

日本女子大学博士学位論文

動脈硬化性疾患危険因子の包括的改善を目指す

脂質異常症食事療法の開発研究

Study on Developing Dietary Therapy for Dyslipidemia:  
Comprehensive Improvement of Risk Factors for Atherosclerotic Disease

2020.3

亀山 詞子



## 目次

序論.....	1
第1章：日本人脂質異常症患者における食品および栄養素等摂取量の実態 [研究1].....	4
1-1. 緒言 .....	4
1-2. 対象と方法 .....	6
1-2-1. 研究デザインと対象.....	6
1-2-2. 食事調査.....	6
1-2-3. 服薬状況の確認.....	8
1-2-4. 検査・測定 .....	8
1-2-5. 統計解析.....	9
1-3. 結果 .....	10
1-3-1. 対象の背景.....	10
1-3-2. エネルギーおよび栄養素摂取量.....	14
1-3-3. 食品群別摂取量.....	19
1-3-4. 栄養素摂取量への食品群別寄与率.....	27
1-3-5. 糖・脂質代謝指標と関連する食品群の検討.....	29
1-4. 考察 .....	34
第2章：日本人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者における食品および栄養素等 摂取量の実態およびMTP阻害薬（Lomitapide）服用時の食事療法の検討 [研究2] ..	40
2-1. 諸言 .....	40
2-2. 対象と方法 .....	42
2-2-1. 研究デザインと対象.....	42
2-2-2. 栄養指導とサプリメントの処方.....	43
2-2-3. 食事調査.....	43
2-2-4. 検査・測定 .....	45
2-2-5. 統計解析.....	45
2-3. 結果 .....	46
2-3-1. 対象の背景.....	46
2-3-2. エネルギーおよび栄養素摂取量.....	46
2-3-3. 食品群別摂取量.....	50
2-3-4. 脂質摂取量への食品群別寄与率.....	56
2-3-5. 身体計測および血液生化学検査指標.....	58
2-4. 考察 .....	62

第3章：主食・主菜・副菜の同時摂取が食後糖・脂質代謝指標に及ぼす影響 [研究3]	67
3-1. 諸言	67
3-2. 対象と方法	69
3-2-1. 対象	69
3-2-2. 試験食	69
3-2-3. 食事負荷試験プロトコール	70
3-2-4. 検査・測定	71
3-2-5. 統計解析	72
3-3. 結果	73
3-3-1. 対象の背景	73
3-3-2. 血清 TG 濃度変化	75
3-3-3. 血清 LDL-コレステロール濃度変化	75
3-3-4. 血糖変化	78
3-3-5. 血清インスリン濃度変化	78
3-3-6. 血漿総 GIP 濃度変化	81
3-3-7. 血漿活性型 GLP-1 濃度変化	81
3-4. 考察	84
総括	88
Summary	91
参考文献	97
謝辞	111



## 序論

動脈硬化に依拠する心疾患と脳血管障害は、日本人の死因の約四分の一を占め<sup>1</sup>、要介護要因の2割以上であり<sup>2</sup>、これらの発症予防は健康寿命延伸の観点から喫緊の課題である。動脈硬化性疾患の主要な高リスク病態には、脂質異常症、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病がある。また、メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性を基盤とし、脂質異常、糖代謝異常、血圧上昇を複数合併し、その程度が軽度であっても、動脈硬化性疾患の易発症病態である。そのため、動脈硬化性疾患の予防は、これらの複数の危険因子の管理を包括的に行なう必要がある。

一方で近年、急性冠症候群患者の5%以上が家族性高コレステロール血症（familial hyper-cholesterolemia: FH）であることが報告された<sup>3,4</sup>。FHは低比重リポ蛋白質（low-density lipoprotein: LDL）受容体関連遺伝子変異による遺伝子疾患であり、診断技術の進歩により確定診断例が増え、本邦ではヘテロ接合体は200～500人に1人程度と高頻度にみられ、患者は30万人以上と推定されている。さらに、極めて重症のホモ接合体は100万人に1人の頻度で認められる。FHは冠動脈疾患発症と進展のリスクが著しく高いが、これまでは一般に知られていなかった。FHの早期発見と適切な治療開始は冠動脈疾患発症予防において極めて重要な課題となっている。

動脈硬化性疾患の一次予防では、禁煙、食事療法、運動療法など生活習慣の改善が基本であり、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」（日本動脈硬化学会）では、生活習慣改善を一定期間行なったうえで、その効果が不十分であった場合に個々の病態に対して薬物療法の適用を考慮することとしている<sup>5</sup>。薬物療法が疾患に応じて多剤を用いるのは異なり、食事療法は複数の危険因子の改善を目指して包括的に栄養素摂取量の是正をはかるため効果が期待される。

動脈硬化性疾患予防のために推奨される食事療法が提示されてきた歴史を振り返ると、1960年代の国際共同研究の結果が始点となる。当時、日本人の冠動脈疾患死亡率は極めて少なく、血清コレステロール濃度が低いことが注目された。その理由は、日本人の食事が欧米と比べて脂質、飽和脂肪酸（saturated fatty acid: SFA）の摂取量が少ないこと、食品レベルでは、肉類、油脂類の摂取が少なく、魚類、大豆・大豆製品が多いこととされた<sup>6-9</sup>。一方、当時は日本人の脳卒中死亡率が著しく高かったことから、高血圧と過剰な食塩摂取の改善が主要課題であった。そのため国を挙げた食塩制限や高血圧治療

対策の結果、今日までに血圧は低下し、脳卒中死を減少させた<sup>10,11</sup>。ところが、血中コレステロール濃度は、食生活の欧米化に伴って増加しており<sup>10,12</sup>、現在では脂質異常症を疑われる者が日本人成人の23.4%を占めるまでになっており<sup>13</sup>、動脈硬化性疾患予防において脂質異常症対策が課題であると考えられる。

食事療法の実践においては、栄養素処方を食品の質と量に置き換えて示す必要がある。これまでに、糖尿病治療のための食事療法では、1965年に「糖尿病治療のための食品交換表」が発行されて以降、改訂が重ねられ食品群別摂取量の目安が示されている<sup>14</sup>。一方「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」では、動脈硬化性疾患予防のための食事療法として、適正な体重を維持し、脂肪エネルギー比率、SFAエネルギー比率、コレステロール摂取量を抑え、n-3系多価不飽和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid：PUFA）、食物繊維の摂取を増やすことを推奨している<sup>15</sup>。食品の選択については、これまでの疫学研究の結果から、肉の脂身や動物脂肪を控え、大豆、魚、野菜、海藻、きのこ、果物、未精製穀類を積極的に摂取する有用性が推察され<sup>12</sup>、これらの食品を取り合わせ減塩した日本食パターンの食事（The Japan Diet）が推奨されている<sup>15</sup>。脂質異常症の食事療法はこのガイドラインに従っているが<sup>16</sup>、食品の量の検討は十分にされておらず、ガイドラインで推奨している食事療法の効果は検討が不十分である。また、FH患者や薬物療法下での食事療法については全く検討されていない。さらに、脂質代謝異常と糖代謝異常は合併しやすく、食後の高脂血症や高血糖も動脈硬化性疾患の独立した危険因子とされることから<sup>17-21</sup>、これを視野に入れた食事療法も検討しなければならない。

そこで、本研究は動脈硬化性疾患危険因子の包括的改善を目指す脂質異常症の食事療法を開発するために、脂質異常症患者の食事摂取状況の実態を踏まえ、食事療法における課題を明らかにし、標的となる食品群を明らかにすることを目的とした。さらに、食後の糖・脂質代謝の観点から1回の食事における食品の組み合わせによる影響を検討する。

本論文は以下の3章（研究1～3）で構成される。

## **第1章：日本人脂質異常症患者における食品および栄養素等摂取量の実態【研究1】**

食事療法未実施の日本人脂質異常症患者を対象として食事摂取量調査を行ない、食品群別摂取量および栄養素等摂取量の実態を把握した。その結果から脂質異常症患者の食品および栄養素摂取における課題を抽出し、糖・脂質代謝指標との関連も

踏まえて食事療法の標的となる食品群を検討した。

## **第2章：日本人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者における食品および栄養素等摂取量の実態および MTP 阻害薬（Lomitapide）服用時の食事療法の検討**

### **〔研究2〕**

日本人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者で、ミクロソームトリグリセライド転送蛋白（microsomal triglyceride transfer protein: MTP）阻害薬（Lomitapide）を服用している患者を対象とし、食事摂取量と栄養状態の調査を行なった。MTP 阻害薬の服用時には副作用を低減するために厳格な低脂肪食が必須であるため、FH 患者の食品群別摂取量および栄養素等摂取量の実態を把握し、低脂肪食を実践する上での課題を明らかにするために検討を行なった。

## **第3章：主食・主菜・副菜の同時摂取が食後糖・脂質代謝指標に及ぼす影響〔研究3〕**

食後の血中脂質および血糖管理のための食事療法を検討するために、1回の食事における食品摂取量の影響を食後の糖・脂質代謝の観点から検討することとした。食事負荷試験の侵襲性を考慮し、健常ボランティアを対象として、脂質異常症の食事療法で推奨される量の食品を組み合わせた主食・主菜・副菜を摂取する食事負荷試験を行ない、食品の組み合わせによる食後の糖・脂質代謝指標に及ぼす影響を検討した。

# 第 1 章：日本人脂質異常症患者における食品および栄養素等摂取量の実態

## 〔研究 1〕

### 1-1. 緒言

脂質異常症は動脈硬化性疾患の主要な危険因子であり、その治療は公衆衛生および臨床的に極めて重要である。1960 年代に行なわれた国際共同研究において、欧米諸国と比べて、日本人の冠動脈疾患は最も多かった地域の 10%程度と極めて少なく、血清コレステロール濃度は低く、日本人の食事パターンは肉類、油脂類の摂取が少なく、魚類、大豆・大豆製品が多く、抗動脈硬化的であると考えられた<sup>6-9</sup>。しかし、日本人の食生活の欧米化に伴い血清コレステロール濃度は増加し<sup>10,12</sup>、直近の国民健康・栄養調査結果では脂質異常症を疑われる者が 23.4%を占め<sup>13</sup>、労働安全衛生法に基づく定期健康診断においても血中脂質の有所見率は 3 割を超えるまでになっている<sup>22</sup>。

脂質異常症の治療においては、薬物療法に先立って、生活習慣の改善を行なうことが推奨されているが<sup>5,23</sup>、高 LDL コレステロール（LDL cholesterol：LDL-C）血症については、コレステロール低下薬として 1980 年代後半に発売されたスタチンをはじめとした薬物療法が広く行なわれており、直近の国民健康・栄養調査結果では服薬者が 15%以上もいることが確認されている<sup>24</sup>。しかし、スタチンによる心血管イベント抑制効果は約 30%しかなく<sup>25</sup>、残余リスク対策として食事療法が期待される。現在推奨されている食事療法は、高 LDL-C 血症に対する薬物療法が浸透していない時代に開始された研究結果に基づいており、薬物療法下での食事療法の開発が求められる。また、海外では、スタチンを主体とした脂質低下薬の服用の有無により食事摂取状況が異なるという報告があり、服薬者の食事の方が相対的に好ましい点があるという報告がある一方で<sup>26,27</sup>、薬物療法により食事療法がおろそかになることが推察される報告もある<sup>28,29</sup>。服薬状況と食事摂取状況は国によって異なることが推察されるが、我が国で脂質低下薬の服薬の有無による食事摂取状況の検討は行なわれていない。

栄養指導を効果的に行なうためには、対象者の食品摂取状況を把握して、摂取を是正すべき食品・食品群を明らかにし、目標を設定するが、そのためには食品および栄養素等摂取の実態把握が必要不可欠である。ところが、最近の日本人脂質異常症患者の食事摂取状況は報告されておらず、食事療法で推奨されている食品の摂取量の現状を把握できていない。効果的な食事療法を展開するためには、脂質異常症の食事療法で標的とな

る栄養素の摂取源となる食品群の摂取実態を把握することは有益である。

そこで、本研究では現在の日本人脂質異常症患者の食品群別摂取量および栄養素等摂取量の実態を把握し、糖・脂質代謝指標との関連も踏まえ課題を抽出し、食事療法の標的となる食品群を明らかにすることを目的とし、横断的検討として、栄養指導未実施の日本人脂質異常症患者を対象として食事調査を行なった。

## 1-2. 対象と方法

### 1-2-1. 研究デザインと対象

本研究は“日本食摂取の脂質代謝および慢性炎症改善効果検証のための無作為化比較介入研究—脂質異常症患者における検討—（臨床試験登録番号：UMIN000022955）”への参加に同意した脂質異常症患者を対象とした横断研究である。研究参加者は、寺本内科・歯科クリニック（東京都）、静岡市立静岡病院（静岡県）、所沢ハートセンター（埼玉県）に通院中の脂質異常症患者で栄養指導を受けていない者のうち、動脈硬化専門医が参加可能と判断した者を対象とした。対象者は、30歳から65歳の日本人の脂質異常症患者〔空腹時 LDL-C 濃度  $\geq 140$  mg/dL かつ/またはトリグリセライド (triglyceride : TG)  $\geq 150$  mg/dL〕で、体格指数 (body mass index: BMI)  $> 18.5$  kg/m<sup>2</sup>、生活療法のみもしくは薬物療法の内容が3か月以上不変であるという条件を満たす者とした。除外基準は、喫煙、サプリメントあるいは健康食品の常用、妊娠、FH（ホモ接合体）、動脈硬化性疾患の既往、慢性腎臓病 stage 3 以降（推算糸球体濾過量  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>）、ヘモグロビン A1c (HbA1c)  $\geq 8.0\%$ 、甲状腺機能異常とした。研究参加者の募集は2016年9月から2018年9月に行ない、医師または管理栄養士が書面と口頭で説明し協力を呼びかけた。

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき、日本女子大学「ヒトを対象とした実験研究に関する倫理審査委員会」の承認を得て実施した（承認番号 246）。研究参加者には予め書面にてインフォームドコンセントを得た。

### 1-2-2. 食事調査

食事調査は3日間の食事を留め置き秤量法で調査した。研究参加前に、患者に食事記録ガイド、食事記録表記入例、食事記録表、スケールカードを配布し、食事記録の方法を説明した。摂取した全ての食品の重量を量り記録することとしたが、計量が困難な場合には、摂取した料理や食品の写真撮影と大きさおよび量の記録を依頼した。また、加工食品や調理済み食品を摂取した場合には、メーカー名と商品名の記録と、原材料表示および栄養成分表示を含んだ商品パッケージの提出を依頼した。外食をした場合には店名の記入を依頼した。食事記録は、受診1週間前のうち平日2日、休日1日の計3日間の記録を依頼した。患者が記入した食事記録表は、管理栄養士により記入内容を確認し、不明確な事項や記入漏れが疑われる事柄があった場合には患者に内容の確認を行なっ

た上で回収した。

エネルギーおよび栄養素摂取量は、「日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）」（文部科学省）<sup>30</sup>（以下、食品成分表とする。）に準拠した「エクセル栄養君 Ver.8.0（株式会社建帛社、東京都）」を用いて算出した。加工食品や調理済み食品については、食品成分表の調理加工食品類の値は用いず、原材料と栄養成分表示に合わせて栄養価計算を行なった。脂質異常症の食事療法で標的となる栄養素として、エネルギー、脂質および脂肪酸、コレステロール、炭水化物、食物繊維、蛋白質、食塩相当量の摂取量を算出した。食品成分表では、利用可能炭水化物（単糖当量）の値が収載されている食品は全体の 4 割程度で欠損値が多いため、やむをえず炭水化物摂取量を算出することとした。また、食物繊維は、藻類の水溶性食物繊維と不溶性食物繊維の分別定量がされていないため、食物繊維総量のみについて検討を行なった。

食品摂取量を算出した食品群分類は、食品成分表の食品群分類を基に、栄養素含有量の類似性および栄養指導での指示内容に従って、以下の通り一部改変した分類とした。食品成分表で穀類に含まれる食品は「精製穀類」と「未精製穀類」に分類した。外皮、胚芽が完全に除去された食品を「精製穀類」とし、外皮、胚芽が残存している食品と雑穀を「未精製穀類」とした。食品成分表で穀類に含まれているクロワッサンは脂質含有量が他の穀類と比べて多いため「菓子パン類」として扱った。肉類は、栄養指導において控えるよう指導する「脂身の多い肉」を区別できる量として、脂質含有量が 100 g 当たり 10 g を設定し、「肉・肉加工品類（脂質  $\geq$  10g/100g）」と「肉・肉加工品類（脂質  $<$  10g/100g）」に分けた。食品成分表の肉類のうち「副生物」はコレステロール含有量が多いため区別し「肉類内臓」とした。魚介類は、「魚類」、「その他の魚介類」、「魚加工品」に分類した。「その他の魚介類」は、えび、いか、貝、たこ、かに、魚卵、魚内臓など魚以外の魚介類が含まれ、「魚加工品」は主に水産練り製品である。魚の缶詰は、「魚加工品」ではなく「魚類」とした。豆類は「大豆・大豆製品」と「その他の豆類」に分類した。味噌は、日本では調味料として使用され、食塩含有量が多いため、「大豆・大豆製品」ではなく、食品成分表と同様に「調味料・香辛料」に分類した。いもおよびでん粉類のうち「こんにゃく」は独立した分類とし、その他の食品を「いも・でんぷん類」とした。野菜類は「緑黄色野菜」、「その他の野菜」、「漬物」、「野菜ジュース」に分類した。「緑黄色野菜」は、厚生労働省の分類に従い、可食部 100 g 当たり  $\beta$ -カロテン当量が 600  $\mu$ g 以上の野菜、および、摂取量および頻度等により栄養指導上緑黄色野菜とし

て扱われているものとした<sup>31</sup>。「海藻・きのこ・こんにゃく」は、低エネルギーで、食物繊維含有量が多い食品として日本で伝統的に広く摂取されているため、野菜類とは食品群を分けて検討した。「果実類」は果実ジュースを含むものとした。食品成分表の果実類に含まれている食品のうち、ジャムは「甘味料」に、梅干しは「漬物」に分類した。油脂類は脂肪酸組成により分類した。「動物脂」には、バター、ラード、牛脂が含まれており、植物油のうち SFA が 100 g 当たり 40 g 以上含まれるパーム油、パーム核油、やし油を「SFA の多い植物油」とした。一般にトランス脂肪酸含有量が多いマーガリン、ショートニング、ファットスプレッドを「マーガリン」類とした。これらをまとめて「動物脂・SFA の多い植物油・マーガリン」類とした。これに含まれない植物油と「脂質の多い調味料」（マヨネーズ、ドレッシング、ルウ）を合わせて「植物油・脂質の多い調味料」とした。「調味料・香辛料」は食品成分表の調味料および香辛料類から「脂質の多い調味料」とだしを除いたものである。砂糖および甘味料類にジャムを加えたものを「甘味料」とし、「菓子・菓子パン類」と合わせた分類とした。嗜好飲料類は、「糖質含有飲料」、「糖質を含まない飲料」、「アルコール飲料」に分けた。「卵類」、「乳類」、「種実類」は食品成分表の分類と同一である。食品群別摂取量は、乾物は調理後重量として算出した。また、アルコール飲料の摂取量は純エタノール重量として算出した。

エネルギー、栄養素および食品群別摂取量は 3 日間の平均摂取量をその患者の 1 日当たりの摂取量とした。各栄養素等摂取量への食品群ごとの寄与率は、その食品群からの栄養素摂取量の総栄養素摂取量に対する比率として算出した。

### 1-2-3. 服薬状況の確認

処方薬はカルテの記載により確認した。研究協力医療施設以外の医療機関で処方された薬については、患者の自己申告とし自記式質問票に記載を求めた。

本研究では、スタチン、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）、プロブコールを高 LDL-C 血症治療薬（以下、LDL-C 治療薬とする。）、フィブラート、n-3 PUFA 製剤を高 TG 血症治療薬（以下、TG 治療薬とする。）と分類した。

### 1-2-4. 検査・測定

身体計測、空腹時採血を夜間絶食後に行なった。身長と体重を測定し、体重（kg）÷身長（m<sup>2</sup>）により BMI を算出した。BMI は 22 kg/m<sup>2</sup> を標準体重とした。血圧は安静座



位で電子式血圧計を用いて上腕で測定した。以下の血液検査を株式会社 BML（東京都）に依頼した。血清では総コレステロール（total cholesterol：TC）（コレステロール脱水素酵素 UV 法）、LDL-C（酵素法）、高比重リポ蛋白コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol：HDL-C）（酵素法）、TG（酵素法）、インスリン（化学発光酵素免疫測定法）、尿酸（酵素法）を測定し、フッ化ナトリウム添加採血管を用いて得た血液および血漿で HbA1c（ラテックス凝集法）と血糖（ヘキソキナーゼ UV 法）を測定した。Non HDL-C 濃度は TC 濃度から HDL-C 濃度を引いて算出した。

### 1-2-5. 統計解析

統計解析には、統計ソフトウェア IBM SPSS Statistics（Version 22; 日本アイ・ビー・エム株式会社、東京都）を使用した。

分布の正規性は Shapiro-Wilk 検定を適用して評価した。対象者は LDL-C 治療薬の服用の有無により 2 群に分け、群間の差の検定には、正規分布データには unpaired t 検定を、非正規分布データには Mann-Whitney U 検定を行なった。食品群別摂取量の群間比較には、体格や身体活動量の違いおよびエネルギー摂取量の影響を補正するために、エネルギー摂取量 1,000 kcal 当たりの摂取量に調整した。名義変数の群間の比較には、カイ 2 乗検定または Fisher の正確検定を行なった。糖・脂質代謝指標と食品群別摂取量の関連の検討は、従属変数を糖・脂質代謝指標とし、独立変数を食品群別摂取量（エネルギー摂取量 1,000 kcal 当たりの重量）、薬の種類別服薬の有無（無し = 0、有り = 1 としてコード化）、性別（女性 = 0、男性 = 1 としてコード化）、年齢、BMI としてステップワイズ重回帰分析を行なった。投入変数は、食品群別摂取量については「穀類」、「肉・肉加工品類」、「卵類」、「乳・乳製品」、「魚類」、「その他の魚介類・魚加工品」、「大豆・大豆製品」、「種実類」、「いも・でんぷん類」、「野菜類」、「海藻・きのこ・こんにゃく」、「果実類」、「動物脂・SFA の多い植物油・マーガリン」、「植物油・脂質の多い調味料」、「調味料・香辛料」、「菓子・菓子パン・甘味料類」、「糖含有飲料」、「アルコール飲料」の 18 食品群の摂取量とし、服薬の有無については、LDL-C 治療薬、TG 治療薬、血糖降下薬、降圧薬、尿酸産生阻害薬の 5 分類とした。重回帰分析では、非正規分布を示す TG 濃度は対数変換をした値を用いた。P 値が 0.05 未満で統計学的に有意であると判断した。

### 1-3. 結果

#### 1-3-1. 対象の背景

対象患者は 104 名（男性 51 名／女性 53 名）で、年齢は  $53 \pm 8$ （平均  $\pm$  標準偏差）歳だった。

脂質異常症治療薬を処方されている患者が 57%を占めていた。LDL-C 治療薬を処方されている患者（服用者）は 45 名（43%）で、そのうちの 89%にスタチンが、24%にエゼチミブが処方されていた。LDL-C 治療薬の服用者の方が非服用者より年齢が高く（ $P < 0.001$ ）、女性が多い傾向で（ $P = 0.107$ ）、血糖降下薬を処方されている患者が多く（ $P = 0.016$ ）、尿酸降下薬を処方されている患者は少なかった（ $P = 0.014$ ）（Table 1-1）。TG 治療薬を処方されている患者は 18 名（17%）で、そのうちの 72%がフィブラート、39%が n-3 PUFA 製剤を処方されていた。血糖降下薬を処方されている患者は 10 名（10%）で、内訳はビグアナイド薬 9 名、ジペプチジルペプチダーゼ 4（dipeptidyl peptidase-4 : DPP-4）阻害薬 7 名、ナトリウム - グルコース共輸送体 2 阻害薬 2 名、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、スルホニル尿素薬、即効型インスリン分泌促進薬、チアゾリジン薬が各 1 名に処方されていた（Table 1-1）。

身体計測および血液生化学検査結果を Table 1-2 に、BMI および血中脂質濃度の分布を Figure 1-1 に示した。BMI は  $24.3 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$  で、 $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  の肥満患者が全体の 38%だった。LDL-C 濃度は、LDL-C 治療薬の服用者は  $113 \pm 27 \text{ mg/dL}$  で、非服用者（ $135 \pm 29 \text{ mg/dL}$ ）と比べ低かった（ $P < 0.001$ ）。LDL-C 濃度が、管理目標である  $120 \text{ mg/dL}$  を超えていたのは全体の 57%で、服用者では 33%、非服用者では 75%だった。Non HDL-C 濃度も服用者の方が低かった（ $P < 0.001$ ）。TG 濃度は、LDL-C 治療薬の服用者の方が低い傾向であり（ $p = 0.073$ ）、脂質管理目標値の  $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$  だったのは全体の 28%で、服用者は 22%、非服用者は 32%だった。

**Table 1-1. Clinical characteristics of Japanese patients with dyslipidemia**

	All patients (n = 104)	Patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59)	Patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45)	<i>P</i> value
Age (years)	53 ± 8	50 ± 9	57 ± 6	< 0.001
Men / Women	51 / 53	33 / 26	18 / 27	0.107
Prescribed lipid-lowering drug	59 (56.7)	14 (23.7)	45 (100.0)	< 0.001
LDL-C-lowering drug	45 (43.3)	0 (0.0)	45 (100.0)	—
Statin	40 (38.5)	0 (0.0)	40 (88.9)	—
Cholesterol absorption inhibitor	11 (10.6)	0 (0.0)	11 (24.4)	—
Probucol	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (4.4)	—
TG-lowering drug	18 (17.3)	14 (23.7)	4 (8.9)	0.047
Fibrate	13 (12.5)	11 (18.6)	2 (4.4)	0.030
n-3 polyunsaturated fatty acid	7 (6.7)	4 (6.8)	3 (6.7)	0.649
Hypertension	48 (46.2)	29 (49.2)	19 (42.2)	0.482
Prescribed antihypertensive drug	29 (27.9)	19 (32.2)	10 (22.2)	0.261
Diabetes	15 (14.4)	6 (10.2)	9 (20.0)	0.157
Prescribed hypoglycemic drug	10 (9.6)	2 (3.4)	8 (17.8)	0.016
Prescribed anti-hyperuricemic drug	11 (10.6)	10 (16.9)	1 (2.2)	0.014

n = 104, Values are presented as means ± standard deviations or number (%).

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride

*P* values were calculated using the unpaired t-test, the chi-square test or Fisher's exact test for comparisons between patients with versus without LDL-C-lowering drug therapy.

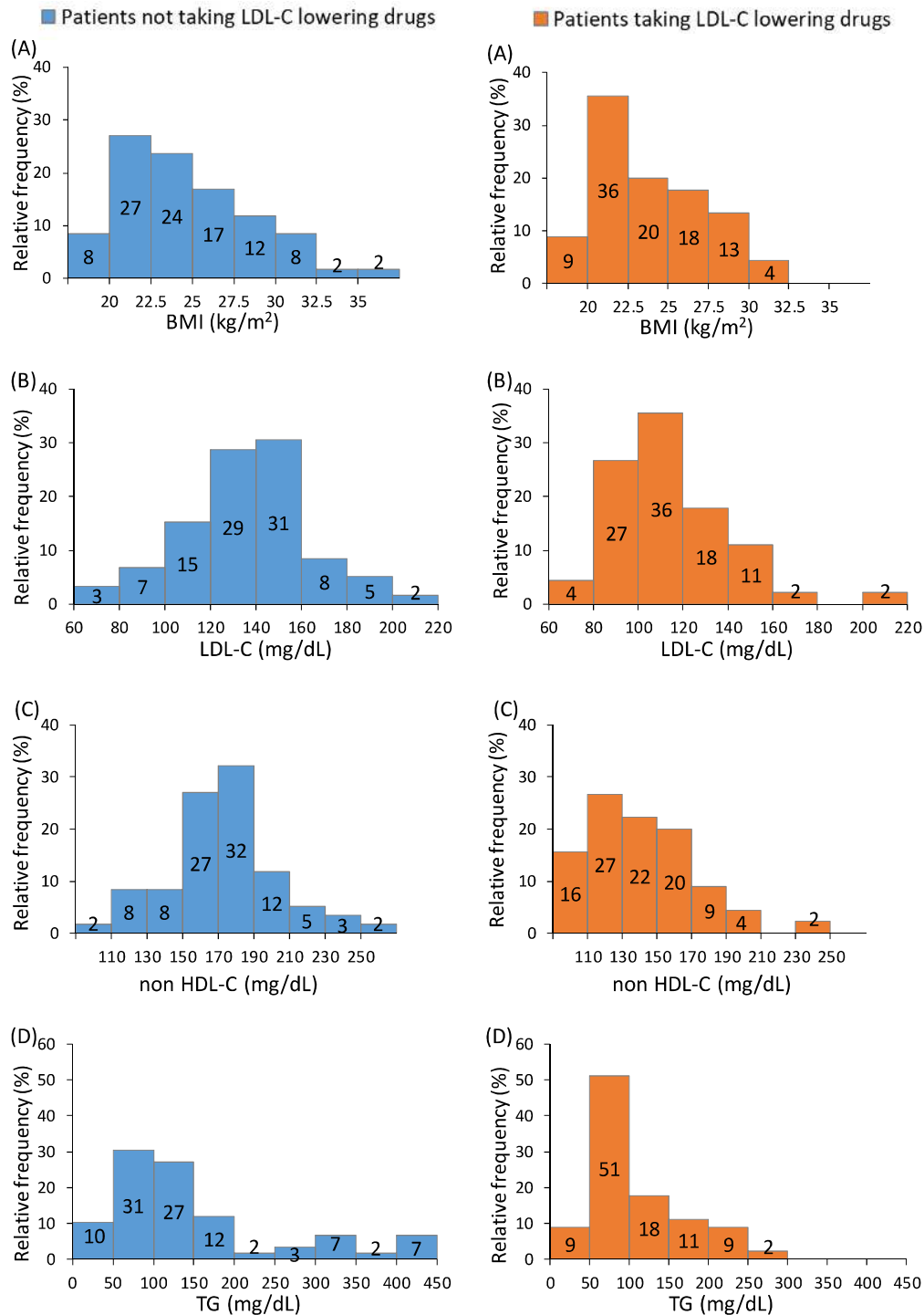
**Table 1-2. Anthropometric variables, blood pressure and biochemical parameters of Japanese patients with dyslipidemia**

	All patients (n = 104)	Patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59)	Patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45)	<i>P</i> value
Body height (cm)	163.2 ± 8.3	164.2 ± 8.6	161.9 ± 7.8	0.155
Body weight (kg)	65.3 ± 13.9	67.3 ± 15.4	62.7 ± 11.4	0.205
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 ± 3.8	24.7 ± 4.2	23.8 ± 3.2	0.327
Systolic blood pressure (mmHg)	127 ± 17	129 ± 15	124 ± 19	0.148
Diastolic blood pressure (mmHg)	79 ± 12	81 ± 12	76 ± 13	0.023
Total cholesterol (mg/dL)	220 ± 34	231 ± 30	204 ± 33	< 0.001
non HDL cholesterol (mg/dL)	158 ± 35	172 ± 31	140 ± 31	< 0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	126 ± 30	135 ± 29	113 ± 27	< 0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	62 ± 17	59 ± 18	64 ± 16	0.129
Triglyceride (mg/dL)	102 [76 - 155]	111 [76 - 174]	88 [70 - 135]	0.073
HbA1c (%)	5.7 ± 0.6	5.6 ± 0.5	5.8 ± 0.6	0.061
Glucose (mg/dL)	100 ± 20	96 ± 13	105 ± 25	0.113
Insulin (μU/mL)	7.0 ± 4.8	7.0 ± 5.1	7.1 ± 4.4	0.445
Uric acid (mg/dL)	5.5 ± 1.3	5.5 ± 1.3	5.5 ± 1.2	0.756

n = 104, Values are presented as means ± standard deviations or median [interquartile range].

HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein.

*P* values were calculated using the Mann-Whitney U test or the unpaired t-test for comparisons between patients with versus without LDL-C-lowering drug therapy.



**Figure 1-1. Distributions of Body Mass Index and biochemical parameters in Japanese patients with dyslipidemia**

Distributions of (A) Body Mass Index (BMI), (B) low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration, (C) non high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration and (D) triglyceride (TG) concentration in patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59, left graphs) and patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45, right graphs).

Frequencies are presented as percentage of the patients.

