

200734034A

厚生労働科学研究補助金

食品の安心・安全性確保推進事業

健康食品における安全性確保を目的とした基準等作成のための行政的研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 田中 平三

平成 20 年 (2008 年) 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

- 健康食品における安全性確保を目的とした基準等作成のための行政的研究 ----- 1  
田中平三

### II. 分担研究報告

1. 生活習慣病の栄養疫学と特別用途食品 ----- 22  
田中平三、山田和彦、今井ももこ
2. 肥満（肥満症）、糖尿病、腎疾患、高血圧症の各疾患における  
食事療法（特別用途食品の利用を含む）の有効性に関する学術的検討 ----- 41  
中村丁次、五味郁子、足立香代子、津田とみ、外山健二、川島由起子、  
曾根あずさ、宗鈴美、倉貫早智、柏絵理子、駿藤晶子、鈴木美和子、  
関野由香、寺島優子、駒井さつき  
（資料）肥満（肥満症）におけるエネルギー制限の食事療法の有効性に関する論文[2003-2007]  
糖尿病における食事療法の有効性に関する論文[2003-2007]  
高血圧における塩分制限の食事療法の有効性に関する論文[2003-2007]  
腎疾患におけるたんぱく質制限の食事療法の有効性に関する論文[2003-2007]
3. 栄養療法についての有効性・安全性についての情報収集 ----- 89  
東口高志、飯島正平、清水敦哉、二村照彦、祖父江和也哉、岸和廣、  
名徳倫明、磯崎泰介、篠田純治、児玉佳之
4. 海外の特殊栄養用途食品に関する制度に関する研究 ----- 125  
大濱宏文、池田秀子、荻原葉子、橘川俊明、浜野弘昭、速水耕介
5. 特別用途食品・栄養療法に関する Web ページ作成ならびに  
特別用途食品の商品調査に関する検討 ----- 263  
梅垣敬三、卓興鋼、佐藤陽子、瀧優子、中西朋子、渡邊真紀子

厚生労働科学研究補助金（食品の安心・安全性確保推進事業）

総括研究報告書

健康食品における安全性確保を目的とした基準等作成のための行政的研究

主任研究者 田中平三 甲子園大学副学長

研究要旨

本研究班が直接の目的としている課題は、①健康食品の安全性確保の方法と②特別用途食品制度のあり方を検討することの二つである。公衆衛生上のニーズを考慮して、本年度は、②特別用途食品制度のあり方を検討した。その結果の概要は次のとおりである。

1. 栄養・食生活あるいは食事療法・栄養補給と、循環器疾患（脳卒中、心筋梗塞・突然死）あるいは、循環器疾患の危険因子（肥満、高血圧、糖尿病・高血糖、脂質異常）との関係をレビューした結果、特別用途食品は、危険因子の低減（高血圧の血圧低下等）に有益であることが示唆された。栄養教育・指導あるいは食事療法は、危険因子の低減に有益であるとする科学的根拠は多いが、長期的に、脳卒中や虚血性心疾患の罹患率、死亡率への効果を示す介入研究は非常に少ない。
2. 肥満症、糖尿病、高血圧症、腎疾患の食事療法に関する学術論文をレビューした。その結果、肥満症と糖尿病には低カロリー食が、高血圧症には減塩食が、腎疾患には低たんぱく質食が有益であることが明らかとなった。
3. わが国における特別用途食品に相当する食品について、ヨーロッパ連合（EU）、米国（US）、コーデックス（Codex）における規格・基準、表示、申請・審査等の状況について調査した。
  - 1) EU：PARNUTS（Foods for Particular Nutritional Uses）の対象となっているものは、①乳児用調整乳及び離乳食、②乳児及び小児用のシリアル加工食品及びベビー食品、③体重管理用低カロリー及びエネルギー制限食事療法用調整食品、④特殊医療用栄養食品、⑤スポーツマン用筋消耗時専用食品、⑥糖尿病患者用炭水化物代謝障害食品である。なお、許認可に係る申請制度はない。
  - 2) 米国：特殊用途食品（Foods for Special Dietary Use）と病者用食品（Medical Foods）とに分類され、前者は、低アレルゲン食品、乳児用食品、体重管理及び体重減少における有用性に関する表示、後者は、明確な栄養素の要求を生じる特殊な疾患又は健康状態に対する食事療法として設計された食品について規定されている。
  - 3) コーデックス：①特殊用途包装済み食品のラベル及び強調表示に関する一般基準、②特殊医療用途食品のラベル及び強調表示に関する一般基準、そして、③低ナトリウ

ム含有特殊用途食品、④減量用超低エネルギー食事療食用調整食品、⑤体重管理食事療食用調整食品、⑥乳児用調整乳及び特殊医療目的の乳児用調整乳、⑦グルテン不耐性者用特殊用途食品（ステップ8）の規格が定められている。

4. 特別用途食品等に関する情報を、一般の人々に広く提供するために、(独) 国立健康・栄養研究所ホームページ内に Web ページ作成の準備を開始した。内容としては、①国の制度、②食事療法に関する基礎知識、③特別用途食品等の製品情報、④食事療法等の科学的根拠データベースである。
5. 特別用途食品の制度改正については、下記のような素案を考えた（昨年度の報告を若干修正したもの）。
  - 1) 病者用食品（許可基準型）・病者用単一食品に、「濃厚流動食」を新設する。
  - 2) 病者用食品（許可基準型）・病者用単一食品から、「低ナトリウム食品」、「低カロリー食品」、「高たんぱく質食品」を除外する。
  - 3) 病者用食品（許可基準型）・病者用組み合わせ食品は、宅配食品栄養指針による管理とする。
  - 4) 高齢者用食品（厚生労働省令で定められている特別の用途）という名称を変更する。「嚥下困難者用食品」は、対象者の個別の症状を考慮して対処すべきものである。単なる「咀嚼困難者用食品」は、許可の対象から除外する。
  - 5) 病者用食品については、「病者」という言葉は一般的に用いられていないこと、使用者側へ与えるイメージがよくないことから、適切な名称に変更するのが望ましいとの意見も出された。

