, 330, 1029-1035, 1994
- 6) Albanes D et al. α -Tocopherol and β -Carotene Supplements and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study : Effects of Base-line Characteristics and Study Compliance. *J. Natl. Cancer Inst.*, 88, 1560-1670, 1996
- 7) Blot WJ et al. Nutrition Intervention Trials in Linxian, China : Supplementation with Specific Vitamin /Mineral Combinations, Cancer Incidence, and Disease Specific Mortality in the General Population. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 1483-1492, 1993
- 8) Li JY et al. Nutrition Intervention Trials in Linxian, China : Supplementation with Specific Vitamin /Mineral Combinations, Cancer Incidence, and Disease Specific Mortality Among Adults With Esophageal Dysplasia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 1492-1498, 1993
- 9) Day NE et al. Re : Nutrition Intervention Trials in Linxian, China : Supplementation with Specific Vitamin /Mineral Combinations, Cancer Incidence, and Disease Specific Mortality in the General Population. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 1645-1646, 1994

表1 主要4部位別ガンと食物・栄養要因

Site of cancer	Risk factor	Proposed mechanism	Protective factor	Proposed mechanism
Stomach	Salts Salted foods Processed meats(?)	Damaged mucosal barrier Atrophic gastritis Nitroso compounds	Vegetables Fruits Whole grains(?) Carotenoids Ascorbic acid Vitamin E	Antioxidants
Colorectal	Meat Sugars Animal/saturated fat Obesity	Heterocyclic compounds Hyperinsulinemia Bile acids Hyperinsulinemia	Vegetables Fruit Whole grains Starch Dietary fiber Exercise Calcium	Dietary fiber Antioxidants Dietary fiber Resistant starch Transit time Butyrate Transit time Energy loss Unknown
Lung			Vegetables Fruit	Antioxidants
Breast	Rapid early growth Obesity [postmenopausal] Fats/saturated fats Alcohol	Early maturation High estrogen	Vegetables Fruit Exercise	

表2 抗酸化ビタミンと発ガン予防に関する介入試験 (Chemo-Prevention Study)

国名	著者 (年)	ガン部位	Background	ビタミンの種類 投与量	生化学的測定項目	ガン予防効果
アメリカ	Omenn et al (1996) (CARET study) (1)(2)	肺	(対象) 現喫煙者、前喫煙者、アスベスト曝露作業員 (人数) 合計 18314 名 (性別) 男女、(平均 57~58 歳) (年数) 平均 4 年間	1.β-ター加テン 30mg/日 2.β-ター加テン+ビタミンE 25000 IU/日 3.β-ター加テン+β-ター加テン 4.プラセボ	血清β-ター加テン濃度 (2)	なし (むしろ有害)
アメリカ	Hennekens et al (1996) (Physician's Health Study) (3)	肺、他	(対象) 医師 (人数) 22071 名 (性別) 男性、(40~48 歳) (年数) 13 年間	1.β-ター加テン 50mg/隔日 2.プラセボ	血漿β-ター加テン濃度	なし
フィンランド	ATBC Study group (1993)(4) (1994)(5) Albanes et al(1996)(6)	肺、他	(対象) 喫煙者 (人数) 合計 29133 名 (性別) 男性 (50~69 歳) (年数) 5~8 年間	1.トコフェロール 50mg/日 2.β-ター加テン 20mg/日 3.トコフェロール+β-ター加テン 4.プラセボ	血清トコフェロール濃度 血清β-ター加テン濃度	なし (むしろ有害)
中国	Blot et al(1993)(7)	食道 胃	(対象) 健常者 (人数) 合計 29854 名 (性別) 男女 (40~69 歳) (年数) 5 年 2 ヶ月	1.β-ター加テン+亜鉛 (5000IU/日) (22.5mg/日) 2.β-ター加テン + ナイシン (3.2mg/日) (40mg/日) 3.β-ター加テン + フォリン酸 (120mg/日) (0.03mg/日) 4.β-ター加テン+トコフェロール+β-ター加テン (15mg/日) (30mg/日) (0.05mg/日)	血漿β-ター加テン濃度 血漿β-ター加テン活性 血漿β-ター加テン濃度 血漿β-ター加テン濃度	4group のみ 罹患率低下 他はなし
中国	Li et al(1993)(8)	食道 胃	(対象) 食道異形成の細胞診データを有する者 (人数) 3381 名 (性別) 男女 (40~69 歳) (年数) 6 年間	複合ビタミン・複合無機質錠剤 (β-ター加テン 10000IU/日) (トコフェロール 60IU/日) (β-ター加テン 180mg/日)	血漿β-ター加テン濃度 血漿β-ター加テン活性 血漿β-ター加テン濃度 血漿β-ター加テン濃度	なし

