

豆乳による血清コレステロール低下作用および骨密度に及ぼす作用に関する検討 —閉経期の女性を対象として—

浅野恭代^{*1}・青木洋子¹・大藪加代子¹・南 幸¹・佃田尚代²・
藤岡庄司³・松山悦啓⁴・三毛美恵子⁵・柳 進¹

¹畿央大学健康科学部 ²奈良県生駒郡斑鳩町保健センター
³藤岡内科医院 ⁴平井病院整形外科 ⁵奈良県立医科大学医学部

Effect of Soymilk on Serum Cholesterol Concentration and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women

Yasuyo ASANO¹, Yoko AOKI¹, Kayoko OHYABU¹, Miyuki MINAMI¹, Hisayo TUKUDA²,
Shoji FUJIOKA³, Etsuhiro MATUYAMA⁴, Mieko MIYAKE⁵ and Susumu YANAGI¹

¹Faculty of Health and Science, Kio University Nara 635-0832

²Health Center of Ikaruga-cho Ikoma-gun Nara 636-0114

³Fujioka Clinic Nara 636-0103

⁴Orthopedics of Hirai Hospital Nara 634-0045

⁵Nara Prefecture Medical College Nara 634-8521

ABSTRACT

In this study, aiming at health promotion, the effects of soymilk on the serum cholesterol and bone density were examined. Soymilk (200 mL per day) was administered to slight hypercholesterolemic women (N=34, 50-56 years old) for ten months. Serum total cholesterol (TC) in the high TC group (over 240 mg/100mL) decreased significantly at the fifth month after the start of the examination. Although TC showed a slight increase at the tenth month, TC level was lower than its levels at the start. The increase of the TC level after the fifth month may be influenced by the seasonal variation of TC and by the confounding factors such as intake of nutrients. The changes were not observed in the low TC group though the HDL-cholesterol (HDL-C) and the LDL-cholesterol (LDL-C) decreased significantly in the high TC group at the fifth month. Bone mineral density increased slightly, and the rate of increase in the group of women over five years after menopause was higher than the group less than five years after menopause. Serum concentrations of bone formation marker, bone-specific alkaline phosphatase (BAP), increased significantly and urinary concentrations of bone absorption marker, cross-linked N-telopeptides of type I collagen (NTX), did not change significantly. These results seem to show that age-dependent decrease in bone density may be delayed by

*〒635-0832 奈良県北葛城郡広陵町馬見中4-2-2

Key words: soymilk, cholesterol, bone density, markers of bone turnover, postmenopausal women

日本人の健康状態は食事の洋風化に伴う脂肪摂取量の増加により、大腸がん・乳がんなどとともに、心血管疾患や高脂血症が問題になっている。平成15年度の国民栄養調査¹⁾によると、血清コレステロール値は50歳代以上の女性では50歳以下に比べ約20 mg/100mLの高値を示しており、コレステロールを下げる薬を飲んでいる女性もこの年代で急増する。また、閉経後の女性にとって、骨粗鬆症の予防に対する関心は高く、骨折の予防にカルシウム摂取や運動を心がけている者は多い。しかし、柳ら²⁾はラットの実験において、牛乳はコレステロールを増加させるのに対し、豆乳はコレステロールを低下させることを観察しており、骨強化のために牛乳を多く摂取すれば、コレステロールが増加することが示唆されている。

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動物やヒトでの研究が報告されている³⁻⁶⁾。また、豆乳にはエストロゲン様の生理機能を持つイソフラボンが含まれ、骨粗鬆症の予防効果も報告されている⁷⁻⁹⁾。しかし最近の研究では大豆たん白質やイソフラボンは血清脂質に効果が認められないとする報告もあり¹⁰⁾、更なる研究が求められている。

多くの研究は大豆たん白質やイソフラボンを過剰に投与しており、常用量における効果を調べた研究は少ない。また、長期における効果の検証例も少ないことから、本研究では健康増進を目的として、閉経後の女性に食事には介入せず、常用量の食品として豆乳を長期に投与し、血清総コレステロール値や骨密度に与える影響を検討した。

