

資 料

桑の葉由来イミノシュガーによる 食後血糖値上昇抑制に関するシステマティックレビュー

牧野 正知*・大渡 康夫**・上野 祐美**・渡部 忍*

1. 目 的

島根県産業技術センターは平成 30 年度から 5 年間にわたり生物機能応用技術開発プロジェクトを実施し、島根県内事業者による機能性表示食品の届け出支援に取り組んだ。その過程において、島根県内で産業化されている地域資源の活用を念頭に、エゴマ種子油の α リノレン酸による血圧低下作用についてのシステマティックレビュー(以下、SR と略す)を実施・報告した¹⁾。また我々は島根県江津市桜江町を中心に栽培・製品化が進んでおり、また食後血糖値の上昇抑制に効果があるとされる桑の届け出可能性についても並行して検討を進めてきた。

令和元年の国民健康・栄養調査によると、「糖尿病が強く疑われる者」と「糖尿病の可能性を否定できない者」はそれぞれ全体の 14.6% と 12.7% であり、両者を合わせると日本にはおよそ 658 万人に上る糖尿病患者が存在すると推計される²⁾。糖尿病はインスリン作用不足による慢性的な高血糖によって、神経障害、網膜症、腎機能障害などの合併症を引き起こす病気である。そのため糖尿病の予防には、食後の高血糖状態をコントロールすることが重要であると考えられている。桑は養蚕のため広く植栽されるとともに、その葉は生薬として古くから糖尿病への効用が知られてきた。桑は糖類似体でイミノシュガーと呼ばれる 1-デオキシノジリマイシン(以下、DNJ と略す)、2-O- α -D-ガラクトピラノシル-1-デオキシノジリマイシン(以下、GAL-DNJ と略す)、ファゴミンを含み、これらは α -グルコシダーゼ阻害作用を示すことが知られている^{3, 4)}。また桑の葉の摂取はヒト介入臨床試験から食後血糖値の上昇を抑制する作用があると報告されている^{5, 6)}。そこで「健常成人において桑の葉由来イミノシュガー含有食品の経口摂取がプラセボ摂取と比較して食後の血糖値の上昇を抑制するか」について SR を実施したので報告する。

2. 方 法

機能性表示食品の届出等に関するガイドライン⁷⁾、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017⁸⁾ および

PRISMA 声明チェックリスト⁹⁾に準拠し、レビューワー A、B、C、D の 4 名で実施した(補足表 1)。

2.1 プロトコールと登録

レビューワー B が SR プロトコールを作成し、すべてのレビューワーの同意の上で決定した(令和 3 年 4 月 1 日)。なお本 SR のプロトコールは UMIN 臨床試験登録システム(以下、UMIN-CTR と略す)に未登録である。

2.2 適格基準

対象、介入、比較、アウトカム、研究デザイン(以下、対象、介入、比較、アウトカムをまとめて PICO と略し、研究デザインまで含める場合は PICOS と略す)はそれぞれ次のように設定した。

対象は、血糖値が正常域にある健常成人とした。またそれに加えて「特定保健用食品の表示許可等について」(平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号)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」において特定保健用食品の試験方法(規格基準型、疾病リスク低減表示及び条件付き特定保健用食品に係る試験方法を除く。)に記載された範囲内に限り、軽症者等が含まれた研究についても対象に含めることとした。このとき境界型:空腹時血糖値 110 ~ 125 mg/dL、75 g OGTT 2 時間値 140 ~ 199 mg/dL、食後血糖が高め:随時血糖値 140 ~ 199 mg/dL と分類した。なお疾病に罹患しているもの(投薬を受けているもの)、未成年者、妊産婦(妊娠を計画しているものも含む)、授乳婦を除くこととした。

介入は桑の葉由来イミノシュガーの経口摂取とし、介入期間は限定しないとした。摂取させた桑の葉由来イミノシュガーの用量が定量的に報告されていないもの、あるいは論文中の記載や情報から計算によって 1 日あたりの摂取量が定量化できないものは不適格とした。

比較は何も介入を行わない群や桑の葉由来イミノシュガーを含まない食品の摂取で代替する群とした。

アウトカムは食後血糖値の上昇抑制の指標として、食後血糖値の最大値(以下、血糖 C_{max} と略す)、血糖値時間曲線下面積(Area Under the Curve, 以下、血糖 AUC と略す)の差を主要アウトカムとし、副次アウトカムは設定しなかった。

研究デザインはランダム化並行群間比較試験、ランダム化クロスオーバー試験とした。

生物機能応用技術開発プロジェクトチーム
(*現:生物応用科,**現:食品技術科)

