



# 硝酸塩による血流および冷え改善効果： 無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

金子 剛<sup>1)</sup>／宮田晃史<sup>2)</sup>／上山永生<sup>3)</sup>

## ● 要旨

**目的：**冷えの傾向がある健康な日本人成人男女を対象に、硝酸塩を含有するレッドスピナッチ食品を継続摂取することによる冷え改善効果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。平常安静時の末梢血流量と、冷水負荷試験による皮膚表面回復温度をアウトカムとした。また、試験品の安全性についても評価した。

**結果：**介入群（RS群）23人、プラセボ群26人が試験を完遂し、解析対象不採用者はおらず、解析対象例数は49だった。RS群とプラセボ群を群間比較した結果、0～12週の末梢血流変化量に有意な差がみられた。また、冷水負荷試験の結果、12週後にRS群は冷水負荷時の皮膚表面温度がプラセボ群よりも有意に高く、AUC<sup>0-5m</sup>、AUC<sup>5-10m</sup>がプラセボ群と比較して有意に大きかった。また、血液検査と尿検査の結果、および試験期間中の日誌による評価からも、有害事象の発現はみられなかった。

**まとめ：**冷えの傾向がある健康な成人が硝酸塩を12週間摂取すると、末梢血流量が増加し、冷えた環境下における皮膚表面温度が上昇した。食品摂取による安全性も確認された。

**Key Words：**レッドスピナッチ (red spinach), 硝酸塩 (nitrate), 冷え症 (cold sensitivity), 末梢血流 (peripheral blood flow), 曲線下面積; AUC (area under the curve; AUC)

## 1. 序 論

冷え性とは、「通常、人が苦痛を感じない程度の温度環境において、身体の末梢部位である四肢や腰部に強い冷感を自覚し、随伴症状によって日常生活に苦痛を感じている場合」(寺澤, 1987)<sup>1)</sup>と定義され、女性特有の不定愁訴として捉えられてきた<sup>2)</sup>。現代では、「夏冷え」や「冷房病」といわれるような、女性の社会進出やエアコンの普及など生活様式の変化による冷え<sup>3,4)</sup>、バランスの悪い食事など食生活が原因の冷えも知られている<sup>5)</sup>。また、国民生活基礎調査によれば、男性でも手足の冷えを有訴す

る人が14.1%<sup>6)</sup>おり、冷えによる苦痛の頻度は男女で差がないという報告がある<sup>7)</sup>。

一方、近年の健康ブームや自然回帰の高まりに伴い、家庭でベビーリーフを栽培する人が増えている。食品スーパーでも、レッドスピナッチ、ルッコラ、レッドケール、グリーンロメインなどの野菜の幼葉を混ぜたミックスパックが販売されており<sup>8)</sup>、くせがなくて食べやすく、手軽なうえ栄養価も高いと評判を得ている。中でも「サラダほうれん草」と呼ばれるレッドスピナッチは、従来のほうれん草と比べて、ビタミン・ミネラル類が同程度に含まれ、シュウ酸が少なく葉酸が多いことから<sup>9)</sup>、生食で効

1) 日本臨床試験協会 (JACTA) / Takeshi KANEKO ; JACTA (Japan Clinical Trial Association)

2) 日本橋エムズクリニック / Akinobu MIYATA ; Nihonbashi M's Clinic

3) ゲンナイ製薬株式会社 / Hisao UEYAMA ; Gennai Seiyaku Co., Ltd.

**< アンケート項目 >**

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。

**< 診断基準 >**

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

図1 冷え症診断基準<sup>1)</sup>

率よく栄養を摂取することができる」と注目されている。レタスやほうれん草などの緑葉野菜に多く含まれる硝酸塩は、かつては一酸化窒素の不活性な代謝物と考えられてきた<sup>10)11)</sup>。現在では、硝酸塩が亜硝酸塩に変換され、一酸化窒素に変換される経路が見いだされ<sup>11)~13)</sup>、人の健康維持に必須のミネラルとして研究が進んでいる<sup>14)~16)</sup>。今回我々は、レッドスピナッチに含まれる硝酸塩が成人男女の冷えを改善するかについて検証するため、レッドスピナッチ食品を12週間摂取する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

日本臨床試験協会(JACTA)(新宿区)を試験機関とし、宮田晃史(日本橋エムズクリニック 院長)(中央区)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JACTA内検査室にて行った。

### 2.2. 倫理審査委員会および被験者の同意

日本肌再生医学会臨床研究審査委員会(認定番号;CRB3190003)において、本試験の内容が倫理的および科学的に適正であるかの審査が行われ、承

認された。本試験は、「臨床試験研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT)に登録された(計画番号;jRCTs031200257)後、ヘルシンキ宣言(2013年10月フォルタレザ改訂)の精神を尊重し、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)に則り実施された。また、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から開始した。

