

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。なお、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）によって体重増加並びに肥満が進行し、その結果として上記三つのタイプ全てのリスクが上昇する¹⁾が、ここでは触れない。

脂質異常症は死亡に直結する疾患ではなく、動脈硬化性疾患、特に心筋梗塞並びに脳梗塞のリスクとなる疾患である。動脈硬化性疾患の概念、診断基準、病態、並びに動脈硬化性疾患全体の重症化予防については、日本動脈硬化性疾患学会による「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」を参照されたい²⁾。

なお、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 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動脈硬化予防のため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：スクリーニングのための診断基準（空腹時採血¹⁾）

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 ²⁾
HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
血清トリグリセライド	150 mg/dL 以上	高トリグリセライド血症

LDL コレステロール値は Friedewald (TC-HDL-C-TG/5) の式で計算する。

トリグリセライド値が 400 mg/dL 以上や食後採血の場合には non HDL-C (TC-HDL-C) を使用し、その基準は LDL-C+30 mg/dL とする。

¹⁾ 10～12 時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし、水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。

²⁾ スクリーニングで境界域高 LDL コレステロール血症を示した場合は、高リスク状態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版, p13, 表 1」

2. 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。

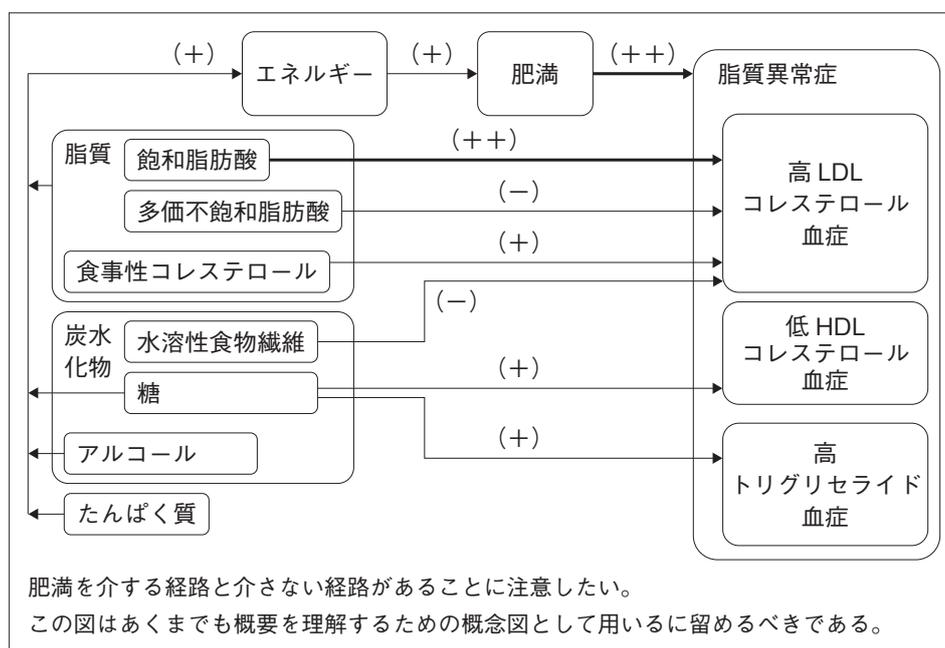


図1 栄養素摂取と脂質異常症との関連（特に重要なもの）

2-1. 高 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 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、実際の発症予防並びに重症化予防の関連から重視すべきものは、飽和脂肪酸の過剰摂取、食事性コレステロールの過剰摂取、そして、多価不飽和脂肪酸の摂取不足である。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. 飽和脂肪酸

飽和脂肪酸摂取量と血清（又は血漿）総コレステロール濃度が正の関連を有することは、Keys の式³⁾ 並びに Hegsted の式⁴⁾ 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、 ΔS ：飽和脂肪酸摂取量の変化量（% エネルギー）

ΔP ：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

ΔC ：コレステロール摂取量（mg/1,000 kcal）の変化量

である。

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濃度の変化を図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⁵⁾。また、国民栄養調査のデータを用いた横断的解析でも、飽和脂肪酸摂取量と血清総コレステ

ロール濃度との間には正の相関が観察されている⁶⁾。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コレステロール濃度の上昇が観察されている⁷⁾。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）⁸⁾。さらに、血清総コレステロール並びにLDLコレステロール濃度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）並びにパルミチン酸（同じく16）では有意な上昇が観察されたが、ステアリン酸（同じく18）では有意な変化は観察されなかった（図3）⁸⁾。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濃度への影響が異なることが指摘されている。

