

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

Safety of Long-term Administration of CBEX-Dr-containing Drink on Healthy People

青柳さやか¹⁾ 杉野 友啓²⁾
梶本 佳孝³⁾ 西谷 真人⁴⁾

ABSTRACT

Objectives CBEX-Dr is a chicken breast extract containing imidazole dipeptides by Nippon Meat Packers, Inc. We investigated the safety of long-term administration of CBEX-Dr-containing drink in a parallel, randomized, double-blind and placebo-controlled study.

Methods Forty-eight healthy subjects (24 females, 24 males, age 39.6 ± 8.2 years old) were randomized in two groups so that there were no statistical differences in age, gender, body mass index (BMI) or visual analogue scale (VAS) score. The subjects took CBEX-Dr (imidazole dipeptides 400 mg)-containing drink or placebo once a day for 12 weeks.

Results No adverse events which attributed to CBEX-Dr-containing drink were observed in results of blood examination, urinalysis, physical examination or careful evaluation by doctor. Moreover, CBEX-Dr-containing drink attenuated fatigue sensation.

Conclusions Our present observations demonstrated the safety of long-term administration of CBEX-Dr-containing drink in healthy subjects.

(Jpn Pharmacol Ther 2008 ; 36 : 213-24)

KEY WORDS CBEX-Dr, Imidazole dipeptide, Fatigue, Safety, Visual analogue scale

はじめに

厚生労働省が平成 14 年度に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 72.2%にのぼり、日本が「疲労大国」である

ことが数字によってあらためて確認された¹⁾。しかし、疲労がこれだけ蔓延している最悪の状況であるにもかかわらず、実際に疲労に対する効果を実証した食品・医薬品はほとんど存在しないのが実状である。

¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科 COE 生体情報解析学 ²⁾日本予防医薬株式会社 ³⁾株式会社総合医科学研究所 ⁴⁾総医研クリニック

Sayaka Aoyagi : Department of Biomarker and Molecular Biophysics, Osaka City University Graduate School of Medicine ; Tomohiro Sugino : Japan Preventive Medicine Inc. ; Yoshitaka Kajimoto : Soiken Inc. ; Masahito Nishitani : Soiken Clinic

産官学連携「疲労定量化および抗疲労食薬開発プロジェクト」において、第Ⅰ期では、疲労負荷試験による疲労定量化法を用いて抗疲労効果が期待される成分について科学的根拠に基づいた効果検証を行ったところ、複数の素材で抗疲労効果が見いだされた^{2~4)}。第Ⅱ期では特定保健用食品(トクホ)申請に向けた最終製品での効果検証試験を実施している。

chicken breast extract (CBEX) は、イミダゾールジペプチドをトリ胸肉より抽出し、濾過、濃縮、限外濾過、逆浸透濾過を経て得られたものである。トリ胸肉にはイミダゾールジペプチドであるカルノシン、アンセリンが豊富に含有されており、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る抗酸化作用により、酸化傷害を抑制すると考えられている⁷⁾。また、骨格筋中カルノシン濃度とパフォーマンスに正の相関があることがこれまでに示されており、代表的なイミダゾールジペプチドであるカルノシンが疲労感やパフォーマンスと密接な関連をもつことが推察される⁸⁾。さらに、このイミダゾールジペプチドを含有したCBEXを用いた臨床試験では、CBEXを1ヵ月間摂取し続けることによりエルゴメーター運動でのパフォーマンスが向上することが報告されており⁹⁾、CBEX摂取により疲労感の低下およびパフォーマンスの向上が得られることが期待されている。

そこで本研究では、日本ハム(株)中央研究所が開発したCBEXの一種であるCBEX-Drを配合した飲料を、1日60mL(イミダゾールジペプチド400mg)、12週間摂取させたときの安全性について検討するため、健常者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。さらに本試験では12週間摂取による疲労感に対する効果についても検討した。

I 対象と方法

1 対象

被験者は、(株)総合医科学研究所に登録しているボランティアのなかから、本試験の被験者となること

表1 試験食の栄養成分(60mLあたり)

		CBEX-Dr 配合飲料	プラセボ 飲料
熱量	kcal	44	37
たんぱく質	g	2.2	0.0
脂質	g	<0.1	<0.1
炭水化物	g	8.9	9.1
灰分	g	0.9	0.2
ナトリウム	mg	26.9	25.9
イミダゾールジペプチド	mg	400	0

を自発的に志願した20歳以上65歳未満の健常成人男女(男性24名、女性24名、合計48名)とした。ただし、試験責任医師が試験参加に影響ありと判断する医薬品食品を使用中の者、現在治療中の重篤な疾患がある者、最近1ヵ月以内に献血を行った者、妊娠中・授乳中の者、食物アレルギーの既往歴のある者、予備検査結果に異常値を認めたなどの理由から試験責任医師により参加が不適当と判断された者は除外した。この48名を試験に直接参加しない割付け責任者(甘利裕邦・スタッコム(株))が、ランダムに2群に割り付け、キーの管理を行った。このとき、割付け責任者は、年齢、性別、body mass index (BMI)、visual analogue scale (VAS)の疲労感スコアにおいて2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、ヘルシンキ宣言の主旨に従い、総医研クリニック倫理委員会の承認のもとに、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 試験食

試験飲料は田村薬品工業(株)にて作製され、CBEX-Dr(60mLあたりイミダゾールジペプチドとして400mg)を配合した飲料(以下、被験食)、およびCBEX-Drを配合していない飲料(以下、プラセボ)を用いた。プラセボは、脂質、炭水化物、ナトリウムの含量において、被験食と差がないように作製された。表1に各試験食の栄養成分を示した。なお、風味、香りなどの官能面や性状においては、試験食間で区別がつかないように作製され、総医研クリニック内に設置された第三者のみで構成される試験食官能試験委員会において、どちらが被験食か判別できないことを確認した。

