【原 著】

Coix-seed Reactive Derivatives(CRD) の女性における 手足の冷えに与える影響: 無作為化比較対照試験 Effect of Coix-seed Reactive Derivatives(CRD) on Cold Sensitivity of Female Hands and Feet: A Randomized Controlled Trial

鈴木信孝^{1,*}, 許 鳳浩^{1,2}, 大桑(林) 浩孝³, 上馬場和夫², 橋本慎太郎⁴
Nobutaka SUZUKI^{1,*}, Hoko KYO^{1,2}, Hirotaka OKUWA-HAYASHI³,
Kazuo UEBABA², Shintaro HASHIMOTO³

¹ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 臨床研究開発補完代替医療学講座

² 医療法人ホスピター・浦田クリニック

³ くらしき作陽大学 食文化学部

⁴ 大名町スキンクリニック

【要 旨】

古来、ハトムギは体を冷やす漢方素材の代表格とされ、熱がこもりやすい湿熱質の人には適しているが、冷え症の者は摂取を避けることが望ましいとされてきた¹⁾。ハトムギ全粒熱水抽出エキス (Coix-seed Reactive Derivatives:CRD) は、通常の漢方薬 (ヨクイニン) で使われている精白粒はもちろ、ハトムギ糠、薄皮、外殻すべてを熱水抽出して得られたエキスである。今回、女性 90 名を無作為に 3 群に割付し、CRD 2 g/日 (30 名)、4 g/日 (30 名) またはプラセボ (CRD 0 g/日) を 8 週間摂取させ、手足の冷え (手足寒) の度合いを Visual Analogue Scale(VAS) で評価した。結果は、t 検定では、摂取前と比較し、摂取 2 週間後、4 週間後、8 週間後において、プラセボ群では冷えは改善しなかった ($p=0.082, 0.067, 0.237$)。一方、CRD 2 g 群ではそれぞれ有意に改善した ($p=0.046, 0.005, 0.030$)。CRD 4 g 群では摂取 2 週間後、4 週間後ではそれぞれ有意に改善し ($p=0.002, 0.009$)、4 週間後では有意差は認めなかった ($p=0.167$)。また、一元配置分散分析 (one way ANOVA) では、プラセボ群と CRD 2 g 群では有意差は認めなかつ

たが ($p=0.571, 0.428$)、CRD 4 g 群では有意に改善した ($p=0.033$)。以上の結果より、CRD 摂取は、手足の冷えを増悪させることはなく、むしろ、改善する作用を有することが示唆された。

【キーワード】

ハトムギ, Coix-seed Reactive Derivatives (CRD), 冷え症, 無作為化比較対照試験 (RCT)

はじめに

ハトムギは中医学的には体を冷やすとされ、熱が籠りやすい湿熱質の人などには適しているが、冷え症のひどい陽虚質の人には用いにくいとされてきた¹⁾。我々は、ハトムギの外殻・薄皮・渋皮の食効に着目し、酵素処理を組み合わせたハトムギ全粒熱水抽出物 (CRD:Coix-seed Reactive Derivatives) を研究開発し (日本国特許第 3590042 号)、これまでその機能性についていくつか報告してきた^{2,4)}。ところが様々な臨床試験を実施している中で、摂取により四肢が温かく冷えが改善したという声が少なからず聞かれた。また、摂取中に当然予期された「冷え」に関する有害事象もみられなかった。

そこで以前に実施した CRD 摂取試験⁵⁾ の副次評価項目 (Secondary Endpoint) として調査した「女性のための QOL 調査票 (株式会社 LSTT 製) 70 項目中の「手足の冷え」に関する項目の尺度 (Visual Analogue Scale:VAS) の後向き研究 (retrospective study) を行ったので報告する。

受理日: 2020 年 3 月 4 日

* 〒 920-8640 石川県金沢市宝町 13-1 Tel: 076-265-2147 Fax: 076-234-4247 E-mail: pcam@med.kanazawa-u.ac.jp

材料・方法

顔に色素沈着を有する女性を対象に、ハトムギ全粒熱水抽出エキスである CRD もしくはプラセボを摂取させ、顔面皮膚色素沈着度と紅斑度の測定評価を primary endpoint として試験がデザインされ、結果はすでに本誌で報告した⁵⁾。また、secondary endpoint として女性のための QOL 調査票の 70 問のうち「手足の冷え」の設問の回答結果 (VAS のスケール記載値) を解析した。試験の詳細を以下に記載する。

