

## 機能性の科学的根拠に関する点検表

## 1. 製品概要

商品名	A・E・D（エーイーディ）クリルオイル
機能性関与成分名	クリルオイル由来 EPA・DHA
表示しようとする機能性	本品にはクリルオイル由来 EPA・DHA が含まれますので、靴下をはいたり脱いだりする時の膝の違和感を軽減する機能があります。

## 2. 科学的根拠

## 【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

**最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）**

（研究計画の事前登録）

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している<sup>注1</sup>。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

（臨床試験（ヒト試験）の実施方法）

- 「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」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。  
→別紙様式（V）-2 を添付

（臨床試験（ヒト試験）の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している<sup>注1</sup>。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3 で補足説明している。

## 別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

### 最終製品に関する研究レビュー

### 機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
- エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価

## 別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

が記載されている<sup>注2</sup>。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

別紙様式（V）-4を添付している。

データベース検索結果が記載されている<sup>注3</sup>。

文献検索フローチャートが記載されている<sup>注3</sup>。

文献検索リストが記載されている<sup>注3</sup>。

任意の取組として、未報告研究リストが記載されている<sup>注3</sup>。

参考文献リストが記載されている<sup>注3</sup>。

各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

全体サマリーが記載されている<sup>注3</sup>。

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている<sup>注3</sup>。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

## 別紙様式（V）-2【添付ファイル用】

### 特定保健用食品とは異なる臨床試験（ヒト試験）方法とした合理的理由に 関する説明資料

#### 1. 製品概要

商品名	A・E・D（エーイーディ）クリルオイル
機能性関与成分名	クリルオイル由来 EPA・DHA
表示しようとする機能性	本品にはクリルオイル由来 EPA・DHA が含まれますので、靴下をはいたり脱いだりする時の膝の違和感を軽減する機能があります。

#### 2. 特定保健用食品とは異なる臨床試験（ヒト試験）方法（科学的合理性が担保されたものに限る。）とした合理的理由

特定保健用食品の保健の用途に、本届出製品の表示しようとする機能性がないため、特定保健用食品とは異なる試験方法を用いたが、下記の理由により科学的合理性が担保されていると判断した。

##### (1) 対象者

膝関節については特定保健用食品の用途にないため、機能性表示食品のガイドラインで対象とする「疾病に罹患していない者」を選定するために、試験スクリーニング時において、健常な成人日本人男女で膝関節に痛みを感じる者から医師が試験参加に問題ないと判断され、X線画像の K-L グレードが 0 から 1 と診断された者を対象者とした。

##### (2) 評価項目

当該試験では、膝関節に関する QOL（生活の質）を評価する日本整形外科学会、日本運動器リハビリテーション学会、日本臨床整形外科学会から発表された変形性膝関節症患者機能評価尺度（JKOM: Japanese Knee Osteoarthritis Measure）<sup>[1]</sup>を主要アウトカムとし、また、変形性膝関節症の障害程度を整形外科医が客観的に評価する日本整形外科学会膝疾患治療成績判定基準（JOA: Japanese Orthopaedic Association score）<sup>[2]</sup>、高感度 C 反応性タンパクを副次アウトカムとする評価方法により、軽度な膝関節痛を有する健常者への有効性を評価した。これら評価方法は広く認知された評価方法であり、プラセボ群と比較することで、科学的に評価することは可能であると判断した。

##### (3) 試験期間

試験期間が 4 週間のプラセボ対照二重盲検並行群間試験を実施した。海外において、変形性膝関節症患者を対象としたクリルオイル（機能性関与成分：クリルオイル由来 EPA・DHA）を用いた臨床試験として、摂取開始 7 日目で統計的に有意な有効性が確認されたとの報告がある。<sup>[3]</sup>また、健常な日本人を対象にした臨床試験でも摂取 4 週間後に統計的に有意な改善

## 別紙様式（V）-2【添付ファイル用】

効果が得られている。<sup>[4]</sup>そのため、本試験においても4週間で十分な効果が期待できると判断した。以上のことから、特定保健用食品に定められる12週間の試験期間は必要ないと判断し、4週間の試験を実施した。

### 参考文献

- 【1】 Akai M, *et al.*, “An outcome measure for Japanese people with knee osteoarthritis.”, *J Rheumatol.*, 32, 1524-1532 (2005).
- 【2】 Okuda M, *et al.*, “Validity and reliability of the Japanese Orthopaedic Association score for osteoarthritic knee.”, *J Orthop Sci.*, 17, 750-756 (2012).
- 【3】 Deutsch L, “Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms.”, *J Am Coll Nutr.*, 26, 39-48 (2007).
- 【4】 Y.Suzuki, *et al.*, “Krill oil improves mild knee joint pain: a randomized control Trial” PLOS ONE 0162769 (2016)

## 表示しようとする機能性の科学的根拠に関する補足説明資料

## 1. 製品概要

商品名	A・E・D（エーイーディ）クリルオイル
機能性関与成分名	クリルオイル由来 EPA・DHA
表示しようとする機能性	本品にはクリルオイル由来 EPA・DHA が含まれますので、靴下をはいたり脱いだりする時の膝の違和感を軽減する機能があります。

## 2. 補足説明

【届出資料とする本届出製品と臨床試験論文で使用した製品の同一性に関する説明】

臨床試験に用いた試験食品に使用しているクリルオイル（EPA：60mg、DHA：27.5mg）（機能性関与成分：クリルオイル由来 EPA・DHA）は本届出製品と同一の原料を使用し、かつ同一のソフトカプセル形状である。以下の理由により、試験食品と本届出製品の同一性は失われていないと考えられる。

- ・試験食品と本届出製品で使用されている原材料は同一である。
- ・試験食品には、原料の配合の調整のためにサフラワー油が使用されたが、臨床試験において、各群の試験食品と一日摂取粒数を合わせるためだけに用いられており、本届出製品と比べて、機能性関与成分の変質や消化・吸収過程などに何ら影響を与えるものではなく、崩壊性に差がないことを確認している。
- ・サフラワー油は臨床試験においてプラセボとして使用され、表示しようとする機能性に影響を与えていないことが確認されている。
- ・試験食品と本届出製品の剤形（形状・重量）、製造工程は同一である。
- ・本届出製品での分析により機能性関与成分（クリルオイル由来 EPA・DHA）の表示値の下限值は担保されていることを確認している。

なお、臨床試験に使用したクリルオイル原料は、Y. Suzuki ら<sup>[1]</sup>が実施した臨床試験と同一（同規格）の原料を使用している。機能性関与成分となるクリルオイル由来の EPA、DHA は 2000mg 中、それぞれ 240mg、110mg であるため、本届出製品（500mg/日）の機能性関与成分は、クリルオイル由来 EPA：60mg 及びクリルオイル由来 DHA：27.5mg となる。

当該論文において、試験に使用したクリルオイルに含まれる機能性関与成分クリルオイル由来 EPA・DHA の含量が明記されていなかったため、同学術雑誌に訂正（補足）として、記載し公表した<sup>[2]</sup>。

【被験者について】

当該試験では、膝関節に痛みを感じている健常な成人日本人男女を対象としている。具体的には、①試験担当医師の問診により問題ないと判断されたもの、②X線画像による Kellgren-Lawrence (K-L) グレードの診断でグレードが0から1のもの（2以上は疾病者と診断される）となる健常者を選抜した。

【表示しようとする機能性の妥当性について】

当該試験はクリルオイル由来EPA・DHA摂取による膝関節痛の痛みに関わるQOL（生活の質）を、主要アウトカムであるJKOMを用いて評価している。JKOMは各設問それぞれが日本の文化を反映し、かつ国際的比較が可能なQOL評価尺度である<sup>[3]</sup>。当該試験では、各摂取群においてQOLを評価する多くの項目で改善が確認されており、プラセボ群との群間比較においても、複数の改善項目が確認できる。

当該試験では、1日の摂取量を変化させたクリルオイル由来EPA：DHA=60mg：27.5mg（クリルオイル500mg）群とクリルオイル由来EPA：DHA=120mg：55mg（クリルオイル1000mg）群において膝関節に関わるQOLを評価している。クリルオイル由来EPA：DHA=60mg：27.5mg群とプラセボ群との摂取後の群間比較（ANCOVA）において、JKOMの設問「Ⅲ-5：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」、「Ⅲ-8：この数日間、日用品などの買い物はどの程度困難ですか」において有意な改善効果が見られている（それぞれ、 $p=0.040$ 、 $p=0.037$ ）。一方、クリルオイル由来EPA：DHA=120mg：55mg群においては、設問「Ⅱ-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、有意な改善効果が見られている（ $p=0.031$ ）。また、有意水準を10%に広げた場合、クリルオイル由来EPA：DHA=60mg：27.5mg群では、JKOMの設問Ⅲの合計（ $p=0.084$ ）、設問「Ⅱ-8：この数日間、ずっと立っているときの膝が痛みますか」（ $p=0.080$ ）、設問「Ⅲ-3：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」（ $p=0.098$ ）、設問「Ⅲ-9：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」（ $p=0.089$ ）、設問「Ⅲ-10：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」（ $p=0.076$ ）、設問「Ⅳ-3：この1ヶ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）を制限しましたか」（ $p=0.074$ ）において、同様にクリルオイル由来EPA：DHA=120mg：55mg群においては、設問「Ⅲ-9：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」（ $p=0.091$ ）において、摂取後のプラセボ群との群間比較で改善傾向が見られている。

これらの結果を総合的に見ると、クリルオイル由来EPA：DHA=60mg：27.5mg群

## 別紙様式 (V) -3 【添付ファイル用】

の方が、体感として有効であるとみてとれる。また、副次的アウトカムの高感度 C 反応性タンパク (高感度 CRP) を見ると、クリルオイル由来 EPA : DHA=60mg : 27.5mg 群ではプラセボ群と比べて有意に低減していることがわかる (p=0.034)。以上のことから、クリルオイル由来 EPA : DHA=60mg : 27.5mg の摂取は、炎症マーカーである C 反応性タンパクを低下させ、膝関節に関する QOL を維持・改善しているといえる。

さらに、当該試験では追加解析を行っている。具体的には、追加解析 I として被験者の体重、BMI、CRP を共変量、追加解析 II として膝の痛みの程度、JKOM の総得点、JOA の両足の平均スコアを共変量とする傾向スコア解析を実施している。これは、クリルオイル由来 EPA : DHA=60mg : 27.5mg 群、及びクリルオイル由来 EPA : DHA=120mg : 55mg 群の各群の被験者とプラセボ群の被験者に対して、共変量をもとにベースラインを再度調整することで、より状態に近い被験者同士をランダムに抽出し比較するものである。この結果、クリルオイル由来 EPA : DHA=60mg : 27.5mg 群の JKOM の設問「Ⅲ-5 : 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」に対して、追加解析 I の摂取前後の変化量において改善傾向がみられ (p=0.077)、追加解析 II においては、摂取後、及び摂取前後の変化量において有意な改善が見られている (それぞれ p=0.007、p=0.046)。

以上により、クリルオイル由来 EPA : DHA=60mg : 27.5mg (クリルオイル 500mg) 群において、JKOM の設問「Ⅲ-5 : 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」に有意な改善、あるいは改善傾向がみられたことから、総合的に判断 (totality of evidence) して、本届出製品の機能性として「本品にはクリルオイル由来 EPA・DHA が含まれますので、靴下をはいたり脱いだりする時の膝の違和感を軽減する機能があります。」を表示することができる。

【1】 Y.Suzuki, et al., "Krill oil improves mild knee joint pain: a randomized control Trial"

PLOS ONE 0162769 (2016)

【2】 薬理と治療 46, 8, p1456, 2018

【3】 M.Akai, et al., "An Outcom Measure for Japanese People with Knee Osteoarthritis" Journal of Rheumatology 32, 8, 2005



薬理と治療 (JPT)

JAPANESE PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS (国際文献略号 *Jpn Pharmacol Ther*)

2017年6月20日発行 vol.45 no.6 別刷

---

クリルオイルの摂取が膝関節の痛みにかかわる  
QOL に与える影響  
—ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—

■  
**Effects of Ingestion of Krill Oil on Quality of Life Related  
to Mild Knee Pain**

—A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial—

■  
渡邊 博文 又平 芳春  
鈴木 直子 高良 毅

---

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

# クリルオイルの摂取が膝関節の痛みにかかわる QOL に与える影響

—ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—

## Effects of Ingestion of Krill Oil on Quality of Life Related to Mild Knee Pain

—A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial—

渡邊 博文<sup>1)</sup>\* 又平 芳春<sup>1)</sup>  
鈴木 直子<sup>2)</sup> 高良 毅<sup>3)</sup>\*\*

### ABSTRACT

**Objectives** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted to investigate the effects of Krill oil on quality of life (QOL) in healthy subjects with mild knee pain.