分担研究者

中村 丁次

神奈川県立保健福祉大学教授  
(保健福祉学部栄養学科)

東口 高志

藤田保健衛生大学教授  
(医学部外科学・緩和ケア講座)

大濱 宏文

日本健康食品規格協会理事長

稲垣 敬三

(独) 国立健康・栄養研究所  
情報センター健康食品情報プロジェクト  
リーダー

山田 和彦

(独) 国立健康・栄養研究所  
食品保健機能プログラムリーダー

#### A. 目的

健康食品に関する安全性確保・情報提供は国民の強い関心事項である。アガリクス製品の発がん促進作用が認められたこと、メディア放送をきっかけとした白インゲン豆による健康被害事例の突然発生、インターネットによる個人輸入の健康食品による被害など、健康食品に関する健康被害事例は多様化している。これらの事例から分か

るよう安全性確保についてもこの多様な施策で応じることが求められている。例えばコエンザイム Q10 については内閣府食品安全委員会において、「一日摂取量の上限值を定めることができない」とされ、結局、国としては規制を行わず事業者が各自で容量を設定し自主的に市販後調査を行わせるという新たな安全性確保の方法が模索されることになった。

また、情報提供の方法として表示制度は消費者の食の選択肢を広げる制度として重要であるが、表示制度の内、特別用途食品は昭和 48 年の制度改正を最後に大きな改正はなく、その間、科学的な検証がされてこなかった。許可を受けているものの、その効果については科学的な裏付けがない品目や、病者が食するはずの食品でありながら、一部の病者にとってはむしろ有害作用を有する品目が申請されるなど、その枠組みを見直す必要がある。

本研究は上記の問題に対応するため健康食品の安全性確保及び情報提供に関連する規格基準等を作成することを目的としている。

食品の安全性確保は各事業者に任されているが、そのノウハウを持ち合わせていない事業者も数多く存在するのが現状である。本研究によりガイドライン、規格基準が作成されることにより、事業者における安全性確保の質の向上に役立つ。特別用途食品についても、規格基準の見直しにより、安全性・有効性の確保に貢献する。これらにより消費者にとってより安全で安心な健康食品を提供し、また消費者が選択の幅を広げることが可能になり、ひいては健康被害の未然防止に役立つ。

## B. 方法

田中、山田分担研究者は、無作為化比較試験 (RCT=randomized controlled trial) のメタアナリシスに基づいて、生活習慣病の食事療法の有益性を整理し、特別用途食品のあり方を明確にする。

中村、東口分担研究者は、過去 5 年間の学術論文を系統的にレビューし、肥満症、糖尿病、高血圧症及び腎疾患の食事療法、特別用途食品を使用した食事療法の有効性を検討する。

大濱分担研究者は、欧州連合 (EU)、米国 (US) 及びコーデックス (Codex) における特殊栄養用途食品 (Foods for Particular Nutritional Uses, Foods for Special Dietary Use) または病者用食品 (Medical Foods) について、それぞれの制度、基準、申請、審査・許可、表示等の実態を調査する。

梅垣分担研究者は、(独) 国立健康・栄養研究所のホームページに、特別用途食品・食事療法に関する Web ページ構築を進める。

(財) 日本健康・栄養食品協会が掲載している特別用途食品申請者 132 社を対象にして、特別用途食品として許可を受けている製品の流通状況についてアンケート調査を行う。

## C. 研究結果

栄養・食生活、特に食事摂取量と脳卒中、心筋梗塞・突然死及び部位別がんのリスク (罹患率または死亡率) に関する生態学的研究 (ecological study)、患者対照研究 (case-control study)、コホート研究 (cohort study) は多く、それらのメタアナリシスも多く報告されている。「世界保健機

関 (WHO) : WHO Technical Report Series 916, Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Geneva, 2003」と、「世界がん研究基金・アメリカがん研究所 : Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer : a Global Perspective . Washington DC, 2007」は、それらを集大成したものである。

一方、無作為化比較試験 (RTC = randomized controlled trial) 等の介入研究は、食事療法が脳卒中、心筋梗塞の危険因子 (肥満、糖尿病・高血糖、高血圧、脂質異常) の改善に有益であることを示している。このことを集大成したものの一つは、

「BMJ Publishing Group : Clinical Evidence Handbook and Online. London, Jan. 2008」である。しかし、長期的に介入、追跡し、脳卒中、心筋梗塞・突然死のリスク低減に有益であるかどうかを検討した報告は非常に少なかった。危険因子の状態が正常である、いわゆる健常者 (例えば、正常血圧者) に対して、栄養教育・指導を行い、危険因子保有者 (例えば、高血圧者) への移行を防止できるか否か、危険因子のリスク低減に有益であるかどうかを検討した介入研究も非常に少なかった。

科学的根拠に基づいた特別用途食品の生活習慣病への利用は、脳卒中、心筋梗塞・突然死の危険因子保有者が主たる対象になると言えよう。

中村分担研究者が、肥満症と食事療法に関する論文をレビューした結果、低脂肪食による摂取エネルギーを制限する食事は、減量に有効であり、運動と行動療法を併用すると、より効果的であった。たんぱく質、ビタミン、ミネラルを補給した超低カロリー

