

主催：一般社団法人Jミルク <http://www.j-milk.jp/>

セミナー事務局 〒104-0045 東京都中央区築地4丁目7番1号 築地三井ビル 5階
TEL (03) 6226-6352 FAX (03) 6226-6354

No.37

「牛乳乳製品による メタボリック症候群予防の可能性 ～ランダム化比較研究の結果から～」

牛乳には「飲むと太る?」「コレステロールが高まる?」という漠然とした疑問があるようです。そこで、牛乳とメタボリック症候群との関連性について調べるために、日本人男性を対象としたランダム化比較研究を行い論文発表しました。牛乳乳製品が、生活習慣の改善による血圧の適正化を促進する可能性が示唆されました。

医療法人財団 健康院 健康院クリニック
副院長 予防医療研究所 所長
細井孝之 先生

1981年千葉大学医学部医学科卒業。東京大学医学部第3内科、米国バンダービルト大学医学部血液研究部門、東京都老人医療センター内分泌科部長、国立長寿医療研究センター臨床研究推進部長を経て2013年8月より現職。医療法人財団健康院理事、日本骨粗鬆症学会理事、公益財団法人骨粗鬆症財団理事など。



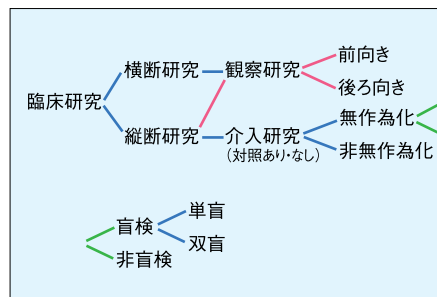
私の経歴として内科の血液学から、内分泌、代謝、抗加齢学があります。また肩書として臨床研究推進部長とありますように臨床研究全般にもかかわってきました。本日は臨床研究について、特に牛乳乳製品についてお話をしたいと思います。タイトルのランダム化比較試験というのは、臨床研究の中でももっとも厳密な部類に入る研究デザインです。そこで得られた成果について、グループを代表してご説明します。

臨床研究の分類について

臨床研究ということばは、ヒトを対象とする研究全てを含みます。私たちは患者様を診察しますが、それは「診療」で、「研究」とは区別されます。診療は目の前の患者さんにベストを尽くすものですが、臨床研究の場合は何がベストかわからない状態で、将来の患者様に役立つことを目的として行われます。

臨床研究の分類は、大きく分けると横断研究と縦断研究があります(図1参照)。

図1 臨床研究の分類



横断研究のひとつに観察研究があります。観察研究には今の状態をみるものと、これまでのことを振り返ってみる場合があります。何か積極的なことを加えてみるのではなく、観察的なものとなります。

今回のテーマで、2010年までの研究で日本人における観察研究の成果が出ています。本日の前半は、それを振り返ります。

また、縦断研究は、時間軸を定めて追っていくもので、何らかの介入、食事や治療などの手立てを加えて、その後追いかけてみるものです。その場合、全ての群に対して何かをやるという場合は対照が無しということになりますが、多くの場合は比較の対照を設けて行います。試験は、2つのグループ、もしくは3つ以上のグループで比較をしますが、その時のグループ分

けが重要です。コンピューターの乱数表によってランダムに振り分け、いわゆる「無作為化」を行います。研究者の意図が入らないグループ分けです。

このように縦断研究で無作為化することが重要なのですが、そのようにして分けられた人がAグループか、Bグループか、全くわからない「盲検」という試験のタイプもあります。今回報告する試験は、牛乳を飲むか飲まないかですから、どちらのグループかわかるものです。したがって「非盲検」となります。

このように、牛乳乳製品のメタボリックシンドローム(以下メタボ)との関連について、縦断研究で無作為化をして非盲検で行った研究結果がこのたび、Journal of Nutritional Science and Vitaminology (JNSV) 5:305-312, 2014 に掲載されることになりました。これは日本栄養食糧学会と日本ビタミン学会が共同編集している英文誌です。

メタボのしくみ

臨床研究としての位置づけについてお話ししましたが、次に牛乳の研究についてご紹介しましょう。牛乳は重要なカルシウム

源です。200gの中に、カルシウムが平均して220mgあります。他の食品、干し海老などにも入っていますがそれらはたくさんは食べられません。吸収率も乳製品が優れています。

