#1236

総　説

循環器疾患予防のための栄養素・非栄養素成分に関する疫学研究の最近の動向：系統的レビュー

佐々木　敏*

要　約　ヒトを対象として栄養素・非栄養素成分と循環器疾患との関連を検討した研究における最近10年間の動向について、心筋梗塞と脳卒中の発症または死亡をエンドポイントとしたコホート研究と、血圧値と血清（血漿）コレステロール値の変化を評価指標とした介入研究を対象に、系統的レビューを行った。後者についてはメタ・アナリシスと系統的レビューのみを収集対象とした。1993年から2001年のあいだに学術誌に掲載された原著論文についてPubMedを用いて系統的に収集した。検討された論文数はコホート研究では心筋梗塞・脳卒中がそれぞれ76件および36件であり、介入研究では血圧と血清（血漿）コレステロールに関する報告がそれぞれ8件および14件であった。コホート研究では、①栄養素を量として把握した研究が大半を占めること、②抗酸化栄養素・ホモシステイン関連栄養素に関する研究の増加、③機能を詳細に限定した栄養素を扱った研究の増加、④妥当性の検討がなされた調査法の使用、エネルギー調整済み摂取量の利用など高度な栄養疫学的調査・解析技術を用いた研究が大半を占めていること、があげられた。介入研究では、①ランダム化割付比較試験（randomized controlled trial: RCT）が数多く実施されていること、②動物研究で示唆された栄養素・非栄養素成分の効果を介入研究で検討する試みも数多く行われていること、③ほぼ確立したと考えられる栄養素に関しては、利用面における可能性や問題点を検討する研究に移行しつつあること、があげられた。しかしながら、日本やアジア諸国からの報告は乏しく、今後の報告が待たれる。

キーワード：総説（レビュー），栄養素，非栄養素成分，循環器疾患
（日循予防誌　38：105－117，2003）

はじめに

ヒトを対象として行われた栄養素・非栄養素成分と循環器疾患との関連に関する研究の最近10年間における動向を、その方法論（特に、食事調査法）と検討対象とされた栄養素（またはその代理指標）に注目して、簡単に紹介することにしたい。ヒトを対象とした研究には数多くの研究手法が知られるが、今回は、心筋梗塞と脳卒中の発症または死亡をエンドポイントとしたコホート研究と、循環器疾患の中間指標の代表である血圧値と血清（血漿）コレステロール値の変化を評価指標とした介入研究に限ることとし、さらに、後者は報告数が多く、これらを系統的に収集し、数量的に統合するメタ・アナリシスが数多く試みられているため、メタ・アナリシスと系統的レビューに限って収集し、その動向を把握することにした。

なお、アルコールと循環器疾患との関連に関する研究は相当数が報告されているが、アルコールは摂取量の調査方法が他の栄養素・非栄養素成分とは異なるため、今回の検討対象から除外した。アルコールに関しては、Corraoらのメタ・アナリシス、その他を参照されたい[1)~4)]。

I　方　　法

1993年から2001年のあいだに学術誌に掲載された原著論文を、PubMedを用いて系統的に収集した。

1．コホート研究

検索式として、心筋梗塞には「(intake OR dietary) AND (coronary OR ischemic OR ischaemic OR heart) AND (cohort OR prospective OR follow-up)」、脳卒中には「(intake OR dietary) AND stroke AND (cohort OR prospective OR follow-up)」を用いた。その結果、それぞれ1124件および237件が抽出された。これら論文の抄録内容から、コホート研究であることが明らかで、栄養素・非栄養素成分の摂取状態（食品や食行動も含む）と発症ま

*独立行政法人国立健康・栄養研究所
（〒162-8638　新宿区戸山1-23-1）
受付日　2002年11月27日・受理日　2003年2月12日

たは死亡との関連を検討した論文を抽出した。さらに、摂取状態の指標が定量的に把握されている論文に限った。その結果、76件および36件の論文が抽出された。これらの論文について、抄録に記載されている内容から、研究方法（対象者数・年齢幅・特性・追跡期間・エンドポイントの指標[発症・死亡の別]）、栄養素・非栄養素成分の種類とその調査方法を抽出した。抄録に明らかな記載がないものは本文中より該当する内容を抽出した。

2．介入研究

血圧に関する介入研究には「"blood pressure" AND (diet OR dietary OR nutrient OR intake) AND (meta-analysis OR metaanalysis OR "systematic review")」、血清（血漿）コレステロールに関する介入研究には「cholesterol AND (diet OR dietary OR nutrient OR intake) AND (meta-analysis OR metaanalysis OR systematic review)」を用いた。その結果、それぞれ67件および88件の論文が抽出された。これら論文の抄録の内容から、介入研究であることが明らかで、栄養素・非栄養素成分を摂取させており、系統的レビューまたはメタ・アナリシスであることが明らかな論文を抽出した。その結果、8件および14件の論文が抽出された。これらについて、抄録に記載されている内容から、研究方法（対象研究数・合計研究対象者数・評価デザイン）、栄養素・非栄養素成分の種類を抽出した。抄録に明らかな記載がないものは本文中より該当する内容を抽出した。

Ⅱ　結　　果

1．コホート研究

1－1．心筋梗塞

結果を表1に示す[5)～81)]。調査対象集団が属した国は中国の1件[19)]を除いて、すべて欧米諸国であった（不明の研究1件[36)]を含む）。検討された栄養素は、抗酸化栄養素・ホモシステイン関連栄養素、または、これらに関連する食品に関する報告が28件[43)～70)]ともっとも多く、脂質に関連した報告の22件[5)～26)]を上回っていた。脂質に関する報告を脂肪酸別にみると、n-3系脂肪酸に関連するもの（α-リノレン酸、魚類を扱った報告[21), 22)]を含む）が10件であり[13)～22)]、飽和脂肪酸・多価不飽和脂肪酸・コレステロールに関連した報告（卵・種実類を扱った3件[10)～12)]を含む）の8件[5)～12)]よりも多かった。特殊な脂肪酸としては、食品加工の段階（主としてマーガリンの製造過程）で合成されるトランス型脂肪酸（注意：自然界に存在する不飽和脂肪酸のほとんどはシス型であり、トランス型は不飽和脂肪酸としての生理活性をもたない）に関する報告（マーガリン[24)]を含む）が3件[23)～25)]存在した。食物繊維（未精製穀物を扱ったものを含む）に関連する報告は8件[27)～34)]存在した。ミネラルに関連する報告では、ナトリウム（Na）を扱ったものが3件[36)～38)]存在し、そのうちの2件[36), 38)]は24時間尿中排泄量を摂取量の代替値として用いていた。従来から血圧との関連が示唆されていたミネラルであるカルシウム（Ca）[35)]とマグネシウム（Mg）[39)]を扱った報告が1件ずつ存在した。また、鉄を扱った報告が3件[40)～42)]存在した。