### 2.3. 対象者

JACTAが株式会社ブレイクスルー(足立区)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)の基準を用いてアンケートを実施し<sup>1)</sup>、冷えの自覚が全くない者と、冷え症者を除外した。質問項目と診断基準を図1に示す。また、冷え傾向を確認するため、最近1週間の冷えの状態について、Visual analogue scale(VAS)を用いて自己評価させた。

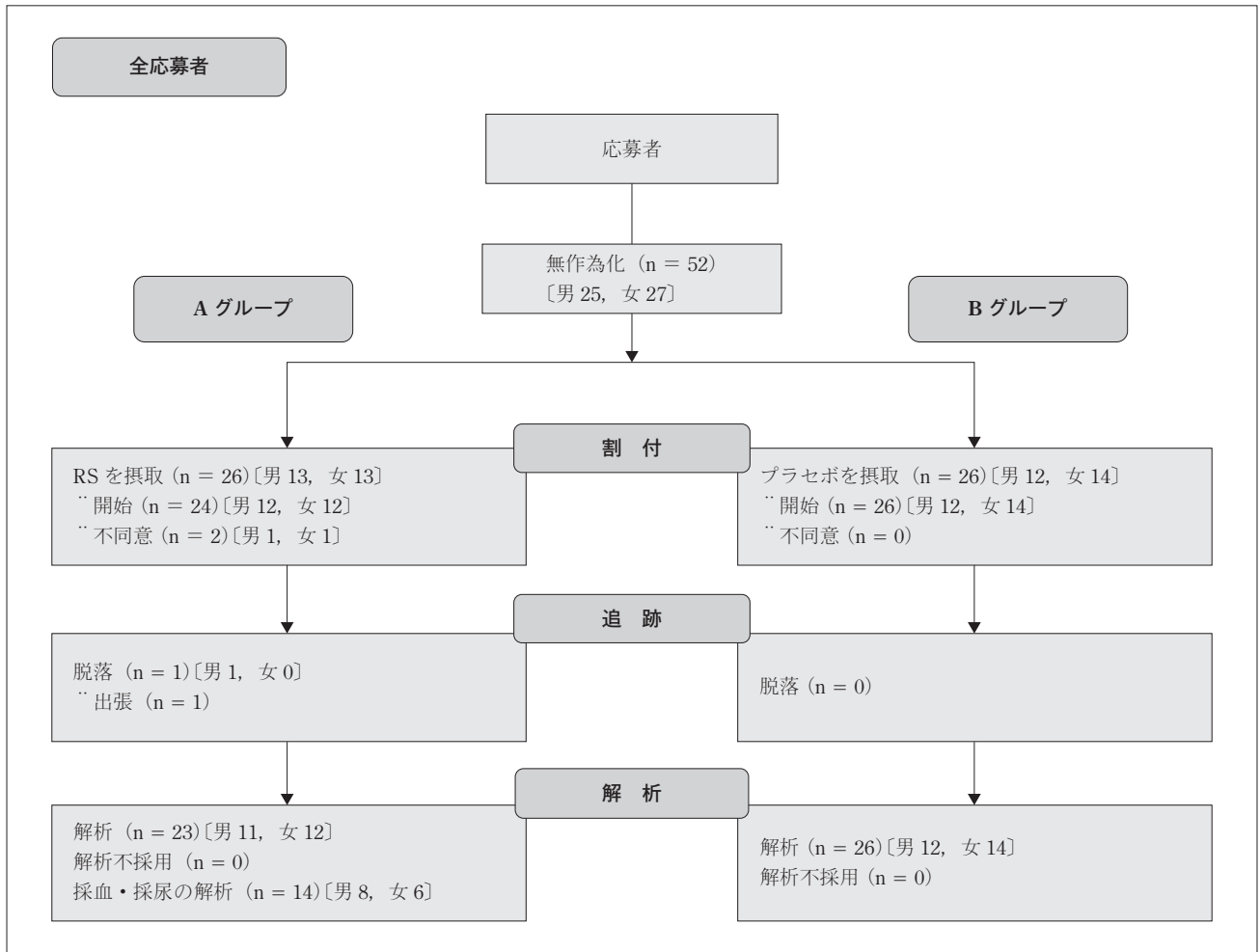


図2 解析対象者決定のプロセス

2.3.1. 選択基準

- (1) 20歳以上59歳以下の健康な日本人男女
- (2) 冷えの傾向がある者

2.3.2. 除外基準

- (1) 冷え症<sup>1)</sup>
- (2) 脂質異常症、糖尿病により医師による治療、投薬、生活指導を受けている者
- (3) 抗凝固薬（ワルファリンなど）、抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾールなど）を常用している者
- (4) BMIが30以上の者
- (5) 家族性高コレステロール血症と診断された者
- (6) 重篤な脳血管疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、届出が必要な感染症などに罹患

