

## 研究論文

# Rg3 が強化された高麗人參 (Panax ginseng) が 健常者の動脈硬化と血圧に及ぼす影響：ランダム化比較試験

Elena Jovanovski, MSc<sup>a</sup>, Emma A. Bateman, BSc<sup>a</sup>, Jyoti Bhardwaj, MSc<sup>a,b</sup>, Chris Fairgrieve, MD<sup>a</sup>,  
Iva Mucalo, PhD<sup>c</sup>, Alexandra L. Jenkins, RD, PhD<sup>a</sup>, and Vladimir Vuksan, PhD<sup>a,b,d,e,\*</sup>

a セント・マイケルズ病院、トロント、オンタリオ州、カナダ、臨床栄養およびリスク因子改変センター；

b カナダのオンタリオ州トロントにあるトロント大学医学部栄養科学科。

c クロアチアザグレブ大学ザグレブ大学薬学生化学応用薬局 cCentre；

d カナダのオンタリオ州トロントにあるセントマイケル病院の Li Ka Shing Knowledge Institute の研究センター。そして

e 内分泌学および代謝の治療、セント・マイケルズ病院、トロント、オンタリオ、カナダ

原稿は 2014 年 2 月 13 日に受理され、2014 年 4 月 9 日に受理された

## 要約

蒸した朝鮮人參 (Panax Ginseng C.A. Meyer) に存在するジンセノサイド Rg3 は、血管機能の強力な調節因子であると  
考えられている。我々の目的は、健康な参加者の動脈硬化、末梢及び中心血圧 (BP) の要因に対するジンセノサイド  
Rg3 が強化された朝鮮人參 (Rg3-KRG) の急性効果を臨床的に評価することであった。二重盲検、ランダム化、クロスオー  
バーデザインを使用して、23 人 (男性 9 人、女性 14 人、年齢 25 歳±2 歳、体格指数 22±0.6kg / m<sup>2</sup> ; 収縮期 BP /  
拡張期 BP、113~ 2 mmHg) に 400 mg の Rg3-KRG 抽出物または 400 mg 小麦コントロールを 7 日間のウォッシュア  
ウト期間を設けた後、2 群に与えた。大動脈拡張指数および中心 BP は、径方向脈波分析による圧平トノメトリーを用いて測定  
され、末梢 BP はオシロメトリックにて評価された。測定はベースライン時および介入後 1,2 および 3 時間で行った。

対照群と比較して次のように減少した、血管硬直性・脈波指数 (-4.3±8.9%、P = .03)、中心 (-4.8±6.8mmHg、P  
= .01) 及び上腕平均動脈血圧 (-4.4±6.6mmHg、P = .01)、収縮期中心血圧 (-5.0±7.9mmHg、P = .01)、  
拡張期血圧 (-3.9-6.6mmHg、P = .01)、介入後 3 時間で収縮期上腕血圧 (-4.4±10.0mmHg、P = .048) およ  
び拡張期血圧 (-3.6±6.4mmHg、P = .01) である。この研究は、Rg3-KRG 抽出物が健康な成人の中心および末梢  
動脈圧を急激に低下させることを初めて実証するものである。高リスク群と長期間の設定における有効性を定量化するために、さ  
らなる臨床的評価が望まれる。J Am Soc Hypertens 2014; 8 (8) : 537-541 に記載。2014 年アメリカ高血圧学会  
が全著作権所有。

キーワード：血管硬直性・脈波指数；臨床的；ジンセノシド；血管；高麗人參。

## 前書き

高血圧患者の半分以下は、従来の医学療法だけで血圧 (BP) を管理しています。<sup>1</sup> 外来 BP に加えて、中心 BP および  
動脈硬度の測定値は、心血管疾患 (CVD) 死亡率の独立した予測因子であることが立証されており、従来の療法ではしば  
しば対処できないリスク要因の 1 つです。<sup>2,3</sup> 韓国紅参 (KRG) は、2 型糖尿病および内皮機能におけるインスリン感受性を含む  
CVD リスク因子の改善に関与しているが、健康な人では、現在まで動脈硬度及び上腕 PB に中立的または中等度の影響をも  
たらしている<sup>4-8</sup>。KRG の臨床応用は血管の健康管理に有望であるかもしれないが、不確かなデータは標準化される前にその構  
造機能の詳細な描写と信頼性の高い臨床応答を確立するべきである。

