

高コレステロール血症患者の動脈硬化進展における大豆たん白質と 低脂肪牛乳摂取の比較

脇 昌子^{*1}・都島基夫²・山下尚子²・鈴木正昭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

Long-term Effect of Soy Protein on Serum Lipids, Platelet Aggregation, Hemostatic Markers and Early Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Patients : Comparison to Low-fat Milk

Masako WAKI, Motoo TSUSHIMA, Naoko YAMASHITA, Masaaki SUZUKI and Hideki KOH

¹ Shimada Municipal Hospital, Shimada 427-8502

² National Cardiovascular Center, Suita 565-8565

ABSTRACT

The long-term effects of soy protein intake on serum lipids, platelet aggregation, hemostatic markers, and early atherosclerosis of carotid arteries and lower abdominal aorta were compared to those of low-fat milk. 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 18 months. Nine subjects with soy protein did not show any significant changes in serum levels of cholesterol (mean $\pm$ SD, 248 ± 37 mg/100 mL at baseline and 240 ± 33 mg/100 mL after 18 months), triglyceride, HDL-cholesterol, apoproteins AI, AII, B, CII, CIII and E, platelet aggregation induced by ADP and collagen, or hemostatic markers (fibrinogen, PAI-1, D-dimer, plasminogen, AT-III, β TG and PF4). Six subjects with low-fat milk also showed no significant changes in these markers except total cholesterol level which was slightly increased (250.0 ± 16.5 mg/100 mL at baseline to 270.2 ± 25.1 mg/100 mL after 18 months). 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. Annual increase in intima-media complex thickening (IMT) on common carotid arteries estimated by ultrasound sonography was smaller in the soy protein group (-0.02 ± 0.02 mm) than that in low-fat milk group (0.01 ± 0.01 mm). These findings suggest that the progression of early atherosclerosis might be modulated by soy protein intake in hypercholesterolemic patients. *Soy Protein Research, Japan* **1**, 138-142, 1998.

* 〒 427-8502 静岡県島田市野田 1200-5

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（カゼイン）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いる。しかし、大豆たん白質摂取の動脈硬化予防の観点からの臨床上的有用性についてはいまだ確立されたものとはいえない。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、大豆たん白質摂取のこれらに及ぼす影響については充分明かではない。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、12か月後の変化について報告した^{5,6)}。また、この大豆たん白質摂取者では、CTにて評価した腹部大動脈壁容積や石灰化容積の変化が低脂肪牛乳摂取者に比べ小さい傾向にあることも既に報告した⁶⁾。

本研究では、さらに18か月後まで大豆たん白質と低脂肪牛乳摂取を継続し、血清脂質、血小板機能、凝固線溶マーカーの変化を追跡した。また、12か月間の前後で超音波法にて測定した総頸動脈中内膜複合体厚（intima-media complex thickness, IMT）を検討し、両群での肥厚の進行度を比較した。

方 法

対象および研究プロトコルの詳細は既報告のとおりである^{5,6)}。

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。

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。18か月継続摂取させた。

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できるだけ変化させないよう指導し、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。

研究開始時と摂取12～18か月後の間にCT撮影による腹部大動脈の粥状動脈硬化度測定、超音波検査による総頸動脈IMT測定、二重エネルギーX線吸収法（DEXA法）による腰椎骨密度測定⁷⁾を行い、その変化について検討した。

Table 1. Changes in serum lipids and apoproteins in soy protein group and low-fat milk group

	Soy protein (n=9)		Low-fat milk (n=5)	
	baseline	18 mo mg/100 mL	baseline	18 mo mg/100 mL
Total cholesterol	248.3 ± 36.9	257.8 ± 33.2	250.0 ± 16.5	270.2 ± 25.1*
Triglyceride	108.0 ± 47.9	131.6 ± 57.4	117.6 ± 58.7	139.2 ± 72.6
HDL-Cholesterol	62.7 ± 9.7	61.0 ± 12.2	60.2 ± 5.9	58.6 ± 9.2
LDL-Cholesterol	159.6 ± 30.5	152.6 ± 28.5	166.3 ± 8.5	183.8 ± 7.9*
Apo AI	140.4 ± 21.1	150.2 ± 32.0	141.5 ± 20.0	141.3 ± 17.6
Apo AII	37.9 ± 6.7	41.1 ± 9.3	39.1 ± 6.3	38.2 ± 5.3
Apo B	120.6 ± 28.2	114.1 ± 18.0	128.8 ± 25.2	133.6 ± 18.1
Apo CII	4.30 ± 1.43	4.44 ± 1.48	5.16 ± 1.65	4.88 ± 1.57
Apo CIII	10.9 ± 3.4	11.1 ± 2.6	12.1 ± 5.3	13.0 ± 6.0
Apo E	5.80 ± 1.25	5.41 ± 0.75	6.14 ± 0.98	6.18 ± 1.28

