



# 赤ブドウ葉含有食品の摂取による 下肢むくみ軽減効果の評価

小池田崇史<sup>1)</sup> / 大竹一彰<sup>2)</sup> / 藤田裕子<sup>3)</sup> / 齋藤正実<sup>3)</sup>

## はじめに

むくみとは末梢血液循環において漏出した水分が細胞間質で過剰に貯留した状態である<sup>1)</sup>。現代生活ではスマートフォンやパソコンの使用により長時間同じ姿勢を続けることが増え、むくみを発生しやすい。男性よりも女性に出現頻度が高く、むくみに伴いしびれ感、倦怠感、冷え、痛みといった不快感も認められる<sup>2)~4)</sup>。女性がむくみを自覚する部位は特に下腿に多く、ふくらはぎや足首に違和感を覚える<sup>4)</sup>。また女性は男性に比べて骨格筋量が少ないため、筋肉の収縮と弛緩による筋ポンプ作用が弱く末梢循環効率が低いことが指摘されている<sup>1)5)</sup>。

ポリフェノールは多くの生理活性を有しており<sup>6)</sup>、ポリフェノールを有効成分とした機能性食品が多く販売されている。赤ブドウ葉抽出物はケルセチンやレスベラトロールなどの赤ブドウ葉由来ポリフェノールを含み、欧州では静脈血流不全に伴う下肢の張りやむくみ、疲労感を改善する医薬品成分として医薬品庁（EMA）に認められている<sup>7)</sup>。赤ブドウ葉抽出物のむくみ軽減の機能性に関しては多数のヒト臨床試験が実施されており<sup>8)~10)</sup>、Kiesewetterらの報告によれば、1日当たり360 mgまたは720 mgの赤ブドウ葉抽出物を12週間継続摂取することで、初期慢性静脈不全（CVI）患者の下肢容積および足首周囲長が有意に減少した<sup>11)</sup>。

そこで今回、下肢のむくみを自覚する30歳以上

表1 被験品全成分

成分	1カプセルあたり 含有量 (mg)
赤ブドウ葉抽出物	162.0
難消化性デキストリン	23.9
アオバナ末	1.0
HPMC	58.2
ビタミンC	30.0
グルコン酸K	29.0
ステアリン酸Ca	28.0
アラビアガム	18.0
微粒二酸化ケイ素	6.0
カラメル色素	1.8
ビタミンB6	0.8
ビタミンB2	0.7
ビタミンB1	0.6

60歳以下の健常な日本人女性の被験者に対して、5時間連続での座位姿勢を維持させる負荷により左右のふくらはぎ周囲長を指標とした人工的な下肢むくみを発生させ、赤ブドウ葉含有食品の4週間継続摂取することにより摂取前後の下肢のむくみに対する軽減効果について評価することを目的とした非盲検並行群間比較試験を実施したので以下に報告する。

## 試験方法

### (1) 被験品

株式会社エニシアから提供をうけた「赤ぶどう葉のしずく」を被験品とした。被験品はカプセル状の

キーワード：赤ブドウ葉、赤ブドウ葉抽出物、血流、むくみ、ポリフェノール

1) 芝パレスクリニック（〒105-0013 東京都港区浜松町1-9-10 DaiwaA 浜松町ビル6階）

2) 株式会社エニシア（〒104-0043 東京都中央区湊1-6-1-5F）

3) 株式会社 SOUKEN（〒105-0013 東京都港区浜松町1-9-10 DaiwaA 浜松町ビル3階）

表2 試験スケジュール

項目	スクリーニング				摂取前観察				摂取4週後観察			
	負荷前	負荷 1時間後	負荷 3時間後	負荷 5時間後	負荷前	負荷 1時間後	負荷 3時間後	負荷 5時間後	負荷前	負荷 1時間後	負荷 3時間後	負荷 5時間後
選択基準・除外基準調査	●	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
同意取得	●	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ふくらはぎ周囲長測定	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

