

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	レモンでキュッ！
機能性関与成分名	レモン由来モノグルコシルヘスペリジン
表示しようとする機能性	本品（レモンでキュッ！）には、レモン由来モノグルコシルヘスペリジンが含まれており、一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚（ふくらはぎ）のむくみを軽減する機能があります。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

（研究計画の事前登録）

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

（臨床試験（ヒト試験）の実施方法）

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
- 別紙様式（V）-2 を添付

（臨床試験（ヒト試験）の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

-3で補足説明している。

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

各論文の質評価が記載されている^{注2}。

エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

別紙様式（V）-4を添付している。

データベース検索結果が記載されている^{注3}。

文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。

文献検索リストが記載されている^{注3}。

任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。

参考文献リストが記載されている^{注3}。

各論文の質評価が記載されている^{注3}。

エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。

全体サマリーが記載されている^{注3}。

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

別紙様式（V）-2【添付ファイル用】

特定保健用食品とは異なる臨床試験（ヒト試験）方法とした合理的理由に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	レモンでキュッ！
機能性関与成分名	レモン由来モノグルコシルヘスペリジン
表示しようとする機能性	本品（レモンでキュッ！）には、レモン由来モノグルコシルヘスペリジンが含まれており、一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚（ふくらはぎ）のむくみを軽減する機能があります。

2. 特定保健用食品とは異なる臨床試験（ヒト試験）方法（科学的合理性が担保されたものに限る。）とした合理的理由

当該商品の表示しようとする機能性「本品（レモンでキュッ！）には、レモン由来モノグルコシルヘスペリジンが含まれており、一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚（ふくらはぎ）のむくみを軽減する機能があります。」の科学的根拠として添付した文献¹⁾では、特定保健用食品とは異なる臨床試験方法で行っているが、下記の理由により科学的合理性が担保されていると判断している。

【試験デザインと摂取期間】

試験デザインは、個人差のばらつきを考慮しランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験とし、試験食品を2週間摂取させた。試験は第三者機関で実施した。

「特定保健用食品の表示許可等について」（平成26年10月30日付け消食表第259号）の別添2「特定保健用食品申請に関わる申請書作成上の留意事項」において、標準的な摂取期間は12週間と記載されているが、同じ機能性関与成分を同じ量摂取させた社内先行研究（UMIN000025263）では1週間の摂取後、下腿のむくみを軽減することが確認出来た。また、顔のむくみ感に関しては1週間の摂取後、Visual Analogue Scale(VAS)による自覚症状の評価で、数値として下がっていることが確認された。しかし、社内先行研究ではプラセボ群を設けていない前後比較の試験設計だったため、本試験ではランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験に設計し、同様の試験設計の社外の先行研究²⁾をもとに

摂取期間は2週間と設定した。

また、本結果は、査読付論文として学術誌に掲載されていることから科学的合理性が担保されていると考えられる。

【試験参加者について】

特定保健用食品では、むくみやむくみ感を対象とした試験は報告されていない。そこで、本試験では、試験参加者は試験責任医師が予めスクリーニングを行い、選定基準に合致し、除外基準に抵触しない、健常者を選定した。よって、試験参加者に疾病罹患者は含まれない。

【評価指標が日本人において妥当性が得られ、かつ学術的に広くコンセンサスが得られているかについて】

本試験では、“顔のむくみ感”はVAS法にて、“脚（ふくらはぎ）のむくみ”はふくらはぎの周囲径にて評価を行っているが、それぞれについて日本人における妥当性およびコンセンサスが得られえている理由を説明する。

(1) 顔のむくみ感の評価指標について

以下に、顔のむくみ感をVAS法にて自覚症状として評価した研究論文を報告する。

i) Naoki Morimoto, et al. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2018. ※VAS法を用いて、柴苓湯（漢方薬）摂取によるむくみ感や、痛みなどの自覚症状の評価を行っている³⁾。

ii) Amaninder Singh, et al. Int J Dent Med Res 2014;1 (3):46-50. ※VAS法を用いて、親不知外科手術後の痛みやむくみ感の経過観察の自覚症状の評価を行っている⁴⁾。

iii) Kiran Khande, et al. J. Maxillofac. Oral Surg 2011;10 (2):112-117. ※VAS法を用いて、親不知外科手術後の痛みやむくみ感の経過観察の自覚症状の評価を行っている⁵⁾。

なお、これらの論文は病人を対象として実施しているが、当該研究において、被験者は健常者を対象に実施している。以上のことから、顔のむくみ感をVAS法にて評価することは、日本人において妥当性が得られ、学術的に広くコンセンサスが得られていると考える。

また、VAS法は臨床試験で多く使用されている方法であり、様々な主観的な症状を評価するには適切な方法である。加えて、信頼性や妥当性が既に様々な症状で検証されており、有用であることが報告されている⁶⁾。

加えて、日本抗加齢協会によって、評価指標（顔のむくみ感をVAS法にて評

価すること）は、学術的に広くコンセンサスが得られており、有用であるという見解もある⁷⁾。

(2) 脚（ふくらはぎ）のむくみの評価指標について

“脚（ふくらはぎ）のむくみ”に関しては、ふくらはぎの周囲径にて評価を行っているが、先行研究⁸⁾、および日本リンパ浮腫学会ガイドライン委員会が日本人の診断の目的で作成し、公益財団法人 日本医療機能評価機構（Minds）のガイドラインライブラリでも検索可能なリンパ浮腫診療ガイドライン 2018 年版⁹⁾に記載された評価方法を用いているため、日本人において十分妥当性が得られ、かつ学術的に広くコンセンサスが得られている方法だと考えられる。

<参考文献>

1. 中村寧子ほか、薬理と治療 2019;47(2):211-238.
2. Sano A, et al. J Sci Food Agric 2013;93(3):457-62.
3. Naoki Morimoto, et al. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2018;1-8.doi: 10.1155/2018/4742305.
4. Amanider Singh, et al. Int J Dent Med Res 2014;1 (3):46-50.
5. Kiran Khande, et al. J.Maxillofac.Oral Surg 2011;10 (2):112-117.
6. McCormack HM, et al. Psychol Med 1988;18(4):1007-19.
7. QOL 訴求 機能性表示食品の評価方法に関する協会見解書（2019 年 12 月 25 日）日本抗加齢協会
8. 森陵ほか、順天堂スポーツ健康科学研究 2011;3(1):42-47.
9. リンパ浮腫診療ガイドライン 2018 年版

表示しようとする機能性の科学的根拠に関する補足説明資料

1. 製品概要

商品名	レモンでキュッ！
機能性関与成分名	レモン由来モノグルコシルヘスペリジン
表示しようとする機能性	本品(レモンでキュッ！)には、レモン由来モノグルコシルヘスペリジンが含まれており、一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚(ふくらはぎ)のむくみを軽減する機能があります。

2. 補足説明

【臨床試験で使用した製品と最終製品の同一性】

臨床試験に用いた試験食品（以下、試験食品）は、届け出する最終製品（以下、最終製品）の試作品として製造したものである。試験食品に対し、品質の安定性を目的として、消費者の摂取時の誤飲などの安全性を考慮したうえで、1粒を4粒に調整し、最終製品とした。しかし、以下の理由から両者の同一性が担保されていると判断する。

- ・試験食品と最終製品は、使用しているすべての原材料は同一であり、機能性関与成分のレモン由来モノグルコシルヘスペリジンは定量、定性ともに同一である。
- ・試験食品と最終製品は、製造工程が同一であり、共に崩壊性は規格値の範囲内である。

【表示しようとする機能性について】

表示しようとする機能性「脚（ふくらはぎ）のむくみを軽減する」は、臨床試験論文中の表4-4「夕・ふくらはぎの周囲径」においてプラセボ群と比較し群間有意差が確認された結果をもとに表現している。

【表示しようとする機能性の健康の維持及び増進について】

「一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚（ふくらはぎ）のむくみを軽減する機能」は、就寝時の臥位姿勢によって、水分および血液が頭部に滞ることで見られる、顔や頭部の「一過性のむくみ」や、朝からの立ち仕事や長時間同じ姿勢を続けたときに見られる下半身を中心とした「一過性のむくみ」を軽減することを意味する。

岡らの報告¹⁾によると、直立時から横臥時には600-700mLの体液が上半身に移動すると記載される。術後者を対象とした研究ではあるが、篠原ら²⁾によれば、腹臥位姿勢によって顔のむくみを訴える者が確認されている。したがって、臥位姿勢により一時的に顔のむくみを感じるものと言える。また、一時的に自覚する脚（ふくらはぎ）のむくみに関して、西保ら³⁾によると、通常ヒトは立位姿勢をとると、重力の作用によって下肢に多量の血液が貯留し、下肢か

ら心臓への静脈還流が減少する。しかしこの際に、下肢筋を軽く反復収縮すると、静脈弁の作用とあいまって筋ポンプ作用を呈し、容易に静脈還流を促進させることができる。つまり、筋が収縮すると静脈血を末梢から中枢方向へ送り返し、弛緩すると末梢の静脈圧が下がり、実効灌流圧が増大するため筋血流量が増す。このような下肢筋の収縮によるポンプ作用は「末梢の心臓」とも呼ばれ、全身の血液循環に重要な役割を果たしている³⁾。したがって、立ち仕事や長時間同じ姿勢を続けた際には、下肢筋の収縮機会が減少するため、一時的に自覚する脚（ふくらはぎ）のむくみが生じる。

むくみの発生原因は、体内のナトリウム濃度の関与や⁴⁾、水分代謝⁵⁾、疲労による生体への負担が、血液や水分といった体液の循環機能を低下させ、むくみが生じるともいわれている⁶⁾。つまり、日常生活においても、水分や塩分を多く摂りすぎた場合、睡眠不足などにより身体的疲労がある場合は、一時的に生体への負担が増すため、体内のナトリウム濃度や水分代謝が低下し、一時的なむくみが生じると言える。従って、表示しようとする「一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚（ふくらはぎ）のむくみを軽減する機能」は、日常生活において生じるむくみを軽減し、QOL(Quality of Life)、生活の質向上に資するものであり、健康の維持及び増進に資する表現であると考えられる。

自社にて実施したWEBアンケート調査⁷⁾によると、「むくみが出ることによって、どのような状態になりますか？」の質問項目において、約4割の方が「憂鬱な気分になる」や、約2割の方が「やる気がなくなる」と回答した。

厚生労働省より公示されている「国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針（いわゆる「健康日本21」）」において、社会生活を営むために必要な機能を維持するために、身体の健康と共に重要なものが、こころの健康であると述べられている。「憂鬱な気分になる」や、「やる気がなくなる」ことにより、個人の生活の質が大きく左右され、自殺などの社会的損失や、気分障害・不安障害による経済損失が考えられる。

