

C12:0、C14:0 や C16:0 からトランス C18:1 酸に 3~9%置換すると、血清コレステロールは-1.6~-5.6%、LDL-C が-1.1~-3.2%、HDL-C が-4.8~-12%変化する。C18:0 からトランス C18:1 酸に 3~9%置換すると、血清コレステロールは 0%、LDL-C が+2.3%、HDL-C が-2.8%とほとんど変化しない。一方、C18:1 からトランス C18:1 酸に 4~10%置換すると、血清コレステロールは+3.8~+5.8%、LDL-C が+6~+13.9%と増加し、HDL-C が-1.4~-12%と減少する（この際 TG が+7.8~+16%と増加する）。C18:2n-6 からトランス C18:1 酸に 8%置換すると、血清コレステロールが+3.4%、LDL-C が+8.5%、HDL-C が-6.8%変化する。

炭水化物によるエネルギー摂取を 5%減らし、その分を飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸のそれぞれに置き換えた臨床試験のメタ解析の結果では、いずれの脂肪酸でも血清 TG が低下し HDL-C が上昇した(25)。但し、飽和脂肪酸への置換では LDL-C が上昇していた(図 3)。かかる意味から炭水化物の一部を脂肪酸へ置換する場合は飽和脂肪酸を控えるべきである。

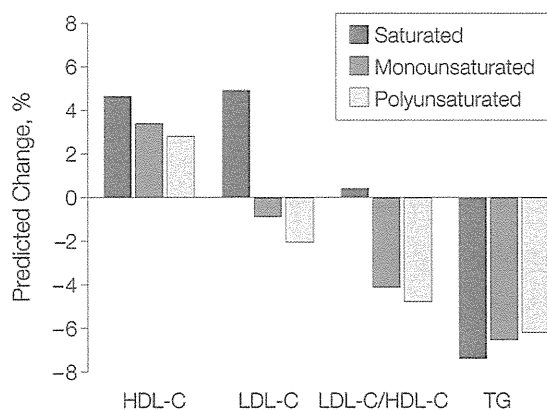


図 3 炭水化物由来エネルギー摂取 5%を

各種脂肪酸に置き換えによる血清脂質の変化(文献 25 より引用)

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 系脂肪酸リッチ卵に対する血清脂質の反応を検討した報告がある。25 名(26~73 歳男性 13 名、女性 12 名)の高コレステロール血症患者を対象としたランダム化 3 群クロスオーバー試験で、卵なし低脂肪食(no egg)群(脂肪 22%(SFA 7%, MUFA 7%, PUFA 5%)、n-3FA 620mg、コレステロール 142 mg)、n-3 系脂肪酸リッチ卵(1 週 12 個)低脂肪食(omega egg)群(脂肪 24%(SFA 7%, MUFA 9%, PUFA 6%)、n-3FA 1420mg、コレステロール 468 mg)、卵(1 週 12 個)低脂肪食(control egg)群(脂肪 25%(SFA 8%, MUFA 9%, PUFA 5%)、n-3FA 620mg、コレステロール 481mg)の 3 群を比較したところ、No egg 群は血清コレステロール 5.92, LDL-C 3.88, HDL-C 1.24, TG 1.73, Omega egg 群は血清コレステロール 6 (+0.08), LDL-C 4.09 (+0.21, 7%), HDL-C 1.24 (+0), TG 1.46 (-0.27, 15%)、Control egg 群は血清コレステロール 5.92 (+0), LDL-C 3.98 (+0.1, 5%), HDL-C 1.26 (+0.02), TG 1.59 (-0.14, 9%)であった。但し、2 名の顕著なレスポナーが存在した。Omega egg で+26%、Control egg で+22%の LDL-C 上昇がみられた。低脂肪食とともにある 1 週間に 12 個の卵摂取は LDL-C の顕著な上昇はみられず、TG の一定の低下効果があるので、魚食が少ない例に有用である。但し、極端な LDL-C 上昇のレスポナーがいるので、摂取後 1 か月あたりでチェックが必要である(26)。その他に 121 名の高コレステロール患者を

