

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
食事様式と代謝性疾患

研究代表者 多田 紀夫 （東京慈恵会医科大学）

研究要旨（食事様式のレビュー）

「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。

実際の食事はこうしたエネルギー及び各栄養素が集合となった食物を総体として摂取するものである。これまで生活習慣病発症を予防することを企図して推奨あるいは指導されてきた食事様式（食事形態）である NCEP 食、NASH 食、地中海食などの生活習慣病発症予防や重症化予防効果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、総体としての食事に関する研究報告のレビューを行い、その評価を行った。

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）

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）

A. 研究目的

「日本人の食事摂取基準」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を策定している。これに加え、総体としての食事内容の生活習慣病や動脈硬化性疾患発症に及ぼす予防や重症化予防効果についてこれまで報告された文献のレビューを通じ、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。

本研究では食事様式あるいは食事形態の生活習慣病発症、重症化予防に関する文献のレビューを行った。

B. 研究方法

PubMed からキーワード検索にて食事形態と生活習慣病ならびに冠動脈疾患、動脈硬化性疾患に関する Diet の検索を行い、取得文献の reference から文献を引き、収集した文献をレビューした。

（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

食事療法の有用性はすでに血圧の低下を企図したDASH食[1]やDASH-sodium食[2]、DASH食に脂質是正と減量、インスリン抵抗性などへの配慮を加えたOmniHeart食[3, 4]として検定されており、冠動脈疾患 (CAD) 一次・二次予防を目的とした食事内容としたNCEP step diet[5-7]、n-3脂肪酸を負荷したGISSI食[8]、オリーブや野菜、果物を増加した地中海食[9]などで認められ、CAD既往者を対象としたLyon Diet Heart Study [10]においては地中海食が飽和脂肪酸の多い欧米従来食に較べて70%もCADリスクを低減した結果が得られている。欧米食に比べ血圧を低下し、LDL-C値を低下したことで我が国でも評価を受けているDASH食は、果物や野菜、低脂肪乳製品摂取を主体とした高炭水化物食（炭水化物摂取率55%）である。ところが、DASH食はHDL-Cの低下を招き、血清TGの是正には影響していないことから、高TG血症、低HDL-C血症の食事療法としては適切ではないともいわれる[11]。

DASH食として報告された果物や野菜、低脂肪乳製品摂取を主体とした高炭水化物食（炭水化物摂取エネルギー比55%）は、対照となった欧米食より確かに血圧やLDL-C値を低下させたが、HDL-Cの低下も招き血清TGは是正されなかった。Omni Heart 試験ではDASH食を改良し、炭水化物の摂取割合をさらに減らし、代わりに多価不飽和脂肪酸を増加した試験食（摂取エネルギー比：たんぱく質15%、脂肪37%、炭水化物48%）を検定した結果、設定された高炭水化物食（たんぱく質15%、脂肪27%、炭水化物58%）摂取よりも有意に被験者

の血清TG値を低下させた。

引用文献

- 1) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E; et al, DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med.* 336(16):1117-1124, 1997.
- 2) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM; et al, DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 344(1):3-10, 2001.
- 3) Yeung EH, Appel LJ, Miller ER 3rd, et al: The effects of macronutrient intake on total and high-molecular weight adiponectin: results from the OMNI-Heart trial. *Obesity (Silver Spring).* 18(8): 1632-7, 2010.
- 4) Miller ER, Erlinger TP, Appel LJ: The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: An overview of the DASH and OmniHeart trials. *Curr Atheroscler Report* 8:460-465, 2006.
- 5) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
- 6) Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman

- JI, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109(3): 433-438, 2004.
- 7) Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 109(4): 551-556, 2004.
- 8) GISSI-Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 354: 447-455, 1999.
- 9) Reddy KS, Katan MB: Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Pub Health Nutr* 7(1A):167-186, 2004.
- 10) de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99: 779-785, 1999.
- 11) Miller ER, Erlinger TP, Appel LJ: The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: An overview of the DASH and Omni Heart trials. *Curr Atheroscler Report* 2006, 8:460-5.

D. 考察

食の欠乏の時代において、病態発症の原因を食事に求めた場合、それぞれの栄養素の生体維持における役割を把握し、個々の栄養素の推定平均必要量、推奨量あるいは目安量を同定することは必要である。一方、食事はそれぞれの栄養素を総体として摂食するものであり、食物パターンとしての食事の捉え方も重要である。マクロ栄養素でいえば、タンパク質、脂肪、炭水化物のそれぞれの摂取量だけではなく、たとえば脂肪酸種類の相違、単純糖質か複雑糖質か、そして単糖類の内容、たんぱく質においてもアミノ酸組成の相違が生体に及ぼす影響が異なることが明らかになってきている。恐らくは食を巡る環境、食文化をなす「調理法」「しつらい」、「もてなし」なども「発酵食品利用」などとともに健康維持のための重要な要素となると考える。一方、地中海料理のいかなる栄養素が、そして「日本食」のいかなる栄養素がそれを食している人々の健康維持、増進に利しているかの解析からも特別な栄養素は浮かび上がっておらず、組み合わせの妙味がうかがえる。今回の研究課題である「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」において、数多くのリサーチクエスチョン、クリニカルクエスチョンが発され、多くの文献が集められたが、まだまだ、食事・栄養に関しての分野では多くの解明すべき項目を残しており、今後の発展が期待される。

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. 日本臨牀 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

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）
（総合）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（脂質異常症）

「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。こうした中、脂質異常症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、栄養に関連した脂質異常症に関する文献を収集した。脂質異常症のレビュー班は、脂質異常症を高コレステロール血症（高LDLコレステロール血症）、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症に分け、加えて体格（肥満関連）の4班の組織組のもと、それぞれの担当の範疇で、摂取エネルギー、栄養素との関連性を文献レビューにて探った。ここではその総括をまとめとして記述する。

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）

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（HDLコレステロール）

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（血清コレステロール、LDLコレステロール）

藤岡由夫・神戸学院大学栄養学部栄養学科教授（血清トリグリセライド）

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（体格指数、BMI）

研究協力者（順不同）

酒匂 赤人（国立国際医療研究センター国府台病院）、勝山 修行（国立国際医療研究センター国府台病院）、濱崎秀崇（国立国際医療研究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）

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。こうした立場から生

活習慣病の一翼をなす「脂質異常症」の発症予防、重症化予防の観点から摂取エネルギー、栄養素をとらえ、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とする。

B. 研究方法

本研究は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一環として脂質異常症と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が集められた。主として動脈硬化性疾患発症予防を見据えて脂質異常症は高コレステロール血症（高LDLコレステロール血症）、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症の3つの症状に分類され、これに加えて体格指数（肥満）の分野に研究分担者を担当わけし、挙ってきた成績を多田紀夫が統括し記述とした。

文献の収集は平成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（RQ）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、RQ 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無いと考える。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

以下、集められた成績から脂質異常症と摂取エネルギーならびに栄養素の関連を概説する。

a 脂質異常症

a-1 はじめに（脂質異常症の疾病概念と診断基準を含む）

血清中の脂質にはコレステロール、トリグリセライド(TG)、リン脂質、遊離脂肪酸(FFA)がある。広義の血清脂質としてはビタミンA、ビタミンE、ビタミンKなどの脂溶性ビタミンも含まれる。しかし、脂質異常症として日常臨床で把握すべき血清脂質はコレステロールとTGである。コレステロールは細胞膜の構成成分、ステロイドホルモンや胆汁成分の原料として、TGはエネルギーの発生源、貯蔵庫として生体にとって

重要な働きをするが、これら血清脂質の過剰、あるいは不足、すなわち脂質異常症が発症すると様々な疾病の発症に至る。そして、成因、もたらされる疾病像、治療方針の相違により、脂質異常症の病態としては大きく「高コレステロール血症」、「複合型高脂血症」、「高カイロミクロン(CM)血症」に分けられる。「高コレステロール血症」と「複合型高脂血症」が重症化すると冠動脈疾患(CAD: 狭心症、心筋梗塞、急性冠症候群、突然死をさす)や脳血管障害、動脈瘤、末梢血管障害などの動脈硬化性疾患ならびに慢性腎疾患に陥り、「高CM血症」が重症化すると隣疾患に陥る。