サプリメントで、2017年9月に販売を開始して以来、2023年3月31日までに累計538,078袋を販売しているが、これまでに重篤な健康被害の報告はない。被験品の全成分を表1に示した。

## 2) 対象

被験者は株式会社 SOUKEN にて募集した。募集時に web アンケートを行い自己申告により下記の「選択基準」を満たし、かつ「除外基準」に抵触しない者に対してスクリーニング調査を実施し、試験実施機関による口頭確認にて、特定の疾病に罹患しておらず、また通院、治療、投薬等を行っていない、本試験への参加に対して適当であると判断した健康者を「選抜基準」に従い、本試験の被験者として選定した。

本試験はヘルシンキ宣言（2013年10月改訂、フォルタレザ）の精神に準拠して、被験者の安全と人権を守るため、被験者に対して本試験の目的と方法を十分に説明し、書面による同意を得て実施した（試験実施期間2024年4月19日～2024年6月13日）。

なお、本試験は芝パレスクリニック倫理審査委員会（委員長：佐野元規医師）にて2024年8月8日に承認された。

### 【選択基準】

以下の基準をすべて満たす者

- 1) 同意取得時の年齢が30歳以上60歳以下の日本人女性
- 2) 塩分摂取量が比較的に多い者
- 3) 普段特に運動を行っていない者
- 4) お酒が好きな者
- 5) 夕方になると靴がきつくなるなど、むくみやすいと自覚している者
- 6) 試験中、椅子に座ったまま5時間程度待機することに同意可能な者

表3 被験者背景（女性）

項目	全体
人数（人）	20
年齢（歳）（平均値±標準偏差）	51.3±4.9

### 【除外基準】

以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない

- 1) 通院、投薬、治療を行っている者
- 2) 他の臨床試験に参加している者
- 3) 妊娠中または妊娠している可能性のある者、および授乳中の者
- 4) 被験品成分によりアレルギー症状を示す恐れのある者

### 【選抜基準】

スクリーニング時に以下の基準をすべて満たす者

- 1) 右ふくらはぎ周囲長の5時間後の値が負荷前と比較して増大した者
- 2) 左ふくらはぎ周囲長の5時間後の値が負荷前と比較して増大した者

先行研究により得られた知見をもとに、目標症例数は20名とした。

選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない被験者56名について試験についての説明後、同意取得を行いスクリーニング調査を行った。試験期間中の脱落を考慮し、予備としての被験者を設定し、本試験の来院にて4名を本試験参加者として予定したが22名で本試験を開始、2名が試験途中で自己都合で辞退し、20名が本試験を完遂した。

### (2) 試験デザイン

本試験は非盲検並行群間比較試験として実施した。

### (3) 摂取方法

被験品を4週間朝食前に1日1回4カプセル（赤

表 4-1 ふくらはぎ周囲長の推移

	部 位	群	周囲長 (mm) (平均値 ± 標準偏差)	経時 P 値	群間 P 値
負 荷 開始時	右 ふくらはぎ	撮 取 前	362.3 ± 26.0	—	P = 0.377
		撮 取 4 週 後	361.2 ± 24.4	—	
負 荷 1 時間後	左 ふくらはぎ	撮 取 前	363.8 ± 27.3	—	P = 0.804
		撮 取 4 週 後	364.1 ± 26.2	—	
負 荷 3 時間後	右 ふくらはぎ	撮 取 前	366.8 ± 26.1	P < 0.001 ***	P = 0.382
		撮 取 4 週 後	365.6 ± 24.3	P < 0.001 ***	
負 荷 5 時間後	左 ふくらはぎ	撮 取 前	369.1 ± 27.5	P < 0.001 ***	P = 0.261
		撮 取 4 週 後	367.6 ± 26.3	P < 0.001 ***	
負 荷 開始時	右 ふくらはぎ	撮 取 前	371.1 ± 24.7	P < 0.001 ***	P = 0.034 *
		撮 取 4 週 後	367.9 ± 24.3	P < 0.001 ***	
負 荷 1 時間後	左 ふくらはぎ	撮 取 前	372.2 ± 26.8	P < 0.001 ***	P = 0.316
		撮 取 4 週 後	370.5 ± 25.7	P < 0.001 ***	
負 荷 3 時間後	右 ふくらはぎ	撮 取 前	372.2 ± 24.1	P < 0.001 ***	P = 0.315
		撮 取 4 週 後	370.9 ± 24.2	P < 0.001 ***	
負 荷 5 時間後	左 ふくらはぎ	撮 取 前	373.7 ± 25.5	P < 0.001 ***	P = 0.329
		撮 取 4 週 後	372.3 ± 25.8	P < 0.001 ***	

