

コーヒー飲料による糖代謝マーカーの改善に関する臨床研究 —唾液中カフェイン濃度測定の妥当性—

岡田知子,^a 小林大介,^a 古野純典,^b 島添隆雄^{*,a}

Clinical Research on Improvement of Glucose Metabolic Marker Level by Coffee Drinking —Validity of Saliva Caffeine Concentration Measurement—

Tomoko OKADA,^a Daisuke KOBAYASHI,^a Suminori KONO,^b and Takao SHIMAZOE^{*,a}

^aDepartment of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical care, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, and ^bDepartment of Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

(Received November 17, 2009)

We measured both serum and saliva caffeine concentration using HPLC and assessed the correlation between them in volunteers with mild obesity. Significant correlation was shown between saliva and serum caffeine concentration. It may be necessary to measure caffeine metabolite concentration because its metabolites may also have an improving effect of glucose metabolism. In summary, we found that saliva caffeine concentration measurement was useful to assess caffeine intake level. Moreover, it will be helpful to know whether caffeine has an improving effect of glucose metabolism.

Key words—caffeine; glucose metabolism; HPLC; saliva; serum

1. はじめに

インスリンは糖代謝の重要なホルモンである。インスリンの作用不足によって、糖代謝異常をきたす。この糖代謝異常に付随して起こる三大合併症が死亡率に深く関わっている。糖尿病の診断に利用される75g-経口ブドウ糖負荷試験 (Oral glucose tolerance test; OGTT) では、糖代謝異常及び異常空腹時血糖が設定され、特に冠動脈疾患の危険性も指摘される。そのほかに、糖尿病の発症には体質の違いが反映すると言われている。2型糖尿病は、肥満及び肥満の既往者に多いと指摘されている。したがって、2型糖尿病を発症していない中等度肥満者においては、生活習慣の見直しが必要であると考えられる。

糖尿病は、嗜好品との関係について様々な報告がなされている。¹⁾ 特にコーヒーとの関連について

は、世界各地で研究されてきた。²⁾ 多くの疫学研究の結果から、コーヒー飲用が2型糖尿病に予防的であることはほぼ間違いないと考えられている。³⁾ また、コーヒー飲用者では75g-OGTTで診断される耐糖能障害を示す者が少なく、⁴⁾ インスリン感受性も良好であることが指摘されている。レギュラー・コーヒーとデカフェ・コーヒーを区別して、カフェインの2型糖尿病との関連について検討された報告もある。⁵⁾ これらの研究から、日常的なコーヒー飲用による耐糖能やインスリン感受性の改善を長期の介入試験によって確認することが重要である。そこで、われわれは、コーヒー1日5杯飲用が中等度肥満者の糖代謝マーカー及び血清炎症マーカーを改善するか否かを調べるために、無作為化比較対照試験 (Randomized Controlled Trial; RCT) を開始した。介入研究においては、コンプライアンスの確認は極めて重要であり、本研究では血清並びに唾液中のカフェイン濃度はHPLCを用いて測定した。

本研究計画は、九州大学大学院医学研究院の倫理委員会で承認を受けた。対象者は、新聞記事や広告などを通じて公募された。Table 1に対象者の選定

^a九州大学大学院薬学研究院臨床育薬学分野, ^b同院医学研究院予防医学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)

*e-mail: shimazoe@phar.kyushu-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第129年会シンポジウムGS5で発表したものを中心に記述したものである。

Table 1. Eligible Criteria for the Entry of this Study

| | |
|---|---|
| ① | Men aged 40–64 years |
| ② | Body mass index: 25–30 kg/m ² |
| ③ | Having no disease under medication and no life-limiting disease |
| ④ | No history of gastrectomy |
| ⑤ | Recorded fasting plasma glucose concentration of 100–140 mg/dl in the past year or 90–140 mg/dl at the screening when no measurement in the past year |
| ⑥ | Being able to drink coffee, but not drinking coffee daily |
| ⑦ | Being able to keep a current way of living in the next 18 weeks |

基準を示した。選定基準をすべて満たしたものにおいて、インフォームド・コンセントを書面で取得した。本試験には観察期間を2週間設定し、その間対象者(27名)にはカフェインの摂取を禁じた。試験期間は16週間と設定し、レギュラー・インスタントコーヒー(11名)、デカフェ・インスタントコーヒー(7名)あるいは水(9名)を飲用してもらった。特に、コーヒー飲用群には、インスタントコーヒー並びに同一規格の小さじ(1杯が粉末1.2–1.3gになることを確認済み)を2本配布し1日5杯飲用してもらった。試験開始より0, 8, 及び16週に検査と採血, そして, 0–8週及び9–16週には対象者の自宅に訪れ, 唾液の採取を行った。糖代謝の評価のためには, 75g-OGTTを行った。また, 腹囲及び体重の変化も検討した。これらの測定は, 九州大学大学院医学研究院予防医学分野によって遂行された。

2. 生体試料中カフェインの定量に関する検討

近年, 体内薬物濃度の推定に唾液が利用されている。唾液中のカフェイン濃度は, 組織中のカフェイン濃度を反映するものとして期待される。採血に比べ, 唾液の採取は対象者にとって非侵襲的である。本研究では, 約150mlの水で口を漱いだ後, 口腔内に綿球をおいた唾液の採取方法によって, 口腔内のコーヒー中カフェインの残存がなくなるように工夫した。

血清並びに唾液中カフェイン濃度に関して, HPLCを用いて検討した。⁶⁾ 血清中のカフェイン濃度の測定において, HPLCは熊本大学の河内山氏らの方法を一部改修して行った。同様にして, 唾液中のカフェイン濃度の測定を行った。本法において,

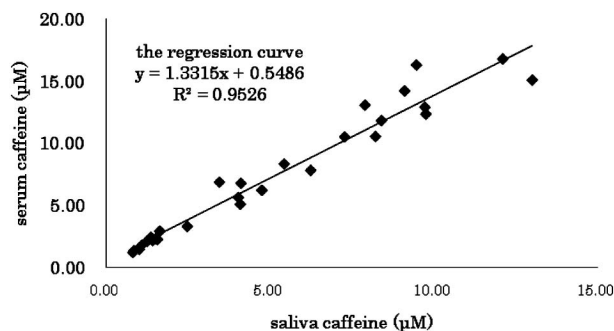


Fig. 1. Correlation between Serum and Saliva Caffeine Concentration
 $n=28$.

