

## イチジク茶摂取が季節性アレルギーに及ぼす影響

### – 二重盲検無作為化比較予備試験 –

阿部 竜也, 小山 ゆかり, 西村 耕作

## Efficacy of Fig (*Ficus carica* L.) Leaf Tea in Adults with Seasonal Allergies: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Pilot Study

Tatsuya Abe, Yukari Koyama and Kosaku Nishimura

Fig leaf tea processed from fig (*Ficus carica* L.) leaves has type I allergy suppressive effects. The presumed inhibitory mechanism of fig leaf tea, the dissociation of IgE antibodies from inflammatory cells, could be applied in developing new anti-allergic foods. Therefore, this study aimed to explore the efficacy of fig leaf tea on a small scale as a pilot study for a large-scale human intervention study. Participants with cedar pollinosis were divided into fig leaf tea and green tea intake groups (five participants per group), and each tea was consumed for eight weeks. IgE antibody titers and subjective symptoms worsened in both groups with increasing pollen dispersal. However, nasal examinations indicated a trend toward improvement during the study period. The proportion of Th2 cells was significantly lower in the fig leaf tea group. Therefore, fig leaf tea-induced reduction of Th2 cells was linked to the trend of nasal symptom improvement. Future research into the efficacy of fig leaf tea in alleviating hay fever could use water or other non-bioactive substances as a placebo and nasal symptom assessments as the primary outcome.

**Key Words:** fig leaf tea, type I allergy, double-blind randomized placebo-controlled study (RCT), nasal symptom, Th1/Th2 balance

### 背景と目的

免疫反応は、細菌やウイルスなどの病原体の侵入に対して起こる生体防御反応である。自然免疫と獲得免疫に分類され、自然免疫は非特異的異物、獲得免疫は特異的異物に対して反応を示す。獲得免疫は、生体内に侵入した異物を記憶し、同じ異物が再度侵入した際に、速やかに排除できる免疫記憶とよばれる機能を有している。また、獲得免疫では、B細胞が分泌産生する抗体を介して作用する体液性免疫と、T細胞を介して作用する細胞性免疫に大別される。体液性免疫は、細胞外病原体への反応やアレルギー応答に働き、細胞性免疫は、ウイルス感染細胞やがん細胞などの異物の排除に働く。

アレルギーは、生体の防御反応である免疫が、不適切あるいは過度に作用し、身体的障害を引き起こすことである。その罹患者数は、年々増加し、アジア諸国や欧米諸国で深刻な問題になっている<sup>1)</sup>。アレルギーはI - IV型に分類されるが、代表的なアレルギー疾患である花粉症、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどの即時型アレルギーは、I型アレルギーに分類される。I型アレルギー患者数は増加の一途をたどり、日本における罹患者数は、2005年には国民の3割程度であったが、2011年には5割程度まで増加している<sup>2)</sup>。アレルギー症状の発症

には、ヘルパーT1 (Th1) 細胞とTh2細胞のバランスが重要とされている。これらの細胞は、活性化したナイーブT細胞から分化するが、分化に関与するサイトカインや脂質メディエーターの種類により決定する。Th1細胞は、INF- $\gamma$ とIL-2などのサイトカインを産生し、マクロファージやNK細胞を活性化し細胞性免疫を賦活する。一方、Th2細胞はIL-4, 5, 13などを産生し、IL-4は形質細胞のIgE抗体産生を活性化する。アレルギー患者では、Th2細胞有意な状態が維持され、IgE抗体が過剰に産生されていると推測されている<sup>3-5)</sup>。このTh1/Th2バランスを定常状態に戻すことがI型アレルギーに有効との報告もあり<sup>6, 7)</sup>、Th1/Th2バランスとアレルギー疾患の関連性は重要視されている。

I型アレルギーは、IgE抗体が中心となって引き起こされるアレルギーである。粘膜や皮膚に存在する肥満細胞や末梢血中に存在する好塩基球細胞は、細胞表面に膜貫通型の高親和性IgE受容体であるFc $\epsilon$ RIを発現している。Fc $\epsilon$ RIにIgE抗体が結合すると感作状態となり、更なるFc $\epsilon$ RI受容体の増加<sup>8, 9)</sup>や細胞内へのヒスタミンやロイコトリエンやPGE2などのケミカルメディエーターを蓄積する<sup>10, 11)</sup>。そこへ再度アレルゲンが侵入し、受容体に結合した抗体同士を架橋するように結合すると、その刺激が細胞内に

伝達されケミカルメディエーターの放出(脱顆粒)が起こる。放出されたケミカルメディエーターにより、浮腫や血圧低下、蕁麻疹などのアレルギー症状が惹起される<sup>12)</sup>。

I型アレルギーの抑制には、IgE抗体の産生抑制、抗体と受容体の結合阻害、細胞内シグナル伝達阻害、ケミカルメディエーターの感受性低下などが挙げられ、種々の抗アレルギー薬が開発されている。一方、食品においてもアレルギーを抑制・緩和する素材が開発、実用化されている。べにふうき緑茶に含まれるメチル化カテキンは、LynやSykのリン酸化抑制、FcεRI受容体の発現抑制により、アレルギーを抑制する<sup>13-15)</sup>。また、ある種の乳酸菌(*Lactobacillus plantarum*)の摂取が、Th1/Th2バランスの改善、IgE抗体産出量の減少を引き起こし、アレルギーを抑制することが報告されている<sup>7)</sup>。

我々は、イチジク葉を原料としたイチジク茶のI型アレルギー抑制効果を、培養細胞および動物実験から見出している<sup>16)</sup>。その抑制機序は、感作が成立した炎症細胞(マスト細胞や好塩基球細胞)からIgE抗体を解離させ、感作前の状態に戻すことと推察された。このような抑制機構を持つ食品素材の発見は新規であり、新たな抗アレルギー性食品・素材への応用が期待される。

