

201315064A

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業  
研究報告書

日本人の食事摂取基準の策定に資する  
代謝性疾患の栄養評価に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者:多田 紀夫  
(東京慈恵会医科大学)

平成26年(2014年)3月

はじめに

「日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究」と題された本研究は、日本人が健やかな生活を送るためにはどのような食事摂取をすればよいかを探る一助としてまとめられたものである。

より具体的な目的は、健康な個人並びに集団を対象として、国民の健康の保持・増進、生活習慣病の予防のために参照するエネルギー及び栄養素の摂取量の基準を示す「日本人の食事摂取基準」の策定に資する基礎データを得ることであった。とりわけ、今回は収集すべき基礎データの範疇に生活習慣病発症予防に加え、重症化予防の概念が加わった。

この目的のため、摂取エネルギー、脂質、たんぱく質、炭水化物、水溶性ビタミン、脂溶性ビタミン、多量ミネラル、微量ミネラルなどの栄養素の管理に加え、高血圧、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病などの疾患管理、さらにわが国で今後まさしく重要な課題となっている高齢者の栄養管理、さらに乳幼児の栄養管理のため、国内を中心に世界中の栄養に関する文献が集められ、そのレビュー作業が行われた。

各分野において、本報告書に示すような research question あるいは clinical question が設定され、それに答えるためにそれぞれのキーワードによる文献検索がなされ、ピアレビューの結果、重要項目にはエビデンステーブルが作成された。

近く「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会報告書」がリリースされるが、本研究報告書はその内容を支持するための基礎データの集積と考えており、広く日本人の食事栄養摂取の在り方を考える上での基礎資料として利用いただければ幸いである。

いくら既存の成績を集めたものといっても、これらから演繹される事実は、文献の集め方によってもかなりの影響を受けるものである。いかなるランダム化対照比較試験（RCT）を集めるかによってメタ解析の結果が左右される危険性が伴うことと同様である。そのため、本研究報告書にある内容はできるだけ研究者の恣意を除き、同じ話題でもいくつかの視点に立って眺めることができるように配慮したつもりである。そして、エビデンスの内容を、より詳細に調べるための原著論文へのアプローチが可能となるようにした。そのため報告書は800頁を超えるようになった。

最後に、本研究は単年度研究であったが、ここに参加された研究分担者の方々はまさに第一級の研究者であったことが本報告書を読まれることで多くの方々に納得して頂けるものと確信している。また、多くの若い研究協力者がいなければ本研究は成しえなかった。ここに参加して頂いた若き研究者に感謝するとともに、この経験を活かし次の世代における活躍を期待してやまない。

最後であるが、佐々木 敏 東京大学大学院医学系研究科教授の多大なる支援と指針伝授に感謝する。

平成26年3月30日  
東京慈恵会医科大学 多田紀夫

## 目 次

### 総合研究報告

日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究 全体を通観して・・・本研究の目的ならびに方法、結果の概説	多田 紀夫……………	1
食事様式と代謝性疾患に関するレビュー	多田 紀夫……………	37
脂質異常症に関する文献的レビュー	多田 紀夫……………	41

### 分担研究報告

日本人の食事と血清コレステロール値、LDL コレス テロール値との関連性を解き明かす文献レビュー	吉田 博……………	111
日本人の食事と血清トリグリセライド値との関連性を 解き明かす文献レビュー	藤岡 由夫……………	173
日本人の食事と HDL コレステロール値との関連性を 解き明かす文献レビュー	柳内 秀勝……………	239
エネルギー産生栄養素バランス（PFC 比）に関する文献レビュー	多田 紀夫……………	299
体格指数 BMI、脂質異常を中心に	中島 啓……………	331
日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の 栄養評価に関する研究 高血圧に関する文献レビュー	安東 克之……………	355
糖尿病合併症と食事に関する最近の研究のレビュー	曾根 博仁……………	367
糖尿病の予防のための栄養摂取基準の策定	宇都宮一典……………	411
日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の 栄養評価に関する研究—糖尿病研究班：文献検索方略	酒匂 赤人、柳内 秀勝 他 ……………	421
「日本人の食事摂取基準 2015年版」策定のための慢性腎臓病（CKD）の重症化予防 に関する文献的検討	熊谷 裕通……………	423

高齢者のサルコペニアならびにフレイルティと栄養に関する文献的研究 葛谷 雅文……………	463
小児、乳幼児の食事摂取基準策定に資する文献レビュー 児玉 浩子……………	493
2重標識法を用いてエネルギー消費量を測定した主な研究の概要 佐々木 敏……………	513
「日本人の食事摂取基準」エネルギー策定のための文献学的研究 勝川 史憲……………	521
日本人の食事摂取基準の策定に資する基本資料 —タンパク質— 木戸 康博……………	541
脂質（総脂肪、飽和脂肪酸、n-6系脂肪酸、n-3系脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、トランス脂肪酸、コレステロール） 江崎 治……………	561
水溶性ビタミンによる疾病予防に関する論文検索 柴田 克己……………	653
脂溶性ビタミンに対する食事摂取基準の策定に資するリサーチクエスション と理論的背景 田中 清……………	695
日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の 栄養評価に関する研究 — 多量ミネラルの文献レビュー 上西 一弘……………	749
微量ミネラル摂取量と生活習慣病発生・悪化防止との関連 吉田 宗弘……………	819
日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究 レビューシステムの構築 瀧本 秀美……………	831

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

研究報告書

日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究

研究代表者 多田 紀夫 （東京慈恵会医科大学）

研究要旨（全体を通観して）

「日本人の食事摂取基準」は、国民の健康の保持・増進、生活習慣病の予防を目的とし、Dietary Reference Intakes の概念に基づき、エネルギー及び各栄養素の摂取量の基準を策定している。これに加え、我が国にみられる高齢化の進展や糖尿病有病者数の増加などを踏まえ、栄養に関連した代謝機能の維持・低下の回避の観点から、発症予防や重症化予防も食事摂取基準策定の視野に入れる必要があると考えられる。

そこで、本研究では、栄養に関連した代謝性疾患、高齢者、乳幼児の栄養評価に関する研究報告のレビューを行い、代謝性疾患の発症予防に加えて、重症化予防も視野に入れた日本人の食事摂取基準の策定に資する基礎データを得ることを目的とした。あわせて、各栄養素について、レビュークライテリアに基づき、最新の知見を把握し、現行の基準の改定の必要性を検討するための基礎資料を得、こうしたことにより、食事指導が有効な疾患において、発症予防に止まらず重症化予防が図れることを企図した。

研究分担者氏名・職名（カッコ内は主な担当を示す）

多田紀夫・東京慈恵会医科大学医学部教授  
（研究の総括、脂質異常症）

佐々木敏・東京大学大学院医学系研究科教授  
（研究の補佐、水）

安東克之・東京大学腎臓・内分泌内科分子  
循環代謝病学講座特任准教授（高血圧症）

曾根博仁・新潟大学医学部 血液・内分泌・  
代謝内科学講座教授（糖尿病）

宇都宮一典・東京慈恵会医科大学糖尿病・  
代謝・内分泌内科教授（糖尿病）

柳内秀勝・国立国際医療研究センター国府  
台病院医療教育・臨床研究支援部門長（脂  
質異常症、糖尿病）

吉田 博・東京慈恵会医科大学附属柏病院  
臨床検査医学教授（脂質異常症）

藤岡由夫・神戸学院大学栄養学部栄養学科  
教授（脂質異常症）

中島 啓・城西大学薬学部医療栄養学科臨  
床栄養学教室教授（脂質異常症、BMI）

熊谷裕通・静岡県立大学臨床栄養学教授（慢  
性腎臓病）

勝川史憲・慶應義塾大学スポーツ医学研究  
センター教授（エネルギー）

葛谷雅文・名古屋大学大学院医学系研究科  
健康社会医学専攻（発育・加齢医学講座地域  
在宅医療学・老年科学）教授（高齢者）

児玉浩子・帝京平成大学健康メディカル学

部健康栄養学科教授（小児、乳幼児）  
江崎 治・昭和女子大学生生活科学部健康デ  
ザイン学科教授（脂質）

柴田克己・滋賀県立大学人間文化学部生活  
栄養学科教授（水溶性ビタミン）

田中 清・京都女子大学家政学部食物栄養  
学科教授（脂溶性ビタミン）

木戸康博・京都府立大学大学院生命環境科  
学研究科・栄養科学教授（たんぱく質）

上西一弘・女子栄養大学栄養生理学研究室  
教授（多量ミネラル）

吉田宗弘・関西大学化学生命工学部教授（微  
量ミネラル）

瀧本秀美・独立行政法人国立健康・栄養研  
究所 栄養教育研究部（併 栄養疫学研究  
部）部長（各栄養素のレビュー体制の構築・  
調整）

研究協力者（順不同）

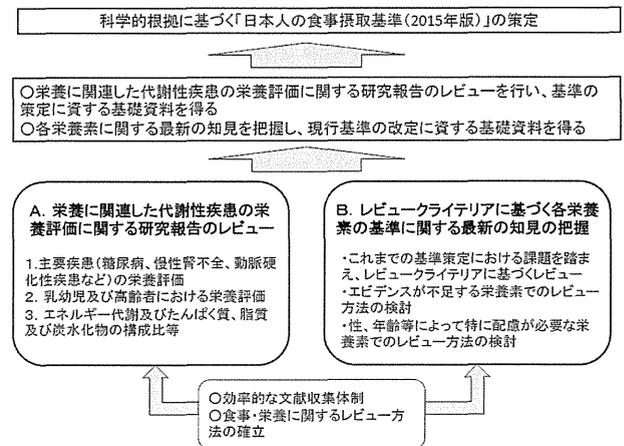
酒匂 赤人（国立国際医療センター国府台  
病院）、勝山 修行（国立国際医療センタ  
ー国府台病院）、濱崎秀崇（国立国際医療  
センター国府台病院）、大平 英夫（神戸  
学院大学栄養学部）、伊藤 公美恵（東京  
慈恵会医科大学）、堀 由美子（城西大学  
薬学部）鈴木 芳樹（新潟大学保健管理セ  
ンター）、菅野 義彦（東京医科大学）小  
尾 佳嗣（大阪大学大学院）神田 英一郎  
（東京共済病院）、安田 日出夫（浜松医

科大学)、亀井 宏一(国立成育医療研究センター) 幡谷 浩史(東京都立小児総合医療センター)、田中 茂穂(国立健康・栄養健康所)、高田 和子(国立健康・栄養健康所)、清水 俊明(順天堂大学)、東海林 宏道(順天堂大学)、瀧谷 公隆(大阪医科大学)、井ノ口 美香子(慶應義塾大学保健管理センター)、近藤宏樹(大阪大学大学院)、位田 忍(大阪府立母子保健総合医療センター)、高柳 正樹(千葉県こども病院)、山崎 聖美(国立健康・栄養研究所)、佐藤 眞一(千葉県衛生研究所)、三浦 進司(静岡県立大学)、岡野 登志夫(神戸薬科大学)、玉井 浩(大阪医科大学)、瀧谷 公隆(大阪医科大学)、寺尾 純二(徳島大学大学院)、四童子好廣(長崎県立大学)、石見 佳子(国立健康・栄養研究所)、竹谷 豊(徳島大学大学院)、伊藤 早苗(女子栄養大学)、菊永 茂司(ノートルダム清心女子大学)、山内 淳(国立健康・栄養研究所)、中西 由季子(甲子園大学)、笠岡 宣代(国立健康・栄養研究所)、阿部信一(東京慈恵会医科大学附属学術情報センター)

