



MRE 菌発酵分解物質飲料による アトピー肌改善効果

林田 学^{1)*} / 金子 剛²⁾ / 高野 猛³⁾ / 江口竜次⁴⁾ /
梁井和博⁴⁾ / 水上浩記⁵⁾ / 財津靖典⁵⁾ / 松本浩二⁵⁾ /
下藤孝博⁵⁾ / 村山範明⁵⁾ / 二宮通弘⁵⁾ / 宮田晃史⁶⁾

Ameliorating Effect of MRE Bacteria Fermented Decomposition Substance Beverage on the Atopic Skin

Manabu HAYASHIDA Ph.D.¹⁾ / Takeshi KANEKO²⁾ / Takeshi TAKANO³⁾ / Ryuji EGUCHI⁴⁾ /
Kazuhiro YANAI⁴⁾ / Kouki MIZUKAMI⁵⁾ / Yasunori ZAITSU⁵⁾ / Koji MATSUMOTO⁵⁾ /
Takahiro SHIMOFUJI⁵⁾ / Noriaki MURAYAMA⁵⁾ / Michihiro NINOMIYA⁵⁾ / Akinobu MIYATA M.D.⁶⁾

1) JTA (Japanese Telehealth Association) 2) JACTA (Japan Clinical Trial Association) 3) Souken. Co., Ltd.

4) Forest Holdings Inc. 5) Reed Health Care Corporation 6) Nihonbashi M's Clinic

*: Corresponding author, mail to: jta@usjri.com

● 要約

目的: 発酵エキスである MRE 菌発酵分解物質を配合した飲料によるアトピー肌の改善効果を検証するため、非摂取群を対照とした無作為化並行群間比較試験を行った。

方法: 20 歳以上 59 歳以下で軽度のアトピー性皮膚炎症状を有する健康な日本人男女に、濃度が異なるドリンク 2 種（濃度 100% または濃度 50%）を毎日 60 mL ずつ、12 週間継続して摂取させた。角層水分量、医師による評価、痒み VAS、アンケート、TARC により肌の状態を評価した。

結果: 58 人（100% 群 20 人、50% 群 19 人、非摂取群 19 人）が試験を開始し、49 人を解析対象とした。12 週後に 100% 群と 50% 群のいずれも非摂取群と比べて頬の角層水分量が有意に上昇し、医師による皮膚炎症状の評価でもいずれの群も非摂取群よりも有意に改善した。12 週間の試験期間中に有害事象は発生せず、試験品の安全性が確認された。

結論: 軽度のアトピー性皮膚炎症状を有する健康な成人が MRE 菌発酵分解物質を配合した飲料を継続して摂取すると、アトピー肌が改善することが期待できる。

Key words: MRE 菌発酵分解物質 (MRE bacteria fermented decomposition substance), アトピー性皮膚炎 (AD; atopic dermatitis), 角層水分量 (stratum corneum water content), 痒み VAS (visual analog scale for itch), TARC (thymus and activation-regulated chemokine)

1) 一般財団法人日本遠隔健康管理学会 (JTA) 2) 一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) 3) 株式会社創健

4) 株式会社フォレストホールディングス 5) 株式会社リードヘルスケア 6) 日本橋エムズクリニック

はじめに

日本では2人に1人がアレルギー疾患に罹患していると言われ、発症の低年齢化や高齢有症者の増加、保育園・学校の負担増、労働損失など大きな社会問題となっている¹⁾ことを背景に、2015年にアレルギー疾患対策基本法が施行された²⁾³⁾。アレルギー疾患の中でも強い痒みを伴うアトピー性皮膚炎は、症状がよくなったり悪くなったりを繰り返す慢性疾患で、乳児から小児の10%以上に発症し中年以降も続くことがある⁴⁾。痒いと皮膚を引っ掻いてしまい、引っ掻くと皮膚炎が悪化し、痒みが増すことでさらに引っ掻くことになる。また痒みのせいで勉強や仕事を手につかず、十分な睡眠がとれないことからストレスを引き起こし、ストレスによってさらに痒くなるという悪循環に陥る。一方で、アトピー性皮膚炎の最重症者・重症者の割合は各年齢の約5%で、70～90%は軽症者である⁵⁾。ステロイド外用薬を使うほど重症ではないが、痒みを抑えてQOLを維持向上したいと思う人は多いと推察される。

今回我々は、世界34か国で特許を取得した「MRE菌発酵分解物質」⁶⁾(以下「MRE成分」)を配合した飲料が、アトピー肌と言われる表皮のバリア機能が低下した刺激に弱い状態に及ぼす効果を検証することとした。また、MRE成分の濃度の違いにより効果に差があるのかについても検証したので報告する。

1. 対象および方法

1-1 試験デザイン

一般財団法人日本臨床試験協会(JACTA)(東京)を試験機関とし、宮田晃史(日本橋エムズクリニック 院長, 東京)を試験総括責任医師として実

施した。測定はJACTA内検査室、採血はオズクリニック(東京)にて行った。試験品2種をそれぞれ摂取する2群と、試験品を摂取しない非摂取群を設定し、3群による無作為化並行群間比較試験(介入実施者と評価者がブラインドの単盲検)とした。