表 1 検索条件および該当論文数一覧

PubMed		
#	検索式	文献数
#1	"morus alba"[All Fields] OR "mulberry"[All Fields] OR "mulberry tree"[All Fields] OR "white mulberry"[All Fields]	2,770
#2	"azasugars"[All Fields] OR "imino sugars"[All Fields] OR "azasugar"[All Fields] OR "imino sugar"[All Fields]	477
#3	"1 deoxynojirimycin"[All Fields] OR "1 5 dideoxy 1 5 imino d glucitol"[All Fields] OR "1 deoxygalactonojirimycin"[All Fields] OR "1 deoxynojirimycin"[All Fields] OR "moranoline"[All Fields]	1,755
#4	fagomine[All Fields]	68
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4,783
#6	"blood glucose"[All Fields] OR "plasma glucose"[All Fields] OR "blood sugar"[All Fields] OR "glucose"[All Fields]	613,770
#7	"hypoglycaemia"[All Fields] OR "hypoglycemia"[All Fields]	51,208
#8	#6 OR #7	635,890
#9	#5 AND #8	735
#10	#9 Filters: Randomized Controlled Trial, Adult: 19+ years	69
J-DreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)		
L 番号	検索式	文献数
L1	"クワ"/AL OR "カラグワ"/AL OR "カラヤマグワ"/AL OR "ソウ"/AL OR "トウグワ"/AL OR "マグワ"/AL OR "Morus alba"/AL OR "Morus alba"/ALE OR "Mulberry"/ALE OR "mulberry tree"/ALE OR "white mulberry"/ALE OR "桑の葉"/AL OR "桑葉"/AL OR "桑"/AL	166,353
L2	"イミノ糖"/AL OR "アザ糖"/AL OR "Azasugars"/ALE OR "Imino Sugars"/ALE OR "azasugar"/ALE OR "imino sugar"/ALE	1,291
L3	"J261.805B"/SN OR "デオキシノジリマイシン"/AL OR "モラノリン"/AL OR "(+) - 1 - デオキシノジリマイシン"/AL OR "1 - デオキシガラクトノジリマイシン"/AL OR "1 - デオキシノジリマイシン"/AL OR "1, 5 - ジデオキシ - 1, 5 - イミノ - D - グルシトール"/AL OR "BAY - n - 5 5 9 5"/AL OR "(+)-1- Deoxynojirimycin"/ALE OR "1,5-Dideoxy-1,5-imino-D-glucitol"/ALE OR "1-Deoxygalactonojirimycin"/ALE OR "1-Deoxynojirimicin"/ALE OR "1-Deoxynojirimycin"/ALE OR "BAY-n-5595"/ALE OR "Deoxynojirimycin"/ALE OR "Moranolin"/ALE	1,294
L4	"J265.072J"/SN OR "ファゴミン"/AL OR "Fagomine"/ALE	296
L5	L1 OR L2 OR L3 OR L4	168,506
L6	"血糖"/AL OR "血中グルコース"/AL OR "血液グルコース"/AL OR "グルコース"/AL OR "Blood Glucose"/ALE OR "Plasma glucose"/ALE OR "blood glucose"/ALE OR "blood sugar"/ALE OR "Glucose"/ALE	480,498
L7	"血糖値上昇抑制"/AL OR "血糖上昇抑制"/AL OR "低血糖症"/AL OR "低血糖"/AL OR "低血糖症状"/AL OR "血糖低下"/AL OR "血糖値低下"/AL OR "血糖値降下"/AL OR "血糖減少症"/AL OR "血糖降下"/AL OR "Hypoglycaemia"/ALE OR "Hypoglycemia"/ALE OR "hypoglycemia"/ALE	183,310
L8	L6 OR L7	480,666
L9	L5 AND L8	2,586
L10	"ランダム化比較試験"/AL OR "ランダム化比較臨床試験"/AL OR "ランダム化比較試験 (as Topic)"/AL OR "ランダム化研究"/AL OR "ランダム化臨床試験"/AL OR "ランダム化試験"/AL OR "無作為コントロール試験"/AL OR "無作為化コントロール試験"/AL OR "無作為化制御試験"/AL OR "無作為化割付比較試験"/AL OR "無作為化割付臨床試験"/AL OR "無作為化対照試験"/AL OR "無作為化比較臨床試験"/AL OR "無作為化比較試験"/AL OR "無作為比較対照試験"/AL OR "無作為比較試験"/AL OR "RCT"/AL OR "RCT"/ALE OR "Randomised controlled trial"/ALE OR "Randomized Controlled Trials"/ALE OR "Randomized Controlled Trials as Topic"/ALE OR "Randomized clinical trial"/ALE OR "Randomized trial"/ALE OR "randomised trial"/ALE OR "randomized controlled clinical trial"/ALE OR "randomized controlled trial"/ALE OR "randomized study"/ALE	147,074
L11	L9 AND L10	31

