

標 題 : Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in
Elderly European Men and Women The HALL Project
高齢のヨーロッパ人男性と女性における地中海食事、生活様式の要因
と10年間の死亡率 HALL プロジェクト

著 者 : K. T. Knoops, et al. (オランダ ワーゲニンゲン大学、他)

掲 載 誌 : J. A. M. A. 292: 1433-1439 (2004)

要 旨 :

状 況 : 食事パターンおよび生活様式の要因は、全原因、冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患、および癌による死亡率と関連しているけれども、これらの要因を組合せて調査した研究は少ない。

目 的 : 全原因および特定原因の死亡率に対する、地中海食事、運動、適度なアルコール摂取、および禁煙の影響を、ヨーロッパの高齢者で調査すること。

計画、設定、患者 : 健康的な加齢、ヨーロッパ人における経時的研究(HALE)の母集団、SENECA および FINE 研究の参加者から構成され、ヨーロッパ 11 カ国、年齢 70 - 90 歳の外見上健康な男性 1507 人と 832 人の女性が含まれる。

主な結果判定法 : 全原因、冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患、および癌による 10 年間の死亡率。

結 果 : 追跡中に参加者 935 人が死亡した : 371 人は心臓血管系疾患、233 人は癌、145 人は他の原因、186 人の死因は不明。

地中海食事の順守(ハザード比[HR], 0.77; 95%信頼区間[CI], 0.68-0.88)、適度なアルコール摂取(HR, 0.77; 95%CI, 0.67-0.91)、運動(HR, 0.63; 95%CI, 0.55-0.72)および禁煙(HR, 0.65; 95%CI, 0.57-0.75)は、全原因による死亡率の低いリスクと関連した(年齢、性別、教育年数、BMI、他要因で補正)。

同様な結果は、冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患、および癌による死亡率でも観察された。

4つの低リスク要因を組合せると、全原因による死亡率は0.35に低下した(95%CI, 0.28-0.44)。

この低リスクパターンを順守しないことは、全原因による死亡の60%寄与リスク、冠状動脈性心疾患による死亡の64%寄与リスク、心臓血管系疾患による死亡の61%寄与リスク、癌による死亡の60%寄与リスクと関連した。

結 論 : 70 - 90 歳の人で、地中海食事の順守および健康的な生活様式は、全原因および特定原因の死亡で、50%を超える低い死亡率と関連する。

〔はじめに〕

高齢者の数が世界中で速やかに増加している。5億8千万人以上の人々が60歳を超え、その数は2020年までに10億人に上昇すると予測される(1)。平均寿命の上昇と同時に、死亡の主な原因は感染疾患から非伝染性疾患にそして若者から高齢者へと劇的に移ってきた。先進工業国で、65歳を超える高齢者では志望の約75%は心臓血管系疾患および癌による(2)。

素因に関係なく、一生の間に食事および生活様式が有病率と死亡率に影響する(2)。悪い要因の一生にわたる累積的な影響のため、病気による死亡のリスクを最少とし健康的な加齢の見通しを最高とするための食事と生活様式の活動を採用することが特に高齢者に重要である(2)。

食事パターンおよび他の変更可能な生活様式の要因は、総死亡率、冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患および癌による死亡率と関連する(3 - 8)。今までのところ、食事と他の生活様式要因との複合効果を調査した研究は少なかった(7, 9)。

今回の研究では、個別と組合せた食事パターンおよび生活様式要因(アルコールの使用、喫煙状況、および身体活動)と総死亡率、冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患と癌の死亡率との関連を、ヨーロッパ11カ国の高齢で健康な男性と女性で、我々は調査した：ヨーロッパ人における経時的研究(HALE)。

方 法

調査対象母集団

HALEプロジェクトには、栄養と加齢に関するヨーロッパにおける調査(SENECA)、およびフィンランド、イタリア、オランダ高齢者(FINE)研究の参加者が含まれ、1988 - 1991年に検診して10年間追跡された。SENECAおよびFINE研究の詳細は既に他で説明しているが(10, 11)、ここで短く要約する。

