

都市部一般住民を対象とした
大豆摂取の動脈硬化進展予防効果に関する追跡研究

小久保喜弘*

国立循環器病研究センター予防健診部

**Prospective Study of the Preventive Effect of Intensive Dietary Soy Intake on
Atherosclerosis in an Urban General Population**

Yoshihiro KOKUBO*

Department of Preventive Cardiology, National Cerebral
and Cardiovascular Center, Osaka 565-0873

ABSTRACT

Background and Purpose: Soy intake has been seen as a factor for prevention of atherosclerosis. However, most studies have been conducted in animals. Few studies have examined the impact of dietary intake of soy on prevention of atherosclerosis in a healthy human population. I assessed the hypothesis that soy intake is a factor in prevention of atherosclerosis in a general urban Japanese population. **Methods:** We studied 5,212 Japanese individuals who completed a baseline survey and were evaluated for carotid atherosclerosis in the Suita Study. Carotid atherosclerosis was evaluated by high-resolution ultrasonography with atherosclerotic indexes of intima-media thickness (IMT) in the common carotid artery (CCA), carotid artery bulb (Bulb), and internal and external carotid arteries. We defined plaque, a focal IMT thickening, as an area where $IMT > 1.1$ mm or 1.4 mm, respectively. The associations between soy intake and carotid atherosclerosis were compared by the use of multivariable-adjusted logistic regression models. **Results:** Compared with men eating miso soup less than once a week, multivariable adjusted LDL cholesterol levels were statistically lower in men who ate miso soup two or more times a day. Compared with men eating miso soup less than once a week, multivariable adjusted odds ratios (95% confidence intervals) were 0.4 (0.2 to 0.6) in men eating miso soup two or more times a day. Compared with men eating miso soup less than once a week, multivariable adjusted maximum IMT was statistically lower in men eating miso soup two or more times a day. Compared with men eating less than 10 g of tofu a day, multivariable adjusted maximum

*〒565-0873 吹田市藤白台5-7-1

IMT was statistically lower in men eating 80 g or more tofu a day. **Conclusions:** Miso and tofu may be a preventive factor for atherosclerosis in an urban Japanese population. *Soy Protein Research, Japan* **14**, 12-17, 2011.

Key words : soy, miso, tofu, atherosclerosis, carotid arteries, prevention

これまでの介入研究により、大豆は脂質異常症の改善が認められることがわかってきた^{1,2)}。Andersonらのメタアナリシスの解析結果では、大豆たん白平均47g/日投与による介入の結果、総コレステロールが9.3%、LDLコレステロールが12.9%、中性脂肪が10.5%改善し、HDLコレステロールが2.4%上昇した。

大豆製品の摂取量と循環器疾患との関係に関する疫学研究から、大豆製品が循環器疾患発症または死亡の予防と関連の報告がほとんどなかった。この理由は、日本人と比べて欧米の大豆製品摂取量が極めて少ないこと、少人数を対象とした研究を行っていることなどが考えられる。近年、高山研究では、大豆、イソフラボン摂取量と循環器病死亡との間に、統計的に有意ではないが逆相関の傾向がみられる論文が報告された³⁾。また、日本人女性の大豆製品摂取量と循環器疾患発症および死亡との間に逆相関が、特に閉経後の女性で見られることを報告した⁴⁾。

本研究は、都市部一般住民を対象に無作為抽出した疫学研究であり、平成元年より追跡研究を実施し、わが国の3分の2を占める都市部の実態を推察することが可能である。また、2年毎に健診を実施しているので、健診の各項目および栄養状況、生活習慣の推移を把握することが可能で、既に実施しているため本研究は実現可能なものである。また、大豆、イソフラボンと循環器病との関係を検討するためには、その関係よりも大きな古典的リスクを詳細に見ていく必要がある。

吹田研究では、高血圧前症（正常血圧＋正常高値血圧）の男性で約2割、女性で8%が循環器病の余剰発症をもたらしている。集団全体では、至適血圧を基準にすると、男性で5割、女性の3割で血圧が高いために余計に循環器病発症を起こしていることがわかった⁵⁾。日本のメタボリックシンドローム基準では、女性のみ循環器病発症リスクであった。これを60歳未満で検討すると男女ともにリスクとなった⁶⁾。腹囲が大きいと女性の脳卒中発症リスクとなっていたが、高血圧、脂質異常症、糖尿病で調整するとすべての関連が消えた。このことから、内臓肥満は循環器病危険因子のリスクではあるが、内臓肥満が循環器病発症の独立した危険因子ではないことが分かった⁷⁾。メタボリックシンド