検索対象期間は可能な限りのすべてとし、言語は英語または日本語、発表状態は公になっているものとした。学会抄録は検索対象外とした。

2.3 情報源

研究論文データベースはPubMedおよびJDreamIII、臨床試験データベースはUMIN-CTRおよび米国臨床試験レジストリ（以下、ClinicalTrials.govと略す）とした。検索対象期間は指定せず、またハンドサーチは行わなかった。研究論文と臨床試験のデータベース最終検索日は、それ

ぞれ令和3年9月30日と令和4年1月28日であった。

2.4 検索

レビューワー A が論文検索式を表1のとおり設定した。

2.5 研究の選択

スクリーニング方法

レビューワー A, B, C がそれぞれ独立して実施し、一次スクリーニングは論文タイトルおよび要約から、二次スクリーニングは本文からそれぞれ採否を判断することとした。レビューワー間の採否の判断が一致しないものについ

てはレビューワー D が裁定することとした。

適格性

レビューに採用する論文の選択は、前述の適格基準に基づくこととした。

採択基準と除外基準

採択基準は論文で報告されている PICOS が異質性の回避のため本 SR で設定したものとはほぼ同じであって、バイアス・リスク（後述）が中程度より低いものとした。

除外基準はオリジナル研究の重複発表の論文またはウォッシュアウト期間（前介入食の影響を排除するための期間）を設けないクロスオーバーデザイン論文または持ち越し効果の想定される第 1 介入期間のデータが報告されていない論文とした。

2.6 データの収集プロセス

主要アウトカム毎に採用した論文と抽出したデータを整理することとした。この作業はレビューワー A, B, C が独立して行った。不一致がある際は協議し、それでも見解が一致しなかった場合はレビューワー D が判断することとした。

2.7 データ項目

整理するデータ項目は著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害および査読の有無とした。

2.8 個別研究のバイアス・リスク

レビューワー A, B, C が独立して表 2 に基づきバイアス・リスクを評価し、そのまとめは 8 項目の評価点の合計から判断することとした。不一致がある場合はレビューワー A, B, C において協議して決し、更に疑義がある

場合はレビューワー D に判断をゆだねることとした。レビューワー A, B, C の各バイアス・リスク評価の一致度は、それらの単純な一致率と κ 係数で評価することとした。なお κ 係数とは評価者間一致尺度で、1 に近づくほど一致度が高いことを意味する。

非直接性

レビューワー A, B, C が独立して表 3 に基づき評価し、そのまとめは PICO（4 項目）評価点の合計で判断することとした。不一致の場合の対応や一致の評価に関しては前項と同様とした。

2.9 要約尺度

要約尺度は主要アウトカムである食後 30 分、60 分、90 分、120 分の血糖値、血糖 $C_{\max}$ 、血糖 AUC を効果指標とした。プラセボ群および介入群の後値、平均差、 p 値をそれぞれ取りまとめることとした。

2.10 結果の統合

メタアナリシスは、DerSimonian-Laired 法（ランダム効果モデル）にて実施することとした。なお採用論文数が 6 以下で PICOS からの判断で異質性が高い場合はメタアナリシスを実施しないこととした。

2.11 全研究のバイアス・リスク

全研究のバイアス・リスクは、研究デザインごとに採用論文集合のバイアス・リスクを評価するとともに、表 3 に基づいて非直接性、後述する不精確と非一貫性、そしてその他のバイアス（出版バイアスなど）についてそれぞれ評価することとした。

不精確

不精確は当該研究におけるサンプルサイズあるいはアウトカムであるイベント数が少ない研究において、結論の精

表 2 バイアス・リスク評価項目と評価点および判断基準

項目 / 点		低 (0)	中 / 疑い (-1)	高 (-2)
選択	ランダム化	ランダム化	記載なし	非ランダム化
	割付の隠蔽	隠蔽	記載なし	非隠蔽
盲検	参加者	盲検化	記載なし ^{*1}	非盲検化
	アウトカム評価者	盲検化	記載なし	非盲検化
症例減少	解析方法	ITT ^{*2}	FAS ^{*3}	PPS ^{*4}
	不完全アウトカム報告	症例減少なし。 FAS 解析であっても群間バランスが取れている研究。	記載なし / 不明。連続アウトカムの場合であって、症例減少について記載（理由と減少数）がありベスラインパラメータに有意差なしの研究。	症例減少があつて群間バランスが崩れている研究。 恣意性・意図した症例減少が疑われる研究。PPS でかつ 2 値アウトカム。
選択的アウトカム報告		非選択的	不明 / 選択的であることが疑われる研究	選択的
その他		非利益相反状態。 早期試験中止なし。	記載なし。利益相反状態。 結果に影響を及ぼさない早期試験中止。	深刻な利益相反。結果に影響を及ぼす程度の早期試験中止。
まとめ		0 点から -2 点	-3 点から -5 点	-6 点以下

^{*1} 被検物質の性状により盲検化されていたとしても容易に被験者が区別できることが予想される場合を含む。

^{*2} Intent to treat, ^{*3} Full analysis set, ^{*4} Per protocol set.

