

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ナチュラルケア 粉末スティック<ヒハツ>
機能性関与成分名	ヒハツ由来ピペリン
表示しようとする機能性	本品には血圧低下作用を有するヒハツ由来ピペリンが含まれるので、血圧が高めの方の血圧を改善し、正常な血圧を維持します。

2. 科学的根拠

【臨床試験及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験

(研究計画の事前登録)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の臨床試験登録国際プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(臨床試験の実施方法)

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
→別紙様式（V）-2 を添付

(臨床試験の結果)

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した形式で査読付き論文として公表されている論文を添付している^{注1}。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3 で補足説明している。

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書及び別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

別紙様式（V）-1

- 別紙様式（V）-4を添付している。
 - データベース検索結果が記載されている^{注3}。
 - 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
 - 文献検索リストが記載されている^{注3}。
 - 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
 - 参考文献リストが記載されている^{注3}。
 - 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
 - 全体サマリーが記載されている^{注3}。
-
- 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

無作為化二重盲検比較法によるヒハツ抽出物含有粉末緑茶の正常高値血圧者ならびに I 度高血圧者に対する長期摂取時の血圧降下作用および安全性の検証試験

Randomized Double-blind Comparative Study to Examine the Efficacy for Blood Pressure Control and Safety of Powdered Green Tea Containing Long Pepper Extract for Long Term Intake in Individuals with Blood Pressure in the High Normal Range and Patients with First-degree Hypertension

小池田崇史¹⁾ 原島 健展²⁾ 藤井 由佳²⁾
下益田正嗣²⁾ 梅田 明宏²⁾ 最所 一隆²⁾

ABSTRACT

The efficacy and safety of powdered green tea containing long pepper extract for long term intake as a hypotensive agent was analyzed. The study, designed as a randomized double-blind placebo-controlled parallel-group study, was conducted in individuals with blood pressure in the high normal range and patients with first-degree hypertension. The subjects [60 subjects/group, 120 subjects in total (male/female=93/27, age=26-64 years old)] took either the test tea [powdered green tea containing 150 mg of long pepper extract (including 90 μ g of piperine)] or control tea (placebo; powdered green tea free of long pepper extract) once daily for 12 weeks. We observed systolic and diastolic blood pressures, side effect, adverse event, laboratory test data, body weight, and heart rate. The test tea group showed a significant reduction of both the systolic and diastolic blood pressures compared to the placebo group at each time-point of evaluation from Week 1 onward. The results from the stratified analysis by baseline blood pressure classification showed similar to all subjects. No adverse reactions were seen in any of the groups during the study period. These results confirmed that powdered green tea containing long pepper extract exerts a sufficient reduction of both the systolic and diastolic blood pressures, beginning from early as 1 week after the start of intake. Also no safety problems were observed. So, powdered green tea containing long pepper extract is expected to contribute greatly to primary prevention of hypertension.

(Jpn Pharmacol Ther 2015 ; 43 : 1127-39)

KEY WORDS Long pepper, Piperine, Hypertension, Long term intake, Randomized, Double-blind

¹⁾芝パレスクリニック ²⁾大正製薬株式会社 セルフメディケーション臨床開発部

Takashi Koikeda: Shiba Palace Clinic; Takehiro Harashima, Yuka Fujii, Masatsugu Shimomasuda, Akihiro Umeda, and Kazutaka Saisho: Taisho Pharmaceutical Co., Ltd, Clinical Development Self Medication Business

はじめに

高血圧は自覚症状なく進行するケースが多く、動脈硬化症や心臓病、脳卒中等、さまざまな循環器疾患を引き起こす原因となる。高血圧治療ガイドライン2014では、至適血圧を超えて血圧が高くなるほど、全心血管病、脳卒中、心筋梗塞、慢性腎臓病などの罹患リスクおよび死亡リスクは高くなるとしており¹⁾、高血圧予防対策が重視されている。なお、脳血管疾患や心疾患を含む循環器系疾患は日本における主要死因の一つであり²⁾、これらの疾患の予防、改善が強く望まれている。

ヒハツ（英名：long pepper）は東南アジアに分布する蔓性常緑木本で、インドでは果実が香辛料として利用されている^{3,4)}。漢方やアールヴェードでも処方されており、生薬としても各国で利用されている。また国内では、沖縄そばの薬味として利用され、ヒハツを配合したサプリメントが日本全国で販売されている。このような長い食経験に加えて、動物を用いた単回投与試験および90日間反復投与試験において副作用が認められなかったことも報告されており⁵⁾、ヒハツは安全性の高い食物であると考えられる。

ヒハツには、ペペリジンアルカロイド類が含まれ、その主成分として、ペペリンが1.8%程度含有されているとの報告がある⁶⁾。ペペリンは抗血小板や抗がん作用、肝保護作用など、さまざまな作用を有することが知られているが⁵⁾、Kumarらは、*N^w-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride* (L-NAME) 誘発ラット高血圧モデルにペペリンを50 mg/kg長期投与することにより、L-NAME長期投与による血圧上昇が抑制されたこと、ペペリン投与はL-NAMEによる大動脈および血漿中の一酸化窒素代謝物(NO₂, NO₃)量の減少を抑制することを見いだしている⁷⁾。また、冷え症に対するヒハツ抽出物摂取の影響を評価するため、ヒハツ抽出物を大学生および大学院生の女子へ投与したところ寒冷ストレスによる皮膚表面温度低下からの回復促進が認められた報告があり⁸⁾、さらに、成人女性にヒハツ抽出物を摂取させた試験においても同様の結果が得られている^{3,9)}。これらの結果から、冷え改善におけるヒハツの作用機序として血管拡張作用による血流量

増加が示唆された。

以上より、ヒトにおいてもヒハツ抽出物摂取により降圧効果が期待できる可能性があると考え、われわれはヒハツ抽出物として150 mgを上限とした用量設定試験を実施した。その結果、ヒハツ抽出物の血圧低下作用に対する至適用量(1日摂取目安量)は150 mgであると考えられた(unpublished data)。

そこで、本試験では、プラセボを対照にヒハツ抽出物含有粉末緑茶の長期摂取時における降圧効果と安全性について検証することとした。

I 対象と方法

1 対象

本試験は、2014年8月21日に芝パレスクリニック倫理審査委員会で承認され、ヘルシンキ宣言(1964年版、改訂版を含む)の精神に準拠して、平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して芝パレスクリニックにて実施された。なお、被験者へのインフォームドコンセント実施後、書面による試験参加の同意を得て実施した(試験実施期間;2014年8月~2015年1月)。対象は、高血圧治療ガイドライン2014¹⁾にて分類されている正常高値血圧者またはI度高血圧者のうち、医師の管理下での治療が必須ではないと考えられる者とし、以下の選択・除外基準に従って試験責任医師が適格性を判断した。

