

## 3-2 脂質異常症

### 1 脂質異常症と食事の関連

ここでは、脂質異常症を高 LDL (low-density lipoprotein) コレステロール血症、低 HDL (high-density lipoprotein) コレステロール血症、高トリグリセライド血症の三つのタイプに分けて栄養素摂取量との関連を記述する。脂質異常症は動脈硬化性疾患、特に心筋梗塞及び脳梗塞の危険因子となる疾患である。動脈硬化性疾患の概念、診断基準、病態及び動脈硬化性疾患全体の重症化予防については、日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」を参照されたい<sup>1)</sup>。なお、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」では、冠動脈疾患発症予防重視の観点から、脂質異常症のスクリーニング基準値を表 1 のように設定している。

表 1 脂質異常症診断基準 (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
トリグリセライド	150 mg/dL 以上	高トリグリセライド血症
Non-HDL コレステロール	170 mg/dL 以上	高 non-HDL コレステロール血症
	150~169 mg/dL	境界域高 non-HDL コレステロール血症**

\* 10 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。

\*\* スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

● LDL-C は Friedewald 式 (TC-HDL-C-TG/5) 又は直接法で求める。

● TG が 400 mg/dL 以上や食後採血の場合は、non-HDL-C (TC-HDL-C) か LDL-C 直接法を使用する。ただし、スクリーニング時に高 TG 血症を伴わない場合は、LDL-C との差が+30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭に置いてリスクを評価する。

日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 2017 : p.26.

## 2 脂質異常症と特に関連の深いエネルギー・栄養素

栄養素摂取と脂質異常症との関連について、特に重要なものを図1に示す。

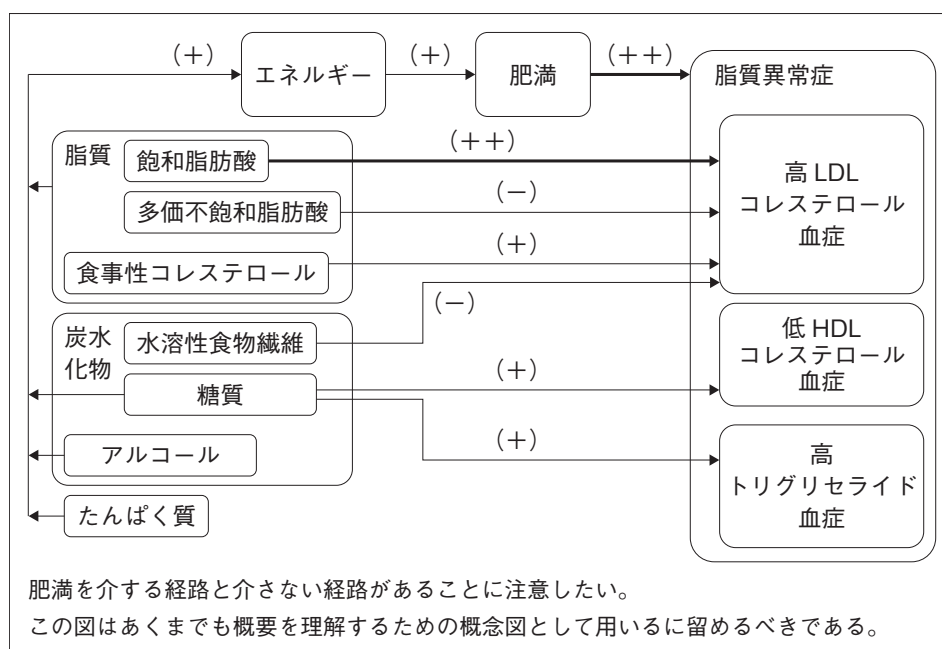


図1 栄養素摂取と脂質異常症との関連（特に重要なもの）

### 2-1 高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症と栄養素摂取との関連

#### 2-1-1 概要

高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症に関連する栄養素は数多く知られているが、発症予防及び重症化予防の関連から重視すべきものは、脂質の摂取量、特に飽和脂肪酸やコレステロールの過剰摂取である。また、水溶性食物繊維摂取量との負の関連が知られている。以下、これらについて個々に述べる。

#### 2-1-2 総エネルギー、脂質（脂質エネルギー比率）

エネルギーの過剰摂取（身体活動レベルが不足しているための相対的なエネルギーの過剰摂取を含む）によって体重増加及び肥満が進行し、その結果として上記全ての脂質異常症のリスクが上昇する<sup>2)</sup>。総エネルギーを減らすことだけで動脈硬化性疾患の抑制を示す直接的なエビデンスはない。しかし、減量を含めた生活改善は血清脂質を含む危険因子の改善に有効であり、動脈硬化性疾患発症を抑制できる可能性が考えられる。このため、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版」では、肥満の場合は、まず3%の体重減少を目標とすることとしている<sup>1)</sup>。

1981年から1997年に報告された37の食事介入試験[National Cholesterol Education Program]のStep I diet（脂質エネルギー比30%以下、飽和脂肪酸10%以下、コレステロール300 mg/日以下）及びStep II diet（脂質エネルギー比30%以下、飽和脂肪酸7%以下、コレステロール200 mg/日以下）をまとめたメタ・アナリシスでは、食事介入により血清脂質は有意に改善し、食事として摂取する飽和脂肪酸をエネルギー比1%減らすごとに総コレステロール、LDL

コレステロールをそれぞれ 0.056 mmol/L (2.2 mg/dL)、0.05 mmol/L (1.9 mg/dL) 低下させた<sup>3)</sup>。さらに別のメタ・アナリシスにおいても、脂質制限により総コレステロール、LDL コレステロールが低下することが示されている<sup>4)</sup>。よって、血中 LDL コレステロールの低下には脂質エネルギー比率を制限することが有効である。

