

標 題 : Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction Final report of the Lyon Diet Heart Study
地中海食、危険因子と心筋梗塞後の心臓血管系併発症の発症率
リヨン心臓研究の最終報告

著 者 : de Lorgeril, M. et al. (フランス INSERM)

掲 載 誌 : *Circulation*. 99: 779-785 (1999)

要 旨 :

背 景 : Lyon 食事心臓研究はランダム化二次予防試験で、地中海型食が最初の心筋梗塞後の再発率を低下させるかを検討するのが目的である。中間の解析で顕著な予防作用が 27 カ月の追跡後に示された。本報告で延長した追跡結果 (患者当たり平均 46 カ月) を示し、そして食事組成および伝統的な危険因子との関連を論じる。

方法と結果 : 結果の組合せ 3 種類、心臓病死亡と非致死性の心筋梗塞(CO1)、それに重大な結果 (不安定な狭心症、他) を加えたもの(CO2)、さらに軽症の入院を加えたもの(CO3)で研究した。

地中海食群で、CO1 が低下し(14 症例、西欧食は 44 症例、 $P=0.0001$)、CO2 (27 対 90 症例、 $P=0.0001$) および CO3 も低下した (95 対 180 症例、 $P=0.0002$)。補正したリスク比は 0.28 から 0.53 の範囲であった。伝統的な危険因子の間で、総コレステロール(1mmol/L が 18%から 28%へのリスク上昇と関連)、収縮期血圧(1mmHg が 1%から 2%へのリスク上昇と関連)、白血球数、女性、およびアスピリン使用が、それぞれ有意に別個に再発率と関連した。

結 論 : 地中海式食事組成の予防効果は最初の心筋梗塞 4 年後まで維持され、先の中間解析が確認された。高血中コレステロールおよび血圧などの主な伝統的な危険因子は別個および組合せた再発予測因子と示されたので、地中海式食事組成は主な危険因子と再発との関連を少なくとも質的には変えなかった。

つまり、心臓血管系疾患の発症率と死亡率を低下するための広範囲な戦略には、第 1 に心臓予防食を加えるべきである。それを、危険因子を低下させる目的の他の手段(薬剤?) と組合せるべきである。2 つの方法を組合せた今後の試験の根拠となる。

(はじめに)

冠状動脈性心疾患(CHD、心疾患)の二次予防に関する最近の食事試験で、30%から 70%の範囲での再発率の素晴らしい低下が報告された(1-3)。低コレステロール、低飽和脂肪、高多価不飽和脂肪の食事で血中コレステロールを低下させる目的だが摂取者の臨床予後の有意な改善に失敗した従来の食事試験と(4)、これらの食事試験は対照的であった。

成功した試験は総および飽和脂肪の摂取が低いのが特徴で(2、3)、海産 n-3 系脂肪酸(1)または植物性 n-3 系脂肪酸(2、3)の摂取が増え、血中コレステロール低下を主目的としなかった。このうちの 2 試験には(2、3)、新鮮な果物と野菜、豆類、多量の繊維を含む穀物、抗酸化物、ミネラル、植物タンパク質、および B 群のビタミンの多量摂取も盛込まれた。

これら食品と栄養素の心臓血管系予防作用を示す多数の研究によって(5-14)、これら最新の試験の信頼性はかなり強化された〔特に、心疾患発症における 2 つのメディエーターでありうる n-3 系脂肪酸(8、9)と葉酸[高ホモシステイン血症およびアルギニン - NO - テトラヒドロピオプテリン経路における役割(10-14)]を強調〕。

リヨン食事心臓研究は、ランダム化、シングルブラインド、二次予防試験であり、西欧型の食事と比較して地中海食事が、最初の心筋梗塞後における再発を減らすかを試験することを目的とした(3)。心臓血管系の合併症比率の有意な低下(3、15)、および試験で大きな偏りは見当たらなかったことを(16)、我々は以前に報告した。

しかし疫学研究と臨床研究の両方のデータが結果を裏付けるにもかかわらず、ある解説者が比較的少ない事柄〔中間解析でのリスク比の広い CI(信頼区間)〕からリスクの真の低下に関する不確かさを提示した。