一般的に脂肪は水に溶けにくく、血液中の脂肪はアポリポ蛋白と呼ばれる親水性と疎水性のアミノ酸構造をもつ蛋白質と結合しリポ蛋白と呼ばれる粒子を形成して血清に可溶性となり、血管内を流れ末梢組織に運搬され、そこで利用される。このリポ蛋白には、小腸で生成され、食事由来(外来性)脂肪を運搬するCM、肝臓で生成され、肝由来の内因性脂肪を運搬する超低比重リポ蛋白(VLDL)、血中でVLDLがリポ蛋白リパーゼ(LPL)の働きで粒子中のTGが加水分解(水解)されて生成されるVLDLの代謝産物である中間型リポ蛋白(IDL、VLDLレムナントとも呼ばれる)、さらに肝性リパーゼの働きでTGを放出しコレステロール-richとなった低比重リポ蛋白(LDL)がある。また過剰となったコレステロールを末梢の細胞から汲みだし肝臓に転送する働きをもつ高比重リポ蛋白(HDL)がある。脂質異常症は、こうした5つの種類からなるリポ蛋白の生成あるいは異化障害などの代謝異常により発症する。

脂質異常症はその発症の原因により原発性（先天性）と二次性（続発性）に分類される。二次性に脂質異常症を発症する疾患には糖尿病、甲状腺疾患、Cushing 症候群などの内分泌代謝疾患、ネフローゼ症候群、慢性腎不全などの腎疾患、肝胆道疾患、SLE などの自己免疫疾患、多発性骨髄腫などの血液疾患など多くの疾患があげられる。加えて、ステロイド系薬剤、免疫抑制薬、ある種の降圧薬、スルホニル尿素薬など様々な薬剤投与に派生する脂質異常症もある。さらに、血清脂質は日常生活様式の中での摂取総エネルギー量、炭水化物、脂質、蛋白などの栄養素量、運動の寡多によっても様々な影響をうける。こうした代謝異常の内容や程度により、それぞれのリポ蛋白の過剰や減少に伴い、現象としての血清脂質の増減が発生する。日本動脈硬化学会により発表された脂質異常症の診断基準[1]を表1に示す。この診断基準は患者スクリーニングのため用いるものであり、すぐ加療に結びつくものではないが、疾病発病予防、重症化予防のための指標となる。

表1 脂質異常症:スクリーニングのための診断基準

空腹時採血	
LDLコレステロール	140 mg/dL以上 高LDLコレステロール血症 120-139 mg/dL 境界域高LDLコレステロール血症
HDLコレステロール	40 mg/dL未満 低HDLコレステロール血症
血清トリグリセリド	150 mg/dL以上 高トリグリセリド血症

LDLコレステロール値はFriedewald (TC-HDL-C-TG/5) の式で計算する。
トリグリセリド値が400 mg/dL以上や食後採決の場合にはnon-HDL-C (TC-HDL-C)を使用し、その基準はLDL-C+30mg/dLとする。
*10-12時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし、水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。

日本動脈硬化学会 2012年

先に述べた「高コレステロール血症」はLDL コレステロール (LDL-C)の増加にて生じる脂質異常症である。日本動脈硬化学会発行の動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは動脈硬化性疾患の発生原因として LDL コ

レステロール (LDL-C) 高値が重要視され、LDL-C 値 120~139mg/dLを境界域高 LDL-C血症として定め、他の動脈硬化性疾患発症リスク保有状況により、こうした境界域の症例も加療を考慮すべき対象となるとしている。また、「複合型高脂血症」とは高 TG血症、低 HDL コレステロール(HDL-C)血症を合併する脂質異常症であり、メタボリックシンドローム、家族性複合型高脂血症、家族性異脂血症(家族性III型高脂血症)、糖尿病性高 TG血症、慢性腎臓病 (CKD) に伴う脂質異常症などがあり、このタイプの脂質異常症も「高コレステロール血症」に次ぐ動脈硬化性疾患発症リスクの高い症例として重要であり、表現形としての血清TG高値、HDL-C 低値にも注意を喚起すべきことが提唱されている。また、「高CM血症[2, 3]」は早朝空腹時においてもCMが血中に存在する状態をさし、早朝空腹時のTG値が1,000mg/dL以上を呈する場合は急性膵炎の発症、進展の危険性が強く、専門医への紹介受診勧奨が必要となる。

a-2 脂質異常症に対するアプローチ

日本動脈硬化学会発行の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」[1]ならびに「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド2013年版」[4]において食事、運動や禁煙など生活習慣の改善は動脈硬化性疾患予防の基本であり、薬物療法の導入後も正しい生活習慣の維持する指導を継続することが重要であることが明記され、エネルギー摂取量を減らすと体脂肪量が減少しインスリン抵抗性が改善すること、飽和脂肪酸およびコレステロール摂取量を増やすとLDL-Cが増加するなどが記載されており、摂取エネルギーや摂取栄養素と脂質異常症との関わりが記されている。

臨床的には脂質異常症を①「高コレステロール血症」、②低HDL-C血症と高TG血症を来す「複合型高脂血症」③高CM血症の

3つに分けることが発症予防、重症化予防の面から対処しやすい。以降、それぞれに対する摂取エネルギーや摂取栄養素との関わりを報告されたエビデンスから記述するが、高CM血症については、空腹時血清TG値が1000mg/dLを超える疾患として当初から受診勧奨が必須であり、ここでは取り扱わない。

a-3 脂質異常症の概説

a-3-① 高コレステロール血症（あるいは高LDL-C血症）の臨床的意義と管理

1) 血清コレステロール（あるいはLDL-C）の至適濃度

血清コレステロール（あるいはLDL-C）値は動脈硬化性疾患の発症頻度と正比例する[1]。そのため、疾病の発症予防ならびに重症化予防を画策する際、血清コレステロール（あるいはLDL-C）の適正值の同定が必要となる。先に述べたように「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」では、空腹時採血におけるLDL-C値140mg/dL以上を示す症例を高LDL-C血症と診断し、LDL-C値120～140mg/dLを境界域高LDL-C血症とし、高リスク病態の有無を検討し、治療の必要性を考慮するとしている[1, 4]。実際、血清LDL-C値は本稿で取り上げる様々な要因から影響を受ける[5]。男女差、年齢差はあるものの、日本人成人（20～64歳）の平均的血清コレステロール濃度は200mg～220mg/dLにある。しかし、これは現在の先進国社会における成人の値であり、至適濃度ではない[6]。至適濃度の語る時は血清コレステロールを形成する各リポ蛋白のコレステロール濃度に言及する必要がある。血清コレステロールは全てのリポ蛋白中に含有されるコレステロールの総和であるが、いずれのリポ蛋白に含有されるコレステロールであるかにより病態との関わりが異なる。すなわち、LDL-C値の増加は動脈硬化性疾患の発症に関与し、CMコレステロールの増加は膵炎の発症に関与する。一方、

HDL中のコレステロール（HDL-C）は末梢組織の過剰コレステロールを肝に転送するコレステロール逆転送系に関わるコレステロールであり、HDL-Cは高い方が望まれる。低い場合には一般的に動脈壁から肝へのコレステロール逆転送の低下が想定され、動脈硬化性疾患の発症、進展が危惧される。

LDL-C値は低値であることが望ましく、至適LDL-C値は50～70mg/dLと推定される。その理由として、ヒト以外の哺乳類のLDL-C値はほぼ50mg/dLであり、ヒトにおいても臍帯血から得られるヒト胎児のLDL-C値はほぼ50mg/dLである。また、成人ヒトでもアフリカ・ピグミー族やインドシナ半島などに現代でも生活している狩猟民族のLDL-C値はほぼ50mg/dLであり、彼らにはCADの発症は見られない。このように、工業発展国と狩猟民族の社会におけるLDL-C値の格差はあまりに大きく、工業発展国に居住する人々のLDL-C高値は、文明の落とし児ともいえる現象であり、重症化予防のために実際、動脈硬化薬の退縮を期待するにはLDL-C値は70mg/dL未満にすることを推奨するエビデンスがある[7]。また、先天的にLDL-Cが低値を呈する家族性無βリポ蛋白血症のヘテロ型や家族性低βリポ蛋白血症の症例ではCAD発症頻度は低い[8, 9]。最近のわが国の報告ではLDL-C値80mg/dL未満の群に対して80～99mg/dLの群では1.4倍、100～119mg/dLの群では1.7倍、120～139mg/dLの群では2.2倍、140mg/dLの群では2.8倍にCAD発症頻度が増加している[10]。

a-3-② 複合型高脂血症の臨床的意義と管理

複合型高脂血症はTGを多く含むリポ蛋白のうち、VLDL、あるいはレムナントリポ蛋白[11]とも呼ばれる中間型リポ蛋白（IDL）が主として増加する脂質異常症であり、血清TG値の増加とHDL-C値の低下が出現する。日本動脈硬化学会編冠動脈硬化学会予防ガ

