

るように 1970 年前後における変化はきわめて顕著である。

同様な傾向の有無を他の先進国について調査したところ、1970 年以降に相対的に男児の出産が減少している例がいくつかの先進国で見られたが、わが国の統計に見られるような顕著な傾向はなく、性比の減少率もたかだか 0.3% 程度であってわが国の約 10 分の 1 の範囲に収まっている。したがってこのような顕著な性比の変化はわが国に特徴的というべきである。

この背景にはさまざまな要因の寄与が考えられるが、比較的わかりやすい事柄のいくつかのひとつに女性の初産年齢の高年齢化があげられる。母親の 5 歳階級別の出産児の性比の経年変化を図 2 に示したが、母親の出産年齢別に出生児の性比に顕著な差は見られなかった。

次に最近は一人の女性の生む子供の数は急速に減少しつつあり、ほとんどが 1 人か、あるいは 2 人までとなりつつある。そこで第 1 子と第 2 子以下とで性比の差があるか、あるいはそのような違いが近年に顕著になりつつあるかについて検討した。

図 3 には第 1 子、第 2 子、第 3 子の性比を経年的に比較したものであるが、1970 年までと 1970 年以降では生まれた順序別の性比に変化が見られ、1950 年以降 12 年ごとに分割してそれぞれの分割された期間ごとの出産順位による性比の違いに統計的に有意な差があるかを検定した。

結果は表 2 に示すように 1950-1961 年の間では第 1 子と第 2 子、第 3 子の性比の間に有意な差があり、1962-1973 年の期間については第 1 子と第 3 子の性比の間にのみ有意な差があり、1974-1988 年では第 1 子と第 2 子、第 3 子の性比の間に有意な差はなく、1986-1999 年では第 1 子と第 2 子、第 3 子の性比の間に有意

な差があるがグラフから見られるように第 1 子における性比が比較的一定であるのに対して第 2 子、第 3 子における性比が経年的に変化し、結果的に最近の 12 年間は 1973 年より以前に比べると第 1 子の性比と第 2 子、第 3 子における性比の関係は逆転している。しかしこのこと理由は現在のところ、よくわからない。

さらに 1970 年以降の死産児の性比はここ 30 年間で急激に上昇(男児死産が相対的に増加)していることが報告されているが、詳細を見ると、この現象は特に性分化が外見的に判断可能となる妊娠 12 週から 22 週においてもっとも顕著であった。

#### D. 考察

ダイオキシンの生物影響について多くの試験研究がなされているが実験動物の種間また、実験動物とヒトの間では影響のあり方が定性的にも定量的にも大きく異なる場合がありうることも知られている。昨年度は出産児への影響の可能性がより高いと考えられた母親の血清中のダイオキシン濃度データに log logistic model を適用しこのような事象が 10% の確率で発現するベンチマーク量を推計したところ、約 60 ppt となった。今回父親の血中ダイオキシン濃度と出生児の性比の偏りを示すベンチマーク量の関係を調べた結果、約 80 ppt がベンチマーク量と推定された。

表 3 にはダイオキシンの体内負荷レベルについての各国の調査結果を要約した。父親におけるベンチマーク量の値は最近のドイツ、米国、日本の成人の平均的な血清中ダイオキシン類濃度 (TEQ: 毒性等量) が 20 から 40 ppt であることと比べると、やや高いといえるものであった。しかし 1970 年代の前半には成人の血中のダイオキシンと PCB 濃度は現在の約 2-3 倍であったと推定されており、さらにべ

ンチマーク量レベルに近づくことになる。

人口動態統計に見られた出生児の性比の経年的変化には明らかに一定の傾向が見られ、この背景には何らかの要因の存在が推定される。しかもこのような顕著な性比の変化は先進国の中でもわが国に特徴的というべきである。

ひとつの要因として、もし第1子と第2子以降の間で出生児の性比に違いが起こっているなら最近の少子化傾向との関係により何らかの影響が考えられる。これまでの解析の結果から少なくとも戦後の一定時期と最近では、出生順による性比に違いが見られその関係は1970年代以降逆転した関係になっていることがわかった。

さらにわが国でも他の先進国と同様に1970年代の前半には成人の血中のダイオキシンとPCB濃度がもっとも高い時期があったと推定されているが、ダイオキシンによる出生児の性比に対する影響があるとするならば、この寄与はどのように考えられるかを検討する必要がある。

この事象の背景には、生体側や環境側の要因だけでなく、社会的な要因も関与していると考えられ、この要因を明らかにすることはわが国のヒトのレベルで実際に見られている生殖における変化をとおして、現在関心と呼んでいる内分泌かく乱化学物質問題について、ひとつの解答を示す可能性がある。

## E. 結論

(1) ダイオキシンの生殖・発達影響の不確実性分析のため、事故によりダイオキシンに曝露された両親から生まれた子供に見られた性比（男児と女児に対する比）の偏りの問題をとりあげ、実際のデータを基に統計的に解析し、このような事象が10%の確率で発現するベンチマーク量を推計したところ、父親の血

中ダイオキシン濃度として約80 pptがベンチマーク量と推定された。

(2) わが国の人口動態統計を基に、1947年から1999年における出生児の性比を解析した結果、1950年から1970年にかけては一貫して上昇し、1970年以降は一貫して減少していることが知られた。しかもこの傾向は先進国に共通しているとはいえ、わが国において特に顕著なものであった。母親の5歳階級別の出生児の性比の経年変化を調べたが、母親の出生年齢別に出生児の性比に顕著な差は見られなかった。少子化傾向が急速に進みつつあることから、第1子と第2子、第3子の性比の間に有意な差があるか否かについて調べたところ、1950年以降12年ごとに分割してそれぞれの分割された期間ごとの出生順位による性比の違いに統計的に有意な差が見られた。1970年代の前半には成人の血中のダイオキシンとPCB濃度が高かったこととの関係について今後さらに検討を要する。

## 引用文献

- Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR (1998) Reduced ratio of male to female births in several industrial countries : a sentinel health indicator? JAMA 279, 1018
- Mizuno R (2000) Lancet, 356, 738
- Mocarelli P, Brambilla P., Gerthoux P.M., Patterson Jr D.G. & Needham L.L. (1996) Change in sex ratio with exposure to dioxin, The Lancet, 348, 409
- Mocarelli P., Gerthoux P.M., Ferrari E., Patterson Jr D.G., Kieszak S.M., Brambilla P., Vincoli N., Signorini S., Tramacere P., Carreri V., Sampson E.J., Turner W.E. & Needham L.L. (2000) Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring, The Lancet, 355, 1838
- Sekizawa J, Imai K & Ohya Y (1999) Uncertainty analysis of dioxin toxicity · its

implication to human risk assessment  
 DIOXIN 1999 (Venice, September 1999)

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Sekizawa J & Hamada C 投稿準備中

### 2. 学会発表

Sekizawa J, Saito M, Yanagida Y & Endo M  
 (2001) Investigation of possible causes of the  
 change in the sex ratio of live births in Japan:  
 Putative relation to dioxin body burden,  
 DIOXIN 2001 (Gyeongju, September 2001)

## G. 知的所有権の取得状況

1.特許 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

表1 Benchmark Dose and Benchmark Dose Lower Limit Values with  
 Several Putative Background Populations

Dataset	Background population	BMD Level	BMD (ppt)	BMDL (ppt)
Sevesofather3	20ppt (513 males/487 females)	BMD2	79.6	21.5
		BMD5	80.6	26.2
Sevesofather2	14-24 ppt (mix of 3 female and 3 males)	BMD2	76.9	18.3
		BMD5	77.6	26
		BMD10	78.2	44.3
Sevesofather	20 ppt (51 males/49 females)	BMD2	91.6	46.9
		BMD5	92.1	47.5
		BMD10	92.6	47.9
Sevesomother	14-24 ppt (6 damy)	BMD10	59.6	9.9

Extra risk was estimated with 95% confidence limit using log-logistic model

BMD : Benchmark Dose      BMDL: Benchmark Dose Lower Limit

BMDx: Benchmark level of an effect at x% increase

Sevesofather3, sevesofather2 and sevesofather : father's serum blood data used.