そこで本研究では、イチジク茶の機能性食品としての利用を目的とし、ヒトでの花粉症に対するイチジク茶の有効性評価を試みた。本稿は、ヒト介入試験の予備試験として、抑制効果の確認と最適な主要評価項目の選定を実施したので結果を報告する。

## 材料および方法

### 1. 試験デザインおよび試験参加者の群構成

試験は、二重盲検無作為化比較試験(RCT)とし、2018年1月から3月に実施した。

試験は関西地区に在住するボランティアを対象とした。医療機関で治療を受けておらず、スギ花粉飛散時に鼻づまり、眼のかゆみ、喉の痛みなどを感じ、くしゃみを多く起こすようなスギ花粉症症状を有しており、普段は健康な日常生活を営む20歳以上の男女20名から10名を選抜した。事前のスクリーニング検査において問診、鼻腔診断ならびに血液検査を行い、鼻粘膜に発赤・浮腫・腫脹が認められること、血液中のスギ抗原特異的IgE抗体価がクラス3-4の範囲内であることを参加者採用の基準とした。また、糖尿病、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、末梢血管障害、その他重篤な疾患の往来歴がある者、心肺機能に障害を示す者、肝機能および腎機能検査値が異常を示す者、消化管の手術を受けたことある者、現在治療中の疾患がある者、食物および薬物アレルギーがある者、アレルギー性鼻炎のための医薬部外品、医薬品(市販医薬品、処方箋薬を含む)を使用している者および使用予定の者(点鼻薬は除く)、貧血症状のある者、激しいスポーツをする者および

ダイエット中の者、試験食品に含まれる成分が入った健康食品や医薬部外品、医薬品を摂取している者、アルコールを過剰に摂取している者、あるいは試験前日から当日まで禁酒できない者、妊娠中の者、あるいは試験期間中に妊娠、授乳の予定がある者、本試験開始時に他の臨床試験に参加または試験参加予定の者、その他試験担当医師が不適格と判断した者は試験から除外した。

参加者数の設定は、試験の実行可能性を重視し、1群5名を設定した。試験に直接関与しない割付担当者が、スギ花粉特異的IgE抗体力価を基準に隔たりにないように、イチジク茶と緑茶の2試験群(1群5名)に無作為に参加者を割り付けた。割付方法は、層別ランダム化法を用いた。割付因子は、性別、年齢、スギ花粉特異的IgE抗体力価とした。割付表は、データ固定後に公開するまで、密封保管した。但し、重篤な有害事象が発生した場合には、必要な情報が開示できるようにした。試験実施に際しては、医療法人花音会 みうらクリニック倫理審査委員会の承認(承認番号:R1703)の上、「ヘルシンキ宣言」(2013年改訂)に基づく倫理的原則および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(2015年改訂)の主旨に従って実施した。参加者に対し、試験の目的、方法、予想される結果等について担当医師から十分に説明を行った上、文書による同意を得た。また、本試験のプロトコルは、試験実施前に大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)に登録(登録番号:UMIN000031048)し実施した。

### 2. イチジク茶葉の製造

イチジク茶は、「グリース・ド・タラスコン」(「ドローフィン」のシノニム<sup>16)</sup>)の葉から調製した。原料葉は、当研究所附属農場から採取した。茶葉は阿部らの方法を一部改変して製造した<sup>17)</sup>。約2.0 cm角に刻んだイチジク生葉約200 gずつを金属製カゴに入れ、コンビオープンFCCM202(フジマック)で90℃以上、4分間蒸煮した。その後、30分間室温で冷却・乾燥し、ホットプレート上で揉捻、通風乾燥機により60℃で4時間乾燥させた。製造後の茶葉は、アルミ箔ラミネートパウチに入れ、-20℃で保管した。

### 3. 被験試料の製造

試験には、本研究の評価対象であるイチジク茶とプラセボに設定した緑茶(あまじろ緑茶;佐藤茶園)を使用した。ジェット式ニーダー装置を用いて、茶葉4.0 kgを80℃の無菌水約60 Lで25分浸漬(無菌水充填:20分、浸漬:4分、放出:>4分)し、浸出液を得た。浸出液を遠心分離機により清澄化した後、無菌水を加水しBrix = 0.4%に調製した。Brix値を調整後、アスコルビン酸ナトリウムを500 ppm添加し、UHT殺菌およびアセプティック充填を実施した。UHT殺菌条件は、ホールディングチューブ出口管理温度135.1℃、殺菌時間48秒、F<sub>0</sub>値20.1に

設定した。また、充填は500 mL容量PETボトルに満注充填した(図1)。試験試料の製造は、隣接する東洋食品工業短期大学が所有するアセプティック充填施設を用いて実施した。



図1. 試験試料の外観  
左：イチジク茶, 右：緑茶

4. 試験スケジュールと試験飲料の摂取方法

試験飲料の摂取期間を8週間に設定した。試験期間中は、アレルギー症状の程度、試験飲料の摂取状況、飲酒や運動の状況を毎日記録させた。試験飲料の摂取期間中は、イチジク茶もしくは緑茶を1日1本毎日摂取させた。

試験開始前(2018年1月9日)、摂取28日後(2月27日)、摂取56日後(3月27日)にみうらクリニック(大阪市)において臨床検査を実施した。検査の前日は、過度な運動および飲酒と22時以降の飲食を禁止し、当日は空腹の状態で行った。また、試験終了後に試験飲料の官能に対する任意のアンケートを電話調査で実施した。

