

高脂血症患者における血清脂質，血小板機能，および凝固線溶系と 動脈硬化の進展への大豆たん白質長期摂取の影響 —牛乳栄養との比較—

脇 昌子^{*1}・都島基夫²・山下尚子²・良本佳代子²・小松良哉²・洪 秀樹²

¹市立島田市民病院内科 ²国立循環器病センター内科

Effect of Soy Protein on Serum Lipids, Platelet Aggregation, Hemostatic Markers and Progression of Atherosclerosis in Hyperlipidemic Patients

Masako WAKI¹, Motoo TSUSHIMA², Naoko YAMASHITA², Kayoko RYOHMOTO², Ryohya KOMATSU² and Hideki KOH²,

¹Shimada Municipal Hospital, Shimada 427

²National Cardiovascular Center, Suita 565

ABSTRACT

This study was conducted to investigate the long-term effect of soy protein on serum lipids, platelet aggregation, hemostatic markers, and atherosclerosis of lower abdominal aorta. Fifteen middle-aged hypercholesterolemic females, randomly assigned to take 9 g/day of soy protein or 400 mL/day of low-fat milk, were examined at baseline and after one year. Nine subjects with soy protein did not show any significant changes in serum levels of cholesterol ($m \pm SD$; 248 ± 37 mg/100 mL at baseline and 258 ± 42 mg/100 mL after one-year intake of soy protein), triglyceride, HDL-cholesterol, apoproteins A1, A2, B, C2, C3 and E, platelet aggregation induced by ADP, or hemostatic markers (fibrinogen, PAI-1, D-dimer, plasminogen, AT-III, bTG and PF4). Arterial calcification (ACV) and wall thickening and volume (AWV) in lower abdominal aorta were estimated by computed tomography at baseline and one year of the study. In soy protein group, ACV did not progress during the study and the increase in AWV was smaller than that in low-fat milk group, although the difference between the groups was not reached the significance. Further examination is awaited to clarify the clinical effectiveness of soy protein to inhibit the progression of early atherosclerosis in hypercholesterolemic patients. *Rep. Soy Protein Res. Com., Jpn.* 18, 135-140, 1997.

Key words: soy protein, milk, atherosclerosis, platelet aggregation, hemostatic markers

実験動物では，大豆たん白質で飼育すると動物性た

ん白質 (casein) に比べ，動脈硬化を起こしにくいことが知られ¹⁾，その機序には，大豆たん白質の血清コレステロール，中性脂肪低下作用²⁻⁴⁾が一要因と考えられて

*〒427 静岡県島田市野田1200-5

いる。一方、血小板、凝固線溶系の機能も動脈硬化の進展における重要な要因となるが、大豆たん白質摂取によりこれらに及ぼす影響については十分明かではない。われわれは既に、中年女性高コレステロール血症患者を対象に血小板機能、凝固線溶系マーカーに及ぼす大豆たん白質摂取の効果について低脂肪牛乳と比較検討し、PAI-1 や D-dimer 値などの変化について報告した⁵⁾。さらに本研究では、1 年間的大豆たん白質摂取による血清脂質、血小板機能、凝固線溶系マーカーの変化と動脈硬化の進展への影響を、低脂肪牛乳摂取時と比較検討した。

方 法

対象 (Table 1)

高コレステロール血症を有し、臨床的に明らかな動脈硬化性疾患や感染症などを合併しない外来通院患者 15 人 (全例女性) を対象とした。全例、研究開始以前から繰り返し食事指導を受けており、6 人が研究開始 3 か月以上前から脂質降下剤を服用していたが、併用

Table 1. Characteristics and dietary backgrounds of the hypercholesterolemic patients

n	15 (all females)
Age (y)	59.3±5.3
Body weight (kg)	54.7±8.3
BMI (kg/m ²)	23.6±3.4
Dietary intake	
Energy (kcal/day)	1427±261
Fat (g)	45.4±15.1
Cholesterol (mg)	188.1±57.6
Polyunsaturated fat (g)	12.3±4.6
Saturated fat (g)	11.9±4.3
P/S ratio	1.1±0.02

薬も含め、研究期間中は服薬内容を変えなかった。

研究プロトコール (Fig. 1)

