



タヒボ食品による疲労感の緩和効果： 無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験

名嶋真智¹⁾ / 宮田晃史²⁾

Masatomo NAJIMA¹⁾ / Akinobu MIYATA²⁾

1) JACTA (Japan Clinical Trial Association)

2) Nihonbashi M's Clinic

● Abstract

Objective: The objective of this study is to examine how the ingestion of Taheebo tablet containing polyphenol alleviates fatigue.

Methods: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study was conducted. In this study we carried out a visual analogue scale (VAS) about subjective appraisal of fatigue as the outcome, and we evaluated the change in the feeling of fatigue 2 weeks before and after ingestion.

Results: 23 subjects made a start with ingestion. None was withdrawn, and a total of 23 (males; 13, females; 10) subjects completed the study. According to the result of VAS, after 2 weeks of ingestion the intergroup analysis showed a significant difference in Taheebo group compared to Placebo group. As for the intragroup analysis, there were significant differences in each group. No adverse effect associated with the test food was observed in the course of the reporting.

Conclusion: We found out that the ingestion of Taheebo tablet containing polyphenol for 2 weeks contributed to the improvement of fatigue. In addition, no safety-related matter occurred during the test period.

Key words: タヒボ (Taheebo), タベブイア・アベラネダエ (*Tabebuia avellanedae*), ポリフェノール (polyphenol), 抗疲労 (anti-fatigue), 疲労感 (feeling of fatigue), VAS (visual analogue scale)

はじめに

タヒボは南米ブラジルのアマゾン川流域が原産のノウゼンカズラ科タベブイア属の樹木で、学名を *Tabebuia avellanedae* (タベブイア・アベラネダエ) という。インカ族たちはラパチョと呼び、感染症、発熱、マラリアなどの病気を治すために内部の樹皮を煎じたお茶を薬として使用してきた¹⁾。タヒボは、1960年代に初めてブラジルとアルゼンチンで

「特効薬」として注目されて以来、抗炎症効果²⁾、抗腫瘍効果³⁾、抗鬱作用⁴⁾、免疫賦活作用⁵⁾、抗肥満作用⁶⁾など様々な機能性を有することが報告されている。我々もこれまで、タヒボ茶による疲労感・免疫力改善効果⁷⁾⁸⁾と、今回の試験品と同じ「タヒボ NFD プレミアム」というタヒボ樹皮抽出物(タブレット)による疲労感・免疫力改善効果⁹⁾¹⁰⁾を検証してきた。タヒボに含まれるポリフェノールにより免疫が賦活される効果が得られたと推察されたが、その結果、被験者自身による主観評価において「疲労が回復する」「電車で立つことが苦にならない」などの疲労に関する項目が有意に改善したことが分

1) 一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA)

2) 日本橋エムズクリニック

かった。

そこで我々は、アウトカムをVASによる疲労感に絞り評価することとした。一時的な疲労を感じる健康な人を対象として、タヒボが疲労感に与える影響を調べるため、無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 試験デザイン

一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) (東京) を試験機関とし、宮田晃史 (日本橋エムズクリニック 院長) (東京) を試験総括責任医師として、無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。測定はJACTA内検査室にて行った。本試験はUMIN-CTRに計画を登録され (ID: UMIN000030779), タヒボジャパン株式会社の資金提供により実施された。

2. 対象者

株式会社ヒューマ (東京) が一般募集し、以下の選択基準を満たし、除外基準に合致せず、被験品の摂取を自ら希望する者を被験者とした。

1) 選択基準

① 年齢 20 歳以上 59 歳以下の健康な男女

2) 除外基準

- ① 疲労感がない者
- ② 食物に対するアレルギーの既往歴のある者
- ③ 妊娠中、授乳中の者
- ④ 試験に影響がある医薬品を服用している者
- ⑤ 試験に影響がある健康食品を摂取している者
- ⑥ 慢性疲労症候群に罹患している者
- ⑦ その他疾病に罹患している者
- ⑧ 試験総括責任医師が適切でないと認めた者

3. 倫理審査委員会および被験者の同意

本試験はヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、薬事法有識者会議倫理審査委員会 (委員長: 宝賀寿男 弁護士) の承認を得たのち、被験者に同意説明文書を渡し、文書および口頭により本試験の目的と方法を十分に説明し、被験者から自由意思による同意を文書で得て実施された。