Sevesomother : data of mother's serum blood data used

図1 わが国の出産児の性比の経年変化  
 (人為的な操作による影響を排除するために移動平均で示した)

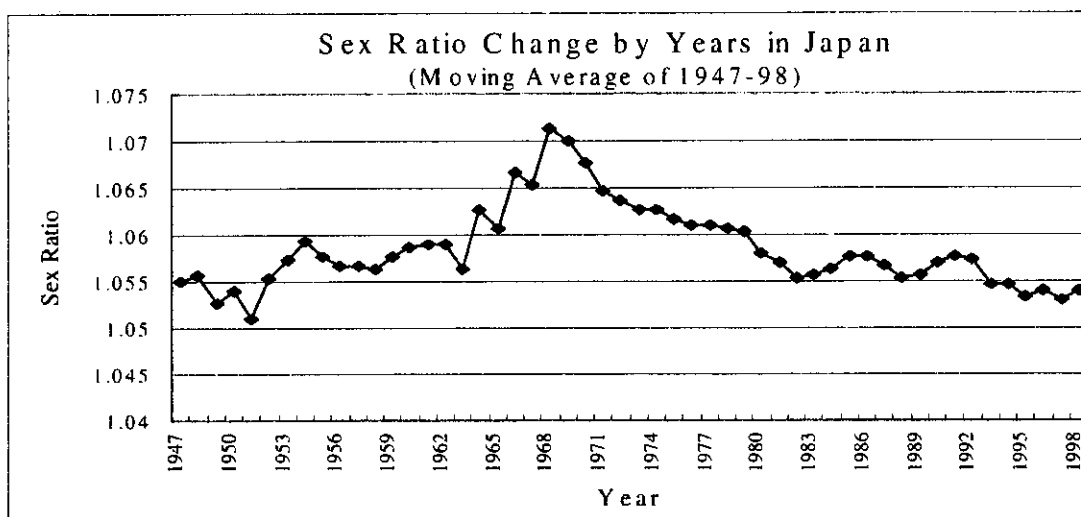


表2 第1児と第2児、第1児と第3児の性比について  
 対応のある2組の平均値の差における検定結果

年次	性比の平均値における差の検定結果	
	第1児-第2児	第1児-第3児
1950-61	有意差あり	有意差あり
1962-73	有意差なし	有意差あり
1974-85	有意差なし	有意差なし
1986-99	有意差あり	有意差あり

図2 母の年齢(5歳階級)別,性比(移動平均)

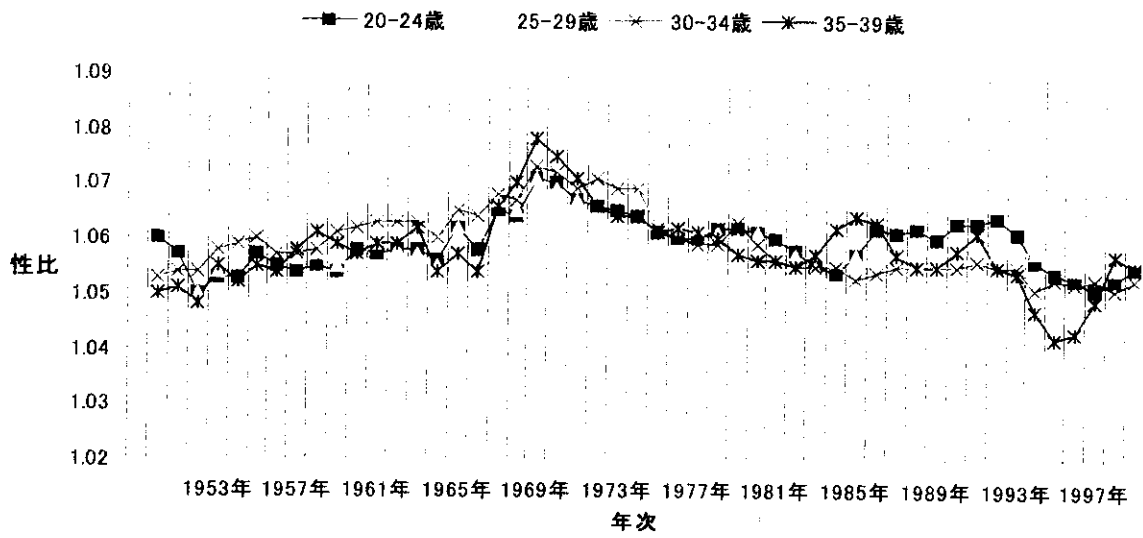
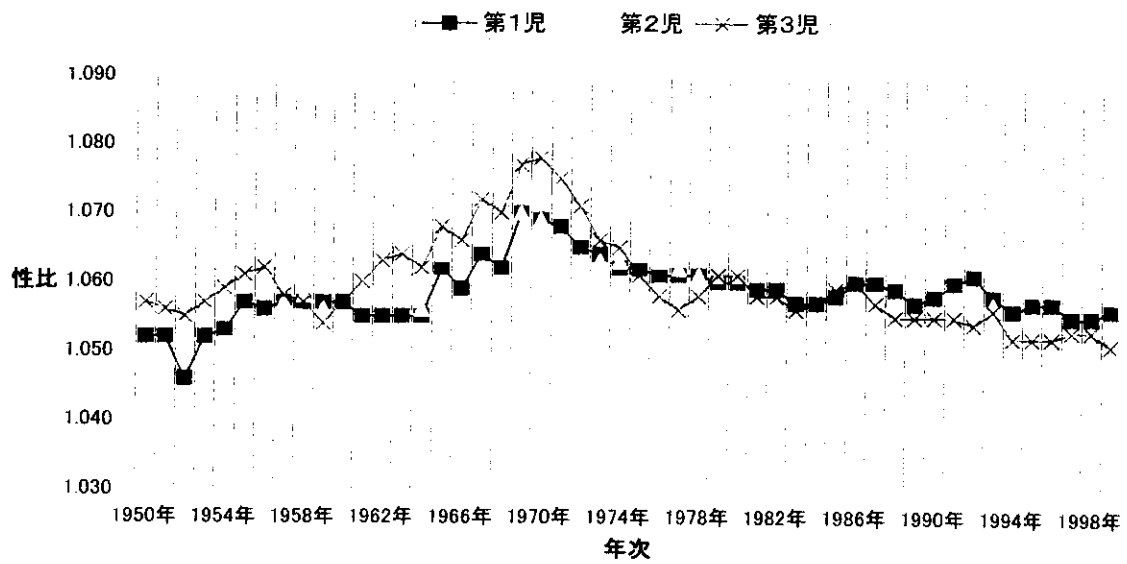


図3 出生順位別出生数,性比(移動平均)



## 「大豆エストロゲン物質の更年期前後の女性へ及ぼす影響に関する研究」

分担研究者 石渡 尚子 跡見学園女子大学短期大学部家政科  
関沢 純 国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部

