

< 総説 >

食が支える長寿の秘訣

Dietary Secrets for Longevity

久保明^{1,2}, 加藤倫卓¹, 栗田泰成¹, 塚本敏也¹, 杉岡陽介²

Akira KUBO, Michitaka KATO, Yasunari KURITA, Toshiya TSUKAMOTO, Yousuke SUGIOKA

1 常葉大学健康科学部理学療法科

Department of Physical Therapy, Faculty of Health Science, Tokoha University

2 医療法人財団百葉の会 銀座医院

Koyama Healthcare Group Ginza Hospital

【要 旨】

老化と共に私達のこころと体は大きく変化をする。本総説では、老化に関わる食の影響をEBMに基づき、菜食、地中海食などの研究をまとめた。さらに、遺伝子に及ぼす食の影響や動脈硬化性疾患の進展と脂質制限についての関わりについて述べた。このような研究成果を臨床に活かすには栄養士、医師のみならず、理学療法士・看護師の積極的な関与が求められる。

Key Words : EBM(Evidence Based Medicine), 菜食 (Vegetable diet), 地中海食 (Mediterranean diet), 脂質制限 (Low fat Diet)

はじめに

老化と共に私達のこころと体は大きく変化をする。その変化が血管系にあらわれれば心筋梗塞などの急性冠症候群や脳血管障害になり、ホルモン系に生じれば女性や男性の更年期障害を生じる。これら老化に伴う変化は個人差、男女差、臓器による差があるため単純ではない。

病態が単純ではないため、その対応（治療も含む）は複雑だ。食や栄養面からのアプローチは老化への対応の基本ともいえるが、これだけで十分な場合は少ないため、巷に溢れる「断食すれば健康になる…」や「このビタミンを摂ればアンチエイジングになる…」などといった表現には注意が必要である。

食からの長寿を目指す静岡からの発信とし

て、本総説では、食に関わる世界のトピックスを紹介し、長寿の秘訣に対する医学的な考察を巡らせてみたい。

1. エビデンスには優劣がある

EBM (Evidence Based Medicine) という言葉も耳慣れたものになってきているが、私達臨床医にとって目の前の個人（受診者）にどのようにevidenceを活用するかが最も重要なことであり、単にevidenceを多く知っている事と臨床現場で活用する事とは必ずしも一致しない。

図1にデータ解析に関するまとめを示したが、EBMの中心ともいえるメタ解析やシステマティックレビューに対して、個人に根ざした臨床現場ではpatient centered approach

