

91 名のアルツハイマー患者における頭脳食としての水素の臨床的非盲検試験

Toru Hasegawa and Yasubumi Uchida¹

Saga Woman Junior College, Saga 849-8440, Japan

ghf238134@leo.bbiq.jp

1 Saga Memorial Hospital, Takagise, 849-0917, Saga, Japan

責任著者 : Toru Hasegawa

E-mail: ghf238134@leo.bbiq.jp

Tell :81-952-71-1035

Fax :81-952-71-1035

概要

まえがき

運動と抗酸化物質栄養素をベースとした食事は、アルツハイマー病の良い予防となる。しかし、なぜこれらの予防法は、AD 予防に効果的と言えるのだろうか。ヒト AD 患者は尿中にホモシステイン酸(HA)を排出することができなかった、さらに彼らの血中 HA は、血中 HA の治療法を指し示す AD における認知機能低下の良いマーカーとなるという我々の最近の研究結果は、AD における認知機能低下の回復のための良い治療となりうる。

方法

我々は HA と戦い、さらに HA の亜硫酸塩類を減少させる新しい栄養補助食品を開発した。我々はこのサプリメントを HBF と名付けた。

我々は 91 名の AD 患者に対し、非盲検での臨床試験を行い、HBF の効果を観察した。

結果

我々は実際に血中の HA を減少させる頭脳食を開発した。そして 91 名の AD 患者における HBF(水素頭脳食)の非盲検の臨床試験が、良い肯定的な結果であったことを観測した。AD 患者の最終期においても、彼らの認知行動は驚くほどに回復した。

考察

我々の観察から、血中のホモシステイン酸を対象とするのは AD における認知力回復の良い治療法であること、また、運動および抗酸化物質栄養素を含む食品は血中の HA をある程度減少させることができ、健常者では血中 HA 数値は非常に低いため、これらの方法が AD において良い予防法となることを示唆している。全著者を代表し、責任著者は利益相反がないことを宣言する。

Key words: Open-labeled clinical trial, homocysteic acid in blood, cognitive recovery.

まえがき

人々はアルツハイマー病(AD)が致命的な病気であり、もし誰かが AD になったら、その人の人生は終わりだ、と考えている。AD には希望がないのだ。それは事実なのだろうか？なぜ人々はそう考えるのだろうか？我々の科学的成果は真の AD 病原体を解明することができなかった。現在のところ、AD 分野においてアミロイド仮説(1)がいまだ有力である。しかし、この仮説は AD の認知機能障害を回復させることはできなかった。なぜだろうか？多くの科学者が、アミロイド治療法は、神経損傷の進んだ AD 患者にとって手遅れであり、アミロイド治療法はその損傷に歯止めをかけることができなかったと考えている。それは本当だろうか？もしアミロイドが真の病原体であるとすれば、神経損傷を止めることができ、彼らの認知機能が回復または低下するのを止めることができるのではないだろうか。

修道女の研究(2)というものがある。この研究から、我々は病理学的 AD の変化および脳認識能力との間には大きな相違があることに気付いた。シスターMary の見解を例としよう。彼女は人生の終盤、活発な認知力をしていたが、彼女の死後、彼女の脳は典型的な AD 脳をしていたのだ。なぜ彼女は AD 脳であるにもかかわらず、そんなにも活発な認知力を表していたのだろうか。そう、我々は彼女の脳が認知的予備力(3)を説明しているのだと考える。これらの研究から、我々には、もし我々が真の病原体を減少させることができれば、AD 脳を元の認知能力に戻し、彼らの脳が認知的予備力を示すであろういくつかのアイデアがある。我々は血中 HA を減少させる頭脳食を開発した。91名の患者が2ヶ月にわたりこのサプリメントを飲み、彼らの認知行動は NM スケールによって計測され、全患者(100%)での強い回復、さらに AD 患者の最終段階でさえもそのような認知力の回復を観測した。最初の非盲検の結果から、我々は血中 HA の原書によって、認知行動の回復または AD を認知的予備力へと戻すことに成功した。

資料と方法

我々の非盲検の臨床試験は佐賀大学病院の倫理委員会により承認された。

- (1) 緑茶摂取試験。6名の女性がこの臨床試験の協力に合意した。緑茶の葉をパウダー状の1gのカプセルとした。協力者等は2ヶ月間毎食このカプセルを摂取した。この臨床試験の前後で、彼らの血液1mlおよびスポット尿が HA 数値の測定のため採取された。さらに彼らの MMSE スコアも臨床試験の前後で測定された。
- (2) 様々な養護施設にいるアルツハイマー病を患っている患者91名。男性30名(56-85歳)、女性61名(68-91歳)。彼らの分析結果は補助データで更新されている。彼らは我々の頭脳食である HBF(active Hydrogen brain food) を2ヶ月間摂取した。彼らの親族が書面にてこの臨床試験を実施することに合意した。養護施設の倫理委員会は我々の臨床試

験に同意した。

(3) NM スケール :