**Methods** Eighty-one Japanese adults with complaints of mild knee pain were enrolled by a physician into this study. Subjects were randomly assigned to one of three groups. Participants in the KO-500 ( $n=27$ ) group ingested 500 mg/day of Krill oil. Participants in the KO-1000 ( $n=26$ ) group ingested 1000 mg/day of Krill oil. The remaining participants ( $n=27$ ) received a daily placebo containing no Krill oil. Participants ingested four capsules (containing either Krill oil or placebo) per day for 4 weeks. The mild knee pain related to QOL was measured by administration of the Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM), the Knee Function Score assessed by Japanese Orthopaedic Association (JOA), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) at baseline and after 4 weeks of Krill oil or placebo. Physical examination, urinalysis, and blood tests were used to assess safety of the treatments.

**Results** One subject in KO-1000 group was excluded due to noncompliance. The final analysis included 27, 26, and 27 participants from the KO-500 group, KO-1000 group, and placebo group, respectively. Hs-CRP level was significantly lower in the KO-500 group than in the placebo group at 4 weeks following treatment initiation ( $P=0.034$ ). JKOM and JOA scores did not significantly improve or differ among groups. A four-week period of consumption of Krill oil was determined to be safe under the conditions of this study.

**Conclusions** The result suggested that Krill oil may relieve the knee joint inflammation and improve knee-related QOL in healthy Japanese adults with mild knee pain. Krill oil was also safe under the conditions of this study.

(Jpn Pharmacol Ther 2017 ; 45 : 999-1026)

\*責任著者 \*\*試験責任医師

<sup>1)</sup>三生医薬株式会社 <sup>2)</sup>株式会社オルトメディコ <sup>3)</sup>医療法人社団盛心会 タカラクリニック

Hirofumi Watanabe and Yoshiharu Matahira: Sunsho Pharmaceutical Co., Ltd.; Naoko Suzuki: ORTHOMEDICO Inc.; Tsuyoshi Takara: Seishin-kai Medical Association Inc, Takara Medical Clinic

**KEY WORDS** Krill oil, JKOM, hs-CRP, Knee joint pain, QOL

## はじめに

クリルオイルは、南極海に生息し、食物連鎖の下位に属する「ナンキョクオキアミ (*Euphausia superb*)」から抽出されたオイルであり、有害物質の生物濃縮がないため、非常に安全である。

クリルオイルは、必須脂肪酸であるオメガ3系脂肪酸 (EPA, DHA) が含まれている。現在、オメガ3系脂肪酸 (EPA, DHA) は関節炎、炎症性腸疾患などの炎症抑制作用、生活習慣病抑制作用、ダイエット効果、月経前症候群、月経困難症、脳機能向上作用等に対して、臨床試験が数多く行われ、その有効性が報告されている。

加齢に伴う慢性的な膝の痛みの軽減および変形性膝関節症の予防・進行遅延に栄養サプリメント摂取が試みられていることが報告されており<sup>1,2)</sup>クリルオイルの摂取についても検証されている<sup>3)</sup>。軽度の膝の痛みをもつ成人男女が、クリルオイルを1日2000 mg (EPA 240 mg および DHA 110 mg が含まれている)、30日摂取すると、自覚症状の膝の痛みとこわばりを改善すること、就寝時と立位時の膝の痛みを軽減し左右の膝の関節可動域を改善すること、血漿中のEPAとEPA/AAの割合が上昇することが認められている<sup>3)</sup>。また、関節リウマチまたは変形性関節症の罹患者を対象とした研究ではあるが、クリルオイルを1日あたり300 mg、30日間摂取させることで、膝の痛みに対する自覚症状が緩和され、高感度CRP値が低下することが報告されている<sup>4)</sup>。関節炎モデルマウスを用いた研究においても、クリルオイルの摂取によって関節炎スコアと腫脹の程度が改善されることが確認されている<sup>5)</sup>。さらに、近年ではEPAおよびDHAから代謝される遊離脂肪酸が、能動的に炎症を収束する機能をもつことについて指摘されている<sup>6)</sup>。したがって、これらの報告から、クリルオイルに含まれるEPAやDHAのオメガ3系脂肪酸による抗炎症作用を通して、膝の自覚症状が軽減されることが期待される。しかしながら、これまでに軽度の膝の痛みを感じている健常者に対

しては、2000 mgのクリルオイル摂取による効果が検証されており、2000 mg以下の用量においても、膝の痛みを緩和するか確認されていない。そこで本研究では、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験においてクリルオイルの用量を振り分けし、プラセボ群を設けることで、クリルオイルを摂取することで膝関節痛改善に効果があるかを検証する。

## I 対象と方法

### 1 研究デザイン

本研究は、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で実施した。試験実施計画書は、医療法人社団盛心会タカラクリニック (東京都品川区) の倫理委員会にて2016年4月18日に承認 (1604-1603-SP01-01-TC) を得て、2016年4月26日にUMIN-CTRに登録し行われた (UMIN ID: UMIN 000022084)。また、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の趣旨に則り、医学倫理に十分配慮し実施した。試験参加者の募集は、(株)オルトメディコ (東京都文京区) が運営するモニター募集サイトGO106 (<http://monitor-touroku.jp/>) で2016年4月27日から9月17日まで行い、試験参加を希望する者に、試験内容を十分に説明したうえでインフォームドコンセントを書面にて取得した。本研究の実施期間は、2016年5月9日から11月19日とした。なお、試験開始後に方法の変更はなかった。

### 2 研究参加者

本研究は、登録基準として健常な成人日本人男女で膝関節に痛みを感じる者を対象とした。また試験参加にあたり次の条件を除外基準とした。(a) 悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞の治療の既往歴がある者、(b) 疾患等による除外 (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、その他の慢性疾患等で治療中の者)、(c) 医薬品 (漢方薬を含む)・サプリメントを常用し

ている者 {とくに血液凝固阻止剤, 抗血栓薬 (アセチルサリチル酸, ワルファリンなど) を服用している者}, (d) アレルギー {医薬品・試験食品関連食品 (エビ, カニなどの甲殻類)} がある者, (e) 3 ヶ月以内に他の臨床試験に参加した者, (g) 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, (f) その他, 試験責任医師が本研究の対象として不適当と判断した者。

### 3 選抜, ランダム化と盲検化

本研究に登録し, 参加に同意した 150 名のうちプロトコルで設定した 81 名を選抜し, 69 名を除外した。具体的には試験参加前に実施した摂取前検査において, 医師が試験参加に問題ないと判断された者のうち, X 線画像の K-L グレード (後述) が 0 から 1 と診断され, さらに JKOM (後述) の VAS 値が相対的に高い者が選抜された。その後, JKOM の VAS 値の平均値と標準偏差, 男女比および年齢が均等になるように, クリルオイル低用量群, クリルオイル高用量群とプラセボ群に各 27 名ずつ割り付けた。割付けは, StatLight #11 Ver. 2.10 (ユックムス㈱, 神奈川県川崎市) を用い, 介入実施者の試験コントロールにより行われた。各群への割付け比は 1:1:1 であった。試験参加者や試験責任医師, アウトカムの評価者, その他試験に関与する従事者にはどの群に割り付けられたか知らされず, 割付け業務に関与しなかった。試験参加者数は試験の予算で実現可能な最大限の人数とした。試験期間中の摂取率が 90% 未満の者や遵守事項に違反した者は解析から除外することとした。

### 4 試験食品

試験食品のおもな成分はクリルオイルである。試験参加者は, クリルオイル 250 mg 含有のソフトカプセル (試験食品 A) またはクリルオイル 125 mg とサフラワー油 125 mg 含有のソフトカプセル (試験食品 B), あるいはサフラワー油 250 mg 含有のプラセボカプセルのどれかを毎朝食後 4 カプセル, 4 週間摂取した。クリルオイルの 1 日摂取量はクリルオイル低用量群で 500 mg, クリルオイル高用量群で 1000 mg 相当である。介入期間は 2016 年 7 月 4 日から 11 月 19 日までとした。

### 5 評価項目

すべての検査は試験食品摂取前と摂取 4 週間後に

実施された。身長と K-L グレードの評価のみ摂取前およびスクリーニング検査時に行った。試験開始後のアウトカムの変更はなかった。

1) 主要アウトカム: 自覚症状 (変形性膝関節症患者機能評価尺度, JKOM)

膝の QOL は JKOM を用いて評価を行った。おもな評価項目は I を visual analog scale (VAS) および JKOM 総得点とし, II を膝の痛みやこわばり, III を日常生活の状態, IV をふだんの活動など, V を健康状態についてとした<sup>7)</sup>。

2) 副次的アウトカム

(1) 日本整形外科学会膝関節機能評価 (JOA)

JOA スコアを用い, 左右の膝で該当する状態を, 整形外科的な身体機能の判定基準として評価した (日本整形外科学会)<sup>8)</sup>。

(2) 末梢血液検査: 高感度 CRP

安全性項目とあわせ, 静脈血を 17 mL 採血し, 高感度 C 反応性タンパク (高感度 CRP) を評価した。血液採集は医療法人社団盛心会タカラクリニックにて実施した。検査は, ㈱ LSI メディエンス (東京都千代田区) に委託され, ベーリングネフェロメーター II (シーメンスヘルスケア㈱, 東京都品川区) を用いて行われた。

3) 安全性項目

(1) 身体測定・理学検査

身長, 体重, BMI, 体脂肪率, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍を測定した。身長のみ, 事前説明会終了後に測定した。身長は手動身長計, 体重と体脂肪率は ZEUS 9.9 PLUS (㈱神戸メディケア, 兵庫県神戸市), 血圧は電子血圧計 ES-P370 (テルモ㈱, 東京都渋谷区) を使用して測定した。また BMI は体重 (kg) を身長 (m) の 2 乗で除して求めた。測定は㈱オルトメディコおよび医療法人社団盛心会タカラクリニックにて実施した。

(2) 尿検査

採尿量は約 50 mL であり, タンパク質, ブドウ糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, pH, 潜血を測定し, 医療法人社団盛心会タカラクリニックにて実施した。検査は, ㈱ LSI メディエンスに委託され, US-3100R (栄研化学㈱, 東京都文京区) を用いて行われた。

### (3) 末梢血液検査

静脈血が約 17 mL 採血された。血液採集は医療法人社団盛心会タカラクリニックにて実施した。

#### ①血液学検査

白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, MCH (平均赤血球色素量), MCV (平均赤血球容積), MCHC (平均赤血球色素濃度), 白血球像を測定した。検査は(株) LSI メディエンスに委託され, XE-2100, HEG-L (シスメックス(株), 兵庫県神戸市), 光学顕微鏡 BX41 (オリンパス(株), 東京都新宿区)を用いた。

#### ②血液生化学検査

AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP, ALP, LD (LDH), LAP, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン, コリンエステラーゼ, ZTT, 総タンパク, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, CK, ナトリウム, カリウム, クロール, カルシウム, 無機リン, 血清鉄, 血清アミラーゼ, 総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, トリグリセリド (TG: 中性脂肪), 遊離脂肪酸, グルコース, ヘモグロビン A1c (HbA1c: NGSP), グリコアルブミンを測定した。検査は, (株) LSI メディエンスに委託され, H7700 (株)日立ハイテクノロジーズ, 東京都港区)と JCA-BM9130 (日本電子(株), 東京都昭島市)を用いた。

### 6 統計解析

JKOM および JOA において, 摂取前後の比較には対応のある  $t$  検定, 群間の比較の摂取前時点および変化量は ANOVA 検定, 摂取後は ANCOVA を用いて比較した。

高感度 CRP の測定値において, 摂取前後の比較には Wilcoxon の符号付き順位検定, 群間の比較には Mann-Whitney の  $U$  検定 (Sidak 補正) を用いた。

JKOM スコアおよび JOA について, 傾向スコア解析<sup>9)</sup>を用いて追加解析を行った。追加解析 I では体重と BMI, CRP を共変量として, 追加解析 II では膝の痛みの程度, JKOM の総得点, JOA の両足の平均スコアを共変量として傾向スコアを算出し, ベースラインを調整した。ベースライン調整後の測定値について, 摂取前後の比較には対応のある  $t$  検定, 群間の比較の摂取前時点および変化量は Student の  $t$  検定, 摂取後は ANCOVA を用いて比較した。

安全性項目では, 対応のある  $t$  検定にて摂取前後の値を比較し, 試験食品の摂取に伴う医学的に問題のある変動が生じていないことを確認した。また, 試験責任医師が個人単位で安全性評価項目を確認し, 安全性の評価を行った。