イドライン2012年版では早朝空腹時採血にて血清TG値150 mg/dL以上を高TG血症スクリーニングのための診断基準とし、HDL-C値40 mg/dL未満を低HDL-C血症スクリーニングのための診断基準としている[1]。また、特定健康診査、特定保健指導制度においては、血清TG値150 mg/dL以上を保健指導判定値、300 mg/dL以上を受診勧奨判定値とし、HDL-C値39 mg/dL以下を保健指導判定値、34 mg/dL以下を受診勧奨値としている[12]。

複合型高脂血症は家族性複合型高脂血症や家族性III型高脂血症のような遺伝性疾患として発症する場合や、糖尿病やメタボリックシンドローム、CKD、甲状腺機能低下症など疾病に続発あるいは随伴して発症する場合、薬物服用に随伴する場合、過食、運動不足など生活習慣が関わり発症する場合がある。とりわけアルコール摂取、炭水化物摂取過剰に起因する場合が多い[1]。したがって、脂肪だけでなく炭水化物、アルコールなどの摂取過剰（エネルギー摂取過剰）の有無、遺伝的疾患もしくは基礎疾患の合併症などを考慮しその原因に則した食事内容を指導する。また、脂肪摂取においては飽和脂肪酸過剰に注意すべきであるが[13]、一方n-3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)は血清TGを低下させる[14]。

低HDL-C血症[15-17]も、1次性(原発性)と2次性(続発性)に分類されるが、食事摂取に関しては肝疾患、慢性腎不全、糖尿病などの疾患に由来する低HDL-C血症や高糖質食、過剰なn-6系PUFA摂取、低栄養、喫煙、運動不足など生活様式に由来する低HDL-C血症の把握が大切になる。また、様々な原因による高TG血症そのものも低HDL-C血症の原因となる。実際、HDL-Cの低値はCAD発症リスクや易感染状態[18]となり、HDL-Cが高いほどCAD発症リスクが減少することが知られている[19, 20]。そして、複数のコホート研究で、HDL-Cが40 mg/dl未

満でCAD発症リスクが増加することが示されている[19, 21-23]。我が国におけるコホート研究であるJ-LITにおいて、HDL-C40-49 mg/dlを呈する群に比較し、HDL-C40 mg/dl未満の群では一次予防でCAD発症相対リスクが1.3倍[24]、二次予防で1.6倍であった[25]。低HDL-C血症は脳血管障害とも関連し、NIPPON DATA90からはHDL-Cが脳卒中死亡と有意な逆相関を示すことが示されている[26]。

しかし、低HDL-C血症に関する食事・運動療法を含めた治療法は確立しているとはいえず[16]、動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいても「HDL-Cを上昇させるためには、中等強度の有酸素運動を継続するとともに、体重を減らし、トランス脂肪酸(TFA)の摂取を避ける」という記載にとどまっている[4]。実際、体重減量以外、現在のHDL-Cを増加する明確な食事療法はないのが現状であり、これまでのエビデンスを踏まえて、HDL-Cを減少させない方策を講じることが現在の最大の良策となっている。

a-4 各栄養素としての脂質異常症発症との関連

a-4-① 食事性コレステロールと脂質異常症発症

食品成分表と国民栄養調査の結果から求めた日本人のコレステロール摂取量は全国的な偏りはあまりなく、おおむね350~450 mg/日(平均399 mg/日)にある[27]。このうち、卵からの摂取寄与率が50%を占める。こうした食事由来のコレステロールは胆汁由来のコレステロール類(胆汁酸とコレステロールを合わせて800~2000 mg/日)とともに小腸上皮細胞から吸収される。吸収されたコレステロールは小腸上皮細胞において食事由来の脂肪酸から生成されたTGと共にアポ蛋白B48と会合してCMを形成する。小腸から分泌されたCMがLPLの働きでCMレムナントとなり肝臓細胞に取り込まれる過程にて食事性コレステロールは肝細胞

内に入る[28]。しかし、食事性コレステロールが小腸細胞に吸収される際、食事性コレステロールの多くは小腸上皮に留まり、繰り返される食事を通して分割的に吸収されるため、食後における血清コレステロール値の増加は顕著とならない[29]。これは食後に血清TGが急速に増加するのと比べて対照的である。食事性コレステロールはCMレムナントとして肝臓に運ばれるが、肝臓では細胞内のコレステロール濃度の上昇を感知して、コレステロール生成を低下させ、さらに胆汁酸へ変換を促進させ、胆管からの排泄が増加する。また、肝臓ではLDL受容体やその他の受容体を介して、それぞれLDL-CやHDL-Cを細胞に取り込む。コレステロールの生成量は1日1000~1500mgであり、成熟した神経細胞以外のすべての細胞はコレステロールを生成する能力を持つが、大部分のコレステロールの生成は主として肝臓で行われる。肝臓細胞のコレステロール生成能が低下すれば、細胞膜に存在するLDL受容体の活性が亢進し、LDLが肝臓内へ取り込まれ、血中のLDL-C濃度は低下する[30, 31]。このように、LDL-C濃度はLDL受容体により終日、ほぼ一定に保たれている。なお、小腸でのコレステロール吸収には2004年に小腸コレステロールトランスポーターとして発見されたNiemann-Pick C1 like1 (NPC1L1) 蛋白が関与する[32, 33]。

コレステロールの食事摂取量がヒト血清コレステロール濃度にどの程度影響するかについては、1961年のConnorの研究に具体的なデータがみられる[34, 35]。コレステロールを全く含まない食事から1日475~1425mgのコレステロール含有食に夕食に食事に変えることにより、3週間で血清コレステロールは平均191から260mg/dlへと36%上昇したが、1日1650~4800mgのコレステロールを摂取しても、それ以上のコレステロール濃度の上昇はみられなかった。

Connorらは幾つかの検討からコレステロールの食事摂取量が1日100mgを超えると血清コレステロール濃度が上昇しはじめ、1日300~400mgを超えても更なるコレステロール上昇は少ないとした[36]。よって、コレステロールの上昇が始まる1日100mgを閾値(Threshold)とし一日500mg以上摂取しても概ね血清コレステロール値は不変とした。Hegstedがまとめた成績によると、1000Calあたり200~250mgのコレステロールを摂取すると、4~30mg/dlの血清コレステロール濃度の上昇がみられる。1000Calあたり400~500mgのコレステロール摂取から1000Calあたり800mg以上になってもコレステロール値は概ねプラトーになり、約30mg/dlの増加で留まる[37]。また、健常人に様々な脂肪摂取の条件下で0, 140, 280, そして710mgのコレステロールを経口摂取させて負荷後7時間まで血清脂質への影響をみたDuboisらの成績[38]では食事中140mg以上のコレステロール摂取は健常者の食後のリポ蛋白濃度に影響し、食後高脂血症を誘発するとしている。ただし、食事性コレステロールの血清コレステロール濃度への影響には摂取脂肪酸の内容と量、食物繊維、年齢など多様な因子が影響する。血清コレステロール濃度に影響する要因についての記述はさらに続けるが、Katanらの報告によると、食事コレステロールを200mg/日未満に制限して1か月後にLDL-Cが低下すればレスポonderと考えられるとしている[39]。こうしたことを踏まえ、重症化予防の観点からは100mg/日未満が望まれるが、日本動脈硬化学会でのガイドラインで述べられているように動脈硬化性疾患発症予防の推奨コレステロール摂取目安量は200mg/日未満が妥当と考える。そして、発症予防の観点からの摂取コレステロール量は一日当たり300mg未満とすることが妥当と考える。実際、食事性コレステロール摂取を一日当たり300mg以上とする