一食は、短期間には顕著な体重減をもたらすが、長期間の減量維持については不明であった。糖尿病については、日本糖尿病学会や米国糖尿病協会のガイドラインで示されている食事療法が有用である。高血圧患者の食事療法としては、減塩が重要で、日本人は、他の人種よりも減塩による降圧効果が大きい。腎疾患に対しては、0.3g/kg 体重までの範囲内でのたんぱく質摂取量制限は、腎機能の悪化を抑制する。しかし、この場合、低栄養状態の予防と患者のコンプライアンスに留意しなければならない。

東口分担研究者は、病者用食品を医療用食品と名称変更し、①医療一般型 (許可基準型。低たんぱく質食品。アレルギー除去食品、無乳糖食品、液状の一般流動食品、糖尿病用食品、肥満用食品等)、②医療推奨型 (肺疾患、肝疾患、腎疾患、腸疾患、糖尿病、免疫関連疾患、創傷治癒促進、脱水改善等の特定流動食品。サプリメント。咀嚼困難用食品、摂食・嚥下障害用食品、胃瘻等注入食品)、③医療専門型 (医療推奨型の許可取得後 2 年間にわたって、有益性と副作用のないことが検証されたもの) の三つに分類することを提言している。

大濱分担研究者によると、EU では PARNUTS (特殊栄養用途食品) が食品分類の一つとして位置付けられており、制度化され、運用されている。基本的な制度としては、PARNUTS に関する基本指令が定められて、加盟各国の国内法に組み込まれ、法的拘束力を発揮している。基本指令には目的、PARNUTS の定義、カテゴリー、成分 (細則による)、表示等が規定されている。細則によって挙げられている成分はビタミン、ミネラル、アミノ酸、カルニチン・タ

ウリン、核酸、及びコリン・イノシトールである。PARNUTSの対象となるカテゴリーは、(1) 乳児用調整乳及び離乳食、(2) 乳児及び小児用のシリアル加工食品及びベビー食品、(3) 体重管理用低カロリー及びエネルギー制限食事療法用調整食品、(4) 特殊医療栄養食品、(5) スポーツマン用筋消耗時専用食品、及び(6) 糖尿病患者用炭水化物代謝障害食品である。これらのカテゴリーに対しても指令が定められており、名称、目的、定義、カテゴリー、成分、その他の基準、表示等が規定されている。PARNUTSには許認可に係る申請制度は存在しない。しかし、細則が施行されていないPARNUTS製品では、上市する加盟国の当局に対し表示サンプルの届出が義務付けられている。販路としては、用途に適した方法で販売されることとなっており、小売店では包装品のみの販売が認められている。

米国では、特殊用途食品 (Foods for Special Dietary Uses) と病者用食品 (Medical Foods) の二つのカテゴリーが存在し、明確に区別されている。前者の特殊用途食品は米国連邦規則集 (Code of Federal Regulations) のうち、21 CFR Part 105, Foods for Special Dietary Use に食品として記載がなされているが、一般原則 (定義及び解釈) と、「低アレルゲン食品」及び「乳児用食品」に対する表示、「体重管理及び体重減少における有用性に関する表示」についての規定が示されているのみである。ここで規定されている表示は、特殊な用途に関するものであり、一般的な表示に関する原則は栄養表示教育法 (NLEA) に準拠することになっている。一方、病者用食品は明確な栄養素の要求を生じる特殊な疾患

又は健康状態に対する食事療法として設計された食品を指す。そのために、病者用食品はオーファンドラッグ法において規定されている。これらの二つのカテゴリーに関して、現在米国では許認可等の制度はなく、製造販売は自由であるが後者は薬局で販売され、医師の管理下で使用することになっている。なお、病者用食品については、FDAよりガイドラインが出されている。

コーデックスにおける特殊用途食品 (Foods for Special Dietary Uses) に係る制度としては、それらの表示を含めて7つの規格・基準が定められている。7規格・基準のうち2基準は(1) 特殊用途包装済み食品のラベル及び強調表示に関する一般基準、及び(2) 特殊医療用食品のラベル及び強調表示に関するコーデックス基準である。食品群としては、以下の5種類のコーデックス規格が定められている:(1) 低ナトリウム含有特殊用途食品に関わる規格 (CODEX STAIN 53-1981)、(2) 減量用超低エネルギー食事療法調整食品に関わる規格 (CODEX STAIN 203-1995)、(3) 体重管理食事療法用調整食品に関わる規格 (CODEX STAIN 181-1991)、(4) 乳児用調整乳及び特殊医療目的の乳児用調整乳の規格 (CODEX STAIN 72-1981, Rev. 2007)、(5) グルテン不耐性者用特殊用途食品に関わる規格案 (CODEX STAIN 118-1981, 現在ステップ8の段階)。コーデックスでは、特殊用途食品を一つのカテゴリーとして制度化を行わないので、審査の仕組み等に対する言及はない。最初の二つの基準には、名称、対象の範囲、定義、一般原則、ラベル表示に関する項目が設けられている。また、5種類の規格に対しては、名称、対象

の範囲、定義、組成及び品質、ラベル表示が定められ、更に衛生管理に関する言及がある。この場合、微生物学的基準等の他にGMPが採用されている場合がある。

梅垣分担研究者は、特別用途食品・食事療法のWebページに掲載する内容としては、①国の制度や食事療法に関する基礎知識、②特別用途食品・食事療法が関係した製品情報、③食事療法のエビデンスデータベースが必要であり、③の情報は疾患別に分類したもので①や②の情報に適宜リンクさせたものが妥当と考えた。