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす者

- ①同意取得時の年齢が20歳以上65歳未満の者
- ②外来の者
- ③スクリーニング時における血圧が正常高値血圧またはI度高血圧の者

【除外基準】

以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない

- ①二次性高血圧症の者または疑いのある者
- ②生活習慣病の治療を受けている者、あるいは治療を行う可能性のある者
- ③糖尿病、肝疾患、腎疾患、心血管疾患、胃潰瘍、十二指腸潰瘍を有する者
- ④胃腸管に手術歴のある者

- ⑤重篤な疾患を有する者
- ⑥アルコール多飲者または過度の喫煙者
- ⑦薬物過敏症の既往がある者、アルコールまたは薬物依存症の者
- ⑧試験開始前に血圧に影響を及ぼす薬剤等の使用、療法の実施を行った者
- ⑨生活習慣が極度に不規則な者
- ⑩妊婦または妊娠の可能性のある者、試験期間中に妊娠を希望する者あるいは授乳中の者
- ⑪その他、試験責任(分担)医師が本試験の対象として不適格と判断した者

われわれが先に実施した用量設定試験 (unpublished data) の結果をもとに、必要な被験者数の設計を行い、目標症例数は各群 60 例 (試験食群およびプラセボ群)、計 120 例とした。選択・除外基準に従い被験者を選定した結果、スクリーニング検査にて同意を取得した 262 例のうち 232 例が適格となった。その後の摂取開始時来院にて最終的に 120 例 (男性 93 例、女性 27 例) が登録され、摂取を開始した。なお、試験期間中において、血圧に影響を与える可能性のある薬剤等の使用および療法の実施を禁止し、食事習慣の変更、カフェイン摂取量の著しい変更、禁煙または新たな喫煙、あるいは喫煙量の著しい変更についても禁止した。

被験者の無作為割付け方法については、本試験の実施に直接関与しない第三者 (割付け者) が、スクリーニング時の血圧の平均値において群間差が少なくなるように、摂取開始来院時にコンピューターによる乱数表を用いて被験者を無作為に各群に割り付けた。また、割付け者は、解析のためのデータが固定されるまで、割付け結果を何人へも開示しなかった。

2 試験食品

本試験で使用したヒハツ抽出物は、ヒハツの果糖を熱水で抽出し、乾燥させることによって調製した。また、ヒハツ抽出物に含まれるピペリン量は、Mishra らの方法¹⁰⁾を改変し、HPLCで測定した。試験食品は、試験食 [1包中にヒハツ抽出物を 150 mg (ピペリンとして 90 μg) 含有する粉末緑茶] およびプラセボ (1包中にヒハツ抽出物を含有しない粉末緑茶) の 2種類を作製した。なお、試験食およびプラセボはそれぞれ外観から判別ができないようにア

表 1 試験食およびプラセボの熱量および栄養成分量 (1包 3g あたり)

成分名	試験食	プラセボ
熱量	11.6 kcal	11.5 kcal
タンパク質	0.04 g	0.04 g
脂質	0.02 g	0.02 g
炭水化物	2.8 g	2.8 g
ナトリウム	1.4 mg	1.3 mg
ピペリン	90 μg	0 μg

ルミスティックへ充填し、白色の同一規格の外箱とした。

試験食およびプラセボの熱量および栄養成分量を表 1 に示す。

3 試験方法

本試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較にて実施した。

試験食摂取期間は 12 週間とし、被験者は、摂取開始時から 12 週後來院時まで試験食 1 包を 100 mL のお湯または水に溶かし 1 日 1 回摂取した。

表 2 に試験スケジュールを示す。被験者の来院スケジュールは、スクリーニング時、摂取開始時、1 週後、2 週後、4 週後、6 週後、8 週後、10 週後、12 週後、16 週後 (後観察終了後) の計 10 回とした。

1) 血圧 (坐位) および理学検査

血圧 (坐位) および理学検査 [脈拍数 (坐位) および体重] の測定は、スクリーニング時、摂取開始時、1 週後、2 週後、4 週後、6 週後、8 週後、10 週後、12 週後、16 週後 (後観察終了後) の計 10 回実施した。血圧測定は、来院後 10 分間以上坐位にて休息後、自動血圧計 (HBP-9020) (オムロンヘルスケア(株)) を用いて、2 回以上測定し、最後の値を採用した。また、血圧測定の前日から検査終了まで飲酒および過度な運動を禁止した。

2) 臨床検査

臨床検査は、下記項目についてスクリーニング時、摂取開始時、4 週後、8 週後、12 週後、16 週後 (後観察終了後) の計 6 回実施した。

血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

血液生化学的検査：AST, ALT, ALP, γ-GTP, LDH, T-bil, TP, BUN, 尿酸, 血糖, クレアチニ

表 2 試験スケジュール

項目	スクリーニング期間		摂取期間								後観察期間
	4週間以内	摂取開始時	1週後	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	12週後	16週後	
血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
理学検査 (脈拍数, 体重)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
臨床検査	○	○			○		○		○	○	
食事調査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
有害事象調査		←									→

ン, Na, K, Cl, 総コレステロール, LDL-コレステロール, HDL-コレステロール, TG, HbA1c (NGSP値, スクリーニング時のみ)

尿検査 (定性): タンパク, 糖, ウロビリノーゲン
検査実施前は 10 時間以上の絶食とした (ただし, 水の摂取は可)。なお, すべての臨床検査の測定は, (株)ビー・エム・エルにて実施した。

3) 食事調査

食事調査は, 摂取開始時, 1 週後, 2 週後, 4 週後, 6 週後, 8 週後, 10 週後, 12 週後, 16 週後 (後観察終了後) の計 9 回における各来院日の直前 3 日間の食事内容および量 (アルコールを含む) について被験者が記録をつけ, 調査内容より摂取エネルギー (kcal) を算出した。

4) 有害事象調査

有害事象調査については, 摂取開始時から後観察期間終了時までには生じたあらゆる好ましくない医療上の意図しない徴候, 症状または病気について, 試験責任医師による診察または被験者からの報告をもとに調査した。

4 評価方法

1) 有効性評価

本試験における有効性の主要な評価項目は, 高血圧治療ガイドライン 2014¹⁾にて高血圧治療の指標とされている収縮期血圧 (坐位) および拡張期血圧 (坐位) とし, 各評価時期における摂取開始時からの変化量を評価指標とした。なお, 主要評価時期は 12 週後とした。また, その他の副次的な有効性評価項目として, 摂取開始時の血圧分類 (正常高値血圧または I 度高血圧) が, 摂取期間中の各評価時期においてどの血圧分類へ変化したかを判定した「血圧改善

