

④25:40:35) の比較をしたところ、摂取総エネルギーを制限すること自体が、どの食事群においても体重減量と TG 値低下に有効であった[162]。2 年間、低炭水化物 (Atkins 食: 炭水化物 20 g/日)、あるいは低脂肪食(脂肪エネルギー比率 30%以下)で構成された減量食の有用性を比較した Foster らの報告[163]では低炭水化物、低脂肪食ともに同等の体重減少(一年で 11%、二年で 7%の減量) が得られてが、低炭水化物の方が低脂肪食よりも強い拡張期血圧の低下、血清 TG と VLDL-C の低下、HDL-C の増加が得られた。しかし、LDL-C の低下は緩やかであった。

閉経前肥満女性に対してカルニチンサプリメント (プラセボとしてセルロース)、食事内容の変革 (中等度のエネルギー摂取制限、低炭水化物食、高蛋白食) さらに日常活動性の向上の 3 つの項目の血清脂質への影響と LDL の質的变化を 10 週間観察した試験[164]では、カルニチンサプリメントとプラセボとの間での有意な変化は見られなかったが、10 週間にわたる 15%のエネルギー制限と炭水化物制限、高蛋白食 (PFC 比:30%、30%、40%)、さらに 1 日の歩数を 4500 歩増加させた試験成績では体重、血清コレステロール、LDL-C および血清 TG は介入後、それぞれ、4.5%、8.0%、12.3%、および 19.2% ($P < 0.0001$) 減少し、LDL の平均粒子径は、26.74 から 26.86nm に増加 ($P < 0.01$) し、より小型の LDL 亜分画の割合は 26.5 %減少した ($P < 0.05$)。また、LDL 粒子の易酸化性も減少した。このことは摂取総エネルギーの削減と炭水化物摂取制限、身体活動の増加による適度な減量 (体重の <5%) は、LDL の動脈硬化惹起性を緩和するのに良好な影響を与えることを示している。

高 LDL-C 血症を対象にエネルギー摂取制限と脂質制限のいずれが良い影響をもたらすかをみた 34 週間の RCT がある[165]。ここでは、TF 群 (高脂肪、適度の摂取エネルギー

群: 脂質 35%・炭水化物 50%・タンパク質 15%)、LF 群 (低脂肪、適度の摂取エネルギー食群: 脂質 15%・炭水化物 70%・タンパク質 15%)、LFE 群 (低脂肪、30%減摂取エネルギー食群: 脂質 21%・炭水化物 58%・タンパク質 21%)、LE 群 (高脂肪、30%減摂取エネルギー食群: 脂質 50%・炭水化物 29%・タンパク質 21%) が比較された結果、LE、LFE 食で有意な体重減少 ($P < 0.001$) が得られたが、血清コレステロール値は各食事間で有意差はなかった。LF、LFE 食で LDL-C がそれぞれ 8.2%、8.0%低下したが、LE 食は HDL-C が 46.8%上昇し血清 TG は 22.7%低下し、LF 食では TF 食と比較し血清コレステロールが 23.6%増加した。LDL-C/HDL-C 比は LE、LFE 食で低下 ($P < 0.05$) した。このように脂質制限に加え摂取総エネルギー制限を行うとさらに有意な LDL-C 低下作用がみられるが、HDL-C の増加、血清 TG の低下、LDL-C/HDL-C 比の低下作用は、脂質制限に関係なくエネルギー摂取制限による影響の可能性がある。一方、低脂肪食では相対的に規定される高炭水化物摂取に伴う高 TG 血症の発症、増悪が懸念された。

NCEP ステップ 1 食事療法 (脂肪エネルギー 30%未満、飽和脂肪酸エネルギー 10%未満、コレステロール 300mg/日未満) の効果をファーストフードの組み合わせでみた 8 週間の RCT[156]では、LDL-C の低下率がファーストフードの組み合わせのない群で 10%であったのに対して、ファーストフードの組み合わせのある群では 4%に過ぎず、LDL-C の低下度はファーストフードの組み合わせのない群が有意に優れていた。そして、LDL-C の低下度は両群ともに体重減少と有意に相関していた。このことは高 LDL-C 血症患者への NCEP ステップ I 食事療法は LDL-C と体重の低下に有用であるが、ファーストフードが加わるとその効果が弱まることを示している。脂質異常症患者に対して、どの程度の摂取脂質制限が長期にわ

たって有用性を発揮するかの検定が 444 名の男性高脂血症患者を対象に施行された。試験は 1 年間追跡観察された RCT であり、このうち 270 名の高コレステロール血症に対して脂肪制限ダイエット 1、2、3、4（脂肪摂取エネルギー比はそれぞれ 30、26、22、18%）、174 名の混合型高脂血症に対して脂肪制限食ダイエット 1、2、3（脂肪摂取エネルギー比はそれぞれ 30、26、22%）が指導された。1 年間の観察追跡の後、結果として脂質異常症のタイプにより適切な脂肪制限の程度は異なり、高コレステロール血症患者に対しては脂肪摂取を 26%にしたダイエット 2 で LDL-C が最も低下（13.4%の低下）した。そして、脂肪摂取を 22%あるいは 18%としたダイエット 3 と 4 では血清 TG がそれぞれ 20、40%上昇し、HDL-C が 2.5、3%低下した。混合型高脂血症患者に対しては脂肪摂取を 30%にしたダイエット 1 で LDL-C が最も低下（7%の低下）した。こうした結果は、高コレステロール血症患者への 26%より下回る脂肪制限食、混合型高脂血症患者する 30%を下回る脂肪制限はそれ以上の成果を示さず、むしろ血清 TG を増加させ、HDL-C を低下させるといった逆効果を招くことになった。加えて、アポ B 濃度の低下においてもこれ以上の脂質制限に伴う有用性は見られなかった。こうしたことは、脂肪制限に寄り生じる炭水化物摂取の相対的増加に原因があると考えられ、60%以上の高炭水化物食に警鐘を鳴らしている [157]。このように、中等度の脂肪制限食は高コレステロール血症および混合型高脂血症双方にとって LDL-C が低下するといった有用性を示したが、それ以上の脂質制限食はさらなる効果を発揮せず、かえって血清 TG 増加、HDL-C 低下といった望ましくない影響の出現を示している [157, 166]。高炭水化物食（炭水化物摂取エネルギー比 55%）と低炭水化物食（一日の炭水化物摂

取 20g 以下）の LDL-C 値に及ぼす影響をみた RCT 報告がある。対象は BMI35~37 の肥満症男女 32 名（平均年齢 43 歳）である。高炭水化物食と低炭水化物食（高脂肪食）のランダム振り分けのあと 6 週間にわたる観察の結果、肥満者において低炭水化物食・高脂肪食は LDL-C 濃度を高めるが、高炭水化物・低脂肪食は LDL-C 濃度を下げるという結果が得られた。一方、低炭水化物食・高脂肪食では有意に空腹時インスリン濃度は低く、空腹時と 2 4 時間遊離脂肪酸濃度は高値を示した [167]。このような血清ならびに LDL-C を低下するという高炭水化物食の効果は Kraus らによっても指摘されている [168]。過体重および肥満が血清コレステロール値を高めることから、食事エネルギーを減らせて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 の低下が期待できる。炭水化物を等エネルギーの脂肪酸に置換すると SFA への置換を除いて、LDL-C は低下する。

