



# 健常の範囲ながら日常的に耳に違和感を有する者に対する イチョウ葉エキスおよび低分子化ライチポリフェノール 配合食品の摂取による改善効果の検討：

## 無作為ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

金子 剛<sup>1)</sup>／宮田晃史<sup>2)</sup>／北西 剛<sup>3)</sup>／新島恒亮<sup>4)</sup>

### ● 要旨

**目的：**本試験はイチョウ葉エキスおよび低分子化ライチポリフェノール配合食品の、耳の違和感改善効果を検討したものである。

**方法：**イチョウ葉エキスおよび低分子化ライチポリフェノール配合食品の耳の違和感改善効果を、Tinuitus Handicap Inventory (THI) 質問票を用いた無作為化二重盲検並行群間比較試験にて行った。また副次アウトカムとして、主観評価、および血糖値を含む理学検査を実施した。試験期間中アンケートにて副作用の有無も確認した。

**結果：**健常の範囲ながら、日頃耳に違和感を感じることもあるが健常な日本人男女を対象として試験を実施した。イチョウ葉エキスおよび低分子化ライチポリフェノール配合食品を摂取する群 17 名 (男 5, 女性 12) (以下、試験品群)、試験品からイチョウ葉エキスおよびライチポリフェノールを除いたプラセボ品を摂取する群 16 名 (男 10, 女 6) (以下、プラセボ品群) の 2 群に割付した。8 週摂取後に試験品群はプラセボ品群と比較して、THI 質問票、PTA 純音聴力検査 (左および左右平均)、医師評価に有意差を認めた。また群内比較では、試験品群において VAS 耳鳴りの大きさ (4 w)、THI・医師評価・LB・PTA 左・PTA 右・PTA 左右平均 (各 4・8 w) で有意な改善傾向が認められた。安全性には問題なかった。

**まとめ：**イチョウ葉エキスおよび低分子化ライチポリフェノール配合食品には、THI スコア、PTA スコアを改善させ、健常者が耳に違和感を感じることを低減する効果があることが示唆された。また、試験期間中に有害事象は見いだされず、安全性に問題ないと思われた。

**Key word：**イチョウ葉エキス、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体、イチョウ葉由来テルペンラクトン、ライチおよびチャ由来フラバノール単量体・二量体、聞こえ、耳、難聴、耳鳴り

### はじめに

ストレス過多といわれる現代社会では、仕事や人間関係による精神的ストレスや、睡眠不足等の生活習慣、騒音等の生活環境が体に与えるストレスなど

により、自律神経に影響を及ぼすことが少なくな。さらに近年の感染症対策により孤独化が進み、ヘッドフォンを用いて音楽などを耳元で大きな音で聞くことにより、耳にも大きなストレスがかかっている。

1) 日本臨床試験協会 (JACTA) [Takeshi KANEKO ; JACTA (Japan Clinical Trial Association)]

2) ミヤタ メディカル クリニック [Akinobu MIYATA ; Miyata Medical Clinic]

3) 医師・医学博士 [Tsuyoshi KITANISHI ; M.D., Ph. D.]

4) 株式会社サン・クラルテ製薬 [Kosuke NIJIMA ; Sain-clarte Pharmaceutical Co., Ltd.]

耳の不調はもともと日本人には多く、国民生活調査(平成13年)<sup>1)</sup>では、「体に何らかの気になる症状を持つ」と答えた4千万人のうち、50万人が「耳鳴りが気になる」と回答している。民間調査でも、40代以上の、実に10～15%が耳鳴りに悩んでいるという調査<sup>2)</sup>もある。耳鳴りについては、メニエール病や髄膜炎など、明らかな器質的疾患を原因とするものもあるが、多くの場合、加齢やストレスによる、誰でもが経験する可能性がある症状である。しかしながら、人間の感覚器の中でも特に敏感で、日常生活の中で絶え間なく機能する「耳」に不調があること自体が大きなストレスであり、QOLに多大な影響を及ぼしかねない。

他方、日本では植物の力を借りて健康をサポートする考えが古くから根付いており、植物の力についての研究も多くなされてきた。古くから寺社に多く植えられているイチョウや、近隣国中国で美容と健康のために重宝されてきたライチなどは、実に数百年前から人々に健康を供するものとして重宝されてきた。ポリフェノール類は植物界に広く存在する成分であり、抗酸化作用をはじめとする様々な機能性を有することから、今日も食品工業において広く利用されている。ポリフェノールの一種であるプロアントシアニジンは、ライチ、ブドウ、リンゴ、カキなどの様々な果物に含まれ、渋みや苦味の成分として知られる。ライチに含まれるポリフェノールを独自の技術によって低分子化した低分子化ライチポリフェノールには生体吸収性の高い低分子のプロアントシアニジン含有量が高く、抗酸化作用、血流改善機能ならびに抗疲労作用などが報告されている<sup>3)</sup>。また、イチョウ葉に含まれるテルペンラクトンもポリフェノールの一つで、抗酸化作用<sup>4)</sup>、血流改善作用<sup>5) 6)</sup>などが報告されている。こうした古くから親しまれている植物の力を利用した食品を摂取することで、現代日本人の多くが抱える耳の不調を軽減することができれば、ストレスにさらされた日本人のQOLを大きく上げることに寄与する。耳鳴りをはじめとする耳の不調は、内耳や脳の血液循環の乱れやストレスなどが一因となっていることが報告されているため、抗酸化作用による血流改善作用がある上記ポリフェノールを経口摂取することで耳の不調の軽減が期待できる。しかしながら、イチョウ葉エキスとライチエキスを摂取することで、耳の不調

