

標 題 : Mediterranean Dietary Pattern in a Randomized Trial
Prolonged Survival and Possible Reduced Cancer Rate
ランダム試験における地中海食事パターン 生存の延長と癌発症率低下の可能性

著 者 : Michel de Lorgeril, et al. (フランス サンテティエンヌ大学 医学部)

掲 載 誌 : Arch. Intern. Med. 158: 1181-1187 (1998)

要 旨 :

背 景 : 地中海食事パターンは、心臓血管系を保護するのに加えて、癌のリスクを低下させると考えられている。しかしこの信念を証明するための試験は、今のところ行われていなかった。

方 法 : リヨン食事心臓研究(Lyon Diet Heart Study)で、心臓血管系予防 - 地中海食事または対照食事(アメリカ心臓協会の Step 1 食に近い)にランダムに割当てた冠状動脈性心疾患の患者 605 名で、全体的な生存率および新たに診断された癌の発症率を、我々は比較した。

結 果 : 4年間の追跡中に合計 38 名の死亡があり(対照群 24 名対実験群 14 名)、冠状動脈性死亡 25 名(19 名対 6 名)、癌死亡 7 名(4 名対 3 名)が含まれた。また癌は 24 名(17 名対 7 名)であった。早期癌診断(試験参加後 24 ヶ月以内)を除外すると、残りの癌は合計 14 名(12 名対 2 名)であった。
年齢、性別、喫煙、白血球数、コレステロール値、およびアスピリン使用を補正後に、対照被験者と比較した実験被験者のリスク低下は総死亡で 56%($P=0.03$)、癌は 61%($P=0.05$)、死亡と癌の組合せは 56%($P=0.01$)であった。

果物、野菜、穀物の摂取は実験被験者で有意に高く、多量の繊維とビタミンCを供給した($P<0.05$)。コレステロール、飽和および多価不飽和脂肪酸の摂取は実験被験者で低く、オレイン酸および n-3 系脂肪酸の摂取は有意に高かった($P<0.001$)。

ランダム割当て 2 ヶ月後に測定した実験被験者でビタミン C と E($P<0.05$)および n-3 系脂肪酸($P<0.001$)の血漿値が有意に高く、n-6 系脂肪酸は有意に低かった($P<0.001$)

結 論 : このランダム割当て試験で「心臓血管系予防の地中海食事を摂取した後の患者は、長い生存期間をもち癌からも予防される」と示唆される。データを確認して、この予防における各種の脂質と脂肪酸の役割を探求するために、さらに研究が必要である。

(はじめに)

地中海地方の住民は冠状動脈性心疾患(CHD、心疾患)およびある種の癌から予防されると、知られている。その食事習慣(飽和と多価不飽和脂肪酸の摂取が低く、オレイン酸、n-3系脂肪酸、繊維、天然抗酸化物、ビタミンB群の摂取が高い)が、この予防を説明するために提案されてきた(1-6)。今までのところ、この仮説を明らかに実証した試験はない。

リヨン食事心臓研究(Lyon Diet Heart Study)はフランスのリヨンにおけるランダム化二次予防試験で、冠状動脈性再発に対する高-リノレン酸地中海食事の影響を試験して、リスクの大きな低下が実証された;リスク低下は臨床的な評価項目(急死、非致死性心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓、重症心不全)によって50%から70%に変化した(7,8)。偏りがなく(9)、実験食順守がよく、群間の混入がないので(7-9)、リヨン試験は、全体の生存率および新たに診断された癌の発症率に対するこの食事パターの影響を検討する機会を提供する(しかし被験者数と追跡期間は特にこの目的で計算されていなかった)。

同様な中年の心疾患被験者で観察された癌の数(10)およびリヨン研究の被験者数を考えると、この研究で予想される癌の数は4年間追跡中に約40名と計算される。癌リスクの50%低下をこの試験で検出でき(疫学研究に従って)考えられ、第1種の過誤は5%と考えられる。さらにこの仮説が生物学的にもっともらしいのは「実験食は果物、野菜、穀物の摂取が高く、多量の繊維と天然抗酸化物を供給し、これは癌リスク低下と関連すると知られており(11-14)、またn-3系脂肪酸の栄養補給は少なくとも実験系で癌の増殖を遅らせる(15,16)」ためである。

