



ノビレチン高純度粉末とグリシンの混合物 (ノビレチンアミノプラス[®]) の蓄尿障害に対する 有効性と安全性に関する臨床試験

菅谷公男¹⁾²⁾ / 西島さおり²⁾ / 安次富勝博²⁾³⁾ / 嘉手川豪心²⁾⁴⁾ /
川原和也⁵⁾ / 竹田竜嗣⁶⁾

● 要約

目的：蓄尿障害に対するノビレチン高純度粉末（ノビレックス[®]PMF90）50 mg とグリシン 3 g の混合物であるノビレチンアミノプラス[®]1 日 1 包 8 週間摂取の有効性と安全性を二重盲検のランダム化並行群間比較試験で検討した。

方法：蓄尿に関する悩みが 2 カ月以上前からある未治療の健常者で、それに多少なりとも困っている 40 歳以上の男女のボランティアを対象とした。被験者を試験品群とプラセボ群に分け、試験品群にはノビレチンアミノプラス[®]1 日 1 包を、プラセボ群にはブドウ糖 3 g 1 日 1 包を朝に 8 週間の摂取とした。摂取前、摂取 4 週後と 8 週後に身体検査、排尿・蓄尿関連や QOL レベルに関する各種問診票を記載してもらい、摂取前後と群間で比較した。

結果：試験品群は 30 例（男 13 例，女 17 例，年齢 55.3 ± 8.4 歳）で、プラセボ群は 29 例（男 14 例，女 15 例，年齢 58.9 ± 13.1 歳）であり、摂取前に群間差のある項目はなかった。両群とも摂取後は摂取前に比べて多くの問診票項目で改善がみられた。群間差のあったのは「被験者の印象による改善度（GSA）」の 4 週後と 8 週後と、主要評価項目の「夜間排尿回数（実数）」、過活動膀胱スコア（OABSS）「夜間排尿」と国際前立腺症状スコア（IPSS）「夜間排尿」のいずれも 8 週後で、試験品群がプラセボ群より有意に改善した。有害事象は試験品摂取後の軽微な不快感が 1 例にあった。

結論：ノビレチンアミノプラス[®]の蓄尿障害に対する有効性と安全性が確認できた。

Key words：ノビレチン，グリシン，ノビレチンアミノプラス，蓄尿障害，下部尿路症状

はじめに

シークワサーやポンカンなどの柑橘類の果皮に多く含まれるポリメトキシフラボノイドのノビレチンやタンゲレチンには、抗炎症、抗肥満や抗糖尿病、認知機能改善などの様々な生理活性や健康機能のあることが報告されている^{1)~4)}。ヒト試験において、ノビレチンやタンゲレチンを含む柑橘類エキス

は、ヘモグロビン A1c、総コレステロール、LDL コレステロールや血圧の低下効果のあることが報告されている³⁾。私達はこれまでの頻尿モデルラットを用いた実験で、ノビレチンまたはノビレチン 60% およびタンゲレチン 30% を含むノビレチン高純度粉末（ノビレックス[®]PMF90）が頻尿モデルラットの排尿間隔を延長し、最大膀胱収縮圧を低下させることを示してきた⁵⁾⁶⁾。私達はまた、臨床試験で

1) 北上中央病院 泌尿器科 2) 株式会社サザンナイトラボラトリー 3) あしとみ泌尿器科クリニック

4) 沖縄協同病院 泌尿器科 5) 川原腎泌尿器科クリニック 6) 関西福祉科学大学 健康福祉学部 福祉栄養学科

連絡先：北上中央病院 泌尿器科 菅谷公男（〒904-0101 沖縄県中頭郡北谷町字上勢頭 631-9）

電話：098-936-5111 FAX：098-936-9225 E-mail：sugaya@sklabo.co.jp

ノビレックス®PMF90の100 mg 1日1回の投与が蓄尿障害の改善に有効であり、安全であることを示してきた⁷⁾。しかし、ノビレチンの問題点としては高価であることが挙げられる。

一方、アミノ酸のひとつのグリシンは、脊髄において抑制性神経伝達物質として作用し、排尿反射の抑制に関与している⁸⁾。動物実験では、頻尿モデルラットにグリシン1-3%含有餌を投与すると、排尿間隔が延長する^{9)~11)}。グリシンは安価な使用量制限のない甘味料としての食品添加物であり、睡眠のためのサプリメントとしても市販されている¹²⁾。私達はまた、泌尿器科外来患者において、グリシン3 gを1日2回摂取すると、蓄尿障害が改善することを報告している¹³⁾¹⁴⁾。そこで、ノビレックス®PMF90の50 mg 1日1回と、ノビレックス®PMF90の50 mgにグリシン3 gを混ぜた混合物(ノビレチンアミノプラス®)を1日1回摂取する比較試験を実施した¹⁵⁾。その結果、ノビレックス®PMF90単独よりもノビレックス®PMF90とグリシンとの混合物であるノビレチンアミノプラス®の方が下部尿路症状に関する問診票において改善項目数が3倍以上多かった。しかし、試験対象者数が2群で42例と少なかったためか、問診票のなかの各質問項目に群間差はなかった。

