

月見草エキス含有錠剤食品が食後血糖値に及ぼす影響と  
1日1回の長期摂取における空腹時血糖値の変動  
および安全性に関する検討

健康・栄養食品研究 Vol. 5 No.4 2002

木場 孝繁、濱田広一郎、木村 弘之、阿比留康弘、曲田 清彦、  
菊地 範昭、宗行 哲、高沢 謙二

オリザ油化株式会社

2003年5月2日

原著報文

# 月見草エキス含有錠剤食品が食後血糖値に及ぼす影響と 1日1回の長期摂取における空腹時血糖値の変動 および安全性に関する検討

木場 孝繁\*、濱田広一郎\*、木村 弘之\*、阿比留康弘\*、曲田 清彦\*、  
菊地 範昭\*、宗行 哲\*\*、高沢 謙二\*\*\*、\*\*\*\*

月見草エキス含有錠剤食品を1日1回、12週間継続摂取させ、その摂取開始日および摂取開始12週間後に実施した米飯負荷試験において本食品が食後血糖値に及ぼす影響と摂取期間中の空腹時血糖値に及ぼす影響を検討した。さらに、月見草エキス含有錠剤食品を12週間継続摂取した場合の安全性について検討した。対象は、糖尿病境界域対象者を主とする男性44名（糖尿病境界域対象者35名、糖尿病対象者9名）とし、試験はプラセボを対照食品とした二重盲検法により実施した。

摂取開始日に米飯負荷試験を行った結果、糖尿病境界域対象者では、月見草エキス含有錠剤食品摂取によって米飯負荷後の血糖値上昇が抑制され、この作用は本食品を12週間継続摂取した後でも同様であった。また、月見草エキス含有錠剤食品を12週間摂取することによって、糖尿病境界域対象者の空腹時血糖値が摂取前に比べて有意に低下し（ $p < 0.05$ ）、空腹時血糖値の各時点における比較では、摂取4週間後において月見草エキス含有錠剤食品摂取群（月見草群）で対照食品摂取群（対照群）と比べて有意な低値を示し（ $p < 0.05$ ）、摂取8週間後において月見草群で対照群と比べて低い傾向にあった（ $p = 0.05$ ）。またHbA<sub>1c</sub>値の変動において、空腹時血糖値でみられた結果と同様に本食品の継続摂取によって摂取前に比べて低下した。また摂取期間を通じて、安全面で問題となるような有害事象は観察されなかった。

以上の結果から、月見草エキス含有錠剤食品は、食後血糖値上昇抑制作用を有しており、1日1回の摂取を継続することで糖尿病境界域の人に対し血糖をコントロールする作用を有し、かつ安全性の高い有用な食品であると考えられた。

キーワード：月見草エキス、食後血糖値、空腹時血糖値、糖尿病境界域

Effects of a single intake of tablets containing Evening Primrose seed  
extract on postprandial blood glucose levels and long-term effects  
on fasting blood glucose levels and safety profile of once-daily tablets.

Takashige Koba\*, Koichiro Hamada\*, Hiroyuki Kimura\*, Yasuhiro Abiru\*,  
Kiyohiko Magata\*, Noriaki Kikuchi\*, Satoshi Muneyuki\*\*, and Kenji Takazawa\*\*\*, \*\*\*\*

\*大塚製薬株式会社 佐賀栄養製品研究所 〒842-0195 佐賀県神埼郡東脊振村大字大曲字東山 5006-5

\*\*大塚製薬株式会社 消費者製品開発部 〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通3-2-27

\*\*\*早稲田クリニック 〒171-0033 東京都豊島区高田3-10-21

\*\*\*\*東京医科大学第二内科 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

We examined safety and benefits of tablets containing an extract from the seed of Evening Primrose on fasting and postprandial blood glucose when ingested with dinner once a day during 12 weeks in 35 male subjects with impaired glucose tolerance (IGT) and nine male subjects with type 2 diabetes in a placebo-controlled double-blind test.

The subjects were given a meal tolerance test (MTT) using cooked rice with active or placebo tablets in a double blind fashion at the beginning and at the end of the 12 week study period. In the subjects with IGT at baseline, the rise in postprandial blood glucose levels in response to the MTT was reduced in the treatment group compared to those in control group ( $p < 0.05$ ). Furthermore, this effect was maintained at the end of the study period. After 4, 8 and 12 weeks, fasting blood glucose levels were reduced in the treated IGT subjects compared to baseline ( $p < 0.05$ ), and the fasting blood glucose levels were lower in the treated IGT subjects than those in controls ( $p < 0.05$  at 4 weeks, and  $p = 0.05$  at 8 weeks). The treatment group had no adverse reaction during the ingestion period.

These results suggest that the tablet containing Evening Primrose seed extract is a useful supplement for the risk reduction of lifestyle-related diseases such as diabetes mellitus.

Key words : Evening Primrose seed extract, postprandial blood glucose, fasting blood glucose, impaired glucose tolerance

Journal of Nutritional Food, 5(4), 55-68, 2002

## 1. はじめに

糖尿病は、インスリン分泌の減少あるいはインスリン作用の不足による高血糖が特徴的である<sup>1)</sup>。その発症は緩やかであり高血糖もはじめは食後血糖値のみにみられていたものが、持続的な食後高血糖の過程を経てやがて空腹時血糖値の上昇へと増悪すると考えられている<sup>2)</sup>。したがって、症状の進行防止や合併症の予防には、まず、食後血糖値上昇を抑制することが重要と考えられる。臨床面では、二糖類から単糖類への分解を抑制する $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が1990年代より我国で上市されている<sup>3)4)</sup>。食品成分の中にも糖類消化酵素阻害作用を持つ成分が見出されており、その一部は特定保健用食品として許可されている<sup>5)-8)</sup>が、今回、われわれは食後血糖値の上昇を抑制する新規食品素材として月見草種子からポリフェノール類を高濃度に濃縮した月見草エキスに着目した。

