

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) 6226-6351 FAX (03) 6226-6354

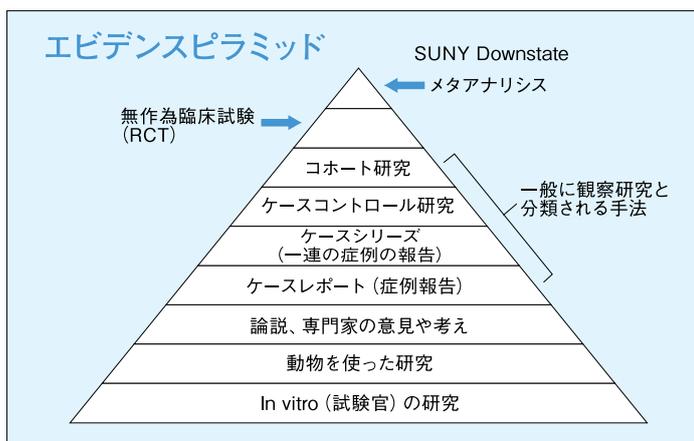
No.40

## 牛乳・乳製品摂取とがん・循環器疾患・糖尿病等の生活習慣病

がんや循環器疾患、糖尿病などの生活習慣病の発症には、食習慣が大きく関与すると考えられています。中でも牛乳・乳製品の摂取が、これらの疾患発症に及ぼす影響について興味が持たれています。牛乳や乳製品をどのくらい摂取していると、生活習慣病になりやすいのか、なり難いのか、その答えを導くためには人を対象とした疫学研究が必要となります。ここでは、大規模な集団を対象に長年追跡して生活習慣病の発生を把握するコホート研究を中心に、その知見をご紹介します。

本日は生活習慣病の中でも、がん、循環器疾患、糖尿病を取り上げ、食習慣との関わりについてお話しします。牛乳・乳製品を摂ると、これらの病気になりやすくなるのか、リスクは減るのか、その問いに答えるために様々な研究が行なわれています。

研究のデザインに応じて、エビデンス(証拠性)の強さは違います。これを示したのがエビデンスピラミッドです。



一番下にあるのがin vitro(試験管)の研究です。ここでは細胞レベルで何が起きているのかを知ることはできますが、これが人間にあてはまるわけではありません。その上に「動物を使った研究」「専門家の意見」とレベルが上がっていき、「コホート研究」(疫学研究として人を対象とした人数の多い観察研究)が位置づけられます。

岐阜大学大学院医学系研究科  
教授(疫学・予防医学分野)

永田知里 先生

1982年東京大学理学部卒業。1988年岐阜大学医学部卒業。1994年岐阜大学大学院医学研究科修了。2000年岐阜大学医学部助教授公衆衛生学 2005年岐阜大学大学院医学系研究科教授

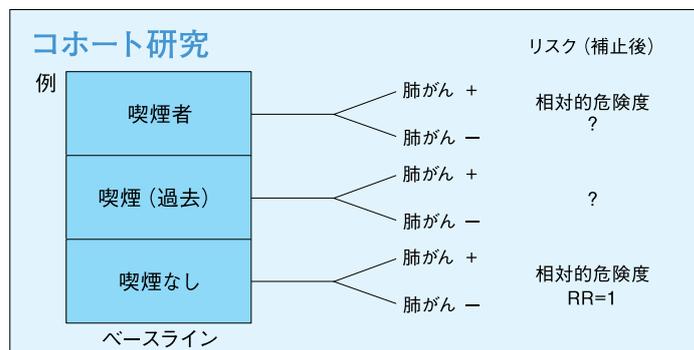
主要研究テーマ:がんの疫学研究、生活習慣病の疫学研究、栄養疫学研究。食習慣とがんの関連を明らかにするため、1992年から高山市住民約3万人を対象としたコホート研究(高山スタディ)を行う。その他研究に「学童における食習慣と肥満および生活習慣病リスクマーカーに関するコホート研究」などがある。



さらに上にあるのが無作為臨床試験(RCT)です。人を対象に実験を行うもので、たとえばこちらのグループは毎日牛乳をある量飲む、こちらは飲まないとして、他の食生活、ライフスタイルは同じようにして調べていきます。実験なので証拠性は高く効果などはよくわかりますが、生活習慣病のように長年をかけて病気になることを調べるには向きません。ですからRCTよりもちょっとエビデンスは落ちるけれども、コホート研究の結果から評価してこうということになります。なお、メタアナリシスについては、また後ほど詳しくご説明しましょう。