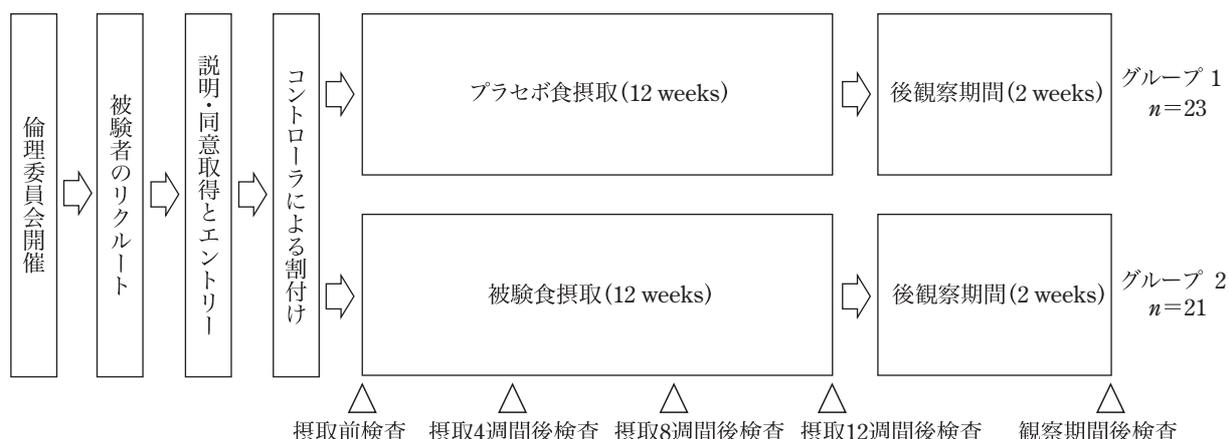


図 1 試験スケジュール

3 試験デザインおよび摂取方法

試験は、二重盲検法を採用し、プラセボ対照の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、摂取期間 12 週間、後観察期間 2 週間の合計 14 週間を設定し、被験者には、12 週間毎日 60 mL ずつ、被験食またはプラセボを摂取させた。なお、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、喫煙量および運動などの日常生活を変えることのないように指示した。

4 夕食弁当の配布

試験期間中における検査来院前日夕の夕食は、食事をコントロールするため同一の弁当(タイハイ株)を配布し摂取させた。

5 検査方法

血液検査、尿検査、理学的検査、診察・問診は、すべて総医研クリニックで全被験者いっせいに実施した。検査日においては、被験者は前日の午後 9 時から当日朝は絶食とし、空腹状態で来院させた。なお、すべての検査を医師の管理のもとに実施した。

1) 血液検査

摂取開始日、摂取 4 週間後、摂取 8 週間後、摂取 12 週間後、および観察期間後に採血を行い、血液検査を実施した。ただし、アミノ酸分析については、摂取開始日および摂取 12 週間後の検査のみ実施した。検査項目は、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球分画 (好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)、総蛋白、アルブミ

ン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、クレアチニン、尿酸、尿素窒素、血糖、ヘモグロビン A_{1c}、トリグリセリド、総コレステロール、高比重リポ蛋白 (HDL コレステロール)、低比重リポ蛋白 (LDL コレステロール)、ナトリウム、カリウム、クロール、マグネシウム、カルシウム、総ビリルビン、蛋白質構成アミノ酸 (アスパラギン酸、スレオニン、セリン、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、プロリン、グリシン、アラニン、バリン、シスチン、メチオニン、イソロイシン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン、リジン、アルギニン)、総アミノ酸 (蛋白質構成アミノ酸)、分枝鎖アミノ酸 (BCAA)、芳香族アミノ酸 (ARAA)、タウリン、ホスフォエタノールアミン、ウレア、ヒドロキシプロリン、サルコシン、 α -アミノアジピン酸、シトルリン、 α -アミノ酪酸、シスタチオニン、ヒドロキシ酪酸、 β -アラニン、 β -アミノイソ酪酸、 γ -アミノ酪酸、モノエタノールアミン、ホモシスチン、3-メチルヒスチジン、1-メチルヒスチジン、カルノシン、アンセリン、ヒドロキシリジン、オルニチンとした。血液検査の測定はそれぞれ所定の方法により、(株)エスアールエルにおいて実施した。

2) 尿検査

摂取開始日および摂取 12 週間後の尿を採取し、

尿検査を実施した。検査項目は、定量的試験は、尿比重、尿 pH、定性的試験は、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿潜血とした。尿検査の測定はそれぞれ所定の方法により、(株)エスアールエルにおいて実施した。

3) 理学的検査

摂取開始日、摂取 4 週間後、摂取 8 週間後、摂取 12 週間後、および観察期間後に脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧、体重の測定を行った。身長は予備検査時のみ測定を行った。

4) VAS

摂取開始前から観察期間まで 1 週間おきに、WEB による VAS を実施した。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」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 の自己評価スコアは WEB 上で、左端 (0) が「疲労感まったくなし」状態、右端 (100) が、「経験しうる最大の疲労感」状態と教示し、今の状態での疲労感のレベルがどこに位置するか、その線分上に印をつけさせた。

5) 有害事象・診察所見

摂取開始日、摂取 4 週間後、摂取 8 週間後、摂取 12 週間後、および観察期間後に、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。実施期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の意図しない徴候、症状または病気を、試験責任医師が有害事象と判断した。有害事象のうち、試験食との因果関係が否定できないものを副作用とみなすこととした。

6) 食事内容・運動量の調査

試験食摂取期間中および観察期間中は毎日、体調、飲酒量を被験者各自に日誌形式で記録させた。各検査日前 3 日間は、食事内容および運動量 (万歩計による歩数) を被験者各自に記録させた。

7) 統計処理

各項目における測定値の表は平均値±標準偏差で示した。有意差検定は統計解析ソフト SPSS version 11.5 (エス・ピー・エス・エス(株)) を使用し、試験

