

【原 著】

キウイ果汁エクス食品の高齢者における便通促進と QOL 増進効果

—効果と安全性についての探索的検討—

Mild Laxative and QOL-improving Effects of Kiwi Fruit Extract in the Elderly

—An Explanatory Study on Effectiveness and Safety—

上馬場和夫^{1,*}, 浦田哲郎², 鈴木信孝³, 新井隆成⁴, ジェフリー・マイケル・ストロング³,
大野 智³, 林 浩孝^{3,5}

Kazuo UEBABA^{1,*}, Tetsuro URATA², Nobutaka SUZUKI³, Takanari ARAI⁴,
Jeffrey Michael STRONG³, Satoshi OONO³, Hirotaka HAYASHI^{3,5}

¹ 富山大学和漢医薬学総合研究所

² 医療法人ホスピター浦田クリニック

³ 金沢大学大学院医学系研究科臨床研究開発補完代替医療学講座

⁴ 金沢大学大学院医学系研究科周生期医療専門医養成学講座

⁵ 金沢大学イノベーション創成センター

【要 旨】

キウイフルーツの新鮮なジュースを凍結乾燥した食品の高齢者に対する便通促進効果と QOL に対する影響について検討した。軽度から中等度の便秘で悩む 60 歳以上の高齢者 42 名 (60~84: 67±6 歳) を医師の判断のもと対象者として、文書による同意を取得した後、1 週間の対照観察期間において、当該食品を 4 週間 1 日 3 回 2 カプセルずつ、計 6 カプセル/日を摂取させ、排便状態と腹部の自覚的所見、全身的な QOL について調査した。その結果、開始後 14 日目からは摂取開始前日と比較し、排便回数や便性が有意に向上し、開始後 28 日目まで持続した。QOL 調査票によっても、皮膚の状態やむくみなど手足の外見所見、腰痛や頭痛などの痛みによる QOL の低下が改善した。結論として、キウイフルーツの新鮮ジュース凍結乾燥食品が、60 歳以上の便秘で悩む高齢者において、便通を促し、

腹部の不快感を改善させ、生活の質を向上させる効果があることが示された。安全性の点では、明らかな問題は認められなかった。

【キーワード】

キウイフルーツ、凍結乾燥食品、高齢者、緩下作用、QOL 改善作用

はじめに

高齢者医療において、便秘は、QOL を悪化させる大きな要因である。年齢と共に消化管平滑筋の緊張低下や運動不足、食物繊維の摂取不足などがその原因と推定されるが、一般の刺激性下剤などを高齢者に使用すると、腹痛や腹満がおこり、QOL を逆に悪化させることになる。さらに場合によっては、腸閉塞の原因になることもある。高齢者の便秘には、便を軟化させ、容量を増やす塩類下

受理日: 2009 年 4 月 27 日

* 〒939-8224 富山市友杉 151 番地 富山大学和漢医薬学総合研究所 未病研究部門 Tel: 076-428-0830 Fax: 076-428-0834
E-mail: uebaba@inm.u-toyama.ac.jp

剤などが使用されることが多いが、なかなかコントロールが困難なことが多く、高齢者の患者自身ばかりでなく、医療者を悩ませている。

ニュージーランドでは伝統的に、キウイフルーツジュースが便秘に効果を持つことが知られ、民間だけでなく医療機関においても多く用いられている。特にニュージーランド産キウイフルーツの新鮮ジュースを凍結乾燥するなどして製造されたザクティナーゼ[®]は、ニュージーランドでは、安全な通便食品として市販されている。前臨床試験においても、Ames テスト、小核試験で遺伝毒性はなく、ラットでの急性毒性で 11.6 g/kg 以上の LD50 値を示し、精子や全臓器の異常は認められていない¹⁾。ラットに 30 日間連続投与による慢性毒性試験を行った結果でも、ヒトへの推奨量の 100 倍を投与しても安全であることが示されている¹⁾。また、中国でも 194 名を対象として臨床試験が行われ、2160 mg/日で重症の便秘に、1440 mg/日で中程度の便秘に対する有効性が示されている¹⁾。