患者当たり平均 46 ヶ月の追跡で合計 275 事例をもたらした追跡延長で得られたデータを、我々はこの報告で提示する。我々はまた、伝統的な危険因子、食事パターンと合併症発症との関連を検討した。

方 法

リヨン食事心臓研究の計画、方法および中間解析の結果は発表されている(3、15、16)。手短にいうと、最初の心筋梗塞で生存した継続患者を 1988 年 3 月と 1992 年 3 月との間にランダム分けした。適格患者は、70 歳未満で、臨床的に安定で、食事試験に参加する可能性を制限する医学的または社会的な条件がなかった。

患者の組入れは改訂版 Zelen 計画に従った(17)。手短にいうと、入院中の患者に、5 年間追跡するコホート研究に参加するように要請した。患者には研究計画(特に 2 種類の食事の比較)を完全には知らせなかった。実験群に割当てられた患者には地中海食事を採用するように要請され、2 番目の同意書にサインする必要がある。対照群の患者には治験医師から食事勧告をしなかったが、それにもかかわらず良識的な食事に従うように参加意思が助言した(3)。

1993 年 3 月に科学委員会によって中間解析が提案され、最小 1 年追跡後に各患者の臨床データが凍結された。統計的に有意な結果のため、試験を中止すると決定された。最初の報告が 1994 年 6 月に発行された(3、訳注 - 10)。倫理的、医学的、科学的な理由で、最終の診察に来るように全ての患者に要請され、そこで試験の主な結果に関して全て知らせた。1993 年 3 月後の 2 群の臨床状態後の遅れを考えると、新しい評価をするため患者を招集すると決めると、2 群で約 19 ヶ月の追加追跡した最終解析が

可能となる。これは、試験した長期間(平均 4 年)の影響および患者がそれを順守し続けたかを評価する機会を提供した。

従来解析のように、入院を必要とする臨床症状だけを考慮した。出生地の戸籍から死んだと解った患者では、病院のカルテから得られた生データの最終のブラインド評価のために評価項目委員会が開かれた。評価項目の定義を以前に報告し(3、15、16)、実験食事の基本原則も報告した(3、15、16)。実際の問題として、食事指導は詳細で患者ごとに設定し(16)、各検診時の食事調査で実験食事の順守がチェックできる。加えて、説明したように(3) 2 群で血漿脂肪酸を分析して(ガスクロマトグラフィー)バイオマーカーとして使用した。

解析は intention to treat 原則で(最初の区分の全員で解析)実施した。心筋梗塞、心臓血管系死亡および 3 複合転帰のない生存者を Kaplan Meier 法で評価した。打切り日は初期変化の日または追跡終了日であった。

Cox 比例ハザードモデルを使用して発症リスク比を計算して、各種の伝統的な危険因子と複合転帰(心筋梗塞+心臓血管系死; 心筋梗塞+心臓血管系死+二次症状(不安定狭心症(以前に定義:3、15))、明白な心疾患、肺と末梢の塞栓; 前項+入院を要する深刻でない発病(安定狭心症の再発、血管形成術後の再狭窄、心筋血行再建術、および静脈血栓症))との関連を定量した。

またランダム分け後 2 ヶ月に記録した薬剤を別の解析で考慮した。フランスの研究中に脂質低下薬の使用がかなり変化したので、この薬物を解析に入れなかった。この点を他で説明して解析した(16)。

結 果

患者の大部分(対照群の 93.4%および実験群の 92.4%)がまだ生存し、2 群が最後の検診に来るのに同意した時まで打切ってなかった。最後の検診に来なかった患者のうちで(対照群 15 人と実験群 19 人)、4 人(対照群 3 人と実験群 1 人)は生命状態が不明であった。生存者の平均追跡期間は、対照群 44.9 ヶ月と実験群 46.7 ヶ月であった。新規発症の数と比率を Table 1 に示す。