NM スケールによると、医師または介護人が患者の認識行動を計測し、患者の行動によって行動スコアを評価した。行動スコアは 5 項目によって評価された。①家事および私生活における再構成、②興味および意思、③会話、④記憶力、⑤適応力=認知機能。それぞれの項目を 10 点とし、合計を 50 点とする。

合計点 : 0-16=末期、17-30=中期、31-42=早期、43-50=健常

(4) MMSE スコア

全ての患者の MMSE スコアが HBF 摂取の 6 ヶ月後に測定された。

(5) HBF サプリメント

パトリック・フラナガン先生の水素粉末 : 0.05 g -

サンゴカルシウム 0.1 g : 0.5 g

フェルラ酸 : 0.6 g -1 g

緑茶パウダー : 0.6 g

カカオパウダー : 0.6 g

マルバトウキ(Ligusticum acutilobum) : 0.1 g

アスコルビン酸 : 0.2 g

(6) 血中 HA の測定

HA は ELISA 法によって測定された。

結果

(1) MMSE スコアおよび血中 HA における緑茶パウダーの効果

緑茶がアルツハイマー病予防に良いということは良く知られており(1)、我々は認知力における緑茶の治療に似た効果に興味を持っている。ある養護施設の 6 名のアルツハイマー認知症患者が、毎食の緑茶葉摂取に協力ししてくれた。彼らはこの緑茶葉を 2 ヶ月間摂取した。2 ヶ月間の前後で、彼らの MMSE スコアおよび血中 HA が測定された。

6 名のアルツハイマー患者は全員女性。年齢は 77, 82, 86, 87, 91, 91。緑茶パウダーは MMSE スコアの変化および血中 HA の変化を誘発した。この結果は図 1 参照。3 名の患者(No.1, 2, 5)で血中 HA の減少が見られたが、2 名の患者(No.3,4)で上昇が見られ、1 名(No.6)は変化がなかった。

一方で、彼らの MMSE スコアの変化は以下のようなだった。:

No.1 : 6~9、 No.2 : 8~10、 No.3 : 16~14、 No.4 : 20~16、 No.5 : 19~22、
No.6 : 24~26

血中 HA の変化および MMSE スコアの変化の関係性

結果は図 2 参照。図 2 に明らかに示されているとおり、血中 HA の変化(%変化)および MMSE スコアの変化の関係性は統計学的に強く否定的である ($r = -$

0.96,p=0.00018,n=6)

(2)91名のAD患者における非盲検の臨床試験

一つの実験結果から、我々は血中HAがMMSEスコアと関連していることが分かった。つまり、血中HAはMMSEスコアをコントロールする、または、血中HAは認識行動をコントロールする可能性があることを示唆している。もし我々が血中HAを減少させるサプリメントを開発することができれば、AD患者に認知力の回復をもたらすことができる。まず我々は、血中HAにおけるサプリメントの効果を観察した。65-75歳の記憶障害を患う8名の男性の協力者は、我々のサプリメントを2ヶ月間摂取した。彼らの記憶障害はなくなり、血中HAが測定された。結果は図3参照。図3にはっきりと示されているように、彼らの血中HAは我々のサプリメントの2ヶ月間の摂取の後、減少しているのだ。

この観察結果から、我々は91名のAD患者における非盲検の臨床試験を行った。その結果は図4参照。患者の100%のNMスコアが高まった。これら全てのデータは統計学的分析によって集約された。結果は表1参照。その結果は非常に素晴らしいものだ。末期患者でさえも、回復経過のようなものが見られたのだ。しかし、彼らは記憶障害を患っていた。だが、彼らは会話を理解し、介護者に挨拶をすることができた。親族を認識することができなかったのだが、サプリメントの摂取後、彼らは親族を認識することができるようになった。ADの中期患者、特にステージ4の数名は、完璧に認知力を回復し、健全な状態まで完全に回復した。

図5は全患者のMMSEスコアを示している。末期患者のMMSEスコアは上がらなかった。全末期患者のスコアは0であった。

考察

(1) MMSEスコアおよび血中HAにおける緑茶葉の効果

我々はADの認知力における緑茶葉の治療に似た効果に興味を持っていた。残念ながら、この緑茶の治癒的効果は一時的なものだった。この治癒的効果は継続的には観測されなかったのだ。すなわち、3ヶ月後、この治癒的効果は消えてしまったのだ。おそらく緑茶は薬物代謝酵素を誘発するのだろう。

我々は血中HAおよびMMSEスコアの関係性を観察した。そして図2は血中HA数値の変化およびMMSEスコアの変化の強い完璧な関係性を示している。図2の結果から、血中HAはMMSEスコアの変化をコントロールすることができると言える。すなわち、血中HAはアルツハイマー患者の認識行動をコントロールすることができるのだ。

なぜ血中HAは認知機能障害を抑制することができるのだろうか？

まず、HAはグルタミン酸塩であり、HA自身はアミロイドのない高い数値で神経変性を誘

発することができ(4)、さらに HA 毒性はカルシウム流入(5)、ミトコンドリア阻害(6)、または酸化ストレス(4)を誘発し、神経機能障害をもたらす。

血液脳関門(BBB)内の NMDA 受容体は、その浸透性をコントロールすることができる(78)。それから、血中 HA は BBB の浸透性を増大させることができ、海馬の BBB は非常に薄い(9)ため、HA は BBB を通り抜け、海馬まで進入することができる。さらに、進入した HA はすでに蓄積していたアミロイドβと相互に作用し、アミロイドβが HA 毒性を増強させる(未発表結果)ため、HA はその神経毒を増強させる。

