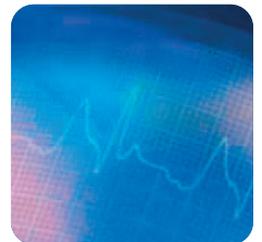
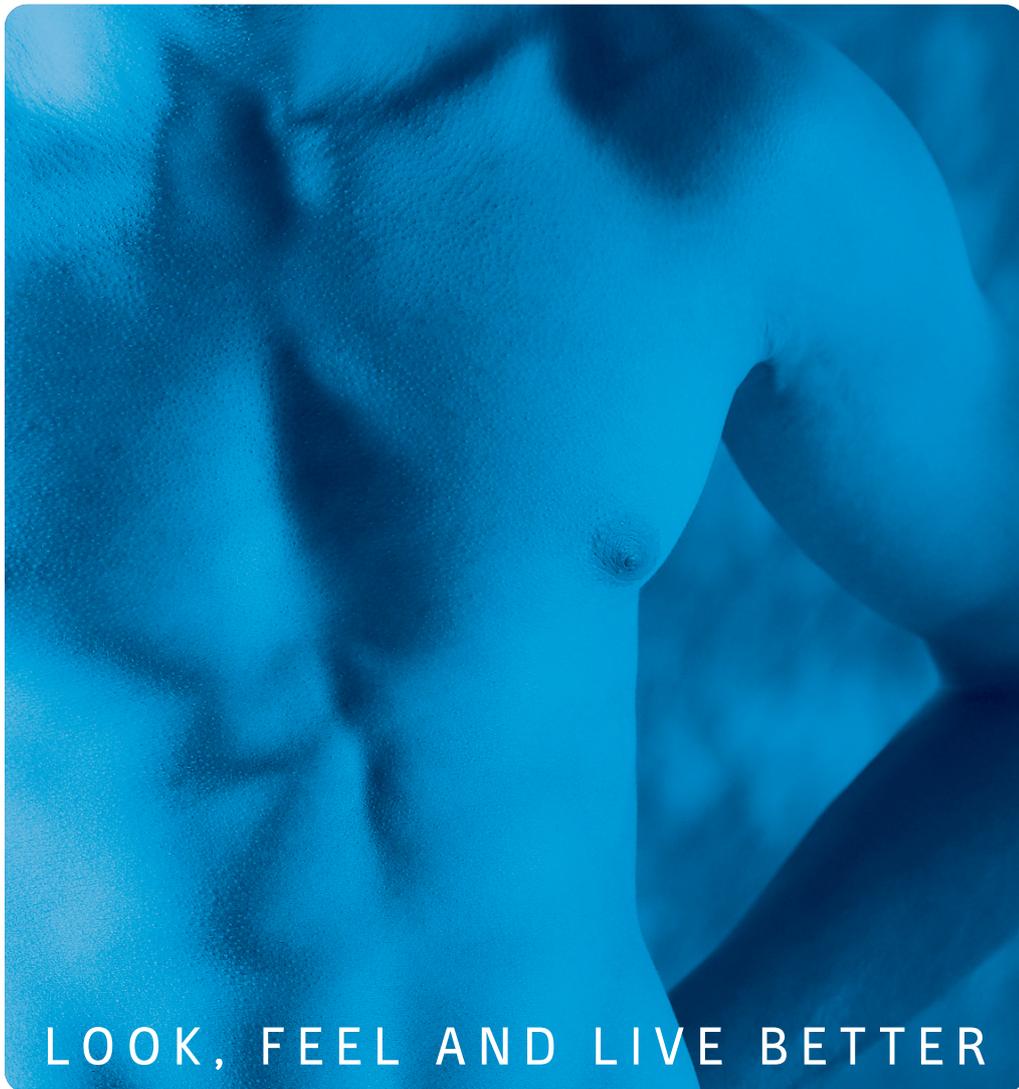


