

更年期女性のメタボリックシンドロームにおける エクオールのインパクト

高橋 敦史*¹・丹治 伸夫²・安斎 幸夫²・今泉 博道¹・藤田 将史¹・林 学¹・
阿部 和道¹・大平 弘正¹

¹福島県立医科大学消化器内科学講座

²医療生協わたり病院消化器科

Effects of Equol on Metabolic Syndrome

Atsushi TAKAHASHI*¹, Nobuo TANJI², Yukio ANZAI², Hiromichi IMAIZUMI¹,
Masashi FUJITA¹, Manabu HAYASHI¹, Kazumichi ABE¹ and Hiromasa OHIRA¹

¹Department of Gastroenterology, Fukushima Medical School of Medicine, Fukushima 960-1295

²Department of Gastroenterology, Watari Hospital, Fukushima 960-8141

ABSTRACT

Objective: Equol, a metabolite of soy isoflavones, has been found to have favorable effects on glycolipid metabolism. Therefore, this study aimed to elucidate the effects of equol on metabolic syndrome or metabolic factors such as visceral obesity, hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia, and fatty liver in menopausal women. Methods: Subjects were women in their 50s-60s, who underwent a health checkup at Watari Hospital between February 2018 and January 2019. Two groups (equol producers and non-producers) were compared using the χ^2 test and the Mann-Whitney *U*-test for continuous variables. Associations between equol and metabolic factors were estimated using logistic regression analysis adjusted for lifestyle factors. Results: Among the 389 subjects, 107 (27.5%) were equol producers. Body mass index was significantly lower in equol producers than in non-producers (21.4 vs. 22.2 kg/m², $p = 0.013$). Frequencies of visceral obesity (6.5% vs. 20.2%, $p = 0.002$) and fatty liver (22.4% vs. 36.5%, $p = 0.012$) were also lower in equol producers than in non-producers. Multivariable logistic regression analysis showed that equol production was significantly associated with visceral obesity, regardless of lifestyle factors (odds ratio 0.312, 95% confidence interval 0.128-0.765, $p = 0.011$). Conclusion: Equol was found to be associated with visceral obesity in menopausal women. *Soy Protein Research, Japan* **23**, 118-122, 2020.

Key words : equol, metabolic syndrome, visceral obesity, menopausal women

*〒960-1295 福島市光が丘1

肥満はメタボリックシンドローム (MetS) の誘因であり、診断における必須項目である。不規則な食習慣や運動不足などは肥満の主な原因となるが、女性の場合、内臓脂肪分解作用や摂食抑制作用を有するエストロゲン減少も肥満の原因となる¹⁾。

大豆の代謝産物のエクオールには女性ホルモン作用があり、高血糖・脂質異常、骨粗しょう症の改善効果が報告されている。ただし、エクオール産生能には人種差や個人差があり、産生者が多い日本人でも約50%しか産生できない²⁾。昨年我々は、1,086名の健診受診者のうち338 (31.1%) 名 (男性35.2%, 女性29.4%) でエクオールが産生されることを報告した。本研究では、女性ホルモンが減少する更年期女性でのエクオールがMetSおよびその関連要因に与える影響を明らかとすることを目的とした。

方 法

2018年2月から2019年1月の間にわたり病院で健診を受け、エクオール測定を実施した50-60代女性389名を対象とした。エクオール測定は健診時の残尿を検体とし、イムノクロマト法で行い測定結果が1 μ M以上の場合にエクオール産生者と判定した。MetSの診断は本邦の診断基準³⁾を用いた。エクオールの産生有無別で年齢、性別、Body mass index (BMI)、血液検査所見に加え、MetSとその診断項目である内臓肥満蓄積、高血圧、脂質異常、高血糖、脂肪肝の該当頻度と特定健康診査に関する質問項目についても比較検討した。統計処理はIBM SPSS Statistics 25 (日本アイ・