Nature(10, 11)に出版された研究には、スタンフォード大学医学部の研究者達は、高齢のマウスの血中に若い脳の活動をより高齢化させる物質を発見した。これらの年齢に伴って上昇する数値を持つ物質は、記憶および学習には絶対不可欠の新しい神経細胞を生み出す脳機能を阻害する。

その研究は、有害などうも血液感染型物質らしいこれらの影響を排除または軽減することによって、加齢から脳を守ることができるかもしれないという疑問を提起した。

APOE4 は AD の進行メカニズムに関与する遺伝子である。

APOE4 は、末梢血内の病原体に血液脳関門(BBB)を通過させ、脳機能を阻害する BBB の浸透性を増大させる。この研究報告は、APOE4 早期発症型の遺伝子の可能性を示唆している。

最後に、第三の報告は実際の早期 AD 患者が海馬の BBB の破壊を示していることを説明している。しかしこれらの報告は、血液中のどの病原体が関与し、何が老化した海馬内で増大した BBB の浸透性をもたらすのかを、説明できていないのだ。

ホモシステイン酸(HA)が血中での AD 病原体であろう (14-18)、そして NMDA 受容体の活性化によって BBB 浸透性を増大させると報告されてきた。特に HA が、神経細胞の中に蓄積するアミロイドβ-42 を誘発するという事は興味深い。HA はグルタミン酸受容体アゴニスト(19)として知られている。JAD(14)の研究では、MMSE スコアおよび血中の HA 数値とのかなり悪い関係性を報告している。このように、HA は血中の病原体の一つになり得るのだ。

(2) 非盲検の臨床検査

まず、我々のサプリメントの評価をお伝えしよう。

我々の HBF サプリメントはフェルラ酸(FA)を含む。この FA 化学構造は、BBB の NMDA 受容体において HA に匹敵するように、その構造と非常によく似ている。実際にマウス胎児の脳の培養細胞において、HA および 10uM の FA とで吸収を競う観察をした(未発表結果)。また、HBF は血中に、HA の亜硫酸塩をホモシステインまで減少させることのできる水素ガスを生産した。実際に HA における減少を示した数名の患者が血中のホモシステインの増加に平行して観測された。

次に、AD 末期患者における二重盲検臨床試験についてコメントしよう。彼らは彼らの世界で何が起きているのか理解することができない。つまり、残念ながら、プラシーボ効果を誘発することのできない実験動物のようなものだ。介護人および医者はまだ、彼らの行動の質的变化を観察した。例えば、一日中意識のない状態の患者は、HBF を摂取した後、起きて隣人に話しかけるまでになった。そのため、末期の患者の場合には、二重盲検試験は必要なかった。

では、AD 患者における認知機能障害の回復において、血中 HA を破壊する頭脳食の臨床試験を紹介しよう。研究結果は非常に素晴らしいものだった。末期患者でさえも、認知行動が回復し、親族を理解することができるようになり、最終的には他人との会話が理解できるようになったのだ。しかしながら、彼らはまだ記憶障害に苦しんでいた。実際に全ての末期患者において MMSE スコアの上昇が見られなかった。HBF 摂取の前後で全末期患者がスコア 0 を示していた。末期患者の海馬構造は破壊されており、HBF サプリメントは海馬の構造を回復させることはできなかったからだ。図 5 から、MMSE スコアが 0 であっても患者は NM スケールでは回復経過を示していることから、MMSE スケール測定は NM 尺度よりも悪いことは明らかだ。それは、いくつかの認知行動は海馬機能に頼るものではないからだ(20)。

しかしながら、中期患者は、海馬活動が回復し、その結果として以前の MMSE スコアと比べ上昇した。

我々の臨床試験は AD 分野における希望を提供できる。つまり、AD の認知機能障害は頭脳食や薬などの適切な治療法により回復させることができるのだ。これらの適切な治療法は、HA や β 2-マクログロビンのような血中の有力な病原体候補を破壊する。そしてこの適切な治療法は AD 患者の認知的予備力を回復させることができる。それはアルツハイマー病的構造の脳を持った人でさえも、通常の脳機能を示すことがわかっており、それが認知的予備力と言われているからだ。