以上のことから、本製品が表示しようとしている「一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚（ふくらはぎ）のむくみを軽減する機能」は、健康の維持及び増進に資する表現と判断する。

また、「機能性表示食品に関する質疑応答集 問17」の「本制度では認められない表現とは、どのような表現か」で例に挙げられている、「健康の維持及び増進の範囲を超えた、意図的な健康の増強を標榜するものと認められる表現：肉体改造、増毛、美白等」が例で挙げられている。しかし、機能性表示食品申請いたしました「製品名：レモンでキュッ！」で表示しようとする機能性については、肉体改造、増毛、美白等ではなく、一時的に自覚する心の変化を表現している。

美容とは、“美しい容貌、容貌・容姿・髪型を美しくすること。美粧。”と定義されている（広辞苑より）。本臨床試験では、美容を評価した試験設計ではなく、本人が自覚している通常の状態からの変化に対する違和感を評価したも

別紙様式（V）-3【添付ファイル用】

のである。よって、本製品が表示しようとする「一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚（ふくらはぎ）のむくみを軽減する機能」は美容ではなく、健康の維持及び増進に資する表現であると考ええる。

【医薬品的効果効能を標榜する表現に該当しないかについて】

本品は、健常者において確認される「一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚（ふくらはぎ）のむくみ」を対象としていることから、医薬品の効果効能を標榜する表現には該当しない。

また、医薬品の効果効能で示される“むくみ”に対しては、多くは何らかの疾患症状を有する者または虚弱状態である者を対象としている。

なお、機能性表示食品として「疾病の治療又は予防を目的とするものではありません」や、「一晩寝て朝になってもむくみが回復しない（一過性でない）顔や脚以外の部位がむくむ、その他体に異常がある場合は、医師の診察をおすすめします。」を商品パッケージ上に記載することにより、疾病の治療及び予防効果を暗示する表現にならぬよう、注意喚起している。

【試験参加者の選定基準について】

「健常者のむくみ」か「病気が疑われるむくみ」かの判断の目安は、日本国内で広くコンセンサスが得られている「日本臨床検査医学会 臨床検査のガイドライン 2005/2006 症候編 浮腫」に記載されている。むくみの症状を呈する基礎疾患の見当をつけるために、医師は「医療面接（問診）と身体診察」によって自覚症状の推移（一過性か、持続性か）と浮腫の局在を確認する⁸⁾。病気が疑われる全身性のむくみの原因には、腎疾患（ネフローゼ症候群、腎不全、急性糸球体腎炎）、肝硬変および心不全の頻度が高い⁹⁾。つまり、持続性の病気が疑われるむくみが確認される場合、多くは既に何らかの慢性疾患である。根拠とする臨床試験では、除外基準に「不整脈、肝障害、腎障害、脳血管障害、リウマチ、糖尿病、脂質異常症、高血圧、その他の慢性疾患で治療中の者」を設けており、慢性疾患患者が除外できるようになっている。「日本臨床検査医学会 臨床検査のガイドライン 2005/2006 症候編 浮腫」によれば、病気が疑われるむくみの場合は腎疾患、肝硬変、心不全がみられるが、これらの疾患は上記の除外基準の腎障害、肝障害、不整脈（不整脈は心不全の併存症である⁸⁾）に含まれるため、当該臨床試験のむくみは病気が疑われるむくみではなく、試験対象者で確認されたむくみは一過性の“むくみ”であったといえる。また、スクリーニング時点の血液検査、尿検査、自覚症状の評価からも、医師による臨床的判断より当該臨床試験の対象者は健常者であることを確認している。

<引用情報・参考文献>

1. 岡小天. 無重力と宇宙への旅. 日本バイオレオロジー学会誌. 1989;3(2):38-41.
2. 篠原万紀子, 草間美穂, 田伏住江, et al. 腹臥位安静患者の苦痛に関する実態調査. 信州大学医学部附属病院看護研究集録. 1998;27(1):105-8.
3. 西保岳, 姜熙成, 池上晴夫. 筋ポンプが血液循環動態に及ぼす影響 (第2報).

別紙様式（V）-3【添付ファイル用】

- 体力科学. 1985;34:234-93.
4. 福田洋之ほか、むくみ. 現代医療 1988;20:21-25.
 5. Watanabe R, et al. Lymphology 1989;22:85-92.
 6. 村上泉子ほか、香粧会誌 2001;25(3):136-144.
 7. 当社調べ(調査期間:2019年9月11日～13日、調査方法:WEBのアンケート
『日本人における「むくみ」に関する実態把握調査』、調査対象:男女20～50代
最近1年間で手足や顔など体の「むくみ」を経験したことがある方 計763人)
 8. 臨床検査のガイドライン 2005/2006 症候編 浮腫
 9. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)

健常な日本人男女を対象としたレモン由来酵素処理 ヘスペリジンによる顔のむくみ低減効果の検証 —ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験—

Verification Study of Reduction in Facial Swelling with Intake of Enzyme-treated Lemon-derived Hesperidin

—A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Trial—

中村 寧子^{1)*} 吉川 和彦¹⁾ 中村 剛¹⁾
星野 智宏²⁾ 山下慎一郎²⁾ 高良 毅^{3)**}

ABSTRACT

Objectives The aim of this study was to examine the effect of enzyme-treated lemon-derived hesperidin (LEH) on healthy Japanese subjects experiencing daily facial swelling.

Methods This randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study enrolled healthy Japanese subjects ($n=88$) who were experiencing daily facial swelling. Participants were randomly assigned into the LEH and placebo groups ($n=44$ per group) using a computerized random-number generator and ingested either one LEH tablet or one placebo tablet per day after dinner. The study design incorporated a two-week intervention period followed by a washout period of two weeks. Subjective symptoms of facial swelling were evaluated by a visual analog scale as the primary outcome. Additionally, subjective symptoms associated with facial skin texture, face volume (assessed by photo-analysis), calf volume and circumference, and blood pressure were evaluated as secondary outcomes.

Results The per-protocol set comprised 43 participants in each group. Among the subjective symptoms, the LEH ingestion contributed to the alleviation of swelling of the face and eye contours in the morning. Additionally, swelling of the eye contours and dullness of the skin under the eyes in the evening were improved by LEH intake. No adverse effects were associated with LEH observed.

Conclusions Intake of LEH tablets for two weeks improved facial swelling in the morning. LEH may also improve puffy eyes, dullness under the eyes and calf swelling.

Trial registration UMIN-CTR: UMIN000031609

Foundation SAPPORO HOLDINGS LTD.
(Jpn Pharmacol Ther 2019 ; 47 : 211-28)

*責任筆者 **試験責任医師

¹⁾サッポロホールディングス株式会社 ²⁾株式会社オルトメディコ ³⁾医療法人社団盛心会 タカラクリニック
Yasuko Nakamura, Kazuhiko Yoshikawa, and Takeshi Nakamura: SAPPORO HOLDINGS LTD.; Tomohiro Hoshino and Shin-ichiro Yamashita: ORTHOMEDICO Inc.; Tsuyoshi Takara: Medical Corporation Seishinkai, Takara Clinic

KEY WORDS Lemon-derived polyphenols, Enzyme-treated hesperidin, Flavonoid glycoside, Facial swelling, Swelling of a calf

はじめに

むくみとは、日常生活のなかでも一時的な症状として確認される状態の一つであり、毛細血管壁を介した水分移行の異常や、腎臓を介した体液量の調節機能の低下など、体液循環の恒常性の乱れによって引き起こされる¹⁾。人体を構成する細胞は細胞外液とよばれる間質液に浸され、血管内皮を介して酸素や栄養素を受け取り、老廃物を排出している²⁾。血管内には血漿と細胞成分から構成される血液が通っており、血管内皮を介する酸素や栄養素の交換は浸透圧によって行われる。体液浸透圧を形成する Na^+ や Cl^- の量は体内で制御され、腎臓では体内の Na バランスが保たれるよう、 Na^+ 量に応じて水分調整が行われる機構が備わっている²⁾。毛細血管壁を介する水分移行はStarlingの法則³⁾のもと行われ、末梢血流量の低下は間質における水分過剰をもたらす、むくみを引き起こすとともに、毛細血管全体の有効循環血漿量を低下させる⁴⁾。有効循環血漿量の低下に応じて腎臓では尿細管の Na^+ 再吸収量を増加させ、近位尿細管における Na^+/K^+ ATPaseを介して Na^+ と水分を間質へ輸送する⁴⁾。つまり、体液循環の恒常性を保つうえでは血管機能の向上や末梢血流量の増加、腎臓に存在する体液調整にかかわる Na^+/K^+ ATPaseの発現制御が重要となる。

一般的に、女性は男性と比較して筋肉量が少なく⁵⁾、筋ポンプ作用が弱いという身体的特徴から、全身の体液循環が滞りやすく、一時的にむくみやすい。国民生活基礎調査からも明らかのように、一時的なむくみは男性においても生じるが、女性のほうがむくみ症状に悩む者が多い⁶⁾。そのため、女性を対象にむくみ対策や解消を目的とした研究が行われ、むくみの解消をもたらすメカニズムが示唆されてきた^{7~10)}。ポリフェノールによるむくみの解消を検証した研究では、血管機能の向上や末梢血流量の増加^{11,12)}、腎臓に存在する体液調整に関わる Na^+/K^+ ATPaseの機能低下^{13,14)}などをもたらす、体液循

環制御への寄与がむくみ解消のメカニズムと示唆されている。われわれは、ポリフェノールのなかでも柑橘類の果皮、果汁、種子などに含まれるフラバン類であるヘスペリジンに着目し¹⁵⁾、フラボノイド配糖体の糖転移ヘスペリジンが、内皮細胞においてNO産生の増加、近位尿細管細胞において Na^+/K^+ ATPaseの発現を抑制することを確認した¹⁶⁾。この結果は、糖転移ヘスペリジンによる体液循環の調整を介したむくみの改善効果を示唆している¹⁶⁾。実際にポリフェノールを用いた多くの研究では、ヒトを対象にむくみの改善を検証した試験も実施されている^{17,18)}が、その多くは下腿のむくみの改善を報告している。むくみは全身に生じる症状であり、経験的に顔においてもむくみは感じられるが、顔のむくみの解消を目的に実施された研究はほとんどない。そこで、本研究では顔のむくみが日頃から気になる健常者を対象に、むくみの解消が期待されるレモン由来酵素処理ヘスペリジンのむくみ低減効果を検証した。また、レモン由来酵素処理ヘスペリジンは体液循環の恒常性に寄与すると考えられることから、それに付随して変化が生じると予測される肌のくすみ感や下腿のむくみなどについても調査した。

