



ORYZA OIL & FAT CHEMICAL CO., LTD.

**境界域及び軽度糖尿病患者における
月見草エキスの食事負荷に対する血糖上昇抑制効果
—placebo を対照としたクロスオーバー試験—**

オリザ油化株式会社

2001年8月24日

境界域及び軽度糖尿病患者における
月見草エキスの食事負荷に対する血糖上昇抑制効果
—— placebo を対照としたクロスオーバー試験 ——

梶本 修身 ， 高橋 丈生

大阪外国語大学保健管理センター ； 総合医科学研究所

〔1〕 試験の目的

2 糖類分解酵素阻害作用を有する月見草エキスは、これまでの基礎試験において 2 糖類分解酵素阻害作用を有することが示されている。そこで、境界域及び軽度糖尿病患者に対しプラセボを対照とした食事負荷試験を行いその血糖上昇抑制効果を検討した。

〔2〕 試験方法

〈1〉 試験物質

月見草エキスは、月見草種子を脱脂して抽出したもので、高濃度にポリフェノールを含有している。今回、月見草エキス 200mg を 1 回摂取量として食事負荷試験を実施した。対照には白米粉 200mg をプラセボとして用いた。両試験品とも茶褐色のカプセル化し、外観、味あるいは臭いにおいて区別できないことが確認されたものを用いた。

〈2〉 試験方法

試験方法は、プラセボを対照としたクロスオーバー食事負荷試験とした。被験

者には、試験日前夜 9 時以降絶食とし、水以外の飲料摂取も禁止した。第 1 試験日（2001 年 7 月 21 日）は朝 8 時に集合し、安静の後、8 時 20 分より診察と採血を行った。その後、8 時 45 分に試験品を摂取させた。試験品の摂取においては、被験者のうち 10 名には月見草エキス含有カプセルを、別の 10 名にはプラセボカプセルを提供した。その後、8 時 50 分より食事負荷を行った。食事負荷は、全員共通の市販包装白米（サトウのごはん：新潟産こしひかり 200g）で、組成は、エネルギー 302kcal、タンパク質 4.6g、脂質 1.2g、糖質 68.0g、Na6mg であった。被験者には水 200cc とともに負荷食を 10 分以内に完食するよう指示した。その後、9 時 30 分（負荷 30 分後）、10 時 00 分（負荷 60 分後）、10 時 30 分（負荷 90 分後）、11 時 00 分（負荷 120 分後）に静脈採血を行い、血糖値、血清インスリン値および中性脂肪値を測定した。

第二試験日（2001 年 7 月 28 日）は、ウォッシュアウト期間として第 1 試験日より 6 日間をあけた後、試験品を被験者間で入れ替えること以外は全く同様のスケジュールで実施した。

尚、各試験日の負荷前には血液検査（血液生化学・血球成分など）及び尿検査を実施した。

〈3〉対象

対象は、試験に先立ち実施した予備検査で空腹時血糖値が 110mg/dl 以上 180mg/dl 以下にあった成人 18 名である。その背景を〔表 1〕に示す。

〈4〉倫理規定

試験は、ヘルシンキ宣言の趣旨に従い、総合医科学研究所倫理委員会（委員長：井上昌治弁護士）の承認のもと、被験者の文書による同意を得て実施した。

〔3〕結果

試験は、1週間の間隔をあけてクロスオーバーさせた。active 及び placebo 摂取前に実施した血液生化学及び血球成分を示す〔表2〕。両被験品間で有意差はなく、摂取前の被験者背景に差のないことが示された。