表 2 被験者背景

群	プラセボ群 (n=23)	被験食群 (n=21)
性別	男性 12 名 女性 11 名	男性 10 名 女性 11 名
年齢 (years)	39.3±8.5	39.4±8.2
身長 (cm)	165.2±8.3	164.6±8.0
体重 (kg)	61.3±9.2	61.9±9.3
BMI (kg/m ²)	22.4±2.2	22.7±1.9

平均値±標準偏差

食群間比較については、計量値データは対応のない *t* 検定、計数値データは Mann-Whitney の *U* 検定を実施した。有意水準は両側検定で 5% 未満とした (有意差検定 **p*<0.05, ***p*<0.01)。また経時変化については、計量値データは Bonferroni 法による多重比較検定または対応のある *t* 検定、計数値データは Wilcoxon の順位和検定を実施した。有意水準は両側検定で 5% 未満とした (有意差検定 #*p*<0.05, ##*p*<0.01)。VAS の試験食群間比較については *p*<0.1 を傾向ありとした (+*p*<0.1)。

II 結 果

個人的理由で最後まで試験に参加しなかった者 4 名をキーオープン前に開かれた総医研クリニック脱落症例検討委員会の決定に従って除外したため、最終的に検討の対象となった被験者数は 44 名であった。44 名の内訳を表 2 に示した。年齢、性別、BMI、VAS の疲労感スコアにおいて、各群間で有意差は認められなかった。

1 血液検査

血液検査データの変動を表 3 に示した。被験食群はプラセボ群に対して、摂取 12 週間後において α -アミノ酪酸が高値を示し (*p*<0.01)、また、1-メチルヒスチジンが高値 (*p*<0.05) を示したが、これらのアミノ酸を除くいずれの検査値においても、摂取期間中あるいは観察期間で被験食群とプラセボ群間に有意差は認めなかった。また、被験食群ならびにプラセボ群の摂取期間あるいは観察期間において、ヘモグロビン A_{1c}、総蛋白、アルブミン、マグネシウム、白血球数、ナトリウム、リンパ球、LDH、尿素窒素、カルシウム、クロールで、摂取開始日に対して統計学的に有意な変動がみられた。

表 3 血液検査値の推移

	基準値		摂取前	摂取 4 週間後	摂取 8 週間後	摂取 12 週間後	観察期間後
白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$)	M 3.9~9.8	プラセボ群 ($n=23$)	6.1±1.4	5.2±1.1 ^{##}	4.9±1.1 ^{##}	5.4±1.0	5.0±1.1 ^{##}
	F 3.5~9.1	被験食群 ($n=21$)	5.8±0.9	5.3±1.0	4.8±0.9 ^{##}	5.3±1.1	5.3±1.2
赤血球数 ($10^4/\mu\text{L}$)	M 427~570	プラセボ群 ($n=23$)	468±42	460±43	469±43	476±47	479±50
	F 376~500	被験食群 ($n=21$)	468±43	459±42	457±46	471±47	473±46
ヘモグロビン (g/dL)	M 13.5~17.6	プラセボ群 ($n=23$)	13.9±1.7	13.7±1.6	14.0±1.6	14.3±1.7	14.2±1.9
	F 11.3~15.2	被験食群 ($n=21$)	14.1±1.7	13.9±1.6	13.8±1.8	14.2±1.7	14.0±1.8
ヘマトクリット (%)	M 39.8~51.8	プラセボ群 ($n=23$)	41.6±4.1	41.0±4.2	41.9±4.2	42.4±4.4	42.6±5.0
	F 33.4~44.9	被験食群 ($n=21$)	41.8±4.3	41.2±4.3	41.0±4.7	42.0±4.6	42.0±4.7
血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$)	M 13.1~36.2	プラセボ群 ($n=23$)	24.5±5.5	24.1±5.4	25.5±6.1	25.8±5.9	25.9±4.9
	F 13.0~36.9	被験食群 ($n=21$)	24.3±4.2	24.4±4.5	25.7±4.9	26.1±4.3 [#]	25.1±4.8
MCV (fL)	M 82.7~101.6	プラセボ群 ($n=23$)	89±5	89±5	89±5	89±5	89±5
	F 79.0~100.0	被験食群 ($n=21$)	89±4	90±4	90±4	89±4	89±4
MCH (pg)	M 28.0~34.6	プラセボ群 ($n=23$)	29.8±2.4	29.9±2.3	29.8±2.2	30.0±2.3	29.6±2.2
	F 26.3~34.3	被験食群 ($n=21$)	30.1±1.9	30.2±1.8	30.1±1.9	30.2±1.9	29.6±1.9
MCHC (%)	M 31.6~36.6	プラセボ群 ($n=23$)	33.4±1.0	33.5±0.9	33.4±0.8	33.6±0.9	33.3±1.1
	F 30.7~36.6	被験食群 ($n=21$)	33.6±0.9	33.6±0.8	33.5±0.9	33.8±0.8	33.3±0.9
好中球 (%)	32~79	プラセボ群 ($n=23$)	56.5±8.0	56.7±6.6	58.6±7.6	55.0±9.7	54.4±8.9
		被験食群 ($n=21$)	54.0±9.5	54.6±9.5	59.4±8.9	53.2±10.4	56.8±9.3
好酸球 (%)	0~6	プラセボ群 ($n=23$)	3.3±2.5	4.1±3.3	5.6±4.4	4.2±3.2	4.0±2.9
		被験食群 ($n=21$)	3.0±2.2	3.4±1.7	3.5±2.0		
好塩基球 (%)	0~2	プラセボ群 ($n=23$)	0.7±0.4	0.8±0.5	0.7±0.6	0.8±0.5	0.8±0.5
		被験食群 ($n=21$)	0.7±0.4	0.6±0.3	0.6±0.2	0.7±0.6	0.6±0.5
単球 (%)	0~8	プラセボ群 ($n=23$)	5.3±1.3	6.3±1.7	5.6±2.0	6.2±2.5	6.2±2.0
		被験食群 ($n=21$)	5.8±1.2	6.4±1.5	5.7±1.2	6.4±1.7	6.3±2.2
リンパ球 (%)	18~59	プラセボ群 ($n=23$)	34.2±7.4	32.2±5.8	29.5±6.2 [#]	33.7±8.2	34.5±7.8
		被験食群 ($n=21$)	36.5±9.4	35.0±9.6	30.7±8.5 [#]	36.7±9.6	32.9±9.4
総蛋白 (g/dL)	6.7~8.3	プラセボ群 ($n=23$)	7.4±0.3	6.9±0.3 ^{##}	7.1±0.3 [#]	7.1±0.3 [#]	7.0±0.4 ^{##}
		被験食群 ($n=21$)	7.4±0.4	6.9±0.3 ^{##}	7.0±0.5	7.1±0.3 ^{##}	7.0±0.3 ^{##}
アルブミン (g/dL)	3.9~4.9	プラセボ群 ($n=23$)	4.5±0.2	4.3±0.1 ^{##}	4.4±0.1 ^{##}	4.4±0.1 ^{##}	4.4±0.1 ^{##}
		被験食群 ($n=21$)	4.5±0.2	4.3±0.1 ^{##}	4.3±0.3	4.4±0.2 ^{##}	4.3±0.2 ^{##}
A/G 比	1.2~2.0	プラセボ群 ($n=23$)	1.61±0.13	1.68±0.16	1.64±0.17	1.59±0.17	1.64±0.16
		被験食群 ($n=21$)	1.61±0.19	1.69±0.18 ^{##}	1.66±0.20	1.61±0.17	1.64±0.17
AST (IU/L)	10~40	プラセボ群 ($n=23$)	20±7	17±4	18±6	19±5	19±5
		被験食群 ($n=21$)	20±4	19±5	20±4	20±5	21±4
ALT (IU/L)	5~40	プラセボ群 ($n=23$)	22±17	17±11	17±13	19±11	19±10
		被験食群 ($n=21$)	19±9	21±10	20±8	20±9	20±8
LDH (IU/L)	115~245	プラセボ群 ($n=23$)	173±18	167±18	162±20 ^{##}	160±19 [#]	159±19 ^{##}
		被験食群 ($n=21$)	179±26	169±21	168±34	158±24 ^{##}	161±22 ^{##}
ALP (IU/L)	115~359	プラセボ群 ($n=23$)	187±61	176±62	189±67	187±64	183±61
		被験食群 ($n=21$)	198±44	181±40 [#]	194±41	189±40	190±42
γ -GTP (IU/L)	M 70 以下 F 30 以下	プラセボ群 ($n=23$)	32±25	26±19	29±20	34±24	31±24
		被験食群 ($n=21$)	28±22	25±15	28±20	29±19	27±19
クレアチニン (mg/dL)	M 0.61~1.04 F 0.47~0.79	プラセボ群 ($n=23$)	0.73±0.17	0.73±0.17	0.76±0.17	0.70±0.17	0.74±0.17
		被験食群 ($n=21$)	0.69±0.14	0.72±0.15	0.74±0.15 [#]	0.69±0.15	0.70±0.15