総と心臓血管系疾患の死亡率($P=0.01$)、心筋梗塞+心臓血管系の死亡率($P=0.0001$)は低下した。主要な一次と二次の評価項目の組合せ(90 件対 27 件および 180 件対 95 件、補正後リスク比 0.53、 $P=0.0002$)も低下した。無症状 - 生存曲線を Fig. 1 から 3 に示す。

最後の検診における、主な心臓血管系疾患リスク(予後)要因および毎日の平均栄養摂取記録を Table 2 および 3 に示す。データはランダム分け後 2 ヶ月での記録と極めて似ていた(3)。

ランダム分け後 2 ヶ月に記録した主な危険因子(データ非表示)と評価項目の組合せとの間の一変数の関連を Table 4 に示す。薬剤使用のうちで(データ非表示)、アスピ

リンだけが評価項目と有意な(逆の)関連を示したので、多変量解析に加えた。白血球数との境界的な影響が観察され(4段階比)、数が $>9 \times 10^9/L$ のときにリスクが顕著に上昇した。だから白血球数を分類変数として使用したが、その後の解析で総コレステロールおよび血圧(J型曲線でない)を連続変数として使用した。

主な脂肪酸の血漿濃度と再発率との関連では、18:3(n-3)と22:6(n-3)だけが再発率と逆に相関する傾向であった($P=0.11$ および $P=0.16$: で)。

次に、伝統的な危険因子の再発率に対する影響を多片量Cox比例ハザードモデルで解析した(Table 5)。血漿の脂肪酸濃度をこのモデルに入力したときに、18:3(n-3)がと有意に関連する唯一の脂肪酸であった(リスク比0.20、95%CIは0.05-0.84、年齢、性別、喫煙、総コレステロール、血圧、白血球数、およびアスピリン使用を補正後)。18:3(n-3)の および に対する影響に関しては、関連は有意差なしの境界であった($P=0.08$ および $P=0.12$)。

考 察

平均追跡期間46ヵ月中に275件の発症があり、追跡延長と解析での発症数の増加はリヨン研究の状況をあまり変えず、中間解析の結果(3,15)を確認すると、この報告は示している。また、予後に対する危険因子の影響は他の低リスク住民で報告されたのと同様で、低脂肪の地中海食事は危険因子と再発率との通常の間接的関連を質的に変えないと示している。

地中海食事パターンと再発

実験群における心臓死亡と非致死性心筋梗塞の率は、46ヵ月後で(1.24/100人/年)、27ヵ月後に観察された値(1.32)と同様である。対照被験者の比率は46ヵ月後で4.07、27ヵ月後は5.55であった(3)。それ故に、地中海食事は素晴らしい予防作用をデータが確認している。

患者の食事習慣を変えるという課題は困難と考えられ、残念なことに多くの医師は試した後であきらめる、それよりも薬剤を処方する方が容易であると主張されてきた。

この研究ではランダム分けの数年後に、大部分の実験群患者は推奨された地中海食事に厳密に従っていた。患者(とその家族)の指導および監督が適切に(専門的に)実施されるならば、流行している意見とは異なり、新しい食事習慣の採用と順守は困難ではないと、これは示している(16)。

もちろん新しい食事習慣は、異なる労働環境とストレスが多い都市生活に適用する必要がある患者(とその家族)に経済的にも料理としても適する必要がある。この試験で2群の患者の大部分は主治医によって薬剤を処方されたが、新しい食事習慣と両立できなくはないと、最後に強調すべきである。

薬剤治療(例、アスピリン)と食事予防は、追加の独立した有効性を有するという見解もこの試験は裏付けている。

血圧、喫煙、心臓血管系薬剤と再発

多変量解析で、血圧は有意に独立して再発と関連したが、喫煙は関連しなかった。しかし患者の多くは、二次予防と治療の一部として少なくとも1種類の血圧低下薬剤を摂取しているので、各患者で真の血圧に対する影響を我々は解析しなかった。

二次予防で、現在(過去でない)の喫煙の影響が通常解析される。今回のコホートで、2群の<20%の患者が最終検診時に現在の喫煙者であった。喫煙が流行っていないこの集団では、発症数が少な過ぎ、追跡期間が短すぎて永続的な喫煙の本当の影響を評価できないと思われる。

