

# 乳製品摂取頻度による脳卒中、脳出血および 脳梗塞部位別イベント発生リスクの検討

## Dairy Consumption and Risk of Stroke, Hemorrhagic and Ischemic Stroke Subtype in Japanese

19N3100043E 渡邊 慎也 (生物統計学研究室)

Shinya WATANABE/ Biostatistics Lab.

**Key Words :** Dairy consumption, Milk, Stroke, Atherothrombotic infarction, Lacunar infarction,

### 1. 緒言

牛乳は広く普及している乳製品であり、栄養バランスの観点から、本邦では1日2杯(約200g)が推奨基準として設定されている。しかし本邦の20歳以上の1日摂取量は61.9gであり、摂取量が少ないのが現状である。近年では、生活習慣病に対して予防的に作用するとの報告から<sup>1)</sup>、特に循環器疾患の一次予防としても期待されており、更なるエビデンスの構築が求められている。

乳製品摂取と循環器疾患の関連性については多くの研究が実施されており、特に脳卒中に対して予防的に作用することが報告されている。Geodeら<sup>2)</sup>は、1日200gの乳製品摂取につき脳卒中リスクが7%低下し、特に東アジア諸国では18%の低下と、この傾向が顕著であることを報告している。また6府県コホート研究<sup>3)</sup>では脳卒中に加え、脳出血および脳梗塞死亡リスクの低下も報告されている。上述の報告から、血圧や脂質異常症の寄与が異なる脳卒中病型で予防作用に差異があることが考えられるが、脳卒中病型との関連性を検討した報告は少なく、死亡イベントでの検討に留まっている。

加えて、アテローム血栓性脳梗塞(以下、アテローム梗塞)やラクナ梗塞等、脳梗塞部位別イベントとの関連性を検討した報告はない。アテローム梗塞は粥状動脈硬化とその破綻による血栓の形成に起因する一方、ラクナ梗塞は穿通枝系の細動脈に生じる動脈硬化に起因する疾患であり、その臨床的病態は大きく異なる。両疾患では循環器疾患の古典的リスク因子の寄与に差異があることから<sup>4)</sup>、乳製品摂取の寄与も異なる可能性がある。特に本邦を含むアジア諸国は欧米と比較し、乳製品摂取量が少ないことに加え、脳卒中、特に脳出血やラクナ梗塞が多いことを踏まえると<sup>4)</sup>、超高齢社会にある本邦からの研究成果は、今後急速に高齢化するアジア諸国に対しても大きな意義がある。

そこで、乳製品と脳卒中および脳卒中病型別イベントの関連性の再検証に加え、これまで発症数が確保できず検討が困難であった脳梗塞部位別イベントの検討を、国内大規模コホート研究参加者で行うこととした。

### 2. 方法

#### (1) 研究対象

本研究では日本動脈硬化縦断研究(Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study, JALS)のデータを使用した。JALSは全国各地で行われている循環器コホート研究データを統計的に統合し、循環器疾患発症リスクとその影響を評価することを目的としている。全国33コホート、計118,239名の参加者を対象に、2002年から2006年にかけてベースライン調査が行われ、その後追跡調査が実施されている。本研究では死因照合およびイベント発症登録が完了している2010年12月までのデータを使用した。

#### (2) ベースライン調査

ベースライン調査では性・年齢の基本情報に加え、問診、自動血圧計による血圧・脈拍測定、生化学検査、身体計測、心電図検査を実施した。さらに食習慣の評価には自記式食事歴法質問票(self-administered diet history questionnaire, DHQ)または簡易型自記式食事歴法質問票(brief-type self-administered diet history questionnaire, BDHQ)、身体活動の評価にはJALS身体活動質問紙(JALSPAQ)を用いた質問紙調査を実施した。

本研究ではDHQまたはBDHQにおける乳製品摂取頻度の回答値を、週1回未満、週1-3回、週4-6回、1日1回以上の4群で評価した。ただしDHQ調査対象に関しては、牛乳またはヨーグルトの摂取頻度のうちその摂取頻度が高いものを、BDHQ調査対象に関しては、低脂肪乳製品または高脂肪乳製品の摂取頻度のうちその摂取頻度が高いものを、乳製品摂取頻度と定義した。

