

食事摂取が血清中の脂肪構成に及ぼす影響に関する疫学的研究

—とくに牛乳・乳製品の影響を中心として—

大阪府立公衆衛生研究所所長 小 町 喜 男

つくば大学社会医学系教授 嶋 本 喬

はじめに

牛乳・乳製品が栄養学的に見て優れた食品であることは言うまでもないが、牛乳・乳製品を多く摂取する欧米諸国において虚血性心疾患が多発することから、高脂血症や血液の凝固性の亢進を介して、粥状硬化症の進展や血栓形成につながるのではないかと警戒する意見も、わが国では少なくなかった。

我々は約10年間に及ぶ本研究において、食生活の異なる都市・農村・漁家、それに加えて米国ミネソタ州の白人及び日系人の集団を対象として、日米間、或いは日本国内各地の比較研究により、先ず、牛乳・乳製品の摂取と血清総コレステロール値の関連を、次いで、血圧値、さらに血液凝固線溶系との関係を引続いて検討してきた。

そして、都市・農村・漁家の何れの集団においても、わが国の一般の人々の牛乳・乳製品の摂取量は近年増加傾向にあるとはいえ、現在の程度の摂取量では血清脂質の上昇を介して粥状硬化症の進展を促進しているとは考えにくいこと、むしろ、従来わが国に不足していた動物性食品の摂取増加によって脳出血の予防に働き、一方、カルシウムの摂取量の増加が血圧値の近年の低下に寄与してきた可能性が大きいことを示した。

また、本テーマでの最初の2年間は上述の諸集団の40～69歳男女の血清脂肪酸や血漿フィブリノーゲン値を測定し、食生活、とくに牛乳摂取との関連を検討した。其の結果、血液の凝固に関連するとされる血清中の $\omega 3 / \omega 6$ 比は、漁家・沿岸農村で高く、都市や内陸農村では低いこと、牛乳の摂取量の多寡は、わが国の一般人の摂取量の程度では、 $\omega 3 / \omega 6$ 比を低下させるおそれの少ないことを見出した。さらに、血漿フィブリノーゲン値についても、牛乳摂取量が大きな関連を有するとは考えられな

い成績であることを報告した。

本テーマでの研究の3年目である本年は、当初、脳卒中、虚血性心疾患のリスクファクターとしての総コレステロール、HDL-コレステロール、血清中脂肪酸構成、とくに $\omega 3/\omega 6$ 比の役割をコホート内症例対照研究の手法を用いて明らかにし、牛乳・乳製品の影響を総合的に解明することを計画していた。しかし、本年度においては対象各集団よりの脳卒中・心筋梗塞の発生が例年よりも少なかったため、過去の発生例を加えても、統計学的に十分な検討を行うことは困難であった。そこで、この検討はさらに3年間の発生数を加えてから改めて行うこととし、本年は血漿フィブリノーゲンに加えて、同時に線溶系因子である組織プラスミノゲン抗原(t-PA)、組織プラスミノゲン活性(t-PA activity)、組織プラスミノゲン活性抑制因子(PAI-1)を測定し、牛乳摂取量との関連を検討した結果を報告する。

方法及び対象

対象はこれまでの研究対象集団の中から東北(秋田)、及び関東(茨城)の各農村と大阪近郊都市の住民、大阪の事務系勤務者で50~59歳の男子311人とした(表1)。これは測定に比較的長時間を要するこれらの検査項目を各集団の全員にいきなり実施するのは困難なため抽出調査を行ったことによる。そして、牛乳・乳製品の摂取に焦点をあてるため、これまでの調査で摂取量の比較的多い都市集団と少ない農村集団を各2つ選び、都市集団は一方は肉類の摂取の多い集団(事務系勤務者)と比較的少ない集団(都市近郊住民)、農村は魚介類の摂取の多い集団(東北沿岸農村)と少ない集団(関東内陸農村)とした。

採血は各集団の循環器検診の実施時に1日5~10人を無作為に抽出して行い、血漿を -80°C にて冷凍保存し、1カ月以内にすべて測定を行った。測定方法は、血漿フィブリノーゲンはClauss方法、t-PA, t-PA activity, PAI-1はBiopool社のキット(ELISA法)を用いた。

成績及び考察

集団毎の血液凝固・線溶系因子の平均値を表2に示す。この検討を行ったのは米国

ミネソタ州の白人及び日系人と、日本の都市住民・農村住民との予備的な比較検討の成績から、米国2集団は日本人の2集団に比べ、t-PA, PAI-1, フィブリノーゲン等何れも平均値が高値を示し、その分布曲線も高値に偏っていたため、日本国内においても、地域差が見られるか否かを確認したものである。

