



大豆成分の生活習慣病予防効果の 系統的レビューとメタ分析

(独) 国立健康・栄養研究所
食品保健機能プログラム
石見 佳子

代表的な Systematic Review / Meta-analysis

コクラン・ライブラリー (Cochrane Library)

<http://www.cochrane.org> 世界中25カ国・地域にセンター・支部あり、日本にない。



主に治療に関する無作為化比較臨床試験 (Randomized Clinical Trial, RCT) を多くのテーマでまとめ、有料で配布。The Cochrane Collaboration Handbook と呼ばれる Cochrane Review の方法論を述べた文書や Manual、さらに RevMan (Review Manager) という Review 作成用のソフト (メタ分析にも使用) を HP に公開。現在所内から閲覧可

米国の医療研究・品質局 (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)

<http://www.ahrq.gov>



AHRQ のエビデンスに基づく診療センター (Evidence-based Practice Center, EPC) 研究チームが作成したエビデンス評価に基づく報告は、HP に掲載し、無料で閲覧できる。中には、Dietary Supplements に関する Systematic Review が多数ある。

[Dietary Supplements](#)

Meta-analysis とは？

Meta-analysis (メタアナリシス、メタ分析) とは、ある課題に関する多くの研究論文を系統的に収集し、それら研究の質を評価し、抽出した結果のデータを統計的に統合する、わりと新しい研究手法である。Systematic Review (システムティックレビュー、系統的レビュー) の統計解析手法ともなる。また、科学的根拠に基づく医療 (Evidence-Based Medicine, EBM) の遂行に欠かせない。

メタ分析は、次のような場合に有用とされる。

- (1) 複数の研究において得られた効果の程度や方向が一致しない場合
- (2) 個々の研究の標本サイズが小さく有意な効果を見出せない場合
- (3) 大きな標本サイズの研究が経済的、時間的に不可能な場合

しかし、メタ分析という手法で複数の研究を定量的に統合してエフェクトサイズを大きくしても、その後に行われた大規模試験で背反する結果が出ることもある。そのため、メタ分析の結果解釈は細心の注意が必要である。

系統的レビュー・メタ分析の実行プロセス

1. 研究テーマの選定: 回答可能な (answerable) リサーチ・クエスチョンを立てることが大事

2. 研究を漏れなく収集: 出版されていないトライアルも含めて

3. 各研究の妥当性の評価

4. アブストラクトフォームに要約

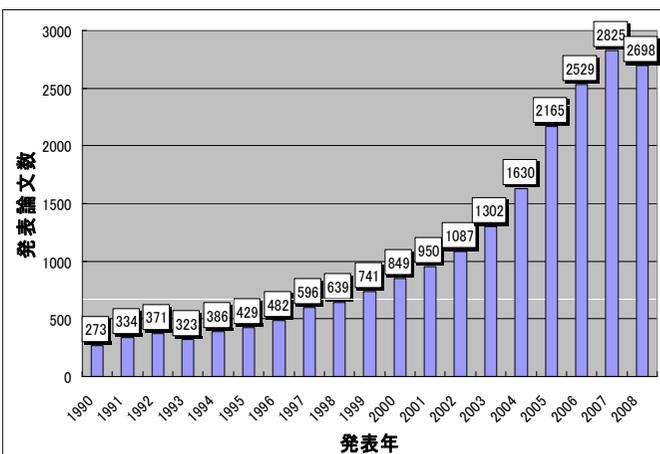
5. メタ分析による統計学的解析

6. 結果の解釈

7. 編集と定期的更新

PubMedにおけるメタ分析発表論文数の推移

(2009年3月31日検索)



科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン[改定第2版]

表1 ガイドラインで用いたevidence水準表—各研究へ付された水準

水準(レベル)	それに該当する臨床研究デザインの種類
1+	水準1の規模を含むランダム化比較試験のシステマティックレビューまたはメタアナリシス
1	十分な症例数(全体で400例以上)のランダム化比較試験
2+	水準2の規模を含むランダム化比較試験のシステマティックレビューまたはメタアナリシス
2	小規模(全体で400例未満)のランダム化比較試験
2-	さらに小規模(全体で50例未満)のランダム化比較試験, クロスオーバー試験(ランダム化を伴う), オープンラベル試験(ランダム化を伴う)
3	非ランダム化比較試験, コントロールを伴うコホート研究
4	前後比較試験, コントロールを伴わないコホート研究, 症例対照研究
5	コントロールを伴わない症例集積(10~50例程度)
6	10例未満の症例報告

なお, 括弧内の例数は目安である。

表2 推奨の強さとしてのグレード

グレード	説明
グレードA	行うように強く勧められる
グレードB	行うように勧められる
グレードC	行うように勧めるだけの根拠が明確でない
グレードD	行わないように勧められる

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版

表I エビデンスの基準(レベル)

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
- V 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)による
- VI 患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(福井・丹後による「診療ガイドラインの作成の手順ver4.3」より)

表II 推奨の強さの分類(グレード)

- A 行うよう強く勧められる
- B 行うよう勧められる
- C 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
- D 行わないよう勧められる

(福井・丹後による「診療ガイドラインの作成の手順ver4.3」より)

目的

生活習慣病予防における大豆及び大豆機能性成分の有効性をメタ分析により検証し、その適切な摂取量を提案する



1. 大豆イソフラボン単独摂取と血中脂質の関係
—無作為化比較試験のメタ分析—
2. 大豆たん白質と血中脂質の関係
—無作為化比較試験のメタ分析—
3. 大豆イソフラボンと骨代謝の関係
—無作為化比較試験のメタ分析—



大豆抽出イソフラボン単独摂取による 血中脂質への影響 —13報無作為化比較試験のメタ分析—

大豆抽出イソフラボン単独摂取による血中脂質への影響 —13報無作為化比較試験のメタ分析—

背景

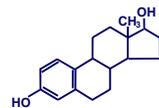
- 我々は以前に行ったメタ分析において、1-3ヶ月間イソフラボンを多く含む大豆たん白質の摂取はイソフラボンが除去された同量の大豆たん白質に比べ、血中総コレステロールとLDLコレステロールの濃度をより強力に低下させることを明らかにした (Taku et al. AJCN 89:1148, 2007).
- 大豆イソフラボンは大豆たん白質と同時に摂取した場合、脂質に対して共同的又は相加的改善効果があることが示唆された。
- しかし、**大豆抽出イソフラボン単独の効果は未だ不明である。**
- 本メタ分析は、1-3ヶ月間の**大豆抽出イソフラボンの単独摂取が血中脂質に及ぼす影響について評価することを目的とした。**