日本でも東京都港区の高輪メディカルクリニックにおける、20–80 歳の 21 名（1 週間投与 10 名、3 週間投与 11 名）を対象にした臨床試験においても、便通に対する有効性が示されている（私信）。それらの効果により、ザクティナーゼ[®]は、安全で便通に有効な健康食品としてオーストラリア、オーストリア、韓国、フランス、ドイツ、ノルウェーで既に販売されている。

ザクティナーゼ[®]の活性本体は、果物ではたいてい含まれている食物繊維というだけでなく、キウイフルーツの新鮮ジュースから抽出したアクチニジンと呼ばれるシステインプロテアーゼなど、酵素複合体が関与していると推定されている¹⁾。それらの成分が持つ効果として、ザクティナーゼ[®]は、酵素不足を補い、食物の消化を助けることで腸内環境を良好な状態にもっていく効果が期待されている。つまり、その作用機序は、三重作用と推定され、①酵素による消化管運動刺激作用、②食物繊維の持つ容量性下剤作用、③酵素により消化された成分による腸内細菌叢調整プレバイオティクス作用の3つが、時間を追って数日間にわたり緩下作用を発揮するとされている。特に、便の形状の正常化や腹部の軽快感・爽快感は、プレバイオティクスとしてのザクティナーゼの作用と関連があることが明らかになっている¹⁾。

しかし、このように高齢者に有効性を示唆する結果を得ながら、高齢者において便通促進効果と QOL に対する影響と安全性が検討されたことはこれまでない。今回、予備的な試験として、高齢者への効果と安全性に関する基礎的データをを得る目的で本研究を行った。

方 法

1. 被験者

便秘を訴える無治療高齢者 42 名（60–84 歳：67±6 歳、男：5 名、60–75 歳：68±6 歳、BMI 23.9±3.5、女：37 名、60–84 歳：69±6 歳、BMI 22.7±2.5）に、文書による同意を取得した後、以下の基準に従って選別し、試験に参加させた。

被験者選択基準：

- ①医師が問診や理学的検査にて問題がないと判断した者
- ②本試験に参加することに文書にて同意が得られた者
- ③年齢：60歳以上
- ④性別：不問

被験者除外基準：

- ①重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、肺疾患、血液疾患の者や器質的便秘をもつ者。
- ②過去にキウイや果物でアレルギー反応や胃腸障害の経験者

被験者への指示：同じ生活様式（食事内容や服薬、睡眠時間帯と時間）を試験前から期間が修了するまで維持するよう留意させた。

便通促進剤や、食物繊維の多い健康補助食品は併用しないように指示した。

中止や脱落の指示：ザクティナーゼ[®]により、アレルギー、胃腸障害や肝障害などを起こした場合は中止する。被験者が中止あるいは脱落した場合は、適宜補充することとした。

2. 試験期間

平成 19 年 2 月～8 月

3. 試験のデザイン

オープン非対照比較試験とし、表 1 のごとく 1 週間の対照観察期間の後、4 週間の摂取期間を設けた。

4. 試験食品

ザクティナーゼ[®]カプセルを、一日 3 回、2 カプセルずつ、毎食前、できるだけ空腹時に摂取する。4 週間分をまとめて被験者に供与し、冷蔵庫で保管させた。なお本製品は、細胞レベルでの変異原性試験は陰性で、動物（ラット）実験による急性毒性、30 日間亜急性毒性試験を終えて、安全性が確認されている。

5. エンドポイント

- ①便通に関する VAS スケール (Visual Analogue Scale)
- ②排便毎に、爽快感や便性、自覚的腹部症状を、カテゴ

表 1 実験の日程表

ステップ	ステップ 1 (1 週間)		ステップ 2 (4 週間)					
	観察期間		ザクティナーゼ TM 摂取開始後					
	摂取前 7 日	前日	1 日	4 日	7 日	14 日	21 日	28 日
排便調査票 & VAS	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
QOL 調査票		↓						↓
血圧・体重調査		↓						↓

リー分類で記録する浅野²⁾や中川ら³⁾の問診票を使用。

③QOL 調査票：全身的に、手足、顔、心理的・生理的健康状態、冷え症など 15 尺度について質問する金沢大学製「女性のための QOL 調査票」⁴⁾を、性別の区別がないような質問に改変して使用。