そこで今回は、蓄尿に関する悩み(頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁など)があつて多少なりとも困っている成人ボランティアを対象に、対象者数を増やしてノビレックス®PMF90の50 mgにグリシン3 gを混ぜた混合物のノビレチンアミノプラス®またはプラセボを摂取する2群に分け、下部尿路症状、特に蓄尿障害に対する有効性と安全性を検討することとした。

1. 対象と方法

1-1. 試験デザイン

株式会社サザンナイトラボラトリー(沖縄)を試験機関とし、菅谷公男(北上中央病院院長、沖縄)を試験総括責任医師として実施した。

1-2. 対象者

北上中央病院泌尿器科とあしとみ泌尿器科クリニック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ボランティアを被験者とした。被験者の登録は

北上中央病院で行い、男女別に乱数表に従ってA群とB群の2群に分けた。

1-2-1. 選択基準

- ① 40歳以上の男女
- ② 蓄尿に関する悩み(頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁)が2カ月以上前からあり、それに多少なりとも困っている健常者

1-2-2. 除外基準

- ① 排尿障害を治療中のもの
- ② 特定保健用食品、排尿や睡眠に関連した健康食品やサプリメント、栄養ドリンク、シークッカー飲料等を毎日または頻回に摂取しているもの
- ③ 排尿障害の治療終了から2カ月以内のもの
- ④ 尿意のないもの
- ⑤ 排尿困難が主症状のもの
- ⑥ 食物や薬剤に対するアレルギーのあるもの
- ⑦ 意志の疎通が困難なもの
- ⑧ その他、担当医が本研究への登録が不適切と判断したもの

1-3. 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)に則り、川原腎泌尿器科倫理審査委員会(委員長:浜島寿充医師、鹿児島県始良市)の承認(2021年10月25日, No. 2021-02)を得た。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試験の目的と方法を十分に説明し、ボランティアの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。

1-4. 試験品

試験品のノビレチンアミノプラス®とプラセボは有限会社沖縄アロエより提供された。ノビレチンアミノプラス®はノビレックス®PMF90(ノビレチン30 mg, タンゲレチン15 mg含有)50 mgとグリシン3 gを含み、プラセボはブドウ糖3 gとし、いずれも剤形は1包ずつの袋詰め外部からはどちらか容易には判別できないようにした。被験者も験者側も試験品とプラセボがAとBのどちらか知らされていない二重盲検のランダム化並行群間比較試験とした。被験者は乱数表に従って渡されたAかBを、一日1回朝に8週間摂取した。なお、試験開始前から内服している他疾患薬剤等があれば、試験期間を通じて用法・用量を変えないこととした。

1-5. 試験期間および観察評価項目

試験期間は2021年11月から2022年3月までで、観察評価は開始時、摂取4週後と摂取8週後(終了時)とした。本試験開始前に現在有している疾患名、疾患治療薬と排尿障害罹病期間を調べた。

観察項目は、血圧、脈拍、体重、身長(摂取前のみ)、昼間排尿回数(実数)と夜間排尿回数(実数)、国際前立腺症状スコア(IPSS)およびIPSS-QOLスコア¹⁶⁾、過活動膀胱症状スコア(OABSS)¹⁶⁾、摂取後の被験者の印象による改善度(global self-assessment; GSA 著明改善~悪化の5段階)、QOLレベル質問票¹⁷⁾、摂取状況、副作用の有無で、摂取前、摂取4週後と8週後に聴取または記載してもらい、摂取期間中は生活日誌を記載してもらった。なお、各問診票のスコアは症状が重いほど点数は高い。主要評価項目は夜間排尿回数とOABSS合計スコアとした。

1-6. 統計解析

統計解析は事務局が行い、数値は平均±標準偏差で表し、pairedまたはnon-pairedのt検定で $p < 0.05$ を有意とした。また、前後の値のある2群間の比較には二元配置分散分析法(repeated measure two-factor ANOVA)を用いた。

2. 結果

本試験に当初登録されたのは74例で、A群が試験品群37例(男17例、女20例、年齢 55.3 ± 9.1 歳)で、B群がプラセボ群37例(男17例、女20例、年齢 58.1 ± 13.0 歳)であった。しかし、この中には、IPSS-QOLが0~3点(現在の尿の状況がこのまま変わらずに続くとしたら「とても満足」~「何とも言えない」)の困っていない登録者が含まれていたため、対象者選択基準を厳密に当てはめて、IPSS-QOLが4~6点(「やや不満」~「とてもいやだ」)の被験者に限って、以下の59例を対象者(被験者)とした。

- I. 試験品群30例(男13例、女17例、年齢 55.3 ± 8.4 歳、罹病期間 5.3 ± 6.3 年)
- II. プラセボ群29例(男14例、女15例、年齢 58.9 ± 13.1 歳、罹病期間 6.2 ± 6.5 年)

