

分担研究報告書

難消化性デキストリン摂取による効果の検討

分担研究者 池田 義雄 東京慈恵会医科大学健康医学センター健康医学科教授

研究要旨：食物繊維は水溶性と水不溶性に大別される。水溶性食物繊維としてはペクチン、グアーガム、グルコマンナンなどが古くから知られているが、近年、馬鈴薯澱粉由来の水溶性食物繊維として難消化性デキストリンが開発された。これを用いた飲料が蔗糖や澱粉などを含んだ食物摂取に際して、腸管からの糖の吸収を緩やかにし食後血糖上昇の改善に役立つ効用を有するところから、特定保健用食品として認可されている。本研究では、難消化性デキストリンを含んだ飲料（健人茶論®）の長期飲用に際してのヒトでの安全性を中心に、糖尿病モデル動物に用いた場合の糖代謝ほかへの影響も併せて検討する中で本年度は、難消化性デキストリン長期投与下での OLETF ラットにおける動脈硬化への影響と、ヒトではインスリン注射施行中の糖尿病患者における血糖コントロール効果を検討した。その結果、初期病変を含めた動脈硬化所見は対照ラットでも認められず、Guar Gum、難消化性デキストリン、Cellulose 投与による効果との間に有意差は得られなかった。一方インスリン治療中の 2 型糖尿病における血糖コントロールの改善については役立つ可能性を明らかにした。

1) OLETF ラットの大血管病変に対する難消化性デキストリン長期投与の効果

A. 研究目的

Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットは肥満を伴った自然発症 NIDDM モデルであり、病初期にはインスリン抵抗性からインスリン過分泌を示し、病期の進行に伴いインスリン分泌能が低下していく特徴を有している。我々は、以前にこの内臓脂肪型肥満モデルである OLETF ラットの耐糖能障害の進展に対する長期食物繊維摂取の抑制効果を報告した。そして、この機序として食物繊維が食後血糖の上昇とそれに伴う食後のインスリンの過分泌を抑制し、この結果体脂肪の増加が抑制され、末梢組織でのインスリン抵抗性を改善したものと考えた。そこで今回は、このインスリン抵抗性を基盤にした内臓脂肪型肥満 OLETF ラットに対して、水溶性食物繊維である Guar Gum、難消化性デキストリン、不溶性食物繊維である Cellulose を長期摂取させ、大血管病変に及ぼす影響

を検討した。

B. 研究方法

生後 2 カ月齢の雄性 OLETF ラット (n=48) に水溶性食物繊維である Guar Gum (G 群, n=12)、難消化性デキストリン (D 群, n=12)、不溶性食物繊維である Cellulose (C 群, n=12) を長期間にわたり摂取させ、対照群 (n=12) とともに経過観察を行った。Guar Gum、難消化性デキストリン、Cellulose はいずれも 8% の割合で飼料 (特殊繁殖用飼料、MB3: 船橋農場、株) に含有させ混飼投与を行った。

C. 研究結果

全群ともに加齢に伴い体重は増加し、最高体重 (g) は Guar Gum 群: 801.4 ± 50.1 (生後 15 カ月齢)、難消化性デキストリン群: 805.2 ± 91.8 (生後 13 カ月齢)、Cellulose 群: 770.7 ± 37.7 (生後 10 カ月齢) であり、対照群: 748.7 ± 72.0 (生後 9 カ月齢) との間に有意差はないものの、い

ずれも増加傾向を示した。さらに、Guar Gum 群、難消化性デキストリン群、Cellulose 群は、いずれも対照群より最高体重に達するのが遅延していた。全群とも糖尿病の発症に伴い体重は低下していったが、生後 13 ヶ月齢頃より全群において死亡例がみられるようになった。さらに、実験の進行にともない死亡例は増加し、生後 17 ヶ月齢において各群の生存率は、Guar Gum 群：7/12、難消化性デキストリン群：7/12、Cellulose 群：8/12、対照群：6/12 となったため生後 17 ヶ月齢にて実験を終了した。(表 1) 実験終了時の Guar Gum 群、難消化性デキストリン群、Cellulose 群の体 (g) は各々 697.3 ± 73.3 、 739.8 ± 92.1 、 688.2 ± 94.2 、であり、対照群 (534.3 ± 8.1) と比較してインスリン分泌能の低下に伴う体重減少が有意に ($p < 0.01$) 抑制されていた。実験終了時の 75 g 経口ブドウ糖負荷試験では、Guar Gum 群、難消化性デキストリン群、Cellulose 群の耐糖能障害は対照群と比較して軽減されており、インスリン分泌能も対照群と比較して保持されていた。また、体脂肪分布の検討では、Guar Gum 群、難消化性デキストリン群、Cellulose 群の内臓脂肪、皮下脂肪の組織重量はいずれも対照群と比較して有意に高値を示した。膵組織内インスリン含量の測定では、Guar Gum 群、難消化性デキストリン群、Cellulose 群のインスリン含量は対照群と比較して有意に高値であり、膵病理組織像の検討でも対照群で観察されたラ氏島の線維組織による分断、萎縮、消失は、Guar Gum 群、難消化性デキストリン群、Cellulose 群で抑制されているのが観察された。一方、実験終了時の生後 17 ヶ月齢

における冠動脈の病理組織学的検討では、Guar Gum 群、Cellulose 群、難消化性デキストリン群のみならず対照群においても、本ラットで既に報告されている冠動脈の内膜の不整、軽度肥厚、血管内皮下への細胞浸潤といった動脈硬化の初期病変と考えられる所見は観察されなかった。

D. 考察と結論

以上、Guar Gum、難消化性デキストリン、Cellulose の長期摂取は、本ラットの糖尿病発症を遅延させ、かつ糖尿病発症後の体重減少やインスリン分泌能の低下を抑制した。特に、Guar Gum、難消化性デキストリンは、病初期から食後血糖の上昇とそれに伴う食後のインスリンの過分泌を抑制して、インスリン需要量の減少を導き、膵β細胞負荷を軽減させた結果、自然経過の中で病期の進行に伴い徐々に低下していく本ラットの内因性インスリン分泌能を保持させ、膵臓の疲弊を防いだものと考えられた。一方、我々は、20 ヶ月齢の OLETF ラットにおいて、冠動脈の内膜の不整、軽度肥厚、血管内皮下への細胞浸潤といった動脈硬化の初期病変(図 1) が認められることを既に報告した。今回の実験においては、このような病変は全群ともに観察されなかったが、これは実験の進行に伴い死亡例が増加したため、生後 20 ヶ月齢まで到達できず、17 ヶ月齢で実験を終了したことが原因と考えられる。一般に、ラットは動脈硬化を来しにくい動物であることが知られているが、本ラットの冠動脈の動脈硬化の評価には、最低でも生後 20 ヶ月齢の時点まで実験を持続することが必要と考えられた。

2) 難消化性デキストリンの2型糖尿病患者における血糖コントロールに及ぼす効果

—血糖自己測定による検討—

A. 研究目的

近年、馬鈴薯などの澱粉由来の水溶性食物繊維として難消化性デキストリンが開発され、これを用いた飲料が主として便秘改善作用や食後過血糖上昇抑制、そして血液脂質異常の是正などの効用をもって「特定保健用食品」の素材として利用されている。本研究では、難消化性デキストリンの食後過血糖上昇抑制作用に注目し、インスリン治療中の2型糖尿病患者の血糖コントロールに及ぼす効果を検討した。

