

サフラン摂取が脳機能に及ぼす影響

中 村 弘 幸¹⁾ 堀 田 貴 子²⁾

樋 園 和 仁¹⁾ 藤 井 康 弘¹⁾

【要 旨】

本研究では、サフラン摂取による脳機能への影響を検討するために健康な女性高齢者を対象とした24週間の介入試験を実施した。その結果、24週後で開始時に比べてサフラン群では記憶機能および注意機能の有意な改善がみられ、対照群では記憶機能の改善がみられた。その他の検査・調査等で大きな変化がみられなかったことから、定期的なサフラン摂取は軽度認知障害へ繋がる注意分割機能の改善へ寄与する可能性が示唆された。

【キーワード】

サフラン 認知症 高齢者 介入研究 ファイブ・コグ

緒 言

現在、我が国では医療や介護にかかる費用増大が深刻な問題となっており、若い頃から食・生活習慣を適切なものとし、非感染性疾患の一次予防および重症化予防により健康寿命を延伸することが重要視されている。その背景としては高齢者数の増加が挙げられ、どのようにして長い間健康で自立した人生を歩む人々を増やすかという点が喫緊の課題である。介護における現状では、認知症に起因する要介護制度の利用が増えてきており、要介護原因の第1位となっている¹⁾。各年齢の認知症有病者の将来推計は、2025年には675万人、2050年には797万人に増加すると算出されており、認知症はこれからの高齢社会における重点的な課題の1つだと考えられている²⁾。

サフランは、パエリア等の料理にて香辛料・着色料として用いられているが、生薬としても鎮痛・通経などの用途に使用されてきた³⁾。その主要成分は、カロテノイド色素のクロシン、辛味成分であるピクロクロシン、芳香成分であるサフラナール等が知られている⁴⁾。脳機能との関連は、動物実験において学習および記憶の改善報告がなされており⁵⁾、ヒトにおいてもアルツハイマー型認知症や軽度認知障害への改善報告もあり⁶⁾⁷⁾、その効果が期待されている。しかしながら、健康な高齢者や日本人を対象とした介入研究はほとんど行われていない。そこで今回は、脳機能の低下がみえはじめる前期高齢者を対象としたサフラン摂取試験を実施し、その効果を検討することとした。

¹⁾別府大学大学院食物栄養科学研究科

²⁾竹田市役所保険健康課

方 法

1. 対象

試験対象者は、地域においてボランティア活動等を実施している高齢者より募集した。参加条件は、65歳～74歳女性で健康に大きな問題のないこととし、文書を用いた説明を行い、希望者本人の自由意思に基づいた同意が得られた34名を対象とした。

本研究は、別府大学研究倫理審査委員会の承認（2018-2）を得て、2018年6月から2019年3月の間で実施した。

2. 試験実施方法

対象者は事前に調査した知的機能検査結果や服薬・有病状況を考慮してペアマッチングを行い、その後無作為にサフラン群と対照群の2群に割り付けを行った。試験試料は、サフラン群にはサフラン粉末60mg入カプセル、対照群には小麦粉60mg入カプセルを準備し、盲検化した上で提供した。カプセルの摂取期間は24週とし、試験期間中は試験試料を1日1カプセル摂取すること、日々の摂取確認のため摂取および体調を記録することを指示した。

3. 調査項目および方法

摂取開始前・24週後にそれぞれ知的機能検査、摂取開始前・12週後・24週後に血液生化学検査、食事調査、質問票調査を実施した。

知的機能検査・血液生化学検査は医療施設等に依頼し、食事調査および質問票調査は郵送にて配布を行った。

3. 1 知的機能検査

知的機能検査は、加齢にともなう認知機能低下である AACD (Aging-associated Cognitive Decline) のスクリーニングを目的として日本人用に作成されたファイブ・コグ検査⁸⁾を実施し、運動得点・位置判断得点・単語記憶得点・時計描画得点・動物名想起得点・共通単語得点のデータを得た。