### 2-1-3 飽和脂肪酸

飽和脂肪酸摂取量と血清（又は血漿）総コレステロールが正の関連を有することは、Keys の式<sup>5)</sup> 及び Hegsted の式<sup>6)</sup> として古くからよく知られていた。

$$\text{Keys の式：} \Delta \text{血清総コレステロール (mg/dL)} = 2.7 \times \Delta S - 1.35 \times \Delta P + 1.5 \times \Delta \sqrt{C}$$

$$\text{Hegsted の式：} \Delta \text{血清総コレステロール (mg/dL)} = 2.16 \times \Delta S - 1.65 \times \Delta P + 0.068 \times \Delta C$$

ここで、 $\Delta S$ ：飽和脂肪酸摂取量の変化量 (% エネルギー)

$\Delta P$ ：多価不飽和脂肪酸摂取量の変化量 (% エネルギー)

$\Delta \sqrt{C}$ ：コレステロール摂取量 (mg/1,000 kcal) の変化量

$\Delta C$ ：コレステロール摂取量 (mg/2,600 kcal) の変化量

現在の日本人成人におけるそれぞれの摂取量を変えた場合に期待される血清総コレステロールの変化を図 2 に示した。なお、Keys の式は、日本人成人でもほぼ成立することが報告されている<sup>7)</sup>。また、27 の介入試験（詳細は報告されていないが、全て欧米諸国で行われた研究と思われる、総対象者数は 682 人、介入期間は 14~91 日間）をまとめたメタ・アナリシスによれば、総エネルギー摂取量の 5% を炭水化物から飽和脂肪酸に変えると、平均して 6.4 mg/dL の血清 LDL コレステロールの上昇が観察されている<sup>8)</sup>。研究数を増やした別のメタ・アナリシスでもほぼ同様の結果が得られている（図 3）<sup>9)</sup>。他の無作為割付比較試験（RCT）又は RCT のメタ・アナリシスでも飽和脂肪酸を減らすことで総コレステロール、LDL コレステロールを低下させるが、HDL コレステロールに関しては一定ではなく、トリグリセライドには有意な変化を認めないという報告が多い<sup>10-17)</sup>。我が国の NIPPON DATA90 では、飽和脂肪酸摂取量と総コレステロール、LDL コレステロールとの間に正の相関があることが示された<sup>18)</sup>。また、INTERLIPID study では、食事中的多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比は総コレステロール及び LDL コレステロールと負の相関を示し、トリグリセライドや HDL コレステロールとは関連しなかった<sup>19)</sup>。よって適正な総エネルギー摂取量のもとで飽和脂肪酸を減らすこと、又は飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸に置換することは、血清脂質の改善に有効で、冠動脈疾患発症予防にも有効と考えられる。一方、飽和脂肪酸を極度に制限することは脳内出血の発症と関連する可能性があるが、現在の日本人の平均的な摂取量を考慮すると、日本人の食事摂取基準及び「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017」<sup>1)</sup> において、飽和脂肪酸の摂取上限をそれぞれ 7% エネルギー以下及び 7% エネルギー未満と設定しているのは妥当と考えられる。さらに、血清総コレステロール及び LDL コレステロールへの影響を飽和脂肪酸の炭素数別に検討したメタ・アナリシスによると、ラウリン酸（炭素数が 12）、ミリスチン酸（同じく 14）及びパルミチン酸（同じく 16）では有意な上昇が見られたが、ステアリン酸（同じく 18）では有意な変化は見られなかった（図 3）<sup>9)</sup>。このように、飽和脂肪酸の中でも炭素数の違いによって血清コレステロールへの影響が異なることが指摘されている。

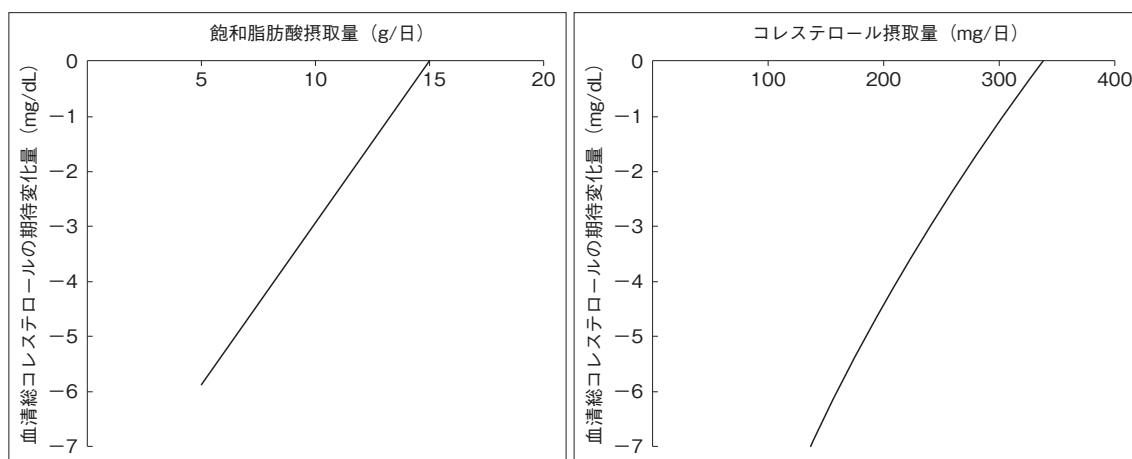


図2 飽和脂肪酸・多価不飽和脂肪酸及びコレステロールの摂取量を変えたときの血清総コレステロール濃度の期待変化量 (Keys の式による)

