

研究課題名：「死亡リスクが最も低い総摂取エネルギーに関する疫学的検討」

滋賀医科大学公衆衛生学部門 藤吉 朗

背景

エネルギー摂取制限(caloric restriction 以下 CR)は原始生物から哺乳類を含む多くの生物において寿命を延ばすのみならず、高血圧、糖尿病、癌などの慢性疾患の発症を遅らせることが知られている¹。最近、霊長類（アカゲザル）の20年間飼育によるCRの成果の報告が*Science*に発表され注目をあつめた。同報告によるとCR介入群は対照群に比べ加齢関連による死亡ハザードの有意な低下を認めた、としている²。民間で「腹八分に医者要らず」と言われるように、ヒトにおいてもCRが有効であると期待する考えも見受けるが、ヒトを対象にした科学的研究でそのことを証明・指示するものは少ない。CRが慢性疾患予防および寿命の延長に有効であるか（CR仮説）を科学的に研究することは予防医学的にも、公衆衛生学的にも大変重要なテーマである。

方法

NIPPON DATA80（以下ND80）、NIPPON DATA90（以下ND90）は全国300箇所から無作為抽出された男女対象者からなるコホートであり、日本人男女を代表するコホートである。（NIPPON DATAの成り立ち、追跡方法の詳細に関しては以下を参照「NIPPON DATAからみた循環器疾患のエビデンス」上島弘嗣編著、日本医事新報社）。本研究ではND80の19年追跡結果および、ND90の15年追跡結果を用いた。NIPPON DATAは循環器疾患基礎調査をもとに構築されたコホートであり栄養摂取に関する情報は限られていた。そのため厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業「食生活・栄養素摂取状況が高齢者の健康寿命に与える影響に関する研究：NIPPON DATA80・90の追跡調査」の一環として昭和55年（ND80のベースライン）、平成2年（ND90のベースライン）実施の国民栄養調査データから個人別の各種栄養素・各種食品摂取量の推定値を個人レベルで算出しNDの対象者データと突合した。

対象者

NIPPON DATA 80（以下ND80）の19年追跡結果（10,546人）およびNIPPON DATA 90（以下ND90）の15年追跡結果（8,383人）、計18,929人のうち以下の条件を満たす男女14,349人を対象とした。1）性、年齢、追跡期間、予後情報に欠損の無いもの、2）エネルギー摂取推定値に欠損の無いもの、3）推定一日摂取エネルギーが500kcal以上かつ5000kcal以下であるもの、4）ベースライン調査時に糖尿病、心筋梗塞、脳卒中、腎臓疾患を有さないもの、5）ベース

ライン調査時年齢 30 歳以上 70 歳未満。

アウトカム

内因死亡をアウトカムとした。Caloric restriction (CR)が動脈硬化性疾患、悪性新生物、自己免疫疾患といった多彩な慢性疾患に予防的に作用するという作業仮説を検証することが今回の目的であるため、外因死（事故、自殺）を除くことが適切と考えたためである。内因死亡は総死亡のうち外因死亡を除いたものと定義した。外因死は以下の死亡コードがあてはまるものと定義した：ICD10のうち最初の英字が S,T,V,W,X のいずれかで始まるか Y00~Y89 のもの、ICD10 単分類番号：2000-20400 のもの、ICD9 単分類において 91~101 あるいは E104~E117 であるもの。

説明変数

摂取エネルギーの指標として主に二つの指標を *a priori* に設定した。1) 推定一日摂取総エネルギー (kcal/day)、2) 推定一日摂取総エネルギーを体重で除した単位体重あたり摂取エネルギー(kcal/day/kg)である。また NIPPON DATA 90 では「合」単位での 1 日平均アルコール摂取情報が記録されているため、これを基にアルコール由来の摂取エネルギーを計算し（日本酒 1 合=23gram×7kcal）、それを除いた摂取エネルギー“非アルコール・エネルギー” (kcal) の算出が可能であった。したがって 2 次的解析として ND90 に限り、総エネルギーと同様に体重あたりの“非アルコール・エネルギー” (kcal/kg)も算出して解析することを計画した。これらの *a priori* に設定したエネルギー指標を、それぞれのコホート別・男女別に 5 分位にしたものを説明変数とした。Cox 比例ハザードを用い、第 1 分位を基準とした第 2~5 分位のハザード比を算出した。