3. 2 血液生化学検査

血液生化学検査は、早朝空腹時に採血を行い、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血中脂質関連指標(中性脂肪・HDLコレステロール(HDL-C)・LDLコレステロール(LDL-C))、空腹時血糖、肝機能関連指標(GOT・GPT・ γ -GTP)、血清クレアチニンの値を得た。

3. 3 食事調査、質問票調査

食事調査は、食物摂取頻度調査票(エクセル栄養君 FFQgVer. 5.0)⁹⁾⁻¹¹⁾を用いて自記式にて実施し、管理栄養士による聞き取り確認を行った上で各調査日前1カ月間におけるエネルギーおよび栄養素等摂取量、食品群別摂取量、身体活動(活動係数)、記入時の身長・体重からBMI(Body Mass Index)のデータを得た。質問票調査は、食・生活習慣や自覚症状等に関する自記式質問票を実施した。

4. 統計解析

対象者34名のうち、事前検査で軽度認知障害が認められた者1名、途中脱退2名、対照群でサフラン摂取が確認された者1名、高血圧・脂質異常症・糖尿病に関する服薬があった者8名について除外した計22名(サフラン群10名、対照群12名)を解析対象とした。統計解析には、SPSS Ver. 28 (日本IBM株式会社)を用い、各群における飲酒・運動習慣は、Fisherの直接確率法にて比較した。各群内での前後比較には対応のある *t* 検定、群間比較には等分散性のための Levene の検定を実施後、独立サンプルによる *t* 検定を実施した。いずれにおいても、有意水準5%未満を以って差ありとした。各項目の結果は、平均値±標準偏差 (mean±SD) を示し、全てのデータがある開始時と24週後の値のみを使用した。

結 果

1. 対象者背景 (表1)

介入開始時における年齢、BMI、教育年数、喫煙・飲酒・運動習慣には両群間で有意な差はみられなかった。

表1 対象者背景

	サフラン群 (n=10)	対照群 (n=12)	<i>P</i>
年齢 (歳)	68.1±2.3	67.8±2.3	0.788 ^a
BMI (kg/m ²)	22.8±4.7	21.8±4.1	0.618 ^a
教育年数 (年)	12.7±1.3	12.3±0.8	0.432 ^a
喫煙習慣あり (人 (%))	0 (0.0)	0 (0.0)	—
飲酒習慣あり (人 (%))	5 (50.0)	5 (41.7)	1.000 ^b
運動習慣あり (人 (%))	5 (50.0)	4 (33.3)	0.666 ^b

^a 対応のない *t* 検定に基づく有意確率

^b Fisherの直接確率法に基づく有意確率

2. 介入期間中のエネルギー・栄養素等摂取量・身体活動状況 (表2)

エネルギー摂取量は、サフラン群では開始時1,746±392kcal/日、24週後1,894±418kcal/日、対照群では開始時2,019±274kcal/日、24週後2,135±263kcal/日であった。たんぱく質摂取量は、サフラン群では開始時66.6±15.6g/日、24週後69.4±21.7g/日、対照群では開始時80.4±17.6g/日、24週後82.4±10.8g/日であった。脂質摂取量は、サフラン群では開始時53.9±11.9g/日、24週後58.1±15.7g/日、対照群では開始時64.6±14.6g/日、24週後69.0±15.5g/日であった。炭水化物摂取量は、サフラン群では開始時239.1±63.1g/日、24週後263.2±57.4g/日、対照群では開始時267.8±38.0g/日、24週後285.7±34.1g/日であった。食物繊維摂取量は、サフラン群では開始時13.6±3.5g/日、24週後14.2±4.1g/日、対照群では開始時16.1±4.1g/日、24週後17.6±4.9g/日であった。食塩摂取相当量は、サフラン群では開始時9.1±2.2g/日、24週後9.6±2.8g/日、対照群では開始時10.9±3.0g/日、24週後10.6±2.7g/日であった。アルコール摂取量は、サフラン群では開始時3.1±3.9g/日、24週後3.1±3.6g/日、対照群では開始時3.7±5.9g/日、24週後3.7±5.6g/日であった。いずれの項目も、介入前後ともに有意差はみられなかった。カリウム摂取量は、サフラン群では開始時2,316±611mg/日、24週後2,399±794mg/日、対照群では開始時2,887±596mg/日、24週後3,211±746mg/日、介入前後とも群間に有意

