
イミダゾールジペプチド配合飲料の 日常的な作業のなかで疲労を自覚している 健常者に対する継続摂取による有用性 —第一次エントリー 207 名の解析結果報告—

Effect of Repeated Intake of Imidazole Dipeptides-containing Drink on Healthy People with Feeling of Fatigue from Daily Activities

—The Results of 207 Volunteers Enrolled in the 1st Recruitment—

清水恵一郎¹⁾ 福田 正博²⁾ 山本 晴章³⁾

ABSTRACT

Objectives As oxidative stress is known to cause physical fatigue, antioxidants are potential candidates for anti-fatigue agents. Imidazole dipeptides, reported to have strong antioxidative effects, have been demonstrated to be effective against fatigue-induced decline in physical performance. Here, we investigated the effect of imidazole dipeptides-containing drink on feeling of fatigue from daily activities in healthy people.

Methods 207 volunteers participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Subjects were randomly divided into three groups; and provided with imidazole dipeptides 200 mg/day (low dose), 400 mg/day (high dose), or placebo for 8 weeks. We evaluated the subjective sensation of fatigue primarily by the visual analogue scale (VAS).

Results The VAS score was significantly lower 2 to 8 weeks after administration in the imidazole dipeptides 400 mg group compared with that in the placebo group.

Conclusions Imidazole dipeptides was also effective as well for the attenuation of fatigue from daily activities, most likely attributable to its antioxidant action. Imidazole dipeptides-containing drink can thus be considered as one promising candidate for anti-fatigue food. (Jpn Pharmacol Ther 2009; 37: 255-63)

KEY WORDS Imidazole dipeptides, Sensation of fatigue, Visual analogue scale, Anti-fatigue food

¹⁾阿部医院, 東京内科医会 ²⁾ふくだ内科クリニック, 中間法人大阪府内科医会 ³⁾やまもとクリニック, 神奈川県内科医学会
Keiichirou Shimizu: Abe Clinic, Tokyo Physicians Association; Masahiro Fukuda: Fukuda Clinic, Osaka Physicians Association;
Haruaki Yamamoto: Yamamoto Clinic, Kanagawa Physicians Association

はじめに

平成 11 年に厚生省（現厚生労働省）疲労調査研究班が実施した疫学調査の結果，わが国で疲労を自覚している人の割合は就労人口の約 60%（4720 万人）であり，その半数を超える人（2960 万人）が 6 ヶ月以上続く慢性疲労に悩んでいることが明らかとなった¹⁾。さらに平成 14 年度に厚生労働省が実施した労働者健康状況調査によると，「普段の仕事で疲れる」とする労働者は 72%にのぼることが確認された²⁾。現在においては，社会構造の複雑化や日常生活のスピード化などに伴い疲労や疲労感が広く社会に蔓延していると考えられる。これらのことから，過労防止や経済活性化のためにもその対処策が求められている。

しかし，このような状況であるにもかかわらず，実際に疲労に対する効果が実証された食品・医薬品はほとんど存在しないのが実状である。こうした背景において，科学的根拠に基づいた真に効果のある抗疲労食品・医薬品が開発されれば，その社会的意義は非常に大きいものと考えられる³⁾。一般に，健常者における疲労は，厚生省疲労調査研究班の木谷らが，「過度の肉体的・精神的な活動により生じた独特の病的不快感と休養を求める欲求を伴う精神・身体機能の減弱状態」と定義している⁴⁾。したがって，「抗疲労」とは，疲労負荷時の不快感（疲労感）を緩和させ，パフォーマンスの低下を抑制することと考えられる。

本研究で用いたイミダゾールジペプチド（カルノシン，アンセリン）は，鶏胸肉由来である。イミダゾールジペプチドは鶏胸肉中に豊富に含まれており，ヒトや動物の骨格筋や脳などに高濃度に存在する^{5,6)}。運動時には組織が酸化傷害を受け，疲労の一因となることが知られているが，イミダゾールジペプチドはそのイミダゾール基により抗酸化作用をもつことが報告されており，過重負荷時の酸化ストレスによって惹起される細胞機能の低下を抑え，細胞の酸化傷害を抑制すると考えられている^{7,8)}。日本ハム(株)中央研究所と日本予防医薬(株)はこのイミダゾールジペプチドを配合した飲料を開発し，本飲料の疲労に対する効果を 4 時間のエルゴメーター漕ぎによる身体作業負荷の条件下で，健常者を対象として，

ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を実施したところ，イミダゾールジペプチド 400 mg を 4 週間継続摂取することにより，疲労感の有意な軽減および身体的パフォーマンス低下の有意な抑制がみられ，疲労に対して効果があることが明らかとなった⁹⁾。日本予防医薬(株)では 2008 年 8 月から医療機関限定で，このイミダゾールジペプチド配合飲料を販売している。

本研究は，前述のエルゴメーター負荷による筋肉疲労負荷試験と異なり，イミダゾールジペプチド配合飲料継続摂取時の健常者の日常的な作業のなかにもみられる疲労感に対する改善作用の検証を主目的として実施することとした。すなわち，本試験では，日常的な作業のなかで疲労を自覚している健常者を対象とし，イミダゾールジペプチド配合飲料をイミダゾールジペプチドとして 1 日 200 mg または 400 mg，8 週間継続摂取させたときの疲労感に対する医学的試験を計画した。なお，本研究は東京内科医会，中間法人大阪府内科医会，中間法人日本病態情報医学会の協力を得て実施している。

I 対象と方法

1 対象

対象となる被験者は，中間法人日本病態情報医学会，東京内科医会ならびに中間法人大阪府内科医会に所属する医療機関が募集した有償ボランティアである。対象の選定にあたっては，予備調査において「日常的な作業のなかでほぼ毎日，疲労を自覚している」と回答した健常成人のなかで，試験責任医師により本試験参加に適切と判断された者で，本試験の内容について十分な説明を受け，文書（別途定める被験者の同意書）により本試験参加の同意をする 20 歳以上 65 歳以下の健常成人男女とした。なお，試験食に対しアレルギー症状を示す恐れのある者，重篤な疾患に罹患中の者，本試験に影響を及ぼす可能性のある内服薬やサプリメントを定期的に服用している者，その他，試験責任医師または試験分担医師が予備検査結果などから本試験参加に不適当と判断した者が対象から除外された。

本試験は，イミダゾールジペプチド配合飲料の有効性を検証するため，200 症例登録ごとに割付け担

表 1 試験食の栄養成分 (60 mL あたり)

		プラセボ	イミダゾールジペプチド 200 mg	イミダゾールジペプチド 400 mg
熱量	kcal	37	40	44
蛋白質	g	0.0	1.1	2.2
脂質	g	<0.1	<0.1	<0.1
炭水化物	g	9.1	9.0	8.9
灰分	g	0.2	0.6	0.9
ナトリウム	mg	25.9	26.4	26.9
イミダゾールジペプチド	mg	0	200	400

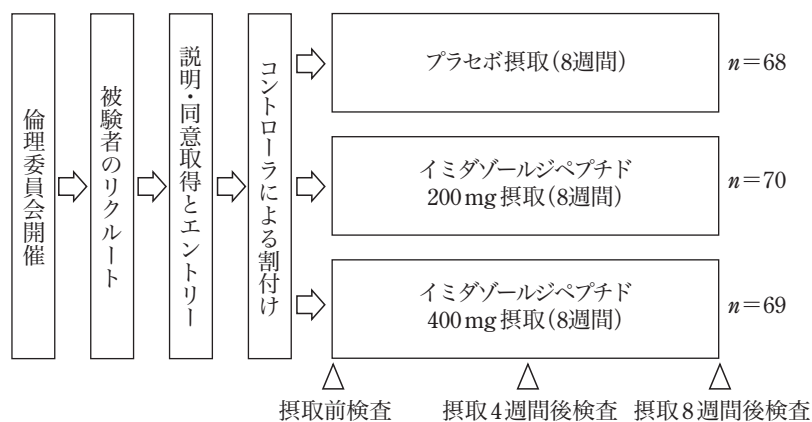


図 1 試験デザイン

試験期間中は毎週疲労感の評価 (VAS, Chalder fatigue scale) を実施

当者 (スタットコム株) が割付けを行い, 終了後にキーオープンし, その結果を解析する手法を採用した。効果検証結果が明確となった時点で試験は終了可能と定め, その最大症例数は 2000 症例とした。今回, 初回登録者として 212 名を割付け担当者がランダムに 3 群に割り付け, キーの管理を行った。このとき, 割付け担当者は, 年齢, 性別, VAS による疲労感評価, 10 秒間ハイパワーテストおよび PWC テストによる身体的パフォーマンス評価において 3 群間に有意な差がないことを確認したうえでその割付け結果を採用した。

