

ISBN4-914-979-01-2

C3047 ¥2000E

定価（本体2,000＋税）

株式会社 三宝社

よくわかるサプリメント 医者と患者のための完全マニュアル

日本健康科学学会会長 信川益明／監修

よくわかる サプリメント 医者と患者のための完全マニュアル

監 修

日本健康科学学会会長

信川 益明

株式会社 三宝社

3) 疾病リスク低減表示(Reduction of Disease Risk Claims) …61	
健康強調表示制度 …61	
1. 米国 …61	
1) 栄養表示教育法	
(Nutrition Labeling and Education Act, NLEA) …61	
2) 栄養補助食品健康教育法	
(Dietary Supplement Health and Education Act, DSHEA) …63	
2. 欧州 …65	
1) 英国：食品の健康強調表示に関する実施要綱	
(Code of Practice on Health Claims on Foods) …66	
2) スウェーデン：食品販売における健康強調表示	
(Health Claims in the Labelling and Marketing of Food Products) …69	
3) ベルギー：食品の健康強調表示に関する実施要綱	
(A Code of Practice on Health Claims for Food Products) …73	
4) フィンランド：食品販売における医薬品的表示及び健康強調表示に関するガイドライン	
(The guidelines "Medicinal and Health Claims in the Marketing of Foodstuffs) …74	
5) オランダ：健康食品の広告に関するガイドライン	
(Guidelines on the Advertisement of Health Products: Dutch Inspection Board for the Promotion of Health Products) …76	
6) フランス …77	
3. 国際食品規格委員会(Codex、コーデックス) …77	
1) コーデックス(Codex)とは …77	
2) 健康強調表示(Health Claims) …78	
a. 栄養機能強調表示(Nutrient Function Claims) …79	
b. その他の機能強調表示(Other Function Claims) …80	
c. 疾病リスク低減表示(Reduction of Disease Risk Claims) …80	
3) ビタミン・ミネラルサプリメントVitamin and Mineral Supplements …82	

4. 日本 …86	
1) 特定保健用食品の制度化 …86	
2) 保健機能食品の制度化 …90	
7. 健康強調表示health claimの科学的評価 …佐々木 敏 96	
はじめに …96	
評価対象データの特定と収集 …96	
1. ヒト研究における評価方法 …98	
2. 食品及び食品成分の特定ならびに計測 …103	
3. 個別試験の評価基準 …106	
1) 試験デザインの妥当性及び明瞭性 …106	
2) 介入もしくは暴露とその転帰の評価 …106	
3) 統計解析法を評価するポイント …107	
証拠の総括表の作成と総合評価 …107	
1. 証拠の評価基準 …107	
2. 証拠の評価が複雑な例	
：水溶性食物繊維の血清コレステロール低下作用 …109	
おわりに …112	

3章 健康維持・疾病の一次予防と食品 石田幸久

1. 特定保健用食品 …115	
制度誕生の背景 …115	
1. 食品の3次機能研究の成果 …115	
2. 疾病構造の変化 …115	
3. 西洋医学と医薬品の問題 …116	
4. 消費者ニーズの変化 …116	
5. 少子化超高齢化と保険財政の逼迫 …116	
制度変化の経緯 …117	
1. 制度誕生までの行政の動き …117	
2. 運用変更 …117	
3. 規制緩和、事務手続きの簡素化 …117	
4. 医薬品の範囲基準の見直しから保健機能食品制度への移行 …118	

7. 健康強調表示health claimの科学的評価

はじめに

健康強調表示 (health claim) (以下、ヘルスクレームと呼ぶ) とは、ある食品あるいはその食品が含む栄養素・機能性物質が健康に効果のあることを示す表示、あるいは、これらと疾病との関係、疾病の予防・治療のできることを明確に主張したり、間接的に主張することとされている。

ここでは、ヘルスクレームに要求される評価が、どのような科学的な手続きによって行われ、その結果はどのように解釈されるべきであるかを理解するために、ヘルスクレームの正当性を審査する際に用いられる科学的評価過程を中心に説明し、評価を行う側だけでなく、評価された結果を解釈する側、すなわち、消費者の側も注意しておきたい点について、まとめることにする。

評価対象データの特定と収集

評価対象として扱おうとするデータを得るために、最初に個別試験の評価を集中して行う。先ず意味のある良質の試験を特定し、その試験の強みと弱みを判定する。その際重要なことは、①ある特定の試験のみを重要視するのではなく、試験の科学的妥当性の基準をあらかじめ設けておき、それにしたがって評価すること、②ひとつではなく、可能な限り多数の試験を収集し、総合的に評価すること、③収集に当たって、公に入手可能な試験に限り、それらの証拠を評価することである。評価対象となるデータは、食品物質と疾病の関係を説明するために必要な疑問に対して確実に解答を与える『信頼度の高い試験デザインで実施及び計測がなされ、適切な意味が与えられている』試験である。

一般的には、ヒト試験がもっとも重点的に評価の対象とされる。しかし、動物モデル試験及びインビトロ (研究室) 試験など、いわゆる非ヒト試験で得られたデータも食品物質と疾病の関係を裏付ける目的で利用することも可能である。しかし、非ヒト試験のみではヘルスクレームを裏付けるには不十分である。それは、非ヒト試験の結果はヒトの生理的効果に外挿する際の不確実性に難があることが主な理由である。しかし、作用機序 (メカニズム) と特異性ならびに疾病もしく

