

難治性高コレステロール血症治療における大豆たん白質の 有用性に関する検討：コレスチラミンとの比較

脇 昌子^{*1}・都島基夫²・山下尚子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

Soy Protein Further Reduced Serum Cholesterol Level in Hypercholesterolemic Patients Treated with HMG-CoA Reductase Inhibitor

Masako WAKI¹, Motoo TSUSHIMA² and Naoko YAMASHITA²

¹ Shimada Municipal Hospital, Shimada 427-8502

² National cardiovascular center, Suita 565-8565

ABSTRACT

Hypocholesterolemic effect of soy protein has been known. Recently, 3-hydroxy-3-methyl glutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors has been widely used as the first drug to control serum cholesterol level. However, a part of patients, such as familial hypercholesterolemia, can not reach the target cholesterol level with HMG-CoA reductase inhibitors alone. We conducted this study to know whether a soy protein product (Proleena[®], Fuji Oil Co.; SP) could further reduce the serum cholesterol level in such cases, comparing to the effect and tolerability of cholestyramine. The subjects were six patients who were free from cardiovascular diseases and still hypercholesterolemic with a HMG-CoA reductase inhibitor for more than 3 mo. They were treated with 9 g of SP or cholestyramine (9 g of Questran[®]) 3 times a day for 8-12 wk. After 4 wk of washout, the other regimen was introduced. With SP treatment, serum total cholesterol (TC; mg/100 mL) level changed from 295 ± 48 (mean $\pm$ SD) to 283 ± 72 , HDL-C (mg/100 mL) from 69.5 ± 12.5 to 70.5 ± 17.0 , triglyceride (mg/100 mL) from 82.7 ± 21.8 to 81.0 ± 29.3 , and non HDL-C (TC - HDL-C; mg/100 mL) from 225 ± 57.1 to 212 ± 76 . TC and LDL-C levels in two subjects were reached to the sufficient level (TC: $273 \rightarrow 213$, $266 \rightarrow 217$; LDL-C: $178 \rightarrow 125$, $181 \rightarrow 137$). All the subjects tolerated 8-12 wk SP regimen, although three could accomplish cholestyramine administration. These data indicated the clinical usefulness of SP as a part of pharmacological strategies in some severely hypercholesterolemic patients. *Soy Protein Research, Japan* 2, 150-154, 1999.

Key words : soy protein, hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitor, cholestyramine

* 〒 427-8502 島田市野田 1200-5

大豆たん白質摂取により血清コレステロール値が低下し¹⁻³⁾, その作用機序は主に腸管での胆汁酸吸着排泄

促進にあるとされている⁴⁾。また大豆たん白質にはアミノ酸としての作用以外に含有イソフラボンにも抗酸化作用、抗動脈硬化作用があるとされている⁵⁾。

一方、近年有力な脂質降下剤が開発され、優れた薬効とよいコンプライアンスが提供され、高脂血症治療の臨床効果が一段と高まってきている。3-hydroxy-3-methyl glutaryl (HMG)-CoA 還元酵素阻害剤は血清コレステロールをおよそ 20～30% 低下させること、心血管疾患の予防効果が実証されていること、副作用が少ないこと、などから汎用されている。また、抗酸化作用の強力なプロブコールや腸管で胆汁酸を吸着する陰イオン交換樹脂製剤のコレステラミンなども有効である。後者は比較的古い薬剤で、その有効性に関しては既に確立しているが、投与必要量が一日 20 g 以上と多量で、服薬コンプライアンスが低くなりやすい欠点がある。

さて、これら薬物療法にても血清脂質コントロールが不十分な症例も未だ稀ではない。特に、遺伝的に LDL レセプター欠損のある家族性高コレステロール血症 (FH) の症例では、多剤を投与しても治療目標値とされる総コレステロール 220 mg/dL, LDL-コレステロール 140 mg/dL まで低下させることが困難な場合がある。

本研究では、これらの降脂剤にても治療目標に達しない難治性の高脂血症患者に比較的大量の大豆たん白質投与が、血清脂質コントロール上有効であるかについて検討した。また、高脂血症治療臨床上の有用性、服用コンプライアンスなどについて、降脂質作用の場が近似しているコレステラミンと比較した。

方 法

対象

対象Ⅱ型の高コレステロール血症を有す外来通院者で食事指導を繰り返し受け、3 か月以上 HMG CoA 還元酵素阻害剤を服用しても血清コレステロール値が治療目的値より高い 7 例を対象とした。しかし、コレステラミン投与から研究を開始した 1 例が初期に脱落したので、以下の検討は 6 例 (M/F=1/5, 年齢 54 ± 5 歳) に行った。身体所見や家族歴などから 5 例は FH 症例と考えられた。3 例がプラバスタチン (メバロチン® 20 mg/day), うち 2 例はプロブコール 50～500 mg/day も併用、他の 3 例はシンバスタチン (リポバス® 10 mg/day) を服用していた。