④安全性について、皮膚湿疹や胃腸症状の有無について、毎日調査票に記載させた。

6. 解析

VAS スケールと QOL 調査票の標準化得点は、パラメトリックな指標として一元配置の分散分析の後に、投与前日を起点にして Dunnett's *t*-test を行った。一方、排便調査票についてはノンパラメトリックな指標として、Friedman 検定や Wilcoxon's signed-rank test を行った。いずれも、 $p < 0.05$ を有意基準とした。

7. 倫理的事項

本試験は、ヒトを対象とした研究に関するヘルシンキ宣言を遵守しながらプロトコルを作成し、日本補完代替医療学会倫理委員会の承認を得た後実施された。

結 果

1. 解析対象者

42 例中 1 例については、服用開始 14 日目に全身倦怠感と肝障害で服用を中止したことから、41 例について解析を行なった。肝障害が発生した例は、66 歳女性で、19 年 4 月から不眠症、不安神経症、うつ状態と便秘症ということで、向精神薬（コンスタン 0.4 mg 1 錠、ハルシオン 0.25 mg 1 錠、デパス 0.5 mg 1 錠、ガスモチン 5 mg 分 3、マグミット錠 3 錠 分 3、デプロメール錠 25 mg 4 錠を分 2）と便通促進剤（シンラック 7.5 mg を 1 錠、または潤腸湯 7.5 g）などを投与され、安定した状態であったが、便秘が改善しないことから、本研究に医師の判断のもとエントリーした例である。なお、解析した 41 例については、同時期に行った肝機能検査では問題はなく、4 週間の服薬期間を終了した。

2. 排便回数の変化（図 1）

ザクティナーゼ[®]を摂取開始した後、1, 4, 7, 14, 21, 28 日目の排便回数を、摂取前と比較した。摂取前と比較して、14, 21 日目には排便回数が有意に増加した（ $p < 0.05$, $N=41$, Dunnett's *t*-test, 図 1）。但し、28 日目には、有意差は消失した。

3. VAS による腹部軽快感の変化（図 2）

摂取開始後 14 日目以降において、VAS で評価した腹部感覚の有意な軽快感の増加を認めた（ $p < 0.05$, $N=41$, Dunnett's *t*-test, 図 2）。

4. 排便爽快感和便性、便の硬さの変化（図 3-5）

排便後爽快感和便性について、カテゴリー分類により変化を調査し、スコアをノンパラメトリックな解析方法で比較した。排便後爽快感は、ザクティナーゼ[®]摂取開始後 14 日目ごろから 28 日前まで経時的に向上した（Friedman's test and Wilcoxon's signed-rank test, 図 3）。なお、カテゴリー分類の変化を図示するにあたって、例数が多いことから、本来は、全員の記録をそのまま書き込むべきであるが、図がわかりにくくなることから、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ で表示することとした（図 3-5 まで）。

便性や便の硬さの変化は、摂取後 1 日目から柔らかくなり、28 日目まで徐々に軟化していき、バナナ状から半練状になった（図 4, 5）。

5. QOL 調査票の前後の変化（図 6）

金沢大学製包括的健康関連 QOL 調査票⁴⁾によると、15 尺度（外面所見：顔、頭、目、口、四肢、睡眠、人間関係、痛み、不安、疲労、心の健康、体の健康、食欲、冷え症、肩こり）と総合点を得ることができる。

方法で示したように、「女性のための QOL 調査票」を女性だけでなく男性にも当てはまるように質問型式を改変した質問票に、ザクティナーゼ[®]を摂取する前と摂取開始 28 日目に記載させた。その結果、手足の皮膚のむくみや乾燥、湿疹などの所見が有意に改善し、さらには痛みに関連した QOL について改善をみとめた。総合点でも有意に改善した（図 6）。

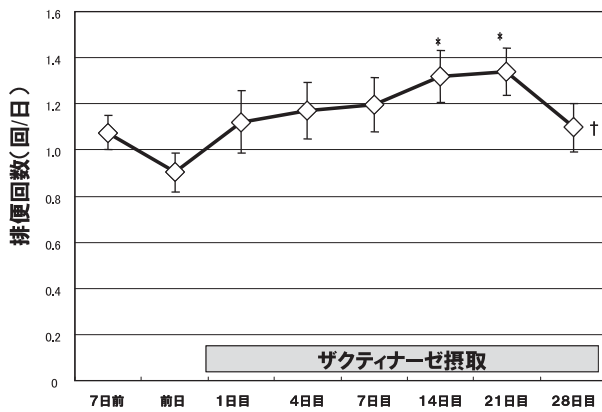


図1 排便回数の変化

† p<0.1, N=41, one-way ANOVA, mean±SD.