統計解析は両側検定で行うものとし, 有意水準は 5% に設定した。統計解析は Microsoft Excel 2013 (日本マイクロソフト(株), 東京都港区) および IBM SPSS Statistics ver. 23 または ver. 24 (日本アイ・ビー・エム(株), 東京都中央区)を用いた。また, 摂取率が 90% に満たないなど遵守事項が守られなかった者は解析から除外した。なお, 多時点および多項目での検定について多重性の補正はしなかった。

## II 結 果

### 1 分析対象

図 1 に試験参加者の追跡フローチャートを示した。本試験は膝関節に痛みを感じている健常な日本人男女を対象とした。試験参加に同意した 150 名のうち試験責任医師の問診や選抜基準により 69 名を除外し, 81 名を本試験に組み入れた。試験食品の摂取率が 1 名 90% を下回る者がいたため, この 1 名は脱落となった。

また, 試験参加者の背景として, Kellgren-Lawrence (K-L) グレード 2 以上は変形性膝関節症と診断されるため, 健常者を対象とした本試験からは組入れ前に除外することとした。 $\chi^2$  検定の結果, 各群における K-L グレードの統計学的な有意差はなかった。

よって, 解析対象者はクリルオイル低用量群では 27 名 (男性 12 名, 女性 15 名, 47.7 $\pm$ 9.4 歳), クリルオイル高用量群では 26 名 (男性 11 名, 女性 15 名, 47.3 $\pm$ 12.3 歳), プラセボ群では 27 名 (男性 13 名, 女性 14 名, 49.3 $\pm$ 11.1 歳)であった。

### 2 変形性膝関節症患者機能評価尺度 (Japanese Knee Osteoarthritis Measure: JKOM)

JKOM の中央値, 四分位範囲と統計解析の結果を表 1 に示した。

クリルオイル低用量群, クリルオイル高用量群, プラセボ群の 3 群とも, 摂取前と比較して摂取 4 週間後の「VAS」「JKOM 総得点」「膝の痛みやこわば

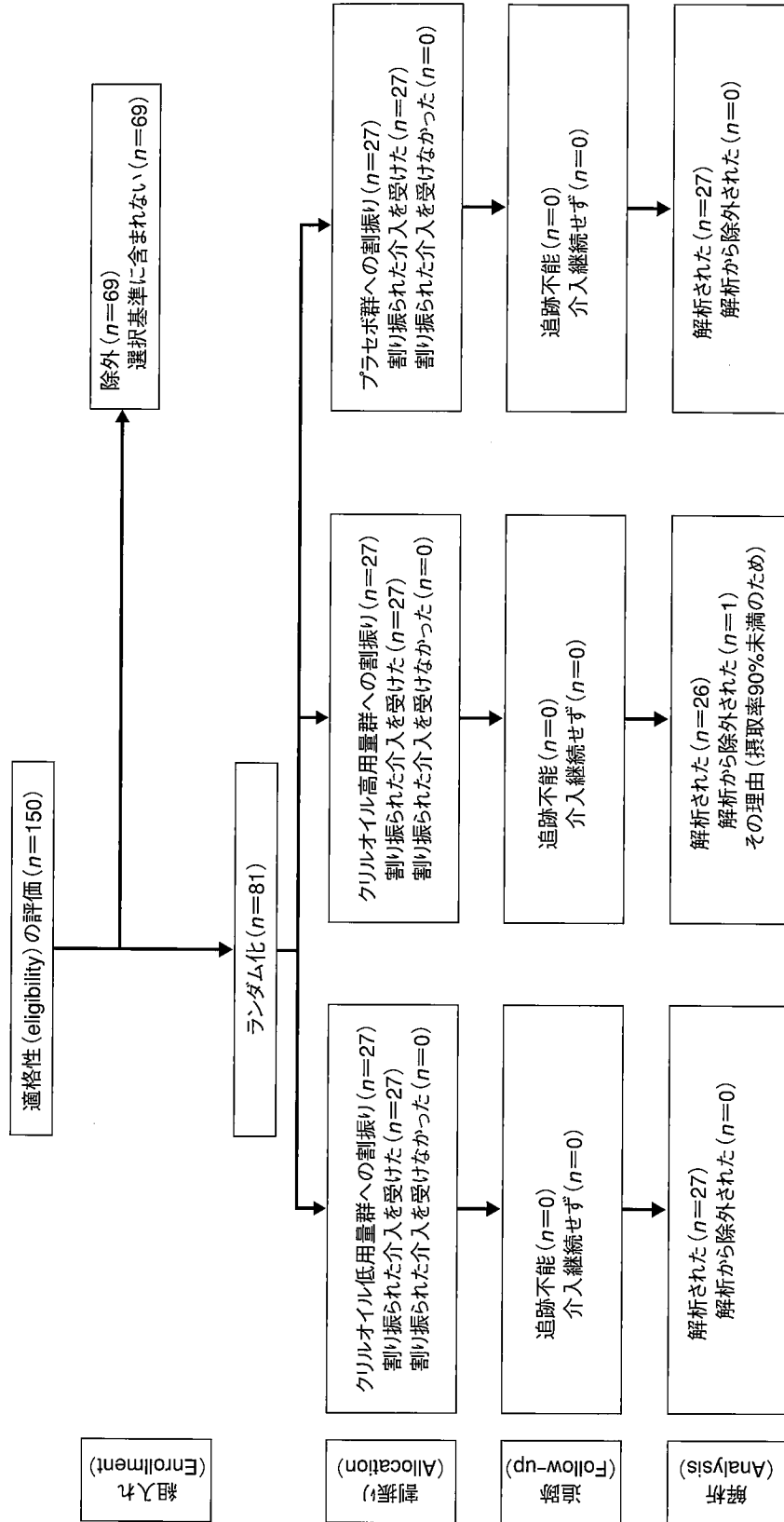


図 1 試験参加者の追跡フローチャート

表 1 JKOM

検査項目	単位	群
I VAS	mm	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
JKOM 総得点 (II, III, IV, V の合計)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II 膝の痛みやこわばり (II-1~II-8 の合計)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III 日常生活の状態 (III-1~III-10 の合計)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
IV ふだんの活動 (IV-1~IV-5 の合計)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
V 健康状態 (V-1, V-2 の合計)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-2 この数日間、朝、起きて動き出すとき膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-4 この数日間、平らなところを歩くとき膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-5 この数日間、階段を昇るときに膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-6 この数日間、階段を降りるときに膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-7 この数日間、しゃがみこみや立ち上がりするとき膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-8 この数日間、ずっと立っているとき膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-1 この数日間、階段の昇り降りほどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-2 この数日間、しゃがみこみや立ち上がりほどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-3 この数日間、洋式トイレからの立ち上がりほどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)

摂取前	摂取4週間後	変化量 (摂取4週間後- 摂取前)	P値 (摂取前との 比較)	P値 (プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
75.4±7.7	35.0±22.7	-40.4±24.7	<0.001**	0.99	0.92	0.92
75.4±7.1	36.2±20.3	-39.3±17.3	<0.001**	0.99	0.91	0.92
75.4±8.2	35.6±17.0	-39.9±18.9	<0.001**	—	—	—
21.4±11.0	10.9±6.5	-10.5±11.6	<0.001**	0.73	0.93	0.82
20.7±12.9	12.0±7.7	-8.7±10.4	<0.001**	0.91	0.39	0.66
20.3±9.6	10.4±6.8	-9.9±8.5	<0.001**	—	—	—
9.1±4.8	5.1±3.8	-3.9±5.4	<0.001**	0.63	0.28	0.68
8.6±4.9	5.2±3.6	-3.4±4.3	<0.001**	0.94	0.22	0.42
8.5±3.7	4.0±2.8	-4.4±3.9	<0.001**	—	—	—
5.0±4.5	1.4±1.9	-3.6±4.3	<0.001**	0.77	0.084	0.44
5.1±5.5	2.3±2.9	-2.8±4.0	0.001**	0.82	0.71	0.98
5.4±4.0	2.6±3.1	-2.8±3.3	<0.001**	—	—	—
4.9±3.2	2.9±1.5	-2.0±3.2	0.003**	0.24	0.34	0.61
4.5±3.0	2.8±1.6	-1.7±2.4	0.001**	0.53	0.44	0.89
4.0±2.3	2.4±1.3	-1.6±2.1	<0.001**	—	—	—
2.4±1.0	1.4±1.0	-1.0±0.7	<0.001**	0.82	1.00	0.90
2.5±1.5	1.8±1.1	-0.7±1.4	0.017*	0.87	0.12	0.25
2.4±1.1	1.4±1.1	-1.0±1.0	<0.001**	—	—	—
1.0±1.1	0.6±0.7	-0.5±1.0	0.016*	0.78	0.39	0.43
1.0±1.0	0.6±0.8	-0.3±0.8	0.047*	0.58	0.17	0.18
1.1±0.8	0.4±0.6	-0.7±0.7	<0.001**	—	—	—
1.0±0.6	0.6±0.6	-0.4±0.6	0.003**	0.55	0.52	0.38
1.1±0.8	0.7±0.6	-0.4±0.9	0.025*	0.83	0.21	0.42
1.1±0.6	0.5±0.5	-0.6±0.7	<0.001**	—	—	—
0.4±0.7	0.1±0.4	-0.3±0.9	0.129	0.51	0.18	1.00
0.4±0.6	0.1±0.3	-0.3±0.5	0.008**	0.46	0.37	0.79
0.3±0.5	0.0±0.0	-0.3±0.5	0.017*	—	—	—
1.2±0.6	0.7±0.6	-0.5±0.8	0.001**	0.031*	0.38	0.44
0.8±0.7	0.4±0.5	-0.4±0.7	0.005**	0.97	0.69	0.78
0.9±0.6	0.5±0.5	-0.4±0.6	0.005**	—	—	—
1.5±0.8	0.9±0.5	-0.6±0.8	0.001**	0.86	0.31	0.54
1.4±0.8	0.8±0.7	-0.5±0.8	0.002**	0.77	0.50	0.49
1.4±0.8	0.7±0.7	-0.7±1.0	0.001**	—	—	—
1.4±0.7	0.8±0.7	-0.6±0.9	0.002**	1.00	0.83	0.87
1.3±1.0	0.9±0.7	-0.5±0.9	0.011*	0.78	0.46	0.46
1.4±0.6	0.8±0.6	-0.6±0.7	<0.001**	—	—	—
1.5±0.8	0.9±0.7	-0.7±0.9	<0.001**	0.61	0.83	0.62
1.5±0.8	0.9±0.7	-0.6±0.9	0.002**	0.56	0.52	0.38
1.6±0.8	0.9±0.7	-0.8±0.8	<0.001**	—	—	—
1.1±0.8	0.6±0.6	-0.4±1.0	0.025*	0.12	0.080	1.00
1.0±1.0	0.7±0.7	-0.3±1.0	0.083*	0.17	0.031*	0.69
0.7±0.7	0.3±0.4	-0.4±0.7	0.003**	—	—	—
0.9±0.7	0.3±0.5	-0.6±0.7	<0.001**	0.61	0.97	0.74
0.8±0.9	0.5±0.8	-0.3±0.8	0.073	0.38	0.17	0.11
1.0±0.7	0.3±0.6	-0.7±0.8	<0.001**	—	—	—
1.0±0.9	0.4±0.5	-0.6±0.8	<0.001**	0.75	0.42	0.74
0.9±1.0	0.5±0.6	-0.4±0.8	0.013*	0.34	0.88	0.56
1.1±0.7	0.6±0.7	-0.6±0.8	0.001**	—	—	—
0.3±0.7	0.1±0.3	-0.2±0.7	0.110	0.39	0.098	0.85
0.4±0.6	0.1±0.3	-0.3±0.7	0.050	0.73	0.19	0.67
0.4±0.6	0.3±0.5	-0.2±0.8	0.23	—	—	—



表1 (つづき)

検査項目	単位	群
III-4 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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-5 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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-6 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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-7 この数日間、杖を使っていますか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-8 この数日間、日用品などの買い物はどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-9 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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-10 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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
IV-1 この1ヵ月、催し物やデパートなどへ行きましたか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
IV-2 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）が困難でしたか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
IV-3 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）を制限しましたか	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
IV-4 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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
IV-5 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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
V-1 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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
V-2 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	—	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
高感度 CRP	mg/dL	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)