なお, 本試験は, 中間法人日本病態情報医学会「臨床試験審査委員会」の承認のもとに行われ, ヘルシンキ宣言 (1964 年採択, '75, '83, '89, '96, 2000 年修正, '02, '04 年注釈追加) および「疫学研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)」の主旨に従い, 被験者に対しては研究内容, 方法などについて医師より十分な説明を行い, 文書による同意を得て実施した。

2 実施医療機関

本試験の実施医療機関 (実施中も含む) は **Appendix 1** のとおりである。

3 試験食

試験食は, 60 mL あたりイミダゾールジペプチド 200 mg を配合した飲料 (以下, イミダゾールジペプチド 200 mg), 400 mg を配合した飲料 (以下, イミダゾールジペプチド 400 mg), イミダゾールジペプチドを配合していない飲料 (以下, プラセボ) を用いた。各試験食は, 熱量, ナトリウムなどの含量において, 大きな差がないように作製された。表 1 に各試験食の栄養成分表を示した。また, 官能面, 性状においても, 試験食間で区別がつかないように作製された。

4 試験デザインおよび摂取方法

試験はランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験とした。試験デザインを図 1 に示した。試験期間は, 試験食摂取期間 8 週間とした。なお, 被験者には試験食を毎日 60 mL ずつ, すなわちイミダ

表 2 被験者背景

群	プラセボ群 (n=67)	イミダゾールジペプチド 200 mg 群 (n=70)	イミダゾールジペプチド 400 mg 群 (n=70)
性別	男性 22 名 女性 45 名	男性 22 名 女性 48 名	男性 22 名 女性 48 名
年齢 (years)	41.9±8.0	41.7±8.2	41.0±10.0
平均値±標準偏差			

ゾールジペプチドを 1 日 200 mg, 400 mg あるいはプラセボを摂取させた。被験者には試験食を摂取することを除いて、それまでの食生活および運動などの日常生活を変えないように指示した。

5 被験者の管理

試験期間中の暴飲暴食、および激しい運動を禁止した。また来院日の前日は 21 時から絶食とした。

6 検査方法

試験期間中、毎週木曜日の起床時に疲労感の評価として visual analogue scale (VAS) および Chalder fatigue scale を実施した。摂取前、摂取 4 週間後および摂取 8 週間後の来院時に理学的検査および診察・問診を各医療機関で実施した。さらに、身体的パフォーマンス評価が実施可能な医療機関にエントリーした 38 名の被験者については、来院時に身体的パフォーマンス評価として 10 秒間ハイパワーテスト、PWC テストを実施した。また、身体的パフォーマンス評価実施時の疲労感の評価として VAS を実施した。すべての検査は医師の管理のもとに実施した。なお、本試験では主要評価項目を毎週実施した VAS による疲労感の評価として抗疲労効果を検証した。

1) VAS

VAS は、痛みの評価として開発され鎮痛剤の臨床試験等で多用されている評価方法であったが¹⁰⁾、近年、文部科学省「疲労と疲労感に関する分子神経メカニズムとその防御に関する研究」研究班で疲労感の自己評価としてもっとも有用であることが示され、研究および臨床で汎用されている^{11,12)}。今回、VAS スコアは、100 mm の線分とし、左端 (0) が「疲労感まったくなし」状態、右端 (100) を「経験しうる最大の疲労感」状態と教示し、今の状態のレベルがどこに位置するか、その線分上に印を記入させ、その点の左端からの長さ (mm) とした。

2) Chalder fatigue scale

Chalder fatigue scale は 14 項目の質問に 4 段階で回答する質問票であり、米国疾病予防管理センター (CDC) が慢性疲労症候群 (CFS) など疲労の診療において推奨している方法である¹³⁾。4 段階の回答を 0, 1, 2, 3 とスコア化し、合計スコアで評価した。

3) 10 秒間ハイパワーテスト

10 秒間ハイパワーテストは、各被験者の男性は体重の 8.5%、女性は 7.5% にペダルの重さを設定し、2 分間隔で 3 回、10 秒間全力でエルゴメーターを漕いでもらい最大回転数を測定した¹⁴⁾。