に対する効果についての研究報告は多くない。

そこで我々は、イチョウ葉エキスおよび低分子化ライチポリフェノールを配合した食品(サプリメント)を摂取することで、健常人の耳の不調に対して軽減効果があるのかを検証したのでここに報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 試験デザイン

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、現:ミヤタ メディカル クリニック 院長)(東京)を試験総括責任医師として、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。測定はきたにし耳鼻咽喉科(大阪)にて行った。

本試験はUMIN-CTRに計画を登録され(ID:UMIN 000045724)、株式会社サン・クラルテ製薬の資金提供により実施された。

### 2. 対象者

先行研究に基づき有意水準5%、検出力80%とし、サンプルサイズは50±2とした。株式会社アスマーク(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 40歳以上70歳未満の日本人男女
  - ② 軽度の耳鳴りを自覚する者(健常の範囲ながら日常的に耳に違和感を感じている者)
  - ③ THIスコアが高めの者(THIスコア36以下)
- ※②③に関しては、北西ら(2022)の「耳鳴りのグレード分類」<sup>7)</sup>に従った。

#### 2) 除外基準

被験者選抜後、PTA純音聴力検査を行い、医師により以下の基準を満たすものを除外した。

- ① 耳鳴りにより医師による治療、投薬、生活指導を受けている者
- ② 耳疾患(突発性難聴、聴神経腫瘍、メニエール病、中耳炎、耳硬化症、外耳道炎など)により医師による治療、投薬を受けている者、または重篤な耳疾患の既往歴がある者
- ③ 耳科手術(人工内耳手術、外耳道形成術、鼓室形成術、アブミ骨手術など)を受けた者
- ④ 補聴器等の聴覚を補助する機器を使用してい

表1 被験食品の組成

	試験品	プラセボ品
低分子化ライチポリフェノール	33.3 mg <sup>*1</sup>	0 mg
イチョウ葉エキス FM	34.5 mg <sup>*2</sup>	0 mg
でんぷん	72.9 mg	141.4 mg
コーンスターチ (澱粉)	72.7 mg	72 mg
ステアリン酸 Ca	4.4 mg	4.4 mg
二酸化ケイ素	2.2 mg	2.2 mg
計	220 mg	220 mg

\*1: ライチおよびチャ由来フラバノール単量体ならびに二量体 40.0 mg

\*2: イチョウ葉由来フラボノイド 49.68 mg, イチョウ葉由来テルペンラクトン 12.42 mg

- る者
- ⑤ 精神疾患 (うつ病性障害, 双極性障害, 統合失調症, パニック障害, 強迫性障害など) により医師による治療, 投薬を受けている者
- ⑥ 重篤な脳血管疾患, 心疾患, 肝疾患, 腎疾患, 消化器疾患, 内分泌代謝疾患, 届出が必要な感染症などに罹患している者
- ⑦ 胃切除, 胃腸縫合術, 腸管切除など消化器系に大きな手術歴のある者
- ⑧ 血圧測定, 血液検査で著しい異常が認められる者
- ⑨ 高度の貧血のある者
- ⑩ 閉経前後の女性で体調の著しい変化がみられる者
- ⑪ 薬物または食品 (特にライチ, 茶) に対しアレルギー症状を示す恐れのある者
- ⑫ 耳鳴緩和作用を有する医薬品, 健康食品, サプリメント (イチョウ, ナギイカダ, ビンカマイナー, 蜂の子, ローヤルゼリー, ピクノジェノール, マグネシウム, 亜鉛,  $\beta$ -カロテン, ビタミン B12, ナイアシン, コエンザイム Q10 などの成分を含有) を常用している者, または試験期間中に摂取を中止できない者
- ⑬ 過度の喫煙者<sup>\*1</sup> およびアルコールの常用者<sup>\*2</sup> ならびに食生活が極度に不規則な者
- ⑭ 摂取開始前 12 週間以内に 400 mL 献血か, 4 週間以内に 200 mL 献血または 2 週間以内に成分献血を行った者

- ⑮ 妊娠中または妊娠している可能性のある女性, および授乳中の女性
- ⑯ 他の臨床試験に現在参加しているか, あるいは 1 カ月以内に参加していた者
- ⑰ その他, 試験責任医師が不適格であると判断した者

### 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 (2013 年改訂, WMA フォルタレザ総会) および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(2021 年 3 月施行) に則り, 薬事法有識者会議倫理審査委員会 (委員長: 宝寿賀男弁護士) 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, 株式会社サン・クラルテ製薬より提供されたイチョウ葉エキスおよび低分子化ライチポリフェノールが配合された食品とし, 対照としてイチョウ葉エキスおよび低分子化ライチポリフェノールをのぞいたプラセボ品 (ハードカプセル) を用いた。イチョウ葉エキスはイチョウ葉エキス FM (タマ生化学株式会社製), 低分子化ライチポリフェノールは株式会社アミノアップで開発されたライチ抽出物を酸性条件下でチャ抽出物と反応させることで得られる抗酸化物質である “Oilgonol<sup>®</sup>” を使用した。低分子化ライチポリフェノールに含まれる 6 種類の低分子フラバノール (エピカテキン, エピカテキンガレート, エピガロカテキンガレート, プロ

\*1: 概ね 1 日 21 本以上の喫煙者を指す。

\*2: 概ね 1 日純アルコールで 20 g (日本酒 1 合 180 mL, ビール中瓶 1 本 500 mL, ウイスキーダブル 60 mL, 焼酎 0.5 合 90 mL, ワイングラス 2 杯弱 200 mL 程度) 以上の量を週 6 日以上飲酒している者を指す。

表2 試験スケジュール

項目	同意	本試験			
		開始前	開始	4週後	8週後
試験説明	●				
医師評価		●		●	●
検査		●		●	●
VAS		●		●	●
試験品摂取			←————→		
日誌記入			←————→		