数値は平均値±標準偏差，中央値（四分位範囲）

\* $P<0.05$ ，\*\* $P<0.01$

摂取前	摂取4週間後	変化量 (摂取4週間後- 摂取前)	P値 (摂取前との 比較)	P値(プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
0.5±0.7	0.1±0.4	-0.3±0.7	0.017*	0.85	0.19	0.54
0.5±0.8	0.3±0.5	-0.3±0.7	0.050	0.92	0.76	0.80
0.5±0.7	0.3±0.5	-0.2±0.6	0.083	—	—	—
0.6±1.0	0.1±0.4	-0.4±0.9	0.031*	0.87	0.040*	0.20
0.6±0.8	0.2±0.4	-0.3±0.7	0.017*	0.80	0.17	0.33
0.5±0.7	0.4±0.6	-0.1±0.5	0.161	—	—	—
0.4±0.5	0.1±0.4	-0.2±0.5	0.031*	1.00	0.69	0.78
0.5±0.6	0.2±0.4	-0.2±0.5	0.031*	0.53	0.33	0.83
0.4±0.5	0.1±0.3	-0.3±0.4	0.006**	—	—	—
0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	NA	0.031*	1.00	0.083
0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	NA	0.033*	1.00	0.086
0.1±0.3	0.0±0.2	-0.1±0.3	0.161	—	—	—
0.3±0.5	0.0±0.0	-0.3±0.5	0.003**	0.57	0.037*	0.12
0.3±0.5	0.1±0.3	-0.2±0.4	0.022*	0.72	0.47	0.50
0.2±0.4	0.1±0.3	-0.1±0.4	0.19	—	—	—
0.3±0.5	0.0±0.2	-0.3±0.5	0.003**	0.82	0.089	0.34
0.3±0.7	0.0±0.2	-0.3±0.7	0.029*	0.76	0.091	0.31
0.3±0.5	0.1±0.4	-0.1±0.5	0.161	—	—	—
0.7±0.8	0.1±0.4	-0.6±0.8	<0.001**	0.87	0.076	0.37
0.8±0.9	0.3±0.6	-0.5±0.7	0.003**	0.89	0.79	0.79
0.8±0.8	0.4±0.5	-0.4±0.7	0.009**	—	—	—
2.8±1.0	2.4±1.1	-0.4±1.3	0.15	0.13	0.76	0.72
2.9±0.9	2.3±1.2	-0.6±1.1	0.011*	0.046*	0.86	0.31
2.3±1.2	2.1±1.2	-0.3±1.0	0.20	—	—	—
0.7±0.8	0.1±0.3	-0.6±0.8	<0.001**	0.86	0.94	0.85
0.6±0.8	0.1±0.3	-0.5±0.7	0.003**	0.81	0.88	0.77
0.6±0.7	0.1±0.3	-0.5±0.7	<0.001**	—	—	—
0.7±1.0	0.3±0.8	-0.3±0.9	0.059	0.32	0.074	0.71
0.3±0.8	0.1±0.3	-0.2±0.7	0.11	0.54	0.53	0.38
0.4±0.6	0.0±0.2	-0.4±0.6	0.001**	—	—	—
0.4±0.7	0.0±0.2	-0.4±0.7	0.015*	0.46	0.91	0.46
0.4±0.9	0.0±0.0	-0.4±0.9	0.039*	0.54	0.35	0.42
0.3±0.5	0.0±0.2	-0.2±0.5	0.031*	—	—	—
0.4±0.7	0.0±0.2	-0.4±0.7	0.015*	0.68	0.28	0.38
0.3±0.7	0.2±0.4	-0.1±0.6	0.054	0.89	0.14	0.39
0.3±0.6	0.1±0.3	-0.2±0.4	0.011*	—	—	—
1.3±0.8	0.9±0.7	-0.4±0.8	0.019*	1.00	1.00	1.00
1.4±0.9	1.2±0.8	-0.2±1.0	0.46	0.70	0.12	0.33
1.3±0.7	0.9±0.8	-0.4±0.9	0.031*	—	—	—
1.1±0.5	0.5±0.6	-0.6±0.6	<0.001**	0.71	0.96	0.84
1.1±0.9	0.6±0.6	-0.5±0.8	0.002**	0.87	0.62	0.63
1.1±0.7	0.5±0.6	-0.6±0.6	<0.001**	—	—	—
0.027 (0.016-0.059)	0.024 (0.014-0.033)	—	0.60	0.79	0.034*	0.99
0.030 (0.015-0.12)	0.034 (0.015-0.099)	—	0.89	0.99	0.81	0.93
0.027 (0.015-0.14)	0.037 (0.025-0.095)	—	0.43	—	—	—

表 2 JOA

検査項目	単位	群
I 疼痛・歩行能力 (平均) [I-a, I-b の平均]	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
I-a 疼痛・歩行能力 (右足)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
I-b 疼痛・歩行能力 (左足)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II 疼痛・階段昇降能力 (平均) [II-a, II-b の平均]	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-a 疼痛・階段昇降能力 (右足)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
II-b 疼痛・階段昇降能力 (左足)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III 屈曲角度および強直・高度拘縮 (平均) [III-a, III-b の平均]	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-a 屈曲角度および強直・高度拘縮 (右足)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
III-b 屈曲角度および強直・高度拘縮 (左足)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
IV 腫脹 (平均) [IV-a, IV-b の平均]	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
IV-a 腫脹 (右足)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
IV-b 腫脹 (左足)	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
JOA スコア (平均) [I~IVの合計]	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
JOA スコア (右足) [I-a~IV-a の合計]	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)
JOA スコア (左足) [I-b~IV-b の合計]	点	クリルオイル低用量群 (n=27) クリルオイル高用量群 (n=26) プラセボ群 (n=27)

数値は平均値±標準偏差

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

NA = not applicable

摂取前	摂取4週間後	変化量 (摂取4週間後- 摂取前)	P値 (摂取前との 比較)	P値 (プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
27.0±2.8	28.4±2.4	1.4±3.0	0.026*	0.68	0.68	0.57
26.3±4.8	28.3±2.9	1.9±4.4	0.036*	0.84	0.64	0.92
26.6±4.5	28.6±2.0	2.0±4.7	0.033*	—	—	—
26.9±3.1	28.3±2.8	1.5±3.6	0.043*	0.76	0.54	0.55
26.7±4.9	28.3±3.1	1.5±4.4	0.088	0.84	0.51	0.58
26.5±5.2	28.7±2.2	2.2±5.3	0.037*	—	—	—
27.2±3.2	28.5±2.7	1.3±3.6	0.070	0.65	0.88	0.65
26.0±5.7	28.3±3.1	2.3±5.1	0.031*	0.57	0.87	0.71
26.7±4.4	28.5±2.3	1.9±4.6	0.048*	—	—	—
19.6±4.5	21.5±3.3	1.9±4.6	0.045*	0.90	0.18	0.41
19.2±6.0	21.7±4.5	2.5±5.3	0.025*	0.68	0.38	0.77
19.8±4.9	22.7±2.6	2.9±3.6	<0.001**	—	—	—
20.0±4.4	21.7±3.7	1.7±4.4	0.059	0.80	0.11	0.18
19.8±6.1	21.7±4.7	1.9±5.3	0.076	0.90	0.15	0.26
19.6±5.4	23.0±3.2	3.3±3.9	<0.001**	—	—	—
19.3±5.8	21.3±3.8	2.0±5.6	0.070	0.65	0.34	0.80
18.7±7.0	21.7±4.7	3.1±6.2	0.018*	0.42	0.78	0.65
20.0±5.0	22.4±2.9	2.4±4.0	0.004**	—	—	—
35.0±0.0	34.8±1.0	-0.2±1.0	0.33	0.31	0.87	0.74
34.6±1.4	34.8±1.0	0.2±1.0	0.33	0.70	0.35	0.31
34.7±1.1	34.6±1.1	-0.1±1.1	0.66	—	—	—
35.0±0.0	34.8±1.0	-0.2±1.0	0.33	0.48	0.82	0.55
34.6±1.4	34.8±1.0	0.2±1.0	0.33	0.45	0.83	0.54
34.8±1.0	34.8±1.0	0.0±1.4	1.00	—	—	—
35.0±0.0	34.8±1.0	-0.2±1.0	0.33	0.22	0.70	1.00
34.6±1.4	34.8±1.0	0.2±1.0	0.33	0.96	0.15	0.16
34.6±1.3	34.4±1.6	-0.2±1.0	0.33	—	—	—
10.0±0.0	10.0±0.0	0.0±0.0	NA	1.00	1.00	1.00
10.0±0.0	10.0±0.0	0.0±0.0	NA	1.00	1.00	1.00
10.0±0.0	10.0±0.0	0.0±0.0	NA	—	—	—
10.0±0.0	10.0±0.0	0.0±0.0	NA	1.00	1.00	1.00
10.0±0.0	10.0±0.0	0.0±0.0	NA	1.00	1.00	1.00
10.0±0.0	10.0±0.0	0.0±0.0	NA	—	—	—
10.0±0.0	10.0±0.0	0.0±0.0	NA	1.00	1.00	1.00
10.0±0.0	10.0±0.0	0.0±0.0	NA	1.00	1.00	1.00
10.0±0.0	10.0±0.0	0.0±0.0	NA	—	—	—
91.7±6.4	94.7±4.8	3.1±6.6	0.024*	0.80	0.30	0.37
90.2±10.3	94.8±7.4	4.6±8.6	0.011*	0.68	0.55	0.92
91.1±7.4	95.9±4.2	4.8±6.4	<0.001**	—	—	—
91.9±6.7	94.8±5.3	3.0±6.7	0.030*	0.70	0.16	0.21
91.2±10.5	94.8±7.7	3.7±8.4	0.037*	0.92	0.22	0.36
90.9±8.4	96.5±5.0	5.6±7.3	<0.001**	—	—	—
91.5±8.2	94.6±5.7	3.1±8.2	0.057	0.94	0.59	0.69
89.2±12.1	94.8±7.8	5.6±10.1	<0.010**	0.43	0.95	0.52
91.3±7.5	95.4±5.0	4.1±6.7	0.004**	—	—	—

表 3 JKOM および JOA, CRP (追加解析 I, 低用量群)

検査項目	単位	群
I VAS	mm	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
JKOM 総得点 (II, III, IV, V の合計)	点	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
II 膝の痛みやこわばり	点	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III 日常生活の状態	点	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
IV ふだんの活動	点	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
V 健康状態	点	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
II-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	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
II-2 この数日間、朝、起きて動き出すとき膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
II-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	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
II-4 この数日間、平らなところを歩くとき膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
II-5 この数日間、階段を昇るときに膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
II-6 この数日間、階段を降りるときに膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
II-7 この数日間、しゃがみこみや立ち上がりするとき膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
II-8 この数日間、ずっと立っているとき膝が痛みますか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III-1 この数日間、階段の昇り降りほどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III-2 この数日間、しゃがみこみや立ち上がりほどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III-3 この数日間、洋式トイレからの立ち上がりほどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III-4 この数日間、ズボン、スカート、パンツなどの着替えほどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III-5 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	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III-6 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	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III-7 この数日間、杖を使っていますか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III-8 この数日間、日用品などの買い物ほどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
III-9 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) ほどの程度困難ですか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)

