

博士学位論文

国際機関データベースを用いた
地中海食スコアに関する国際比較研究

名古屋学芸大学大学院

栄養科学研究科

瀬崎 彩也子

目次

	頁 数
要 旨	1
英 文 要 旨	7
第 1 章 序 論	13
参 考 文 献	16
第 2 章 地 中 海 食 ス コ ア と 虚 血 性 心 疾 患 と の 関 連 — 横 断 的 な 国 際 比 較 研 究 —	
1 . 緒 言	19
2 . 方 法	21
3 . 結 果	25
4 . 考 察	27
5 . 結 論	31
参 考 文 献	32
図 表	38
第 3 章 地 中 海 食 ス コ ア と 虚 血 性 心 疾 患 と の 関 連 — 27 年 間 の 国 際 比 較 研 究 —	
1 . 緒 言	43
2 . 方 法	45
3 . 結 果	48
4 . 考 察	50
5 . 結 論	54
参 考 文 献	55
図 表	60

第 4 章	地中海食スコアと健康寿命の関連－国際比較研究－	
1 .	緒言	64
2 .	方法	66
3 .	結果	69
4 .	考察	71
5 .	結論	76
	参考文献	77
	図表	85
第 5 章	研究の総括	91
	謝辞	95
	関連論文	

1 . Mediterranean Diet Score and Incidence of Ischaemic Heart Disease - A Global Comparative Study

(地中海食と虚血性心疾患発症率および死亡率に関する横断的な国際比較研究)

2 . Global relationship between Mediterranean diet and the incidence and mortality of ischaemic heart disease

(地中海食と虚血性心疾患発症率および死亡率に関する縦断的な国際比較研究)

3 . Association between the Mediterranean Diet Score and Healthy Life Expectancy: A Global Comparative Study

(地中海食スコアと健康寿命：国際比較研究)

博士學位論文

国際機関データベースを用いた地中海食スコアに関する 国際比較研究

要旨

以前は先進国における栄養過多、発展途上国における栄養不足と二極化していたが、近年では1つの国の中で栄養過多と栄養不良が同時に起こる「栄養の二重負荷」が起きており、適切な食事量を簡便に知ることのできる食事スコアの開発は急務である。本研究は、世界無形文化遺産にも登録されている、健康的な食事パターンであるとされる地中海食と、非感染性疾患のうち世界で最も死亡率の高い虚血性心疾患や、健康寿命の延伸との関連および健康寿命の延伸との関連を明らかにするための研究を行った。

研究 1

地中海食スコアと虚血性心疾患との関連－横断的な国際比較研究－

【目的】栄養疫学研究において、地中海沿岸地域の心血管疾患発症率が低いことから注目された地中海食を用いた食事パターンの研究が近年多数行われるようになった。地中海食への遵守度を表す地中海食スコアと虚血性心疾患との関連をみた特定の地域における先行研究では、地中海食が有意に虚

血性心疾患の発症を低下させたとの報告もあるが、世界全体で地中海食と虚血性心疾患の発症率との関連を検討した研究はまだ行われていない。そこで本章では、国際データベースを用いて、地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との関連について地球規模の国際比較研究を行うことを目的とした。

【方法】食品供給量データは国連食糧農業機関の食糧需給データベース(FAOSTAT)から入手時点で最新のデータを用い、地中海食スコアは0-9点で地中海食への遵守度を表し、スコアの算出は Trichopoulou らの方法を一部改変し行った(N Engl J Med, 2003)。FAOSTATより1,000kcal当たりの野菜類、豆類、果物・種実類、穀類、魚類、オリーブオイルの国別

供給量を計算し中央値以上は1点、未満を0点とし、肉類と乳製品は逆転項目として中央値以下を1点とした。ワインは50g以上を1点とした。各国の人口10万人当たりの年齢標準化虚血性心疾患発症率・死亡率はGlobal Burden of Disease (GBD) 2015データベースから入手した。調整因子として国別の国内総生産(GDP)及び教育年数、喫煙率、BMI30以上の肥満率、高齢化率、国民1人あたりの医療費を用いた。データの揃った人口100万人以上の132ヵ国を対象とし、一般線形モデルを用いた解析を行った。

【結果】世界で地中海食スコアは1点から8点に分布しており、必ずしも地中海沿岸地域で高い点数ではなかった。地中海食スコアは全ての調整項目を加えた後も虚血性心疾患発症率と有意な負の関連を示した(-26.371 ± 8.627 , $p < 0.01$)。

【結論】地中海食スコアは虚血性心疾患発症率と負の関連を示し、結果は全ての調整因子を加えた後も変わらないことが確認された。今後は国際データベースを用いて地中海食スコアと虚血性心疾患との縦断的な関連について明らかにすることを目標としたい。

研究 2

地中海食スコアと虚血性心疾患との関連－27年間の縦断的国際比較研究－

【目的】WHO Fact Sheetによれば、虚血性心疾患は長らく世界の死因のトップとなっており、その要因には食生活が大きく関わっているとされている。地中海沿岸地域の食事である地中海食は過去より心血管疾患等の非感染性疾患の発症や死亡リスクを低下させることが多く報告されている。本研究では、地中海食スコアと虚血性心疾患との関連を縦断的に27年間の国際データを用いて地球規模で検討することを目的とした。

【方法】地中海食スコアは0-9点で地中海食への遵守度を表し、スコアの算出は研究1と同様、Trichopoulouらの方法を一部改変し行った。各国の人口10万人当たりの年齢標準化虚血性心疾患発症率・死亡率はGBD2017データベースから入手した。調整因子として世界銀行データベースから国民一人当たりのGDP、高齢化率（65歳以上の人口割合）、GBD2017データベースから喫煙率、BMI、教育年数、身体活動、イスラム教人口割合を用いた。全てのデータの揃った人口

100 万人以上の 137 カ国を対象とし、1990 年から 2017 年までの縦断データについて虚血性心疾患発症率・死亡率をそれぞれ目的変数とし、線形混合モデルを用いて解析した。

【結果】地中海食スコアと虚血性心疾患発症率・死亡率の GBD 地域分類および世界全体の分布を示したグラフでは、近年世界全体での地中海食スコアは上昇していることが明らかになった。また、虚血性心疾患発症率と死亡率はアジア諸国、オセアニア、サハラ以南諸国以外において世界的に減少傾向があった。地中海食スコアと虚血性心疾患発症率の関連をみた解析では、調整因子を全て加えた Model 3 において有意に負の関連がみられた ($\beta = -1.01 \pm 0.27$ 、 $p < 0.001$)。同様に、調整因子を全て加えた Model 3 において、地中海食スコアと虚血性心疾患死亡率との間には有意な負の関連があった (-0.73 ± 0.34 、 $p < 0.05$)。

【結論】本章の結果より、地中海食が虚血性心疾患リスク低下に関連することが、地球規模の縦断的な国際比較研究で確認された。この結果は、野菜や果物、穀類や魚介類を中心とした食事による健康的な食生活を送ることの重要性を示すものと考えられる。

研究 3

地中海食スコアと健康寿命の関連—国際比較研究—

【目的】近年になり、生活環境や所得、教育、医療技術の向上により、平均寿命が伸び続ける一方で 2000 年以降、WHO により「日常的・継続的な医療・介護に依存しないで自分の

心身で生命維持し、自立した生活ができる生存期間」と定義されている健康寿命の延伸は平均寿命の延伸に追いついていないと報告されている。我々は、国際機関のオープンデータベースを用いて地中海食スコアと健康寿命との関連について検討を行った。

【方法】地中海食スコアは0-9点で地中海食への遵守度を示し、Trichopoulouらの方法に準じ、一部採点方法を変更して計算した（研究1、2と同様）。ワインは10～50gの値域を使用した。各国の食品供給量データはFAOSTATから、各国の健康寿命はGBD 2019データベースから入手した。調整因子として世界銀行データベースから国民ひとり当たりのGDP、高齢化率（65歳以上の人口割合）、GBD 2019データベースから喫煙率、教育年数、身体活動、肥満率、イスラム教人口割合、PM_{2.5}濃度を用いた。全てのデータの揃った人口100万人以上の130カ国を対象とし、2009年をベースラインとした2019年と、線形混合モデルを用いて解析した。

【結果】横断解析において、全ての共変量で調整した後もスコアは健康寿命と有意に正の関連を示した（ $\beta = 1.106 \pm 0.347$ 、 $p < 0.01$ ）。縦断解析でも、すべての共変量で調整した後もスコアと健康寿命の間に有意な正の関連が見られた（ 0.829 ± 0.239 、 $p < 0.001$ ）。

【結論】10年間の国際的なデータを用いた解析に基づく本研究の結果は、地中海食の遵守が健康寿命の延伸と関連することを示唆している。

全体総括

以上 3 つの研究から、GBD や FAOSTAT 等の国際機関データベースを用いた比較研究により、非感染性疾患のうち世界で最も死亡率が高い虚血性心疾患と、生涯のうち健康な期間と定義される健康寿命について、地中海沿岸地域の食事への遵守度を表す地中海食スコアとの関連を明らかにした。横断的および縦断的な解析結果より、地中海食スコアは虚血性心疾患発症率、死亡率ともに負の関連があり、健康寿命とは正の関連がみられたことから、肉類や乳製品の摂取を控え、野菜・果物類、魚類や穀類を中心とする食事である地中海食パターンが虚血性心疾患に代表される非感染性疾患発症・死亡を抑制し、健康寿命を延伸する可能性があることが推察された。今後、食事と非感染性疾患等の健康指標との関連をさらに詳細に分析を進めつつ、食文化の保護や持続可能性と健康維持を両立できる「最適な食事」の疫学的手法を用いた確立を目指す。

DOCTORAL THESIS

ABSTRACT

The polarization of diet, where developed countries experience a trend of over-nutrition as opposed to under-nutrition in developing countries, has shifted into a problem described as “double-burden of malnutrition”, where over- and under-nutrition occur simultaneously within a single country. Therefore, there is an urgent need to develop dietary scores that can easily determine the appropriate amount of food intake. This study was conducted to determine the relationship between the Mediterranean diet, which is considered a healthy dietary pattern and is listed on the World Intangible Cultural Heritage List, and non-communicable diseases and healthy life expectancy.

Study 1

Mediterranean Diet Score and the Incidence of Ischaemic Heart Disease - A Cross-sectional Comparative Study

Objective: The aim of the present study was to clarify the global relationship between Mediterranean diet score (MDS) and the incidence of ischaemic heart disease (IHD) by country using international statistics.

Methods: The incidence of IHD by country was derived from the Global Burden of Disease (GBD) database. Average food (g/day/capita) and energy supplies (kcal/day/capita) by country, excluding loss between production and household, were obtained from the Food and Agriculture Organization of the United Nations Statistics Division database. MDS were evaluated based on the total score of 9 food items that characterize the Mediterranean diet. The association between MDS and the incidence of IHD was examined in countries with populations of 1 million or greater using a general linear model controlled for socioeconomic and lifestyle variables.

Results: MDS were inversely correlated with obesity rate, aging rate, years of education, and IHD incidence; however, no associations were found with GDP, life expectancy, smoking rate, energy supply, or health expenditures. In the general linear model of IHD incidence by MDS controlled for socioeconomic and lifestyle variables, the $\beta = \pm$ standard error of the MDS was -26.4 ± 8.6 ($p < 0.01$).

Conclusion: The results of this global international comparative study confirmed that the Mediterranean diet is inversely associated with the incidence of IHD.

Study 2

Global Relationship between Mediterranean Diet and the Incidence and Mortality of Ischemic Heart Disease

Objective: The purpose of this study was to clarify the global relationship between the Mediterranean diet score (MDS) and country-wise incidence and mortality of ischemic heart disease (IHD) using an international database.

Methods: We used population data from a global longitudinal database covering 137 countries with a population of over one million. MDS were evaluated based on the total score of the nine foods that comprise the Mediterranean diet. The incidence and mortality of IHD by country was derived from the Global Burden of Disease (GBD) database. Average food (g/day/capita) and energy supply (kcal/day/capita) by country, excluding loss between production and household, were obtained from the Food and Agriculture Organization of the United Nations Statistics Division database. Data from the GBD database were used for body mass index, current smoking rates, physical activity, years of education and percentage of the Muslim population. We identified the percentage of the population over 65 years of age (aging rate) and gross domestic product (GDP) per capita (US\$/capita) using the World Bank database. A linear mixed-effect model was

used for evaluating the effects of MDS on incidence and mortality of IHD controlled for socioeconomic and lifestyle variables.

Results: Analysis showed that MDS was significantly associated with IHD incidence after controlling for covariates ($\beta = -1.01 \pm 0.27$, $p < 0.001$). Similarly, there was a significant association between MDS and IHD-related mortality after controlling for covariates (-0.73 ± 0.34 , $p < 0.05$).

Conclusion: Analysis of 27 years of data suggests that a Mediterranean diet might have a preventive effect on IHD.

Study 3

Association between the Mediterranean Diet Score and Healthy Life Expectancy: A Global Comparative Study

Objective: Extending healthy life expectancy (HALE), defined as the average number of years that a person can expect to live in “full health” by taking into account years lived in less than full health due to disease and/or injury, is a common topic worldwide. This study aims to clarify the relationships between the Mediterranean diet score (MDS) and life expectancy (LE) and HALE globally using publicly available international data.

Methods: Analyses were conducted on 130 countries with populations of 1 million or more for which all data were

available. Individual countries were scored from 0 to 9 to indicate adherence to the Mediterranean diet according to the MDS scoring method. The supply of vegetables, legumes, fruits and nuts, cereals, fish, and olive oil per 1,000 kcal per country was calculated based on the Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database, with a score of 1 for above the median and 0 for below. The same method was used to calculate scores of presumed detrimental components (meat and dairy), with consumption below the median given a value of 1, and consumption above the median given a value of 0. For wine, a score of 1 was given for 10g to 50 g of consumption. We investigated the cross-sectional associations between the MDS and LE and HALE at birth in 2009, and the longitudinal associations between the MDS in 2009 and LE and HALE between 2009 and 2019, controlling for covariates at baseline using linear mixed models.

Results: In the cross-sectional analysis, the MDS was significantly positively associated with LE ($\beta = 0.906$ [95% confidence interval, 0.065-1.747], $p=0.037$) and HALE (0.875 [0.207-1.544], $p=0.011$) after controlling for all covariates. The longitudinal analysis also revealed significantly positive associations between the MDS and LE (0.621 [0.063-1.178], $p=0.030$) and HALE (0.694 [0.227-1.161], $p=0.004$) after controlling for all covariates.

Conclusion: The present study, based on an analysis using 10 years of international data, showed that countries with a higher MDS showed a positive association with HALE.

Overall conclusions

Using international databases such as GBD and FAOSTAT, the three international comparative studies revealed that ischemic heart disease, which has the highest mortality rate in the world among non-communicable diseases, and healthy life expectancy, defined as the healthy period of a person's lifetime, are associated with the Mediterranean diet score. Cross-sectional and longitudinal analyses showed that Mediterranean diet score was negatively associated with incidence and mortality of ischemic heart disease, and positively associated with healthy life expectancy. These results suggest that the Mediterranean diet, a diet low in meat and dairy products and high in fruits, vegetables, fish, and grains, may reduce the incidence of noncommunicable diseases and extend the healthy life span. In the future, by further analyzing the relationship between diet and health indicators such as non-communicable diseases, we aim to establish an "optimal diet" that can both protect and sustain food culture and maintain health.

