

健康食品之不易形成體脂肪保健功效評估方法

96 年 7 月 12 日衛署食字第 0960403113 號公告

102 年 10 月 23 日部授食字第 1021301338 號公告修正

壹、前言

肥胖症是指身體由於生理或生化機能之改變而引起體內脂肪過度沉積，造成體重增加之病症。WHO&FDA 已經於 1996 年將肥胖列為慢性疾病之一，強調「維持理想體重」之重要性。而肥胖症可分為以下兩種：

- 一、單純性肥胖（simple obesity）：又可分為體質性肥胖和獲得性肥胖兩種。體質性肥胖是指脂肪細胞數目較多所引起之肥胖症，常見於兒童時期之肥胖。另外，獲得性肥胖則是指脂肪細胞增大所引起之肥胖，常見於成年時期之肥胖症。而 95%以上之肥胖症是屬於單純性肥胖症。
- 二、續發性肥胖（secondary obesity）：由於內分泌或代謝性疾病等所引起之肥胖症，亦稱為症狀性肥胖（symptomatic obesity）。

一般而言，食品可做為不易形成體脂肪所應用之原理如下：

- 一、調節體內脂質分解作用-活化激素敏感性脂解酶（hormone-sensitive lipase）：不易形成體脂肪之過程就是體內脂肪動員作用之過程。許多不易形成體脂肪食品乃是利用其中可以促進脂肪組織分解之物質，減少體脂肪，以達到體重降低之目的。而身體中存在於脂肪組織之激素敏感性脂解酶（hormone-sensitive lipase），可以促進脂肪組織中三酸甘油酯（triglyceride, TG）之分解，乃是脂肪分解作用之關鍵酵素。
- 二、調節消化道消化及吸收之功能：不易形成體脂肪食品中亦有許多可以影響消化道消化及吸收之物質，藉此作用減少營養素之吸收，例如：抑制胰脂解酶之分解作用，減少腸道中脂質之分解；或抑制胰澱粉酶和雙糖酶之活性，減少澱粉和雙糖類之消化分解；或促進消化道蠕動，使食物快速通過，減少營養素之消化與吸收等。

由於續發性肥胖多因內分泌失調或代謝異常所致，影響因素甚多。因此，本功能評估方法以單純性肥胖症為對象，評估食品之不易形成體脂肪功效。

貳、評估試驗要件與檢測方法

本評估試驗得選擇「人體試驗」或「動物試驗」之一進行，試驗原始數據紀錄必須保留供查核。

一、人體實驗

脂肪細胞的主要功能在於調節熱量的平衡，熱量過剩時，體脂肪量會增加；相對地，熱量不足時，體脂肪量會減少。而具有『不易形成體脂肪功能』之『健康食品』的定義除了須盡量排除一些基因、激素分泌或代謝異常等影響因子外，維持大致原來的生活形態，但必須在『熱量平衡』（熱量攝取＝熱量消耗）的基本條件下（排除受試產品的主要作用在於「抑制食慾」，因其雖能降低體重，但並非「不易形成」體脂肪），因攝取了受試樣品而確實能使身體的脂肪含量下降，因此本評估方法須格外謹慎『熱量攝取』與『活動量』的控制，以避免獲得「假性正效果」（false positive）或「假性負效果」（false negative）。

注意要件：應採取使受試者不受試驗目的影響之單盲或雙盲試驗，進入試驗前，受試者必須盡量按原來的生活形態，僅略加修飾，找到能維持當時體重恆定2週以上的『熱量平衡』之「熱量攝取與活動量」生活形態，然後維持此「熱量攝取與活動量」（受試樣品含熱量時，應取代部分原飲食成分）進入本評估試驗至結束。

（一）執行單位與執行人：

本評估試驗原則上應委託具有充分設備之國內外大學食品、營養、醫藥等相關研究所、教學醫院以上之醫療機構或具公信力之研究機構執行，以維持客觀與可靠性。試驗計畫主持人必須具備足夠體脂肪營養生理或體脂肪代謝相關之專業背景與研究經驗或著作。試驗必須有相關專長的醫師參與，且事先須通過執行單位或相關之人體試驗審查委員會（Institutional Review Board, IRB）之核准才得開始進行試驗，並遵循衛生機關對健康食品人體實驗之相關規定。

（二）試驗對象：

由於續發性肥胖多因內分泌失調或代謝異常所致，影響因素甚多。因此，本功效評估方法原則上排除以「續發性肥胖者」（由醫師判斷）作為受試對象，而以「單純性肥胖症」為對象，評估食品之不易形成體脂肪功效。

由於即使是相同身高與體重，先天上女性的體脂肪比例明顯高於男性；另，男女性於成年後都會隨著年齡的增加而體脂肪的比例顯著增加，因此受試者的篩選必須很謹慎，原則上必須同一性別與生理年齡層等相近條件的受試者，再加上很好的熱量攝取與消耗之控制等，才能評估受試樣品對體脂肪代謝的影響。

1. 納入條件：

原則上，本評估試驗的受試者應篩選同一性別與年齡層，且體重與身體質量指標 (Body Mass Index, BMI) ≥ 27 之單純性肥胖者，其腰圍男性 > 90 cm 或女性 > 80 cm 者更為理想。本評估方法所謂相同「年齡層」主要是指兒童期、青春期、成熟期、中年期、更年期、停經後期，以及老年期等生理年齡。兒童期、青春期及停經前後之脂質代謝生理較複雜，如採用這些年齡層，受試者的生理狀態必須更相近，且需有較嚴謹的實驗設計與執行，否則不宜納入，以避免個體間有太大的誤差值。另，建議使用 20 歲以下為受試者之試驗，宜只進行第 1 類 GRAS (Generally Recognized As Safe) 食品。本試驗如屬於居家自由生活模式，則受試者必須飲食與運動等生活形態能自我約束，且能完全配合本試驗的要求。

2. 排除與退出標準：

篩檢受試者時，應排除懷孕或哺乳婦女，並由醫師診斷，排除任何內分泌異常，或無心臟、肝臟、腎臟其他器官之重大疾病或有精神疾病者，以及屬於續發性肥胖或其他足以影響本試驗結果或本試驗對受試者不宜之病患。試驗中發現對受試樣品不適、未按照規定食用受試樣品或飲食活動等生活不按本計畫約束，導致無法判斷受試樣品功效或因資料不全等影響功效或安全性判斷者；試驗期間罹患疾病或服用足以影響本試驗結果之藥物或保健食品等均應停止實驗，將之排除。