* p<0.05 Dunnett's t-test at initial level (one day before administration).

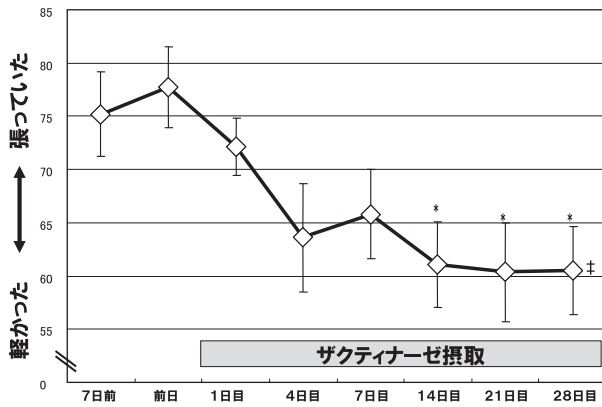


図2 腹部軽快感の変化 (VAS 法)

** p<0.01, N=41, one-way ANOVA, mean±SD,

* p<0.05, Dunnett's t-test vs. initial level.

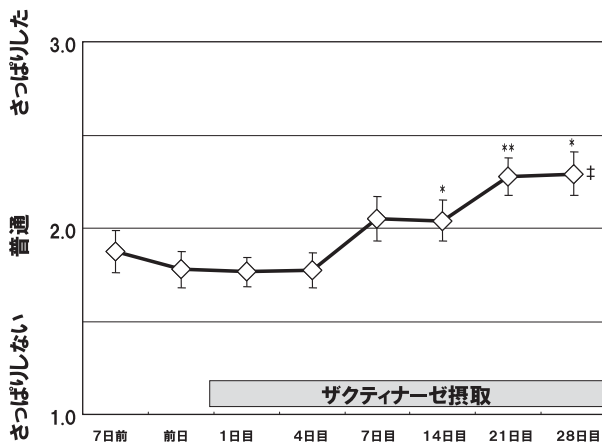


図3 排便後腹部爽快感の変化 (カテゴリ分類法)

** p<0.01, N=41, Friedman's test, N=41, mean±SD,

* p<0.05, ** p<0.01, Wilcoxon's signed-rank test vs. initial score.

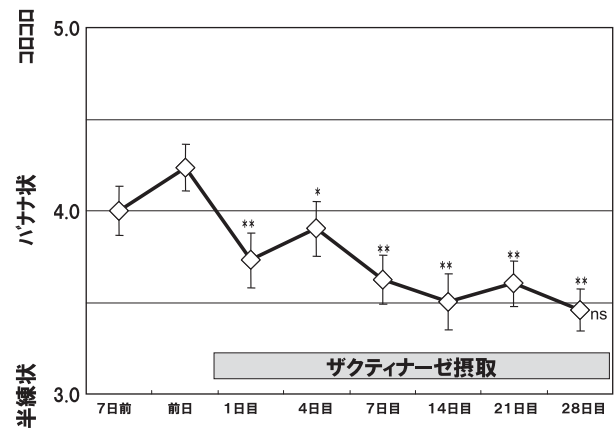


図4 便性の变化

ns: p>0.1, N=41, Friedman's test, mean±SD,

* p<0.05, ** p<0.01, Wilcoxon's signed-rank test vs. initial score.

