

標 題：The Diet and 15-Year Death Rate in the Seven Countries Study
7 カ国研究における食事と15年間の死亡率

著 者：A. Keys, et al. (米国ミネソタ州、イタリア、ギリシャ、ユーゴスラビア、
オランダ、フィンランド、日本)

掲 載 誌：Am. J. Epidemiol. 124(6): 903-915 (1986)

要 旨： 開始時に「健康」で40-59歳の男性11,579名から構成される7カ国研究の15
コホートで、15年間に2,288名が死亡した。死亡率はコホート間で違った。

平均年齢、血圧、血清コレステロール、および喫煙習慣の相違によって、総ての原因
による死亡率の相違の46%が「説明」され、冠状動脈性心疾患による死亡率の80%、
癌による死亡率の35%、そして脳卒中による死亡率の45%が「説明」された。

死亡率の差は、平均相対体重、肥満、および運動に関するコホートの差と関連がな
かった。

コホートは平均の食事が異なった。

死亡率は、飽和脂肪酸に由来する食事エネルギー%と正の相関、1価不飽和脂肪酸
に由来する食事エネルギー%と負の相関をしたが、多価不飽和脂肪酸、タンパク質、
炭水化物、アルコールに由来する食事エネルギー%とは関連しなかった。総死亡率は
1価不飽和と飽和の脂肪酸比に負の相関をした。

年齢、血圧、血清コレステロール、および喫煙習慣の比を独立変数として含めると、
総ての原因による死亡率の相違の85%、冠状動脈性心疾患による死亡率の96%、癌
による死亡率の55%、そして脳卒中による死亡率の66%が説明された。

オレイン酸がコホート間の1価不飽和脂肪酸のほぼ総ての違いを説明した。

総ての原因および冠状動脈性心疾患による死亡率は、オリーブ油を主な油脂として
いるコホートで低かった。

因果関係は主張されないけれども、母集団およびその内の個人の特性を考慮するこ
とがリスク評価で主張される。

(はじめに)

7カ国研究の5年および10年の経験で、冠状動脈性心疾患による罹患率と死亡率
にコホート間の顕著な相違が示された。この相違の一部は平均血圧と血清コレステ
ロールの相違によって説明されたが、年齢、相対体重、肥満(皮膚厚み)、喫煙習慣、
および習慣的な運動の考察は役立たなかった(1-3)。後者の特性でコホート平均が余
り違わなかったため、これらが有意でないことは単にコホート間の差を述べているだけ
と理解できる。これら特性の個人のリスクに関する重要さは別問題である。

本研究で、飽和脂肪酸に由来する食事エネルギーの平均パーセンテージと10年間の冠状動脈性心疾患の罹患率および死亡率との間に高い相関が示され、相関係数はそれぞれ $r=0.80$ および $r=0.84$ であった(3, 14 章)。15年間の追跡完了で、冠状動脈性死亡率と、血清コレステロール、血圧、および総エネルギー中の飽和脂肪酸由来パーセントに関するコホート平均特性との間の全体的な関連が確認された。

15年間で死亡者数が増えたので我々は他の栄養素も考察することになり、食事由来エネルギーに寄与する各栄養素と、冠状動脈性心疾患と同様に総ての原因、癌および脳卒中の死亡率をとの関連に解析を拡張する。

材料と方法

7カ国研究の組織および方法は他で詳細に述べてきたが(1-3)、ここで簡単に述べる。全てのコホートは調査開始時に40 - 59歳の男性から構成された。11のコホートで、地理的に定義された農村地域に恒久的に居住するこの年齢範囲の全ての男性が参加するように招待された。オランダ人コホートは、非工業の小さな町 Zutphen で40 - 59歳全男性の49番目サンプルを統計的に選んだ。米国北西部の鉄道という特定職業の40 - 59歳の長期従事者、およびイタリア国鉄のローマ地区の対応する人々で2つのコホートが作られた。1コホートはセルビア大協同組合の40 - 59歳男性から構成された。ベルグラード大学の教授陣は他のコホートであったが、10年後死亡記録の完璧さが不確かなのでここでは検討しない。