5. 評価方法

主要評価項目はスギ花粉特異的IgE抗体力価の変化量とした。

試験飲料の摂取開始前、摂取28日後、摂取56日後に実施した臨床検査において採血を行い、血液中の各種マーカーを測定した。測定項目は以下の通りである。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘマトクリット、平均血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)の各項目を血球計測装置で、総IgE、抗原特異的IgEおよび好酸球塩基性タンパク質(ECP)をFluorescence enzyme immunoassay(FEIA)法で、ヘルパーT1(Th1)およびTh2細胞数をフローサイトメトリー法で、Th2ケモカインであるTARC量をChemiluminescent enzyme immunoassay(CLEIA)法で測定した。各種検査は、株式会社SRLに委託した。

副次的な評価項目は、参加者の日誌によるアレルギー症状の推移および耳鼻科医による鼻腔症状検査を評価した。日誌によるアレルギー症状の重症度調査は、日本アレルギー学会診療ガイドライン案の方法に準拠した。各参加者にくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼のかゆみ、涙目、日常生活への支障度を1日単位で0点(症状なし)~4点(最重症)の5段階で評価させ、Symptom Scoreを算出した(表1)。試験飲料の摂取開始前、摂取28日後、摂取56日後に鼻腔症状検査を実施した。耳鼻科診療に携わっている同一の医師により、鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁・後鼻漏をVisual Analogue Scale(VAS)法で診断・数値化した(図2)。

【記入例】

鼻粘膜発赤

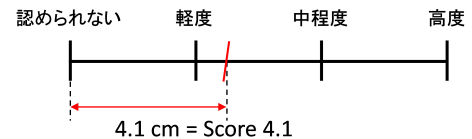


図2. Visual Analogue Scale (VAS) 法による数値化

耳鼻科医に直感的に印(赤線)をつけてもらい、基点から印までの距離がそのままスコアとなる

表1. アンケート調査に使用したアレルギー日誌の項目

点数	0	1	2	3	4
程度	-	+	++	+++	++++
くしゃみ	なし	1日に1~5回	1日に6~10回	1日に11~20回	1日に21回以上
鼻汁	なし	1日に1~5回	1日に6~10回	1日に11~20回	1日に21回以上
鼻づまり	なし	口呼吸はほとんどしない	時々口呼吸をする	かなりの時間口呼吸をする	1日中完全な鼻づまり
眼のかゆみ	なし	少しかゆい	かなりかゆい	かゆくてたまらない	-
涙目	なし	涙が出るが支障はない	涙がかなり出る	涙で物事が手につかない	-
日常生活への支障度	なし	あまりなし	差支えがある	手につかない程支障がある	全くできない



## 6. 統計処理

アレルギー自覚症状の Symptom Score に関しては 2 週間毎のスコアを、鼻腔症状検査では VAS 法のスコアを対象に、Mann-Whitney U 検定により試験群間の比較を行った。摂取前の値に対する各時点での変動は、Friedman 検定により評価した。血液検査値などの上記以外の検査値についてはパラメトリック法により統計解析し、試験群間の比較には Student の t 検定を、変動量の比較については、対応のある t 検定により評価した。

本報告では、有意水準 5 % 未満を有意差ありとした。すべての統計解析は EZR (ver. 2.7.-1) を用いて実施した。EZR は R および R コマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアである<sup>18)</sup>。

## 結果

### 試験参加者の背景および試験経過

本試験の参加者選定と試験のプロフィールを図 3 に示した。20 名の候補者から 10 名を選抜し、スギ特異的 IgE 抗体力価が 16.0 IU/mL 前後になるよう割り付けた (表 2)。この値は、アレルギークラス判定では 3-4 に分類され、本試験の集団は、スギ花粉によりアレルギー症状が 38-50% の確率で発症すると判断された<sup>19)</sup>。各群の試験飲料摂取率は、緑茶群に割付された 1 名が 1 日飲み忘れて摂取率 98.2% であったが、それ以外の摂取率は 100% であった。また、緑茶群で胃の不快感を訴える参加者が 1 名おり、試験の中止に至った。従って、本試験では、イチジク茶群 5 名、緑茶群 4 名のデータを解析することとした。

