

# 牛乳栄養の動脈硬化度および骨塩量に与える影響に関する臨床疫学的研究

—牛乳栄養の高脂血症者の動脈硬化度および骨塩量に対する短期および長期効果に関する大豆蛋白を対照にしたクロスオーバー臨床試験—

国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 医 長 都 島 基 夫  
脇 昌 子  
洪 秀 樹  
小 松 良 哉  
鈴 木 正 昭  
山 下 尚 子

## 目 的

近年高齢化社会が進み、老化にともなう種々の障害が国民の健康面から重視されている。そのなかで、従来より、骨におけるCa代謝や蛋白の供給源として牛乳栄養の必要性が認識され、動脈硬化などの分野でも見直しがなされている。欧米では、飽和脂肪酸を含む牛乳栄養が高脂血症を悪化させ、動脈硬化を進展させると考えられていた。本研究会において、われわれは高脂血症者が一日牛乳200-400mlを摂取しても、血清総コレステロール（以下TC）、トリグリセライド（TG）は上昇せず、拡張期血圧の低下、HDLコレステロール（HDL-C）の上昇が見られたことを報告し、血中脂肪酸の変化や血圧に対する効果についても言及した。今回、脂質成分をおさえた低脂肪牛乳の血清脂質、骨塩量、動脈硬化度におよぼす短期、および長期効果を、多くの有効成分をふくむ大豆蛋白と比較して検討した。

## 方 法

対象は国立循環器病センターで高脂血症を受診し、動脈硬化性疾患を合併しない外来通院女性患者15人（59.2歳）である。患者の臨床背景及び栄養摂取量を表1に示す。

低脂肪牛乳と大豆蛋白の短期長期効果を図1に示すプロトコールにて比較した。すなわち、牛乳飲料を1ヵ月中止した後、前値を測定した後（A点）、封筒法により牛乳あるいは大豆蛋白を摂取した1ヵ月の効果（B点）をみた。その後、クロスオーバーさせて他方の1ヵ月後（C点）の効果をみた後、そのまま継続して長期効果をみるというもので、脂質代謝に対する効果はA、B、CおよびB点より6、12、18ヵ月目（D、E、F点）に観察した。また、投与中の薬物は用法容量を変えないで継続することとした。大豆蛋白は1日14gをビスケット、スープ（254kcal）などとして諸種加工を行い供与した。低脂肪牛乳は市販のものを1日400ml（160kcal、prot 12g）飲用するように指示した。

A点前にDEXA法により腰椎骨密度を正面像で測定を行い、骨塩量を観察し、長期観察後に再検し

表 1. 高コレステロール対象者の臨床背景と栄養摂取量

n	15 (all female)
Age (y)	59.2±5.4
Body weight (kg)	54.3±8.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±3.3
-----	
Dietary intake	
Energy (kcal/day)	1427.1±260.7
Fat (g)	45.4±15.1
Cholesterol	188.1±57.6
Polyunsaturated fat (g)	12.3±4.6
Saturated fat (g)	11.9±4.3
P/S ratio	1.1±0.02

	前観察期	baseline	変更	1月	6月	12月	18月	変更	1月	6月
	1ヶ月	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Milk先行	(-)	Milk	SP	SP	SP	SP	SP	SP	Milk	Milk
Soy Protein先行	(-)	SP	Milk	Milk	Milk	Milk	Milk	Milk	SP	SP
採血・血圧・体重		○	○	○	○	○	○	○	○	○
血小板凝集能		○	○	○	(○)	○	○	○	○	○
食事評価・指導	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
大動脈CT		○						○		
頸動脈エコー		○						○		
骨塩量		○						○		

図1 牛乳、大豆蛋白の脂質、凝固、骨塩量、動脈硬化に及ぼす効果のプロトコール

てその推移をみた。また、X線CTにて腹部大動脈の動脈硬化度<sup>1)</sup>と頸動脈超音波断層法にて頸動脈内中膜複合体の肥厚度 (IMT)<sup>2)</sup>を測定し、同様に長期推移を観察した。また、定量的頸脳動脈血流測定装置 (QFM2000XA) により頸動脈血流速、血管径、血管抵抗等を計測した<sup>1,3,4)</sup>。A~F点においては血清脂質、血小板凝集能等の凝固線溶能を測定した。採血は10時間以上絶食した朝空腹時午前9-10時の間に行ない、各測定法を表2に示した。腹部大動脈の動脈硬化度<sup>1)</sup>は、X線単純および造影CTにて得られた画像をApple社製パーソナルコンピューターに取り込んだ後、われわれが開発した画像カラー解析ソフトTES100-ICAPで、大動脈石灰化体積率 (ACV)、大動脈壁肥厚体積率 (AWV)、大動脈壁肥厚石灰化体積率 (AWCV) を計測した。血小板凝集能の計測におけるコラーゲン感受性スコアはコラーゲン終濃度0.25、0.50、0.75、1.0、1.5、2.5、5.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の7濃度で50%以上の最大凝集率を示した濃度により7から0までの8段階の感受性スコアを用いた。LDL-コレステロール (LDL-C) はFriedewaldの式、 $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{TG} / 5 - \text{HDL-C}$ により求めた。また、定期的に栄養士により食事と大豆蛋白質と低脂肪牛乳の摂取状況を確認した。

さらに、18ヶ月を経過し、それぞれの長期効果を観察した後に、牛乳飲用者は大豆蛋白摂取群へ、大豆蛋白摂取者は牛乳飲用群に再度クロスオーバーさせて18ヶ月間の追跡後、長期効果の検討を行うこととした。現在研究継続中のため今回は再クロスオーバー後の高脂血症に対する途中経過まで報告する。

推計学的検討は各測定項目について、短期効果については大豆蛋白摂取先行（＝長期低脂肪牛乳飲用先行、n=6）群と低脂肪牛乳飲用先行（＝長期大豆蛋白摂取先行、n=9）群をあわせた前値、大豆蛋白摂取時、低

脂肪牛乳飲用時の各測定値の差について反復測定のある分散分析法にて検討した。また、短期長期効果における前値と大豆蛋白摂取時、低脂肪牛乳飲用時の測定値との比較はpaired t-test、両群間の比較は前値との変化率を算出後、t-testにて比較検討した。数値は平均値±SDにて示した。