ロームではない男性の喫煙群の循環器病発症寄与率はメタボリックシンドローム群とほぼ同じであり、女性では喫煙とメタボリックシンドロームを両方あると両方ない群と比べリスクが7倍みられた⁸⁾。慢性腎障害は脳卒中、心筋梗塞の危険因子であり、血圧が高いとそのリスクが男性でさらに高くなる結果がみられた⁹⁾。

頸部エコー研究では、正常高値血圧以上で、頸部エコー内膜中膜肥厚（IMT）が有意に高く、さらに炎症マーカー（高感度CRP）が高いとさらにIMT値が高い。また、糖尿病型は頸部IMT値が有意に高くなり、血糖境界型で炎症マーカーが高いとIMT値が高い結果であった。

以上の古典的リスクの集積がどのように頸部IMT値とかわるのか、大きな山を退けて（多変量調整して）、初めて小さな目的となる山（大豆と頸部IMT値との関係）を検討することが可能となる。

そこで、都市部一般住民を対象とした吹田研究から、大豆製品の摂取量の推移と高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満などの関係を検討し、さらに、大豆製品の摂取量の推移と頸動脈硬化の進展予防との関係を検討し、効果的な大豆製品を用いた生活習慣病予防のための保健指導の資料に資することを目的とする。

方 法

対象 吹田研究に参加している30-74歳の男女5,000名

方法 健診に合わせて生活習慣問診（栄養調査、身体活動調査）と頸部エコー検査（東芝メディカル）を実施した。空腹時採血を行い、血液生化学（総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、GOT、GPT、 γ GTP、総たん白、血清アルブミン、A/G比、血糖、HbA1c、クレアチニン、尿酸、血算、尿定性、肥満指数（皮下脂肪、腹囲、臀囲、体脂肪率）を測定した。生活習慣問診は、喫煙、飲酒歴、既往・現病歴を実施した。食事調査は、122項目の半定量食物摂取頻度調査を行い、対象者の1年間の平均的な食事の状態を問診した。その122項目中、豆腐、厚揚げ・うす揚げ、納豆、大豆煮豆・枝豆、高野豆腐類、味噌汁の1回あたりの摂取量とその頻度を把握し

では統計的に低値であった。Table 3は、味噌汁摂取頻度別による各種脂質異常の調整危険度と95%信頼区間を示したものである。味噌汁をほとんど飲まない群を基準にして、男性で日に味噌汁を1杯または2杯以上摂取する群において、総コレステロール値が220 mg/100mL以上になる危険度は、それぞれ0.7, 0.6倍と統計的に有意に低値であった。さらに、味噌汁をほ

とんど飲まない群を基準にして、味噌汁を1杯、2杯以上摂取する男性において、LDLコレステロール値が160 mg/100mL以上になる危険度は、味噌汁を日に2杯以上摂取する男性において0.4倍であった。

以上のことから、味噌汁摂取頻度が高い男性において、脂質異常症になる危険度が低いことが断面研究より明らかになった。

Table 3. Multivariable Adjusted Odds Ratios of Dyslipidemia According to the Frequencies of Miso Soup

	Men		Women	
	n=350	n=784	n=517	n=1043
	<1/2 days	1/2 days	<1/2 days	1/2 days
TC \geq 220 mg/100mL	1 (Reference)	0.6 (0.8-1.1)	1 (Reference)	0.8 (0.6-1.0)
LDL \geq 160 mg/100mL	1 (Reference)	0.9 (0.6-1.2)	1 (Reference)	1.0 (0.7-1.3)
HDL \geq 40 mg/100mL	1 (Reference)	1.1 (0.8-1.6)	1 (Reference)	1.1 (0.8-1.7)
TG \geq 150 mg/100mL	1 (Reference)	1.3 (0.9-1.7)	1 (Reference)	1.0 (0.7-1.4)

	Men		Women	
	n=936	n=323	n=991	n=268
	1/day	\geq 2/day	1/day	\geq 2/day
TC \geq 220 mg/100mL	0.7 (0.5-0.9)	0.6 (0.4-0.8)	0.9 (0.7-1.1)	0.8 (0.6-1.1)
LDL \geq 160 mg/100mL	0.7 (0.5-1.0)	0.4 (0.2-0.6)	1.2 (0.9-1.5)	1.2 (0.8-1.7)
HDL \geq 40 mg/100mL	1.0 (0.8-1.5)	0.8 (0.6-1.2)	1.0 (0.7-1.6)	1.5 (0.9-2.6)
TG \geq 150 mg/100mL	1.0 (0.7-1.4)	1.1 (0.8-1.6)	0.8 (0.5-1.1)	1.2 (0.8-1.9)