(三) 試驗分組模式：

所有受試者必須為具相近條件之單純性肥胖者，試驗可採用「自身交叉對照模式」或「分組平行對照模式」，得擇一進行。試驗能由執行單位提供所有之餐食與管理其活動最為理想；如有困難，得採用各自居家自由生活之模式，但在試驗前必須接受很好的營養飲食與活動生活形態 (life style) 的指導，尤其是

對「熱量」的控制。由於大多數的肥胖者於平日很可能較偏向飲食較不節制，再加上運動量偏少，突然進入試驗期，其飲食與生活形態都會比原先較節制與規律（尤其居家自由生活模式），此一改變很有可能就會使部分受試者之體重與體脂肪因而有明顯地下降，而此改善的功效並非來自『受試樣品』。因此進行人體試驗時必須很小心避免此一效應或瞭解如何抵扣掉此一效應的誤差值，以免影響到此評估試驗的正確性。有鑑於此，初步篩選出的自願受試者於實驗前必須先有一段適當的『穩定期』，維持規律的原飲食與運動等生活習慣，並使「體重能維持 2 週以上的恆定」的「起始體重」(Initial body weight)，然後按此飲食與生活型態進入試驗，並持續至實驗結束。應於試驗剛開始、實驗中及結束時，各有 3 天的飲食與活動紀錄，一方面可供試驗主持人參考，一方面有提醒受試者要注意維持生活規律之功效。

另外，因人體試驗的基本規範必須讓受試者清楚試驗的目的（當然不含其所攝取的樣品是什麼成分與其功效），可能難免產生「安慰劑效應」(placebo effects) 之心理效果。因此實驗應對受試者盡可能加以心理建設，無法避免的部分則因有「安慰劑控制組」(雙盲或單盲之「自身交叉對照模式」的每一位受試者也都會攝取到「安慰劑」)，因此可盡可能地加以校正。當在技術上無法製造與受試樣品外觀與口味等都極相似的「安慰劑」(例如天然食品) 時，得使用型態相近（例如「柳橙汁」vs「蘋果汁」)，受試者完全不知那一樣品有效或甚至以為二種都有效的要件下，選擇確定不具欲評估之功效的「對照樣品」作為「安慰劑」。

將所篩檢適當性別、生理年齡層之自願者，於獲得穩定之起始值之後，並考慮其他年齡、性別、身高、體重、BMI、體脂肪等相關條件，將二位或數位相近條件的受試者以隨機 (randomly) 方式平均分配至『試驗組』或『安慰劑組』(採「交叉自體比較模式」，則半數先開始攝取受試產品；另半數先開始攝取安慰劑)，以盡量降低二組間之差異性。然後分別開始攝取受試產品 (A) 或安慰劑 (B)，並穩定維持其原飲食（尤其須注意「熱量」的攝取）與生活形態（能紀錄以供參考，更佳）。實驗為期 12 週以上。

1. 分組平行比較模式：

隨機平均分配到『試驗組』或『控制組』的二組受試者同時分別攝取

受試產品 (A) 或安慰劑 (B) 共 ≥ 12 週。因每位僅進行攝取 A 或 B 一種樣品，其間會摻雜比「交叉自體比較模式」較多的個人飲食攝取與生活形態的差異性，因此本模式建議完成試驗的總人數 (各組人數 ≥ 20 人，總人數 ≥ 40 人) 略比「交叉自體比較模式」(總受試者人數 ≥ 16 人，每位受試者皆前後交叉攝取受試產品或安慰劑，因此每組人數仍 ≥ 16 人) 較多。實驗結束後，所有受試者亦可多進行 2~4 週之恢復期，不再服用受試產品或安慰劑，以供參考，但非為必要實驗。

2. 交叉自體比較模式：

雖本試驗採交叉之自體比較模式，但為盡量降低二組間前後安慰劑效應之差異性，仍宜將二位或數位相近條件的受試者以隨機方式平均分配至『試驗組』或『控制組』，各半數先進行攝取受試產品 (A) 或安慰劑 (B) 評估試驗。於第一階段實驗結束後，進入至少 2~4 週 (視受試產品之特質而定) 之排空 (wash-out) 期，維持除受試產品或安慰劑之外的穩定期生活形態與飲食習慣 (熱量平衡)，然後再取得連續二週穩定體重之「起始值」後，交叉攝取安慰劑 (B) 或受試產品 (A) 之第二階段評估，試驗期限與第一階段同。亦即每位受試者前後都接受有受試產品或安慰劑之實驗數據，以降低個人飲食、生活形態及生理差異之誤差值。

試驗結束後，所有受試者亦可多進行 2~4 週之恢復期，不再服用受試產品或安慰劑，以供參考，但非為必要實驗。本試驗模式之受試者人數僅需超過單組之所需完成人數 (總受試者人數 ≥ 16 人，試驗時分二半進行，交叉實驗後，二梯次人數加在一起，每組人數仍 ≥ 16 人)，但因需要交叉試驗，因此前後所需之試驗期間會比分組平行比較模式較長。

(四) 受試人數：

人數視實驗特性與設計而定，由於人體實驗之飲食與活動等生活形態控制不易，容易造成很大的誤差值，因此除謹慎控制各種影響因素外，宜有較大的受試者樣本數。本評估方法建議非交叉之分組平行比較模式完成試驗之人數每組須 ≥ 20 人，而屬同一批受試者之交叉自體比較試驗，則因可減少個人間的差異性，因此得每組完成試驗之人數 ≥ 16 人。但二種試驗模式均是能適度增加受試者人數更佳。

(五) 體脂肪的評估測量方法：

要精確測量人體脂肪的含量或其佔體組成 (body composition) 的比例幾乎做不到。不同方法或指標的評估都有其優缺點，因此如能多選用不同的方法，從各角度就較能觀察體脂肪的消長。本評估方法推薦試驗執行者視其設備，考慮使用下列的評估方法，但亦得使用其他適當的方法，但於試驗報告需檢附其參考資料，以支持其可靠性。

目前有超過 10 種以上的方法可用來估算活體脂肪量，大致上可以區分成兩大類方法，第一類是根據統計方法與描述性資料所發展出來的方法 (Statistical-derived methods)，如身體指標測量 (Anthropometric Index) 與生物電阻法 (Bioelectrical Impedance Analysis, BIA)，它們共同的特色是，根據一個參考的測量方法 (Reference Method) 與累積的統計資料，發展出估算的方程式；第二類是依據某些模式發展出來的 (Model-dependent methods)，這些方法是基於人體某些組成的特性十分穩定，且在不同個體間差異不大的假設下發展出來，如全身水測定法 (Total body water method)、比重法 (Densitometry)、全身鉀測定法 (Total body potassium method)、雙能 X 光吸收法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA)、多組成模式法 (Multi-compartment models) 等。

1. 身體測量法 (Anthropometry)