序論

現在、世界の死因の多くを占める非感染性疾患とは、世界保健機関（WHO）による定義において「不健康な食事や運動不足、喫煙、過度の飲酒、大気汚染などにより引き起こされる、がん・糖尿病・循環器疾患・呼吸器疾患・メンタルヘルスをはじめとする慢性疾患をまとめて総称したもの」とされている[1,2]。日本を含む多くの先進国だけではなく、近年では発展途上国においても肥満や心疾患が大きな問題となるなど、世界で最も主要な健康問題といえる。

また、特に高齢化が進む先進国の多くでは、医療の発展などにより平均寿命が延びる中で、日常生活が健康上の理由により制限されることがなく生活できる期間である「健康寿命」を延ばし、不健康な期間、すなわち日常生活に制限のある期間を短くすることが大きな課題となっている。

非感染性疾患による死亡の原因として喫煙や運動不足、過度の飲酒と並んで挙げられるのが不健康な食事であり[1]、非感染性疾患のうち最も死亡率が高い虚血性心疾患の原因として、不適切な食事によるリスクが世界の各地域で最も高いとする研究もある[3]。また、不健康な期間を減らすためにはフレイル（虚弱）の予防が不可欠であるが、フレイルの予防のために運動や社会参加と同様に重要視されるのが栄養であり、バランスのよい食事を行うことが健康寿命の延伸に必要とされている。現状、発展途上国を含む多くの国で栄養過剰が懸念される人と栄養不良の人が同時に存在する「栄養の二重負荷」[4]の状態が続いており、非感染性疾患や痩せの状態を未

然に防ぐ「最適な食事」を定義する研究が求められている。

中でも、食事を単一の食品ではなく習慣的な摂取パターンとしてとらえる「食事パターン」の研究は近年注目され、疫学的手法を用いて非感染性疾患予防に効果的な食事内容を定義する試みが行われてきた。その1つに地中海食があり、イタリアやギリシャ、モロッコなどの地中海沿岸地域において古くから食べられてきた土着の食事であるが、第2次世界大戦以降の貧しい環境の中においても循環器疾患死亡率が低いことが7か国研究で明らかになり[5]、その食事習慣に注目が集まった。

地中海食はその後 Trichopoulou らによって、地中海食への順守度を点数によって比較できる「地中海食スコア」が確立され[6]、その後 Trichopoulou らのスコア以外にも対象地域ごとにスコアリングする食品を独自に調整したスコア(例:オーストラリア[7]やイタリア[8]など)や、先行研究の結果をもとに全粒穀物等に着目し、ワインの摂取量なども調整したアメリカの alternate Mediterranean diet score(aMed)[9]なども開発された。いずれのスコアにおいても、地中海食は「野菜、果物やナッツ、豆類、魚類や低精白穀物を中心に、肉類や乳製品の摂取を控え、オリーブオイルを用い、食間に適量のワインを飲むことを推奨する食事」と定義されており、がんリスク[10-12]や心血管疾患によるものを含む総死亡率[12]の低下と関連していることが先行研究にて報告されている。しかし、これらの先行報告は、特定の研究対象地域・人口や人種に限定されており、国ごとや世界全体を比較した研

究は技術的に難しいと考えられていた。

一方で、国際的に統一されたデータ収集手法を用いた各国の健康や生活にかかわる情報のデータベース化が進み、特に1990年代にスタートした Global Burden of Disease study (GBD) もその1つである。GBDはワシントン大学の Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)を中心に行われる、国や地域ごとに何百もの疾病や外傷、リスク要因による死亡率や身体障がいによる疾病負担についての研究であり、国別の健康指標として最も包括的なデータソースである。地理的、時間的、および異なる健康状態においても比較可能とすることを目的としており、このデータベースを用いることにより政策を改善し、健康格差を改善できる可能性がある[13]。また、国連食糧農業機関が発行する食料需給データベース (FAOSTAT) は、245以上の国と地域の食料・農業データを提供しており、1961年以降毎年農林水産業や食糧援助、土地利用などに関するデータが公表されている[14]。本研究ではこれらの国際データベースを利用し、過去には難しいとされた国や地域ごとの地中海食スコアと疾病、健康寿命などとの関連を縦断的な国際比較研究として行うことを目的とした。

参考文献

- [1] ‘Non communicable diseases’.
<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/noncommunicable-diseases> (2022 年 11 月 15 日 確認).
- [2] ‘Noncommunicable Diseases - PAHO/WHO | Pan American Health Organization’.
<https://www.paho.org/en/topics/noncommunicable-diseases> (2022 年 11 月 15 日 確認).
- [3] C. P. Benziger, G. A. Roth, and A. E. Moran, ‘The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD’, *Glob. Heart*, 11, 4(393), 2016
- [4] ‘The double burden of malnutrition: policy brief’.
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-NMH-NHD-17.3> (2022 年 11 月 15 日 確認).
- [5] ‘The Seven Countries Study - The first epidemiological nutrition study, since 1958’, *Seven Countries Study / The first study to relate diet with cardiovascular disease*.
<https://www.sevencountriesstudy.com/> (2022 年 11 月 15 日 確認).
- [6] A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia, and D. Trichopoulos, ‘Adherence to a Mediterranean Diet

- and Survival in a Greek Population', *N. Engl. J. Med.*, 348, 26, 2599–2608, 2003
- [7] S. L. Gardener *et al.*, 'Dietary patterns and cognitive decline in an Australian study of ageing', *Mol. Psychiatry*, 20(7), 2015
- [8] C. Agnoli *et al.*, 'Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort', *Int. J. Cancer*, 132(6), 1404–1411, 2013
- [9] T. T. Fung, K. M. Rexrode, C. S. Mantzoros, J. E. Manson, W. C. Willett, and F. B. Hu, 'Mediterranean Diet and Incidence of and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke in Women', *Circulation*, 119(8), 1093–1100, 2009
- [10] G. Buckland *et al.*, 'Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study', *Int. J. Cancer*, 132(12), 2918–2927, 2013
- [11] A. Farinetti, V. Zurlo, A. Manenti, F. Coppi, and A. V. Mattioli, 'Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review', *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif*, 43–44, 83–88, 2017, doi: 10.1016/j.nut.2017.06.008.
- [12] N. Di Daniele *et al.*, 'Impact of Mediterranean

diet on metabolic syndrome, cancer and longevity’,
Oncotarget, 8(5),8947–8979, 2017, doi:
10.18632/oncotarget.13553.

[13] ‘Global Burden of Disease (GBD 2019)’,
Institute for Health Metrics and Evaluation, Mar.
17, 2014. <https://www.healthdata.org/gbd/2019>
(2022年11月15日確認).

[14] ‘FAOSTAT’.
<https://www.fao.org/faostat/en/#home> (2022年11
月15日確認).

第 2 章 地中海食スコアと虚血性心疾患との関連－横断的な 国際比較研究－

1. 緒言

近年になり、栄養疫学研究は単一の食品の摂取による効果に着目した研究だけでなく、食事摂取のパターンに関する研究が多く行われるようになった。2010年にユネスコ無形文化遺産に登録された地中海沿岸地域の食事である地中海食は、元々は貧しい地域であったギリシャ・クレタ島住民の心血管疾患発症率が低いことから注目され、以来多くの疫学研究が行われてきた食事であり、食事パターン研究の先駆けともいえる[1]。地中海食は主に穀類、野菜や果物・ナッツ類、豆類、魚介類、オリーブオイルを中心に構成され、適量のワインを食間に楽しみながら摂取することを推奨する一方で、乳製品や肉類は摂取を控えるべきとされている[2]。

地中海食や、地中海食への順守度を点数で示す地中海食スコアに関連する疫学研究として、特に心血管疾患の発症[3-6]や2型糖尿病[7], [8]、メタボリックシンドローム [9]の予防効果が注目を集めた。European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) studyでは、地中海食ががん罹患リスクを減少させる可能性があることが報告されている[10]。また、多くのシステマティックレビューやメタアナリシスで地中海食の有益な効果が報告されており、これらの結果の信頼性は高いと考えられている[11,12]。しかし、地中海食を摂取することの有益性について同様の採点方法を用い

て多数の国を同時に分析した研究は見当たらなかった。さらに、これらの先行報告は、特定のコホートや人種に限定されたものであり、用いられる地中海食スコアのほぼ全てが対象集団の食事摂取量の中央値がカットオフ値とされていることから、その結果は対象集団に依存したものと云わざるを得ない。また、長期間にわたる人的資源と費用がかかる食事調査を行って国際的な比較研究を行うことは現実的には難しいとされてきた。

1990年代以降国際機関を中心に、公衆衛生の発展を目的として、統一した手法を用いて収集した健康指標に関するデータベース構築が多数行われるようになった。そこで、これらの国際データベースを利用し、地中海食スコアと非感染性疾患のうち世界で最も死亡率が高い[13]虚血性心疾患発症率との関連を明らかにすることを本章の研究の目的とした。

2. 方法

解析に用いた変数

国別の年齢調整済虚血性心疾患発症率のデータは Global Burden of Disease (GBD) 2015 データベース [14] から、解析時の最新年度である 2010 年における 10 万人当たりの虚血性心疾患の発症率を解析に使用した。

地中海食スコア

国連食糧農業機関のデータベース (FAOSTAT) [15] を用い、1961 年から解析時最新の 2013 年までの国民一人一日当たり食品供給量と総エネルギー供給量を用いた。本研究では、FAOSTAT において集計が行われている 126 種類の食品のうち、内容に重複がある 32 種類を除いた 94 種類の食品を、日本食品標準成分表 2015 年度版の食品分類区分に準じ、地中海食スコアに関連する食品分類区分を抽出し、9 つの食品群に分類した。

その後、Trichopoulou らの方法をもとに一部採点方法を変更し、各国の地中海食スコアを算出した [2]。地中海食スコアを構成する 9 つの食品群 (野菜、豆類、果物・ナッツ類、穀類、魚類、オリーブオイル、肉類、乳製品、ワイン) に対応する項目を抽出し、各食品について一人一日当たりの供給量 (g/日/人) を算出した。スコアの算出には全解析対象国の中央値を基準とし、摂取を推奨する食品 (野菜、豆類、果物・ナッツ類、穀類、魚類、オリーブ油) の供給量が中央値を下回る場合を 0、中央値以上を 1 として算出した。また、摂取

を控えることを推奨する食品（肉類、乳製品）については逆転項目として算出し、中央値以下を 1、中央値を上回る場合を 0 とした。ワインは供給量中央値を勘案して基準値を 50g として決定し、基準値以上の場合は 1、基準値未満の場合を 0 とした。オリーブオイルについては、Trichopoulou らの方法で用いられる一価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の比率ではなくオリーブオイル供給量を使用し、中央値以上を 1 点、未満を 0 点とした。ワイン以外はすべて 1000kcal あたりの供給量として計算した。この方法を用いて、0（最小限の順守）から 9（最大限の順守）までの値を持つ 10 段階の地中海食スコアを算出した。

社会経済・生活習慣指標

調整項目として、国別の国内総生産（GDP）及び教育年数は国連教育科学文化機関（UNESCO）統計研究所のデータベース[16]から引用した。UNESCO 統計研究所（UIS）はカナダを拠点に 1999 年に発足し、主に教育、科学、文化やコミュニケーションの分野における各国のデータを比較可能にするオープンデータベースを提供している。UIS の教育に関するデータは国連や世界銀行、国連開発計画（UNDP）、国連児童基金（UNICEF）の報告などに使用されている。

各国の喫煙率は GBD のデータベースから、肥満率（BMI \geq 30）は世界保健機構（WHO）のデータベース[17]から引用した。WHO は非感染性疾患に関して Global Health Observatory（GHO）データベースにおいて心臓疾患、脳卒中、

がん、慢性呼吸器疾患や糖尿病などといった非感染性疾患に関連する指標をまとめている。

高齢化率（65歳以上の人口割合）と国民一人当たりの医療費は世界銀行のデータベース[18]から引用した。世界銀行のデータベースでは「オープンな開発」を掲げ、主に貧困や格差に関するデータ、GDP成長率などの経済に関するデータ、地域別の二酸化炭素排出量など気候変動に関するデータ、国別平均寿命や妊産婦の死亡率など保健に関するデータ、さらには国会全議席のうち女性が占める割合などのジェンダーに関するデータまで幅広く世界中のデータを収集・公開している。

統計的方法

世界地図上での地中海食スコアの表示については、スコアの計算が可能であった167の国において分布を可視化した。横断解析においては、2010年以降の最新のデータを用いて、全てのデータの揃った人口100万人以上の132カ国について、地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との解析を行い、各国を4点未満と4点以上の2群に分けて、食品供給量と社会経済・生活習慣指標などをStudentのt検定での比較を行った。人口100万人未満の国については、独自の統計システムを持たない場合が多いこと、統計値が年によって大きく異なること、外れ値が全体の結果に大きな影響を与える可能性があることから、解析から除外した。また変数間の関連を示すため、解析に用いた単相関係数及び全ての変数を調整した

偏相関係数マトリックスを作成した。さらに、GDPをバブルサイズ基準に設定したバブルプロットを作成し、地中海食スコアと虚血性心疾患発症率、GDPとの関連を検討した。

虚血性心疾患発症率を目的変数にした一般線形モデルで、地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との関連の検討を行った。モデル1では地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との単回帰分析、モデル2は調整変数に国民一人当たりのGDPを加えた回帰分析、モデル3はさらに社会経済・生活習慣指標などの変数を加えた回帰分析とした。モデルの適合度比較のため、赤池情報量基準(AIC)およびベイズ情報量基準(BIC)を用いた。また、多重共線性を除外するためVIF(Variance Inflation Factor)の値を計算し、VIFが10以上の変数を除き、すべての変数のVIFが10未満となるようにした。

すべての解析はR 3.3.3を用いて $p < 0.05$ を統計的有意とした。

3. 結果

図 1 に、地中海食スコアの分布を世界地図で示した。地中海食スコアは 1 点から 8 点に分布し、アジアやアフリカ諸国においてスコアが高い傾向があり、南アメリカ、北欧諸国などで低い国が多くみられた一方で、地中海沿岸地域国の地中海食スコアは必ずしも高くなかった。

地中海食スコアが高い国（4 点以上）、低い国（3 点以下）の特性表を表 1 に示した。虚血性心疾患発症率は、スコアが高い国の方が低い国よりも有意に低かった（ $p=0.014$ ）。スコアの高い国では、低い国に比べて果物・ナッツ類、野菜類、豆類の供給量が有意に多く、乳製品、肉類の供給量が有意に少なかった。穀類、魚類、オリーブオイル、ワインについては、有意な差は見られなかった。社会経済的指標については、スコアが高い国は低い国よりも有意に高齢化率が低く、教育年数も短かった。生活習慣指標では、スコアが高い国において喫煙率が有意に低かった。

表 2 は、各変数に対する単相関係数と偏相関係数を示したものである。単相関分析の結果、虚血性心疾患発症率は、GDP、平均寿命、医療費と有意な負の相関を示した。地中海食スコアは、高齢化率、教育年数、肥満率、虚血性心疾患発症率と負の相関がみられたが、GDP、平均寿命、医療費、喫煙率、エネルギー供給量とは有意な関連が見られなかった。地中海食スコアと虚血性心疾患発症率の間の単相関係数は -0.245 ($p < 0.01$) であった。また、調整項目を加えた偏相関分析の結果、虚血性心疾患発症率は GDP と平均寿命との間に有意な

負の相関があり、教育年数、喫煙率、エネルギー供給量と正の相関があった。地中海食スコアは、肥満率および虚血性心疾患発症率と有意な負の関連がみられ、地中海食スコアと虚血性心疾患発症率の偏相関係数は -0.209 ($p < 0.05$) であった。

地中海食スコアと虚血性心疾患発症率の関係を図 2 にバブルチャートで示した。バブルの大きさは国民一人当たりの GDP を表す。日本は 5 点で、イタリア、スペイン、ギリシャと同点、フランスの 4 点より高点数であった。地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との間の単回帰直線は、 $y = -26.1x + 482.9$ となった。

表 3 は、虚血性心疾患発症率に関する 3 つの一般線形モデルの結果である。モデル 1 では、地中海食スコアの単回帰係数と標準誤差 ($\pm SE$) は -26.1 ± 9.1 ($p < 0.001$) であった。モデル 2 において、一人当たり GDP を調整した偏回帰係数は -28.5 ± 8.3 ($p < 0.001$) であった。モデル 3 では、GDP、高齢化率、教育年数、喫煙率、エネルギー供給量、肥満率を調整した地中海食スコアの偏回帰係数も有意な負の関連を示した (-26.4 ± 8.6 , $p < 0.01$)。GDP と医療費の両方を含むモデルでは、GDP の VIF は 18.2、医療費の VIF は 16.7 を示した。そのため、モデル 3 では医療費は調整項目からの除外を行った。AIC はモデル 3 で最も低値となり、BIC はモデル 2 で最も低い値を示した。

4. 考察

本章では、国際機関データベースを用いた地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との関連を横断的な解析により明らかにした。地中海食スコアが高いほど虚血性心疾患の発症率が低い値を示し、すべての変数を調整したモデルでもスコアが高いほど有意に虚血性心疾患発症率が低下していた ($\beta = -26.4 \pm 8.6$ 、 $p=0.003$)。全世界での2015年の虚血性心疾患の年間発症率は10万人当たり369.5人と推定されていることから、地中海食スコアが1上昇することで、虚血性心疾患発症率は6.5%低下するものと期待される。また結果より、地中海食スコアが肥満やGDP等の因子よりも虚血性心疾患発症率に対する負の関連が強く、健康に大きな影響をおよぼすとされる喫煙は虚血性心疾患発症率に正の関連を示したことから、地中海食スコアがこれらの因子よりも虚血性心疾患発症率を減少させる可能性が示唆された。