対象とした 16 週間の二重盲検ランダム比較試験（同等カロリーのマーガリン（多価不飽和脂肪酸）またはバター）では、血清コレステロール、LDL-C、non HDL-C、apoB がマーガリン群で有意に低下し、LDL-C 低下度はリン脂質の不飽和脂肪酸濃度と有意に正相関を示した。軽症高コレステロール患者では脂肪の一部として多価不飽和脂肪を摂取することで血清脂質が改善（LDL-C が低下）する（27）。また、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（264 から 238 mg/dl）、LDL-C が 12%低下（182 から 161）したが、LF 群では有意な変化なし。LFMR では LDL/HDL 比が改善する傾向があった。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（28）。LDL-C(102, 109mg/dl)濃度の 32 名（平均年齢 43 歳）の肥満者（BMI:30-40）を対象とした 6 週間の高炭水化物食と高脂肪食（低炭水化物食）のランダム比較試験では、高炭水化物・低脂肪食（女性 1200-1500 Cal, 男性 1500-1800Cal 炭水化物 55%、脂肪 30%未満、蛋白 15%、n=16）と低炭水化物・高脂肪食（Atkins 食、炭水化物 1 日 20 g 未満、n =16）を比較したところ、肥満者において Atkins 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（29）。

4. 食事エネルギーと血清コレステロール
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、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 の低下を期待できる。減量食としては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（脂肪：蛋白：炭水化物 = 2:2:3）、③1 日総摂取エネルギーを 600 kcal 以下にした very low calorie diet、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（30）。いずれにおいても 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/HDL 比が約 10%低下したが、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。

高 LDL-C 血症を対象にエネルギー摂取制限と脂質制限が脂質代謝に及ぼす効果をみた 34 週間の無作為交差試験の成績（31）によると、TF 群（脂質 35%・炭水化物 50%・タンパク質 15%）、LF 群（脂質 15%・炭水化物 70%・タンパク質 15%）、LFE 群（脂質 15%・炭水化物 40%・タンパク質 15%）、LE 群（脂質 35%・炭水化物 20%・タンパク質 15%）を比較した結果、LE、LFE 食で体重減少（ $P < 0.001$ ）したが、TC 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 TG は 22.7%低下し、LF 食では TF 食と比較し TG が 23.6%増加した。LDL/HDL 比が LE、LFE 食で低下（ $P < 0.05$ ）した。脂質制限に加えエネルギー制限を行うとさらに有意な LDL-C 低下作用があるが、HDL-C の増加、TG の低下、LDL/HDL 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があるかもしれない。低脂肪食で

は高 TG 血症が懸念される。閉経前肥満女性における炭水化物制限による減量と粥状硬化惹起性 LDL との関係を見た 10 週間のプラセボ対照二重盲検ランダム比較試験では、エネルギー摂取量 15%削減(タンパク質 30%, 脂質 30%, 炭水化物 40%)と 1 日の歩数を 4500 増加したうえでカルニチンサプリメントとプラセボ(セルロース)を比較したが、この 2 群には有意差はなく、体重、血清コレステロール、LDL-C および 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、より小さい LDL サブフラクション (P<0.05) の割合は、26.5% (P<0.05) 減少した。カロリー摂取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 の動脈硬化惹起性変化に良い影響を与えることが示唆される(32)。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 週間のランダム比較試験では、血清コレステロール低下が①群 8%②群 3%、LDL-C 低下が①群 10%②群 4%であり、血清コレステロール、LDL-C の低下度は①群が有意に優れていた。TC、LDL-C の低下度は両群とともに体重減少と有意に相関していた。高 LDL 血症の患者の食事療法は LDL-C、TC 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は減弱する(33)。

1 年間脂肪制限・炭水化物リッドダイエットのりポ蛋白に対する効果を見た 1 年間のランダム化試験では、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 (30、26、22、18%)、混合型高脂血症に対して脂肪制限食ダイエット 1、2、3 (30、26、22%) を行ったところ、高コレステロール血症患者ダイエット 2 で LDL-C が 13.4%低下し、ダイエット 3 と 4 で TG が 20、40%上昇し、HDL-C が 2.5、3%低下した。混合型高脂血症患者ダイエット 1 で LDL-C が 7%低下した。NCEP 2 ダイエットを行ってところ、LDL-C の低下に男女差はなく、男性の HDL-C は有意な変化はないが、女性では 8%低下した。25%以下の脂肪制限食、60%以上の炭水化物食は LDL-C をさらに低下することはできない。さらに HDL-C や TG については留意すべき副作用がある(34)。

