

# 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（第三報）

小久保喜弘<sup>\*1</sup>・古川曜子<sup>2</sup>・坂野麻里子<sup>3</sup>

<sup>1</sup>国立循環器病研究センター <sup>2</sup>京都光華女子大学健康科学部健康栄養学科

<sup>3</sup>武庫川女子大学生活環境学部食物栄養学科

## Prospective Study of Preventive Effect of Intensive Dietary Soy Intakes on Atherosclerosis in an Urban General Population (Part III)

Yoshihiro KOKUBO<sup>\*1</sup>, Yoko HURUKAWA<sup>2</sup> and Mariko BANNO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Preventive Cardiology, National Cerebral  
and Cardiovascular Center, Osaka 565-0873

<sup>2</sup>Faculty of Health Science, Kyoto Koka Women's University, Kyoto 615-0882

<sup>3</sup>School of Human Environmental Sciences, Department of food Science and Nutrition,  
Mukogawa Women's University, Nishinomiya 663-8558

### ABSTRACT

**Background and Purpose:** Intervention studies have revealed dietary soy to be inversely associated with the risks of dyslipidemia and cardiovascular disease. However, there has been no study with regard to the association between dietary soy and the extension of atherosclerosis as a prospective study. We studied the association between dietary soy intake and the increase of atherosclerosis in a general urban Japanese cohort. **Methods:** We studied 2,467 men and women who underwent a medical examination as a baseline survey between April 2001 and March 2003. Each subject completed a food frequency questionnaire. The soy products included: miso soup, tofu, and natto. Hypertension was defined as the mean of the 2nd and the 3rd blood pressures  $\geq 140/90$  mmHg or antihypertensive drug use. Diabetes was defined as fasting blood glucose  $\geq 126$  mg/100mL, occasional blood glucose  $\geq 200$  mg/100mL, or anti-diabetic medication. Dyslipidemia was defined as non-HDL cholesterol  $\geq 170$  mg/100mL. All study participants were invited every 2 years to undergo a routine health check-up until March 2013. Carotid atherosclerosis was evaluated by high-resolution ultrasonography with atherosclerotic indexes of IMT in the common carotid artery (CCA), carotid artery bulb, and internal and external carotid arteries. Mean IMT was defined as the mean of the IMT of the proximal and distal walls for both sides of the CCA at a

<sup>\*</sup>〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

point 10 mm proximal to the beginning of the dilation of each carotid artery bulb. Max-CCA and Max-IMT were defined as the maximum IMT in the CCA and the entire scanned area, respectively. The changes of IMT were calculated by logistic regression model. The risks of carotid atherosclerosis (cut-off point for 1.1 mm of mean CCA IMT) throughout the study were compared by the use of multivariable-adjusted Cox proportional-hazards models. **Results:** The mean plaque scores for the lowest and highest quartiles of miso soup were 2.3 and 2.0, respectively ( $P=0.05$ ) in women. Compared with the lowest quartiles of dietary tofu intake in women, the changes of mean IMT for the second and third quartiles of tofu intake were statistically significant in women ( $-0.022$  mm and  $-0.019$  mm,  $p<0.05$ ). Compared with the lowest quartiles of dietary natto intake in women, the mean changes of mean IMT for the third and fourth quartiles of natto intakes were  $-0.015$  mm and  $-0.017$  mm, respectively ( $p<0.05$ ), and the mean changes of Max-IMT at bifurcation for the third and fourth quartiles of natto intakes were  $-0.091$  mm and  $-0.092$  mm, respectively ( $p<0.05$ ). The multivariable adjusted hazard ratios (95% confidence intervals) for carotid atherosclerosis at CCA (1.1 mm or more) among the second and the third quartiles of miso soup intake were 0.48 (0.26-0.88) and 0.52 (0.30-0.90), respectively, compared with the first quartile of miso soup intake in women. **Conclusions:** In this prospective cohort study, we observed a preventive effect of carotid atherosclerosis among women with higher soy intakes, especially natto and miso soup. *Soy Protein Research, Japan* **16**, 1-6, 2013.