本章の結果において、地中海食スコアの高い国においてワインやオリーブオイル、穀類の供給量が必ずしも高くなかった理由として、地域による食習慣の違いが関係するものと考えられる[19]。例えば、ワインやオリーブオイルが日常的に消費されている国は限られており、アジア諸国の伝統的な料理では、これらの食品はほとんど使用されていない。一方で、地中海食スコアが虚血性心疾患発症率に与える影響について感度分析を行った結果、虚血性心疾患の10万人当たりの年間発症率は、全ての調整項目を加えたモデルにおいて地中海食スコアの値が最も低い場合で457.5、最も高い場合で272.9

と推定された。また、各食品群と地中海食スコアとの感度分析では、豆類が最も地中海食スコアに影響を与え、次点として肉類、乳製品、魚類、果物・ナッツ類、野菜類、穀類の順となった。オリーブオイルとワインがスコアに与える影響が僅かであることが示された要因として、世界全体では多くの国でオリーブオイルとワインの摂取量が極めて少ないことに起因するものと考察される。しかしながら、アジア諸国においてもスコアが高い国が見受けられたことから、現在の食事習慣に地中海食パターンに含まれる食品を取り入れることで、より健康的な食事パターンの実現につながる可能性もある。

また、スコア算出において、心血管保護効果に関する過去の研究を考慮し[20,21]、ワイン供給量を用いているが、アルコール摂取の影響については議論が続いている。アルコールとの関連が報告されている肝臓癌、大腸癌、乳癌と地中海食スコアとは飲酒量を考慮した後も関連がなかったとする先行研究もある一方、地中海食スコア採点項目から飲酒量を除外した場合において、閉経後女性の乳癌では除外しない場合よりもリスクが低下したとの報告も存在する[10,22]。過去、地中海食のうちワイン摂取によるポリフェノールの抗酸化作用が心血管疾患を予防すると話題を集めたが（フレンチ・パラドックス）[23]、背景には地中海食パターンに沿った食事の摂取による肥満の解消や血管内皮機能の向上などが虚血性心疾患を含む心血管疾患など非感染性疾患全体を予防する[24]ことが結果的に疾患リスクを低下させている可能性もある。地中海食は他にもオリーブオイルやナッツ、魚類などの摂取

を推奨しており、長鎖不飽和脂肪酸など血管機能の向上に寄与する栄養素を豊富に摂取することによる効果も少なからず地中海食の健康効果を後押ししていることも考えられる。ワインの摂取を推奨することについては今後も注意深く研究を行う必要がある。

この研究にはいくつかの限界点がある。まず、結果は個人の食品摂取量データではなく国別の食品供給量データで構成されており、性差や年齢層別などの分析はデータの性質上不可能である。しかしながら、FAOSTATの食糧供給量は生産から消費までに生じる減耗を除いた量であり、その量は家庭内での摂取量をおおむね再現するものと考えられる。また、解析対象国について同様のデータセットを用いて地球規模の比較を行っており、国間でのデータ収集手法に関する差異が無いことも、この限界点の影響を少なくするものと考えられる。

スコア算出に用いたFAOSTATのワイン供給量データには赤ワインと白ワインの両方を含んでいることも限界点として挙げられる。先行研究において、より正確な摂取量把握のため摂取栄養素に着目し、地中海食を構成する食品群の栄養素ベースで重み付けしたスコア[25]、Mediterranean Adequacy Indexなどの栄養素スコア[26-28]が開発されているが、これらのスコアの妥当性はまだ十分に確保されていない。今後さらに研究が行われることにより、より地中海食の健康効果を反映できるスコアの開発も求められる。

また、身体活動量は虚血性心疾患の発症に関連する重要な

要因であるが、身体活動に関するデータを得ることはできなかったため、WHOのデータベースから運動不足(inactivity)の割合データを入手し、追加の解析を行った[29]。108カ国におけるGDP、高齢化率、教育年数、喫煙率、肥満率に加えて運動不足の割合を調整した回帰モデルでの地中海食スコアと虚血性心疾患の発症率は、依然として有意な負の関連を示した($\beta \pm SE = -20.3 \pm 9.2$, $p < 0.05$)。

本章の研究では横断解析によって地中海食スコアと虚血性心疾患発症率の関連を分析した。そのため、過去へ遡って食事内容の変化を踏まえた関連の分析や、今後の予測などは今回の結果からは判断できない。次章において、縦断解析として様々なモデルを用いて検討し、地中海食スコアと虚血性心疾患発症率、さらに虚血性心疾患死亡率についてより詳細な分析を行うこととした。

5. 結論

地中海食と虚血性心疾患の発症との関係については、いくつかの国や地域で行われたコホート研究から検討した研究があるが、世界規模の研究は行われていなかった。国際データベースを用いた本章の結果は先行研究と同様に、地中海食スコアが虚血性心疾患発症率に対して負の関連を示すことが明らかになった。また、地中海食スコアが肥満や GDP 等の因子よりも虚血性心疾患に対する負の関連が強いことから、スコアがこれらの因子よりもさらに虚血性心疾患発症率を減少させる可能性が示唆された。

参考文献

- [1] ‘UNESCO - Mediterranean diet’.
<https://ich.unesco.org/en/RL/mediterranean-diet-00884> (2022 年 11 月 20 日 確認).
- [2] A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia, and D. Trichopoulos, ‘Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population’, *N. Engl. J. Med.*, 348(26),2599–2608,2003, doi: 10.1056/NEJMoa025039.
- [3] R. Estruch *et al.*, ‘Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts’, *N. Engl. J. Med.*, 378(25),e34,2018, doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
- [4] M. de Lorgeril *et al.*, ‘Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease’, *The Lancet*, 343(8911),1454–1459,1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)92580-1.
- [5] M. de Lorgeril, ‘Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Historical Perspective and Latest Evidence’, *Curr. Atheroscler. Rep.*, 15(12), 370, 2013, doi: 10.1007/s11883-013-0370-4.
- [6] M. A. Martinez-Gonzalez and M. Bes-Rastrollo, ‘Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease’, *Curr. Opin. Lipidol.*, 25(1), 20–26, 2014, doi: 10.1097/MOL.0000000000000044.
- [7] M. Á. Martínez-González *et al.*, ‘Adherence to

Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study', *BMJ*, vol. 336, no. 7657, pp. 1348–1351, Jun. 2008, doi: 10.1136/bmj.39561.501007.BE.

- [8] 'Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets: A Subgroup Analysis of a Randomized Trial: *Annals of Internal Medicine*: 160,(1). https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M13-1725?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (2022 年 11 月 20 日 確認).
- [9] C.-M. Kastorini, H. J. Milionis, K. Esposito, D. Giugliano, J. A. Goudevenos, and D. B. Panagiotakos, 'The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components: A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals', *J. Am. Coll. Cardiol.*, 57(11),1299–1313, 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.073.
- [10] E. Couto *et al.*, 'Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort', *Br. J. Cancer*, 104(9),1493–1499,2011, doi: 10.1038/bjc.2011.106.
- [11] F. Sofi, R. Abbate, G. F. Gensini, and A. Casini, 'Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis', *Am. J. Clin. Nutr.*,

92,5,1189–1196,2010, doi: 10.3945/ajcn.2010.29673.

- [12] N. D. Daniele *et al.*, ‘Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity’, p. 33.
- [13] ‘The top 10 causes of death’. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (2022年11月20日確認).
- [14] ‘Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Socio-Demographic Index (SDI) 1980–2015 | GHDx’. <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2015-socio-demographic-index-sdi-1980%E2%80%932015> (2022年11月20日確認).
- [15] ‘FAOSTAT’. <https://www.fao.org/faostat/en/#home> (2022年11月20日確認).
- [16] ‘UIS Statistics’. <http://data.uis.unesco.org/> (2022年11月20日確認).
- [17] ‘GHO’. <https://www.who.int/data/gho> (2022年11月20日確認).
- [18] ‘World Bank Open Data | Data’. <https://data.worldbank.org/> (2022年11月20日確認).
- [19] C. Davis, J. Bryan, J. Hodgson, and K. Murphy, ‘Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review’, *Nutrients*, 7(11),9139–9153, 2015, doi:

10.3390/nu7115459.

- [20] G. Chiva-Blanch, S. Arranz, R. M. Lamuela-Raventos, and R. Estruch, 'Effects of Wine, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease Risk Factors: Evidences from Human Studies', *Alcohol Alcohol*, 48(3), pp. 270–277, 2013, doi: 10.1093/alcalc/agt007.
- [21] M. Roerecke and J. Rehm, 'The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis', *Addiction*, 107(7), 1246–1260, 2012, doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03780.x.
- [22] G. Buckland *et al.*, 'Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study', *Int. J. Cancer*, 132(12), 2918–2927, 2013, doi: 10.1002/ijc.27958.
- [23] 'Mediterranean diet and the French paradox | Cardiovascular Research | Oxford Academic'. <https://academic.oup.com/cardiovasces/article/54/3/503/269769> (2022年11月20日確認).
- [24] R. J. Widmer, A. J. Flammer, L. O. Lerman, and A. Lerman, 'The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease', *Am. J. Med.*, 128(3), 229–238, 2015, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.014.
- [25] A. Kafatos, H. Verhagen, J. Moschandreas, I.

Apostolaki, and J. J. M. V. Westerop, 'Mediterranean Diet of Crete: Foods and Nutrient Content', *J. Am. Diet. Assoc.*, 100(12), 1487-1493, 2000, doi: 10.1016/S0002-8223(00)00416-8.

[26] G. Buckland *et al.*, 'Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study', *Am. J. Epidemiol.*, 170(12), 1518-1529, 2009, doi: 10.1093/aje/kwp282.

[27] C. Itsiopoulos *et al.*, 'Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study', *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 21(9), 740-747, 2011, doi: 10.1016/j.numecd.2010.03.005.

[28] F. Fidanza, A. Alberti, M. Lanti, and A. Menotti, 'Mediterranean Adequacy Index: correlation with 25-year mortality from coronary heart disease in the Seven Countries Study', *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 14(5), 254-258, 2004, doi: 10.1016/S0939-4753(04)80052-8.

[29] 'Prevalence of insufficient physical activity among adults aged 18+ years (age-standardized estimate)'.
<https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-insufficient-physical->

activity-among-adults-aged-18-years-(age-
standardized-estimate)-(-) (2022 年 11 月 20 日 確認).

表1.国際データベースにおける地中海食スコアと社会経済・生活習慣指標、食品供給量の分布

	低スコア国	高スコア国	p値*
国数	46	86	
地中海食スコア	≤3	≥4	
	2.41 (0.75)	4.72 (0.78)	<0.001
虚血性心疾患発症率 (/100,000/year)	422.2 (164.3)	358.3 (126.3)	0.014
社会経済的指標			
人口 (百万)	33.4 (62.6)	62.63 (203.2)	0.344
GDP (1000 US\$/人)	13.5 (16.5)	11.8 (16.5)	0.574
高齢化率 (%)	10.8 (6.3)	8.03 (6.16)	0.017
医療費 (1000 US\$/人)	1.37 (2.16)	1.12 (1.96)	0.505
教育年数 (年)	9.31 (3.08)	7.60 (3.15)	0.003
平均寿命 (年)	72.3 (8.2)	72.1 (8.1)	0.886
生活習慣指標			
喫煙率 (%)	19.5 (7.8)	16.2 (7.7)	0.021
エネルギー供給量 (kcal/日)	2895.2 (484.7)	2832.2 (460.0)	0.463
肥満率 (%)	19.1 (7.7)	16.5 (9.8)	0.13
食品供給量			
果物とナッツ (g/日)	210.5 (96.7)	259.8 (150.1)	0.046
野菜類 (g/日)	215.4 (109.5)	310.0 (194.1)	0.003
豆類 (g/日)	17.7 (11.9)	33.9 (21.8)	<0.001
穀類 (g/日)	346.7 (85.3)	380.6 (112.5)	0.076
魚類 (g/日)	37.0 (35.4)	45.8 (36.8)	0.183
オリーブオイル (g/日)	0.87 (1.23)	2.49 (6.21)	0.085
乳製品 (g/日)	429.3 (274.1)	282.2 (252.1)	0.002
肉類 (g/日)	168.6 (76.4)	121.7 (80.4)	0.001
ワイン (g/日)	21.6 (22.5)	14.2 (27.2)	0.118

1.数値は平均値 (SD)。GDP: 国内総生産

2.データの揃った人口100万人以上の132カ国について、地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との横断的な解析を行い、各国を4点未満と4点以上の2群に分けて、食品供給量と社会経済的指標、生活習慣などを t 検定での比較を行った。

3.地中海食スコアは0点から9点に分布し、スコアが高いほど順守度が高い事を示す。

*Student's t test.

表2. 地中海食スコアと虚血性心疾患発症率における単相関係数(上三角)及び偏相関係数(下三角)

	GDP	高齢化率	教育年数	平均寿命	医療費	喫煙率	エネルギー供給量	肥満率	IHD発症率	地中海食スコア
GDP		0.645 ***	0.649 ***	0.633 ***	0.961 ***	0.269 **	0.65 ***	0.47 ***	-0.399 ***	-0.054
高齢化率	-0.213 *		0.745 ***	0.711 ***	0.65 ***	0.612 ***	0.66 ***	0.401 ***	-0.137	-0.183 *
教育年数	0.181 *	0.323 ***		0.729 ***	0.59 ***	0.581 ***	0.677 ***	0.648 ***	-0.070	-0.279 **
平均寿命	0.08	0.237 **	0.208 *		0.563 ***	0.558 ***	0.748 ***	0.614 ***	-0.300 ***	-0.047
医療費	0.921 ***	0.327 ***	-0.058	-0.086		0.217 *	0.577 ***	0.363 ***	-0.368 ***	-0.053
喫煙率	0.063	0.311 ***	0.193 *	0.167	-0.194 *		0.54 ***	0.343 ***	0.124	-0.145
エネルギー供給量	0.175	0.19 *	-0.147	0.246 **	-0.046	0.195 *		0.69 ***	-0.134	-0.064
肥満率	0.131	-0.250 **	0.379 ***	0.149	-0.187 *	-0.152	0.464 ***		-0.139	-0.206 *
IHD発症率	-0.219 *	-0.055	0.208 *	-0.297 ***	0.086	0.186 *	0.211 *	-0.093		-0.245 **
地中海食スコア	0.008	-0.133	-0.166	0.126	-0.006	0.021	0.162	-0.195 *	-0.209 *	

*** p < 0.001; ** p < 0.01; * p < 0.05.

GDP:国内総生産、IHD:虚血性心疾患

表 3. 一般線形モデルによる地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との関連

	Model 1		Model 2		Model 3	
	β	SE	β	SE	β	SE
(切片)	482.923	37.581 ***	536.962	35.605 ***	305.795	98.936 ***
地中海食スコア	-26.140	9.08 ***	-28.527	8.261 ***	-26.371	8.627 **
GDP			-3.602	0.674 ***	-4.748	1.039 **
高齢化率					-3.638	3.106
教育年数					11.085	6.616
喫煙率					2.726	1.973
エネルギー供給量					0.069	0.043
肥満率					-3.706	1.88
AIC		1682.3		1657.9		1654.7
BIC		1690.9		1669.4		1680.6

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$.

