

4.2.2.1 閉経前女性

閉経前の女性が大豆イソフラボンを摂取した場合について、次に示すとおり、主に、月経周期の延長、血清中ホルモン濃度の変化等が数多く報告されている。

なお、一般的に、閉経前の女性では、月経周期に応じた血清ホルモン値の変動幅が大きく、また、試験結果で観察されたような月経周期やホルモン値の変動が及ぼす健康影響については、十分に解明されていない。

- 閉経前女性(20～29歳、人種不明、但し米国における試験)に、大豆たん白質(14.4 mg/日：6名、28.1 mg/日：6名)、味噌(25 mg/日：3名；3名の脱落例を除く)、及び大豆イソフラボンを除去した試験食(5名)を1月経周期摂取させたところ、大豆たん白質から28.1 mg/日を摂取した場合、試験前に比べ卵胞期は有意に延長し($P<0.01$)、卵胞期のE2濃度は有意に上昇した($P<0.05$)。また排卵期のLH(黄体ホルモン)及びFSH(卵胞刺激ホルモン)は有意に低下した(それぞれ $P<0.05$ 、 $P<0.01$)。味噌の摂取により月経周期日数及び卵胞期の期間は延長したものの、被験者数が少なく有意な差は認められなかった。しかし、プロゲステロンのピークに遅れが認められた。その他の性ホルモン値に各試験食摂取前後における有意な変動はみられなかった⁴⁰⁾。
- 閉経前女性 42名(年齢不明、但し学生を対象とした試験、日本人)を、大豆を含む日常の食生活(約10 mg/日)に加え大豆イソフラボン含有錠剤(20、40 mg/日：19名、50 mg/日：3名)を1月経周期摂取する群、または対照群(日常の食生活を継続、20名)に分け、大豆イソフラボンの及ぼす影響を検討したところ、摂取群の内20、40 mg/日摂取群では試験前と比べ20 mg/日摂取群の半数、40 mg/日摂取群の70～75%の被験者で月経周期が延長した。50 mg/日摂取群においては、1名が月経周期の短縮、他の2名においては延長した⁴⁰⁾。
- 閉経前女性 20名(21～44歳、非アジア人及びアジア人各10名)に大豆食品3種(非アジア人：28 mg/日、アジア人：36 mg/日)を3月経周期摂取させたところ、試験前に比べアジア人女性では黄体期のE2濃度が有意に低下した($P=0.005$)。非アジア人女性では卵胞期、黄体期ともにSHBG(性ホルモン結合グロブリン)濃度の有意な上昇(それぞれ $P=0.009$ 、 $P=0.05$)、が認められた。一方、月経周期、プロゲステロン濃度に有意な変動は認められなかった⁴⁰⁾。
- 閉経前女性 14名(29～50歳、白人)に、大豆たん白質によりゲニステイン(37.4 mg/日*)を6月経周期摂取させ、Nipple Aspiration Fluid (NAF：乳頭吸引分泌物)の採取および分析を行ったところ、非大豆たん白質摂取期に比べ、試験食摂取期ではNAFの増量が認められ、NAF中のGCDFP-15(Gross Cystic Disease Fluid Protein-15：乳がんの特異的とされる腫瘍マーカー)の平均濃度は低下したが2名の被験者においては明確な増加がみられた。NAFの細胞診における過形成性

- の細胞は、試験前には 1 名 (7.1%) において検出されたのに対し、試験中および摂取後 3 ヶ月の間には 4 名 (28.6%) の被験者において検出された⁴⁸⁾。
- 閉経前女性 16 名 (29.7 ± 6.4 歳、4 名の脱落例を除く)、3 ヶ月以上経口避妊薬を服用している閉経前女性 20 名 (22.8 ± 2.9 歳)、に、スキムミルクに大豆たん白質を加えた飲料 (38 mg/日) および対照食 (スキムミルク) を各 2 月経周期摂取させるランダム化クロスオーバー試験 (人種不明、但し米国における試験) において、試験食の摂取は血清 E1 (エストロン)、E2、SHBG、プロラクチン、プロゲステロン及び月経周期に影響しなかった⁴⁹⁾。
 - 良性または悪性の乳房疾患の閉経前女性 47 名 (1 名の脱落例等を除く、人種不明、但し英国における試験) を、ランダムに大豆たん白質入りパン (45 mg/日*) を 2 週間摂取する群 (18 名、1 名の脱落例等を除く、 30.6 ± 8.0 歳) または対照群 (29 名、 33.6 ± 8.1 歳、日常の食生活を継続) に分け、2 週間後に乳腺上皮細胞を採取しチミジンで標識したところ、摂取群では対照群に比較して乳腺の乳房小葉上皮増殖速度の上昇と PR 発現の有意な増加が認められた⁵⁰⁾。
 - 良性の乳房疾患の閉経前女性 81 名 (3 名の脱落例等を除く、人種不明、但し英国における試験) をランダムに、大豆たん白質入りパン (45 mg/日*) を 2 週間摂取する群 28 名 (31.6 ± 7.3 歳)、または対照群 53 名 (内 33 名分は組織バンクに保存されていた乳腺組織を取り寄せて使用、 34.9 ± 8.8 歳、3 名の脱落例等を除く、日常の食生活を継続) に分け、血清及び乳頭吸引物の分析、乳腺上皮細胞のチミジンと Ki67 による標識、及び ER、PR、Bcl-2 を指標として、試験食による乳房への総合的なエストロゲン作用について検討したところ、摂取群において、エストロゲン作用の指標である乳頭吸引物中のアポリポプロテイン D 濃度が有意に低下し ($P=0.002$)、pS2 濃度は上昇した ($P<0.001$)。一方乳腺上皮細胞の増殖、ER 及び PR の発現等に影響はなかった⁵¹⁾。
 - 閉経前女性 189 名 (31 名の脱落例を除く、アジア人、ハワイ原住民、白人など) を、ランダムに各種大豆食品等 (59 mg/日程度*) を 2 年間摂取する群 (92 名、17 名の脱落例を除く、試験開始時 43.2 ± 2.7 歳) または対照群 (97 名、14 名の脱落例を除く、同 42.8 ± 2.9 歳、試験完了者 97 名、日常の食生活を継続) に分け、血清性ホルモン濃度及び月経周期へ与える影響を検討した。その結果、試験開始後 3 ヶ月では摂取群において黄体期の平均 E1、E2、遊離 E2 濃度は上昇したが、6 ヶ月から 12 ヶ月では両群の差はみられず、群間における有意差もみられなかった。月経周期は両群共に短縮したが、群間における有意差は認められなかった⁵²⁾。
 - 閉経前女性 14 名 (26.5 ± 4.7 歳、人種不明、但し米国における試験) に、大豆たん白粉 (対照 10、低用量 64、高用量 128 mg/日) をそれぞれ 3 月経周期 + 9 日摂取させるランダム化クロスオーバー試験を行ったところ、卵胞中期の E1 濃度は低用量において対照時に比べ有意に上昇し ($P<0.05$) たが、高用量では有意に低下し ($P<0.05$)、低高両用量間においても有意な差が認められた ($P=0.02$)。排卵期の LH

