



天然ミネラルウォーター「日田天領水」 摂取による皮膚炎症状の変化評価

宮田晃史¹⁾ / 金子 剛²⁾ / 石井賢治³⁾ / 石井嘉時³⁾

Evaluate Changes in Dermatitis Symptoms due to Natural Mineral Water Hita Tenryo-Sui Intake

Akinobu MIYATA M.D.¹⁾ / Takeshi KANEKO²⁾ / Kenji ISHII³⁾ / Yoshitoki ISHII³⁾

1) Nihonbashi M's Clinic

2) JACTA (Japan Clinical Trial Association)

3) Hita tenryosui Co., Ltd

はじめに

皮膚炎は日常診療で非常に多く遭遇する疾患で、現在日本ではステロイド外用療法により治療されているが、近年皮膚が炎症を生じる原因の一つとして活性酸素種 (Reactive Oxygen Species, 以下 ROS) が報告されてきた¹⁾。皮膚炎には様々なものがあり、その1つにアトピー性皮膚炎がある。アトピー性皮膚炎は、アトピー素因 (気管支喘息・アレルギー性鼻炎・結膜炎・アトピー性皮膚炎などの家族歴・既往歴がある) をもち、様々な外的素因を引き金として寛解・悪化を繰り返す掻痒 (痒み) のある湿疹を主病変とする慢性炎症性皮膚疾患である²⁾。アトピー性皮膚炎に対して、国内で一般的に行われている主な治療手段はステロイド外用・抗アレルギー剤内服・光線療法・シクロスポリン内服・JAK 阻害薬等であるが、ビタミンC、水素、ビタミン、抗酸化物質を投与することで炎症が軽減する事が近年報告されてきた^{2)~6)}。その機序として活性酸素除去能をもつ高濃度のミネラル成分をもつ液体を

軽度のアトピー性皮膚炎の皮疹に塗布すると、活性酸素分解酵素によって細胞壊死の抑制と高濃度ミネラルの免疫機能亢進による作用で皮膚の治癒が促進されるのが報告されている⁷⁾。大分県の北西部の日田盆地で深層から汲み上げられる「日田天領水」は、ケイ酸 (SiO₂)・炭酸水素・ナトリウム・カリウムなどを多く含有する天然ミネラルウォーターであり、ROS に対する消去作用をもつ⁸⁾。

そこで我々は皮膚の炎症や乾燥をもつ49歳以下の成人を対象に「日田天領水」を12週間継続摂取させて、皮膚の炎症状態を評価する試験を実施し、その効果判定を行った。その結果を基にアトピー性皮膚炎の病状改善に有効である可能性について検討したい。

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

1) 日本橋エムズクリニック 2) 一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) 3) 株式会社 日田天領水

Key words : 日田天領水 (Hita Tenryo-Sui), 天然ミネラルウォーター (natural mineral water), 皮膚炎 (dermatitis), 肌の状態 (skin condition)

施した。測定はJACTA内検査室にて行った。試験品を摂取する摂取群と、プラセボ群を設定し、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験とした。

1-2 対象者

JACTAが株式会社アスマック、株式会社ブレイクスルー（いずれも東京）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 年齢20歳以上59歳以下の健康な日本人女性
- ② 軽度のアトピー性皮膚炎がある者¹⁰⁾
- 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⁹⁾
- 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、天然ミネラルウォーター「日田天領水」とし、プラセボは市販の天然ミネラルウォーターとし、株式会社日田天領水より提供された。試験品・プラセボのいずれも、1日あたり2.0Lを被験者に渡し、使用方法は、毎日1.0L以上を経口摂取し、飲み切れなかった場合は経口摂取・調理使用・罹患部位の洗浄と塗布に使用可として、毎日

2.0Lを残さずを使い切るように指示した。

1-5 無作為化

応募者から、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28人を選択した。スクリーニングには、皮膚炎を簡便かつ客観的に評価する指標が存在しないため、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）」⁹⁾を簡便的に用いた。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。全ての部位が0（皮膚炎が全くない）と、全ての部位が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）。

