



IDF ファクトシート 2019年5月

牛乳と死亡率を繋げる真のエビデンスはあるか？

序文

牛乳やその他乳製品の摂取と、肥満、2 型糖尿病、高血圧および特定の癌の発生率は逆相関の関係にあることを示すエビデンスが増加している (World Cancer Research Fund, 2018; Thorning ら, 2016; Rice ら, 2013)。

現在の食事ガイドラインの大多数は、健康的な食事の一部に乳製品を含んでいる (Weaver, 2014; Heaney, 2013; Rice ら, 2013)。しかし、スウェーデンの研究では、牛乳摂取量が多い場合に死亡率が高いことが女性の一群と男性の一群で示され、女性ではより高い骨折発生率が示されたことで物議を呼んだ (Michaelsson ら, 2014)。また、同著者は、次の発表では果物や野菜を多く摂取すると牛乳摂取による死亡リスクが減少すると報告した (Michaelsson ら, 2017)。メカニズムを特定する取り組みでは、Michaelsson ら (2014) は動物実験 (Cui ら, 2006) を引用して、牛乳中の乳糖に由来するガラクトースが酸化ストレス、慢性炎症、免疫応答低下や神経変性を誘発し、それにより、牛乳摂取が死亡と骨折リスクに関与すると仮説を立てた。しかし、Michaelsson ら (2014) は、残る交絡因子と逆の因果関係の可能性を無視できないことを認めている (例えば、自身が骨粗鬆症であることをわかっている女性は、そうでない女性と比べより多く牛乳を摂取しているかもしれない)。そのような理由から、専門家らは、その結果の慎重な解釈を提案している (Bonneux, 2014; Sanni ら, 2017; Labos と Brophy, 2014)。その研究に応じて発表された論評では、いくつかの問題について疑問視しており、その中には多変量モデルにおいて骨粗鬆症もしくは骨塩密度が調整されなかったことが示された (Labos と Brophy, 2014)。その他の批判としては、主な性差 (Bonneux, 2014) が考慮されていないことや、ビタミン D の状態や季節が、骨折リスクやあらゆる原因による死亡の両方へ影響した可能性があることであった (Hill, 2014)。また、Sundar (2014) は、対象群が募集された当時の乳製品に使用されていた合成物質が研究で報告された死亡率に影響したかもしれないと提案した。Van den Heuvel と Steijns (2018) は、大部分の他の国よりも高い水準の牛乳摂取量であることに加え、食事アンケートは 1987~1990 年と 1997 年に行われ、当時のスウェーデンの牛乳にはビタミン A が高配合されていたことを指摘した。高配合ビタミン A には骨折リスクの増加と関連性があり、スウェーデンの研究においてレチノール摂取は交絡因子とみなされたが、摂取量の単回のみでの評価は十分に有効かどうか疑いが持たれ、ビタミン A の分散比 (被験者内と被験者間の分散比) が高いので、複数評価が必要とされた。

交絡は観察研究の限界であるため、無作為化比較介入試験では因果関係調査が要求されている。ただし、牛乳摂取の場合、介入は牛乳摂取とあらゆる結果 (死亡率な



国際酪農連盟日本国内委員会

Japanese National Committee of International Dairy Federation



IDF ホームページ / <https://www.fil-idf.org/publications/> ファクトシートより

ど) の関連性を調査するために長期間に渡って実施する必要がある。多くの場合、これは現実的でない。その代わりに、メンデル無作為化研究は無作為化比較介入試験と同様の方法で関連性を間接的に調査するのに役立つ。Bergholdt ら (2015) は、次のように指摘した。『メンデル無作為化研究では遺伝的変異が乳糖含有乳製品に曝されることとして代用され、メンデル無作為化デザインは大規模で長期間の介入が現実的でないときに非常に有効である。確かに、構想時のランダムな各種取り合わせは交絡因子のランダム分布を確実にし、それによって、このアプローチは観察研究に影響するであろう逆因果関係やほとんどの交絡因子を回避する。』

前述の限界を考慮し、かつ無作為比較試験 (実行するのは非論理的) のエビデンスがない場合、Michaelsson の研究結果は慎重に解釈する必要がある。Michaelsson ら (2014) の初期研究における女性の分析は、Larsson ら (2015) のメタ解析によって示されるように、他で発表された研究とは次の点で著しく異なることが強調されるべきである: 非線形の関連性と非常に広い信頼区間による他の 13 の研究と比較して明確な線形の用量反応と非常に狭い信頼区間 (これは結果に対し潜在的な交絡因子を非常に限定的な影響として示唆している)。それにもかかわらず、その研究は乳の健康上の利点に疑いを投げかけている。このため、このファクトシートは乳と死亡率の最近のエビデンスの要約を目的としている。