差がみられた (いずれも $p < 0.05$)。

24週後におけるエネルギー・栄養素摂取量・身体活動の変化量は、いずれの群間でも有意差はみられなかった。

24週後における食品群別の摂取変化量では、穀類・いも類・緑黄色野菜・その他野菜・海藻類・豆類・魚介類・肉類・乳類・果実類等のほとんどの食品群で、群間での有意差はみられなかった。

表2 介入期間中の栄養素等摂取量の変化量

	サフラン群 (n=10)	対照群 (n=12)	<i>p</i>
BMI (kg/m ²)	-0.6±2.0	0.0±0.4	0.335
活動係数	-0.2±0.7	-0.3±0.6	0.865
エネルギー (kcal/日)	148±385	116±264	0.820
たんぱく質 (g/日)	2.8±19.3	2.1±15.4	0.919
脂質 (g/日)	4.1±10.5	4.5±12.8	0.952
炭水化物 (g/日)	24.1±68.5	17.9±33.1	0.782
カリウム (mg/日)	83±473	324±937	0.469
鉄 (mg/日)	0.6±1.9	0.3±2.4	0.817
レチノール活性当量 (μg/日)	-2±165	19±258	0.831
αトコフェノール (mg/日)	0.4±1.5	0.8±2.7	0.722
ビタミンC (mg/日)	0.4±24.3	17.7±58.1	0.392
食物繊維総量 (g/日)	0.6±3.4	1.5±5.8	0.664
食塩相当量 (g/日)	0.5±1.9	-0.2±2.7	0.455
アルコール量 (g/日)	0.0±2.2	0.0±2.8	0.981

※栄養素等摂取量、食品群別摂取量・摂取変化量データは未掲載

3. 介入期間中の血液生化学検査値の変化 (表3)

ヘモグロビンは、サフラン群では開始時13.2±0.8g/dL、24週後13.7±0.8g/dL、対照群では開始時13.5±0.8g/dL、24週後13.8±0.8g/dLと各群とも有意な増加がみられた (各 $p < 0.05$)。ヘマトクリットは、サフラン群では開始時41.7±2.3%、24週後43.5±2.6%、対照群では開始時42.1±2.4%、24週後43.9±2.2%と各群とも有意な増加がみられた ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$)。空腹時血糖値は、サフラン群では開始時88.3±12.5g/dL、24週後92.2±10.9g/dLと有意な増加がみられた ($p < 0.01$)。