そのため、我々は AD における適切な治療法が認知的予備力を呼び戻すことができるという希望を伝えたい。

謝辞

著者等は Nurse Nanri in Saga memorial hospital の患者(図 4・ケース 9-14)への手厚い看病に対し感謝の意を表す。

参照

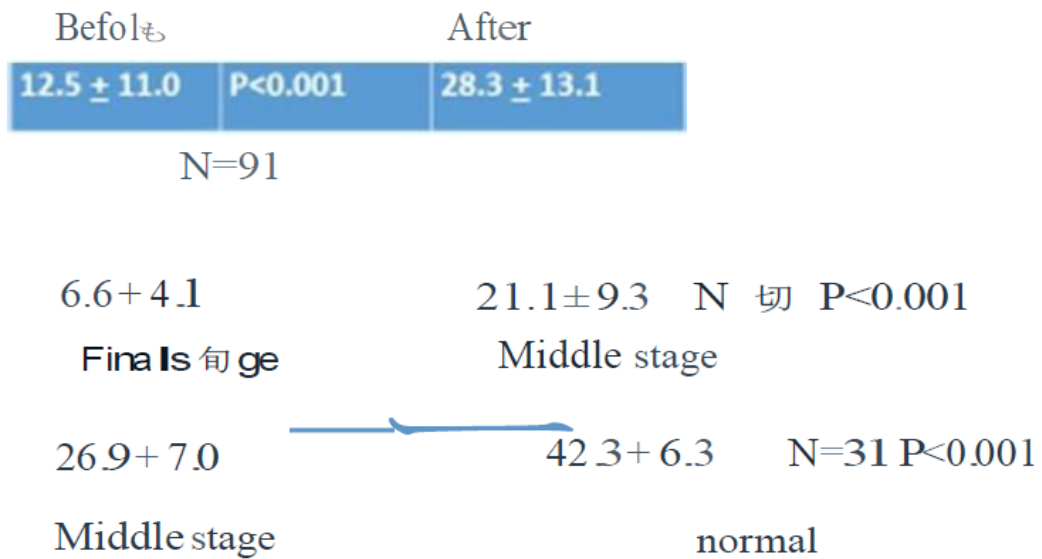
- (1) Eric Karran, Marc Mercken & Bart De Strooper; The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics, *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 698-712 (September 2011) | doi:10.1038/nrd3505
- (2) David A. Snowden, *Aging and Alzheimer's Disease: Lessons From the Nun Study*, *The Gerontologist* Vol. 37, No. 2, 150-156
- (3) Stern Y, Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012 Nov;11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- (4). ckhart B, Jones C, Cuisinier C, Villain N, Peyroulan D, et al. Inhibition of L-homocysteic acid and buthionine sulphoximine-mediated neurotoxicity in rat embryonic neuronal cultures with a-lipoic acid enantiomers. *Brain Research* 2000; 855(2): 292–297.
- (5). kar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, et al. Natural Oligomers of the Alzheimer Amyloid-s Protein Induce Reversible Synapse Loss by Modulating an NMDA-Type Glutamate Receptor- Dependent Signaling Pathway. *J Neurosci* 2007 27(11): 2866–2875.
- (6) Folbergrova J, Jesřina P, Drahořta Z, Haugvicova VL, Vojtıřsřkova A, et al. Mitochondrial complex I inhibition in cerebral cortex of immature rats following homocysteic acid-induced seizures. *Experimental Neurology* 2007;204(2): 597–609
- (7). Ramos Coutinho M, da Silva LF, Menescal-de-Oliveira L. Modulation of tonic immobility in guinea pig PAG by homocysteic acid, a glutamate agonist. *Physiol Behav.* 2008;94, 468-473
- (8) Beard RS Jr, Reynolds JJ, Bearden SE. Hyperhomocysteinemia increases permeability of the blood-brain barrier by NMDA receptor- dependent regulation of adherens and tight junctions. *Blood* 2011;118, 2007-2014
- (9) Vorbrodt AW, Dobrogowska DH, Ueno M, Tarnawski M. A quantitative immunocytochemical study of blood-brain barrier to endogenous albumin in cerebral cortex and hippocampus of senescence-accelerated mice (SAM). *Folia Histochem Cytobiol.* 1995;33, 229-237 (31 *Nature* 517 426- 429, 2015, doi:10.1038/517426a
- (10) Megan Scudellar, By splicing animals together, scientists have shown that young blood rejuvenates old tissues. Now, they are testing whether it works for

- humans. *Nature* 517 426-429, 2015, doi:10.1038/517426a (11)Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, Stan TM, Fainberg N, Ding Z, Eggel A, Lucin KM, Czirr E, Park JS, Couillard-Després S, Aigner L, Li G, Peskind ER, Kaye JA, Quinn JF, Galasko DR, Xie XS, Rando TA, Wyss-Coray T. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 477, 90-4, 2011, doi:10.1038/nature10357
- (12) Robert D. Bell, Ethan A. Winkler, Itender Singh, Abhay P. Sagare, Rashid Deane, Zhenhua Wu, David M. Holtzman, Christer Betsholtz, Annika Armulik, Jan Sallstrom, Bradford C. Berk & Berislav V. Zlokovic Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 485, 512– 516.
- (13) Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, Halliday MR, Sagare AP, Zhao Z1, Toga AW, Jacobs RE, Liu CY, Amezcua L, Harrington MG, Chui HC, Law M, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier Breakdown in the Aging Human Hippocampus, *Neuron* 85, 296–302, January 21, 2015
- (14) Hasegawa, T et al. Urinary Homocysteic Acid Levels Correlate with Mini-Mental State Examination Scores in Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Alzheimer's Disease* 31 (2012) 59–64 DOI 10.3233/JAD-2012-120022 IOS Press
- (15) Hasegawa T, Mikoda N, Kitazawa M, LaFerla FM (2009) B6 deficient feeding or homocysteic acid induces the earlier Alzheimer's pathological change in normal C57BL male mice. *Nature Precedings*, <http://hdl.handle.net/10101/npre.2009.2764.1>
- (16) Hasegawa T, Mikoda N, Kitazawa M, LaFerla FM (2010) Treatment of Alzheimer's disease with anti-homocysteic acid antibody in 3xTg-AD male mice. *PLoS One* 5, e8593
- (17) Hasegawa T, Ukai W, Jo DG, Xu X, Mattson MP, Nakagawa M, Araki W, Saito T, Yamada T (2005) Homocysteic acid induces intraneuronal accumulation of neurotoxic Aβ42: Implication for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 80, 869-876.
- (18) R. Daniel Miller, Nicholas T. Monsul, John R. Vender, John C. Lehmann. NMDA- and endothelin-1-induced increases in blood-brain barrier permeability quantitated with Lucifer yellow. *J of Neurological Sciences* Volume 136, Issues 1–2, March 1996, Pages 37–40
- (19) Do KQ, Herrling PL, Streit P, Cuenod M (1988) Release of neuroactive

