

月経前症候群におよぼす大豆イソフラボンの影響 (第2報)

石渡尚子*¹・上杉幸世²・上原万里子²・渡邊 昌²

¹跡見学園女子大学短期大学部 ²東京農業大学応用生物科学部

Effect of Soy Isoflavones on Premenstrual Syndrome (Part 2)

Naoko ISHIWATA¹, Sayo UESUGI², Mariko UEHARA² and Shaw WATANABE²

¹Department of Domestic Science, Atomi Junior College, Tokyo 112-8687

²Faculty of Applied Bio-Science, Tokyo University of Agriculture, Tokyo 156-8502

ABSTRACT

Fifty-four young women with premenstrual syndrome participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. They were divided into two groups: Twenty-eight women took a 20 mg/day isoflavone supplement (20 mg/day IF group); 26 women took a 40 mg/day isoflavone supplement (40 mg/day IF group). During the three periods of baseline, IF supplement, and placebo (PL), blood and urine samples were obtained from women at times corresponding to peak estrogen and progesterone in each woman's menstrual cycle. There was a trend toward a decrease in the estradiol/progesterone ratio among women with moderate to serious symptoms, and a decrease in prostaglandin E₂ (PGE₂) among women with serious symptoms. Independent of symptom severity, the serotonin tended to increase among individuals in the 40 mg/day IF group. Prolactin tended to increase as symptom severity increased, and was significantly lower in the 40 mg/day IF group compared to the placebo among those with severe symptoms. Sex-hormone binding globulin levels tended to increase among the 40 mg/day IF group when symptoms were severe. Only twenty percent of subjects were equol producers, similar to the level observed among Westerners. *Soy Protein Research, Japan* **7**, 157-161, 2004.

Key words: premenstrual syndrome, soy isoflavones, sex steroid hormone, prostaglandin, equol

月経前症候群 (premenstrual syndrome; PMS) は症状が多様な上、その強さや期間など人により現れ方が異なる。原因は特定されておらず、様々な原因説が唱えられている。現在、PMSの治療法として種々の薬

物療法や非薬物療法が行われているが、未だ有効な治療法はない^{1,2)}。

大豆イソフラボン (IF) はエストロゲンまたは抗エストロゲン作用を示すことから、女性ホルモンのアンバランスが一因とされているPMSの改善効果が期待される。そこで、月経前症状を有する60名を対象として、

*〒112-8687 文京区大塚1-5-2

IFサプリメント（40 mg/日および20 mg/日）を用いた介入試験を行った結果、40 mg/日のIF摂取により月経前の身体症状が改善され、特に不安感や頭痛が軽減することが明らかになった。（H14年度本研究助成）

そこで本年度はIFがどのように作用し、月経前症状の改善に至ったのか明らかにすることを目的として、前年度介入試験により得られた生体試料中の各種ホルモンやイソフラボンの分析を行い、IF摂取によるホルモンの変動やIF代謝能について検討した。

方 法

対象者

月経前愁訴に関するアンケート調査協力者のうち、月経前症状を有する60名の女子（18～21歳）を介入試験の対象とした。月経周期として8周期の調査期間中、初めの3周期をベースラインとしたが、この間に6名の脱落者があったため、これ以降の介入試験は54名で行った。

方 法

対象者は1日20 mgのIFまたはプラセボ（PL）を摂取する群（26名）と1日40 mgのIFまたはPLを摂取する群（28名）の2群に分け、介入試験を行った。

生体試料（血液・尿）はベースライン・IF摂取・PL摂取の各期間中、卵胞ホルモンおよび黄体ホルモンのピーク時に採取した。試料は個人の月経周期に合わせて採取するため、卵胞ホルモンのピークは排卵日の前日～3日前、黄体ホルモンピークは月経開始前4日～7日と設定した。試料採取は医師の監督の下、病院内で行った。

今回は、PMSの現れる黄体期の試料についてエストラジオール・プロゲステロン・プロスタグランジンE2・プロラクチン・セロトニン・sex-hormone binding globulin (SHBG)（血中）、ダイゼイン・ゲニステイ