この研究で心臓血管系薬剤の影響は全く期待外れなのは、アスピリンしか予防作用と関連しなかったためである。しかし主にこの薬剤を試験するように研究を計画しなかったのも、データを注意深く解釈すべきである。

それにもかかわらず、二次予防で β -遮断薬の作用はとて小さくて(18)低リスク群で低い有効性を実証するのが困難と示されたことは注目に値する。同じ論法は、その作用(予防か有害か)が激しい論争的となっているカルシウムチャンネル遮断薬にも適用できる(19)。

血漿脂肪酸と再発

ランダム食事試験における大きな難題は、「主治医の偏り」(16)および追跡中におけるグループ間混入の防止である。この目的で、2種類の食事を比較する食事試験に参加していると、患者には完全に知らせなかった。両群の患者(および主治医)による比較の知識がないので、医師の偏りが最小となる(16)。つまり、研究の最初の部分で、対照患者の食事習慣を調査と記録しなかったのは、影響させないためである。

結果として、再発との関連を追跡し解析するためのCoxモデルにその食事パターンを入れることができなかった。代わりに我々は、ランダム分け2ヵ月後に測定した血漿脂肪酸データを食事データの推定に用いた。

ω -3系脂肪酸だけが改善された予後と有意に関連したので、 ω -3系脂肪酸の摂取と心筋梗塞リスクとの間の負の相関を報告した最近の研究と一致する(20)。逆に長鎖 n -3系脂肪酸と再発との間に、我々は相関を発見できなかった。

しかし複数の動物研究(21)および臨床研究(1-3、8、9)が長鎖 n -3系脂肪酸の冠状動脈性心疾患に対する有効性を示しているけれども、少数の研究は明らかに一致しないで多量は無害かもしれないとの仮説を提示した(22)。急性の心筋虚血およびその合併症、特に急死に通じる各種要因に対する複合作用と、 n -3系脂肪酸の予防作用は〔地中海食事で摂取されるような適度な量で〕関連すると思われる。

この研究で有意な相関がなかったのは(しかし予防する傾向は観察された)、この脂肪酸の適度な摂取によって予防する主な合併症である(8、9)急死と致死性心筋梗塞の数が少ないことで一部は説明される。

血中コレステロール、白血球数と再発

予想されたように、総コレステロールおよび白血球数は食事パターンに加えて主な独立および組合せの再発予測因子であった。 $>9 \times 10^9/L$ の白血球数は係数 1.6 から 2.9 でリスクを高め、そして総コレステロールの 1 mmol/L 上昇は再発リスクを 20%から 30%高めた。血漿コレステロール値と冠状動脈性心疾患の発症率（死亡率）との間の正の相関を、疫学研究が多くの集団で一致して示している(24, 25)。つまり我々の集団は、他の低リスク集団と(25, 26)違わないとみられる。言い換えると、冠状動脈性心疾患の重要な危険因子と再発との間の通常の前想される関連を、地中海食事パターンも何らかの偏りも変えなかったとデータが示している。

白血球数も冠状動脈性心疾患死亡率リスク上昇の指標であると多くの研究で示されている(27)。多くの研究で、この影響は喫煙とはある程度無関係である。この関連を説明するもっともらしいメカニズムは、白血球は動脈病変の炎症と潰瘍に関連するだけでなく(28)急性心筋虚血の悪化にも関連するである。これは最終的に、梗塞後の生存の重大な決定要因である梗塞面積の拡大をもたらす。

急性心筋虚血における白血球の関連を実験研究が本当に示しており(29)、虚血中の心室性不整脈の重症度において白血球が重要な役割を果たすと、ヒトと動物の研究が一致して示している(29, 30)。

この研究で、高い白血球数は急性冠状動脈性発症(心臓死亡、急性心筋梗塞)リスクの上昇と関連するが(リスク比、3)、安定狭心症の再発および心筋血行再建術の必要性を考えると関連は低いので(リスク比、1.6)、亜急性冠状動脈症状よりも急性心筋合併症で白血球はさらに重要と示唆される。

謝 辞

引用文献 30 報告