PYCNOGENOL®

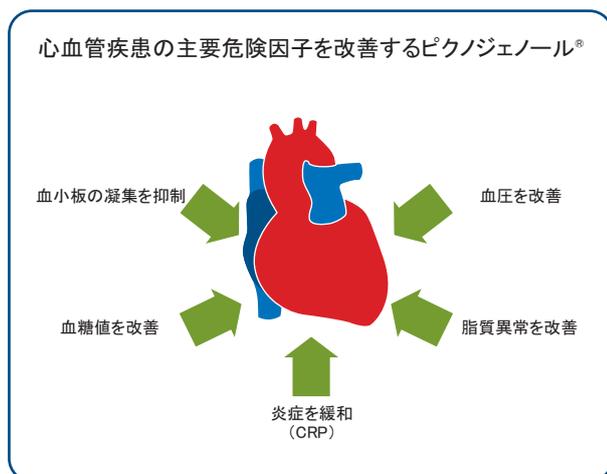
Cardiovascular Health
心血管の健康



心血管系の健康とピクノジェノール®

からだの健康と体力だけではなく、脳機能そして精神的な幸福も保つために、心血管系の正常な働きは欠かせません。性別や年齢といったやむを得ない事情で心血管疾患のリスクが上がることもありますが、我々がコントロールできる危険因子も沢山あります。例えば、喫煙、肥満や体重増加につながるがちな生活習慣と、高血圧、高コレステロール、高血糖などの生活習慣関連の危険因子です。

ピクノジェノール®の摂取により生活習慣の改善とともに、血圧、コレステロールや血糖値または血小板の働きがより健全になり、危険因子を改善することが期待できます。臨床試験の数は、ピクノジェノール®の心血管疾患に対する効果を実証しています。心血管の健康関連の臨床試験で被験者は健康な人、危険因子の数値の高い人、または心血管疾患のため治療薬を摂取している人を対象に薬との併用でピクノジェノール®の臨床研究を行っています。

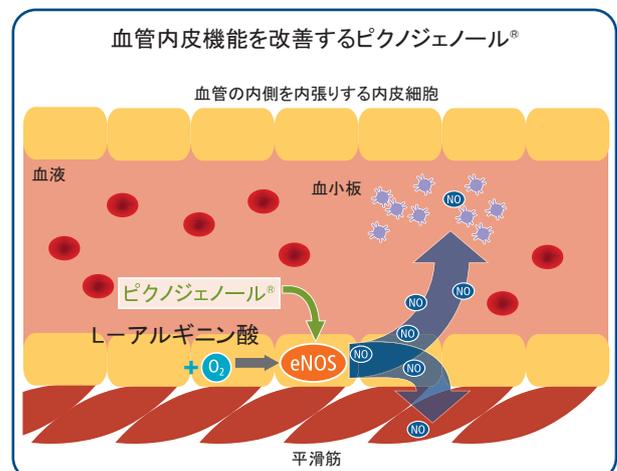


高血圧やアテローム性動脈硬、糖尿病と徐々に進行する老化により血管内皮細胞における一酸化窒素の産生が低下します。これにより血管は慢性的に収縮し、血液の流れに不調を起こし、血圧が上がるとともに血栓のリスクを高めます。

ピクノジェノール®が一酸化窒素を産生する血管内皮中の酵素であるeNOS(血管内皮一酸化窒素合成酵素)を活性化することにより、アミノ酸のL-アルギニンから一酸化窒素(NO)が効率よく産生されます。[Fitzpatrickら, 1998]。

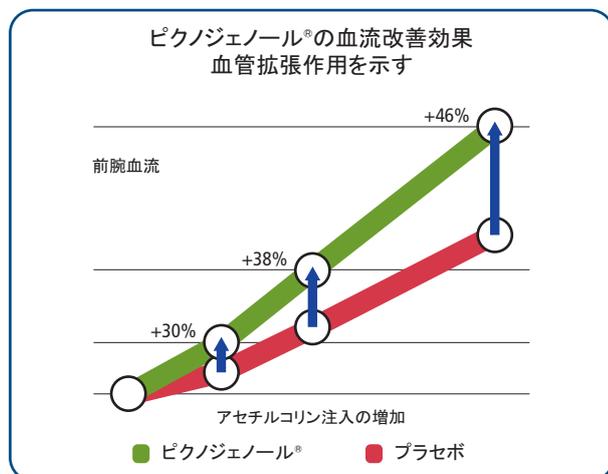
ピクノジェノール®は血管内皮機能を修復する

大部分の心血管系危険因子の一般的な共通する特徴は、最も重要な血管内情報伝達物質である一酸化窒素(NO)の血管内での産生が不能になることです。一酸化窒素は継続的に、血管壁に内張りされた細胞(内皮細胞)により合成されています。NO分子は血管内に拡散し、動脈平滑筋の受容体と結合し、血管を弛緩させ結果として血管の直径を広げます。これにより血液の 흐름を良くして、血圧を正常に戻します。一酸化窒素は血液細胞に対しても働きかけます。血小板との特有の反応により、血小板の活性を下げ、血栓のリスクを抑えます。