大豆イソフラボン (植物性エストロゲン)

「骨の健康が気になる方」の特定保健用食品の関与成分



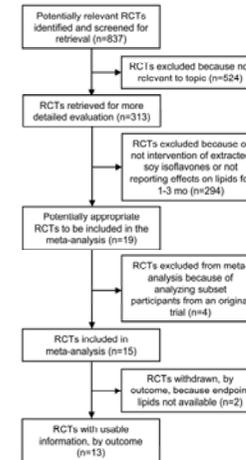
17β-エストラジオール



胚軸部分にイソフラボンが多く含まれる

エストロゲン様作用: 閉経後女性の骨の健康維持、
更年期症状の緩和? 高脂血症予防?
エストロゲン拮抗作用: 女性ホルモン依存性がんの発症予防?

方法1: 研究の検索と選択



- MEDLINE (1966~2007年)を対象に、英語・日本語・中国語で発表された論文のうち、ヒトにおいて大豆イソフラボンの摂取による健康への影響を報告した無作為化比較試験を検索した。
- キーワードは“soy OR soya OR soybean OR isoflavone OR isoflavones”を使用した。
- 最終的に1-3ヶ月間大豆抽出イソフラボン単独摂取による脂質への影響を評価した13報のRCTをメタ分析に採用した

Fig. 1. The QUOROM statement flow diagram. Potentially relevant randomized controlled trials (RCTs) were identified from database PubMed.

方法2: データの抽出と研究の質的評価

- 各研究の関連データをメタ分析用に抽出した。
- 脂質濃度は群間有意差があった場合、調整値を使用した。
- 研究の質の評価はJadad scaleを用いて、3点以上(最大5点)を高い質とした。

(from Jadad – Controlled Clin Trials 1996; 17:1-12)

- Was the study described as **randomized** (this includes the use of words such as randomly, random and randomization)?
Yes = 1 No = 0
- Was the study described as **double-blind**?
Yes = 1 No = 0
- Was there a **description of withdrawals and drop-outs**?
Yes = 1 No = 0

Additional points: Add 1 point if:

- Method to generate the sequence of randomization was described and was appropriate (e.g. table of random numbers, computer generated, coin tossing, etc.)
- Method of double-blinding described and appropriate (identical placebo, active placebo, dummy)

Point deduction: Subtract 1 point if:

- Method of randomization described and it was inappropriate (allocated alternately, according to date of birth, hospital number, etc.)
- Method of double-blinding described but it was inappropriate (comparison of tablet vs injection with no double dummy)

選択された13報研究の特徴

Table 1. Characteristics of 13 randomized controlled trials selected for meta-analysis

Study	Design and duration ¹	Subjects ²	Extracted soy isoflavones ³	Jadad Baseline scale lipids ⁴
Cheng 2007 (3)	P; R+; DB+; WD (15%); 3 mo	60 PoW	37 mg/d (25 D, 31 G, 4 GI)	5 BC, NTG
Devell 2002 (4)	P; R; DB; WD (0%); 2 mo	36 PoW	128 mg/d (40 Ge, 50 De and Gle, 60 mg as glycosides)	3 HC, NTG
Garrido 2006 (5)	P; R; DB+; 12 wk	29 PoW	100 mg/d (47 De, 48 Ge)	3 BC, NTG
Gonzalez 2007 (6)	CO; R+; DB+; WD (19%); 12 wk	32 PoW	132 mg/d (49 De, 70 Ge, 13 Gle)	5 BC, BTG
Hall 2006 (7)	CO; R; DB+; WD (12%); 8 wk	117 PoW	50 mg/d (17 De, 33 Ge)	4 BC, NTG
Lichtenstein 2002 (8)	CO; R; DB+; WD (36%); 6 wk	42 (24 PoW, 18 M)	121 mg/d (54 De, 70 Ge, 11 Gle)	4 HC, NTG
Nestel 1997 (9)	CO; R; WD (9%); 5 wk	23 MPW	80 mg/d (34 De, 45 Ge, 1 Gle)	2 BC, NTG
Nikander 2004 (10)	CO; R+; DB+; WD (10%); 3 mo	62 PoW	114 mg/d (42 De, 6 Ge, 66 Gle)	5 BC, NTG
Simons 2000 (11)	CO; R; DB+; WD (13%); 8 wk	23 PoW	80 mg/d (De, Ge)	4 BC, NTG
Uesugi 2002 (12)	P; R; DB; WD (0%); 4 wk	23 PW	38 mg/d (31 D, 7 G, 21 GI)	3 BC, NTG
Uesugi 2003 (13)	P; R; WD (4%); 3 mo	22 PoW	38 mg/d (31 D, 7 G, 21 GI)	2 BC, NTG
Uesugi 2004 (14)	CO; R; DB+; 4 wk	58 CW	25 mg/d (13 D, 1 De, 3 G, 9 GI, 3 Gle)	3 BC, NTG
Yildiz 2005 (15)	P; R; WD (0%); 3 mo	80 PoW	40 mg/d (40 Ge)	2 BC, BTG

¹P, Parallel; CO, crossover; R, randomized; R+, randomized by appropriate method; DB, double-blinded; WD, double-blinded by appropriate method; WD, withdrawals and dropouts after randomization described.

²Number randomized; PoW, postmenopausal women; M, men; MPW, menopausal and perimenopausal women; PW, perimenopausal women; CW, climacteric women.

³Soy isoflavone as aglycone form; D, daidzin; De, daidzein; G, genistin; Ge, genistein; GI, glycitein; Gle, glycitein; individual isoflavone doses may not add up to total due to rounding errors and presence of other isoflavones.

⁴BC, borderline high cholesterol; HC, High cholesterol; NTG, normal triacylglycerol; BTG, borderline high triacylglycerol.