### 研究要旨:

大豆イソフラボンは骨粗しょう症や更年期障害に有用な生理効果があると期待されており、更年期前後の女性 58 名を対象に大豆胚軸より抽出したイソフラボノイドを含有するイソフラボン錠服用の有無による生体への影響の相違につきランダム化クロスオーバー・デザインにより東京農業大学と共同で検討した。イソフラボン錠摂取によって Body Mass Index (BMI)、体脂肪の測定値に変動はなかった。閉経群 (45 名)、未閉経群 (13 名) とともにイソフラボン摂取後に血中高密度リポたんぱく (HDL-Cho) の増加が見られイソフラボン摂取が HDL-Cho 増加に貢献し動脈硬化防止させる可能性が示唆されたが、同時にイソフラボン摂取期間中に油脂や肉類の摂取量に変化があった。骨代謝のマーカであるジピリジリン (Dpd) とオステオカルシン (OC) のレベルはイソフラボン摂取後に閉経群でそれぞれ低下傾向と上昇傾向が見られ、骨吸収の亢進を示唆し、骨密度についてはイソフラボン摂取後にわずかに上昇したが、未閉経群では骨密度はイソフラボン摂取後にわずかに上昇したが、骨代謝マーカについては逆の傾向が見られた。また生活活動強度が適度の人ではイソフラボン錠摂取後に骨密度増加が見られ、濃度の上昇も見られた。活動強度が低いものは骨密度の増加や OC 濃度の上昇は認められなかったが、Dpd 濃度はイソフラボン錠摂取により低下した。この結果から大豆イソフラボンの骨代謝に与える影響は、生活活動強度の高低により異なると考えられた。今回試験では対象人数が少なく、既往歴のある人が 76% 以上 (高血圧 26%, 子宮筋腫 2%) と多いなど不確実性要因も多く、投与による影響の有意差は認められなかった。

### A. 研究目的

現在の日本人の大豆イソフラボノイドの平均的摂取レベル (ゲニステインとダイゼインの合計で一日あたり 20-40 mg) と血中濃度は、臨床および疫学的な知見に照らして乳癌抑制を含むベネフィシアルな影響を与えるのに十分なレベルであることをすでに示した。女子大生を対象とした大豆製品摂取を含む食生活と女性の生理の関連に関する調査の結果、大豆摂取が少ない人ほど不正出血や経血量異

常が多い傾向が見られたが、喫煙の有無や睡眠不足などが生理不順により大きく寄与している可能性が示唆された。日本人は欧米人に比べて大豆製品の摂取が多いために、更年期障害が軽く、骨密度の低下も少ないとする疫学研究がある。本研究は閉経前後の女性にフィトエストロゲンに富む大豆胚軸由来のタブレットを投与し、骨密度、一般生化学検査値、更年期障害などへの影響の有無を明らかにすることにした。なお本研究

は東京農業大学大学院 渡邊昌教授(医師、医学博士)の協力を得て行った。

## B. 研究方法

### [対象者]

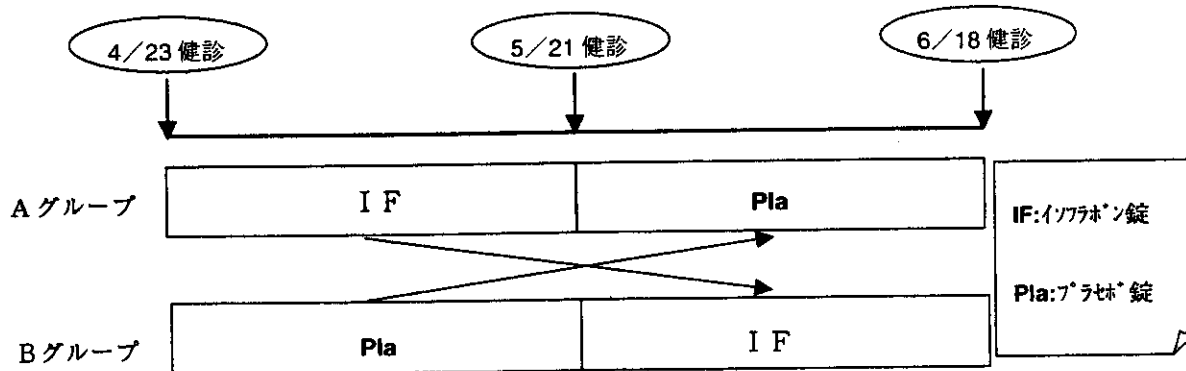
対象者は、この調査の目的・方法を説明した上で同意の得られた千葉県在住の閉経期女性66名である。計画書は国立薬品食品安全研究所および東京農業大学の倫理委員会に提出、承諾をえた。今回分析に供したのはデータがそろった58名とした。58名の内訳は千

葉地域36人、四街道地域22人の計58名(平均年齢 58±7.3歳)である。

58名のうち、錠剤摂取の記録用紙より毎日定量の錠剤摂取を行ったことが確認できた45人を集計対象とした。

### [調査方法]

調査は、下記のようにランダム化クロスオーバー・デザインにより、千葉県において4月23日から6月18日までの約2か月間行った。



イソフラボン錠服用の有無による生体への影響の相違を検討するため、調査を始める前、調査開始1ヶ月後、錠剤の種類を交換した1ヶ月後の計3回の健康診断を行った。健康診断時には血液検査や尿検査、骨密度の測定などを行った。Aグループ、Bグループとして調査前半1ヶ月間は、以下のように行った。

Aグループ: イソフラボン錠剤を毎日20錠(イソフラボン量にして40mg/Day)服用

Bグループ: プラセボ錠(イソフラボンの偽錠剤)をAグループと同様に毎日20錠服用

なおイソフラボン錠摂取の有無による生体への影響を検討するために、調査中は大豆食品摂取の上限を定め、大豆製品摂取によ

る食事由来のイソフラボン摂取量を上限20mgとなるようにした。

大豆製品の摂取の目安は「錠剤及び大豆製品摂取記録表」にて対象者に示した。

以下は、イソフラボン量にして10mgを含む食品の例である。

豆腐 20g	がんもどき 20g	納豆 10g
きな粉 5g	枝豆 80g	味噌汁(ただし大豆製品が具ではない場合) 2杯

次の1ヶ月間は、調査前半の錠剤内容をAグループとBグループで交換し、前半同様にそれぞれの錠剤を服用してもらった。又、誘導等による精神的な要因を除くためにdouble blindとした(2重盲検法)。

### [イソフラボン錠剤の成分値]

100gあたりエネルギー 384Kcal、そのうち炭水化物 93.3%、たんぱく質 3.5%、脂質 0.1%、灰分 1% 含まれている。1g中には、Daidzein 43.5mg、Glycitein 24mg、Genistein 6mgが含まれている。錠剤1錠の中には、1.7mgの Isoflavone が含まれている Supplement (不二製油株式会社製)を使用した。

### [調査項目]

#### ①錠剤及び大豆食品摂取状況記録表

対象者の方には、錠剤(イソフラボン錠もしくはプラセボ錠)の服用記録と、大豆食品(納豆、味噌、豆腐、大豆煮豆など)の摂取状況の記録を毎日つけていただいた。聞き取り時に、この記録表にて錠剤の摂取状況を確認した。