GDP: 国内総生産、AIC: 赤池情報量基準、BIC: ベイズ情報量基準

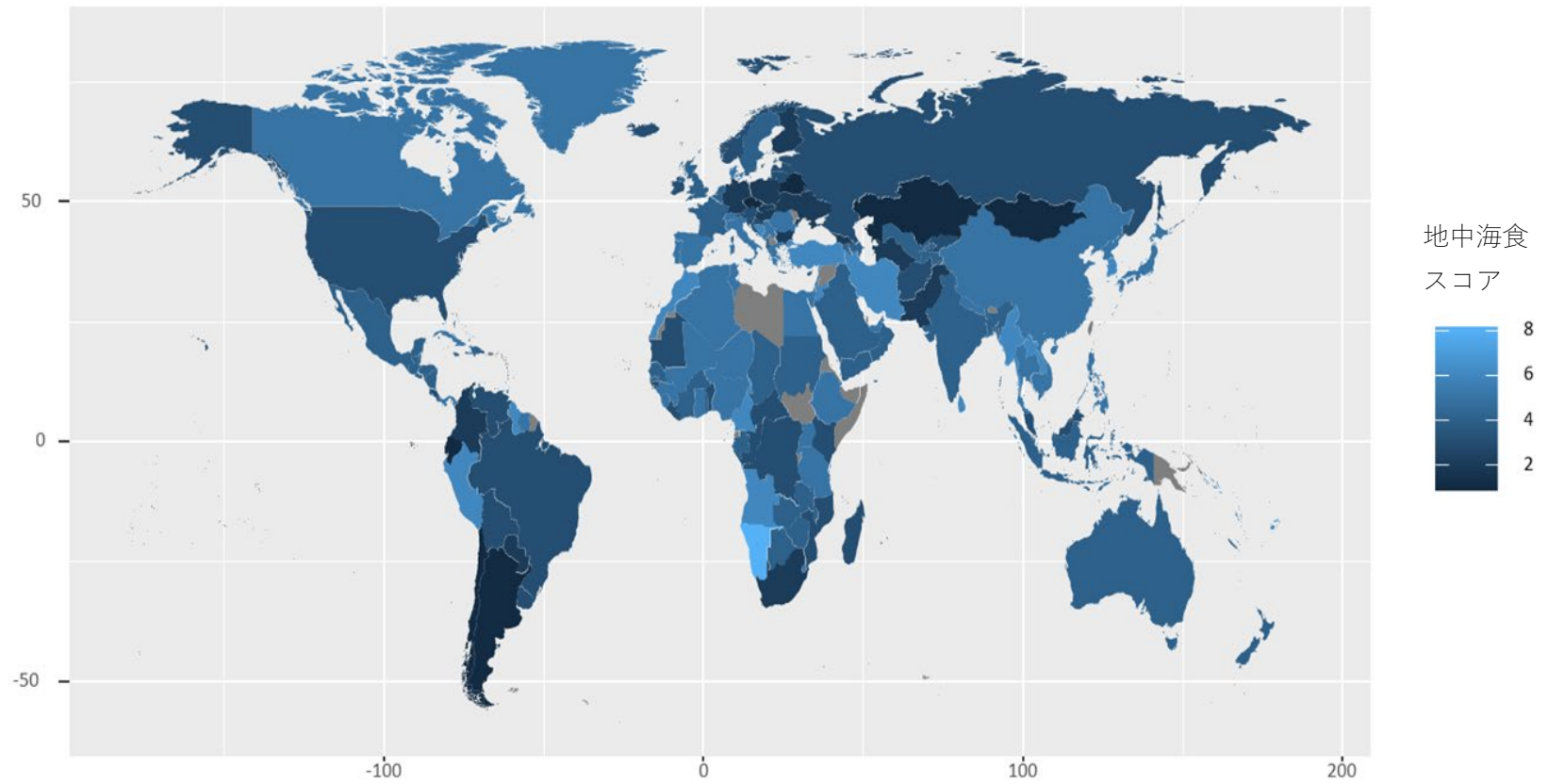


図 1. 国際データベースを基にした地中海食スコアの世界分布

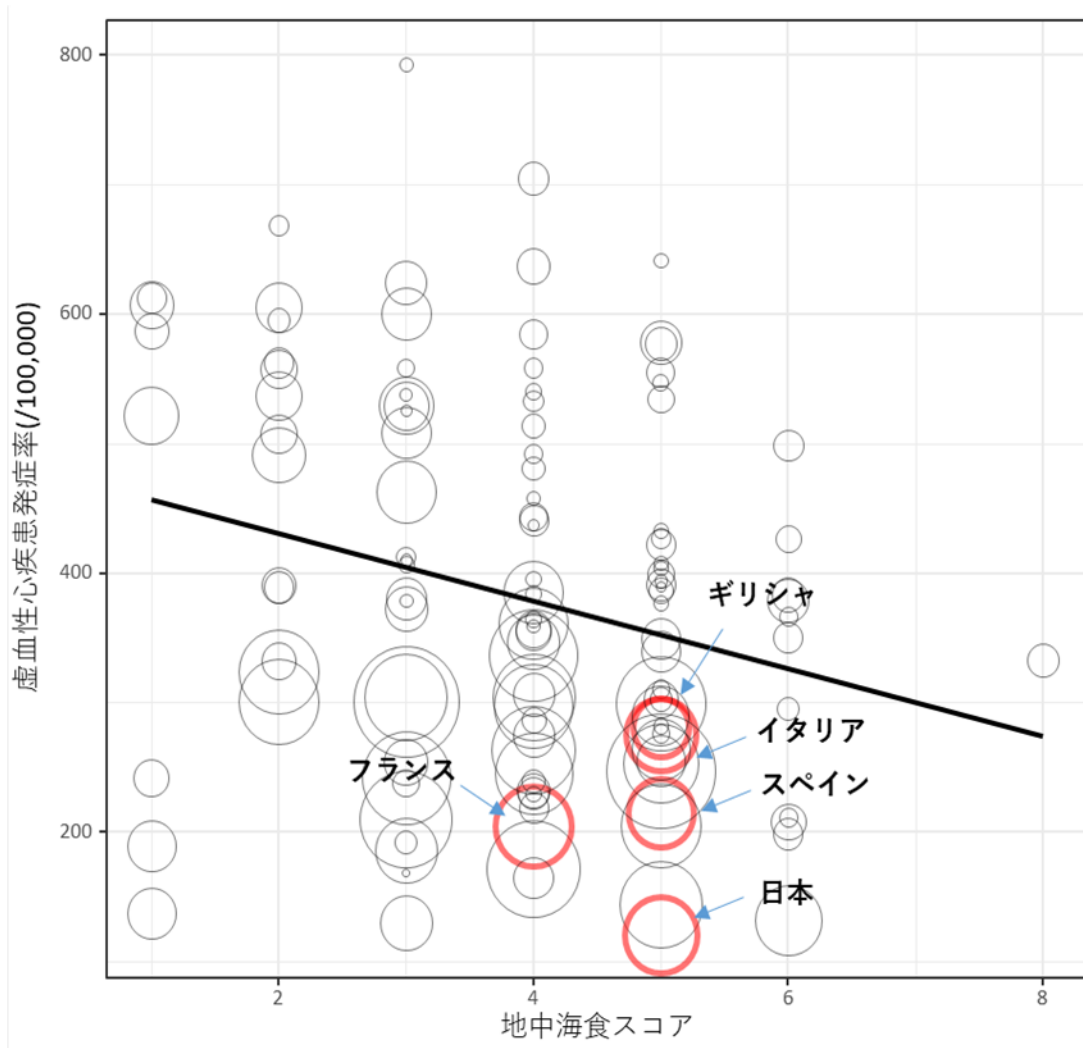


図2. 地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との関連 (バブルプロット)

バブルサイズは国内総生産 (GDP) の大小を示す

第 3 章 地中海食スコアと虚血性心疾患との関連 — 27 年間の縦断的国際比較研究 —

1. 緒言

過食の時代において、栄養過多が誘引となる非感染性疾患は先進国の人々の健康に対する脅威となっているが、近年では発展途上国においても同様の問題が起こり、世界的な課題となっている。2000～2019年における世界全体での死亡原因としては虚血性心疾患が最も多く、死因全体の16%を占める[1]。また、2000年からの19年で虚血性心疾患による死者は200万人増加し890万人となり、虚血性心疾患の予防は急務であるといえる[1]。

虚血性心疾患とは主に心臓冠動脈が動脈硬化などの理由で狭窄・閉塞が起こり、心筋が虚血・壊死状態になることにより引き起こされる疾患である。動脈硬化は主に粥状硬化（アテローム硬化）症を契機として、血管壁細胞の増殖やコレステロール沈着、細胞外基質の蓄積によって血管の弾力性の低下や血管壁全体の肥厚と血管内腔の狭窄をきたし、さらに粥状硬化病巣（プラーク）の破綻により血管が閉塞する。リスク要因として高血圧や脂質異常症、糖尿病などがあり、食事による影響は大きいものと予測される[2]。

本研究のテーマである地中海食は、2013年に発表されたメタアナリシスでは、地中海食のスコアが2ポイント上がるごとに、総死亡率が8%減少し、循環器疾患発症リスクが10%減少することが報告された[3]。しかし、これらの先行報告は

特定の cohorts や人種に限定されたものであり、長期間にわたって食事調査を含む国際比較を行うことは現実的には難しいとされてきた。

我々は過去に、統一的な調査方法で収集された国際機関のオープンデータを用いて、地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との横断的な関連性を初めて明らかにした[4]。本章は、1990年から2017年までの27年間の世界的な国際比較研究を行い、地中海食と虚血性心疾患の発症率および死亡率との関連を縦断的に解析することを研究の目的とした。

2. 方法

解析に用いた変数

虚血性心疾患発症率および死亡率データは Global Burden of Disease study (GBD) 2017 のデータベースから得た、1990 年から 2017 年までの期間における 10 万人当たりの虚血性心疾患年齢標準化発症率と死亡率を用いた [5]。

地中海食スコア

地中海食スコアを構成する食品供給量データは、国連食糧農業機関データベース (FAOSTAT) から 2020 年までのデータについて、重複を除外した 129 の動物性および植物性食品供給量を用いた [6]。その後、研究 1 と同様に Trichopoulou らの方法に従って、各国の地中海食スコアを算出した [7]。スコアの算出には解析対象国全体の供給量中央値を基準とし、摂取を推奨する食品 (野菜、豆類、果物・ナッツ類、穀類、魚類、オリーブオイル) の供給量が中央値を下回る場合を 0、中央値以上を 1 として算出した。また、摂取を控えたほうが良い食品 (肉類、乳製品) については逆転項目とした。ワインは基準値を 50g とし、基準値以上の場合は 1、基準値未満の場合を 0 とした。ワイン以外はすべて 1,000kcal あたりの供給量として計算した。この方法を用いて、0 (最小限の遵守) から 9 (最大限の遵守) までの値を持つ 10 段階の地中海食スコアを算出した。

各国および地域の地中海食スコアは、当該国・地域の人口で重み付けした平均スコアとして算出した。1990 年から

2017年までの地中海食スコアと虚血性心疾患発症率および死亡率の世界的および地域的な変化は、locally weighted scatter plot smooth (LOESS: 局所的に重み付けされた散布図平滑化) により示した。

社会経済・生活習慣指標

エネルギー供給量 (kcal/日/人) は FAOSTAT を用いて算出し、BMI、喫煙率、身体活動、教育年数、さらに宗教のなかでも食事パターンに大きく影響すると考えられる要因の一つであるイスラム教人口の割合に関する情報は GBD データベースから取得した。65歳以上の人口割合 (高齢化率)、一人当たりの GDP (US\$/人) は世界銀行のデータベースを用いた [8]。

統計的方法

データの揃った 1990 年から 2017 年までの人口 100 万人以上の 137 カ国を対象に解析を行った。解析結果をより詳細に示すため、GBD による地域分類を用いた。(1) 中央・東ヨーロッパと中央アジア、(2) ラテンアメリカ諸国とカリブ海域、(3) 北アフリカと中東、(4) 南アジア、(5) 東南・東アジアとオセアニア海域、(6) サハラ以南アフリカ、(7) 世界銀行分類における高所得国の計 7 地域が分析に用いられた。地中海食スコアの縦断的効果の評価には線形混合モデルを使用し、各国内の年度による誤差分散構造を調

整した。解析では、各独立変数は中心化を行い、地中海食スコアの縦断的効果を3つのモデルを用いて評価を行った。モデル1は、虚血性心疾患の発症率と死亡率に対する地中海食スコアの主効果を年度で調整したもの、モデル2は年度と一人当たりのGDP、モデル3はさらに社会経済・生活習慣指標で調整したモデルとした。モデルの適合度推定には赤池情報量規準（AIC）を、モデル選択にはベイズ情報量規準（BIC）を使用した。すべての統計解析にR4.0.2 [9]を使用した。重回帰モデルは「stats」パッケージ4.0.0 [10]の「glm」機能で、線形混合モデルは「nlme」パッケージ3.1-141 [11]の「lme」機能を用いた。p<0.05を統計的有意とした。

3. 結果

図 1 は、1990 年から 2017 年までの地中海食スコアと虚血性心疾患の発症率および死亡率の世界的および地域的な変化を示した。世界全体および GBD 分類に基づく地域の地中海食スコアは、高所得国およびサハラ以南アフリカ諸国が比較的变化が少ないことを除き、特に 2005 年以降、概ね増加した。虚血性心疾患の世界的な発症率および死亡率は、1990 年から 2017 年にかけて減少した。虚血性心疾患の発症率は概して減少しており、死亡率は多くの地域で低下する傾向があったが、南アジア、東・東南アジアとオセアニア、サハラ以南アフリカ諸国ではいずれも比較的变化が少なかった。

表 1 は、2017 年における GBD2017 の分類に基づく平均値と標準偏差 (SD) または頻度 (%) として、7 つの GBD 分類地域の特性を示したものである。表 2 は、虚血性心疾患の発症率に関する全 3 モデルの線形混合モデルの結果を示した。モデル 1 およびモデル 2 において、地中海食スコアの主効果および標準誤差 ($\beta \pm SE$) は負の関連を示した (それぞれ -0.93 ± 0.31 、 $p < 0.01$ 、 -0.87 ± 0.31 、 $p < 0.01$)。年、GDP、高齢化率、教育年数、エネルギー供給量、喫煙率、BMI、身体活動、イスラム教人口割合で調整したモデル 3 では、地中海食スコアの主効果は虚血性心疾患の発症率と強い関連があった (-1.10 ± 0.27 、 $p < 0.001$)。AIC と BIC はモデル 3 が最も低くなっていた。さらに、尤度比を計算した結果、モデル 3 で対数尤度が最も高くなった。

表 3 は、虚血性心疾患死亡率に関する解析の結果である。

地中海食スコアの主効果と標準誤差 ($\beta \pm SE$) を年で調整したモデル 1 において、スコアは虚血性心疾患死亡率と有意な関連を示した (-1.11 ± 0.35 、 $p < 0.01$)。モデル 2 においてさらに一人当たり GDP で調整した後も有意な関連が見られた (-1.02 ± 0.35 、 $p < 0.01$)。地中海食スコアの主効果を年、GDP、高齢化率、教育年数、エネルギー供給量、喫煙率、BMI、身体活動、イスラム教人口割合で調整したモデル 3 においても、発症率の結果と同様に有意な関連を示した (-0.73 ± 0.34 、 $p < 0.05$)。モデル 3 において AIC と BIC が最も低く、対数尤度が最も高かった。

4. 考察

本章の結果は、国際データを用いて、地中海食スコアと虚血性心疾患の発症率および死亡率を世界的に比較した初めての研究である。

地中海食スコアは発症率、死亡率ともに虚血性心疾患と有意に関連し、社会経済的指標や生活習慣指標を調整した後もその関連は有意であることが示された。また、地中海食スコアと虚血性心疾患の関連における年との交互作用に関する分析では関連が見られなかった。この結果は、結果が虚血性心疾患発症率・死亡率の年次変化によるものではなく、地中海食スコアが虚血性心疾患に与える影響が期間を通じて一定であることを示すものと推察される。

地中海食スコアと虚血性心疾患発症率および死亡率の地域別の経年変化を分析した結果より、2005年以降、地中海食スコアの世界平均は上昇し、同時に虚血性心疾患の発症率および死亡率は高所得国を含む多くの国で減少していることが明らかとなった。近年の研究の成果により食事と非感染性疾患との関係がより顕著になり、多くの国で食環境の改善が進んでいることが背景に伺われる。また、東・東南アジア、南アジア地域など虚血性心疾患発症率や死亡率にあまり変化のない地域でも、2005年以降地中海食スコアは上昇しており、今後虚血性心疾患発症率や死亡率の減少が期待できることが示唆された。

地域別解析では、中東・北アフリカ地域において地中海食スコアは相対的に高いにもかかわらず、虚血性心疾患発症率

および死亡率が高いことが示された。これらの地域における高い地中海食スコアは虚血性心疾患予防に有益な効果をもたらす一方で、比較的低い身体活動量や教育歴（表 1）などの他の要因が食事による予防効果を相殺した可能性がある。また解析において、これらの要因の調整を含んだモデル 3 にてイスラム教人口の割合は虚血性心疾患発症率では ($\beta \pm SE$) 116.154 ± 40.028 、 $p < 0.01$ 、虚血性心疾患死亡率では 161.373 ± 21.172 、 $p < 0.001$ と、虚血性心疾患との有意な関連が示された。このことは、この地域における虚血性心疾患の高い発症率と死亡率が、イスラム教に関連する背景因子と関連している可能性を示唆している。