線溶系因子には地域差が認められ、大都市近郊はt-PA, PAI-1ともに低く、大都市事務系はt-PA, PAI-1ともに高値を示した。また、東北農村はt-PA, PAI-1ともにやや高値を示したのに対し、関東農村はt-PAのみがとくに高値を示した。フィブリノーゲンは有意差はみられないが、東北農村に高く、大都市事務系に低い傾向が見られた。このように線溶系因子には地域差が認められたが、各因子によって地域差の傾向は異なっており、一定の傾向を見出し難かった。

各集団の牛乳・乳製品の摂取頻度の比較を表3に示す。牛乳を1本以上（乳製品は牛乳に換算）を「毎日飲む」か、「週に1～6回飲む」か、「全く飲まないか飲んでも週1回未満である」か、の3段階に分類した。「毎日飲む」の割合はいずれの集団でも40%前後であった。そして、「全くか殆ど飲まない」人々が東北農村で3%と低率であった以外は30%～40%存在していた。このような牛乳・乳製品の摂取状況を、表2に示した各集団の血液凝固・線溶系因子の値と対比してみると、一定の関連を示してはいない。

すなわち、集団間の比較成績からみる限りでは、わが国の一般の人々の程度の牛乳・乳製品の摂取状況が血液凝固・線溶系因子の値を決定する強い要因になっているとは考え難い。しかし、この検討はさらに個人毎の摂取量と凝固・線溶系因子の関連でも確認する必要がある。そこで次に牛乳・乳製品の摂取頻度別に血液凝固・線溶系因子の平均値を比較した成績を表4に示す。これは4集団を合計したものである。t-PA, t-PAactivity, PAI-1, 血漿フィブリノーゲンの値の何れも、牛乳・乳製品の摂取量とは直線的な相関関係にはないことが認められる。t-PAactivityのみ摂取頻度別にみた群間に有意差が認められるが「週に1～6回」の群が最も高値であり、牛乳以外の他の食品の摂取状況などの影響が考えられる。

3群の中で中間的な「週に1～6回」群を除いて、「飲まない」と「毎日飲む」の間で比較してみると、t-PA, t-PAactivityは「飲まない」群で低い傾向にあり、

PAI-1は「毎日飲む」群で低い傾向にあって、「飲まない」群では線溶系活性はむしろ抑制されているかのような印象を受ける。そして、フィブリノーゲンは「飲まない」群で高い傾向を示し、「毎日飲む」群は「飲まない」群に比べて、血栓形成抑制の観点からはむしろ有利なのではないかとの印象を受ける。

しかし、血液凝固・線溶系因子は喫煙習慣・飲酒習慣・肥満度・血清中性脂肪値などの影響を強く受けることが知られており、これらの値を調整した上でなければ厳密な検討を行いにくい。表5はこれらの因子の影響を調整した上での、牛乳・乳製品摂取状況別にみた血液凝固・線溶系因子の値を示す。これらの関連要因の影響を調整した場合も表3に示した傾向と殆ど変わらないことが認められた。

まとめ

3年間の本研究を通じて、血清中脂肪酸構成（とくに $\omega 3/\omega 6$ 比）、血漿フィブリノーゲン・組織プラスミノゲン活性・組織プラスミノゲン活性抑制因子等の検討より、我国の一般の人々程度の牛乳・乳製品の摂取状況では、牛乳・乳製品の摂取が血液凝固・線溶系を介して血栓形成を促進することは考えにくい成績を得た。むしろ、「牛乳を毎日飲む」ような食習慣の人は「全く飲まないか殆ど飲まない」ような食習慣の人に比べて、血栓形成抑制の観点からは有利なのではないかと思われる成績も得られた。しかし、これは牛乳とは直接の関係はなく、他の摂取食品による影響も考えねばならず、未だ結論しがたい。

また、以上の検討は集団ごと、或いは個人ごとの断面調査により、牛乳摂取状況と血液凝固・線溶系諸因子の関連をみたものであり、虚血性脳心血管障害（脳梗塞・心筋梗塞）の発生との関連性については確認されていない。

今後の研究においては、追跡調査によってこの点の確認を行うとともに、凝固線溶系のみでなく、血清総コレステロール・HDL-コレステロール・中性脂肪・血圧等への牛乳の影響を多角的かつ総合的に検討することにより、牛乳・乳製品の循環器疾患への影響をより一層明らかにしたい。