既許可の特別用途食品の実態を申請者に直接問い合わせたところ、特別用途食品として許可を受けている504製品中、272製品が現在でも流通しているが、232製品は休売または終売の状態となっていることが判明した。流通している製品で多かったのは「低ナトリウム食品」、「糖尿病組み合わせ食品」、「低カロリー食品」、「アレルゲン除去食品」の順であり、休売または終売している製品で最も多かったのは「糖尿病調製用組み合わせ食品」、これに「低ナトリウム食品」、「低カロリー食品」、「アレルゲン除去食品」が続いた。特別用途食品は厚生労働省の認可を受けたものであるが、採算が合わずに休売または終売しているものが多いことが今回の調査から明らかとなった。その原因として、特別用途食品は主に「病者」が利用するものであるが、その意義と内容が一般に十分に認識されていない可能性が考えられた。

#### D. 考察

栄養疫学（観察研究）の成果は、必ずしも食事療法の「有益」「無効」に結びつくも

のではない。介入研究、特に無作為化比較試験を重視すべきである。現時点では、脳卒中、心筋梗塞・突然死のリスク低減というよりも、これら疾患の危険因子である肥満、糖尿病・高血糖、高血圧、脂質異常の改善に、食事療法が有益であると考えておくべきである。したがって、特別用途食品の適用も、危険因子保有者を第一義的に考えておくべきであろう。

肥満症、高血圧及び腎疾患については、国内外の論文レビューを行うことが出来たが、糖尿病については、論文検索が不十分であった。逆に、肥満症、高血圧、腎疾患の食事療法ガイドラインをまとめることができなかった。次年度には、糖尿病の食事療法に関する論文を系統的にレビューし、他の三疾患については、国内外のガイドラインを紹介したい。その次の段階では、科学的根拠に基づいて、有益とされた食事療法を特別用途食品と関連付けたい。

医療用食品という名称は、医薬品との係り、区別を明確にした上で採用しなければならない。その意味では、特定保健用食品の保健用途に関する表示と、医薬品の効能・効果との差と類似しており、今後、時間をかけて、詳細に検討していかなければならない。医療一般型、推奨型、専門型の分類は、実地臨床医学の場で働いている医師の立場から考察されたものである。この妥当性を検証していくのが、今後の課題である。

EU、米国、コーデックスにおける特殊栄養用途食品について制度及び基準について調査を行い、規格基準及び表示に関する情報を入手したが、これらのうちで制度化されているものはEUのPARNUTS制度のみ



であった。しかし、許認可に関する制度を定めているところはなかった。従って、許認可に関しては、わが国の特別用途食品制度の見直しに役立つ情報が得られなかったが、表示および規格基準に関しては、コーデックス及び EU の基準等が参考になると思われる。なお、今回調査した範囲において、海外における特殊栄養用途食品には機能性を有する成分の使用と表示に対する制約はないように思われる。

(独) 国立健康・栄養研究所の『「健康食品」の安全性・有効性情報』は、一般の人々、専門家、研究者間の情報共有に有用で、非常に大きな影響力を持っている。また、国民の間で高く評価されている。今回、特別用途食品・食事療法の Web ページの構築準備が開始された。この Web ページが完成、運用されると、特別用途食品、食事療法に関する情報を国民に広く提供することができるようになる。そうすると、特別用途食品制度の普及並びに許可を受けた製品の適切な利用ができるようになるものと思われる。

本年度は、公衆衛生上のニーズから、特別用途食品制度の見直しのための基礎的研究を実施したが、次年度には、健康食品の安全性確保に関する研究、健康食品の安全性確保に関するガイドラインの作成も実施する予定である。

- ① 原材料の安全性確認方策、例えば文献による確認・必要な試験の実施等についての検討。「錠剤・カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」の改訂を視野に入れて検討。
- ② 適正製造規範の導入に関する検討。

「錠剤・カプセル状等食品の適正な製造に係る基本的考え方について」の改訂及び2団体の認証基準を視野に入れて検討。

- ③ 市販後の健康被害情報の報告制度に関する検討。コエンザイム Q10 の例を参考に検討。
- ④ 一定のルールに基づき安全性が確認された製品に関する情報提供方策について検討。安全マークの添付やインターネットを通じた情報開示、情報提供方策についても検討。
- ⑤ 一旦安全性が確認された製品についても、新たな知見等により安全性が懸念されることとなった場合や、一定のルールに反する場合等について、安全性確認済みのリストから除外することもルール化することを検討。

#### E. 結論

昨年度、特別用途食品のニーズが認められてはいるが、利用が限定的であり、制度の改正の必要性を裏付ける結果（健康食品の有効性及び安全性の確保に係る制度等の国際比較研究）を得たことを踏まえて、国内外における、食事療法に関する科学的根拠、欧州連合・米国・コーデックスにおける特別用途食品制度に相当する制度の調査を行った。さらに消費者との情報共有の立場から、特別用途食品制度のあり方を検討し、わが国の現状にあった実現可能な制度の改正素案を提案することができた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

齋藤長徳、中村丁次、廣田貴子、水野文夫、五味郁子、田中平三：医療施設における病者用食品の全国使用状況調査の結果報告。第54回日本栄養改善学会術総会、長崎、2007

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）  
（分担）研究報告書

健康食品における安全性確保を目的とした基準等作成のための行政的研究

分担研究：生活習慣病の栄養疫学と特別用途食品

分担研究者 田中平三 甲子園大学副学長  
山田和彦 (独)国立健康・栄養研究所  
食品保健機能プログラムリーダー  
研究協力者 今井ももこ 甲子園大学栄養学部栄養学科