4. 試験品

試験品は、タヒボジャパン株式会社より提供された。タヒボ由来ポリフェノールを含有する「タヒボ

表 1-1 試験品の栄養成分 (各 100 g あたり)

項目	タヒボ	プラセボ
エネルギー	404 kcal	394 kcal
たんぱく質	1.3 g	0.4 g
脂質	5.0 g	0.8 g
炭水化物	88.5 g	96.3 g
食塩相当量	0.0605 mg	0.358 mg

表 1-2 管理下限値 (6 粒・2.1 g / 1 日あたり)

項目	タヒボ
ポリフェノール	42 mg

NFD プレミアム」を介入品 (以下, タヒボ), マルチトールとセルロースを主原料としたポリフェノールを含まないプラセボを対照品 (以下, プラセボ) として使用し, 形, 色, 味, 匂いで判別できないように, すべてのパッケージに識別番号をつけて管理した。タヒボとプラセボの栄養成分を表 1-1, 1-2 に示す。1 日 3 回毎食後に 1 回 2 粒 (1 日計 6 粒・2.1 g, タヒボ由来ポリフェノール 42 mg/日 含有) をお湯または水と一緒に嚙まずに摂取し, 2 週間継続させた。さらにウォッシュアウト期間後にタヒボとプラセボを入れ替えて 2 週間継続摂取させた。試験品は, 直射日光を避け, 冷所または暗所に保管するよう指示した。

5. 無作為化

Chalder Fatigue Scale (主観的疲労感を把握する自己記入式質問票)¹¹⁾ の結果および試験総括責任医師の判断により, 選択基準を満たし除外基準に合致しない 24 人を選択した。試験に関係のない割付責任者が偏りを防ぐために, 男女比と年齢を考慮したうえで乱数表を用いてグループ A とグループ B にそれぞれ 12 人ずつ振り分けた (図 1)。グループ A は初めにタヒボを摂取, グループ B は初めにプラセボを摂取することとし, 割付内容は割付責任者が厳重に保管し, 試験実施により得られた測定データ類の固定後に試験実施機関に開示した。

6. 試験スケジュール

試験スケジュールを図 2 に示した。試験は 2018 年 1 月から 2 月にかけて実施した。割付後に初めの 2 週間の摂取を開始し (第 1 摂取期), その後