SENECA研究は、ヨーロッパの町で1913年から1918年の間に生まれた住民を年齢、性別で階層別にランダムに化した標本で開始した。HALEプロジェクトには死亡の追跡を実施した13センターが含まれた。センターにおける最初の参加率は37%から81%であった(12)。調査を1993年と1999年に繰返した。回答率はSENECAで1993年68%、1999年55%であり、FINEでは1993年86%、1999年85%であった。以下の町で全ての男性と女性を入れた：ベルギーのHamme、デンマークのRoskilde、フランスのStrasbourgとValence、ギリシャのIraklion、ハンガリーのMonor、イタリアのPadua、オランダのCulemborg、ポルトガルのVila Franca de Xira、スペインのBetanzos、そしてスイスのYverdon, Burgdorf, Bellinzona(10)。

FINE 研究は7 ヶ国研究5 コホートの生存者から構成される：フィンランド東部の Ilomantsi、フィンランド西部の Poytya と Mellina、イタリアの Crevalcore と Montegiorgio、そしてオランダの Zutphen。1984 年に始まり 2000 年まで続いた FINE 研究は 1900 年から 1920 年の間に生まれた男性を募集した。我々の研究で 70 から 90 歳男性の 1989 - 1991 年の開始時測定値を使用した(11)。1994-1995 年および 199-2000 年に調査を繰返した。1989 - 1991 年の回答率は、フィンランド人コホートで 92%、オランダ人コホートで 74%、イタリア人コホートでは 76%であった(13)。

冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患、癌、および糖尿病は死亡リスクを高め、食事と生活様式の変化を促すので、これら疾患の参加者は開始時に除外した平均追跡期間は SENECA と FINE の両方とも 10 年間であった。

両方の研究で、訓練した栄養士が食事歴方法を用いて食品摂取データを集めた(10, 11)。この方法は、SENECA では面接の先々月、FINE では面接の 2 から 4 週間前における参加者の通常の食品摂取に関する情報を提供する。食事歴の中心部分は両方の研究で同じであった。符号化は頻度表に基づき、それは両方の研究で同じだが、通常の食品摂取パターンに関する食事面接の開始で FINE では食事記録と口頭面接の両方に基づいた。両方の食事歴は確認された(10, 13)。

喫煙状況；身体活動の水準；教育水準(年数)；冠状動脈性心疾患、脳卒中、糖尿病、癌の有病率；抗高血圧薬の使用(FINE だけ)；職業(FINE だけ)を、アンケートを用いて集めた。慢性疾患の有病率を一般開業医、病院記録または両方を用いて、FINE 研究だけ確認した。

SENECA で Voorrips アンケート、FINE では Moris アンケートを用いて、習慣的な身体活動に関する情報を得た(14, 15)。両方のアンケートは高齢者向きに開発され、散歩、サイクリング、園芸などの余暇時間活動を注目する。SENECA は家事も含めた(14, 15)。

体重、身長、ウエスト周囲(SENECA だけ)の測定は、他で詳細に説明した(10, 11)。体格指数(BMI)は体重(kg)を身長(m)の二乗で割って計算した。BMI を 25 以下と 25 より大で二分した。HALL 研究で自立生活者が 98.6%を占めた。

低リスク群の定義

食事、生活様式と死亡率との関連を評価するために、食事と生活様式の要因について低リスク群を定義した。食事摂取について、Trichopoulou ら(4)によって提案された地中海食事スコアの改訂版で少なくともスコア4の人を低リスク群と定義した。

改訂版地中海食事スコアは8成分から構成される：1価不飽和と飽和の脂肪の比；豆類とナッツと種子；穀物；果物；野菜とイモ類；肉と肉製品；乳製品；そして魚。各成分の摂取量を、男性2500kcal(10.5MJ)、女性2000kcal(8.5MJ)の1日摂取量に調整した。性別摂取量の中位数を切替え点とした。食事スコアは0(低品質食事)から8(高品質食事)まで変化した。1価不飽和と飽和の脂肪酸比；果物と果物製品；野菜とイモ類；豆類とナッツと種子；魚；および穀物の成分で、性別中位数よりも摂取量が高い人に1の数値を割当て、他に0を割当てた。元の地中海食事スコアの野菜群を野菜とイモ類に置換えたのは、ヨーロッパ分類システムが2食品群を一緒に評価したためである(16)。肉と肉製品および乳製品では、性別中位数よりも摂取量が低い人に1の数値を割当て、他に0を割当てた。