### 1-3-2. エネルギーおよび栄養素摂取量

エネルギーおよび栄養素摂取量を Table1-3 に、摂取量の分布を Figure1-2、1-3 に示した。

エネルギー摂取量の中央値は 32.5 kcal/標準体重（standard body weight: SBW）kg だったが、「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド」<sup>16</sup>の普通の労作のエネルギー指示量の上限である 35 kcal/SBW kg 以上摂取していたのが全体の 36%だった。エネルギー摂取量の最大は LDL-C 治療薬の服用者で 54.7 kcal/SBW kg も摂取していた。エネルギー摂取量は LDL-C 治療薬の服用の有無で差はなかった。

脂肪エネルギー比率の中央値は 29.8%E で、最大では 46.1%E も摂取しており、脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>での上限である 25%E 以上を摂取していた患者が 83%、日本人の食事摂取基準<sup>32</sup>の上限である 30%E 以上摂取していた患者が 49%を占めていた。SFA エネルギー比率は、中央値は 8.6%E で、脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>の上限である 7%E 以上の患者が 77%と多かった。コレステロール摂取量の中央値は 334 mg だが、最小 50 mg から最大 767 mg まで多様であり、高 LDL-C 血症の食事療法<sup>16</sup>の上限である 200 mg 以上摂取していた者が全体の 88%と多く、300 mg 以上摂取していた患者が 58%いた。脂肪エネルギー比率、SFA エネルギー比率、コレステロール摂取量はいずれも LDL-C 治療薬の服用の有無で差はなかった。

一方、摂取を増やすことが推奨されているエイコサペンタエン酸（eicosapentaenoic acid : EPA）とドコサヘキサエン酸（docosahexaenoic acid : DHA）の合計摂取量は、LDL-C 治療薬の服用者は非服用者と比べて多く（ $P = 0.002$ ）、それに伴い、総 n-3 PUFA 摂取量も服用者が非服用者と比べて多かった（ $P = 0.006$ ）。EPA と DHA を全く摂取していなかった患者がおり、EPA と DHA の合計摂取量が、1990 年代に行なわれた大規模疫学研究<sup>33</sup>における最小摂取群の摂取量である 0.3 g 未満だったのは非服用者の 39%、服用者の 18%で、全体の 30%もいた。一価不飽和脂肪酸（monounsaturated fatty acid: MUFA）と n-6 PUFA 摂取量は服用者と非服用者で差はなかった。摂取量の中央値の SFA/MUFA/PUFA 比は 1.0/1.3/0.8 だった。

炭水化物エネルギー比率は推奨されている 50~60%E だった患者が全体の 65%で、LDL-C 治療薬の服用の有無で差はなかった。総食物繊維摂取量の中央値は 14.2 g で、服用の方が摂取量が多い傾向が認められたが（ $P = 0.095$ ）、脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>で望ましい摂取量の目安とされる 25 g 以上摂取できていたのは全体の 3%に満たなかった。

蛋白質エネルギー比率の中央値は 14.9%E で、標準体重当たりの摂取量は、日本人の食

事摂取基準<sup>34</sup>の推奨量である 0.9 g 以上摂取していた患者が 97%だった。蛋白質摂取量は LDL-C 治療薬の服用の有無で差はなかった。

食塩相当量は脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>で上限とされる 6 g 以上摂取していた者が全体の 95%以上を占めた。

脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>における推奨摂取量と比較して、エネルギー、脂質、SFA、コレステロール、ナトリウムの摂取過剰の者が多く、食物繊維および EPA と DHA 摂取量が少ない者が多かった。

**Table 1-3. Daily energy and nutrient intakes of Japanese patients with dyslipidemia**

	All patients (n = 104)			Patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59)			Patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45)			P value
	Median	( Min , Max )		Median	( Min , Max )		Median	( Min , Max )		
Energy (kcal)	1895	( 773 , 3156 )		1869	( 773 , 2866 )		1927	( 901 , 3156 )		0.707
Energy (kcal/SBWkg)	32.5	( 14.3 , 54.7 )		30.7	( 14.3 , 41.9 )		33.4	( 16.7 , 54.7 )		0.493
Lipid (g)	60.9	( 15.0 , 120.2 )		60.9	( 15.0 , 110.0 )		61.6	( 24.4 , 120.2 )		0.392
(%E)	29.8	( 17.5 , 46.1 )		29.9	( 17.5 , 44.1 )		29.8	( 20.0 , 46.1 )		0.348
SFA (g)	17.6	( 4.6 , 41.5 )		18.4	( 4.6 , 33.8 )		16.6	( 7.5 , 41.5 )		0.966
(%E)	8.6	( 4.4 , 14.0 )		8.7	( 4.4 , 12.9 )		8.5	( 4.8 , 14.0 )		0.738
MUFA (g)	23.6	( 5.6 , 47.9 )		24.4	( 5.6 , 41.0 )		23.3	( 8.8 , 47.9 )		0.552
n-3 PUFA (g) <sup>§</sup>	2.4	( 0.7 , 11.5 )		2.2	( 0.7 , 5.3 )		2.7	( 0.7 , 11.5 )		0.006
EPA+DHA (g) <sup>§</sup>	0.6	( 0.0 , 3.3 )		0.4	( 0.0 , 2.2 )		0.8	( 0.0 , 3.3 )		0.002
n-6 PUFA (g)	10.9	( 1.9 , 23.4 )		11.0	( 1.9 , 20.6 )		10.7	( 4.1 , 23.4 )		0.893
Cholesterol (mg)	334	( 50 , 767 )		346	( 50 , 767 )		333	( 115 , 726 )		0.659
Carbohydrate (g)	235.0	( 81.1 , 408.0 )		236.5	( 81.1 , 408.0 )		232.9	( 133.1 , 356.0 )		0.855
(%E)	55.2	( 34.4 , 68.1 )		55.6	( 37.2 , 68.1 )		54.6	( 34.4 , 67.3 )		0.216
Total dietary fiber (g)	14.2	( 5.5 , 32.0 )		13.8	( 6.5 , 32.0 )		15.4	( 5.5 , 27.6 )		0.095
(g/1000 kcal)	7.7	( 3.4 , 16.5 )		7.5	( 3.4 , 16.5 )		7.9	( 3.6 , 14.0 )		0.250
Protein (g)	70.2	( 27.8 , 135.8 )		68.6	( 27.8 , 126.6 )		73.9	( 31.8 , 135.8 )		0.219
(%E)	14.9	( 11.4 , 25.6 )		14.7	( 11.4 , 25.6 )		15.3	( 11.6 , 20.4 )		0.323
Salt (g)	10.0	( 3.2 , 16.4 )		9.6	( 3.6 , 16.4 )		10.2	( 3.2 , 15.3 )		0.962

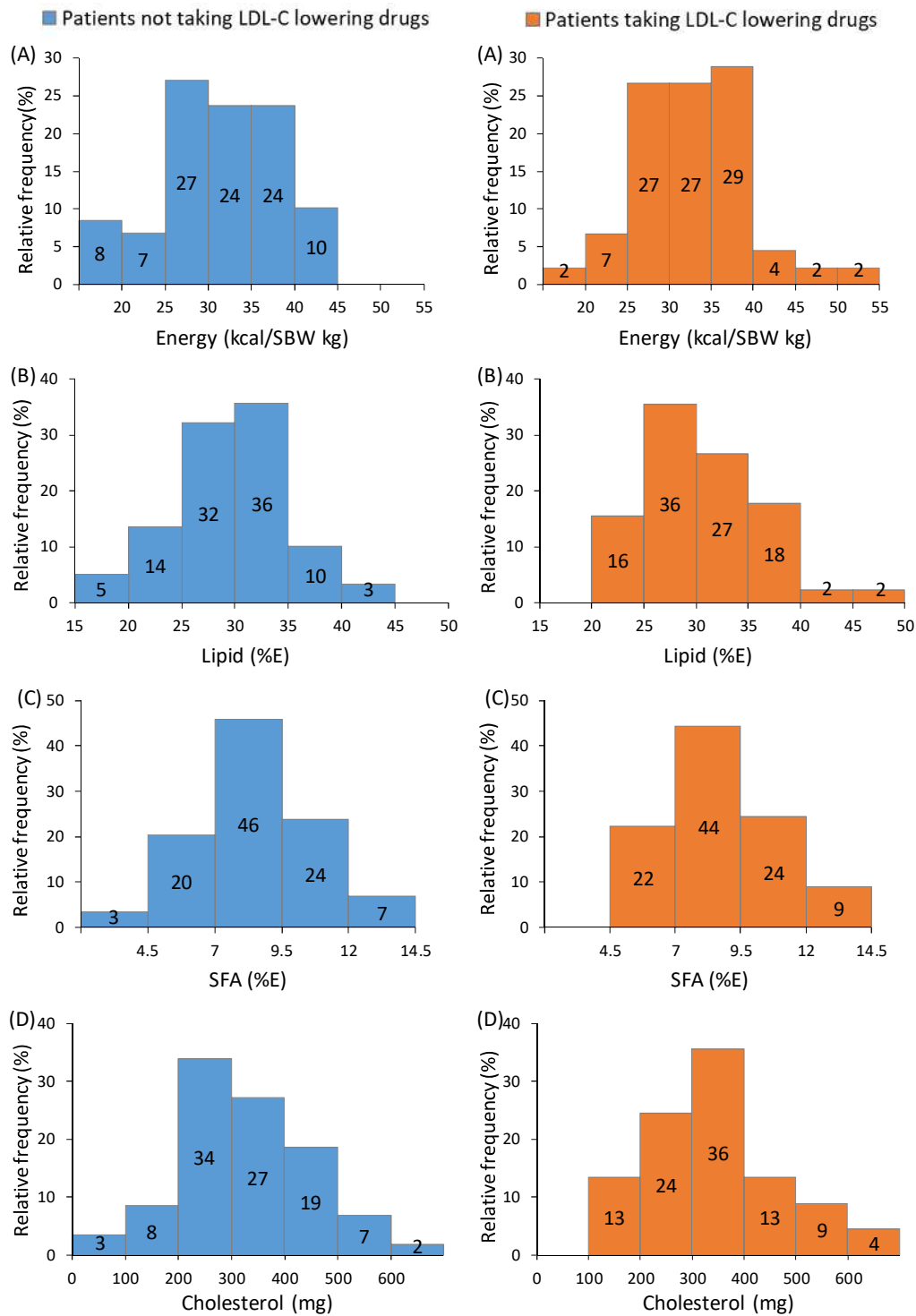
n = 104, Values are presented as medians (minimum, maximum).

DHA: docosahexaenoic acid, EPA: eicosapentaenoic acid, MUFA: monounsaturated fatty acids, PUFA: polyunsaturated fatty acids, SBW: standard body weight, SFA: saturated fatty acids, %E: % energy.

P values were calculated using the Mann-Whitney U test or the unpaired t-test for comparisons between patients with versus without LDL-C-lowering drug therapy.

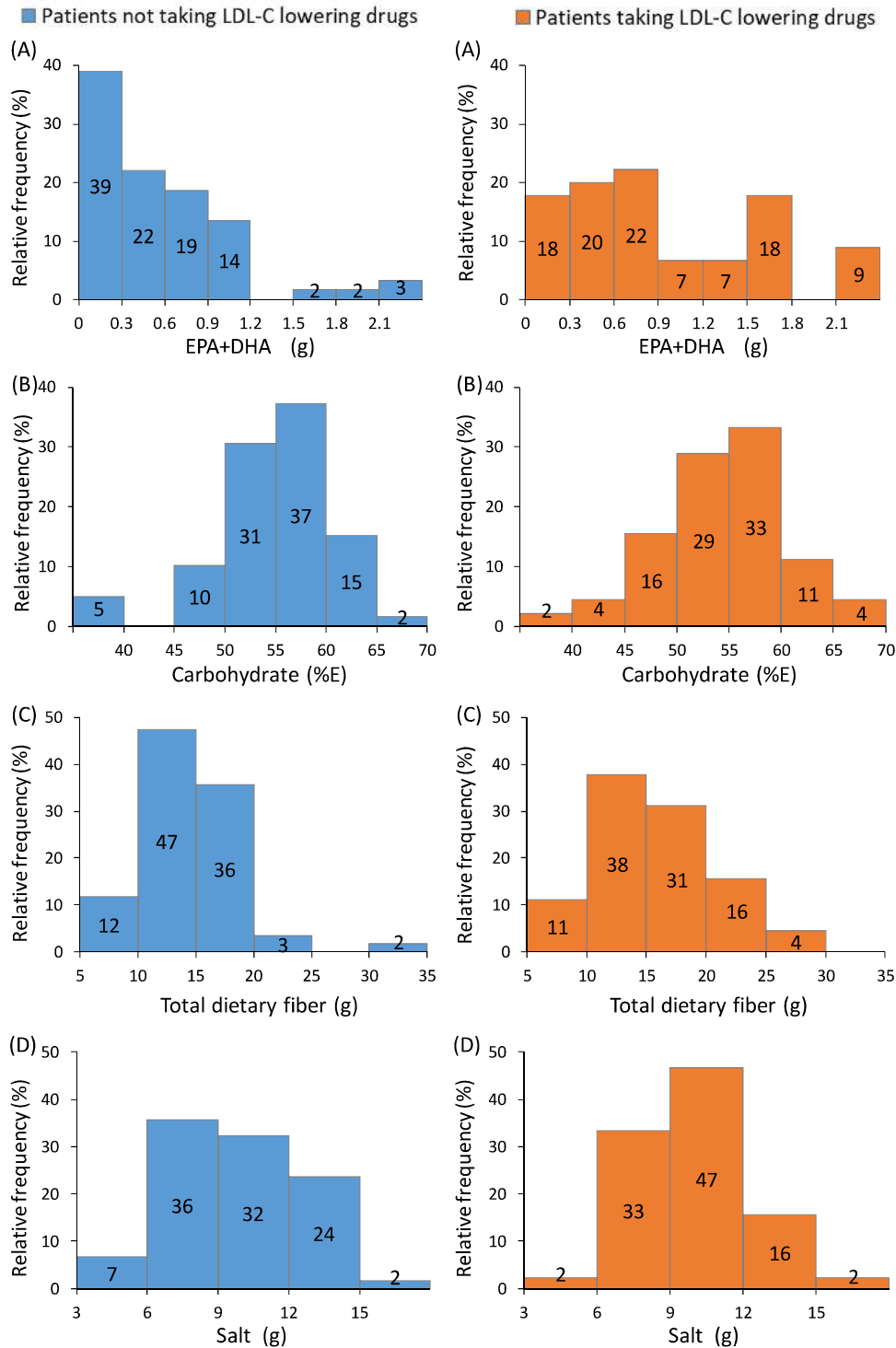
§: The values do not include prescribed n-3 polyunsaturated fatty acid-based preparations.





**Figure 1-2. Distributions of energy, lipid, saturated fatty acids and cholesterol intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

Distributions of (A) Energy intake, (B) energy intake derived from lipids, (C) energy intake derived from saturated fatty acids (SFA) and (D) cholesterol intake in patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59, left graphs) and patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45, right graphs). Frequencies are presented as percentage of the patients.



**Figure 1-3. Distributions of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, carbohydrate, total dietary fiber and salt intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

Distributions of (A) total eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) intakes, (B) energy intake derived from carbohydrate, (C) total dietary fiber intake and (D) salt intake in patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59, left graphs) and patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45, right graphs).

Frequencies are presented as percentage of the patients.

### 1-3-3. 食品群別摂取量

Table 1-4 に食品群別摂取量を示した。食品群別摂取量の LDL-C 治療薬の非服用者と服用者の群間比較にはエネルギー調整を行ない、エネルギー摂取量 1,000 kcal 当たりの摂取量 (g/1,000 kcal) を用いた。また、Figure 1-4～1-7 に食品群別摂取量の分布を示した。

「穀類」摂取量は、「精製穀類」の中央値が 319 g に対し、「未精製穀類」の中央値は 4 g と少なく、全く摂取していない患者が 46%いた。「穀類」摂取量は LDL-C 治療薬の服用者の方が非服用者より少なかった ( $p = 0.004$ )。

「肉・肉加工品類」の摂取量の中央値は 89 g で、最大 301 g と多かった。このうち、脂質含有量が 100 g 当たり 10 g 以上の「脂身の多い肉・肉加工品類」の摂取量の中央値は 70 g で、「肉・肉加工品類」の総摂取量の約 80%を占めていた。「肉・肉加工品類」の摂取量は服用者の方が非服用者より少なく ( $P = 0.010$ )、「脂身の多い肉・肉加工品類」の摂取量も服用者の方が少ない傾向だった ( $P = 0.089$ )。「卵類」の摂取量は LDL-C 治療薬の服用の有無で差はなく、中央値は 32 g で、全く食べていない患者もいた。「乳・乳製品」の摂取量の中央値は 75 g だが、全く摂取していない患者から 449 g まで摂取量の幅が広がった。

「魚類」の摂取量は「肉・肉加工品類」と比べて少なく、「魚類」の摂取量の中央値は 39 g で、全く摂取していない患者が 10%いた。「魚類」の摂取量は LDL-C 治療薬の服用者が非服用者より多く ( $P = 0.004$ )、約 2 倍摂取していた。「その他の魚介類・魚加工品」では主に練り製品、えび、貝類、いかが食べられており最大では 139 g 摂取していたが、全く食べていない患者が 11%おり、群間差はなかった。「大豆・大豆製品」の摂取量の中央値は 39 g だが、326 g と多量に食べている患者もおり、両群で差はなかった。「種実類」の摂取量の中央値は 0.2 g と少なく全く食べていない患者が 25%おり、最大摂取量は 35 g で LDL-C 治療薬の服用者だった。「種実類」は服用者が非服用者より多かった ( $P = 0.018$ )。

「野菜類」の摂取量は、最少では 79 g で約 1 皿分程度であり、中央値は 256 g と少なく、脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>で推奨されている 350 g 以上を摂取していたのは全体の 28%と少なかった。「緑黄色野菜」の摂取量は最少では 4 g、中央値は 74 g で、推奨されている 150 g 以上摂取していたのは 13%だった。「海藻・きのこ・こんにゃく」の合計摂取量の中央値は 22 g だったが、全く摂取していない患者は、それぞれ 7%、15%、61%だった。「果実類」の摂取量は、中央値は 44 g で、0 g から 427 g と患者間の差が大きく、LDL-C 治療薬の服用者の方が非服用者より多く ( $P = 0.001$ )、5 倍以上摂取していた。

「動物脂・SFA の多い植物油・マーガリン」の合計摂取量の中央値は 1 g だったが、最

大では 16 g も摂取していた。「植物油・脂質の多い調味料」の合計摂取量は、中央値は 20 g で、最大では 48 g も摂取していた。「菓子・菓子パン・甘味料類」の摂取量の中央値は 44 g で群間差はなかった。「アルコール飲料」を摂取していたのは 35% で、エタノール換算重量で 25 g 以上摂取していたのが 14% で最大は 71 g だった。

「肉・肉加工品類」の摂取が多く、その中でも脂質含有量が多い肉・肉加工品が占める割合が多かった。また、「魚類」、「野菜類」、「海藻・きのこ・こんにゃく」、「未精製穀類」の摂取が少なかった。LDL-C 治療薬の服用者は非服用者と比べ、「肉・肉加工品類」と「穀類」の摂取量が少なく、「魚類」、「果実類」、「種実類」の摂取量が多かった。

**Table 1-4. Daily food intakes of Japanese patients with dyslipidemia**

Food groups	Food intakes (g)			Food intakes (g/1000 kcal)						P value
	All patients (n = 104)			Patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59)			Patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45)			
	Median (	Min ,	Max )	Median (	Min ,	Max )	Median (	Min ,	Max )	
Cereals	357.2 (	99.0,	854.8)	207.2 (	102.8,	351.1)	179.6 (	64.1,	340.3)	0.004
Refined cereals	318.6 (	19.0,	854.8)	183.1 (	23.7,	298.3)	173.4 (	29.7,	340.3)	0.113
Unrefined cereals	3.6 (	0.0,	263.0)	8.6 (	0.0,	218.4)	0.0 (	0.0,	186.2)	0.072
Meat, poultry and processed meat products	89.2 (	0.0,	301.2)	51.3 (	13.7,	137.3)	44.0 (	0.0,	102.9)	0.010
Meat poultry and processed meat products (lipids ≥ 10 g/100 g)	69.9 (	0.0,	287.8)	41.4 (	3.3,	106.6)	32.9 (	0.0,	98.4)	0.089
Meat poultry and processed meat products (lipids < 10 g/100 g)	10.0 (	0.0,	104.0)	5.7 (	0.0,	129.6)	3.9 (	0.0,	35.4)	0.149
Viscera	0.0 (	0.0,	33.3)	0.0 (	0.0,	18.0)	0.0 (	0.0,	7.3)	0.030
Eggs	32.3 (	0.0,	130.5)	17.6 (	0.0,	57.7)	15.5 (	0.8,	60.3)	0.630
Milk and dairy products	74.8 (	0.0,	449.4)	34.9 (	0.0,	186.8)	44.3 (	0.0,	173.9)	0.295
Fish	39.0 (	0.0,	151.7)	16.1 (	0.0,	76.2)	30.2 (	0.0,	69.7)	0.004
Other seafood and processed fish products	15.5 (	0.0,	139.2)	8.7 (	0.0,	56.2)	8.8 (	0.0,	70.1)	0.935
Shrimp, prawns, squid, shellfish, octopus, crab, fish eggs and viscera (Other seafood)	8.8 (	0.0,	111.2)	4.6 (	0.0,	27.6)	4.4 (	0.0,	56.8)	0.953
Processed fish products	2.0 (	0.0,	77.7)	0.7 (	0.0,	32.6)	2.0 (	0.0,	16.3)	0.413
Soybeans and soy products	39.4 (	0.0,	325.9)	23.2 (	0.0,	156.6)	18.6 (	0.0,	164.5)	0.992
Other beans	0.0 (	0.0,	32.3)	0.0 (	0.0,	6.3)	0.0 (	0.0,	13.9)	0.524
Nuts	0.2 (	0.0,	35.3)	0.1 (	0.0,	2.5)	0.3 (	0.0,	21.0)	0.018
Potatoes and other starches	21.3 (	0.0,	150.8)	10.6 (	0.0,	42.3)	13.3 (	0.0,	86.4)	0.406

Continued

Table 1-4. Continued

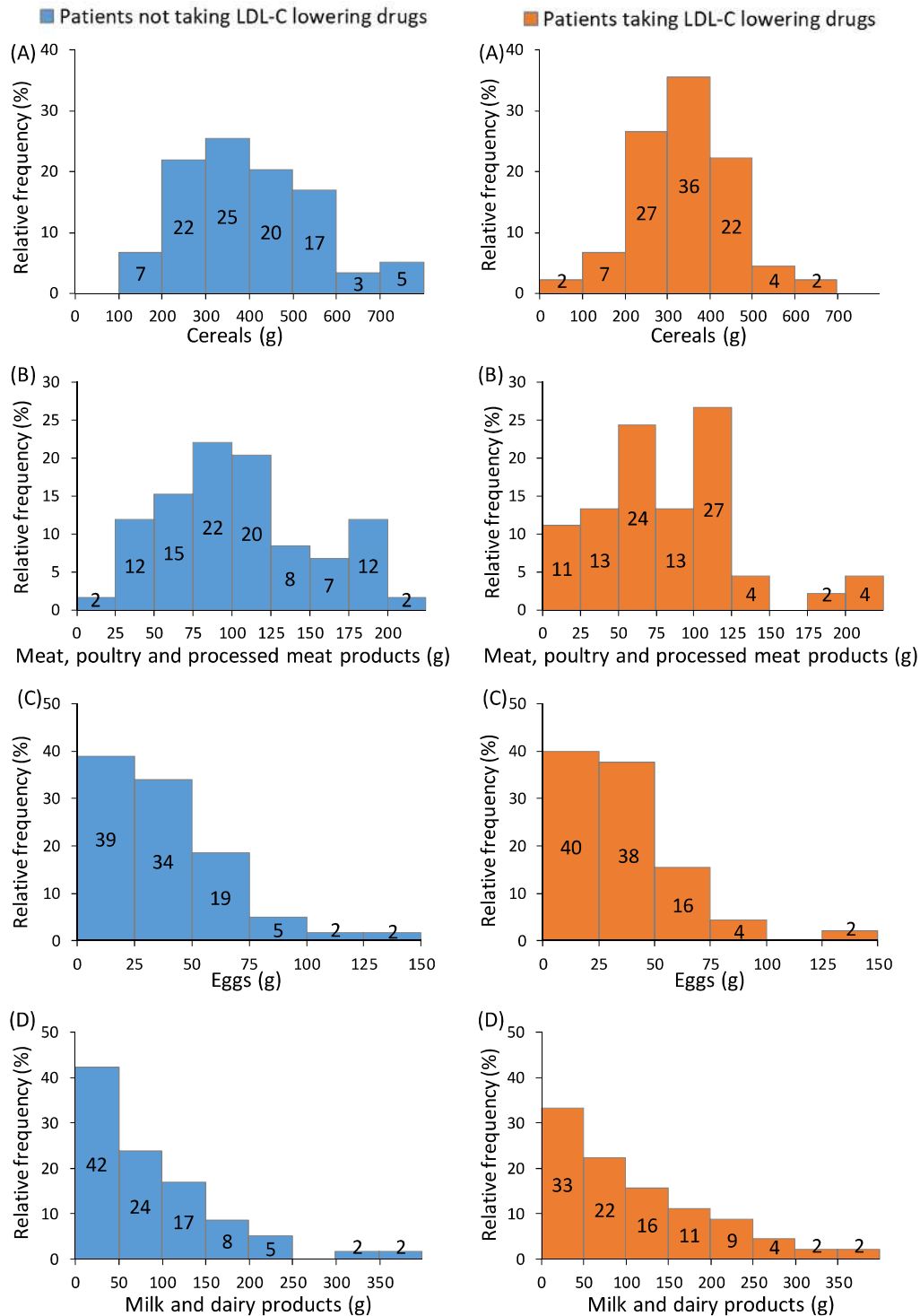
Food groups	Food intakes (g)			Food intakes (g/1000 kcal)						P value
	All patients (n = 104)			Patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59)			Patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45)			
	Median (	Min ,	Max )	Median (	Min ,	Max )	Median (	Min ,	Max )	
Total vegetables	255.9 (	79.2 ,	731.2 )	151.4 (	30.9 ,	301.5 )	131.6 (	79.0 ,	386.1 )	0.903
Green and yellow vegetables	73.9 (	3.9 ,	440.3 )	38.9 (	4.6 ,	122.9 )	44.1 (	1.9 ,	232.5 )	0.987
Other vegetables	148.5 (	14.3 ,	335.3 )	68.4 (	18.8 ,	191.1 )	83.3 (	11.5 ,	183.0 )	0.735
Salted or pickled vegetables	5.5 (	0.0 ,	85.9 )	1.2 (	0.0 ,	40.0 )	4.8 (	0.0 ,	35.3 )	0.008
Vegetable juice	0.0 (	0.0 ,	333.3 )	0.0 (	0.0 ,	180.0 )	0.0 (	0.0 ,	130.7 )	0.170
Seaweed, mushrooms and konjac	22.4 (	0.2 ,	100.3 )	11.0 (	0.1 ,	55.9 )	15.5 (	1.2 ,	51.1 )	0.143
Seaweed	6.0 (	0.0 ,	52.9 )	2.7 (	0.0 ,	25.4 )	3.8 (	0.0 ,	21.8 )	0.976
mushrooms	8.5 (	0.0 ,	66.7 )	3.5 (	0.0 ,	45.7 )	6.6 (	0.0 ,	33.9 )	0.084
konjac	0.0 (	0.0 ,	66.7 )	0.0 (	0.0 ,	43.4 )	0.0 (	0.0 ,	47.6 )	0.390
Fruits	44.4 (	0.0 ,	426.7 )	7.1 (	0.0 ,	142.4 )	37.8 (	0.0 ,	216.4 )	0.001
Animal fats, SFA-rich vegetable oils and margarine	1.3 (	0.0 ,	15.5 )	0.6 (	0.0 ,	6.4 )	0.6 (	0.0 ,	5.3 )	0.845
Vegetable oils and high fat seasonings	20.2 (	1.5 ,	47.6 )	10.3 (	2.2 ,	23.2 )	9.0 (	1.1 ,	27.0 )	0.191
Seasonings and spices	49.6 (	3.9 ,	116.7 )	25.8 (	2.4 ,	65.5 )	25.2 (	8.9 ,	45.0 )	0.682
Confections and sweets	43.6 (	1.1 ,	276.5 )	20.5 (	0.7 ,	86.8 )	28.1 (	0.6 ,	119.3 )	0.311
Confections, snacks and sweet buns	36.0 (	0.0 ,	267.6 )	17.6 (	0.0 ,	75.2 )	23.4 (	0.0 ,	115.4 )	0.360
Sugars, sweeteners and jam	6.1 (	0.0 ,	25.2 )	2.9 (	0.0 ,	11.5 )	3.4 (	0.0 ,	12.7 )	0.311
Sugar-sweetened beverages	0.0 (	0.0 ,	641.7 )	0.0 (	0.0 ,	282.4 )	0.5 (	0.0 ,	339.6 )	0.365
Alcoholic beverages <sup>§</sup>	0.0 (	0.0 ,	71.0 )	0.0 (	0.0 ,	33.9 )	0.0 (	0.0 ,	33.6 )	0.583

n = 104, Values are presented as medians (minimum, maximum) in grams for all patients, and in grams per 1,000 kcal of energy intake for patients with versus without LDL-C lowering drug therapy.

Beverages without sugar and soup stocks were omitted from the table.

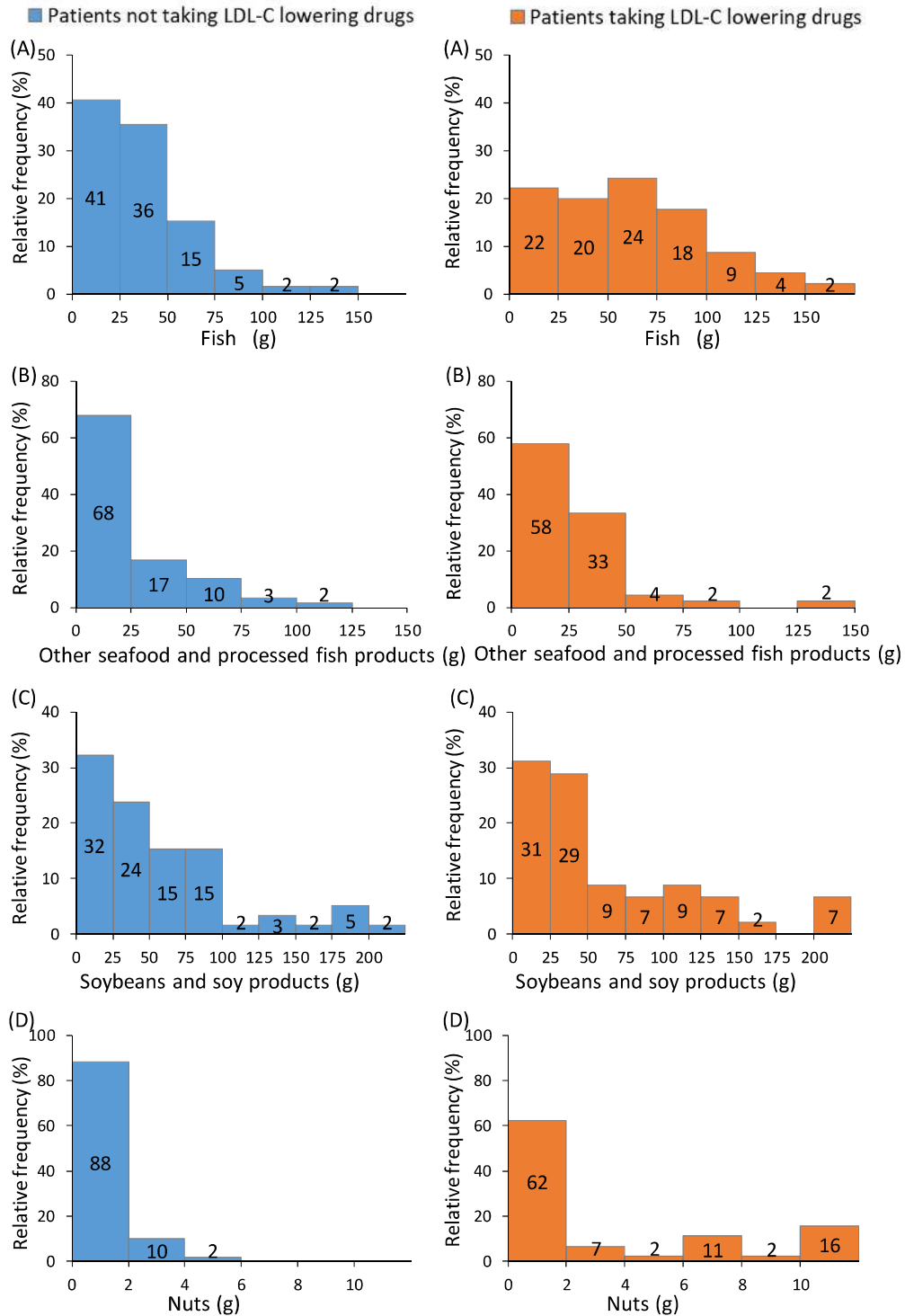
P values were calculated using the Mann-Whitney U test for comparisons between patients with versus without LDL-C-lowering drug therapy.

§: Values are calculated as pure ethanol amount in grams.



**Figure 1-4. Distributions of “cereals”, “meat, poultry and processed meat products”, “eggs” and “milk and dairy products” intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

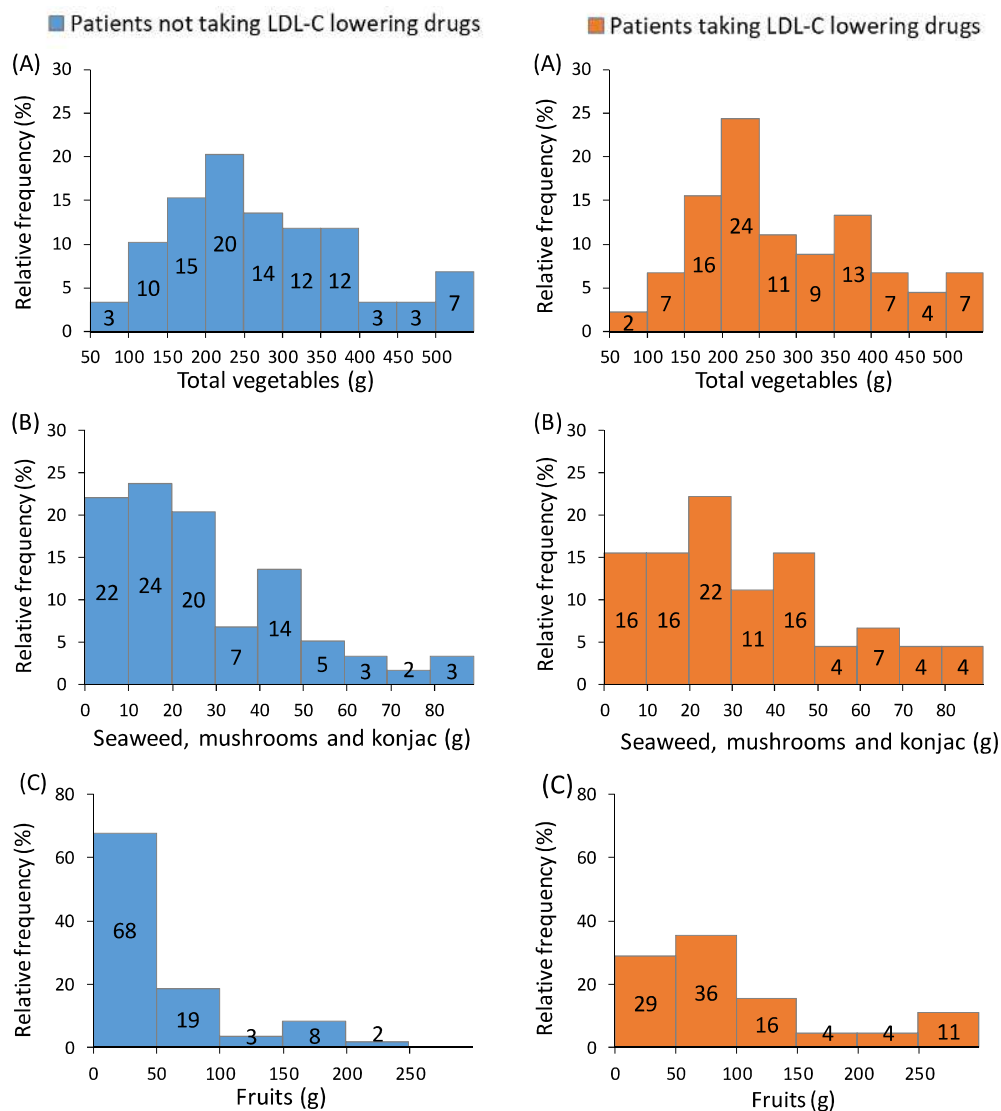
Distributions of (A) cereals intake, (B) meat, poultry and processed meat products intake, (C) eggs intake and (D) milk and dairy products intake in patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59, left graphs) and patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45, right graphs). Frequencies are presented as percentage of the patients.