仮定：エネルギー摂取量=2,076 kcal/日、飽和脂肪酸摂取量=15.05 g/日、多価不飽和脂肪酸 (n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸の和) 摂取量=12.59 g/日、コレステロール摂取量=338 mg/日 (全て、平成23年国民健康・栄養調査における20歳以上成人の平均値 (男女合計)) から摂取量を変化させた場合とした。

左図：飽和脂肪酸摂取量を減らし、同時に、同量の多価不飽和脂肪酸を増やした場合。総エネルギー摂取量は不変。コレステロール摂取量も不変。横軸は飽和脂肪酸摂取量で示してある。

右図：コレステロール摂取量を減らした場合。総エネルギー摂取量は不変。飽和脂肪酸摂取量、多価不飽和脂肪酸摂取量ともに不変。

#### 2-1-4 多価不飽和脂肪酸

前述の27の介入試験 (総対象者数は682人、介入期間は14~91日間) をまとめたメタ・アナリシスによれば、総エネルギー摂取量の5%を炭水化物から多価不飽和脂肪酸に置き換えると平均として2.8 mg/dLの血清LDLコレステロールの減少が観察されている<sup>8)</sup>。さらに、研究数を増やした別のメタ・アナリシスでも、ほぼ同様の結果が得られている (図3)<sup>9)</sup>。多価不飽和脂肪酸は、その構造や代謝経路の違いによって、n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸に分かれる。

#### 2-1-5 n-6系脂肪酸

飽和脂肪酸をn-6系脂肪酸に置き換えることで、総コレステロール、LDLコレステロールが低下することが報告されている<sup>8,9,20)</sup>。n-6系脂肪酸の摂取量を増やすことで、血清脂質の改善が期待できる。一方、n-6系脂肪酸の動脈硬化性疾患の発症予防効果に関しては好ましいとするメタ・アナリシス<sup>21)</sup>と否定的なメタ・アナリシス<sup>22)</sup>があり、一定の見解が得られていない。

#### 2-1-6 n-3系脂肪酸

通常の食品から摂取する主なn-3脂肪酸は、 $\alpha$ -リノレン酸と魚類由来長鎖n-3系脂肪酸 (主としてEPA (eicosapentaenoic acid) 及びDHA (docosahexaenoic acid)) である。

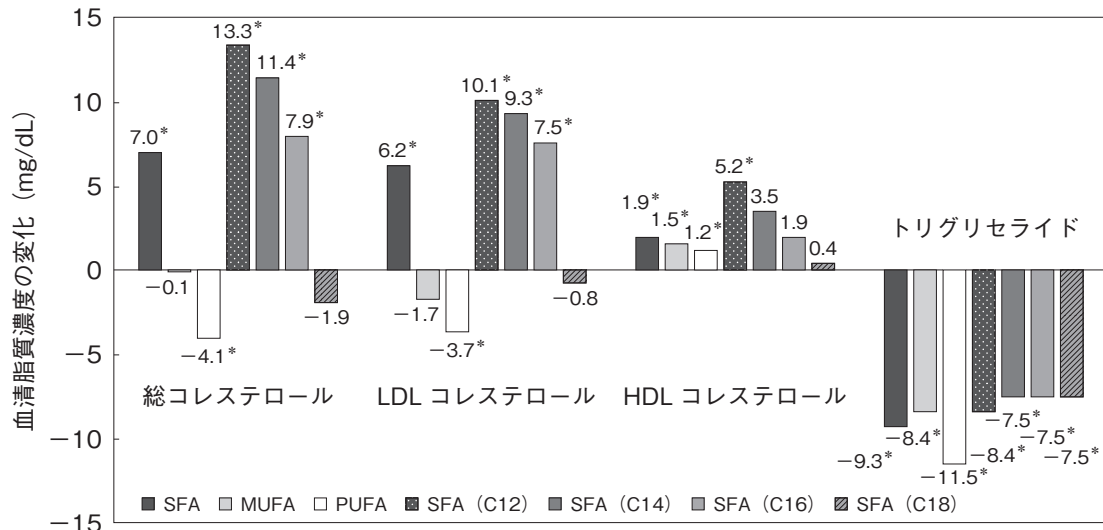


図3 総エネルギー摂取量を一定に保ちながら5%エネルギーの炭水化物(例えば2,000 kcal/日の場合はおよそ25 g/日)をそれぞれの脂肪酸(およそ11 g/日)に食べ替えたときの血清脂質濃度の変化<sup>8,9)</sup>

解析に用いられた研究数は60(マレーシアで行われた二つの研究を除いて全て欧米諸国で行われた研究)、対象者数は1,672人、全て18歳以上で、男女比は70:30であった。介入期間の範囲は13~91日間であった。

注)論文では、1%エネルギーの炭水化物をそれぞれの脂肪酸に食べ替えたときとして結果が報告されているが、より現実的な食事変化量として5%に換算して表示した。

SFA:飽和脂肪酸、MUFA:一価不飽和脂肪酸、PUFA:多価不飽和脂肪酸、SFA(C12):ラウリン酸、SFA(C14):ミリスチン酸、SFA(C16):パルミチン酸、SFA(C18):ステアリン酸。

\*有意な変化( $p < 0.05$ )。

魚類由来長鎖n-3系脂肪酸(EPA又はDHA)をサプリメントとして負荷して、血清脂質の変化を観察した47の介入試験をまとめたメタ・アナリシス(インドで行われた二つの研究を除いて全て欧米諸国で行われた研究、脂質異常症で糖尿病、心筋梗塞の既往など心血管系疾患リスクを有する成人男女を対象)では、LDLコレステロールは有意な上昇を示している(図4)<sup>23)</sup>。