B. 研究方法

(1) 対象 当院糖尿病外来通院中で現在インスリン治療を受けており、機器法による自己血糖測定(SMBG)が確実に実施できる2型糖尿病患者を対象とした。なお、本試験の開始にあたり、対象者に十分本試験の内容を説明し口頭にて同意を得た。

(2) 投与プロトコール 難消化性デキストリン投与に先立ち各症例ごとに血糖のコントロール状態を4週間にわたって観察し、その後4週間投与した。投与方法は、1缶に3g含有する飲料(健人茶論R 340ml)を1日3回、各食事とともに連日摂取させた。

(3) 血糖コントロール改善度 改善度の評価は、4週後外来にて測定したHbA1cおよびSMBGの結果をもとに行った。SMBGは患者に最低でも毎食前後の1日6回の測定を1ヵ月に2回以上、投与前と投与後に行わせて、それぞれの時間帯で平均

値を求めた。統計学的処理は、成績を平均値±標準偏差で表し、投与前、投与後の有意差検定は対応のあるt検定により行い、5%以下を有意とした。

(4) 問診項目 飲料の摂取状況、排便状況、飲料の摂取に伴う消化器症状についてアンケート調査を行った。

C. 研究成績

(1) 解析対象症例の背景因子 症例数：男15例、女15例の計30例、年齢： 56.8 ± 15.6 歳、罹病期間： 14.6 ± 5.6 年、インスリン治療：中間型インスリンの1日1回ないし2回注射、又は速効型インスリン1日3回 + 中間型インスリン1日1回の計4回注射である。

(2) 血糖日内変動の変化 SMBGによる1日血糖値は、表1に示すとおり食前血糖に関しては有意差を認めなかったが、食後血糖に関しては、いずれの食後も難消化性デキストリン投与により有意に低下していた。HbA1cに関しては、投与前後で有意な変動を認めなかった。また、体重に関しても、投与前後で有意な変動を認めなかった。

(3) 低血糖発作、インスリン使用量 飲料の摂取により昼食前に低血糖症状が出現するようになった症例が1例認められたが、インスリン使用量を減量できた症例はなかった。

(4) 問診項目 吐き気、食欲の変化などは認められなかった。問診項目のうち最も頻度が高かったのは、便の回数の増加であり、約半数に認められた。次に、軟便傾向、放屁の増加、腹部膨満の順であった。しかしながら、これらの消化器症状は服用を中止するほど重篤ではなく継続摂取が可能であった。さらに、観察期間終了時、全症例が試験飲料の摂取継続を希望した。

D. 考察と結論

2 型糖尿病の食後の高血糖を是正し、血糖の日内変動幅を減少せしめる目的で、難消化性デキストリンを1日3回食事とともに経口摂取させた。難消化性デキストリンは、これまでの基礎的検討からラットのスクラーゼ活性を阻害することなくショ糖の加水分解により生じたグルコースの吸収抑制ならびにショ糖刺激に対する腸管グルカゴン様物質分泌を抑制することが見出されており¹⁾、ラットならびに健常人を対象とした糖負荷試験において血糖上昇ならびにインスリンを緩徐にする効果が報告されている^{1) 4)}。HbA1cについては摂取期間が1ヵ月という短期間であったため有意な変化を認めなかったが、SMBGの成績では朝食後、昼食後、夕食後の血糖値に有意な低下が認められ、その結果血糖の日内変動幅が減少した。すなわち、本飲料の摂取により食後血糖値の低下が認められ、インスリン治療中の2型糖尿病においても血糖コントロールを改善することが確認された。また、今回の検討における投与前の血糖日内変動に関して、通常 of 糖尿病患者の血糖日内変動とは異なり、夕食後血糖が朝食後血糖や昼食後血糖と比較して顕著でなかった

が、これは今回の対象者が全員夕食後の運動を生活習慣として行っているためと考えられた。

参考文献

- 1) 若林茂 (1992) 難消化性デキストリンの耐糖能に及ぼす影響. (第1報) 消化吸収試験および糖負荷試験による検討. 日内分泌会誌 68: 623-635
- 2) Wakabayashi, Kishimoto Y, Matsuoka A (1995) Effects of indigestible dextrin on glucose tolerance in rats. J Endocrinology 144: 533-538
- 3) 植田由香、若林茂、松岡瑛 (1993) ショ糖食負荷後の耐糖能および尿中 C-ペプチド値に及ぼす難消化性デキストリンの影響. 糖尿病 35: 873-880
- 4) 徳永勝人、松岡瑛 (1998) 難消化性デキストリンを有効成分とする特定保健用食品の糖質・脂質代謝に及ぼす影響. 糖尿病 42: 61-65

表1 食物繊維長期摂取による OLETF ラットの生存率

	(月齢)					
	12	13	14	15	16	17
対照群	12/12	10/12	10/12	10/12	9/12	6/12
難消化性 デキストリン群	12/12	12/12	12/12	9/12	8/12	7/12
グアガム群	12/12	11/12	10/12	9/12	9/12	7/12
セルロース群	12/12	12/12	12/12	10/12	10/12	8/12

表2 難消化性デキストリン投与前後の血糖日内変動と HbA1c の推移

	投与前	投与後	有意差
朝食前血糖 (mg/dl)	113.8±22.4	114.9±21.5	n. s.
朝食後血糖 (mg/dl)	207.0±41.6	146.4±28.6	p<0.001
昼食前血糖 (mg/dl)	131.5±40.9	125.2±25.4	n. s.
昼食後血糖 (mg/dl)	199.4±46.3	151.9±30.4	p<0.001
夕食前血糖 (mg/dl)	135.5±43.3	129.5±38.7	n. s.
夕食後血糖 (mg/dl)	179.1±42.4	149.8±29.3	p<0.001
HbA1c (%)	7.433±0.499	7.390±0.523	n. s.