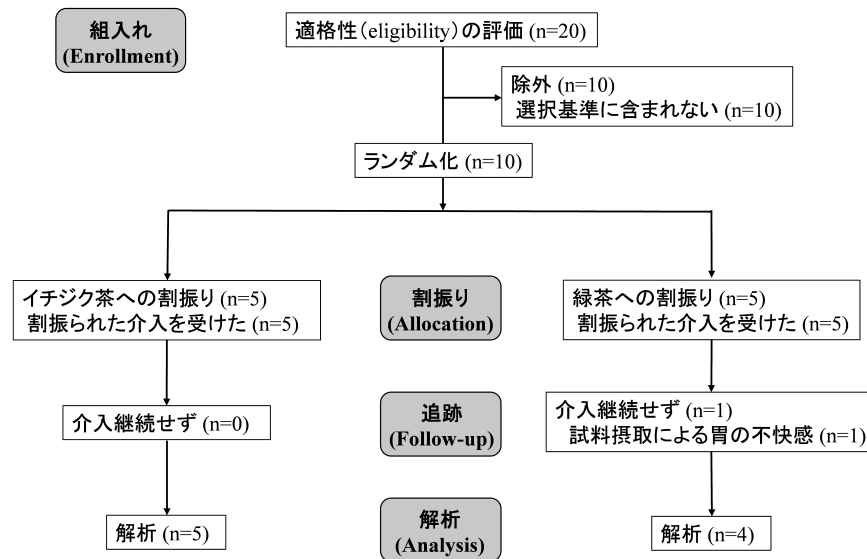


図 3. 研究対象者のフローチャート

登録、割振り、追跡、解析の対象者数を示した

表 2. 被験者の背景

項目	イチジク茶群	緑茶群	p値
被験者数 (M/F)	5 (2/3)	5 (2/3)	1.000
年齢 (歳)	44.2 ± 8.2	38.0 ± 13.2	0.405
非特異的IgE力価 (IU/mL)	167.1 ± 131.8	173.1 ± 183.0	0.954
スギ花粉特異的IgE力価 (IU/mL)	16.1 ± 12.8	15.5 ± 12.9	0.944
スギ花粉IgEクラス判定	3.2 ± 0.84	3.2 ± 0.45	1.000
ECP (pg/mL)	6.1 ± 2.6	6.0 ± 2.2	0.920
TARC (pg/mL)	333.4 ± 73.0	294.8 ± 119.6	0.558
Th1/Th2細胞比	12.9 ± 5.2	10.2 ± 4.4	0.403

値は平均値±標準偏差。緑茶群の数値は途中棄権者も含む

## 血液中の免疫関連成分

各試験群の血液中の免疫関連成分と血液生化学検査の結果を表3, 4に示す。スギ花粉特異的IgE抗体力価における群間比較では、両群とも4週目には低下傾向にあったが、8週目では増加が確認され、平均値および変動量で二群間の差は確認されなかった。他の測定項目では、以下の特徴が確認された。イチジク茶群で、Th2細胞数の減少とそれに伴うTh1/Th2バランスの増加傾向がみられた。

特に摂取4週目におけるTh2細胞数では緑茶群と比較して、有意な低下が認められた( $p = 0.004$ )。一方、緑茶群では、ECPの減少が顕著であり、8週目ではイチジク茶群と比較して、低値傾向であった( $p = 0.070$ )。

同群内の比較では、イチジク茶を8週間摂取することで、有意にTh2の細胞数が低下し、とTh1/Th2バランスの増加が確認された。また、緑茶を8週間摂取することで、ECPの有意な低下が確認された。

表3. 血中抗体力価の推移

項目	試験群	平均値			変化量	
		0週	4週	8週	4週	8週
総IgE (IU/mL)	イチジク茶	167±132	169±128	197±157	2.0±10.3	29.7±38.1
	緑茶	185±209	199±222	200±229	13.6±18.4	14.8±22.7
	p値	0.877	0.806	0.980	0.267	0.515
スギIgE (IU/mL)	イチジク茶	16.1±12.8	12.4±10.4	28.2±25.0	-3.7±2.8	12.1±15.1
	緑茶	16.1±14.9	12.0±10.2	26.7±36.9	-4.1±4.7	10.5±22.5
	p値	0.999	0.955	0.942	0.872	0.904
スギIgE クラス判定	イチジク茶	3.2±0.8	3.0±1.2	3.4±1.1	-0.2±0.5	0.2±0.5
	緑茶	3.3±0.5	3.3±0.5	3.5±1.0	0.0±0.0	0.3±0.5
	p値	0.920	0.716	0.894	0.407	0.879

値は平均値±標準偏差

表4. 血中免疫関連成分の推移

項目	試験群	平均値			変化量	
		0週	4週	8週	4週	8週
Th1 (%)	イチジク茶	24.1±8.8	24.0±7.8	24.5±8.5	-0.12±1.42	0.40±1.20
	緑茶	28.2±2.9	24.3±3.3	27.1±3.5	-3.93±4.50	-1.13±2.56
	p値	0.405	0.945	0.590	0.114	0.272
Th2 (%)	イチジク茶	1.96±0.49	1.78±0.36	1.40±0.40 <sup>†</sup>	-0.18±0.23	-0.56±0.25
	緑茶	2.58±0.48	2.63±0.22	1.90±0.45	0.05±0.42	-0.68±0.48
	p値	0.102	0.004 <sup>**</sup>	0.122	0.326	0.654
Th1/Th2	イチジク茶	12.9±5.2	13.8±4.5	18.3±6.2 <sup>†</sup>	0.86±1.47	5.40±2.31
	緑茶	11.5±3.8	9.4±1.9	14.9±3.6	-2.15±4.15	3.38±3.55
	p値	0.567	0.110	0.363	0.170	0.333
ECP (ng/mL)	イチジク茶	6.14±2.64	3.92±2.59	5.44±1.63	-2.22±1.93	-0.70±1.04
	緑茶	6.98±0.19	2.75±0.37 <sup>†††</sup>	3.45±0.98 <sup>†</sup>	-4.23±0.41	-3.53±1.04
	p値	0.553	0.406	0.070	0.084	0.132
TARC (pg/mL)	イチジク茶	333±73	293±70	304±76	-40.6±41.2	-29.4±26.6
	緑茶	327±111	338±84	309±109	11.0±42.6	-17.5±30.2
	p値	0.913	0.411	0.937	0.108	0.549

値は平均値±標準偏差

<sup>\*\*</sup>  $p < 0.01$  vs. 緑茶群 (Mann-Whitney U 検定)

<sup>†</sup>  $p < 0.05$ , <sup>†††</sup>  $p < 0.001$  vs. 0週 (Friedman 検定)

## 鼻および眼の自覚症状

両群の鼻および眼の自覚症状を表5に示した。両群とも試験期間の経過に伴い増悪が観察された。イチジク茶群で摂取2週目のくしゃみ回数が緑茶群と比較して減少傾向が確認された ( $p = 0.062$ )。しかし、摂取0週目のスコアが大きく異なること、変化量での比較では両群間で差がなかったことから、イチジク茶の効果ではないと判断した。全ての評価項目における摂取0週目のスコアで、緑茶群の方がイチジク茶群より高値を示していたが、試験終了時には、スコア差が縮小される傾向にあった。つまり、