## 結 果

### I. 低脂肪牛乳摂取の短期効果

1. 高脂血症患者における低脂肪牛乳の短期効果と成分未調整牛乳との比較対象15人における治療前値（baseline値）、低脂肪牛乳飲用1ヵ月の成績、大豆蛋白摂取1ヵ月後の成績を比較した（表3）。血清脂質に関しては低脂肪牛乳飲用期1ヵ月後でTGは有意に増加した（ $p < 0.05$ ）が、TC、HDL-C、LDL-Cは有意の変化はなかった。また、アポ蛋白では、アポA I、A II、C II、C IIIが前値とくらべて有意の増加をみ（ $p < 0.05$ ）、Eが有意に減少した。大豆蛋白摂取1ヵ月後の値ではアポA I、C IIIが有意に増加した（ $p < 0.05$ ）。

つぎに、低脂肪牛乳飲用時の13例における血小板凝集能の1ヵ月目の変化はコラーゲン $1 \mu g / ml$ 、ADP $1 \mu M$ 、ADP $2 \mu M$ の最大凝集率およびコラーゲン感受性スコアとも全く変化を認めな

表2 血清脂質、アポ蛋白、凝固線溶能の測定法

Serum lipids	
Total cholesterol	Enzymatic assay
Triglyceride	Enzymatic assay
HDL-cholesterol	Enzymatic assay
LDL-cholesterol	Friedwald's equation
Apoprotein	
Apo AI, AII, B	Immunoturbidimetry
Apo CII, CIII, E	
Hemostatic parameters	
Fibrinogen	Immunoturbidimetry
Thrombin-Antithrombin Complex (TAT)	
D-dimer	EIA
Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)	ELISA
Antithrombin III (AT-III)	Chromogenic assay
Platelet function	
Aggregation	Born's method: Maximal amplitude by $1 \text{ \& } 2 \mu M$ ADP, $1 \mu g/ml$ collagen collagen sensitivity
Platelet Factor 4 (PF4)	EIA
$\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ -TG)	EIA

かった。また、 $\beta$  thromboglobulin ( $\beta$  TG)、platelet factor 4 (PF4)、fibrinogen、thrombin-antithrombin complex (TAT)、D-dimer、plasmin activator inhibitor 1 (PAI-1)、antithrombin III (ATIII)、plasminogenにも有意な差は認められなかった。

PAI-1は低脂肪牛乳飲用1ヵ月後と大豆蛋白摂取1ヵ月後の変化率の比較では、牛乳飲用摂取時には低下傾向をみ、一方大豆蛋白摂取時に低下傾向を示し、両群間で有意の差をみた( $p < 0.05$ )。

表3. baselineおよび1ヵ月時における血清脂質、アポ蛋白、凝固線溶マーカーの測定値

	baseline	Low Fat Milk	Soy protein	
Total cholesterol(mg/dl) (n=15)	241.2±34.2	246.8±31.7	243.5±25.5	
Triglyceride(mg/dl) (n=15)	108.5±51.1	125.4±56.0*	109.1±47.2	*P<0.05
HDL-cholesterol(mg/dl) (n=15)	61.9±8.6	63.9±11.7	64.6±10.8	compared to baseline level
LDL-cholesterol(mg/dl) (n=15)	157.6±29.0	157.8±31.5	157.1±24.0	
Apo AI (mg/dl) (n=15)	140.1±20.0	151.5±21.1*	153.7±27.7*	
Apo AII (mg/dl) (n=15)	38.1±6.4	40.6±7.3*	39.4±7.7	
Apo B (mg/dl) (n=15)	119.1±25.8	126.9±28.3	124.0±17.9	
Apo CII (mg/dl) (n=15)	4.5±1.5	5.0±1.6*	4.8±1.5	
Apo CIII (mg/dl) (n=15)	11.2±4.2	12.8±3.7*	12.8±4.4*	
Apo E (mg/dl) (n=15)	5.66±0.96	5.51±0.9*	5.9±1.1	
Platelet aggregation				
Collagen 1 $\mu$ g/ml (%) (n=13)	85.1±23.4	85.1±22.9	79.0±29.9	
Collagen Sensitivity Score (n=13)	5.9±1.6	6.2±1.4	5.5±1.6	
ADP 1 $\mu$ M (%) (n=13)	33.7±12.4	30.6±9.4	31.1±9.4	
ADP 2 $\mu$ M (%) (n=13)	43.1±13.3	42.7±10.9	41.6±14.6	
$\beta$ TG(ng/ml) (n=9)	29.1±20.6	42.1±27.3	37.2±36.1	
FP4(ng/ml) (n=9)	9.1±9.1	9.2±9.1	9.8±14.1	
Fibrinogen(mg/dl) (n=14)	315.6±68.3	309.0±49.6	301.9±48.9	
TAT(ng/ml) (n=9)	3.6±3.2	2.4±0.8	2.7±1.1	
D-dimer(ng/ml) (n=11)	90.7±43.1	93.3±48.5	78.2±37.7	
PAI-I(ng/ml) (n=10)	34.6±19.4	33.6±19.0	28.0±18.8	
AT-III(%) (n=14)	114.8±12.1	111.3±10.6	108.2±12.3	

## 2. 低脂肪牛乳、無調整牛乳飲用および大豆蛋白摂取1ヵ月時の脂質の比較

91年度本研究報告における無調整牛乳(200 $\sim$ )400ml飲用時における10人の高脂血症患者(男1人、女9人、平均年齢59.9歳、BMI:24.8)の血清脂質と今回の低脂肪牛乳および大豆蛋白摂取1ヵ月時の脂質の変化率の比較を図2に示した。低脂肪牛乳、無調整牛乳、大豆蛋白を摂取した1ヵ月目におけるTCは低脂肪牛乳で241±34から247±32mg/dlへ2.8±8.6%、無調整牛乳で251±31から264±29mg/dlへ5.4±7.9%、大豆蛋白を摂取した時点で241±34から244±26mg/dlへ1.8±9.4%と有意ではないが軽度の上昇傾向を示した。TGは、低脂肪牛乳、無調整牛乳、大豆蛋白を摂取群それぞれ109±51から125±56mg/dlへ17.1±7.1% ( $p < 0.05$ )、144±62から143±96mg/dlへ3.4±45.5%、109±51から109±47mg/dlへ5.7±26.6%のばらつきは大きい不変または軽度上昇を示した。HDL-Cもそれぞれ61.9±8.6から63.9±11.7mg/dlへ3.2±11.1%、51.8±14.4から57.0±11.3mg/dlへ13.8±18.4%、61.9±8.6から64.6±10.8mg/dlへ4.3±8.9%とやや上昇傾向にあるが、有意の変化はなかった。Friedewaldの式で求めたLDL-Cはそれぞれ158±29から158±32mg/dlへ0.73±12.6%、170±22から177±22mg/dlへ4.8±13.7%、158±29から157

