

表2 知識問題の正答率と参考とした情報源

問題	回答者 総数*	正答人数 (%)	情報源					専門家 の話	その他	p 値*
			家族・友人	テレビ・ インターネット	新聞・雑誌・本	店頭広告・ パッケージ	政府機関の発行物			
< 5 大栄養素 >			得点 (平均 ± 標準偏差)		4.5 ± 0.8		正答人数 / (正答人数 + 誤答人数) [正答率 %]			
Q 1	1,015	1,009 (99.4)	110/110 [100]	256/257 [99.6]	210/213 [98.6]	9/10 [90.0]	6/6 [100]	372/373 [99.7]	46/46 [100]	0.004
Q 2	996	964 (96.8)	91/98 [92.9]	259/268 [96.6]	242/229 [97.8]	30/31 [96.8]	3/3 [100]	315/316 [99.7]	42/51 [82.4]	< 0.001
Q 3	920	749 (81.4)	64/83 [77.1]	209/246 [85.0]	158/190 [83.2]	14/17 [82.4]	5/5 [100]	228/250 [91.2]	71/129 [55.0]	< 0.001
Q 4	972	918 (94.4)	105/111 [94.6]	161/173 [93.1]	216/227 [95.2]	10/11 [90.9]	4/4 [100]	393/409 [96.1]	29/37 [78.4]	0.001
Q 5	971	928 (95.6)	85/94 [90.4]	203/209 [97.1]	217/223 [97.3]	12/14 [85.7]	6/6 [100]	367/374 [98.1]	38/51 [74.5]	< 0.001
< 食品と栄養素 >			得点 (平均 ± 標準偏差)		3.6 ± 1.2					
Q 6	959	904 (94.3)	78/84 [92.9]	282/294 [95.9]	214/223 [96.0]	36/38 [94.7]	4/4 [100]	258/267 [96.6]	32/49 [65.3]	< 0.001
Q 7	932	692 (74.2)	104/125 [83.2]	196/239 [82.0]	155/209 [74.2]	8/11 [72.7]	4/6 [66.7]	197/268 [73.5]	28/74 [37.8]	< 0.001
Q 8	821	402 (49.0)	49/101 [48.5]	141/238 [59.2]	87/151 [57.6]	9/23 [39.1]	2/4 [50.0]	75/134 [56.0]	39/170 [22.9]	< 0.001
Q 9	927	820 (88.5)	85/96 [88.5]	313/336 [93.2]	175/200 [87.5]	13/14 [92.9]	3/3 [100]	187/195 [95.9]	44/83 [53.0]	< 0.001
Q 10	916	785 (85.7)	151/177 [85.3]	195/218 [89.4]	207/228 [90.8]	40/42 [95.2]	2/2 [100]	151/159 [95.0]	39/90 [43.3]	< 0.001
< 摂取量と生体影響の捉え方 >			得点 (平均 ± 標準偏差)		3.2 ± 1.2					
Q 11	891	492 (55.2)	65/119 [54.6]	140/326 [42.9]	114/188 [60.6]	2/15 [13.3]	1/2 [50.0]	119/160 [74.4]	51/81 [63.0]	< 0.001
Q 12	871	697 (80.0)	73/106 [68.9]	198/266 [74.4]	161/199 [80.9]	7/9 [77.8]	3/3 [100]	199/221 [90.0]	56/67 [83.6]	< 0.001
Q 13	933	168 (18.0)	25/136 [18.4]	35/318 [11.0]	35/201 [17.4]	9/42 [21.4]	2/3 [66.7]	33/112 [29.5]	29/121 [24.0]	< 0.001
Q 14	894	634 (70.9)	94/140 [67.1]	191/270 [70.7]	147/188 [78.2]	28/59 [47.5]	1/3 [33.3]	121/142 [85.2]	52/92 [56.5]	< 0.001
Q 15	858	754 (87.9)	85/97 [87.6]	282/318 [88.7]	160/171 [93.6]	25/51 [49.0]	2/2 [100]	121/125 [96.8]	79/94 [84.0]	< 0.001
< 国の制度・調査 >			得点 (平均 ± 標準偏差)		2.6 ± 1.1					
Q 16	857	682 (79.6)	103/119 [86.6]	185/238 [77.7]	146/184 [79.3]	9/11 [81.8]	3/5 [60.0]	124/172 [72.1]	112/128 [87.5]	0.013
Q 17	875	293 (33.5)	37/90 [41.1]	68/281 [24.2]	65/191 [34.0]	9/64 [14.1]	2/15 [13.3]	20/63 [31.7]	92/171 [53.8]	< 0.001
Q 18	820	96 (11.7)	11/93 [11.8]	29/208 [13.9]	18/168 [10.7]	7/78 [9.0]	3/7 [42.9]	15/77 [19.5]	13/189 [6.9]	0.009
Q 19	845	690 (81.7)	93/108 [86.1]	191/250 [76.4]	147/168 [87.5]	58/83 [69.9]	7/9 [77.8]	82/95 [86.3]	112/132 [84.8]	0.003
Q 20	889	406 (45.7)	44/83 [53.0]	168/404 [41.6]	84/201 [41.8]	1/1 [100]	5/13 [38.5]	41/90 [45.6]	63/97 [64.9]	0.001
< サプリメント関係 >			得点 (平均 ± 標準偏差)		3.6 ± 1.0					
Q 21	931	877 (94.2)	103/108 [95.4]	331/341 [97.1]	215/230 [93.5]	59/66 [89.4]	4/4 [100]	91/95 [95.8]	74/87 [85.1]	0.004
Q 22	852	313 (36.7)	53/109 [48.6]	111/344 [32.3]	58/152 [38.2]	4/56 [7.1]	1/3 [33.3]	39/84 [46.4]	47/104 [45.2]	< 0.001
Q 23	867	610 (70.4)	93/140 [66.4]	189/282 [67.0]	144/190 [75.8]	9/29 [31.0]	4/5 [80.0]	64/81 [79.0]	107/140 [76.4]	< 0.001
Q 24	823	760 (92.3)	121/127 [95.3]	184/204 [90.2]	173/181 [95.6]	9/11 [81.8]	3/3 [100]	127/139 [91.4]	143/158 [90.5]	0.21
Q 25	842	643 (76.4)	151/186 [81.2]	141/207 [68.1]	130/166 [78.3]	8/19 [42.1]	4/4 [100]	106/131 [80.9]	103/129 [79.8]	< 0.001
< 食品の安全 >			得点 (平均 ± 標準偏差)		3.3 ± 1.2					
Q 26	826	643 (77.8)	90/117 [76.9]	149/202 [73.8]	128/152 [84.2]	75/110 [68.2]	3/3 [100]	51/67 [76.1]	147/175 [84.0]	0.020
Q 27	891	280 (31.4)	41/167 [24.6]	63/260 [24.2]	76/196 [38.8]	10/54 [18.5]	2/3 [66.7]	33/79 [41.8]	55/132 [41.7]	< 0.001
Q 28	833	412 (49.5)	50/130 [38.5]	99/230 [43.0]	101/163 [61.9]	34/59 [57.6]	4/4 [100]	31/61 [50.8]	114/187 [61.0]	< 0.001
Q 29	851	584 (68.6)	148/189 [78.3]	170/298 [57.0]	111/153 [72.5]	4/10 [40.0]	3/4 [75.0]	53/79 [67.1]	95/118 [80.5]	< 0.001
Q 30	842	794 (94.3)	152/160 [95.0]	220/234 [94.0]	158/164 [96.3]	54/56 [96.4]	4/4 [100]	75/80 [93.8]	131/144 [91.0]	0.52
合計†			得点 (平均 ± 標準偏差)		20.9 ± 3.7					
25, 878			18, 356 (70.9)		2, 403/3, 417 [70.3]		5, 218/7, 752 [67.3]		4, 083/5, 532 [73.8]	
							594/1, 075 [55.3]		96/138 [69.6]	
									3, 982/4, 767 [83.5]	
									1, 980/3, 197 [61.9]	