しかし、この研究における摂取量の平均値は3.25 g/日と、通常の食品からの摂取量としてはかなり多く、一方で、LDLコレステロールの上昇は平均2.3 mg/dLと小さい。糖尿病患者を対象とした類似の研究をまとめたメタ・アナリシスでも、ほぼ類似の結果が報告されている<sup>24)</sup>。

$\alpha$ -リノレン酸をサプリメントとして負荷して血清脂質の変化を観察した17の介入試験をまとめたメタ・アナリシスでは、HDLコレステロールが有意に低下したが、LDLコレステロールには有意な変化は認められなかった<sup>25)</sup>。しかし、この研究では摂取量は報告されていない。

n-3系脂肪酸、特に魚類由来長鎖n-3系脂肪酸は、循環器疾患への好ましい影響が多数報告され、注目されている<sup>26,27)</sup>。欧米の結果を含めたRCTやコホート研究のメタ・アナリシスでは必ずしも一定した結果は得られていないが、我が国のコホート研究では冠動脈疾患の発症が少なく、心血管死亡率も少なかった<sup>28-30)</sup>。コホート研究のメタ・アナリシスでも、心血管イベントの低下は認めなかったが、総死亡率、心血管死、致死性心筋梗塞、突然死は低下していたことから、冠動脈疾患発症の抑制が期待できる<sup>31)</sup>。

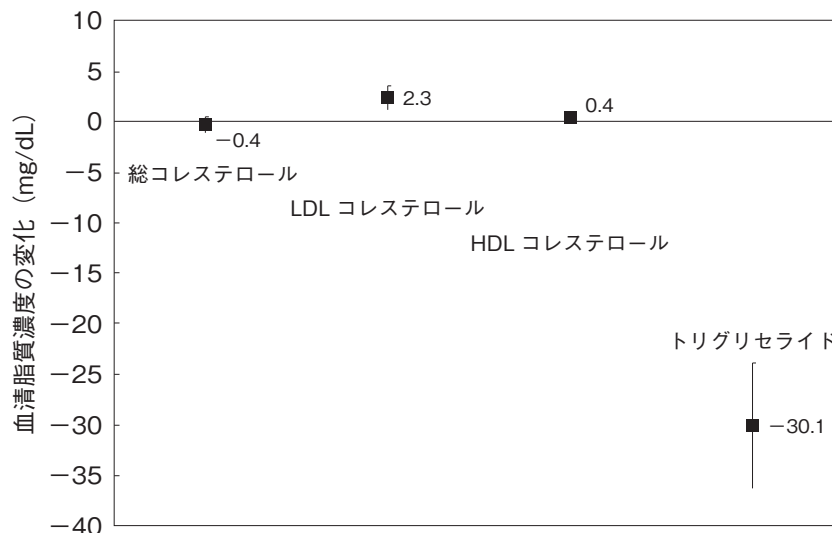


図4 魚類由来長鎖 n-3 系脂肪酸 (EPA 又は DHA) をサプリメントとして負荷して血清脂質の変化を観察した 47 の介入試験をまとめたメタ・アナリシス<sup>23)</sup>

介入群と対照群の群間差並びにその 95% 信頼区間。

解析に用いられた対象者数 (研究数) は、総コレステロールが 16,511 人 (46)、LDL コレステロールが 14,009 人 (39)、HDL コレステロールが 15,106 人 (43)、トリグリセライドが 15,492 人 (47)、平均年齢は 49 歳、介入期間は平均 24 週間 (範囲は 4~260 週間) であった。

### 2-1-7 食事性コレステロール

前述の Keys の式<sup>5)</sup> 及び Hegsted の式<sup>6)</sup> によれば、食事性コレステロールの摂取によって血清総コレステロールが上昇することが示されている。しかし、食事性コレステロールと血清総コレステロール又は LDL コレステロールとの間に強い関連が観察されるのは、コレステロール摂取量がある一定の範囲にある場合に限定されており、あまり明確ではないものの、およそ 100~350 mg/日の範囲で両者は強い関連を示しており、それ未満でもそれ以上でも両者の関連は明確でないとしている<sup>32)</sup>。別の報告では、コレステロール摂取量が 400 mg/日までの範囲では、コレステロール摂取量と血清総コレステロールの関連はほぼ直線的であるとしている<sup>33)</sup>。また、Keys の式では、コレステロール摂取量の平方根の変化量が血清総コレステロールの変化量に比例しているが、図 2 に示したとおり、現実的な摂取量の変化の範囲ではほぼ直線的に変化すると考えても大きな支障はないであろう。

コレステロールは、全身の細胞で作られるが、血清脂質のコレステロールは肝臓の合成量とリポたんぱく質の取り込み量、腸管での摂取量及び吸収量と直接の排泄量、胆汁酸の排泄量により調整され、LDL コレステロール調節の約 7 割を肝臓が担っている<sup>34,35)</sup>。肝臓は、LDL 受容体の発現調節でコレステロールの取り込みを調整している最大の臓器である。コレステロールの腸管での吸収率は個人によって大きく異なることから<sup>36-38)</sup>、コレステロール摂取量が血清コレステロールに及ぼす影響は個人差があることにも留意すべきである。2013 年、アメリカ心臓協会とアメリカ心臓学会の発表では、コレステロール摂取量基準が撤廃され<sup>39)</sup>、その後のアメリカ Dietary guideline 2015-2020 においても踏襲されている<sup>40)</sup>。一方、このガイドラインは食事由来コレステロールの管理の重要性を否定するものではなく、可能な限り健康的な食事パターンを遵守し、できる限りコレステロールの摂取を控えることを推奨している。アメリカ様式の健康的な食生活パターンで