エビデンス

その限界が上述のように記述されているにもかかわらず、Michaelsson ら (2014) の研究は、女性 20 年間、男性 13 年間の平均追跡期間をかけ、女性 (61,433)、男性 (45,339) の 2 つの大きな独立した群を含んでいた。著者らは、高い牛乳摂取量 (つまり一日 1 杯未満 (200g 未満/日) と比較して一日 3 杯以上 (600g 以上/日)) と、あらゆる原因での死亡率の増加の関連性を報告したが、チーズ、ヨーグルト、酸乳の摂取が、あらゆる原因の死亡率の減少に重要な関連性があることを発見したことは特に注意すべきである。

いくつかのメタ解析は乳製品と死亡率の関係性を評価した。

脳卒中死は、2015 年の全世界の死因の 11.8% を占めた (Benjamin ら, 2018)。乳製品摂取量と脳卒中リスクはアジアおよび西洋諸国の研究に基づいて、システムティックレビューされた。この 18 例の前向き観察研究のメタ解析は、8~26 年間の追跡と 762,414 名 (うち、脳卒中 29,943 名) を含み、牛乳とチーズの摂取量は脳卒中のリスクと逆に関連付けられることを示した。用量反応解析は、そのリスク低減が約 125g/日の牛乳と 25g/日以上以上のチーズにおいて最大であったことを明らかにした。毎日 200g の牛乳摂取の増量は、脳卒中リスクを 7% 低減することが関連付けられた。牛乳による用量反応との関係性は、Hu ら (2014) のメタ解析においても述べられたように非線形である。その関係性とは、相対リスクとして、一日最高 700ml までの範囲で 100ml 毎に増量した場合は、0.88、0.83、0.85、0.86、0.91、0.94 であった。

Guo ら (2017) は、29 群の解析から、牛乳と乳製品摂取の死亡リスクを推定した。それは、参加者 938,465 人のうち、死者 93,158 人、循環器疾患 25,416 人、冠状動脈性疾患 28,419 人の症例に渡った。全体として、中立な関係性が乳製品摂取と循環器や



国際酪農連盟日本国内委員会

Japanese National Committee of International Dairy Federation



IDF ホームページ / <https://www.fil-idf.org/publications/ファクトシートより>

あらゆる死因の間で実証された。それは、Michaelsson ら (2014) による女性群の研究結果を削除するなど、様々な感度の分析について考慮している。これは、Dehghan ら (2018) による Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) 研究によって確認された。5 大陸、21 か国にまたがる 35~70 歳の個人を含むこの多国籍コホート研究による調査結果から、乳製品摂取量が死亡率と主な循環器疾患のリスク低減に関連していることが示された。

他の研究者らは食習慣とより良い食事の質を関連付ける一環として、牛乳摂取を比較することにしたところ、全体として牛乳や乳製品の摂取がより良い食事の質に関連していた。例えば、果物、野菜、低脂肪乳製品を豊富に含む食事、すなわち全脂肪と飽和脂肪摂取を減少させた食事による高血圧へ有益性は、高血圧抑制食事療法 (DASH) 試験 (Appel ら, 1997) において実証されており、DASH 食と相関する血圧低下の約 50% が乳製品摂取に起因していた。最近のメタ解析では、DASH などの食食品質指標の高い順守があらゆる死亡リスクを 22% 減少させることと関連付けられた (Schwingshackl と Hoffmann, 2015)。

さらに、最近では、Schwingshackl ら (2017) は、12 グループの食事摂取と全ての死亡リスクの関係性について調査し、前向き研究のメタ解析を完了した。乳製品グループに対して 27 例の研究が含まれた (126, 759 例の死亡例、摂取量範囲: 0~1, 041g/日)。

彼らが参加者の死亡率について乳製品摂取量が最も多い群と最も低い群を比較したとき、これらの摂取水準のいずれにおいても死亡率との関連性がないことが観察された。毎日乳製品を 200g 増量した群においても、関連性は観察されなかった。サブグループ解析では、低脂肪と全脂肪の乳製品の摂取間で有意差がないことが観察された。乳製品の摂取量と全ての原因による死亡率の間には、非線形の用量反応関係があることがわかった (12 例の研究)。それらの研究から、750g/日の摂取までは有害な影響がないことが観察された。野菜摂取を 300g/日まで増やすことで、死亡リスクは 11% 減少した。この摂取量を超えるよう増やしても明らかな利点はなかった。果物摂取に関しては、250~300g/日まで増やすことで、死亡リスクは 10% 減少した。この摂取量を超えるよう増やしても明らかな利点はなかった。カテゴリーもしくは連続的な用量反応解析に基づいて、12 の食品群のうち 9 群で全ての原因による死亡率との関係性が見出された。全粒穀物、野菜、果物、ナッツ、マメ科植物、魚の摂取量には負の相関が存在し、一方、赤肉、加工肉、卵、加糖飲料には正の相関が存在した。Michaelsson ら (2014) の研究文献の 2 群があったことを理由に、乳製品は最適な摂取量計算に使用されなかった。