脳卒中予防のための栄養素、非栄養性成分等の最適摂取量に関する研究

分担研究者 磯 博康（筑波大学 助教授）

食事からの脂肪、脂肪酸、コレステロールの摂取と脳卒中発症との関連について、国内外の文献を系統的にレビューしたところ、飽和脂肪酸、トランス型脂肪酸の過剰摂取が脳梗塞の発症リスクに及ぼす影響は明らかでないが、これらの過少摂取が脳内出血の発症リスクを高める可能性が示された。

A. 研究目的

生活習慣病の中で、日本人に多い脳卒中の予防のため、栄養素、非栄養性成分等の最適摂取量を国内外の文献のレビューに基づいて、設定することを目的とする。初年度は脳卒中の発症との関連について、脂肪、脂肪酸、コレステロールに関する研究を行った。

B. 研究方法

研究の第一段階として、脂肪、脂肪酸、コレステロールと脳卒中を含めた循環器疾患との関連の文献を検索するため、Internet 上の Pub Med を用いて Fat [Mesh] or Fatty Acids [Mesh] or Cholesterol [Mesh] の3つの keyword に、Nutrition Policy [Mesh] or Nutritional Requirements [Mesh] or Dietary Supplements [Mesh] or Allowance [Word] or Overdose [Mesh] or Biological Availability [Mesh] or Threshold [Word] or Balance Study [Word] を AND で掛け合わせて検索を実施した。その結果、6,017 件が得られた。

これらの文献のタイトル、雑誌名等を出力し、栄養疫学の素養のある医師が、基礎実験等で最適摂取量のテーマとは明らかに異なる文献を除外したところ、1,090 件が残った。これらの文献は今後の最適摂取量策定の基礎的文献としてデータベース化した。

次に、脂肪、脂肪酸、コレステロールと脳卒中発症との関連を系統的に分析、把握するために evidence model を作成した。例えば、飽和脂肪酸、トランス型脂肪酸の過少摂取が

血清総コレステロールの低値を介して脳内出血のリスクを上昇させる、一方、飽和脂肪酸、トランス型脂肪酸の過剰摂取は虚血性心疾患の発症リスクは上昇させるが、脳梗塞のリスクはそれほど上昇しない、といった内容のモデルである。

C. 研究結果及び考察

脂質、脂肪酸、コレステロールの摂取と脳卒中発症との関連は虚血性心疾患の場合ほど単純ではない。虚血性心疾患の場合は、血清総コレステロール値を上昇させる方向に働く食事形態（飽和脂肪酸、コレステロール、トランス型脂肪酸の過剰摂取、n6 系並びに n3 系多価不飽和脂肪酸の過少摂取）が虚血性心疾患のリスクを上昇させることが示されている。しかし、脳卒中もしくは脳梗塞の場合、このような食事形態の影響は明らかでない。脳梗塞の中の虚血性心疾患と病型所見が類似している皮質枝系脳血栓に絞って、栄養摂取状況との関連を検討した研究はこれまでほとんどない。一方、血清総コレステロール値を低下させる方向に働く食事（飽和脂肪酸、トランス型脂肪酸の過少摂取）が脳内出血のリスクを高める可能性が、米国の Nurse's Health Study 1) とわが国の地域住民のコホート研究2) によって最近示された。飽和脂肪酸、トランス型脂肪酸の過少摂取が血清総コレステロール低値を介して、あるいは血小板凝集能の低下を介し、脳内出血のリスクを高めるものと考えられる。

