



# トラネキサム酸・グリチルリチン酸 2K 配合の薬用化粧品によるニキビ状態の変化比較

宮田晃史<sup>1)</sup>／金子 剛<sup>2)</sup>／平山紀子<sup>3)</sup>

## Comparison of Condition of Acne by Medicated Cosmetics Containing Tranexamic Acid, Dipotassium Glycyrrhizate

Akinobu MIYATA M.D.<sup>1)</sup> / Takeshi KANEKO<sup>2)</sup> / Sachiyo SUZUKI<sup>3)</sup>

1) Nihonbashi M's Clinic

2) JACTA (Japan Clinical Trial Association)

3) Noriko Hirayama, Aibi Corp.

### ● 要約

**目的**：トラネキサム酸とグリチルリチン酸 2K 配合の薬用化粧品「ベルブラン TA ホワイトニングエッセンス M (以下、ベルブランと記す)」のニキビの発症や重症化に対する効果を確認するための遮蔽試験を行った。

**方法**：25 歳以上 39 歳以下でニキビのある女性にベルブランを毎朝晩の 1 日 2 回、4 週間継続使用させニキビの状態を評価した。さらに被験者自身の主観評価による肌状態の評価を実施した。

**結果**：16 人が試験を開始し、14 人が 4 週後まで完遂し、14 人を解析対象とした。結果、皮疹、ポルフィリン、角層水分量について、使用側と不使用側との比較、使用前との比較において有意に改善した。被験者の自覚においては、肌のつやが有意に改善した。4 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**：ベルブランを継続して使用すると、皮疹とポルフィリンの減少、角層水分量の増加により、ニキビの発症や重症化に対する抑制効果が期待できると考えられた。

**Key words**：ベルブラン (Belle Blanc)，アクネ菌 (Cutibacterium acnes)，ニキビ (acne)，トラネキサム酸 (Tranexamic acid)，グリチルリチン酸 2K (Dipotassium glycyrrhizate)，皮疹 (rash)，ポルフィリン (porphyrin)，角層水分量 (Stratum corneum moisture content)

### はじめに

アクネ菌 (Cutibacterium acnes) は、ニキビ (尋常性痤瘡) の原因菌として知られている。そのため、「悪い菌」と捉えられることが多いが、実際は特別な病原菌ではなく、誰の皮膚にも存在する常在

菌であり、本来は何の「悪さ」もしない。むしろ通常時は、代謝産物であるプロピオン酸や脂肪酸によって皮膚を弱酸性に保ち、有害な菌の皮膚への定着を防御する働きを持つ、人にとって役に立つ菌である。また、紫外線などの酸化ストレスによる皮膚細胞の損傷を抑える働きのある抗酸化酵素を分泌

表1 ベルブランの配合成分

有効成分：トラネキサム酸，グリチルリチン酸2K

その他の成分：ヒドロキシエチルセルロース，キサンタンガム，BG，濃グリセリン，カルボキシビニルポリマー，アルギニン，POE (40) 硬化ヒマシ油，1,2-ペンタンジオール，水添大豆リン脂質，天然ビタミンE，ステアロイルフィトスフィンゴシン，ジラウロイルグルタミン酸リシンナトリウム液，アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム，加水分解ヒアルロン酸，ヒアルロン酸Na-2，エクトイン，油性甘草エキス (2)，水性コラーゲン液-4，加水分解コラーゲン末，アーティチョークエキス，アセチルチロシン，牡丹エキス，カッコンエキス，プルーン酵素分解物，テンニンカ果実エキス，3-O-エチルアスコルビン酸，シルバーバイン果実エキス，セイヨウオオバコ種子エキス，アマチャヅルエキス，スターフルーツ葉エキス，セイヨウナシ果汁発酵液，カンゾウ葉エキス，党参抽出物加水分解液，アルピニアカツマダイ種子エキス，カモミラエキス-1，フェノキシエタノール，精製水