度」を設定し, 評価指標として, 各評価時期における摂取開始時からの血圧改善率 (血圧分類が 1 段階以上改善した症例の割合) を設定した。

2) 安全性評価

安全性評価項目として, 副作用, 有害事象, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査 (定性)), 理学検査 [体重, 脈拍数 (坐位)] を設定した。

3) その他の評価

食事調査より算出した摂取エネルギーについては, 各評価時期における摂取開始時からの摂取エネルギー変化量 (来院直前 3 日間分の平均) を評価指標とした。

5 統計解析方法

1) 有効性評価

収縮期血圧 (坐位) および拡張期血圧 (坐位) について, 全例, 正常高値血圧および I 度高血圧の各層それぞれについて, 摂取開始時と各評価時期の値および評価指標について群別に基本統計量を算出し, 評価指標について, 群内比較として 1 標本 t 検定, 群間比較として 2 標本 t 検定を適用した。また, 被験者背景項目の分布に対する等質性の検討において, 群間に偏り (有意水準両側 15%) が認められた背景項目について, 主要評価指標に対する影響を検討した。ただし, 背景による調整を行った場合でも, 調整を行っていない解析を主とした。また, 血圧改善度について, 群別に, 各カテゴリー (1 段階以上改善, 不変, 1 段階以上悪化) の度数, 評価対象例数に対する割合を算出し, また, 評価指標に対し, 群間比較として分割表 χ^2 検定を適用した。なお, 多重性は考慮しなかった。

表 3 有効性解析対象の被験者背景

項目	群		検定	
	試験食群	プラセボ群		
解析対象例数	59	60		
性別	男性	46 (78.0)	47 (78.3)	$\chi^2=0.002$
	女性	13 (22.0)	13 (21.7)	$P=0.961$
年齢 (歳)	20~29	2 (3.4)	2 (3.3)	$\chi^2=6.840$ $P=0.145$
	30~39	0 (0.0)	6 (10.0)	
	40~49	18 (30.5)	18 (30.0)	
	50~59	38 (64.4)	32 (53.3)	
	60~	1 (1.7)	2 (3.3)	
	Mean±SD	50.5±6.7	48.7±8.0	
身長 (cm)	Mean±SD	168.29±8.70	168.05±8.20	
体重 (kg)	Mean±SD	69.36±11.58	64.61±9.92	
BMI (kg/m ²)	<18.5	0 (0.0)	3 (5.0)	$\chi^2=8.580$ $P=0.014$
	18.5~24.9	31 (52.5)	42 (70.0)	
	25.0~29.9	28 (47.5)	15 (25.0)	
	Mean±SD	24.36±2.66	22.80±2.60	
血圧分類	正常高値血圧	31 (52.5)	32 (53.3)	$\chi^2=0.007$ $P=0.931$
	I度高血圧	28 (47.5)	28 (46.7)	
収縮期血圧 (mmHg)	Mean±SD	139.8±6.6	139.1±7.2	$T=0.579$ $P=0.563$
拡張期血圧 (mmHg)	Mean±SD	89.4±5.7	88.4±5.3	$T=0.944$ $P=0.347$

() = % [検定] $\chi^2 = \chi^2$ 検定, $T=2$ 標本 t 検定

2) 安全性評価

副作用および有害事象について、群別に例数および発現率を算出し、群間比較として各発現率に分割表 χ^2 検定を適用した。血液学的検査、血液生化学的検査および理学検査 [体重、脈拍数 (坐位)] については、摂取開始時と各評価時期の値およびその差について、群別に基本統計量を算出し、差に対し群内比較として1標本 Wilcoxon 検定を適用した。

3) その他の評価

食事調査より算出した摂取エネルギーについて、摂取開始時と各評価時期の値および評価指標について群別に基本統計量を算出し、評価指標については群内比較として1標本 t 検定、群間比較として2標本 t 検定を適用した。

4) 多重性

多重性については、主要評価指標を定めることで

第1種の過誤を保ち、主要評価指標以外の解析は、結果の裏付け、あるいは原因の考察を目的とした。

5) 有意水準

とくに定める場合を除いて、有意水準は両側5%として解析を行った。

6) 解析に使用したソフトウェア

統計解析には SAS の ver. 9.1.3 を用いた。

II 結 果

本試験は、試験開始後に試験計画の変更はなく、当初の計画どおりに実施された。

登録被験者のうち、試験食群の1例が、被験者からの中止の申し出により脱落となった。

解析上のデータの取扱いについて検討し、「試験実施計画書で規定した試験食摂取期間である12週

表 4 食事調査

検査項目	群	例数	摂取開始時	摂取期間				
				1 週後	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後
摂取エネルギー	試験食群	59*	1830.8±50.0	1949.6±58.7	1943.8±54.3*	1942.3±44.9*	2053.8±53.1**	2002.5±53.0*
	プラセボ群	60	1931.6±55.6	1977.7±65.1	1941.4±52.9	2020.9±52.1	1992.9±57.6	2001.6±62.9

Mean±SE 単位: kcal

*摂取開始時に対して P<0.05

#プラセボ群に対して P<0.05

*試験食群の 1 例にて後観察期間において制限事項の不遵守(食事習慣の変更)が認められたため、16 週後(後観察終了後)において 1 例を除いて解析を行った。

表 5 各評価時期における血圧の経時変化

分類	検査項目	群	例数	血圧測定値 (摂取開始時)	摂取開始時からの血圧変化量				
					摂取期間				
					1 週後	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後
全例	収縮期血圧	試験食群	59*	139.8±0.9	-3.8±0.6**	-6.4±0.7**	-7.1±0.7**	-8.6±0.8**	-8.6±0.8**
		プラセボ群	60	139.1±0.9	0.8±0.6	1.0±0.7	1.6±0.7*	2.4±0.7*	2.4±0.7*
	拡張期血圧	試験食群	59*	89.4±0.7	-2.4±0.5**	-4.3±0.6**	-4.8±0.5**	-5.5±0.6**	-5.7±0.6**
		プラセボ群	60	88.4±0.7	0.6±0.5	0.5±0.5	0.4±0.6	0.6±0.6	-0.3±0.5
正常高値血圧	収縮期血圧	試験食群	31	135.4±0.6	-4.1±0.9**	-6.7±0.9**	-7.3±0.8**	-8.9±1.0**	-8.6±0.9**
		プラセボ群	32	133.8±0.6	0.8±0.9	0.9±0.9	2.6±1.0*	3.0±1.1*	2.8±1.1*
	拡張期血圧	試験食群	31	85.7±0.6	-3.0±0.7**	-4.6±0.8**	-4.5±0.7**	-4.9±0.7**	-4.8±0.6**
		プラセボ群	32	84.6±0.6	0.9±0.7	0.5±0.7	0.9±0.9	1.5±0.9	0.4±0.8
I 度高血圧	収縮期血圧	試験食群	28*	144.7±1.1	-3.4±0.9**	-6.0±1.1**	-6.8±1.2**	-8.2±1.3**	-8.6±1.4**
		プラセボ群	28	145.1±1.0	0.8±0.7	1.0±0.9	0.5±0.8	1.8±0.8*	1.9±0.9*
	拡張期血圧	試験食群	28*	93.4±1.0	-1.6±0.7**	-3.9±0.8**	-5.1±0.8**	-6.0±0.9**	-6.8±1.0**
		プラセボ群	28	92.8±0.7	0.3±0.6	0.4±0.7	-0.1±0.7	-0.4±0.7	-1.1±0.7