参加者の自覚症状は、緑茶群の方で、増悪の程度が抑えられていたと考えられた。

## 鼻腔症状検査

鼻粘膜の発赤や浮腫および腫脹の程度と鼻汁の量や粘性を検査した(表6)。両群とも自覚症状では試験期間の経過に伴う増悪が確認されたのに対し、鼻腔症状検査では改善傾向を示した。また、試験群間での有意差は確認されなかった。この結果から、耳鼻科医による診断では、両群とも改善傾向にあることが示された。

表5. 鼻および目における自覚症状の推移

項目	試験群	平均値					変化量			
		0週	2週	4週	6週	8週	2週	4週	6週	8週
くしゃみ (0-4点)	イチジク茶	0.44±0.58	0.39±0.53	0.70±0.48	1.34±1.19	1.27±1.09	-0.05±0.06	0.26±0.40	0.90±0.90	0.83±0.83
	緑茶	1.20±1.00	1.18±0.85	1.61±0.94	1.77±1.03	1.71±1.27	-0.02±0.24	0.40±0.11	0.57±0.16	0.51±0.35
	p値	0.268	0.062	0.108	0.712	0.711	0.621	0.540	0.713	0.902
鼻汁 (0-4点)	イチジク茶	0.84±0.88	0.73±0.80	1.00±0.64	1.59±1.36	1.77±1.27	-0.11±0.43	0.16±0.71	0.75±0.79	0.93±0.89
	緑茶	1.55±1.26	1.54±0.93	1.55±1.11	1.75±1.18	1.71±1.34	-0.01±0.39	0.01±0.22	0.20±0.27	0.17±0.25
	p値	0.522	0.171	0.266	0.461	0.617	0.701	0.806	0.270	0.262
鼻閉 (0-4点)	イチジク茶	1.12±1.37	1.34±1.12	1.61±0.81	1.47±1.20	1.44±1.09	0.22±0.89	0.49±0.82	0.35±0.72	0.32±0.75
	緑茶	1.70±0.93	1.68±0.94	1.70±0.87	1.80±0.90	1.79±1.28	-0.02±0.29	-0.01±0.18	0.10±0.16	0.08±0.50
	p値	0.389	0.713	0.901	0.459	0.806	0.709	0.325	0.901	0.901
眼の かゆみ (0-4点)	イチジク茶	0.46±0.50	0.34±0.41	0.63±0.53	1.46±1.02	1.51±0.99	-0.11±0.29	0.17±0.61	1.00±1.41	1.06±1.41
	緑茶	0.71±0.44	0.68±0.77	0.93±0.88	1.59±0.89	1.34±1.17	-0.04±0.47	0.21±0.48	0.88±0.54	0.63±0.86
	p値	0.539	0.459	0.623	1.000	1.000	0.902	1.000	1.000	0.540
涙目 (0-4点)	イチジク茶	0.53±0.72	0.21±0.44	0.36±0.49	0.70±0.90	0.74±0.99	-0.32±0.46	-0.18±0.64	0.17±0.79	0.21±0.94
	緑茶	0.67±0.27	0.43±0.53	0.46±0.52	0.66±0.65	0.75±0.88	-0.24±0.42	-0.20±0.42	-0.01±0.62	0.08±0.83
	p値	0.712	0.132	0.609	1.000	1.000	1.000	0.902	0.903	0.903
生活の支 障度 (0-4点)	イチジク茶	0.49±0.59	0.54±0.51	0.90±0.44	1.14±0.36	1.26±0.32	0.06±0.38	0.41±0.70	0.66±0.68	0.77±0.69
	緑茶	1.27±0.95	1.20±0.85	1.38±0.94	1.39±0.88	1.54±1.21	-0.08±0.52	0.10±0.38	0.12±0.28	0.26±0.39
	p値	0.268	0.169	0.268	0.387	0.540	0.901	0.461	0.325	0.219

値は平均値±標準偏差

表6. 鼻腔症状の推移

項目	試験群	平均値			変化量	
		0週	4週	8週	4週	8週
鼻粘膜発赤	イチジク茶	6.06±2.62	4.32±1.58	3.10±0.12	-1.74±1.60	-2.96±2.65
	緑茶	6.83±0.05	5.03±1.70	3.70±2.70	-1.80±1.68	-3.13±2.68
	p値	0.500	0.459	0.707	0.806	0.902
鼻粘膜浮腫・ 腫瘍	イチジク茶	6.84±0.05	5.20±1.76	3.40±0.84	-1.64±1.81	-3.44±0.87
	緑茶	6.03±1.62	4.63±1.44	3.28±2.32	-1.27±1.77	-2.75±2.70
	p値	0.494	0.802	0.901	0.905	0.389
鼻汁・後鼻漏	イチジク茶	6.00±3.47	4.70±1.97	3.42±0.88	-1.30±1.51	-2.58±3.01
	緑茶	5.13±1.88	4.65±1.59	2.98±2.00	-0.48±0.88	-2.15±1.31
	p値	1.000	0.902	1.000	0.260	0.900

値は平均値±標準偏差

**血液生化学検査**

試験期間中の一般的な血液生化学検査値を表7にまとめた。両群とも摂取期間中は、各項目とも減少傾向にあった。また、両群間の比較では、摂取8週目におけるイチジク茶群の赤血球数およびヘマトクリット値が、緑茶群より有意に低下していた。しかし、いずれも基準値内の変動であったため、健康被害への懸念はないと判断した。有害事象については、前述の通り緑茶群で1名が胃の不快感を訴え、試験中止となった。