表 3 (つづき)

	基準値		摂取前	摂取 4 週間後	摂取 8 週間後	摂取 12 週間後	観察期間後
尿酸 (mg/dL)	M 3.7~7.0	プラセボ群 (n=23)	4.8±1.3	4.8±1.3	4.8±1.5	4.8±1.4	4.7±1.3
	F 2.5~7.0	被験食群 (n=21)	4.9±1.2	5.0±1.2	4.9±1.2	4.8±1.1	4.7±1.0
尿素窒素 (mg/dL)	8.0~22.0	プラセボ群 (n=23)	14.2±3.5	12.9±3.0	11.8±2.8 ^{##}	12.3±2.7	12.5±2.7
		被験食群 (n=21)	13.5±2.5	13.3±2.7	12.3±2.2	11.9±2.6 [#]	12.4±2.5
血糖 (mg/dL)	70~109	プラセボ群 (n=23)	85±6	86±6	85±6	86±7	86±5
		被験食群 (n=21)	87±5	89±8	87±7	87±6	87±7
ヘモグロビン A _{1c} (%)	4.3~5.8	プラセボ群 (n=23)	4.9±0.3	5.0±0.3 [#]	4.9±0.3	4.9±0.3 [#]	5.1±0.3 ^{##}
		被験食群 (n=21)	4.9±0.2	5.0±0.3 ^{##}	5.0±0.2	5.0±0.3	5.1±0.3 ^{##}
トリグリセリド (mg/dL)	50~149	プラセボ群 (n=23)	93±91	87±67	100±93	107±99	95±64
		被験食群 (n=21)	74±29	78±38	74±26	83±40	71±26
総コレステロール (mg/dL)	150~219	プラセボ群 (n=23)	201±37	196±40	197±40	200±40	203±41
		被験食群 (n=21)	214±28	208±24	205±29	209±26	205±24
HDL コレステロール (mg/dL)	M 40~86	プラセボ群 (n=23)	61±13	59±13	59±13	60±14	61±14
	F 40~96	被験食群 (n=21)	69±15	66±15	65±16	67±16	69±15
LDL コレステロール (mg/dL)	70~139	プラセボ群 (n=23)	123±33	121±36	118±35	123±38	125±38
		被験食群 (n=21)	131±27	127±20	126±25	131±26	124±25
ナトリウム (mEq/L)	136~147	プラセボ群 (n=23)	143±1	142±1 [#]	142±1	142±2 [#]	142±1
		被験食群 (n=21)	143±2	142±2	142±1	142±1 ^{##}	142±2
カリウム (mEq/L)	3.6~5.0	プラセボ群 (n=23)	4.3±0.3	4.3±0.3	4.1±0.4	4.3±0.5	4.4±0.4
		被験食群 (n=21)	4.3±0.3	4.4±0.3	4.1±0.3	4.3±0.2	4.2±0.3
クロール (mEq/L)	98~109	プラセボ群 (n=23)	104±2	104±2	103±2 [#]	103±2 ^{##}	103±1 [#]
		被験食群 (n=21)	104±2	105±1	103±2	103±1 [#]	103±1
マグネシウム (mg/dL)	1.8~2.6	プラセボ群 (n=23)	2.3±0.1	2.2±0.2 [#]	2.5±0.2 [#]	2.3±0.2	2.3±0.2
		被験食群 (n=21)	2.4±0.1	2.2±0.2 [#]	2.4±0.2	2.3±0.1	2.3±0.1 [#]
カルシウム (mg/dL)	8.7~10.1	プラセボ群 (n=23)	9.4±0.3	9.3±0.3	9.0±0.3 ^{##}	9.1±0.3 ^{##}	9.3±0.3
		被験食群 (n=21)	9.4±0.2	9.3±0.3	9.1±0.6	9.1±0.3 ^{##}	9.3±0.4
総ビリルビン (mg/dL)	0.3~1.2	プラセボ群 (n=23)	0.8±0.3	0.8±0.3	0.7±0.3	0.8±0.3	0.7±0.3
		被験食群 (n=21)	0.7±0.3	0.8±0.3	0.7±0.4	0.7±0.2	0.6±0.3
アスパラギン酸 (nmol/mL)	2.4 以下	プラセボ群 (n=23)	2.0±0.0			2.1±0.2 [#]	
		被験食群 (n=21)	2.0±0.0			2.1±0.2 [#]	
スレオニン (nmol/mL)	66.5~188.9	プラセボ群 (n=23)	107.4±21.2			127.0±25.5 ^{##}	
		被験食群 (n=21)	116.7±33.7			129.3±29.0	
セリン (nmol/mL)	72.4~164.5	プラセボ群 (n=23)	106.1±15.8			121.2±24.7 ^{##}	
		被験食群 (n=21)	108.9±14.9			120.8±18.3 ^{##}	
アスパラギン (nmol/mL)	44.7~96.8	プラセボ群 (n=23)	41.5±4.7			48.9±7.5 ^{##}	
		被験食群 (n=21)	43.9±8.6			49.0±8.3 [#]	
グルタミン酸 (nmol/mL)	12.6~62.5	プラセボ群 (n=23)	26.9±14.9			35.2±13.5 ^{##}	
		被験食群 (n=21)	33.6±13.9			35.5±13.6	
グルタミン (nmol/mL)	422.1~703.8	プラセボ群 (n=23)	554.8±66.9			585.2±73.1	
		被験食群 (n=21)	587.1±80.1			602.4±70.8	
プロリン (nmol/mL)	77.8~272.7	プラセボ群 (n=23)	158.2±98.3			178.3±100.8 [#]	
		被験食群 (n=21)	142.4±46.3			154.7±39.9	
グリシン (nmol/mL)	151.0~351.0	プラセボ群 (n=23)	213.6±37.8			239.7±64.9 [#]	
		被験食群 (n=21)	210.0±45.2			228.3±41.5 ^{##}	

表 3 (つづき)

