

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
(第二報) 一大豆製品摂取と生活習慣病罹病リスクとの関係—

小久保喜弘^{*1}・古川曜子²・坂野麻里子³

¹国立循環器病研究センター予防健診部 ²京都光華女子大学健康科学部健康栄養学科

³武庫川女子大学生活環境学部食物栄養学科

Prospective Study of the Preventive Effect of Intensive Dietary Soy Intake on
Atherosclerosis in an Urban General Population (Part II)

Yoshihiro KOKUBO^{*1}, Yoko HURUKAWA² and Mariko BANNO³

¹Department of Preventive Cardiology, National Cerebral
and Cardiovascular Center, Osaka 565-0873

²Faculty of Health Science, Kyoto Koka Women's University, Kyoto 615-0882

³School of Human Environmental Sciences, Department of Food Science and Nutrition,
Mukogawa Women's University, Nishinomiya 663-8558

ABSTRACT

Background and Purpose: Soybean has been found to improve dyslipidemia, but there is no study on the association between dietary intake of soybean and the incidence of dyslipidemia in a general population. Using the subjects of the Suita study, the relation of the incidence of life-style-related disease risk to soy product categories was examined. **Methods:** Among the subjects who participated in the Suita study, 2,953 men and women (mean age: 57.8 years old) underwent medical examination between January, 1994 and December, 1996. A food frequency questionnaire and a lifestyle questionnaire were conducted. Hypertension was defined as blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or antihypertensive drug use. Diabetes was defined as fasting or occasional blood glucose ≥ 126 mg/100mL or ≥ 200 mg/100mL, respectively, or use of anti-diabetic medication. Dyslipidemia was defined as non-HDL cholesterol ($=[\text{total cholesterol}] - [\text{HDL cholesterol}]$) ≥ 170 mg/100mL. The risk of incident hypertension, diabetes, and dyslipidemia was analyzed by the Cox proportional-hazards model with respect to soy products categories. **Results:** Multivariable-adjusted hazard ratios (95% confidence intervals [CIs]) of hypertension and diabetes mellitus were 0.78 (0.61-0.99) and 0.60 (0.36-0.98) respectively in subjects with daily intake of miso soup, compared with those seldom consuming miso soup. Adjusted hazard ratios (95% CIs) of dyslipidemia were 0.80

*〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1

(0.66-0.97), 0.77 (0.62-0.96), and 0.71 (0.53-0.94) in subjects with intakes of natto of 1 to 2 times per week, 3 to 4 times per week, and daily respectively, compared with those seldom consuming natto. **Conclusions:** In an urban general population, daily miso soup intake may prevent hypertension and diabetes mellitus. Increase of natto intake may prevent dyslipidemia for a dose response. *Soy Protein Research, Japan* **15**, 6-12, 2012.

Key words : Soy, miso soup, natto, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, prospective study

近年、大豆製品は脂質異常症の改善や循環器疾患の予防として認められつつある。しかし、その多くの研究成果が、動物による研究が多く、人を対象とした研究は少ない。人を対象とした研究の中でも、大豆製品と生活習慣病との関連に関する研究が多く、どのような生活習慣が、大豆製品摂取による生活習慣病の予防効果がより高まるのかに関する報告がない。また、大豆製品には、豆腐、納豆、味噌など様々な食品があるが、どのような大豆製品を摂取すれば、生活習慣病の予防が期待できるのかに関する報告もほとんどない。さらに、大豆製品の摂取量と動脈硬化の進展予防との関係について、時系列に解析した報告もみられない。その理由として、一般住民を対象に疫学研究で食事調査を行い、循環器疾患の危険因子を時系列に観察し、さらに頸部超音波検査も時系列に検査を実施しているところで初めて可能となる研究であるからである。

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、肥満などとの関係を検討し、さらに、大豆製品の摂取量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。

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てメタアナリシス解析が発表された^{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¹⁾。

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み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。

吹田研究での頸部エコー研究では、正常高値血圧以上で、頸部エコー内中膜肥厚 (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⁵⁾。また、血糖および血圧カテゴリーが進むにつれて頸動脈硬化は進行する傾向が見られ、男性の頸動脈狭窄は高血糖と高血圧に交互作用が認められた⁶⁾。さらに、最大IMT値は糸球体濾過率 (eGFR) の低下に伴い、女性で有意に厚く ($p=0.023$)、男性でもその傾向を認めた ($p=0.095$)。狭窄もeGFRの低下に伴い増加していた。慢性腎障害 (CKD) の有無と血圧カテゴリーの組み合わせの検討では、最大IMT値は、高血圧群で有意に厚かった⁷⁾。頸部エコー検査の追跡研究では、IMT値が高いと10年後の脳卒中、虚血性心疾患との関連が見られ、頸動脈硬化は脳卒中や虚血性心疾患の予測因子であることがわかった^{8, 9)}。