は、コレステロール 100~300 mg/日摂取相当になる<sup>40)</sup>。実際、多くの諸外国のガイドラインにおいてもコレステロールの摂取基準は 200~300 mg/日未満が推奨されている<sup>41-44)</sup>。日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」では、冠動脈疾患のリスクに応じて LDL コレステロールの管理目標値が定められており、高 LDL コレステロール血症患者では、コレステロールの摂取を 200 mg/日未満と飽和脂肪酸エネルギー比 7% 未満にすることにより、LDL コレステロール低下効果が期待できるとしている。

なお、最近に発表された個々の研究を概観すると、アメリカで行われた六つのコホート研究のデータをまとめて解析した研究では、コレステロール摂取量及び卵摂取量と、循環器疾患発症率及び総死亡率の間にいずれも有意でほぼ直線的な正の関連が観察されている<sup>45)</sup>。22 のコホート調査のメタ・アナリシスでは、脳卒中及び冠動脈疾患と卵の摂取量との間には有意な関連はなかったが、糖尿病患者ではどちらも正の有意な相関が認められている<sup>46)</sup>。14 のメタ・アナリシスでは、冠動脈疾患と卵摂取量との間に正の相関とともに、糖尿病発症との関連を認めている<sup>47)</sup>。個々の調査を見ると、アジアでは、中国で行われた 50 万人規模のコホート研究で、卵摂取量と循環器疾患発症率には、「摂取しない」から「1日に1個」までの間で、有意な負の関連が認められている<sup>48)</sup>。日本人における Japan Public Health Center-based prospective study では、1 週間における卵摂取量と冠動脈疾患発症と関連はなかったが<sup>49)</sup>、NIPPON DATA80 では女性で虚血性心疾患及び総死亡率と有意な正の関連が認められている<sup>50)</sup>。アメリカでは、全体では関連が認められなかったものの、糖尿病を持つ高齢者で、卵摂取量と心血管疾患で有意な正の関連を認めている<sup>51)</sup>。スウェーデンで行われた二つのコホート研究をまとめて解析した結果では、1日に1個以下の卵摂取は心筋梗塞発症率との関連は認められなかったが、男性における心不全発症と関連していた<sup>52)</sup>。

以上より、日本人の食事摂取基準において、少なくとも循環器疾患予防の発症予防の観点から目標量（上限）を設けるのは難しいが、これは許容されるコレステロール摂取量に上限が存在しないことを保証するものではなく、脂質異常症の重症化予防の観点からは、200 mg/日未満に留めることが望ましい。

## 2-1-8 その他

図 1 には、特に重要なものを示したが、その他に栄養素摂取との関連で記述しておいた方がよいものを、以下に整理した。

### ●一価不飽和脂肪酸

炭水化物を、同量のエネルギーを有する一価不飽和脂肪酸に置き換えた研究では、血清総コレステロール及び LDL コレステロールには有意な関連を示さなかった（図 3）<sup>9)</sup>。脂質異常症患者における高一価不飽和脂肪酸食は、高飽和脂肪酸食よりも総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールを低下させ、別の RCT でも飽和脂肪酸を一価不飽和脂肪酸に置換して、総コレステロール、LDL コレステロールを低下させている。メタ・アナリシスでは、飽和脂肪酸の一価不飽和脂肪酸への置き換えで LDL コレステロール低下が観察されたが、一価不飽和脂肪酸と多価不飽和脂肪酸との比較では有意差を認めていない<sup>53)</sup>。一方、1,990 人を対象に 6 か月から最長 4 年間観察した 12 の RCT のメタ・アナリシスでは、高一価不飽和脂肪酸摂取群（エネルギー比率 12% を超えるもの）と低一価不飽和脂肪酸摂取群（エネルギー比率 12% 以下）では総コレステロール、LDL コレステロールに有意差を認めていない<sup>54)</sup>。さらに、別の RCT のメタ・アナリシスでは、飽和脂肪酸を一価不飽和脂肪酸に置換した場合に、血清脂質への明らかな影響を認めていな

い<sup>10)</sup>。以上より、一価不飽和脂肪酸摂取の増加で、血清脂質改善の可能性はあるが、過剰摂取ではその効果がなくなることが示唆される。

### ●トランス脂肪酸

トランス脂肪酸摂取が、健康な者の血清 LDL コレステロールを上昇させると同時に、HDL コレステロールを低下させることが報告された<sup>55)</sup>。総エネルギー比4～6%以上のトランス脂肪酸摂取は血清 LDL コレステロールを上昇させ<sup>56)</sup>、特に工業由来トランス脂肪酸の過剰摂取は冠動脈疾患発症リスクを上げる<sup>57-59)</sup>。総エネルギー比1%の工業的に生成されたトランス脂肪酸を一価不飽和脂肪酸や多価不飽和脂肪酸への置き換えで、総コレステロール、LDL コレステロールが低下する<sup>60)</sup>。トランス脂肪酸の摂取量が少ない場合（総エネルギー比率1%未満）は、血清 LDL コレステロールへの影響は同時に摂取する飽和脂肪酸の量によっても規定される可能性がある<sup>61-64)</sup>。我が国のトランス脂肪酸摂取量は、他国と比較しても低く、平均値で世界保健機関が推奨する総エネルギー摂取量の1%エネルギー比未満を下回っており<sup>65)</sup>、通常の食生活ではトランス脂肪酸の摂取による健康への影響は小さいと考えられる。しかし、日本人においてもトランス脂肪酸の摂取量は1%エネルギー未満に留めることが望ましく、1%エネルギー未満でもできるだけ低く留めることが望ましいと考えられる。