ン・エクオール（尿中）の分析を行った。

統計解析は前年度研究方法に従い、PLおよびIF摂取時のデータの有意差はMann-WhitneyのU検定を用いた。

結果と考察

IF摂取とホルモンの変動

介入試験期間中のベースラインにおける対象者のエストラジオール、プロゲステロン、アルドステロン、プロスタグランジンE2、プロラクチン、セロトニン、SHBG濃度をIF20 mg/日群とIF40 mg/日群間で比較したところ、有意差はなかった（Table 1）。

PMSの原因のひとつに、黄体期における低プロゲステロン・高エストロゲンがあげられている³⁾。もしもそれが原因であれば、症状の重度な場合に比べ軽度な場合はエストラジオール/プロゲステロン（E/P）比が小さくなるはずである。そこで、症状の強さと血中E/P比をPL摂取時で比較してみると、両者の間に関連は認められなかった（Fig. 1）。このことから、低プロゲステロン・高エストロゲンはPMSの主要原因ではないと考えられた。IF摂取によるE/P比は症状が中程度および重度群で減少する傾向にあったが、有意差はなかった。

次にPLおよびIF摂取時における血中プロスタグランジンE2（PGE2）濃度を比較した（Fig. 2）。PL摂取時において、PGE2濃度と症状の強さと関連性はみられなかった。症状の重度な群では、IF摂取によりPGE2濃度の減少傾向が認められた。プロスタグランジンの関連が予想される症状のうち、頭痛は改善されたが、腰痛などの疼痛は改善されなかった。プロスタグランジンは血管や平滑筋の動き、性周期のコントロールなど多様な作用を持ち、重篤なPMS患者はプロスタグランジン代謝に異常があるといわれていることか

Table 1. Concentration of serum sex steroid hormones, prostaglandin, serotonin, prolactin and SHBG at the luteal phase in the baseline

| | | IF20 mg/day group (n=26) | | IF40 mg/day group (n=28) | |
|------------------|--------|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| | | Mean | SD | Mean | SD |
| Estradiol | pg/mL | 112 | ±50.2 | 106 | ± 49.8 |
| Progesteron | ng/mL | 7.73 | ± 5.54 | 8.85 | ± 6.10 |
| Aldsterone | pg/mL | 220 | ±88.5 | 236 | ±124 |
| Prostaglandin E2 | pg/mL | 9.10 | ± 5.30 | 8.46 | ± 4.10 |
| Serotonin | ng/mL | 140 | ±43.1 | 167 | ± 47.7 |
| Prolactin | ng/mL | 5.14 | ± 2.22 | 5.82 | ± 3.41 |
| SHBG | nmol/L | 52.0 | ±21.1 | 52.3 | ± 27.2 |

SHBG = sex-hormone binding globulin

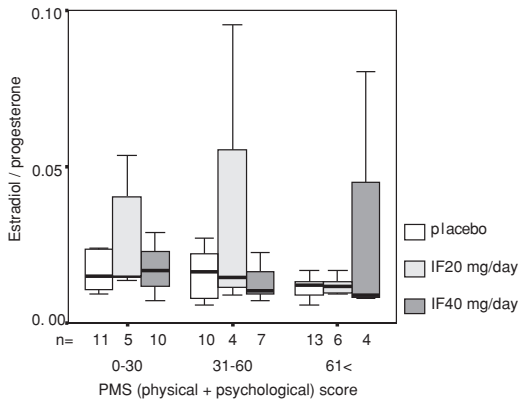


Fig. 1. Changes of estradiol/progesterone ratio at the luteal phase by isoflavone and placebo treatment.

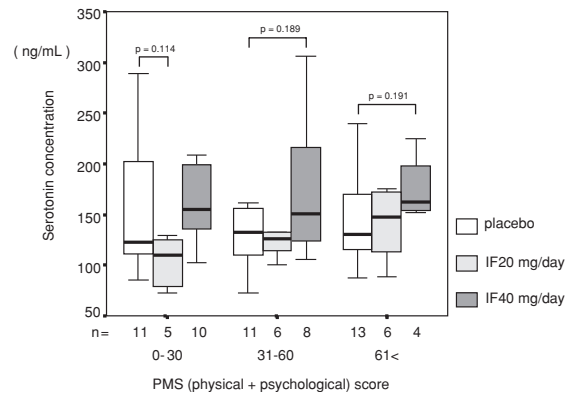


Fig. 3. Changes in serotonin concentration at the luteal phase by isoflavone and placebo treatment.