方法3: メタ分析

- メタ分析はREVMAN(バージョン4.2.10)を用いた。
- 大豆抽出イソフラボンの単独摂取による脂質への効果は介入後の血中脂質濃度の群間平均差として評価した。
- 各研究間の異質性が有意な場合($P < 0.1$)はランダム効果モデルによる結果を示し、そうでない場合は固定効果モデルによる結果を示した。
- サブグループと感度解析は研究の質、研究のデザイン(平行, クロスオーバー), 研究期間($\leq 2, 3$ ヶ月), 大豆イソフラボン摂取量(1-51, 51-100, 101-150 mg/d), 初期脂質濃度に基づいて行った。
- 潜在的な発表バイアスは、ファンネルプロットにて検討した。

総コレステロールへの統合効果

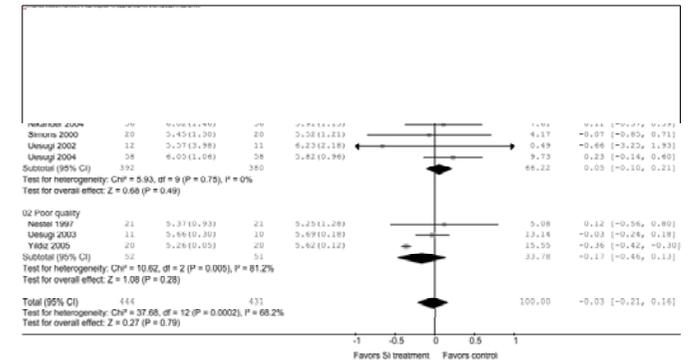


Fig. 2. Effect of extracted soy isoflavones (SI) alone on blood total cholesterol. Weight assigned by REVMAN software based on n and SD. WMD, Weighted mean difference in endpoint values between the SI alone (not ingested concurrently with soy protein) and control groups; random, random effects model. Horizontal lines denote the 95% CI. ■, point estimate (size of the square corresponds to its weight); ◆, combined overall effect of SI treatment.

LDLコレステロールへの統合効果

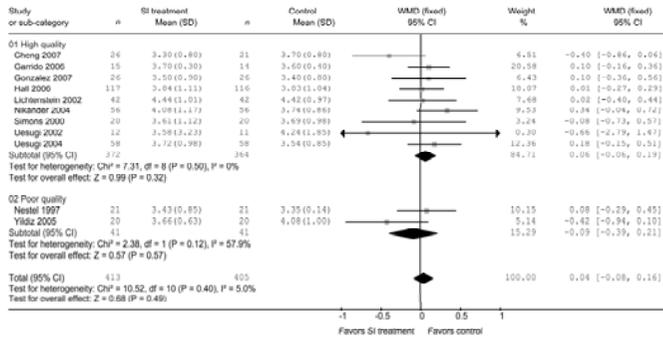
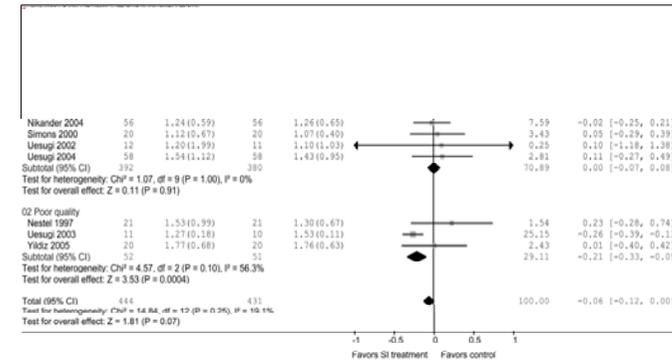


Fig. 2. Effect of extracted soy isoflavones (SI) alone on blood LDL cholesterol. Weight assigned by REVMAN software based on *n* and SD. WMD, Weighted mean difference in endpoint values between the SI alone (not ingested concurrently with soy protein) and control groups; fixed, fixed effect model. Horizontal lines denote the 95% CI. ■, point estimate (size of the square corresponds to its weight); ♦, combined overall effect of SI treatment.

中性脂肪への統合効果



Effect of extracted soy isoflavones (SI) alone on blood triacylglycerol. Weight assigned by REVMAN software based on *n* and SD. WMD, Weighted mean difference in endpoint values between the SI alone (not ingested concurrently with soy protein) and control groups; fixed, fixed effect model. Horizontal lines denote the 95% CI. ■, point estimate (size of the square corresponds to its weight); ♦, combined overall effect of SI treatment.

Taku et al. Therapeutics Clin Risk Management 4: 1097, 2008

HDLコレステロールへの統合効果

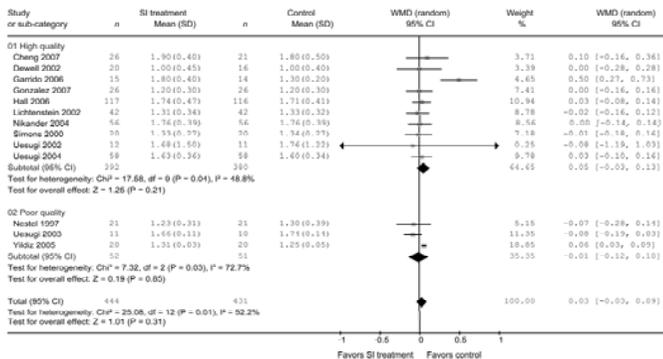
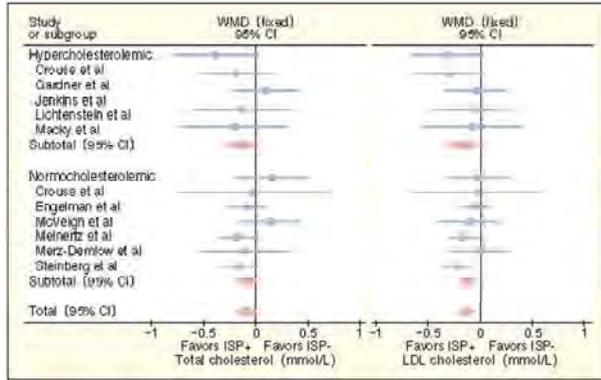


Fig. 2. Effect of extracted soy isoflavones (SI) alone on blood HDL cholesterol. Weight assigned by REVMAN software based on *n* and SD. WMD, Weighted mean difference in endpoint values between the SI alone (not ingested concurrently with soy protein) and control groups; random, random effects model. Horizontal lines denote the 95% CI. ■, point estimate (size of the square corresponds to its weight); ♦, combined overall effect of SI treatment.