摂取前	摂取4週間後	変化量 (摂取4週間後- 摂取前)	P値 (摂取前との 比較)	P値 (プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
78.6±7.5 75.0±9.7	30.5±23.5 33.0±13.7	-48.1±25.0 -42.0±15.6	<0.001** <0.001**	0.36 —	0.76 —	0.52 —
26.2±15.5 18.3±9.2	9.0±6.1 11.7±7.1	-17.2±15.5 -6.6±8.6	0.007** 0.039*	0.18 —	0.22 —	0.075 —
10.8±6.2 7.8±2.9	3.6±3.1 4.9±2.3	-7.2±6.6 -2.9±3.9	0.007** 0.044*	0.18 —	0.31 —	0.092 —
7.0±6.2 5.0±3.9	1.2±1.7 2.9±3.7	-5.8±5.6 -2.1±3.5	0.009** 0.089	0.40 —	0.080 —	0.091 —
6.3±4.3 3.7±2.5	3.2±1.9 2.4±1.5	-3.1±4.3 -1.3±1.9	0.050* 0.057	0.12 —	0.68 —	0.24 —
2.1±0.7 1.8±0.9	1.0±0.9 1.5±0.8	-1.1±0.7 <sup>#</sup> -0.3±0.7	0.001** 0.19	0.43 —	0.035* —	0.021* —
1.3±1.3 0.7±0.5	0.6±0.7 0.3±0.5	-0.7±1.2 -0.4±0.7	0.089 0.10	0.17 —	0.51 —	0.49 —
1.1±0.7 1.0±0.5	0.3±0.5 0.5±0.5	-0.8±0.6 -0.5±0.8	0.003** 0.096	0.72 —	0.38 —	0.38 —
0.8±0.9 0.3±0.7	0.0±0.0 0.0±0.0	-0.8±0.9 -0.3±0.7	0.022* 0.19	0.182 —	NA —	0.18 —
1.3±0.8 1.0±0.5	0.4±0.5 0.7±0.5	-0.9±0.9 -0.3±0.8	<0.010** 0.28	0.33 —	0.23 —	0.13 —
1.7±0.8 1.4±0.5	0.7±0.5 1.0±0.8	-1.0±0.9 -0.4±1.0	0.008** 0.22	0.34 —	0.35 —	0.18 —
1.5±0.8 1.4±0.5	0.7±0.7 1.0±0.5	-0.8±1.1 -0.4±0.7	0.053 0.10	0.75 —	0.29 —	0.36 —
1.7±0.9 1.6±0.7	0.5±0.7 1.0±0.5	-1.2±0.9 -0.6±0.5	0.003** 0.005**	0.79 —	0.039* —	0.089 —
1.4±1.0 0.4±0.5	0.4±0.7 0.4±0.5	-1.0±1.1 <sup>#</sup> 0.0±0.5	0.015* 1.00	<0.010** —	0.43 —	0.013* —
1.2±0.8 0.9±0.6	0.2±0.4 0.4±0.7	-1.0±0.7 -0.5±0.5	0.001** 0.015*	0.34 —	0.15 —	0.079 —
1.2±0.9 1.1±0.7	0.2±0.4 0.5±0.7	-1.0±0.7 -0.6±0.5	0.001** 0.005**	0.79 —	0.087 —	0.15 —
0.6±1.0 0.5±0.7	0.0±0.0 0.4±0.5	-0.6±1.0 -0.1±0.9	0.081 0.73	0.79 —	0.030* —	0.24 —
0.8±0.9 0.5±0.7	0.2±0.4 0.2±0.4	-0.6±0.8 -0.3±0.7	0.051 0.19	0.42 —	0.75 —	0.39 —
1.0±1.3 0.4±0.5	0.2±0.4 0.3±0.5	-0.8±1.1 -0.1±0.3	0.053 0.34	0.20 —	0.17 —	0.077 —
0.6±0.5 0.4±0.5	0.3±0.5 0.2±0.4	-0.3±0.7 -0.2±0.4	0.19 0.17	0.40 —	0.84 —	0.70 —
0.0±0.0 0.3±0.5	0.0±0.0 0.1±0.3	0.0±0.0 -0.2±0.4	NA 0.17	0.065 —	1.00 —	0.15 —
0.4±0.5 0.1±0.3	0.0±0.0 0.1±0.3	-0.4±0.5 0.0±0.5	0.037* 1.00	0.13 —	0.42 —	0.087 —
0.3±0.5 0.2±0.4	0.0±0.0 0.2±0.4	-0.3±0.5 0.0±0.5	0.081 1.00	0.63 —	0.12 —	0.18 —

表3 (つづき)

検査項目	単位	群
III-10 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	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
IV-1 この1ヵ月、催し物やデパートなどへ行きましたか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
IV-2 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）が困難でしたか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
IV-3 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）を制限しましたか	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
IV-4 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	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
IV-5 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	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
V-1 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	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
V-2 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	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
JOA スコア (平均)	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
JOA スコア (右足)	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)
JOA スコア (左足)	—	クリルオイル低用量群 (n=10) プラセボ群 (n=10)

数値は平均値±標準偏差

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

NA=not applicable

り」「日常生活の状態」「ふだんの活動など」「健康状態について」のスコアが有意に低下した。

摂取前～摂取4週間後の変化量において、プラセボ群とクリルオイル低用量群および高用量群のあいだに有意差が認められた項目はなかった。

### 3 高感度C反応性タンパク(高感度CRP)

高感度CRPの中央値、四分位範囲と統計解析の結果を表1に示した。

いずれの群でも摂取前と比較して摂取4週間後に有意な変化は認められなかった。またプラセボ群と比較して、摂取4週間後のクリルオイル低用量群の高感度CRP ( $P=0.034$ ) は有意に低値を示した。

### 4 日本整形外科学会膝関節機能評価 (Japanese Orthopedic Association: JOA)

JOAの中央値、四分位範囲と統計解析の結果を表2に示した。

「JOAスコア(平均)」は、3群とも摂取4週間後に有意に増加した。「JOAスコア(右足)」は、3群とも摂取4週間後に有意に増加した。「JOAスコア(左足)」は、クリルオイル高用量群、プラセボ群が摂取4週間後に有意に増加した。

摂取前時点および摂取前～摂取4週間後の変化量において、プラセボ群とクリルオイル低用量群および高用量群のあいだに有意差が認められた項目はなかった。

### 5 追加解析I

クリルオイル低用量群とプラセボ群の比較における、JKOMおよびJOAスコアの平均値、標準偏差と統計解析の結果を表3に示した。

クリルオイル低用量群とプラセボ群のあいだに摂取前時点では、「この数日間、ずっと立っていると膝が痛みますか」「この1ヵ月、膝の痛みのため、

摂取前	摂取4週間後	変化量 (摂取4週間後- 摂取前)	P値 (摂取前との 比較)	P値(プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
0.9±0.9 0.6±0.7	0.1±0.3 0.5±0.5	-0.8±0.9 -0.1±0.9	0.022* 0.73	0.41 —	0.065 —	0.098 —
2.5±1.1 2.0±1.4	2.4±1.2 2.1±1.4	-0.1±1.4 0.1±0.7	0.82 0.68	0.39 —	0.95 —	0.69 —
1.0±1.1 0.6±0.7	0.1±0.3 0.0±0.0	-0.9±1.0 -0.6±0.7	0.019* 0.024*	0.33 —	0.49 —	0.45 —
1.3±1.3 0.4±0.5	0.5±1.3 0.1±0.3	-0.8±1.1 -0.3±0.5	0.053 0.081	0.05* —	0.81 —	0.22 —
0.8±1.0 0.3±0.7	0.1±0.3 0.0±0.0	-0.7±1.1 -0.3±0.7	0.066 0.19	0.22 —	0.40 —	0.33 —
0.7±1.1 0.4±0.5	0.1±0.3 0.2±0.4	-0.6±1.1 -0.2±0.4	0.11 0.17	0.43 —	0.43 —	0.29 —
0.9±0.6 1.0±0.7	0.7±0.7 1.1±0.9	-0.2±0.8 0.1±0.9	0.44 0.73	0.72 —	0.31 —	0.43 —
1.2±0.6 0.8±0.6	0.3±0.5 0.4±0.5	-0.9±0.7 -0.4±0.5	0.004** 0.037*	0.17 —	0.33 —	0.096 —
89.5±7.7 90.5±7.4	95.0±6.3 95.5±5.0	5.5±8.7 5.0±4.4	0.077 0.006**	0.77 —	0.95 —	0.87 —
91.5±8.2 91.0±9.1	95.0±6.7 97.5±5.4	3.5±9.1 6.5±5.8	0.26 0.006**	0.90 —	0.28 —	0.39 —
87.5±9.2 90.0±7.1	95.0±7.5 93.5±5.8	7.5±8.9 3.5±4.7	0.026* 0.045*	0.50 —	0.32 —	0.23 —

ふだんしていること(おけいごと、お友達とのつきあいなど)を制限しましたか」に有意差が認められた。クリルオイル低用量群とプラセボ群のあいだに摂取4週間後では、「健康状態」「この数日間、しゃがみこみや立ち上がりするとき膝が痛みますか」、「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」に有意差が認められた。クリルオイル低用量群とプラセボ群の間の摂取前～摂取4週間後の変化量では、「健康状態」「この数日間、ずっと立っているとき膝が痛みますか」に有意差が認められた。

クリルオイル高用量群とプラセボ群の比較における、JKOMおよびJOAスコアの平均値、標準偏差と統計解析の結果を表4に示した。

摂取4週間後および摂取前～摂取4週間後の変化量において、プラセボ群とクリルオイル高用量群のあいだに有意差が認められた項目はなかった。

## 6 追加解析II

クリルオイル低用量群とプラセボ群の比較における、JKOMおよびJOAスコアの平均値、標準偏差と統計解析の結果を表5に示した。

クリルオイル低用量群とプラセボ群のあいだに摂取4週間後では、「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」に有意差が認められた。また、摂取前～摂取4週間後の変化量では、「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」に有意差が認められた。

クリルオイル高用量群とプラセボ群の比較における、JKOMおよびJOAスコアの平均値、標準偏差と統計解析の結果を表6に示した。

クリルオイル高用量群とプラセボ群のあいだに摂取前の時点では、「この1ヵ月、催し物やデパートなどへ行きましたか」に有意差が認められた。摂取4



表 4 JKOM および JOA, CRP (追加解析 I, 高用量群)

検査項目	単位	群
I VAS	mm	クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
JKOM 総得点 (II, III, IV, Vの合計)	点	クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
II 膝の痛みやこわばり	点	クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III 日常生活の状態	点	クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
IV ふだんの活動	点	クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
V 健康状態	点	クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
II-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		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
II-2 この数日間, 朝, 起きて動き出すとき膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
II-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		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
II-4 この数日間, 平らなところを歩くと膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
II-5 この数日間, 階段を昇るときに膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
II-6 この数日間, 階段を降りるときに膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
II-7 この数日間, しゃがみこみや立ち上がりするとき膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
II-8 この数日間, ずっと立っているとき膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III-1 この数日間, 階段の昇り降りほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III-2 この数日間, しゃがみこみや立ち上がりほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III-3 この数日間, 洋式トイレからの立ち上がりほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III-4 この数日間, ズボン, スカート, パンツなどの着替えほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III-5 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		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III-6 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		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III-7 この数日間, 杖を使っていますか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III-8 この数日間, 日用品などの買い物ほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
III-9 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) ほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)

摂取前	摂取4週間後	変化量 (摂取4週間後- 摂取前)	P値 (摂取前との 比較)	P値 (プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
75.5±8.1 73.5±8.6	35.8±18.8 38.1±12.3	-39.7±16.0 -35.4±14.0	<0.001** <0.001**	0.52 —	0.52 —	0.44 —
18.2±7.5 17.5±7.0	11.4±7.2 10.3±6.6	-6.8±7.4 -7.2±6.8	0.003** 0.001**	0.78 —	0.73 —	0.88 —
8.6±3.8 7.3±2.8	5.2±3.7 3.9±2.7	-3.4±3.4 -3.4±3.4	0.002** 0.002**	0.28 —	0.51 —	1.00 —
3.6±3.6 4.3±2.6	1.9±2.5 2.4±3.1	-1.7±3.3 -1.9±2.0	0.060 0.003**	0.56 —	0.83 —	0.89 —
3.5±1.2 3.9±2.4	2.5±1.3 2.6±1.4	-1.1±1.6 -1.3±2.2	0.023* 0.044*	0.63 —	0.90 —	0.78 —
2.5±1.1 2.1±1.0	1.9±1.0 1.4±0.9	-0.6±1.1 -0.7±1.0	0.045* 0.019*	0.30 —	0.37 —	0.86 —
0.8±0.9 0.8±0.7	0.6±0.8 0.3±0.5	-0.2±0.7 -0.5±0.8	0.27 0.027*	1.00 —	0.13 —	0.24 —
1.1±0.7 0.9±0.6	0.7±0.7 0.4±0.5	-0.4±1.0 -0.5±0.8	0.14 0.027*	0.42 —	0.16 —	0.69 —
0.4±0.6 0.1±0.4	0.1±0.3 0.0±0.0	-0.3±0.6 -0.1±0.4	0.055 0.16	0.16 —	0.52 —	0.28 —
0.9±0.6 0.7±0.5	0.5±0.5 0.5±0.5	-0.4±0.6 -0.1±0.5	0.028* 0.33	0.34 —	0.41 —	0.22 —
1.5±0.6 1.3±0.5	0.8±0.8 0.8±0.8	-0.7±0.8 -0.5±0.8	0.003** 0.048*	0.20 —	0.72 —	0.38 —
1.3±0.9 1.3±0.6	0.8±0.6 0.7±0.6	-0.5±0.6 -0.6±0.7	0.006** 0.007**	1.00 —	0.72 —	0.79 —
1.5±0.8 1.6±0.8	0.9±0.7 0.8±0.6	-0.5±1.0 -0.8±0.7	0.056 <0.001**	0.66 —	0.45 —	0.40 —
1.1±1.0 0.5±0.6	0.8±0.9 0.3±0.5	-0.3±0.8 -0.2±0.6	0.22 0.19	0.084 —	0.39 —	0.79 —
0.8±0.9 1.0±0.5	0.5±0.8 0.2±0.6	-0.3±1.0 -0.8±0.6	0.30 <0.001**	0.45 —	0.11 —	0.074 —
0.7±0.8 1.2±0.9	0.4±0.6 0.5±0.6	-0.3±0.8 -0.7±0.8	0.14 0.007**	0.14 —	0.96 —	0.27 —
0.3±0.5 0.3±0.6	0.1±0.4 0.3±0.5	-0.1±0.5 0.0±0.5	0.33 1.00	0.74 —	0.23 —	0.49 —
0.3±0.5 0.2±0.4	0.2±0.4 0.3±0.5	-0.1±0.5 0.1±0.3	0.58 0.33	0.68 —	0.39 —	0.33 —
0.3±0.5 0.4±0.5	0.2±0.4 0.3±0.5	-0.1±0.5 -0.1±0.4	0.33 0.16	0.72 —	0.80 —	1.00 —
0.4±0.5 0.3±0.5	0.1±0.4 0.1±0.4	-0.3±0.5 -0.1±0.4	0.041* 0.16	0.46 —	0.62 —	0.38 —
0.0±0.0 0.1±0.4	0.0±0.0 0.1±0.3	0.0±0.0 -0.1±0.3	NA 0.33	0.15 —	1.00 —	0.33 —
0.1±0.3 0.1±0.3	0.0±0.0 0.1±0.3	-0.1±0.3 0.0±0.4	0.33 1.00	1.00 —	0.33 —	0.58 —
0.1±0.4 0.1±0.4	0.0±0.0 0.1±0.4	-0.1±0.4 0.0±0.4	0.16 1.00	1.00 —	0.14 —	0.33 —