\*: P &lt; 0.05, \*\*\*: P &lt; 0.001

ブドウ葉抽出物として1日648 mg)を水またはぬるま湯とともに摂取させた。飲み忘れた場合は、昼食前または夕食前に摂取し、万が一食前に飲み忘れた場合は、就寝前までに摂取することとした。ただし、翌日には持ち越さないこととした。

#### (4) 測定項目

本試験は表2に示すスケジュールにて行った。

試験実施機関を株式会社 SOUKEN, 試験総括責任医師を小池田崇史 (芝パレスクリニック 院長) とした。

被験者は株式会社 SOUKEN 内検査室に来所し、スクリーニング調査ののち、2024年5月13日～16日のいずれか1日に摂取前観察、2024年6月10日～13日のいずれか1日に摂取4週後観察を行った。

#### 《ふくらはぎ周囲長》

被験者には来所後、20分以上の安定をさせてから座位姿勢で測定時以外は動かないように座時姿勢待機負荷をかけた。測定タイミングは、負荷前、負荷1時間後、負荷3時間後、負荷5時間後とし、ARTEC EVA-M 3D SCANNER (Artec3D社) を使用により被験者の左右ふくらはぎの最も太い部分をふくらはぎ周囲長として1回測定し、実測値を採用

した。試験前後では同一部位を測定した。

#### (5) 統計処理

左右ふくらはぎ周囲長について、摂取前観察と摂取4週後観察のそれぞれの負荷前と負荷1時間後、3時間後、5時間後の値を群内比較としてDunnettの検定にて比較した。また、摂取前観察と摂取4週後観察の各待機負荷観察時点については群間比較として対応のあるt検定にて比較した。

統計解析ソフトはIBM SPSS Statistics 20を使用し、いずれの検定においても両側検定で有意水準を5%未満とした。

測定値は、平均値 ± 標準偏差で表示した。

評価については、ふくらはぎ周囲長の絶対的な基準値がなく、今回設定した5時間連続座位姿勢を維持させることによる負荷に対するふくらはぎ周囲長の標準的な変化量についても指標がないことから、変化量比較である絶対値および差分値に加えて、変化率評価である相対値での比較検討も併せて行った。

## 試 験 結 果

本試験は、試験開始後に試験計画書の変更はなく当初の予定通りに実施された。

表 4-2 ふくらはぎ周囲長（相対値）の推移

	部 位	群	周囲長 (%) (平均値 ± 標準偏差)	群間 P 値
負 荷 開始時	右 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	100.0 ± 0.0 100.0 ± 0.0	—
	左 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	100.0 ± 0.0 100.0 ± 0.0	—
負 荷 1 時間後	右 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	101.2 ± 0.8 101.2 ± 0.7	$P = 0.930$
	左 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	101.5 ± 0.7 100.9 ± 1.2	$P = 0.049^*$
負 荷 3 時間後	右 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	102.5 ± 1.2 101.9 ± 1.1	$P = 0.054$
	左 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	102.3 ± 1.1 101.8 ± 1.1	$P = 0.067$
負 荷 5 時間後	右 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	102.8 ± 1.3 102.7 ± 1.1	$P = 0.860$
	左 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	102.8 ± 1.3 102.3 ± 1.4	$P = 0.128$