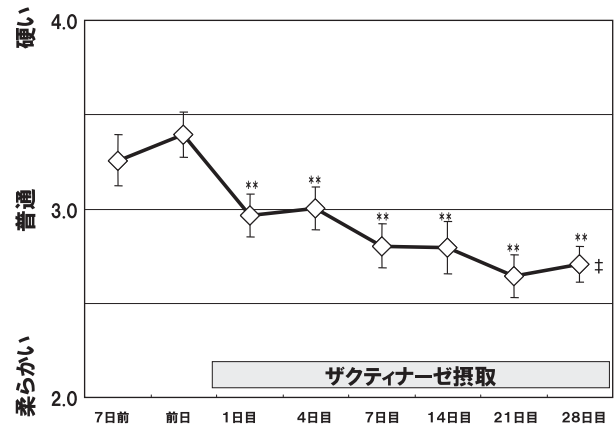


図5 便の固さの変化

* p<0.01, N=41, Friedman's test, mean±SD,

** p<0.01 Wilcoxon's signed-rank test vs. initial level.

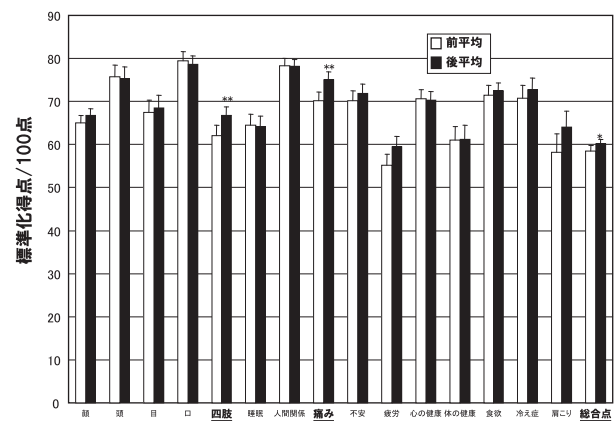


図6 包括的健康関連 QOL

* p<0.05, ** p<0.01 by paired t-test, N=41, mean±SD

表 2 試験期間中に発現した有害事象

被験者	症状	転機	因果関係
例 1	皮疹	自然消失	不明
例 2	皮疹	自然消失	不明
例 3	皮疹	自然消失	不明
例 4	全身倦怠感、皮疹と掻痒、肝障害（ザクティナーゼに対する LST ⁺ ） 他の 7 種類の処方の中で漢方薬に対する LST ⁺⁺ 、残る処方薬は LST ⁻	他の 7 種類の処方の内 5 種類の投薬も中止し、強カミノファーゲン C の注射とステロイド剤の抗ヒスタミン剤外用により改善	不明

LST：リンパ球幼弱化試験

6. 血圧の変化

開始前 133±14/77±16 mmHg → 終了時 131±15/76±9 mmHg と、血圧にはほとんど変化を認めなかった。体重も 54±8 kg→54±8 kg と変化は認めなかった。

7. 有害事象（表 2）

摂取開始前と後に出現した全ての症状を表 2 に示す。皮膚発疹を 4 例に認めたが、3 例では継続しても症状が消失しており、ザクティナーゼ[®]との因果関係については否定的であり、安全性に問題となる程度のもではなかった。また、表には示していないが、別の 4 例では、皮疹がむしろ改善するなどした。

42 例中 1 例（66 歳女性）において、試験参加前から不眠症、不安神経症、うつ状態と便秘症にて向精神薬（コンスタン 0.4 mg 1 錠、ハルシオン 0.25 mg 1 錠、デパス 0.5 mg 1 錠、ガスモチン 5 mg 分 3、マグミット錠 3 錠 分 3、デプロメール錠 25 mg 4 錠を分 2）と便通促進剤（シンラック 7.5 mg を 1 錠、または潤腸湯 7.5 g のうち、主に潤腸湯）などを投与され、安定した状態であったが、便秘が改善しないことから、ザクティナーゼ[®]を服用することに同意した。服用 14 日目から全身倦怠感を感じ、定期健診時に肝機能検査を行ったところ、服用 2 か月半前の採血では GOT23, GPT16, γGTP17 であったものが、GOT168, GPT132, γGTP301 と上昇していたため、服用 18 日目に試験品の使用を中止した。20 日目から一過性の皮疹と掻痒感を認めたため、強力ミノファーゲン C の注射とステロイド剤と抗ヒスタミン剤外用をおこなったところ、22 日目には皮疹と掻痒感が、24 日目には全身倦怠感が消失した。精査加療のため、入院させ治療することとした。ザクティナーゼ[®]以外の 7 種類の処方のうち、漢方薬を含む 5 種類の薬を 35 日目に中断し経過をみていたが、同 35 日目の GOT430, GPT414, γGTP484 をピークにして服用中止のみで 54 日目に改善をみた。

