

# 日本人における血清カロテノイド濃度と総死亡率および原因別死亡率との関連について：反復測定による解析結果から



藤田医科大学（愛知県豊明市）の研究グループが 2021 年の JAMA Network Open 誌に発表した論文によると [1]、相当数の前向き研究でベースラインの血清カロテノイドレベルと総死亡（all-cause mortality）および癌ならびに心血管疾患（CVD）による死亡との関連がこれまでに検討されてきたものの、ほとんどの研究で長期間のフォローアップ期間における血清カロテノイドレベルの変化については考慮されていませんでした。

血清カロテノイドレベルが野菜や果物の食事摂取量と関連する時系列的なより良い指標であることを考えると、これまでの研究ではフォローアップ中の栄養状態の変化をリスク推定に反映させることができなかったと同グループは考え、反復測定（repeated measurements）による血清カロテノイドの高値はベースライン測定（single baseline measurements）のみの結果と比べて死亡リスクの大きな減少に関連するという仮定のもと、血清カロテノイドレベルの反復測定と全原因死亡（総死亡）および原因別（癌および CVD）死亡のリスクとの関連を検討した研究はこれまでほとんど実施されていないことを考慮し、時間依存の Cox 回帰モデルを用いて、経時的に変化する血清カロテノイドレベルと全原因死亡リスクおよび原因別死亡リスクとの関連を検討することを目標としました。

この研究は北海道八雲町で毎年実施されている集団ベースの健康診断に基づいており、ベースラインデータは 1990 年から 1999 年までの健康診断の情報を用いて収集されました。このコホート研究の適格基準は、ベースラインデータ収集時に 40 歳以上であること、調査地に居住していること、そして 1990 年から 1999 年までの間に少なくとも 1 回は健康診断に参加していることでした。最終的に 3,116 人 [男性 1,233 人（39.6%）、女性 1,883 人（60.4%）] が統計解析の対象となりました。健康診断参加者の血清カロテノイド濃度は 2011 年の健康診断まで測定され、反復測定の平均（SD）回数は 4.52（4.71）回となりました。

ゼアキサンチンとルテイン、カンタキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコピン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンの血清レベルを高速液体クロマトグラフィーで毎年評価し、それらの結果をもとに、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコピンの合計で総カロテン量を、ゼアキサンチンとルテイン、カンタキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチンの合計で総キサントフィル量を、 $\beta$ -クリプトキサンチン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンの合計でプロビタミン A 量を、また、測定したすべてのカロテノイド量の合計で総カロテノイド量を算出しました。

表 1. 全原因死亡率別の参加者のベースライン特性

特性	中央値（四分位範囲）	
	生存（n = 2,354）	死亡（n = 762）
平均年齢（SD）、歳	52.0 (9.7)	63.2 (8.6)
平均 BMI（SD）	24.2 (3.3)	24.0 (3.3)
トリアグリセリド、mg/dL	100.0 (73.0~140.0)	113.5 (84.0~160.0)
ALT、IU/L	16.0 (11.0~23.0)	15.0 (11.0~22.0)
収縮期血圧平均値（SD）、mm Hg	131.0 (20.1)	139.7 (21.1)
ゼアキサンチン・ルテイン、 $\mu\text{mol/L}$	1.09 (0.80~1.56)	1.09 (0.78~1.64)
カンタキサンチン、 $\mu\text{mol/L}$	0.04 (0.03~0.06)	0.04 (0.02~0.06)
$\beta$ -クリプトキサンチン、 $\mu\text{mol/L}$	0.31 (0.19~0.51)	0.27 (0.15~0.46)
リコピン、mg/L	0.19 (0.11~0.32)	0.13 (0.07~0.22)
$\alpha$ -カロテン、 $\mu\text{mol/L}$	0.13 (0.09~0.18)	0.10 (0.07~0.15)
$\beta$ -カロテン、mg/L	48.1 (26.4~79.9)	35.9 (20.1~60.6)
総カロテン、 $\mu\text{mol/L}$	1.45 (0.88~2.25)	1.09 (0.62~1.68)
総キサントフィル、 $\mu\text{mol/L}$	1.50 (1.11~2.15)	1.50 (1.04~2.15)
プロビタミン A、 $\mu\text{mol/L}$	1.42 (0.86~2.20)	1.09 (0.64~1.79)
総カロテノイド、mg/L	163.7 (114.3~237.3)	140.6 (96.6~209.3)
男性、人数（%）	801 (34.0)	432 (56.7)
喫煙歴、人数（%）		
喫煙歴なし	1,522 (64.7)	386 (50.7)
過去歴あり	253 (10.7)	120 (15.7)
現在も喫煙	579 (24.6)	256 (33.6)
飲酒歴、人数（%）		
飲酒歴なし	1,330 (56.5)	397 (52.1)
飲酒歴あり	54 (2.3)	47 (6.2)
現在も飲酒	970 (41.2)	318 (41.7)
病歴、人数（%）		
脳卒中	10 (0.4)	20 (2.6)
狭心症	79 (3.4)	72 (9.4)
糖尿病	72 (3.1)	71 (9.3)