日本人における基準となる具体的な PFC 比率を提示するには、より多くのエビデンスが必要である。しかし日本人の現状、すなわち平成 23 年国民健康・栄養調査によると特に 50 歳以上の中高年において炭水化物エネルギー比率の平均が 60%以上を示していることから、摂取総エネルギーの適正化のもとに炭水化物の摂取エネルギー比率を 60%未満に制限することが望まれる。炭水化物エネルギー摂取率 55%程度の食事は Atkin 食より LDL-C を低下させるが、逆に、高コレステロール血症患者への脂肪摂取エネルギー比率 26%以下の脂肪制限食、混合型高脂血症患者する脂肪摂取エネルギー比率 30%を下回る脂肪制限はそれ以上の成果を示さず、むしろ血清 TG を増加させ、HDL-C を低下させる。さらに、複合型脂質異常症の発症予防、重症化予防のためには炭水化物エネルギー比は 40~46%程度にすることが望まれる。

a-4-④ タンパク質摂取と脂質異常症

高タンパク質食の有用性についてエネルギー制限下での高たんぱく質、低脂肪食（平均 I, 575 kcal; P:F:C 比=30.5:27.8:41.6）の有用性について 24 試験をメタアナリシスした結果では、標準たんぱく質食（平均 I, 524 kcal; P:F:C 比=17.5:25.1:56.9）に比べて高たんぱく質、低脂肪食では体重減少と体脂肪量の低下、血清 TG 値低下に有効性が示された[169]。食物としてのタンパクの影響も問題視されており、牛乳の蛋白であるカゼインが大豆蛋白よりもウサギの血清コレステロール増加作用が強い[170]。また、赤い肉、加工肉、白い肉の順で男女ともにがん死、心血管死、総死亡率発生頻度が高いとの報告がある[171]。

a-4-⑤ 炭水化物摂取と脂質異常症

a-4-⑤-1 単純糖質、果糖

炭水化物のうち果糖、砂糖などの単純糖質や白米、小麦粉などの精製穀物は HDL-C を低下させ、TG や、small dense LDL を増加させる[172]。とりわけ、砂糖の摂取は HDL-C 値を低下させ、TG 値増加や LDL-C 値増加を招き[173]、2 型糖尿病発症を増加させる[174]。また果糖の過剰摂取はさらに TG 値を上昇させ、体重を増加させる[175-178]。低脂肪食を強いても閉経後女性において、冠動脈疾患、脳卒中、心血管病発症を減少させないという報告がある[179]。これは、炭水化物摂取が多くなることへの警鐘であるとも解釈できる。前項で述べたように、摂取する炭水化物をあらゆるタイプの脂肪酸に置換しても血清 TG 値は減少する[69, 180]ことと合わせて、脂肪を減らして炭水化物に置換することは必ずしも好ましいとはいえない[13]。

a-4-⑤-2 炭水化物摂取におけるグリセミックインデックス、グリセミックロードの意義

複合糖質食として低グリセミックインデックス (GI) および低グリセミックロード

(GL) 食の糖代謝異常への効果が期待されている。システマチックレビューでは低 GI 食は高 GI 食と比べて TG を 15-25% 低下させる[181]。介入試験では低 GI 食は高 GI 食に比べ、メタボリックシンドロームの有病率を低下させる[182]。過体重の健常者に対して、エネルギー制限下での低 GI 食 (GI:52.4±4.4) と高 GI 食 (GI:85.6±2.8) は同等に体重、TG、血清コレステロール、HDL-C 値を低下させる[183]。低 GI ならびに低 GL 食を実践することで 2 型糖尿病、心疾患を減らす可能性がある[184]。さらに SFA を低 GI 食に変えた場合において心筋梗塞発症リスクは低下するが、一方、SFA を高 GI 食に変えた場合は心筋梗塞発症リスクは増加する[185]。また肥満で糖尿病発症前の患者においてエネルギー制限下の低 GI 食、高 GI 食は同等に体重、TG 値を低下させた[186, 187]。一方、5 つの試験のメタアナリシスでは、高 GI, GL あるいは低 GI, GL の間で LDL-C, HDL-C 値の変動は必ずしも一致した成績を示さず、TG 値も有意な変化は示していない[188]。4 週間以上の追跡観察期間を有する低 GI 食と高 GI 食を比較した RCT のメタ解析では、GI は HDL-C に影響を与えないという結果であった[189]。日本の 5 つの地区の、年齢 20-78 歳の女性農業労働者 1,354 例の横断的研究で、GI、GL と代謝パラメータの関連を検討した研究で、食事性 GL は HDL-C と独立した負の相関を示した[190]。また、減量プログラムに参加した年齢 52.5±7.2 歳の日本人女性 32 例の横断的研究では、3 日間の食生活を調査し解析した GI、GL の代謝パラメータへの影響が検討された。その結果、最も GI が低い 4 分位で HDL-C が最も高く、最も GL が低い 4 分位で HDL-C が最も高かった[191]。このように、日本人を対象とした研究において、低 GI・低 GL 食は HDL-C 高値を導くこととの関連性が認められた。

これらの成績をまとめると、体重や脂質代

謝、糖代謝に対して、エネルギー制限が満たされていれば、低 GI, GL 食による血清脂質への明らかな違いはないものの、効果は期待できる。また、脂肪エネルギー比率を低下させて、炭水化物の摂取比率が増加する場合は低 GI 食を選択することが望ましいといえる。

a-4-⑤-3 食物繊維と脂質異常症

食物繊維には食事の量を確保し、満腹感を味わいながらも相対的に摂取エネルギーや食後増加する血糖を軽減する効用がある。食物繊維とりわけ水溶性繊維に血清コレステロールを低下する作用がある[192-194]。Psyllium mucilloid などの水溶性繊維を含む食べ物は血清コレステロールを 15%程度低下する、このように高食物繊維食は血清コレステロールを 15% から 19%低下し、冠動脈疾患発症リスクを 30% 以上低下する[195]。食物繊維と冠動脈疾患による死亡率をみた研究[196]によると、1日 18~21 g の場合を標準として、それより少ないと冠動脈疾患のリスクが高まり、それより多いとリスクが低下する。食物繊維の摂取が 10 g /日増えると心疾患死亡が 27%減少するが、ペクチンなどの可溶性繊維が糖や脂肪の吸収抑制に有効であるのに対し、セルロースなどの不溶性繊維はあまり有効でない。また、Pereira らは女性の冠動脈発症の予防効果をみた幾つかの介入試験から穀物由来の食物繊維摂取が最も CAD や糖尿病の発症リスクを低下すると報告している[197]。 β -グルカン、シリウム、ペクチンとグアガムなどの水溶性食物繊維は血清 TG や HDL-C に影響することなく LDL-C 濃度を低下させる[198]。

高脂肪食または低脂肪食を摂取する高コレステロール血症患者の血清コレステロール低下におけるオオバコの有用性をみた 16 週間のプラセボ対照二重盲検ランダム比較試験では、高脂肪食群 31 名と低脂肪食群 87 名を対象に 5.1 g オオバコまたはプラセ