平均値±標準偏差

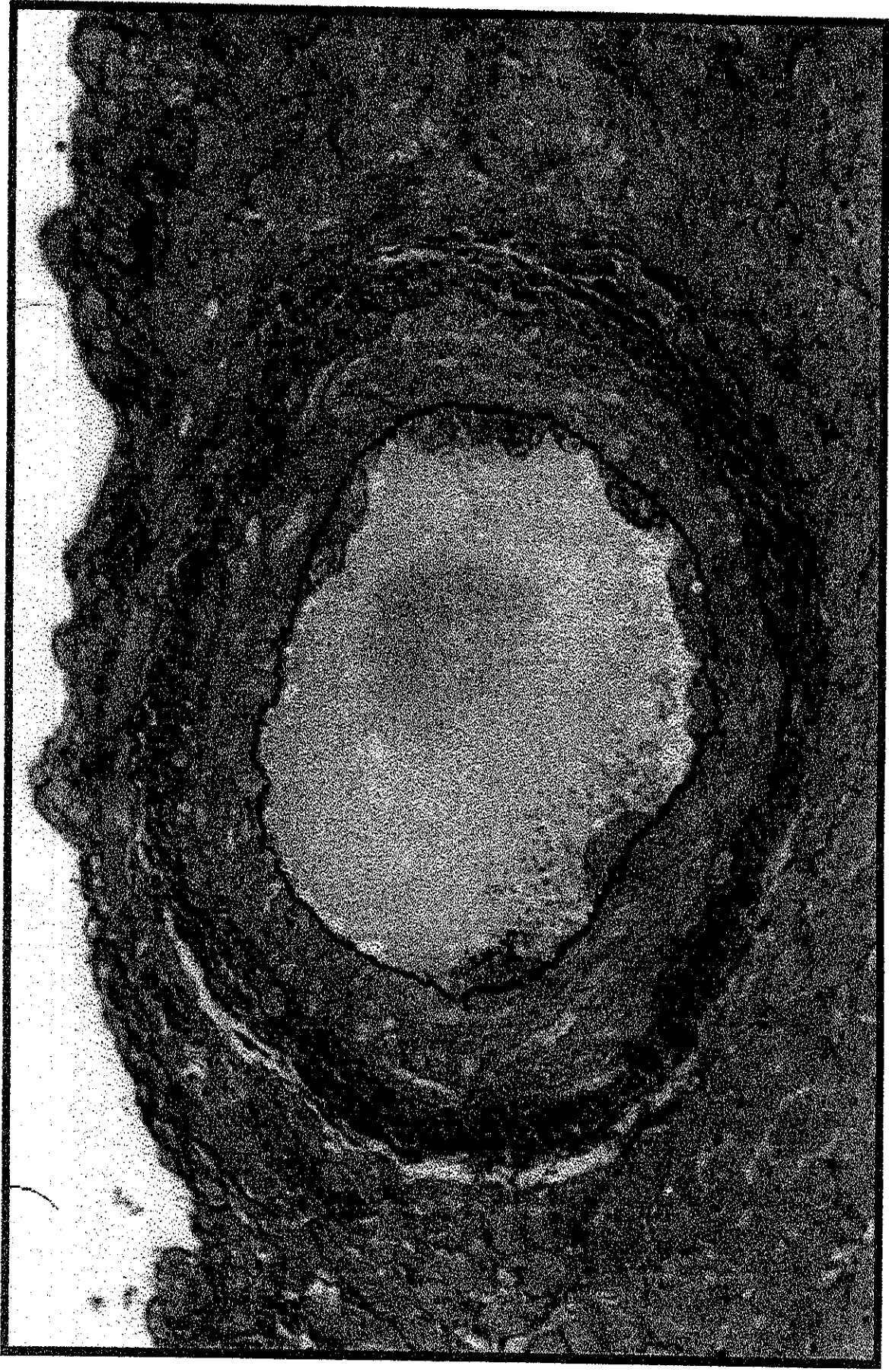


図1 生後20ヵ月齢OLETFラットの冠動脈病理組織像

難消化性糖アルコールであるラクチトールの最大無作用量ならびにラクチトール含有チョコレート摂取方法による最大無作用量への影響

分担研究者 奥 恒行 県立長崎シーボルト大学 教授

【研究要旨】 本研究では、ゼロチョコに含まれるラクチトールの最大無作用量を求め、次に、ラクチトールを含むゼロチョコの最大無作用量を明らかにする。さらに、ゼロチョコの一括あるいは分散摂取ならびに繰返し摂取による馴化によって最大無作用量がどのように変化するかを検討した。

体重1kg当たりのラクチトール摂取量と下痢発生率との関係からラクチトールの最大無作用量は体重1kg当たり0.37g、被験者の50%が下痢を生じる量(ED₅₀)は体重1kg当たり0.65gとなった。ラクチトール摂取量が多くなるにしたがって軟便化し、下痢の発生率も高くなった。少量のラクチトール摂取でも「グル音」、「おなら」「お腹の張り」が観察された。ラクチトールを含むゼロチョコの最大無作用量は体重1kg当たり1.05g、ED₅₀は1.72gとなった。ゼロチョコ5枚(40g)摂取で下痢をする人がいる反面、15枚(120g)摂取でも下痢を生じない人が観察され、個人差が大きかった。また、一括摂取で下痢をした人でも同一量を2回または3回に分散して摂取すると下痢は観察されなかった。

さらに、1日にゼロチョコ1箱(56g)を10日間繰返し摂取させた後、再度ゼロチョコの最大無作用量を測定したところ、最大無作用量は馴化前体重1kg当たり1.05gであったものが、10日間の馴化後には1.54gに増加した。すなわち、最大無作用量はゼロチョコの摂取馴れによって約1.5倍に増加した。これらの結果は、ゼロチョコの一過性下痢に対する最大無作用量は食べ方によって顕著に変化することが明らかになった。

1. 研究の背景と目的

現在、許可されている特定保健用食品の1/3以上は、関与する成分としてオリゴ糖や糖アルコールなどの甘味糖質を用いたものである¹⁾。また、特定保健用食品ではないが、類似した機能の甘味糖質を使用した加工食品も数多く市販されている。したがって、今後、難消化吸収性甘味糖質含有食品を組み合わせて摂取す

る機会が多くなることは避けられないと思われる。

難消化吸収性甘味糖質の副作用として問題となるのは、大量摂取時に高浸透圧性の下痢を誘発することである²⁾。このため、これらの甘味糖質を含んだ特定保健用食品の設計・加工では、当該物質含量は許容量以下にしている。しかし、各食品の甘味糖質含量が許容量の範囲であ

っても、これらの難消化吸収性甘味糖質を含有した食品を組み合わせて摂取すると許容量を越えることが考えられる。また、難消化吸収性甘味糖質を単独摂取した場合と複合的な食品に加えた場合では許容量が異なることも考えられる。今後、難消化吸収性甘味糖質含有食品を組み合わせて摂取する機会が多くなるので、その食べ方や利用法、副作用発生時の対処法などを明らかにしておく必要がある。しかしながら、複数の甘味糖質の組み合わせ摂取ならびに他の食品成分との共存による許容量への影響や食べ方によって軟便化や下痢誘発性への影響がどのように変化するかはほとんど検討されていない。

難消化吸収性甘味糖質含有食品を組み合わせて摂取する機会が多くなると、過剰摂取による弊害が問題化することが考えられる。すでに、糖アルコールを用いたスポーツ飲料やシュガーレスチョコレート等をまとめて摂取すると軟便や下痢を生じやすいという消費者の苦情が週刊誌やその他の雑誌で取り上げられ、消費者窓口などでも問題になっている。それゆえ、各甘味糖質の最大無作用量ならびにそれに及ぼす要因、食べ方などを明らかにして、これらの食品の摂取によって弊害が生じた時、適切な対応ができるようにし

ておく必要があると考える。

本研究では、難消化性糖アルコールであるラクチトールおよびラクチトール含有食品としてシュガーレスチョコレート（以下ゼロチョコと略す）を用いて、甘味糖質単独摂取と食品含有甘味糖質の最大無作用量（許容量）の相違を比較検討するとともに、甘味糖質含有食品の一括摂取と分割摂取によって軟便化や下痢誘発性がどのように変化するかを検討する。さらに、甘味糖質含有食品の繰返し摂取による馴れによって最大無作用量がどのように変化するかを検討する。その成果は、これらの食品の活用に対する適切な栄養教育・栄養指導のための基礎資料になるものと考えられる。