試験品やプラセボの摂取前において2群間に群間差のある観察項目はなかった。有害事象により2日で摂取を止めた試験品群の1例以外は全例8週後

まで摂取できていた。

身体測定では収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体重とも摂取前、摂取4週後と8週後に両群とも差はなく、群間差もなかった。問診票では摂取前に比べて摂取4週後や8週後に改善した項目数は試験品群で計26項目、プラセボ群で計27項目とほぼ同数であり、改善項目数に群間差はなかった(表1)。両群に悪化した項目はなかった。

排尿回数(実数)では昼間排尿回数がプラセボ群8週後に有意に減少した。夜間排尿回数は試験品群もプラセボ群も4週後と8週後に有意に減少した(図1)。

OABSSで摂取前に比べて有意に改善した項目は、試験品群もプラセボ群も「昼間排尿回数」8週後、「夜間排尿回数」4週後と8週後、「尿意切迫感」4週後と8週後、OABSS「合計」4週後と8週後であった(図2)。

IPSSでは、試験品群で摂取前に比べて有意に改善した項目は、「頻尿」4週後と8週後、「尿線途絶」8週後、「尿意切迫感」8週後、「夜間排尿回数」4週後と8週後、それにIPSS「合計」8週後であった。一方、プラセボ群で摂取前に比べて有意に改善した項目は、「残尿感」8週後、「頻尿」4週後と8週後、「尿線途絶」4週後、「尿意切迫感」4週後と8週後、「尿勢低下」4週後と8週後、「腹圧排尿」8週後、それにIPSS「合計」4週後と8週後であった。IPSS-QOLは両群とも摂取前に比べて4週後と8週後に有意に改善した。

QOLレベルでは、試験品群で摂取前に比べて有意に改善した項目は、「疲れ」4週後と8週後、「目覚め」8週後、「不安」4週後と8週後、「行動力」8週後、それにQOLレベル「合計」4週後と8週後であった。一方、プラセボ群で摂取前に比べて有意に改善した項目は、「疲れ」8週後、「不安」8週後、それにQOLレベル「合計」4週後と8週後であり、試験品群の改善項目数より少なかった。

群間差のあった項目は「被験者の印象による改善度(GSA)」の4週後と8週後、「夜間排尿回数(実数)」、OABSS「夜間排尿回数」とIPSS「夜間排尿回数」のいずれも8週後で、試験品群がプラセボ群より有意に改善した。