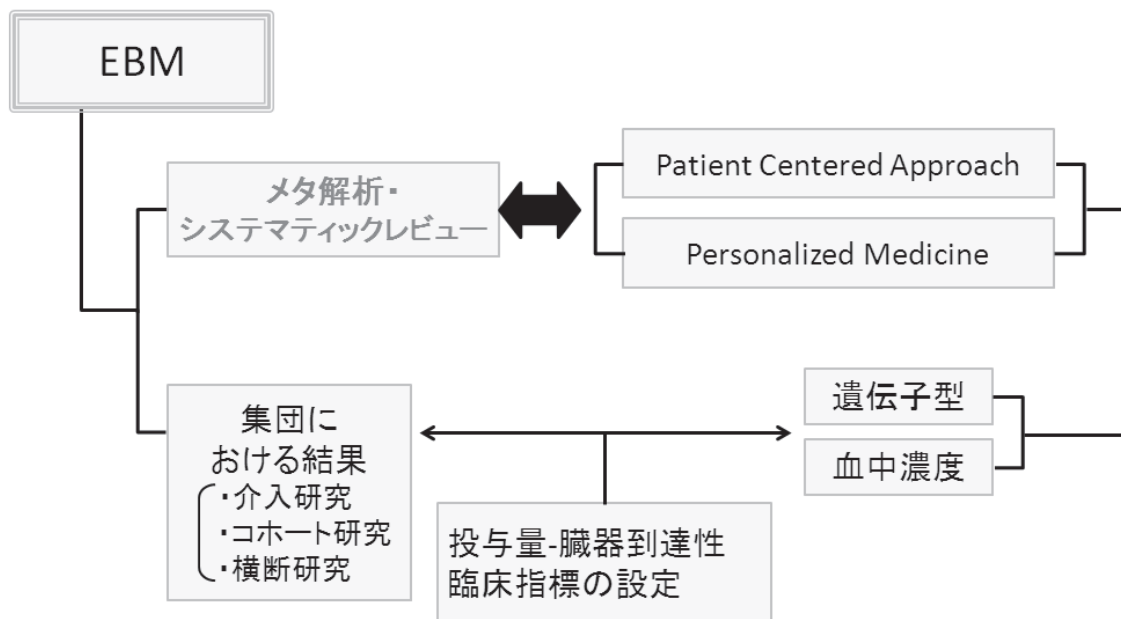


図 1

や personalized medicine, もしくは narrative approach と呼ばれる方法が注目を集めている。さらに、集団における解析にも血中濃度や酵素の遺伝子型などを加味したアプローチがとられるようになっていく。10名程度で得た知見を一般論にできないのと同様に、何万人からの知見が受診者個人に活かせるのかその都度判断するプロの臨床スタッフの力量が問われるのではないだろうか。HM, MohammadらはJAMA誌上でメタ解析、システマティックレビューをいかに患者ケアに活用するかについて述べている¹⁾。同じテーマによるシステマティックレビューであっても対象となる研究の選択などによって結論が正反対になることも少なくない。機能性表示食品制度が2015年から実施され、システマティックレビューという言葉が一人歩きをしている気配を感じる現在、その意義と限界を把握する必要があるのではないだろうか。

2. 菜食は長寿か

「野菜を食べることは健康にいい」と医療従事者は述べる場合が多いと思うが、その根

拠を明示できるだろうか。

2012年にT, Huangらは、菜食について行われた研究をメタ解析し、菜食の群は菜食でない群と比較して全死亡では9%、虚血性心疾患死亡では29%、脳血管障害死亡については12%発症リスクが低下し、がんの発症も18%低下することを示した。一般に食に関する研究では、介入試験や、対照群をおいた試験は小規模でしか実行できない場合が多く、多数を対象としたものは追跡研究が主体となる。

2014年7月にAmerican Journal of Clinical Nutritionは菜食に関する第6回国際会議を特集した。この中から、50万人を追跡したEPIC研究のまとめを表1に示す²⁾。ファイバーを野菜や果物と独立した項目にしている点も興味深く、果物も野菜と同様かそれ以上ががん発症抑制効果があるという結論になっている。

肉食に関しては、従来、脂身の多い肉よりも赤身肉の摂取が勧められているが、2012年Archives of Internal Medicine誌上に、医療従事者など10万人を超える追跡研究から、赤身肉の摂取と死亡率が相関することが

表 1

	野菜	果物	食物繊維
上部消化管がん	～	↓	～
大腸がん	↓	↓	↓
肝がん	～	～	
肺がん	～	↓ (喫煙者のみ)	～
乳がん	～	～	↓ (傾向)

報告されている³⁾。その後、赤身肉に含まれるコリンやカルニチンが、腸内細菌のはたらきによってTMAO（トリメチルアミン）に変化して、動脈硬化巣のマクロファージを介して動脈硬化を促進することが確認され、肉食の老化促進の一面が明らかにされた⁴⁾。しかし、カルニチンは抗疲労効果もあり、何より高齢者では筋肉量、筋肉低下が転倒→寝たきりの引き金であることから、「肉食は悪い」と断言することは危険を伴う。ここに、受診者に対しエビデンスを活用する際に、個人をどのくらい把握し得るのが問われるのである。

3. 地中海食など

日本人が長寿であることから、「和食」の長寿に及ぼす研究が行われている。和食は摂取総カロリーが主要欧米諸国に比べて20～30%少なく、魚介類の摂取も多いのだが、RCTと呼ばれる無作為化比較対照試験は殆ど行われていない。

一方、地中海食に関しては疫学的研究が数多く行われている。R, Estruch, らは7,447名を平均4.8年フォローアップした研究で、

地中海食、特にエクストラバージンオリーブオイルとナッツの摂取によって、心血管障害の発症リスクが約30%低下することを明らかにした⁵⁾。このほか、オリーブオイルに関しては、高齢者における脳血管障害予防、2型糖尿病の発症予防の効果を明らかにした研究などがある。オリーブオイルは一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸を多く含んでおり、このことが動脈硬化発症抑制に繋がっていると考えられるだろう。ただ、日本におけるオリーブオイルの消費量はこれらの研究での摂取量に比べると微々たる割合であり、日本における食と長寿の関連には他因子が関与していると思われる。