\*:  $P < 0.05$ 

表 4-3 ふくらはぎ周囲長（差分値）の推移

	部 位	群	周囲長 (mm) (平均値 ± 標準偏差)	群間 P 値
負 荷 開始時	右 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	0.00 ± 0.00 0.00 ± 0.00	—
	左 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	0.00 ± 0.00 0.00 ± 0.00	—
負 荷 1 時間後	右 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	4.50 ± 3.12 4.41 ± 2.61	$P = 0.904$
	左 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	5.32 ± 2.50 3.42 ± 4.19	$P = 0.053$
負 荷 3 時間後	右 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	8.79 ± 3.72 6.71 ± 3.84	$P = 0.043^*$
	左 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	8.37 ± 3.68 6.34 ± 3.72	$P = 0.079$
負 荷 5 時間後	右 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	9.82 ± 3.96 9.71 ± 4.03	$P = 0.921$
	左 ふくらはぎ	撮 取 前 撮取 4 週後	9.87 ± 3.89 8.19 ± 4.66	$P = 0.137$

\*:  $P < 0.05$ 

本試験は 22 名で開始し、20 名が完遂した。解析上のデータの取り扱いについて症例検討会にて審議した結果、試験期間中の管理事項の不遵守等に該当

する被験者はおらず、最終解析対象者は 20 名とした。

### (1) 被験者背景

被験者背景については表3に示した。

被験者20名(女性)の年齢は39~57歳, 平均51.3±4.9歳であった。

ふくらはぎ周囲長の推移については, 表4-1, 4-2, 4-3に示した。

### (2) ふくらはぎ周囲長

#### ① 右ふくらはぎ周囲長

摂取前観察で, 負荷前に362.3±26.0 mm, 負荷1時間後に366.8±26.1 mm, 3時間後に371.1±24.7 mm, 5時間後に372.2±24.1 mmであった。

摂取4週後観察で, 負荷前に361.2±24.4 mm, 負荷1時間後に365.6±24.3 mm, 3時間後に367.9±24.3 mm, 5時間後に370.9±24.2 mmであった。

摂取4週後において摂取前と比較し, 負荷3時間後に有意差が認められた( $P=0.034$ )。

各観察の値を負荷前の値で除した相対値(%)は, 摂取前観察において負荷1時間後に101.2±0.8, 3時間後に102.5±1.2, 5時間後に102.8±1.3であった。

摂取4週後観察において, 負荷1時間後に101.2±0.7, 3時間後に101.9±1.1, 5時間後に102.7±1.1であった。

摂取4週後観察において摂取前観察と比較し, 有意差は認められなかった。

各観察の値と負荷前の値の差である差分値は, 摂取前観察で, 負荷1時間後に4.50±3.12, 3時間後に8.79±3.72, 5時間後に9.82±3.96であった。

摂取4週後観察で, 負荷1時間後に4.41±2.61, 3時間後に6.71±3.84, 摂取5時間後に9.71±4.03であった。

摂取4週後観察において摂取前観察と比較し, 負荷3時間後に有意差が認められた( $P=0.043$ )。

#### ② 左ふくらはぎ周囲長

被験品摂取前で, 負荷前に363.8±27.3 mm, 負荷1時間後に369.1±27.5 mm, 3時間後に372.2±26.8 mm, 5時間後に373.7±25.5 mmであった。

摂取4週後観察で, 負荷前に364.1±26.2 mm, 負荷1時間後に367.6±26.3 mm, 3時間後に370.5±25.7 mm, 5時間後に372.3±25.8 mmであった。

摂取4週後観察において摂取前観察と比較し, 有

意差は認められなかった。

各観察の値を負荷前の値で除した相対値(%)は, 摂取前観察で, 負荷1時間後に101.5±0.7, 3時間後に102.3±1.1, 5時間後に102.8±1.3であった。

摂取4週後観察で, 負荷1時間後に100.9±1.2, 3時間後に101.8±1.1, 5時間後に102.3±1.4であった。

摂取4週後観察において摂取前観察と比較し, 負荷1時間後( $P=0.049$ )に有意差が認められた。

各観察の値と負荷前の値の差である差分値は, 摂取前で, 負荷前に5.32±2.50, 3時間後に8.37±3.68, 5時間後に9.87±3.89であった。

摂取4週後で, 負荷1時間後に3.42±4.19, 3時間後に6.34±3.72, 摂取5時間後に8.19±4.66であった。摂取4週後において摂取前と比較し, 有意差は認められなかった。