〔表3〕は、食事負荷後の血糖値の変化を示している。食事負荷前に placebo を摂取させた群では、食事負荷前血糖値が $128.8 \pm 39.2\text{mg/dl}$ であったのに対し、食事負荷後に急激な上昇を示し、30分後に $186.4 \pm 40.2\text{mg/dl}$ に、60分後に $225.3 \pm 52.2\text{mg/dl}$ 、90分後に $226.9 \pm 62.3\text{mg/dl}$ 、120分後には $213.0 \pm 62.1\text{mg/dl}$ に上昇した。それに対し、active 摂取群では、 $124.7 \pm 26.1\text{mg/dl}$ であった食事負荷前血糖値が、30分後 $165.5 \pm 30.4\text{mg/dl}$ 、60分後 $209.7 \pm 40.1\text{mg/dl}$ 、90分後 $209.1 \pm 45.9\text{mg/dl}$ 、120分後 $192.2 \pm 47.1\text{mg/dl}$ と、いずれも placebo 摂取群に比して血糖値の上昇が低く抑えられた。負荷後の血糖上昇曲線下面積は、placebo 摂取群が active 摂取群に比して有意に低かった ($p < 0.05$)。

〔図1〕は、その負荷後の血糖値の変化量をグラフ化したものである。active 摂取群では placebo 摂取群に比して常に血糖値の上昇が低く抑えられており、負荷後30分及び120分では有意に少なかった。

また、〔表4〕は、負荷時のインスリン値の推移を調べたものである。食事負荷前にはほとんど差がなかったものの、負荷後30分及び60分ではいずれもインスリン分泌量が低く抑えられていた。120分後までのインスリン上昇曲線下面積では、有意ではないものの placebo 摂取群で $46.8 \pm 31.2\mu\text{l} \cdot \text{hr/dl}$ であったのに対し、active 摂取群では $39.4 \pm 34.5\mu\text{l} \cdot \text{hr/dl}$ と低く抑えられていることが示された。

尚、〔表5〕は、中性脂肪値の推移である。中性脂肪においては両群で有意な差は認めなかった。

〔4〕 考察とまとめ

結果より、月見草エキスが食事負荷時の急激な血糖上昇を抑える効果のあることが明らかとなった。また、血糖値の急激な上昇を抑えられた結果として、インスリンの急激な分泌増加も穏やかとなっており、月見草エキスが食後高血糖を防ぐのみならず、インスリンの分泌の悪い糖尿病患者においてインスリン分泌の負担を軽減させる効果のあることが示された。

月見草エキスは、これまでの動物を対象とした基礎研究で糖類分解酵素阻害作用が示されている。今回のヒトに対する試験結果は従来を支持するものであり、月見草エキスがヒトに対しても有効に作用することが示された。さらに、今回の試験において全く有害事象はみられなかった。この事実からも今回の月見草エキス摂取量において安全性も高いことが示唆された。

以上より、月見草エキスが、インスリン分泌量の低下した糖尿病患者やインスリン抵抗性の糖尿病患者に対し、食事による急激な血糖上昇を抑制することにより血糖値を安定化させ、合併症の予防に効果が期待できることが示された。

境界域及び軽度糖尿病患者における月見草エキスの食事負荷に対する血糖上昇抑制効果 placebo を対照としたクロスオーバー試験

総合医科学研究所 梶本修身（試験報告医師）、高橋文生

〔1〕試験の目的

2 糖類分解酵素阻害作用を有する月見草エキスは、これまでの基礎試験において 2 糖類分解酵素阻害作用を有することが示されている。そこで、境界域及び軽度糖尿病患者に対しプラセボを対照とした食事負荷試験を行いその血糖上昇抑制効果を検討した。

〔2〕試験方法

〈1〉試験物質

月見草エキスは、月見草種子を脱脂して抽出したもので、高濃度にポリフェノールを含有している。今回、月見草エキス 200mg を 1 回摂取量として食事負荷試験を実施した。対照には白米粉 200mg をプラセボとして用いた。両試験品とも茶褐色のカプセル化し、外観、味あるいは臭いにおいて区別できないことが確認されたものを用いた。