Key words : Soy product (miso soup, natto), Carotid atherosclerosis, prospective cohort study, population

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。筆者は、大豆製品を多く摂取する女性において、虚血性循環器病（脳梗塞と虚血性心疾患）の発症および死亡が少ない関係が見られることを我が国の大規模コホート研究で示した<sup>1)</sup>。

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、かつ2009年1月から2013年3月の間に健診を受診してどちらも頸部エコーを受けられた2,953名（45～74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、 $\gamma$ 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。また、追跡期間中に平均IMT1.1 mm以上を有する危険度をCox比例ハザードモデルで解析した。多変量調整は、性年齢、喫煙、飲酒、body mass index、血圧カテゴリー、糖尿病、脂質異常症、摂取カロリー、摂取塩分量、野菜、果物、魚、肉類の量を用いた。

## 結 果

### (1) 味噌汁摂取と頸動脈プラーク数との関係

味噌汁摂取頻度別に頸動脈エコーのプラーク数との関係を検討した。その結果、味噌汁摂取がほとんどない女性(月1回未満)を基準にして、毎日味噌汁を摂

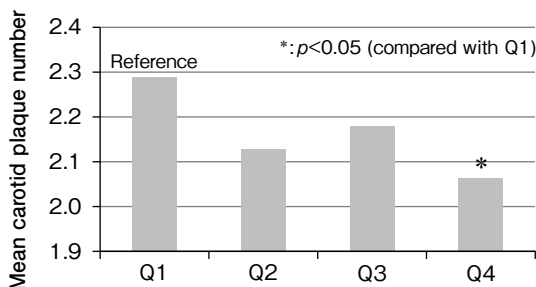


Fig. 1. Association between the frequency of miso soup and carotid plaque. Multivariable-adjusting for sex, age, smoking, drinking, body mass index, blood pressure category, diabetes mellitus, dyslipidemia, total dietary energy, dietary salt intake, vegetables, fruits, fish, and meat. Q1=<1 mon, Q2=1-2/week, Q3=3-4/week, Q4=daily.

取する女性で有意にプラーク数が低いことがわかった(Fig. 1)。しかし、男性ではこのような傾向は見られなかった。

### (2) 豆腐摂取量と頸動脈平均IMT値の推移との関係

豆腐摂取量を四分位に分けて、頸動脈平均IMT値の推移を検討した。その結果、女性の大豆摂取量第1四分位を基準に、第2、3四分位の平均IMT変化量の差がそれぞれ-0.022 mm、-0.019 mmであった( $p<0.05$ , Fig. 2)。第4四分位は負の傾向はみられたが統計的に有意ではなかった。男性は統計的に有意ではなかった。

### (3) 納豆の摂取量と頸動脈平均IMTの推移

納豆の摂取量と頸動脈平均IMT値の推移を検討した。その結果、納豆をほとんど摂取しない群の平均IMT値の変化量を基準にした場合、納豆を1週間当たり20～60 g、60 g以上摂取する群の平均IMT値の推移の差が、女性でそれぞれ-0.015 mm、-0.017 mm( $p<0.05$ )であった(Fig. 3)。しかし、男性では関連性はみられなかった。

### (4) 納豆の摂取量と頸動脈最大IMTの推移

納豆の摂取量と頸動脈最大IMT値の推移を検討した。その結果、納豆をほとんど摂取しない群における分岐部での最大IMT値の変化量を基準にした場合、週当たりの納豆の摂取量が20 g未満、20～60 g、60 g以上摂取する群の最大IMT値の推移の差が、女性で分岐部での最大IMT推移の変化量の差がそれぞれ、-0.160 mm、-0.091 mm、-0.092 mmであった( $p<0.05$ , Fig. 4)。

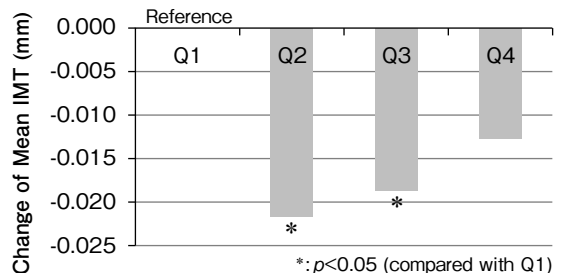


Fig. 2. Association between dietary tofu and changes of mean IMT in women. Multivariable-adjusting for sex, age, smoking drinking, body mass index, blood pressure category, diabetes mellitus, dyslipidemia, total dietary energy, dietary salt intake, vegetables, fruits, fish, and meat. Q1=0～40 g/day, Q2=41～85 g/day, Q3=86～299 g/day, Q4=≥300 g/day.