さらに2016年10月のAnnals of Internal Medicine誌上では、脂肪制限をしない地中海食のシステマティックレビューが行われ、心血管障害、乳がん、2型糖尿病の発症を抑制するとした⁶⁾。

また、脂肪酸の摂取量や血中濃度と冠動脈疾患発症との関連についてシステマティックレビューと、メタ解析を行ったR, Chowdhuryらは、特定の脂肪酸摂取を勧める根拠はないと結論づけた⁷⁾。さらに、MS, Farvidらは、Circulation誌上で、n-6脂肪酸のリノー

ル酸摂取量と冠動脈疾患発症が反比例することを示した⁸⁾。日本における栄養指導は、n-6 脂肪酸（リノール酸など）から n-3 脂肪酸（ α リノレン酸，エイコサペンタエン酸など）摂取推奨傾向にあるが，この n-6 脂肪酸の再評価にもあるように，栄養学的常識も変わること理解しなければならない。

表 2 に D, Mozattarian らがまとめた DASH 食 (Dietary Approach to Systolic Hypertension)，地中海食，菜食，日本食の栄養組成と心血管障害予防におけるエビデンスの有無を示した⁹⁾。一般的に流布されている情報と医学的解析の違いを理解しなければならない。

4. 関与する遺伝子と食

長寿に関する遺伝子としては，NAD+ 依存性ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 活性を示すサーチュインや，リン代謝に関係するクロトー，染色体末端に存在し反復配列からなるテロメアなどがある。

他に，赤ワイン，ブドウの皮などに含まれているレスベラトロールは，ポリフェノール一種で，サーチュインに作用し長寿に関わる素材として注目されている。膨大な数にのぼるレスベラトロール関連の論文の中から，異なる見方のものを掲げよう。RD, Semba らは，In CHIANTI と称される加齢の研究において，65 歳以上の 783 名の住民を対照として 9 年間追跡研究を行った¹⁰⁾。この期間で尿中レスベラトロール代謝産物の量と死亡率や炎症マーカーである CRP, IL-6 の値などとの関連は認められなかった。このようにレスベラトロールの体内濃度が長寿とは関係ないとした本研究がある一方，AV, Witte らは，46 名を対象として 6 ヶ月間 1 日 200mg 相当のレスベラトロールを摂取することで，海馬機能，糖代謝，記憶力などが改善することを明らかにした¹¹⁾。食品中から摂取するかサプリメントとして摂取するか，その摂取量や研究のエンドポイントの指標として何を用いるかなどが研究結果と関係してお

表 2

	栄養成分							心血管障害予防におけるエビデンス			
	炭水化物 たんぱく質 SFA MUFA PUFA [カロリー%]	コレステ ロール [mg]	食物 繊維 [g]	カリウ ム [mg]	カルシ ウム [mg]	マグネ シウム [mg]	ナトリウ ム [mg]	生態系研究: 臨床的 エンドポイント	RCT: 主要なリスク ファクター	コホート: 臨床的 エンドポイント	RCT: りんしょうてき エンドポイント
DASH	48-58 15-25 6 13-21 8-10	150	29	4,450	1,181	473	2,190		↓	↓	
地中海食	39-47 15-18 10-13 10-23 5-7	-	20-29	4,589	1,028	396	2,532	↓	↓	↓	
菜食	-	-	-	-	-	-	-			↓	
日本食	79 13 2 2-3 3-4	-	22	2,623	315	317	2,370	↓		↓	

り、簡単に結論を出すことはできない。

長寿における問題点として、ロコモティブシンドロームやフレイルなどの動作に関する機能低下と認知症があげられる。認知症に関しては、メマンチンという認知症の薬物とビタミンEを2,000IU/日摂取した時の効果を比較して、後者の方が上回ったという報告もある¹²⁾。

また、地中海食が、ICAM1, VEGF, Aktなど動脈硬化、低酸素、一酸化窒素(NO)に関係する転写レベルにどのような影響を及ぼしているか、という研究も実施された。個人差を形作る遺伝子の差も考慮に入れたランダム化試験が行われていることから、個別化医療の進展を理解できる。