高コレステロール血症および混合型高脂血症男性における 4 種脂肪制限食を用いた長期間コレステロール低下効果を見た 1 年間のランダム化群間比較試験では、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 (30、26、22、18%)、混合型高脂血症に対して脂肪制限食ダイエット 1、2、3 (30、26、22%) を行ったところ、HC 患者では LDL-C が 5.3、13.4、8.4、13%低下し、CHL 患者では 7、2.8、4.6%低下した。HC 患者では TG が 21.7% (ダイエット 3)、38.7% (ダイエット 4) 上昇し、HDL-C がそれぞれの食事で 2.8%、3.2%低下したが、CHL 患者では有意な変化なかった。中等度の脂肪制限食が HC および CHL 双方にとって LDL-C が有意に低下するが、それ以上の脂質制限食はさらなる効果を発揮せず、かえって望ましくない影響がある(35)。

5. 食物繊維と血清コレステロール

食物繊維と冠動脈疾患による死亡率を見た研究(36)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・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。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 TC5.8%低下、LDL-C7.2%低下し、低脂肪食群で TC4.2%低下、LDL-C6.4%低下したが、HDL-C 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かもしれない (37)。冠動脈疾患リスク肥満患者におけるオート麦付加食での脂質プロファイルに与える影響をみた 4 週間の並行群間ランダム比較試験では、カロリー制限+脂質制限+オート麦 30-50g/day とカロリー制限+脂質制限のみを比較した結果、脂質摂取改善とオートブラン付加食の組み合わせで TC(-67.7 +/- 37.2mg/dl; p < 0.01)、LDL-C (-56.3 +/- 35.1 mg/dl; p < 0.01)、apoB (-42.4 +/- 34.1 mg/dl; p < 0.01) には有意な低下を認めた。実用的な食事摂取量の範囲内でのオート麦付加は TC, 低比重リポ蛋白コレステロール、及びアポ B を減らし、これら有益な効果は独立した因子となり得る可能性がある (38)。過体重女性における高蛋白、高繊維食と体組成と代謝リ

スク因子の影響をみた 10 週間のランダム比較試験では、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 (1.3 kg; 95% CI, 0.7, 1.9; P<0.0001)、総脂肪 (1.0 kg; 95% CI, 0.2, 1.8; P<0.0001)、体脂肪 (0.7 kg; 95% CI, 0.1, 1.3; P=0.034) が有意に減少した。高蛋白・高繊維摂取は標準的な栄養指導と比較し、体組成や代謝リスク因子を改善する可能性がある (39)。

健常閉経前女性における血清脂質に対する低脂肪野菜食の効果をみた 35 名の閉経前女性 (平均年齢 36) を対象としたランダム化クロスオーバー試験では、介入群 (カロリー 6.4MJ、蛋白 43 g、炭水化物 311 g、脂肪 17 g、SFA3 g、PUFA4 g、コレステロール 6 mg、繊維 31 g) とサプリメントコントロール群 (カロリー 7.3MJ、蛋白 60 g、炭水化物 283 g、脂肪 43 g、SFA14 g、PUFA9 g、コレステロール 132 mg、繊維 23 g) を比較した。尚、ベースラインの食事は、カロリー 7.9MJ、蛋白 67 g、炭水化物 295 g、脂肪 52 g、SFA15 g、PUFA9 g、コレステロール 132 mg、繊維 26 g であった。介入食により、LDL-C が 16.9%、HDL-C が 16.5%、TC が 13.2%低下したが、TG は 18.7%上昇した。LDL/HDL 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。野菜の繊維は穀類と比べて効果が弱いとする意見もあるが、本研究では低脂肪との併用で効果がみられた。繊維の増加がコレステロ