メタ分析の結果

- 13報のRCTをメタ分析した結果、**1日平均76mg (25~132mg, アグリコンとして)** の大豆抽出イソフラボン単独摂取は**総コレステロール**[-0.03 mmol/L (95% CI: -0.21, 0.16); *P* = 0.79]に**影響しなかった**(Fig. 2).
- 11報のRCTをメタ分析した結果、**1日平均74mg**の大豆抽出イソフラボンは**LDLコレステロール**[0.04 mmol/L (95% CI: -0.08, 0.16); *P* = 0.49]に**影響しなかった**(固定効果モデル).
- 13報のRCTをメタ分析した結果、**1日平均76mg**の大豆抽出イソフラボンは**HDLコレステロール**[0.03 mmol/L (95% CI: -0.03, 0.09); *P* = 0.31]に**影響しなかった**(ランダム効果モデル).
- 13報のRCTをメタ分析した結果、**1日平均76mg**の大豆抽出イソフラボンは**中性脂肪**[-0.06 mmol/L (95% CI: -0.12, 0); *P* = 0.07]に**影響しなかった**(固定効果モデル).
- サブグループと感度解析では、結果に有意に影響した因子はなかった。ファンネルプロットからは明らかな発表バイアスを認めなかった。

大豆たん白質中のイソフラボンがヒトの血中脂質に及ぼす影響
:無作為化割付比較試験(11報)のメタ分析



イソフラボンが豊富な大豆タンパク質 (ISP+) と除去した大豆タンパク質 (ISP-) を摂取させた群間のエンドポイントにおける総コレステロール (Total cholesterol) と LDL コレステロール (LDL cholesterol) の加重平均差 (WMD) (固定効果モデル (fixed) による解析)。水平線は95%信頼区間 (CI)、■は各研究の効果 (正方形の大きさは加重因子に相当)、◆はプールした治療効果を示す。
Taku et al. AJCN 89: 1148, 2007

まとめ 1

- 1-3ヶ月間,1日平均75mg大豆抽出イソフラボン(アグリコンとして)の単独摂取は、閉経期女性において脂質の改善効果を認めなかった。

Kyoko TAKU, Keizo UMEGAKI, Yoshiko ISHIMI and Shaw WATANABE.
Effects of extracted soy isoflavones alone on blood lipid profiles: meta-analysis of 13 randomized controlled trials.
Therapeutics and Clinical Risk Management. 4: 1097-1103, 2008

- 大豆抽出イソフラボンの中長期効果及び安全性を検証するためには、さらなる研究が必要である。

考察1

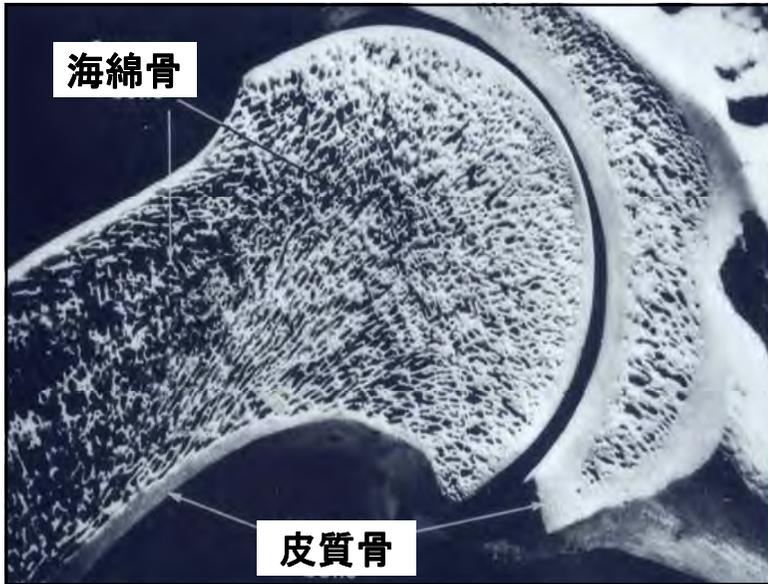
イソフラボン大豆たん白質画分の成分として摂取される場合には脂質の改善効果があるが、本メタ分析では大豆抽出イソフラボン単独摂取による脂質への改善効果は認められなかった。
この理由として、

- 大豆イソフラボンの脂質改善効果には大豆たん白質中の他の増強因子が必要である可能性がある。
(大豆たん白質の脂質代謝に対する有効性は、イソフラボンと他の成分との共同作用によるものであるとの報告がある)。
- 大豆抽出イソフラボンを作製する過程において、アルコール抽出が関連の活性成分を除去する可能性、精製過程でイソフラボンの活性が消失した可能性が考えられる。
- 大豆たん白質中に含まれるイソフラボンと大豆抽出イソフラボン単独の生体利用性の違いが、脂質に対する効果の相違に関与している可能性も考えられる。