は健康に関連する状態を誘発する過程に関する情報を得るには有用なことがある。その際、適切な動物モデルを用いた試験であること、再現性が良いこと、統計学的に有意な用量-反応関係が示されていることが重要な評価指標となる。非ヒト試験とヒト試験の関係を図1に概念的に示した。非ヒト試験に比べるとヒト試験の実施は困難かつ高価であり、その評価も複雑かつ困難である。しかし、ヒト試験の最大の利点は、その食品が含む栄養素・機能性物質の健康への効果を直接にヒトで検討できることにある。そのため、多くの場合、非ヒト試験であらかじめ得られた知見をヒト試験で検証するという手順を踏む。非ヒト試験で一定の効果が認められているとしても、必ずしもヒトにおいて同様・同程度の効果が認められるとは限らず、ヒトでは効果が認められない場合もありうる。また、効果が小さい場合もありうる。摂取量が極めて少ないか、摂取頻度が少なからざるを得ない栄養素・物質・食品の場合は、実質上の効果はヒトでは小さいといわざるを得ない。一方、効果は小さくても日常的に摂取しているか、摂取可能な場合は、長年月にわたる効果を期待でき、それは結果として、じゅうぶんに大きな予防効果を発揮するといえる。図1の左端のように、大きな効果が得られる場合には、摂取量が少ないものであっても、治療上の効果を期待することができる。さらに、摂取量が多く、日常的に

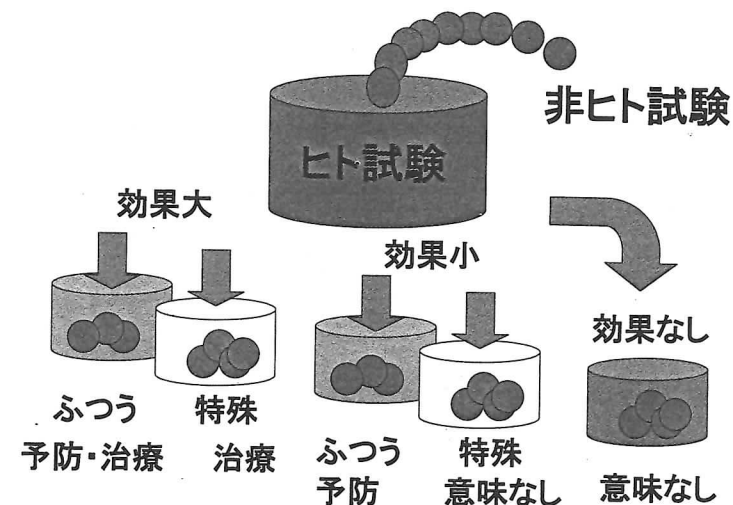


図1 実験栄養学 (非ヒト試験) と人間栄養学 (ヒト試験) の利用方法

摂取されている物質の場合は、治療・予防ともに、その効果を期待しうるものとなる。このように、ヒト試験の特徴と目的は、栄養素・機能性物質が健康に及ぼすそのメカニズムを明らかにすることではなく、『ヒトにおいて有効か否か、また、その量的な意味はどの程度かを明らかにすること』にある。

1. ヒト研究における評価方法

ヒト試験は介入試験 (interventional studies) と観察試験 (observational studies) の2種類に大別される。それぞれはさらにいくつかの方法に分類され、図2のように、それぞれの評価方法を用いて得られた結果を評価するうえでの事実の基準 (level of evidences) が提唱されている。¹⁾ しかし、この基準は、薬剤を中心にする医学的治療法を科学的に判定するための方法論として発展してきたため、食品を対象とする場合には、必ずしも、単純にこの基準に従うことはできず、食品における特有の問題や特徴をじゅうぶんに考慮することが重要である。

さて、介入試験の『黄金基準 (gold standard)』と言えるものは無作為割付比較試験 (randomized controlled trial、略称RCT) である。しかし、食品に関する介入試験は薬剤に関する介入試験と異なる点が多くあることを理解しておかななくてはならない。介入として食品物質を使用するために、二次的な混在要因 (confounders) の混入を避けがたい場合があるということである。また、食品試験で

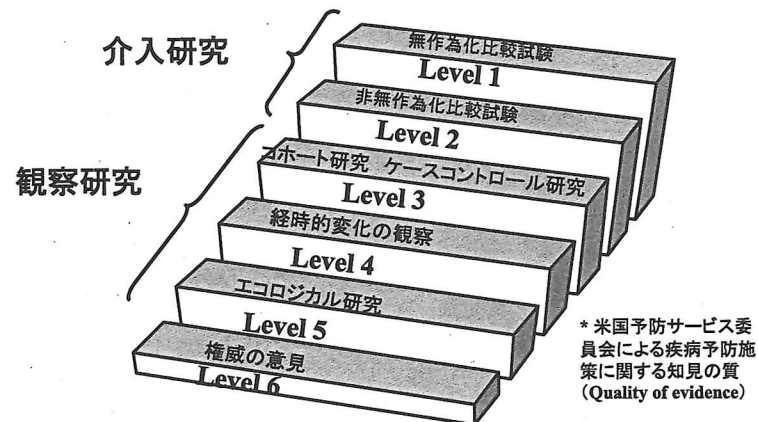


図2 Level of Evidences*

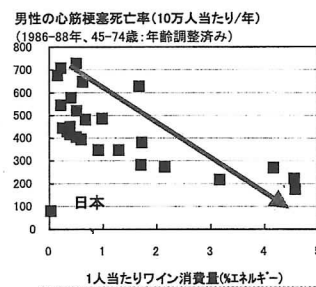
はプラセボ (偽薬) 対照群の設置は不可能な場合があり、被験者は介入に関して盲検化されないことになる。これらの問題のために、食品に関する介入試験の結果は医薬品を扱った介入試験に比して確実性に乏しいデータとなることが多い。介入試験は目的とする食品や栄養素が目的とする健康状態に与える影響を検討するもっとも信頼度の高い試験方法であると一般に認められているが、信頼度の高い結果を得るために非常にたくさんの人数をその試験に投入する必要がある場合や、結果が出るまでに時間がかかる (時には数十年の年月を要すると考えられる場合もある) 場合が多いため、次に述べる観察試験の全体もしくは一部に科学的証拠を求めなければならないことも多い。