解析対象となった 3,116 人 [平均年齢 (SD) 54.7 (10.6) 歳] のうち、2,354 人 (75.5%) が生存、762 人 (24.5%) が死亡しました。平均年齢 (SD) は、生存した人で 52.0 (9.7) 歳、死亡した人で 63.2 (8.6) 歳でした (表 1)。中央値で 22.3 年の追跡期間中、全原因による死亡が 762 例、癌による死亡が 253 例、CVD による死亡が 210 例確認されました。

年齢、性別、喫煙習慣、アルコール摂取量、収縮期血圧、ALT、トリグリセリド、BMI について調整した後、反復測定における血清カロテノイドレベルの高値は、カンタキサンチン [ハザード比 (HR) : 0.99 ; 95% 信頼区間 (CI) : 0.97~1.02 ; P = 0.47] を除く以下すべてのカロテノイドが統計的に有意に低い全原因死亡リスクと関連していました (この解析における HR は、カロテノイドレベルの 25% 上昇あたりの死亡リスクを示しています [1])。

ゼアキサンチン・ルテイン (HR : 0.90 ; 95% CI : 0.87~0.93 ; P < .001)  
β-クリプトキサンチン (HR : 0.91 ; 95% CI : 0.88~0.93 ; P < .001)  
リコピン (HR : 0.91 ; 95% CI : 0.89~0.92 ; P < .001)  
α-カロテン (HR : 0.90 ; 95% CI : 0.88~0.92 ; P < .001)  
β-カロテン (HR : 0.91 ; 95% CI : 0.89~0.93 ; P < .001)  
総カロテン (HR : 0.89 ; 95% CI : 0.87~0.91 ; P < .001)  
総キサントフィル (HR : 0.87 ; 95% CI : 0.84~0.90 ; P < .001)  
プロビタミン A (HR : 0.89 ; 95% CI : 0.87~0.91 ; P < .001)  
総カロテノイド (HR : **0.85** ; 95% CI : 0.82~0.87 ; P < .001)

同様に、カンタキサンチンを除く以下すべての血清カロテノイドは、共変量の多変量調整後、それらのカロテノイドレベルの高値が癌死亡の統計的に有意に低いリスクと関連していました。