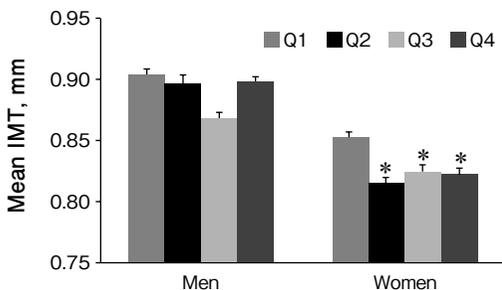
Adjusted for age, present illness of diabetes and hypertension, smoking, drinking, and body mass index.

都市部一般住民を対象とした大豆製品摂取量と頸動脈硬化との関係：吹田研究

1日当たりのみそ汁摂取量を四分位に分けたとき（それぞれの群の平均値：ほとんど摂取せず、0.2杯、0.5杯、1.3杯）、女性の平均IMT値は順に0.853 mm, 0.816 mm, 0.825 mm, 0.823 mm（標準誤差SE=0.01, 傾向 $p=0.03$: Fig. 1）、男性の最大IMT値は順に1.86 mm, 1.72 mm, 1.48 mm, 1.59 mm（SE=0.1, 傾向 $p=0.06$: Fig. 2）であった。また、1日当たりの豆腐摂取量を四分位

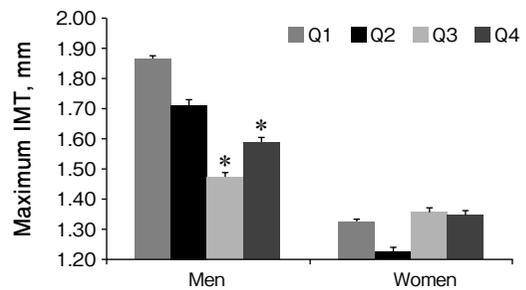
に分けたとき（それぞれの群の平均値:10 g, 25 g, 40 g, 85 g）、平均IMT値では男女とも統計的に有意な差は認められなかったが（Fig. 3）、男性の最大IMT値は順に1.81 mm 1.60 mm 1.75 mm 1.48 mm（SE=0.1, 傾向 $p=0.09$ ）であった（Fig. 4）。

以上のことから、都市部地域住民を対象とした研究より、みそ汁と豆腐は頸動脈硬化の予防につながる可能性がみられた。



The Frequencies of miso soup: Q1 \equiv 0, Q2=0 ~ 0.5 times per day, Q3=0.5 ~ 1 time per day, and Q4 \geq 1 time per day

*: $p<0.05$, compared with Q1 group

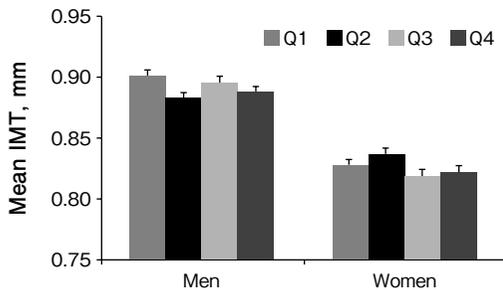


The Frequencies of miso soup: Q1 \equiv 0, Q2=0 ~ 0.5 times per day, Q3=0.5 ~ 1 time per day, and Q4 \geq 1 time per day

*: $p<0.05$, compared with Q1 group

Fig. 1. Multivariable-adjusted mean IMT according to the frequencies of miso soup.

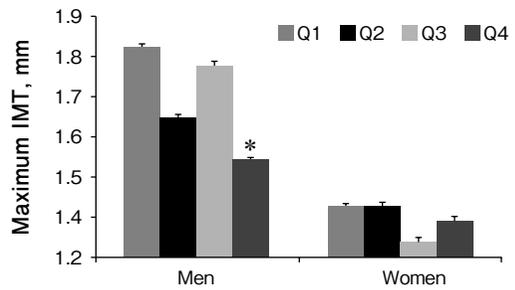
Fig. 2. Multivariable-adjusted maximum IMT according to the frequencies of miso soup.



The mean according to the tofu category: Q1=10 g/day, Q2=25 g/day, Q3=40 g/day, and Q=85 g/day

*: $p < 0.05$, compared with Q1 group

Fig. 3. Multivariable-adjusted mean IMT according to the tofu intake category.