2. 被験者、試験物質および実験方法

1) 被験者

本研究の目的、実験内容、試験物質摂取による下痢誘発と異常な胃腸症状の発生等について十分説明し、インフォームドコンセントを得た健康な女子大生（19~25歳）33名（胃腸障害がなく、下痢や強固な便秘症状などを持たない者）のうち32名が被験者として協力した。被験者の属性は表1の通りである。なお、被験者32名のうち、ラクチトールの最大無作用量測定の実験には29名、シュガーレス

表1 被験者の属性

年齢	20.4 ± 3.1	歳	(19~35)
身長	159.1 ± 4.3	cm	(148.5~165.5)
体重	51.8 ± 5.0	kg	(42.0~67.5)
BMI	20.4 ± 1.7	kg/m ²	(17.1~23.3)

チョコレート最大の無作用量の測定の実験には32名、シュガーレスチョコレートの一括摂取および分割摂取による最大無作用量への影響を観察する実験には19名、シュガーレスチョコレート摂取馴れによる最大無作用量への影響を観察する実験には22名がそれぞれ参加協力した。

2) 試験物質

ラクチトール（純度99%以上の粉末、カルター・フードサイエンス(株)製）およびシュガーレスチョコレート「ゼロ」（(株)ロッテ製）1箱56g（7枚入）を用いた。ゼロチョコ1枚(8g)当たりラクチトール1.83g、ポリデキストロース1.5gを含有している。ゼロチョコの主な組成は表2の通りである。

表2 シュガーレスチョコレートの主な組成

(1箱56g 当たりの含量)		
ラクチトール	12.8	g
ポリデキストロース	10.5	g
脂質	21.8	g
カルシウム	1100	mg
エネルギー	249	kcal
たんぱく質	4.2	g
糖質	15.7	g
ショ糖	0	g
乳糖	0	g

3) 試験物質の摂取量および摂取方法

ラクチトールはほとんど消化されない³⁾、乳糖に比べて下痢を誘発しやすいことが考えられる。予備実験から下痢を生じない上限は10~20g前後と推定されたので、ラクチトールの摂取量は12g、20g、30g、40gの4段階とした。ラクチトールはその指示量をキャップ付きのガラス製サンプル管に入れて被験者に手渡し、水またはお湯の水溶液(100~200ml)にして一気に飲ませた。試験物質は少ない量から順次多い量を摂取させた。試験物質摂取量が多いために苦痛で摂取できない場合はその時点で中止した。試験物質の摂取時刻は朝食または昼食後2~3時間に摂取するように指示した^{4, 5)}。

ゼロチョコ摂取量は予備実験結果を参考に、5枚(40g)、7枚(56g)、9枚(72g)、11枚(88g)、13枚(104g)、15枚(120g)の6段階とした。ラクチトールの許容量が低い者はゼロチョコ5枚(40g)から開始し、高い者は7枚または9枚から摂取を開始した。指示最大摂取量より低い段階で下痢を生じた者あるいは試験物質の指示摂取量が多いために摂取できない者はその段階で試験物質の摂取を中止した。なお、ゼロチョコ指示摂取量は摂取開始から15分以内に食べ終わるように指導した。

ゼロチョコの一括および分割摂取による最大無作用量への影響を観察する実験では、ゼロチョコの下痢誘発最少量を1

日2回に分割して摂取させた。この時、下痢を生じた者については1日3回に分割して摂取させた。2回の分割摂取で下痢を生じなかった者については、下痢誘発最少量の1.5倍量を3回に分割して摂取させた。なお、試験物質摂取量が多いために苦痛で摂取できない場合はその時点で中止した。指定量を1日1回で摂取する場合および指定量を2回に分割して摂取する場合は、朝食または昼食後2~3時間に摂取することを原則とした。指定量を3回に分割して摂取する場合は、各食事後2~3時間に摂取することを原則とした。

馴らし期間中のゼロチョコ1日摂取量は1箱(56g, 7枚)とし、馴らし期間は10日間とした。下痢感受性の高い者については1日摂取量は5枚(40g)とした。ゼロチョコ指定量の全部を1日間の好きな時間に自由に摂取するよう指導した。馴らし期間後の最大無作用量を測定するための摂取量は馴化前の下痢誘発最少量から開始し、2枚ずつ増加した。

4) 実験の中止と次の実験への移行^{4, 5)}

試験物質の指示量を摂取しても下痢を生じないときは、1~2日後に同一試験物質の次の摂取量の実験を行った。下痢を生じた場合は、下痢が止まり便が正常化した後、次の試験物質を摂取するように指示した。指示摂取量の最大量より低い段階で下痢を生じた場合は、それ以降の同一試験物質の摂取実験は中止した。

5) 実験期間の食事および生活^{4, 5)}

実験当日およびその前々日からオリゴ糖や糖アルコールなど消化されにくい糖質が含まれる食品、ヨーグルトや牛乳などの摂取は禁止した。また、試験物質摂

取後2時間まではお茶および甘味料抜き紅茶やコーヒー以外の飲食物は摂取しないように指導するとともに、日常生活はごく通常の生活をするようにして過激な運動などは避けるように指導した。

6) 測定および観察項目^{4, 5)}

被験者には各試験物質摂取のたびに次のような項目を記載した記録用紙を配布し、記入させた。

a) 便の状態(判断基準とする6段階に分けたカラー写真をあらかじめ配布)

①コロコロ状 ②カチカチ状 ③バナナ状 ④半練り状 ⑤泥状 ⑥水状

b) 腹部症状

①いつもと同じ ②やや下痢気味(排便回/日) ③お腹が張った ④おならがよく出た ⑤腹痛があった ⑥おなかがゴロゴロ鳴った ⑦少量の排便をするのみで、すぐに便意を催した

c) 自覚症状

①なんともなかった ②吐き気がした ③ゲップがよく出た ④気分が悪くなった ⑤頭痛がした ⑥体がだるくなった ⑦喉が渴いた

d) 日常生活における身体状況

年齢、身長、体重、胃腸症状、排便回数、便の状態など

e) 試験物質摂取前日の排便状況、便の状態など

f) 食物摂取状況調査

試験物質摂取当日に、どのようなものを食べたかを知るため、食物摂取調査用紙をあらかじめ配布し、記録させた。

7) 統計処理

ゼロチョコ最大無作用量の「非馴れ」と「馴れ」との間の差の検定および、ラクチトール単独摂取時のラクチトール量

と摂取ゼロチョコ中のラクチトール量との間の差の検定は、対応のあるt検定により行い、5%を有意水準とした。

8) 研究倫理委員会等審査

本研究は県立長崎シーボルト大学研究倫理審査委員会の承認を得て行われた。

3. 結果

1) ラクチトールの下痢に対する最大無作用量

ラクチトール最大無作用量の実験には29名が参加した。表3はラクチトールの摂取量を変えた時、各被験者がどの摂取レベルで下痢が生じたかを示したものである。なお、下痢の判定は便性状6段階のうち5段階目の泥状便および6段階目の水状便をもって下痢とした^{4,5)}。ラクチトール12g摂取では、下痢はいずれの被験者にも観察されなかった。20g摂取では29名中4名に下痢が生じ、30g摂取