大豆たん白質はビスケット、スープ (254 kcal, 大豆たん白質 9 g) として、または同量の大豆たん白質相当の粉末大豆たん白質 (プロリーナ 200) やがんもどきを用いた。低脂肪牛乳は市販品を 1 日 400 mL (160 kcal, たん白質 12 g) とした。このような大豆たん白質と低脂肪牛乳を各 1 か月ずつ摂取するよう指示した。封筒法にて大豆たん白質または牛乳のいずれを先行摂取するかを選択し、1 か月後他方の食品に変換し、後者の食品を 12 か月継続摂取した。

採血は一夜絶食後、午前 9 時から 10 時の間に行った。血清脂質、アポたん白質、血小板凝集能、凝固線溶系マーカーの測定を、Fig. 1 に示した時点に測定した。

定期的に栄養士により食事の聞き取りと食習慣アンケート調査を行い、摂取エネルギー量や食品構成などを調査してできるだけ変化させないように指導し、また大豆たん白質製品と低脂肪牛乳各々の摂取状況を確認した。研究開始時の摂取栄養素量調査の結果を Table 1 に示した。

研究開始時と約 13 か月後に CT 撮影による腹部大動脈の粥状動脈硬化度測定と二重エネルギー X 線吸収法 (DEXA 法) による腰椎骨密度測定を行い、1 年間の変化について検討した。

検査方法

各期検査時に空腹時採血し、既報の方法⁵⁾で Table 2 と 3 に示す項目について測定した。

CT 撮影による腹部大動脈の粥状動脈硬化度は、われわれが開発したコンピューターソフトを用いて解析した^{6,7)}。腹部大動脈の左右総腸骨動脈分岐部から 1 cm 間隔で 5 断面について撮影し、単純像から血管断面積における血管壁の石灰沈着面積の割合を、一断面が 1 cm 厚であることを加味して石灰化体積率 (ACV,

	0 mo	1 mo	2 mo	7 mo	13 mo
Group					
Soy protein	<--- Milk --->	<----- SP ----->			
Low-fat milk	<--- SP --->	<----- Milk ----->			
Examinations					
Blood test*	○	○	○	○	○
Dietary questionnaire	○	○	○	○	○
Abdominal CT scanning	○				○
Bone mineral density (by DEXA)	○				○

Fig. 1. Study protocol. *Blood test included serum lipids, apoproteins, hemostatic parameters and platelet aggregation test.

Arterial calcification volume percent ; %) とした。また造影像を用いて、血管断面積から石灰化面積と内腔面積を減じ、壁体積率(AWV, Arterial wall volume percent ; %) を算出した。AWV は動脈壁の肥厚狭窄を反映すると考えられる。さらに ACV と AWV を加えて大動脈壁石灰化体積率 (AWCV, Aortic wall and calcification volume percent ; %) とした。これら 3 指標における変化量を測定間隔を補正して%/y で表した。

DEXA 法による腰椎骨密度は Luna 社製 DPX-L を用いて正面像で測定し、第 2 ～ 4 腰椎体の平均値を検討に用いた。

推計学的検討

腹部大動脈硬化度以外の各測定項目について、1 か月の低脂肪牛乳摂取を先行し長期には大豆たん白質を摂取した 9 例(大豆たん白質群)、大豆たん白質摂取を

先行し低脂肪牛乳を長期摂取した 6 例(牛乳群)の群別に、前値、摂取 6 か月、12 か月の 3 測定値について反復測定のある分散分析法にて検討した。一部の検査値について検討不可能例あり、検討症例数は各々の結果中に示した。

CT による腹部大動脈硬化度の変化は、大豆たん白質群では 6 例で、低脂肪牛乳長期摂取群では 3 例において造影剤を用いて評価しえた。大豆たん白質摂取群のうち他の 2 例においてはアレルギー既往のため造影剤を投与できず大動脈石灰化体積率のみ検討した。両群における各指標の変化を分散分析にて検討した。骨密度については前と 12 か月後の 2 測定値についても同法によった。

数値は平均値±SD にて示す。

Table 2. Changes in body weight, serum lipids and apoproteins in soy protein group and low-fat milk group