±24mg/dlへ1.0±12.3%とほとんど変化がみられなかった。これらの血清脂質の変化率には3群間で差は認めなかった。この間のBMIの変化は低脂肪牛乳、無調整牛乳、大豆蛋白それぞれ摂取1ヶ月後に、低脂肪牛乳群で23.4から23.8kg/m<sup>2</sup>に、無調整牛乳群で24.8から24.8kg/m<sup>2</sup>へ、大豆蛋白摂取群で23.4から23.7kg/m<sup>2</sup>へと上昇し、体重としては1~2ヵ月の間に大豆蛋白摂取群で0.7kgの増加傾向を、無調整牛乳群で変化なく、低脂肪牛乳群で1.0kg増加傾向をみた。

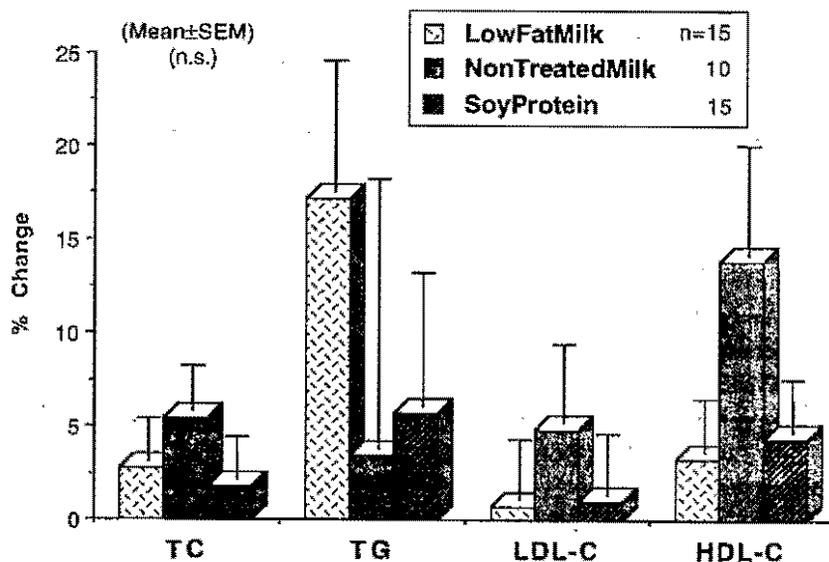


図2 高脂血症患者における低脂肪牛乳、無調整牛乳各1日400ml 飲用、大豆蛋白摂取1ヶ月後における血清脂質の変化率の比較。低脂肪牛乳と大豆蛋白はクロスオーバーにて行い、それぞれ摂取1ヶ月の成績を合算した。

## II. 低脂肪牛乳飲用の長期効果

### 1. 対象者の骨密度

14人の対象における腰椎の骨密度の平均値は0.98±0.17g/cm<sup>2</sup>、年齢補正による骨塩量と比較すれば98.9±16.3%であった。このうち、試験前後で低脂肪牛乳または大豆蛋白摂取の効果を見ることができたものはそれぞれ4人と7人の11人であった。その変化を図3に示した。観察期間は17.3±5.0ヵ月で、低脂肪牛乳群4例では骨密度の平均値は1.044±0.232g/cm<sup>2</sup>から1.085±0.256g/cm<sup>2</sup>に軽度上昇傾向を示し、年齢補正しても108.3±19.6%から111.8±19.8%に上昇傾向を示した。大豆蛋白摂取群7例でも骨密度の平均値は0.996±0.118g/cm<sup>2</sup>から1.008±0.147g/cm<sup>2</sup>、年齢補正しても98.9±13.1%から103.0±15.4%に上昇傾向を示した。しかし、これらの変化は有意ではなかった。

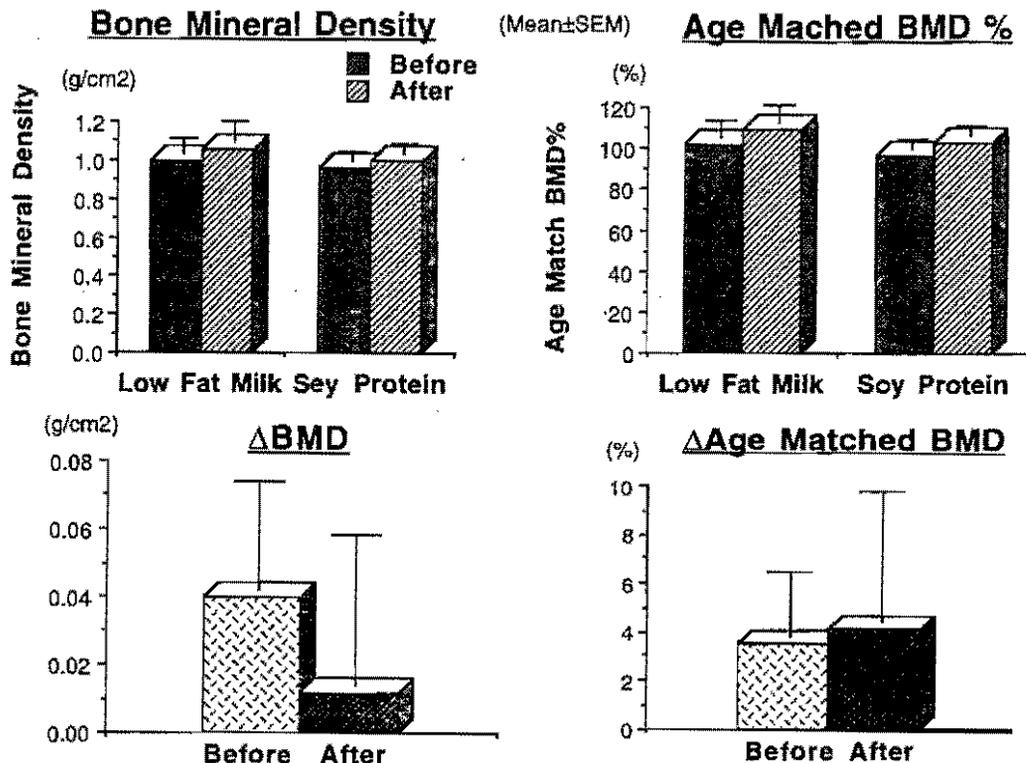


図3 高脂血症者に対する低脂肪牛乳、大豆蛋白長期摂取による骨塩量への効果

## 2. 動脈硬化度に対する長期効果

### 1) X線CTによる腹部大動脈の石灰化、壁肥厚狭窄に対する長期効果

対象15人のうち、低脂肪牛乳または大豆蛋白摂取の効果を見ることができたものは低脂肪牛乳群4人と大豆蛋白摂取群8人（うち2人は単純CTのみ）の12人で、平均観察期間は23.8±8.9ヵ月間でその変化を図4に示した。