方 法

対象者

年齢50歳から65歳まで、血清コレステロール値が220 mg/100mL以上の閉経後女性34名を対象とした。本試験は畿央大学の倫理委員会の承認のもとに、ヘルシンキ宣言に基づく基本原則に従い、対象者には事前に十分なインフォームドコンセントを行い、同意を得た上で実施した。事前調査時に内科医による問診を行い、既往歴やコレステロール降下剤、他の疾患の服薬のないことを確認した。

豆乳試料

豆乳試料はトーラク株式会社製「おいしさスッキリ調整豆乳」を使用した。栄養成分は豆乳200 mL当たり、熱量105 kcal、大豆たん白質6.0 g、イソフラボン32 mg、カルシウム100 mgであった。

試験計画と検査方法

前観察期間を2週間とし、この期間は牛乳・豆乳飲用を停止した。試験期間の10ヶ月は、食事には介入せず、牛乳の代わりに毎日豆乳を200 mL投与した。後観察期間は4週間とし、豆乳飲用を停止して試験前の食生活にもどした。

早朝空腹時の血液・尿検査はこの期間中に5回行い、血清脂質と骨マーカー（骨型アルカリフォスファターゼ：BAP、尿中I型コラーゲンN末端架橋テロペプチド：NTX）を測定した。腰椎の骨密度はDXA法で5ヶ月間をあけて2回測定した。食事調査は、各検査前1週間の食事記録をつけ、それを基に面接聞き取りを行い、食物摂取頻度調査方法（エクセル栄養君FFQ g Ver.3.0、建帛社）により摂取栄養素量を計算した。

統計処理

測定値はWINDOWS SPSS Ver.13.0 (SPSS Japan Inc.)を用いて有意差検定を行った。

結 果

対象者の概要

試験参加者34名のうち、家族性高コレステロール血症と認められた者を除いた30名を対象者とした。また、骨密度への影響はDXA検査に2回参加した20名を対象者とした。対象者の概要をTable. 1に示す。BMI25以上の肥満者は23.3%であったが、体脂肪率30%以上の者は66.7%と多かった。

食物摂取状況

全期間中の栄養素摂取量および食品群別摂取量の変化をTable. 2に示す。エネルギー、たん白質、脂質、飽和脂肪酸は前観察期に比べ試験開始時は減少したが、豆乳飲用後10ヶ月では有意に増加した。コレステロール摂取量には変化は認められなかった。

Table 1. Characteristics of the subjects¹

Age (y)	57.4 ± 4.6
Time since menopause (y)	8 ± 6.4
Body weight (kg)	54.3 ± 7.4
Body height (cm)	153.7 ± 4.5
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 3.0
Family member n (%)	
couple	8 (26.7)
with children	15 (50.0)
alone	1 (3.3)
three generations	4 (13.3)
others	1 (3.3)
Occupation	
employed	9 (30.0)
none	21 (70.0)

1: mean ± SD. n=30

血清コレステロール値に及ぼす影響

血清TC値は豆乳の投与により5ヶ月までは減少傾向を示し (Table. 3), 10ヶ月では増加傾向を示した. TCの変動幅は-4.3~1.5 mg/100mLであった. しかしこれらの変化には有意差はなかった.

血清TC値と摂取栄養素の変化率をFig. 1に示す. 血清TC値を上昇する因子である摂取エネルギー, 脂質, SFAは有意に増加しているが, 血清TC値には有意な変化はなかった.

試験開始時のTC値が240 mg/100mL以上の群と (平均262.9±20.4 mg/100mL) と未満の群 (平均221.2±14.2 mg/100mL) に層別化して群内比較検定を行った結果 (Fig. 2), TC高値群では, TC値は試験開始時を0として5ヶ月後には6%の有意な減少が認められ, 10ヶ月後にはTC高値群は増加に転じ, 後観察期に再び減少した. TC低値群では減少は認められなかった.