まとめ

レビューされたこれら全てのエビデンスに照らして、乳製品摂取量と死亡リスクの関係性は正当化されない。評価された大多数のエビデンスは、牛乳やその他乳製品の摂取量とあらゆる原因による死亡率の増加の間に関連性があることを支持していない。

各々の研究は、研究デザイン、参加者 (年齢、体重、民族、健康状態、牛乳摂取量、死因)、使用された乳製品などが、かなり異なっている。それらはいくつかの文献によ



国際酪農連盟日本国内委員会

Japanese National Committee of International Dairy Federation



IDF ホームページ / <https://www.fil-idf.org/publications/>ファクトシートより

って調整されたが、健康状態に影響を与える可能性がある要因には、喫煙、アルコール摂取量、その他食事性の交絡因子を含む（総エネルギー摂取量、カルシウム摂取量、果物や野菜摂取量、赤肉や加工肉の摂取量といったもの）。

乳中のいくつかの潜在的生理活性物質として、カルシウム、ビタミン D、乳たんぱく（カゼイン、ホエイ、ラクトトリペプチドといった乳ペプチド）、乳脂肪（特にトランスパルミトレイン酸）、乳糖などが提案されている。さらに、Thorning ら（2017）は、異なる乳製品マトリクスは、明らかな健康への影響がある可能性について提案している。牛乳の様々な成分は潜在的に健康特性の一因となっていると報告されているが、栄養素と食物は通常組み合わせられて摂取される。そのため、特定の観察された効果に対する原因成分がどれなのかという判断を難しくさせている。さらに、栄養素の組み合わせは、単独では見えない影響を持っているかもしれない。

References

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1117-1124.

Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: Chapter 13. *Circulation.* 2018;137:e67–e492.

Bergholdt HKM, Nordestgaard BG, Varbo A, Ellervik C. Milk intake is not associated with ischaemic heart disease in observational or Mendelian randomization analyses in 98 529 Danish adults. *Int J Epidemiol.* 2015;44(2):587-603. doi: 10.1093/ije/dyv109.

Bonneux L. Unaccounted sex differences undermine association between milk intake and risk of mortality and fractures (Letter to the editor). *Brit Med J.* 2014;349:g7012. doi: 10.1136/bmj.g7012.

Cui X, Zuo P, Zhang Q, Li X, Hu Y, Long J, et al. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid. *J Neurosci Res.* 2006;83:1584-1590.

CUP. World Cancer Research Fund, 2018

; <https://www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/meat-fish-dairy>

Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2018. Published online September 11, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31812-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31812-9)

Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijsbers L, Givens DI, Soedamah-Muthu SS. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:269-287.

Heaney RP. Dairy intake, dietary adequacy, and lactose intolerance. *Adv Nutr.* 2013;4(2):151-156. doi: 10.3945/an.112.003368.

Hill TR. Vitamin D status, bone fracture, and mortality. *Brit Med J.* 2014;349:g6995.



国際酪農連盟日本国内委員会

Japanese National Committee of International Dairy Federation



IDF ホームページ / <https://www.fil-idf.org/publications/ファクトシートより>

Hu D, Huang J, Wang Y, Zhang D, Qu Y. Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014. 24(5):460-469. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.006

Labos C, Brophy J. Statistical problems with study on milk intake and mortality and fractures (Letter to the editor). *Brit Med J.* 2014;349:g6991. doi: 10.1136/bmj.g6991.

Larsson SC, Crippa A, Orsini N, Wolk A, Michaëlsson K. Milk consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2015;7:7749-7763. doi:10.3390/nu7095363

Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *Brit Med J.* 2014;349:g6015.

Michaëlsson K, Wolk A, Lemming EW, Melhus H, Byberg L. Intake of milk or fermented milk combined with fruit and vegetable consumption in relation to hip fracture rates: a cohort study of Swedish women. *J Bone Miner Res.* 2017;33(3):339-457. DOI 10.1002/jbmr.3324.

Michaëlsson K, Wolk A, Melhus H, Byberg L. Milk, fruit and vegetable, and total antioxidant intakes in relation to mortality rates: cohort studies in women and men. *Am J Epidemiol.* 2017;185(5):345-361.