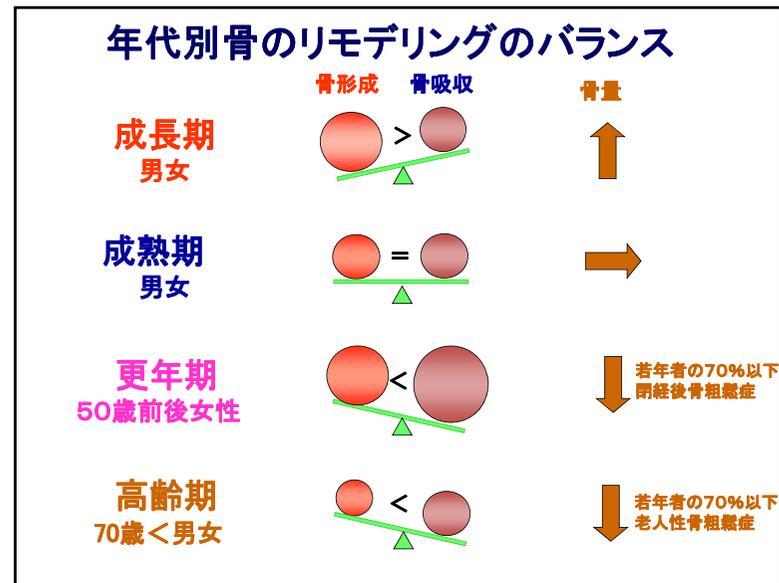


閉経後女性の骨減少における
抽出大豆イソフラボンの効果

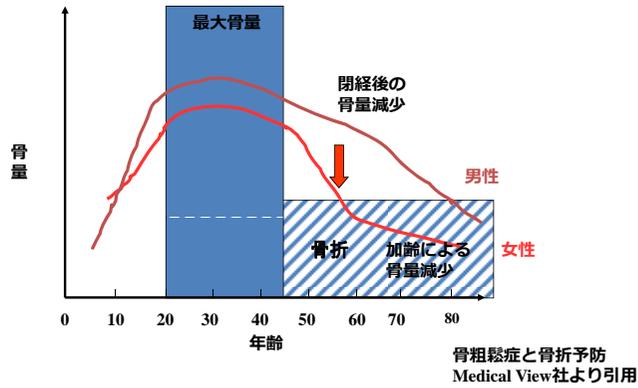
—無作為化プラセボ比較試験のメタ分析—



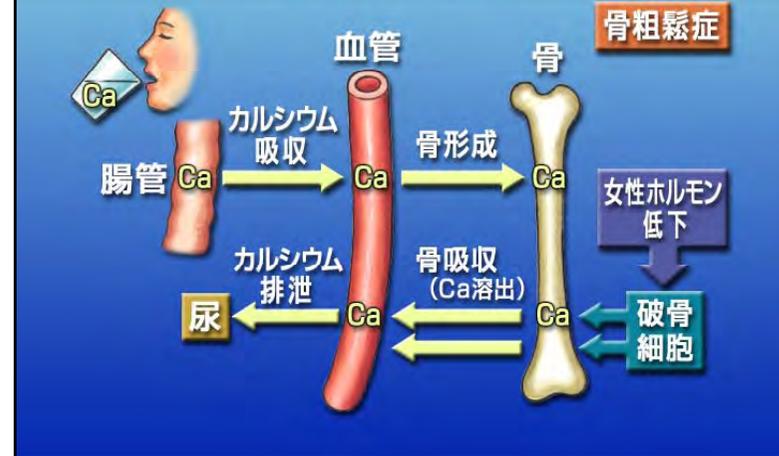
- ### 骨の役割
1. 身体を支えるための支持器官
 2. 生体のカルシウムの恒常性の維持
カルシウムの貯蔵庫
 3. 臓器の保護
 4. 造血機能



年齢と骨量の変化



骨粗鬆症とは

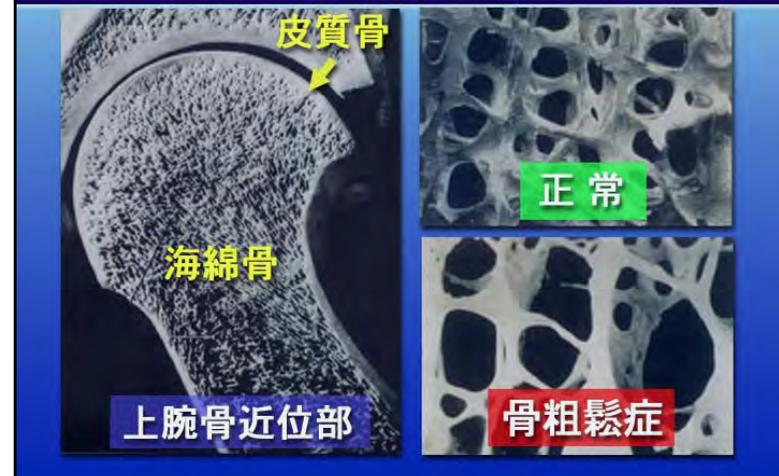


骨粗鬆症の定義

1994年WHO基準: 骨粗鬆症は、**低骨量**と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増加する疾患である。
注: 骨量 = ミネラル + 骨基質(骨タンパク質)

2000年NIHコンセンサス会議: 骨粗鬆症は、**骨強度の低下**を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患である。
注: 骨強度 = 骨密度 + 骨質(微細構造、骨代謝回転、微小骨折石灰化度)

骨粗鬆症

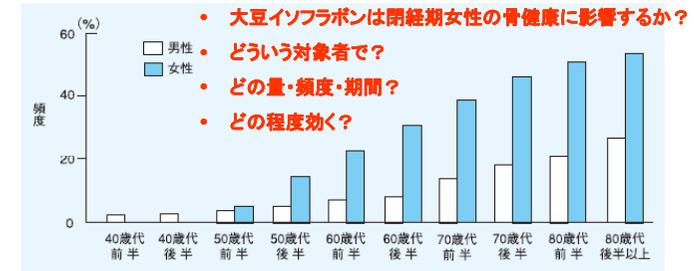




骨粗鬆症有病率の性・年代別分布

骨粗鬆症有病率の性・年代別分布から、男女とも年齢とともに有病率が増加し、男性より女性のほうがほぼ3倍頻度が高いと報告されている(下図)。これらの結果から、もし有病率に変化がないと仮定した場合、現在のところわが国における骨粗鬆症患者数は約780万~1,100万人であると推定できる。

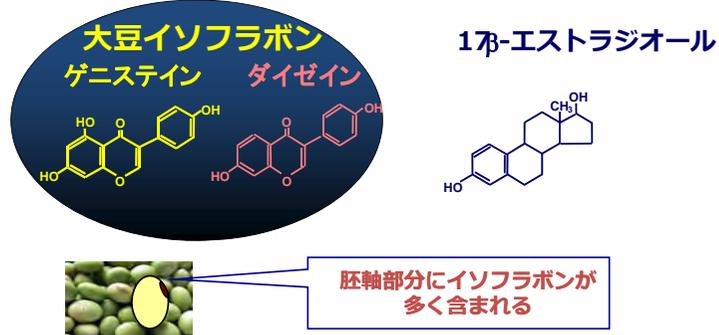
→Research Question:



(出典:骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版)

大豆イソフラボン (植物性エストロゲン)

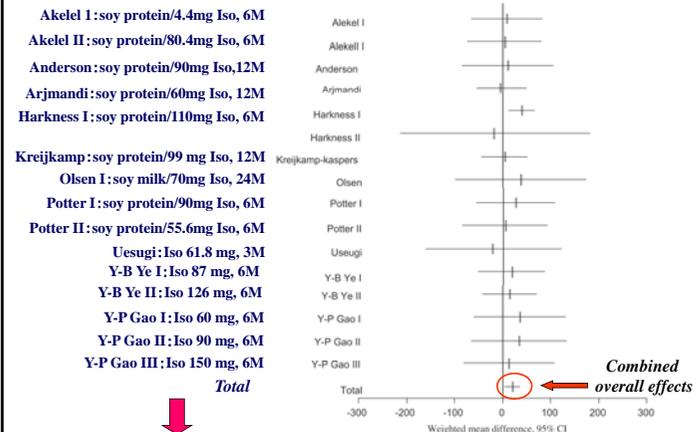
「骨の健康が気になる方」の特定保健用食品の関与成分



エストロゲン様作用: 閉経後女性の骨の健康維持、更年期症状の緩和? 高脂血症予防?