骨密度に及ぼす影響

日本骨代謝学会の診断基準¹¹⁾による腰椎骨密度の骨

Table 2. Changes in dietary intakes measured by food frequency questionnaire during intervention period¹

	2 weeks before	0 month	5 months	10 months	4 weeks after
Nutrients					
Energy (kcal)	1,770 ± 426*	1,622 ± 292	1,685 ± 286	1,744 ± 290*	1,643 ± 277
Lipid (g)	55.6 ± 17.0*	48.3 ± 14.0	53.8 ± 11.2*	54.8 ± 11.0*	51.7 ± 11.7
Saturated fatty acids (mg)	16.4 ± 5.1*	12.9 ± 3.9	13.7 ± 3.2	14.1 ± 3.41	15.0 ± 3.6*
Monounsaturated fatty acids (mg)	18.3 ± 5.7	17.0 ± 5.3	17.5 ± 4.1	18.2 ± 3.9	17.7 ± 4.3
Polyunsaturated fatty acids (mg)	11.2 ± 3.9	10.7 ± 3.4	13.5 ± 2.7*	13.4 ± 2.6*	11.1 ± 3.3
P/S ratio	0.69 ± 0.17**	0.85 ± 0.17	1.00 ± 0.17**	0.99 ± 0.27	0.75 ± 0.19
n-6/n-3 ratio	3.9 ± 0.5	3.8 ± 0.8	4.1 ± 0.5*	3.9 ± 0.5	3.7 ± 0.6
Cholesterol (mg)	303.5 ± 84.9	266.8 ± 72.7	265.9 ± 68.4	287.2 ± 63.8	268.7 ± 68.8
Keys value	21.2 ± 3.2	20.3 ± 2.8	19.8 ± 2.0	20.3 ± 2.2	20.5 ± 2.0
Protein (g)	64.5 ± 18.1	56.3 ± 56.2	63.3 ± 11.5**	67.9 ± 10.8**	60.3 ± 12.2
Carbohydrate (g)	247.2 ± 58.1	237.2 ± 40.0	231.1 ± 42.7	238.9 ± 48.4	226.8 ± 39.2
Calcium (mg)	531 ± 217	322 ± 94	474 ± 111	476 ± 105	437 ± 141
Iron (mg)	7.9 ± 2.7	6.8 ± 1.6	8.4 ± 2.0**	8.8 ± 2.0**	7.2 ± 1.8
Salt (g)	9.4 ± 3.2	9.1 ± 2.9	8.4 ± 2.2	9.0 ± 2.5	9.3 ± 2.3
Retinol (μg)	880 ± 298*	698 ± 254	751 ± 312	857 ± 495*	830 ± 471
VitaminB1 (mg)	0.93 ± 0.29*	0.77 ± 0.18	0.89 ± 0.21**	0.97 ± 0.23**	0.86 ± 0.18*
VitaminC (mg)	111.0 ± 47.4	98.9 ± 51.3	97.9 ± 51.7	125.0 ± 69.8*	112.5 ± 53.3
VitaminD (μg)	7.8 ± 3.7	7.6 ± 3.5	7.8 ± 2.8	8.6 ± 2.8	7.9 ± 3.0
VitaminE (mg)	7.5 ± 2.1	7.1 ± 2.2	7.6 ± 1.9	7.9 ± 2.4**	7.2 ± 2.2
VitaminK (μg)	200.6 ± 83.1**	161.5 ± 59.4	230.2 ± 59.7**	242.2 ± 83.1**	189.5 ± 88.1*
Dietary fiber (g)	13.3 ± 4.2	12.0 ± 3.6	13.3 ± 3.8*	14.6 ± 4.7*	12.6 ± 4.21
Foods					
Fats & Oils (g)	10.2 ± 5.1	11.5 ± 7.2	11.2 ± 5.4	10.1 ± 5.1	11.0 ± 6.5
Beans (g)	54.7 ± 41.6*	38.7 ± 23.4	115.1 ± 27.7*	110.7 ± 38.7*	54.3 ± 30.4*
Fishes (g)	71.6 ± 37.7	71.4 ± 37.3	71.4 ± 29.5	82.9 ± 39.9*	76.7 ± 32.3
Meats (g)	64.1 ± 32.0*	53.9 ± 28.5	57.3 ± 29.6	64.1 ± 28.6*	65.0 ± 27.0
Eggs (g)	28.7 ± 13.4*	24.6 ± 12.2	23.0 ± 12.8	24.8 ± 13.6	23.3 ± 9.5