### コホート研究で示される相対危険度

コホート研究について、一番わかりやすい喫煙を例にみていきましょう。最初に何万人がいる集団(コホート)に対して、タバコを吸っているか、過去に吸ったことがあるか、全く吸ったことがないか、喫煙に対する情報を得ます。これをベースラインとしてその後



を追いかけていくと、どのグループにも肺がんになる方がいます。

もし、喫煙が肺がんに関係があるのなら、非喫煙者が肺がんになる率よりも、喫煙者が肺がんになる率の方が高いということになります。単純な考え方ですが、非喫煙者が10万人に100人が肺がんになることを1とすると、喫煙者が10万人に400人が肺がんになれば、相対危険度は4になると計算をします。1より高ければリスクは高く、1よりも低い、たとえば0.5であれば半分となります。非常にわかりやすいのですが、結果を得るには時間がかかり、何万人もの方を追いかけます。

なお、実際に喫煙は肺がんのリスクファクターであり、これまでの研究からタバコを吸っている人は、吸わない人に比べて相対危険度は4.5で、4.5倍肺がんになりやすいとされています。

こうした疫学データは、日本でもかなり揃ってきました。日本疫学会のウェブサイトにも掲載されており、1万人以上、5年間以上フォローしたコホートが紹介されています。この中で、高山スタディ（高山市住民を対象としたコホート研究）は私たちが関わっているものです。これらのコホートの結果から、生活習慣病、特に食習慣として牛乳・乳製品との関連についてご紹介したいと思います。

人は、様々な要因で生活習慣病になるのですが、その暴露因子としては、性別、年齢、婚姻状態、身長、体重、喫煙、既往歴、食習慣、運動習慣、職業、遺伝子、月経、出産歴、パーソナリティなどがあり、全体を聞いて生活習慣の関与を調べていきます。この中で牛乳・乳製品を多く摂った、少なく摂ったということの評価するため、食事摂取調査には大変苦勞をしています。

## 食生活の評価は FFQ を用いて

ふだんの食生活をどのように評価するのか、その一つには食事記録をとってもらおうということがあります。こちらの調査票は、飲んだり食べたりしたものの量を全て書いてもらうもので、これは記録する側は大変です。小さいコホートでは協力してもらえませんが、大きなコホートは食物摂取頻度調査票 (FFQ) を用いるのが一般的です。

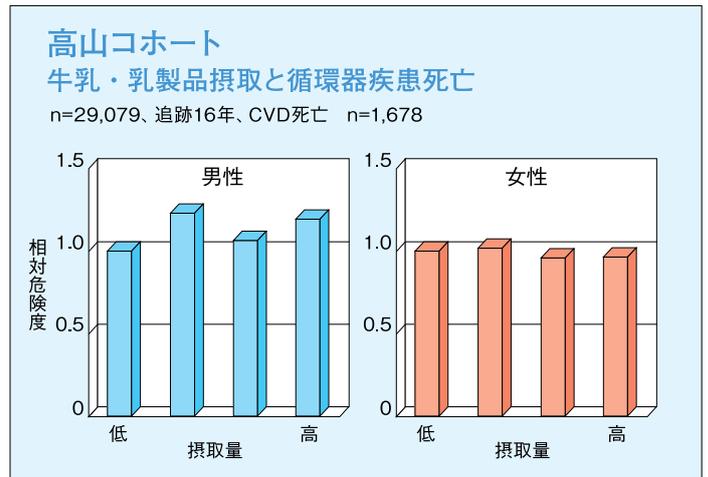
FFQは、料理の名前が出され1年間でどのくらい食べたか、頻度を聞いていきます。1回に食べる量を写真のどれにあたるか、量も聞いていますが、繰り返し聞くことで各栄養素等を推定しようとする方法です。高山の調査票の場合は169項目聞いているので、お答えいただくだけでも40分ちかくかかりますが、先ほどの食事記録よりは簡単なので、受け入れてもらえます。この回答によって1日あたりの栄養素と食品摂取量がわかります。総カロリー、脂肪、たんぱく質など各栄養素とともに、牛乳・乳製品など個別の食品の摂取量もわかります。