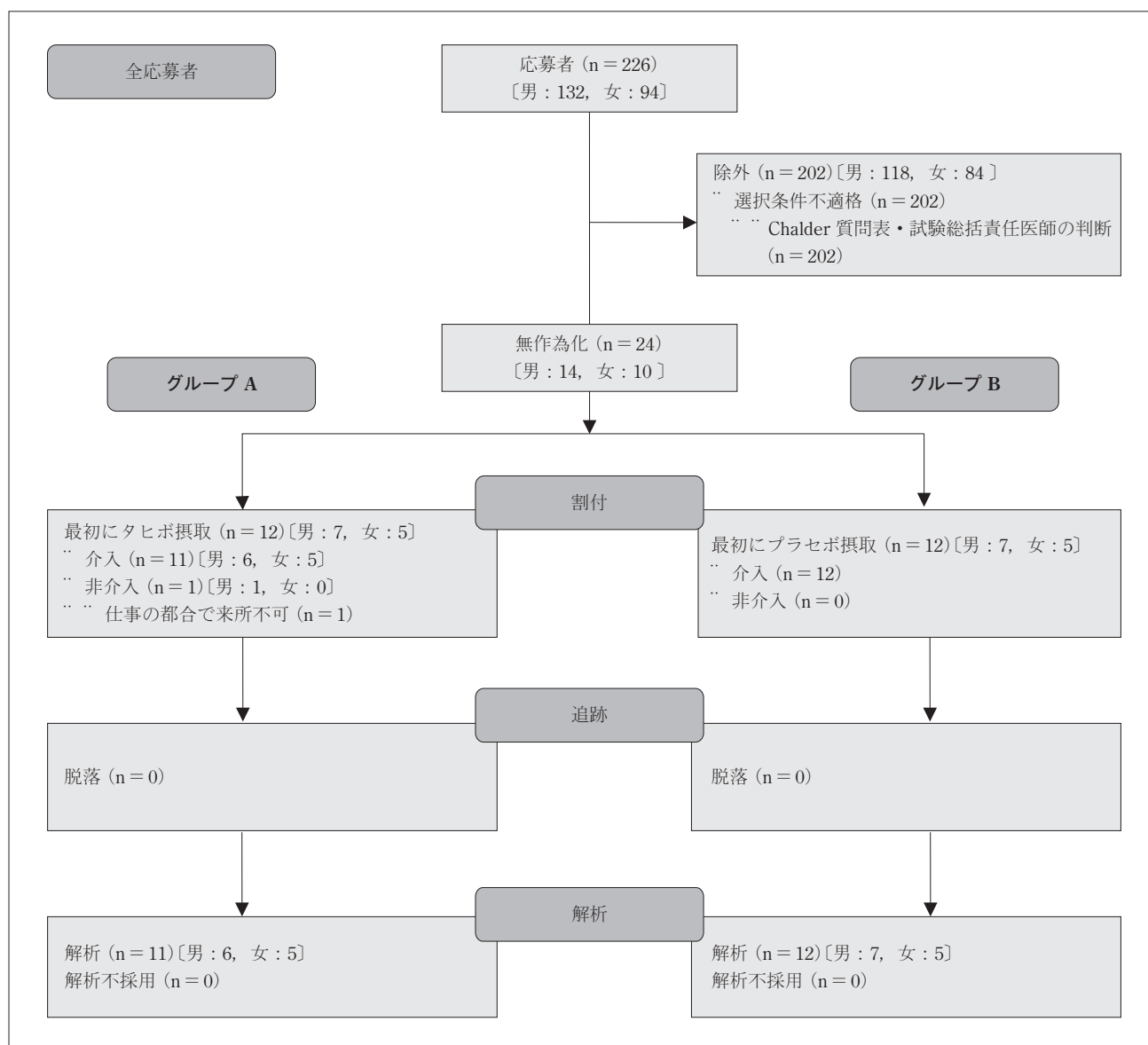


図1 解析対象者決定のプロセス

ウォッシュアウトとして試験品を摂取しない期間を2週経過してからタヒボとプラセボを入れ替えて再度2週間摂取した(第2摂取期)。各摂取期間の前後に来所しVASを評価した。なお、各来所日の測定が同時刻になるよう、4回とも同じ時間に来所させた。試験期間中は、疲労改善サプリメントおよびドリンクの摂取はしないこと、新たにサプリメントの摂取を開始しないこと、過度な運動と飲暴食を避けて通常の生活を維持することを指示した。さらに、試験品の摂取状況、毎食の内容、就労時間、睡眠時間、喫煙本数、歩数を記した日誌の提出を義務付けた。

7. 評価項目

日本疲労学会が定める「抗疲労臨床評価ガイドライン」¹²⁾ および「疲労感の評価方法」¹³⁾ に準じてVASを評価した。

被験者は来所後に椅子に座り、机上のVAS用紙に書かれた長さ10 cmの横線のうち、左端を「これまでに経験したことのないような、疲れを全く感じない最良の感覚」、右端を「これまでに経験したことのないような、何もできないほど疲れきった最悪の感覚」として、現在の疲労がどの程度かを線上に記した(×印)。左端から被験者が記した×印までの距離(単位cm, 百分の1まで)を計測し、VASスコアとして評価した。毎回のVAS評価にお

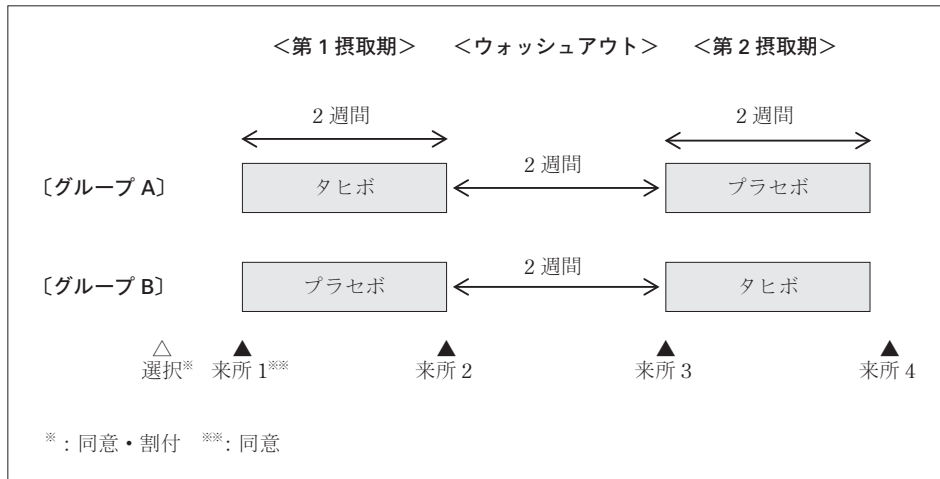


図2 試験スケジュール

表2 被験者背景 (解析対象者)