アルコール摂取の低リスク群をアルコール0g/日より多い摂取者と定義した。アルコール摂取を最初は3群に分けた：1日当たり0g；1から29g；30g以上。しかし1から29g/日と30g/日以上アルコール摂取者の間で、3アルコール群のKaplan-Meier生存曲線は有意差を示さなかった。

喫煙で、一度も喫煙しないか15年を超えて禁煙した人を、低リスク群と考えた(17-19)。

VoorripsまたはMorisのアンケートで中間と最高のスコア(3区分)の人を、運動における低リスク群と考えた(14, 15)。

食事、運動水準、喫煙状況、アルコール摂取のスコアを加えて、生活様式スコアを計算した。食事または生活様式の要因で低リスク群に属する人を1点、高リスク群に属するなら0点とした。合計で人は4点獲得できる：地中海食事で1点および健康的な生活様式で3点。

健康状態

生命状態および死因に関する情報をFINEでは5年ごとSENECAは1999-2000に集め、参加者の99.7%が入手できた。死因を経験のある内科医が符号化して国際疾病分類第9版(ICD-9)記号化体系に従って分類した(20)。410-414番を冠状動脈性心疾患、390-459番を心臓血管系疾患、そして140-240番を癌の定義に使用した。死因はFINEで参加者の92%、SENECAでは参加者の72%から得られた。他の原因による死亡は、総死亡から原因不明、冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患、および癌による死亡を引くと定義した。

統計的な解析

SAS 統計ソフトウェア 8.2 版を用いて統計的な解析を実施した。SENECA と FINE のデータをまとめる前に、異質性の検定を実施して有意でなかった ($P=0.93$) ; 食事、生活様式の要因、研究の間で有意な相互作用は見られなかった。コックス比例ハザード回帰モデルを使用して、食事、喫煙状況、アルコール摂取、身体活動水準の死亡率に対する単独と複合の影響を算定した(21)。原因別死亡率および他の原因による死亡率の解析で因不明の死亡を除外した。全てのモデルでコックス比例ハザード回帰の仮定で検定して合った。多くの健康的な食事と生活様式の要因でダミー変数を作成した ; 健康的な食事と生活様式の要因で 0 または 1 のスコアを対照分類に用いた。

全てのモデルを、他の食事と生活様式の要因、性別、開始時の年齢、BMI、研究の住民(SENECA 対 FINE)で調整した。社会経済状況率を補正するため、教育年数でモデルを調整した。

地域(北欧か南欧)、センター、職業、ウエスト周囲(連続)、結婚歴、および抗高血圧薬剤の使用を交絡因子として検定したが、我々の算定に影響しなかった。農薬および工業環境に触れると死亡リスクが高まると複数研究が示している(22)、参加者の職業を農家(農薬に触れる指標)と非農家、および工業環境に触れるか否かで我々は分類した。農家としての職業と工業環境に触れる事は我々の結果に影響しなかった。

無症候性疾患に反応して食事または生活様式の要因が変わった可能性を最少とするため、死亡追跡で最初の 2 年間を除外した後で解析を繰返した(9)。全ての食事および生活様式の要因の間で相互作用と交絡因子を検定したが、 $p=0.1$ ではどれも統計的に有意でなかった。多重共線性によって算定が偏らなかったと確認するために、食事と生活様式の要因で未処理のハザード比も計算して調整したハザード比と比較した。未処理と調整済のハザード比が同様なので、多重共線性によって算定は偏っていないと示される。

仮に全参加者が低リスク群なら起らなかった、参加者における死亡パーセント試算である、寄与リスクを計算した(9, 23)。

多数の保護因子を総死亡率と関連づけた調整前 Kaplan-Meier 曲線を合せて対数順位検定を計算した。本モデルの全予測因子において $P<0.05$ を統計的に有意と考えるが、全予測因子間の相互作用の検討では $P<0.01$ を統計的に有意と我々は考える。