4) PWC テスト

3 段階に設定した負荷強度でそれぞれ 3 分間エルゴメーターを漕いでもらい心拍数を測定した。各段階の心拍数から回帰直線を作成し、各被験者の予測最大心拍数の 75% に到達する負荷強度 (PWC_{75%HRmax}) を算出し評価した¹⁵⁾。

5) 理学的検査

脈拍数、血圧および体重の測定を実施した。

6) 診察・問診

診察・問診を行い、自覚症状および他覚所見の発現状況を把握した。その際の問診の仕方には十分注意し、客観的な評価を行った。

7) 統計解析

すべての測定値は、平均値および標準偏差で示した。本試験で得られたすべての計量値データについては、SPSS version 11.5 (エス・ピー・エス・エス 株) による統計解析を使用し、試験食群間比較について一元配置分散分析の後、Dunnett の多重比較検定を実施した。両側検定で、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

表 3 疲労感の評価

		摂取前	摂取 1 週間後	摂取 2 週間後	摂取 3 週間後	摂取 4 週間後
VAS	プラセボ群	57.9±16.6	55.6±16.8	54.2±18.7	54.6±17.0	51.8±15.1
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	57.5±17.4	51.0±18.7	51.6±18.5 *	47.7±18.3 **	44.5±17.3 *
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	54.8±14.8	50.2±16.6	46.9±16.4	45.7±16.6	44.7±17.5
Chalder fatigue scale	プラセボ群	21.3±6.5	19.7±6.7	19.6±7.5	19.0±6.9	18.4±7.4
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	20.9±5.9	18.1±6.8	17.5±7.3 *	17.0±7.1	16.5±7.1
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	20.7±6.9	17.4±7.1	16.4±6.9	16.6±7.7	15.6±7.9
		摂取 5 週間後	摂取 6 週間後	摂取 7 週間後	摂取 8 週間後	
VAS	プラセボ群	50.0±15.9	48.7±17.2	46.5±17.3	44.0±16.6	
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	44.9±17.3 **	41.8±16.8 **	41.0±17.5 *	39.3±17.5 **	
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	41.3±16.8	40.2±16.0	39.3±16.8	35.6±16.8	
Chalder fatigue scale	プラセボ群	16.9±7.5	16.2±7.4	15.8±7.5	16.0±7.5	
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	16.6±8.3	15.7±7.5	16.3±8.0	15.7±8.4	
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	15.2±7.5	15.2±8.0	15.0±7.8	14.0±7.7	

平均値±標準偏差

プラセボ群との比較: ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

表 4 身体的パフォーマンスの評価

		摂取前	摂取 4 週間後	摂取 8 週間後
10 秒間ハイパワーテスト 最大回転数 (rpm)	プラセボ群	67.5±18.9	68.4±19.4	68.8±20.2
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	66.5±19.9	65.4±21.6	66.4±20.2
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	67.9±23.2	67.8±21.5	67.9±23.8
PWC テスト PWC _{75%HRmax} (Watt)	プラセボ群	155.8±48.5	157.5±48.1	157.5±47.7
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	156.1±57.0	154.6±50.4	154.4±52.8
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	163.9±62.4	163.1±54.3	162.8±58.2

平均値±標準偏差

II 結 果

個人的理由で最後まで試験に参加しなかった者 5 名を除外したため、最終的に検討の対象となった被験者は 207 名 (男性 66 名, 女性 141 名) であった。各群の年齢, 性別を表 2 に示した。

1 V A S

VAS による疲労感の評価の結果を表 3 に示した。

プラセボ群と比較して, イミダゾールジペプチド 400 mg 群は摂取 2 週間後から摂取 8 週間後まで疲労感の有意な低下がみられ, 摂取期間中, 安定した疲労感改善効果が確認された。またイミダゾールジペプチド 200 mg 群は, 摂取 3 週間後, 摂取 4 週間後および摂取 6 週間後で, 疲労感の有意な低下がみられた。

表 5 VAS と 身体パフォーマンスとの相関

		Δ摂取 4 週間後	Δ摂取 8 週間後
VAS/ 10 秒間ハイパワーテスト	相関係数	-0.342	-0.205
	p 値	0.041	0.230
VAS/ PWC テスト	相関係数	-0.215	-0.001
	p 値	0.207	0.996