身體測量法的幾項指標均屬非侵入性的簡易測量，雖並不能直接評估體脂肪量的多寡，但因簡易獲得，常被作為間接評估肥胖與脂肪堆積位置的重要參考指標，為本評估方法的必測項目。

1.1. 體重與身體質量指標 (Body Mass Index, BMI) -- 必測項目

$$\text{BMI} = \text{體重 (kg)} / [\text{身高 (m)}]^2$$

是目前評估體位太胖或太瘦最常用的指標，本評估方法原則上也是建議應篩選 $\text{BMI} \geq 27$ 作為受試者。受試者如為成人，通常身高在試驗期間不致於變動，因此只需在試驗前後量測，但測量體重的頻率如越高，常較易觀察其變動，但需注意須在相近條件下測量，本評估方法建議受試者居家自行使用經過校正，精確度為小數一位以上的體重計，於每天起床，上過洗手間，僅著輕便內衣褲測量體重，並馬上記錄。每週至少測量一次，能每天測量一次更佳。試驗期間如生病，可能足以影響體重

者，亦必須加以記載。

因受試者為成人，身高在試驗期理應不致有變化；在「熱量平衡」的要件下，試驗後比試驗前的所有受試者中之個人平均每週體重減少 > 0.20 kg 或 BMI 下降 > 0.07 之有效率 $> 70\%$ (即超過 70% 的總受試者有明顯改善)，且試驗組降低幅度顯著大於安慰劑組 ($p < 0.05$) 時，得視為受試產品可能具「不易產生體脂肪」的功效，但其中有受試者體重下降幅度平均 > 0.5 kg/wk 者，不宜作為「健康食品」。

1.2. 腰圍與臀圍 -- 必測項目

流行病學與生理學的研究均顯示囤積在腹膜內側的內臟脂肪與許多疾病呈現相關性，因此即使是相同地可降低體脂肪的形成，但如是降低「內臟脂肪」的意義就比降低「皮下脂肪」高出很多。腰圍是極被重視的「代謝症候群」(metabolic syndrome) 之首要指標，它代表著容易誘發胰島素阻抗、高血糖、高血脂、高血壓、糖尿病、動脈粥狀硬化等之導因。正確的量測方法是除去腰部覆蓋的衣物，輕鬆站立，雙手自然下垂，然後用皮尺繞過腰部，於吐氣結束時測量「肋骨下緣與腸骨上緣之中間點的水平線周圍長度，即為「腰圍」。每週至少測量 1 次，測量時注意皮尺緊貼，但不擠壓皮膚。腰圍的多寡常被作為「內臟脂肪」(visceral fat) 的指標。而臀圍常被作為「皮下脂肪」(subcutaneous fat) 的指標，其測量目前並沒標準方法，本評估方法暫定取臀部的最大水平圍。

腰臀比 = 腰圍 / 臀圍 (此值僅供參考)。

在「熱量平衡」的要件下，試驗前後腰圍、臀圍或二者於總受試者中，個人平均每週減少 > 0.2 cm 之有效率 $> 70\%$ (即超過 70% 的總受試者有明顯改善)，且試驗組降低幅度顯著大於安慰劑組 ($p < 0.05$) 時，得視為受試產品可能具「不易產生體脂肪」的功效。

1.3. 皮下脂肪厚度 (Skinfold thickness) 推估法 -- 選測項目

由於一般有較多的脂肪是囤積在皮下，因此可測量多個部位的皮脂厚度來粗估「皮下脂肪」量，然後再由「皮下脂肪厚度」來推估「身體脂肪量」。然而，隨著受測者的體脂肪堆積位置的不同，導致「皮下脂肪厚度」與「身體脂肪量」並不呈固定的直接相關性，但如屬於相似體型

者，尤其非「中廣型腹部肥胖」，仍常被作為評估「皮下脂肪量」的重要參考。測量時，通常使用皮脂尺（Lange Caliper）測量身體 7 處（胸部、腋下、肱三頭肌、肩胛下緣、腹部、腸骨頂、大腿）的皮脂厚（通常以 mm 為單位）並加總後，加上年齡代入身體密度的公式，用以估計體脂肪百分比：

$$\text{男性身體密度} = 1.1120 - 0.00043499[7\text{處皮脂總和 (mm)}] + 0.00000055[7\text{處皮脂總和 (mm)}]^2 - 0.00028826(\text{年齡})$$

$$\text{女性身體密度} = 1.0970 - 0.00046971[7\text{處皮脂總和 (mm)}] + 0.00000056[7\text{處皮脂總和 (mm)}]^2 - 0.00012828(\text{年齡})$$

$$\text{體脂肪}\% = [(4.570 \div \text{身體密度}) - 4.142] \times 100$$

$$\text{全身體脂肪重量} = \text{體重 (kg)} \times \text{體脂肪}\%$$

此指標的測量因不同人的測量技術，有可能造成明顯的差異。因此建議由同一人或經很好訓練的一組人員來完成同一試驗的測量。

在「熱量平衡」的要件下，試驗前後「體脂肪%」於所有受試者中，個人平均每週減少 $> 0.2\%$ （約相當降低體重 0.2 kg）之有效率 $> 70\%$ （即超過70%的總受試者有明顯改善），且試驗組降低幅度顯著大於安慰劑組（ $p < 0.05$ ）時，得視為受試產品可能具「不易產生體脂肪」的功效。

2. 生物阻抗分析法（Bioelectrical Impedance Analysis, BIA）--選測項目

生物阻抗分析法是讓身體通以微弱的電流，利用生物電阻（bioimpedance）的方法，測量體脂肪量、脂肪%及去脂體重（non-fat body weights），亦可分析肌肉量及體脂肪分佈等。其原理主要是利用在身體中「電流幾乎無法通過脂肪，但很容易通過肌肉或水分」的原理，透過量測身體的電阻，再配合其他因子，包括性別、身高、體重、年齡等相關因素，輸入體脂計內建的公式，換算出受測量者的體脂肪佔身體組成之比率。常用以判斷身體脂肪是否過多或過少。體脂計評估體脂肪的精確性與內建晶片的計算公式息息相關，由於公式也是由大量的測試所推導出來的，而該公式又多少與種族、體型等相關，因此任何一個體脂計都無法完全符合每個人的情形。

生物電阻法設計的原理基於三個假設：

1. 人體就像圓柱型導體，而導體長度與身高成正比。
2. 電阻指數（the impedance index = 身高²/電阻）與身體總水分成正比。
3. 人體產生的電容，在此測量是可以忽略的。