1－2．脳卒中

結果を表2に示す[82)～107)]。調査対象集団が属した国は、日本からの報告1件[83)]を除いて、すべて欧米諸国であった。検討された栄養素は、抗酸化栄養素（野菜[94)～96)]・果物[94)～96)]を含む）に関連したものが14件であり[94)～107)]、ミネラルを扱ったもの（乳製品を含む）が6件[88)～93)]、脂質または脂肪酸（魚類[85), 86)]を含む）を扱ったものが5件[82)～86)]、食物繊維を扱ったものが1件存在した[87)]。抗酸化栄養素の中では、葉酸を扱った報告が2件[101), 102)]、フラボノイドとケルセチンを扱ったものが3件[103)～105)]と1件[107)]存在し、抗酸化栄養素に対する関心の高さが明らかとなった。

1－3．研究対象となる栄養素・非栄養素成分の動向

循環器疾患予防の分野で最近注目されている栄養素の筆頭は、ホモシステイン関連栄養素（ビタミンB_6、B_{12}、葉酸）と、カテキン類やフラボン類に代表される抗酸化栄養素であろう。抗酸化栄養素として主としてがん疫学の分野で注目されてきたビタミンC[108)]やカロテノイド[109)]が循環器疾患の予防因子にもなりうる可能性も示唆されている[110)]。循環器疾患との関連が示唆されてきた脂質や食物繊維に関しては、脂肪酸や食物繊維の細分類がなされ、より詳細な検討がなされていることが特徴としてあげられる。たとえば、トランス型不飽和脂肪酸や、食物繊維を水溶性の有無や食品源別に検討した報告などに代表されるであろう。これらの栄養素を疫学研究で検討するためには、食品成分表が確立していることが必須である。さらに、これらの栄養素の摂取量は個人内日間変動が他の栄養素のそれよりも大きく、短期間（例えば、1～3日間食事記録）で得られる値を検討に用いることが不適当であるという問題もあり[111)]、摂取特性を考慮した調査法が確立されていることも必須条件である。

循環器疾患、特に高血圧の危険因子であることが従来から示唆されてきた栄養素であるNaは、個人レベルでの習慣的摂取量の把握が困難であるこ

表1　Evidence table for the observational prospective studies on association between coronary heart disease and dietary nutrient/food

Reference	Year	Authors	Study name (country)	Subjects: Number, sex	Subjects: Age (years)	Follow-up period (years)	Outcome	Dietary assessment: Type	Dietary assessment: Nutrient/food	Dietary assessment: Method	Statistical analysis: Energy	Statistical analysis: Nutrients
[Fat, fatty acid, cholesterol, protein, food rich in these nutrients]												
5	1996	Ascherio et al.	PHS	43757 M	40-75	6	I	D	Fat, SFA, cholesterol	FFQ	Y	Y
6	1996	Esrey et al.	LRCP	4546 M+W	30-59	12	M	D	Fat, SFA, MUFA, carbohydrate	24-h R	Y	N
7	1997	Hu et al.	NHS	80082 W	34-59	14	I	D	Fat	FFQ	Y	Y
8	1997	Pietinen et al.	ATBC	21,930 M	50-69	6.1	I	D	Fatty acids	FFQ	Y	Y
9	1999	Hu et al.	NHS	80082 W	34-59	14	I	D	SFA, their food sources	FFQ	Y	Y
10	1999	Hu et al.	PHS / NHS	37851 M / 80082 W	40-75 / 34-59	8	I	D	Egg	FFQ	Y	Y
11	2001	Ellsworth et al.	Iowa (USA)	34111 W	PM	12	M	D	Nut	FFQ	Y	Y
12	1998	Hu et al.	NHS	86016 W	34-59	14	I	D	Nut	FFQ	Y	Y
13	1995	Kromhout et al.	Rotterdam	272	64+	17	I	D	Fish	DH	Y	Y
14	1995	Morris et al.	PHS	21185 M	40-84	4	I	D	Fish, n-3 fatty acids from seafood	FFQ	N	Y
15	1995	Ascherio et al.	PHS	44895 M	40-75	6	I	D	Marine n-3 fatty acids, fish	FFQ	Y	Y
16	1996	Rodriguez et al.	HHP	8006 M	45-65	23	M	D	Fish	Q	Y	Y
17	1997	Daviglus et al.	CWES	1822 M	40-55	30	M	D	Fish	DH	Y	Y
18	2000	Oomen et al.	(Finland, Italy, Netherlands)	2738 M	50-69	20	M	D	Fish	DH	Y	Y
19	2001	Yuan et al.	Shanghai (China)	18244 M	45-64	10.5	M	D	Fish, shellfish, n-3 fatty acids	FFQ	Y	Y
20	2002	Hu et al.	NHS	84688 W	34-59	16	I / M	D	Fish, n-3 fatty acids	FFQ	Y	Y
21	1999	Hu et al.	NHS	76283 W	30-55	10	M	D	Alpha-linolenic acid	FFQ	Y	Y
22	2001	Oomen et al.	ZES	667 M	64-84	10	I	D	Alpha-linolenic acid	DH	Y	Y
23	1993	Willett et al.	NHS	85095 W	34-59	8	I	D	Trans fatty acids	FFQ	Y	Y
24	1997	Gillman et al.	FHS	832 M	45-64	21	I	D	Margarine	24-h R	Y	Y
25	2001	Oomen et al.	ZES	667 M	64-84	10	I	D	Trans fatty acid	DH	Y	Y
26	1999	Hu et al.	USA	80082 W	34-59	14		D	Protein	FFQ	Y	Y
[Dietary fiber, food rich in dietary fiber]												
27	1993	Humble et al.	LRCP	1801 M	—	9.6	I	D	Dietary fiber	24-h R	Y	Y
28	1993	Fehily et al.	CS	2423 M	45-59	5	I	D	Dietary fiber, particularly from fruit, vegetables, VC, alcohol	FFQ	Y	N
29	1996	Pietinen et al.	ATBC	21930 M	50-69	6.1	I	D	Dietary fiber	FFQ	Y	Y
30	1996	Key et al.	Vegetarians (UK)	4336 M / 6435 W	—	17	M	D	Wholemeal bread, bran cereals, nuts or dried fruit, fresh fruit, raw salad	FFQ	N	Y
31	1998	Jacobs et al.	Iowa (USA)	34492 W	PM	9	M	D	Whole-grain	FFQ	Y	Y
32	1999	Wolk et al.	NHS	68782 W	37-64	10	I	D	Dietary fiber	FFQ	Y	Y
33	2000	Liu et al.	NHS	75521 W	38-63	10	I	D	Whole-grain	FFQ	Y	Y
34	2002	Liu et al.	PHS	39876 W	40-75	5.8	I	D	Dietary fiber	FFQ	Y	Y
[Minerals, foods rich in mineral]												
35	1999	Bostick et al.	Iowa (USA)	34486 W	PM 55-69	8	M	D	Ca, VD, dairy food	FFQ	Y	Y
36	1995	Alderman et al.	—	2937	—	3.8	I	U	Na	24-h U	—	—
37	1999	He et al.	NHANES	12223	25-74	19	M	D	Na	24-h R	Y	Y
38	2001	Tuomilehto et al.	(Finland)	1173 M / 1263 W	25-64	8,13	I	U	Na	24-h U	—	—
39	1996	Elwood et al.	CS	2172 M	45-59	10	I	D	Mg	FFQ	Y	Y
40	1994	Ascherio et al.	PHS	44933 M	40-75	4	I	D	Iron	FFQ	Y	Y
41	1995	Reunanen et al.	(Finland)	6086 M / 6012 W	45-64	14	M	D	Iron	DH	—	Y
42	1999	Klipstein-Grobusch et al.	RS	4802	55+	6	I	D	Iron	FFQ	Y	Y
[Antioxidant vitamin (nutrient), homocystein-related nutrient, food rich in these nutrients]												
43	1993	Rimm et al.	PHS	39910 M	40-75	4	I	D	VE	FFQ	Y	Y
44	1993	Stampfer et al.	NHS	87245 W	34-59	8	I	D	VE	FFQ	Y	Y
45	1994	Knekt et al.	(Finland)	5133	30-69	14	M	D	AVs (VC, VE)	DH	Y	Y
46	1995	Gaziano et al.	MHCPS	1299	Elderly	4.75	M	D	Carotenoids	FFQ	N	Y
47	1995	Gale et al.	8 areas in Britain	730 M+W	65+	20	M	D	VC	7-d DR	N	N
48	1995	Pandey et al.	CWES	1556 M	middle-aged	21	M	D	VC, beta-carotene	DH	Y	Y
49	1996	Kushi et al.	Iowa (USA)	34486 W	PM	7	M	D	AVs (VA, VC, VE)	FFQ	Y	Y
50	1996	Sahyoun et al.	Massachusetts (USA)	725	60+	9-12	M	P, D, SP	Carotenoids, vitamins C, E	P, D, SP	N	Y