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。また、頸動脈硬化が脳卒中や虚血性心疾患の予測因子であることから、大豆製品をいかに摂取すれば頸動脈硬化の予防になる

かがわかる。

本年度の報告書は2年目で、大豆製品の摂取（豆腐、納豆、味噌汁など）と古典的リスク（高血圧、糖尿病、脂質異常）の推移を追跡研究デザインで検討する。

方 法

対象：吹田研究に参加している30-74歳の男女5,000名の対象者のうち、1994年1月から1996年12月の間に健診を受診した2,953名（57.8歳±8.3歳）を対象とした。

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、総たん白質、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た。なお、健診は2年ごとに受診し、合わせて同じ生活習慣・栄養問診、頸部エコーを実施した。頸部エコーは、両側の総頸動脈、分岐部、内径・外頸動脈の内膜中膜複合体（IMT）の平均IMT、最大IMT、および狭窄率を測定した。平均IMT値は、分岐部開始より心臓側10 mmの部位の近位側と遠位側の総頸動脈IMT値を測定し、その平均値を用いた。最大IMT値は、総頸動脈、分岐部、内頸動脈、外頸動脈の計測可能な範囲の中での最大IMT値を用いた。

結 果

みそ汁摂取量と血清コレステロール値との偏相関係数

味噌汁摂取頻度と各脂質値との偏相関を性別に検討した。調整因子は、年齢、喫煙、飲酒、body mass index、高血圧、糖尿病をもちいた。ベースライン調査では、男女とも各脂質パラメーター（総コレステロール、HDLコレステロール、non-HDLコレステロール、中性脂肪、総コレステロール/HDLコレステロール比）とも有意ではなかった（Table 1）。

一方、平均14.5年間追跡したデータでは、味噌汁摂取頻度と総コレステロール、non-HDLコレステロールとの偏相関係数が有意にみられた（それぞれ-0.37、

$p<0.01$ ）。このことから、味噌汁摂取頻度が多いと総コレステロール、non-HDLコレステロールが有意に逆相関になった。（Table 2）

味噌汁摂取頻度をほとんど摂取しない、週1～2回、週3～4回、ほぼ日に1回以上摂取する4群に分け、総コレステロール値とnon-HDLコレステロール値の変化量との間で、男性のほぼ毎日味噌汁を1杯以上摂取する群において、総コレステロール値では -6 mg/100mL（Fig. 1）、non-HDLコレステロール値では -7 mg/100mLであったが（Fig. 2）、女性では味噌汁摂取頻度による違いでコレステロール値の変化量との関係は見られなかった。

Table 1. Partial correlation coefficients between miso soup frequencies and lipids levels at the baseline survey

	Men		Women	
	Partial correlation coefficient	P	Partial correlation coefficient	P
Total cholesterol	-0.08	0.116	-0.01	0.881
HDL cholesterol	0.01	0.839	-0.08	0.130
Non-HDL cholesterol	-0.10	0.072	0.01	0.925
Triglyceride*	0.03	0.585	0.06	0.273
TC/HDL ratio	-0.04	0.431	0.05	0.381

*: Log transformed analysis was conducted.

†: Adjusting for age, smoking, drinking, body mass index, hypertension, diabetes, and anti-dyslipidemic drug use.

Table 2. Partial correlation coefficients between miso soup frequencies and change of lipids levels for 14.5 years follow-up

	Men		Women	
	Partial correlation coefficient	P	Partial correlation coefficient	P
Total cholesterol	-0.37	0.009	-0.01	0.947
HDL cholesterol	-0.02	0.867	0.04	0.702
Non-HDL cholesterol	-0.37	0.008	-0.07	0.568
Triglyceride*	-0.09	0.509	0.22	0.085
TC/HDL ratio	-0.24	0.101	-0.06	0.634

*: Log transformed analysis was conducted.

†: Adjusting for age, smoking, drinking, body mass index, hypertension, diabetes, and anti-dyslipidemic drug use.