月見草は、アカバナ科マツヨイグサ属の植物である。月見草の根は酢漬けや煮物にして

食欲増進のために用いられている<sup>9)</sup>。また、アメリカ先住民ブラックフット族は葉をゆでて食べ、根を乾燥させ保存食とした<sup>9)</sup>。最近では、その種子から搾油した月見草油に $\gamma$ -リノレン酸が多く含有されていることがわかっており、肥満、糖尿病、月経前症候群などに効果があるといわれている<sup>10)</sup>。このように種子中の油脂成分についてはこれまで盛んに研究されているが、油脂以外の成分については、これまでほとんど研究されていなかった。藍谷らは、月見草種子からポリフェノール類を高濃度に濃縮した月見草エキスの成分が没食子酸、カテキン、ペンタガロイルグルコース、プロアントシアニジンなどであることを示している<sup>10)</sup>。月見草エキスは $\alpha$ -グルコシダーゼ活性阻害作用や $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害作用を有しており、動物実験でデンプン負荷後およびシヨ糖負荷後の血糖値上昇を抑制することを報告している<sup>10)</sup>。さらに、ヒトにおいても月見草エキスの摂取により米飯負荷後の血糖値上昇が抑制されることを報告している<sup>10)</sup>。

食後血糖値上昇を抑制するためには、食事

の場面で食後血糖値上昇抑制作用を有する食品を摂取する必要がある。われわれは利用者の携帯性や摂取時の利便性を考慮した結果、錠剤タイプがすぐれていると考え、錠剤型の月見草エキス含有錠剤食品を開発した。また、すべての食事に際してこのような食品を摂取することは、一般消費者にとって負担となるおそれがあるため、月見草エキス含有錠剤食品を1日1回、食事とともに摂取した場合の有効性について検討することとした。

このため、本試験においては、糖尿病境界域対象者を主とする被験者を対象とし、月見草エキス含有錠剤食品を1日1回、12週間継続摂取させ、その摂取開始日および摂取開始12週間後に実施した米飯負荷試験において本食品が食後血糖値に及ぼす影響と摂取期間中の空腹時血糖値に及ぼす影響を検討した。また、月見草エキス含有錠剤食品を12週間継続摂取した場合の安全性について検討した。

## 2. 試験方法

### 1) 被験者

被験者は、年齢20歳以上65歳未満の成人で、試験開始前1ヶ月以内に糖尿病治療歴がなく、以下の条件のいずれかに該当する者とした。

- i) 空腹時血糖値が110 mg/dl以上で、HbA<sub>1c</sub>値が6.5%未満
- ii) 75 g糖負荷試験(OGTT)2時間値が140 mg/dl以上200 mg/dl未満
- iii) 正常型\*であるがOGTT1時間値が180 mg/dl以上(\*正常型とは空腹時血糖値が110 mg/dl未満およびOGTT2時間値が140 mg/dl未満をいう)

表1 被験者の背景

	月見草群	対照群
例数	23	21
年齢(歳)	44.0 ± 11.3	44.6 ± 9.5
身長(cm)	169.1 ± 4.3	172.8 ± 8.1
体重(kg)	78.4 ± 11.4	81.4 ± 10.7
BMI	27.4 ± 4.0	27.3 ± 3.2
空腹時血糖(mg/dl)	113 ± 14	113 ± 11
平均値±標準偏差		

この条件で選択された被験者は44名(全例)であり、すべて男性であった。被験者背景を表1に示した。試験コントローラーは、44名の被験者を年齢、空腹時血糖値においてマッチングするように月見草エキス含有錠剤食品摂取群(月見草群)23名と対照食品摂取群(対照群)21名の2群に分けた。44名中9名は、空腹時血糖値が126 mg/dl以上であったため、日本糖尿病学会診断基準検討委員会勧告<sup>11)</sup>に従い、これら9名を糖尿病境界域対象者、残りの35名を糖尿病境界域対象者と規定した。

本試験は、早稲田クリニック治験審査委員会の承認のもとに、ヘルシンキ宣言の主旨に従い実施した。なお、被験者に対しては、事前に試験内容およびその方法等について医師より十分な説明を行い、試験参加に対して文書による同意を得た。

### 2) 試験食品

月見草エキス含有錠剤食品として、1錠当たり月見草エキスを50 mg含有する円型の錠剤を用いた。本食品中に含まれる月見草エキスとして、月見草(*Oenothera biennis*)種子からエタノール抽出した成分でポリフェノール類を60%以上含有する素材を用いた(製品名:月見草エキス-P、オリザ油化株式会社製)。対

照食品は、月見草エキスを賦形剤に置き換えた錠剤型の食品を用いた。また、対照食品は、カラメルを用いて表面を着色することによって、本食品と外観による区別ができないようにした。なお、本試験に先立って、月見草エキス含有錠剤食品1錠（月見草エキスとして50 mg）、2錠（月見草エキスとして100 mg）、6錠（月見草エキスとして300 mg）を糖尿病境界域対象者を主とした被験者に摂取させ、プラセボと比較した米飯負荷試験を予備的に行っており、その結果、6錠摂取時に食後血糖値の上昇抑制作用が認められたため、本試験では月見草エキス含有錠剤食品の1回摂取量を6錠とした。

### 3) 試験スケジュール

本試験は、プラセボを対照とした二重盲検法により実施した。

試験期間は、摂取前観察期間1週間、摂取期間12週間とした。摂取前観察期間の初日（摂取前）および摂取開始から4週間後、8週間後、12週間後に理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を実施した。また、摂取開始日および摂取開始12週間後に、米飯負荷試験を実施した。12週間の摂取期間中、被験者は、1日1回、夕食の直前に月見草エキス含有錠剤食品あるいは対照食品を6錠摂取した。試験期間中、暴飲暴食を避けるよう指導を行い、それ以外の日常生活については特に変えることのないよう指示した。

なお、試験期間中、毎日、生活日誌を記入することにより体調等を確認した。

### 4) 測定方法

#### a) 米飯負荷試験

摂取開始日および摂取開始12週間後に米飯負荷試験を医師の管理下で実施した。被験者は、米飯負荷試験前日の午後より試験実施施設である早稲田クリニックに宿泊し、規定の夕食（摂取開始前日および摂取開始12週間後とも同じ：米飯、酢豚、モヤシサラダ、春雨スープ：熱量836kcal、蛋白質33.6g、脂質19.5g、糖質126.8g、水分418.5g、灰分5.9g、食物繊維5.5g）を夜21時までには摂取し、それ以降は、翌日の試験開始まで絶食とした。翌朝、被験者は空腹時に採血後、月見草エキス含有錠剤食品6錠または対照食品6錠を水100mlとともに摂取した。試験食品摂取5分後に、ふりかけ2.5gをかけた米飯200g（サトウのごはん（佐藤食品工業株式会社製）：熱量302kcal、蛋白質4.6g、脂質1.2g、糖質68g、ナトリウム6mg）を10分間かけて摂取した。米飯摂取後30分、60分、90分および120分に採血を行い、その間、被験者はベッド上にて安静を保った。なお、得られた血液サンプルは血糖値の測定に用いた。血糖値の測定は株式会社三菱化学ビーシーエルに依頼した。

