

図1 日本人の青果物摂取量の推移

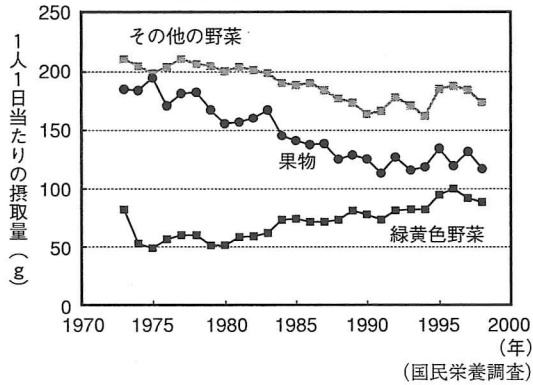


図2 3大生活習慣病についての年齢調整死亡率の推移

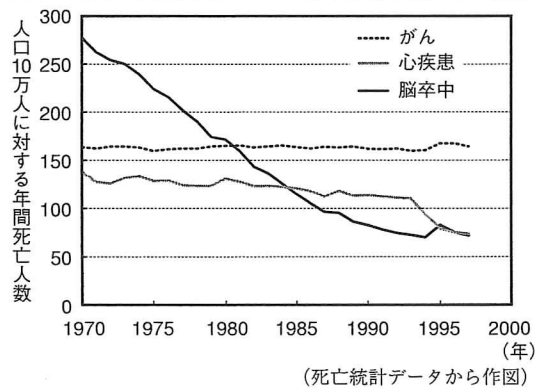
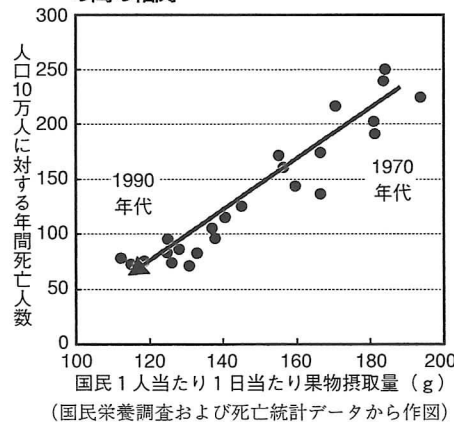


図3 全国レベルの果物摂取量と脳卒中死亡率の間の相関



ますが、点は徐々に左下に移動し、90年代は左下に集中します。関連を見やすくするために直線を引いてみると、きれいな正比例の関係にあることがわかります。つまり、「果物摂取量が多い年ほど脳卒中死亡率が高かった」、つまり、「果物摂取は脳卒中のリスクである」、または、「脳卒中予防のため

には果物を避けるべきである」と解釈されます。そして、この直線を左に伸ばしますと、摂取量が80gくらいのところで、死亡率がゼロになります。つまり、果物摂取量を80g以下にすれば、脳卒中の犠牲者をなくせる(とこの図は示しています)。この解釈を皆さんは信じてでしょうか。

【生態学的研究】
果物供給量と脳卒中死亡率の推移を観察した研究(ポーランド)

Zatonski WA, McMichael AJ, Powles JW. Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischaemic heart disease in Poland since 1991. BMJ 1998; 316: 1047-51.
同じような研究がポーランドにもあ

栄養士なら目を通しておきたい
健康・栄養文献トピックス

第十二回「脳卒中」 果物は脳卒中の予防に有効か

果物には抗酸化物質が豊富に含まれており、それを食べる私たちはその恩恵を受けています。今回は果物の摂取と脳卒中の関係にスポットを当てて、生態学的研究とコホート研究が導き出した結果について考えてみます。