#### ②「女性の健康と食生活」アンケート

自記式アンケート質問表を用いて調査を行い、現在の健康状態、喫煙、飲酒、食生活、生活習慣、生理・妊娠・更年期症状の有無や程度などのライフスタイルについての情報を収集した。調査前の説明会時に記入方法等の説明を行い、調査開始時の第1回健康診断時に回収し、記入不備や不明な点については同日の聞き取り時に本人に対して確認を行った。調査開始1ヶ月後の第2回健康診断時、調査終了時の第3回健康診断時にも事前に配布した同様のアンケートの回収を行い、聞き取りによって本人に内容の確認を行った。

#### ③血液検査

健康診断日に、空腹時採血を行った。採血管は、ベノJECT II 真空採血管[EDTA-2K(2ml)、プレイン(7ml)、ヘパリンナトリ

ウム(5ml)テルモ株式会社]、NK測定用採血管(SRL)で行った。

測定項目は以下ようになる。

#### (1) 一般成分検査

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(HT)、MCV、MCH、MCHC、PLT

#### (2) 一般生化学検査

中性脂肪(TG)、総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDLC)、グルタミン酸オキザロアセチクトランスアミナーゼ(GOT)、グルクタミンピルビクトランスアミラーゼ(GPT)、 $\gamma$ -GTP

(3) リンパ球の表面マーカー：(CD3, CD4, CD8, CD4/CD8比, CD56, CD19)

(4) NK活性(K562細胞を標的細胞とした<sup>51</sup>Cr遊離法)

(5) 血中オステオカルシン

#### ④尿検査

対象者から検診当日の早朝第1尿を採取した。採尿管はファルコンチューブ(50ml)を使用した。当日、PH、糖・たんぱく、潜血の有無を調べた。その後検体は-80℃に冷凍保存した。骨代謝マーカーであるデオキシピリジノリンを測定するために、この凍結尿を解凍し測定に使用した。

⑤ 骨密度：骨密度の測定は、「前腕骨DXA(dual energy X-ray absorptiometry)で骨密度測定装置DCS-600EX-III型(アロカ株式会社)によって行った。

⑥身体測定：身長、体重、体脂肪量、体脂肪率(TANITA体内脂肪計TBF-110/210) 血圧、脈拍(OMURON血圧計)

⑦BMI：⑥で求めた身長・体重からBMIを算



出した。BMI の算出式は以下の通りである。

$$\text{BMI} = \text{体重(kg)} / \{\text{身長(m)}\}^2$$

#### [統計方法]

データ解析には PC 版 SPSS 統計パッケージ Ver. 10.0 を用い、算出した数値は、中央値で示した。統計方法として、2 群間の比較検定には Mann - Whitney 検定と T 検定、2 変量間の関連性を検討するため Pearson の単相関係数を算出した。

### C. 研究結果

対象者の基本統計量として、生化学検査結果を含めた身体状況は表 1 と 2 にそれぞれ示した。イソフラボン摂取量(図 1)を見ると、イソフラボン錠摂取後群の総イソフラボン摂取量は平均 53.90mg/Day/人 (内、錠剤由来のイソフラボン摂取量は 36.83mg/Day/人) で、プラセボ錠摂取後群の総イソフラボン摂取量は平均 14.98mg/Day/人であった。

#### C-1 イソフラボン錠摂取による BMI、体脂肪、血液脂質検査結果との比較

イソフラボン錠を摂取することによって BMI、体脂肪、血液データ (HDL-コレステロール、中性脂肪、総コレステロール) にどのような影響があるかを調査前、イソフラボン錠摂取後、プラセボ錠摂取後の 3 つのグループ間で見たが、有意差は見られなかった。なお、ここでいう値は中央値のことである(図 2)。

##### <BMI、体脂肪>

調査前の対象者の特性を見ると、BMI の中央値は 22.5 で適正範囲内であった。一方、体脂肪率は 28.1% で基準値より高く全体的に肥満傾向であった。イソフラボン摂取後の値は、BMI、体脂肪ともにグループ間で

の変動は特に見られなかった。

##### <HDL-コレステロール、中性脂肪、総コレステロール>

まず、調査前の対象者の状態は HDL-コレステロール (以下 HDL-Cho とする) の値で 64.0mg/dl 中性脂肪(TG)の値は 103.5mg/dl であり、HDL-Cho と TG は基準値の範囲内であった。総コレステロール (以下、総 Cho とする) は 222.5mg/dl となり、基準値をやや過ぎていた。イソフラボン錠摂取後の HDL-Cho では、調査前とではほぼ変化は見られなかったが、プラセボ錠摂取後より上回った。

TG の値は調査前、イソフラボン錠摂取後、プラセボ錠摂取後の順に少しずつ高くなった。いずれも基準値の範囲内での変動であった。総 Cho の値は、TG と同様に調査前、イソフラボン錠摂取後、プラセボ錠摂取後の順に上昇し、基準値より少しずつ上昇した。

#### C-2 イソフラボン錠摂取によるリンパ球表面マーカーの変化

イソフラボン錠を摂取することによって血液検査データの表面マーカーと NK 活性にどのような影響があるかを調査前、イソフラボン錠摂取後、プラセボ錠摂取後の 3 つのグループ間で見た。NK 活性について検定を行ったところ、調査前とイソフラボン錠摂取後、調査前とプラセボ錠摂取後の 2 組は検定で有意差が得られたが、イソフラボン錠摂取後とプラセボ錠摂取後の間で有意差は見られなかった。

また、NK 活性以外には有意差が見られず、値にも差が見られなかった(図 3)。

免疫マーカーについては正常値や検査当日の身体状況の反映など、不明な点が多い

のでなお検討を要する。

### C-3 イソフラボン錠摂取による骨密度及び骨代謝マーカ－の影響

イソフラボン錠を摂取したことによって骨密度及び骨代謝マーカ－にどのような影響があるかを検討した(図4)。骨密度及び骨代謝マーカ－についてイソフラボン錠摂取後、プラセボ錠摂取後の3群間の比較検定を行ったところ、有意差は見られなかった。骨密度においてはほとんど値に差はみられなかった。しかし、骨代謝マーカ－には3群間で値の変動が見られた。Dpd濃度では、イソフラボン錠摂取後の値が3.04(nM/mMクレアチン)となり、調査前の3.50(nM/mMクレアチン)より減少している。しかし、Placebo錠摂取後の値も2.85(nM/mMクレアチン)となり、イソフラボン錠摂取後よりも減少の程度が著しかった。OC濃度については、イソフラボン錠摂取後の値が調査前とプラセボ錠摂取後よりわずかに上回っていた。

### C-4 イソフラボン錠摂取と骨密度及び骨代謝マーカ－に及ぼす因子の影響

イソフラボン錠摂取による骨密度および骨代謝マーカ－の影響を閉経の有無、年齢階級、生活活動強度、喫煙の有無、という4つの因子別に見た。

#### ①年齢階級別(図5)

年齢階級別にイソフラボン錠摂取による骨密度及び骨代謝マーカ－への影響を見ると、いずれの年代でも有意差は認められなかった。骨密度においてはどの階級もほとんど値に変動が見られなかったが、骨代謝マーカ－においては50代以降の年齢階級において意義深い結果が得られた。50年代のものにおいては、Dpd濃度は調査前、イソフラボン

錠摂取後、Placebo錠摂取後の順に減少し、OC濃度のイソフラボン錠摂取後の値は調査前とPlacebo錠摂取後より著しく上昇した。60歳代のものにおいてイソフラボン錠摂取後の値は、骨密度では調査前とプラセボ錠摂取後よりも上回り、Dpd濃度では調査前より著しく低下傾向を示し、Placebo錠摂取後の濃度を下回った。最後に70歳代のものにおいてイソフラボン錠摂取後の値は調査前とPlacebo錠摂取後の値と比べてDpd濃度では下回り、OC濃度では著しく上回った。