開始時・24週後における各指標の群間差はみられなかった。24週間後における各指標の変化量では、空腹時血糖値のみ群間差がみられた ($p < 0.01$)。

表3 介入期間中の血液生化学検査値の変化

		サフラン群 (n = 10)	対照群 (n = 12)	<i>p</i>
赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	開始時	444.2 \pm 32.5	453.5 \pm 31.2	0.503
	24週後	448.6 \pm 28.4	459.0 \pm 24.9	0.371
	Δ 24週後	4.4 \pm 19.1	5.5 \pm 17.9	0.891
ヘモグロビン (g/dL)	開始時	13.2 \pm 0.8	13.5 \pm 0.8	0.485
	24週後	13.7 \pm 0.8*	13.8 \pm 0.8*	0.695
	Δ 24週後	0.5 \pm 0.6	0.4 \pm 0.5	0.702
ヘマトクリット (%)	開始時	41.7 \pm 2.3	42.1 \pm 2.4	0.702
	24週後	43.5 \pm 2.6*	43.9 \pm 2.2**	0.744
	Δ 24週後	1.8 \pm 2.3	1.8 \pm 2.0	0.946
中性脂肪 (mg/dL)	開始時	91.9 \pm 41.4	69.8 \pm 34.3	0.185
	24週後	95.6 \pm 44.0	81.0 \pm 54.4	0.503
	Δ 24週後	3.7 \pm 37.6	11.3 \pm 49.1	0.695
HDL-C (mg/dL)	開始時	76.6 \pm 13.4	76.3 \pm 12.5	0.950
	24週後	81.0 \pm 14.1	76.3 \pm 19.1	0.522
	Δ 24週後	4.4 \pm 9.1	0.0 \pm 10.3	0.304
LDL-C (mg/dL)	開始時	139.1 \pm 30.4	137.8 \pm 23.6	0.913
	24週後	144.7 \pm 36.7	129.5 \pm 48.7	0.427
	Δ 24週後	5.6 \pm 23.7	-8.3 \pm 36.4	0.313
クレアチニン (mg/dL)	開始時	0.62 \pm 0.11	0.71 \pm 0.15	0.120
	24週後	0.62 \pm 0.09	0.69 \pm 0.14	0.225
	Δ 24週後	0.01 \pm 0.05	-0.02 \pm 0.07	0.351
空腹時血糖値 (mg/dL)	開始時	88.3 \pm 12.5	87.9 \pm 5.0	0.923
	24週後	92.2 \pm 10.9**	85.7 \pm 6.5	0.097
	Δ 24週後	3.9 \pm 3.7	-2.3 \pm 5.7	0.008

p : 対応のない *t* 検定に基づく有意確率 サフラン群 vs 対照群

対応のある *t* 検定に基づく有意確率 **p* < 0.05, ***p* < 0.01

HDL-C:High-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C:Low-Density Lipoprotein Cholesterol

4. ファイブ・コグ検査結果の変化 (表4)

位置判断得点は、サフラン群では開始時54.6 \pm 9.8点、24週後60.3 \pm 8.6点と有意な増加がみられた (*p* < 0.001)。単語記憶得点は、サフラン群では開始時55.1 \pm 7.1点、24週後59.3 \pm 5.2点、対照群では開始時57.6 \pm 11.4点、24週後63.0 \pm 11.5点と有意な増加がみられた (各 *p* < 0.05)。

開始時・24週後における各指標の群間差はみられなかった。24週間後における各指標の変化量でも群間差はみられなかった。

表4 ファイブ・コグ検査結果の変化

		サフラン群 (n=10)	対照群 (n=12)	<i>p</i>
運動得点 (点)	開始時	47.8±10.4	45.6±7.6	0.570
	24週後	49.6±14.8	48.8±5.3	0.866
	△24週後	1.8±9.0	3.2±7.9	0.709
位置判断得点 (点)	開始時	54.6±9.8	52.4±8.4	0.579
	24週後	60.3±8.6***	53.5±10.0	0.107
	△24週後	5.7±3.2	1.1±10.4	0.167
単語記憶得点 (点)	開始時	55.1±7.1	57.6±11.4	0.557
	24週後	59.3±5.2*	63.0±11.5*	0.360
	△24週後	4.2±5.8	5.4±6.2	0.643
時計描画得点 (点)	開始時	50.7±7.4	51.0±5.4	0.914
	24週後	51.6±5.1	54.0±0.0	0.170
	△24週後	0.9±5.9	3.0±5.4	0.396
動物名想起得点 (点)	開始時	56.6±10.4	52.5±10.2	0.365
	24週後	57.9±12.2	55.3±9.1	0.565
	△24週後	1.3±10.8	2.8±8.4	0.726
共通単語得点 (点)	開始時	51.4±7.9	53.2±11.6	0.688
	24週後	56.4±9.5	54.7±11.7	0.712
	△24週後	5.0±6.8	1.5±5.8	0.210

p : 対応のない *t* 検定に基づく有意確率 サフラン群 vs 対照群
対応のある *t* 検定に基づく有意確率 **p* < 0.05, ***p* < 0.01

