

## 牛乳摂取の血清脂質に及ぼす影響についての用量反応試験

帝京大学医学部第一内科客員教授

内 藤 周 幸

東京通信病院客員部長

筑波大学体育科学系教授

鈴 木 正 成

筑波大学体育科学系大学院生

徐 雷

我々はこれ迄、19歳の看護学院生徒（女性）について、毎日400mlの牛乳飲用の血清コレステロールに及ぼす影響を検討し、3回の無作為化二重盲検比較試験によって、少なくとも1日400ml以内の牛乳の長期的な飲用は血清総コレステロールレベルには何ら影響しないという成績を得て、これは“慣れ”の現象によると思われると報告したが、昨年及び一昨年は更に年齢幅を広げ、女性のみでなく、男女について、毎日飲用する牛乳の量も400、600、および1000mlに増加して、同様に無作為化二重盲検比較試験を行った。その結果、1日600mlまではそれ迄の成績と同様な結果が得られたが、1日1000mlでは一昨年は男性で、昨年は女性で血清コレステロールの上昇がみられた。昨年と一昨年とで男女について多少異なった結果が得られたので、本年（1994年度）はこれらの結果を確認する目的で以下の実験を行った。

### 方 法

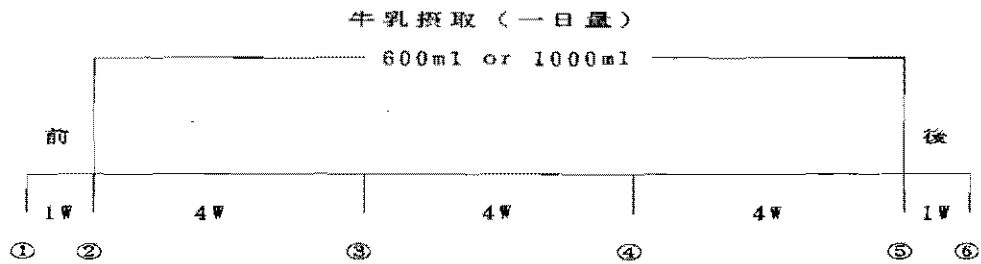
健康な男子12名、及び女子12名（年齢20～30歳）を、一日あたり600mlの牛乳を摂取する群（600ml）と1000mlを摂取する群（1000ml）に at random に分け、3カ月間の牛乳摂取実験を行った。対象は筑波大学体育科学系の学生及び大学院生である。

採血及び体重測定は早朝7時30分から、空腹状態で行った。実験スケジュールは図1に示した如くである。即ち、被験者の体重測定及び採血を、牛乳飲用開始1週間前、飲用開始日、飲用期間中は4週毎、飲用終了日、更に飲用終了1週間後の6回行った。

血液生化学検査として、血清総コレステロール濃度、血清コレステロールエステル濃度、血清遊離コレステロール濃度、コレステロールエステル比、トリグリセリド濃

度、リン脂質濃度、血清R L P濃度、及び血清アポリポ蛋白A-I、A-II、B、C-II、C-III、E濃度を測定した。

図1 実験計画



①～⑥ 体重測定・採血時点

## 成績

### 1. 体重:

図2に示したように、男女何れの群においても、飲用期間中に有為な体重の変動は認められなかった。

### 2. 血清総コレステロール濃度:

図3に示したように、男子600ml群で、飲用開始1カ月後に明らかに血清総コレステロール濃度は上昇したが、その後、元のレベルに戻り、そのレベルが飲用終了後も持続した。男子1000ml群では、飲用開始後に血清総コレステロール濃度が少し低下したが、その後徐々に上昇した後、飲用終了に伴って飲用前値に戻った。男子において、血清総コレステロール濃度は1000ml群に比べて600ml群で高い傾向にあったが、有意差ではなかった。女子においては600ml群では一過性に、1000ml群では牛乳飲用期間中に徐々に、血清総コレステロール濃度が上昇する傾向にあったが、顕著な変動ではなかった。

### 3. 血清遊離コレステロール濃度及び血清コレステロールエステル濃度:

図4及び図5にそれぞれ示したように血清遊離コレステロール濃度及び血清コレステロールエステル濃度の動きは血清総コレステロール濃度の変動と殆ど同様であった。

#### 4. 血清コレステロールエステル比

図6に示したように、男女何れの群においても、牛乳飲用期間中は、血清コレステロールエステル比が増加する傾向にあり、飲用終了1週間後も前値よりやや高値を示したが、各群間に有意差はなかった。