図2 カルシウムを多く含む食品

食品	一回使用量 (g)	カルシウム (mg)
牛乳	200	220
スキムミルク	20	220
プロセスチーズ	20	126
ヨーグルト	100	120
干し海老	5	555
ワカサギ	60	270
シシャモ	50	175
豆腐	75	90
納豆	50	45
小松菜	80	136
チンゲン菜	80	80

五訂増補日本食品標準成分表より

牛乳は、カルシウム源としても、タンパク源としても優れていることがわかっています。しかし、太るのではないかと、メタボになるのではないかとという疑問が提示されることがあります。

太るといっても、肥満には「皮下脂肪蓄積型肥満」と「内臓脂肪型肥満」があります。メタボにつながるのは後者です。CTでおへそのあたりの断面図を撮ると、腸のまわりに内臓脂肪がぐるぐると取り巻いているのがわかります。もとをたどるとメタボの基準は、腹囲の内臓脂肪の量が面積として一定以上かどうかであり、おへそのあたりの断面図の内臓脂肪の面積をはかるのが最適です。内臓脂肪型肥満により、様々な疾患、特に心血管病をひきおこしやすくなった状態がメタボです。

図3

“メタボ”=メタボリックシンドローム
metabolic syndrome

内臓脂肪型肥満により、さまざまな疾患、とくに心血管病を引き起こしやすくなった状態。

心血管病:狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血、閉塞性動脈硬化症

動脈硬化による疾患

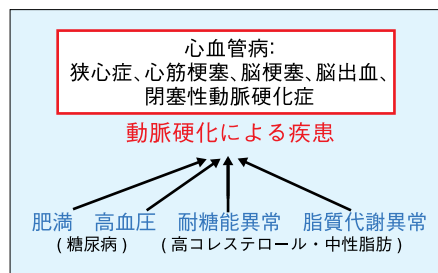
メタボは、糖尿病や脂質代謝異常、それに高血圧が加わって引き起こされますが、それぞれの病気として程度が低くても内臓脂肪型肥満があることによって、それらによる心血管病の引き起こし方が増すことになります。まだそれぞれの病名がつかない状態でも、内臓脂肪型肥満があれば心血管病を引き起こしやすくなります。心血管病は、心臓では狭心症や心筋梗塞、脳の血管が詰

まる脳梗塞、出血する脳出血、足の動脈が詰まって動けなくなる閉塞性動脈硬化症があります。

動脈硬化の進展ですが、血管の内側に脂質などがたまる粥状化が進むと血管の壁が厚くなって、表面も破けて血栓がたまり、それが飛散すると脳血栓、さらに脳梗塞になります。

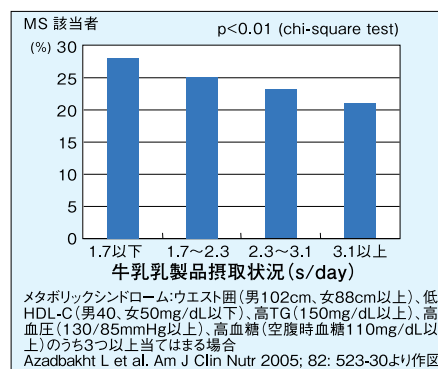
日本人の死亡原因をみると、がんに次いで心臓病や脳卒中が多いのはご存知のとおりです。さらに、脳血管障害は、寝たきりの原因になりやすいわけですから、動脈硬化においてはメタボの予防はとても重要です。

図4



牛乳とメタボリック症候群がどういう関係にあるか、国内外で非常に注目され、様々なデータがあります。2005年に発表されたイランのデータは、牛乳乳製品の摂取状況と、メタボの該当者の割合を調べたものです。牛乳乳製品を摂っている人ほど、メタボの該当者が少なくなっていることがわかります。米国でも同様の報告がありました。

図5 牛乳乳製品摂取状況とメタボリックシンドローム該当者(イラン)