ール低下効果を出したが、炭水化物が多めのため、TG値が上昇していた(40)。

参考文献

1. 吉田博. ジアシルグリセロールの食後高脂血症の低減効果. 臨床栄養 107: 694, 2005
2. 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* 73: 870-7, 2001
3. Goldstein JL, Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343(6257): 425-30, 1990
4. Horton JD, et al: SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 109: 1125-31, 2002
5. 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
6. Altman SW, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-4
7. Connor WE, et al. The serum lipids in men receiving high cholesterol and cholesterol-free diets. *J Clin Invest* 1961; 40: 894-901
8. Connor WE, et al. Effect of dietary cholesterol upon serum lipids in man. *J Lab Clin Med.* 1961; 57: 331-42
9. Connor WE, Connor SL. Dietary cholesterol and coronary heart disease. *Curr Athero Rep* 2002; 4: 425-32.
10. Katan MB, Beynen AC, de Vries JH, Nobels A. Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 221-34
11. Hegsted DM. Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation *Am J Clin Nutr.* 1986 Aug;44(2):299-305
12. Grundy SM. Absorption and metabolism of dietary cholesterol *Annu Rev Nutr.* 1983;3:71-96
13. Kern F Jr. Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. Mechanisms of adaptive N *Engl J Med.* 1991, 324(13):896-9
14. 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.
15. Knopp RH, 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
16. Bronsgeest-Schoute DC, 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.
17. Beynen AC, et al. Reproducibility of the variations between humans in the response of serum cholesterol to cessation of egg consumption. *Atherosclerosis* 1985; 57: 19-31
 18. Spence JD, et al. Egg yolk consumption and carotid plaque. *Atherosclerosis* 2012; 224: 469-73
 19. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition* 1997; 13: 250-2
 20. Kes 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.
 21. 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.
 22. Kris-Etherton PM and Yu S. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl): 1628S-44S.
 23. Keys A, Parlin RW. Serum cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am J Clin Nutr* 1966; 19: 175-81.
 24. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965; 17: 281-95
 25. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002; 288: 2569-78
 26. 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
 27. Lecerf JM, 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
 28. O'Byrne DJ, et al. Low fat-monounsaturated rich diets containing high-oleic peanuts improve serum lipoprotein profiles *Lipids* 1997; 32: 687-95
 29. 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
 30. 吉田博. 食事療法. *臨床栄養* 2013; 122: 806-9
 31. 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
32. Lofgren I, et al. Weight loss associated with reduced intake of carbohydrate reduces the atherogenicity of LDL in premenopausal women. *Metabolism*. 2005;54(9):1133-41
 33. 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
 34. 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
 35. Knopp RH, 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
 36. 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
 37. Sprecher DL, 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
 38. Berg A 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
 39. Morenga LT 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
 40. 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
- D. 考察
 ここでは血清コレステロール、ならび LDL-C 値に影響するエネルギー、各栄養素の影響の文献レビューを行い、その結果をまとめた。ここに示す事象の多くは疫学的研究成果であり、こうした必ずしも因果関係を示すものではない。しかし、浮かび上がった情報は今後の検証に重要な示唆を与えていると考える。
- F. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Orimo H, Ueno T, **Yoshida H**, Sone H, Tanaka A, Itakura H. Nutrition education in Japanese medical schools: a follow-up survey. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22: 144-9
 - 2) **Yoshida H**, Shoda T, Yanai H, Ikewaki K, Kurata H, Ito K, Furutani N, Tada N, Witztum JL, Tsimikas S. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in

patients with dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2013; 226: 161-4

3) Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Kubota M, Masuda Y, Taira Y, Okazaki S, Iizuka Y, Yahagi N, Ohashi K, **Yoshida H**, Yanai H, Tada N, Gotoda T, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H. Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 481-93

4) Ito K, **Yoshida H**, Yanai H, Kurosawa H, Sato R, Manita D, Hirowatari Y, Tada N. Relevance of intermediate-density lipoprotein cholesterol to Framingham risk score of coronary heart disease in middle-aged men with increased non-HDL cholesterol. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3853-8

5) 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

6) Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, **Yoshida H**, Miyashita Y, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Kayamori Y, Nakamura M, Nobori T, Miyazawa Y, Teramoto T, Yokoyama S. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2014;

233: 253-9

7) Masuda D, Nishida M, Arai T, Hanada H, **Yoshida H**, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Tada N, Yamashita. Reference Interval for the Apolipoprotein B-48 Concentration in Healthy Japanese Individuals *J Atheroscler Thromb* 2014 Feb 26. [Epub ahead of print]

8) 吉田 博. 脂質異常症の治療 食事療法. 臨床栄養 2013; 122: 806-9

9) 吉田 博. 原発性カイロミクロン血症 原発性V型高脂血症. 日本臨床 2013; 71 (Suppl 3): 160-5

10) 吉田 博. 血清総コレステロールの高値と高トリグリセリド血症を伴う脂質異常症の診断—LDLコレステロールの高値を紐解く. 臨床検査 2013; 57: 1031-4

11) 吉田 博. ニコチン酸とHDL. ドクターサロン 2013; 57: 538-42

12) 吉田 博. 脂質異常症を是正します—n-3系多価不飽和脂肪酸の効果—. そうだったんだ! 脂肪酸 循環器疾患との深い関係 (伊藤浩編). 東京: 文光堂, 2013: 58-63.