**Figure 1-5. Distributions of “fish”, “other seafood and processed fish products”, “soybeans and soy products” and “nuts” intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

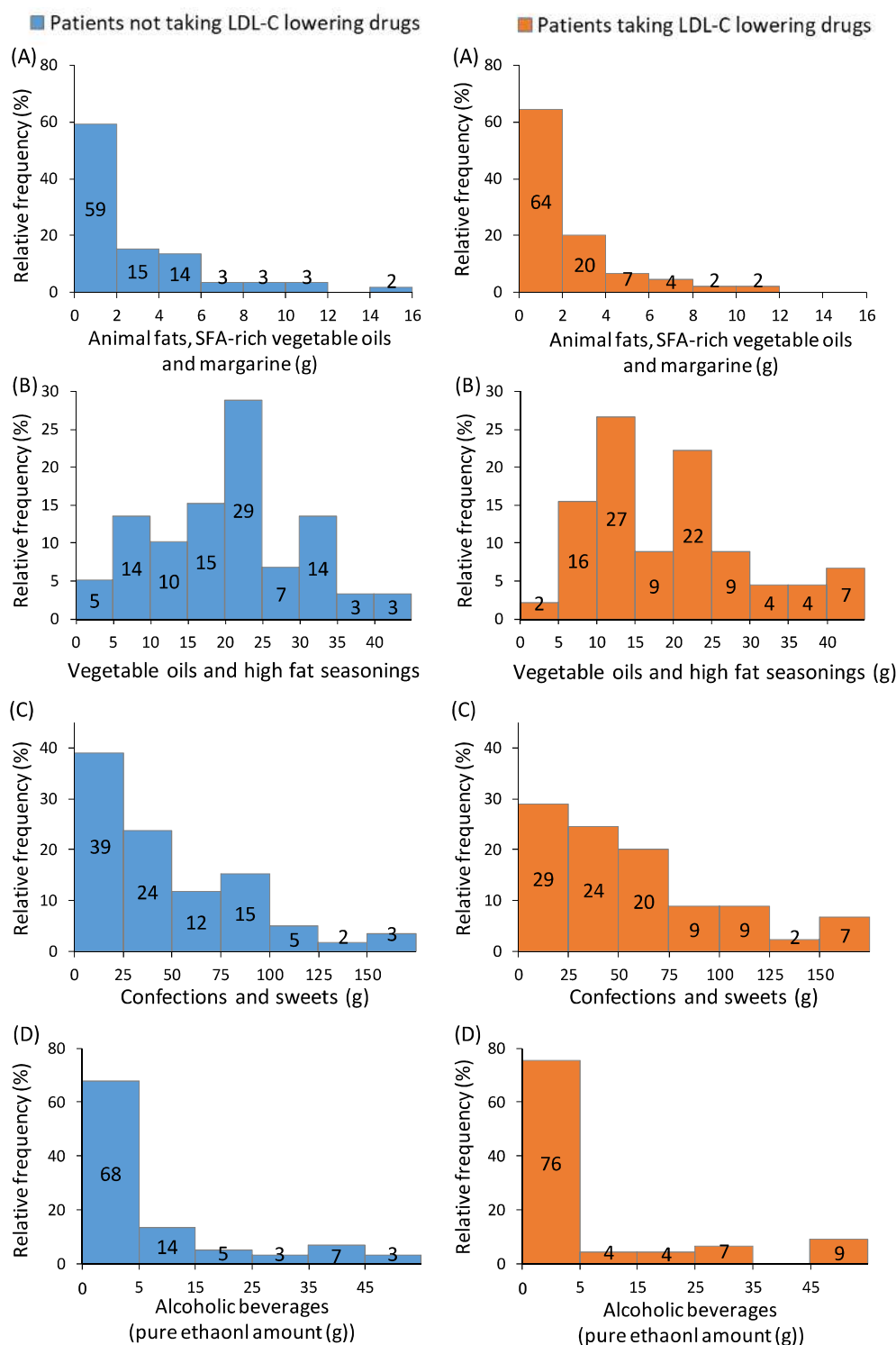
Distributions of (A) fish intake, (B) other seafood and processed fish products intake, (C) soybeans and soy products intake and (D) nuts intake in patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59, left graphs) and patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45, right graphs). Frequencies are presented as percentage of the patients.





**Figure 1-6. Distributions of “total vegetables”, “seaweed, mushrooms and konjac” and “fruits” intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

Distributions of (A) total vegetables intake, (B) seaweed, mushrooms and konjac intake and (C) fruits intake in patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59, left graphs) and patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45, right graphs). Frequencies are presented as percentage of the patients.



**Figure 1-7. Distributions of “animal fats, saturated fatty acids rich vegetable oils and margarine”, “vegetable oils and high fat seasonings”, “confections and sweets” and “alcoholic beverages” intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

Distributions of (A) animal fats, saturated fatty acids (SFA) rich vegetable oils and margarine” intake, (B) vegetable oils and high fat seasonings intake, (C) confections and sweets intake and (D) alcoholic beverages intake in patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59, left graphs) and patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45, right graphs).

Frequencies are presented as percentage of the patients.

#### 1-3-4. 栄養素摂取量への食品群別寄与率

脂質異常症の食事療法で標的となる栄養素の摂取源となる食品群を明らかにするために、各食品群からの栄養素摂取量の総栄養素摂取量に対する比率を食品群別寄与率として算出した (Figure1-8)。

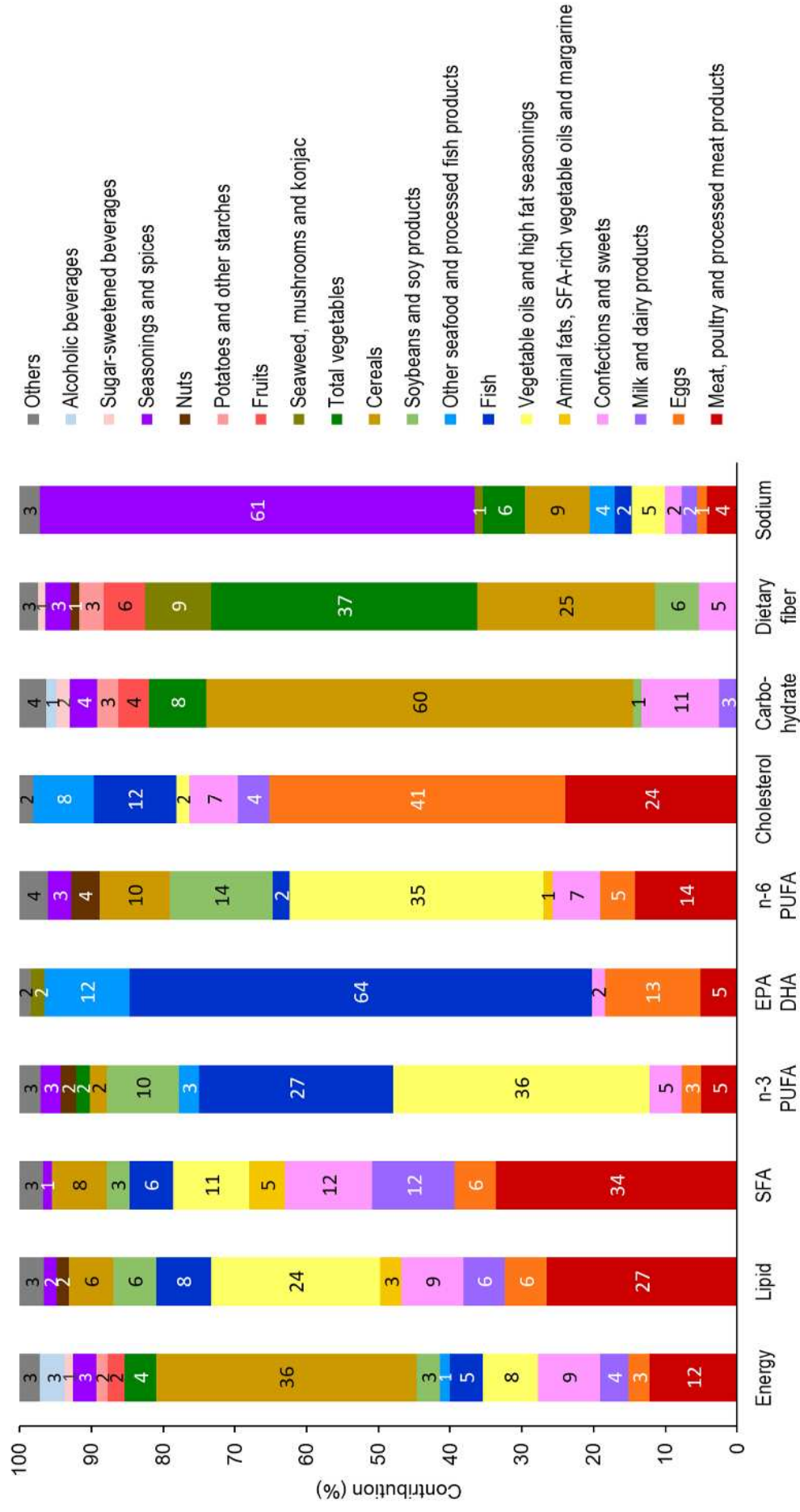
総エネルギー摂取量への寄与率は、「穀類」が最も多く 36%で、次いで「肉・肉加工品類」、「菓子・菓子パン・甘味料類」、「植物油・脂質の多い調味料」だった。脂質摂取量への寄与率は、「肉・肉加工品類」27%、「植物油・脂質の多い調味料」24%、次いで「菓子・菓子パン・甘味料類」9%が多かった。SFA 摂取量への寄与率は、「肉類・肉加工品」が 34%と最も多く、「菓子・菓子パン・甘味料類」、「乳・乳製品」と合わせて全体の約 60%を占めており、「動物脂・SFA の多い植物油・マーガリン」は 5%を占めていた。SFA 摂取量への「肉・肉加工品類」の寄与率のうち 94%を脂質含有量が 10 g/100 g 以上の肉・肉加工品類が占め、「菓子・菓子パン・甘味料類」の寄与率のうち 78%を脂質含有量が 3 g/100 g 以上の菓子類が占めていた。n-3 PUFA 摂取量への寄与率は、「植物油・脂質の多い調味料」36%、「魚類」27%、「大豆・大豆製品」10%だった。EPA と DHA の合計摂取量への寄与率は「魚類」と「その他の魚介類・魚加工品」の合計が 76%を占めていた。n-6 PUFA への寄与率は「植物油・脂質の多い調味料」が 35%、次いで、「大豆・大豆製品」、「肉・肉加工品類」が高かった。

コレステロール摂取量への寄与率は「卵類」が 41%を占め、次いで、「肉・肉加工品類」が 24%、「魚類」12%、「その他の魚介類・魚加工品」8%、「菓子・菓子パン・甘味料類」7%だった。

炭水化物摂取量への寄与率は「穀類」が 60%で最も大きく、次に、「菓子・菓子パン・甘味料類」11%だったが、「果実類」、「糖含有嗜好飲料」はそれぞれ 4%、2%と少なかった。食物繊維摂取量への寄与率は、「野菜類」と「海藻・きのこ・こんにゃく」の合計で 46%、次いで、「穀類」25%、「大豆・大豆製品」6%、「果実類」6%だった。

ナトリウムは「調味料・香辛料」由来が 61%を占めた。

摂取過剰な者が多かった脂質、SFA、コレステロール摂取量に共通して「肉・肉加工品類」と「菓子・菓子パン・甘味料類」の寄与率が高かった。摂取が少なかった EPA と DHA の摂取量への寄与率は「魚類」と「その他の魚介類・魚加工品」が高く、食物繊維摂取量への寄与率は「野菜類」と「海藻・きのこ・こんにゃく」が高かった。



**Figure 1-8. Contributions of food groups to nutrient intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

n = 104, The values are average contributions to nutrient intakes, calculated as the nutrient intake amounts from each food group divided by the total nutrient intake. Food groups contributing less than 1% are included in "others".

DHA: docosahexaenoic acid, EPA: eicosapentaenoic acid, PUFA: polyunsaturated fatty acids, SFA: saturated fatty acids

### 1-3-5. 糖・脂質代謝指標と関連する食品群の検討

糖・脂質代謝指標に対して独立して影響する因子を抽出するために、LDL-C 濃度、TG 濃度、血糖値、インスリン濃度を従属変数とし、エネルギー摂取量 1,000 kcal 当たりの食品群別摂取量、薬の種類別服薬の有無、性別、年齢、BMI を独立変数としたステップワイズ重回帰分析を行なった。

LDL-C 濃度は、全対象者では、LDL-C 治療薬および TG 治療薬の服用が負の関連を示し、「その他の魚介類・魚加工品」摂取量が非常に弱いものの独立した正の関連を示した (Adj  $R^2 = 0.196$ 、 $P < 0.001$ )。LDL-C 治療薬の非服用者では、LDL-C 濃度は「その他の魚介類・魚加工品」および「菓子・菓子パン・甘味料類」と正、「種実類」と負の関連にあり (Adj  $R^2 = 0.385$ 、 $P < 0.001$ )、服用者では、LDL-C 濃度の説明変数として「動物脂・SFA の多い植物油・マーガリン」の摂取量のみが極めて弱い正の関連を示した (Adj  $R^2 = 0.087$ 、 $P = 0.028$ ) (Table1-5)。

TG 濃度は、全対象者では、BMI、「アルコール飲料」、「野菜類」、「穀類」が正の関連を示し、年齢、「乳・乳製品」が負の関連を示した (Adj  $R^2 = 0.391$ 、 $P < 0.001$ )。TG 治療薬を服用していない患者では、TG 濃度と BMI、「穀類」、「アルコール飲料」、「野菜類」が正の関連を示した (Adj  $R^2 = 0.389$ 、 $P < 0.001$ ) (Table1-6)。

糖代謝指標については、血糖値は、全対象者では血糖降下薬の服用および BMI と正の関連 (Adj  $R^2 = 0.604$ 、 $P < 0.001$ ) だったが、血糖降下薬を服用していない患者では「種実類」と正、「乳・乳製品」、「大豆・大豆製品」と負の関連にあった (Adj  $R^2 = 0.200$ 、 $P < 0.001$ ) (Table1-7)。インスリン濃度は、全対象では BMI と TG 治療薬の服用と正の関連を示し (Adj  $R^2 = 0.392$ 、 $P < 0.001$ )、血糖降下薬を服用していない患者では「乳・乳製品」と負の関連にあることが示された (Adj  $R^2 = 0.461$ 、 $P < 0.001$ ) (Table1-8)。

服薬の有無により LDL-C 濃度に独立して影響する食品群が異なっていた。「その他の魚介類・魚加工品」と「菓子・菓子パン・甘味料類」の摂取と LDL-C 濃度の関連が見出された。一方で、「種実類」はリスク因子によって関連が異なっていた。

**Table 1-5. Stepwise multiple regression analysis of serum LDL-C concentrations versus food intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

Subjects	Independent variables	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	P value	Adj R <sup>2</sup>
		B	Standard error	Beta		
All patients (n = 104)	(Constant)	134.856	4.541		< 0.001	0.196
	LDL-C-lowering drug	-24.716	5.410	-0.412	< 0.001	(P < 0.001)
	TG-lowering drug	-19.990	7.094	-0.254	0.006	
	Other seafood and processed fish products	0.406	0.202	0.178	0.046	
Patients not taking LDL-C lowering drugs (n = 59)	(Constant)	125.436	6.031		< 0.001	0.385
	TG-lowering drug	-25.215	7.178	-0.378	0.001	(P < 0.001)
	Other seafood and processed fish products	0.927	0.246	0.402	< 0.001	
	Nuts	-15.293	5.635	-0.292	0.009	
	Confections and sweets	0.371	0.145	0.276	0.013	
Patients taking LDL-C lowering drugs (n = 45)	(Constant)	106.476	4.932		< 0.001	0.087
	Animal fats, SFA-rich vegetable oils and margarine	6.726	2.951	0.328	0.028	(P = 0.028)

BMI: body mass index, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, SFA: saturated fatty acid, TG: triglyceride

Dependent variable: serum LDL-C concentrations

Independent variables: food intakes (g/1000 kcal; cereals; meat, poultry and processed meat products; eggs; milk and dairy products; fish; other seafood and processed fish products; soybeans and soy products; nuts; potatoes and other starches; total vegetables; seaweed, mushrooms and konjac; fruits; animal fats, SFA-rich vegetable oils and margarine; vegetable oils and high fat seasonings; seasonings and spices; confections and sweets; sugar-sweetened beverages; alcoholic beverages), age, gender (coded as women = 0, men = 1), BMI and prescribed medications (coded as not prescribed = 0, prescribed = 1; LDL-C-lowering drug, TG-lowering drug, antihypertensive drug, hypoglycemic drug, anti-hyperuricemic drug)

**Table 1-6. Stepwise multiple regression analysis of serum TG concentrations versus food intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

Subjects	Independent variables	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	P value	Adj R <sup>2</sup>
		B	Standard error	Beta		
All patients (n = 104)	(Constant)	1.351	0.277		< 0.001	0.391
	BMI	0.029	0.006	0.388	< 0.001	( <i>P</i> < 0.001)
	Milk and dairy products	-0.001	0.001	-0.149	0.093	
	Age	-0.007	0.003	-0.193	0.031	
	Alcoholic beverages	0.011	0.003	0.291	0.001	
	Total vegetables	0.001	0.000	0.185	0.026	
	Cereals	0.001	0.000	0.225	0.029	
Patients not taking TG lowering drugs (n = 86)	(Constant)	1.672	0.442		< 0.001	0.389
	BMI	0.066	0.015	0.403	< 0.001	( <i>P</i> < 0.001)
	Cereals	0.005	0.001	0.430	< 0.001	
	Alcoholic beverages	0.029	0.007	0.364	< 0.001	
	Total vegetables	0.002	0.001	0.177	0.050	

BMI: body mass index, LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride

Dependent variable: log serum TG concentrations

Independent variables: food intakes (g/1000 kcal; cereals; meat, poultry and processed meat products; eggs; milk and dairy products; fish; other seafood and processed fish products; soybeans and soy products; nuts; potatoes and other starches; total vegetables; seaweed, mushrooms and konjac; fruits; animal fats, SFA-rich vegetable oils and margarine; vegetable oils and high fat seasonings; seasonings and spices; confections and sweets; sugar-sweetened beverages; alcoholic beverages), age, gender (coded as women = 0, men = 1), BMI and prescribed medications (coded as not prescribed = 0, prescribed = 1; LDL-C-lowering drug, TG-lowering drug, antihypertensive drug, hypoglycemic drug, anti-hyperuricemic drug)

**Table 1-7. Stepwise multiple regression analysis of plasma glucose concentrations versus food intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

Subjects	Independent variables	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	P value	Adj R <sup>2</sup>
		B	Standard error	Beta		
All patients (n = 104)	(Constant)	74.142	7.852		< 0.001	0.604
	Hypoglycemic drug	48.461	4.141	0.736	< 0.001	(P < 0.001)
	BMI	0.860	0.321	0.168	0.009	
Patients not taking hypoglycemic drugs (n = 94)	(Constant)	97.887	1.894		< 0.001	0.200
	Anti-hyperuricemic drug	9.363	3.381	0.265	0.007	(P < 0.001)
	Nuts	0.638	0.248	0.243	0.012	
	Milk and dairy products	-0.057	0.021	-0.265	0.007	
	Soybeans and soy products	-0.057	0.028	-0.190	0.046	

BMI: body mass index, LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol, SFA: saturated fatty acid, TG: triglyceride

Dependent variable: plasma glucose concentrations

Independent variables: food intakes (g/1000 kcal; cereals; meat, poultry and processed meat products; eggs; milk and dairy products; fish; other seafood and processed fish products; soybeans and soy products; nuts; potatoes and other starches; total vegetables; seaweed, mushrooms and konjac; fruits; animal fats, SFA-rich vegetable oils and margarine; vegetable oils and high fat seasonings; seasonings and spices; confections and sweets; sugar-sweetened beverages; alcoholic beverages), age, gender (coded as women = 0, men = 1), BMI and prescribed medications (coded as not prescribed = 0, prescribed = 1; LDL-C-lowering drug, TG-lowering drug, antihypertensive drug, hypoglycemic drug, anti-hyperuricemic drug)



**Table 1-8. Stepwise multiple regression analysis of serum insulin concentrations versus food intakes in Japanese patients with dyslipidemia**

Subjects	Independent variables	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	<i>P</i> value	Adj <i>R</i> <sup>2</sup>
		B	Standard error	Beta		
All patients ( <i>n</i> = 104)	(Constant)	-12.056	2.370		< 0.001	0.392
	BMI	0.769	0.096	0.616	< 0.001	<i>(P</i> < 0.001)
	TG-lowering drug	2.098	0.963	0.167	0.032	
Patients not taking hypoglycemic drugs ( <i>n</i> = 94)	(Constant)	-11.150	2.503		< 0.001	0.461
	BMI	0.729	0.095	0.615	< 0.001	<i>(P</i> < 0.001)
	TG-lowering drug	2.809	0.913	0.238	0.003	
	LDL-C-lowering drug	1.683	0.730	0.181	0.023	
	Milk and dairy products	-0.017	0.007	-0.176	0.029	

BMI: body mass index, LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride

Dependent variable: serum insulin concentrations

Independent variables: food intakes (g/1000 kcal; cereals; meat, poultry and processed meat products; eggs; milk and dairy products; fish; other seafood and processed fish products; soybeans and soy products; nuts; potatoes and other starches; total vegetables; seaweed, mushrooms and konjac; fruits; animal fats, SFA-rich vegetable oils and margarine; vegetable oils and high fat seasonings; seasonings and spices; confections and sweets; sugar-sweetened beverages; alcoholic beverages), age, gender (coded as women = 0, men = 1), BMI and prescribed medications (coded as not prescribed = 0, prescribed = 1; LDL-C-lowering drug, TG-lowering drug, antihypertensive drug, hypoglycemic drug, anti-hyperuricemic drug)

#### 1-4. 考察

栄養指導前の日本人脂質異常症患者において、LDL-C 治療薬の服用の有無によらず、現在示されている脂質異常症の食事療法における推奨摂取量<sup>16</sup>に対して、脂質、SFA、コレステロール、ナトリウムの摂取過剰の者が多く、食物繊維および EPA と DHA 摂取量が少ない者が多い実態が分かった。

本研究で摂取量が多かった脂質、SFA、コレステロールに共通して寄与率が高かったのは、「肉・肉加工品類」と「菓子・菓子パン類」だった。特に、SFA 摂取量への「肉・肉加工品」と「菓子・菓子パン類」の寄与率は、国民健康・栄養調査結果での食品群別栄養素等摂取量<sup>35</sup>から算出した寄与率（それぞれ 30%、8%）と比較して高かった。これらの摂取を減らすことで SFA の摂取量を減らすと同時に複数の栄養素摂取の過剰を是正できる可能性が示唆された。なかでも、脂質の多い肉・肉加工品類や脂質の多い菓子類の寄与率が高く、摂取する部位や種類を変えることでも過剰摂取を是正できる可能性が示唆された。また、コレステロール摂取については、国民健康・栄養調査結果と比較すると本研究対象者の「卵類」の摂取量は少なく、コレステロール摂取量への卵類の寄与率は国民健康・栄養調査結果では 50%である<sup>35</sup>のに対し、本研究では 41%とやや低かった。それに対して、「肉・肉加工品類」、「菓子・菓子パン類」、「その他の魚介類・魚加工品」のコレステロール摂取量への寄与率が、本研究対象者ではそれぞれ 24%、7%、8%と、国民健康・栄養調査（それぞれ 21%、4%、6%）と比べてわずかではあるが高い特徴があった。脂質異常症患者においては「卵類」の摂取は抑えているものの、他の食品からのコレステロール摂取が多いことが推察された。

一方で、EPA と DHA は TG 低下作用のほか、血圧低下作用、抗血栓作用、抗線維化作用、内皮機能の改善作用、抗炎症作用など様々な抗動脈硬化作用を有するといわれているが<sup>36, 37</sup>、本研究対象者の中には、EPA と DHA を食事から全く摂取していなかった者がいた。1990 年代に開始された日本各地の心血管疾患の既往がない一般住民を対象とした疫学研究では、EPA と DHA を合計で 0.9 g 以上摂取していた群で、最小五分位の摂取量の 0.3 g と比較して冠動脈疾患の罹患が少なかったと報告されているが<sup>33</sup>、本研究の患者ではその 0.3 g に満たない者が 30%もいた。本研究対象者の EPA と DHA の摂取量は、約 75%が魚介類（「魚類」と「その他の魚介類・魚加工品」）に由来していた。世界的にみると、日本人の魚介類摂取量は、世界平均が 27.9 g であることと比べると未だ多いものの<sup>38</sup>、日本人の食事パターンが抗動脈硬化的であると考えられていた 1960

年代以降<sup>6-9,12</sup>、日本人の食事は欧米化し、肉類の摂取が増え魚類が減少する傾向が継続していることが報告されている<sup>12,39,40</sup>。本研究対象者においても魚類摂取量が少ないことが課題として明らかになった。

本研究では、LDL-C 治療薬の服用者と非服用者を分けて摂取量を検討した。LDL-C 治療薬の服用者は非服用者と比べ、肉類と穀類の摂取量が少なく、健康的と言われる魚類、果実類、種実類の摂取量が多かった。欧米で行なわれた横断研究では、スタチンの服用者は、脂質含有量の多い食品を避け、食物繊維含有量が多い食品を摂取するように心がけていることや<sup>26</sup>、スタチン服用者の方が SFA 摂取量が少ない<sup>27</sup>といった、服用者の方が非服用者と比べて相対的に好ましい食事を行っているという報告がある。これらの違いの要因としては、服薬行動が病識を高め、食事を含めた治療に関する情報を得て実践している可能性がある。一方で、脂質降下薬服用者の方が野菜摂取量が少ないことや<sup>28</sup>、スタチン服用者は経年的にエネルギーおよび脂質摂取量が増加している<sup>29</sup>という報告もあり、薬物療法により治療効果が出ると食事がおろそかになることが懸念される。

多変量解析の結果からは、脂質降下薬の服用が LDL-C 濃度と強く関連していたが、食品摂取量が薬物療法とは独立して LDL-C 濃度、TG 濃度に関連することが示され、薬物療法下でも食事が影響することが示唆された。

LDL-C 濃度を規定する独立変数として抽出された食品群は、全対象者および LDL-C 治療薬の非服用者では、「その他の魚介類・魚加工品」が正の因子であった。本研究対象患者では、「その他の魚介類・魚加工品」のうち水産練り製品、えび、貝、いかの摂取が多かった。いか、えびは脂質含有量が 1 g/100 g 程度と少ないが、コレステロール含有量は、いかは 250～350 mg/100 g、えびは 100～200 mg/100 g 程度と多い食品である<sup>30</sup>。これまでに、魚以外の魚介類の摂取と血中脂質濃度の関連についての報告は少ないものの、血中脂質が正常な者を対象とし、肉、チーズ、卵などの動物性食品を甲殻類に替えた 3 週間のランダム化比較試験では、えび、いかに替えても LDL-C 濃度に差はなかったという報告がある<sup>41</sup>。一方、えび 300 g（コレステロールを 590 mg 含む）の 3 週間の摂取が LDL-C 濃度を上昇させたという報告もある<sup>42</sup>。本研究での「その他の魚介類」の摂取量はこれらの研究<sup>41,42</sup>での摂取量と比較すると極めて少ないが、「その他の魚介類・魚加工品」由来のコレステロール摂取は全体の 8%を占めており無視できないものと考えられる。しかし、LDL-C 治療薬の服用者では、「その他の魚介類・魚加工品」の摂取量は非服用者と変わらなかったものの、LDL-C 濃度を規定する独立変数として抽出されな

かった。LDL-C 治療薬の服用者のうち四分の一の患者は、食事性コレステロールの小腸での吸収を阻害するエゼチミブを服用していたため<sup>43</sup>、「その他の魚介類」由来のコレステロールが LDL-C 濃度に及ぼす影響が独立して認められなかった可能性がある。本研究では、薬の種類に応じて細分類して多変量解析を行なうには対象患者数が少なく、エゼチミブの服用の有無で区別した検討はできなかった。また、本研究は、横断研究であるという限界がある。これまでの報告では「その他の魚介類・魚加工品」は魚類と一括して検討されるか、解析から除外されており、日本人の食生活においては、今後、「その他の魚介類・魚加工品」摂取の LDL-C 濃度への影響について検討が必要であろう。

LDL-C 治療薬の非服用者においては、LDL-C 濃度と「菓子・菓子パン・甘味料類」との正の関連、「種実類」との負の関連も認められた。「菓子・菓子パン・甘味料類」、特に脂質含有量が 3 g/100 g 以上の菓子類は、脂質、SFA への寄与率が高いため、LDL-C 濃度と正の関連が見られたと考えられる。菓子類の摂取については、これまでに中国北部のコホート研究で、主成分分析による「菓子類パターン（菓子、糖含有飲料、アイスクリーム）」スコアが LDL-C 濃度および TG 濃度と正の関連を示し、高 LDL-C 血症および高 TG 血症の発症リスクが高かったことが報告されている<sup>44</sup>。日本人においてさらに検討が必要である。

「種実類」の摂取は、LDL-C 濃度とは負の関連を認めたものの、血糖値とは正の関連を認め、相反する結果だった。種実類は、食品群と慢性疾患のリスクの関連についてのネットワークメタアナリシス結果では、LDL-C 濃度、血糖値ともに最も低下させる食品群として挙げられている<sup>45</sup>。また、種実類の摂取による介入研究のメタアナリシスでは、くるみやアーモンドなどの種実類の摂取が LDL-C 濃度および血糖値を下げ、その強い効果は 1 日当たり 50～60 g 以上の摂取で認められている<sup>46,47</sup>。また、ごまの摂取が LDL-C 濃度を低下させたという報告もある<sup>48</sup>。本研究対象者が摂取していた種実類はくるみ、栗、ごま、アーモンドが主なものだったが、種実類を摂取していない者も多く、摂取量は最大でも 35.3 g と少ない。日本人における種実類の摂取と LDL-C 濃度、血糖値の関連については、さらに検討を要する。

LDL-C 治療薬の服用者では、「動物脂・SFA の多い植物油・マーガリン」のみが、極めて弱いながらも LDL-C 濃度と正の関連を示した。この食品群の中で摂取量が最も多かったバターは約 50%が SFA であり、「動物脂・SFA の多い植物油・マーガリン」の摂取量の中央値は 1.3 g と少ないにもかかわらず、SFA 摂取量に対する寄与率は 5%を占め

ていた。また、マーガリン・ショートニングはトランス脂肪酸を 0.5～1.2%含んでいる。LDL-C 治療薬で最も服用されていたスタチンは、HMG-CoA 還元酵素を阻害し、コレステロール合成を抑制し、LDL 受容体の合成を促進することで、血中 LDL-C 濃度を低下させる<sup>49</sup>。一方、SFA は LDL 受容体の発現を低下させ、血中 LDL-C 濃度を上昇させ<sup>50</sup>、トランス脂肪酸は apoB-100 を増加させる<sup>51, 52</sup>。したがって、LDL-C 治療薬の服用者ではコレステロール代謝における作用機序がスタチンとは違う SFA とトランス脂肪酸が独立して LDL-C 濃度に関連する因子として抽出されたと考えられる。

高 LDL-C 血症に対する食事療法のもう一つのターゲットとして、食物繊維摂取増加によるコレステロール吸収阻害と腸管における胆汁酸の便への排泄促進が期待される<sup>53, 54</sup>。しかし、多変量解析の結果では、食物繊維の供給源となっている、野菜、穀類、海藻・きのこ・こんにゃく、大豆・大豆製品、果実類は、LDL-C 治療薬の服用の有無によらず、LDL-C 濃度に関連する独立した因子として抽出されなかった。食物繊維摂取量を増加させた介入試験のメタアナリシスによると水溶性食物繊維摂取量の 3 g の増加で LDL-C 濃度が 5 mg/dL 程度低下したことが示されている<sup>55</sup>。また、スタチン服用者において、15 g のサイリウムを添加した介入研究で LDL-C 濃度低下効果が認められ<sup>56</sup>、横断研究ではスタチン服用者で未精製穀類を 1 日当たり 3 オンス相当量 (84 g) 以上摂取している群は、摂取量が少ない群と比較して LDL-C 濃度が低かったことが報告されている<sup>57</sup>。本研究対象者の食物繊維摂取量や、食物繊維の供給源として期待される未精製穀類の摂取量は、服薬の有無にかかわらず、これらの報告と比べて少なかったことが LDL-C 濃度との関連が認められなかった理由と考えられる。

TG 治療薬の服用の有無にかかわらず、TG 濃度を規定する独立変数として、穀類とアルコール飲料が抽出された。本研究対象者の穀類摂取量のほとんどは精製穀類であり、炭水化物摂取量への寄与率は 60%を占めていた。これまでに精製穀類の摂取量が多い方が TG 濃度が高いことが報告されており<sup>58</sup>、その結果と一致している。また、アルコール摂取量と血中 TG 濃度は J カーブの関係があり<sup>59</sup>、60 g 以上のアルコール摂取では TG 濃度が明らかに増加したことが報告されている<sup>60</sup>。本研究対象者は最大 71 g のアルコールを摂取しており、アルコール摂取量と TG 濃度の関連はこれまでの報告と矛盾はない。

「乳・乳製品」は血糖値、インスリン濃度、TG 濃度と負の関連を示した。乳製品の摂取は他の動物性蛋白質と比較して、インスリンとインクレチンの分泌を促進すること

により糖代謝改善効果が期待される<sup>61</sup>。また、乳製品の摂取によるインスリン抵抗性の改善効果や、2型糖尿病のリスクの低減が報告されている<sup>62,63</sup>。しかし、乳・乳製品はチーズや普通牛乳など SFA の含有量が多いものもあり<sup>30</sup>、本研究対象者では SFA の寄与率の 12%を占めていた。これまでに介入研究で、普通牛乳を 25 日間摂取することにより LDL-C 濃度が増加し、スキムミルクでは変化がなかったことが報告されている<sup>64</sup>。乳・乳製品の選択では SFA 含有量に配慮し、脂質の少ない食品選択が必要であると考えられる。

一方で、「野菜類」の摂取量は TG 濃度に対して、多変量解析の結果独立した正の因子として抽出され、脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>での推奨と矛盾する結果となった。食物繊維摂取の TG 減少効果は限定的であるとされ<sup>54</sup>、野菜類の摂取を増やした介入研究の結果でも TG 濃度には影響を認めていない<sup>65,66</sup>。本研究対象者の野菜の摂取量は脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>で推奨される量より少なく、推奨量を摂取した場合に効果があるか否かは明らかでなく検討が必要である。

本研究の限界としては、以下のことが挙げられる。第一に、栄養素・食品群別摂取量について、標準的な方法であるとされる 3 日間の食事記録法により把握したが、過少申告の可能性は否定できず、習慣的な摂取状況を反映していないおそれもある。また、脂質異常症の食事療法において検討が必要であるトランス脂肪酸、水溶性および不溶性食物繊維摂取量は、食品成分表<sup>30</sup>のデータが不足しているために評価することができなかった。第二に、対象人数が少ないため、性、年齢、薬の種類および量による違いを検討できていない。第三に、本研究の対象者は、脂質異常症患者のうち、非喫煙者およびサプリメントを使用していない者に限定しているものであり、さらに多数の患者を対象とした調査が必要であると考えられる。

これらのことから、研究 1 では、日本人脂質異常症患者においては、薬物療法の有無にかかわらず、現在示されている脂質異常症の食事療法における推奨摂取量に適合していない栄養素摂取量にある者が多いことを確認した。すなわち、脂質、SFA、コレステロール、ナトリウムの摂取過剰の者が多く、食物繊維および EPA と DHA 摂取量が少ない者が多い実態が分かった。SFA 摂取を減らすためには、これまでも標的とされていた動物脂、肉・肉加工品類のみならず、菓子・菓子パン類の摂取を考慮する必要性が示唆された。また、魚類、野菜、海藻・きのこ・こんにゃく、未精製穀類の摂取が少ないことが課題として明らかになった。さらに、これまで注目されていなかったえび・いか・

貝などの魚以外の魚介類および魚加工品の摂取と LDL-C 濃度の関連が見出された。野菜類と種実類についてはリスク因子により関連が異なっており、今後さらに検討が必要である。また、服薬の有無で糖・脂質代謝指標に独立して影響する食品群が異なり、薬物療法下での食事療法についてさらに検討が必要であると考えられる。

## 第2章：日本人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者における 食品および栄養素等摂取量の実態および MTP 阻害薬（Lomitapide） 服用時の食事療法の検討[研究2]

### 2-1. 諸言

家族性高コレステロール血症ホモ接合体（homozygous familial hypercholesterolemia: HoFH）は LDL 受容体関連遺伝子の対立遺伝子双方に異常を持ち、顕著な高 LDL-C 血症を呈する難病である<sup>67</sup>。HoFH 患者では、生下時から高 LDL-C 血症が持続し、累積 LDL-C 負荷により若年期に冠動脈疾患を発症することが多く、冠動脈疾患の発症と進展のリスクが著しく高い<sup>67,68</sup>。したがって、HoFH 患者に対する早期かつ強力な LDL-C 低下治療が必須である。しかし、HoFH は LDL 受容体活性が欠損しているため、LDL 受容体の活性増強を介して効果を発揮する薬剤はほとんどの患者において無効であり、LDL-C 管理目標に到達困難となる。そのため、体外循環装置を用いて血漿から LDL 粒子を直接除去する血液浄化療法（LDL アフェレシス）が選択される。LDL-C はアフェレシス直後には 60～80%減少するが、その後急速に血中に増加停滞するため、1～2 週間おきに 1 回 2～3 時間の実施が求められ、患者の QOL も低下する。また、定期的な LDL アフェレシスの実施下であっても、多くの HoFH 患者は動脈硬化症を発症している<sup>69</sup>。

最近、LDL 受容体を介さない新たな作用機序の薬として、小腸でのカイロミクロンの合成と肝臓での超低比重リポ蛋白の産生を抑制するミクロソームトリグリセライド転送蛋白（microsomal triglyceride transfer protein : MTP）阻害薬 [Lomitapide（ジャクスタピッド：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社（東京都））] が上市された。MTP は、小腸でのカイロミクロンの合成、および、肝臓での超低比重リポ蛋白（very low-density lipoprotein: VLDL）の合成の際に TG をアポリポ蛋白 B に転送するが<sup>70</sup>、Lomitapide は MTP を阻害することにより、カイロミクロンと VLDL の産生と分泌を減少させ、LDL-C を著しく低下させることから、成人の HoFH 患者の他の脂質低下薬で効果不十分な場合の補助療法として欧米および日本で承認されている<sup>71,72</sup>。しかし、この作用機序により、脂質の吸収低下による腹痛、下痢などの副作用が高頻度に生じるため、薬物療法導入前から脂肪エネルギー比率を 20%E 未満とする厳重な低脂肪食を実践しなければならず<sup>71-73</sup>、低脂肪食の遵守は Lomitapide 治療を継続するために重要である<sup>73</sup>。ところが、日本人の脂質摂取量は一般に増加しており<sup>74</sup>、第1章で確認できたように非 FH の脂質異常症患者においても



脂質摂取量が多いのが現状である。そのため、患者が日常的に低脂肪食を長期継続することは不可能と懸念される。一方、Lomitapide 治療においては Lomitapide による吸収低下に起因して脂溶性成分の欠乏が懸念され、ビタミン E と必須脂肪酸をサプリメントで摂取することが推奨されている<sup>7)</sup>。これまでに 4 ヶ国での国際的第三相試験が実施されたものの Lomitapide 服用中の食事摂取量と栄養状態についての報告はない。また、日本人 HoFH 患者の食事摂取状況の報告もされていない。

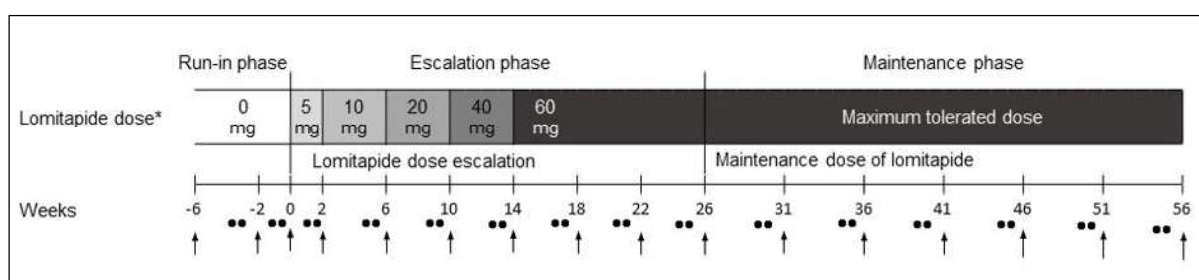
そこで、日本人 HoFH 患者の食品群別摂取量と栄養素等摂取量の実態、および Lomitapide 治療に必須の低脂肪食を実践する上での課題を明らかにするために、世界で初めて Lomitapide 服用中の HoFH 患者の食事摂取量と栄養状態を調査した。

## 2-2. 対象と方法

### 2-2-1. 研究デザインと対象

対象は、国内 6 施設〔国立循環器病研究センター（大阪府）、大阪中央病院（大阪府）、新古賀クリニック（福岡県）、所沢ハートセンター（埼玉県）、東京医科歯科大学医学部附属病院（東京都）、金沢大学附属病院（石川県）〕で行なわれた Lomitapide の有効性及び安全性を評価する多施設共同、単群、非盲検第Ⅲ相試験に参加し、56 週間の Lomitapide 治療を完了した 18 歳以上の日本人 HoFH 患者とした<sup>72</sup>。Lomitapide の第Ⅲ相試験は 3 つの期間から構成され、Lomitapide 服用開始前の導入期（-6～0 週）、Lomitapide を各患者の最大耐量まで漸増させる漸増期（0～26 週）、最大耐量を継続的に服用する維持期（26～56 週）からなる（Figure 2-1）<sup>72</sup>。

試験前 6 週間の導入期には、脂肪エネルギー比率を 20%未満とする低脂肪食事療法と他の脂質低下療法を安定化し、サプリメントの摂取を開始した。漸増期に Lomitapide の服用を開始し、1 日 1 回就寝前（夕食後 2 時間以降）に、5 mg を開始用量として各患者の最大耐量（許容できない有害事象を引き起こさない量）に達するまで、10、20、40、60 mg/日へ漸増し、26 週目に有効性を評価した。漸増期の Lomitapide の最大耐量をその後の維持期間中継続的に服用した。維持期には、併用される LDL アフェレシスを含む脂質低下療法の調整および Lomitapide 用量の減少は認められたが、最大耐量を超えて用量を増やすことはできないこととした<sup>72</sup>。



**Figure 2-1. Study design**

The study period was divided into three phases: pre-treatment run-in phase (Weeks -6-0), escalation phase (Weeks 0-26) and maintenance phase (Weeks 26-56).