調整因子は、喫煙状況（4 群：非喫煙、過去喫煙（禁煙）、現在喫煙≤20 本/日、現在喫煙≥21 本/日）、収縮期血圧（連続量 mmHg）、飲酒状況（3 群：非飲酒、過去飲酒（禁酒）、現在飲酒）として、以下のモデルを設定した。

Model1：年齢、性、コホート

Model2：年齢、性、コホート、喫煙状況（4 群）

Model3：年齢、性、コホート、喫煙状況、収縮期血圧（mmHg）

Model4：年齢、性、コホート、喫煙状況、収縮期血圧、飲酒状況（3 群）

なお性に関しては予備解析にて傾向が同様であったため併合することとした）

結果

対象数 14,349 人（男性 6,086 人）、ベースライン平均年齢（標準偏差）は 48.2

(10.9) 才であり、平均追跡期間=16.3 年の間に 1,547 例の全死亡 (内因死亡 1,441 例) を観察した。

表 1 に摂取エネルギーの男女別 5 分位毎の基本特性を示した。男女とも摂取エネルギー 1 分位、2 分位群の年齢が他に比べやや高い傾向を認めた。体重はエネルギー分位が上昇するにつれ増加する傾向を男女ともに認めた。一方 BMI に関しては男性においては同様の傾向を認めたが女性では明らかな傾向を認めなかった。現在喫煙割合はエネルギー分位の上昇に伴い減少する一方、現在飲酒割合は増加する傾向を男性において認めたが、女性ではそのような傾向は明らかではなかった。

表 2 に摂取エネルギーと年齢、体重、BMI、収縮期血圧との Pearson 相関係数を示した。一日摂取エネルギー (kcal/day) は体重と中等度の正の相関を認めた ($r=0.290$) たが、年齢、BMI、収縮期血圧との相関は強くなかった。一方、体重あたり一日摂取エネルギー (kcal/day/kg) は体重、BMI と負の相関を認め (各々 $r=-0.433$ 、 -0.495)、年齢、BMI、収縮期血圧との相関は強くなかった。

内因死亡ハザードの解析結果を表 3 に示す。第一分位に比べて有意な HR の増加や減少を認めた群はどのモデルにおいても観察されなかった。このことは一日エネルギー摂取および体重あたりの一日エネルギー摂取と同様であった。Model 4 を用いた一日エネルギー摂取 5 分位におけるハザード比を図示した。

ND90 ではより詳細な情報の利用が可能であったため、ND90 対象者におけるサブ解析を行った (ND90 の対象者数は 6,414 名、内因死亡 488 名)。

まず、運動習慣情報がカテゴリー変数 (運動習慣あり、病気のため運動習慣なし、病気以外の理由で運動習慣なし) として、またアルコール摂取に関する半定量的カテゴリー変数 (非飲酒、禁酒、現在飲酒: 平均 1 合/日、2 合/日、3 合/日、4 合以上/日の 6 群) が利用可能であった。そこでこれらの変数を調整因子に加えたモデルにて ND90 対象者を解析したが、結果は主要結果と同様であった (表 4)。また「方法」部分で述べたように、アルコール由来のエネルギー摂取を除いたエネルギー“非アルコール・エネルギー”を 5 分位とした解析も行ったが、こちらも結果は同様であった (データは示していない)。

考察

エネルギー摂取制限(caloric restriction 以下 CR)は原始生物から哺乳類を含む多くの生物において寿命を延ばすのみならず、高血圧、糖尿病、癌などの慢性疾患の発症を遅らせることが知られている¹。最近、霊長類 (アカゲザル) の 20 年間飼育による CR の成果の報告が *Science* に発表され注目をあつめた。同報告によると CR 介入群は対照群に比べ加齢関連による死亡ハザードの有意な低下