I 対象と方法

1 研究デザイン

本試験はランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験で実施し、検査は医療法人社団盛心会タカラクリニック(東京都品川区)にて行われた。本試験は、医療法人社団盛心会タカラクリニック倫理委員会の承認(承認日2018年2月20日、承認番号1802-1802-SH01-01-TC)を得たのち、UMIN-CTRに登録された(登録番号UMIN000031609)。また、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の趣旨に則り、医学倫理に十分配慮し実施した。試験期間は2018年3月から5月であった。なお、本研究計画はSPIRIT2013声明¹⁹⁾

に準拠して作成し、報告は CONSORT2010 声明²⁰⁾ に準拠した。

2 試験参加者

本試験は、日頃から顔のむくみが気になる日本人成人男女を対象とした。試験参加にあたり次の条件を除外基準とした。①悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞の治療中もしくは既往歴がある者、②不整脈、肝障害、腎障害、脳血管障害、リウマチ、糖尿病、脂質異常症、高血圧、その他の慢性疾患で治療中の者、③特定保健用食品、機能性表示食品、その他の機能性が考えられる食品/飲料を日頃から摂取している者、④医薬品（漢方薬を含む）・サプリメントを常用している者、⑤アレルギー（医薬品・試験食品関連食品）がある者、とくに柑橘類アレルギーの者、⑥BMI が 18.5 未満、30 以上の者、⑦夜間勤務等、生活習慣が不規則な者、⑧妊娠中、授乳中、あるいは試験期間中に妊娠する意思のある者、⑨同意書取得日以前の 3 ヶ月間において他の臨床試験に参加していた者、⑩その他、試験責任医師が本試験の対象として不適切と判断した者。試験参加者の募集は、(株)オルトメディコ（東京都文京区）が運営するモニター募集サイト Go トーロク (<https://www.go106.jp/>) で行い、試験参加を希望する者には(株)オルトメディコのオフィスにて試験内容を十分に説明し、書面にて同意を得た。試験参加者に、本試験の主宰者および資金提供者企業に所属している者は含まれていなかった。参加者の募集は 2018 年 3 月のあいだに行った。

3 サンプルサイズの設定

主要アウトカムである「顔のむくみを感じる」の VAS (visual analogue scale) において被験食品とプラセボの差が 10 mm、標準偏差が ±30 mm であるとき、顔のむくみに関する自覚症状に対して被験食品が改善効果を示すと仮定した。個人差指数は 1.0、有意水準 (α) は 0.05、検出力 ($1-\beta$) は 0.80 として例数を算出すると 1 つの介入に対して約 40 名が必要であると算出された。よって、本試験の目標症例数は 80 名となる。試験参加中の脱落を考慮し、各群につき 4 名多く参加することとし、実施症例数を 88 名とした。

4 選抜、ランダム化と盲検化

本試験に参加同意した試験参加者 126 名のうち、

88 名を本試験に組み入れた。選抜基準は、①試験責任医師が試験参加に問題ないと判断した者、②スクリーニング検査時の尿検査で腎機能異常がない者、③スクリーニング検査時の収縮期血圧が 130 mmHg 未満の者、④①～③のうち、スクリーニング検査時に実施した「顔のむくみを感じる」の VAS 得点が相対的に高い者であった。受託臨床試験機関の試験食品発送担当者は、試験食品の識別不能性の確認およびスクリーニング検査のデータ入力・確認を行った後、試験に直接関与していない割付け責任者に識別番号を伝えた。割付け責任者は提供された試験食品の識別番号をもとに StatLight #11 Ver. 2.10 (ユックムス(株)、神奈川県川崎市)を用いて、スクリーニング検査時に実施した「顔のむくみを感じる」の VAS 得点、および年齢が群間で大きく異ならないよう、ランダムに被験食品先行群またはプラセボ先行群に 44 名ずつ割り付けた。作成された割付け表は、受託臨床試験機関の試験食品発送担当者にのみ提供され、試験食品発送担当者は割付け表に従い試験に組み入れられた試験参加者へ試験食品を郵送した。試験食品発送後、割付け表は症例および統計解析手法が固定されるまで厳重に保管された。盲検化の対象は、主宰者、試験責任医師、試験分担医師、試験食品発送担当者を含むすべての試験実施医療機関のスタッフ（試験担当責任者、実施運営責任者、モニターリング担当者、統計解析担当者・責任者など）、試験実施機関のスタッフ、倫理委員会の構成メンバー、臨床検査委託機関であり、割付け表は症例および統計解析手法が固定されるまで、割付け責任者が封緘し、保管した。

5 介 入

本試験の介入に用いた試験食品において、被験食品は 1 粒あたり機能性関与成分としてレモン由来酵素処理ヘスペリジン（東洋精糖(株)製）400 mg（主成分：モノグルコシルヘスペリジン 300 mg）を含有し、その他賦形剤で構成され、プラセボはレモン由来酵素処理ヘスペリジンを含まず、賦形剤のみで構成された。試験食品の形状はいずれも錠果（タブレット）であり、試験開始前の倫理審査時に、被験食品とプラセボ食品は色、匂い、風味によって判別できないことが確認された。介入期間（試験 I、試験 II）およびウォッシュアウト期間は、いずれも 2

表 1 試験スケジュール

	スクリーニング	割付け	試験 I						試験 II					
			摂取前検査 (0 w)		試験食品 摂取期間	摂取 2 週間後 (2 w)		ウォッシュアウト期間 2 週間	摂取前検査 (0 w)		試験食品 摂取期間	摂取 2 週間後 (2 w)		
			朝 ^a	夕 ^b		朝 ^a	夕 ^b		朝 ^a	夕 ^b		朝 ^a	夕 ^b	
登録:														
適格基準による選抜	●													
インフォームドコンセント	●													
割付け		●												
介入:														
被験食品先行群				●	— 被験食品 —	●			●	— プラセボ —	●			
プラセボ先行群				●	— プラセボ —	●			●	— 被験食品 —	●			
評価:														
自覚症状 (VAS)	●		●	●		●	●		●	●		●	●	
ほほのしわ, 隆起, ヘモグロビン, メラニン			●	●		●	●		●	●		●	●	
顔の体積			●	●		●	●		●	●		●	●	
顔の真皮水分			●	●		●	●		●	●		●	●	
下腿測定			●	●		●	●		●	●		●	●	
血圧			●			●			●			●		
身体測定	●					●						●		
理学検査	●					●						●		
末梢血液検査	●					●						●		
尿検査	●					●						●		
日誌				●	—	●			●	—	●			
問診	●		●			●			●			●		

丸印 (●) は各項目の実施タイミングを示す。
 a, 朝の検査は起床後から 2 時間 30 分以内に実施
 b, 夕方の検査は 18:00~20:00 のあいだに実施

週間とした。試験参加者には、試験 I の際に被験食品あるいはプラセボを 2 週間継続摂取させ、被験食品またはプラセボを先に摂取する群をそれぞれ被験食品先行群、プラセボ先行群とした。各群において、ウォッシュアウト期間後の試験 II では試験 I とは異なる食品を 2 週間継続摂取させた。摂取方法は 1 日 1 粒、夕食後の摂取とした。

6 評価項目

試験スケジュールを表 1 に示した。有効性評価の項目測定は試験 I, II の摂取前および摂取 2 週間後における朝、夕に実施した。なお、朝の検査は起床後から 2 時間 30 分以内、夕方の検査は 18:00~20:00 のあいだに実施した。安全性評価項目の測定

はスクリーニング時および試験 I, II の摂取 2 週間後に実施した。主要アウトカムおよび副次的アウトカムについては、摂取前から摂取 2 週間後における変化量を比較し、安全性項目は摂取後の測定値を比較した。また、本試験における VAS 法による測定では想像できる最良の状態を 0 mm, 最悪の状態を 100 mm とした。

1) 主要アウトカム: 顔のむくみに関する自覚症状

調査内容は「顔のむくみを感じる」であり、VAS 法にて評価した。

2) 副次的アウトカム:

(1) しわ, 隆起, ヘモグロビン量, メラニン量, 顔のむくみ量, 顔の真皮水分

しわ, 隆起, ヘモグロビン量, メラニン量は ANTERA 3D (Miravex 社, アイルランド), 顔の体積は VECTRA[®] H1 (Canfield Scientific 社, アメリカ), 顔の真皮水分量は MoistureMeter D (Delfin Technologies 社, フィンランド) を用いて, 顔のほほ (右目尻から垂直に下した線と鼻中心から地面に平行に伸ばした線との交点) を測定した。測定前には洗顔を行い, 温度 23±5 度, 湿度 50±15% の部屋で 10 分以上馴化した。顔のむくみ量は夕方の顔の体積から朝の顔の体積を減算した体積とした。また, 顔の真皮水分については夕方の真皮水分から朝の真皮水分を減算した値とした。

(2) 下腿測定

水を満たした下腿体積測定器に片側下腿を浸し, 排出される水の量 1 g を 1 cm³ として換算した。夕方の下腿体積から朝の下腿体積を減算した体積を「むくみ量」とした。また, 立位状態におけるふくらはぎの周囲径 (下腿最大囲) をメジャーで測定した。

(3) 自覚症状

調査内容は「目の周りがむくんでいると感じる」「顔色が良い」「目の下のくすみが気になる」「いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる」「いつもより顔がすっきりしていると感じる」「ほほがむくんでいると感じる」「足にむくみを感じる」「靴や靴下がきつく感じる」「いつもより手の冷えを感じる」「いつもよりむくみにくいとを感じる」であり, VAS 法にて評価した。

(4) 血圧

収縮期血圧および拡張期血圧を評価した。

3) 安全性項目

安全性評価項目として, 身体測定, 理学検査, 尿検査および末梢血液検査を実施した。

身体測定および理学検査では, 体重, BMI, 体脂肪率, 脈拍数, 体温を測定した。スクリーニング検査兼摂取前検査時に身長を測定し, BMI の算出に使用した。

また尿検査では, タンパク質, ブドウ糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, pH, 潜血を測定した。各項目は, (株) LSI メディエンス (東京都千

代田区) にて常法に従って測定した。

さらに末梢血液検査では, 血液学検査項目として, 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, MCV (平均赤血球容積), MCH (平均赤血球色素量), MCHC (平均赤血球色素濃度), 白血球像 (好中球率, リンパ球率, 単球率, 好酸球率, 好塩基球率, 好中球数, リンパ球数, 単球数, 好酸球数, 好塩基球数) を測定した。血液生化学検査項目として, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GT (γ -GTP), ALP, LD (LDH), LAP, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン, コリンエステラーゼ (ChE), ZTT, 総タンパク, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, CK, カルシウム, 血清アミラーゼ, 総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, トリグリセリド (TG: 中性脂肪), グリコアルブミン, 血清鉄 (Fe), ナトリウム (Na), カリウム (K), クロール (Cl), 無機リン (IP), グルコース, ヘモグロビン A1c (HbA1c: NGSP) を測定した。各項目は, (株) LSI メディエンスに委託し, 常法に従って測定した。

