

標 題 : Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis
地中海食事への順守と健康状態 : メタ解析

著 者 : F. Sofi, et al. (イタリア フィレンツェ大学)

掲 載 誌 : B. M. J. 337: a1344 (2008) (オンライン ジャーナル)

要 旨 :

目 的 : 一次予防の設定で地中海食事の順守と慢性疾患の死亡率および発症率との関連を解析した追跡コホート研究全てを系統的に再検討すること。

計 画 : 追跡コホート研究のメタ解析。

データ源 : PubMed, Embase, Web of Science, および Cochrane Central Register of Controlled Trials に収録された 1966 年から 2008 年 7 月 30 日までの英国および英国以外の発表。

再検討する研究 : 地中海食事の順守と疾患の死亡率および発症率との関連を追跡的に解析した研究 ; 合計 1,574,299 名の被験者を 3 年から 18 年の期間で追跡した研究 12 件が含まれる。

結 果 : 総死亡率を地中海食事への順守との関連で評価したコホート研究 8 件の累積解析で(被験者 514,816 名、死亡 33,576 名)、順守スコアの 2 点上昇は死亡リスクの低下と有意に関連すると示された (統合相対リスク 0.91、95%信頼区間 0.89 から 0.94)。

同様に解析で地中海食事への強い順守の有効性が、心臓血管系の死亡率(統合相対リスク 0.91、0.87 から 0.95)、癌の発症率と死亡率(0.94、0.92 から 0.96)およびパーキンソン病とアルツハイマー病の発症率(0.87、0.80 から 0.96)で示された。

結 論 : 総死亡率の有意な低下(9%)、心臓血管系疾患死亡率の有意な低下(9%)、癌の発症率と死亡率の有意な低下(6%)、およびパーキンソン病とアルツハイマー病の発症率有意な低下(13%)で見られるように、地中海食事への強い順守は健康状態の有意な改善と関連している。

特に慢性疾患の一次予防として地中海食事 - 類似の食事パターンを奨励することで、これらの結果は国民の健康にとって臨床的に意義があると思われる。

はじめに

地中海に隣接する住民の間で通常摂取される食事パターンを表す地中海食事は、良い健康状態と良い生活の質に寄与するので、健康的に食べることのモデルとして広く報告されてきた(1, 2)。7カ国研究の最初のデータに続いて(3)、心臓血管系疾患および慢性変性疾患の発症に対する地中海食事の主成分の良い働きを、各地住民の複数研究が確認した(2, 4)。

しかし過去数年間にわたってこの分野における研究の関心は、食事パターンの個々の成分を住民の健康状態との関連で解析することよりも、地中海食全体への順守を評価することに集中した(5)。これは、単一栄養素の解析は食事の成分間の重要な相互作用を無視するため、そしてもっと重要なのは住民が分離した栄養素を食べないためである。だから、主に地中海地域の伝統的食事に特徴的な成分に基づいて考案された地中海食への順守を評価する食事スコアは、総死亡率および心臓血管系疾患と癌による死亡率と関連するとみられた(6)。

本研究の目的は、一次予防における地中海食への順守の役割を確認するために、地中海食への順守と不利な結果との間の関連を評価した入手可能な全ての追跡コホート研究のメタ解析による系統的な再検討を行うことである。

方 法

データ源

地中海食の順守と健康的成果との関連を調査した追跡研究に、我々は焦点を合わせた。PubMed, Embase, Web of Science, および Cochrane Central Register of Controlled Trials データベースを短縮文および医学用語(MeSH)などの検索方法を用いて、我々は2008年7月30日まで調査した。医学用語(MeSH)見出しには“Mediterranean”, “diet”, “dietary pattern”, “disease”, “health”, “cardiovascular disease”, “cerebrovascular disease”, “coronary heart disease”, “degenerative diseases”, “cancer”, “neoplasm”, “prospective”, “follow-up”, “cohort”, およびその変形が含まれた。検索方法には言語の制限がなかった。

我々はまた、抽出された論文から参考資料を調べ、再検討してデータバンクを完成させた。単一研究に複数の論文が存在するときは、我々は最終発表を使用し、必要なら最も完全または最新の発表によるデータを補足した。

表題、要約、および本文に基づく階層的なアプローチを用いて、我々は研究の妥当性を評価した。

研究の選択

地中海食への順守評価に用いるスコアと臨床的に不利な結果との関連を追跡して評価した研究を我々は確認した。我々は以下の研究を除外した：横断研究または症例 - 対照研究、地中海食でなく非特定の食事パターンまたは食事指針への順守を解析した研究、既往症のある患者のコホートを評価する(二次予防)研究、交絡因子を補正しない研究、適切な統計解析を報告していない研究。