表3 ラクチトール摂取量と下痢誘発の有無

No	被験者番号	ラクチトール摂取量			
		12g	20g	30g	40g
1	1	×	●		
2	15	×	●		
3	18	×	●		
4	27	×	●		
5	2	×	×	●	
6	3	×	×	●	
7	5	×	×	●	
8	6	×	×	●	
9	7	×	×	●	
10	8	×	×	●	
11	11	×	×	●	
12	12	×	×	●	
13	17	×	×	●	
14	19	×	×	●	
15	22	×	×	●	
16	25	×	×	●	
17	33	×	×	●	
18	28	×	×	×	●
19	4	×	×	×	●
20	10	×	×	×	●
21	16	×	×	×	●
22	21	×	×	×	●
23	26	—	—	×	×
24	14	×	×	×	×
25	23	×	×	×	×
26	9	×	×	×	×
27	29	×	×	×	×
28	13	×	×	×	×
29	20	×	×	×	×

* : 泥水状および水状便を下痢とした。

● : 下痢有り、× : 下痢無し、— : 非実施、—* : 摂取量が多いために棄権

では残り25名のうち13名に下痢が生じ、40g 摂取ではさらに5名に下痢が見られた。ラクチトール40g までの摂取で被験者29名中22名(75.9%)に下痢が観察された。下痢をしなかった残り7名は下痢に対する耐性の強いことが推察される。

表3の下痢を誘発した被験者について、下痢を誘発したときの体重kg当たりの試験物質の摂取量を計算し、その値と下痢発生率との関係をプロットしたものが図1である。この図の中で、x 値およびy 値が最も小さいプロットは体重kg当たりの試験物質摂取量が最も少なく下痢を誘発した被験者である^{4, 5)}。同様に、二番目に小さい値のプロットは体重kg当たりの試験物質摂取量が二番目に少なく

下痢を誘発した被験者を指している。以下、同様にそれぞれのプロットは摂取量が順次増大することを示している。したがって、これらのプロットを結んだ直線がx 軸と交差した点、すなわちy 軸がゼロのところを下痢発生率がゼロになるので、この点が試験物質の最大無作用量(許容量)に相当する。

ラクチトールについての体重kg当たりの摂取量と下痢発生率との回帰直線は

$$y=175.4x-64.4$$

となる。この直線式のx 軸との交点から、ラクチトールの一過性下痢に対する最大無作用量は体重kg当たり0.37g となる。また、被験者の50%が下痢を生じる量(ED₅₀)は体重kg当たり0.65g となる。

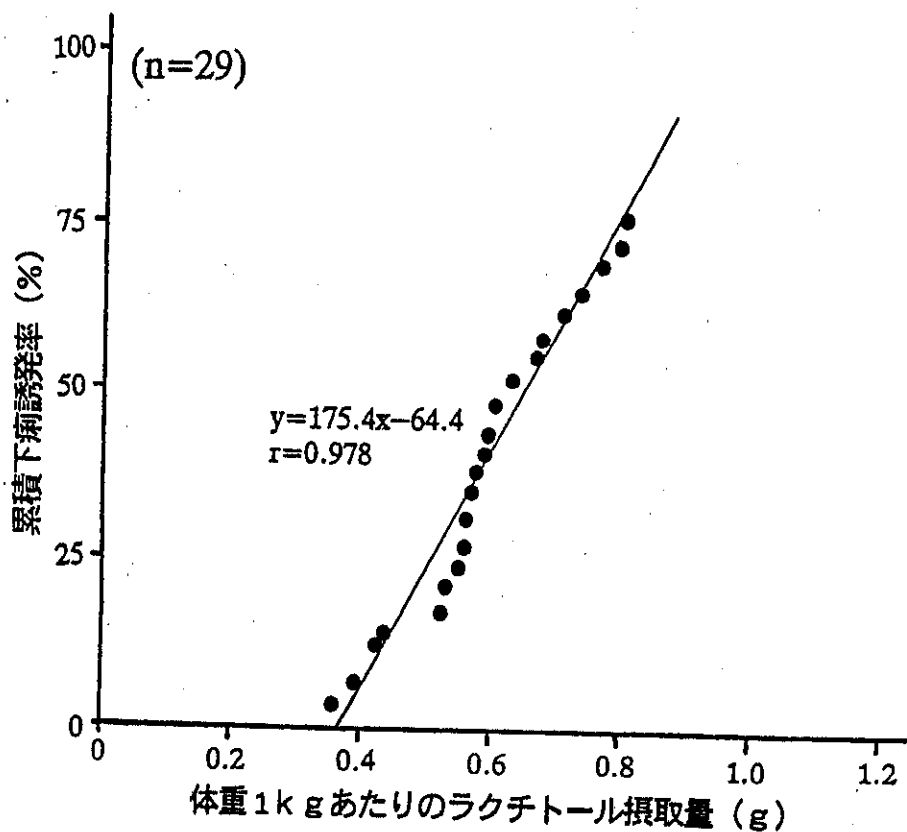


図1 ラクチトール体重kg当たり摂取量と累積下痢発生率の関係

ラクチトール摂取量を増加させたときの便形状は、当然のことながら摂取量が多くなるにしたがって便は軟便化して「ドロ状」「水状」が多くなり、下痢の

発生率も高くなった。ラクチトールを摂取させたときの胃腸症状は、ラクチトール摂取量が少量でも「グル音」、「おなら」「お腹の張り」を生じる者が多かつ

表4 シュガーレスチョコレート摂取量と下痢誘発の有無（馴化前）

被験者 番号	シュガーレスチョコレート摂取量						
	4枚	5枚	7枚	9枚	11枚	13枚	15枚
3	×	●					
9	-	×	●				
14	-	×	●				
4	-	-	×	●			
5	-	×	×	●			
17	-	×	×	●			
18	-	-	×	●			
25	-	×	×	●			
27	-	×	×	●			
24	-	-	×	×	●		
1	-	-	×	×	●		
2	-	-	×	×	●		
6	-	-	×	×	●		
7	-	-	×	×	●		
10	-	-	×	×	●		
15	-	-	×	×	●		
16	-	-	×	×	●		
19	-	-	×	×	●		
26	-	-	×	×	●		
28	-	-	×	×	●		
32	-	-	×	×	●		
33	-	-	×	×	●		
11	-	-	×	×	×	●	
13	-	-	×	×	×	●	
22	-	-	×	×	×	●	
12	-	-	×	×	×	●	
31	-	-	-	×	×	×	●
20	-	-	×	×	×	×	-*
21	-	-	×	×	×	×	-*
23	-	-	×	×	×	×	-*
29	-	-	×	×	×	×	-*
30	-	-	×	×	×	×	-*

*：泥水状および水状便を下痢とした。●：下痢有り、×：下痢無し -：非実施
 -*：指示量が多くて摂取できないために棄権

た。これらの胃腸症状は、難消化吸収性糖質摂取時に観察される現象と共通している。

2) シュガーレスチョコレートの下痢に対する最大無作用量

本実験には32名の被験者が参加した。ゼロチョコ小片(8g)5枚(40g)摂取で、被験者1名に下痢を生じたが、4枚では下痢を生じなかった。ゼロチョコ7枚(56g)摂取では32名中2名に、9枚(72g)摂取では残り29名中6名に、11枚(88g)摂取ではさらに13名に下痢が見られた。13枚(104g)摂取ではさらに4名に下痢が生じ、ゼロチョコ小片15枚(120g)までの摂取で被験者32名中27名(84.4%)に下痢が観察された(表4)。15枚摂取で下痢を生じなかった5名はそれ以上ゼロチョコ