並びに FSH 濃度は対照時に比べ低用量では有意に低下し(それぞれ $P=0.009$ 、 $P=0.04$)、高用量においても有意に低下(それぞれ $P<0.05$)し、低用量は高用量に比べ有意に低かった($P<0.05$)。また、卵胞前期において遊離 T3 濃度は高用量では対照及び低用量に比べ有意に低下し($P=0.02$)、デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体(DHEA 硫酸抱合体: Dehydroepiandrosteron sulfate)は高用量では低用量に比べ有意に低下した($P=0.02$)。試験期間を通じて月経周期に有意な変動はみられず、また子宮内膜組織診において試験食による影響は認められなかった⁵³⁾。

- 閉経前女性 10 名(16 名の脱落例を除く、23~42 歳、コーカシアン 7 名、アフリカ系アメリカ人 3 名)に豆乳(154 mg/日)を 1 月経周期摂取させたところ、月経周期を通じて E2 濃度は 25%低下し($P\leq 0.05$)、黄体期のプロゲステロンは有意に低下した($P=0.002$)。但し LH 及び FSH、月経周期に有意な変動は認められなかった⁵⁴⁾。
- 閉経前女性 60 名(日本人)を、大豆食品を含む日常の食生活に加え豆乳(1 日の総摂取量 72.8 mg/日)を 2 月経周期摂取する群(31 名、 26.1 ± 7.9 歳)と対照群(29 名、 26.9 歳 ± 6.8 歳、日常の食生活を継続)にランダムに分け、血清性ホルモン値への影響を検討したところ、摂取群において卵胞期の血清 E1 濃度は試験開始時比で有意に 23%低下した($P=0.02$)。E2 濃度は 27%低下したが有意な変動ではなかった。

摂取群のうち試験前後の血清採取を月経周期の 9-12 日目に行うことが出来た 21 名(1 日の総摂取量 75.7 mg/日)においては、E1 濃度は有意に 30%低下し($P=0.005$)、対照群と比べ有意傾向にあった($P=0.07$)。E2 濃度は 33%低下した($P=0.10$)。また平均月経周期日数の延長が認められた⁵⁵⁾。

- 閉経前女性 30 名(4 名の脱落例を除く、コーカシアン 16 名、日本人又は中国人 10 名、ハワイアン 4 名)を、二重盲検法によって大豆イソフラボン含有錠剤(76 mg/日)を 1 年間摂取する群(15 名、 41.1 ± 3.1 歳)と対照群(15 名、 43.3 ± 1.7 歳)にランダムに分け、試験前後における乳房密度への影響を検討したところ、摂取群における乳房密度の高い部分の面積の変化の程度は、対照群に比較して差がなかった⁵⁶⁾。
- 閉経前女性 6 名(22~29 歳、コーカシアン 4 名、アフリカ系アメリカ人 1 名、ヒスパニック 1 名)に豆乳(147 mg/日)を 1 月経周期摂取させたところ、月経周期を通じて E2 濃度は有意に低下し($P=0.03$)、試験後 2~3 周期まで低下傾向は継続した。黄体期のプロゲステロン濃度は有意に低下し($P=0.002$)、DHEA 硫酸抱合体は試験期間中に徐々に低下した($P=0.03$)。また平均月経周期日数の延長が認められた($P=0.06$)⁵⁷⁾。

これらの閉経前女性を対象とした試験報告について大豆イソフラボンの摂取量と

内分泌機能への影響を検討した結果、大豆イソフラボンの生体影響を示唆するものとしては、血中のエストラジオール等の内因性エストロゲンやプロゲステロンの濃度が変動することと、月経周期が延長することの二点があった。

4.2.2.2 閉経後女性

完全閉経に至る数年間(5 年程度)の更年期、およびその後の閉経後の女性が大豆イソフラボンを摂取した場合については、次に示すとおり、血中ホルモン値に影響が出たという報告は少ないが、長期間の臨床試験報告において大豆イソフラボンによる子宮内膜への作用が認められている。

- 最終月経から 1 年以上経過した高コレステロール血症の閉経後女性 73 名(8 名の脱落例等を除く、人種不明、但し米国における試験)を 3 群に分け、大豆たん白質(43 mg/日: 24 名、平均 59.3 歳、72 mg/日: 23 名、平均 61.9 歳)または対照食(カゼイン、26 名、平均 61.0 歳)を 6 ヶ月間摂取させる二重盲検による試験において、対照群に比べ、43 mg/日摂取群においてチロキシン(T4)及び遊離 T4 の有意な増加(それぞれ $P=0.02$ 、 $P=0.03$)、72 mg/日摂取群においては甲状腺刺激ホルモン(TSH)及びトリヨードチロニン(T3)の有意な増加(それぞれ $P=0.01$ 、 $P=0.04$)が認められた。但し、血清 E2、E1 硫酸抱合体、コルチゾル、DHEA 硫酸抱合体、インスリン、グルカゴン、FSH の値に有意な変動はみられなかった⁵⁸⁾。
- 閉経後女性 63 名(7 名の脱落例等を除く、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに 2 群に分け、ゲニステイン含有錠剤(36 mg/日、32 名、3 名の脱落例等を除く、 51.9 ± 1.85 歳、閉経後 17.6 ± 3.1 月)、又は対照錠剤(カルシウム、31 名、4 名の脱落例等を除く、 51.6 ± 1.75 歳、同 17.0 ± 3.4 月)を 48 週間摂取させたところ、摂取群では試験前及び対照群に比べ更年期障害指数(KI)が有意に減少した($P<0.05$)。試験終了時、摂取群の 1 名及び対照群の 2 名に子宮内膜厚の増殖(6.8~7.0mm)が観察されたが、他の被験者における観察期間中の子宮内膜厚は 5mm 以下であり、両群に差は認められなかった⁵⁹⁾。
- 閉経後女性 18 名(56.9 ± 5.8 歳、5 名の脱落例等を除く、人種不明、但し米国における試験、閉経後 7.6 ± 4.7 年)をランダム化クロスオーバー試験により、大豆たん白質粉(対照 7、低用量 65、高用量 132 mg/日)をそれぞれ 93 日間摂取させたところ、高用量摂取においては対照時及び低用量摂取時に比べエストロン硫酸抱合体(E1-S)の有意な減少、対照時と比べて E2、E1 の減少が認められ、SHBG は有意に増加した。膣細胞所見、子宮内膜生検所見において、用量による有意な影響はみられなかった⁶⁰⁾。
- 閉経後女性 39 名(人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに 2 群に分け、大豆抽出物錠剤(50 mg/日*、20 名、 54 ± 7.1 歳、閉経後 6.2 ± 4 年)又は対照錠剤(19 名、 53 ± 3.9 歳、閉経後 5 ± 4.3 年)を 6 週間摂取させ、その後 4 週間は結合型エ