している者

- (7) ペースメーカー、除細動器を使用している者
- (8) 胃切除、胃腸縫合術、腸管切除など消化器系に大きな手術歴のある者
- (9) 血圧測定、血液検査で著しい異常が認められる者
- (10) 高度の貧血のある者変化がみられる者
- (11) 閉経前後の女性で体調の著しい変化がみられる者
- (12) 薬物または食品に対しアレルギー症状を示すおそれのある者
- (13) 試験結果に影響を及ぼす医薬品、健康食品、サプリメントを常用している者
- (14) 過度の喫煙者<sup>※1</sup> およびアルコールの常用者<sup>※2</sup>

※1：概ね1日21本以上の喫煙者を指す。

※2：概ね1日純アルコールで20g（日本酒1合180mL、ビール中瓶1本500mL、ウイスキーダブル60mL、焼酎0.5合90mL、ワイングラス2杯弱200mL程度）以上の量を週6日以上飲酒している者を指す。

ならびに食生活が極度に不規則な者

(15) 妊娠中、授乳中の者、およびその予定のある者

(16) 同意取得時から遡って1カ月以内に本試験に影響される他の臨床試験に参加していた者、および参加予定がある者

(17) その他、試験責任医師が不適切と判断した者

## 2.4. 試験品

試験品は株式会社ゲンナイ製薬（千代田区）より提供された。硝酸塩を含有するレッドスピナッチ食品（タブレット，以降RS）と，硝酸塩を含まず，色，形状，大きさ，香り，味で識別できないタブレットをプラセボ（以降プラセボ）として比較評価した。RSとプラセボは記号を付けて管理した。1日3粒（計795mg）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。RSは硝酸塩を69.6mg（3粒あたり）含有するが，プラセボには含まれない。

## 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52人（男性25人，女性27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の2群に26人ずつ振り分けた（図2）。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，Aグループの被験者はRSを，Bグループの被験者はプラセボを12週間摂取した。

## 2.6. 試験スケジュール

試験期間を2020年11月から2021年2月とし，摂取前（0週）と試験品の摂取を開始してから12週後に来所し，検査と冷水負荷試験を行った。検査日前夜のアルコール摂取を禁止し，当日は通常の食事を摂ってから2回の検査日の同じ時間に来所させた。採血・採尿を行う被験者については，検査日の前夜から12時間の飲食（水を除く）を禁止し，同じ時刻に来所させた。

## 2.7. 遵守事項

すべての被験者に対し，試験期間中は通常の生活を送るとともに，以下の事項を遵守するよう指導した。

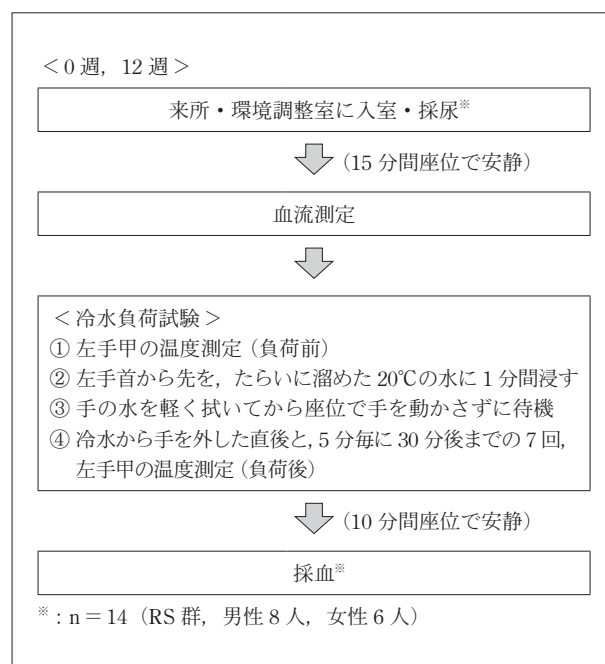


図3 来所日の検査手順

- (1) 試験参加前からの食事，運動，飲酒，喫煙，睡眠時間等の生活習慣を変えずに維持する。
- (2) 日常範囲を大きく逸脱する過度な運動，睡眠不足，ダイエットおよび暴飲暴食（宴会，食べ放題，バイキング等）を避ける。
- (3) 冷えに関連する効果効能を標榜あるいは強調した医薬品・医薬部外品あるいは健康食品の摂取を禁止する。
- (4) やむを得ない場合を除き，医薬品を服用しない。医薬品を服用する場合は日誌に医薬品名と内服量を記録する。
- (5) 医薬部外品および健康食品を試験参加前から摂取している場合は，摂取量，摂取頻度，摂取方法を変更せずに継続して摂取する。