エストロゲン拮抗作用: 女性ホルモン依存性がんの発症予防?

イソフラボンサプリメントの骨密度に対する効果 10介入試験のメタ分析



Ma et al. Clinical Nutrition (2008) 27, 57-64

Table 1 Characteristics of the 10 selected randomized controlled trials of isoflavone intake in women.

Study	Length of treatment (months)	No. of subjects	Menopausal status	Intervention	Indices	Quality score
Results:						
Ten studies with a total of 608 subjects were selected for meta-analysis.						
The spine bone mineral density in subjects who consumed isoflavones increased significantly by 20.6 mg/cm² (95% confidence interval: 4.5-36.6 mg/cm ²) in comparison to that in subjects who did not consume isoflavones.						

問題点:

- Unit-of-analysis error
- 大豆タンパク質と抽出大豆イソフラボンの効果を検証した研究を統合
- サブグループ解析で抽出大豆イソフラボンの効果を認めない
- +20.6mg/cm²の臨床的意義?

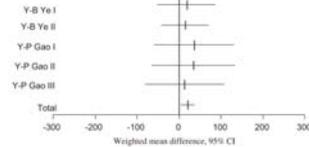


Figure 2 Weighted mean difference of spine bone mineral density after treatment with isoflavone. Lines correspond to 95% CI.

DXA測定部位による治療後骨密度変化率の相違[#]

	腰椎正面	大腿骨近位部	前腕骨
アレンドロネート	7.48%/2~3年	5.60%/3~4年	2.08%/2~4年
リセドロネート	4.54%/1.5~3年	2.75%/1.5~3年	
ラロキシフェン	2.51%/2~3年	2.11%/2~3年	2.05%/2年
ホルモン補充療法	6.76%/2年	4.12%/2年	4.53%/2年
カルシトニン	3.74%/1~5年	3.80%*/1~5年	3.02%/1~5年
副甲状腺ホルモン	8.6%/21カ月	3.5~3.7%/21カ月	-0.8~1.5%*/21カ月

PTHは20μg投与群の結果, その他はいくつかの臨床試験のメタアナリシスの結果を示す。
[#]プラセボとの差(平均値)。*プラセボとの間に有意差なし。

原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版)

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

		I 脆弱性骨折 ^(注1) あり
		II 脆弱性骨折なし
	骨密度値 ^(注2)	脊椎エックス線像での骨粗鬆化 ^(注3)
正常	YAMの80%以上	→ T-score > -1.0 SD
骨量減少	YAMの70~80%	→ -1.0 SD ≥ T-score ≥ -2.5 SD
骨粗鬆症	YAMの70%未満	→ -2.5 SD ≥ T-score

YAM: 若年成人平均値(20~44歳)

注1: 脆弱性骨折: 低骨量(骨密度がYAMの80%未満, あるいは脊椎エックス線像で骨粗鬆化がある場合)が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。骨折部位は脊椎、大腿骨頭部、桡骨遠位端、その他。

注2: 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨頭部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は、桡骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。

注3: 脊椎エックス線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

脊椎エックス線像での骨粗鬆化	従来の骨萎縮度判定基準
なし	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度I度
あり	骨萎縮度II度以上

研究の目的

閉経後骨減少において、
 大豆たんぱく質の影響を除き、
 抽出大豆イソフラボンサプリメントの
 腰椎及び大腿骨近位部の骨密度への効果を
 初期値からの変化量または変化率を統合すること
 により明らかにすること。

研究の方法

- 2008年9月まで、PubMed, CENTRAL, ICHUSHI, CNKI, Wanfang Data, CQVIP, and NSTLの文献データベースを対象に、英語、日本語、または中国語で発表され、閉経後女性においてイソフラボンサプリメントの腰椎、大腿骨の骨密度への効果を報告した無作為プラセボ対照比較試験に関する論文を検索した。
- 関連の論文をレビューし、採用の可否を決定。
- 研究デザイン、対象者、介入、または結果に関するデータを抽出し、研究の質を評価した。