5. 食材と寿命

食の素材としては、野菜、果物と共に地中海食にも含まれる種子類があげられる。図2はE, Roseらのまとめを改変した¹³⁾。ナツ

ツは10万名以上を対象とした研究でも、週2~4回の摂取によって死亡率が13%低下するという研究もある。

コーヒーについての報告も数多く、一時期膵臓がんとの関連などが議論されたが、最近の研究では副作用よりもその効果を肯定するものが大半である。D, Mingらはコーヒーと心血管障害の関係について36の研究をメタ解析し、1日に3~5杯のコーヒー飲取でもっとも心血管障害発症が低くなることをまとめている¹⁴⁾。この場合、コーヒーはミルクと砂糖を不使用のものである。

加齢性疾患への食の素材をC, Wangは表3のようにまとめている¹⁵⁾。さらにCirculation Research誌は、2016年5月13日法号において、加齢のメカニズムへの食事、薬剤を含めた多面的アプローチについて詳述しており、I, Alfarasらは図3のように心血管系の加齢への戦略をまとめた¹⁶⁾。これだけ多くの素材について熟知することは難しいが、臨床現場では、受診者の疾病や食生

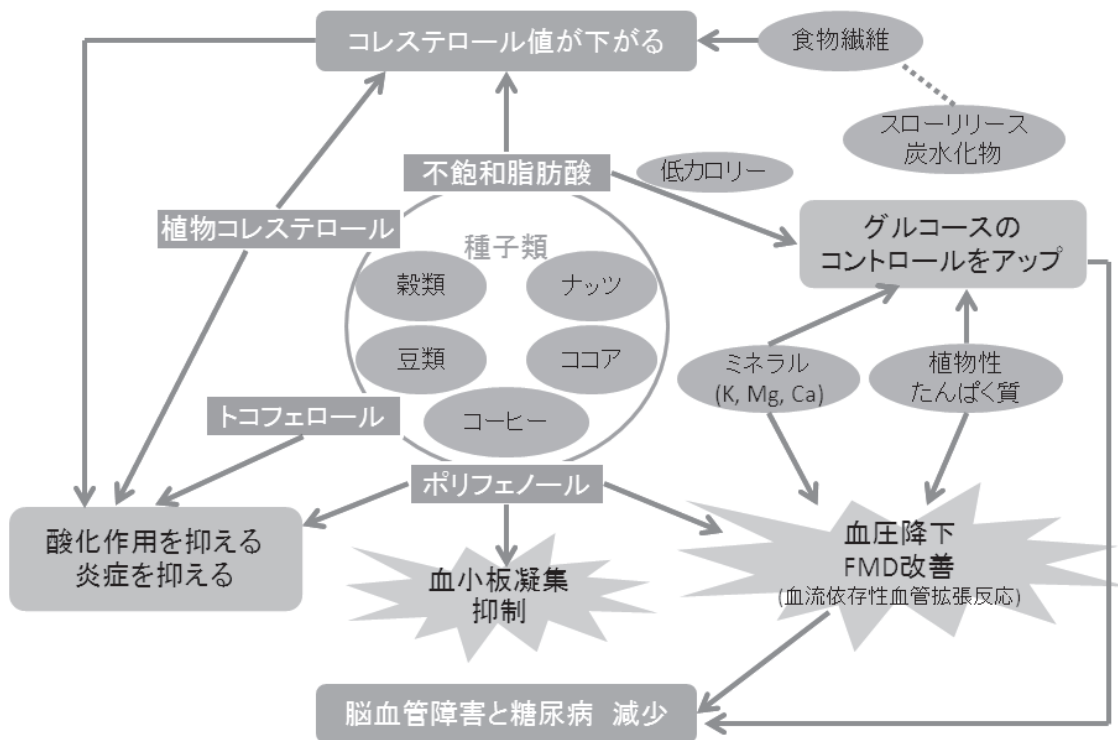


図2 (文献13)

