原著論文　診療と新薬 2022; 59: 757-766

診療と新薬 Web

新型コロナウイルス（COVID-19）感染対策（マスク長期着用）下におけるヒハツモドキエキス含有サプリメント飲用と肌炎症低減効果

永柄真澄[1)]／君島誉幸[2)]／清水邦義[1)]*

は じ め に

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，2019年12月初旬に中国の武漢市で感染が報告されてから，わずか数カ月ほどの間にパンデミックといわれる世界的な流行となり，コロナウイルスとの共存を意識したマスク着用生活も4年目を迎えている。2021年5月に医薬品会社が全国の20～40代男女300人を対象に実施した調査[1)]では，肌トラブルを感じている人が前年の1.6倍に増加したことが報告されている。さらに，4割以上（44.4%）の人が「肌全体の力が衰えている気がする」と感じており，男女を問わずコロナ禍での生活の影響が肌に現れていることが推察される。マスクの着用時の摩擦による皮膚トラブルの他，密着部分の蒸れは皮膚の内側を乾燥させ，インナードライ肌の要因にもなるといわれている。加えて日常生活が制限されることによるストレスも，皮膚のターンオーバーの乱れの遠因となっていることが考えられ，ゆらぎのない健やかな肌状態を保つのは厳しい社会状況であるといえる。このような長期にわたる感染症との共存社会においては，肌トラブルの予防や軽減対策となる補完代替医療（Complementary Alternative Medicine：CAM）として，健康食品の利用も効果的であると考えられる。

コショウ（胡椒，学名：*Piper nigrum*）は，コショウ科コショウ属に属するつる性植物またはその果実を原料とする香辛料であるが，強い香りと辛み，抗菌・防腐効果があるため，冷蔵技術が未発達であった中世ヨーロッパでは極めて珍重されていた。コショウの果実にはアルカロイドであるピペリンなどが含まれ[2)]，現代においても，薬効を期待した料理や外用薬にも使われており，抗がん作用，抗酸化作用も報告され[3)]，また，血行促進や血流改善に関する報告が多くみられている[4)～6)]。同じコショウ属（Piper）には，コショウ（*P. nigrum*）と同様に香辛料として利用されるいくつかの種が含まれ，インドなどに分布するヒハツ（*P. longum*，インドナガコショウ），ヒハツの類似種で東南アジアを中心に栽培され，日本では沖縄で古くから食用・薬用に使われているヒハツモドキ（*Piper retrofractum* Vahl，ジャワナガコショウ）がある[7)]。近年の研究により，Piper属（*P. nigrum*：コショウ，*P. longum*：ヒハツ，*P. retrofractum*：ヒハツモドキ）の果実中の活性成分として，ピペリンを含む17種のピペラミドが知られており，これらの薬理作用と

キーワード：ヒハツモドキ（*Piper retrofractum* Vahl, *P. retrofractum*），メラニン，紅斑，刺激性接触皮膚炎，抗炎症

1）九州大学大学院・農学研究院・森林圏環境資源科学研究室（〒819-0395 福岡市西区元岡744）
Email：nagae.masumi.258@m.kyushu-u.ac.jp（永柄真澄）；shimizu@agr.kyushu-u.ac.jp（清水邦義）
2）株式会社FTC（エフティ―シー）（〒150-0001 東京都渋谷区神宮前4-11-6 表参道千代田ビル8階）
Email：exe cutive@ftcbeauty.com
*：Correspondence; E-mail: shimizu@agr.kyushu-u.ac.jp; Tel: 092-802-4946

表 1 選択基準と除外基準

《選択基準》
- 40 歳以上で，一般的に健康な女性
- 本試験にボランティアで参加することについて，事前の署名による同意の得られた人

《除外基準》
- 同意取得時に，他の健康食品や医薬部外品，医薬品の摂取をしている人
- 過去 4 週間以内に，化粧品を変更・開始した，ピーリングやエステ等の専門機関での施術を受けている人
- 職業が夜勤または昼夜交代制勤務である人
- 同意取得時に，疾病の治療や予防等のために医療機関等で処置（ホルモン補充療法，薬物療法，運動療法，食事療法）を受けている，もしくは治療が必要な状態と判断される人
- 糖代謝，脂質代謝，肝機能，腎機能，心臓，循環器，呼吸器，内分泌系，免疫系，神経系の重篤な疾患あるいは精神疾患の既往歴を有している人
- アルコール依存または薬物依存である人
- 食物アレルギーのあるも人
- 同意取得時に妊娠，授乳中の者，あるいは試験期間中に妊娠を希望している者
- 過去 4 週間以内に，摂取している健康食品や医薬部外品，化粧品を変更・開始した，ピーリングやエステ等の専門機関での施術を受けている者
- その他，試験機関から不適合と判断された者