### A. 研究目的

「日本人の食事摂取基準」は、国民の健康の保持・増進、生活習慣病の予防を目的とし、Dietary Reference Intakesの概念に基づき、エネルギー及び各栄養素の摂取量の基準を策定している。これに加え、我が国にみられる高齢化の進展や糖尿病有病者数の増加などを踏まえ、栄養に関連した代謝機能の維持・低下の回避の観点から、発症予防や重症化予防も食事摂取基準策定の視野に入れる必要があると感じる。そこで、本研究では、栄養に関連した代謝性疾患、高齢者、乳幼児の栄養評価に関する研究報告のレビューを行い、代謝性疾患の発症予防に加えて、重症化予防も視野に入れた日本人の食事摂取基準(以下、基準という)の策定に資する基礎データを得ることを目的とする。あわせて、各栄養素について、レビュークライテリアに基づき、最新の知

見を把握し、現行の基準の改定の必要性を検討するための基礎資料を得る。こうしたことにより、食事指導が有効な疾患において、発症予防に止まらず重症化予防が図られる。



### B. 研究方法

本研究の研究期間は、1年間であるため、効率的にレビューを行うため、以下のようにA、B 2つのグループに大別し、並行してレビュー作業を行った。

#### I. 栄養に関連した代謝性疾患の栄養評価に関する研究報告のレビュー

- ①主要疾患(糖尿病、高血圧、脂質異常症、慢性腎疾患など)の栄養評価。このレビューアーにはわが国のそれぞれの疾患のガイドライン作成に携わったことのある方々を可能な限り招集した。
- ②乳幼児及び高齢者における栄養評価
- ③エネルギー代謝及びたんぱく質、脂質及び炭水化物の構成比等

#### II. レビュークライテリアに基づく各栄養素の基準に関する最新の知見の把握

ここにおいては「日本人の食事摂取基準2010年版」策定に携わった方々を主軸とし、相当数の論文を執筆している若手の栄

養疫学者数名を研究協力者として加え、疾患を超えたレビューの実践体制を組んだ。

研究代表者の多田は、研究全体を総括し、グループAとグループBの橋渡しは、分担研究者の佐々木が担当し、相補的であるように注意を払った。

より具体的には、のちに提示する平成25年度循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究・研究成果発表会において本研究の成果報告に用いたスライド7(6頁以降)に示すごとく、平成25年6月～7月に行われた予備検索においては各研究分担者および協力者からの Research Question および関連キーワードに基づく検索を行い、文献の収集状態、内容によりキーワードや検索式を変更、決定した。さらに平成25年7月～8月、予備検索で確定した検索式によって本検索を随時実行した。この際、Research Question の設定については、研究分担者の担当項目により標的となる内容が異なるため、それぞれの担当者の恣意に委ねた。またエビデンステーブルの必要性、その構成も「ひな形」を提示するものの同様の方針をとり、担当者の恣意に委ねた。

#### (倫理面への配慮)

今回の目的は文献のレビューが主体となり、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)への対応にあまり問題はないと考える。しかし、得られた文献を忠実に読み取る誠実さは常に座右とすることが要求される。

#### C. 研究結果

こうした検索は東京慈恵会医科大学附属

学術情報センター阿部信一司書の協力の下行われ、原則として Excel 形式で検索式および検索件数のシートと、各検索集合をリストアップしたシートで提供され、要望があった場合は csv 形式等でも提供された。また予備検索においては PubMed (1966年～2013年)、医中誌 Web (1983年～2013年)、JMEDplus (1981年～2013年) EMBASE (1973年～2013年) が利用され、本検索には PubMed(1966年～2013年)、医中誌 Web(1983年～2013年)、JMEDplus(1981年～2013年) が利用された。

ここで、集められた文献はそれぞれ担当課題を割り振られた分担研究者並びに研究協力者のもとで「ピアレビュー」され、重要文献については各担当の研究分担者の報告書に掲げられたごとく、これらを利用して様々なエビデンステーブルが作成された。こうした文献のうち「日本人の食事摂取基準(2015年版)」に参考文献として用いられた文献数はスライド8に示すように総計1873件に上った。その内訳は多少の重複はあるものの総論執筆のため用いた59件の文献に加え、エネルギー:255件、タンパク質:118件、炭水化物:35件、脂質:191件、エネルギー産生栄養素バランス:36件、脂溶性ビタミン:106件、水溶性ビタミン:166件、多量ミネラル:179件、微量ミネラル:278件、水:15件、高齢者:138件、乳幼児:67件、妊婦授乳婦:18件、新たに項目が追加された脂質異常症:25件、高血圧:80件、糖尿病:43件、慢性腎臓病:64件と計1873件の基幹文献が数えられた。ちなみに、同じ手法でカウントされた文献数は2005年版作成時では850件、2010年版では1244件であった(スライド9参照)。

一方、こうした利用された参考文献を選択するに至る過程にはさらに多くの文献が閲覧されており、糖尿病の項に上がる基幹文献は43であるが、実際には3407件の文献に目が通された。脂質異常症のHDL-Cに関する文献だけでも2600件を超える文献が集められた。

#### D. 考察

こうした結果、研究成果として、「生活習慣病の予防のために現在の日本人が当面の目標とすべき量」として設定される「目標量」の定義や取り扱いに関して検討すべき論点の提示ができ、とりわけ重症化予防のための食事の在り方に肉薄するエビデンスの集積の結果、高血圧、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病の発症予防・重症化予防と食事の関連についての概念図を示す基礎資料が得られたことなどがあげられる(スライド17~20)。このことは、これまでの達成目標値の設定に加え、目の前の実際の対象事例に接して、特定健診などで得られたそれぞれ個別の健康状態の評価によりエネルギー並びに栄養素を加減するという行為にて、按配し対応できる「テーラーメイド医療」の達成に連結する可能性への広がり呈している。

なお、他の医療分野と異なり、エビデンスレベルを判断し、明示する方法は人間栄養学、公衆栄養学、予防栄養学の分野ではまだ確定する方式が整っていない。加えて、得られたエビデンスは栄養素間でばらつきもある。今回、こうした事情を踏まえて、それぞれの研究内容を詳細にピアレビューし、現時点で、利用可能な情報で最も信頼度の高い情報を用いるように留意した。今後は、これらの分野においてもエビデンスレベルを判断し明示する方法の標準化を図

る必要があり、この点についても考察が可能となった。

#### E. 結論

①摂取不足の回避のため用いる「推定平均必要量、推奨量、目安量」、過剰摂取による健康被害の回避のため用いる「耐容上限量」、生活習慣病の予防のため用いる「目標量」など、基準値設定のためのより詳細な根拠立てが可能となったことに加え、設定に至らない項目の明確化に有用であった。②今回の食事に関する項目のレビューを通じて、「日本人の食事摂取基準2015年版」策定に事実関係を示す文献的背景の構築ができた。

とりわけ、栄養に関連した代謝性疾患(糖尿病、動脈硬化性疾患、慢性腎疾患など)や高血圧症の栄養評価に関する研究報告をレビューすることにより、代謝性疾患の発症予防に加えて、重症化予防も視野に入れた基準の策定に資する基礎データを得ることができた。こうした成績ならびにデータは我が国において包括的には存在せず、今後の健康・栄養施策に資する基礎的な資料となることが期待される。さらに、各栄養素について、レビュークライテリアに基づき、最新の知見を把握し、現行の基準の改定の必要性を検討するための基礎資料が得られ、重要な課題であるにもかかわらず、科学的根拠が不足している部分が明確になり、今後の実践・研究に資する成果が期待できた。

加えるに、ここにおいて収集された文献は総て一括して保存され、今後の策定作業の原資となる手続きもなされた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **多田紀夫**. The Japan Diet と動脈硬化. 動脈硬化予防 13(1): 42-7, 2014.
- 2) Masuda D, Nishida M, Arai T, Hanada H, Yoshida H, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, **Tada N**, Yamashita S. Reference Interval for the Apolipoprotein B-48 Concentration in Healthy Japanese Individuals. J Atheroscler Thromb. 2014 Feb 26. [Epub ahead of print] PMID:24573016
- 3) Hirowatari Y, Yoshida H, Kurosawa H, Manita D, **Tada N**. Automated measurement method for the determination of vitamin E in plasma lipoprotein classes. Sci Rep. 2014 Feb 13;4:4086. doi:10.1038/srep04086
- 4) **Tada N**, Maruyama C, Koba S, Tanaka H, Birou S, Teramoto T, Sasaki J. : Japanese Dietary Lifestyle and Cardiovascular Disease. J Atheroscler Thromb. Sep 27;18(9): 723-34, 2011.
- 5) **多田紀夫** : 脂質異常症—基礎臨床研究の最新知見. アポリポ蛋白の最近の知見. 日本臨床 71(3):54-62, 2013.
- 6) **多田紀夫** : オーバービュー. 臨床栄養 122(6):831-8, 2013.
- 7) **多田紀夫** : 脂肪酸摂取の臨床的エビデンス. 臨床栄養 122(6):653-4, 2013.
- 8) **多田紀夫** : トランス脂肪酸. 動脈硬化予防 11(4):106-9, 2013.

- 9) **多田紀夫**, 伊藤公美恵, 内海 有香 : 寿命と食事 日本臨床栄養学会雑誌 34(1): 2-9, 2012.