表 3 評価項目と判断基準および評価点

項目 / 点		低 (0)	中 / 疑い (-1)	高 (-2)
非 直 接 性	PICO (4 項目)	違いなし	やや違う	大きく違う
	まとめ	0 点～-1 点	-2 点～-4 点	-5 点以下
不 精 確	定性的レビュー	サンプルサイズが最適情報量を満たした。有意差が検出された。	不明	サンプルサイズが最適情報量を満たしていない。
	メタアナリシス	集団の総数が 400 より大きい。	集団の総数が 400 以下あるいは不明	集団の総数が 400 以下の場合であって効果推定値の 95% CI が無効果を含む場合。
非 一 貫 性	定性的レビュー	介入群と対照群の効果指標に有意な差がある複数の臨床試験があつて、それらの効果の方向性の一致度が高い場合。	低 (0) あるいは高 (-2) のどちらでもない場合	介入群と対照群の効果指標に有意な差がある複数の臨床試験があつて、それらの効果の方向性の一致度が低い場合。この場合は非一貫性の原因について考察する。
	メタアナリシス	I ² 値 40% 未満	I ² 値 40% 以上～75% 未満	I ² 値 75% 以上

度を表す 95% 信頼区間 (confidence interval, 以下, CI と略す) の幅が広くなることを指す。定性的システムティックレビューの場合は明確な評価指数がないため、臨床試験前に最適情報量としてサンプルサイズが設定され、それを満たしているか判定することとした。

非一貫性

非一貫性は採用した複数の研究における結論のばらつきを示すものでメタアナリシスでの効果推定値や異質性を表す I² 値によって判断される。定性的システムティックレビューの場合は判断基準がないため、効果指標の効果の方向性について比較することとした。なお採用論文数が 1 報のみの場合は効果指標の方向性について比較できないため、非一貫性について中 / 疑い (-1) と予め設定した。

臨床試験登録の検索

出版バイアスと選択的報告バイアスを回避するため UMIN-CTR と CrinicalTrials.gov に登録されている研究についてキーワード検索することとした。

著者への問い合わせ

著者への問い合わせは必要に応じて行うこととした。

ファンネルプロット

ファンネルプロットは横軸に各研究の効果の推定値を、縦軸に各研究の効果の推定精度の逆数をプロットした二次元プロットで、出版バイアスがある場合はプロットの分散が偏ることが知られている。そのためメタアナリシスを実施する場合は、これにより考察することとした。

研究内での選択的報告

採用論文と当該臨床試験登録情報とを比較した上で選択的報告バイアスが疑われる場合や、同一団体の論文が複数採用となった場合は、レビューワー全員で批判的吟味を行い、その他 (出版バイアスなど) のバイアス・リスクに反映させることとした。

2.12 追加的解析

メタアナリシスの結果、異質性が疑われる場合はサブグ

ループ解析や感度分析など追加的解析を行うこととした。

2.13 エビデンスの強さ

エビデンス総体のエビデンスの強さは A～D の 4 段階グレードとし、それぞれ強 (A)：機能性について明確で十分な根拠がある場合、中 (B)：機能性について肯定的な根拠がある場合、弱 (C)：機能性について示唆的な根拠がある場合、非常に弱 (D)：機能性について根拠が不十分であるが効果があるとされる介入試験がある場合とした。ランダム化並行群間比較試験またはランダム化クロスオーバー試験でまとめられた研究の初期評価は強 (A) とし、非ランダム化並行群間比較試験でまとめられた研究のそれはグレードダウンして中 (B) とした。エビデンス総体のエビデンスの強さは前述の全研究のバイアス・リスクの評価 (2.11 項) で設定した項目のうち、-2 が 1 つでもあれば 2 グレードダウンすることとし、-1 が複数あれば 1 グレードダウンするか全レビューワーで議論して決することとした。

3. 結 果

3.1 研究の選択

採用論文の絞り込みに至るフローチャートとその結果は図 1 に示した。一次スクリーニングと二次スクリーニングの対象論文はそれぞれ 99 報と 25 報であった。前述の採択基準に合致する論文を検討した結果、除外すべき理由があつて除外した論文数が 23 報となり最終的に採用した論文数は 2 報であった。

3.2 研究の特性

採用論文 1

採用論文 1¹⁰⁾ にて実施されたヒト臨床試験は、健康な成人男女 22 名を選択したランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験であった。被験者の選択基準は 20 歳以上 64 歳以下でそれらの空腹時血糖値は 126 mg/dL 未満と設定されていた。実際に研究に参加した被験者の空腹

