



診療と新薬 Web

卵黄酵素分解ペプチド、鶏足酵素分解ペプチド、 N-アセチルグルコサミン含有食品の 膝関節への有効性試験： ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

坂下真耶¹⁾／石田有希子¹⁾／山下裕輔¹⁾／金 英一¹⁾／野口明則²⁾

● 概要

目的：卵黄酵素分解ペプチド、鶏足酵素分解ペプチド、N-アセチルグルコサミン含有食品の継続摂取が膝関節へ与える影響について評価した。

方法：KL分類で0とIと診断された健常者であり、かつ、膝に痛みや違和感の自覚症状を有する成人男女34名を対象として、試験食品またはプラセボ食品を12週間摂取するランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。膝関節への影響を評価する指標として、JOA、JKOM、膝関節に関する自覚症状(VASアンケート)、血液検査(CTX-II、C2C、PⅡANP)を採用した。

結果：全解析対象者およびJKOM「I膝の痛みの程度」のVAS平均値未満の対象者においては、いずれの項目も群間に差は認められなかった。JKOM「I膝の痛みの程度」のVAS平均値以上の対象者では、「II膝の痛みやこわばり」の12週間目の摂取前からの変化量において、試験食品群がプラセボ群と比較して有意な改善を示した。また、「II膝の痛みやこわばり」の各設問「2. この数日間、朝、起きて動き出すとき膝が痛みますか」、「4. この数日間、平らなところを歩くとき膝が痛みますか」、「8. この数日間、ずっと立っているとき膝が痛みますか」についても、試験食品群がプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

結論：本試験の結果から、卵黄酵素分解ペプチド、鶏足酵素分解ペプチド、N-アセチルグルコサミン含有食品の12週間の継続摂取は、膝の痛みや違和感を強く感じている者において、日常生活における膝の動き(立つ、歩く、動き出しなど)に関わる膝の痛みや違和感、こわばりを緩和する作用が確認された。

はじめに

変形性膝関節症は、関節軟骨の摩耗などが原因で膝関節が変形し、痛みが生じる疾患である。高齢化の進むわが国では、加齢とともに膝の痛み等の自覚症状を有する者は増加し、変形性膝関節症の患者数は約2,500万人と推定されており^{1,2)}、中高年齢者の関節疾患のうち、変形性膝関節症の罹患率は男性で42%、女性で62%を占めている³⁾。また、厚生労働省の「2022年国民生活基礎調査 IV介護の状

況」において、要支援となった主な原因の1位は関節疾患(19.3%)と報告されている⁴⁾。

関節軟骨の変性は、軟骨細胞の減少、ヒアルロン酸等の軟骨基質の減少が原因の一つとして考えられる^{5,6)}。変形性膝関節症患者に対する対症療法として、非ステロイド性消炎剤(NSAIDs)、ステロイド等が用いられているが、消化管障害などの副作用の問題が存在する⁷⁾。また、軟骨等の関節組織に変化をもたらすような薬剤は存在しておらず、対症療法としてヒアルロン酸の関節内注入などが行われて

1) 株式会社ファーマフーズ 総合研究所 開発部 2) パナソニック健康保険組合 松下記念病院

いるのが現状である⁸⁾。したがって、加齢に伴う慢性的な膝の痛みの軽減、変形性膝関節症の予防ならびに進行遅延を目的とした機能性食品成分やサプリメント摂取による有効性検証試験が広く行われている。

一方、我々は鶏卵に関する研究を長年にわたり行い、鶏卵由来成分の様々な機能性に関して報告してきた。その中で、卵黄酵素分解ペプチドはこれまでに軟骨前駆細胞におけるヒアルロン酸産生促進効果⁹⁾、ウサギの大腿骨を用いた軟骨欠損モデルにおける損傷部位の修復促進効果が確認されている¹⁰⁾。また、鶏の足から開発した鶏足酵素分解ペプチドは、これまでに軟骨前駆細胞におけるヒアルロン酸産生の促進効果、ウサギの大腿骨を用いた軟骨欠損モデルにおける損傷部位の修復促進効果が確認されている¹¹⁾。

しかしながら、これら両成分が配合されたサプリメントの膝関節痛をもつ健常人に対する効果は確認されていない。そこで本研究では、卵黄酵素分解ペプチドおよび鶏足酵素分解ペプチドに加え、膝関節機能の自覚症状の改善が報告されているN-アセチルグルコサミンを複合的に配合したサプリメントが、膝関節に違和感や痛みをもつ健常者の膝関節機能の改善に寄与するかどうかを検証することを目的とし、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。

I 対象と方法

1 試験実施体制と倫理的配慮

本試験は、パナソニック健康保険組合松下記念病院臨床研究倫理審査委員会において審査され、承認（承認日：2019年7月17日）を受け、UMIN-CTRへの試験内容の登録を行った（UMIN 試験ID：UMIN000038289）。試験実施にあたり、ヘルシンキ宣言（2013年WMA フォルタレザ総会「ブラジル」で修正）および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に基づく倫理的原則を遵守した。すべての被験者から研究参加について文書による同意を受領し、医師の管理の下に実施した。

本試験は、試験実施機関をパナソニック健康保険組合 松下記念病院、試験総括責任医師をパナソ

ニック健康保険組合 松下記念病院 医師 野口 明則として実施した。スクリーニング検査のX線撮影は松下記念病院、主要評価項目、副次評価項目の測定はファーマフーズ社内検査室にて行った。スクリーニング検査は2019年10月から11月にかけて実施し、有効性の評価は2020年1月から実施した。

2 被験者

対象とした被験者は、3Hメディソリューション株式会社が公募し、スクリーニング検査を実施し、試験に参加する被験者を選定した。被験者選択基準は、膝関節痛の自覚症状をもつ成人男女で、JKOMのVAS値（「膝の痛みの程度における」評価）が相対的に高く、X線測定結果よりX線画像のKellgren-Lawrence（KL）分類で0、Iと診断された健常者であり、さらに、試験の目的・内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解した上で自発的に参加を志願し、書面で試験に参加した者とした。

除外基準として、悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞の治療の既往歴がある者、心房細動、不整脈、肝障害、腎障害、脳血管障害、リウマチ、糖尿病、脂質異常症、高血圧、膝関節疾患、その他の慢性疾患で治療中の者、医薬品（漢方薬を含む）を常用している者、膝関節痛の改善を目的とした行為（通院や治療を含む）、医薬品や健康食品の使用を行っている者、アレルギー（医薬品・試験食品関連食品）がある者、妊娠中、授乳中、あるいは試験期間中に妊娠する意思のある者、その他、試験責任医師が本試験の対象として不適切と判断した者とした。

3 試験食品

試験食品は、1日の摂取量3粒中に卵黄酵素分解ペプチド（iHA[®]）38.5 mg、鶏足酵素分解ペプチド（HAS-II[®]）46.1 mg、N-アセチルグルコサミン405 mgを配合し、還元麦芽糖とその他食品原料からなる錠剤を用いた。卵黄酵素分解ペプチド、鶏足酵素分解ペプチドは株式会社ファーマフーズ製、N-アセチルグルコサミンは焼津水産化学工業株式会社製の原料を使用した。プラセボは、卵黄酵素分解ペプチド、鶏足酵素分解ペプチド、N-アセチルグルコサミンを含まず、還元麦芽糖を主要成分とし、被験食品と外観の区別がつかないよう製造した錠剤を用いた。本研究に用いた試験食品の組成を表1に示した。