して，抗酸化作用，酵素（コリンエステラーゼ，アミラーゼ，グルコシダーゼ，チロシナーゼ）阻害活性などが報告されている[8]。

ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）の果実は，東南アジアにおいて，抗鼓張，去痰，鎮咳，抗真菌，食欲増進等を目的とする伝統薬として用いられている[9]。ヒハツモドキ果実の機能の研究としては，抗肥満効果[9]，アルツハイマー抑制・糖尿病抑制・色素沈着抑制効果[8] の他，果実の成熟度の進行に従い，ピペリン含量ならびに抗酸化作用が低下するとの報告もある[10]。さらに，リンパ管新生促進による抗浮腫効果[11] および紫外線による皮膚の光老化の抑制とその想定機序が報告されている[12]。これらのことから，ヒハツモドキ果実の抽出物は，皮膚の機能低下に対する改善効果を有することが示唆される。

本研究では，肌トラブルの予防や軽減対策となる健康食品のヒト皮膚に及ぼす影響を検討する目的で，ヒハツモドキ果実抽出物の臨床試験を実施し，角層水分量，経皮水分蒸散量，メラニン・紅斑量の変化を調査し検討した。

試 験 方 法

本試験は，近畿大学産業理工学部倫理委員会にて審査承認され（承認番号：2020002），試験開始前に，大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）に，試験計画の登録を行った（UMIN000041866）。

表 2 試験品の成分

成 分 名	プラセボ	試 験 品
ヒハツ抽出物	0.0%	16.7%
デキストリン	55.5%	38.8%
還元麦芽糖	30.0%	30.0%
粉末セルロース	10.0%	10.0%
ショ糖エステル	3.0%	3.1%
微粒二酸化ケイ素	1.0%	1.0%
クチナシ赤色素	0.5%	0.5%

試験はヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ修正），ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守して，2020 年 10 月上旬から 12 月上旬に実施された。

試験担当者は，被験者が試験に参加する前に，本試験の目的や内容等について十分に説明を行い，被験者が内容を十分に理解し，納得したことを確認の上で，本試験への参加について自由意思による同意を文書で取得した。

1. 被験者と割付方法

ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）由来成分含有サンプルについては，先行する臨床研究がみられていなかったため，主要アウトカムに関する効果検出の予測には，伊藤ら[13] の先行研究を参考とした。伊

表 3　試験スケジュール

	登　録	割り付け	介 入 前 （0 w）	4 週間後 （4 w）	8 週間後 （8 w）
《登録》					
適格性の診断	●				
インフォームド コンセント	●				
被験者特性調査	●				
割り付け		●			
《介入》					
試験品群			←—	——	—→
プラセボ群			←—	——	—→
《評価項目》					
水分量			●	●	●
経皮水分蒸散量			●	●	●
皮膚メラニン			●	●	●
皮膚紅斑			●	●	●
皮膚状態自己評価			●		●
摂取記録			←—	——	—→

藤らの先行研究では，最終解析者数 22 名（1 群 11 名）について，9 週間のサプリメント摂取前後に肌に紫外線を照射し，最小紅斑量（MED；紫外線を浴びた 24 時間後，皮膚に紅斑を生じる最小限の紫外線照射量）を主要アウトカムとし，アスタキサンチン含有サプリメントの皮膚保護効果を検出している。本試験はそれらを参考に，8 週間の介入期間のヒハツモドキエキス含有サプリメントの効果について，脱落者等を考慮し，肌のターンオーバーの乱れが顕著となる 40 歳以上の女性の試験参加者 40 名（1 群 20 名）を募集することとし，**表 1** に示す選択基準に該当し，除外基準に抵触しない健常女性を募集した。

40 名の参加者が登録され，性別，年齢，BMI（Body mass index：体格指数）を考慮した乱数表を使用して，試験に関係のない割付け責任者が試験品群またはプラセボ群にランダムに割り付けた。割り付けは，すべての参加者がテストを終了するまで隠蔽された。

2. 試験品

試験品は，ヒハツモドキ抽出物含有サプリメント（300 mg/1 粒）およびプラセボ（300 mg/1 粒）の 2 種について，それぞれ 1 日あたり 4 粒（1200 mg）とした。プラセボは関与成分のヒハツモドキ抽出物をデキストリンに置き換え，その他の成分については全く同等なものであった。両サンプル共に，8 週間分を丸善製薬株式会社が製造し，株式会社 FTC より提供された（**表 2**）。試験品の安全性は，すべて食経験のある成分を含有していること，および有害事象や健康被害のない 4 年以上の販売実績によって保証されていた。測定に直接関与のない 2 人の試験担当者により，試験品とプラセボは外観および香りについても区別がつかないことが確認され，研究の開始まで，温度と湿度が制御された実験室で安全に保管された。

3. 評価項目とスケジュール

皮膚状態の客観的評価は，Courage and Khazaka 社製（Cologne，Germany）の測定機器を用いて評価を行った。水分量の測定および経皮水分蒸散量（TEWL）は Corneometer® CM 825 および TEWAMETER® TM 300，メラニン・紅斑については Mexameter® MX18 を用いて測定した。