### (3) 有害事象

試験期間を通じて, 有害事象に該当する報告は一切なく, 被験品の安全性が確認された。

## 考 察

本試験では, 下肢のむくみを自覚する30歳以上60歳以下の健常な日本人女性の被験者に対して, 5時間連続での座位姿勢を維持させる負荷により左右のふくらはぎ周囲長を指標とした人工的な下肢むくみを発生させ, 赤ブドウ葉含有食品の4週間連続摂取することにより摂取前後の下肢のむくみに対する軽減効果について評価することを目的とした非盲検並行群間比較試験を実施した。

その結果, 4週間の摂取によって左右ふくらはぎ周囲長を指標とした下肢むくみに対しては有意な減少がみられた。このことから, 被験品の摂取は下肢のむくみ軽減に効果があると考えられた。

赤ブドウ葉抽出物に含まれるポリフェノールは, 毛細血管透過性の亢進を抑えることで細胞間質における過度な水分の貯留を防ぐ作用を有する<sup>12)</sup>。Wongらは, 赤ブドウ葉乾燥エキスに含まれるポリフェノールの1種であるレスベラトロールが, 血行改善作用があることを報告している<sup>13)</sup>。また, ポリフェノールには血管内皮機能の向上作用が報告されており<sup>14)~16)</sup>, これらの作用により末梢循環が正常化することでむくみが低減したものと考えられた。

## ま と め

下肢むくみを自覚する30歳以上60歳以下の女性を対象に5時間連続での座位姿勢を維持させる負荷による人工的な下肢むくみに対して、赤ブドウ葉含有食品を4週間連続摂取した際の左右ふくらはぎ周囲長の変化を評価した。その結果、摂取前観察時の座位姿勢を維持させる負荷と比較し、摂取4週間後において絶対値評価および差分値評価における負荷3時間後の右ふくらはぎ周囲長、また相対値評価における負荷1時間後で左ふくらはぎ周囲長が有意に改善した。