* 各問の正誤及びその情報源の両者に回答をした者

† χ^2 検定

‡ Q1-Q30の合計得点と、のべ人数

表3 幼児のサプリメント利用経験との関連

	幼児のサプリメント利用経験		p 値
	利用群 (n=100)	非利用群 (n=922)	
母親のサプリメント利用状況*			
利用している	86 (86.0)	335 (36.3)	<0.001
利用していない	13 (13.0)	584 (63.3)	
無回答	1 (1.0)	3 (0.3)	
栄養への興味*			
とてもある	43 (43.0)	252 (27.3)	0.002
ややある	54 (54.0)	598 (64.9)	
あまりない・ない	3 (3.0)	72 (7.8)	
知識得点†			
＜カテゴリー別得点＞			
5大栄養素	4.5 ± 0.9	4.5 ± 0.8	0.73
食品と栄養素	3.5 ± 1.2	3.6 ± 1.2	0.29
摂取量と生態影響の捉え方	3.2 ± 1.2	3.2 ± 1.2	0.66
国の制度・調査	2.5 ± 1.0	2.6 ± 1.1	0.51
サプリメント	3.3 ± 1.0	3.7 ± 1.0	0.002
食品の安全	3.4 ± 1.2	3.3 ± 1.2	0.20
合計得点	20.5 ± 4.0	20.9 ± 3.7	0.25
情報源の選択回数†			
家族・友人	3.2 ± 5.6	3.5 ± 6.2	0.67
テレビ・インターネット	8.6 ± 8.5	7.5 ± 7.7	0.21
新聞・雑誌・本	5.7 ± 7.3	5.4 ± 7.2	0.75
店頭広告・パッケージ	1.1 ± 1.6	1.0 ± 2.0	0.87
政府機関の発行物	0.3 ± 1.2	0.1 ± 1.4	0.40
専門家の話（学校・医師・ 栄養士・薬剤師など）	4.3 ± 6.2	4.8 ± 6.6	0.43
その他	3.2 ± 5.6	3.2 ± 5.9	0.95

* 人数 (%), χ^2 検定

† 平均 ± 標準偏差, t 検定

ない」70名 (6.7%), 「ない」7名 (0.7%) であり, 「ない」の選択者が少なかったため, 後者2群をまとめて「あまりない・ない」とした。サプリメントを幼児に利用させたことのある母親は, 自身のサプリメント利用率 ($p < 0.001$) や栄養への興味 ($p = 0.002$) が高く, 「サプリメント関係」のカテゴリーの得点が低かった ($p = 0.002$)。参考にした情報源の選択回数に幼児のサプリメント利用の有無による差は認められなかった。

IV. 考 察

本研究では, 幼児を持つ母親を対象に, 栄養や食, サプリメントに対する知識とその情報源の実態調査を行った。

日本ではサプリメントという言葉に明確な定義がなく, 錠剤・カプセルから飲料や菓子まで, 様々な形態の製品

がサプリメントとして販売されている。こうした中, 特に錠剤・カプセル形態の製品では, 健康被害の発生や違法製品の摘発が多く報告されており¹⁵⁾, 注意が必要と考えられる。さらに, こうした形態の製品は, 過剰摂取が容易にできてしまうこと, 医薬品との区別がつきにくいことなどの点から, 幼児に食品として与えるのは好ましくないと考えられる。そこで, 本調査では, 特に錠剤・カプセル形態の食品のみをサプリメントと定義し, その利用状況を把握した。その結果, 幼児のサプリメント利用経験者は, 約10%であった。母親のサプリメント利用率および, 幼児にサプリメントを与えたことのある母親は自身のサプリメント利用率と栄養への興味が高いという傾向は, 先行研究と同様であり, これらは, サプリメント利用の一般的な傾向ととらえることができるであろう^{5, 7, 16-19)}。

表3に示した通り, 幼児のサプリメント利用と母親の

知識や参考とした情報源には関連がみられず、「サプリメント関連」カテゴリ以外の問題の正答に有意な差はみられなかった。この結果は、サプリメントを幼児に与えた母親のみが、特に食や栄養についての知識が低く、偏った情報収集を行っているという傾向は認められないことを示している。結果より、幼児のサプリメント利用経験に関係なく、多くの母親は5大栄養素に関する基礎的知識や食品と栄養素など、家庭科教育で学習する知識は十分持っている想定され、それらの情報はさらにテレビ・インターネットや新聞・雑誌・本から得ていると考えられる。ただし、利用群の幼児の母親では、「サプリメント関連」の得点が低く ($p=0.002$)、サプリメントに対する誤解が他の母親より大きい可能性が示された。サプリメントの購入へ誘導する販売サイトや商品の宣伝広告、ならびに一部のメディア情報では、正しい基礎的情報とエビデンスの無い具体的な情報を抱き合わせ、食品や成分の有効性の誇示や、不安を煽る極端な情報が作成されている^{20, 21)}。こうした情報に母親が接した際、自身の持つ正しい基礎的な知識と同様の内容が含まれることで、その情報全体を安心して捉え、エビデンスの無い部分も信用してしまう可能性がある。また、幼児の親は子どもの食に関して、レシピや献立などの具体的な情報を最も求めていることが報告されており²²⁾、教科書等で学んだ基礎的な知識を具体的に実生活へ応用できずに不安が生じ、商品の販売促進情報に惑わされている可能性もある。利用群の幼児の母親は栄養への興味が高かったことから、積極的に情報収集を行う態度が逆効果となり、こうした情報の影響を受けやすくなっているという可能性が考えられる。

情報源による正答率は、問題によりまちまちであったが、全体として専門家の話で高かった (表2)。この結果は、消費者に対する専門家からの直接的な情報提供の重要性、ならびに専門職を介した情報提供の必要性を示唆している。また、政府機関の発行物はあまり参考とされおらず、それに対応して「国の制度・調査」の得点が最も低いなど、公的機関からの情報伝達が充分ではない現状も明らかとなった。母親は基礎的な知識は持っていることから、公正な立場から「何をどれだけ、どのように食べればよいか」や「怪しい情報の特徴、見分け方」など、より具体的で、注目度の高い情報を頻繁に発信することが、巧みな情報による扇動を防止する対策の一助となると考えられる。

母親の知識得点を見ると、栄養機能食品、国民健康・栄養調査といった国の制度に関連する問題の他、脂質、食品添加物に関する問題の正答率が低かった (表2)。栄

養機能食品はビタミンやミネラルの補給・補完を目的とするものであるが、製品広告で強調されている成分と表示許可に該当する成分が異なっているという問題点が指摘されており²³⁾、消費者に誤った認識を与えやすい。こうした誤解は制度を正しく理解することで回避できる。国民健康・栄養調査についても、正しい調査結果が伝わっていれば、一般的に母親が極度の不安を抱く程の栄養不足はないことが理解できる。このような点からも、国が実施している制度・調査等に関して、対象者を絞った情報や視覚的ツールの作成など、より分かり易く、メディアや教育機関等の活用も視野に入れた積極的な情報提供を行い、国民に周知することが必要と考えられる。

脂質や食品添加物については、質問項目にDHA、コレステロール、使用基準値など具体的で専門的な用語が用いられていたことや、回答が2択であり、一方に断定しにくいと判断されたことなどが、正答率に影響を与えていた可能性が考えられ、今回の限られた質問のみで、これらに対する知識が不足しているとは言い難い。しかし、両者ともメタボリックシンドローム対策や食品の安全を考える上で注目されることが多く²⁴⁾、そのイメージによって判断されている可能性も否定できない。消費者の栄養情報に対する態度の特徴として、「食品を良い・悪いのどちらかに二分する。」「高用量で有害なものは少量でも有害と考える。」など、摂取量と生体影響に対する考え方の欠如が指摘されており²⁵⁾、本調査結果でもこうした傾向が伺える。食品の安全性や機能性を判断するには、その成分・物質の摂取量が問題であり、「適量で有効な物質も過剰に摂取すれば何らかの悪影響が出る」もしくは「大量で有害なものも少量では害はない」という考え方が基本である。したがって、摂取量と生体影響に関する基本的な考え方を定着させ、イメージのみに捉われず、科学的に情報を判断し、適切な利用を考えて行く態度を養うことが、極端な栄養情報に左右されないために必要であろう。

本研究は、対象者の抽出が全数もしくは無作為ではないため、対象者となった母親の偏りを無視することはできず、本調査結果が幼児を持つ母親の全体像を反映するものではない。また、対象者への精神的苦痛を考慮し学歴や収入は尋ねなかったが、有効回収率は55.7%と必ずしも高くはなく、知識の高い人のみが回答した可能性が否めない点、問題数に限りがあり本研究のみで食や栄養の知識レベル全体を判断することが難しい点などの問題点がある。さらに、横断的調査であるため、因果関係を言及することには限界がある。しかし、本調査において、幼児の母親への公的な情報の伝達が不十分である現状や、