\*This is a protocol dose. Lomitapide doses were initiated at 5 mg/day and escalated to each patient's maximum tolerated dose (up to 60 mg/day), defined as the highest dose of lomitapide that did not result in unacceptable adverse events during the efficacy phase. During the safety phase, the maximum tolerated dose of lomitapide (as determined for each patient) was continued.

↑ Dietary counseling from registered dietitian.

●● Two-day dietary records were kept and collected at each dietary counseling session.

本研究は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonization: ICH) の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice: GCP) ガイドライン E6、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則に準拠する臨床試験の実施に関する基準に基づき実施された。治験実施計画書と患者の同意説明文書は、研究開始前に各参加施設内倫理委員会および/または独立倫理委員会によって審査および承認を得た。

### 2-2-2. 栄養指導とサプリメントの処方

試験実施に当たり、栄養教育のプログラムを作成し、各施設の管理栄養士には栄養指導の要点を指導し、各回の指導項目のチェックシートを配布した。また、指導に用いる低脂肪食の栄養指導資材 (脂質の多い食品を無脂肪または低脂肪の食品に替える方法、油脂の使用を減らす調理法、市販食品の脂質含有量を把握する方法) を作成し、必ず利用することとした。Lomitapide 服用開始 6 週前に脂肪エネルギー比率を 20%E 未満とする低脂肪食の栄養指導とサプリメント (ビタミン E と必須脂肪酸) の摂取を開始した。サプリメントは、ビタミン E 400 IU ( $\alpha$ -トコフェロール 268 mg に相当) と必須脂肪酸 [リノール酸 (linoleic acid: LA) 200 mg、 $\alpha$ -リノレン酸 ( $\alpha$ -linolenic acid: ALA) 210 mg、EPA 110 mg、DHA 80 mg] を含むものとした。その後、栄養指導は-2、0、2 週目に行ない、漸増期には 4 週間に 1 回、維持期には 5 週間に 1 回、合計 16 回行なった (Figure 2-1)。

栄養指導では、健康的な体重を維持するための推奨エネルギー摂取量を示し、前回の来院以降、体重が 1.5 kg 以上減少した患者には、標準体重 ( $BMI = 18.5 \sim 25.0 \text{ kg/m}^2$ ) を維持するためにエネルギー摂取量を増やす指導を加えた。また、栄養素欠乏を予防するためにバランスの取れた食事についての指導を行なった。さらに、Lomitapide の肝臓に対する作用およびアルコール摂取による肝機能異常の憎悪を防ぐため、アルコール摂取を完全に避けることを基本とし、断酒が不可能な場合は 1 日当たり 1 杯のアルコール飲料 (エタノール換算重量 15 g 程度) の摂取に制限することを指導した。管理栄養士は、食事療法の遵守状況を評価し、食事療法を実践する上での課題を踏まえ、目標を達成するために各患者に応じた栄養指導を行なった。

### 2-2-3. 食事調査

食事調査は各栄養指導の受診前 2 日間の食事を留め置き秤量法で調査した。-6 週目の初回栄養指導時に、患者に食事記録表と食事記録表記入例を配布し、食事の記録方法を説

明した。－2 週目の受診以降、受診前の 2 日間の全ての食事の記録を依頼した。可能であれば食品の重量を量り記録することとしたが、計量が困難な場合には、摂取した料理や食品の目安量の記録を依頼した。加工食品や調理済み食品を摂取した場合には、メーカー名と商品名の記録と、原材料表示および栄養成分表示を含んだ商品パッケージの記録表への添付を依頼した。外食をした場合には店名の記入を依頼した。また、脂質摂取量を把握するために、油や調味料の記録や「低脂肪」や「普通脂肪」の商品を区別して記録するよう依頼した。食事記録は、受診 1 週間前のうち平日 1 日、休日 1 日の計 2 日間の記録を依頼した。患者が記入した食事記録表は、栄養指導時に各施設の管理栄養士が記入内容を確認の上、不明確な事項や記入漏れが疑われる事柄があった場合には患者に内容の確認を行なった上で回収した。各施設の管理栄養士は、患者に確認をした情報をもとに、目安量で記載されている食品は摂取重量に換算を行ない、食事記録表に追記した。食事記録表は日本女子大学に集約し、エネルギーおよび栄養素摂取量の算出を行なった。栄養価計算をする際に不明瞭な点については、適宜、担当の管理栄養士に確認をした。エネルギーおよび栄養素摂取量は、「日本食品標準成分表 2010」（文部科学省）<sup>75</sup>に準拠した「エクセル栄養君 Ver.6.0」（株式会社建帛社、東京都）を用いて算出した。加工食品や調理済み食品については、食品成分表の調理加工食品類の値は用いず、原材料と栄養成分表示に合わせて栄養価計算を行なった。エネルギー、脂質、コレステロール、炭水化物、食物繊維、蛋白質に加えて、Lomitapide の服用により欠乏が懸念される脂肪酸および脂溶性ビタミンの摂取量を算出した。食品摂取量を算出した食品群分類は、食品成分表の食品群分類を基に、栄養素含有量の類似性および、栄養指導での指示内容に従い、食品成分表の食品群分類を基に一部改変し、脂質含有量により分類した。本研究では、研究対象者の脂質摂取量を把握することに重点を置き、第 1 章の食品群分類とは一部分類を変えた。第 1 章の食品群分類と異なる点は以下の通りである。油脂類は、「植物油・脂質の多い調味料」と「動物脂・マーガリン」に分類した。第 1 章の「SFA の多い植物油」は「植物油・脂質の多い調味料」に含むものとした。肉類は、栄養指導において指導媒体に提示した「脂質が少ない肉」を区別できる量として、脂質含有量が 100 g 当たり 10 g を設定し、「肉類（脂質 < 10g/100g）」、「肉類（脂質 ≥ 10g/100g）」、「肉加工品・肉類内臓」に分類した。魚介類は、魚類を「脂質が少ない魚類（脂質 < 10 g/100g）」と「脂質が多い魚類（脂質 ≥ 10 g/100g）」に分け、脂質が少ない食品としてはんぺん、かまぼこなどの練り製品を「魚加工品」に分類した。「その他の魚介類」は、えび、いか、貝、たこ、かに、魚卵、魚内臓など魚以外の魚介類

から構成され、いか、ホタテ、たこを脂質が少ない食品として指導媒体に提示した。野菜類は、「緑黄色野菜」、「その他の野菜」、「野菜ジュース」に分類した。砂糖および甘味料類にジャムを加えたものを「甘味料」とし、「菓子・菓子パン類」とは区別した。

アルコール飲料の摂取量は純エタノール重量として算出した。脂質摂取量への食品群ごとの寄与率は、その食品群からの脂質摂取量の総脂質摂取量に対する比率として計算した。栄養素および食品摂取量は、導入期、漸増期、維持期のそれぞれの平均摂取量を算出し、その期の摂取量とした。

#### 2-2-4. 検査・測定

身長と体重を測定し、体重 (kg) ÷ 身長 (m<sup>2</sup>) により BMI を算出した。BMI は 22 kg/m<sup>2</sup> を標準体重とした。各受診時に空腹時採血を行なった。アフェレシスを行なっている患者では、アフェレシス直前の同一の時間に採血をした。以下の項目について血中濃度測定を行なった。TC (酵素法)、TG (酵素法)、脂肪酸 [ALA、EPA、DHA、LA、アラキドン酸 (arachidonic acid: AA) ; LC/MS/MS 法] は PPD Central Labs (Zaventem, Belgium) で、蛋白質とアルブミンは PPD Central Labs (Singapore) で、ビタミン A とビタミン E (α-トコフェロール; HPLC 法)、25-OH ビタミン D (化学発光免疫測定法) は PPD Central Labs (KY, USA) で測定した。ビタミン K 欠乏を示す指標として非カルボキシル化オステオカルシン (化学発光免疫測定法) を、Bioclinica Labs (Lyon, France) で測定した。総脂質に対するビタミン E の比率は、ビタミン E 濃度 (mg/dL) を TC 濃度 (g/dL) と TG 濃度 (g/dL) の合計で除して算出した<sup>76,77</sup>。

#### 2-2-5. 統計解析

統計解析には、統計ソフトウェア IBM SPSS Statistics (Version 22; 日本アイ・ビー・エム株式会社、東京都) を使用した。各期間の食品および栄養素等摂取量の差の検定には Friedman 検定を行ない、対比較には Bonferroni の不等式による修正を利用して Wilcoxon の符号付き順位和検定を行なった。0、26、56 週目に得られた身体計測および血液生化学検査指標の差の検定は反復測定分散分析を行ない、Bonferroni の方法に基づいて複数の対比較を行なった。食品および栄養素摂取量と血液生化学検査指標との相関は Spearman の順位相関係数を算出した。P 値が 0.05 未満で統計学的に有意であると判断した。

## 2-3. 結果

### 2-3-1. 対象の背景

対象患者は 56 週間の Lomitapide 治療を完了した 35～75 歳の男性 4 名、女性 4 名だった。8 名の患者のうち 5 名は 0 週時点での BMI が 18.5～20.0 kg/m<sup>2</sup> と、やせ傾向だった (Table 2-1)。

**Table 2-1. Baseline patient characteristics and anthropometric measurements**

Patient	Age (years)	Gender (M/F)	Body height (cm)	Body weight (kg)	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
A	35	F	162.0	48.5	18.5
B	52	F	155.4	45.5	18.8
C	63	F	157.2	46.9	19.0
D	40	F	154.9	46.0	19.2
E	43	M	174.0	59.2	19.6
F	75	M	162.8	63.0	23.8
G	66	M	166.7	70.3	25.3
H	46	M	164.2	82.5	30.6

### 2-3-2. エネルギーおよび栄養素摂取量

各期の平均エネルギーおよび栄養素摂取量を Table 2-2 に示した。

エネルギー摂取量の中央値は各期間で変化せず、29.7～31.4 kcal/SBW kg だったが、最小は 25 kcal/SBW kg 未満と少なかった。

脂肪エネルギー比率の中央値は導入期には 21.4%E で、8 名の患者のうち 5 名が目標の 20%E を超えていた。しかし、漸増期には減少し、維持期には中央値 17.9%E、最大 21.8%E に抑えることができた。脂肪エネルギー比率の個人間変動範囲は、漸増期には 5.7%E から 23.0%E だったが、維持期には 14.6%E から 21.8%E に狭まった。

SFA エネルギー比率は、導入期には脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>の目標の 7%E を超えていた患者が 2 名おり、最大では 13.0%E と非常に高かったが、漸増期および維持期には全ての患者で 7%E 未満に抑えることができた。

食事由来の総 n-3 PUFA 摂取量の中央値は導入期には 1.6 g で、EPA は 0.1 g、DHA は 0.2

g だったが、統計学的に有意ではなかったものの維持期には EPA は約 3 倍に、DHA は約 2 倍に増加した。EPA と DHA の合計摂取量が 0.3 g 未満だった患者は、導入期には 2 名だったが、漸増期には 1 名で、維持期には全員が 0.3 g 以上摂取していた。ALA は総 n-3 PUFA 摂取量の約半分を占め、LA は総 n-6 PUFA 摂取量の大部分を占めているが、いずれも各期の摂取量に差はなかった。コレステロール摂取量の中央値は導入期 204 mg、漸増期 181 mg、維持期 221 mg と試験期間を通して約 200 mg だったが、最大では導入期には 495 mg だったのが、漸増期と維持期にはそれぞれ 350 mg、358 mg になった。

蛋白質摂取量は、維持期には漸増期と比較して有意に増加した ( $P = 0.036$ )。

ビタミン A 摂取量は、試験期間全体を通して少なく、維持期の標準体重当たりのレチノール活性当量 (retinol activity equivalent: RAE) は中央値が 6.5  $\mu\text{g}$  RAE/SBW kg、最小値は 2.8  $\mu\text{g}$  RAE/SBW kg のみだった。食事由来のビタミン E 摂取量は、導入期、漸増期、維持期で変わらず、維持期の中央値は  $\alpha$ -トコフェロールとして 6.8 mg だった。ビタミン D とビタミン K の摂取量は患者によって大きく異なり、摂取量の範囲は維持期ではビタミン D が 3.9~16.6  $\mu\text{g}$ 、ビタミン K が 73~570  $\mu\text{g}$  だったが、中央値は各期の間で差はなかった。

維持期には、脂肪エネルギー比率はほぼ 20%E 未満に抑えることができ、SFA エネルギー比率も 7%E 未満に抑えられた。また、エネルギー、EPA および DHA、脂溶性ビタミンの摂取量は漸増期、維持期にも保つことができた。

**Table 2-2. Average daily energy and nutrient intakes during the run-in, escalation and maintenance phases of lomitapide treatment in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia**

	Run-in phase (Weeks –6–0)			Escalation phase (Weeks 0–26)			Maintenance phase (Weeks 26–56)			P value
Energy (kcal/SBW kg)	29.7	( 23.4,	47.2 )	30.3	( 23.7,	52.3 )	31.4	( 23.8,	59.3 )	0.135
Lipid (g)	44.0	( 21.9,	132.5 )	39.0	( 20.0,	46.3 )	39.0	( 25.7,	58.3 )	0.882
(%E)	21.4	( 12.7,	36.5 )	19.2	( 5.7,	23.0 )	17.9	( 14.6,	21.8 )	0.417
SFA (g)	10.4	( 4.6,	47.6 )	10.8	( 5.9,	11.6 )	10.0	( 6.6,	21.1 )	0.223
(%E)	5.4	( 3.0,	13.0 )	5.2	( 1.7,	6.3 )	4.6	( 3.4,	6.0 )	0.417
MUFA (g)	15.2	( 7.0,	56.2 )	11.6	( 5.7,	17.0 )	12.4	( 8.5,	20.5 )	0.882
n-3 PUFA (g) §	1.6	( 1.0,	4.4 )	1.9	( 0.5,	2.8 )	2.2	( 1.3,	3.6 )	0.417
(%E)§	0.9	( 0.3,	2.0 )	0.9	( 0.1,	1.4 )	1.0	( 0.3,	1.6 )	0.607
α - linolenic acid (g) §	1.1	( 0.8,	1.3 )	1.1	( 0.4,	1.4 )	1.0	( 0.4,	1.7 )	0.687
EPA (g)§	0.1	( 0.0,	0.8 )	0.2	( 0.0,	0.5 )	0.3	( 0.1,	0.6 )	0.417
DHA (g)§	0.2	( 0.1,	1.4 )	0.3	( 0.1,	0.9 )	0.5	( 0.2,	1.2 )	0.417
n-6 PUFA (g)§	8.8	( 5.7,	14.0 )	8.1	( 4.1,	10.0 )	8.0	( 4.4,	12.0 )	0.417
(%E)§	4.3	( 3.4,	5.7 )	4.1	( 1.1,	5.1 )	4.2	( 1.9,	5.6 )	0.882
Linoleic acid (g)§	8.5	( 5.6,	13.3 )	7.9	( 3.9,	9.9 )	7.9	( 4.3,	11.8 )	0.325
Arachidonic acid (g)	0.1	( 0.0,	0.3 )	0.1	( 0.1,	0.1 )	0.1	( 0.1,	0.2 )	0.093
Cholesterol (mg)	204	( 67,	495 )	181	( 100,	350 )	221	( 83,	358 )	0.325
Protein (g)	67.4	( 47.2,	115.8 )	66.9	( 46.2,	174.6 )	72.3 †	( 53.3,	193.8 )	0.044
(%E)	15.7	( 12.6,	18.1 )	15.6	( 13.6,	22.5 )	16.9	( 14.5,	22.6 )	0.030
(g/SBW kg)	1.1	( 0.9,	2.0 )	1.3	( 0.8,	2.9 )	1.3 †	( 0.9,	3.3 )	0.044

Continued



**Table 2-2. Continued**

	Run-in phase (Weeks -6-0)		Escalation phase (Weeks 0-26)		Maintenance phase (Weeks 26-56)		P value
Carbohydrate (g)	271.5	( 206.1, 299.0 )	278.7	( 225.5, 539.9 )	288.3	( 229.5, 538.9 )	0.687
(%E)	62.5	( 47.3, 74.7 )	64.8	( 62.0, 71.8 )	64.1	( 62.8, 69.5 )	0.417
Total dietary fiber (g/1000kcal)	8.5	( 6.1, 10.6 )	8.1	( 4.5, 12.1 )	7.7	( 4.7, 11.4 )	0.417
Vitamin A (µg RAE/SBW kg)	6.9	( 2.9, 10.1 )	5.7	( 3.8, 9.9 )	6.5	( 2.8, 10.9 )	0.687
β-Carotene equivalents (µg)	2947	( 1137, 3802 )	2495	( 1090, 5011 )	3074	( 1282, 5252 )	0.325
Vitamin D (µg)	7.4	( 1.4, 26.9 )	8.4	( 2.6, 13.1 )	6.2	( 3.9, 16.6 )	0.417
α-Tocopherol (mg) <sup>§</sup>	5.7	( 3.9, 10.5 )	6.3	( 3.5, 7.5 )	6.8	( 5.3, 8.0 )	0.197
Vitamin K (µg)	160	( 107, 519 )	152	( 127, 535 )	189	( 73, 570 )	0.607

n = 8, Values are presented as the median (minimum, maximum).

DHA: docosahexaenoic acid, EPA: eicosapentaenoic acid, MUFA: monounsaturated fatty acids, PUFA: polyunsaturated fatty acids, RAE: retinol activity equivalents, SBW: standard body weight, SFA: saturated fatty acids.

P values were calculated using the nonparametric Friedman's test for comparisons among the phases.

\*Significant difference ( $P < 0.05$ ) from run-in phase (Weeks -6-0); †Significant difference ( $P < 0.05$ ) from escalation phase (Weeks 0-26).

P values were calculated using the Wilcoxon signed-ranks test, with the Bonferroni correction for pair-wise comparison between the phases.

§ The values do not include daily dietary supplements of vitamin E (400 IU: equivalent to 268 mg of α-tocopherol) and fatty acids (200 mg linoleic acid, 210 mg α-linolenic acid, 110 mg EPA, and 80 mg DHA), which were provided with lomitapide treatment

### 2-3-3. 食品群別摂取量

各期の食品群別摂取量を Table 2-3 に示した。

「油脂類」摂取量の中央値は、導入期から 7.4 g と少なかったが、漸増期には「植物油・脂質の多い調味料」の摂取量が有意に減少した ( $P=0.036$ ) ことに伴い 5.7 g に減少する傾向があり ( $P=0.075$ )、維持期には漸増期と比べて増加したが ( $P=0.036$ )、8.3 g に抑えられていた。「動物脂・マーガリン」の摂取は研究期間中を通して少なかった。

肉類、卵類、乳・乳製品、魚類、大豆・大豆製品は蛋白質と脂質の供給源となる食品群である。「肉・肉加工品類」の摂取量の中央値は導入期には 35 g と少なく、維持期には 51 g だった。導入期には「脂質の少ない肉類 (脂質  $< 10$  g/100 g)」と「脂質の多い肉類 (脂質  $\geq 10$  g/100 g)」の摂取量の中央値は同程度だったが、維持期には「脂質の少ない肉類」の摂取量の方が「脂質の多い肉類」より多かった ( $P=0.036$ )。導入期に、「脂質の多い肉類」を大量に摂取していた患者では維持期には摂取量が減少し、患者 H は 351 g から 65 g、患者 A は 106 g から 45 g に減少した。「卵類」の摂取量は、導入期から維持期に増加する傾向があったが、維持期の最大摂取量は 51 g と 1 日に鶏卵 1 個相当の量だった。「乳・乳製品」の摂取量は全く摂取していない者から 900 g まで対象者間で多様だった。

「魚・魚加工品類」の摂取量の中央値は、導入期にはわずか 29 g だったが、漸増期 43 g、維持期 63 g となった。「脂質の多い魚 (脂質  $\geq 10$  g/100 g)」の摂取量の中央値は導入期には 8 g と少なく、全く摂取していなかった患者が導入期には 3 名、漸増期には 1 名いたが、維持期には摂取量の中央値は 26 g となった。「魚・魚加工品類」の摂取量は、全ての期間で EPA および DHA の摂取量と正の相関があり、維持期の相関係数は EPA 摂取量とは  $r=0.833$  ( $P=0.010$ )、DHA 摂取量とは  $r=0.952$  ( $P<0.001$ ) と高かった (Figure 2-2)。えび、いか、貝類などの脂質含有量が少ない「その他の魚介類」の摂取は導入期には少なかったが、漸増期および維持期には増加した ( $P=0.034$ )。

植物性食品では、「大豆・大豆製品」の摂取量の中央値は試験期間を通して約 100 g だった。「野菜類」の摂取量は漸増期にはわずか 178 g だったのと比べて維持期には 239 g に増加する傾向があった ( $P=0.075$ )。「緑黄色野菜」の摂取量は、3 つの期間で異なる傾向があり ( $P=0.093$ )、導入期 72 g、漸増期 67 g、維持期 126 g だった。しかし、研究期間を通して「野菜類」の摂取量は少なく、脂質異常症の食事療法で推奨されている野菜類の摂取量 350 g に達していたのは維持期に 1 名のみで、緑黄色野菜の推奨量 150 g 以上摂取していた患者はいなかった。「緑黄色野菜」摂取量は、摂取量が少なかったビタミン A の前駆

体である  $\beta$ -カロテン摂取量との間に正の相関傾向が認められ、ビタミン A 摂取量との正の相関が漸増期および維持期に認められた（それぞれ  $r=0.810$ 、 $P=0.015$  および  $r=0.738$ 、 $P=0.037$ ）（Figure 2-3）。「海藻・きのこ・こんにやく」は試験期間を通じて摂取されていた。「果実類」の摂取量は患者間の差が大きかった。

「菓子・菓子パン類」の摂取量は試験期間中変化がなく、維持期の摂取量の中央値は 36 g だったが、患者間の差が大きかった。アルコール摂取量は少なく、Lomitapide の服用中の漸増期および維持期には、最も摂取が多かった患者でもエタノール換算重量でわずか 3 g だった。

**Table 2-3. Average daily intakes of foods during the run-in, efficacy and safety phases of lomitapide treatment in Japanese patients ( $n = 8$ ) with homozygous familial hypercholesterolemia**

	Run-in phase (Weeks -6-0)	Escalation phase (Weeks 0-26)	Maintenance phase (Weeks 26-56)	<i>P</i> value
Fats and oils	7.4 ( 2.4, 14.7 )	5.7 ( 0.0, 13.2 )	8.4 <sup>†</sup> ( 4.3, 14.6 )	0.010
Vegetable oils and high fat seasoning	7.4 ( 2.4, 13.5 )	4.8 <sup>*</sup> ( 0.0, 11.5 )	8.3 ( 4.0, 14.6 )	0.010
Animal fats and margarines	0.0 ( 0.0, 2.8 )	0.8 ( 0.0, 1.9 )	0.4 ( 0.0, 1.5 )	0.401
Meat, poultry and processed meat products	35.4 ( 0.0, 452.3 )	37.4 ( 16.0, 318.6 )	51.2 ( 11.8, 333.8 )	0.687
Lean meat and poultry (Lipids < 10g/100g)	12.5 ( 0.0, 40.0 )	18.6 ( 0.0, 287.1 )	26.1 ( 9.4, 255.3 )	0.508
Fatty meat and poultry (Lipids $\geq$ 10g/100g)	12.8 ( 0.0, 350.5 )	13.9 ( 0.0, 48.1 )	15.0 ( 0.0, 65.0 )	0.542
Processed meat products and viscera	6.6 ( 0.0, 84.0 )	2.5 ( 0.7, 31.4 )	4.6 ( 0.4, 19.0 )	1.000
Eggs	5.5 ( 0.0, 39.8 )	16.4 ( 0.0, 54.9 )	24.4 ( 0.0, 51.7 )	0.102
Milk and dairy products	65.6 ( 0.0, 325.0 )	77.3 ( 0.0, 995.7 )	77.3 ( 0.0, 868.4 )	0.156
Fish and processed fish products	28.6 ( 7.5, 218.9 )	43.2 ( 17.9, 114.9 )	63.0 ( 23.4, 201.5 )	0.687
Lean fish (Lipids < 10g/100g)	25.0 ( 4.5, 55.0 )	25.1 ( 10.1, 53.2 )	22.0 ( 0.4, 121.9 )	0.687
Fatty fish (Lipids $\geq$ 10g/100g)	7.9 ( 0.0, 97.5 )	15.4 ( 0.0, 40.0 )	25.8 ( 3.5, 32.5 )	0.368
Processed fish products	10.6 ( 0.0, 86.4 )	6.6 ( 2.7, 37.0 )	8.6 ( 0.0, 53.3 )	0.748
Shrimp, prawns, squid, shellfish, octopus, crab, fish eggs and viscera (Other seafood)	0.0 ( 0.0, 41.3 )	15.1 ( 3.1, 67.6 )	14.8 ( 0.4, 67.9 )	0.034
Soybeans and soy products	94.7 ( 0.0, 201.8 )	95.5 ( 18.6, 160.1 )	119.6 ( 3.9, 216.2 )	0.607
Other beans	0.0 ( 0.0, 9.5 )	2.1 ( 0.0, 6.1 )	0.0 ( 0.0, 4.2 )	0.084
Nuts	0.4 ( 0.0, 4.6 )	2.3 ( 0.0, 7.5 )	0.3 ( 0.0, 2.8 )	0.565

Continued

**Table 2-3. Continued**

	Run-in phase (Weeks -6-0)	Escalation phase (Weeks 0-26)	Maintenance phase (Weeks 26-56)	P value
Cereals	466.0 ( 335.8, 606.3 )	465.5 ( 286.2, 1037.9 )	466.6 ( 327.3, 1046.0 )	0.325
Potatoes and other starches	28.2 ( 0.0, 142.5 )	43.9 ( 0.7, 65.5 )	36.1 ( 24.5, 58.5 )	0.882
Total vegetables	202.1 ( 113.0, 287.0 )	177.8 ( 106.0, 288.0 )	239.0 ( 140.0, 361.0 )	0.093
Green and yellow vegetables	71.6 ( 51.8, 137.5 )	66.9 ( 19.2, 90.2 )	126.3 ( 19.5, 142.6 )	0.093
Other vegetables	109.6 ( 60.0, 162.2 )	124.3 ( 51.2, 197.4 )	115.9 ( 88.3, 197.8 )	0.325
Vegetable juice	0.0 ( 0.0, 50.0 )	0.0 ( 0.0, 35.7 )	4.2 ( 0.0, 32.5 )	0.465
Seaweed, mushrooms and konjac	16.8 ( 1.8, 97.2 )	21.4 ( 5.5, 39.8 )	33.5 ( 2.6, 44.3 )	0.417
Fruits	83.4 ( 0.0, 276.8 )	86.3 ( 31.4, 203.6 )	80.6 ( 0.0, 289.2 )	0.882
Confections, snacks and sweet buns	34.5 ( 0.0, 67.9 )	34.0 ( 15.6, 118.2 )	36.3 ( 5.8, 105.0 )	0.223
Sugars, sweeteners and jam	10.9 ( 2.6, 22.1 )	10.4 ( 4.7, 33.3 )	12.0 ( 6.4, 18.6 )	0.687
Alcoholic beverages §	0.0 ( 0.0, 6.5 )	0.0 ( 0.0, 3.2 )	0.3 ( 0.0, 1.2 )	0.282

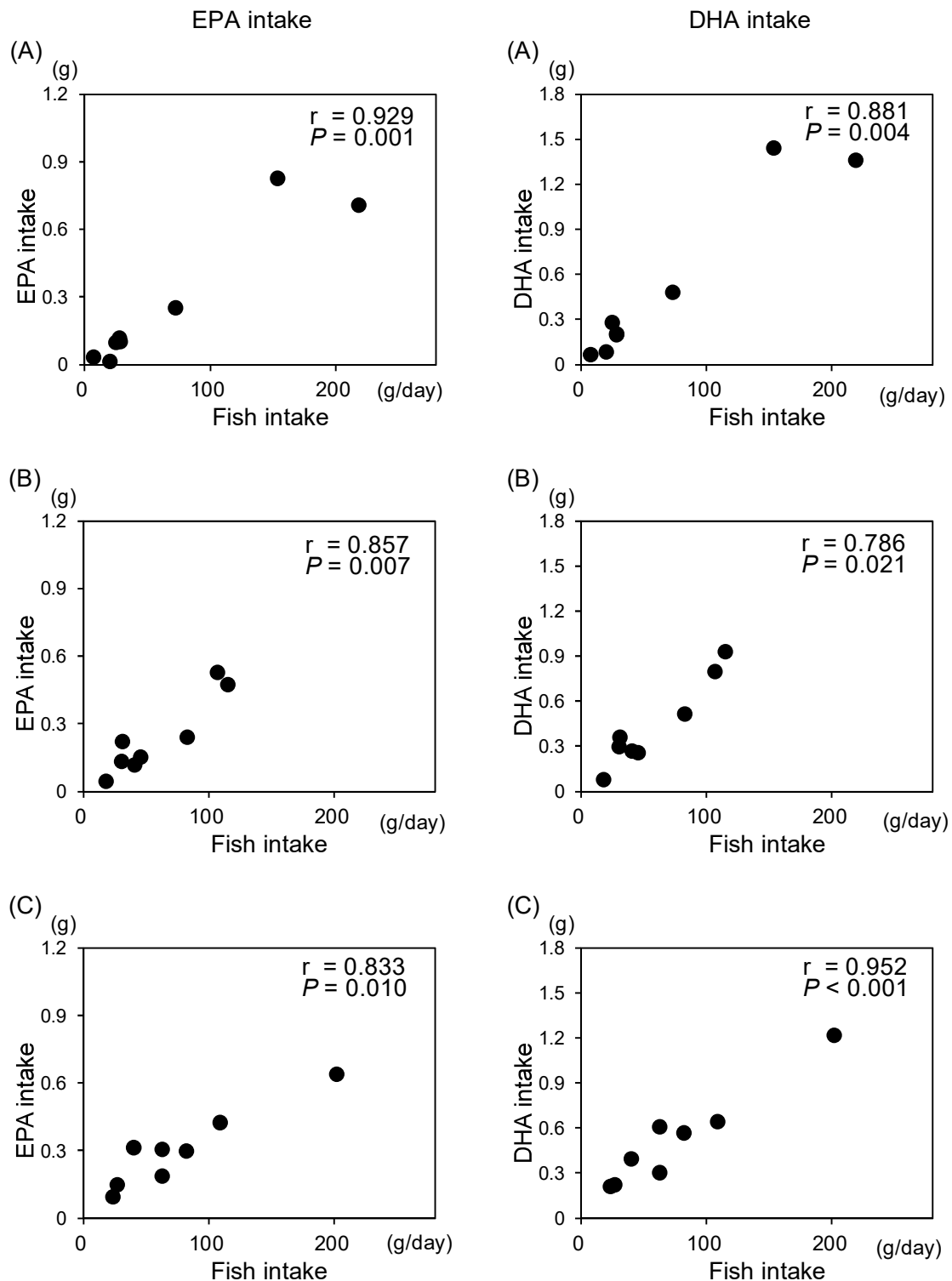
n = 8, Values are presented as median (minimum, maximum) in grams.