招待した全ての男性のうち90%以上が予約して検査に来た。検査を5年、10年、15年後に繰返した。開始時に「健康な」男性の約20%が死亡した15年の終わりにおける生命状況に、本報告は注目した(4)。

食事を評価する方法は他で詳細に述べてきた(5-10)。米国とイタリアの鉄道員を除いて、各コホートで統計的に選んだ30 - 50名サブサンプルが記録したデータで平均的な食事を試算した。各人が栄養士(2軒を担当)の指示のもとに、7日間に摂取した全ての食品と栄養飲料の重量を家庭で記録した。各人が1週間に食べた食品の複製サンプルをホモゲナイズ、凍結乾燥して化学分析のために中央実験室に送った。この化学データが分析の基礎であるが、栄養素平均%は各地域での食品組成表から計算した値とよく一致した。1年の異なる季節をカバーするために調査を繰返した。

米国の鉄道員では24時間の思い出しと食習慣に関するアンケートの答えから各人の食事を試算した。イタリアの鉄道員では7日間の食事思い出しと食習慣に関する発言から各人の食事を試算した。食事調査の必要条件と信頼性を他で論評した(11, 12)。

結 果

Table 1 に15年間の死亡率を示す〔単一年の年齢を全コホートの年齢分布に標準化する直接法で標準化した値〕。事故と他の暴力による死亡168件(全死亡の7%)を死亡率から除外したのは、この死亡は食事の特定栄養素由来カロリーの違いと関連するとは思われないためである、しかしこの死亡を含めた検定をしたが、それを除外しても有意な違いは認められなかった。一部の死亡率は以前の発表と少し異なり(4)、記録の再チェックによる生命状態の一部変更を反映している。死亡率は、参加時の検

査で心臓血管系疾患または生命を脅かす他の疾患がない男性にだけ関連する。結核による死亡 62 件を除外した；一部の症例では療養所に送られるのを恐れて最初の診察で疾患が明らかにされなかった。X 線撮影を実地調査に入れなかった。

15 年間死亡率のコホート間の相違は目立っている。この死亡率の違いをどの程度開始時のコホートの特徴と関連づけられるかが問題である。最初の取組みは、開始時の 40 - 59 歳で「健康な」男性の死亡リスクと関連すると示唆される特徴を考えることである。冠状動脈性心疾患の発症に関連する個人の特徴に関して多くの証拠があるけれども、全原因、癌、脳卒中、そして冠状動脈性心疾患による死亡のリスクに対して比較的注意が払われなかった。冠状動脈性心疾患で一般的に提案されている危険因子(risk factor)を考えることから、我々は始める。リストには、年齢、血圧、血清コレステロール値、喫煙習慣が含まれるが、相対体重と運動はあまり強調しない。これは集団内における個人の冠状動脈性危険因子であるけれども、冠状動脈性疾患と他の原因による死亡率の比較でどの程度までコホートの平均値に適用できるかは不確かである。

多重回帰式が分析の主モデルである。死亡率を従属変数として、独立変数は最初の試験で年齢、収縮期血圧、血清コレステロール濃度、BMI、職業の習慣的な運動、そして 1 日当り喫煙本数であった。運動を除外したのは、死亡率のコホート間の差に関する有意な変数との兆候が無かったためである。全ての原因による死亡率で、運動との回帰係数は $t=0.18$ であるが、冠状動脈性の死亡率とは $t=0.87$ であった。両方の場合で係数は正なので、仕事の平均運動量が最高なコホートで死亡率が少し高いという傾向を意味している。