現在までの証拠は、ジンセノサイドとして知られている高麗人参のステロイド性サポニン画分が薬理的に活性な成分であることを示唆している<sup>9</sup>。私たちはこれまで、多糖画分ではなく、高麗人参のジンセノサイド画分が健康人における波反射と動脈硬化のマーカーである血管硬直性・脈波解析指数（AIx）の改善に關与していることを証明した<sup>5</sup>。KRG のジンセノサイド画分では、動物モデルで強力な血管拡張特性が認められ、高麗人参媒介性血管作用の重要な要因であると考えられているので、ジンセノサイド Rg3 に特に注目した。<sup>10-12</sup> これらの所見が臨床的状況に移行し、治療領域に入る可能性があるかどうかは不明である。したがって、ジンセノサイド Rg3 で濃縮された標準化された人参抽出物の臨床的有用性は、血管健康における潜在的な適用のための新規なもののみなされるべきである。

従って、本研究の目的は、標準化されたジンセノサイド Rg3 強化 KRG（Rg3-KRG）抽出物の単回経口投与の急性効力を、健康な大人の参加者の動脈血行動態、上腕動脈の硬度、上腕血圧、および中心血圧を測定して評価することにした。

## 研究方法

### 参加者

24 名の健康な参加者は次のような基準で採用した；24～70 歳、体格指数 < 30 kg / m<sup>2</sup>、上腕動脈血圧（収縮期/拡張期 BP < 140 / 90 mmHg）、スクリーニングおよび除外基準：The Joint National Committee VII 基準、1 糖尿病、腎臓または肝臓病、出血障害、妊娠または母乳育児、処方薬の使用、初回試験の 3 週間以内のハーブサプリメントの使用、主要な病気の自己報告された存在、および 1 日 2 ドリンク以上のアルコール使用。参加者は訪問前に 3 日間硝酸塩コントロール食に従うよう指示された。この調査は、ヘルシンキ宣言のガイドラインに従って実施された。すべての参加者には、研究の開始前に書面による同意を得た。規制承認は、セントマイケル病院の研究倫理委員会と保健カナダ自然健康製品局（ClinicalTrial.gov Identifier：NCT01951443）から認めもらった。

### 研究介入

二重盲検、無作為化、クロスオーバー、placebo-controlled デザイン、研究介入には 400 mg 用量のジンセノサイド Rg3-KRG 抽出物または 400 mg の小麦コントロールを採用した。勃起不全に影響することが以前に見出された用量に基づいて 400 mg の用量を開始用量として選択した。ランダム化は、処理割り当てシーケンスが発生した統計学者によって生成された乱数表を使用して行われた。ほぼ同数（治療に割り当てられた 12 人の参加者と、対照群に割り当てられた 12 人の参加者）であった。

Rg3-KRG 材料は、BT Gin Co Ltd（韓国、大田）によって 10%ジンセノサイド Rg3 および 30%全サポニンを含むように製造された。簡単に述べると、KRG の根は 50%と 85%のエタノールと水を連続して抽出した（70℃、3 時間）。抽出物を酵素および酸加水分解により処理してジンセノサイド Rg3 含量を増幅し、続いて基質を除去し、粉末形態に蒸発させた。最終生成物は以下の濃度の主要なジンセノサイドを含んでいた：Rb1（3.77 mg / g）、Rg1（0.57 mg / g）、Re（1.86 mg / g）、Rf（12.3 mg / g）、Rb2（1.24 mg / g）、Rh1（4.15 mg / g）、Rc 0.99 mg / g）、および Rg3（100 mg / g）である。抽出およびコントロール介入は、カプセル化された形態で、同じサイズ # 000 の不透明カプセルであり、互いに区別できなかった。