#### (3) 循環器疾患追跡調査およびイベントの定義

循環器疾患状況については、脳卒中および急性心筋梗塞発症を追跡対象とした。脳卒中発症はWHO MONICA Projectの診断基準を準用したJALSの診断基準に基づき判定を行った<sup>5)</sup>。病型(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、分類不能の脳卒中)、脳出血と脳梗塞の部位についても登録を行った。

本研究では脳卒中、脳出血および脳梗塞初回発症に加え、アテローム梗塞とラクナ梗塞初回発症をイベントと定義した。

#### (4) 統計解析

各イベント発生までの時間に対し、コホートを層別因子としたCox比例ハザードモデルを適用し、乳製品摂取頻度の年齢調整および多変量調整ハザード比（週1回未満を参照群）とその95%信頼区間を算出した。多変量調整の共変量には、年齢[歳]区分（40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-）、BMI [kg/m<sup>2</sup>] 区分（<18.5, 18.5-24.9, 25.0≤）、身体活動量[METs-hr/day] 区分（<30.0, 30.0-34.9, 35.0-39.9, 40.0≤）、高血圧の有無、脂質異常症の有無、糖尿病の有無、現在飲酒の有無、現在喫煙の有無を投入した。また乳製品摂取頻度の各群の中央値の値から係数を比例配分し、ハザード比の傾向性（線形性）検定を実施した。

Cox比例ハザードモデルの適用後、最大対比法を用い、乳製品摂取頻度と各イベントの用量反応関係を検討した。最大対比法は用量反応関係を複数の対比によってモデル化し、最大対比統計量（Wald  $\chi^2$  統計量）に基づいて用量反応パターンを評価する手法である。本研究では、週1回以上、週4回以上、1日1回以上のそれぞれをカットオフとした対比に、傾向性の対比を加えた計4つを設定した（図1）。各対比の多重性調整p値は、1,000,000回の標本再抽出により最大対比統計量におけるp値の分布を近似することで算出した。

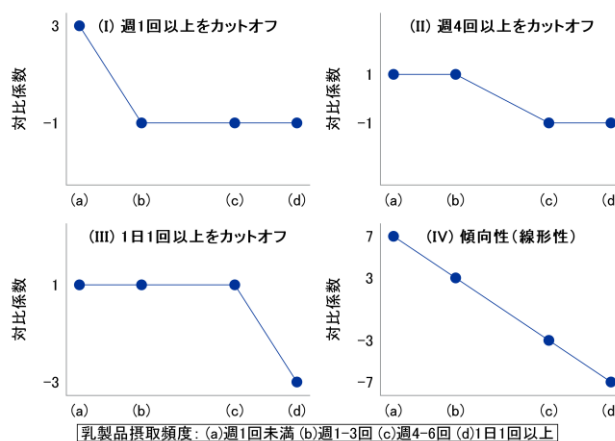


図1. 設定した各対比の詳細

## 4. 結果

### (1) 解析対象

本研究の解析対象は46,137名（男性17,070名、女性29,067名）であった。脳梗塞部位別イベントの解析対象は、46,137名のうち部位情報の登録がないコホートを除いた27,747名（男性10,961名、女性16,786名）であった。

### (2) 乳製品摂取頻度と各イベントの関連性

#### a) 脳卒中および脳卒中病型別イベント

脳卒中および脳卒中病型別イベントにおける乳製品摂取頻度の年齢調整および多変量調整ハザード比を表1に示した。多変量調整後、男性では、1日1回以上の群の脳卒中、脳出血および脳梗塞ハザード比はそれぞれ0.86