また、地中海食を構成する食品には抗酸化物質、食物繊維、多価不飽和脂肪酸などが多量に含まれることから、抗腫瘍効果や抗酸化効果があることが報告されており [12-19]、これらの食品の総合的な影響が、地中海食スコアが虚血性心疾患発症率、死亡率ともに負の関連があった結果に表れていることが予測される。

地中海食やスコアに関連する研究が今後どのように発展すべきか、Trichopoulou らによると「FAO は 2050 年までに、動物性食品の需要が増加しより豊かになった世界人口のニーズを満たすには、食料生産を少なくとも 60% 増加させなければならない」と推定している [19]。同時に、「より持続可能な食料システムと食生活へのシフトに関する国際的な議論の中で、持続可能な食事パターンのモデルとして地中海食への関心が高まっている」と述べている。持続可能な開発目標 (SDGs)

[20]など、より良い地球環境を維持することが国際社会で強く支持されている今、野菜や果物を中心とした地中海食は、将来の健康向上や環境の保全につながると考えられ、健康的で持続可能な食事の重要性は、今後ますます高まっていくことが想定される。非感染性疾患予防等を目的に健康的な食事パターンをスコア化した食事スコアについては、地中海食スコア以外にも Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) [21]、Healthy Eating Index[22]、野菜や魚中心の食事である和食を基にした Traditional Japanese Diet Score[23]、多種類の食品を推奨する A Quantitative Index for Dietary Diversity (QUANTIDD) [24]など多くの研究がなされている。今後、これらの食事スコアに関連する研究が健康のみならず環境への影響についても加味することで、さらに発展していくことが期待される。

本研究の限界点として、第一に本研究の結果は個人データではなく国別データを用いているため、年齢や性別に関連した分析が不可能である。また、食品データは国別の供給量に基づいて算出されたものであり、実際の食事摂取量ではない。そのため、個人の摂取量の違いを反映した結果にはなっていない可能性がある。ただし、地中海食スコアは各食品供給量に基づく絶対値ではなく中央値に基づいて算出される上、地球規模の比較を行っているため、供給量と実際の消費量の差による影響は比較的小さいことが想定される。

また第二に、前述のように地中海食スコアの算出は摂取量の中央値に基づいて行われるため、結果は対象集団に依存し、

他の集団と単純な比較ができないことが過去にも指摘されている [25]。今後、摂取量の絶対値の策定を含め、スコアのさらなる発展のための研究が必要である。また、現在の相対スコアの適用には、本研究のような統一された基準で得られたパネルデータを用いる手法が有用であることから、世界的に画一の基準で収集されたデータが量・質ともに、今後さらに向上することが期待される。

5. 結論

地中海食スコアと虚血性心疾患発症率・死亡率は社会経済的指標などを調整した後も有意な負の関連を示していた。また、地中海食スコアの世界的な上昇傾向にともなって、虚血性心疾患発症率・死亡率はともに減少する傾向があった。今後さらに食環境の改善を続けることにより、虚血性心疾患の発症や死亡数を減少できることが期待される。赤身肉を避け、野菜や果物、魚を多く摂取することを推奨する地中海食は、虚血性心疾患を含む非感染性疾患を予防する可能性があることが結果より確認された。

参考文献

- [1] ‘The top 10 causes of death’. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (2022年11月15日確認).
- [2] 井村裕夫, 足立壮一, 岡崎和一, 尾崎承一, わかりやすい内科学, 第4版. 文光堂, 2014.
- [3] F. Sofi, C. Macchi, R. Abbate, G. F. Gensini, and A. Casini, ‘Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score’, *Public Health Nutr.*, 17(12), 2769–2782, 2014, doi: 10.1017/S1368980013003169.
- [4] A. Sezaki, T. Imai, K. Miyamoto, F. Kawase, and H. Shimokata, ‘Mediterranean diet score and incidence of IHD: a global comparative study’, *Public Health Nutr.*, 22(8), 1444–1450, 2019, doi: 10.1017/S1368980018003877.
- [5] ‘Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Data Resources | GHDx’. <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2017> (2022年11月15日確認).
- [6] ‘FAOSTAT’. <https://www.fao.org/faostat/en/#home> (2022年11月15日確認).
- [7] A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia, and D. Trichopoulos, ‘Adherence to a Mediterranean Diet and

Survival in a Greek Population', *N. Engl. J. Med.*, 348(26), 2599–2608, 2003, doi: 10.1056/NEJMoa025039.

- [8] 'World Bank Open Data | Data'. <https://data.worldbank.org/> (2022年11月15日確認).
- [9] 'R: The R Project for Statistical Computing'. <https://www.r-project.org/> (2022年11月15日確認).
- [10] 'R: The R Stats Package'. <https://stat.ethz.ch/R-manual/R-devel/library/stats/html/00Index.html> (2022年11月15日確認).
- [11] 'nlme.pdf'. Accessed: Nov. 15, 2022. [Online]. Available: <https://cran.r-project.org/web/packages/nlme/nlme.pdf>
- [12] G. Buckland *et al.*, 'Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study', *Int. J. Cancer*, 132(12), 2918–2927, 2013, doi: 10.1002/ijc.27958.
- [13] A. Farinetti, V. Zurlo, A. Manenti, F. Coppi, and A. V. Mattioli, 'Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review', *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif*, 43–44, 83–88, 2017, doi: 10.1016/j.nut.2017.06.008.
- [14] N. Di Daniele *et al.*, 'Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity',

- Oncotarget*, 8(5), 8947–8979, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.13553.
- [15] E. Toledo *et al.*, ‘Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial’, *JAMA Intern. Med.*, 175(11), 1752, 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838.
- [16] E. Couto *et al.*, ‘Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort’, *Br. J. Cancer*, 104(9), 2011, doi: 10.1038/bjc.2011.106.
- [17] A. Menotti *et al.*, ‘Baseline fatty acids, food groups, a diet score and 50-year all-cause mortality rates. An ecological analysis of the Seven Countries Study’, *Ann. Med.*, 49(8), 718–727, 2017, doi: 10.1080/07853890.2017.1372622.
- [18] M. Á. Martínez-González and A. Sánchez-Villegas, ‘Review: The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: Monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern?’, *Eur. J. Epidemiol.*, 19(1), 9–13, 2003, doi: 10.1023/B:EJEP.0000013351.60227.7b.
- [19] S. Dernini *et al.*, ‘Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits’, *Public Health Nutr.*, 20(7), 1322–1330, 2017, doi:

10.1017/S1368980016003177.

- [20] '17 Goals to Transform Our World', *United Nations Sustainable Development*. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/> (2022 年 11 月 15 日 確認).
- [21] P. E. Miller *et al.*, 'Comparison of 4 established DASH diet indexes: examining associations of index scores and colorectal cancer', *Am. J. Clin. Nutr.*, 98(3), 794–803, 2013, doi: 10.3945/ajcn.113.063602.
- [22] S. M. Krebs-Smith *et al.*, 'Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015', *J. Acad. Nutr. Diet.*, 118(9), 1591–1602, 2018, doi:10.1016/j.jand.2018.05.021.
- [23] T. Imai *et al.*, 'Traditional Japanese Diet Score - Association with Obesity, Incidence of Ischemic Heart Disease, and Healthy Life Expectancy in a Global Comparative Study', *J. Nutr. Health Aging*, 23(8), 717–724, 2019, doi: 10.1007/s12603-019-1219-5.
- [24] K. Miyamoto, F. Kawase, T. Imai, A. Sezaki, and H. Shimokata, 'Dietary diversity and healthy life expectancy—an international comparative study', *Eur. J. Clin. Nutr.*, 73(3), 395–400, 2019, doi: 10.1038/s41430-018-0270-3.
- [25] M. A. Martínez-González, A. Gea, and M. Ruiz-Canela, 'The Mediterranean Diet and Cardiovascular

Health: A Critical Review', *Circ. Res.*, 124(5), 779–798,
2019, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313348.

表 1. GBD2017 における 7 つの地域分類ごとの特性表

	中央・東ヨーロッパ および中央アジア	高所得国	ラテンアメリカ およびカリブ海域	北アフリカ および中東	南アジア	東・東南アジア および オセアニア	サハラ以南アフリカ
地中海食スコア							
	2.70 (1.02)	3.46 (1.14)	4.19 (1.24)	4.88 (1.45)	4.25 (0.96)	5.56 (0.92)	4.47 (1.13)
社会環境指標							
人口 (百万人)	10.9 (12.6)	39.3 (68.5)	30.0 (53.7)	34.8 (29.2)	432.5 (608.8)	186.4 (404.9)	26.1 (36.0)
イスラム教人口 (%)	23.9	4.5	0.3	91.5	51.5	17.9	31.8
高齢化率 (%)	14.1	17.4	7.6	4.6	5.3	7.3	3.1
GDP (1,000US\$/人)	9.38 (6.66)	43.07 (17.97)	6.92 (4.22)	9.87 (11.37)	1.46 (0.45)	4.93 (3.44)	1.72 (1.97)
エネルギー供給量 (1,000kcal/人/日)	3.12 (0.28)	3.35 (0.29)	2.81 (0.33)	2.98 (0.50)	2.58 (0.22)	2.85 (0.23)	2.44 (0.31)
生活習慣指標							
喫煙率 (%)	22.8	19	8.5	14.9	16	19.2	8.6
BMI (kg/m ²)	26.5 (0.6)	26.4 (1.1)	26.4 (1.2)	27.4 (1.8)	23.3 (0.9)	23.2 (1.4)	23.5 (1.2)
教育年数 (年)	12.4 (1.2)	13.1 (1.2)	8.5 (1.6)	8.0 (2.3)	5.5 (1.0)	8.4 (1.6)	5.5 (2.1)
身体活動量 (1,000 MET・分/週)	7.89 (0.48)	4.76 (0.65)	5.02 (1.56)	3.32 (0.49)	7.08 (0.98)	5.95 (0.97)	6.17 (1.59)
虚血性心疾患							
発症率 (/100,000/年)	215.6 (82.6)	148.8 (29.7)	98.4 (20.8)	286.8 (63.3)	167.1 (61.9)	94.5 (25.7)	104.1 (10.4)
死亡率 (/100,000/年)	232.9 (106.5)	64.3 (18.7)	98.9 (35.8)	201.4 (86.0)	168.7 (49.1)	113.4 (39.8)	120.5 (29.9)

†: 数値は平均 (SD); 頻度 (%) で示される。

GDP: 国内総生産; BMI: 体格指数;

表 2. 線形混合モデルを用いた地中海食スコアと虚血性心疾患発症率および共変量との関連

	Model 1		Model 2		Model 3	
	β	SE	β	SE	β	SE
(切片)	3.078	(8.148)	3.077	(8.172)	4.568	(15.506)
地中海食スコア	-0.935	(0.306) **	-0.874	(0.305) **	-1.095	(0.267) ***
年	-1.855	(0.179) ***	-1.76	(0.177) ***	-1.255	(0.331) ***
GDP			-0.257	(0.063) ***	0.114	(0.058) *
高齢化率					4.866	(0.506) ***
教育年数					7.662	(2.575) **
エネルギー供給量					-6.219	(1.795) ***
喫煙率					0.372	(0.221)
BMI					-24.79	(1.381) ***
身体活動量					-92.311	(4.158) ***
イスラム教人口					116.154	(40.028) **
AIC	28894.075		28879.686		28135.561	
BIC	28943.721		28935.538		28234.853	

*** p < 0.001; ** p < 0.01; * p < 0.05

GDP: 国内総生産; BMI: 体格指数;

AIC: 赤池情報量基準; BIC; ベイズ情報量基準; SE: 標準誤差

表 3. 線形混合モデルを用いた地中海食スコアと虚血性心疾患死亡率および共変量との関連

	Model 1		Model 2		Model 3	
	β	SE	β	SE	β	SE
(切片)	2.892	(7.645)	2.893	(7.531)	2.444	(7.450)
地中海食スコア	-1.106	(0.353) **	-1.016	(0.353) **	-0.725	(0.339) *
年	-2.461	(0.227) ***	-2.319	(0.223) ***	-2.742	(0.322) ***
GDP			-0.384	(0.074) ***	-0.229	(0.072) **
高齢化率					6.761	(0.624) ***
教育年数					8.41	(2.121) ***
エネルギー供給量					-6.733	(2.276) **
喫煙率					0.328	(0.274)
BMI					-15.54	(1.692) ***
身体活動量					-5.660	(3.484)
イスラム教人口					161.373	(21.172) ***
AIC	29951.46		29926.9		29635.957	
BIC	30001.106		29982.752		29735.249	

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$

GDP: 国内総生産; BMI: 体格指数;

AIC: 赤池情報量基準; BIC; ベイズ情報量基準; SE: 標準誤差

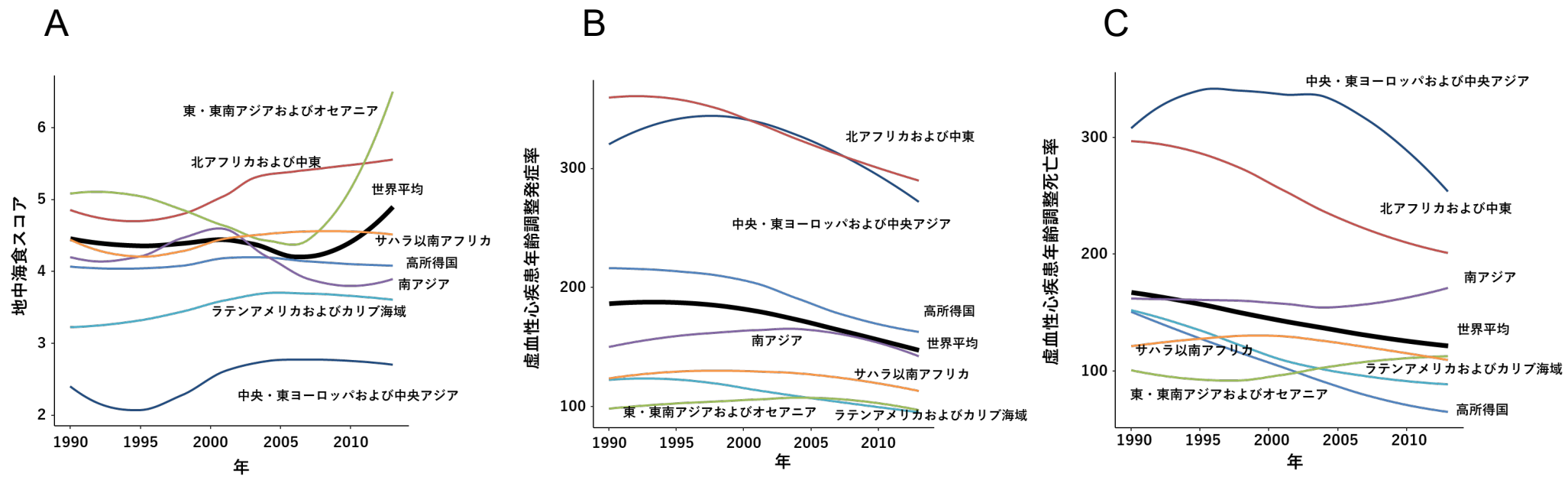


図 1.1990～2017 年における地中海食スコアの世界的および GBD 地域分類による変化(A)、虚血性心疾患発症率の変化(B)、死亡率の変化(C)

第4章 地中海食スコアと健康寿命の関連—国際比較研究—

1. 緒言

近年、世界の人々はより長寿になり、2019年のWHO調査では、多くの国の平均寿命が60歳以上となっている。国を問わず、高齢者の絶対数と総人口に占める割合は増加しており、2030年には世界人口のか約6人に1人（14億人）が60歳以上になると推定され、2020年の10億人から大幅に増加する予測であることが報告されている[1]。そのため、WHOにより「日常的・継続的な医療・介護に依存しないで自分の心身で生命維持し、自立した生活ができる生存期間」と定義されている[2]健康寿命の延伸は世界的に重要なテーマとなっている。近年、生活環境や一人当たりの所得、教育、医療技術の向上により、平均寿命が伸び続け、死亡率が減少している[3, 4]一方で、WHOによると2000年以降、健康寿命の延伸は平均寿命の延伸に追いついておらず[5]、寿命が伸びた期間の分、結果的に疾患の罹患率[6]、非感染性疾患の有病率の上昇を伴っているとの指摘がなされている[7]。