ピクノジェノール®による血管内皮機能の改善効果は薬理的な臨床試験でも確認されている。

内皮に依存する血管緊張低下と血流に関する研究では16名の若い被験者を対象に二重盲検法プラセボコントロール試験を行いました[Nishiokaら, 2007]。内皮を介在とする血管緊張低下は一酸化窒素の合成を促進する神経伝達物質であるアセチルコリンの量を増やす静脈注射によって開始されます。ピクノジェノール®を二週間摂取した後、血管内皮機能が大幅に強化され、NOの産生量が増量し、試験開始時に比較して、血流が46%高まりました。この効果は、プラセボと比較して有意なものでした。被験者がNO合成阻害剤(NGメチル-L-アルギニン)を与えられた場合、ピクノジェノール®はいかなる効果も示しませんでした。これはピクノジェノール®が内皮一酸化窒素合成酵素に対して触媒的に働く事で、NOの合成を高めている事を示しています。

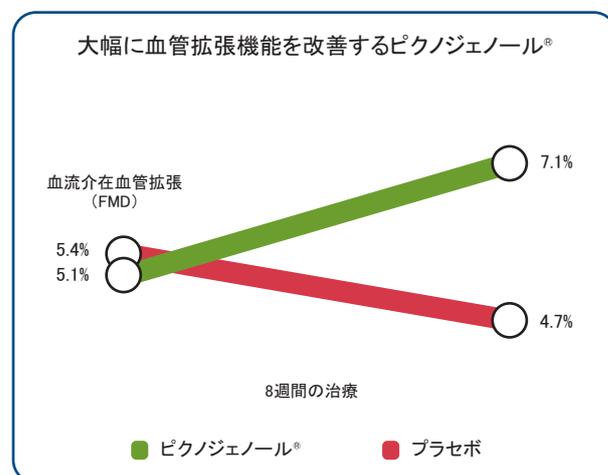


この薬理的な臨床試験では、健康者の血管内皮機能が強化されるということが確認されたました。つまり、健康者においても、ピクノジェノール®を摂取することで有利な血流改善効果が期待できます。

心血管疾患患者においてもピクノジェノール®の摂取で血管内皮機能が改善

冠動脈疾患を対象にした二重盲検プラセボ比較クロスオーバー試験結では、ピクノジェノール®の摂取により、内皮機能が大幅に改善したが、プラセボ群では

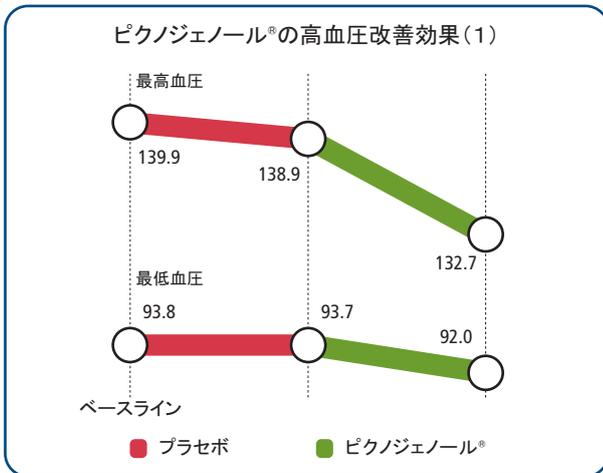
内皮機能が悪化しました[Enseleit et al., 2012]。すべての被験者は複数の薬物投与により血圧、血小板凝固やコレステロールなどがうまく抑制されていました。被験者の平均血圧は120/75 mmHgでしたが、試験期間中に血圧に変化は見られませんでした。しかし、ピクノジェノール®の摂取により、内皮機能が大幅に改善し、内皮を介在とする血管緊張低下が大幅に33%改善しました。逆に、プラセボ群では軽度な血流の低下が確認されました。つまり、心血管疾患のための標準薬物治療との併用にピクノジェノール®を摂取することで、血管の調整機構そして血管機能自体が改善します。