Pearson の積率相関係数

表 6 理学的検査

		摂取前	摂取 4 週間後	摂取 8 週間後
脈拍 (bpm)	プラセボ群	66± 7	69± 7	67± 7
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	65± 6	68± 8	66± 7
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	67± 7	68± 8	67± 7
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ群	103±12	103±12	104±12
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	105±13	103±11	105±13
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	104±12	102±11	103±12
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ群	65±10	65± 8	67± 9
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	67± 8	65± 8	67± 8
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	67± 8	64± 8	66± 8
体重 (kg)	プラセボ群	59.3± 10.3	59.5± 10.3	59.6± 10.4
	イミダゾールジペプチド 200 mg 群	58.6± 10.2	58.9± 10.3	59.2± 10.3
	イミダゾールジペプチド 400 mg 群	58.6± 9.6	58.8± 9.4	59.1± 9.4

平均値±標準偏差

2 Chalder fatigue scale

Chalder fatigue scale による疲労感の評価を表 3 に示した。プラセボ群と比較して、イミダゾールジペプチド 400 mg 群は摂取 2 週間後に合計スコアの有意な低下がみられた。

3 10 秒間ハイパワーテスト

10 秒間ハイパワーテストによる身体的パフォーマンスの評価を表 4 に示した。プラセボ群と比較して、イミダゾールジペプチド 200 mg 群および 400 mg 群のいずれにおいても有意差はみられなかったが、摂取前後の差分値において VAS (パフォーマンス評価実施時) とハイパワーテストとの間において、摂取 4 週間後で有意な逆相関 (相関係数 = -0.342) および摂取 8 週間後で逆相関 (相関係数 = -0.205)

がみられ (表 5), 摂取後の疲労感の改善と 10 秒間ハイパワーテストにおけるパフォーマンスの改善が相関していることが示された。

4 PWC テスト

PWC テストによる身体的パフォーマンスの評価を表 4 に示した。プラセボ群と比較して、イミダゾールジペプチド 200 mg 群, 400 mg 群のいずれにおいても有意差はみられなかったが、摂取前後の差分値において VAS と PWC テストにおいて、摂取 4 週間後で逆相関 (相関係数 = -0.215) がみられたことから (表 5), 摂取による疲労感の改善と PWC テストにおけるパフォーマンスの改善が関連していることが示された。

5 理学的検査

理学的検査の結果を表6に示した。プラセボ群と比較して、イミダゾールジペプチド 200 mg 群および 400 mg 群のいずれにおいても有意差はみられなかった。

6 有害事象・副作用

診察・問診，理学的検査から，試験食と因果関係があると考えられる被験者への有害な影響は認められなかった。

III 考 察

疲労感は痛みや発熱とともに，生体のリスク回避のための重要なアラームと考えられているが，過度の疲労感は日常生活における作業効率の低下や生活の質を悪化させる。疲労および疲労感を軽減する食品・医薬品の開発が必要とされているなか，イミダゾールジペプチドは身体作業負荷条件下で抗疲労効果が確認されている⁹⁾。また，日常的な作業による疲労に対する効果についても，疲労感を改善させる傾向が報告されており期待されている¹⁶⁾。今回の試験では，日常作業により毎日，疲労を自覚している健康者を対象に，イミダゾールジペプチドを 200 mg または 400 mg 配合した飲料を 8 週間継続摂取した場合における疲労感の改善効果について検討した。

主要評価項目である VAS による疲労感の評価で，イミダゾールジペプチド 400 mg 群はプラセボ群と比較して，摂取 2 週間後から摂取 8 週間後まで疲労感の有意な低下がみられ，明確で安定した抗疲労効果が確認された。一方，イミダゾールジペプチド 200 mg 群は，摂取 3 週間後，摂取 4 週間後および摂取 6 週間後のみ疲労感の有意な低下がみられ，抗疲労効果はイミダゾールジペプチド 400 mg 群と比較して弱かった。さらにイミダゾールジペプチド 400 mg 群では Chalder fatigue scale による疲労感の評価でも，摂取 2 週間後に合計スコアの有意な低下がみられた。VAS がその時点の短期的な疲労感を反映するのに対し，Chalder fatigue scale は直近 2~3 週間の中期的な疲労感を反映する評価法である。イミダゾールジペプチド 400 mg が中期的な疲労を自覚している人に対しても効果を示す可能性が示唆さ