#### 5. 血清トリグリセリド濃度：

図7に示したように、女子において、血清トリグリセリド濃度は牛乳飲用開始1カ月後1000ml群で600ml群に比べて有意に上昇したが、その後、元のレベルに戻った。男子においては、牛乳飲用期間中に顕著な変動は認められなかった。

#### 6. 血清リン脂質濃度：

図8に示したように、男女の何れの群においても、血清リン脂質濃度は牛乳飲用期間中に顕著な変動を示さなかった。

#### 7. 血清R L P濃度：

血清R L P濃度は、常に検出限界濃度（2.5）以下であった。

#### 8. 血清アポリポ蛋白濃度：

##### ①A-I

男女の何れの群においても、血清アポリポ蛋白A-I濃度は牛乳飲用開始1カ月後に上昇し、その後、元のレベルに戻った。男女の何れでも600ml群と1000ml群との間には、A-I濃度に有意差はなかった。

##### ②A-II

男女の何れの群においても、血清アポリポ蛋白A-II濃度は牛乳飲用開始1カ月後に低下する傾向があったが、その後、徐々に上昇して飲用終了後に飲用前値よりやや高値となった。男子において、飲用開始1カ月後に600ml群に比べて1000ml群で血清アポA-II濃度は有意に低下したが、女子においては、600ml群と1000ml群との間に有意差はなかった。

### ③B、C-II、C-III及びE濃度

男女の何れの群においても、濃度の変動が大きく、一定の傾向は見られなかった。

### 考 察

原因は不明であるが、同じ計画で行ったにも拘わらず前回とは異なった成績となった。即ち、前回は男性では牛乳1日600ml群でも、1000ml群でも血清総コレステロールには殆ど変動が見られず、また女性でも1日600ml牛乳摂取群では男性と同様に、血清総コレステロールには殆ど変動が見られなかったにも拘わらず、1000ml群では血清総コレステロールは明らかに上昇し、牛乳飲用中止2週目でも殆ど変わらず高値が続いた。しかし、今回は女性では牛乳摂取によって、600ml群では一過性の、1000ml群では徐々に、血清総コレステロール濃度が軽度上昇する傾向が見られたが、顕著な変動は見られず、また、男性では1000ml群では血清コレステロールが牛乳飲用期間中に多少上昇傾向を示した程度であったにも拘わらず、600ml群では飲用開始1カ月後に明らかに総コレステロール濃度は上昇し、その後は飲用中にも拘わらず元のレベルに戻り、飲用終了後もそのレベルが持続した。

一般に *in vivo* においては、血清コレステロールレベルは内因性因子（遺伝、年齢、性など）と外因性因子（食事、運動、喫煙、ストレス、薬物など）との相互作用によって決定されている。實際上 *in vivo* では肝が血清コレステロール濃度調整の主要役を演じており、肝のLDL-レセプター活性が血清コレステロールレベルを決定していると考えられている。食事性コレステロールや脂肪（酸）の血清コレステロール濃度への影響は、これら食事成分が肝の“調節プール”の大きさに直接・間接に影響することによって、肝のLDL-レセプター活性を変化させる事によることが知られている。一方、これら食事の血清コレステロールレベルに対する影響には遺伝的に *good responder* と *poor responder* とがいる事が知られている。我々の今回の研究では、前回と同様に、初期の研究とは異なって、前値（牛乳負荷前）の血清コレステロールの値に拘わらず“一見健康人”について実験を行った事、年齢に10年の幅を持たせた事、また、全員同一の寮生活者ではないので日常の食生活がかなり被験者毎に異なっていた可能性がある事などのために、同一量の牛乳の負荷に対する反応が個人

個人によってかなりバラツキが見られた事などによって前回と多少異なった結果が得られたものと思われる。

今回の試験では、牛乳負荷前の血清コレステロール値は、前値と直前値の2回の測定値の平均で見ると、男性、600ml群 $179.6 \pm 32.1$  (mean  $\pm$  S D)(138.5~230) mg/dl、男性、1000ml群 $168.3 \pm 46.0$  (109~250) mg/dl、女性、600ml群 $205.1 \pm 34.2$  (155.5~249) mg/dl、女性、1000ml群 $187.8 \pm 37.2$  (132~238.5) mg/dlで、各群に高コレステロール血症者(>220mg/dl)がそれぞれ1名、1名、2名及び2名含まれていた。それら高コレステロール血症者の血清トリグリセリド値は総て150mg/dl以下であったので、全例タイプII a型の高脂血症であったと思われる。Dietschyらは定常状態(steady state)では生体の1日のコレステロールの交替量によって同一量のコレステロールの負荷に対する血清コレステロールの上昇の度合いが異なる可能性を示唆しているが、各個人の反応性のバラツキのために、各群6例程度の少数例では平均値で見ても実験毎に多少の変動が見られたものと思われる。