Fig. 1 に研究選択の経過を示す。我々の最初の検索で62報告を得て、表題または要約に基づいて20件を除外した。残りの42論文のうち26件を以下の理由で

我々は除外した：地中海食事の代わりに非特定の食事パターンを評価した(n=3)、横断研究または症例 - 対照研究を用いた(n=18)、研究対象者は二次予防であった(n=5)。さらに4論文は複製の研究を示している所以我々は除外し、最終解析による最新または完全な論文だけを加えた。最終的に12論文が、我々の収録基準を満足させた(w1 - w12)。

データ抽出

標準化データ抽出書式を用いて元の報告から以下の開始時の特徴を我々は抽出して、メタ解析に加えた：筆頭著者、発行年、コホート名、コホートの実施国、コホートのサンプルサイズおよび結果の数、追跡期間、開始の年齢、性別、結果、地中海食事への順守スコアの構成要素、および多変数モデルに交絡因子として加える変数(Table 1)。

調査員2名(FSとFC)がデータを収集し、不一致は合意および3人目の筆者(AC)の意見で解決した。関心のある結果は、総死亡率、心臓血管系疾患の死亡率、癌の発症率と死亡率そしてパーキンソン病とアルツハイマー病の発症率であった。

参加者の数、追跡の期間、および交絡因子の補正によって、研究の質を我々は評価した。参加者数が多く、追跡期間が長く、人口動態、人体計測および伝統的な危険因子を加えて補正した研究を、我々は考察する。

地中海食事への順守の定義

伝統的な地中海食事パターンについて研究した住民の食事パターンで算定したスコアで地中海食事への順守を定義する。研究参加者間全体の性別中央値を分割に用いて0または1の値を各食事成分に割当て。特に地中海食事の一部と考えられる成分(野菜、果物、豆類、穀物、魚、および赤ワインの食事での適度な摂取)の摂取が、住民の中央値より上の人々を数値1に割当て、中央値より下の人々を数値0に割当てた。それに反して、地中海食事の一部でないと思われる成分(赤身肉と加工肉、乳製品)の摂取が、住民の中央値より上の人々を数値0に割当て、その他を1に割当てた。しかし研究の間で、特に野菜(我々の研究ではジャガイモを加えた(w5))、肉と肉製品(一部の研究は鶏肉を加えた(w4w6))、ナッツと種子(一部の研究は果物を加え(w4w6w7w12)、1研究は豆類を加え(w5)、他では別の群と考えた(w8w10w11))に相違が存在した。

従って、総順守スコアは(上記0と1のスコア合計)、低順守を示す最低の0点から地中海食事への高順守を反映する7 - 9点まで変化した。

統計的な解析

我々はCochrane CollaborationによるRevMan, version 4.2 for Windowsを、データを解析するのに使用した。交絡因子を最も完全に補正する多変数モデルによる元の研究のデータを我々は使用した；Table 1にこの解析にむくめた交絡因子を示す。我々は研究間の変動を計算するのに変量効果モデルを使用して、固定モデルよりも控え目な影響を提出した。我々は反比例法を用いて95%信頼区間でランダム相対危険度を計算した。

我々は異なる臨床的な結果(総死亡率、心臓血管系疾患の死亡率、癌の発症率と死亡率、そしてパーキンソン病とアルツハイマー病の発症率)によって研究をグループ分けした。我々は標準的な二乗検定を使用して不均一の原因を評価した。さらに我々は、研究結果の不一致程度検討でI二乗統計を用いた。総死亡率を評価する研究間の不均一性の検討で、研究の特質(性別(男、女)、実施国(ヨーロッパ、米国、他国)、追跡期間(研究の中央値8年間より長いか短い)および研究の質(低、高))について感度分析を行った。

出版の偏りを評価するために、我々は主な結果ごとに“falesafe N”を計算した；この値は無効な結果の研究見積もり数であり、メタ解析に加えて観察された有意な結果から非有意を引く必要がある。