當電壓加於身體時，因電阻使電壓的降低幅度與身體總體液量成正比，所以當一固定電壓施於身體時，從另一端測得之電流量，可算出身體的電阻，而身體總水量與電阻指數（=身高²/電阻）成正比，透過參考方法（一般使用重水同位素法 Deuterium dilution method），以及統計資料發展的迴歸方程式求得估計公式，如此便可以估計出身體總水分。也因而測試前飲食狀況或多喝水，尤其礦泉水，都有可能影響到測定值，因此每次測量時應盡量維持在同一狀況條件下。

2.1. 多電極體脂儀

因只雙腳站立之「簡單型體脂測定儀」誤差值太大，本評估方法並不推薦。本評估方法推薦使用「多電極體脂儀」（多頻率生物電阻檢測儀），此生物電阻法乃利用身體接觸多個電極片（例如左右兩側之大拇指、第四指、足底前端及足跟底部，共 8 個電極接觸點），然後使無感電流（90 μ A 與 400 μ A）通過近端接觸電極片的肢段，電流可通過身體流至遠端，由遠端的電極接收。電極之間電流可藉由組織中水分與電解質的分佈而傳導，「非脂肪質量」部分含有身體的水分與具導電性的電解質，導電性遠大於「脂肪質量」。脂肪質量對電流有極大的阻抗（impedance，以“Z”表示），亦即電流非常難通過脂肪，因此從電流通過組織的量就能反映脂肪在組織中相對的量，以這種生物電阻的技術測量出來的阻抗及導電率，即能轉換成相對的體脂肪量，由 BIA 計算出來的相對脂肪量與水中秤重法比較，具有非常高的相關性（ $r = 0.90-0.94$ ）。

阻抗（Z）表示對電流所呈現的阻力，單位為歐姆（ Ω ），隨電流而變化。阻抗由電阻（resistance，以“R”表示）及電抗（reactance，以“Xc”表示）構成。電阻為抵抗電流通過物體的阻力，根據歐姆定律（Ohm's law），電阻等於電壓（voltage，以“E”表示）除以電流（current，

以“ I ”表示），公式為 $R=E/I$ 。

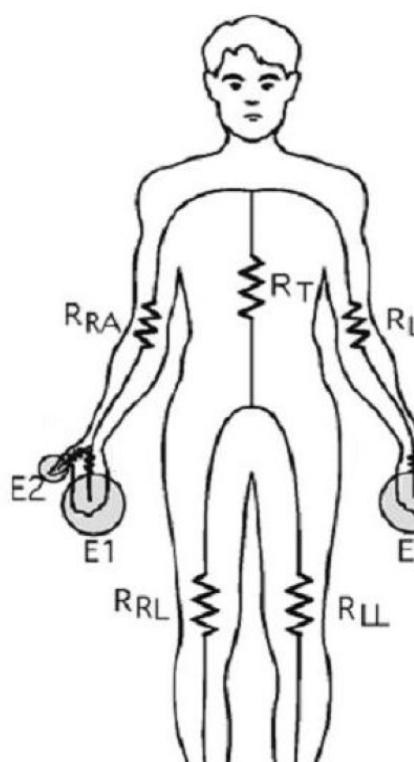
於生物性的導體中，電流是透過水溶性液體中的離子來傳導，其導電性與導體中所含的離子數量成正比。電抗為電容（capacitance）的倒數，或可視為短時間內電容器中所儲存的電壓。在身體內，電抗與數種極化（polarization）形式有關，例如由細胞膜及組織介面所產生的分離電荷或電化學梯度（electrochemical gradients）。電阻與電抗的關係可由幾何方程式來表示： $\text{phase angle (PA)} = X_c/R$ 。人體內PA的變異性因細胞大小、細胞膜的通透性（permeability）或細胞內的成分而有所不同。由測量 R 與 X_c 的值，以及受試者的資料，不同身體的成分（包括身體總水重、去脂體重及脂肪質量）能藉由特別的估算公式計算出來。

關於BIA在生物體中使用阻抗技術的原理，是假設身體是一個由不同的長度、相同橫斷面積的幾何形導體所構成，並將各肢段視為質地均勻（homogeneous）的圓柱導體（圖一）。該圖的儀器為 8 個電極接觸點的多頻率生物電阻檢測儀，可將身體區分成5個圓柱形區段，透過6種不同的頻率（1 Hz、5 Hz、50 Hz、250 Hz、500 Hz、1000 Hz）可得右臂、左臂、右腿、左腿與軀幹的阻抗值（圖一），全身阻抗值為每個區段阻抗值的總和。目前的體脂儀大多能自動計算去脂體重（fat-free body weight）、脂肪質量（fat mass）及體脂肪百分比（% body fat），「去脂體重」是由全身總水重經亞洲族群的估算公式計算而得；因此「體重」減去「去脂體重」可得「體脂肪質量」：

體脂肪質量（kg）＝ 體重（kg）－去脂體重（kg）；

而體脂肪百分比的計算如以下之公式：

體脂肪百分比（%）＝ 脂肪質量／體重 × 100 %。



圖一 生物阻抗分析法（BIA）測量人體各肢段之途徑示意圖。圖中兩手握住電極握把，足底前後各自接觸電極。“E”表電壓測量點，分別為手掌（E1、E3）、拇指（E2、E4）、前足底（E5、E7）、後足底（E6、E8）；“R”表示透過歐姆定律（ $E=IR$ ）測得的電阻，分別標示為右臂（RRA）、左臂（RLA）、軀幹（RT）、右腿（RRL）、左腿（RLL）。

2.2. 腹部脂肪分析儀（Abdominal fat analyzer, ViScan）

腹部脂肪分析儀主要的量測準則為當健全的肌肉組織，可讓電流輕易流通腹部肌肉；而若內臟脂肪增加將阻礙電流通過腹部組織。因此腹部脂肪分析儀能透過電流方式流通腹部組織，以量測內臟脂肪指數。其使用特色為採躺臥姿勢，將含四組電極片之電極片帶放置在腹部偵測，其量測數據經由紅外線方式傳輸到產品主體上。其數據將顯示內臟脂肪級數、腹部尺寸衡量值及軀幹脂肪率。

在「熱量平衡」的要件下，試驗前後「體脂肪%」於所有受試者中，個人平均每週減少 $> 0.2\%$ （約相當降低體重 0.2 kg ）之有效率 $> 70\%$ （即超過 70% 的總受試者有明顯改善），