13) 吉田 博. リポ蛋白(a)は動脈硬化性疾患の多面的危険因子. 冠動脈疾患のパフォーマンスマネジメント (伊藤浩編). 東京: 南江堂, 2013: 92-7

2. 学会発表

1) 吉田 博. 心血管病予防における抗酸化ビタミンおよびn-3系脂肪酸の臨床的意義. シンポジウム7-3 第67回日本栄養食糧学会、名古屋 (平成25年5月26日)

2) 吉田 博. 心血管病リスク評価のためのリポ蛋白酸化バイオマーカー. シンポジウム4 第45回日本動脈硬化学会 (平成25年7

- | | |
|---|-------------------|
| 月19日) | 該当なし |
| 3) 吉田 博. LDL-C測定の臨床的重要性を考える. ランチョンセミナー4 第53回日本臨床化学会年次学術集会、徳島（平成25年8月31日） | 2. 実用新案登録
該当なし |
| 4) 吉田 博. 運動による動脈硬化予防・治療の意義と限界. シンポジウム6 運動と脂質代謝 第68回日本体力医学会、東京（平成25年9月21日） | 3. その他
該当なし |
| 5) Hiroshi Yoshida. Trends in lipoprotein Oxidation biomarkers for cardiovascular disease risk. Symposium 6, 13 th Asian Pacific Federation of Clinical Biochemistry 2013 (Bali, Indonesia, 28 Oct 2013) | |
| 6) 吉田 博. 臨床検査のガイドライン JSLM2012の活用法—8 代謝栄養. 委員会特別企画 第60回日本臨床検査医学会学術集会、神戸（平成25年11月1日） | |
| 7) 吉田 博. LDL-C測定法の歩みと臨床的意義. ランチョンセミナー10 第60回日本臨床検査医学会学術集会、神戸（平成25年11月2日） | |
| 8) 吉田 博. 高LDL-C血症の食事療法. 「脂質異常症 教育セッション～栄養のエビデンスに根差した食事療法～. 第7回日本臨床栄養協会関東地方会、東京（平成25年11月30日） | |
| 9) 吉田 博. メタボリックシンドローム予防における脂質異常症と機能性食品. シンポジウム4 「メタボリックシンドロームに取り組む機能性食品」 第11回日本機能性食品医用学会、東京（平成25年12月8日） | |

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

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）

日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究
—高コレステロール血症研究班：文献検索方略—

吉田博（東京慈恵会医科大学附属柏病院臨床検査医学）

研究目的

各種栄養素摂取（過剰または不足）や食事と、高コレステロール血症の発症および血清コレステロール低下の関係

レビュー対象研究

1. ランダム化比較試験
2. 前向きコホート試験
3. 1, 2で少ないようであれば、横断研究もしくはレトロスペクティブ研究

研究対象

1. 日本人もしくはアジア人
2. 1が少ないようであれば人種は不問

アウトカムの検索で使用したキーワード

1) 高コレステロール血症
(hypercholesterolemia)

Research Question (RQ) 1, 2, 4, 6, 7
で使用

2) 血清コレステロール低下
(cholesterol lowering; cholesterol
lower; cholesterol)

RQ3, 5, 8, 9で使用

高コレステロールの発症・血清コレステ
ロール低下に関与することが予想される
因子(Intervention・Exposure)で使用し
たキーワード

1) RQ1 高脂肪食

diet; high-fat; high-fat diet; dietary
fats

2) RQ2 飽和脂肪酸, 食事

fatty acids; diet; fatty acids,
saturated

3) RQ3 多価不飽和脂肪酸, 食事

fatty acids, unsaturated; diet

4) RQ4 高カロリー食（高エネルギー食）

high-calorie diet; high-calorie food;
high-energy diet; high-energy food;
high calorie; high energy

5) RQ5 カロリー制限（エネルギー制限）

caloric restriction; energy
restriction

6) RQ6 食事コレステロール量

cholesterol, dietary; cholesterol
content

7) RQ7 たまご摂取

eggs

8) RQ8 コレステロール制限食

cholesterol restriction; cholesterol,
dietary; cholesterol, dietary AND
restriction