観察試験の範疇に入る試験の重要性を測る普遍的に妥当な方法は存在しない。しかし、一般的にみて、観察試験の種類を説得力の強さの順に挙げると、コホート試験 (cohort or longitudinal studies)、症例・対照 (またはケース・コントロール) 試験 (case-control studies)、横断 (または断面) 試験 (cross-sectional studies)、時系列試験 (time-series studies)、生態学的 (エコロジカル) 試験又は交差集団試験 (ecological or cross-population studies)、記述疫学 (descriptive epidemiology) 及び症例報告 (case reports) となるであろう。しかし、実際にはそれぞれの観察試験の実施方法を個別に評価し、その説得力を評価しなくてはならない。一例として、ワイン、特に赤ワインに含まれる抗酸化剤の一種であるポリフェノールの心筋梗塞予防効果の評価例を紹介する。

ただし、以下は、各研究方法の特徴を紹介することが目的であり、ポリフェノールの心筋梗塞予防効果の有無に結論を下すことではない。したがって、ここで与えられる結果から結論を下すことはできない。その主な理由は、ここで紹介する知見の網羅性の欠如 (世界で行われた研究のごく一部を恣意的に取り上げているに過ぎない) と、解釈における客観性の不十分さ (恣意的に取り上げた研究成果について、筆者が興味ある点についてのみ考察していること) にある。

図3は、国ごとに計算したワインの1人当たり消費量と男性の心筋梗塞死亡率との関連を示したものである。²⁾ この種の研究方法は生態学的疫学研究 (エコロジカル研究) と呼ばれる。結果はワイン消費量が多い国ほど、心筋梗塞死亡率が低いことを示している。しか

ワインをたくさん飲む国では 心筋梗塞が少ないのか？



Sasaki and Kesteloot Nutr Metab Cardiovasc Dis 1994; 4: 177-182

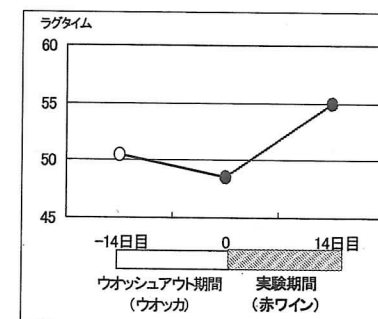
EBN入門(第一出版)より

図3 生態学的疫研究の例

し、いくつかの疑問が生じる。ひとつは、ワイン以外に心筋梗塞死亡率と相関を示す食品は存在しないか、ということである。具体的には、ワインは南ヨーロッパ諸国で消費量が多い傾向にあるが、この傾向を有する別の食品としてオリーブ油があげられる。このような場合、オリーブ油による効果か、ワインによる効果かを区別して検討するためには、同様の図をオリーブ油についても描いてみて、オリーブ油の場合は、ワインの場合のように明確な相関が認められないことを示さなくてはならない。ところで、この図では日本という『はずれ値』が存在する。日本人はワイン消費量が極めて少ないにもかかわらず、心筋梗塞死亡率が極めて低い。この図、つまり、ワインでは説明できない他の何物かが日本の心筋梗塞死亡率を低く留めている可能性を強く示唆している。

図4は、実験栄養学的な研究の例で、介入試験である。³⁾ 同じ対象者にウォッカを飲ませた時期の効果と、ワインを飲ませた時期の効果と比較する方法を用いている。この研究の特徴は、効果指標が心筋梗塞といった疾患ではなく、動脈硬化の進展度の指標というバイオマーカー(詳しくは後述する)を用いている点である。ヒトを用いた介入研究では予防の直接目標である疾患を用いることは通常、非常に困難であるため、バイオマーカーを用いることが多い。また、介入試験では、少数の対象者(この研究では10人)で、じゅうぶん大きな大きさを持った効果を観察しなくてはならない。そのために、通常の生活で摂取される、または、摂取できる範囲を超えた大量摂取

- 生態学的疫学研究は、生活状況と病気の関連を集団を単位として調べる。
- ワイン消費国ではオリーブ油の消費量多い傾向がある。ワインよりも、オリーブ油が関係？
- 日本がはずれ値
ワイン以外にも心筋梗塞に大きな影響を及ぼす要因が存在？



赤ワインを飲んだ時期に、動脈硬化の
進行度の指標の低下が観察された

ヒト(男性10人)が赤ワイン(0.8%
エタノール/kg体重*)を飲んだ場合
の血液中のLDL酸化度を調べた
結果

* 体重60kgの場合は毎日500g
(0.7本)[日本酒で2.1合]、70kgの
場合毎日583g(0.8本)[日本酒
で2.45合]。

Kondo et al. Lancet 1994;344:1552.

図4 赤ワインの動脈硬化予防効果に関する実験栄養学的研究

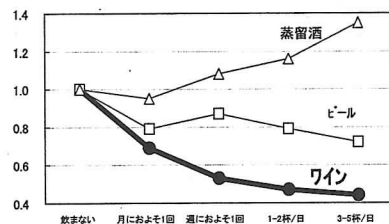
をさせる場合がある。この例でも、1日にワインボトルにして0.7から0.8本(日本酒に換算すると2合以上)も摂取させている。したがって、この研究で、ワイン摂取時に動脈硬化の進展予防効果が認められたからといって、その結果をそのまま日常のワイン摂取に外挿して議論できないことは明らかである。この種の研究は、非ヒト研究で観察された効果がヒトでも観察されるか否かを検証するものではなく、実生活の中で有効か否かを検証するものではないことに注意しなくてはならない。しかし、ここで用いた量のワインからポリフェノールを抽出するか濃縮し、つまり、アルコールを抜くか減じて、ヒトにおいて再度、同じ試験を行うことは、興味あるところである。