ボを 1日 2回の介入を行った結果、高脂肪食群で血清コレステロールは 5.8%低下、LDL-C は 7.2%低下し、低脂肪食群で血清コレステロールは 4.2%低下、LDL-C は 6.4%低下したが、HDL-C には有意な変化はなかった。オオバコ（食物繊維）は軽度であるが有意なコレステロール低下作用があり、低脂肪食と併せて摂取すれば脂質低下薬の必要性がなくなる可能性がある[199]。CAD リスク肥満患者におけるオート麦付加食の影響をみた 4 週間の並行群間ランダム比較試験では脂質摂取改善とオート麦付加食の組み合わせで血清コレステロール ($p < 0.01$)、LDL-C ($p < 0.01$)、血清 apoB 濃度 ($p < 0.01$) に有意な低下を認めた[200]。過体重女性を対象に高蛋白、高繊維食の体脂肪と代謝リスク因子への影響を 10 週間追跡した RCT において、低脂肪と高炭水化物摂取群と摂取エネルギーの 30%以上の蛋白摂取と 1日に 35g 以上の高繊維摂取群 (HPHF 群) を比較した結果、血清コレステロールと LDL-C は HPHF 群において有意に減少し、HPHF 群において標準食群に比べて体重 ($P < 0.0001$)、総脂肪 ($P < 0.0001$)、体脂肪 ($P = 0.034$) が有意に減少した。このように高蛋白・高繊維摂取は標準的な栄養指導食と比較し、体脂肪や代謝リスク因子を改善する可能性がある[201]。35 名の健常閉経前女性（平均年齢 36 歳）を対象に低脂肪野菜食の効果をみた RCT[202]では、介入群である低脂肪野菜食がコントロール群に比べ LDL-C が 16.9%、HDL-C が 16.5%、血清コレステロールが 13.2%低下したが、血清 TG は 18.7%増加し、LDL-C/HDL-C 比には有意な変化はなかった。閉経前女性において、低脂肪野菜食はコレステロールの低下に有用であることが示唆された。これまで、野菜繊維は穀類と比べてコレステロール低下効果が弱いとするエビデンスもあるが、本研究では低脂肪との併用で効果がみられ、摂取繊維の増加がコレステロール低下効果

を出したが、炭水化物摂取が多かったため TG 値は上昇した。Kelly SA ら[203]も全粒オート麦が HDL-C を低下させたり、血清 TG を増加することなく、LDL-C 濃度を低下させると報告している。

こうしたことから食物繊維の摂取量は 1 日 18~21 g 以上が適切とされ、女性の冠動脈疾患リスク低減のためには穀物由来の食物繊維摂取が最も有効とされる[197]。

a-4-⑤-4 ナッツ類摂取と脂質異常症

ナッツ類の摂取の影響を見た介入試験では、高コレステロール血症患者を対象とし、適正エネルギー条件下、ヘーゼルナッツ摂取(40 g/日:脂肪 25 g 相当量)を 8 週間続けた結果、体重に変化はなかったが、VLDL-C が 29.5%減少し、TG 値は 31.8%減少した[204]。適正エネルギーの条件下、アーモンドリッチ食(AED)群は、コントロール食群に比べ、6 ヶ月後の体重が有意に減少(p=0.04)し、6 ヶ月後の TG 値も有意に低下した(p=0.048)。ただし 18 ヶ月後には両群の差は見られなくなった[205]。ナッツ類の消費量からみたメタアナリシスでは、ナッツ類摂取量依存性に血清脂質値を改善し、ナッツ類摂取量 平均 67 g/日は、TG 値が 150 mg/dL を越えている場合、TG 値を平均 10.2% 低下させる[206]。また近年のコホート調査で、ナッツ類摂取 <1 サービング群に比べ、>3 サービング群では、肥満症やメタボリックシンドロームの発症が有意に低下した[207]。したがって、適正エネルギー摂取でのナッツ類摂取は減量、血清脂質の改善が期待できる。しかし、適正な摂取量設定のためには現在のところ成績が少なく、また長期的な効果も明らかでない。

a-4-⑥ イソフラボンと脂質異常症

大豆イソフラボンの血清脂質への影響を検討した 41 件の RCT のメタ解析では、大豆イソフラボンは有意に HDL-C を増加させる[208]。また、同様に 23 件の RCT のメタ解析でも、イソフラボンは有意 HDL-C を増加

させた[209]。大豆蛋白と動物性蛋白の置き換えを検討した最低 14 日以上観察期間を有する研究のメタ解析では毎日 36 g の大豆蛋白の摂取および 52mg の大豆関連イソフラボンの摂取は HDL-C を 0.03 ± 0.01 mmol/l 増加させた[210]。閉経後女性を対象とした運動とイソフラボン摂取をみた 2 つの研究ではいずれも、イソフラボン摂取と歩行(週 3 回)が HDL-C の有意な増加を報告している[211, 212]。まとめると、イソフラボン摂取に関しては、メタ解析および日本での研究結果をふまえ、HDL-C の増加に関連していると考えられる。

a-4-⑦ アルコール(エタノール)摂取と脂質異常症

アルコールの摂取は高 TG 血症の原因として臨床的に広く知られている。そして、アルコール摂取は HDL-C を用量依存性に増加させる[213]。白人を対象にしたメタアナリシスでは、アルコール摂取は血清 HDL-C 値と TG 値を上昇させる[214]。韓国におけるコホート調査でも、アルコール摂取が増えるほど血清 TG 値は増加していた[215]。中国人のコホート調査では、血清脂質といるるな因子との関係では血清脂質は年齢、性別、アルコール摂取量、喫煙、血圧、体重、BMI と相関した[216, 217]。ところが、他のコホート調査[218]およびメタアナリシス[219]をみると、白人女性のアルコール摂取で TG は有意な関係が示されなかった。中国及び香港における介入研究でも、アルコール摂取(10 g エタノール/日)は血清 TG 値とは有意な関係がなかった[220]。またデンマークにおけるコホート調査では、アルコール摂取量の増減によって非空腹時採血の TG 値は U-shaped を示した[221]。白人、アフリカ系、ヒスパニック系米国人のコホート調査で、軽度から中等度のアルコール摂取で、インスリン感受性が高くなるという報告もある[222]。中程度アルコール摂取の CAD 危険因子への影響をみたメタ解

析からは1日30gのアルコール摂取はHDL-Cを3.99 mg/dl 増加させることが明らかになった[223]。こうしたことから、2011年に米国栄養協会は、「1日30gのアルコール摂取はHDL-Cを4 mg/dl 増加させるが、アルコール中毒や肝機能障害がある場合は、そちらに重きを置いて考えるべきである。」とガイドラインに示している[224]。日本人を対象とした研究では、3週間のアルコール摂取減量はHDL-Cを有意に低下させた[225]。同様に、毎日アルコールを摂取する236例の邦人健常男性を対象とした集団ベース研究で、4週間アルコール摂取をやめさせたところHDL-Cの有意な減少をみた[226]。逆に、久山町在住の年齢40—79歳の糖尿病を有さない男女2103例の横断的研究では、アルコール摂取を増加することで男女ともにHDL-Cは有意に増加していた[227]。このように、アルコール摂取はHDL-C増加に強く関連している。

アルコールの影響は、単純に肝臓におけるTG合成亢進だけでなく、分解酵素の活性や遺伝子多型、糖代謝の影響も受けることにより人種差や個体差が大きくなるため、大規模の研究ではその適量は確定できないと考えられるが、摂取量としては、動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド[4]に記載されている25g/日程度の摂取が妥当である。

