



至適血圧および血圧が低めで 冷えを感じやすい健常成人を対象とした セイヨウサンザシ由来フラボノイドおよび カプサイシン含有サプリメントによる冷えの改善効果： 無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

名嶋真智¹⁾／宮田晃史²⁾／松本剛徹³⁾

Masatomo NAJIMA¹⁾／Akinobu MIYATA²⁾／Takanori MATSUMOTO³⁾

1) Japan Clinical Trial Association (JACTA)

2) Nihonbashi M's Clinic

3) Realnet Co., Ltd.

● 要約

目的：至適血圧および血圧が低めの健康な日本人成人男女で冷えを感じやすい者を対象に、セイヨウサンザシ由来フラボノイドおよびカプサイシンを含むサプリメントを継続して摂取すると、冷えにどのような効果を及ぼすのかを検証することとした。

方法：試験品を12週間摂取する無作為化プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。アウトカムを、VASを用いた冷えに関する自己評価、末梢血流、深部体温、冷水負荷試験による皮膚表面回復温度とした。また、試験品の安全性についても評価した。

結果：介入群（FC群）14人、プラセボ群19人が試験を完遂し、解析対象不採用者はおらず、解析対象は33人だった。FC群とプラセボ群を群間比較した結果、12週後に末梢血流と深部体温に有意な差がみられた。また、冷水負荷試験後の皮膚表面回復温度AUCを評価した結果、12週後にFC群はプラセボ群よりも有意に増加した。また、試験期間中、有害事象の発現はみられなかった。

まとめ：至適血圧および血圧が低めで冷えを感じやすい健康な成人がセイヨウサンザシ由来フラボノイドとカプサイシンを含有するサプリメントを12週間摂取すると、末梢血流が良くなり、深部体温が上昇し、冷えの感覚が改善された。また、冷えた環境下で末梢の皮膚表面温度が上昇した。サプリメント摂取による安全性も確認された。

Key Words：セイヨウサンザシ (Hawthorn), フラボノイド (flavonoid), カプサイシン (capsaicin), 冷え症 (cold sensitivity), 末梢血流 (peripheral blood flow), 低血圧 (hypotension)

1) 一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA)

2) 日本橋エムズクリニック

3) 株式会社リアルネット

1. 序 論

国民生活基礎調査によれば、多くの日本人女性が「手足が冷える」と有訴しており、加齢に伴い増加している¹⁾。冷え症は医学的な診断名ではないため、その定義は研究者によって異なるが、「主に末梢部位の冷感の自覚で循環不全を伴う」ものと言える²⁾。また、手足の冷えの自覚の他に、肩こりや頭痛などの随伴症状を有することが多い³⁾。様々な研究の結果、女性が冷えを自覚する頻度は50～70%とされているが²⁾³⁾、男性を対象とした研究や、継続的な食品摂取による効果の検証は少ない。

一方、サンザシの実実は古くから生薬として用いられ、消化吸収を助け、血液の滞りを改善すると言われる⁴⁾。またカプサイシンは唐辛子の辛み成分として広く知られており、摂取すると皮膚温度や深部体温が上昇し、心拍数や血圧が上昇する⁵⁾。そこで我々は、セイヨウサンザシ由来フラボノイドとカプサイシンを含む食品が、至適血圧および血圧が低めで冷えを感じやすい健康な日本人成人男女の冷えにどのような効果を及ぼすのかを検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行ったので報告する。

2. 対象および方法

2.1. 試験デザイン

一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) (東京都) を試験機関とし、宮田晃史 (日本橋エムズクリニック 院長) (東京都) を試験総括責任医師として、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。測定は東京 TM クリニック (東京都) 内検査室にて行った。本試験は UMIN Clinical Trials Registry に登録され (試験 ID : UMIN000033336)、実施された。

2.2. 対象者

JACTA が株式会社ヒューマ (東京都) を通じて一般募集し、以下の選択基準を満たし、除外基準に合致せず、試験品の摂取を自ら希望する者を被験者とした。被験者に対して同意説明文書を渡し、文書および口頭により本試験の目的と方法を十分に説明し、被験者から自由意思による同意を文書で得て実施された。なお、被験者の冷え症診断については、寺澤 (1987) の基準を援用してアンケートを実施し、冷えの自覚が全くない者と、冷え症者⁶⁾ を除外した。冷え症の基準を表 1 に示す。