	Soy protein			Low-fat milk		
	0 mo	6 mo	12 mo	0 mo	6 mo	12 mo
Body weight (kg)	54.5±9.4	54.0±9.8	55.33±10.3	52.4±3.9	51.8±3.9	51.7±3.6
Total cholesterol (mg/100 mL)	248.3±36.9	250.0±39.5	257.8±41.5	239.8±29.0	243.8±24.1	243.6±19.9
Triglyceride (mg/100 mL)	108.0±47.9	138.9±66.8	129.1±44.4	114.7±53.0	108.0±72.5	96.2±28.5
HDL-cholesterol (mg/100 mL)	62.7±9.7	60.0±9.0	60.5±11.2	60.0±5.3	56.3±6.2	59.4±10.9
Apo A1 (mg/100 mL)	140.4±21.1	148.7±24.8	154.9±25.9	140.9±18.0	145.5±19.4	136.5±24.5
Apo A2 (mg/100 mL)	37.9±6.7	40.7±9.7	39.1±9.0	38.2±6.0	36.7±4.8	35.4±6.8
Apo B (mg/100 mL)	120.6±28.2	127.1±29.4	126.1±27.1	122.2±25.2	123.8±23.5	114.0±11.5
Apo C2 (mg/100 mL)	4.30±1.43	4.48±1.77	4.49±1.32	4.85±1.66	4.42±1.40	4.48±1.00
Apo C3 (mg/100 mL)	10.9±3.4	12.5±5.7	10.9±2.8	11.0±4.2	11.0±4.2	10.4±2.8
Apo E (mg/100 mL)	5.80±1.25	5.80±1.25	5.65±0.85	5.88±1.08	5.47±0.65	5.74±0.63

Table 3. Changes in platelet aggregation and hemostatic markers in soy protein group and low-fat milk group

	Soy protein			Low-fat milk		
	0 mo	6 mo	12 mo	0 mo	6 mo	12 mo
Platelet aggregation						
ADP 1 mM (%)	36.5±13.8	34.3±9.3	31.9±8.9	30.9±10.9	28.6±6.8	(23.8±18.5)
ADP 2 mM (%)	45.7±15.5	46.4±8.4	41.8±8.0	41.6±7.4	42.9±5.2	(41.8±8.0)
βTG (ng/mL)	31.6±20.3	34.9±34.9	38.2±26.5	59.0±64.4	28.7±16.5	(172.0±207.9)
PF4 (ng/mL)	29.7±48.9	9.1±11.2	6.9±5.3	27.2±32.0	61.0±72.4	(23.0±7.1)
Fibrinogen (mg/100 mL)	306.7±65.5	318.1±41.6	344.3±103.3	321.8±73.7	359.5±84.8	(341.7±36.5)
TAT (ng/mL)	4.18±3.03	4.93±4.39	3.49±4.27	2.37±1.57	43.42±100.72	(2.32±0.90)
D-Dimer (ng/mL)	87.6±49.4	97.3±98.4	87.9±66.6	84.0±32.5	84.7±29.4	—
PAI-1 (ng/mL)	32.7±17.7	31.6±20.5	51.8±23.8	29.2±18.2	61.0±72.4	(23.0±7.1)
AT III (%)	118.2±12.7	111.2±8.1	112.6±12.8	110.0±8.6	110.2±8.3	(108.9±9.9)
Plasminogen (%)	109.7±10.2	104.7±9.7	113.9±13.0	106.6±11.0	107.0±10.0	(108.1±8.8)

In low-fat milk group D-dimer on 12 mo in all of 6 patients and another hemostatic markers in 4 patients were not available.

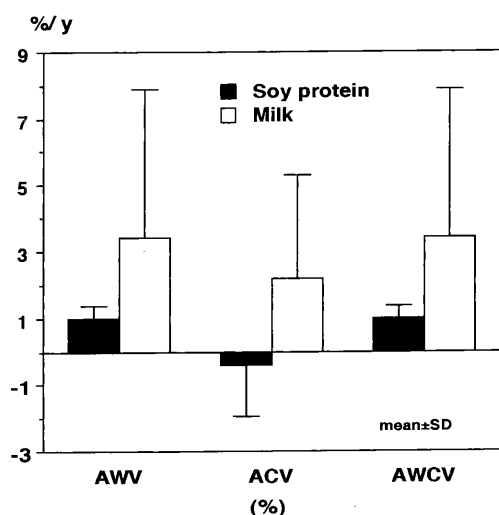


Fig. 2. Changes in arterial wall volume percent (AWV), arterial calcification volume percent (ACV), and aortic wall and calcification volume percent (AWCV) in lower abdominal aorta estimated by computed tomography with soy protein and low-fat milk intake.