ストロゲン剤との併用摂取、さらに黄体ホルモン剤を追加して2週間摂取させる二重盲検試験を行ったところ、試験物質の単独摂取において、試験前に比べホットフラッシュの回数が有意に減少した(約45%低下、 $P<0.01$)。膣細胞の成熟、子宮内膜厚、血清性ホルモンの値に影響は認められなかった。ホルモン剤との併用摂取において、試験物質と対照との間にホットフラッシュの回数に差はみられず、両群同様の作用を示した⁶¹⁾。

- 閉経後女性 128 名(45~60 歳、8 名の脱落例を除く、日本人、閉経後 2~5 年)を、大豆イソフラボン配糖体錠(47 mg/日)を 6 ヶ月摂取する群(33 名、1 名の脱落例を除く)、運動を並行実施する群(31 名、3 名の脱落例を除く)、対照群(33 名、1 名の脱落例を除く)、または運動を実施する群(31 名、3 名の脱落例を除く)の 4 群に分けるランダム化二重盲検試験を行ったところ、試験食摂取による血中エストロジオール濃度への有意な影響は認められなかった¹²²⁾。
- 更年期女性 13 名及び閉経後女性 45 名(58±7 歳、日本人)をランダム化二重盲検クロスオーバー試験によって、日常食生活を継続しながら大豆イソフラボン含有錠剤(42.2 mg/日、総摂取量 51.1 mg/日)及び対照錠剤(総摂取量 13.7 mg/日)を各 4 週間摂取させたところ、更年期女性においては試験前に比べ平均 E2 濃度が 52%減少したが有意な変動ではなかった。一方閉経後女性において E2 濃度は試験前及び対照錠剤摂取時に比べ有意に上昇し(各 $P<0.05$)、プロゲステロン濃度は試験前に比べ有意に上昇した($P<0.05$)。またホットフラッシュの有意な減少($P<0.05$)、尿中のデオキシピリジノリンの有意な減少が認められた(閉経後年数不明¹²⁶⁾)。
- 閉経後女性 47 名(11 名の脱落例を除く、人種不明、但しオーストラリアにおける試験)をランダムに 2 群に分け、大豆粉(約 100 mg/日程度、23 名、5 名の脱落例を除く、53.8±1.1 歳、閉経後 4.7±1.1 年)、または対照食(小麦粉、24 名、6 名の脱落例を除く、56.0±1.0 歳、閉経後 6.7±1.3 年)を 12 週間摂取させる二重盲検試験において、ホットフラッシュの回数は、摂取群では試験開始前に比べ 40%、対照群では 25%低下した(各 $P<0.001$)が、群間における有意な差は認められなかった。膣細胞の成熟、血漿脂質、尿中カルシウムに有意な影響はなかった⁶²⁾。
- 閉経後女性 79 名(25 名の脱落例を除く、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに 2 群に分け、大豆たん白質(76 mg/日、40 名、11 名の脱落例を除く 48~61 歳、閉経後 46.8±7.2 月)、または対照食(カゼイン、39 名、14 名の脱落例を除く、45~62 歳、同 46.2±5.8 月)を 12 週間摂取させる二重盲検試験において、摂取群は対照群に比べ 1 日当たりのホットフラッシュ回数が有意に減少した($P<0.01$)。吐き気、嘔吐、浮腫、便秘などの有害な影響は両群において差はなかった⁶³⁾。
- 閉経後女性 90 名(47~57 歳、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダムに 3 群に分け、ゲニステイン含有錠剤(54 mg/日、30 名、52±0.6 歳、閉経後 7±1.1 年)、対照錠剤(30 名、51±0.7 歳、同 6±0.9 年)又は混合ホルモン薬(30 名、

52±0.9 歳、閉経後 7±0.6 歳)を 1 年間摂取させる二重盲検試験において、試験摂取群ではホットフラッシュ回数が対照群に比べ有意に減少した(24%減少、 $P<0.01$)。被験食の摂取による子宮内膜厚への有意な影響は認められなかった。また試験終了後、5mm 以上の子宮内膜厚が認められた摂取群及び対照群の各 3 名、混合ホルモン薬群の 2 名について子宮内膜生検が行われたが、異常は観察されなかった⁶⁴⁾。

- 閉経後女性 49 名(13 名の脱落例を除く、45~60 歳、人種不明、但しイタリアにおける試験)に、大豆イソフラボン含有錠剤(61 mg/日、22 名、6 名の脱落例を除く、閉経後 2.4±1.2 年)または対照錠剤(27 名、7 名の脱落例を除く、同 2.4±1.5 年)を 6 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、両群でホットフラッシュ回数は有意に減少したが、群間における差はみられなかった。子宮膜厚、及び子宮と脳の血管収縮性について影響は認められなかった⁶⁵⁾。
- 閉経後女性 20 名(54.2±5.7 歳、人種不明、但しチリにおける試験)に乾燥豆乳粉(69 mg/日)を 10 週間摂取させたところ、試験前に比べ SHBG は有意に増加し($P<0.05$)、血中イソフラボン濃度と SHBG の変化率には相関がみられた。(閉経後経過年数不明)⁶⁶⁾
- 閉経後女性 38 名(4 名の脱落例を除く、64~83 歳、コーカシアン 37 名、不明 1 名)に、ヨウ素補給を行いながら大豆イソフラボン含有食品(90 mg/日、22 名、3 名の脱落例を除く)、または対照食(16 名、1 名の脱落例を除く)を 6 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、両群間に TSH、T3、T4 の値に有意な変動はみられなかった。(閉経後経過年数不明)⁶⁷⁾
- 最終月経から 2 年以上経過した女性 91 名(6 名の脱落例等を除く、45~65 歳、白人 97%)を、ランダムに 2 群に分け、各種大豆食品等(165 mg/日)を 4 週間摂取(66 名)、または対照群として日常の食生活を継続させた(25 名)ところ、試験前後及び両群間の FSH、LH、SHBG の値に有意な差は認められなかった。摂取群の内 12 名(19%)の被験者に膣の表面細胞の増加が見られたが、8 名(13%)は減少した。対照群においては 2 名(8%)が増加し、5 名(21%)において減少した⁶⁸⁾。
- 最終月経から 1 年以上経過した女性 28 名(14 名の脱落例を除く、54.9±1.0 歳、白人 26 名、アフリカ系アメリカ人 1 名、エチオピア人 1 名)に大豆たん白質(107 mg/日)、イソフラボン除去大豆たん白質(2 mg/日)および対照食(乳たん白質)をそれぞれ 6 週間摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー試験において、上腕動脈の閉塞後のフロー速度は大豆イソフラボンを含む大豆たん白質投与時に有意に低かった($P=0.03$)。生化学的な心疾患のリスク因子に影響はなかった⁶⁹⁾。
- 閉経後女性 53 名(3 名の脱落例を除く、白人 86%)に大豆抽出物(110 mg/日*、27 名、1 名の脱落例を除く、59.9±4.0 歳、閉経年齢 48.4±6.8 歳)または対照錠剤(26 名、2 名の脱落例を除く、61.5±6.3 歳、同 51.2±4.3 歳)を 6 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、摂取群は対照群に比べ、認識行動が改善され