なお、当初登録された74例全例で群間比較しても、有意差のあった項目は「夜間排尿回数(実数)」

表1 試験品群とプラセボ群の下部尿路症状の変化

	試験品群			プラセボ群			
	摂取前	4週後	8週後	摂取前	4週後	8週後	
年齢 (歳)	55.3 ± 8.4			58.9 ± 13.1			
身長 (cm)	161.9 ± 9.3			160.3 ± 8.0			
体重 (kg)	65.3 ± 16.3	66.1 ± 17	66.2 ± 16.5	64.4 ± 14.4	63.9 ± 14.1	64.5 ± 13.8	
収縮期血圧 (mmHg)	126.2 ± 13.5	125.6 ± 12.9	126.0 ± 16.8	124.9 ± 15.5	122.4 ± 15.4	122.0 ± 14.1	
拡張期血圧 (mmHg)	74.4 ± 9.9	74.5 ± 9.1	74.1 ± 10.1	72.7 ± 10.2	70.4 ± 10.9	72.3 ± 8.8	
脈拍 (/min)	73.4 ± 7.8	74.5 ± 8.2	71.6 ± 6.0	75.0 ± 8.8	74.4 ± 8.7	73.2 ± 8.7	
排尿状態改善度		2.2 ± 1.0	1.8 ± 1.0		2.6 ± 0.6 [#]	2.2 ± 0.8 [#]	
昼間排尿回数 (実数) (回)	9.7 ± 2.1	8.9 ± 2.9	9.1 ± 2.9	9.7 ± 2.7	9.3 ± 2.7	8.7 ± 2.8 [*]	
夜間排尿回数 (実数) (回)	1.9 ± 0.7	1.3 ± 0.8 ^{**}	1.0 ± 0.7 ^{**}	2.0 ± 1.0	1.6 ± 0.8 [*]	1.5 ± 0.9 ^{**}	
OABSS (点)	昼間排尿回数	0.9 ± 0.4	0.7 ± 0.6	0.7 ± 0.5 [*]	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.5	0.6 ± 0.6 ^{**}
	夜間排尿回数	1.9 ± 0.7	1.3 ± 0.8 ^{**}	1.0 ± 0.7 ^{**}	2.0 ± 0.8	1.5 ± 0.7 [*]	1.5 ± 0.9 ^{**}
	尿意切迫感	2.2 ± 0.7	1.3 ± 1.2 ^{**}	1.1 ± 1.1 ^{**}	2.5 ± 1.1	1.1 ± 1.0 ^{**}	1.0 ± 1.4 ^{**}
	切迫性尿失禁	0.5 ± 1.0	0.3 ± 0.8	0.4 ± 0.8	0.6 ± 1.0	0.4 ± 0.7	0.5 ± 1.0
	合計	5.6 ± 1.7	3.7 ± 2.4 ^{**}	3.1 ± 2.1 ^{**}	6.1 ± 2.5	3.9 ± 1.8 ^{**}	3.6 ± 3.0 ^{**}
IPSS (点)	残尿感	1.2 ± 1.3	1.2 ± 1.4	0.8 ± 0.9	1.8 ± 1.4	1.3 ± 1.3	1.0 ± 1.1 [*]
	頻尿	2.3 ± 1.4	1.6 ± 1.4 [*]	1.4 ± 1.2 ^{**}	2.4 ± 1.3	1.7 ± 1.4 [*]	1.3 ± 1.0 ^{**}
	尿線途絶	0.9 ± 1.1	0.7 ± 1.2	0.6 ± 1.0 [*]	1.1 ± 1.6	0.6 ± 0.9 [*]	0.7 ± 1.1
	尿意切迫感	1.7 ± 1.0	1.3 ± 1.4	0.8 ± 1.0 ^{**}	2.2 ± 1.3	0.9 ± 1.0 ^{**}	0.8 ± 1.0 ^{**}
	尿勢低下	1.6 ± 1.7	1.3 ± 1.7	1.1 ± 1.4	1.7 ± 1.7	0.8 ± 0.9 ^{**}	0.9 ± 1.4 [*]
	腹圧排尿	1.0 ± 1.6	0.9 ± 1.4	0.6 ± 1.2	0.9 ± 1.3	0.7 ± 1.0	0.4 ± 0.7 [*]
	夜間排尿回数	1.9 ± 0.7	1.5 ± 0.8 [*]	1.1 ± 0.7 ^{**}	2.0 ± 0.9	1.8 ± 1.1	1.6 ± 1.0 [#]
合計	10.7 ± 5.2	8.5 ± 7.5	6.2 ± 5.1 ^{**}	12.1 ± 5.4	7.5 ± 4.7 ^{**}	6.7 ± 4.3 ^{**}	
IPSS-QOL (点)	5.0 ± 0.8	3.5 ± 1.7 ^{**}	3.4 ± 1.7 ^{**}	5.1 ± 0.8	3.6 ± 1.1 ^{**}	3.4 ± 1.3 ^{**}	
QOL レベル (点)	疲れ	2.2 ± 1.0	1.7 ± 1.0 [*]	1.1 ± 0.8 ^{**}	2.2 ± 1.2	1.7 ± 1.1	1.6 ± 1.0 [*]
	目覚め	1.5 ± 1.0	1.5 ± 0.9	0.9 ± 0.9 ^{**}	1.8 ± 1.1	1.3 ± 0.8	1.4 ± 0.9
	不安	1.7 ± 0.7	1.0 ± 0.7 ^{**}	0.8 ± 0.8 ^{**}	1.6 ± 1.2	1.3 ± 1.0	1.0 ± 1.0 [*]
	行動力	1.1 ± 0.9	1.2 ± 1.1	0.6 ± 1.1 [*]	1.3 ± 1.2	1.2 ± 1.0	1.0 ± 1.0
	合計	6.6 ± 2.7	5.4 ± 2.5 [*]	3.5 ± 2.7 ^{**}	6.9 ± 3.9	5.5 ± 3.0 [*]	5.0 ± 2.6 ^{**}

(平均 ± 標準偏差, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs 摂取前, # : p < 0.05, 群間)

と IPSS「夜間排尿回数」のいずれも 8 週後で、試験品群がプラセボ群より有意に改善していた。

有害事象は試験品群の 58 歳男性 1 例にあり、摂取開始時に軽微な不快感あり、摂取 2 日目にも摂取後に不快感があったため、2 日で摂取を中止していた。その後、不快感はなかった。

3. 考 察

沖縄ではシークワサー果皮から抽出したノビレチンが健康や排尿障害に良いとの情報が県民に広く知れ渡り、排尿障害を対象としたノビレチン製品のヒト試験を行うと、当初はプラセボ効果がほとんど認められなかったものが⁷⁾、最近ではプラセボ効果が

顕著に表れ、試験品との間に群間差がつかない状況が続いている¹⁷⁾¹⁸⁾。そのため、今回は被験者を増やし、対象者の選択基準を厳格に適応して検討した。それでも、摂取前後の比較では試験品群とプラセボ群ともに改善する観察項目が多く、改善項目数には群間差はなかった。しかし、「被験者の印象による改善度 (GSA)」の 4 週後と 8 週後、主要評価項目の「夜間排尿回数 (実数)」、OABSS「夜間排尿回数」と IPSS「夜間排尿回数」のいずれも 8 週後で、試験品群がプラセボ群より有意に改善した。