石灰沈着部分を除いた壁肥厚狭窄部分の動脈部分全体に対する割合を示す大動脈壁体積率（aortic wall volume%：AWV）は牛乳飲用群の4例では26.7±2.3%から27.7±3.1%へ1年あたり0.53±0.56%/年の進行をみ、大豆蛋白摂取群の6例では21.3±5.2%から23.0±3.2%へ1年あたり0.90±1.33%/年の進行をみた。石灰沈着部分の動脈全体の体積部分に対する割合を示す大動脈石灰化体積率（aortic calcification volume%）は、牛乳飲用群の4例では1.3±1.6%から2.9±2.6%へ1年あたり0.78±0.74%の進展をみ、大豆蛋白摂取群の8例では6.9±6.8%から6.7±5.6%へ1年あたり-0.12±1.32%と進行は抑さえられている成績を得た。両者をあわせた大動脈壁肥厚石灰化体積率（aortic wall stenosis and calcification volume%：AWCV）は、牛乳飲用群4例では28.0±3.5%から30.6±5.4%へ1年あたり1.30±1.16%の進展をみ、大豆蛋白摂取群6例では27.2±7.4%から29.1±7.3%へ1年あたり1.07±0.52%の進展をみた。

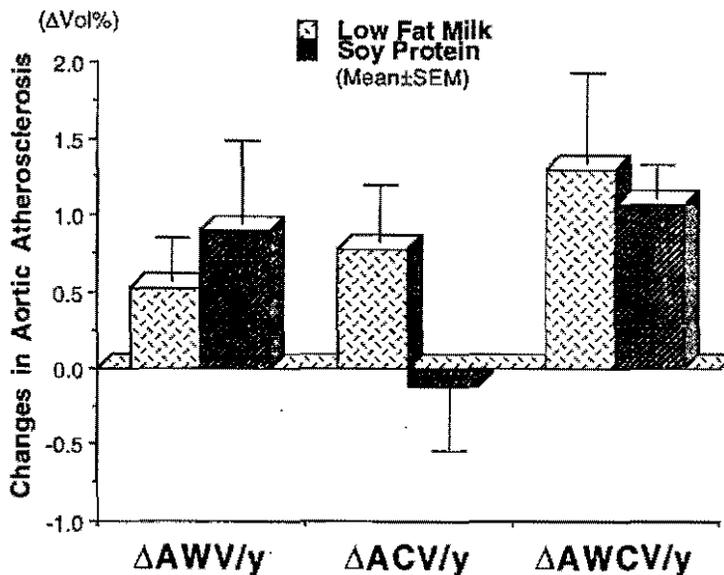
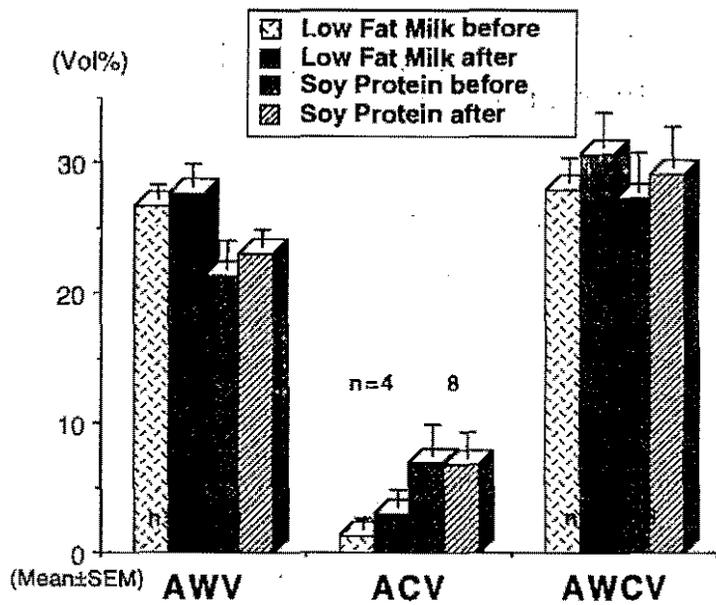


図4 高脂血症者における低脂肪牛乳、大豆蛋白摂取に伴う腹部大動脈硬化度の変化

2) 頸部超音波断層法による総頸動脈内中膜複合体肥厚 (intima media complex thickness : IMT) におよぼす効果

対象15人のうち、低脂肪牛乳または大豆蛋白摂取の効果を見ることができたものは低脂肪牛乳摂取群4人と大豆蛋白摂取群6人の10人で、平均観察期間は $21.6 \pm 6.0$ ヵ月間でその変化を図5に示した。IMTは低脂肪牛乳飲用群では $1.01 \pm 0.06$ mmから $1.02 \pm 0.07$ mmへ $0.01 \pm 0.01$ mmとほとんど変化せず、大豆蛋白摂取群では $0.99 \pm 0.10$ mmから $0.97 \pm 0.09$ mmへ $-0.02 \pm 0.02$ mmの変化をみた。

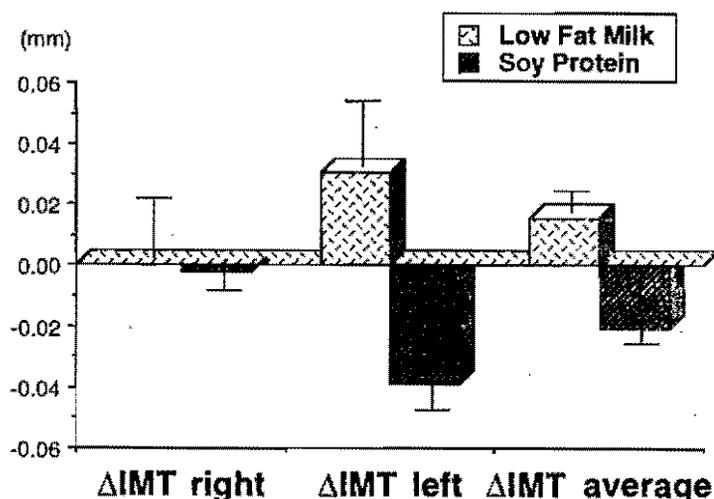
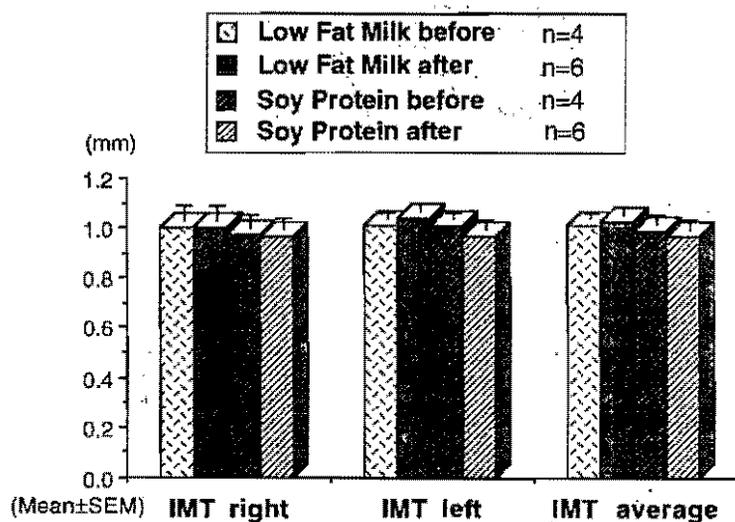