#### ②閉経(図6)

対象者58人において、未閉経のものは13名、閉経しているものは45名であった。閉経の有無で未閉経群と閉経群に分け比較検討したところ、有意差はなかったが閉経群の方で以下のような結果が得られた。

骨密度ではイソフラボン錠摂取後の値が調査前とPlacebo錠摂取に比べてわずかに高い値を示した。又、Dpd濃度は低下傾向で、OC濃度は上昇傾向を示した。未閉経群では、イソフラボン錠摂取後の骨密度の値はわずかに上昇傾向を示したが、Dpd濃度は上昇し、OC濃度は減少傾向となり、閉経群とは全く逆の結果になった。

#### ③生活活動強度(図7)

対象者を生活活動強度別に低い(n=30)、やや低い(n=21)、適度(n=4)の3つのグループに分けた。生活活動強度別にイソフラボン錠摂取による骨密度及び骨代謝マーカ－への影響を見ると、有意差は認められなかったものの、活動強度が適度のものにおいてはイソフラボン錠摂取後の骨密度の増加が見られた。又、血中オステオカルシン濃度の著しい上昇も見られた。活動強度が「低い(I群)」及び「やや低い(II群)」の2群に

においては、骨密度の増加や OC 濃度の上昇は認められなかったが、Dpd 濃度はイソフラボン錠摂取によって著しく低下した。

#### ④喫煙の有無 (図 8)

喫煙の有無によって、イソフラボン錠摂取が骨れる。しかし、食品摂取状況を見ると、特密度及び骨代謝マーカーにどう影響するかを見に油脂類と獣鳥鯨肉類の摂取量に個人差がた。非喫煙群において骨密度に変動はほとんど見みられた。そのような食品の摂取量の相違られず、Dpd 濃度では調査前よりイソフラボン錠も考慮すると、結果だけから「閉経後の女摂取後の値は減少したが、Placebo 錠の値が更に性においてイソフラボン錠摂取によって体下回った。また、OC 濃度では調査前、イソフラボ脂肪の軽減がはかれるのではないかと安錠摂取後、Placebo 錠摂取後の順に値が下がっ易に考えるのは難しい。

た。非喫煙群ではイソフラボンによる影響はあま この調査は調査前、イソフラボン錠摂取り見られなかったが、喫煙群において値の変動が後、Placebo 錠摂取後の 3 つのグループでやや見られた。具体的には、骨密度においてイソの比較であったが、時期や食物摂取状況等フラボン錠摂取後の値は調査前とプラセボ錠摂に差はあるものの、対象者が同一人物であ取後よりわずかに上回った。Dpd 濃度においては、るため、必ずしもイソフラボン錠の効果がイソフラボン錠摂取後の値は調査前とプラセボないとは断定できない。また、今回の対象錠摂取後より著しい減少傾向であった。OC 濃度に者は閉経期の女性ということを見ると、おいても、Dpd と同様にイソフラボン錠摂取後の結果にエストロゲンの減少も関係してくる。値が 3 群間で最も低い値を示した。

## D. 考察

### D-1 イソフラボン錠摂取による BMI、体脂肪、血液脂質検査結果への影響

調査前の対象者の状況を見ると、BMI は適正範囲にあったが、体脂肪率が基準値を上回ったことから全体的に隠れ肥満傾向であった。イソフラボン錠摂取によって体脂肪にどのような影響を及ぼすかを調査前、イソフラボン錠摂取後、プラセボ錠摂取後の 3 つのグループ間で測定値の増減を見た。単純にグループ間での比較では BMI、体脂肪の測定値に変動は見られず、イソフラボン錠摂取による影響は見られなかった。血液の脂質成分では、イソフラボン摂取後の HDL-Cho の値が適正範囲内で増加したこと

から、イソフラボンは動脈硬化を防止させる HDL-Cho の増加に貢献すると考えられた。

また、イソフラボン錠摂取後の TG と総 Cho の上昇により、イソフラボン錠の服用が有用な効果をもたらしていないと考えら

この調査は調査前、イソフラボン錠摂取り見られなかったが、喫煙群において値の変動が後、Placebo 錠摂取後の 3 つのグループでやや見られた。具体的には、骨密度においてイソの比較であったが、時期や食物摂取状況等フラボン錠摂取後の値は調査前とプラセボ錠摂に差はあるものの、対象者が同一人物であ取後よりわずかに上回った。Dpd 濃度においては、るため、必ずしもイソフラボン錠の効果がイソフラボン錠摂取後の値は調査前とプラセボないとは断定できない。また、今回の対象錠摂取後より著しい減少傾向であった。OC 濃度に者は閉経期の女性ということを見ると、おいても、Dpd と同様にイソフラボン錠摂取後の結果にエストロゲンの減少も関係してくる。エストロゲンは総 Cho を低下させ、HDL-Cho を上昇させることにより脂質代謝に対して良好な効果を示す。閉経や卵巣摘出 (卵摘) などの卵巣機能廃絶による急激な卵巣性ステロイド、ことにエストロゲンの減少が脂質代謝異常をもたらすことが知られており、閉経後女性における動脈硬化等の循環器系疾患管理においてはエストロゲン欠乏状態に対する認識を深めておく必要がある。Notelovitz ら卵摘後の女性を age-mat-ched control の有経婦人と比較し、総 Cho は 9%増加、TG は 7%増加、HDL-Cho は 27%増加すると報告している<sup>(1)</sup>。家森ら<sup>(2)</sup>が行った沖縄住民とハワイ (ヒロ) やブラジル (サンパウロ、カンポグランデ) に移民した日系人の比較調査によると、高血圧、高脂血症、肥満、糖尿病傾向を示すリスクの高い日系人に 1 日 3 g の DHA、5 g

のわかめ粉末、50mg の大豆のイソフラボンを 10 週間にわたって投与したところ、血清コレステロールの低下が認められたという。

## D-2 イソフラボン錠摂取による骨密度および骨密度マーカーへの影響

骨代謝マーカーの Dpd や OC は現在の骨の指標を示し、骨密度は過去の骨指標を示す。骨密度の結果をみると、生活活動強度Ⅱ群とⅢ群でプラセボ錠摂取後の方がイソフラボン錠摂取後よりわずかに高い値を示しているが、これはイソフラボン錠の効果が遅れ、プラセボ錠摂取後に変化があらわれたと考えられるので、結果から「イソフラボン錠摂取によって骨密度増加に効果がない」とは言いきれない。骨代謝マーカーの結果を見ると、活動強度Ⅲ群において活動強度が適度のものにおいてはイソフラボン錠摂取後に骨密度増加が見られ、OC 濃度の著しい上昇も見られた。活動強度がⅠ群及びⅡ群の 2 群においては、骨密度の増加や OC 濃度の上昇は認められなかったが、Dpd 濃度はイソフラボン錠摂取によって著しく低下した。この結果から、「Ⅲ群においては、イソフラボン錠摂取によって尿中 Dpd 濃度と血中 OC 濃度の上昇を導く。したがって、骨吸収が亢進し、その後骨形成が亢進し、骨代謝回転が亢進する」と「Ⅰ、Ⅱ群においては、イソフラボン錠摂取によって Dpd 濃度の低下、つまり、骨吸収を抑制させて骨量の減少を緩慢にする」と 2 つのことが考えられた。