試験参加者の健康状態を確認するため, 各検査日において問診を実施した。また, 試験参加者には, 試験食品の摂取や体調の変化, 医薬品の使用などの生活状況を日誌に毎日記録させた。

7 統計解析

本試験はクロスオーバー試験であることから, 摂取前と摂取 2 週間後におけるそれぞれの検査を 2 回実施した。各検査タイミングで得られた摂取前の測定データをベースライン, 摂取 2 週間後の測定値からベースラインを減算したものを変化量とした。

試験参加者背景として, 性別, 年齢と身体的特徴を人口統計学的に集計し, Student の *t* 検定を用いて群間比較した。

主要アウトカムおよび副次的アウトカムは推定周辺平均 (EMM)²¹⁾ と EMM に基づく標準誤差, 95% 信頼区間で示した。統計解析は, 変化量を従属変数, シーケンス, シーケンスでネストした被験者, 時期, 食品を要因とした一般線形混合モデル ANOVA を用いて解析し, 時期効果, 持越し効果, 食品効果を算出した。加えて, VAS は摂取 2 週間後の測定値を従属変数, 摂取前の測定値を共変数, シーケンス, シーケンスでネストした被験者, 時期, 食品を要因

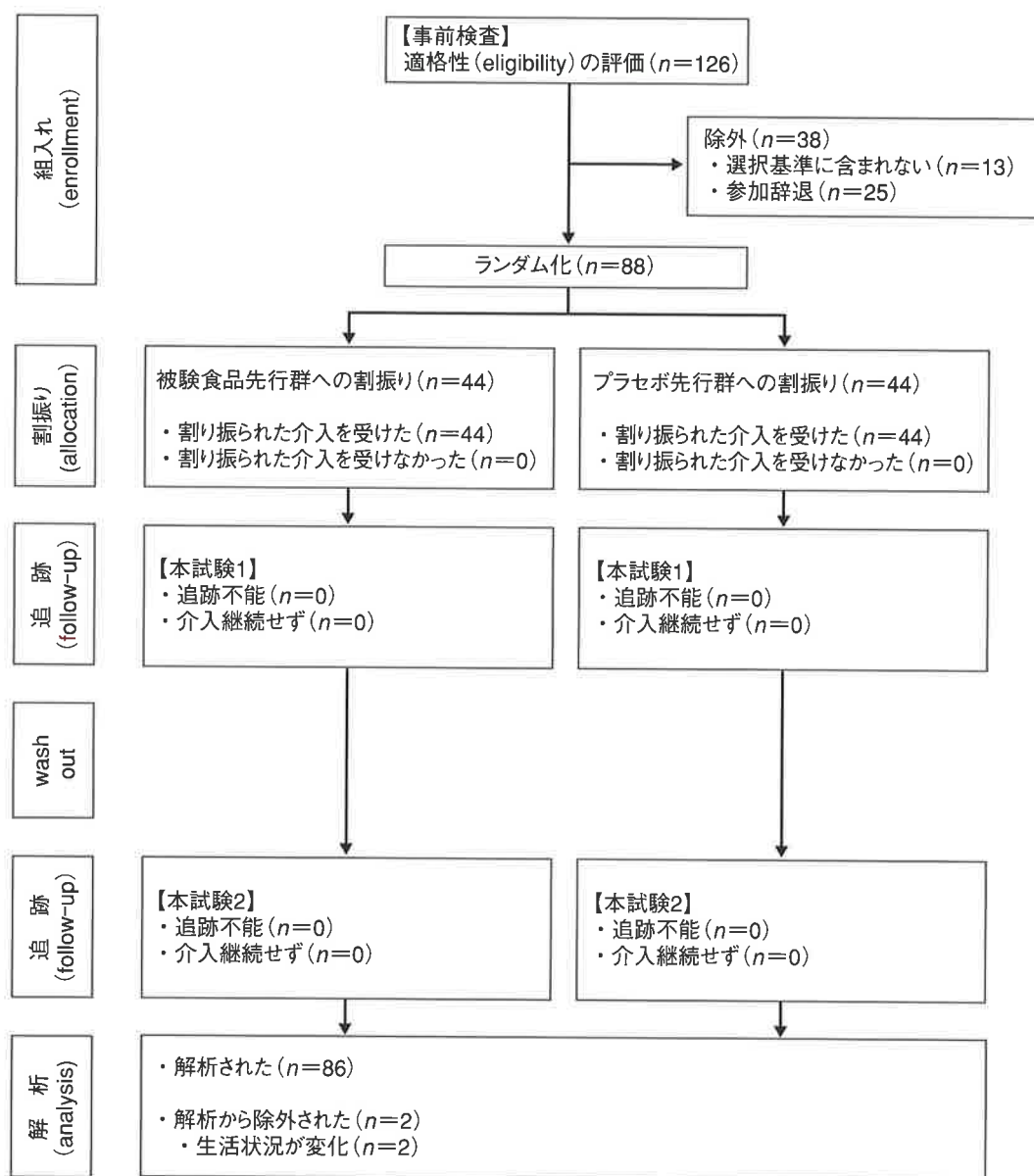


図 1 試験参加者の追跡フローチャート

表 2-1 組入れ対象者の年代分布

	全体 (n=88)		被験食品先行群 (n=44)		プラセボ先行群 (n=44)	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
20代	2	16	2	7	0	9
30代	4	11	2	4	2	7
40代	9	24	4	14	5	10
50代	2	19	1	9	1	10
60代	0	1	0	1	0	0
70代以上	0	0	0	0	0	0

表 2-2 解析対象者の年代分布

	全体 (n=86)		被験食品先行群 (n=43)		プラセボ先行群 (n=43)	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
20代	1	16	1	7	0	9
30代	4	11	2	4	2	7
40代	9	23	4	14	5	9
50代	2	19	1	9	1	10
60代	0	1	0	1	0	0
70代以上	0	0	0	0	0	0

表 3-1 組入れ対象者の背景

	全体 (n=88)		被験食品先行群 (n=44)		プラセボ先行群 (n=44)		P 値
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
年齢 (歳)	41.3	10.4	41.8	10.5	40.8	10.4	0.65
顔のむくみを感じる (mm)	54.9	19.4	53.6	21.7	56.2	17.0	0.54
目の周りがむくんでいると感じる (mm)	59.4	19.0	59.6	20.2	59.2	18.1	0.93
顔色が良い (mm)	51.2	18.8	48.4	19.7	54.0	17.5	0.16
目の下のくすみが気になる (mm)	63.4	21.9	60.9	23.1	65.9	20.6	0.29
いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる (mm)	58.9	20.2	60.3	20.8	57.4	19.8	0.51
いつもより顔がすっきりしていると感じる (mm)	58.9	17.2	57.5	18.1	60.2	16.3	0.47
ほほがむくんでいると感じる (mm)	60.1	19.0	60.1	20.5	60.0	17.7	0.98
足にむくみを感じる (mm)	68.8	21.4	68.8	21.0	68.8	22.0	1.00
靴や靴下がきつく感じる (mm)	61.3	21.9	61.4	22.6	61.1	21.4	0.94
いつもより手の冷えを感じる (mm)	51.8	26.0	53.5	24.0	50.1	28.1	0.55
いつもよりむくみにくいとを感じる (mm)	57.6	17.8	59.0	19.1	56.1	16.5	0.44
身長 (cm)	161.8	7.2	162.2	7.7	161.5	6.8	0.67
体重 (kg)	58.2	9.6	58.4	10.3	57.9	8.9	0.80
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	22.1	2.5	22.1	2.5	22.1	2.4	0.94
体脂肪率 (%)	24.4	4.4	24.5	4.8	24.3	3.9	0.85
収縮期血圧 (mmHg)	111.5	9.5	111.7	9.5	111.3	9.6	0.82
拡張期血圧 (mmHg)	72.1	8.5	72.0	9.1	72.1	7.9	0.95
脈拍数 (bpm)	76.3	11.0	75.7	12.5	76.9	9.4	0.61
体温 (°C)	36.3	0.4	36.2	0.4	36.3	0.4	0.31

平均 (Mean), 標準偏差 (SD)

表 3-2 解析対象者の背景

	全体 (n=86)		被験食品先行群 (n=43)		プラセボ先行群 (n=43)		P 値
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
年齢 (歳)	41.6	10.3	42.3	10.1	40.8	10.5	0.48
顔のむくみを感じる (mm)	55.1	19.4	54.2	21.6	55.9	17.1	0.69
目の周りがむくんでいると感じる (mm)	59.3	19.2	59.8	20.4	58.9	18.2	0.84
顔色が良い (mm)	51.1	18.7	48.7	19.9	53.4	17.3	0.24
目の下のくすみが気になる (mm)	63.3	22.1	61.1	23.4	65.6	20.8	0.36
いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる (mm)	58.7	20.3	60.5	21.0	56.9	19.7	0.41
いつもより顔がすっきりしていると感じる (mm)	58.7	17.2	57.7	18.3	59.7	16.1	0.59
ほほがむくんでいると感じる (mm)	60.2	18.8	60.8	20.2	59.5	17.6	0.75
足にむくみを感じる (mm)	68.8	21.5	69.2	21.1	68.5	22.1	0.89
靴や靴下がきつく感じる (mm)	61.5	21.8	62.2	22.3	60.7	21.6	0.77
いつもより手の冷えを感じる (mm)	51.5	26.2	53.5	24.3	49.4	28.1	0.48
いつもよりむくみにくいとを感じる (mm)	57.6	18.0	59.2	19.3	56.0	16.7	0.42
身長 (cm)	161.8	7.3	162.2	7.8	161.3	6.8	0.60
体重 (kg)	58.2	9.7	58.3	10.4	58.0	8.9	0.89
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	22.1	2.4	22.0	2.5	22.2	2.4	0.75
体脂肪率 (%)	24.5	4.4	24.5	4.8	24.4	3.9	0.91
収縮期血圧 (mmHg)	111.3	9.5	111.5	9.5	111.2	9.7	0.86
拡張期血圧 (mmHg)	72.0	8.5	71.8	9.1	72.1	8.0	0.87
脈拍数 (bpm)	76.3	11.1	75.7	12.6	76.9	9.5	0.61
体温 (°C)	36.3	0.4	36.2	0.4	36.3	0.4	0.24

平均 (Mean), 標準偏差 (SD)

表 4-1 自覚症状 (変化量)