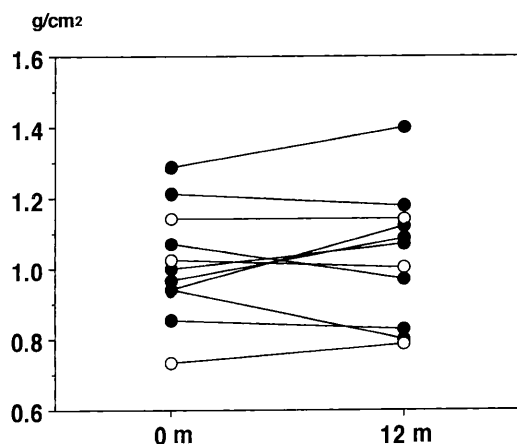


Fig. 3. Changes in bone mineral density of hypercholesterolemic females in soy protein group (closed circle, n=8) and low-fat milk group (open circle, n=3).

結 果

Table 2 に大豆たん白質群と牛乳群における、前、摂取6か月、12か月後の体重、血清脂質値の、Table 3 には血小板凝集能、凝固線溶系マーカーの変化を示した。両群ともにいずれの測定値にも有意な変動はみら

れなかった。また Table 3 に示した低脂肪牛乳長期摂取群も同様であった。

研究開始時の CT による腹部大動脈硬化度は、石灰化体積率は大豆たん白質群で $8.41 \pm 7.04\%$ 、牛乳群で $2.26 \pm 2.04\%$ と大豆たん白質群の方が高い傾向にあった ($p=0.058$)。壁体積率前値は各々 $19.36 \pm 5.76\%$ と $24.10 \pm 3.41\%$ 、その和である大動脈壁石灰化体積率前値は $28.28 \pm 6.40\%$ と $26.36 \pm 3.80\%$ で群間に差はなかった。1年間の食品摂取後両群における各指標の年間変化量を Fig. 2 に示した。大豆たん白質群より牛乳群の方がいずれの変化量も大きかったが両群間に有意差は認めなかった。

DEXA による1年間の腰椎骨密度変化は大豆たん白質群、牛乳群ともに有意ではなく、また両群間にも前値、変化量の差はなかった (Fig. 3)。

考 察

本研究では、高コレステロール血症患者において、1年間にわたる大豆たん白質製品と低脂肪牛乳摂取による血清脂質と凝固線溶系への影響を検討したが、血清脂質、アポたん白質、凝固線溶系マーカーのいずれの食品摂取時とも有意な変化を認めなかった。これは、既に報告した1か月の短期 crossover 研究⁵⁾とほぼ同様の結果であった。しかし、大豆たん白質の血中コレステロール低下作用については従来より多くの報告がある²⁻⁴⁾。血清脂質が高いほど、また動物性脂肪の摂取量が多い症例ほど大豆たん白質の降コレステロール作用が出やすいとされている³⁾。本研究で血清脂質に変化がみられなかったことには、大豆たん白質量を、長期的なコンプライアンスを考慮 9 g/day と少なく設定したこと、対象者のコレステロール値が 240 mg/100 mL 前後と高脂血症の程度が軽度であったこと、既に十分栄養指導を受け遵守が良好で、基礎の食事が P/S 比の比較的高いものであったこと、さらには対象者が中年閉経期前後の女性でコレステロール値が経時的に上昇しやすい傾向にあったと推測されることなどが影響していると考えられる。

一方、本研究が1年以上の長期にわたるもので、指示食品の摂取コンプライアンスが不十分であった可能性も考えられる。しかし、医師および栄養士による二重の聞き取りと食品の消費状況からは、食品摂取の遵守は良好であったと推察できる。本研究のような通常の社会生活を営む患者を対象とした場合の大豆たん白質摂取コンプライアンスを客観的評価法は確立されていない。

大豆たん白質摂取群における腹部大動脈硬化の進展度は牛乳群と比べ有意差はなかったがやや小さい値を示した。同じ方法によるわれわれの別の研究では⁶⁾、本研究対象よりはややコレステロール値の低い、食事療法のみで観察した高脂血症者（総コレステロール前値 226 ± 31 mg/100 mL, 中性脂肪前値 159 ± 77 mg/100 mL 年齢 58.6 ± 7.9 歳, M/F=9/6) で, ACV は $0.49 \pm 0.44\%/y$, AWCV は $0.79 \pm 1.72\%/y$ の進展傾向を示し, 今回の大豆たん白質群における値 (ACV, $-0.40 \pm 1.51\%/y$; AWCV, $1.00 \pm 0.42\%/y$) はこれらとほぼ同等と思われる。また同研究では, HMG CoA 還元酵素阻害剤により治療した高脂血症患者（総コレステロール前値 270 ± 25 mg/100 mL, 中性脂肪前値 139 ± 60 mg/100 mL）でコレステロール値が20%以上低下した症例と20%未満であった症例では AWCV は各々 $0.24 \pm 1.73\%/y$ と $1.21 \pm 1.93\%/y$ で, 血清脂質

