

Doctor's Talk

Evidence Based Nutrition/ 動脈硬化予防に対する栄養の エビデンスとは



江崎 治
独立行政法人国立健康・栄養研究所
基礎栄養プログラムリーダー



佐々木 敏
独立行政法人国立健康・栄養研究所
栄養疫学プログラムリーダー

【編集部】本日は、国立健康・栄養研究所の基礎栄養プログラムリーダーでいらしゃいます江崎治先生、そして同じ研究施設の栄養疫学プログラムリーダーの佐々木敏先生にお越しいただきまして、「Evidence Based Nutrition/動脈硬化予防に対する栄養のエビデンスとはどういものか」についてお話をお聞きしたいと思います。

それではまず江崎先生からお話を伺いたと思います。動脈硬化予防は、メタボリックシンドローム（以下Met S）の治療とも通じるものが多いと思います。Met Sの治療は運動療法、食事療法が中心となり、両者でコントロールできない場合に薬物療法を行うこととなりますが、動脈硬化予防もしくはMet Sの治療のなかで、食事療法の位置づけをどのように考えていけばいいのか、ご説明いただければと思います。

心筋梗塞に対する日本人の 絶対危険の低い理由が分からない

【江崎】まず、リスクファクターと病気の関係について説明させていただきたいと思います。病気に関係する生活習慣は大きく、喫煙、食事、そして運動不足の3つがあります（図1）。食習慣や運動不足により肥満になったり、糖尿病、高血圧、高脂血症など代謝の異常（代謝マーカー）が起ってきます。さらに代謝の異常が原因となりまして、最終的に下に書いてある病気、特に癌、脳卒中、心筋梗塞、腎不全、網膜症という器質的な疾患が発症してきます。

図2は2006年に日本で発表された研究です。心筋梗塞になった人2,000人くらいを対象に、心筋梗塞ではない同じような年齢構成や性別の人を集めて比較をしまして、その時点で心筋梗塞になった

図1 心筋梗塞の危険因子

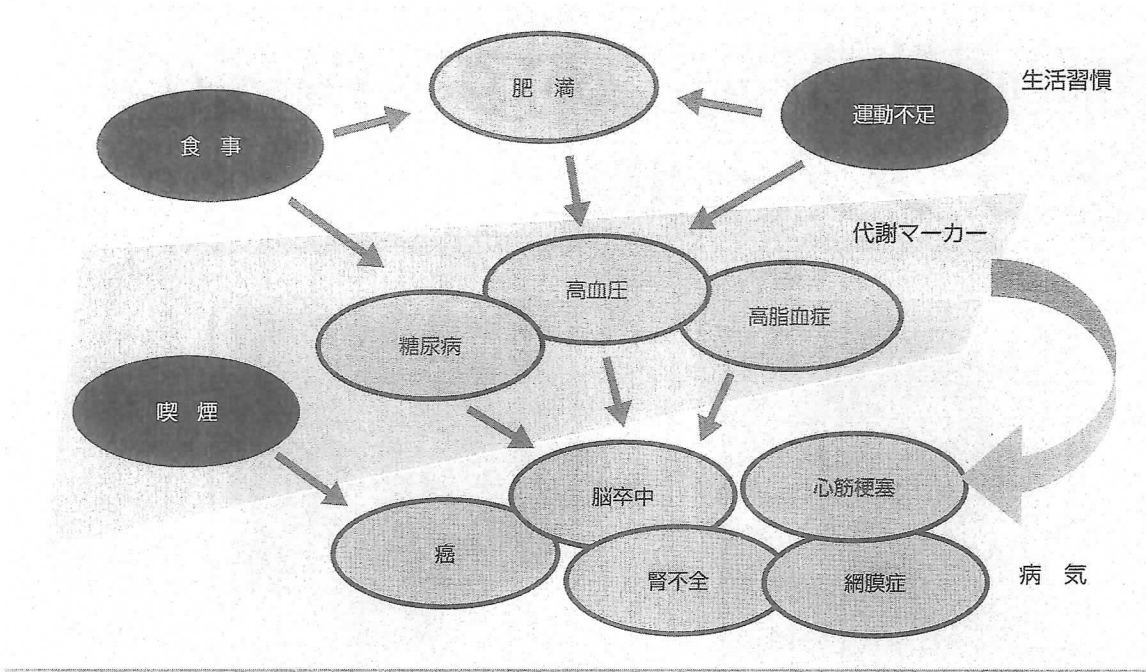
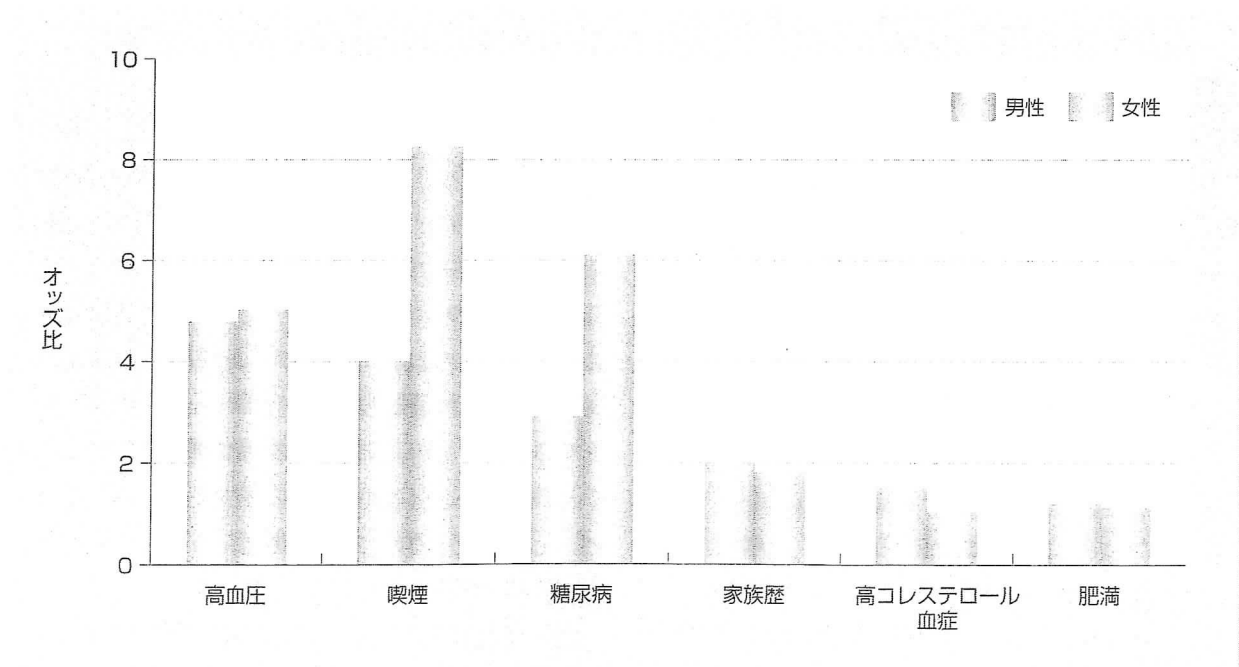
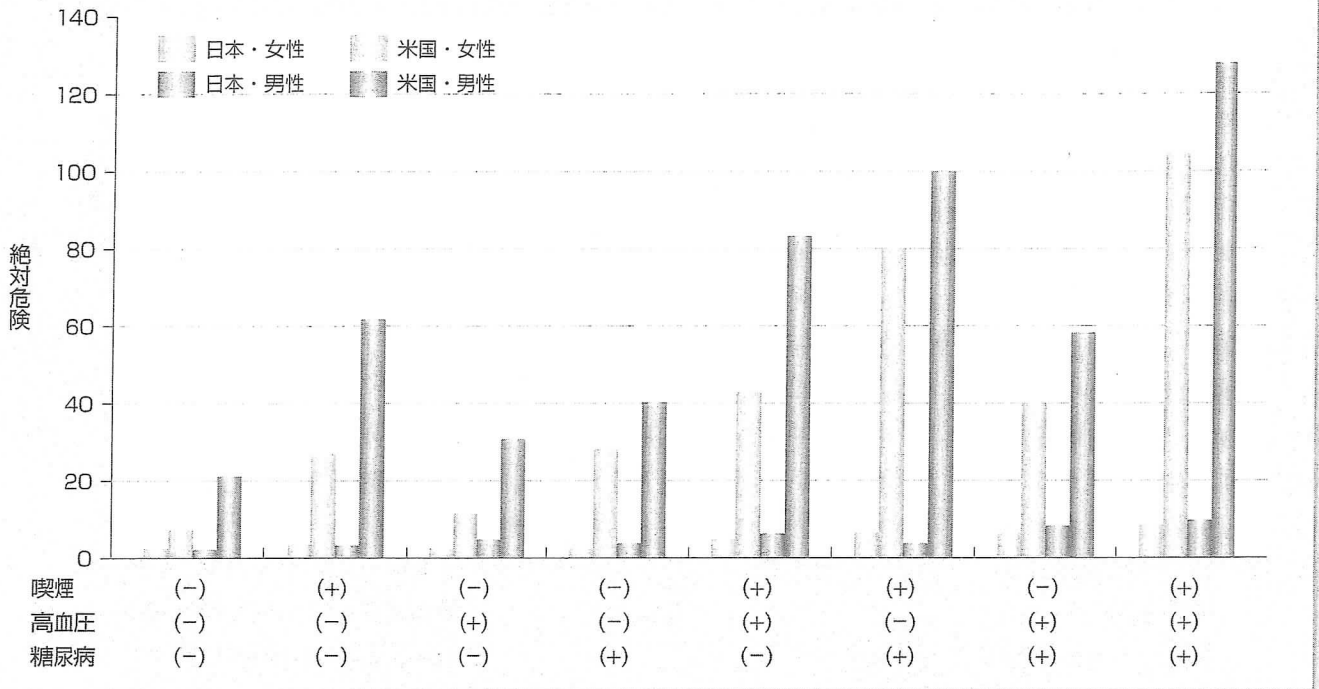