シークワサーの果皮成分であるノビレチンには、抗肥満や抗糖尿病、認知機能改善などの様々な生理活性や健康機能が報告されている^{1)~4)}。特にヒ

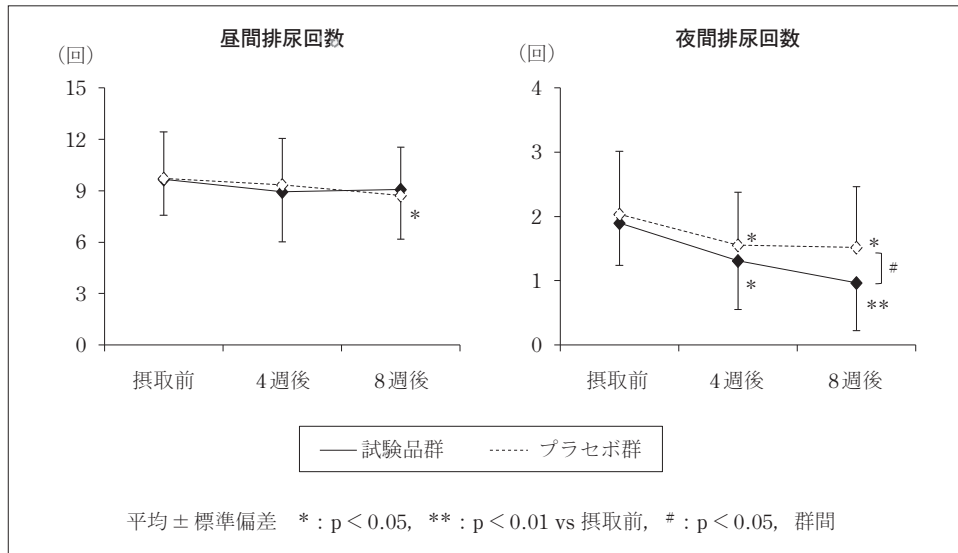


図1 試験品群とプラセボ群の昼間と夜間の排尿回数(実数)の変化

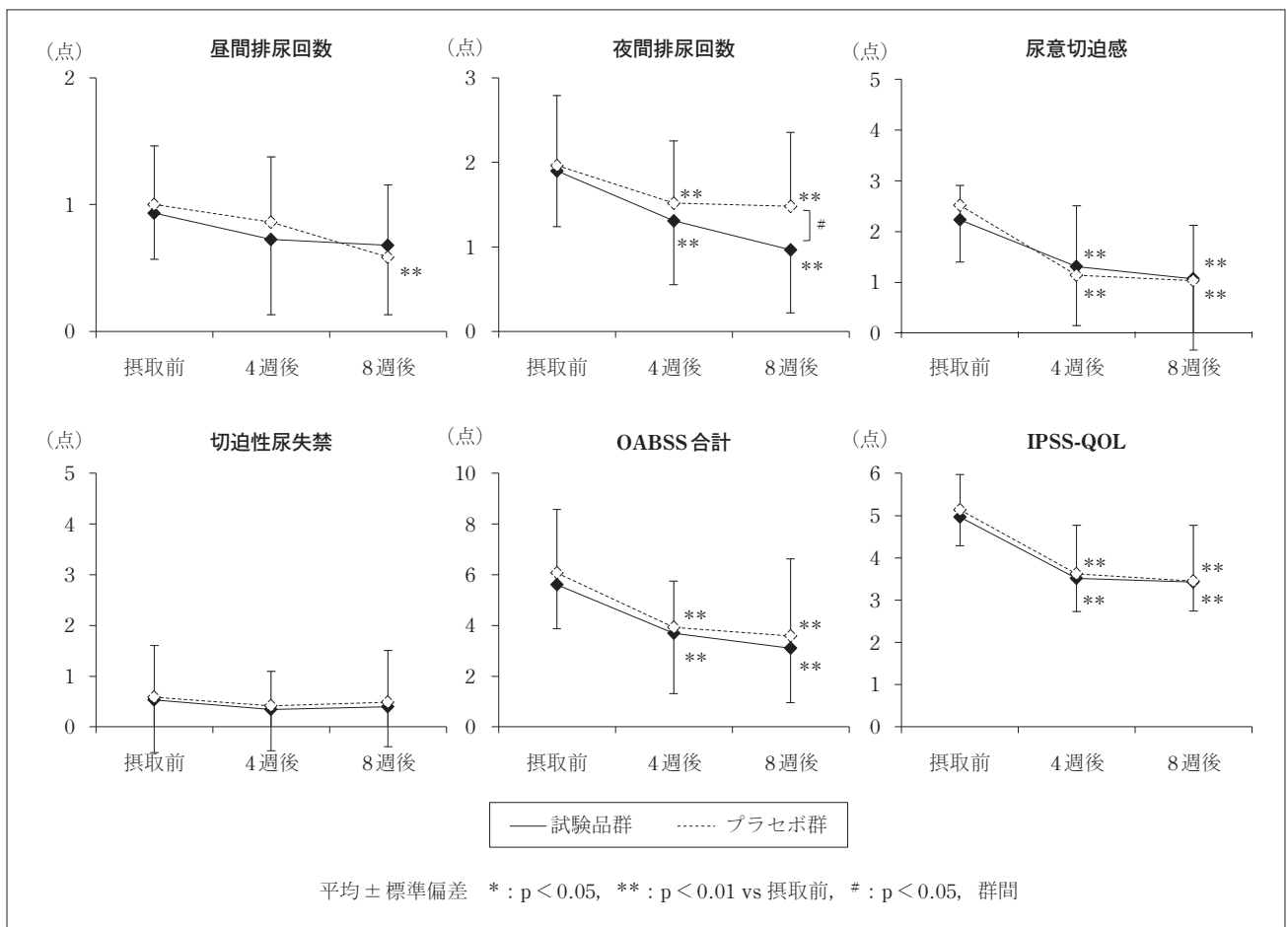


図2 試験品群とプラセボ群の過活動膀胱症状スコア(OABSS)の各項目と国際前立腺症状スコアQOL(IPSS-QOL)の変化

ト試験において、ノビレチンやタンゲレチンを含む柑橘類エキスは、1日270～525 mg/kg エキス(ノビレチン49%, タンゲレチン13%)投与で血糖値や中性脂肪、コレステロールなどの低下効果を示し

ている¹⁾。また、525 mg/kg エキスの1日2回24週間投与では、ヘモグロビンA1c、総コレステロール、LDLコレステロールや血圧の低下効果のあることが報告されている³⁾。この報告での1日ノビレ

チンとタンゲレチン投与量は、それぞれ 515 mg と 137 mg であり、この投与量での安全性が確認されている。ノビレチンにはその他に、ムスカリン M1 受容体遮断作用やホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用があり、膀胱平滑筋弛緩作用のあることが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。ノビレックス[®]PMF90 は頻尿モデルラットの排尿間隔を延長し、最大膀胱収縮圧を低下させたが⁵⁾⁶⁾、この作用はノビレチンの膀胱平滑筋弛緩作用によるものと考えられる。

一方、グリシンは中枢神経系、特に脊髄における代表的抑制性神経伝達物質であり、排尿反射を抑制する⁸⁾。また、グリシンは脳の視交叉上核に作用して睡眠を惹起するため睡眠誘導のサプリメントとして販売されている¹²⁾²¹⁾。さらに、グリシンは血中の一酸化窒素 (NO) を増加させ、抗酸化作用を有していることも報告されている²²⁾。