## 3. 評価項目

冷えの状態を確認するため，末梢血流量，冷水負荷試験による皮膚表面回復温度を評価した。来所日の検査手順を図3に示す。

### 3.1. 末梢血流量

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，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（合谷）の血流を1回測定した。血流が安定した5秒間の

表1 被験者背景 (解析対象者)

項目	単位	RS群	プラセボ群
被験者数 (男性:女性) *	人	23 (11:12)	26 (12:14)
年齢*	歳	46.0 ± 7.1	47.8 ± 8.5
冷え傾向 (VAS) *	cm	4.76 ± 2.50	4.52 ± 2.39

平均値 ± 標準偏差

\* : No significant differences

表2 末梢血流の推移

項目	単位	時点	測定値		P値 <sup>2)</sup>
			RS群 (n = 23) <sup>1)</sup>	プラセボ群 (n = 26) <sup>1)</sup>	
末梢血流量	cm/s	0週	8.7 ± 6.7	11.0 ± 6.9	< 0.001 <sup>**</sup>
		12週	14.1 ± 5.5	9.3 ± 3.2	
		Δ 0-12週	5.4 ± 4.0 <sup>**</sup>	- 1.7 ± 4.6 <sup>†</sup>	

平均値 ± 標準偏差

1) <sup>†</sup> : p < 0.1, <sup>\*\*</sup> : p < 0.01 vs. 0週

2) <sup>\*\*</sup> : p < 0.01 vs. プラセボ群

平均値を採用した。

### 3.2. 皮膚表面回復温度

たらいに溜めた20℃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 & Co. KGaA) を用いて、被験者の左人差し指腹部分の温度を、負荷前と負荷直後から5分毎に30分後までそれぞれ1回ずつ測定した。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。

### 3.3. 安全性

試験品の安全性を評価するため、0週と12週の来所時に、任意の被験者14人 (RS群, 男性8人, 女性6人) から採血と採尿を行い、血液検査・尿検査を実施した。血液中の総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, 中性脂肪 (TG), AST (GOT), ALT (GPT), ALP, LD (LDH),  $\gamma$ -GT ( $\gamma$  GTP), CK (CPK), 総ビリルビン, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロル, カルシウム, 無機リン, 血糖 (血清), 白血球, 赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板と, 尿中の蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ケトン体, 潜血, ビリルビン (いずれも定性), 比重, pH (いずれも定量) を評価した。検査は株式会社福山臨床検査センター (FML) に委託し, 標準的な検査法によって測

定した。また, 医師の診断, 測定結果, および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。

### 3.4. 統計解析

FASを採用した。サンプルサイズとデータの多重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。群間比較は Student の t 検定, ベースラインと摂取後の比較は対応のある t 検定を行った。被験者背景の偏りに関して, カイ二乗検定または Student の t 検定を行った。いずれも両側検定で危険率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 3.21 (Bell Curve) を使用した。

## 4. 結果

### 4.1. 研究対象と被験者背景

2人が不同意を示したため, 50人 (RS群24人, プラセボ群26人) が摂取を開始した。1人 (RS群) が自己の都合 (出張) により試験を中止し, 49人 (RS群23人, プラセボ群26人) が12週後まで完遂した。両群とも解析対象不採用者はおら

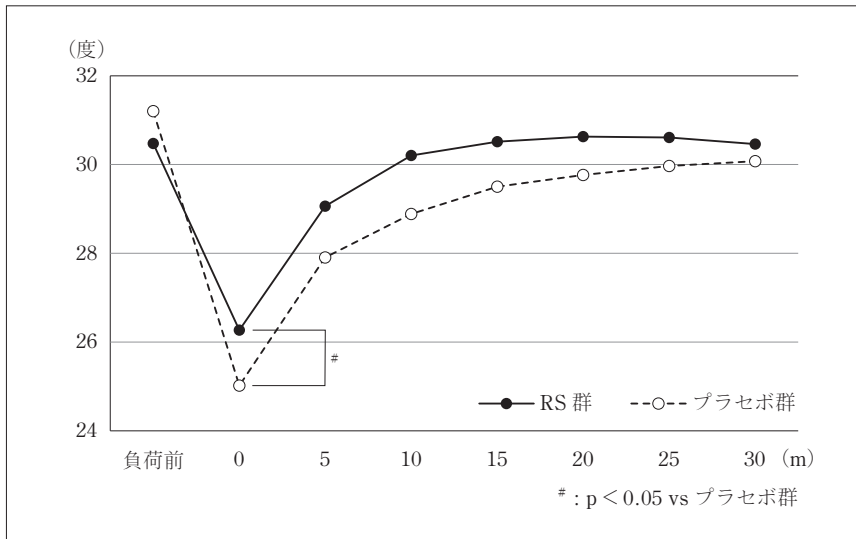


図4 皮膚表面温度の推移 (12週時)