ビー・エム) を使用した。統計的有意水準は5%とした。カイ二乗検定とノンパラメトリック検定で群間比較を行った。また、2群間比較で有意であった項目についてはエクオールの有無と生活習慣を用いてロジスティック回帰分析を行った。本研究は、医療生協わたり病院 倫理委員会の承認を得て (承認日: 2017年11月22日)、ヘルシンキ宣言の精神を遵守し実施した。対象者には研究の内容を十分に説明し、文書により同意を得たうえで諸検査を実施した。

結 果

エクオール産生者は対象389名中107名 (27.5%) であった。年齢や血液検査成績に有意差は認めなかったが、Body mass index (BMI) (中央値) はエクオール産生群で有意に低値 (21.4 vs. 22.2 kg/m², $P=0.013$) であった。エクオール産生群では腹部肥満 (6.5 vs. 20.2%, $P=0.002$) と脂肪肝 (22.4 vs. 36.5%, $P=0.012$) が非産生群に比べ有意に低頻度であった。また、有意差は認めなかったが、MetSもエクオール産生群で低頻度であった (3.7 vs. 8.6%, $P=0.155$)。 (Table 1)

特定健診審査での質問項目の比較では、エクオールの産生別で生活習慣に有意差を認めなかったが、「20歳の時の体重からの10 kg以上の増加」についてはエクオール産生群で有意に低頻度であった (17.8 vs. 29.8%, $P=0.023$) (Table 2)。

肥満に関連する要因についてロジスティック回帰分析を用いて検討した (Table 3)。エクオール産生は、単変量解析でオッズ比0.276 (95%信頼区間0.122-0.627)

Table 1. Characteristics of equol producers and nonproducers (N=389)

| | Producers (N=54) | Non-producers (N=147) | P |
|--------------------------|------------------|-----------------------|-------|
| Age | 62 (58-66) | 62 (58-66) | 0.909 |
| BMI (kg/m ²) | 21.4 (19.6-23.4) | 22.2 (20.0-25.1) | 0.013 |
| FBG(mg/dL) | 93 (88-103) | 92 (88-99) | 0.838 |
| HbA1c (%) | 5.7 (5.5-6.0) | 5.7 (5.5-5.9) | 0.875 |
| TG (mg/dL) | 76 (56-107) | 81 (59-113) | 0.210 |
| HDL-C (mg/dL) | 70 (57-81) | 66 (55-76) | 0.114 |
| LDL-C (mg/dL) | 133 (116-150) | 127 (107-150) | 0.144 |
| MetS | 3.7% (4/107) | 8.6% (24/280) | 0.155 |
| Visceral obesity | 6.5% (7/107) | 20.2% (57/282) | 0.002 |
| Hypertension | 41.1% (44/107) | 35.8% (101/282) | 0.396 |
| Dyslipidemia | 19.6% (21/107) | 29.4% (83/282) | 0.068 |
| Hyperglycemia | 16.5% (16/97) | 18.1% (43/238) | 0.854 |
| Fatty liver | 22.4% (24/107) | 36.5% (103/282) | 0.012 |

Data are median (interquartile range) for continuous variables, percentage values for categorical variables. BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density-lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density-lipoprotein-cholesterol; MetS, metabolic syndrome.

P値0.002と有意であった。肥満と関連する有意な生活習慣は認めなかったが、P値が低かった活動と遅い夕食を加えた多変量解析では、エクオール産生がオッズ比0.312（95%信頼区間0.128-0.765）P値0.011で肥満と有意に関連した。

一方、脂肪肝とエクオールの関連については、単変量解析でオッズ比0.503（95%信頼区間0.300-0.841）P値0.009と有意であったが、多変量解析ではオッズ比0.593（95%信頼区間0.339-1.040）P値0.068であった。

エクオールの肥満に関する影響を縦断的に検討した。対象389例中302例に過去の健診受診歴があった。このうち初回健診時に内臓肥満を認めなかったのが268例であった。268例のうちエクオール産生は80例（初回健診時平均年齢58.2歳、最終健診までの平均期間44.8か月）、エクオール非産生は189例（初回健診時平均年齢58.2歳、最終健診までの平均期間46.6か月）であった。直近の最終健診までにエクオール産生群では80例中2例（2.5%）、非産生群では189例中18例（9.5%）で腹部肥満を新規に発症した。単変量解析では、肥満に対するエクオールのオッズ比は0.246（0.056-1.085）、P値0.064であった。