1-2 対象者

JACTAが株式会社ヒューマ(東京)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、被験品の摂取を自ら希望する者を被験者とした。

1-2-1 選択基準

- ① 20歳以上59歳以下の健康な日本人
- ② 軽度のアトピー性皮膚炎がある者⁷⁾
- ③ 肌の乾燥に悩む者

1-2-2 除外基準

- ① 重症のアトピー性皮膚炎患者⁷⁾
- ② ホルモン補充療法を受けている者
- ③ 妊娠中、授乳中の者
- ④ 試験結果に影響する可能性があると思われる薬を服用または塗布している者
- ⑤ 試験結果に影響する可能性があると思われる健康食品を日常的に摂取している者
- ⑥ 被験部位に影響を与えるような美容医療の経験がある者
- ⑦ 被験品成分によりアレルギー症状を示す恐れのある者
- ⑧ 試験総括責任医師が適切でないと思えた者

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)および、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、薬事法有識者会議倫理審査委員会(委員長:宝賀寿男 弁護士)の承認を得たのち、被験者に対して同意説明

表1 試験品の原材料と栄養成分

	試験品1	試験品2
原材料	発酵エキス(チャーガ, キャッツクロー, 田七人參, 紅景天, アガリクス, 霊芝, マカ, いわし, フィッシュコラーゲン, キトサン(カニ由来), にんにく, 冬虫夏草) / アスコルビン酸(ビタミンC)	発酵エキス(チャーガ, キャッツクロー, 田七人參, 紅景天, アガリクス, 霊芝, マカ, いわし, フィッシュコラーゲン, キトサン(カニ由来), にんにく, 冬虫夏草) / アスコルビン酸(ビタミンC)
栄養成分 (100gあたり)	エネルギー 1 kcal / たんぱく質 0 g / 脂質 0 g / 炭水化物 0.3 g / 食塩相当量 0 g	エネルギー 0 kcal / たんぱく質 0 g / 脂質 0 g / 炭水化物 0.1 g / 食塩相当量 0 g

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。

1-4 試験品

試験品は、MRE成分を配合した濃度の異なる飲料2種、濃度100%（以下「試験品1」）と、濃度50%（以下「試験品2」）とした。試験品は、製造販売元である株式会社創健（大分）より提供された。各試験品の原材料と栄養成分を表1に示す。試験品を摂取する群は、朝食前と就寝前の1日2回、配布した計量カップにそれぞれの試験品30 mLを注ぎ、そのまま飲むことを12週間継続した（60 mL/日）。試験品は、開封前は暗所に保管し、開封後は冷蔵保存するよう指示した。

1-5 無作為化

104人の応募者から、選択基準を満たし除外基準に合致しない72人を選択した。スクリーニングには、日本皮膚科学会が作成した「アトピー性皮膚炎重症度分類（簡便法）」⁷⁾を用いた。被験者自身に、頭頸・前体幹・後体幹・上肢・下肢の各部位の皮膚の状態について、紅斑・丘疹・糜爛・痂皮・掻破痕・苔癬化・痒疹・脱毛の8つの要素を考慮して、0；なし、1；軽症、2；中等症、3；重症、4；最重症を回答させた。すべての部位が0（皮膚炎が全くない）と、すべての部位が3または4（重症のアトピー性皮膚炎患者・病者）を除外し、0から2までの軽症者を選択した（3または4の部位があっても可、ただし3または4の部位は評価部位としない）。さらに試験総括責任医師の診断により、皮膚炎がない者と重症者を除外した。

スクリーニング後、試験に関係のない割付責任者が、偏りを防ぐために性別と年齢を考慮したうえで乱数表を用いてグループA、グループB、グループCにそれぞれ24人ずつに振り分け、試験を開始した（図1）。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、グループAの被験者は非摂取群とし、試験品の摂取をせず12週間継続した。グループBの被験者は試験品1群として試験品1の摂取を、グループCの被験者は試験品2群として試験品2の摂取を12週間継続した。

1-6 試験スケジュール

試験期間を2018年7月から11月とし、開始時

期の異なる各被験者が試験開始前、6週後、12週後に来所し検査を行った。検査当日は通常の朝食を摂ってから、3回の検査日の同じ時間にJACTA内検査室に来所させた。来所後に被験者は市販の洗顔料で洗顔した後、温度 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\text{ RH}$ に維持された部屋で20分間安静にして肌を馴化させてから、測定と写真撮影、VASとアンケートを行った。検査後すぐにオズクリニックに移動し、10分間安静にしてから採血を行った。被験者には、試験期間中の試験品の摂取状況（摂取群のみ）、肌の状態と体調を記した日誌の提出を義務付けた。