ことにて発生する利点は皆無である。但し、摂取基準設定を考慮する際、食事にはレスポonder、ノンレスポonderが存在することにも留意すべきである。また、食べ物として栄養素を摂取することへの配慮も大切になる。次にそのあらましを例示する。

付記1) 食べ物 (food) としての卵と血清コレステロール値の関連

食事コレステロール摂取量の増減により容易に血清コレステロール濃度が変化するヒト (レスポonder) とほとんど変化しないヒト (ノンレスポonder) の存在が報告され、その観点からは小腸のコレステロール吸収効率が血清コレステロール濃度を決める因子であるとされる [37, 40]。1991年に報告された“Egg man”という症例がある [41]。本症例は1日20~30個の卵を15年間以上にわたって摂取する88歳の男性であり、血清コレステロールが200mg/dl、LDL-Cが142mg/dl、HDL-Cが45mg/dlと基準範囲内の血清脂質値を維持し、動脈硬化性疾患に罹患してなかった。このような大量の卵を摂取していながら血清コレステロール値が高くない要因としては、本症例で細胞のコレステロール生成能が低いこと、胆汁へのコレステロール排泄量が多いことと、小腸におけるコレステロール吸収率が対照者の30~50%と低いことが認められた。コレステロールの吸収効率については、Kesäniemiらがアポ蛋白Eの遺伝子多型の関与を報告しており、アポE2を有する例ではコレステロールの消化管からの吸収が少なく、体細胞での合成が高まっている [42]。

米国の国民コレステロール教育プログラム (NCEP) で推奨されるステップ1ダイエット (脂肪エネルギー比30%未満、飽和脂肪酸エネルギー比10%未満、コレステロール300mg/日未満を中心とした食事内容) を指導された中等度高コレステロール血症者 (HC) および混合型高脂血症患者 (CHL) 131

名を対象に1日卵2個の12週間の影響をみた二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) の報告 [43]によると、卵2個摂取することによりHC (44名) ではLDL-C上昇 (+3mg/dl, 非有意)、HDL-C上昇 (+4mg/dl, 有意) がみられ、CHL (31名) ではLDL-C上昇 (+12mg/dl, 有意)、HDL-C上昇 (+3mg/dl, 有意) がみられたが、血清TGおよびLDL亜分画は有意な変化はみられなかった。プラセボ群ではHC患者 (35名) およびCHL患者 (21名) とともに血清脂質に有意な変化はなかった。卵食品摂取を完璧に制限する介入研究によると、44名のうち16名は0~20mg/dlの血清コレステロール濃度の上昇、残りの対象では0~50mg/dlの血清コレステロール濃度の低下がみられた [44]。また、1日あたり約800mgのコレステロールを摂取する状況と3週間の間、卵および卵含有食品を摂らない状況 (1日コレステロール摂取量約300mg) を比較した2回にわたる研究 (1976年と1982年) によると、1回目の検討では血清コレステロール濃度が6mg/dl低下し2回目では12mg/dl低下しており、コレステロール制限療法の効果に再現性が確認された [45]。横断的に1262名 (平均年齢62歳、47%が女性) を対象に頸動脈プラークの発生を観察することにて、卵摂取と動脈硬化性疾患発症との関連をみた成績 [46] では、卵摂取の状況をEgg-yolk years (1週間X個×Y年) で表現すると、Egg-yolk yearsが高くなっても、血清コレステロール、LDL-C、HDL-C、血清TGなど全ての血清脂質の値に有意な増減はみられなかったが、頸動脈エコー所見からみた頸動脈硬化の程度は年齢、喫煙の度合い、Egg-yolk yearsに依存して重症となっており、心血管病リスクの高い患者では卵黄の摂取制限が必要であることが示唆された。

a-4-② 摂取脂肪酸と脂質異常症発症

摂取脂肪酸の血清コレステロールおよび動脈硬化症発症への影響をみた大規模研究は

Keys の Seven Countries Study (フィンランド、オランダ、ユーゴスラビア、ギリシャ、イタリア、アメリカ、日本) の疫学研究に始まる。飽和脂肪酸 (SFA) を多く摂取すると血清コレステロールが高くなり、10年以内に冠動脈疾患で死亡するリスクが高くなる[47-49]。一般的に SFA にはコレステロール増加作用があり、一方、オレイン酸などの一価不飽和脂肪酸 (MUFA) やリノール酸などの多価不飽和脂肪酸 (PUFA) には SFA と置換した場合 LDL-C を低下する作用がある。実際、LDL-C 変化量は摂取 SFA 量、トランス型不飽和脂肪酸 (TFA) 量ならびに摂取コレステロール量と正比例し、摂取 PUFA 量や食物繊維量に反比例する。また、総摂取エネルギーの増加は過食に伴う体重増加として血清コレステロールを増加させる[50, 51]。コレステロール摂取量、SFA、PUFA の摂取量の増減により、血清コレステロールの変化量はそれぞれ Keys の公式[52]、Hegsted の公式[53] として知られている計算式で表されるような変化を示す (Keys の公式: Δ 血清コレステロール (mg/dl) = $2.7\Delta S - 1.35\Delta P + 1.5\sqrt{\Delta C_{1000/cal}}$ 、Hegsted の公式: Δ 血清コレステロール (mg/dl) = $2.16\Delta S - 1.65\Delta P + 0.068\Delta C$ 、S は摂取 SFA 量、P は摂取 PUFA 量、C : 摂取コレステロール量)。このように、食事による SFA、PUFA およびコレステロールの摂取量を調節することで血清コレステロール値をコントロールできることが示される。

a-4-②-1 飽和脂肪酸(SFA)の血清脂質に及ぼす影響

血清コレステロール値は食事中的 SFA、コレステロールの量の増加により上昇し、PUFA の増加により低下することは先に述べた。多くの食事脂肪を巡る多くの食事介入試験が報告され、ただ単に摂取総脂肪量を減らすだけでは、血清コレステロール値の低下や CAD リスクの低下は期待できず、SFA

を減らし、PUFA を増加することにより P/S 比を増加し、P/S 比 1.5~2.0 程度にすることで血清コレステロールの 10~15%の低下と CAD リスクの減少が期待できることが示されている[5]。女性 2 型糖尿病患者において摂取 SFA 量を 5 分位に分けて解析した結果、エネルギー比率で 5% 上げるごとに、心血管病リスクは増加する[54]。別の報告では血清の SFA 濃度は心血管病死亡率と正の相関を示した[55]。わが国のコホート調査でも、NIPPON DATE90 において SFA 摂取量をエネルギー比率で 5 分位 (1.35-5.15%, 5.16-6.04, 6.05-6.82, 6.83-7.71, 7.72-14.75) に分けた結果、SFA 摂取と血清コレステロール、LDL-C 値は正の相関性が認められている[56]。そして 2 つのメタアナリシスでは、摂取エネルギー比として 5% の食事性 SFAs を PUFA に置き換えることで、冠動脈疾患イベントが減少することが報告されている[57, 58]。ところが、SFA を 1% 増加すると LDL-C が 1.2 から 1.9 mg/dl に増加するに対して、PUFA を 1% 増加すると LDL コレステロールは 0.5 から 0.7 mg/dl 低下する。このように、P/S 比を増加することより、SFA 摂取を低下することがさらに効果的であるとも考えられる[59]。

一方、米国女性において SFA を多く含む動物性脂肪 (5 分位: 20 g/日、25 g/日、28 g/日、31 g/日、36 g/日) および動物性たんぱく質 (5 分位: 42.7 g/日、52.9 g/日、60.4 g/日、68.2 g/日、81.6 g/日) の摂取が低いほど、脳内出血が増加していた[60]。日本人を対象とした試験でも、Iso らは動物性脂肪摂取量から対象を 4 分位 (5.0 g/日、8.5 g/日、11.9 g/日、18.3 g/日) し、また動物性たんぱく質摂取量から対象を 4 分位 (25.5 g/日、32.2 g/日、36.1 g/日、39.7 g/日) したところ、動物性脂肪の摂取量ならびに動物性たんぱく質摂取量が低いと脳内出血が増加することを報告している[61]。さらに動物性脂肪 (3 分位: 9 g/日、