Notelsonitz<sup>(3)</sup>によると、閉経直後においては運動負荷のみでは骨密度減少を完全に予防することは困難であると報告している。運動は骨密度増加よりもむしろ筋肉増強やそれに伴う運動能力の改善、骨粗鬆症による腰背部筋などの臨床症状の改善のために重要<sup>(4)</sup>となってくると考えられる。

## E. 結論

今回の調査では、対象者人数が少なく、条件により更に人数を絞ったことや因子別にグループ分けした際にグループ間的人数に差があったこともあって有意差はほとんど得られなかった。そして、クロスオーバーすることによってイソフラボン錠を摂取した時期によるデータの差、特に最初にイソフラボン錠を摂取した人は Placebo 錠を摂取した時期にイソフラボン錠の効果が遅れて現れた可能性がある。また、調査対象者はアンケートで既往歴ありと回答したものが全体の 75.9%と多かった。既往歴の中でも、子宮筋腫が全体の 22.4%であり、高血圧 25.9%に次いで多い。

イソフラボンの効果は骨粗鬆症、心疾患、乳癌や前立腺がん等の生活習慣病を予防に貢献することが様々な研究で明らかにされつつあるものの、多くの要因が複雑に絡んでいるため不明な点が未だ多い。また、イソフラボンは先でも述べたようにエストロゲン様作用を示し、生体内においてエストロゲンに対する拮抗、血栓予防、破骨細胞活性化抑制などの面で機能的に作用している。しかし、その多くは動物実験または細胞レベルでの結果に支持されたものである。ヒトでの研究は、閉経後女性に対するイソフラボンもしくは大豆たん白質摂取の介入試験によるものが多く、コホート研究での日常のイソフラボン摂取量と骨粗鬆症との関係を検討したものは少ない<sup>(5)</sup>。また、イソフラボンの活性は性ホルモンの 1 つである  $17\beta$ -Estradiol の約 1000 分の 1 から 10000 分の 1 であることから、ヒトが食事よりどれだけ摂取しているかが問題である。

これまでのことから、今後の調査では、いかにイソフラボンの効果を正確に検討して

いくために、対象者の特性を予め踏まえて調査の条件を設定していくことが課題である。

## 参考文献

- (1) 野崎雅裕 中野仁雄,閉経後女性と動脈硬化,医学のあゆみ,175:127-129,1995
- (2) 家森幸男 長寿と食事、寝たきりと痴呆を予防する知恵,現代の衣食同源,学会センター関西,大阪,40-90,1998
- (3) Notelovitz, M. :J. Bone Miner. Res., 6:583-590, 1991
- (4) Dalsky, G. P. :Ann. Int. Med;108:824, 1988
- (5) 荒井裕介・上原万里子・大島菊枝・高田典子・君羅 満・渡邊 昌,大豆イソフラボンの骨密度および骨代謝に及ぼす影響,大豆たん白質研究,Vol.3,83,2000

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

石渡、関澤、渡邊：投稿準備中

### 2. 学会発表

## G. 知的所有権の取得状況

### 1.特許 なし

### 2.実用新案登録 なし

### 3.その他 なし

## 食生活と女性の健康調査

### 1. 本調査の目的

この調査は食生活（特に大豆製品の摂取）と女性の生理、更年期障害、骨密度との関わりを検討するためのものです。大豆に多く含まれるイソフラボンがホルモンや血液中の脂質成分へどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的とします。

参加者への個別検査結果等のデータはお返ししますが、後は統計処理にのみ使われ、個人名が公表されることはありません。

### 2. 本調査の実施者

本調査は跡見学園女子大学短期大学部 石渡尚子が東京農業大学大学院 渡辺昌教授（医師・医学博士）と国立医薬品食品衛生研究所関沢純先生の協力を得て行います。

### 3. 本調査の内容

対象者は千葉県に居住する40-70歳代の女性とします。

食習慣・生活習慣、生理、および更年期障害をアンケート票にて調査いたします。

大豆より作製したイソフラボン錠剤およびプラセボ錠剤をそれぞれ4週間摂取して頂き、4週ごとに、身体計測、尿検査、血液生化学検査、骨密度、体の変化等のチェックを致します。

### 4. 結果について

調査結果は統計的に処理され、個人の名前や検査結果が公表されることはありません。なお、希望者には個人検査結果を本人にお返し致します。

### 5. 協力受諾書

以上の説明内容を理解し、調査にご協力頂ける場合は、承諾用紙に署名をお願い致します。以上の説明でご不明の点がございましたら、ご遠慮なくお尋ねください。

### 6. スケジュール

4/23（日）本調査説明会、身体測定、採血等

4/23～5/20 1回目調査

5/21 身体測定、採血等

5/21～6/17 2回目調査

6/18 身体測定、採血等

## 調査項目一覧

### ○自覚症状等

- ①問診 ②健康調査票 ③食品の摂取状況 ④月経周期等

### ○一般検査

- ①身長 (cm) ②体重 (kg) ③血圧 (mmHg)  
④体脂肪率 (%) ⑤脈拍

### ○血液検査

- ①赤血球数 ( /mm<sup>3</sup>) ②白血球数 ( /mm<sup>3</sup>)  
④ヘマトクリット (%) ⑤血小板 (万/mm<sup>3</sup>)

### ○血清生化学検査

- 肝機能 ①GOT (IU/dl) ②GPT (IU/dl) ③γ-GTP (IU/dl)  
脂質 ①T-CHO (mg/dl) ②HDL-C (mg/dl) ③TG (mg/dl)  
ホルモン①エストラジオール ②SHBG ③甲状腺ホルモン等

### ○尿検査

- [ ①代謝マーカー (オステオカルシン、デオキシピリジノリン等 )  
②尿蛋白 ③尿糖 ③イソフラボン値 ]

### ○骨密度検査 (前腕部)

### ○免疫能

- CD3, CD4, CD8, CD19, CD56、NK活性

## 食生活と女性の健康調査協力受諾書

主任研究者 石渡 尚子 殿

私は、跡見学園女子大学短期大学部の実施する食生活と女性の健康調査の趣旨について理解し、この調査に協力するための血液、尿を提供するとともに、骨密度等、関連の各種調査に協力致します。  
なお、都合により途中調査を辞退することもあります。

平成 12年 月 日

住所：

氏名： 印

調査結果の報告と説明について、希望する番号を○で囲んでください。

なお、「希望します」を選ばれた方で、結果報告のみを希望する方は、アを○で囲んでください。郵送にて結果をお返し致します。

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 希望します (ア 報告のみ イ 内容について説明を希望)</li><li>2. 希望しません</li></ol> |
|---|