41

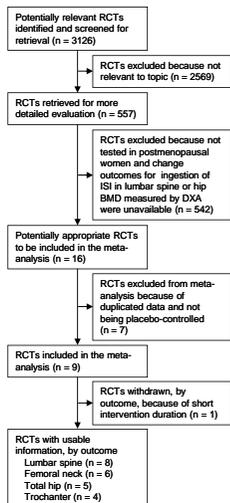
採用された無作為プラセボ比較試験の概要

Study	Design	Intervention duration	Randomize(analyzed) subjects	Isolated soy isoflavones, mg/d	Jadad scale	Quality category	Effect on BMD outcome*
Brink <i>et al.</i> (2008)	P, R, DB+, WD (21%)	27, 53 wk	300(237) Western	110 [AE: 25-35% De, 60-75% Ge, 1-5% Gie; biscuit and bar]	4	C, C	L1-4: ↓, ↑
Chen <i>et al.</i> (2003)	P, R+, DB+: WD (14%)	1 y	203(175) Chinese*	40, 80 [AE: 46% De, 15% Ge, 39% Gie; capsule]	5	A, A	L1-4: ↑, ↓; FN: ↓, TH: ↑, Tr: ↓, ↑
Harkness <i>et al.</i> (2004)	CO, R+, DB, WD (5%)	6 mo	20(19) Western*	110 [AE: 40% De, 52% Ge, 9% Gie; capsule]	4	B	L1-4: ↑*; TH: ↑
Marini <i>et al.</i> (2007)	P, R+, DB+, WD (10%, 22%)	12, 24 mo	389(389) Western*	54 [Ag: 100% Ge; tablet]	5	A, A	L: ↑*, FN: ↑*, ↑*
Morabito <i>et al.</i> (2002)	P, R, DB+	1 y	90(90) Western*	54 [Ag: 100% Ge; tablet]	3	A	L: ↑*; FN: ↑*
Uesugi <i>et al.</i> (2003)	P, R, WD (4%)	3 mo	22(21) Japanese	62 [38 AE: 52% De, 11% Ge, 37% Gie; capsule]	2	C	L2-4: ↓
Wu <i>et al.</i> (2006a, b)	P, R, DB+, WD (6, 21%)	6, 12 mo	136(128, 108) Japanese*	75 [47 AE: 54% De, 13% Ge, 34% Gie; capsule]	4	A, C	L2-4: ↓, ↓; FN, FN: ↑, ↑; TH: ↑, ↑; Tr: ↑, ↑
Ye <i>et al.</i> (2006)	P, R+, SB, WD (7%)	6 mo	90 (84) Chinese*	84, 126 [AE: 52% D(e), 15% G(e), 33% G(e); capsule]	3	B, C	L1-4: ↑, ↑*; FN: ↑, ↑; TH: ↓, ↑; Tr: ↓, ↑

Abbreviations: AE, aglycone equivalents; Ag, aglycone; BMD, bone mineral density; CO, crossover; DB, double-blinded; DB+, double-blinded by appropriate method; De), dihydrochalcone; FN, femoral neck; Ge, genistein; Gie), genistein; G(e), glycitein; G(e), glycitein; L, lumbar spine; P, Parallel; R, randomized; R+, randomized by appropriate method; SB, single-blinded; TH, total hip; Tr, trochanter; WD, withdrawals and dropouts described.

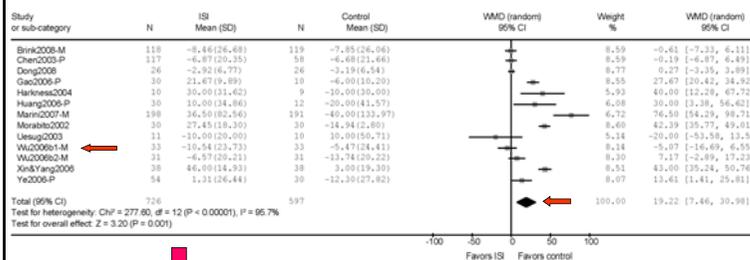
*Low bone mass (T-score between -1 and -2.5).
 †, negative net change indicating beneficial effect of placebo on BMD; †, positive net change indicating beneficial improvement of BMD resulting from isolated soy isoflavones; *, Significantly different from placebo (P < 0.05).

研究の検索及び選択



Abbreviations:
 RCTs, randomized controlled trials; BMD, bone mineral density; ISI, isolated soy isoflavones; DXA, dual X-ray absorptiometry.

閉経後女性の骨密度 に対する大豆イソフラボン抽出物摂取の影響 - 13RCT試験のメタ分析 -

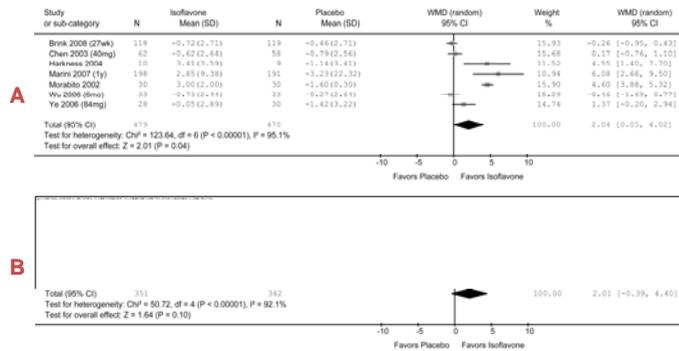


76 mg/d of isoflavone increased BMD

Weight assigned by REVMAN software based on N and SD. WMD, Weighted mean difference in change from baseline values between the ISI alone and control groups; random, random effects model. Horizontal lines denote the 95% CI. ■, point estimate (size of the square corresponds to its weight); ◆, combined overall effect of ISI treatment.

Taku *et al.* Asia Pacific J Clin Nutr in press.

腰椎骨密度 (A) 及び大腿骨骨密度 (B) に対する大豆イソフラボン抽出物摂取の影響



WMD, Weighted mean difference in percent change between isoflavone and placebo groups; random, random effects model. Horizontal lines denote the 95% CI. ■, point estimate (size of the square corresponds to its weight); ◆, combined overall effect (%).

結論

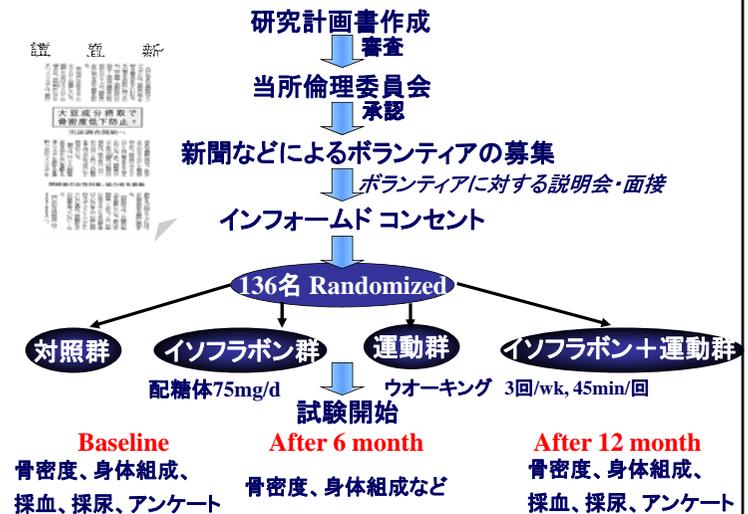
大豆イソフラボン抽出物は閉経後女性の骨量減少を抑制することから、閉経期の低骨量症の予防または治療の代替として有用である可能性が示唆される。