考 察

女性における肥満の割合は、前期高齢者まで年齢が高くなるほど高率となる⁴⁾。一般に肥満には食事や運動などの生活習慣が影響するが、女性では更年期に肥満頻度が増加することから、女性ホルモン減少の影響が考えられている¹⁾。本研究では、対象を女性ホルモン減少の影響が大きい50-60代の女性に限定して検討した結果、女性ホルモン作用を有するエクオール産生が肥満に有意に関連することが明らかになった。また、肥満に関連すると予想された、食習慣や運動習慣と肥満の関連は認めなかったことから、50-60代の女性では女性ホルモン減少が食習慣や運動習慣よりも肥満への関与が大きい可能性も示唆された。

エクオールは、腸内細菌の代謝により大豆イソフラボンの一つダイゼインから生成される²⁾。エクオールにはエストロゲン・抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗酸化作用があり、様々な疾患の病態改善が期待されている²⁾。日本人女性743例の検討では、エクオール産生者で中性脂肪が低値であることが報告されている⁵⁾。また、エクオール投与によるHbA1c、LDLコレステロール、動脈硬化の改善効果も報告されている⁶⁾。

本検討では、肥満に加え脂肪肝もエクオール産生者で有意に低頻度であった。これは、脂肪肝も肥満と同様に異所性脂肪の一つであり、納得のいく結果である。さらに有意差は認めなかったものの、MetSや脂質異常の頻度もエクオール産生者で低い傾向が確認された。異所性脂肪の蓄積に伴うインスリン抵抗性はMetS発症に直結するため⁷⁾、エクオール産生の有無がMetS発症へ関与するといっても過言ではない。

本検討は横断解析であるが、特定健診項目の「20歳の時の体重からの10 kg以上の増加」がエクオール産生群で低頻度であったこと、また過去の健診結果との追加縦断解析でエクオールが肥満との関連する傾向も確認された。今回エクオール産生者は全体の27.5%であったが、既報では50%との報告されており²⁾、本検討では大豆摂取不足により本来はエクオール産生能を有しながらも産生者に含まれなかった可能性が考えられる。更年期女性における肥満予防には、エクオールの産生能の有無を大豆摂取後の測定で正確に評価し、産生能がある場合には定期的な大豆摂取、産生能がない場合には運動・食事などの生活改善に加え、サプリメントによるエクオール服用の検討も必要と考えられる。

本検討では50-60代の女性の肥満とエクオールの関連が明らかとなったが、今後多数例での縦断検討により検証していく必要があり、将来的には大豆摂取を軸とした更年期女性の肥満・MetS制御が期待される。

結 論

エクオールは、更年期女性の肥満に関連する。

Table 2. Lifestyle of equol producers and nonproducers (N=389)

| | Producers (N=54) | Non-producers (N=147) | <i>P</i> |
|-----------------------------|------------------|-----------------------|----------|
| Smoking (yes) | 6.5% (7/107) | 5.0% (14/282) | 0.716 |
| Exercise (yes) | 27.1% (29/107) | 23.8% (67/281) | 0.594 |
| Activity (yes) | 37.4% (40/107) | 31.9% (90/282) | 0.368 |
| Fast eating (yes) | 24.3% (26/107) | 31.3% (88/281) | 0.218 |
| Late diner (yes) | 15.9% (17/107) | 13.5% (38/281) | 0.664 |
| Skipping breakfast (yes) | 10.3% (11/107) | 8.5% (24/282) | 0.491 |
| Alcohol intake (yes) | 5.6% (6/107) | 6.4% (18/282) | 0.962 |
| Sleep dissatisfaction (yes) | 37.4% (40/107) | 38.7% (109/282) | 0.910 |
| Weight gain (yes) | 17.8% (19/107) | 29.8% (84/282) | 0.023 |