〈2〉試験方法

試験方法は、プラセボを対照としたクロスオーバー食事負荷試験とした。被験者には、試験日前夜 9 時以降絶食とし、水以外の飲料摂取も禁止した。第 1 試験日（2001 年 7 月 21 日）は朝 8 時に集合し、安静の後、8 時 20 分より診察と採血を行った。その後、8 時 45 分に試験品を摂取させた。試験品の摂取においては、被験者のうち 10 名には月見草エキス含有カプセルを、別の 10 名にはプラセボカプセルを提供した。その後、8 時 50 分より食事負荷を行った。食事負荷は、全員共通の市販包装白米（サトウのごはん：新潟産こしひかり 200g）で、組成は、エネルギー 302kcal、タンパク質 4.6g、脂質 1.2g、糖質 68.0g、Na6mg であった。被験者には水 200cc とともに負荷食を 10 分以内に完食するよう指示した。その後、9 時 30 分（負荷 30 分後）、10 時 00 分（負荷 60 分後）、10 時 30 分（負荷 90 分後）、11 時 00 分（負荷 120 分後）に静脈採血を行い、血糖値と血清インスリン値を測定した。第二試験日（2001 年 7 月 28 日）は、ウォッシュアウト期間として第 1 試験日より 6 日間をあけた後、試験品を被験者間で入れ替えること以外は全く同様のスケジュールで実施した。

〈3〉対象

対象は、試験に先立ち実施した予備検査で空腹時血糖値が 110mg/dl 以上 180mg/dl 以下にあった成人 18 名である。その背景を〔表 1〕に示す。active 摂取前と placebo 摂取前において、右記の他、血液生化学、血球成分で有意差は全くみられなかった。

〈4〉倫理規定

試験は、ヘルシンキ宣言の趣旨に従い、総合医科学研究所倫理委員会（委員長：井上昌治弁護士）の承認のもと、被験者の文書による同意を得て実施した。

〔表 1〕被験者の背景 (active 摂取前)

| | |
|-----------------|---------------------|
| 性別 | male:15 female:3 |
| 年齢(years old) | 53.5 ± 7.1 |
| 身長(cm) | 167.6 ± 6.3 |
| 体重(kg) | 70.9 ± 10.3 |
| Body Mass Index | 25.2 ± 2.5 |
| 空腹時血糖(mg/dl) | 124.7 ± 26.1 |
| HbA1c(%) | 6.0 ± 1.1 |
| 総コレステロール(mg/dl) | 201.4 ± 36.1 |
| トリグリセライド(mg/dl) | 198.7 ± 101.6 |
| 総タンパク(g/dl) | 7.5 ± 0.8 |
| 収縮期血圧(mmHg) | 143.7 ± 12.2 |
| 拡張期血圧(mmHg) | 88.2 ± 14.2 |

〔3〕結果

〔表2〕は、食事負荷後の血糖値およびインスリン値の変化を示している。食事負荷前に placebo を摂取させた群では、食事負荷前血糖値が急激な上昇を示したのに対し、active 摂取群では、124.7 ± 26.1mg/dl であった食事負荷前血糖値が、30 分後 165.5 ± 30.4mg/dl、60 分後 209.7 ± 40.1mg/dl、90 分後 209.1 ± 45.9mg/dl、120 分後 192.2 ± 47.1mg/dl と、いずれも placebo 摂取群に比して血糖値の上昇が低く抑えられた。負荷後の血糖上昇曲線下面積は、placebo 摂取群が active 摂取群に比して有意に低かった(p<0.05)。また、インスリン値においては、食事負荷前にはほとんど差がなかったものの、負荷後 30 分及び 60 分ではいずれもインスリン分泌量が低く抑えられていた。インスリン上昇曲線下面積では、有意ではないものの active 摂取群では低く抑えられていることが示された。

〔図1〕は、その負荷後の血糖値の変化量をグラフ化したものである。active 摂取群では placebo 摂取群に比して常に血糖値の上昇が低く抑えられており、負荷後 30 分及び 120 分では有意に少なかった。