独立行政法人国立健康・栄養研究所
栄養所要量策定企画・運営担当リーダー 佐々木 敏

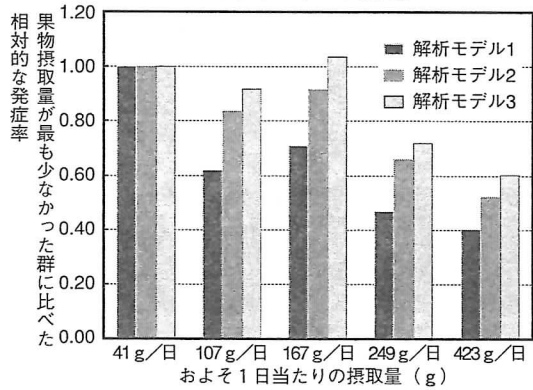
● はじめに

野菜や果物が数多くの病気を予防してくれることは広く知られています。では、何を根拠に広く知られているのでしょうか。果物には血管(動脈)の老化、つまり動脈硬化を予防してくれる物質、とくに抗酸化剤として知られる栄養素が豊富に含まれているからでしょうか。それ自体は本当だといつてよいと思いますが、果物を豊富に食べている人は、本当に脳卒中に罹る危険(確率)が低いという研究結果はあるのでしょうか。そして、どのような研究結果を信頼度の高い情報として信じればよいのでしょうか。今回は、「果物と脳卒中」を例として、研究結果の見方について考えてみます。

【生態学的研究】

国民栄養調査の結果(図1)を見ますと、1人1日当たり200g弱だった果物の摂取量は、その後、減少の1途をたどり、1980年後半には125g程度まで減少しました。しかし、90年に入ってからのは、ほぼ一定の摂取量を保っています。脳卒中の死亡率は、急激な減少を遂げ、85年にはがんや心疾患よりも低くなりました(図2)。しかし、80年後半になると、その減少は鈍り始め、90年代に入るとほとんど変化がなくなっていました(94年〜95年にかけて増加していますが、これは病気の分類規則が変わったためであり、脳卒中が実際に増えたわけではありません)。この2つの図を1つにしたのが図3で、横軸に果物摂取量を、縦軸に脳卒中死亡率をとってあります。図の中の点はそれぞれの年を表しています。70年代は右上に集中してい

図6 果物摂取量と脳卒中（脳梗塞）発症率の関連
（デンマークにおけるコホート研究）



(Johnsen et al. Am J Clin Nutr 2003;78:57-64)

した。なお、摂取頻度が中程度のグループは女性が2・3皿/日程度、男性が2・1皿/日程度、最も食べていたグループは女性が4・5皿/日程度、男性が4・3皿/日程度でした。男女ともに、果物の摂取頻度が高いほど、脳卒中にかかった人が少ないことがわかりました。

果物摂取量が最も少なかった群に比べた相対的な発症率

追跡して、その間の脳梗塞の発症数を調べました。追跡開始時の果物摂取量で5つのグループに分け、最も摂取量が少なかったグループ(41g/日程度)に比べて、それ以上食べていたグループの発症数は図6のようになっています。果物をたくさん食べていた人は、ほかの生活にも気をつけていた可能性があります。そこで、解析モデル2では、エネルギー摂取量と喫煙習慣の影響を統計学的に除いて結果を比べてい

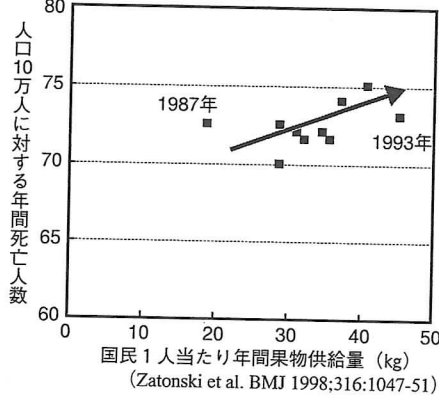
5万4506人の男女を3年と少し追跡して、その間の脳梗塞の発症数を調べました。追跡開始時の果物摂取量で5つのグループに分け、最も摂取量が少なかったグループ(41g/日程度)に比べて、それ以上食べていたグループの発症数は図6のようになっています。果物をたくさん食べていた人は、ほかの生活にも気をつけていた可能性があります。そこで、解析モデル2では、エネルギー摂取量と喫煙習慣の影響を統計学的に除いて結果を比べてい

【コホート研究】
果物の摂取頻度と脳梗塞の発症との関連(デンマーク)

Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, et al.