スクリーニング後、試験に関係のない割付責任者が、偏りを防ぐために年齢を考慮したうえでグループA、グループBにそれぞれ14人ずつに振り分け、試験を開始した。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の被験者は試験品群、グループBはプラセボ群とし、それぞれが12週間継続摂取した。

1-6 試験スケジュール

試験期間は2019年11月から2020年2月とし、介入前と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±2℃、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、角層水分量測定・被験部位撮影・VAS・採血・採尿・アンケートを行った。被験者には、試験期間中の試験品の摂取状況、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

全ての被験者に対し、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。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・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（EOS 5D 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6週後・12週後の状態を「-3：著効」「-2：有効」「-1：やや有効」「0：不変」、「1：増悪」の5段階でスコア付けした。

2-4 かゆみ

VASを用いて、かゆみの状態について自己評価させた。VASは、長さ10cmの横線（左端：かゆみを全く感じない最良の感覚、右端：かゆみが非常に強い最悪の感覚）を被験者に示し、現在のかゆみがどの程度かを被験者自身が線上に記し、左端（0.0cm）から被験者が記した箇所までの距離（単位：cm、小数点以下2位まで）を計測し、かゆみのスコアとして評価した。摂取6週後・12週後における被験者の記入に当たっては（前回のVAS記録を見ずに記帳する）独立記帳方式を採用した。

2-5 8-OH-dG

尿検査から、酸化ストレス判定の目安となる8-OH-dGを評価した。検査は株式会社福山臨床検査センターに委託し、標準的な検査法によって測定した。低値であるほど、ストレスは少ない。

2-6 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、「かゆみ」、「灼熱感（ヒリヒリ感）」、「乾燥感（カサカサ感）」、「吹き出物・赤いブツブツ」、「ゴワツキ・角質肥厚（分厚くなっている）」、「首の違和感」、「肩の違和感」、「腰の違和感」、「日常的な動きによる体の痛み」の9項目について、被験者自身が最近1週間の状態を「5：まったくない」「4：少しなくなった」「3：ある」「2：かなりある」「1：非常にある」の5段階でスコア付けした。数値が大きいほど状態が良い。さらに「便通」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

表1 被験者背景

項目 (単位)	試験品 (n = 11)	プラセボ (n = 10)
年齢 (歳)	44.1 ± 7.7	41.3 ± 5.3

平均値 ± 標準偏差

No significant difference

表2 評価部位

	試験品 (n = 11)	プラセボ (n = 10)
頭 頸	1	2
体 幹	2	0
上 肢	4	4
下 肢	4	4

例数

させた。

2-7 安全性

血液検査 (AST・ALT・LD・ γ -GT・尿素窒素・クレアチニン・CRP) 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。

2-8 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

28人 (摂取群14人, 非摂取群14人) が試験を開始し, 2人が自己の都合により中止し, 26人が12週後まで完遂した。摂取前の血液検査で基準値を外れた値のある5名を除外し, 解析対象例数は21 [試験品群; 11 (男; 2, 女; 9) プラセボ群; 10 (男; 1, 女; 9), 平均年齢 42.8 ± 6.7 歳] であった。被験者の背景を表1に示す (群間の偏りはなかった)。また, 解析対象21例の評価部位を表2に示した。

3-2 角層水分量

推移を表3に示す。試験品群は, プラセボ群との比較で6週後・12週後に有意な差がみられた。摂取前との比較では, 試験品群は6週後・12週後

とも有意に改善したが, プラセボ群には有意な変化はみられなかった。

3-3 医師評価

推移を表3に示す。試験品群とプラセボ群との間に有意な差はみられなかった。摂取前との比較では, 試験品群・プラセボ群とも有意に減少 (改善) した。

3-4 かゆみ

推移を表3に示す。試験品群とプラセボ群との間に有意な差はみられなかった。摂取前との比較では, 試験品群は6週後・12週後とも有意に減少 (改善) したが, プラセボ群は6週後に減少傾向, 12週後に有意に減少した。