時血糖値の平均値と標準偏差は、それぞれ 87.2 mg/dL と 6.5 mg/dL であった。従って被験者の空腹時血糖値が正規分布に従う場合、ほぼ全ての被験者の空腹時血糖値は平均値に標準偏差の 3 倍を加えた値である 106.7 mg/dL 以下であると考えられた。また論文本文において、血液一般、血糖、脂質、肝機能、腎機能等の生化学検査を実施したが異常値を示すものはおらず全員が健常者である、と記述されていた。これらのことから採用論文 1 の被験者の血糖値は正常域にあるものと判断された。ウォッシュアウト期間は 1 週間以上設けられていた。被験者は桑の葉由来イミノシュガー 242 mg 含有桑の葉粉末 1 g またはデキストリン粉末（プラセボ）1 g を摂取し、続いて 5 ～ 10 分後に負荷食として白飯 200 g を 5 分間で摂取した。血糖値の測定は試験食品及び負荷食の摂取前及び摂取 30, 60, 90, 120 分後に実施された。脱落者はなかった。

採用論文 2

採用論文 2¹¹⁾ で実施されたヒト臨床試験は健常な大学生男女 18 名を対象としたランダム化プラセボ対照部分的二重盲検クロスオーバー試験であった。被験者の平均年齢は 23.1 ± 0.4 歳で、空腹時血糖値は論文中のグラフより 110 mg/dL 未満と読み取れるため、いずれも正常域にあると考えられた。試験期間は合計 2 週間で、少なくとも 2 日間のウォッシュアウト期間を設けて実施された。被験者は桑の葉由来イミノシュガー 10.2 mg 含有桑の葉粉末 3 g を溶かした飲料または水（プラセボ）を負荷食であるビスケットと同時に単回摂取した。血糖値の測定は試験食品及び負荷食の摂取前及び摂取 180 分後まで 15 分間隔で実施された。試験中に脱落者はなかった。

3.3 研究内のバイアス・リスク

表 2、表 3 に基づく採用論文 2 報のバイアス・リスク各項目の評価点は表 4 のとおりであった。レビューワー 3 名の採用論文 1 と 2 における単純な一致率はそれぞれ 87.5%, 37.5%, また κ 文字係数はそれぞれ 0.812, 0.148 であった。

選択バイアス

採用論文 1 はランダム化の方法に関して記載があったためバイアス・リスクは低 (0) と評価した。採用論文 2 はランダム化に関する記載が不十分であるため中 / 疑い (-1) と評価した。

割り付けの隠蔽

採用論文 1, 2 とともに隠蔽の有無について記載不足のため、それぞれ中 / 疑い (-1) と評価した。

盲検性バイアス (参加者)

採用論文 1 の盲検性バイアスは低 (0) と評価したが、採用論文 2 では試験食品とプラセボ食品の設定では容易に区別できると判断し、中 / 疑い (-1) と評価した。

盲検性バイアス (アウトカム評価者)

盲検性バイアス (参加者) と同様の評価とした。

症例減少バイアス (ITT, FAS, PPS)

いずれの採用論文でも ITT 解析であるため、低い (0) と評価した。

症例減少バイアス (不完全アウトカムデータ)

いずれの採用論文でも脱落者がいないため、低 (0) と評価した。

選択的アウトカム報告

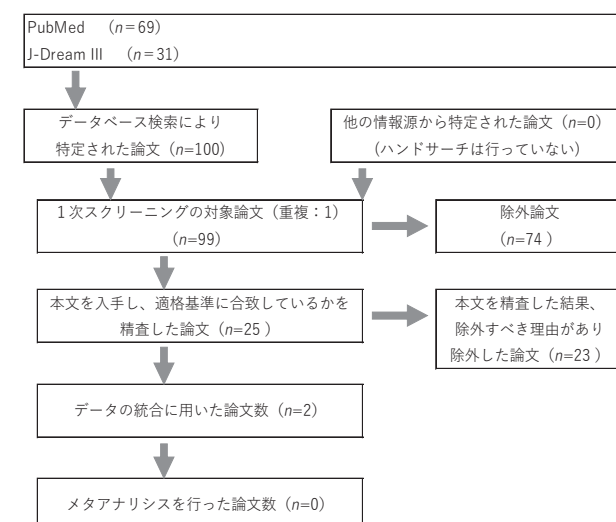


図 1 論文検索フローチャート

採用論文 1 は、方法に記載のない評価項目の結果が報告されており、また採用論文 2 では UMIN 登録に記載の副次アウトカムの一部が記載されていないことから、いずれもバイアス・リスクは中 / 疑い (-1) と評価した。

その他のバイアス

採用論文 1 は、食後 60 分において最大血糖値を示したが、本文中の食後 60 分血糖値および血糖 C_{max} と図表のそれら

表 4 採用した論文の質評価結果

採用論文		1	2	
研究デザイン		RCT *1	RCT *2	
バイアス・リスク	選択バイアス	ランダム化	0	-1
		割り付けの隠蔽	-1	-1
	盲検性バイアス	参加者	0	-1
		アウトカム評価者	0	-1
	症例減少	ITT, FAS, PPS	0	0
	バイアス	不完全アウトカム	0	0
	選択的アウトカム報告		-1	-1
	その他のバイアス		-1	0
まとめ		-1	-1	
非直接性	対象		0	0
	介入		0	0
	対照		0	0
	アウトカム		0	0
	まとめ		0	0