Intake of fruit and vegetable and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. Am J Clin Nutr 2003; 78: 57-64.

図4 果物供給量と脳卒中死亡率の推移(45~64歳、年齢調整済み)の間の相関(1985~1994年)



(Zatonski et al. BMJ 1998;316:1047-51)

ります。ポーランドは元共産主義の東欧の国で、ベルリンの壁の崩壊(89年)の前後で、政治体制や経済状態とともに、国民の健康状態も短期間に大きな変化を遂げた国の一つです。そこで、85年から94年までの10年間の果物供給量と脳卒中死亡率の関係を図にしてみました(図4)。

この図では、さきほどの図(図3、P91)ほど、明らかではありませんが、

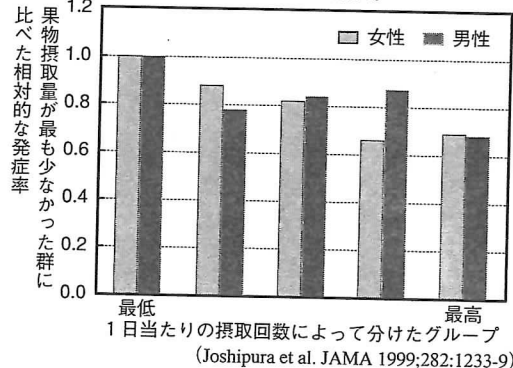
果物の供給量が多い年度のほうが、死亡率が高い傾向にあることがわかると思えます。興味深いのは、日本では果物が減るにしたがって死亡率が下がったのに対して、ポーランドでは果物が増えるにしたがって死亡率が増えたことです。果物が増えると脳卒中が増え、果物が減ると脳卒中が減るといふ両方向の関係を理解することができません。この解釈を皆さんは信じているでしょうか。

【コホート研究】
果物の摂取頻度と脳梗塞の発症との関連(アメリカ)

Joshiyura KI, Ascherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. JAMA 1999; 282: 1233-9.

7万5596人の女性と3万8683人の男性をそれぞれ14年間と8年間

図5 果物摂取量と脳卒中（脳梗塞）発症率の関連
（アメリカにおけるコホート研究）



(Joshiyura et al. JAMA 1999;282:1233-9)

追跡して、その間の脳梗塞の発症数を調べました。追跡開始時の果物摂取頻度(1日に何皿食べていたか)で5つのグループに分け、最も摂取頻度が低かったグループ(女性では0・9皿/日程度、男性では0・7皿/日程度)に比べて、それ以上食べていたグループの発症数は図5のようになっています。

ます。解析モデル3では、さらに、血圧や血清コレステロール、肥満度、飲酒量、肉やn-3系脂肪酸の摂取量、運動量、教育歴が及ぼす影響も除くという解析方法を用いています。解析モデル1は、このようなことを何も行わない場合の結果です。その結果、果物をたくさん食べていた人ほど脳梗塞にかかりにくかったことがわかりました。同時に、果物以外に脳梗塞に影響を与える可能性がある要因を取り除くと、果物の予防効果が少し弱くなることも、モデル2やモデル3の結果が、モデル1ほど顕著でないことから理解できます。しかし、これら3種類のいいない解析方法を用いた結果、明らかに変わったことは、果物は脳梗塞を予防してくれ、たくさん食べていた人たちは、食べ方が最も少なかった人たちに比べて、半分近く発症数が少なかったということです。

すが、慎重になるべき」といったところかと思えます。

「関連の時間依存性」とは、原因と考える要因（今回は果物摂取）が結果と考えている要因（今回は脳卒中の発症、または死亡）に先立って起こっていることです。2つの生態学的研究では、果物摂取（供給）量と脳卒中死亡率は同じ年度のデータですから、「関連の時間依存性は成立していない」ことになりません。一方、2つのコホート研究では、健康などに食事調査を行ない、その後の脳梗塞の発症を観察していますから、この関連は成立しています。