substances: homocysteic acid as an endogenous agonist of the NMDA receptor. *J Neural Transm* 2(3): 185–190.

(20) Howard Eichenbaum (2004) Hippocampus: Cognitive Processes and Neural Representations that Underlie Declarative Memory. *Neuron*, 44, 109-122.

表1 The Chancre of NM ale



図解説

- 図1 MMSEスコアおよび血中HAにおける緑茶葉の効果。
Before : 緑茶パウダーの摂取前。After : 緑茶パウダーの摂取2ヶ月後。
数字はアルツハイマーの患者の番号を表す。
1 : 82歳、2 : 77歳、3 : 91歳、4 : 87歳、5 : 91歳、6 : 86歳
- 図2 MMSEスコアの変化および血中HAの変化の関係性。
血中HA数値の変化は $(\text{after}-\text{before})/\text{before} \times 100$ 、
MMSEスコアの変化は $\text{after}-\text{before}$ で示されている。
- 図3 血中ホモシステイン酸数値におけるHBFの効果。
血中のHAはELISA法によって測定された。
- 図4 91名のAD患者における非盲検の臨床試験。
全患者が医師によって検査され、NMスケールによる彼らの行動の治験に対し、同意を得ている。
NMスケール ; 青棒線はHBF摂取前、黄棒線はHBF摂取2ヶ月後
スコア ; 末期0-16、中期17-30、早期31-42、健常43-50
- 図5 HBFによって誘発されたMMSE変化
全患者のMMSEスコアが測定された。
青線はHBF摂取前、赤線はHBF摂取6ヶ月後。

補足資料 91名の患者プロフィール

M, F	NM scale			age	duration	other T	dieat	MMSE, B	MMSE, A
	Before	After							
M	4	30		63	8	T	L	0	0
F	15	47		71	5		N	11	15
M	25	43		80	7		N	15	23
F	33	48		69	5		N	21	25
F	0	11		78	9	T	L	0	0
F	3	15		84	9	T	L	0	0
F	17	35		77	7		N	3	10
F	5	15		82	9	T	L	0	0
F	2	9		79	7	T	L	0	0
F	5	10		88	9	T	L	0	0
F	3	11		82	8	T	L	0	0
F	2	8		70	6	T	L	0	0
F	3	15		85	10	T	L	0	0
F	2	11		81	9	T	L	0	0
F	4	12		86	8	T	N	0	0
F	4	33		75	6	T	N	0	0
M	5	21		81	8	T	N	0	0
F	10	31		77	5		N	1	5
F	4	18		88	7	T	L	0	0
F	5	25		86	8	T	L	0	0
F	3	20		80	7	T	L	0	0
F	1	16		90	9	T	L	0	0
F	5	18		85	7	T	L	0	0
F	6	25		83	7		N	0	0
F	4	22		80	9		N	0	0
F	7	28		79	6		N	0	0
F	6	21		75	7		N	0	0
F	4	16		79	6		N	0	0
F	5	25		70	5		N	0	0

F	13	29		80	5		N	7	9
F	4	19		86	8		N	0	0
F	2	16		79	7		L	0	0
F	6	21		78	7		N	1	3
F	15	30		82	5		N	6	8
F	12	35		76	6		N	4	6
F	1	10		79	8	T	L	0	0
F	0	12		83	10	T	L	0	0
F	5	19		76	6	T	N	0	0
M	16	29		80	5		N	3	5
M	19	35		83	8		N	8	15
M	26	39		75	3		N	11	17
M	21	41		77	5		N	15	21
M	28	45		78	4		N	11	15
M	40	50		76	2		N	20	27
M	31	48		70	1		N	16	18
M	28	48		75	3		N	21	26
M	33	50		80	1		N	22	26
M	29	46		73	2		N	16	19
M	28	48		76	2		N	18	24
F	18	33		69	5		N	11	15
F	7	20		77	7		N	2	3
F	12	25		85	8		N	3	8
F	31	44		80	3		N	14	18
F	16	34		75	4		N	11	15
F	2	15		78	7	T	L	0	0
F	11	38		80	6		N	3	7
M	18	39		79	7		N	5	8
M	28	41		69	5		N	15	21
M	36	49		75	3		N	21	28
M	22	43		70	5		N	15	18
M	14	40		80	6		N	7	15
F	2	14		77	7		L	0	0
F	1	21		78	6	T	L	0	0
F	0	10		80	7	T	L	0	0

