



菊芋による食後血糖値上昇抑制効果； 健常者に限定した再統計解析：

無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

名嶋真智¹⁾／白川太郎²⁾／植木音羽³⁾

Masatomo NAJIMA¹⁾／Taro SHIRAKAWA²⁾／Otoha UEKI³⁾

1) JACTA (Japan Clinical Trial Association)

2) Akasaka Freude Clinic

3) GRANDE CO., LTD.

● 要約

目的：血中中性脂肪高値の者を含む健康な成人を対象に菊芋食品を摂取させ、食事負荷による食後血糖値の変化を検証した試験（既報）の試験データを再解析し、健常者に限定した菊芋による食後血糖値上昇抑制効果を検討した。

方法：既報では、試験を完遂し解析対象とした27人の中に、血中中性脂肪が「やや高め」を超える者が含まれていた。そこで本解析では血中中性脂肪200 mg/dL以上の1人（プラセボ群）を除外し、26人（介入群14人、プラセボ群12人）で再度評価を行った。

結果：既報では、負荷食品摂取前後の血糖値の変化量を群間比較した結果、介入前と12週後の食後30分血糖値に関して、介入群はプラセボ群よりも上昇が有意に抑えられたが、本解析においても①12週後の介入群の食後30分血糖値はプラセボ群よりも上昇が有意に抑えられた。さらに②摂取前から食後120分までの血糖値の変化を比較した結果、12週後に群間の有意な差がみられた。また、③ΔAUCを比較した結果、12週後の食後30分ΔAUCと60分ΔAUCに関して介入群はプラセボ群よりも上昇が有意に抑えられた。

結論：イヌリンを含む菊芋食品「金の菊芋」を摂取することにより、健常者の食後血糖値の上昇が抑えられることが分かった。また、「金の菊芋」の安全性が確認された。

Key words：菊芋 (Jerusalem artichoke), イヌリン (inulin), 食後血糖値 (PBG, postprandial blood glucose level), OGTT, AUC

はじめに

2016年の「国民健康・栄養調査」(厚生労働省)¹⁾によると、糖尿病有病者数は2012年調査時より50万人増加し1,000万人を超え、糖尿病予備軍も1,000万人と推計された。糖尿病は高血圧症や脂質

異常症などとともに生活習慣病と言われ、生活習慣による肥満も原因といわれる²⁾。日本では国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針として「健康日本21」を推進しており、糖尿病患者の増加抑制を目標として挙げている³⁾。糖尿病の予防には血糖値のコントロールが重要であることから、食品ごとの血糖値の上昇度合いを数値化したGI値(グリセミック指数)が注目されるようになった⁴⁾。GI値の低い食品を多く摂ることが血糖値の急上昇を防ぐことに繋がる⁵⁾。

1) 一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA)

2) アカサカフロイデクリニック

3) 株式会社 グランデ

菊芋は調理した時にじゃがいもと同様の触感を示す塊茎であるが、炭水化物の供給源でGI値が高いイモ類⁶⁾とは違い、澱粉がほとんど含まれない。菊芋は低GI食品で⁷⁾、その主成分はイヌリンである⁸⁾。イヌリンは食後血糖値の上昇を抑制すると言われ⁹⁾、機能性食品素材として注目されている。イヌリンを多く含む菊芋を摂取することで糖尿病予防が期待できると言われる。