表1　(continued)

Reference	Year	Authors	Study name (country)	Subjects: Number, sex	Subjects: Age (years)	Follow-up period (years)	Outcome	Dietary assessment: Type	Dietary assessment: Nutrient/food	Dietary assessment: Method	Statistical analysis: Energy	Statistical analysis: Nutrients
51	1996	Rimm et al.	PHS	43757 M	40-75	6	I	D	Vegetable, fruit, cereal fiber	FFQ	Y	Y
52	1999	Todd et al.	SHHS	11629	40-59	9	I	D	AVs, fiber	FFQ	Y	Y
53	1999	Klipstein-Grobusch et al.	RS	4802	55-95	4	I	D	Beta-carotene, VC, VE	FFQ	Y	Y
54	2000	Oomen et al.	ZES	806 M	64-84	10	M	D	Arginine	DH	Y	Y
55	2001	Joshipura et al.	NHS	84251 W	34-59	14	I	D	Fruits, vegetables, VC-rich	FFQ	Y	Y
56	2001	Liu et al.	PHS	15220 M	40-84	12	I	D	Vegetables	FFQ	N	Y
57	2002	Bazzano et al.	NHANES	9608	25-74	19	M	D	Fruit, vegetable	FFQ	Y	Y
58	2002	Muntwyler et al.	USA	83639 M	40-84	5.5	M	SP	VE, VC, multivitamins	Q	N	Y
59	1993	Hertog et al.	ZES	805 M	65-84	5	M	D	Antioxidant flavonoids	DH	Y	Y
60	1996	Knekt et al.	(Finland)	5133	30-69	22.5	M	D	Flavonoid	DH	Y	Y
61	1996	Rimm et al.	PHS	34789 M	40-75	6	I	D	Flavonols, flavones	FFQ	Y	Y
62	1997	Hertog et al.	CS	1900 M	45-59	14	M	D	Antioxidant flavonols	FFQ	Y	Y
63	1999	Yochum et al.	Iowa (USA)	34492 W	PM	10	M	D	Flavonoid	FFQ	Y	Y
64	2001	Hirvonen et al.	ATBC	25372 M	50-69	6.1	I	D	Flavonols, flavones	FFQ	Y	Y
65	2001	Arts et al.	ZES	806 M	65-84	---		D	Catechin	DH	Y	Y
66	2001	Arts et al.	Iowa (USA)	34492 W	PM	12	M	D	Catechins	FFQ	Y	Y
67	2002	Geleijnse et al.	RS	4807	55+	5.6	I	D	Tea, flavonoids	FFQ	Y	Y
68	1997	Zeitlin et al.	Bronx (USA)	440 M+W	79 (mean)	10	I	S	VB_{12}, folate	---	---	---
69	1998	Rimm et al.	NHS	80082 W	30-55	14	I	D	Folate, VB_6	FFQ	Y	Y
70	2001	Voutilainen et	KIHDRFS	1980 M	42-60	10	I	D	Folate, VB_6, VB_{12}	4-d DR	Y	Y
[Other foods]												
71	1996	Willett et al.	NHS	85747 W	34-59	10	I	D	Coffee	FFQ	N	Y
72	1994	Klag et al.	(USA)	1040 M	Students	28-44	I	D	Coffee	Q	N	N
73	2001	Bazzano et al.	NHANES	9632	---	19	I	D	Legume	FFQ	Y	Y
74	2002	Chan et al.	the Adventist Health Study	8280 M / 12017 W	38-100	6	M	D	Water, other fluids	FFQ	Y	N
[Glycemic index]												
75	2000	Liu et al.	USA	75521 W	38-63	10	I	D	Glycemic load, carbohydrate	FFQ	Y	Y
76	2000	van Dam et al.	ZES	646 M	64-84	10	I	D	Glycemis index	DH	Y	Y
[Dietary pattern]												
77	1995	Farchi et al.	(Italy)	1538 M	45-64	20	M	D	Eating patterns meeting recommendations	DH	Y	Y
78	2000	Hu et al.	PHS	44875 M	40-75	8	I	D	Dietary patterns	FFQ	Y	Y
79	2000	McCullough et al.	PHS	51529 M	40-75	8	I	D	Adherence to the dietary guidelines	FFQ	Y	Y
80	2001	Fung et al.	NHS	69017 W	38-63	12	I	D	Dietary patterns	FFQ	Y	Y
81	2002	Osler et al.	Copenhagen	7316	Adults	8.8	I	D	Dietary patterns	FFQ	N	Y