F	5	22		86	8		N	0	0
F	4	18		90	5		N	0	0
F	6	11		80	7		N	0	0
F	16	38		75	5		N	5	8
F	1	21		88	8		L	0	0
F	7	19		69	7		N	2	3
F	11	28		79	4		N	3	6
F	0	6		81	9	T	L	0	0
F	2	19		88	8	T	L	0	0
F	19	38		79	5		N	5	10
M	0	21		69	6	T	L	0	0
M	2	18		80	7	T	L	0	0
M	31	41		77	5		N	13	18
M	21	36		79	4		N	11	15
M	8	19		82	6		N	3	5
M	11	31		80	7		N	5	8
M	31	41		87	5		N	15	17
F	2	12		69	6		N	0	0
M	12	30		79	6		N	3	7
M	1	6		85	9	T	L	0	0
M	0	9		88	10	T	L	0	0
M	1	8		78	8	T	L	0	0
F	6	15		82	7	T	N	1	2
F	22	39		84	5		N	10	15
F	10	20		85	7		N	1	3
F	15	36		80	5		N	2	7
F	7	21		83	6	T	N	0	0
F	2	15		81	8	T	L	0	0

T:Treatment

Diet: N=normal, L= liquid

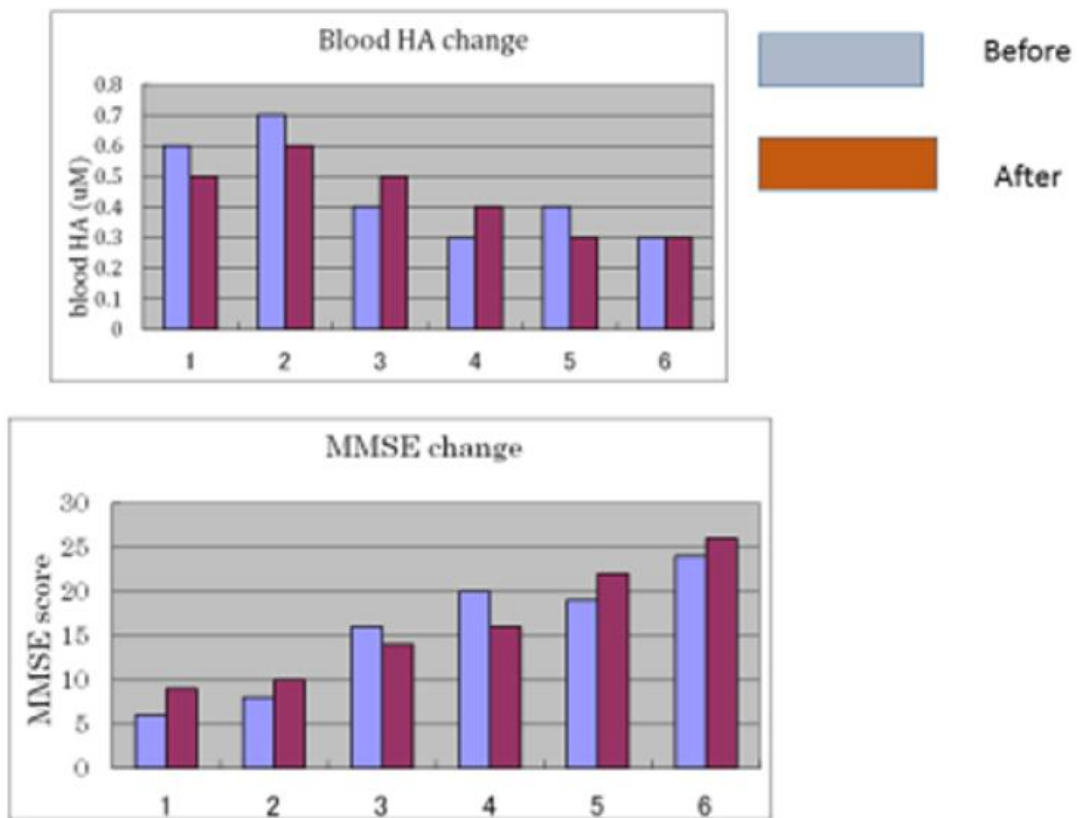


图1

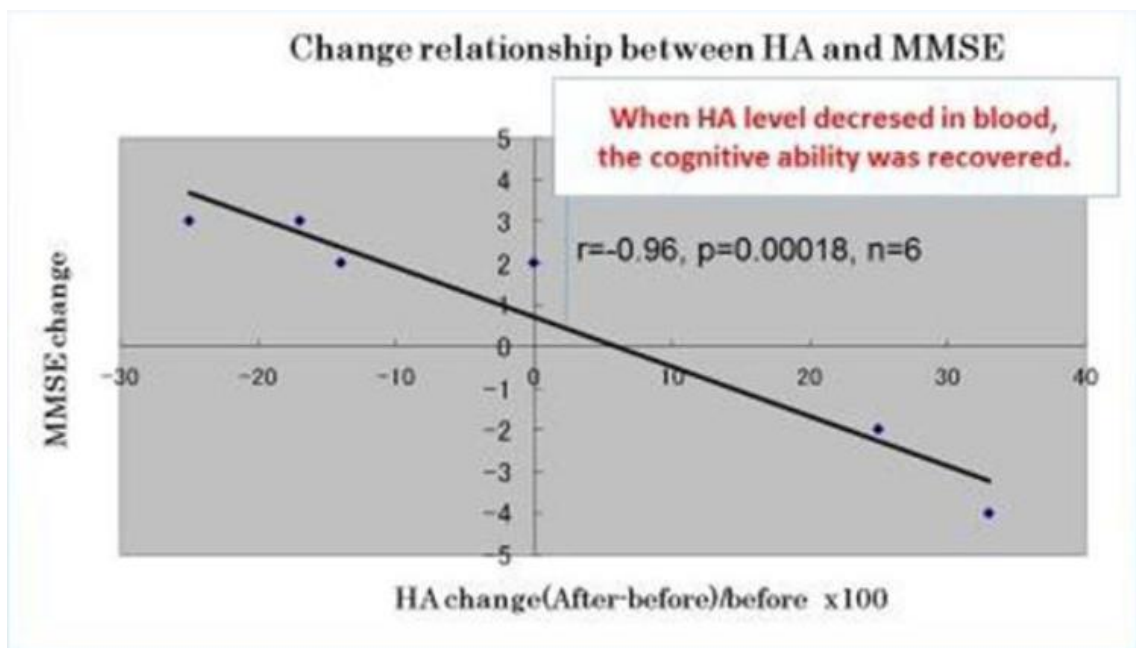


图2

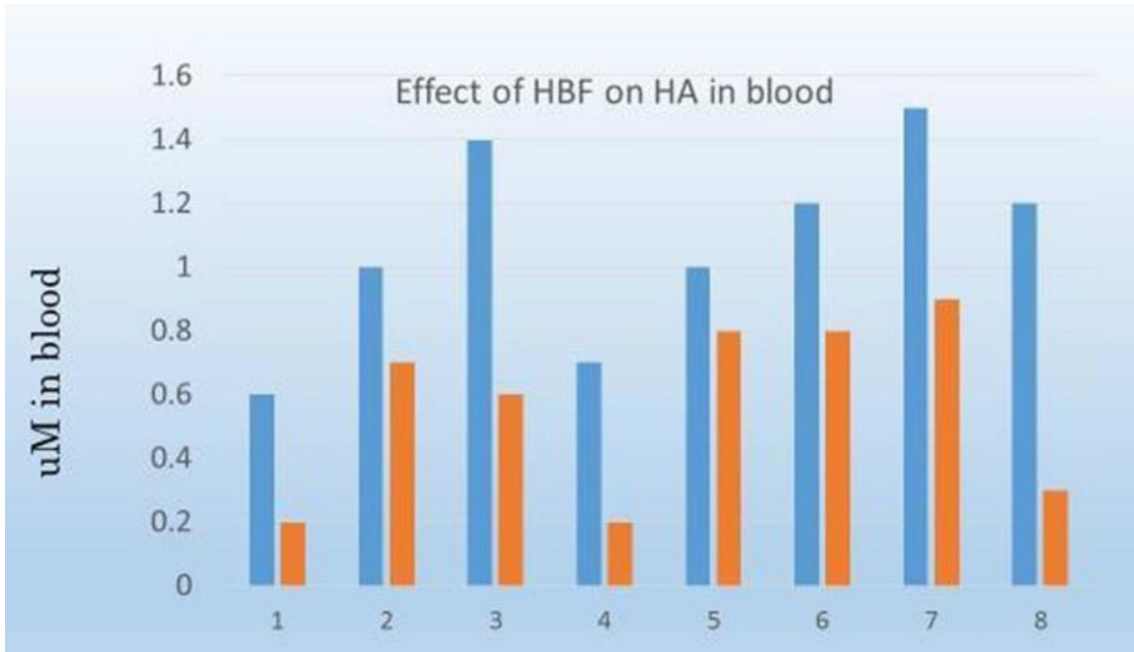


图3

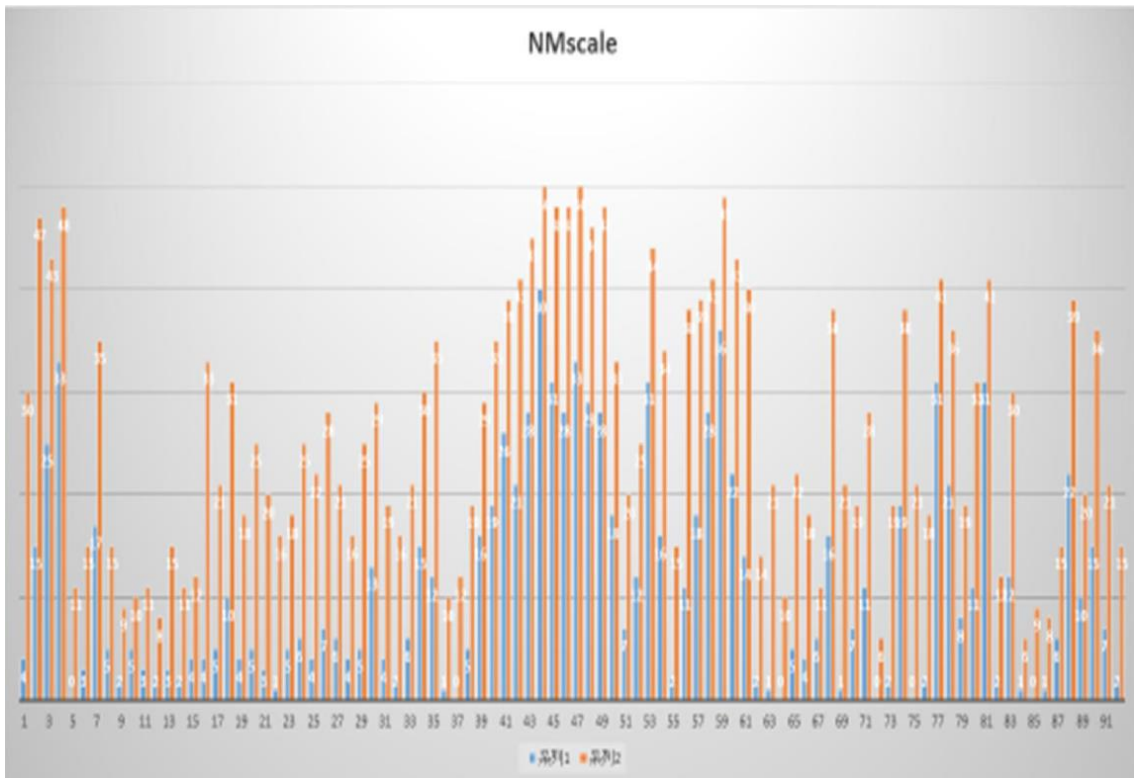


图4

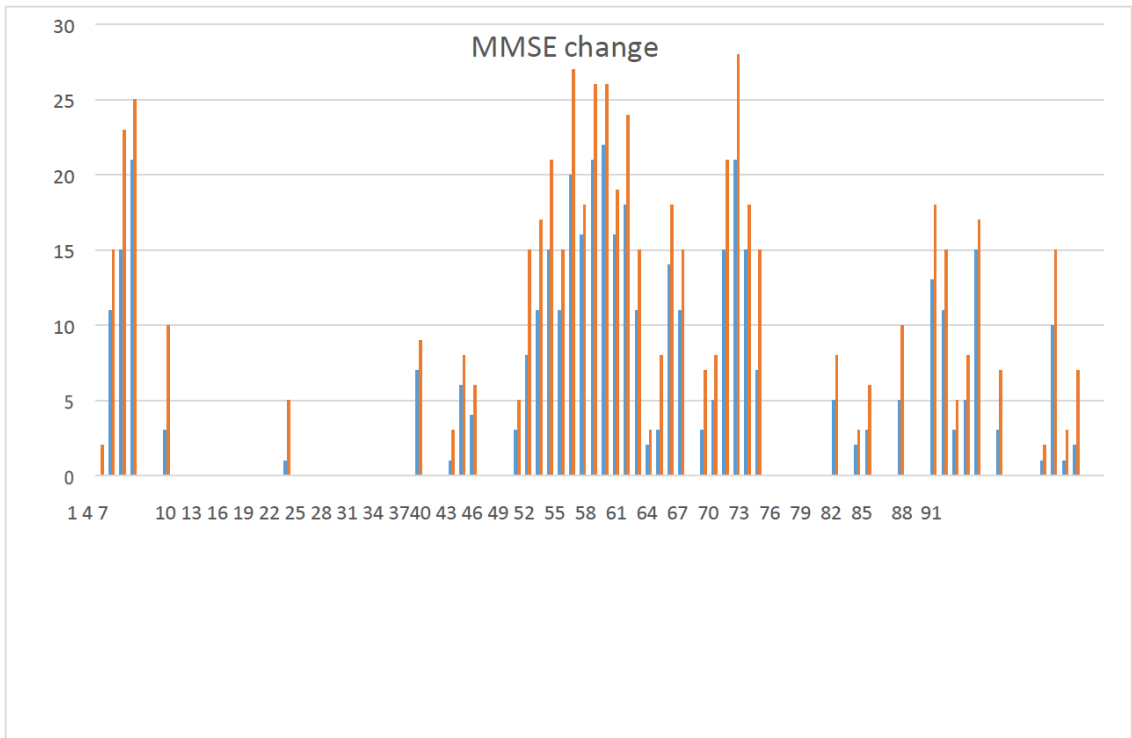


图5