ところで、食事性の要因が関わる疾患の多くは長い期間を経て発現するいわゆる慢性疾患であるため、ある人が実際に疾病に冒されていても、ある特定の病期において疾病の兆候もしくは症状を発現することがないことがある。その際、疾病の存在もしくはその発症リスクを予測するために『バイオマーカー(biomarkers)(中間的もしくはエンドポイントに替わるマーカー)』を特定し、それを試験に用いることがある。バイオマーカーとは、疾病と関連する評価項目で、当該疾病の指標もしくは予知因子として使用し得る計測値である。バイオマーカーは、疾病それ自身を計測する変数というよりも、疾病の存在もしくは発症のリスクを示唆できるような変数である。たとえば、食事性脂質摂取を減少させると冠動脈心疾患発症のリスクが低減するかどうかの評価は、心疾患それ自身の発現より、

むしろ血清コレステロール値、特にLDLコレステロール値の変化を評価した試験で数多く検討されている。骨粗鬆症における骨量(bone mass)もその一例である。

図5は追跡型の観察研究(コホート研究)の例である。⁴⁾ コホートとはあらかじめ決められた集団のことを指す。具体的には、ある集団を設定し、そのひとたちの生活や健康状態を調査し、その後、そのひとたちの健康状態がどのように変化していくかを観察する研究手法のことである。この図は、12850人のデンマーク人を対象に、種類別の飲酒頻度を調査し、その後の12年間における死亡率を、飲まないひとたちと比べたものである。ワインを週に1回以上飲むひとたちは、飲酒習慣をもたないひとたちに比べて、4割以上も死亡率が少なかったことを、この結果は示している。そして、このような死亡減少効果は、他のお酒、つまり、ビールや蒸留酒では観察されなかった。この結果は、ワインに含まれ、ビールや蒸留酒に含まれない何物かが死亡抑制効果を有する可能性を示唆している。ところが、一定の環境下で飼育される実験動物に比べると、ヒトの食生活は非常に複雑である。その後同国で行われた別の研究は、ワインを飲むひとの食生活は他の種類のお酒を飲むひとたちよりも心筋梗塞の予防になる栄養素(食物繊維、不飽和脂肪酸など)を多く摂取し、心筋梗塞のリスクとなる栄養素(飽和脂肪酸など)を控えている傾向にあることを明らかにした。⁵⁾ そのため、図5で観察された結果は、ワインに含まれる物質にのみ根拠を求めることはできず、総合的に解釈すると、ワインそのものではなく、ワインを飲むひとたちの食習慣に負うところが大きいのではないかと解釈されるに至った。類似のテーマを扱ったコホート研究は1996年時点で10の報告があり、

飲まないひとに比べた相対危険度(死亡率のちがいを)



・ 年齢、性別、喫煙の影響を除いたうえで比べると、ワインの飲酒者はビール、ウイスキー飲酒者よりも心筋梗塞による死亡が少なかった。

Gronbaek et al. BMJ 1995;310:1165-1169

図5 観察的疫学研究(前向きコホート研究)の例
デンマークで12850人の男女を12年間追跡した結果

これらの研究結果を総合的に比較検討した結果、通常ヒトが摂取している飲酒量の範囲では、ワインが他の酒類に比べて特異的に心筋梗塞の発生を予防したり、死亡を減少させたりする事実は観察されていないと報告されている。⁶⁾

以上の例で示したとおり、介入研究であればよいとか、エコロジカル研究からの結果の信頼度は低く、コホート研究からのものは高い、というような一元的なものではない。そして、ひとつの研究手法でも、実際にはさまざまな異なる問題をはらんでいる。そのため、研究成果を正しく理解するためには、報告内容(特に方法)を丁寧に読み、どのような目的のために実施された研究であるのか、どの目的にこの結果は使えるのかをじゅうぶんに考えて、研究成果の適切な活用を図ることが重要である。

2. 食品及び食品成分の特定ならびに計測

その食品及び食品成分を特定することはヘルスクレームを承認する場合において考慮すべき重要な問題となる。食事全体もしくは食事時の特定の食品類ではなく、その食品もしくは食品成分(栄養素やある特定の物質)によって有用性がもたらされていることを示す証拠がない限り、当該食品や食品成分と疾病との関係付けは確立されない。食物繊維と心疾患との関係についてのヘルスクレームが評価された時に指摘されたように、多くの試験の目的が、食物繊維に富む比較的大量の単一の食品もしくは食物繊維源(例えば調理された豆)の効果を評価することを目的としていて、水溶性食物繊維総量としての摂取を検討するものではなかった。そのため、そこで得られた効果が食物繊維によるものであると結論することができなかった。これは、試験食が食物繊維摂取量を増加させたことは明らかであっても、『他の栄養素摂取量は変化しなかった』という保証を与えることができず、得られた結果の原因を食物繊維に特定することができなかったという問題である。そのために、試験食(検討の対象としている食品や栄養素)を中心に、試験食以外の摂取食品に由来する栄養素摂取量も測定し、考慮することが必要となる。

このように、摂取量の測定方法を厳密に評価することは重要であるが、同時に、極めて困難である。摂取量の評価方法にはそれぞれ長所と短所とがあり、全ての目的に適切であるような方法は存在しない。摂取量の評価方法としては、食事記録法、24時間思い出し法、

食事歴法、食物摂取頻度法がある。短日間の食事記録法や24時間思い出し法は個人の栄養素もしくはその他食品の通常摂取を評価する方法としては適切ではないと考えられている。図6は、2人の女子大学生のカルシウム摂取量を食事記録法を用いて調べた結果である。⁷⁾ 2人とも摂取量の日間変動は非常に大きく、1日間では、もちろん、数日間の調査を行っても、個人ごとのカルシウム摂取量を知ることとはできないことが視覚的に理解できるであろう。右下の小さな図は、同じデータを用いて計算した積算平均摂取量である。この図から、およそ10日間以上の調査を行うと、摂取量の把握が個人レベルである程度可能になることがわかる。しかし、表1に示すように、調査必要日数は対象者の特性（特に年齢）によっても、また、栄養素によっても大きく異なる。そのため、実際には相当の配慮が必要である。⁷⁻¹⁰⁾ さらに、エネルギーや3大栄養素に比べると、ミネラルやビタミンなどの微量栄養素に要求される調査必要日数は長いという特徴がある。いわゆる生活習慣病に関連し、ヘルスクレームの検討対象となる栄養素は、ほとんどの場合、後者であることは特に注意したい点である。