表 1 冷え症の基準

< 質問項目 >

-
- Q1. 年間を通じて、身体の冷えを感じることはほとんど無い → はい ・ いいえ
- Q2. ご自身の症状で6ヶ月以上にわたって当てはまるものを以下の3項目からすべてお選びください。
- 2-1. 他の多くの人に比べて“寒がり”の性分だと思う。
 - 2-2. 腰や手足、あるいは身体の一部に冷えがあってつらい。
 - 2-3. 冬になると冷えるので電気毛布や電気敷布、あるいはカイロなどをいつも用いているようにしている。
- Q3. ご自身の症状で6ヶ月以上にわたって当てはまるものを以下の5項目からすべてお選びください。
- 3-1. 身体全体が冷えてつらいことがある。
 - 3-2. 足が冷えるので夏でも厚い靴下をはくようにしている。
 - 3-3. 冷房のきいているところは身体が冷えてつらい。
 - 3-4. 他の多くの人に比べてかなり厚着するほうだと思う。
 - 3-5. 手足が他の多くの人より冷たいほうだと思う。
-

< 除外基準 >

-
- ① Q1 で「はい」を選択した者は、冷えの自覚がない者として除外
 - ② Q2 (重要項目) 中2項目以上選択した者は、冷え症として除外
 - ③ Q2 (重要項目) 中1項目と、Q3 (参考項目) 中2項目以上選択した者は、冷え症として除外
 - ④ Q3 (参考項目) 中4項目以上選択した者は、冷え症として除外
-

表 2-1 原材料 (1粒 470 mg あたり)

項 目	FC	HF	プラセボ
西洋サンザシ乾燥エキス	112.5 mg	112.5 mg	—
トウガラシ	5 mg	—	—
サフラワーサラダ油	○	○	○
ミツロウ	○	○	○
グリセリン脂肪酸エステル	○	○	○
植物レシチン (大豆由来)	○	○	○
ゼラチン	○	○	○
グリセリン	○	○	○
還元水あめ	○	○	○

2.2.1. 選択基準

- (1) 18 歳以上 59 歳以下の健康な日本人男女
- (2) 至適血圧 (収縮期血圧 120 mmHg 以下かつ拡張期血圧 80 mmHg 以下) または、血圧が低め (収縮期血圧 101 ~ 120 mmHg または拡張期血圧 61 ~ 80 mmHg) の者
- (3) 冷えの自覚がある者

2.2.2. 除外基準

- (1) 低血圧と診断された者
- (2) 冷え症⁶⁾と診断された者
- (3) 食物に対するアレルギーの既往歴がある者
- (4) 妊娠中、授乳中の者
- (5) 試験結果に影響する可能性があると思われる医薬品を服用または塗布している者
- (6) 試験結果に影響する可能性があると思われる健康食品を日常的に摂取している者
- (7) 検査部位に炎症や皮膚疾患がみられる者
- (8) 試験総括医師が適切でないことを認めた者

2.3. 倫理審査委員会および被験者の同意

本試験はヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月フォルタレザ改訂) に基づく倫理的原則, および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (2017 年一部改正) に則り, 薬事法有識者会議倫理審査委員会 (委員長: 宝賀寿男 弁護士) の承認を得たのち, 被験者に同意説明文書を渡し, 文書および口頭により本試験の目的と方法を十分に説明し, 被験者から自由意思による同意を文書で得て実施された。

2.4. 試験品

試験品は株式会社リアルネットより提供された。セイヨウサンザシ由来フラボノイドおよびカプサイシンを含むソフトカプセル (以降, FC) と, セイヨウサンザシ由来フラボノイドを含むカプサイシ

表 2-2 栄養成分 (100 g あたり)

項 目	FC	HF	プラセボ
エネルギー	571 kcal	567 kcal	700 kcal
水分	5.5 g	4.5 g	4.6 g
たんぱく質	23.0 g	24.4 g	22.2 g
脂 質	40.2 g	38.6 g	63.6 g
炭水化物	29.3 g	30.6 g	9.6 g
食塩相当量	0.0538 g	0.0447 g	0.024 g

ンを含まないソフトカプセル (以降, HF) を用い, セイヨウサンザシ由来フラボノイドとカプサイシンのいずれも含まないソフトカプセルをプラセボ (以降, プラセボ) として, 比較評価した。いずれのソフトカプセルも形, 色, 香り, 味で見分けがつかないように識別記号で管理した。試験品の原材料と栄養成分を表 2-1, 2-2 に示す。1 日 1 回夕食後に 4 粒 (1 粒あたり 470 mg) を水またはお湯と一緒に摂取し, 12 週間継続させた。また試験品は, 高温多湿と直射日光を避けて保管するよう指示した。FC 中に含まれるセイヨウサンザシエキス由来フラボノイドは 5.6 mg (ハイペリンとして), カプサイシンは 0.28 mg で, プラセボにセイヨウサンザシエキス由来フラボノイドおよびカプサイシンは含まれなかった。