	被験食品				プラセボ				
	EMM	SE	95% CI-	95% CI+	EMM	SE	95% CI-	95% CI+	
朝	顔のむくみを感じる (mm)	-11.81	1.71	-15.21	-8.42	-6.64	1.71	-10.04	-3.24
	目の周りがむくんでいると感じる (mm)	-7.65	1.84	-11.31	-4.00	-1.84	1.84	-5.49	1.82
	顔色が良い (mm)	-4.31	1.62	-7.53	-1.10	-0.59	1.62	-3.81	2.62
	目の下のくすみが気になる (mm)	-6.44	1.59	-9.61	-3.27	-3.35	1.59	-6.52	-0.18
	いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる (mm)	-7.28	1.76	-10.77	-3.79	-2.22	1.76	-5.71	1.27
	いつもより顔がすっきりしていると感じる (mm)	-5.07	1.97	-8.98	-1.15	-4.28	1.97	-8.19	-0.36
	ほほがむくんでいると感じる (mm)	-7.13	1.50	-10.11	-4.15	-1.97	1.50	-4.95	1.02
	足にむくみを感じる (mm)	-6.69	1.88	-10.42	-2.95	-3.23	1.88	-6.97	0.50
	靴や靴下がきつく感じる (mm)	-4.91	1.72	-8.32	-1.50	-0.52	1.72	-3.93	2.89
	いつもより手の冷えを感じる (mm)	-2.53	1.98	-6.47	1.40	-6.57	1.98	-10.50	-2.64
いつもよりむくみにくいとを感じる (mm)	-7.23	1.98	-11.18	-3.29	-3.43	1.98	-7.38	0.52	
夕	顔のむくみを感じる (mm)	-11.59	1.35	-14.27	-8.92	-9.15	1.35	-11.83	-6.47
	目の周りがむくんでいると感じる (mm)	-8.84	1.54	-11.89	-5.78	-5.79	1.54	-8.85	-2.74
	顔色が良い (mm)	-5.24	1.99	-9.21	-1.28	-3.84	1.99	-7.80	0.13
	目の下のくすみが気になる (mm)	-8.69	1.89	-12.45	-4.92	-6.08	1.89	-9.84	-2.32
	いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる (mm)	-8.74	1.81	-12.34	-5.15	-6.81	1.81	-10.41	-3.22
	いつもより顔がすっきりしていると感じる (mm)	-8.90	2.07	-13.01	-4.78	-4.33	2.07	-8.44	-0.21
	ほほがむくんでいると感じる (mm)	-10.48	1.85	-14.16	-6.79	-6.09	1.85	-9.78	-2.41
	足にむくみを感じる (mm)	-8.62	1.36	-11.32	-5.91	-6.07	1.36	-8.77	-3.37
	靴や靴下がきつく感じる (mm)	-8.63	1.75	-12.11	-5.15	-6.45	1.75	-9.93	-2.97
	いつもより手の冷えを感じる (mm)	-8.53	2.28	-13.06	-4.01	-7.74	2.28	-12.27	-3.22
いつもよりむくみにくいとを感じる (mm)	-7.27	2.07	-11.38	-3.16	-8.57	2.07	-12.68	-4.46	
夕-朝	顔のむくみを感じる (mm)	0.22	1.88	-3.52	3.97	-2.51	1.88	-6.26	1.23
	目の周りがむくんでいると感じる (mm)	-1.19	1.93	-5.03	2.66	-3.95	1.93	-7.80	-0.11
	顔色が良い (mm)	-0.93	1.90	-4.70	2.84	-3.24	1.90	-7.01	0.53
	目の下のくすみが気になる (mm)	-2.24	2.03	-6.29	1.80	-2.73	2.03	-6.78	1.31
	いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる (mm)	-1.47	2.03	-5.51	2.58	-4.59	2.03	-8.64	-0.55
	いつもより顔がすっきりしていると感じる (mm)	-3.83	1.98	-7.77	0.12	-0.05	1.98	-3.99	3.90
	ほほがむくんでいると感じる (mm)	-3.35	1.80	-6.93	0.24	-4.13	1.80	-7.71	-0.54
	足にむくみを感じる (mm)	-1.93	1.63	-5.17	1.31	-2.84	1.63	-6.08	0.41
	靴や靴下がきつく感じる (mm)	-3.72	1.81	-7.32	-0.12	-5.93	1.81	-9.53	-2.33
	いつもより手の冷えを感じる (mm)	-6.00	2.22	-10.42	-1.58	-1.17	2.22	-5.59	3.24
いつもよりむくみにくいとを感じる (mm)	-0.03	2.56	-5.12	5.05	-5.14	2.56	-10.23	-0.05	

測定値は、推定周辺平均値 (EMM), EMM の標準誤差 (SE), EMM の 95% 信頼区間 (95%CI-, 95%CI+) で示した。
効果量: Cohen's *d* と 95% 信頼区間 (95%CI-, 95%CI+) を示した。

P*<0.05, *P*<0.01

とした一般線形混合モデル ANCOVA を用いて解析し、時期効果, 持越し効果, 食品効果を算出した。

すべての統計解析は両側検定で行うものとし、有意水準は 5% に設定した。ソフトウェアは、Windows 版の SPSS Ver. 23.0 (日本アイ・ビー・エム(株), 東京都中央区) とした。多項目に起因する多重性は

考慮せず有意確率は調整しないこととした。

II 結 果

1 解析対象者

図 1 に試験参加者の追跡フローチャートを示し

差 (被験食品-プラセボ)				P 値			効果量		
EMM	SE	95% CI-	95% CI+	食品効果	持越し効果	時期効果	d	95% CI-	95% CI+
-5.17	2.42	-9.98	-0.37	0.035*	0.80	0.15	-0.231	-0.531	0.069
-5.81	2.60	-10.98	-0.64	0.028*	0.69	0.30	-0.241	-0.541	0.059
-3.72	2.29	-8.27	0.82	0.11	0.37	0.73	-0.176	-0.475	0.124
-3.09	2.25	-7.57	1.39	0.17	0.20	0.54	-0.148	-0.447	0.151
-5.06	2.48	-10.00	-0.12	0.045*	0.10	0.57	-0.220	-0.519	0.080
-0.79	2.78	-6.33	4.75	0.78	0.06	0.056	-0.031	-0.330	0.268
-5.16	2.12	-9.38	-0.95	0.017*	0.035*	0.19	-0.263	-0.563	0.038
-3.45	2.66	-8.73	1.83	0.20	0.10	0.94	-0.140	-0.440	0.159
-4.38	2.43	-9.21	0.44	0.074	0.28	0.011*	-0.195	-0.495	0.105
4.03	2.80	-1.53	9.60	0.15	0.58	0.011*	0.156	-0.144	0.455
-3.80	2.81	-9.38	1.78	0.18	0.27	0.39	-0.146	-0.445	0.153
-2.44	1.90	-6.23	1.34	0.20	0.094	0.013*	-0.138	-0.438	0.161
-3.05	2.17	-7.37	1.27	0.16	0.039*	0.22	-0.151	-0.451	0.148
-1.41	2.82	-7.02	4.20	0.62	0.007**	0.36	-0.054	-0.353	0.245
-2.60	2.68	-7.93	2.72	0.33	0.013*	0.46	-0.105	-0.404	0.194
-1.93	2.56	-7.02	3.16	0.45	0.017*	0.19	-0.081	-0.380	0.218
-4.57	2.93	-10.39	1.25	0.12	0.006**	0.008**	-0.168	-0.468	0.131
-4.38	2.62	-9.59	0.83	0.098	0.046*	0.017*	-0.180	-0.480	0.119
-2.55	1.92	-6.37	1.28	0.19	0.14	0.27	-0.143	-0.442	0.156
-2.17	2.47	-7.10	2.75	0.38	0.22	0.89	-0.095	-0.394	0.204
-0.79	3.22	-7.19	5.61	0.81	0.12	0.54	-0.026	-0.325	0.272
1.30	2.92	-4.51	7.11	0.66	0.11	0.004**	0.048	-0.251	0.347
2.73	2.66	-2.56	8.03	0.31	0.12	0.64	0.111	-0.188	0.410
2.77	2.73	-2.67	8.21	0.31	0.076	1.00	0.109	-0.190	0.408
2.31	2.68	-3.02	7.65	0.39	0.015*	0.50	0.093	-0.206	0.392
0.49	2.88	-5.23	6.21	0.87	0.060	0.24	0.018	-0.281	0.317
3.13	2.88	-2.59	8.85	0.28	0.33	0.50	0.117	-0.182	0.416
-3.78	2.81	-9.36	1.80	0.18	0.37	0.35	-0.145	-0.445	0.154
0.78	2.55	-4.29	5.85	0.76	0.97	0.16	0.033	-0.266	0.332
0.91	2.31	-3.68	5.49	0.70	0.88	0.41	0.042	-0.257	0.341
2.21	2.56	-2.89	7.30	0.39	0.81	0.011*	0.093	-0.206	0.392
-4.83	3.14	-11.07	1.42	0.13	0.030*	0.094	-0.166	-0.465	0.134
5.10	3.62	-2.09	12.30	0.16	0.54	0.087	0.152	-0.147	0.451

た。摂取期間を通した摂取率が90%に満たない者はいなかった。本試験では、生活状況の変化が結果に影響を与えると考え、「坐っていた(足を伸ばして)」「歩いていた」「横になっていた」「坐っていた(足を曲げて)」「階段を上り下りした」「坐って寝ていた」「正坐していた」「重いものを持った」「横になって寝

ていた」「立っていた」などの項目を予備的に調査していた。試験終了後の症例検討会にて、検査当日の一日の過ごし方が摂取前後で変化した者がいたか確認したところ、2名が摂取前後で変化していた。キーオープン前の症例検討会において、生活状況の変化が確認された2名は、純粋な被験食品の効果を

表 4-2 自覚症状 (実測値)