1–100 μM の濃度範囲でカフェインの定量が可能であった。一方, コーヒー中のカフェインの代謝物も, HPLCにより測定ができる。主な代謝物として, パラキサンチン, テオフィリン及びテオプロミンがある。これらの代謝物に関して, S/P比によい相関があることが報告されており,⁷⁾ 今後はこれらの時間推移についても, 更なる実験が必要であろう。

次に, 対象者の0, 8, 及び16週の生体試料中カフェインを定量した。血清中並びに唾液中カフェイン濃度の相関は, Fig. 1に示した。血清中カフェイン濃度に対する唾液中カフェイン濃度の比は, 0.67 (± 0.08) ($n=28$)であり, 統計学的に強い相関を示した ($r=0.97$, $p<0.001$)。これらを合わせて考えると, 血液の代替生体試料として唾液の安全性と有用性が支持されると思われた。

3. コーヒー飲用コンプライアンスの検討

今回の試験では, レギュラー・インスタントコーヒー群, デカフェ・インスタントコーヒー群, 非コーヒー(水)群の3群を設定し, コーヒー飲用のコンプライアンスを唾液中カフェイン濃度から評価した。コンプライアンスの不良者は, デカフェ・コーヒー群1名及び非コーヒー群2名であった。これらの者ではカフェイン濃度が1 μM を超えていた。介入期間0–8週及び9–16週は, 対象者の自宅



島添隆雄

九州大学大学院薬学研究院臨床育薬学分野准教授。1958年生まれ。九州大学大学院薬学研究科博士課程終了。1988年国立病院九州がんセンター臨床研究部研究員。1995年より現職。2005年九州大学大学院薬学研究院薬剤疫学分野准教授。この間Columbia大学留学。薬学部6年制教育に力を入れている。

に突然赴き、唾液の採取を行った。このため、唾液中カフェイン濃度から、コーヒーの飲用状況がより適切に判断できる。しかしながら、体内のカフェインの消失によって、濃度が異なることも予想される。

本研究により、唾液中カフェイン濃度測定により、レギュラー・コーヒー群のコンプライアンスを評価できることが確認された。また、カフェイン濃度別にレギュラー・コーヒー飲用の糖代謝マーカーへの影響を検討する必要性がある。

4. おわりに

コーヒー飲用のコンプライアンスは、唾液中カフェイン濃度の測定により評価でき、血中カフェイン濃度測定に比べてより安全で簡便である。近年、カフェイン及びその代謝物の肥満に対する作用について様々な議論がなされている。⁸⁾ 肥満は薬物体内動態変動の要因の一つであり、著しく体重が増加した場合、薬の分布容積や肝、腎などの機能と血流量の変化をもたらす。体脂肪の増加は、カフェインの半減期の延長及び分布容積の増加を生じさせるが、全身クリアランスには影響がない。一方、カフェインはCYP (cytochrome P450) 1A2によって代謝を受ける。CYP1A2はその遺伝子多型が報告されている。^{9,10)} 今回、遺伝子研究は行わなかったが、このような遺伝子の相違によるカフェイン代謝の違いが、糖代謝に影響を与える可能性も否定できない。今後は、カフェイン代謝物の測定も重要であると考えられる。

REFERENCES

- 1) Honjo S., Kono S., Coleman M. P., Shinchi K., Sakurai Y., Todoroki I., Umeda T., Wakabayashi K., Imanishi K., Nishikawa H., Ogawa S., Katsurada M., Nakagawa K., Yoshizawa N., *J. Clin. Epidemiol.*, **54**, 823–829 (2001).
- 2) Larsson S. C., Wolk A., *Gastroenterology*, **132**, 1740–1745 (2007).
- 3) Van Dam R. M., Manson J. E., Willett W. C., Hu F. B., *Diabetes Care*, **29**, 398–403 (2006).
- 4) Yamaji T., Mizoue T., Tanabe S., Ogawa S., Yamaguchi K., Shimizu E., Mineshita M., Kono S., *Diabetologia*, **47**, 2145–2151 (2004).
- 5) Van Dam R. M., Hu F. B., *JAMA*, **294**, 97–104 (2005).
- 6) Akinyinka O. O., Sowunmi A., Honeywell R., Renwick A. G., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 159–165 (2000).
- 7) Tang-Liu D. D., Williams R. L., Riegelman S., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **31**, 358–369 (1982).
- 8) Zahorska-Markiewicz B., Waluga M., Zielinski M., Klin M., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **34**, 393–395 (1996).
- 9) Koch J. P., ten Tusscher G. W., Koppe J. G., Guchelaar H. J., *J. Chromatogr. B*, **385**, 267–274 (1987).
- 10) Cornelis M. C., El-Sohemy A., Kabagambe E. K., Campos H., *JAMA*, **295**, 1135–1141 (2006).