9) RQ9 食事療法, 動脈硬化 or 冠動脈疾
患 or 脳卒中

diet Therapy; atherosclerosis;
coronary artery disease; stroke

Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia (Review)

Shafiq N, Singh M, Kaur S, Khosla P, Malhotra S

[Intervention Review]

Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia

Cochrane Database

of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD001918. DOI:
10.1002/14651858.CD001918.pub2

FH に対する食事療法の研究は、小規模で短期間、クロスオーバーのデザインが多く、結論は得られない。

但し、コレステロール低下療法に比べて、植物ステロールを使用した食事によって、TC の低下が強い可能性があったが、規模の大きいランダム化試験が必要である。

参考文献

Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002;**76**(2):338–44.

Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001;**156**(2):329–37.

コクラン論文の参考記事

Comparison 01: Cholesterol-lowering diet compared with no dietary intervention or nutritional advice

1. Serum total cholesterol concentration (fasting and non-fasting)

There was no significant difference between treatments for this outcome, mean difference (MD) -0.40 (95% CI -0.95 to 0.15).

2. Serum LDL cholesterol (fasting and non-fasting)

There was no significant difference between treatments for his outcome, MD -0.27 (95% CI -0.79 to 0.25).

3. Serum HDL cholesterol (fasting and non-fasting)

There was no significant difference between treatments for his outcome, MD -0.11 (95% CI -0.34 to 0.12).

4. Serum triglyceride concentration (fasting and non-fasting)

There was no significant difference between treatments for his outcome, MD 0.06 (95% CI -0.43 to 0.55).

COMPARISON 02: Supplementation with !-3 fatty acids given with cholesterol lowering diet compared to cholesterol lowering diet alone

1. Serum total cholesterol concentration (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD -0.06 (95% CI - 0.80 to 0.69).

2. Serum LDL cholesterol (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD -0.12 (95% CI -0.93 to 0.69).

3. Serum HDL cholesterol (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD 0.02 (95% CI -0.15 to 0.19).

4. Serum triglyceride concentration (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD 0.21 (95% CI -0.11 to 0.52).

COMPARISON 03: Cholesterol-lowering diet compared with dietary interventions to increase intake of plant stanols

1. Serum total cholesterol concentration (fasting and non-fasting)

There was no significant difference between treatment groups, MD 0.81 (95% CI -0.11 to 1.73).

2. Serum LDL cholesterol (fasting and non-fasting)

There was no significant difference between treatment groups, MD 0.82 (95% CI -0.04 to 1.68)

3. Serum HDL cholesterol (fasting and non-fasting)

There was no significant difference between treatment groups, MD -0.05 (95% CI -0.26 to 0.16)

4. Serum triglyceride concentration (fasting and non-fasting)

There was no significant difference between treatment groups, MD 0.11 (95% CI -0.24 to 0.46)

COMPARISON 04: Cholesterol-lowering diet compared with dietary interventions to increase intake of plant sterols

1. Serum total cholesterol concentration (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was a significant difference between sterol treated participants as compared to cholesterol-lowering diet alone MD 0.70 (95% CI 0.19 to 1.21).

2. Serum LDL cholesterol (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD -0.10 (95% CI -0.63 to 0.42).

3. Serum HDL cholesterol (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD -0.02 (95% CI -0.15 to 0.11).

4. Serum triglyceride concentration (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD -0.03 (95% CI -0.18 to 0.12).

COMPARISON 05: cholesterol-lowering diet compared to a high protein diet

1. Serum total cholesterol concentration (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD 0.08 (95% CI -0.65 to 0.81).

2. Serum LDL cholesterol (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD 0.12 (95% CI -0.46 to 0.69).

3. Serum HDL cholesterol (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD -0.07 (95% CI -0.23 to 0.08).

4. Serum triglyceride concentration (fasting and non-fasting)

Both trials reported on this outcome. There was no significant difference between treatment groups, MD 0.25 (95% CI -0.01 to 0.50).