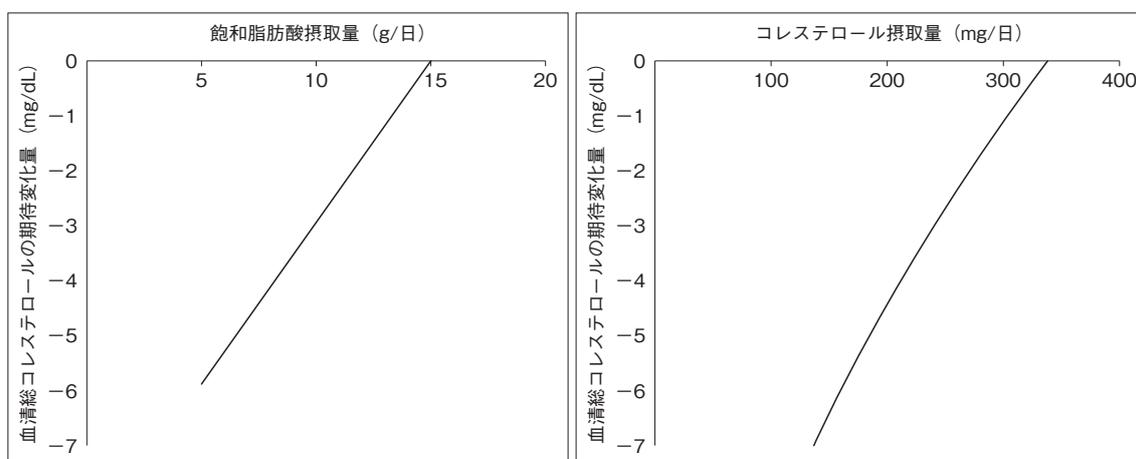


図2 飽和脂肪酸・多価不飽和脂肪酸並びにコレステロールの摂取量を変えたときの血清総コレステロール濃度の期待変化量（Keysの式による）

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是不変。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是不変。飽和脂肪酸摂取量、多価不飽和脂肪酸摂取量共に不変。

2-1-3. 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飽和脂肪酸に食べ替えると平均として2.8 mg/dLの血清LDLコレステロール濃度の減少が観察されている⁷⁾。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）⁸⁾。

多価不飽和脂肪酸はその構造並び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。この中でも、n-3系脂肪酸は特に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⁹⁾。通常の食品から摂取する主なn-3系脂肪酸は、 α -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）並びにDHA（docosahexaenoic acid））である。

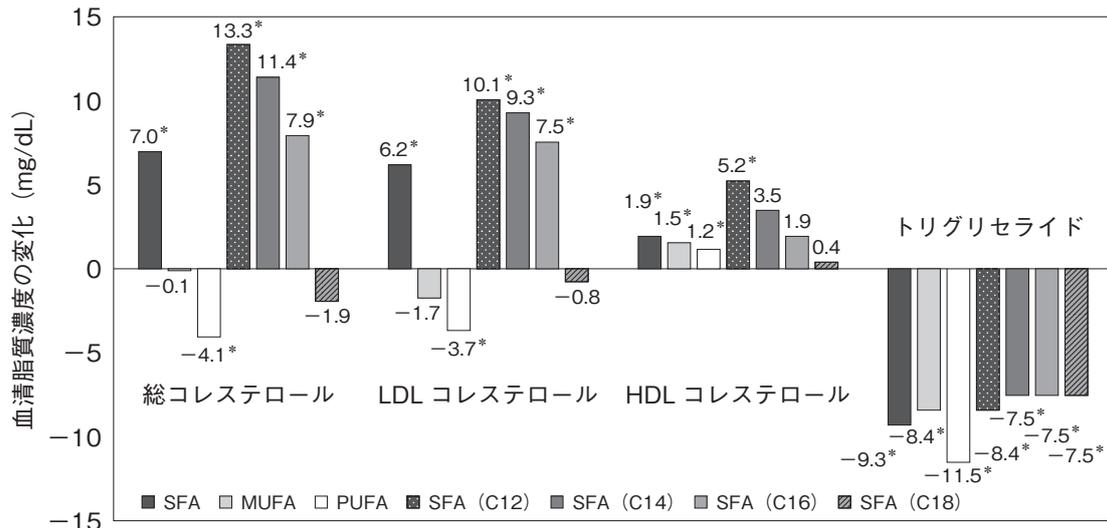


図3 総エネルギー摂取量を一定に保ちながら5%エネルギーの炭水化物(例えば2,000 kcal/日の場合はおよそ25g/日)をそれぞれの脂肪酸(およそ11g/日)に食べ替えたときの血清脂質濃度の変化⁸⁾

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($p < 0.05$)。

α -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コレステロール濃度が有意に低下したが、LDLコレステロール濃度には有意な変化は認められなかった¹⁰⁾。しかし、この研究では摂取量は報告されていない。

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コレステロール濃度は有意な上昇を示している(図4)¹¹⁾。しかし、この研究における摂取量の平均値は3.25g/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コレステロール濃度の上昇は平均2.3mg/dLと小さく、現実的な意味は乏しいと考えられる。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¹²⁾。