一酸化窒素もまた膀胱平滑筋収縮を抑制する²³⁾。したがって、グリシンは中枢性にも末梢性にも排尿を抑制するように作用する。私達の以前の臨床研究で、蓄尿障害で泌尿器科を受診した症例に対するグリシン 3 g、1日2回 (朝と夕) の投与では、OABSS の「夜間排尿回数」、「尿意切迫感」、「切迫性尿失禁」と OABSS 「合計」、IPSS の「尿意切迫感」、「夜間排尿回数」と IPSS 「合計」が有意に改善し、「夜間排尿回数 (実数)」、「睡眠潜時 (床に入ってから寝入るまでの時間)」、「就寝後夜間第一尿までの時間」、「夜間頻尿 QOL 質問票 (N-QOL)」、「膀胱痛」などが有意に改善した¹³⁾。

今回の臨床試験は、ノビレックス[®]PMF90 の 50 mg にグリシン 3 g を追加したノビレチンアミノプラス[®]の 1日1回朝の摂取であり、ノビレックス[®]PMF90 とグリシンの摂取量は以前のそれぞれの単独での臨床試験時⁷⁾¹³⁾の半分の量であるが、ノビレチンとグリシンの相加作用で夜間排尿回数を有意に改善し、被験者印象の改善度を高めたことが考えられる。QOL レベルでは群間差はなかったものの、試験品群の方がプラセボ群より摂取後に有意に改善した項目数が多かったことは、被験者印象の改善度の評価に良い影響を及ぼしたことが考えられる。

ノビレチンアミノプラス[®]の以前の臨床研究では有害事象はなかったが、今回は摂取後の不快感が 1 例にあった。しかし、軽微な症状であり、摂取中止で不快感は消失したため、安全性にはほぼ問題ない

と考えられる。

本試験によりノビレチンアミノプラス[®]の蓄尿障害に対する有効性と安全性が確認できた。ノビレチンには抗炎症、抗肥満や抗糖尿病、認知機能改善などの機能もあり^{1)~4)}、グリシンには一酸化窒素 (NO) 増加作用を介した抗酸化作用や睡眠誘導作用もあることから^{12)21)~23)}、ノビレチンアミノプラス[®]には蓄尿障害改善効果以外にも多くの有益な効果が期待される。