その状況の中で、過去の疫学研究やシステマティックレビューにより、適量に抑えた食塩やアルコール摂取を含む食事、禁煙、1日30分以上の適度な身体活動、 $18.5\sim 24.9\text{kg/m}^2$ の体格指数（BMI）などの健康的な生活習慣因子が、健康寿命と正の関連があることが示されている[8-10]。健康寿命を延伸するための取組が非感染性疾患の予防と密接に関連していることが明らかになるにつれ、生活習慣や食事のパターンに

多くの注目が集まるようになってきている。

野菜、豆類、果物、穀類、魚などを中心に肉や乳製品の摂取を控える食事パターンである地中海食は、イギリスの国民保健サービス（NHS）[11] や米国農務省の食事ガイドライン [12] で健康的な食事パターンとして推奨されている。地中海食への遵守度を定量化するために開発された地中海食スコア [13] は、多くの非感染性疾患の発症リスク低減に寄与することが報告されている [14-15]。地中海食スコアと 8 年死亡率（1 点あたり、 $\beta = 0.94$ 、95%信頼区間:0.90-0.97） [16]、第 1 四分位と第 4 四分位における全死亡率（0.74、0.66-0.84） [17] との関連が報告され、地中海食が平均寿命に正の影響を及ぼす事が示唆されている。しかし我々の知る限り、健康寿命と地中海食との関係を世界規模で調査した研究はない。そこで本章では、公開されている国際データベースを用いて、地中海食スコアと平均寿命および健康寿命との関係を地球規模で明らかにすることを目的とした。

2. 方法

解析に用いた変数

国ごとの出生時平均寿命は、世界銀行のデータベースから算出し[18]、出生時健康寿命については GBD2019[19]のデータベースを使用した。GBDに基づく健康寿命は、195の国と地域の年齢別死亡率と一人当たりの障害者生活年数からサリバン法を用いて推計されている[20]。

地中海食スコア

地中海食に関するデータは、FAOSTATの2019年までの最新データを用いた[21]。我々は先行研究を参考に、FAOSTATで入手可能な食品を地中海食スコアの9つの食品群に分類し、スコアを算出した[22]。

国ごとのスコアは、第2章にて記述した地中海食スコアの採点法に従って、地中海食への順守度を示す0から9点の幅で採点を行った[13]。ただし、ワイン供給量の基準として解析対象国全体の供給量中央値を加味し10～50gの値域を使用し、10～50gを1点、10g未満または50gより多い場合0点とした。

社会経済・生活習慣指標

エネルギー供給量(kcal/日/人)はFAOSTATデータベース[21]のデータを用いて算出し、BMI、肥満率、喫煙率、身体活動、教育年数、イスラム教人口割合、環境汚染から寿命に影響を与えると考えられる微小粒子状物質(PM_{2.5})濃度を

GBD2019 データベースから取得した [19]。また、65 歳以上人口の割合（高齢化率）、GDP（US\$/人）は世界銀行のデータベースを用いた [18]。

統計的方法

2009 年の地中海食スコアと平均寿命および健康寿命の横断的関連、2009 年の地中海食スコアと 2009 年から 2019 年の平均寿命および健康寿命の縦断的関連を、ベースライン時（2009 年）の共変量を調整し検討した。解析は、すべてのデータが入手可能な人口 100 万人以上の 130 カ国を対象に行った。地中海食スコアの主効果は、GDP、高齢化率、教育年数、エネルギー供給量、喫煙率、身体活動、肥満率、イスラム教人口割合および PM_{2.5} 濃度を含む社会経済および生活習慣指標を共変量とする線形混合モデルを用いて評価を行った。すべての変数は連続変数として解析に加えた。

混合モデルにおけるランダム効果は、ランダム切片モデルとして傾きに年度を規定した。また、共分散行列は各国の年別に複合対称構造（compound symmetry structure）を採用した。解析モデルは最尤法により求め、モデルの適合度は、AIC および BIC を用いて決定された。すべての統計解析に R4.1.0 [23] を使用した。重回帰モデルは「stats」パッケージ 4.0.0 [24] の「glm」、線形混合効果モデルは「nlme」パッケージ 3.1-141 [25] の「lme」を用いた。また、 $p < 0.05$ を統計的有意とみなした。

3. 結果

表 1 は、2009 年における各変数の特徴を、平均値、標準偏差、パーセンタイルで示したものである。男女とも健康寿命は日本が 1 位(72.7 歳)、スウェーデンとスイスが 2 位(70.6 歳)であった。平均寿命も日本が 1 位(82.9 歳)、スイスが 2 位(82.0 歳)、イタリアが 3 位(81.6 歳)だった。世界平均の地中海食スコアは 4.2 ± 1.2 年、平均寿命は 69.5 ± 9.3 年、健康寿命は 61.3 ± 7.3 年であった。2009 年の地中海食スコアは 1 (アルゼンチン、モンゴル) から 8 (アンゴラ) まで分布している。地中海地域に位置するモロッコは 7 点、同じく地中海域にあたるギリシャとイタリアは 4 点、最も高い平均寿命と健康寿命を示した日本は 4 点であった。付表 1 に各国の地中海食スコア、平均寿命、健康寿命を示した。

国別の平均寿命と健康寿命を目的変数とし、2009 年の地中海食スコアと平均寿命および健康寿命の関連を横断的に解析した結果を表 2 に示す。地中海食スコアは、すべての共変量を加えた後も平均寿命 (0.906 [95% 信頼区間、 $0.065-1.747$]、 $p=0.037$) および健康寿命 (0.875 [$0.207-1.544$]、 $p=0.011$) とともに有意に正の関連を示した。

表 3 は、2009 年の地中海食スコアと 2009 年から 2019 年までの平均寿命および健康寿命の関連を縦断的に分析した結果である。すべての共変量を加えた結果、地中海食スコアは平均寿命 (0.621 [$0.063-1.178$]、 $p=0.030$) および健康寿命 (0.694 [$0.227-1.161$]、 $p=0.004$) とともに有意に正の関連を有していることが示された。図 1 は地中海食スコアによる推

定平均寿命と健康寿命と 95% 信頼区間、図 2 は共変量を加えた線形混合モデルによる 1、4、7 点の地中海食スコアによる 2009 年から 2019 年の推定平均寿命 (a)、健康寿命 (b) である。網掛部分は 95% 信頼区間を表す。表 3 に示すように、地中海食スコアと年との交互作用に関する結果では、共変量を加えた後でも、地中海食スコアと年との交互作用に有意差は見られなかった。平均寿命、健康寿命ともに、地中海食スコアと年との交互作用を解析に加えないモデルの AIC、BIC が地中海食スコアと年との交互作用を加えたモデルより小さいことから、交互作用項を加えないモデルがより適合度が高いことが示された。

4. 考察

本章の結果より、公開されている国際データを用いた地球規模の比較研究を通じて、地中海食スコアと平均的な平均寿命および健康寿命の間に有意な正の関連があることが明らかになった。2009年のデータを用いた横断解析、および2009年から2019年までの期間を用いた縦断解析において、社会経済的指標や生活習慣指標などの変数を調整後も、地中海食スコアは平均寿命および健康寿命と正の関連を示した。縦断解析では、地中海食スコアと年との間に有意な交互作用は認められず、地中海食スコアが解析期間を通じて平均寿命および健康寿命に一定の正の影響を与えることが示唆された。

地中海食の健康への影響に関する研究は、Keysらが7か国研究を実施して以来今日まで盛んに行われており[26]、その後の研究において、地中海食への順守による様々な利点について検討が続けられている。特に地中海食パターンを構成する果物や野菜、ナッツ、穀類（特に全粒粉）、魚の摂取が非感染性疾患と負の関連を示すことが多くの疫学研究で示されている[27-30]。また同様に、地中海食への順守度を測る地中海食スコアも非感染性疾患と負の関連があることが示されている。寿命自体についても、過去の研究で地中海食と平均寿命の関連性について正の関連を示す研究があり[31-32]、地中海食の摂取による非感染性疾患の予防が平均寿命の延伸を伴っていると述べられている[33]。別の研究では、高齢者の身体的および認知的機能は、地中海食スコアが高いグループは低いグループと比較して有意に高いことが示された[34]。国際

的なデータベースを用いた今回の比較研究において、地中海食は平均寿命だけでなく健康寿命の延伸とも正の関連があり、先行研究の結果と一致することが示された。

寿命に影響を与える因子としては運動についても考慮が必要である。地中海食や日本食、なかでも沖縄食のようなタンパク質/炭水化物比が低い食事は、定期的な身体活動や全粒粉摂取と組み合わせることにより加齢関連疾患のリスクを低減し、健康寿命を増加させることができると示す先行研究もある[35]。一方で今回の横断解析では、身体活動は平均寿命および健康寿命と負の関連を示していた($p < 0.05$)。この理由として別の先行研究において、多くの場合身体活動には肉体労働も含まれることから、必ずしも平均寿命や健康寿命の延伸に関与するわけではないことが指摘されている[36]。本研究の結果に関して先行研究の結果を加味すると、身体活動の程度によっては寿命を縮める可能性があることが示唆されるものと考えられる。

各国のスコアに着目すると、地中海食スコアが最も低い国は、中央アジアやアフリカの内陸部に多くなっていた。山間部や海へのアクセスが悪い地域では、魚介類や野菜の確保に課題が多く、地中海食スコアを構成する食品の摂取が困難であることが指摘されている[37]。しかしながら、今回の結果において地中海食スコアが最も高かったアンゴラは中央～南アフリカに位置している。アンゴラ料理には、旧宗主国のポルトガルからの影響を受けた豆類、野菜、オリーブオイルが頻繁に使われており、食文化が他の中央アフリカ地域と同様

ではないが、地中海地域以外において地中海食のような食事を行うモデル事例とも言える。しかしながら、地中海食を他の地域に導入すべきかは、地中海食が持続可能性の高い食事であることを踏まえながらも、地域特有の社会文化的、経済的、環境的要因を柔軟に考慮する必要がある。

また、平均寿命と健康寿命が最も高い日本では、地中海食スコアは相対的に高くはなかった。これは、日本では伝統的に地中海食スコアを構成する食品であるオリーブオイルやワインの摂取量が少ないことが第一に考えられる。さらには、日本人の食生活の欧米化も影響している可能性も否定できない。日本人の寿命の長さには数多くの要因があることが想定されるが、特に食生活の影響が大きいと考えられている。日本人の食事は肉類が少ない一方で、n-3系多価不飽和脂肪酸を多く含む魚類や、野菜、大豆製品を多く含んでいる[38]。我々の過去の研究では、日本人の食事パターンが健康寿命と正の関連があることを報告しており[39]、結果は野菜、豆類、魚類を多く含む食事パターンの有用性を示唆している。日本人の食生活の変化については、地中海食スコアや和食スコアを用いて内容の変化を明らかにすることも今後検討が必要である。

今回行った追加解析において、健康寿命と平均寿命の差 (0.007 ± 0.162) も差の割合 (健康寿命 / 平均寿命) (-0.002 ± 0.002) も地中海食スコアとは有意な関連がみられず、出生率データを加えても結果は同様であった。平均寿命が短い国では通常、障害を持ちながら生活することが困難であり、

健康寿命と平均寿命の差はより短くなる。一方、健康的な生活習慣を送る国では、非感染性疾患による障害が発生しにくいと考えられ、健康寿命と平均寿命の差は短くなることが追加解析の結果の背景として想定される。

この研究にはいくつかの限界点がある。まず研究1と同様、データは国別の国際データベースから収集したものであり、年齢、性別、生活習慣などの個人差は考慮されていない。したがって、この結果は個人レベルでの因果関係を証明するものではない。データは家庭での廃棄量も考慮されているが、食品によって廃棄率に大きな差はないため、1,000kcalあたりの供給量と消費量の差による影響は大きくないことが考えられる。第二に、平均寿命と健康寿命の算出には10年分のデータ（2009年から2019年まで）を用いたが、本研究における食品供給量と共変量のデータは2009年のデータのみに基づいている。この理由として、2014年にFAOSTATのデータ収集方法が変更され、2009年から2019年までの連続したデータの分析が不可能になったためである。今後、FAOSTATのデータ更新に伴い、より詳細な縦断的分析が可能になる予定である。

また、多くの地中海食スコア関連の研究が行われているが、用いられるスコアは地域別スコアの作成を行っていたり、スコアに含まれる食品群の除外を行っている場合もあるため、地中海食スコアの標準化も課題である。地中海食スコアの優位性は、採点基準が地中海地域で元来守られてきた食事に基づいており、その文化的意義に由来する部分もある。一方で

宗教およびその他の影響が特定の地域の食事パターンに影響を与えることが報告されているため、地中海地域内でも食事内容の違いが報告されている[40]。近年、地中海食スコア作成当初に参考とされたギリシャなどの地域でも、肉食の増加やファストフードの多用といった食事内容の変化が見られるようになった[41,42]。これらを考慮し、今回の分析では、GBDデータベースで利用可能なイスラム教人口割合を変数として追加した。今後、さらに研究が進めば、地中海食スコアのどの要素が最も健康に寄与しているかが明らかになる可能性がある。さらに、対象疾患ごとに異なるスコアの適用など、地中海食スコアの算出方法の修正も将来的には有益であると考えられる。

5 . 結 論

世界規模で実施された今回の国際比較研究の結果から、地中海食が平均寿命および健康寿命と正の関連を示すことが明らかとなった。地中海食に近い食事を推進し、地中海食を構成する食品群の摂取量を増加させることで、平均寿命や健康寿命を延伸できる可能性があることが示唆された。

参考文献

- 1) ‘Ageing and health’. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (2022年11月15日確認).
- [2] ‘Indicator Metadata Registry Details’. <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/66> (2022年11月15日確認).
- [3] GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*,10;392(10159):1859-1922,2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
- [4] GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 16;390(10100):1084-1150, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31833-0.
- [5] ‘GHE: Life expectancy and healthy life expectancy’. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy> (2022年11月15日確認).
- [6] Fries JF, Bruce B, Chakravarty E. Compression of

- morbidity 1980-2011: a focused review of paradigms and progress. *J Aging Res.* 2011;2011:261702. doi: 10.4061/2011/261702.
- [7] C. P. Benziger, G. A. Roth, and A. E. Moran, 'The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD', *Glob Heart.*, 11(4),2016, doi:10.1016/j.gheart.2016.10.024.
- [8] Messerli FH, Hofstetter L, Syrogiannouli L, Rexhaj E, Siontis GCM, Seiler C, Bangalore S. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality. *Eur Heart J.*42(21),2021, 2103-2112,2021,doi:10.1093/eurheartj/ehaa947.
- [9] Spiers GF, Kunonga TP, Beyer F, Craig D, Hanratty B, Jagger C. Trends in health expectancies: a systematic review of international evidence. *BMJ Open.* 25;11(5):e045567,2021, doi: 10.1136/bmjopen-2020-045567.
- [10] Li Y, Pan A, Wang DD, Liu X, Dhana K, Franco OH, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Stampfer M, Willett WC, Hu FB. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation.* 24;138(4),345-355,2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047.
- [11] W. Willett, F Sacks, A Trichopoulou, G Drescher, A Ferro-Luzzi, E Helsing, D Trichopoulos. Mediterranean

- diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 61(6 Suppl),1402S-1406S,1995, doi: 10.1093/ajcn/61.6.1402S.
- [12] ‘Dietary Guidelines for Americans | health.gov’. <https://health.gov/our-work/nutrition-physical-activity/dietary-guidelines> (accessed Jan. 24, 2022).
- [13] A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia, and D. Trichopoulos, ‘Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population’, *N Engl J Med*, 348(26), 2599–2608,2003, doi: 10.1056/NEJMoa025039.
- [14] Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. Mediterranean diet and health: A systematic review of epidemiological studies and intervention trials. *Maturitas.* 136,25-37,2020, doi: 10.1016/j.maturitas.2020.03.008.
- [15] Miller V, Webb P, Micha R, Mozaffarian D; Global Dietary Database. Defining diet quality: a synthesis of dietary quality metrics and their validity for the double burden of malnutrition. *Lancet Planet Health.* 4(8),e352-e370,2020, doi: 10.1016/S2542-5196(20)30162-5.
- [16] K. Jayanama et al., ‘Relationship between diet quality scores and the risk of frailty and mortality in adults across a wide age spectrum’, *BMC Med*, 19(1), 64, 2021, doi: 10.1186/s12916-021-01918-5.