	基準値		摂取前	摂取 4 週間後	摂取 8 週間後	摂取 12 週間後	観察期間後
アラニン (nmol/mL)	208.7~522.7	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	320.5±84.0 344.8±102.7			386.3±111.8 ^{##} 373.7±90.5	
バリン (nmol/mL)	147.8~307.0	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	199.2±29.7 213.7±38.1			231.5±35.1 ^{##} 232.2±44.6 ^{##}	
シスチン (nmol/mL)	29.4~48.7	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	43.4±7.5 44.9±5.4			48.4±9.7 ^{##} 47.5±5.2 [#]	
メチオニン (nmol/mL)	18.9~40.5	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	23.7±3.5 23.9±3.8			25.9±4.0 ^{##} 25.9±3.8 [#]	
イソロイシン (nmol/mL)	43.0~112.8	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	56.4±9.8 60.8±11.2			62.3±12.4 [#] 64.1±13.1	
ロイシン (nmol/mL)	76.6~171.3	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	108.1±18.1 113.2±17.0			120.6±21.4 ^{##} 121.6±22.6 [#]	
チロシン (nmol/mL)	40.4~90.3	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	51.2±7.7 55.4±9.0			60.1±8.7 ^{##} 62.0±8.7 ^{##}	
フェニルアラニン (nmol/mL)	42.6~75.7	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	51.5±7.9 50.1±3.8			56.4±6.4 ^{##} 53.5±5.7 [#]	
ヒスチジン (nmol/mL)	59.0~92.0	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	77.5±8.9 77.8±6.9			84.8±11.0 ^{##} 82.8±6.8 ^{##}	
トリプトファン (nmol/mL)	37.0~74.9	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	50.6±5.1 53.7±5.8			50.1±7.5 51.0±5.9 ^{##}	
リジン (nmol/mL)	108.7~242.2	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	172.1±30.7 185.4±31.6			181.1±32.2 190.4±30.3	
アルギニン (nmol/mL)	53.6~133.6	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	80.8±16.2 78.0±16.5			70.7±16.0 [#] 70.7±21.2	
総アミノ酸 (nmol/mL)		プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	2445.5±283.8 2546.4±350.5			2716.0±380.9 ^{##} 2697.7±254.0 [#]	
BCAA (nmol/mL)	265.8~579.1	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	363.7±54.2 387.8±63.9			414.5±64.4 ^{##} 417.9±77.4 ^{##}	
ARAA (nmol/mL)		プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	102.7±13.0 105.5±11.8			116.5±12.9 ^{##} 115.5±12.9 ^{##}	
タウリン (nmol/mL)	39.5~93.2	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	48.7±6.5 51.7±7.4			64.7±8.0 ^{##} 66.7±7.5 ^{##}	
ホスフォエタノールアミン (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND			ND ND	
ウレア (nmol/mL)	2608.2~6594.1	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	4803.4±1274.2 4618.0±925.2			4728.8±994.9 4553.8±979.9	
ヒドロキシプロリン (nmol/mL)	21.6 以下	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND			3.3±7.3 4.6±12.9	
サルコシン (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND			ND ND	
α-アミノアジピン酸 (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND			ND ND	
シトルリン (nmol/mL)	17.1~42.6	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	27.7±5.0 26.7±5.1			31.5±6.1 ^{##} 29.3±4.0 ^{##}	