- 10) **多田紀夫** : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版を中心とした食事療法. 臨床栄養 121(4):418-25, 2012
- 11) **多田紀夫** : 疾患別ガイドラインにおける栄養管理の位置づけと栄養ケアの実践「脂質異常症」 JCN セレクト5 「EBN(Evidence Based Nutrition)エビデンスにもとづく栄養ケア」 佐々木雅也 編 pp64-75, 医歯薬出版 東京 2011, 7, 25 発行

2. 学会発表

- 多田紀夫** : H25—循環器等（生習）—指定—023日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究. 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究 平成25年度 研究成果発表会 東京 2月 2014.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

## スライド原稿

今回の研究は循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究 平成 25 年度 研究成果発表会において報告された。その内容をスライドの供覧とともに概説する。

H25-循環器等(生習)-指定-023

### 日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究

東京慈恵会医科大学  
多田紀夫

表題はスライド1に示すものである。

## 背景

5年毎に改定される「日本人の食事摂取基準」では、Dietary Reference Intakesの概念に基づき、エネルギー及び各栄養素の摂取量の基準が策定され、国民の健康の保持・増進、生活習慣病の予防に寄与してきた。

これに加え、我が国にみられる高齢化の進展や糖尿病有病者数の増加などを踏まえ、栄養に関連した代謝機能の維持・低下の回避の観点から、発症予防や重症化予防も食事摂取基準策定の視野に入れる必要があると考えられる。

その背景は前回報告された「日本人の食事摂取基準 2010年版」に次いで新たに「日本人の食事摂取基準 2015年版」作成にあたり、生活習慣病発症予防に加え、重症化予防の必要性が出てきたことがあげられる。

## 目的

栄養に関連した代謝性疾患、高齢者、乳幼児の栄養評価に関する研究報告のレビューを行い、代謝性疾患の発症予防に加えて、重症化予防も視野に入れた日本人の食事摂取基準の策定に資する基礎データを得ることを本研究の目的とした。

あわせて、各栄養素について、最新の知見を把握し、現行の摂取基準の改定の必要性を検討するための基礎資料とした。

本研究の目的は摂取エネルギー並びに栄養素に関連した代謝性疾患、高齢者、乳幼児の栄養評価に関する研究報告のレビューを行い、代謝性疾患の発症予防に加えて、重症化予防も視野に入れた日本人の食事摂取基準の策定に資する基礎データを得ることである。

次のスライド4に方法を示す。そしてスライド5には「日本人の食事摂取基準 2015年版」策定における本研究の位置づけを示す。

## 方法

収集した文献の内容

### ① エネルギー及び栄養素についての基本的なレビュー

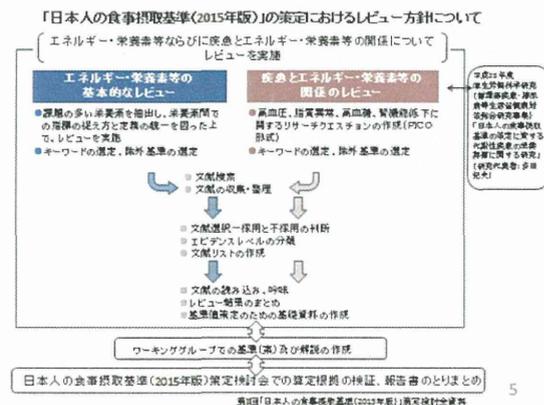
「日本人の食事摂取基準2010年版」を勘案し、不足項目、新たなエビデンスの収集。

また、「日本人の食事摂取基準2010年版」策定時の課題になった部分にはどりわけ重点的なレビューが加えられた。

### ② エネルギー及び栄養素と生活習慣病の発症予防・重症化予防との関係についてのレビュー

高血圧、脂質異常、高血糖及び腎機能低下に関するリサーチエッセイをPICO形式で作成(ここでPは一般正常者も含む)。

PubMed、EMBASE、医学中央雑誌などを用いて幅広く関連文献を収集。こうして収集された文献をピアレビューし、項目立てに必要に応じエビデンステーブルを作成した。



そして、スライド6、7に掲げた方法で文献検索が施行された。

「日本人の食事摂取基準」の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究のための文献検索計画

予備検索:平成25年6月~7月

- 各研究分担者および協力者からのResearch Questionおよび関連キーワードに基づく検索を行い、文献の収集状態、内容によりキーワードや検索式を変更、決定。

本検索:平成25年7月~8月

- 予備検索で確定した検索式によって随時実行。
- 検索結果は原則としてExcel形式で検索式および検索件数のシートと、各検索集合をリストアップしたシートで提供。要望があった場合はcsv形式等でも提供。

6

## 使用したデータベースと検索年代

予備検索: PubMed(1966年~2013年)

- 医中誌Web(1983年~2013年)
- JMEDplus(1981年~2013年)
- Embase(1973年~2013年)

本検索: PubMed(1966年~2013年)

- 医中誌Web(1983年~2013年)
- JMEDplus(1981年~2013年)
- ※依頼のあった研究者のみ実施・提供

7

スライド8には「日本人の食事摂取基準2015年版」策定に利用された文献数を各項目毎に表示した。

集められたレビューの中、ランダム化比較試験、コホート研究あるいは症例対照研究、ならびにメタ解析を網羅し、評価に用いた基幹論文の数

項目	件数	項目	件数
総論執筆	59	微量ミネラル	278
エネルギーバランス	36	水	15
エネルギー	255	高齢者	138
タンパク質	118	乳幼児	67
炭水化物	35	妊婦授乳婦	19
脂質	191	高血圧	80
脂溶性ビタミン	106	脂質異常症	25
水溶性ビタミン	166	糖尿病	43
多量ミネラル	179	慢性腎臓病	64

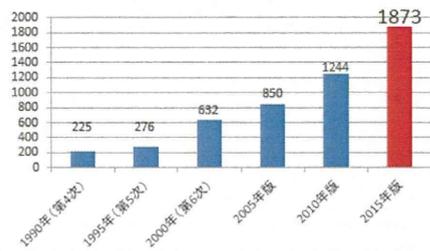
総計1873件

8

スライド9に表示するごとく、1990年次の策定の際に収集された文献数が225件であったのに比べ、2000年次では632件、2010年次で1244件に増加し、本研究の文献レビューの結果1873件の文献が利用された。

この推移は次のスライド9に提示した。

栄養摂取基準策定のため利用された参考文献数の推移



栄養所要量(第四次改定(1990年)、第五次改定(1995年)、第六次改定(2000年))食事摂取基準(2005年版、2010年版、2015年版)における参考文献数の推移  
注意: 章ごとの参考文献数の合計値であるため、重複して数えられた文献も含む。

9

ここに示された18732件の文献選択の後ろにはさらに多くの文献が収集され、レビューに供された。その例を示す。

## 検索例示

高齢者(基幹論文 138件)		使用データベース					
		PubMed		医中誌		JMEDplus	
No.	Research Question	件数	実施日	件数	実施日	件数	実施日
01	微量栄養素摂取不足はサルコペニア、frailtyの危険因子か	393	7/17	41	7/25	3	7/27
02	主要栄養素不足はサルコペニア、frailtyの危険因子か	675	7/25	84	7/25	25	7/29
		1,068		125		28	10

高齢者の項を作成に文献として利用された基幹論文は138件であったが、2つのリサーチクエスチョン(RG)から収集された文献数は併せて1221件に及ぶ。そして、PubMedを用いてキーワード検索をした軌跡を次のスライド11からスライド13までの数枚のスライドに示す。なお、この件についての詳細はのちに記述されている葛谷雅文分担研究者の「高齢者」の項を参照願いたい。

RQ2:主要栄養素摂取不足はサルコペニア、frailtyの危険因子か？

検索日:2013年7月25日(木)

No	Search Strategy	Result
#01	Search "Sarcopenia"[MH] OR sarcopenia*	1,956
#02	Search skeletal muscle mass*	1,263
#03	Search "Body Composition"[MH] OR body composition*	41,099
#04	Search "Muscle Strength"[MH] OR muscle strength*	23,911
#05	Search physical performance*	4,357
#06	Search frail*	12,092
#07	Search "macronutrient deficiencies" OR "macronutrient deficiency"	32
#08	Search #1 AND #7	0
#09	Search #2 AND #7	0
#10	Search #3 AND #7	2
#11	Search #4 AND #7	0
#12	Search #5 AND #7	0
#13	Search #6 AND #7	0
#14	Search #10 Filters: Meta-Analysis; Clinical Trial; Practice Guideline	0

11

RQ2:主要栄養素摂取不足はサルコペニア、frailtyの危険因子か？ (Continued)

#15	Search ("meta analysis") OR ("systematic review")	93,585
#16	Search ("clinical trial") OR ("clinical trials")	753,798
#17	Search (clinical guideline*) OR (practice guideline*)	99,693
#18	Search "Cohort Studies"[MH] OR ("cohort studies") OR ("cohort study")	1,275,620
#19	Search #10 AND (#15 OR #16 OR #17 OR #18)	0
#20	Search Proteins[MH] OR protein OR proteins	5,208,620
#21	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #20	18,968
#22	Search "Amino Acids"[MH] OR amino acid*	1,205,261
#23	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #22	2,752
#24	Search "Fishes"[MH] OR fish OR fishes	186,750
#25	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #24	509
#26	Search "Fruit"[MH] OR fruit*	95,574
#27	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #26	397
#28	Search "Carbohydrates"[MH] OR carbohydrate*	1,249,462
#29	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #28	6,768
#30	Search "Fats"[MH] OR fat OR fats	220,412
#31	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #30	24,418

12

RQ2:主要栄養素摂取不足はサルコペニア、frailtyの危険因子か？ (Continued)

#32	Search "Dietary Fiber"[MH] OR dietary fiber*	14,128
#33	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #32	244
#34	Search "Alcohols"[MH] OR alcohol OR alcohols	747,868
#35	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #34	1,593
#36	Search #21 OR #23 OR #25 OR #27 OR #29 OR #31 OR #33 OR #35	36,652
#37	Search #36 Filters: Publication date from 2000/01/01; English; Japanese; Aged: 65+ years	5,320
#38	Search #37 Filters: Meta-Analysis	20
#39	Search (#37 AND #16) OR #38	40
#40	Search deficiencies OR deficiency	346,235
#41	Search #37 AND #40	288
#42	Search risk factor*	678,084
#43	Search #37 AND #42	1,134
#44	Search #41 OR #43	1,365
#45	Search #44 Filters: Clinical Trial	267
#46	Search #44 Filters: Randomized Controlled Trial	169
#47	Search (randomized controlled trial*) OR (randomised controlled trial*)	450,867
#48	Search ((#44 AND #47) OR #46) NOT #39	180
#49	Search ((#44 AND #16) OR #45) NOT (#39 OR #48)	109
#50	Search #44 AND #18 NOT (#39 OR #48 OR #49)	346

13

また、43件の基幹文献が「日本人の食事摂取基準 2015年版」策定のために用いられた糖尿病の項では、スライド14に示すごとくRQ1からRQ11までのRQに答えるために3407件の文献が収集された。

糖尿病		総件数	英語
No.	Research Question	件数	英語
01	食事全般は糖尿病の発症に関与するか	232	7/24
02	総摂取カロリーは糖尿病の発症に関与するか	261	7/24
03	3大栄養素の割合は糖尿病の発症に関与するか	179	7/24
04	摂取する糖質・炭水化物の量・種類は糖尿病の発症に関与するか	998	7/24
05	摂取する脂質の量・種類は糖尿病の発症に関与するか	268	7/30
06	タンパク・アミノ酸の量と種類は糖尿病の発症に関与するか	1,086	7/30
07	食物繊維は糖尿病の発症に関与するか	87	7/31
08	嗜好品は糖尿病の発症に関与するか	94	8/1
09	ビタミン類は糖尿病の発症に関与するか	23	8/2
10	ミネラルは糖尿病の発症に関与するか	139	8/3
11	フラボノイド、イソフラボン、ポリフェノールは糖尿病の発症に関与するか	40	8/5
評価に用いた基幹論文数 43		3,407	

14

また、脂質異常症（基幹論文25）の中の一つの徴候である「低HDLコレステロール血症」に関する11個のRQに答えるためにスライド15に示すように2676件の文献が収集されレビューされた。