を摂取できないために中止した。ゼロチョコ1箱(56g, 7枚入り)を15分以内に摂取するのは、被験者にかなりの苦痛を与える。まして、ゼロチョコ2箱以上を摂取させるとなると、被験者の絶大な協力が必要になる。現実的に、ゼロチョコ2箱をまとめて食べる者はほとんどいないと考え、本実験では15枚摂取で実験を中止した。

ゼロチョコ5枚(40g)を摂取して下痢をする人がいる反面、3倍の15枚(120g)を摂取しても下痢を生じない人がいる。ゼロチョコ5枚を摂取して下痢をした1名は特殊な人か、食べ合わせが悪かったことなども考えられるが、ゼロチョコ7枚摂取で下痢をする人がいるので、いずれにしても個人差は大きい。このように

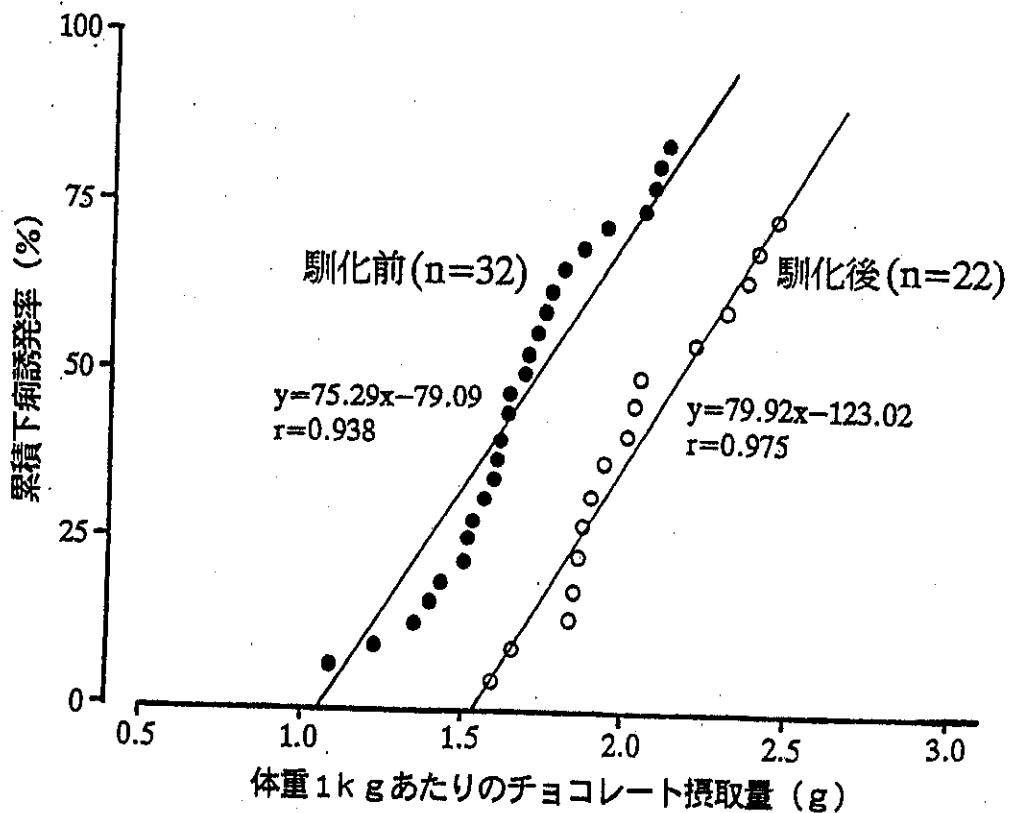


図2 シュガーレスチョコレート馴化前後の体重kg当たり摂取量と累積下痢発生率の関係

下痢に対する許容量に個人差が大きいのは、ゼロチョコに対する腸管粘膜の感受性の差だけではなく、腸内細菌叢の違いなども関与しているものと考えられる。

表4の下痢を誘発した被験者について、ラクチトールの最大無作用量を求めるのと同様な方法で、ゼロチョコについての体重kg当たりの摂取量と下痢発生率との関係を計算すると、回帰直線は

$$y=75.29x-79.09$$

となる(図2)。この直線式のx軸との交点から、ゼロチョコの一過性下痢に対する最大無作用量は体重kg当たり1.05gとなった。また、被験者の50%が下痢を生じる量(ED₅₀)は体重kg当たり1.72gとなった。体重50kgの人では52.5gまで、すなわちゼロチョコ1箱(7枚入り、56g)弱を摂取しても下痢を生じないことを意味している。

ゼロチョコ5枚摂取者は7名に過ぎないが、この摂取レベルでも「グル音」や「おなら」を生じる者が多かった。ゼロチョコ7~11枚摂取では「おなら」や「お腹の張り」が増え、「悪心」「違和感」も増加した。13枚を超えると、「悪心」「違和感」「喉の渇き」を訴える者が多くなった。これらの胃腸症状は、難消化吸収性糖質摂取時に観察される現象と共通している。

ゼロチョコ摂取量はラクチトール摂取による下痢誘発量を参考にして決めたため、5枚から摂取開始する被験者や7枚から開始する被験者が生じた。5枚摂取では「バナナ状」が80%以上で、7枚および9枚摂取でも50%以上が「バナナ状」であった。ゼロチョコ摂取量が多くなるにしたがって「ドロ状」「水状」が多く

なり、下痢が増加した。ゼロチョコ13枚摂取でも「カチカチ状」や「バナナ状」の者が30%以上いた。いずれにしても、ゼロチョコ摂取量が多くなると便は軟便化した。

3) シュガーレスチョコレートの一括ならびに分割摂取による最大無作用量への影響

本実験には被験者19名が参加した。まず、ゼロチョコ摂取で下痢を生じた量を2回の食事後に分割して摂取させた。例えば、ゼロチョコ11枚摂取で下痢を生じた者は、朝食後に6枚(48g)、昼食後に5枚(40g)を摂取させた(表5)。一括摂取で下痢を生じた量を2分割して摂取させたところ、19名中6名が下痢を生じたが、残り13名は下痢を生じなかった。下痢を生じた6名も3分割して摂取させた場合には下痢を生じなかった。さらに、2分割摂取で下痢を生じなかった13名のうち実験に協力を申し出た11名に、一括摂取で下痢を生じた量の1.5倍量を3分割して摂取させたところ、6名に下痢を生じたが、5名は下痢を生じなかった。

すなわち、ゼロチョコの下痢に対する最大無作用量はまとめて摂取しなければ、体重kg当たり1.05gよりもかなり多くなることを示している。まとめ食いをして下痢をする人でも、分散して食べれば下痢は生じないことを意味する。当然のことではあるが、分割摂取すれば大腸に流入するラクチトールによる浸透圧の上昇も少ないので、下痢は起こりにくくなる。

4) シュガーレスチョコレートの摂取馴れによる最大無作用量への影響

本実験には被験者22名が参加した。ゼロチョコを毎日摂取すると、ラクチトール

表5 シュガーレスチョコレートの一括摂取と分割摂取による下痢誘発の有無

被験者 番号	一括摂取による 下痢誘発量 (チョコ枚数)	分割摂取時の下 痢誘発の有無		約1.5倍量2回分割 摂取時の下痢誘発の有無 (チョコ枚数)	
		2回分割	3回分割		
14	7	×		10	×
4	9	×		13	×
5	9	×		13	×
17	9	×		13	●
25	9	×			棄権
27	9	●	×		—
1	11	×			棄権
2	11	×		16	●
7	11	●	×		—
10	11	●	×		—
15	11	×		16	●
16	11	×		16	×
26	11	×		16	●
28	11	×		16	●
32	11	●	×		—
33	11	×		16	×
13	13	×		16	●
11	13	●	×		—
22	13	●	×		—