日本人の横断研究結果

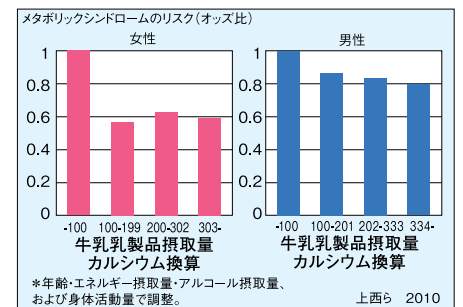
これが日本人にもあてはまるのか調べたのが、先ほど分類した臨床研究のうち横断研究のデータです。2010年に発表された上西先生らの研究で、牛乳をよく飲んでいるかどうかと、メタボの関係を調べたものです。

まず、牛乳乳製品摂取量ごとにメタボリックシンドロームの人の多さを分けてみました。女性は、一番飲んでいない人とあ

る程度飲んでいない人の間で、すでに差が出ています。用量反応ではなく、牛乳を飲むか、飲まないかで決まってしまうような影響がありました。

これに対して男性は、同じく摂取量を4分割して少ない方からみていくと、摂り方が多いほどメタボになる人が少なそうです。しかし、統計学的な有意差はありませんでした。男女差があることがわかったわけです。

図6 牛乳乳製品摂取量とメタボリックシンドロームの関連



メタボを構成する項目として、腹囲、収縮期血圧、中性脂肪、HDLコレステロールと牛乳摂取量の関連についても調べています。その結果、女性の腹囲について、牛乳乳製品を摂っているかないかで、結果が分かれることがわかりました。また、収縮期血圧と中性脂肪では、摂っているグループほど低い、という結果です。善玉コレステロールは、摂っているグループほど多いという結果でした。牛乳を飲んでいるグループほど良い結果が、この横断調査で得られました。男性については、同様の傾向はみられたけれども有意差はありませんでしたが、血圧については用量依存性が認められ、牛乳乳製品を摂っているほど低いという傾向がありました。収縮期血圧、拡張期血圧ともそうです。

これが大規模な横断研究の結果です。

図7 牛乳乳製品摂取量とメタボリックシンドローム判定項目との関連

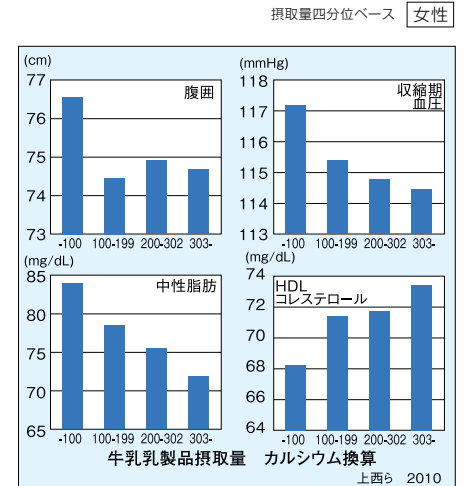
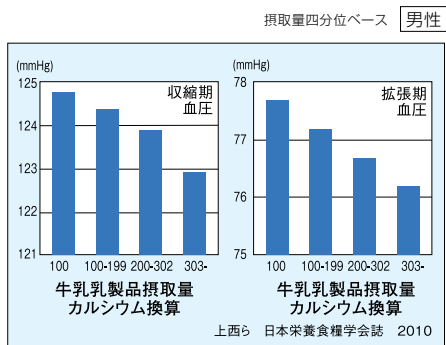


図8 牛乳製品摂取量とメタボリックシンドローム判定項目との関連



縦断研究—ランダム化比較試験

以上が横断研究ですが、牛乳摂取との因果関係はわかりません。横断研究のデータを裏付けるためには、縦断研究が求められました。スタートラインを揃えてグループ分けを行い、牛乳を飲むか飲まないかという介入の効果を無作為に分けたグループ間で前向きに見ていく、という研究です。この研究はデザインも難しく、実施自体も困難を伴います。今回は様々な分野からエキスパートが集まり、研究委員会を立ち上げて実行しました。

研究にあたっては、UMINの臨床研究登録を事前に行いました。この時の日本語のタイトルが、「メタボリックシンドローム指標に対する牛乳長期摂取の効果についてのランダム化比較研究」という題目です。