母親が基本的な知識を持ちながら、栄養情報に左右され、判断を誤っている可能性が示されたことは、食や栄養に関する情報提供や啓発活動を行っていくうえでの有益な資料となり得る。10人に1人の幼児が錠剤やカプセル状という明らかな食品形態ではないサプリメントを利用しているという現状は、正しい食育が広まっているとは言いがたいことを示している。幼児を持つ母親が、巷にあふれる食・栄養情報を正しく判断できるようにするには、今後、興味を持てる公正な情報提供ツールの開発、情報伝達システムの整備、教育現場等を介した正しい知識や情報の扱い方の習得が必要であると考えられる。

V. 結 論

本研究は、幼児を持つ母親を対象として、栄養や食に対する知識とその情報源、サプリメントの利用との関連を把握するためのアンケート調査を行い、以下の結果を得た。

1) 5大栄養素に関する基礎的知識についてはよく理解しているが、摂取量と生体影響の関係を踏まえた食品の安全性にはやや誤解が見られ、国の制度・調査については、あまり理解されていなかった。

2) 栄養や食に関する判断を行う際、最も参考にされている情報源は、テレビ・インターネットであり、政府機関の発行物は参考にされていなかった。

3) 正答率は情報源により差が見られ、店頭広告・パッケージで低く、専門家の話で高い傾向が見られた。

4) 母親のサプリメント利用率は41.0%、幼児にサプリメントを与えたことのある母親は9.5%であった。

5) 幼児にサプリメントを与えたことのある母親は、自身のサプリメント利用率、栄養への興味が高く、「サプリメント関係」の質問の誤答が多かった。

以上から、公的もしくは専門機関からの正しい情報の積極的な提供が必要と考えられた。

謝 辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた皆様に深く感謝申し上げます。また、本研究は平成21年度厚生労働科学研究研究費補助金、食品の安心・安全確保推進研究事業、健康食品の情報提供システム体制の構築と安全性確保に関する研究、主任・分担研究者 梅垣敬三によって行ったものであり、関係各位に感謝します。

利益相反

利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) 財団法人健康・体力づくり事業財団：健康づくりに関する意識調査報告書，pp. 19-48 (1997) (財)健康・体力づくり事業財団，東京
- 2) 株式会社三菱総合研究所：健康食品の利用に関する3万人調査，http://www.mri.co.jp/PRESS/2006/pr061106_ssu01.pdf，(2010年1月20日)
- 3) 内閣府食品安全委員会：食の安全に関するリスクコミュニケーションの現状と課題，http://www.fsc.go.jp/iinkai/riskcom_genjou.pdf，(2010年1月20日)
- 4) 内閣府食育推進室：食育に関する意識調査報告書，<http://www8.cao.go.jp/syokuiku/more/research/h21/pdf/s.pdf>，(2010年1月20日)
- 5) Sato, Y., Yamagishi, A., Hashimoto, Y., et al.: Use of dietary supplements among preschool children in Japan, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **55**, 317-325 (2009)
- 6) 井上文夫：小児におけるサプリメントの使用について，日本補完代替医療学会誌，**3**, 69-76 (2006)
- 7) Lee, Y., Mitchell, D.C., Smicklas-Wright, H., et al.: Maternal influences on 5- to 7-year-old girls' intake of multivitamin-mineral supplements, *Pediatrics*, **109**, E46 (2002)
- 8) Briefel, R., Hanson, C., Fox, M.K., et al.: Feeding Infants and Toddlers Study: do vitamin and mineral supplements contribute to nutrient adequacy or excess among US infants and toddlers?, *J. Am. Diet. Assoc.*, **106**, S52-65 (2006)
- 9) 内閣府：食育基本法，<http://www8.cao.go.jp/syokuiku/more/law/law.html>，(2010年1月20日)
- 10) 厚生労働省食品安全部：「食品の安全性に関する情報提供のあり方懇談会」における意見のまとめ，<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/riskcom/dl/iken.pdf>，(2010年1月20日)
- 11) 新編新しい技術・家庭科 家庭分野 教師用指導書，pp. 22-79 (2006) 東京書籍，東京
- 12) 家庭総合：評価問題集，pp. 28-54 (2002) 一橋出版，東京
- 13) 新家庭総合：ともに生きるくらしをつくるプリント作成用テスト・ワーク集，pp. 12-19 (2007) 教育図書，東京
- 14) 家庭総合：明日の生活を築く：学習指導書，pp. 96-121 (2007) 開隆堂出版，東京
- 15) 厚生労働省：健康被害情報・無承認無許可医薬品情報，<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/musyounin.html>，(2010年7月30日)
- 16) 山下由美子，藤田恵子，山本雅子：サプリメントの利用実態と食生活との関連：短期大学生と中高年者との比較，広島文化短期大学紀要，**41**, 67-75 (2008)
- 17) 小池 潤，新井芳美，八幡和明：健康食品の摂取状況と健康意識 人間ドック受診者の実態，臨床栄養，**114**, 535-540 (2009)
- 18) Kishimoto, M., Fujita, H., Takahashi, H., et al.: Relationship between health behavior and lifestyles/health status among Japanese adults, *Jpn. J. Health and Human Ecology*, **72**, 141-152 (2006)

- 19) Ball, S.D., Kertesz, D. and Moyer-Mileur, L.J.: Dietary supplement use is prevalent among children with a chronic illness, *J. Am. Diet. Assoc.*, **105**, 78-84 (2005)
- 20) 厚生労働省医薬食品局：食品として販売に供する物に関して行う健康保持増進効果等に関する虚偽誇大広告等の禁止及び広告等適正化のための監視指導等に関する指針（ガイドライン）に係る留意事項について，<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/hokenkinou/dl/7d-1.pdf>，（2010年6月2日）
- 21) 小内 亨：健康食品の見分け方—その情報の問題と対処法—，*日本補完代替医療学会誌*，**2**，23-36（2005）
- 22) 梅垣敬三，佐藤陽子，瀧 優子，他：いわゆる健康食品の情報検索と健康被害の要因分析・データベース化・情報提供に関する研究，厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 いわゆる健康食品の安全性に影響する要因分析とそのデータベース化・情報提供に関する研究 平成20年度総括・分担研究報告書，pp. 10-21（2009）（独）国立健康・栄養研究所，東京
- 23) 赤松利恵，梅垣敬三：新聞に掲載された健康食品に関する広告の内容分析，*日本公衆衛生雑誌*，**57**，291-297（2010）
- 24) 内閣府食品安全委員会：食品安全モニター課題報告「食品の安全性に関する意識等について」（平成21年7月実施），<http://www.fsc.go.jp/monitor/2107moni-kadaihoukokukekka.pdf>，（2010年1月20日）
- 25) Rozin, P., Ashmore, M. and Markwith, M.: Lay American conceptions of nutrition: dose insensitivity, categorical thinking, contagion, and the monotonic mind, *Health Psychol.*, **15**, 438-447（1996）
- （受付：平成22年4月7日，受理：平成22年11月10日）

Survey to Determine the Level of Knowledge about Food, Nutrition, and Dietary Supplements and to Identify the Information Sources in Preschool Children's Mothers

Yoko Hashimoto^{*1,*2}, Yoko Sato^{*3,*4}, Tomoko Nakanishi^{*3},
Kaori Yokotani^{*3,*4} and Keizo Umegaki^{*3}

^{*1}Community's Nursery Course, Akikusa Gakuen Junior College

^{*2}Graduate School of Home Economics, Kyoritsu Women's University

^{*3}Information Center, National Institute of Health and Nutrition

^{*4}Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu University

ABSTRACT

Objective: The use of dietary supplements, which is subject to the mothers' decision, has increased among children. Hence, this study was conducted to examine the level of knowledge about food, nutrition, and dietary supplements among mothers with preschool children and to identify their information sources.

Methods: This survey included 1,844 parents whose children attended 17 cooperating kindergartens and day-care centers in 6 prefectures (Aomori, Yamagata, Ibaraki, Saitama, Tokyo, and Chiba) between October 2008 and January 2009. Data was collected using descriptive anonymous self-reported questionnaires. A total of 1,050 mothers' responses were analyzed.

Results: Approximately 10% children consumed dietary supplements in the tablet or capsule form. The children's mothers were knowledgeable about the basic facts on 5 major nutrients, but were ignorant of the safety concerns related to the dose-response relationship of ingested substances. Moreover, they were unaware of role of the government regulatory system of health foods and the findings of the national nutrition survey. The most frequently referred source of information was the television and Internet and not the government office.

Conclusions: Preschool children's mothers had adequate basic knowledge about nutrition and diet, but did not have practical information provided by the government office. Hence, practical and more accurate information on nutrition, dietary intake, and dietary supplements must be disseminated.