● : 測定日に実施  
 ←→ : 期間中, 毎日実施

シアニジン A2, プロシアニジン B2, パバタンニン A2) で構成されており, 高い生体吸収性があることが知られている<sup>2)</sup>。

試験品の詳細を表1に示す。摂取量は1日1回6粒〔220 mg/粒のハードカプセル6粒中にイチョウ葉エキス (イチョウ葉由来フラボノイド 49.68 mg, イチョウ葉由来テルペンラクトン 12.42 mg) および低分子化ライチポリフェノール (ライチおよびチャ由来フラバノール単量体ならびに二量体 40.0 mg) を含む〕を水または白湯で摂取させる。摂取時間は特に制限しない。ただし摂取し忘れた場合は, 翌日に繰り越して摂取しない。また, 検査日は試験食品を摂取せずに来所し, 1回目の血流測定後に各検査日分の試験食品6粒を水で摂取させる。これを8週継続させた。

### 5. 無作為化

試験全体には80名が応募し, 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50名を選択した。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 25名とグループB 25名にそれぞれ振り分けた。グループAは試験品を摂取 (以下, 試験品群), グループBはプラセボ品を摂取 (以下, プラセボ品群) とした。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表2に示した。

試験は2021年10月14日から12月16日の8週

にかけて実施した。スクリーニング日, 試験品またはプラセボ品摂取開始日 (0 w) および摂取4週後 (4 w), 摂取8週後 (8 w) に来所し, 測定を行った。なお, 摂取開始前1週間はウォッシュアウト期間とした。

試験期間中は全被験者が新たにサプリメントの摂取を開始しないこと, ダイエットを目的とした医薬品やドリンクを摂取しないこと, 過度な運動や暴飲暴食をせず普段通りの食事と運動を維持することを指示した。さらに, すべての被験者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

#### 1) 主要アウトカム

- THI (Tinnitus Handicap Inventory, 耳鳴りの支障度に関する問診票)
- PTA (Pure Tone Audiometry, 標準純音聴力検査) [測定機器 RION 社製オージオメータ, 型番: AA-M1B)
- ピッチマッチ検査
- 医師評価

今回の検証にあたり, 被験者の聴力および耳鳴の種類 (ピッチマッチ検査) と大きさ (ラウドネスバランス検査) を測定した。測定は無響防音室にて行い, 使用した検査機器は, RION 社製オージオメータ AA-M1B である。聴力検査については, 両耳とも, 125 Hz から 8000 Hz まで純音を測定した。また, 耳鳴検査については, 検査当日に被験者が耳鳴を感じている耳が左右どちらかを自己申告させ, 検査耳とした。検査耳を決定した上で, 上記機器が発

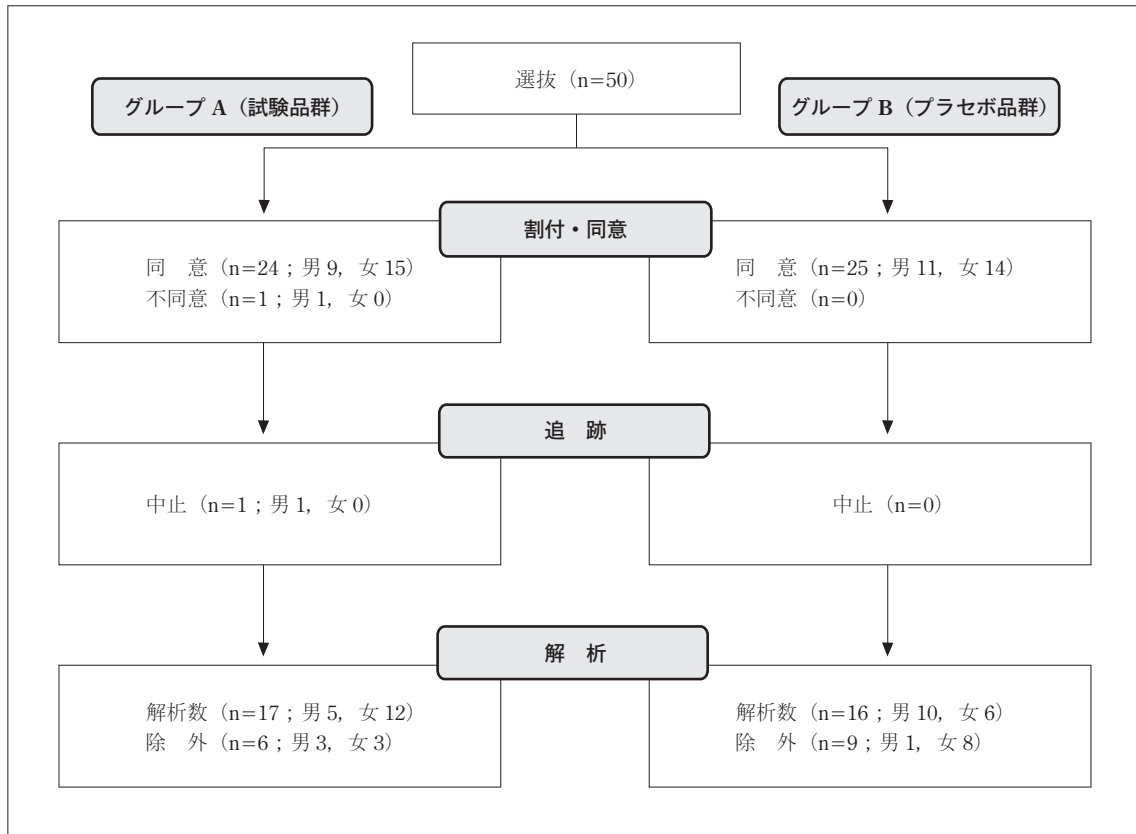


図1 解析までのフロー

する純音を用いて、自身の感じている耳鳴と一致する周波数と音量を聞き取り、記録した。

また THI, PTA 等の聴力および耳鳴りの測定結果, VAS の各種結果と医師が直接問診を行った結果 (後述) を合わせて医師が症状を判断し、耳の調子の総合判断としてスコア付けした。