3-5 8-OH-dG

推移を表4に示す。試験品群とプラセボ群との間に有意な差はみられなかった。摂取前との比較では, 試験品群は6週後・12週後とも有意に減少 (改善) したが, プラセボ群には有意な変化はみられなかった。

3-6 主観評価

推移を表5に示す。試験品群は, プラセボ群との比較において「便通回数」の12週後で増加の傾向がみられた。プラセボ群は試験品群との比較において「便通回数」の6週後に増加の傾向, 「日常的な動きで体のどこかに痛みを感じる」の12週後で有意な改善差がみられた。摂取前との比較では, 試験品群は「かゆみ」の6週後・12週後と「乾燥肌」12週後で有意な増加 (改善), 「乾燥肌」6週後と「肩の違和感」12週後で増加傾向がみられた。プラセボは, 「かゆみ」「乾燥肌」「ゴワツキ」の6週後・12週後と「灼熱感」「腰の違和感」「日常的な動き」12週後で有意な増加, 「首の違和感」6週後と「肩の違和感」6週後・12週後で増加傾向がみられた。

表3 角層水分量・医師評価・かゆみの推移

項目 (単位)	時点	測定値		p値 ²⁾
		試験品 (n=11) ¹⁾	プラセボ (n=10) ¹⁾	
角層水分量 (指数)	摂取前 (a)	30.04 ± 4.64	34.58 ± 7.79	0.002 ^{##}
	6週後 (b)	39.35 ± 9.08	33.90 ± 9.53	
	Δ a - b	9.31 ± 6.81 ^{**}	-0.68 ± 5.89	
	12週後 (c)	45.53 ± 12.09	33.44 ± 11.38	
	Δ a - c	15.49 ± 10.71 ^{**}	-1.14 ± 8.77	0.001 ^{##}
医師評価 (点)	摂取前 (a)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.439
	6週後 (b)	-1.4 ± 1.1	-1.1 ± 1.0	
	Δ a - b	-1.4 ± 1.1 [*]	-1.1 ± 1.0 [*]	
	12週後 (c)	-1.5 ± 1.3	-1.6 ± 1.3	
	Δ a - c	-1.5 ± 1.3 [*]	-1.6 ± 1.3 [*]	0.833
かゆみ (指数)	摂取前 (a)	4.86 ± 2.30	4.76 ± 2.18	0.944
	6週後 (b)	2.73 ± 1.76	2.91 ± 2.40	
	Δ a - b	-2.13 ± 2.22 [*]	-1.85 ± 2.79 [†]	
	12週後 (c)	2.88 ± 2.01	2.09 ± 2.10	
	Δ a - c	-1.99 ± 2.48 [*]	-2.67 ± 2.25 ^{**}	0.778

平均値 ± 標準偏差

1) [†]p < 0.1, *p < 0.05, **p < 0.01 vs. 摂取前

2) ^{##}p < 0.01 vs. プラセボ群

表4 8-OH-dGの推移

時点	測定値		p値
	試験品 (n=11) ¹⁾	プラセボ (n=10) ¹⁾	
摂取前 (a)	8.00 ± 2.58	6.79 ± 1.84	0.288
6週後 (b)	5.65 ± 1.75	5.72 ± 1.77	
Δ a - b	-2.35 ± 2.67 [*]	-1.07 ± 2.71	
12週後 (c)	5.52 ± 2.07	5.70 ± 2.04	0.213
Δ a - c	-2.48 ± 1.97 ^{**}	-1.09 ± 2.93	

単位: ng/mL, 平均値 ± 標準偏差

1) *p < 0.05, **p < 0.01 vs. 摂取前

3-7 安全性

血液検査の推移を表6に示す。試験品群は、「クレアチニン (女性)」の6週後で減少傾向、「ALT」の6週後と「LD」12週後で有意に増加した。プラセボ群は、「クレアチニン (女性)」の12週後に減少傾向、「AST」と「ALT」の6週後で有意に増加、「クレアチニン (女性)」の6週後に有意な減少がみられた。試験品群・プラセボ群のいずれの推移も基準値範囲内であった。また、日誌による有害事象の調査の結果と医師の評価からも、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