2.5. 無作為化

試験総括責任医師の判断により, 選択基準を満たし除外基準に合致しない 63 人 (男 15 人, 女 48 人) を選択した。試験に関係のない割付責任者が偏りを防ぐために, 男女比と年齢を考慮したうえで乱数表を用いて, グループ A, B, C の 3 群に 21 人ずつ振り分けた (図 1)。割付内容は割付責任者が厳重に保管し, 臨床試験データ固定後に試験実施機関に開示した。なお, グループ A の被験者は FC

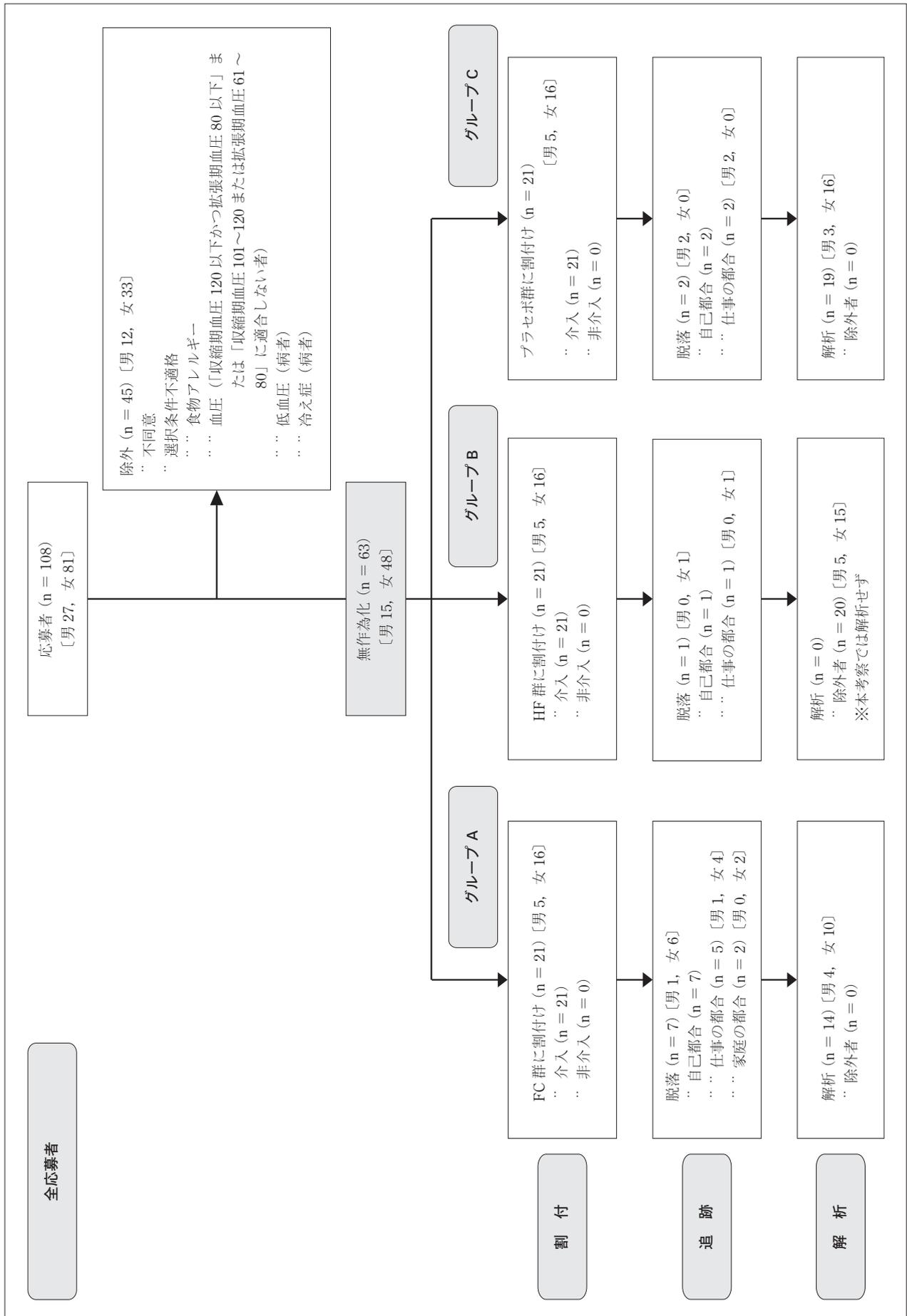


図1 解析対象者決定のプロセス

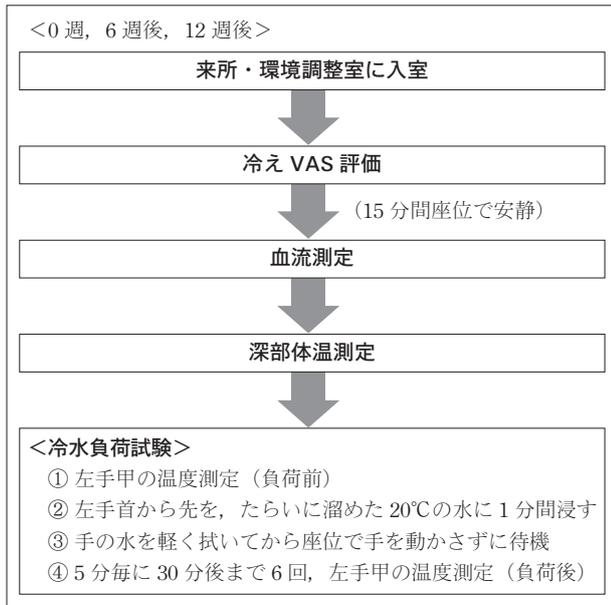


図2 検査日の試験手順

を, グループ B の被験者は HF を, グループ C の被験者はプラセボをそれぞれ 12 週間摂取した。

2.6. 試験スケジュール

試験期間を 2018 年 7 月から 11 月とし, 摂取前 (0 週) と摂取を開始してから 6 週後, 12 週後に来所し検査を行った。検査日前夜のアルコール摂取を禁止し, 当日は試験開始 2 時間前までに通常の食事を摂ってから 3 回の検査日の同じ時間に来院させた。試験期間中は, 新たにサプリメントの摂取を開始しないこと, 暴飲暴食を避けて通常の生活を維持することを指示した。また, 試験品の摂取状況, 有害事象と体調を記した日誌の提出を義務付けた。

3. 評価項目

冷えの状態を確認するため, VAS による冷えの自覚症状, 血圧, 末梢血流, 深部体温, 皮膚表面回復温度を評価した。検査日の試験手順を図 2 に示す。

3.1. 冷え VAS

温度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $50 \pm 10 \text{ RH}\%$ に保った環境調整室に入室後, 最近 1 週間の冷えの状態について自己評価させた。10 cm のスケールを用い, 「手足の冷えを全く感じない最良の感覚」を 0 cm, 「手足が冷えてつらい最悪の感覚」を 10 cm とし, 被験者自身の状態を指で示して回答させた。数値が大きいかほど冷えが強い。