## プロトコル

スクリーニングされた資格のある参加者は、最低 1 週間の休薬期間を設けた後、2 つの別々の朝に断食された状態で、セントマイケルズ病院のリスクファクター改変センターに出席した。個人は最初に人体測定を受け、アンケートを完了した。2 人の熟練した研究者によって、SphygmoCor Vx パルス波解析システム（AtCor Medical、Sydney、Australia）を用

いて、橈骨動脈の圧平トノメトリーを介して非侵襲的に三連で大動脈 AIx、動脈硬度マーカーおよび大動脈 BP のマーカーを測定した。上腕血圧は 1 分間隔で 3 回オシロメトリックにて測定した (HEM907-XL; Omron Healthcare, Kyoto, Japan)。ベースライン測定の後、200mL の水で経口投与した。介入後 3 時間の研究期間中、1 時間間隔で追加の測定値を得た。症状有害事象は、試験期間中および急性投与後 24 時間以内に 1 時間間隔で症状のアンケートを介して主観的に評価した。

## 統計分析

主要アウトカム指標は大動脈の AIx であり、すべての値は毎分 75 ビートの心拍数に対して調整されています。副次的結果の測定には、上腕血圧および中心 BP および平均動脈血圧が含まれた。ベースラインに対する各アウトカム指標の変化を計算し、組み立てた。反復測定値の分散分析は、対照と比較して介入の独立した相互作用の影響を漸増的な血行力学的指標に評価した。統計解析は、NCSS 統計ソフトウェア (Kaysville, Utah) を用いて行った。すべての結果は平均として標準偏差表として表現した (SD)。毎分 75 ビートの心拍数に対して調整された AIx の差を検出するために、 $4\%P < .05$  ( $\alpha = 0.05$  と  $1 - \beta = 0.8$ ) のレベルで 80% のパワーで 4.5% の単位変化の SD で、10% の脱落率を考慮すると、合計 24 人の参加者が募集された。

## 結果

以下のベースライン特性を有する 23 人が試験を完了した：9 人の男性：14 人の女性；年齢、 $25 \pm 2$  年；体重指数、 $22 \pm 0.6 \text{ kg} / \text{m}^2$ ；収縮期血圧、 $113 \pm 3 \text{ mm Hg}$ 、拡張期 BP、 $70 \pm 2 \text{ mmHg}$ ；AIx： $9.5 \pm 11.6\%$ 。1 人の参加者は、研究と無関係な時間の約束のために研究から退いた。デザインはシーケンスと期間内で一様でした。研究介入の重要なキャリアオーバー効果はなかった。反復測定値の分散分析は、対照群と比較して大動脈 AIx 減少は Rg3-KRG の有意な効果を示した ( $-4.3 \pm 8.9\%$ 、 $P = .03$ ；図 1)。さらに、収縮期中心血圧 ( $-5.0 \pm 7.9 \text{ mmHg}$ 、 $P = .01$ 、図 1) および拡張期 BP ( $-3.9 \pm 6.6 \text{ mmHg}$ 、 $P = .01$ ) を含む測定された血行力学的指数は、動脈中心血圧 ( $-4.8 \pm 6.8 \text{ mmHg}$ 、 $-4.8 \pm 6.8 \text{ mmHg}$ 、腎動脈圧) は、 $P = .01$ )、および上腕動脈血圧 ( $-4.4 \pm 6.6 \text{ mmHg}$ 、 $P = .01$ ) は、対照群と比較して治療後有意に減少した (表 1)。自己報告された副作用は処置両群間に差はなかった。ある参加者は、両方の介入において軽度の頭痛を処置後に経験した。別の参加者は対照群において一時的な不安を処置後に経験した。テキスト中のデータは平均値として表示された  $\pm$  SD。