我々は、天然ミネラルウォーター「日田天領水」の皮膚の炎症に対する効果を評価するため、プラセボを対照とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を行った。

試験品を1日2.0 L使用 (最低1.0 L以上を経口摂取) すると、プラセボ群と比べて、「角層水分量」が改善し、摂取前との比較においては「かゆみ」「医師評価」「8-OH-dG」が改善された。また、主観評価の結果では、プラセボ群との比較で「便通回数」において1日あたりの回数に増加の傾向、摂

表5 主観評価の推移

項目	時点	スコア		p値 ²⁾
		試験品 (n=11) ¹⁾	プラセボ (n=10) ¹⁾	
かゆみ	摂取前 (a)	3.0 ± 0.8	3.0 ± 0.9	0.230
	6 週後 (b)	3.6 ± 0.8	4.0 ± 0.8	
	△ a - b	0.6 ± 0.7 *	1.0 ± 0.7 **	
	12 週後 (c)	3.8 ± 0.9	4.2 ± 0.8	
	△ a - c	0.8 ± 0.9 *	1.2 ± 0.6 **	0.270
灼熱間 (ヒリヒリ感)	摂取前 (a)	4.2 ± 0.8	4.1 ± 1.0	0.860
	6 週後 (b)	4.5 ± 0.7	4.4 ± 0.8	
	△ a - b	0.4 ± 0.7	0.3 ± 0.9	
	12 週後 (c)	4.4 ± 0.8	4.8 ± 0.4	
	△ a - c	0.2 ± 0.8	0.7 ± 0.9 *	0.179
乾燥感 (カサカサ感)	摂取前 (a)	2.6 ± 0.5	2.8 ± 0.9	0.510
	6 週後 (b)	3.2 ± 0.8	3.6 ± 0.5	
	△ a - b	0.5 ± 0.8 †	0.8 ± 0.9 *	
	12 週後 (c)	3.5 ± 0.7	3.9 ± 0.6	
	△ a - c	0.8 ± 0.6 **	1.1 ± 0.7 **	0.348
吹き出物 ・ 赤いブツブツ	摂取前 (a)	4.2 ± 1.0	3.5 ± 0.8	0.445
	6 週後 (b)	4.1 ± 1.0	3.8 ± 0.8	
	△ a - b	- 0.1 ± 1.2	0.3 ± 1.1	
	12 週後 (c)	4.2 ± 1.1	4.0 ± 1.2	
	△ a - c	0.0 ± 1.3	0.5 ± 1.3	0.378
ゴワツキ, 角質肥厚 (分厚くなっている)	摂取前 (a)	3.4 ± 1.3	3.6 ± 1.1	0.252
	6 週後 (b)	3.6 ± 0.8	4.4 ± 0.5	
	△ a - b	0.3 ± 1.2	0.8 ± 0.8 *	
	12 週後 (c)	4.1 ± 0.8	4.4 ± 0.7	
	△ a - c	0.7 ± 1.4	0.8 ± 0.9 *	0.892
首の違和感	摂取前 (a)	4.2 ± 0.9	4.0 ± 0.9	0.496
	6 週後 (b)	4.5 ± 1.0	4.5 ± 0.7	
	△ a - b	0.3 ± 0.8	0.5 ± 0.7 †	
	12 週後 (c)	4.5 ± 0.8	4.4 ± 0.7	
	△ a - c	0.3 ± 1.3	0.4 ± 1.2	0.821
肩の違和感	摂取前 (a)	3.6 ± 0.9	3.7 ± 1.3	0.902
	6 週後 (b)	4.1 ± 1.0	4.2 ± 0.9	
	△ a - b	0.5 ± 0.9	0.5 ± 0.7 †	
	12 週後 (c)	4.1 ± 0.9	4.3 ± 0.8	
	△ a - c	0.5 ± 0.8 †	0.6 ± 0.8 †	0.693
腰の違和感	摂取前 (a)	3.8 ± 1.0	3.8 ± 0.9	0.560
	6 週後 (b)	4.3 ± 1.1	4.0 ± 1.2	
	△ a - b	0.5 ± 1.2	0.2 ± 0.6	
	12 週後 (c)	3.9 ± 0.9	4.4 ± 0.8	
	△ a - c	0.1 ± 1.1	0.6 ± 0.7 *	0.237
日常的な動きによる 体の痛み	摂取前 (a)	4.0 ± 0.8	3.8 ± 0.9	0.966
	6 週後 (b)	4.2 ± 1.2	4.0 ± 1.3	
	△ a - b	0.2 ± 1.0	0.2 ± 0.9	
	12 週後 (c)	4.0 ± 0.9	4.6 ± 0.5	
	△ a - c	0.0 ± 0.6	0.8 ± 0.6 **	0.009 **
便通回数	摂取前 (a)	1.04 ± 0.4	1.75 ± 1.3	0.097 ‡
	6 週後 (b)	1.14 ± 0.5	3.14 ± 2.6	
	△ a - b	0.10 ± 0.4	1.39 ± 2.4	
	12 週後 (c)	1.95 ± 1.7	1.54 ± 0.9	
	△ a - c	0.92 ± 1.7	- 0.21 ± 0.7	0.066 ‡