こんなに簡単に聞いて、ふだんの食生活が把握できるのかと思われるかもしれませんが、FFQについて妥当であるか、信頼性が高いかは、各研究者が紹介しています。私たちの調査票の結果も、他の食事の評価法と比較して相関が高く、このFFQ調査票で

よしとすることを確認をしています。特に牛乳・乳製品の調査は食事記録との相関がよくて、妥当に評価ができます。

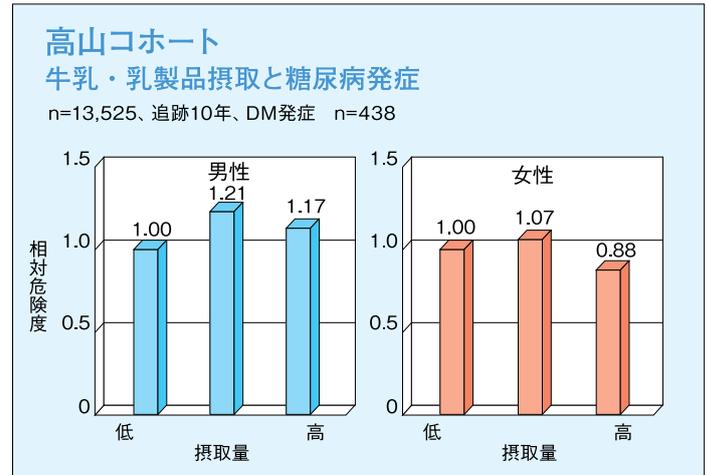
## コホート研究—牛乳・乳製品摂取と循環器病、糖尿病

それでは高山スタディの結果について、ご紹介していきましょう。高山市は岐阜市から電車で2時間ほどの小京都と呼ばれる美しい街です。1992年にライフスタイル調査票で調査を行い、その後16年間追跡を行い、牛乳・乳製品摂取量と循環器疾患での死亡との関連性を調査しました。牛乳・乳製品の摂取量によって4グループに分けて、摂取量の一番低いところを1としたときに相対危険度はいくつになるかを調べたのが、次のグラフとなります。



男性は相対危険度が少し上がっているように見えますが、統計的な有意差は無く関連性は認められませんでした。女性についても関連性は認められません。

続いて糖尿病について、牛乳・乳製品の摂取量が最も多いグループでは、低いグループと比べて、女性では12%減りましたが統計的な有意差はありませんでした。



以上のように高山スタディでは統計的に有意差は無かったのですが、他のコホートの研究結果では差があります。

\*The NIPPON DATA80は、1万人以上、24年間の追跡調査で循環器疾患によって892人の方が亡くなっています。このうち牛乳・乳製品摂取との関連を調べたところ、男性では関連性はありませんが、女性では牛乳・乳製品の摂取量が多いグループでは2割ほど相対危険度が下がっています。ここでは統計的に有意な差があり、リスクが下がったという解釈になります。

\*6府県コホートは、22万人以上、15年間の追跡調査を行い脳卒中死亡との関連についてみています。ここでは牛乳の摂取頻度で3つのグループに分けてみていますが、もっとも頻度の高いグループ(1週間で牛乳を4回以上摂取)では脳卒中の相対危険度が2割下がっており、統計的に有意と言えます。脳卒中は脳出血と脳梗塞がありますが、どちらもリスクが下がったという結果になっています。

\*JACCスタディは、9万5千人で21年間の追跡調査で、牛乳摂取頻度と循環器疾患死亡の関連を調べており、ほぼ毎日牛乳を飲んでいる男性は相対危険度が0.89とリスクが下がっています。リスクの差は少ないのですが、統計的に分析対象数が多く有意差があるとなっています。ただし、女性では関連がありませんでした。

\*JPHCスタディは、糖尿病発症について牛乳・乳製品摂取との関連を調べています。男性では関連性はなしですが、女性では多くとる人ほどリスクが下がるという結果が出ています。最も摂取量の高いグループでは相対危険度が0.71となっています。

以上のようにいくつかの研究をざっと見ていくと、牛乳・乳製品摂取によって疾病のリスクを有意に上げている結果はありませんでした。糖尿病、循環器疾患については下げる傾向にはありましたが、どの研究も同じ結果ではなくバラつきがありました。