結 果

研究コホートの特徴

サンプルサイズは161から214,284名、追跡期間は3.7から18年の間で変化した。関心のある結果は、総死亡率、心臓血管系疾患の死亡率、癌の発症率と死亡率、そしてパーキンソン病とアルツハイマー病の発症率であった。研究12件中6件だけが地中海住民で実施された(w1w3-w6w12)。残りのコホートは米国住民(w8-w11)、北欧住民(w5-w7)、およびオーストラリア在住ヨーロッパ人(w3)から構成された。研究に入れた被験者の総数は1,574,299名であった。

主な結果

種々の臨床結果によると、総死亡は8コホート(9研究)で被験者514,816人に死亡33,576件、心臓血管系死亡は3コホート(4研究)で被験者404,491人に死亡3,876件、癌の発症/死亡は5コホート(6研究)で被験者521,336人に10,929件、そしてパーキンソン病とアルツハイマー病の発症は2コホート(3研究)で被験者133,6261人に783件であった。

Fig. 2に、主な臨床的結果として総死亡率を解析した研究の累積解析を示す。変量効果モデルを用いて「地中海食事順守スコアの2点上昇は任意の原因による死亡リスクの低下と有意に関連する」と我々は見出した(相対リスク0.91, 95%CI 0.89-0.94; $P < 0.0001$)。研究の間に有意な不均一が存在した($I_2 = 48.8\%$; $P = 0.05$)。しかし、Trichopoulouら2005年(w6)と同じコホートを解析した2003年論文(w4)を除外すると、総死亡率に関する有意な関連が残り(相対リスク0.92, 0.91-0.94; $P < 0.0001$)、不均一性は有意でないとい示された($I_2 = 18.3\%$; $P = 0.3$)。

同様にFig. 3が「地中海食事への強い順守は心臓血管系疾患による死亡リスクを低下させ(相対リスク0.91, 0.87-0.95; $P < 0.0001$)、不均一性は有意ではなかった($I_2 = 32.6\%$; $P = 0.2$)。さらに、地中海食事への順守は癌の発症率と死亡率を有意に低下させた(相対リスク0.94, 0.92-0.96; $P < 0.0001$)($I_2 = 0\%$; $P = 0.5$)(Fig. 4)。最後に、パーキンソン病とアルツハイマー病の発症率の有意な低下が地中海食事順守の高いスコアと関連し(相対リスク0.87, 0.80-0.96; $P = 0.004$)、研究間に不均一はなかった($I_2 = 0\%$; $P = 0.5$)(Fig. 5)。

感度の解析

このメタ解析に加えた研究は特徴が異なった。研究の不均一性は研究の影響の不均一性を生じがちなので、我々は感度解析を行った。Table 2 に、臨床的結果として総死亡率を評価した研究における各種サブグループ解析を示す。どの変数（研究実施国、性別、追跡期間、研究の質）もメタ解析の全体的な結果に有意な影響がないと、この解析で示された。

出版の偏り

出版の偏りの存在を評価するために、主な結果ごとに我々は falesafe N を計算した。各 falesafe N(580 総死亡率を評価する研究、68 冠動脈性死亡率を評価する研究、72 癌の発症率と死亡率を評価する研究、43 変性疾患を評価する研究)は全体的な解析の強い影響について Rosenthal の推奨値(falesafe $N > 5k + 10$ 、 k は解析に加えた研究の数)をはるかに超えていた。

考 察

150 万人以上の健康な被験者および 4 万件の致死と非致死の症例による解析で、地中海食の強い順守は総死亡率、心臓血管系死亡率、癌の発症率と死亡率およびパーキンソン病とアルツハイマー病の発症率の低下と有意に関連すると、このメタ解析は示している。地中海食順守スコアの 2 点上昇は、総死亡率の 9% 低下、心臓血管系死亡率の 9% 低下、癌の発症率と死亡率の 6% 低下、およびパーキンソン病とアルツハイマー病の発症率の 13% 低下を決定すると、コホート研究 12 件の累積解析で示される。我々の知る限りでは、地中海食の順守と一般人での慢性疾患の死亡と発症との関連を、メタ解析によって系統的に評価した最初の報告である。

食事と疾患

ヒトの健康に対する食事の影響は、多くの疫学研究、住民研究およびランダム臨床試験で報告され「果物、野菜、全粒穀物、魚などの有益な食品群は、心臓血管系疾患と癌の発症率を低下させる」との証拠を提供してきた(7)。しかし現在まで、単一の栄養素または食品群を疾患発症との関連で評価する方法に、大多数の研究は従った(4、8、9)。