被験者は，試験期間中も日常使っているスキンケア製品と化粧品を続けて使用するように指示され，

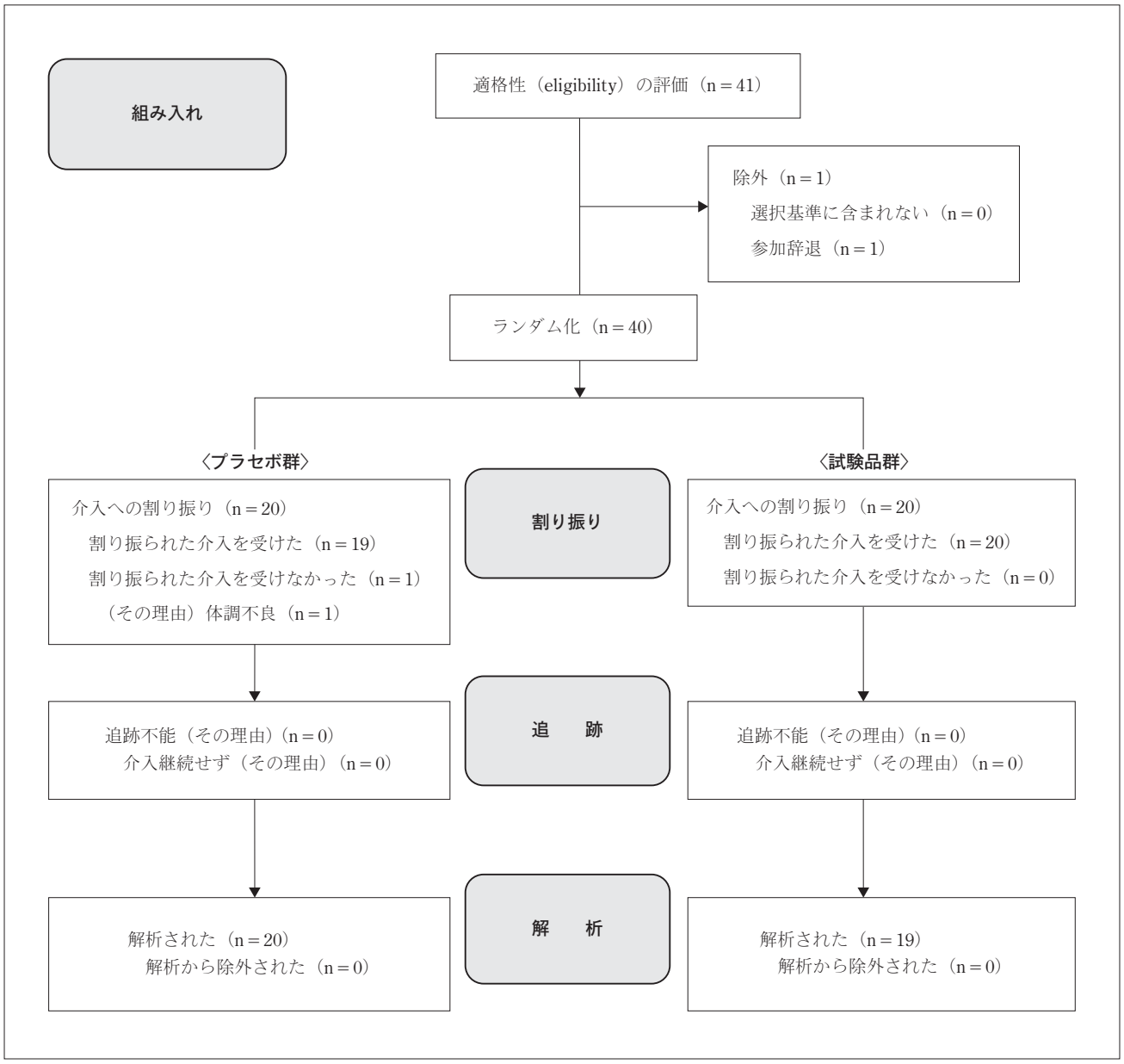


図 1 試験参加者の流れ

測定会場でクレンジングと洗浄を行った。測定は，左頬骨上の部位（左耳たぶの下端から 5 cm の内側位置）で行った。目的の皮膚領域をクレンジングシート（ビフェスタクレンジングシート，マンダム株式会社，大阪府）を用いてクレンジングし，クレンジング液（ビフェスタ洗顔料，マンダム株式会社）を含ませた綿で拭き取り，温水ですすいで拭き取った後，安定した温度（20 ± 2℃）および湿度条件下（50 ± 10%）で 20 分間乾燥させた。

測定は各測定項目とも 5 回の連続測定を行い，得られた 5 つの値中の，3 つの中間値の平均値を評価値とした。TEWL については 1 秒おきに得られる平均値について，標準偏差が 0.2 に達した（測定値が安定した）時の平均値を評価値とした。

肌状態についての主観的評価は，花村らの先行研究[14] を参考にし，VAS（Visual Analogue Scale）法による肌状態の自己評価尺度を作成して実施した。

測定スケジュールは，事前測定（摂取前）は，令和 2 年 10 月 7 日～ 13 日，中間測定（摂取 4 週後）は，令和 2 年 11 月 4 日～ 10 日，事後測定（摂取 8 週後）は令和 2 年 12 月 2 日～ 8 日の期間中の 5 日間で，時刻はいずれも 10 時～ 18 時の間で行った。