方法

研究プロトコルを Fig. 1 に、測定項目を Table 1～3 に示す。服薬継続下に、大豆たん白質製品プロリー

Table 1. Changes in serum lipid levels with soy protein (SP) intake in 6 hypercholesterolemic subjects

(mg/100 mL)	Baseline	SP
Total cholesterol (C)	294.5 ± 48.0	282.8 ± 72.0
HDL-C	69.5 ± 12.5	70.5 ± 17.0
Triglyceride	82.7 ± 21.8	81.0 ± 29.3
LDL-C*	208.8 ± 60.7	196.1 ± 79.6
non HDL-C	225.0 ± 57.1	212.3 ± 76.0
HDL-C/Total C ratio	0.244 ± 0.084	0.264 ± 0.092

* TC - HDL-C - TG/5

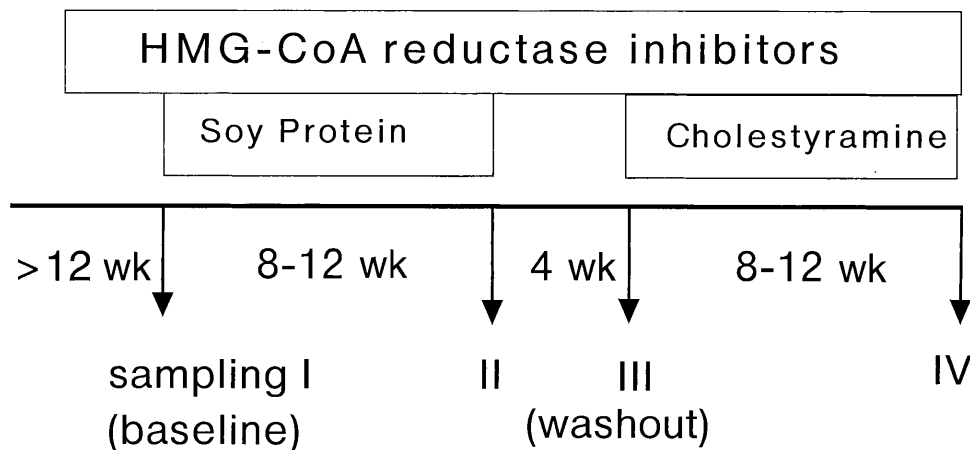


Fig. 1. Study protocol.

Table 2. Changes in body weight, blood pressure(BP), and serum apo protein levels with soy protein (SP) intake in 6 hypercholesterolemic subjects

	Baseline	SP
BW (kg)	53.7 ± 8.3	54.2 ± 8.6
Systolic BP (mm Hg)	114.4 ± 4.8	117.4 ± 14.1
Diastolic BP (mm Hg)	72.8 ± 6.1	72.4 ± 12.9
Apo A1 (mg/100 mL)	153.1 ± 33.8	158.7 ± 38.9
Apo A2 (mg/100 mL)	32.4 ± 4.7	35.6 ± 5.3
Apo B (mg/100 mL)	164.9 ± 33.7	158.2 ± 45.0
Apo C2 (mg/100 mL)	4.7 ± 1.1	4.2 ± 0.6
Apo C3 (mg/100 mL)	10.2 ± 2.1	9.8 ± 1.4
Apo E (mg/100 mL)	5.8 ± 0.8	5.8 ± 1.0

Table 3. Changes in biochemical data with soy protein intake in 6 hypercholesterolemic subjects

	Baseline	SP
Cho E (IU/L)	372 ± 78	356 ± 41
GOT (IU/L)	20.0 ± 3.6	21.2 ± 5.0
GPT (IU/L)	23.5 ± 6.2	22.5 ± 5.9
BUN (mg/100 mL)	14.0 ± 2.1	12.4 ± 1.9
Creatine (mg/100 mL)	0.53 ± 0.17	0.55 ± 0.17
Total protein (mg/100 mL)	7.47 ± 0.31	7.40 ± 0.54
Uric acid (mg/100 mL)	4.67 ± 1.16	4.07 ± 0.89
Vitamin A (IU/100 mL)	57.3 ± 8.4*	45.7**

* n=3, ** n=1

ナ (以下 SP) 9 g を 1 日 3 回, またはコレステラミン (クエストラン® 9 g) を 1 日 3 回, 8 ~ 12 週間服用, 投与前後に体重, 血清脂質, 生化学検査, 可能な症例では LDL 被酸化能, 血中ビタミン A も測定した. 4 週間の休止後, 他方の処方を用いて同様に検査した.