脂質異常症(HDLコレステロール)		総件数	英語
No.	Research Question	件数	英語
01	総摂取エネルギーはHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	382	17
02	炭水化物、蛋白、脂質の摂取はHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	476	63
03	食物繊維はHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	211	5
04	アルコール摂取はHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	371	17
05	Vitamin C, E, B6, B12, 葉酸、イソフラボンはHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	376	5
06	植物ステロールはHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	152	4
07	飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸はHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	64	66
08	トランス脂肪酸はHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	65	2
09	n-3脂肪酸、n-6脂肪酸はHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	242	0
10	グリセミックインデックス、グリセミックロードはHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	86	1
11	コーヒー、紅茶、緑茶はHDL-CやHDLの濃度を上下させるか	63	8
		2,488	188
			15

こうして収集された文献はスライド16に例示するようにエビデンステーブルと必要に応じてまとめられた。

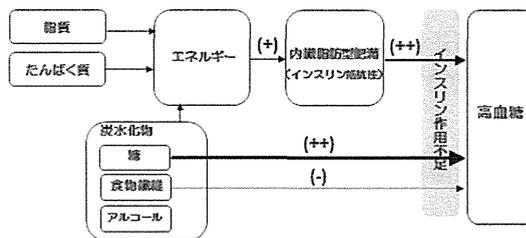
マクロ栄養素 (PLC比) と脂質の変化 (エビデンステーブルの例)