且試驗組降低幅度顯著大於安慰劑組（ $p < 0.05$ ）時，得視為受試產

品可能具「不易產生體脂肪」的功效。

3. 身體密度測量法 (Body density measurement) --選測項目

通常是利用阿基米得原理的「水中秤重法」，把人在儘量吐氣後，全身沉入水中，測得身體在水中減輕的重量或實測排出的水量重，然後除以當時水溫的水密度，而可得受測者身體的總體積 (Vt)，校正肺餘容積 (殘氣量) 的誤差，再算出身體的密度 (重量/體積)：

$$\text{身體密度 } D(\text{g/mL}) = \frac{\text{地面體重}(\text{g})}{\left\{ [\text{地面體重}(\text{g}) - \text{水中體重}(\text{g})] \div \text{水的密度}(\text{g/mL}) \right\} - \text{殘氣量}(\text{mL})}$$

得到身體密度後，代入估算體脂肪百分比公式：

$$\text{體脂肪百分比}(\%) = (4.570/D - 4.142) \times 100$$

D 為人體密度， $D = M/(Vt - RV)$

M：體重

Vt：人體總容積 (人體在儘量吐氣下，在水中測定的排水容積)

RV：肺殘氣容積(mL) = $[0.0115 \times (\text{age})] + [0.019 \times \text{身高}(\text{cm})] - 2.24$

實施水中秤重法時，可將本試驗所得的體脂肪百分率結果與體脂計作核對。在「熱量平衡」的要件下，試驗前後「體脂肪%」於所有受試者中，個人平均每週減少 $> 0.2\%$ (約相當降低體重 0.2 kg) 之有效率 $> 70\%$ (即超過 70% 的總受試者有明顯改善)，且試驗組降低幅度顯著大於安慰劑組 ($p < 0.05$) 時，得視為受試產品可能具「不易產生體脂肪」的功效。

4. 影像學測定法 - 選測項目，得擇下列方法之一。

以不同原理特性的儀器檢查身體不同組織，在影像上呈現來分析身體各組成的比率。一般常用的方法有電腦斷層掃描 (computerized axial tomography scan, CT scan)、核磁共振影像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)、雙能X光吸收法 (Dual energy X-ray Absorptiometry, DXA) 等方法，其中目前DXA儀器有商業的軟體配合做身體組成的計算。此些儀器較多用來測定腹部脂肪的堆積，因此結果宜與「腰圍」和/或「腰臀比」搭配來評估腹部脂肪的消長。

4.1 電腦斷層掃描 (CT Scan)

電腦斷層掃描診斷技術原理是運用X光來製造橫切面的影像。受檢者需要躺在掃描床上，然後慢慢地通過電腦掃描機器。掃描期間，掃描器上一條X光管會沿著受檢者旋轉，並發出X光射線。發射管對面的電子探測器會接收傳輸過來的X光射線，所得資料由電腦加以分析重組，製成影像。過程中，承托受檢者的掃描床會徐徐的往來移動，藉此重複上述的步驟。最後，數據會轉移成為不同的橫切面影像。其優點可將最終的影像透過任何切面的模式重組，立體地展現出來，亦可縮短收集數據的時間，減少檢查所需時間，開拓了臨床使用的空間，尤其在心血管相關的個案方面，幫助甚大。

4.2 核磁共振掃描影像（MRI）

是目前最能夠準確建立出身體組成的測量方法，它能產生人體內部結構之解剖影像，可在活體上直接測量。由於MRI 的高解析度影像，能夠清楚的辨識出脂肪組織。以MRI掃描分析身體的脂肪含量，是近年發展出的方法，透過電腦軟體，可以精確的算出測量部位的脂肪量和分布情形，但是核磁共振掃描的價格非常昂貴，因此尚未普遍應用。

4.3. 雙能X光吸收法（DXA）

臨床上大多用於測量骨質密度，但它也可以用於體脂肪的測量，利用的原理是雙能X光穿透過骨礦物質（bone minerals）、脂肪組織（fat mass）、非脂肪軟組織（fat-free soft tissue）時，不同組織吸收光能的量有明顯的不同，導致光能衰退程度會有不同，來區分這些組織。大體而言，DXA已是目前測定體脂肪最精確的方法之一，但因其計算是二度的平面，而非人體的立體結構，因而其誤差值會略大於MRI。

電腦斷層與核磁共振檢查可以評估身體組成，特別是腹腔內的脂肪組織，因放射線暴露、價格昂貴與沒有商業的軟體配合等因素，以致使用尚不普遍，多屬於研究層次。

4.4 近紅外線交叉儀（near-infrared interactance）

其是一種利用近紅外線對人體不同組織穿透反射程度不同的原理來測量體內脂肪含量的方法。測試多採用測量人體肱二頭肌做為主要測試部位，將測試數據代入含有身高、體重、體型、活動量水平的方程式就

可計算出受試者體內脂肪含量的百分比。此方法所需儀器價格便宜，測度步驟簡單。但由於每次探頭對身體組織的壓迫力不同，對同一受試者所測量出的數據往往也不一樣，因此這種方法的測試精度較差。

使用上述幾項影像測定儀器之評估方法，通常由儀器自動積分脂肪的含量。在「熱量平衡」的要件下，試驗前後「體脂肪%」於所有受試者中，個人平均每週減少 $> 0.2\%$ （約相當降低體重 0.2 kg ）之有效率 $> 70\%$ （即超過 70% 的總受試者有明顯改善），且試驗組降低幅度顯著大於安慰劑組（ $p < 0.05$ ）時，得視為受試產品可能具「不易產生體脂肪」的功效。儀器若無法自動積分脂肪量時，得由專科醫師或本領域之專家加以判讀。如呈現明顯下降時，亦得視為受試產品可能具「不易產生體脂肪」的功效。

（六）安全性評估：

為觀察攝取受試樣品期間是否會產生一些不良之副作用，應執行本安全性評估。檢測指標如下：

1. 必測項目

1.1. 一般狀況—精神狀況、睡眠、厭食、腸胃症狀、血壓、脈搏、呼吸次數
觀察並記錄受試者在實驗期間之精神狀況、睡眠、厭食以及有無其他腸胃症狀等。並定期測量血壓、脈搏及呼吸次數等。

1.2. 血液常規檢查—紅血球及白血球細胞數目、血紅素、血容比、平均紅血球體積

定期抽血測量血中紅血球細胞數目、白血球細胞數目、血紅素、血容比、平均紅血球體積等項目。其測定方法，可由實驗室用公認之方法自行分析，或由教學醫院利用血液生化自動分析儀器分析。

1.3. 血液生化分析—血脂質、血糖、肝功能、腎功能、甲狀腺功能

定期抽血測量血脂質（TG、TC、free fatty acid、LDL-C 及 HDL-C）、血糖、肝功能（GOT、GPT、 γ -GT、白蛋白）、腎功能（尿素氮、肌酸酐、尿酸）、甲狀腺功能等項目。其測定方法，可由實驗室用公認之方法自行分析，或由教學醫院利用血液生化自動分析儀器分析。