研究要旨

食事摂取量と脳卒中、心筋梗塞・突然死及びがんリスクとに関する栄養疫学、脳卒中、心筋梗塞・突然死の危険因子(肥満、糖尿病・高血糖、高血圧、脂質異常)を改善するための食事療法に関する無作為化比較試験(RCT = randomized controlled trial)を系統的にレビューした論文、メタアナリシス論文、学術図書等に基づいて、リスク増加因子とリスク低減因子を概括した。その結果から、すなわち科学的根拠に基づいた特別用途食品のあり方を検討した。

1. 心血管疾患リスク低減因子（食事、栄養因子）

convincing：リノール酸、魚・魚油、野菜・果物、カリウム。

probable： $\alpha$ -リノレン酸、オレイン酸、食物繊維、全穀類、ナッツ、植物性コレステロール（スタノール）、葉酸。

心血管疾患リスク増加因子

convincing：ミリスチン酸、パルミチン酸、トランス型脂肪酸、食塩。

probable：食事性コレステロール、フィルターを通していないホットコーヒー（カフェストール）。

2. 体重増加・肥満リスク低減因子

convincing：食物繊維。

体重増加・肥満リスク増加因子

convincing：エネルギー密度が高く、微量栄養素の少ない食品。

probable：砂糖含有量の高いソフトドリンク・フルーツジュース。

3. 2型糖尿病のリスク低減因子

probable：食物繊維。

2型糖尿病リスク増加因子

probable : 飽和脂肪酸。

#### 4. がんリスク低減因子

probable : 野菜・果物 (口腔・咽頭・喉頭、食道、肺、胃)。

カロテノイド含有食品 (口腔・咽頭・喉頭、肺)。

$\beta$ -カロテン含有食品、ビタミンC含有食品 (食道)。

タマネギ・ニンニク類 (胃)。

葉酸含有食品 (脾臓)。

食物繊維含有食品、ガーリック、牛乳、カルシウムサプリメント (結腸・直腸)。

リコペン含有食品、セレン含有食品、セレンサプリメント (前立腺)。

#### がんリスク増加因子

convincing : 広東風塩漬けの魚 (鼻咽腔)。

$\beta$ -カロテンサプリメント (肺)。

赤身の肉、加工された肉 (結腸・直腸)。

probable : マテ茶 (食道)。

食塩、塩漬けの食品、塩辛い食品 (胃)。

カルシウム豊富な食品 (前立腺)。

#### 5. RCTにより、beneficial または likely to be beneficial と判定された食事療法は次のとおりである。

1) 肥満 : 低カロリー食、食物繊維、エネルギー密度の低い食品。

2) 高血圧 : 減塩食、カリウム、野菜・果物+低脂肪 (DASH 食)。

3) 血清総コレステロールまたは LDL コレステロールの高値 : 総脂肪、飽和脂肪酸、食事性コレステロールを減らし、多価不飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸を増やすこと。

4) 高血糖・2型糖尿病 : 上記1) ~ 3)。

#### 6. 特別用途食品は、上記1~4を参考にしながら、上記5に基づいて開発、利用していくべきである。すなわち、脳卒中、心筋梗塞・突然死そのものの予防・治療ではなく、これらの危険因子を改善するための食品である。

#### A. 目的

食事摂取量と脳卒中、心筋梗塞・突然死、部位別がんリスクに関する生態学的研究 (ecological study)、患者対照研究 (case-control study)、コホート研究 (cohort study)、介入研究 (intervention

study) を系統的レビューした文献に基づいて、リスク増加またはリスク低減の食事性因子を“確実 (convincing)”、“多分 (probable)”と判定されているものをまとめる。

生活習慣病の食事療法に関する無作為化

比較試験 (RCT = randomized controlled trial) を系統的にレビューした文献に基づいて、“有益 (beneficial)” または “多分、有益 (likely to be beneficial)” と判定されているものをまとめる。

上記の科学的根拠を特別用途食品に適用する際に、留意すべきことを考察する。特別用途食品そのものについての RCT は、非常に少ないからである。なお、脳卒中・心筋梗塞の 2 次予防のための食事療法については、次年度以降に検討することとする。

## B. 研究方法

食事摂取量と脳卒中、心筋梗塞・突然死に関する栄養疫学を系統的にレビューした論文、メタアナリシス論文、学術図書の中から、今回は主として「WHO : Diet , Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases , WHO Technical Report Series 916 , Geneva, 2003」<sup>1)</sup> を、がんについては、主として「World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research : Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer : a Global Perspective, Washington DC, 2007」<sup>2)</sup> を参照した。

生活習慣病の食事療法については、「BMJ Publishing Group : Clinical Evidence, Handbook and Online, London, 2008」<sup>3)</sup> 及び「BMJ Publishing Group : Clinical Evidence , Cardiovascular Disorders, London, 2003」<sup>4)</sup> を参照した。なお、最近 5 年間の文献検索と疾患別治療ガイドラインは、中村分担研究者が担当しているので、ここでは、除外した。

## C. 研究結果

一般に、栄養疫学の科学的根拠の強さ (strength of evidence) は、“確実 (convincing evidence)”、“多分 (probable evidence)”、“可能性がある (possible evidence. 仮説設定の段階)”、“データ不十分 (insufficient evidence)” に分類されている<sup>1,2)</sup>。世界がん研究基金・アメリカがん研究所の 2007 年版<sup>2)</sup> は、“確実”、“多分”、“示唆される (limited-suggestive)”、“結論を出せない (limited-no conclusion)” と分類し、さらに“多分、リスクに影響しない (substantial effect on unlikely)” を追加している。なお、probable または likely, possible, suggestive の差異を明確に示すことのできる日本語訳はないので、この報告書では、科学的根拠の強さを英語で表わすことにする。