評価項目とスケジュールを**表 3** に示す。

表 4　被験者特性

項　　目	群	摂取前値	p 値
人　　数 （人）	試 験 品 プラセボ	20 19	
年　　齢 （歳）	試 験 品 プラセボ	48.9 ± 6.9 48.4 ± 6.1	0.819
BMI （kg/m^2）	試 験 品 プラセボ	21.6 ± 3.1 21.6 ± 2.9	0.963
水分量（頬） （a.u.）	試 験 品 プラセボ	62.1 ± 15.3 59.2 ± 10.9	0.502
経皮水分蒸散量（頬） （g/h/m^2）	試 験 品 プラセボ	16.7 ± 5.1 17.3 ± 3.9	0.674
メラニン （index）	試 験 品 プラセボ	140.9 ± 36.5 130.4 ± 35.9	0.373
紅　　斑 （a.u.）	試 験 品 プラセボ	271.2 ± 46.3 254.2 ± 62.4	0.339
肌状態主観的評価 VAS（平均値）	試 験 品 プラセボ	31.6 ± 17.816 35.8 ± 14.764	0.426

各値は平均値 ± 標準偏差を示す。
BMI：Body mass index；a.u.：arbitrary unit

4. 統計解析

ベースライン時の試験品群，プラセボ群の肌質評価値を含む被験者特性については，平均値と標準偏差を算出し，独立サンプルの t test によって 2 群間の有意差の有無を確認した。肌質測定器による客観的評価値については，それぞれの項目に関して，時間（介入 0 週・中間 4 週・事後 8 週）と群の二要因の分散分析を実施し，交互作用を確認し，各群における時間要因についての多重比較（摂取前値との比較）を行った。さらに，介入 0 週から中間 4 週後，事後 8 週後におけるそれぞれの項目の変化値について，独立サンプルの t test によって試験品群，プラセボ群の群間比較を行った。肌状態についての主観的評価 VAS については，13 の評価項目について，対応サンプルによる Wilcoxon の符号付順位検定を用いて郡内での前後比較を行い，さらに介入開始から 8 週間後の変化値について，独立サンプルによる Mann-Whitney の U 検定を用いて，試験品群，プラセボ群の群間比較を行った。有意水準は 5%とし，5%未満を有意差ありと判断した。

試　験　結　果

1）被験者特性

令和 2 年 10 月～令和 2 年 12 月にかけて，日常的な肌の乾燥を感じている 41 人の健康な成人女性は適格性について評価された。個人的な理由のため試験を辞退した 1 人を除いた 40 名は，試験対象者としての判断と登録を受け，試験品群 20 名とプラセボ群 20 名に無作為的に割り付けられた。プラセボ群は，1 名が介入開始前の体調不良のため脱落し 19 名となった（**図 1**）。

各群の被験者特性を**表 4** に示す。年齢および BMI の他，水分量，TEWL，メラニン指数，紅斑の肌質の客観的評価値および肌状態の主観的評価値について，2 群間に有意な差は認められなかった。