脂質異常症文献

- 1) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライ2012年版。日本動脈硬化学会 東京2012.6.20 発行
- 2) 多田紀夫：原発性高カイロミクロン血症。日本臨牀2001, 59 (Suppl 3): 13-21.
- 3) Santamarina-Fojo S: The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin Nor Amer* 1998,27: 551-67.
- 4) 日本動脈硬化学会編：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。日本動脈硬化学会 東京2013.4.24 発行
- 5) Hu FB, Willet W: Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*, 2002; 288: 2569-78.
- 6) O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, et al: Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:2142-6.
- 7) 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.
- 8) Burnett JR, Hooper AJ: Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev.* 2008, 29(1):11-26.
- 9) Glueck CJ, Gartside P, Fallat RW, et al: Longevity syndromes: familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia. *J Lab Clin Med.* 1976, 88:941–57.
- 10) Kitamura A, Noda H, Nakamura M, et al: Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atherosclerosis Thromb.* 2011, 18:454-63.
- 11) Fujioka Y, Ishikawa Y. Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. *J Atheroscler Thromb* 2009, 16(3):145-54.
- 12) 厚生労働省健康局：「標準的な健診・保健指導プログラム（確定版）（平成19年4月）：
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/seikatsu>
- 13) Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr.* 2011, 93(4):684-8.
- 14) Anderson BM, Ma DW. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? *Lipids Health Dis* 2009;10;8:33
- 15) Barter PJ, Rye KA: High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996, 121:1-21.
- 16) Gotto AM: Prognostic and therapeutic significance of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Inter Med*

- 1999, 159: 1038-40.
- 17) Boden W, Pearson TA: Raising low levels of high-density lipoprotein cholesterol is an important target of therapy. *Am J Cardiol* 2000, 85:645-50.
 - 18) Tada N, Sakamoto T, Kagami A et al.:Antimicrobial activity of lipoprotein particles containing apolipoprotein AI. *Mol Cell Biochem* 1993, 119: 171-8.
 - 19) Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994, 89(6):2533-9.
 - 20) Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, et al. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb* 2011, 18(2):89-98.
 - 21) Satoh H, Nishino T, Tomita K, et al. Risk factors and the incidence of coronary artery disease in young middle-aged Japanese men: results from a 10-year cohort study. *Intern Med* 2006, 45(5): 235-9.
 - 22) Maruyama K, Hirobe K, Noda H, et al. Associations between blood lipid profiles and risk of myocardial infarction among Japanese male workers: 3M Study. *J Atheroscler Thromb* 2009, 16(6):714-21
 - 23) Noda H, Iso H, Saito I, et al. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res* 2009, 32(4):289-98.
 - 24) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002, 66(12):1087-95.
 - 25) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002, 66(12):1096-100.
 - 26) Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006 , 184(1):143-50.
 - 27) 村松芳多子、土橋昇、田中恵美子、他：日本人のコレステロールおよび脂肪酸推定摂取量。千葉県立衛生短期大学紀要 2004, 23(1):1-25.
 - 28) Beaumier-Gallon G, et al: Dietary cholesterol is secreted in intestinally derived chylomicrons during several subsequent postprandial phases in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2001, 73: 870-7
 - 29) 多田紀夫、池脇克則：食後高脂血症の診断法：脂肪負荷試験に伴う血清脂質とRLP の変化-リポ蛋白分画からの解析-。動脈硬化, 1998, 25: 361-70.
 - 30) Goldstein JL, Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990, 343(6257): 425-30.
 - 31) Horton JD, et al: SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002, 109: 1125-31.
 - 32) Dujovne CA, et al: Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-7.
 - 33) Altman SW, et al: Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-4.
 - 34) Connor WE, Hodges RE, Bleiler RE: The serum lipids in men receiving high cholesterol and cholesterol-free diets. *J Clin Invest* 1961, 40: 894-901.
 - 35) Connor WE, Hodges RE, Bleiler RE: Effect of dietary cholesterol upon serum lipids in man. *J Lab Clin Med.* 1961, 57: 331-42.
 - 36) Connor WE, Connor SL: Dietary cholesterol and coronary heart disease. *Curr Athero Rep* 2002; 4: 425-32.
 - 37) Hegsted DM: Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation *Am J Clin Nutr.* 1986, 44(2):299-305.
 - 38) Dubois C, Armand M, Mekki N, et al: Effects of increasing amounts of dietary cholesterol on postprandial lipemia and lipoproteins in human subjects. *J Lipid Res.* 1994, 35(11): 1993-2007.

- 39) Katan MB, Beynen AC, de Vries JH, et al: Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Am J Epidemiol* 1986, 123: 221-34.
- 40) Grundy SM: Absorption and metabolism of dietary cholesterol *Annu Rev Nutr.* 1983, 3:71-96
- 41) Kern F Jr.: Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. Mechanisms of adaptation. *N Engl J Med.* 1991, 28;324(13):896-9
- 42) Kesäniemi YA, Ehnholm C, Miettinen TA: Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. *J Clin Invest.* 1987; 80(2):578-81.
- 43) Knopp RH, Retzlaff BM, Walden CE, et al: A double-blind, randomized, controlled trial of the effects of two eggs per day in moderately hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic subjects taught the NCEP step I diet. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 551-61
- 44) Bronsgeest-Schoute DC, Hermus RJ, Dallinga-Thie GM, et al: Dependence of the effects of dietary cholesterol and experimental conditions on serum lipids in man. III. The effect on serum cholesterol of removal of eggs from the diet of free-living habitually egg-eating people. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(11):2193-7.
- 45) Beynen AC, Katan MB: Reproducibility of the variations between humans in the response of serum cholesterol to cessation of egg consumption. *Atherosclerosis* 1985; 57: 19-31
- 46) Spence JD, Jenkins DJ, Davignon J: Egg yolk consumption and carotid plaque. *Atherosclerosis* 2012; 224: 469-73.
- 47) Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition* 1997; 13: 250-2
- 48) Keys A, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl.* 1966;460:1-392.
- 49) Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. *J Lipid Res* 2005; 46: 179-190.
- 50) Eberle E, Doering A, Keil U. Weight change and change of total cholesterol and high-density-lipoprotein cholesterol. Results of the MONICA Augsburg cohort study. *Ann Epidemiol* 1991, 1(6):487-92.
- 51) Scifres CM, Catov JM, Simhan HN: The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles. *Obesity* (Silver Spring). 2013 Jul 12. doi: 10.1002/oby.20576.
- 52) Keys A, Parlin RW.: Serum cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am J Clin Nutr* 1966, 19:175-181,.
- 53) Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML et al: Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965, 17:281-295.
- 54) Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB: Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2004, 79(6):999-1005.
- 55) Warensjö E, Sundström J, Vessby B, et al. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr* 2008, 88(1):203-9.
- 56) Nakamura Y, Okuda N, Turin TC, et al; NIPPON DATA80/90 Research Group. Fatty acids intakes and serum lipid profiles: NIPPON DATA90 and the national nutrition monitoring. *J Epidemiol* 2010, 20 Suppl 3:S544-8.
- 57) Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al: Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009, 89(5):1425-32.
- 58) Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010 23; 7(3): e1000252.
- 59) Denke MA: Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins. *Curr Atheroscler Reports* 2006, 8:466-71.
- 60) Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, et al: Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation* 2001, 13; 103(6):856-63.
- 61) Iso H, Sato S, Kitamura A, et al: Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among

- middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol.* 2003, 157(1):32-9.
- 62) Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Yamada M. Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the adult health study. *Stroke* 2004;35(7):1531-7.
- 63) Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, et al; JACC Study Group. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr* 2010, 92(4):759-65.
- 64) Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):535-46.
- 65) Ravnskov U. The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J Clin Epidemiol.* 1998, 51(6):443-60.
- 66) Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y, et al; JPHC Study Group: Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J.* 2013; 34(16):1225-32.
- 67) Knomhouth D, Menotti A, Bloemberg B, et al: Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995, 24:308-315.
- 68) Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997, 65(5 Suppl): 1628S-44S.
- 69) Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb.* 1992, 12(8): 911-9.
- 70) Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2012; 4(12): 1989-2007.
- 71) Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, et al: Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *J Clin Lipidol.* 2012 : 6(3):216-234.
- 72) Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, et al: Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ.* 2013; 346: e8707.
- 73) Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al: Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010, 91:502-9.
- 74) Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al: The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011, 93(4):684-8.
- 75) Mozaffarian D, Martijn B, Katan MB, et al: Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2006, 354: 1601-13.
- 76) Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(5):1146-55.
- 77) Zhao G, Etherton TD, Martin KR, et al: Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr.* 2004;134(11):2991-7.
- 78) Thijssen MA, Mensink RP. Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum lipoprotein profile of humans. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):510-6.
- 79) Guo Z, Miura K, Turin TC, et al: Relationship of the polyunsaturated to saturated fatty acid ratio to cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Japanese: the INTERLIPID study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17(8):777-84.
- 80) Lichtenstein AH, Matthan NR, Jalbert SM, et al: Novel soybean oils with different fatty acid profiles alter cardiovascular disease risk factors in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2006, 84(3):497-504.
- 81) Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids* 2010; 45(10):893-905.
- 82) Mattson FH, Grundy SM. Comparison of

- effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26: 194–202.
- 83) 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* 1999, 99: 779-785.
- 84) O'Byrne DJ, Knauft DA, Shireman RB: Low fat-monounsaturated rich diets containing high-oleic peanuts improve serum lipoprotein profiles. *Lipids*. 1997, 32(7):687-95.
- 85) Degirolamo C and Rudel LL: Dietary monounsaturated fatty acids appear not to provide cardioprotection. *Curr Atheroscler Rep*. 2010, 12(6): 391–6.
- 86) Degirolamo C, Shelness GS, Rudel LL: LDL cholesteryl oleate as a predictor for atherosclerosis: evidence from human and animal studies on dietary fat. *J Lipid Res* 2009, 50(Suppl):S434–9.
- 87) Imamura F, Lemaitre RN, King IB, et al: Long-chain monounsaturated fatty acids and incidence of congestive heart failure in 2 prospective cohorts. *Circulation* 2013, 127(14): 1512-21.
- 88) Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2012, 4(12):1989-2007.
- 89) Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini et al: A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risks of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991, 325:373-381.
- 90) Willett WC: Dietary fats and coronary heart disease. *J Intern Med* 2012, 272:13-24.
- 91) Lecerf JM, Luc G, Marécaux N, et al. Small, qualitative changes in fatty acid intake decrease plasma low-density lipoprotein-cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic outpatients on their usual high-fat diets. *Int J Food Sci Nutr* 2009, 60 (Suppl 7): 151-63
- 92) Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al: Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002, 346(15):1113-8.
- 93) Wendland E, Farmer A, Glasziou P, et al. Effect of alpha linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review. *Heart* 2006, 92(2):166-9.
- 94) Djoussé L, Arnett DK, Carr JJ, et al: Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2005; 111(22):2921-6.
- 95) Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al: Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9356): 477-85.
- 96) London B, Albert C, Anderson ME, et al: Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*. 2007; 116(10): e320-35.
- 97) Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, et al: Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005; 111(2):157-64.
- 98) Djoussé L, Pankow JS, Eckfeldt JH, et al: Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2001, 74(5): 612-9.
- 99) Campos H, Baylin A, Willett WC: Alpha-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118(4):339-45.
- 100) Abbey M, Clifton P, Kerstin M et al: Effect of fish oil on lipoproteins, lecithin:cholesterol acyltransferase, and lipid transfer protein activity in humans. *Arteriosclerosis* 1990, 10: 85-94,.
- 101) Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJM, et al: α -Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001, 74:457-467,.
- 102) Lemaitre RN, Sitlani C, Song X, et al: Circulating and dietary α -linolenic acid and incidence of congestive heart failure in

- older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(2):269-74.
- 103) Pan A, Chen M, Chowdhury R, et al: α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(6):1262-73.
- 104) Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 106: 2747-57.
- 105) Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, et al: Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet*. 2010; 376(9740):540-50.
- 106) Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 2, 1989, 757-61.
- 107) von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al: The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1999, 130: 554-62.
- 108) Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006, 296(15):1885-99.
- 109) Nakamura Y, Ueshima H, Okamura T, et al: NIPPON DATA80 Research Group. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980-99. *Am J Med* 2005, 118(3): 239-45.
- 110) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al; JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006 17; 113(2): 195-202.
- 111) Yamagishi K, Iso H, Date C, Fukui M et al; Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Study Group. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008, 52(12):988-96.
- 112) Eslick GD, Howe PR, Smith C, et al. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009, 136(1):4-16.
- 113) Zhang J, Wang C, Li L, et al. Inclusion of Atlantic salmon in the Chinese diet reduces cardiovascular disease risk markers in dyslipidemic adult men. *Nutr Res* 2010;30(7):447-54.
- 114) Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival--4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997, 11(3): 485-91.
- 115) Bernstein AM, Ding EL, Willett WC, et al. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. *J Nutr* 2012;142(1):99-104.
- 116) Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al: Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2005, 165(7): 725-30.
- 117) Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, et al: Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998;21(4):494-500.
- 118) Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al: Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189(1):19-30.
- 119) Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, et al: Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am J Clin Nutr* 2007;86(2):324-33.
- 120) Ottestad I, Hassani S, Borge GI, et al: Fish oil supplementation alters the plasma lipidomic profile and increases long-chain PUFAs of phospholipids and triglycerides in healthy subjects. *PLoS One* 2012;7(8):e42550.
- 121) Sanders TA, Hall WL, Maniou Z, et al: Effect of low doses of long-chain n-3 PUFAs on endothelial function and arterial stiffness: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011, 94(4):973-80.
- 122) Pei J, Zhao Y, Huang L, et al. The effect of

- n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with chronic renal failure--a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ren Nutr* 2012, 22(6):525-32.
- 122) Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011, 13(6):474-483.
- 124) GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999, 354(9177): 447-55.
- 125) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al: Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007, 369(9567): 1090-8.
- 126) Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM et al; Alpha Omega Trial Group. : n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010, 363(21): 2015-2026.
- 127) Kromhout D, Geleijnse JM, de Goede J, et al: n-3 fatty acids, ventricular arrhythmia-related events, and fatal myocardial infarction in postmyocardial infarction patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2515-20.
- 128) Kromhout D: Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? *Curr Opin Lipidol*. 2012 23(6):554-559.
- 129) Hu FB, Manson JE: Omega-3 fatty acids and secondary prevention of cardiovascular disease-is it just a fish tale? *Arch Intern Med*. 2012; 172(9):694-696.
- 130) ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4):309-318.
- 131) Rizos EC Ntzani EE, Bika E, et al: Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012, 308(10):1024-33.
- 132) 板倉弘重: オメガ3脂肪酸の効果と摂取の問題点. *医学のあゆみ* 2000, 194:201-4.
- 133) Sanders TA, Lewis F, Slaughter S, et al: Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 45-70 y: the OPTILIP study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(3):513-22.
- 134) Lewis NM, et al. Serum lipid response to n-3 fatty acid enriched eggs in persons with hypercholesterolemia. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 365-7.
- 135) Mensink RP, Zock PL, Katan MB, et al: Effect of dietary *cis*- and *trans* fatty acids on serum lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res* 1992, 33: 1493-501.
- 136) Denke MA: The effects of *trans* fatty acid ingestion on serum lipid concentration. *Am J Clin Nutr* 1995, 62:693s-700s.
- 137) Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE et al. Intake of *trans* fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993, 341:581-585.
- 138) Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJ, et al: Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001, 357(9258):746-51.
- 139) Gebauer SK, Chardigny M, Jakobsen MU, et al: Effects of ruminant *trans* fatty acids on cardiovascular disease and cancer: a comprehensive review of epidemiological, clinical, and mechanistic study. *Adv Nutr* 2011, 2(4): 332-54.
- 140) Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J et al: Intake of ruminant *trans* fatty acids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 2008, 37: 173-82.
- 141) Smit L, Baylin A, Campos H et al: Conjugated linoleic acid in adipose tissue and risk of myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2010, 92:34-40.
- 142) Laake I, Pedersen JI, Seimer R et al: A prospective study of intake of *trans*-fatty acids from ruminant fat, partially hydrogenated vegetable oils, and marine oils and mortality from CVD. *Br J Nutr*. 2012; 108(4):743-54.
- 143) Lacroix E, Charest A, Cyr A, et al Randomized controlled study of a butter naturally enriched in *trans* fatty acids on