Mean±SE 単位: mmHg

*摂取開始時に対して P<0.05

#プラセボ群に対して P<0.05

*試験食群の 1 例にて、後観察期間において制限事項の不遵守(食事習慣の変更)が認められたため、16 週後(後観察終了後)において 1 例を除いて解析を行った。

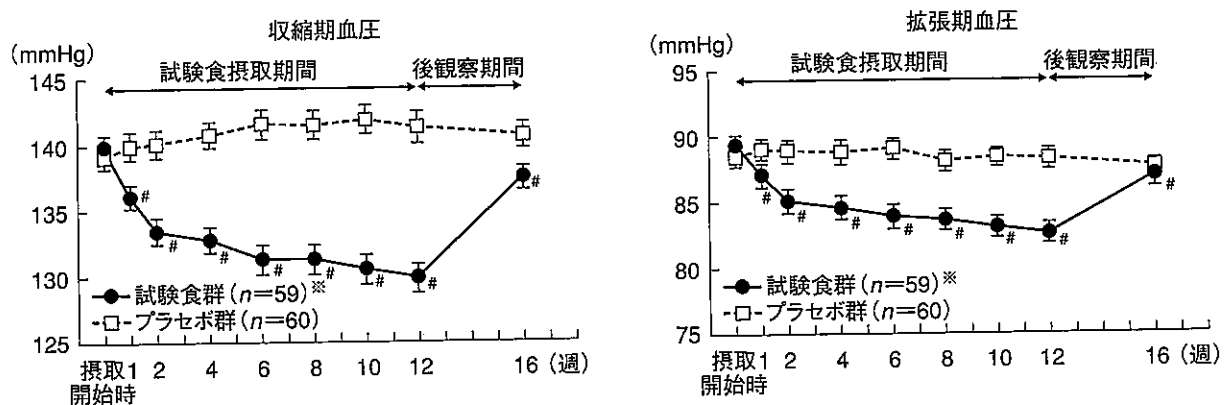


図 1 全例における血圧推移

Mean±SE #プラセボ群に対して P<0.05 * 16 週後 n=58

		後観察期間	
10 週後	12 週後	16 週後	
1966.3±58.4*	2013.3±53.5*	1951.2±53.5*	
1993.3±55.0	2028.1±56.9*	1966.3±55.3	

		後観察期間	
10 週後	12 週後	16 週後	
-9.3±0.8**	-10.0±0.8**	-2.4±0.6**	
2.8±0.8*	2.2±0.8*	1.5±0.6*	
-6.3±0.5**	-6.7±0.5**	-2.5±0.4**	
0.0±0.5	-0.1±0.6	-0.9±0.3*	
-9.5±1.0**	-10.3±1.0**	-1.2±0.5**	
3.6±1.2*	2.3±1.3	1.5±0.8	
-5.6±0.5**	-5.8±0.4**	-2.2±0.4**	
1.4±0.7*	0.8±0.8	-0.5±0.4	
-9.1±1.3**	-9.7±1.2**	-3.7±1.0**	
1.8±1.0	2.0±0.9*	1.5±0.8	
-7.0±0.9**	-7.8±0.9**	-2.8±0.8*	
-1.6±0.6*	-1.2±0.7	-1.2±0.4*	

間を完了できなかった症例 (試験食群; 1 例) は、有効性解析対象から除外した。最終的な有効性解析対象例数は 119 例 (試験食群 59 例, プラセボ群 60 例), 安全性解析対象例数は本試験に登録された全 120 例であった。なお, 「後観察期間中に食事習慣の変更があった症例 (試験食群; 1 例)」は, 主要評価指標へ影響を及ぼす可能性があるため 16 週後 (後観察終了後) の有効性評価データを不採用とし, また, 来院間の摂取エネルギーを反映していないと考えられるため 16 週後 (後観察終了後) の食事調査

における摂取エネルギー (来院 1 日前, 2 日前, 3 日前のすべて) を不採用とした。

有効性解析対象の被験者背景を表 3 に示した。背景項目のうち, 年齢および BMI に群間で偏りが認められたが, その他の背景項目においては群間に偏りは認められなかった。また, 表 4 には, 試験期間中の被験者の食事調査 (摂取エネルギー) の結果を示した。摂取エネルギーについて, 試験食群では 1 週後以降のすべての評価時期において摂取開始時にくらべ有意な増加を示し, また, 6 週後における摂取開始時からの変化量において試験食群ではプラセボ群にくらべ有意に高かったが, 試験食群およびプラセボ群のいずれにおいても試験期間中を通して, 摂取エネルギーの変動は小さかった。

1 血圧 (坐位)

主要評価項目である血圧 (収縮期血圧, 拡張期血圧) の各評価時期における経時変化を表 5 および図 1 に示した。

1) 全例

血圧変化量について, 主要評価時期である 12 週後において群間比較を行った結果, 試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧の変化量は, プラセボ群に対し有意な血圧低下を示し, さらに, 摂取期間中においては, 試験食群は 1 週後以降のすべての評価時期でプラセボ群に対して有意な血圧低下を示した。

また, 摂取終了時以後の後観察について, 試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧にて, 12 週後に摂取開始時より低下した血圧は, 16 週後 (後観察終了後) には摂取開始時の値付近まで上昇したものの, 摂取開始時の血圧を上回るものではなかった。さらに, 12 週後にくらべ血圧が上昇した 16 週後 (後観察終了後) 時点においても, 試験食群はプラセボ群に対して有意な血圧低下を示した。

なお, 被験者背景項目の分布に対する等質性の検討で群間に偏りが認められた「年齢」および「BMI」を共変量とし, 12 週後の主要評価指標 (収縮期血圧変化量, 拡張期血圧変化量) に対し, 共分散分析モデルで調整した結果, 調整の前後で結果に違いはみられず, 「年齢」および「BMI」の偏りによる主要評価指標に対する影響は認められなかった。