**考察**

本報では、スギ花粉症（季節性アレルギー）予備軍である健常者を対象に、イチジク茶のアレルギー抑制効果を予備的に評価した。結果、プラセボとして摂取させた緑茶と比較して、参加者のスギ花粉特異的IgE抗体力価や自覚症状および耳鼻科医の鼻腔症状検査では、抑制効果に有意な差は見出せなかった。

試験を実施した、2018年の大阪府におけるスギ花粉

飛散状況は、花粉飛散日が2月23-27日、飛散終了日が4月5-7日であり、飛散期間は40-45日であった。また、最大飛散日は3月6・7日であり、2018年の年間花粉総飛散量は4,154個/cm<sup>2</sup>であった。（大阪府保健所花粉情報：[https://www.pref.osaka.lg.jp/chikikansen/kensaka/hc\\_kafun.html](https://www.pref.osaka.lg.jp/chikikansen/kensaka/hc_kafun.html)）。本試験の摂取4週目は2月27日であり府内の花粉飛散日と一致するため、4週目の結果は、花粉の飛散前までの状況を反映していると推察される。摂取8週目は3月27日であり、4-8週目の期間は花粉に暴露されていたと考えられる。スギ花粉特異的IgE抗体力価は、4週目では両群とも低下傾向にあったが、8週目では増加に転じた。この結果は、花粉が飛散していない状況では、イチジク茶も緑茶も抗体力価を低下させることができたが、花粉飛散時期では増加を抑制することはできなかったことを示している。吉村らは、年間総飛散量が多い年（4,000個/cm<sup>2</sup>以上）では、飛散前（12月-飛散開始日前）と比較して飛散後（5-7月）のIgE抗体力価が有意に増加することを報告している<sup>20)</sup>。本試験実施時の大阪府における花粉飛散量は4,000個/cm<sup>2</sup>以上で

表7. 血液生化学値の推移

項目	基準量	試験群	平均値			変化量	
			0週	4週	8週	4週	8週
血色素量 (g/dL)	M: 13.6-18.3 F: 11.2-15.2	イチジク茶	13.8±1.28	13.3±0.75	13.4±1.25 <sup>†</sup>	-0.44±0.67	-0.40±0.16
		緑茶	13.9±1.88	13.8±1.94	13.7±1.88 <sup>††</sup>	0.12±0.32	-0.23±0.05
		p値	0.894	0.656	0.785	0.168	0.073
赤血球数 (x 10 <sup>9</sup> /μL)	M: 427-570 F: 376-500	イチジク茶	472±50.6	460±39.1	461±50.0 <sup>†</sup>	-12.0±20.0	-11.0±4.3
		緑茶	477±40.1	480±39.5	474±37.6	7.5±5.3	-4.8±1.5
		p値	0.887	0.476	0.690	0.103	0.029 <sup>*</sup>
白血球数 (x 10 <sup>3</sup> /μL)	M: 3.9-9.8 F: 3.5-9.1	イチジク茶	5.9±1.6	5.4±1.4	5.6±1.1	-0.5±1.7	-0.3±1.5
		緑茶	6.5±2.7	5.3±1.8	5.2±1.2	-1.3±1.1	-1.4±1.9
		p値	0.656	0.992	0.595	0.437	0.365
ヘマトクリット (%)	M: 39.8-51.8 F: 33.4-44.9	イチジク茶	42.0±4.1	40.7±2.5	40.9±4.0 <sup>†</sup>	-1.3±1.8	-1.1±0.4
		緑茶	42.4±4.6	42.6±5.3	42.0±4.6	0.2±1.4	-0.4±0.4
		p値	0.900	0.508	0.718	0.227	0.047 <sup>*</sup>
MCV (fL)	80-99	イチジク茶	89.1±3.4	88.6±3.8	88.9±3.7	-0.4±0.6	-0.2±0.4
		緑茶	88.8±2.7	88.4±4.5	88.6±4.0	-0.3±2.0	-0.2±1.6
		p値	0.892	0.953	0.908	0.901	0.979
MCH (pg)	25.0-34.0	イチジク茶	29.2±1.4	29.0±1.8	29.1±1.8	-0.2±0.3	-0.2±0.3
		緑茶	29.1±1.6	28.6±1.8	28.8±1.8	-0.5±0.5	-0.4±0.3
		p値	0.891	0.662	0.781	0.296	0.461
MCHC (%)	30.2-35.1	イチジク茶	32.8±0.6	32.8±0.9	32.7±0.8	0.0±0.6	-0.1±0.4
		緑茶	32.8±0.9	32.3±0.6	32.5±1.0	-0.4±0.4	-0.5±0.2
		p値	0.961	0.424	0.714	0.280	0.164
血小板数 (μL)	13.0-36.9	イチジク茶	29.6±4.6	26.7±3.0	26.3±2.6	-2.6±3.0	-3.4±2.2
		緑茶	33.4±2.5	28.9±4.1	29.0±3.9	-3.4±3.4	-3.0±1.9
		p値	0.181	0.437	0.247	0.740	0.776

値は平均値±標準偏差

\* p < 0.05 vs. 緑茶群 (Mann-Whitney U 検定)

† p < 0.05, †† p < 0.01 vs. 0週 (Friedman 検定)