考 察

近年、高齢者の増加に伴い認知症に関連する健康課題も増加してきている。日本人の死因別死亡順位をみると、2017年に「血管性等の認知症」が男女総計にて第10位と初めて上位に入り、2019年にはアルツハイマー病が第10位に入った¹²⁾¹³⁾。また、2016年には要介護の原因として長年1位であった脳血管疾患を抑え、認知症が要介護原因の第1位となっている¹⁴⁾。認知症は、「アルツハイマー型」、「血管性」、「レビー小体型」、「前頭側頭型」等に分類されているが、ここ数十年の有病率の変化をみるとアルツハイマー型の割合が急増しており、無視できない大きな問題となっている¹⁵⁾。

本研究では、これら問題への改善策検討のため食品としてのサフランの有効性を検討する介入研究を実施した。結果指標としては、認知症罹患に関する詳細なデータが得られることが一番ではあるが、長期的な研究が必要となることを考慮し、その代替指標として AACD のスクリーニング検査であるファイブ・コグ検査を実施してデータを得た。ファイブ・コグ検査は、注意・記憶・視空間・言語・抽象的思考の5つの認知機能に関する項目から構成されており、日本人高齢者の認知機能を集団でスクリーニングできる検査である⁸⁾。日本人向けに開発されたツールであり、我が国における認知症関連の研究でも使用されている¹⁶⁾¹⁷⁾。

24週間の介入試験の結果、サフラン群では位置判断・単語記憶得点において有意な向上がみられ、対照群では単語記憶において有意な向上がみられた。単語記憶得点は24週後に両群で増加し

たことから共通要因で増加した可能性が考えられた。単語記憶得点は記憶機能の指標とされているが、認知症になる前の軽度認知障害の段階では記憶機能の一種であるエピソード記憶が低下するとされている¹⁸⁾。エピソード記憶は個人が経験した出来事についての記憶であるため、研究期間中に実施した毎日の試料摂取や体調に関する記録が両群ともに好影響を与えた可能性が考えられた。位置判断得点は複数作業を注意しながら同時に行う力である注意分割機能の指標とされており、こちらも軽度認知障害の段階で低下しやすい機能とされている¹⁸⁾。24週間の介入試験では群間差をみるだけの結果には至らなかったが、サフラン群でのみ24週後に増加がみられたことから知的機能改善の可能性が示唆された。

サフラン摂取による影響以外も考慮するため、介入期間中の健康状態および食・生活習慣を把握するための調査・検査を実施した。血液生化学検査の結果では、サフラン摂取の有無に関わらず、24週後ではヘモグロビン・ヘマトクリットにて有意な増加がみられた。両群ともに同様の傾向がみられたが試験に関する共通事項等による影響とは考えづらいため、季節的なもの等のその他要因にて変化したものだと考えた。短期的な介入研究では、サフラン摂取により赤血球等の減少やクレアチニン増加の報告などもあったが¹⁹⁾、本研究ではサフラン摂取によるこれらの指標への影響はなかったと考えられた。空腹時血糖値変化量では、24週後にサフラン群で増加がみられた。2型糖尿病患者を対象とした8週間の介入研究ではインスリン量やヘモグロビン A1c には影響がなかったことが報告されており²⁰⁾、なぜ増加がみられたかについては、インスリン量・ヘモグロビン A1c・グリコアルブミン等のより詳細なデータが必要であると考えられる。

食事調査では、栄養素等摂取量では開始時から24週後の変化量は両群ともに差はみられなかった。このことから食事内容は介入期間でほぼ同様であったと考えられた。開始時・24週後ともに対照群がサフラン群に比べてカリウム摂取量が高値であった。カリウムの摂取源となる食品には野菜類・果物類・いも類・海藻類等があるが、24週後摂取変化量には差はみられていない。これら食品群摂取量は認知症のリスクを低減させる可能性が報告されていることからサフラン群にとってはマイナス要因であったと考えられるため²¹⁾、今回の結果には影響はなかったものと考えた。また、食事調査の一部として主観的な回答ではあるが身体活動レベル計算値データを得ている。身体活動・運動は認知症リスク低減の報告があるが²²⁾、介入前後で有意な変動はみられなかった。以上の点から、研究期間中に脳機能に影響を及ぼすような食事の変化や運動習慣の変化は起こっていないものと考えられた。