平均値 ± 標準偏差

1) † p < 0.1, * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. 摂取前

2) † p < 0.1, ** p < 0.01 vs. 非摂取群

表6 血液検査の推移

項目 (単位)	時 点	測 定 値		p 値
		試験品 (n = 11) ¹⁾	プラセボ (n = 10) ¹⁾	
AST (GOT) (U/L)	摂取前 (a)	17.9 ± 5.2	18.5 ± 4.3	0.893
	6 週後 (b)	19.8 ± 4.7	20.6 ± 3.6	
	△ a - b	1.9 ± 4.0	2.1 ± 2.0 **	0.328
	12 週後 (c)	22.6 ± 14.6	19.2 ± 5.0	
△ a - c	4.7 ± 12.1	0.7 ± 3.7		
ALT (GPT) (U/L)	摂取前 (a)	12.3 ± 5.4	13.3 ± 3.7	0.923
	6 週後 (b)	16.4 ± 7.1	17.2 ± 4.4	
	△ a - b	4.1 ± 4.5 *	3.9 ± 4.4 *	0.190
	12 週後 (c)	16.8 ± 10.2	13.7 ± 3.6	
△ a - c	4.5 ± 9.3	0.4 ± 2.6		
LD (LDH) (U/L)	摂取前 (a)	178.6 ± 17.1	184.8 ± 21.4	0.538
	6 週後 (b)	178.5 ± 19.9	180.4 ± 17.1	
	△ a - b	- 0.2 ± 17.7	- 4.4 ± 12.3	0.908
	12 週後 (c)	189.1 ± 20.6	194.4 ± 20.8	
△ a - c	10.5 ± 11.0 *	9.6 ± 21.3		
γ-GT (γGTP) 男性 (U/L)	摂取前 (a)	41.00 ± 11.31	12.00 ± 0.00	
	6 週後 (b)	45.50 ± 17.68	13.00 ± 0.00	
	△ a - b	4.50 ± 6.36	1.00 ± 0.00	
	12 週後 (c)	69.50 ± 12.02	12.00 ± 0.00	
△ a - c	28.50 ± 23.33	0.00 ± 0.00		
γ-GT (γGTP) 女性 (U/L)	摂取前 (a)	19.6 ± 11.6	15.3 ± 3.7	0.905
	6 週後 (b)	19.9 ± 11.4	15.8 ± 3.4	
	△ a - b	0.3 ± 2.0	0.4 ± 1.9	0.385
	12 週後 (c)	18.1 ± 9.5	14.9 ± 2.8	
△ a - c	- 1.4 ± 2.9	- 0.4 ± 1.7		
尿素窒素 (mg/dL)	摂取前 (a)	12.18 ± 2.96	12.33 ± 2.10	0.615
	6 週後 (b)	12.16 ± 3.30	12.81 ± 2.26	
	△ a - b	- 0.02 ± 2.32	0.48 ± 2.13	0.477
	12 週後 (c)	12.39 ± 3.87	11.68 ± 3.04	
△ a - c	0.21 ± 2.72	- 0.65 ± 2.70		
クレアチニン 男性 (mg/dL)	摂取前 (a)	0.85 ± 0.08	0.78 ±	
	6 週後 (b)	0.86 ± 0.18	0.71 ±	
	△ a - b	0.00 ± 0.09	- 0.07 ±	
	12 週後 (c)	0.83 ± 0.15	0.77 ±	
△ a - c	- 0.03 ± 0.06	- 0.01 ±		
クレアチニン 女性 (mg/dL)	摂取前 (a)	0.60 ± 0.07	0.69 ± 0.10	0.505
	6 週後 (b)	0.57 ± 0.09	0.64 ± 0.09	
	△ a - b	- 0.03 ± 0.04 †	- 0.04 ± 0.05 *	0.928
	12 週後 (c)	0.56 ± 0.14	0.64 ± 0.07	
△ a - c	- 0.04 ± 0.09	- 0.04 ± 0.07 †		
CRP (mg/dL)	摂取前 (a)	0.08 ± 0.07	0.10 ± 0.12	0.162
	6 週後 (b)	0.11 ± 0.18	0.05 ± 0.00	
	△ a - b	0.03 ± 0.12	- 0.05 ± 0.12	0.880
	12 週後 (c)	0.11 ± 0.14	0.15 ± 0.25	
△ a - c	0.03 ± 0.16	0.05 ± 0.29		