2) 副次アウトカム

・VAS (Visual Analogue Scale)

VAS を用いて、6 項目の評価を行った。耳鳴りの大きさ・健康状態・仕事・元気さ・心理面・日常生活・睡眠について評価した。VAS は、長さ 10 cm の横線 (左端：最善の状態, 右端：これまで経験した最も悪い状態) を被験者に示し、各項目の現在の状態がどの程度かを被験者自身が線上に記し、左端 (0.0 cm) から被験者が記した箇所までの距離 (単位：cm, 小数点以下 2 位まで) を計測し、評価した。

3) 安全性評価

- ・血液検査 (TP, アルブミン定量, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, アラニンアミノトランスフ

エラーゼ,  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ, アルカリフォスファターゼ, 乳酸脱水素酵素, クレアチンキナーゼ, 総コレステロール, TG, LDL コレステロール, HDL コレステロール, 血糖, HbA1c)

- ・血液学的検査 [白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), ヘモグロビン (HGB), ヘマトクリット (HCT), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH), 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC), 血小板 (PLT)]
  - ・日誌 (試験開始 3 日前からの食事日誌と試験期間中の生活習慣および有害事象に関する日誌)
  - ・医師の診察によるヒアリング
- 上記をもとに安全性を評価した。

8. 統計処理

解析は PPS 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、 $\chi^2$  検定または Student の t 検定を行い、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

表3 被験者背景

項目	単位	試験品群	プラセボ品群
年齢*	歳	51.1 ± 7.1	51.0 ± 7.2
THI*	点	19.2 ± 12.3	13.6 ± 8.2
VAS (耳鳴りの大きさ)*	mm	3.29 ± 2.27	3.30 ± 2.70
ピッチマッチ検査*	Hz	4507.4 ± 3577.1	4695.3 ± 2585.6
ラウドネスバランス検査*	dB	37.4 ± 12.0	35.3 ± 19.8
自律神経機能検査*	スコア	- 2.4 ± 21.4	8.1 ± 23.6
純音聴力検査 (左右平均)*	dB	13.4 ± 4.7	12.1 ± 4.2

平均値 ± 標準偏差

\* : no significant difference between groups

表4 測定値の結果

項目	単位	時点	Measurement <sup>1)</sup>		p値 <sup>2)</sup>
			試験品群 (n = 17)	プラセボ品群 (n = 16)	
THI	点	開始前 (a)	19.18 ± 12.29	13.63 ± 8.24	0.451
		4週後 (b)	13.53 ± 10.94	9.88 ± 7.17	
		∠ a - b	- 5.65 ± 7.32**	- 3.75 ± 6.92*	
		8週後 (c)	9.76 ± 8.33	10.63 ± 10.14	
自律神経機能検査	スコア	開始前 (a)	- 2.35 ± 21.43	8.13 ± 23.63	0.586
		4週後 (b)	- 4.12 ± 15.02	10.94 ± 28.40	
		∠ a - b	- 1.76 ± 12.53	2.81 ± 31.82	
		8週後 (c)	- 0.65 ± 22.98	9.94 ± 15.36	
PTA 純音聴力検査 (左)	dB	開始前 (a)	12.60 ± 5.53	10.89 ± 5.11	0.067 <sup>‡</sup>
		4週後 (b)	10.68 ± 5.41	11.13 ± 5.74	
		∠ a - b	- 1.92 ± 3.03*	0.24 ± 3.49	
		8週後 (c)	9.87 ± 4.40	11.36 ± 5.47	
PTA 純音聴力検査 (右)	dB	開始前 (a)	14.22 ± 4.65	13.30 ± 5.08	0.815
		4週後 (b)	11.42 ± 5.44	10.74 ± 5.87	
		∠ a - b	- 2.79 ± 3.20**	- 2.56 ± 2.35**	
		8週後 (c)	10.98 ± 4.43	12.04 ± 8.26	
PTA 純音聴力検査 (左右平均)	dB	開始前 (a)	13.41 ± 4.75	12.10 ± 4.21	0.183
		4週後 (b)	11.05 ± 5.06	10.93 ± 5.18	
		∠ a - b	- 2.36 ± 2.73**	- 1.16 ± 2.26 <sup>†</sup>	
		8週後 (c)	10.42 ± 4.00	11.70 ± 6.11	
		∠ a - c	- 2.99 ± 3.33**	- 0.40 ± 3.06	0.027 <sup>#</sup>

平均値 ± 標準偏差

1) <sup>†</sup> : p < 0.1, \* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 vs. 開始前