主として WHO の報告書<sup>1)</sup> に基づいて、リスク低減因子とリスク増加因子のうちで convincing, probable と判定されたものを表 1 (心血管疾患)、表 2 (体重増加・肥満)、表 3 (2 型糖尿病) に示す。

世界がん研究基金・アメリカがん研究所 (2007) の報告書<sup>2)</sup> に基づいて、がんの部位別リスク低減因子とリスク増加因子のうちで、convincing, probable 及び unlikely と判定されたものを表 4 に示す。

食事療法、栄養教育・指導等の介入研究、特に無作為化比較試験 (RCT) をまとめてみると、次のようである (観察研究を除く)。脳卒中、心筋梗塞・突然死のリスクを検討した RCT は少ない。野菜と果物と脳卒中、心筋梗塞・突然死リスクとの RCT はない。β-カロテンサプリメントは、有害性を示唆する RCT が複数認められる<sup>5, 6)</sup>。β-カロ

テン以外の抗酸化物質のサプリメントは、“多分、有益 (likely to be beneficial)” のようであるが、RCT データは不十分である。<sup>3)</sup>

減塩による降圧効果を検討した 58 件 (2,161 人) の RCT を系統的レビューした報告<sup>7)</sup>によると、6.7g/日、28 日間で収縮期血圧 3.9mmHg、拡張期血圧 1.9mmHg 低下した。2.4g/日、30 か月間の RCT (875 人)<sup>8)</sup>では、2.6mmHg、1.1mmHg 低下し、30 日間の別の RCT (412 人)<sup>8,9)</sup>において、3.6g/日、2.4g/日、1.2g/日の減塩食を摂らせたところ、量・反応関係が認められた。3.5g/日未満の RTC (1,131 人)<sup>10)</sup>によれば、2.2mmHg、0.5mmHg と若干の低下が認められ、45 歳以上では、6.3mmHg、2.2mmHg の低下が認められたという。一般に正常血圧であるか、高血圧であるかにかかわらず、減塩によって血圧が低下することが報告されている。しかし、減塩介入による心血管疾患の罹患率や死亡率への効果を示す科学的根拠 (RCT) はない。減量による降圧効果を検討した 18 件 (2,611 人) の RCT の系統的レビュー<sup>11)</sup>は、3~9%の体重減少 (エネルギー摂取量の減少による) により、正味の収縮期血圧が 3.0mmHg、拡張期血圧が 2.9mmHg 低下したとしている。2~4kg の体重減少により、1~3 年間に収縮期血圧は 1mmHg 低下したという RCT<sup>12, 13)</sup>もある。

塩化カリウム (4.5~7.5g/日) サプリメントを投与した 213 件 (1,560 人) の RCT<sup>14)</sup>を系統的レビューした論文によると、収縮期血圧 4.4mmHg、拡張期血圧 2.5mmHg 低下した。

魚油 (カプセルで 3g/日) 投与した 7 件

(339 人) の RCT<sup>15)</sup>を系統的レビューした報告では、収縮期血圧 4.5mmHg、拡張期血圧 2.5mmHg 低下した。

カルシウムサプリメント (500~2,000mg/日) を投与した 42 件 (4,560 人) の RCT の系統的レビュー<sup>16)</sup>では、収縮期血圧 1.4mmHg、拡張期血圧 0.8mmHg の低下が認められたが、マグネシウムサプリメント投与の RCT では、一定の結果が得られていなかった。<sup>3)</sup>

アメリカの DASH 食 (Dietary Approaches to Stop Hypertension) は、低脂肪で野菜・果物を多く含む食事、すなわち複合的な食事療法が、有益であることを、RCT により証明<sup>17)</sup>した。8 週間後、野菜・果物食はコントロールに比べ、収縮期血圧 2.8mmHg、拡張期血圧 1.1mmHg 低下させ、「野菜・果物食+低脂肪食」の組み合わせ食は、5.5mmHg、3.0mmHg 低下させた。

総脂肪、飽和脂肪酸、食事性コレステロールを減らし、多価不飽和脂肪、一価不飽和脂肪酸を増やす栄養教育・指導は、6 か月以上の長期になると、血中コレステロール濃度を減少<sup>18)</sup>させる。脂肪のエネルギー比率<30%、飽和脂肪酸のエネルギー比率<10%、食事性コレステロール<300mg/日の食事 (米国コレステロール教育プログラム) は、平均的な米国人に比べて、約 5% 血中コレステロールを低下させる。食事介入により、総死亡率、冠動脈性心疾患死亡率には有意な低下が認められなかったが、非致死性心筋梗塞罹患率は有意に低下 (OR=0.77) したというレビューがある<sup>18)</sup>。同様に、食事アドバイスによって、総死亡率、心血管死亡率は有意に低下しなかったが、心血管疾患罹患率は有意に低下 (HR=

0.84) した<sup>20)</sup>。

#### D. 考察

脳卒中、心筋梗塞・突然死の危険因子は、多くのコホート研究、介入研究により同定されている。すなわち、危険因子とは、肥満、高血圧、糖尿病または高血糖、血中脂質異常である。介入研究では、薬物療法による危険因子の改善が、脳卒中、心筋梗塞・突然死のリスク低減、総死亡率の低下をもたらしたとしている<sup>3)</sup>。しかし、食事療法や栄養教育・指導によって、危険因子の改善をもたらすことが示されてはいるが、脳卒中、心筋梗塞・突然死のリスク低減や総死亡率への効果を示す科学的根拠（RCT）は見つからない。したがって、食事療法や栄養教育・指導の効果は、厳しい観点に立つと、危険因子の改善のみにとどまっている現状である。