表1 試験食品の組成(3粒あたり)

	試験食品(mg)	プラセボ品(mg)
iHA [®] (卵黄酵素分解ペプチド)	50 (38.5)	0
HAS-II [®] (鶏足酵素分解ペプチド)	50 (46.1)	0
N-アセチルグルコサミン	405	0
卵殻膜	100	0
豚軟骨抽出物	46.5	0
ショ糖脂肪酸エステル	27	0
ビタミンC	15	0
微粒二酸化ケイ素	13.5	0
ショウガ末	12	0
葉酸(1%)	6	0
豚軟骨エキス	1.2	0
還元麦芽糖水飴	173.8	900
計	900	900

4 試験方法

本試験は、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験として実施した。サンプルサイズは、鶏足酵素分解ペプチド摂取による膝関節改善を検討する試験(13名/群)¹²⁾を参考に、試験途中の脱落を考慮して16±2名/群とした。試験の実施、評価に関与しないコントローラーが被験者の男女比、年齢、スクリーニング検査時の日本版変形性膝関節症患者機能評価尺度(Japanese Knee Osteoarthritis Measure, 以下, JKOM)のVAS値が群間で不均衡とならないように割付け表を作成し、無作為に被験者を試験食品群、プラセボ群に割り付けた。割付け表はコントローラーが封緘および保管し、試験終了後に解析対象を固定するまで密封保管することで、参加者、介入実施者、アウトカム評価者の盲検性を確保した。

被験者に試験食品またはプラセボを1日3粒、12週間継続摂取させた。試験期間中は、試験食品を定められた用法・用量の通り摂取し、試験食品以外に新たにサプリメント等の摂取を開始しないこと、摂取前検査の1週間前から最終検査までは、暴飲暴食を避け、それまでの食生活および生活習慣を変えないこと、検査前日は飲酒と過度の運動を行わないことを、試験参加中の遵守事項として徹底するよう指導した。また、試験期間中は、試験食品摂取の有無、体調、食事調査、医薬品および機能性食品(サプリメントなど)摂取の有無について、試験運営機関指定の日誌に毎日記録させた。

5 検査方法

検査は摂取開始時(0週)と、摂取開始12週間後の計2回行った。検査前日は飲酒と過度の運動を禁止した。また、採血を行う12時間前から検査終了まで水以外の飲食を禁止した。

有効性の主要評価項目はJKOM、日本整形外科学会変形性膝関節疾患治療成績判定基準(Japanese Orthopaedic Association, 以下JOA)とした。JOAは試験責任医師および試験分担医師による問診にて評価した。被験者の左膝および右膝の「疼痛・歩行能力(30点満点)」「疼痛・階段昇降能力(25点満点)」「屈曲角度および強直・高度拘縮(35点満点)」「腫脹(10点満点)」の4項目と、それらの合計点数(100点満点)を算出し、左膝および右膝の平均値をJOAスコアとして評価した。JKOMの「I膝の痛みの程度」は100mmスケールのVAS法を実施した。「II膝の痛みやこわばり」「III日常生活の状態」「IVふだんの活動など」「V健康状態について」の項目については、もっとも軽症の選択肢を回答した場合0点、もっとも重症の選択肢を回答した場合4点とし、中間の選択肢を回答した場合は症状が軽い順に1, 2, 3点とし、合計をJKOMスコア(0~100点)として評価した。

副次的評価項目は膝関節に関する自覚症状(VASアンケート)、血液検査を実施した。血液検査項目は、II型コラーゲン分解マーカーとして、type II collagen C-terminal telopeptide (CTX-II) およびCollagen Type II Cleavage (C2C)、コラーゲン合成

マーカーとして, Low procollagen IIA N-peptide (P II ANP)とした。

6 統計解析方法

試験データを集計し, 項目毎に統計解析を行い, 平均値±標準偏差で示した。各検査時の試験食品群とプラセボ群の比較において, 主要評価項目のJKOM「I膝の痛みの程度」のVASならびに副次評価項目のVASアンケートは対応のないt検定を, JKOM合計点数ならびに中項目の「II膝の痛みやこわばり」「III日常生活の状態」「IVふだんの活動など」「V健康状態について」はMann-Whitney U検定を用いて統計解析を行った。統計処理ソフトはSPSS Ver.26(日本アイ・ビー・エム株)を使用し, 有意水準は両側検定で5%とした。

II 結 果

1 被験者背景

被験者候補300名に対して, 膝の痛みの程度に関するVASアンケートを実施し, VASの値が高い上位100名を選択した。スクリーニング検査を実施し, KL分類のグレードが0, Iに分類された者が34名であった。この34名を試験食品群17名, プラセボ群17名に群分けし, 全被験者が試験を完了した。解析対象者についてはキオーブン前に試験責任者および試験責任医師が解析対象者の検討を行い, 管理事項への遵守違反者2名(声帯ポリープ除去による入院1名, 膝関節に関連する健康食品の摂取ならびに生活環境の変化1名)を除いた32名を有効性の解析対象とした(図1)。解析対象の背景は表2に示した。背景データのいずれの項目においても群間に差は認められなかった。

また, 本試験では, KL分類において膝関節が健康な状態と判定されるKL分類I以下の被験者を対象としている。KL分類I以下の健常な状態の中でも, 膝関節に違和感, 痛みが強い被験者を対象とした層別解析を行った。摂取前検査においてJKOM「I膝の痛みの程度」のVAS平均値以上と未満に分けて解析した。

2 有効性の評価

1) 主要評価項目

表3-1, 3-2および3-3にJKOMスコアの結果を示した。全解析対象者ならびにJKOM「I膝の痛みの程度」のVAS平均値未満の対象者においては,

いずれの項目も群間に差は認められなかった。一方, JKOM「I膝の痛みの程度」のVAS平均値以上の対象者では, 「II膝の痛みやこわばり」の12週間目の摂取前からの変化量において, 試験食品群がプラセボ群と比較して有意な改善を示した。また, 「II膝の痛みやこわばり」の各設問「2. この数日間, 朝, 起きて動き出すとき膝が痛みますか」, 「4. この数日間, 平らなところを歩くとき膝が痛みますか」, 「8. この数日間, ずっと立っているとき膝が痛みますか」においても, 試験食品群がプラセボ群と比較して有意な改善を示した。なお, JOAについては, COVID19の影響により摂取12週間後の検査が実施できず, 評価対象外とした。

2) 副次評価項目

表4に痛みに関するVASアンケートの結果を示した。全解析対象者ならびにJKOM「I膝の痛みの程度」のVAS平均値未満の対象者においては, いずれの設問も群間に差は認められなかった。一方, JKOM「I膝の痛みの程度」のVAS平均値以上の対象者では, 「椅子に座るとき, 痛みを感じる」の項目において, 試験食品群がプラセボ群と比較して有意な改善を示した。なお, 血液検査項目(CTX-II, C2C, P II ANP)については, COVID19の影響により摂取12週間後の検査が実施できず, 評価対象外とした。