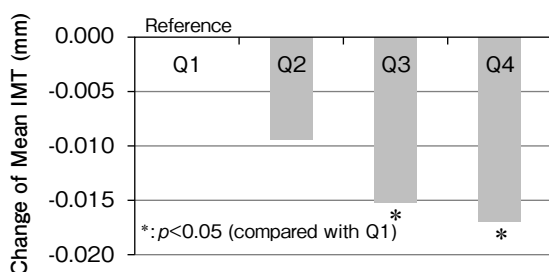


Fig. 3. Association between dietary intake of Natto and changes of mean IMT in women. Multivariable-adjusting for sex, age, smoking, drinking, body mass index, blood pressure category, diabetes mellitus, dyslipidemia, total dietary energy, dietary salt intake, vegetables, fruits, fish, and meat. Q1=seldom eating, Q2=<20 g/week, Q3=20~60 g/week, Q4=≥60 g/week.

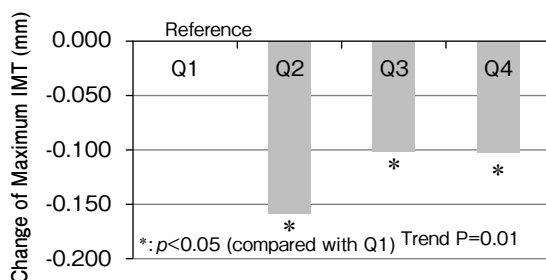


Fig. 4. Association between natto intake and changes of maximum IMT at bifurcation in women. Multivariable-adjusting for sex, age, smoking, drinking, body mass index, blood pressure category, diabetes mellitus, dyslipidemia, total dietary energy, dietary salt intake, vegetables, fruits, fish, and meat. Q1=seldom eating, Q2=<20 g/week, Q3=20~60 g/week, Q4=≥60 g/week.

また傾向性P値が0.01と有意であった。しかし、総頸動脈での最大IMT値の推移、全体の最大IMT値の推移では関連性はみられなかった。また、男性は統計的に有意な差を認めることはなかった。

#### (5) 納豆摂取量と頸動脈プラーク数の推移

納豆の摂取量と頸動脈プラーク数の推移の変化量を検討した。納豆をほとんど摂取しない群の摂取量の推移を基準にした場合、納豆の週当たり摂取量が20 g未満、20~60 g、60 g以上摂取する群においてのプラーク数推移変化量の差がそれぞれ-0.621, -0.529, -0.53であった ( $p<0.05$ , Fig. 5)。また、傾向性P値は0.003と統計的に有意であった。しかし、男性では統計的に有意ではなかった。

#### (6) 味噌汁摂取頻度別による頸動脈硬化に進展するリスク

頸動脈平均IMT値が1.1 mmになったところで頸動脈硬化有りとして打ち切りにした時に、味噌汁摂取頻

度として、ほとんど飲まない、週に1~2回、週に3~4回、ほぼ毎日に分けて、ほとんど飲まないを基準にした場合の頸動脈硬化のリスクは、週1~2回で0.48、週3~4回で0.52、ほぼ毎日で0.65となっていた (Table 1)。しかし男性では統計的に有意にはみられなかった。

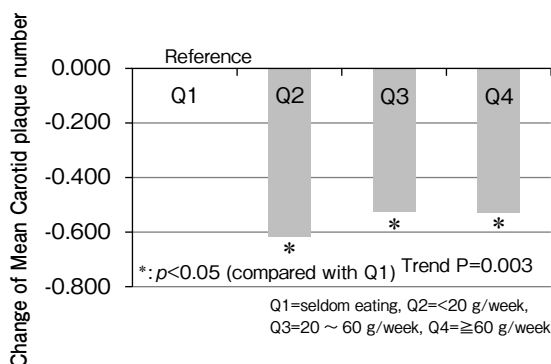


Fig. 5. Association between natto intake and changes of carotid plaque in women.

Table 1. Multiple adjusted hazard ratios for the progress carotid atherosclerosis (IMT≥1.1 mm) according to the frequency of miso soup in women

Frequency of Miso soup	Multivariable-adjusted hazard ratios (95% confidence intervals)
Seldom	1 (Reference)
1 to 2 times/ week	0.48 (0.26-0.88)
3 to 4 times/ week	0.52 (0.30-0.90)
1 or more times/day	0.65 (0.35-1.19)

Multivariable-adjusting for sex, age, smoking, drinking, body mass index, blood pressure category, diabetes mellitus, dyslipidemia, total dietary energy, dietary salt intake, vegetables, fruits, fish, and meat.