COMPARISON 06: One form of dietary intervention compared to another form of dietary intervention

1. Serum total cholesterol concentration (fasting and non-fasting)

The results of 134 participants in the O'Neill study demonstrated a significant reduction in serum total cholesterol (TC) from baseline at the end of two months in both the high-dose (2.6 g) stanol group (HSTA) and the low-dose (1.6 g) stanol group (LSTA) (O'Neill 2004). In the HSTA group, serum total cholesterol levels

decreased from mean (SD) 6.1 (0.20) mmol/l at baseline to 5.3 (0.15) mmol/l ($P < 0.001$). This was also the case in the LSTA group after two months; serum total cholesterol levels showed a significant reduction from mean (SD) 5.8 (0.19) mmol/l at baseline to 5.5 (18.00) mmol/l ($P < 0.001$). In the sterol (STE) group (1.6 g), cholesterol levels were significantly reduced at one month from mean (SD) 5.8 (0.17) mmol (baseline) to 5.4 (0.15) mmol/l ($P < 0.001$) at one month. A subgroup analysis of the 69 FH participants was not presented.

In the second study, the authors noted a significant reduction in total cholesterol levels following a five-week intervention period by both stanol and sterol esters (percentage change from baseline -9 ± 3 and -6 ± 2 , respectively) (Ketomaki 2003). The data for 16 participants with FH was not presented separately.

In the third study, in the STA group, the serum total cholesterol values reduced from mean (SD) 6.30 (0.24) at baseline to 5.65 (0.22) mmol/l while in STE group, TC reduced to 5.7 (0.21) mmol/l following two consecutive four-week intervention periods (Ketomaki 2005). This reduction was significant as compared to baseline values. In both the groups the participants were on statins.

2. Serum LDL cholesterol (fasting and non-fasting)

O' Neill observed a significant reduction from baseline in LDL cholesterol in all the three groups: HSTA mean (SD) 3.77 (0.18) to 3.30 (0.14) mmol/l ($P < 0.001$); LSTA mean (SD) 3.83 (0.16) to 3.54 (0.14) ($P = 0.03$); and STE mean (SD) 3.81 (0.15) to 3.63 (0.15) ($P = 0.003$) (O'Neill 2004). The data for 69 FH participants were not available.

In the earlier Ketomaki study, a significant percentage reduction from baseline in LDL cholesterol was noted in both stanol and sterol groups, mean (SD) -12% (3) and -9% (3) respectively (Ketomaki 2003). The data were expressed only as percentage reduction. Additionally, data for 16 FH participants were not given separately.

In the later Ketomaki study, when given in addition to statins, a significant reduction from baseline in LDL cholesterol levels was noted in both the stanol group (mean (SD) 4.50 (0.21) to 3.81 (0.18)) and the sterol group (mean (SD) 4.50 (0.21) to 3.86 (0.19)) (Ketomaki 2005).

3. Serum HDL cholesterol (fasting and non-fasting)

While O'Neill reported no statistically significant changes in HDL cholesterol levels in the LSTA and STE groups, a significant reduction in HDL cholesterol levels was noted after two months in the HSTA group (O'Neill 2004). Again, the data for 69 FH patients were not presented separately.

In the earlier Ketomaki study no significant difference in HDL cholesterol level was noted in any of the groups (Ketomaki 2003). In the other Ketomaki study, when given over and above statins,

sterols caused a significant increase in HDL cholesterol; from mean (SD) 1.26 (0.05) mmol/l at baseline to 1.37 (0.04) mmol/l (Ketomaki 2005).

4. Serum triglyceride concentration (fasting and non-fasting)

O'Neill demonstrated significant decrease in triglyceride levels at two months in the HSTA group (-15.0%) and no changes in the LSTA and the STE groups (O'Neill 2004).

No significant difference in triglyceride (TG) levels was observed in either the stanol or the sterol groups in the second study (Ketomaki 2003). In the third study, the authors concluded significant decrease in serum TG only in the sterol group from mean (SD) 1.19 (0.10) at baseline to 1.05 (0.09) following two consecutive four week intervention periods (Ketomaki 2005).