	被験食品				プラセボ				
	EMM	SE	95% CI-	95% CI+	EMM	SE	95% CI-	95% CI+	
朝	顔のむくみを感じる (mm)	53.56	1.36	50.85	56.27	56.23	1.36	53.52	58.94
	目の周りがむくんでいると感じる (mm)	55.98	1.29	53.40	58.55	58.20	1.29	55.62	60.77
	顔色が良い (mm)	52.34	1.11	50.13	54.55	53.86	1.11	51.65	56.07
	目の下のくすみが気になる (mm)	56.86	1.21	54.44	59.27	58.77	1.21	56.36	61.19
	いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる (mm)	56.83	1.34	54.17	59.48	59.39	1.34	56.74	62.05
	いつもより顔がすっきりしていると感じる (mm)	55.84	1.52	52.82	58.87	55.94	1.52	52.91	58.96
	ほほがむくんでいると感じる (mm)	56.37	1.18	54.02	58.73	59.59	1.18	57.24	61.95
	足にむくみを感じる (mm)	60.29	1.33	57.64	62.94	60.35	1.33	57.70	63.00
	靴や靴下がきつく感じる (mm)	55.70	1.22	53.28	58.12	57.00	1.22	54.58	59.41
	いつもより手の冷えを感じる (mm)	41.76	1.47	38.85	44.68	39.37	1.47	36.45	42.28
いつもよりむくみにくいとを感じる (mm)	50.19	1.59	47.02	53.36	53.00	1.59	49.83	56.17	
夕	顔のむくみを感じる (mm)	47.89	1.22	45.46	50.32	51.31	1.22	48.88	53.74
	目の周りがむくんでいると感じる (mm)	50.02	1.25	47.52	52.51	54.10	1.25	51.61	56.59
	顔色が良い (mm)	48.17	1.39	45.40	50.93	51.96	1.39	49.20	54.72
	目の下のくすみが気になる (mm)	53.18	1.37	50.46	55.91	57.77	1.37	55.05	60.49
	いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる (mm)	52.02	1.32	49.40	54.65	55.80	1.32	53.17	58.43
	いつもより顔がすっきりしていると感じる (mm)	52.39	1.47	49.47	55.30	56.30	1.47	53.39	59.22
	ほほがむくんでいると感じる (mm)	52.57	1.37	49.85	55.30	57.09	1.37	54.37	59.81
	足にむくみを感じる (mm)	61.73	1.18	59.39	64.07	64.33	1.18	61.99	66.67
	靴や靴下がきつく感じる (mm)	58.80	1.39	56.03	61.57	61.83	1.39	59.05	64.60
	いつもより手の冷えを感じる (mm)	39.62	1.47	36.69	42.56	39.42	1.47	36.49	42.36
いつもよりむくみにくいとを感じる (mm)	52.32	1.53	49.27	55.36	53.50	1.53	50.45	56.54	
夕-朝	顔のむくみを感じる (mm)	-6.00	1.37	-8.73	-3.28	-4.59	1.37	-7.32	-1.86
	目の周りがむくんでいると感じる (mm)	-6.19	1.28	-8.74	-3.64	-3.87	1.28	-6.42	-1.32
	顔色が良い (mm)	-4.17	1.32	-6.79	-1.55	-1.90	1.32	-4.51	0.72
	目の下のくすみが気になる (mm)	-3.87	1.42	-6.69	-1.05	-0.80	1.42	-3.62	2.02
	いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる (mm)	-5.26	1.30	-7.83	-2.68	-3.14	1.30	-5.72	-0.56
	いつもより顔がすっきりしていると感じる (mm)	-3.50	1.70	-6.88	-0.11	0.40	1.70	-2.98	3.79
	ほほがむくんでいると感じる (mm)	-3.92	1.34	-6.58	-1.25	-2.39	1.34	-5.05	0.28
	足にむくみを感じる (mm)	1.82	1.23	-0.63	4.26	3.60	1.23	1.16	6.05
	靴や靴下がきつく感じる (mm)	2.94	1.16	0.64	5.24	4.99	1.16	2.69	7.29
	いつもより手の冷えを感じる (mm)	-1.95	1.27	-4.48	0.58	-0.13	1.27	-2.66	2.40
いつもよりむくみにくいとを感じる (mm)	2.16	2.02	-1.87	6.18	0.47	2.02	-3.55	4.49	

測定値は、推定周辺平均値 (EMM), EMM の標準誤差 (SE), EMM の 95% 信頼区間 (95%CI-, 95%CI+) で示した。
効果量: Cohen's *d* と 95% 信頼区間 (95%CI-, 95%CI+) を示した。

**P* < 0.05

検討することができないと考え、解析から除外した。よって、最終的な解析対象者は per protocol set であり、被験食品先行群が 43 名 (男性 8 名, 女性 35 名), プラセボ先行群が 43 名 (男性 8 名, 女性 35 名) であった。組入れ対象者および解析対象者の情報として年代分布を表 2, 背景因子を表 3 に示した。

2 自覚症状

摂取前から摂取後の変化量では、朝の「顔のむくみを感じる」において、推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 -11.81 ± 1.71 mm, プラセボ摂取時 -6.64 ± 1.71 mm であり、被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも -5.17 ± 2.42 mm 低値を示

差 (被験食品-プラセボ)				P 値			効果量		
EMM	SE	95% CI-	95% CI+	食品効果	持越し効果	時期効果	<i>d</i>	95% CI-	95% CI+
-2.67	1.94	-6.53	1.19	0.17	0.50	0.57	-0.148	-0.447	0.151
-2.22	1.85	-5.90	1.46	0.23	0.26	0.28	-0.130	-0.429	0.170
-1.52	1.58	-4.66	1.63	0.34	0.87	0.89	-0.104	-0.403	0.196
-1.92	1.72	-5.34	1.50	0.27	0.55	0.25	-0.120	-0.419	0.179
-2.57	1.90	-6.35	1.21	0.18	0.28	0.30	-0.146	-0.445	0.154
-0.09	2.15	-4.37	4.18	0.97	0.44	0.020*	-0.005	-0.303	0.294
-3.22	1.69	-6.57	0.13	0.060	0.17	0.032*	-0.206	-0.506	0.094
-0.07	1.90	-3.85	3.72	0.97	0.29	0.081	-0.004	-0.303	0.295
-1.30	1.74	-4.75	2.16	0.46	0.63	0.067	-0.081	-0.380	0.218
2.40	2.08	-1.73	6.53	0.25	0.49	0.32	0.124	-0.175	0.424
-2.80	2.26	-7.29	1.68	0.22	0.58	0.35	-0.134	-0.433	0.165
-3.42	1.74	-6.87	0.03	0.052	0.13	0.043*	-0.213	-0.512	0.087
-4.08	1.78	-7.61	-0.55	0.024*	0.073	0.21	-0.248	-0.548	0.052
-3.79	1.97	-7.72	0.13	0.058	0.46	0.97	-0.207	-0.507	0.092
-4.59	1.94	-8.45	-0.72	0.021*	0.38	0.084	-0.255	-0.555	0.046
-3.78	1.88	-7.51	-0.05	0.047*	0.46	0.064	-0.217	-0.517	0.083
-3.91	2.07	-8.04	0.21	0.063	0.19	0.075	-0.204	-0.503	0.096
-4.52	1.94	-8.37	-0.67	0.022*	0.23	0.021*	-0.252	-0.552	0.049
-2.60	1.66	-5.91	0.71	0.122	0.167	0.022*	-0.169	-0.468	0.131
-3.03	1.97	-6.95	0.90	0.13	0.28	0.18	-0.165	-0.465	0.134
0.20	2.09	-3.95	4.35	0.92	0.73	0.94	0.010	-0.289	0.309
-1.18	2.18	-5.51	3.15	0.59	0.33	0.016*	-0.058	-0.357	0.240
-1.41	1.97	-5.33	2.50	0.47	0.47	0.26	-0.078	-0.377	0.221
-2.33	1.84	-5.99	1.34	0.21	0.56	0.96	-0.136	-0.435	0.163
-2.27	1.89	-6.03	1.49	0.23	0.24	0.79	-0.130	-0.429	0.170
-3.07	2.02	-7.10	0.95	0.13	0.48	0.91	-0.164	-0.463	0.136
-2.12	1.86	-5.82	1.59	0.26	0.83	0.46	-0.123	-0.422	0.177
-3.90	2.41	-8.68	0.88	0.11	0.31	0.95	-0.175	-0.474	0.125
-1.53	1.91	-5.32	2.26	0.42	0.81	0.55	-0.087	-0.386	0.212
-1.79	1.75	-5.27	1.70	0.31	0.95	0.30	-0.110	-0.409	0.189
-2.05	1.66	-5.34	1.25	0.22	0.42	1.00	-0.133	-0.433	0.166
-1.82	1.81	-5.41	1.78	0.32	0.22	0.62	-0.108	-0.408	0.191
1.68	2.88	-4.04	7.41	0.56	0.40	0.21	0.063	-0.236	0.362

し、自覚する症状の軽減が確認された ($P=0.035$)。また、朝の「目の周りかむくんでいると感じる」の推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 -7.65 ± 1.84 mm, プラセボ摂取時 -1.84 ± 1.84 mm, 「いつもより“まぶた”かむくんでいると感じる」の推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 $-7.28 \pm$

1.76 mm, プラセボ摂取時 -2.22 ± 1.76 mm であり、それぞれ被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも -5.81 ± 2.60 mm, -5.06 ± 2.48 mm 低値を示し、いずれの自覚症状も軽減したことが確認された ($P=0.028$, $P=0.045$)。いずれも持越し効果や時期効果は確認されなかった (表 4-1)。

表 4-3 しわ、隆起、ヘモグロビン量、メラニン量、顔のむくみ量、顔の真皮水分

検査項目	被験食品				プラセボ				
	EMM	SE	95%CI-	95%CI+	EMM	SE	95%CI-	95%CI+	
顔のむくみ量 (cc)	1.46	1.01	-0.55	3.47	-0.62	1.01	-2.64	1.39	
朝	しわ (arb. unit)	-0.51	0.19	-0.89	-0.12	0.10	0.19	-0.28	0.49
	隆起 (mm ³)	0.03	0.05	-0.08	0.13	0.06	0.05	-0.05	0.16
	ヘモグロビン量 (arb. unit)	-0.02	0.01	-0.04	-0.01	-0.01	0.01	-0.03	0.00
	メラニン量 (arb. unit)	-0.01	0.01	-0.02	0.00	0.00	0.01	-0.01	0.01
	顔の真皮水分量 (arb. unit)	1.01	0.30	0.42	1.61	0.67	0.30	0.07	1.26
夕	しわ (arb. unit)	-0.22	0.26	-0.74	0.30	-0.17	0.26	-0.69	0.35
	隆起 (mm ³)	0.08	0.08	-0.08	0.23	0.16	0.08	0.00	0.31
	ヘモグロビン量 (arb. unit)	-0.04	0.01	-0.06	-0.02	-0.04	0.01	-0.05	-0.02
	メラニン量 (arb. unit)	-0.01	0.01	-0.02	0.01	0.01	0.01	-0.01	0.02
	顔の真皮水分量 (arb. unit)	0.57	0.32	-0.06	1.20	0.73	0.32	0.10	1.36
夕-朝	しわ (arb. unit)	0.28	0.27	-0.26	0.83	-0.28	0.27	-0.82	0.27
	隆起 (mm ³)	0.05	0.08	-0.11	0.21	0.10	0.08	-0.06	0.26
	ヘモグロビン量 (arb. unit)	-0.02	0.01	-0.04	0.00	-0.02	0.01	-0.04	-0.01
	メラニン量 (arb. unit)	0.00	0.01	-0.02	0.02	0.00	0.01	-0.01	0.02
	顔の真皮水分量 (arb. unit)	-0.44	0.37	-1.18	0.29	0.06	0.37	-0.67	0.80