研究は、京都大学の田中司朗先生、女子栄養大学の上西一弘先生と石田裕美先生、東京大学から現在中央大学に移られた生物統計の第一人者である大橋靖雄先生、糖尿病代謝疾患研究のトップの先生である東京大学附属病院の院長の門脇孝先生、そして折茂肇先生は老年医学、骨粗鬆症の第一人者です。

UMINというのは大学間の情報共有のシステムで、もとは東大から始まり、現在は全国の組織です。臨床研究をする場合は、このようなデータベースに登録して第三者に内容をオープンにすることが求められます。これをしないと臨床研究の論文発表はできません。試験を開始する前に様々な条件が整っているかどうか、第三者チェックが必要だということなのです。その試験結果の論文が受理され、10月に公表されたのが次のタイトルです。

図9

Tanaka S, Uenishi K, Ishida H, Takami Y, Hosoi T, Kadowaki T, Orimo H, Ohashi Y
A Randomized Intervention Trial of 24-week Dairy Consumption on Waist Circumference, Blood Pressure, and Fasting Blood Sugar and Lipids in Japanese Men with the Metabolic Syndrome.
Journal of Nutritional Science and Vitaminology 5:305-312, 2014

論文タイトルは「24週間、乳製品を使って、腹囲、血圧、血糖、脂質についてメタボをもっている日本人男性についてランダム化試験」です。

この研究の特徴は、男性でかつ喫煙者を除いたランダム化比較試験であるということです。栄養指導を行う場所、体格などを調整してランダム化しています。検査スケジュールはエントリー時、開始後12週、24週の計3回です。

主な選択基準は、年齢20歳以上60歳以下の非喫煙者男性でエントリー検査結果がメタボの基準に2つ以上該当する、24週の間、継続的に牛乳製品の摂取が可能であることです。アレルギーやその他、病気を持つ人は除外しました(図10)。

図10 主な適格基準

選択基準
年齢20歳以上60歳以下の男性
エントリー検査結果が下記の指標に2つ以上該当する者を対象者とする。
BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上
腹囲 85cm 以上
総コレステロール $200\text{mg}/\text{dL}$ ($\approx\text{LDL}120\text{mg}/\text{dL}$)以上
空腹時中性脂肪 $150\text{mg}/\text{dL}$ 以上
空腹時血糖値 $100\text{mg}/\text{dL}$ 以上
収縮期血圧 130mmHg または拡張期血圧 85mmHg 以上
24週の間、継続的に牛乳製品の摂取が可能なる者

次に牛乳製品摂取群と、摂取をしない食事指導群に分けます。牛乳を飲まない人についても、適正なエネルギーおよび栄養摂取になるような食事指導をしています。

牛乳製品の摂取群は毎日400gの牛乳または、乳製品を配達して摂取していただき、さらに適正なエネルギーおよび栄養素摂取になるような食事指導を行いました。

両群とも栄養指導を徹底させており、食事記録の写真により栄養計算し、栄養指導に用いたことが大きな特徴です。

図11 栄養指導の方法

- 介入前に栄養状態のアセスメントを実施し、指導目標を設定
-指示エネルギーおよび栄養素量=
目標体重×基礎代謝基準値×1.5
- 介入直前に25から30人単位の集団栄養指導を実施
- 介入期間中は webツールによる個別栄養指導
-最初の2週間は週1回、3週目以降は2週に1回
(改善状況が不良な場合は週1回を継続)
-前週の食事記録を基にwebツールを用い栄養指導
-食事記録の写真により栄養計算
-12週時点で指導目標の修正

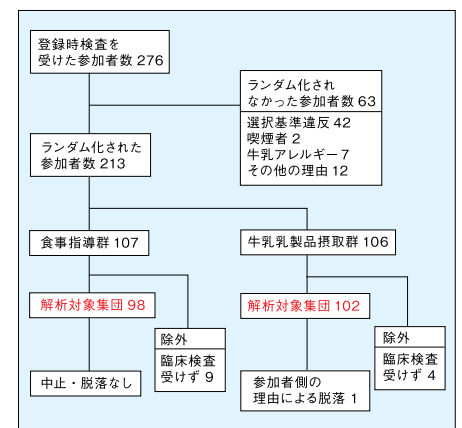
評価項目は次のとおりです。

- 体重、腹囲、体脂肪率
- 空腹時血糖値、HbA1c
- 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、空腹時中性脂肪
- 収縮期血圧、拡張期血圧
- 生活習慣アンケート、運動調査票、睡眠調査票