注1：印を持参しない時はサインで可  
注2：下欄は事務局で使用しますので、何も記入しないでください。

受付番号：
-------



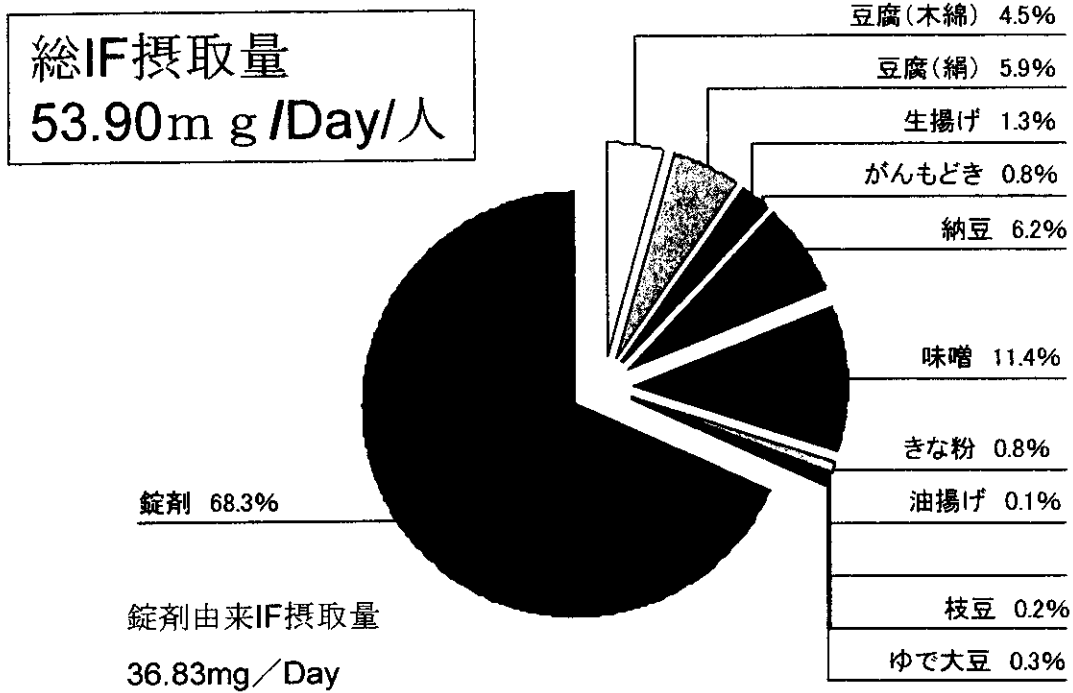
表 1  
身体測定結果と血液検査結果

1・・・調査前 (n = 58)  
2・・・IF錠摂取後 (n = 45)  
3・・・Pla錠摂取後 (n =

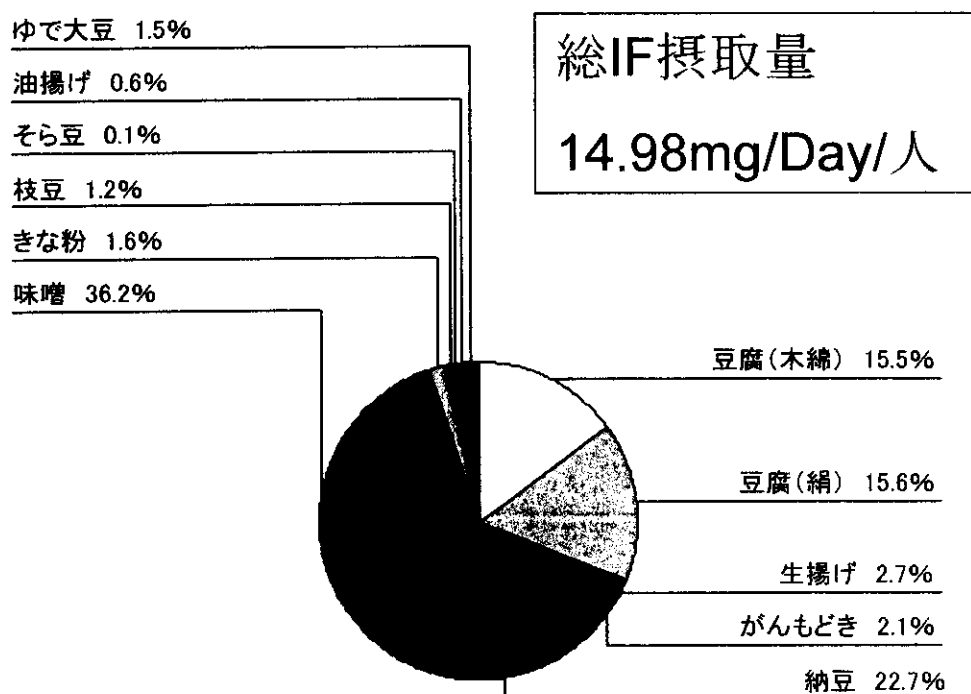
	平均値	標準偏差	25%タイル	中央値	75%タイル
年齢	58	7	52	57	64
身長_1(cm)	153.1	4.6	149.3	153.7	155.3
身長_2	152.0	4.1	148.5	153.1	154.9
身長_3	152.9	4.7	148.8	153.3	155.2
体重_1(kg)	53.9	9.5	47.3	51.2	58.2
体重_2	53.7	10.2	46.8	50.4	57.3
体重_3	54.0	9.8	47.1	51.5	59.3
BMI_1	23.0	3.7	20.5	22.5	24.9
BMI_2	23.2	4.1	20.6	22.6	25.2
BMI_3	23.1	3.8	20.4	22.6	24.8
体脂肪_1(%)	28.5	6.4	24.2	28.1	31.6
体脂肪_2	29.3	7.0	24.6	28.6	32.0
体脂肪_3	29.1	6.8	24.9	28.3	32.4
最高血圧_1(mmHg)	140	24	121	137	157
最高血圧_2	132	19	118	133	145
最高血圧_3	133	23	116	132	143
最低血圧_1(mmHg)	84	11	76	85	90
最低血圧_2	81	8	75	81	86
最低血圧_3	80	10	75	80	87
HDL-Cho_1(mg/dl)	63	14	53	64	74
HDL-Cho_2	64	14	54	64	71
HDL-Cho_3	62	14	53	61	70
TG_1(mg/dl)	118	65	74	104	142
TG_2	128	84	84	111	140
TG_3	138	96	81	111	149
総Cho_1(mg/dl)	226	40	194	223	250
総Cho_2	234	39	208	231	253
総Cho_3	230	38	203	233	256
CD3_1(%)	72.0	7.3	67.1	72.4	78.1
CD3_2	72.9	9.7	68.3	74.6	79.0
CD3_3	74.3	8.7	68.2	75.0	81.7
CD4_1(%)	48.4	7.6	42.7	48.5	53.7
CD4_2	48.6	9.9	43.2	50.1	55.5
CD4_3	49.5	8.8	43.4	49.4	55.8
CD8_1(%)	25.0	6.3	20.3	24.4	27.8
CD8_2	25.0	6.8	20.0	24.9	28.6
CD8_3	25.1	7.0	19.6	24.6	28.9
CD56_1(%)	14.9	6.0	9.8	14.1	19.0
CD56_2	13.5	5.1	10.0	12.8	18.6
CD56_3	14.3	6.9	8.2	12.5	18.6
CD19_1(%)	13.5	5.3	9.6	13.2	16.3
CD19_2	13.8	7.7	9.6	11.8	17.3
CD19_3	12.1	6.1	7.3	9.8	15.3
NK活性_1(%)	13	8	7	12	20
NK活性_2	27	12	18	26	35
NK活性_3	25	12	14	26	36