表 3

Disease	Nutraceuticals
Cardiovascular diseases	Calcium, vitamins C and D, <i>n</i> -3 PUFAs, fish oil, olives, oats, α -linolenic acid, dietary fiber, fruit phenolics, plant sterols, plant stanols, soy proteins, lactotripeptides, lycopene, tomato extracts, cocoa extracts, nuts and nut extracts, berry extracts (e.g., grape), chia, flaxseed, green tea, low-fat dairy foods
Diabetes	Chromium, vitamins B ₃ and D, <i>n</i> -3 PUFAs, stearidonic acid, α -lipoic acid, <i>Agaricus</i> mushrooms, olives, blond psyllium, guar gum, caffeine, coffee, flaxseed, ginseng, oats, prickly pear cactus extracts, glucomannan, berry extracts, aloe extracts, black tea, green tea, stevia extracts, cassia cinnamon, cocoa extract\$, chia, diacylglycerol
Immunodeficiency	Selenium, vitamins, β -glucan, polysaccharides, prebiotics, probiotics, ginseng extracts, wolfberry extracts, grape extracts, phenolic-rich plant extracts
Muscle and skeleton degeneration	Calcium (combined with copper, zinc, magnesium, and other appropriate minerals), vitamins D and K, ipriflavone, fish oil, collagen hydrolysate, glucosamine, chondroitin, <i>S</i> -adenosylmethionine, phenolics, avocado extracts, soybean extracts, ginger extracts, curcumin combined with lecithin
Malnutrition and anemia	Vitamins B group and C, inulin
Cognitive decline (Alzheimer's disease)	Vitamins (B group, C, and E), DHA, phosphatidylserine, choline, lecithin, L-carnitine, flavonoids, curcumin, resveratrol, sterol, anthocyanin, astaxanthin, caffeine, green tea extracts, <i>Ginkgo biloba</i> extracts, berry extracts, ginseng, cocoa extracts, cinnamon, peppermint extracts
Gastrointestinal-related disease	Probiotics, prebiotics, dietary fiber, phenolics, phenolic-rich plant extracts, casein phosphopeptides
Cancer	Colorectal cancer: calcium, folate, low-fat dairy foods, conjugated linoleic acid, flavonoids, phenolic acids, terpenoids, isothiocyanates, curcumin, coffee, garlic extracts, turmeric extracts, berry extracts, dietary fiber, probiotics, prebiotics Prostate cancer: strontium, selenium, calcium, EPA, melatonin, α -linolenic acid, green tea, lentinan, lycopene, isoflavones, pomegranate extracts, broccoli extracts, flaxseed, garlic extracts, tomato extracts

DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; PUFAs, polyunsaturated fatty acids.

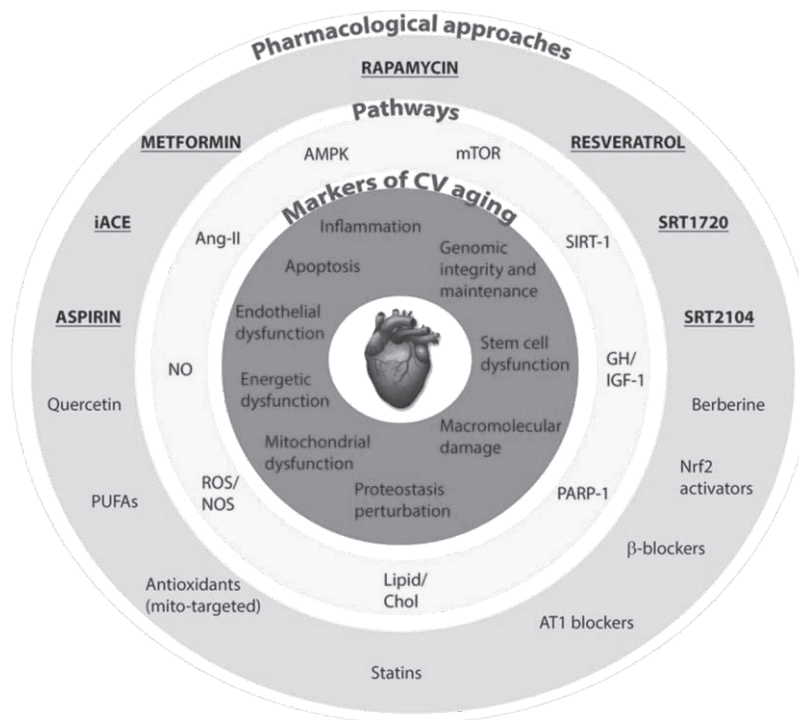


図 3 (文献 16)

活状況などを把握した上で、図表に掲げられた栄養素を含む素材を食事の中で勧め、さらには必要に応じてサプリメントを提案するの

も一法といえる。

このような対応をしても、栄養素が血中濃度に反映されなければ、細胞レベルでの効果

は期待できない。我々はエイジングー老化を
チェックするドックを開発し、現在では“プ
レミアムドック”(医療法人社団湖聖会 銀座
医院)，“抗加齢ドック”(東海大学医学部付
属東京病院)などを行っているが、その前身
である“健康寿命ドック”での血中ビタミン
の濃度の測定からも極めて個人差が大きいこ
とが理解できる(図4)¹⁷⁾。