- [17] S.-Y. Park et al., 'Diet quality and all-cause and cancer-specific mortality in cancer survivors and non-cancer individuals: the Multiethnic Cohort Study', *Eur J Nutr*, 61(2), 925-933 2021, doi: 10.1007/s00394-021-02700-2.
- [18] 'World Bank Open Data | Data'. <https://data.worldbank.org/> (accessed Jan. 24, 2022).
- [19] 'Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources | GHDx'. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2019> (2022年11月15日確認).
- [20] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 'Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019', *Lancet*, 396(10258), 1204-1222, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [21] 'FAOSTAT'. <https://www.fao.org/faostat/en/#home> (2022年11月15日確認).
- [22] J. Bentham et al., 'Multi-dimensional characterisation of global food supply from 1961-2013', *Nat Food*, 1(1), 70-75, 2020, doi: 10.1038/s43016-019-0012-2.
- [23] 'R: The R Project for Statistical Computing'. <https://www.r-project.org/> (2022年11月15日確認).
- [24] 'R: The R Stats Package'. <https://stat.ethz.ch/R-manual/R-devel/library/stats/html/00Index.html> (2022

- 年 11 月 15 日 確 認) .
- [25] 'nlme.pdf'. Accessed: Dec. 22, 2021. [Online]. Available: <https://cran.r-project.org/web/packages/nlme/nlme.pdf>
- [26] 'The Seven Countries Study - The first epidemiological nutrition study, since 1958', Seven Countries Study | The first study to relate diet with cardiovascular disease. <https://www.sevencountriesstudy.com/> (2022 年 11 月 15 日 確 認) .
- [27] Fadnes LT, Økland JM, Haaland ØA, Johansson KA. Estimating impact of food choices on life expectancy: A modeling study. *PLoS Med.* 8;19(2),e1003889,2022, doi: 10.1371/journal.pmed.1003889.
- [28] Angelino D, Godos J, Ghelfi F, Tieri M, Titta L, Lafranconi A, Marventano S, Alonzo E, Gambera A, Sciacca S, Buscemi S, Ray S, Galvano F, Del Rio D, Grosso G. Fruit and vegetable consumption and health outcomes: an umbrella review of observational studies. *Int J Food Sci Nutr.* 70(6),652-667,2019, doi: 10.1080/09637486.2019.1571021.
- [29] de Souza RGM, Schincaglia RM, Pimentel GD, Mota JF. Nuts and Human Health Outcomes: A Systematic Review. *Nutrients.* 2;9(12), 1311,2017, doi: 10.3390/nu9121311.
- [30] Krittanawong C, Isath A, Hahn J, Wang Z, Narasimhan B, Kaplin SL, Jneid H, Virani SS, Tang WHW. Fish

- Consumption and Cardiovascular Health: A Systematic Review. *Am J Med.* 134(6),713-720,2021, doi: 10.1016/j.amjmed.2020.12.017.
- [31] Hidalgo-Mora JJ, García-Vigara A, Sánchez-Sánchez ML, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. The Mediterranean diet: A historical perspective on food for health. *Maturitas.* 132,65-69,2020, doi: 10.1016/j.maturitas.2019.12.002.
- [32] Buckland G, Agudo A, Travier N, Huerta JM, Cirera L, Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Moreno-Iribas C, Ardanaz E, Barricarte A, Etxeberria J, Marin P, Quirós JR, Redondo ML, Larrañaga N, Amiano P, Dorronsoro M, Arriola L, Basterretxea M, Sanchez MJ, Molina E, González CA. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr.* 106(10),1581-91,2011, doi: 10.1017/S0007114511002078.
- [33] L. J. Dominguez, G. Di Bella, N. Veronese, and M. Barbagallo, 'Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity', *Nutrients*, 13(6),2028,2021, doi: 10.3390/nu13062028.
- [34] M. Zbeida, R. Goldsmith, T. Shimony, H. Vardi, L. Naggan, and D. R. Shahar, 'Mediterranean diet and functional indicators among older adults in non-

- Mediterranean and Mediterranean countries', *J Nutr Health Aging*, 18(4), 411–418, 2014, doi: 10.1007/s12603-014-0003-9.
- [35] C. Capurso, 'Whole-Grain Intake in the Mediterranean Diet and a Low Protein to Carbohydrates Ratio Can Help to Reduce Mortality from Cardiovascular Disease, Slow Down the Progression of Aging, and to Improve Lifespan: A Review', *Nutrients*, 13(8), 2540, 2021, doi: 10.3390/nu13082540.
- [36] Pearce M, Strain T, Wijndaele K, Sharp SJ, Mok A, Brage S. Is occupational physical activity associated with mortality in UK Biobank? *Int J Behav Nutr Phys Act.* 27;18(1),102,2021, doi: 10.1186/s12966-021-01154-3.
- [37] M. Guasch-Ferré and W. C. Willett, 'The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview', *J Intern Med*, 290(3),549–566,2021, doi: 10.1111/joim.13333.
- [38] S. Tsugane, 'Why has Japan become the world's most long-lived country: insights from a food and nutrition perspective', *Eur J Clin Nutr*, 75(6), 921–928, 2021, doi: 10.1038/s41430-020-0677-5.
- [39] T. Imai et al., 'Traditional Japanese Diet Score - Association with Obesity, Incidence of Ischemic Heart Disease, and Healthy Life Expectancy in a Global Comparative Study', *J Nutr Health Aging*, 23(8),717–

- 724, 2019, doi: 10.1007/s12603-019-1219-5.
- [40] Ehrlich S. Effect of fertility and infertility on longevity. *Fertil Steril.* 103(5),1129-35,2015, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.021.
- [41] C.-M. Lăcătușu, E.-D. Grigorescu, M. Floria, A. Onofriescu, and B.-M. Mihai, 'The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription', *Int J Environ Res Public Health*, 16(6),E942,2019, doi: 10.3390/ijerph16060942.
- [42] A. Naska and A. Trichopoulou, 'Back to the future: the Mediterranean diet paradigm', *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,24(3),216-219,2014,doi: 10.1016/j.numecd.2013.11.007.
- [43] M. Bonaccio, M. Bes-Rastrollo, G. de Gaetano, and L. Iacoviello, 'Challenges to the Mediterranean diet at a time of economic crisis', *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 26(12),1057-1063,2016, doi:10.1016/j.numecd.2016.07.005.

表 1. 2009 年における人口 100 万人以上の 130 ヶ国の平均値、標準偏差、パーセンタイル

	平均	標準偏差	パーセンタイル				
			5	25	50	75	95
平均寿命 (年)	69.5	9.3	52.7	62.3	73.0	76.1	81.2
健康寿命 (年)	61.3	7.3	48.5	55.1	63.8	66.8	70.2
社会経済的・生活習慣指標							
BMI (kg/m ²)	25.1	2.0	21.6	23.4	25.5	26.7	27.8
肥満率 (%)	12.9	7.22	2.81	6.62	13.3	17.3	24.3
GDP (1000 US\$/capita)	11.7	16.7	0.47	1.13	4.20	12.8	47.2
人口 (100万人)	49.1	160.9	1.97	5.35	11.9	33.2	150.5
高齢化率 (%)	7.85	5.45	2.44	3.24	5.81	12.6	17.5
喫煙率 (%)	19.5	7.99	8.13	12.2	19.7	25.5	32.8
教育年数 (年)	7.92	3.34	2.50	5.31	7.72	11.0	12.6
身体活動 (1000 MET*分/週)	5.42	1.81	2.83	3.68	5.49	6.43	8.83
PM _{2.5} 濃度 (μg/m ³)	30.0	17.6	9.63	18.3	26.5	35.8	68.0
イスラム教人口 (%)	27.1	37.9	0.00	0.00	4.75	59.8	98.7
地中海食スコア	4.24	1.24	2.00	4.00	4.00	5.00	6.00

BMI: 体格指数、GDP: 国内総生産、MET: 代謝当量

表 2.全ての共変量を調整したモデルにおける地中海食スコアと平均寿命・健康寿命との横断的関連

	平均寿命			健康寿命		
	β	95% 信頼区間	p値	β	95% 信頼区間	p値
(切片)	44.536	[34.116, 54.955]	<0.001	41.540	[33.259, 49.821]	<0.001
地中海食スコア	0.906	[0.065, 1.747]	0.037	0.875	[0.207, 1.544]	0.011
GDP	-0.003	[-0.105, 0.099]	0.951	-0.031	[-0.112, 0.05]	0.457
高齢化率	0.241	[-0.175, 0.656]	0.258	0.249	[-0.081, 0.579]	0.142
教育年数	1.192	[0.522, 1.861]	0.001	0.964	[0.432, 1.496]	0.001
エネルギー供給量	4.686	[0.278, 9.093]	0.039	3.636	[0.133, 7.139]	0.044
喫煙率	0.060	[-0.136, 0.257]	0.546	0.039	[-0.117, 0.195]	0.623
身体活動	-0.853	[-1.639, -0.067]	0.035	-0.710	[-1.335, -0.086]	0.028
肥満率	0.006	[-0.225, 0.236]	0.962	-0.019	[-0.202, 0.164]	0.841
PM_{2.5}濃度	0.005	[-0.064, 0.074]	0.892	-0.001	[-0.055, 0.054]	0.982
イスラム教人口	-0.002	[-0.037, 0.033]	0.894	0.000	[-0.028, 0.027]	0.977
AIC		872.071			759.302	
BIC		907.198			787.977	

GDP: 国内総生産、AIC: 赤池情報量基準、BIC: ベイズ情報量基準

3.全ての共変量を調整したモデルにおける 2009 年から 2019 年までの地中海食スコアと平均寿命・健康寿命との縦断的関連

	縦断解析						交互作用項を加えた縦断解析					
	平均寿命			健康寿命			平均寿命			健康寿命		
	β	95% 信頼区間	p値	β	95% 信頼区間	p値	β	95% 信頼区間	p値	β	95% 信頼区間	p値
(切片)	71.308	[70.437, 72.178]	<0.001	62.592	[61.881, 63.303]	<0.001	71.308	[70.438, 72.177]	<0.001	62.592	[61.881, 63.303]	<0.001
地中海食スコア	0.621	[0.063, 1.178]	0.030	0.694	[0.227, 1.161]	0.004	0.730	[-0.014, 1.474]	0.056	0.685	[0.076, 1.295]	0.029
年	0.321	[0.279, 0.363]	<0.001	0.239	[0.205, 0.273]	<0.001	0.321	[0.279, 0.362]	<0.001	0.239	[0.205, 0.273]	<0.001
GDP	0.042	[-0.026, 0.109]	0.225	0.002	[-0.055, 0.058]	0.949	0.042	[-0.026, 0.109]	0.225	0.002	[-0.055, 0.058]	0.949
高齢化率	-0.021	[-0.296, 0.255]	0.882	0.063	[-0.167, 0.294]	0.589	-0.021	[-0.296, 0.255]	0.882	0.063	[-0.167, 0.294]	0.589
教育年数	0.878	[0.434, 1.322]	<0.001	0.918	[0.546, 1.289]	<0.001	0.878	[0.434, 1.322]	<0.001	0.918	[0.546, 1.289]	<0.001
エネルギー供給量	1.188	[-1.734, 4.109]	0.425	1.868	[-0.58, 4.315]	0.135	1.188	[-1.734, 4.109]	0.425	1.868	[-0.58, 4.315]	0.135
喫煙率	0.129	[-0.001, 0.259]	0.052	0.004	[-0.105, 0.113]	0.940	0.129	[-0.001, 0.259]	0.052	0.004	[-0.105, 0.113]	0.940
身体活動	-0.572	[-1.093, -0.051]	0.032	-0.259	[-0.696, 0.177]	0.244	-0.572	[-1.093, -0.051]	0.033	-0.259	[-0.696, 0.177]	0.244
肥満率	-0.038	[-0.191, 0.115]	0.624	-0.067	[-0.195, 0.061]	0.303	-0.038	[-0.191, 0.115]	0.624	-0.067	[-0.195, 0.061]	0.303
PM _{2.5} 濃度	-0.021	[-0.066, 0.025]	0.373	0.005	[-0.034, 0.043]	0.809	-0.021	[-0.066, 0.025]	0.373	0.005	[-0.034, 0.043]	0.809
イスラム教人口	-0.018	[-0.041, 0.005]	0.129	-0.006	[-0.026, 0.013]	0.523	-0.018	[-0.041, 0.005]	0.129	-0.006	[-0.026, 0.013]	0.523
スコアと年度との交互作用							-0.008	[-0.041, 0.026]	0.663	0.001	[-0.027, 0.028]	0.965
AIC	1807.257			3935.285			1809.066			3937.283		
BIC	1896.769			4024.797			1903.843			4032.061		

GDP: 国内総生産、AIC:赤池情報量基準、BIC:ベイズ情報量基準

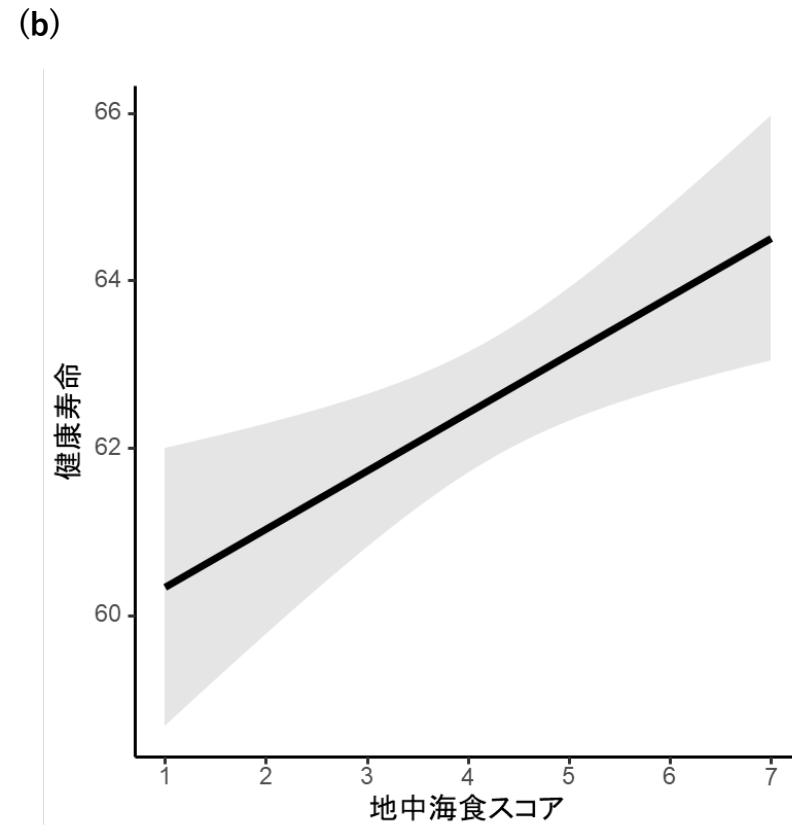
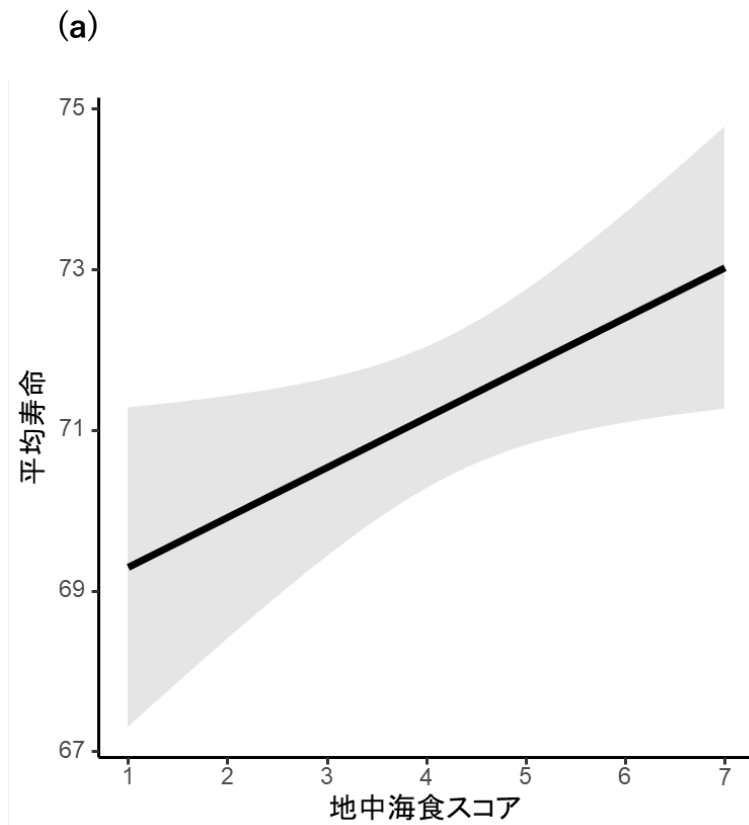
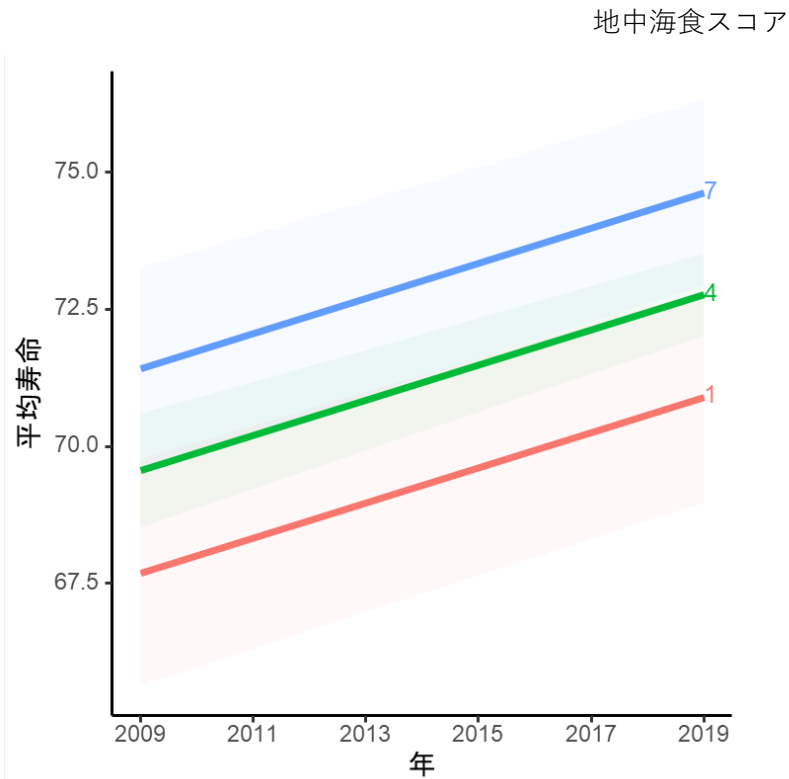