Rice BH, Quann EE, Miller GD. Meeting and exceeding dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease. IDF Factsheet – February 2017 IDF Factsheet 005/2019-07 International Dairy Federation www.fil-idf.org *Nutr Res.* 2013;71:209-223.

Sahni S, Soedamah-Muthu SS, Weaver CM. Higher milk intake increases fracture risk: confounding or true association? *Osteoporos Int.* 2017;28:2263-2264.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115:780-800.e5.9

Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi A, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1452-1473. doi: 10.3945/ajcn.117.153148.

Sundar S. Milk and mortality: the potential effects of modern milk production. *Brit Med J.* 2014;349:g7006.

Thorning TK, Bertram HC, Bonjour J, De Groot L, Dupont D, Feeney E, et al. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge gaps. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(5):1033-1045. doi: 10.3945/ajcn.116.151548.

Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res.* 2016;60:3252

Van den Heuvel EGHM, Steijns JMJM. Dairy products and bone health: how strong is the



国際酪農連盟日本国内委員会

Japanese National Committee of International Dairy Federation



IDF ホームページ / <https://www.fil-idf.org/publications/ファクトシートより>

scientific evidence? *Nutr Res Rev.* 2018. 21:1-15., doi:10.1017/S095442241800001X.

Weaver CM. How sound is the science behind the dietary recommendations for dairy? *Am J Clin Nutr.* 2014;99:1217S-1222S.

pel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1117-1124.

Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: Chapter 13. *Circulation.* 2018;137:e67–e492.

Bergholdt HKM, Nordestgaard BG, Varbo A, Ellervik C. Milk intake is not associated with ischaemic heart disease in observational or Mendelian randomization analyses in 98 529 Danish adults. *Int J Epidemiol.* 2015;44(2):587-603. doi: 10.1093/ije/dyv109.

Bonneux L. Unaccounted sex differences undermine association between milk intake and risk of mortality and fractures (Letter to the editor). *Brit Med J.* 2014;349:g7012. doi: 10.1136/bmj.g7012.

Cui X, Zuo P, Zhang Q, Li X, Hu Y, Long J, et al. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid. *J Neurosci Res.* 2006;83:1584-1590.

CUP. World Cancer Research Fund, 2018;

<https://www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/meat-fish-dairy>

Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijsbers L, Givens DI, Soedamah-Muthu SS. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:269-287.

Heaney RP. Dairy intake, dietary adequacy, and lactose intolerance. *Adv Nutr.* 2013;4(2):151-156. doi: 10.3945/an.112.003368.

Hill TR. Vitamin D status, bone fracture, and mortality. *Brit Med J.* 2014;349:g6995.

Hu D, Huang J, Wang Y, Zhang D, Qu Y. Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014. 24(5):460-469. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.006

Labos C, Brophy J. Statistical problems with study on milk intake and mortality and fractures (Letter to the editor). *Brit Med J.* 2014;349:g6991. doi: 10.1136/bmj.g6991.

Larsson SC, Crippa A, Orsini N, Wolk A, Michaëlsson K. Milk consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2015;7:7749-7763. doi:10.3390/nu7095363

Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *Brit Med J.* 2014;349:g6015.

Michaëlsson K, Wolk A, Lemming EW, Melhus H, Byberg L. Intake of milk or fermented milk combined with fruit and vegetable consumption in relation to hip fracture rates: a cohort study of Swedish women. *J Bone Miner Res.* 2017;33(3):339-457. DOI 10.1002/jbmr.3324.



国際酪農連盟日本国内委員会

Japanese National Committee of International Dairy Federation



IDF ホームページ / <https://www.fil-idf.org/publications/ファクトシートより>

Michaëlsson K, Wolk A, Melhus H, Byberg L. Milk, fruit and vegetable, and total antioxidant intakes in relation to mortality rates: cohort studies in women and men. *Am J Epidemiol*. 2017;185(5):345-361.

Rice BH, Quann EE, Miller GD. Meeting and exceeding dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease. *Nutr Res*. 2013;71:209-223.

Sahni S, Soedamah-Muthu SS, Weaver CM. Higher milk intake increases fracture risk: confounding or true association? *Osteoporos Int*. 2017;28:2263-2264.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:780-800.e5.9

Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi A, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1452-1473. doi: 10.3945/ajcn.117.153148.

Sundar S. Milk and mortality: the potential effects of modern milk production. *Brit Med J*. 2014;349:g7006.

翻訳：J I D F 健康・栄養専門部会（永富 宏 委員）

編者注：仮訳の正確性、完全性、有用性等についてはいかなる保証をするものではありません。参考資料として扱い、内容に疑義が生じた場合は英文の原文をご確認ください。