図2 日本人の心筋梗塞危険因子



(Kawano H. Circ J 2006; 70: 513-7. より引用)

図3 心筋梗塞の絶対危険



(馬淵宏, 日本臨床 2002; 60: 908-15. より引用)

人は、どのようなリスクをもっているのかということ調べた症例対照研究です。

図1で示した代謝マーカーを中心にリスクを男女別に調べてみますと、女性の場合、喫煙が一番強いリスクファクターで、オッズ比8が出ています。そのほか高血圧や糖尿病が出てきます。肥満や高コレステロール血症は、意外とリスクが少ないというのが特徴です(図2)。男性では、高血圧が最大のリスクで、女性よりは少ないですが、2番目に重要なリスクは喫煙です。このように米国のFramingham Studyと同じようなリスクが出てきました。ところが絶対危険(absolute risk)を見ると日本と米国では、全然違ってきます。Relative riskとは、リスクファクターのあるなしで発症が何倍変わるかという指標ですが、absolute riskとは、例えば6年間で1,000人あたり何人発症したかという実際の人数を表しています。図3では、喫煙、高血圧、糖尿病があるなし

でabsolute riskが示されています。リスクファクターが3つある人は実際のリスクが非常に高くなります。男性の場合、relative riskとしては日米同じように出るのですが、absolute riskを日本人と米国人で比べた場合、日本人が非常に少ない。例えば心筋梗塞罹患数は1/3とか、1/10くらいになります。女性の場合でもやはり同じようなリスクが出まして、喫煙、高血圧、糖尿病がある人は非常に強いリスクが出るのですが、絶対数としては非常に少ない(図3)。

“absolute riskが非常に少ない”とは、“どういうことなのか”が問題なのです。“日本人には隠れた負のリスクがある”、これは非常に大事なことです。“隠れた負のリスク”が日本人で失われてしまうと、米国並に絶対危険がべら棒に増えてしまうということです。日本人と米国人では何か非常に大きな違いがあることは間違いありません。①日本人では魚の摂取量が多い、②豆腐を食べる習慣

がある、③お茶を飲む習慣がある、④飽和脂肪酸の摂取量が少ない、それから、⑤運動量が米国人に比べて多いことが理由だと思われていますが、どれが本当に主要な原因かというのはまだわかっていません。これを見つけるのが非常に大事な仕事になると思います。

アメリカのNurses' Health Studyでは、生活習慣を独立変数として心筋梗塞罹患に対する生活習慣の寄与率を調べています。やはり一番高く出るのは喫煙で、タバコを15本以上吸った人はrelative riskで5倍以上出ます。そのほか、悪い食事、運動不足、BMI>30が2倍程度のリスクです。それからお酒を飲まない人のほうがリスク高いという結果になっています。日本でも、女性の場合、喫煙は非常に強いリスクですので、まずタバコを止めるのが一番よい方法です。

では、食事はどのような影響を与えるかということですが、今のところアメリカのスタディでは食事の心筋梗塞罹患に対する寄与率は少ないのですけれども、日本と米国で食事が非常に違いますので、ここにひょっとすると大きな原因が隠れているかもしれません。それを知りたいというのが現状です。栄養を中心にどのように心筋梗塞を予防するかと考えた場合、過食により肥満になり、糖尿病、高血圧、高脂血症の代謝異常が起こり、それがどのように心筋梗塞になるかを考えることもできます。内臓肥満が原因で血糖値が上がる、血圧が上がる、中性脂肪が高くなったりするので、肥満・糖尿病・高血圧・高脂血症を併せて一つの疾患と考えまして、これが心筋梗塞にどのような影響を与えるかということを見る指標がMet Sの診断基準です。Met Sは少し狭い範囲の考え方です。運動不足とか、食事とか、喫煙というのはあまり考慮されていないわけですから。内臓肥満から生じる高血圧や糖尿病に対して、他の原因、例えば食塩やアルコール摂取からくる高血圧や糖尿病もあります。両者の区別ができないことが問題です。