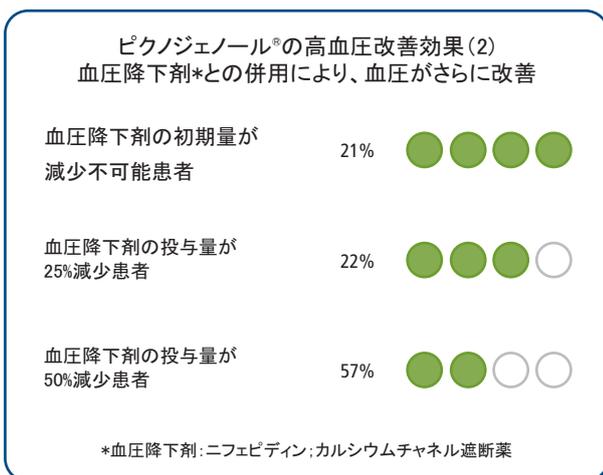
ピクノジェノール®と高血圧

ほとんどの場合、血圧上昇が内皮機能低下と一致します。ピクノジェノール®の摂取に見られる内皮機能改善がより健康的な血管拡張をもたらすとともに血圧の正常化に役に立ちます。

ピクノジェノール®は、降圧薬を処方されていないが、高血圧と診断される境界域に血圧が達している被験者を対象にて、二重盲検、プラセボコントロール、クロスオーバー試験が行われました。ピクノジェノール®を8週間に渡り投与した群は、収縮期血圧がプラセボ群と比較して有意に低下しました。また、拡張期血圧も低下する傾向が見られました。[Hosseiniら, 2001]。



ピクノジェノール®はカルシウム拮抗剤であるニフェディピン(20mg/日)を用いた治療を受けている高血圧患者においても更なる試験がおこなわれました。一方の患者グループは、ニフェディピンに加えてピクノジェノール®を受け取り、他方はニフェディピンの投薬計画に加えて偽薬を投与されました。二週間毎に個々のニフェディピン投薬量は調整され、血圧は130mmHgに維持されました。ピクノジェノール®投与群の約60%の患者は、血圧を健康なレベルに維持する事により処方される薬の投薬量を半分にする事が出来ました。[Liu ら, 2004].



更に、ピクノジェノール®は被験者の内皮機能の不調を優位に改善しました。血管収縮性エンドセリン1は有意に低下し、血管拡張NOとプロスタサイクリン(血小板抑制因子)は上昇しました。

ピクノジェノール®は腎臓機能を改善または炎症マーカーCRPを減少

慢性の高血圧症患者において進行性腎臓損傷がよく見られます。慢性の高血圧症治療の重要な目的は血圧を下げることに同時に腎臓機能を守ることです。以前に治療を受けていない尿タンパク量によって腎臓機能の低下が確認された慢性の高血圧患者が血圧降下剤(Ramipril)のACE阻害薬治療との併用で6ヶ月にかけてピクノジェノール®を摂取しました[Cesarone et al., 2010]。6ヵ月後、薬のみの被験者の血圧は123/88 mmHgまで下がりましたが、薬と同時にピクノジェノール®併用した被験者は血圧がさらに119/83 mmHgまで低下し、また、24時間尿中アルブミン蛋白量測定値が試験開始時の91mg/日から39mg/日まで改善したが、薬のみの被験者は87mg/日から64mg/日しか下がりませんでした。ピクノジェノール®による大幅な腎臓機能改善が腎臓皮質内血流改善と一致します。薬のみの被験者に対し、ピクノジェノール®併用の場合は腎臓内血流が著しく改善しました。最後に、ピクノジェノール®併用グループでは、炎症関連の心血管疾患のリスクファクターであるCRP(C反応性タンパク)が2.2から1.1mg/dLまで有意に減少したが、薬のみのグループでは2.1から1.8mg/dLまでしか下がらなかった。