表 6 血圧改善度

評価時期	群	1段階以上改善	不変	1段階以上悪化	合計	血圧改善率	χ^2 検定
1 週後	試験食群	11 (18.6)	44 (74.6)	4 (6.8)	59	11/59 (18.6)	$P=0.429$
	プラセボ群	8 (13.3)	36 (60.0)	16 (26.7)	60	8/60 (13.3)	
2 週後	試験食群	24 (40.7)	32 (54.2)	3 (5.1)	59	24/59 (40.7)	$P<0.001$
	プラセボ群	7 (11.7)	40 (66.7)	13 (21.7)	60	7/60 (11.7)	
4 週後	試験食群	29 (49.2)	27 (45.8)	3 (5.1)	59	29/59 (49.2)	$P<0.001$
	プラセボ群	8 (13.3)	36 (60.0)	16 (26.7)	60	8/60 (13.3)	
6 週後	試験食群	33 (55.9)	25 (42.4)	1 (1.7)	59	33/59 (55.9)	$P<0.001$
	プラセボ群	5 (8.3)	39 (65.0)	16 (26.7)	60	5/60 (8.3)	
8 週後	試験食群	31 (52.5)	25 (42.4)	3 (5.1)	59	31/59 (52.5)	$P<0.001$
	プラセボ群	6 (10.0)	37 (61.7)	17 (28.3)	60	6/60 (10.0)	
10 週後	試験食群	37 (62.7)	19 (32.2)	3 (5.1)	59	37/59 (62.7)	$P<0.001$
	プラセボ群	5 (8.3)	37 (61.7)	18 (30.0)	60	5/60 (8.3)	
12 週後	試験食群	38 (64.4)	21 (35.6)	0 (0.0)	59	38/59 (64.4)	$P<0.001$
	プラセボ群	9 (15.0)	35 (58.3)	16 (26.7)	60	9/60 (15.0)	

() = %

2) 正常高値血圧者

正常高値血圧者では、試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧の変化量は、摂取期間中において、1週後以降のすべての評価時期においてプラセボ群に対して有意な血圧低下を示した。

また、摂取終了時以後の後観察について、試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧にて、12週後に摂取開始時より低下した血圧は、16週後（後観察終了後）には摂取開始時の値付近まで上昇したものの、摂取開始時の血圧を上回るものではなかった。さらに、12週後にくらべ血圧が上昇した16週後（後観察終了後）時点においても試験食群はプラセボ群に対して有意な血圧低下を示した。

3) I度高血圧者

I度高血圧者では、試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧の変化量は、摂取期間中において、1週後以降のすべての評価時期においてプラセボ群に対して有意な血圧低下を示した。

また、摂取終了時以後の後観察について、試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧にて、12週後に摂取開始時より低下した血圧は、16週後（後観察終了後）には摂取開始時の値付近まで上昇したものの、摂取開始時の血圧を上回るものではなかった。さらに、収縮期血圧においては、12週後にくら

べ血圧が上昇した16週後（後観察終了後）時点においても試験食群はプラセボ群に対して有意な血圧低下を示した。

2 血圧改善度

表6に摂取期間中の各評価時期における血圧改善度を示した。試験食群では、血圧改善率（1段階以上改善）は経時的に高くなる傾向であった。摂取終了時である12週後では、「血圧改善率」においてプラセボ群の15.0%に対し試験食群では64.4%、また、「1段階以上悪化」においてはプラセボ群の26.7%に対し試験食群では0.0%であった。また、試験食群では2週後以降のすべての評価時期においてプラセボ群に対して有意に高い改善率を示した。

3 副作用、有害事象

試験期間中に副作用の発現はなかった。有害事象は、試験食群では60例中11例（18.3%）13件に認められ、内訳は、感冒が10例10件、胃もたれ、中耳炎および虚血性大腸炎が各1例1件であった。一方、プラセボ群では60例中11例（18.3%）14件に認められ、内訳は、感冒が7例10件、胃もたれ、気管支炎、肋軟骨骨折およびウイルス性胃腸炎が各1例1件であった。また、両群ともにアレルギー症状は認められず、有害事象の発現率においても群間に有意差は認められなかった。なお、すべての有害事