1-7 被験者の制限事項および禁止事項

すべての被験者に対し、試験期間中は試験参加前の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。

- ① 試験期間中は、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 試験期間中は、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 試験期間中に、試験参加前に処方された外用薬を継続して塗布する場合は、できるだけ評価部位を避け、使用した場合は日誌に記録する。
- ④ 試験期間中は、評価部位に対して、アトピー性皮膚炎の改善を標榜あるいは強調した化粧品や医薬部外品などを使用しない。
- ⑤ 試験期間中は、美容医療や特別なスキンケア（エステなど）を受けることを禁止する。
- ⑥ 試験期間中は、試験参加前から使用している基礎化粧品を使用した日常的なケアを行うこととし、特別な化粧品を使用しない。
- ⑦ 試験期間中は、日常生活を越えて過度に紫外線を浴びないように注意する。サンスクリーン剤を使用する場合は、試験参加前と同じものとし、途中で変更または新たな製品の使用を開始しない。
- ⑧ 試験期間中は、やむを得ない場合を除き、医薬品を使用しない。医薬品を使用する場合は日誌に医薬品名と使用量を記録する。
- ⑨ 医薬部外品および健康食品を試験参加前から使用（摂取）している場合は、使用量、使用頻度、使用方法を変更せずに継続して使用する

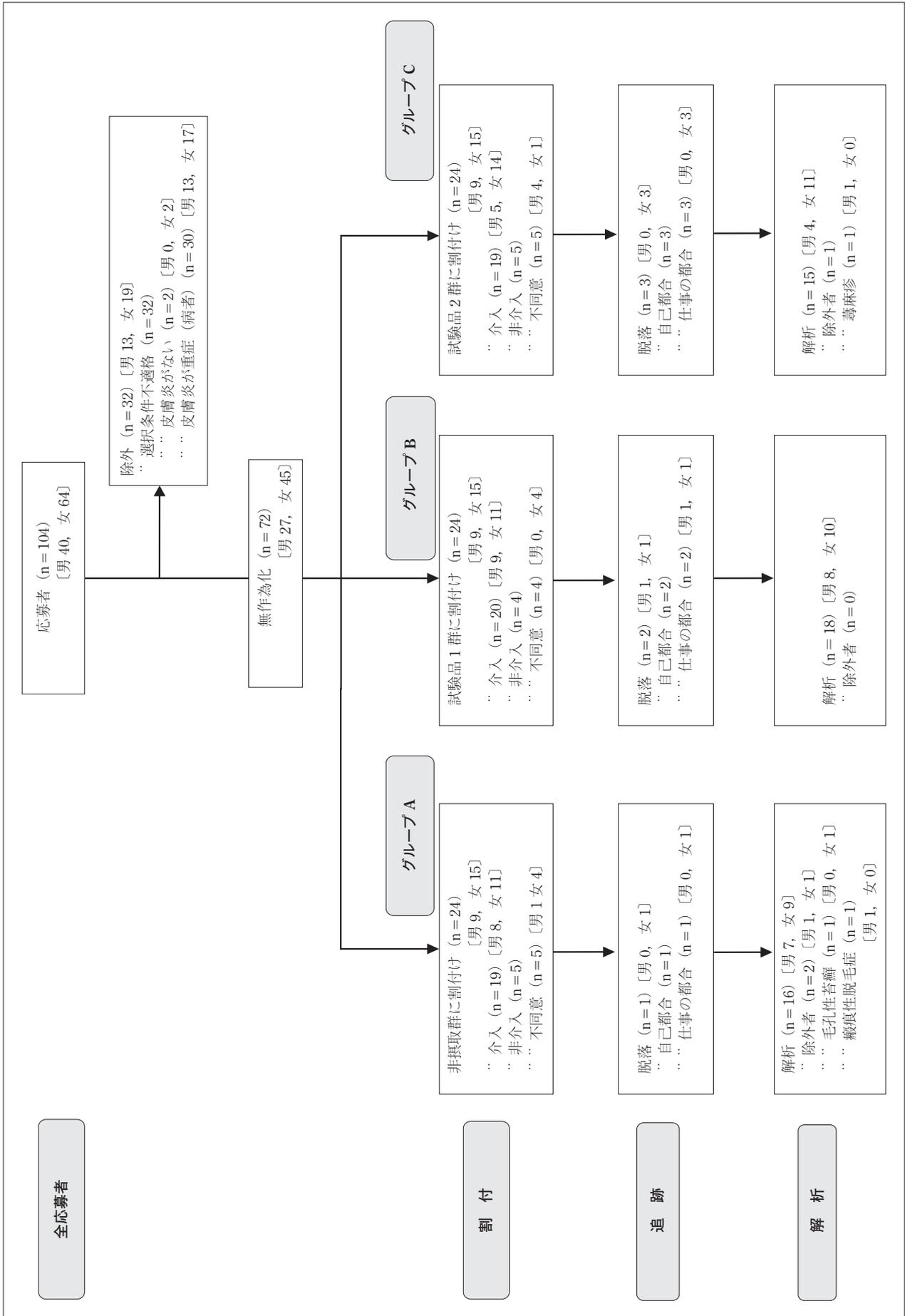


図1 解析対象者決定のプロセス

表2 被験者背景 (解析対象者)

項目	単位	試験品1群	試験品2群	非摂取群
被験者数 (男:女)*	人	18 (8:10)	15 (4:11)	16 (7:9)
年齢*	歳	37.0 ± 9.9	39.9 ± 9.7	39.8 ± 13.0