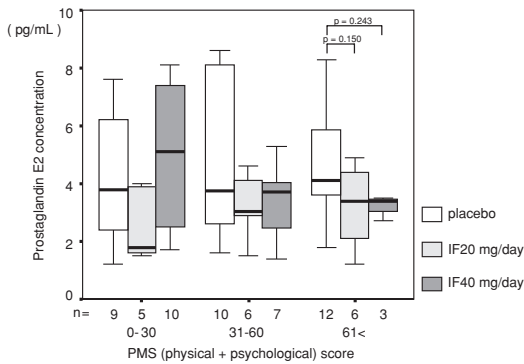


Fig. 2. Changes in prostaglandin E2 concentration at the luteal phase by isoflavone and placebo treatment.

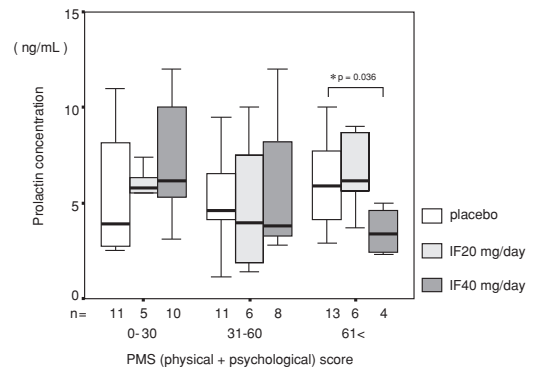


Fig. 4. Changes in prolactin concentration at the luteal phase by isoflavone and placebo treatment.

ら、PMSの原因のひとつとされている。このため、民間療法としてプロスタグランジンの材料となる不飽和脂肪酸を多く含む月見草オイルなどが用いられている⁴⁾。

血中セロトニン濃度は症状の強度に関係なく、IF40 mg/日摂取時に上昇傾向を示した (Fig. 3)。セロトニンは鎮静効果を持つ神経伝達物質で、月経前に血中のエストロゲン量が減少するとそれがセロトニンに影響を与え、頭痛等の症状を起こす可能性があるといわれている⁵⁾。IFは生体内でエストロゲン様作用を示すことから、セロトニン分泌に影響を与える可能性がある。

血中プロラクチン濃度は症状が強くなるに従って上昇する傾向にあった (Fig. 4)。症状が重度の場合、PLと比較してIF40 mg/日摂取時のプロラクチン濃度は有意に減少した。プロラクチンは乳腺に作用し、乳汁分泌を促すホルモンであるが、PMSとして乳房膨張感がよく見られること、また水分代謝にも影響することから、プロラクチンの異常がPMSの一因と考えられた。しかし、PMS患者の血中プロラクチン濃度に異常はな

いという報告もある⁶⁾。今回の対象者の血中プロラクチン濃度も正常範囲内にあり、IF摂取によりプロラクチン濃度は減少したが、乳房関連症状の有意な改善はみられなかった。

血中SHBG濃度は症状の強さと関連性を示さなかった。症状が重度な群のSHBG濃度はIF40 mg/日摂取により上昇傾向を示したが、有意差はなかった (Fig. 5)。Daltonは重症のPMS女性がPMSではない女性と比べてSHBGレベルが低いことを報告している⁷⁾。しかし、今回の結果では症状の強さとSHBGレベルに相関性はなかった。本研究対象者のPMS症状はDaltonの報告より軽度であることから、SHBGレベルに有意差が認められなかったと推察された。

エクオール産生能

大豆製品中に配糖体の形で存在しているIFは腸内細菌が糖鎖を切断し、アグリコンにすることにより体内に吸収、代謝される。腸内細菌叢の違いから、IFの一種であるダイゼインの代謝産物であるエクオールの産

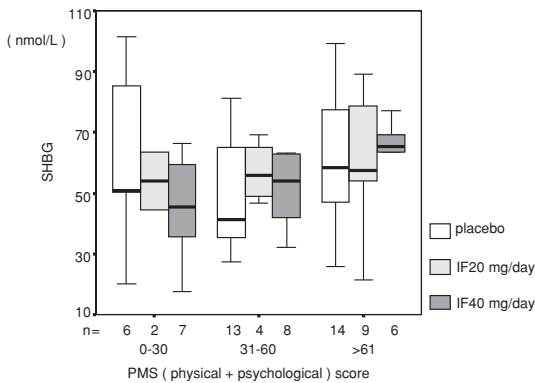


Fig. 5. Changes in sex-hormone binding globulin concentration at the luteal phase by isoflavone and placebo treatment.

