

## 米ぬかエキス水解物の免疫賦活作用による高齢者に対する かぜ症候群予防効果

田澤 賢次,<sup>a)</sup> 市橋 研一,<sup>b,c)</sup> 藤江 貴子,<sup>c)</sup> 大村 和伸,<sup>d,e)</sup> 穴澤 麻梨,<sup>d)</sup> 前田 浩明<sup>d)</sup>

<sup>a)</sup> 富山医科薬科大学医学部成人看護学科(2)外科系, <sup>b)</sup> 医療法人 大智会 市橋クリニック,  
<sup>c)</sup> 医療法人 大智会 介護老人保健施設 アトレユーおさき, <sup>d)</sup> 大和薬品株式会社, <sup>e)</sup> 獨協医科大学 法医学

### The orally administration of the Hydrolysis Rice Bran prevents a common cold syndrome for the elderly people based on immunomodulatory function

Kenji TAZAWA,<sup>a)</sup> Kenichi ICHIHASHI,<sup>b,c)</sup> Takako FUJII,<sup>c)</sup> Kazunobu OMURA,<sup>d,e)</sup> Mari ANAZAWA,<sup>d)</sup> Hiroaki MAEDA<sup>d)</sup>

<sup>a)</sup> Acute Adult Nursing(II), Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan.

<sup>b)</sup> Ichihashi Clinic, 5-7-15 Fukaekita-cho, Higashinada-ku, Kobe 658-0013, Japan.

<sup>c)</sup> Atreyu Uozaki Long Term Care Institute, 3-7-18, Minamiuosaki-cho, Higashinada-ku, Kobe 658-0025, Japan.

<sup>d)</sup> Daiwa Pharmaceutical Co. Ltd., 1-16-19, Sangenjaya, Setagaya-ku, 154-0024, Japan.

<sup>e)</sup> Department of Legal Medicine, Dokkyo University School of Medicine, 880 Kitakobayashi, Mibu, Tochigi 321-0293, Japan.

(Received January 14, 2003. Accepted March 19, 2003.)

#### Abstract

The preventive effect of RIBEX against the common cold syndrome was examined on elderly people. RIBEX, containing arabinoxylan derivatives Hydrolysis Rice Bran (HRB), was prepared from the water soluble dietary fiber fraction from rice bran through partial processing by carbohydrate complex of *Lentinus Edodes mycelia* (shiitake). Using the non-chemical and non-biological treated water soluble fraction of Rice Bran (RB) as control, the examination was conducted by the cross-over double blind manner through the administration term of 6 weeks for each material. Fifty elderly people who stayed in a care institution under Japan's Long-term Care Insurance participated in this study. The results of thirty-six participants who showed comparative data in both terms were analyzed statistically. The most popular reason for withdrawal from the study was "leaving from the institution by a care contract". There was no withdrawal due to the side effects of test foods. We observed symptoms such as "cough", "fatigue", "fever", "sore throat", "sputum", "nasal signs", and "sore breast", and calculated them, based on the judgments of the medical staff. Although thirteen participants (36.1%) experienced at least one symptom in the both terms, the total scores were of significantly high value ( $p < 0.05$ ) in the term of RB. The average duration in which the participants experienced symptoms was 2.6 days in the term of RB whereas 1.2 days in that of HRB, which was not statistically significant. While there are many reports that HRB increases NK cell activity, no significant data was observed in this study because the participants had enough NK cell activities from the start.

HRB shortened the duration of the symptoms, reduced the worse and the necessity of symptomatic therapy, and was useful for the reduction of physical burden of acute respiratory tract infection.

**Key words** hydrolysis rice bran, arabinoxylan, common cold syndrome, immunomodulatory function.

## 緒 言

食物に含まれている種々の栄養素のひとつ炭水化物には、エネルギー源となる糖質としての存在のほかに食物繊維がある。食物繊維は一般に消化吸収され難いものの生理活性は多岐にわたり、なかでも植物や微生物、菌類の細胞壁成分の免疫調整作用については多くの報告がある。キノコ類ではシイタケ、スエヒロタケの $\beta$ -1,3-グルカン製剤が免疫賦活剤として既に実用化されている<sup>1)</sup>。いくつかの食物繊維は、食後の過度の血糖上昇の抑制、血清コレステロールの低下、整腸作用などの作用について、平成13年厚生労働省医薬局から通知された保健機能食品制度に基づく特定保健用食品の保健の用途の表示として既に当局より許可が出されている。

精米の際に発生する米ぬかは、イネ果種皮の細胞壁骨格成分を含んでいる。米ぬかエキスイス水解物 (Hydrolysis Rice Bran 以下 HRB と記述) は、古来より日本で広く親しまれてきた米に着目し、その精米の過程で発生する米ぬかを食品として広く普及させるために開発された。HRB の原料となる米ぬかから抽出した水溶性食物繊維はアラビノキシランが主たる成分で、キノコ類の $\beta$ -1,3-グルカンと異なり比較的分子量ながら立体構造は複雑である。大和薬品株式会社が製造しているリベックスという食品は、シイタケに含まれる複数の炭水化物分解酵素で米ぬか水溶性分画を部分的に加水分解することで得られる HRB を含有する顆粒状食品である。

HRB は、多数の研究者によって、ヒトでの免疫賦活作用発現に関する研究成果が発表されている<sup>2-7)</sup>。その他、活性酸素消去作用<sup>8)</sup>、糖代謝改善作用<sup>9)</sup>、化学物質の作用軽減<sup>10)</sup>など、食物繊維としての種々の作用が研究されている。これらの成績より、経口摂取でも免疫賦活作用を安定して発揮できると考えた。人間の防衛体力を向上させる HRB を含有するリベックスは、健康の維持増進が期待できる食品である。

かぜ症候群は日頃遭遇する頻度の高いウイルスなどによる感染症で、決定的な治療方法がなく、自己の免疫能による自然治癒を期するほか方法はない<sup>11)</sup>。しかしインフルエンザ流行が予測される際は、高齢者や小児など高いリスクを有する集団に対しインフルエンザワクチンなどの感染予防と徹底した細菌の二次感染予防が大切である<sup>11)</sup>。かぜ症候群が悪化すると発症することがある市中肺炎を年齢別に検討すると75歳以上で細菌による二次感染のリスクが高くなり<sup>12)</sup>、また誤嚥の可能性の高い高齢者神経疾患患者でも肺炎の合併リスクが高いことなどが知られている<sup>13)</sup>。さらに、T細胞を中心とした細胞性