1.4. 飲食與活動紀錄

實驗剛開始、中期及結束時等三個時期必須對受試者進行三天之飲食與活動紀錄，排除飲食與活動習慣因子影響實驗數據之可能性。

2. 選測項目

2.1. 血液生化分析—血中酮體濃度及電解質平衡狀態

定期抽血測量血中酮體以及電解質（鈉、鉀）等項目。其測定方法，可由實驗室用公認之方法自行分析，或由教學醫院利用血液生化自動分析儀器分析。

2.2. 尿液檢查—酸鹼值、尿蛋白、尿糖

定期收集受試者尿液分析酸鹼值、尿蛋白及尿糖等項目。可由實驗室用公認之方法自行分析，或由教學醫院利用血液生化自動分析儀器分析。

2.3. 心肺功能檢查—心電圖、肺功能檢查

定期檢測受試者之心臟功能及肺功能。心臟功能以心電圖偵測，肺功能以肺活量、一秒用力吐氣量等項目判定。建議由醫院醫事技術人員負責檢測及判讀。

（七）試驗劑量：

試驗劑量應比照產品上市之建議劑量，且必須在安全範圍內。原則上應從每天正常飲食中扣除試驗樣品之相對營養組成的熱量。『功效成分』以整體產品為考量，得為某一明確化學成分為主，也得為幾項成分或食材之複方產品。試驗時，特別要留意先獲得每位受試者「熱量平衡」的每日「熱量攝取量」（營養均衡條件下）與「熱量消耗活動量」，然後嚴謹維持此基本條件下進行「受試樣品」之評估試驗。

（八）數據之統計分析：

本評估試驗重點在比較攝取受試產品（試驗組）或安慰劑（控制組）之試驗前後個別體脂肪含量或比率的消長值，以及比較受試產品與安慰劑之間是否有明顯的差異。

試驗報告必須檢附所有受試者之相關原始數據，先計算試驗組與控制組各時間點個別受試者之「測量值」，然後計算各時間點的前後變化值：

前後變化值＝（試驗期值）－（起始值）

統計時，先計算試驗組與控制組各別「前後變化值」之 $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ ，分別以 unpaired Student's t-test 比較各測定時間點的「試驗組與對照組」組間是否有顯著之差異性。 $p < 0.05$ 為明顯 (significant) 差異， $p < 0.10$ 為輕微 (slightly significant) 差異。

(九) 測定數據與結果之判定：

本評估方法的基本原則是：(1) 篩選有體重或 BMI 偏高 (≥ 27) 之受試者；(2) 必須確定在營養均衡的「熱量平衡」下所進行的評估試驗才能判斷受試產品是否能明顯抑制體脂肪的形成。

試驗結果之判斷乃以安全性指標判定受試者在攝取受試物後，(1) 以體重和/或 BMI、腰圍和/或臀圍為基礎，當 (2) 再加上「皮下脂肪厚度推估法+生物阻抗分析法」、「身體密度測量法」或「影像學測定法」之一結果顯示 (A) 攝取「受試樣品」的試驗期，試驗後比試驗前有改善之「總試驗者有效率」 $> 50\%$ (即超過 50% 的總受試者有明顯改善)，始認為有效；(B) 且攝取「受試樣品」的結果在前段〔貳、一、(八)〕所述的統計上顯著 ($p < 0.05$) 比攝取「安慰劑」(或對照樣品) 具有「不易形成體脂肪」之功效；(C) 同時其它所測試指標都無呈現受試產品會增加體脂肪之形成的負面效果時，得判斷受試樣品為「具有不易形成體脂肪功效」之「健康食品」。

二、動物實驗

(一) 執行單位與執行人：

本評估試驗原則上應委託具有充分設備之國內外大學食品、營養、醫藥等相關研究所、教學醫院以上之醫療機構或具公信力之研究機構執行，以維持客觀與可靠性。試驗計畫主持人必須具備足夠與體脂肪代謝生理相關之專業背景與研究經驗或著作；試驗必須事先經過執行單位之動物試驗委員會審查通過。

(二) 實驗動物：

建議選用 ≥ 6 週齡，且體重 ≥ 150 g 之雄性 SD (較佳) 或 Wistar 大白鼠，得不必所有的動物同一天開始進入試驗。動物必須來自公立研究機構、公私立大學或其他中央衛生主管機關認可之實驗動物中心。

(三) 動物之飼養：

宜飼養在恆溫 ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$)、亮暗各 12 小時之動物房。由於大鼠通常於黑暗時段進食，移除飼料之最佳時刻為動物房開始要轉明亮時，空腹時間可設定為 12 ± 2 小時。飼養或處理時應避免動物驚嚇，且每次必須前後一致。

(四) 動物分組與飼料：

每組實驗動物至少 12 隻，試驗樣品必須經由口服進行試驗，得將試驗樣品直接混加於飼料中或採用經口管灌食 (gavage)。試驗食品之添加原則上應以已上市或預備上市之整體產品為考量，亦即其試驗結果之生理功效應視為是整體產品各組成分的綜合結果。試驗產品含有蛋白質或油脂時，其添加應取代(扣除)基礎飼料中等量之蛋白質或油脂為原則。由於本試驗旨在評估受試樣品是否具有「不易形成體脂肪的功效」，因此需特別注意除正常飼料組外，其他各組的含熱量必須盡量相等。

試驗可選擇下列 2 種模式之一進行：

1. 先誘發動物肥胖模式

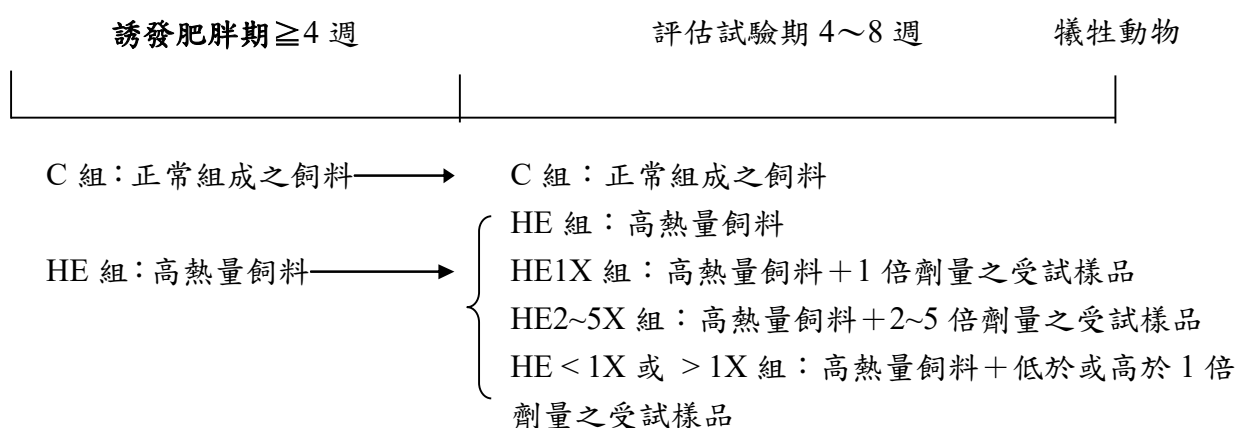
盡量選用鼠齡 (建議 ≥ 6 週齡) 與體重 (建議 ≥ 150 g) 皆相近者開始先進入誘發肥胖實驗期。實驗開始時，從所有的實驗動物中隨機分 ≥ 12 隻為正常控制組 (control group, C)，從開始至結束均餵予 AIN-93 或商業適當之正常成鼠飼料；其餘動物餵予高熱量飼料 (high energy diet, HE) 以誘發肥胖 (HE 組)。