Table 3. Logistic regression analysis of factors influencing visceral obesity

| | Univariate | | Multivariate | |
|-----------------------------|---|----------|---|----------|
| | Odds ratio (95% confidence interval) | <i>P</i> | Odds ratio (95% confidence interval) | <i>P</i> |
| Equol producer | 0.276 (0.122-0.627) | 0.002 | 0.312 (0.128-0.765) | 0.011 |
| Smoking (yes) | 1.444 (0.460-4.540) | 0.529 | | |
| Exercise (yes) | 0.927 (0.460-1.869) | 0.832 | | |
| Activity (yes) | 0.622 (0.316-1.221) | 0.167 | 0.672 (0.339-1.331) | 0.254 |
| Late diner (yes) | 1.441 (0.668-3.107) | 0.352 | 1.536 (0.701-3.368) | 0.284 |
| Skipping breakfast (yes) | 0.735 (0.247-2.192) | 0.581 | | |
| Alcohol intake (yes) | 0.671 (0.194-2.321) | 0.671 | | |
| Sleep dissatisfaction (yes) | 0.877 (0.475-1.620) | 0.675 | | |

Exercise: A habit doing exercise to sweat lightly for over 30 minutes a time, 2 times weekly, for over a year.

Activity: Walk or do any equivalent amount of physical activity more than one hour a day.

Table 4. Logistic regression analysis of factors influencing fatty liver

| | Univariate | | Multivariate | |
|-----------------------------|---|----------|---|----------|
| | Odds ratio (95% confidence interval) | <i>P</i> | Odds ratio (95% confidence interval) | <i>P</i> |
| Equol producer | 0.503 (0.300-0.841) | 0.009 | 0.593 (0.339-1.040) | 0.068 |
| Smoking (yes) | 1.269 (0.485-3.323) | 0.628 | 1.498 (0.544-4.129) | 0.434 |
| Exercise (yes) | 1.083 (0.631-1.860) | 0.773 | | |
| Activity (yes) | 1.021 (0.624-1.672) | 0.933 | | |
| Late diner (yes) | 1.047 (0.547-2.002) | 0.890 | | |
| Skipping breakfast (yes) | 1.138 (0.527-2.457) | 0.742 | | |
| Alcohol intake (yes) | 0.775 (0.315-1.905) | 0.578 | 0.701 (0.273-1.803) | 0.461 |
| Sleep dissatisfaction (yes) | 1.079 (0.671-1.736) | 0.754 | | |

Exercise: A habit doing exercise to sweat lightly for over 30 minutes a time, 2 times weekly, for over a year.

Activity: Walk or do any equivalent amount of physical activity more than one hour a day.

文 献

- 1) 橋本貢士 (2017) : 内分泌ホルモンからみた女性の肥満. 肥満研究, **1**, 21-26.
- 2) 麻生武志, 内山成人 (2012) : ウイメンズヘルスケアにおけるサプリメント : 大豆イソフラボン代謝産物エクオール の役割. 日本女性医学学会雑誌, **30**, 313-332.
- 3) メタボリック診断基準検討委員会 (2005) : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌, **94**, 794-809.
- 4) 津下一代 (2017) : 特定健診データから見た女性の肥満. 肥満研究, **1**, 6-14.
- 5) Yoshikata R, Myint KZ and Ohta H (2017): Relationship between equol producer status and metabolic parameters in 743 Japanese women: equol producer status is associated with antiatherosclerotic conditions in women around menopause and early postmenopause. *Menopause*, **24**, 216-224.
- 6) Usui T, Tochiya M and Sasaki Y, *et al.* (2013): Effects of natural S-equol supplements on overweight or obesity and metabolic syndrome in the Japanese, based on sex and equol status. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **78**, 365-372.
- 7) 鳥袋充生 (2018) : 腹部脂肪分布・異所性脂肪からみた生活習慣病のメカニズム. 福島医学雑誌, **68**, 83-87.