ヒトにおける食事と癌との関連についての大部分のデータは症例-対照研究およびコホート研究から由来するが、方法論的な限界が知られており、そして単一の食事要因の発癌に対する影響を試験したランダム化試験は期待はずれであった(17-20)。今までに癌の発症率および生存率に対する(地中海食事など)食事パターンの影響を試験したランダム化試験はない。多くの地中海食祖国で地理的および時間とともに広範囲な種類の食事パターンがあるので、「総脂肪および飽和、n-6系脂肪酸が低く、n-3系脂肪酸、オレイン酸、繊維、抗酸化物、植物タンパク質、ビタミンB群が多い食事」を本研究では地中海食事と呼ぶ。

この型の食事はある種の癌を予防すると、最初のランダム化追跡試験で、データが示唆している。結果が偶然だけでまたは他の特定メカニズムによって生じたかを評価するためにさらに研究が必要であるけれども、このデータは癌予防について新しい視点を開く。

被験者と方法

試験計画

試験の計画、方法、患者および主な結果を発表した(7,8)。手短にいうと、

1 回目の急性心筋梗塞の生存者 605 名(女性 10%)を集中治療室入院中に募集して、2 ヶ月後に対照群(アメリカ心臓協会の Step 1 食事に近い食事に患者が従う)または実験群にランダム割当てた。パンと穀物が多く、新鮮な果物と野菜が多く、豆類と魚が多くて、調製食品が少なく、肉が少なく(牛肉と豚肉を鶏肉で置換え)、バターとクリームを無くして実験用のキャノーラ油マーガリン(オレイン酸と ω -3 リノレン酸が多い)に入れ換えた地中海型の食事に従うように、実験群の患者は指示された。サラダと食品の調理に推奨された油脂はキャノーラ油とオリーブ油だけであった(7, 8)。適度な赤ワイン摂取は食事で認められた。

実験群の患者とその家族は 2 ヶ月後のランダム割当ての診察および年に 1 回栄養士と面会した。患者に指導するために用いた具体的な技術を以前に述べており(9)、食事介入への順守を食事調査でチェックし(各診察時の 24 時間思い出しと食事頻度アンケート)そして血漿脂肪酸を分析した(21)。対照群の患者は参加した内科医による食事勧告に従い、アメリカ心臓協会の Step 1 食事(総エネルギーの 30%が脂肪、飽和脂肪 10%、1 価不飽和脂肪 10%、多価不飽和脂肪 10%で、コレステロール摂取は 300mg/日より低い)に近いと予想された。以前に報告したように(7 - 9)喫煙、運動、薬物治療などの潜在的交絡因子を、追跡期間中に注意深く監視して、必要なら特にリスク比および信頼区間を補正して計算する Cox モデルによる統計解析に入れた。

第一の評価項目は心臓血管系が原因の死亡(急死および急性心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓、心不全後の死亡)および非致死性の心筋梗塞である。付属する評価項目には心臓以外の死亡、および入院と心臓検査が必要な複数の心臓血管系疾患が含まれた(8)。

また地中海地域で腫瘍の低発症率が知られているので、悪性および良性の腫瘍発症を注意深く追跡した。参加した内科医も患者も癌仮説に気付いていないので、癌確認の先入観を疑う理由はない。さらに参加した内科医(他)のデータ収集に影響する先入観を検出するために実施した特別な研究で、有意な先入観が認められなかった(9)。患者に腫瘍があるかまたは疑われる患者の入院、診察、治療を、診察ごとに調査担当医師が系統的に質問した。毎年診察で関連する腫瘍の評価項目が疑われるかまたは患者から報告されたときに、医療記録を病院と医師に要求した。悪性腫瘍または良性腫瘍の診断は、組織病理学の報告が得られたあとに確認された。

血漿の脂肪酸濃度を測定するのに使用した生化学的方法を発表した(21)。手短かにいうと、血漿脂肪酸をキャピラリー カラムを使うガスクロマトグラフィーで分析した。トランス脂肪酸中でトランス 16:1(n-7)とトランス 18:1(n-9)だけが明らかに確認され、正確に定量されたので、報告した。各群で癌症例の脂肪酸濃度(ランダム割当ての 2 ヶ月後)を、癌を発症していない患者と比較した。

統計的な解析

各患者で最初の5年間の追跡を見越した。科学委員会の要請によって、平均27ヵ月追跡後に中間解析を実施して発表した(7)。最初の結果の発表後に、2群で追跡を延長した全ての生存している患者を研究部に呼んで研究を終了した(約4年間の平均追跡期間)。2群で診察時に得られた食事データを27ヵ月追跡時に記録した値(7,21)と比較し、最初の結果発表後に群間の混入(特に対照患者の実験食事への切換え)が起こったかを調べた。実際に対照群の食事に僅かな変化が見られたが、群間の違いは強く有意であった(「結果」の章を参照)。