The mean according to the tofu category: Q1=10 g/day, Q2=25 g/day, Q3=40 g/day, and Q=85 g/day

*: $p < 0.05$, compared with Q1 group

Fig. 4. Multivariable-adjusted maximum IMT according to the tofu intake category.

考 察

断面研究では、味噌汁摂取頻度の高い男性において、総コレステロールやLDLコレステロールの高値の割合が低いことがわかった。また、頸部動脈エコー検査で、味噌汁摂取頻度の高い女性で平均IMT値が統計的に有意に低値であり、また、味噌汁摂取頻度の高い男性で最大IMT値が統計的に有意に低値であった。なぜこのような性差が見られるのかは詳細に今後検討していかなければならない。

味噌汁以外にも、豆腐摂取量が多い男性で最大IMT値が統計的に有意であった。これも、なぜ男性のしかも平均IMT値ではなくて最大IMT値で関連性が認められたのかについては、今後の更なる研究で検討していかなければならない。断面研究は因果関係が逆転している可能性があるため、大豆製品摂取量頻度別に追跡して脂質異常症や頸動脈プラークの有所見者がどのようにになっているのかを示す必要がある。

今後のロードマップ

平成23年度：大豆摂取と健診データの推移に関する追跡研究

大豆摂取量と血圧（高血圧）、血糖（糖尿病）、脂質値（脂質異常症）との関係について、2年毎の健診データを用いて検討する。その時に、生活習慣要因（飲酒、喫煙歴、運動習慣、他の食事内容）も合わせて、大豆摂取の生活習慣病予防効果が期待できる生活習慣要因を検討する。

平成24年度：大豆摂取と頸動脈硬化進展予防との関係

大豆摂取および健診結果（生活習慣も含む）の時間的変化を2年ごとのデータを用いて、大豆摂取の多い群が頸動脈硬化の進展（IMT値の増加率）が低いかどうか、さらに、大豆製品の中でどの食品が頸動脈硬化の進展を一番抑制できるか、また同じ大豆摂取量でどのような生活習慣要因が頸動脈硬化の進展を抑制することができるかを解析する。また、一部の対象者（100名）に対して、血液中および尿中のイソフラボン濃度を求め、一方では大豆製品からイソフラボン摂取量を換算し、イソフラボン値と大豆製品との妥当性を検討する。このことにより、頸動脈硬化の進展が抑制されるイソフラボン摂取量を推定できる。

文 献

- 1) Anderson JW and Johnstone BM (1995): Cook-
Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy
protein intake on serum lipids. *N Engl J Med.* **333**:
276-282.
- 2) 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.
- 3) Nagata C, Takatsuka N and Shimizu H (2002):
Soy and fish oil intake and mortality in a
japanese community. *Am J Epidemiol.* **156**: 824-
831.
- 4) Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M
and Tsugane S for the JPHC study group (2007):
Association of dietary intake of soy, beans, and
isoflavones with risk of cerebral and myocardial
infarctions in japanese populations: The Japan
Public Health Center-based (JPHC) Study cohort I.
Circulation. **116**: 2553-2562.
- 5) Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M,
Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A and
Kawano Y (2008): Impact of high-normal blood
pressure on the risk of cardiovascular disease
in a japanese urban cohort: The Suita Study.
Hypertension. **52**: 652-659.
- 6) Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto
Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A and
Tomoike H (2008): Impact of metabolic syndrome
components on the incidence of cardiovascular
disease in a general urban japanese population:
The Suita Study. *Hypertens Res.* **31**: 2027-2035.
- 7) Furukawa Y, Kokubo Y, Okamura T, Watanabe
M, Higashiyama A, Ono Y, Kawanishi K,
Okayama A and Date C (2010): The relationship
between waist circumference and the risk of
stroke and myocardial infarction in a japanese
urban cohort: The Suita Study. *Stroke.* **41**: 550-
553.
- 8) Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe
M, Kokubo Y and Okayama A (2009): Risk of
smoking and metabolic syndrome for incidence
of cardiovascular disease--comparison of relative
contribution in urban japanese population: The
Suita Study. *Circ J.* **73**: 2258-2263.
- 9) Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa
Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A,
Kamide K, Kawanishi K, Okayama A and
Kawano Y (2009): Relationship between blood
pressure category and incidence of stroke and
myocardial infarction in an urban japanese
population with and without chronic kidney
disease: The Suita Study. *Stroke.* **40**: 2674-2679.