を認めた、としている²。

本研究は CR が free living のヒト集団においても同様の結果を観察できるかを試みたものである。沖縄の住民を対象にした筆者らの研究では 1949 年の沖縄住民の一日あたり摂取エネルギーは 1785 kcal であり³、エネルギー絶対量に関して言えば今回の研究における男性第 1 分位、女性第 2 分位の平均摂取エネルギーにほぼ等しい。したがってこれらの群（あるいはその近傍の群）が他群に比較して死亡リスクが低下する可能性が考えられた。しかしながら、実際には摂取エネルギーによる死亡ハザードの違いを示唆する結果は得られなかった。その理由としていくつかの点が挙げられる。

まず第一に、摂取エネルギー測定方法の精度・妥当性の問題である。本研究で用いた推定摂取エネルギーは食物摂取量推定値として、食事記録法 (FR) 3 回分を基にしている。この方法は国内外の大規模疫学研究で従来用いられている食物頻度法に比べ、個人の摂取絶対量（エネルギーを含む）を推定するのに優れているとされる。しかしながら食事記録法であっても個人レベルの摂取エネルギー測定の測定精度には限界があると思われる。1980 年代に二重標識水法 (doubly labeled water technique : DLW) が開発されて以来、疫学調査に用いられる摂取エネルギー測定方法の妥当性検討が可能となり知見の蓄積がなされてきている^{4,5}。それによると、FFQ のみならず FR においても一般的に、真の摂取エネルギーを過小評価する傾向が指摘されている^{6,7}。もし過小評価がランダムにおこるのであればそれはエネルギー摂取と疾病・死亡に真の結果が存在してもその関連を希釈する方向のバイアスが生じると考えられる。このような測定誤差による限界を克服するために DLW を用いた biomarker calibration による補正が試みられている⁸。次に、free living のヒトにおける個人内変動 (inter-individual variability) の問題が挙げられる。本研究で使用した推定摂取カロリーは一回記録による評価を基にしているが、理想的な説明変数として必要な指数は“通常”エネルギー摂取量であり、今回の研究の測定法である食事記録に存在すると思われる個人内変動のため真の関係を反映しない可能性がある。エネルギー“通常”摂取量が個人において random に変動すると仮定すれば、ここでも、結果は真の関係を“希釈する”と考えられる。さらに、free living のヒト集団を観察するという観察研究自体の内包する問題もある。すなわち今回対象として選択したような安定した社会（すなわち、戦争、貧困、飢饉などによる食物不足の影響を受ける可能性が少ないと考えられる環境）における比較的健康的なヒト集団（糖尿病、腎臓病などのカロリー制限の動機となる疾患を有さない集団）において自発的な CR をしかも長期にわたって行う可能性自体が少ないのかもしれない⁹。

そのほか残渣交絡（例えば、不十分な身体活動測定による）や、因果の逆

転（癌や精神疾患やその他の軽度な慢性病による食指不振あるいはカロリー制限などにより摂取エネルギーが少なくなるなど）により結果が影響を受けている可能性も否定できない。ヒトにおける CR の効果を検討した最近のメタ分析によると CR は代謝・内分泌学的に望ましい変化（低体脂肪率、血圧低値、インスリン感受性の改善、脂質値の改善、炎症マーカー低値など）をもたらすことが分かった一方、寿命延長あるいは健康維持・増進に最適な CR の割合に関しては現在のところ不明であるとしている¹⁰。

今後の課題として疫学的立場から CR の問題を検討するためには以上より、1) 食事摂取量、身体活動測定のためのより良いツールの使用・開発、2) surrogate outcome(s)としての代謝・内分泌指標や潜在的動脈硬化評価指標、あるいは慢性病発症情報の把握を検討すること、3) より長期の追跡期間および複数回の摂取エネルギー評価を行うこと、などが重要であると考えられる。

表 1. 対象者基本特性 (男性)

