

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590887

研究課題名(和文) 高校生における緑茶うがいによるインフルエンザ予防効果の検証

研究課題名(英文) Effects of Green Tea Gargling on the Prevention of Influenza Infection in High School Students

研究代表者

山田 浩(YAMADA, Hiroshi)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：40265252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)：緑茶成分は基礎研究により、インフルエンザウイルスの宿主への感染を抑制することが報告されている。本研究では緑茶うがいのインフルエンザ予防効果を、高校生を対象としたランダム化比較試験により検証した。予め文書同意が得られた高校生757名を対象に、緑茶うがい群又は水うがい群にランダムに割り付け、1日3回、90日間、うがいを行った。インフルエンザ発症者は緑茶うがい群19名(4.9%)、水うがい群25名(6.9%)であり、緑茶うがい群で発症者が減少する傾向を示したものの統計学的に有意ではなかった。予想されたうがいの効果量が少なかった理由として、うがい実施の不徹底等、今後の大規模臨床試験への課題が残された。

研究成果の概要(英文)：The anti-influenza virus activity of green tea components has been demonstrated in experimental studies. To clarify the effects of green tea gargling on influenza infection, a randomized, 2-group parallel study of 757 high school students conducted for 90 days. The green tea gargling group gargled 3 times a day with bottled green tea, and the water gargling group did the same with tap water. Multivariate logistic regression indicated no significant difference in the incidence of laboratory-confirmed influenza between the green tea group (19 participants; 4.9%) and the water group (25 participants; 6.9%) (adjusted OR, 0.69; 95%CI, 0.37 to 1.28; P = 0.24). The adherence rate among high school students was lower than expected. Among high school students, gargling with green tea was not significantly more efficacious than gargling with water. In order to adequately assess the effectiveness of such gargling, additional large-scale randomized studies are needed.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含心身医学)

キーワード：インフルエンザ うがい 学校保健 高校生

### 1. 研究開始当初の背景

インフルエンザは主に冬季になると流行が拡大する急性かつ重症の上気道感染症であり、その予防は健康・福祉のために非常に重要である。特に学校では集団で生活することから感染が拡大しやすく、保健予防活動は殊更、重要な課題となっている。インフルエンザの予防としては、ワクチンの接種、ノイラミニダーゼ阻害薬の服用、マスクの着用、手洗い及びうがいといった方法が採られているが十分に感染を阻止できない現状がある。カテキンを始めとする緑茶成分は、基礎研究により、インフルエンザウイルスの宿主への吸着や細胞内増殖を阻害することが報告されている。しかしヒトにおける緑茶うがいのインフルエンザ予防効果は、十分に確立してはいない。

### 2. 研究の目的

高校生を対象とした多施設共同ランダム化比較試験により、緑茶うがいのインフルエンザ予防効果を水うがいを対照として検証する。

### 3. 研究の方法

高校生本人及び保護者から文書同意が得られた静岡県掛川・小笠地区の高校(計6校)に通学中の高校1,2年生を対象に、緑茶うがい群又は水うがい群にランダムに割り付け、1日3回(登校後、昼休み後、帰宅時)2011年12月1日から2012年2月28日までの90日間、うがいを行った。緑茶うがい群は、500mlのペットボトルの緑茶(総カテキン濃度:約37mg/dL, 掛川茶商協同組合製)を3回に分けてうがいした。水うがい群では水道水でうがいを行い、緑茶うがいは禁止した。主要エンドポイントは試験期間中のインフルエンザ発症の有無とした。副次エンドポイントは、症状の重症度(スコアにより算出)、欠席・遅刻・早退日数、入院の有無、うがい実施率(アドヒアランス)不良者の割合とし、両群間で比較した。なお本研究は試験開始前に静岡県立大学倫理審査委員会の承認を得、臨床試験事前登録を行って実施した。

### 4. 研究成果

各高校の全体集会で参加を呼び掛けた高校1,2年生2838名のうち、同意の得られた757名が研究に参加した。緑茶うがい群及び水うがい群における背景情報は、性別、学年、公共交通機関の利用、かぜの罹りやすさ、茶飲用習慣等において差がなかったが、唯一、部活動で群間差が認められた。インフルエンザ発症者数(抗原陽性例)は、同意撤回及び一度も調査票を記入しなかった10名を除いたFAS(Full Analysis Set)解析対象747名において、全体で44名(5.9%)認められ、うち緑茶うがい群19名(4.9%)、水うがい群25名(6.9%)であり、緑茶うがい群で発症者が約3割減少する傾向を示したものの統計学的に