ま と め

蓄尿障害に対するノビレチン高純度粉末 (ノビレックス[®]PMF90) 50 mg とグリシン 3 g の混合物であるノビレチンアミノプラス[®] (試験品) 1日1包 8週間摂取の有効性と安全性を二重盲検のランダム化並行群間比較試験で検討した。対象は蓄尿に関する悩みがあり、それに多少なりとも困っている 40 歳以上の男女のボランティアとした。その結果、両群とも摂取前に比べて排尿・蓄尿関連や QOL レベル等の多くの問診票項目で改善がみられた。群間差のあったのは「被験者の印象による改善度 (GSA)」の 4 週後と 8 週後、主要評価項目の「夜間排尿回数 (実数)」、OABSS 「夜間排尿回数」と IPSS 「夜間排尿回数」のいずれも 8 週後で、試験品群がプラセボ群より有意に改善した。有害事象は試験品摂取後の軽微な不快感が 1 例にあった。したがって、本試験によりノビレチンアミノプラス[®]の蓄尿障害に対する有効性と安全性が確認できた。

利 益 相 反

本研究は、有限会社沖縄アロエの財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

文 献

- 1) Roza JM, Xian-Liu Z, Guthrie N: Effect of citrus flavonoids and tocotrienols on serum cholesterol levels in hypercholesterolemic subjects. *Altern Ther Health Med* 2007; **6**: 44-48.
- 2) William J, Willis S, Daniel J, Janet J, Prachi S, malkanthi E, Najila G: Efficacy of Diabentinol[™] on glycemic control in insulin resistant hamsters and subjects with impaired fasting glucose-a pilot study. *J Functional Foods* 2010; **2**: 171-178.
- 3) Evans M, Judy WV, Wilson D, Rumberger JA, Guthrie N: Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the effect of Diabentinol[®] on glycemic

- control of subjects with impaired fasting glucose. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; **8**: 275-286.
- 4) Yamada S, Shirai M, Ono K, Teruya T, Yamano A, Woo JT. Beneficial effects of a nobiletin-rich formulated supplement of Sikwasa (*C. depressa*) peel on cognitive function in elderly Japanese subjects; A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Food Sci Nutr* 2021; **9**: 6844-6853.
 - 5) 西島さおり, 菅谷公男, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 上田智之, 山本秀幸, 伊藤由彦, 山田静雄, 照屋俊明, 照屋勇人, 禹 濟泰: 骨盤うっ血頻尿モデルラットに対するノビレチンの効果. *日本排尿機能学会誌* 2015; **26**: 162.
 - 6) 安次富勝博, 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 上田智之, 山本秀幸, 伊藤由彦, 山田静雄, 照屋俊明, 照屋勇人, 禹 濟泰: 閉塞膀胱ラットと骨盤うっ血ラットの膀胱機能に対するノビレチン・タンゲレチン複合物の効果. *日本排尿機能学会誌* 2016; **27**: 293.
 - 7) 菅谷公男, 西島さおり, 名嘉栄勝, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 照屋敏明, 禹 濟泰: ノビレチン高純度粉末(ノビレックス®PMF90)の排尿障害に対する有効性と安全性に関する臨床試験. *診療と新薬* 2020; **57**: 915-921.
 - 8) Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Ogawa Y. Central nervous control of micturition and urine storage. *J Smooth Muscle Res* 2005; **41**: 117-132.
 - 9) Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Ashitomi K, Morozumi M, Ogawa Y.: Dietary glycine inhibits bladder activity in normal rats and rats with spinal cord injury. *J Urol* 2005; **173**: 314-317.
 - 10) Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Ashimine S, Ogawa Y.: Intrathecal or dietary glycine inhibits bladder and urethral activity in rats with spinal cord injury. *J Urol* 2005; **174**: 2397-2400.
 - 11) Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Noguchi K, Ueda T, Yamamoto H. Spinal glycinergic and GABAergic neurons inhibit the micturition reflex after electrical stimulation of the perineum in rats with pelvic venous congestion. *Int J Urol* 2019; **26**: 1149-1155.
 - 12) Yamadera W, Inagawa K, Chiba S, Bannai M, Takahashi M, Nakayama K. Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes. *Sleep and Biological Rhythms*. 2007; **5**: 126-131.
 - 13) Sugaya K, Oh-oka H, Yamada T, Miyata H, Ashitomi K, Kadekawa K, Nishijima S: Dietary glycine improve urine storage symptoms in urological outpatients. *J Complement Integr Med* 2021; **18**: 617-620.
 - 14) Sugaya K, Oh-oka H, Yamada T, Miyata H, Ashitomi K, Kadekawa K, Nishijima S: Effects of additional glycine administration on urological patients under treatment of urine storage disorders. *Open J Urol* 2021; **11**: 381-392.
 - 15) 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 川原和也, 禹 濟泰: ノビレチン高純度粉末とグリシンの混合物の排尿障害に対する有効性および安全性に関する臨床試験. *診療と新薬* 2020; **57**: 759-764.
 - 16) 日本排尿機能学会; 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編: 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版], pp. 102-122, リッチヒルメディカル, 東京, 2015.
 - 17) 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 川原和也, 禹 濟泰: ボタンボウフウ・ノビレチン・トマトリコピン混合物の排尿障害に対する有効性および安全性に関する臨床試験. *診療と新薬* 2020; **57**: 501-511.
 - 18) 菅谷公男, 西島さおり, 嘉手川豪心, 安次富勝博, 川原和也, 禹 濟泰: ノビレチン, 黒ウコンとボタンボウフウの3混合物の蓄尿障害に対する有効性と安全性に関する臨床試験. *診療と新薬* 2020; **57**: 923-929.
 - 19) 松井幹奈, 伊藤由彦, 引山恵梨子, 尾上誠良, 禹 濟泰, 照屋勇人, 照屋敏明, 西島さおり, 菅谷公男, 山田静雄: シークワサーの排尿機能および薬理学的受容体に対する作用. *日本排尿機能学会誌* 2015; **26**: 165.
 - 20) 和久田浩一, 丸山加菜, 籠田智美, 中村一基, 伊藤由彦, 照屋勇人, 照屋敏明, 禹 濟泰, 山田静雄, 篠塚和正: ラット摘出膀胱におけるノビレチンおよびタンゲレチンの影響. *日本排尿機能学会誌* 2015; **26**: 217.
 - 21) Kawai N, Sakai N, Okuro M, Karakawa S, Tsuneyoshi Y, Kawasaki N, Takeda T, Bannai M, Nishino S: The sleep-promoting and hypothermic effects of glycine are mediated by NMDA receptors in the suprachiasmatic nucleus. *Neuropsychopharmacology* 2015 **40**: 1405-1416.
 - 22) Wang Z, Zhang J, Chen L, Li J, Zhang H, Guo X: Glycine suppresses AGE/RAGE signaling pathway and subsequent oxidative stress by restoring Glo1 function in the aorta of diabetic rats and in HUVECs. *Oxid Med Cell Longev* 2019; **2019**: 4628962.
 - 23) Patel B, Perez F, Aronsson P, Alothmani R, Carlsson T, Winder M: Combination drug therapy against OAB normalizes micturition parameters and increases the release of nitric oxide during chemically induced cystitis. *Pharmacol Res Perspect* 2020; **8**: e00564.