全原因による死亡率を従属変数とし、年齢、収縮期血圧、BMI、血清コレステロール濃度、1 日当り喫煙本数のコホート開始時の平均値を独立変数とする多重回帰式の解を Fig. 1 に要約する。全原因による死亡率は、この一連の開始時特性値に有意に関連し、死亡率の相違の 46% が説明された。これらの独立変数自体はどれも有意でないことが興味深く、最も近い血圧でも回帰係数 + 59.36 と標準誤差(SE)31.95 である(両側検定、 $p = 0.096$)。

Table 2 に各コホートにおける、タンパク質、総脂肪、および飽和脂肪酸、1 価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、そしてアルコールによって供給される総エネルギーパーセントの平均値を示す。炭水化物の寄与は 100 引くタンパク質、脂肪、アルコールである。死亡率とこれらの食事変数との関連を多重回帰式で調べる。

どの死亡率も、食事中的多価不飽和脂肪酸とアルコール由来のエネルギー%とは関連がないと認められた。冠状動脈性の死亡率は食事中的タンパク質と関連しなかったが(両側検定、 $p = 0.38$)、全原因による死亡率はタンパク質由来エネルギー%と正の関連をする傾向を示した(両側検定、 $p = 0.09$)。

これに対して飽和脂肪酸と 1 価不飽和脂肪酸の両方は、全原因および冠状動脈性心疾患による死亡率に関して重要と示されたが、癌による死亡率とは関連が無かった。全原因による死亡率と 5 つの食事変数を独立変数とする多重回帰式の解で、(両側の)

確率は飽和脂肪酸が - 0.027 で 1 価不飽和脂肪酸は + 0.008 であった。飽和と 1 価不飽和との反対符号は、1 価不飽和と飽和との比率が重要であると示している。

全原因による死亡率を従属変数とし、1 価不飽和と飽和との脂肪酸比を独立変数とする回帰式を解いた結果を、Fig. 2 に要約する。この比だけで死亡率分散の 72% が説明される。現在のところ、ここで関心のある特性間で相関を参照するのは適切である。この資料で飽和と 1 価不飽和の脂肪酸由来エネルギー % 間に有意でない相関があり、積率相関係数は 0.19 であるが、5% 有意水準には $r=0.50$ が必要である。その比は、年齢、BMI、収縮期と拡張期の血圧、血清コレステロール、1 日当り喫煙本数とも有意な相関を示さない。しかしその比とこれら各変数の相関係数はマイナス記号を有すると、我々は指摘する。

全原因による死亡率を従属変数とし、年齢、BMI、収縮期血圧、血清コレステロール、1 日当り喫煙本数の開始時のコホート平均値、および 1 価不飽和と飽和との脂肪酸比を独立変数とする多重回帰式の解を、Fig. 3 に要約する。全原因による死亡率で、分散の 15% だけは説明できない。独立変数から BMI を除いても影響は少なく、多重相関係数は $r=0.84$ に落ちるだけである。

冠状動脈性心疾患による 15 年間の死亡率も 1 価不飽和と飽和との比と有意に関連する。回帰分析の結果を Fig. 4 に要約する；冠状動脈性死亡で分散の 44% が食事の 1 価不飽和と飽和との比という単一変数で説明される。この比に、年齢、BMI、収縮期血圧、血清コレステロール、1 日当り喫煙本数の開始時コホート平均値を加えると、冠状動脈性心疾患死亡率の多重回帰式の解は、観測値との顕著な一致を示す。