## 考 察

文献的検索を行い、今回の大豆摂取量と頸動脈硬化の進展に関する研究は初めての研究である。本研究の結果から、大豆摂取量が多いと頸動脈平均IMT値の進展が遅くなる可能性があることがわかった。また、納豆摂取量が多いと女性の平均IMT値、分岐部の最大IMT値、プラーク数の進展が遅くなることがわかった。さらに、味噌汁摂取頻度が多いと女性の頸動脈硬化になるリスクが低くなるという結果であった。しかし、男性では有意になる結果は得られなかった。

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<sup>2,3)</sup>。Andersonらのメタアナリシスの解析結果では、大豆たん白平均47 g/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<sup>2)</sup>。しかし、大豆を沢山摂取すると脂質異常の改善はできるが、大豆を摂取することにより動脈硬化の進展を遅らすことができるのかは不明であった。

最近、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でてきたがいずれも日本人である。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、大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<sup>4)</sup>。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<sup>1)</sup>。

本研究は、先行研究と同様に大豆製品と頸動脈パラメータの推移との関係が女性のみであり、男性ではみられなかった。また、納豆や味噌汁が頸動脈硬化の進展を遅らすことが分かり、その他の大豆製品、すわなち豆腐、厚揚げ、薄揚げなどは関連が見られなかった。また、納豆や味噌汁はいずれも発酵大豆食品であり、発酵させることにより、動脈硬化の進展を遅らせる効果があるのかもしれない。今後の研究を待たれるところである。

以上のことより、発酵性大豆である味噌と納豆は頸動脈硬化の進展を遅らせる効果があることを示唆した。今後のさらなる研究が待たれるところである。

研究協力者：宮本恵宏（国立循環器病研究センター 予防健診部）

## 要 約

**目的** 近年、大豆製品は脂質異常症の改善や循環器病予防に関する成果がみられるが、大豆製品と動脈硬化の進展抑制に関する追跡研究が殆どない。今回、都市部一般住民を対象に、大豆製品の摂取量と頸動脈硬化進展との関係を検討し、効果的な大豆製品を用いた生活習慣病予防の資料にすることを目的とする。**方法** 性年齢別無作為抽出された都市部一般市民に、健診時に栄養問診と頸部エコー検査を実施し、追跡可能な40-75歳の男女2,467名を研究対象者とした。半定量食物摂取頻度調査を行い、豆腐、湯豆腐、高野豆腐、油揚げ、納豆、豆乳、味噌汁の1回あたりの摂取量とその頻度を把握した。健診は2年毎に頸部エコーを実施し、最長16年間追跡した。両側の総頸動脈、分岐部、内、外頸動脈の内膜中膜複合体（IMT）を測定し、平均IMT値は左右の分岐開始部より10 mm心臓側の近、遠位側のIMTの平均値と定義した。分岐部の最大のIMT値をBMax-IMTとした。プラーク（PQ）は1.1 mm以上と定義し、その数の合計をPQ数と定義した。解析は、大豆摂取四分位別に、多変量調整分散分析を用いてPQ、IMTの変化量を解析した。また、追跡期間中に平均IMT1.1 mm以上を有する危険度をCox比例ハザードモデルで解析した。多変量調整は、性年齢、喫煙、飲酒、body mass index、血圧カテゴリー、糖尿病、脂質異常症、摂取カロリー、摂取塩分量、野菜、果物、魚、肉類の量を用いた。**結果** 味噌汁摂取の第1と第4四分位におけるPQ数はそれぞれ2.3、2.0であった（ $P=0.05$ ）。女性の豆腐摂取量第1四分位を基準に、第2、3四分位の平均IMT変化量の差がそれぞれ-0.022 mm、-0.019 mmであった（ $p<0.05$ ）。女性の納豆摂取量の第1四分位を基準に第3、4四分位の平均IMT変化量の差がそれぞれ-0.015 mm、-0.017 mm（ $p<0.05$ ）。第3、4四分位のBMax-IMT変化量の差がそれぞれ-0.091 mm、-0.092 mmであった（ $p<0.05$ ）。女性の味噌汁摂取量の第1四分位を基準に、第2、3四分位における平均IMT1.1 mm以上を有する危険度（95%信頼区間）はそ

れぞれ0.48 (0.26-0.88), 0.52 (0.30-0.90) であった。 **結論** 女性の大豆摂取, 特に納豆と味噌汁の摂取が頸動脈硬化の進展予防に関連がみられた。 研究協力者: 宮本恵宏 (国立循環器病研究センター予防健診部)

## 文 献

- 1) 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.
- 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) 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.
- 4) 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.