2) <sup>‡</sup> : p < 0.1, <sup>#</sup> : p < 0.05 vs. 対照群

表5 主観評価 (VAS) の結果

項目	単位	時点	Measurement <sup>1)</sup>		p値 <sup>2)</sup>
			試験品群 (n=17)	プラセボ品群 (n=16)	
耳鳴り	cm	開始前 (a)	3.29 ± 2.27	3.30 ± 2.70	0.433
		4週後 (b)	2.30 ± 1.90	1.79 ± 1.48	
		△ a - b	- 0.99 ± 1.88*	- 1.51 ± 1.86**	
		8週後 (c)	2.26 ± 2.43	1.72 ± 1.98	
		△ a - c	- 1.03 ± 2.88	- 1.58 ± 1.97**	0.524
健康状態	cm	開始前 (a)	2.22 ± 1.82	2.40 ± 1.74	0.638
		4週後 (b)	3.11 ± 2.21	3.70 ± 3.00	
		△ a - b	0.90 ± 2.20	1.31 ± 2.73 <sup>†</sup>	
		8週後 (c)	2.58 ± 2.39	2.30 ± 1.63	
		△ a - c	0.36 ± 2.08	- 0.10 ± 1.47	0.470
仕事	cm	開始前 (a)	1.71 ± 1.82	1.69 ± 2.19	0.271
		4週後 (b)	2.01 ± 2.48	3.08 ± 2.74	
		△ a - b	0.31 ± 2.47	1.39 ± 3.07 <sup>†</sup>	
		8週後 (c)	1.69 ± 1.88	1.38 ± 1.73	
		△ a - c	- 0.02 ± 2.25	- 0.32 ± 2.41	0.721
元気さ	cm	開始前 (a)	2.04 ± 1.53	2.69 ± 2.31	0.854
		4週後 (b)	2.62 ± 2.12	3.42 ± 2.76	
		△ a - b	0.58 ± 2.05	0.73 ± 2.63	
		8週後 (c)	2.04 ± 2.12	2.06 ± 1.77	
		△ a - c	0.00 ± 2.32	- 0.63 ± 1.69	0.383
心理面	cm	開始前 (a)	1.96 ± 1.96	3.03 ± 2.52	0.120
		4週後 (b)	2.97 ± 2.73	2.90 ± 1.92	
		△ a - b	1.01 ± 2.21 <sup>†</sup>	- 0.14 ± 1.88	
		8週後 (c)	2.61 ± 2.83	1.87 ± 1.46	
		△ a - c	0.65 ± 2.47	- 1.17 ± 2.98	0.065 <sup>‡</sup>
日常活動	cm	開始前 (a)	1.68 ± 1.57	1.69 ± 1.82	0.708
		4週後 (b)	1.95 ± 2.14	1.74 ± 1.49	
		△ a - b	0.27 ± 1.74	0.06 ± 1.45	
		8週後 (c)	2.24 ± 2.44	1.52 ± 1.54	
		△ a - c	0.56 ± 2.35	- 0.17 ± 1.65	0.317
睡眠	cm	開始前 (a)	2.49 ± 2.19	2.42 ± 2.36	0.463
		4週後 (b)	1.92 ± 2.12	1.48 ± 1.09	
		△ a - b	- 0.57 ± 1.19 <sup>†</sup>	- 0.94 ± 1.69*	
		8週後 (c)	1.78 ± 2.52	1.47 ± 1.63	
		△ a - c	- 0.71 ± 1.71	- 0.95 ± 2.56	0.748

平均値 ± 標準偏差

1) <sup>†</sup> : p < 0.1, \* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 vs. 開始前

2) <sup>‡</sup> : p < 0.1 vs. 対照群

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。医師評価は、経時比較を Wilcoxon の符号付順位検定、群間比較をマンホイットニ U 検定を行った。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。

表6 医師評価の結果

項目	単位	時点	Measurement <sup>1)</sup>		p値 <sup>2)</sup>
			試験品群 (n=17)	プラセボ品群 (n=16)	
医師評価	スコア	開始前 (a)	5.0 ± 0.0	5.0 ± 0.0	0.000 <sup>**</sup>
		4週後 (b)	6.0 ± 0.9	4.7 ± 0.8	
		Δa-b	1.0 ± 0.9 <sup>**</sup>	-0.3 ± 0.8	
		8週後 (c)	7.4 ± 1.2	4.4 ± 0.9	0.000 <sup>**</sup>
		Δa-c	2.4 ± 1.2 <sup>**</sup>	-0.6 ± 0.9 <sup>*</sup>	

平均値 ± 標準偏差

1) \* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 vs. 開始前

2) \*\* : p < 0.01 vs. 対照群

## II. 結 果

### 1. 被験者背景

選択した50人全員のうち、1名が試験内容に対する同意がとれず、49名で試験を開始した。開始した49名のうち、1名が脱落し、48名が試験を完遂（試験品群23名、プラセボ品群25名）した。試験を完遂した者のうち、医師の判断により試験が計画通り遂行されなかった者（試験品群6名、プラセボ品群9名）を除き、33名で解析を行った。試験対象者の年齢、介入前のTHIスコアについて試験品群・プラセボ品群で群間の偏りはなかった。

解析までのフローを図1に、被験者の背景を表3に示す。

### 2. 測定値 (THI・PTA) の評価

結果を表4に示す。

耳の聞こえに関するプラセボ品群との比較で、試験品群はTHI (8w)、PTA左 (8w)、PTA左右平均値 (8w) で、有意な聴力閾値の低下が認められた。

0wとの比較で、試験品群は、THI (4, 8w)、PTA (8w)、PTA右 (4, 8w)、PTA左右平均 (4, 8w) で有意な低下が、PTA左 (4w) で低下傾向が認められた。

プラセボ品群は、PTA右の4wで有意な改善がみられ、THI (4w)、PTA左右平均 (4w) で改善傾向が認められたが、8wではいずれも0wと比較して有意差は認められなかった。

また、自律神経機能検査では、試験品群もプラセボ品群も有意な変化は認められなかった。

### 3. 主観評価 (VAS)

結果を表5に示す。

0wとの比較で、試験品群は、耳鳴りの大きさ (4w) に有意な改善がみられ、心理面、睡眠の4wで改善傾向が認められた。

プラセボ品群は、耳鳴りの大きさ (4・8w) で有意な改善がみられ、睡眠 (4w) で改善傾向が認められた。

群間比較では、心理面 (8w) で改善傾向が認められた。

### 4. 医師評価

結果を表6に示す。

THI, PTA, VASならびに医師の問診の総合判断としての医師評価では、試験品群はプラセボ品群と比較して4w, 8wともに耳の不快感に関して有意な改善を示した。