し，皮膚の保護機能の一つとして作用している可能性があるとの報告もなされている<sup>1)~3)</sup>。

ニキビの最も初期の病理組織学的変化は，毛包漏斗下部の過角化による閉塞によって引き起こされる面皰形成である。ニキビは，日本では90%以上の人が経験する疾患でありながら，「青春のシンボル」などと軽視されることで，痤瘡患者が積極的な治療を受けない状況を助長している。しかし，肌に発現すると，生活の質 (quality of life : QOL) は著しく低下し，炎症が軽快した後も，瘢痕という後遺症を残す<sup>4)~7)</sup>。

われわれは，トラネキサム酸とグリチルリチン酸2Kを有効成分とする美白目的の薬用化粧品「ベルブラン」を試験品として試験を実施した。本品は，ニキビの瘢痕によるシミの美白を目的に使用する消費者が多いことから，美白に対する効果だけでなく，使用しているうちに，ニキビ自体ができなくなってきたとの声が聞かれるようになったという。そこで本試験では，ニキビの発症や重症化に関する効果があるのかについて研究した。

## 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内検査室にて行った。顔の片側を試験品塗布する使用側，もう一方を試験品塗布しない不使用側とする遮蔽試験 (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3Hメディソリューション株式会社 (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，試験品の使用を自ら希望する者を被験者とした。

#### 1-2-1 選択基準

- ① 年齢 25 歳以上 39 歳以下の健康な日本人女性
- ② ニキビがある者，ニキビができやすい者

#### 1-2-2 除外基準

- ① 化粧品アレルギーの既往歴のある者
- ② 妊娠・授乳中の者
- ③ 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
- ④ 被験部位に影響する医薬品を服用もしくは塗布している者
- ⑤ 被験部位に炎症や皮膚疾患がみられる者
- ⑥ 試験総括責任医師が適切でないと認めた者

#### 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，トラネキサム酸，グリチルリチン酸2Kを有効成分とする医薬部外品「ベルブラン」とし，株式会社あいびより提供された。試験品の成分を表1に示す。顔面の試験品使用側に1日2回，朝晩の洗顔後に適量 (ディスペンサー2プッシュ分) を塗布し，4週間継続した。不使用側は無塗布とし，日焼け止め用品とメイクアップ用品の使用は可とした。

表2 皮疹の推移

側	点			p 値 <sup>1)</sup>	p 値 <sup>2)</sup>
	使用前	4 週後	前 - 4 週後変化量		
使用	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.8	0.8 ± 0.8	0.018**	0.018**
不使用	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		

平均値 ± 標準偏差 (n = 14)

1) \*\* p < 0.01 vs. 使用前

2) \*\* p < 0.01 vs. 不使用側

### 1-5 試験スケジュール

試験期間は2019年1月から2月とし、介入前と4週後に来所し検査を行った。2回の検査日の同じ時間に来所させた。検査日に被験者は市販の洗顔料で洗顔した後、温度22 ± 2°C、湿度50 ± 10RH%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を行った。また、試験期間中の試験品の使用状況、肌の状態と体調を記した日誌の提出を義務付けた。

## 2. 評価項目

### 2-1 皮膚疹

VISIA® Evolution II (Canfield Scientific Inc.)にて被験者の左右頬を撮影した画像から、医師が使用前を0点として、使用4週後の状態を「3点：著効」「2点：有効」「1点：やや有効」「0点：不変」「-1点：増悪」の5段階で評価した。

### 2-2 ポルフィリン

VISIA-Evolution II (Canfield Scientific)を用いて肌の画像解析を行った。被験者の試験品使用側および不使用側の頬の一定範囲内のポルフィリンの個数を評価した。

### 2-3 角層水分量

Corneometer®CM825 (Courage + Khazaka electronic GmbH)を用いて測定した。被験者の試験品使用側と不使用側の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回ずつ測定した(単位は指数で、数値が大きいほど水分量が多い)。

### 2-4 アクネ菌

皮膚常在菌遺伝子定量検査用試料採取キット(Puritan Medical Products Company LLC)を用いてアクネ菌の割合と個数を求めた。被験者自身により、朝、起床して洗顔を行う前、採取補助液に浸し