図5 高脂血症者における総頸動脈の内中膜複合体肥厚の低脂肪牛乳及び大豆蛋白長期摂取にともなう変化

### 3) 低脂肪牛乳および大豆蛋白摂取後の血清脂質の成績 (図6-9)

低脂肪牛乳飲用および大豆蛋白摂取18ヶ月後までの血清脂質を摂取前と比較した。低脂肪牛乳飲用群6例の平均でTCは前が $240 \pm 29 \text{ mg/dl}$ から6ヵ月後 $244 \pm 24$ 、12ヵ月後 $249 \pm 15$ 、18ヵ月後 $260 \pm 31 \text{ mg/dl}$  ( $n=5$ )と上昇傾向が見られたが、いずれも有意な変動ではなかった。TGは同様に $115 \pm 53 \text{ mg/dl}$ から6ヵ月後 $125 \pm 55$ 、12ヵ月後 $101 \pm 21$ 、18ヵ月後 $141 \pm 72$  ( $n=5$ )  $\text{mg/dl}$ に、HDL-Cは同様に $60.0 \pm 5.3 \text{ mg/dl}$ から $56.3 \pm 6.2$ 、 $59.0 \pm 10.1$ 、 $60.2 \pm 9.2$  ( $n=5$ )  $\text{mg/dl}$ に、LDL-Cは $160 \pm 24 \text{ mg/dl}$ から $163 \pm 15$ 、 $170 \pm 17$ 、 $171 \pm 14$  ( $n=5$ )  $\text{mg/dl}$ に変動したが有意な変化ではなかった。なお、牛乳飲用群の1例は患者の都合で1年経過したところで来院しなくなったためdrop-out caseとした。これに対して大豆蛋白摂取群9例の平均ではTCは前が $242 \pm 39 \text{ mg/dl}$ から6ヵ月後 $251 \pm 42$ 、12ヵ月後 $241 \pm 30$ 、18ヵ月後 $248 \pm 33 \text{ mg/dl}$ と上昇傾向が見られたが、いずれも有意な変動ではなかった。TGは同様に $104 \pm 53 \text{ mg/dl}$ から6ヵ月後 $139 \pm$

71、12ヵ月後 $142 \pm 78$ 、18ヵ月後 $127 \pm 54 \text{mg/dl}$ に、HDL-Cは同様に $63.2 \pm 10.3 \text{mg/dl}$ から $61.4 \pm 8.3$ 、 $60.6 \pm 10.8$ 、 $61.1 \pm 10.5 \text{mg/dl}$ に、LDL-Cは $158 \pm 33 \text{mg/dl}$ から $162 \pm 93$ 、 $152 \pm 25$ 、 $161 \pm 30 \text{mg/dl}$ に変動したが有意な変化ではなかった。この間、長期にわたる体重の有意の変動はみられなかった。

14例全例における、二度のクロスオーバー試験中の低脂肪牛乳飲用時と大豆蛋白摂取時毎に脂質やアポ蛋白の全測定値を平均して初期値からの変化率として個別に求めた後、平均したものを図10に示した。低脂肪牛乳飲用時と大豆蛋白摂取時にはともにTGの上昇傾向が見られ、低脂肪牛乳飲用時にはHDL-Cの低下傾向も示された。

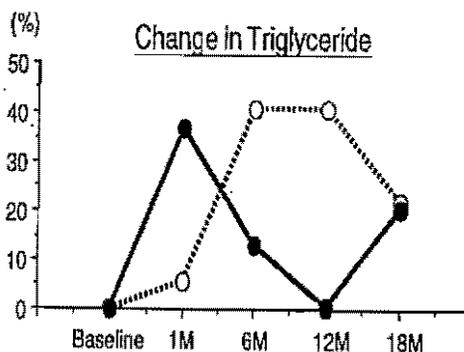
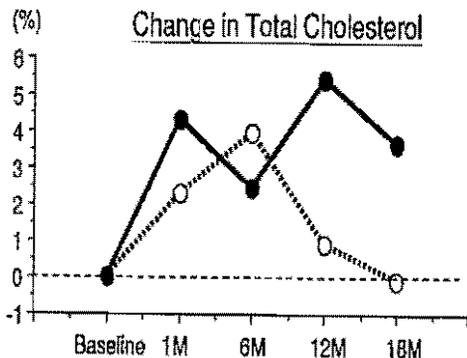
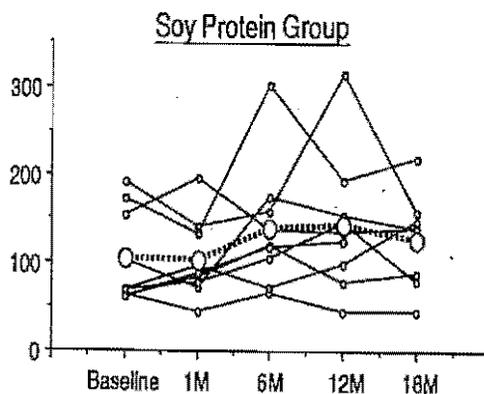
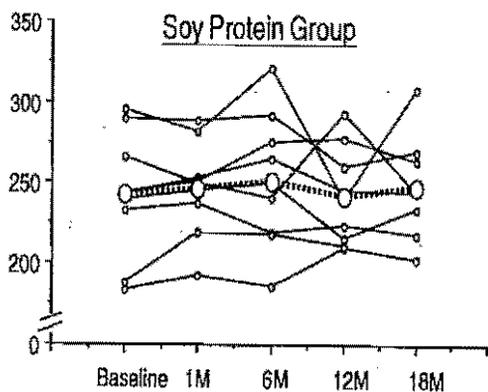
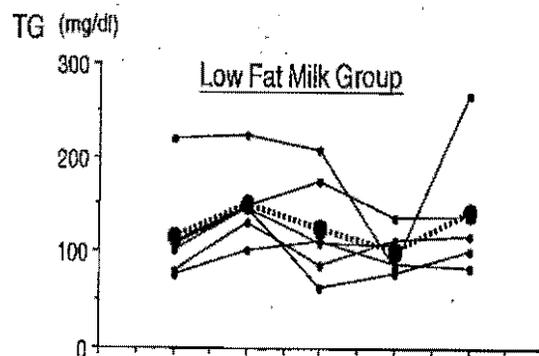
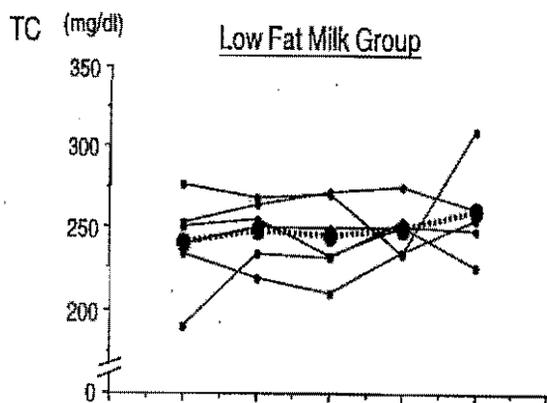