「生物学的妥当性」とは、現在知られている果物と脳卒中の関係（この場合にも含めて考えます）と、今回の結果が矛盾しないか、ということを行います。果物には数多くの抗酸化ビタミンが含まれるとともに、食物繊維も豊富です。

食塩が少なく、カリウムが豊富という特徴もあります。これらから、「果物の積極的な摂取は脳卒中を予防することはあっても、脳卒中の危険度を増すとは考えにくい」という考えが生まれまします。その結果、今回紹介しました2つの生態学的研究は「生物学的妥当性が低く」、2つのコホート研究の結果は「生物学的妥当性が高い」となります。

「関連の特異性」は生活習慣と生活習慣病の関連では成立しないことが多いため、除いて考えますと、今回紹介しました2つの生態学的研究よりも、2つのコホート研究のほうが信頼度が高そうです。

しかし、実際には「生態学的研究だから信頼度は低く、コホート研究だから信頼度は高い」といった短絡的な解釈はできず、それぞれの研究の質をもっといねいに吟味して、その信頼度を決めなくてはなりません。しかし、

相対危険

原因と考えている要因の曝露量（今回は果物の摂取量）によって、対象集団を2つ以上のグループに分け、グループごとに結果と考えている要因の危険度（今回は脳卒中発症率）を観察した場合、基準となるグループにおける危険度に比べた他のグループの危険度の比を相対危険（または相対危険度）と呼ぶ。症例・対照研究（ケース・コントロール研究とも呼ぶ）の場合は、オッズ比と呼ぶ数値が計算され、相対危険と類似の意味を持つ。

表1 因果関係の判定基準の例 (Hillの基準)

関連の強さ	相対危険やオッズ比が大きいこと
量・反応関係	原因が増えると結果も増えること。生物学的勾配ともいう
一致性	異なった地域、集団、時間など、いろいろな状況で、異なった要因や特性との組み合わせでも同様の結論に達すること
関連の時間依存性	原因となる要因が結果よりも時間的に先立っていること
関連の特異性	1つの原因が1つの結果を生じ、別の原因では生じないこと（これは満たされない場合も多い）
生物学的妥当性	得られた結果が現在知られている生物学および疾患発生プロセスと矛盾しないこと。蓋然性ともいう

注：6つがそろって因果関係の成立可能性は高いと考えられる。しかし「すべてが成立しないといけない」というわけでもない。

生態学的研究とコホート研究の違いをどう解釈するか

なお、脳卒中は脳出血と脳梗塞に大別されます。果物と脳卒中に関するコホート研究を探してみました。質の高いものを見つけることができました。高かったです。今回は、脳梗塞を扱った2つの研究を紹介することにしました。

世の中にはたくさん科学研究が存在します。どれを信頼したり、紹介したりすればよいのか迷うところ。その明確な基準や規則は存在しませんが、基本的な考え方を示したものとして有名なHillの基準（表1）です。

「関連の強さ」は、注目している要因（今回は果物摂取）と結果（今回は脳卒中の発症）との関連の強さのこと。食べている量が少ない人たちが多い人たちとの間で、脳卒中の発症確率が

大きく異なると「関連が強い」と判断されます。「量・反応関係」とは、食べれば食べるほど発症確率が低くなるような場合、「量・反応関係がある」といいます。「一致性」とは、いろいろな人たちを対象として同じような調査をたくさん行ない、同じような結果が出ることをいいます。

2つの生態学的研究では、日本で見られた強い正の相関はポーランドの研究では見られませんでした。しかし、ともに正の相関はありました。したがって、「不一致ではないものの、一致性は高くない」と解釈されるでしょう。

一方、2つのコホート研究の結果は、アメリカとデンマークという国の違いにもかかわらず、比較的似ています。しかし、摂取頻度と摂取量というように摂取の単位が異なりますから、比較は容易ではありません。したがって、「一致性はかなりあるように思われま

Hillの基準に照らして考えると、以上より、最終的な結論は「果物は脳卒中の予防になるらしい」となるでしょう。しかし、この当り前の結論を得るために、数多くの地道な研究があり、それをいねいに読み解くことが必要なのだとことを忘れないでいただきたいと思えます。