1. 試験デザイン：無作為化比較対照試験

(Randomized Controlled Trial: RCT)

2. 被験者

- 1) 顔に色素沈着を認める 20 歳以上 80 歳未満の女性
- 2) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている者

なお、ハトムギにアレルギーのある者、重篤な疾患を有している者、本試験開始 2 週間前から新規に健康食品もしくは薬の使用を開始した者、その他医師が参加不適当と判断した者は対象者から除外した。

3. 摂取群、試験食品ならびに摂取期間

- A. CRD 2 g/日摂取群：1 錠 (1 g) あたり CRD 0.25 g を含有するチュアブル錠 (丸善食品株式会社製) を朝 4 錠、夕 4 錠
8 週間摂取、30 名
- B. CRD 4 g/日摂取群：1 錠 (1 g) あたり CRD 0.5 g を含有するチュアブル錠 (丸善食品株式会社製) を朝 4 錠、夕 4 錠
8 週間摂取、30 名
- C. プラセボ摂取群：1 錠 (1 g) あたり賦形剤のみを含有するチュアブル錠 (丸善食品株式会社製) を朝 4 錠、夕 4 錠
8 週間摂取、30 名

賦形剤としては、マルチトール、デキストリン、ステアリン酸カルシウム、微粒二酸化ケイ素、色素を使用し、味と色が識別できにくいように工夫した。1 日 8 錠あたりのカロリーは、エキス 2 g では 24 kcal、エキス 4 g では 27 kcal、プラセボでは 21 kcal であった。

なお、被験者には日誌をつけさせ、万一、飲み忘れた場合は、次の日に追加摂取させた。

4. 「手足の冷え」の VAS 値を抽出

上記、女性のための QOL 調査票 70 問のうちの 48 問目の調査「手足の冷え」の VAS 値を摂取前、2 週間後、4 週間後、8 週間後に抽出した。

5. 有害事象ならびに副作用の判定

有害事象については CTCAE ver.3 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用い、総合的な副作用の有無は医師 2 名で行った。

6. 統計解析

割り付け、匿名化、割り付けならびにキーオープン は第 3 者である統計学者が行い、群内の変化については、対応

ありの t 検定を行い、同じ群の時系列データに関しては、1 元配置分散分析 (one way ANOVA) を行った。

7. 倫理審査ならびに効果安全性評価委員会

倫理審査は、日本補完代替医療学会倫理審査委員会が行った。また、倫理的・科学的観点から、本研究において有効性、安全性の情報を客観的に評価し、本研究の中止・中断・再開および研究実施計画書の変更について審議し、提言を行うための効果安全性評価委員会は日本補完代替医療学会に設置された。

結果

1. 被験者背景

CRD 2 g/日摂取群では本人の都合のため 1 名の脱落がみられた。CRD 4 g/日摂取群では 4 名の脱落がみられ、内訳は 2 名が摂取期間中に妊娠したため、2 名は本人の都合のためであった。プラセボ摂取群では、2 名の脱落がみられ、1 名がヘリコバクター除菌の投薬を受けたため、1 名は本人の都合のためであった。

したがって最終解析は、CRD 2 g/日摂取群 29 名、CRD 4 g/日摂取群 26 名、プラセボ摂取群 28 名の計 83 名について行った。

CRD 2 g/日摂取群 29 名の身長、体重、BMI は 160 ± 5 cm, 55 ± 11 Kg, 22 ± 4 Kg/m², CRD 4 g/日摂取群 26 名はそれぞれ 158 ± 6 cm, 52 ± 6 Kg, 21 ± 2 Kg/m², プラセボ摂取群 28 名はそれぞれ 160 ± 5 cm, 53 ± 7 Kg, 21 ± 3 Kg/m² と有意差は認めなかった。

なお、摂取中の有害事象もしくは副作用によって脱落した者はいなかった。また、摂取コンプライアンスは、CRD 2 g/日摂取群 89 %, CRD 4 g/日摂取群 93 %, プラセボ摂取群 96 % といずれの群もほぼ 90 % 近くは摂取できており、群間の有意差も認めなかった。

2. 冷えの VAS 値 (Fig.1)