表 3 被験者背景 (解析対象者)

項目	単位	FC 群	プラセボ群
被験者数	人	14	19
男:女*	人	4:10	3:16
年齢*	歳	46.2 ± 9.8	46.7 ± 7.3
収縮期血圧*	mmHg	115.8 ± 11.6	110.3 ± 9.9
拡張期血圧*	mmHg	75.0 ± 6.1	70.6 ± 9.6
冷え VAS*	cm	3.90 ± 2.88	3.19 ± 2.39

平均値 ± 標準偏差

*No significant differences

3.2. 末梢血流

15 分座位で安静にしたのち, 超音波血流計 ES-100V3 (株式会社 Hadeco) を用い, 検査員が被験者の左手拇指球の甲側部分の血流を 1 回測定した。血流が安定した 5 秒間の平均値を採用した。

3.3. 深部体温

耳式体温計 MC-510 (オムロンヘルスケア株式会社) を用い, 検査員が被験者の左耳の鼓膜温度を 1 回測定した。

3.4. 皮膚表面回復温度

たらいに溜めた 20°C の水に左手首から先を 1 分間浸す冷水負荷試験を実施した。検査員が赤外放射温度計 (サーモグラフィ) testo 835-T1 (Testo SE & KGaA) を用いて, 被験者の左手甲の温度を, 負荷前と負荷後 5 分から 30 分まで 5 分毎にそれぞれ 1 回ずつ, 計 6 回測定した。負荷後に手の水を軽く拭いてから座位で手を動かさないように 30 分間安静にさせた。

3.5. 安全性

測定と試験期間中の有害事象に関する日誌による調査をもとに評価した。有害事象とは試験中に被験者に生じたあらゆる好ましくない事象で, 試験品との関連は問わない。また副作用 (有害反応) は試験品との関連が否定できないものをいう。

3.6. 統計解析

FAS を採用した。サンプルサイズとデータの多様性については考慮せず, 欠損値はなかった。各項目の測定値は, 平均値 ± 標準偏差で示した。FC 群とプラセボ群の群間比較に関しては Student の t 検定を, ベースラインと摂取後の比較に関しては対応のある t 検定を行った。被験者背景の偏りに関して, 性別はカイ二乗検定を, その他の項目は