血清総コレステロールの低値と脳内出血の発症との間のメカニズムとしては以下のように考えられている。血清総コレステロールの低値が脳出血のリスクを高める可能性を示した地域住民比較研究及びコホート研究による成績は小町らによって1960年代報告された。その後日本の別のコホート研究によっても、両者の関連が報告され、1980年代に入り、ホノルル住民の日系人のコホート研究、さらに1989年にはアメリカ人35万人の6年間のコホート研究により総コレステロールの低値(160mg/dl未満)と脳出血のリスク上昇との関連が確認された。また、米国の古典的なコホート研究であるフラミンガム研究において血清総コレステロール低値と出血性脳卒中発症との関連が報告されている(Wolf PA, personal comm.)。

血清総コレステロールの低値が脳出血の発症リスクを高める成因の理解には、まず脳出血の病理を理解する必要がある。脳出血の病理学的な成因として、脳内の大脳基底核部に分布する細動脈(穿通枝系動脈)の血管壊死(angionecrosis)によるものであることが明らかにされている。血管壊死は、冠状動脈や脳底部の動脈の粥状硬化のような内膜の脂肪沈着や増殖性変化とは異なり、内膜の平滑筋細胞の消失と、血漿の内膜浸潤、内弾性板の融解、内膜のフィブリン沈着を特徴とする。そのため動脈壁が脆弱化し、微小動脈瘤を形成し出血にいたる。この変化には主として高血圧が関与しているが、低コレステロール値自身もしくは低コレステロール値と関連した栄養状態が関与している可能性がある。というのは脳出血発症者は非発症者に比べて、血清および赤血球膜中のコレステロールが低く、赤血球膜の浸透圧抵抗性が低いこと、In-vitro の検討でも赤血球膜のコレステロー

ルを減少させると、赤血球膜の浸透圧抵抗性が低下することが認められるからである。また、脳卒中易発症ラットは脳卒中の起りにくいWister-Kyotoラットに比べ、血清および赤血球膜の抵抗性が低い。動物実験で、高脂肪食が、血清総コレステロール値を上げ、動脈壊死の程度を低下させ、脳卒中の発生を防ぐことが示されている。さらに最近では心筋細胞の培養実験において、細胞膜のコレステロールを低下させると、虚血による細胞壊死が起こりやすくなるという成績が発表されている。これらの事実は、低コレステロール値が動脈瘤の脆弱化を特徴とする動脈壊死の一要因となることを支持するものである。また、血清総コレステロールの低値により、内頸動脈や脳底動脈の粥状硬化が起こりにくくなり、高血圧の存在下で高血圧の影響が脳内の細動脈に及び易くなるというhemo-dynamicな観点から成因をとらえる説もある。

D. 結論

脂質、脂肪酸、コレステロールの摂取と脳卒中発症との関連を文献レビューに基づき検討したところ、飽和脂肪酸、トランス型脂肪酸の過剰摂取の影響は虚血性心疾患の場合と異なり大きくなく、むしろ、それらの過剰摂取が脳内出血のリスクを上昇させる可能性が示された。

E. 研究発表

1. Iso H, et al. A prospective study of fat and animal protein intake and risk of stroke in women. *Can J Cardiol* 1997;13:44B.
2. 磯 博康, 他. 栄養摂取と脳出血発症に関するコホート研究. *日本公衛誌*. 1998;45 (Suppl):403.