III 考 察

本試験において, 卵黄酵素分解ペプチド, 鶏足酵素分解ペプチドおよびN-アセチルグルコサミンを複合的に配合したサプリメントの膝関節に痛みや違和感をもつ健常者の膝関節機能への有効性を評価するために, ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。その結果, 全被験者における変化値ではJKOMのいずれの項目においても群間差は認められなかった。一方, JKOM「I膝の痛みの程度」のVAS平均値以上の膝の痛みを強く感じている被験者における層別解析の結果, JKOM「II膝の痛みやこわばり」の合計点において, 試験食品群がプラセボ群に対して有意な改善を示した。

JKOMは日本において, 变形性膝関節症患者の膝関節機能の評価に用いられており, 「I膝の痛みの程度」の評価と, 「II膝の痛みやこわばり」「III日常生活の状態」「IVふだんの活動」「V健康状態」につ

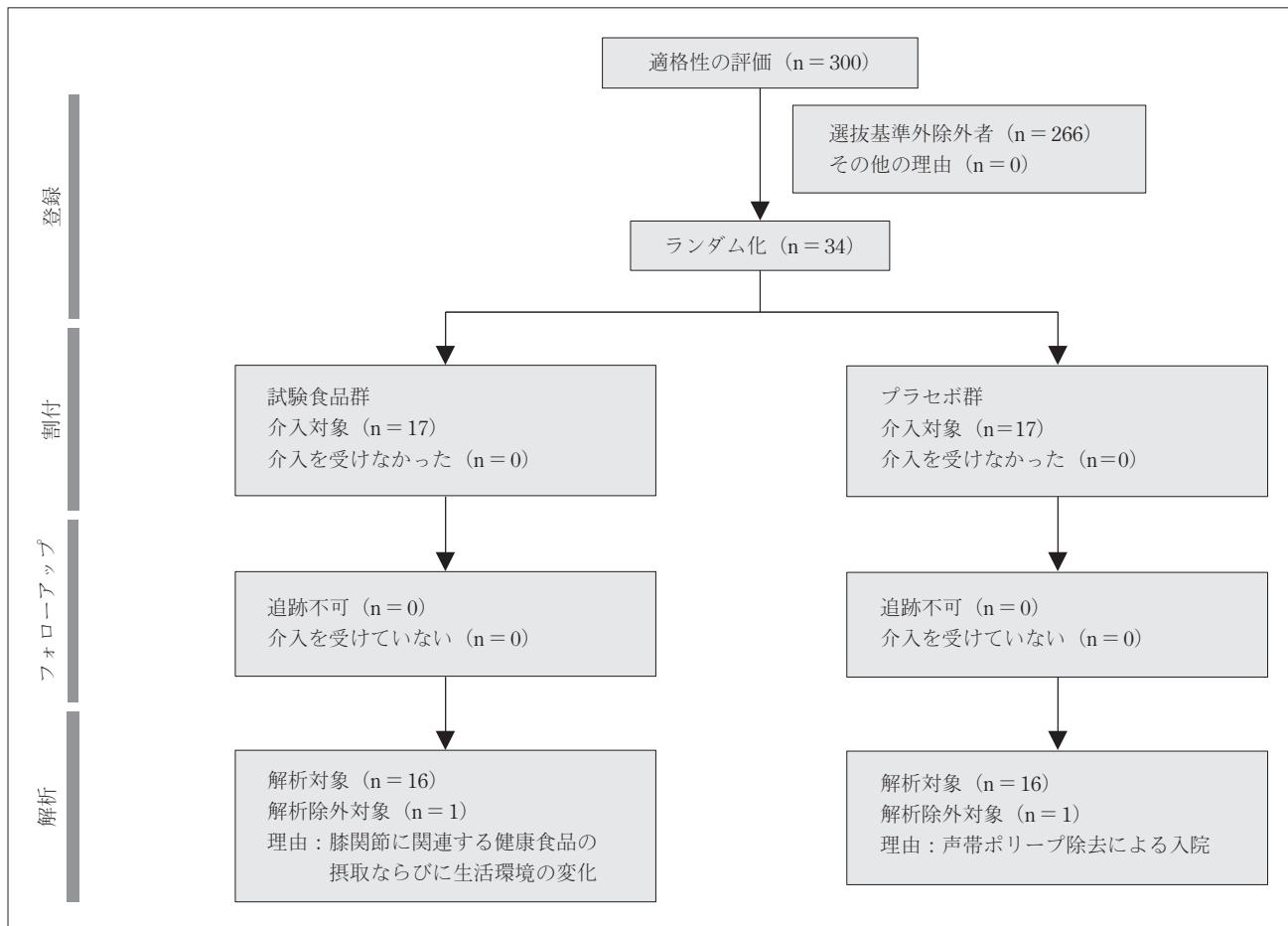


図1 試験フロー

表2 被験者背景 (解析対象者)

評価項目	単位	群名	全解析被験者	JKOM「I 膝の痛みの程度 (VAS)」 平均値以上の対象者	JKOM「I 膝の痛みの程度 (VAS)」 平均値未満の対象者
年齢*	歳	プラセボ 試験食品	53.3 ± 9.2 54.1 ± 7.0	52.0 ± 9.9 54.1 ± 8.3	54.5 ± 8.9 53.3 ± 4.6
人数 (男 / 女)	名	プラセボ 試験食品	16 (8/8) 16 (8/8)	8 (5/3) 9 (5/4)	8 (3/5) 7 (3/4)
身長*	cm	プラセボ 試験食品	164.1 ± 7.0 165.0 ± 11.3	165.9 ± 7.2 164.6 ± 11.5	162.4 ± 6.8 164.5 ± 11.3
体重*	kg	プラセボ 試験食品	62.0 ± 12.1 63.2 ± 14.9	67.5 ± 11.9 66.6 ± 16.6	56.5 ± 10.2 56.5 ± 9.7
BMI*	kg/m ²	プラセボ 試験食品	22.9 ± 3.4 23.0 ± 3.6	24.5 ± 3.2 24.3 ± 3.6	21.3 ± 3.0 20.8 ± 2.2

平均値 ± 標準偏差

* : No significant differences

いての設問から構成されており、被験者の自己記入によって主観的に評価される指標であり、各項目のスコアが低いほど膝関節機能が良好な状態を示す¹³⁾。本試験では、膝関節がより健康な状態と判定

されるKL分類0およびIの被験者を対象としたが、その中でも、JKOM「I膝の痛みの程度」のVAS平均値以上の膝の痛みを強く感じている被験者において、膝の痛みや違和感に関する直接的な関

表3-1 全解析被験者における主要評価項目 (JKOM)