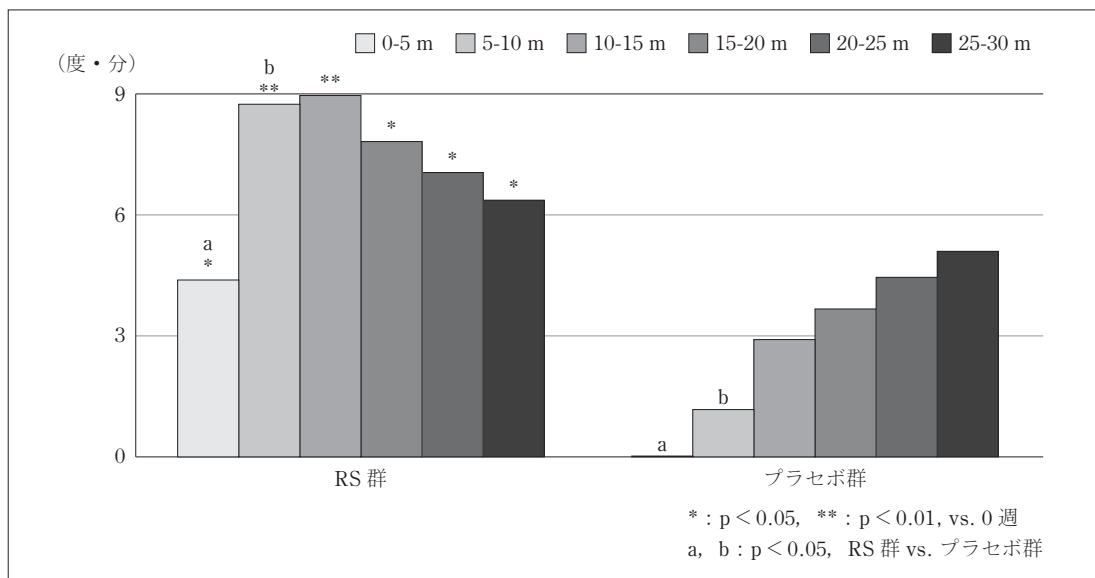


図5 皮膚表面温度・0-12週 AUC 変化量

ず、解析対象例数は49 (RS群23, プラセボ群26) だった。対象者の年齢は24~58歳, 平均47.0±7.9歳だった。解析対象決定までのプロセスを図2に, 被験者の背景を表1に示す。男女の割合, 年齢, 冷え傾向 (VAS) に関して両群に偏りはなかった。

4.2. 末梢血流量

末梢血流の測定結果を表2に示す。RS群は12週後に大きく上昇し (p<0.001), Δ0-12週に群間の有意差がみられた。

4.3. 皮膚表面回復温度

冷水負荷試験 (12週時) の皮膚表面温度の推移

を図4に示す。0週の冷水負荷試験では, RS群とプラセボ群はいずれも同様の変化を示し, 群間有意差はみられなかったが (data not shown), 12週の冷水負荷試験では, RS群は冷水負荷時 (0m) に皮膚表面温度が下がらず, 群間有意差がみられた (p=0.049)。さらに, 5分毎の皮膚表面温度 AUC (曲線下面積) を算出し評価した結果, RS群は, 12週後に 0-5m, 5-10m, 10-15m, 15-20m, 20-25m, 25-30m のすべての AUC が有意に上昇した (それぞれ, p=0.022, p=0.001, p=0.007, p=0.022, p=0.033, p=0.049)。対して, プラセボ群に有意な変化はみられなかった。また, 各群の0

週 AUC から 12 週 AUC の変化量を比較した結果、AUC<sup>0-5m</sup> と AUC<sup>5-10m</sup> において、群間の有意な差がみられた（それぞれ、 $p=0.011$ ,  $p=0.030$ ）(図 5)。

#### 4.4. 安全性

試験を中止した被験者が 1 人いたが、自己の都合によるもので、試験品との因果関係はなかった。血液検査と尿検査の結果、12 週後に中性脂肪 (TG)、クレアチニン (男性のみ)、無機リンが有意に上昇し、LD (LDH)、ナトリウム、血小板が有意に低下した (data not shown)。いずれも基準値内の変動であり、医学的に問題となる変化は認められなかった。血液検査と尿検査の結果、および日誌による生活習慣と有害事象の調査の結果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は認められなかった。

### 5. 考 察

本試験では、冷えの傾向がある健康成人男女を対象に、硝酸塩含有食品を継続して摂取すると、冷えが改善するかについて検証した。その結果、硝酸塩含有食品を 12 週間摂取すると、冷水負荷時の皮膚表面温度がプラセボよりも有意に高く、冷水負荷後 0-5 分、5-10 分にプラセボよりも有意に上昇 (回復) した。また、末梢血流量についても、硝酸塩含有食品はプラセボと比べて 12 週後に有意に改善した。硝酸塩が末梢血流に作用し、冷えの改善をもたらしたと考えられた。