一方、食事歴法や食物摂取頻度法で使用される食品摂取頻度質問票の食品リストに、試験の対象とされる集団におけるその栄養素の主食品源が含まれていないような場合、この方法はその栄養素の摂取量を評価する方法としては不適切なものとなってしまう。食品摂

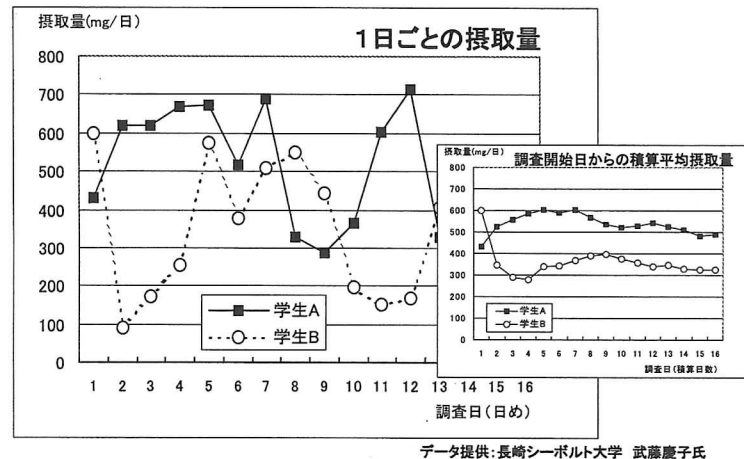


図6 短日間調査で個人の摂取量を得ることの困難さ

表1 個人（女性）の1日当たり平均摂取量の推定に必要な食事調査日数

許容しうる誤差範囲	10%以下			20%以下		
	高齢者*	中年**	学生***	高齢者*	中年**	学生***
エネルギー (kcal)	12	15	28	3	4	7
炭水化物 (g)	13	19	---	3	5	---
たんぱく質 (g)	21	21	36	5	5	9
脂質 (g)	43	43	71	11	11	18
カリウム (mg)	21	30	---	8	8	---
鉄 (mg)	27	31	---	7	8	---
カルシウム (mg)	47	65	---	12	16	---
ビタミンC (mg)	80	132	179	20	33	45
カロテン (μg)	140	258	252	35	64	63
飽和脂肪酸 (g)	---	59	---	---	15	---
多価不飽和脂肪酸 (g)	---	61	---	---	15	---
コレステロール (mg)	---	109	---	---	27	---
食物繊維 (g)	---	49	---	---	12	---

*n=60, 平均年齢=61.2歳, 宮城県農村部. 12日間の秤量食事記録調査.

Ogawa, K. et al.: Eur. J. Clin. Nutr., 52: 781-785, 1999より改変引用.

**n=42, 平均年齢=49.8歳, 東海地方. 16日間の秤量食事記録調査.

江上いずら: 日本公衛誌, 46: 828-837, 1999より改変引用.

***n=95, 短大学生, 九州地方. 16日間の秤量食事記録調査.

武藤慶子: 第46回日本栄養改善学会講演集, p.260, 1999 (抄録)より改変引用.

佐々木敏 Evidence-based Nutrition: EBN 栄養調査・栄養指導の実践, 医歯薬出版 2001:p.19 より転載.

取頻度質問票は、もともと、対象者の摂取量を詳細に把握するためではなく、ある程度の測定誤差を許したうえで、大規模な疫学研究で利用することを目的として開発されたものがほとんどであるため、そのままではヘルスクレームの評価試験には必ずしも適当でないものが多い。その中で、最近、いくつかの研究グループが個人レベルの摂取量を詳細に把握することを可能にし、ヘルスクレームにおける評価研究や、食事指導などに利用できる質問票を開発している。^{11,12)} いずれにしても、既存の食事評価法を利用するに当たっては、利用目的や利用可能性、利用限界について、じゅうぶんに検討することが重要である。

日常生活である程度摂取されている栄養素を補足する目的で用いる補助食品や強化食品の場合は、対象としている栄養素を対象者が日常的にどの程度を摂取しており、強化することによってどの程度摂取量が増加し、その結果、どの程度の健康影響を期待しうのかなを評価しなくてはならない。つまり、評価試験中（正しくは、試験前、試験中、試験後）に、評価対象としている食品から摂取される摂取量だけでなく、その以外のすべての食品から摂取される摂取量を評価することが必要となる。したがって、評価試験における食事調査・食事評価は今後、ますます重要になるものと考えられる。

加えて、いずれの方法でも、栄養素摂取量を計算するために使用

される食品成分データベースが信頼に足るものであることが前提となる。食品成分データベースが完備していない栄養素を対象とするような場合にはこれは無視できない問題となる。

3. 個別試験の評価基準

個別試験の評価は、試験デザイン・実施・解析・解釈のそれぞれについてなされる。¹³⁾

1) 試験デザインの妥当性及び明瞭性

試験デザインの妥当性及び明瞭性は具体的には次のような観点から評価される。

- ① 当該試験で解決すべき疑問点は試験デザイン設定時に明確に記載されているか？
- ② 試験に適用される方法論が明確に記載され、試験によって提起される疑問点に答えるのに適切か？
- ③ 介入試験では介入期間もしくは追跡調査期間が問題の転帰に関連した効果を検出するのにじゅうぶんか？
- ④ 潜在的な混在要因の特定、評価及びその管理はおこなわれているか？
- ⑤ 被験者脱落（試験完了前に試験を中止する被験者）は評価され、説明されているか、そしてそれらは妥当であるか？
- ⑥ 被験者数は有意な効果を認めるのにじゅうぶんで、統計学的検出力が得られる程度か？
- ⑦ 被験集団は、ヘルスクレームの対象となる集団（たとえば年齢、性別分布、人種、経済状態、地理的要因、家族歴、健康状態及び試験参加動機等）を代表しているか？
- ⑧ 試験の被験者採用基準及び除外基準は明確に述べられ、適切であるか？
- ⑨ 被験者選択時の偏りを最小限に抑えるような募集方法が採られているか？
- ⑩ 比較対照介入試験では被験者は無作為に割り付けされているか？