[Study name] ATBC=the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (Finland), CWES=the Chicago Western Electric Study (USA), CS=the Caerphilly Study (UK), FHS=The Framingham Heart Study (USA), HHP=The Honolulu Heart Program (USA), KIHDRFS=the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study (Finland), LRCP=the Lipid Research Clinics Prevalence Follow-Up Study (USA), MHCPS=the Massachusetts Health Care Panel Study (USA), NHANES=the First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study (USA), NHS=the Nurses' Health Study (USA), PHS=the Physicians' Health Study (USA), RS=the Rotterdam Study (the Netherlands), SHHS=the Scottish Heart Health Study (Scotland[UK]), ZES=the Zutphen Elderly Study (the Netherlands).
[Subjects] M=men, W=women, HT=with hypertensition, SM=smoker, PM=postmenopausal.
[Outcome] I=incidence, M=mortality.
[Dietary assessment, type] D=dietary intake, P=plasma concentration, S=serum concentration, SP=supplemental use.
[Dietary assessment, nutrient/food] AV=antioxidant vitamin, VC=vitamin C, VE=vitamin E, SFA=saturated fatty acids, MUFA=monounsaturated fatty acids.
[Dietary assessment, method] DH=dietary history, Q=questionnaire, FFQ=food frequency questionnaire, DR=dietary record, R=recall, U=urinary excretion.
[Statistical analysis, energy] Y and N indicate the analysis with and without adjustment for energy respectively.
[Statistical analysis, nutrients] Y and N indicate the analysis with and without adjustment for nutrients which might be confounders respectively.

とから[112]、コホート研究での検討は困難と考えられてきたが、コホート研究における報告例が最近みられることは注目される。しかし、1回の24時間蓄尿で得られるNa排泄量や1回の24時間思い出し法で推定されるNa摂取量が個人の長期間のそれを代表しえないことは明らかにされているため[112), 113)]、これらの研究結果の信頼度には慎重になるべきであろう。また、多くのコホート研究が採用している質問票を用いる調査方法は、その構造上、調味料の把握にはあまり適していないのではないかと考えられる[114)]。そのため、調味料が主な摂取源であるNaを曝露要因とする研究数は現時点では

表2　Evidence table for the observational prospective studies on association between stroke and dietary nutrient intake stratified by nutrient/food group

Reference	Year	Authors	Study name (country)	Subjects: Number, sex	Subjects: Age (years)	Follow-up period (years)	Outcome	Dietary assessment: Type	Dietary assessment: Nutrient/food	Dietary assessment: Method	Statistical analysis: Energy	Statistical analysis: Nutrients
[Macronutrient, food rich in macronutrients]												
82	1997	Gillman et al.	FHS	832 M	45-65	20	I	D	Fat	24-h R	Y	Y
83	1997	Seino et al.	(Japan)	1182 M / 1469 W	40+	15.5*	I	D	Fat	FFQ	Y	Y
84	2001	Iso et al.	NHS	85764 W	34-59	13.5	I	D	Fat, protein	FFQ	Y	Y
85	1996	Orencia et al.	CWES	2107 M	40-55	22	M	D	Fish	DH	Y	Y
86	2001	Iso et al.	NHS	79839 W	34-59	13.6	I	D	Fish, n-3 fatty acids	FFQ	Y	Y
[Dietary fiber, food rich in dietary fiber]												
87	2000	Liu et al.	NHS	75521 W	38-63	11.4	I	D	Whole grain	FFQ	Y	Y
[Mineral, food rich in minerals]												
88	1999	He et al.	NHANES	Overweigh	25-74	19	I	D	Na	24-h R	Y	Y
89	1996	Abbott et al.	HHP	3150 M	55-68	22	I	D	Ca, milk	24-h R	N	Y
90	1998	Ascherio et al.	USA	43738 M	40-75	8	I	D	K, Mg, Ca	FFQ	Y	Y
91	1999	Iso et al.	NHS	85764 W	34-59	13.5	I	D	Ca, K, Mg	FFQ	Y	Y
92	2000	Fang et al.	NHANES	9866	25-74	16.7	I	D	K	24-h R	Y	N
93	2001	Bazzano et al.	NHANES	9805	25-74	19+	I	D	K	24-h R	Y	Y
[Antioxidant vitamin (nutrient), food rich in antioxidant vitamin (nutrient)]												
94	1995	Gillman et al.	FHS	832 M	45-65	20+	I	D	Fruits, vegetables	24-h R	Y	Y
95	1999	Joshipura et al.	NHS/PHS	75596 W / 38683 M	34-59 / 40-75	14 / 8	I	D	Fruits, vegetables	FFQ	Y	Y
96	2002	Bazzano et al.	NHANES	9608	25-74	19+	I / M	D	Fruits, vegetables	FFQ	Y	Y
97	1995	Gale et al.	8 areas (Britain)	730 M+W	65+	20	M	D/P	VC	7-d DR / ---	N	N
98	1997	Daviglus et al.	CWES	1843 M	Middle-aged	30	I	D	VC, beta-carotene	DH	Y	Y
99	1999	Ascherio et al.	PHS	3738 M	40-75	8	I	D	VE, VC, carotenoids	FFQ	Y	Y
100	2000	Leppala et al.	ATBC	28519 M	50-69	6	I	SP	VE, beta carotene	FFQ	N	Y
101	1995	Giles et al.	NHANES	2006	---	13	I	S	Folate	---	N	Y
102	2002	Bazzano et al.	NHANES	9764	25-74	19+	I	D	Folate	24-h R	Y	Y
103	1996	Keli et al.	ZES	552 M	50-69	15	I	D	Flavonoids, AV	DH	Y	Y
104	1999	Yochum et al.	Iowa (USA)	34492 W	PM	10+	M	D	Flavonoid	FFQ	Y	Y
105	2000	Hirvonen et al.	ATBC	26 593 M (SM)	50-69	6.1	I	D	Flavonoids, carotenoids, VC, VE	FFQ	Y	Y
106	2000	Yochum et al.	Iowa (USA)	34492 W	PM	10+	M	D	AV	FFQ	Y	Y
107	2000	Knekt et al.	(Finland)	9208	15+	28	I	D	Quercetin	DH	Y	Y

See table 1 for abbreviations.