Met Sは、内臓肥満からきた高血圧に対して、それが虚血性心疾患を増やすかどうかという指標ですが、現在の基準では、他の原因の高血圧の影響も考慮されることになります。また、先ほど示しましたように(図2)、肥満が原因の心筋梗塞はリスクとしては小さいのです。一方、内臓肥満は糖尿病のものすごく大きなリスクになっていますから、内臓肥満自体を基準にして糖尿病をエンドポイントにしたほうがよかったのではないかと、個人的には思っています。ただ、せっかくMet Sの診断基準が作られたのですから、それを基にして、肥満を少なくすれば、糖尿病のリスクも減らすことができるので、内臓肥満を減らすことは大切です。運動は肥満を介さずに、筋肉に直接影響を与えて、いろいろな代謝もよくしますから、肥満の有無にかかわらず運動は重要です。実際に運動をよくする人は、糖尿病、虚血性心疾患、癌それぞれに対し50%くらいのrisk reductionが認められています。

EBNとEBMの違いとは

【編集部】江崎先生からお示し頂きましたように、心筋梗塞の絶対危険度では、日本人と米国人ではとても大きな差が出ています。そして、日本人で心筋梗塞が少ない理由はある程度考えられるけれども、本当にその理由が分からないというお話でした。5つの理由のうち4つが食事摂取量に対するものです。理由が分からないということは、おそらくエビデンスがないということではないかと思えます。では佐々木先生、栄養学ではEBMに比較してなぜエビデンスを示しづらいのでしょうか。EBMとEvidence Based Nutrition (EBN)の違いや、EBNでの疫学的な難しさなどをご説明いただければと思います。

【佐々木】今日のテーマはEvidence Based Nutritionですので、NutritionとMedicineの違いを簡単な対比の表にしてみました。それを使いなが

表1 EBNの確立がEBMの確立よりも困難な主な理由

	EBM (薬剤などによる治療効果)	EBN (栄養や食品の摂取効果)
目的	主に治療	主に予防
投与(摂取)量	薬理的量	生理学的量
効果発現必要期間	短い	長い
発現効果	大きい	小さい
交絡因子	少ない	多い
効果発言の個人差	小さい	大きい
投与(摂取)量の把握	容易	困難
盲検化	容易	困難(対象者への盲検化が困難)
プラセボ	容易	困難な場合がある(例:脂質を制限すると、別のマクロ栄養素を増加させなくてはならない)
研究者の問題	医学・薬学研究者	医学・農学・家政学研究者(考え方の標準化が困難。意志疎通や情報交換が困難)
研究(教育)機関・研究者数	多い	少ない
研究費	大きい	小さい

ら説明をします(表1)。Medicineは治療が主たる目的になると思います。そしてNutritionのほうは主に予防です。これがまさしく今日のテーマで、動脈硬化予防というときの、予防の概念になってくると思います。Evidence Based Medicineでは多くの場合、薬剤の効果、治療の効果を見ることがになります。それに対して、Nutritionのほうは栄養素や食品の摂取量が疾患にどのような関連を有しているのか。それが治療の場合もありますし、予防の場合もあるということです。薬の場合は投与量になりますし、栄養素の場合は摂取量となります。Medicineの場合は薬理的量、Nutritionは生理学的量ということで、大きく異なります。薬理的量の場合は、その効果発現までに至る期間は短く発現の効果は大きい。その一方で、生理学的では効果発現までに至る期間は長く、生理学的な量ですから効果は小さいということになります。したがって、Evidence Based Medicineのほうが見えやすい、結果を検出しやすいということになります。一方Nutritionのほうは

検出しにくい。また相当緻密な研究デザインが必要になるだろうと思います。

動脈硬化の予防が典型的だと思いますが、喫煙や運動など、栄養以外のファクターが大きく絡んでいるわけです。これらは栄養からみますと交絡因子となります。薬物治療の場合は、このような交絡因子の影響は相対的に小さい、それに対して、Nutritionでは交絡因子が相対的に大きく、また多いだろうということが考えられます。

次は個人差の問題ですが、薬理的量、doseは比較的個人差は小さく、同じような結果が期待できます。これに対しても、Nutritionのほうは個人差の問題がかなり大きく、その原因を追究することも現状ではまだ難しい状態にあると思います。以上が大まかな違いです。

では研究のデザインのほうからどのような違いがあるかと言いますと、どれくらいの量を投与したのか、摂取したのかということの把握はEBM、EBNを問わずどちらの研究でも必要なわけですが、薬剤の投与量の把握というのは比較的簡単で

すし、一定量を投与させることも比較的簡単です。ところが、栄養の場合は、実際に食べている状態をassessmentする、調べるということが多くなりますが、その把握は難しい。測定誤差(measurement error)がNutritionのほうで大きくかかわってきます。その次がブラインドの問題で、薬剤の場合はプラセボを使うことで比較的容易です。ところが、Nutritionのほうは難しい。例えばある食品を食べていただくような介入試験を考えるとわかりやすいのですが、対象者はどちらを食べているかわかってしまいますので、この場合はブラインドが難しいということになります。それと同時に、プラセボも作り難いということがあります。例えば、脂質の多い食事と少ない食事の差をみたいとします。脂質を減らすとエネルギーが減ります。これでは、低脂質の効果をみたいのか、低エネルギーの効果をみたいのか、分からなくなってしまいます。そこで、脂質を減らした分だけほかのマクロ栄養素を増やすこととなります。そうすると、今度は、出てきた結果は、脂質を減らした結果なのか、炭水化物を増やした結果なのかを判断し難いという問題も起こります。

それから特に日本では大きな問題だと思うのですが、研究環境が違うということです。Evidence Based Medicineのほうは医学・薬学研究者で占められていまして、比較的一つの学問領域の中で話ができます。ところが、栄養のほうは医学、農学、そして家政学というように、考え方や歴史の異なる学問にまたがっています。考え方の標準化というものが、Medicineに比べるとNutritionのほうは難しいのではないかと考えられます。さらに、研究機関や研究者の数を考えますと、Medicineのほうが多くて、Nutritionのほうはまだ少ないのです。

すなわち、エビデンスが出てこない、またはエビデンスが乏しいという原因は、1つには検出の容易さの違いがあると思います。2つ目は研究の



Dr. Osamu Ezaki

難しさにあると思います。そして最後が、研究の環境にあると思います。この3つをそれぞれ克服していくことによって、Evidence Based Nutritionというものが実際の診療現場で、Medicineと同様、またそれ以上に役に立つようになるのではないかと、またそうあってほしいというのが私の考えです。

EBNの疫学予防研究の世界的な動向はどうなっているのか

【編集部】わかりやすくご説明いただきまして、ありがとうございます。EBMでも、わが国に比べて欧米のスタディーのほうは圧倒的に多いです。ただEBMの場合は欧米のスタディーを日本人に応用できるか、要するにブリッジングが可能かという検討ができると思います。しかし、EBNの場合は、いま先生がおっしゃったように個々の差もありますし、食文化の違いもあります。それぞれの人種にあったスタディーが必要になってくると思いますが、EBNの疫学予防研究の世界的な動向はどう