有意ではなかった(調整オッズ比, 0.69; 95%信頼区間, 0.37-1.28;  $P = 0.24$ )。更に発熱に加え咳、咽頭痛、頭痛、筋肉痛のいずれか2症状を有する臨床診断例において、アドヒアランス不良者を除いたPPS(Per Protocol Set)解析対象集団の累積発症率をCox比例ハザードモデルを用いて比較した。その結果においても調整後ハザード比は0.77(95%信頼区間, 0.53-1.11;  $P = 0.16$ )であり、緑茶うがいによる減少傾向が認められたものの有意ではなかった(図1)。

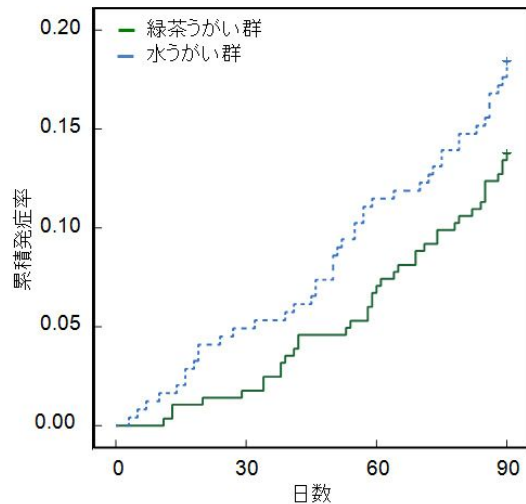


図1. 臨床診断例における累積発症率の比較 (カプランマイヤー曲線)

症状の重症度、欠席・遅刻・早退日数、入院の有無の比較においても、有為な差は認められなかった。アドヒアランス不良者は全体で30%認められ、両群間の比較では、水うがい群(33%)の方が緑茶うがい群(26%)よりも多かった。

今回の結果では、緑茶うがいによるインフルエンザ発症者の減少傾向が認められたものの検出力不足から有意な差には至らなかった。予想されたうがいの効果量が少なかった理由として、うがい実施の不徹底、背景因子の影響等、今後、更なる大規模臨床試験を遂行する上での解決すべき課題が残された。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Ide K, Yamada H, Matsushita K, Ito M, Nojiri K, Toyozumi K, Matsumoto K, Sameshima Y. Effects of Green Tea Gargling on the Prevention of Influenza Infection in High School Students: A Randomized Controlled Study. *PLoS ONE* 9(5): e96373 May 16, 2014 査読有.

DOI: 10.1371/journal.pone.0096373

Toyozumi K, Yamada H, Matsumoto K, Sameshima Y. Gargling with green tea for influenza prophylaxis: A clinical pilot study.

*Jpn J Clin Pharmacol Ther* 44(6):459-461, 2013. 査読有.

Unno K, Tanida N, Ishii N, Yamamoto H, Iguchi K, Hoshino M, Takeda A, Ozawa H, Ohkubo T, Juneja LR, Yamada H.

Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice: Positive correlation among salivary  $\alpha$ -amylase activity, trait anxiety and subjective stress. *Pharmacol Biochem Behav.* 111:128-135, 2013. 査読有.

DOI:10.1016/j.pbb.2013.09.004

Yoshikawa T, Yamada H, Matsuda K, Niino H, Sagesaka YM, Kakuda T, Toyozumi K, Matsumoto K, Kosuge K, Uchida S, Onoue S, Yamada S, Umegaki K. Effects of short-term consumption of a large amount of tea catechins on chromosomal damage, oxidative stress markers, serum lipid, folic acid, and total homocysteine levels: a randomized, double-blind, controlled study. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 43(1):9-16. 2012. 査読有.