本例では、ザクティナーゼ[®]に対する LST（リンパ球幼弱化テスト）で陽性（S.I.=2.1, 3.0）であったが、同時に一年前から服用していた漢方薬（潤腸湯）に対する LST

（S.I.=5.3）の方が 2 倍以上高い値を示していることと、ザクティナーゼ[®]中止後も肝機能障害はおさまらず、漢方薬の投薬も制限した 4 日目から急速に肝機能が改善したことから、ザクティナーゼ[®]と肝機能障害の因果関係については不明、あるいは漢方薬との相互作用などが関与していることを示唆する結果であった。なお、体重の変化、血圧や心拍数の変化は認められなかった。

考察と結論

新鮮なキウイフルーツを凍結乾燥などの処理により製造されたザクティナーゼ[®]を、一日 3 回 2 カプセルずつ、合計 6 カプセルを食前に摂取することで、平均年齢 67 歳の便秘高齢者において、排便回数の有意な増加と、腹部軽快感の増大、排便後爽快感の出現、便性の緩みなど、排便に関する QOL を増進させる効果が得られた。効果の性差については、男性が 5 名、女性 37 名と参加者の性別による例数の違いが大きいため解析はできなかったが、QOL 調査票においても、手足の皮膚のむくみや乾燥、かゆみなどの外見所見が改善し、腰痛や頭痛などの痛みに煩わされることが有意に軽減し、高齢者の生活を楽にさせる QOL 増進効果が期待できた。

このようなザクティナーゼ[®]の有効性の機序については、既に三重作用を持つことが示されている¹⁾。つまり、ザクティナーゼ[®]に含まれる酵素と食物繊維、さらにプレバイオティクスとなるオリゴ糖などの成分が、相互に効果を高めているという。酵素が消化管運動を促し、可消化性食物繊維が大便と結合し、細菌による発酵を促進して、消化管の善玉菌の発育に必要なプレバイオティクスを生成していくことが推定されている。長期的な便通促進効果は、プレバイオティクスのための効果であり、峻下剤のように消化管運動を直接刺激するものではないことから、習慣性になる危険性はないことも示唆されており、高齢者の便秘に適した食品であると期待されている¹⁾。

今回の結果でも、排便回数は 28 日目には前値に復元し

てきたが、排便後の軽快感や爽快感は経時的に向上しており、便通に関する QOL 向上効果が高いことが示されるなど、それを支持するものである。

ただ、42 例中 4 例で皮疹と肝障害が出現した。しかし、継続しても皮疹は消失しており、本製品との因果関係は否定的あるいは不明である。また肝障害については、リンパ球幼弱化試験などの結果から、同時に服用していた漢方薬が原因とも考えられた。けれども LST 試験自体の信頼性と特異性は高いものでなく、ザクティナーゼ®の因果関係は、今回の結果では不明と判断せざるを得ないものであった。

キウイフルーツのジュースを乾燥させたエキスである本食品が人体に対して有害であることは考えにくい、キウイフルーツによるアレルギー症状は 1981 年以降数多く報告されており^{5,6)}、その仕組みについても、植物タンパク質であるアクチニン (Act1, Act2) などが原因であることが提唱されている⁵⁻⁷⁾。そのことから、今回出現した皮疹や肝障害などが、キウイフルーツが原因である可能性は否定はできない。一般的にも、牛乳、大豆、そば、落花生などでアレルギー症状が出現することは広く知られているが、牛乳やそばなどの食品は幅広く市販されている。キウイフルーツについての研究によると、キウイフルーツを加熱 (100°C, 5 分間) するか、ホモジナイズすると、アレルギー症状の出現が抑制されることも知られている⁷⁾。このような処置により活性がどうなるかについては、報告はないが、今後の研究が期待できるところである。