た採取棒を用いて、試験品使用側の頬表面上(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中心とした3cmの円内)から採取した。頬の採取箇所では、ニキビがそこにある場合においても、ニキビ一点に集中させず、一定範囲内で万遍なく採取棒をくるくると20回転させて試料を採取させた。ジェネシスヘルスケア株式会社にて、検査試料からDNAを抽出し、皮膚常在菌を菌種ごとに定量して占有率と個数を算出した。

### 2-5 主観評価

顔の肌状態についてのアンケートを実施し、左右それぞれの潤い、つや、総合的な肌の満足度の3項目について、「1点：非常に良い」から、「9点：非常に悪い」までの9段階で被験者自身に評価させた。

### 2-6 安全性

測定と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。

### 2-7 統計処理

各測定値およびスコア(点数)は平均値 ± 標準偏差で示した。使用側と不使用側の群間比較、使用前と4週後の比較については対応のあるt検定を行った。ただし、医師による皮疹の評価はいずれもWilcoxonの符号付順位検定を行った。解析対象はFASとした。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、統計解析ソフトはStatcel 4(柳井久江, 2015)を使用した。

## 3. 結果

### 3-1 被験者背景

エントリーのあった31人を選択し、試験総括責任医師の判断により選択基準を満たし除外基準に合致しない、かつ、口頭で試験の内容を説明し、自発的な同意を得られた15人で試験を開始した。自己

表3 ポルフィリンと角層水分量の推移

項目	側	測定値 (指数)			p 値 <sup>1)</sup>	p 値 <sup>2)</sup>
		使用前	4 週後	前 - 4 週後変化量		
ポルフィリン	使用	497.6 ± 310.5	440.1 ± 297.0	- 57.5 ± 67.4	0.007 **	< 0.001 **
	不使用	528.2 ± 370.6	566.2 ± 389.6	38.0 ± 77.0	0.088 †	
角層水分量	使用	44.86 ± 9.31	53.10 ± 9.52	8.24 ± 3.53	0.000 **	< 0.001 **
	不使用	44.31 ± 10.43	44.08 ± 11.49	- 0.23 ± 3.41	0.806	

平均値 ± 標準偏差 (n = 14)

1) † p < 0.1, \*\* p < 0.01 vs. 使用前

2) \*\* p < 0.01 vs. 不使用側

表4 アクネ菌の推移

項目 (単位)	測定値		変化量	p 値
	使用前	4 週後	前 - 4 週後変化量	
アクネ菌 (割合)	0.52 ± 0.26	0.43 ± 0.22	- 0.09 ± 0.21	0.148
アクネ菌 (個)	59115.64 ± 69001.29	21493.22 ± 20073.95	- 37622.43 ± 64505.81	0.048 *

平均値 ± 標準偏差 (n = 14)

\* p < 0.05 vs. 使用前

表5 主観評価の推移

項目	側	点			p 値 <sup>1)</sup>	p 値 <sup>2)</sup>
		使用前	4 週後	前 - 4 週後変化量		
肌の潤い	使用	6.0 ± 1.4	4.9 ± 1.2	- 1.1 ± 1.5	0.012 *	0.055 ‡
	不使用	6.0 ± 1.4	5.6 ± 1.9	- 0.4 ± 1.7	0.374	
肌のつや	使用	5.9 ± 1.4	5.2 ± 1.8	- 0.6 ± 1.1	0.045 *	0.019 #
	不使用	5.9 ± 1.4	5.9 ± 1.9	0.1 ± 0.9	0.775	
総合的な肌の満足感	使用	6.1 ± 1.1	4.9 ± 1.6	- 1.3 ± 1.6	0.010 **	0.054 ‡
	不使用	6.1 ± 1.1	5.7 ± 1.9	- 0.4 ± 1.7	0.349	

平均値 ± 標準偏差 (n = 14)