Matsumoto K, Yamada H, Takuma N, Niino H, Sagesaka YM. Effects of green tea catechins and theanine on preventing influenza infection among healthcare workers: A randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 11:15, 2011. 査読有. doi:10.1186/1472-6882-11-15  
Park M, Yamada H, Matsushita K, Kaji S, Goto T, Okada Y, Kosuge K, Kitagawa T. Green tea consumption is inversely associated with the incidence of influenza infection among schoolchildren in a tea plantation area of Japan. *J Nutr* 141(10): 1862-1870, 2011. 査読有. doi:10.3945/jn.110.137547

〔学会発表〕(計 10 件)

Yamada H. Clinical effects of green tea components on preventing influenza infection. The 5th International Conference on O-CHA (tea) culture and science (ICOS 2013), . Shizuoka, Japan, Nov 6-8, 2013.

Ide K, Yamada H, Ito M, Matsushita K, Nojiri K, Toyozumi K, Matsumoto K, Sameshima Y. Effects of green tea gargling on the prevention of influenza infection in high school students: A randomized-controlled study. The 5th International Conference on O-CHA(tea) culture and science (ICOS 2013). Shizuoka, Japan, Nov 6-8, 2013.

井出和希、山田浩、伊東未来、松下久美、野尻桂、豊泉樹一郎、松本圭司、鮫島庸一. 緑茶うがいによるインフルエンザ予防効果の検証:多施設共同ランダム化比較対照試験. 第 134 回日本薬学会年会、熊本、2014 年 3 月 27-30 日.

井出和希、豊泉樹一郎、山田浩. 緑茶うがいによるインフルエンザ予防効果 介入試験を対象としたメタアナリシス . 第 16 回日本医薬品情報学会学術大会、名古屋、2013 年 8 月 10-11 日.

井出和希、豊泉樹一郎、山田浩. お茶及びその成分によるうがいのインフルエンザ予防効果 介入試験を対象としたメタアナリシス . 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会、東京、2013 年 12 月 4-6 日.

Toyozumi K, Matsumoto K, Suzuki S, Sameshima S, Yamada H. Effects of green tea gargling on preventing influenza infection in high school students: A randomized controlled trial. The 1st International Conference on Pharma and Food ( ICPF2012 ), Shizuoka, Japan, November 15-16, 2012.

伊東未来、山田浩、松下久美、豊泉樹一郎、野尻桂、松本圭司、鮫島庸一. 高校生におけるインフルエンザ予防のための緑茶うがい効果の検証-多施設共同ランダム化比較試験-. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会、沖縄、2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日.

野尻桂、山田浩、松下久美、伊東未来、豊泉樹一郎、松本圭司、鮫島庸一. 緑茶うがいによる急性上気道炎予防効果の検討-高校生を対象としたランダム化比較試験-. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会、沖縄、2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日.

松下久美、後藤貴裕、青野奈美、山城博和、伊東未来、豊泉樹一郎、鈴木悟、野尻桂、鮫島庸一、山田浩. 高校生を対象としたランダム化比較試験の信頼性確保における C R C の役割. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会、沖縄、2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日.

Matsumoto K, Yamada H, Takuma N, Niino H, Sagesaka YM. Effects of green tea components on preventing upper respiratory tract infections in adults: a randomized controlled trial. The 33rd ESPEN Congress of Clinical Nutrition and Metabolism, Gothenburg, Sweden, September 3-6, 2011.

〔図書〕(計 4 件)

Yamada H. Epidemiological studies on influenza. In Health benefits of green tea: Navigation to functional and mechanistic aspects 2014 (Edited by Isemura M), Office of Tea and Agricultural Production, Shizuoka Prefectural government, Shizuoka, p.39, 2014.

山田浩. インフルエンザ予防. 新版 茶の機能、農文協、東京、pp.160-165, 2014.

山田浩. 人の風邪、インフルエンザ予防効果(介入試験研究). 緑茶と健康のメ

カニズム：機能効用ナビゲーション 2013,  
2013.静岡県、静岡、pp.64-65, 2013.  
Yamada H. Tea catechins and  
*Staphylococcus aureus*. In Tea in Health and  
Disease Prevention, 1st ed. (Edited by  
Preedy VR), Elsevier. London,  
pp.1207-1214, 2012.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

山田 浩 (YAMADA, Hiroshi)  
静岡県立大学・薬学部・教授  
研究者番号：40265252