平均値 ± 標準偏差

*no significant difference

る。新たな医薬部外品・健康食品の使用 (摂取) は禁止する。

- ⑩ 検査日前3日間は夜更かし、徹夜および激しい運動 (息が上がるようなランニング、水泳、登山など) を禁止する。
- ⑪ 検査前日は就寝前に入浴し、検査当日は起床後から検査終了まで入浴 (シャワーを含む) を禁止する。
- ⑫ 検査前日は禁酒とし、十分に睡眠をとり、体調を整える。

2. 評価項目

2-1 評価部位

評価部位は、頭頸・前体幹・後体幹・上肢・下肢のうち軽度 (中等症含む) 皮膚炎の部位とし、軽度皮膚炎部位が複数ある場合は、試験総括責任医師が1部位を選択した。

2-2 角層水分量

肌の馴化後、Corneometer[®] CM825 (Courage + Khazaka electronic GmbH) を用いて、被験者の左右それぞれの目尻から垂直に下した線と小鼻から水平に引いた線が交わった点を測定した。左右それぞれ1回ずつ測定し、左右平均を評価した。単位は指数で、数値が大きいほど水分量が多い。

2-3 医師による評価

各被験者の皮膚炎の状態を医師が評価した。プロのカメラマンが評価部位を撮影 (EOS5D mark IV, キヤノン株式会社) した写真から、医師が、開始前の状態を基準として12週後の状態を「2: 改善」, 「1: やや改善」, 「0: 不変」, 「-1: やや増悪」, 「-2: 増悪」の5段階でスコア付けした。

2-4 痒み VAS

痒みの状態について自己評価させた。10 cm のスケールを用い、「痒みをまったく感じない最良の感覚」を0 cm, 「痒みが非常に辛い最悪の感覚」を10 cm とし、最近1週間の評価部位の痒みの状態を

表3 評価部位

部位	試験品1群 (n = 18)	試験品2群 (n = 15)	非摂取群 (n = 16)
頭 頸	5	5	5
前体幹	3	0	0
後体幹	0	2	4
上 肢	4	7	4
下 肢	6	1	3

例数

指で示して回答させた。数値が大きいほど痒みが強い。

2-5 アンケート評価

評価部位の状態とQOLに関するアンケートを実施し、「① 評価部位に痒みがある」, 「② 評価部位に灼熱感 (ヒリヒリ感) がある」, 「③ 評価部位に乾燥感 (カサカサ感) がある」, 「④ 評価部位に吹き出物・赤いブツブツがある」, 「⑤ 評価部位にゴワツキ・角質肥厚がある」, 「⑥ 首に違和感がある」, 「⑦ 肩に違和感がある」, 「⑧ 腰に違和感がある」, 「⑨ 日常的な動きで体のどこかに痛みを感じる」の9項目について、被験者自身が最近1週間の状態を「0: まったくない」, 「1: 少し無くなった」, 「2: ある」, 「3: かなりある」, 「4: 非常にある」の5段階でスコア付けした。数値が小さいほど状態が良い。さらに「⑩ 便秘」について、最近1週間の1日あたりの排便回数 (平均回数) を回答させた。

2-6 TARC

採血した血液から、アトピー性皮膚炎の重傷度判定の目安となるTARC濃度を評価した。検査は株式会社ファルコバイオシステムズに委託し、標準的な検査法によって測定した。

2-7 安全性

医師の診断と測定の結果、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。

表4 測定・医師による評価・痒みVAS

項目 <単位>	時点	試験品1群 ¹⁾ (n = 18)	試験品2群 ¹⁾ (n = 15)	非摂取群 ¹⁾²⁾³⁾ (n = 16)
角層水分量 (左右平均) <指数>	開始前	42.03 ± 10.32	35.10 ± 9.10	41.14 ± 12.40
	6週後	56.55 ± 8.96**	47.58 ± 12.04**	35.24 ± 12.69
	Δ 0-6 w	14.53 ± 9.02	12.48 ± 5.93	- 5.90 ± 15.25 ^{b,c}
	12週後	64.11 ± 9.22**	55.21 ± 12.77**	32.57 ± 9.31**
	Δ 0-12 w	22.09 ± 13.09	20.11 ± 7.84	- 8.57 ± 9.64 ^{b,c}
医師による評価 <スコア>	開始前	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	12週後	1.4 ± 0.8**	1.7 ± 0.8**	0.4 ± 1.3
	Δ 0-12 w	1.4 ± 0.8	1.7 ± 0.8	0.4 ± 1.3 ^{a,c}
痒みVAS <cm>	開始前	9.20 ± 0.55	5.65 ± 2.05	9.08 ± 0.81
	6週後	6.62 ± 1.56**	3.02 ± 1.94**	7.05 ± 1.29**
	Δ 0-6 w	- 2.58 ± 1.69	- 2.63 ± 1.27	- 2.03 ± 1.72
	12週後	3.39 ± 2.43**	1.89 ± 1.32**	4.06 ± 2.63**
	Δ 0-12 w	- 5.81 ± 2.50	- 3.76 ± 1.93	- 5.03 ± 3.25