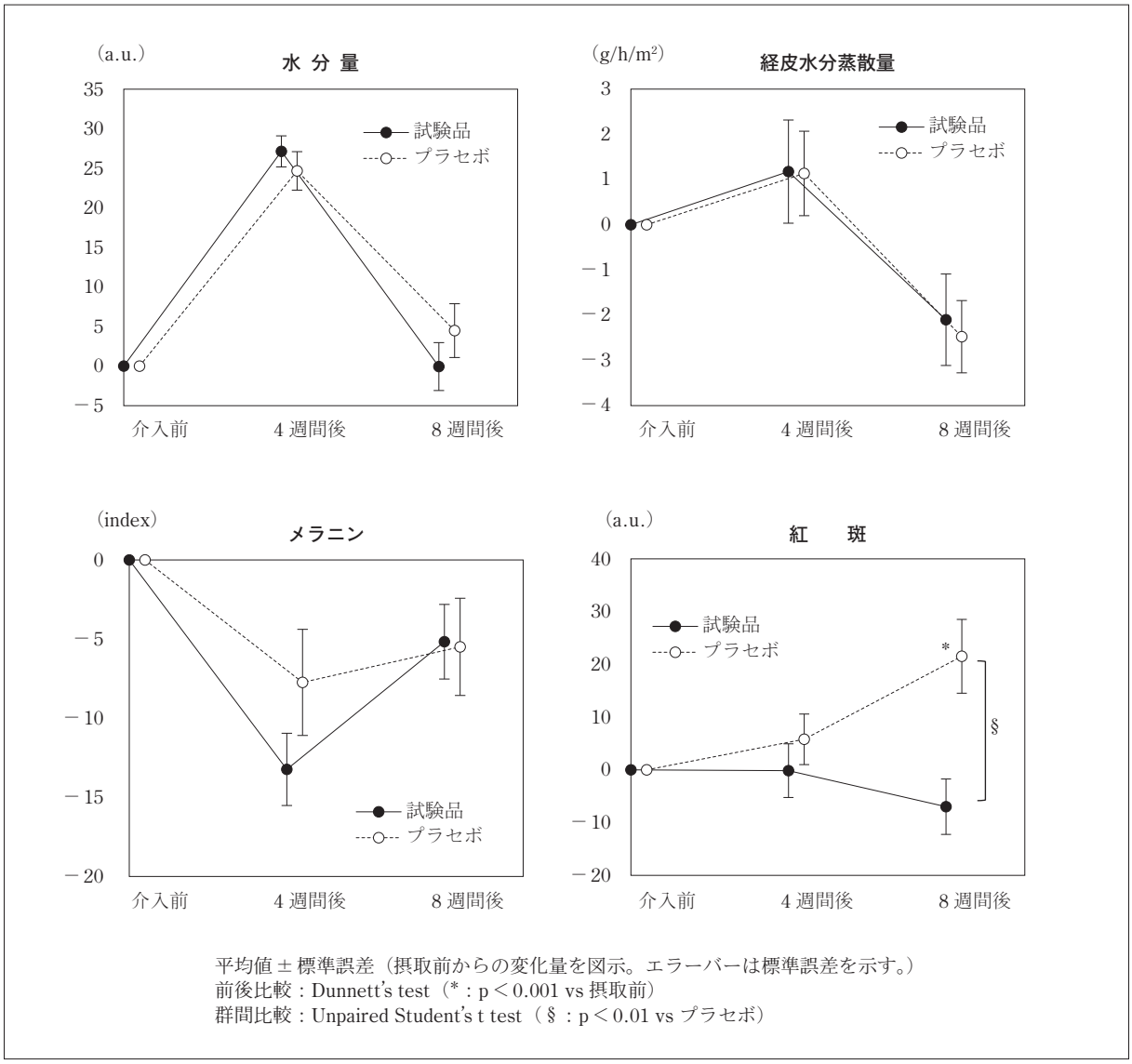
2）客観的評価

肌質測定器を使用した客観的評価では，水分量，TEWL およびメラニンは，時間（事前 0 週・中間 4 週・事後 8 週）と群の二要因間に，有意な交互作用は認められず，試験品群，プラセボ群の測定値は同様の変化パターンを示した。一方，紅斑は，時間と群の二要因間には，有意な交互作用（$p = 0.011$，$\eta^2 = 0.221$）が示された（**表 5**）。8 週間後，プラ

表 5　各肌質評価項目の変化

測定項目	群	介 入 前	4 週間後	8 週間後	交互作用 p 値	効 果 量 η^2
水 分 量 （a.u.）	試 験 品	62.08 ± 2.99	58.20 ± 1.93	62.03 ± 2.28	0.561	0.032
	プラセボ	59.18 ± 3.06	57.49 ± 1.98	63.67 ± 2.34		
経皮水分蒸散量 （g/h/m²）	試 験 品	16.72 ± 1.01	17.89 ± 1.09	14.62 ± 0.72	0.947	0.003
	プラセボ	17.33 ± 1.04	18.47 ± 1.12	14.86 ± 0.74		
メラニン （index）	試 験 品	140.88 ± 8.10	127.65 ± 7.46	135.72 ± 7.55	0.284	0.068
	プラセボ	130.42 ± 8.31	122.68 ± 7.65	124.93 ± 7.75		
紅　斑 （a.u.）	試 験 品	271.17 ± 12.23	271.02 ± 11.71	264.18 ± 12.87	0.011	0.221
	プラセボ	254.19 ± 12.55	259.98 ± 12.01	275.72 ± 13.21		

a.u. : arbitrary unit



平均値 ± 標準誤差（摂取前からの変化量を図示。エラーバーは標準誤差を示す。）
前後比較：Dunnett's test（* : $p < 0.001$ vs 摂取前）
群間比較：Unpaired Student's t test（§ : $p < 0.01$ vs プラセボ）