* $P < 0.05$, compared with baseline.

各期検査時に空腹時採血し、既報の方法⁵⁾で各測定を行った。

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^{6,8)}。

総頸動脈のIMT測定は、Bモード断層画面上左右の総頸動脈について、内頸動脈、外頸動脈への分岐部より近位側1, 2, 3 cmの部位を正面、左前斜位30度、右前斜位30度の3方向像から描出し、総頸動脈の背側面の壁像について測定した。全計測は、対象例の背景を知らない、熟練した医師が、ルーペ、ノギスを用いて行い、1症例1回の検査において、18箇所の計測値について平均値を求め、IMT値とした⁹⁾。

推計学的検討

両群における各指標の変化を分散分析にて検討した。数値は平均値±SDにて示す。

結 果

血清脂質、血小板凝集能、凝固線溶系マーカーへの効果

両群ともに、有意な体重の変化はみられなかった。牛乳群のうち1例が、研究開始13か月後から、個人的な事情により通院できなくなり研究を中断したため、5症例において検討した。

Table 1に大豆たん白質群と牛乳群における前および18か月後の血清脂質値を、Table 2には血小板凝集能および凝固線溶系マーカーの変化を示した。低脂肪牛乳摂取群で18か月後の総コレステロール値が高くなったが、大豆たん白質群には有意な変化はなかった。それ以外の測定値には両群ともに有意な変動はみられなかった。 β thromboglobulin, platelet factor 4, thrombin-

antithrombin complex, plasminogen などにも有意な変化はなかった。

頸部超音波断層法による総頸動脈IMTにおよぼす効果

対象15人のうち、低脂肪牛乳または大豆たん白質摂取の効果を見ることができたものは牛乳摂取の4人と大豆たん白質群の6人の計10人であった。IMTは牛乳群では 1.01 ± 0.06 mm から 1.02 ± 0.07 mm へ、平均変化量は 0.01 ± 0.01 mm と、ほとんど変化しなかった。一方大豆たん白質群では、 0.99 ± 0.10 mm から 0.97 ± 0.09 mm へ -0.02 ± 0.02 mm の変化をみ、平均値は減少方向を示した (Fig. 1)。

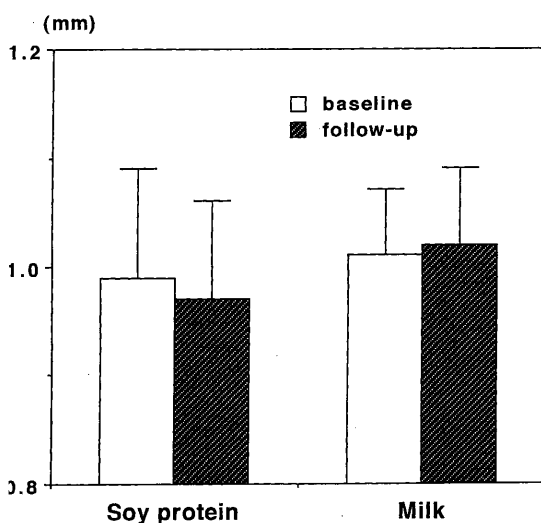


Fig. 1. Changes in intima-media complex thickness (IMT) in common carotid arteries estimated by sonography during one-year intake of soy protein and low-fat milk.