免疫能の低下が顕著な高齢者では、日常生活機能 (ADL) の低下は免疫能の低下を招くという報告もある<sup>14)</sup>。

このように、色々な要因で免疫能力が衰え防衛体力が劣る集団である高齢者に対して、HRB の経口摂取が免疫賦活作用を通してあらわれる、かぜ症候群の罹患に対する臨床的有用性について検討した。なおリベックスは食品であるが、本試験は医薬品の臨床試験に関する基準 (GCP) に準じて実施した。

## 材料と方法

(1) 対象：試験の対象となる高齢者は、2002年1月から3月にかけて兵庫県神戸市にある介護老人保健施設アトレユーおざきに入所し介護を受けている方の中で、著しく健康をそこないない方、本試験に同意して頂けた方から選択した。被験者が被験食品の摂取拒否もしくは必須検査の拒否などを申し出た場合は、該当する被験者を試験から離脱させ食品摂取などを中止することとした。また、担当医師が試験を継続することが被験者の安全を損なうおそれがあると判断した場合、偶発的事故、病気、などによる症状でこの試験の継続が無理と担当医師が判断した場合、アトレユーおざきから退所される場合は、該当する試験から離脱させ食品摂取などを中止することとした。

(2) 摂取食品：被験食品として部分的に加水分解した水溶性食物繊維である HRB を主要成分とするリベックスと、対照として HRB の原料である米ぬかの水溶性抽出物を主要成分とする食品 (Rice Bran 以下 RB と記述) を用いた。両食品とも食形は顆粒で、同形態のアルミ箔加工フィルムで三方シールし、両食品が見分け不能な形で摂取期間毎に必要な分量を人数分準備した。RB は米ぬかの水溶性抽出物なので化学合成やバイオ処理を施していない水溶性食物繊維を含有している。HRB と食味に差がなく、同じ米ぬか由来の食材であることから対照食品として選択した。HRB の摂取量は、今までの経験で免疫賦活作用を期待できる摂取量の目安を参考として、1日500mgと設定した。摂取期間は、免疫機能とかぜ症候群の症状の変化の有無を捉えるために最低必要と考えられる6週間と設定し、各被験者が2週間の間隔を置いて両食品とも摂取するクロスオーバー法で実施した。被験者は施設関係者が準備する食品を摂取し、必要な場合は摂取の介護を受けた。

(3) 被験者の管理：被験者の生活環境や介護状況は、施設関係者によって日常管理されている方法を用い、被験者間や観察時期で結果に差が出ないように二重盲検の条件で試験を施行した。全ての被験者および試験実施に

関与する施設関係者には摂取する食品の種類が不明であることなどは試験終了時まで守られた。

(4) 検査・観察：被験者の背景因子データとして、イニシャル、生年月日、最近の体重変化の有無、現在治療中の合併症、過去の呼吸器疾患の既往、身長、平常時体温を確認した。平常時体温は、被験者毎に試験実施直前の2週間(その時期に感冒症状など体温に異常がみられた場合は別の期間を用いた)で測定した毎日の体温データから算出した中央値を用いた。

試験中に測定されるバイオマーカーとして、かぜ症候群の症状の推移(発生と消長)およびNK細胞活性などの免疫パラメータを設定した。体温は、一日の最高体温を平常時体温と比較してその程度を3段階(症状なし、①軽度、②中等度、③重度)で判断した。その判断基準として、「症状なし」は最高体温が平常時体温から+1℃未満の場合、「軽度」は最高体温が平常時体温より1℃以上高い場合、「中等度」では最高体温が平常時体温より1℃以上高く、かつ発熱に対する医学的処置(クーリング、解熱剤など)がなされた場合、「重度」では最高体温が39℃を超える場合と設定した。かぜ症候群の症状は、典型的な全身症状(頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒、発汗)および呼吸器症状(咳、鼻汁・鼻詰り、喉の痛み、胸の痛み)について観察した<sup>15)</sup>。これらの症状は、一日の最悪の状態について各症状の程度を3段階(症状なし、①軽度、②中等度、③重度)で判断した。その判断基準として、「症状なし」は症状がない場合、「軽度」は症状があるが対症療法が必要とは考えられない軽微な場合、「中等度」は経過観察や対症療法が必要だと考えられる症状がある場合、「重度」は症状の程度が特に重篤な場合と設定した。これらの症状に関する情報は、医師を含む被験食品の割付内容を知らない当該施設の医療スタッフが毎日観察した記録を用いた。かぜ症状以外のバイオマーカーは各摂取期間の前後に、臨床検査として血液学検査、血液生化学検査、免疫学的検査を実施した。各臨床検査は、株式会社エスアールエルにて測定された。

(5) 評価方法：背景因子は年齢、性別、身長、体重、BMI、および平常時体温の基本統計量を示した。かぜ症候群の症状(体温、頭痛、倦怠感、悪寒、咳、痰、鼻汁・鼻詰り、喉の痛み、胸の痛み)は、一つでもかぜ症状が発現した日数(症状発現日数)をカウントした。また各症状は、それぞれの程度に応じて点数化(症状なし=0, ①軽度=1, ②中等度=2, ③重度=3)し、そのスコアを被験者毎に積算して各々の摂取期間の日数で除した「かぜ症状スコア」を算出した。かぜ症状の推移、理学的所見および臨床検査値は、各摂取期間別、被験食品別に集計した。問題となる所見がみられた場合はこれ

を集め、一覧表示することとした。

## 結 果

### 1. 被験者の背景

試験の対象者は、2002年1月に兵庫県神戸市東灘区にある介護老人保健施設アトレユーおぎきに入所し介護を受けている方の中で、試験参加の同意が得られた50人を対象とした。試験期間が長期に渡ったこと、健康や身体状況の変化を理由にしない介護施設からの入退所があったことなど種々の要因が重なり、途中脱落例があった。いずれかの摂取期間でHRBを摂取した被験者は48例(HRB群)、RBを摂取した被験者は38例(RB群)であった。試験に供した食品による副作用がもて中止した被験者はなかったが、同一被験者で両摂取期間の比較が可能となる臨床データを観察し得た被験者は、結局36例(完遂例)であった。