測定値は、推定周辺平均値 (EMM), EMM の標準誤差 (SE), EMM の 95%信頼区間 (95%CI-, 95%CI+) で示した。効果量: Cohen's *d* と 95%信頼区間 (95%CI-, 95%CI+) を示した。

arb. unit: arbitrary unit

P*<0.05, *P*<0.01

一方の摂取後の実測値では、夕方の「目の周りがむくんでいると感じる」において、推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 50.02±1.25 mm, プラセボ摂取時 54.10±1.25 mm であり、被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも-4.08±1.78 mm 低値を示し、自覚する症状の軽減が確認された (*P*=0.024)。また、夕方の「目の下のくすみが気になる」において、推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 53.18±1.37 mm, プラセボ摂取時 57.77±1.37 mm であり、被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも-4.59±1.94 mm 低値を示し、自覚する症状の軽減が確認された (*P*=0.021)。さらに、夕方の「いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる」において、推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 52.02±1.32 mm, プラセボ摂取時 55.80±1.32 mm であり、被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも-3.78±1.88 mm 低値を示し、自覚する症状の軽減が確認された (*P*=0.047)。いずれも持越し効果や時期効果は確認されなかった (表 4-2)。

3 しわ、隆起、ヘモグロビン、メラニン、顔のむくみ量、顔の真皮水分

朝の「しわ」において、推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時-0.51±0.19 arbitrary unit, プラセボ摂取時 0.10±0.19 arbitrary unit であり、被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも-0.61±0.27 arbitrary unit 低値を示し、しわの減少が確認された (*P*=0.028)。いずれも持越し効果や時期効果は確認されなかった (表 4-3)。

4 下腿測定、血圧

朝のふくらはぎ周囲径において、「左右平均」の推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時-0.02±0.03 cm, プラセボ摂取時 0.08±0.03 cm であり、被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも-0.10±0.05 cm 低値を示した (*P*=0.041)。「利き足」の推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時-0.02±0.03 cm, プラセボ摂取時 0.09±0.03 cm であり、被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも-0.11±0.05 cm 低値を示した (*P*=0.018)。「右

差 (被験食品-プラセボ)				P 値			効果量		
EMM	SE	95%CI-	95%CI+	食品効果	持越し効果	時期効果	d	95%CI-	95%CI+
2.08	1.43	-0.76	4.92	0.15	0.49	0.82	0.157	-0.142	0.456
-0.61	0.27	-1.15	-0.07	0.028*	0.48	0.63	-0.241	-0.541	0.059
-0.03	0.07	-0.18	0.11	0.68	0.56	0.005**	-0.045	-0.344	0.254
-0.01	0.01	-0.03	0.01	0.43	0.67	0.93	-0.086	-0.385	0.213
-0.01	0.01	-0.03	0.00	0.16	0.34	0.69	-0.151	-0.451	0.148
0.35	0.42	-0.49	1.19	0.42	0.98	0.22	0.088	-0.211	0.387
-0.05	0.37	-0.78	0.68	0.89	0.13	0.045*	-0.015	-0.314	0.284
-0.08	0.11	-0.30	0.14	0.46	0.31	0.79	-0.080	-0.379	0.219
0.00	0.01	-0.02	0.02	0.86	0.31	0.84	-0.019	-0.318	0.280
-0.01	0.01	-0.03	0.01	0.18	0.48	0.31	-0.145	-0.444	0.154
-0.16	0.45	-1.05	0.73	0.72	0.99	0.31	-0.039	-0.338	0.260
0.56	0.39	-0.21	1.33	0.15	0.088	0.025*	0.157	-0.143	0.456
-0.05	0.11	-0.27	0.17	0.66	0.58	0.11	-0.048	-0.347	0.251
0.01	0.01	-0.02	0.03	0.61	0.59	0.79	0.056	-0.243	0.355
0.00	0.01	-0.03	0.02	0.89	0.88	0.57	-0.015	-0.314	0.283
-0.51	0.52	-1.54	0.53	0.33	0.97	0.89	-0.105	-0.404	0.194

足」の推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 0.00 ± 0.03 cm, プラセボ摂取時 0.09 ± 0.03 cm であり, 被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも -0.10 ± 0.05 cm 低値を示した ($P=0.048$)。いずれも持越し効果や時期効果は確認されなかった (表 4-4)。

夕方のふくらはぎ周囲径において, 「左右平均」の推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 -0.16 ± 0.04 cm, プラセボ摂取時 0.00 ± 0.04 cm であり, 被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも -0.16 ± 0.05 cm 低値を示した ($P=0.004$)。「利き足」の推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 -0.15 ± 0.04 cm, プラセボ摂取時 -0.01 ± 0.04 cm であり, 被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも -0.14 ± 0.06 cm 低値を示した ($P=0.011$)。「右足」の推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 -0.14 ± 0.04 cm, プラセボ摂取時 -0.02 ± 0.04 cm であり, 被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも -0.13 ± 0.06 cm 低値を示した ($P=0.027$)。

「左足」の推定周辺平均値と標準誤差は被験食品摂取時 -0.17 ± 0.04 cm, プラセボ摂取時 0.01 ± 0.04 cm であり, 被験食品摂取時のほうがプラセボ摂取時よりも -0.18 ± 0.06 cm 低値を示した ($P=0.004$)。いずれも持越し効果や時期効果は確認されなかった (表 4-4)。

5 安全性

末梢血液検査では, AST, ALP, LD, HDL-コレステロールに統計学的に有意な群間差が認められたが, いずれも測定値は基準値内の値であり, かつ軽微な差であったことから, 医学的に意味のある差ではないと判断された (data not shown)。尿検査において, 有意差は認められなかった (data not shown)。また, 試験期間を通して体調不良を訴えた者はいなかった。

III 考 察

本試験の目的は, 日頃から顔のむくみが気になる

表 4-4 下腿測定, 血圧

検査項目	被験食品				プラセボ				
	EMM	SE	95%CI-	95%CI+	EMM	SE	95%CI-	95%CI+	
朝	ふくらはぎの周囲径_左右平均 (cm)	-0.02	0.03	-0.09	0.05	0.08	0.03	0.01	0.15
	ふくらはぎの周囲径_利き足 (cm)	-0.02	0.03	-0.09	0.04	0.09	0.03	0.03	0.15
	ふくらはぎの周囲径_右足 (cm)	0.00	0.03	-0.07	0.07	0.09	0.03	0.03	0.16
	ふくらはぎの周囲径_左足 (cm)	-0.04	0.04	-0.13	0.05	0.06	0.04	-0.02	0.15
	下腿体積_左右平均 (cm ³)	11.28	6.00	-0.64	23.20	20.65	6.00	8.73	32.57
	下腿体積_利き足 (cm ³)	6.85	5.46	-4.01	17.72	16.20	5.46	5.34	27.07
	下腿体積_右足 (cm ³)	8.44	8.56	-8.59	25.46	26.03	8.56	9.00	43.06
	下腿体積_左足 (cm ³)	14.12	5.24	3.71	24.53	15.27	5.24	4.86	25.68
夕	ふくらはぎの周囲径_左右平均 (cm)	-0.16	0.04	-0.23	-0.08	0.00	0.04	-0.07	0.07
	ふくらはぎの周囲径_利き足 (cm)	-0.15	0.04	-0.23	-0.08	-0.01	0.04	-0.09	0.07
	ふくらはぎの周囲径_右足 (cm)	-0.14	0.04	-0.22	-0.06	-0.02	0.04	-0.09	0.06
	ふくらはぎの周囲径_左足 (cm)	-0.17	0.04	-0.26	-0.08	0.01	0.04	-0.07	0.10
	下腿体積_左右平均 (cm ³)	12.59	6.59	-0.53	25.70	10.61	6.59	-2.50	23.72
	下腿体積_利き足 (cm ³)	8.09	6.72	-5.28	21.45	10.25	6.72	-3.11	23.61
	下腿体積_右足 (cm ³)	7.97	6.70	-5.35	21.29	10.30	6.70	-3.03	23.62
下腿体積_左足 (cm ³)	17.20	7.04	3.20	31.21	10.92	7.04	-3.08	24.93	
夕朝	ふくらはぎの周囲径_左右平均 (cm)	-0.13	0.04	-0.21	-0.06	-0.08	0.04	-0.16	0.00
	ふくらはぎの周囲径_利き足 (cm)	-0.13	0.04	-0.21	-0.06	-0.10	0.04	-0.18	-0.02
	ふくらはぎの周囲径_右足 (cm)	-0.14	0.04	-0.22	-0.06	-0.11	0.04	-0.19	-0.03
	ふくらはぎの周囲径_左足 (cm)	-0.13	0.05	-0.22	-0.03	-0.05	0.05	-0.14	0.05
	下腿体積_左右平均 (cm ³)	1.31	6.65	-11.91	14.53	-10.04	6.65	-23.26	3.18
	下腿体積_利き足 (cm ³)	1.23	6.51	-11.72	14.19	-5.95	6.51	-18.91	7.00
	下腿体積_右足 (cm ³)	-0.47	9.03	-18.43	17.50	-15.73	9.03	-33.69	2.23
下腿体積_左足 (cm ³)	3.08	6.31	-9.46	15.63	-4.34	6.31	-16.89	8.20	
朝	収縮期血圧 (mmHg)	-0.80	0.77	-2.33	0.73	-1.16	0.77	-2.69	0.37
	拡張期血圧 (mmHg)	-1.40	0.77	-2.93	0.13	-2.50	0.77	-4.03	-0.97

測定値は、推定周辺平均値 (EMM), EMM の標準誤差 (SE), EMM の 95%信頼区間 (95%CI-, 95%CI+) で示した。
効果量: Cohen's *d* と 95%信頼区間 (95%CI-, 95%CI+) を示した。

P*<0.05, *P*<0.01

日本人成人男女を対象に、レモン由来酵素処理ヘスペリジン含有タブレットの2週間継続摂取による顔のむくみ低減効果を検証することであった。

介入期間中の変化量の値を比較した結果では、主要アウトカムの朝における自覚症状「顔のむくみを感じる」は、被験食品の摂取によって改善することが確認された。その他の副次的アウトカムについて、朝における自覚症状では「目の周りがむくんでいると感じる」「いつもより“まぶた”がむくんでいると感じる」は、被験食品の摂取によって改善された。また、夕方における「ふくらはぎの周囲径(下腿最大囲)」はいずれの足においても、被験食品摂取

による改善が確認され、朝においては「ふくらはぎの周囲径(下腿最大囲)」の左右平均、利き足および右足に改善が認められた。むくみの発生にはさまざまな要因があり、毛細血管壁を介した水分移行の異常や、腎臓を介した水・電解質の排泄による体液量の調節機能の低下などがあげられる¹⁾。毛細血管壁を介する水分移行は Starling の法則に従うとされ、水分の移行は静水圧および膠質浸透圧で決定される³⁾。Starling の法則によれば、動脈側の毛細血管では“静水圧>膠質浸透圧”となり、間質へ水分が移行し、静脈側の毛細血管では“静水圧<膠質浸透圧”となり、間質の水分が血管内に移行する。このよう