*1 ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験

*2 ランダム化プラセボ対照部分的二重盲検クロスオーバー試験

表 5 採用論文における各群の平均値差

採用論文	効果指標	対照群 (後値)	介入群 (後値)	平均差	p 値
1	食後 30 分血糖値 (mg/dL)	128.2±15.7	114.9±15.7	-13.3	$p < 0.01$
	食後 60 分血糖値 (mg/dL)	113.8±23.6	104.3±21.0	-9.5	$p < 0.05$
	食後 90 分血糖値 (mg/dL)	105.8±21.1	102.3±18.6	-3.5	$p = 0.371$
	食後 120 分血糖値 (mg/dL)	93.8±16.5	96.2±17.1	+2.4	$p = 0.291$
	血糖 AUC (mg・min/dL)	13,143±1,742	12,385±1,508	-758	$p = 0.007$
	△血糖 AUC (mg・min/dL)	2,600±1,700	2,387±1,419	-213	$p = 0.027$
	血糖 $C_{\max}$ (mg/dL)	131.3±18.9	121.6±12.5	-9.7	$p = 0.003$
2	血糖 AUC (mg/dL・3h)	NA ^{*1}			$p < 0.01$

*1 本文中に値の記載がないため NA とした。

との間に齟齬があったため著者に確認した値を採用した。また論文著者の所属する会社からの資金提供によって行われたとの記載があったため利益相反状態にあると判断しバイアス・リスクは中／疑い (-1) とした。採用論文 2 は利益相反状態にないと明記されているため低 (0) と評価した。

バイアス・リスクまとめ

バイアス・リスク 8 項目の合計から評価した結果、採用論文 1 と採用論文 2 の個々のバイアス・リスクの合計はそれぞれ -3 と -5 であったことから、いずれもバイアス・リスクのまとめは中／疑い (-1) と評価した。

非直接性

表 3 に基づく採用論文 1 の非直接性に関する評価は対象、介入、対照、アウトカムともにそれぞれ低 (0) であった。また採用論文 2 の非直接性に関する評価も採用論文 1 と同様であった (表 4)。

非直接性のまとめ

4 項目の評価結果の合計から採用論文 1 と採用論文 2 でそれぞれ低 (0) と評価した。また採用論文 1 と採用論文 2 における非直接性評価に対するレビューワー 3 名の単純な一致率は 100%、κ 係数は 1.00 であった。

3.4 個別の研究の結果

採用論文 1

採用論文 1 では介入群の食後 30 分と 60 分の血糖値、血糖 $C_{\max}$ 、血糖 AUC において、採用論文 2 では介入群の血糖 AUC において、対照群のそれらと比較してそれぞれ有意差をもって低下した (表 5)。

3.5 結果の統合

本 SR では採用論文数が 6 報以下であったため、メタアナリシスによる結果の統合を行わなかった。

3.6 全研究のバイアス・リスク

エビデンス総体は以下のように取りまとめた。また各項目の評価結果は表 6 のとおりであった。

バイアス・リスク

採用論文 2 報のいずれにおいてもバイアス・リスクのまとめの評価が中／疑い (-1) であることから、エビデ

ス総体のバイアス・リスクは中／疑い (-1) と判断した。

非直接性

採用論文 2 報のいずれにおいても本 SR で設定した PICOS にほぼ準じているため、低 (0) と評価した。

不精確

採用論文 2 報のいずれにおいても目標人数が不明であるが、それぞれの研究で有意差が検出されているため低 (0) と評価した。

非一貫性

採用論文 2 報のいずれにおいても肯定的結果が認められているため低 (0) と評価した。

その他 (出版バイアス)

採用した論文は 2 報と少ないため、出版バイアスの可能性は否定できず中／疑い (-1) とした。

エビデンス総体のエビデンスの強さ

ランダム化および盲検性に関する情報が不十分であり、また出版バイアスの可能性が否定できないものの、いずれの採用論文でも肯定的な結果が得られていた。そのためこれらのバイアスはエビデンス総体に影響を与える重大なリスクではないと判断し、最終的にエビデンスの強さは中 (B)：機能性について肯定的な根拠があると評価した。

3.7 追加的解析

追加的解析は行わなかった。

4. 考 察

4.1 エビデンスの要約

有効性について

本 SR は、「健常成人において桑の葉由来イミノシュガーを含有する食品の経口摂取がプラセボの摂取と比較して食後の血糖値の上昇を抑制するか」というリサーチクエスチョンを検証した。本 SR における健常者の血糖値の範囲は、正常域に加えて特定保健用食品の試験対象者の範囲 (境界型：空腹時血糖値 110 ～ 125 mg/dL, 75 g OGTT 2 時間値 140 ～ 199 mg/dL, 食後血糖が高め：随時血糖値 140 ～ 199 mg/dL) を含むものと定義した。データベース検索によって抽出した論文の採否を詳細に検討し、2 報の論