冷えに関する VAS 値は、CRD 2 g/日摂取群では、前 2.4 ± 2.08 , 2 週間後 1.9 ± 1.49 , 4 週間後 1.7 ± 1.78 , 8 週間後 1.8 ± 1.80 , CRD 4 g/日摂取群では、前 2.4 ± 1.81 , 2 週間後 1.3 ± 1.66 , 4 週間後 1.5 ± 1.49 , 8 週間後 2.0 ± 1.84 , プラセボ群では前 2.0 ± 1.49 , 2 週間後 1.4 ± 1.40 , 4 週間後 1.4 ± 1.48 , 8 週間後 1.7 ± 1.48 であった。

t 検定では、摂取前と比較し、摂取 2 週間後、4 週間後、8 週間後において、プラセボ群では冷えは改善しなかった ($p=0.082$, 0.067 , 0.237)。一方、CRD 2g/日群では摂取 2 週間後、4 週間後、8 週間後のいずれも有意に改善した ($p=0.046$, 0.005 , 0.030)。CRD 4 g/日群では 8 週間後では有意差は認めなかったものの ($p=0.167$)、摂取 2 週間後と 4 週間後ではそれぞれ有意に改善した ($p=0.002$, 0.009)。二元配置分散分析 (two way ANOVA) では、いずれの群においても有意差はみられなかった。また、一元配置分散分析 (one way ANOVA) では、プラセボ群と CRD 2g/日群ではそれぞれ有意差は認めなかったが ($p=0.571$, 0.428)、CRD 4g/日群では有意に改善した ($p=0.033$)。

Fig.1 冷えの VAS 値の推移

考 察

女性のための QOL 調査票は、女性の QOL についての 70 の質問を、手足、顔、心理的・身体的健康状態、睡眠など 15 のカテゴリーに分類したものである⁶⁾。これら質問項目の中で、手足の冷えについて、解析したところ CRD 4 g/日摂取群では一元配置分散分析で有意に冷えは改善した。また、CRD 2 g/日や CRD 4 g/日摂取群の郡内変化でも冷えが改善することを示唆する所見が得られた。また、冷えの改善度は摂取 2 週間後が最も高く、8 週間後の改善度が下降したのは、本試験が夏から秋にかけて行われたので、季節的变化を反映したものと考えた。いずれにしても、精白粒の熱水抽出物であるヨクイニンをはじめ、精白粒そのものを食することは、冷えを招くとされ、漢方医からも敬遠されがちであったが、CRD には冷えの副作用はみられず、むしろ冷えを改善する所見が得られたことは注目値する。

漢方では、冷えの自覚症状があれば治療対象となり、冷えを“冷え症”といい、その治療方法は古来研究されてきた。中国古典の傷寒論や金匱要略には、手足寒（手足の冷え）・厥冷（四肢末端の冷え）・腰中冷（腰の冷え）、背悪寒（背中の悪寒）などさまざまな冷えの種類が記載されているが、手足の冷えという設問であったので、手足寒と厥冷を包含した冷えの結果であると思われる。冷えは、貧血、低血圧、甲状腺機能低下症、膠原病に伴うレーノー現象など明らかな原因がある場合もあるが、多くの場合は、検査で明らかな異常が認められないケースも多い。今回の被検者は、事前に冷え症と診断された者ではない。したがって、今後は、事前に冷え症と診断された患者を群分けして、介入試験を実施したいと考えている。

ハトムギの穀実の構造は、内側から子実 (grain)、渋皮 (astringent skin)、薄皮 (pellicle)、外殻 (husk/hull) から成る^{7,8)}。ハトムギを料理に用いる場合や漢方薬ヨクイニンの原料である精白粒 (polished grain) を得るためには、外殻を割り、薄皮とともに風選別し、渋皮付きハトムギを研削機械で脱穀する。また、その際にできるのがハトムギ糠 (bran) である。すなわち、糠とは、渋皮と削られた子実の最外層部分から成る。

CRD が従来のハトムギ抽出物と大きく異なるのは、CRD には糠、薄皮、外殻の抽出物が豊富に含まれている点である。ハトムギの外殻の酢酸エチル抽出物中のカルコン類であるナリンゲニン (Naringenin) とフラボノイド類のケルセチン (Quercetin) には、ラットの子宮平滑筋を弛緩させる作用が報告されており⁹⁾、さらに、ナリンゲニンとケルセチンは、ラット血管平滑筋の収縮も抑制する¹⁰⁾。

一方、我々が行った LC-MS を用いた分析では、CRD 粉体中に、ナリンゲニン 11.1 (μg/g) とケルセチン 16.2 (μg/g) が含まれていることがわかっている¹¹⁾。したがって、今回、CRD 摂取により冷えが改善したメカニズムの一つとして、ハトムギ外皮が有する血管平滑筋弛緩作用による血流改善が深く関与していると思われる。