結 果

食事、生活様式の要因および生命状態に関する情報は、開始時に冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患、糖尿病、および癌のない男性 1507 人(781 人は SENECA 研究、726 人は FINE 研究から)および女性 832 人が入手できた (Table 1)。SENECA 研究で男性は FINE 研究よりも平均で 7 歳若かった。食事スコアの中央値は、全員で 4、北欧で 3、南欧で 5 であった。平均アルコール摂取量は、男性 21g/日、女性 6 g/日であった。北欧で平均アルコール摂取量は男性 17.5g/日、女性 5.5g/日であり、南欧の男性 31g/日、女性 6 g/日と比較された。FINE 研究で低運動群の分かれ目は 200 分 / 週で毎日約 30 分を意味し毎日 1 時間当たり 2.0kcal/kg よりは高い強度であった。SENECA 研究で、男性喫煙者は女性喫煙者のほぼ 5 倍であった。平均追跡期間は 10 年で、8.9 から 10.5 年の範囲であった。10 年間の追跡中に女性の 2 倍の男性が死亡した。

地中海食事、適度なアルコール摂取、中から高の運動量、および禁煙は、10 年間の追跡中に全体、冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患、癌および他の原因の低い死亡率と関連したと、Table 2 に示す。性別、年齢、教育年数、研究、および BMI でモデルを調節した。低リスク要因が 2、3、4 個の人は低リスク要因が 0 と 1 個の人と比較して、10 年間の追跡中に有意に低い全体および原因別の死亡率であった (Table 3)。総死亡率の 60%はこの低リスクパターンを順守しないことに関連した。原因別の死亡率で、10 年間の追跡中に冠状動脈性心疾患による死亡の 64%、心臓血管系疾患による死亡の 61%、癌による死亡の 60%、そして他の原因による死亡の 60%はこの低リスクパターンを順守しないことに関連した。開始時に冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患、癌または糖尿病がある人を解析に入れて、これら長期間疾患の有病を調整しても、我々の算定は変らなかった。

追跡の最初の 2 年間に死亡した 140 人を解析から除外した後でも、同様な結果が認められた：地中海食事の順守(ハザード比 0.77 ; 95%信頼区間[CI] 0.67 - 0.89)、適度なアルコール摂取(ハザード比 0.83 ; 95%CI 0.71 - 0.91)、運動の実施(ハザード比 0.65 ; 95%CI 0.56-0.76)、および禁煙(ハザード比 0.67 ; 95%CI 0.57 - 0.78)は、有意に低い総死亡率と関連した。4 低リスク要因の組合せで総死亡率は 0.37(95%CI 0.29-0.47)に低下した。原因別死亡率で、食事および生活様式要因の単独または組合せでのハザード比は、追跡の最初の 2 年間で除外した後でも同様であった。

健康的な食事および生活様式要因の数値に関する Kaplan-Meier 曲線を [図] に示す。対応する対数順位検定は 101.9、 $P < 0.001$ であった。

論 評 (COMMENT)

10年間の追跡中に、地中海食事を順守し、無喫煙か15年より前の禁煙で、運動を行い、適度にアルコールを摂取した70から90歳の間の男性と女性は、総死亡、冠状動脈性心疾患、心臓血管系疾患、癌、および他原因の死亡率が、以上でない人の半分以下であった。

ヨーロッパ全体にわたる研究の長所は、食事パターンと生活様式要因の大きな多様性、追跡する本質、大きなサンプルサイズ、および多くの交絡可能性因子を測定であった。SENECAとFINEのまとめができるのは、集計が同様に研究対象者およびリスク要因の測定に重要な差がないためであった。食事、生活様式要因と死亡率との関連は研究の影響では説明できないと確認するために、全てまとめた解析で交絡可能性因子としてこの変数を入れた。