### ●食物繊維

67の介入試験をまとめたメタ・アナリシスは、水溶性食物繊維摂取量は血清 LDL コレステロールを低下させることを示している<sup>66)</sup>。しかし、その効果は3g/日の摂取量の増加で5.0 mg/dL程度の低下のため、水溶性食物繊維摂取量を増加させる現実的な意味はわずかかもしれないとしている。

## 2-2 低 HDL コレステロール血症と栄養素摂取との関連

HDL コレステロールとの関連については、アルコール摂取量との正の関連（アルコール摂取量の増加に伴って HDL コレステロールは上昇する）以外にはあまり明らかにはなっていない<sup>67,68)</sup>。

介入試験をまとめたメタ・アナリシスによれば、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸全てが HDL コレステロールを有意に上昇させることが示されているが<sup>8,9)</sup>、その変化量はわずかである（図3）。また、HDL コレステロールへの影響を飽和脂肪酸の炭素数別に検討したメタ・アナリシスによると、炭素数が12の飽和脂肪酸（ラウリン酸）だけで有意な上昇が観察されている（図3）<sup>9)</sup>。 $\alpha$ -リノレン酸をサプリメントとして負荷して血清脂質の変化を観察した17の介入試験をまとめたメタ・アナリシスでは、HDL コレステロールの有意な低下を示したと報告されている<sup>25)</sup>。しかし、この研究では摂取量は報告されていない。メタ・アナリシスでは、飽和脂肪酸をn-6系脂肪酸や炭水化物に置き換えることで HDL コレステロールの低下が観察されている<sup>8,9)</sup>。13の介入試験のメタ・アナリシスではエネルギー比率1%のトランス脂肪酸を一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸に置き換えることで HDL コレステロールの上昇が観察されている<sup>60)</sup>。糖類の種類や構造、摂取方法等によって異なる生理学的特徴を示す指標の一つである食事性グリセミック・ロード（glycemic load）との負の関連を示した研究がある<sup>69,70)</sup>。しかし、上記の研究が全て現実的にどの程度の意味を持つものかは、十分には明らかにされていない。



## 2-3 高トリグリセライド血症と栄養素摂取との関連

### 2-3-1 炭水化物、脂質

炭水化物から、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸の別にかかわらず、それぞれの脂肪酸に置き換えると、血清トリグリセライドが有意に減少することがメタ・アナリシスで示されている<sup>8)</sup>。そして、その影響は互いにほぼ等しく、5% エネルギーの炭水化物をそれぞれの脂肪酸に食べ替えると、血清トリグリセライドが10~12 mg/dL 程度減少するとされている。研究数を増やした別のメタ・アナリシスでも、ほぼ同様の結果が得られている(図3)<sup>9)</sup>。さらに、飽和脂肪酸の炭素数別に検討したメタ・アナリシスでも、飽和脂肪酸の違い(炭素数による違い)は影響しないと報告されている(図3)<sup>9)</sup>。一方、果糖などの糖類をはじめ、糖質の過剰摂取は、血清トリグリセライドの上昇をもたらすことが報告されている<sup>1)</sup>。

### 2-3-2 多価不飽和脂肪酸、n-6系脂肪酸、n-3系脂肪酸

飽和脂肪酸の多価不飽和脂肪酸への置き換えでは、血清トリグリセライドに影響を与えない<sup>53)</sup>。炭水化物のn-6系脂肪酸への置き換えは、飽和脂肪酸や一価不飽和脂肪酸と同様に血清トリグリセライドを低下させる<sup>8,9)</sup>。

魚類由来長鎖n-3系脂肪酸をサプリメントとして負荷して血清脂質の変化を観察した47の介入試験をまとめたメタ・アナリシスでは、血清トリグリセライドは有意な減少を示している(図4)<sup>23)</sup>。この研究における摂取量の平均値は3.25 g/日と、通常の商品からの摂取量としてはかなり多いものの、血清トリグリセライドの低下は平均30 mg/dLであった。健康な者及び脂質異常症者におけるRCTのメタ・アナリシスでは、魚油の摂取量の増加によりトリグリセライドが低下する<sup>31,71)</sup>。また、RCTでは食後トリグリセライドの上昇に対する抑制効果が得られた<sup>72)</sup>。このように、n-3系脂肪酸の摂取を増やすことは、トリグリセライド低下に有効である。

### 2-3-3 その他

図1には特に重要なものを示したが、その他に栄養素摂取との関連で記述しておいた方がよいものを、以下に整理した。

#### ●食物繊維

67の介入試験をまとめたメタ・アナリシスは、水溶性食物繊維摂取量は血清トリグリセライドに有意な関連を示さなかったと報告している<sup>66)</sup>。

#### ●アルコール

アルコール摂取量と血清トリグリセライドとの間に正の関連を認めた研究があり<sup>73)</sup>、白人を対象にしたメタ・アナリシスでは、アルコール摂取量は血清HDLコレステロールと血清トリグリセライドを上昇させることを示していた<sup>74)</sup>。また、韓国におけるコホート研究でも、アルコール摂取量が増えるほど血清トリグリセライドは増加していた<sup>75)</sup>。