評価項目	群名	被験者数	摂取前	群間差 (プラセボ vs 試験食品)	摂取 12週後	群間差 (プラセボ vs 試験食品)	12週 変化量	群間差 (プラセボ vs 試験食品)
中項目I 膝の痛みの程度 (VAS)	プラセボ 試験食品	16 16	48.4 ± 14.8 50.0 ± 14.6		23.5 ± 19.5 25.1 ± 24.5		- 24.9 ± 19.3 - 24.9 ± 22.4	
JKOM 総得点 (中項目II, III, IV, Vの総得点)	プラセボ 試験食品	16 16	47.6 ± 12.7 44.3 ± 9.8		39.3 ± 12.9 35.3 ± 5.5		- 8.3 ± 8.6 - 9.1 ± 8.0	
中項目II 膝の痛みやこわばり (設問1から設問8の総得点)	プラセボ 試験食品	16 16	16.7 ± 3.7 16.2 ± 3.3		13.1 ± 4.0 11.4 ± 2.6		- 3.6 ± 2.8 - 4.8 ± 3.0	
中項目III 日常生活の状態 (設問9から設問18の総得点)	プラセボ 試験食品	16 16	15.9 ± 6.5 15.1 ± 4.9		12.9 ± 5.4 11.8 ± 1.9		- 3.1 ± 3.5 - 3.4 ± 4.0	
中項目IV 普段の活動など (設問19から設問23の総得点)	プラセボ 試験食品	16 16	10.3 ± 3.0 8.3 ± 2.1		9.8 ± 3.3 8.7 ± 1.4		- 0.5 ± 3.5 0.4 ± 2.1	
中項目V 健康状態 (設問24から設問25の総得点)	プラセボ 試験食品	16 16	4.6 ± 1.1 4.7 ± 0.9		3.5 ± 1.7 3.4 ± 0.9		- 1.1 ± 1.4 - 1.3 ± 1.1	
設問1 この数日間、朝、起きて動き出すとき 膝がこわばりますか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.9 ± 0.4 1.9 ± 0.7		1.5 ± 0.6 1.4 ± 0.5		- 0.4 ± 0.7 - 0.6 ± 0.7	
設問2 この数日間、朝、起きて動き出すとき 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.9 ± 0.4 2.1 ± 0.5		1.7 ± 0.6 1.5 ± 0.6		- 0.3 ± 0.7 - 0.6 ± 0.6	
設問3 この数日間、夜間、睡眠中に 膝が痛くて目がさめることありますか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.4 ± 0.7 1.2 ± 0.4		1.1 ± 0.3 1.1 ± 0.3		- 0.4 ± 0.6 - 0.1 ± 0.3	
設問4 この数日間、平らなところを歩くとき 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.8 ± 0.5 2.1 ± 0.7		1.5 ± 0.6 1.4 ± 0.6		- 0.3 ± 0.6 - 0.8 ± 0.6	
設問5 この数日間、階段を昇るときに 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	16 16	2.3 ± 0.7 2.1 ± 0.8		1.7 ± 0.8 1.6 ± 0.6		- 0.6 ± 0.8 - 0.4 ± 0.7	
設問6 この数日間、階段を降りるときに 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	16 16	2.5 ± 1.0 2.0 ± 0.5		1.8 ± 0.9 1.6 ± 0.7		- 0.8 ± 0.7 - 0.4 ± 0.7	
設問7 この数日間、しゃがみこみや 立ち上がりのとき膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	16 16	2.6 ± 0.9 2.6 ± 0.7		2.1 ± 0.5 1.7 ± 0.5		- 0.4 ± 0.6 - 0.9 ± 0.8	
設問8 この数日間、ずっと立っているとき 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	16 16	2.3 ± 0.9 2.1 ± 1.0		1.8 ± 0.8 1.2 ± 0.4	P = 0.047	- 0.5 ± 0.7 - 0.9 ± 0.9	
設問9 この数日間、 階段の昇り降りはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.7 ± 0.6 1.6 ± 0.6		1.3 ± 0.6 1.3 ± 0.4		- 0.4 ± 0.5 - 0.4 ± 0.7	
設問10 この数日間、しゃがみこみや 立ち上がりはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	16 16	2.2 ± 0.9 2.0 ± 0.8		1.6 ± 0.7 1.5 ± 0.6		- 0.6 ± 0.6 - 0.5 ± 0.9	
設問11 この数日間、洋式トイレからの 立ち上がりはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.4 ± 0.7 1.5 ± 0.7		1.2 ± 0.5 1.0 ± 0		- 0.2 ± 0.4 - 0.5 ± 0.7	
設問12 この数日間、ズボン、スカート、 パンツなどの着替えはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.5 ± 0.6 1.6 ± 0.9		1.4 ± 0.6 1.1 ± 0.3		- 0.1 ± 0.6 - 0.5 ± 0.6	
設問13 この数日間、靴下をはいたり 脱いだりすることはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.7 ± 1.1 1.6 ± 0.7		1.5 ± 0.8 1.2 ± 0.4		- 0.2 ± 0.8 - 0.4 ± 0.7	
設問14 この数日間、平らなところを 休まずにどれくらい歩けますか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.6 ± 0.6 1.3 ± 0.5		1.1 ± 0.5 1.1 ± 0.3		- 0.4 ± 0.5 - 0.2 ± 0.4	
設問15 この数日間、杖を使っていますか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.2 ± 0.8 1.0 ± 0.0		1.1 ± 0.5 1.0 ± 0		- 0.1 ± 0.3 0 ± 0	
設問16 この数日間、日用品などの買い物は どの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.3 ± 0.6 1.3 ± 0.4		1.2 ± 0.5 1.1 ± 0.3		- 0.1 ± 0.3 - 0.2 ± 0.4	
設問17 この数日間、簡単な家事（食卓の後かたづけ や部屋の整理など）はどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.5 ± 0.7 1.4 ± 0.8		1.1 ± 0.5 1.1 ± 0.3		- 0.4 ± 0.6 - 0.3 ± 0.6	
設問18 この数日間、負担のかかる家事 (掃除機の使用、布団の上げ下ろしなど) は どの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.9 ± 1.2 1.8 ± 0.8		1.4 ± 0.8 1.4 ± 0.5		- 0.6 ± 1.0 - 0.4 ± 0.7	
設問19 この1ヵ月、催し物やデパートなどへ 行きましたか。	プラセボ 試験食品	16 16	3.9 ± 1.1 3.3 ± 1.4		4.6 ± 1.0 4.3 ± 1.1		0.6 ± 1.7 0.9 ± 1.7	
設問20 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしてい ること（おけいこごと、お友達とのつきあいなど）が困 難でしたか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.6 ± 0.9 1.3 ± 0.7		1.3 ± 0.6 1.0 ± 0		- 0.4 ± 0.5 - 0.3 ± 0.7	
設問21 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしてい ること（おけいこごと、お友達とのつきあいなど）を制 限しましたか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.6 ± 0.7 1.2 ± 0.5		1.3 ± 0.8 1.3 ± 0.8		- 0.3 ± 0.7 0.1 ± 0.6	
設問22 この1ヵ月、膝の痛みのため、 近所への外出をあきらめたことがありますか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.6 ± 0.8 1.1 ± 0.3		1.2 ± 0.5 1.1 ± 0.3		- 0.4 ± 0.6 - 0.1 ± 0.4	
設問23 この1ヵ月、膝の痛みのため、 遠くへの外出をあきらめたことがありますか。	プラセボ 試験食品	16 16	1.6 ± 0.8 1.4 ± 0.5		1.6 ± 1.4 1.1 ± 0.3		0 ± 1.4 - 0.3 ± 0.6	
設問24 この1ヵ月、ご自分の健康状態は 人並みに良いと思いますか。	プラセボ 試験食品	16 16	2.5 ± 0.7 2.6 ± 0.7		2.0 ± 1.1 2.1 ± 0.6		- 0.5 ± 0.8 - 0.6 ± 0.9	
設問25 この1ヵ月、お膝の状態は あなたの健康状態に悪く影響していると思いますか。	プラセボ 試験食品	16 16	2.1 ± 0.6 2.1 ± 0.4		1.5 ± 0.8 1.3 ± 0.5		- 0.6 ± 0.7 - 0.8 ± 0.6	