#### b) 理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査

試験食品の摂取前および摂取開始から4週間後、8週間後、12週間後に理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を医師の管理下で実施した。測定項目は、理学的検査（体重、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍）、血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値、血小板数、血色素量、全血比重）、血液生化学的検査（空腹時血糖値、HbA<sub>1c</sub>、フ

ルクトサミン、インスリン、C-ペプチド、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸、アミラーゼ、総蛋白、アルブミン、A/G比、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、LDH、CPK、尿酸、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、血清鉄、TIBC、Na、K、Ca、Mg、Cl)、尿検査 (pH、蛋白質、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血、比重) とした。検査日の採血は、前日 21 時以降、水以外の飲食を控えた空腹時の状態で行った。理学的検査および尿検査は早稲田クリニック内で実施した。血液学的検査および血液生化学的検査の各測定項目の測定は、株式会社三菱化学ピーシーエルに依頼した。

## 5) 統計解析

すべての測定値は平均値±標準偏差で示した。同一被験者における測定値の変化の検定については、対応のある  $t$ -検定を採用した。群間比較については、原則として Student  $t$ -検定を採用した。ただし、F 検定による等分散検定により、分散性に偏りがあることが確認された場合は、Aspin-Welch  $t$ -検定を採用した。いずれも、両側検定で有意水準を危険率 5% 以下とした。

摂取開始日および摂取開始 12 週間後に行った米飯負荷後の血糖値の変動と摂取期間中の血糖関連項目の変動に関する評価については、全例および糖尿病境界域対象者について行っ

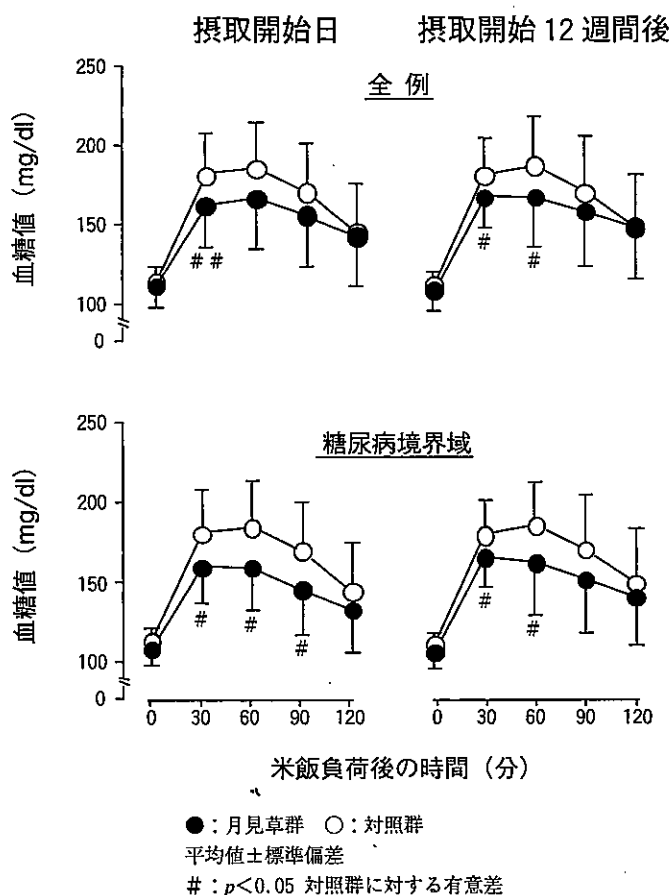


図1 月見草エキス含有錠剤食品の摂取が米飯負荷後の血糖値に及ぼす影響

た。なお、糖尿病域対象者については例数が少なかったために（月見草群5名、対照群4名）、糖尿病域を対象としたこれらの変動に関する評価は行わなかった。安全性の評価については全例で行った。

### 3. 結果

#### 1) 試験食品摂取開始日に行った米飯負荷後の血糖値の変動

試験食品摂取開始日に行った米飯負荷後の血糖値の変動について図1左パネルに示した。

##### a) 全例を対象とした解析

試験食品摂取開始日に行った米飯負荷試験において、血糖値の各時点における群間の比較では、米飯負荷30分後で対照群は $181 \pm 27$  mg/dl、月見草群は $162 \pm 26$  mg/dl、および60分後で対照群は $185 \pm 29$  mg/dl、月見草群は $166 \pm 31$  mg/dlで月見草群が対照群に比べ有意な低値を示した ( $p < 0.05$ )。

##### b) 糖尿病境界域を対象とした解析

糖尿病境界域対象者において、米飯負荷後の血糖値の各時点における群間の比較では、米飯負荷30分後で対照群は $180 \pm 27$  mg/dl、月見草群は $159 \pm 22$  mg/dl、60分後で対照群は $184 \pm 28$  mg/dl、月見草群は $159 \pm 26$  mg/dl、および90分後で対照群は $169 \pm 31$  mg/dl、月見草群は $145 \pm 28$  mg/dlで月見草群が対照群に比べ有意な低値を示した ( $p < 0.05$ )。

#### 2) 試験食品摂取開始12週間後に行った米飯負荷後の血糖値の変動

試験食品摂取開始12週間後に行った米飯負荷後の血糖値の変動について図1右パネルに示した。

##### a) 全例を対象とした解析

試験食品摂取開始12週間後に行った米飯負荷試験において、血糖値の各時点における群間の比較では、摂取開始日に行った米飯負荷後の血糖値の変動と同様に、米飯負荷30分後で対照群は $181 \pm 23$  mg/dl、月見草群は $167 \pm 18$  mg/dl、および60分後で対象群は $187 \pm 31$  mg/dl、月見草群は $167 \pm 31$  mg/dlで月見草群が対照群に比べ有意な低値を示した ( $p < 0.05$ )。

##### b) 糖尿病境界域を対象とした解析

糖尿病境界域対象者において、米飯負荷後の血糖値の各時点における群間の比較では、米飯負荷30分後で対照群は $179 \pm 22$  mg/dl、月見草群は $165 \pm 18$  mg/dl、および60分後で対象群は $185 \pm 27$  mg/dl、月見草群は $162 \pm 33$  mg/dlで月見草群が対照群に比べ有意な低値を示した ( $p < 0.05$ )。