〔表2〕食事負荷試験施行時の血糖値とインスリン値の推移

| 群 | 食事負荷試験 血糖値 (mg/dl) | | | | | 血糖値上昇曲線下面積 (mg·hr/dl) |
|---------|--------------------|------------|------------|------------|------------|-----------------------|
| | 負荷前 | 30min. | 60min. | 90min. | 120min. | |
| active | 124.7±26.1 | 165.5±30.4 | 209.7±40.1 | 209.1±45.9 | 192.2±47.1 | 123.9±41.3 |
| placebo | 128.8±39.2 | 186.4±40.2 | 225.3±52.2 | 226.9±62.3 | 213.0±62.1 | 147.1±60.2 |
| 群間有意差 | n.s | p<0.05 | p<0.1 | p<0.05 | p<0.01 | p<0.05 |

| 群 | 食事負荷試験 インスリン値 (μU/dl) | | | | | インスリン値上昇曲線下面積 (μU·hr/dl) |
|---------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------------|
| | 負荷前 | 30min. | 60min. | 90min. | 120min. | |
| active | 12.7±9.8 | 22.4±14.5 | 35.8±33.1 | 43.7±35.9 | 42.7±31.4 | 39.4±34.5 |
| placebo | 13.3±15.0 | 28.4±23.9 | 40.0±31.1 | 43.6±28.1 | 50.1±30.0 | 46.8±31.2 |
| 群間有意差 | n.s | p<0.1 | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

paired t test

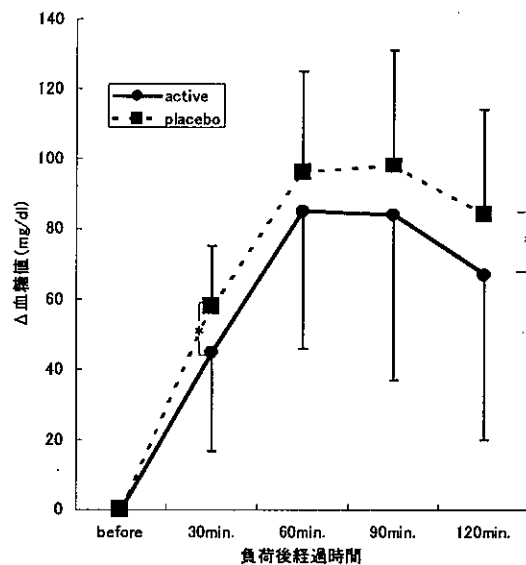
〔4〕考察とまとめ

結果より、月見草エキスが食事負荷時の急激な血糖上昇を抑える効果のあることが明らかとなった。また、血糖値の急激な上昇が抑えられた結果として、インスリンの急激な分泌増加も穏やかとなり、月見草エキスが食後高血糖を抑えるのみならずインスリンの分泌の悪い糖尿病患者などにおいてインスリン分泌の負担を軽減させる効果のあることが示された。

さらに、今回の試験において全く有害事象はみられなかった。

以上より、月見草エキスが、インスリン分泌量の低下した糖尿病患者やインスリン抵抗性の糖尿病患者に対し、食事による急激な血糖上昇を抑制することにより血糖値を安定化させ、合併症の予防に効果が期待できることが示された。

〔図1〕食事負荷試験血糖値推移



以上の内容に相違ないことを証す。

総合医学研究所

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2 千里ライフサイエンスセンター

TEL 06-6871-8888 FAX 06-6871-8899

[表1]被験者の背景(active摂取前)

| | |
|-----------------|----------------------------|
| 性別 | male:15 female:3 |
| 年齢(years old) | 53.5 ± 7.1 |
| 身長(cm) | 167.6 ± 6.3 |
| 体重(kg) | 70.9 ± 10.3 |
| Body Mass Index | 25.2 ± 2.5 |
| 空腹時血糖(mg/dl) | 124.7 ± 26.1 |
| HbA1c(%) | 6.0 ± 1.1 |
| 総コレステロール(mg/dl) | 201.4 ± 36.1 |
| トリグリセライド(mg/dl) | 198.7 ± 101.6 |
| 総タンパク(g/dl) | 7.5 ± 0.8 |
| 尿糖異常者 | ++ 1 + 3 ± 2 - 12 |
| 収縮期血圧(mmHg) | 143.7 ± 12.2 |
| 拡張期血圧(mmHg) | 88.2 ± 14.2 |