Table 2. Changes in platelet aggregation and hemostatic markers in soy protein group and low-fat milk group

	Soy protein (n=6)		Low-fat milk (n=4)	
	baseline	18 mo	baseline	18 mo
Platelet aggregation				
ADP 1 mM (%)	38.7 ± 9.0	35.1 ± 8.1	30.9 ± 10.9	25.8 ± 8.4*
ADP 2 mM (%)	47.1 ± 10.7	43.8 ± 2.3	43.2 ± 8.8	40.9 ± 7.0*
Collagen (%)	93.8 ± 2.7	88.3 ± 7.2	65.2 ± 49.4	62.2 ± 45.2*
Fibrinogen (mg/100 mL)	310.0 ± 79.1	365.2 ± 125.6	312.2 ± 34.5	326.8 ± 18.5
PAI-1 (ng/mL)	32.7 ± 17.7	57.0 ± 20.5	18.3 ± 8.1	23.3 ± 15.2
AT III (%)	118.2 ± 12.7	127.4 ± 38.5	113.1 ± 9.3	105.5 ± 5.8

* In low-fat milk group data of platelet aggregation on 18 mo were available in 3 subjects.

考 察

本研究では、前年度に引き続き、高コレステロール血症患者において18か月間の大豆たん白質製品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に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⁾や12か月までの経過⁶⁾とはほぼ同様であった。従来の報告と異なり、大豆たん白質の血中コレステロール低下作用が明らかでなかった原因についても既に考察した。

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ことを報告した⁶⁾。今回、同じく非侵襲的に動脈硬化度を測定する目的で施行した頸部超音波断層法による総頸動脈内中膜複合体肥厚は、動脈硬化を有さ

ない症例では1.0 mmを超えないと報告されている¹⁰⁾。本研究の対象でのIMT前値はほぼ正常上限値であった。観察期間に両群とも有意な変化はなかったが、大豆たん白質群ではその平均変化量は負を示し、牛乳群よりもより進展が小さかった。本研究で追跡しえた症例数に限界があり、統計学的に有意な値とはならなかったが、大動脈および総頸動脈いずれも大豆たん白質群の方が動脈壁厚の変化が小さかった。このことから、大豆たん白質は、低脂肪牛乳にはない、血清脂質や血小板機能、凝固マーカーなどの測定値の変化としては表われない動脈硬化抑制効果をもつ可能性もあると考えられる。

動脈壁の形態や動脈硬化巣は種々の細胞、生理活性物質、血中の脂質、たん白質などが複雑に関与し合って変化、進展、あるいは退縮していく。大豆たん白質の動脈壁代謝に及ぼす影響について、より多数例での検討や、血清脂質や凝固マーカーのみならず多方面からの検討が必要である。

要 約

Ila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を18か月間観察した。また、総頸動脈の内中膜肥厚を繰り返し測定し、大豆たん白質摂取の影響を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、18か月後に同様の検査を行った。大豆たん白質摂取群(n=9)では、18か月後の血中総コレステロール(前値は 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、フィブリノーゲンや他の凝固線溶系マーカーなどに、6、12か月後と同様、前値と比べ、有意な変化はみられなかった。牛乳摂取群(n=6)では総コレステロール値が上昇傾向を示したが、他の測定値は同様に変化なかった。総頸動脈の内中膜肥厚は低脂肪牛乳摂取群では前 1.01 ± 0.06 mm、1年後 1.02 ± 0.07 mm、大豆たん白質摂取群では、前 0.99 ± 0.10 mm、1年後 0.97 ± 0.09 mmと、両群ともに有意な変化はみられなかったが、大豆たん白質群の方が減少の傾向を示した。中年女性高脂血症患者においては一日9 gの大豆たん白質摂取では脂質、凝固線溶系マーカーに有意な変化はみられず、大動脈硬化進展抑制の傾向がみられたが効果は充分には明らかでなかった。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) 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(1997): 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の長期摂取効果—牛乳栄養との比較—. 大豆たん白質研究会会誌, **18**, 135-140.
- 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.
- 8) 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.
- 9) Suzuki M, Shinozaki K, Kanazawa A, Hara Y, Hattori Y, Tsushima M and Harano Y (1996): Insulin resistance as an independent risk for carotid wall thickening. *Hypertension*, **28**, 593-598.
- 10) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K and Kamada T(1990): Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke*, **21**, 1567-1572.