平均値 ± 標準偏差

1) †p < 0.1, *p < 0.05, **p < 0.01 vs. 摂取前

取前との比較では「乾燥感」の6週後、「肩の違和感」の12週後で軽減傾向があり、「かゆみ」の6週後・12週後、「乾燥感」の12週後では改善した。12週間の試験期間中に有害事象は発生せず、試験品を摂取することによる安全性が確認された。

皮膚本来の正常な機能を発揮するには、皮膚水分量の保持が重要である。水分保持できず鱗屑が形成されれば、乾燥により亀裂が生じ、バリア機能が損なわれ、かゆみの閾値は低下し、引っ掻き行動を惹起するため、皮膚炎が起こりやすくなる。また、皮膚の水分量が少ないと酸化ストレスマーカーが有意に高くなる¹⁰⁾¹¹⁾。活性酸素のレベルに抗酸化能が追いつかない状態を「酸化ストレス」と呼ぶ。酸化ストレスを定量的に評価する指標として「8-OH-dG」が多くの研究で用いられ¹²⁾¹³⁾、酸化ストレスとアトピー性皮膚炎の関係を検証した報告もなされている¹⁴⁾¹⁵⁾。本試験では、角層水分量と8-OH-dGが有意に改善しており、試験品が含有するケイ酸(SiO₂)、ナトリウム、カリウム、炭酸水素などによる活性酸素除去能が影響していると考えられる⁸⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。皮膚本来の正常な機能が発揮された結果、皮膚炎が軽減されたと考えられ、皮膚炎のひとつであるアトピー性皮膚炎に対しての効果も期待できる。

本試験では、1日あたり2.0 Lの試験品を被験者に渡し、1.0 L以上の経口摂取とし、飲み切れなかった分については調理使用や塗布を可としたが、1日当たり1.5 L経口摂取する者、2.0 L経口摂取する者など摂取量を定めての比較など今後の研究に期待したい。

また、アトピー性皮膚炎の治療では、皮膚を清潔にすることが重要視されている¹⁸⁾¹⁹⁾。シャワーの使用頻度や、シャワーに使用されている水によっても発現する症状の程度が異なることが考えられ、その点を踏まえた研究にも期待したい。