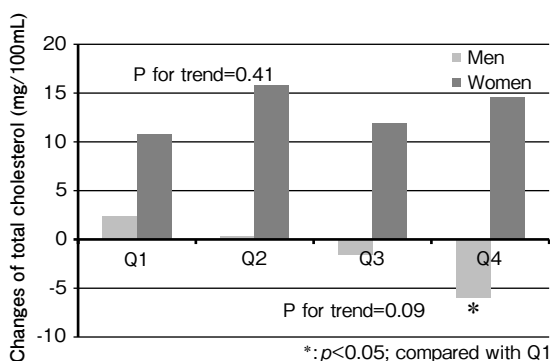


Fig. 1. Changes of total cholesterol levels according to miso soup frequencies.

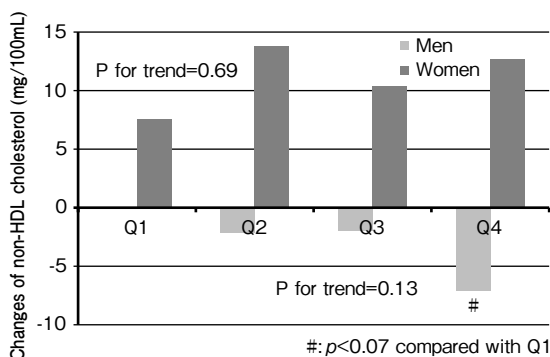


Fig. 2. Changes of non-HDL cholesterol according to miso soup frequencies.

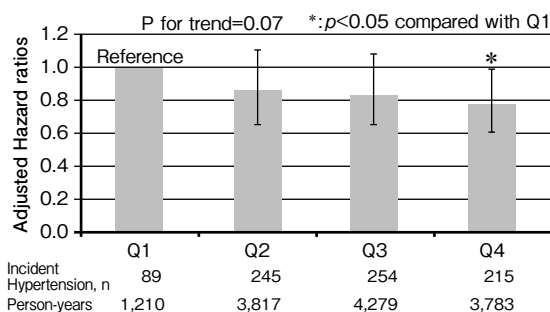


Fig. 3. Cohort study for the incident hypertension according to miso soup categories. Q1=seldom, Q2=1~2 times/week, Q3=3~4 times/week, Q4=1~ times/day. Adjusting for age, sex, smoking, drinking, body mass index, diabetes, and dyslipidemia. Definition of hypertension: SBP $\geq$ 140 mmHg, DBP $\geq$ 90 mmHg, or antihypertensive drug user.

味噌汁摂取頻度別に、高血圧、脂質異常、糖尿病罹病との関係についてCox比例ハザードモデルを用いて検討した。味噌汁をほとんど飲まない群を基準にして、毎日摂取している群において、高血圧罹病のハザード比は0.78 (95%信頼区間0.61-0.99) であった (Fig. 3)。また、糖尿病罹病のハザード比は0.60 (0.36-0.98) であった (Fig. 4)。しかし、脂質異常罹病とは有意な関係が見られなかった (Fig. 5)。

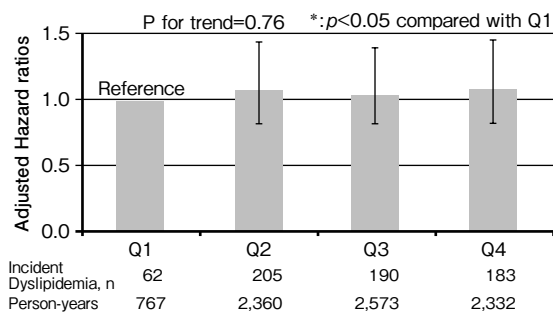


Fig. 4. Cohort study for the incident dyslipidemia according to miso soup categories.

Q1=seldom, Q2=1~2 times/week, Q3=3~4 times/week, Q4=1~ times/day. Adjusting for age, sex, smoking, drinking, body mass index, hypertension, and diabetes. Definition of dyslipidemia: non-HDL cholesterol $\geq$ 170 mg/100mL

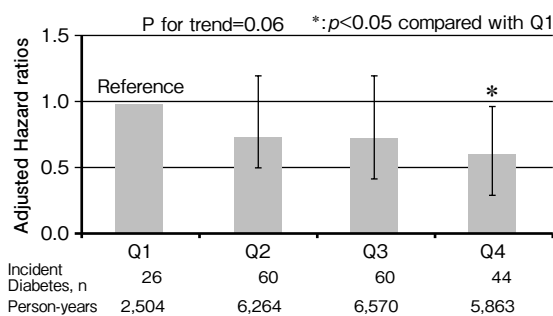


Fig. 5. Cohort study for the incident diabetes mellitus according to miso soup categories.

