

低分子 γ -PGA とペクチンを含有した 花粉対策保湿ミスト (化粧品) による花粉遮断効果

小島 裕久¹⁾ 宮田 晃史²⁾ 川口 尚子³⁾
情野 治良³⁾ 古賀 勉³⁾ 濱田 和彦³⁾

はじめに

花粉症とは、スギ花粉やヒノキ花粉等の植物の花粉によって引き起こされるアレルギー症状であり、くしゃみ・鼻水・鼻づまり・目のかゆみが花粉症の4大症状と呼ばれている。花粉は、鼻や目の症状だけではなく、肌のムズムズ感や乾燥・かゆみや赤みなどの肌の症状も引き起こし、皮膚に対するトラブルが問題となっている。全国の耳鼻咽喉科医とその家族を対象とした2008年(1月～4月)の鼻アレルギーの全国疫学調査によると、アレルギー性鼻炎全体の有病率は39.4%であり、花粉症全体の有病率は29.8%、そしてスギ花粉症の有病率は26.5%であると報告されている¹⁾。現在、日本人の4人に1人は花粉症に悩まされていると言われており、それに比例して民間療法も拡大しているが、他方でそれに対するエビデンスが不十分であることも指摘されている²⁾。

花粉症を引き起こすスギ花粉は、皮膚や粘膜等に付着した後に、花粉外壁が破裂して、花粉外壁と内部に存在するアレルゲンが溶出され、それが体内へと侵入してアレルギー症状の原因になることが知られている³⁾。

ポリ- γ -グルタミン酸 (γ -PGA) は、アミノ酸の1種であるグルタミン酸からなるポリペプチドで、納豆の粘り成分等に含まれている。

分解により得られる加水分解ポリ- γ -グルタミン酸 (低分子 γ -PGA) は低分子であるため、角層への浸透性に優れるオリゴペプチドである⁴⁾。低分子 γ -PGAはヒアルロン酸を分解する酵素であるヒアルロニダーゼの活性阻害作用が強く、*in vitro* 試験においてヒト皮膚モデル中のヒアルロン酸量を増加させることが報告されている⁵⁾。ヒアルロニダーゼは炎症時に活性化され組織の構造等を破壊し、アレルギー反応に関与している酵素であるため⁶⁾、低分子 γ -PGAは、ヒアルロニダーゼを阻害することでアレルギー症状を緩和させることができると期待される。

一方、ペクチンは、ガラクトツロン酸とガラクトツロン酸メチルエステルの共重合体で、植物の細胞壁に含まれている。食品や化粧品以外に、医薬品においても、増粘剤や結合剤として使用されており、安全性が高いことが知られている。ペクチンはスギ花粉を結合、凝集させる作用を有し、高分子であるため、皮膚表面において保護皮膜を形成する。

我々は、化粧品「低分子 γ -PGA とペクチンを含有した花粉対策保湿ミスト」を開発し、優れたヒアルロニダーゼ活性阻害作用を示し、また、スギ花粉外壁の破裂を抑制する効果を有することを確認している。また、花粉症に悩む方に対する使用試験におけるアンケート結果から有用であることを確認している(データ未掲載)。今回、化粧品「低分子 γ -PGA とペクチンを含有した花粉対策保湿ミスト」による症状の予防に関する有用性を評価することを目的として、花粉遮断効果を検証するため、軽度のスギ花粉アレルギー疾患を自覚する者を対象と

1) 日本臨床試験協会 (JACTA)

2) 日本橋エムズクリニック

3) ピアス株式会社中央研究所

表1 花粉対策ミスト ユッカ ウォーターヴェールの配合成分

水, BG, センチフォリアバラ花水 (ローズ水), グリセリン, 加水分解ポリ γ -グルタミン酸K, アラントイン, グリチルリチン酸2K, クエン酸, プロ パンジオール, ペクチン, メチルパラベン