冠状動脈性死亡率における分散の 96% は、これら変数によって説明されるという結果を Fig. 5 に要約する。

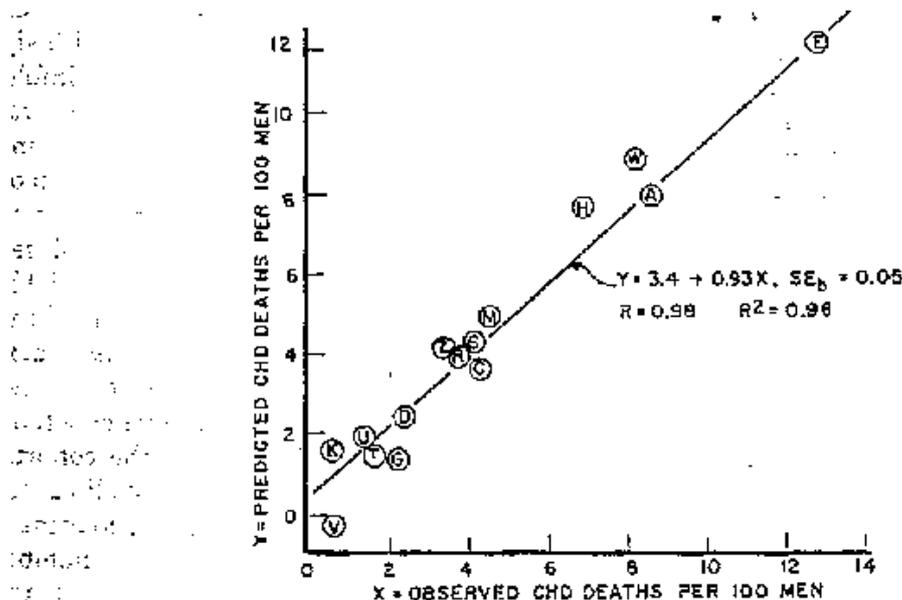


FIGURE 5. Observed 15-year death rates per 100 men compared with death rates from coronary heart disease predicted from the multiple regression on the ratio of monounsaturated to saturated fatty acids in the diet, and the entry mean values of the cohorts for age, body mass index, systolic blood pressure, serum cholesterol, and number of cigarettes smoked daily: Seven Countries Study. See legend to figure 1 for key to letters identifying the cohorts.

最後に上記の6変数を独立変数とし取上げ、癌による15年間の死亡率を従属変数とする重回帰式の解をFig. 6に要約する。癌死亡率で分散の半分以上が、この方法で説明される。1価不飽和と飽和との脂肪酸比を考えることはこの回帰で重要な寄与をもたず、6つの独立変数の1つに過ぎないことに注意すべきである。

しかし、その比を唯一の独立変数とし癌死亡率を従属変数とするときには、比との回帰係数 - 111.36 と標準誤差 42.45 で、t 値 - 2.26 と $p = 0.02$ となる(両側検定)。

〔変 動〕

先行の解析全てで、1価不飽和と飽和との脂肪酸比を単一変数として我々は用いた。1価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸からの食事エネルギー%を別な二変数として取上げる分析も行った。一般に死亡率との関連に関する結果は似かよっているが、比だけを考えるときほど顕著ではない。例えば、全原因による死亡率と比との関連の分析で、相関係数の二乗(r^2)はFig. 2に示すように0.72であった。

1価不飽和と飽和の脂肪酸を別な二変数として用いて分析を繰返すと、 r^2 は0.56となった。回帰係数は1価不飽和が - 52.49 で飽和は + 32.03 で、標準誤差はそれぞれ14.76 と 13.56 なので、t 値は - 3.55 と + 2.36 となった。

先に報告した分析で、BMIを相対体重および肥満の推測に用いた。どの死亡率もBMIと有意な関連が無かったが、マイナス関連の傾向があり、BMIが増すと死亡率が低下する傾向であった。この資料で、肥満のもっと良い指標は解放時に一定圧力を出すキャリパーで測定した皮膚の厚みである。皮膚の厚みを肩甲骨先端および腕の上腕三頭筋で測定した。皮膚の厚み合計でBMIを置換えて多重回帰分析を繰返した。死亡率と平均皮膚厚との関連は、コホートの平均BMIよりもやや低いと判明した。例えば、全原因による死亡率と、コホート開始時の年齢、収縮期血圧、BMI、血清コレステロール濃度、1日当り喫煙本数の平均値による回帰で(Fig. 1)、BMIの係数を標準誤差で割って $t = - 0.55$ となった；回帰式でBMIを皮膚の厚み合計で置換えたときに、皮膚の厚みの係数を標準誤差で割ると $t = - 0.26$ となった。