平均値 ± 標準偏差

1) † : p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 開始前

2) ^a : p < 0.05, ^b : p < 0.01 試験品1群 vs. 非摂取群

3) ^c : p < 0.01 試験品2群 vs. 非摂取群

2-8 統計処理

解析はPPSを採用した。各項目の値は、平均値 ± 標準偏差で示した。各項目の開始前と開始後の比較は、対応のあるt検定（医師による評価の項目はWilcoxonの符号付順位検定）を行い、群間比較についてはStudentのt検定（医師による評価の項目はマンホイットニーのU検定）により、各群の開始前と開始後の変化量を比較した。被験者背景の偏りについてはカイ二乗検定（男女比）およびANOVA検定（年齢）を行った。サンプルサイズとデータの多重性は考慮せず、欠損値はなかった。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2.15（SSRI）を使用した。

3. 結果

3-1 被験者背景・評価部位

割付けられた72人のうち14人が不同意を示し、58人（試験品1群；20人，試験品2群；19人，非介入群；19人）が試験を開始した。6人（試験品1群；2人，試験品2群；3人，非介入群；1人）が自己の都合（仕事の都合）により試験を中止し、52人（試験品1群；18人，試験品2群；16人，非

介入群；18人）が試験を完遂した。試験総括責任医師により、毛孔性苔癬，瘢痕性脱毛症，蕁麻疹と診断された3人（試験品2群；1人，非介入群；2人）を解析対象から除外し，解析対象例数は49（試験品1群；18，試験品2群；15，非介入群；16，平均年齢38.8 ± 10.8歳）であった。解析までのフローを図1に，解析対象被験者の背景を表2に示す。開始前の男女比と年齢に関して，群間の偏りはなかった。また，解析対象49例の各群の評価部位を表3に示した。

3-2 角層水分量

結果を表4に示す。試験品1群と試験品2群のいずれも，開始前と比べて6週後と12週後に有意に上昇した。非介入群は，開始前と比べて12週後に有意に低下した。試験品1群 vs. 非摂取群の結果，試験品1群は6週後と12週後のいずれも有意に上昇した。試験品2群 vs. 非摂取群の結果，試験品2群は6週後と12週後のいずれも有意に上昇した。試験品1群と試験品2群との間に有意な差はみられなかった。