*：泥水状および水状便を下痢とした。●：下痢有り、×：下痢無し、—：非実施
棄権；指示量を全部摂取できないために実験を中止

ルを資化する腸内細菌が多くなり、下痢に対する耐性が向上する。本実験では、1日にゼロチョコ1箱(56g, 7枚)を10日間繰り返し摂取させてゼロチョコに適應させた後、適應前の実験で下痢をした最少量から開始してゼロチョコを2枚ずつ増加して摂取させ、下痢誘発状況を観察した。

ゼロチョコ7枚(56g)摂取で下痢をした被験者1名は馴れの後9枚(72g)摂取で下痢を生じ、9枚摂取で下痢を生じた被験者5名のうち馴れの後11枚(88g)摂

取(2枚増加)で3名、13枚摂取(104g, 4枚増加)で2名が下痢を生じた。また、11枚摂取で下痢を生じた被験者10名のうち馴れの後13枚または15枚(120g)摂取

(2枚または4枚増加)で8名に下痢が見られたが、2名は15枚摂取でも下痢を生じなかった。ゼロチョコ適應前は11枚摂取までに22名中16名(72.7%)が下痢を生じたが、ゼロチョコ適應後では11枚摂取までに下痢を生じた者は、22名中4名(18.2%)に過ぎなかった。ゼロチョコ適應後、15枚摂取でも下痢をしなかった者

は6名(27.3%)であった。各被験者の下痢を誘発する最少量の平均値は、ゼロチョコ適応前1.64g/kg体重からゼロチョコ適応後2.02g/kg体重へ増加し、有意差が見られた($p < 0.001$)。

表6の下痢を誘発した被験者について、ラクチトールの最大無作用量を求めるのと同様な方法で、ゼロチョコについての体重kg当たりの摂取量と下痢発生率との関係を計算すると、回帰直線は

$$y = 79.92x - 123.02$$

となる(図2)。この直線式のx軸との交点から、ゼロチョコの一過性下痢に対する最大無作用量は体重kg当たり1.54gとなった。また、被験者の50%が下痢を生じる量(ED_{50})は体重kg当たり2.16gとなった。体重50kgの人では77.0g(9.6枚)まで、すなわちゼロチョコ1.4箱(77g)を摂取しても下痢を生じないことを意味している(表7)。適応前のゼロチョコ最大無作用量は体重kg当たり1.05gであるので、最大無作用量は適応によって約1.5倍に増加したことになる。

4. 考察

今回の実験において、ラクチトールの一過性下痢に対する最大無作用量(許容量)が明らかになった。ラクチトールの最大無作用量は体重kgあたり1回0.37gで、他の二糖アルコールであるマルチトール0.3g/kg^{6,7)}、パラチニット0.28g/kg⁸⁾、二糖類のラクチュロース0.26g/kg⁹⁾に比べるとやや多いが、難消化性オリゴ糖であるフラクトオゴ糖0.4g/kg⁹⁾または0.34g/kg⁷⁾と同程度である。難消化性の二糖およびオリゴ糖の最大無作用量が0.26~0.4g/kgの範囲にあることを考え

ると、今回の実験で得られたラクチトールの最大無作用量0.37g/kgは妥当な結果ではないかと考える。当初、動物実験などから類推すると、ラクチトールの下痢に対する最大無作用量はもっと少ないものと考えていたが、他の難消化性糖質のそれと大差なかった。ラットとヒトでは腸内細菌叢が異なり、ラクチトールの資化性に顕著な差異があるのかも知れない。

最近、小泉らは、ラクチトールの下痢に対する最大無作用量は成人男子で体重kgあたり0.075g、女子で0.15gであると報告している¹⁰⁾。この値は今回のわれわれの最大無作用量値に比べて著しく低い。この違いの理由は明らかでないが、幾つかの要因が考えられる。その一つは、最大無作用量の測定方法である。報告されている結果を見ると、被験者の50%が下痢を生じる量(ED_{50})は男0.36g/kg体重、女0.43g/kg体重で、われわれの今回の値となり近似であるが、最大無作用量については得られた結果の解釈が異なるためと考える。実験方法の説明と、論文の図に示した結果に矛盾したところもあるので、細かくチェックして見る必要もあるように思われる。また、小泉らの実験は5年以上前に実施したもので、その頃は糖アルコール含有食品数が少なく、被験者は糖アルコールの食経験の少ないことが考えられる。さらに、被験者の年齢は20歳代から50歳代までであり、今回のわれわれの対象者が10歳代後半から20歳代前半(平均年齢20.4歳)であったのに比べて平均年齢はかなり高い。20歳代前後の者は新しい加工食品を食べる機会が多く、また下痢に対する耐性が強いことも考えられる。

一過性下痢に対する最大無作用量は個人差が非常に大きい。例えば、今回の実験において、ラクチトール20gの1回摂取で下痢を生じる被験者がいる一方で、40g摂取しても下痢を生じない被験者がいた。これは被験者によって腸内細菌叢や消化管粘膜の難消化性糖質に対する感受性などが異なるためではないかと考える。従って、同一個人であってもその時の身体状況によって腸内細菌叢が変化するので、最大無作用量も個人内変動することが考えられる。このため、このような実験においては、被験者数のある程度多くする必要がある。今回の実験で得られた最大無作用量は健康な思春期（20歳前後）の女性に対するもので、摂取量がこの範囲内であれば、下痢の心配はないという目安量である。例えば、体重50kgの女性であれば、ラクチトールは1回18gまでは許容される計算になる。

最大無作用量は性差、年齢などによっても異なることが考えられる。報告されている難消化性糖質の最大無作用量を見ると、女性の方が男性よりも下痢に対する耐性がやや強い^{4, 6, 11)}。しかし、体重は男性の方が重いので1回の摂取量では同程度と見做してよいのではないかと考える。一方、高齢者や幼児などでは、腸内細菌叢や消化管粘膜の難消化性糖質に対する感受性などが成人と異なると考えられるので、最大無作用量に違いがあるかも知れない。成人女性より多いか少ないかを判断する要因は現在のところ持ち合わせていない。しかしながら、乳児では乳糖を分解するラクターゼ活性が高いので¹²⁾、体重kgあたりの最大無作用量は成人女性や高齢者よりも高いことが

考えられる。

ラクチトール入りシュガーレスチョコレート（ゼロチョコ）の一過性下痢に対する最大無作用量は、体重kgあたり1回1.05g（0.13枚）であった。体重50kgの人では、1回にゼロチョコ52g（6.5枚）の摂取では下痢を生じないことを意味する。また、今回の実験ではゼロチョコの指示量を15分以内に摂取するように指示したが、摂取量が1箱以上になると大部分の被験者が食べることに苦痛を訴えたり、摂取量が多いために実験を棄権する者が多く出た。従って、実生活においてゼロチョコを食べるとき、15分間という短時間にまとめて食べることはなく、もっと長い時間を掛けるので許容量はさらに高くなると考えられる。ゼロチョコ1箱程度の摂取で下痢を生じるのは、前後に食べる食事内容や組み合わせて食べる加工食品や飲料に含まれる成分や他の要因が関与しているものと考えられる。