拡張期血圧で収縮期血圧を置換えてこの回帰分析全てを繰返した。全ての場合において、拡張期血圧は収縮期血圧よりも死亡率との関連が低かった。

〔限 界〕

他のところで(11, 12)食事調査の限界を我々は概説した。最も注意深い調査の限界に加えて、この解析における食事データの使用は別の問題を引起す。追跡期間の初期に記録した食事データがあるが、一部コホートで数年の間に食事習慣の変化があった。

イタリアの田舎コホートで、5年後と10年後に同じ男性で食事調査を繰返した。動物性脂肪による食事エネルギー%に有意な上昇がみられた(13)。1970年に飽和脂肪酸由来のカロリー%は1960年(開始時)よりも13%高く、その方向に変化する傾向は1980年を通して継続した(14)。イタリア全体における同様な変化がイタリア国立統計研究所(ISTAT)によって報告されている(15)。オランダコホート(Zutphen)では10年目に変化はないと認められた(16)。フィンランドでは10年間の傾向は食事の中の飽和脂肪量の減少を向かっており、食事の中の肉の脂とバター脂肪を減らすようにとの

公衆衛生キャンペーンの影響を反映している(17)。

追跡期間における危険因子(risk factors)のこの変化の重要性は、7カ国研究を特に引用して強調されている(18)。国の人口動態統計における検討でこの変化を考慮することは、イタリアのデータで実証したように必要である(19)。しかし「ここで注目される食事の変化は食事変数におけるコホートの相違を弱める傾向なので、この重要性を過少評価させる」と思われる。

数年にわたって血清コレステロール平均値の変化があり、食事変化を反映すると思われる。10年間の追跡中に南欧コホートで血清コレステロール平均値が14%上昇し(3, p304-7)、それは肉の脂と酪農製品の増加を反映して食事中で飽和脂肪酸の比率が上昇したコホートであった。血清コレステロール平均のこのような変化は他コホートでは認められなかった。

これは、コホート間で血清コレステロールの差が追跡期間中に低下する傾向があると意味している。食事の場合のように、開始時のコレステロール値に基づく解析で血清コレステロールと死亡率との関連が過小評価されたかもしれない。ギリシャと日本のコホートにおける危険因子および食事の最近の変化を考察した(20, 21)。

これら15年間の死亡率は「人々の間で冠状動脈性心疾患の死亡率の相違は、飽和脂肪酸による食事エネルギー供給の相違と(少なくとも一部は)関連する」との仮説と一致する。その発見は予期しないものではなく、各種原因による死亡率と食事中の他栄養素との間で発見された関連がさらに興味深い。

死亡率の相違は食事の相違によって引起されるとは主張しない；他の未確認変数との相互関係が関与しているだろう。仮にここで報告された関連が他の特性でのコホート間の相違に本当は依存するならば、食事の特徴は他の未確認変数と密接に関連すると思われる。

〔日本人のコホート〕

日本からのコホートの解析を含めることについて質問されるのは、人種の違いだけでなく、日本人の食事がヨーロッパ人とアメリカ人の食事から大きく異なるためである。日本人の平均的な食事は総脂肪が極端に低くだけでなく、飽和、1価不飽和、多価不飽和脂肪酸のほぼ独特な比率を有することも注目される。

我々は日本人コホートを除いて解析を繰返した。全原因による死亡率と独立変数〔開始時の年齢、収縮期血圧、BMI、血清コレステロール濃度、1日当り喫煙本数〕で観察された死亡率と予想値との相関は、15コホートでFig. 1に示すように $r=0.68$ 、95%信頼限界0.88から0.26であった。日本人コホートを除くと残り13コホートで $r=0.65$ であった。冠状動脈性の死亡率と開始時の同じ独立変数で、観察された死亡率と予想値との相関は、15コホートで $r=0.86$ 、95%信頼限界0.95から0.62であった。日本人コホートを除くと相関は $r=0.94$ 、95%信頼限界0.98から0.81であった。