糖尿病やメタボリック症候群においても、血圧ならびに腎臓機能を改善するピクノジェノール®

メタボリック症候群の主な特徴のひとつは高血圧です。メタボリック症候群患者が6ヶ月間にかけてピクノジェノール®を摂取した結果、肥満・高血糖値・高コレステロールそして高血圧に対して大幅な改善が確認されました。[Stuard et al., 2010]。本試験のコントロール群では血圧降下剤であるLisinopril(アセチルコリンエステラーゼ阻害剤)のみを摂取したが、Lisinoprilとの併用にピクノジェノール®を摂取したグループの方が血圧が大幅に低下したうえ、血糖値(HbA1C)や総合コレステロールならびにHDLコレステロールも有意に改善し、体重(ボディ・マス・インデックス; BMI)も減少しました。ピクノジェノール®併用グループにおいて、24時間尿中アルブミン蛋白量が低下したとともに腎臓皮質内の血流が大幅に増加した結果により、腎臓機能が大幅に改善したと判断されました。

心血管の健康

糖尿病に関して、二十盲検プラセボ比較臨床試験でピクノジェノール®の効果も確認されています。被験者が血圧降下剤(Lisinopril)と血糖降下薬の治療にピクノジェノール®またはプラセボを併用しました。ピクノジェノール®群では、血圧が大幅に低下したため、被験者の半分以上が血圧効果剤の摂取量を50%減らすことができました[Zibadi et al., 2008]。血管収縮物質であるエンドセリン-1が大幅に減少して結果により、血管内皮機能も著しく改善したと一致しました。ピクノジェノール®群において、尿中アルブミン蛋白量も有意に減少しましたが、プラセボ群ではわずかな低下しかありませんでした。血糖値に関しては、プラセボ群と比較、ピクノジェノール®群では大幅な改善が確認されました。高血糖値が心血管の健康へ大きな危機をもたらしますが、本試験のようにピクノジェノール®は複数の臨

床試験で血糖値の改善効果があると示されています。血糖値の降下作用は小腸にある糖類の消化酵素であるαグルコシダーゼを阻害することが確認されています。血糖値降下作用やメタボリック症候群と糖尿病の詳しい情報を知りたい方は「Pycnogenol®糖尿病ケア」のパンフレットにご参照ください。

要するに、ピクノジェノール®単体で境界域高血圧に効果が確認されているうえ、血圧降下剤との併用でも血圧の健常化効果が確認されています。薬との併用の場合では、ピクノジェノール®の摂取により血圧がさらに改善するまたは薬の投与量を減らすことも可能になる場合があります。最後に、ピクノジェノール®の特徴的な働きで、結果内皮機能自体が改善し、血管がより健康的になります。

血圧に対するピクノジェノールの効果を示す臨床試験の概要

試験	併用薬	ピクノジェノール®の利点	参考文献
Hosseini (米国)	なし	血圧が140/94から133/92 mmHgまで大幅に低下した	Nutr Res 2001
Yang (台湾)	なし	血圧が116/72から112/70まで大幅に低下した	Acta Obstetrica et Gynecol 2007
Liu (中国)	カルシウムチャネル遮断薬	治療薬の摂取量を減らしても、130 mmHg以下の収縮期血圧を保つ	Life Sci 2004
Zibadi (米国)	ACE阻害剤	治療薬を減らすことができ、血圧がさらに改善	Nutr Res 2008
Cesarone (イタリア)	ACE阻害剤	ピクノジェノール®を併用することにより、血圧がさらに改善	J Cardiovasc Pharmacol 2010
Stuard (イタリア)	ACE阻害剤	ピクノジェノール®を併用することにより、血圧がさらに改善	Panminerva Med 2010
Enseleit (スイス)	複数	ピクノジェノール®の摂取により、血管内皮機能とともに血管拡張機能が有意に改善	Eur Heart J 2012