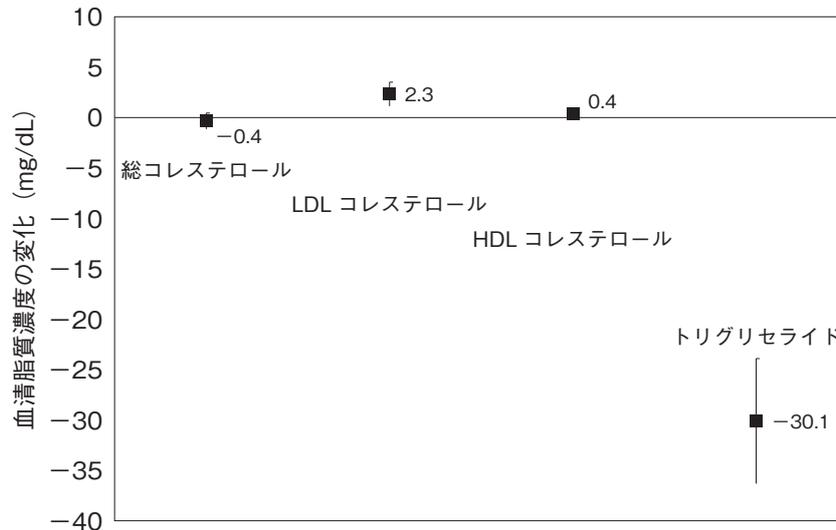


図4 魚類由来長鎖 n-3 系脂肪酸 (EPA 又は DHA) をサプリメントとして負荷して血清脂質の変化を観察した 47 の介入試験をまとめたメタ・アナリシス¹¹⁾

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。

2-1-4. 食事性コレステロール

前述の Keys の式³⁾ 並びに Hegsted の式⁴⁾ 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濃度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濃度又は LDL コレステロール濃度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¹³⁾。一方、別の報告では、コレステロール摂取量が 400 mg/1,000kcal 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濃度の関連はほぼ直線的であるとしている¹⁴⁾。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濃度の変化量に比例するとしているが、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。

2-1-5. 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 コレステロール濃度を低下させることを示している¹⁵⁾。しかし、その効果は 3 g/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僅かかもしれないとしている。

2-1-6. 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食べ替えた研究では、血清総コレステロール濃度並びに LDL コレステロール濃度には有意な関連を示さなかった (図 3)⁸⁾。

●トランス脂肪酸

トランス脂肪酸は血清 LDL コレステロール濃度を上昇させると同時に HDL コレステロール濃度を低下させるために、その比を上昇させ、この作用は同量の飽和脂肪酸よりも強いことが知られている¹⁶⁾。

2-2. 低 HDL コレステロール血症と栄養素摂取との関連

HDL コレステロール濃度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 コレステロール濃度は上昇する) 以外にはあまり明らかにはなっていない¹⁷⁾。

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^{7,8)}、その変化量は僅かであるため、実質的な意味は乏しいと考えるべきであろう (図 3)。また、HDL コレステロール濃度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)⁸⁾。また、 α -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 コレステロール濃度の有意な低下を示したと報告されている¹⁰⁾。しかし、この研究では摂取量は報告されていない。糖の種類や構造、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程度存在する^{18,19)}。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、十分に明らかにはされていない。

2-3. 高トリグ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食べ替えると、血清トリグセライド濃度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⁷⁾。そして、その影響は互いにはほぼ等しく、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、血清トリグセライド濃度が 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)⁸⁾。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)⁸⁾。

2-3-2. 魚類由来長鎖 n-3 系脂肪酸

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濃度は有意な減少を示している (図 4)¹¹⁾。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いものの、血清トリグリセライド濃度の低下は平均 30 mg/dL であり、現実的にある程度意味のある低下量であるかもしれない。

2-4. 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濃度に有意な関連を示さなかったと報告している¹⁵⁾。

●アルコール

アルコール摂取量と血清トリグリセライド濃度との間に正の関連を認めた研究があり²⁰⁾、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コレステロール濃度と血清トリグリセライド濃度を上昇させることを示していた²¹⁾。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濃度は増加していた²²⁾。

ところが、他のコホート研究²³⁾及びメタ・アナリシス¹⁷⁾を見ると、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濃度は有意な関連が示されなかった。中国及び香港における介入研究でも、アルコール摂取(10gエタノール/日)は血清トリグリセライド濃度とは有意な関連がなかった²⁴⁾。63の介入試験をまとめた最近のメタ・アナリシスでも、両者の間に有意な関連は認めなかった¹⁷⁾。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 一般社団法人動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 一般社団法人動脈硬化学会. 2012.
- 3) Keys A, Parlin RW. Serum cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am J Clin Nutr* 1966; **19**: 175-81.
- 4) Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, *et al.* Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965; **17**: 281-95.
- 5) 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. *J Cardiol* 1999; **33**: 327-38.
- 6) Fatty acids intakes and serum lipid profiles: NIPPON DATA 90 and the national nutrition monitoring. Fatty acids intakes and serum lipid profiles: NIPPON DATA 90 and the national nutrition monitoring. *J Epidemiol* 2010; **20**: S544-8.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Connor WE, Connor SL. Dietary cholesterol and coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002; **4**: 425-32.
- 14) Hegsted DM. Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr* 1986; **44**: 299-305.
- 15) 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.
- 16) Ascherio A, Katan MB, Zock PL, *et al.* Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1994-8.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol* 2000; **29**: 57-64.
- 24) Au Yeung SL, Jiang C, Cheng KK, *et al.* Moderate alcohol use and cardiovascular disease from Mendelian randomization. *PLoS One* 2013; **8**: e68054.