今回の実験では、一括摂取（短時間に摂取すること）したときに下痢を生じたゼロチョコ量を、2~3回に分割して摂取させると下痢は生じなかった。また、一括摂取で下痢を生じる1.5倍量を3回に分割して摂取させても、被験者の約50%は下痢を生じなかった。摂取したゼロチョコは腸内細菌によって徐々に発酵分解されるので、分割摂取の方が下痢を誘発しないのは当然のことである。しかし、腸内細菌の分解量には限界があるので、1回目摂取から2回目摂取までの間に分解できる量を超えて摂取すると、前回摂取の影響が残っているので分割摂取でも下痢を生じる可能性はある。今回の分割摂取の場合、下痢を誘発するゼロチョコ

量を2回に分割、つまり最大無作用量の半量を摂取したので、腸内細菌の発酵分解量にかなりの余裕があったものと考えられる。このため、2分割摂取の下痢発生者は19人中6人(31.6%)と少なかった。しかし、1.5倍量の3回分割摂取では10人中6人(55%)の被験者が下痢を発生しており、直前の摂取による影響は残っているのではないかと推測される。

ラクチトールをはじめとする糖アルコールを摂取したことのない人では、糖アルコールを利用する腸内細菌が少ないので、食経験のある人に比べると下痢を生じ易いと考えられる。しかし、繰り返し摂取していると、ラクチトールを利用する腸内細菌が次第に増加するので、適応後は当初に下痢を生じた摂取量でも下痢をしにくくなる。マルチトールやソルビトールなどは広く加工食品に使用されているので多くの人々が糖アルコールの食経験をもっており、ラクチトールに対する耐性も高くなっていると考えられる。ラクチトール入りチョコレート1箱を食べる程度で下痢を生じる人は、糖アルコールの食経験が少ない人のようにも考えられる。

難消化性オリゴ糖摂取による腸内細菌叢の改善は3~4日または1週間程度で有意な効果が観察されている¹³⁻¹⁵⁾。また、腸内細菌の資化性は糖アルコールと難消化性オリゴ糖では異なると報告されている^{16, 17)}。糖アルコールはオリゴ糖に比べてビフィズス菌などに資化されにくいようであるが、オリゴ糖とは異なった機序で腸内環境の改善に寄与していると考えられる。これらのことを考慮して10日間という馴らし期間を設定した。今回の

馴らし実験において、ゼロチョコ1箱を10日間繰り返し摂取させたのは、腸内細菌叢の変化の影響を観察するには妥当な期間であると考えられる。馴らし前のゼロチョコ最大無作用量は1.05g/kg体重(0.13枚/kg体重)であったが、10日間の馴らし後の最大無作用量は1.54g/kg体重(0.19枚/kg体重)で、その差は体重kg当たり0.5gである。これは、ゼロチョコ摂取による下痢への耐性が46%以上向上したことになる。この結果は、日常生活においてゼロチョコを繰り返し摂取すると、ゼロチョコ摂取による高浸透圧性の下痢は起こりにくくなることを示している。今回の実験では、ゼロチョコを食べた経験が少ない者についての一過性下痢に対する最大無作用量が1.05g/kg体重であった。今後、ゼロチョコや難消化性糖質含有食品を摂取する機会が多くなると、ゼロチョコの許容量はこれよりも増加すると思われる。

一方、下痢に対するゼロチョコの耐性向上は、ゼロチョコ摂取による腸内細菌叢の改善による影響が大きい。実験全体を通した胃腸症状に関して、「おなら」「お腹が張る」「グル音」を訴えるものが圧倒的に多かった。これは腸内細菌による発酵分解の際に産生される炭酸ガス、水素ガス、メタンガスなどによる影響である。また「お腹が張る」「グル音」は摂取量の増加に対応して発生率は増加傾向を示した。便状態については、試験物質摂取量の1段階増量によって「コロコロ状」「カチカチ状」から急激に「泥状」「水状」に変化することはほとんどなく、試験物質摂取量の増加にともなって「バナナ状」「半練り状」を経過して

段階的に軟便化した。これは試験物質の摂取量に対応して、腸内細菌による短鎖脂肪酸などの生成物や腸内細菌自身が増加するとともに、大腸に移行する試験物質が増加して段階的な高浸透圧性の軟便が生じるからであろう。

ゼロチョコの一過性下痢に対する最大無作用量に含まれるラクチトール量は0.24 g/kg 体重で、ラクチトール単独摂取による最大無作用量0.37 g/kg 体重に比べて明らかに少ない。この理由として、ゼロチョコに難消化性糖質のポリデキストロースが加えられていることが考えられる。事実、下痢を生じたラクチトール単独摂取量とゼロチョコ中のラクチトール摂取量を比べると、ラクチトール単独摂取時の平均は0.590 g/kg体重であるのに対して、ゼロチョコ由来のラクチトール摂取量は0.375 g/kg体重であり、有意な差異が認められた ($p < 0.001$)。このことは、ゼロチョコ摂取による下痢発生はゼロチョコに含まれるラクチトール単独による影響ではないことを示唆している。

ゼロチョコ摂取によるお腹のゴロゴロや軟便は個人差が非常に大きい。1箱食べてもなんら問題を生じない人があるかと思えば、半分以下でもお腹がゴロゴロいう人がある。これはラクチトールに対する大腸の感受性が異なるためと考えられるが、慣れによって耐性ができる。また、食べる量が同一でも、まとめて食べるのではなく、1箱を数回に分散して食べればほとんど問題は生じなくなる。さらに、難消化吸収性甘味糖質が使用された加工食品が数多く商品化され広く出回っている¹⁸⁾、ラクチトール入りチョコレート¹⁹⁾の単独摂取でお腹が緩むこと

がなくても、他の食品と組み合わせて摂取するとお腹が緩んだり、軟便になったりすることがあるので食べ方に留意が必要である。

実生活において、ゼロチョコ1箱弱の摂取によっておなかがゴロゴロなったり、軟便が生じたり、さらには下痢を誘発したりすることがあるのも事実である。しかし、これらの現象はゼロチョコだけによって引き起こされるのではなく、前後に組み合わせて摂取する発酵食品や難消化性糖質含有飲料にも関係していると考えられる。近年、難消化性糖質を加えた特定保健用食品が健康の保持・増進や疾病の予防を謳って開発されている。それらの1つ1つの食品は許容量の範囲内に納まるように設計・加工されているが、これらを組合わせて摂取することまで配慮していない。ゼロチョコ1箱程度の摂取によって腹部異常が生じるのは、他の食品に含まれる難消化性成分も関わっている²⁰⁾ので、食べ方を含めた栄養教育が必要である。同時に、消費者が食品に添付されている栄養成分表示の情報を正しく理解して活用することが要求される。新しい食品素材を用いた加工食品を商品化した場合、消費者に正しい食べ方の栄養教育・栄養指導をする必要のあることを示唆している。

5. 引用文献

- 1) 奥恒行：特定保健用食品の許可状況を見て。栄養学雑誌，1999；57：309-312
- 2) 奥恒行：難消化吸収性甘味糖質の緩下性と摂り方。食品と開発，2000；35(2)：7-9.
- 3) Oku T.; Comparison of digestibi-