図6 高脂血症患者の低脂肪牛乳摂取群と大豆蛋白摂取群の総コレステロール値の変化

図7 高脂血症患者の低脂肪牛乳摂取群と大豆蛋白摂取群の中性脂肪値の変化

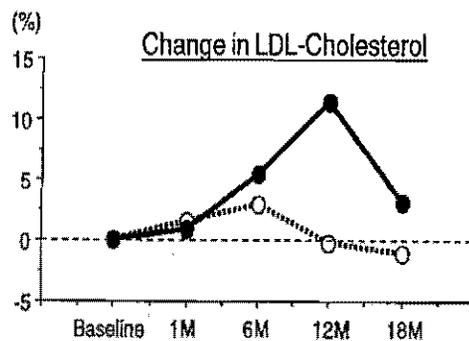
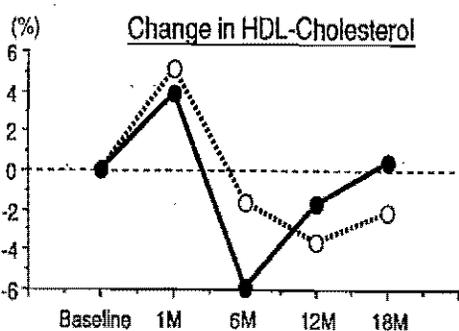
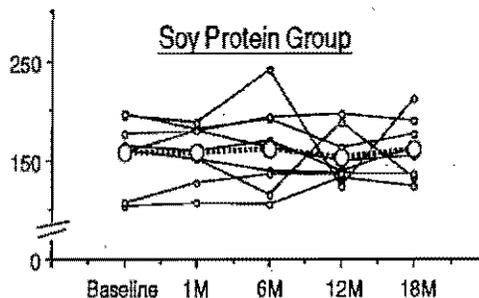
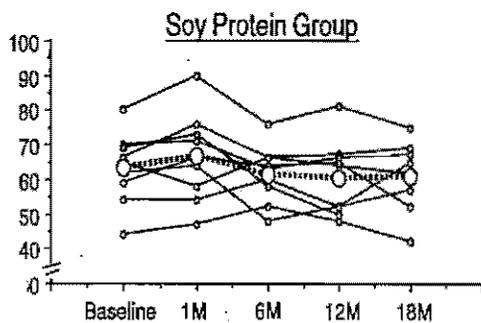
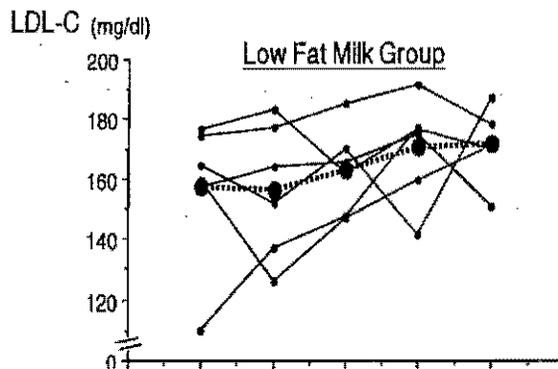
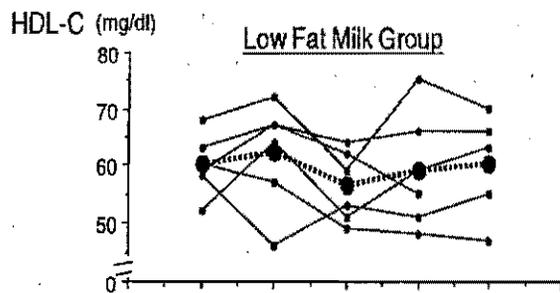


図8 高脂血症患者の低脂肪牛乳摂取群と大豆蛋白摂取群のHDLコレステロール値の変化

図9 高脂血症患者の低脂肪牛乳摂取群と大豆蛋白摂取群のLDLコレステロール値の変化

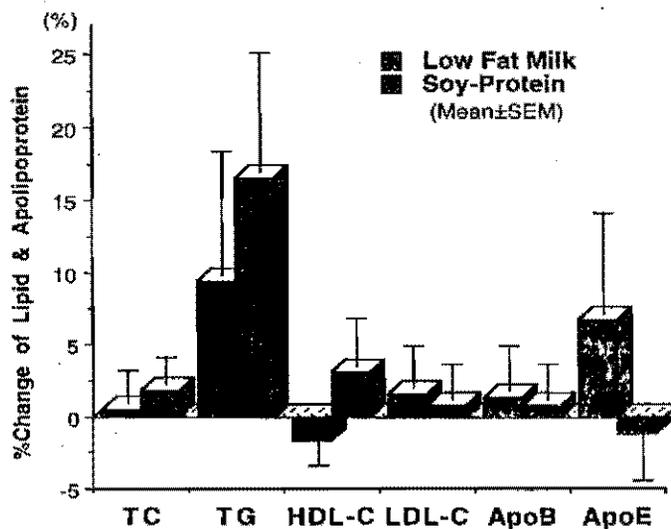


図10 baseline値を基準とし、個別の二度のクロスオーバー前後を含めた全測定各治療期毎の脂質、アポ蛋白変化率の比較 (drop out caseを除く14例)