#### 3) 試験食品を12週間摂取した時の血糖関連項目の変動

試験食品を12週間摂取した時の空腹時血糖値、HbA<sub>1c</sub>値、フルクトサミン値、インスリン値およびC-ペプチド値の変動について表2に示した。

##### a) 全例を対象とした解析

全例における月見草群の空腹時血糖値は、試験食品摂取前値と比べ摂取4週間後に有意に低下し、8週間後、12週間後においても有意な低値を維持した ( $p < 0.01$ )。一方、対照群の空腹時血糖値は、摂取前値と比べ摂取8週間後まで変化が認められなかったが、12週間後に有意な低下がみられた ( $p < 0.05$ )。空腹時血糖値の各時点における比較では、摂取4週間後において月見草群で対照群と比べて

表2 血糖関連項目の変動

		全例		糖尿病境界域	
		月見草群	対照群	月見草群	対照群
空腹時血糖 (mg/dl)	摂取前	113 ± 14	113 ± 11	108 ± 10	110 ± 10
	4週間後	105 ± 11* **	112 ± 9	103 ± 9* *	112 ± 10
	8週間後	106 ± 15**	115 ± 19	104 ± 12*	116 ± 21
	12週間後	106 ± 13**	108 ± 8*	104 ± 11*	108 ± 8
HbA <sub>1c</sub> (%)	摂取前	5.4 ± 0.5	5.4 ± 0.4	5.3 ± 0.4	5.5 ± 0.4
	4週間後	5.4 ± 0.4	5.5 ± 0.4	5.2 ± 0.3*	5.5 ± 0.4
	8週間後	5.4 ± 0.4	5.5 ± 0.4	5.2 ± 0.3* *	5.5 ± 0.3
	12週間後	5.3 ± 0.5*	5.4 ± 0.3	5.2 ± 0.4* *	5.5 ± 0.3
フルクトサミン (μmol/l)	摂取前	253 ± 21	249 ± 17	249 ± 21	248 ± 19
	4週間後	249 ± 26	250 ± 18	244 ± 20	251 ± 17
	8週間後	257 ± 35	257 ± 21	249 ± 28	257 ± 23
	12週間後	235 ± 22***	232 ± 17***	231 ± 20***	230 ± 17***
インスリン (μU/ml)	摂取前	11.3 ± 6.8	11.8 ± 6.4	11.5 ± 7.4	10.8 ± 5.9
	4週間後	10.3 ± 5.5	16.0 ± 19.8	10.8 ± 5.9	16.9 ± 21.9
	8週間後	10.6 ± 8.0	15.1 ± 12.6	11.4 ± 8.2	16.1 ± 13.9
	12週間後	9.7 ± 7.0	10.3 ± 5.1	10.4 ± 7.7	10.4 ± 5.6
C-ペプチド (ng/ml)	摂取前	2.8 ± 1.0	2.8 ± 0.8	2.8 ± 1.1	2.8 ± 0.8
	4週間後	2.7 ± 0.7	3.3 ± 1.7	2.7 ± 0.8	3.5 ± 1.8
	8週間後	2.7 ± 1.1	3.3 ± 1.4	2.8 ± 1.2	3.4 ± 1.5
	12週間後	2.7 ± 0.9	2.9 ± 1.0	2.8 ± 1.0	3.0 ± 1.0

平均値±標準偏差

# :  $p < 0.05$  対照群に対する有意差

\* :  $p < 0.05$  摂取前に対する有意差

\*\* :  $p < 0.01$  摂取前に対する有意差

\*\*\* :  $p < 0.001$  摂取前に対する有意差

有意な低値を示した ( $p < 0.05$ )。

全例における月見草群のHbA<sub>1c</sub>値は、試験食品摂取開始から8週間後まで有意な変動は認められなかったが、12週間後に有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ )。対照群では、摂取前値と比べ摂取12週間後まで変化が認められなかった。HbA<sub>1c</sub>値の各時点における比較では、群間に有意な差は認められなかった。

全例における両群のフルクトサミン値は、試験食品摂取開始から8週間後まで有意な変動は認められなかったが、12週間後に有意な低下が認められた ( $p < 0.001$ )。フルクトサミ

ン値の各時点における比較では、群間に有意な差は認められなかった。

全例におけるインスリン値およびC-ペプチド値は、両群において、試験食品摂取開始から12週間後まで有意な変化は認められず、各時点における比較においても、群間に有意な差は認められなかった。

b) 糖尿病境界域を対象とした解析

糖尿病境界域対象者における月見草群の空腹時血糖値は、摂取前値と比べ摂取4週間後に有意に低下し ( $p < 0.05$ )、8週間後 ( $p < 0.05$ )、12週間後 ( $p < 0.05$ ) においても有意

な低値を維持した。対照群では、摂取期間を通して有意な変動は認められなかった。空腹時血糖値の各時点における比較では、摂取4週間後において月見草群で対照群と比べて有意な低値を示し ( $p < 0.05$ )、摂取8週間後において月見草群で対照群と比べて低い傾向にあった ( $p = 0.05$ )。

糖尿病境界域対象者における月見草群のHbA<sub>1c</sub>値は、摂取前値と比べ摂取8週間後に有意に低下し ( $p < 0.05$ )、12週間後においても有意な低値を維持した ( $p < 0.05$ )。対照群では、摂取期間を通して有意な変動は認められなかった。HbA<sub>1c</sub>値の各時点における比較では、摂取4週間後 ( $p < 0.05$ )、8週間後 ( $p < 0.05$ ) および12週間後 ( $p < 0.05$ ) において月見草群で対照群と比べて有意な低値を示した。

糖尿病境界域対象者におけるフルクトサミン値は、両群で試験食品摂取開始から8週間後まで有意な変動は認められなかったが、12週間後に有意な低下が認められた ( $p < 0.001$ )。フルクトサミン値の各時点における比較では、

群間に有意な差は認められなかった。

糖尿病境界域対象者におけるインスリン値およびC-ペプチド値は、両群において、試験食品摂取開始から12週間後まで有意な変化は認められず、各時点における比較においても、群間に有意な差は認められなかった。