運動調査票ですが、運動量について、METsという単位を用いて定量化しているのも、この研究の特徴です。

最初の登録時に検査を受けた参加者数は276人でした。そこから選択基準にあてはまらない人は除外しました。また、試験の途中で脱落した人を除いたので、最終的な解析対象集団は食事指導群で107人、牛乳製品摂取群で98人です。

図12 登録、ランダム化、追跡のフロー



次に対象者特性を図13に示します。両群とも平均年齢42歳弱、腹囲は93cmで違いはありません。高血圧や脂質異常症について両群に偏りなく入っています。また、運動量について1METsは安静にして座っている状態、3METsはある程度動いている状態です。こうして様々な項目を比較し、両群に偏りなく分布していることを確認したうえで、試験を進めました。

図13 対象者特性

	食事指導群 (N=98)		牛乳乳製品摂取群 (N=102)	
	平均 / 人数	SD	平均 / 人数	SD
年齢 (year)	41.7	±7.1	41.7	±7.5
BMI (kg/m ²)	26.8	±2.9	27.2	±3.9
25 to 30 kg/m ²	64	(65.3)	56	(54.9)
30 kg/m ² 以上	11	(11.2)	18	(17.6)
腹囲 (cm)	93.1	±7.0	93.7	±8.4
85 cm 以上	91	(92.9)	89	(87.3)
高血圧	24	(24.5)	32	(31.4)
服薬	5	(5.1)	9	(8.8)
2型糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)
脂質異常症	70	(71.4)	58	(56.9)
服薬	5	(5.1)	3	(2.9)
牛乳摂取による下痢等	21	(21.4)	33	(32.4)
運動量 3 METs-hr / week 以下	64	(65.3)	62	(60.8)

括弧内は%

次に結果です(図14参照)。牛乳乳製品摂取群で牛乳乳製品の量は当然多くなっていますが、他は変わりません。エネルギーの総量は2群間で変わらないよう栄養指導をしており、1844kcal、1855kcalと両群とも試験前よりも抑えられたカロリーで統一しています。

また、牛乳乳製品摂取量が多くなるため、カルシウムの摂取量が大きく変わります。食事指導群は24週間で1日341mg、牛乳乳製品摂取群では667mgと摂取による差が出ています。

総摂取カロリーと運動量が変わらず、牛乳乳製品の摂取とカルシウムの量だけが変わるというのが、この介入のポイントです。カルシウム摂取量は牛乳乳製品摂取群では格段に増えています。

そして、メタボ関連の指標ですが、腹囲、血圧は両方で低下がみられました。栄養指導の効果と思われます。体脂肪についても改善傾向がみられました。

図14 主たる解析の結果

主要評価項目全体の検定	食事指導群 (N=98)		牛乳乳製品摂取群 (N=102)			
	登録時	24週	p	登録時	24週	p
腹囲 (cm)	93.1	89.9	<0.01	93.7	92.3	<0.01
収縮期血圧 (mmHg)	126.9	122.9	<0.01	130.0	125.1	<0.01
拡張期血圧 (mmHg)	79.7	76.5	<0.01	81.9	78.5	<0.01
中性脂肪 (mg/dL)	159.3	153.8	0.61	135.7	141	0.47
HDL-C (mg/dL)	49.2	50.7	0.02	51.7	51.5	0.70
空腹時血糖	87.5	84.7	<0.01	90.4	88.0	<0.01
副次評価項目						
体重 (kg)	79.7	77.1	<0.01	80.4	79.4	<0.01

牛乳乳製品は食生活、運動習慣効果を後押しする

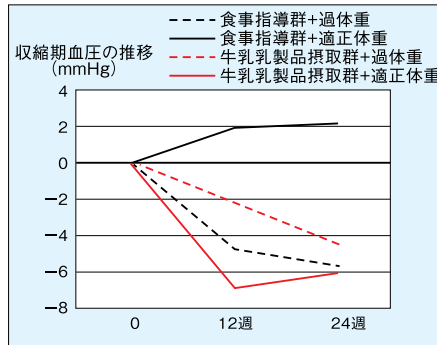
この表から血圧を取り出すと、24週後で収縮期血圧は2群間で差がありませんでした。