1) † p < 0.1, \* p < 0.05, \*\* p < 0.01 vs. 使用前

2) \*\* p < 0.01 vs. 不使用側

都合により4週後の測定に来所できなかった1人を除いた14人が完遂した。解析対象は14人(年齢34.1 ± 3.6歳)であった。

### 3-2 皮 疹

皮疹の状態推移を表2に示す。使用側と不使用側との間に有意な差がみられた。経時的な変化について、使用側はベースラインから4週後に有意に上昇(改善)したが、不使用側に有意な変化はみられなかった。

### 3-3 ポルフィリンの推移

推移を表3に示す。使用側と不使用側との間に有意な差がみられた。経時的な変化について、使用側は使用前から4週後に有意に減少(改善)したが、不使用側は増加傾向がみられた。

### 3-4 角層水分量

推移を表3に示す。使用側と不使用側との間に有意な差がみられた。経時的な変化について、使用側は使用前から4週後に有意に増加(改善)したが、不使用側には有意な変化はみられなかった。



### 3-5 アクネ菌

試験品使用側のアクネ菌の推移を表4に示す。アクネ菌の割合は使用前との比較で有意な変化はみられなかった。アクネ菌の個数については、使用前との比較で有意に減少した。

### 3-6 主観評価

推移を表5に示す。使用側と不使用側との比較では、肌のつやに有意な差がみられ、肌の潤い、総合的な肌の満足感で改善の傾向がみられた。経時的な変化については、使用側は使用前との比較において、全3項目が4週後に有意に減少(改善)したが、不使用側には有意な変化はみられなかった。

### 3-7 安全性

測定および日誌による有害事象の調査の結果、また医師の診断からも、本試験において有害事象の発現はみられなかった。

## 4. 考 察

われわれは、薬用化粧品「ベルブラン」がニキビの発症や重症化に対する効果があるのかについて検証するために、試験品を1日2回、朝晩、顔の片側に塗布し、もう一方の側を無塗布とする遮蔽試験(単盲検)を実施した。

4週間継続して使用した結果、試験品を使用した側は皮疹の状態は有意に改善した。ポルフィリンは有意に減少し、角層水分量が増加した。ポルフィリンはアクネ菌の代謝物であり、ポルフィリンが多いとニキビ発症の可能性が高くなる。角層水分量については、痤瘡患者においては角層の水分量低下がみられ、その重症度に応じてwater-barrier function (WBF) が低下していることから、水分量とニキビの重症化は深く関与しているとの報告がある<sup>4)</sup>。ポルフィリンが有意に減少したこと、角層水分量が増加したこと、試験品はニキビの発症や重症化に抑制効果を持つと考えられる。

また、使用側の常在菌を採取したところ、アクネ菌の占める割合は使用前と比べて、有意な差には至らなかったが減少した。アクネ菌の数については有意に減少したが、その数は試料の採取箇所によって大きく影響を受け得る。ニキビの面皰に集中して試料を得ればアクネ菌数は大きく増加し、ニキビの発現していない箇所に集中して採取すればアクネ菌数は減少する。そのため、被験者には、頬からの採取

にあたり(ニキビの有無に関わらず)採取部位を一点に集中させず、一定範囲内で万遍なく採取棒を20回転させて採取するように指示した。しかし、頬の採取箇所のニキビの有無を含めた肌状態には個人差があるため、アクネ菌数の減少のみで、効果を断定することは適わないが、有意に減少した事実は、アクネ菌の増加を抑制する効果への可能性が残されたといえる。

主観評価の結果については、被験者自身の自覚で肌の潤い・肌のつや・総合的な肌の満足感において使用前との比較で有意に改善し、不使用側との比較では肌のつやにおいて有意に改善し、肌の潤い・総合的な肌の満足感で改善傾向がみられた。4週間の試験期間中に有害事象は発生せず、試験品を使用することによる安全性が確認された。