表1 牛乳摂取と血液凝固・線溶系因子の検討
対象
50-59歳 男子

| | |
|-----------|------|
| 東北農村 | 77人 |
| 関東農村 | 77人 |
| 大都市近郊 | 82人 |
| 大都市事務系勤務者 | 75人 |
| 計 | 311人 |

表2 各集団における凝固線溶系因子等の比較 (平均値±標準偏差)

| | 東北農村 | 関東農村 | 大都市近郊 | 大都市事務系 | |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|---------------------------|-----|
| 組織プラスミノゲン抗原 (ng/ml) ⁽ⁿ⁼⁷⁷⁾ | 7.4±2.8 ⁽ⁿ⁼⁷⁷⁾ | 8.2±3.3 ⁽ⁿ⁼⁸²⁾ | 6.2±3.3 | 7.8±2.6 ⁽ⁿ⁼⁷⁵⁾ | ### |
| 組織プラスミノゲン活性 (IU/ml) | 0.63±0.37 | 0.28±0.07 | 0.39±0.25 | 0.42±0.19 | ### |
| 組織プラスミノゲン活性抑制因子 (ng/ml) | 14.6±7.1 | 13.3±6.4 | 10.8±5.2 | 15.3±7.3 | ### |
| 血漿フィブリノーゲン (mg/dl) | 286.7±59.9 | 281.2±53.9 | 281.6±63.1 | 276.2±63.8 | |
| 肥満度 (kg/m ²) | 22.8±0.1 | 24.1±2.8 | 23.3±2.6 | 23.2±2.3 | # |
| 中性脂肪 (mg/dl) | 99.9±57.4 | 132.0±74.2 | 109.1±65.4 | 147.2±107.9 | ### |
| アルコール摂取量 (合/週) | 11.0±8.1 | 8.6±9.7 | 8.3±6.7 | 10.4±6.7 | |
| 喫煙本数 (本/日) | 14.7±14.5 | 10.3±12.3 | 9.1±11.8 | 13.3±16.9 | # |
| #p<0.05 ##p<0.01 ###p<0.001 | | | | | |

表3 各集団における牛乳摂取頻度の分布

| | 東北農村 n=77 | 関東農村 77 | 大都市近郊 82 | 大都市事務系 75 |
|--------|--------------|------------|-------------|--------------|
| 飲まない | 3% | 31 | 38 | 38 |
| 週に1~6日 | 60 | 29 | 20 | 23 |
| 毎日飲む | 37 | 40 | 42 | 39 |

表4 牛乳の摂取頻度別にみた血液凝固・線溶系因子 (平均値)

50-59歳 男子 4集団合計

| | 牛乳摂取 | | | 群間の差(P値) |
|--------------------------------------|--------------|--------------|-----------|----------|
| | 飲まない n=78 | 週に1-6回 97 | 毎日 116 | |
| 組織プラスミノゲン抗原 (t-PA) ng/ml | 7.3(0.4) | 7.4(0.3) | 7.5(0.3) | 0.93 |
| 組織プラスミノゲン活性 (t-PA activity) ng/ml | 3.6(0.4) | 5.3(0.3) | 4.0(0.3) | <0.001 |
| 組織プラスミノゲン活性抑制因子 (PAI-1) ng/ml | 14.8(0.8) | 14.3(0.7) | 13.8(0.7) | 0.65 |
| 血漿フィブリノーゲン mg/dl | 282(7) | 294(6) | 270(6) | 0.01 |

() 内は標準誤差を示す。

表5 牛乳の摂取頻度別にみた血液凝固・線溶系因子 (平均値)

50-59歳 男子 4集団合計

- 年齢、肥満度、喫煙、アルコール摂取量、血清中性脂肪を調整 -

| | 牛乳摂取 | | | 群間の差(P値) |
|--------------------------------------|--------------|--------------|-----------|----------|
| | 飲まない n=78 | 週に1-6回 97 | 毎日 116 | |
| 組織プラスミノゲン抗原 (t-PA) ng/ml | 7.4(0.3) | 7.3(0.3) | 7.5(0.3) | 0.98 |
| 組織プラスミノゲン活性 (t-PA activity) ng/ml | 3.7(0.3) | 5.3(0.3) | 4.0(0.3) | <0.001 |
| 組織プラスミノゲン活性抑制因子 (PAI-1) ng/ml | 14.7(0.6) | 14.4(0.6) | 13.8(0.5) | 0.53 |
| 血漿フィブリノーゲン mg/dl | 284(7) | 292(6) | 270(5) | 0.02 |

() 内は標準誤差を示す。