限られている。しかし、日本人にとって、Naの問題は重要であるため、Na摂取量と循環器疾患との関連を疫学的に検討するための食事調査法を確立することが重要であろう。

栄養素ではないもののglycemic indexが血糖コントロールに有用であることは従来から示唆されてきたが[115]、最近、循環器疾患の予防因子としての可能性が2つのコホート研究で検討されている[75),76)]。

1－4．食事調査法および解析法に関する特徴

用いられた調査法は、半定量食物摂取頻度法(semiquantitative food frequency questionnaire: FFQ)（一部に食物摂取頻度法を含む）が66件の報告で用いられており、続いて食事歴法（diet history method: DH）が18件、24時間思い出し法が11件の順であった（詳細は表1、2を参照のこと）。今回は系統的には収集しなかったが、表1、2に示した研究で用いられたFFQとDHの多くで調査法の妥当性に関する研究結果が報告されており、栄養素摂取量を曝露因子として用いることの可能性と限界について基礎的な検討が行われている[116]。

解析方法の特徴としては、確立された危険因子や、交絡因子として働く可能性が示唆されている栄養素・非栄養素成分の摂取量を統計学的に調整したうえで、検討対象としている栄養素・非栄養素成分の危険度を検討している点があげられる[117]。特に、エネルギー摂取量と、交絡因子となりうる注目している以外の栄養素摂取量の影響を考慮することは重要であり、食事調査結果を曝露因子として用いていた100の論文のうち、85でエネルギー摂取量を、92で考慮すべき他の栄養素摂取量を調整していた（詳細は表1、2を参照のこと）。

2．介入研究

介入研究に関する結果を表3に示す[118)~139)]。血圧に関する介入研究では、Na制限に関するもの[118)~120)]、Caを負荷した報告[121)~123)]がそれぞれ3件、K負

表3　Evidence table of meta-analysis on intervention studies of nutrient/food intake and blood pressure or serum/plasma cholesterol

Reference	Year	Authors	Nutrient / food / dietary type	Number of trials	Total subjects	Design
[Blood pressure]						
118	1996	Midgley et al.	Na	56	3505	RCT
119	1998	Graudal et al.	Na	114	---	RCT
120	1999	Alam et al.	Na	11	---	RCT
121	1996	Allender et al.	Ca	22	1231	RCT
122	1996	Bucher et al.	Ca	33	2412	RCT
123	1999	Griffith et al.	Ca	32	---	RCT
124	1997	Whelton et al.	K	33	2609	RCT
125	2002	Jee et al.	Mg	20	1220	RCT
[Serum/plasma cholesterol]*						
126	1997	Howell et al.	Dietary fat and cholesterol	224	8143	T
127	1997	Clarke et al.	Dietary lipids	395	---	CT
128	1995	Gardner et al.	MUFA/PUFA	14	---	---
129	2001	Weggemans et al.	Choleterol from egg	17	556	COT+RCT
130	1999	Brown et al.	Dietary fiber	67	2975	RCT
131	2000	Anderson et al.	Psyllium	8	656	CT
132	1997	Olson et al.	Psyllium-enriched cereals	7	404	RCT
133	2000	Agerholm-Larsen et al.	Probiotic milk (yogurt)	6	425	CT
134	1994	Silagy et al.	Garlic	16	952	RCT
135	2000	Stevinson et al.	Garlic	13	796	RCT
136	1995	Anderson et al.	Soy protein	38	730	RCT
137	1999	Yu-Poth et al.	National Cholesterol Education Program's Step I and Step II diet	37	11586	RCT
138	1997	Brunner et al.	Dietary advice	17	6893	RCT
139	1998	Tang et al.	Dietary advice	19	---	RCT

* When number of subjects were different by lipid profile, that of total cholesterol was presented.
MUFA=monounsaturated fatty acid, PUFA=polyunsaturated fatty acid.
RCT=randomized controlled trial, CT=controlled trial, COT=cross-over trial, T=trial of any type.

荷[124]、Mg負荷[125]に関する報告が1件ずつ存在した。特にNaでは、高血圧の有無別に、メガ回帰分析（mega-regression analysis）を用いてNa制限量に対する血圧降下の期待値が報告されている[118]。

血清（血漿）コレステロールに関する介入研究では、脂質（または、脂肪酸・コレステロール）に関するものが4件[126)~129)]、食物繊維に関するものが2件[130), 131)]、にんにく・大豆たんぱく質に関するものがそれぞれ2件[134), 135)]および1件[136)]存在し、血清脂質のコントロールのために推奨されている食事基準の有効性を検討したものが1件[137)]、脂質摂取制限を中心とする食事指導（アドバイス）の有効性を検討したものが3件[137)~139)]存在した。

血圧と血清（血漿）コレステロールに関する介入研究で検討対象とされた栄養素・非栄養素成分を比較すると、血圧では、観察研究で示唆された栄養素を検討対象としていたのに対して、血清（血漿）コレステロールに関する介入研究では、脂質（脂肪酸）・コレステロール・食物繊維といった観察研究でその関連が示唆されてきた栄養素に加え、にんにく[134), 135)]・大豆たんぱく質[136)]のように、動物実験を中心にその効果が示唆されてきた物質がヒトを対象とした介入研究でも多数検討されていることは興味深い。その一方、脂質やコレステロール摂取に関しては、脂質およびコレステロール制限を中心とした食事指導（アドバイス）を行った場合に、指導内容がどの程度、対象者に理解され、実行に移され、どの程度血清（血漿）コレステロール値の低下に反映するかを検討した研究が数多く存在し、その結果を統合する試みも行われている[138), 139)]。同様に、減塩指導が長期間にわたる血圧降下に及ぼす影響を11件の介入研究の結果を用いて検討したHooperらの報告も注目に値する[140)]。