6. 疾患と食

米国の脂質異常症の治療におけるガイドラ
インが2013年に改定になり、スタチン療法
がさらにゆるぎないものとなった。

冠動脈疾患発症抑制における脂質制限は当
然のように行われてきたが、Dalen, JEら
は1957年から2013年までにおける米国の
脂質制限という食事療法の原則に対して疑問
を呈していた¹⁸⁾。彼らは厳格な脂質制限を
行っても冠動脈疾患発症減少を疫学的に完全
に証明することは出来ないとして、地中海食
にみられるような食材中心の指導を提案して

いる。表4にこの提案で示された食材を掲
げた。食事内容における介入試験は長期間行
わなければ意味のある結果に至らないところ
に難しさがある。

これら脂質制限食への反省と時を同じくし
て広がってきたのが糖質制限食である。我々

表4

- Nuts (ナッツ)
- Fruits (果物)
- Vegetables (野菜)
- Green leafy vegetables (葉野菜)
- Legumes (豆)
- Whole grain (全粒穀物)
- Fish (魚)
- Moderate alcohol (適度なアルコール)
- Fiber (食物繊維)
- Poultry (鶏肉)
- Olive oil (オリーブオイル)

The American Journal of Medicine, Vol.127, No.5,
May 2014

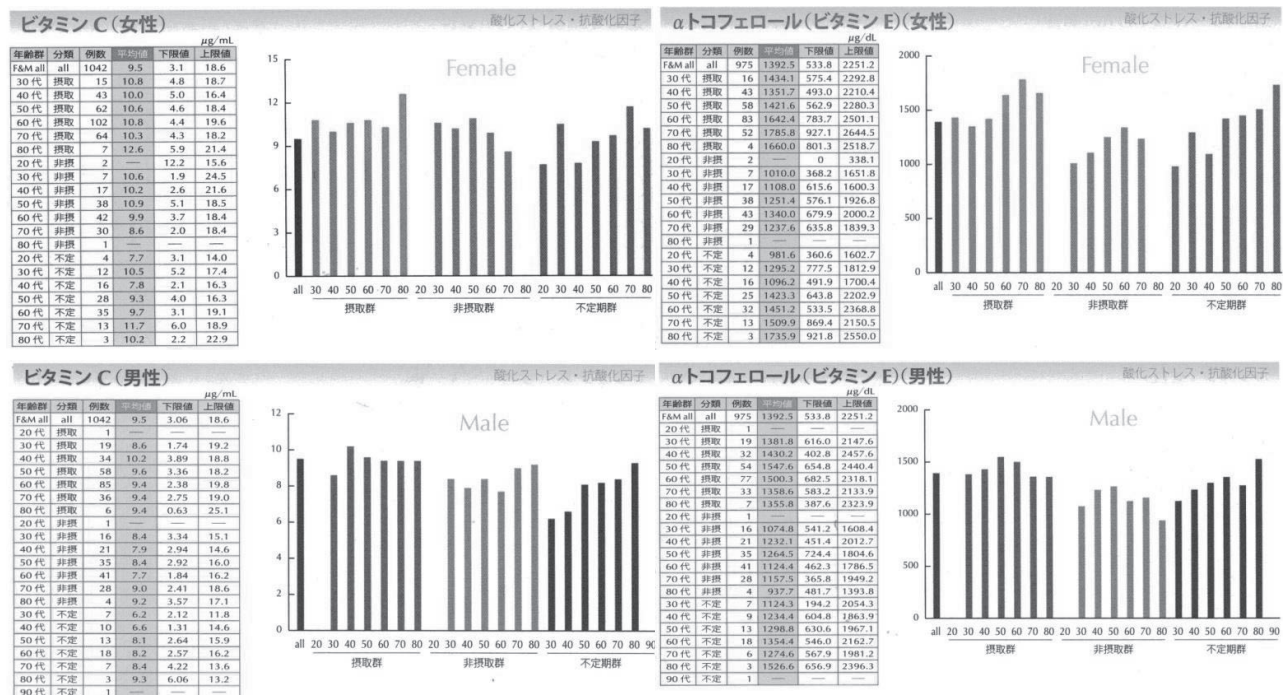


図4 (文献12)