Jpn. J. Nutr. Diet., 69 (1) 39~47 (2011)

Key words: dietary supplements, preschool children, mother, knowledge

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Effects of Green Tea Catechins and Theanine on Preventing Influenza Infection among Healthcare Workers: A Randomized Controlled Trial

Keiji Matsumoto^{1†}, Hiroshi Yamada^{1†}, Norikata Takuma^{2†}, Hitoshi Niino^{3†}, Yuko M Sagesaka^{3†}

Abstract

Background: Experimental studies have revealed that green tea catechins and theanine prevent influenza infection, while the clinical evidence has been inconclusive. This study was conducted to determine whether taking green tea catechins and theanine can clinically prevent influenza infection.

Methods: Design, Setting, and Participants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 200 healthcare workers conducted for 5 months from November 9, 2009 to April 8, 2010 in three healthcare facilities for the elderly in Higashimurayama, Japan.

Interventions: The catechin/theanine group received capsules including green tea catechins (378 mg/day) and theanine (210 mg/day). The control group received placebo.

Main Outcome Measures: The primary outcome was the incidence of clinically defined influenza infection. Secondary outcomes were (1) laboratory-confirmed influenza with viral antigen measured by immunochromatographic assay and (2) the time for which the patient was free from clinically defined influenza infection, i.e., the period between the start of intervention and the first diagnosis of influenza infection, based on clinically defined influenza infection.

Results: Eligible healthcare workers ($n = 197$) were enrolled and randomly assigned to an intervention; 98 were allocated to receive catechin/theanine capsules and 99 to placebo. The incidence of clinically defined influenza infection was significantly lower in the catechin/theanine group (4 participants; 4.1%) compared with the placebo group (13 participants; 13.1%) (adjusted OR, 0.25; 95% CI, 0.07 to 0.76, $P = 0.022$). The incidence of laboratory-confirmed influenza infection was also lower in the catechin/theanine group (1 participant; 1.0%) than in the placebo group (5 participants; 5.1%), but this difference was not significant (adjusted OR, 0.17; 95% CI, 0.01 to 1.10; $P = 0.112$). The time for which the patient was free from clinically defined influenza infection was significantly different between the two groups (adjusted HR, 0.27; 95% CI, 0.09 to 0.84; $P = 0.023$).

Conclusions: Among healthcare workers for the elderly, taking green tea catechins and theanine may be effective prophylaxis for influenza infection.

Trial Registration: ClinicalTrials (NCT): NCT01008020

* Correspondence: hyamada@u-shizuoka-ken.ac.jp

† Contributed equally

¹Department of Drug Evaluation & Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© 2011 Matsumoto et al; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background

Influenza infection is the principal cause of acute respiratory illnesses and occurs in epidemics worldwide, in all ages [1]. To reduce morbidity and mortality, a variety of public health interventions have been implemented, including facemasks, gargling, improved hand hygiene and coughing etiquette [2-5]. Vaccines are the most widely used intervention for influenza infection prophylaxis, but their effectiveness depends on the type of influenza virus involved in each season's epidemic, and they also have the drawback of limited supply [6]. Thus far, evidence supporting the effectiveness of antivirals such as amantadine or neuraminidase inhibitors has not been well established [7]. Therefore, it is important to find other ways to reduce the prevalence of influenza infection.

The use of catechins and theanine, which are well-known components of green tea, shows promise as an intervention for preventing influenza infection [8]. Experimental studies have revealed that green tea catechins can prevent influenza infection *in vitro*, but clinical evidence has so far been inconclusive [9]. Recently, in a small prospective cohort study, we reported that gargling with tea catechin extracts was effective in preventing influenza infection in elderly nursing home residents [10]. The consumption of tea extracts including catechins and theanine has also been reported to enhance systemic immunity and prevent the occurrence of upper respiratory tract infection and influenza symptoms in healthy adults [11]. Based on these findings, we designed a randomized, double-blind study to evaluate the clinical efficacy of green tea catechins and theanine in preventing influenza infection.

Methods

Study Design

A randomized, double-blind, 2-group parallel study was conducted to compare the effects of green tea catechins and theanine (catechin/theanine) capsules with those of placebo on the prevention of influenza for 5 months during the influenza season, from November 9, 2009 to April 8, 2010. We enrolled adult (over 20 years of age) healthcare workers who worked in 3 healthcare facilities for the elderly in Higashimurayama, Japan. Participants were excluded for the following criteria: tea allergy; history of influenza infection within 6 months before or 24 hours after entering the study; use of any medication or supplement affecting respiratory tract infections; immune disease; severe cardiac, respiratory, renal, or hepatic dysfunction; anemia requiring treatment; pregnancy or lactation.

The participants completed a self-administered questionnaire to assess baseline characteristics including age, sex, body mass index (BMI), smoking and alcohol

consumption, and vaccination for the influenza virus. Their tea consumption habits before intervention were also determined, and any tea beverage such as black, green, oolong, or herbal tea intake was restricted to less than 250 mL per day over the entire course of the study.

Eligible participants were randomized by a computer-generated block randomization schema. Participants were provided with coded aluminum bags containing catechin/theanine capsules or placebo identical in appearance and taste in a double-blind manner. The participants were asked to take 6 capsules per day, containing a total of 378 mg catechins (including 270 mg (-)-epigallocatechin gallate) (THEA-FLAN 90S, ITO EN, Ltd., Tokyo, Japan) and 210 mg theanine (Suntheanine®, Taiyo Kagaku Co., Ltd., Mie, Japan) or placebo. The participants were asked to complete a questionnaire concerning the occurrence of influenza infection, preventive measures for maintaining hygiene, any adverse event, and their daily adherence to taking the capsules. The questionnaires were collected monthly, and careful safety monitoring was conducted throughout the study. Each participant was observed for the same time.

All participants gave written informed consent before entering the study. The study protocol was approved by the ethics committee at the University of Shizuoka and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Outcomes

The primary outcome was the incidence of clinically defined influenza infection. The doctor diagnosed clinically defined influenza on the basis of fever (temperature, $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) and any 2 of the following clinical symptoms: cough, sore throat, headache, or myalgia [12]. The secondary outcomes were (1) the incidence of laboratory-confirmed influenza infection with viral antigen measured by immunochromatographic assay (Rapid-Testa® FLUII, Sekisui Medical Co., Ltd., Tokyo, Japan) and (2) the time for which the patient was free from clinically defined influenza infection, i.e., the period between the start of the intervention and the first diagnosis of influenza infection. The antigen test was performed for all participants with suspected influenza infection, including clinically defined influenza. The antigen test, with a nasopharyngeal swab specimen, was approximately 85% sensitive and 100% specific for the influenza virus type A and B antigens [10,13].