エビデンス	内容	対象	期間	デザイン	介入	結果	結論	基幹文献
1	炭水化物の摂取量	1600 kcal/day	1年	ランダム化比較試験	Zonari (3大栄養素) 炭水化物 33%増、脂質 33%減、蛋白質 33%増、繊維 60%増、Oleic acid 増、Unsaturated fat 増、Saturated fat 減、Trans fat 減、Cholesterol 減、Fiber 増、Omega-3 増、Omega-6 減、Omega-9 増、Omega-10 増、Omega-11 増、Omega-12 増、Omega-13 増、Omega-14 増、Omega-15 増、Omega-16 増、Omega-17 増、Omega-18 増、Omega-19 増、Omega-20 増、Omega-21 増、Omega-22 増、Omega-23 増、Omega-24 増、Omega-25 増、Omega-26 増、Omega-27 増、Omega-28 増、Omega-29 増、Omega-30 増、Omega-31 増、Omega-32 増、Omega-33 増、Omega-34 増、Omega-35 増、Omega-36 増、Omega-37 増、Omega-38 増、Omega-39 増、Omega-40 増、Omega-41 増、Omega-42 増、Omega-43 増、Omega-44 増、Omega-45 増、Omega-46 増、Omega-47 増、Omega-48 増、Omega-49 増、Omega-50 増、Omega-51 増、Omega-52 増、Omega-53 増、Omega-54 増、Omega-55 増、Omega-56 増、Omega-57 増、Omega-58 増、Omega-59 増、Omega-60 増、Omega-61 増、Omega-62 増、Omega-63 増、Omega-64 増、Omega-65 増、Omega-66 増、Omega-67 増、Omega-68 増、Omega-69 増、Omega-70 増、Omega-71 増、Omega-72 増、Omega-73 増、Omega-74 増、Omega-75 増、Omega-76 増、Omega-77 増、Omega-78 増、Omega-79 増、Omega-80 増、Omega-81 増、Omega-82 増、Omega-83 増、Omega-84 増、Omega-85 増、Omega-86 増、Omega-87 増、Omega-88 増、Omega-89 増、Omega-90 増、Omega-91 増、Omega-92 増、Omega-93 増、Omega-94 増、Omega-95 増、Omega-96 増、Omega-97 増、Omega-98 増、Omega-99 増、Omega-100 増、Omega-101 増、Omega-102 増、Omega-103 増、Omega-104 増、Omega-105 増、Omega-106 増、Omega-107 増、Omega-108 増、Omega-109 増、Omega-110 増、Omega-111 増、Omega-112 増、Omega-113 増、Omega-114 増、Omega-115 増、Omega-116 増、Omega-117 増、Omega-118 増、Omega-119 増、Omega-120 増、Omega-121 増、Omega-122 増、Omega-123 増、Omega-124 増、Omega-125 増、Omega-126 増、Omega-127 増、Omega-128 増、Omega-129 増、Omega-130 増、Omega-131 増、Omega-132 増、Omega-133 増、Omega-134 増、Omega-135 増、Omega-136 増、Omega-137 増、Omega-138 増、Omega-139 増、Omega-140 増、Omega-141 増、Omega-142 増、Omega-143 増、Omega-144 増、Omega-145 増、Omega-146 増、Omega-147 増、Omega-148 増、Omega-149 増、Omega-150 増、Omega-151 増、Omega-152 増、Omega-153 増、Omega-154 増、Omega-155 増、Omega-156 増、Omega-157 増、Omega-158 増、Omega-159 増、Omega-160 増、Omega-161 増、Omega-162 増、Omega-163 増、Omega-164 増、Omega-165 増、Omega-166 増、Omega-167 増、Omega-168 増、Omega-169 増、Omega-170 増、Omega-171 増、Omega-172 増、Omega-173 増、Omega-174 増、Omega-175 増、Omega-176 増、Omega-177 増、Omega-178 増、Omega-179 増、Omega-180 増、Omega-181 増、Omega-182 増、Omega-183 増、Omega-184 増、Omega-185 増、Omega-186 増、Omega-187 増、Omega-188 増、Omega-189 増、Omega-190 増、Omega-191 増、Omega-192 増、Omega-193 増、Omega-194 増、Omega-195 増、Omega-196 増、Omega-197 増、Omega-198 増、Omega-199 増、Omega-200 増、Omega-201 増、Omega-202 増、Omega-203 増、Omega-204 増、Omega-205 増、Omega-206 増、Omega-207 増、Omega-208 増、Omega-209 増、Omega-210 増、Omega-211 増、Omega-212 増、Omega-213 増、Omega-214 増、Omega-215 増、Omega-216 増、Omega-217 増、Omega-218 増、Omega-219 増、Omega-220 増、Omega-221 増、Omega-222 増、Omega-223 増、Omega-224 増、Omega-225 増、Omega-226 増、Omega-227 増、Omega-228 増、Omega-229 増、Omega-230 増、Omega-231 増、Omega-232 増、Omega-233 増、Omega-234 増、Omega-235 増、Omega-236 増、Omega-237 増、Omega-238 増、Omega-239 増、Omega-240 増、Omega-241 増、Omega-242 増、Omega-243 増、Omega-244 増、Omega-245 増、Omega-246 増、Omega-247 増、Omega-248 増、Omega-249 増、Omega-250 増、Omega-251 増、Omega-252 増、Omega-253 増、Omega-254 増、Omega-255 増、Omega-256 増、Omega-257 増、Omega-258 増、Omega-259 増、Omega-260 増、Omega-261 増、Omega-262 増、Omega-263 増、Omega-264 増、Omega-265 増、Omega-266 増、Omega-267 増、Omega-268 増、Omega-269 増、Omega-270 増、Omega-271 増、Omega-272 増、Omega-273 増、Omega-274 増、Omega-275 増、Omega-276 増、Omega-277 増、Omega-278 増、Omega-279 増、Omega-280 増、Omega-281 増、Omega-282 増、Omega-283 増、Omega-284 増、Omega-285 増、Omega-286 増、Omega-287 増、Omega-288 増、Omega-289 増、Omega-290 増、Omega-291 増、Omega-292 増、Omega-293 増、Omega-294 増、Omega-295 増、Omega-296 増、Omega-297 増、Omega-298 増、Omega-299 増、Omega-300 増、Omega-301 増、Omega-302 増、Omega-303 増、Omega-304 増、Omega-305 増、Omega-306 増、Omega-307 増、Omega-308 増、Omega-309 増、Omega-310 増、Omega-311 増、Omega-312 増、Omega-313 増、Omega-314 増、Omega-315 増、Omega-316 増、Omega-317 増、Omega-318 増、Omega-319 増、Omega-320 増、Omega-321 増、Omega-322 増、Omega-323 増、Omega-324 増、Omega-325 増、Omega-326 増、Omega-327 増、Omega-328 増、Omega-329 増、Omega-330 増、Omega-331 増、Omega-332 増、Omega-333 増、Omega-334 増、Omega-335 増、Omega-336 増、Omega-337 増、Omega-338 増、Omega-339 増、Omega-340 増、Omega-341 増、Omega-342 増、Omega-343 増、Omega-344 増、Omega-345 増、Omega-346 増、Omega-347 増、Omega-348 増、Omega-349 増、Omega-350 増、Omega-351 増、Omega-352 増、Omega-353 増、Omega-354 増、Omega-355 増、Omega-356 増、Omega-357 増、Omega-358 増、Omega-359 増、Omega-360 増、Omega-361 増、Omega-362 増、Omega-363 増、Omega-364 増、Omega-365 増、Omega-366 増、Omega-367 増、Omega-368 増、Omega-369 増、Omega-370 増、Omega-371 増、Omega-372 増、Omega-373 増、Omega-374 増、Omega-375 増、Omega-376 増、Omega-377 増、Omega-378 増、Omega-379 増、Omega-380 増、Omega-381 増、Omega-382 増、Omega-383 増、Omega-384 増、Omega-385 増、Omega-386 増、Omega-387 増、Omega-388 増、Omega-389 増、Omega-390 増、Omega-391 増、Omega-392 増、Omega-393 増、Omega-394 増、Omega-395 増、Omega-396 増、Omega-397 増、Omega-398 増、Omega-399 増、Omega-400 増、Omega-401 増、Omega-402 増、Omega-403 増、Omega-404 増、Omega-405 増、Omega-406 増、Omega-407 増、Omega-408 増、Omega-409 増、Omega-410 増、Omega-411 増、Omega-412 増、Omega-413 増、Omega-414 増、Omega-415 増、Omega-416 増、Omega-417 増、Omega-418 増、Omega-419 増、Omega-420 増、Omega-421 増、Omega-422 増、Omega-423 増、Omega-424 増、Omega-425 増、Omega-426 増、Omega-427 増、Omega-428 増、Omega-429 増、Omega-430 増、Omega-431 増、Omega-432 増、Omega-433 増、Omega-434 増、Omega-435 増、Omega-436 増、Omega-437 増、Omega-438 増、Omega-439 増、Omega-440 増、Omega-441 増、Omega-442 増、Omega-443 増、Omega-444 増、Omega-445 増、Omega-446 増、Omega-447 増、Omega-448 増、Omega-449 増、Omega-450 増、Omega-451 増、Omega-452 増、Omega-453 増、Omega-454 増、Omega-455 増、Omega-456 増、Omega-457 増、Omega-458 増、Omega-459 増、Omega-460 増、Omega-461 増、Omega-462 増、Omega-463 増、Omega-464 増、Omega-465 増、Omega-466 増、Omega-467 増、Omega-468 増、Omega-469 増、Omega-470 増、Omega-471 増、Omega-472 増、Omega-473 増、Omega-474 増、Omega-475 増、Omega-476 増、Omega-477 増、Omega-478 増、Omega-479 増、Omega-480 増、Omega-481 増、Omega-482 増、Omega-483 増、Omega-484 増、Omega-485 増、Omega-486 増、Omega-487 増、Omega-488 増、Omega-489 増、Omega-490 増、Omega-491 増、Omega-492 増、Omega-493 増、Omega-494 増、Omega-495 増、Omega-496 増、Omega-497 増、Omega-498 増、Omega-499 増、Omega-500 増、Omega-501 増、Omega-502 増、Omega-503 増、Omega-504 増、Omega-505 増、Omega-506 増、Omega-507 増、Omega-508 増、Omega-509 増、Omega-510 増、Omega-511 増、Omega-512 増、Omega-513 増、Omega-514 増、Omega-515 増、Omega-516 増、Omega-517 増、Omega-518 増、Omega-519 増、Omega-520 増、Omega-521 増、Omega-522 増、Omega-523 増、Omega-524 増、Omega-525 増、Omega-526 増、Omega-527 増、Omega-528 増、Omega-529 増、Omega-530 増、Omega-531 増、Omega-532 増、Omega-533 増、Omega-534 増、Omega-535 増、Omega-536 増、Omega-537 増、Omega-538 増、Omega-539 増、Omega-540 増、Omega-541 増、Omega-542 増、Omega-543 増、Omega-544 増、Omega-545 増、Omega-546 増、Omega-547 増、Omega-548 増、Omega-549 増、Omega-550 増、Omega-551 増、Omega-552 増、Omega-553 増、Omega-554 増、Omega-555 増、Omega-556 増、Omega-557 増、Omega-558 増、Omega-559 増、Omega-560 増、Omega-561 増、Omega-562 増、Omega-563 増、Omega-564 増、Omega-565 増、Omega-566 増、Omega-567 増、Omega-568 増、Omega-569 増、Omega-570 増、Omega-571 増、Omega-572 増、Omega-573 増、Omega-574 増、Omega-575 増、Omega-576 増、Omega-577 増、Omega-578 増、Omega-579 増、Omega-580 増、Omega-581 増、Omega-582 増、Omega-583 増、Omega-584 増、Omega-585 増、Omega-586 増、Omega-587 増、Omega-588 増、Omega-589 増、Omega-590 増、Omega-591 増、Omega-592 増、Omega-593 増、Omega-594 増、Omega-595 増、Omega-596 増、Omega-597 増、Omega-598 増、Omega-599 増、Omega-600 増、Omega-601 増、Omega-602 増、Omega-603 増、Omega-604 増、Omega-605 増、Omega-606 増、Omega-607 増、Omega-608 増、Omega-609 増、Omega-610 増、Omega-611 増、Omega-612 増、Omega-613 増、Omega-614 増、Omega-615 増、Omega-616 増、Omega-617 増、Omega-618 増、Omega-619 増、Omega-620 増、Omega-621 増、Omega-622 増、Omega-623 増、Omega-624 増、Omega-625 増、Omega-626 増、Omega-627 増、Omega-628 増、Omega-629 増、Omega-630 増、Omega-631 増、Omega-632 増、Omega-633 増、Omega-634 増、Omega-635 増、Omega-636 増、Omega-637 増、Omega-638 増、Omega-639 増、Omega-640 増、Omega-641 増、Omega-642 増、Omega-643 増、Omega-644 増、Omega-645 増、Omega-646 増、Omega-647 増、Omega-648 増、Omega-649 増、Omega-650 増、Omega-651 増、Omega-652 増、Omega-653 増、Omega-654 増、Omega-655 増、Omega-656 増、Omega-657 増、Omega-658 増、Omega-659 増、Omega-660 増、Omega-661 増、Omega-662 増、Omega-663 増、Omega-664 増、Omega-665 増、Omega-666 増、Omega-667 増、Omega-668 増、Omega-669 増、Omega-670 増、Omega-671 増、Omega-672 増、Omega-673 増、Omega-674 増、Omega-675 増、Omega-676 増、Omega-677 増、Omega-678 増、Omega-679 増、Omega-680 増、Omega-681 増、Omega-682 増、Omega-683 増、Omega-684 増、Omega-685 増、Omega-686 増、Omega-687 増、Omega-688 増、Omega-689 増、Omega-690 増、Omega-691 増、Omega-692 増、Omega-693 増、Omega-694 増、Omega-695 増、Omega-696 増、Omega-697 増、Omega-698 増、Omega-699 増、Omega-700 増、Omega-701 増、Omega-702 増、Omega-703 増、Omega-704 増、Omega-705 増、Omega-706 増、Omega-707 増、Omega-708 増、Omega-709 増、Omega-710 増、Omega-711 増、Omega-712 増、Omega-713 増、Omega-714 増、Omega-715 増、Omega-716 増、Omega-717 増、Omega-718 増、Omega-719 増、Omega-720 増、Omega-721 増、Omega-722 増、Omega-723 増、Omega-724 増、Omega-725 増、Omega-726 増、Omega-727 増、Omega-728 増、Omega-729 増、Omega-730 増、Omega-731 増、Omega-732 増、Omega-733 増、Omega-734 増、Omega-735 増、Omega-736 増、Omega-737 増、Omega-738 増、Omega-739 増、Omega-740 増、Omega-741 増、Omega-742 増、Omega-743 増、Omega-744 増、Omega-745 増、Omega-746 増、Omega-747 増、Omega-748 増、Omega-749 増、Omega-750 増、Omega-751 増、Omega-752 増、Omega-753 増、Omega-754 増、Omega-755 増、Omega-756 増、Omega-757 増、Omega-758 増、Omega-759 増、Omega-760 増、Omega-761 増、Omega-762 増、Omega-763 増、Omega-764 増、Omega-765 増、Omega-766 増、Omega-767 増、Omega-768 増、Omega-769 増、Omega-770 増、Omega-771 増、Omega-772 増、Omega-773 増、Omega-774 増、Omega-775 増、Omega-776 増、Omega-777 増、Omega-778 増、Omega-779 増、Omega-780 増、Omega-781 増、Omega-782 増、Omega-783 増、Omega-784 増、Omega-785 増、Omega-786 増、Omega-787 増、Omega-788 増、Omega-789 増、Omega-790 増、Omega-791 増、Omega-792 増、Omega-793 増、Omega-794 増、Omega-795 増、Omega-796 増、Omega-797 増、Omega-798 増、Omega-799 増、Omega-800 増、Omega-801 増、Omega-802 増、Omega-803 増、Omega-804 増、Omega-805 増、Omega-806 増、Omega-807 増、Omega-808 増、Omega-809 増、Omega-810 増、Omega-811 増、Omega-812 増、Omega-813 増、Omega-814 増、Omega-815 増、Omega-816 増、Omega-817 増、Omega-818 増、Omega-819 増、Omega-820 増、Omega-821 増、Omega-822 増、Omega-823 増、Omega-824 増、Omega-825 増、Omega-826 増、Omega-827 増、Omega-828 増、Omega-829 増、Omega-830 増、Omega-831 増、Omega-832 増、Omega-833 増、Omega-834 増、Omega-835 増、Omega-836 増、Omega-837 増、Omega-838 増、Omega-839 増、Omega-840 増、Omega-841 増、Omega-842 増、Omega-843 増、Omega-844 増、Omega-845 増、Omega-846 増、Omega-847 増、Omega-848 増、Omega-849 増、Omega-850 増、Omega-851 増、Omega-852 増、Omega-853 増、Omega-854 増、Omega-855 増、Omega-856 増、Omega-857 増、Omega-858 増、Omega-859 増、Omega-860 増、Omega-861 増、Omega-862 増、Omega-863 増、Omega-864 増、Omega-865 増、Omega-866 増、Omega-867 増、Omega-868 増、Omega-869 増、Omega-870 増、Omega-871 増、Omega-872 増、Omega-873 増、Omega-874 増、Omega-875 増、Omega-876 増、Omega-877 増、Omega-878 増、Omega-879 増、Omega-880 増、Omega-881 増、Omega-882 増、Omega-883 増、Omega-884 増、Omega-885 増、Omega-886 増、Omega-887 増、Omega-888 増、Omega-889 増、Omega-890 増、Omega-891 増、Omega-892 増、Omega-893 増、Omega-894 増、Omega-895 増、Omega-896 増、Omega-897 増、Omega-898 増、Omega-899 増、Omega-900 増、Omega-901 増、Omega-902 増、Omega-903 増、Omega-904 増、Omega-905 増、Omega-906 増、Omega-907 増、Omega-908 増、Omega-909 増、Omega-910 増、Omega-911 増、Omega-912 増、Omega-913 増、Omega-914 増、Omega-915 増、Omega-916 増、Omega-917 増、Omega-918 増、Omega-919 増、Omega-920 増、Omega-921 増、Omega-922 増、Omega-923 増、Omega-924 増、Omega-925 増、Omega-926 増、Omega-927 増、Omega-928 増、Omega-929 増、Omega-930 増、Omega-931 増、Omega-932 増、Omega-933 増、Omega-934 増、Omega-935 増、Omega-936 増、Omega-937 増、Omega-938 増、Omega-939 増、Omega-940 増、Omega-941 増、Omega-942 増、Omega-943 増、Omega-944 増、Omega-945 増、Omega-946 増、Omega-947 増、Omega-948 増、Omega-949 増、Omega-950 増、Omega-951 増、Omega-952 増、Omega-953 増、Omega-954 増、Omega-955 増、Omega-956 増、Omega-957 増、Omega-958 増、Omega-959 増、Omega-960 増、Omega-961 増、Omega-962 増、Omega-963 増、Omega-964 増、Omega-965 増、Omega-966 増、Omega-967 増、Omega-968 増、Omega-969 増、Omega-970 増、Omega-971 増、Omega-972 増、Omega-973 増、Omega-974 増、Omega-975 増、Omega-976 増、Omega-977 増、Omega-978 増、Omega-979 増、Omega-980 増、Omega-981 増、Omega-982 増、Omega-983 増、Omega-984 増、Omega-985 増、Omega-986 増、Omega-987 増、Omega-988 増、Omega-989 増、Omega-990 増、Omega-991 増、Omega-992 増、Omega-993 増、Omega-994 増、Omega-995 増、Omega-996 増、Omega-997 増、Omega			

文献がレビューされ、結果として摂取不足の回避のため用いる「推定平均必要量、推奨量、目安量」過剰摂取による健康被害の回避のため用いる「耐容上限量」生活習慣病の予防のため用いる「目標量」などの基準値設定のためのより詳細な根拠立てが可能となった。こうした事柄に加え、設定に至らない項目の明確化がなされ、こうした項目においても因果関係設定が可能となり、摂取エネルギー、栄養素と生活習慣病発症予防、重症化予防の方策を指導するに有用な知的資源の蓄積ができた。また、今後の「日本人の食事摂取基準」策定に有用であるだけでなく、次に掲げる「概念図」策定に有用であった。