れた。エルゴメーター運動などによる身体作業負荷が酸化ストレスを引き起こすことが知られており¹⁷⁾，イミダゾールジペプチドが酸化ストレスを抑制し疲労を軽減することが報告されている⁹⁾。今回，イミダゾールジペプチドが日常的な作業のなかで疲労を自覚している人にも効果を示したことから，日常作業によって引き起こされる疲労にも酸化ストレスが関与する可能性が考えられた。

10 秒間ハイパワーテストおよび PWC テストによる身体的パフォーマンス評価では，いずれの評価においても有意差はみられなかった。イミダゾールジペプチド配合飲料は田中らにより，エルゴメーターによる 4 時間の身体作業負荷条件下で，疲労による細胞機能の低下に起因したパフォーマンス低下を抑制することが報告されている⁹⁾。今回の試験では身体作業負荷を実施していないため，その作用がとらえられなかったものと考えられた。しかし，VAS による疲労感と 10 秒間ハイパワーテストにおいて有意な逆相関，VAS と PWC テストにおいても逆相関がみられ，疲労感改善とパフォーマンス低下改善が有意に相関していることが示された。このことはイミダゾールジペプチドが主観的な疲労感改善作用のみならず生理機能の調節を介したパフォーマンスの改善にも役立つ可能性の高いことが示唆された。

診察・問診，理学的検査などから試験食と因果関係があると考えられる被験者への有害な影響は認められず，イミダゾールジペプチド 1 日 200 mg あるいは 400 mg の 8 週間継続摂取において安全性に関わる問題は認められなかった。

結 論

イミダゾールジペプチド 400 mg を配合する飲料を継続摂取することにより，摂取 2 週間後から摂取 8 週間後まで疲労感の改善作用がみられ，安定した抗疲労効果が確認された。イミダゾールジペプチド配合飲料は日常作業で毎日，疲労を自覚している人に適した食品であると考えられた。

【謝辞】 本試験実施にご協力いただきました東京内科医会ならびに中間法人大阪府内科医会に感謝いたします。また，抗疲労食薬開発の社会的意義に賛同し，本研究を全面的

に支援して下さった東京内科医会会長 望月紘一先生, ならびに中間法人大阪府内科医会監事 山家健一先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 厚生省特別研究事業：疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究：平成 11 年度研究業績報告書, 2000.
- 2) 厚生労働省, 平成 14 年労働者健康状況調査, 厚生労働省統計情報, 2003.
- 3) 梶本修身, 疲労の定量化法, 医学のあゆみ 2003 ; 204 : 377-80.
- 4) 井上正康編, 疲労の科学, 講談社 2001.
- 5) Crush KG. Carnosine and related substances in animal tissues. *Comp Biochem Physiol* 1970 ; 34 : 3-30.
- 6) Chan WK, Decker EA, Chow CK, Boissonneault GA. Effect of dietary carnosine on plasma and tissue antioxidant concentrations and on lipid oxidation in rat skeletal muscle. *Lipids* 1994 ; 29 : 461-6.
- 7) Boldyrev AA. Problems and perspectives in studying the biological role of carnosine. *Biochemistry (moscow)* 2000 ; 65 : 751-6.
- 8) MacFarlane N, McMurray J, O'Dowd JJ, Dargie HJ, Miller DJ. Synergism of histidyl dipeptides as antioxidants. *J Mol Cell Cardiol* 1991 ; 23 : 1205-7.
- 9) 田中雅彰, 嶋原良仁, 藤井比佐子, 平山佳伸, 渡辺恭良. CBEX-Dr 配合飲料の健常者における抗疲労効果. *薬理と治療* 2008 ; 36 : 199-212.
- 10) Maxwell C. Sensitivity and accuracy of the visual analogue scale : a psycho-physical classroom experiment. *Br J Clin Pharmacol* 1978 ; 6 : 15-24.
- 11) Leung AW, Chan CC, Lee AH, Lam KW. Visual analogue scale correlates of musculoskeletal fatigue. *Percept Mot Skills* 2004 ; 99 : 235-46.
- 12) 福田早苗, 田中雅彰, 水野敬, 田島世貴, 渡辺恭良. 実験負荷と質問表の両面からの急性疲労とストレスメカニズムの検討. *日本疲労学会会誌* 2006 ; 1 : 32.
- 13) Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wesely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosomatic Res* 1993 ; 37 : 147-53.
- 14) Nakamura Y, Mutoh Y, Miyashita M. Determination of the peak power output during maximal brief pedaling bouts. *J Sports Sci* 1985 ; 3 : 181-7.
- 15) Miyashita M, Mutoh Y, Yoshioka N, Sadamoto T. PWC75% HRmax : a measure of aerobic work capacity. *Sports Med* 1985 ; 2 : 159-64.
- 16) 青柳さやか, 杉野友啓, 梶本佳孝, 西谷真人. 健常者を対象とした CBEX-Dr 配合飲料の長期摂取における安全性. *薬理と治療* 2008 ; 36 : 213-24.
- 17) Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993 ; 25 : 218-24.