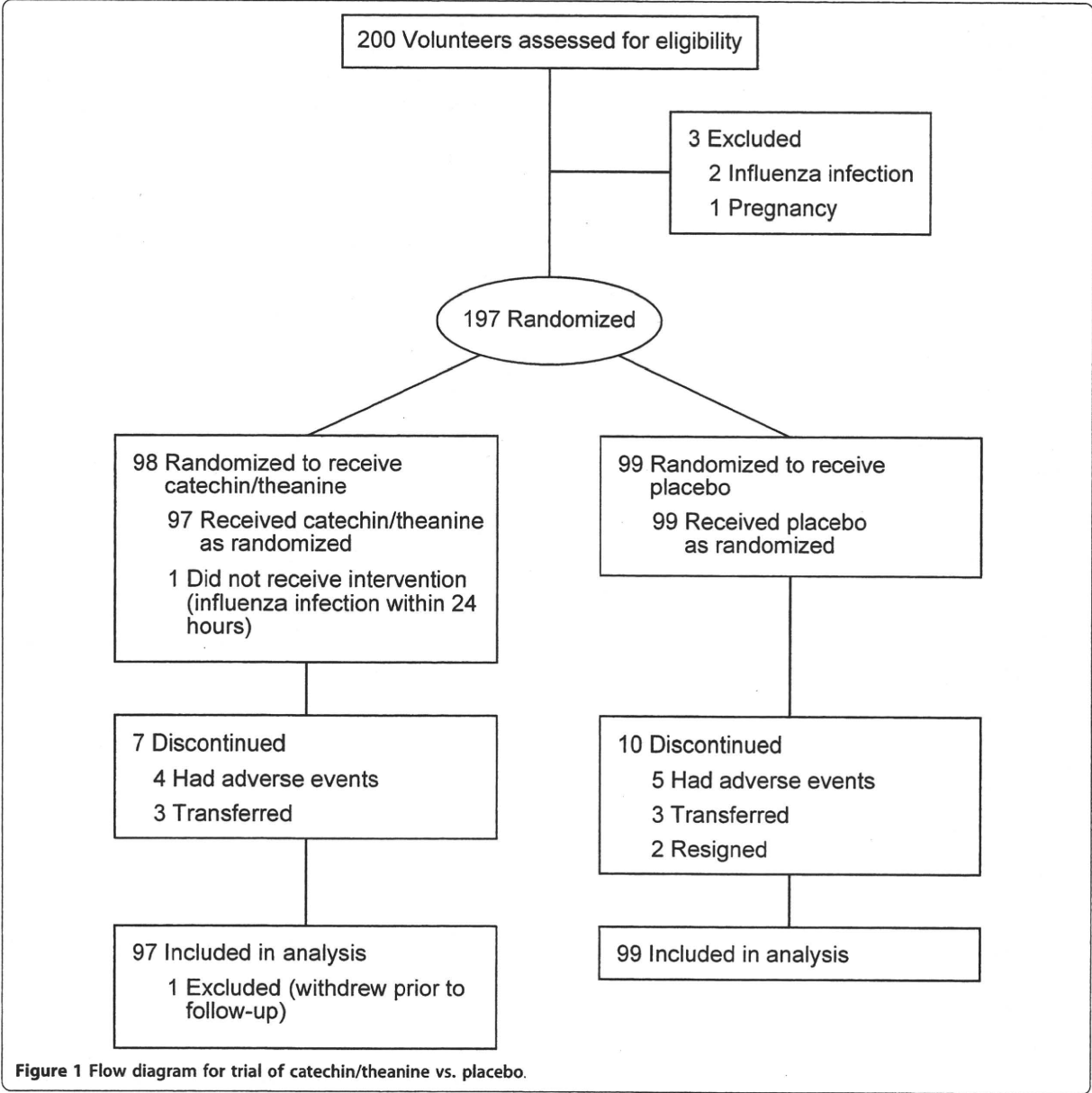
Statistical Analyses

In consideration of our previous study in the aged-group participants, we estimated that the primary outcome would occur in 1% of participants in the catechin/theanine group and 11% of those in the placebo group [10]. The sample size was calculated as 88 for each group at a power level of

0.80 and a 2-sided α level of 0.05. With an estimated 10% dropout rate, we set the total sample size at 194.

All efficacy and safety analyses were performed according to the intention-to-treat principle. We used Fisher's exact test for categorical comparisons of the data. Differences in the mean values of continuous measurements were tested by Student's t test or Wilcoxon rank sum test. Multiple logistic regression analysis was used to provide adjusted odds ratio (OR) estimates and 95% confidence interval (CI) for association between catechin/theanine capsules and the incidence of influenza infection. Cumulative incidence rates were determined by the Kaplan-Meier method. The Cox proportional hazards

regression model was used to evaluate the association between catechin/theanine capsules and the time for which the patient was free from clinically defined influenza infection, adjusted for potential confounding variables after confirmation of the proportional hazard assumptions. The cases taken the influenza-free time to be censored were the occurrence of primary outcome and discontinuation. Among baseline characteristics, those with $P < 0.20$ were considered potential confounding variables. They were defined on multiple logistic regression analysis and transferred to the Cox proportional hazard model. In these multivariable analyses, we also added age as a significant explanatory variable.



The threshold for statistical significance was set at $P < 0.05$. Analyses were conducted using R version 2.11.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Of 200 participants recruited and assessed for eligibility, 3 were excluded according to the exclusion criteria (2, history of influenza infection within 6 months; 1, pregnancy). The remaining 197 participants were enrolled and randomly assigned to an intervention; 98 were allocated to the catechin/theanine group and 99 to the placebo group (Figure 1). After assignment, 1 participant in the catechin/theanine group was excluded according to the exclusion criteria (influenza infection within 24 hours after entering the study). Adherence to the test capsules was 93.2% in the catechin/theanine group and 91.9% in the placebo group.

The baseline characteristics of the participants are shown in Table 1. The mean age of participants was 42.7 years and uniformly distributed. Study groups were well balanced in terms of baseline characteristics except for BMI ($P = 0.010$). Therefore, BMI was considered as a potential confounding variable and was included in the variables of multivariate analyses. During the study, clinically defined influenza infection occurred in a total of 17

participants (8.7%), 6 of whom (3.1%) were laboratory confirmed with the type A antigen. No participants had more than one influenza infection during the observation time.

In the univariate comparison between the incidence of clinically defined influenza infections and baseline characteristics, age was the only significant variable and younger age was correlated with the high incidence of influenza infection ($P = 0.027$). Significant associations were not found among other variables such as sex, vaccination, preventive measures for maintaining hygiene (i.e., hand washing, facemask application, and gargling), smoking, and alcohol and tea consumption.

The incidence of clinically defined influenza infections was significantly lower in the catechin/theanine group (4 participants; 4.1%) than in the placebo group (13 participants; 13.1%) (adjusted OR, 0.25; 95% CI, 0.07 to 0.76, $P = 0.022$). The incidence of laboratory-confirmed influenza infection was also lower in the catechin/theanine group (1 participant; 1.0%) than in the placebo group (5 participants; 5.1%), but this difference was not significant (adjusted OR, 0.17; 95% CI, 0.01 to 1.10; $P = 0.112$).

Kaplan-Meier curves were shown in Figure 2. The time for which the patient was free from clinically defined influenza infection, estimated with the Cox

Table 1 Baseline characteristics of study participants

Characteristics	Catechin/Theanine group (n = 97)	Placebo group (n = 99)	P Value
Age, mean (SD) [range], y	42.1 (12.4) [21-65]	43.2 (13.1) [22-69]	0.63 ^a
Sex, No. (%)			
Male	21 (21.6)	23 (23.2)	
Female	76 (78.4)	76 (76.8)	0.86 ^b
BMI, mean (SD) [range]	21.6 (2.8) [15.9-30.9]	22.7 (3.2) [16.6-33.3]	0.01 ^c
Vaccination for influenza virus, No. (%)	91 (93.8)	91 (91.9)	> 0.99 ^b
Hand-washing ^d , No. (%)	72 (74.2)	72 (72.7)	0.87 ^b
Facemasks ^d , No. (%)	15 (15.5)	20 (20.2)	0.46 ^b
Gargling ^d , No. (%)	71 (73.2)	68 (68.7)	0.53 ^b
Smoking, No. (%)			
Yes	29 (29.9)	29 (29.3)	
Past	15 (15.5)	15 (15.2)	> 0.99 ^b
No	53 (54.6)	55 (55.6)	
Alcohol consumption, No. (%)			
Yes	49 (50.5)	56 (56.6)	
Past	3 (3.1)	4 (4.0)	0.66 ^b
No	45 (46.4)	39 (39.4)	
Tea consumption, mean (SD), mL/day	494.3 (415.6)	481.3 (374.3)	0.95 ^a

Abbreviation: BMI, body mass index.

^aP value based on Wilcoxon rank sum test.

^bP value based on Fisher's exact test.

^cP value based on Student's t test.

^dThe preventive measures such as hand-washing, facemask application, or gargling was performed 4 days per week or more during the study period.