表 3 (つづき)

	基準値		摂取前	摂取 4 週間後	摂取 8 週間後	摂取 12 週間後	観察期間後
α-アミノ酪酸 (nmol/mL)	7.9~26.6	プラセボ群 (n=23)	17.5±7.0			13.9±3.6	} ** #
		被験食群 (n=21)	20.5±5.7			17.9±5.6	
シスタチオン (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23)	ND			ND	
		被験食群 (n=21)	ND			ND	
ヒドロキシ酪酸 (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23)	ND			ND	
		被験食群 (n=21)	ND			ND	
β-アラニン (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23)	ND			ND	
		被験食群 (n=21)	ND			ND	
β-アミノイソ酪酸 (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23)	4.1±0.4			4.3±0.8	
		被験食群 (n=21)	4.2±0.6			4.1±0.3	
γ-アミノ酪酸 (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23)	ND			ND	
		被験食群 (n=21)	ND			ND	
モノエタノールアミン (nmol/mL)	10.4 以下	プラセボ群 (n=23)	ND			6.1±0.2	
		被験食群 (n=21)	ND			6.0±0.2	
ホモシスチン (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23)	ND			ND	
		被験食群 (n=21)	ND			ND	
3-メチルヒスチジン (nmol/mL)	5.0 以下	プラセボ群 (n=23)	ND			4.0±0.1	
		被験食群 (n=21)	4.0±0.1			4.0±0.1	
1-メチルヒスチジン (nmol/mL)	18.5 以下	プラセボ群 (n=23)	5.3±1.9			5.9±3.2	} * ##
		被験食群 (n=21)	5.7±2.9			7.8±3.0	
カルノシン (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23)	ND			ND	
		被験食群 (n=21)	ND			ND	
アンセリン (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23)	ND			ND	
		被験食群 (n=21)	ND			ND	
ヒドロキシリジン (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23)	ND			ND	
		被験食群 (n=21)	ND			ND	
オルニチン (nmol/mL)	31.3~104.7	プラセボ群 (n=23)	46.0±11.3			72.6±17.8##	
		被験食群 (n=21)	51.2±13.6			73.6±20.0##	

平均値±標準偏差 ND=Not detected TR=Trace

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

摂取前値との比較: ## $p < 0.01$, # $p < 0.05$

2 尿検査

尿の定量的・定性的検査データの変動を表 4 に示した。尿定量的検査および尿定性的検査のいずれにおいても、被験食群はプラセボ群に対して差はみられなかった。

3 理学的検査

理学的所見の変動を表 5 に示した。被験食群はプラセボ群に対して、摂取 12 週間後および観察期間後において、脈拍の低下がみられた ($p < 0.01$) が、収縮期血圧、拡張期血圧および体重については変化がみられなかった。

4 VAS

VAS 疲労感の変動を図 2 に示した。被験食群は、摂取 11 週目においてプラセボ群より疲労感を軽減させている傾向 ($p < 0.1$) がみられた。摂取前値からの変化量について、被験食群は、摂取 8 週目、摂取 11 週目においてプラセボ群より疲労感を低下させる傾向 ($p < 0.1$) がみられた。また、各群の摂取後の経時変化においては、プラセボ群では摂取後に有意な疲労感の軽減がみられなかったのに対し、被験食群においては、摂取 8 週目より有意に疲労感の軽減 ($p < 0.05$) を認め、その効果は摂取終了時

表 4-1 定量的尿検査値の推移

基準値			摂取前	摂取 12 週間後
尿比重	1.002~1.030	プラセボ群 (n=23)	1.020±0.007	1.019±0.008
		被験食群 (n=21)	1.022±0.006	1.022±0.007
尿 pH	5.0~8.0	プラセボ群 (n=23)	6.0±0.6	6.2±0.7
		被験食群 (n=21)	5.8±0.4	6.1±0.9

平均値±標準偏差

表 4-2 定性的尿検査値の推移

		摂取前						摂取 12 週間後					
		+++	++	+	±	-		+++	++	+	±	-	
蛋白	プラセボ群 (n=23)	—	—	0	0	3	19	—	—	0	0	2	21
	被験食群 (n=21)	—	—	0	1	4	16	—	—	0	2	1	18
糖	プラセボ群 (n=23)	0	0	0	0	0	23	0	0	0	0	0	23
	被験食群 (n=21)	0	0	0	0	0	21	0	0	0	0	1	20
ウロビリノーゲン	プラセボ群 (n=23)	—	—	0	0	23	—	—	—	0	1	22	—
	被験食群 (n=21)	—	—	0	0	21	—	—	—	1	0	20	—
潜血	プラセボ群 (n=23)	—	0	0	0	2	21	—	0	0	1	0	22
	被験食群 (n=21)	—	0	0	0	0	21	—	0	0	0	1	20

表中の数値は人数を示す。

蛋白, 糖, 潜血: —, 陰性; ±, 微弱陽性; +, 軽度陽性; ++, 中等度陽性; +++, 重度陽性; +++, 高重度陽性
ウロビリノーゲン: ±, 正常; +, 微弱陽性; ++, 軽度陽性

表 5 理学的検査値の推移

		摂取前	摂取 4 週間後	摂取 8 週間後	摂取 12 週間後	観察期間後
脈拍 (bpm)	プラセボ群 (n=23)	67±7	66±8	67±7	70±7	73±7
	被験食群 (n=21)	64±6	65±8	68±8	63±7	65±7
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ群 (n=23)	107±12	103±13	101±11 [#]	103±10	101±11
	被験食群 (n=21)	107±10	106±12	104±11	104±11	104±11
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ群 (n=23)	67±9	66±9	65±9	67±8	66±9
	被験食群 (n=21)	66±9	66±12	67±11	67±12	72±12
体重 (kg)	プラセボ群 (n=23)	61.3±9.2	61.0±9.1	61.3±9.1	61.6±9.2	61.7±9.3
	被験食群 (n=21)	61.9±9.3	61.7±9.0	61.7±8.9	61.6±8.8	61.7±8.7