3-3 医師による評価

結果を表4に示す。試験品1群と試験品2群のいずれも，開始前と比べて12週後に有意に改善したが，非介入群に有意な変化はみられなかった。試

表5 アンケート評価

項目	時点	試験品1群 (n=18)	試験品2群 (n=15)	非摂取群 (n=16)
① 評価部位に痒みがある	開始前	3.4 ± 0.9	2.7 ± 0.9	3.5 ± 0.7
	6週後	2.9 ± 0.6 [†]	2.3 ± 0.7 [†]	3.0 ± 1.0*
	Δ 0-6 w	-0.5 ± 1.1	-0.4 ± 0.7	-0.5 ± 0.9
	12週後	2.3 ± 0.9**	1.9 ± 0.7*	2.9 ± 1.0**
	Δ 0-12 w	-1.1 ± 1.3	-0.8 ± 1.1	-0.6 ± 0.8
② 評価部位に灼熱感 (ヒリヒリ感) がある	開始前	2.5 ± 1.0	2.1 ± 0.9	2.3 ± 0.9
	6週後	2.0 ± 0.6 [†]	1.5 ± 0.7*	2.1 ± 1.0
	Δ 0-6 w	-0.5 ± 1.2	-0.5 ± 0.9	-0.2 ± 0.8
	12週後	1.9 ± 1.0 [†]	1.2 ± 0.4**	1.8 ± 1.0 [†]
	Δ 0-12 w	-0.6 ± 1.4	-0.9 ± 0.9	-0.5 ± 1.0
③ 評価部位に乾燥感 (カサカサ感) がある	開始前	3.3 ± 0.8	3.3 ± 0.6	3.5 ± 0.8
	6週後	2.9 ± 0.9 [†]	2.1 ± 0.7**	3.3 ± 0.9
	Δ 0-6 w	-0.4 ± 0.9	-1.2 ± 0.9	-0.2 ± 0.8 ^c
	12週後	2.8 ± 0.7*	2.2 ± 0.8**	3.3 ± 1.0
	Δ 0-12 w	-0.4 ± 0.8	-1.1 ± 0.7	-0.3 ± 0.9 ^e
④ 評価部位に吹き出物・赤いブツブツがある	開始前	3.0 ± 0.9	2.6 ± 0.6	2.6 ± 1.0
	6週後	2.2 ± 0.7**	1.9 ± 0.7*	2.8 ± 0.9
	Δ 0-6 w	-0.8 ± 1.1	-0.7 ± 0.9	0.1 ± 1.0 ^{b,d}
	12週後	2.2 ± 0.8**	1.7 ± 0.7**	2.4 ± 1.0
	Δ 0-12 w	-0.8 ± 0.9	-0.9 ± 0.9	-0.2 ± 0.9 ^{b,d}
⑤ 評価部位にゴワツキ・角質肥厚がある	開始前	2.9 ± 0.8	2.3 ± 1.0	3.0 ± 0.7
	6週後	2.2 ± 0.9**	1.7 ± 0.7**	2.9 ± 1.0
	Δ 0-6 w	-0.7 ± 1.0	-0.7 ± 0.6	-0.1 ± 0.7 ^{a,c}
	12週後	2.2 ± 0.6**	1.7 ± 1.0 [†]	2.6 ± 1.0*
	Δ 0-12 w	-0.7 ± 0.7	-0.6 ± 1.2	-0.4 ± 0.6
⑥ 首に違和感がある	開始前	1.8 ± 0.9	2.2 ± 1.3	2.0 ± 1.2
	6週後	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.8*	1.9 ± 1.0
	Δ 0-6 w	-0.2 ± 0.9	-0.5 ± 0.9	-0.1 ± 1.3
	12週後	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.8 [†]	1.8 ± 0.9
	Δ 0-12 w	-0.2 ± 0.7	-0.5 ± 1.1	-0.2 ± 0.9
⑦ 肩に違和感がある	開始前	1.7 ± 1.0	2.1 ± 1.0	1.6 ± 0.9
	6週後	1.7 ± 1.0	1.8 ± 0.8	2.1 ± 1.2
	Δ 0-6 w	-0.1 ± 0.5	-0.3 ± 1.1	0.4 ± 1.1 ^{a,c}
	12週後	1.7 ± 1.1	1.5 ± 0.8*	1.9 ± 1.0
	Δ 0-12 w	-0.1 ± 0.7	-0.7 ± 0.9	0.3 ± 1.1 ^d
⑧ 腰に違和感がある	開始前	1.6 ± 0.9	2.2 ± 1.4	1.6 ± 0.9
	6週後	1.4 ± 0.7	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.2 [†]
	Δ 0-6 w	-0.1 ± 0.9	-0.1 ± 1.5	0.5 ± 1.1 ^a
	12週後	1.8 ± 1.2	1.9 ± 1.0	1.7 ± 0.9
	Δ 0-12 w	0.3 ± 1.2	-0.3 ± 1.5	0.1 ± 0.9
⑨ 日常的な動きで体のどこかに痛みを感じる	開始前	1.9 ± 1.0	1.9 ± 1.0	1.8 ± 0.9
	6週後	1.7 ± 1.0	1.6 ± 1.0	2.4 ± 1.1**
	Δ 0-6 w	-0.2 ± 1.2	-0.3 ± 1.0	0.6 ± 0.8 ^{b,d}
	12週後	1.7 ± 0.8	1.3 ± 0.6*	1.8 ± 0.9
	Δ 0-12 w	-0.2 ± 1.2	-0.5 ± 0.9	0.1 ± 0.6 ^d
⑩ 便通 (回/日)	開始前	1.2 ± 0.7	1.3 ± 1.1	1.6 ± 1.2
	6週後	1.4 ± 0.8	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.7
	Δ 0-6 w	0.2 ± 1.0	-0.2 ± 1.1	-0.4 ± 1.0
	12週後	1.3 ± 0.7	1.5 ± 1.6	1.5 ± 1.5
	Δ 0-12 w	0.0 ± 0.8	0.2 ± 0.8	-0.1 ± 1.9

単位 ; ①~⑨スコア, ⑩回, 平均値 ± 標準偏差

1) [†] : p < 0.1, * : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 開始前

2) ^a : p < 0.1, ^b : p < 0.05 試験品1群 vs. 非摂取群

3) ^c : p < 0.1, ^d : p < 0.05, ^e : p < 0.01 試験品2群 vs. 非摂取群

表6 TARC

項目 〈単位〉	時 点	試験品1群 ¹⁾ (n = 18)	試験品2群 ¹⁾ (n = 15)	非摂取群 ¹⁾²⁾ (n = 16)
TARC 〈pg/dL〉	開始前	419.8 ± 237.3	588.5 ± 546.5	406.7 ± 328.6
	6 週後	391.2 ± 175.8	450.4 ± 343.2*	405.2 ± 296.5
	Δ 0-6 w	- 28.6 ± 113.1	- 138.1 ± 229.1	- 1.5 ± 205.0 ^a
	12 週後	356.5 ± 173.3 [†]	572.3 ± 746.4	309.0 ± 134.0 [†]
	Δ 0-12 w	- 63.3 ± 127.5	- 16.2 ± 239.9	- 97.7 ± 219.5

平均値 ± 標準偏差

1) [†] : p < 0.1, * : p < 0.05 vs. 開始前

2) ^a : p < 0.1 試験品2群 vs. 非摂取群

試験品1群 vs. 非摂取群の結果、試験品1群は有意に改善した。試験品2群 vs. 非摂取群の結果、試験品2群は有意に改善した。試験品1群と試験品2群との間に有意な差はみられなかった。

3-4 痒み VAS

結果を表4に示す。試験品1群、試験品2群、非摂取群のすべての群で、6週後と12週後に有意に改善した。試験品1群 vs. 非摂取群と、試験品2群 vs. 非摂取群のいずれも有意な差はみられなかったが、試験品1群 vs. 試験品2群の比較では、試験品1群が12週後に有意に改善した(マーク示さず)。