なっているのでしょうか、ご説明をいただければと思います。

【佐々木】まず、私のほうから全体のsummarizeをさせていただきます。

1つの栄養素、1つの物質が動脈硬化予防にどのような働きをするのかという大規模介入研究が一時かなり行われていました。現在もそのフォローアップの形で相当のエビデンスが出てきていますが、最近では、緻密な、大規模なcohort研究、つまり観察研究の相対的な重要性が高まってきているように思われます。論文数を見てもそのように思われます。そして、栄養関係で疫学の研究の精度、質というものが非常に上がっているということです。特にそれはassessmentの精度など、研究の根幹にかかわる基礎研究がかなり充実してきたというのが特徴のように思われます。そして微量な栄養素、それから機能物質などに対する新しいエビデンスが続々と出てくるようになりました。それと同時に、いち早く欧米でエビデンスが確立しました脂質を中心にした栄養素に対するさらなる研究と見直しが行われているという時代ではないかと思います。このあたりは江崎先生からお話しただけだと思います。

また、単一の栄養素を検討していても、実際の食事をどう変えればいいのか、どのような食事がよいのかというのはあまりよくわかりません。では、どのような食事パターンがよいのか、どのような食行動がよいのかというような切り口の研究が、最近ちょっとした流行になっているように思います。

そして、江崎先生に最初に少し触れて頂いたのですが、何をoutcomeとするかということです。心筋梗塞なのか、それとも糖尿病なのか、またはそれ以外のバイオマーカーなのかというようなことです。最終的なoutcomeとしての心筋梗塞、脳卒中だけではなくて、その手前の段階をどのように測るかというような研究もかなり進んできました。

従来であれば、測定に時間がかかったり、経済的に大変だったり、被検者への侵襲がある程度あったというものも、研究デザインが改良されることによって侵襲が少なくなり、経済的負担も少なくなり、かつ精度も上がるということで、疫学に應用されるものも増えてきているように思います。

では、1993年～2002年までの10年間に発表されたcohort研究で、どのような栄養素が扱われていたのかということを中心に分類をしてみました(表2)。一番人気があったのは、抗酸化栄養素ならびにホモシステイン関連栄養素で、心筋梗塞は28編、脳卒中は14編と一番多かったのです。その次は脂質、脂肪酸関係で、心筋梗塞は22編、そして脳卒中の5編です。この2つで全体のかなりを占めていました。それ以外としましては、食物繊維や、それからかなり早い段階で脳卒中、高血圧などを中心として研究が進められましたNaやMgなどのミネラルが続いてきます。まとめますと、抗酸化栄養素を中心としたもの、そして脂質、脂肪酸を中心としたもの、それから、最近特にペーパーが増えている食物繊維を中心としたもの、ということになるという感じがします。

食事のパターンがやはり大事

【江崎】初めに、心筋梗塞予防のための食事を簡単にsummarizeしてみたいと思います。

- ①魚、n-3系脂肪酸を摂る
 - ②飽和脂肪酸を適度に摂る
 - ③コレステロールの摂取量は男性750mg/日未満、女性650mg/日未満
 - ④トランス酸は少なめに
 - ⑤未精製穀類の積極的な摂取(グリセミックローズの少ない炭水化物)
 - ⑥葉酸、ビタミンB6の積極的な摂取
- の6項目が望まれるということです。これらのポイントだけを簡単に説明していきたいと思います。飽和脂肪酸(肉や牛乳に多い)の摂取は“多

表2 心筋梗塞と脳卒中と栄養素摂取量との関連を検討したコホート研究で注目された
栄養素:研究数別の集計
(1993~2002年に発表された論文より:Medlineを用いて検索)

栄養素	心筋梗塞	脳卒中
抗酸化栄養素、ホモシテイン関連栄養素	28	14
脂質、脂肪酸	22	5
n-3系脂肪酸、n-6系脂肪酸、 α -リノレン酸 など	10	-
飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、コレステロール	8	-
トランス型脂肪酸	3	-
食物繊維	8	1
Na	3	-
Ca、Mg、Fe	5	6

(佐々木、日循予防誌 2003;38:105-17. より引用)

からず、少なからず(18歳以上で7.0エネルギー%未満)”というのがポイントです。

【佐々木】7.0エネルギー%未満は日本人にとっては“多からず、少なからず”ですけれども、アメリカ人からみたらとても少ないですね。

【江崎】米国では、飽和脂肪酸の摂取はできるだけ少なれば少ないほうがいいという考えです。Nurses' Health Studyでは、飽和脂肪酸の摂取量が多いと心筋梗塞が増えています。Health Professional Follow-up Studyでは、飽和脂肪酸の摂取量が多ければ多いほど糖尿病の頻度は多くなるのですが、BMIで補正すると弱くなります。飽和脂肪酸はどれも肥満を介し糖尿病を増加させている可能性があります。

飽和脂肪酸を食べると肝臓からのVLDLの分泌量が多くなります。VLDLの中にはコレステロールも入っていますし、TGも入っています。VLDLは代謝されてLDL-Cに変わります。飽和脂肪酸とトランス酸を実際にマウスに食べさせますと、PGC-1 β という転写因子が増え、肝臓での脂肪の合成が増えて、かつ脂肪の分泌VLDLの量が増えるということが最近示されました。前までは、LDLレセプターに関することしか言われなかった

のですけれども、VLDL合成の機序がわかってきたということ、いまトピックになっています。

飽和脂肪酸の摂取は、少なれば少ないほどいいかという、そうではありません。日本では脳出血が増えてきます。ある栄養素の摂取基準を設定する場合、1つの疾患だけを考えるのではなく、ほかの病気のこと考えなくてはなりません。飽和脂肪酸の場合は、少ないと脳出血が増えてきます。少し前ですけれども、米国からは炭水化物摂取量と脳出血のデータが出ました。これもNurses' Health Studyに出ています。炭水化物のトータルの摂取量が多い人ほど、特に太った人で脳出血が多いというデータです。日本人の昔の食事、要する脂肪が少なく、炭水化物が多い食事では、脳出血が多いことに合致する結果です。日本では脳出血が非常に多かったのが、現在は少なくなっています。これは塩分減少だけではなく、おそらく脂質や糖質の摂取パターンの変化も寄与しているのではないかと思います。今はごはんを多く食べようと言われてはいますが、本当にごはんをたくさん食べればいいのかどうかというのは少し疑問があって、いいバランスがあると思います。佐々木先生から、後ほど説明があると思



Dr. Satoshi Sasaki

ますが、食事のパターンがやはり大事でして、炭水化物が多くて、塩分が多くて、脂質が少ないという日本食のパターンは、いい面もあるし、悪い面もあります。

次にコレステロールについては、たくさん食べるとLDL-Cを少し増やしますが、HDL-Cも増やします。実際にコレステロールをたくさん食べている人で、本当に虚血性心疾患が増加するかどうかの問題になってきます。

コレステロールについては卵を食べさせてどうなるかをみたデータが日本から2004年に発表されています。習慣的に卵をたくさん食べている人で、実際に総コレステロールが増えているかどうかをみますと、女性の場合においてのみ、卵をたくさん食べれば食べるほど血中総コレステロールは増えていきます。残念なことに、LDLとHDLを区別して測っていませんが、一般的にはLDLのほうがちょっと増えるということが知られています。卵をたくさん食べている人が、どういう原因で亡くなったかを調べると、虚血性心疾患が多いだろう