平均値±標準偏差

プラセボ群との比較: ***p*<0.01

摂取前との比較: #*p*<0.05

(*p*<0.05) まで安定的に持続し, さらに摂取終了後におけるリバウンドはみられなかった。

5 食事内容・運動量の調査

試験食摂取期間中および観察期間中における各検査日前 3 日間の食事内容と運動量について調査し, 食事内容については栄養解析 (エネルギー, たんぱ

く質, 脂質, 炭水化物, コレステロール, および食物繊維総量) を行った。それらの変動を Appendix 1 に示した。摂取開始前において被験食群がプラセボ群に対してコレステロール摂取量が多かったが摂取期間中において両群間に有意な差は認めなかった。

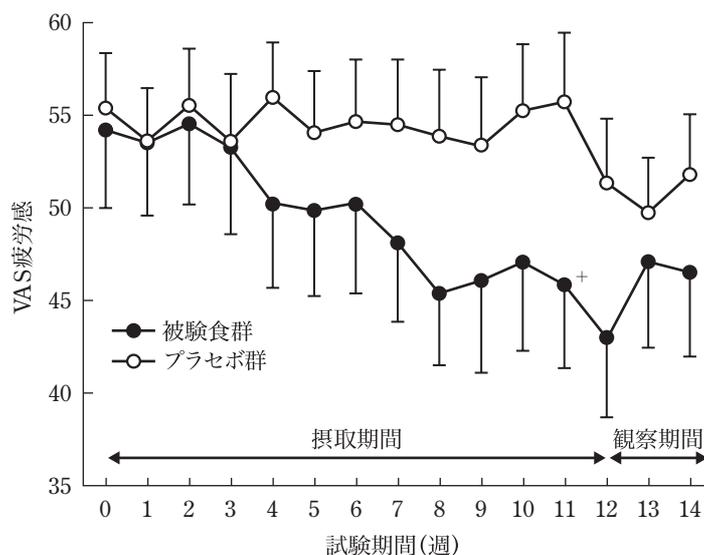


図 2 VAS 検査値 (絶対値) の推移
 平均値±標準誤差 (被験食群: n=21, プラセボ群: n=23)
 プラセボ群との比較: +p<0.1

表 6 有害事象所見一覧

被験者番号	性別	年齢	被験者群	発生時期	有害事象	転帰	試験食との因果関係の推測
10	男性	40	被験食群	摂取 10 週目	風邪症状 (咽頭痛, 全身倦怠)	市販風邪薬の内服により, 数日で軽快	因果関係なしと判断
15	男性	38	プラセボ群	摂取 4 週目	風邪症状 (咳, 咽頭痛, 鼻汁, 頭痛)	市販風邪薬の内服により, 軽快	因果関係なしと判断
21	女性	46	被験食群	摂取 11 週目	頭痛	市販薬の内服により, 数日で軽快	因果関係なしと判断
35	女性	34	プラセボ群	摂取 9 週目	風邪症状 (鼻汁)	市販風邪薬の内服により, 数日で軽快	因果関係なしと判断
36	男性	41	プラセボ群	摂取 12 週目	風邪症状 (鼻汁)	市販風邪薬の内服により, 数日で軽快	因果関係なしと判断
37	女性	31	被験食群	摂取 8 週目	風邪症状 (発熱, 頭痛, 咽頭痛, 鼻閉, 咳)	市販風邪薬の内服により, 軽快	因果関係なしと判断
41	男性	41	プラセボ群	摂取 4 週目	風邪症状 (頭痛, 咽頭痛, 胃痛)	市販風邪薬の内服により, 数日で軽快	因果関係なしと判断

6 有害事象・診察所見

有害事象所見を表 6 に示した。試験期間中, 被験食群では, 風邪症状 2 例, 頭痛 2 例が報告された。プラセボ群では, 風邪症状 4 例, 頭痛 2 例が報告された。

III 考 察

本試験では, CBEX-Dr 配合飲料の長期反復摂取 (60 mL/日) による生体への影響を検討した。血液検査におけるアミノ酸分析で, 被験食群はプラセボ群に対して, 摂取 12 週間後において 1-メチルヒスチジン, α-アミノ酪酸が高値であった。1-メチルヒスチジンについては経時変化でも上昇がみ

られていることから、被験食摂取に起因した変化であると考えられた。被験食の含有成分であるイミダゾールジペプチドのアンセリン(1-メチルヒスチジンと β -アラニンにより構成)が代謝され、1-メチルヒスチジンの血中濃度が上昇したと考えられるが、基準値との比較から臨床的に問題となる上昇レベルではなく、被験食の安全性に影響を及ぼす変化ではないと考えられた。 α -アミノ酪酸についてはプラセボ群の低下により得られた差であり、被験食に起因した変化でないと考えられた。また、被験食群ならびにプラセボ群の摂取期間あるいは観察期間において、ヘモグロビン A_{1c}、総蛋白、アルブミン、マグネシウム、白血球数、ナトリウム、リンパ球、LDH、尿素窒素、カルシウム、クロールで、摂取開始日に対して統計学的に有意な変動がみられたが、いずれも試験期間中の季節変化や環境変化などで起こりえる正常範囲内の微細な変動であり、個々の症例において臨床医学的に問題となる異常変動はいっさい認めなかった。

尿定性試験では、被験食群はプラセボ群に対して有意な差はみられなかった。被験者ごとのデータでは、被験食群およびプラセボ群のいずれにおいても、軽微な変化が散見されたが、臨床的に問題となるような変化はみられなかった。