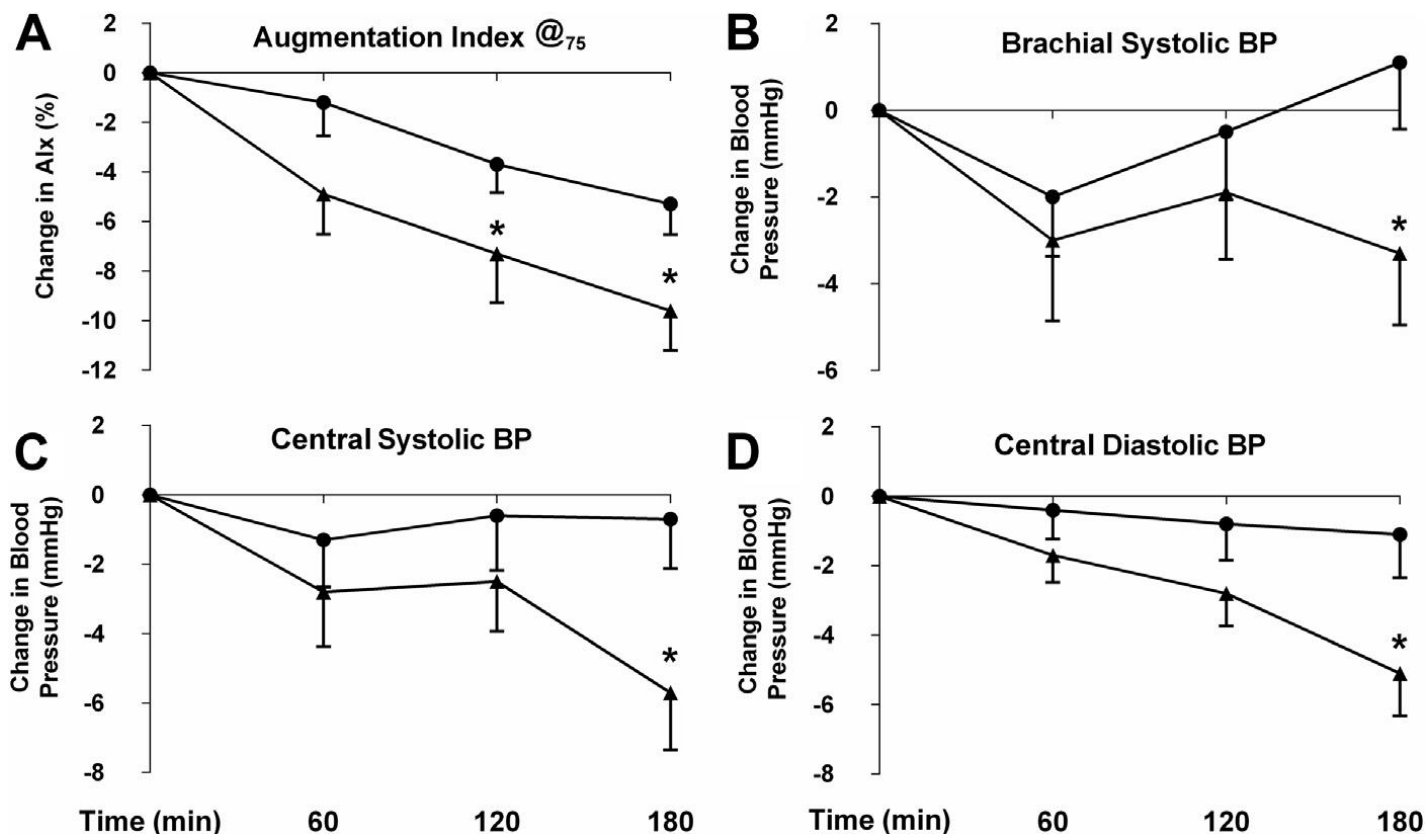


図 1. 23 人の若くて健康な人たちに 400mg の Rg3 強化朝鮮人蔘 ( -▲-) 対対照 ( -●-) 投与の急性効果 (A) 血管硬直性測定・脈波解析指数 (AIx) ; 1 分間に 75 回脈数を調整した、(B) 収縮期上腕 BP、(C) 収縮期中心 BP、(D) 拡張期中心 BP。値は 3 時間後のベースラインからの平均変化として示される。BP、血圧; @ <sup>75</sup>、毎分 75 ビートに調整されている。データが提示される平均して ± 平均の標準偏差。\*、介入の重要な効果、P < .05 (反復測定の変異分析)。