項目	単位	グループ A (n = 11)	グループ B (n = 12)
男 : 女	人数	6 : 5	7 : 5
年齢 *	歳	46.4 ± 8.1	46.0 ± 9.5
VAS (第1摂取期前) *	cm	6.17 ± 1.73	5.75 ± 1.60

平均値 ± 標準偏差
no significant difference

いて、前回の記録を見ずに記帳する独立記帳方式を採用した。さらに、試験期間中の生活習慣および有害事象に関する日誌による調査をもとに安全性を評価した。

8. 統計処理

解析はITTを採用した。VASスコアは平均値 ± 標準偏差で示した。各群の摂取前と摂取後の比較と群間比較について、対応のあるt検定を用いた。被験者背景の偏りについては、 χ^2 検定またはStudentのt検定を行い、クロスオーバー試験の信頼性を検討するため順序効果(持ち越し効果)と時期効果について二元配置分散分析(repeated measures ANOVA)を行った。サンプルサイズとデータの多重性は考慮せず、欠損値はなかった。いずれも両側検定で危険率5%未満($p < 0.05$)を有意差ありと判定し、統計解析ソフトは、Statcel 4(柳井久江, 2015)とエクセル統計 2.15(SSRI)を使用した。

II. 結 果

1. 被験者背景

選択した24人のうち1人が仕事の都合により来所せず、23人が介入を開始した。途中の脱落者はおらず、23人(男13人, 女10人)が試験を完遂した(年齢 46.2 ± 8.7 歳)。解析までのフローを図1に、被験者の背景を表2に示す。被験者の男女比, 年齢, 介入前のVASに関してグループAとグループBに偏りはなかった。

2. クロスオーバー試験の信頼性

グループAとグループBのVASスコアに関して、クロスオーバー法における食品の摂取順序による順序効果(持ち越し効果)と食品の摂取時期の違いによる時期効果は認められず($p = 0.861$)、クロスオーバー試験の信頼性が確認された。

3. VAS

スコアの推移を表3に示す。タヒボとプラセボ各群の摂取前から摂取後の変化量を比較したところ、タヒボ群は疲労が有意に緩和した。また、タヒボ群とプラセボ群のいずれも摂取前と比べて摂取後

表3 VASの結果

時点	タヒボ (n=23) ¹⁾	プラセボ (n=23) ¹⁾	P値 ²⁾
摂取前	6.38 ± 1.39	5.75 ± 1.97	
2週後	3.48 ± 1.90	4.73 ± 2.18	
Δ 0-2 w	-2.90 ± 1.92 **	-1.01 ± 1.36 **	< 0.001 **

単位；cm, 平均値 ± 標準偏差

1) ** p < 0.01 vs. 摂取前

2) ** p < 0.01 vs. プラセボ群

に有意に緩和した。

4. 有害事象

VAS 評価および日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果より、また医師の診断からも、本試験において有害事象の発現はみられなかった。

III. 考 察

我々は、タヒボ由来ポリフェノールを含むタヒボ樹皮エキス含有食品「タヒボ NFD プレミアム」を摂取することによる疲労感緩和効果を検証するため、無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験を行った。2週摂取後にタヒボ群はプラセボ群と比較して、疲労感が有意に改善したことが認められた。また、6週間の試験期間中に有害事象は発生せず、試験品を摂取することによる安全性が確認された。

疲労感とは我々が日常的に経験している感覚であり、目立った症状はないものの「元気がない」、「活力がでない」、「意欲が低下している」状況であり、日々の活動量にも大きく影響を及ぼす。WHO 憲章において、「健康とは、病気ではないとか、弱っていないということではなく、肉体的にも精神的にもそして社会的にもすべてが満たされた状態にあること」と定義されており¹⁴⁾、疲労感を感じるということは、病気ではないが健康からも程遠いということである。疲労は身体の疲労（末梢疲労）と、脳が主体となって感じる疲労（中枢性疲労）に分けられるが、いずれも人間関係などの精神的ストレス、過重労働などの身体的ストレス、紫外線などの物理的ストレス、化学物質などの化学的ストレス、ウイルスや細菌などによる生物学的ストレスなどによって活性酸素が発生することで引き起こされると考えられている¹⁵⁾¹⁶⁾。これらのストレス状態から身体を守るためにアドレナリンやグルココルチコイドなどのス