疲労感の自覚症状であるVASでは、被験食摂取11週目においてプラセボ群より疲労感を軽減させる傾向が示され、VASの摂取前値からの変化量では、摂取8週目および摂取11週目においてプラセボ群より疲労感を軽減させる傾向のあることが示された。これらの傾向は摂取終了後には徐々に消失していることから疲労感の低下傾向は試験食摂取によるものであり、被験食に疲労感軽減作用のあることが示された。また、各群における摂取後の経時的変化においても、被験食群で摂取開始日に対し摂取8週目より摂取終了まで疲労感の軽減を認めた。さらに、摂取終了後におけるリバウンドはみられなかったことは、被験食が疲労感をマスクするものではなく、疲労自体を軽減していることを示していた。

理学的検査では、被験食群はプラセボ群に対して、摂取12週間後および観察期間後において脈拍数の低下がみられたが、変動の範囲は小さく臨床医学的意義はないと考えられた。

有害事象所見では被験食群において、風邪症状2例、頭痛2例が報告された。風邪症状についてはプラセボ群でも4例報告されており、季節変動による風邪であると考えられた。頭痛についてはプラセボ群でも2例報告されており、被験食摂取に起因した事象ではないものと考えられた。また、各検査日前3日間の食事内容の栄養解析において、摂取開始前において被験食群がプラセボ群に対してコレステロール摂取量が多かったものの、摂取期間中において両群間に有意な差は認めなかったことから、食事内容が本試験の結果に影響を与えている可能性はないと推測された。

以上より、被験食であるCBEX-Dr配合飲料が、12週間の長期摂取における安全性がきわめて高く、日常的な疲労感を軽減させる傾向が示され、さらに摂取終了後にもリバウンドを起こすことがない抗疲労効果を有する飲料であることが示された。

結 論

本試験では、CBEX-Dr配合飲料の12週間反復摂取(60mL/日)による生体への影響を検討するため、健常者を対象に、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を行った。その結果、CBEX-Dr配合飲料摂取と明らかに因果関係のある、生化学的・生理学的項目への有害な影響は認められず、CBEX-Dr配合飲料の12週間摂取における安全性が高いことが明らかとなった。また、CBEX-Dr配合飲料の摂取は、日常生活における疲労感を軽減させる傾向のあることが示され、摂取終了後にリバウンドも認めないことが示された。

【謝辞】 ㈱総合医科学研究所の公募に応じ、本試験に参加くださった被験者の皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) 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.
- 2) Ataka S, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H, Mizuno K, Tahara T, et al. Effects of Applephenon and ascorbic acid on physical fatigue. Nutrition 2007; 23: 419-23.
- 3) Sugino T, Aoyagi S, Shirai T, Kajimoto Y, Kajimoto O. Effects of citric acid and L-carnitine on physical fatigue. J

- Clin Biochem Nutr 2007 ; 41 : 224-30.
- 4) Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H, Ataka S, Tahara T, et al. Anti-fatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. Nutrition 2008 ; 24 : 293-9.
 - 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 (Mosc) 2000 ; 65 : 751-6.
 - 8) Suzuki Y, Ito O, Mukai N, Takahashi H, Takamatsu K. High level of skeletal muscle carnosine contributes to the latter half of exercise performance during 30-s maximal cycle ergometer sprinting. Jpn J Physiol 2002 ; 52 : 199-205.
 - 9) 佐藤三佳子, 鈴木康弘, 森松文毅, 高松薫. トリ胸肉抽出物 (CBEX™) 長期摂取が骨格筋中カルノシン濃度と短時間高強度運動パフォーマンスに及ぼす影響. 体力科学 2003 ; 52 : 255-64.
 - 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. 日本疲労学会誌 2006 ; 1 : 32.

Appendix 1 栄養解析・運動量

		摂取前	摂取 4 週間後	摂取 8 週間後	摂取 12 週間後	観察期間後
エネルギー (kcal)	プラセボ群 (n=23)	1891.5±389.5	1872.4±354.7	1884.7±421.0	1940.0±459.3	1913.8±427.4
	被験食群 (n=21)	1960.2±390.2	1877.1±370.2	1879.5±373.5	1878.1±381.7	1962.4±368.9
蛋白質 (g)	プラセボ群 (n=23)	63.6±16.7	65.3±19.3	65.1±17.5	66.3±19.2	65.4±17.0
	被験食群 (n=21)	67.6±14.3	64.3±13.9	62.3±16.6	62.7±13.2	66.4±14.8
脂質 (g)	プラセボ群 (n=23)	61.7±14.1	62.4±18.2	65.0±18.1	64.3±22.6	64.9±16.8
	被験食群 (n=21)	65.1±18.5	64.1±18.2	63.7±18.0	62.6±16.7	65.2±18.5
炭水化物 (g)	プラセボ群 (n=23)	246.3±53.0	250.8±46.1	243.5±53.7	252.9±63.1	251.1±55.9
	被験食群 (n=21)	237.9±41.6	237.4±47.0	241.4±43.5	239.2±51.1	245.4±40.0
コレステロール (mg)	プラセボ群 (n=23)	288.1±130.5**	292.6±126.4	354.1±146.5	332.3±161.0	299.3±125.1
	被験食群 (n=21)	418.3±108.7	344.8±111.9	318.9±130.6##	302.8±113.5##	318.5±129.9#
食物繊維総量 (g)	プラセボ群 (n=23)	10.1±3.3	10.4±3.6	10.1±3.5	11.3±3.6	10.9±3.5
	被験食群 (n=21)	9.9±3.4	10.6±3.6	10.1±3.5	10.9±4.2	11.6±3.4
運動量 (歩/day)	プラセボ群 (n=23)	7169±2310	7874±3120	7380±3011	7933±3801	7302±2917
	被験食群 (n=21)	7964±2670	8122±3044	7914±3940	7841±2928	8110±3949

平均値±標準偏差

プラセボ群との比較 : ***p* < 0.01

摂取前値との比較 : ##*p* < 0.01, #*p* < 0.05

* * *