表6 エビデンス総体の質評価結果

アウトカム	食後血糖値の上昇抑制
研究デザイン / 研究数	プラセボ対照二重盲検 並行群間比較試験 / 2
バイアス・リスク	-1
非直接性	0
不精確	0
非一貫性	0
その他(出版バイアスなど)	-1
上昇要因(観察研究)	(観察研究は含まれない)
効果指標 各群の前後の値	(定量的統合は行わない)
エビデンスの強さ	中(B)

文を採用した。

採用論文1では、1日あたり242 mgの桑の葉由来イミノシュガーを含有する桑の葉粉末を単回経口摂取することによって、介入群被験者の食後30分血糖値、食後60分血糖値、血糖 C_{max} 、血糖AUCが、対照群被験者のそれらと比較して有意差をもって低下する有効性が確認された。また採用論文2では、1日あたり10.2 mgの桑の葉由来イミノシュガーを含有する桑の葉粉末を溶かした飲料を単回経口摂取することで、介入群被験者の血糖AUCが対照群とそれと比較して有意に低下した。

以上のことから、本SRで設定したリサーチクエスチョンに対し、1日あたり桑の葉由来イミノシュガーを242～10.2 mg摂取することによって健常成人の食後血糖値の上昇抑制作用が期待されると結論づけた。

機能性関与成分の定量的・定性的同等性について

本SRにおける機能性関与成分は桑の葉由来イミノシュガーで、その基原は採用論文における試験食のそれらと同じである。桑の葉由来イミノシュガーを構成するDNJ、GAL-DNJおよびファゴミンは、それぞれ高速液体クロマトグラフィー質量分析計による定性および定量評価が可能である。

研究の外挿性

採用論文におけるヒト介入試験はいずれも日本で実施されているため、参加者の全てもしくは殆どが日本人であると推察された。従って桑の葉由来イミノシュガーの摂取による食後の血糖値上昇を抑制する作用について、日本人集団への結果の適用は可能と考えられる。ただし効果のあった論文の数は少なく今後のエビデンスの充実が必要である。

有害事象について

採用論文1では、試験実施後において不具合を申し出た被験者はおらず、有害事象の発生はなかったことが記載されていた。採用論文2では、有害事象に関する記載はなかった。また上記とは別の研究において桑の葉を含むエタノールで抽出し噴霧乾燥したエキスをPETボトル入り緑茶500 mLに550 mgを配合した飲料を、1日3回（朝食、

昼食、夕食時）4週間にわたって毎日飲用させた健常成人に対するヒト介入試験の結果が報告されている。このとき1回の介入に含まれるイミノシュガー総量は3.75 mg以上であった。4週間の試験中に副作用は観察されず、また対照群と比較して有害事象の発生率に差はなかった¹²⁾。これらのことから葉の粉末や抽出物を適切に摂取する場合の安全性が示唆される。

一方、桑の葉がアレルゲンであることは特定されていないものの次のような有害事象が報告されている。花粉による鼻炎、喘息があり、バラ科果物による口腔アレルギー症候群発症の経験がある46歳女性（スペイン）が、桑の葉に近づいた際に喘息症状を複数回経験し、桑果実を摂取したところアナフィラキシー症状を呈した¹³⁾。また、アレルギー性鼻炎、肺炎の既往歴がある25歳女性（日本）が痩身のため桑の葉由来DNJとキトサンを含む健康食品を不定期に摂取していたところ（摂取量不明）、10日目頃から咳、16日目から呼吸困難、頭痛、痰、発熱を生じたため摂取を中止して市販薬を服用したが症状は改善しなかった。受診によって急性好酸球性肺炎と診断され、加療により改善した¹⁴⁾。

4.2 SRの結果と表示しようとする機能性の関連性 食品性状

採用論文1、2において桑の葉由来イミノシュガーを含む桑の葉粉末は直接もしくは水に懸濁した状態で摂取され、いずれも食後の血糖値上昇を抑制する作用を示した。同様の摂取方法が想定される桑葉熱水抽出液の噴霧乾燥物においても、体内動態に関して大きな違いは無いと推察される。従って当該食品性状においても本SRの結果を適用できると判断された。

4.3 限界

研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述

研究デザインにおけるランダム化に關した記述が不足している点や盲検性が不十分である点、選択的アウトカムや利益相反が否定できない点が研究レベルとアウトカムレベルでの限界として挙げられる。