トレスホルモンの分泌が促進される。グルココルチコイドは糖代謝を増加させたり抗炎症作用を発揮することで¹⁷⁾¹⁸⁾、また、アドレナリンは血圧の上昇や心拍数を増加することでストレスに対処しようとする¹⁹⁾。また、その他のホルモンや物質などの分泌亢進なども生じる。結果としてT細胞やサイトカインなど免疫系の活性低下、身体の各部の細胞機能低下、酸素消費量の増加、神経伝達物質セロトニンの分泌抑制による脳機能低下、内分泌・代謝の異常などが起こる^{16)20)~23)}。

本試験で介入品として使用した食品は、タヒボ樹皮熱水抽出物に、別途調整したタヒボ樹皮の含水アルコール抽出物を添加したものである。タヒボ由来ポリフェノールにはアクトオシド、イソアクトオシド、エキナコシド、サリドロシドなどが含まれており²⁴⁾ いずれも強い抗酸化性を持つことが知られている²⁵⁾ ほか、免疫グロブリンEに作用して抗アレルギー効果を持つ²⁶⁾ ことや、サリドロシドがT細胞に作用し、高齢ラットの細胞性・体液性免疫応答を強化するという報告²⁷⁾ もある。また、タヒボ内には脂質やタンニン、ミネラル類も確認²⁸⁾ されている。タヒボを摂取することでマクロファージの抗酸化作用を低下させ、リンパ球の細胞性免疫を亢進する働きがあるという報告もある²⁹⁾ ことから、ポリフェノールを含有するタヒボタブレットを摂取することで疲労感を緩和する効果が得られたと考えられる。

他方、本試験では2週間の摂取による疲労感緩和効果を評価したが、人の疲労感は環境やストレスに左右され易いため、効果を評価しきれない面もあると考える。また、一時的な疲労を感じる健康な人を対象としているため、効果が分かり辛いことも推察される。プラセボ群においても経時的な緩和効果が見られたことや疲労感の評価手法、摂取期間などに

ついて今後の更なる検討が期待される。

ポリフェノールを含むタヒボ樹皮抽出物含有食品を2週間摂取すると、一時的な疲労感が緩和されることが確認された。試験期間中の脱落者はおらず、日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果、および医師の診断からも有害事象の発現はみられず、試験品の安全性が示唆された。

IV. ま と め

ポリフェノールを含有するタヒボ樹皮エキス食品「タヒボ NFD プレミアム」を2週間摂取することにより、疲労感が緩和されることが分かった。さらに摂取による安全性も確認された。

利 益 相 反

本研究は、タヒボジャパン株式会社の財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

引 用 文 献

- 1) Gómez Castellanos JR, Prieto JM, Heinrich M: Red Lapacho (*Tabebuia impetiginosa*) --a global ethnopharmacological commodity? J Ethnopharmacol 2009; **121**: 1-13.
- 2) Lee MH, Choi HM, Hahm DH, et al: Analgesic and anti-inflammatory effects in animal models of an ethanolic extract of Taheebo, the inner bark of *Tabebuia avellanedae*. Mol Med Rep 2012; **6**: 791-6.
- 3) Mukherjee B, Telang N, Wong GY: Growth inhibition of estrogen receptor positive human breast cancer cells by Taheebo from the inner bark of *Tabebuia avellanedae* tree. Int J Mol Med 2009; **24**: 253-60.
- 4) Freitas AE, Moretti M, Budni J, et al: NMDA receptors and the L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway are implicated in the antidepressant-like action of the ethanolic extract from *Tabebuia avellanedae* in mice. J Med Food 2013; **16**: 1030-8.
- 5) Böhrer T, Nolting J, Gurrach P, et al: *Tabebuia avellanedae* extracts inhibit IL-2-independent T-lymphocyte activation and proliferation. Transl Immunol 2008; **18**: 319-23.
- 6) Choi WH, Um MY, Ahn J, et al: Ethanolic extract of Taheebo attenuates increase in body weight and fatty liver in mice fed a high-fat diet. Molecules 2014; **19**: 16013-23.
- 7) Najima M, Munekata M: Efficacy of Consecutive Ingestion of Taheebo Tea for Immunological Vigor. Med Cons New-Remed 2015; **52**: 727-32.
- 8) Shirakawa T, Najima M: A study on Taheebo tea of a

randomized placebo-controlled trial Part2: Analysis of improvement in bodily vigor and alleviation of temporal feeling of fatigue. Med Cons New-Remed 2015; **52**: 713-20.