図 2　各測定項目の変化値の推移

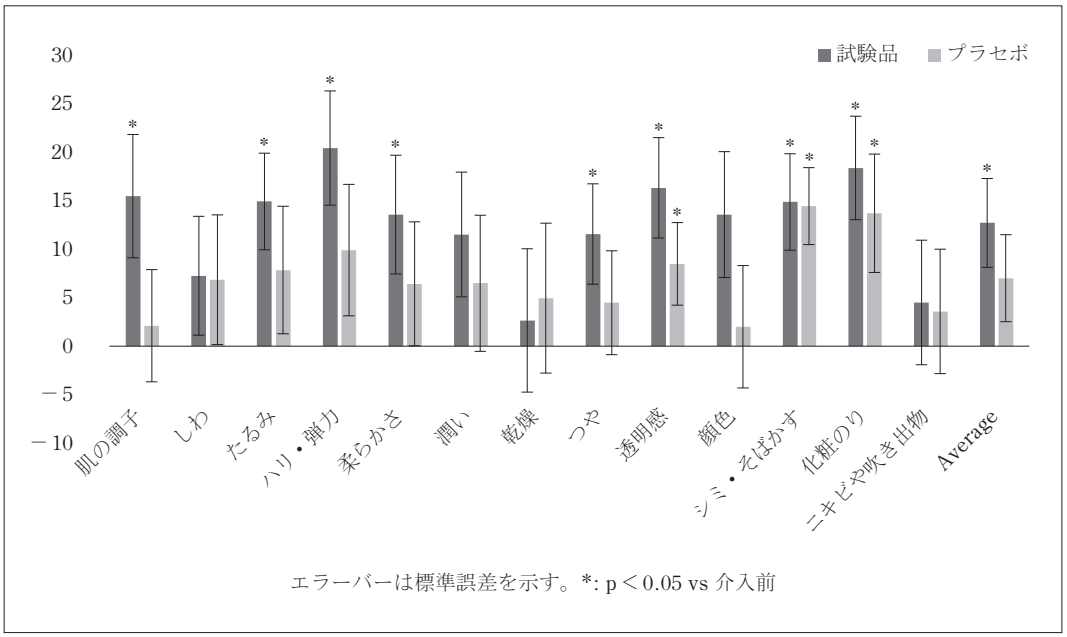


図 3　肌状態主観的評価の各項目の変化値

セボ群の紅斑値は，介入前と比較し有意に増加したが，試験品群では有意な変化は認められなかった。8 週間後の変化値についても，2 群間で有意な差（p ＝ 0.003，d ＝ 9.260）が示された（**図 2**）。

3）肌状態の主観的評価

肌状態の主観的評価の前後比較では，試験品群では，13 項目中の 7 項目：肌の調子（p ＝ 0.025），たるみ（p ＝ 0.011），ハリ・弾力（p ＝ 0.004），つや（p ＝ 0.047），透明感（p ＝ 0.007），シミ・そばかす（p ＝ 0.006），化粧のり（p ＝ 0.002）において，8 週間後に有意な改善を示した。プラセボ群は，13 項目中，3 項目：透明感（p ＝ 0.027），シミ・そばかす（p ＜ 0.001），化粧のり（p ＝ 0.039）が改善を示した。介入開始から 8 週間後の変化量についての群間比較では，13 項目全てにおいて，有意な群間差は認められなかった（**図 3**）。

また，本試験の期間中，副作用または有害事象は観察されなかった。

考　　察

本研究では，ヒハツモドキ果実の抽出物含有サプリメントのヒト皮膚に及ぼす効果を検証するため，介入期間 8 週間のランダム化並行群間比較試験を実施した。肌質評価では，水分量，TEWL およびメラニンの項目については，試験品群，プラセボ群の測定値は同様の変化パターンを示した。一方，肌炎症の指標となる紅斑については，プラセボ群では介入前と比較し，8 週間後に有意な上昇が示されたのに対し，試験品群の紅斑値は維持され，2 群間には異なる変化パターンが認められた。

本試験の実施された 2020 年（令和 2 年）10 月～12 月は，全国的な新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言は解除されたものの，引き続き厳戒態勢とマスク生活が継続している時期であった。本試験の試験参加者においては，試験期間中に副作用または有害事象は観察されず，皮膚炎の報告はなかったが，新型コロナウイルス対策のマスク着用生活により，特に顔部位の皮膚は，長時間のマスクの刺激性接触を伴い，容易に炎症性皮膚反応を来たす厳しい環境下に置かれていたと考えられる。実際，本試験のプラセボ群においては，試験開始後 8 週の間にも増悪傾向が認められている。

刺激物質による皮膚の炎症のメカニズムは，刺激物質が障害部位より侵入して角化細胞を刺激しサイトカイン，ケモカインの産生を誘導し，炎症細胞の局所への浸潤を引き起こすと考えられており[15]，かゆみ，紅斑，浮腫，痂皮などの皮膚の炎症として現れる[16][17]。

これまで，ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）エキスの経口摂取と刺激性の接触皮膚症状についての報告はみられていない。また本研究では皮膚細胞実験や動物実験は行っていないことから，ヒハツモドキ

（*P. retrofractum*）の抗炎症メカニズムの詳細は不明である。しかしながら，Yun ら[12] のヒハツモドキ（*P. retrofractum*）の UVB（ultraviolet B）誘発性光老化の抑制効果のメカニズムは，同じ外因性の炎症の抑制メカニズムとして参考になると考えられる。ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）エキスの利用による UVB 誘発性光老化の抑制効果の報告では，ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）エキスが UVB 損傷後のヒト皮膚線維芽細胞およびヘアレスマウス皮膚において，シグナル伝達経路を調節し，抗酸化酵素の発現を増加させ，しわの形成や紅斑反応などの生理的変形を軽減させたことが示されている。本研究では，10 月～ 12 月という紫外線量が低い時期に試験が実施されたことや，マスク生活による物理的な防御効果もあり，紫外線の影響は少なかったと考えられ，紫外線の影響の指標となるメラニン量の増加は，両群においてみられなかった。しかしながら，肌の炎症の指標である「紅斑」反応は異なっており，プラセボ群の「紅斑」値は上昇したのに対し，試験品群では「紅斑」値の上昇は見られなかった。ヒハツモドキ果実の抽出物含有サプリメントを摂取していた試験品群では，皮膚の抗炎症効果によって紅斑が抑えられていたと考えられる。

ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）の主要なアルカロイドであるピペリンは，抗炎症および免疫調節特性を有していることも報告されている[18]。接触皮膚炎は，刺激物またはアレルゲンなどに対する炎症性皮膚反応であり，上皮の海綿状変化，拡張した血管，および血管周囲の免疫細胞浸潤を伴う皮膚の炎症によって引き起こされ[19]，急性期には紅斑や小胞化がみられる。アレルギー性接触皮膚炎は，遅延型過敏反応および応答を惹起するための事前感作を伴うのに対し，刺激性接触皮膚炎は，主に反応を開始するために必要な T 細胞応答を必要としないとされているが，TNF α は，刺激性接触皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎双方の炎症性サイトカインとして関与している[17]。本試験の被験者のマスク着用部位の皮膚では，繰り返しの接触刺激による炎症反応応答として，線維芽細胞，ケラチノサイトなどが炎症性サイトカイン TNF α を産生し，炎症性シグナルが誘導されていると推測されるが，ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）エキス含有サプリメントを摂取することで，シグナル伝達経路が調節され，抗酸化酵素の発現が増加され，紅斑反応などが抑制されたと考えられる。

本研究は，感染症予防のためのマスク着用生活が紅斑反応を増加させ，刺激性接触皮膚炎の要因となるリスクを示唆すると共に，その対策ともなるヒハツモドキ（*P. retrofractum*）エキス含有サプリメントの効果について，実際の健常者を対象に検証したところに研究の強みがある。客観的評価の項目では紅斑のみで有意差が認められたが，主観的な評価においては，ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）エキス含有サプリメント摂取群では，「肌の調子」や「ハリ・弾力」をはじめ，多くの項目で肯定的な評価が得られており，これらの主観的評価をより客観的に把握する指標の検討が望まれる。また，対象者は肌のターンオーバーの乱れが顕著となる 40 歳以上の日本在住の女性であったため，他の年齢層や男性を含むより幅広い対象者についても追加検証が必要である。

ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）および，その主要なアルカロイドであるピペリン（Piperine）の持つ生物学的影響については，解明が進んでいるものの，少なくとも著者の知る限りにおいては，ヒハツモドキ（*P. retrofractum*）エキスの経口摂取と刺激性の接触皮膚症状についての報告は本研究以外にみられていない。さらなる検証と皮膚細胞実験や動物実験等による，抗炎症メカニズムの解明により，天然物素材の有効性を活かした肌への健康利用をさらに進めていきたい。

資 金 提 供

本研究は，株式会社 FTC から資金提供を受けた。

謝 辞

本研究の遂行にあたり，多大なご協力を頂いた近畿大学産業理工学部 生物環境化学科・大貫宏一郎教授および研究室の皆様に，感謝の意を表します。

利 益 相 反

君島誉幸は，株式会社 FTC の代表取締役であり，研究資金の提供と試験品の準備を行った。試験は，九州大学大学院農学研究院森林圏環境資源科学研究室で実施され，論文は著者全員の理解をもって適切かつ客観的に作成された。

文 献

1）第一三共ヘルスケア（プレスリリース）．肌トラブルを

感じている人が昨年の 1.6 倍に！コロナ禍 2 年目の夏は，お肌の“うるおい勘違い”に要注意．共同通信 PR ワイヤー. https://kyodonewsprwire.jp/release/202107137589（accessed 2022-08-30）.

2）Parmar VS, Jain SC, Bisht KS, Jain R, Taneja P, Jha A, Tyagi OD, Prasad AK, Wengel J, Olsen$ CE, Boll PM. PHYTOCHEMISTRY OF THE GENUS PIPER 1997, **46** (4): 591-673.

3）Bezerra DP, Castro FO, Alves APNN, Pessoa C, Moraes MO, Silveira ER, Lima MAS, Elmiro FJM, Costa-Lotufo Lv. In Vivo Growth-Inhibition of Sarcoma 180 by Piplartine and Piperine, Two Alkaloid Amides from Piper. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2006, **39** (6): 801-807. https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006000600014.

4）山田典子，西原千恵，吉村裕之，山口泰永，高柿了士，宮腰正純，水谷健二．冷え症に対するヒハツ（Piper Longum L.）摂取の影響 緩和な寒冷ストレス負荷後の皮膚表面温度の経時的変化．日本神経精神薬理学雑誌 2009, **29** (1): 7-15.

5）Yoshino S, et al. Effects of Long Pepper Extract on Peripheral Coldness in Japanese Healthy Women—A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial—．薬理と治療 2018, **46** (2): 219-225.

6）Fujimoto Y, et al. Effectiveness of Long Pepper Extract in Reducing Leg Swelling in Healthy Women during Prolonged Sitting—A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial—．薬理と治療 2020, **48** (3): 401-407.