- blood lipids in healthy women. *Am J Clin Nutr* 2012, 95:318-325.
- 144) Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009, 63(Suppl 2):S5-S21.
- 145) Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2):S22-33.
- 146) Salas-Salvado J, Marquez-Sandoval F, Bullo M. Conjugated linoleic acid intake in humans: a systematic review focusing on its effect on body composition, glucose, and lipid metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46(6):479-488.
- 147) Chen SC, Lin YH, Huang HP, Hsu WL, Houg JY, Huang CK: Effect of conjugated linoleic acid supplementation on weight loss and body fat composition in a Chinese population. *Nutrition* 2012; 28(5):559-565.
- 148) Vega-López S, Ausman LM, Jalbert SM, et al: Palm and partially hydrogenated soybean oils adversely alter lipoprotein profiles compared with soybean and canola oils in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1): 54-62.
- 149) Mozaffarian D, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, et al: trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2013;97(4):854-61.
- 150) Ascherio A, Katan MB, Zock PL, et al: *Trans* fatty acid and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999, 340:1994-1998.
- 151) Lichtenstein AH. *Trans* fatty acids, plasma lipid levels, and risk of developing cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997, 95: 2588-90.
- 152) Klein S, Burke LE, Bray GA, et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004, 110(18): 2952-67.
- 153) Howarth NC, Murphy SP, Wilkens LR, et al: Dietary energy density is associated with overweight status among 5 ethnic groups in the multiethnic cohort study. *J Nutr*. 2006, 136(8):2243-8.
- 154) Yoshita K, Arai Y, Nozue M, et al; NIPPON DATA80/90 Research Group. Total energy intake and intake of three major nutrients by body mass index in Japan: NIPPON DATA80 and NIPPON DATA90. *J Epidemiol*. 2010, 20 Suppl 3:S15-23.
- 155) 上田 博子(結核予防会第一健康相談所), 東山 綾, 岡山 明, 他. 中年男性の肥満と脂肪エネルギー比率との関連. INTERMAP 日本における検討. *日本循環器病予防学会誌*, 2008; 43(2): 123-31.
- 156) Davidson MH, et al. Efficacy of the National Cholesterol Education Program Step I diet. A randomized trial incorporating quick-service foods *Arch Intern Med* 1996; 156: 305-12.
- 157) Knopp RH, Walden CE, Retzlaff BM, et al: Long-term cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic men. The Dietary Alternatives Study. *JAMA* 1997, 278: 1509-15.
- 158) Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL et al: Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293:43-53.
- 159) Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003, 348(21):2082-90.
- 160) Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA*. 2007, 297(9):969-77.
- 161) Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate,

- Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008; 359(3):229-41.
- 162) Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009; 360(9):859-73.
- 163) Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010, 153(3):147-57.
- 164) Lofgren I, Zern T, Herron K et al. Weight loss associated with reduced intake of carbohydrate reduces the atherogenicity of LDL in premenopausal women. *Metabolism* 2005;54(9):1133-41.
- 165) Raeini-Sarjaz M, et al. Comparison of the effect of dietary fat restriction with that of energy restriction on human lipid metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2001, 73(2):262-7
- 166) Knopp RH, et al. : One-year effects of increasingly fat-restricted, carbohydrate-enriched diets on lipoprotein levels in free-living subjects *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 225: 191-9.
- 167) Hernandez TL, et al. Lack of suppression of circulating free fatty acids and hypercholesterolemia during weight loss on a high-fat, low-carbohydrate diet. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 578-85.
- 168) Krauss RM et al: Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2006 ;83(5):1025-31.
- 169) Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, et al. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(6): 1281-98.
- 170) Carroll KK : Dietary protein in relation to plasma cholesterol levels and atherosclerosis. *Nutr Rev.* 1978, 36(1):1-5.
- 171) Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, et al: Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med.* 2009, 169(6):562-71.
- 172) Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. Dietary fructose and glucose differentially affect lipid and glucose homeostasis. *J Nutr* 2009;139:1257S-62S
- 173) Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA.* 2010; 303(15): 1490-7.
- 174) Sonestedt E, Overby NC, Laaksonen DE, et al: Does high sugar consumption exacerbate cardiometabolic risk factors and increase the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease? *Food Nutr Res.* 2012;56.
- 175) Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. *Am J Clin Nutr* 1983;37(5):740-8.
- 176) Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr.* 1993 ;58(5 Suppl):754S-765S.
- 177) Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, et al: Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000, 72(5):1128-34.
- 178) Tappy L, Lê KA, Tran C, et al: Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition* 2010, 26(11-12): 1044-9.
- 179) Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006, 295(6):655-66.
- 180) Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, et al: A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140(10): 769-77.
- 181) Pelkman CL. Effects of the glycemic index of foods on serum concentrations of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(6):456-61.
- 182) McKeown NM, Meigs JB, Liu S, et al: Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care.* 2004;27(2):538-46.
- 183) Das SK, Gilhooly CH, Golden JK, et al: Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(4):1023-30.

- 184) Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et al: Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):627-37.
- 185) Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, et al: Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr* 2010 Jun;91(6):1764-8.
- 186) Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, et al: A low-glycemic index diet combined with exercise reduces insulin resistance, postprandial hyperinsulinemia, and glucose-dependent insulinotropic polypeptide responses in obese, prediabetic humans. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(6): 1359-68.
- 187) Malin SK, Niemi N, Solomon TP, et al: Exercise training with weight loss and either a high- or low-glycemic index diet reduces metabolic syndrome severity in older adults. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61(2):135-41.
- 188) Kristo AS, Matthan NR, Lichtenstein AH. Effect of diets differing in glycemic index and glycemic load on cardiovascular risk factors: review of randomized controlled-feeding trials. *Nutrients*. 2013, 28;5(4):1071-80.
- 189) Goff LM, Cowland DE, Hooper L, et al. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23(1):1-10.
- 190) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(5):1161-1169.
- 191) Amano Y, Kawakubo K, Lee JS, et al. Correlation between dietary glycemic index and cardiovascular disease risk factors among Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(11):1472-1478.
- 192) Anderson JW. Dietary fiber, lipids and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1987; 60(12): 17G-22G.
- 193) Bell, L. P., Hectorn, K. J., Reynolds, H. et al: Cholesterol-lowering effects of soluble-fiber cereals as part of a prudent diet for patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1990, 52:1020-6.
- 194) Glore SR, Van Treeck D, Knehans AW, Guild M. Soluble fiber and serum lipids: a literature review. *J Am Diet Assoc* 1994, 94(4):425-36.
- 195) Leinonen KS, Poutanen KS, Mykkänen HM. Rye bread decreases serum total and LDL cholesterol in men with moderately elevated serum cholesterol. *J Nutr*. 2000; 130(2): 164-70.
- 196) Pereira MA, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Int Med* 2004; 160: 370-6.
- 197) Pereira MA, Pins JJ: Dietary fiber and cardiovascular disease: experimental and epidemiologic advances. *Curr Atheroscler Report* 2000. 2:494-502.
- 198) Theuwissen E, Mensink RP: Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiol Behav*. 2008 ;94(2):285-92.
- 199) Sprecher DL, Harris BV, Goldberg AC, et al. Efficacy of psyllium in reducing serum cholesterol levels in hypercholesterolemic patients on high- or low-fat diets. *Ann Intern Med* 1993, 119: 545-54.
- 200) Berg A, König D, Deibert P, et.al. Effect of an oat bran enriched diet on the atherogenic lipid profile in patients with an increased coronary heart disease risk. A controlled randomized lifestyle intervention study. *Ann Nutr Metab* 2003, 47:306-11.
- 201) Morenga LT, Williams S, Brown R, et al. Effect of a relatively high-protein, high-fiber diet on body composition and metabolic risk factors in overweight women. *Eur J Clin Nutr* 2010, 64(11): 1323-31.
- 202) Barnard ND, et al. Effectiveness of a low-fat vegetarian diet in altering serum lipids in healthy premenopausal women. *Am J Cardiol* 2000, 85: 969-72.
- 203) Kelly SA, Summerbell CD, Brynes A, et al: Whole grain cereals for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, 18;(2):CD005051.
- 204) Mercanligil SM, Arslan P, Alasalvar C, et al: Effects of hazelnut-enriched diet on plasma cholesterol and lipoprotein profiles in hypercholesterolemic adult men. *Eur J Clin Nutr* 2007, 61(2):212-20.