た($P=0.02$)⁷⁰⁾。

- 閉経後女性 50 名(人種不明、但しオーストラリアにおける試験)に大豆たん白質(118 mg/日*、30 名、61±1 歳)または対照食(カゼイン、20 名、62±1 歳)を 3 ヶ月間摂取させるランダム化二重盲検試験において、両群共に試験期間中に血清の C 反応性たん白質(CRP)が有意に増加し、SHBG と甲状腺ホルモン結合グロブリン(TBG)が有意に低下したが、群間において有意差は認められなかった。FSH、LH、DHEA 硫酸抱合体に有意な変動は認められなかった(閉経後年数不明)⁷¹⁾。
- 閉経後女性 10 名(45~57 歳、白人)に、大豆たん白質によりゲニステイン(37.4 mg/日*)を 6 月経周期摂取させ、NAF の採取および分析を行ったところ、NAF の量は小幅な増量がみられたが有意な変動ではなかった。但し、被験者の内エストロゲン補充療法を行っている 4 名においては、明確な NAF の増量が認められた。NAF 中の GCDFP-15 の平均濃度は、殆どの被験者では変動がみられなかったが、3 名においては明確な増加がみられた。また、NAF の細胞診においては 3 名の被験者に過形成性の細胞が検出された。(閉経後年数不明)⁴⁸⁾
- 閉経後女性 30 名(55 歳前後、9 名の脱落例を除く、人種不明、但し米国における試験)をランダムに 4 群に分け、大豆たん白質粉(120 mg/日)または対照食と E2(0.5、または 1.0 mg/日)を 6 ヶ月間併用摂取させ、閉経後の子宮内膜^{f)}へ与える影響を検討した二重盲検試験において、大豆たん白質粉の摂取には、E2 による子宮内膜増殖症^{g)}の発現を防ぐ作用は観察されなかった(閉経後年数詳細不明)⁷²⁾。
- 閉経後女性 319 名(57 名の脱落例等を除く、人種不明、但しイタリアにおける試験)をランダム化二重盲検法によって、大豆イソフラボン錠剤 150 mg/日(154 名、25 名の脱落例等を除く、試験開始時 49±4.3 歳、閉経後 5.6±4.3 年)、又は対照錠剤(165 名、32 名の脱落例等を除く、同 50±3.9 歳、同 5.8±4.5 年)を 5 年間摂取させ、試験開始時、30 ヶ月目及び試験終了時に子宮内膜を採取し、病理組織学的解析を行った。その結果、30 ヶ月目において子宮内膜増殖症または悪性腫瘍と診断された者は両群において認められなかった。試験終了時には摂取群の 3.8%(6 名)が子宮内膜増殖症(内 5 名は単純型、1 名は複雑型)と診断された。一方対照群においては認められなかった。両群において異型子宮内膜増殖症、および子宮内膜がん^{h)}と診断された被験者はいなかった。

また、試験開始時に摂取群の 1.1%(2 名)及び対照群の 1.5%(3 名)において観察

f) 子宮内膜について：子宮内膜とは子宮壁の内側の粘膜で、エストロゲンとプロゲステロンという二つの女性ホルモンにより制御を受け、増殖と脱落を繰り返している。しかし、エストロゲン過剰状態(unopposed estrogen)という特殊な内分泌循環が持続すれば、子宮内膜の過剰増殖が起こる¹²⁷⁾。

g) 子宮内膜増殖症(endometrial hyperplasia)：子宮内膜の過剰増殖を上皮細胞の異型の有無により、子宮内膜増殖症と子宮内膜異型増殖症(atypical endometrial hyperplasia)の二つの範疇に分けられる。さらに、各々の範疇は、腺構造の異常の程度により単純型(simple)と複雑型(complex)に分類される¹²⁸⁾。

されていた増殖期細胞は、30 ヶ月目には両群共に観察されなかったが、試験終了時には摂取群の 3.2%(5 名)に観察された⁹⁶⁾。

これらの閉経後女性を対象とした試験報告について検討した結果、閉経後の女性では、大豆イソフラボンの比較的短期間かつ低用量試験においては、主に補充療法としての有効性に焦点が当てられており、安全性に関する情報がほとんど得られないと判断されたが、大豆イソフラボン 150 mg/日を 5 年間摂取させた試験報告において子宮内膜増殖症と診断された被験者が、摂取群において有意に多かったことは、大豆イソフラボンの多量かつ長期連用時における有害作用の可能性を示していると考えられる。

4.2.2.3 男性

男性が大豆イソフラボンを摂取した場合については、次に示すとおり、幾つかの報告がされており、血清ホルモン値の一部が変動したとされているが、臨床的に問題ないといわれるものが多い。