これらの生物学的なバラツキを考慮して、過去3回の実験結果を検討してみると、全体としての傾向には大きな違いはなく、思春期の若者から30歳位までの日本人では少なくとも1日600ml位までの牛乳の摂取では血清コレステロールの上昇はあるとしても一過性で長期的には血清コレステロール値には何ら影響しないものと考えられる。1日1000mlとなると血清コレステロール値が明らかに上昇するヒトも見られるが、これまでの成績からはそのような反応を示す人はそれ程多くはないように思われる。

従来の成績と同様に血清総コレステロールエステル濃度の変動はコレステロールエステル濃度の変動をほぼ反映していた。このコレステロールエステル濃度の変動とCETP(cholesterolester:transfer:protein)やLCAT(lecithin:cholesterol:acyltransferase)の活性変動が伴っているかどうかを検討する事は、牛乳負荷後多くの被験者で見られている血清コレステロール濃度の一過性の上昇機序を考える上で参考になるものと思われる。

これ迄の実験では、牛乳の摂取量に違いはあっても、全ての実験群において体重の増加は殆ど見られなかった。牛乳の飲用はなるべく食間に2~3回に分けて行い、従来の食習慣はそのまま継続するようという指導で行ったが、牛乳の摂取量に伴って、

無意識にそれまでの摂取食事量を減らしていた可能性は否定出来ないものと思われるが、牛乳による摂取カロリーの増加にも拘わらず何れの群でも体重の変化が殆ど見られなかったことは興味ある所見である。

また一方、我々のこれまでの6回の実験結果から示唆されるように、一部の研究者の主張とは異なり、血清コレステロール低下物質は牛乳中には存在せず、また、これら血清コレステロールの変動は牛乳摂取によって生ずる摂取カロリーの変化によるものでもないと考えられる。

## 結 論

1. 男女共に、牛乳1日600mlの摂取では、一過性に血清総コレステロール濃度は軽度上昇したが、何れも牛乳を同様に継続摂取していたにも拘わらず元のレベルに戻り、そのレベルを飲用終了後も維持した。
2. 牛乳1日1000mlの摂取では、男女共に、血清総コレステロール濃度は飲用期間に伴って軽度上昇する傾向が見られたが、3カ月間の飲用終了1週間後には前値に戻った。
3. 血清コレステロールエステル濃度の変動は総コレステロールのそれをほぼ反映していた。しかし、コレステロールエステル比は牛乳飲用開始後すぐに上昇し、その後は漸次前値に戻る傾向を示したが、飲用終了1週間後でも前値よりはやや高値であった。
4. 血清トリグリセリド濃度は女性、1000ml群で一過性に増加したが、その他には大きな変動は見られなかった。
5. 体重には、男女とも、実験期間を通して殆ど変化は見られなかった。

## 文献

1. Naito, C.: The effect of milk intake on serum cholesterol in healthy young females. Randomized controlled studies. Ann. N.Y. Acad. Sci. 598:482-490, 1990.
2. Dietschy, J.M. et al: Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. J. 66 Lipid Res. 34:1637-1659, 1993.

## 謝辞

本研究の遂行に当たりご協力を戴いた筑波大学体育科学系大学院生及び学生に対して感謝致します。

図 2  
体重の変化 (Mean ± SD)

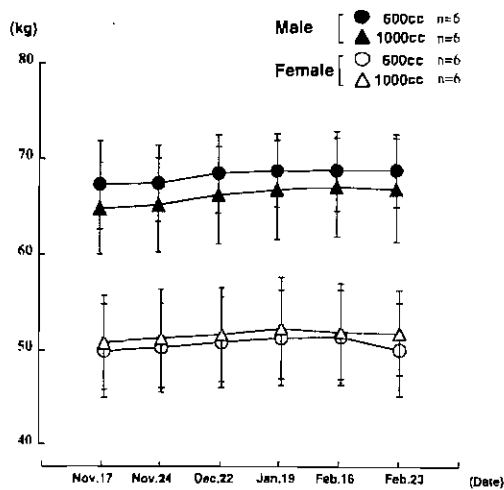


図 3  
血清総コレステロール (Mean ± SD)