現在、飲酒習慣を続けている被験者はいないが、喫煙習慣の申告が4例からあった。

背景因子をTable I, Table IIに示す。身長は脊椎の湾曲変形等を理由に正確な測定ができない被験者が多数いたため、BMIとともに参考値とした。平常時体温はほぼ全ての被験者で36℃台とバラツキは小さかった。総症例と完遂例で年齢、身長、体重、平常時体温の違いを有意水準 $p<0.1$ で判断したが、統計学的に有意差はなく、各々の摂取群でも背景に差異があるとは考えられなかった。また、主要な合併既往症の頻度も同様の状況であった。以上より、組入れ後に症例数の変化はあったものの、集団の背景因子に変化があったとは考えなかった。

### 2. かぜ症状の推移

計画された観察期間(42日間)に対する実際の観察期間、調査したかぜ症状がみられた日数(症状発現日数)、各かぜ症状の発現した症例の割合およびかぜ症状スコアをそれぞれ平均値±標準偏差で示した。総症例数50例のうち、HRBもしくはRBいずれかを摂取し観察が行われた症例の結果をTable IIIに示した。RBを摂取した被験者はHRBを摂取した被験者よりも例数が少なく、観察期間も短かった。個々の症状では、両食品の摂取時ともに「咳」、「倦怠感」、「体温」、「喉の痛み」の発現頻度が高かった。症状発現日数はRB群よりHRB群が短かった。何らかの症状が一つでも発現した症例はHRB群では21例(43.8%)で、RB群での15例(39.5%)とほぼ同等であった。かぜ症状スコアを見てみると、合計点はRB群が高い値を示し、「鼻症状」で逆転していたものの「咳」、「倦怠感」、「体温」といった頻度の高かった

症状でも RB 群が高かった。以上より HRB 群でよりかぜ症状がみとめられなかったことが判明した。

一方、HRB および RB の両摂取期間で評価可能な観察が行われた完遂例 36 症例における、調査したかぜ症状の推移を Table IV および Fig. 1 に示した。完遂例 36 例の HRB 摂取時と RB 摂取時の観察期間はほぼ同じであった。個々の症状では、総症例 50 例でみられた傾向と同様で、「咳」、「倦怠感」、「体温」、「喉の痛み」の発症率は両群で変わりなかった。何らかの症状が一つでも発現した症例は HRB 群 13 例 (36.1%) で RB 群も同じ例数であった。しかし、症状発現日数は HRB 摂取時

の 1.2 日は RB 摂取時の 2.6 日に比べ半減したが統計学的に有意差はなかった。得点化した症状を見てみると、症状の合計点は HRB 摂取時に比し RB 摂取時で統計学的に有意 ( $p = 0.0426$ ) に高い値を示した。個々の症状では「咳」、「倦怠感」、「体温」といった頻度の高かった症状でも RB 群が高かったが統計学的に有意な差ではなかった。

### 3. 安全性

HRB および RB を含有する食品を摂取した全例において、症状と臨床検査値の推移で新たなる変化の報告はなかった。HRB 摂取試験の完遂例 36 例のうち、予定さ

Table I Background of elderly subjects

| Group       |                 | Total           | HRB & RB        | HRB             | RB              |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| n           |                 | 50              | 36              | 48              | 38              |
| gender      | Male            | 15              | 9               | 15              | 9               |
|             | Female          | 35              | 27              | 33              | 29              |
|             | Ratio (M / F)   | 0.43            | 0.33            | 0.45            | 0.31            |
| Age (years) | Min - Max       | 70 - 95         | 70 - 95         | 70 - 95         | 70 - 95         |
|             | Mean $\pm$ S.D. | 84 $\pm$ 6.3    | 84 $\pm$ 7.2    | 84 $\pm$ 6.4    | 84 $\pm$ 7.1    |
| Height (cm) | n               | 29              | 26              | 28              | 27              |
|             | Min - Max       | 132 - 165       | 132 - 165       | 132 - 165       | 132 - 165       |
|             | Mean $\pm$ S.D. | 149 $\pm$ 8.0   | 149 $\pm$ 8.2   | 149 $\pm$ 8.2   | 148 $\pm$ 8.0   |
| Weight (Kg) | n               | 43              | 36              | 41              | 38              |
|             | Min - Max       | 29 - 70         | 30 - 58         | 30 - 61         | 29 - 70         |
|             | Mean $\pm$ S.D. | 43.8 $\pm$ 9.39 | 43.0 $\pm$ 7.76 | 43.6 $\pm$ 8.36 | 43.3 $\pm$ 9.05 |
| BMI         | n               | 29              | 26              | 28              | 27              |
|             | Min - Max       | 13.2 - 32.4     | 13.2 - 26.9     | 13.2 - 27.6     | 13.2 - 32.4     |
|             | Mean $\pm$ S.D. | 20.1 $\pm$ 4.30 | 19.2 $\pm$ 3.31 | 19.6 $\pm$ 3.65 | 19.7 $\pm$ 4.12 |
| BT (°C)     | n               | 48              | 36              | 47              | 38              |
|             | Min - Max       | 36.2 - 37.1     | 36.2 - 36.9     | 36.2 - 37.1     | 36.2 - 36.9     |
|             | Mean $\pm$ S.D. | 36.5 $\pm$ 0.21 | 36.5 $\pm$ 0.21 | 36.5 $\pm$ 0.21 | 36.5 $\pm$ 0.21 |

Total, all subjects participated in the clinical trial; HRB & RB, subjects administered both HRB and RB according to the plan; HRB, subjects administered HRB at least; RB, subjects administered RB at least.

Table II Background of elderly subjects - Major concomitant syndrome

| Major concomitant syndrome           | Total       | HRB & RB    | HRB         | RB          |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Dementia                             | 22 (44.0 %) | 18 (50.0 %) | 22 (45.8 %) | 18 (47.4 %) |
| Sequela of Cerebral infarction       | 20 (40.0 %) | 13 (36.1 %) | 19 (39.6 %) | 14 (36.8 %) |
| Subcapital fracture                  | 12 (24.0 %) | 12 (33.3 %) | 12 (25.0 %) | 12 (31.6 %) |
| Hypertension                         | 10 (20.0 %) | 4 (11.1 %)  | 9 (18.8 %)  | 5 (13.2 %)  |
| Congestive Heart failure             | 8 (16.0 %)  | 4 (11.1 %)  | 7 (14.6 %)  | 5 (13.2 %)  |
| Spondylitis deformans / Osteoporosis | 6 (12.0 %)  | 5 (13.9 %)  | 6 (12.5 %)  | 5 (13.2 %)  |
| Osteoarthritis                       | 6 (12.0 %)  | 5 (13.9 %)  | 5 (10.4 %)  | 6 (15.8 %)  |
| Gastrointestinal tract ulcer         | 5 (10.0 %)  | 3 (8.3 %)   | 5 (10.4 %)  | 3 (7.9 %)   |
| Diabetes mellitus                    | 5 (10.0 %)  | 3 (8.3 %)   | 4 (8.3 %)   | 4 (10.5 %)  |

Values are number of subjects observed concomitant syndrome (observed rate %). Total, all subjects participated in the clinical trial; HRB & RB, subjects administered both HRB and RB according to the plan; HRB, subjects administered HRB at least; RB, subjects administered RB at least.