#### 4) 試験食品を12週間摂取した時の理学的検査値の変動

試験食品を12週間摂取した時の体重、血圧および脈拍数の変動について、表3に示した。体重は両群で摂取前値と比べ摂取12週間後に有意な低下が認められた(月見草群  $p < 0.01$ 、対照群  $p < 0.001$ )。収縮期血圧は月見草群で摂取前値と比べ摂取12週間後に有意な低下が認められ ( $p < 0.01$ )、対照群では低下する傾向にあった ( $p = 0.10$ )。同様に、拡張期血圧は月見草群で摂取前値と比べ摂取12週間後に有意な低下が認められ ( $p < 0.01$ )、対照群では低下する傾向にあった ( $p = 0.05$ )。また、脈拍数は両群で摂取前値と比べ摂取12週間後に有意な低下が認められた ( $p < 0.001$ )。しかし

表3 理学的検査値の変動

		摂取前	4週間後	8週間後	12週間後
体重 (kg)	月見草群	78.4 ± 11.4	78.1 ± 11.3	78.0 ± 11.2	76.7 ± 11.0**
	対照群	81.4 ± 10.7	81.4 ± 10.6	81.1 ± 10.6	80.1 ± 10.4***
収縮期血圧 (mmHg)	月見草群	126 ± 12	124 ± 17	123 ± 12	118 ± 16**
	対照群	129 ± 9	129 ± 13	128 ± 12	125 ± 9
拡張期血圧 (mmHg)	月見草群	75 ± 11	74 ± 12	71 ± 11*	70 ± 12**
	対照群	78 ± 10	77 ± 10	78 ± 11	75 ± 9
脈拍数 (拍/分)	月見草群	72 ± 13	70 ± 13	67 ± 8**	65 ± 9***
	対照群	71 ± 11	71 ± 10	72 ± 11	65 ± 10***

平均値 ± 標準偏差

\*:  $p < 0.05$  摂取前に対する有意差

\*\* :  $p < 0.01$  摂取前に対する有意差

\*\*\* :  $p < 0.001$  摂取前に対する有意差

表 4 血液学的検査値の変動

	基準値		摂取前	4 週間後	8 週間後	12 週間後
白血球数 (/ $\mu$ l)	3300—9000	月見草群	6304 $\pm$ 1521	6396 $\pm$ 1735	6265 $\pm$ 1628	6591 $\pm$ 1512
		対照群	6224 $\pm$ 1642	6200 $\pm$ 1363	6095 $\pm$ 1211	6262 $\pm$ 1298
赤血球数 ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	430—570	月見草群	505 $\pm$ 47	490 $\pm$ 47**	488 $\pm$ 46**	483 $\pm$ 46***
		対照群	514 $\pm$ 31	504 $\pm$ 34	501 $\pm$ 32*	491 $\pm$ 38***
血色素量 (g/dl)	13.5—17.5	月見草群	15.6 $\pm$ 0.9	15.2 $\pm$ 1.0**	15.2 $\pm$ 0.9**	14.9 $\pm$ 0.9***
		対照群	16.0 $\pm$ 1.1	15.7 $\pm$ 0.9	15.6 $\pm$ 1.1*	15.3 $\pm$ 1.1***
ヘマトクリット値 (%)	39.7—52.4	月見草群	45.9 $\pm$ 2.8	44.5 $\pm$ 2.9**	44.1 $\pm$ 2.8***	43.9 $\pm$ 2.9***
		対照群	47.0 $\pm$ 2.3	46.0 $\pm$ 2.7	45.5 $\pm$ 2.7**	44.9 $\pm$ 2.7***
血小板数 ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	14.0—34.0	月見草群	24.1 $\pm$ 6.9	24.1 $\pm$ 5.6	23.5 $\pm$ 5.5	24.3 $\pm$ 5.8
		対照群	23.8 $\pm$ 4.7	23.0 $\pm$ 5.9	22.3 $\pm$ 4.9**	22.9 $\pm$ 5.0*
全血比重	1.055—1.063	月見草群	1.057 $\pm$ 0.002	1.056 $\pm$ 0.002**	1.056 $\pm$ 0.002***	1.056 $\pm$ 0.002**
		対照群	1.058 $\pm$ 0.002	1.057 $\pm$ 0.002	1.057 $\pm$ 0.002**	1.057 $\pm$ 0.002***

平均値  $\pm$  標準偏差\* :  $p < 0.05$  摂取前に対する有意差\*\* :  $p < 0.01$  摂取前に対する有意差\*\*\* :  $p < 0.001$  摂取前に対する有意差

ながら、これらの理学的検査値の変動は、安全面で問題となるようなものではなかった。

#### 5) 試験食品を 12 週間摂取した時の臨床検査値の変動

試験食品を 12 週間摂取した時の血液学的検査値および血液生化学的検査値の変動について、それぞれ表 4 および表 5 に示した。血液学的検査値に関しては、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値および全血比重は、両群で摂取前値に比べ摂取 12 週間後に有意な低下が認められた ( $p < 0.001$ 、月見草群の全血比重は  $p < 0.01$ )。また、血小板数は対照群において摂取前値に比べ摂取 12 週間後に有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ )。これらの変動はいずれも基準値内であり、安全面で問題となるような変動ではなかった。血液生化学的検査値に関しては、総コレステロール値、HDL-コレステロール値、総蛋白値、アルブミン値、A/G 比、ALP 値、LDH 値、Ca 値および TIBC 値は、両群で摂取前値に比べ摂取 12 週間後に有意な低下が認められた ( $p < 0.001$ 、月見草

群の Ca 値および対照群の総コレステロール値、HDL-コレステロール値は  $p < 0.01$ 、対照群の ALP 値は  $p < 0.05$ )。LDL-コレステロール値は、月見草群で摂取前値と比べ摂取 12 週間後に有意な低下が認められ ( $p < 0.05$ )、対照群では低下する傾向にあった ( $p = 0.06$ )。GOT 値 ( $p < 0.001$ )、GPT 値 ( $p < 0.01$ )、 $\gamma$ -GTP 値 ( $p < 0.05$ )、尿酸値 ( $p < 0.05$ ) および Mg 値 ( $p < 0.05$ ) は、月見草群でのみ有意な低下が認められた。これらの変動はいずれも基準値内であり、安全面で問題となるようなものではなかった。また、尿検査の各測定項目においても同様に、両群で安全上問題となるような変動を認めなかった。