Appendix 1 実施医療機関

医療機関名	医師名	所在地
安積診療所	天野拓之	大阪市東淀川区
朝山医院	朝山修造	堺市中区
阿部医院	清水恵一郎	東京都目黒区
イークリニック	李雲柱	大阪市北区
石川台内科クリニック	三浦隆正	東京都大田区
医療法人上田内科クリニック	上田信行	大阪市天王寺区
医療法人奥会奥医院	奥正之	大阪府東大阪市
医療法人長田診療所	長田恒俊	大阪市生野区
医療法人加藤医院	加藤治人	大阪府羽曳野市
医療法人社団宏久会泉岡病院	泉岡利雄	大阪市都島区
医療法人宏済会三木内科	三木敦	堺市南区
医療法人弘正会ちもりメディカルクリニック	千森弘子	大阪市福島区
医療法人興世会寺田醫院	寺田秀興	大阪府東大阪市
医療法人清水会ミズノ胃腸内科外科	濱田郁子	大阪市旭区
医療法人尚瑛会飯田一条通診療所	飯田基之	堺市堺区
医療法人朋侪会吉田クリニック	吉田裕彦	大阪府八尾市
医療法人穂翔会村田病院	村田秀穂	大阪市生野区
岩間クリニック	岩間令道	大阪市中央区
植月医院	植月勇雄	堺市南区
植原医院	植原智英子	大阪市東淀川区
梅山医院	梅山仁一	堺市東区
裏辻医院	裏辻康秀	大阪府豊中市
大植医院	大植鉄也	大阪府岸和田市
尾崎クリニック	尾崎晋一	堺市東区
かげやま医院	蔭山充	堺市堺区
河村クリニック	河村純	大阪府門真市
きうち内科クリニック	木内章裕	東京都江戸川区
木戸内科医院	木戸亮	大阪市淀川区
きぬがわ内科循環器科	衣川徹	大阪市淀川区
熊取ファミリークリニック	鈴木一弘	大阪府泉南郡
栗栖クリニック	栗栖孝一	大阪市此花区
黒田クリニック	黒田修	堺市堺区
神津内科クリニック	神津仁	東京都世田谷区
佐々木医院	竺原俊光	大阪市西淀川区
椎名医院	榎本雅一	堺市堺区
白島内科	白島俊治	堺市西区
菅原医院	菅原正弘	東京都練馬区
センブククリニック	千福貞博	大阪市北区
総医研クリニック	西谷真人	大阪府豊中市
滝広内科医院	滝広智春	大阪府豊中市
田淵医院	田淵幸子	大阪市都島区
土山医院	土山裕子	大阪府和泉市
ナカイクリニック	中井昭宏	堺市西区
中尾内科クリニック	中尾治義	堺市中区
中川クリニック	中川義衛	堺市堺区
成子クリニック	成子浩	東京都目黒区
にしがいと内科クリニック	西垣戸伸哉	堺市南区
野口医院	野口晟	東京都板橋区
長谷川医院	長谷川博規	大阪府東大阪市
坂東クリニック	坂東一雄	大阪市中央区
樋口医院	樋口徹	大阪市北区
ふくだ内科クリニック	福田正博 (大阪府内科医会会長)	大阪市淀川区
藤井クリニック	藤井芳郎	大阪市東住吉区
益田診療所	外山学	大阪府門真市
望月内科クリニック	望月紘一 (東京内科医会会長)	東京都板橋区
松岡クリニック	松岡修二	大阪市生野区
やぶのクリニック	藪野透	大阪市阿倍野区
山家クリニック	山家健一 (大阪府内科医会監事)	大阪市城東区
山口医院	山口誠	大阪府高槻市
やまもとクリニック	山本晴章 (神奈川県保険医協会副理事長)	神奈川県相模原市
四ツ橋診療所	安井潔	大阪市西区

(敬称略, 五十音順)