ところで、食事指導における効果は、質的な議論に留まり、その効果を量的に検討し、臨床応用しようとする試みは、じゅうぶんではなかったように思われる。これは、介入研究で可能な限られた症例数では、栄養素摂取の変化が疾患に与える影響を量的に把握することが困難であったことが一因であると考えられる。しかし、介入研究の増加と、メタ・アナリシス、特にメタ回帰分析の手法の発達によって、量的な議論が可能になりつつある。たとえば、水溶性食物繊維摂取が血清（血漿）コレステロール降下に及ぼす効果を量的に検討したメタ・アナリシスは、その作用の程度はそ

れまで考えられていたよりも小さく、実際の食事指導における臨床的意義に疑問を提出している[130]。このような知見は、臨床疫学的な立場から重要な情報を提供してくれるものとして期待される。

まとめ

近年の研究の特徴として、コホート研究では、①食品（群）ではなく栄養素を、摂取頻度（または、定性的な尺度で表現された摂取傾向）ではなく摂取量を暴露要因とした研究が大半を占めること、②抗酸化栄養素やホモシステイン関連栄養素を検討対象とした研究が増加していること、③機能を詳細に限定した栄養素（例：脂質ではなく、トランス型脂肪酸）を扱った研究が増加していること、④妥当性の検討がなされた調査法の使用、エネルギー調整済み摂取量の利用など高度な栄養疫学的調査・解析技術を用いた研究が大半を占めていることがあげられるであろう。新しい栄養成分に関する研究では、検討対象とする栄養素の食品成分表が存在していないことが多いため、食品成分表の開発作業とその妥当性の検討がこれからの栄養疫学研究の可能性を左右する重要な基礎研究分野として注目されている。また、他の暴露要因と同様に、栄養素・非栄養素成分においても、結果は調査方法や解析方法に大きく依存する。さらに、ひとつの調査・解析方法を用いても、得られる結果の信頼度は成分によって異なる。栄養素・非栄養素成分に関する最近の疫学研究の特徴は、「新しい栄養素・非栄養素成分を検討項目に加える」ことだけではなく、「ひとつの栄養素・非栄養素成分を検討項目に加えるに至る基礎研究の豊富さと緻密さにある」といえるだろう。

介入研究では、①RCTが数多く実施されていること、②観察研究で示唆された栄養素・非栄養素成分ばかりでなく、動物研究で示唆された栄養素・非栄養素成分について、ヒトにおける効果を介入研究で検討する試みも数多く行われていること、③循環器疾患との関連がほぼ確立したと考えられる栄養素に関しては、利用面における可能性や問題点を検討する研究に移行しつつあること、があげられるであろう。

しかしながら、日本やアジア諸国からの報告は乏しく、人種差や生活(特に食事習慣)のちがいを考慮すると、今回紹介した研究から得られた結果がそのまま日本人の循環器疾患予防やコントロールに有用な知見を与えてくれるか否かは疑問である。そのため、日本やアジア諸国からの今後の報告に特に期待したい。

（本論文の要旨は、第37回日本循環器管理研究会協議会総会・日本循環器病予防学会：シンポジウムⅠ「循環器疾患予防のための新しい栄養素、非栄養素成分：4．ヒトに対する知見の系統的レビューから」において発表した。）

文　献

1) Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, et al. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction 2000; 95: 1505-23.
2) Sasaki S. Alcohol and its relation to all-cause and cardiovascular mortality. Acta Cardiol 2000; 55: 151-6.
3) Holman CD, English DR, Milne E, et al. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. Med J Aust 1996; 164: 141-5.
4) Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. Circulation 2002; 105: 2836-44.
5) Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. BMJ 1996; 313: 84-90.
6) Esrey KL, Joseph L, Grover SA. Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: lipid research clinics prevalence follow-up study. J Clin Epidemiol 1996; 49: 211-6.
7) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1997; 337: 1491-9.
8) Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Am J Epidemiol 1997; 145: 876-87.
9) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. Am J Clin Nutr 1999; 70: 1001-8.
10) Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. JAMA 1999; 281: 1387-94.
11) Ellsworth JL, Kushi LH, Folsom AR. Frequent nut intake and risk of death from coronary heart disease and all causes in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001; 11: 372-7.
12) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease

in women: prospective cohort study. BMJ 1998; 317: 1341-5.
13) Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population. Int J Epidemiol 1995; 24: 340-5.
14) Morris MC, Manson JE, Rosner B, et al. Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. Am J Epidemiol 1995; 142: 166-75.
15) Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. N Engl J Med 1995; 332: 977-82.
16) Rodriguez BL, Sharp DS, Abbott RD, et al. Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. Circulation 1996; 94: 952-6.
17) Daviglus ML, Stamler J, Orencia AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 1046-53.
18) Oomen CM, Feskens EJ, Rasanen L, et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. Am J Epidemiol 2000; 151: 999-1006.
19) Yuan JM, Ross RK, Gao YT, et al. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. Am J Epidemiol 2001; 154: 809-16.
20) Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002; 287: 1815-21.
21) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. Am J Clin Nutr 1999; 69: 890-7.
22) Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, et al. alpha-Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study. Am J Clin Nutr 2001; 74: 457-63.
23) 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.
24) Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, et al. Margarine intake and subsequent coronary heart disease in men. Epidemiology 1997; 8: 144-9.
25) 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.
26) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary protein and risk of ischemic heart disease in women. Am J Clin Nutr 1999; 70:221-7.
27) Humble CG, Malarcher AM, Tyroler HA. Dietary fiber and coronary heart disease in middle-aged hypercholesterolemic men. Am J Prev Med 1993; 9: 197-202.
28) Fehily AM, Yarnell JW, Sweetnam PM, et al. Diet and incident ischaemic heart disease: the Caerphilly Study. Br J Nutr 1993; 69: 303-14.
29) Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P, et al. Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Circulation 1996; 94: 2720-7.
30) Key TJ, Thorogood M, Appleby PN, et al. Dietary habits and mortality in 11,000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up. BMJ 1996; 313: 775-9.
31) Jacobs DR Jr, Meyer KA, Kushi LH, et al. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. Am J Clin Nutr 1998; 68: 248-57.
32) Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. JAMA 1999; 281: 1998-2004.
33) Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: A prospective study. JAMA 2000; 284: 1534-40.
34) Liu S, Buring JE, Sesso HD, et al. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 49-56.
35) Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, et al. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. Am J Epidemiol 1999; 149: 151-61.
36) Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, et al. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. Hypertension 1995; 25: 1144-52.
37) He J, Ogden LG, Vupputuri S, et al. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular

disease in overweight adults. JAMA 1999; 282: 2027-34.
38) Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. Lancet 2001; 357: 848-51.
39) Elwood PC, Fehily AM, Ising H, et al. Dietary magnesium does not predict ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. Eur J Clin Nutr 1996; 50: 694-7.
40) Ascherio A, Willett WC, Rimm EB, et al. Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. Circulation 1994; 89: 969-74.
41) Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, et al. Body iron stores, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. J Intern Med 1995; 238: 223-30.
42) Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE, den Breeijen JH, et al. Dietary iron and risk of myocardial infarction in the Rotterdam Study. Am J Epidemiol 1999; 149: 421-8.
43) Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med 1993; 328: 1450-6.
44) Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. N Engl J Med 1993; 328: 1444-9.
45) Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, et al. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. Am J Epidemiol 1994; 139: 1180-9.
46) Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, et al. A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. Ann Epidemiol 1995; 5: 255-60.
47) Gale CR, Martyn CN, Winter PD, et al. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. BMJ 1995; 310: 1563-6.
48) Pandey DK, Shekelle R, Selwyn BJ, et al. Dietary vitamin C and beta-carotene and risk of death in middle-aged men. The Western Electric Study. Am J Epidemiol 1995; 142: 1269-78.
49) Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. N Engl J Med 1996; 334: 1156-62.
50) Sahyoun NR, Jacques PF, Russell RM. Carotenoids, vitamins C and E, and mortality in an elderly population. Am J Epidemiol 1996; 144: 501-11.
51) Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, et al. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. Ann Intern Med 1996; 125: 384-9.
52) Todd S, Woodward M, Tunstall-Pedoe H, et al. Dietary antioxidant vitamins and fiber in the etiology of cardiovascular disease and all-causes mortality: results from the Scottish Heart Health Study. Am J Epidemiol 1999; 150: 1073-80.
53) Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, den Breeijen JH, et al. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. Am J Clin Nutr 1999; 69: 261-6.
54) Oomen CM, van Erk MJ, Feskens EJ, et al. Arginine intake and risk of coronary heart disease mortality in elderly men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2134-9.
55) Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. Ann Intern Med 2001; 134: 1106-14.
56) Liu S, Lee IM, Ajani U, et al. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study. Int J Epidemiol 2001; 30: 130-5.
57) Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. Am J Clin Nutr 2002; 76: 93-9.
58) Muntwyler J, Hennekens CH, Manson JE, et al. Vitamin supplement use in a low-risk population of US male physicians and subsequent cardiovascular mortality. Arch Intern Med 2002; 162: 1472-6.
59) Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. Lancet 1993; 342: 1007-11.
60) Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, et al. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. BMJ 1996; 312: 478-81.
61) Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, et al. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. Ann Intern Med 1996; 125: 384-9.
62) Hertog MG, Sweetnam PM, Fehily AM, et al. Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. Am J Clin Nutr 1997; 65: 1489-94.
63) Yochum L, Kushi LH, Meyer K, et al. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease

in postmenopausal women. Am J Epidemiol 1999; 149: 943-9.

64) Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, et al. Intake of flavonols and flavones and risk of coronary heart disease in male smokers. Epidemiology 2001; 12: 62-7.

65) Arts IC, Hollman PC, Feskens EJ, et al. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. Am J Clin Nutr 2001; 74: 227-32.

66) Arts IC, Jacobs DR Jr, Harnack LJ, et al. Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women. Epidemiology 2001; 12:668-75.

67) Geleijnse JM, Launer LJ, Van der Kuip DA, et al. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. Am J Clin Nutr 2002; 75: 880-6.

68) Zeitlin A, Frishman WH, Chang CJ. The association of vitamin b 12 and folate blood levels with mortality and cardiovascular morbidity incidence in the old old: the Bronx aging study. Am J Ther 1997; 4: 275-81.

69) Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. JAMA 1998; 279: 359-64.

70) Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, et al. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Circulation 2001; 103: 2674-80.

71) Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in women. A ten-year follow-up. JAMA 1996; 275: 458-62.

72) Klag MJ, Mead LA, LaCroix AZ, et al. Coffee intake and coronary heart disease. Ann Epidemiol 1994; 4: 425-33.

73) Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Arch Intern Med 2001; 161: 2573-8.

74) Chan J, Knutsen SF, Blix GG, et al. Water, other fluids, and fatal coronary heart disease: the Adventist Health Study. Am J Epidemiol 2002; 155: 827-33.

75) Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. Am J Clin Nutr 2000; 71: 1455-61.

76) van Dam RM, Visscher AW, Feskens EJ, et al. Dietary glycemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. Eur J Clin Nutr 2000; 54: 726-31.

77) Farchi G, Fidanza F, Grossi P, et al. Relationship between eating patterns meeting recommendations and subsequent mortality in 20 years. Eur J Clin Nutr 1995; 49: 408-19.

78) Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. Am J Clin Nutr 2000; 72: 912-21.

79) McCullough ML, Feskanich D, Rimm EB, et al. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in men. Am J Clin Nutr 2000; 72: 1223-31.

80) Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. Arch Intern Med 2001; 161: 1857-62.

81) Osler M, Helms Andreasen A, Heitmann B, et al. Food intake patterns and risk of coronary heart disease: a prospective cohort study examining the use of traditional scoring techniques. Eur J Clin Nutr 2002;56: 568-74.

82) Gillman MW, Cupples LA, Millen BE, et al. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. JAMA 1997; 278: 2145-50.

83) Seino F, Date C, Nakayama T, et al. Dietary lipids and incidence of cerebral infarction in a Japanese rural community. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1997; 43: 83-99.

84) Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. Circulation 2001; 103: 856-63.

85) Orencia AJ, Daviglus ML, Dyer AR, et al. Fish consumption and stroke in men. 30-year findings of the Chicago Western Electric Study. Stroke 1996; 27: 204-9.

86) Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. JAMA 2001; 285: 304-12.

87) Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: A prospective study. JAMA 2000; 284: 1534-40.

88) He J, Ogden LG, Vupputuri S, et al. Dietary sodium

intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. JAMA 1999; 282: 2027-34.

89) Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men. The Honolulu Heart Program. Stroke 1996; 27: 813-8.

90) Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. Circulation 1998; 98: 1198-204.

91) Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. Stroke 1999; 30: 1772-9.

92) Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Dietary potassium intake and stroke mortality. Stroke 2000; 31: 1532-7.

93) Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Dietary potassium intake and risk of stroke in US men and women: National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. Stroke 2001; 32: 1473-80.

94) Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. JAMA 1995; 273: 1113-7.

95) Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. JAMA 1999; 282: 1233-9.

96) Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. Am J Clin Nutr 2002; 76: 93-9.

97) Gale CR, Martyn CN, Winter PD, et al. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. BMJ 1995; 310: 1563-6.

98) Daviglus ML, Orencia AJ, Dyer AR, et al. Dietary vitamin C, beta-carotene and 30-year risk of stroke: results from the Western Electric Study. Neuroepidemiology 1997; 16: 69-77.

99) Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. Ann Intern Med 1999; 130: 963-70.

100) Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, et al. Vitamin E and beta carotene supplementation in high risk for stroke: a subgroup analysis of the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Arch Neurol 2000; 57: 1503-9.

101) Giles WH, Kittner SJ, Anda RF, et al. Serum folate and risk for ischemic stroke. First National Health and Nutrition Examination Survey epidemiologic follow-up study. Stroke 1995; 26: 1166-70.

102) Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. National Health and Nutrition Examination Survey. Stroke 2002; 33:1183-9.

103) Keli SO, Hertog MG, Feskens EJ, et al. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: the Zutphen study. Arch Intern Med 1996; 156: 637-42.

104) Yochum L, Kushi LH, Meyer K, et al. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. Am J Epidemiol 1999; 149: 943-9.

105) Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P, et al. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers. Stroke 2000; 31: 2301-6.

106) Yochum LA, Folsom AR, Kushi LH. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2000; 72: 476-83.

107) Knekt P, Isotupa S, Rissanen H, et al. Quercetin intake and the incidence of cerebrovascular disease. Eur J Clin Nutr 2000; 54: 415-7.

108) Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. Am J Clin Nutr 1991; 53: 270S-82S.

109) Weisburger JH. Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants, and carotenoids. Am J Clin Nutr 1991; 53: 226S-37S.

110) Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. J Intern Med 2002; 251: 372-92.

111) Marr JW, Heady JA. Within-and between-person variation in dietary surveys: number of days needed to classify individuals. Hum Nutr Appl Nutr 1986; 40: 347-64.

112) Clark AJ, Mossholder S. Sodium and potassium intake measurements: dietary methodology problems. Am J Clin Nutr 1986; 43: 470-6.

113) Liu K, Cooper R, McKeever J, et al. Assessment of the association between habitual salt intake and high blood pressure: methodological problems. Am

J Epidemiol 1979; 110: 219-26.
114) Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Validity of a self-administered diet history questionnaire for assessment of sodium and potassium. Comparison with single 24-hour urinary excretion. Jpn Circ J 1998; 62: 431-5.
115) Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, et al. The glycemic index:methodology and clinical implications Am J Clin Nutr 1991; 54: 846-54.
116) Willett WC. Reproducibility and validity of food-frequency questionnaires. Willett WC, ed. Nutritional Epidemiology, 2nd edition. Oxford University Press, 1998: 101-47.
117) Willett WC. Issues in analysis and presentation of dietary data. Willett WC, ed. Nutritional Epidemiology, 2nd edition. Oxford University Press, 1998: 321-46.
118) Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, et al. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1996; 275: 1590-7.
119) Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. JAMA 1998; 279: 1383-91.
120) Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet of blood pressure. J Hum Hypertens 1999; 13: 367-74.
121) Allender PS, Cutler JA, Follmann D, et al. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Intern Med 1996; 124: 825-31.
122) Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, Lang JD, Cook DJ, Hatala R, Hunt DL. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1996; 275: 1016-22.
123) Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, et al. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Hypertens 1999; 12: 84-92.
124) Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA 1997; 277: 1624-32.
125) Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Hypertens 2002; 15: 691-6.
126) 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.
127) Clarke R, Frost C, Collins R, et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. BMJ 1997; 314: 112-7.
128) Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1917-27.
129) Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2001; 73: 885-91.
130) 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.
131) Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. Am J Clin Nutr 2000; 71: 472-9.
132) Olson BH, Anderson SM, Becker MP, et al. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis. J Nutr 1997; 127: 1973-80.
133) Agerholm-Larsen L, Bell ML, Grunwald GK, et al. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. Eur J Clin Nutr 2000; 54: 856-60.
134) Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent-a meta-analysis. J R Coll Physicians Lond 1994; 28: 39-45.
135) Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Intern Med 2000; 133: 420-9.
136) Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 1995; 333: 276-82.
137) 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.

138) Brunner E, White I, Thorogood M, et al. Can dietary interventions change diet and cardiovascular risk factors? A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Public Health 1997; 87: 1415-22.

139) Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, et al. Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. BMJ 1998; 316: 1213-20.

140) Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, et al. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. BMJ 2002; 325: 628-32.

ABSTRACT

Recent trend of epidemiologic studies on nutrient and non-nutrient dietary factors for cardiovascular prevention: systematic review

toshi Sasaki*[1]

tute of Health and Nutrition

Sat

*[1] National Instit

nt and non-nutrient dietary factors and cardiovascular disease
ed. The studies examined have been limited to cohort studies with
nd stroke as outcome and intervention studies with blood pressure
e latter, only meta-analysis and systematic reviews were included.
have been identified using PubMed. The 76, 36, 8, and 14
were included in the analysis. The recent trend of cohort studies
e, rather than qualitative, evaluation of nutrient intake, 2) increase
teine-related nutrients, 3) increase in studies with nutrients with
used highly scientific methods of dietary assessment and analysis
ation studies and use of intakes adjusted for energy. The trend for
eral randomized controlled trials, 2) several studies examined the
mal, rather than observational epidemiological, studies, and 3) for
disease has almost been established, studies were shifting to
arranted, reports from Japan or Asian countries were scarce.

Human studies on relationships between nutrien
published within 10 years were systematically reviewe
incidence and/or mortality of coronary heart disease ar
or serum/plasma cholesterol change as outcome. In the
Original articles published during 1993 and 2001
publications, respectively, have met the criteria and
was as follows: 1) increase in studies with quantitative
in studies which examined antioxidant and homocys
strictly limited function, and 4) the majority of studies
such as use of dietary assessment methods with valida
intervention studies was as follows: 1) there were sev
effect of nutrients which had been suggested from ani
nutrients for which correlation with cardiovascular
examining practical availability. However, although w

ctor, cardiovascular disease

2003. (JJCDP 38:105-117, 2003)

Key Words : *review, nutrient, non-nutrient fac*

Received Nov. 27, 2002. Accepted Feb. 12,