と思ったのですが、有意ではなかったのですが、実は癌が少し増えたのです。

日系人の男性を対象にして、コレステロールの摂取量を調べて、それから虚血性心疾患の死亡がどのようになっているかを調べたHonolulu Heart Programというスタディーがあります。375mg/1,000kcal以上食べている人は有意に心筋梗塞のリスクが高くなりました。

以上のことから、食事摂取基準では、“男性で750mg/日、女性で600 mg/日未満にしておいたほうが安全”ということになっています。

【編集部】非常に信頼性が高いスタディーであるNurses' Health Study、Health Professional Follow-up Studyからも、コレステロール摂取量と虚血性心疾患の発症率には関連は認められていないということが報告されました。血中コレステロールレベルと心筋梗塞の発症率というのは関連性がありますが、摂取量と発症率には関連が認められないということは、どのように解釈すればいいのか、ご説明いただけますか。

【江崎】コレステロールをたくさん食べると、LDL-Cは確かに少し増えるのです。それと同時にHDL-Cも増えます。かつLDL-Cのなかでも、小さいサイズというのは非常に悪いのですが、もう少し大きいサイズで、そんなに悪くないLDL-Cが増えるということが最近わかってきたのです。ここ1年くらいでたくさんデータが出てきました。だから、LDL-Cが増えたとしても、悪いタイプのLDL-Cは増えないのです。HDL-Cも増えますから、トータルではそんなに強いリスクにはならないという感じです。

意外と知られていないのですが、アメリカ人のコレステロール摂取量は日本人よりも少ないのです。では日本人の場合はどうかというと、2報告しかありませんが、どちらのデータでも、普通に少し多く食べたくらいでは影響は出ませんが、いちばんレンジの高い人でリスクが出ています。

【佐々木】まだダイエタリー・コレステロールが直接に、そして大きく血清のコレステロールに関与しているのだというような誤った考え方が残っているのです。ダイエタリー・コレステロールは、血清コレステロールに関与するたくさんの因子のうちの1つにすぎません。したがって、ダイエタリー・コレステロールの量をどのくらいにするかというのは、全体の中のバランスで決めるべきであって、江崎先生がおっしゃったように、心筋梗塞のリスクとしてはそれほど大きなものではないというように思われます。たまたま同じ“コレステロール”という名前が災いしているのではないかという気がするのですが。

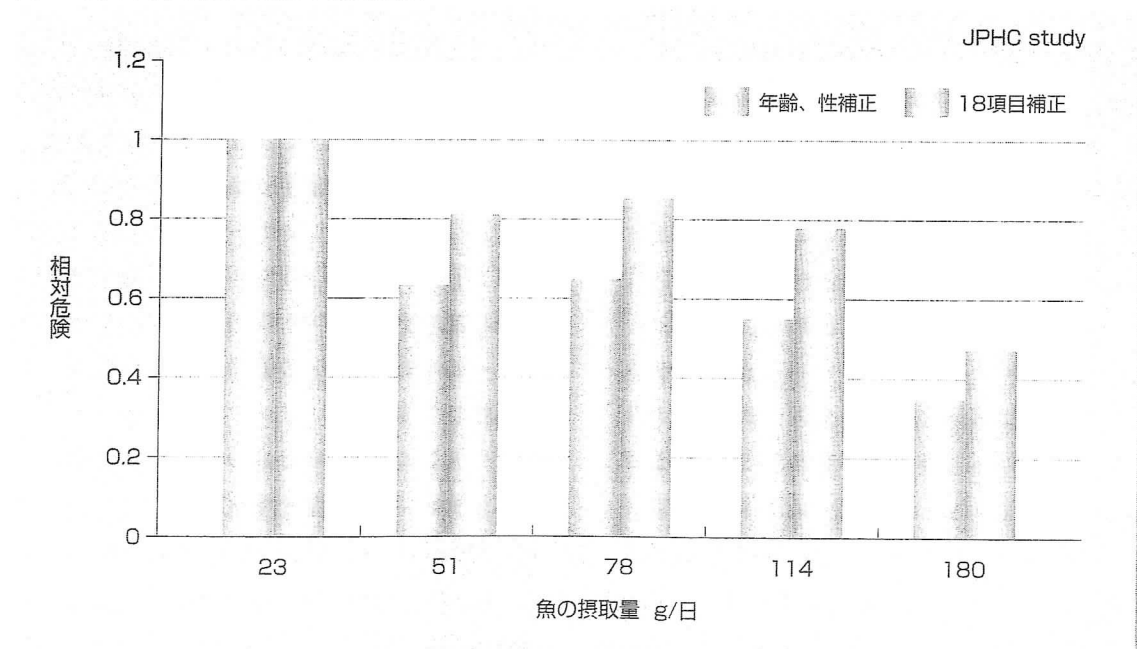
Nurses' Health Studyは、 もっとも信頼性のおけるデータである

【江崎】次はn-3系の話をしてします。n-3系脂肪酸は、昔はネガティブなデータもあったのですが、最近の交絡因子を入れた大規模観察研究ではほぼすべ

て、食べたほうが虚血性心疾患のリスクを減らすというデータが得られています。EPA/DHAなどの魚の油は、血液を調べることによって大体摂取量を推定することができる研究しやすい栄養素です。血液マーカーで調べるほうが、実際に食事を調べるよりもかなり精度がいいと思います。血液データでは非常にきれいな直線的な関係が出てきて、たくさん食べている人は、たくさん食べていない人に比べて80%もリスクが減っています。

日本人がどれだけ食べていいかということは、最近、磯博康先生（大阪大学）が2006年の“Circulation”で報告しています。佐々木先生との共著論文です。このデータでは、魚を180g/日くらい食べている人は、23g/日食べている人の半分くらいリスクです（図4）。今の日本人の中央値では大体90g/日くらい食べています。今回の2006年の食事摂取基準では90g/日以上になっていますから、その数値を裏付けるデータが得られたと思います。

図4 日本人心筋梗塞罹患の相対危険



(Iso H. Circulation 2006; 113: 195-202. より引用)

炭水化物に話を移します。今回の食事摂取基準では、炭水化物のことはあまり述べられてはいなかったのですが、米国ではたくさんのスタディーが行われています。炭水化物は分類する方法がたくさんあって、どの方法を使うかによって虚血性心疾患のリスクの結果が違ふというデータが得られています。

炭水化物の疫学的な分類法はいろいろあります。一つは総炭水化物の量で調べる場合です。それから、ごはんのように複合糖質と砂糖のような単純糖質に分ける方法があります。最近注目を浴びているのはグリセミックインデックス (GI)、どれだけ食後の血糖値を上げるかによる指標です。アメリカでは白いパンとの比較で表します。そしてグリセミックロード (GL) というのはGIを基にして実際に食べた量を掛け合わせてGIの合計値を示す指標です。また、精製されてあるものと未精製のものとで分類する方法もあります。玄米やライ麦パンなどは未精製品です。さらに食物繊維の含有量や種類 (水溶性と非水溶性) で調べる方法などさまざまです。分類にはそれぞれ特徴があって、炭水化物を含む食品は成分が異なるものですから、どういう分類をしたときに虚血性心疾患、心筋梗塞がどうなったかということが大事になります。これについて説明していききたいと思います。