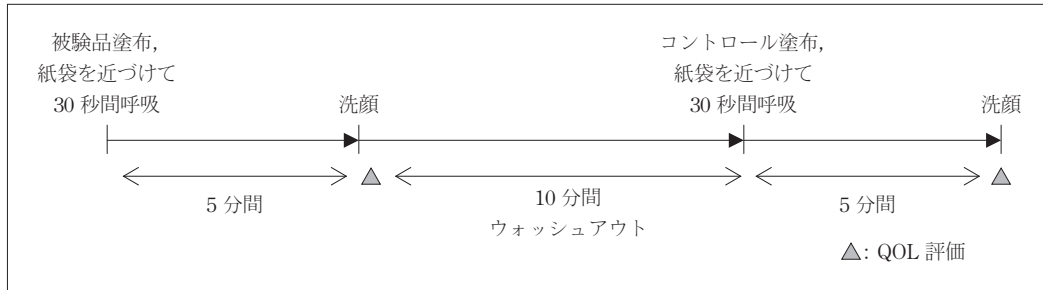


図1 試験スケジュール

し、生理食塩水をコントロールとして、試験品を顔にスプレーし、塗布した後にスギ花粉が入った紙袋の空気を吸引する試験を実施したので報告する。

I. 対象および方法

1. 試験機関

本試験は、試験実施機関を日本臨床試験協会 (JACTA)、試験総括責任医師を宮田晃史 (日本橋エムズクリニック) として実施した。測定は、日本臨床試験協会 (JACTA) 内検査室にて行った。

2. 被験者

1) 対象

日本臨床試験協会 (JACTA) が一般募集し、以下の選択基準を満たし、除外基準に合致せず、かつ試験総括医師が試験を実施するのに適正と判定した者 29 名を被験者とした。

2) 選択基準

- ① 20 歳以上 59 歳以下の健常な成人
 - ② 軽度のスギ花粉アレルギー疾患を自覚する者
- #### 3) 除外基準
- ① 化粧品に対するアレルギーの既往歴のある者
 - ② 重度のスギ花粉、その他の花粉のアレルギー疾患罹患患者
 - ③ ホルモン補充療法を受けている者
 - ④ 妊娠中、授乳中の者
 - ⑤ 観察部位に炎症や疾患がみられる者
 - ⑥ その他、試験総括医師が適切でないと認めた者

4) 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の精神に則り、LLP 薬事法有識者会議倫理委員会 (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。

3. 試験品

1) 被験品とコントロール

被験品は、低分子 γ -PGA とペクチンを含有した花粉対策保湿ミスト (製品名称: 花粉対策ミスト ユッカ ウォーターヴェール, 発売元: 翠松堂製薬株式会社) とし、コントロールとして、被験品と同じスプレー容器に入れた生理食塩水を使用した。被験品の配合成分を表 1 に示す。皮膚刺激の原因となり得るアルコール, 界面活性剤, 香料, 色素を含んでいない弱酸性の保湿ミストである。また、ヒトに対する安全性試験 (クローズドパッチテスト, 皮膚アレルギーテスト, 累積刺激性テスト) から、安全性において問題がないことを確認している。

2) 使用方法

顔から 10 cm 離し、目を閉じて額, 右頬, 左頬の 3 カ所にスプレー (計 0.6 ml) 後、手のひらで顔全体に軽くなじませるよう指示した。

4. 試験方法

1) 試験デザイン

試験デザインは、被験品とコントロールを用いた単回の比較試験とし、被験者全員が先に被験品使用、その後にコントロール使用の順番で観察を行っ

表2 被験者背景(解析対象者)

項目	単位	被験者
被験者数	名	28
性別(男/女)	名	10/18
年齢	歳	40.9 ± 9.4
スギ花粉アレルギー疾患歴	年	14.2 ± 7.5

平均値 ± 標準偏差

た。本試験の前に予備試験を実施したところ、コントロールを先に使用する群を設けた場合、その群の被験者の回復に1日近くを要することが判明したため、コントロールを先に使用する群を設けることは断念し、このような試験デザインとした。

2) 試験スケジュール

試験日は、花粉飛散量が少なく被験者に与える環境影響が少ない2014年11月28日(金)とし、試験総括医師の立ち会いの下、被験品使用、コントロール使用の観察を行った。試験のスケジュールを図1に示した。

- A) 最初に被験品を被験者の顔にスプレー(顔から10 cm 離し、額、右頬、左頬の3カ所に計0.6 ml)し、手のひらで顔全体になじませた。
- B) 10 Lの紙袋にスギ花粉(耳かき2杯程度)を入れ、紙袋を30回振ってから被験者の顔に近付け、30秒間呼吸をさせた。
- C) 5分間安静(座位)。
- D) 洗顔し被験品をよく洗い流してから、ウォッシュアウトとして10分間安静(座位)にさせた。
- E) その間に被験者自身に主観評価をさせた。
- F) ウォッシュアウト時間を置いた後、コントロールを被験者の顔にスプレーして塗布させた。
- G) B)とC)を繰り返す、洗顔してから被験者自身に主観評価をさせた。