#### 6) 試験食品を 12 週間摂取した時の試験食品摂取との因果関係を否定できない有害事象

12 週間の摂取期間中に発現した月見草エキス含有錠剤食品または対照食品摂取との因果関係を否定できない有害事象は、月見草群において、下痢を訴えた例が 7 名、倦怠感を訴えた例が 1 名、動悸を訴えた例が 1 名であっ

表5 血液生化学的検査値の変動

	基準値		摂取前	4週間後	8週間後	12週間後
総コレステロール (mg/dl)	120-219	月見草群	215 ± 35	205 ± 32*	210 ± 29	200 ± 30***
		対照群	210 ± 29	205 ± 32	205 ± 29	198 ± 27**
HDL-コレステロール (mg/dl)	40-70	月見草群	48 ± 10	46 ± 9*	45 ± 11*	43 ± 10***
		対照群	44 ± 8	46 ± 9*	45 ± 8	40 ± 6**
LDL-コレステロール (mg/dl)	65-139	月見草群	136 ± 37	136 ± 35	142 ± 34*	128 ± 32*
		対照群	134 ± 28	140 ± 32	137 ± 27	128 ± 28
中性脂肪 (mg/dl)	30-149	月見草群	180 ± 103	192 ± 151	212 ± 310	176 ± 80
遊離脂肪酸 (mEq/l)	0.1-0.9	月見草群	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1
		対照群	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2
総蛋白 (g/dl)	6.2-8.9	月見草群	7.4 ± 0.3	7.2 ± 0.3**	7.2 ± 0.3**	6.8 ± 0.3***
アルブミン (g/dl)	3.8-5.3	対照群	7.5 ± 0.3	7.2 ± 0.4***	7.2 ± 0.3***	6.8 ± 0.4***
		月見草群	4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.2	4.3 ± 0.2***
A/G 比	1.1-2.2	対照群	4.7 ± 0.2	4.6 ± 0.2**	4.6 ± 0.2*	4.4 ± 0.2***
		月見草群	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.2*	1.8 ± 0.2***	1.8 ± 0.2***
総ビリルビン (mg/dl)	0.2-1.7	対照群	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1***	1.8 ± 0.2***	1.8 ± 0.2***
		月見草群	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3
直接ビリルビン (mg/dl)	0.2-0.8	対照群	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
		月見草群	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2
ALP (IU/l/37°C)	100-325	対照群	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
		月見草群	234 ± 44	230 ± 54	230 ± 52	209 ± 40***
LDH (IU/l/37°C)	120-240	対照群	206 ± 51	210 ± 55	210 ± 53	190 ± 49*
		月見草群	190 ± 40	180 ± 34*	184 ± 37	167 ± 37***
CPK (IU/l/37°C)	60-270	対照群	171 ± 26	168 ± 28	170 ± 27	157 ± 27***
		月見草群	184 ± 108	162 ± 64	185 ± 142	173 ± 139
GOT (IU/l/37°C)	10-40	対照群	138 ± 48	148 ± 66	153 ± 107	138 ± 77
		月見草群	27 ± 8	25 ± 9	26 ± 10	22 ± 8***
GPT (IU/l/37°C)	5-45	対照群	23 ± 8	23 ± 9	24 ± 10	23 ± 12
		月見草群	44 ± 23	39 ± 22	37 ± 21*	34 ± 20**
γ-GTP (IU/l/37°C)	≤80	対照群	37 ± 23	38 ± 26	40 ± 30	39 ± 30
		月見草群	62 ± 46	55 ± 36*	56 ± 41	50 ± 35*
アミラーゼ (IU/l/37°C)	55-175	対照群	54 ± 19	56 ± 27	58 ± 28	59 ± 27
		月見草群	81 ± 22	81 ± 23	78 ± 22	78 ± 22
尿酸 (mg/dl)	3.8-7.5	対照群	78 ± 19	78 ± 20	91 ± 60	77 ± 33
		月見草群	6.7 ± 1.3	6.5 ± 1.1	6.7 ± 1.3	6.4 ± 1.1*
BUN (mg/dl)	8-23	対照群	6.0 ± 1.3	6.1 ± 1.3	6.1 ± 1.4	6.2 ± 1.5
		月見草群	14 ± 3	15 ± 4	14 ± 3	14 ± 3
クレアチニン (mg/dl)	0.8-1.3	対照群	13 ± 2	13 ± 3	14 ± 3	14 ± 3
		月見草群	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
Na (mEq/l)	137-147	対照群	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
		月見草群	141 ± 2	140 ± 1	140 ± 1	140 ± 1
K (mEq/l)	3.5-5.0	対照群	140 ± 2	140 ± 1	140 ± 1	140 ± 1*
		月見草群	4.1 ± 0.3	4.3 ± 0.2**	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3
Ca (mg/dl)	8.4-10.4	対照群	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.2
		月見草群	9.5 ± 0.3	9.5 ± 0.3	9.7 ± 0.3*	9.2 ± 0.4**
Mg (mg/dl)	1.9-2.5	対照群	9.6 ± 0.3	9.5 ± 0.3	9.6 ± 0.2	9.2 ± 0.3***
		月見草群	2.3 ± 0.2	2.2 ± 0.1*	2.2 ± 0.3*	2.2 ± 0.1*
Cl (mEq/l)	98-108	対照群	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.2*	2.2 ± 0.3	2.2 ± 0.2
		月見草群	102 ± 2	102 ± 2	102 ± 2	102 ± 2
血清鉄 (μg/dl)	50-200	対照群	102 ± 2	102 ± 2	102 ± 2	103 ± 2*
		月見草群	105 ± 33	103 ± 46	100 ± 28	106 ± 37
TIBC (μg/dl)	270-425	対照群	131 ± 48	117 ± 56	117 ± 56	123 ± 44
		月見草群	343 ± 34	336 ± 36*	340 ± 35	321 ± 32***
		対照群	331 ± 22	324 ± 29	325 ± 24	308 ± 27***

平均値 ± 標準偏差

\* : p < 0.05 摂取前に対する有意差

\*\* : p < 0.01 摂取前に対する有意差

\*\*\* : p < 0.001 摂取前に対する有意差

た。また、対照群においては、CPKの基準値上限を逸脱した例が1名、尿酸の基準値上限を逸脱した例が1名、下痢を訴えた例が8名、倦怠感を訴えた例が1名、多汗を訴えた例が1名、頭痛を訴えた例が2名、腹痛を訴えた例が1名、腹部膨満感を訴えた例が1名であった。これらの有害事象に関しては散発的で一過性かつ軽度症状の出現であり、安全面において問題ないものと考えられた。