1: mean ± SD. n=30

**P<0.01, *P<0.05 significantly different from 0 month.

量減少者は初期値40%から5ヶ月後は30%に減少し、骨粗鬆症と診断された者は5%で変わらなかった。

女性では骨密度は閉経により減少するが、閉経後の経過年数により異なることが報告されている¹²⁾。そこで、閉経後5年を超えた群と5年以下の群について骨密度を比較した (Fig. 3)。両群とも増加傾向を示し、閉経後5年を超えた者は、5年以下の者より増加率が高かった。骨形成マーカーのBAPは、5年を超えた群では豆乳飲用後有意に増加した。5年未満の群では試験期間中の変化は認められなかった。また、骨吸収マーカーの尿中NTXは、両群とも試験期間中の変化はほとんど認められなかった (Fig. 4)。

考 察

本研究では、高脂血症や骨粗鬆症が気になり始める50~65歳の閉経後の軽症高コレステロール血症の女性を対象として、健康増進を目的に豆乳の血清コレステロールと骨密度に対する影響を検討した。

豆乳の飲用により、5ヶ月までは血清脂質は減少し、10ヶ月では増加傾向を示した。しかし有意な変化は認められなかった。Ockeneら¹³⁾によると血清脂質は季節により変化し、女性のTCの最高値は1月で変動幅は平均5.39 mg/100mLであると報告している。本対象者では変動幅は-4.3~1.5 mg/100mLと少なく、血清コレステロール値を上昇させる要因といわれている摂取エネルギーや脂質、SFAが有意に増加しているにもかかわらず、血清TC値は有意に増加しなかったことから、豆乳の血清TC抑制効果があったと考えられる。

また、TC値が240 mg/100mL以上の高値群と240 mg/100mL未満の低値群に分けて解析すると、高値群では5ヶ月まで有意に減少し、低値群では変化は見られなかった。豆乳は軽症高コレステロール血症には短期間是有効であることが示唆された。Jenkinsら¹⁴⁾は1日約45 gの大豆たん白質を1年間投与し血清脂質の低下効果を報告しているが、本研究では10ヶ月後の血清脂質は季節変動の影響を受け、さらに豆乳200 mL (大豆たん白質6 g) の常用量では効果は確認できなかったと考えられる。また、短期間では血中TCを下げるが、長期間では薬物に対する効果と同様に生体の新たな防御機構が働き、下がらなくなってしまった可能性も考えられる。この点についてはプラセボを用いた2重盲検試験による今後の検討が必要である。

Rosellら¹⁵⁾の研究では、大豆たん白質を6 g/日以上常食している者は、摂取量と血清TC、LDL-Cとは逆相関関係があり、日常の摂取量が血中脂質に関与するとしている。Zhanら¹⁶⁾のメタアナリシスでも大豆たん白質の初期の摂取量と摂取期間は血清脂質に関係すると報告している。本研究では、前観察期における豆乳の常用量の違いによるTC値の変化に差は見られなかった。欧米人に比べ日本人の大豆たん白質の常用量が多く、介入効果はわかりにくいといわれているが、コレステロール降下剤の服用でなく食事による血清脂質の改善は、他の生活習慣病の予防につながり、また、無理なく続けられることから、閉経後の女性には豆乳飲用が推奨される。

骨密度に関しては、牛乳飲用停止による対象者の不安はあったが、腰椎の骨密度はわずかに増加傾向を示

Table 3. Changes in serum lipids, markers of bone turnover, BMI, body fat during intervention period and bone density¹⁾