書式

Case-control study, RCT, cohort study のまとめ方

RQ1：高脂肪食と高コレステロール血症

(ここに項目名を書く)

内容	対象	観察期間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
NCEP ステップ1食 事療法の効果	LDL-C(130~220 mg/dl)濃度の89 名を対象とした 米国(シカゴ) での1施設研究	8週間	ランダム比較 試験	① NCEP ステッ プ1食事(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 n=44 ② NCEP ステッ プ1食事+ ファーストフード (週5回) n=45	TC 低下：①群 8%② 群 3% LDL-C 低下：①群 10%②群 4% TC、LDL-C の低下度 は①群が有意に優れ ている(p<0.05) TC、LDL-C の低下度 は両群とともに体重 減少と有意に相関 (p<0.001)	高 LDL 血症の患者の 食事療法は LDL-C、 TC 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 その効果は減弱する	Davidson MH, et al: Arch Intern Med 1996; 156: 305-12

内容	対象	観察期間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
高炭水化物食と高脂肪食(低炭水化物食)の比較	LDL-C(102,109 mg/dl)濃度の32名(平均年齢43歳)の肥満者(BMI:30-40)を対象とした米国(コロラド大学、ワシントン大学、ペンシルベニア大学)での3施設研究	6週間	ランダム比較試験	① 高炭水化物・低脂肪食(女性1200-1500 Cal, 男性1500-1800Cal 炭水化物55%、脂肪30%未満、蛋白15%) n=16 ② 低炭水化物・高脂肪食(Atkins食、炭水化物1日20g未満) n=16	LDL-C : ①群 -6.7% (p= 0.003), ②群 11.7% (p= 0.13) LDL-C の変化度は①②群間で有意差あり (p= 0.01)	肥満者においてAtkins食はLDL-C濃度を高める。一方、高炭水化物・低脂肪食はLDL-C濃度を下げる。	Hernandez TL, et al: Am J Clin Nutr 2010; 91: 578-85

内容	対象	観察期間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
低脂肪食 (NCEP ステップ2、飽和脂肪7%、コレステロール200mg未満)の効果とスタチン (Lovastatin 20mg/日)併用の効果	平均 TC (262mg/dl)濃度の105名 (平均年齢51歳男性と57歳女性、BMI:26)を対象とした米国 (ミネソタ大学)での研究	9週間	ランダム比較試験	① 高脂肪食(脂肪41%、飽和脂肪15%、コレステロール450mg) n=100 ② 低脂肪食(脂肪26%、飽和脂肪7%、コレステロール145mg) n=102 ③ ①+スタチン ④ ②+スタチン	LDL-C: ②群は①群に比し、④群は③群に比し-5% ③ 群は①群に比し、④群は②群に比し、-27% ④ 群は①群に比し-32% ③ 群は②群に比し-23% 一方、HDL-Cは低脂肪により-5%	低脂肪食によるLDL-C低下は小さく、HDL-C低下もあって相殺される。	Hunninghake DB, et al: N Engl J Med 1993; 328: 1213-9

内容	対象	観 察 期 間	デ ザ イ ン	介 入	結 果	結 論	著 者 と 掲 載 誌
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	TC220mg/dl 以上の 118 名 (年 齢 21 ~70 歳) の 患 者 (68 名 男 性、50 名 女 性) を 対 象 と した 米 国 (ワ シ ン ト ン 大 学 と シ ン シ ナ チ 大 学) で の 研 究	16 週 間	プ ラ セ ボ 対 照 二 重 盲 検 ラ ン ダ ム 比 較 試 験	高 脂 肪 食 群 31 名 ・ 低 脂 肪 食 群 87 名 : 5.1 g オ オ バ コ ま た は プ ラ セ ボ を 1 日 2 回	高 脂 肪 食 群 : TC 5.8% 低 下、LDL-C 7.2% 低 下 低 脂 肪 食 群 : TC 4.2% 低 下、LDL-C 6.4% 低 下 HDL-C は 有 意 な 変 化 な し	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 か も し れ な い。	Sprecher DL, et al: Ann Intern Med 1993; 119: 545-54

内容	対象	観 察 期 間	デザイン	介入	結果	結論	著者と掲載誌
通常高脂肪食摂取する軽度高コレステロール血症患者における多価不飽和脂肪酸摂取追加により LDL-C が低下する	121 名の高コレステロール患者を対象としたフランス（パストゥール研究所）での研究	16 週間	二重盲検ランダム比較試験	同等カロリーのマーガリン（多価不飽和脂肪酸）またはバター	TC、LDL-C、non HDL-C, apoB がマーガリン群で有意に低下。LDL-C 低下度はリン脂質の不飽和脂肪酸濃度と有意に正相関	軽症高コレステロール患者では脂肪の一部として多価不飽和脂肪を摂取することで血清脂質が改善する。	Lecerf JM, et al: Int J Food Sci Nutr 2009; 60 (Suppl 7): 151-63