## メタアナリシス—牛乳・乳製品摂取と循環器疾患、糖尿病

これらの研究を全体でどのように評価をしようかという時に、システムティックレビューという段階に入ります。ある研究では相対危険度が1より低く、ある研究で1より高いなどばらつきが出る場合、方法論によっては間違った答えが出てくることもあります。このため信頼できる研究対象に絞って、得点化して平均値を出す手法で評価します。これを、メタアナリシスと言います。

牛乳・乳製品と疾病の関連については、ご興味があると思いますが、残念ながら日本ではメタアナリシスをやっていません。ここでは、海外で行われた3つのメタアナリシスを紹介します。

まずは循環器疾患および糖尿病のメタアナリシスです。

次のスライドは、コホート研究に絞って行われたメタアナリシスで、心疾患では12研究のうち牛乳・乳製品の摂取量が高いと相対危険度は8%ほど下がったという結果です。また、脳卒中は11研究による解析で相対危険度は21%低下、糖尿病は15%ほどリスクが下がり、これら疾患で有意にリスクを下げていることがわかります。

### 牛乳・乳製品摂取と循環器疾患および糖尿病のメタアナリシス

-Elwood et al, Lipids 2010

- 心疾患 (12研究、参加者283,482、cases 16,212)  
高摂取 **RR=0.92 (95%CI 0.80-0.99)**
- 脳卒中 (11研究、参加者587,690、cases 9,725)  
高摂取 **RR=0.79 (95%CI 0.68-0.91)**
- 糖尿病 (5研究、参加者184,454、cases 7,121)  
高摂取 **RR=0.85 (95%CI 0.75-0.96)**

次にお見せするのは循環器疾患のメタアナリシスです。

### 牛乳・乳製品摂取と循環器疾患のメタアナリシス

-Soedamah-Muthu et al, Am J Clin Nutr 2011

- 心疾患+脳卒中 (4研究、参加者13,518、cases 2,283)  
牛乳200ml/dにつき **RR=0.94 (95%CI 0.89-0.99)**
- 心疾患 (6研究、参加者259,162、cases 4,391)  
牛乳200ml/dにつき **RR=1.00 (95%CI 0.96-1.04)**  
低脂肪乳製品200g/dにつき **RR=0.93 (95%CI 0.74-1.17)**
- 脳卒中 (6研究、参加者375,381、cases 15,554)  
牛乳200ml/dにつき **RR=0.87 (95%CI 0.72-1.07)**

これまで高摂取、低摂取と区分してきましたが、具体的な量反応関係を見たいと思われるかもしれません。以上のメタアナリシスでは、4つのコホート研究にしばって200mlにつきどのくらい変化するかを評価したものです。心疾患と脳卒中をあわせた相対危険度は、1日牛乳200mlを摂取した場合に0.94と下げています。これは心疾患や脳卒中だけを見るとリスクを下げているように見えますが、研究が足りず統計的に有意ではありません。ただし、リスクを上げるような結果にはなっていないという傾向はわかります。

また、牛乳・乳製品摂取と糖尿病について2013年に発表されたメタアナリシスもありますが、1日200gの摂取につき相対危険度が0.88と低脂肪の方がリスクの低下が大きく見えます。

以上がコホート研究によるメタアナリシスです。日本で行われたものではありませんが、日本と海外の傾向はある程度似ていて、循環器疾患のリスクを下げるのがわかります。なお、牛乳・乳製品の摂取によって、循環器系のマーカーを動かすことでリスクを下げるのではないかと予想され、研究も行われていますが、今のところ強い傾向が確認されているわけではありません。

## メタアナリシスー牛乳・乳製品摂取とがん

次に牛乳・乳製品摂取とがんについて、2つのメタアナリシスを紹介しましょう。まずは前立腺がんについて、牛乳・乳製品の摂取量が多いと相対危険度は1.09で、なりやすいという結果がでています。

低脂肪牛乳、チーズの高摂取群も相対危険度は1.14、1.07と高い傾向が見られます。次に大腸がんは牛乳・乳製品を多くとっていると相対危険度が0.81と有意に下がります。これが、チーズになると統計的には有意な差はありません。

### 牛乳・乳製品摂取と前立腺がんメタアナリシス コホート研究

-Aune et al, Am J Clin Nutr 2015

■牛乳・乳製品 (15研究、参加者848,395、cases 38,107)