解析は意図-対-処置の原則で行った。急性心筋梗塞で生き残った患者で、最も重要なことは寿命および生活の質(quality of life)を向上させることである。そのため本研究の結果は、癌と心筋梗塞再発による死亡の組合せで表現した。後者を入れるのは、地中海食事は死亡と癌の発症だけでなく、もっと重要な新しい心筋梗塞の発症に影響すると考えられているためである。これは、患者がその食事を採用するか決めるときに考える重要なポイントである。

Cox 比例ハザードモデルを使用して以下の評価項目でリスク比を計算した：癌、総死亡または心臓死亡、総死亡と非致死性の癌の組合せ、総死亡と非致死性の癌と心筋梗塞の組合せ。性別、開始時の年齢、喫煙、総コレステロール値、血圧、白血球数、およびアスピリン使用について補正を行った。これらの潜在的交絡因子を入れたのは、単変量解析で重要な予測因子のため、および癌または心臓血管系疾患の死亡率と有病率を解析する研究でそれ(年齢、性別、喫煙)がよく用いられるためである。各リスク比で、95%信頼区間および両側P値を計算した。

結 果

患者の発生と追跡を報告した(7,8)。対照群 44.9ヵ月(n=303)、実験群 46.7ヵ月(n=302)の平均追跡期間中に、合計38名の死亡があり(対照群24名と実験群14名)、それに冠状動脈性死亡25名(対照群19名と実験群6名)が含まれた。加えて患者22名(対照群15名と実験群7名)が悪性疾患(癌と白血病)を発症し、対照群の患者2名は心臓粘液腫と褐色細胞腫を発症した。また33名の非致死性心筋梗塞が起こった(対照群25名対実験群7名)。

対照群と実験群の臨床的特徴を発表し、2群は開始時に均一と示された(7,8)。両群における癌の症例および追跡中に癌を発症しなかった患者の開始時の特徴をTable 1に示す。癌のない2サブグループのデータは2群全体と実質的に同様であった(7,8)。癌を発症した患者は2群とも喫煙者の比率が高く、実験群で癌を発症した患者だけがHDLコレステロール値が低く、トリグリセリド値が高かった。癌を発症した患者の主な記述的特徴をTable 2に示す；対照群：実験群は、消化管癌4：1、尿路癌4：1、咽頭癌3：0そして肺癌2：4。研究参加後24ヵ月以内に診断された症例を除外すると、

対照群 1 2 症例：実験群 2 症例となった。人・年を考えると(対照群 1383：実験群 1467)癌の発症率は対照群 1.61 件 / 患者 100 人 / 年、実験群 0.72 件 / 患者 100 人 / 年であった。補正したリスク比と 95%信頼区間を Table 3 に示し、生存曲線を Fig. 1 と Fig. 2 に示す。

全体の追跡中に偏りの原因となりうる煙草の使用、運動、関連する薬剤治療、心理的要因などを、追跡または特に調査した（特に脂質低下薬剤）。以前に発表したように、大きな偏りは検出されなかった(9)。実際に 2 群間の大きな違いは Table 4 に示すように栄養摂取である、そこで両群で癌を発症した患者を発症しなかった患者と分離した。実際に両群で癌を発症した患者は癌のない群と識別できなかった。癌のない実験群と対照群の患者の結果は群全体のデータと比較して新しい情報をもたらさなかった(7, 21)。

主な統計的有意差は($P < 0.001$)、コレステロール、飽和および多価不飽和 (リノール酸を含む) の脂肪、オレイン酸、 ω -3-リノレン酸の摂取に関する。実験群で癌を発症した患者は実際に「地中海食事」に従っており高 ω -3-リノレン酸の実験用キャノーラ油マーガリンを摂取したと、データが示している。

ランダム割当ての 2 ヶ月後に 2 群で評価した血漿脂質の脂肪酸組成を Table 5 に示す。両群で癌のない患者のデータは、以前に発表した群全体と同様であった(7, 21)：実験群で n-6 系脂肪酸の値は低く ($P < 0.001$)、オレイン酸および n-3 系脂肪酸の値は高かった ($P = 0.005$)。癌サブグループを比較したときに同様な傾向がみられた。実験群の癌症例で、 ω -3-リノレン酸(18:3n-3) 値が高く、実験用マーガリンの摂取が確認された。

それにひきかえ、主に 18:3n-3 から由来する EPA(20:5n-3)は、実験群で癌のある患者で、予想に反して低かった ($P < 0.05$)。2 つの癌サブグループで唯一の共通な特徴は主なトランス脂肪酸値が低い傾向で、癌無サブグループと比較してぎりぎり有意でなかった ($P = 0.06$ と 0.07) (Table 5)。