研究期間中は生活習慣を変えないよう指導し, 定期的に服用状況を聞き取り調査した. 血清脂質値などの測定は既法により, また LDL 被酸化能は LDL 250 mg/100 mL に CuSO₄ を 1.66 μmol/mL 添加 37°C インキュベート時の lag time 値によった. LDL-C 値は Friedewald の式によった.

推計学的検討

各指標の変化を分散分析, Wilcoxon の符号順位検定にて検討した. 数値は平均値 ± SD にて示す.

結 果

6 例中, 5 例が SP から, 1 例がコレステラミン服用から開始した. SP 服用状況は約 72% で, 1 例では不良

(<30%) であった. 3 例でコレステラミン服用継続が不可能であったが, うち 1 例は社会的理由によるものであった.

6 例では SP 摂取により, 総コレステロール (TC), non HDL-C (= TC - HDL-C) は減少傾向を示したが, 6 例の検討ではいずれも有意な変化ではなかった. また同様に HDL-C 値, Apo たん白質にも有意な変化はなかった (Table 1, 2). しかし 2 例において, TC 値が治療目標値の < 220 mg/100 mL に減少した (273 → 213 mg/100 mL, 266 → 217 mg/100 mL). また LDL-C 値も 178 → 125 mg/100 mL, 181 → 137 mg/100 mL へと低下した (Fig. 2).

SP 摂取に伴った血圧や体重, 生化学検査値の変化はなかった (Table 2, 3). LDL 被酸化能を測定した 3 例ではプロブコール服用によると思われる lag time の延長が SP 服用前から認められ, SP の効果を判定できなかった.

コレステラミン投与継続可能であった 3 例の血清脂質値の経過を Fig. 3 に示した. SP 摂取時およびコレス

チラミン服用時に TC, LDL-C 値に低下傾向を認め、後者でよりその傾向が強かったが、統計学的に差はなかった。

考 察

有力な治療薬の開発と共に、高脂血症の治療効果にめざましい進歩がみられる。特に HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、高コレステロール血症のほぼ第一選択剤として汎用されている。またプロブコールやコレステラミン、ニコチン酸製剤、フィブラート剤なども使用されている。特に日本人におよそ 500 人に一人存在するとされる家族性高コレステロール血症者では、食事療法と一剤での治療では目標とする血清コレステロール値に達せず、これらの薬剤を組み合わせ併用する場合が多い。

本研究では、このような症例において、HMG-CoA 還元酵素阻害剤に加えて比較的多量の大豆たん白質製品を投与し、その服薬コンプライアンスと血清脂質への影響を調べ、抗脂質剤としての効果が期待できるかを検討したものである。その結果、6 人中 5 人で、1 回 9 g, 1 日 3 回の投与のうちおよそ 7 割の服用率を得、TC 値は平均 4.7%, LDL-C 値は 7.9% 減少し、またそのうち 2 人では TC 値と LDL-C 値が各々治療目標値の < 220 mg/100 mL と < 140 mg/100 mL に達した。大豆たん白質の血清コレステロール値低下作用は、さまざまな条件に影響される。大豆たん白質を多量に摂取するほど有効であり、またコレステロール値が高い症例ほど効果がやすいとされる³⁾。また個体側の条件としては Apo E フェノタイプによる反応性の違い、腸管でのコレステロール、胆汁酸代謝の状態、日常の食事の食品栄養組成なども影響を及ぼす可能性がある。

本研究にて、食事療法と HMG-CoA 還元酵素阻害剤

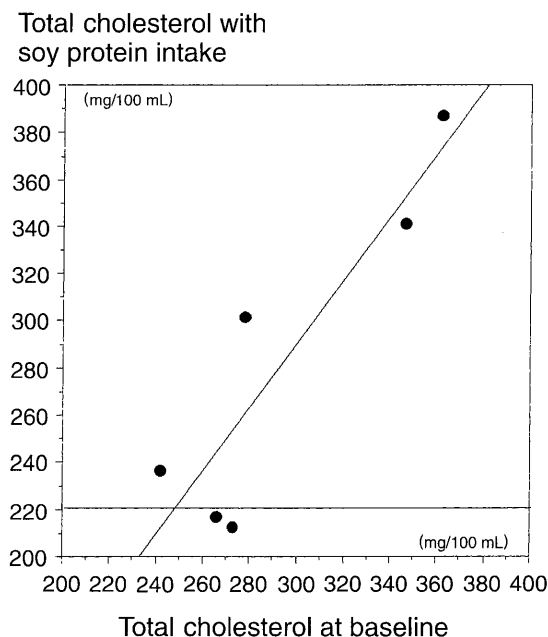


Fig. 2. Changes in serum total cholesterol level with soy protein intake in 6 hypercholesterolemic subjects taking HMG-CoA reductase inhibitors. In two subjects, total-cholesterol was reduced to less than 220 mg/100 mL.