表 7 臨床検査

検査項目	群	例数	摂取開始時	摂取期間			後観察期間
				4 週後	8 週後	12 週後	16 週後
赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	試験食群	60 ^{*1}	473.1 \pm 5.0	473.8 \pm 4.6	472.2 \pm 5.5	473.6 \pm 5.0	475.8 \pm 4.7
	プラセボ群	60	479.0 \pm 5.3	481.1 \pm 5.0	480.3 \pm 5.2	480.1 \pm 5.3	484.8 \pm 5.5
白血球数 ($/\mu\text{L}$)	試験食群	60 ^{*1}	5850.0 \pm 196.0	5801.8 \pm 229.0	5481.9 \pm 178.5*	5700.7 \pm 219.3	5651.2 \pm 177.6
	プラセボ群	60	5595.3 \pm 263.1	5549.2 \pm 250.7	5596.7 \pm 239.5	5509.0 \pm 215.6	5387.5 \pm 223.9
ヘモグロビン量 (g/dL)	試験食群	60 ^{*1}	14.75 \pm 0.17	14.70 \pm 0.17	14.68 \pm 0.19	14.66 \pm 0.17	14.65 \pm 0.17
	プラセボ群	60	14.63 \pm 0.19	14.65 \pm 0.19	14.62 \pm 0.20	14.54 \pm 0.20	14.62 \pm 0.21
ヘマトクリット値 (%)	試験食群	60 ^{*1}	43.81 \pm 0.44	43.81 \pm 0.40	43.77 \pm 0.49	43.39 \pm 0.43	43.68 \pm 0.41
	プラセボ群	60	43.91 \pm 0.49	43.90 \pm 0.47	43.75 \pm 0.50	43.44 \pm 0.52	43.87 \pm 0.52
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	試験食群	60 ^{*1}	25.16 \pm 0.66	24.88 \pm 0.59	25.11 \pm 0.67	25.16 \pm 0.71	25.72 \pm 0.72*
	プラセボ群	60	26.13 \pm 0.95	26.89 \pm 0.94*	27.02 \pm 0.89*	27.11 \pm 0.95*	27.95 \pm 1.12*
AST (U/L)	試験食群	60 ^{*1}	22.9 \pm 0.8	22.6 \pm 0.8	22.5 \pm 0.9	22.4 \pm 0.7	24.4 \pm 1.2
	プラセボ群	60	23.4 \pm 1.0	24.5 \pm 1.2	23.6 \pm 0.9	23.0 \pm 0.9	24.0 \pm 0.9
ALT (U/L)	試験食群	60 ^{*1}	23.6 \pm 1.9	22.4 \pm 1.5	23.2 \pm 1.8	22.6 \pm 1.7	26.9 \pm 2.4*
	プラセボ群	60	23.2 \pm 1.8	27.4 \pm 3.6*	24.1 \pm 1.7	22.6 \pm 1.9	25.1 \pm 1.6*
ALP (U/L)	試験食群	60 ^{*1}	209.6 \pm 7.0	210.4 \pm 7.0	207.7 \pm 7.4	206.0 \pm 6.9	206.1 \pm 6.4
	プラセボ群	60	201.8 \pm 8.0	201.6 \pm 7.5	204.9 \pm 7.9	200.7 \pm 7.7	210.1 \pm 8.3*
γ -GTP (U/L)	試験食群	60 ^{*1}	37.0 \pm 3.7	32.8 \pm 2.4*	34.9 \pm 2.9	35.5 \pm 3.3	40.9 \pm 3.9*
	プラセボ群	60	32.8 \pm 2.6	37.3 \pm 3.7	36.1 \pm 3.2	33.1 \pm 3.0	37.6 \pm 3.1*
LDH (U/L)	試験食群	60 ^{*1}	177.0 \pm 4.1	172.2 \pm 3.7	170.7 \pm 3.7*	175.6 \pm 3.6	179.6 \pm 3.7
	プラセボ群	60	173.4 \pm 3.5	170.9 \pm 3.5	168.9 \pm 3.6*	174.4 \pm 3.6	177.5 \pm 3.4*
T-bil (mg/dL)	試験食群	60 ^{*1}	0.78 \pm 0.05	0.76 \pm 0.04	0.73 \pm 0.04	0.71 \pm 0.04*	0.71 \pm 0.04
	プラセボ群	60	0.82 \pm 0.04	0.79 \pm 0.04	0.80 \pm 0.04	0.78 \pm 0.04	0.76 \pm 0.04
TP (g/dL)	試験食群	60 ^{*1}	7.31 \pm 0.04	7.24 \pm 0.04	7.14 \pm 0.04*	7.17 \pm 0.04*	7.25 \pm 0.05
	プラセボ群	60 ^{*2}	7.23 \pm 0.05	7.21 \pm 0.05	7.18 \pm 0.05	7.15 \pm 0.06	7.26 \pm 0.05
BUN (mg/dL)	試験食群	60 ^{*1}	13.46 \pm 0.43	13.01 \pm 0.41	13.26 \pm 0.42	13.66 \pm 0.37	14.80 \pm 0.50*
	プラセボ群	60	13.14 \pm 0.38	12.53 \pm 0.39	12.98 \pm 0.40	13.04 \pm 0.38	14.25 \pm 0.47*
尿酸 (mg/dL)	試験食群	60 ^{*1}	6.07 \pm 0.15	6.06 \pm 0.15	5.99 \pm 0.15	5.92 \pm 0.13	5.99 \pm 0.15
	プラセボ群	60	5.90 \pm 0.18	5.80 \pm 0.17	5.83 \pm 0.17	5.77 \pm 0.18	5.84 \pm 0.18
血糖 (mg/dL)	試験食群	60 ^{*1}	99.1 \pm 1.1	97.3 \pm 1.2*	94.9 \pm 1.1*	96.7 \pm 1.2*	96.6 \pm 1.3*
	プラセボ群	60	98.1 \pm 1.3	96.9 \pm 1.2*	93.9 \pm 1.3*	94.6 \pm 1.1*	95.2 \pm 1.4*
クレアチニン (mg/dL)	試験食群	60 ^{*1}	0.801 \pm 0.020	0.791 \pm 0.021	0.795 \pm 0.018	0.786 \pm 0.018*	0.837 \pm 0.029*
	プラセボ群	60	0.760 \pm 0.018	0.749 \pm 0.018	0.758 \pm 0.018	0.757 \pm 0.019	0.767 \pm 0.018
Na (mEq/L)	試験食群	60 ^{*1}	141.1 \pm 0.2	140.9 \pm 0.2	141.0 \pm 0.2	141.0 \pm 0.2	141.2 \pm 0.2
	プラセボ群	60	140.8 \pm 0.2	140.9 \pm 0.2	140.9 \pm 0.2	140.7 \pm 0.2	141.6 \pm 0.2*
K (mEq/L)	試験食群	60 ^{*1}	4.15 \pm 0.04	4.14 \pm 0.04	4.22 \pm 0.03	4.15 \pm 0.03	4.24 \pm 0.04*
	プラセボ群	60	4.18 \pm 0.03	4.16 \pm 0.04	4.22 \pm 0.04	4.18 \pm 0.03	4.34 \pm 0.04*
Cl (mEq/L)	試験食群	60 ^{*1}	104.2 \pm 0.2	104.2 \pm 0.2	104.7 \pm 0.2*	103.8 \pm 0.2	103.8 \pm 0.3
	プラセボ群	60	103.9 \pm 0.3	104.1 \pm 0.2	104.3 \pm 0.2*	103.8 \pm 0.3	104.3 \pm 0.3
総コレステロール (mg/dL)	試験食群	60 ^{*1}	207.1 \pm 4.1	208.1 \pm 3.6	204.8 \pm 3.4	206.8 \pm 3.8	218.6 \pm 4.4*
	プラセボ群	60	198.5 \pm 4.5	199.9 \pm 4.6	197.2 \pm 4.5	197.5 \pm 4.2	208.7 \pm 4.6*
LDL-コレステロール (mg/dL)	試験食群	60 ^{*1}	121.2 \pm 3.6	121.7 \pm 3.2	124.4 \pm 3.2*	122.1 \pm 3.4	132.2 \pm 4.2*
	プラセボ群	60	113.0 \pm 4.1	114.5 \pm 4.1	117.9 \pm 4.3*	114.9 \pm 3.9	126.2 \pm 4.5*
HDL-コレステロール (mg/dL)	試験食群	60 ^{*1}	60.2 \pm 1.8	60.7 \pm 1.9	61.2 \pm 2.0	63.3 \pm 2.0*	64.0 \pm 2.0*
	プラセボ群	60	61.3 \pm 2.2	61.7 \pm 2.2	61.5 \pm 2.0	63.4 \pm 2.3*	62.8 \pm 2.1*
TG (mg/dL)	試験食群	60 ^{*1}	115.6 \pm 8.9	111.9 \pm 7.5	101.9 \pm 6.8*	112.4 \pm 8.7	106.4 \pm 7.3
	プラセボ群	60 ^{*2}	102.8 \pm 8.4	104.8 \pm 7.6	98.9 \pm 6.6	94.4 \pm 6.2	96.0 \pm 6.1

Mean \pm SE *摂取開始時に対して $P < 0.05$ ^{*1}試験食群で4週後来院時に1例が中止となったため、4週後以降は1例除いて解析を行った ^{*2}プラセボ群で12週後に1例に検体異常が生じたため、12週後は1例を除いて解析を行った