3-5 アンケート評価

結果を表5に示す。試験品1群は、6週後に④、⑤が、12週後に①、③、④、⑤が有意に改善した。試験品2群は、6週後に②、③、④、⑤、⑥が、12週後に①、②、③、④、⑦、⑨が有意に改善した。非摂取群は、6週後に①が有意に改善したが、⑨が有意に増悪し、12週後に①と⑤が有意に改善した。試験品1群 vs. 非摂取群の結果、試験品1群は6週後に④、⑨が、12週後に④が有意に改善した。試験品2群 vs. 非摂取群の結果、試験品2群は6週後に③、④、⑨が、12週後に③、④、⑦、⑨が有意に改善した。試験品1群 vs. 試験品2群の結果、6週後の③と12週後に③、⑦に有意な差がみられ、いずれも試験品2群が試験品1群よりも改善した(マーク示さず)。

3-6 TARC

結果を表6に示す。試験品1群は、開始前と比べて6週後と12週後に有意な変化はみられなかった。試験品2群は、開始前と比べて6週後に有意に低下したが12週後の有意な変化はなかった。非摂取群は、6週後、12週後のいずれも有意な変化

表7 有害事象

事 象	試験品1群 (n = 18)	試験品2群 (n = 15)	非摂取群 (n = 16)
頭頸部の痒み	8	8	12
前体幹の痒み	3	3	2
後体幹の痒み	2	4	6
上肢の痒み	11	8	7
下肢の痒み	6	8	5
皮剥け・ひび割れ	8	3	2
手荒れ	1	0	1
あせも	2	1	0
にきび・吹き出物	2	4	3
発疹	2	3	0
口角炎	1	0	3
便秘	1	1	0
下痢	3	2	0
肩こり	1	3	0
腰痛	1	3	0
発熱・咳・のどの痛み	5	6	2
吐き気	0	1	0
口内炎	0	2	0
鼻炎	0	1	0
頭痛	1	2	1
舌が痛い	0	1	0
胃痛・腹痛・胃腸炎	2	1	1
目の疲れ	0	2	1
フケ	0	1	0
倦怠感	0	2	1
計	60	70	47

例数

はみられなかった。試験品1群 vs. 非摂取群と、試験品2群 vs. 非摂取群、試験品1群 vs. 試験品2群のいずれも有意な差はみられなかった。

3-7 有害事象

12週間の試験期間中に生じた有害事象を表7に示す。全177例中93例が体の痒みだった(52.5

%)。痒みの他、ひび割れ、手荒れ、口角炎など試験開始前から発現していた皮膚炎症状も多く、試験開始前から塗布していた外用薬の使用を中断したことによる悪化も見られたが、医師の診断の結果、試験品に起因する臨床上的副作用は認められなかった。また、解析対象から除外した3例はそれぞれ毛孔性苔癬(非摂取群)、癬痕性脱毛症(非摂取群)、蕁麻疹(試験品2群)だったが、いずれも軽症で、試験品に起因するものではないと診断された。皮膚炎以外の症例についてはいずれも一時的なものであり、数日以内に自然軽快した。医師の診断と測定、および日誌による有害事象の記録の結果、試験品に起因する臨床上的副作用は認められなかった。

4. 考 察

MRE成分を配合した飲料を継続して摂取すると、アトピー肌が改善するかを検証した。20歳から59歳で軽度のアトピー性皮膚炎がある健康な日本人男女を対象とし、男女比と年齢に偏りがないように、MRE成分100%の飲料を毎日摂取するグループ、MRE成分50%の飲料を毎日摂取するグループ、飲料を摂取しないグループの3群に割付けて試験を開始した。12週間継続した結果、100%または50%を摂取した群は非介入群と比較して角層水分量が増加し、医師による評価においても非介入群よりも症状が改善した。被験者自身によるアンケートの結果でも、非摂取群よりも皮膚の状態が改善し、体の痛みが軽減するなどの効果が認められた。また、非摂取群との有意な差には至らなかったが、100%と50%のいずれも痒みが軽減し(VAS)、血清中のTARC濃度が下がった。さらに有害事象の発現はなく、試験飲料の安全性が確認された。

「アトピー肌」を訴求した化粧品の広告が目につくようになって久しい。資生堂によると、アトピー肌を「症状がないように見える部分も実は乾燥し、水分を適切に保てない状態になっている肌のことで。つまり、表皮のバリア機能が低下し、刺激に弱い状態(アトピックドライスキン)になっています」と説明し、アトピー肌のスキンケアには、皮膚を清潔に保つこと、保湿して乾燥を防ぐことが大切としている⁸⁾。アトピー肌をケアする化粧品や医薬部外品のマーケットは拡大の一途だが、アトピー肌向けの健康食品やサプリメントに関する情報は少な

い。今回試験品として使用した飲料にはMRE成分(MRE菌発酵分解物質)が含まれる。MRE菌発酵分解物質とは、九州の森林の土壌から採取、培養した共生菌群(MRE菌)により、チャーガ、キャツクロー、田七人參、紅景天、アガリクス、靈芝、マカ、いわし、フィッシュコラーゲン、キトサン(カニ由来)、にんにく、冬虫夏草といった植物、キノコ類、魚介類(表1)を発酵分解させたものである。免疫増強組成物とその製造方法について34か国で特許を得ており、自然免疫の受容体であるTLRやNLRおよびRIGなどを刺激し、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーT細胞を含む自然免疫応答細胞を活性化させると共に、Th17およびTh1、あるいはTreg等の自然免疫と連動するリンパ球系免疫を活性化させる他、過剰な免疫反応を抑制するIL-21を産生させる一連の免疫プロセスの活性を誘導する、としている⁶⁾。