2) 介入もしくは暴露とその転帰の評価

介入もしくは暴露とその転帰の評価は次の観点からなされる。

- ① 食事摂取評価の際の解析方法及び質的管理手法は適切であるか？
- ② 介入試験の場合、問題の食品物質の適切な摂取量（即ち、有効と仮定する量）が計画されモニターされ、確保されているか？
- ③ 試験物質を添加した基礎食事、あるいは対照及び介入食事は正しく記述され、計測され、適切か？
- ④ 介入の方式及び設定は『実生活』を代表しているか？
- ⑤ 試験の結果に影響を与えるような、試験期間中の食事もしくは健康関連生活習慣（体重減少、運動、飲酒、禁煙）に随伴する変化が特定され、評価、管理されているか？
- ⑥ 疾病関連転帰の内容は明確化され、適切に計測されているか？バイオマーカーが計測されている場合には、疾病転帰との関連性について検証されているか？
- ⑦ 有用効果と同様に有害効果についても検出しようとする努力がなされているか？

3) 統計解析法を評価するポイント

統計解析法を評価するポイントは次のように考えることができる。

- ① データに適用された統計解析方法は適切であるか？
- ② 『統計学的有意』の解釈は適切であるか？（例えば、統計学的に有意ではない差に対しては、傾向があるという表現ではなく、差は示されなかったと表現すべきである）

証拠の総括表の作成と総合評価

1. 証拠の評価基準

評価過程の一部として、科学的証拠を包括的に評価し、評価の方向付けを行うために、評価対象となった試験の総括表を作成する。つまり、個別に評価された結果をもとに、一定の基準でそれぞれの試験に『グレード』を与えた総括表が作成される。そして、証拠の総合評価がなされるが、栄養的暴露と健康関連転帰を関連づける証拠の説得力の強さは、個々の試験の質のみではなく、全体的な『グレード』、即ち、試験の数、結果の一貫性及び効果の程度等を勘案

した証拠全体としての評価に基づく。具体的な原則は以下のように考えることができるであろう（細谷,2001の文献から改変）。¹³⁾ なお、このうち②から⑦までと⑨は、ヒト試験における因果関係を示すために必要な基準、いわゆるHillの基準として知られている（ただし、ここにある②と③はHillの基準では『一致性』としてひとつにまとめられている）。¹⁾

- ① 証拠の多くが説得性のある試験デザインによって得られていること。
- ② 関連性を裏付ける試験の数がじゅうぶんに多いこと。
- ③ 状況及び性質が異なる集団間で結果が一貫していること（関連の一貫性）。
- ④ 効果発現の程度の信頼度を示す統計学的有意性が高いこと。
- ⑤ 関連の独立性が保障されること（暴露もしくは介入以外の他の要素に係わる関連の程度と、試験の対象とされる暴露もしくは介入に係わる関連の程度の対比として測られ、前者に比べて後者が係わる程度が大ききことをいう）。
- ⑥ 用量-反応関係が示されていること（食品物質の暴露が強くなるほど発現する効果も大きくなることをいう）。
- ⑦ 時間的關係が成立していること（転帰の発現に対して暴露が常に先行していることをいう）。
- ⑧ 誘発除去の効果が観察されていること（介入を中止した被験者において、関連する転帰に反転がみられることをいう）。ただし、必須ではない。
- ⑨ 生物学的信憑性があること（動物試験など、メカニズム研究の結果と整合性があり、生物学に信憑性が高いことを指す）。これは因果関係があると推論するための必要条件ではないが、因果関係の成立の可能性を高めることになる。

上記の過程を経て証拠の総合性の判定がなされ、『有意な科学的同意の成立』に至る。有意な科学的同意が成立するとされるのは、新規知見の段階よりかなり後で、関連学会内で推論が検証され、異論無く合意が成立する時点より以前で、得られたデータ及び情報からある推論が可能になり、覆される可能性が少なくなった段階である。

その際、重要なことは、個々に状況が異なるために、ケースバイ

ケースで検討されることが必要であり、そして、当該ヘルスクレームに係わるデータ及び情報は関連の学会に公開されなければならないということである。『当該ヘルスクレームに係わるデータ及び情報』は有資格専門家が入手できる証拠であるという点は特に重要である。これは、『データや情報が受理審査のある学術誌に公開されている』ということを意味する。一般的に抄録では審査者にとって情報が不十分である。専門家が証拠の全てにアクセスできる状態でなければ、その専門家の意見の価値は限定的なものとなり、偏ったものとなる危険性があるからである。

2. 証拠の評価が複雑な例：水溶性食物繊維の血清コレステロール低下作用

上記のような評価過程を経て、科学的証拠を包括的に評価した結果、いままで一般的に考えられてきた効果に疑問が提出された例を紹介する。

図7は、水溶性食物繊維が血清コレステロールを低下させる効果を実験的証拠として検討した67の研究結果をまとめた、いわゆるメタ分析の結果である。¹⁴⁾ 水溶性食物繊維摂取量は把握されているか、血清コレステロールに影響を与える他の栄養素摂取量の影響は除去されているか、血清コレステロールは正確に測定されているか、介入期間はじゅうぶんかなど、多数の条件を満たした質の高い研究のみが集められた。その結果、収集された研究数は67、対象者総数は2975、平均水溶性食物繊維摂取量は9.5g/日であり、水溶性

・研究数 = 67
 ・対象者数 = 2975
 ・平均水溶性食物繊維摂取量 = 9.5g/日
 ・水溶性食物繊維摂取量を1g/日増加させた場合の
 ・血清コレステロール値の変化 = -1.1mg/dl ($p<0.05$)

日本人の平均水溶性食物繊維摂取量の推定値* = 2.8g/日

*食物繊維含有量が明らかにされていない食品が多く、摂取量はまだわかっていない！

永山育子、他。
 日本公衛誌 1998;45:634-44.