近年、アクネ菌はニキビの直接的な原因ではなく、悪化させる要因と考えられている。アクネ菌だけでなく、遺伝素因、皮脂分泌の亢進、男性ホルモンなどの内分泌的因子、毛漏斗部の角化異常などが関連して発症する。思春期による皮脂分泌量の増加や毛孔の角層肥厚によって毛穴が塞がれると、中に皮脂がたまり、酸素が減少して、通性嫌気性菌であるアクネ菌にとっては好環境になる<sup>3)5)6)</sup>。その結果、菌が過剰に増殖し、毛包内に角質・皮脂が充満した面皰が形成され、細菌性リパーゼ、それによって皮脂からつくられた脂肪酸、菌体外酵素、活性酸素などによる炎症性の紅色丘疹、膿疱が出現する<sup>3)6)8)</sup>。

症状が軽くても痤瘡のQOLに与える影響は大きく、軽症でも癬痕を残すことから、早めの治療が重要であるが、実際にニキビを発症した人が、病院で受診するのは僅かに12.7%であり、多くの人の対処法は洗顔(50.0%)、市販のニキビ薬(18.2%)、何もしない(16.4%)というものである<sup>9)</sup>。

試験品は、ニキビ跡の癬痕を美白する目的の薬用化粧品であるが、試験の結果からニキビの発症や重症化への抑制効果があると考えられる。今回の試験では費用や時間の制約もあり、発症や重症化に対する抑制効果が、抗炎症作用によってなされたのか、角層水分量の増加によってなされたのかは判断できない。その点も踏まえて、今後の課題として、試験品使用群と不使用群を設定して、多くの被験者を用いての実施や、不使用群の常在菌採取とアクネ菌割

合の検証など、測定方法についても検討したい。

## 5. まとめ

薬用化粧品「ベルブラン」を4週間継続して使用することにより、皮疹、ポルフィリン、角層水分量が改善したことが分かった。また、被験者の自覚でも、肌の潤い、つや、総合的な肌の満足感が改善し、肌状態が改善した実感が得られた。以上のことから、「ベルブラン」を継続使用することでニキビの発症や重症化に対する抑制効果が期待できると考えられた。さらに試験品の安全性も確認された。

## 利益相反

本研究は、株式会社あいびの財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

## 引用文献

- 1) NBRC ニュース編集局：微生物あれこれ (44). 独立行政法人製品評価技術基盤機構, NBRC ニュース (48), 2017. [参照日 2019-6-4] [https://www.nite.go.jp/nbrc/cultures/others/nbrcnews/news\\_vol48.html](https://www.nite.go.jp/nbrc/cultures/others/nbrcnews/news_vol48.html)
- 2) NBRC ニュース編集局：微生物あれこれ (3). 独立行政法人製品評価技術基盤機構, NBRC ニュース (6), 2010. [参照日 2019-6-4] [https://www.nite.go.jp/nbrc/cultures/others/nbrcnews/news\\_vol06.html](https://www.nite.go.jp/nbrc/cultures/others/nbrcnews/news_vol06.html)
- 3) ヤクルト中央研究所：菌の図鑑 プロピオニバクテリウム アクネス (キューティバクテリウム アクネス). [参照日 2019-6-3] <https://institute.yakult.co.jp/bacteria/4234/>
- 4) 竹之内薫子, 山本綾子：尋常性痤瘡における角層の water-barrier function と脂質組成の検討. 日本皮膚科学会雑誌 **104** : 973, 1994.
- 5) 川島 眞, 宮地良樹：一般人を対象とした, 痤瘡とその対処方法に関するインターネット調査. 日本臨床皮膚科医会雑誌 **34** : 732-741, 2017
- 6) 天野宏敏・原澤彩貴・眞野容子, 他：健常者における尋常性痤瘡に關与する *Cutibacterium acnes* の検出状況および疫学的調査. 医学検査 **68** : 339-346, 2019.
- 7) 林 伸和・赤松浩彦・岩月啓氏, 他：尋常性痤瘡治療ガイドライン 2017. 日本皮膚科学会雑誌 **127** : 1261-1302, 2017.
- 8) 飯島茂子：痤瘡・にきび. 日本皮膚科学会雑誌 **121** : 1847-1854, 2011.