- 9) Najima M, Shirakawa T. Improvement in Immune function by Supplement Contained Taheebo Naphthoquinone and Taheebo Polyphenol: a Randomized Placebo- controlled Study. Med Cons New-Remed 2016; **53**: 343-52.
- 10) Shirakawa T, Najima M. A study on Supplement Containing Taheebo Polyphenol of a Randomized Placebo-controlled Trial Part2: Analysis of Improvement in Bodily Vigor and Alleviation of Temporal Feeling of Fatigue. Med Cons New-Remed 2017; **54**: 721-728.
- 11) Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al: Development of a fatigue scale. J Psychosom Res 1993; **37**: 147-53.
- 12) 日本疲労学会分科会臨床評価ガイドライン委員会：抗疲労臨床評価ガイドライン 第5版（平成23年7月22日）。
- 13) 日本疲労学会：抗疲労臨床評価における疲労感の評価方法（抗疲労臨床評価ガイドライン別添）。
- 14) World Health Organization. Constitution of WHO: principles.
- 15) 倉恒弘彦：“ここまでわかった！疲労の正体”現代医学の力で解明が進む。暮らしと健康 2010; 28-35.
- 16) 倉恒弘彦：みえてきた慢性疲労のメカニズムとその対処法。日本未病システム学会雑誌 2006; **12**: 22-4.
- 17) Nakagawa R, Tanaka M, Kohno Y, et al: Glucocorticoid attenuates increases in rat brain noradrenaline turnover induced by intense stress. Kurume Med J 1983; **30**: 45-50.
- 18) 沼川忠広, 功刀 浩：相互作用するストレスホルモン（グルココルチコイド）とBDNF機能。生化学 2010; **82**: 419-422.
- 19) 中村幹雄, 鎌田邦栄, 井上博文, 他：ストレスによる副腎髄質アドレナリン分泌亢進に対する中枢調節機構：（II）中枢 α_1 -アドレナリンレセプターの関与。杏林医学雑誌 1988; **19**: 143-9.
- 20) 松本徳子, 森谷 潔：総説・身体運動と免疫機能との関連。北海道大学教育学部紀要 1998; **75**: 149-58.
- 21) 渡辺恭良：疲労の分子神経メカニズムと疲労克服。日薬理誌 2007; **129**: 94-98.
- 22) Natelson BH, Haghghi MH, Ponzio NM: Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. Clin Diagn Lab Immunol 2002; **9**: 747-52.
- 23) 倉恒弘彦, 渡辺恭良：みえてきた慢性疲労に陥るメカニズム。環境と健康 2006; **19**: 137-48.
- 24) Suo M, Ohta T, Takano F, et al: Bioactive phenylpropanoid glycosides from *Tabebuia avellanedae*. Molecules 2013; **18**: 7336-45.

- 25) Chen CH., Lin YS., Chien MY, et al: Antioxidant and antihypertensive activities of acteoside and its analogs. *Botanical Studies* 2012; **53**: 421-9.
- 26) Motojima H, Villareal MO, Iijima R, et al: Acteoside inhibits type I allergy through the down-regulation of Ca/NFAT and JNK MAPK signaling pathways in basophilic cells. *J Nat Med* 2013; **67**: 790-8.
- 27) Lu L, Yuan J, Zhang S: Rejuvenating activity of salidroside (SDS): dietary intake of SDS enhances the immune response of aged rats, *Age (Dordr)*. 2013; **35**: 637-46.
- 28) 下古谷博司, 鈴木郁功, 国枝義彦, 他: タヒボ茶水抽出の吸湿・保湿能. *日本化学会誌* 1999; **9**: 621-4.
- 29) 津曲茂久, 桑原正人, 大川 博, 他: イペット (タヒボ NFD 含有) の動物疾患への効用試験. *小動物臨床* 2007; **26**: 375-80.
-