既報(名嶋ら, 2018)¹⁰⁾(以下, 既報)では, 菊芋食品である「金の菊芋」による食後血糖値上昇抑制効果を検証する目的で, 空腹時血糖 126 mg/dL 未満または食後 2 時間血糖値 200 mg/dL 未満の健康な成人を対象に試験を実施した。「金の菊芋」を 1 日 7 粒摂取すると, 食後 30 分の血糖値上昇が有意に抑えられたことを報告した。一方で, 消費者庁の「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」では, 機能性表示食品の対象者, つまり疾病に罹患していない者を対象とした論文のみを抽出して評価することとされている¹¹⁾。ただし例外的に, 「特定保健用食品の表示許可等について」の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」において示された範囲に限り軽症者等が含まれたデータについても使用を認めるとされた¹²⁾。別添 2 では, 血中中性脂肪については 120-149 mg/dL の正常高値域者と 150-199 mg/dL の「やや高め」の者を対象としているが, 既報では被験者に血中中性脂肪が 200 mg/dL 以上の者が含まれていた。機能性表示食品制度の趣旨に鑑みれば血中脂質正常者のみの臨床試験を再度実施すべきと言えるが, 被験者負担の観点から, 既存データを再度解析することで評価できるのであれば倫理的な側面からも望ましいと考えた。そこで我々は, 2017 年 6 月から 9 月に一般財団法人日本臨床試験協会(JACTA)が実施した試験のデータを再評価し, 健常者に限定した解析を実施したので報告する。

I 既 報

1. 試験機関

本試験は, 一般財団法人日本臨床試験協会(JACTA, 東京)を実施機関, 白川太郎(アカサカフロイデクリニック 院長)を試験総括責任医師とし, 検査は東小金井さくらクリニック(東京)にて行った。また本試験はヘルシンキ宣言およびヒトを

表 1-1 試験品の原材料(割合)

項目	介入	プラセボ
菊芋焙煎粉末	59.4%	—
菊芋末	39.6%	—
ステアリン酸カルシウム	1%	—
乳糖	—	84%
難消化性デキストリン	—	10%
結晶セルロース	—	5%
ステアリン酸マグネシウム	—	1%
合計	100%	100%

表 1-2 管理下限値(7粒 1,750 mg あたり)

項目	介入
イヌリン	750 mg

対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り, 薬事法有識者会議倫理審査委員会(委員長: 宝賀寿男 弁護士)の承認を得たのち, UMIN-CTR に計画を登録され(ID: UMIN000027027), 株式会社グランデ(福岡)の資金提供により実施された。

2. 被験者

有償ボランティアを公募し, 選択基準を① 20 歳以上 59 歳以下の健康な成人, ② 空腹時血糖値 126 mg/dL 未満または食後 2 時間血糖値 200 mg/dL 未満とし, 除外基準を① 食物に対するアレルギーの既往歴のある者, ② 妊娠中, 授乳中の者, ③ 試験結果に影響する可能性がある薬を服用している者, ④ 試験結果に影響する可能性があると思われる食品を日常的に摂取している者, ⑤ その他, 試験総括責任医師が適切でないと認めた者, として 48 人を選択した。被験者に対して同意説明文書を渡し, 文書および口頭により本試験の目的と方法を十分に説明し, 被験者から自由意思による同意を文書で得て実施された。

3. 試験品

乾燥した菊芋粉末を打錠したイヌリンを含む小粒のタブレット「金の菊芋」(発売元: 株式会社グランデ)を介入とし, 効果を比較するための対照としてイヌリンを含まないプラセボを使用した。試験品の原材料と関与成分の管理下限値を表 1-1, 1-2 に示す。被験者は 1 日 1 回・夕食前に 7 粒をよく噛んでから水またはお湯と一緒に摂取し, 12 週間継続