Clinical Study on Efficacy and Safety of the High Purity Nobiletin Powder and Glycine Mixture (Nobiletin Aminoplus) For Urine Storage Disorders

Kimio SUGAYA¹⁾²⁾ / Saori NISHIJIMA²⁾ / Katsuhiko ASHITOMI²⁾³⁾ / Katsumi KADEKAWA²⁾⁴⁾ /
Kazuya KAWAHARA⁵⁾ / Ryuji TAKEDA⁶⁾

1) Department of Urology, Kitakami Central Hospital 2) Southern Knights' Laboratory, Co., Ltd.

3) Ashitomi Urologic Clinic 4) Department of Urology, Okinawa Kyodo Hospital

5) Kawahara Urologic Clinic 6) Department of Nourish, Faculty of Health welfare, Kansai University of Welfare Sciences

Abstract

Objective: A double blind, randomized, parallel-group controlled study was performed to examine the efficacy and safety of Nobiletin aminoplus[®], a mixture of 50 mg of high purity nobiletin powder (Nobilex[®] PMF90) and 3 g of glycine, for urine storage disorders.

Method: The subjects were male and female untreated volunteers aged 40 and over who had been suffering from urinary storage disorders for more than 2 months and feel in some trouble. The subjects were divided into a test product group and a placebo group, and the test product group was ingested with Nobiletin aminoplus[®] 1 packet daily for 8 weeks. The subjects were subjected to physical examinations and were asked to fill in various questionnaires regarding urine voiding / urine collecting-related and QOL levels, before, 4 and 8 weeks after ingestion.

Results: The test product group consisted of 30 persons (13 males, 17 females, age 55.3 ± 8.4 years) and the placebo group consisted of 29 (14 males, 15 females, age 58.9 ± 13.1 years). No survey items were significantly different between the two groups prior to ingestion. In both groups, improvement was seen in many questionnaire items after ingestion compared to before ingestion. There were significant differences between the groups, in "improvement by subject's impression (GSA)" after 4 and 8 weeks, "night urination frequency (actual number)" after 8 weeks, overactive bladder symptom score (OABSS)"night urination" after 8 weeks, and international prostate symptom score (IPSS)"night urination" after 8 weeks. Regarding these items, the test product group was significantly improved from the placebo group. In one case, there was a slight discomfort after ingestion of the test product as an adverse event.

Conclusion: The efficacy and safety of Nobiletin aminoplus[®] for urine storage disorders were confirmed.

Key words : nobiletin, glycine, nobiletin amino plus, urine storage disorders, lower urinary tract symptoms