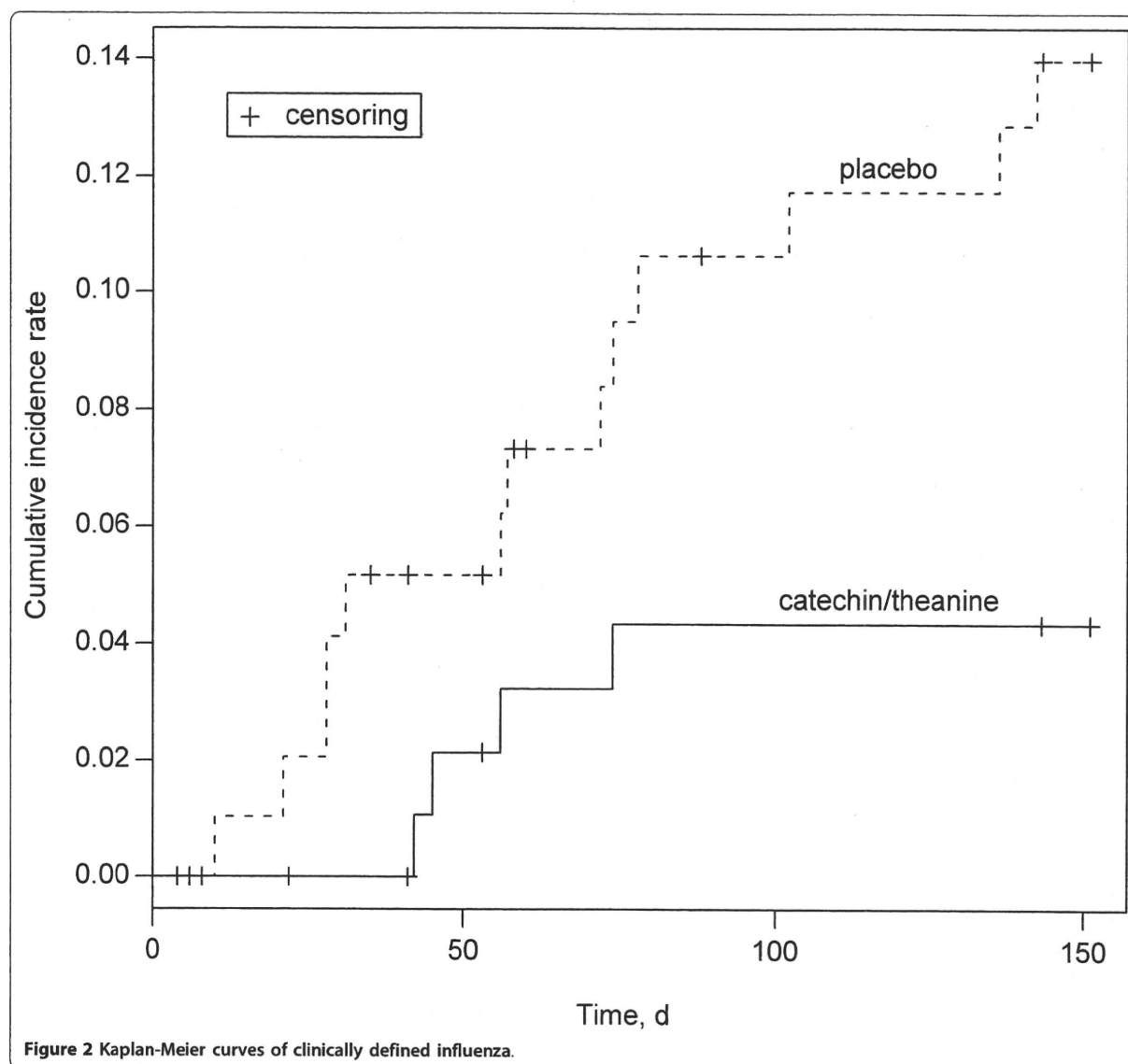


Table 2 Results of multiple logistic regression analysis and Cox proportional hazards regression model

Variables	Laboratory confirmed influenza ^a		Clinically defined influenza ^b			
	OR (95% CI) ^c	P Value ^c	OR (95% CI) ^c	P Value ^c	HR (95% CI) ^d	P Value ^d
Allocation						
Catechin/Theanine	0.17 (0.01 to 1.10)	0.11	0.25 (0.07 to 0.76)	0.02	0.27 (0.09 to 0.84)	0.02
Placebo	1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]	
Age	0.98 (0.91 to 1.04)	0.48	0.95 (0.91 to 0.99)	0.03	0.96 (0.92 to 1.00)	0.04
BMI	0.89 (0.63 to 1.16)	0.43	0.95 (0.79 to 1.11)	0.53	0.97 (0.83 to 1.13)	0.66

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; BMI, body mass index.

^aLaboratory-confirmed influenza infection with viral antigen detected by immunochromatographic assay.

^bClinically defined influenza was diagnosed as fever (temperature, $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) and any 2 of the following clinical symptoms: cough, sore throat, headache, or myalgia.

^cOR and P values were estimated using multiple logistic regression.

^dHR and P values were estimated using the Cox proportional hazards regression model.

proportional hazards regression model, was significantly different between the two groups (adjusted hazard ratio, 0.27; 95% CI, 0.09 to 0.84; $P = 0.023$) (Table 2). No serious adverse events were observed during the study. Digestive symptoms such as bloating and constipation occurred in both groups and were reported by 9.2% of all participants. These symptoms were relatively mild and did not significantly differ between the two groups.

Discussion and Conclusion

This randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted to determine whether taking green tea catechins and theanine could clinically prevent influenza infection. We found that consuming catechin/theanine for 5 months had a statistically significant preventive effect on clinically defined influenza infection and was well tolerated. To our knowledge, this is the first randomized clinical trial to evaluate the efficacy of green tea catechins and theanine in the prevention of influenza infection.

Experimental studies have shown some mechanisms of the action of green tea catechins and theanine on the prevention of influenza infection. These studies have shown that green tea catechins bind to the hemagglutinin molecule of influenza virus, thereby inhibiting the virus adsorption to the host cells and blocking virus assembly or maturation cleavage [14-16]. Theanine has a possibility to enhance the systemic immunity ($\gamma\delta$ T-cell function) for influenza infection [11]. Our results seem to provide clinical evidence to confirm these biological activities.

Contrary to worldwide prevalence in the 2009 novel influenza virus A (H1N1) pandemic, laboratory-confirmed influenza infection occurred in only 3.1% of the study participants. Probably in part due to this small sample size, the incidence of laboratory-confirmed influenza was not significantly different in the catechin/theanine group, in spite of showing a decreased tendency compared to placebo. Moreover, the participants were healthcare workers with a high rate (92.9%) of vaccination; therefore the effectiveness of catechin/theanine might be underestimated. Additional large-scale randomized trials are needed to confirm the effectiveness of catechin/theanine as prophylaxis for laboratory-confirmed influenza infection.

Abbreviations

OR: odds ratio; CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the participants who participated in the study, the clinical research coordinators, and other medical staff at the University of Shizuoka (Mr. Keisuke Shiozawa, Mr. Kiichiro Toyoizumi, Ms. Mijong Park, Mr.

Kazuhiro Kosuge), White Cross Nursing Home (Ms. Sadako Fujii, Ms. Yumiko Yahata), and Tokyo White Cross Hospital (Ms. Kyoko Onogi, Ms. Mitsuko Ogawa) for their dedicated cooperation.

Author details

¹Department of Drug Evaluation & Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan. ²White Cross Nursing Home, Higashimurayama, Japan. ³Central Research Institute, ITO EN, Ltd., Shizuoka, Japan.

Authors' contributions

KM had complete access to all the data in the study, and he is responsible for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. HY designed the study protocol and participated in its coordination. NT participated in the study coordination. HN and YMS participated in the design of the study and provided the experimental supplements. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

This work was supported by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, and a grant from ITO EN Ltd. ITO EN Ltd played a role in providing the experimental supplements.

Received: 13 October 2010 Accepted: 21 February 2011

Published: 21 February 2011

References

- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al: Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004, **292**:1333-1340.
- Bell DM, World Health Organization Writing Group: Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis* 2006, **12**:88-94.
- Aiello AE, Murray GF, Perez V, et al: Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. *J Infect Dis* 2010, **201**:491-498.
- Aledort JE, Lurie N, Wasserman J, Bozzette SA: Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. *BMC Public Health* 2007, **7**:208.
- Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al: Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2009, **151**:437-446.
- Collin N, de Radiguès X, World Health Organization H1N1 Vaccine Task Force: Vaccine production capacity for seasonal and pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Vaccine* 2009, **27**:5184-5186.
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009, **339**:b5106.
- Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LC: The chemistry of tea flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997, **37**:693-704.
- Song JM, Lee KH, Seong BL: Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Res* 2005, **68**:66-74.
- Yamada H, Takuma N, Daimon T, Hara Y: Gargling with tea catechin extracts for the prevention of influenza infection in elderly nursing home residents: a prospective clinical study. *J Altern Complement Med* 2006, **12**:669-672.
- Rowe CA, Nantz MP, Bukowski JF, Percival SS: Specific formulation of *Camellia sinensis* prevents cold and flu symptoms and enhances gamma,delta T cell function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Nutr* 2007, **26**:445-452.
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J: Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000, **31**:1166-1169.
- Maezawa T, Yamamura Y, Suganuma T: Evaluation of a rapid detection kit for influenza A and B viruses using immunochromatography "RapidTest® FLU II". *Igaku Yakugaku* 2004, **52**:481-486.
- Mukhtar H, Ahmad N: Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000, **71**:1695S-1702S.