表4 冷えVAS・末梢血流・深部体温の推移

項目	単位	時点	測定値		p値 ²⁾
			FC群 (n=14) ¹⁾	プラセボ群 (n=19) ¹⁾	
冷えVAS	cm	0週	3.90 ± 2.88	3.19 ± 2.39	0.417
		6週後	2.63 ± 1.89	2.74 ± 2.16	
		△0-6週	-1.27 ± 2.24 [†]	-0.45 ± 3.19	
		12週後	2.01 ± 2.17	3.07 ± 2.30	
		△0-12週	-1.89 ± 2.05 ^{**}	-0.12 ± 3.10	0.074 [‡]
末梢血流	cm/s, kHz	0週	11.15 ± 3.70	13.12 ± 3.60	0.654
		6週後	13.64 ± 5.35	16.21 ± 5.11	
		△0-6週	2.49 ± 3.78 [*]	3.09 ± 3.77 ^{**}	
		12週後	16.34 ± 5.49	11.63 ± 2.90	
		△0-12週	5.19 ± 5.42 ^{**}	-1.48 ± 2.83 [*]	<0.001 ^{##}
深部体温	度	0週	37.09 ± 0.56	37.42 ± 0.43	0.597
		6週後	37.30 ± 0.35	37.55 ± 0.32	
		△0-6週	0.21 ± 0.36 [†]	0.13 ± 0.43	
		12週後	37.64 ± 0.45	37.47 ± 0.31	
		△0-12週	0.55 ± 0.44 ^{**}	0.05 ± 0.51	0.007 ^{##}

平均値 ± 標準偏差

1) [†] p < 0.1, * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. 0週

2) [‡] p < 0.1, ^{##} p < 0.01 vs. プラセボ群

Student の t 検定を行った。いずれも危険率5%未満 (p < 0.05) を有意差ありと判定した。統計解析ソフトは、Statcel 4 (柳井久江, 2015) とエクセル統計 2.15 (SSRI) を使用した。

4. 結 果

4.1. 研究対象と被験者背景

63人 (各群21人) が介入を開始した。10人 (FC群7人, HF群1人, プラセボ群2人) が自己の都合 (仕事の都合8人, 家庭の都合2人) により試験を中止し, 53人が12週後まで完遂したが, 本考察ではセイヨウサンザシ由来フラボノイドおよびカプサイシンを含む食品が冷えに及ぼす効果を検証するため, FC群を対象としてプラセボ群との比較研究を行うこととした。(カプサイシンを含まない食品 (HF群) に関する考察は機会を改めて報告する。)

FC群とプラセボ群に解析対象不採用者はおらず, 解析対象は33人 (FC群14人, プラセボ群19人) だった。対象者の年齢は21~57歳, 平均46.5 ± 8.3歳だった。解析対象決定までのプロセスを図1に, 被験者の背景を表3に示す。男女の割合, 年齢, 収縮期血圧と拡張期血圧, 冷えVASに関して両群に偏りはなかった。

表5 皮膚表面温度の推移

測定日	AUC (度・分)		p値 ²⁾
	FC群 (n=14) ¹⁾	プラセボ群 (n=19) ¹⁾	
0週	803.5 ± 26.8	810.1 ± 25.8	0.484
6週後	803.6 ± 40.7	815.2 ± 24.2	0.310
12週後	824.8 ± 31.5 [*]	793.1 ± 60.7	0.085 [‡]

平均値 ± 標準偏差

1) * p < 0.05 vs. 0週

2) [‡] p < 0.1 vs. プラセボ群

4.2. 冷えVAS, 末梢血流, 深部体温

冷えVAS, 末梢血流, 深部体温の測定結果を表4に示す。冷えVASについて, 各群の0週から12週後の変化量を群間比較したところ有意傾向がみられた。FC群は, 0週と比較して12週後に冷えVASが有意に改善した。末梢血流について, 各群の0週から12週後の変化量を群間比較したところ有意な差がみられた。FC群は0週と比べて6週後と12週後に有意に増加したが, プラセボ群は6週後に有意に増加したものの12週後に有意に減少した。深部体温について, 各群の0週から12週後の変化量を群間比較したところ有意な差がみられた。FC群は0週と比べて12週後に有意に上昇 (6週後