これらの相違は統計的に有意でない。さらに、本研究と同じ日本の地域の男性による対照付食事実験で、食事中の脂肪の変化に対する血清コレステロールの反応は、ミネソタ州における類似の食事実験における結果と違わなかった(22)。

〔1価不飽和脂肪酸、オレイン酸およびオリーブ油〕

この報告を通して我々が「1価不飽和脂肪酸」と呼ぶのは、1958 - 1963年の化学分析で各種1価不飽和脂肪酸の分離は信頼できないためである。しかし食事調査で記録した食事に関するその後の検査で、1価不飽和脂肪酸の微量成分を除く全てはオレイン酸であると示された。さらにこの資料で、コホート間の1価不飽和脂肪酸%の主な差はオリーブ油の使用を反映している。

イタリア、ギリシャ、ダルマチアの食事で使用されるオリーブ油は、オレイン酸約80%である。6コホートで食事の1価不飽和脂肪酸が原因と考えられるものは、単純にオレイン酸が原因と考えてよいけれども、オリーブ油は少量の他脂肪酸に加えてシステロールおよび他のステロール5種類など多数の化合物を含有する(23)。

男性における対照付食事実験で、オレイン酸を等カロリーで澱粉と置換えたときに血清コレステロール濃度に変化がないと示されている(24)。死亡の27%だけが冠状動脈性心疾患が原因であることが、ここで信頼性を制限するかもしれない。

〔田舎のヨーロッパ人〕

本研究で9コホートは田舎のヨーロッパ人から構成され、農民と村で一般的な職業(大工、トラック運転手、地域の商人、少数の公務員)が含まれる。これらコホートは、運動、家族構成、喫煙習慣で少ししか違わないが、食事に関して2群に分類される。

5コホートは地中海地方で、オリーブ油が食事エネルギーの15から30%を供給しワインが食事の重要な部分でカロリーの8から20%を供給することで似ている。

これに対して、フィンランドとユーゴスラビアの田舎の4コホートでは、乳と肉の脂肪が食事脂肪でアルコール飲料はビールと蒸留酒である。

地中海地方の人々は、果物と新鮮な野菜を他地域よりも多く食べている。これらの食事の違いは、15年間の死亡率の顕著な違いと関連し、Table 3に要約する。

この田舎の地域における全ての原因による死亡率の顕著な相違は、主として冠状動脈性心疾患による死亡率の大きな不一致を反映している。気候の違いによる違う種類の農業を反映する食事の相違と、死亡率の相違は関連している。

TABLE 3

15-year age-standardized death rates per 10,000 "healthy" men aged 40-59 years at entry, for all causes, coronary heart disease (CHD) and non-CHD, in rural Mediterranean areas (Dalmatia, Montegiorgio, Crevalcore, Creta, and Corfu), compared with their counterparts in non-Mediterranean Europe (East and West Finland, Sjaunja, and Vetilja Krana): Seven Countries Study

Area	No. of men at risk	All causes	95*	CHD	SE	Non-CHD	SE
Non-Mediterranean Europe	2,701	2,077.6 (2,250.6-1,924.6)†	78.1	655.1 (748.4-561.8)	47.6	1,422.5 (1,554.2-1,290.9)	67.2
Mediterranean Europe	3,606	1,511.5 (1,733.2-1,489.8)	62.1	284.0 (339.0-229.0)	28.1	1,227.5 (1,439.8-1,215.2)	57.9

* SE, standard error of the rate.

† 95 per cent confidence interval in parentheses (note: upper confidence limit given first).