著者らの結論：オートミール3食分(25g)に含まれる水溶性食物繊維(3g)で低下が期待される血清コレステロール値は5.0mg/dl前後に留まることを考えると、食事療法における水溶性食物繊維の役割はわずかであろう。

Brown, et al. Am J Clin Nutr 1999;69:30-42.

図7 水溶性食物繊維が高脂血症改善に与える効果：メタ分析の結果

食物繊維摂取を1g/日増加させた場合の血清コレステロールの低下は1.1mg/dl($p<0.05$ であり、効果は統計学的に有意)であった。この結果に基づいて、著者らは、『オートミール3食分(25g)に含まれる水溶性食物繊維(3g)で低下が期待される血清コレステロール値は5.0mg/dlであることを考えると、食事療法における水溶性食物繊維の役割はわずかであろう。』と結論づけているが、日本人の平均水溶性食物繊維摂取量推定値が2.8g/日であることを考えると、この結論は日本人にも適用しうると思われる。¹⁵⁾

では、水溶性食物繊維摂取には血清コレステロール低下作用は存在しないのだろうか。そうではなく、この研究結果は、『ヒトにおいても水溶性食物繊維摂取には血清コレステロール低下作用が存在する』ことを示している。しかし、『食事療法で意味のあるほどの効果を有しない』というのが結論であり、『ヒトの食事を考慮したうえで量的効果の重要性』をこの研究は示している。

ところで、1995～2000年にわが国で出版または改訂された栄養指導に関する30の教科書における該当部分を著者らが点検した結果、30冊すべてが水溶性食物繊維に触れており、高脂血症治療におけるその有効性を述べていた。そして、その根拠を記述していた20冊の教科書のすべてが『水溶性食物繊維には胆汁酸と結合して胆汁酸の分泌を促進する作用があり、胆汁酸が多く排泄されると肝臓でコレステロールから胆汁酸への分泌が促進され、結果的に血中コレステロールが低下する。』というメカニズムに根拠を求めている。つまり、非ヒト試験の結果をそのまま拡大解釈し、掲載していることが明らかとなった。これは、わが国の教科書が非ヒト試験に基づく結果を優先的に採用し、ヒト試験に基づく結果を軽視していることを示しているのではないかとと思われる。

まだ問題は残っている。水溶性食物繊維が豊富な食品を患者に勧めると高脂血症が改善したという経験をもっている栄養士は少なくない。これはなぜだろうか。そこで、日本人の軽度高脂血症者と健康者を対象にして、コンニャクマンナン由来の水溶性食物繊維を含む煎餅を開発し、投与試験(無作為割付比較試験)を行った結果を図8に示す。¹¹⁾ 軽度高脂血症群における投与群と非投与群の血清コレステロール変化の差は10.4mg/dlであり、非投与群では有意な変化を示さなかったのに対して、投与群では有意な減少を記録した。この試験で投与された水溶性食物繊維量は9g/日であり、上記の世

ゲルコマンナン煎餅摂取*による血清コレステロール低下作用			
* マンナン9g/日摂取			
	前	後	変化(変化の有意性)
高脂血症者(血清コレステロール ≥ 200 mg/dl, n=59)			
摂取群(n=28)	237.1	223.6	-13.5 ($p<0.001$)
対照群(n=31)	234.4	237.5	+3.1 ($p=0.42$)
学生(n=62)			
摂取群(n=31)	180.0	172.7	-7.3 ($p<0.05$)
対照群(n=31)	173.5	178.0	+4.5 ($p=0.15$)
摂取群の食事の変化			
総エネルギー(kcal/日)	1884	1750	-134 ($p<0.05$)
飽和脂肪酸(g/日)	19.1	16.2	-2.9 ($p<0.01$)

高松道生、他、日農医誌 1999; 48: 595-602.

図8 食物繊維が高脂血症改善に与える効果：
食事をコントロールしない介入試験の結果

界各地の試験の平均量に近く、上記の研究結果から期待される改善は9.9mg/dlであったが、それとほぼ同じか、やや大きめの改善が認められたことになる。この理由としてあげられるのが、水溶性食物繊維が豊富な食事を摂取したときの他の食物摂取の変化である。この研究では、煎餅摂取以外には食事のコントロールは行っておらず、投与群においてエネルギー摂取のわずかな減少と、飽和脂肪酸摂取量の有意な減少が観察されている。飽和脂肪酸は血清コレステロールの上昇作用を有することが確立された栄養素であるから、今回観察された投与群における血清コレステロールの低下の一部分は、この飽和脂肪酸摂取量の減少に由来するものであると解釈される。すなわち、容積の大きい煎餅食によって、脂質、特に、飽和脂肪酸の摂取量が減少し、その結果、血清コレステロールが低下した、といういわゆる『間接効果』である。このような食事構成の自発的な変化は、食事を固定して、その影響を調べるのが一般的な動物実験では検証しえない。また、自由に選択できる食餌を動物に与えても、その嗜好はヒトと異なるために、得られた結果のヒトへの利用可能性は限られたものにならざるをえない。したがって、ヒトではどうか、に答える試験はヒトでのみ実施が可能であり、そこにヒト試験の重要性がある。