HE 飼料得自行以 AIN-93 成鼠飼料配方為基礎加以修飾，例如調整含油重量比 $> 20\%$ ，亦得添加部份全脂奶粉或果糖等其他適當之成分 (報告應附參考資料)。飼養至少 4 週後，先選出 HE 組中體重高於 C 組平均體重 10% 之動物 (同一飼養時間，體重增加太少者應淘汰不用)，並將所有動物中體重最接近的每 4 隻隨機分配成 4 組，分別繼續飼予 HE 飼料 (HE 對照組) 或含 3 種不同劑量受試樣品之 HE 試驗飼料 (試驗組)。

HE 試驗飼料分別混加 3 種不同劑量的「受試樣品」，取代部份 HE 飼料相對稱成分，其中一組的受試樣品劑量必須為相當於成人的「建議劑量」(HE 1X)；另一組建議添加 2~5X 建議劑量之受試樣品；第 3 劑量組之受試樣品的添加量得低於或高於建議劑量。HE 試驗組與 HE 對照組之飼料熱量必須彼此相等 (iso-caloric) 或極相近，且其他營養成分亦必須盡量相近

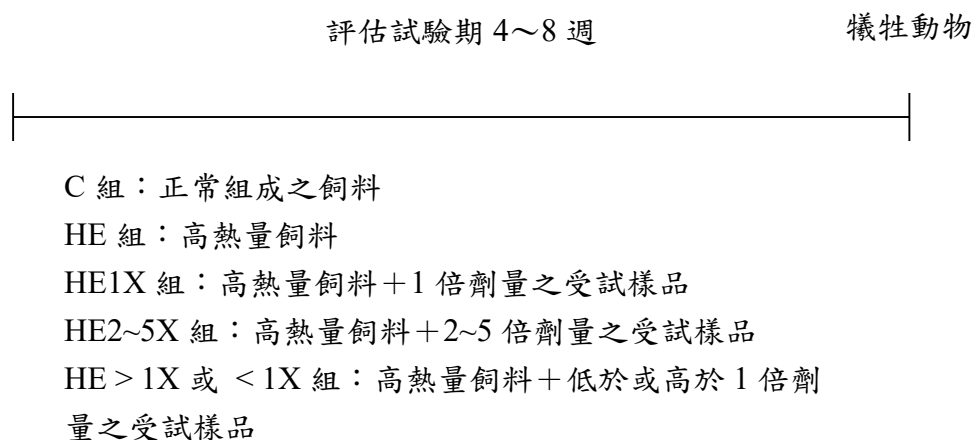
似。

受試樣品之投予可以直接添加於飼料或採用胃管經口灌食 (gavage)，飼予受試樣品的試驗期間 4~8 週，但特殊需要時得 ≥ 8 週。然後犧牲動物，進行各項分析。分組與飼養之方法如下圖：



2. 同時誘發動物肥胖模式：

盡量選用鼠齡 (建議 ≥ 6 週齡) 與體重 (建議 ≥ 150 g) 皆相近者直接開始進入試驗。試驗開始時，宜將體重最接近的每 5 隻隨機分配到正常控制組 (C)、HE 對照組或添加 3 種不同劑量受試樣品之 HE 試驗組。本模式之其他實驗條件和方法與上述「先誘發動物肥胖模式」的「評估試驗期」同。分組與飼養之方法如下圖：



(五) 實驗動物與人體間試驗劑量之換算：

1. 受試樣品添加於飼料中模式：

試驗樣品直接混加於飼料中飼養時，動物與人體之間的換算原則為以設定每人每日攝取 500 克乾重食物為基準，而健康成人之受試產品建議攝取量（例如 10 克）除以 500 克之百分比（例如 2%），則其為試驗樣品混加於動物飼料中 1 倍劑量的百分比（2%）；試驗時，得使用數種劑量進行試驗，以統計分析（建議使用 Duncan's Multiple Range Test）比較出最適劑量百分比後，500 g 乘以該百分比可得健康成人的建議每天攝取量。

2. 受試樣品直接管餵模式：

如採用經口管灌食（gavage）方式給予受試樣品時，一般的認知，身體的新陳代謝速率與其體表面積的相關性明顯超過其體重之相關性，但體表的精確測量非常不易，而即使在同一物種（species）內之體表，其與體重間並沒有一簡單正確的公式可換算，且其關係又會隨著體重和體型的改變而與體表之關係係數有不規則的變異，因此在實驗期間之試驗劑量要維持與其代謝率之固定相關性；或人體與動物間之試驗劑量要精確的換算有其實際的困難。

本評估方法的人體與實驗動物間劑量之換算，原則上根據 2005 年美國食品藥物管理局所公告之實驗初期估算方法（Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers），而以 60 公斤之成人為基準，使用實驗動物進行試驗時，劑量之換算原則上以人體每日每公斤體重之建議攝取量（/kg bw/day）的 6.2 倍為大鼠之 1 倍劑量，即例如人類為 2 g/kg bw 時，大鼠之 1 倍劑量為 12.4 g/kg bw，其他動物或更詳細的換算可參閱該方法 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078932.pdf> 另換算之。本換算方法適用於根據每天每隻動物之個別體重變異而換算出給予直接管灌之試驗樣品劑量。此劑量換算方法提供業界參考，非強制性依據，但使用其他換算方法時，應附其明確之資料來源。

由於動物會隨著體重之增加而增加其攝食量，所以上述二項換算的方式，動物每天所獲得受試樣品的攝取量相差不大，因此都可採用。試驗組與對照組飼料必須含近似等量之熱量、蛋白質、脂肪、鈣質等礦物質或維