20 g/日、37 g/日)、動物性たんぱく質(3分位:18 g/日、33 g/日、54 g/日)、コレステロール摂取量(3分位:152 mg/日、357 mg/日、624 mg/日)と、脳梗塞死発生とは逆相関すること[62]、SFA 摂取量(5分位:2.5-11.0 g/日、11.0-13.4 g/日、13.4-15.4 g/日、15.4-17.9 g/日、17.9-40.0 g/日)は全脳卒中、とくに脳内出血および虚血性脳卒中による死亡率と逆相関することが報告されている[63]。

加えて、食事中の SFA 摂取量の増加が必ずしも CAD リスクに影響を与えないという最近の2つのメタアナリシス[64, 65]はこれまでの概念を覆すものとして衝撃的に受けとめられた。38 084 名の日本人男性と 43 847 名の日本人女性を対象とし、2013 年結果報告された JPHC Study[66]でも SFA 摂取と全脳血管障害発症は有意な逆相関関係にあり、脳内出血、虚血性脳卒中、ラクナ型脳梗塞も有意な逆相関にあった。一方 SFA 摂取は男性で心筋梗塞発症と正相関にあった。このような状況を踏まえ SFA 摂取をいかに臨床的に位置づけるかの討議が国際レベルで行われ、摂取脂肪のあり方へのコンセンサスの構築がなされた。実際、SFA といっても様々な種類があり、ラウリン酸(C12:0)、ミリスチン酸(C14:0)、パルミチン酸(C16:0)、ステアリン酸(C18:0)の間でそれぞれ LDL-C 値に与える影響が異なる。先述した Seven Countries Study の対象をさらに25年間追跡調査した結果でも SFA のうちラウリン酸、ミリスチン酸、加えてトランス型脂肪酸(TFA)はそれぞれの摂取量と血清コレステロール値、ならびに CAD 死発生の双方に強い正相関がみられている[67]。このようにラウリン酸やミリスチン酸は LDL-C 値を増加させるが[68]、パルミチン酸、ステアリン酸は LDL-C 値をあまり変化させない。しかし、現状では食材の SAF を種類により判別する体制になく、やはり LDL-C 値が高い症例には総体的 SFA

摂取の制限が推奨される [59]。

SFA 摂取の臨床的意義を考える上で、もう一つの重要な視点は摂取 SFA を他の栄養素に置換した際の出来事を辿ることである。SFA 摂取を減らしその分を等カロリーの炭水化物に置換した場合には LDL-C 値は低下するが、同時に HDL-C 値も低下するため LDL-C/HDL-C 比は変化しない成績が多い。SFA を MUFA に置換した場合には LDL-C 値が低下する一方、HDL-C はあまり変化しないか、幾分増加するため LDL-C/HDL-C 比は低下する[5, 69]。TG 減少と HDL-C の増加は期待できるが、LDL-C の増加は期待できないとの報告もある[70]。脂肪エネルギー比率 36%をコントロールとし、SFA7%を炭水化物に置換した群と SFA7%を MUFA に置換した群の血清脂質の値を観察した介入試験では低 HDL-C 症、高 TG 症、または高インスリン患者において、MUFA を摂取することは、炭水化物群やコントロール群よりも血清脂質値(LDL-C, HDL-C, TG)改善効果が強いという結果がえられている[61]。したがって SFA を MUFA に置き換えた場合、高 TG 血症の改善は期待できる。

SFA を PUFA に置換した場合には LDL-C 値が低下する。しかし、過剰な PUFA 摂取ではやはり HDL-C 値の低下を招き、LDL-C/HDL-C 比の低下は望めなくなる。実際 SFA を PUFA に置換し CAD 死発生を観察した RCT をメタアナリシスした Baum らの成績では SFA を PUFA に置換することで CAD 死発生が有意に低下したことが示されている[71]。しかし、458 名の CAD 既往男性を対象とした RCT 試験で、n-6 系 PUFA リノール酸にて SFA を置き換えたところ、こうした介入を行わなかったコントロール群に比べ全死亡率、心血管病、CAD 発症率が増加したとの最近の報告もある[72]。

SFA 摂取を減らして精製糖質や単純糖質(単糖類や2糖類)に置き換えた場合[73]、マーガリンなどの TFA に置き換えた場合には

いずれも HDL-C や LDL 粒子サイズの低下、血清 TG の増加、さらに血糖値の増加を招き、こうした置換が CAD 発症を低下したとの成績はなく、むしろ増加する懸念もある。

こうしたことを受け開催された冠動脈疾患予防のための SFA 摂取の評価を巡る専門家会議[74]は「SFA を PUFA 摂取に置換することで CAD リスクが減少することは疫学的、臨床的、ならびに体系的な研究からの一貫性のあるエビデンスであることが結論付けられ、1%の SFA を PUFA に置き換えることにより少なくとも 2~3% の CAD 発症を減少させる」という報告[58]を提示した。SFA や TFA には NF- κ B、Cox2、interleukin 6、TNF α などの炎症性サイトカインを活性化させる作用も報告され[5, 75]、やはり LDL-C 値が高い症例には置換する相手の栄養素を吟味した SFA 摂取制限が推奨されるとコメントされた。飽和脂肪酸の他の脂肪酸への置き換えによるコレステロール濃度への影響についての詳細なデータが Kris-Etherton らにより、報告されている[68]。一方、脂肪酸同士の交換による TG-rich リポ蛋白への影響はなかった[68, 73, 76-81]。

a-4-②-2 一価不飽和脂肪酸の血清脂質に及ぼす影響

一価不飽和脂肪酸 (MUFA) の代表は n-9 系脂肪酸であるオレイン酸である。オレイン酸はオリーブ油、ナタネ油 (カノーラ油)、ピーナッツ油、カカオ油に多く含まれるが、ラードやヘッドなどの動物性脂肪にも多く含まれる。生体は SFA あるいはブドウ糖からパルミトレイン酸やオレイン酸などの MUFA を合成することができる。

1960 年代の Keys の時代から、血清コレステロールを SFA は増加させる油、PUFA は減らす油として捉えられ、MUFA は血清コレステロールを増加も低下もしない中立的な油として捉えられてきた。1985 年以降 HDL-C 測定も広く行われるようになり、それぞれ

の脂肪酸を総摂取エネルギーの 40% 摂取させ、血清脂質への影響を 4 週間にわたり観察した Mattson や Grundy の成績[82]以降、MUFA は LDL-C/HDL-C 比を低下させることが示され、より健康志向の高い摂取脂肪酸としての有用性が謳われるようになった。しかも、PUFA より二重結合の数が少ない MUFA は、より酸化されにくい食用油としても評価が高まった。折しも、Lyon Heart Study[83]などの疫学的報告で動脈硬化性疾患を起こしにくい食事としての地中海食が世界的に関心を集め、その中心的食材であるオリーブから抽出される油脂として MUFA が注目された。これまでも 25 名の高コレステロール血症女性患者を対象とした 6 か月間の並行群間比較試験などがあり、ここでは低脂肪高一価不飽和脂肪酸食 (LFMR、26%脂肪、14%一価不飽和脂肪酸) 12 名と低脂肪試食 (LF、24%脂肪) 13 名を比較したところ、LFMR 群で血清コレステロールが 10% 低下、LDL-C が 182mg/dL から 161mg/dL と 12% 低下したが、LF 群では有意な変化はみられなかった。このように、低脂肪高一価不飽和脂肪酸食は女性の高コレステロール血症の血清脂質を改善することが示されている[84]。

ところが、最近の報告では、MUFA の心保護としての役割を疑問視する事象が散見される [85-88]。SAF を MUPA で置換したときの血清コレステロール値の低下 [55]は、冠動脈硬化症進展の予防に繋がっていかないというものである。確かに MUFA は細胞内において結合脂質の liquid crystal としての流動性を悪くする。Warensjo らは 30 年にわたり血清脂肪酸と心血管病との関連性を観察し、コレステリルエステル (CE) を構成するパルミトレイン酸やオレイン酸濃度の増加は心血管病死との関連性が高く、一方このエステル部分にリノール酸 (C18:2, n-6) が多くなると心血管病死は少なくなると報告している [55]。11 件のコホート研