一方、他のコホート研究<sup>76)</sup>及びメタ・アナリシス<sup>67)</sup>では、白人女性ではアルコール摂取量と血清トリグリセライドとの間に有意な関連は示されなかった。また、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)と血清トリグリセライドとの間に有意な関連は見られなかった<sup>77)</sup>。63の介入試験をまとめたメタ・アナリシスでも、両者の間に有意な関連は認めなかった<sup>67)</sup>。

最近の報告では、4~30 gのエタノール/日摂取群がそれ未満、それ以上の摂取群よりも最も血

清トリグリセライドが一番低いというU字型（もしくはJ字型）が示された<sup>78)</sup>。9,584人を対象とした研究においても、アルコール摂取量と食後トリグリセライドの関係はJ字型を示すことが、女性においてのみ観察されている<sup>79)</sup>。

HDLコレステロールについては、近年、その量だけでなく、機能が冠動脈疾患の発症に関与する可能性が示されている。そして、HDLコレステロールのコレステロール引き抜き能は、アルコール摂取量と正に、糖尿病や肥満とは負に相関することが報告されている<sup>80)</sup>。適量のアルコール摂取は、冠動脈疾患発症予防効果が示されているが<sup>81,82)</sup>、過剰摂取は血圧を高め、高トリグリセライド血症の原因となり、さらに過剰のアルコール摂取に伴う高トリグリセライド血症は急性膵炎の危険因子<sup>83)</sup>となることに注意が必要である。

## 参考文献

- 1) 動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 動脈硬化学会. 2017
- 2) 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**: 487-92.
- 3) Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, *et al.* Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**: 632-46.
- 4) Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, *et al.* Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Sao Paulo Med J* 2016; **134**: 182-3.
- 5) Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965; **14**: 776-87.
- 6) Hegsted DM. Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr* 1986; **44**: 299-305,
- 7) Sasaki S, Ishikawa T, Yanagibori R, *et al.* Responsiveness to a self-administered diet history questionnaire in a work-site dietary intervention trial for mildly hypercholesterolemic Japanese subjects: correlation between change in dietary habits and serum cholesterol levels. *J Cardiol* 1999; **33**: 327-38.
- 8) Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992; **12**: 911-9.
- 9) 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**: 1146-55.
- 10) Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, *et al.* Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011737.
- 11) Fattore E, Bosetti C, Brighenti F, *et al.* Palm oil and blood lipid-related markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of dietary intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2014; **99**: 1331-50.
- 12) Engel S, Tholstrup T. Butter increased total and LDL cholesterol compared with olive oil but resulted in higher HDL cholesterol compared with a habitual diet. *Am J Clin Nutr* 2015; **102**: 309-15.
- 13) Vafeiadou K, Weech M, Altowajiri H, *et al.* Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr* 2015; **102**: 40-8.
- 14) Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, *et al.* Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 441-9.

- 15) Barr SL, Ramakrishnan R, Johnson C, *et al.* Reducing total dietary fat without reducing saturated fatty acids does not significantly lower total plasma cholesterol concentrations in normal males. *Am J Clin Nutr* 1992; **55**: 675-81.
- 16) Wardlaw GM, Snook JT. Effect of diets high in butter, corn oil, or high-oleic acid sunflower oil on serum lipids and apolipoproteins in men. *Am J Clin Nutr* 1990; **51**: 815-21.
- 17) Temme EH, Mensink RP, Hornstra G. Comparison of the effects of diets enriched in lauric, palmitic, or oleic acids on serum lipids and lipoproteins in healthy women and men. *Am J Clin Nutr* 1996; **63**: 897-903.
- 18) Nakamura Y, Okuda N, Turin TC, *et al.* Fatty acids intakes and serum lipid profiles: NIPPON DATA90 and the national nutrition monitoring. *J Epidemiol* 2010; **20**: S544-8.
- 19) 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**: 777-84.
- 20) Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, *et al.* Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1997; **65**: 1747-64.
- 21) Farvid MS, Ding M, Pan A, *et al.* Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; **130**: 1568-78.
- 22) Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, *et al.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; **160**: 398-406.
- 23) 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**: 4-16.
- 24) Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, *et al.* Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; **50**: 1593-602.
- 25) Wendland E, Farmer A, Glasziou P, *et al.* Effect of alpha linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review. *Heart* 2006; **92**: 166-9.
- 26) Kotwal S, Jun M, Sullivan D, *et al.* Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; **5**: 808-18.
- 27) Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, *et al.* N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; **112**: 298-304.
- 28) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, *et al.* 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; **113**: 195-202.
- 29) Yamagishi K, Iso H, Date C, *et al.* 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**: 988-96.

- 30) Miyagawa N, Miura K, Okuda N, *et al.* Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: a 24-year follow-up of NIPPON DATA80. *Atherosclerosis* 2014; **232**: 384-9.
- 31) Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, *et al.* Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003177.
- 32) Connor WE, Connor SL. Dietary cholesterol and coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002; **4**: 425-32.
- 33) Hegsted DM. Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr* 1986; **44**: 299-305.
- 34) Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res* 1993; **34**: 1637-59.
- 35) Stellaard F, Lutjohann D. The interpretation of cholesterol balance derived synthesis data and surrogate noncholesterol plasma markers for cholesterol synthesis under lipid lowering therapies. *Cholesterol* 2017; **2017**: 5046294.
- 36) Mistry P, Miller NE, Laker M, *et al.* Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. Studies of low density lipoprotein receptor activity and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1981; **67**: 493-502.
- 37) Katan MB, Beynen AC. Hyper-response to dietary cholesterol in man. *Lancet* 1983; **1**: 1213.
- 38) Wolff E, Vergnes MF, Portugal H, *et al.* Cholesterol-absorber status modifies the LDL cholesterol-lowering effect of a Mediterranean-type diet in adults with moderate cardiovascular risk factors. *J Nutr* 2011; **141**: 1791-8.
- 39) Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, *et al.* 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; **129**: S76-99.
- 40) Dietary Guidelines, the 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans.  
<https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>
- 41) Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia – full report. *J Clin Lipidol* 2014; **8**: 29-60.
- 42) Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, *et al.* American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease - executive summary complete appendix to guidelines available at <http://journals.aace.com>. *Endocr Pract* 2017; **23**: 479-97.
- 43) Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; **37**: 2999-3058.
- 44) The National Institute for Health and Care Excellence, Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification, Clinical guideline [CG181]  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/1-Recommendations>