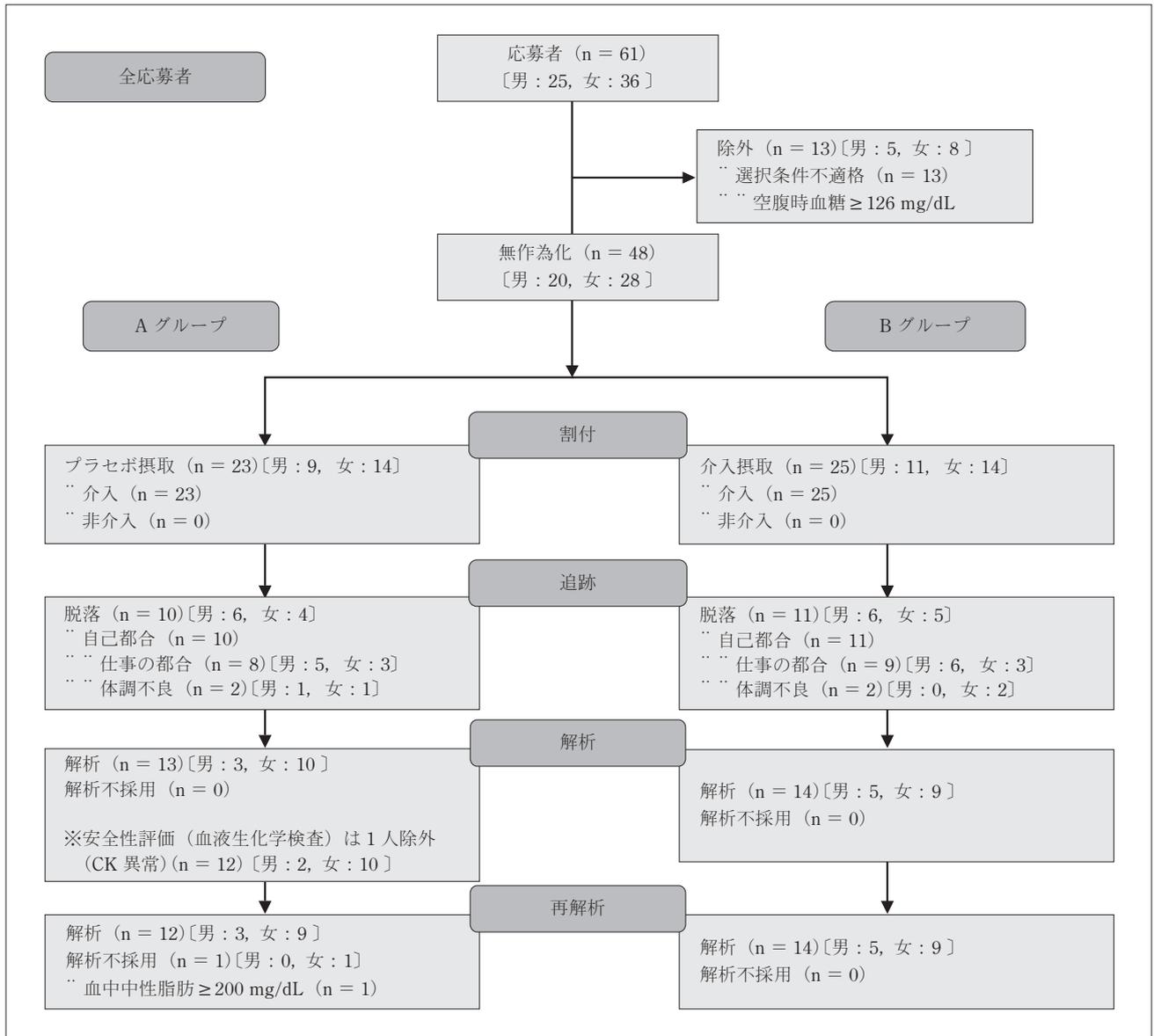


図1 解析対象者決定のプロセス

した（検査日は負荷食品摂取前に摂取した）。試験期間中は、血糖値を改善する医薬品を服用せず、新たにサプリメントの摂取を開始しないこと、過度な運動と暴飲暴食を避けて通常の生活を維持することを指示し、毎日の食事の内容と1日の歩数、試験品の摂取状況を記録した日誌の提出を義務付けた。

4. 試験方法・スケジュール

試験デザインは無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験とした。試験に関係のない割付責任者が、偏りを防ぐため性別、年齢、空腹時血糖値を考慮したうえで乱数表を用いて無作為に2群に割付けた（図1）。割付内容は割付責任者が厳重に保管して臨床試験データ固定後に試験実施機関に開示し

た。

試験期間を2017年6月24日から9月16日とし、介入前、試験品摂取6、12週後に来所し検査を行った。3回の来所とも、被験者には前夜から12時間の飲食（水を除く）を禁止し、同じ時刻に来所させた。