Table III Comparison of the common cold syndrome(CCS) conditions treated with HRB compared to RB in all subjects participated in the study

| Group                            | HRB                 |                     | RB                  |                     |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| n                                | 48                  |                     | 38                  |                     |
| Duration of administration(days) | 38.4±9.55           |                     | 30.8±18.10          |                     |
| Observation term of CCS (days)   | 1.8±3.86            |                     | 2.4±5.80            |                     |
| CCS symptom                      | n (%) <sup>1)</sup> | Score <sup>2)</sup> | n (%) <sup>1)</sup> | Score <sup>2)</sup> |
| Cough                            | 12 (25.0 %)         | 0.0344±0.10578      | 12 (31.6 %)         | 0.0742±0.15143      |
| Malaise                          | 7 (14.6 %)          | 0.0234±0.10012      | 10 (26.3 %)         | 0.0649±0.17966      |
| Fever                            | 9 (18.8 %)          | 0.0202±0.09985      | 7 (18.4 %)          | 0.0548±0.17805      |
| Sore throat                      | 5 (10.4 %)          | 0.0089±0.02890      | 5 (13.6 %)          | 0.0207±0.06018      |
| Sputum                           | 3 ( 6.3 %)          | 0.0040±0.01653      | 3 ( 8.3 %)          | 0.0038±0.01301      |
| Nasal discharge / Sneezing       | 6 (12.5 %)          | 0.0094±0.03017      | 3 ( 8.3 %)          | 0.0028±0.01034      |
| Chills                           | 2 ( 4.2 %)          | 0.0010±0.00481      | 1 ( 2.6 %)          | 0.0006±0.00386      |
| Sore breast                      | 0                   |                     | 1 ( 2.6 %)          | 0.0006±0.00386      |
| TOTAL                            | 21 (43.8 %)         | 0.1013±0.32429      | 15 (39.5 %)         | 0.2225±0.48250      |

Values are mean ± S.D. HRB, subjects administered HRB at least; RB, subjects administered RB at least.

The study was planned as a crossover method in which subjects take both foods in turn for a term of six weeks. Above are the groups with the observations for each and their evaluations.

1) : Number of subjects observed CCS symptom(observed rate %)

2) : The score was calculated by the following methods. The medical stuff recorded the worst condition of each CCS symptom once a day. Zero point CCS symptoms was not observed. When any condition was observed, one point was considered as slightly worse, two points required symptomatic therapy, and three points was considered as a serious phenomenon. However, a serious event was not seen in the study. These were integrated according to the observed term and it was divided by the duration days individually.

Table IV Comparison of the common cold syndrome (CCS) conditions of 36 subjects treated with HRB compared to RB in both HRB and RB administration according to the plan

| Group                             | HRB                 |                     | RB                  |                     | HRB vs RB <sup>3)</sup> |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| Duration of administration (days) | 41.6±1.78           |                     | 41.1±4.08           |                     | —                       |
| Observation term of CCS (days)    | 1.2±2.20            |                     | 2.6±5.94            |                     | p = 0.2721              |
| CCS symptom                       | n (%) <sup>1)</sup> | Score <sup>2)</sup> | n (%) <sup>1)</sup> | Score <sup>2)</sup> | HRB vs RB               |
| Cough                             | 7 (19.4 %)          | 0.0180±0.04778      | 10 (27.8 %)         | 0.0501±0.11160      | p = 0.0626              |
| Malaise                           | 2 ( 5.6 %)          | 0.0079±0.03367      | 8 (22.2 %)          | 0.0423±0.15070      | p = 0.0506              |
| Fever                             | 5 (13.9 %)          | 0.0040±0.01065      | 5 (13.9 %)          | 0.0377±0.15382      | p = 0.0702              |
| Sore throat                       | 3 ( 8.3 %)          | 0.0053±0.01897      | 4 (11.1 %)          | 0.0185±0.05945      | p = 0.1003              |
| Sputum                            | 1 ( 2.8 %)          | 0.0013±0.00794      | 2 ( 5.6 %)          | 0.0026±0.01106      | p = 0.1116              |
| Nasal discharge / Sneezing        | 5 (13.9 %)          | 0.0119±0.03439      | 2 ( 5.6 %)          | 0.0015±0.00633      | p = 0.2855              |
| Chills                            | 1 ( 2.8 %)          | 0.0007±0.00397      | 1 ( 2.8 %)          | 0.0007±0.00397      | p = 0.9680              |
| Sore breast                       | 0                   |                     | 0                   |                     | —                       |
| TOTAL                             | 13 (36.1 %)         | 0.0491±0.09083      | 13 (36.1 %)         | 0.1535±0.38591      | p = 0.0426*             |

Values are mean ± S.D. HRB, observations in term of administered HRB; RB, observations in term of administered RB.

The study was planned as a crossover method in which subjects take both foods in turn for a term of six weeks. Above are the observations of 36 subjects for which both terms can be evaluated.

1) : Number of subjects observed CCS symptom(observed rate %)

2) : The score was calculated by the following method. The medical stuff recorded the worst condition of each CCS symptom once a day. Zero point CCS symptoms was not observed. When any condition was observed, one point was considered as slightly worse, two points required symptomatic therapy, and three points was considered as a serious phenomenon. However, a serious event was not seen in the study. These were integrated according to the observed term and it was divided by the duration days individually.