表 8 理学検査

検査項目	群	例数	摂取開始時	摂取期間				
				1 週後	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後
体重 (kg)	試験食群	60 [※]	69.14±1.50	68.98±1.50	68.96±1.50	68.93±1.50*	69.15±1.49	69.24±1.49
	プラセボ群	60	64.61±1.28	64.67±1.29	64.54±1.29	64.57±1.28	64.56±1.26	64.56±1.25
脈拍数 (拍/分)	試験食群	60 [※]	73.0±1.1	72.2±1.1	71.8±1.0	72.6±1.2	73.5±1.1	72.9±1.2
	プラセボ群	60	71.9±1.3	71.4±1.4	72.9±1.4	72.5±1.5	72.6±1.3	74.8±1.5*

Mean±SE

*摂取開始時に対して $P < 0.05$

※試験食群で 4 週後来院時に 1 例が中止となったため、4 週後以降は 1 例除いて解析を行った。

象は軽度で、重篤なものではなく、試験期間中に回復し、試験食との関連性は否定された。

4 臨床検査, 理学検査

臨床検査 [血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査 (定性)] および理学検査 [脈拍数 (坐位) および体重] については、試験期間中、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。なお、参考までに摂取開始時から 16 週後 (後観察終了後) までの臨床検査 [血液学的検査および血液生化学的検査] および理学検査 [脈拍数 (坐位) および体重] の結果をそれぞれ表 7, 8 に示す。

III 考 察

高血圧治療ガイドライン 2014¹⁾では、I 度高血圧者のうち心血管病発症リスクにおける危険因子がない低リスク者の治療においては、まずは生活習慣の修正を行うべきであり、また、正常高値血圧者においては、生活習慣の修正によって高血圧への進展を抑制すべきであり、これによって心血管病発症リスクが軽減されるとしている。しかしながら、生活習慣の是正を継続することは決して容易ではない。このような背景から、ふだんの食生活で簡単に摂取でき、降圧作用を有する食品の存在は、高血圧予防に大きく貢献できると考える。

われわれは、正常高値血圧者および I 度高血圧者を対象にヒハツ抽出物含有粉末緑茶の降圧効果および安全性について検討した。

本試験の対象となった被験者は、年齢および BMI 以外の背景項目で群間に偏りはみられず、また、脱落例が 1 例のみであったことから、試験目的であ

る、ヒハツ抽出物の有効性および安全性の検討が可能な適切な集団を抽出できたと考えられた。

有効性評価について、摂取期間中において、試験食群では経時的な血圧低下傾向が観察されたが、プラセボ群ではそのような傾向は認められず、とくに収縮期血圧においては、緩徐ではあるものの血圧が上昇する傾向がみられた。これは、摂取期間の検査が 9 月から 12 月にかけて実施されたことから、季節変動が一因として考えられた¹¹⁾。

本試験において、試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧の変化量は、主要評価時期である 12 週後に、プラセボ群と比較して有意な低下を示した。さらに、摂取期間中における 1 週後以降のすべての評価時期でプラセボ群に対して有意な血圧低下が認められた。また、摂取終了時以後の後観察について、試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧にて、12 週後に摂取開始時より低下した血圧が 16 週後 (後観察終了後) に摂取開始時の値付近まで上昇したことから、摂取期間中に本試験食の降圧作用が発現していたことが示唆された。さらに、摂取開始時の血圧分類別における解析の結果、各層別において、全例の解析結果と同様な結果を示したことから、正常高値血圧者および I 度高血圧者のいずれにおいても、本試験食による 1 週後という早期からの降圧作用が認められた。

また、血圧改善度についても、試験食群では、血圧改善率 (1 段階以上改善) は経時的に高くなる傾向であり、12 週後には「1 段階以上改善」が 64.4% とプラセボ群の 15.0% に比べ高い改善度を示した。さらに、2 週後以降のすべての評価時期においてプラセボ群に対して有意に高い改善度を示した。

		後観察期間	
10 週後	12 週後	16 週後	
69.25±1.50	69.23±1.50	69.63±1.51	
64.80±1.26	64.69±1.25	64.94±1.25*	
74.1±1.1	75.1±1.2	73.7±1.1	
74.8±1.4*	75.5±1.3*	73.5±1.4*	

Vasan らは、120/80 mmHg 未満の至適血圧とくらべると、120~129/80~84 mmHg の正常血圧、130~139/85~89 mmHg の正常高値血圧の順に心血管病の発症率が高いことを報告しており¹²⁾、また、本邦においても同様の研究成果が報告されている¹³⁾ことから、将来、心血管病へ進行するリスクを低減する意味においても本試験食の継続摂取は有用なものであると考えられた。

食事調査による摂取エネルギーについては、試験食群では1週後以降のすべての評価時期において、一方、プラセボ群では12週後のみ、摂取開始時にくらべ有意な増加を示したが、その差はわずかなものであった。したがって、来院日直前3日間の摂取エネルギーによる来院間の摂取エネルギーの推定ではあるが、本試験では摂取エネルギーによる血圧を含む各種検査値の推移への影響はほぼないと考えられた。

以上より、ヒハツ抽出物 150 mg (ピペリンとして 90 µg) を含有する粉末緑茶を摂取することによって、収縮期血圧および拡張期血圧ともに1週後という早期から明らかな降圧効果が認められ、その後も12週後まで降圧効果は継続したことから(収縮期血圧: 139.8 mmHg から 128.8 mmHg, 拡張期血圧: 89.4 mmHg から 82.6 mmHg), その降圧効果は十分なものであると考えられた。また、12週後の血圧改善率において、プラセボ群の 15.0%にくらべ試験食群では 64.4%であったことも本試験食による降圧効果を示唆するものとして意義のある結果が得られたと考える。

ヒハツ抽出物はアルカロイドを含み、ピペリン類縁体であるピペリン、ピペロングミニン、ピペノナ

リン等を含有している。また、ピペリンはアルカロイド中に50%以上を占めているとされている¹⁴⁾。ピペリンは、L-NAME長期投与ラットのNO代謝物量の減少を抑制することが報告されており⁷⁾、また、ピペリンはラット摘出動脈血管を用いた試験により、KClおよびフェニレフリン惹起血管収縮に対して血管弛緩作用を示していることから¹⁵⁾、ピペリンおよびヒハツ抽出物はACE阻害作用ではなく、血管に作用することによって血管弛緩作用を示し、結果として血圧を低下させる可能性が示唆された。血管に作用し、血圧を低下させる天然物としてはクロロゲン酸やハイペロノイド・イソクエルシトリンが知られており、ヒト試験においてクロロゲン酸を含んだコーヒー飲料の摂取またはハイペロノイド・イソクエルシトリンを含んだ燕龍茶を摂取することによって収縮期血圧および拡張期血圧が低下することが報告されている^{16,17)}。