5. 評価項目

主要評価項目として、食事負荷による食後血糖値を測定した。被験者は3回の来所各日に計4回採血を行った。来所後、被験者は10分間座位で安静にした後、1回目の採血（空腹時）を行い、試験品7粒を摂取してから市販のおにぎり2個（糖質75g）を食べた。負荷食品摂取30分後に2回目、

表2 被験者背景 (解析対象者)

項目	単位	介入群 (n = 14)	プラセボ群 (n = 12)
男 : 女 *	人数	5 : 9	3 : 9
年齢 *	歳	40.3 ± 11.3	46.4 ± 8.3
空腹時血糖値 *	mg/dL	94.0 ± 13.8	94.3 ± 11.2

平均値 ± 標準偏差

*no significant difference

表3 食後血糖値の結果

測定時点		介入群 (n = 14) ¹⁾	プラセボ群 (n = 12) ¹⁾	P 値
介入前	摂取前	94.0 ± 3.7	94.3 ± 3.2	0.060 [‡]
	30分後	129.9 ± 7.5 ^{**}	148.2 ± 8.5 ^{**}	
	△0 - 30分	35.9 ± 6.2	53.8 ± 6.6	
	60分後	121.9 ± 7.5 ^{**}	132.6 ± 10.0 ^{**}	0.316
	△0 - 60分	27.9 ± 6.1	38.3 ± 8.3	
	120分後	98.5 ± 5.5	104.0 ± 5.7 [*]	
△0 - 120分	4.5 ± 4.1	9.7 ± 3.3	0.343	
6週後	摂取前	92.9 ± 4.3	92.0 ± 3.2	0.216
	30分後	132.9 ± 9.9 ^{**}	145.7 ± 8.8 ^{**}	
	△0 - 30分	40.1 ± 7.2	53.7 ± 8.0	
	60分後	120.1 ± 9.5 ^{**}	131.3 ± 8.9 ^{**}	0.233
	△0 - 60分	27.3 ± 6.5	39.3 ± 7.4	
	120分後	95.4 ± 6.1	97.7 ± 6.5	
△0 - 120分	2.5 ± 3.9	5.7 ± 4.2	0.585	
12週後	摂取前	94.1 ± 7.9	93.6 ± 3.6	0.031 [#]
	30分後	121.2 ± 9.5 [*]	148.1 ± 9.2 ^{**}	
	△0 - 30分	27.1 ± 9.5	54.5 ± 6.6	
	60分後	112.6 ± 8.1 [*]	126.6 ± 10.8 ^{**}	0.231
	△0 - 60分	18.5 ± 8.2	33.0 ± 8.4	
	120分後	92.1 ± 4.1	96.3 ± 7.1	
△0 - 120分	-2.0 ± 6.5	2.8 ± 4.1	0.560	

単位 ; mg/dL, 平均値 ± 標準誤差

1) * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. 摂取前

2) † p < 0.1, # p < 0.05 vs. プラセボ群

60分後に3回目, 120分後に4回目の採血を行った。また, 試験品の安全性を評価するため, 血液生化学検査(空腹時)を実施し, 試験期間中の生活習慣および有害事象に関する日誌を調査した。血液検査は株式会社エスアールエルに委託し, 標準的な検査法によって測定した。

解析はFASを採用し, サンプルサイズとデータの多重性は考慮せず, 欠損値はなかった。各群の負荷食品摂取前後血糖値の変化量について Student の t 検定を行った。各群の経時的な変化については対応のある t 検定を行った。安全性の項目について

は, 各群の介入前と12週後の変化量を用いて Student の t 検定を, 各群の経時的な変化については対応のある t 検定を行った。被験者背景の偏りに関しては, χ^2 検定または Student の t 検定を行った。いずれも両側検定で危険率5%未満 (p < 0.05) を有意差ありと判定した。統計解析ソフトは, Statcel 4 (柳井久江, 2015) とエクセル統計 2.15 (SSRI) を使用した。