表 4 (つづき)

検査項目	単位	群
III-10 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）ほどの程度困難ですか	クリルオイル高用量群 プラセボ群	(n=15) (n=15)
IV-1 この1ヵ月、催し物やデパートなどへ行きましたか	クリルオイル高用量群 プラセボ群	(n=15) (n=15)
IV-2 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）が困難でしたか	クリルオイル高用量群 プラセボ群	(n=15) (n=15)
IV-3 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）を制限しましたか	クリルオイル高用量群 プラセボ群	(n=15) (n=15)
IV-4 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	クリルオイル高用量群 プラセボ群	(n=15) (n=15)
IV-5 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	クリルオイル高用量群 プラセボ群	(n=15) (n=15)
V-1 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	クリルオイル高用量群 プラセボ群	(n=15) (n=15)
V-2 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	クリルオイル高用量群 プラセボ群	(n=15) (n=15)
JOA スコア (平均)	—	クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
JOA スコア (右足)	—	クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)
JOA スコア (左足)	—	クリルオイル高用量群 (n=15) プラセボ群 (n=15)

数値は平均値±標準偏差

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

NA = not applicable

週間後ではプラセボ群と比較してクリルオイル高用量群の JOA スコア (両足), JOA スコア (左足) に有意差が認められた。摂取前～摂取4週間後の変化量では「この1ヵ月、催し物やデパートなどへ行きましたか」に有意差が認められた。

### 7 安全性の評価

身体測定・理学検査, 尿検査, 末梢血液検査では, 摂取前と比較して, 摂取4週間後に軽微な変動が散見されたが, 試験食品摂取に伴う医学的に問題のある変化ではないことが試験責任医師により判断された。

## III 考 察

本研究は膝関節に痛みを感じる健常な成人日本人男女を対象に, クリルオイル含有カプセルが膝関節

痛に及ぼす影響を検証した。評価項目として, 主要アウトカムには JKOM, 副次的アウトカムには JOA スコアおよび炎症マーカーである高感度 CRP の評価を設定した。

本研究では, JKOM および JOA スコアを用いた膝の痛みに対する自覚症状の評価では, 摂取前と比較して, 摂取4週間後にクリルオイル低用量群およびクリルオイル高用量群いずれも JKOM 全項目の改善がみられたが, プラセボ群も JKOM の改善も示した。プラセボ群において, 摂取前後に膝の痛みに対する自覚症状の JKOM 項目の改善はプラセボ効果に影響を与えることを考慮する必要がある。しかしながら, プラセボ群との比較では, クリルオイル 500 mg 群は JKOM 項目の日常生活の状態および健康状態が有意に改善した。

高感度 CRP 値については, 試験食品摂取4週間後

摂取前	摂取4週間後	変化量 (摂取4週間後- 摂取前)	P値 (摂取前との 比較)	P値 (プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
0.6±0.7 0.5±0.5	0.3±0.5 0.4±0.5	-0.3±0.7 -0.1±0.6	0.096 0.43	0.78 —	0.40 —	0.43 —
2.8±0.9 2.5±1.3	2.3±1.1 2.5±1.4	-0.5±1.3 -0.1±0.9	0.13 0.77	0.53 —	0.35 —	0.26 —
0.4±0.6 0.5±0.7	0.1±0.3 0.0±0.0	-0.3±0.7 -0.5±0.7	0.096 0.015*	0.60 —	0.36 —	0.46 —
0.2±0.4 0.4±0.6	0.0±0.0 0.1±0.3	-0.2±0.4 -0.3±0.6	0.082 0.055	0.31 —	0.45 —	0.49 —
0.0±0.0 0.1±0.4	0.0±0.0 0.0±0.0	0.0±0.0 -0.1±0.4	NA 0.16	0.15 —	NA —	0.15 —
0.1±0.4 0.3±0.5	0.1±0.4 0.1±0.3	0.0±0.5 -0.2±0.4	1.00 0.082	0.38 —	0.49 —	0.26 —
1.5±0.8 1.1±0.6	1.2±0.7 0.9±0.9	-0.3±0.8 -0.1±0.8	0.22 0.55	0.14 —	0.76 —	0.66 —
1.0±0.8 1.0±0.7	0.7±0.7 0.5±0.5	-0.3±0.7 -0.5±0.5	0.096 0.001**	1.00 —	0.31 —	0.39 —
90.5±10.0 90.8±7.9	95.3±7.6 96.0±4.5	4.8±6.6 5.2±6.6	0.013* 0.009**	0.92 —	0.77 —	0.89 —
91.0±10.4 91.7±8.8	95.3±7.9 97.3±4.6	4.3±6.8 5.7±7.0	0.027* 0.008**	0.85 —	0.34 —	0.60 —
90.0±10.7 90.0±7.6	95.3±8.1 94.7±5.5	5.3±7.7 4.7±6.7	0.017* 0.017*	1.00 —	0.74 —	0.80 —

の群間比較では、クリルオイル高用量群とプラセボ群のあいだに有意差は認められず、一方クリルオイル低用量群はプラセボ群にくらべ高感度CRP値は有意な低値を示した。高感度CRP値が1.0 mg/dL以上(基準範囲以外)である心疾患またはリウマチ性関節炎、変形性関節症を罹患している患者を対象とした研究では、クリルオイルを30日間に1日あたり300 mg摂取させることで、股関節と膝関節の関節症を評価する膝機能特異的尺度(WOMAC)による評価において、膝の痛みに対する自覚症状が緩和され、高感度CRP値が低下することが報告されている<sup>4)</sup>。一方、通院はしているが薬による治療を行っていない軽度な膝の痛みを感じている患者を対象に、クリルオイル含有サプリメントを30日間に1日あたり2000 mg摂取させた研究では、JKOMによる評価において、摂取前にくらべて摂取後では自覚症

状が有意に改善していた<sup>3)</sup>。しかし、クリルオイル摂取による高感度CRP値の有意な変動は認められなかったが、その一方オメガ3系脂肪酸の血漿EPAは増加し、オメガ6系脂肪酸/オメガ3系脂肪酸の割合は低下したことが示されている<sup>3)</sup>。脂肪酸由来の脂質メディエーターは炎症反応の調節に関与しオメガ6系脂肪酸のアラキドン酸を転換した炎症メディエーターをオメガ3系脂肪酸のEPAおよびDHAにより、炎症メディエーターの産生が抑制される<sup>10,11)</sup>。したがって、クリルオイル摂取による膝の痛みに対する自覚症状の緩和は、抗炎症作用を通じて発揮すると考えられる。

低用量のクリルオイル投与により、高感度CRP値が低下し、一方、高用量のクリルオイル投与により、膝の痛みが改善効果があると示された。クリルオイル投与濃度の違いにより、膝評価に関するパラメー

表 5 JKOM および JOA, CRP (追加解析 II, 低用量群)

検査項目	単位	群
I VAS	mm	クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
JKOM 総得点 (II, III, IV, Vの合計)	点	クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
II 膝の痛みやこわばり	点	クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III 日常生活の状態	点	クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
IV ふだんの活動	点	クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
V 健康状態	点	クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
II-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		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
II-2 この数日間、朝、起きて動き出すとき膝が痛みますか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
II-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		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
II-4 この数日間、平らなところを歩くとき膝が痛みますか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
II-5 この数日間、階段を昇るときに膝が痛みますか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
II-6 この数日間、階段を降りるときに膝が痛みますか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
II-7 この数日間、しゃがみこみや立ち上がりするとき膝が痛みますか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
II-8 この数日間、ずっと立っているとき膝が痛みますか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III-1 この数日間、階段の昇り降りほどの程度困難ですか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III-2 この数日間、しゃがみこみや立ち上がりほどの程度困難ですか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III-3 この数日間、洋式トイレからの立ち上がりほどの程度困難ですか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III-4 この数日間、ズボン、スカート、パンツなどの着替えほどの程度困難ですか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III-5 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		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III-6 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		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III-7 この数日間、杖を使っていますか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III-8 この数日間、日用品などの買い物ほどの程度困難ですか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
III-9 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) ほどの程度困難ですか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)

摂取前	摂取 4 週間後	変化量 (摂取 4 週間後- 摂取前)	P 値 (摂取前との 比較)	P 値 (プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
74.3±7.7 74.3±9.5	30.1±22.0 36.4±18.1	-44.2±26.3 -37.8±21.3	<0.001** <0.001**	1.00 —	0.37 —	0.46 —
20.3±9.0 19.8±8.0	9.8±4.9 9.9±7.1	-10.5±8.2 -9.9±7.5	<0.001** <0.001**	0.87 —	0.88 —	0.82 —
8.6±4.4 8.6±3.2	4.8±3.7 4.2±2.9	-3.8±3.5 -4.4±3.6	<0.001** <0.001**	0.96 —	0.55 —	0.59 —
4.3±3.4 4.9±2.8	0.9±0.9 2.5±3.4	-3.3±2.8 -2.4±2.3	<0.001** <0.001**	0.57 —	0.090 —	0.31 —
5.3±3.0 4.0±2.5	2.9±1.5 1.9±1.2	-2.4±3.1 -2.1±2.2	0.008** 0.002**	0.19 —	0.085 —	0.79 —
2.1±1.0 2.3±1.2	1.1±0.8 1.3±1.3	-1.1±0.7 -0.9±1.1	<0.001** 0.004**	0.75 —	0.57 —	0.71 —
0.9±1.1 1.3±0.9	0.5±0.6 0.6±0.6	-0.4±1.0 -0.6±0.7	0.089 0.003**	0.38 —	0.92 —	0.54 —
0.9±0.6 1.0±0.5	0.6±0.6 0.4±0.5	-0.4±0.5 -0.6±0.7	0.009** 0.007**	0.75 —	0.44 —	0.40 —
0.3±0.6 0.3±0.4	0.0±0.0 0.0±0.0	-0.3±0.6 -0.3±0.4	0.055 0.041*	0.74 —	NA —	0.74 —
1.1±0.3 1.0±0.5	0.7±0.6 0.5±0.5	-0.4±0.5 -0.5±0.6	0.004** 0.006**	0.43 —	0.50 —	0.76 —
1.4±0.7 1.4±0.5	0.9±0.6 0.8±0.6	-0.4±0.5 -0.6±0.8	0.004** 0.007**	1.00 —	0.34 —	0.44 —
1.4±0.7 1.4±0.6	0.7±0.7 0.8±0.5	-0.7±0.7 -0.6±0.7	0.001** 0.003**	0.80 —	0.63 —	0.81 —
1.4±0.6 1.6±0.7	0.9±0.7 0.9±0.8	-0.6±0.6 -0.7±0.8	0.003** 0.003**	0.61 —	0.76 —	0.62 —
1.1±0.8 0.8±0.7	0.6±0.6 0.2±0.4	-0.5±0.8 -0.6±0.7	0.027* 0.007**	0.23 —	0.11 —	0.82 —
0.8±0.7 1.0±0.6	0.2±0.4 0.3±0.5	-0.6±0.7 -0.7±0.8	0.003** 0.003**	0.42 —	0.47 —	0.82 —
0.8±0.5 1.1±0.7	0.4±0.5 0.4±0.7	-0.4±0.5 -0.6±1.0	0.004** 0.020*	0.26 —	0.99 —	0.50 —
0.1±0.3 0.4±0.6	0.0±0.0 0.3±0.6	-0.1±0.3 -0.2±0.8	0.16 0.33	0.091 —	0.20 —	0.76 —
0.3±0.5 0.5±0.6	0.1±0.3 0.4±0.5	-0.3±0.4 -0.1±0.5	0.041* 0.33	0.35 —	0.056 —	0.46 —
0.4±0.7 0.4±0.6	0.1±0.3 0.4±0.6	-0.4±0.6# 0.0±0.4	0.029* 1.00	1.00 —	0.007** —	0.046* —
0.4±0.5 0.3±0.5	0.2±0.4 0.1±0.3	-0.2±0.5 -0.2±0.4	0.19 0.083	0.72 —	0.73 —	1.00 —
0.0±0.0 0.1±0.3	0.0±0.0 0.1±0.3	0.0±0.0 0.0±0.0	NA NA	0.325 —	NA —	NA —
0.3±0.4 0.2±0.4	0.0±0.0 0.1±0.3	-0.3±0.4 -0.1±0.4	0.041* 0.58	0.68 —	0.13 —	0.24 —
0.3±0.5 0.2±0.4	0.0±0.0 0.1±0.3	-0.3±0.5 -0.1±0.4	0.020* 0.58	0.43 —	0.12 —	0.14 —