	2 weeks before	0 month	5 months	10 months	4 weeks after
Serum total cholesterol (mg/100mL)	246.3 ± 25.3	244.8 ± 27.5	240.5 ± 20.6	245.9 ± 25.6	241.0 ± 28.2
Serum triacylglycerol (mg/100mL)	90.1 ± 33.8	93.7 ± 37.2	98.4 ± 40.6	98.5 ± 38.5	94.8 ± 35.0
Serum HDL-cholesterol (mg/100mL)	80.2 ± 17.5	78.6 ± 16.5	76.2 ± 12.8	77.2 ± 14.3	77.2 ± 13.4
Serum LDL-cholesterol (mg/100mL)	156.9 ± 35.2	153.9 ± 30.1	150.7 ± 30.2	148.4 ± 27.5	150.9 ± 29.3
Arteriosclerosis index	2.2 ± 0.8	2.2 ± 0.7	2.3 ± 0.7	2.3 ± 0.7	2.2 ± 0.6
Serum total protein (mg/100mL)	7.6 ± 0.5**	7.4 ± 0.4	7.3 ± 0.5	7.5 ± 0.4	7.6 ± 0.4**
Serum calcium (mg/100mL)	9.5 ± 0.3*	9.4 ± 0.4	9.4 ± 0.3	9.6 ± 0.4**	9.6 ± 0.4**
BAP (U/L)	33.2 ± 7.7**	30.1 ± 7.8	30.4 ± 6.9	30.6 ± 7.4	30.2 ± 6.0
NTX (pmol BCE/μmol creatinine)	61.5 ± 19.0**	78.0 ± 29.7	69.5 ± 32.3	80.1 ± 36.8	72.9 ± 37.8
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 3.0	22.9 ± 3.0	22.9 ± 3.1*	22.9 ± 2.8	23.1 ± 3.0
Total body fat (%)	31.9 ± 4.3	32.5 ± 4.3	30.4 ± 4.4	33.5 ± 4.1	33.3 ± 4.3
Bone density (SOS, m/s)	1,525.0 ± 25.7	1,521.2 ± 20.5	1,514.6 ± 20.3	1,509.3 ± 20.5	1,517.7 ± 19.5

1): mean ± SD. n=30; BAP, bone-specific alkaline phosphatase; NTX, N-terminal telopeptide; BCE, bone collagen equivalents; SOS, speed of sound

**P<0.01, *P<0.05 significantly different from 0 month.

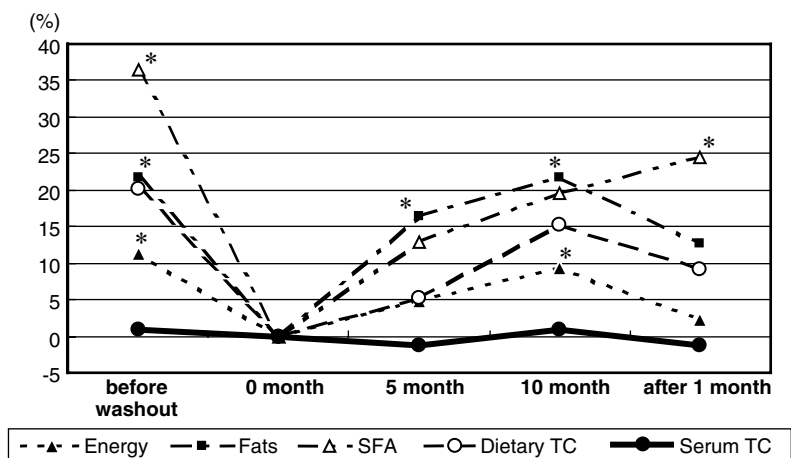


Fig. 1. Percent changes in serum total cholesterol and dietary intakes by food frequency questionnaire during intervention period and bone density. * $P < 0.05$ significantly different from 0 month.

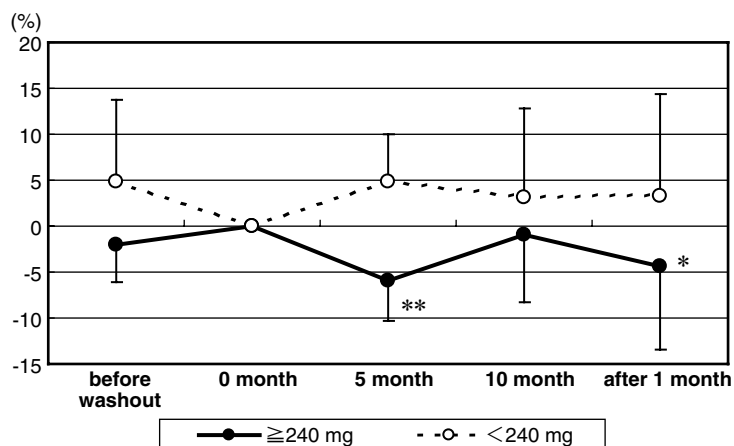


Fig. 2. Percent changes in serum Total cholesterol (TC) levels between the groups more than 240 mg/100mL and under 240 mg/100mL serum TC level of 0 month.

** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ significantly different between months.

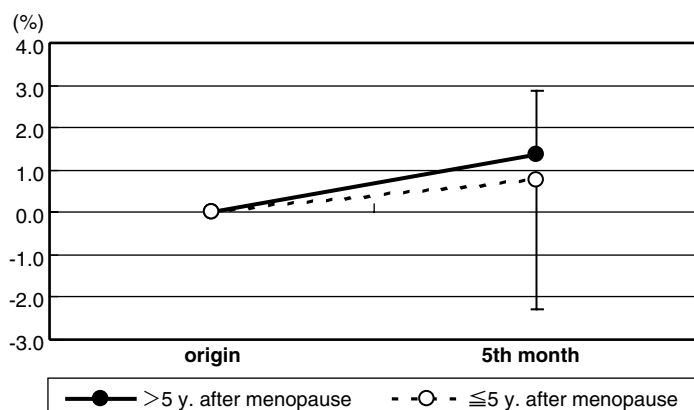


Fig. 3. Percent changes of bone mineral density between the groups over- and under- 5 y. after menopause.

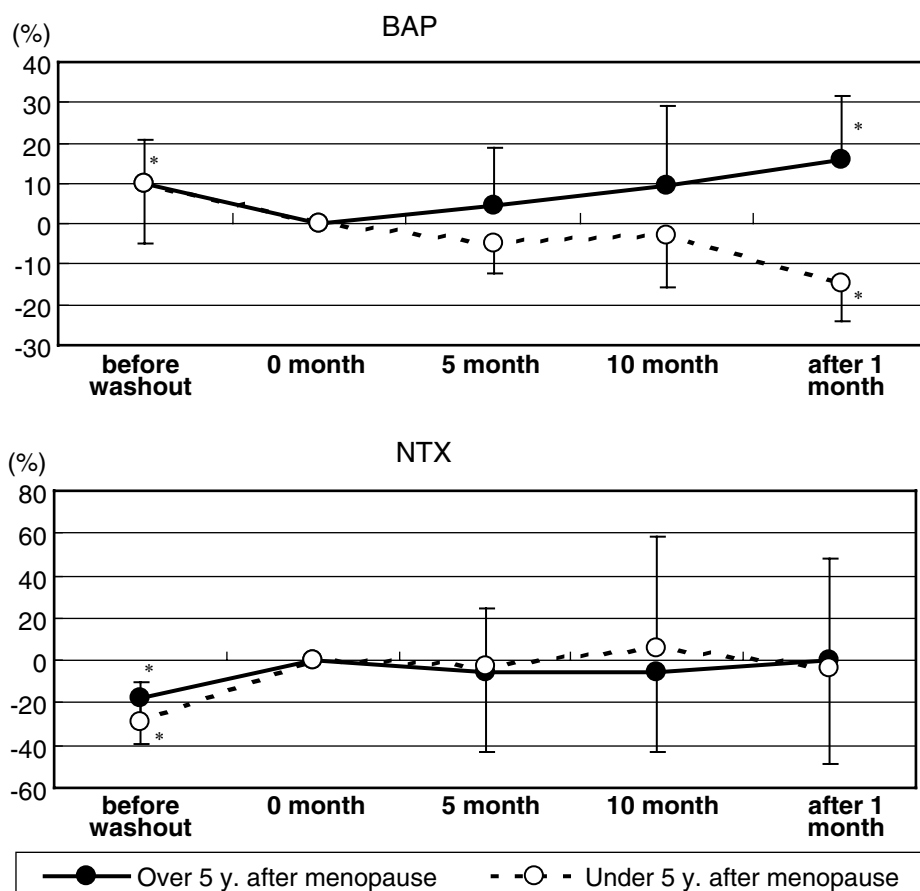


Fig. 4. Percent changes in serum bone-specific alkaline phosphatase (BAP) and urinary cross-linked N-telopeptide of I collagen (NTX) levels between the groups over- and under- 5 y. after menopause in women.