レタスやほうれん草などの緑葉野菜には硝酸塩が含まれる。硝酸塩は土壌を含む自然界に広く分布しており、植物は、硝酸塩が水に溶けた硝酸イオン ( $\text{NO}_3^-$ ) を根から吸収し、タンパク質を構成するアミノ酸を合成する<sup>17)</sup>。硝酸塩を構成する原子の一つが窒素で、硝酸の形をした窒素を硝酸態窒素 ( $\text{NO}_3^- \text{N}$ ) という<sup>18)</sup>。生体内では、L-アルギニンが一酸化窒素合成酵素 (NOSs) によって L-シトルリンに変換される過程で、一酸化窒素 (NO) が合成される。一酸化窒素の半減期は非常に短く、体内で迅速に亜硝酸塩 ( $\text{NO}_2^-$ )、次いで硝酸塩に酸化される<sup>19)20)</sup>。現在では、硝酸塩が還元反応により亜硝酸塩に変換され、次いで一酸化窒素に変換されることが分かっており<sup>11)~13)</sup>、国内外で硝酸塩が人体に有益であることが示されている<sup>12)14)~16)</sup>。硝酸塩による血圧低下<sup>21)22)</sup>、内皮機能改善<sup>22)23)</sup>、運動能力向

上<sup>24)25)</sup>、メタボ改善<sup>26)</sup>、抗糖尿病効果<sup>15)</sup>、酸化ストレス低減効果<sup>27)</sup> が知られているが、最近では、ハーバード大学の研究によって緑内障リスク低下効果が示唆されるなど<sup>28)</sup>、研究が進んでいる。人体の硝酸塩は、L-アルギニンから合成された一酸化窒素から変化した体内起源の硝酸塩 (40-70 mg/日) と、野菜や水から摂取した体外起源の硝酸塩 (約 75 mg/日) からなる<sup>29)30)</sup>。経口摂取された硝酸塩は生体内にとりこまれ、75%は尿として排泄される<sup>31)</sup>。残りの 25%は唾液中に分泌され、うち 20%が口腔内の微生物により亜硝酸塩に変換される<sup>31)32)</sup>。胃に送られた亜硝酸塩は胃液と食物中の還元物質により一酸化窒素を産生して生理作用を発揮する<sup>33)</sup>。

他方、「内皮由来血管弛緩因子 (EDRF)<sup>34)</sup> は一酸化窒素である」という発見<sup>35)</sup> に対し、1998 年にノーベル医学生理学賞が授与されて以降、一酸化窒素は生体機能の維持に必須であることが広く認識されている。一酸化窒素は内皮細胞に隣接した血管平滑筋細胞内に拡散し、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) を活性化する。活性型 sGC は、グアノシン-5'-三リン酸 (GTP) をサイクリック GMP (cGMP) に変換する。cGMP の上昇に伴い、細胞内のカルシウムイオン濃度が低下し、平滑筋の弛緩が起こり、血管が拡張する<sup>36)</sup>。血管内腔側では、血小板凝集抑制<sup>37)</sup>、血小板・白血球の血管内皮への接着抑制<sup>38)</sup> といった細胞機能が働き、血栓形成や動脈硬化を防いでいる。また、一酸化窒素は脳血流を増加させることも示唆されている<sup>39)</sup>。人の皮膚局所を冷却すると、一酸化窒素合成酵素活性の低下により血管が収縮し<sup>40)</sup>、血流量と皮膚温度が低下するが、冷却後は一酸化窒素によって血管が拡張し、血流と皮膚温度が上昇するという報告がある<sup>41)</sup>。今回、試験品に含まれる硝酸塩を摂取したことにより、一酸化窒素が産生され、血管が拡張して末梢血流量が増加し、皮膚表面温度が上昇したと考えられる。

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に冷水負荷試験を実施し、その評価に AUC (Area under the curve) を採用した。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<sup>42)43)</sup>。著者らは、食

品摂取による冷え改善効果を評価するため、冷水負荷試験を実施し、その効果についてAUCを用いて検討した経験から(名嶋ら, 2019年)<sup>44)</sup>、今回も同様の評価を行った。冷水負荷試験では、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ことが考えられるため<sup>45)</sup>、冷水の温度を20度に設定して実施した<sup>44)</sup>。