あり、飛散後の抗体力価が有意に増加する状況であった。その状況下においても、両群とも抗体力価の有意な増加が確認されなかったことは、両飲料の力価抑制効果が作用していたと推察される。一方、耳鼻科医の鼻腔症状検査は、試験期間全般で両群とも数値の低下が確認された。安江らは、緑茶における鼻汁・後鼻漏の改善効果を報告しており<sup>21)</sup>、イチジク茶も同等の効果を有することが示唆された。抗体力価と鼻腔症状検査における結果のずれから、イチジク茶の摂取効果は、IgE が関与するアレルギー反応後の炎症症状に作用することが考えられた。

血中における免疫関連成分の解析では、イチジク茶の継続摂取で Th1/Th2 バランスの上昇が確認され、摂取 8 週目で、摂取前と比較して有意差が確認された ( $p = 0.019$ )。Th 細胞は、ナイーブ T 細胞から分化し、Th1 細胞は細胞性免疫を賦活する<sup>4)</sup>。一方、Th2 細胞は、体液性免疫における IgE 抗体産生を活性化する<sup>5)</sup>。イチジク茶の Th1/Th2 バランスの上昇は、Th2 細胞数の減少に起因しており、細胞性免疫の賦活化ではなく、IgE 抗体が関与する体液性免疫を抑制していることが示唆された。すなわち、イチジク茶は、Th2 細胞数を制御することでアレルギーを抑制することが推察された。実際、Nagata らは、花粉症を対象とした RCT において、症状が悪化したプラセボ群では Th1/Th2 バランスが低下したのに対し、症状が改善された乳酸菌 L14 株の摂取群では、Th1/Th2 バランスの低下が抑制されていたことを報告している<sup>22)</sup>。

緑茶群では、ECP 値が摂取前と比較して有意に減少しており、イチジク茶群と比較しても減少度合いが大きい傾向が見出された。ECP は、好酸球が放出する塩基性タンパク質であり、種々の細胞障害活性を有すること<sup>22)</sup>から炎症の悪化に関与するとされている。本試験での ECP 値は、両群とも 2.8–7.0 ng/mL であり、何れも基準値 (14.9 ng/mL) 未満であった。従って、この結果のみでは、緑茶およびイチジク茶の炎症抑制効果を評価することはできなかった。

本試験は、イチジク茶の花粉症改善効果の確認と主要評価項目を設定する目的で実施した予備試験であった。今回の試験では、一般的な茶飲料である緑茶をプラセボに設定した。しかし、緑茶ではアレルギー抑制効果が報告されており、適切なプラセボとは言えなかった<sup>21, 24)</sup>。今回の結果は、イチジク茶の花粉症改善効果が緑茶と同等であることを示唆していた。今後、イチジク茶の花粉症改善効果を検証するには、病徴に影響のない飲料 (水など) をプラセボに設定する、あるいはオープン試験として花粉飛散前後でイチジク茶摂取の影響を調査することが有効であると考えられた。また、主要評価項目は、花粉飛散時期でも症状改善がみられた耳鼻科医の鼻腔症状検査が適していると考えられた。

Brix 0.4% のイチジク茶 (茶葉 15 mg/mL 相当) を 8 週間摂取することで一般的な血液生化学値に変動がみられ

たが、何れも基準値内の変動であり、健康被害を及ぼすことはなかった。イチジク茶の安全性については、以前に高橋らが、マウスに高用量 (2 g/kg) のイチジク抹茶を摂取させても急性毒性は認められないことや細菌で変異原性を示さなかったことを報告している。しかし、イチジク品種によっては、光毒性や薬物代謝酵素阻害作用を有するフロクマリンを含んでおり、当該品種を原料に用いたイチジク茶では、摂取量に注意が必要であることも言及されている<sup>25)</sup>。本試験では、原料としてフロクマリンを含まない品種である「グリース・ド・タラスコン」を用いたため、上述の懸念は回避できたと考える。今後、フロクマリンを含む品種を原料に用いる場合は、フロクマリン浸出量の低減や除去方法を講じる必要がある。最後に、イチジク茶の官能に対する感想であるが、「普通のお茶とかわらない」や「フルーティーなお茶」あるいは「初めは飲み難さを感じたがすぐに慣れた」など、好意的な評価が多く、受け入れられやすい飲料であると考えられた。

## 参考文献

1. Sun, B.Q., Chen, D.H., Zheng, P.Y., Huang, H.M., Luo, W.T., Zeng, G.Q., Zhang, X.W. Allergy-related evidences in relation to serum IgE: data from the China state key laboratory of respiratory disease, 2008-2013. *Biomed. Environ. Sci.* **27**, 495-505 (2014). doi: 10.3967/bes2014.081.
2. 厚生労働省 がん・疾病対策課 アレルギー疾患の現状 (2016). <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10905100-Kenkoukyoku-Ganshippeitaisakuka/0000111693.pdf>
3. Robinson, D.S., Hamid, Q., Ying, S., Tsicopoulos, A., Barkans, J., Bentley, A.M., Corrigan, C., Durham, S.R., Kay, A.B. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Engl. J. Med.* **326**, 298-304 (1992). doi: 10.1056/NEJM199201303260504.
4. Durham, S.R., Till, S.J., Corrigan, C.J. T lymphocytes in asthma: bronchial versus peripheral responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* **106**, S221-6 (2000). doi: 10.1067/mai.2000.110154.
5. Woodfolk, J.A. T-cell responses to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* **119**, 280-94 (2007). doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.008.
6. Kim, H.W., Hong, R., Choi, E.Y., Yu, K., Kim, N., Hyeon, J.Y., Cho, K.K., Choi, I.S., Yun, C.H. A probiotic mixture regulates T cell balance and reduces atopic dermatitis symptoms in mice.