#### 4. 低脂肪牛乳および大豆蛋白摂取後の凝固線溶能の変動

血小板凝集能はコラーゲン $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 、コラーゲン凝集感受性テスト、ADP $1\mu\text{M}$ 、ADP $2\mu\text{M}$ による最大凝集率において有意の変化を認めなかった(図11)。低脂肪牛乳摂取群では、ADP $2\mu\text{M}$ の最大凝集率でbaselineでは $42.4\pm 8.3\%$ から6ヵ月後 $42.9\pm 5.2\%$ 、12ヵ月後 $40.2\pm 14.0\%$ に変化し、コラーゲン $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の最大凝集率でもbaselineでは $77.3\pm 33.9\%$ から6ヵ月後 $73.2\pm 34.5\%$ 、12ヵ月後 $71.3\pm 40.9\%$ に変化した。コラーゲン凝集感受性スコアはbaselineでは $5.0\pm 1.7$ から6ヵ月後 $5.0\pm 1.8$ 、12ヵ月後 $5.5\pm 1.9$ に変化した。

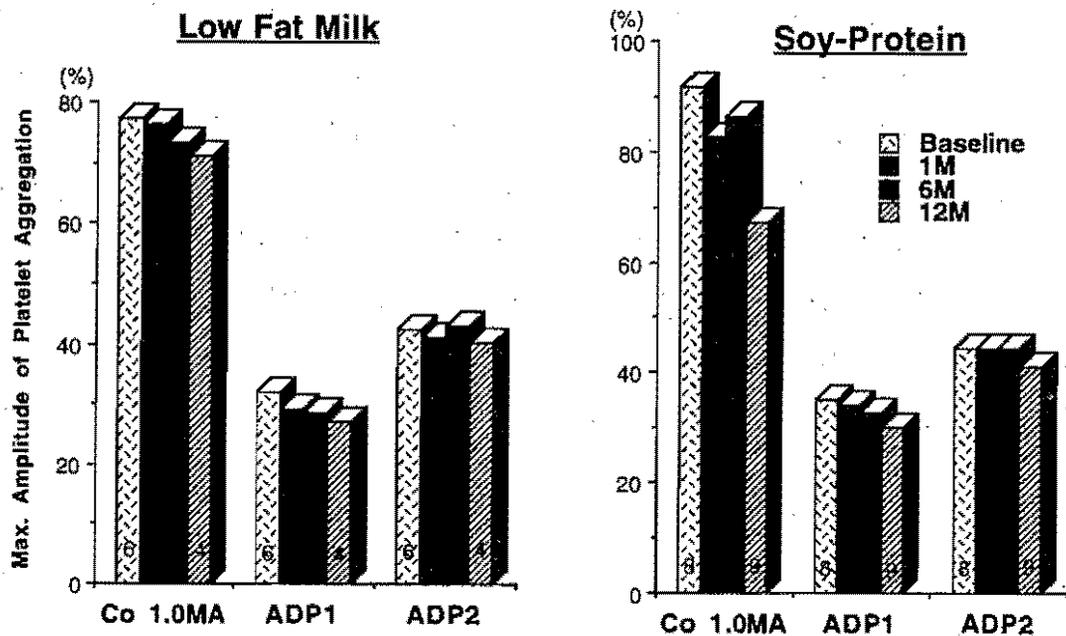


図 11 高脂血症患者の低脂肪牛乳摂取群と大豆蛋白摂取群の血小板凝集能の変化

大豆蛋白摂取群では、ADP $2\mu\text{M}$ の最大凝集率でbaselineでは $44.4\pm 16.1\%$ から6ヵ月後 $44.6\pm 12.26\%$ 、12ヵ月後 $41.1\pm 8.4\%$ に変化し、コラーゲン $1\mu\text{g}$ の最大凝集率でもbaselineでは $91.7\pm 4.5\%$ から6ヵ月後 $86.4\pm 9.0\%$ 、12ヵ月後 $67.4\pm 34.0\%$ に変化した。コラーゲン凝集感受性スコアはbaselineでは $6.5\pm 1.1$ から6ヵ月後 $5.8\pm 1.3$ 、12ヵ月後 $4.9\pm 1.6$ に変化した。

フィブリノゲン、プラスミノゲン、アンチトロンビンⅢ、TAT、D-ダイマー、 $\beta$ -TG、血小板第4因子、PAI-1等を測定し、比較したがいずれも有意の変動はなかった。

#### 考察および結論

牛乳栄養ではカルシウムの吸収率がよく、とくに老人や小児の栄養補給源として大きな役割をはたしている。近年、高齢者社会の到来により、骨粗鬆症に伴う骨折や骨の変形などが日常生活に大きな支障をきたし、介護を要する寝たきり老人の一因ともなっている。一方、牛乳には脂肪や飽和脂肪酸を含有しており、摂りすぎると脂肪エネルギー比が増えたり、脂肪の合成が刺激されて、高脂血症を

きたす可能性がある。本研究では1ヶ月目に見られた総コレステロール、トリグリセライド値の上昇や上昇傾向、HDL-コレステロールの上昇は、6ヶ月目では前値に戻る傾向があり、HDL-コレステロールはむしろ前値より低下の傾向があり、この結果、LDL-コレステロールはやや上昇傾向にあった。低脂肪牛乳飲用1ヵ月目においてアポリポ蛋白Bをのぞくすべてのアポリポ蛋白濃度に有意の変化をみた。脂質代謝に関しては、低脂肪牛乳の短期効果の結果、かつて行なった無調整牛乳400ml飲用時の脂質代謝に及ぼす効果と比較した結果は近似しており、短期においてはカロリーと飽和脂肪酸の摂取に伴って脂質、とくにTGの合成が一過性に増加がみられ、それに対応してApoAIやHDL-Cが上昇、あるいは上昇傾向を示して、合成を高めることにより動脈硬化を防止する方向に働いて代償していると思われる。これは、われわれが以前に報告した低エネルギー食下で、高脂血症患者にバター30g負荷して2週間後に血清脂質の変化をみたときに、TCの上昇は軽度のみみられたが有意ではなく、代償的にHDL-Cが上昇したのと同じ傾向であった<sup>3)</sup>。すなわち、脂肪や飽和脂肪酸の軽度の負荷にともない、脂質代謝回転が速くなり、肝臓における脂質合成の亢進にともない、脂質異化も亢進して代償する結果と考えられる。本研究では長期においては上昇したTGもさがり、HDL-Cはやや低下傾向をみたが有意ではなく、大豆蛋白摂取群に比し、低脂肪牛乳飲用群で、12、18ヵ月においてLDL-CやTCが上昇する傾向がみられたが、その差は有意ではなかった。