図 1. 全ての共変量で調整した線形混合モデルによる地中海食スコアと平均寿命 (a)、健康寿命 (b) との関係。網掛部分は 95% 信頼区間を示す。

(a)



(b)

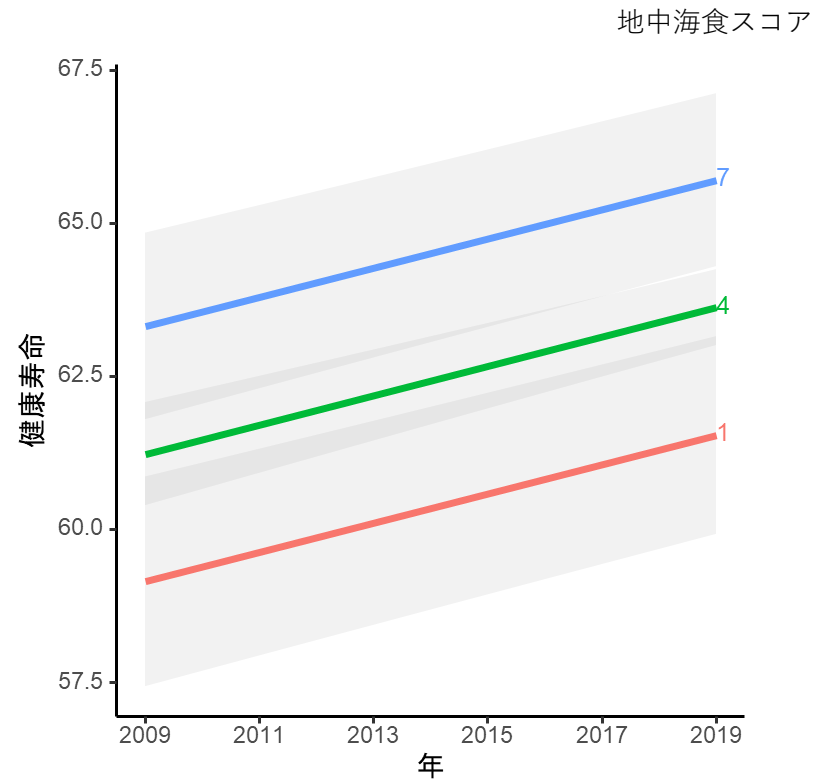


図 2.全ての共変量を調整した線形混合モデルによる 2009 年から 2019 年における地中海食スコア 1・4・7 点における平均寿命(a)、健康寿命(b)との関連。網掛部分は 95%信頼区間を示す。

付表1. 2009年における130ヵ国の地中海食スコア、平均寿命、健康寿命

国名	地中海食 スコア	平均寿命	健康寿命	国名	地中海食 スコア	平均寿命	健康寿命
アイルランド	5	80.2	69.0	タイ	6	73.8	67.1
アゼルバイジャン	3	70.6	61.2	タンザニア	5	57.7	52.8
アフガニスタン	4	60.5	51.2	チェコ	3	77.1	67.3
アメリカ	5	78.4	65.9	チャド	4	50.3	49.0
アラブ首長国連邦	6	76.1	62.0	中央アフリカ共和国	2	46.7	41.4
アルジェリア	6	74.6	64.8	中国	4	74.1	66.4
アルゼンチン	1	75.1	66.2	チュニジア	6	74.9	66.3
アルバニア	4	76.2	68.5	チリ	4	78.6	68.1
アルメニア	3	73.1	65.0	デンマーク	4	78.6	68.5
アンゴラ	8	54.3	51.9	ドイツ	2	79.8	69.2
イエメン	5	65.3	58.3	トーゴ	4	56.8	51.6
イギリス	5	80.1	68.7	ドミニカ共和国	5	71.8	64.5
イスラエル	5	81.4	70.4	トリニダード・トバゴ	3	71.7	63.9
イタリア	4	81.6	70.3	トルコ	6	74.1	66.4
イラク	4	68.3	60.8	ナイジェリア	6	50.4	51.5
イラン	7	73.5	64.7	ナミビア	2	55.2	52.3
インド	4	66.2	57.2	ニカラグア	4	72.2	64.8
インドネシア	5	68.9	60.7	ニジェール	4	56.6	51.8
ウガンダ	5	56.1	51.1	日本	4	82.9	72.7
ウクライナ	4	69.2	61.7	ニュージーランド	5	80.7	69.0
ウズベキスタン	4	69.4	59.0	ネパール	5	67.2	59.5
ウルグアイ	3	76.6	66.9	ノルウェー	5	80.8	69.6
エクアドル	2	74.9	64.8	ハイチ	4	60.1	53.2
エジプト	6	70.2	61.1	パキスタン	3	65.0	55.0
エストニア	4	74.8	65.8	パナマ	5	76.6	68.1
エチオピア	4	60.6	54.3	パラグアイ	5	72.5	65.8
エルサルバドル	6	71.0	64.1	ハンガリー	3	73.9	65.1
オーストラリア	4	81.5	69.5	バングラデシュ	5	69.5	60.6
オーストリア	3	80.3	69.3	フィリピン	5	69.7	61.6
オマーン	4	75.4	61.9	フィンランド	5	79.7	68.9
オランダ	4	80.5	70.2	ブラジル	3	73.3	63.3
ガーナ	5	60.6	54.0	フランス	4	81.4	70.4
カザフスタン	2	68.4	59.2	ブルキナファソ	4	56.4	50.5
カナダ	6	81.0	70.2	ベトナム	5	74.7	64.8
ガボン	5	60.6	54.6	ベナン	4	59.0	53.4
カメルーン	6	54.6	50.1	ベネズエラ	5	73.1	65.1
韓国	4	80.0	70.4	ベラルーシ	4	70.4	62.1
ガンビア	4	59.3	55.3	ペルー	6	74.1	67.7
カンボジア	4	66.0	58.3	ベルギー	3	80.0	68.5
ギニア	5	56.3	50.4	ポーランド	2	75.7	66.4
キプロス	5	79.2	68.6	ボスニア・ヘルツェゴヴィナ	6	75.8	66.5
キューバ	3	78.3	68.5	ボツワナ	3	58.4	48.9
ギリシャ	4	80.2	69.2	ポリビア	3	67.5	61.4
キルギスタン	2	69.1	61.5	ホンジュラス	4	73.1	62.4
グアテマラ	7	71.1	60.6	マダガスカル	4	62.9	54.8
クウェート	4	74.2	68.3	マラウイ	5	53.9	48.2
クロアチア	5	76.2	66.6	マリ	4	54.8	50.9
ケニア	4	59.9	53.0	マレーシア	4	74.3	65.1
コスタリカ	3	78.6	69.9	南アフリカ	4	56.5	48.4
コロンビア	3	75.2	67.4	ミャンマー	5	63.1	56.4
コンゴ	4	59.3	52.5	メキシコ	4	75.1	65.0
サウジアラビア	4	73.8	62.4	モーリシャス	5	72.9	63.9
ザンビア	3	54.1	48.6	モリタニア	4	62.3	59.7
シエラレオネ	6	48.5	48.4	モザンビーク	3	51.7	46.6
ジャマイカ	4	74.1	65.4	モロッコ	7	74.0	62.4
ジョージア	2	71.2	63.3	モンゴル	1	66.9	57.7
ジンバブエ	4	48.4	44.2	ヨルダン	4	73.3	66.8
スイス	4	82.0	70.6	ラオス	6	63.8	56.7
スウェーデン	5	81.4	70.6	ラトビア	4	73.1	63.9
スーダン	4	62.3	58.5	リトアニア	4	72.9	63.8
スリランカ	5	75.3	63.9	リベリア	2	59.0	52.9
スロバキア	3	74.9	65.9	ルーマニア	3	73.3	64.8
スロベニア	4	79.0	68.7	ルワンダ	5	62.1	55.0
セネガル	6	63.6	57.1	レソト	4	44.1	41.6
セルビア	4	74.0	64.8	レバノン	5	78.2	65.3

第 5 章 研究の総括

非感染性疾患とは、がん・糖尿病・循環器疾患・呼吸器疾患・メンタルヘルスをはじめとする慢性疾患の総称とされるが、日本を含む多くの先進諸国だけでなく、近年では発展途上国でも大きな健康上の問題となっている。WHO の試算によれば非感染性疾患は毎年 4100 万人の死亡の原因となり、これは世界全体の死亡の 74% を占める。中でも、虚血性心疾患は最も多くの死亡原因となっており、世界全体で年間 890 万人が命を落としていることから、予防が急務である。

また、医療の高度化が進み平均寿命が延びる一方で、日常生活が健康上の理由により制限されることがなく生活できる期間である健康寿命との差が開きつつあり、健康寿命の延伸に向けた対策が求められている。

いずれも、食事は大きな非感染性疾患予防対策の柱とされており、健康的な食事パターンの確立が求められる中で、1960 年代に始まった 7 か国研究において注目された地中海食は、現在まで数多くの研究が行われてきた。その後 Trichopoulou らの論文において、地中海食を代表する 7 つの食品と、摂取を控えるべき 2 食品の合計 9 項目から採点を行い、地中海食への順守度を表すものとして地中海食スコアが考案された。地中海食スコアは過去に循環器疾患や糖尿病、がんといった非感染性疾患や、アルツハイマー型認知症等の予防との関連が報告されており、穀類や豆類、野菜や果物、魚類といった食事の重要性が一層認識されている。

しかし、地中海食スコアなどの食事パターン研究が進む一

方で、食事調査を含む疫学研究は大規模になるほど実施が難しくなることから、世界全体での地中海食スコアと疾患との関連を国ごとに比較する研究は現在まで見当たらない。

そこで本研究は、過去には難しいとされた国際比較を、同一のデータ集計・推計方法が用いられた国際機関の国別データベースを用いて、研究1として地中海食スコアと虚血性心疾患の横断的な関連、研究2として地中海食スコアと虚血性心疾患の縦断的な関連、研究3として地中海食スコアと健康寿命との関連を明らかにすることを目的に研究を行った。

国際比較に使用するデータとして、食事データは国連食糧農業機関（FAO）の運営する世界最大かつ包括的な食料・農林水産業関連のオンライン統計データベース（FAOSTAT）を用いた。FAOSTATでは food balance として、消費者に届く段階での各食品の重量やエネルギー、たんぱく質、脂質に関する国民1人当たりの供給量が含まれている。虚血性心疾患や健康寿命データには Global Burden of Disease study（GBD）のデータを用いた。GBDはワシントン大学の Institute for Health Metrics and Evaluation（IHME）を中心に運営される疾病、外傷、危険因子による死亡率や身体障がいによる疾病負担に関する、包括的な疾病負担研究プログラムである。

研究1において、地中海食スコアと虚血性心疾患発症率との関連を横断的な解析により明らかにした。結果、地中海食スコアが高いほど虚血性心疾患の発症率が低い値を示し、すべての変数を調整したモデルでもスコアが高いほど有意に発症率が低下していた。全世界での GBD2015 による虚血性

心疾患の年間発症率は10万人当たり369.5人と推定されていることから、地中海食スコアが1上がることで、虚血性心疾患発症率は6.5%下がるものと期待される。

研究2においてさらに縦断的な解析を行った結果、地中海食スコアは虚血性心疾患発症率と有意な負の関連を示し、結果はGDPや高齢化率、BMIなどの社会経済・生活習慣指標を調整した後も変わらなかった。また、スコアは虚血性心疾患死亡率についても、同様の調整を行った後も有意な負の関連を示していた。また、交互作用項を加えた解析においては地中海食スコアと虚血性心疾患との間に有意な関連はみられなかったことから、地中海食スコアが虚血性心疾患に与える影響が解析期間を通じて一定であることが示唆された。

地中海食スコアと平均寿命、健康寿命との関連をみた研究3では、平均寿命、健康寿命ともに日本が世界で最も長く、順に82.9歳、72.7歳だった。横断解析において、全ての共変量で調整した後も地中海食スコアは平均寿命、健康寿命と有意に正の関連を示した。さらに縦断的解析でも、すべての共変量で調整した後もスコアと平均寿命、健康寿命との間に有意な正の関連が見られた。

以上3つの研究から、地中海沿岸地域の食事パターンである、穀類や野菜・果物類、豆類、オリーブオイルなどを中心とした地中海食への順守度を表す地中海食スコアは、虚血性心疾患発症率・死亡率と有意な負の関連を示し、平均寿命・健康寿命とは正の関連を示したことから、現在世界の死因の多くを占める非感染性疾患の予防に地中海食が貢献できる

可能性を示すことができた。持続可能かつ健康的な食事である地中海食への順守度を世界的に高めていくことは、非感染性疾患の予防という大きな目標の達成に近づけるものと本研究の結果から示唆された。今後は数十年規模のデータを用いて、世界的な地中海食スコアや構成する食品群供給量の変化を明らかにすることや、今後さらに非感染性疾患死亡を減少させるため、地中海沿岸地域以外において地中海食のような食事をどのように持続可能な形で実現するかを推定することを目標に研究を行う予定である。

謝 辞

同研究科教授下方浩史先生には指導教員として、本研究の実施の機会を与えていただき、同研究科入学前より終始あたたかいご指導、ときに叱咤激励をいただきました。ここに深い感謝の意を表します。同研究科教授塚原丘美先生、北川元二先生には主査、副査として本論文へのご助言、ご指導をいただきました。心よりお礼申し上げます。また、本研究の遂行や発表論文の作成に多大なご協力をいただきました同志社女子大学教授今井具子先生、名古屋学芸大学准教授宮本恵子先生、愛知厚生連足助病院川瀬文哉氏、金城学院大学助教白井禎朗先生、三重短期大学教授阿部稚里先生、浜松医科大学医学部附属病院位田文香氏、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院加藤匠氏、平成医療短期大学教授眞田正世先生、神奈川県立保健福祉大学助教杉原規恵先生に深く感謝申し上げます。