究を分析した結果でも、MUFA 摂取は CAD 発症リスクの減少に繋がっていない[57]。前述した Kris-Etherton の報告[68]によると、非糖尿病対象者において炭水化物を MUFA にて置換すると LDL-C が 12.2%程度低下し、HDL-C が 22%程度増加し、TG が 25.5%程度低下する。糖尿病対象者に対しても炭水化物を MUFA に置換すると、血清コレステロールが LDL-C が 8%程度低下し、HDL-C が 13%程度増加し、血清 TG が 25%程度低下する。PUFA を MUFA で置換すると、LDL-C が 8.3%程度増加し、HDL コレステロールが-3.5~+11.9%変化し、TG は 15%程度増加する。このように MUFA 摂取については摂取により LDL-C が低下しても、冠動脈疾患を予防する効果を疑問視される疫学的成績もあり、偏らない摂取が望まれる。

a-4-②-3 多価不飽和脂肪酸の血清脂質に及ぼす影響

摂取炭水化物を 5%減らし、等量エネルギーの脂質に変換した時の血清脂質の変化をメタアナリシスした結果[5, 69]からは炭水化物を同量エネルギーの SFA、MUFA、PUFA のいずれの脂肪酸に変換しても血清 TG は低下し、HDL-C は増加する。しかし、前項で述べたように SFA に変換した場合には LDL-C は増加する。また、食事中的 SFA を PUFA に置換すると LDL-C の低下と共に冠動脈疾患発症の低下が多くの疫学的成績で証明されている[58, 71, 89, 90]。

PUFA は n-6 系脂肪酸と n-3 系脂肪酸に分類されるが、いずれの PUFA もヒトでは体内で生成することができず、必須脂肪酸として経口摂取する必要がある。121 名の高コレステロール患者を対象とし、16 週間の観察期間で等エネルギーのマーガリン (PUFA) またはバター (SFA) の血清コレステロールへの影響をみた 2 重盲検 RCT がある。結果としてマーガリン群で血清コレステロール、LDL-C、non HDL、コレステロール、血清 apoB 濃度が有意に低下し、LDL-C 低下率はリン

脂質分画の不飽和脂肪酸濃度と有意に正相関した。このように軽症高コレステロール患者では脂肪の一部として PUFA を摂取することで LDL-C が低下することが示されている[91]。しかし、n-6 系脂肪酸の過剰摂取は HDL-C を低下させる [5, 68]。PUFA は 3 大栄養素の中でも最も単位当たりのエネルギーが高く、TG の構成成分でもあるため、摂取することで血清 TG 増加がみられると考えられがちである。確かに脂肪酸摂取は食後の血清脂質は増加させるが、後の項目であげるように多くの論文で高脂肪・低炭水化物食は等摂取エネルギーの低脂肪・高炭水化物食に比べ、空腹時血清 TG、VLDL-TG、VLDL コレステロール (VLDL-C) を有意に低下させ、HDL-C を有意に増加させることが報告されている。

EPA、DHA などの n-3 系 PUFA は核内受容体を介して脂質の生成、代謝に関与し、EPA、DHA は血清 TG を低下させるが、DHA は LDL-C をやや増加させる[92]。一方、EPA、DHA などの前駆物質である α -リノレン酸 (ALA) は血清コレステロール、血清 TG の値を変化させないが、臨床的には問題とならない程度の軽度な HDL-C の低下 (0.01 mmol/l) をもたらす[93]。ALA の心血管系への有用性については、石灰化したプラークの形成を遅延させること[94]、形成されたプラークの安定化[95]、抗不整脈作用[96]など挙げられている。ALA から EPA や DHA に代謝変換されるのは数%にすぎない[14]。したがって n-3 系 PUFA を摂取する場合は EPA や DHA の摂取絶対量が重要であると考えられる。そして、日常生活において長鎖 n-3 系 PUFA の摂取習慣のない対象者に対する一日当たり 1 g の ALA 摂取は 47%の CAD リスクを低下させるという[97]。このように ALA 摂取には心血管系を保護するとの成績[98, 99]がある一方、冠動脈疾患の発生に影響を与えない[100, 101]という報告もある。そして、心不全に対しての有用性は認められないと

いう Lemaitre RN らの報告 [102] もある。最近の ALA の観察研究をまとめたメタアナリシス [103] では ALA 摂取増加は心血管病リスクを低下させ、1 g の摂取量が増加するごとに CAD 死発生を 10% 低下させるとしている。

EPA、DHA などの海洋由来長鎖 n-3 系 PUFA は細胞からのコレステロール引き抜きを促進すること、食後高脂血症を改善することなども加え、血清 TG を減少させるという血清脂質に対する作用だけでなく、血液凝固能改善、抗炎症作用、抗不整脈作用、血管内皮細胞の安定化、インスリン感受性亢進などの様々な作用により冠動脈疾患リスクを軽減し、突然死を減少する [92] と考えられている。このことは、20 世紀後半さらに 21 世紀初旬に 1~2 g/日の n-3 系 PUFA を投与して冠動脈疾患 2 次予防に対する有用性をみた RCT やコホート研究などの疫学的成績からも証明されてきた [104-107]。近年のメタアナリシスによると、魚 1-2 サービング/週 摂取で、心血管疾患死が 36% 低下し、総死亡率が 17% 低下するという [108]。NIPPON DATE80 においては魚を 1 日 2 回以上摂取群と週 1~2 回摂取群を比較したところ、この両群間 CAD 死亡率の有意な差はなかった [109]。しかし JPHC Study Cohort I では、魚摂取を週 8 回摂取群（一日当たり摂取換算 180g）では週 1 回摂取群（一日当たり摂取換算 23 g）に比べ CAD の発生率、心筋梗塞の発生率は有意に低下していた [110]。JACC Study において、魚摂取量と心疾患死亡率のリスクは逆相関が得られ、有意差はないものの循環器系疾患関連の死亡リスクは 18~19% 低下していた [111]。以上から、欧米人での結果ほど強い効果ではないが、魚の摂取が多いとされる日本人においても、魚油を多く摂取することは冠動脈疾患予防に有効であると考えられる。魚油の摂取と TG 値との関係を見た報告はないが、魚油の摂取と HDL-C 値との関

連についての報告はあり、高脂血症患者に対する魚油摂取の効果をみたメタ解析から、魚油の摂取は非常に軽度ではあるが HDL-C の増加をもたらすことが明確化された [112]。35-70 歳の高脂血症を有する中国人男性患者 92 例を対象に 8 週間にわたりポーク・チキン・ビーフ、淡水魚、脂っこい魚のランチをランダムに摂取させた研究では、脂っこい魚の摂取が有意に血清 EPA、DHA 濃度を増加させ、有意な HDL-C の増加をもたらせた [113]。一方、急性心筋梗塞が疑われるインド人 360 例を対象として魚油（EPA 1.08g/日）、マスタード油（ALA 2.9g/日）、プラセボ摂取がランダムに割り付けられ 1 年間追跡観察された結果、狭心症や不整脈を魚油群とマスタード油群がプラセボ群より有意に減少したが、いずれの群でも HDL-C に有意な変化を認めなかった [114]。また、DHA を多く含有する藻油摂取と心血管危険因子の関連を検討したメタ解析で、藻油摂取は HDL-C を 0.07 mmol/L 増加させた [115]。1965 年から 2003 年までに論文発表された RCT（97 件の試験）を用いて、脂質低下療法施行と心臓死及び総死亡との関連を検討（脂質低下療法群 137, 140 例と対照群 138, 976 例のメタアナリシス [116] ではスタチンと n-3 系 PUFA は有意に心臓死と総死亡を低下したとしている。

欧米では EPA/DHA 製剤が用いられている。我が国では EPA 製剤が従来から使用されているが、最近では EPA/DHA 製剤も医療保険の枠組みで使用可能となった。適応のひとつである「高脂血症」のうち、これらの製剤の有用性は主に TG 値の低下作用、すなわち TG-rich リポ蛋白の低下にある。これまでのメタアナリシスでは、糖尿病患者において EPA/DHA 製剤は、糖代謝を悪化させず、TG 値を約 30% 低下させている [117]。正常者と高脂血症者を合わせた 21 の介入試験のメタアナリシスでも n-3PUFA 摂取は血清 TG を 27mg/dl 低下させ、n-3PUFA 量が多いほ