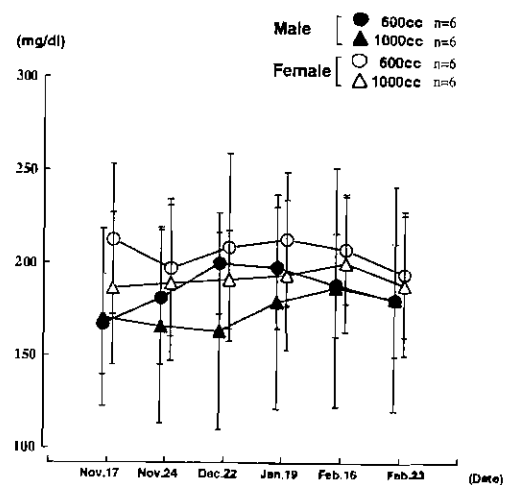


図4 血清遊離コレステロール (Mean±SD)

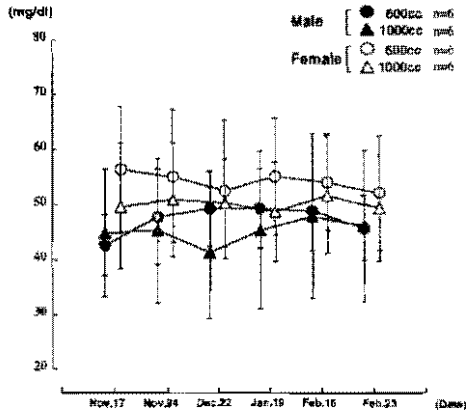


図5 血清コレステロールエステル (Mean±SD)

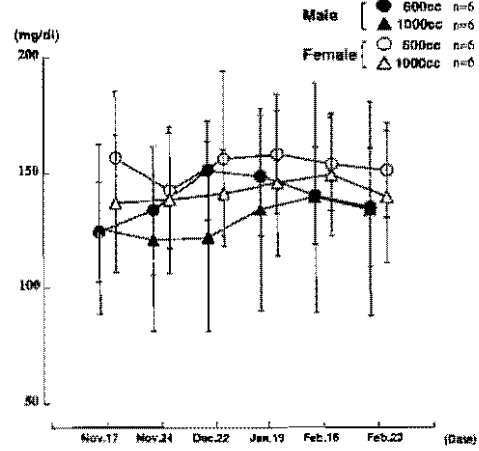


図6 血清コレステロールエステル比 (Mean±SD)

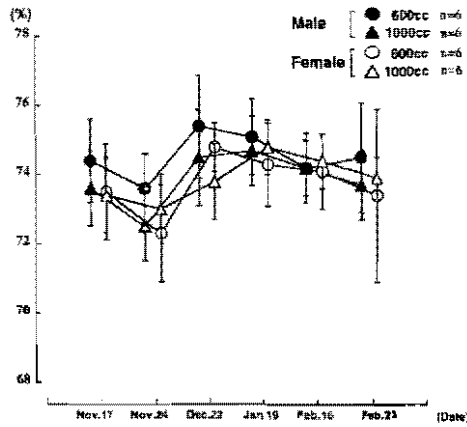


図7 血清トリグリセリド (Mean±SD)

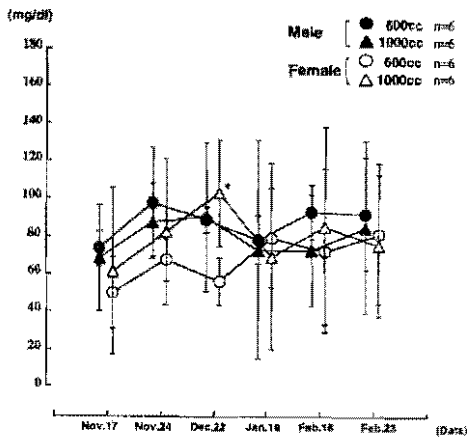
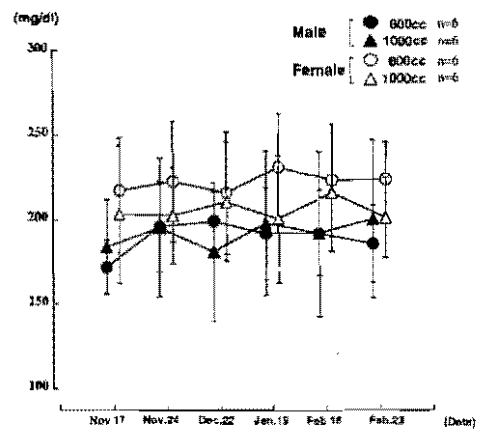


図8 血清リン脂質 (Mean±SD)



\* Significant difference between female-600cc and female-1000cc (p<0.05).