	1分位	2分位	3分位	4分位	5分位
対象者数	1216	1218	1217	1218	1217
摂取エネルギー(kcal/日)	1823 (210)	2180 (73)	2392 (71)	2623 (87)	3078 (296)
年齢(才)	50 (12)	48 (11)	48 (11)	47 (10)	48 (10)
体重(kg)	60 (10)	61 (9)	61 (9)	62 (9)	62 (9)
Body mass index (kg/m ²)	22.5 (3.0)	22.7 (2.8)	22.7 (2.9)	23.1 (2.7)	23.1 (2.8)
収縮期血圧(mmHg)	137 (21)	136 (20)	136 (19)	135 (19)	136 (18)
総コレステロール(mg/dL)	192 (35)	191 (35)	190 (34)	193 (35)	192 (35)
血糖(mg/dL)	117 (32)	115 (30)	115 (29)	115 (35)	116 (33)
喫煙状況					
非喫煙(%)	18.0	18.8	19.6	19.1	21.1
禁煙(%)	19.8	19.5	18.7	17.7	18.3
現在喫煙(%)	62.1	61.6	61.6	63.1	60.6
飲酒状況					
非飲酒(%)	29.4	25.8	25.7	23.1	23.6
禁酒(%)	6.1	4.3	4.4	4.0	3.5
現在飲酒(%)	64.5	70.0	69.7	72.9	72.9
NIPPON DATA 80 対象者(%)	56.8	56.8	56.9	56.8	56.9
総死亡数	237	186	177	132	158
内因死亡数	224	174	167	121	143

括弧()内の数字は標準偏差

表1 (つづき). 対象者基本特性 (女性)

	1分位	2分位	3分位	4分位	5分位
対象者数	1651	1654	1653	1653	1652
摂取エネルギー(kcal/日)	1460 (160)	1737 (57)	1910 (59)	2094 (69)	2474 (263)
年齢(才)	50 (12)	48 (12)	47 (11)	47 (10)	48 (10)
体重(kg)	52 (8)	52 (8)	53 (8)	53 (8)	53 (8)
Body mass index (kg/m ²)	22.9 (3.4)	22.7 (3.4)	22.8 (3.3)	22.9 (3.2)	23.0 (3.2)
収縮期血圧(mmHg)	133 (22)	131 (20)	131 (20)	131 (20)	131 (19)
総コレステロール(mg/dL)	198 (38)	195 (36)	196 (37)	196 (35)	197 (36)
血糖(mg/dL)	115 (28)	114 (27)	114 (28)	113 (25)	114 (31)
喫煙状況					
非喫煙(%)	84.5	88.0	90.0	91.1	90.4
禁煙(%)	3.2	2.6	1.5	1.9	1.3
現在喫煙(%)	12.2	9.3	8.5	7.1	8.2
飲酒状況					
非飲酒(%)	83.8	83.8	84.3	84.3	84.9
禁酒(%)	1.7	1.5	0.7	1.3	1.0
現在飲酒(%)	14.4	14.5	15.0	14.3	13.9
NIPPON DATA 80 対象者(%)	54.2	54.2	54.2	54.1	54.2
総死亡数	169	149	113	124	102
内因死亡数	159	142	103	114	94
括弧()内の数字は標準偏差					

表 2 : 摂取エネルギーと年齢、体重、BMI、収縮期血圧との Pearson 相関係数

	年齢(才)	体重(kg)	BMI (kg/m ²)	収縮期血圧 (mmHg)
一日エネルギー摂取 (kcal/day)	-0.071	0.290	0.034	0.040
体重あたりエネルギー摂取 (kcal/day/kg)	0.036	-0.433	-0.495	-0.073

BMI:Body mass index p値は全て<0.0001

表 3 : 一日平均摂取エネルギー体重あたり一日摂取エネルギー別にみた内因死ハザード比 (NIPPON DATA 80 および 90 併合。対象者数 14,349 人、うち内因死 1,441 例)

	一日摂取エネルギー(kcal/d)					P for trend
	1分位	2分位	3分位	4分位	5分位	
Model 1	1.00	0.96	0.93	0.88	0.89	0.11
Model 2	1.00	0.98	0.96	0.91	0.92	0.25
Model 3	1.00	0.97	0.95	0.90	0.92	0.25
Model 4	1.00	0.99	0.96	0.92	0.93	0.32

	体重1kgあたり一日摂取エネルギー(kcal/d/kg)					P for trend
	1分位	2分位	3分位	4分位	5分位	
Model 1	1.00	0.98	0.97	0.92	1.01	0.98
Model 2	1.00	1.00	0.98	0.94	1.02	0.97
Model 3	1.00	1.01	1.00	0.96	1.07	0.55
Model 4	1.00	1.02	1.01	0.97	1.08	0.44