15. Mantani N, Imanishi N, Kawamata H, Terasawa K, Ochiai H: **Inhibitory effect of (+)-catechin on the growth of influenza A/PR/8 virus in MDCK cells.** *Planta Med* 2001, **67**:240-243.
16. Imanishi N, Tuji Y, Katada Y, Maruhashi M, Konosu S, Mantani N, Terasawa K, Ochiai H: **Additional inhibitory effect of tea extract on the growth of influenza A and B viruses in MDCK cells.** *Microbiol Immunol* 2002, **46**:491-494.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:
<http://www.biomedcentral.com/1472-6882/11/15/prepub>

doi:10.1186/1472-6882-11-15

Cite this article as: Matsumoto et al.: Effects of Green Tea Catechins and Theanine on Preventing Influenza Infection among Healthcare Workers: A Randomized Controlled Trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2011 **11**:15.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ランダム化比較試験を計画する

山田 浩 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学分野

ランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)は人為的な介入を伴う臨床試験であり、その目的は仮説の検証である。新薬の製造販売の承認申請のために行われる治験では検証を目的とした試験での成績が求められるため、頻繁に用いられる試験デザインとなっている¹⁾。そのため、治験責任医師や分担医師として治験に携わった経験があれば、RCTは身近なものとして捉えられるであろう。質の高い臨床研究といえばRCTと誰もが答えるように、RCTはEBM (Evidence-based medicine)におけるエビデンスレベルが(RCTを集積したメタアナリシスを除けば)最も強い。製薬会社ならずとも臨床研究を行う者にとってRCTを実際に計画することは、エビデンスの創生に大きく貢献し、大変魅力的でやりがいのあることである。しかし一方で、RCTは介入を伴う実験的な研究であることから、試験の科学性、倫理性、信頼性を十分確保して計画を立てる必要がある。

以下、本稿ではRCTを計画する上で基本的となる事柄について述べていくこととする。なお、RCTの手順や実施上の留意点については、CONSORT 声明(2010年改訂)に具体的に記載されているので、参考にしてほしい²⁾。

■ RCTのメリットとデメリット

RCTを計画するにあたって、まず、何故RCTはエビデンスレベルが強いのかを、観察研究との比較で考えてみよう。観察研究は、人為的な介入を伴わず自然的な環境を用いて研究を行うため、一般的に対象者の母集団からの無作為性が保ちにくい。例えば、病院によって異なった患者が訪れる状況では、一つの病院で得られた観察研究の結果が他の病院で同じように得られるとは限らない。観察研究では対象者の背景が均一でないことにより交絡が生じやすく、また比較する例数も偏りやすい。さらに転院、死亡など、症例の欠落、データの欠落も生じやすい。一方、RCTはランダム

割付し厳格な追跡を行うことで、観察研究で起こり得るこれらの問題点を克服できるメリットがある。すなわち、生物統計学でいうところの、内的妥当性(比較可能性: comparability)を確保することができる。

しかしRCTにはデメリットも存在する。有効性や安全性を正確に評価するために選択・除外基準で対象者を厳密に選ぶため、対象となる症例が限られてしまう。その結果、目標症例数に到達するまでの期間が長くなり、研究期間を延長することが、しばしばある。また有害事象の発生が高い介入や、比較対照として薬効成分の含まれないプラセボ(placebo)が使用される場合には、倫理的な配慮が非常に重要となる。例えば、(現実にはあり得ないことであるが)妊娠中の女性に喫煙、アルコールの介入を行うといったような場合には、母体や胎児に対する安全性が問題となる。このような場合は、禁煙教育の介入試験など、有害な曝露を除去するデザインに変更が必要となる。また、評価項目(エンドポイント)においては、真のエンドポイントの設定が倫理的にハードな場合には、代替エンドポイントに変更せざるを得ないこともある。例えば真のエンドポイントとして心血管死が重要であったとしても、倫理的な配慮から代替エンドポイントの血圧値の変動を採用する場合がある。さらに、長期投与の安全性が懸念される場合には、長期的な介入ではなく追跡期間を短くしたデザインとせざるを得ないことも起こり得る。同様に安全性の問題から、重症な患者や肝・腎・心機能の低下している患者は除外され、適用すべき集団が限定される。財政面でも、人的・物的に費用が高みやすい。以上のメリットとデメリットを考慮し、RCTの必要性を十分に見極めて、計画を考える必要がある。

■ 研究チーム編成の重要性

RCTは研究の質を上げるため、ランダム割付や二重盲検法といった手法を用いる。ランダム割付や二重盲検法を実施するには、実際に介入行為を行う者とは別

の担当者があることを前提としている。つまり、RCTは研究者が1人で行うのは不可能なデザインであり、研究チームを編成し、役割分担しながら行うものである。

チームを構成するメンバーは、主任研究者を柱として、医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師といった医療スタッフ、さらに臨床研究をコーディネートするCRC (clinical research coordinator) の存在も欠かせない。症例数確保のため多施設共同研究となれば、各施設のスタッフがチームの一員となってくる。一方データを管理する側では、割付を適正に行う割付担当者、データの信頼性をチェックするモニタリング担当者、データを統計解析ができる形にクリーンアップするデータマネージャー、統計解析を行う生物統計家も重要な役割をもつ。さらに試験実施中の効果や安全性を監視し、必要があれば試験を途中で中止する役割をもつ「効果安全性評価委員会」といった組織も必要となる。このような多種多様なスタッフが目的や情報を共有し、連携・補完し合いながら、それぞれの専門性を生かして役割を分担していくわけである。

このように書くと、「RCTを自主的に計画するのは大変だ。治験のように企業に任せたいほうが無難」と、計画することを敬遠してしまう方もいるかもしれない。そのような方にとって朗報がある。最近、国をあげての治験を含めた臨床研究の基盤整備が進んでいる。大学病院や治験中核・拠点病院を中心に、CRCを人員配置した臨床研究支援部門の設置や、多施設共同研究を行うための臨床研究ネットワークの構築が進み、RCTを支援する環境が育ちつつある。RCTを計画するということは、いかに研究チームのコーディネーションを円滑に行うかを考えることでもある。この考え方は、チーム医療の推進に必要な要素と大変良く似ている。チーム医療の考え方を臨床研究に応用すると考えて、是非、RCTを支援する部門と連携して企画運営を進めていただきたい。

■ ランダム化(無作為化)と盲検化(遮蔽化)の方法

ランダム化(無作為化)とは、どの群になるのか予測できないように、偶然により、それぞれの群へ割り付ける過程をいう。ランダム化により、介入群へ被験者を割り付ける際のバイアスを防ぐことができ、群間の比較可能性を保たせることが可能となる。統計学的用語でいえば、「系統誤差」から「偶然誤差への転化」を行

い、研究の質を上げることにつながる。

ランダム割付の方法には、割付確率が試験期間中一定である静的割付と、一定でない動的割付がある³⁾。静的割付でよく用いられるのは、「置換ブロック法」であり、施設などの割付調整因子で層別が必要な場合は「層別置換ブロック法」が用いられる。動的割付では、最小化法、壺モデル法などが用いられる。ここで割付けの仕方を「置換ブロック法」を例にあげて説明すると、

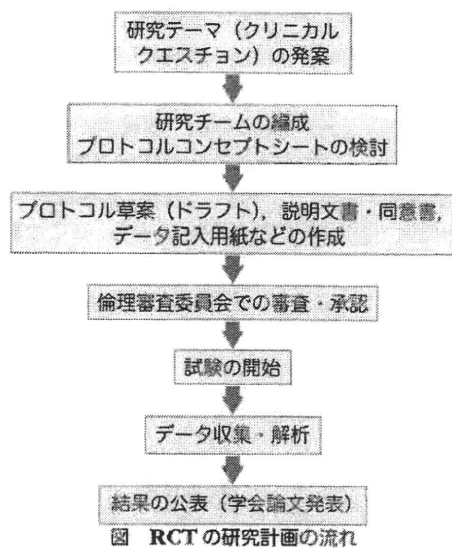
- ・登録された被験者を、まず一定の症例数(ブロックサイズ)の塊(ブロック)に分ける。ここでは、1ブロック6例と仮定する
- ・コンピュータ等で乱数を発生させ、ランダムに割り付けの組み合わせ(AまたはB)を決める(1ブロック6例の場合: AAABBB, AABABB, AABBBAB…)
- ・ブロックごとに組み合わせを選択し、被験者を順に、それぞれの群に割り付ける

以上の過程が、介入を実際に行う施設とは別の場所で行われ、割付責任者により実施される。なお以前は静的割付の「封筒法」が使われたこともあったが、介入を行う施設内で封筒を開封することから試験の信頼性が損なわれる可能性があるため、現在ではほとんど行われなくなっている。

