

博士(医学) 山田友世

### 論文題目

Frequency of citrus fruit intake is associated with the incidence of cardiovascular disease

(柑橘類摂取頻度は心血管疾患発症と関連している)

### 論文の内容の要旨

#### [はじめに]

戦後、我が国における疾病構造は大きく変わり、西洋諸国と類似して心血管疾患が増加した。そのような中、食事による心血管疾患予防の重要性が高まっている。果物摂取の心血管疾患に対する保護作用は、次のように報告されている。果物はビタミン類、カロテノイド、フラボノイド、カリウム、食物繊維を豊富に含み、それらが降圧効果、LDL コレステロールへの抗酸化作用、ホモシステイン増加予防、血小板凝集抑制、耐糖能改善などの働きをする。欧米と比較して、日本では果物摂取と心血管疾患のリスクを検討した研究は少ない。我々は、日本で広く摂取されている柑橘類に注目し、柑橘類摂取に関連した心血管疾患ならびにそれに含まれる疾病別の発症について、検討した。

#### [対象ならびに方法]

全国 12 地区の 12490 人(男 4911 人、女 7579 人)が参加するコホート研究を行った。ベースラインデータは、老人保健法に基づく集団健康診査を利用して、1992 年 3 月から 1995 年 7 月に、身体検査、採血検査、自己記載式質問票を用いて収集した。食習慣について、柑橘類を含む 30 品目の普段の摂食頻度を、5 段階(ほとんど食べない、月 1-2 回、週 1-2 回、週 3-4 回、ほとんど毎日)で質問した。追跡調査は、毎年の集団健康診査、郵送、電話、家庭訪問及び死亡小票の閲覧により行った。心血管疾患は、脳卒中、心筋梗塞もしくは突然死と定義した。脳卒中の診断は、突然発症した痙攣を伴わない神経学的欠損症状が 24 時間以上遷延する場合とし、CT もしくは MRI 画像検査を必須とした。米国国立神経疾患・脳卒中研究所の分類に従い、脳卒中を更に脳梗塞、脳出血、分類不能に分類した。心筋梗塞の診断は WHO MONICA Project に従って診断した。心血管疾患や癌の既往がある例、柑橘類摂取に関する無回答例を除き、10623 人(男 4147 人、女 6476 人)を解析した。一元配置分散分析と  $\chi^2$  二乗検定を用い、柑橘類摂取頻度別の心血管疾患の危険因子を検討し、さらに Cox の比例ハザードモデルを用い、柑橘類摂取頻度と心血管疾患発症の関連性を検討した。

#### [結果]

平均追跡期間は 10.7 年で、心血管疾患 488 例、うち脳卒中 383 例(脳梗塞 249 例、脳出血 133 例)、心筋梗塞 76 例が発症した。柑橘類摂取頻度の高い群は、男女共に高齢で、喫煙をしない、飲酒をしない傾向を認めた。ほとんど柑橘類を食べない群と比較して、ほとんど毎日摂取する群における心血管疾患発症のハザード比(及び 95 %信頼区間)は、男

性で 0.57 (0.33 - 1.01)、女性で 0.51 (0.29 - 0.88) であり、柑橘類摂取は、男女共に、心血管疾患発症の有意な減少に関連していた。心血管疾患の中では、脳卒中で有意な減少効果を認めたが、心筋梗塞の発症は、柑橘類摂取頻度と関連性がなかった。また、脳卒中の中では、柑橘類摂取による脳梗塞の発症減少を認めたが、脳出血発症の減少は認めなかった。

#### [考察]

今回の結果から、柑橘類摂取による心血管疾患発症の有意な減少が示された。心血管疾患の減少は、心筋梗塞ではなく脳卒中の発症減少によるものであり、更に、脳卒中の減少は、脳出血ではなく脳梗塞の減少が寄与していた。

先行研究で示された果物摂取による心血管疾患減少効果と比較し、今回示された発症減少効果は大きい。理由として、柑橘類摂取に焦点を当てている点が考えられる。柑橘類は、他果物と比較しビタミン C や  $\beta$  クリプトキサンチンを豊富に含み、それらの心血管疾患に対する主な保護作用は抗酸化作用である。従って、動脈硬化を病態とする脳梗塞を中心とした心血管疾患が有意な減少を示し、脳出血では有意な減少効果が認められなかったと考えられる。

欧米の研究では、果物摂取による冠動脈疾患発症の有意な減少効果が報告されているが、日本における研究ではその関連を示した報告はなく、我々の研究でも柑橘類摂取による心筋梗塞の発症予防効果は認められなかった。日本では欧米と比較して心筋梗塞発症が少ないなどの疾患構造の違いが結果に関連していると思われる。

今回の結果では、男女共に柑橘類摂取による心血管疾患の予防効果を認めたが、先行研究では、女性に対する予防効果の報告が多い。男性は女性と比べて、ビタミン C やカロテノイドの血中濃度を保つための必要摂取量が多いと考えられている。我々の結果は、潜在性リスクの高い男性においても、柑橘類摂取による心血管疾患の予防効果があることを示した。

#### [結論]

柑橘類の頻回な摂取は、男女共に、心血管疾患、特に脳梗塞の発症減少と関連していた。我々の結果は、心血管疾患を予防するために、柑橘類摂取を推奨する論拠を示した。

### 論文審査の結果の要旨

食習慣は心血管疾患の予防に関与していると考えられている。欧米では、果物摂取による心血管疾患の予防に関する報告がみられるが、本邦では少ない。また、ビタミン C を多く含む柑橘系の果物に限った研究は行われていない。そこで、申請者は全国 12 地区にまたがるコホート研究の 12490 人を対象に、ベースラインとして 1992～1995 年に身体測定を含む一般健診、採血検査、自己記入式質問票による生活習慣調査結果を収集し、約 10 年間の心血管疾患（脳卒中、心筋梗塞）の発症と死亡の追跡調査を行った。柑橘類の摂取頻度の

調査は「ほとんど食べない」から「ほとんど毎日」までの5段階に分類した。

その結果、柑橘類摂取頻度の高い群は、男女共に高齢で、喫煙をしない、飲酒をしない傾向を認めた。ほとんど柑橘類を食べない群と比較して、ほとんど毎日摂取する群における心血管疾患発症のハザード比（及び95%信頼区間）は、男性で0.57（0.33 - 1.01）、女性で0.51（0.29 - 0.88）であり、柑橘類摂取は、男女共に、心血管疾患発症の有意な減少に関連していた。特に、脳梗塞の発症減少を認めたが、一方では脳出血、心筋梗塞の発症とは関連性がなかった。以上から、男女ともに柑橘類の摂取により特に脳梗塞の発症予防効果があることが示された。

審査員は、本邦において初めて男女での柑橘類の摂取と心血管疾患発症との関連性を疫学的に証明したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 前川 真人  
副査 岩下 寿秀 副査 永田 年