虚血性心疾患予防のための食物繊維の適正摂取量に関する文献学的研究

分担研究者 久代登志男（日本大学医学部 助教授）
高橋 敦彦（日本大学医学部 助手）

虚血性心疾患予防の観点から、食物繊維の役割に関する文献レビューを行った。これらはすべて欧米の文献であり、現在の欧米と日本の疾病構造の相違があるものの、食物繊維摂取量が多いほど虚血性心疾患発症とそれによる死亡を減少させていた。コホート研究からの数値であり、背景因子、年齢層、性別なども偏りがあり摂取目標として定めるにはやや乱暴ではあるが dietary fiber として 16g/d 以上、28.9 g/d (median)、34.8 g/d (median)、という数値が得られた。この数値は、現在の食物繊維摂取量からみれば、かなり多めの値である。ただし、大量の非水溶性食物繊維摂取はミネラルことに鉄、亜鉛の吸収を妨げる可能性が挙げられており、注意が必要である。現在までのところ日本人の食物繊維摂取量の明確な数値設定のための Evidence は充分であるとはいえない。今後の研究成果が期待される。

A. 研究目的

生活習慣病の中の虚血性心疾患の予防の観点からみた食物繊維の適正摂取量を探ることを目的として、虚血性心疾患と食物繊維摂取量との関連に関する国内外の文献レビューを行った。

B. 研究方法

Internet 上の Pub Med を用いて検索した文献の内、重要と考えられたものを観察研究と実験的研究に分類し、各分類の重要文献について詳細にレビューした。

C. 研究結果

① 観察研究

(1) Khaw, K.T. et al.: Dietary fiber and reduced ischemic heart disease mortality rates in men and women: a 12-year prospective study. Am J Epidemiol. 1987;126(6):1093-102

【研究目的】24時間の食物繊維摂取量と虚血性心疾患死亡率の関係を明らかにする

【研究デザイン】前向きコホート

【研究対象】1972 - 74年に基礎調査を行った南カリフォルニア在住の50 - 79歳の男女859人を12年間追跡（追跡率99.8%）

【exposure】24時間の思いだし法による食事

調査（Lipid Research Clinic 認定栄養士）は Minnesota 大学の Nutrition Coordinating Center の方法に基づき分類。虚血性心疾患による死亡例は全て死亡診断書により確認。

【outcome】虚血性心疾患の罹患、死亡。

【結果】摂取熱量で補正後の虚血性心疾患死亡群（男女とも）の食物繊維摂取量は、少なかった。（IHD death : 男 No 14.3 vs Yes 12.2 ; $p < 0.05$, 女 12.3 vs 10.1）

食物繊維摂取 16g/日未満の群と比較した 16g/日以上群の虚血性心疾患死亡の相対危険率は、男性 0.33、女性 0.37であった。食物繊維 6g/日の摂取増量により虚血性心疾患の 25%減少 ($p < 0.01$) をみた。この効果は、摂取熱量、脂肪、コレステロール、蛋白質、炭水化物、アルコール、カルシウム、カリウムなどの他の食物の影響とは独立したものであった。年齢、性別、血圧、血漿コレステロール、肥満、空腹時血糖、喫煙習慣などの冠危険因子を補正した後の多変量解析では、食物繊維の虚血性心疾患抑制効果は減少したものの、男女ともに有意な虚血性心疾患抑制効果がみられた。

【解釈】本研究から、高用量の食物繊維摂取は虚血性心疾患死亡の抑制効果があることが示唆された。

(2) Fehily, A.M. et al.: Diet and incident ischaemic heart disease: the Caerphilly Study. *Br J Nutr.* 1993;69(2):303-14

【研究目的】食物と虚血性心疾患発症の関係を明らかにする

【研究デザイン】前向きコホート

【研究対象】45-59歳の男性 2,512人を5年間追跡（追跡率96%）

【exposure】半定量食物摂取頻度調査票（validity, reproducibility検討済み）。年齢、BMI、喫煙は調整。

【outcome】（1）虚血性心疾患死亡（ICD410-414）、（2）心筋梗塞（入院）、（3）心電図による心筋梗塞（WHO criteria）、虚血性心事故とbaselineの食事との関連を検討