近年まで、硝酸塩の有害性がクローズアップされることがあった。乳児のメトヘモグロビン血症リスクと、成人のがん発生リスクである。生後3カ月未満の乳児は胃酸の分泌が少なく、胃内のpHが高いため、胃内で硝酸塩から亜硝酸窒素が生成され、血液中のヘモグロビンと結合してメトヘモグロビンとなるが、メトヘモグロビンは酸素と結合できないため酸素を全身に運ぶことができずにメトヘモグロビン血症を引き起こす<sup>46)</sup>。汚染された井戸水で調理されたミルクが原因とされているが<sup>47)</sup>、日本では生後5-6カ月から離乳を開始するので、胃内で亜硝酸が生じる可能性は低く、メトヘモグロビン血症が生じるおそれは低いと考えられている<sup>46)</sup>。現在日本では、飲料水に含まれる硝酸態窒素・亜硝酸態窒素の基準が定められており、特に亜硝酸態窒素については他国よりも厳しく設定されている<sup>48)</sup>。また、胃内で亜硝酸塩が食肉などに含まれるアミン類と反応すると、発がん性のあるニトロソアミンが生成されることが確認されている。しかし、「野菜や果物を食べると胃がんの発生が減少する」というコホート研究の結果や<sup>49)</sup>、「野菜に含まれる硝酸塩が発がん性を示すという報告はない」という発表があり<sup>50)</sup>、硝酸塩の有用性が注目されている。今後益々、研究が進むことが期待される。

## ま と め

冷えの傾向がある健康な成人が硝酸塩含有食品を12週間摂取することにより、末梢血流量が増え、冷えた環境下での皮膚表面温度が上昇したことが分かった。さらに食品の安全性も確認された。

## 利 益 相 反

本研究は、ゲンナイ製薬株式会社の財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

## 参 考 文 献

- 1) 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**: 85-96.
- 2) 近藤正彦, 岡村 靖: 冷えの病態に関する統計学的考察. 日本産科婦人科学会雑誌 1987; **39**: 2000-4.
- 3) 対馬ルリ子 総監修: 夏冷え・冬冷えが辛いときの本(みんなの女性外来). 小学館, 東京, 2009. ISBN: 978-4093043564
- 4) 大和孝子, 青峰正裕: 女子大学生における冷え性と身体状況および生活環境との関連. 総合健診 2002; **29**: 878-884.
- 5) 山王丸靖子, 秋山 隆, 沼尻幸彦, 他: 若年女性の冷えと食および生活習慣との関連. 日本食生活学会誌 2016; **26**: 197-204.
- 6) 厚生労働省: 国民生活基礎調査; 2019年 国民生活基礎調査の概況.
- 7) 桑原有衣子, 半藤 保, 池田かよ子: 若年男女の「冷え症」について. 新潟青陵学会誌 2012; **4**: 65-9.
- 8) 浦出俊和, 竹歳一紀, 香川文庸: 植物工場野菜の生産・流通・販売の実態と課題. 農業経済研究 2016; **88**: 311-6.
- 9) 永井奈津子, 下地 葵, 野津あきこ, 他: サラダほうれん草を使ったレシピの考案. 鳥取短期大学研究紀要 2010; **62**: 43-9.
- 10) 渡辺和彦, 土屋浩一郎, 田中卓二, 他: 肥料・ミネラルと人の健康. 日本土壤肥料科学雑誌 2018; **89**: 62-66.
- 11) Bondonno CP, Croft KD, Hodgson JM: Dietary Nitrate, Nitric Oxide, and Cardiovascular Health. Crit Rev Food Sci Nutr 2016; **56**: 2036-52.
- 12) Ahluwalia A, Gladwin M, Coleman GD, et al: Dietary Nitrate and the Epidemiology of Cardiovascular Disease: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. J Am Heart Assoc 2016; **5**: e003402.
- 13) Tsuchiya K, Yoshizumi M, Houchi H, et al: Nitric Oxide-forming Reaction between the Iron-N-Methyl-d-glucamine Dithiocarbamate Complex and Nitrite. J Biol Chem 2000; **275**: 1551-6.
- 14) Lundberg JO, Carlström M, Weitzberg E. Metabolic Effects of Dietary Nitrate in Health and Disease. Cell Metab. 2018; **28**: 9-22.
- 15) 喜名美香, 坂梨まゆ子, 新崎 章, 他: 硝酸塩/亜硝酸塩の不足は代謝症候群, 血管不全, 心臓突然死を引き起こす. 日薬理誌 2018; **151**: 148-51.
- 16) d'El-Rei J, Cunha AR, Trindade M, Neves MF. Beneficial Effects of Dietary Nitrate on Endothelial Function and Blood Pressure Levels. Int J Hypertens 2016; **2016**: 6791519.
- 17) 農林水産省: 土壌, 肥料由来の窒素と作物体中の窒素