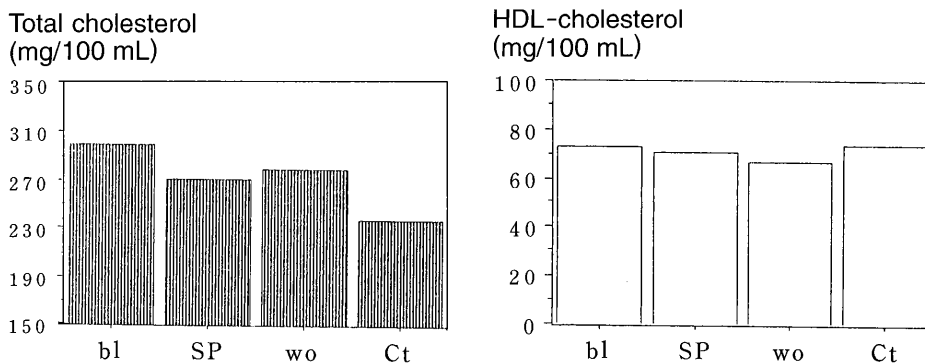


Fig. 3. Changes in serum levels of total cholesterol and HDL-cholesterol in 3 hypercholesterolemic subjects with soy protein or cholestyramine administration. bl : baseline ; SP, soy protein ; wo, washout ; Ct, cholestyramine.

に加えて大豆たん白質を1日 $\approx$ 27 g摂取することにより、一段と良好な脂質コントロールが得られる症例があることが示された。また長年脂質降下剤として使用されているコレステラミンも有効であったがこれに比べ、大豆たん白質製品の方がよいコンプライアンスであった。難治性の高脂血症患者への治療法の選択枝として、大豆たん白質を比較的多量摂取することが臨床上有用である可能性が示された。

大豆たん白質製品は、そのたん白質、アミノ酸とし

ての効果とともに、含有するイソフラボンの抗酸化作用、抗動脈硬化作用も期待される⁵⁾。我々は本研究会にて、高脂血症症例における大豆たん白質の抗動脈硬化作用の可能性について報告してきた⁶⁾。本研究で用いたプロリーナにはおよそ0.2%の濃度でイソフラボンが存在し、27 g中のイソフラボン量は54 mgとなる。大豆たん白質製品の高脂血症、動脈硬化症における有用性の確立のために、今後さらに症例を重ねた検討が必要である。

要 約

3か月以上の脂質降下剤(HMG-CoA還元酵素阻害剤)投与にても治療目標に達しないⅡ型高コレステロール血症患者7例に比較的大量の大豆たん白質を投与し、血清脂質に及ぼす効果を検討した。また可能な症例では、効果をコレステラミンと比較した。服薬継続下に、大豆たん白質製品プロリーナ[®]を9 gを1日3回、またはコレステラミン(クエストラ[®]9 g)を1日3回、8~12週間服用、投与前後に体重、血清脂質を測定した。1か月の休止後、他方の処方を用いて同様に検査した。その結果、1)7例中、クエストラから投与開始した1例が初期に脱落、6例の他の大豆たん白質製品服用率は70%であったが1例で不良(<30%)であった。2)6例全体の検討では大豆たん白質摂取により、総コレステロール(TC; $m \pm SD$ mg/100 mL)は 295 ± 48 から 283 ± 72 , HDL-Cは 69.5 ± 12.5 から 70.7 ± 17.0 , 中性脂肪(TG)は 82.7 ± 21.8 から 81.0 ± 29.3 , non HDL-C(TC - HDL-C)は 225 ± 57 から 212 ± 76 へ変化した有意ではなかった。しかしうち2例でTCは<220 mg/100 mLに(273 $\rightarrow$ 213, 266 $\rightarrow$ 217), LDL-C値も<140 mg/100 mL(178 $\rightarrow$ 125, 181 $\rightarrow$ 137)となった。3)コレステラミン服用継続は3例で可能で、TC値が低下した。以上、降脂剤に加えて大豆たん白質を摂取することにより、さらに血清脂質値の改善が得られる高脂血症症例があり、高脂血症治療上の、治療薬としての大豆たん白質の可能性が示された。

文 献

- 1) 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.
- 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) Sugano M, Yamada Y, Yoshida K, Hashimoto Y, Matsuo T and Kimoto M (1988): The hypocholesterolemic action of the undigested fraction of soybean protein in rats. *Atherosclerosis*, **72**, 115-122.
- 5) Anthony MS, Clarkson TB and Williams JK (1998): Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*, **68**, 1390S-1393S.
- 6) 脇 昌子, 都島基夫, 山下尚子, 鈴木正昭, 洪秀樹(1998): 高脂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. 大豆たん白質研究, **1**, 138-142.