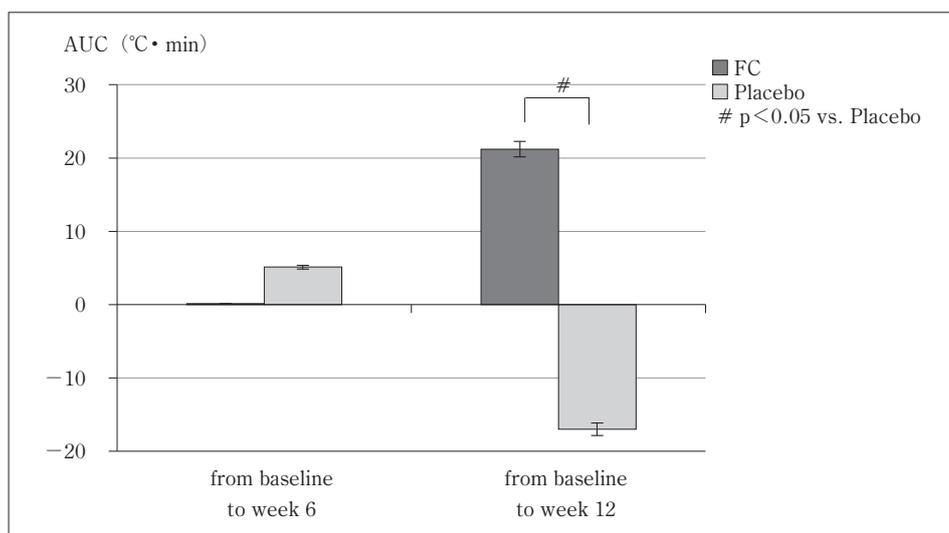


図2 皮膚表面回復温度 (Changes in AUC from baseline)

に上昇傾向)したが、プラセボ群に有意な変化はみられなかった。

4.3. 皮膚表面回復温度

冷水負荷試験後の皮膚表面温度の結果を表5に示す。各測定日の冷水負荷後5～30分までのAUCを求めて評価した。12週後のAUCについて、FC群はプラセボ群よりも増加する傾向がみられた。経時的な変化については、FC群は12週後に有意に増加した。

さらに、0週から6週後と12週後のAUCの変化量(Changes in AUC from baseline)を比較した。12週後にFC群はプラセボ群よりも有意に増加した($p=0.021$) (図3)。

4.4. 安全性

自己都合(仕事の都合、家庭の都合)で来所できず、試験を中止した被験者が9人(FC群7人、プラセボ群2人)いたが、有害事象はなく試験品との因果関係もなかった。測定および日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果、また医師の診断からも、本試験において有害事象の発現はみられず、試験品に起因する臨床上の副作用も認められなかった。

5. 考 察

本試験では、至適血圧および血圧が低めで冷えを感じやすい健康な成人が、セイヨウサンザシの葉と花から抽出したエキスとトウガラシエキスを含有したサプリメントを継続して摂取することにより、冷

えにどのような効果を及ぼすかを検証した。その結果、サプリメントを12週間摂取すると、末梢血流が良くなり、深部体温が上昇し、冷えの感覚が改善された。また、冷えた環境下で皮膚表面温度が上昇したことが分かった。セイヨウサンザシエキスに含まれるフラボノイドおよびトウガラシエキスに含まれるカプサイシンが作用したと考えられる。

セイヨウサンザシの学名は *Crataegus laevigata*, *Crataegus monogyna* (英名; Hawthorn) といい、バラ科サンザシ属の落葉低木で棘があり花をつける。ヨーロッパでは、古くからその葉、花、実が、高血圧や心不全の治療に用いられてきた。近年、これらのアルコール抽出エキスに含まれるフラボノイドが循環系に作用し、心不全に効果があることが明らかにされている⁷⁾⁸⁾。日本においても強心剤や滋養強壮保健薬の主成分として使用されてきたが⁹⁾、現在はセイヨウサンザシの葉と果実は「医薬品の効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リスト」¹⁰⁾に記載され、健康食品や化粧品に広く用いられている。セイヨウサンザシフラボノイドの効果として、抗酸化¹¹⁾¹²⁾、光老化防止¹³⁾、血中脂質改善¹⁴⁾、抗ガン¹⁵⁾などが挙げられる。また、セイヨウサンザシエキスと樟脳エキスは低血圧を改善すると言われ¹⁶⁾¹⁷⁾、ドイツで医薬品として販売されている。セイヨウサンザシエキスの長期摂取により血圧が安定するという報告もある¹⁸⁾。

カプサイシンはエネルギー代謝を亢進し¹⁹⁾脂肪の蓄積を抑制する²⁰⁾²¹⁾成分として食品に利用されて

きた。カプサイシンを摂取すると交感神経が活性化し、一時的に心拍数と血圧が上昇し、体熱が上昇すると考えられている⁹⁾。セイヨウサンザシエキス由来フラボノイドおよびカプサイシンの長期摂取には体温調節効果と末梢血流改善効果があり、結果として末梢血流が良くなり、深部体温が上昇し、冷えの感覚が改善され、冷えた環境下で皮膚表面温度が上昇したと推察された。