P values were calculated using the nonparametric Friedman's test for comparisons among the phases.

\*Significant difference ( $P < 0.05$ ) from run-in phase (Weeks -6-0); †Significant difference ( $P < 0.05$ ) from escalation phase (Weeks 0-26).

P values were calculated using the Wilcoxon signed-ranks test, with the Bonferroni correction for pair-wise comparison between the phases.

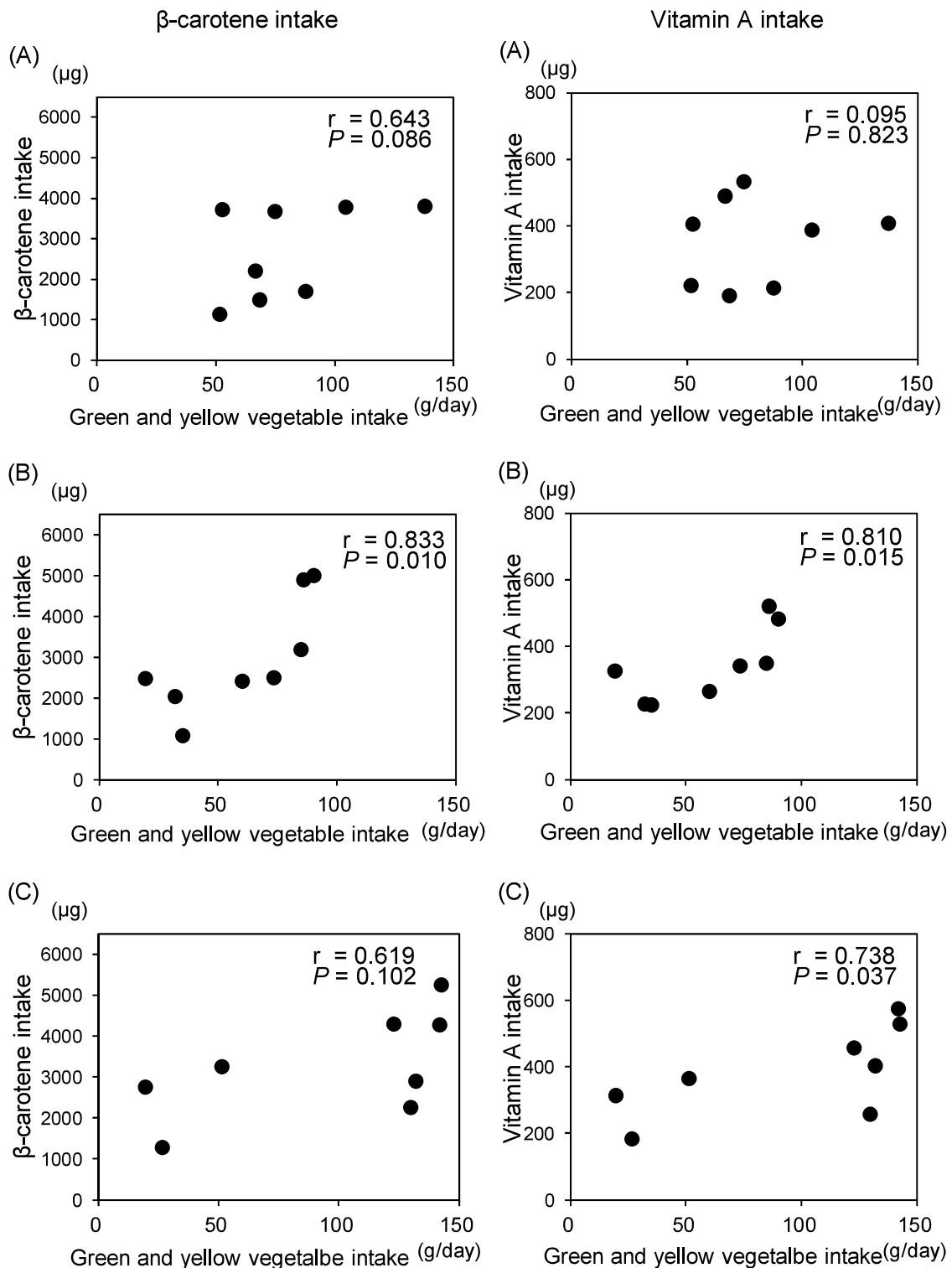
§ Values are calculated as pure ethanol amount in grams.



**Figure 2-2. Relation between fish intake and eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) intakes during lomitapide treatment in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia**

Relation between fish and processed fish products intake and EPA (left graphs) and DHA (right graphs) intakes (A) during the run-in phase (Weeks -6 to 0), (B) during the escalation phase (Weeks 0 to 26) and (C) during the maintenance phase (Weeks 26 to 56) in the 8 patients.

The correlation coefficients were analyzed by Spearman correlation analysis.



**Figure 2-3. Relation between green and yellow vegetable intake and  $\beta$ -carotene and vitamin A intakes during lomitapide treatment in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia**

Relation between green and yellow vegetable intake and  $\beta$ -carotene (left graphs) and vitamin A (right graphs) intakes (A) during the run-in phase (Weeks -6 to 0), (B) during the escalation phase (Weeks 0 to 26) and (C) during the maintenance phase (Weeks 26 to 56) in the 8 patients.

The correlation coefficients were analyzed by Spearman correlation analysis.

#### 2-3-4. 脂質摂取量への食品群別寄与率

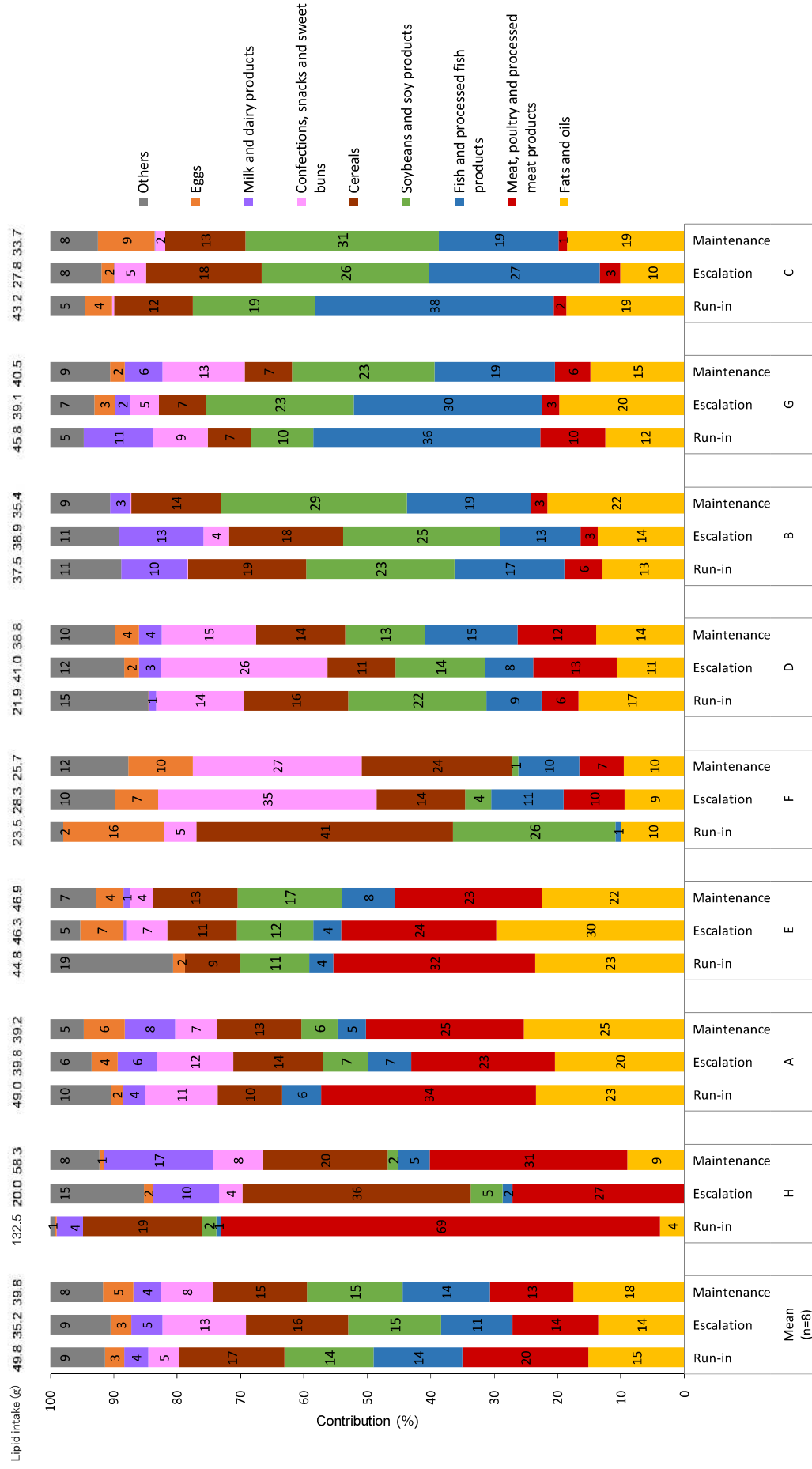
患者ごとに各期の総脂質摂取量に対する各食品群からの脂質摂取量の比率を食品群別寄与率として算出した。全患者の平均寄与率と各患者の寄与率を期ごとに Figure 2-4 に示した。

脂質摂取量への寄与率は、全患者の平均では、導入期には「肉・肉加工品類」が 20%と最も多く、次いで「穀類」17%、「油脂類」15%、「大豆・大豆製品」14%、「魚・魚加工品類」14%であり、これらの食品群からの累計で総脂質摂取量の 80%を占めていた。漸増期と維持期には、脂質摂取量への「肉・肉加工品類」の平均寄与率がそれぞれ漸増期 14%、維持期 13%と著しく減っていた。一方で、「菓子・菓子パン類」の寄与率が、導入期 5%から漸増期には 13%と増加していた。

脂質の供給源となる食品群は患者によって大きく異なっていた。患者 H、A、E は、導入期には脂質摂取量の半分以上を「肉・肉加工品類」と「油脂類」から摂取していたが、維持期には「肉・肉加工品類」の寄与率が減っていた。患者 F と D は導入期の脂質摂取量が少なく、脂質摂取量への寄与率は、患者 F は「穀類」が高く、患者 D は様々な食品に分散していたが、漸増期には「菓子・菓子パン類」が増加していた。患者 B、G、C では全期間を通して「魚・魚加工品類」と「大豆・大豆製品」の脂質摂取量への寄与率が高かった。

全体では、導入期から維持期にかけて、「肉・肉加工品類」からの脂質の摂取量が減っていたが、個人間で脂質摂取量への寄与率が高い食品は異なっていた。





**Figure 2-4. Contributions of food groups to lipid intake during the run-in, escalation and maintenance phases of lomitapide treatment in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia**

The values are average contributions to lipid intake through the run-in (Weeks—6 to 0), escalation (Weeks 0 to 26) and maintenance (Weeks 26 to 56) phases, and were calculated as the amounts of lipid intake from certain food groups divided by total lipid intake.

### 2-3-5. 身体計測および血液生化学検査指標

Lomitapide 服用開始前 (0 週目)、26、56 週目の体重、BMI および血液生化学検査結果を Table2-4 に示した。

56 週間の Lomitapide 服用中にやせ傾向の患者も含め 8 名中 7 名で体重が減少し、平均体重変化は  $-4.1 \pm 4.6\%$  だった。0 週時点で BMI が  $20 \text{ kg/m}^2$  未満でやせ傾向だった 5 名の患者のうち 3 名は 56 週目の BMI は  $18.5 \text{ kg/m}^2$  未満だった。

測定した全ての血清脂肪酸濃度は、26 週目に 0 週目と比べてほぼ半減少した ( $P < 0.05$ )。56 週目には、ALA と LA 濃度は 0 週目の値と差はなくなり、DHA と AA 濃度は 26 週目と比べて増加したが (それぞれ  $P = 0.004$ 、 $P = 0.021$ )、AA 濃度は 0 週目よりも依然として低かった ( $P = 0.009$ )。一方で、EPA 濃度は 56 週目では 26 週目の値と変わらず 0 週目よりも低いままだった ( $P = 0.006$ )。

EPA 製剤を服用していた 1 名の患者を除く 7 名の患者の平均 EPA 濃度は、0 週目 :  $813.8 \pm 312.4 \mu\text{mol/L}$ 、26 週目 :  $358.8 \pm 271.4 \mu\text{mol/L}$ 、56 週目 :  $262.7 \pm 96.1 \mu\text{mol/L}$  だった。これらの 7 名の患者では、0 週目の血清 EPA 濃度は導入期の魚・魚加工品類の摂取量と正の相関があった ( $r = 0.821$ 、 $P = 0.023$ ) が、26 週目、56 週目の EPA 濃度とそれぞれ漸増期、維持期の魚・魚加工品類の摂取量の間では相関は認められなかった。56 週目の血清 EPA 濃度は、維持期の魚・魚加工品類の摂取量に関係なく  $370 \mu\text{mol/L}$  未満だった。血清 DHA 濃度は魚・魚加工品類の摂取量と相関しなかった (Figure 2-5)。

血清ビタミン E 濃度は 0 週目では  $2.81 \pm 0.42 \text{ mg/dL}$  だったが、26 週目にはほぼ半分減少し ( $P < 0.001$ )、56 週目でも低かった。総脂質に対するビタミン E の比率も 26 週目と 56 週目に 0 週目の約 70% に減少した。ビタミン D 濃度は 0 週目と 26 週目に低く、26 週目と比べて 56 週目で増加した ( $P = 0.024$ )。血清ビタミン A 濃度およびビタミン K の指標として測定した非カルボキシル化オステオカルシン濃度は試験期間中に変化しなかった。血清アルブミンおよび蛋白質濃度は試験期間を通して基準範囲内だった。

Lomitapide 服用中に体重減少が認められた。血清脂肪酸濃度とビタミン E 濃度は、0 週目と比べて 26 週目に半減し、EPA 濃度とビタミン E 濃度は 56 週目でも低かった。

**Table 2-4. Anthropometric and serum biochemical parameters at Weeks 0, 26 and 56 in lomitapide treatment in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia**

	Week 0		Week 26		Week 56		P value
Body weight (kg)	57.7 ± 13.6		55.6 ± 12.4		55.2 ± 12.4		0.039
	( 45.4 , 82.5 )	( 42.8 , 80.8 )	( 41.2 , 78.5 )				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.9 ± 4.4		21.0 ± 4.0		20.9 ± 3.9		0.028
	( 18.5 , 30.6 )	( 17.7 , 30.0 )	( 17.1 , 29.1 )				
α-linolenic acid (μmol/L)	49.8 ± 21.0		25.3 ± 12.2 *		33.4 ± 16.4		0.002
	( 26.4 , 84.7 )	( 12.9 , 49.8 )	( 12.9 , 69.9 )				
EPA (μmol/L)	1027.3 ± 669.7		468.4 ± 399.1 *		377.6 ± 336.9 *		< 0.001
	( 423.5 , 2522.1 )	( 81.6 , 1235.7 )	( 105.6 , 1181.8 )				
DHA (μmol/L)	374.0 ± 62.0		177.3 ± 49.9 *		315.8 ± 107.0 †		< 0.001
	( 286.6 , 462.4 )	( 107.7 , 236.3 )	( 195.2 , 495.3 )				
Linoleic acid (μmol/L)	2246.4 ± 467.5		1417.1 ± 392.8 *		1690.9 ± 421.2		0.001
	( 1646.8 , 3056.6 )	( 890.2 , 1829.4 )	( 1255.9 , 2531.2 )				
Arachidonic acid (μmol/L)	726.2 ± 201.0		289.8 ± 162.6 *		416.4 ± 222.7 *†		< 0.001
	( 437.3 , 967.8 )	( 146.9 , 637.3 )	( 233.8 , 937.3 )				

Continued

Table 2-4. Continued

	Week 0	Week 26	Week 56	P value
Vitamin A ( $\mu\text{g/dL}$ )	38 $\pm$ 9 ( 25 , 52 )	40 $\pm$ 6 ( 33 , 51 )	41 $\pm$ 7 ( 32 , 49 )	0.546
Vitamin D (nmol/L)	39 $\pm$ 18 ( 15 , 65 )	33 $\pm$ 14 ( 12 , 57 )	51 $\pm$ 24 ( 22 , 102 )	0.014
Vitamin E (mg/dL)	2.81 $\pm$ 0.42 ( 2.13 , 3.39 )	1.34 $\pm$ 0.44 ( 0.68 , 2.20 )	1.41 $\pm$ 0.30 ( 0.77 , 1.67 )	* < 0.001
Vitamin E / Total lipids (mg/g) §	8.05 $\pm$ 1.32 ( 6.38 , 10.12 )	5.96 $\pm$ 1.90 ( 3.15 , 8.94 )	5.94 $\pm$ 1.77 ( 3.36 , 8.62 )	* 0.001
Uncarboxylated osteocalcin (ng/mL)	3.75 $\pm$ 1.99 ( 1.60 , 6.94 )	3.56 $\pm$ 1.57 ( 1.86 , 6.16 )	3.69 $\pm$ 1.07 ( 1.61 , 5.00 )	0.945
Albumin (g/dL)	4.1 $\pm$ 0.3 ( 3.7 , 4.6 )	4.2 $\pm$ 0.3 ( 3.6 , 4.7 )	4.3 $\pm$ 0.2 ( 4.0 , 4.6 )	0.292
Protein (g/dL)	6.6 $\pm$ 0.6 ( 5.8 , 7.5 )	6.5 $\pm$ 0.6 ( 5.7 , 7.6 )	6.6 $\pm$ 0.5 ( 6.3 , 7.6 )	0.545

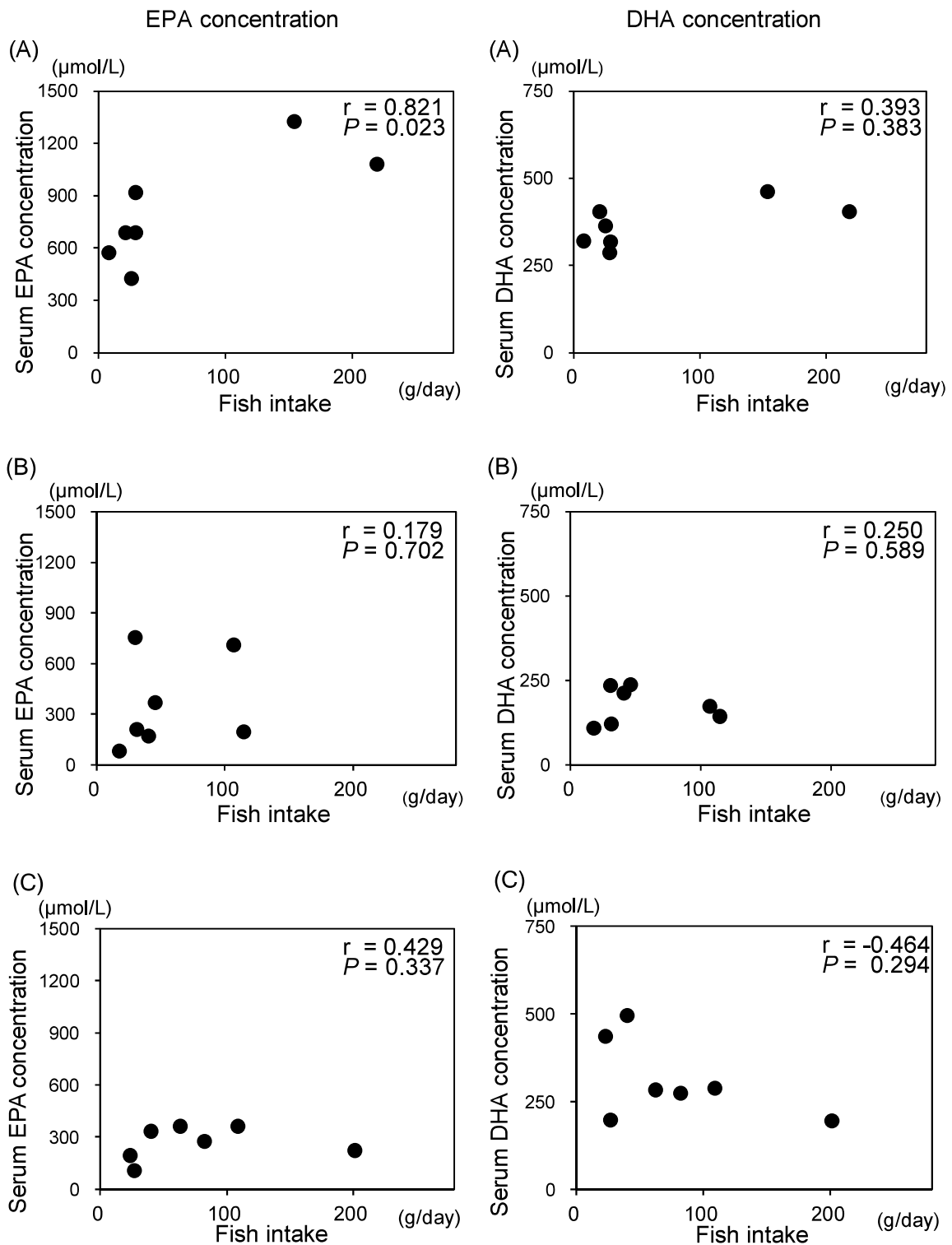
n = 8. Values are expressed as mean  $\pm$  standard deviations (minimum, maximum).

BMI: body mass index, DHA: docosahexaenoic acid, EPA: eicosapentaenoic acid.

P values were calculated using repeated measures analysis of variance.

\*Significant difference from Week 0 ( $P < 0.05$ ); †significant difference from Week 26 ( $P < 0.05$ ). P values were calculated using Bonferroni's method.

§ The values are calculated as vitamin E (mg/dL) divided by the sum of total cholesterol (g/dL) and triglyceride (g/dL)



**Figure 2-5. Relation between fish intake and serum eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) concentrations during lomitapide treatment in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia**

Relation between fish and processed fish products intake and serum EPA (left graphs) and DHA (right graphs) concentrations in each phase; (A) during the run-in phase (Weeks -6 to 0) and at Week 0, (B) during the escalation phase (Weeks 0 to 26) and at Week 26, and (C) during the maintenance phase (Weeks 26 to 56) and Week 56 for the 7 patients (i.e., excluding the EPA ethyl ester-treated patient).

The correlation coefficients were analyzed by Spearman correlation analysis.

## 2-4. 考察

Lomitapide 治療において、薬物療法の継続のためには、下痢などの消化器症状の副作用を防ぐために低脂肪食が不可欠である<sup>71,73</sup>。本研究に参加した HoFH 患者では、脂肪エネルギー比率を 20%未満に抑えるという食事療法の目標は、SFA エネルギー比率を 7%E 未満に抑えることもあわせて、6 か月以上継続した食事指導により達成された。そして、Lomitapide 治療により、LDL-C 濃度は、0 週目の  $199 \pm 66$  mg/dL から 26 週目には  $118 \pm 62$  mg/dL (−42%) へ、56 週目には  $115 \pm 56$  mg/dL (−38%) に減少し、non-HDL-C、VLDL-C、TG 濃度も減少した<sup>72</sup>。アフエレス治療を受けていた 6 名の患者の半数が維持期にアフエレス頻度を減らすことができたが、56 週目でも低い LDL-C 濃度を維持できた<sup>72</sup>。

本研究の対象患者の導入期の栄養素摂取量は、研究 1 の非 FH の脂質異常症患者の摂取量と比較して、脂肪エネルギー比率、SFA エネルギー比率、コレステロール摂取量は中央値、最大値共に少なかった。しかし、SFA エネルギー比率は脂質異常症の食事療法<sup>16</sup>での推奨より多く摂取していた患者がおり、Lomitapide 治療導入前には食事指導が十分にされていなかったものと推察される。

国民健康・栄養調査結果によると、日本人の脂質摂取は、多い順に次の食品群に由来している：肉類（脂質摂取量に対する寄与率 25%）、油脂類・マヨネーズ（22%）、魚介類（8%）、大豆・大豆加工品（8%）<sup>35</sup>。また、研究 1 の非 FH の脂質異常症患者では、脂質摂取量への寄与率は「肉・肉加工品類」27%、油脂類（「植物油・脂質の多い調味料」と「動物脂・SFA の多い植物油・マーガリン」の合計）27%、「菓子・菓子パン・甘味料類」9%、「魚類」8%だった。これに対して、本研究の対象者の導入期での脂質摂取量への寄与率は、「肉・肉加工品類」が 20%、「油脂類」15%と少なく、「穀類」、「大豆・大豆製品」、「魚・魚加工品類」の占める割合が高くなっていた。これは、初期の低脂肪食指導の効果と推察される。

食品群別摂取量でみても、低脂肪食の栄養指導をした直後の導入期において、「油脂類」の摂取量を 10 g 未満と非常に少量に制限していた。さらに導入期から維持期にかけて、「脂質の多い肉類」が「脂質の少ない肉類」、「魚・魚加工品類」、「その他の魚介類」に替えられていた。「油脂類」と「脂質の多い肉類」の摂取量を減らすことが、脂質摂取量を抑えることに繋がっていたと考えられた。また、それにより、全ての患者が SFA エネルギー比率を目標の 7%E 未満に抑えることができ、さらに、脂質摂取量を制限しながらも、食事由来の EPA と DHA 摂取量を確保することができていた。

低脂肪食の実践において、えび、いか、貝類などの脂質含有量が少ない「その他の魚介

類」の摂取が漸増期および維持期に増加していた。本研究の栄養指導においては、脂質摂取量を制限することを主目的とし、栄養指導媒体では、「魚介類」として「魚類」と同じ区分に「その他の魚介類」を含み、いか、ホタテ、たこを「脂質が少ない食品」として提示した。これらの食品は、脂質含有量は少ないもののコレステロール含有量は比較的多いが<sup>30</sup>、本研究では、「その他の魚介類」摂取量の増加に伴うコレステロール摂取量の増加は認められなかった。しかし、研究1で「その他の魚介類・魚加工品」の摂取量は LDL-C 濃度と独立した正の関連を示しており、「その他の魚介類」の脂質異常症の食事療法における位置づけについて検討が必要である。

これまでに日本人の HoFH 患者の平均 BMI は、 $17.2 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$  と低いことが報告されているが<sup>78</sup>、本研究の患者の半数以上が 0 週目時点でやせ傾向な者が多かった。Lomitapide 服用中の体重減少は、米国、カナダ、南アフリカ、イタリアで実施された Lomitapide の国際的第 3 相試験でも確認されている<sup>71</sup>。食事による脂質摂取量の減少によるエネルギー摂取量の減少と脂肪吸収の減少が体重減少の原因と考えられる。本研究では、研究期間中のエネルギー摂取量の中央値に変化はなかったにもかかわらず、Lomitapide 治療中にやせ傾向の患者においても体重減少が認められ、十分なエネルギー摂取量の確保について指導が必要であることが明らかになった。

MTP 阻害による必須脂肪酸と脂溶性ビタミンの吸収低下による欠乏症の可能性も Lomitapide 治療中の懸念事項であり<sup>70,79</sup>、必須脂肪酸欠乏を防ぐために、患者は Lomitapide 服用開始前から脂肪酸のサプリメントを服用していた。導入期の n-3 および n-6 PUFA 摂取量の中央値は、日本人の食事摂取基準の「目安量」（欠乏のリスクを最小限に抑える量）として示されている n-3 PUFA 1.6~2.4 g、n-6 PUFA 8~10 g に維持されていた<sup>80</sup>。Lomitapide の国際的第 3 相試験の値と比較して、本研究では 0 週目の平均血清脂肪酸濃度は、EPA は約 5 倍と著しく高かったが、LA、AA、ALA はそれぞれ約 60%、30%、70%と低く、DHA はほぼ同じだった<sup>71</sup>。血清脂肪酸濃度の違いは、日本人の摂取量は欧米人と比較して、魚からの EPA および DHA の摂取量が多いが、油脂類からの LA および ALA の摂取量が少ないことと関連していると考えられる<sup>81,82</sup>。

26 週目に、食事での脂肪酸摂取量に有意な変化はなかったものの、測定した全ての血清脂肪酸濃度は減少し、この結果は Lomitapide の国際的第 3 相試験<sup>71</sup>の結果と一致していた。26 週目での血清脂肪酸濃度の低下は、Lomitapide 治療により血清脂質が約 40%低下したと<sup>72</sup>によると考えられる。その後、26 週目から 56 週目に血清脂質はわずかに増加し

<sup>72</sup>、DHA と AA は増加したが、EPA は低いままだった。血清脂肪酸濃度は多くの要因の影響を受けるが<sup>83</sup>、低脂肪食および脂質低下療法により、エロンガーゼおよびデサチュラーゼの活性が高まり、血清 PUFA 組成を変化させることが報告されている<sup>84, 85</sup>。MTP 阻害 (Lomitapide) による血清脂質の減少が PUFA 代謝に影響するかどうかは明らかではなく、長期の Lomitapide 治療中の血清脂肪酸濃度の変化と、HoFH 患者の個々の脂肪酸の代謝に焦点を当てたさらなる調査が必要である。特筆すべきは、本研究の患者で 56 週目でも低下していた EPA 濃度 ( $377.6 \pm 336.9 \mu\text{mol/L}$ ) は、国際的第 3 相試験の 0 週目の濃度 ( $209.8 \pm 128.0 \mu\text{mol/L}$ ) <sup>71</sup> と比べると高く、欠乏しているとは考えられない量には維持されていた。しかし、他の脂肪酸の低下状況を鑑みると日本人においても長期的な Lomitapide の継続的治療では、必須脂肪酸の補給が必要であることが明らかになった。

本研究では、ビタミン E 欠乏症を防ぐために、-6 週から 400 IU のビタミン E ( $\alpha$ -トコフェロール 268 mg に相当) のサプリメントが毎日投与された。本研究患者のビタミン E 摂取量 ( $\alpha$ -トコフェロール量) は約 6~7 mg で、これは一般的な日本人集団の摂取量の中央値に近い<sup>86</sup>。ビタミン E はカイロミクロンおよび VLDL を介して輸送されるため<sup>87</sup>、その濃度は Lomitapide 治療中に減少すると想定されていた<sup>71</sup>。この大量のビタミン E の補充により、0 週目の血清ビタミン E 濃度は、日本人の血清ビタミン E 濃度の最高五分位群<sup>88</sup>に相当するほど高かった。その後、26 週目と 56 週目にビタミン E 濃度は低下したが、その濃度は、ビタミン E 欠乏の基準値 (0.5 mg/dL)、および、総脂質に対するビタミン E 濃度の比 (1.4 mg/g) のいずれも下回る患者はいなかった<sup>76</sup>。したがって、通常の食事摂取で得られるよりもはるかに大量のビタミン E を含むサプリメントの摂取により、ビタミン E 欠乏症を回避できた。これにより、日本人患者においてもビタミン E のサプリメントの服用が Lomitapide 治療中に不可欠であることが確認できた。

一方、その他の脂溶性ビタミン (A、D、K) はサプリメントとして供給されなかった。血清ビタミン A 濃度は肝臓のレチノール貯蔵量が 20  $\mu\text{g/g}$  以上に維持されている限り、正常値が維持されることが知られている<sup>89, 90</sup>。本研究対象者では、維持期でもビタミン A 摂取量の中央値は、日本人の推定平均必要量<sup>91</sup>である 9.3  $\mu\text{gRAE/kg}$  未満であり、潜在的なビタミン A 欠乏が懸念された。しかし、Lomitapide 治療の 56 週間に血清ビタミン A 濃度は基準範囲内で変化しなかった。本研究では、レチノールの前駆体である  $\beta$ -カロテンを緑黄色野菜から多く摂取していた患者は、ビタミン A 摂取量が多かった。低脂肪食を摂取している患者は、動物性食品に由来するレチノールの摂取を減らさざるを得ないが、緑



黄色野菜からの $\beta$ -カロテンの摂取量を増やすことでビタミン A 摂取量を維持する対応が必要であると考えられる。

ビタミン K は血液凝固に影響するため、ビタミン K の吸収が低下すると出血のリスクが懸念される<sup>92</sup>。ビタミン K は腸内細菌でも産生されるため、血液凝固能を維持するための食事性ビタミン K の必要量は明らかでない<sup>92</sup>。本研究のほとんどの患者のビタミン K 摂取量は、正常な血液凝固能を維持する量として考えられている日本人の食事摂取基準の「目安量」である  $150 \mu\text{g}$  に近かった<sup>93</sup>。本研究で、ビタミン K 欠乏症の指標として測定した非カルボキシル化オステオカルシン濃度は、研究期間中に変化せず、健康な日本人のレベルに匹敵するレベルに維持された<sup>94</sup>。

血中ビタミン D 濃度は、食物から摂取されたビタミン D と紫外線により皮膚で産生されたビタミン D の合計量を反映し、季節変動も報告されている<sup>95,96</sup>。本研究での血清ビタミン D 濃度の増加とビタミン D 摂取量との間に関連は認められず、本研究でのビタミン D 濃度の増加については十分に説明できない。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、毎食の食事での脂質摂取と消化器症状の副作用との関係を調査できなかった。消化器症状は、直前に摂取した食事に強く影響されることが考えられるが、本研究では毎日の食事摂取量に関する情報が得られていないため、脂質摂取量と消化器症状の副作用との関係を評価することはできなかった。副作用を最小限に抑える食事摂取方法に焦点を当てたさらなる研究が必要である。また、1 日の脂質摂取量についての制限を行なったが、一度の食事で多量の脂質を摂取することについても検討が必要である。第二に、食事指導を開始した導入期の前の食事記録を得ることができなかったため、低脂肪食を実施する前からの食品群別摂取量および栄養素等摂取量の変化について検討することができなかった。第三に、HoFH 患者に必要な栄養素量に関する情報がなかったため、栄養素摂取量が臨床的に不足しているかを評価することができなかった。したがって、食事摂取量の必要量を評価するために、HoFH 患者に対して推奨される食事摂取量に関するさらなる研究が必要である。第四に、遺伝的背景、Lomitapide の投与量およびアフレスス等の治療法が対象者間で異なっていた。HoFH が非常に稀な疾患であるために対象者数は少なく、これらの異質な背景因子の違いにより、食事摂取量と栄養状態の関連を解析することが困難だった。

これらの研究の限界がある一方で、本研究は、Lomitapide 治療計画の一部として低脂肪食を実践した日本人 HoFH 患者の食事摂取量と栄養状態に焦点を当てた最初のものである。

さらに、1年以上にわたる期間の30日間の食事記録に基づいて食事摂取量を調査した研究はほとんどない。したがって、本研究の結果は、Lomitapide 治療中に食事療法を実施するための有用な情報を提供するものである。

研究2では、HoFH が非常に稀な疾患であるために対象者数は少ないが、管理栄養士による頻回の栄養指導により油脂類のみならず脂質の多い肉類の摂取を減らし、脂質の少ない肉類、魚介類などを増やすことで低脂肪食が実施でき、56週間の Lomitapide の服用が継続可能となったことが明らかになった。また、Lomitapide 治療に必須の低脂肪食を実践する上での課題を明らかにすることができた。まず、低体重の患者では、過度の体重減少を防ぐために十分なエネルギー摂取に関する指導が必要であり、エネルギー摂取量を補うために摂取量が増えていた菓子類について質の検討が必要である。また、魚の摂取は必須脂肪酸を供給し、緑黄色野菜摂取による $\beta$ -カロテンの摂取が十分なビタミンAを供給するのに有用かもしれない。しかし、欠乏防止のために処方されるビタミンEと脂肪酸のサプリメントは不可欠であることが確認できた。本研究では、個人間で食品および栄養素の摂取に違いが認められたため、長期的な Lomitapide 治療には栄養状態の定期的なモニタリングが必要である。しかしながら、習慣的な1日の脂質摂取量の評価では消化器症状の副作用との関連は評価できず、各食事1回当たりの脂質摂取量についての検討が今後の課題として残された。