3) : It evaluated by paired t test. \* p < 0.05

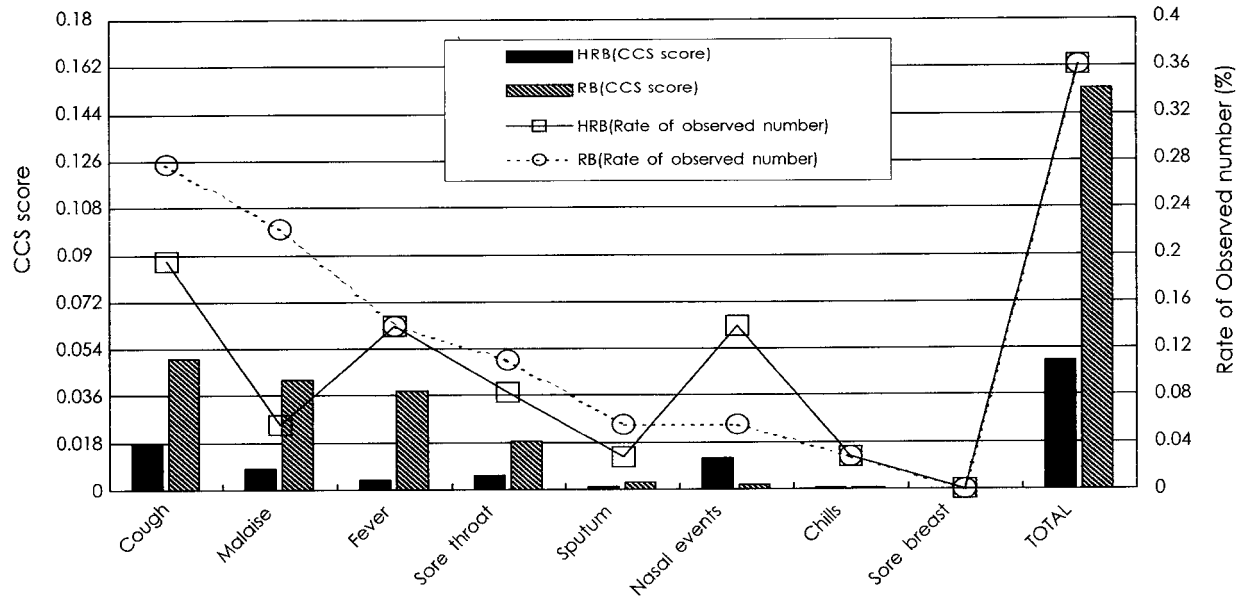


Fig. 1 Comparison of the common cold syndrome (CCS) conditions of 36 subjects treated with HRB compared to RB in both HRB and RB administered according to the plan

Table V Laboratory tests changes

| Items                            | Normal range                           | HRB         |             | RB          |             |
|----------------------------------|----------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                  |                                        | Baseline    | After       | Baseline    | After       |
| Total serum protein              | 6.6-8.4 (g/dL)                         | 6.7±0.51    | 6.85±0.37   | 6.85±0.43   | 6.81±0.38   |
| Serum albumin                    | 3.5-5.2 (g/dL)                         | 3.75±0.30   | 3.80±0.33   | 3.84±0.32   | 3.79±0.31   |
| A/G rate                         | 1.1-2.0                                | 1.31±0.23   | 1.27±0.24   | 1.31±0.24   | 1.29±0.25   |
| Blood urea nitrogen              | 8-20 (mg/dL)                           | 22.44±6.2   | 22.15±5.9   | 22.23±6.5   | 21.56±5.9   |
| Serum creatinine                 | 0.7-1.5 (mg/dL)                        | 0.95±0.19   | 0.95±0.18   | 0.96±0.20   | 0.93±0.21   |
| Serum total cholesterol          | 130-219 (mg/dL)                        | 196±34      | 200±33      | 196±30      | 200±34      |
| Serum HDL-cholesterol            | M: 38-72 (mg/dL)<br>F: 43-77 (mg/dL)   | 49.13±11.62 | 49.23±11.89 | 51.87±13.06 | 49.71±12.33 |
| Serum triglyceride               | 50-150 (mg/dL)                         | 141±55      | 164±84      | 126±56      | 140±62      |
| Alkaline phosphatase             | 100-350 (IU/L)                         | 295±76      | 316±94      | 298±77      | 318±89      |
| Cholinesterase                   | 100-240 (IU/L)                         | 125±29      | 129±31      | 126±28      | 128±31      |
| Aspartate aminotransferase (AST) | 8-40 (IU/L)                            | 18.4±5.3    | 19.9±8.0    | 18.4±6.6    | 18.5±6.4    |
| Alanine aminotransferase (ALT)   | 5-43 (IU/L)                            | 12.6±6.9    | 14.8±10.9   | 12.8±9.0    | 12.9±9.4    |
| Lactate dehydrogenase            | 210-470 (IU/L)                         | 338±57      | 351±100     | 336±56      | 357±145     |
| γ-Glutamyl transpeptidase        | M: <70 (IU/L)<br>F: <35 (IU/L)         | 16.5±7.3    | 17.8±7.6    | 17.3±7.5    | 16.8±6.4    |
| Leukocyte alkaline phosphatase   | 30-80 (IU/L)                           | 45±8.5      | 44.8±8.6    | 45.4±8.8    | 44.1±9.0    |
| Vitamin A                        | 431-1,041 (ng/mL)                      | 428±102     | 451±96      | 411±121     | 445±99      |
| Vitamin E                        | 0.75-1.41 (mg/dL)                      | 1.106±0.304 | 1.104±0.285 | 1.153±0.315 | 1.155±0.291 |
| Vitamin B12                      | 233-914 (Pg/mL)                        | 451.4±254.1 | 443.4±349.6 | 468.1±323.5 | 414.7±241.4 |
| Folic acid                       | 2.4-9.8 (ng/mL)                        | 8.46±3.69   | 9.00±4.77   | 8.17±4.24   | 8.87±3.43   |
| Serum Zn                         | 64-111 (μg/dL)                         | 60±10       | 63±11       | 62±9        | 60±9        |
| Serum Cu                         | 70-132 (μg/dL)                         | 118±19      | 117±23      | 123±22      | 120±17      |
| Serum Mg                         | 1.9-2.5 (mg/dL)                        | 2.43±0.32   | 2.38±0.31   | 2.37±0.23   | 2.44±0.28   |
| Serum Fe                         | M: 80-180 (μg/dL)<br>F: 70-160 (μg/dL) | 58.45±20.0  | 60.58±20.4  | 62.06±26.0  | 60.06±21.1  |
| Transferrin                      | 190-320 (mg/dL)                        | 212±43      | 218±42      | 207±41      | 211±37      |

Values are mean ± S.D. HRB, subjects administered HRB at least; RB, subjects administered RB at least. Difference from baseline was evaluated by paired t test. \*  $p < 0.05$