II：本解析での検討内容

1. 被験者選択

既報で試験を完了した27人のデータから、血中中性脂肪200 mg/dL以上の1人を除外し再解析を行った。解析対象例数(PPS)は26で、介入群14人、プラセボ群12人、平均年齢43.1±10.3歳(SD)だった。解析対象者決定のプロセスを図1に、解析対象被験者の背景を表2に示す。解析対象被験者の男女比と年齢、介入前の空腹時血糖値のいずれの項目でも介入群とプラセボ群との間に有意な偏りは認められなかった。

2. 有効性の評価

食後血糖値の結果を表3に示す(数値は平均値±標準誤差)。各群の負荷食品摂取前後の変化量を群間比較した結果、介入前の30分後に有意傾向、12週後の30分後に有意な差がみられた。また、各群の摂取前から120分後までの変化について二元配置分散分析(repeated measured ANOVA)により交互作用を評価したところ、12週後に群間の有意な差がみられた($p=0.040$)。

さらに本解析では、食後血糖値のAUCと Δ AUCを求め評価した。各群の摂取前から各測定時点までのAUCを群間比較した結果、介入前、6週後、12週後のいずれの測定時点においても群間の有意な差はみられなかった(data not shown)が、 Δ AUCを群間比較した結果、介入前の30分 Δ AUCと60分 Δ AUCについて有意傾向がみられ、12週後の30分 Δ AUCと60分 Δ AUCに有意な差がみられた(図2)。

3. 安全性

SS(安全性検討事項)については、すべての被験者を対象とすべきとの観点から、CK(CPK)異常の1人(プラセボ群)を除いた既報の評価の通りとした(data not shown)。介入前の検査時に、血中中性脂肪が200 mg/dL以上の被験者が1人(プラセボ群)いたが、一過性であり、試験総括責任医師が臨床上問題ないと判定した。血液検査の結果および日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果からも、本試験において有害事象の発現はみられなかった。

4. 考察

本解析では、空腹時血糖値126 mg/dL未満また

は食後2時間血糖値200 mg/dL未満の健常成人にイヌリンを含む菊芋食品「金の菊芋」を12週間摂取させた場合の食後血糖値上昇抑制効果を検証した既報の試験データを再評価した。血中中性脂肪200 mg/dL未満の健常成人26人(介入群;14人, プラセボ群;12人)で再解析を行った結果, ①介入群は12週後の食後30分血糖値の上昇が有意に抑えられ, ②12週後の食後120分までの血糖値上昇が有意に抑制された。さらに③介入群は12週後の食後30分 Δ AUCと60分 Δ AUCに関しても上昇が有意に抑えられた。血液検査の結果および日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果, 医師の診断から, 「金の菊芋」の安全性が示唆された。

ヒトが食事をすると, 摂取したでんぷんなどの糖質が消化されてグルコースになり, 小腸で吸収されて血液中に取り込まれることによって血糖値が上がる。健康なヒトの場合, インスリンがすぐに分泌され, 血液中のグルコースをグリコーゲンに変えて様々な臓器に蓄えられるため, 食後2時間後には血液中の血糖値が正常値に戻る。しかしインスリンの分泌が十分でない場合や働きが悪い時には血糖値が下がりにくく¹³⁾¹⁴⁾, 食後高血糖の状態が長く続くと糖尿病を引き起こす。我々の試験においても食事負荷(糖質75g)を行うと, 介入群とプラセボ群のいずれも30分で急激に血糖値が上がり, 2時間経つとほぼ元に戻ったが, 本解析の120分後までの推移を見ると, 介入群はプラセボ群と比べて上がり方が穏やかなことが分かる。介入群の食後30分の変化量は, 介入前の35.9±6.2 mg/dLから12週後に27.1±9.5 mg/dLと大きく低下したことから, 「金の菊芋」の単回摂取によっても食後血糖値の上昇抑制効果が期待できるが, 毎日継続して摂取することでさらに上昇を抑える効果があると言える。