### 第3章：主食・主菜・副菜の同時摂取が食後糖・脂質代謝指標に及ぼす影響 [研究3]

#### 3-1. 諸言

第1章と第2章では、日本人脂質異常症患者を対象とし、1日当たりの食品群別摂取量および栄養素等摂取量について検討を行ない、1日当たり脂質の過剰摂取が課題であることが確認された。第2章では HoFH 患者の Lomitapide 治療では、1日総摂取量の制限は達成するも、食事1回当たりの脂質摂取量についての検討が今後の課題と考えられた。

これまでに、食事中の脂質は食後の TG 濃度を用量依存的に増加させることが報告されている。一方で、食後血糖値は主に食事に含まれる糖質の量と質により決定されるが<sup>97</sup>、糖質と同時に摂取する脂質や蛋白質、食物繊維も影響することが示唆されている<sup>97-99</sup>。また、食後高脂血症や食後高血糖は脂質異常症や糖尿病とは独立した動脈硬化性疾患の危険因子であることが指摘されており<sup>17-21</sup>、食後の血中脂質および血糖管理も重要であり、食事との関連についての検討が必要である。そこで、研究3では、1回の食事における食品摂取量の影響を食後の糖・脂質代謝の観点から検討することとした。

また、食事を摂取すると膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進する消化管ホルモンであるインクレチン〔グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulintropic polypeptide : GIP）およびグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1 : GLP-1）〕が分泌される<sup>100, 101</sup>。GIP と GLP-1 にはインスリン分泌促進作用以外にも様々な膵外作用が明らかにされており、GIP は脂肪細胞での糖や脂肪の取り込みに関与し肥満を助長する作用などを有しており、GLP-1 は中枢神経系での食欲抑制作用、胃内容排出遅延作用、心臓保護作用などが明らかにされている<sup>100, 101</sup>。GIP と GLP-1 分泌は食事摂取や糖負荷により増強され<sup>100-102</sup>、さらに、蛋白質<sup>103-105</sup>、脂質<sup>106-108</sup>や食物繊維<sup>109-112</sup>の摂取の影響も報告されているものの、食事摂取による GIP と GLP-1 の分泌への影響は未だ多くが明らかではなく、これらのホルモンの日常の食事摂取後の応答を検討する意義は大きい。

これまでの食事負荷試験を行なった多くの研究では、日常の摂取量に比べて多い負荷量が設定されており<sup>106-111, 113</sup>、日常の食後の糖・脂質代謝に適応しがたい。日本人は古くから、主食である米飯を中心とした穀類から糖質を摂取し、蛋白質を多く含む肉類、魚類、卵類、大豆・大豆製品から構成される主菜、ビタミン、ミネラルおよび食物繊維を供給す

る主に野菜により構成される副菜と組み合わせた食事を摂取しており、これらの3種類の料理、すなわち、主食・主菜・副菜を組み合わせた食事は栄養バランスの取れた食事と考  
えられている<sup>114</sup>。しかし、日本人が日常的に摂取する量の主食に副食（主菜と副菜）を加  
えた食事については食後の糖・脂質代謝の検討はされていない。

そこで、脂質異常症の食事療法で推奨される量の食品を組み合わせで主食・主菜・副菜  
を摂取した時の食後の糖・脂質代謝指標の変化を検討するために、健常者を対象としてラ  
ンダム化単盲検クロスオーバーデザインで食事負荷試験を行なった。食事負荷試験は4日  
間にのべ20回の採血の負担を要すること、副作用が予測されることから、健常ボランティア  
に参加を募って行なった。

## 3-2. 対象と方法

### 3-2-1. 対象

研究参加者は、30 歳から 49 歳の日本人男性で、BMI が 18.5~25.0 kg/m<sup>2</sup> の者を対象とした。健康状態、既往歴および家族歴を質問票により調査し、直近の健康診断において、疾患や糖代謝異常が認められた者、内分泌代謝疾患の家族歴がある者は除外した。

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき、日本女子大学「ヒトを対象とした実験研究に関する倫理委員会」の承認を得て実施した（承認番号 48）。研究参加者には予め書面にてインフォームドコンセントを得た。

### 3-2-2. 試験食

試験食は、米飯を主食として用い、主食の量を同一とし、副食（主菜と副菜）の有無による 4 種類；S 食（コントロール）：主食のみ、SM 食（低脂質食）：主食＋主菜、SMF 食（適度な脂質食）：主食＋主菜＋油、SMFV 食（バランス食）：主食＋主菜＋油＋副菜とした（Table 3-1）。

主食は、米飯 200 g（「サトウのごはん」；佐藤食品工業株式会社、新潟県）とし、電子レンジで 2 分間加熱した。主菜は、ゆで卵（卵を沸騰水中で 10 分間ゆでた。）と木綿豆腐（ソインパック豆腐 木綿；タカノフーズ株式会社、茨城県）とした。油としてマヨネーズ（キューピーマヨネーズ；キューピー株式会社、東京都）を用いた。副菜は、ゆでほうれん草〔冷凍ほうれん草（キューピー株式会社、東京都）を沸騰水中で 1 分間茹で、2 分間水にさらした後、水を絞り 1 cm の長さに切った。〕とゆでブロッコリー〔冷凍ブロッコリー（キューピー株式会社、東京都）は沸騰水中で 1 分間茹でた。〕いずれの試験食も醤油（特選丸大豆しょうゆ；キッコーマン株式会社、千葉県）3 g と温湯 200 mL と共に提供した。全ての試験食は試験の直前に調理した。

試験食のエネルギーおよび栄養素含有量は「五訂日本食品標準成分表」（文部科学省）により算出した（Table 3-1）。試験食の糖質量は約 75 g でほぼ一定であり、エネルギー量は S 食 338 kcal に対し SMFV 食 604 kcal と多い。脂質量は S 食は 0.6 g で、SM 食 では主菜を加えることで 9.2 g 多く、SMF 食ではマヨネーズを加え SM 食よりさらに 9.4 g 多い。コレステロール量は S 食は 0 mg で主菜のゆで卵を加えた食事で 210 mg 多い。SMFV 食は主食・主菜・副菜をそろえた食事であり、日本人のために推奨されているエネルギー比率に合わせ、蛋白質 15%E、脂質 29%E、炭水化物 56%E とした。SM 食を低脂質食、SMF 食を

適度な脂質食、SMFV 食をバランス食として設定した。

**Table 3-1. Food composition and nutrient and energy contents of the four test meals**

			Test meals			
			S	SM	SMF	SMFV
Dishes	Foods					
Staple food	Boiled White rice §	(g)	200	200	200	200
Main dish	Tofu (Soybean curd) †	(g)	—	100	100	100
	Boiled Egg	(g)	—	50	50	50
Fat-rich food item	Mayonnaise ‡	(g)	—	—	13	13
Vegetable dish	Boiled Spinach ‡	(g)	—	—	—	60
	Boiled Broccoli ‡	(g)	—	—	—	60
Seasoning	Soy sauce ¶	(g)	3	3	3	3
Drink	Hot water	(mL)	200	200	200	200
Energy and Nutrients						
Energy		(kcal)	338	486	573	604
Protein		(g)	5.2	18.3	18.6	22.3
Fat		(g)	0.6	9.8	19.2	19.7
Carbohydrate		(g)	73.9	75.3	75.5	76.1
Total dietary fiber		(g)	0.6	1.0	1.0	5.4
Soluble dietary fiber		(g)	0.0	0.1	0.1	1.0
Insoluble dietary fiber		(g)	0.6	0.9	0.9	4.4
Cholesterol		(mg)	0	210	230	230

S: staple food; SM: staple food and main dish; SMF: staple food, main dish and fat-rich food item; SMFV: staple food, main dish, fat-rich food item and vegetable dish

§ Aseptic packed Sato Rice; Sato Foods Co., Ltd., Niigata, Japan

† Momen-tofu; Takanofoods Co., Ltd., Ibaraki, Japan

‡ Kewpie Corporation, Tokyo, Japan

¶ Kikkoman Corporation, Chiba, Japan

### 3-2-3. 食事負荷試験プロトコール

本研究はランダム化単盲検クロスオーバーデザインを用いて行なった。全ての参加者は、4 種類の試験食を摂取し、各試験食の間（wash-out 期間）は 1 週間以上とした。各試験食を摂取する順番が偏らないように、試験食の摂取順は参加者毎に無作為に決定した。

参加者は試験期間中、日常的な食事と身体活動を維持し、食事摂取状況と健康状態、身体活動を記録することとした。食事負荷試験前日は午後 9 時以降の水以外の飲食を禁止とし、食事負荷試験当日は日本女子大学に午前 9 時までに来ることとした。空腹状態で身体

計測（身長、体重、臍周囲径、内臓脂肪面積）、血圧測定、上腕静脈からの採血を行なった後、試験食を提供した。試験食の摂取条件は、食事の摂取方法の影響を除外するために、米飯と副食を交互に食べることとし、1口当たり20回噛み、全ての試験食を15分で食べるよう指示し、試験食の摂取状況を確認した。参加者には食事摂取後、座位を保たせ、食事開始後30分、60分、120分、180分に採血を行なった（Figure 3-1）。

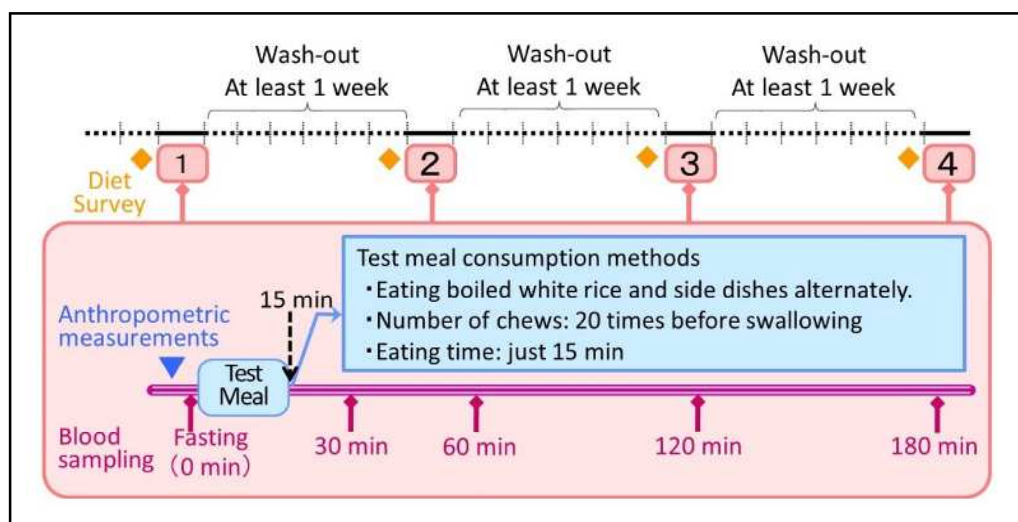


Figure 3-1. Protocol for test meal loading

#### 3-2-4. 検査・測定

空腹時に、身長、体重を測定し、体重（kg）÷ 身長（m<sup>2</sup>）により BMI を算出した。臍周囲径は立位で腕を両脇に下げた状態で臍位にメジャーを水平に回し、呼気時に測定を行なった。内臓脂肪面積は内臓脂肪測定装置 HDS-2000 DUALSCAN（オムロンヘルスケア株式会社、京都府）を用いてデュアルインピーダンス法により測定した。

全ての採血時間に3種類（血清用、血糖測定用（フッ化ナトリウムとシュウ酸カリウム入り）、インクレチン測定用）の採血管に採血をした。インクレチン測定用には、活性型 GIP と活性型 GLP-1 がジペプチジルペプチダーゼ-4（dipeptidyl peptidase-4 : DPP-4）により不活性化することを防ぐため、DPP-4 阻害剤入りの採血管（BD P800 Blood Collection Tubes ; Becton Dickinson、NJ、USA）に直接採血した。

初回の食事負荷試験時の空腹時に、HbA1c（HPLC 法）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase : AST ; JSCC 標準化対応法）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase : ALT ; JSCC 標準化対応法）、γ-グルタミルトラン

スベプチダーゼ ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase :  $\gamma$ -GTP ; JSCC 標準化対応法) を測定した。空腹時および食事開始後 30 分、60 分、120 分、180 分に、血糖 (ヘキソナーゼ UV 法)、インスリン (RIA 法)、総 GIP (ELISA 法)、活性型 GLP-1 (ELISA 法)、TG (酵素法)、TC (酵素法)、LDL-C (酵素法)、HDL-C (酵素法) を測定した。総 GIP の測定には、測定キット “Human GIP (total) ELISA kit” (Millipore Corporation、MA、USA) を用いた。活性型 GLP-1 は、“Oasis HLB extraction plates 30mg/96-well” (Waters Corporation、MA、USA) を用いて血漿から固相抽出を行なった後に、測定キット “Glucagon Like Peptide-1 (Active) ELISA” (Millipore Corporation、MA、USA) を用いて測定した。HbA1c、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、血糖、TG、TC、LDL-C、HDL-C の測定は埼玉社会保険病院 (埼玉県) に、インスリン、FFA の測定は株式会社 BML (東京都) に、活性型 GLP-1 測定は三菱化学メディエンス株式会社 (東京都) に依頼した。

### 3-2-5. 統計解析

変化量曲線下面積 (Incremental または decremental area under the curve : IAUC または dAUC) は台形法により算出した。血糖、インスリン、総 GIP、活性型 GLP-1、TG については初期値以下の面積を無視して IAUC を算出し、LDL-C については初期値以上の面積を無視して dAUC を算出した。インスリン抵抗性指数 (homeostasis model assessment for insulin resistance : HOMA-IR) は、空腹時血糖値 (mg/dL)  $\times$  空腹時インスリン濃度 ( $\mu$ U/mL)  $\div$  405 により算出した。

統計解析には、統計ソフトウェア SPSS 16.0J for Windows (エス・ピー・エス・エス株式会社、東京都) を使用した。各測定項目の試験食摂取後の経時変化および各試験食間の差の検定には Friedman 検定を行ない、対比較には Bonferroni の不等式による修正を利用して Wilcoxon の符号付き順位和検定を行なった。Bonferroni の不等式により修正した  $P$  値が 0.05 未満で統計学的に有意であると判断した。



### 3-3. 結果

#### 3-3-1. 対象の背景

対象の背景、身体計測、血液生化学検査結果を Table 3-2 に示した。

対象者は男性 9 名で、年齢  $38 \pm 5$  歳、BMI  $23.1 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$  だった。空腹時糖・脂質代謝指標はいずれも正常範囲内で、LDL-C 濃度  $112 \pm 26 \text{ mg/dL}$ 、TG 濃度  $90 \pm 45 \text{ mg/dL}$ 、血糖値  $96 \pm 8 \text{ mg/dL}$  だった。

**Table 3-2. Characteristics, anthropometric variables and biochemical parameters of participants at first visit**

Age (years)	$38.1 \pm 5.4$
Body height (cm)	$169.6 \pm 4.6$
Body weight (kg)	$66.4 \pm 3.0$
Body Mass Index ( $\text{kg/m}^2$ )	$23.1 \pm 1.5$
Waist circumference (cm)	$81.1 \pm 4.1$
Visceral fat area ( $\text{cm}^2$ )	$54.9 \pm 18.4$
Total cholesterol (mg/dL)	$198 \pm 28$
LDL-cholesterol (mg/dL)	$112 \pm 26$
HDL-cholesterol (mg/dL)	$62 \pm 17$
Triglyceride (mg/dL)	$90 \pm 45$
HbA1c (%)	$5.3 \pm 0.3$
Glucose (mg/dL)	$96 \pm 8$
Insulin ( $\mu\text{U/mL}$ )	$6 \pm 2$
HOMA-IR	$1.5 \pm 0.6$
GIP (pmol/L)	$15 \pm 3$
GLP-1 (pmol/L)	$1.30 \pm 0.31$

n = 9, Values are presented as means  $\pm$  standard deviations.

GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide, GLP-1: glucagon-like peptide-1, HDL: high-density lipoprotein, HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance, LDL: low-density lipoprotein

試験期間中に体重は変化せず、空腹時の糖・脂質代謝指標の値に 4 つの試験食間で差はなかった (Table 3-3)。また、空腹時の値に試験日間で差はなく、試験食を摂取した順序による影響は見られなかった。全ての対象者はいずれの試験食も全量摂取し、試験中に腹痛や下痢などの有害事象は認められなかった。

**Table 3-3. Body weight and fasting values of biochemical parameters in healthy Japanese men before consumption of the four test meals containing the same amount of boiled white rice with or without side dishes**

	Test meals				<i>P</i> value among test meals
	S	SM	SMF	SMFV	
Body weight (kg)	67.2 ± 2.6	67.0 ± 3.0	66.9 ± 3.2	67.0 ± 2.6	0.991
Triglyceride (mg/dL)	83 ± 38	90 ± 49	103 ± 65	74 ± 24	0.586
LDL-cholesterol (mg/dL)	115 ± 29	112 ± 25	110 ± 22	112 ± 24	0.837
HDL-cholesterol (mg/dL)	62 ± 16	63 ± 20	63 ± 21	62 ± 21	0.820
Glucose (mg/dL)	97 ± 6	97 ± 9	94 ± 7	95 ± 8	0.137
Insulin (μU/mL)	6 ± 3	6 ± 3	7 ± 4	6 ± 3	0.119
GIP (pmol/L)	15 ± 10	13 ± 6	16 ± 10	14 ± 8	0.678
GLP-1 (pmol/L)	1.34 ± 0.36	1.30 ± 0.37	1.25 ± 0.36	1.30 ± 0.53	0.731

n = 9, Values are presented as means ± standard deviations.

S: staple food; SM: staple food and main dish; SMF: staple food, main dish and fat-rich food item; SMFV: staple food, main dish, fat-rich food item and vegetable dish  
*P* values were calculated using the nonparametric Freidman's test for comparisons among the test meals, and were calculated using the Wilcoxon signed-ranks test, with the Bonferroni correction for pair-wise comparison between the test meals

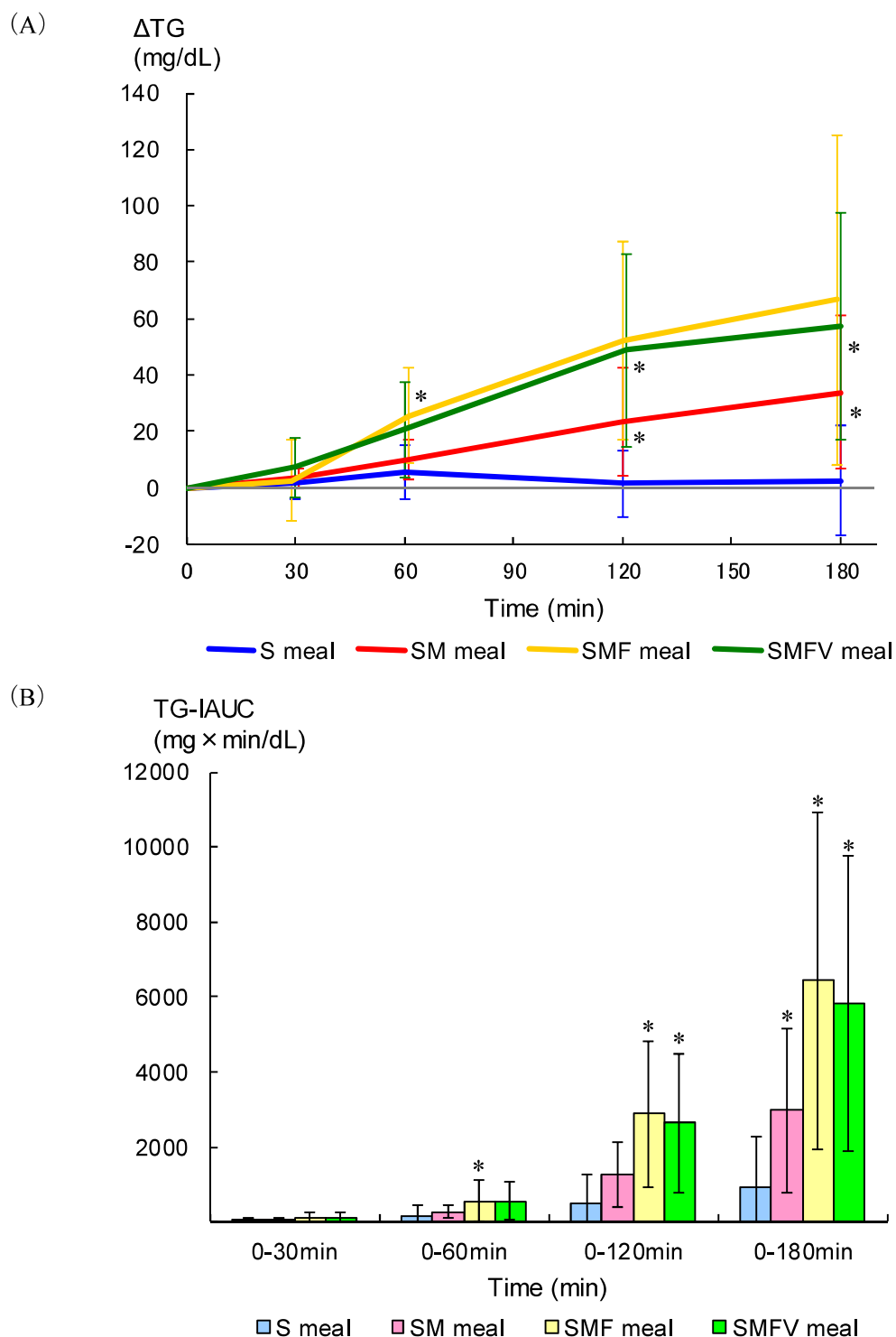
### 3-3-2. 血清 TG 濃度変化

TG 濃度は主食のみの S 食後では変化しなかったが、脂質を含むその他の食事（SM 食、SMF 食、SMFV 食）では、60 分後以降に空腹時と比べて増加し（ $P < 0.05$ ）、180 分後に最大になった。180 分後の TG 濃度は適度な脂質食である SMF 食後で  $170 \pm 114$  mg/dL と最高値を示した。TG 変化量は、S 食と比べて、60 分後には SMF 食後が、120 分後と 180 分後には SM 食後と SMFV 食後が大きかった（ $P < 0.05$ ）。SMF 食と SMFV 食の間では差がなかった [Figure 3-2 (A)]。

TG の IAUC は、60 分以降全ての時間区分で SMF 食後が S 食後よりも大きく、0-120 分では SMFV 食後も、0-180 分では、SM 食、SMF 食、SMFV 食後の全てで S 食後よりも大きかった（ $P < 0.05$ ）。TG の 0-180 分の IAUC は脂質摂取量の用量依存的に大きく、SMF 食と SMFV 食の間では差がなかった [Figure 3-2 (B)]。適度な脂質食でも脂質摂取量の増加に伴い TG 濃度は軽度の上昇を認め、副菜を加えても抑制しなかった。

### 3-3-3. 血清 LDL-コレステロール濃度変化

食後の LDL-C 濃度はやや減少方向に変化したが、空腹時と比べて差はなく、LDL-C 濃度変化量、dAUC とともに試験食間で差はなかった (Figure 3-3)。

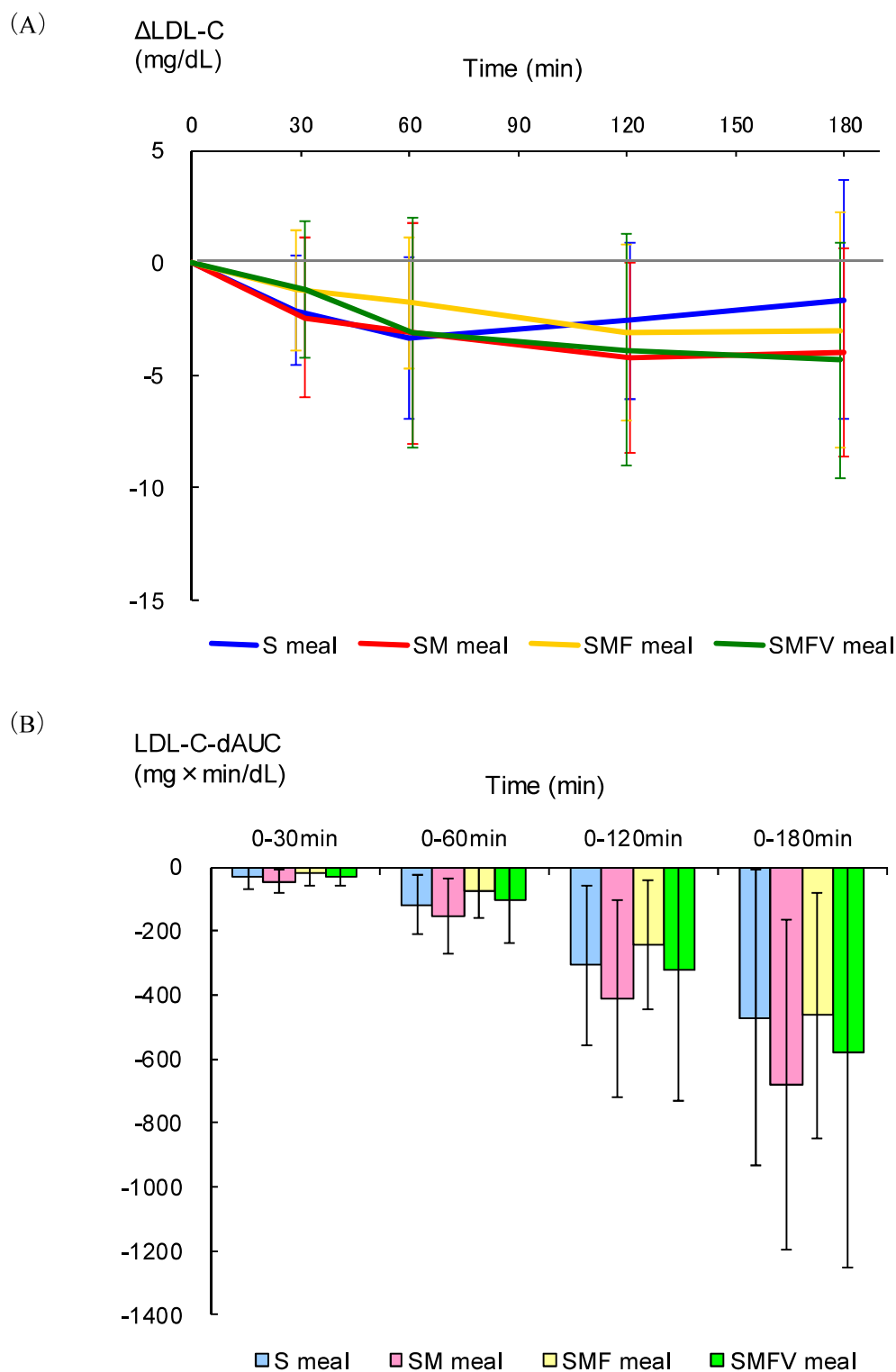


**Figure 3-2. Mean postprandial changes ( $\Delta$ ) in serum triglyceride (TG) concentrations (A) and incremental areas under the curve (IAUCs) for serum TG (B) in healthy men during a 180-min period after consumption of four test meals containing the same amount of boiled white rice with or without side dishes**

n = 9, Values are presented as means, with their standard deviations represented by vertical bars.

S meal: staple food; SM meal: staple food and main dish; SMF meal: staple food, main dish and fat-rich food item; SMFV meal: staple food, main dish, fat-rich food item and vegetable dish.

\*Significant difference ( $P < 0.05$ ) from S meal.  $P$  values were calculated using the Wilcoxon signed-ranks test, with the Bonferroni correction for pair-wise comparison between the meals.



**Figure 3-3. Mean postprandial changes ( $\Delta$ ) in serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations (A) and decremental areas under the curve (dAUCs) for serum LDL-C (B) in healthy men during a 180-min period after consumption of four test meals containing the same amount of boiled white rice with or without side dishes**

n = 9, Values are presented as means, with their standard deviations represented by vertical bars. S meal: staple food; SM meal: staple food and main dish; SMF meal: staple food, main dish and fat-rich food item; SMFV meal: staple food, main dish, fat-rich food item and vegetable dish.

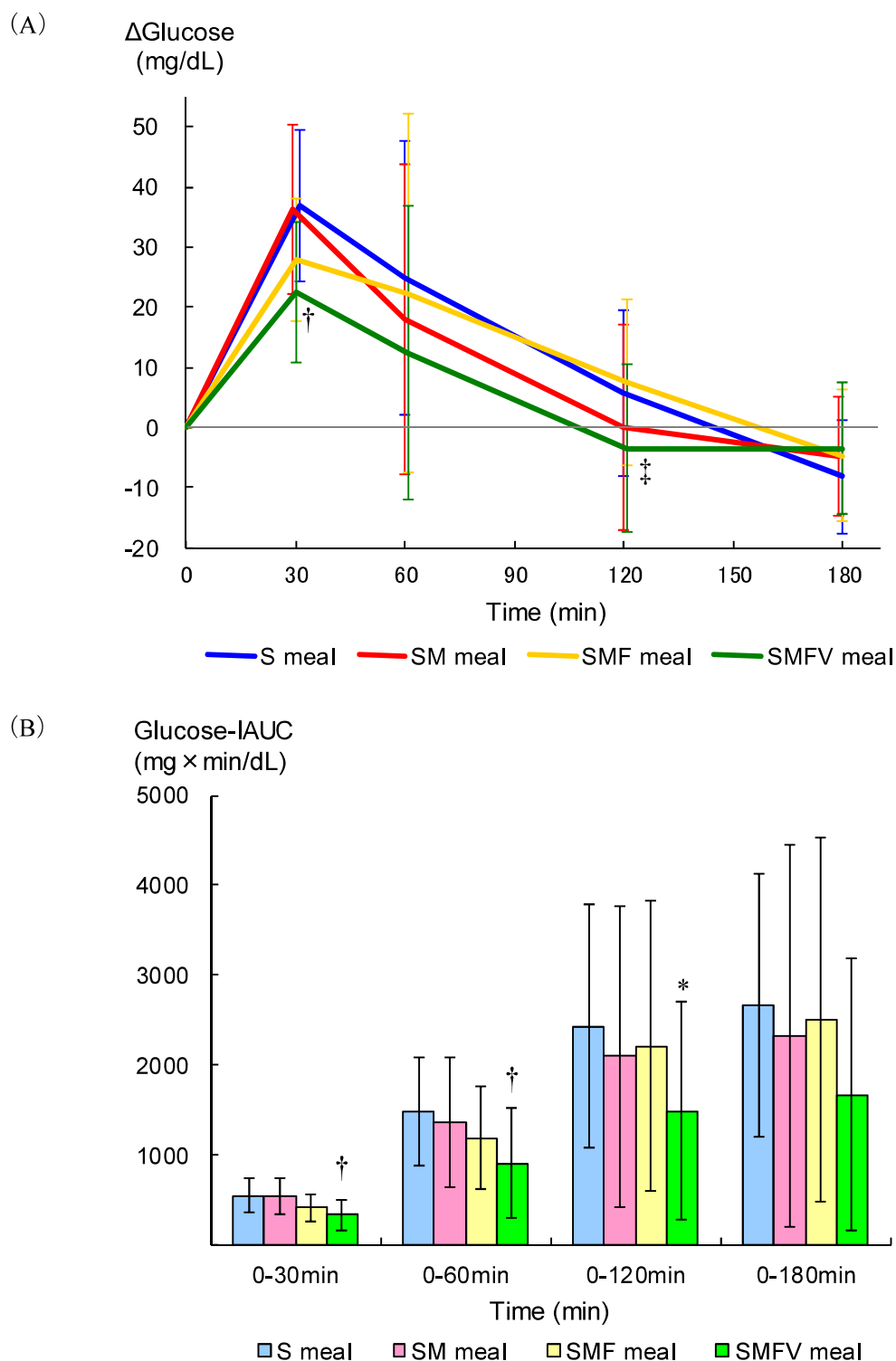
#### 3-3-4. 血糖変化

血糖値は全ての試験食で摂取 30 分後にピークとなり、120 分後には空腹時の値と差はなかった。30 分後の血糖変化量は、S 食で最も大きく、主食＋主菜＋油＋副菜の SMFV 食後の変化量は S 食後より小さい傾向があり ( $P=0.077$ )、SM 食と比べて小さかった ( $P<0.05$ )。SMFV 食後の血糖変化量は、60 分後には他の試験食より小さい値で推移し、120 分後には主食＋主菜＋油の SMF 食と比べて有意に小さかった ( $p<0.05$ ) [Figure 3-4 (A)]。

血糖の IAUC は SMFV 食後には S 食後と比較して、0-30 分 ( $P=0.078$ ) と 0-60 分 ( $P=0.090$ ) では小さい傾向であり、0-120 分では小さかった ( $P<0.05$ )。さらに、SM 食と比較しても、SMFV 食は 0-30 分および 0-60 分の IAUC が小さかった ( $P<0.05$ ) [Figure 3-4 (B)]。血糖の 0-180 分の IAUC は S 食に対して、SM 食 87%、SMF 食 94%で、SMFV 食は 63%に抑えられていた。主食 (S 食) の摂取による血糖上昇は、適度な脂質を含んだ主菜と副菜を加えること (SMFV 食) により抑制された。

#### 3-3-5. 血清インスリン濃度変化

インスリン濃度はいずれの試験食摂取後でも空腹時と比べて食後に上昇し ( $P<0.05$ )、180 分後でも空腹時よりも高い値だった ( $P<0.05$ )。インスリンの 30 分後および 60 分後の変化量と IAUC は、SM 食、SMF 食、SMFV 食後に S 食後よりも大きな値だったが試験食間で有意な差はなかった (Figure 3-5)。



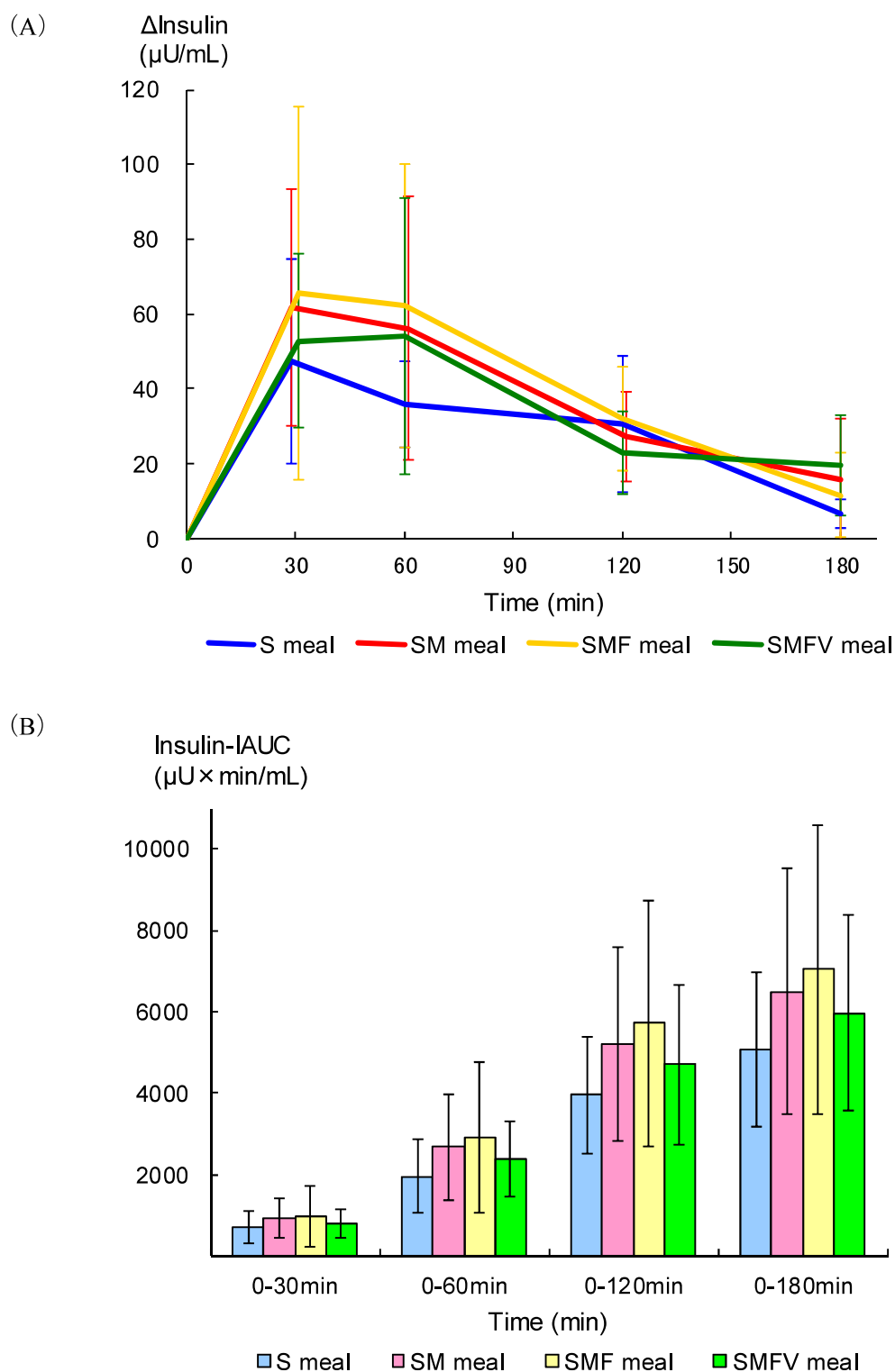
**Figure 3-4. Mean postprandial changes ( $\Delta$ ) in plasma glucose concentrations (A) and incremental areas under the curve (IAUCs) for plasma glucose in healthy men during a 180-min period after consumption of four test meals containing the same amount of boiled white rice with or without side dishes**

n = 9, Values are presented as means, with their standard deviations represented by vertical bars.