別の機序としては、植物 LPS の存在が、マクロファージなど免疫機能を過剰に活性化させたために^{8,9)}、体内に入ってきているいくつかの薬に対するアレルギー症状を、個体によっては惹起し、皮疹や肝障害を発症させたことも考えられる。このように一例の変化を注意深く考察することは、将来のより良い機能性食品の開発につながるものであろう。

結論として、新鮮なキウイフルーツを凍結乾燥などの

処理により製造されたザクティナーゼ®が、平均年齢 67 歳の便秘で悩む高齢者において、便通を促し、腹部の不快感を改善させる効果があることが示唆された。また痛みや手足の皮膚に関する QOL を向上させる効果を持つことも示された。65 歳以上の高齢者でのザクティナーゼの有効性を示唆する報告は初めてである。今後、対照群を置いた厳密な二重盲検試験や、キウイの加熱処理あるいはホモジナイズした製剤などに関する臨床試験を行うことにより、キウイ製品がより有効で安全な機能性食品として日本での地位を確立していくことが期待される。

参 考 文 献

- 1) Iona Weir. Zyactinase Animal and Clinical Trials undertaken by Bio Actives Research. New Zealand. 2006.
- 2) 中川靖枝, 岡松 洋, 藤井康弘. ポリデキストロース摂取が青年期女性の便通感に及ぼす影響. 日本栄養・食糧学会誌. 1990; 43(2): 95-101.
- 3) 浅野敏彦, 湯浅一博, 近藤享子ら. グルコン酸カルシウム摂取による成人女性の便通および腸内菌叢に及ぼす影響. 腸内細菌学雑誌. 1997; 11: 1-9.
- 4) 上馬場和夫, 王 紅兵, 許 鳳浩ら. 女性の性周期による QOL の変動. Quality of Life Journal 2007; 8: 45-56.
- 5) Lucas JS, Lewis SA, Hourihane JO. Kiwi fruit allergy: a review. Pediatr Allergy Immunol 2003; 14(6): 420-428.
- 6) Alemán A, Sastre J, Quirce S, et al. Allergy to kiwi: a double-blind, placebo-controlled food challenge study in patients from a birch-free area. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(3): 543-550.
- 7) Fiocchi A, Restani P, Bernardo L, et al. Tolerance of heat-treated kiwi by children with kiwifruit allergy. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15(5): 454-458.
- 8) Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Detection of some safe plant-derived foods for LTP-allergic patients. Int Arch Allergy Immunol 2007; 144(1): 57-63.
- 9) 稲川裕之, 河内千恵, 柚源一郎. マクロファージネットワークに基づいた食経験を持つグラム陰性菌リポ多糖の機能性食品素材 (IP-PA1) への新展開. 日本補完代替医療学会誌. 2007; 4: 79-90.

ABSTRACT

Mild Laxative and QOL-improving Effects of Kiwi Fruit Extract in the Elderly —An Explanatory Study on Effectiveness and Safety—

Kazuo UEBABA¹, Tetsuro URATA², Nobutaka SUZUKI³, Takanari ARAI⁴, Jeffry Michael STRONG³,
Satoshi OONO³, Hirotaka HAYASHI^{3,5}

¹ *Institute of Natural Medicine, University of Toyama*

² *Urata Clinic, Medical Cooperation Hospital*

³ *Department of Complementary and Alternative Medicine Clinical Research and Development,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science*

⁴ *Endowed Center for the Advancement of Pregnancy, Perinatal and Infant Care,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science*

⁵ *Innovation Development Center, Kanazawa University*

Fresh kiwi fruit freeze-dried juice has been traditionally used for constipation of elderly patients. Its effectiveness and safety was studied in 42 elderly patients (age 60–84: median age 67±6) suffering from mild to moderate constipation, taken as a food supplement of 6 capsules/3 times per day for 4 weeks following a one week control period, after receiving written informed consent. Bowel habits and generic quality of life questionnaires were monitored. Bowel habits such as evacuation time and stool quality improved from the 14th day and continued for 28 days compared to the control period.

Quality of life in terms of external appearance (such as skin and edema), lumbago, and headache improved. In conclusion, freeze-dried fresh kiwi fruit juice had a laxative and QOL-improving effect on the elderly. No apparent adverse effects were observed.

Key words: Kiwi fruit, freeze-dried, elder people, laxative, QOL-improving effect