高摂取 vs 低摂取 **RR=1.09 (95%CI 1.02-1.17)**

■牛乳 (低脂肪除く) (8研究、参加者448,719、cases 19,664)

高摂取 vs 低摂取 **RR=0.92 (95%CI 0.85-0.99)**

■低脂肪牛乳 (6研究、参加者432,943、cases 19,430)

高摂取 vs 低摂取 **RR=1.14 (95%CI 1.05-1.25)**

■チーズ (11研究、参加者887,759、cases 22,950)

高摂取 vs 低摂取 **RR=1.07 (95%CI 1.01-1.13)**

■乳製品以外のカルシウム (4研究、参加者442,796、cases 13,067)

高摂取 vs 低摂取 **RR=0.91 (95%CI 0.79-1.05)**

### 牛乳・乳製品摂取と大腸がんメタアナリシス コホート研究

-Aune et al, Ann Oncol 2012

■牛乳・乳製品 (12研究、参加者1,170,942、cases 11,579)

高摂取 vs 低摂取 **RR=0.81 (95%CI 0.74-0.90)**

■牛乳 (10研究、参加者655,483、cases 5,011)

高摂取 vs 低摂取 **RR=0.83 (95%CI 0.74-0.93)**

■チーズ (7研究、参加者177,551、cases 1,635)

高摂取 vs 低摂取 **RR=0.94 (95%CI 0.75-1.18)**

このように、ある食べ物が特定のがんのリスクを上げるのか、下げるのか、世界の専門家たちが集まったジャッジで一番権威があるのがWCRFによる「Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer」です。最新のものは2007年で、がんについて、下記のとおりまとめています。

### 牛乳・乳製品摂取とがん

(WCRF/AICR, 2007)

	リスク低下		リスク上昇	
確実				
可能性大	牛乳	大腸	高カルシウム食	前立腺
可能性あり	牛乳	膀胱	牛乳・乳製品 チーズ	前立腺 大腸
可能性なし				

これをみると、牛乳は大腸がんのリスクを低下させる「可能性大」だが、牛乳・乳製品は前立腺がんのリスクを上昇させる「可能性あり」とまとめています。なお、チーズは大腸がんのリスク

上昇の「可能性あり」ですが、その後の研究でそれほどリスクを上昇させる可能性は高くないのではないかとされ、今後研究が増えるたびにレビューが行なわれ、次は2017年に出てくると思います。

欧米人と日本人ではかなり食習慣が異なるため、牛乳・乳製品の摂取とがんとの関連は日本人のデータが必要です。

前立腺がんとのコホート研究でJPHCスタディでは、牛乳・乳製品摂取と前立腺がんをみると、リスクが高く有意に上がります。これを牛乳・ヨーグルト摂取で分けてみてもリスクが上がります。

また、大腸がんは、コホート研究ではなく、エビデンスがやや下がるケースコントロール研究になりますが、牛乳・乳製品では摂取量が多いほどリスクを下げる結果のものがあります。また、牛乳・その他の乳製品では有意ではありませんが、牛乳は下げる傾向にあり、チーズは分からないという結果も出ています。

こうした日本の研究をまとめてジャッジしようとしたのが、国立がん研究センターの笹月静氏が班長をつとめる「科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン低減に関する研究」です。私もこの班に所属しており、ありとあらゆる食品や栄養素で、様々ながんとの関連を評価しようとしています。

しかし、この研究では今のところ、食事とがんとの関連が「確実」というものはありませんでした。牛乳・乳製品と前立腺がん、大腸がんとの関連は、「データ不十分」となっています。これは先のWCRFの指標である「可能性なし」ではなく、データ少なく現段階ではまだわからないことを意味します。

循環器系の疾患との関連ではかなりデータはあります。その一方で、今後はがんについてコホート研究がもっと発表されて、メタアナリシスによってリスクを上げるか下げるかを突き止めていきたいと思っています。

参照)日本における大規模コホート研究

\*JPHCスタディ(多目的コホート研究)…厚労省助成により1990年から開始され、現在は国立がん研究センターが実施

\*JACCスタディ…文部省助成により1988年に開始され、45地域の住民が対象

\*NIPPON DATE…全国約300カ所保健所管内の地域住民が対象