#### 4. 考 察

厚生省(当時)が平成9年11月に実施した「糖尿病実態調査」<sup>12)</sup>によれば、「糖尿病を強く疑われる人(現在治療中の人を含む)」は690万人、「糖尿病の可能性が否定できない人」を合わせると1370万人が糖尿病有病者と推計されており、今後も糖尿病の患者数は増加することが予想されている。糖尿病の代謝異常の初期段階として食後血糖値の上昇が観察され、持続的な食後高血糖の過程を経てやがて空腹時血糖値の上昇へと増悪すると考えられている<sup>2)</sup>。このため、症状の進行防止や合併症の予防には、まず、食後血糖値上昇を抑制することが重要である。

食後血糖値上昇を抑制するため、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤などの医薬品が開発されている<sup>13)</sup>が、最近では食品素材についても研究が行われており、これまでに食後血糖値上昇を抑制するための食品素材がいくつか見出されている<sup>5)-8)</sup>。今回われわれは、月見草種子からポリフェノール類を高濃度に濃縮した新規の食品素材である月見草エキスの食後血糖値に及ぼす影響について検討した。月見草エキスは、*in vitro*において $\alpha$ -グルコシダーゼ活性阻

害作用および $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害作用を有している<sup>10)</sup>。藍谷らは、健常人において月見草エキスを単回摂取させ、その5分後に米飯負荷を行った結果、月見草エキスが米飯負荷後の血糖値上昇を抑制したことを報告している<sup>10)</sup>。今回われわれが行った試験では、糖尿病境界域対象者において、米飯負荷後の血糖値の上昇は月見草群で対照群に比べて低かった。さらに、この作用は本食品を12週間継続摂取した後も同様であったことから、月見草エキスは、糖尿病境界域対象者に対して食後血糖値上昇を抑制する食品素材としての有効性が示唆された。

糖尿病発症予防には食後血糖値の上昇抑制をすべての食事の際に行うことがより効果を発揮すると思われるが、中村らは、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を1日1回投与した場合においても血糖値が有意に低下することを報告しており<sup>14)</sup>、必ずしもすべての食事の際に $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を投与する必要はないと示唆している。このため、1日1回の摂取で効果がみられる食品の開発は利用者の摂取への負担を軽減させる上からも有用であると思われる。今回の試験では、月見草エキス含有錠剤食品を毎夕食時に12週間継続摂取することによって、糖尿病境界域対象者の空腹時血糖値が摂取前に比べ低下した。さらに対照食品を摂取した場合と比較して、摂取4週間後において有意な低値を示し、摂取8週間後において低い傾向にあった。また、HbA<sub>1c</sub>値も、空腹時血糖値と同様に本食品摂取によって低下した。これらの結果は中村らの報告<sup>14)</sup>と同様に、1日1回の摂取でも食後血糖値の上昇を抑制することから血糖をコントロールする可能性を示唆している。このように糖尿病境界

域対象者が本食品を1日1回食事とともに継続的に摂取することは、血糖のコントロールに有用であると考えられる。

今回の試験では、両群において、摂取12週間後に体重が約2%低下していた。これは、被験者が摂取期間中に毎日生活日誌を記入しており、また、試験に参加しているという意識もあって、生活習慣が改善したためではないかと考えられた。これを裏付けるように、摂取開始12週間後に血中脂質や肝機能などのパラメーターが両群で改善されていた。また、血圧に関しても月見草群で摂取12週間後に有意に低下しており、対照群でも低下する傾向にあった。

今回の試験では、糖尿病境界域対象者および全例で月見草群および対照群の両群で、摂取開始12週間後にフルクトサミン値の低下がみられた。血中の糖は遊離アミノ基を持つ蛋白と結合し安定化したケトアミンすなわちフルクトサミンを形成するが、フルクトサミンの大部分はアルブミンに由来するため、アルブミンの血中半減期が約2週間であり、その期間に曝された血糖値に比例してフルクトサミンが変動する<sup>15)</sup>。摂取開始12週間後に、血糖値、血中総蛋白およびアルブミン値の低下がみられたことから、結果として、対照群においてもフルクトサミン値の低下がみられたのではないかと考えられる。一方、HbA<sub>1c</sub>は1~3ヶ月間の血糖コントロール状態の平均を反映すると考えられている<sup>16)</sup>ため、今回の試験では、月見草群のみで低下がみられたのではないと思われる。なお、摂取開始12週間後に血糖値、血中総蛋白およびアルブミン値の低下がみられたことは、被験者の生活習慣が改善されたためではないかと推察される。

今回の試験では、自覚症状として摂取期間中に下痢を訴えた被験者が月見草群で7名、対照群で8名みられた。医薬品である $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の服用に伴う腹部症状としては腹部膨満、放屁増加や下痢などが報告されている<sup>3)4)</sup>。腹部膨満や放屁増加は、未消化の炭水化物が結腸で腸内細菌の分解酵素により酢酸、酪酸、乳酸その他の有機酸が腸内で生成されることによって起こると考えられており<sup>17)18)</sup>、下痢は、有機酸が腸内で増加することにより浸透圧が上昇して起こると考えられている<sup>18)</sup>。今回の試験では本食品の摂取による腹部膨満等の有害事象はみられず、下痢の発生頻度も対照群と同程度であったため、月見草エキスの $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用による可能性は低いと思われる。また、今回の試験では12週間毎日試験食品を摂取していたが、摂取期間中の下痢の訴えは単発あるいは散発的であったことから、食生活など被験者自身の要因によるものが最も大きいのではないと思われる。

また、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の服用に際しては、低血糖も懸念されている<sup>3)4)</sup>が、月見草エキス含有錠剤食品の長期間摂取による低血糖はみられなかった。

月見草エキスはポリフェノールを高濃度に含有している。ポリフェノールは鉄吸収を強く阻害し、その作用はポリフェノール化合物の没食子酸基、カテコール基に起因することが知られている<sup>19)20)</sup>。このため月見草エキスについても、長期間摂取することで鉄吸収阻害による鉄欠乏を引き起こす可能性が考えられた。今回の試験では、月見草エキス含有錠剤食品を継続的に摂取しても血清鉄の低下は認められず、TIBCおよび血色素量は、月見草群