また群内比較では、0wと比較して試験品群は4w, 8wともに有意な改善を示したが、プラセボ品群では変化が認められなかった。

### 5. 安全性

血液生化学検査において1項目 (HbA1c) で有意な増加がみられたが、基準値内の推移であった。その他の結果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、ライチおよびチャ由来フラバノール単量体ならびに二量体、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体、イチョウ葉由来テルペンラクトンを配合した食品 (サプリメント) を摂取することで、健常の範



困ながら耳の違和感を有する者（軽度の耳鳴りを有する者）に対して、その軽減効果があるのかを検証するため、無作為ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を行った。その結果、試験品群で THI (8 w), PTA 左 (8 w), PTA 左右平均値 (8 w) で有意な聴力閾値の低下が認められた。また、主観評価である VAS (8 w) では心理面で改善傾向が認められ、各々の測定結果ならびに診察からの医師の総合評価にて 4 w, 8 w とともにプラセボ品群に比較して有意な耳の不快感の改善が認められた。また、血液生化学検査と医師の診察により、8 週間の摂取期間中に有害事象は見いだされず、試験品を摂取することによる安全性が確認された。

本試験では加齢や日常生活のストレスから生じる耳の違和感を測る評価指標として、PTA<sup>8)</sup> (Pure Tone Audiometry, 標準純音聴力検査), THI<sup>9)</sup> (Tinnitus Handicap Inventory, 耳鳴りの支障度に関する問診票) を採用した。

PTA は耳鼻科の難聴の有無を確認する際に頻用される聴力検査で、通常は難聴をスクリーンアウトするために用いられるが、本試験では日常生活における耳の違和感を客観的に評価するものとして用いた。125 ~ 8000 Hz の角周波数の最小可聴閾値を測定する<sup>10)</sup> ことができるため、聴力の状態と左右差の有無を客観的に数値化できることから、「耳の違和感」の客観的な評価として使用できると考えた。

THI は耳の違和感を検査するためのアンケート調査で、耳鼻科領域において妥当性、信頼性が検討されている数少ない調査票として、欧米を中心として広く使用されている。比較的短時間で、耳の違和感による日常生活での不快感を評価できる検査である<sup>11)</sup>。THI は「耳鳴り診療ガイドライン 2019」でも推奨されており、そのスコアによって「0 ~ 16 点：苦痛なし」「18 ~ 36 点：軽度の苦痛度」「38 ~ 56 点：中等症の苦痛度」「58 ~ 100 点：高度な苦痛度」と分類される。この分類法は臨床試験にも採用され、36 点以下が軽症者（健常者含む）とされている<sup>7)</sup>。我々は、北西ら (2022) の「グレード分類」の考え方に従い、「THI 36 以下」の者から、健常の範囲で耳の違和感を有する者を抽出して試験を行った。

さらに、副次アウトカムを日常生活の QOL を客観的に評価するため、医療現場で痛みや疲れ、気分

を相対化し、数値化するのに日常的に使われる VAS<sup>12)</sup> (Visual Analogue Scale, 視覚評価法) を採用した。

本試験で、低分子化ライチポリフェノール（ライチおよびチャ由来フラバノール単量体ならびに二量体）およびイチヨウ葉エキス（イチヨウ葉由来フラボノイド配糖体、イチヨウ葉由来テルペンラクトン）を配合した食品（サプリメント）を摂取することで、上記の主要アウトカムにおいて日常生活における耳の違和感の改善効果が認められた。

イチヨウ葉エキスに含まれるイチヨウ葉由来フラボノイド配糖体、イチヨウ葉由来テルペンラクトンは、イチヨウ葉エキスの主要な有効成分として欧州薬局方にも規格化されている成分である。イチヨウ葉由来フラボノイド配糖体には、血小板の凝集抑制や、アテローム性動脈硬化症の予防といった全身の血流の改善効果、神経保護作用が報告されている<sup>13)~15)</sup>。また、イチヨウ葉由来テルペンラクトンにも血小板の凝集を低下させる作用が報告されている<sup>14)16)</sup>。これらの報告から、ヒトにおける臨床試験で報告されているイチヨウ葉エキスの、脳や末梢の血流改善効果<sup>6)17)</sup> は、これらのフラボノイド配糖体やテルペンラクトンによるものであると推測される。

また、ライチおよびチャ由来フラバノール単量体ならびに二量体を含む低分子化ライチポリフェノールは、細胞の酸化を抑制する効果<sup>18)</sup> や、血中 LDL を減少、血流を改善させたり、抗疲労効果<sup>3)</sup> が報告されている。また、試験品に用いられている低分子化ライチポリフェノールは、高分子アントシアニジンを変換して生体吸収性を向上させる技術<sup>3)19)</sup> により製造されており、その構成は 6 種類の低分子フラバノール（エピカテキン、エピカテキンガレート、エピガロカテキンガレート、プロシアニジン A2、プロシアニジン B2、パベタンニン A2）からなる。この低分子化ライチポリフェノールは、茶抽出物を用いてライチ果実由来のプロアントシアニジンを変換したポリフェノールであり、低分子化する前の原料となるライチ果実ポリフェノール、あるいは同じくプロアントシアニジンを豊富に含むブドウ種子ポリフェノール、松樹皮ポリフェノールなどと比較して、低分子のプロアントシアニジン含有量が著しく高いことが明らか

かとなっている。ライチポリフェノールには三量体以上の高分子体も含まれているが、高分子であるフラバノール重合体（三量体以上）は生体吸収性が低いことが報告されており<sup>20)</sup>、三量体以上のフラバノール重合体に生体有用性は期待できないと考えられる。