この研究は複数の限界もある。多数の参加者と長期間の追跡にもかかわらず、健康的な食事も生活様式要因もない例は少ない。そのため健康的な食事と生活様式要因の順位でスコア0と1の人を、安定な対照分類として我々はまとめる必要があった。最初の回答率はSENECAセンターで(37% - 81%) FINEセンター(74% - 92%)よりも低かった(12, 13)。追跡コホート研究で、研究参加者の食事と生活様式要因の分布は、異なるコホートにおける選択的な参加によって影響されるだろう。しかし我々は死亡をほぼ100%追跡したので、食事要因と死亡との関連は歪曲されないはずである(24)。別の限界は、特定死因による死亡者数が低いことである；例えば冠状動脈性心疾患による死亡は122件に過ぎなかった。この低い数のため「力が弱すぎて食事と生活様式要因の有意な影響を原因別の解析で見つけられない」となり得る。

4以上の地中海食事スコアは、全ての原因と特定原因による低い死亡率と関連した；最も強い関連は冠状動脈性心疾患で得られた。地中海食事の尺度は一般的に、個々の食事成分に関する強い疫学的な証拠に依存する(4, 6)。食事スコアの成分は確証されている(25)。我々と同様な地中海食事スコアを用いた高齢者が参加した以前の研究で(4, 6, 7)、地中海食事順守の上昇と関連する総死亡率の低下は、我々の研究でみられたのと同様であった。同様な結果は冠状動脈性心疾患および癌の死亡率でも注目された(4)。我々の結果はまた、地中海食事の変種を使用した冠状動脈性心疾患のランダム二次予防試験2件と矛盾がない(26, 27)。

Trichopoulouら(4)によって提案された地中海食事スコアで、アルコールも入れた。我々の研究でアルコールを生活様式の要因と考えたのは、生存に対するアルコール独自の影響を多くの研究で観察したからである(28-30)。アルコールを食事スコアに加えたときに、地中海食事スコア4以上の人は14%低い死亡リスクで本研究の23%と比較される。運動する参加者は総および原因別死亡のリスクが低かった。座りがちな生活様式は中程度に活動する

人と比べて有意に高い総および原因別死亡のリスクと関連すると、他の研究が見出した(17, 31)。Davisらは、非レクリエーション運動は高齢者(65-74歳)で中年者(45-54歳)よりも生存期間をよく予測すると報告した(17)。

禁煙は総および原因別死亡の低いリスクと関連した。喫煙者は高い死亡リスクであるが、高齢者で中年者よりも相対リスクは低かったと、他の研究が見出した(17, 18)。

食事と生活様式は時間とともに変えられるけれども、一般にそれは人の生き方の特徴で一生の健康上の習慣を反映する(32, 33)。喫煙について、一度も吸わないか禁煙後15年越えた人を、喫煙者と15年以内の禁煙者と、我々は対比した。この喫煙変数の定義は長い吸入を考慮している。SENECAでは、食事と生活様式要因を5年離して測定した。1988-89年と1993年間のアルコール摂取、運動のSpearman相関係数は有意に高く($P < 0.01$)、食事と生活様式要因は高齢者で安定と示唆した。喫煙習慣と運動パターンは中年と多くの高齢男性で安定していると、複数の他の研究も見出した(32, 33)。

総および原因別死亡に対する食事と生活様式要因を組合せた影響を評価するために乗法モデルを使用した。今回の研究では、死亡の60%から64%が、この低リスク様式を順守しないことと関連した。「地中海食事に従い健康的な生活様式を維持する参加者は、70から90歳でもあまり死なない」という仮説をこれが裏付けている。因果関係を確認するには介入研究が必要とされ、そして人がこの生活様式を維持して有効性を理解するのに何年かかるか判らない。しかし、植物性食品が多い地中海食事に、禁煙、適度なアルコール摂取、1日少なくとも30分の運動の組合せは、高齢者でも有意に低い死亡率と関連している。

筆者と協力者	詳細は省略
資金 / 支援	HALE プロジェクトに基づく本研究はヨーロッパ共同体から支援された。
出資者の役割	ヨーロッパ共同体は研究の計画と実施に参加しない〔詳細は省略〕
謝 辞	詳細は省略
引用文献	33報告