今回用いたのはやはりNurses' Health Studyで、もっとも信頼性のおける、しっかりしたデータだと私は思います。このスタディーは大規模観察研究で、1980年くらいに8万人のナースを登録し、食事摂取量を調べ、その後2年ごとに食事調査を行っています。10年か20年後にどういう病気を発症するかをフォローし、多変量解析の一つであるCox proportional hazards regression modelでいろいろな交絡因子を考慮し、どれが重要な因子かを探す研究です。このスタディーの特徴は、交絡因子を詳しく調べていることです。運動、タバコも含め、主要な心筋梗塞に関係する生活環境がほ

ぼ網羅されています。大きなスタディーでなかなかこれだけきちっとしたものはありません。そのデータについて説明します。

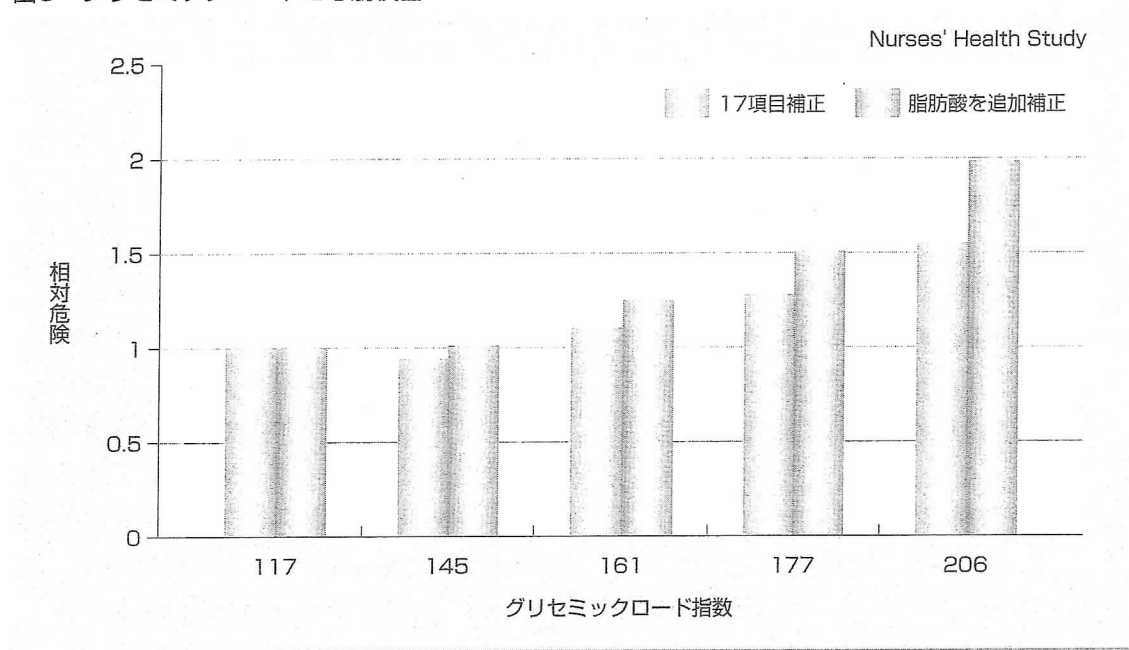
未精製穀類を1日何回食べているかを調べたデータによれば、すべての人を対象にした場合20%くらいの心筋梗塞リスク低下作用があり、禁煙者に対してはより効果があります。GLでみても、血糖値を上げるような食品をたくさん食べると、動脈硬化のリスクになります。おもしろいのは、脂肪酸の摂取量で補正をしたほうが強くなるということです (図5)。食後の血糖値が動脈硬化に関係することが考えられます。糖尿病患者さんではこのことは知られていますが、一般の人に対しても、食後に血糖値が高くなるものを食べている人は、動脈硬化のリスクになるのではないかと教えています。

砂糖はどうでしょうか。Nurses' Health Studyで、砂糖とフルクトースを調べたのですけれども、心筋梗塞との相関は認められませんでした。砂糖は、どうも肥満と関係するみたいです。ソフトドリンクをたくさん飲む人、コーラなどの清涼飲料水をたくさん飲む人は肥満になりやすいというデータがあります。糖分というのは、おそらく糖尿病、肥満には悪い方向に働きますが、心筋梗塞にしてはそれほど影響はないだろう、ただし、グリセミックインデックスの高い食事は動脈硬化にはリスクファクターになるだろうという感じです。それぞれの炭水化物の種類によっても、肥満、糖尿病に悪い影響を与えるか、動脈硬化に悪い影響を与えるかは異なっている可能性があるというように考えています。

GIとGLにはおもしろい特徴がある

【佐々木】炭水化物というのはかなりおもしろくて、江崎先生のお話でもありましたように食物繊維、未精製の穀類、それからグリセミックインデックス (GI) とグリセミックロード (GL)、こう

図5 グリセミックロードと心筋梗塞



(Liu S. Am J Clin Nutr 2000; 71:1455-61. より引用)

いうものが独立に心筋梗塞や糖尿病などに関連しているというエビデンスが、最近続々と出ています。

ところが1つ問題になるのは、どういう食品、どういう料理を食べたら、どれくらいのGIなのかという基礎データがないと疫学研究ができないわけですが、それが日本に今までほとんどなかった、というか、まだほとんどありません。一時、巷でGIが流行ったときがありましたが、あのときは日本に基礎データがなかったのです。つまり、エビデンスがなかったということです。ところがその当時欧米では、基礎研究を経た上でたくさんの成分表が作られ、すでに疫学研究も進行していました。同じようなことが、ほかの炭水化物にも言えます。例えば砂糖と心筋梗塞の関連というお話が先ほどありましたが、いまだに日本の食品成分表には砂糖の項がありません。したがって、日本人がどれくらい砂糖を食べているのかを、個人または集団のレベルで見積もることがまだできないのです。疫学研究は砂糖に関しては日本人ではま

だできないということになります。このことはフルクトース、果糖も同じです。そして、食物繊維が水溶性と非水溶性に分けられてかなり信頼度の高いデータとして成分表ができたのは7年前のことです。したがって、日本からのエビデンスがこのような基礎研究の不足のために得られていないというのが実状です。

その一方で、日本人の魚の摂取量は、欧米のどの国の魚の摂取量からみても“はずれ値”で、ずっと離れているわけです。同じようなことが砂糖にも言えます。砂糖とかフルクトース、還元糖が中心になりますが、日本人はアメリカ人などと比べてずっと少ない。それから、日本人は穀類をアメリカ人よりもずっとたくさん食べているにもかかわらず、未精製の穀類になると、むしろ日本人はアメリカ人よりも少ない、そしてその結果として食物繊維量も少ないというようなことが言えます。アメリカを中心とした欧米からのエビデンスを直接日本人に持ち込むことの困難さ、その一方で、日本人のエビデンスはと言われると、基礎