7）亜熱帯生物資源データベース．ヒハツモドキ，https://iicc.skr.u-ryukyu.ac.jp/plant/br/755.php (accessed 2022-08-31).

8）Luca SV, Gaweł-Bęben K, Strzępek-Gomółka M, Czech K, Trifan A, Zengin G, Korona-Glowniak I, Minceva M, Gertsch J, Skalicka-Woźniak K. Insights into the Phytochemical and Multifunctional Biological Profile of Spices from the Genus Piper. 2021. https://doi.org/10.3390/antiox10101642.

9）Kim KJ, Lee M-S, Jo K, Hwang J-K. Piperidine Alkaloids from Piper Retrofractum Vahl. Protect against High-Fat Diet-Induced Obesity by Regulating Lipid Metabolism and Activating AMP-Activated Protein Kinase. 2011. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.06.153.

10）Takahashi M, Hirose N, Ohno S, Arakaki M, Wada K. Flavor characteristics and antioxidant capacities of hihatsumodoki (Piper retrofractum Vahl) fresh fruit at three edible maturity stages. J Food Sci Technol 2018, **55** (4): 1295-1305.

11）Ishii M, Miyata H, Ikeda N, Tagawa T, Nishimura M. Piper retrofractum extract and its component piperine promote lymphangiogenesis via an AKT- and ERK-dependent mechanism. J Food Biochem 2022, **46** (9): e14233.

12）Yun J, Kim C, Kim MB, Hwang JK. Piper retrofractum Vahl. Extract, as a PPAR δ and AMPK Activator, Suppresses UVB-Induced Photoaging through Mitochondrial Biogenesis and MMPs Inhibition in Human Dermal Fibroblasts and Hairless Mice. Evid Based Complement Alternat Med 2018, **2018**: 6172954.

13）Ito N, Seki S, Ueda F. The Protective Role of Astaxanthin for UV-Induced Skin Deterioration in Healthy People-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients 2018, **10** (7): 817.

14）Hanamura T, Aoki H, Uchida E, Hagiwara T. Effects of Acerola Beverage Intake on Skin Conditions. Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi. 2008, **55** (1): 6-12.

15）高山かおる，横関博雄，松永佳代子，片山一朗，相場節也，池澤善郎，足立厚子，戸倉新樹，夏秋　優，古川福実，矢上晶子，乾　重樹，池澤優子，相原道子．接触皮膚炎診療ガイドライン 2020．日本皮膚科学会雑誌 2020, **130** (4): 523-567.

16）Yang B, Kim S, Kim JH, Lim C, Kim H, Cho S. Gentiana scabra Bunge roots alleviates skin lesions of contact dermatitis in mice. J Ethnopharmacol 2019, **233**: 141-147.

17）Cohen DE, Heidary N. Treatment of irritant and allergic contact dermatitis. Dermatol Ther 2004, **17** (4): 334-340.

18）Haq IU, Imran M, Nadeem M, Tufail T, Gondal TA, Mubarak MS. Piperine: A review of its biological effects. Phytother Res 2021, **35** (2): 680-700.

19）Yoshihisa Y, Rehman MU, Yamakoshi-Shibutani T, Shimizu T. In vitro effects of zinc on the cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with zinc allergy. Springerplus 2015, **4**: 404.

Intake of *Piper retrofractum* Vahl Extract and Skin Inflammation Reduction During COVID-19 Infection Control (Long-term Mask Wearing)

Abstract

During the ongoing COVID-19 pandemic, taking health foods as a complementary alternative medicine (CAM) is considered to be effective to reduce or prevent physical and mental problems. *Piper retrofractum* Vahl (*P. retrofractum*) has a long history of being used for food and folk medicine, and was expected to improve skin condition. This randomized, controlled, double-blind study aimed to clinically evaluate the effect of oral intake of *P. retrofractum* extract supplement on human skin quality. Healthy women volunteers between over the age of 40 years (n = 40) were randomly assigned to receive *P. retrofractum* extract–placebo orally, once daily for 8 weeks. Skin quality parameters such as skin hydration, skin barrier function (transepidermal water loss [TEWL]), melanin index, and erythema index were assessed after 0 weeks, 4 weeks and 8 weeks of administration. Fourteen items of subjective evaluation were assessed after 0 week and 8 weeks of administration. The erythema index was significantly increased in the placebo group, whereas it remained unchanged in the *P. retrofractum* group. The pattern of erythema index change was significantly different due to intake or no intake of *P. retrofractum* supplements over 8 weeks. No significant difference was found in skin hydration and TEWL between the two groups at 8 weeks post administration. In the subjective evaluation, 10 items of skin quality improvement were noticeable in the intake group. It was suggested that intake of *P. retrofractum* extract had the effect of regulating signaling pathways and promoting the expression of antioxidant enzymes, and suppressed erythema reaction.

Key words: *Piper retrofractum* Vahl, *P. retrofractum*, melanin, erythema, irritant contact dermatitis, anti-inflammatory