- 男性 42 名(35~62 歳、3 名の脱落例を除く、コーカシアン)を対象に、日常食におけるたん白質源として豆腐(74mg/日)及び赤身肉をそれぞれ 4 週間摂取させるランダム化クロスオーバー試験を行ったところ、両摂取期間において血清性ホルモンの数値に有意な変動は認められなかった⁷³⁾。
- 男性 11 名(18~35 歳、4 名の脱落例を除く、人種不明、但し英国における試験)に大豆イソフラボン含有錠剤(40 mg/日)を 2 ヶ月間摂取させたところ、血清性ホルモン値、精液の量及び濃度、精子の数及び運動性に有意な変動は認められなかった⁷⁴⁾。
- 男性 81 名(31 名の脱落例等を除く、白人約 90%)をランダムに 2 群に分け、大豆たん白飲料(83 mg/日、34 名、17 名の脱落例等を除く、64.9±7.7 歳)または大豆イソフラボンを除去した大豆たん白飲料(47 名、14 名の脱落例等を除く、63.9±7.2 歳)を 1 年間摂取させる二重盲検試験を行ったところ、血清の前立腺特異抗原(PSA)は両群において増加したが、群間及び試験前後の値に有意な差は認められなかった⁷⁵⁾。
- 前立腺腫瘍(ステージ B、C 又は D)に罹患している男性 20 名(3 名の脱落例を除く、53~82 歳、コーカシアン 18 名、アフリカ系アメリカ人 1 名)に大豆イソフラボンカプセル(398 mg/日 : 28 日間、796 mg/日 : 56 日間)を合計 84 日間摂取させたところ、女性化乳房、ホットフラッシュの増加等が認められた。また、被験者から摂取した末梢リンパ球の DNA 障害を、コメットアッセイを用いて検討したところ、摂取 28 日目のコメットテイルモメントは試験開始時に比べ有意に低下していた。しかしながら、試験食による *MLL* 遺伝子の再配列誘発は認められなかった⁷⁷⁾⁷⁸⁾。

- 日本(中部地方)における男性 69 名(60.5 ± 10.7 歳、日本人)を対象とした疫学調査によると、血清のエストラジオール濃度と大豆食品摂取の間には有意な負の相関($r = -0.32$, $P = 0.009$)があった⁷⁹⁾。
- 男性 34 名(1 名の脱落例を除く、日本人)をランダムに 2 群に分け、日常の食生活に加えて豆乳(48 mg/日、総摂取量 58 mg/日、17 名、1 名の脱落例を除く、 32.0 ± 8.4 歳)を 8 週間摂取、又は日常の食生活を継続(11 mg/日、17 名、 32.8 ± 8.3 歳)させたところ、摂取群では対照群に比べエストロン濃度が有意に減少した。エストラジオール、テストステロン、SHBG に影響はみられなかった⁸⁰⁾。
- 男性 30 名(40~69 歳、白人 23 名、黒人 5 名、アジア人 2 名)に、大豆イソフラボン含有カプセル(ゲニステインとして 1、2、4、8、16 mg/kg 体重/日*)を単回摂取させたところ、試験食によると考えられる影響として、食欲不振(4、8 mg/kg/日)、下肢の浮腫(4 mg/kg/日)、腹部の圧痛(8 mg/kg/日)が観察された。その他リパーゼの上昇(2、8 mg/kg 体重/日)やアミラーゼの上昇(2 mg/kg 体重/日)、白血球減少(16 mg/kg 体重/日)、低リン酸血症(4、8 mg/kg 体重/日)が観察された⁷⁶⁾。

これらの試験報告について検討した結果、男性については比較的短期間の試験が多く、また血中ホルモン値を測定した大豆イソフラボン 74 mg/日までの摂取試験において、明白な有害事象は認められていない。ただし、男性にも恒常性維持機構は存在するものの内因性のエストロゲン量がもともと少ないため、外来性のエストロゲン量が、調節可能な量を容易に凌駕してしまい、大豆イソフラボンカプセル(398 mg/日:28 日間、796 mg/日:56 日間)を合計 84 日間摂取させた試験において女性化乳房の発現等が報告されているように、エストロゲンアゴニストとしての作用が引き起こされる可能性がある。その点で、大豆イソフラボンなどの外来性エストロゲンに対する感受性が閉経前女性あるいは閉経後女性と大きくは異なる可能性が考えられる。

4.2.2.4 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児

妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児に関しては、特に、妊娠初期における胎児への影響の可能性を含め、大豆イソフラボンが胎児、乳児に与える影響については、次に示すとおり、様々な報告がなされている。

乳児については、古くから大豆調整乳の摂取が行われてきていることから、大豆調整乳の摂取に関する知見が幾つか報告されている。

- 妊娠期の食事摂取内容と、出生男児の尿道下裂との関係について調査した報告(英国)によると、妊娠期における菜食主義食と出生男児の尿道下裂の発生には有意な相関(オッズ比 3.88、95%信頼区間 1.69-8.92、非菜食主義者との比較)が認められた⁸¹⁾。
- 若年成人(20~34 歳)について、乳児期における大豆調整乳または牛乳の摂取と、

後年の健康状態及び生殖機能との関連性を調べた後ろ向きコホート研究では、大豆調整乳の摂取による総合的な健康状態や生殖機能への影響はみられなかったが、女性においては月経時の不快感に有意な増大を認めた($P=0.04$)。但し月経痛の程度に差は認められなかった。また、出血量の増大を伴わない月経出血期間のわずかな延長($P=0.02$)が認められた⁸²⁾。

- 妊娠女性7名(20~30歳、日本人)の分娩時の血清、臍帯血、及び羊水中の大豆イソフラボン濃度は似ており、大豆イソフラボンは母体から新生児への輸送が行われているものと推定されている⁸³⁾⁸⁴⁾。
- 大豆調整乳を900~1000ml/日(28~47 mg/日*(約4.5~8 mg/kg/日))摂取する生後4ヶ月の乳児(7名、人種不明、但し米国における試験)の血漿中のゲニステイン及びダイゼイン濃度は、牛乳や母乳を摂取している乳児に比べて有意に高かった($P<0.05$)。また、大豆食品を摂取する女性の母乳中の大豆イソフラボン濃度は、非摂取時に比べ上昇するが、大豆調整乳の濃度よりも低いとされている⁸⁵⁾。
- 大豆調整乳を摂取(43~48 mg/日*)する生後2.5~5ヶ月の乳児(4名、人種不明、但しスイスにおける試験)の血漿中の大豆イソフラボンを分析したところ、アグリコンは検出されなかった。このことから乳児において大豆イソフラボンは、硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体に代謝され、速やかに排泄されると考察されている⁸⁶⁾。
- 乳児用大豆調整乳に含まれる大豆イソフラボンに関して、内分泌およびその他機能への影響について検証した報告によると、乳児における摂取の安全性については、判断に十分なデータなく、今後の検討を要するとされている¹¹⁹⁾。
- 120組の女子(人種不明、但しプエルトリコにおける試験)を対象にしたマッチドペア法によるケースコントロール研究において、2歳までに認められた早熟な乳房発育と大豆調整乳の摂取には弱い関連性が認められた³⁷⁾。
- 医薬品として用いられているホルモン剤(エストロゲン)の医薬品添付文書においては、思春期前の小児に対しては、骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すおそれがあるとして慎重投与となっている⁸⁷⁾。
- 小児における低身長症治療において、性ホルモン治療は骨端閉鎖をきたすとして、治療開始時期について検討が必要であるとしている⁸⁸⁾。