本研究では、冷えた環境下での皮膚表面温度回復効果を検証するため冷水負荷試験を実施し²²⁾、その評価にAUC (Area under the curve) を採用した²³⁾²⁴⁾。冷水負荷試験は体の一部を冷水に浸しその後の体温回復状況を調べるもので、閉塞性動脈硬化症、レイノー病、膠原病、糖尿病に伴う血管障害を診断するために用いられており、冷え症を判定するための方法としても取り入れられている²⁵⁾²⁶⁾。その一方で、被験者に痛みを伴う冷感刺激を与えることは身体的、精神的な負担が大きいと考えられる²⁷⁾ため、我々は冷水の温度を20℃に設定して実施した。またAUCは、消費者庁の「特定保健用食品の表示許可等について」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」²⁸⁾において、食後血糖値と食後中性脂肪を評価する指標とされている。AUCを用いて冷水負荷後の体表温度や血圧の変化を評価した研究もあり²³⁾²⁴⁾、今回我々が冷水負荷試験による皮膚表面回復温度を、AUCを用いて評価したことは妥当と考えた。また、0週から継続摂取後のAUCの変化量 (Changes in AUC from baseline) を検討したことについても有効な評価と言える²⁹⁾³⁰⁾。今回、冷えた環境下での皮膚表面温度回復効果を評価した結果、プラセボ群においてベースライン (0週) の回復温度 (AUC) が12週後に低下した。ベースライン (0週) の測定は7~8月に実施され、12週後の測定は10~11月に実施されたことから、季節的な要因や測定当日の天候が影響したことが考えられるが、原因究明については今後の研究に期待したい。

本研究では、至適血圧および血圧が低めで冷えを感じやすい健康な成人を対象とした。低血圧の明確な基準はないが、WHOの定義 (収縮期血圧100 mmHg以下、拡張期血圧60 mmHg以下)³¹⁾ を選択基準とし、試験総括責任医師が病者と判断する者を除外した。また、冷えを感じやすい人については、

寺澤が提唱する「冷え症診断基準」⁶⁾を援用し (表1)、試験総括責任医師が病者と判断する者を除外した。寺澤は、各症状が6カ月以上にわたっていることを前提とし、重要項目2項目以上、重要項目1項目+参考項目2項目以上、または参考項目4項目以上を満たす者を冷え症としているが、現在でも冷え症の定義や客観的な指標は明確ではない。年齢層別の冷えの自覚頻度の傾向は様々であり³⁾³²⁾、調査を実施した年月の違いや調査地域の生活環境の違いも冷えの自覚に影響すると考えられる。

一般的に、低血圧は冷え症の原因の1つといわれる。低血圧による血行不良のためと考えられるが、血圧と冷えの関係については今後の研究課題としたい。

ま と め

至適血圧および血圧が低めで冷えを感じやすい健康な成人がセイヨウサンザシ由来フラボノイドとカプサイシンを含有するサプリメントを12週間摂取することにより、末梢血流が良くなり、深部体温が上昇し、冷えの感覚が改善された。また、冷えた環境下で末梢の皮膚表面温度が上昇したことが分かった。更に、サプリメント摂取による安全性も確認された。

利 益 相 反

本研究は、株式会社リアルネットの財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

参 考 文 献

- 1) 国民生活基礎調査：平成28年国民生活基礎調査の概況。厚生労働省。
- 2) 西川桃子，我部山キヨ子：冷え症の定義，測定，特徴および妊婦の冷え症に関する文献レビューと今後の研究の方向性。京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻紀要，健康科学2009；6：57-65。
- 3) 今井美和，赤祖父一知，福西秀信：成人女性の冷えの自覚とその要因についての検討。石川看護雑誌2007；4：55-64。
- 4) 養命酒製造株式会社：生薬百選77，山査子 (サンザシ)。元気通信2010年8月号。
- 5) Hachiya S, Kawabata F, Ohnuki K, et al: Effects of CH-19 Sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, on sympathetic nervous activity, body temperature, heart rate, and blood pressure in humans. Biosci Biotechnol Biochem 2007; 71 (3): 671-6.