最後に癌を発症した患者を単一群にまとめて癌無サブグループと比較すると、トランス脂肪酸と n-3 系脂肪酸の合計に有意差が示された (Table 6)。

論 評(Comment)

全体的な生存率と癌発症率を研究ために特に計画しなかったけれども (参加した内科医は癌仮説を知らなかった)、高 ω -3-リノレン酸の地中海食事は心疾患に対して認識された影響に加えて(7-9)癌の臨床症状に良い影響をすると、この試験は示唆している。尿路、消化管と咽喉の癌は実験群で対照群よりも少ないと診断され、また悪性になる可能性があり家族性癌症候群(22, 23)と関連する腫瘍が対照群で 2 件診断された。

試験参加から 24 ヶ月以内に診断された症例を除外すると、群間の相違 (対照群 12 対実験群 2) はさらに示唆に富む。抗癌性作用および抗炎症性作用の可能性に加えて (Fig. 2)、実験食事の長期間順守 (患者と家族がこの食事に適応しやすいことを示す) がこの分野での研究をさらにもたらす。他方では、

癌の診断後の追跡は短期なので、癌の数にもかかわらず、癌死亡率は2群で同様であった。サンプルサイズは小さいにもかかわらず「実験群は対照群と比較して総死亡率が有意に低かった」これが研究で最も重要な結果であろう。

癌の発症率に関する結果の確からしさを評価するには、説明するためにそれを現在の臨床と疫学の知識にどのように組入れるかを検討することが、重要である。実際にこの結果には驚かないと、少なくとも2つの理由で我々は考える。

第一に、地中海食事には複数の栄養素が含まれ(例、繊維、天然抗酸化物、および低いn-6系/n-3系脂肪酸比)癌の発生または拡大を予防する可能性があるという個別に示されてきた(11-16)。第二に、高い喫煙率にもかかわらず(6)地中海地方の人々で多くの癌の低発症率および長い寿命を、WHOの死亡率統計(6)および従来の疫学研究(2)が明らかに実証している。

移民研究(例：地中海地方から米国またはオーストラリアへ)の結果は、遺伝的な予防を支持しなかったため、地中海式的生活様式、特に食事習慣が予防すると思われる。

この研究は、非地中海の人々でこの予防が達成されるかを、良く計画された介入で示す最初の対照付食事試験である。また全症例で癌を組織学的に診断し、2群を同様に追跡した(追跡不能者は同様に低かった)ので(7-9)、群間の相違を実験群と比較して対照群で癌を検出する可能性が高いことによると考えるのは困難である。交絡と偏りを最少とする(9)完全追跡ランダム試験の強みを本研究は有するけれども、比較的小さなサンプルサイズを完全には補えない。

他方で、この研究の対照群で新しく診断された癌の数を、多数で臨床的に同様な人々による癌の数と比較したときに、同様なデータが認められた。例えば、本試験と同様に心疾患患者を募集した薬剤試験である看護と再発症例研究(Care and Recurrent Event study)(10)で、プラセボ群の患者4159名(女性14%、平均年齢59歳)で5年間の追跡中に333名が癌と新たに診断された。それに応じて、リヨン研究の対照患者303名(女性10%、平均年齢53.5歳)の4年間追跡で新しい癌の予想値は19名となった。実際に我々の対照群で新症例17が診断されたので、この群の癌発症率が過大評価されて実験群で「疑惑のある」低発症率が出たという可能性はあり得ない。

別の疑問は、地中海食事パターンがこれら各種腫瘍を予防できることの妥当性である。どんな腫瘍でも(組織の形、遺伝的突然変異の形)、大部分の腫瘍は、増殖し、拡大し、転移するという共通の最終経路をとる。この過程は適切な局所環境(血管新生と炎症性の因子)および全身の環境(例、免疫因子)を必要とする。動物系で明らかに示されるように(15)、食事変化により細胞膜の脂肪酸組成および細胞機能が変化して、この環境が影響されることを我々は知っている。大部分の癌で共通の最終経路に関連する血管新生と炎症