安全性に関しては、これまでに、動物を用いた単回投与試験および90日間反復投与試験において副作用が認められなかったことが報告されている⁵⁾。

また、本試験においては、臨床検査および理学検査について、試験期間中で臨床的に問題となるような変動は認められなかった。有害事象については、試験食群では60例中11例(18.3%)13件、プラセボ群では60例中11例(18.3%)14件に認められ、いずれも非重篤、軽度であり、試験食との因果関係は認められず、また、発現率において群間に有意差は認められなかった。さらに、個々の症例においても、摂取期間中に急激な血圧低下によるふらつき等の症状が現れた症例や、後観察期間中に継続して血圧が大きく低下し続ける症例はおらず、また、後観察期間中の血圧上昇により自覚所見に問題が生じた症例もいなかったことから、本試験食の12週間連続摂取の安全性について問題ないと考えられた。また、16週後(後観察終了後)に摂取開始時の血圧を上回るものではなく、その他検査項目においても問題となるような変動もなかったことから、本試験食の摂取終了後の安全性についても問題ないものであると考えられる。

結 論

①ヒハツ抽出物含有粉末緑茶の摂取により、試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧の変化量は、摂取期間中において、1週後以降のすべての評価時期でプラセボ群に対して有意な低下が認められた。②正常高値血圧者およびI度高血圧者における層別解析結果においても、全例の解析結果と同様に、試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧の変化量は、摂取期間中において、1週後以降のすべての評価時期でプラセボ群に対して有意な低下が認められた。③臨床検査、脈拍数、体重において臨床的に問題となるような変動は認められず、試験食に起因すると考えられる有害事象（副作用）の発現はなかった。

以上の結果より、ヒハツ抽出物 150 mg（ピペリンとして 90 μ g）含有粉末緑茶は、正常高値血圧者およびI度高血圧者に対して、早期から降圧作用を発揮し安全性の面においても問題のない食品であることが示唆され、高血圧の一次予防に大きく寄与するものと期待される。

【COI】本試験は、試験食の製造、試験実施費用等、試験に関わるすべての費用について大正製薬(株)より支援を受けて実施した。

抄 録

目的 ヒハツ抽出物含有粉末緑茶の長期摂取時における降圧効果および安全性を検討するために、正常高値血圧者およびI度高血圧者に対し、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。

方法 26～64歳の120例の被験者（男性93例、女性27例）を無作為に2群に割り付けた。試験食品はヒハツ抽出物 150 mg（ピペリンとして 90 μ g）を含有した粉末緑茶、あるいは対照食としてヒハツ抽出物を含まない粉末緑茶（プラセボ）を1日1回12週間摂取させ、血圧、副作用、有害事象、臨床検査、体重、脈拍数を観察した。

結果 試験食群における収縮期血圧および拡張期血圧の変化量は、摂取期間中における1週後以降のすべての評価時期で、プラセボ群に対して有意な血圧低下を示し、正常高値血圧者およびI度高血圧者の

層別解析においても、同様な結果を示した。また、臨床検査等の異常変動や副作用の発現も認められなかった。

結論 ヒハツ抽出物含有粉末緑茶は、正常高値血圧者およびI度高血圧者に対し、1週後という早期からの十分な降圧効果が認められ、また、安全性についても問題ない食品と考えられ、高血圧の一次予防に大きく寄与するものと期待される。

文 献

- 1) 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン2014. ライフサイエンス出版; 2014.
- 2) 厚生科学審議会. 健康日本21(第2次)の推進に関する参考資料.
- 3) 山口泰永. ヒハツエキスによる“冷え”の予防効果. FOOD Style 21 2008; 12: 32-4.
- 4) 農林省熱帯農業研究センター. 熱帯農業技術叢書第9号. 熱帯の有用作物. 1975.
- 5) Kumar S, Kamboj J, Suman, Sharma S. Overview for various aspects of the health benefits of Piper longum linn. fruit. J Acupunct Meridian Stud 2011; 4: 134-40.
- 6) Bao N, Ochir S, Sun Z, Borjihan G, Yamagishi T. Occurrence of piperidine alkaloids in Piper species collected in different areas. J Nat Med 2014; 68: 211-4.
- 7) Kumar S, Saravana KM, Raja B. Efficacy of piperine, an alkaloidal constituent of pepper on nitric oxide, antioxidants and lipid peroxidation markers in L-NAME induced hypertensive rats. Int J Res Pharm Sci 2010; 1: 300-7.
- 8) 山田典子, 西原千恵, 吉村裕之, 山口泰永, 高橋了士, 宮腰正純ほか. 冷え症に対するヒハツ(*Piper longum* L.)摂取の影響: 緩和な寒冷ストレス負荷後の皮膚表面温度の経時的変化. Jpn J Neuropsychopharmacol 2009; 29: 7-15.
- 9) 大野裕和. 血管の老化予防(Tie2活性化)に着目したヒハツエキスの冷えの予防効果. FOOD Style 21 2014; 18: 76-9
- 10) Mishra A, Mishra AK, Tiwari OP, Jha S. HPLC analysis and standardization of Brahmi vati- An Ayurvedic poly-herbal formulation. J Young Pharm 2013; 5: 77-82.
- 11) Kristal-Bonsh E, Harari G, Green MS. Seasonal change in 24-hour blood pressure and heart rate is greater among smokers than nonsmokers. Hypertension 1997; 30: 436-41.
- 12) Vasan RS, Larson MG, Leip ER, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345: 1291-7.

- 13) Shimamoto K, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya Y, et al. The risk of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with hypercholesterolemia: sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Study, a large-scale observational cohort study. *Hypertens Res* 2005; 28: 879-87.
- 14) Liu J, Bi Y, Luo R, Wu X. Simultaneous UFLC-ESI-MS/MS determination of piperine and piperlonguminine in rat plasma after oral administration of alkaloids from *Piper longum* L.: Application to pharmacokinetic studies in rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011; 879: 2885-90.
- 15) Taqvi SI, Shah AJ, Gilani AH. Blood pressure lowering and vasomodulator effects of piperine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 452-8.
- 16) 梶本修身, 中澤慶久, 鬼塚重則, 高橋豊, 香川珠実, 西部三省ほか. 燕龍茶フラボノイド含有飲料の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する降圧効果. *Health Sciences* 2005; 21: 115-29.
- 17) Ochiai R, Chikama A, Kataoka K, Tokimitsu I, Maekawa Y, Ohishi M, et al. Effects of hydroxyhydroquinone-reduced coffee on vasoreactivity and blood pressure. *Hypertens Res* 2009; 32: 969-74.

受理日 (2015-5-22), 採択日 (2015-6-23)

* * *