これらの試験報告を検討した結果、胎児においてゲニステイン等が臍帯を通じて胎児の血中に移行していることは明確とされているが、胎児における暴露の程度や、大豆イソフラボンの作用に閾値が存在するか否か等は、現在も専門家による議論が行われている。

妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児については、十分な試験データがあるとは言えず、その結果有益性及び有害性を含め、将来的にどのような健康影響が生じる可能性があるかは、判断できなかった。

4.2.2.5 その他のヒト試験

- 123名の男女(男性85%、27名の脱落等を除く、人種不明、但し米国における試験)をランダムに2群に分け、大豆たん白飲料(83 mg/日、58名、16名の脱落例等を除く、 64.7 ± 7.9 歳)、または大豆イソフラボンを除去した大豆たん白飲料(65名、11名の脱落例等を除く、 65.1 ± 7.9 歳)を1年間摂取させたところ、両群における血清のインスリン様増殖因子(IGF)の変動に差はみられず、また試験前後の数値に有意な差は認められなかった⁸⁹⁾。

また、疾病を有する者の大豆イソフラボン摂取について、次に示すとおり、報告されている。

- 高脂血症の男女31名(男性19名、閉経後女性12名、 56.5 ± 9.0 歳、人種不明、但しカナダにおける試験)を対象にしたランダム化クロスオーバー試験により、大豆たん白質(53 mg/日)を含む低脂肪の試験食、および対照食(低脂肪食)をそれぞれ1ヶ月間摂取させた。試験食には対照食の2倍の食物繊維を盛り込んだ。その結果、試験食摂取時に総コレステロール、LDLコレステロール、酸化LDLコレステロール値の有意な低下($P < 0.001$)が認められた。尿中への性ホルモン代謝物の排泄に、有意な差は認められなかった⁹⁰⁾。

4.2.3 その他

4.2.3.1 がん等のリスクに関する報告等

大豆イソフラボン等の植物エストロゲンについては、乳がん等エストロゲンに感受性の高いがんの発生リスクに関する懸念がある。

なお、*in vivo* 試験において大豆イソフラボンの摂取は、乳がんの発症に対しては抗エストロゲン作用を示すとの報告もある。

4.2.3.2 エストロゲンに感受性の高いがんとの関係

大豆イソフラボンの摂取と乳がん等エストロゲンに感受性の高いがんの発生リスクに関して、次に示すとおり、幾つかの報告がなされている。

なお、現在までに入手可能なヒト試験に基づく知見では、大豆イソフラボンの摂取が女性における乳がん発症の増加に直接関連しているとの報告はない。

4.2.3.2.1 動物試験

- MNU(Methyl nitrosourea)誘発乳腺腫瘍の出現を確認してから卵巣を摘出した雌ラットに、ゲニステイン(750ppm、495 mg/kg 食餌/日に相当^{h)})の経口投与(混餌)を開始し、90日目にブロモデオキシウリジン(Bromodeoxyuridine : BrdU)を

h) 20週齢のSDラットの体重を300g、1日当たりの食餌摂取量を20g/日と仮定して算出

腹腔内に注射した上で剖検を行った。その結果、試験群では対照群に比べて、ER陽性の腺がん組織重量の有意な増加、腫瘍細胞の BrdU 標識率の有意な増加、及び子宮重量の有意な増加が認められた¹²⁾。

- ヒト乳がん細胞(MCF-7)を移植した卵巣摘出ヌードマウスにおける、ゲニステイン(混餌 125~1000 μ g/g)の MCF-7 の成長に与える影響を検討したところ、ゲニステインは腫瘍の増大、細胞の増殖、pS2 発現を用量依存的に促進させた¹²⁹⁾。
- ヒト乳がん細胞(MCF-7)を移植した卵巣摘出ヌードマウスにおける、ゲニステイン(混餌 1000ppm)とタモキシフェン(乳がん治療に使用される抗エストロゲン剤)との相互作用について検討したところ、ゲニステインはタモキシフェンの MCF-7 腫瘍の増大阻害作用、エストロゲン反応性遺伝子(pS2、PR、サイクリン D1)の発現阻害作用に拮抗した。即ち、腫瘍の増大と、反応性遺伝子の発現を増大させた¹³⁰⁾。

4.2.3.2.2 ヒト試験及び観察研究等

- 厚生労働省研究班が行った、「多目的コホート研究(JPHC 研究)」(40~59 歳の女性を対象にした 10 年間の前向き追跡調査)においては、大豆食品の摂取に関し、分析が行われている。この結果、味噌汁や大豆イソフラボンの摂取量と、乳がんリスクの低減とに関係があると報告されており⁹⁴⁾、ゲニステイン 7 mg 程度の摂取群と比べ、13 mg 程度以上の摂取群において、乳がんのリスクが低減されたとしている。
- 中国で行われた乳がん患者(1,459 名)の追跡研究では、乳がん診断前的大豆食品摂取とその後再発までの期間の関連は見られなかったとする報告がある¹³¹⁾。
- 米国がん学会(American Cancer Society)により、がん治療を行う患者を対象とした日常食生活に関するガイドが発表されている。この中で、大豆食品及び大豆イソフラボンはエストロゲン様作用、抗エストロゲン作用の双方を持ち合わせており、現時点では有益性及び有害性について結論が出ていないことから、乳がん治療後の生存患者が、大豆を濃縮した錠剤や粉、及び大豆イソフラボンを抽出あるいは濃縮したサプリメントを摂取しないようにと警告している¹³²⁾。
- 米国心臓協会(American Heart Association)では、大豆たん白質と大豆イソフラボンに関する最近の試験報告を評価した上で、専門家に対し、次のような科学勧告をしている。この中で、大豆イソフラボンに関しては、更年期(閉経期)の血管運動症状(のぼせ、ホットフラッシュ等)に対して低減効果はなく、またその結果は大豆そのものによる閉経後の骨喪失遅延効果を混同したものであった。また、乳がん、子宮内膜がん、及び前立腺がんの予防と治療に対する効果と安全性については確立していないこと、臨床報告に基づく根拠に乏しく、副作用の可能性については警告的であることから、食品や錠剤として大豆イソフラボンサプリメントを摂取することは推奨できないと結論している。これに対し、豆腐や大豆

バーガー等の多くの大豆食品は、多価不飽和脂肪酸、食物せんい、ビタミン類、ミネラル類を多く含み、飽和脂肪酸の含有量が低いことから、飽和脂肪酸やコレステロールを多く含む動物性たん白質を、大豆食品と置き換えることは、心血管疾患や、全般的な健康に有用であろうとしている¹³⁶⁾。