5. 評価項目および方法

1) 有効性評価

被験者本人によるQOL評価をもって、有効性評価とした。このQOL評価は、日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票Iを参考にし、「水っぱな」「くしゃみ」「鼻づまり」「目のかゆみ」「鼻のかゆみ」「涙目」「肌のムズムズ」の7項目について、それぞれ「0:症状なし」「1:軽い」「2:やや重い」「3:

表3 花粉症の時期に出る症状(解析対象者のアンケート調査)

鼻水	26/28例 (92.9)
目のかゆみ	25/28例 (89.3)
くしゃみ	22/28例 (78.6)
鼻づまり	12/28例 (42.9)
肌のムズムズ、かゆみ	10/28例 (35.7)
鼻のかゆみ	9/28例 (32.1)
涙目	8/28例 (28.6)
頭痛、頭重	2/28例 (7.1)
目のゴロゴロ	2/28例 (7.1)
目の充血	2/28例 (7.1)
目の粘膜のヒリヒリ	1/28例 (3.6)
耳の穴のムズムズ	1/28例 (3.6)
眠気・思考力の停止	1/28例 (3.6)

()内は%

表4 行っている花粉症対策(解析対象者のアンケート調査)

目薬	17/28例 (60.7)
市販薬	17/28例 (60.7)
マスク	15/28例 (53.6)
点鼻薬	7/28例 (25.0)
めがね・サングラス	3/28例 (10.7)
処方薬	2/28例 (7.1)
サプリメント	2/28例 (7.1)
花粉対策グッズ	2/28例 (7.1)
洗顔・シャワー	2/28例 (7.1)
食品	1/28例 (3.6)

()内は%

重い」「4:非常に重い」の5段階で点数をつけた。

2) 安全性評価

試験実施中の被験者の目、鼻、肌、その他の状態を医師が観察したほか、被験者に問診して評価した。

3) 統計処理

各項目の点数は平均値 ± 標準偏差で示した。項目毎に統計解析を実施し、被験品群とコントロール群の群間比較について、マン・ホイットニーのU検定を行った。

いずれの検定において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。統計解析ソフトには、Statcel 3(柳井久江, 2011)を使用した。

II. 結 果

解析対象被験者の背景を表2に示した。試験に参

表5 QOL 評価の推移 (n = 28)

項目	点数		群間比較 (p 値)
	被験品群	コントロール群	
水っぱな	0.1 ± 0.3	1.0 ± 1.2	p = 0.020 *
くしゃみ	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.6	p = 0.781
鼻づまり	0.0 ± 0.0	0.6 ± 1.0	p = 0.108
目のかゆみ	0.1 ± 0.3	1.0 ± 1.2	p = 0.014 *
鼻のかゆみ	0.0 ± 0.2	1.1 ± 1.2	p < 0.01 **
涙目	0.0 ± 0.2	0.2 ± 0.5	p = 0.635
肌のムズムズ	0.0 ± 0.2	1.3 ± 1.4	p = 0.002 **

単位：点 平均値 ± 標準偏差

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. コントロール群 (マン・ホイットニーの U 検定)

加した被験者 29 名のうち 1 名 (男性・21 歳) に、被験品観察時に花粉症の症状が強く出たため、試験総括責任医師の判断で試験を中止した。28 名がコントロールの観察まで完了し、不適格症例はなく、解析対象例数 (FAS) は 28 名 (平均年齢 40.9 ± 9.4 歳, 女性 18 名, 男性 10 名, 平均スギ花粉アレルギー疾患歴 14.2 ± 7.5 年) であった。被験者の試験前に行ったアンケート調査結果から、花粉症の時期に出る症状について表 3 に示した。また、行っている花粉症対策について表 4 に示した。

1. QOL 評価の推移

被験者本人による QOL 評価の推移を表 5 に示した。

被験品群とコントロール群の群間比較について、「水っぱな」、「目のかゆみ」、「鼻のかゆみ」、「肌のムズムズ」の項目において、被験品群がコントロール群に比べて有意に低値であった (それぞれ, p = 0.020, p = 0.014, p < 0.01, p = 0.002)。その他の「くしゃみ」、「鼻づまり」、「涙目」の項目においては、被験品群とコントロール群との間に有意な差はみられなかった (それぞれ, p = 0.781, p = 0.108, p = 0.635)。

2. 有効性の総合判定

被験者自身による QOL 評価の結果、被験品群はコントロール群に比べ、「水っぱな」、「目のかゆみ」、「鼻のかゆみ」、「肌のムズムズ」の程度が有意に低く、被験品の花粉症対策効果に一定の有効性ありと判定された。