ピクノジェノール®は低血圧の方にも安全

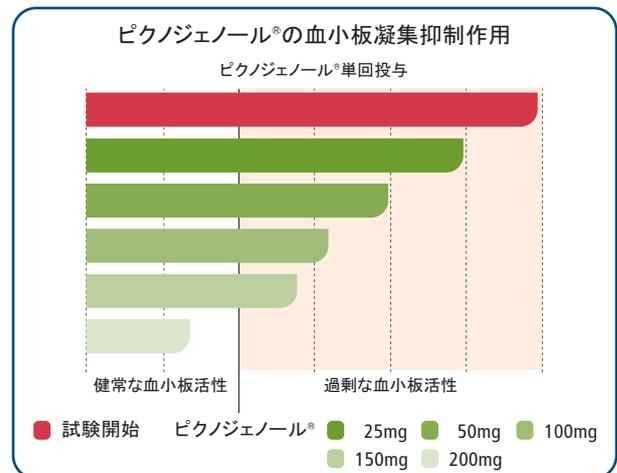
低血圧の被験者が対象となった臨床試験で、1日100mgピクノジェノール®を30日間摂取しました。その結果、収縮期の血圧ならびに拡張期の血圧に有意な変化はありませんでした。また、副作用の報告はありませんでした[Pella et al., unpublished results]。

ピクノジェノール®は血小板活性を正常化する

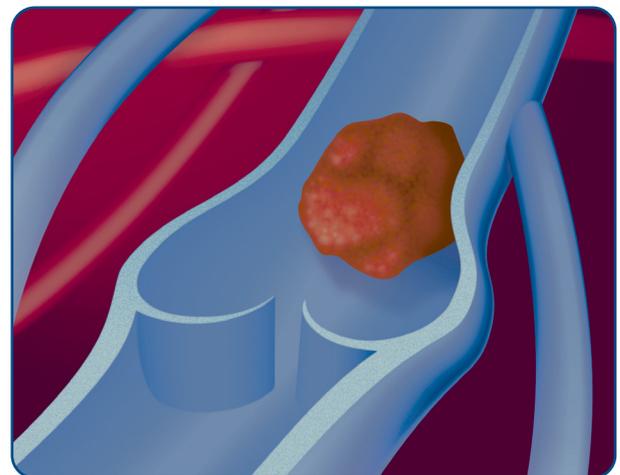
高血圧やアテローム性動脈硬化、糖尿病は、血管壁に進行性のダメージを与える一方で、血小板が凝集する事により血栓による心臓発作または脳梗塞のような急性的な問題も発生します。血管内皮機能の低下のため、一酸化窒素(NO)の分泌量が低下し、血小板の活性が増加します。内皮機能が低下するとともに血液がより凝固能亢進状態になります。この状態に体内で血流が悪くなったり、血流が停止したりすることにより、血小板が凝固しやすくなり、血栓ができやすい状態になります。血栓形成の結果、血管が詰まる(塞栓症)原因となり、結果として体の当該部分への血流が遮断されます。血餅が肺動脈を遮った場合、酸素の吸入が出来なくなり、生命にかかわる事態となります(肺動脈塞栓)。心筋に保持されている動脈(冠動脈)が冒された場合、酸素の供給が妨げられる事により、心筋梗塞を発症します。

内皮一酸化窒素の産生が増える効力により、ピクノジェノール®は血小板活性を有意に低減させます。NOは、血小板活性を解除する為に元々体が持っている信号伝達分子です。

ピクノジェノール®は、喫煙者という血小板活性が上昇する典型的な存在において、用量依存的に血小板活性を低下させる事を示しています。ピクノジェノールの単回投与前と投与後に採血しました。結果は、明らかに用量依存的に血小板活性を下げる事を示しました。25mgという既に十分低い容量においても、血小板の活性は低減されました[Pütterら, 1999]。そのほかに、喫煙者が対象となった臨床試験では、ピクノジェノール®の摂取により、血小板凝固物質であるトロンボキサンの血小板からの分泌量が大幅に減少し、健全な非喫煙者と同じレベルまで下がりました[Araghi-Niknam et al., 1999]。



ピクノジェノール®はこれらの試験において、アスピリンと同等の血小板活性コントロール効果を示しました。[Pütterら, 1998]。更に、アスピリンにおいて良く知られている副作用である、有意に出血時間を延長するという効果があるが、ピクノジェノール®においては出血時間の延長は観察されませんでした。ピクノジェノール®の血小板機能の凝固抑制効果は特許化されております(米国特許 5,720,956)。