Q1=seldom, Q2=1~2 times/week, Q3=3~4 times/week, Q4=1~ times/day. Adjusting for age, sex, smoking, drinking, body mass index, hypertension, and dyslipidemia. Definition of diabetes: blood glucose (fasting) $\geq$ 126 mg/100mL, (non-fasting) $\geq$ 200 mg/100mL, or anti-diabetic medication.

豆腐摂取頻度別に、高血圧、脂質異常、糖尿病罹病との関係についてCox比例ハザードモデルを用いて検討したが、いずれも有意な関係が見られなかった (Fig. 6, 7, 8)。

納豆摂取頻度別に、高血圧、脂質異常、糖尿病罹病との関係についてCox比例ハザードモデルを用いて検討した。納豆をほとんど食べない群を基準にして脂質異常症罹病のハザード比は、納豆を週に1～2回摂取する群では0.80 (0.66-0.97)、週3～4回摂取する群では0.77 (0.62-0.96)、ほぼ毎日摂取する群では0.71 (0.53-0.94)

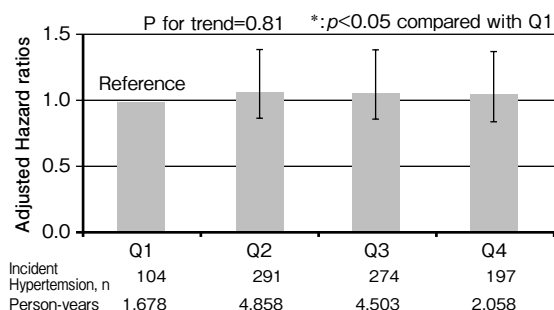


Fig. 6. Cohort study for the incident hypertension according to dietary intake of tofu categories. Q1=seldom, Q2=1～2 times/week, Q3=3～4 times/week, Q4=1～ times/day. Adjusting for age, sex, smoking, drinking, body mass index, diabetes, and dyslipidemia. Definition of hypertension: SBP $\geq$ 140 mmHg, DBP $\geq$ 90 mmHg, or antihypertensive drug user.

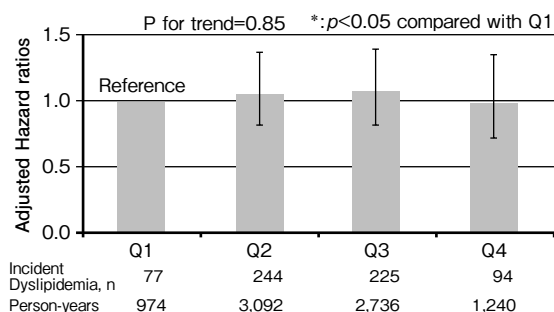


Fig. 7. Cohort study for the incident dyslipidemia according to dietary intake of tofu categories. Q1=seldom, Q2=1～2 times/week, Q3=3～4 times/week, Q4=1～ times/day. Adjusting for age, sex, smoking, drinking, body mass index, hypertension, and diabetes. Definition of dyslipidemia: non-HDL cholesterol $\geq$ 170 mg/100mL

となっていた (Fig. 9, 10, 11)。

以上のことから、都市部地域住民を対象とした追跡研究より、味噌汁摂取杯数がほぼ毎日の男性では、総コレステロール、non-HDLコレステロールの経年変化に逆相関が見られた。また、味噌汁の摂取頻度がほぼ毎日摂取する群で高血圧と糖尿病罹患が有意に減少しそれぞれ0.78, 0.60倍であった。さらに、納豆の摂取頻度が増えれば増えるほど脂質異常罹患が有意に減少した。

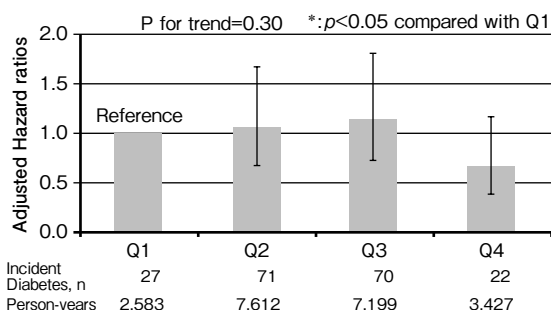


Fig. 8. Cohort study for the incident diabetes according to dietary intake of tofu categories. Q1=seldom, Q2=1～2 times/week, Q3=3～4 times/week, Q4=1～ times/day. Adjusting for age, sex, smoking, drinking, body mass index, hypertension, and dyslipidemia. Definition of diabetes: blood glucose (fasting) $\geq$ 126 mg/100mL, (non-fasting) $\geq$ 200 mg/100mL, or anti-diabetic medication.