Table VI Laboratory tests changes

| Items                                 | Normal range                                                                                       | HRB         |              | RB          |              |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|                                       |                                                                                                    | Baseline    | After        | Baseline    | After        |
| Leucocyte count                       | 4000-9000 (/mm <sup>3</sup> )                                                                      | 6371±1770   | 6374±2386    | 5997±2035   | 6310±2042    |
| Erythrocyte count                     | M: 420-570 (X10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )<br>F: 380-510 (X10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 385.9±41.8  | 392.8±46.0   | 392.3±38.6  | 390.4±41.7   |
| Hemoglobin                            | M: 13.5-18 (g/dL)<br>F: 12.0-16 (g/dL)                                                             | 11.42±1.17  | 11.58±1.54   | 11.65±1.24  | 11.55±1.29   |
| Hematocrit                            | M: 39-52 (%)<br>F: 34-46 (%)                                                                       | 35.2±3.1    | 36.1±4.2     | 36.1±3.4    | 35.9±3.4     |
| Neutrophil                            | 40-71 (%)                                                                                          | 67.0±9.3    | 66.9±8.3     | 66.6±7.9    | 68.5±8.4     |
| Eosinophils                           | 0-7 (%)                                                                                            | 3.0±1.9     | 2.8±2.2      | 2.8±1.7     | 2.9±2.0      |
| Basophils                             | 0-1 (%)                                                                                            | 0.6±0.3     | 0.6±0.3      | 0.7±0.3     | 0.6±0.3      |
| Lymphocytes                           | 27-47 (%)                                                                                          | 25.6±7.9    | 25.6±6.4     | 25.9±6.6    | 24.3±7.0     |
| Monocytes                             | 2-8 (%)                                                                                            | 3.8±1.6     | 4.2±1.5      | 4.1±1.3     | 3.8±1.3      |
| platelets                             | 13-35 (X10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )                                                         | 22.3±7.1    | 22.8±7.8     | 22.5±7.8    | 21.8±7.4     |
| C-reactive protein                    | <1.0 (mg/dL)                                                                                       | 0.8±1.4     | 0.7±1.2      | 0.9±1.8     | 0.6±1.3      |
| $\alpha$ 1-acidglycoprotein           | 42-93 (mg/dL)                                                                                      | 93.1±30.9   | 88.3±32.3    | 95.9±39.0   | 90.2±29.8    |
| NK cell activity                      | (%)                                                                                                | 36.9±17.0   | 36.4±15.7    | 38.8±16.1   | 38.8±18.7    |
| neutrophil phagocytosis function      | 70-87 (%)                                                                                          | 79.6±8.4    | 80.2±8.4     | 76.5±10.2   | 79.5±9.5     |
| lymphocyte blastogenesis, mitogensPHA | 41000-79900 (cpm)                                                                                  | 54605±17372 | 50487±15897* | 47470±20582 | 37146±20506* |
| lymphocyte blastogenesis (control)    | 180-660 (cpm)                                                                                      | 298±189     | 367±221      | 337±205     | 400±142      |

Values are mean  $\pm$  S.D. HRB, subjects administered HRB at least; RB, subjects administered RB at least. Difference from baseline was evaluated by paired t test. \*  $p < 0.05$

れた臨床検査を受けたのは31例であった。これらの臨床検査値（平均値 $\pm$ 標準偏差）の推移を Table V および Table VI に示した。摂取前後で臨床検査値に統計学的に有意な変動があった項目は PHA 刺激リンパ球幼若化試験で、低下がみられた ( $p < 0.05$ )。その他検査項目では、若干の変動があったものが散見されたが、いずれも変動幅は軽微なものでその傾向はうかがえなかった。

PHA 刺激リンパ球幼若化試験では、両食品摂取時ともに検査値は低下していた。有意差は、RB 摂取時の低下の程度が HRB 摂取時のそれを凌駕していたことによる。NK 細胞活性については両摂取時ともに摂取前後に差はなかった。

## 考 察

かぜ症候群は日頃高頻度に遭遇するウイルスなどによる感染症だが、決定的な治療方法がなく、主に対症療法で経過観察して自らの免疫能による自然治癒を期するものである<sup>11)</sup>。予防に関しては、感染源から空気や飛沫体液を経由して伝播する原因ウイルスもあり、隔離や防護は難しい。流行を抑えるため、さらに罹患被害を深刻化させないためにも、予防接種を含めた免疫能の向上の試みは行政的対応においても考慮されなければならない重

要な問題である。予防接種の対象は免疫的弱者が優先され、免疫的抗体産生の機会の少ない低年齢層はもちろん、免疫的抗体の豊かな高齢者についても、その免疫能の低下が考慮され、その対象とされてきた<sup>12,13)</sup>。高齢者では T 細胞を中心とした細胞性免疫能の低下が顕著で、日常生活機能 (ADL) の低下は免疫能の低下を招くという報告もある<sup>14)</sup>。このように、高齢者はかぜ症候群の罹患や重症化においてハイリスク集団であることから、防衛体力の維持増進によって積極的にかぜ症候群を予防すべきである。

そこで、HRB を含有するリベックスのかぜ症候群の罹患に対する臨床的有用性を検討した。ウイルス感染から始まる一連の症状は、免疫応答反応の関与が大きい症状と呼吸器機能による清掃機構の関与が大きい症状が絡み合って発現するため、HRB の免疫賦活作用を検討する評価指標の一つとしてこれらの観察は有用である<sup>15)</sup>。その他今までの HRB に対する研究結果を踏まえ免疫機能検査などを選択し、観察項目を設定した。

今回、試験に供した HRB を含有するリベックスは、日本人に主食として広く長く親しまれてきた米の有効利用を目的に大和薬品株式会社が製造している食品である。HRB は米ぬか由来の水溶性食物繊維であり、部分的に加水分解したアラビノキシラン化合物を含有する素材と

して免疫賦活作用<sup>2,7)</sup>をはじめ、活性酸素消去作用<sup>8)</sup>、糖代謝改善作用<sup>9)</sup>、化学物質の作用軽減<sup>10)</sup>などが報告されている。色々な要因で免疫能力が衰え防衛体力が劣る高齢者において、HRB 摂取による免疫賦活作用でかぜ症候群に対する予防効果が得られると考え、本試験を実施した。

RB は米ぬか水溶性抽出物で、豊富な食物繊維と栄養素を含んでおり、免疫学的作用面から考えると完全なプラセボとは言い難い。しかし HRB と食味に差がなく、食材の由来が同じ米ぬかであることから、対照食品として RB を選択した。