表1. 脳卒中および脳卒中病型別イベントにおけるハザード比

	乳製品摂取頻度			
	週1回未満	週1-3回	週4-6回	1日1回以上
<b>男性</b>				
<b>脳卒中</b>				
年齢調整	1.00 (reference)	0.98 ( 0.74 - 1.29 )	0.86 ( 0.59 - 1.25 )	0.77 ( 0.60 - 0.98 )
多変量調整 <sup>*1</sup>	1.00 (reference)	1.03 ( 0.78 - 1.35 )	0.94 ( 0.64 - 1.37 )	0.86 ( 0.67 - 1.10 )
<b>脳出血</b>				
年齢調整	1.00 (reference)	0.97 ( 0.54 - 1.73 )	0.80 ( 0.36 - 1.79 )	0.73 ( 0.44 - 1.23 )
多変量調整 <sup>*1</sup>	1.00 (reference)	0.99 ( 0.55 - 1.78 )	0.87 ( 0.39 - 1.95 )	0.82 ( 0.48 - 1.38 )
<b>脳梗塞</b>				
年齢調整	1.00 (reference)	0.96 ( 0.69 - 1.33 )	0.83 ( 0.53 - 1.30 )	0.72 ( 0.55 - 0.96 )
多変量調整 <sup>*1</sup>	1.00 (reference)	1.01 ( 0.73 - 1.40 )	0.91 ( 0.58 - 1.43 )	0.81 ( 0.61 - 1.08 )
<b>女性</b>				
<b>脳卒中</b>				
年齢調整	1.00 (reference)	0.57 ( 0.39 - 0.82 )	0.77 ( 0.51 - 1.14 )	0.76 ( 0.58 - 1.00 )
多変量調整 <sup>*1</sup>	1.00 (reference)	0.58 ( 0.40 - 0.84 )	0.79 ( 0.53 - 1.18 )	0.81 ( 0.61 - 1.06 )
<b>脳出血</b>				
年齢調整	1.00 (reference)	0.40 ( 0.19 - 0.83 )	0.54 ( 0.24 - 1.19 )	0.59 ( 0.35 - 1.00 )
多変量調整 <sup>*1</sup>	1.00 (reference)	0.43 ( 0.21 - 0.88 )	0.58 ( 0.26 - 1.28 )	0.67 ( 0.40 - 1.12 )
<b>脳梗塞</b>				
年齢調整	1.00 (reference)	0.79 ( 0.48 - 1.28 )	0.97 ( 0.57 - 1.68 )	0.85 ( 0.58 - 1.25 )
多変量調整 <sup>*1</sup>	1.00 (reference)	0.79 ( 0.49 - 1.29 )	0.99 ( 0.57 - 1.71 )	0.88 ( 0.60 - 1.30 )

ハザード比および95%信頼区間を表している

<sup>\*1</sup>年齢、BMI、身体活動量、高血圧、脂質異常症、糖尿病、飲酒、喫煙で調整

(95%信頼区間 (以下、略) : 0.67 - 1.10) 、0.82 (0.48 - 1.38) 、0.81 (0.61 - 1.08) であり、リスク低下傾向は見られたものの、有意な関連は認められなかった。女性では、週1-3回の群の脳卒中および脳出血ハザード比はそれぞれ0.58 (0.40 - 0.84) と0.43 (0.21 - 0.88) であり、有意なリスク低下が認められた。しかし、女性の各イベントにおいて、いずれの乳製品摂取頻度でもリスク低下傾向は見られたものの、1日1回以上の群で有意な関連が認められたイベントはなかった。傾向性検定に関しては男女共にいずれのイベントにおいても有意な関連は認められなかった。

#### b) 脳梗塞部位別イベント

脳梗塞部位別イベントにおける乳製品摂取頻度の年齢調整および多変量調整ハザード比を表2に示した。多変量調整後、アテローム梗塞では、1日1回以上の群のハザード比は男性で1.47 (0.70 - 3.11) 、女性で1.79 (0.62 - 5.20) であり、いずれの乳製品摂取頻度でもリスク増加傾向が見られたものの、有意な関連は認められなかった。一方でラクナ梗塞では、1日1回以上の群のハザード比は男性で0.77 (0.47 - 1.26) 、女性で0.88 (0.45 - 1.74) であり、女性の週4-6回の群を除きいずれの乳製品摂取頻度でもリスク低下傾向が見られたものの、アテローム梗塞と同様に有意な関連は認められなかった。傾向性検定に関しては男女共にいずれのイベントにおいても有意な関連は認められなかった。

### (3) 乳製品摂取頻度と各イベントの用量反応関係

最大対比法による用量反応関係の検討の結果、男性では、各イベントにおいて、いずれの対比でも有意な

関連は認められなかった。一方で女性では、ラクナ梗塞においては週4回以上をカットオフとした際のWald  $\chi^2$  統計量が最大であったが、他のイベントにおいてはいずれも週1回以上をカットオフとした際のWald  $\chi^2$  統計量が最大であり、脳卒中 (多重調整p値 : 0.03) と脳出血 (多重調整p値 : 0.04) では有意な関連が認められた。