栄養素摂取と高血糖との関連（特に重要なもの）

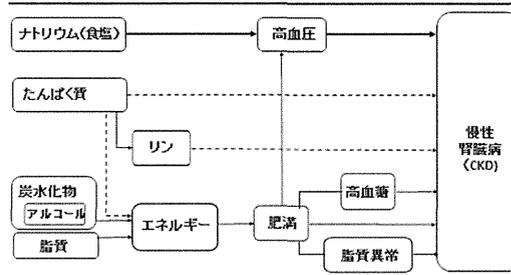
発症予防と重症化予防の対象となるのは2型糖尿病



肥満を介する経路と介さない経路があることに注意したい  
この図はあくまでも概要を理解するための概念図として用いるに留めるべきである 19

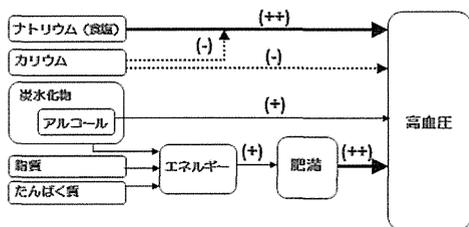
栄養素摂取と慢性腎臓病(CKD)の重症化との関連(重要なもの)

※矢印は、全て正しい関連



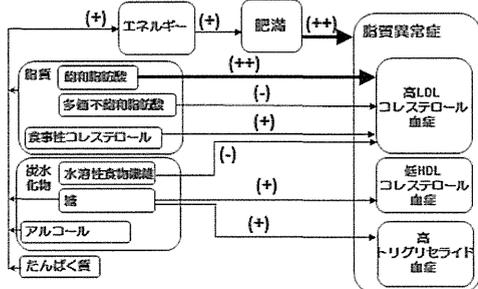
高血圧・脂質異常症・糖尿病に比べると栄養素摂取量との関連を検討した研究は少なく、結果も一致していないものが多い。また、重症度によって栄養素摂取量との関連が異なる場合もある  
この図はあくまでも栄養素摂取と慢性腎臓病(CKD)の重症化との関連の概念を理解するための概念図として用いるに留めるべきである 20

栄養素摂取と高血圧との関連（特に重要なもの）



肥満を介する経路と介さない経路があることに注意したい  
この図はあくまでも概要を理解するための概念図として用いるに留めるべきである 17

栄養素摂取と脂質異常症との関連（特に重要なもの）



肥満を介する経路と介さない経路があることに注意したい  
この図はあくまでも概要を理解するための概念図として用いるに留めるべきである 18

## Review

## Japanese Dietary Lifestyle and Cardiovascular Disease

Norio Tada<sup>1</sup>, Chizuko Maruyama<sup>2</sup>, Shinji Koba<sup>3</sup>, Hiroaki Tanaka<sup>4</sup>, Sadatoshi Birou<sup>5</sup>,  
Tamio Teramoto<sup>6</sup> and Jun Sasaki<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Division of Metabolism and Nutrition, Department of Internal Medicine, The Jikei University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Food and Nutrition, Japan Women's University, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, Showa University, Tokyo, Japan

<sup>4</sup>Laboratory of Exercise Physiology, Faculty of Sports and Health Science, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Tsukasa Health Care Hospital, Kagoshima, Japan

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>7</sup>Graduate School of Pharmaceutical Medicine, International University of Health and Welfare, Fukuoka, Japan

To demonstrate the reasons for low morbidity and mortality from coronary artery disease (CAD) and reconfirm the effectiveness of the Japanese dietary lifestyle for preventing CAD, we herein review the CAD risk transition, and post-war changes in Japanese food and nutrient intake.

Large-scale cohort studies in Japan were selectively reviewed. Low serum total cholesterol contributed to preventing CAD, and decreased blood pressure was the major factor favoring stroke reduction. Japanese consumed more plant and marine origin foods, but fewer animal foods with saturated fatty acids (SFA) during the 1960-70s than in recent decades. Adequate control of total energy with restriction of saturated fatty acids from animal foods, increased intake of n-3 polyunsaturated fatty acids, including fish, soybean products, fruits and vegetables together with low salt intake are responsible for promoting CAD and stroke prevention.

A diet with adequate total calories and increased intake of fish and plant foods, but decreased intake of refined carbohydrates and animal fat, a so-called Japan diet, appears to be quite effective for prevention of CAD risk factors and is recommended as dietary therapy for preventing CAD.

*J Atheroscler Thromb, 2011; 18:723-734.*

**Key words;** Nutrients, Food intake, Atherosclerosis, Coronary artery disease, Stroke

### Introduction

The average life span of Japanese increased from 1947 to 2009, from 50.1 to 79.6 years in men and from 54.0 to 86.4 years in women. Currently, Japanese women have the longest and men have the second longest life span in the world with consistently low morbidity and mortality from coronary artery disease (CAD) and declines in those associated with stroke;

however, there is the so-called Japanese paradox, i.e. Japanese people have lower CAD incidence and mortality from CAD than other industrialized countries despite high smoking rates<sup>1</sup>). Ueshima concluded that the low CAD mortality rate is attributable to a lower serum total cholesterol level in middle-aged and elderly people, as compared with Western countries, as well as the tendency for declines in blood pressure and smoking rates<sup>2</sup>). On the other hand, Japanese foods are widely regarded as healthy, i.e. CAD preventive, based on research conducted in many geographic areas, such as the Seven Countries Study<sup>3-8</sup>) and the Ni-Hon-San Study<sup>9-11</sup>).

Herein, we discuss CAD and stroke risk transitions in Japan and changes in Japanese food and nutrient intake, in order to reconfirm the efficacy of the Japan diet in preventing CAD and other cardiovascu-

Address for correspondence: Norio Tada, Division of Metabolism and Nutrition, Department of Internal Medicine, Kashiwa Hospital, The Jikei University Graduate School of Medicine, Kashiwashita 163-1, Kashiwa, 277-8567, Chiba Japan

E-mail: n-tada27@jikei.ac.jp

Received: December 20, 2010

Accepted for publication: March 11, 2011

lar diseases. We also describe how foods that may be useful for preventing CAD are traditionally prepared and served in Japan.

### Changes in CAD, stroke and associated risk factors in Japan

In Japan, the age-adjusted all stroke mortality rate increased after World War II until 1965 and then showed a significant decline until 1990, whereas age-adjusted CAD mortality increased until 1970, but was still the lowest in industrialized countries, and then continuously decreased thereafter<sup>2)</sup>. Comparing the incidences of stroke and acute myocardial infarction (AMI) in several Japanese populations with those of the MONICA Project confirmed stroke risk to not be markedly higher and that of AMI to be much lower than in Western countries<sup>2, 12)</sup>.

The Seven Countries Study, which carried out a baseline study between 1958 to 1964, involving an agricultural district and a fishing village in southern parts of Japan, indicated that the average total cholesterol level in Japanese was low at approximately 160 mg/dL, and the CAD mortality rate was the lowest among participating countries despite a high smoking rate in Japan<sup>4, 6)</sup>. Furthermore, the Ni-Hon-San Study on Japanese men living in Japanese cities, Hiroshima and Nagasaki, and Japanese immigrants living in Honolulu, Hawaii, and the San Francisco Bay Area, revealed the total cholesterol level and incidence of CAD to be higher in the subjects living in San Francisco and Hawaii than those living in Hiroshima and Nagasaki<sup>10, 11)</sup>. This study showed that Japanese are not naturally more resistant to atherosclerotic disorders. According to epidemiologic cohort studies in Japan, such as the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA 80)<sup>13)</sup>, the Hiroshima/Nagasaki study<sup>14)</sup> and the Hisayama study<sup>15)</sup>, there are no differences in relative CAD risk factors, i.e. hypertension, hypercholesterolemia, smoking and diabetes mellitus, between Japan and other industrialized countries<sup>12)</sup>. The lower total cholesterol level in Japanese in comparison with their Western counterparts might be a one of the major factors associated with CAD prevention. Furthermore, hereditary predisposition did not protect Japanese against the onset of CAD while lifestyle-related factors that contributed to maintaining low total cholesterol levels were found to be important for prevention, as shown in the Ni-Hon-San Study<sup>10, 11)</sup>. As regards stroke, these studies identified hypertension and smoking as major factors<sup>16-20)</sup>. Meanwhile, blood pres-

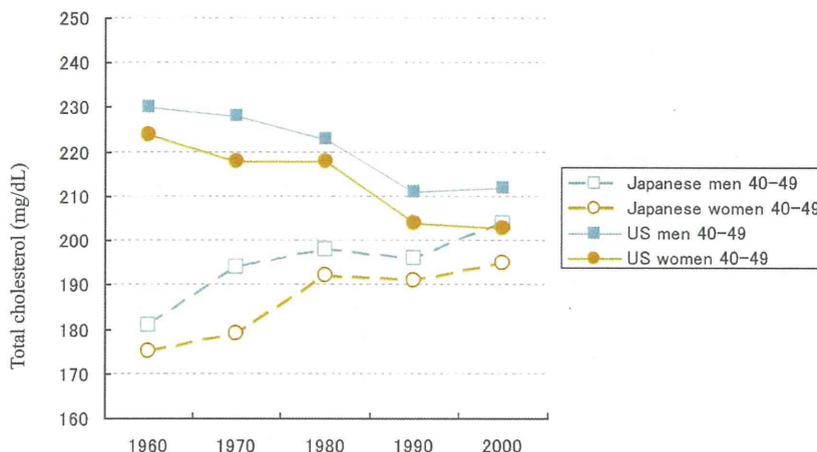
sure and smoking prevalence in elderly people have clearly decreased<sup>2)</sup>. This was credited with decreasing stroke mortality<sup>2)</sup> in the last two decades of the 20th century.

With respect to changes in risk factors for cardiovascular diseases, the Hisayama Study, which investigated cohorts from 1961, 1974 and 1988, revealed another recent risk profile in the Japanese population. Despite gradual significant decreases in the prevalence of hypertension and smoking, rates of obesity, hypercholesterolemia, and impaired glucose tolerance apparently rose in both genders<sup>15, 21-23)</sup>. Based on the results of a meta-analysis of 16 Japanese cohorts followed from 1985 to 2005, excess weight was also associated with increased risks of cerebral infarction and myocardial infarction (MI)<sup>24)</sup>. The National Health and Nutrition Survey in Japan (NHNSJ), initiated in 1946, indicated ongoing increases in obesity and diabetes mellitus. Obesity in men and subjects at considerable risk for diabetes mellitus increased from 24.3 % to 31.2% and from 13.7 to 22.1 million people, respectively, from 1997 to 2007<sup>25)</sup>. As regards serum cholesterol in particular, NIPPON DATA80 indicated a positive correlation between the risk of CAD and the total cholesterol concentration<sup>20)</sup>. Total cholesterol in Japanese showed a gradual increase, reaching a level similar to that of the American population (**Fig. 1**)<sup>26-28)</sup>. Conversely, in the United States, the total cholesterol level has gradually decreased in both genders with the establishment of national strategies for prevention of CAD<sup>29-31)</sup>; however, the incidence of CAD in Japanese remained lower, i.e. approximately 1/5 to 1/3 of that in Americans in each plasma total cholesterol level<sup>32-34)</sup>. Considering the unique status of atherosclerotic disease in Japanese, not only physical and biochemical parameters, but also lifestyle factors, including diet, can be merits to emphasize.