- 205) Foster GD, Shantz KL, Vander Veur SS, et al: A randomized trial of the effects of an almond-enriched, hypocaloric diet in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 2012, 96(2):249-54.
- 206) Sabaté J, Oda K, Ros E: Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010, 170(9):821-7.
- 207) Ibarrola-Jurado N, Bulló M, Guasch-Ferré M, et al; PREDIMED Study Investigators. Cross-sectional assessment of nut consumption and obesity, metabolic syndrome and other cardiometabolic risk factors: the PREDIMED study. *PLoS One*. 2013; 8(2):e57367.
- 208) Reynolds K, Chin A, Lees KA, et al. A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *Am J Cardiol* 2006, 98(5):633-40.
- 209) Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005;81(2):397-408.
- 210) Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(8):940-946.
- 211) Wu J, Oka J, Tabata I, et al. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006;21(5):780-789.
- 212) Wu J, Oka J, Higuchi M, et al. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism* 2006, 55(4):423-433.
- 213) Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342:d636.
- 214) Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999, 319(7224):1523-8.
- 215) Sung KC, Kim SH, Reaven GM. Relationship among alcohol, body weight, and cardiovascular risk factors in 27,030 Korean men. *Diabetes Care* 2007, 30(10): 2690-4.
- 216) Ruixing Y, Yiyang L, Meng L, et al: Interactions of the apolipoprotein C-III 3238C>G polymorphism and alcohol consumption on serum triglyceride levels. *Lipids Health Dis* 2010, 9:86.
- 217) Yin RX, Li YY, Liu WY, et al: Interactions of the apolipoprotein A5 gene polymorphisms and alcohol consumption on serum lipid levels. *PLoS One* 2011; 6(3):e17954.
- 218) Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol*. 2000; 29(1):57-64.
- 219) Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al: Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636
- 220) Au Yeung SL, Jiang C, Cheng KK, et al: Moderate alcohol use and cardiovascular disease from mendelian randomization. *PLoS One* 2013; 8(7):e68054.
- 221) Tolstrup JS, Grønbaek M, Nordestgaard BG. Alcohol intake, myocardial infarction, biochemical risk factors, and alcohol dehydrogenase genotypes. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2(5):507-14.
- 222) Bell RA, Mayer-Davis EJ, Martin MA, et al: Associations between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2000;23(11): 1630-6.
- 223) Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999, 319(7224): 1523-8.
- 224) Marcason W. What role does HDL cholesterol have in CVD and what is the most effective way to increase it? *J Am Diet Assoc* 2011, 111(8):1266.
- 225) Minami J, Todoroki M, Yoshii M, et al. Effects of smoking cessation or alcohol restriction on metabolic and fibrinolytic variables in Japanese men. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(2):117-22.
- 226) Ayaori M, Hisada T, Yoshida H, et al.

- Effect of alcohol intake on the levels of plasma homocysteine in healthy males. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2000; 46(4):171-4.
- 227) Kato I, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Insulin-mediated effects of alcohol intake on serum lipid levels in a general population: the Hisayama Study. *J Clin Epidemiol* 2003, 56(2):196-204.
- 228) Spence JD, Jenkins DJA, Davignon J: Dietary cholesterol and egg yolks: Not for patients at risk of vascular disease. *Can J Cardiol* 2010, 26(9): e336-e339.

D. 考察と結論

これらの成績から脂質異常症発症を予防するため、さらに重症化を予防するため下記の事柄に留意することの妥当性が導かれた。高コレステロール血症の発症、重症化予防のための食事内容

1. 総括

疾病の発症予防および重症化予防との関連コレステロール、SAF、TFAの摂取は血清コレステロール (LDL コレステロール) 値を増加させる。CAD 是正の最も有効な治療法が血清コレステロール (LDL コレステロール) 値の低下にあるように、CAD 発症予防、重症化予防にはコレステロール摂取の目標量 (DG) は 200mg/dL 未満とすべきであり、一日一個の卵黄摂取 (コレステロール含有量約 250~275mg) は多すぎると認識する必要にある。そして、その低減の時期を失ってはならない[228]。SAF と TFA については食品表示が必要であり、とりわけ iTFA は摂取を避けるべきである。

2. 食事性コレステロール

ヒトでの食事性コレステロールの最低摂取必要量を示した文献はない。生体のほとんどの細胞は自ずから *denovo* でコレステロールを生成する能力を持っている。よって、コレステロールの過剰症あるいは蓄積症はあっても欠乏症はない。そのため、欧米食文化の影響を受け、もともと血清コレステロール値が高値となっている現代人は食事

性コレステロール摂取量は少ない方が望まれ、重症化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。

3. 飽和脂肪酸(SAF)

摂取 SAF を減らし MUFA や PUFA に置換すると LDL-C の減少と CAD 発症が低下する。一方、摂取 SAF を増加すると心血管病リスクは増加する。しかし、摂取 SFA の低い群で脳内出血が多く見られるとの内外の報告もある。以上、SAF 摂取の脂質異常症に対する影響と取り扱いをまとめる。SFA を MUFA、PUFA に置換すると CAD リスクは低下することより、SFA の摂取制限は必要である。このような観点から、摂取 SFA 増加は好ましくなく、制限すべきであるが、SFA の最高摂取群 では最低摂取群に比べ脳卒中死発生、脳内出血発症、虚血性脳梗塞発症の相対危険率はいずれも有意に低かったという国内外の報告などを鑑み、この現象は SFA とのかかわりではなく、随伴する低蛋白血症との関わりであるとの見解もあるが現在のところ、それを証明する方法はなく、また、SFA といっても様々な種類があり、それぞれ LDL-C 値に与える影響は異なっているが、現在これらを表示する方式がない以上総体として捉えるより方法はない。したがって、欧米に比べて動物脂肪摂取が比較的少ない日本人では、出血性脳卒中 (脳内出血) の増加をきたさない程度に SFA 摂取が低下しないことと CAD 発症増加をきたさない程度に SFA 摂取を制限することを両立することが理想と考えられ、SFA エネルギー比率は 2010 年版の食事摂取基準 4.5%以上 7%未満に準ずることの妥当性が認められる。

4. 一価不飽和脂肪酸(MUFA)