生能も人により異なる。エクオールはグルクロン酸抱合が少なく、半減期も長いことから、IFの中で最もエ

ストロゲン作用が強いといわれている。IFのエストロゲン様作用はエクオール産生能がその効果に影響を与えられ、本研究对象におけるエクオール産生率は20%であった。エクオール産生率は本研究より高齢な日本人男女を対象とした場合50%⁸⁾、閉経期前後の日本人女性を対象とした場合62% (未発表)、欧米人を対象とした場合30~32%^{9, 10)}という報告があることから、本対象者のエクオール産生能は欧米人並みに低いことが明らかとなった。これには対象者(18~21歳女子)の食生活の欧米化が影響をおよぼしていると考えられる。

しかし、今回の介入試験は対象者が少なかったため、IF摂取による症状改善効果の有意性が確認できない項目もあった。今後はPMSのリスクが高い30代の就業女性を対象とし、対象者数を増やした介入試験を行うことにより、IF摂取によるPMS改善効果とその機構の解明を試みたい。

要 約

月経前症状を有する女子大学生54名(18~21歳)を対象とし、1日20 mgの大豆イソフラボン(IF)またはプラセボ(PL)を摂取する群(26名)と1日40 mgのIFまたはPLを摂取する群(28名)の2群に分け、介入試験を行った。ベースライン・IF摂取・PL摂取の各期間中、個人の月経周期に合わせて、卵胞ホルモンおよび黄体ホルモンのピーク時に生体試料(血液・尿)を採取し、血中ホルモンや尿中IFの測定を行った。IF摂取によりエストラジオール/プロゲステロン比は症状の中等度および重度の群、プロスタグランジンE2(PGE2)濃度は症状が重度の群において減少傾向が認められた。症状の強度に関係なくIF40 mg/日摂取時にセロトニン濃度が上昇傾向を示した。プロラクチン濃度は症状が強くなるに従って高くなる傾向にあり、症状が重度の群では、IF40 mg/日摂取時に有意に減少した。SHBG濃度は症状が重度な群においてIF40 mg/日摂取により上昇傾向を示したが、有意差はなかった。対象者のうちエクオール産生率は20%であり、欧米人並みにIF代謝能が低かった。

文 献

- 1) Girman A, Lee R and Kligler B (2003): An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynaecol*, **188**, S56-65.
- 2) Bendich A (2000): The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *J Am Coll Nutr*, **19**, 3-12.
- 3) Dalton K (1984): The premenstrual syndrome and progesterone therapy. In: 2nd ed. Year Book Medical Publisher, Chicago.
- 4) Budeiri D, Li Wan Po A and Dornan JC (1996): Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Control Clin Trials*, **17**, 60-68.
- 5) Koshikawa N, Tatsunuma T, Furuya K and Seki K (1992): Prostaglandins and premenstrual syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **17**, 60-68.
- 6) Rubinow DR, Schmidt PJ and Roca CA (1998): Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry*, **44**, 839-850.
- 7) Dalton ME (1981): Sex hormone-binding globulin concentrations in women with severe premenstrual syndrome. *Postgrad Med J*, **57**, 560-561.
- 8) Arai Y, Uehara M, Sato Y, Kimira M, Eboshida A, Adlercreutz H and Watanabe S (2000): Comparison

- of isoflavones among dietary intake, plasma concentration and urinary excretion for accurate estimation of phytoestrogen intake. *J Epidemiol*, **10**, 127-135.
- 9) Lampe JW, Skor HE, Li S, Wahala K, Howald WN and Chen C (2001): Wheat bran and soy protein feeding do not alter urinary excretion of the isoflavan equol in premenopausal women. *J Nutr*, **131**, 740-744.
- 10) Setchell K, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechimias L, Wolfe B, Jakate AS, Creutzinger V and Heubi JE (2003): Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical dietary intakes. *J Nutr*, **133**, 1027-1035.