性の因子(例えばプロスタグランジンとロイコトリエン)が、地中海食事を特徴づける脂肪酸組成によって変化することがあり得る。

最後に多くの可能性のうちで、今回のデータを説明するために少なくとも2つの生物学的な仮説を提出できる。

第1に、地中海食事は多量の新鮮な野菜と果物も特徴で、各種の天然抗酸化物が多量に供給され、これが癌発症を予防すると思われる(11、24、25)。

- カロテンおよびカロテノイドを多く摂取する人々は各種癌のリスクが低いと、大規模な疫学研究が実際に示している(12)。しかし、非天然の抗酸化サプリメントを使用した臨床試験は裏切られた(17-20)。リヨン研究で実験群の患者はビタミンCと繊維を多く摂取し(7、21)、微量元素およびフラボノイドも対照群の患者より多く摂取したと思われる。しかし実験群は多価不飽和脂肪および脂溶性抗酸化ビタミンであるビタミンEの摂取は少なかった(7、21)。ビタミンCとEの両方の血漿値は実験群で高かったという逆説的な結果から(7)、地中海式食事習慣の採用で抗酸化防御がよくなりビタミンEの分解が低くなったと示唆される。これが驚くに値しないのは、脂質過酸化の速度を決定するに当たり、抗酸化だけでなく脂質過酸化の基質(主に多価不飽和脂肪酸)が主に影響をするからである(26)。

血漿と細胞膜の両方で酸化されやすさを決める脂質の脂肪酸組成の重要さが、動物系およびヒトでリノール酸またはオレイン酸を強化して比較する最近の研究で印象深く実証された(27、28)：オレイン酸を強化した脂質は酸化に対して明らかに抵抗性であった。地中海地方の患者は、食事と血漿でオレイン酸値が上昇しリノール酸値が低下したので(7、21)、循環系および組織の脂質を酸化から守るのに非常に良い脂肪酸組成であった。癌から守るための抗酸化防御を強化する目的でさらに試験をするには、この点を考慮に入れるべきである。

第2に、リヨン研究で(植物起源)n-3系脂肪酸の栄養補給によって長鎖n-3系脂肪酸の高い濃度がもたらされ(7、21)、それはエイコサノイド代謝、炎症および白血球と血小板の機能を妨害すると知られている(29、30)。癌と炎症との関連は決して単純ではないけれども(31)、リヨン試験で示された抗癌作用の一部は、n-3系脂肪酸の局所抗炎症作用の結果という可能性がある。これは、高n-3系脂肪酸食は腫瘍増殖を弱めて腫瘍の潜伏期間を長くするという動物系での知見(15、16)と実際に一致する。これに対して(本研究の実験群患者の食事および血漿の両方で有意に減少した脂肪酸である)n-6系脂肪酸が多い食事は腫瘍の増殖を促進する(15、16)。また食事性n-3系脂肪酸は、in vivoで強力な発癌性増殖因子の遺伝子発現をヒトで抑制(down regulate)する(32)。

実験群で癌を発症した患者7名は、n-3系脂肪酸の値がかなり低く対照群の測定値よりも低いと注目され(Table 5)、特にEPAはアラキドン酸と

シクロオキシゲナーゼ経路で拮抗する n-3 系脂肪酸である。シクロオキシゲナーゼ経路の阻止が、結直腸癌の予防として提案されてきた(33)。この低い n-3 系脂肪酸は試験食を順守しないことでは説明できないので、この患者は n-3 系脂肪酸代謝に特別な変化を起して、その予防作用または地中海食事自体に抵抗するようになった可能性がある。

このデータは地中海食事の予防的抗癌作用を決定的に証明するのではないけれども、単一栄養素でなく特定食事パターンの影響を試験する新しい種類の介入試験を始める強い動機を提供する。さらにこの試験で実験食への順守がすばらしかったことが注目され(21)、心疾患を予防するための古典的な低脂肪食とは大違いで、この食事の採用は難しくなく、抗癌仮説の長期間試験ができると示唆される。

癌細胞の局部脂質環境がどのように腫瘍増殖に影響して、特定の脂肪酸正確には脂肪酸組成が癌の臨床症状を遅らすことができるかを検討するために、さらに基礎研究も必要である。残念なことに、食事試験が地中海食事パターンの抗癌作用の明らかな実証を提出するまでに、長い期間がかかるだろう。

しかし地中海地方の人々に関する現在の疫学データおよび本試験による情報を組合せて考慮すると、我々の意見として、地中海食事パターンを採用するように高リスク者に勧めるべきである。有害な副作用はなさそうであり、多くの癌の頻度と重症度およびこの食事の心臓血管系予防作用を考えると、この用意周到な態度に反対する確かな主張はない。

謝 辞： 我々はこの試験の開始にあたる援助で S. Renaud 博士に感謝します。また、検証と分類委員会のメンバーとして F. Paillard 博士と A. Bighetti 博士に感謝します。

引用文献： 33 報告