ゼアキサンチン・ルテイン (HR : 0.89 ; 95% CI : 0.85~0.95 ; P < .001)  
β-クリプトキサンチン (HR : 0.90 ; 95% CI : 0.86~0.94 ; P < .001)  
リコピン (HR : 0.90 ; 95% CI : 0.87~0.93 ; P < .001)  
α-カロテン (HR : 0.87 ; 95% CI : 0.84~0.91 ; P < .001)  
β-カロテン (HR : 0.90 ; 95% CI : 0.87~0.93 ; P < .001)  
総カロテン (HR : 0.87 ; 95% CI : 0.84~0.90 ; P < .001)  
総キサントフィル (HR : 0.86 ; 95% CI : 0.81~0.91 ; P < .001)  
プロビタミン A (HR : 0.88 ; 95% CI : 0.84~0.91 ; P < .001)  
総カロテノイド (HR : **0.82** ; 95% CI : 0.78~0.87 ; P < .001)

CVD 死亡のリスクについても、カンタキサンチンを除く以下すべての血清カロテノイドのレベルの高値が統計的に低い CVD 死亡リスクと関連していました。

ゼアキサンチン・ルテイン (HR : 0.91 ; 95% CI : 0.86~0.97 ; P = .004)  
β-クリプトキサンチン (HR : 0.92 ; 95% CI : 0.88~0.97 ; P < 0.001)  
リコピン (HR : 0.91 ; 95% CI : 0.87~0.94 ; P < 0.001)  
α-カロテン (HR : 0.90 ; 95% CI : 0.86~0.94 ; P < 0.001)  
β-カロテン (HR : 0.92 ; 95% CI : 0.88~0.96 ; P < 0.001)  
総カロテン (HR : 0.89 ; 95% CI : 0.85~0.93 ; P < .001)  
総キサントフィル (HR : 0.89 ; 95% CI : 0.83~0.95 ; P < .001)  
プロビタミン A (HR : 0.90 ; 95% CI : 0.86~0.94 ; P < .001)  
総カロテノイド (HR : **0.86** ; 95% CI : 0.81~0.91 ; P < .001)

上述した所見のうち総カロテノイドについてみると、年齢、性別、喫煙習慣、アルコール摂取量、収縮期血圧、ALT、トリグリセリド、BMI について調整した後、反復測定における血清レベルが 25%上昇するごとに全原因死亡リスクは 15%、癌死亡リスクは 18%、CVD 死亡リスクは 14%低下していることがわかります。

最後に、ベースライン測定のみを用いた解析と比較した場合、反復測定による全原因、癌および CVD 死亡のリスク低下の程度はほとんどの血清カロテノイドでより大きく、全原因、癌、CVD 死亡の HR はそれぞれ 3%~7%、0%~5%、4%~10%の低下を示しました。ベースライン測定値のみを用いた場合、血清中の総カロテノイド濃度が 25%高くなるごとに、全原因死亡 (HR : 0.92 ; 95% CI : 0.89~0.95 ; P < .001)、癌死亡 (HR : 0.87 ; 95% CI : 0.83~0.93 ; P < .001) および CVD 死亡 (HR : 0.93 ; 95% CI : 0.88~0.99 ; P = .03) のリスクが統計的に有意に低くなりましたが、リスク低下の程度は反復測定の場合より小さいことがわかります [全原因死亡リスクの HR : 0.85 (反復測定) 対 0.92 (ベースライン測定) ; 癌死亡リスクの HR : 0.82 対 0.87 ; CVD 死亡リスクの HR : 0.86 対 0.93] 。

これまでの研究で報告されているように、反復測定を用いた解析で血清カロテノイドレベルが高いほど、25 年の追跡期間における全死因死亡リスクおよび原因別死亡リスクが統計的に有意に低いことが今回の研究で明らかとなりました。時間依存の Cox 回帰分析では、血清カロテノイドの低値に関連する死亡リスクの減少は、ベースラインのデータのみを用いた場合と比較して、反復測定を用いた場合の方が大きいことがわかりました。これらの結果は、血清カロテノイドレベルが高いほど、全原因、癌および CVD による死亡のリスクが低いことを示唆していますと論文の著者は結論づけました。