調整因子: Model 1: 年齢、性、コホート、Model 2: model 1+喫煙

Model 3: model2 + 収縮期血圧、Model 4: model3 + 飲酒

図 一日摂取エネルギー 5 分位の内因死ハザード比

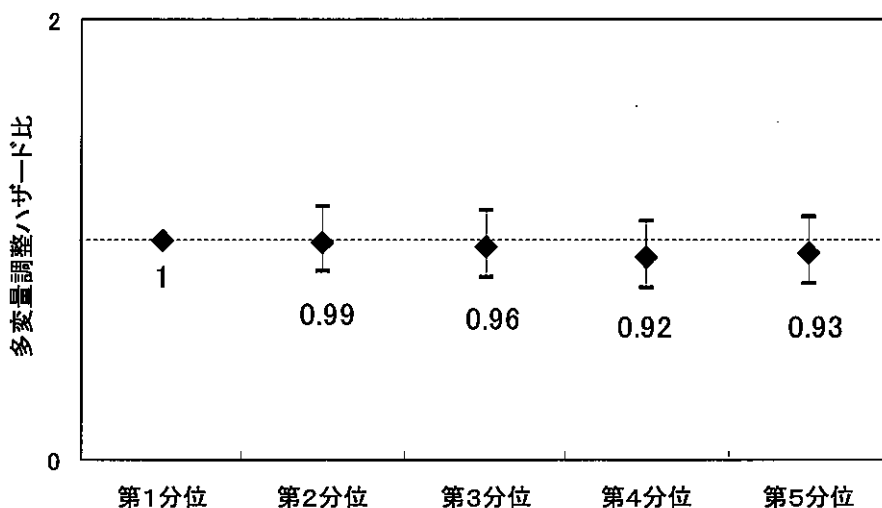


表 4 : 一日平均摂取エネルギーおよび体重あたり一日摂取エネルギー別にみた内因死のハザード

(NIPPON DATA 90 のみ。対象者数 6,414 人、うち内因死 488 例)

	一日摂取エネルギー (kcal/d)				
	1分位	2分位	3分位	4分位	5分位
Model A	1.00	0.94	1.01	0.98	0.91
Model B	1.00	0.96	1.01	1.01	0.91
Model C	1.00	0.96	1.01	1.01	0.91
Model D	1.00	0.96	1.01	1.01	0.91

	体重1kgあたり一日摂取エネルギー (kcal/d/kg)				
	1分位	2分位	3分位	4分位	5分位
Model A	1.00	1.04	1.07	1.09	1.08
Model B	1.00	1.07	1.08	1.11	1.05
Model C	1.00	1.07	1.09	1.12	1.09
Model D	1.00	1.08	1.09	1.13	1.09

調整因子: Model A 年齢、性、運動習慣; Model B: model A+喫煙;
 Model C model B + 収縮期血圧; Model D model C + 飲酒 (非飲酒、禁酒、現在飲酒: 平均1合/日、2合/日、3合/日、4合以上/日)

文献

1. Weindruch R, Sohal RS. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging. *N Engl J Med* 1997;337:986-94.
2. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009;325:201-4.
3. Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1114:434-55.
4. Kipnis V, Subar AF, Midthune D, et al. Structure of dietary measurement error: results of the OPEN biomarker study. *Am J Epidemiol* 2003;158:14-21; discussion 2-6.
5. Subar AF, Kipnis V, Troiano RP, et al. Using intake biomarkers to evaluate the extent of dietary misreporting in a large sample of adults: the OPEN study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1-13.
6. Black AE, Cole TJ. Biased over- or under-reporting is characteristic of individuals whether over time or by different assessment methods. *J Am Diet Assoc* 2001;101:70-80.
7. Hill RJ, Davies PS. The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labelled water technique. *Br J Nutr* 2001;85:415-30.
8. Prentice RL, Shaw PA, Bingham SA, et al. Biomarker-calibrated energy and protein consumption and increased cancer risk among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2009;169:977-89.
9. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr* 2003;78:361-9.
10. Fontana L, Klein S. Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA* 2007;297:986-94.