本試験の被験者となったのは、介護老人保健施設アトレユーおさきに入居していた高齢者の中で試験参加の同意が得られた 50 例で、そのうち両摂取期間で比較評価が可能な観察と検査を実施した完遂例は 36 例であった。試験中止の理由は、被験者が試験期間に拘らず、老人の保健介護を目的とする当該施設から入退所することであった。少なくとも今回試験に供した食品を原因とする副作用による中止はなかった。総症例 50 例と完遂例 36 例の背景因子を比べると、異なる傾向は認められなかった。完遂例 36 例で両群の結果を比較し統計学的考察を加えた。

同一の被験者が両方の食品を摂取できるように各々 6 週間の観察期間を設定したクロスオーバー法で試験を実施した。途中中止例を含めた試験参加期間の平均値は、HRB 群の 48 例では平均 38.4 日、RB 群の 38 例では平均 30.8 日であった。両食品を摂取した完遂例 36 例では摂取期間の平均値が 41 日を越えていた。被験者は、居室の湿度や気温などの雰囲気、運動状況、食事内容など個々の間ではほぼ均質で極端な時期変動もなく、食品の有用性を検討する高齢者としては理想的な環境であった。

試験を実施した時期は、厚生労働省感染症発生動向調査によれば実施施設のある地方で、結果的にはインフルエンザ等の流行はなかった。インフルエンザウイルスによる感染は、発熱が顕著で症状が重症化しやすいため、本試験と同様の効果が得られるとは考えられない。本試験で観察されたかぜ症候群の原因ウイルスは検索していないが、試験は単一施設で開放されていない環境下で実施されたことから、感染ウイルスの種類は多くないと考えた。主として咽頭炎の原因となるアデノウイルスおよびコクサッキーウイルス、鼻炎や発熱性炎症の原因となるコロナウイルスおよびライノウイルス、気管支炎の原因となるパラインフルエンザウイルスおよび Respiratory Syncytial ウイルスなどの一般的な感冒ウイルスによるものと考えられ、いずれも同様の臨床像を示すことから本試験と同様の効果が得られると考えた。

多施設で実施する場合は、これら生活状況や感染症の流行状況等の背景の施設間差が臨床の有効性に無視できない影響を与えると考えられ、計画も解析も大きな困難が伴うと予想される。かぜ症状では、両食品摂取時期ともに「咳」、「倦怠感」、「体温」、「喉の痛み」の発現頻度が高く、急性期の免疫反応を反映していると考えられた。これに「痰」、「鼻症状」といった症状が続いたが、「胸の痛み」の訴えはほとんどなく、かぜ症候群が重症化し肺炎を発症した症例はなかった。症状のスコア化は施設の医師ら医療スタッフが判断したデータを元に 3 段階で重症度を判断し点数化した。1 点の「軽度」と 2 点の「中等度」は施設の医師ら医療スタッフが判断した対症療法の必要性で分け、3 点となる「重度」は症状の程度が特に重篤な場合と設定したが該当した症例はなかった。これらかぜ症状の推移を症状発現日数や症状スコアで判断すると、総症例 50 例と完遂例 36 例で同じ傾向を示した。そこで完遂例 36 例で症状の推移を比較した。症状が一つでも発現した症例数はともに 13 例 (36.1%) と同じであったが、症状スコアの合計点では RB 摂取時期のほうが統計学的に有意な高い値を示した ( $p < 0.05$ )。被験食品は予防的に摂取していたので、ウイルスの上気道や鼻腔の粘膜への一次感染を防御する作用があるならば、罹患数に差が出るはずである。しかし両食品摂取時期で差はなかった。症状スコアの合計点では差があることから、一次感染後の症状の発現・進展に作用していたと考えた。

症状別の症状スコアでは、「鼻症状」で逆転していたものの「咳」、「倦怠感」、「体温」、「喉の痛み」では RB 摂取時のスコアが高かったが、この例数では統計的有意差をみだせなかった。症状発現日数も HRB 摂取時の 1.2 日に対して RB 摂取時では 2.6 日と長かったが、症状スコアの開きはその比率を上回るものであった。全身性の症状である「倦怠感」や「体温」と、上気道の炎症状態を示す「咳」や「喉の痛み」および症状の発現期間は、HRB 摂取によって抑制・短縮していた。これらは過度の炎症状態持続が免疫賦活作用にて抑制された結果と判断した。一方で、「鼻症状」が HRB 摂取によって亢進していた。この理由は、被験者である高齢者は免疫応答が深く関与する上気道や鼻腔粘膜からの分泌液放出能が加齢のため低下していたが、HRB の作用によって能力が回復したと考えた。また、人工的に感冒ウイルスで引き起こした呼吸器感染症の臨床試験<sup>15)</sup>でも鼻症状が際立っており、ウイルス感染の経路は鼻腔が重要であることが重なったためと考えた。従って HRB の効果は、ウイルスの一次感染そのものを防ぐものではないが、症状の発現期間短縮と対症療法の軽減の両面からかぜ症候

群を軽快させていたと考えられ、抗炎症剤とは異なる作用機序で感染症急性期の身体的負担軽減と慢性化防止に役立つ免疫賦活物質として有用であったことを示唆していた。

安全性と免疫パラメータの動きをみるための臨床検査では、PHA 刺激リンパ球幼若化試験を除いて摂取前後で臨床的に有意な動きはなかった。他に特筆すべき副作用もなかったことから試験は安全に施行されたと考えた。PHA 刺激リンパ球幼若化試験とは、血液中の細胞性免疫を担当するT細胞の幼弱化を選択的的刺激物質 phytohemagglutinin (PHA) で惹起し、その程度をDNA合成能で測定する方法である。高齢者ではT細胞を中心とした細胞性免疫能が低下するが、試験期間中の低下の程度はHRB摂取時がより少ないことから、HRBの免疫賦活作用によってT細胞機能の適正化もなされ得ると考えられよう。

一方、HRBの摂取によってNK細胞活性が上昇するという報告<sup>2,4,6)</sup>が種々あるが、今回の試験では摂取前後で有意な動きはみとめなかった。本試験のNK細胞活性が比較的高値であったことが原因と考えられる。即ち、NK細胞活性が平均値で30%を越える高い値を示しているのは、被験者が適切な介護を受け、栄養状態や日常生活動作が良好な環境であることや、衛生状態が良好なことが要因であろう。一方、被験食品摂取後でNK細胞活性の値が20%を切った症例は、HRB摂取時では6例だが、RB摂取時では7例と多く、また7例中3例は10%を切る低値を示した。しかし、前述のごとく細胞性免疫の調整作用はみられたことから、これら免疫パラメータの動きとの関係は更なる検討が必要と考える。