介入に使用した「金の菊芋」は乾燥した菊芋粉末を打錠したタブレットで, イヌリンを豊富に含む。イヌリンには腸内細菌叢改善¹⁵⁾¹⁶⁾, 大腸がんのリスク低減¹⁷⁾, 血中脂質改善¹⁸⁾, 血糖値改善⁹⁾などの効果があることが知られており, 生活習慣病のリスクを軽減する食品として注目されている。イヌリンはフラクトオリゴ糖とフルクトースが重合した多糖類の一種であるフルクタンを蓄積しており¹⁹⁾, ヒトの消化器で分解不能で, 大腸の腸内細菌叢で初めて代謝される。高い保水能力, 膨潤能力, 保油能力があ

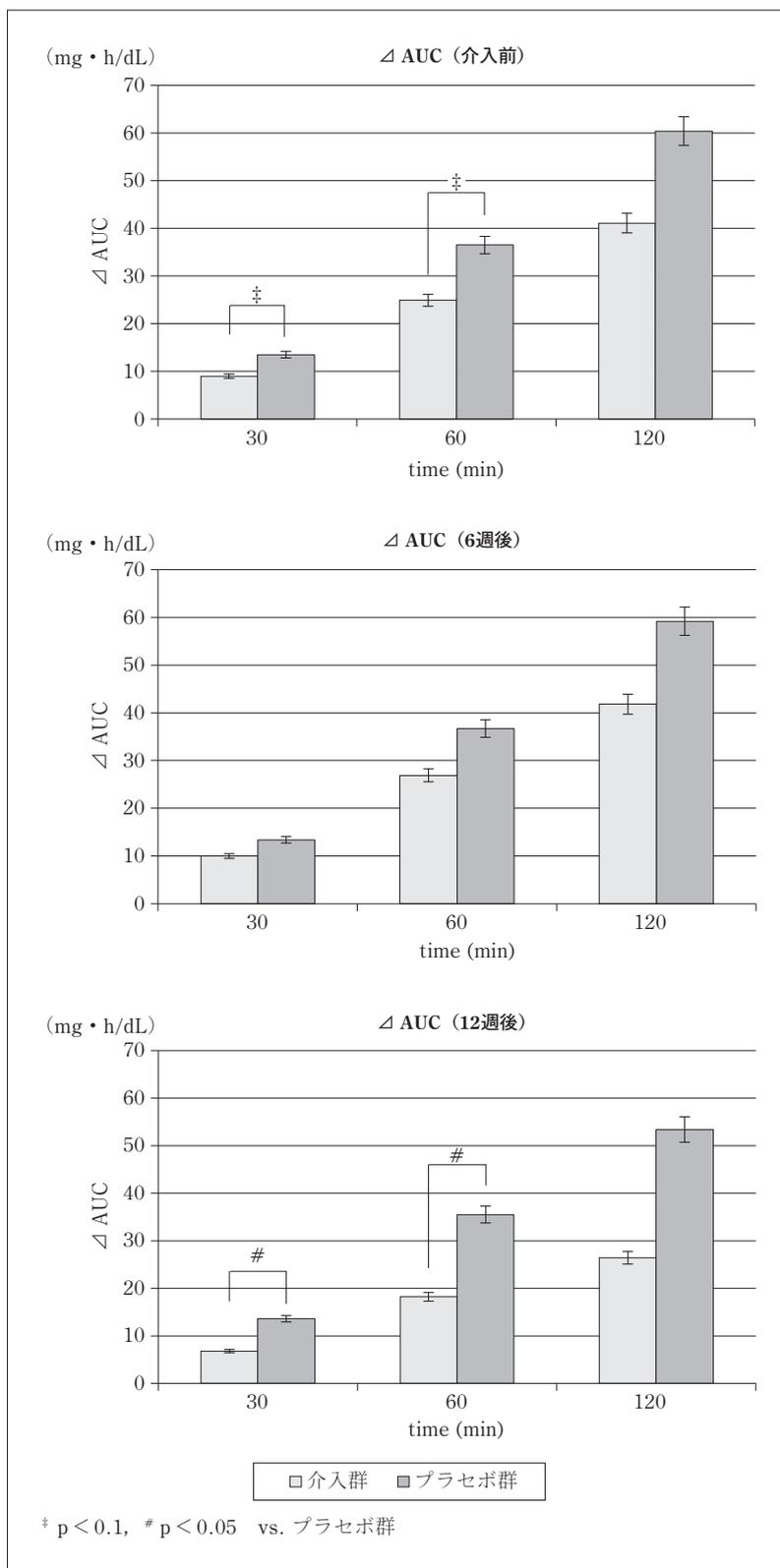


図2 ΔAUCの推移

り²⁰⁾, 水に溶けるとゲル化して胃から小腸への食べ物の移動を緩やかにさせる。その際、一緒に摂取した糖質や脂質を包み込んで消化管で消化されずに小

腸まで移動するため、糖質の吸収速度を緩慢にし、食後の急激な血糖値の上昇を防ぐ働きがあることが報告されている²¹⁾。

一方、糖尿病はひとたび発症すると治癒することではなく、放置すると網膜症、腎症、神経障害などの合併症を引き起こし、失明や透析治療が必要となることがある。さらに、糖尿病は脳卒中、虚血性心疾患などの心血管疾患の発症、進展を促進するため、患者のQOLを著しく低下させるのみでなく、医療経済的にも大きな負担を社会に強いている²²⁾。血液中のグルコースがエネルギーとして使いきれずに余ると、脂肪組織などに運ばれ脂肪として蓄えられ、肥満の原因となる²³⁾。