このことから、被験品の継続摂取により、下肢のむくみの軽減が期待できると考えられた。

### 【利益相反】

本試験の実施にかかる費用はすべて株式会社エニシアが負担した。

## 参 考 文 献

- 1) 城賀本晶子, 羽藤典子: 女性看護職の下腿のむくみに関する基礎的研究. 健康支援, **21** (1): 1-9, 2019
- 2) 須藤元喜, 千葉亜弥, 上野加奈子, 矢田幸博, 赤滝久美, 武貞征孝, 伊東保志, 三田勝己: 下肢のむくみと筋疲労の関連性. 日本生理人類学会誌, **15** (3): 77-82, 2010
- 3) 株式会社フジ医療器: 第2回“足のむくみ”に関する悩み調査. <https://www.fujiiryoki.co.jp/company/news/news2/n158.html>
- 4) 須藤元喜, 千葉亜弥, 上野加奈子, 矢田幸博, 赤滝久美, 三田勝己: 勤労女性における下肢のむくみと疲労に関する研究: アンケート調査および心理計測から. 女性心身医学, **15** (1): 175-182, 2010
- 5) 杉田俊郎, 中村幸子, 花野貴子:  $\gamma$ -トコフェロール含有食品「キューオーエイチ」の摂取によるむくみおよび更年期障害改善効果の検討 (オープン試験). 薬理と治療, **32** (8): 501-509, 2004
- 6) 寺尾純二, 越阪部奈緒美: 食事由来ポリフェノールの機能性研究の展望と社会実装化 ポリフェノールの摂取目安量の策定へ向けて. 化学と生物, **59** (5): 254-261, 2021
- 7) EUROPEAN MEDICINES AGENCY: Vitis viniferae folium - herbal medicinal product, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/vitis-viniferae-folium>
- 8) 風間亜紀, 藤井文隆, 橋本俊嗣, Verbruggen M, 鈴木直子, 市川周平, 山本和雄, 毛利公則: 赤ブドウ葉乾燥エキス含有製剤の経口摂取による下肢のむくみ軽減効果. 応用薬理, **83** (1-2): 1-7, 2012
- 9) 澤村 淳, 松浦健太郎, 川瀬一朗, 坂野克久, 坂野克久, 海老原淑子, 丁宗鐵: 赤ブドウ葉抽出エキス製剤アンチスタックスの足のむくみに対する改善効果—薬剤師を対象とした使用感調査—. 医学と薬学, **71** (9): 1621-1634, 2014
- 10) Najima M, Munekata M, Shimazaki K: The Swelling-reducing Effects of "Sururu No Omegumi" - A Double-blind, Randomized Crossover Study -. 診療と新薬, **53** (4): 361-365, 2016
- 11) Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, Vix JM, Peil H, Petrini O, van Toor BS, de Mey C: Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arzneimittelforschung, **50** (2): 109-117, 2000
- 12) 中村宜督: ポリフェノールの機能性の分子メカニズム～ポリフェノールはどのようにして機能性を発揮するのか～. 日本食生活学会誌, **33** (4): 165-169, 2023
- 13) Wong RH, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM: Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. Nutr Metab Cardiovasc Dis, **21** (11): 851-856, 2011
- 14) Mills CE, Flury A, Marmet C, Poquet L, Rimoldi SF, Sartori C, Rexhaj E, Brenner R, Allemann Y, Zimmermann D, Gibson GR, Mottram DS, Oruna-Concha MJ, Actis-Goretta L, Spencer JPE: Mediation of coffee-induced improvements in human vascular function by chlorogenic acids and its metabolites: Two randomized, controlled, crossover intervention trials. Clin Nutr, **36** (6): 1520-1529, 2017
- 15) Heiss C, Istas G, Feliciano RP, Weber T, Wang B, Favari C, Mena P, Del Rio D, Rodriguez-Mateos A: Daily consumption of cranberry improves endothelial function in healthy adults: a double blind randomized controlled trial. Food Funct, **13** (7): 3812-3824, 2022
- 16) Wood E, Hein S, Mesnage R, Fernandes F, Abhayaratne N, Xu Y, Zhang Z, Bell L, Williams C, Rodriguez-Mateos A: Wild blueberry (poly)phenols can improve vascular function and cognitive performance in healthy older individuals: a double-blind randomized controlled trial. Am J Clin Nutr, **117** (6): 1306-1319, 2023

## Evaluation of Effect of Intake of Red Vine Leaf Extract on Reducing Swelling Legs

Takashi KOIKEDA<sup>1)</sup> / Kazuaki OHTAKE<sup>2)</sup> / Yuko FUJITA<sup>3)</sup> / Masami SAITOH<sup>3)</sup>

1) Shiba Palace Clinic; 6F DaiwaA Hamamatsucho Bld., 1-9-10 Hamamatsucho, Minato-ku, Tokyo, 105-0013, Japan

2) Enicia Corporation; 1-6-1-5F enicia, Minato, Chuo-ku, Tokyo, 104-0043, Japan

3) SOUKEN Corporation; 3F DaiwaA Hamamatsucho Bld., 1-9-10 Hamamatsucho, Minato-ku, Tokyo, 105-0013, Japan

### Abstract

To evaluate the effect of red vine leaf extract on reducing swelling, left and right calf circumferences were measured before and 4 weeks after intake. The test product was used on 20 healthy Japanese women aged 30 to 60 years old for 600 mg/ day. Measurements were performed before and 1, 3, 5 hours after sitting on the chair and holding at the same place, and the calf circumferences were significantly lower after 4 weeks of intake of the test product compared to before intake. It suggested that the intake of the test product may promote blood circulation in the legs and help reduce swelling.

**Keywords:** *Vitis vinifera* L., red vine leaf extract, blood flow, swelling, polyphenol