平均値±標準偏差

P値 (プラセボ群 vs 試験食品群) は 0.05 以下のものを示す

表3-2 JKOM「I 膝の痛みの程度 (VAS)」平均値以上の対象者における主要評価項目 (JKOM)

評価項目	群名	被験者数	摂取前	群間差 (プラセボ vs 試験食品)	摂取 12週後	群間差 (プラセボ vs 試験食品)	12週 変化量	群間差 (プラセボ vs 試験食品)
中項目 I 膝の痛みの程度 (VAS)	プラセボ 試験食品	8 9	60.5 ± 6.7 60.6 ± 7.1		33.3 ± 22.5 30.4 ± 25.5		- 27.2 ± 25.3 - 30.1 ± 25.2	
JKOM 総得点 (中項目 II, III, IV, V の総得点)	プラセボ 試験食品	8 9	47.6 ± 14.8 49.3 ± 9.4		41.6 ± 17.3 37.2 ± 6.2		- 7.6 ± 4.6 - 13.8 ± 7.8	
中項目 II 膝の痛みやこわばり (設問 1 から設問 8 の総得点)	プラセボ 試験食品	8 9	16.9 ± 4.1 18.1 ± 2.7		14.5 ± 4.6 12.1 ± 2.9		- 2.9 ± 1.3 - 6.3 ± 3.1	P = 0.011
中項目 III 日常生活の状態 (設問 9 から設問 18 の総得点)	プラセボ 試験食品	8 9	15.8 ± 7.9 17.0 ± 5.3		13.8 ± 7.4 12.7 ± 2.1		- 2.1 ± 3.1 - 5.0 ± 4.3	
中項目 IV 普段の活動など (設問 19 から設問 23 の総得点)	プラセボ 試験食品	8 9	10.4 ± 3.4 9.2 ± 2.0		9.9 ± 4.4 9.0 ± 1.4		- 1.0 ± 2.6 - 0.9 ± 1.6	
中項目 V 健康状態 (設問 24 から設問 25 の総得点)	プラセボ 試験食品	8 9	4.6 ± 1.2 5.0 ± 1.0		3.5 ± 1.9 3.4 ± 1.1		- 1.6 ± 0.8 - 1.6 ± 1.4	
設問 1 この数日間、朝、起きて動き出すとき 膝がこわばりますか。	プラセボ 試験食品	8 9	2.0 ± 0.5 2.0 ± 0.7		1.8 ± 0.7 1.4 ± 0.5		- 0.3 ± 0.9 - 0.6 ± 0.5	
設問 2 この数日間、朝、起きて動き出すとき 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.9 ± 0.4 2.2 ± 0.4		2.0 ± 0.5 1.6 ± 0.5		0.1 ± 0.4 - 0.7 ± 0.7	P = 0.036
設問 3 この数日間、夜間、睡眠中に 膝が痛くて目がさめることありますか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.5 ± 0.8 1.3 ± 0.5		1.0 ± 0 1.1 ± 0.3		- 0.5 ± 0.8 - 0.2 ± 0.4	
設問 4 この数日間、平らなところを歩くとき 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.8 ± 0.5 2.6 ± 0.5	P = 0.021	1.6 ± 0.7 1.6 ± 0.7		- 0.1 ± 0.6 - 1.0 ± 0.5	P = 0.015
設問 5 この数日間、階段を昇るときに 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 9	2.4 ± 0.7 2.3 ± 0.7		2.0 ± 0.9 1.7 ± 0.7		- 0.4 ± 1.1 - 0.7 ± 0.7	
設問 6 この数日間、階段を降りるときに 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 9	2.6 ± 1.3 2.2 ± 0.4		1.9 ± 1.0 1.8 ± 0.8		- 0.8 ± 0.7 - 0.4 ± 0.5	
設問 7 この数日間、しゃがみこみや 立ち上がりのとき膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 9	2.5 ± 0.9 2.8 ± 0.8		2.3 ± 0.5 1.7 ± 0.5		- 0.3 ± 0.5 - 1.1 ± 0.9	
設問 8 この数日間、ずっと立っているとき 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 9	2.3 ± 1.0 2.7 ± 0.9		2.0 ± 0.9 1.3 ± 0.5		- 0.3 ± 0.7 - 1.3 ± 1.0	P = 0.036
設問 9 この数日間、 階段の昇り降りはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.6 ± 0.7 1.8 ± 0.4		1.4 ± 0.7 1.3 ± 0.5		- 0.3 ± 0.5 - 0.4 ± 0.5	
設問 10 この数日間、しゃがみこみや 立ち上がりはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 9	2.0 ± 0.8 2.2 ± 0.8		1.8 ± 0.7 1.8 ± 0.7		- 0.3 ± 0.5 - 0.4 ± 1.0	
設問 11 この数日間、洋式トイレからの 立ち上がりはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.3 ± 0.7 1.8 ± 0.8		1.3 ± 0.7 1.0 ± 0		0 ± 0 - 0.8 ± 0.8	
設問 12 この数日間、ズボン、スカート、 パンツなどの着替えはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.4 ± 0.5 1.9 ± 1.1		1.4 ± 0.7 1.2 ± 0.4		0 ± 0.5 - 0.7 ± 0.7	
設問 13 この数日間、靴下をはいたり 脱いだりすることはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.8 ± 1.2 1.8 ± 0.8		1.6 ± 1.1 1.3 ± 0.5		- 0.1 ± 0.8 - 0.4 ± 0.9	
設問 14 この数日間、平らなところを 休まずにどれくらい歩けますか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.6 ± 0.7 1.4 ± 0.5		1.3 ± 0.7 1.2 ± 0.4		- 0.4 ± 0.5 - 0.2 ± 0.4	
設問 15 この数日間、杖を使っていますか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.4 ± 1.1 1.0 ± 0.0		1.3 ± 0.7 1.0 ± 0		- 0.1 ± 0.4 0 ± 0	
設問 16 この数日間、日用品などの買い物は どの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.4 ± 0.7 1.4 ± 0.5		1.3 ± 0.7 1.1 ± 0.3		- 0.1 ± 0.4 - 0.3 ± 0.5	
設問 17 この数日間、簡単な家事(食卓の後かたづけ や部屋の整理など)はどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.4 ± 0.7 1.7 ± 1.0		1.3 ± 0.7 1.2 ± 0.4		- 0.1 ± 0.4 - 0.4 ± 0.7	
設問 18 この数日間、負担のかかる家事 (掃除機の使用、布団の上げ下ろしなど)は どの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 9	2.0 ± 1.4 2.0 ± 0.9		1.4 ± 1.1 1.4 ± 0.5		- 0.6 ± 0.7 - 0.6 ± 0.7	
設問 19 この1ヵ月、催し物やデパートなどへ 行きましたか。	プラセボ 試験食品	8 9	4.0 ± 1.1 3.6 ± 1.3		4.4 ± 1.4 4.2 ± 1.1		0.4 ± 2.0 0.7 ± 2.1	
設問 20 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしてい ること(おけいこごと、お友達とのつきあいなど)が困 難でしたか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.5 ± 1.1 1.6 ± 0.9		1.3 ± 0.7 1.0 ± 0		- 0.3 ± 0.5 - 0.6 ± 0.9	
設問 21 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしてい ること(おけいこごと、お友達とのつきあいなど)を制 限しましたか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.5 ± 0.8 1.3 ± 0.7		1.4 ± 1.1 1.4 ± 1.0		- 0.1 ± 0.6 0.1 ± 0.8	
設問 22 この1ヵ月、膝の痛みのため、 近所への外出をあきらめたことがありますか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.6 ± 0.7 1.2 ± 0.4		1.3 ± 0.7 1.1 ± 0.3		- 0.4 ± 0.5 - 0.1 ± 0.6	
設問 23 この1ヵ月、膝の痛みのため、 遠くへの外出をあきらめたことがありますか。	プラセボ 試験食品	8 9	1.8 ± 0.9 1.6 ± 0.5		1.6 ± 1.4 1.2 ± 0.4		- 0.1 ± 1.1 - 0.3 ± 0.7	
設問 24 この1ヵ月、ご自分の健康状態は 人並みに良いと思いますか。	プラセボ 試験食品	8 9	2.4 ± 0.7 2.8 ± 0.7		1.9 ± 1.0 2.0 ± 0.7		- 0.5 ± 0.9 - 0.8 ± 0.8	
設問 25 この1ヵ月、お膝の状態は あなたの健康状態に悪く影響していると思いませんか。	プラセボ 試験食品	8 9	2.3 ± 0.7 2.2 ± 0.4		1.6 ± 1.1 1.4 ± 0.5		- 0.6 ± 0.7 - 0.8 ± 0.7	