ど、そして血清 TG 前値が高いほど、低下率は高かった[118]。オリーブ油を対照にして 3g/日の DHA 投与の効果を見た高 TG 血症患者への介入試験では、45 日の時点で TG 値を 24%低下させた[119]。n-3PUFA は容量依存性に効果を発揮するようで、正常者に対する 1 日当たり 0.7gEPA + 0.9gDHA の投与は血清脂質に有意な変化を派生せず[120]、1 日当たり 1.8g の PUFA (EPA/DHA = 1.51/1)で血清 TG 値を 16.5%低下させることができた[121]。末期腎症患者にける n-3 系 PUFA 摂取の血清脂質への影響をみたメタ解析では、n-3 系 PUFA は HDL-C を 0.25 mmol/L 増加させたが統計学的有意差を認めなかった[122]。EPA、DHA の血清脂質への影響をみたメタ解析で、DHA はプラセボに比べ HDL-C を 4.49 mg/dL 増加させたが、EPA は HDL-C を増加させなかった[123]。心筋梗塞後 3 ヶ月以内の 11,324 名の患者を対象に 1 日当たり 1g の EPA/DHA 製剤 (EPA:DHA=1:2) 投与で 3.5 年、心血管イベントと死亡率を追跡した GISSI-Prevenzione trial では、イベントが有意に 10%低下、総死亡率が有意に 20%低下し、TG 値は有意に 3.4%低下した[124]。心血管イベントの一次および二次予防効果を見た日本人を対象とした Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) [125]では、総コレステロール 250mg/dL 以上の患者 (男性 40-75 歳、女性閉経後-75 歳)でスタチン (プラバスタチン 10mg/日またはシンバスタチン 5mg/日)のみ内服する群(対照群、9,319 名)とスタチン服用に 1 日当たり 1.8g の EPA 製剤服用を加えた群 (9,326 名)に割り付け、平均 4.6 年経過観察された。結果として、スタチン+EPA 製剤服用群で主要冠動脈イベントは有意に 19%減少し、TG 値は有意に 9%低下していた。このように魚油あるいは EPA/DHA を摂取することによる効果は期待できるが、EPA にして 1~1.8g/日以上摂取で TG は低下し、心血管イベン

ト抑制が可能であると考えられる。

しかし、最近の n-3 系 PUFA 摂取の影響をみた疫学試験ではこうした有用性が必ずしも証明されていない。心筋梗塞発症後 4 年以上経過した 4837 例を EPA + DHA (計 400mg)、2gALA、EPA + DHA (計 400mg) と 2gALA の両者、プラセボの 4 つの群に分け 40 か月間観察した Alpha Omega trial [126]では主要心血管イベント (致死性あるいは非致死性心血管イベントと心臓インターベンション) に対するリスク低下としての n-3 系 PUFA 追加の有用性は認められず、降圧薬や脂質異常症治療薬を服用している症例に対する低濃度の EPA、DHA 服用の冠動脈疾患に対する 2 次予防効果は認めないとの結果が得られた。しかし、その後解析であり、心筋梗塞発症後 4 年以上経過の糖尿病症例 1014 例でのみ解析した OMEGA trial [127]では後解析ながら EPA-DHA と ALA 群では心室性期外収縮関連イベントが減少し、心室性期外収縮関連イベントと非致死性心筋梗塞発症を減少させた。CAD2 次予防に対する有用性をみた最近の 14 件の RCT をメタアナリシスでは EPA+DHA の心血管保護作用は認められず、致死性冠動脈疾患や急性心停止に対する抑制効果も認められなかった[128]。なぜ、最近の疫学研究では n-3 系 PUFA の有用性が再現できないかについては、研究デザイン、対象者の差、用いた n-3 系 PUFA の種類の相違や量が寡少であることなどがあげられ、最近の臨床試験の対象者数は少なく、観察期間も短いため、リスクの評価に耐えるだけのイベント数が得られていないとの指摘がある。もう 1 つの大きな理由として対照群と実薬群の双方にスタチンや抗凝固薬、降圧薬など冠動脈疾患リスク抑制効果の強い薬剤が入っており、ハードエンドポイント発生を実薬群、対照群ともに減少させ、試験のパワーを低下させていることが指摘される[129]。

12,536 名の糖尿病患者を対象に n-3 系

PUFA とインスリン・グルカゴンとの 2x2 要因配列にてデザインされ、中央値で 6.2 年間経過観察された ORIGIN Trial [130]でも一日 1g の n-3 系 PUFA (465mg の EPA と 375mg の DHA からなる) 摂取はプラセボとした 1g のオリーブ油に比べて、血清 TG 値は有意に低下させたものの、糖尿病に罹病し、心血管病リスクの高い患者の総死亡ならびにあらゆる心血管イベント発生を減少させなかった。ここでも、差のでなかった要因として、摂取 n-3 系 PUFA の量が少なかったことや被験者における心保護薬の併用によるイベント数発生の低さがあげられている。

こうした状況を踏まえ、59 のこれまでの n-3 系 PUFA の臨床的成績をまとめたシステマティックレビューでは n-3 系 PUFA 摂取にて心臓死発生は有意に抑制しているが、あらゆる原因による死亡リスク、突然死、ならびに心筋梗塞、脳血管障害に対して n-3 系 PUFA 摂取の有意な抑制効果はみられていない [131]。n-6 系 PUFA と n-3 系 PUFA の食事摂取比率 (n-6/n-3PUFA 比) を問題視する動きをみる。n-6/n-3PUFA 比をみると、欧米食では 15-20:1、和食では 5:1 程度、イヌイットでは 1:2 程度といわれている [132]。Sanders らは、n-3 系 PUFA (EPA+DHA、ALA) を追加して n-6/n-3PUFA 比をそれぞれ 10:1、5:1、3:1 に調整した食事療法を 6 ヶ月行った結果、n-6/n-3PUFA 比を 3:1 と調整した群で TG 値が食前で 11.1%、食後 3 時間後で 7.2% 低下を示したことを認めている [133]。

脂肪酸の血清コレステロールに対する影響をみた研究の中で高コレステロール血症における n-3 系 PUFA リッチ卵に対する血清脂質の反応を検討したランダム化 3 群クロスオーバー試験がある。ここでは食べ物 (foods) としての卵に添加された n-3 系 PUFA の有用性が検討された。対象は 25 名の高コレステロール血症患者①卵無し低脂肪食 (no egg 食) : 脂肪エネルギー比 22%、

n-3 系 PUFA 620mg、コレステロール 142 mg、② n-3 系 PUFA リッチ卵 (週 12 個摂取) 低脂肪食 (omega egg 食) : 脂肪エネルギー比 24%、n-3 系 PUFA 1420mg、コレステロール 468 mg)、③卵 (週 12 個摂取) 低脂肪食 (control egg 食) : 脂肪エネルギー比 25%、n-3 系 PUFA 620mg、コレステロール 481mg がクロスオーバーに提供された。結果として No egg 群に比較して Omega egg 群は LDL-C 7% の増加、HDL-C 不変、TG 15% の減少、Control egg 群は LDL-C 5% の増加、HDL-C 不変、TG 9% の減少という成績がえられた。但し、2 名の顕著な卵レスポonder が存在し、Omega egg 群で +26%、Control egg 群で 22% の LDL-C 上昇がみられた。このことは低脂肪食を維持すれば 1 週間に 12 個程度の卵摂取は LDL-C 濃度に顕著な上昇をもたらせず、TG の一定の低下効果があるので、魚食が少ないため n-3 系 PUFA が十分に摂取できない症例に対する有用が示された。一方、極端な LDL-C 上昇を呈する卵レスポonder がいることも示された [134]。この成績は一日コレステロール 481mg の摂取により極端な LDL コレステロール上昇をきたす場合があり、コレステロールの摂取基準設定において、多くても 481mg/日を超えないような配慮の必要性を示している。

a-4-②-4 トランス型不飽和脂肪酸 (TFA) の血清脂質に及ぼす影響

TFA を含む硬化油は廉価であり劣化も少ないことから獣脂にかわる植物由来食用油として 1960 年ころまでは好んで食用とされてきた。しかし、Seven Countries Study では TFA 摂取量と血清コレステロール値ならびに CAD 死発生増加との正の相関性が指摘され [67]、TFA 摂取量を 10% 摂取エネルギー比にまで増加させた Mensink らの観察研究では LDL-C と Lp(a) の増加、HDL-C の低下がみられ、LDL 粒子サイズは小型化した [135]。また、TFA と SFA をシス型 PUFA に置換した成績では冠疾患リスクの低下がみ