ピクノジェノール®は血栓を形成するリスクが高い200名の人々で試験されました。[Belcaroら, 2004]。被験者は8時間を超える長時間飛行の間着席姿勢のままでした。これらの条件は、足に静脈血を貯留し、血栓の形成に関与する事が知られております。この試験の結果、プラセボグループにおいては97名中5名に血栓が発生

しました(5.15%)。対照的に、101名のピクノジェノール投与群においては長距離飛行中に血栓の形成はありませんでした。

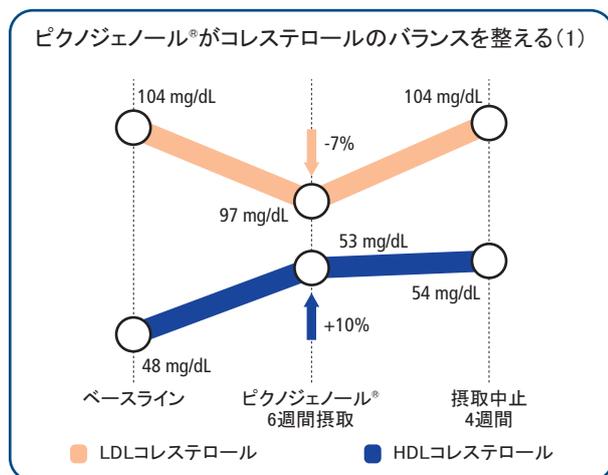
	プラセボ	ピクノジェノール®
乗客数	97	101
浅部静脈血栓	1	0
深部静脈血栓	4	0
血栓発生率	5.51%	0%

ピクノジェノール®が脂質異常を改善する

ピクノジェノール®は5件の臨床試験においてLDLコレステロールを下げ、HDLコレステロールを上げる事が確認されています。

血中脂質の有意な改善は当初若く、健康な被験者により確認されました。[Devarajら, 2002].

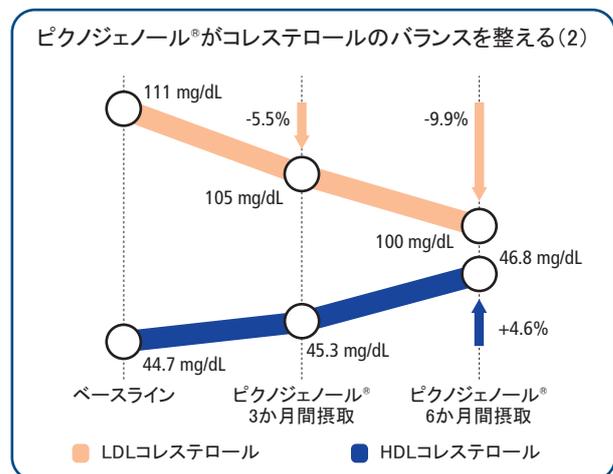
ピクノジェノール®を6週間投与する事により、有意にHDLが増え、LDLコレステロールが低下します。ピクノジェノール®摂取停止4週間後におこなわれたフォローアップ検査においては、LDLは元のレベルに戻ったのに対して、HDLは大部分変わらず高いレベルにありました。また、総トリグリセライドについては特に効果が見られませんでした。



慢性静脈不全の患者を対象となった臨床試験で、ピクノジェノール®の摂取により、コレステロールが大幅に改善しました[Koch 2002]。試験開始時、被験者の総コレステロールが264 mg/dL、LDLコレステロールは169 mg/dL、そしてHDLコレステロールは46 mg/dLで、重篤な脂質異常症を示していました。4週間ピクノジェノール®の摂取の結果、それぞれのコレステロール値が212、147、そして51 mg/dLまで改善しました。

軽度の高コレステロール血症の人々にピクノジェノール®を3か月以上投与した試験では、統計的に有意に総コレステロールとLDLコレステロールをそれぞれ9.4%と16%低減しました。また、善玉コレステロールHDLが5.5%増加しました[Durackovaら, 2003]。

200名の更年期症の女性被験者を用いた大規模な二重盲検、プラセボコントロール臨床試験では、試験開始時と比較して大幅なLDLコレステロールの低下が確認され、プラセボ群との比較においても9.9%の改善が見られました。[Liaoら, 2007]. HDLコレステロールは6カ月の試験期間中4.6%有意に上昇しました。総トリグリセライドについては特に効果は見られませんでした。