の施設（医療法人社団湖聖会 銀座医院）ではむやみな糖質制限は行わずに、夕食だけに限った糖質制限などを栄養指導として行っているが、その根拠の一つが、長期に及ぶ低炭水化物食（糖質＋食物繊維）で死亡率が30%増加するとしたH, Notoらの研究である。1年以内の短い期間、対象者が肥満や耐糖能障害であった場合に低炭水化物食の効果は確認されつつあるが、EPC（血管内皮前駆細胞）を減らすという動脈硬化進展という病態上のデメリットなどもふまえて食事指導に応用すべきと考える。

極端なライフスタイル変革は一時的な改善効果をもたらすものの、生涯を通じてその効果を持続することは難しい。私達は、糖尿病症例におけるドロップアウトの臨床研究でこのことを明らかにした¹⁹⁾。さらに、KR, Middletonらは、慢性疾患治療における健康習慣の中断率が50～80%に及ぶことを示した²⁰⁾。

おわりに

食が身体活動と共に糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病治療の原則であることは間違いない。しかし、糖代謝、脂質代謝、炎症マーカーなどの血中指標、頸動脈内膜中膜複合肥厚や脳におけるラクナなどの生理機能や画像における指標といった、意義の異なる指標をどのように使い分けるかが、今後の“食”に関する研究の鍵になると思われる。2015年には、疾病の重症化予防までふまえた「日本人の食事摂取基準（2015年版）」が策定されているため、参考にしたい。

臨床を実践するうえで、栄養士・薬剤師のみならず理学療法士・看護師は、必要不可欠な存在である。健康寿命延伸という共通目標達成にむけて、なにがわかっているのか、なにが以前と変わったのか、などを明らかにしながら共に歩めることを心から願ってい

る。（2014年 第12回臨床栄養大連合大会での教育講演をもとに改変）

- 1) Murad MH, Montori VM, Ioannidis JA, et al: How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature, *JAMA*, 312(2): 171~179, 2014
- 2) Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ, et al: Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), *Am J Clin Nutr Suppl* (100): 394~398, 2014
- 3) Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al: Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies, *Arch Intern Med*, 172(7): 555~563, 2012
- 4) Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al: Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis, *Nat Med*, 19(5): 576~585, 2013
- 5) Ramón E, Ros E, Salvadó JS, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet, *N Engl J Med*, 368(14): 1279~1290, 2013
- 6) Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, et al: Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake, *Annals of Intern Med*, 165(7): 491~500, 2016
- 7) Chowdhury R, Warnakula S, Kumutsor S, et al: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and Meta-analysis, *Annals of Intern Med*, 160(6): 398~406, 2014

- 8) Farvid MS, Ding M, Pan An, et al : Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies : *Circulation*, 130(18): 1568~1578, 2014
- 9) Mozaffarian D, Appel LJ, Horn LV, et al : Components of a cardioprotective diet: new insights, *Circulation*, 123(24): 2870~2891, 2011
- 10) Semba RD, Ferrucci L, Bartali B, et al : Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults, *JAMA Intern Med*, 174(7): 1077~1084, 2014
- 11) Witte AV, Kerti L, Margulies DS, et al : Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults, *J Neurosci*, 4;34(23):7862~7870, 2014
- 12) Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al : Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial, *JAMA*, 311(1): 33~44, 2014
- 13) 久保明 : 人気の「これだけ健康法」が寿命を縮める老化指標を改善する 28 のステップ . 84~87, 講談社, 東京, 2014
- 14) Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, et al : Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies, *Circulation*, 129(6): 643~659, 2014
- 15) Ghosh D, Bagchi D, Konishi T(ed): Clinical Aspects of Functional Foods and Nutraceuticals, *CRC Press Boea Raton*, 51~76, 2014
- 16) Alfaras I, Germanio CD, Bernier M, et al: Pharmacological strategies to retard cardiovascular aging, *Circ Res*, 118(10): 1626~1642, 2016
- 17) 久保明 : アンチエイジング・未病医学検査テキスト, 154~159, 南江堂, 東京, 2008
- 18) Dalen JE, Devries S : Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned?, *Am J Med*, 127(5): 364~369, 2014
- 19) Masuda Y, Kubo A, Kokaze A, et al : Personal features and dropout from diabetic care. *Environmental Health and Prev Med*, 11(3): 115~119, 2006
- 20) Kathryn RM, Anton SP, Perri MG: Long-Term adherence to health behavior change, *Am J of Lifestyle Med*, 7(6): 395~404, 2013