生素。

(六) 動物試驗結果換算為人體之建議劑量：

綜合動物試驗之統計結果求得最適劑量，如單位為飼料中之%時，則以同%為人類在一天中佔總飲食攝取量（500 克乾重）之%為 1 倍劑量，例如飼料中含 1%受試產品組獲得最佳綜合結果時，視同人類亦攝取 1%（5 克）為最佳的 1 倍劑量。如實驗是採用每公斤體重（/kg b.w.）為單位時，則一律乘上 60 kg 作為成人之 1 倍劑量。

(七) 飼料攝取量的控制：

由於本試驗的主旨乃要評估體脂肪的消長，因此除控制組（C）採「自由攝食」外，其他 HE 對照組與試驗組的熱量攝取控制就格外重要，原則上必須每組間的飼料攝取量無明顯差異。如餵飼方法採一般常用的「自由攝食」，則當受試產品的味道老鼠不喜歡，以致添加受試產品量越多，其飼料攝取量就很可能越少，導致體脂肪量下降，如此的結果很容易誤導認為該受試產品具有「不易形成體脂肪」的功效。也因此，具有太強老鼠排斥的味道（例如魚腥味）之產品，除非能加以掩飾，否則不宜採用「自由攝食」模式。

為調控每隻動物熱量的攝取一致，宜採每籠只飼養一隻動物的方式，且飼料設計須注意各 HE 組飼料具有很相近的熱量，並宜試驗開始前先排除攝取量與成長率明顯偏低的動物。飼料的供給採依據攝取量最少{但如太偏低 [$< (\text{mean} - \text{SD})$]，足以影響試驗結果者，應予淘汰}的 paired-feeding 限量每天供應，並小心收集掉落的飼料從每日攝取量中加以扣除。

(八) 體脂肪測定指標與測定方法：

1. 攝食量與食物利用率 -- 必測項目

飼養期間精確測量並記錄每日之飼料攝取量。原則上，需設法控制使每隻動物的每日飼料攝取量相近似，並於實驗末計算食物利用率（feed efficiency），計算公式如下：

$$\text{食物利用率} = [\text{體重增加量 (g)} / \text{總飼料攝取量 (g)}] \times 100\%$$

2. 體重 -- 必測項目

體重是反應體脂肪消長的重要又容易測量的指標，因此試驗期間每週至少要精秤體重（宜固定於每天動物室燈光要轉暗，並給予飼料前）1 次，

並觀察其變化。

體重改變量 (weight change) = 結束體重 - 起始體重

3. 體脂肪率 -- 必測項目

動物犧牲時，很小心取出腹膜腔內之附睪附近、腎臟周圍及腸繫膜上面的脂肪，精秤其重量，並計算體脂肪率，計算公式如下：

體脂肪率 = [體脂肪量 (g) / 體重 (g)] × 100%

其中，體脂肪量 (g) = 附睪附近脂肪 (g) + 腎臟周圍脂肪 (g) + 腸繫膜上面的脂肪 (g)。

體脂肪量的測定盡量由同一人以同方法處理所有的動物，以降低動物個體間的誤差。

4. 脂肪組織之脂解酶 (lipase) 活性 - 選測項目

若預期該受試產品能促進脂肪組織之脂解酶活性，則可於動物犧牲時，秤完取下的體脂肪重量後，取約 0.5~1.0 g 或適量預期作用位置（例如附睪旁）之脂肪組織，以生理食鹽水洗淨，用濾紙吸乾水分，再精秤其重量，培養於置有 3 mL 的 albumin-bicarbonate buffer, 10 mg 的 collagenase 及 3 μ moles/mL glucose 的 siliconized 25-mL flask。於 37°C 下震盪培養 1 小時。以 400 × g 離心 1 分鐘後，取上層液以 10 mL albumin buffer（含 3 μ moles/mL 或 desired concentration of glucose）洗滌脂肪組織，再以 400 × g 離心 1 分鐘，此洗滌步驟重複 3 次。然後以 Morimoto 等人（1999, 2001）之 glycerol release method 測試脂肪細胞的脂解酶活性。凡能增進此脂解酶活性的受試產品得視為有可能具有「不易形成體脂肪」之功效。

（九）安全性評估：

為觀察攝取受試樣品期間是否會產生一些不良之副作用，應執行本安全性評估。檢測指標如下：

1. 必測項目

1.1. 血脂質—三酸甘油酯、非酯化游離脂肪酸、總膽固醇、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白膽固醇濃度

實驗動物禁食 12 小時後，以乙醚麻醉，收集腹腔大動脈的血液離心後，利用酵素法及比色原理測量血中脂質濃度。

1.2. 肝臟脂質—三酸甘油酯、總膽固醇濃度

於腹腔動脈採血結束後，以生理食鹽水沖洗後，以 Folch 等人的方法萃取脂質後，測量肝臟三酸甘油酯與總膽固醇濃度。

1.3. 血糖

實驗動物禁食 12 小時後，以乙醚麻醉，收集腹腔大動脈的血液後，利用酵素法及比色原理測量血糖濃度。

1.4. 肝功能—血中 GOT、GPT 活性

利用酵素法及比色原理測量血中 GOT 及 GPT 活性。

1.5. 腎功能—血中尿酸、肌酸酐濃度

利用酵素法及比色原理測量血中尿酸及肌酸酐含量。

2. 選測項目

2.1. 血中酮體濃度

實驗動物禁食 12 小時後，以乙醚麻醉，收集腹腔大動脈的血液後，利用酵素法及比色原理測量酮體濃度。

2.2. 電解質平衡狀態—血中鈉、鉀濃度

利用酵素法及比色原理測量血中鈉及鉀的含量。

(十) 試驗結果的統計分析與宣稱：

將各指標的試驗結果先以 ANOVA (Analysis of Variance) 比較，有明顯差異時，再以 Duncan's Multiple Range Test 同時比較各組別間之差異，比較試驗組與對照組 (HE) 是否具統計上之顯著改善 ($p < 0.05$)，並評估該試驗樣品的最適劑量。當以安全性指標作為判定實驗動物在無損害健康之情況下，上述測定結果顯示至少有 2 項以上的體脂肪測定指標 (其中須包括「體脂肪率」之項目) 試驗組明顯比 HE 對照組可能具有「不易形成體脂肪」之功效，且其他測定指標都無呈現受試產品會增加體脂肪之形成的負面效果 (adverse effect) 時，得判斷為「受試產品具有不易形成體脂肪之輔助功效」。

參、保健功效之宣稱

受試食品進行以本評估方法推薦之試驗方法，且得明確改善結果時，可向中央衛生主管機關申請為「健康食品」，並得宣稱：「在嚴謹的營養均衡與熱量控制，

以及適當的運動條件下，適量攝取本產品有助於不易形成體脂肪」。