### Dietary changes in Japan

After World War II, the Japanese lifestyle, especially dietary features, changed markedly with westernization and diversification, as reflected by changes in the amounts and types of foods consumed per capita annually, as recorded in "Food Balance Sheets" issued by the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (**Fig. 2**)<sup>35)</sup>. From 1960 to 2005, the amounts of animal products and total fats and oils increased markedly by approximately 4- and 3-fold, respectively, while rice consumption decreased by half.

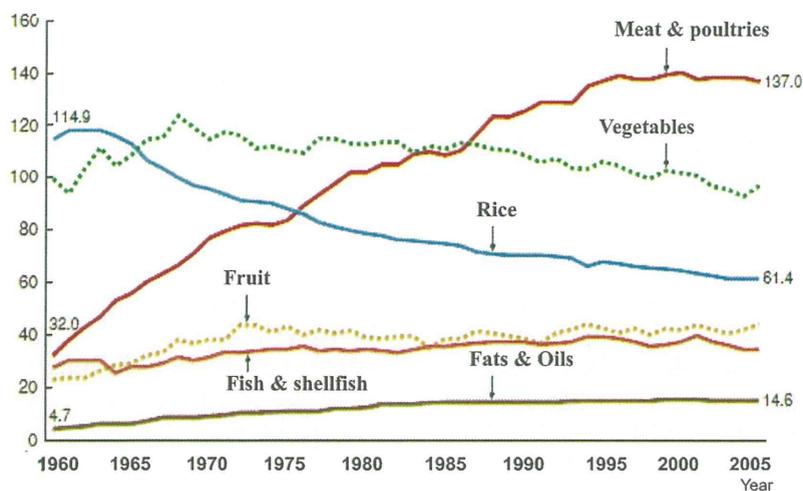
The food group-based intake per capita obtained by NHNSJ showed a marked increase in the intake of meat and poultry, milk and other dairy products, but



**Fig. 1.** Comparison of changes in serum total cholesterol level between Japanese and American adults in their 40s

The cholesterol level in Japanese showed a gradual increase and reached a similar level to that of the United States (Ref. 26-28).

kg per capita/year

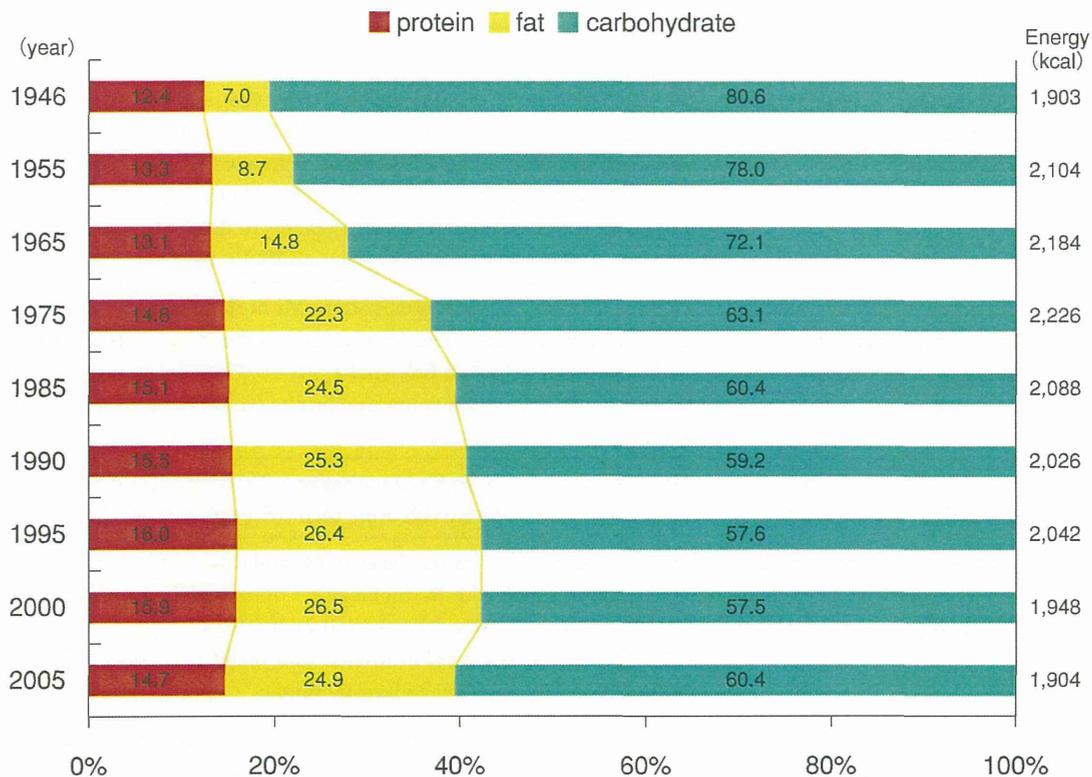


**Fig. 2.** Changes in food supply per capita in Japan

The annual food consumption per capita was regarded as the annual food supply per year. The supply of animal foods, excluding whale meat, has markedly increased since 1960. The total fat and oil intake has also risen approximately 3-fold. On the other hand, rice supply has markedly decreased, and vegetable intake has serially reduced. Data were obtained from the “Food balance sheet” reported by the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (Ref. 35).

decrease in the intake of rice, as mentioned earlier. The mean intake of fish and beans slightly increased and mean vegetable intake seemed to be constant<sup>36</sup>; however, a clear difference with higher intake of vegetables, fruit, seafood and bean products in the elderly versus lower intake in the younger generation has become apparent in recent years<sup>37</sup>.

Based on the results of the NHNSJ, the percentage of energy derived from fat has gradually but clearly increased from 7.0% in 1946 to 26.6% in 2000, despite almost the same average total energy intake during this 54-year period (Fig. 3). This suggests that qualitative changes involved in an increase in the percentage of energy derived from fat are attributable to



**Fig. 3.** Changes in energy intake in Japan

The energy percentage derived from fat has gradually increased since 1946, although there have been no marked changes in the average total energy intake among Japanese. The data were obtained from the results of the National Nutrition and Health Survey by The Ministry of Health, Labour and Welfare (Ref. 38).

increased intake of fat contained in animal products and artificially produced from plant oil by hydrogenation. The mean salt intake in Japanese in 1976 was 13.7 g/day, gradually decreasing to 11.7 g/day by 1987. It then increased with a rise in the frequency of restaurant dining and the widespread consumption of fast foods, but had apparently decreased to 10.6 g/day in 2006<sup>38)</sup>.

These data collectively indicate that the Japanese younger generation decreased the intake of plant and marine origin foods, while increasing that of animal (other than seafood) products. Such changes have resulted in decreased n-3 polyunsaturated fatty acids, dietary fiber and salt intake, but increased saturated fatty acid intake.

### Reports on nutrient and diet in relation to CAD and stroke risk and mortality reduction in Japan

The findings of Japanese cohort studies, having

the advantage of being able to evaluate long-term effects of exposure, on nutrient and food intake show significant multivariate hazard ratios for the incidence and mortality of CAD and stroke, summarized in **Table 1**. Among these major studies, the Japan Public Health Center-based (JPHC) and Japan Collaborative Cohort (JACC), NIPPON DATA80 studies were conducted to obtain nationwide population-based samples.

#### CAD and diet

As for CAD incidence and mortality, negative associations were confirmed with the intake of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids, soybean and soybean products and isoflavones, fruit, potassium, folate, vitamin B6 and alcohol. This food and nutrient intake has contributed to the lower mortality from CAD in the Japanese population.

#### Fish and n-3 PUFA

In the JPHC study, the incidence of total CAD

**Table 1.** Effects of food and nutrient intake on coronary artery disease and stroke in Japan

Author (reference)	Population	Multivariate hazard ratios (95% CI)
Iso H <i>et al.</i> (39)	27,063 men and 27,435 women aged 40-59 followed from 1990 to 2001 (JPHC)	RR=0.43 (0.23-0.81) for nonfatal coronary events and 0.63 (0.38-1.04) for incidence of total CAD, and 0.44 (0.24-0.81) for definite MI in the highest (8 times/week or median intake 180 g/day) vs lowest (once/week or median intake=23 g/day) <b>fish intake</b> groups. RR=0.35 (0.18-0.66) for incidence of definite MI and 0.33 (0.17-0.63) for nonfatal coronary events in those with the highest (median 2.1 g/day) vs the lowest (median 0.3 g/day) <b>n3 PUFA intake</b> .
Yamagishi K <i>et al.</i> (40)	22,881 men and 35,091 women aged 40-79 followed from 1988-90 to 2003 (JACC)	RR=0.77(0.53-1.10) for mortality from MI in those with the highest (median (male) 86 g/day, median (female) 85 g/day) vs the lowest (median (male) 20 g/day, median (female) 21 g/day) <b>fish intake</b> . RR=0.75 (0.47-1.19) for mortality from MI in those in the highest vs lowest quintiles (volume are not shown) of <b>n-3 PUFA intake</b> .
Nakamura Y <i>et al.</i> (41)	3,945 men and 4,935 women followed from 1980 to 1998	RR=0.91 (0.35-2.35) for CAD mortality, 1.26 (0.70-1.27) for stroke mortality in those who ate <b>fish</b> more than twice daily vs 1 to 2 times weekly
Kokubo Y <i>et al.</i> (47)	40,462 men and women aged 40-59 followed from 1990-92 to 2002 (JPHC)	RR=0.55 (0.26-1.09) for incidence of MI and 0.64 (0.43-0.95) for cerebral infarction in women with the highest (>5 times /week) vs the lowest (0-2 times /week) <b>soy consumption</b> . RR=0.35 (0.21-0.59) for incidence of cerebral infarction and 0.37 (0.14-0.98) for MI in women with the highest (mean 45.2 mg/day) vs the lowest (mean 10.6 mg/day) <b>isoflavone intake</b>
Sasazuki S <i>et al.</i> (48)	632 nonfatal AMI aged 40-79 versus (vs) 1,214 age, sex, and residence matched controls from 1996-1998	RR=0.5 (0.3-0.9) for incidence of nonfatal AMI in women with high (>4 times/week) vs low (<2 times / week) <b>tofu consumption</b> .
Nagura J <i>et al.</i> (49)	25,206 men and 34,279 women aged 40-79 followed from 1988-90 to 2003 (JACC)	RR=0.79 (0.58-1.08, <i>p</i> for trend 0.061) from CAD, 0.65 (0.53-0.80) for mortality from total stroke and 0.59 (0.42-0.82) from hemorrhagic stroke in those with the highest (5.9 servings/week) vs the lowest (0.9 servings/week) <b>fruit intake</b> .
Umesawa M <i>et al.</i> (50)	23,119 men and 35,611 women aged 40-79 from 1988-90 to 2003 (JACC)	RR=0.65 (0.39-1.06) for mortality from CAD in those with the highest (median 68 mmol/day) vs the lowest (median 35 mmol/day) <b>potassium intake</b> . RR=1.55 (1.21-2.00) for mortality from total stroke and 2.04 (1.41-2.94) for ischemic stroke in those with the highest (median 135 mmol/day) vs the lowest (median 50 mmol/day) <b>sodium intake</b> .
Ishihara J <i>et al.</i> (51)	19,343 men and 21,460 women (37,477 non-multivitamin supplement users) aged 40-59 followed from 1990 to 2001 (JPHC)	RR=0.63 (0.38-1.04) for incidence of definite MI in non-multivitamin supplement users who had the highest (mean 436 µg/day) vs the lowest (mean 290 µg/day) <b>folate intake</b> . RR=0.52 (0.29-0.91) for incidence of definite MI in non-multivitamin supplement users who had the highest (mean 1.60 mg/day) vs lowest (mean 1.30 mg/day) <b>vitamin B6 intake</b> . RR=0.53 (0.29-0.95) for incidence of definite MI in non-multivitamin supplement users who had the highest (mean 11.1 µg/day) vs lowest (mean 6.5 µg/day) <b>vitamin B12 intake</b> .
Cui R <i>et al.</i> (52)	23,119 men and 35,611 women aged 40-79 followed from 1988-1990 to 2003 (JACC)	RR=0.57 (0.34-0.96) for mortality from CAD in those who had the highest (mean 619 µg/day) vs lowest (mean 225 µg/day) <b>folate intake</b> , and RR=0.47 (0.21-1.04) for mortality from CAD in those who had the highest (mean 1.5 mg/day) vs lowest (mean 0.7 mg/day) <b>vitamin B6 intake</b> in women.