- 6) 寺澤捷年：漢方医学における「冷え症」の認識とその治療. 生薬学雑誌 1987; **41** (2): 85-96.
- 7) 川村智子, 久田陽一, 奥田和代, 他：サンザシの生薬学研究 1—Crataegus 属植物の flavonoid 含量について—. 生薬学雑誌 1993; **47** (2): 156-64.
- 8) Holubarsch CJF, Colucci WS, Eha J: Benefit-Risk Assessment of Crataegus Extract WS 1442: An Evidence-Based Review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; **18** (1): 25-36.
- 9) 酒井信夫, 川口基一郎, 鎌倉浩之, 他：セイヨウサンザシ (*Crataegus oxyacantha* L.) 葉の主成分並びに同植物葉及び市販セイヨウサンザシ葉製品の分析. 日本食品化学学会誌 2007; **14** (2): 56-62.
- 10) 厚生省薬務局長通知, 別添 3. 医薬品の効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料) リスト (平成 30 年 4 月 18 日一部改正). 薬発第 476 号.
- 11) Yoo KM, Lee CH, Lee H, et al: Relative antioxidant and cytoprotective activities of common herbs. *Food Chem* 2008; **106** (3): 929-36.
- 12) Quettier-Deleu C, Voiselle G, Fruchart JC, et al: Hawthorn extracts inhibit LDL oxidation. *Pharmazie* 2003; **58** (8): 577-81.
- 13) Liu S, You L, Zhao Y, et al: Hawthorn Polyphenol Extract Inhibits UVB-Induced Skin Photoaging by Regulating MMP Expression and Type I Procollagen Production in Mice. *J Agric Food Chem* 2018; **66** (32): 8537-46.
- 14) Dong P, Pan L, Zhang X, et al: Hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bunge) leave flavonoids attenuate atherosclerosis development in apoE knock-out mice. *J Ethnopharmacol* 2017; **198**: 479-88.
- 15) Li T, Zhu J, Guo L, et al: Differential effects of polyphenols-enriched extracts from hawthorn fruit peels and fleshes on cell cycle and apoptosis in human MCF-7 breast carcinoma cells. *Food Chem* 2013; **141** (2): 1008-18.
- 16) Schandry R, Duschek S: The effect of Camphor-Crataegus berry extract combination on blood pressure and mental functions in chronic hypotension—a randomized placebo controlled double blind design. *Phytomedicine* 2008; **15** (11): 914-22.
- 17) Kroll M, Ring C, Gaus W, et al: A randomized trial of Korodin Herz-Kreislauf-Tropfen as add-on treatment in older patients with orthostatic hypotension. *Phytomedicine* 2005; **12** (6-7): 395-402.
- 18) Belz GG, Butzer R, Gaus W, et al: Camphor-Crataegus berry extract combination dose-dependently reduces tilt induced fall in blood pressure in orthostatic hypotension. *Phytomedicine* 2002; **9** (7): 581-8.
- 19) Yoshioka M, Lim K, Kikuzato S, et al: Effects of Red-Pepper Diet on the Energy Metabolism in Men. *J Nutr Sci Vitaminol* 1995; **41** (6): 647-56.
- 20) 八木典子, 野口聡裕, 岡田 彩: 肥満ラットに対するカプサイシン投与が体重減少とエネルギー消費に及ぼす効果. 日本栄養・食糧学会誌 2000; **53** (5): 227-31.
- 21) Kawada T, Hagihara K, Iwai K: Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *J Nutr* 1986; **116** (7): 1272-8.
- 22) 吉谷佳代, 南 利子, 宅見央子, 他: 冷えを訴える女性に及ぼす酵素処理ヘスベリジンの効果. 日本栄養・食糧学会誌 2008; **61** (5): 233-9.
- 23) Antonio-Rubio I, Madrid-Navarro CJ, Salazar-López, et al: Abnormal thermography in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; **21** (8): 852-7.
- 24) Mei H, Gu D, Rice TK, et al: Heritability of blood pressure responses to cold pressor test in a Chinese population. *Am J Hypertens* 2009; **22** (10): 1096-100.
- 25) 楠見由里子, 江守陽子: 成熟期女性を対象とした冷水負荷試験による冷え症の評価. 日本助産学会誌 2009; **23** (2): 241-50.
- 26) 山田典子, 別宮直子, 吉村裕之: 判別分析による若年女性の冷え症を識別する指標の選択: 冷え症者の身体面および精神面の特性. 日本神経精神薬理学雑誌 2007; **27** (5): 191-9.
- 27) 尾形 優, 金子健太郎, 後藤慶太, 他: 冷え症の生理学的メカニズムについて—循環動態および自律神経活動指標による評価—. 日本看護技術学会誌 2017; **15** (3): 227-34.
- 28) 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. 特定保健用食品の表示許可等について. 消食表第 259 号. 平成 26 年 10 月 30 日. 消費者庁.
- 29) Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, et al: A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; **88**: 22-33.
- 30) Nishimura A, Usui S, Kumashiro N, et al: Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized 24-week open-label clinical trial. *Endocr J* 2016; **63** (12): 1087-98.
- 31) 東海四県薬剤師会情報システム委員会: 4. 低血圧. 一般社団法人愛知県薬剤師会, 薬事情報センター. https://www.apha.jp/medicine_room/entry-3518.html (2018 年 12 月閲覧)
- 32) 藤原元子, 細野剛良, 平田耕造: 冷え症の成因に関する基礎的研究. 体力研究 1996; **91**: 142-7.