- Front Microbiol.* **9**, 9, 2414 (2018). doi: 10.3389/fmicb.2018.02414.
7. Yoshida, S., Ohhata, E., Masuda, T., Miyazaki, Y., Yamashita, T., Okada, S., Yasui, H. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* FG4-4 ameliorates the development of dermatitis in atopic dermatitis model NC/Nga mice. *Nihon nyuusankin gakkaiishi.* **21**, 214-220 (2010). doi: 10.4019/jslab.21.214
  8. Lantz, C.S., Yamaguchi, M., Oettgen, H.C., Katona, I.M., Miyajima, I., Kinet, J.P., Galli, S.J. IgE regulates mouse basophil Fc epsilon RI expression in vivo. *J. Immunol.* **158**, 2517-21 (1997). doi: 10.4049/jimmunol.158.6.2517
  9. MacGlashan, D.Jr., McKenzie-White, J., Chichester, K., Bochner, B.S., Davis, F.M., Schroeder, J.T., Lichtenstein, L.M. In vitro regulation of FcεRIα expression on human basophils by IgE antibody. *Blood.* **91**, 1633-43 (1998). doi:10.1182/blood.v91.5.1633
  10. Yamaguchi, M., Sayama, K., Yano, K., Lantz, C.S., Noben-Trauth, N., Ra, C., Costa, J.J., Galli, S.J. IgE enhances Fcε receptor I expression and IgE-dependent release of histamine and lipid mediators from human umbilical cord blood-derived mast cells: synergistic effect of IL-4 and IgE on human mast cell Fcε receptor I expression and mediator release. *J. Immunol.* **162**, 5455-5465 (1999). doi: 10.4049/jimmunol.162.9.5455
  11. Galli, S.J., Tsai, M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat. Med.* **18**, 693-704 (2012). doi: 10.1038/nm.2755.
  12. Santini, F., Beaven, M.A. Tyrosine phosphorylation of a mitogen-activated protein kinase-like protein occurs at a late step in exocytosis. Studies with tyrosine phosphatase inhibitors and various secretagogues in rat RBL-2H3 cells. *J. Biol. Chem.* **268**, 22716-22722 (1993). doi: 10.1016/s0021-9528(18)41586-4
  13. Maeda-Yamamoto, M., Inagaki, N., Kitaura, J., Chikumoto, T., Kawahara, H., Kawakami, Y., Sano, M., Miyase, T., Tachibana, H., Nagai, H., Kawakami, T. O-methylated catechins from tea leaves inhibit multiple protein kinases in mast cells. *J. Immunol.* **172**, 4486-4492 (2004). doi: 10.4049/jimmunol.172.7.4486.
  14. Maeda-Yamamoto, M., Kawahara, H., Matsuda, N., Nesumi, K., Sano, M., Tsuji, K., Kawakami, Y., Kawakami, T. Effects of tea infusions of various varieties or different manufacturing types on inhibition of mouse mast cell activation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **62**, 2277-2279 (1998). doi: 10.1271/bbb.62.2277.
  15. Fujimura, Y., Tachibana, H., Maeda-Yamamoto, M., Miyase, T., Sano, M., Yamada, K. Antiallergic tea catechin, (-)-epigallocatechin-3-O-(3-O-methyl)-gallate, suppresses FcεRI expression in human basophilic KU812 cells. *J. Agric. Food Chem.* **50**, 5729-5734 (2002). doi: 10.1021/jf025680z. PMID: 12236706.
  16. Condit, I. Fig varieties: a monograph. *Hilgardia* **23**, 323-538 (1955).
  17. Abe, T. Fig (*Ficus carica* L.) leaf tea suppresses allergy by acceleration disassembly of IgE-receptor complexes. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **84**, 1013-1022 (2020). doi: 10.1080/09168451.2020.1722608.
  18. Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* **48**, 452-458 (2013). doi: 10.1038/bmt.2012.244
  19. 大塚 博邦. 新しい IgE 抗体検査とその成績 アレルギーの臨床, **13**, 668-671 (1993).
  20. 吉村 剛, 野原 修, 大森 剛哉, 宇井 直也, 葉山 貴司, 小島 純也, 石井 彩子, 永倉 仁史, 小澤 仁, 今井 透, 遠藤 朝彦. 花粉飛散量による特異的 IgE 値の変動 スギ特異的減感作療法施行症例における検討 耳鼻咽喉科展望, **50**, 157-163 (2007). doi: 10.11453/orltokeo1958.50.157
  21. 安江 正明, 大竹 康之, 永井 寛. 「べにふうき」緑茶の抗アレルギー作用ならびに安全性評価 -- 軽症から中等症の通年性アレルギー性鼻炎有症者を対象として日本食品新素材研究会誌, **8**, 65-80 (2005).
  22. Nagata, Y., Yoshida, M., Kitazawa, H., Araki, E., Gomyo, T. Improvements in seasonal allergic disease with *Lactobacillus plantarum* No. 14. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **74**, 1869-1877 (2010). doi: 10.1271/bbb.100270.
  23. Motojima, S., Frigas, E., Loegering, D.A., Gleich, G.J.; Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium *in vitro*. *Am. Rev. Respir. Dis.* **139**, 801-805 (1989). doi: 10.1164/ajrccm/139.3.801
  24. Wu, S.Y., Silverberg, J.I., Joks, R., Durkin, H.G., Smith-Norowitz, T.A. Green tea (*Camelia sinensis*) mediated suppression of IgE production by peripheral blood mononuclear cells of allergic asthmatic humans. *Scand. J.*

*Immunol.* **76**, 306-310 (2012). doi: 10.1111/  
j.1365-3083.2012.02729.x.

25. 高橋 徹, 沖浦 文. イチジク茶の食品安全性に関する  
検討 公益財団法人東洋食品研究所 研究報告書, **31**,  
11-18 (2016).