アトピー性皮膚炎はTh2型優位のアレルギー疾患で、Th1/Th2のバランスが崩れていることが一因と考えられてきたが⁹⁾、IL-17AやIL-22を産生するTh17細胞の関与も明らかとなった¹⁰⁾¹¹⁾。Th2細胞が産生するサイトカインであるIL-4/13が、表皮角化細胞の分化を妨げ皮膚バリア障害を引き起こすことも明らかになっている¹¹⁾。さらに慢性期にはTh1細胞の浸潤が認められる他、Th1細胞へのTreg(制御性T細胞)の関与も示唆されている¹²⁾。今回の研究では、試験飲料を摂取することでMRE成分が自然免疫応答細胞やTh1などのリンパ球系免疫を活性化させ、過剰な免疫反応を抑制したことにより肌の状態が改善したと考えられた。また、ケモカインの一種で白血球上の受容体CCR4に特異的に結合して発現するthymus and activation-regulated chemokine(TARC)濃度は、アトピー性皮膚炎の病勢を反映する鋭敏なマーカーとして利用されており、平成20年に保険収載された。450 pg/mL以下を成人正常域、700 pg/mL以下を軽症としているが、軽症者および健常者のTARC値は皮膚乾燥度と相関することが示されている¹³⁾。本試験の結果、MRE成分を摂取するとTARC値が減少したことからも、皮膚の乾燥度が改善したことが裏付けられた。一方で、非摂取群においても12週後にTARC値が減少したが、角層水分量は低下

していた。暑い時期に試験を開始したため、試験の経過に伴って、痒みを引き起こす汗をかかなくなったということが考えられる。非摂取群の痒みVASが6週後と12週後に改善したことから、季節変動の影響が推察される。非摂取群のTARC値と角層水分量が相関しなかった理由は不明だが、今後の研究課題としたい。

また我々は、MRE成分の濃度の違いにより効果に差があるかについても検証した。その結果、痒みVASとアンケートの2項目〔評価部位に乾燥感(カサカサ感)がある、腰に違和感がある〕を除き、100%と50%とで有意な差はみられなかった。濃度50%でも効果が見込めることが示唆されたが、さらなる研究に期待したい。

MRE成分は無味無臭で熱に強く、超低分子を特徴としている。味や臭いがなく、料理や飲み物に混ぜて摂取できるMRE成分配合飲料は、毎日の飲用を継続しやすいと考えられる。

ま と め

MRE菌発酵分解物質を配合した飲料の継続摂取によるアトピー肌改善効果を確認するため、20歳以上59歳以下で軽度のアトピー性皮膚炎症状を有する健康な日本人男女を対象とし、濃度が違う飲料2種をそれぞれ摂取するグループと、飲料を摂取しないグループに割付け、試験を開始した。12週間毎日MRE菌発酵分解物質を摂取すると、アトピー肌が改善した。試験品について有害事象は発現せず、安全性について問題ないと考えられた。

利 益 相 反

本研究は、株式会社フォレストホールディングスの財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

引 用 文 献

- 1) 西間三馨: アレルギー疾患対策基本法とアレルギー診療の均霑化. アレルギー 2017; **66**: 190-203.
- 2) 平成26年法律第98号. アレルギー疾患対策基本法. http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=426AC1000000098/ (2018年12月閲覧)
- 3) 厚生労働省健康局長. アレルギー疾患対策基本法の施行について(施行通知). 健発1202第9号. 平成27年12月2日.
- 4) 平成12~14年度厚生労働科学研究. アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究(主任研究者 山本昇壮).
- 5) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018(図4, アトピー性皮膚炎の重症度別割合). 日皮会誌 2018; **128**: 2431-502.
- 6) 特許第4951150, WO/2010/095463.
- 7) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版〔図2, 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎重症度分類(簡便法)]. 日皮会誌 2016; **126**: 121-55.
- 8) dプログラム. 皮ふ科医に聞くミニ知識. “アトピー肌”. 株式会社資生堂. <https://www.shiseido.co.jp/dp/column/vol10.html/> (2018年12月閲覧)
- 9) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 1986; **136**: 2348-57.
- 10) Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, et al: Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2008; **128**: 2625-30.
- 11) 東 直行: アトピー性皮膚炎におけるサイトカインネットワーク. 日医大医会誌 2017; **13**: 8-21.
- 12) 椋島賢治: Th17とアトピー性皮膚炎. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2009; **3**: 129-37.
- 13) Furue M, Matsumoto T, Yamamoto T, et al: Correlation between serum thymus and activation-regulated chemokine levels and stratum corneum barrier function in healthy individuals and patients with mild atopic dermatitis. J Dermatol Sci 2012; **66**: 60-3.