盲検化(blinding)/遮蔽化(masking)とは、薬効評価に対する偏りを避ける目的で、臨床試験に参加する単数または複数の当事者が、試験方法の割付について知らされないようにする措置をいう。誰を盲検化するかにより、被験者のみの場合を単盲検、被験者に加えて医師、CRCなどの評価・データ収集者も盲検化すれば二重盲検、さらにデータ解析者まで盲検化すれば三重盲検となる。Lancet や New England Journal of Medicine などインパクトファクターの高い雑誌に掲載されるRCTは、たいてい三重盲検まで行い試験の質を高めている。なお特殊な盲検化のタイプとして、エンドポイントの評価の段階のみを盲検化する方法に、PROBE 法(prospective, randomized, open-labeled, blinded endpoints study)がある。この場合は、被験者、医師、CRCなどは盲検化していないことに注意する必要がある。

■ RCTの計画における研究実施計画書(プロトコル)作成の重要性

RCTの計画は、研究テーマ(クリニカルクエスチョ



ン）の発案から始まり、研究チームを編成して実施計画書（プロトコル：protocol）を作成し、倫理委員会の承認を受けた後に試験を開始し、データを収集・解析を行い、その結果を公表するといった一連の流れを具体化することにある（図）。その具体化された流れは科学的な文書としてプロトコルに集約されるので、RCTの計画においては、プロトコルの作成が重要な位置を占めている。

プロトコルとは、臨床研究の目的、デザイン、方法、統計学的考察および組織等について記述した文書であり、研究の科学性、倫理性、信頼性を保証するための最も重要な拠りどころとなる。プロトコルの記載方法は規定されたものはないが、治験で用いられるICH-GCPガイドラインは作成の参考になる⁴⁾。プロトコルに記載すべき項目は通常、試験の科学性、倫理性、信頼性にかかわる内容に分かれている（表）。

すでに述べたように、RCTは研究チームを編成し役割分担しながら行う。プロトコルは研究に関与する者すべてが目的や方法を共有し、長い研究期間においても本筋を見失わないために、必要不可欠なものである。そのためプロトコルの作成にあたっては曖昧な表現を避け、論理的に筋道を立て、かつ具体的に記載しなければならない。

それでは、プロトコルが曖昧だとどのようなことが起こり得るのだろうか？ プロトコルの記載が不明確

表 プロトコルの構成（概略）

（表題、目次、略語）

- 1) 要約
- 2) 背景（緒言）
- 3) 研究の目的
- 4) 研究デザイン
- 5) 被験者の選定方法（選択基準、除外基準）
- 6) 試験薬の概要、処方、調剤、服薬アドヒアランス管理手順
- 7) 併用禁止薬、制限薬の特定
- 8) 試験の方法：評価項目の内容と評価方法、検査スケジュール、逸脱項目（検査許容範囲等）の設定
- 9) 統計学的手法：解析対象集団、症例数設計、解析の具体的な方法
- 10) インフォームドコンセントの手順
- 11) 健康被害（有害事象）への対応、補償の内容
- 12) モニタリング、監査手順
- 13) 結果の公表・利益相反
- 14) 研究実施体制
- 15) 参考文献

だと実施手順が曖昧となり、測定データがばらついてしまう。その結果、信頼性あるデータが得られず、意味のある結果を導けなくなる、つまり研究が失敗してしまうことになりかねない。研究が失敗するとどうなるか？ RCTを計画した者に加え、共同研究者、協力者の時間と労力が無駄になる。資金も無駄になる。さらにそれだけではなく、参加をお願いしたボランティア（被験者）に対して不必要な危険に曝したことになる⁴⁾。

一方、プロトコルが厳しすぎるとどうなるだろうか？

その場合は、正確さを期する余り医療現場の現状に合わず、研究が実施できなくなってしまう可能性が起こる。そのような事態を防ぐためには、プロトコル作成者と、研究を実際に実施する施設の共同研究者が一緒になって、実施可能性を考え計画を練る必要がある。

■ プロトコル作成の前にコンセプトシート（概要）の検討が必要

プロトコルの作成は通常、数カ月以上かかる多大な労力を要する作業となる。そこで、プロトコル作成の前に、研究の中心メンバーによるコンセプトシート（概要）の検討が行われる。コンセプトシート（概要）とは、

研究の背景、目的、具体的方法、対象、被験者数、期間など、欠くことのできない重要な骨子のみ(プロトコルのエッセンス)を数枚にまとめたものである。RCTを計画するにあたっては、コンセプトシートを作る段階から、研究の中心メンバーが集まることが重要である。コンセプトシートを最初に作る理由は、プロトコルをすべて仕上げてから決定的な不備が見つかりゼロから作り直すというのは多大な負担がかかるからである。プロトコル作成を効率よく行い、労力と時間の無駄を省くために、コンセプトシートの検討は欠かせない。

コンセプトシートには、研究を企画するための以下の具体的な内容を盛り込むようにする。

- ・ 背景と目的：対象となる疾患の現状、標準治療成績を示し、これから試そうとしている治療(介入)の可能性について理論的根拠を提示する。その上で、明確な目的を文章として表す。仮説を具体的に明記し、評価項目(主要・副次エンドポイント)を何にするか決定する。
- ・ バイアスをコントロールする方法(ランダム割付、層別化、二重盲検など)についてあらかじめ決定する。
- ・ 選択・除外基準、診断基準、ステージなどを標準化して示す。
- ・ 治療(介入)の詳細と追跡方法(評価項目・評価方法)などを標準化して示す。
- ・ 予測される有害事象に対する対処法(治療の変更など)を明確化する。
- ・ 仮説を証明するのに必要かつ十分なサンプルサイズを設定する。
- ・ データ収集・保存方法を設定する。
- ・ 研究組織と役割分担を明確化する。

なおコンセプトシートの作成にあたっては、研究チームの主要メンバーにより、RCTを立案するに至った“背景”と“理論的根拠”，そして“目的”を、まず最初に十分に吟味しておく必要がある。すなわち、今までどこまでがわかっていて、何がわかっていないのか。今回のRCTの目的として、何をどこまで明らかにしたいのか。さらに、目的としたものが明らかにされることによって、将来人々に恩恵を与える可能性(社会的な貢献)があるのかといったことが重要となる。RCTは多くの人々が研究に関与して行われるため、その人々が研究の必要性を納得し目的を共有しなければ、よい協力体制を敷くことは難しい。したがって主

任研究者は、RCTを発案する大前提として、この背景と目的の部分を、コンセプトシートの段階で研究チームの主要メンバーから賛同を得ておかなければならない。もし賛同が得られないようであれば、そのRCTが成功する筈はないので、研究テーマの修正を考えたほうが無難である。

■ プロトコル草案(ドラフト)作成から試験の開始まで

コンセプトが固まったら、次はプロトコル草案(ドラフト)の作成に入る。プロトコルのドラフトができた段階で、研究の中心メンバーに再度検討してもらう。この時点ではプロトコルのみでなく、説明文書・同意書(informed consent form: ICF)、データ記入用紙(CRF: case report form)も完成させておく。その後、プロトコル、ICF、CRFほか関連書類を参加施設の倫理審査委員会に提出し、審査を受ける。必要に応じて政府の審査機関、あるいは独立した作業部会、学会、スポンサーに提出し、審査を受ける。治験のように新薬申請などが絡む場合は、厚生労働省への申請も必要である。倫理審査委員会の承認後はいよいよ試験開始の運びとなるが、その前に臨床試験の事前登録も行っておく必要がある。また研究実施施設の関係スタッフとスタートアップミーティングを開き、CRFの記入方法、薬剤確保・管理の手順、被験者の参加の流れなどを十分検討し、検体採取時期の逸脱や測定漏れなどが生じないように検討しておく。また万が一の有害事象の発生に備え、有害事象や補償への対応の手順も確認しておく。試験の開始前にこれらの手順を明確化しておくことで、研究チームが協働して試験を遂行でき、科学性、倫理性、信頼性を確保したRCTが実施可能となる。

文献

- 1) 山田 浩：臨床研究の基礎知識。Clinical Research Professionals 6: 44-48, 2008
- 2) Schulz KF, Altman DG, Moher D: CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. Ann Intern 152: 726-732, 2010
- 3) 大門貴志:生物統計学。中野重行監修、小林真一、山田 浩、井部俊子編。創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック。メディカル・パブリケーションズ、東京、pp269-275, 2009
- 4) 内田英二:臨床試験実施計画書の作り方。中野重行監修、小林真一、山田 浩、井部俊子編。創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック。メディカル・パブリケーションズ、東京、pp78-83, 2009