## 討論

この研究は、ジンセノサイド Rg3 を豊富にした高麗人蔘が、低正常範囲の BP の健康な若年成人の BP の血管機能指数を急激に改善したことを初めて示したものです。研究終了時に観察された脈波反射の大きさは、最近のメタアナリシスで報告されている降圧剤であるアンジオテンシン変換酵素阻害剤と一致しています。これらの結果は、動脈硬化が心室後負荷に及ぼす悪影響と、大動脈 AIx を含む波反射の指標と CVD リスクとの間の強い独立した関連性に関連する証拠を取り上げる点で注目になる。<sup>15</sup> ここでの観察は血管作用薬の累積的な証拠を裏付けるものであり、上腕 BP を低下させるのは、大動脈 AIx にさらに有利な影響を与える可能性がある。<sup>12,16,17</sup> この研究では、血行力学の重要な変化を特定の生物活性化合物に起因するとは考えられないが、我々の研究では、Rg3 ジンセノドを経口摂取することが急性効果をもたらす血管作用成分であるという臨床前文献を裏付ける。主要なジンセノサイドの中で、ジンセノド Rg3 が最も効力を示した。ラット大動脈における内皮依存弛緩を誘導することにある。<sup>11,12</sup> 2-コンパートメントオープンモデルにおける 20 (R) ジンセノド Rg3 時間 - 濃度曲線の有害動態学的研究は、0.46 時間の半減期 a および 4.9 時間の半減期 b を示し、したがって Rg3 の迅速な吸収および排除を示唆した。天然根に存在するジンセノサイド Rg3 の w30 倍の濃度の血行力学を研究するヒトにおける最初の試みである。我々の前臨床試験では、血行力学的效果の程度はそれほどではなかったが、AIx に対する同様の効果が認められた。<sup>5</sup> このような血管指標の急激な改善は、これまでの Panax Ginseng 根を試験する臨床試験では観察されていなかったが、様々な血管効果は示した。<sup>4,5,19</sup> Rg3-KRG 投与後に観察された脈波形態および特に AIx への影響は、大動脈および大動脈の粘弾性特性の変更だけでなく、末梢動脈の反射特性の改善にも起因する可能性がある。この試験の急性の性質を考えると、我々の介入の効果は、大動脈壁の特性の変化よりは、血管抵抗の特徴の変化に関連していると推測するのはもっともらしい。Rg3-KRG の有効性は、高麗人蔘

**Table 1**  
Mean hemodynamic values ( $\pm$ SD) at baseline and change from baseline in 23 healthy participants administered in a random sequence, 400 mg of Rg3-enriched Korean red ginseng or 400 mg wheat bran control, in a crossover design