〔健康な労働者の影響〕

ヨーロッパと日本で田舎の地域で用いたデータは、開始時に「健康な」40 - 59歳の男性全てをカバーしている。これに対して2つの鉄道員コホートおよびZrenjaninコホートは、開始時の年齢と健康状態だけでなく長期雇用者という事実によっても、選ばれた。長期雇用者は一般的に同じ年齢の一般人よりも低い死亡率を有するといういわゆる「健康雇用者効果」を考慮すべきである(25、26)。

鉄道員とZrenjanin男性のコホートを単一死亡率解析で残りのコホートと結合することは不適切と示唆され、事実はローマ鉄道員とZrenjanin男性の死亡率は、イタリアとユーゴスラビアの対応コホートより低かった(Table 1参照)。また、アメリカ鉄道員の死亡率は同年齢一般住民の死亡率より低かった。

この問題を念頭に入れて、2つの鉄道員コホートとZrenjaninコホートを除外して解析を繰返した。12コホートで全原因による死亡率1924.25(標準誤差(SD)=485.00)で、長期間雇用の3コホートの1658.00(SD)=28.93と比較される。これは「健康雇用者効果」を説明している。

ここでもっと意味のあることは、変数間の関連に有意差が無いことである。鉄道員コホートおよびZrenjaninコホートを除外すると、全原因による死亡率と6変数との重相関係数は $r=0.90$ であるが、15コホートではFig. 3のように $r=0.92$ である。12コホートの冠状動脈性死亡率は386.08 (SD=389.90)で、15コホートの平均414.53 (SD=319.92)と比較される。12コホートで冠状動脈性死亡率と6変数との重相関係数は $r=0.96$ であるが、15コホートでは $r=0.98$ である。

〔住民死亡率 対 個人リスク〕

7カ国研究における死亡率の解析は、15年間の死亡リスクと食事中栄養素〔食事で供給される総エネルギー中の%で表現〕との関連を見いだして評価する試みである。住民標本の食事中栄養素の平均を用いる方法は、個人の食事見積の極端な限界を考慮することを強いられた。個人内の分散は個人間の分散と同程度の傾向であると、同じ自由生活者における食事調査の繰返しを示している(5 - 12)。

個人内の分散が「個人別の食事と血清コレステロール値との相関を見付ける試みが一律に有意な相関の発見ができないという事実」の説明となる(31、32)。このマイナスの結果は、代謝病棟における注意深い対照付食事実験が有意で再現性のある相関を示しているのと不一致を示す。

自由生活男性における食事調査の繰返しデータの数学的な解析で、 $\pm 10\%$ 以内で個人を特徴づける平均値を見付けるには7回以上の繰返しが必要と示される(31)。その試算は食事変化の原因が無い期間にすべきである。

しかし食事は季節によって変わるので、個人の年間当りのかなり信頼できる試算をするには、一連の繰返し食事調査が少なくとも2または3回必要となる。個人の習慣的な食事の特徴づけるには、各個人ごとに20回の食事調査が必要となる。本研究で我々は、11,000人以上と関わっている！

明らかに個人の15年間脂肪リスクと食事を関連付ける試みは実際的でない。これに対して、統計的に選択した人々のサブサンプルに基づいて、複数季節をカバーする繰返し食事調査によって人々の平均的な食事を特徴づけることは可能である。

本研究では鉄道員を除いて、各コホートの平均的な食事の試算は、上述のように80 - 150人の7日間食事調査に基づいた。注目する栄養素の平均的な寄与の試算は、コホートにとってはかなり良いが、個人のリスクについては何も述べていない。

ここで示す関連は統計的に重要であるけれども、必ずしも因果関係を主張するものではない。しかし、死亡率と人々の特定の性質との強い関連は無視できない。

特定の変数と関連するリスクの評価は、人々の比較で見出される相対リスクそしてこの人々内の個人のリスクと考えるべきである。

引用文献 32報告