この方法は概念および方法論で限界があると思われるのは、食品成分は相乗的および拮抗的な相互作用を有すること、および栄養素の複合体を人々は食べるためである(5)。このため過去数年間に、単一栄養素の評価から食事パターン全体の解析に研究者は注目を移してきた(6、w1-w10)。結果として、健康に重要と考えられる食品を合計して食事の品質の測定値 - つまり食食品質スコアを提出して実施された研究の数が増加した(6)。

この文脈において、地中海食の順守を評価する研究が目立つ位置を占めたのは、それが良く知られて証拠に基づくヒトの健康に対する良い影響のためである。実際に、先駆となる 7 カ国研究で Keys が最初に報告したので(3)、1970 年代の初期から多くの研究者が地中海食の良い役割を報告してきた。

果物、野菜、豆類、穀物が多く、オリーブ油が唯一の脂肪源で、適度な赤ワインを食事に摂取し、そして赤身肉の摂取が低い食事は、総死亡率と冠動脈性死亡率、脂質代謝、血圧、および内皮障害と過体重など各種疾患に有効と認められてきた(7)。

このテーマに関して既に知られていること

地中海食事は、主な慢性疾患の一次予防と二次予防のための食事として良く知られている。

特定住民の伝統的な地中海食事の規則への順守を評価するために、順守スコアを使用できる。

この研究で追加すること

地中海食事への強い順守は、総死亡率および心臓血管系死亡率、癌と変性疾患の死亡率と発症率に対して有意な予防を授ける。

理論的に定義した地中海食事に基づく順守スコアは、一般人における死亡と有病のリスクを低下させる効果的な予防手段である。

実用的な意義

本研究で、地中海食事の順守を評価する算定スコアの健康状態に対する影響を評価した全ての追跡コホート研究を系統的に解析することを、我々は目的とした。8件は総死亡リスクを算定し、4件は心臓血管系死亡を算定し、6件は癌の死亡を算定し、3件はパーキンソン病とアルツハイマー病の発症を算定した合計11件のコホート研究から、地中海食事順守スコアの上昇によって全ての臨床リスクにおける有意な低下を我々は報告する。理論的に定義した地中海食事に基づいたスコアは、一般人で死亡と有病のリスクの効果的な予防手段であると、この観察結果が示すと思われる。

地中海食事は、工業国および非工業国で疾患の発症に対して良い影響を示してきた。疾患のリスクを減らすため地中海食事に似た食事パターンを摂取するようにと、科学的な関連が実際に人々に強く奨励している(10-12)。残念なことに世界中にわたる地中海食事の奨励にもかかわらず、地中海沿岸の諸国でも非地中海食事パターンへの変化が段々と進行している(13)。このため、一般人において食事習慣と関連するリスクを低下させる予防戦略を確認することが急がれる；食事ガイドラインの実施を強めるに当たってこの手段の使用が重要であろう。

限 界

本研究の限界が確認できる。地中海食事は食べることの均一なパターンでなく、スコア項目に異種が存在する。豆類、ナッツ、乳と乳製品などの食品分野をどのようにグループ分けするか；およびアルコール摂取の適切な量の確立は研究者間の論議の課題で研究の間で異なる。それにもかかわらず、全ての研究に地中海食事の重要な特徴が存在し、この違いによって大きく影響されていないと全体的な

解析で思われた。加えて、食事パターンを評価するためのスコア使用は、主観性で制限され、入手可能なデータと研究の目的で条件付けられるので、結果の解釈における大きな変動が決まる。

最後に、研究に含めた交絡因子の種々の補正でさらに限界が存在する。特に非地中海のコホートで、この違いが研究内の残りの交絡因子を決める。しかし研究の質（補正因子の有無が含まれる）に関する感度解析で、我々のメタ解析の結果に対する残りの交絡因子の有意な影響はないと示された。

結 論

総死亡、心臓血管系疾患の死亡、癌の発症と死亡、パーキンソン病とアルツハイマー病の発症のリスクを、地中海食事の順守が有意に低下できると、このメタ解析で示される。これらの結果は、特に一般人の早死リスク低下で国民の健康の観点から臨床的に重要と思われる、そして主な慢性疾患の一次および二次予防向けの地中海食事に似た食事パターンを強く奨励する現在のガイドラインと推奨に厳密に一致している。

貢 献 者	詳細は省略
財政的支援	なし
競合する利益	非公表
倫理的な承認	必要なし
来歴および査読	委託なし、外部の査読

引用文献

通常の引用	13 報告 (1 - 13)
コホート研究	12 報告 (w1-w12)