[表2]主な負荷前血液検査値

| 項目(単位) | 群 | 摂取前 | 検査法 |
|---------------------|-----------|---|------------------------------------|
| 白血球 (/μl) | 3500-9700 | active 6139 ± 1180 | 電気抵抗検出法 SLS-Hb法 赤血球パルス波高値検出法 |
| | | placebo 6439 ± 1575 | |
| 赤血球 (×10000/μl) | 377-577 | active 474 ± 52 | |
| | | placebo 451 ± 73 | |
| 血小板 (×10000/μl) | 14-38 | active 22.9 ± 5.8 | |
| | | placebo 22.8 ± 6.2 | |
| 総タンパク (g/dl) | 6.5-8.2 | active 7.5 ± 0.8 | Biuret法 |
| | | placebo 7.4 ± 0.6 | |
| GOT (U/l) | 5-40 | active 33.3 ± 23.7 | UV法 |
| | | placebo 33.3 ± 20.7 | |
| GPT (U/l) | 5-45 | active 38.5 ± 31.0 | |
| | | placebo 38.0 ± 28.0 | |
| γ-GTP (U/l) | 0-60 | active 109.9 ± 127.5 placebo 110.6 ± 126.2 | L-γ-グルタミル-3-カルボキシー-4-ニトロアニド基質法 |
| 総コレステロール (mg/dl) | 150-220 | active 201.4 ± 36.1 | 酵素法 |
| | | placebo 205.1 ± 35.6 | |
| トリグリセライド (mg/dl) | 50-150 | active 198.7 ± 101.6 | |
| | | placebo 173.2 ± 107.9 | |
| HbA1c (%) | 4.3-5.8 | active 6.0 ± 1.1 | ラテックス凝集法 |
| | | placebo 6.0 ± 1.0 | |
| 尿素窒素 (mg/dl) | 8-20 | active 17.8 ± 5.6 | ウレアーゼUV法 |
| | | placebo 17.4 ± 5.3 | |
| クレアチニン (mg/dl) | 0.6-1.3 | active 1.5 ± 1.8 | アルカリピクリン酸法 |
| | | placebo 1.5 ± 1.6 | |
| Na (mEq/l) | 135-145 | active 140.3 ± 1.8 placebo 140.9 ± 1.7 | 電極法 |
| K (mEq/l) | 3.5-5.0 | active 4.9 ± 0.5 placebo 4.8 ± 0.6 | |
| Cl (mEq/l) | 98-108 | active 102.8 ± 2.1 placebo 102.4 ± 1.9 | |
| | | | |

not significant

[表3] 食事負荷試験施行時の血糖値(mg/dl)と曲線下面積

| 群 | 食事負荷試験 血糖値 (mg/dl) | | | | | 血糖値上昇 曲線下面積 (mg·hr/dl) |
|---------|--------------------|------------|------------|------------|------------|------------------------------|
| | 負荷前 | 30min. | 60min. | 90min. | 120min. | |
| active | 124.7±26.1 | 165.5±30.4 | 209.7±40.1 | 209.1±45.9 | 192.2±47.1 | 123.9±41.3 |
| placebo | 128.8±39.2 | 186.4±40.2 | 225.3±52.2 | 226.9±62.3 | 213.0±62.1 | 147.1±60.2 |
| 群間有意差 | n.s | p<0.05 | p<0.1 | p<0.05 | p<0.01 | p<0.05 |

paired t test

[表4] 食事負荷試験施行時の血清インスリン値と曲線下面積

| 群 | 食事負荷試験 インスリン値 (μU/dl) | | | | | インスリン値上昇 曲線下面積 (μU·hr/dl) |
|---------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------|
| | 負荷前 | 30min. | 60min. | 90min. | 120min. | |
| active | 12.7±9.8 | 22.4±14.5 | 35.8±33.1 | 43.7±35.9 | 42.7±31.4 | 39.4±34.5 |
| placebo | 13.3±15.0 | 28.4±23.9 | 40.0±31.1 | 43.6±28.1 | 50.1±30.0 | 46.8±31.2 |
| 群間有意差 | n.s | p<0.1 | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