Sauvagat C <i>et al.</i> in Hiroshima/Nagasaki study (60)	14,966 men and 23,471 women aged 34-97 followed from 1980-81 to 1998	RR=0.77 (0.62-0.95) and 0.81 (0.68-0.96) for mortality from total stroke and 0.68 (0.50-0.94) and 0.70 (0.55-0.90) for cerebral infarction in those with the highest (daily) vs lowest (0-1/week) <b>green-yellow vegetable intake</b> in men and women. RR=0.65 (0.53-0.80) and 0.75 (0.64-0.88) for mortality from total stroke and 0.63 (0.41-0.97) and 0.68 (0.49-0.94) for hemorrhage, RR=0.63 (0.47-0.83) and 0.77 (0.61-0.96) for cerebral infarction in those with the highest (daily) vs the lowest (0-1/week) <b>fruit intake</b> in men and women.
Umesawa M <i>et al.</i> (64)	46,465 men and 64,327 women aged 40-79 followed from 1988-90 to 2003 (JACC)	RR=0.53 (0.34-0.81) for mortality from total stroke, 0.46 (0.23-0.91) for hemorrhagic stroke and 0.53 (0.29-0.99) for ischemic stroke in men with the highest (median 150 mg/day) vs the lowest (median 0 mg/day) <b>dairy calcium intake</b> ; corresponding relative risks for women were 0.57 (0.38-0.86), 0.51 (0.28-0.94) and 0.50 (0.27-0.95) in those with the highest (median 173 mg/d) vs the lowest (median 0 mg/d) <b>dairy calcium intake</b> .
Umesawa M <i>et al.</i> (63)	19,947 men and 21,579 women aged 40-59 followed from 1990-95 to 2003 (JPHC)	RR=0.69 (0.56-0.85) for incidence of total stroke and RR=0.69 (0.52-0.93) for incidence of ischemic stroke in those with the highest (median 116 mg/d) vs the lowest (median 0 mg/day) <b>dairy calcium intake</b> .
Iso H <i>et al.</i> (65)	2,269 men and 2,506 women aged 40-69 followed from 1973 to 1997	RR=0.30 (0.12-0.71) for incidence of intra-parenchymal hemorrhage in the highest (17 g/day) vs lowest (5 g/day) of <b>SFA intake</b> quartiles.
Iso H <i>et al.</i> (68)	19,544 men aged 40-59 followed from 1990 to 2001 (JPHC)	RR=1.43 (1.05-1.96) for incidence of total stroke, 1.37 (0.98-1.92) for definite total stroke, 2.15 (1.22-3.79) for hemorrhagic stroke, and 2.07 (1.12-3.83) for intra-parenchymal hemorrhage in those with the highest (>450 g/week) vs occasional <b>ethanol intake</b> . RR=0.98 (0.71-1.36) for incidence of total stroke, 1.73 (0.98-3.07) for hemorrhagic stroke, 0.59 (0.37-0.93) for ischemic stroke, and 0.43 (0.22-0.87) for lacunar infarction in those consuming 1-149 g/week ethanol vs occasional drinkers
Nakamura Y <i>et al.</i> (57)	23,062 men aged 40-69 followed from 1993 to 2001 (JPHC)	RR=0.46, 0.53, 0.28 and 0.70 ( <i>P</i> for trend=0.005) for incidence of AMI in those with 1-149, 150-299, 300-449 and >450 g/week of <b>ethanol</b> vs non- drinkers in non-flusher. Same trend ( <i>P</i> =0001) was observed in flusher.

CI: confidence interval, JPHC: Japan Public Health Center-based study, JACC: Japan Collaborative Cohort study, NIPPON DATA: National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged, CAD: coronary artery disease, MI: myocardial infarction, AMI: acute MI, SFA: saturated fatty acid, PUFA: polyunsaturated fatty acid Dietary surveys were performed employing food frequency questionnaires except in the study reported by Iso (reference 33) which employed the 24-hour recall method.

was 37% lower in persons who consumed an average of 180 g/day (or 8 times/week) of fish (2.4 g/day of n-3 polyunsaturated fatty acids) than in those ingesting 23 g/day or once/week (0.3 g/day). This significantly reduced risk, confined to nonfatal coronary events, not fatal coronary events, was attributed to Japanese consuming higher amounts of fish than the populations of Western countries<sup>39</sup>. In the JACC study including elderly people, the median 85 g/day intake of fish was equivalent to 2.2 g/day of n-3 polyunsaturated fatty acids intake and was associated with an 18% to 19% lower risk of MI mortality as compared to 20 g/day intake of fish; however, these findings were not statistically significant<sup>40</sup>. The NIPPON DATA 80 also did not observed significant differences in CAD between subjects who ate fish twice daily ver-

sus who ate it 1-2 times weekly, as the Japanese consumed fish more than the threshold level presumably shown to be beneficial<sup>41</sup>. However, the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) involving 18,645 Japanese patients with a total cholesterol of 6.5 mmol/L or greater followed for a mean 4.6 years indicated that the combination of a statin and 1.8 g of highly purified eicosapentaenoic acid (EPA) preparations significantly prevented the onset of major coronary events, as compared to a statin alone<sup>42</sup>.

#### *Saturated fatty acids*

The NIPPON DATA80/90 Research Group compared fatty acids intake obtained from NHNSJ and serum lipid profiles from the National Survey on Circulatory Disorders (NSCD) in Japan conducted in

1990. They found that saturated fatty acid and total fat intake (%kcal) was positively associated with age- and body mass index (BMI)- adjusted serum total cholesterol, HDL-C, and LDL-C in women but not in men<sup>43</sup>. The majority of studies have documented an increased risk of CAD with the intake of saturated fatty acid since the Seven Countries Study showed the association<sup>3, 4</sup>. Saturated fatty acid intake was correlated with blood cholesterol concentrations also among Japanese females, as shown above, and high blood cholesterol was a strong risk factor for CAD<sup>44</sup>. Multivariate linear regression analyses using the data from the Seven Countries Study including Japan also showed that the population intake of saturated fatty acid was positively associated with all-cause mortality rates<sup>8</sup>. However, a recent meta-analysis of prospective studies failed to show significant evidence to conclude that dietary SFA is associated with an increased risk of CAD<sup>45</sup>. The JACC Study Group have recently reported that no multivariable-adjusted association was observed between saturated fatty acid intake and mortality from heart disease [ $n=836$ ; 0.89 (0.68, 1.15);  $P$  for trend = 0.59] after 14.1-year follow-up of 58,453 Japanese middle-aged men and women<sup>46</sup>, although the distribution of saturated fatty acid intake among Japanese is far lower than that among Americans.

#### *Soybean and soybean products and isoflavones*

Soybean and soybean products are rich in protein, n-6 polyunsaturated fatty acids, lecithin, folate, calcium, fiber and isoflavones. Significant inverse associations of soy and isoflavone intake with the risk of MI and cardiovascular disease mortality were observed in women but not in men. Similar but weaker inverse associations were observed between the intake of miso soup and beans and risk of cardiovascular disease mortality in women but not in men<sup>47</sup>. Tofu (soybean curd) consumption was associated with both low risk and mortality from AMI in women<sup>48</sup>. Consuming soybeans and soybean products on an almost daily basis might be effective for CAD prevention.

#### *Fruit and potassium*

Higher fruit intake, with the exception of 100% juice, tended to be associated with both low risk and low total mortality from CAD<sup>49, 50</sup>, the findings of which were more apparent in women<sup>50</sup>. As potassium, which can reduce the risk of hypertension, is obtained from fruits, vegetables, seaweed and potatoes, lower mortality from CAD might reflect the combined effect of consuming these foods.

#### *Folate, vitamin B6 and vitamin B12*

High dietary folate, vitamin B6 and B12 intakes were associated with both a low incidence of CAD and a low mortality rate from CAD, primarily MI<sup>51, 52</sup>. Japanese formerly consumed more dietary folate than their western counterparts<sup>53-55</sup>. Among middle-aged Japanese without any prior diagnosis of CAD and cancer, intake of folate, vitamin B6 and B12 was inversely associated with the incidence of CAD and definite MI and the combination of below median intake of these 3 vitamins or only B6 conferred a 70 to 80 % higher risk of CAD<sup>51</sup>.

#### *Dietary fiber*

A follow-up study of 58,730 Japanese middle-aged men and women over 14 years revealed that total, insoluble and soluble fiber intake was inversely associated with the risk of mortality from CAD and total cardiovascular disease for men and women<sup>56</sup>.

#### *Ethanol*

The JPHC study of middle-aged Japanese men showed an inverse relationship between alcohol consumption and the risk of AMI during a mean follow-up of 8.7 years, and no increase in risk of AMI was seen among subjects with heavy alcohol consumption (>450 g/week) both in flushers or non-flushers<sup>57</sup>.

#### *Stroke and diet*

As for stroke incidence and its mortality, a positive association was confirmed for sodium intake and excessive alcohol intake, while an inverse association for fruit, dairy calcium, soy and isoflavones, and saturated fatty acids intake.

#### *Sodium*

Mean sodium intake is reportedly higher in Japanese than in Caucasians<sup>58, 59</sup>. A 100-mmol increment in uncalibrated daily sodium (= 5.8 g of salt) intake was associated with an 83% higher total mortality rate from stroke<sup>50</sup>. Japanese consume salt from seasonings such as salt itself, soy sauce, salted pickles, salty dried fish products and miso<sup>59</sup>. Salt restriction to 10.6 g/day was achieved in 2006, as mentioned before, with reductions in the consumption of these foods and/or changes to reduced-salt foods in Japan<sup>38</sup>.

#### *Fruit and vegetables*

Higher fruit intake (more than 5.9 servings/week), versus lower intake (0.9 servings/week), was associated with lower mortality from total stroke, including hemorrhage<sup>49</sup>. Daily consumption of both green-yellow vegetables and fruit was associated with