【結果】Baseline時に25%の例に虚血性心疾患の既往歴がみられた。2,423人から調査票が得られ、うち148人（5年間）に虚血性心事故が生じた。Baseline時に、虚血性心疾患の既往歴がある群（16.1g/d）とない群（15.0g/d）の間の食物繊維摂取絶対量には有意差（ $P<0.05$ ）がみられた。虚血性心事故と摂取熱量とは負の相関がみられた。心事故発生群は発生しなかった群に比べbaseline時の摂取熱量が134kcal/日（6%）少なかった（ $P=0.01$ ）。熱量摂取量を5グループに分け最も少ない摂取グループとの虚血性心事故発生のodds比は摂取熱量の少ない順から1.5、1.3、1.2、0.9であった（ $P<0.05$ ）。Baseline時に虚血性心疾患を持っていた群ではアルコール摂取量と虚血性心事故発生とは負の相関がみられた（ $P<0.05$ ）。果物と野菜からの食物繊維は、男性の虚血性心疾患発症率を7%減少した。しかし、この効果は総摂取熱量を補正すると消失した。

【解釈】虚血性心疾患の既往歴がある群とない群の食物繊維摂取量が、baseline時に異なっていたことは、両群間の食生活のかなりの部分の相違を反映している。

(3) Pietinen, P. et al.: Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Circulation.* 1996;94(11):2720-7

【研究目的】食物と虚血性心疾患発症の関係を明らかにする

【研究デザイン】前向きコホート

【研究対象】The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Studyに参加している（心臓血管系疾患がなく、食物摂取調査票がえられた）50～69歳の喫煙男性21,930人。6.1年間の追跡調査。

【exposure】半定量食物摂取頻度調査票（validity, reproducibility検討済み）。

【outcome】非致死性心筋梗塞を含む重大冠事故、冠動脈心疾患死の発生。非致死性心筋梗塞のデータはNational Hospital Discharge Registerから得た。（ICD; eighth revision）死亡はCentral Population Registerから確認。重大冠事故の情報は病院、病理部から得たものをMONICA criteriaに照らし合わせて確認。

【結果】重大冠事故（初回非致死性心筋梗塞および冠動脈性心疾患死亡; $n = 1399$ ）冠動脈性心疾患死亡（ $n = 635$ ）。両者（非致死性心筋梗塞および冠動脈性心疾患死亡）と食物繊維摂取とは、負の相関関係がみられ、特に冠疾患死亡との関係が強かった。5グループ（5分率）に分けた食物繊維摂取量最上位の群（median, 34.8g/d）と最下位群（median, 16.1g/d）冠動脈死のrelative riskは0.69（95% confidence interval, 0.54 to 0.88; $P<0.001$ for trend）であった。心臓血管危険因子、飽和脂肪酸、beta-carotene、vitamin C、vitamin Eの摂取量を調整しても、この結果には実質的に変化はなかった。水溶性繊維は非水溶性繊維よりも冠動脈死の減少により強く関与していた。

【解釈】食物繊維に富んだ食品の摂取は、他の危険因子とは独立して、喫煙習慣のある中年男性の冠動脈疾患の危険性、特に冠動脈死亡を減少させる。

(4) Rimm, E.B. et al.: Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *Jama.* 1996;275(6):447-51

【研究目的】食物繊維摂取量と虚血性心疾患死亡率の関係を明らかにする

【研究デザイン】前向きコホート

【研究対象】1986年、心臓血管疾患、糖尿病と診断されておらず、食物繊維摂取を量るための131の食品質問票に回答した40～75歳の米国人（health professionals）男性43,757人を6年間追跡（追跡率94%）。

【exposure】郵送法による半定量食物摂取頻

度調査票 (validity, reproducibility 検討済み total energy intake 調整済み)。食物繊維摂取量順に5グループ化。

【outcome】致死のおよび非致死的心筋梗塞 (WHO criteria)、死亡は診療録、解剖記録を確認。

【結果】6年間で734人の心筋梗塞(うち229人が致死性心筋梗塞)がみられた。年齢調整後の食物繊維摂取の最も少ない群 (median, 12.4g/d) に対する最も多い群 (median, 28.9g/d) の全ての心筋梗塞発症の相対危険度は0.59 (95% confidence interval, 0.46 to 0.74) であった。逆相関関係は致死的心筋梗塞で強くみられた (RR, 0.45; 95% CI, 0.28 to 0.72)。