結 論

女性 90 名を対象とした 2 重盲検臨床試験により、CRD 摂取は女性の冷えを改善する可能性が示唆された。また、その作用機序として、ハトムギの外皮に含有されているナリンゲニンとケルセチンの血管平滑筋弛緩作用による血流改善が関与していると推察された。

助成元

平成 20 年 農商工等連携事業計画認定 第 1 期
(経済産業省, 中小企業庁)

利益相反

本試験に用いたハトムギ全粒熟水抽出エキス CRD は著者鈴木信孝らが設立した大学発ベンチャー企業 (株) CRD の研究開発食品である。

謝 辞

新井隆成医師, 橋本慎太郎医師, 浦田クリニック, 故杉田直道医師, 故 徳田春邦, 滝本裕子, 鈴木里芳, 宋函, ㈱ JA アグリひみ, JA 氷見市, NPO 法人 代替医療科学研究センター他, 関係各位に深謝します。

参考文献

- 1) 朱燕波, 許鳳浩, 上馬場和夫ら. 健康体質づくり～スマートライフの実現に向けて～. 未病体質研究会. 金沢. 2014.
- 2) 鈴木信孝, 許鳳浩. ハトムギ全粒熟水抽出エキス: 事例研究. 日本補完代替医療学会誌. 2018;15(2):127-132.
- 3) 上原静香, 吉川智香子, 吉田美鶴ら. ハトムギ全粒熟水抽出エキス摂取による肌改善効果. 日本補完代替医療学会誌. 2019;16(1):33-38.
- 4) 鈴木信孝, 許鳳浩, 上馬場和夫ら. ハトムギ全粒熟水抽出

エキス (Coix-seed Reactive Derivatives: CRD) 摂取が有用であった尋常性痤瘡例: 症例集積研究. 日本補完代替医療学会誌. 2019;16(2):119-120.

- 5) 鈴木信孝, 川島拓也, 許鳳浩ら. Coix-seed Reactive Derivatives (CRD) の皮膚色素沈着に与える影響に関する研究. 日本補完代替医療学会誌. 2018;15(2):85-90.
- 6) 上馬場和夫, 王紅兵, 許鳳浩ら. 女性の性周期による QOL の変動—女性のための包括的 QOL 調査票開発—. Quality of Life Journal. 2007;8(1):97-107.
- 7) 鈴木信孝. ハトムギの食品としての機能性と有用性. 特産種苗. 2009;3:20-24.
- 8) 鈴木信孝. ハトムギと健康体質. FOOD STYLE 21. 2014;18(6):57-61.
- 9) Hsia SM, Kuo YH, Chiang W, et al. Effects of adlay hull extracts on uterine contraction and Ca²⁺ mobilization in the rat. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008;295(3):E719-726.
- 10) Ajay M, Gilani AU, Mustafa MR. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. Life Sci. 2003;74(5):603-612.
- 11) 鈴木信孝, 滝埜昌彦, 大桑 (林) 浩孝. 液体クロマトグラフィー / 質量分析法 (LC-MS) を用いたハトムギ全粒熟水抽出エキス (CRD) 中フェノール化合物の分析. 日本補完代替医療学会誌. 2020;17(1):(in press).

ABSTRACT

Effect of Coix-seed Reactive Derivatives(CRD) on Cold Sensitivity of Female Hands and Feet: A Randomized Controlled Trial

Nobutaka SUZUKI¹, Hoko KYO^{1,2}, Hirotaka OKUWA-HAYASHI³

Kazuo UEBABA², Shintaro HASHIMOTO⁴

¹ Department of Complementary and Alternative Medicine Clinical Research and Development, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

² Urata Clinic, Hospy Medical Association

³ Faculty of Food Culture, Kurashiki Sakuyo University

⁴ Daimyomachi skin Clinic

We evaluated the effect of Coix-seed Reactive Derivatives (CRD) on cold sensitivity of female hands and feet. Ninety females were assigned randomly to 3 groups and CRD(2g/day, 4g/day or placebo) was administrated for 8weeks. Significant improvement of cold sensitivity was observed in both the 2g/day and 4g/day groups.

It was speculated that a naringenin and a quercetin as active ingredients of adlay hull may play a critical role in ameliorating effect on blood flow.

Key words: *Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf, Coix-seed Reactive Derivatives (CRD), Cold sensitivity, randomized controlled trial (RCT)