研究の不足のためにありません、できませんというように事態になってしまっているわけです。

したがって、日本人はさて置いて、全体をsummarizeをしてみますと、食物繊維に関しては、江崎先生にご紹介いただいたように、総食物繊維、それから穀物由来、果物由来も含めまして、心筋梗塞といくつかの関係が出てきています。meta analysisの結果としては、総食物繊維の摂取量が多いほうが心筋梗塞の発症が少ないという結果が出ています。その量というのは、日本人が食べている量と比べるとかなり多いので、そのエビデンスを直接日本の診療、または予防対策に持ち込んでいいかどうかはまだ疑問ではないかと、私自身は思っています。

それから、GIならびにGLは、糖尿病との関連がかなり一貫して出ています。そして心筋梗塞とも出つつあるというような感じですね。GIとGLなのですが、これには少しおもしろい特徴があります。GIとGLを決めている寄与食品をみますと、日本人の場合は6割が白米、精製されたお米、残りの4割がそれ以外の食品からきます。すなわち、白米を食べている量でGIとGLが、日本人の場合は相当決まってしまうということです。一方、アメリカやヨーロッパの研究をみますと、GIならびにGLに対して、飛び抜けて大きな寄与を示す食品はありません。10%以下くらいでポテトがあったり、パンがあったり、シリアル類があったり、果物がいくつかあったりというようにバラバラになります。このように、日本人と欧米人ではGIへの寄与食品が大きく異なっていることを考えますと、欧米でのGIやGLと、動脈硬化性疾患との関連を示した論文の結果を、日本人にそのまま適用することは困難だろうと考えられるわけです。

では日本では、GIやGLと動脈硬化性疾患との関係がわかっていないのか、日本人では欧米人のようにならないのかというと、cohort研究や疾患の発症をベースにした症例対象研究レベルのものは

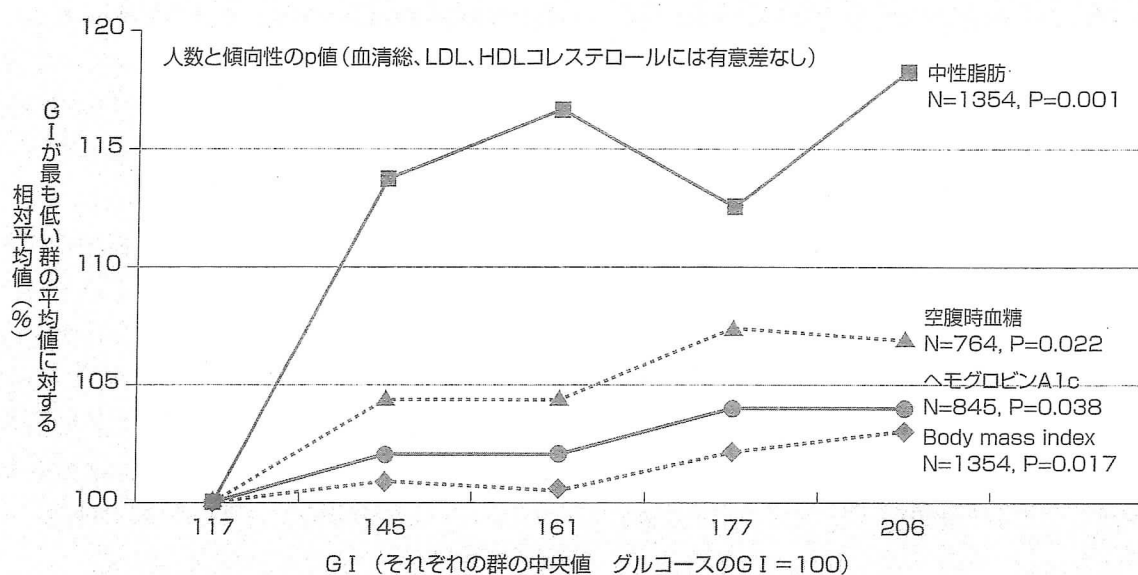
まだありませんが、横断研究のレベルではありません。横断研究でMetabolic Risk Factorsという形で肥満、それから空腹時血糖、HDL-Cなどとの関連をみますと、欧米でみられている結果とかなり似た結果が日本人でもみられるという結果がつい最近publishされています。

図6は私たちのグループが出したものでけれども、寄与食品が大きく違うにもかかわらず、結果としてのMetabolic Risk Factorsとの関連は非常に似ているということで、こういうことを傍証としまして欧米で出ているGIならびにGLと疾患の関係というものを、ある程度日本人の中に取り入れてわれわれは解釈してもよいのではないかなと考えます。

食品のほうをみてみますと、最近のエビデンスで多いのは、野菜、果物などが脳卒中や心筋梗塞などと関連があります。減らすほうの負の関連です。そして穀類のなかで未精製の穀類のエビデンスがかなり増えてきて、強調されています。

では、摂取食物を総合的に捉える方法はないかということで、dietary pattern analysisが最近ちょっとした流行になっています。これは、たくさんの食品の摂取量を調べておきまして、それを独立変数として因子分析やクラスター分析をすることによって特徴的なパターンを抽出しようという方法です。そのような方法を用いて行われた研究のなかで、比較的よく出てくる結果としましては、野菜が多い、果物が多い、そして未精製の穀類が多い、そして魚がやや多めであるという、先ほど来のお話を全部まとめたような、そういう食事のパターン、簡単にhealthy patternと言うことが多いのですが、そういうパターンの方々が、特に心筋梗塞を中心としましてリスクが低いというような結果が出てきています。この手法は、日本人でもていねいな食事のassessmentができれば適用できますので、今後の展開が期待されるころだと思えます。

図6 GI and metabolic risk factors



居住地域、年齢、閉経状態、喫煙、サプリメントの使用、摂食速度、身体活動レベル、エネルギー摂取量、脂質のエネルギー比率、アルコール摂取、食物繊維摂取量で調整済み。Body mass index以外は、Body mass index、20歳時のBody mass indexでさらに調整。

(Murakami et al. Am J Clin Nutr 2006; 83: 1161-9. より引用)

【編集部】海外のいろいろなエビデンスを、そのまま日本人に適用するのは難しいということはあるかと思うのですが、では今現在、動脈硬化に対するリスクを抱えた患者さんに対して、栄養のほうからどのようなアプローチをして予防に貢献していけばいいのか、今後の展望なども含めて、お二方の先生からsuggestionいただければと思います。

個人別にもっとも大きな効果が期待できるエビデンスを選んで欲しい

【佐々木】エビデンスをどのように使っていくかということなのですが、例えば「喫煙」というのはタバコ対策だけです。一方、「食事」という因子はないのです。これはタバコと食事の大きな違いです。「食事」という名のファクターは世の中に存在しない、「栄養」という名のファクターも存在しません。栄養、食事に関してはたく

さんのファクターがあります。そのため、栄養、食事に関する研究が進みますと、リスクファクター探しになりまして、新しいファクターが出てくるとそちらに目を奪われてしまいがちです。これは問題ではないかと思えます。では実際にどう使うかという、私はエビデンスのレベルの高いものを優先して使っていただきたいと思えます。新しいエビデンスが重要なものではありません。エビデンスレベルの高いものから優先して使ってほしいと思えます。

そして、治療の場合でしたら、薬物治療との相対的な重要性を十分に考えていただきたい。もちろん、江崎先生から最初にありましたが、喫煙や運動などとの相対的重要性も十分に考えるべきだと思います。そして、健康な方の場合は、予防として、短期的なものではなくて、長期的な、何年、何十年というレベルで、自分の食事をどうコントロールしていくとよいのかという観点に立って、

