

メタボリックシンドロームにおける大豆摂取の影響

研究代表者 福島県立医科大学消化器内科学講座 高橋 敦史

研究分担者 福島県立医科大学消化器内科学講座 藤田 将史, 林 学, 阿部 和道,
大平 弘正

医療生協わたり病院消化器科 安齋 幸夫, 丹治 伸夫

【背景・目的】

メタボリックシンドロームは肥満の誘因となる生活習慣を基盤に発症するが、女性では更年期の女性ホルモンの消失も影響する。最近、大豆の代謝産物で女性ホルモン作用をもつエクオールの高血糖・脂質異常、骨粗しょう症の改善効果が注目されている。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¹⁾。メタボリックシンドロームの発症には過食や運動不足の生活習慣に加え、女性ホルモン作用をもつエクオールが影響している可能性が推定されるが、メタボリックシンドロームとエクオールの関連はこれまで検討されたことがない。本研究の目的は、メタボリックシンドロームに対する大豆摂取（エクオール）の影響を明らかにすることである。

【研究方法】

2019年2月から10月に医療生協わたり病院で健診を受け、エクオール測定を実施した女性771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、1 μ M以上の場合にエクオール産生者と判定した。メタボリックシンドロームの診断は本邦の診断基準²⁾を用いた。エクオールの産生有無別でBody mass index (BMI)、血液検査所見に加え、メタボリックシンドロームとその診断項目である内臓肥満蓄積、高血圧、脂質異常、高血糖の該当頻度を比較検討した。統計処理はIBM SPSS Statistics 25 (日本アイ・ビー・エム株式会社製)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。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227例(29.4%)であった。年齢(中央値)はエクオール産生群で高齢の傾向(非産生66歳, 産生69歳, $P=0.078$)を示したが、BMI、空腹時血糖、HbA1c、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロールいずれもエクオールの産生の有無で有意差を認めなかった。(表1)

メタボリックシンドロームの頻度は、評価が可能であった593例中33例(5.6%)

であった。また、内臓脂肪蓄積は 596 例中 83 例 (13.9%)、高血圧は 771 例中 326 例 (42.3%)、脂質異常は 769 例中 210 例 (27.3%)、高血糖は 705 例中 75 例 (10.6%) であった。エクオール産生有無別でのメタボリックシンドロームの頻度は、非産生 6.1%、産生 4.2% で有意差を認めなかった ($P=0.475$)。また、内臓脂肪蓄積、高血圧、脂質異常、高血糖、内臓脂肪蓄積の各項目いずれも有意差を認めなかった。(表 2)

エクオールの女性ホルモン作用が期待できる 60 代の女性 201 例に限定した検討では、エクオール産生群でメタボリックシンドローム、脂質異常、高血糖で高頻度あったが有意差は認めなかった。しかし、内臓脂肪蓄積はエクオール産生群で有意に低頻度 ($P=0.004$) であった。(表 3)

【考察】

本検討では、60 代女性ではエクオール産生者で内臓脂肪蓄積が低頻度であることが明らかとなった。大豆に含まれるイソフラボンはダイゼイン、ゲニステイン、グリシテインの 3 種類に分類され、エクオールは腸内細菌によってダイゼインから中間体のジハイドロダイゼインを経て生成される¹⁾。エクオールはエストロゲン様有し、骨代謝や糖脂質代謝に影響する。少数例の検討ではあるが、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がこれまで報告されている³⁾。また、エクオールの産生別の比較では、本検討と同規模の日本人女性 743 例の検討においてエクオール産生者で脂質が低値であることが報告されている⁴⁾。しかし、本検討では脂質や血糖に有意差を認めなかった。その理由として、先行研究に比較し本検討の年齢層が高いことや、服薬状況の影響により実際の血液検査の結果にエクオールの効果が反映されていないことが考えられた。