## 4. 考察

本研究では、国内大規模コホート研究参加者を対象とし、乳製品摂取頻度と脳卒中イベントの関連性を検討した。その結果、女性の脳卒中および脳出血において、週1-3回の乳製品摂取が予防的に作用しており、週1回以上の摂取をカットオフとした際の当てはまりが最適であった。男女共に、脳卒中と脳卒中病型別イベントのいずれにおいても、先行研究と同様にリスク低下傾向が見られており、改めてその予防作用が示された。一方で脳梗塞では、アテローム梗塞においてはリスク増加傾向、ラクナ梗塞においてはリスク低下傾向と、発症部位で乳製品摂取の寄与に差異が見られた。

脳梗塞に関して、アテローム梗塞では脂質異常症の寄与が大きい一方、ラクナ梗塞では小動脈硬化により惹起される脳出血と同様に高血圧の寄与が大きいことが報告されており<sup>4)</sup>、ラクナ梗塞では加えて、蛋白質不足やコレステロール低値による脳血管栄養状態の低下がリスク因子として考えられる。牛乳を含む乳製品にはカルシウムとカリウムが豊富に含有されており、両栄養素の降圧作用に関してはこれまで多く報告されてきた。近年では、乳製品を1日2杯以上摂取する群は摂取しない群に対し、高血圧発症ハザード比が0.89 (0.82 -

表2. 脳梗塞部位別イベントにおけるハザード比

	乳製品摂取頻度			
	週1回未満	週1-3回	週4-6回	1日1回以上
<b>男性</b>				
アテローム血栓性脳梗塞				
年齢調整	1.00 (reference)	1.79 ( 0.80 - 4.05 )	1.60 ( 0.54 - 4.72 )	1.30 ( 0.62 - 2.72 )
多変量調整 <sup>*1</sup>	1.00 (reference)	1.97 ( 0.87 - 4.45 )	1.83 ( 0.62 - 5.40 )	1.47 ( 0.70 - 3.11 )
ラクナ梗塞				
年齢調整	1.00 (reference)	0.88 ( 0.50 - 1.56 )	0.42 ( 0.15 - 1.21 )	0.68 ( 0.42 - 1.11 )
多変量調整 <sup>*1</sup>	1.00 (reference)	0.95 ( 0.54 - 1.69 )	0.48 ( 0.17 - 1.38 )	0.77 ( 0.47 - 1.26 )
<b>女性</b>				
アテローム血栓性脳梗塞				
年齢調整	1.00 (reference)	1.87 ( 0.54 - 6.51 )	2.04 ( 0.50 - 8.32 )	1.81 ( 0.62 - 5.26 )
多変量調整 <sup>*1</sup>	1.00 (reference)	1.81 ( 0.52 - 6.28 )	2.01 ( 0.49 - 8.19 )	1.79 ( 0.62 - 5.20 )
ラクナ梗塞				
年齢調整	1.00 (reference)	0.71 ( 0.29 - 1.73 )	1.48 ( 0.63 - 3.52 )	0.83 ( 0.42 - 1.63 )
多変量調整 <sup>*2</sup>	1.00 (reference)	0.72 ( 0.30 - 1.76 )	1.57 ( 0.66 - 3.72 )	0.88 ( 0.45 - 1.74 )

ハザード比および95%信頼区間を表している

<sup>\*1</sup>年齢、BMI、身体活動量、高血圧、脂質異常症、糖尿病、飲酒、喫煙で調整

<sup>\*2</sup>年齢、BMI、身体活動量、高血圧、脂質異常症、糖尿病、飲酒で調整

0.97) となることも報告されており<sup>6)</sup>、本研究ではラクナ梗塞において血圧低下作用を介した予防作用の傾向が見られた可能性が考えられる。また、牛乳を含む乳製品は動物性蛋白質の供給源としても寄与が大きい食品であり、植物性蛋白質と動物性蛋白質で脳卒中病型への寄与が異なること、特に動物性蛋白質は脳卒中予防への寄与が大きいことが報告されている。本研究においても、乳製品に含有される動物性蛋白質による脳血管栄養状態の改善や適正化が、脳出血と同様にラクナ梗塞のリスク低下傾向に寄与した可能性も考えられる。上述のようにカルシウムやカリウム、動物性蛋白質に関しては脳卒中予防への寄与が想定されるものの、乳製品由来の飽和脂肪酸と循環器疾患の関連性については、先行研究の結果は一貫しておらず、その寄与は明らかではない。飽和脂肪酸の摂取に伴うLDLコレステロール値の上昇により、脂質異常症の寄与の大きいアテローム梗塞と、脳血管栄養状態の低下がリスクとなるラクナ梗塞で、そのリスク傾向に差異が見られた可能性も考えられるが、機序・寄与には不明点も多く、更なる検討が必要である。