が大きく低下した症例の方が動脈硬化の進展が抑制される傾向があり, 今回の大豆たん白質群の AWCV は, この薬物治療低反応群のそれよりは小さかった。

本研究結果から, CT 像で評価した場合, 大豆たん白質が中年女性高脂血症患者の腹部大動脈硬化の進展を促進はしないと示唆されるが, 進展抑制をするか否かを評価するには充分ではない。今後の研究への検討課題として, 1) 動脈硬化度の測定方法と部位の問題—CT 像で評価しうる変化量の限界, 腹部大動脈が大豆たん白質の影響を反映しやすい動脈か否か—, 2) 摂取コンプライアンスを維持しながらより効果を期待できる大豆たん白質の量と投与期間の設定—明らかに降脂質効果を得られる量を摂取すべきか, 動脈壁への効果を CT で評価するには1年以上の期間を要すかどうか—などがあげられる。

要 約

IIa 型の高コレステロール血症を有する外来通院女性患者を対象とし, 大豆たん白質を1年におよぶ長期間摂取させ, 血清脂質, 血小板機能, 凝固線溶系マーカーや腹部大動脈硬化の進展がどのように影響されるかを観察し, 牛乳摂取症例の成績と比較検討した。大豆たん白質 (9 g/day) または, 低脂肪乳 (400 mL/day) いずれかを無作為に選択し, 摂取前および1か月後に血清脂質, 血小板凝集能, 凝固線溶系マーカーを測定し, その後他方の食品に切り替えその6, 12か月後に同様の検査を行った。研究開始時に CT による腹部大動脈の動脈硬化度測定と DEXA 法による腰椎骨密度測定を行い, 1年後の変化について検討した。長期大豆たん白質摂取群 ($n=9$) では, 血中総コレステロール (前値 248 ± 37 mg/100 mL), HDL-コレステロール, 中性脂肪, PAI-1 値や血小板凝集能, fibrinogen や他の凝固線溶系マーカーなど, いずれにも6, 12か月後に有意な変化はみられなかった。牛乳摂取群 ($n=6$) でも同様であった。腹部大動脈硬化の進展は大豆たん白質群より牛乳群の方が石灰化, 動脈壁容積ともに大きい傾向を示したがその差は有意ではなかった。両群の骨密度の変化にも差はなかった。中年女性高脂血症患者においては1日9gの大豆たん白質摂取では有意な脂質, 凝固線溶系マーカーの変化はみられず, 大動脈硬化の進展抑制効果も明らかではなかった。大豆たん白質の動脈硬化における臨床的な効果を知るにはさらに今後の検討を要す。

文 献

- 1) Kritchevsky D (1995) : Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis : A review of the early history. *J Nutr*, **125**, 589S-593S.
- 2) Anderson JW, Johnstone BM and Cook-Newell ME (1995) : Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*, **333**, 276-282.
- 3) Sirtori CR, Lovati MR, Manzoni C, Monetti M, Pazzucconi F and Gatti E (1995) : Soy and cholesterol reduction : Clinical experience. *J Nutr*, **125**, 598S-605S.
- 4) 山本孝史, 井上五郎 (1991) : ヒトの血漿コレステロール濃度に及ぼす大豆タンパク質の効果. 日本栄養・食糧学会誌, **44**, 155-162.

- 5) 脇 昌子, 都島基夫, 山下尚子, 良本佳代子, 洪秀樹, 小松良哉, 原 泰志, 松山辰男(1996): 高脂血症患者における大豆たん白質の血清脂質, 血小板機能, および凝固線溶系と動脈硬化の進展への効果. 大豆たん白質研究会会誌, **17**, 129-134.
- 6) 都島基夫, 京谷晋吾, 西大條靖子, 鈴木正昭, 脇昌子, 洪 秀樹, 原納 優(1996): 早期, 末期動脈硬化の非侵襲的画像診断—動脈硬化の進展, 退縮に対する抗高脂血症薬単剤の効果に関する研究—. 脈管学, **36**, 367-371.
- 7) Tsushima M, Koh H, Kyotani S, Waki M, Nishioeda Y, Harano Y and Omae T (1994): Noninvasive quantitative evaluation of early atherosclerosis and the effect of monatepil, a new antihypertensive agent. *Am J Hypertens*, **7**, 154S-160S.