- 45) Zhong VW, van Horn L, Cornelis MC, *et al.* Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA* 2019; **321**: 1081-95.
- 46) Shin JY, Xun P, Nakamura Y, *et al.* Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; **98**: 146-59.
- 47) Li Y, Zhou C, Zhou X, *et al.* Egg consumption and risk of cardiovascular diseases and diabetes: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013; **229**: 524-30
- 48) Qin C, Lv J, Guo Y, *et al.*; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Associations of egg consumption with cardiovascular disease in a cohort study of 0.5 million Chinese adults. *Heart* 2018; **104**: 1756-63.
- 49) Nakamura Y, Iso H, Kita Y, *et al.*; Japan Public Health Center-based prospective study group. Egg consumption, serum total cholesterol concentrations and coronary heart disease incidence. *Br J Nutr* 2006; **96**: 921-8
- 50) Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S, *et al.*; NIPPON DATA80 Research Group. Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 58-63
- 51) Houston DK, Ding J, Lee JS, *et al.* Dietary fat and cholesterol and risk of cardiovascular disease in older adults: the Health ABC study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; **21**: 430-7
- 52) Larsson SC, Akesson A, Wolk A. Egg consumption and risk of heart failure, myocardial infarction, and stroke: results from 2 prospective cohorts. *Am J Clin Nutr* 2015; **102**: 1007-13.
- 53) Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**: 1917-27.
- 54) Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2011; **59**: 176-86.
- 55) Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990; **323**: 439-45.
- 56) Hunter JE. Dietary trans fatty acids: review of recent human studies and food industry responses. *Lipids* 2006; **41**: 967-92.
- 57) Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993; **341**: 581-5.
- 58) Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, *et al.* Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1994; **89**: 94-101.
- 59) Oomen CM, Ocke 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**: 746-51.

- 60) 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**: S22-33.
- 61) Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, *et al.* Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1933-40.
- 62) Denke MA, Adams-Huet B, Nguyen AT. Individual cholesterol variation in response to a margarine- or butter-based diet: A study in families. *JAMA* 2000; **284**: 2740-7.
- 63) Takeuchi H, Yamaki M, Hirose K, *et al.* Effect of a 0.6% energy trans fatty acid intake on serum cholesterol concentrations in healthy young Japanese subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; **75**: 2243-5.
- 64) Takeuchi H, Nishimura Y, Ohmori A, *et al.* Little Effect of Supplementation with 0.6% Energy Trans Fatty Acids on Serum Cholesterol Levels in Adult Japanese Women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2015; **61**: 422-5.
- 65) Wanders AJ, Zock PL, Brouwer IA. Trans fat intake and its dietary sources in general populations worldwide: A systematic review. *Nutrients* 2017; **840**; doi:10.3390.
- 66) Brown L, Rosner B, Willett WW, *et al.* Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**: 30-42.
- 67) 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.
- 68) Zaid M, Miura K, Okayama A, *et al.* Associations of high-density lipoprotein particle and high-density lipoprotein cholesterol with alcohol intake, smoking, and body mass index- The INTERLIPID Study. *Circ J* 2018; **82**: 2557-65.
- 69) Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, *et al.* Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; **73**: 560-6.
- 70) 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**: 1161-9.
- 71) Leslie MA, Cohen DJ, Liddle DM, *et al.* A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *Lipids Health Dis* 2015; **14**: 53.
- 72) Agren JJ, Hanninen O, Julkunen A, *et al.* Fish diet, fish oil and docosahexaenoic acid rich oil lower fasting and postprandial plasma lipid levels. *Eur J Clin Nutr* 1996; **50**: 765-71.
- 73) Yoon YS, Oh SW, Baik HW, *et al.* Alcohol consumption and the metabolic syndrome in Korean adults: the 1998 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 217-24.
- 74) 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**: 1523-8.

- 75) Sung KC, Kim SH, Reaven GM. Relationship among alcohol, body weight, and cardiovascular risk factors in 27,030 Korean men. *Diabetes Care* 2007; **30**: 2690-4.
- 76) Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol* 2000; **29**: 57-64.
- 77) Au Yeung SL, Jiang C, Cheng KK, *et al.* Moderate alcohol use and cardiovascular disease from Mendelian randomization. *PLoS One* 2013; **8**: e68054.
- 78) Whitfield JB, Heath AC, Madden PA, *et al.* Metabolic and biochemical effects of low-to-moderate alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; **37**: 575-86.
- 79) Tolstrup JS, Gronbaek M, Tybjaerg-Hansen A, *et al.* Alcohol intake, alcohol dehydrogenase genotypes, and liver damage and disease in the Danish general population. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 2182-8.
- 80) Saleheen D, Scott R, Javad S, *et al.* Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 507-13.
- 81) Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, *et al.* Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2008; **39**: 2936-42.
- 82) Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, *et al.* Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; **95**: 1505-23.
- 83) Bessebinders K, Wielders J, van de Wiel A. Severe hypertriglyceridemia influenced by alcohol (SHIBA). *Alcohol Alcohol* 2011; **46**: 113-6.