血小板凝集能に与える影響としては、低脂肪牛乳、大豆蛋白群とも有意ではないが凝集能が低下する傾向がみられた。

動脈硬化に及ぼす長期の影響については、腹部大動脈硬化の進展指標である1年あたりのAWCVの変化率を観察した。牛乳飲用群4例では $28.0 \pm 3.5\%$ から $30.6 \pm 5.4\%$ へ1年あたり $1.30 \pm 1.16\%$ の進展をみ、抗酸化作用をもち、抗動脈硬化作用を持つといわれる大豆蛋白摂取群6例での $27.2 \pm 7.4\%$ から $29.1 \pm 7.3\%$ へ1年あたり $1.07 \pm 0.52\%$ の進展と比し、やや高値の傾向を認めたが有意差はなかった。AWCAは冠動脈造影における冠動脈硬化度とも有意の正相関を示すことから、冠動脈硬化の進展度をも非侵襲的に間接的に評価し得るものと考えられる。頸動脈超音波断層法によるIMTの変化に関しては低脂肪牛乳飲用群では $1.01 \pm 0.06\text{mm}$ から $1.02 \pm 0.07\text{mm}$ へ $0.01 \pm 0.01\text{mm}$ とほとんど変化せず、大豆蛋白摂取群では $0.99 \pm 0.10\text{mm}$ から $0.97 \pm 0.09\text{mm}$ へ $-0.02 \pm 0.02\text{mm}$ のむしろ退縮する傾向をみた。われわれは農漁村住民を対象とした頸脳動脈血流測定装置(QFM)をもちいて牛乳摂取量と頸動脈硬化性変化について検討した本研究会94年度報告で、IIb型高脂血症者群においてのみ牛乳摂取が200mlを超えると、血流速が低下しており、これらの人では砂糖や穀類の摂取量も多く、牛乳摂取量は穀類摂取量と正相関を示した<sup>16,7)</sup>。また、閉経後女性住民においては牛乳摂取量が多いと、血清脂質が高い傾向が見られ、牛乳摂取量はN、IIa、IV型においては頸動脈血流速度と有意の関係は認めなかったが、IIb型においては、牛乳摂取量が200mlを超えると血流速が低下するという逆相関を示した。本研究でもQFMのbaselineでの検討は行なったが、測定機器のトラブルにより、低脂肪牛乳飲用後の変化を観察できなかった。

骨密度への影響に関しては、低脂肪牛乳群4例では骨密度の平均値は $1.044 \pm 0.232\text{g/cm}^2$ から $1.085$

$\pm 0.256 \text{ g/cm}^3$ に軽度上昇傾向を示し、年齢補正しても $108.3 \pm 19.6$ から $111.8 \pm 19.8\%$ に上昇傾向を示した。大豆蛋白摂取群7例でも骨密度の平均値は $0.996 \pm 0.118 \text{ g/cm}^3$ から $1.008 \pm 0.147 \text{ g/cm}^3$ 、年齢補正しても $98.9 \pm 13.1\%$ から $103.0 \pm 15.4\%$ に上昇傾向を示した。17ヵ月という更年期女性の老化があるにもかかわらず低脂肪牛乳飲用群では骨密度が上昇し、また年齢補正值も上昇したことは、骨代謝により効果を示すことが示唆された成績である。

本研究は2群に分けたために、クロスオーバーまでの1群あたりの症例数が少なく有意の変化を2群間で認めなかったが、約1年半の経過時点で、クロスオーバーを行ない、さらに、低脂肪牛乳、大豆蛋白摂取の効果継続観察中であり、今後の症例が倍増した時点での結果が期待されるのである。

## 結 語

低脂肪牛乳、大豆蛋白の長期にわたる摂取により、動脈硬化や骨塩量に与える影響を観察した。1年半時点における低脂肪牛乳群で、血小板凝集能の低下傾向と、LDL-Cのわずかな上昇傾向を見たが、いずれも有意の変化はなかった。腹部大動脈の内膜の変化を示す大動脈壁肥厚石灰化体積率は大豆蛋白摂取群と差はなく、頸動脈の内中膜合体における肥厚度の変化にも差は認めず、骨塩量は17ヵ月の加齢にもかかわらず、低脂肪牛乳、大豆蛋白摂取により上昇傾向を認めた。

## 参考文献

- 1) Suzuki M, Shinozaki K, Kanazawa A, Hara Y, Hattori Y, Tsushima M, Harano Y : Insulin resistance as independent risk for carotid wall thickening. *Hypertension* 28 : 593-598, 1996
- 2) Tsushima M, Koh H, Suzuki M, Kyotani S, Waki M, Nishioeda Y, Harano Y, Omae T : Noninvasive quantitative evaluation of early atherosclerosis and the effect of monatepil, a new antihypertensive agent. An interim report. *Am J Hypertens.* 7 : 154S~160S, 1994
- 3) 都島基夫、西大条靖子、丸山太郎、川村 顕 : 血流と血管壁のバイオメカニクス、(8)総頸動脈血流と容積弾性率に関する疫学的、臨床的検討、*脈管学*、32(1) : 43-47、1992
- 4) Tsushima, M., Nakamori, T., Maruyama, C., Fukushima, S., Yokoyama, K., Maruyama, T., Kawamura, A. : Obesity in inhabitants living in a fishing and a farm villages in Japan. *Diabetes Res and Clinical Practice*, 10 (suppl 1) : s43-s47, 1990.
- 5) 都島基夫、永田健二、笠間敏男、西大条靖子、洪 秀樹、藤井繁樹、南部征喜 : 高コレステロール血症における低エネルギー下、飽和脂肪酸負荷の影響、家族性高コレステロール血症の経静脈栄養における治療、*Geriat. Med* 23 ( : 1753-1762, 1985
- 6) Maruyama C, Kijimoto R, Ito K, Doi K, Imamura M, Nakamori T, Fukushima S, Maruyama T and Tsushima M : Serum fatty acid composition in hyperlipidemic females. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 15 : 143-153, 1993
- 7) Maruyama C., Tsushima, M., Nakamori, T., Hiratsuka, K., Senda, Y., Senda, R., Maruyama, T., Fukushima, S., Kawamura, A. : Relationship between habitual milk intake and serum lipids and apoproteins in males. *J Clin Biochem Nutr*, 9 ((1) : 269-278, 1990.