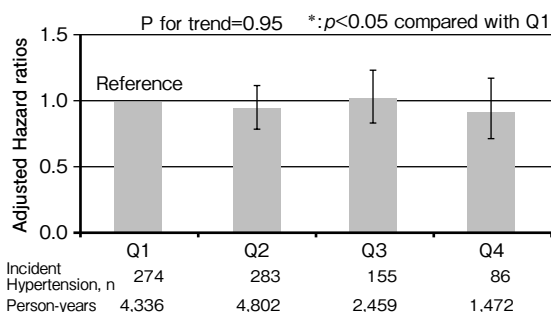


Fig. 9. Cohort study for the incident hypertension according to dietary intake of natto categories. Q1=seldom, Q2=1～2 times/week, Q3=3～4 times/week, Q4=1～ times/day. Adjusting for age, sex, smoking, drinking, body mass index, diabetes, and dyslipidemia. Definition of hypertension: SBP $\geq$ 140 mmHg, DBP $\geq$ 90 mmHg, or antihypertensive drug user.

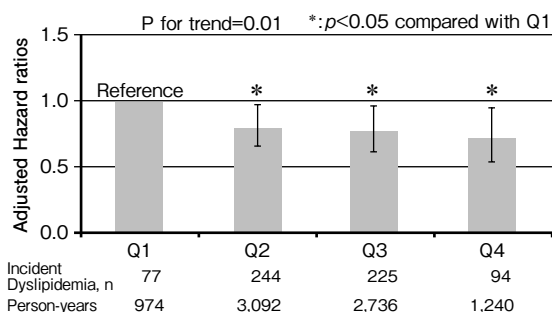


Fig. 10. Cohort study for the incident dyslipidemia according to dietary intake of natto categories. Q1=seldom, Q2=1~2 times/week, Q3=3~4 times/week, Q4=1~ times/day. Adjusting for age, sex, smoking, drinking, body mass index, hypertension, and diabetes. Definition of dyslipidemia: non-HDL cholesterol ≥ 170 mg/100mL

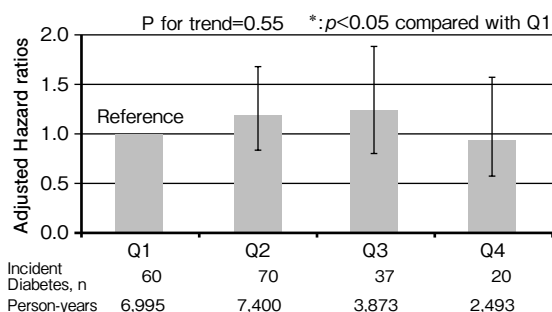


Fig. 11. Cohort study for the incident diabetes according to dietary intake of natto categories. Q1=seldom, Q2=1~2 times/week, Q3=3~4 times/week, Q4=1~ times/day. Adjusting for age, sex, smoking, drinking, body mass index, hypertension, and dyslipidemia. Definition of diabetes: blood glucose (fasting) ≥ 126 mg/100mL, (non-fasting) ≥ 200 mg/100mL, or anti-diabetic medication.

考 察

ベースライン時の味噌汁、豆腐、納豆などの摂取頻度別に、新たに高血圧、糖尿病、脂質異常症罹病を起こすリスクを検討した。味噌汁を毎日摂取する群では高血圧、糖尿病が有意に減少した。納豆の摂取頻度が増えれば増えるほど量反応的に脂質異常症罹病が有意に減少した。しかし、それ以外の大豆製品では統計的に有意にはならなかった。大豆製品摂取頻度別にその後の生活習慣病を罹病するリスクを検討した結果は、知りうる限りにおいて初めてである。

断面研究では、因果関係が逆転する恐れがあるので、追跡研究でベースライン時の大豆製品摂取頻度(原因)と生活習慣病(高血圧、糖尿病、脂質異常症)の罹病(結果)との関係を解析することにより、科学的に妥当な研究ができたと考えられる。