Time	0 min		60 min		120 min		180 min		P Value*
	Control	Ginseng	Control	Ginseng	Control	Ginseng	Control	Ginseng	
<b>Outcome Measure</b>									
Brachial SBP (mm Hg)	113.30 $\pm$ 15.0	112.59 $\pm$ 16.6	-2.04 $\pm$ 6.6	-3.04 $\pm$ 8.9	-0.52 $\pm$ 7.5	-1.87 $\pm$ 7.4	1.09 $\pm$ 7.4	-3.28 $\pm$ 7.9 <sup>†</sup>	.14
Brachial DBP (mm Hg)	68.96 $\pm$ 9.2	69.67 $\pm$ 10.3	-0.78 $\pm$ 3.7	-0.93 $\pm$ 3.6	-0.26 $\pm$ 5.5	-1.74 $\pm$ 3.6	-1.48 $\pm$ 5.6	-5.04 $\pm$ 5.5 <sup>†</sup>	.02
Brachial MAP (mm Hg)	83.54 $\pm$ 10.2	84.12 $\pm$ 11.6	-0.86 $\pm$ 4.1	-1.87 $\pm$ 4.6	0.07 $\pm$ 5.7	-2.16 $\pm$ 4.0 <sup>†</sup>	-0.42 $\pm$ 5.4	-4.84 $\pm$ 6.9 <sup>†</sup>	.01
Central SBP (mm Hg)	99.9 $\pm$ 11.7	100.2 $\pm$ 14.5	-1.34 $\pm$ 6.5	-2.78 $\pm$ 7.5	-0.64 $\pm$ 7.6	-2.45 $\pm$ 6.9	-0.75 $\pm$ 6.9	-5.71 $\pm$ 7.9 <sup>†</sup>	.04
Central DBP (mm Hg)	70.6 $\pm$ 10.1	71.1 $\pm$ 10.5	-0.41 $\pm$ 4.0	-1.74 $\pm$ 3.7	-0.75 $\pm$ 5.1	-2.83 $\pm$ 4.5	-1.13 $\pm$ 6.0	-5.06 $\pm$ 5.9 <sup>†</sup>	.04
Central MAP (mm Hg)	79.8 $\pm$ 9.8	80.8 $\pm$ 11.5	0.82 $\pm$ 6.6	-2.10 $\pm$ 4.6 <sup>†</sup>	-0.98 $\pm$ 5.4	-2.77 $\pm$ 4.4	-0.74 $\pm$ 6.4	-5.53 $\pm$ 6.2 <sup>†</sup>	.01
Central PP (mm Hg)	29.90 $\pm$ 6.3	28.86 $\pm$ 7.6	-0.37 $\pm$ 4.9	-1.16 $\pm$ 5.9	0.50 $\pm$ 5.5	1.71 $\pm$ 7.8	0.72 $\pm$ 5.8	-1.13 $\pm$ 7.7	.44
Heart Rate (BPM)	66.47 $\pm$ 11.7	65.06 $\pm$ 13.4	-6.21 $\pm$ 3.5	-6.20 $\pm$ 6.4	-7.70 $\pm$ 5.0	-7.47 $\pm$ 6.4	-4.49 $\pm$ 7.0	-1.50 $\pm$ 8.7	.05

BPM, beats per minute; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation.

All values expressed as mean  $\pm$  SD. Measured values at 60 min, 120 min, and 180 min are expressed as change from baseline (0 min).

\*Effect of treatment  $\times$  time interaction of interventions, two-way repeated measures analysis of variance.

<sup>†</sup>Different from control, repeated measures analysis of variance ( $P < .05$ ).

における段階的スクリーニングおよび潜在的に生理活性を有する成分の分画を目的とした臨床的証拠の増大する分野に寄与する。これは1979年にSiegel<sup>20</sup>によって実施された、高血圧における高麗人參の使用を禁じている、公的インパクトが高かったコントロールされていない観察研究とは対照的である。高麗人參の種と製品構成が報告されていない Siegel<sup>20</sup>による研究と他の研究では、研究材料と方法が適切な特徴付けの必要性を強調する、よって結果が再現され、裏付けまたは挑戦される可能性がある。ここに例示されている高麗人參研究における有効性に基づく標準化調製物の使用は、その使用のための消費および成分に基づく推奨を制御するガイドラインの作成における前提条件である。

この研究の強みは、クロスオーバーデザインと、併用薬を伴わない健康な個人の厳格な包含基準を含み、両方によって、治療効果の潜在的な変動性を減少させた。我々は、ヒトにおける血行動態に対する Rg3-KRG の効果の不確実性および食事管理の潜在的な交絡作用から逃れることを可能にした期間を考慮して、慢性的な試験デザインではなく、急性期 I 型のタイプを使用することを選択した。しかしながら、この急性設計の臨床試験は、さらなる調査のための実験的基礎を提供するために使用されるべきである。Rg3-KRG を用いたより長いスケールの試験で、一酸化窒素合成経路の循環バイオマーカーを含む機能的動脈マーカーによって裏付けられた用量反応関係が確立されるべきである。

## 結論

この研究は、高麗人參及びその分離物の血行力学的作用に関する臨床試験からの証拠の増大に寄与する。この研究は、長期間の試験に加えて、この効果が確実に繰り返されるかどうかを知るためには他の研究が必要であるが、健康な人に Rg3-KRG サプリメントは、CVD リスク管理において積極的取り組みる実行可能なものとして考えられます。