し、閉経後5年を超える者は、5年以下の者より増加した。また、骨形成マーカーも閉経後5年を超えたものでは増加し、骨吸収マーカーは変化しなかった。これより閉経後の加齢に伴う骨密度の減少が抑制されたと推察される。しかしオランダの研究¹⁷⁾では閉経後18年の女性ではイソフラボンの骨密度への効果は無かつ

たと報告されている。また、骨量減少抑制効果はダイゼインの代謝産物であるエクオール産生能の有無に依存する可能性も示唆されている¹⁸⁾。閉経後年数による解析だけでなく、イソフラボンの代謝産物の影響も今後の検討すべき課題であると考えられる。

要 約

本研究では、健康増進を目的として、50～65歳の閉経後の軽症高コレステロール血症の女性34名に、毎日豆乳200 mLを10ヶ月間投与し、血清コレステロールと骨密度に対する影響を検討した。摂取エネルギー、脂質、SFAが有意に増加したにも関わらず、血清TC値には有意な変化は認められなかった。血清TC値が240 mg/100mL以上のものでは、試験開始後5ヶ月でTCは有意に減少した。10ヶ月では増加に転じたが、試験開始時より低い値であった。5ヶ月以後のTC値の上昇は、TCの季節変動による影響や摂取栄養素などの交絡因子が考えられる。骨密度は試験期間中わずかに増加し、閉経後5年を超えるものは5年以下の者より増加率が高かった。BAPが有意に増加し、尿中NTXには変化がなかったことより、閉経後の加齢に伴う骨密度の減少が抑制されたと推察される。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 (2005): 平成15年国民健康・栄養調査報告.
- 2) 柳 進, 今井俊介, 横山 等, 菅野秀雄, 高松清治 (1997): DMBA乳癌発生に対する牛乳及び豆乳とそれらの発酵乳の影響. 大豆たん白質研究会会誌, **18**, 120-124.
- 3) Anderson JW, Johnstone BM and Cook-Newell ME (1995): Meta-analysis of the effect soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*, **333**, 276-282.
- 4) Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF and Erdman Jr JW (1998): Soy protein and isoflavones: their effect on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, **68**, 1375S-1379S.
- 5) Sugano M, Goto S, Tamada Y, Yoshida K, Hashimoto Y, Matuno T and Kimoto M (1990): Cholesterol-lowering activity of various undigested fraction of soybean protein in rats. *J Nutr*, **120**, 977-985.
- 6) Xing-Gang Zhuo, MK, Melby, Watanabe S (2004): Soy isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: A meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *J Nutr*, 2395-2400.
- 7) Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF and Erdman Jr JW (1998): Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, **68**, 1375S-1379S.
- 8) Ishimi Y, Miyaura C and Ohmura M (1999): Selective effect of genistein, a soybean isoflavone, on B-lymphoposis and bone loss caused by estrogen deficiency. *Endocrinology*, **140**, 1893-1900.
- 9) Setchell KD and Lydeking-Olsen E (2003): Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from *in vitro* and *in vivo*, human observation, and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr*, **78**, 593S-609S.
- 10) Engelman HM, Alekel DL, Hanson LN, Kamthasamy AG and Reddy MB (2005): Blood lipid and oxidative stress responses to soy protein with isoflavones and phytic acid in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, **81**, 590-596.
- 11) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 (2001): 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版) 日本骨代謝学会雑誌, **8**, 76-82.
- 12) 石見佳子 (2005): 大豆イソフラボンー骨粗鬆症の予防を中心に 臨床栄養, **106**, **5**, 593-599.
- 13) Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek III EJ, Harmatz MG, Nicolosi R, Sapia G, Well AD, Freedson P and Merriam PA (2004): Seasonal Variation in Serum Cholesterol Levels. *Arch Intern Med*, **164**, 863-870.
- 14) Jenkins DJA, Kendall CWC, Faulkner DA, Nguyen T, Kemp T, Marchie A, Wong JMW, Souza R, Emam A, Vidgen E, Trautwein EA, Lapsley KG, Holmes C, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW and Singer W (2006): Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*, **83**, 582-591.
- 15) Rosell MS, Appleby PN, Spencer EA and Key TJ (2004): Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross-sectional study of 1033 pre- and postmenopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. **80**, 1391-1396.
- 16) Zhan S and Ho SC (2005): Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr*, **81**, 397-408.
- 17) Kreijkamp-Kaspers S, Kok L and Grobbee DE (2004): Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women. *JAMA*, **292**, 65-74.
- 18) Uesugi S, Watanabe S, Ishiwata N, Uehara M and Ouchi K (2004): Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women. *Biofactors*, **22**, 221-228.