結果

- 712名低骨量女性を対象とした6報の質の高い臨床試験をメタ分析した結果、1日当たり平均**65mg抽出大豆イソフラボン**を6ヶ月から1年間摂取した場合、プラセボに比べ、**顕著な腰椎骨密度変化の群間荷重平均差が認められた(22.05 mg/cm²; 95% CI: 1.62 to 42.48, または2.49%; 95% CI: 0.23 to 4.76)。**
- 693名低骨量女性を含む5報の質の高い臨床試験をメタ分析したところ、1日当たり平均**56mg大豆イソフラボン**の摂取は、プラセボに比べ、**顕著な大腿骨頸部の群間荷重平均差が認められた(13.67 mg/cm²; 95% CI: -2.69 to 30.03, または2.01%; 95% CI: -0.39 to 4.40)。**
- 大腿骨全体または転子間の骨密度への影響を認めなかった。
- 抽出大豆イソフラボンの摂取により、胃腸の不具合が少しあるものの、その他大きな副作用がなかった。

46

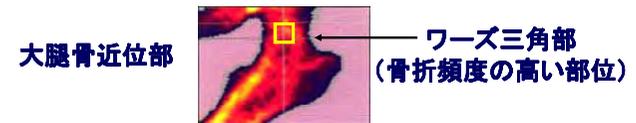
研究の流れ



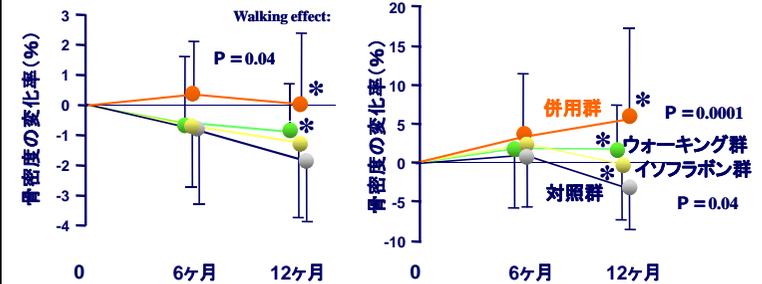
試験開始時および介入12ヵ月後の参加者の身体特性

	対照者 (n = 33)	イソフラボン (n = 31)	ウォーキング (n = 33)	イソフラボン + ウォーキング (n = 31)
年齢 (歳)	54.9 (2.9)	55.2 (2.8)	53.8 (2.9)	54.4 (2.9)
閉経後年数	3.7 (2.1)	3.6 (1.8)	2.7 (1.4)	3.2 (1.4)
身長 (cm)	0ヶ月 156.7 (6.3) 12ヶ月 156.3 (6.3)	0ヶ月 155.3 (6.3) 12ヶ月 154.8 (6.0)	0ヶ月 155.8 (4.3) 12ヶ月 155.3 (4.4)	0ヶ月 154.8 (5.5) 12ヶ月 154.7 (5.3)
体重 (kg)	0ヶ月 51.4 (7.1) 12ヶ月 51.7 (6.9)	0ヶ月 54.1 (7.3) 12ヶ月 52.6 (7.3)	0ヶ月 51.5 (5.4) 12ヶ月 51.2 (5.7)	0ヶ月 52.9 (5.3) 12ヶ月 51.8 (5.0)
BMI (kg/m ²)	0ヶ月 20.9 (2.2) 12ヶ月 21.2 (2.5)	0ヶ月 22.4 (2.9) 12ヶ月 21.9 (2.8)	0ヶ月 21.3 (2.5) 12ヶ月 21.3 (2.6)	0ヶ月 22.1 (2.0) 12ヶ月 21.7 (2.0)
立つ時間 (週)	0ヶ月 36.9 (18.0) 12ヶ月 33.6 (18.2)	0ヶ月 30.0 (15.5) 12ヶ月 29.5 (18.9)	0ヶ月 37.8 (18.0) 12ヶ月 31.5 (16.3)	0ヶ月 26.9 (11.0) 12ヶ月 23.3 (12.4)
座る時間 (週)	0ヶ月 12.2 (12.0) 12ヶ月 8.8 (11.5)	0ヶ月 11.4 (11.2) 12ヶ月 6.9 (11.4)	0ヶ月 12.5 (11.9) 12ヶ月 8.7 (11.9)	0ヶ月 11.1 (10.2) 12ヶ月 7.4 (9.2)

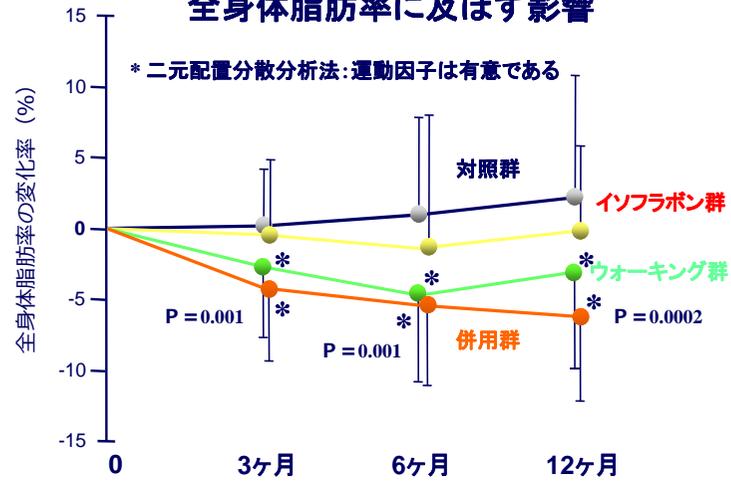
運動と大豆イソフラボンの併用が骨密度に及ぼす影響



二元配置分散分析法: 運動、イソフラボン因子は有意である



運動と大豆イソフラボンの併用が全身体脂肪率に及ぼす影響



メタ分析

脂質代謝

骨代謝

イソフラボンと大豆たんぱく質の有用性

イソフラボンの有用性

大豆たん白中のイソフラボンの脂質改善効果

通常の大豆食品

イソフラボン単独の脂質改善効果

イソフラボン添加食品

イソフラボン単独食品

+運動

大豆たんぱく質及び大豆イソフラボンは、閉経後女性の健康の維持増進に有用である

謝辞

本研究は、平成19年度及び20年度
不二たん白質研究振興財団「特定研
究」により、実施したものです。財団関係
者の皆様に御礼申し上げます。

共同研究者(敬称略)
(独)国立健康・栄養研究所
卓興鋼、梅垣敬三、山内淳
生命科学振興会
渡邊昌