レビューレベルでの限界の記述

本SRは健常成人（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を試験対象者としたランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を取りまとめ、桑の葉由来イミノシュガー摂取によるプラセボに対する食後血糖値の上昇抑制作用について検証した。採用論文は2報であり、それがレビューレベルでの限界として挙げられ、また出版バイアスの可能性は否定できない。今後の研究によってはシステマティックレビューの結果が変わる可能性があるため、継続的な情報収集を実施する必要がある。

4.4 結論

機能性関与成分である桑の葉由来イミノシュガーは、1日あたり242～10.2 mgの経口摂取によって血糖値が正

常型の健常成人の食後の血糖値上昇を抑制させると考えられた。

5. 謝 辞

SR の作成には有限会社健康栄養評価センターの柿野賢一氏にご助言、ご指導いただいた。ここに謝意を示す。

6. 補 足

利益相反に関して申告すべき事項

本 SR は島根県産業技術センターで実施した。外部からの資金提供など申告すべき事項はない。

補足表 1 各レビューワーの所属と役割

所属(学位)	略称
島根県産業技術センター(博士(農学))	A
島根県産業技術センター(博士(理学))	B
島根県産業技術センター(博士(農学))	C
有限会社健康栄養評価センター(博士(医学))	D
役割	担当
レビュープロトコルの作成	B
リサーチクエスションと PICOS の設定	A
検索式の決定	A
論文スクリーニング	A, B, C
バイアス・リスクの評価	A, B, C
エビデンス総体の質評価	A, B, C
SR の作成	A, B, C
届出資料作成の指導	D
全体の批判的吟味	D

7. 参考論文

1. 牧野正知, 大渡康夫, 上野祐美, 渡部忍, エゴマ種子由来 α リノレン酸による血圧低下機能に関するシステマティックレビュー. 島根県産業技術センター研究報告, 2024, 第 60 号, p.1-8.
2. 厚生労働省. 「糖尿病が強く疑われるもの」及び「糖尿病の可能性を否定できないもの」の状況, 年齢階級別, 人数, 割合－総数・男性・女性, 20 歳以上. 令和元年国民健康・栄養調査報告, 令和 2 年 12 月, 第 53 表
3. Evans SV., Fellows LE., Shing TKM., Fleet GWJ., Glycosidase inhibition by plant alkaloids which are structural analogues of monosaccharides. *Phytochemistry*, 1985, vol. 24, no. 9, 1953-1955.
4. Kimura M., Chen FJ., Nakashima N., Kimura I., Asano N., Koya S., Antihyperglycemic effects of N-containing sugars derived from Mulberry leaves in streptozocin-induced diabetic mice. *Journal of Traditional Medicines*. 1995, vol. 12, p.214-219.
5. Andallu B., Suryakantham V., Lakshmi Srikanthi B., Reddy GK., Effect of mulberry (*Morus indica* L.) therapy on plasma and erythrocyte membrane lipids in patients with type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta*, 2001, vol. 314, no. 1-2, p.47-53.
6. Kimura T., Nakagawa K., Kubota H., Kojima Y., Goto Y., Yamagishi K., Oita S., Oikawa S., Miyazawa T., Food-grade mulberry powder enriched with 1-deoxynojirimycin suppresses the elevation of postprandial blood glucose in humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, vol. 55, no.14, p.5869-5874.
7. 消費者庁食品表示企画課長通知. 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン. 平成 27 年 3 月 30 日消食表第 141 号, 改正令和 3 年 3 月 22 日消食表第 120 号, 消費者庁, 2021, 56p.
8. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博編集, Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017, 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部, 2017
9. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 2009, vol. 6, no. 7, e1000097.
10. 中野隆之, 近藤ひかり, 石原健夫, 野崎勉, 松井義樹, 桑葉粉末摂取による食後血糖値上昇抑制効果の検証—ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験—. *薬理と治療*, 2020, vol. 48, no. 5, p.859-865.
11. Kuwahara M., Kim HK., Ozaki M., Nanba T., Chijiki H., Fukazawa M., Okubo J., Mineshita Y., Takahashi M., Shibata S., Consumption of Biscuits with a Beverage of Mulberry or Barley Leaves in the Afternoon Prevents Dinner-Induced High, but Not Low, Increases in Blood Glucose among Young Adults. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 6, p.1580.
12. Yasumoto K., Hoshiko H., Sekiguchi N., Obata H., Takara T., Safety evaluation of a beverage containing mulberry leaf extract. *Bioscience, Biotechnology, Biochemistry*, 2022, vol. 86, no. 4, p.519-527.
13. Navarro AM., Orta JC., Sánchez MC., Delgado J., Barber D., Lombardero M Primary sensitization to *Morus alba*. *Allergy*. 1997, vol. 52, no. 11, p.1144-1145.
14. 武田悦子, 健康食品の関与が疑われた急性好酸球性肺炎の 1 例. *日呼吸会誌*, 2006, vol. 44, no. 1, p.34-38.