3. 有害事象

被験品観察時に被験者 1 名にアレルギーの症状が強く出たものの翌日の問診では症状が治まってお

り、スギ花粉による一時的なアレルギー症状と判断された。また、コントロール観察時に 2 名の被験者にアレルギー症状が観察されたため、試験責任総括医師の判断により投薬を行ったが、これらの症状はスギ花粉によるものと判断された。

試験総括責任医師による被験者の観察と問診の結果、本試験において試験品に起因する有害事象の発現はなく、試験品は安全性に問題がないと考えられた。

III. 考 察

被験品の花粉遮断効果を検証するため、軽度のスギ花粉アレルギー疾患を自覚する者を対象とし、生理食塩水をコントロールとして、試験品を顔から 10 cm 離し、額、右頬、左頬の 3 カ所に計 0.6 ml スプレーして手のひらで顔全体に軽くなじませた後に、スギ花粉 (耳かき 2 杯程度) が入った 10 L の紙袋の空気を吸引する試験を、被験品・コントロールの順で単回の試験として実施した。

その結果を吸引後の QOL アンケートにより評価し群間比較したところ、被験品群はコントロール群に比べ、「水っぱな」、「目のかゆみ」、「鼻のかゆみ」、「肌のムズムズ」の項目において有意に低値であった (それぞれ, p = 0.020, p = 0.014, p < 0.01, p = 0.002)。これにより、被験品には一定の花粉遮断効果があり、「水っぱな」、「目のかゆみ」、「鼻のかゆみ」、「肌のムズムズ」の予防に有効であることが確認された。「くしゃみ」、「鼻づまり」、「涙目」の項目に関しては、被験品群とコントロール群に有意な差を確認することができなかったが、それが被験品の効果の問題なのか、試験方法の問題

なのか、被験者の選択基準の問題なのかは不明で、今後の検討課題である。特に、「くしゃみ」と「涙目」の項目に関しては、ほかの項目に比べて、コントロール群においても、症状を誘発する頻度が低いことが示された。

なお本試験は、I. 4. 1) で述べた理由により、全被験者に対し、まず被験品の試験、次にコントロールの試験という順で行ったが、クロスオーバー試験において問題とされる時期効果については、同日に行われた単回試験であるため影響はほぼないと言える。また順序効果についても、被験品の効果がコントロールの試験に持ち越されることがあったとしても、それでもなお被験品群はコントロール群に対し「水っぱな」、「目のかゆみ」、「鼻のかゆみ」、「肌のムズムズ」の4項目において有意な低値を示しているため、被験品の有効性を過大評価することはないと言える。

本試験品について有害事象は発現せず、安全性について何ら問題がないと判断された。

ま と め

化粧品「低分子 γ -PGA とペクチンを含有した花粉対策保湿ミスト」の花粉遮断効果を検証するため、軽度のスギ花粉アレルギー疾患を自覚する20歳以上59歳以下の成人29名を対象とし、生理食塩水をコントロールとして、試験品を顔から10 cm 離し、額、右頬、左頬の3カ所に計0.6 ml スプレーして手のひらで顔全体に軽くなじませた後に、スギ花粉（耳かき2杯程度）が入った10 Lの紙袋の空気を吸引する試験を、被験品・コントロールの順で

単回の試験として実施した。

その結果を吸引後のQOLアンケートにより評価し群間比較したところ、被験品群はコントロール群に比べ、「水っぱな」、「目のかゆみ」、「鼻のかゆみ」、「肌のムズムズ」の項目において有意に低値であった。これにより、被験品には一定の花粉遮断効果があり、「水っぱな」、「目のかゆみ」、「鼻のかゆみ」、「肌のムズムズ」の予防に有効であることが確認され、また安全性について問題がないものと考えられた。

引 用 文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版（改訂第7版），ライフ・サイエンス，2013.
- 2) 岡本美孝：花粉症の民間医療について，厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/okamoto.html>
- 3) 野原 修：スギ花粉からの主要抗原溶出に対する鼻汁の影響—*In vitro*における抗原溶出に影響を与える諸因子について—。耳鼻咽喉科展望 **39** (5)：483～495, 1996.
- 4) 岩本美絵，宇山 浩，成 文喜：肌を潤す“バイオ”のちから。生産と技術，**65** (1)：68～70, 2013.
- 5) 古元 義，情野治良，濱田和彦，宇山 浩，他：低分子量 γ -ポリグルタミン酸によるヒアルロニダーゼ阻害と化粧品への応用。第34回日本化粧品学会要旨集，p59, 2009.
- 6) 掛川寿夫，松本 仁，佐藤利夫：種々の抗炎症剤のヒアルロニダーゼ阻害作用。炎症 **4** (4)：437～438, 1984.