## Key Points

**疑問** 血清カロテノイド濃度の反復測定は、全原因死亡および原因別死亡と関連するか？

**知見** 健康診断を受けた 3,116 人を対象としたこのコホート研究では、複数回の測定で確認された血清カロテノイド濃度の高値は、全原因死亡、癌および心血管疾患による死亡の低リスクと関連していた。血清カロテノイド濃度の高値に関連したリスク低下は、血清カロテノイドの単回測定による解析と比べて、反復測定による解析でより大きいことが明らかとなった。

**意味** これらの知見は、より高いカロテノイド濃度がより低い死亡リスクと関連していることを示唆している。

## 抄録

**重要性** : 反復測定によって確認された多様な血清カロテノイドの濃度と全原因、癌および心血管疾患 (CVD) による死亡リスクとの関連性については、これまでの前向き研究で検討されてこなかった。

**目的** : 血清カロテノイド濃度の反復測定と全原因死亡リスクおよび原因別死亡リスクとの関連を検討すること。  
**デザイン、設定、参加者** : 本コホート研究のベースラインデータは、1990 年から 1999 年までに実施された健康診断の情報を用いて収集した。適格者は 2017 年 12 月まで追跡され、追跡期間の中央値 (四分位範囲) は 22.3 (15.5~25.3) 年であった。対象者はベースラインデータ収集時の年齢が 40 歳以上で、調査地である北海道八雲町の住民であり、また、1990 年から 1999 年までに少なくとも 1 回は健康診断に参加していた。適格者のうち 332 人を除外した後、3,116 人が解析に含まれた。データ解析は 2020 年 4 月に実施した。

**曝露** : 6 種類の血清カロテノイド濃度および 4 種類の関連指標の反復測定。

**主要アウトカムと測定法** : 国際疾病分類第 9 版 (International Classification of Diseases, Ninth Revision)、疾患と関連健康問題の国際的な統計分類第 10 版 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision) のコードで分類された全原因、癌および CVD 死亡が記録された。時間依存 Cox 回帰モデルを用いて、経時的に変化する血清カロテノイド濃度と死亡率との関連を調べた。



結果：健康診断を受けた3,116人のうち、平均（SD）年齢は54.7（10.6）歳、1,883人（60.4%）が女性であった。追跡期間中に、全原因による死亡が762例、癌による死亡が253例、CVDによる死亡が210例確認された。時間依存Cox回帰分析において、血清中の総カロテノイド濃度が25%高くなるごとに、全原因死亡〔ハザード比（HR）：0.85；95% CI：0.82～0.87；P < .001〕、癌死亡（HR：0.82；95% CI：0.78～0.87；P < .001）およびCVD死亡（HR：0.86；95% CI：0.81～0.91；P < .001）でリスクが統計的に有意に低くなることが明らかとなった。ベースライン測定値のみを用いた場合、血清中の総カロテノイド濃度が25%高くなるごとに、全原因死亡（HR：0.92；95% CI：0.89～0.95；P < .001）、癌死亡（HR：0.87；95% CI：0.83～0.93；P < .001）およびCVD死亡（HR：0.93；95% CI：0.88～0.99；P = .03）もリスクが統計的に有意に低くなったが、HRは反復測定での場合より大きくなった。

結論と関連性：反復測定を用いた解析において、血清カロテノイド濃度の高値は、25年間の追跡期間中、全原因死亡率および原因別死亡率の有意な低下と関連していることが本研究で明らかとなった。

#### 出典

Fujii R, Tsuboi Y, Maeda K, Ishihara Y, Suzuki K. Analysis of Repeated Measurements of Serum Carotenoid Levels and All-Cause and Cause-Specific Mortality in Japan. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2113369. Published 2021 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.13369

#### 参考 URL

1. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2780924> [2022年12月12日最終閲覧]

#### 免責事項

ここに記載した情報はできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認および解釈のために、原文を参照されることをおすすめいたします。

2022年12月12日 作成