低分子化ライチポリフェノールの血流改善作用について、健康な成人男女6名を対象に、サーモグラフィにより検討したプラセボ対照単盲検クロスオーバー試験では、オリゴノール（低分子化ライチポリフェノール）50 mgの単回摂取により体表面温度の明らかな上昇が確認されており、末梢血管の拡張による血流改善が示唆されている<sup>21)</sup>。このオリゴノール（低分子化ライチポリフェノール）による血流改善の作用機序は、血液循環を円滑に維持する役割を持つ血管内皮細胞の機能を改善する働きによるものと考えられる<sup>22)</sup>。また、低分子化ライチポリフェノールを摂取することで、鼓膜または近傍の血流の維持により鼓膜温度の低下を防いで、耳の雑音に起因する睡眠への影響や、会話のスムーズさの改善につながったとする報告<sup>23)</sup>もある。

上記のことから、イチョウ葉由来フラボノイド配糖体およびイチョウ葉由来テルペンラクトン、ライチおよびチャ由来フラバノール単量体ならびに二量体を含む試験品の摂取により、耳管周りや脳の血流循環の乱れの改善が期待できることが推察される。

他方、日常生活における耳の違和感には、耳鳴り、難聴、痛みなど複数のものがあげられるが、外部からの音刺激がないにもかかわらず音を感じる状態である「耳鳴り」は、健常者でも自覚することが多い一般的な症状であり<sup>24)</sup>、65歳以上の日本人の約20%が耳鳴りを自覚するとする報告もある<sup>2)</sup>。日常生活が困難になるレベルの耳の違和感は、睡眠障害や高度の苦痛を伴うもの<sup>25)</sup>であり、その背景に何らかの疾病が存在することも少なくないものの、健常者で日常生活を普通に営んでいる方で、疾病として顕在化されない範囲での耳の違和感を感じる者も少なくない。英国の調査<sup>26)</sup>では、日常生活に影響を及ぼすため治療を要する深刻な耳の違和感を訴える人の頻度は0.5%であるのに対し、短時間の耳鳴りを含めて、一度でも耳鳴りなどの耳の違和感を感じたことがある者は成人の40%にも達するとされる。耳の違和感にあげられる難聴や耳鳴りの原因

としては、原因不明の内耳の異常によるものと、常日頃の騒音によるもの、ならびに突発性難聴がその過半をしめる<sup>25)</sup>。つまり、外傷や中耳炎、耳管狭窄など、外科的な治療を要する耳の違和感よりも、神経や内科的な側面に原因がある症状のほうが多い。しかしながら、後者における耳の違和感が発生する機序はいまだ完全には解明されておらず、確立した治療はない<sup>27)</sup>。原因の一つとして、疲れやストレスで自律神経のバランスが崩れ、血流が悪くなる人で発症しやすいともされており、薬物治療として血管拡張薬や血流改善薬が用いられることもある<sup>28)</sup>。

本試験に使用された試験品には、抗酸化効果により血流を改善したり、脳神経を保護する効果があるイチョウ葉エキスと低分子化ライチポリフェノールが含まれているため、内耳および脳神経系の血行が改善され、それが今回の試験結果に影響を及ぼしたと考えられる。被験者の日頃の耳の違和感の原因が何であるにせよ、耳の機能をつかさどる部分の血行が促進されたことで、客観的評価であるPTAにおいて、プラセボ品と比較して一定の効果が認められたとする判断は妥当であり、このことはTHIによる評価にも反映されていると考えられる。また主観評価であるVASでも、被験者は一定の耳の違和感を日ごろから認識しているため、それがある程度改善されたことで、耳鳴りはもちろん、耳の違和感が影響すると思われる睡眠にも、有意な結果が現れたと考えられる。

上述のように、耳の違和感の原因は一つではなく、多面的なアプローチから判断することが必要となるが、試験品の摂取により、耳の耳管周りだけでなく、音を受容する脳神経回りも含めた血流の改善により、難聴などに代表される耳の「聞こえ」ではなく、健常者の多くが日常に感じることもある「耳の違和感」を総合的に緩和する効果があることが、本試験における医師の総合判断の結果として示唆されたと考えられる。

試験品摂取の影響は、耳に直接的に作用するのではなく、まず全体的な改善を示す機序が考えられるため、問診などからの医師の総合評価で4週で有意な改善を示し、その後8週間後で「耳の違和感」の軽減が被験者に自覚として現れたため、THIなどの改善につながったと考えられる。

また、脱落値なく有意な改善を示していることか

ら、試験品の摂取は耳の不快感の原因や年齢・性別などの被験者背景を選ばず効果を示すことも示された。なお、試験品の摂取における安全性も確認された。

現代日本では高齢化の進展のみならず、社会的ストレスによる負担により耳の不調を感じる人が急増している。しかしながら、耳の違和感を感じながらもその不調を客観的にとらえることが困難なため、医療機関の受診など、それを積極的に治療、改善しようとする人は多くはなく、顕在化しない耳の違和感を有する方は少なくないと考えられる。こうした耳の違和感は、直接的にQOLの低下にもつながることから、本試験により日常的な耳の違和感を抱える方が、容易に入手・摂取できる食品において症状を軽減できる効果が確認できたことは、社会的な意義が高いものと考えられる。しかしながら、耳の違和感には加齢やストレスによるもの以外に、耳の疾病や別の身体の部位の疾病の付随症状として生じるものもあり、その原因は多岐にわたるため、今後はより「耳の違和感」の原因にフォーカスしたスクリーニング方法を検討し、内耳周辺の血流測定や、神経系とのかかわりを確認するなど、症例数を増やし、さらなる検討を行うことが望まれる。