平均値 ± 標準偏差

P 値 (プラセボ群 vs 試験食品群) は 0.05 以下のものを示す

表3-3 JKOM「I 膝の痛みの程度 (VAS)」平均値未満の対象者における主要評価項目 (JKOM)

評価項目	群名	被験者数	摂取前	群間差 (プラセボ vs 試験食品)	摂取 12週後	群間差 (プラセボ vs 試験食品)	12週 変化量	群間差 (プラセボ vs 試験食品)
中項目 I 膝の痛みの程度 (VAS)	プラセボ 試験食品	8 7	36.3 ± 9.4 36.5 ± 9.3		13.7 ± 9.4 18.3 ± 23.4		- 22.6 ± 12.1 - 18.2 ± 17.8	
JKOM 総得点 (中項目 II, III, IV, V の総得点)	プラセボ 試験食品	8 7	47.5 ± 11.2 37.9 ± 6.1	<i>P = 0.029</i>	36.9 ± 6.7 32.7 ± 3.0		- 10.6 ± 10.4 - 5.1 ± 4.9	
中項目 II 膝の痛みやこわばり (設問 1 から設問 8 の総得点)	プラセボ 試験食品	8 7	16.5 ± 3.5 13.7 ± 2.1		11.6 ± 3.0 10.6 ± 1.9		- 4.9 ± 3.1 - 3.1 ± 2.2	
中項目 III 日常生活の状態 (設問 9 から設問 18 の総得点)	プラセボ 試験食品	8 7	16.1 ± 5.3 12.7 ± 3.3		12.0 ± 2.5 10.6 ± 0.5		- 4.1 ± 3.9 - 2.1 ± 3.1	
中項目 IV 普段の活動など (設問 19 から設問 23 の総得点)	プラセボ 試験食品	8 7	10.3 ± 2.9 7.1 ± 1.7	<i>P = 0.029</i>	9.8 ± 2.2 8.3 ± 1.3		- 0.5 ± 4.2 1.1 ± 1.3	
中項目 V 健康状態 (設問 24 から設問 25 の総得点)	プラセボ 試験食品	8 7	4.6 ± 1.1 4.3 ± 0.5		3.5 ± 1.6 3.3 ± 0.5		- 1.1 ± 1.4 - 1.0 ± 0.8	
設問 1 この数日間、朝、起きて動き出すとき 膝がこわばりますか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.9 ± 0.4 1.9 ± 0.7		1.3 ± 0.5 1.3 ± 0.5		- 0.6 ± 0.5 - 0.6 ± 1.0	
設問 2 この数日間、朝、起きて動き出すとき 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 7	2.0 ± 0.5 2.0 ± 0.6		1.4 ± 0.5 1.4 ± 0.8		- 0.6 ± 0.7 - 0.6 ± 0.5	
設問 3 この数日間、夜間、睡眠中に 膝が痛くて目がさめることがありますか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.4 ± 0.7 1.0 ± 0.0		1.1 ± 0.4 1.0 ± 0		- 0.3 ± 0.5 0 ± 0	
設問 4 この数日間、平らなところを歩くとき 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.9 ± 0.6 1.6 ± 0.5		1.4 ± 0.5 1.1 ± 0.4		- 0.5 ± 0.5 - 0.4 ± 0.5	
設問 5 この数日間、階段を昇るときに 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 7	2.1 ± 0.6 1.7 ± 0.8		1.4 ± 0.5 1.6 ± 0.5		- 0.8 ± 0.5 - 0.1 ± 0.7	
設問 6 この数日間、階段を降りるときに 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 7	2.4 ± 0.5 1.7 ± 0.5		1.6 ± 0.7 1.4 ± 0.5		- 0.8 ± 0.7 - 0.3 ± 1.0	
設問 7 この数日間、しゃがみこみや 立ち上がりのとき膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 7	2.6 ± 0.9 2.4 ± 0.5		2.0 ± 0.5 1.7 ± 0.5		- 0.6 ± 0.7 - 0.7 ± 0.5	
設問 8 この数日間、ずっと立っているとき 膝が痛みますか。	プラセボ 試験食品	8 7	2.3 ± 0.7 1.4 ± 0.5		1.5 ± 0.5 1.0 ± 0		- 0.8 ± 0.7 - 0.4 ± 0.5	
設問 9 この数日間、 階段の昇り降りはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.8 ± 0.5 1.4 ± 0.8		1.1 ± 0.4 1.1 ± 0.4		- 0.6 ± 0.5 - 0.3 ± 1.0	
設問 10 この数日間、しゃがみこみや 立ち上がりはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 7	2.4 ± 1.1 1.7 ± 0.8		1.5 ± 0.8 1.1 ± 0.4		- 0.9 ± 0.6 - 0.6 ± 0.8	
設問 11 この数日間、洋式トイレからの 立ち上がりはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.5 ± 0.8 1.1 ± 0.4		1.1 ± 0.4 1.0 ± 0		- 0.4 ± 0.5 - 0.1 ± 0.4	
設問 12 この数日間、ズボン、スカート、 パンツなどの着替えはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.6 ± 0.7 1.3 ± 0.5		1.4 ± 0.5 1.0 ± 0		- 0.3 ± 0.7 - 0.3 ± 0.5	
設問 13 この数日間、靴下をはいたり 脱いだりすることはどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.6 ± 1.1 1.4 ± 0.5		1.4 ± 0.5 1.0 ± 0		- 0.3 ± 0.9 - 0.4 ± 0.5	
設問 14 この数日間、平らなところを 休まずにどれくらい歩けますか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.5 ± 0.5 1.1 ± 0.4		1.0 ± 0 1.0 ± 0		- 0.5 ± 0.5 - 0.1 ± 0.4	
設問 15 この数日間、杖を使っていますか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.0 ± 0 1.0 ± 0		1.0 ± 0 1.0 ± 0		0 ± 0 0 ± 0	
設問 16 この数日間、日用品などの買い物は どの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.3 ± 0.5 1.0 ± 0		1.1 ± 0.4 1.0 ± 0		- 0.1 ± 0.4 0 ± 0	
設問 17 この数日間、簡単な家事 (食卓の後かたづけ や部屋の整理など) はどの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.6 ± 0.7 1.0 ± 0		1.0 ± 0 1.0 ± 0		- 0.6 ± 0.7 0 ± 0	
設問 18 この数日間、負担のかかる家事 (掃除機の使用、布団の上げ下ろしなど) は どの程度困難ですか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.9 ± 1.0 1.6 ± 0.8		1.4 ± 0.5 1.3 ± 0.5		- 0.5 ± 1.2 - 0.3 ± 0.8	
設問 19 この1カ月、催し物やデパートなどへ 行きましたか。	プラセボ 試験食品	8 7	3.9 ± 1.2 3.0 ± 1.4		4.8 ± 0.5 4.3 ± 1.3		0.9 ± 1.4 1.3 ± 1.1	
設問 20 この1カ月、膝の痛みのため、ふだんしてい ること (おかげごと、お友達とのつきあいなど) が困 難でしたか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.8 ± 0.7 1.0 ± 0	<i>P = 0.040</i>	1.3 ± 0.5 1.0 ± 0		- 0.5 ± 0.5 0 ± 0	
設問 21 この1カ月、膝の痛みのため、ふだんしてい ること (おかげごと、お友達とのつきあいなど) を制 限しましたか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.6 ± 0.7 1.0 ± 0		1.1 ± 0.4 1.0 ± 0		- 0.5 ± 0.8 0 ± 0	
設問 22 この1カ月、膝の痛みのため、 近所への外出をあきらめたことがありますか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.6 ± 0.9 1.0 ± 0		1.1 ± 0.4 1.0 ± 0		- 0.5 ± 0.8 0 ± 0	
設問 23 この1カ月、膝の痛みのため、 遠くへの外出をあきらめたことがありますか。	プラセボ 試験食品	8 7	1.4 ± 0.7 1.1 ± 0.4		1.5 ± 1.4 1.0 ± 0		0.1 ± 1.7 - 0.1 ± 0.4	
設問 24 この1カ月、ご自分の健康状態は 人並みに良いと思いますか。	プラセボ 試験食品	8 7	2.6 ± 0.7 2.4 ± 0.8		2.1 ± 1.2 2.1 ± 0.4		- 0.5 ± 0.8 - 0.3 ± 1.0	
設問 25 この1カ月、お膝の状態は あなたの健康状態に悪く影響していると思いますか。	プラセボ 試験食品	8 7	2.0 ± 0.5 1.9 ± 0.4		1.4 ± 0.5 1.1 ± 0.4		- 0.6 ± 0.7 - 0.7 ± 0.5	