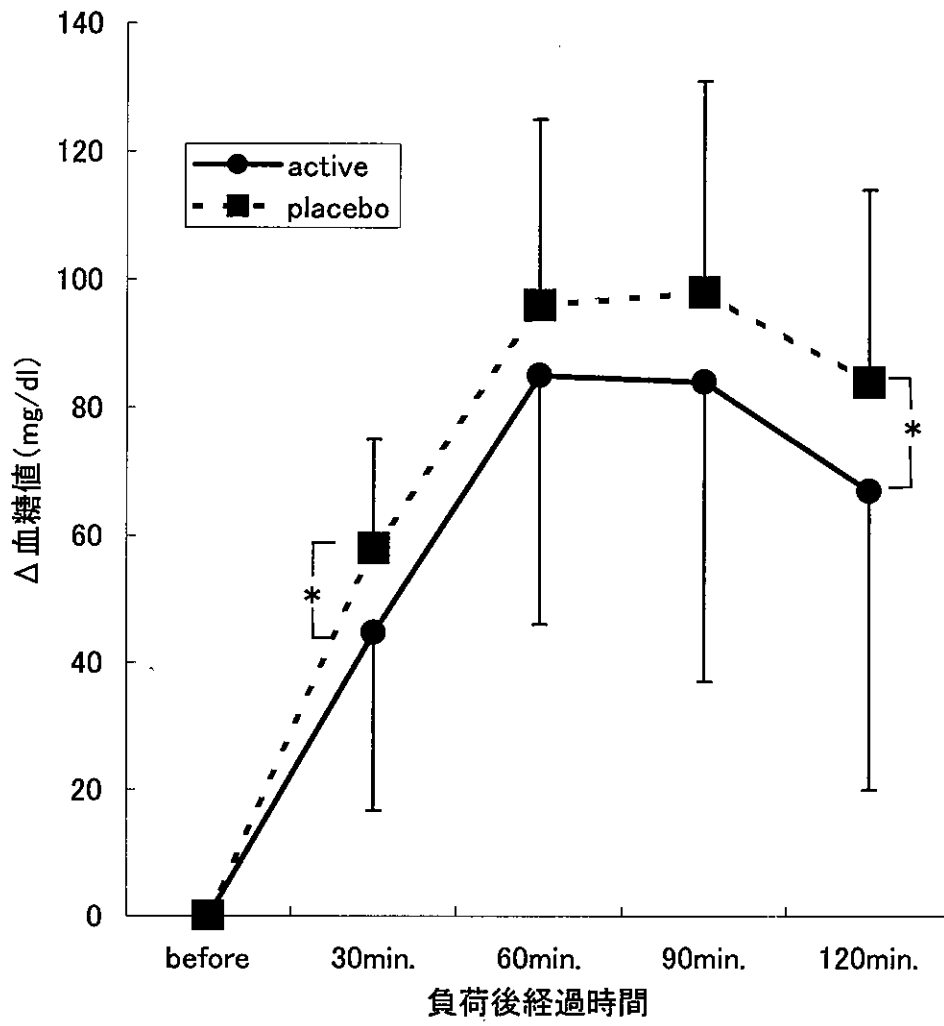
paired t test

[表5] 食事負荷試験施行時の中性脂肪値

| 群 | 食事負荷試験 中性脂肪値 (mg/dl) | | | | |
|---------|----------------------|---------|---------|---------|---------|
| | 負荷前 | 30min. | 60min. | 90min. | 120min. |
| active | 199±102 | 275±125 | 333±129 | 356±141 | 340±107 |
| placebo | 173±108 | 251±114 | 298±142 | 314±129 | 303±135 |
| 群間有意差 | n.s | n.s | n.s. | n.s. | n.s. |

paired t test

[図1] 食事負荷試験血糖値推移





ORYZA OIL & FAT CHEMICAL CO., LTD.