において摂取前に比べて有意に低下していたものの、対照群も同様に低下しており、その変動は正常範囲内であった。また、個人別にみても血清鉄、TIBC および血色素量が正常範囲を逸脱する例は試験期間を通して認められなかった。このように、本食品6錠を12週間継続して摂取した場合、鉄欠乏が引き起こされることはなかった。

このように今回の試験では、月見草エキス含有錠剤食品6錠を12週間継続摂取することによる安全面で問題となるような有害事象は観察されなかったことから、本食品は安全性の高い食品であると思われる。

以上のことから、月見草エキス含有錠剤食品は、食後血糖値上昇抑制作用を有しており、1日1回の摂取を継続することで糖尿病境界域対象者に対し血糖コントロール作用を有し、かつ安全性の高い有用な食品であることと考えられた。

## 5. 結 論

糖尿病境界域対象者を主とする被験者とし、月見草エキス含有錠剤食品を12週間継続摂取させ、その摂取開始日および摂取開始12週間後に実施した米飯負荷試験において本食品が血糖値に及ぼす影響と摂取期間中の空腹時血糖値に及ぼす影響を検討した。さらに、本食品を12週間継続摂取した場合の安全性について検討した。その結果、以下のことが明らかになった。

1) 試験食品摂取開始日の米飯負荷試験において、糖尿病境界域対象者では、月見草エキス含有錠剤食品摂取によって米飯負荷後の血糖値上昇が抑制された。また、この作

用は本食品を12週間継続して摂取した後でも同様であった。

- 2) 月見草エキス含有錠剤食品を毎夕食時に12週間継続摂取することによって、糖尿病境界域対象者の空腹時血糖値が低下し、さらに摂取開始から4週間後と8週間後の空腹時血糖値は対照食品と比較して低かった。また、HbA<sub>1c</sub>値も、空腹時血糖値でみられた結果と同様に本食品摂取によって低下した。
- 3) 月見草エキス含有錠剤食品を12週間継続摂取することによる安全上問題となるような有害事象は観察されなかった。

以上の結果から、月見草エキス含有錠剤食品は、食後血糖値上昇を抑制し、1日1回の摂取を継続することで糖尿病境界域の人に対して血糖コントロール作用を有し、かつ安全性の高い有用な食品であると考えられた。

## 引用文献

- 1) 後藤由夫、馬場茂明、中川昌一、葛谷 健、平田幸正、赤沼安夫、坂本信夫、繁田幸男、垂井清一郎、兼子俊男、三村悟郎：α-Glucosidase 阻害薬 AO-128 のインスリン非依存型糖尿病に対する有用性 第Ⅲ相二重盲検群間比較試験。医学のあゆみ、160(12)、943-971、1992。
- 2) 岩本安彦：食後過血糖の管理。日本臨牀、55増刊、糖尿病(2)、721-726、1997。
- 3) 財団法人日本医薬情報センター：医療薬日本医薬品集2002。3-5、じほう、2002。
- 4) 財団法人日本医薬情報センター：医療薬日本医薬品集2002。2022-2023、じほう、2002。
- 5) 出口ヨリ子、長田邦子、長南 治、小林邦子、大橋あけみ、橘川俊明、綿貫雅章、大荷満生、中島久実子、秦 葭哉：ヒト対象者におけるグァバ葉熱水抽出物の継続飲用および過剰摂取の有効性と安全性。日本食品新素材研究会誌、3(1)、19-28、2000。

- 6) 森本聡尚、田中俊一、宮崎俊之、児玉俊明、北村育夫、井上修二：軽症 NIDDM 患者における小麦アルブミン長期摂取の効果と安全性。日本栄養・食糧学会誌、**52**(5)、293-300、1999。
- 7) 讚井和子、田中裕子、世利謙二、井上修二：健康人における L-アラビノース添加テーブルシュガー摂取後の血糖値変化。健康・栄養食品研究、**4**(1)、13-18、2001。
- 8) Fujita H, Yamagami T, Ohshima K: Long-term ingestion of a fermented soybean-derived Touchi-extract with  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity is safe and effective in humans with borderline and mild type-2 diabetes. *J. Nutr.*, **131**(8), 2105-2108, 2001.
- 9) 薬用ハーブの機能研究。29-33、健康産業新聞社、1999。
- 10) 藍谷教夫、山口博司：月見草種子ポリフェノールの機能と応用。FRAGRANCE JOURNAL **29**(5)、98-103、2001。
- 11) 葛谷 健、中川昌一、佐藤 譲、金澤康徳、岩本安彦、小林 正、南條輝志男、佐々木陽、清野裕、伊藤千賀子、島 健二、野中共平、門脇 孝：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。糖尿病、**42**(5)、385-401、1999。
- 12) 厚生省保健医療局生活習慣病対策室：平成9年糖尿病実態調査。1999。
- 13) 後藤由夫：グルコシダーゼ阻害剤。Diabetes Frontier、**3**(6)、557-564、1992。
- 14) 中村敏明、佐々木逸美、政田幹夫、玉井利孝、笈田耕治、中井継彦：1日1回投与時の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の血糖値に及ぼす影響。病院薬学、**24**(5)、473-478、1998。
- 15) 河西浩一、石田俊彦、梶川達志、多田達史：フルクトサミン。日本臨牀、**53** 増刊、広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査 (上巻)、546-548、1995。
- 16) 河原玲子：グリコヘモグロビン。日本臨牀、**53** 増刊、広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査 (上巻)、543-545、1995。
- 17) Maruhama Y, Nagasaki A, Kanazawa Y, Hirakawa H, Goto Y, Nishiyama H, Kishimoto Y, Shimoyama T: Effects of a glucoside-hydrolase inhibitor (BAY g 5421) on serum lipids, lipoproteins and bile acids, fecal fat and bacterial flora, and intestinal gas production in hyperlipidemic patients. *Tohoku J. Exp. Med.*, **132**(4), 453-462, 1980。
- 18) Creutzfeldt W: Proceedings. First international symposium on Acarbose. Amsterdam, Excerpta Medica ICS 594, 1982。
- 19) Bravo L: Polyphenols; chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.*, **56**(11), 317-333, 1998。
- 20) Brune M, Rossander L, Hallberg L: Iron absorption and phenolic compounds; Importance of different phenolic structures. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **43**(8), 547-558, 1989。

(2002年11月6日 受付)