S meal: staple food; SM meal: staple food and main dish; SMF meal: staple food, main dish and fat-rich food item; SMFV meal: staple food, main dish, fat-rich food item and vegetable dish.

\*Significant difference ( $P < 0.05$ ) from S meal; † Significant difference ( $P < 0.05$ ) from SM meal;

‡ Significant difference ( $P < 0.05$ ) from SMF meal.  $P$  values were calculated using the Wilcoxon signed-ranks test, with the Bonferroni correction for pair-wise comparison between the meals.



**Figure 3-5. Mean postprandial changes ( $\Delta$ ) in serum insulin concentrations (A) and incremental areas under the curve (IAUCs) for serum insulin (B) in healthy men during a 180-min period after consumption of four test meals containing the same amount of boiled white rice with or without side dishes**

n = 9, Values are presented as means, with their standard deviations represented by vertical bars.

S meal: staple food; SM meal: staple food and main dish; SMF meal: staple food, main dish and fat-rich food item; SMFV meal: staple food, main dish, fat-rich food item and vegetable dish.



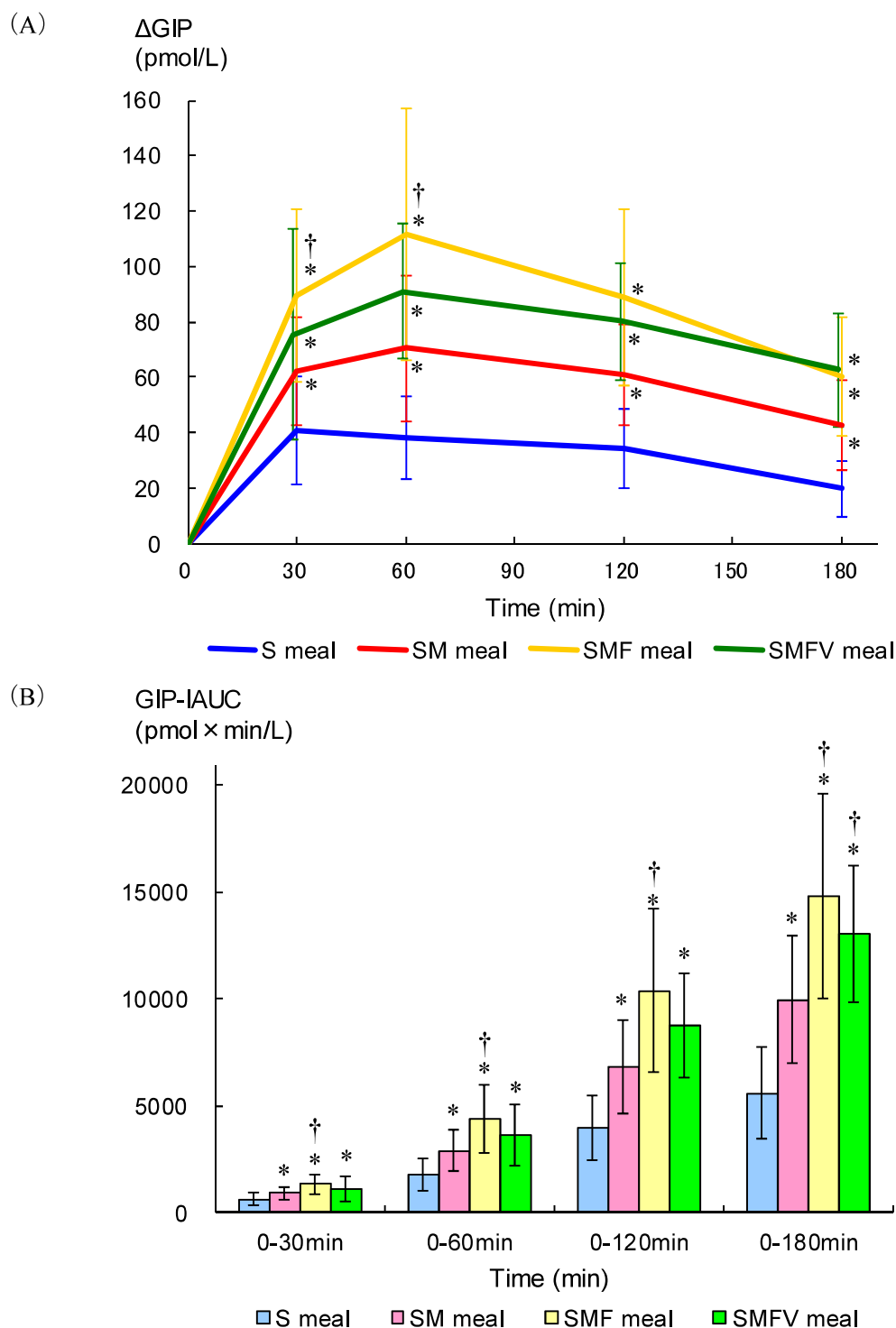
### 3-3-6. 血漿総 GIP 濃度変化

食後の GIP 濃度は、空腹時と比較して全ての試験食で増加した ( $P < 0.05$ )。GIP 濃度は、S 食後には 30 分後にピークとなったが、SM 食、SMF 食、SMFV 食後では 60 分後にピークとなり、時間とともに緩やかに減少したが、180 分後でも空腹時と比べて高い値だった ( $P < 0.05$ )。GIP 変化量は、食後の全ての採血時間で主食のみの S 食後と比べて脂質を含む SM 食、SMF 食、SMFV 食後に大きかった ( $P < 0.05$ )。さらに 30 分後、60 分後には、SMF 食後の GIP 変化量は SM 食後と比べても大きかったが ( $P < 0.05$ )、SMFV 食後の変化量は SM 食後と差はなかった [Figure 3-6 (A)]。

GIP の IAUC は、全ての時間区分で、SM 食、SMF 食、SMFV 食後に S 食後より大きかった ( $P < 0.05$ )。SMF 食後は全ての時間区分で SM 食後よりも大きかったが ( $P < 0.05$ )、SMFV 食後には 0-30 分、0-60 分、0-120 分では SM 食後と差はなかった [Figure 3-6 (B)]。GIP の 0-180 分の IAUC は S 食に対して、SM 食 178%、SMF 食 266%、SMFV 食 233%だった。食後の GIP 濃度は食事中の脂質含有量の増加に伴い用量依存的に増加したが、野菜を加えた SMFV 食では増加が抑制された。

### 3-3-7. 血漿活性型 GLP-1 濃度変化

食後の GLP-1 濃度は、空腹時と比較して全ての試験食で増加した ( $P < 0.05$ )。GLP-1 濃度は、S 食、SM 食、SMFV 食後には 30 分後にピークとなったが、SMF 食後では 120 分後にピークがみられた。120 分後の SMF 食後の GLP-1 変化量は S 食 ( $P = 0.065$ ) と SM 食 ( $P = 0.091$ ) と比較して大きい傾向がみられた [Figure 3-7 (A)]。GLP-1 の IAUC は SM 食、SMF 食、SMFV 食後に S 食よりも大きな値を示したが試験食間の有意な差には至らなかった [Figure 3-7(B)]。



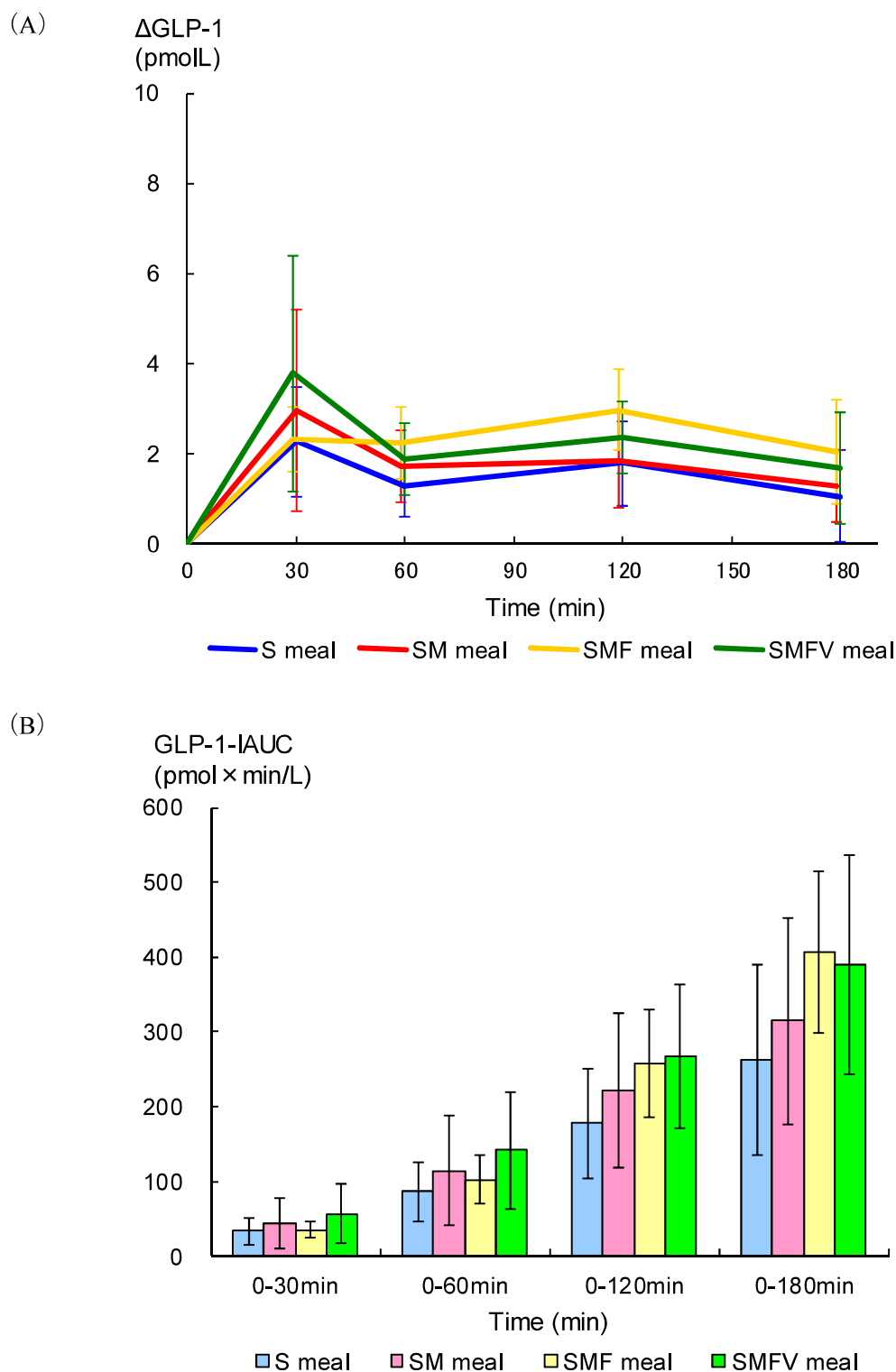
**Figure 3-6. Mean postprandial changes ( $\Delta$ ) in plasma total glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) concentrations (A) and incremental areas under the curve (IAUCs) for plasma GIP in healthy men during a 180-min period after consumption of four test meals containing the same amount of boiled white rice with or without side dishes**

n = 9, Values are presented as means, with their standard deviations represented by vertical bars.

S meal: staple food; SM meal: staple food and main dish; SMF meal: staple food, main dish and fat-rich food item; SMFV meal: staple food, main dish, fat-rich food item and vegetable dish.

\*Significant difference ( $P < 0.05$ ) from S meal; † Significant difference ( $P < 0.05$ ) from SM meal.

$P$  values were calculated using the Wilcoxon signed-ranks test, with the Bonferroni correction for pair-wise comparison between the meals.



**Figure 3-7. Mean postprandial changes ( $\Delta$ ) in plasma intact glucagon-like peptide-1 (GLP-1) concentrations (A) and incremental areas under the curve (IAUCs) for plasma GLP-1 (B) in healthy men during a 180-min period after consumption of four test meals containing the same amount of boiled white rice with or without side dishes**

n = 9, Values are presented as means, with their standard deviations represented by vertical bars.

S meal: staple food; SM meal: staple food and main dish; SMF meal: staple food, main dish and fat-rich food item; SMFV meal: staple food, main dish, fat-rich food item and vegetable dish.

### 3-4. 考察

本研究の試験食は、推奨されるエネルギー比率の主食・主菜・副菜とし、脂質含有量は、低脂質食（SM 食）で 9.8 g、適度な脂質食（SMF 食）で 19.2 g と少ないものの、食後 TG 濃度は軽度に上昇した。しかし、食後 180 分後までの間で平均 TG 濃度が非空腹時 TG 濃度の基準として提案されている 180 mg/dL<sup>19</sup> を超えることはなかった。

食後 TG 濃度は、1 回の食事で脂質を 30～50 g 摂取すると明らかに上昇し<sup>115-118</sup>、その後、空腹時の値に戻るまで 7～8 時間を要することが報告されている<sup>115,116</sup>。一方で、これまでの Maruyama ら<sup>119</sup>、Bubois ら<sup>116, 117</sup>の報告では、1 回の食事で 10 g～20 g 程度の脂質を摂取した場合の食後 TG 濃度のピークに達する時間は 2～3 時間程度であり、本研究では、食後 TG 濃度のピークは確認できなかった。

食後の脂質代謝は、食事の組成のみでなく、対象者の病態により異なる<sup>115</sup>。日常的な量の食事での検討でも、同じ食事を摂取した後の TG 濃度変化が病態により異なることが報告されている<sup>119-121</sup>。バター 25 g を含んだ食事摂取後の TG 濃度は、インスリン抵抗性を有する肥満者では健常者より上昇が大きく<sup>119</sup>、1 型糖尿病患者において血清高分子アディポネクチン濃度が低い患者は高い患者より上昇が大きかった<sup>120</sup>ことが報告されている。また、バター 30 g を含んだ食事摂取後に TG 濃度上昇が大きかった者は HOMA-IR が高かったことが報告されている<sup>121</sup>。インスリン抵抗性の増大は、リポ蛋白リパーゼの活性低下をきたし、それにより TG を輸送するカイロミクロンや VLDL の停滞を招く。そのため、インスリン抵抗性を有する脂質異常症患者では、本研究で検討した 1 回の食事での適度な脂質の摂取でも食後 TG 濃度が本研究の対象者よりもさらに上昇する可能性もあり、1 日分の脂質を分散させて摂取する意義が認められた。

本研究では、1 回の食事で卵由来のコレステロール 210 mg を脂質 10 g～20 g と同時に摂取しているが、食後の TC 濃度、LDL-C 濃度、HDL-C 濃度はいずれでも空腹時と比較して変化せず、試験食間の違いもなかった。血中コレステロール濃度は、小腸からのコレステロール吸収、肝臓での合成、胆汁中への排泄によって決定される。食事での脂質摂取による胆嚢収縮は胆汁酸分泌を刺激し、LDL の肝臓への取り込みを加速し、血清 LDL-C 濃度を低下させる<sup>122</sup>。これまでに、食後 LDL-C 濃度は、30～50 g の脂質摂取で減少し、減少量は摂取した脂質量が増えるほど大きいこと<sup>116</sup>、約 30 g の脂質を含んだ日常的な量の食事でも食後に LDL-C 濃度が低下したこと<sup>119</sup>が報告されている。脂質とコレステロールを負荷した研究では、脂質とコレステロールをともに含まないコントロール食と比較して、

食後 3 時間の LDL-C 濃度変化は、脂質 0 g でコレステロール 140 mg のみの摂取ではコントロール食と変わらず、脂質 45 g と同時にコレステロール 280 mg または 710 mg を摂取した場合に変化が認められた<sup>122</sup>。本研究での約 20 g の脂質と同時に卵 1 個分のコレステロール 210 mg の摂取は食後の血中コレステロール濃度上昇をきたすことはなかった。

脂質を加えることの食後血糖応答への影響については、炭水化物を多く含む食品（糖質 50 g または 75 g）に 27.7 g～100 g の脂質を加えて摂取することにより食後の血糖応答は減少するが<sup>106-108, 119</sup>、血漿 GIP 濃度と GLP-1 濃度は増加するものの<sup>106-108</sup> インスリン応答には影響しなかった<sup>106-108, 119</sup> ことが報告されている。一方で、糖質 75 g を含む食パンにバター 25 g（脂質 20.2 g）を加えた食事は、食パンのみの摂取と比べて、1 型糖尿病患者では血糖上昇を抑制したが、健常者では食パンのみの摂取でも血糖値は低く抑えられており、バターを加えても変わらなかった<sup>123</sup>。このことは、健常者では糖代謝調節が良好に保たれていたことによると推察されている<sup>123</sup>。本研究では適度な脂質食である SMF 食は約 75 g の糖質に対して合計で 19.2 g の脂質を含むものとしたが、これまでの研究と比べて相対的に少ない脂質付加は、食後の血糖上昇抑制やインスリン増加は有意ではなかった。

一方で、食後総 GIP 濃度は食事の脂質含有量の増加に伴い用量依存的に増加していた。動物実験では脂肪の注入量の増加はリンパ液中の総 GIP と活性型 GLP-1 を用量依存的に増加したことが示されている<sup>124</sup>。本研究では、健康な人において、少ない脂質量でも総 GIP が用量依存的に増加することを確認した。

活性型 GLP-1 応答は脂質付加に対する有意な違いはなく、先行研究と類似した結果であった<sup>102, 125, 126</sup>。また、食後活性型 GLP-1 は少量の脂質や蛋白質の摂取によっては増加しないことが報告されている<sup>104</sup>。本研究での GLP-1 応答が食事内容により有意な差を示さなかった理由の一つは、脂質と蛋白質の量が先行研究<sup>104-108</sup> と比べて少なかったことによるかもしれない。

また、本研究では野菜から食物繊維を摂取することにより食後 TG 濃度の上昇が抑制されることを期待した。これまでに行なわれている食事負荷試験で、精製された食物繊維を 4～15 g と多量に加えることにより、食後 TG やカイロミクロンの上昇抑制が報告されている<sup>115, 127-129</sup>。しかし、野菜の効果については、Maruyama らはパン 170 g とバター 25 g にほうれん草 75 g を加えた食事で、ほうれん草による食後 TG 濃度低下作用は得られなかったことを報告している<sup>119</sup>。本研究では、脂質 20 g を含む食事に対して、脂質異常症の食事療法において推奨されている野菜の量（1 日 350 g すなわち 1 食約 120 g）により食物繊維を

4.4 g（水溶性食物繊維 0.9 g）摂取する食事としたが、野菜摂取により TG 上昇の抑制はできないことが確認された。

しかし、一方で、血糖については、糖質を約 75 g 含み、適度な脂質量とした食事に野菜を加えることにより（SMFV 食）、野菜を含まない食事（SMF 食）と比べて血糖応答を減少させた。野菜に含まれる水溶性食物繊維は、腸からのグルコース吸収の阻害に関連する要因であり、食後高血糖を是正するために治療的に有用であると考えられている<sup>99,130</sup>。しかし、野菜を糖質を多く含む食品や混合食に加えることによる食後血糖応答に対する効果に注目した研究はわずかである<sup>119,131,132</sup>。これまでの研究で、食後血糖上昇の明らかな抑制を認めた研究では、10 g 以上と大量の精製された食物繊維が食事に付加されている<sup>109-111</sup>。本研究では、先行研究<sup>109-111</sup>と比べて相対的に少ない食物繊維量で血糖低下効果が見られたことが注目すべき点である。また、パスタに食物繊維のみの付加では食後血糖上昇は抑制されなかったが、同時に脂質も加えると食後血糖上昇が抑制されたことが報告されている<sup>133</sup>。この結果を踏まえると、本研究では脂質を加えなかった場合の検討をしていないが、SMFV 食後の食後血糖応答の減少は、野菜由来の食物繊維と脂質を同時に摂取したことによる複合的な効果によるものと考えられる。

本研究は、インクレチン応答に対する野菜摂取の効果を検討した最初の研究である。これまでに食物繊維のインクレチン応答に関する研究では、精製された食物繊維または穀類由来の食物繊維について検討されているが、その結果は一致していない<sup>109-112,133-136</sup>。消化管での糖類の分解を抑制する薬剤である $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の投与は、単糖類（グルコース）の吸収を上部小腸から下部小腸に移動させる。すなわち、上部小腸でのグルコース吸収は抑制され、相対的に下部小腸でのグルコース吸収量が増加することによって食後 GIP 分泌を抑制し、GLP-1 分泌を増強することが報告されている<sup>137-139</sup>。野菜中の食物繊維による腸でのグルコース吸収の阻害によっても、このようなインクレチン分泌の変化が生じる可能性も期待できるかもしれないが、本研究では野菜の摂取によって GIP と GLP-1 の反応は変わらなかった。しかし、少なくとも、野菜摂取によって、GLP-1 の上昇を阻害することはなく、脂肪を蓄積し肥満を助長する働きを有する GIP<sup>100,101</sup> をさらに上昇させることはなかった。

一方で、食後脂質代謝において脂質と同時に野菜を摂取することにより、血中の脂溶性ビタミンおよびカロテノイド濃度を増加させることが報告されている<sup>119,140</sup>。 $\alpha$ -トコフェロールやカロテノイドは抗酸化作用を有し、動脈硬化予防的に働くことが期待され<sup>141,142</sup>、

脂質と同時に野菜を摂取することの効果については更に検討する必要がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に主食・主菜・副菜として摂取させた食品の脂肪酸組成や蛋白質の種類とアミノ酸組成、食物繊維含有量等により、食後の糖・脂質代謝指標の変化は異なる可能性がある。他の種類の食品や異なった量での検討が必要である。第二に本研究は健常者を対象として行なったが、脂質代謝異常や糖代謝異常を有する患者では食後の糖・脂質代謝指標の変化が異なる可能性がある。脂質異常症や糖尿病の患者での検討が必要である。第三に、インクレチン濃度の測定について、本研究を実施した時点では活性型 GIP を測定できる市販の分析方法がなかったため、総 GIP 濃度を測定した。DPP-4 活性はある種のペプチドにより抑制されることや<sup>143</sup>、摂取した栄養素によって異なる<sup>144</sup>ことが報告されているため、活性型 GIP を測定することにより、食事摂取の影響をより明らかにできるだろう。

しかしながら、食後の糖・脂質代謝指標の反応について、通常の食事で一般的に食べられる料理の組み合わせによる影響を見た研究はなく、本研究は食後高脂血症、食後高血糖を視野に入れた食事療法を検討する上で有用である。

以上のことから、研究 3 では、1 回の食事で主食と同時に適量の脂質と蛋白質を含んだ主菜と副菜を組み合わせで摂取することは、主食のみと比べて食後血糖上昇を抑制することが確認された。また、食後 GIP 濃度は脂質摂取により上昇したが、野菜の同時摂取で上昇が抑制された。これらは、主菜と副菜の同時摂取による複合的効果と考えられる。しかし、一方で食後 TG 濃度は 1 回の食事で適量とされる脂質の摂取でも食後に軽度上昇し、野菜 120 g を同時に摂取しても TG 上昇は抑制できないことが確認された。本研究は健常者での検討であるが、脂質異常症患者では脂質の 1 回の食事当たりの摂取量を制限することが必要であると考えられる。このことから、食後高脂血症予防のためには 1 回の食事で摂取する食品の種類と組み合わせ量を示す必要性が示唆された。

## 総括

動脈硬化性疾患の予防は健康寿命延伸の観点から喫緊の課題である。動脈硬化性疾患の主要な高リスク病態には、脂質異常症、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病がある。また、これらの代謝異常を複数合併するメタボリックシンドロームは、動脈硬化性疾患の易発症病態である。そのため、動脈硬化性疾患の予防は、これらの複数の危険因子の管理を包括的に行なう必要がある。薬物療法が疾患に応じて多剤を用いるのとは異なり、食事療法は、複数の危険因子の改善を目指して包括的に栄養素摂取量の是正をはかるため、効果が期待される。しかし、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」において、動脈硬化性疾患予防のための食事療法として推奨栄養素摂取量および食品選択が示されているものの、食品の量の検討は十分にされておらず、ガイドラインで推奨している食事療法の効果は検討が不十分である。

また、LDL 受容体関連遺伝子変異による FH は冠動脈疾患発症と進展のリスクが著しく高く、FH の早期発見と適切な治療開始は冠動脈疾患発症予防において極めて重要な課題となっている。しかし、FH 患者の食事療法については全く検討されていない。さらに、脂質代謝異常と糖代謝異常は合併しやすく、食後の高脂血症や高血糖も動脈硬化性疾患の独立した危険因子とされることから、これを視野に入れた食事療法も検討しなければならない。

そこで、本研究は動脈硬化性疾患危険因子の包括的改善を目指す脂質異常症の食事療法を開発するために、脂質異常症患者の食事摂取状況の実態を踏まえ、食事療法における課題を明らかにし、標的となる食品群を明らかにすることを目的とした。さらに、食後の糖・脂質代謝の観点から 1 回の食事における食品の組み合わせによる影響を検討した。

第 1 章〔研究 1〕では、栄養指導を受けていない受療中の日本人脂質異常症患者を対象として食事調査を行ない、食品群別摂取量および栄養素等摂取量の実態を把握し、課題を抽出した。また、糖・脂質代謝指標と食品群別摂取量との関連も踏まえ、食事療法の標的となる食品群を検討した。日本人脂質異常症患者においては、脂質異常症の食事療法における推奨摂取量に適合していない栄養素摂取量にある者が多いことを確認した。SFA 摂取を減らすためには、動物脂、肉・肉加工品類のみならず、菓子・菓子パン類の摂取を減らす必要性が示唆され、魚類、野菜、海藻・きのこ・こんにゃく、未精製穀類の摂取が少ないことが課題として明らかになった。えび・いか・貝などの魚以外の魚介類および魚加工



品の摂取と LDL-C 濃度の関連が見出され、今後さらに検討が必要である。また、服薬の有無で糖・脂質代謝指標に独立して影響する食品群が異なり、薬物療法下での食事療法についてさらに検討が必要であると考えられた。

第 2 章〔研究 2〕では、日本人 HoFH 患者の食品群別摂取量と栄養素等摂取量の実態、および Lomitapide 治療に必須の低脂肪食を実践する上での課題を明らかにするために、Lomitapide 治療中の HoFH 患者の食事摂取量と栄養状態を調査した。HoFH が非常に稀な疾患であるために本研究の対象者数は少ないが、管理栄養士による頻回の栄養指導により油脂類のみならず肉類、魚介類などの脂質含有食品の摂取量および種類を変えることで低脂肪食の実施が可能となり、56 週間の Lomitapide の服用を継続できた。また、Lomitapide 治療における低脂肪食を実践する上では、低体重の患者では、過度の体重減少を防ぐために十分なエネルギー摂取を指導する必要がある、脂溶性成分の欠乏を予防するための対策が必要であることが確認できた。また、脂質摂取量の制限下で、魚の摂取は必須脂肪酸の摂取を改善する可能性があり、摂取量が少なかったビタミン A の供給には、緑黄色野菜摂取による  $\beta$ -カロテンの摂取が寄与する可能性が示唆された。個人間で食品および栄養素摂取量の違いが大きく、長期的な Lomitapide 治療には栄養状態の定期的なモニタリングの必要性が示唆された。しかしながら、習慣的な 1 日の脂質摂取量の評価では消化器症状の副作用との関連は評価できず、各食事 1 回当たりの脂質摂取量についての検討が課題となった。

第 3 章〔研究 3〕では、脂質異常症の食事療法で推奨される量の食品を組み合わせる主食・主菜・副菜を摂取した時の食後糖・脂質代謝指標の変化を検討するために、ランダム化単盲検クロスオーバーデザインを用いてウォッシュアウト期間を 1 週間として食事負荷試験を行なった。1 回の食事で主食と同時に適量の脂質と蛋白質を含んだ主菜と副菜を組み合わせることは、主食のみと比べて食後血糖上昇を抑制することが確認された。また、食後 GIP 濃度は脂質摂取により上昇したが、野菜の同時摂取で上昇が抑制された。これらは、主菜と副菜の同時摂取による複合的効果と考えられた。しかし、食後 TG 濃度は適量とされる脂質の摂取でも軽度上昇し、それに野菜 120 g を加えて同時に摂取した場合にも食後 TG 上昇は抑制できないことが確認された。このことから、食後高脂血症予防のためには脂質の 1 回の摂取量の制限が必要となることが示唆され、1 回の食事で摂取する食品の種類と組み合わせ量についてさらに検討が必要である。

以上の章からなる本研究により、受療中の脂質異常症患者において、現在示されている脂質異常症の食事療法における推奨栄養素摂取量に適合していない摂取量にある者が多い現状が明らかになり、食事療法の指導の必要性が示唆された。脂質異常症患者の食事摂取の実態から、SFA 摂取を減らすためには、従来指導されてきた動物脂、肉・肉加工品類を控えるだけでなく、現在の日本においては菓子・菓子パン類の摂取を控えることが重要であることが明らかになった。また、えび・いか・貝などの魚以外の魚介類は脂質含有量が少なくコレステロールが多い食品であるが、これらの食品が脂質異常症の食事療法において標的となるか否かについてさらに検討が必要である。なお、動脈硬化予防に摂取が推奨される魚類、野菜、海藻・きのこ・こんにゃく、未精製穀類については摂取を増やすための教育方法の開発が課題であることが示唆された。さらに、推奨されている栄養処方を満たすために主食・主菜・副菜をそろえた食事は、食後 TG 上昇は抑制できなかったものの、食後血糖上昇の抑制に有効だった。食後高脂血症や食後高血糖の予防のためには、食品摂取量は 1 日総量のみならず 1 回の食事で摂取する食品の種類と量を示す必要性があり、さらに検討が必要である。

今後、動脈硬化性疾患危険因子の包括的改善を目指す脂質異常症食事療法の構築に向け、上記の課題解決に向けて食事療法の介入による検証が必要である。

## Summary

### Study on Developing Dietary Therapy for Dyslipidemia: Comprehensive Improvement of Risk Factors for Atherosclerotic Disease

Heart diseases and cerebrovascular disorders related to arteriosclerosis cause a quarter of the deaths in the Japanese population, accounting for more than 20% of cases requiring long-term care. Prevention of the development of atherosclerotic diseases is an urgent issue from the perspective of extending healthy life expectancy. Major high-risk conditions for atherosclerotic diseases include dyslipidemia, diabetes, hypertension, and chronic kidney disease. Also, metabolic syndrome combining a cluster of multiple risk factors including abnormal lipids, hyperglycemia and elevated blood pressure, based on visceral fat accumulation and insulin resistance, is associated with a high risk for the development of cardiovascular disease. Therefore, prevention of atherosclerotic diseases requires comprehensive management of these multiple risk factors. Unlike pharmaceutical therapy, which involves administering multiple drugs targeting each disease, dietary therapy is expected to be effective because it corrects target nutrient intakes for all risk conditions and thereby ameliorates multiple risk factors.

The Japan Atherosclerosis Society recommends, in the “Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases”, limiting total energy intake and maintaining an appropriate body weight, limiting the percentage of energy derived from fat and saturated fatty acids (SFA), decreasing cholesterol intake, and increasing the intakes of n-3 polyunsaturated fatty acids and dietary fiber, as the foundation of dietary therapy. In addition, a low-salt Japanese dietary pattern (The Japan Diet) with reduced fat from meat and animal fats, and the consumption of a diet combining soy, fish, vegetables, seaweed, mushrooms, fruits, and unrefined grains is highly recommended. However, the effects of dietary therapy recommended in the guidelines have not as yet been fully examined.

On the other hand, familial hypercholesterolemia (FH), a genetic disease caused by mutations in the genes related to the low-density lipoprotein (LDL) receptor pathway, confer an extremely high risk of developing coronary artery disease (CAD). In recent years, it has become clear that FH is relatively common, though the severity is variable, and early detection and appropriate treatment of FH are extremely important issues for preventing CAD. However, dietary therapy for FH patients is

given no consideration in the guidelines.

Furthermore, postprandial hyperlipidemia and hyperglycemia are also considered to be independent risk factors for atherosclerotic diseases, and dietary therapy that modifies postprandial lipid and glucose metabolism must also be seriously considered.

Therefore, in order to develop effective and appropriate dietary therapy for dyslipidemia with the aim of comprehensively improving risk factors for atherosclerotic disease, this study was designed to clarify the dietary issues and identify the optimal target food groups for dietary therapy, based on the actual food and nutrient intakes of dyslipidemic Japanese patients. In addition, we evaluated the effects of food combinations in a single meal on postprandial glycemic and lipidemic responses.

## Chapter 1: Food and Nutrient Intakes in Dyslipidemic Japanese Patients [Study 1]

Dyslipidemia is a major risk factor for atherosclerotic disease, and a quarter of the Japanese population is suspected to have dyslipidemia. In order to provide effective dietary counseling, we endeavor to ascertain the current state of food and nutrient intakes of these patients, to clarify foods and/or food groups for which the intakes should be corrected, and to then set appropriate dietary goals. To achieve these aims, it is essential to ascertain the actual state of food and nutrient intakes of patients.

Therefore, the first purpose of the study was to determine actual current food and nutrient intakes of Japanese patients with dyslipidemia. The observations and data collected were then used to extract dietary issues, and to clarify the food groups which should be targeted when developing diet therapy for dyslipidemia. We conducted a dietary survey of 104 Japanese outpatients with dyslipidemia (51 men/53 women,) between 30 and 65 years of age, who had not received dietary counseling.

Among patients with dyslipidemia, we identified several with nutrient intakes deviating from the current dietary therapy recommendations for dyslipidemia. That is, when values exceeding the upper limit of each nutrient recommendation for dyslipidemia were taken into account, the intakes exceeded these recommendations for lipids, SFA, cholesterol and salt in 83%, 77%, 88%, and 95% of patients, respectively. On the other hand, dietary fiber was scarce and less than 3% met the recommended amount. Increased intakes of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid have been recommended, but there were patients with low total intakes. Based on the relationships

between risk factor biomarkers for atherosclerotic diseases and food intakes, it was suggested that SFA intake might be reduced by limiting the intakes of not only animal fat, including meat, poultry and processed meat products, but also confections and sweets. The intakes of fish, vegetables, seaweed, mushrooms, konjac and unrefined cereals were revealed to be low. In addition, the effects on LDL cholesterol (LDL-C) concentrations of seafood other than fish, such as prawns, shrimp, squid and shellfish which had not received sufficient attention, merit further investigation.