MUFA は比較的酸化を受けにくい脂肪酸であり、LDL-C/HDL-C 比も低下しないが、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。

5. 多価不飽和脂肪酸 (PUFA)

PUFA は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。また、SFA を PUFA に置換することで LDL-C 濃度は減少し、冠動脈疾患の発症予防、重症化予防に有用である。しかし、n-6 系脂 PUFA の過剰摂取は HDL-C を低下させる。n-3 系 PUFA 摂取は LDL-C 値に影響を与えないが、血清 TG 値を低下し、有意に心臓死を低下させる。しかし、そのためには 1 日当たり EPA で少なくとも 1 g 以上摂取する必要がある。

6. トランス型不飽和脂肪酸 (TFA)

TFA は 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。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、血管内皮機能の障害、内皮接着分子の増加などの作用があり、摂取を限りなく減らすことが望まれる。

7. 摂取総エネルギー

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ため是正が必要である。減量を目的とした食事療法において、炭水化物エネルギー摂取率 55% 程度の食事は極端な炭水化物制限食である Atkin 食より LDL-C を低下させるが、逆に、高コレステロール血症患者への脂肪摂取エネルギー比率 26% 以下の脂肪制限食、混合型高脂血症患者する脂肪摂取エネルギー比率 30% を下回る脂肪制限はそれ以上の成果を示さず、むしろ血清 TG を増加させ、HDL-C を低下させる。さらに、複合型脂質異常症の発症予防、重症化予防のためには炭水化物エネルギー比は 40~46% 程度にすることが望まれる。

8. タンパク摂取

動物性タンパク質より植物性タンパク質の方が血清コレステロールの増加に関与しない。

9. 炭水化物とグライセミックインデックス、グライセミックロード

炭水化物のうち果糖、砂糖などの単純糖質や白米、小麦粉などの精製穀物は HDL-C を低下させ、TG や、small dense LDL を増加させる。とりわけ、砂糖の摂取は HDL-C 値を低下させ、TG 値増加や LDL-C 値増加を招き、2 型糖尿病発症を増加させる。また果糖の過剰摂取はさらに TG 値を上昇させ、体重を増加させる。また、複合型脂質異常症やメタボリックシンドロームの症例にはグライセミックインデックス、グライセミックロードにも留意して、低 GI、GL 食を推奨することが大切になる。

10. 食物繊維

食物繊維摂取で血清コレステロールは 15% から 19% 低下する。冠動脈疾患による死亡率をみた研究 [196] によると、1 日の食物繊維摂取 18~21 g 摂取を標準として、それより少ないと冠動脈疾患のリスクが高まり、それより多いとリスクが低下するといわれる。食物繊維の摂取が 10 g / 日増えると心疾患死亡が 27% 減少するとの報告もある。ペクチンなどの可溶性繊維が糖や脂肪の吸収抑制に有効であるのに対し、セルロースなどの不溶性繊維はあまり有効でない。

複合型脂質異常症 (高 TG 血症、低 HDL-C 血症) の発症、重症化予防のための食事内容

1. 総括

複合型脂質異常症患者では、その原因が多岐にわたるために、脂肪だけでなく炭水化物 (アルコールも含めて) の摂取過剰 (エネルギー摂取過剰) を是正する。

2. エネルギー摂取量

エネルギー摂取量の過剰は肥満を招く。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、減量により、HDL-C も増加する。脂肪摂取量

が過剰であれば、その是正が必要である。しかし、健常者も含めると、栄養素の配分においては、脂肪制限よりも炭水化物制限を考えたエネルギー制限が高 TG 血症重症化予防に有効であることを示唆するエビデンスが多い。そして、低炭水化物食は HDL-C を増加させ、一方、高炭水化物食は HDL-C を低下させる。日本人における基準となる具体的な比率を提示することは可能ではないが、エネルギーの適正化のもとに炭水化物比率を多くても 60%未満に制限し、諸外国の成績をみると 40%~50%にすることが望まれる。摂取炭水化物エネルギー比率を下げる方が血清 TG の低下と HDL コレステロールの増加が期待できるからである。どこまで下げることができるかの明確な成績はないが、実際 40%程度までの低下では臨床的問題が発生した報告はない。

3. 飽和脂肪酸

欧米に比べて、動物脂肪摂取が比較的少ない日本人では、出血性脳卒中（脳内出血）の増加をきたさない程度に SFA 摂取が低下しないように、一方、冠疾患の増加をきたさない程度に SFA 摂取を制限することが理想と考えられる。エネルギー比率は 2010 年版の食事摂取基準 7%未満に準ずるが、出血性脳卒中が SFA 摂取低下に伴う動物性蛋白摂取不足に起因する可能性もあり、国際的に必ずしも SFA 摂取低下に全面的に起因するという証明はなされていない。

4. 一価不飽和脂肪酸

飽和脂肪酸 (SFA) を一価不飽和脂肪酸 (MUFA) に置換した場合、高 TG 血症の改善は期待できるが、SFA を MUFA に置き換えた場合の CAD イベントの抑制については、不確定である。

5. 多価不飽和脂肪酸

飽和脂肪酸 (SFA) を多価不飽和脂肪酸 (PUFA) に置換した場合、TG 値への影響は

明らかでないが、LDL-C 値を低下させて CAD を予防することから SFA を PUFA に置換することは推奨すべきである。ただし、PUFA の種類への配慮は行うべきであり、特に n-6 系のリノール酸過剰摂取に関しては検討を要する。

6. 魚類由来多価不飽和脂肪酸

魚類由来多価不飽和脂肪酸を増やした場合、および薬剤、サプリメントとして EPA あるいは DHA を摂取した場合、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。EPA にして 1 および 1.8g/日以上の摂取で TG 低下および心血管イベント抑制が可能であると考えられる。しかし、1 g/日に満たない量の n-3PUFA の有効性に疑問をなげる疫学的成績が近年多く見られる。

7. トランス脂肪酸

トランス脂肪酸の摂取は、動脈硬化性疾患の発症や LDL-C 値の増加、HDL-C 低下など好ましくないが、TG-rich リポ蛋白に関しては不確定である。いずれにしてもタバコ同様、摂取しないように努める。

8. 炭水化物

炭水化物のうち単純糖質（砂糖、果糖）は TG 値を上昇させる。脂肪を減らしてこれらの炭水化物に置換することは望ましくない。

9. グライセミック・インデックス (GI)、 グライセミック・ロード (GL)

体重や脂質代謝、糖代謝に対して、エネルギー制限が満たされていれば、低 GI, GL 食による血清 TG への明らかな違いはないものの、日本人の 2 つ横断的研究で GI, GL が低い群で HDL-C が高く、低 GI, GL 食の効果は期待できる。また、脂肪摂取を低下させて、炭水化物摂取の比率が上昇する場合はとりわけ低 GI, GL 食を推奨することが望ましい。

10. ナッツ類

- 植物由来多価不飽和脂肪酸（ナッツ類）を増やした場合、適正エネルギー摂取範囲内でのナッツ類摂取は減量効果、血清脂質改善効果が期待できる。しかし現在のところ適切な摂取量の設定が出来る段階でなく、また長期的な効用は不明である。
11. 食物繊維摂取は HDL-C に影響を与えない。
 12. 大豆イソフラボンは HDL-C を増加させる。
 13. アルコール
アルコールは一般的に血清 TG を増加させるとともに HDL-C を増加させる。しかし、その影響は、単純に肝臓における TG 合成亢進だけでなく、分解酵素の活性や遺伝子多型、糖代謝の影響も受けることにより人種差や個体差が大きくなるため、大規模の研究ではその適正量は確定できない。
- 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