#### IV. ま と め

イチョウ葉由来フラボノイド配糖体およびイチョウ葉由来テルペンラクトン、ライチおよびチャ由来フラバノール単量体ならびに二量体配合食品には、健康成人の耳の違和感の軽減効果があることが確認された。また、試験期間中に有害事象は発見されず、安全性が示唆された。

#### 参 考 文 献

- 厚生労働省. 平成13年国民生活基礎調査の概況. IV 世帯員の健康状況.
- Michikawa T, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, et al. Prevalence and factors associated with tinnitus: a community-based study of Japanese elders. *J Epidemiol*. **20** (4): 271-276, 2010.
- 三浦健人, 北館健太郎. 新世代のポリフェノール“Oligonol (オリゴノール)”の機能. *日本補完代替医療学会誌*. **5** (3): 163-171, 2008.
- 野口範子, 西野公大, 鷲尾英一ら. イチョウ葉エキスの抗酸化作用. *日本油化学会誌*. **46** (12): 1481-1488, 1997.
- Galduróz JC, Antunes HK, Santos RF. Gender- and age-related variations in blood viscosity in normal volunteers: a study of the effects of extract of *Allium sativum* and *Ginkgo biloba*. *Phytomedicine*. **14** (7-8): 447-451, 2007.
- Jung F, Mrowietz C, Kiesewetter H, et al. Effect of *Ginkgo biloba* on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers. *Arzneimittelforschung*. **40** (5): 589-593, 1990.
- 北西 剛, 新島恒亮. 耳鳴りのグレード分類. *先端医療と健康美容*. **9** (2): 36-38, 2022.
- Lin HY, Shih SC, Chuang CK, et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. **111** (4): 533-538, 2014.
- Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. **122** (2): 143-148, 1996.
- Kurakata K, Mizunami T, Matsushita K, et al. Air conduction hearing thresholds of young and older Japanese adults for pure tones from 125 Hz to 16 kHz. *Acoust Sci Tech*. **32** (1): 16-22, 2011.
- 新田清一, 小川 郁, 井上泰宏ら. 耳鳴の心理的苦痛度・生活障害度の評価法に関する検討. *Audiology Japan*. **45**: 685-691, 2002.
- 藤田麻里, 林 恭平, 小笹晃太郎ら. 基本健康診査受診者を対象としたQOL調査—EuroQol EQ-5Dを用いて—. *厚生指標*. **48** (8): 22-27, 2001.
- 粕谷ひかる. イチョウ葉エキスに含まれるフラボノールおよびテルペンラクトンの薬物動態. *ファルマシア*. **50** (7): 692, 2014.
- Budeč M, Bošnjak J, Racz A, et al. Verification of Authenticity of *Ginkgo Biloba* L. Leaf Extract and Its Products Present on the Croatian Market by Analysis of Quantity and Ratio of Ginkgo Flavone Glycosides (Quercetin, Kaempferol and Isorhamnetin) to Terpene Trilactones to the Effect of Unmasking Counterfeit Drugs Endangering Patient Health. *Acta Clin Croat*. **58** (4): 672-692, 2019.
- Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, et al. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol*. **36** (3): 317-322, 1987.
- Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of *Ginkgo biloba* extracts. *Phytomedicine*. **12** (1-2): 10-16, 2005.
- Wu Y, Li S, Cui W, et al. *Ginkgo biloba* extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: role of endothelium-dependent vasodilation. *Phytomedicine*. **15** (3): 164-169, 2008.

- 18) Duan X, Wu G, Jiang Y. Evaluation of the antioxidant properties of litchi fruit phenolics in relation to pericarp browning prevention. *Molecules*. **12** (4): 759-771, 2007.
  - 19) 田中 隆, 吉武直幸, 趙平ら. ポリマー断片化によるプロアントシアニジンオリゴマーの製造方法. *日本食品化学学会誌*. **14** (3): 134-139, 2008.
  - 20) Deprez S, Mila I, Huneau JF, et al. Transport of proanthocyanidin dimer, trimer, and polymer across monolayers of human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Antioxid Redox Signal*. **3** (6): 957-967, 2001.
  - 21) Kitadate K, Aoyagi K, Homma K. Effect of Lychee Fruit Extract (Oligonol) on Peripheral Circulation, a Pilot Study. *Natural Medicine Journal*. **6** (7): 1-4, 2014.
  - 22) Zhang XH, Yokoo H, Nishioka H, et al. Beneficial effect of the oligomerized polyphenol oligonol on high glucose-induced changes in eNOS phosphorylation and dephosphorylation in endothelial cells. *Br J Pharmacol*. **159** (4): 928-938, 2010.
  - 23) Maeda T, Takanari J, Fukuchi Y, et al. Investigation of the Amelioration Effects of Oligonol® on Tinnitus in Randomized Double-blinded Placebo-controlled Trial. *Jpn Pharmacol Ther*. **44** (9): 1329-1336, 2016.
  - 24) 医学事典「MSD マニュアル」<https://www.msmanuals.com/ja-jp/> (2022.12.19 閲覧)
  - 25) 小田 恂. 耳鳴の診療—疫学から治療まで—. *耳展*. **49** (4): 162-171, 2006.
  - 26) Coles RR. Epidemiology of tinnitus: (1) prevalence. *J Laryngol Otol Suppl*. **9**: 7-15, 1984.
  - 27) Ahmad N, Seidman M. Tinnitus in the older adult: epidemiology, pathophysiology and treatment options. *Drugs Aging*. **21** (5): 297-305, 2004.
  - 28) 日本聴覚医学会 編. 耳鳴診療ガイドライン 2019 版. 金原出版, 2019.
-