また、食後高血糖は認知症のリスクを高めるという報告もあり²⁴⁾、食後血糖値の上昇は様々な疾患のリスクにつながる。その対策としてGI値の低い食品を摂取するようにする、セカンドミール²⁵⁾・ベジファースト²⁶⁾などと併せてサプリメントを摂取することで食後血糖値の上昇を抑えることができれば、疾病のリスクを軽減し、健康寿命を延ばす一助となり得る。また、菊芋は日本の中山間地域や高冷地でも比較的容易に栽培できる特徴があり、乾燥しても高品質を保ち、加熱に対する安定性があることも確認されている²⁷⁾。健康志向の高まりとともに食品の安全性や信頼性に対する関心が一層深まる現在、「金の菊芋」が安全で信頼できる菊芋を原料としている点も、消費者にとってはとても重要である。

食後血糖値の上昇についてはかなりの個人差がある²⁸⁾。本解析ではアウトカムを食後血糖値の上昇抑制効果に設定し、食事負荷前と負荷後の差について論じたが、今後は空腹時血糖値による層別解析などを行って耐糖能の個人差にも考慮した研究を行いたい。

5. まとめ

イヌリンを含む菊芋食品「金の菊芋」を導入、イヌリンを含まないプラセボを対照として無作為化二重盲検並行群間比較試験を行った。空腹時血糖値126 mg/dL未満または食後2時間血糖値200 mg/dL未満で、血中中性脂肪200 mg/dL未満の健常成人が「金の菊芋」を摂取すると、食後血糖値の上昇が抑えられたことが分かった。また、「金の菊芋」の安全性も確認された。