介入研究では、大豆が脂質異常症改善の認められることがわかっており、主なメタアナリシス解析が発表されている^{1,2)}。観察研究で前向きに追跡している研究は今回が初めての結果である。関連性が見られた大豆製品は、味噌汁と納豆であり、いずれも発酵食品で、大豆を発酵させると、イソフラボンが分解されてアグリコンという分子になり、これによりイソフラボンの体内への吸収率が高くなった可能性があると考えられる。一方、豆腐はおからとして除外され、これには多くの食物繊維が含まれている。また、製造工程で水溶性の成分、すなわちビタミンやミネラルなどが抜けて

しまい、大豆をまるごと摂取するよりも効果が薄れた可能性もある。これら以外的大豆製品、すなわち厚揚げ、高野豆腐は摂取頻度がそれほど高くないために、統計的検出力が弱かった可能性も考えられる。今後のさらなる検討が必要である。また、イソフラボン摂取量に換算してイソフラボン推定摂取量と生活習慣病の罹病リスクとの関係を見る必要がある。

以上のことから、大豆製品、特に発酵性的大豆製品(味噌、納豆)は生活習慣病を改善する可能性があることが今回の研究成果でわかった。

今後のロードマップ(平成24年度)

1. 大豆摂取と頸動脈硬化進展予防との検討

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)が低いかどうかを検討する。

2. 大豆製品別による動脈硬化親展予防との検討

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を検討する。

3. 大豆製品と生活習慣との頸動脈硬化進展に対する交互作用に関する検討

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。

4. イソフラボン摂取量と生活習慣病罹病リスク、頸動脈硬化のリスクとの検討

イソフラボン摂取量に換算してイソフラボン推定摂取量と生活習慣病罹病リスク、頸動脈硬化のリスクとの関係を検討する。

要 約

背景と目的：介入研究では、大豆は脂質異常症の改善が認められることがわかっているが、地域住民の観察研究で前向きに追跡した研究はこれまでない。吹田研究の対象者を用いて、大豆製品別に、生活習慣病罹病リスクとの関係を検討した。**方法：**吹田研究に参加している対象者のうち、1994年1月から1996年12月の間に健診を受診した2,953名（57.8歳±8.3歳）を対象とした。健診に合わせて生活習慣問診（栄養調査、身体活動調査）を実施した。追跡期間中に高血圧（140/90 mmHg、または降圧剤服用）、糖尿病（空腹時血糖126 mg/100mLまたは随時血糖200 mg/100mL以上）、脂質異常症（non-HDLコレステロール値170 mg/100mL以上）罹病時に打ち切りとし、Cox比例ハザードモデルを用いて解析を行った。**結果：**味噌汁をほとんど飲まない群を基準にして、毎日摂取している群において、高血圧罹病のハザード比は0.78（95%信頼区間0.61-0.99）であった。また、糖尿病罹病のハザード比は0.60（0.36-0.98）であった。納豆をほとんど食べない群を基準にして脂質異常症罹病のハザード比は、納豆を週に1～2回摂取する群では0.80（0.66-0.97）、週3～4回摂取する群では0.77（0.62-0.96）、ほぼ毎日摂取する群では0.71（0.53-0.94）となっていた。**結語：**都市部一般住民を対象に、味噌汁の摂取頻度がほぼ毎日摂取する群で高血圧と糖尿病罹患が有意に減少した。また、納豆の摂取頻度が増えるに連れて脂質異常罹患が有意に減少することがわかった。

文 献

- 1) 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.
- 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 (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, Toyoda K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Yamamoto H and Nagatsuka K (2010): Impact of blood pressure category on carotid artery intima-media thickness with and without higher c-reactive protein in a general urban Japanese population: The Suita study. *Stroke*, **41**, e137-e138.
- 6) Endo K, Kokubo Y, Toyoda K, Koga M, Minematsu K and Miyamoto Y (2012): The combined impact of glucose abnormality and blood pressure category on carotid atherosclerosis in a general urban Japanese population: The Suita study. *Stroke*, **43**, A2882.
- 7) Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, Koga M, Nagatsuka K, Nakamura S, Minematsu K and Miyamoto Y (2012): The impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis in a general Japanese urban population: The Suita study. *Stroke*, **43**, A2642.
- 8) Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Ono Y, Miyamoto Y and Nagatsuka K (2011): Impact of carotid plaque on the risk of stroke and ischemic heart disease in a Japanese urban population: The Suita study. *Cerebrovasc Dis*, **31** (Suppl 2):7.
- 9) Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Nagatsuka K and Okamura T (2011): Prediction of stroke and ischemic heart disease by carotid intima-media thickness in Japanese urban cohort: The Suita study. *Stroke*, **42**, e271-272.