がんの場合は、患者対照研究とコホート研究により、栄養・食生活と部位別がんリスクとの関係が追及されてきている。したがって、リスク低減因子とリスク増加因子（表4）<sup>2)</sup>に基づいて、がん1次予防の栄養教育・指導を確立していくステージに入ったと言えよう。β-カロテンサプリメントの投与<sup>5, 6)</sup>による肺がんの予防が失敗に帰したように、表4の中から一つの栄養素を取り出し、いわゆるがんの化学予防（chemoprevention）を図るよりも、食べ物により、多くの因子を配慮した栄養教育・指導が有益であると推測される。

表1～表4に示された科学的根拠<sup>1, 2)</sup>に基づいて、特別用途食品を開発、利用していくには、現時点では、脳卒中、心筋梗塞ではなく、これらの危険因子（肥満、高血

圧、糖尿病または高血糖、脂質異常）の改善にとって有益なものに限定しておくべきである。

メタボリックシンドロームが注目されるようになり、特定健診と保健指導が実施されるようになったことから、肥満是正の食事療法について、まず、考察する。理論的には、エネルギー摂取量の減少とエネルギー消費量の増加であるが、ここでは、特別用途食品との関連を考えなければならないので、前者を重視すべきであろう。また、表2では、家庭・学校環境、ファーストフードの市場など、社会的支援の重要性が述べられているが、触れないことにする。表2からわかるように、食物繊維を多くし、エネルギー密度の高い食べ物（典型例は砂糖、バターである）を減らすことを念頭に置いた低カロリー食が有益であると言えよう。食事と運動のアドバイスに、行動療法を組み合わせると、食事のみの介入よりも体重減少は顕著であるという<sup>21, 22)</sup>。また、体重減少の維持、あるいは体重増加を予防するには、ニューズレターの郵送だけといったライフスタイルアドバイスが効果をもたらすようである<sup>23)</sup>。

表1の心血管疾患のリスク低減食事性因子と増加食事性因子とは、主として血圧の低下に寄与するものと、血清脂質、特に総コレステロール（LDL-コレステロール）の低下に寄与するものとに分けて、考察する。高血圧者のみならず正常血圧者にとっても、減塩が有益であることは、convincingである<sup>3)</sup>。しかし、多くのRCTは、欧米人を対象としており、2～6g/日の減塩食を採用しているため、食塩摂取量の多い日本人には、この摂取量を維持することは非常に困

難である。カリウムサプリメントが、降圧に有益であることも convincing とされている<sup>14)</sup> が、長期間にわたるサプリメント摂取が脳卒中や冠動脈性心疾患のリスク低減を示すという科学的根拠はない<sup>3)</sup>。したがって、カリウムの摂取は、果物・野菜摂取量の増加によることが推奨される。

血清総コレステロールまたは LDL-コレステロール（以下、単にコレステロールと称す）を上昇させる脂肪酸は、ミリスチン酸とパルミチン酸、そして、トランス型脂肪酸（HDL-コレステロールも低下させる）である。ステアリン酸は、in vivo で、オレイン酸に変換されるので、血清コレステロールを上昇させない<sup>1)</sup>。血清コレステロールを低下させる脂肪酸は n-6 系脂肪酸（特にリノール酸）と一価不飽和脂肪酸（オレイン酸）である。n-3 系脂肪酸（エイコサペンタエン酸 EPA、ドコサヘキサエン酸 DHA）は、血清中性脂肪を低下させるだけでなく、血圧、心機能、血管内皮細胞等にも好影響をもたらす、抗凝血、抗炎症作用ももつが、血清 LDL-コレステロールを上昇させる。食事性コレステロール（主として卵黄）、すなわち外因性コレステロールは、血清コレステロールを上昇させるが、体内のフィードバック機構が働くこともあるので、飽和脂肪酸（肉類等からの摂取）ほど厳密に制限する必要はない。食物繊維は、血清コレステロールを低下させる。植物性ステロール（特にシトスタノール）は、コレステロールの吸収を阻害することによって血清コレステロールを低下させる。

特別用途食品開発の観点からは、食べ物あるいは食品レベルでのリスク低減、増加を考えると有用である。果物・野菜、

魚・魚油（n-3 系脂肪酸）は上述のとおりである。ナッツは、飽和脂肪酸が少なく、不飽和脂肪酸が多いが、高エネルギー食品でもある。大豆あるいは大豆たんぱく質は、血清コレステロールを低下させ、大豆イソフラボンが冠動脈性心疾患のリスクを低減させる可能性（possible）がある。フィルターを通していないコーヒーはカフェストール（café stole）というテルペノイド脂質を含んでおり、血清コレステロールを上昇させる<sup>24)</sup>。

このような、食べ物、食品レベルでの科学的根拠に基づいて、複合的な食事療法が考えられた。そのひとつが DASH 食<sup>17)</sup> である。この食事の脂肪や炭水化物のエネルギー比率は、日本人の平均的な食事と大きな差はないが、DASH の食物繊維、カリウム、マグネシウム、カルシウムはかなり多く食塩は非常に少ない。日本人のための複合的食事の新開発を期待したい。

2 型糖尿病は、肥満、特に内臓脂肪型肥満と関連していることから、既述の肥満是正、維持のための低カロリー食、運動、行動療法の組み合わせが有益であり、高血圧、脂質代謝異常の食事療法と矛盾するものもない（表 3）。また、「糖尿病治療ガイド 2006-2007」<sup>25)</sup> に食事療法が記述されており、特別用途食品病者用組み合わせ食品の糖尿病食調製用組み合わせ食品も多く開発されている。したがって、特に、ここでは、追加する事項はない。