そこで両群において、過体重と適正体

重に分けてさらに詳しく解析してみました。もともとの体重が適正であった方で、食事指導群と牛乳乳製品摂取群を比較すると、大きな差がありました。

つまり、体重コントロールのよい方は、牛乳乳製品摂取で血圧がより下がる、という結果になります。体重が重すぎると、牛乳乳製品の効果はあまりみられなかったということになります。

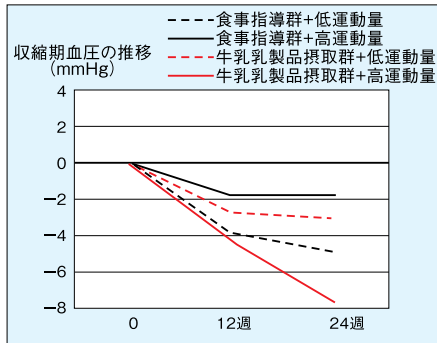
図15 収縮期血圧の推移(体重指標)



さらに、運動量で解析をしました。運動量を3METsを境として低運動量と高運動量に分けて、4群にして解析した図を示します。この結果、運動量が多いと、牛乳乳製品を摂取した群で血圧が下がることが有意に出ました。

このデータが示すのは、もともと運動習慣のある方が牛乳乳製品をとると、さらに血圧コントロールに効くということです。

図16 収縮期血圧の推移(運動量指標)



以上の結果を次にまとめます。

- 両群ともに
 - 24週後、エネルギー摂取量は2150kcalから1850kcalへ減少
 - PFC比率など他の食品・栄養摂取量に群間差はない
- 牛乳乳製品摂取群では
 - 牛乳摂取率は90%以上
 - カルシウム摂取量は300mgから650mgへ増加

*両群ともに
腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、体重、体脂肪率、HbA1c、

LDL-C、総コレステロールに有意な改善が見られた

***牛乳乳製品摂取群では**
適正体重者、適度な運動実施者で、牛乳乳製品の摂取により血圧がより低下した。

これを一言でまとめると、「牛乳乳製品による食生活・運動習慣効果の後押し」ということが結果としていえるでしょう。

牛乳乳製品には様々な有効成分が報告されていますが、主な効果はカルシウムによるものと考えられます。カルシウムが直接、あるいは副甲状腺ホルモンなどに働きかけて降圧効果を示すのではないかとこの報告があります。

また、ペプチド成分や未知の成分そのものに降圧効果があるのではないかとも言われています。今回の結果は、どの成分が降圧効果を示すのかというものではありません。今後も作用メカニズムについてはまだまだ注目すべきだと思います。

図17

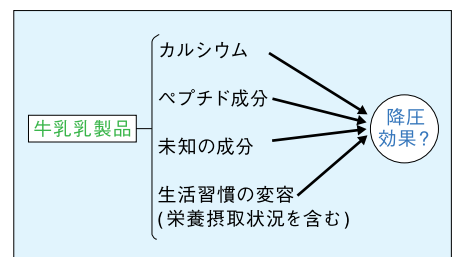
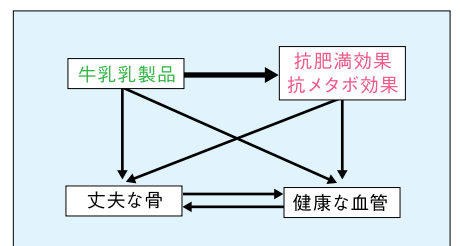


図18



牛乳乳製品を摂ることで生活習慣病全体の改善につながることも期待でき、さらなる研究が必要かと思えます。

以上、牛乳乳製品摂取によってメタボの構成要因、特に血圧への影響がみられた、というのが本日の報告のポイントです。牛乳はそもそも骨の健康によいものですが、メタボの予防にもつながり、ひいては血管の健康、全身の健康に役立つ可能性が示唆されました。