喫煙、身体活動度やその他の非食事性冠危険因子、飽和脂肪、ビタミンE、総熱量、アルコール摂取量を調整してもその相対危険度はわずかに減少したにすぎなかった。10gの食物繊維の増量は全ての心筋梗塞の相対危険度の0.81 (95% CI, 0.70 to 0.93) に値した。食物繊維摂取の3大要素 (vegetable, fruit, and cereal) のうち cereal からの食物繊維が全ての心筋梗塞の risk の減少に最も強く関連していた (RR, 0.71; 95% CI, 0.55 to 0.91 for each 10-g increase in cereal fiber per day)。

【解釈】これらの結果から食物繊維摂取と心筋梗塞の間に負の相関関係が示唆された。これらの結果は、食物繊維の摂取を増やすこと、および (脂質とは独立して) 食物繊維は冠動脈疾患予防のための重要な構成成分であるとする現在の食品ガイドラインを支持するものであるとしている。

② 実験的研究

(5) Beilin, L.J.: Strategies and difficulties in dietary intervention in myocardial infarction patients. Clin Exp Hypertens 1992;14(1-2):213-21

The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (randomized placebo controlled study) の placebo 群に対して行われた食事介入からの結果をまとめたものである。

40-59歳のaorto-coronary bypassを受けた比喫煙例に、食事介入として、(1) 脂質; 熱量の30%未満、P/S比1.0以上、(2) fatty fish (200-400g) を週に少なくとも2回、(3) cereal

fiber を1日18g以上を行ったが、fiber は結果に影響を及ぼさなかった。

D. 考察および結論

臨床的に食物中の食物繊維の含量を正確に把握することは困難である。米国での食物繊維摂取量は平均10-18g/日程度⁹⁾と推定されており、これは日本の数値に近似している。

食物繊維の摂取が虚血性心疾患の発症を抑制、あるいは虚血性心疾患死亡を減少させる機序のひとつとして、主として水溶性繊維によるLDLコレステロール減少作用があげられている。これは、胆汁酸の吸着や大腸内での短鎖脂肪酸の発酵作用とそれによる肝臓からの lipoprotein 分泌抑制の関与⁷⁾が示唆されている。具体的には10-20g/dの水溶性繊維はLDLの20%以上の減少効果がある⁸⁾とされる。

今回の文献レビューは、全て欧米の文献であり、現在の欧米と日本の疾病構造の相違があるものの、食物繊維摂取量が多いほど虚血性心疾患発症とそれによる死亡を減少させている。コホート研究からの数値であり、背景因子、年齢層、性別なども偏りがあり摂取目標として定めるにはやや乱暴ではあるが dietary fiber として16g/d以上¹⁾、28.9 g/d (median)⁹⁾、34.8 g/d (median)³⁾、という数値が得られた。この数値は、現在の食物繊維摂取量からみれば、かなり多めの値である。

水溶性食物繊維を大量に摂取している群に危惧されるべき重大な副作用が認められたという報告はみられなかった。しかし、大量の非水溶性食物繊維摂取はミネラルことに鉄、亜鉛の吸収を妨げる可能性が挙げられており⁶⁾、注意が必要である。

残念ながら、現在までのところ日本人の食物繊維摂取量の明確な数値設定のための Evidence は充分であるとはいえない。今後の研究成果が期待される。

E. 参考文献

- 1) Brown, W.V.: Dietary recommendations to prevent coronary heart disease. Ann N Y Acad Sci. 1990;598:376-88
- 2) Stone, N.J.: Diet, lipids, and coronary heart disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990;19(2):321-44