## E. 結論

食事療法が、脳卒中、心筋梗塞・突然死及びがんリスクを低減させるという RCT はない。脳卒中、心筋梗塞の危険因子であ



る肥満、糖尿病または高血糖、高血圧、脂質異常を改善するという RTC が多く、これらにより convincing, probable と判定された食事療法を特別用途食品に応用していくべきである。

栄養・食生活は、脳卒中・心筋梗塞・突然死、危険因子、がんと直接的、間接的に関連している。しかし、RCT は、食事療法が危険因子の改善にのみ有益であることを示している。あるひとつの危険因子の改善が、脳卒中、心筋梗塞・突然死のリスク低減に必ずしも結びつかない。脳卒中、心筋梗塞・突然死の原因は、多要因原因説のもとに説明されている。多くの遺伝的要因（内因）と環境要因（外因）の相互作用によるからである。

#### 主要文献

- 1) WHO: Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases, WHO Technical Report Series 916. Geneva, 2003
- 2) World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer ; a Global Perspective. Washington DC, 2007
- 3) BMJ Publishing Group: Clinical Evidence Handbook and Online. London, 2008
- 4) BMJ Publishing Group: Clinical Evidence, Cardiovascular Disorders. London, 2003
- 5) Roxrode KM, Manson JE. Antioxidants and coronary heart disease: observational studies. Cardiovasc Risk 1996; 3: 363-367.
- 6) Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta- analysis of observational studies. BMJ 1998; 316: 140-144.
- 7) Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, rennin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. JAMA 1998; 279: 1383-1391. Search date 1997; primary source Medline.
- 8) Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non pharmacologic interventions in the elderly (TONE). JAMA 1998; 279: 839-846.
- 9) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001; 344: 3-10.
- 10) Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, et al. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. JAMA 1996; 275: 1590-1597. Search date 1994; primary sources Medline and Current Contents.
- 11) Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Search date

- 1998; primary source Cochrane Library, Medline, and contact with experts in the field.
- 12) Melz JA, Stem JS, Kris-Etherton P, et al. A randomized trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2150-2158.
  - 13) Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1-11.
  - 14) Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-1632. Search date 1995; primary source Medline.
  - 15) Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Circulation* 1993; 88: 523-533. Search date not stated; primary source Index Medicus.
  - 16) Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, et al. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure. *Am J Hypertens* 1999; 12:84-92. Search date 1994; primary sources Medline and Embase.
  - 17) Apple LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.
  - 18) Ebrahim S, Davey Smith G. Health promotion in older people for the prevention of coronary heart disease and stroke. Health promotion effectiveness reviews series, No 1. London: Health Education Authority, 1996. Search date 1994; primary sources Medline, hand searched reference lists, and citation search on BIDS for Eastern European trials.
  - 19) Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, et al. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1747-1764. Search date 1994; primary sources Medline, hand search of selected review publications, and bibliographies.
  - 20) Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2002*. Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Cochrane Library, Medline, Embase, CAB Abstracts, CVRCT registry, related Cochrane Group's Trial Registers, trials known to experts in the field, and biographies.
  - 21) Douketis JD, Feightner JW, Attia J, et al. Periodic health examination, 1999 update. Detection, prevention

- and treatment of obesity. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Can Med Assoc J 1999; 160: 513-525. Search date 1999; primary sources Medline, Current Contents, and hand searched references.
- 22) The National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 1998; [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob\\_home.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_home.htm) (last accessed 3 Sept 2002) Search date 1997; primary sources Medline, and hand searched reference lists.
- 23) Jeffery RW, French SA. Preventing weight gain in adults: the pound of prevention study. Am J Public Health 1999; 89: 747-751.
- 24) Pietinen P et al: Changes in diet in Finland from 1972 to 1992; Impact on Coronary Heart Disease Risk. Prev Med 1996, 25: 243-250.
- 25) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2006-2007。文光堂、東京、2007。

表1 心血管疾患

	リスク低減因子	リスク増加因子
convincing	規則的な運動。 リノール酸、魚・魚油（EPA、DHA）。 野菜・果物（ベリーを含む）、カリウム。 低～中程度アルコール（冠動脈性心疾患）。	ミリスチン酸・パルミチン酸。 トランス型脂肪。 食塩摂取量：高い。 過体重。 アルコール摂取量：高い（脳卒中）。
probable	α-リノレン酸、オレイン酸。 食物繊維、全穀類。 ナッツ（食塩非添加）。 植物性ステロール/スタノール。葉酸。	食事性コレステロール。 フィルターを通していないホットコーヒー。

表2 体重増加・肥満

	リスク低減因子	リスク増加因子
convincing	規則的な運動。 食物繊維摂取量：高い。	座位の習慣。 エネルギー密度が高く、微量栄養素の少ない 食品摂取量：高い。
probable	子供たちにとって健康的な食物が選べるよ うな家庭・学校環境。 母乳。	エネルギー密度の高い食品やファーストフ ードの市場：多い。 砂糖含有量の高いソフトドリンクやフルー ツジュース摂取量：高い。 社会経済条件：“悪い”（先進国の低社会層、 特に、女性）。

表3 2型糖尿病

	リスク低減因子	リスク増加因子
convincing	過体重・肥満者の自発的な体重減少。 身体活動。	過体重・肥満、内臓脂肪型肥満。 身体活動の低いこと。
probable	食物繊維。	母親が糖尿病である場合。飽和脂肪酸。 子宮内発育遅延。