平均値 ± 標準偏差

P 値 (プラセボ群 vs 試験食品群) は 0.05 以下のものを示す

表4 副次評価項目(痛みに関するVASアンケート)

評価項目	解析対象	群名	被験者数	12週変化量	群間差 (プラセボvs試験食品)
歩行時の痛みを感じる	全被験者	プラセボ 試験食品	16 16	20.0 ± 23.3 28.2 ± 20.7	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値以上	プラセボ 試験食品	8 9	19.0 ± 22.5 28.4 ± 30.7	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値未満	プラセボ 試験食品	8 7	21.0 ± 25.5 22.4 ± 15.2	
階段昇降時の痛みを感じる	全被験者	プラセボ 試験食品	16 16	22.8 ± 21.0 23.6 ± 23.9	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値以上	プラセボ 試験食品	8 9	23.9 ± 25.1 28.6 ± 23.1	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値未満	プラセボ 試験食品	8 7	21.6 ± 17.6 21.1 ± 26.7	
夜寝るとき、痛みを感じる	全被験者	プラセボ 試験食品	16 16	10.2 ± 16.5 7.9 ± 31.3	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値以上	プラセボ 試験食品	8 9	11.8 ± 13.4 8.3 ± 24.5	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値未満	プラセボ 試験食品	8 7	8.6 ± 20.1 9.1 ± 38.7	
椅子に座るとき、痛みを感じる	全被験者	プラセボ 試験食品	16 16	5.6 ± 13.7 16.1 ± 21.9	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値以上	プラセボ 試験食品	8 9	1.0 ± 8.6 22.9 ± 26.6	P = 0.042
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値未満	プラセボ 試験食品	8 7	10.1 ± 16.8 16.3 ± 21.1	
横になるとき、痛みを感じる	全被験者	プラセボ 試験食品	16 16	6.3 ± 13.9 12.3 ± 21.0	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値以上	プラセボ 試験食品	8 9	8.3 ± 10.3 11.8 ± 20.8	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値未満	プラセボ 試験食品	8 7	4.4 ± 17.2 9.3 ± 18.0	
立ち続けたとき、痛みを感じる	全被験者	プラセボ 試験食品	16 16	14.9 ± 23.9 20.3 ± 29.8	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値以上	プラセボ 試験食品	8 9	2.3 ± 15.5 21.0 ± 34.2	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値未満	プラセボ 試験食品	8 7	27.5 ± 24.8 16.7 ± 28.1	
しゃがむとき、痛みを感じる	全被験者	プラセボ 試験食品	16 16	9.9 ± 28.6 20.6 ± 29.8	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値以上	プラセボ 試験食品	8 9	-0.5 ± 10.7 24.4 ± 34.2	
	JKOM「I 膝の痛みの程度(VAS)」平均値未満	プラセボ 試験食品	8 7	20.3 ± 37.3 15.1 ± 24.7	

平均値 ± 標準偏差

P値(プラセボ群 vs 試験食品群)は0.05以下のものを示す

連性をもつ JKOM 「II 膝の痛みやこわばり」 のカテゴリで試験食品群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。したがって、本試験食品は、膝関節の痛みや違和感がより強い者に対して効果的であると考えられる。また、JKOM 「II 膝の痛みやこわばり」 の各設問項目においても、「2. この数日間、朝、起きて動き出すとき膝が痛みますか」、「4. この数日間、平らなところを歩くとき膝が痛みますか」、「8. この数日間、ずっと立っているとき膝が痛みますか」 の 3 項目において、試験食品群はプラセボ群に対して有意な改善を示した。設問「4. この数日間、平らなところを歩くとき膝が痛みますか」については、摂取前の実測値に群間の有意な差がみられたが、摂取前に対する摂取 12 週間後での変化量において、試験食品群の有意な改善が確認されており、試験食品の摂取によって改善を示したと考えられる。また、副次評価項目の VAS アンケートにおいては、「20. 椅子に座るとき、痛みを感じる」 の設問において、試験食品群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。このことから、日常生活で感じる膝関節の痛みや違和感の中でも、日常生活における膝の動き（立つ、座る、歩くなど）が伴う際の膝の痛みや違和感を軽減する可能性が示唆された。