HRBは、経口摂取によって発揮される免疫賦活作用<sup>2-7)</sup>の報告があるが、今回の被験者のようなNK細胞活性が十分な状態でも発現する症状の軽減が認められたことは、HRBの効果が、従来言われてきたNK細胞活性の増強だけでなく、体液性免疫を含めた免疫全体の賦活、もしくは免疫能発揮時に発現する体液分泌や体温上昇等の局所性および全身性の生理的反応の過剰発現を抑制しうる調整作用による結果と考えられるかもしれない。

今回の試験研究により、高齢者を対象とした米ぬかエキスイス水解物を経口摂取した際は、免疫賦活作用を通じてかぜ症候群に対する効果として、症状発現期間の短縮や、症状の悪化と対症療法の必要性を軽減させていたことになる。米ぬかエキスイス水解物は、ウイルス感染を中心とした呼吸器感染症急性期の身体的負担軽減に役立つ免疫賦活物質として有用であることが判明した。

## 結 論

高齢者を対象に、米ぬかから抽出した水溶性食物繊維を、シイタケより抽出した複数の炭水化物分解酵素で加工したアラビノキシラン誘導体HRBを含有するリベックスのかぜ症候群予防効果を検討した。対象食品として合成やバイオ処理を全くしていない米ぬかの水溶性抽出物を用い、各々6週間の観察期間を設定して二重盲検クロスオーバー法で試験を実施した。介護老人保健施設に入居していた高齢者50例を対象とし、同一被験者で両摂取期間の比較評価が可能となった36例の結果を検討した。主な試験中止の理由は当該施設からの入退所で、少なくとも今回試験に供した食品を原因とする副作用による中止はなかった。「咳」、「倦怠感」、「体温」、「喉の痛み」、「痰」、「鼻症状」、「胸の痛み」を観察し、医療スタッフの判断をもとにスコア化した。症状が一つでも発現した症例数はともに13例(36.1%)と同じであったが、症状スコアの合計点ではRB摂取時期のほうが統計学的に有意な高い値を示した( $p < 0.05$ )。症状発現日数もHRB摂取時の1.2日に対してRB摂取時では2.6日と長かったが、統計学的に有意差はなかった。一方、HRB摂取でNK細胞活性が上昇するという報告が種々あるが、試験前から悪化はしていなかったこともあり有意な動きはみとめなかった。

以上より、HRBは症状の発現期間を短縮させ、症状の悪化と対症療法の必要性を軽減させ、呼吸器感染症急性期の身体的負担軽減に有用であった。

\*〒930-0194 富山県富山市杉谷2630

富山医科薬科大学医学部成人看護学科(2)外科系 田澤賢次

## References

- 1) Fujimoto, S., Okui, S.: Gan to menneki (癌と免疫) (Cancer and immunity). pp. 88-95, K.K. Medical Review, Tokyo, Japan, 1988 (in Japanese).
- 2) Ghoneum, M.: Enhancement of Natural Killer cell activity by modified Arabinoxylan from Rice Bran (MGN-3). *Int. Immunotherapy* **14**, 89-99, 1998.
- 3) Ghoneum, M.: Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated Arabinoxylan from Rice Bran. *Biochem Biophys Res Commun* **243**, 25-29, 1998.
- 4) Ghoneum, M., Brown, J.: NK immunorestitution of cancer patients by MGN-3, a modified Arabinoxylan from Rice Bran (Study of 32 patients followed for up to four years). *Anti-Aging Medical Therapeutics* **3**, 217-226, 1999.
- 5) Ghoneum, M., Jewett, A.: Production of Tumor Necrosis Factor alpha and Interferon-gamma from human peripheral blood

- lymphocytes by MGN-3, a modified Arabinoxylan from Rice Bran, and its synergy with Interleukin-2 in vitro. *Cancer Detect Prev.* **24**, 314-324, 2000.
- 6) Maeda, H.: Immunostimulation effects of Rice Bran Arabinoxylan. *Food Style* **21** **31**, 56-58, 1999 (in Japanese).
  - 7) Kubo, C., Sudo, N., XN Yu, Oyama, N., Nukina, H., Hirayama, K.: Biophlatic enhancement effects of MGN-3. *Clinical and Research*, **78**, 193-196, 2001 (in Japanese).
  - 8) Tazawa, K., Namikawa, H., Oida, N., Itoh, K., Yatsuzuka, M., Koike, J., Masada, M., Maeda, H.: Scavenging activity of MGN-3(Arabinoxylan from Rice Bran) with Natural Killer cell activity on free radicals. *Biotherapy* **14**, 493-495, 2000 (in Japanese with English abstract).
  - 9) Ohara, I., Tabuchi, R., Onai, K.: Effects of modified Rice Bran on serum lipid and taste preference in Streptozotocin-induced diabetes rats. *Nutritution Res.* **20**, 59-68, 2000.
  - 10) Jacoby, H., Wnorowski, G., Sakata, K. and Maeda, H.: The effect of MGN-3 on Cisplatin and Adriamycin induced toxicity in the rat. *Gastroenteology* **118**, 4962, 2000.
  - 11) Nagatake, T., Yamashita, H., Degawa, S.:Kaze Shoukougun no chiryou (かぜ症候群の治療) (Treatment of common cold syndrome). *J. Jpn. Soc. Intern. Med.* **87**, 79-85, 1998(in Japanese).
  - 12) Kobashi, Y., Ohba, H., Yoneyama, H., Okimoto, N., Matsushima, T., Soejima, R.: Clinical analysis of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization classified by age group. *J. Infect. Chemother.* **75**, 193-200, 2001 (in Japanese with English abstract).
  - 13) Kaji, M., Tsuru, T., Oizumi, K.: Efficacy and safety of influenza vaccination to elderly patients with neurological disease. *J. Infect. Chemother.* **75**, 411-415, 2001 (in Japanese with English abstract).
  - 14) Moriguchi, S., Muraga, M., Shimizu, E.: Effect of nutrition and exercise on decrease cellular immunity in the aged. *J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.* **53**, 23-27, 2000 (in Japanese).
  - 15) George Gee Jakson, Harry F. Dowling, Irwin G. Spiesman, Arthur V. Boand: Transmission of common cold to volunteers under control conditions. *Arch. Intern. Med.* **101**, 267-278, 1958.