本検討ではエクオールの産生に有無でメタボリックシンドロームに有意差を認めなかったが、60 代の検討ではエクオール産生者で内臓脂肪蓄積が有意に高頻度であった。肥満がメタボリックシンドロームの起点となることから、エクオールがメタボリックシンドロームに関与する可能性が示唆される。実際、本検討においても 60 代女性ではエクオール非産生者で METS の頻度が高い傾向が確認されている。エストロゲンが枯渇する閉経後に発症するメタボリックシンドロームにおいては、エクオールの女性ホルモン作用 (抗メタボリック効果) がより顕著になると考えられる。

本検討は多数例のエクオールを測定した検討である強みがあるが、いくつかの限界がある。1 つ目は、食事摂取の状況を確認できていない点である。エクオールはその原料となる大豆を摂取していないと 72 時間でそのほとんどが体内から消失する¹⁾。そのため、本検討では本来エクオール産生成者であるにもかかわらず、非産生者として検討されている可能性がある。実際に、既報で 50% とされるエクオール産生頻度が本検討では約 30% と低かった。ただし、エクオールの産生能には世代間の違いも指摘されてお

り、本検討でのエクオール産生頻度が極端に低いとは言えず最近の多数例の報告(32%)とほぼ同程度である。さらに、エクオール産生能に関わらずエクオール効果の点では本検討の数値が実態を反映している可能性もある。2つ目は、本検討では女性のみの検討である点である。エクオールの産生能に男女差はないとされているが、メタボリックシンドロームは女性に比べ男性で高頻度であり、男性におけるエクオールのメタボリックシンドロームへの影響については今後検討が必要である。

【結論】60代女性のエクオール産生者で内臓脂肪蓄積が有意に低頻度であったことから、エクオールは女性ホルモンが減少する更年期女性において、内臓脂肪蓄積の抑制を介してメタボリックシンドロームの発症を抑制している可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 麻生武志, 内山成人 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, 2012
- 2) メタボリック診断基準検討委員会. 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, 2005.
- 3) Usui T, Tochiya M, Sasaki Y, et al. 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). 78:365-72, 2013.
- 4) Yoshikata R, Myint KZ, Ohta H. 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, 2017.

表 1 エクオール産生別の検診項目の比較

	エクオール非産生	エクオール産生	<i>P</i> 値
年齢 (歳)	66 (56 - 74)	69 (58 - 75)	0.078
Body mass index (kg/m ²)	22.0 (19.8-24.6)	21.7 (20.0-24.2)	0.676
空腹時血糖 (mg/dL)	91 (87-98)	93 (88-100)	0.266
HbA1c (%)	5.6 (5.4-5.9)	5.6 (5.4-5.9)	0.960
中性脂肪 (mg/dL)	83 (59-111)	78 (56-109)	0.271
HDL-コレステロール(mg/dL)	63 (54-75)	65 (55-73)	0.602
LDL-コレステロール(mg/dL)	122 (99-145)	124 (1.5-143)	0.336

中央値 (四分位範囲), ノンパラメトリック検定

表2 エクオールの産生別のメタボリックシンドロームと各診断項目の頻度

	エクオール非産生	エクオール産生	<i>P</i> 値
メタボリックシンドローム	6.1% (26/426)	4.2% (7/167)	0.475
内臓脂肪蓄積	15.4% (66/429)	10.2% (17/167)	0.129
高血圧	43.2% (235/544)	40.1% (91/227)	0.473
脂質異常	28.9% (157/543)	23.5% (53/226)	0.144
高血糖	11.4% (56/492)	8.9% (19/213)	0.405

カイ二乗検定

表3 60代女性（201例）におけるエクオール産生別のメタボリックシンドロームと各診断項目の頻度

	エクオール非産生	エクオール産生	<i>P</i> 値
メタボリックシンドローム	9.5% (14/147)	1.9% (1/54)	0.126
内臓脂肪蓄積	22.4% (33/147)	3.7% (2/54)	0.004
高血圧	36.7% (54/147)	42.6% (23/54)	0.617
脂質異常	33.3% (49/147)	18.5% (10/54)	0.062
高血糖	10.3% (12/116)	8.5% (4/47)	0.947

カイ二乗検定