本試験の試験食品は、卵黄酵素分解ペプチド、鶏足酵素分解ペプチドおよび N-アセチルグルコサミンを複合的に配合したサプリメントであり、本試験の結果はそれぞれの成分が相補的に作用した結果と考えられる。卵黄酵素分解ペプチドは、脱脂卵黄を原料とし、プロテアーゼによる酵素分解を経て作られたペプチドである。卵黄酵素分解ペプチドは *in vitro* 試験においては、軟骨前駆細胞に対する増殖促進効果およびヒアルロン酸産生誘導効果を有することや、軟骨細胞への分化促進効果を有していることが示されている⁹⁾。一方、鶏足酵素分解ペプチドは、鶏の足を原料とし、熱水抽出およびプロテアーゼによる酵素分解を経て作られたペプチドである。鶏足酵素分解ペプチドも *in vitro* 試験において、鶏足酵素分解ペプチドの人工消化物が、軟骨前駆細胞の分化を促進し軟骨基質（酸性ムコ多糖）の産生を促すことが報告されている¹⁰⁾。また、ヒトが鶏足酵素分解ペプチドを経口摂取すると、鶏足酵素分解ペプチドが消化を受けて生成したジペプチドが血漿中

から検出され、*in vitro* 試験においてそのジペプチドが軟骨前駆細胞の分化を促進し、軟骨基質（酸性ムコ多糖）を産生させることが報告されている¹¹⁾。さらに、卵黄酵素分解ペプチドおよび鶏足酵素分解ペプチドの *in vivo* 試験においては、膝軟骨部分に外科的に穴を開けたウサギに、卵黄酵素分解ペプチドまたは鶏足酵素分解ペプチドを経口投与すると、プラセボでは穴の部分が軟骨基質で満たされず軟骨の再生がみられないのに対し、卵黄酵素分解ペプチドおよび鶏足酵素分解ペプチドの両原料において、穴の部分が軟骨基質で満たされ、軟骨の再生が促進されることが明らかになっている¹⁰⁾¹¹⁾。N-アセチルグルコサミンは *in vitro* 試験において、ヒト関節軟骨細胞におけるヒアルロン酸合成酵素 (HAS2) の転写活性を促進することによりヒアルロン酸合成を刺激することが報告されている¹⁴⁾。また、*in vivo* 試験では、軟骨損傷モデルに N-アセチルグルコサミンを経口投与したところ、グリコサミノグリカンやプロテオグリカンの合成を伴って損傷が有意に修復されたことが報告されている¹⁵⁾。このことから、卵黄酵素分解ペプチド、鶏足酵素分解ペプチドおよび N-アセチルグルコサミンは、経口摂取後、体内に吸収されることで、膝関節部分の軟骨細胞に働きかけ、軟骨基質の産生を促すことや軟骨細胞の分化を促進することで、膝関節の痛みや違和感を緩和する考えられる。

研究の限界として、本試験は、COVID19 の影響が拡大し始めた 2020 年 1 月末に開始されたことで、JOA および、コラーゲンマーカーである CTX-II, C2C, PIIANP については予定していた測定が実施できなかったことが挙げられる。先行研究によると、膝関節の痛みがある者は、KL 分類に関わらず、膝関節に痛みのない者と比較して CTX-II や C2C が有意に増加したと報告されている¹⁶⁾。本試験では VAS 平均値以上の膝の痛みがある者において膝関節の痛みが有意に軽減することを確認しているが、CTX-II や C2C についても、同様に VAS の痛みの状況に応じて有意な変化がみられる可能性がある。これらのデータは、卵黄酵素分解ペプチド、鶏足酵素分解ペプチドおよび N-アセチルグルコサミンを含む試験品の効果が、VAS 平均値以上の膝の痛みがある者において強く作用したことや、各成分の相補的な作用を検討する上で重要と考えられるた

め、今後の研究課題としたい。

結 論

本試験は、KL分類で0とIと診断された健常者であり、かつ、膝に痛みや違和感の自覚症状を有する成人男女を対象とし、卵黄酵素分解ペプチド、鶏足酵素分解ペプチドおよびN-アセチルグルコサミンの3成分を配合したサプリメントを12週間継続摂取させ、膝関節に痛みや違和感をもつ健常者の膝関節機能への有効性を評価した。その結果、膝の痛みや違和感を強く感じている者において、日常生活における膝の動き（立つ、歩く、動き出しなど）に関わる膝の痛みや違和感、こわばりを緩和することが確認された。

利 益 相 反

本試験食品の提供および試験研究費は㈱ファーマフーズが負担した。坂下真耶、石田有希子、山下裕輔、金英一は㈱ファーマフーズの社員である。野口明則は本試験の試験責任医師である。

参 考 文 献

- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 2009; **27**: 620-628.
- Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, et al: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its coexistence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Metab* 2014; **32**: 524-532.
- 川口 浩、村木重之、岡 敬之、他：変形性関節症の大規模臨床統合データベースの構築と、これを用いた関節疫学・ゲノム疫学研究. 日本整形外科学会誌 2008; **82**: S289.
- 厚生労働省：2022年国民生活基礎調査. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa22/dl/05.pdf>
- 広谷速人：変形性関節症の病態. *Arch Jap Chir.* 1974; **43**: 395-396.
- Ogura M, Takabe W, Yagi M, et al: Hyaluronic acid and articular cartilage. *Glycative Stress Research* 2018; **5**: 012-020.
- Huskisson EC, Berry H, Gishen P, et al: Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. *Longitudinal Investigation of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis. J Rheumatol* 1995; **22**: 1941-1946.
- Shimizu C, Kubo T, Hirasawa Y, et al: Histomorphometric and biochemical effect of various hyaluronans on early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998; **25**: 1813-1819.
- Aosasa M, Watabe K, An J, et al: Egg yolk peptide (iHA) induces hyaluronic acid production of the chondroprogenitor cells. *Jpn Pharmacol Ther* 2012; **40**: 897-900.
- 青嶽正義、渡部和哉、安 芝英、他：卵黄ペプチドの軟骨に及ぼす効果. 日本食品科学工学会第59回大会講演集 p.159 3Ea9.
- Yamada H, Nakamura U, Nakamura T, et al: Study of the cartilage matrix production-promoting effect of chicken leg extract and identification of the active ingredient. *Nutr Res Pract* 2019; **13**: 480-487.
- Yamada H, Hossain MD S, Sakashita M, et al: Intake of chicken leg peptides improves quality of life by relieving mild knee pain —A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial—. *Jpn Pharmacol Ther* 2020; **48**: 487-496.
- Akai M, Doi T, Fujino K et al: An outcome measure for Japanese people with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2005; **32**: 1524-1532.
- Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, et al: Differential metabolic effects of glucosamine and N-acetylglucosamine in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; **17**: 1022-1028.
- Tamai Y, Miyatake K, Okamoto Y, et al: Yoshiharu Okamoto Enhanced healing of cartilaginous injuries by N-acetyl-d-glucosamine and glucuronic acid. *Carbohydr Polym.* 2003; **54**: 251-262.
- Ishijima M, Watari T, Naito K, et al: Relationships between biomarkers of cartilage, bone, synovial metabolism and knee pain provide insights into the origins of pain in early knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; **13**: R22.