用量反応関係に関しては、これまで多くの研究で傾向性（線形性）の検討が実施されているが、結果は一貫していない。本研究では多変量調整後、いずれのイベントにおいても有意な傾向性は認められなかったが、最大対比法による用量反応関係の検討の結果、女性の脳卒中と脳出血では、週1回以上をカットオフとした際の対比が最大となり、有意であった。女性の脳梗塞においても同様の傾向が見られたことを踏まえると、欧米と比較し乳製品摂取量の少ない本邦を含むアジア諸国においては、摂取増加に伴うリスク低下作用は限定的であり、むしろ健康意識の高い女性では乳製品を摂取しないことにリスクがある可能性が考えられた。本研究のハザード比の推定において、女性でのみ有意なリスク低下が認められたことに関しても、参照群とした週1回未満の群でリスクに性差があることに起因している可能性がある。また、乳製品摂取量が少ない女性は、喫煙やアルコール摂取が多く、日常的な運動習慣に加え野菜や果物、穀物の消費が少ないことが報告されており、摂取しないという習慣に、複数のリスクが混在・集積していることも考えられる。このようなリスクは相乗的に作用するとの報告や、乳製品摂取が健康的な生活習慣を代表する可能性もあることから、食事様式別の検討や複数の生活習慣を包括的に捉えた検討も必要であると考えられた。

本研究で特筆すべき点は、これまでの単一コホートでは、少数で検討が困難であった脳梗塞部位別イベン

トに対する乳製品摂取の影響を、大規模集団で例数を確保し検討した点にある。本邦の脳卒中においては、欧米と比較し脳出血やラクナ梗塞が多いことが特徴であるが<sup>4)</sup>、近年の降圧薬治療の普及の伴う血圧管理の向上や食生活の変化に伴う脳血管栄養状態の改善により、発症率自体は低下している<sup>7)</sup>。しかし両疾患の脳卒中全体に占める割合は依然として高く、医療および公衆衛生上の観点からも、対策の重要性は高い。本研究で見られた脳出血とラクナ梗塞に対するリスク低下傾向に加え、カルシウムや動物性蛋白質の良質な供給源であることを踏まえると、牛乳を含む乳製品の積極的摂取は、本邦における脳卒中の一次予防として、取り組みが容易で有効な手段であると考えられた。

## 5. 結論

本研究では、国内大規模コホート研究参加者を対象とし、乳製品摂取頻度と脳卒中イベントの関連性を検討した。その結果、女性の脳卒中および脳出血に対して乳製品摂取が予防的に作用し、週1回以上の摂取がカットオフとして考えられた。また脳梗塞では、アテローム梗塞においてはリスク増加傾向、ラクナ梗塞においてはリスク低下傾向と、乳製品の寄与に差異が見られた。特に本邦においては脳卒中の中でも脳出血やラクナ梗塞が多いことから、牛乳を含む乳製品の積極的摂取は本邦における脳卒中の一次予防として、容易で有効な手段であることが考えられた。

## 参考文献

- 1) Willett WC, Ludwig DS. Milk and health. *N Engl J Med* 2020; 382: 644-654.
- 2) de Goede J, Soedamah-Muthu SS, Pan A, et al. Dairy consumption and risk of Stroke: A systematic review and updated dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002787.
- 3) Kinjo Y, Beral V, Akiba S, et al. Possible protective effect of milk, meat and fish for cerebrovascular disease mortality in Japan. *J Epidemiol* 1999; 9: 268-274.
- 4) Iso H. Lifestyle and cardiovascular disease in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 83-88.
- 5) Asplund K, Tuomilehto J, Stegmayr B, et al. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 728: 26-39.
- 6) Bhavadharini B, Dehghan M, Mente A, et al. Association of dairy consumption with metabolic syndrome, hypertension and diabetes in 147812 individuals from 21 countries. *BMJ open diabetes research & care* 2020; 8: e00026.
- 7) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, et al. Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology* 2006; 66: 1539-1544.