ところで、上記のメタ分析では、水溶性食物繊維が血清コレステ

ロールに与える影響を厳密に検討するために、水溶性食物繊維食によって他の栄養素摂取量が変化し、そのために生じる血清コレステロールの変化は取り除いた上で、水溶性食物繊維の効果を検討している。つまり、『水溶性食物繊維の直接効果をヒトで検討すること』が上記研究の目的であった。一方、わが国で行われた後者の研究は、『直接効果であれ、間接効果であれ、コンニャクマンナン煎餅食の効果を検討すること』が目的であった。したがって、上記のメタ分析の結果をもって『水溶性食物繊維が豊富な食品を食べても高脂血症の改善は期待できない』とは結論できない。それは後者の試験が示しているところである。一方、後者の試験をもって『水溶性食物繊維という物質には高脂血症改善効果がある』とはいえない。観察された改善効果のうちのいくらかは、他の栄養素摂取量が変化したことによる間接効果にあると考えられるからである。

この2つの研究の比較はさらに興味深い示唆を与えてくれる。『他の食物摂取に影響を与える形で水溶性食物繊維を摂取する場合と、他の食物摂取に影響を及ぼさない形で水溶性食物繊維を摂取する場合とでは、期待される高脂血症改善効果は異なる』ということである。これは、ある特定の栄養素や機能性物質が他の食品に比較して高濃度に存在する食品の場合には、その利用形態まで考慮する必要があることを示している。

おわりに

健康強調表示（ヘルスクレーム）は、健康・栄養食品の利用者にその効果の有無や程度、信頼度に関する情報を与える重要なものである。したがってその内容はじゅうぶんに科学的な根拠に基づいていなければならない。そのためには、必要な科学的な試験がじゅうぶんな数で実施され、それがじゅうぶんに科学的な手続きを経て評価されていなくてはならない。そのため、ここで解説した科学的評価法は、健康・栄養食品の開発者側及び評価者側のみならず、利用者側も含めた三者すべてが理解していなくてはならない必須の知識であると考え。つまり、開発者及び評価者が『正しい評価』を心がけることはもちろん、その食品を利用する側は、『公開された情報を正しく理解し、正しく利用できるだけのじゅうぶんな知識を持つ必要がある』ということである。

参考文献

- 1) 等々力英美。単要因原因説と多要因原因説。佐々木敏、等々力英美編著。EBN入門-生活習慣病を理解するために-。第一出版、2000：69-72。
- 2) Sasaki S, Kesteloot H. Wine and non-wine alcohol: differential effect on all-cause and cause-specific mortality. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1994; 4: 177-182.
- 3) Kondo K, Matsumoto A, Kurata H, et al. Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *Lancet* 1994; 344: 1152.
- 4) Gronboek M, Deis A, Sorensen TIA, et al. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 1995; 310: 1165-1169.
- 5) Tjonneland A, Gronboek M, Stripp C, et al. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 49-54.
- 6) Rimm EB, Klatsky A, Brobee D, et al. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996; 312: 731-736.
- 7) 佐々木敏。栄養調査法再考。Evidence-based Nutrition: EBN 栄養調査・栄養指導の実践。医歯薬出版、2001：17-50。
- 8) Ogawa, K., Tsubono, Y., Nishino, Y. et al.: Inter- and intra-individual variation of food and nutrient consumption in a rural Japanese population. *Eur J Clin Nutr* 52: 781-785, 1999.
- 9) 江上いずず, 若井健志, 垣内久美子, 他。秤量法による中高年男女の栄養素および食品群別摂取量の個人内・個人間変動。日本公衛誌, 46: 828-837, 1999.
- 10) 武藤慶子, 山田志麻, 細井陽子, 他。女子学生における食事調査の日間変動と調査期間。第46回日本栄養改善学会講演集, p.260, 1999 (抄録)。
- 11) 高松道生, 柳沢素子, 町田輝子, 他。グルコマンナンのコレステロール低下作用に関する研究。日農医誌 1999; 48: 595-602.
- 12) 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: 327-338.
- 13) 細谷憲政。米国における食品の健康関連機能評価。細谷憲政編。健康強調表示：食品で取り組む生活習慣病の一次ケア。第一出版、2001：

235-266.

- 14) Brown L, et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1999; 69: 30-42.
- 15) 永山育子, 野津あき子, 野田広, 他. 栄養調査による一般住民の食物繊維摂取量と食物摂取パターンとの関連. 日本公衛誌 1998; 45: 634-644.



3章 健康維持・疾病の一次予防と食品

1. 特定保健用食品

特定保健用食品は、1991年（平成3年）に世界で初めて食品に特定の健康に関わる表示－健康強調表示（Health Claims）－を個別審査により国が許可する制度として発足し、1993年（平成5年）に第1号の許可が与えられた。制度発足10年目を迎え許可品目は300に到達し、生活習慣病の一次予防に有用な食品としての期待が高まるとともに制度に対する世界からの関心も高い。

このような世界に類いをみない制度が日本で発足した背景には、世界に先例がないほどのスピードで高齢化が進みつつあることから生活習慣病への対応が強く望まれ、消費者の健康意識が“病気の治療”から“健康の維持増進と病気の予防”へと変化したことが上げられる。

従来成人病と呼ばれていた多くの疾患の原因は、主として食生活などの生活習慣によるものとされるようになり、片寄りがちな食生活の改善が大切との認識が定着している。

特定保健用食品は、生活習慣病の一次予防の目的で、乱れた食生活の改善に役立つ食品として位置付けられる。

本食品の許可品目数は通常の食品に比べればわずかであり、食生活改善に活用するためには必ずしも十分とは言えないが、食品形態の解放も相俟って本食品の有用性は今後ますます高まるものと考えられる。

制度誕生の背景

1. 食品の3次機能研究の成果

古来“薬食同源”、“医食同源”といわれているように、健康に関わる機能は食品にもあることが伝承される。

20数年前から、食品の2つの機能“栄養素としての働き”と“味覚などを楽しむ嗜好面の働き”とは別に、第3の体調節機能があることが注目され、その研究が積極的に行われた。

その結果として、健康維持増進に役立つ食品の開発の必要性が認識され、第3の機能を謳える制度を確立するための検討が開始された。

2. 疾病構造の変化

高齢化が進み、疾病構造が細菌感染症などの「急性疾患」から