本研究の限界点としては、年代的に無病者を集めることが難しく、疾病状況を考慮できる数の研究設計ができなかったことが挙げられる。また、安全性を考慮するため1日当たりのサフラン摂取量が少なかった可能性も否定はできない。血液検査の肝機能関連指標には変動がなかったことから、摂取量を増やしての研究も今後の検討課題である。知的機能検査では、対照群においても記憶機能の改善がみられたことから Placebo 効果が生じた可能性も否定はできない。この点に関しては、今回の調査に関する作業自体が各個人の脳機能に影響を及ぼした可能性も検討を行っていく必要があると考える。

謝 辞

本研究は、内閣府平成30年度地方創生推進交付金事業の一環として実施した。

利益相反

本研究において、利益相反に相当する事項はない

参考文献

- 1) 厚生労働省. 2019年国民生活基礎調査の概況. 2020
- 2) 二宮利治. 日本における認知症高齢者人口の将来推計に関する研究. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業. 2015
- 3) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター. 薬用植物総合情報データベース <http://mpdb.nibiohn.go.jp/> (2022年1月31日現在)
- 4) 正山征洋. サフラン栽培の現状とその薬理効果. 薬用植物研究. 31 (1). 20-26. 2009
- 5) Papandreou MA, Tsachaki M, et al. Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. Behavioural Brain Research. 219 (2). 197-204. 2011
- 6) Akhondzadeh S, Sabet MS, et al. A22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. Psychopharmacology (Berl). 207(4). 637-43. 2010
- 7) Tsolaki M, Karathanasi E, et al. Efficacy and Safety of *Crocus sativus* L. in Patients with Mild Cognitive Impairment: One Year Single-Blind Randomized, with Parallel Groups, Clinical Trial. J Alzheimers Dis. 54 (1). 129-133. 2016
- 8) NPO 認知症サポートセンター「ファイブ・コグ」 <https://www.iiyobou.org/fivecog/> (2022年1月31日現在)
- 9) 吉村幸雄. エクセル栄養君食物摂取頻度調査新 FFQg5. 0. 建帛社. 2016
- 10) 高橋啓子. 栄養素および食品群別摂取量を推定するための食物摂取状況調査票(簡易調査法)の作成. 栄養学雑誌. 61 (3). 161-169. 2003
- 11) 土海一美, 西村栄恵, 宮武伸行. 管理栄養士課程の大学生を対象とした食事調査方法の検討. 日本食育学会誌. 9 (4). 365-368. 2015
- 12) 厚生労働省. 平成29年(2017)人口動態統計(確定数)の概況. 2018
- 13) 厚生労働省. 令和元年(2019)人口動態統計(確定数)の概況. 2020
- 14) 厚生労働省. 平成28年国民生活基礎調査の概況. 2017
- 15) Ohara T, Hata J, et al. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. Neurology. 88 (20). 1925-1932. 2017
- 16) 尹智暎, 大藏倫博 et al. 高齢者における認知機能と身体機能の関連性の検討. 体力科学. 59 (3). 313-322. 2010
- 17) 松本耕輔, 澤田辰徳. 認知症予防におけるわが国の作業療法効果の文献探索的研究. 日本臨床作業療法研究. 5 (1). 47-54. 2018
- 18) Alberta MS, DeKosky ST, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 7 (3). 270-279. 2011
- 19) Modagheh MH, Shahabian M, et al. Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers. Phytomedicine. 15 (12). 1032-1037. 2008
- 20) Azimi P, Ghiasvand R, et al. Effects of Cinnamon, Cardamom, Saffron, and Ginger Consumption on Markers of Glycemic Control, Lipid Profile, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes Patients. Rev Diabet Stud. 11 (3). 258-266. 2014
- 21) Ozawa M, Ninomiya T, et al. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. Am J Clin Nutr. 97 (5). 1076-82. 2013
- 22) 長屋政博. 認知症に対する運動および身体活動の効果. Jpn Rehabil Med. 47 (9). 637-645. 2010