られた[76]。その後の多くの観察研究では TFA 摂取は当量の SFA 摂取より、LDL-C/HDL-C 比をおおむね2倍上昇させ、VLDL-C や血清 TG を増加させること、Lp(a) を増加させること、インスリン抵抗性を亢進し耐糖能を悪化させること、血管内皮機能を障害することなどが報告されている[136]。こうした脂質代謝に対する作用のほか、TFA にはマクロファージや脂肪細胞を介する炎症性サイトカインの賦活化、インスリン抵抗性の亢進、内皮接着分子の増加などの作用があり[75]、Nurses' Health Study では TFA 摂取と CAD 発症との間に有意な正の相関性がみられる[137]。64 歳から 84 歳までの高齢者を対象に 10 年間観察した前向き試験 Zutphen Elderly Study では 1 日当たりの TFA 摂取エネルギー比を 4.3%から 2.1%に減少させることで CAD 発症が 28%減少している[138]。こうした CAD 発症リスクへの関与は 18:2 trans isomersの方が 18:1 trans isomers よりも強い。工業的に派生する iTFA が上記のような様々な有害事象を発生するに対して、反芻動物由来の rTFA 摂取の対する評価はまだ定まっていない[139]。これまでの前向きコホート試験では rTFA 摂取と CAD 発症は有意な関連性が認められておらず[90, 140]、1813 名の心筋梗塞罹病者と 1813 名の住民コントロールを対象とした Costa Rica での後ろ向きケース・コントロール試験[141]では反芻動物の胃で細菌により発生する共役リノール酸 (CLA、9c 11t isomer) を対象者の脂肪組織で測定し比較した結果、CLA 濃度が高い群では少ない群に比べ有意に心筋梗塞発症は少なかったとの結果が得られ、草原食動物のミルクに多い CLA は、同じくミルクに含まれる飽和脂肪酸の動脈硬化促進性を緩和すると報告されている。かたや、iTFA、rTFA ともいずれの TFA も違いは少なく、両者ともに脳血管障害による死亡を増加するという前向き試験もある[142]。61

名の健常女性に rTFA をバターにてそれぞれ 3.7g/日、あるいは 0.9g/日を 4 週間摂取させ比較したランダム化対照比較試験[143]では LDL-C の値は両者間で変わらなかったが、BMI が 25 以上の群では rTFA 摂取が多い群で HDL-C は有意に低下した。しかし、BMI が 25 未満の群ではこの有意差は認めなかった。一般的に TFA が HDL-C を低下させるという報告は多い[144-147]。一方、脂質異常患者を対象に、パーム油と水素添加して TFA を生じさせた大豆油は通常の大豆油やカノーラ油と比べて LDL-C 値を増加するが、血清 TG 値の変化は認められていないが[148]、最近のコホート調査では、血清中の脂肪酸濃度に占める trans-Palmitoleic acid の濃度比の増加は、LDL-C 値を増加し、TG は低下することが報告されている[149]。このように TFA の摂取は、動脈硬化性疾患の発症や LDL-C 値の増加など好ましくないが、TG-rich リピド蛋白への影響に関しては不確定である。

TFA 摂取が冠動脈疾患発症を増加するというメタアナリシス[144]の結果を踏まえて、現在、諸外国では TFA を食用としない方向に進んでいる[150]。米国やカナダ、韓国、香港、台湾、アルゼンチン、ウルグアイ、パラグアイ、ブラジルでは栄養成分表示として食品中の TFA 含有量を明記する義務が課せられ、ドイツ、デンマーク、カナダ、フィンランド、オランダでも規制が設けられている[151]。

不飽和脂肪を硬化油に変換する際に TFA 含量を限りなく減らす技術も開発されており、TFA は摂取しない方向にすすめることが大切である。そのためには、食品表示を義務化することが重要である。

a-4-③ 食事性摂取エネルギーと脂質異常症

摂取エネルギー量の過剰は肥満をきたし、高 LDL-C 血症、高 TG 血症や低 HDL-C 血症、高血圧、糖代謝異常などの合併を伴う[1]。

そして肥満症、特に内臓脂肪型肥満の蓄積は心血管疾患の危険因子であり、適正体重の維持にて、心血管疾患の予防が期待できる [152]。人種を問わず、エネルギー摂取量の増加は、BMI を増加させる [153]。我が国の国民健康・栄養調査（循環器疾患基礎調査を統合）で摂取エネルギー量を 4 分位で比較したところ、男女共に、エネルギー量増加に伴い、BMI は増加していた [154]。INTERMAP study における日本人の分析では、脂肪エネルギー比率を 4 分位したところ、脂肪エネルギー比率が高いほど、年齢が若く、BMI と摂取総エネルギー量は高く、身体活動レベルが低かった。また脂肪エネルギー比率は、BMI と有意な正の相関を示した [155]。これらの結果から日本人においても、摂取総エネルギー量の過剰は肥満を招き、肥満に伴う高 TG 血症に対して、摂取総エネルギー量の適正化が第一であり、脂肪摂取量過剰の抑制が必要であることを示している。摂取総エネルギー量の適正化とともに摂取 3 大栄養素の比率も血清脂質に大きな影響を与えることが明らかとなった。例えば、後述するごとく高 LDL-C 患者を対象とした試験で脂肪エネルギー比率 34-36% の食事より 28%以下とした食事を提供することで確かに LDL-C 値の低下効果は増大したが、脂肪エネルギー比率をより低下した 25%および 22%の低脂肪食ではむしろ血清 TG 値は有意に増加した [156]。複合型高脂血症患者でも、脂肪エネルギー比率を減らすことで TG 値は有意ではないがむしろ増加する傾向にあった [157]。これらは、総体的に増加する炭水化物エネルギー比率の増加に伴うことが近年注目されている。この項では摂取総エネルギー量と摂取 3 大栄養素の比率についてレビューする。

減量を目的とした食事療法により血清コレステロールおよび LDL-C の低下、複合型脂質異常症の改善が期待できる。減量食として①炭水化物を中心に摂取して脂肪摂取

を控える Ornish 食、②3 大栄養素のバランスを重視した Zone 食 (P:F:C 比= 2:2:3)、③1 日総摂取エネルギーを 600 kcal 以下にする超エネルギー制限食、④炭水化物摂取を 20~40g/日に控えて脂質と蛋白の摂取は自由にする Atkins 食などがあるが、この 4 種の減量食の影響をみた試験がある [158]。いずれに減量食においても 1 年間の追跡調査の結果、平均 2.1~3.3 kg の体重減少がみられ、脱落せず体重減少に成功したグループでは LDL-C/HDL-C 比が約 10%低下したが、いずれの減量食も継続することが困難であり、効果的にも安全性からもその個人に合った減量食が求められる。肥満者における介入試験では、低炭水化物+高たんぱく質+高脂肪食 (Atkins 食:一日あたり 20 g の炭水化物摂取)は、高炭水化物食 (P:F:C 比=15:25:60) と比べて 3 ヶ月後の体重減少が大きかった。1 年継続後の検査では体重減少の有意性はなくなったが、1 年後も TG 値は有意に低下したままで、HDL-C 値は有意に増加していた [159]。Atkins 食 (12 ヶ月後の P:F:C 比=20.6: 44.3: 34.5)、Zone 食 (12 ヶ月後の P:F:C 比= 20.0: 34.5: 45.4)、Ornish 食 (12 ヶ月後の P:F:C 比=18.3: 29.8: 32.4)、LEARN 食 (12 ヶ月後の P:F:C 比=18.5: 32.9: 47.2) の比較をした別の試験では、Atkins 食が最も減量効果が優れた。TG 値は各群で有意に低下したが、Ornish 食では HDL-C が低下した [160]。地中海食 (脂肪エネルギー比率 35%未満、オリーブ油 30~45 g/日、木の実 \geq 20 g/日)あるいは低炭水化物食 (炭水化物 20 g/日)は、低脂肪食 (脂肪 30%, 飽和脂肪酸エネルギー比率 10%) よりも、体重減量効果があり、血清 TG 値の低下 (地中海食 では 21.8 mg/dl の低下, 低炭水化物食では 23.7 mg/dL の低下) 効果がみられた [161]。さらに低脂肪、高脂肪、標準的たんぱく質、高たんぱく質の各組合せ食 (P:F:C 比 =①15:20:65, ②25:20:55, ③15:40:45,