表5 (つづき)

検査項目	単位	群
III-10 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		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
IV-1 この1ヵ月、催し物やデパートなどへ行きましたか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
IV-2 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）が困難でしたか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
IV-3 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）を制限しましたか		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
IV-4 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		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
IV-5 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		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
V-1 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		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
V-2 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		クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
JOA スコア (平均)	—	クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
JOA スコア (右足)	—	クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)
JOA スコア (左足)	—	クリルオイル低用量群 (n=16) プラセボ群 (n=16)

数値は平均値±標準偏差

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

NA=not applicable

ターの改善が異なる可能性があると考えられる。先行研究では、オメガ3系脂肪酸のEPAおよびDHAの高容量（4500 mg/日）投与より低容量（450 mg/日）投与のほうが変形性膝関節症の疼痛抑制効果がより認められるという報告もあり<sup>11)</sup>、EPAおよびDHAが低濃度でも炎症抑制効果があると推察されている<sup>6)</sup>。本研究では、プラセボ群にくらべクリルオイル低用量群で高感度CRP値が有意な低下を示したことは、自覚症状のJKOMにおいて群間比較では有意差はないものの、クリルオイル低用量群がプラセボ群より変化量が大きかったことと関連があると考えられる。したがって、今後も、クリルオイル投与用量の適量検討が重要である。

先行研究において、変形性膝関節症で体重過多または肥満の55歳以上の中高年者を対象に、体重を減少させる治療を18ヵ月行った結果、体重が減少

して全体脂肪量または局所的脂肪量が減少すると血漿高感度CRPが減少する有意な関係が認められた<sup>12)</sup>。クリルオイル低用量群においてCRPが減少し、JKOM、JOAも改善した。これらの結果から、クリルオイルによるJKOM、JOAの変化に、炎症性マーカーCRP、体格の要因が関与する可能性がある。そこで追加解析Iにおいて、体重、BMI、CRPを共変量としてベースラインを調整し、JKOMおよびJOAとクリルオイルとの関係を調査した。その結果、プラセボ群と比較してクリルオイル低用量群では、摂取4週間後におけるJKOM項目の「日常生活の状態」および「健康状態」「この数日間、しゃがみこみや立ち上がりするとき膝が痛みますか」「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」に改善が認められた。「健康状態」においては、摂取前から摂取4週間後の変化量においてもプ

摂取前	摂取4週間後	変化量 (摂取4週間後- 摂取前)	P値 (摂取前との 比較)	P値(プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
0.8±0.8 0.7±0.6	0.1±0.3 0.3±0.4	-0.8±0.8 -0.4±0.6	0.002** 0.014*	0.61 —	0.13 —	0.22 —
3.0±1.0 2.2±1.3	2.4±1.1 1.8±1.2	-0.6±1.1 -0.4±1.1	0.046* 0.13	0.063 —	0.66 —	0.64 —
0.8±0.9 0.8±0.8	0.1±0.3 0.1±0.3	-0.6±0.9 -0.7±0.8	0.013* 0.003**	0.84 —	0.96 —	0.83 —
0.8±1.0 0.6±0.6	0.4±1.0 0.0±0.0	-0.4±0.9 -0.6±0.6	0.11 0.003**	0.42 —	0.16 —	0.50 —
0.3±0.6 0.3±0.4	0.0±0.0 0.0±0.0	-0.3±0.6 -0.3±0.4	0.055 0.041*	0.74 —	NA —	0.74 —
0.4±0.8 0.2±0.4	0.0±0.0 0.0±0.0	-0.4±0.8 -0.2±0.4	0.048* 0.083	0.28 —	NA —	0.28 —
1.1±0.8 1.1±0.7	0.7±0.6 0.9±0.9	-0.4±0.9 -0.3±0.9	0.069 0.26	1.00 —	0.47 —	0.55 —
1.0±0.5 1.1±0.8	0.4±0.6 0.4±0.6	-0.6±0.6 -0.7±0.6	0.001** <0.001**	0.61 —	0.99 —	0.77 —
91.7±6.7 91.9±6.6	95.3±4.3 96.1±4.0	3.6±6.8 4.2±5.4	0.051** 0.007**	0.95 —	0.58 —	0.77 —
92.2±6.8 92.2±7.5	95.9±4.6 97.2±4.1	3.8±6.7 5.0±5.8	0.041* 0.003**	1.00 —	0.36 —	0.58 —
91.3±7.6 91.6±6.5	94.7±4.6 95.0±4.5	3.4±8.3 3.4±6.0	0.12 0.036*	0.90 —	0.87 —	1.00 —

ラセボ群と比較してクリルオイル低用量群で改善が認められた。また、「この数日間、ずっと立っているとき膝が痛みますか」については、摂取前の時点でプラセボ群よりもクリルオイル低用量群のほうが強く自覚していたが、摂取4週間後においては両群間に差はみられず、摂取前から摂取4週間後の変化量の比較からクリルオイル低用量群はこの自覚が有意に改善された。すなわち、体重、BMI、CRPの要因にかかわらず、低用量クリルオイルの摂取により膝に関連する自覚症状や身体機能を改善することが示された。

追加解析IIにおいて、プラセボ群と比較してクリルオイル高用量群におけるJOAスコア(平均)、JOAスコア(左足)が有意に改善した。先行研究では30日間毎日2gクリルオイルを摂取するとJOAスコアが改善している<sup>3)</sup>が、プラセボ効果も認められてい

る。本試験の高用量群は28日間毎日1000mgを摂取しており、追加解析IIでは自覚症状で調整して解析しているため、今後の研究ではJOAを改善する摂取量や関連要因を考慮してクリルオイルの影響を調べる必要がある。

クリルオイルに含まれる成分オメガ3系脂肪酸は、多くの健康効果が関連づけられている。血中オメガ3系脂肪酸濃度の上昇は炎症性マーカーのIL-6、IL-1受容体アンタゴニスト、腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )および高感度CRPのレベルを下げ、反対に抗炎症マーカーのIL-6受容体、IL-10およびTGF- $\beta$ のレベルを高めると考えられている<sup>13)</sup>。さらに、オメガ3系脂肪酸のEPAとDHAが炎症を抑える物質を生成することによって炎症を抑制することが明らかになっている<sup>13~15)</sup>。2012年、消費者庁が発表した11種類の成分による機能性評価結果で



表 6 JKOM および JOA, CRP (追加解析 II, 高用量群)

検査項目	単位	群
I VAS	mm	クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
JKOM 総得点 (II, III, IV, Vの合計)	点	クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
II 膝の痛みやこわばり	点	クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III 日常生活の状態	点	クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
IV ふだんの活動	点	クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
V 健康状態	点	クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
II-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		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
II-2 この数日間、朝、起きて動き出すとき膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
II-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		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
II-4 この数日間、平らなところを歩くとき膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
II-5 この数日間、階段を昇るときに膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
II-6 この数日間、階段を降りるときに膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
II-7 この数日間、しゃがみこみや立ち上がりするとき膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
II-8 この数日間、ずっと立っているとき膝が痛みますか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III-1 この数日間、階段の昇り降りほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III-2 この数日間、しゃがみこみや立ち上がりほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III-3 この数日間、洋式トイレからの立ち上がりほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III-4 この数日間、ズボン、スカート、パンツなどの着替えほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III-5 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		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III-6 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		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III-7 この数日間、杖を使っていますか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III-8 この数日間、日用品などの買い物ほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
III-9 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		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)

摂取前	摂取4週間後	変化量 (摂取4週間後- 摂取前)	P値 (摂取前との 比較)	P値 (プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
74.6±6.6 75.1±5.7	33.1±20.4 39.3±16.5	-41.5±18.1 -35.7±16.2	<0.001** <0.001**	0.81 —	0.32 —	0.31 —
20.1±13.0 18.1±8.8	10.8±6.4 11.1±7.4	-9.2±8.9 -7.1±7.3	<0.001** <0.001**	0.59 —	0.54 —	0.42 —
8.1±4.4 7.4±3.5	4.4±2.6 4.5±3.1	-3.6±3.3 -2.9±3.1	<0.001** <0.001**	0.60 —	0.64 —	0.48 —
4.8±5.5 4.6±3.9	2.1±2.7 2.6±3.5	-2.8±3.5 -2.0±3.1	0.003** 0.013*	0.89 —	0.35 —	0.47 —
4.8±3.4 3.6±2.2	2.8±1.6 2.5±1.3	-2.0±2.4 -1.2±2.1	0.002** 0.028*	0.22 —	0.90 —	0.259 —
2.4±1.3 2.5±1.1	1.6±1.0 1.5±1.1	-0.8±1.4 -1.0±0.9	0.028* <0.001**	0.79 —	0.65 —	0.60 —
0.9±1.0 0.9±0.9	0.5±0.5 0.5±0.6	-0.4±0.8 -0.4±0.7	0.069 0.016*	1.00 —	0.72 —	0.83 —
1.1±0.8 0.9±0.6	0.6±0.6 0.5±0.5	-0.4±0.9 -0.4±0.6	0.057 0.015*	0.48 —	0.69 —	0.83 —
0.3±0.6 0.1±0.3	0.0±0.0 0.0±0.0	-0.3±0.6 -0.1±0.3	0.056 0.163	0.29 —	NA —	0.29 —
0.8±0.6 0.8±0.6	0.3±0.5 0.5±0.5	-0.5±0.6 -0.3±0.6	0.003** 0.030*	1.00 —	0.28 —	0.42 —
1.4±0.8 1.4±0.8	0.7±0.5 0.9±0.7	-0.6±0.8 -0.5±1.0	0.002** 0.046*	1.00 —	0.42 —	0.58 —
1.3±0.8 1.3±0.7	0.8±0.6 0.9±0.6	-0.5±0.6 -0.4±0.7	0.003** 0.016*	1.00 —	0.75 —	0.81 —
1.5±0.8 1.5±0.8	0.8±0.7 0.9±0.8	-0.6±0.8 -0.6±0.7	0.004** 0.002**	0.84 —	0.70 —	0.83 —
0.9±0.9 0.5±0.5	0.5±0.6 0.3±0.5	-0.4±0.8 -0.2±0.5	0.069 0.104	0.094 —	0.45 —	0.49 —
0.7±0.8 0.9±0.8	0.4±0.6 0.3±0.6	-0.3±0.6 -0.6±0.9	0.069 0.007**	0.34 —	0.26 —	0.14 —
0.8±0.9 1.1±0.8	0.4±0.5 0.6±0.8	-0.4±0.7 -0.5±0.9	0.016* 0.035*	0.35 —	0.53 —	0.84 —
0.4±0.6 0.3±0.6	0.1±0.3 0.3±0.6	-0.3±0.7 0.0±0.7	0.14 1.00	0.78 —	0.18 —	0.28 —
0.5±0.8 0.5±0.7	0.3±0.5 0.3±0.5	-0.3±0.7 -0.3±0.6	0.096 0.056	1.00 —	1.00 —	1.00 —
0.6±0.8 0.5±0.7	0.2±0.4 0.3±0.6	-0.4±0.7 -0.2±0.5	0.016* 0.10	0.67 —	0.28 —	0.30 —
0.4±0.6 0.2±0.4	0.2±0.4 0.2±0.4	-0.2±0.5 -0.1±0.2	0.10 0.33	0.22 —	0.65 —	0.25 —
0.0±0.0 0.1±0.3	0.0±0.0 0.1±0.2	0.0±0.0 -0.1±0.2	NA 0.33	0.15 —	1.00 —	0.32 —
0.3±0.6 0.2±0.4	0.1±0.3 0.1±0.3	-0.2±0.4 -0.1±0.4	0.083 0.58	0.50 —	0.64 —	0.41 —
0.4±0.8 0.2±0.4	0.1±0.2 0.2±0.4	-0.3±0.7 -0.1±0.5	0.083 0.67	0.46 —	0.21 —	0.22 —