利益相反

本研究は、株式会社グランデより、財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

引用文献

- 1) 厚生労働省：平成28年国民健康・栄養調査。(平成29年12月)
(<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/dl/h28-houkoku.pdf>)
- 2) 田邊真紀人, 岡嶋泰一郎: 肥満・肥満症の診断と治療. 医療 2009; **63**: 421-426.
- 3) 厚生労働省. 二十一世紀における第二次国民健康づくり運動 [健康日本21 (第二次)]. 厚生労働省告示第430号 (平成24年7月10日)
- 4) Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981; **34**: 362-366
- 5) Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, et al: Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* **300**: 2742-2753.
- 6) Lin Ek K, Wang S, Brand-Miller J, et al: Properties of starch from potatoes differing in glycemic index. *Food Funct* 2014; **5**: 2509-15.
- 7) Radovanovic A, Stojceska V, Plunkett A, et al: The use of dry Jerusalem artichoke as a functional nutrient in developing extruded food with low glycaemic index. *Food Chem.* 2015; **177**: 81-8.
- 8) Praznik W, Beck HFR: Inulin composition during growth of tubers of *Helianthus tuberosus*. *Agric Biol Chem* 1987; **51**: 1593-9.
- 9) 内田あゆみ, 陶 慧, 荻原 淳, 他: ジャンボリーキが病態モデルラットへの血糖値および肝機能に及ぼす影響について. *日本食品科学工学会誌* 2008; **55**: 549-58.
- 10) Najima M, Shirakawa T, et al: Efficacy of Jerusalem artichoke in healthy Japanese with postprandial plasma glucose level -A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Medical Consultation & New Remedies.* 2018; **55**: 217-224.
- 11) 消費者庁: 機能的表示食品の届出等に関するガイドライン. (平成30年3月28日改正 消食表第156号)
- 12) 消費者庁: 別添2: 特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項. 特定保健用食品の表示許可等について. 消食表第259号 (平成26年10月30日)
- 13) Rigalleau V, Beylot M, Normand S, et al: Mechanism of increased plasma glucose levels after oral glucose ingestion in normal-weight middle-aged subjects. *Ann Nutr Metab.* 2003; **47**: 186-93.
- 14) Grossman SP: The role of glucose, insulin and glucagon in the regulation of food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 1986; **10**: 295-315.
- 15) Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, et al: Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora

- of the human large bowel. *Gut* 2004; **53**: 1610-6.
- 16) Rao AV: Dose-Response Effects of Inulin and Oligofructose on Intestinal Bifidogenesis Effects. *J Nutr* 1999; **129** (7 Suppl): 1442S-1445S.
- 17) Verghese M, Rao DR, Chawan CB, et al: Dietary inulin suppresses azoxymethane- induced aberrant crypt foci and colon tumors at the promotion stage in young Fisher 344 rats. *J Nutr* 2002; **132**: 2809-13.
- 18) Williams CM, Jackson KG: Inulin and oligofructose: effects on lipid metabolism from human studies. *Br J Nutr* 2002; **87** (Suppl 2): S261-4.
- 19) 吉田みどり, 上野敬司, 川上 顕, 他: 植物フルクタン研究とその代謝遺伝子利用. *生物と化学* 2003; **41**: 787-95.
- 20) L Zaixiang, W Hongxin, W Danxi, et al: Preparation of inulin and phenols-rich dietary fibre powder from burdock root. *Carbohydr Polym* 2009; **78**: 666-671.
- 21) Wada T, Sugatani J, Terada E, et al: Physicochemical characterization and biological effects of inulin enzymatically synthesized from sucrose. *J Agric Food Chem* 2005; **53**: 1246-53.
- 22) 厚生労働省: 健康日本 21 (糖尿病). http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/b7.html (2018-6-20 参照)
- 23) Blaak EE, Antoine JM, Benton D, et al: Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease. *Obes Rev* 2012; **13**: 923-84
- 24) Mukai N, Ohara T, Hata J, et al: Alternative Measures of Hyperglycemia and Risk of Alzheimer's Disease in the Community: The Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; **102**: 3002-10.
- 25) Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al: Slow release dietary carbohydrate improves second meal tolerance. *Am J Clin Nutr* 1982; **35**: 1339-46.
- 26) 金本郁男, 井上 裕, 守内 匡, 他: 低 Glycemic index 食の摂取順序の違いが食後血糖プロファイルに及ぼす影響. *糖尿病* 2010; **53**: 96-101.
- 27) 横井健二, 今井 修: キクイモを原料とした機能性に富む加工食品の製造技術の開発. *富山県食品研究所研究報告* 2008; **6**: 15-22.
- 28) 西村理明: IV. 最近の話題: 1. 持続血糖モニター. *日本内科学会雑誌*. 2009; **98**: 90-96.
-