5. ま と め

49歳以下の成人を対象に、天然ミネラルウォーター「日田天領水」を12週間、使用(経口摂取、塗布)することによる皮膚炎に対する影響を調査した。皮膚バリア機能に関与する角層水分量は有意に増加し、皮膚炎を増悪させる酸化ストレスマーカーである8-OH-dGは有意に減少した。被験者自身の

主観評価、医師による評価においても摂取前に比して有意に改善し、試験品を摂取することで皮膚炎に対する効果が期待できると考えられ、よって慢性炎症性皮膚炎であるアトピー性皮膚炎にも効果が期待できると考えられた。

利 益 相 反

本研究は、株式会社 日田天領水の財政支援と論文の執筆依頼を受けている。

引 用 文 献

- 1) 宮地良樹：皮膚の炎症と活性酸素，日本皮膚科学会雑誌 **108**：1015，1998
- 2) 厚生労働省：平成22年度リウマチ・アレルギー相談員養成研修会テキスト，p17-30
- 3) 古江増隆，他：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン，日本皮膚科学会雑誌 **119**：1515-1534，2009
- 4) 吉岡満城：ビタミンCと血圧およびアトピー性皮膚炎について．ビタミン **73**：107，1999
- 5) 内山宏幸，小幡俊彦，他：SUPEROXIDE DISMUTASEにより著明な改善を認めたアトピー性皮膚炎の1例．医療 **48**：467-470，1994
- 6) 平井俊二，稲葉葉一：マルチビタミン，マルチミネラル療法が著効したアトピー性皮膚炎の3例（ポスターワークショップ）2：アトピー性皮膚炎の最新治療．アレルギー **48** (2-3)：263，1999
- 7) 渡辺隆司：酸素含有ナノバブル水及び海水由来ミネラル濃縮結晶水配合液のマウスアレルギー性皮膚炎に対する治癒促進作用．日本臨床免疫学会会誌 **35**：371b-371b，2012
- 8) Takaaki Y, et al: Long-Term Potable Effects of Alkaescent Mineral Water on Intestinal Microbiota Shift and Physical Conditioning, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume2019, Article ID 2710587
- 9) 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，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 **126**：121-55，2016
- 10) 尾形隆夫，庄子和夫，近藤 昊：高齢者における皮膚角質層水分量と酸化ストレスのマーカーとしての尿中バイオピリンとの関係．心身健康科学 **10**：25-32，2014
- 11) 田上八郎：アトピー性皮膚炎と皮膚のバリア機能．アレルギー **54**：445-450，2005
- 12) 鷺澤尚宏：尿中8-OH-dG．外科と代謝・栄養 **52**：141-144，2018
- 13) 酒居一雄，越智大倫，竹内征夫：酸化ストレスマーカー8-OH-dG．生物試料分析 **32**：297-300，2009
- 14) Tsuboi H, et al: 8-Hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of oxidative damage to DNA in the evaluation

- of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* **138**: 1033-5, 1998
- 15) Tsukahara H, et al: Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life Sciences* **72**: 2509-2516, 2003
- 16) Li Y, Nishimura T, Teruya K, et al: Protective mechanism of reduced water against alloxan-induced pancreatic beta-cell damage: Scavenging effect against reactive oxygen species. *Cytotechnology* **40**: 139-149, 2002
- 17) Masuda K, Tanaka Y, Kanehisa M, et al: Natural reduced water suppressed anxiety and protected the heightened oxidative stress in rats. *Neuropsychiatr Dis Treat* **13**: 2357-2362, 2017
- 18) 厚生労働科学研究(主任研究者: 山本昇壯): 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平成12-14年度総合研究報告書. 2003
- 19) 望月博之, 他: アトピー性皮膚炎に対する小学校でのシャワー浴の有用性. *日本小児科学会雑誌* **107**: 1342-1346, 2003
-