4.2.3.3 ホルモン剤(医薬品)における摂取上の留意事項等

大豆イソフラボンがエストロゲン様の作用を持つことから、経口摂取のホルモン剤(医薬品)の添付文書等について、有害性に関する留意事項を、参考として整理した。

- 閉経後の女性に対する卵胞ホルモンと黄体ホルモンとの混合ホルモン補充療法に関し、以下のような注意情報が医薬品添付文書等に記載されている。
 - ・ ホルモン補充療法(HRT)と乳がんの危険性について、米国の閉経後女性を対象としたランダム化試験の結果、結合型エストロゲン製剤と黄体ホルモンの配合剤投与群では、乳がんになる危険性が対照群に比べ有意に高くなる(ハザード比: 1.24)との報告がある⁹⁷⁾⁹⁸⁾。
 - ・ また、HRTと冠動脈性心疾患の危険性⁹⁹⁾、HRTと脳卒中の危険性¹⁰⁰⁾、HRTと認知症の危険性¹⁰¹⁾について、それぞれ対照群に比べ有意に高くなるとの報告がある。
- 閉経後の女性に対する卵胞ホルモンの長期の服用による卵巣がんの危険性の上昇についての注意情報が、医薬品添付文書等に記載されている¹⁰²⁾¹⁰³⁾。
- 前立腺がんの治療等に用いられているエストロゲン剤の医薬品添付文書等に記載されている重大な副作用として、血栓症や心不全、狭心症があらわれることがあるとされている¹⁰⁴⁾。

5 各国の検討状況

5.1 英国食品基準庁(FSA)での検討状況

FSAでは、植物エストロゲン物質に関する評価(Phytoestrogens and Health (May, 2003))⁹⁷⁾において、食事由来の植物エストロゲン摂取による健康への影響について検討が行われている。

報告においては、植物エストロゲンの生理活性は、エストロゲンレセプターを介してアゴニスト・アンタゴニストへ誘導され得ることのメカニズムが複雑であること、また動物とヒトとの種差、体内動態や性発達の差、人種や過去の植物エストロゲンへの暴露量による作用の差を指摘している。また、多くの動物実験は高用量の植物エストロゲンを投与しており、これらの実験状況は、ヒトの食事による暴露と同等とではないことから、解釈が困難であるとしている。

また、平均的な植物エストロゲンの摂取量を上回っていると推定される人口集団(菜食主義者、東洋人、大豆食品や植物エストロゲンを含有するダイエタリーサプリメントの消費者)について、これらの人々は代謝や生物活性に大きな個人差を持ち、特にイコールの産生に関与する腸内細菌叢に違いがあるとしている。しかしながら、これらの人々における、母体から胎児への植物エストロゲン輸送による影響や、甲状腺機能への影響等に関しては、まだ解明されていないとしている。

さらに、植物エストロゲンが有益であるとしたヒト試験報告の多くは、成人を対象とした短期間の介入試験であり、早期(若幼年)の植物エストロゲンの暴露による、後年の疾病リスク影響の可能性について言及していないとした上で、更年期障害、骨粗しょう症、心臓血管疾患やがんに対する影響について考察している。

また FSA は、将来のリスクアセスメントに向けた、推奨される研究について次のような研究を掲げている。

- 大豆イソフラボンを含む植物エストロゲンを大量摂取する人口群に関する研究と、その健康影響について
- 英国における、乳児用大豆調製乳の使用状況の解明
- 大豆調整乳を与えられた乳児への植物エストロゲンの影響の可能性について
- 植物エストロゲンの摂取による、甲状腺機能低下症の人への影響について
- 植物エストロゲンの作用メカニズムの解明
- イコールのような植物エストロゲンの代謝産物の役割について考慮した長期間の前向きコホート研究(植物エストロゲン摂取による乳がん、前立腺がん、骨粗しょう症との関連性を分析)、及び短期間の介入試験(植物エストロゲン摂取による、更年期症状に対する影響や骨粗しょう症、がんのような疾病のリスクマーカーを評価)

また、同様にしてサプリメント分野に関しては、以下のような研究を掲げている。

- 植物エストロゲンの子宮内影響は不明であり、妊娠期の植物エストロゲンの暴露による、胎児や小児期へ続く健康影響について
- ホルモン作用を持つ医薬品と、植物エストロゲンを含有するダイエタリーサプリメント摂取による相互作用について
- 人種間の植物エストロゲン代謝の差について

さらに、FSA の年次報告書(2004 年)では、植物エストロゲン摂取と乳がんや前立腺がん発達との関連リスクについての大規模な前向きコホート研究による分析、甲状腺機能低下症の患者を対象とした大豆イソフラボンを用いた二重盲検クロスオーバー試験、乳がんと診断された閉経後女性における植物エストロゲンの摂取に関する分

析が、今後進められる予定とされている¹⁰⁵⁾。

5.2 米国食品医薬品庁(FDA)及び医療研究・品質調査機構(AHRQ)での検討状況

FDAでは、大豆たん白質の摂取により、血漿LDL(low-density lipoprotein)の低下が見られた臨床試験をもとに、大豆たん白質の摂取が冠状動脈性心臓疾患のリスクを減少させる可能性があるという、健康強調表示(Health claim)を1999年に承認している¹⁰⁶⁾。

AHRQでは、大豆及び大豆イソフラボンの健康影響について、心臓血管への影響、更年期障害への効果、内分泌機能への影響、がん細胞の増殖作用、骨への影響等の観点からヒト試験の報告に基づき、報告(2005年)している¹²⁰⁾。

その結果、検討された試験報告が、限定的かつ質が低いという点があるが、soy products(イソフラボンを含むまたは含まない大豆たん白質、大豆から抽出されたイソフラボン類：ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテイン等)の内分泌機能、月経周期、及び骨への効果については、裏付けがないとしている。

AHRQは、今後の研究に以下の点が必要であるとしている。

- 試験において用いた soy products の成分が報告されていること
- 用量、製品、母集団の数を変えて比較されていること
- 大豆に含まれる成分(非たん白物質、非イソフラボン物質)の違いによる効果の違いについて、詳細な評価
- Soy products に置き換えられる食品のタイプとコントロール食品との十分な考察
- 試験の設計と報告についての手引きとして the CONSORT statement (JAMA 誌において公表された臨床試験を報告する際の統合基準)を試験設計と試験報告の指針として使用すること