- の代謝. [https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/priority/syosanen/about/001.html](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/syosanen/about/001.html) (2021-04-25 参照)
- 18) 農林水産省: 硝酸塩と窒素について. [https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/priority/syosanen/about/002.html](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/syosanen/about/002.html) (2021-04-25 参照)
- 19) 山崎秀雄, 渡邊なお子: 硝酸塩・亜硝酸塩を基質とした NO 合成機構研究の現在・過去・未来. 血管 2014; **37**: 107-114.
- 20) Marletta MA: Mammalian synthesis of nitrite, nitrate, nitric oxide, and N-nitrosating agents. Chem Res Toxicol 1988; **1**: 249-57.
- 21) Kapil V, Khambata RS, Robertson A, et al: Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. Hypertension 2015; **65**: 320-7.
- 22) Webb AJ, Patel N, Loukogeorgakis S, et al: Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. Hypertension 2008; **51**: 784-90.
- 23) Miyamoto L, Yamane M, Tomida Y, et al: Nitrite Activates 5' AMP-Activated Protein Kinase-Endothelial Nitric Oxide Synthase Pathway in Human Glomerular Endothelial Cells. Biol Pharm Bull 2017; **40**: 1866-72.
- 24) Jones AM: Dietary nitrate supplementation and exercise performance. Sports Med 2014; **44** (Suppl 1): S35-45.
- 25) Larsen FJ, Schiffer TA, Borniquel S, et al: Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans. Cell Metab 2011; **13**: 149-59.
- 26) Capó X, Ferrer MD, Olek RA, et al: Oral Administration of Sodium Nitrate to Metabolic Syndrome Patients Attenuates Mild Inflammatory and Oxidative Responses to Acute Exercise. 2020; **9**: 596.
- 27) Sindler AL, Fleenor BS, Calvet JW, et al: Nitrite supplementation reverses vascular endothelial dysfunction and large elastic artery stiffness with aging. 2011; **10**: 429-37.
- 28) Dietary nitrate may lower risk of glaucoma. Harv Mens Health Watch. 2016; **20**: 8. <https://www.health.harvard.edu/nutrition/dietary-nitrate-may-lower-risk-of-glaucoma> (2021-4-25 参照)
- 29) 柴田 勝: 体内における硝酸塩類の動向と働きについて. 農業と科学 2019; **709**: 1-8.
- 30) L'hirondel J, L'hirondel JL, 越野正義 訳: 硝酸塩は本当に危険か一崩れた有害仮説と真実. 農山漁村文化協会, 東京, 2007. ISBN: 9784540063015.
- 31) Kobayashi J, Ohtake K, Uchida H, et al: NO-Rich Diet for Lifestyle-Related Diseases. Nutrients 2015; **7**: 4911-37.
- 32) Duncan C, Dougall H, Johnston P, et al: Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. Nat Med 1995; **1**: 546-51.
- 33) Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT: The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. 2008; **7**: 156-67.
- 34) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; **288**: 373-6.
- 35) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. 1987; **84**: 9265-9.
- 36) 牧野圭祐, 鈴木利典: 一酸化窒素の生化学. 化学と生物 2000; **38**: 14-9.
- 37) Radomski MW, Palmer RM, Moncada S: An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. 1990; **87**: 5193-7.
- 38) Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM, et al. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. 1991; **11**: 254-60.
- 39) Thompson BG, Pluta RM, Girton ME, et al: Nitric oxide mediation of chemoregulation but not autoregulation of cerebral blood flow in primates. J Neurosurg 1996; **84**: 71-8.
- 40) Yamazaki F, Sone R, Zhao K, et al: Rate dependency and role of nitric oxide in the vascular response to direct cooling in human skin. J Appl Physiol 2006; **100**: 42-50.
- 41) Hodges GJ, Zhao K, Kosiba WA, et al: The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans. J Physiol 2006; **574** (Pt 3): 849-57.
- 42) 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**: 241-50.
- 43) 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**: 233-9.
- 44) 名嶋真智, 宮田晃史, 松本剛徹: 至適血圧および血圧が低めで冷えを感じやすい健康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平行群間比較試験. 診療と新薬 2019; **56**: 26-34.
- 45) 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**: 227-34.
- 46) 農林水産省: 乳児のメトヘモグロビン血症. [https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/priority/syosanen/eikyo/002.html](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/syosanen/eikyo/002.html) (2021-4-25 参照)

- 47) Kross BC, Ayeko AD, Fuertes LJ: Methemoglobinemia: nitrate toxicity in rural America. *Am Fam Physician* 1992; **46**: 183-8.
- 48) 厚生労働省: 水質基準項目と基準値(51項目). (令和2年4月1日施行) <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/kijunchi.html> (2021-4-25 参照)
- 49) Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, et al: Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Int J Cancer* 2002; **102**: 39-44.
- 50) Kobayashi J: Effect of diet and gut environment on the gastrointestinal formation of N-nitroso compounds: A review. *Nitric Oxide* 2018; **73**: 66-73.
-