表2 血液検査結果

	平均値	標準偏差	25%タイル	中央値	75%タイル
WBC_1(/ $\mu$ l)	6300	1623	5200	5850	7225
WBC_2	7000	2425	5425	6450	7775
WBC_3	6965	1765	5700	6800	7600
RBC_1( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	450	35	422	447	477
RBC_2	443	40	416	447	472
RBC_3	442	38	413	447	467
HB_1(g/dl)	13.5	1.1	12.9	13.5	14.0
HB_2	13.3	1.1	12.6	13.4	14.1
HB_3	13.3	1.2	12.5	13.5	14.1
HT_1(%)	46.1	3.7	43.7	45.7	48.4
HT_2	44.0	3.6	41.4	44.0	46.3
HT_3	43.6	3.7	41.1	44.4	46.0
MCV_1(Fl)	102.6	5.3	100.0	102.5	106.7
MCV_2	99.5	4.8	95.7	99.9	101.9
MCV_3	98.7	5.2	96.0	99.2	102.1
MCH_1(pg)	30.0	2.0	29.0	30.1	31.1
MCH_2	30.1	1.8	28.8	30.3	31.2
MCH_3	30.2	1.9	29.1	30.2	31.2
MCHC_1(%)	29.2	0.9	28.7	29.3	29.6
MCHC_2	30.3	0.9	29.9	30.4	30.7
MCHC_3	31.1	4.1	30.0	30.7	31.1
血小板数_1( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	21.9	4.9	17.2	22.0	25.0
血小板数_2	26.7	7.4	21.9	26.0	31.1
血小板数_3	26.1	7.2	22.0	25.4	30.3
GOT_1(IU/l/37°C)	22	6	17	20	24
GOT_2	22	5	18	21	25
GOT_3	22	6	18	20	26
GPT_1(IU/l/37°C)	19	8	14	17	23
GPT_2	19	8	13	17	23
GPT_3	20	10	14	16	22
$\gamma$ -GTP_1(IU/l/37°C)	27	18	16	20	30
$\gamma$ -GTP_2	29	22	17	21	34
$\gamma$ -GTP_3	28	22	17	20	30



～ I F 錠摂取後～



～Placebo錠摂取後～

図1 総イソフラボン摂取量 (mg/day) とその構成

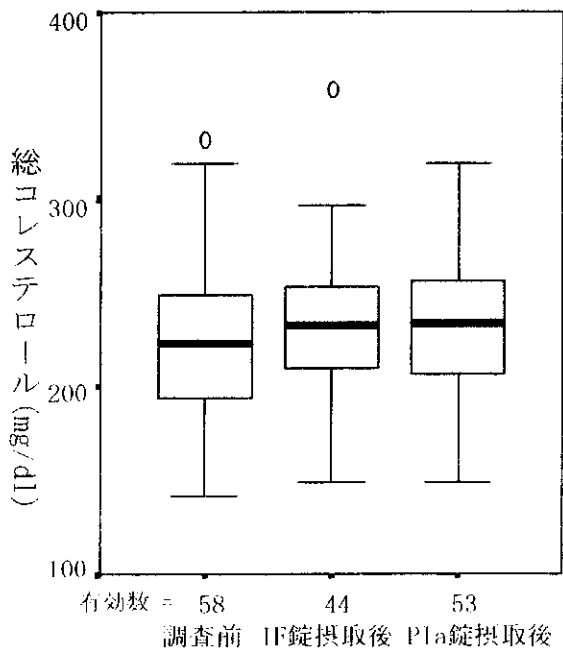
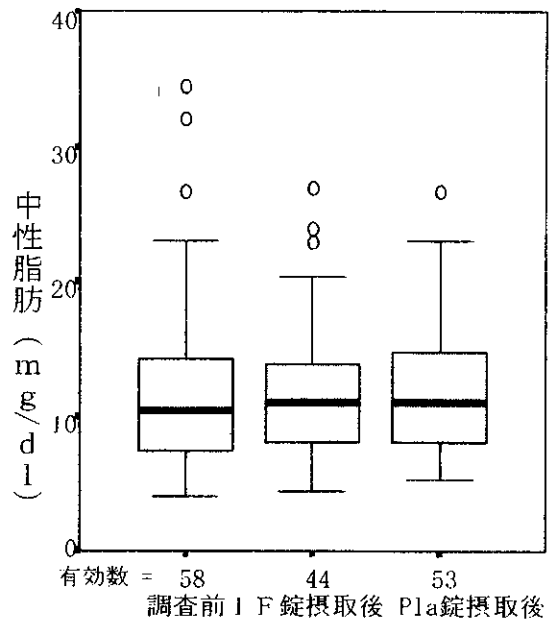
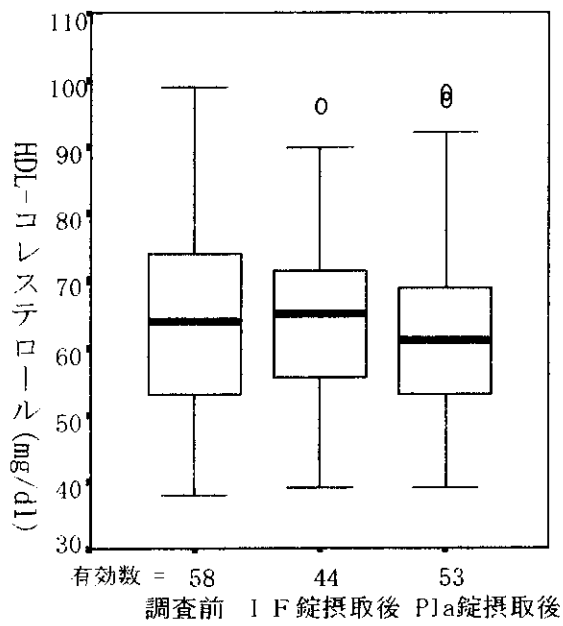
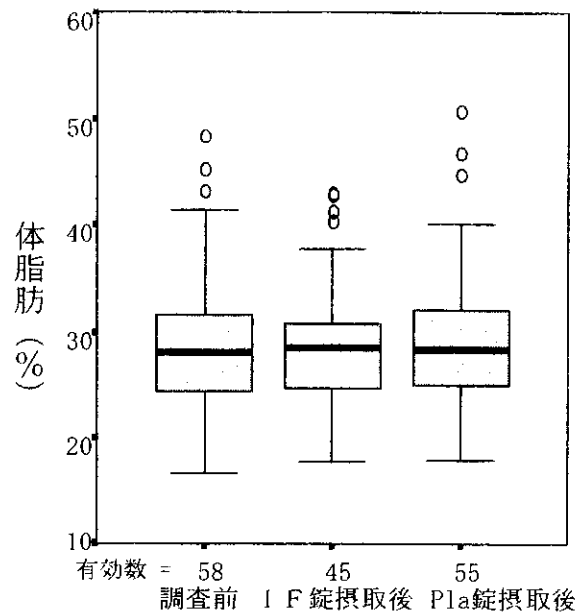
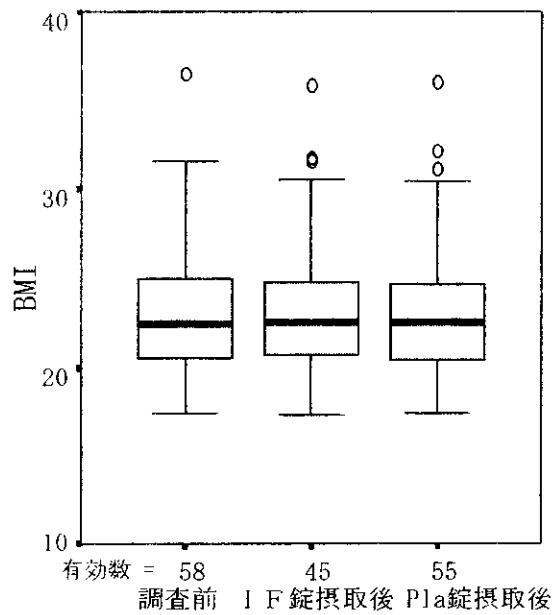


図2 グループ別のBMI、体脂肪、  
血液脂質検査結果の比較