表6 (つづき)

検査項目	単位	群
III-10 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）ほどの程度困難ですか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
IV-1 この1ヵ月、催し物やデパートなどへ行きましたか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
IV-2 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）が困難でしたか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
IV-3 この1ヵ月、膝の痛みのため、ふだんしていること（おけいごと、お友達とのつきあいなど）を制限しましたか		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
IV-4 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		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
IV-5 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		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
V-1 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		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
V-2 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		クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
JOA スコア (平均)	—	クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
JOA スコア (右足)	—	クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)
JOA スコア (左足)	—	クリルオイル高用量群 (n=19) プラセボ群 (n=19)

数値は平均値±標準偏差

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

NA=not applicable

は、オメガ3系脂肪酸 (EPA, DHA) による、「関節リウマチ症状の緩和」について、唯一高い評価 (A 評価) を得ている。今後の課題として、抗炎症マーカー (IL-6 受容体, IL-10 および TGF- $\beta$ ) の変化と膝関節の自覚症状に関する JKOM および JOA のスコアとの関連を検討すべきである。

最後に、安全性評価項目として、摂取前と摂取4週間後に身体測定・理学検査、尿検査、末梢血液検査を実施した。身体測定・理学検査、末梢血液検査については摂取前と摂取4週間後のあいだに有意な変動が認められる項目が散見されたものの、いずれも医学的に問題のある変化ではなかった。また、尿検査についても医学的に問題のある変化は認められなかった。試験食品の摂取期間中に試験参加の数人が有害事象を訴えたが、試験食品との関連性はないことが認められた。よって、本試験食品の摂取は使

用条件下においては安全であった。

本研究では、クリルオイル摂取と摂取量の違いによる影響について、プラセボ群も用いた二重盲検並行群間比較試験を行った結果、とくに低用量のクリルオイルが膝の痛みの症状を和らげ、QOL を改善することが示された。しかしながら本試験では、クリルオイル高用量群の1名の試験参加者が摂取率により脱落した。クリルオイル低用量群の高感度CRP が有意に低下したが、クリルオイル高用量群ではその改善が認められなかった。膝の痛みの症状とCRP の変化には、試験参加者における摂取前のCRP または膝の痛みの重症度によって結果が異なる可能性がある。先行研究では、クリルオイル摂取によるCRP 低下は認められず、CRP の変化と局所的な痛みは関連しなかった<sup>3)</sup>報告もある。また、本試験では通常の食事に含まれるオメガ3系脂肪酸の摂取量を評価

摂取前	摂取 4 週間後	変化量 (摂取 4 週間後- 摂取前)	P 値 (摂取前との 比較)	P 値 (プラセボ群との比較)		
				摂取前	摂取後	変化量
0.8±0.9 0.6±0.7	0.3±0.6 0.4±0.5	-0.5±0.6 -0.2±0.5	0.003** 0.104	0.41 —	0.26 —	0.17 —
2.9±1.0 2.2±1.2	2.4±1.1 2.3±1.3	-0.6±0.8# 0.1±0.9	0.007** 0.804	0.043* —	0.10 —	0.033* —
0.7±0.9 0.7±0.7	0.1±0.3 0.1±0.3	-0.6±0.7 -0.6±0.8	0.002** 0.002**	0.84 —	0.92 —	0.82 —
0.4±1.0 0.4±0.6	0.1±0.3 0.1±0.2	-0.3±0.8 -0.3±0.6	0.111 0.030*	0.84 —	0.58 —	1.00 —
0.4±1.0 0.2±0.4	0.0±0.0 0.0±0.0	-0.4±1.0 -0.2±0.4	0.072 0.083	0.27 —	NA —	0.27 —
0.3±0.7 0.2±0.4	0.2±0.4 0.1±0.2	-0.1±0.7 -0.1±0.3	0.49 0.16	0.42 —	0.25 —	1.00 —
1.3±0.9 1.3±0.7	1.2±0.7 0.9±0.9	-0.2±1.2 -0.4±1.0	0.56 0.11	1.00 —	0.43 —	0.55 —
1.1±0.7 1.2±0.8	0.4±0.5 0.5±0.6	-0.6±0.7 -0.6±0.6	<0.001** <0.001**	0.66 —	0.69 —	1.00 —
91.8±8.4 92.4±7.6	97.5±3.0 95.5±4.3	5.7±8.0 3.2±4.6	0.006** 0.008**	0.84 —	0.039* —	0.25 —
93.2±8.4 92.6±8.2	97.6±3.9 96.3±5.2	4.5±7.8 3.7±5.5	0.022* 0.009**	0.85 —	0.36 —	0.72 —
90.5±11.4 92.1±7.7	97.4±4.2 94.7±5.1	6.8±10.2 2.6±5.1	0.009** 0.037*	0.62 —	0.021* —	0.12 —

していない。さらに対象の特徴に適切な摂取量を特定する必要があると推察される<sup>3,9)</sup>。実際に追加解析結果は、体重、BMI、CRPを考慮すると膝の痛みの自覚症状が異なることを示しており、クリルオイルによる炎症やQOLの改善の評価には他の要因も考慮する必要がある。具体的な要因として体重、CRP、JOAを考慮することがあげられ、今後の研究において選抜基準にこれらの要因を設けることも検討することも重要である。

### 結 論

本試験の結果から、500 mg クリルオイル含有カプセルの継続摂取は、摂取前より膝の痛みを緩和させることが示唆された。体重とBMI、CRPを共変量としてベースラインを調整した解析では、500 mg クリ

ルオイル含有カプセルの継続摂取によって健康状態が改善された。膝の痛みの程度、JKOMの総得点、JOAの両足の平均スコアを共変量としてベースラインを調整した解析では、1000 mg クリルオイル含有カプセルの継続摂取によってJOAスコアが改善された。また、本試験の条件下ではクリルオイル含有カプセルの継続摂取は安全であった。

### 抄 録

**目的** 本研究は、健常者を対象にクリルオイルの摂取が膝関節の痛みに関わるQOLに与える影響をランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて検証した。

**方法** 医師の判断により、膝関節に痛みを感じている健常な日本人男女81名を選抜した。試験参加者

を、クリルオイル低用量群、クリルオイル高用量群とプラセボ群に無作為に27名ずつ割り付けた。試験参加者は試験食品を1日4カプセル、4週間摂取した。摂取前および摂取4週後にJKOM, JOA, 高感度CRPの評価によって、膝関節の痛みに関わるQOLを検証した。安全性については、身体測定・理学検査, 尿検査, 血液検査にて評価した。

**結果** 全試験参加者81名のうち、試験食品の摂取不足によりクリルオイル高用量群から1名が試験から脱落した。よって、最終解析対象はクリルオイル低用量群では計27名、クリルオイル高用量群では計26名、プラセボ群では計27名であった。試験食品摂取4週間後において、高感度CRPは、プラセボ群と比較してクリルオイル低用量群では有意に改善した ( $P=0.034$ )。JKOM および JOA の評価では、クリルオイルによる影響は認められなかった。安全性評価項目として設定した身体測定・理学検査, 尿検査, 血液検査においては、試験食品摂取に伴う医学的に問題のある変化認められなかった。

**結論** クリルオイルの継続摂取は、膝関節に痛みを感じている健常な成人日本人男女のQOLを改善し、膝関節の痛みを和らげることが示唆された。また、本研究の条件下では安全な食品であった。

**【COI】** 本試験は、三生医薬(株)が第三者機関である(株)オルトメディコに試験を委託して実施した。また、委託の際に試験食品と試験実施費用を(株)オルトメディコに提供した。

**【謝辞】** 本研究にご協力いただきました試験参加者, 測定スタッフに感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) de Silva V, El-Metwally A, Ernst E, Lewith G, Macfarlane GJ. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2011; 50: 911-20.
- 2) Lopez HL. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: focus on micronutrients and supportive nutraceuticals. *PM R* 2012; 4: S155-68.
- 3) Suzuki Y, Fukushima M, Sakuraba K, Sawaki K, Sekigawa K. Krill oil improves mild knee joint pain: a randomized control trial. *PLoS One* 2016; 11 (10): e0162769.
- 4) Deutsch L. Evaluation of the effect of neptune krill oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr* 2007; 26 (1): 39-48.
- 5) Ierna M, Kerr A, Scales H, Berge K, Griinari M. Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 136.
- 6) 村上孝作. Specialized pro-resolving lipid mediator (SPM) による関節炎およびリウマチ性疾患制御の可能性. *Jpn J Clin Immunol* 39 (3): 155-63.
- 7) Akai M, Doi T, Fujino K, Iwaya T, Nasu T. An outcome measure for Japanese people with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2005; 32 (8): 1524-32.
- 8) Okuda M, Omokawa S, Okahashi K, Akahane M, Tanaka Y. Validity and reliability of the Japanese Orthopaedic Association score for osteoarthritic knees. *J Orthop Sci* 2012; 17 (6): 750-6.
- 9) Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* 1983; 70 (1): 41-55.
- 10) Wendell SG, Baffi C, Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (5): 1255-64.
- 11) Hill CL, March LM, Aitken D, Lester SE, Battersby R, Hynes K, et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 23-9.
- 12) Beavers KM, Beavers DP, Newman JJ, Anderson AM, Loeser RF Jr, Nicklas BJ, et al. Effects of total and regional fat loss on plasma CRP and IL-6 in overweight and obese, older adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23 (2): 249-56.
- 13) 吉川雅則, 木村弘. 栄養障害. *日内会誌* 2012; 101 (6): 1562-70.
- 14) 有田誠. 脂肪酸バランスと炎症の制御. *静脈経腸栄養* 2013; 28 (4): 929-32.
- 15) Kono H, Fujii H, Ogiku M, Tsuchiya M, Ishii K, Hara M. Enteral diets enriched with medium-chain triglycerides and N-3 fatty acids prevent chemically induced experimental colitis in rats. *Transl Res* 2010; 156 (5): 282-91.

受理日 (2017-4-30), 採択日 (2017-5-30)

\* \* \*

【訂正】 本誌掲載論文中に誤りがありましたので、お詫びして下記のとおり訂正いたします。(編集部)

● vol. 45 no. 6 2017

- クリルオイルの摂取が膝関節の痛みにかかわる QOL に与える影響  
—ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—

・ p.1001 左段↑ 4 行目 (下線部に補足として追加)

クリルオイルの 1 日摂取量はクリルオイル低用量群で 500 mg, クリルオイル高用量群で 1000 mg 相当である。なお, クリルオイル低用量群 500 mg に含まれる EPA, DHA はそれぞれ 60 mg, 27.5 mg であり, クリルオイル高用量群 1000 mg に含まれる EPA, DHA はそれぞれ 120 mg, 55 mg である。サフラワー油に含まれる EPA, DHA はともに 0 mg である。クリルオイルは Superba™ 2 (アーカー・バイオマリン社製) を使用した。介入期間は 2016 年 7 月 4 日から 11 月 19 日までとした。

● vol. 46 no. 2 2018

- Effect of Amla (*Emblica officinalis* Gaertn.) Extract Ingestion on Recovery of Body Temperature and Blood Flow Following Cold Stress  
—A Randomized Double-blind Placebo-controlled Study—

・ p.227 ABSTRACT *Methods* ↓ 2 ~ 3 行目

(誤) 0.8 mg corilagin  
(正) 4 mg ellagic acid

・ p.229 左段↑ 1 行目~右段↓ 2 行目 (下線部の修正と追加)

(誤)  
The extract contained 0.2 g/100 g corilagin, measured by high performance liquid chromatography.

(正)  
The extract contained 1 g/100 g ellagic acid, measured by acid hydrolysis followed by high performance liquid chromatography.