5.3 仏食品衛生安全庁(AFSSA)での検討状況

AFSSAは植物エストロゲンに関する報告書(2005年3月)¹⁰⁷⁾における「食品から摂取する植物エストロゲンの安全性及び有益性—勧告」の報告書において、大豆イソフラボンを含む植物エストロゲン物質のエストロゲン様作用について種々の観点から考察されている。

報告書の結論には、植物エストロゲンの摂取による健康影響(リスク)が考えられない量として、イソフラボンアグリコン1 mg/kg 体重/日が示されている。

また、大豆たん白を主成分とする調理食品を摂取する乳幼児は、その食品中の植物

エストロゲンを1 mg/Lに制限すべきとしている。さらに、乳がん患者及び本人又は家族に乳がんの病歴のあるヒトは、腫瘍増殖及び増大のリスクを考慮し、摂取を制限すべきとしている。

また、特にサプリメント形態の食品や、乳幼児用調理食品については、大豆イソフラボン含有量を消費者に情報提供すべきとしている。このため、豆腐、味噌、豆乳等の大豆を主成分とする食品については、「大豆イソフラボンX mgを含む」こと、「適度に摂取する」こと、及び「3歳に満たない子供には勧められない」ことを表示することを勧めている。

さらに、サプリメント形態及び強化食品については、大豆イソフラボン含有量の他、「1日当たり1 mg/kg 体重を超えてはならない」こと、「本人又は家族に乳がんの病歴のある女性には勧められない」こと、「医師に相談する」ことを表示するよう勧告している。

5.4 その他の国における検討状況

イスラエルにおいては、幼児における大豆食品の消費が制限されること、及び可能であれば乳児に関しては摂取させないことについて推奨されたとの情報がある。なお、大豆食品を摂取する成人に関しては将来の試験報告があるまで適量に留めるべきであると助言している。

また、イタリアにおいては2002年7月、植物エストロゲン、大豆イソフラボンを補完した食品による一日摂取量を80 mg/日を超えないようにとの勧告を表明している。

6.～7.項において、摂取量にかかる大豆イソフラボンと標記されているものについては、大豆イソフラボンアグリコンを指す。

6 安全性評価の考え方

本項において「1 はじめに」に整理した基本方針等に基づき、大豆イソフラボンを関与成分とする特定保健用食品の摂取にかかる安全性評価の考え方を示した。

具体的には、大豆イソフラボンを関与成分とした特定保健用食品の一日摂取量の上限値を定めるにあたっては、可能な限り収集した大豆イソフラボンによる試験報告等(本書の2から4においてまとめた試験報告等)に基づき、ヒト試験結果による検討を基本としたが、ヒトでの十分な知見が得られない場合には、動物試験の結果について、安全性側の視点に立ち検討を行った。さらに、試験報告等から設定した特定保健用食品として摂取する大豆イソフラボンの量については、各年齢層において検証することとした。

6.1 大豆イソフラボンの安全な上限摂取目安量の設定

6.1.1 食経験に基づく大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限値の設定

わが国において、大豆食品を多食することによる健康被害を指標とした検証はされていないが、現在までの知見においては、日本人の日常生活において一般の大豆食品から摂取している程度の量の大豆イソフラボンによる明らかな健康被害は報告されていない。

そこで、今回の健康影響評価においては、特定保健用食品として摂取する分も含めて、本書の3.2 平成14年国民栄養調査に基づく大豆イソフラボン摂取量(試算)において明らかになった95パーセンタイル値64～76 mg/日(閉経前女性:64 mg/日、閉経後女性:74 mg/日、男性:76 mg/日)を食経験に基づく現時点におけるヒトの安全な大豆イソフラボンの一日上限摂取目安量とする。

6.1.2 ヒト臨床研究に基づく大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限値の設定

閉経後女性を対象とした大豆イソフラボン錠剤(150 mg/日)の5年間長期摂取試験⁹⁶⁾において、摂取群は対照群に比し、30ヶ月(2年6ヶ月)の時点では、子宮内膜増殖症は認められていないが、60ヶ月(5年間)の時点では、子宮内膜増殖症の発症が有意に高かった。この報告によると、大豆イソフラボンの摂取量150 mg/日は、ヒトにおける健康被害の発現が懸念される「影響量」と考えられる。これは、子宮内膜増殖症の発症要因としてエストロゲンの持続的かつ過剰刺激が指摘されていることから、大豆イソフラボンを相当長期かつ連続摂取した場合に、そのエストロゲン作用により、こ

の様な影響が現れたものと考えられる。

4.2.2.1において検討した報告においては、大豆イソフラボン 150 mg/日程度を摂取した閉経前女性における影響として、血清 E2 の低下と月経周期が延長しており、より低い大豆イソフラボンの摂取量 60 mg/日前後においても報告されている。

この様な体内エストロゲン環境の変動影響は、恒常性維持機構が低下していると考えられる閉経後女性では更に低い大豆イソフラボンの摂取量で発現する可能性、すなわち、閉経前女性よりも外来性のエストロゲンに対する感受性が高い可能性が指摘される。

4.2.2.3 において男性について検討した報告においては、大豆イソフラボン数百mg/日を摂取した男性における影響として女性化乳房の発現等が報告されている。

この様な生体影響は、恒常性維持機構は存在するものの内因性のエストロゲン量が多量に少ない男性では、外来性のエストロゲン量が、調節可能な量を容易に凌駕してしまい、エストロゲンアゴニストとしての作用が引き起こされる可能性がある。その点で、エストロゲンに対する感受性が閉経前女性あるいは閉経後女性と大きくは異なる可能性が考えられる。

特定保健用食品は、医薬品と異なり、用法・用量が厳密に定められることはないこと、期待される健康保持増進効果等を得るために、一度、習慣化すれば、長期的かつ継続的な摂取が推奨されること及び、様々な年齢層の人、健康な人、疾病に罹っている人、疾病予備群の人を含めて摂取すること等が想定され、個人差を十分に考慮する必要がある。

イコールの産生能、大豆イソフラボンの腸管から血中への吸収効率及び肝臓における代謝効率等は、人により大きく異なることから、同じ量の大豆イソフラボンを摂取しても、作用に関しては個人差が大きい。

この様に、個人差についても、また女性ホルモンの生体影響が多岐にわたる点についても、大豆イソフラボンの一日摂取目安量の上限值を設定する際に、考慮すべき要因である。

以上のことから、閉経後女性を対象とした大豆イソフラボン錠剤(150 mg/日)の5年間長期摂取試験⁹⁶⁾及び個人差を考慮して、本試験の健康被害の発現が懸念される「影響量」である 150 mg/日の2分の1、75 mg/日を臨床研究に基づく現時点におけるヒト(閉経前女性、閉経後女性及び男性)の安全な大豆イソフラボンの一日上限摂取目安量とする。