## Chapter 2: Food and Nutrient Intakes in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Dietary Therapy during MTP Inhibitor (Lomitapide) Treatment [Study 2]

Homozygous FH (HoFH) is due to mutations in both alleles of LDL receptor-related genes, and patients exhibit remarkable LDL-C elevations, resulting in premature atherosclerotic cardiovascular disease. Lipid-lowering drugs that rely on upregulation of LDL receptors have limited effects in achieving the recommended LDL-C management goals in HoFH patients. An oral inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein (Lomitapide) was recently launched as an agent with a novel mechanism of action not mediated by the LDL receptor. Lomitapide reduces production and secretion of chylomicrons and very low-density lipoprotein, thereby reducing LDL-C. As lomitapide causes adverse gastrointestinal effects due to reduced absorption of lipids, a very low-fat diet is required to minimize these effects during treatment with this agent. In addition, consumption of dietary supplements containing vitamin E and essential fatty acids is recommended to prevent deficiencies of fat-soluble nutrients due to the reduced absorption caused by lomitapide. Although a global phase 3 study has been conducted, there are as yet no reports focusing on the dietary intake and/or nutritional status of patients during lomitapide treatment.

Therefore, in order to clarify the actual food and nutrient intakes and to identify problems with clinically-supervised low-fat diets during lomitapide treatment, we investigated the dietary intakes and nutritional status of Japanese patients with HoFH on lomitapide treatment.

The subjects were 8 Japanese patients with HoFH (4 men/4 women) between 35 and 75 years of age. All were in a phase 3, single-arm, open-label, multicenter clinical trial of lomitapide and completed 56 weeks of treatment. The trial included a pretreatment run-in phase (weeks -6 to 0), a phase in which the lomitapide dose was gradually increased (escalation phase; weeks 0 to 26) and a

phase in which the maximum tolerated lomitapide dose was maintained (maintenance phase; weeks 26 to 56).

Six weeks before starting lomitapide, daily intake of supplements (vitamin E and essential fatty acids) and dietary counseling promoting a low-fat diet, in order to limit the energy intake derived from lipids to less than 20% of total energy intake, were started. Dietary counseling sessions were subsequently held once every 2-5 weeks, 16 times in total, by a registered dietitian in each center. Two-day dietary records were kept before each dietary counseling session.

The energy intake derived from lipids exceeded the target of 20% in 5 of the 8 patients in the run-in phase, but then showed a gradual decrease, resulting in a reduction to 21.8% of total energy consumed as the maximum intake during the maintenance phase. Through frequent dietary counseling, low-fat diets can be implemented by changing the intake of fat-containing foods, such as meat, poultry, and seafood, as well as fats and oils. In addition, while taking lomitapide, 7 of the 8 patients lost body weight, and their serum vitamin E and essential fatty acids concentrations decreased despite supplementation. Guidance to ensure sufficient energy intake and measures to prevent deficiencies of fat-soluble nutrients were confirmed to be necessary. However, our routine daily lipid intake assessment failed to ascertain the relationships with gastrointestinal adverse effects, and evaluation of the optimal amounts of lipid intake per meal is still needed.

### Chapter 3: Effects of Consuming Main and Side Dishes with White Rice on Postprandial Glycemic and Lipidemic Responses [Study 3]

Dietary lipids have been reported to dose-dependently increase postprandial triglyceride (TG) concentrations. On the other hand, postprandial plasma glucose concentrations are determined mainly by the amount and type of carbohydrate contained in a meal, but it has been suggested that lipids, proteins and dietary fiber consumed at the same time as carbohydrate also affect glucose concentrations. Postprandial hyperlipidemia and postprandial hyperglycemia are considered to be independent risk factors for atherosclerotic diseases. Therefore, in study 3, we assessed adequate food intake amounts in a single meal from the viewpoint of postprandial glycemic and lipidemic responses.

Meal loading was performed using a randomized single-blind crossover design to assess the effects of consuming main and vegetable side dishes with boiled white rice in combination, with the

amounts recommended in dietary therapy for dyslipidemia, on postprandial glycemic and lipidemic responses. The subjects were 9 healthy men 30 to 49 years of age. Four test meals were designed using the same amount of boiled white rice as a staple food, with or without side dishes. The test meals were as follows: S meal (control): staple food alone, SM meal (low-fat meal): S meal and main dish, SMF meal (moderate-fat meal): SM meal and fat-rich food item, SMFV meal (balanced meal): SMF meal and vegetable dish. The SMFV meal conformed to the energy ratio recommended in the “dietary reference intake for Japanese”. After fasting blood collection had been conducted, a test meal was provided, and blood samples were collected 4 times until 180 minutes after the start of the meal. Biomarkers for both glycemic and lipidemic responses were measured at each blood collection time point.

The postprandial TG concentration increased slightly even when the appropriate amount of lipid was consumed, and this TG increase could not be suppressed even when 120 g of vegetables were consumed simultaneously with the moderate-fat meal. On the other hand, the combination of main dishes, containing moderate amounts of lipids and proteins, and vegetable dishes with rice suppressed postprandial blood glucose responses as compared to rice alone without excessive increases in the insulin and glucose-dependent insulintropic polypeptide responses, which lead to the accumulation of nutrients in adipocytes and thereby promote obesity.

This study, as described in the above chapters, revealed many dyslipidemic patients receiving treatment to have nutrient intakes which deviated from the current recommended dietary therapy intakes for dyslipidemia. Based on the actual dietary intakes of dyslipidemic patients, it became clear that in modern-day Japan it is important to not only refrain from consuming animal fat and meat, poultry and processed meat products, instructions widely provided in the past, but also to evaluate and refrain from eating confections and sweets, in order to optimize the effectiveness of dietary therapy. In addition, the development of an educational method for meeting the goals for intakes of fish, vegetables, seaweed, mushrooms, konjac and unrefined cereals, which are recommended for the prevention of arteriosclerosis, was suggested to be important. Furthermore, meals comprised of staple foods, main dishes, and vegetable side dishes with recommended nutritional prescriptions are effective for suppressing postprandial blood glucose responses, but postprandial TG elevation is not responsive to this strategy. Further study, focusing on dyslipidemic

patients, regarding the types and amount of foods consumed in a single meal is necessary.

In the future, in order to establish a dietary therapy regimen for dyslipidemia that can comprehensively ameliorate risk factors for atherosclerotic disease, it is necessary to resolve the above issues by testing and verifying appropriate dietary interventions.



## 参考文献

- 1) 厚生労働省: 平成 29 年 (2017) 人口動態統計 (確定数) の概況. 第 6 表 性別にみた死因順位 (第 10 位まで) 別死亡数・死亡率 (人口 10 万対)・構成割合. 2018; p. 15  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/index.html>
- 2) 厚生労働省: 平成 28 年 国民生活基礎調査の概況. 第 15 表 要介護度別にみた介護が必要となった主な原因の構成割合. 2017; p. 45  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/16.pdf>
- 3) Harada-Shiba M, Ako J, Arai H, Hirayama A, Murakami Y, Nohara A, Ozaki A, Uno K and Nakamura M: Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the EXPLORE-J study. *Atherosclerosis*, 2018; 277:362-368
- 4) Ohmura H, Fukushima Y, Mizuno A, Niwa K, Kobayashi Y, Ebina T, Kimura K, Ishibashi S, and Daida H; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan: Estimated prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J*, 2017; 58:88-94
- 5) 一般社団法人日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 第 4 章 包括的リスク管理 1. 動脈硬化性疾患の絶対リスクと脂質管理目標. 2017; p. 49-57
- 6) Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, Kromhout D, Nedeljkovic S, Punsar S, Seccareccia F and Toshima H: The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 1986; 124:903-915
- 7) Kromhout D, Keys A, Aravanis C, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M, Simic BS and Toshima H: Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr*, 1989; 49:889-894
- 8) Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R and Nissinen A; The Seven Countries Study Research Group: Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol*, 1999; 15:507-515
- 9) Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Karvonen M, Katan M, Nissinen A, Nedeljkovic S,

- Pekkanen J, Pekkarinen M, Punsar S, Rasanen L, Simic B and Toshima H: Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med*, 1995; 24:308-315
- 10) Ueshima H: Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb*, 2007; 14:278-286
  - 11) Miura K, Nagai M and Ohkubo T: Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J*, 2013; 77:2226-2231
  - 12) Tada N, Maruyama C, Koba S, Tanaka H, Birou S, Teramoto T and Sasaki J: Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb*, 2011; 18:723-734
  - 13) 厚生労働省: 平成 29 年国民健康・栄養調査報告. 第 2 部身体状況調査の結果 第 56 表「脂質異常症が疑われる者」の状況. 2018; p. 149  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>
  - 14) 一般社団法人日本糖尿病学会: 糖尿病食事療法のための食品交換表第 7 版, 株式会社文光堂, 2014
  - 15) 一般社団法人日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 第 4 章 包括的リスク管理 2. 生活習慣の改善. 2017; p. 58-79
  - 16) 一般社団法人日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018 年版. 9. 脂質異常症の治療 9-3. 食事療法. 2018; p. 43-53
  - 17) Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, Shimamoto T, Iida M and Komachi Y: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol*, 2001; 153:490-499
  - 18) Mora S, Rifai N, Buring JE and Ridker PM: Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*, 2008; 118:993-1001
  - 19) Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Biliou H, Anagnostopoulou K and Panotopoulos G: Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011; 9:258-270
  - 20) Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G and Trovati M: Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.

- Diabetes Care, 2011; 34:2237-2243
- 21) International diabetes Federation: Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. 2011; <https://www.idf.org/e-library/guidelines/82-management-of-postmeal-glucose.html>
  - 22) 厚生労働省: 平成 29 年定期健康診断結果報告. 2018; <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/127-1.html>
  - 23) 一般社団法人日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018 年版. 2. 動脈硬化性疾患予防のための包括的管理 2018; p. 4-10
  - 24) 厚生労働省: 平成 29 年国民健康・栄養調査報告. 第 2 部身体状況調査の結果 第 22 表 薬の服用状況. 2018; p. 110 <https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>
  - 25) Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E and Sabatine MS: Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 2016; 316:1289-1297
  - 26) Lytsy P, Burell G and Westerling R: Cardiovascular risk factor assessments and health behaviours in patients using statins compared to a non-treated population. Int J Behav Med, 2012; 19:134-142
  - 27) Johal S, Jansen KM, Bell JS, Mc Namara KP, Magliano DJ, Liew D, Ryan-Atwood TE, Anderson C and Ilomaki J: Do statin users adhere to a healthy diet and lifestyle? The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Eur J Prev Cardiol, 2017; 24:621-627
  - 28) Lofgren I, Greene G, Schembre S, Delmonico MJ, Riebe D and Clark P: Comparison of diet quality, physical activity and biochemical values of older adults either reporting or not reporting use of lipid-lowering medication. J Nutr Health Aging, 2010; 14:168-172
  - 29) Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng CH, Kobayashi Y and Shapiro MF: Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: gluttony in the time of statins? JAMA Intern Med, 2014; 174:1038-1045
  - 30) 文部科学省: 日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）. 2015; [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/syokuhinseibun/1365295.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365295.htm)
  - 31) 「「日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）」の取扱いについて」.（平成 28 年 3 月 30 日健健発 0330 第 3 号厚生労働省健康局健康課長通知）. 2016; [https:// www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc1755&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc1755&dataType=1&pageNo=1)

- 32) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書. 2014;  
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>
- 33) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y and Tsugane S; JPHC Study Group: Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*, 2006; 113:195-202
- 34) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書. II各論 1-2 たんぱく質. 2014; p. 88-109. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>
- 35) 厚生労働省: 平成 29 年国民健康・栄養調査報告. 第 1 部栄養素等摂取状況調査の結果 第 9 表 食品群別栄養素等摂取量. 2018; p. 86-89.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>
- 36) Endo J and Arita M: Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol*, 2016; 67:22-27
- 37) Kris-Etherton PM and Fleming JA: Emerging nutrition science on fatty acids and cardiovascular disease: nutritionists' perspectives. *Adv Nutr*, 2015; 6:326S-337S
- 38) Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Andrews KG, Engell RE and Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE): Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. *BMJ Open*, 2015; 5:e008705
- 39) Murakami K, Livingstone MBE and Sasaki S: Thirteen-year trends in dietary patterns among Japanese adults in the National Health and Nutrition Survey 2003-2015: Continuous Westernization of the Japanese Diet. *Nutrients*, 2018; 10:994
- 40) 厚生労働省: 平成 29 年国民健康・栄養調査報告. 第 4 部 年次別結果 第 86 表の 1 食品群別摂取量の平均値の年次推移 (総数, 1 人 1 日当たり) . 2018; p. 192.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>
- 41) Childs MT, Dorsett CS, King IB, Ostrander JG and Yamanaka WK: Effects of shellfish consumption on lipoproteins in normolipidemic men. *Am J Clin Nutr*, 1990; 51:1020-1027
- 42) De Oliveira e Silva ER, Seidman CE, Tian JJ, Hudgins LC, Sacks FM and Breslow JL: Effects of shrimp consumption on plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr*, 1996; 64:712-717

- 43) Phan BA, Dayspring TD and Toth PP: Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*, 2012; 8:415-427
- 44) Na L, Han T, Zhang W, Wu X, Na G, Du S, Li Y and Sun C: A snack dietary pattern increases the risk of hypercholesterolemia in northern Chinese adults: a prospective cohort study. *PLoS One*, 2015; 10:e0134294
- 45) Schwingshackl L, Hoffmann G, Iqbal K, Schwedhelm C and Boeing H: Food groups and intermediate disease markers: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr*, 2018; 108:576-586
- 46) Del Gobbo LC, Falk MC, Feldman R, Lewis K and Mozaffarian D: Effects of tree nuts on blood lipids, apolipoproteins, and blood pressure: systematic review, meta-analysis, and dose-response of 61 controlled intervention trials. *Am J Clin Nutr*, 2015; 102:1347-1356
- 47) Kim Y, Keogh J and Clifton PM: Nuts and cardio-metabolic disease: a review of meta-analyses. *Nutrients*, 2018; 10
- 48) Cardoso CA, Oliveira GMM, Gouveia LAV, Moreira ASB and Rosa G: The effect of dietary intake of sesame (*Sesamum indicum* L.) derivatives related to the lipid profile and blood pressure: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018; 58:116-125
- 49) Stancu C and Sima A: Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*, 2001; 5:378-387
- 50) Fernandez ML and West KL: Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J Nutr*, 2005; 135:2075-2078
- 51) Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ and Willett WC: Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2006; 354:1601-1613
- 52) Matthan NR, Welty FK, Barrett PH, Harausz C, Dolnikowski GG, Parks JS, Eckel RH, Schaefer EJ and Lichtenstein AH: Dietary hydrogenated fat increases high-density lipoprotein apoA-I catabolism and decreases low-density lipoprotein apoB-100 catabolism in hypercholesterolemic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24:1092-1097
- 53) Chen JP, Chen GC, Wang XP, Qin L and Bai Y: Dietary fiber and metabolic syndrome: a meta-analysis and review of related mechanisms. *Nutrients*, 2017; 10:24
- 54) Surampudi P, Enkhmaa B, Anuurad E and Berglund L: Lipid lowering with soluble dietary fiber. *Curr Atheroscler Rep*, 2016; 18:75

- 55) Brown L, Rosner B, Willett WW and Sacks FM: Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69:30-42
- 56) Moreyra AE, Wilson AC and Koraym A: Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med*, 2005; 165:1161-1166
- 57) Vaidean GD, Manczuk M, Vansal SS and Griffith J: The cholesterol-lowering effect of statins is potentiated by whole grains intake. The Polish Norwegian Study (PONS). *Eur J Intern Med*, 2018; 50:47-51
- 58) Williams PG: Evaluation of the evidence between consumption of refined grains and health outcomes. *Nutr Rev*, 2012; 70:80-99
- 59) Kovar J and Zemankova K: Moderate alcohol consumption and triglyceridemia. *Physiol Res*, 2015; 64 Suppl 3:S371-375
- 60) Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ and Ghali WA: 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
- 61) Comerford KB and Pasin G: Emerging evidence for the importance of dietary protein source on glucoregulatory markers and type 2 diabetes: different effects of dairy, meat, fish, egg, and plant protein foods. *Nutrients*, 2016; 8
- 62) Drouin-Chartier JP, Cote JA, Labonte ME, Brassard D, Tessier-Grenier M, Desroches S, Couture P and Lamarche B: Comprehensive review of the impact of dairy foods and dairy fat on cardiometabolic risk. *Adv Nutr*, 2016; 7:1041-1051
- 63) Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, Knuppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, Bechthold A, Schlesinger S and Boeing H: Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*, 2017; 32:363-375
- 64) Maruyama C, Nakamura M, Ito M and Ezawa I: The effect of milk and skim milk intake on serum lipids and apoproteins in postmenopausal females. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1992; 38:203-213
- 65) Tuekpe MK, Todoriki H, Sasaki S, Zheng KC and Ariizumi M: Potassium excretion in healthy Japanese women was increased by a dietary intervention utilizing home-parcel delivery of Okinawan vegetables. *Hypertens Res*, 2006; 29:389-396
- 66) Mano R, Ishida A, Ohya Y, Todoriki H and Takishita S: Dietary intervention with Okinawan

vegetables increased circulating endothelial progenitor cells in healthy young women.

Atherosclerosis, 2009; 204:544-548

- 67) Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Boren J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O and Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia: Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2014; 35:2146-2157
- 68) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR and Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2013; 34:3478-3490a
- 69) Makino H and Harada-Shiba M: Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*, 2003; 7:397-401
- 70) Wetterau JR, Lin MC and Jamil H: Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochim Biophys Acta*, 1997; 1345:136-150
- 71) Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Averna MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AME, Probert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT and Rader DJ: Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 2013; 381:40-46
- 72) Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Chang Q and Foulds P: Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial

- hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2017; 24:402-411
- 73) Roeters van Lennep J, Averna M and Alonso R: Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol*, 2015; 9:607-617
  - 74) 厚生労働省: 平成 29 年国民健康・栄養調査報告. 第 4 部 年次別結果 第 85 表の 1 栄養素等摂取量の平均値の年次推移 (総数, 1 人 1 日当たり) . 2018; p. 190.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>
  - 75) 文部科学省: 日本食品標準成分表 2010. 2010;  
[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm)
  - 76) Winbauer AN, Pingree SS and Nuttall KL: Evaluating serum alpha-tocopherol (vitamin E) in terms of a lipid ratio. *Ann Clin Lab Sci*, 1999; 29:185-191
  - 77) Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, Situnayake RD and Davis M: The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem*, 1986; 23:514-520
  - 78) Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Ishibashi S, Shionoiri F, Yamada N and Kita T; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan: Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2004; 11:146-151
  - 79) Hooper AJ and Burnett JR: Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep*, 2014; 16:423
  - 80) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書. II各論 1-3 脂質. 2014; p. 110-142. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>
  - 81) Papanikolaou Y, Brooks J, Reider C and Fulgoni VL, 3rd: U.S. adults are not meeting recommended levels for fish and omega-3 fatty acid intake: results of an analysis using observational data from NHANES 2003-2008. *Nutrition Journal*, 2014; 13:31
  - 82) Gebauer SK, Psota TL, Harris WS and Kris-Etherton PM: n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am J Clin Nutr*, 2006; 83:1526S-1535S



- 83) Wang TY, Liu M, Portincasa P and Wang DQ: New insights into the molecular mechanism of intestinal fatty acid absorption. *Eur J Clin Invest*, 2013; 43:1203-1223
- 84) Raatz SK, Bibus D, Thomas W and Kris-Etherton P: Total fat intake modifies plasma fatty acid composition in humans. *J Nutr*, 2001; 131:231-234
- 85) Jula A, Marniemi J, Ronnema T, Virtanen A and Huupponen R: Effects of diet and simvastatin on fatty acid composition in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 25:1952-1959
- 86) 厚生労働省: 平成 29 年国民健康・栄養調査報告. 第 1 部 栄養素等摂取状況調査の結果 第 1 表 栄養素等摂取量. 2018; p. 58-63. <https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>
- 87) Kayden HJ and Traber MG: Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J Lipid Res*, 1993; 34:343-358
- 88) Nagao M, Moriyama Y, Yamagishi K, Iso H and Tamakoshi A: Relation of serum  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol levels to cardiovascular disease-related mortality among Japanese men and women. *Journal of Epidemiology*, 2012; 22:402-410
- 89) Tanumihardjo SA: Vitamin A: biomarkers of nutrition for development. *Am J Clin Nutr*, 2011; 94:658S-665S
- 90) Panel on micronutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary reference intakes for vitamin a, vitamin k, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. 2001; Washington (DC): National Academies Press
- 91) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書. II各論 1-6 ビタミン (1) 脂溶性ビタミン 1 ビタミン A. 2014; p. 164-169  
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>
- 92) Shearer MJ: Vitamin K. *Lancet*, 1995; 345:229-234
- 93) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書. II各論 1-6 ビタミン (1) 脂溶性ビタミン 4 ビタミン K. 2014; p. 180-193  
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>
- 94) Furusyo N, Ihara T, Hayashi T, Ikezaki H, Toyoda K, Ogawa E, Okada K, Kainuma M, Murata M and Hayashi J: The serum undercarboxylated osteocalcin level and the diet of a Japanese population: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Endocrine*, 2013;

- 95) Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, Aksnes L and Lund E: Vitamin D status of middle-aged women at 65-71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr*, 2004; 7:327-335
- 96) Nakamura K, Kitamura K, Takachi R, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Watanabe Y, Tsugane S, Sasaki A and Yamazaki O: Impact of demographic, environmental, and lifestyle factors on vitamin D sufficiency in 9084 Japanese adults. *Bone*, 2015; 74:10-17
- 97) Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, Kulkarni K and Geil P: Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*, 2004; 27:2266-2271
- 98) Pi-Sunyer FX: Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr*, 2002; 76:290S-298S
- 99) Papathanasopoulos A and Camilleri M: Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. *Gastroenterology*, 2010; 138:65-72
- 100) Seino Y, Fukushima M and Yabe D: GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. *J Diabetes Investig*, 2010; 1:8-23
- 101) Baggio LL and Drucker DJ: Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 2007; 132:2131-2157
- 102) Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE and Meier JJ: Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes*, 2008; 57:678-687
- 103) Nilsson M, Holst JJ and Bjorck IM: Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: studies using glucose-equivalent drinks. *Am J Clin Nutr*, 2007; 85:996-1004
- 104) Lan-Pidhainy X and Wolever TM: The hypoglycemic effect of fat and protein is not attenuated by insulin resistance. *Am J Clin Nutr*, 2010; 91:98-105
- 105) Carr RD, Larsen MO, Winzell MS, Jelic K, Lindgren O, Deacon CF and Ahren B: Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008; 295:E779-784
- 106) Collier G and O'Dea K: The effect of coingestion of fat on the glucose, insulin, and gastric

- inhibitory polypeptide responses to carbohydrate and protein. *Am J Clin Nutr*, 1983; 37:941-944
- 107) Collier G, McLean A and O'Dea K: Effect of co-ingestion of fat on the metabolic responses to slowly and rapidly absorbed carbohydrates. *Diabetologia*, 1984; 26:50-54
  - 108) Thomsen C, Rasmussen O, Lousen T, Holst JJ, Fenselau S, Schrezenmeir J and Hermansen K: Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69:1135-1143
  - 109) Weickert MO, Mohlig M, Koebnick C, Holst JJ, Namsolleck P, Ristow M, Osterhoff M, Rochlitz H, Rudovich N, Spranger J and Pfeiffer AF: Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors. *Diabetologia*, 2005; 48:2343-2353
  - 110) Levitt NS, Vinik AI, Sive AA, Child PT and Jackson WP: The effect of dietary fiber on glucose and hormone responses to a mixed meal in normal subjects and in diabetic subjects with and without autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 1980; 3:515-519
  - 111) Morgan LM, Tredger JA, Wright J and Marks V: The effect of soluble- and insoluble-fibre supplementation on post-prandial glucose tolerance, insulin and gastric inhibitory polypeptide secretion in healthy subjects. *Br J Nutr*, 1990; 64:103-110
  - 112) Willis HJ, Thomas W, Eldridge AL, Harkness L, Green H and Slavin JL: Increasing doses of fiber do not influence short-term satiety or food intake and are inconsistently linked to gut hormone levels. *Food Nutr Res*, 2010; 54:5135
  - 113) Krezowski PA, Nuttall FQ, Gannon MC and Bartosh NH: The effect of protein ingestion on the metabolic response to oral glucose in normal individuals. *Am J Clin Nutr*, 1986; 44:847-856
  - 114) 足立己幸: 料理選択型栄養教育の枠組としての核料理とその構成に関する研究. *民族衛生*, 1984; 50:70-107
  - 115) Lopez-Miranda J, Williams C and Lairon D: Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr*, 2007; 98:458-473
  - 116) Dubois C, Beaumier G, Juhel C, Armand M, Portugal H, Pauli AM, Borel P, Latge C and Lairon D: Effects of graded amounts (0-50 g) of dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr*, 1998; 67:31-38
  - 117) Dubois C, Armand M, Azais-Braesco V, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Latge C, Lafont

- H, Borel P and Lairon D: Effects of moderate amounts of emulsified dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr*, 1994; 60:374-382
- 118) Cohen JC, Noakes TD and Benade AJ: Serum triglyceride responses to fatty meals: effects of meal fat content. *Am J Clin Nutr*, 1988; 47:825-827
- 119) Maruyama C, Kikuchi N, Masuya Y, Hirota S, Araki R and Maruyama T: Effects of green-leafy vegetable intake on postprandial glycemic and lipidemic responses and alpha-tocopherol concentration in normal weight and obese men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2013; 59:264-271
- 120) Maruyama C, Ishibashi R, Araki R, Koike S, Hirose H and Maruyama T: HMW-adiponectin associates with triglyceride concentrations in type 1 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb*, 2009; 16:207-216
- 121) 今村佳代子, 丸山千寿子, 都島基夫, 京谷晋吾, 中野里美, 仲森隆子, 丸山太郎: 日常朝食型高脂肪負荷食 Kisei-meal による食後高脂血症の評価と食後 TG-rich リポ蛋白代謝に及ぼす影響. *動脈硬化*, 2001; 28:205-213
- 122) Dubois C, Armand M, Mekki N, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Lafont H and Lairon D: Effects of increasing amounts of dietary cholesterol on postprandial lipemia and lipoproteins in human subjects. *J Lipid Res*, 1994; 35:1993-2007
- 123) 石橋理恵子, 丸山千寿子, 荒木理沙, 小池志乃, 丸山太郎: 超即効型インスリン製剤で治療中の1型糖尿病患者ならびに健常者における同一糖質量食負荷後の血糖応答. *糖尿病*, 2007; 50:379-384
- 124) Yoder SM, Yang Q, Kindel TL and Tso P: Stimulation of incretin secretion by dietary lipid: is it dose dependent? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009; 297:G299-305
- 125) Carrel G, Egli L, Tran C, Schneiter P, Giusti V, D'Alessio D and Tappy L: Contributions of fat and protein to the incretin effect of a mixed meal. *Am J Clin Nutr*, 2011; 94:997-1003
- 126) Yamane S, Harada N, Hamasaki A, Muraoka A, Joo E, Suzuki K, Nasteska D, Tanaka D, Ogura M, Harashima S and Inagaki N: Effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *J Diabetes Investig*, 2012; 3:80-85
- 127) Khossousi A, Binns CW, Dhaliwal SS and Pal S: The acute effects of psyllium on postprandial

- lipaemia and thermogenesis in overweight and obese men. *Br J Nutr*, 2008; 99:1068-1075
- 128) Cara L, Dubois C, Borel P, Armand M, Senft M, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM and Lairon D: Effects of oat bran, rice bran, wheat fiber, and wheat germ on postprandial lipemia in healthy adults. *Am J Clin Nutr*, 1992; 55:81-88
  - 129) Lia A, Andersson H, Mekki N, Juhel C, Senft M and Lairon D: Postprandial lipemia in relation to sterol and fat excretion in ileostomy subjects given oat-bran and wheat test meals. *Am J Clin Nutr*, 1997; 66:357-365
  - 130) Jenkins DJ, Goff DV, Leeds AR, Alberti KG, Wolever TM, Gassull MA and Hockaday TD: Unabsorbable carbohydrates and diabetes: decreased post-prandial hyperglycaemia. *Lancet*, 1976; 2:172-174
  - 131) Hatonen KA, Virtamo J, Eriksson JG, Sinkko HK, Sundvall JE and Valsta LM: Protein and fat modify the glycaemic and insulinaemic responses to a mashed potato-based meal. *Br J Nutr*, 2011; 106:248-253
  - 132) Gustafsson K, Asp NG, Hagander B and Nyman M: Satiety effects of spinach in mixed meals: comparison with other vegetables. *Int J Food Sci Nutr*, 1995; 46:327-334
  - 133) Frost GS, Brynes AE, Dhillon WS, Bloom SR and McBurney MI: The effects of fiber enrichment of pasta and fat content on gastric emptying, GLP-1, glucose, and insulin responses to a meal. *Eur J Clin Nutr*, 2003; 57:293-298
  - 134) Juntunen KS, Niskanen LK, Liukkonen KH, Poutanen KS, Holst JJ and Mykkanen HM: Postprandial glucose, insulin, and incretin responses to grain products in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*, 2002; 75:254-262
  - 135) Raben A, Christensen NJ, Madsen J, Holst JJ and Astrup A: Decreased postprandial thermogenesis and fat oxidation but increased fullness after a high-fiber meal compared with a low-fiber meal. *Am J Clin Nutr*, 1994; 59:1386-1394
  - 136) Karhunen LJ, Juvonen KR, Flander SM, Liukkonen KH, Lahteenmaki L, Siloaho M, Laaksonen DE, Herzig KH, Uusitupa MI and Poutanen KS: A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults. *J Nutr*, 2010; 140:737-744
  - 137) Goke B, Fuder H, Wieckhorst G, Theiss U, Stridde E, Littke T, Kleist P, Arnold R and Lucker PW: Voglibose (AO-128) is an efficient alpha-glucosidase inhibitor and mobilizes the

- endogenous GLP-1 reserve. *Digestion*, 1995; 56:493-501
- 138) Seifarth C, Bergmann J, Holst JJ, Ritzel R, Schmiegeler W and Nauck MA: Prolonged and enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) after oral sucrose due to alpha-glucosidase inhibition (acarbose) in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 1998; 15:485-491
  - 139) Lee A, Patrick P, Wishart J, Horowitz M and Morley JE: The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics. *Diabetes Obes Metab*, 2002; 4:329-335
  - 140) Takeda S, Masuda Y, Usuda M, Marushima R, Ueji T, Hasegawa M and Maruyama C: Effects of mayonnaise on postprandial serum lutein/zeaxanthin and beta-carotene concentrations in humans. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2009; 55:479-485
  - 141) Farbstein D, Kozak-Blickstein A and Levy AP: Antioxidant vitamins and their use in preventing cardiovascular disease. *Molecules*, 2010; 15:8098-8110
  - 142) Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Carbonara S, Zito A, Ricci G, De Pascalis F, Scicchitano P and Riccioni G: Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. *Mediators Inflamm*, 2013; 782137
  - 143) Tulipano G, Sibilio V, Caroli AM and Cocchi D: Whey proteins as source of dipeptidyl dipeptidase IV inhibitors. *Peptides*, 2011; 32:835-838
  - 144) Gunnarsson PT, Winzell MS, Deacon CF, Larsen MO, Jelic K, Carr RD and Ahren B: Glucose-induced incretin hormone release and inactivation are differently modulated by oral fat and protein in mice. *Endocrinology*, 2006; 147:3173-3180

## 謝辞

本論文を作成するにあたり、長年にわたり懇切丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました日本女子大学家政学部食物学科教授 丸山千寿子先生に心より深く感謝申し上げます。

また、本論文を御高閲頂き貴重なご助言を賜りました日本女子大学家政学部食物学科教授 佐藤和人先生、五関正江先生、ならびに防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科教授 池脇克則先生に深謝致します。池脇先生には研究の遂行においてもご指導いただきましたことを感謝申し上げます。

研究1の遂行において多大なるご協力をいただきました、帝京大学臨床研究センター長 寺本民生先生、静岡市立静岡病院副病院長 脇昌子先生、医療法人社団桜友会所沢ハートセンター附属しんとこ駅前クリニック院長 綾織誠人先生、帝京大学臨床研究センター 西谷藍先生、ならびに各施設の職員の皆様に深く感謝致します。

研究2を実施する機会を与えていただき、また、調査の遂行にご協力いただきました、国立循環器病研究センター研究所病態代謝部長 斯波真理子先生、東京医科歯科大学生命倫理研究センター教授 吉田雅幸先生、金沢大学保健管理センター 野原淳先生（現 石川県立中央病院遺伝診療科診療部長）、社会医療法人天神会新古賀クリニック副院長 大坪義彦先生、健康保険組合連合会大阪中央病院副院長 柳光司先生、国立循環器病研究センター臨床栄養部 北川冬華氏、西井和信氏（現 あわら病院栄養管理室）、上ノ町かおり氏（現 兵庫あおの病院栄養管理室）、金沢大学附属病院栄養管理部 徳丸季聡氏、東京医科歯科大学医学部附属病院臨床栄養部 有本正子氏、鳥越純子氏、健康保険組合連合会大阪中央病院栄養部 片山弥生氏、社会医療法人天神会新古賀クリニック 古賀裕美氏、近本直子氏、医療法人社団桜友会所沢ハートセンター 栗田裕子氏、ならびに各施設の職員の皆様に深く感謝いたします。また、Aegerion Pharmaceuticals 株式会社 中邑昌子氏、小栗滋豊氏、芹江和夫氏、山浦広氏、藤林佳子氏に多くのご協力をいただきましたことを厚く御礼申し上げます。

研究3の遂行において多くのご協力をいただきました埼玉社会保険病院 丸山太郎先生、日本女子大学家政学部食物学科 松井貞子先生、荒木理沙先生（現 筑波大学研究員）、インクレチンの測定についてご教示いただきました秋田大学大学院医学系研究科内分泌・代謝・老年内科学講座教授 山田祐一郎先生、Paraoxonase 活性測定についてご教示・ご協力いただきました自治医科大学医学部地域医療学分野教授 小谷和彦先生、Touro 大学教授

Alejandro Gugliucci 先生、Touro 大学 Russell Caccavello 先生に深く感謝致します。

実験や調査の実施にあたり多大なご協力をいただいた日本女子大学家政学部食物学科栄養教育・臨床栄養学研究室の皆様：四條裕里氏、梅澤愛理子氏、佐藤愛紗氏、内山美弥氏、鴨下加奈子氏、市来りな氏、小峰星奈氏、千葉井奏子氏、長谷川爽氏、福田智恵子氏、大鹿碧友氏、シャスファイ氏、中澤真梨子氏、西形ゆい氏、松本萌氏、山田皐文氏、井川紗佑里氏、北山はづき氏、小玉真由香氏、徳永葵氏、藤谷桐香氏、安田朱里氏、小川知里氏、小俣日向子氏、衣川佳奈氏、豊田彩織氏、三原奈々氏、村野麻衣氏に深く感謝致します。

論文投稿時の英文校正をしてくださった **Bierta Barford** 氏に深く感謝致します。

そして、調査および食事負荷試験にご協力くださいました皆様に心から感謝いたします。ありがとうございました。

本研究は、ピー・ピー・ディー・ジャパン株式会社受託研究、公益財団法人すかいらくフードサイエンス研究所研究助成、公益社団法人米穀安定供給確保支援機構ごはん食健康データベース整備事業研究・調査助成により実施したものであり、ここに記して感謝の意を表します。