うまくエビデンスを使っていたらいいと思います。食事というのは、同じように食べているように見えるかもしれませんが、実に個人差があります。大きな個人差があるのです。それを考えますと、ここが臨床でも予防でも大切なのですが、個人の食習慣を可能な限り丁寧に調べていただいて、その人の特徴と、現在得られているエビデンスとを見比べまして、その方にもっとも大きな効果が期待できるものを優先して指導ならびにお話をさせていただきたいと思います。

実際には、個人の食習慣を丁寧に調べるということは、予防はなおさら臨床の治療の場においてすらうまくなされてはいませんし、難しい課題だとは思いますが、こういう方向性をもって進めていくと、エビデンスが単なるお話としてではなく、生活習慣、食習慣の是正、改善というところに効果的に使えるのではないかと私は考えています。

【江崎】私もそう思います。栄養士さんは、個人の指導にあたり、個々人に対して運動、食事を説明する場合には、その個人の生活状態をよく知って、そのなかでどの危険因子が個人にとって重要か、見きわめることが大切です。巷では情報が多すぎ、どれが本当に重要かということに関して混乱が生じています。栄養士さんなど、栄養に関与している人は、どれだけの強いリスクがあるかということをもっと理解してもらって、個人に接する。タバコをやめろと言ってもやめられない人には、リスクの大きさをよく説明することが大切です。個人の気持ちを考慮し、運動が大切か、食事がたいせつか、ポイントを絞ってリスクを説明します。また、研究者サイドからは、Nurses' Health Studyのような大規模のものが日本でも欲しいです。10万人くらいを対象にした大きいスタディーを、今からでも遅くないから国ベースでやらなくてはいけないと思っています。それだけの人数が揃えば、今は一般人を対象としてリスクファクターが出ていますけれども、例えば肥満の人にはど

ういうリスクが重要になるか、タバコを吸っている人にはどういうリスクが重要か、それぞれのグループ分けでまた違ってくると思うのです。より個人的なレベルに近づいた食事療法とか運動療法というのは可能になってくると思います。

【佐々木】今後の展望という視点から、江崎先生が言われた課題には、2つの軸があると思います。1つは、どう研究を進めていくかということ。まず栄養学、特に栄養の疫学の知識をもった研究者を作らないといけない。そして、江崎先生がおっしゃられたように、質の高い、かなり信頼度の高い、そしていろいろな方面からの利用が可能になる、しっかりした栄養の疫学研究を日本で立ち上げる。それも、1つではエビデンスとしては低くなってしまいますので、独立して複数のものが走るというようなことが望ましいだろうと思います。何度も申し上げますが、栄養に関しては、日本人の食べ方と欧米人の食べ方は大きく違います。ですから、もう日本でデータを集めるしかないと思うのです。

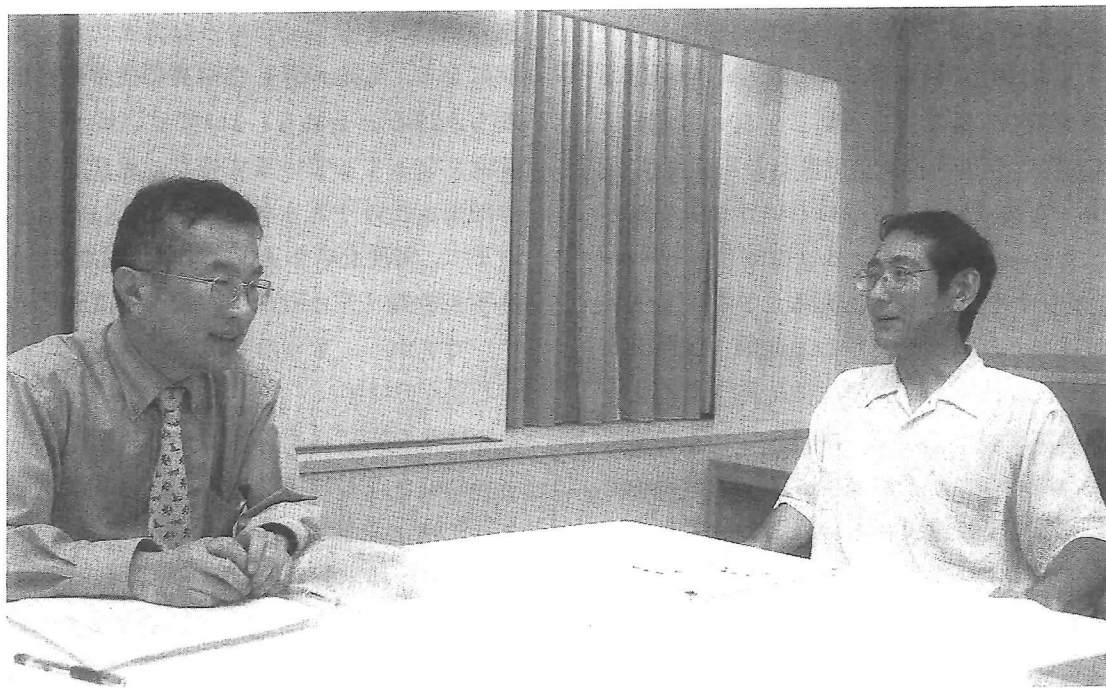
ではその次に、そのエビデンスをどのように使うかということになりますと、先ほど栄養士さんからというようなお話がありましたが、メディカルドクターに栄養に関する興味をもって頂く、それから配慮をもっとして頂く。栄養学や栄養の疫学に対する知識、そしてそれに興味を持った医師、医療従事者をもっと育成することです。例えば医学部の講義、あるいは生涯教育でももっと栄養に接する講演を増やしていただけないかなという感じがします。それと同時に、医療従事者が正しく新しい、信頼度の高い栄養健康情報を容易に得られるような体制を確立する必要があるでしょう。栄養健康情報をやさしく解説したようなライブラリー、またはデータベースのようなものに自由にアクセスすることができれば、実際の診療や予防活動に大いに役に立つのではないかと思います。

研究面と実践面の両面からのサポートといいま

すか、両方の分野から展開を試みることによって、栄養面からの動脈硬化の予防が実際に進んでいくのではないかなと私たちは期待をしているところです。

【編集部】ありがとうございました。臨床の先生方、特に糖尿病をごらんになっている先生方は、いつも食事療法の難しさ、どうしたらいいのか

と非常に困っている方が多くいらっしゃいます。きょうのお二方の先生のお話の中にヒントがたくさん散りばめられているような気がします。臨床の場で食事療法を実践をして頂くに際して、一つでも多くのヒントが実践に結びつけば、うれしい限りです。今日は、どうもありがとうございました。



【江崎】研究者サイドからは、Nurses' Health Studyのような大規模のものが日本でも欲しいです。10万人くらいを対象にした大きいスタディーを、今からでも遅くないから国ベースでやらなくてはいけないと思っています。

【佐々木】新しいエビデンスが重要なものではありません。エビデンスレベルの高いものから優先して使ってほしいと思います。