II型糖尿病の被験者が対照となった試験では、ピクノジェノール®を3ヶ月間摂取した結果、悪玉LDLコレステロールが106.4 mg/dLから93.7 mg/dLまで大幅に12%低下しました。本試験ではHDLコレステロールを検討しませんでした[Zibadi et al., 2008]。

それゆえ、ピクノジェノール®はアテローム性動脈硬化指数を有意に改善し、コレステロールの動脈内への蓄積の発現の予防を助けます。

結論

ピクノジェノール®の心血管疾患の5つの主な危険因子に対する効果は複数の臨床試験で確認されています。この効果により、ピクノジェノール®が心血管の健康の維持または向上にも役に立ちます。



参考文献

Araghi-Niknam M, Hosseini S, Larson D, Rohdewald P, Watson RR.

Pine bark extract Pycnogenol® reduces platelet aggregation. *Integ Med* 2 (2/3): 73-77, 1999.

Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, Ricci A, Ippolito E, Dugall M, Griffin M, Ruffini I, Acerbi G, Vinciguerra MG, Bavera P, Di Renzo A, Errichi BM, Cerritelli F.

Prevention of venous thrombosis and thrombophlebitis in long-haul flights with Pycnogenol®. *Clin Appl Thromb Hemost* 10: 373-377, 2004.

Cesarone MR, Belcaro G, Stuard S, Schönlauf F, DiRenzo A, Grossi MG, Dugall M, Cornelli U, Cacchio M, Gizzi G, Pellegrini L. Kidney Flow and Function in Hypertension: Protective Effects of Pycnogenol® in Hypertensive Participants – A Controlled Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 15: 41-46, 2010.

Devaraj S, Vega-López S, Kaul N, Schönlauf F, Rohdewald P, Jialal I.

Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. *Lipids* 37: 931-934, 2002.

Durackova Z, Trebaticky B, Novotny V, Zitnanova A, Breza J.

Lipid metabolism and erectile function improvement by Pycnogenol®, extract from the bark of *Pinus pinaster* in patients suffering from erectile dysfunction – a pilot study. *Nutr Res* 23: 1189-1198, 2003.

Enseleit F, Sudano I, Wolfrum M, Périat D, Winnik S, Krasniqi N, Matter CM, Neidhart M, Ruschitzka F, Noll G.

Effects of Pycnogenol® on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Eur Heart J*. 33(13): 1589-97, 2012.

Hosseini S, Lee J, Sepulveda RT, Fagan T, Rohdewald P, Watson RR.

A Randomized, double blind, placebo controlled, prospective, 16 week crossover study to determine the role of Pycnogenol® in modifying blood pressure in mildly hypertensive patients. *Nutr Res* 21: 67-76, 2001.

Koch R.

Comparative study of Venostasin® and Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. *Phytother Res* 16:1-5, 2002.

Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Wurthwein G, Rohdewald P.

Pycnogenol®, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients. *Life Sciences* 74: 855-862, 2004.

Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Umemura T, Jitsuiki D, Soga J, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y.

Pycnogenol®, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertens Res* 30: 775-780, 2007.

Pütter M, Grottemeyer KHM, Würthwein G, Araghi-Niknam M, Watson RR, Hosseini S, Rohdewald P.

Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by Aspirin and Pycnogenol®. *Thromb Res* 95: 155-161, 1999.

Stuard S, Belcaro G, Cesarone MR, Ricci A, Dugall M, Cornelli U, Gizzi G, Pellegrini L, Rohdewald PJ.

Kidney function in metabolic syndrome may be improved with Pycnogenol®. *Panminerva Med* 52(Suppl. 1): 27-32, 2010.

Yang H-M, Liao M-N, Yuan ZS, Liao M-F, Rohdewald P.

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol® on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86: 978-985, 2007.

Zibadi S, Qianli Y, Rohdewald P, Larson DF, Watson RR.

Impact of Pycnogenol® on left ventricular remodeling induced by L-NAME administration. *Cardiovasc Toxicol* 7:10-18. 2007.