差 (被験食品ープラセボ)				P 値			効果量		
EMM	SE	95%CI-	95%CI+	食品効果	持越し効果	時期効果	d	95%CI-	95%CI+
-0.10	0.05	-0.20	0.00	0.041*	0.75	0.92	-0.224	-0.524	0.075
-0.11	0.05	-0.20	-0.02	0.018*	0.48	0.78	-0.260	-0.561	0.040
-0.10	0.05	-0.19	0.00	0.048*	0.65	0.45	-0.216	-0.516	0.084
-0.10	0.06	-0.22	0.02	0.099	0.92	0.65	-0.180	-0.480	0.119
-9.37	8.48	-26.23	7.49	0.27	0.90	0.06	-0.119	-0.418	0.180
-9.35	7.72	-24.71	6.01	0.23	0.90	0.38	-0.131	-0.430	0.169
-17.59	12.11	-41.67	6.49	0.15	0.37	0.16	-0.157	-0.456	0.143
-1.15	7.40	-15.87	13.58	0.88	0.32	0.039*	-0.017	-0.316	0.282
-0.16	0.05	-0.26	-0.05	0.004**	0.41	0.054	-0.321	-0.622	-0.021
-0.14	0.06	-0.25	-0.03	0.011*	0.94	0.061	-0.282	-0.582	0.019
-0.13	0.06	-0.24	-0.01	0.027*	0.94	0.097	-0.243	-0.543	0.057
-0.18	0.06	-0.30	-0.06	0.004**	0.15	0.081	-0.322	-0.622	-0.021
1.98	9.33	-16.57	20.52	0.83	0.52	0.92	0.023	-0.276	0.322
-2.16	9.50	-21.06	16.74	0.82	0.71	0.48	-0.025	-0.323	0.274
-2.33	9.47	-21.17	16.51	0.81	0.45	0.60	-0.026	-0.325	0.272
6.28	9.96	-13.53	26.09	0.53	0.65	0.77	0.068	-0.231	0.367
-0.06	0.05	-0.16	0.05	0.32	0.57	0.079	-0.109	-0.408	0.190
-0.03	0.05	-0.14	0.08	0.54	0.55	0.098	-0.066	-0.365	0.233
-0.03	0.06	-0.14	0.08	0.60	0.59	0.31	-0.057	-0.356	0.242
-0.08	0.07	-0.22	0.06	0.24	0.14	0.049*	-0.127	-0.426	0.172
11.35	9.40	-7.35	30.04	0.23	0.62	0.069	0.130	-0.169	0.429
7.19	9.21	-11.14	25.51	0.44	0.77	0.14	0.084	-0.215	0.383
15.27	12.77	-10.13	40.67	0.24	0.74	0.088	0.129	-0.170	0.428
7.42	8.92	-10.32	25.17	0.41	0.17	0.16	0.090	-0.209	0.389
0.36	1.09	-1.80	2.53	0.74	0.19	0.047*	0.036	-0.263	0.335
1.10	1.09	-1.07	3.27	0.32	0.70	0.30	0.109	-0.190	0.408

な仕組みによって全身の体液循環は調整され、静脈還流や心拍出量などの低下によって全身の有効循環血漿量が減少した際には、それに応じて腎臓におけるNa⁺再吸収が亢進される⁴⁾。腎臓は水分量や電解質組成を調整する器官であり、有効循環血漿量に応じて尿細管のNa⁺再吸収量を決定している⁴⁾。近位尿細管において、Na⁺は間質側の近位尿細管細胞壁に存在するNa⁺/K⁺ATPaseによって間質へ輸送され、このNa⁺/K⁺ATPaseを介したNa⁺輸送の際には水も間質へと移行する⁴⁾。つまり、Na⁺の再吸収とともに水分も保持され、静脈側における有効循環血漿量の増加によって静脈圧が上昇するため、間質

に水分がとどまりやすくなる³⁾。また、ヒトは睡眠以外の時間を立位または坐位で生活しているため、間質液および血液は重力の影響を受けてふくらはぎに滞り、ふくらはぎは心臓よりも低い位置にあたるため、午後にかけて下肢から心臓への静脈還流は減少する²²⁾。通常はふくらはぎにおける筋ポンプ作用によって下肢から血液が押し出され、静脈還流が促進されることで全身の体液循環が保たれている²²⁾。しかし、加齢による筋力の低下や血管機能の低下²³⁾に伴い、ふくらはぎにおける水分および血液の流れが滞ると、静脈内の静水圧が高まり、毛細血管から間質への水分移動によってむくむ³⁾ため、ふくらは

ぎでは夕方に向けて周囲径や容積の増大などの形態変化が生じると考えられる。一方の顔面部においては、就寝時の臥位姿勢によって水分および血液が頭部に滞り、日中の立位姿勢によって身体下部へ水分および血液は移動することから、朝にむくみが生じ、夕方には解消されると推測される。実際に、20代女性を対象とした研究ではあるが、むくみの3D画像評価において、ふくらはぎは夕方に、顔面部は朝にむくみが確認されており²⁴⁾、このような身体形状の日内変動は本試験における評価項目の平均値の値からも確認された。被験食品に含有されるレモン由来酵素処理ヘスペリジンは *in vitro* 試験において、近位尿細管細胞における Na^+/K^+ ATPase の遺伝子発現およびタンパク質の蓄積を抑制したことを確認している¹⁶⁾。また、*in vitro* 試験において、静脈内皮細胞における一酸化窒素 (NO) 産生の増加をもたらすことも確認されており¹⁶⁾、NO は平滑筋の弛緩を介して血管を拡張させることが知られ²⁵⁾、静脈側の血管拡張は静水圧の低下をもたらす。したがって、被験食品の摂取によって Na^+/K^+ ATPase の発現亢進が抑制されたことで有効循環血漿量の過剰な増加が抑えられたほか、静脈側の血管拡張に伴い、血管内の静水圧が低下したことで体液循環の改善がもたらされ、一時的に自覚する朝の顔のむくみ、夕方における目の周りやまぶたのむくみ、下腿のむくみが改善されたと考えられる。

夕方における目の下のくすみにおいても、被験食品の摂取によって改善されることが確認された。肌のくすみにはメラニン色素やヘモグロビン量の変化が関連すると考えられており^{26,27)}、血流の改善を介してくすみは解消されることが明らかになっている²⁸⁾。被験食品は静脈内皮細胞における NO 産生の増加をもたらす¹⁶⁾、NO は平滑筋弛緩を介した血管拡張²⁵⁾によって血流量を増加させる可能性がある。したがって、目の周辺における血流量が増加したことで目の下のくすみが改善されたと推察される。

しわの評価について、朝における「しわ」は被験食品摂取時に低値を示すことが確認された。しわの形成にはマトリックスプロテイナーゼ (MMP) 発現上昇による真皮コラーゲン分解が要因となる²⁹⁾。MMP の発現量の上昇はアクチベータータンパク質 1 (AP-1) の活性化によって生じ、AP-1 の活性化は

光増感酸化反応による酸化ストレスが関与する²⁹⁾。被験食品に含有されるレモン由来酵素処理ヘスペリジンはフラボノイド類であり、これらは抗酸化能を示す³⁰⁾ことから、レモン由来酵素処理ヘスペリジンによって真皮層における酸化ストレス状態が緩和されたことで、AP-1 の活性化が抑制され、しわの増加が抑制された可能性があった。また、パッションフルーツ種子に含まれるポリフェノールはコラーゲン合成に寄与する³¹⁾ことが知られていることから、ポリフェノールの一種であるレモン由来酵素処理ヘスペリジンもコラーゲン合成に寄与したことで皮膚にはりが生じ、しわの減少につながったと推測される。

以上の結果から、被験食品は含有されるレモン由来酵素処理ヘスペリジンによる Na^+/K^+ ATPase 発現亢進の抑制、および静脈側の血管拡張に伴う、血管内の静水圧の低下を介した体液循環の向上を介して、一時的に自覚する朝の顔のむくみや夕方の下腿のむくみを改善したと考えられる。

本試験では、自覚症状や 3D 画像、機器による計測からむくみを評価しており、むくみの改善に寄与する血液の流速についての評価は実施していなかった。被験食品に含有されるレモン由来酵素処理ヘスペリジンは静脈内皮細胞における NO 産生の増加をもたらすことが確認されており¹⁶⁾、NO の平滑筋弛緩による血管拡張を介した血流の増加が予想される²⁴⁾ことから、血流速を評価することでレモン由来酵素処理ヘスペリジン含有食品のむくみ改善効果を多角的に評価できると考える。また、血管内における血小板凝集能の亢進は血液の流動性を低下させると考えられる³²⁾ことから、血小板凝集能の亢進を抑制することはむくみの改善につながると推測される。ポリフェノールの一種であるレスベラトロールやケルセチンは血小板凝集能を抑制することが報告されている³³⁾ことから、被験食品に含有されるレモン由来酵素処理ヘスペリジンにおいても血小板凝集能を抑制する可能性がある。したがって、被験食品の血小板凝集能の抑制を評価することで新たな知見が得られると考えられる。

結 論

日頃から顔のむくみが気になる日本人成人男女において、レモン由来酵素処理ヘスペリジン含有タブレットの2週間継続摂取は、一時的に自覚する朝の顔のむくみを改善することが確認された。また、自覚する目の周りやまぶたのむくみや目の下のくすみのほか、下腿のむくみに対しても効果的である可能性があった。さらに、本試験の条件下では安全な食品であった。

抄 録

目的 本研究では顔のむくみが日頃から気になる健康者を対象に、むくみの解消が期待されるレモン由来酵素処理ヘスペリジンのむくみ低減効果を検証した。

方法 日頃から顔のむくみが気になる日本人成人男女88名を対象に、ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。試験参加者を、被験食品群およびプラセボ群に44名ずつコンピュータ乱数にて割り付け、それぞれレモン由来酵素処理ヘスペリジン含有食品またはプラセボを1日1粒、夕食後に摂取させた。介入期間およびウォッシュアウト期間は、いずれも2週間であった。主要アウトカムをvisual analogue scale (VAS)による顔のむくみに関する自覚症状として、そのほかに顔面部における肌に関わる自覚症状の評価、画像による肌状態や顔の体積評価、下腿体積およびふくらはぎ周囲径の評価、血圧評価を実施した。

結果 最終解析対象者は被験食品群43名、プラセボ群43名であった。朝に自覚する顔のむくみは被験食品の摂取によって軽減され、同時に目の周りのむくみも軽減されることが確認された。また、夕方に自覚する目の周りやまぶたのむくみや、目の下のくすみも被験食品の摂取によって軽減された。下腿のむくみについても、被験食品の摂取によって夕方の両足のむくみが解消されることが確認された。試験期間を通して、試験食品の摂取に起因する有害事象は認められなかった。

結論 日頃から顔のむくみが気になる日本人成人男女において、レモン由来酵素処理ヘスペリジン含有

タブレットの2週間継続摂取は、一時的に自覚する朝の顔のむくみを改善することが確認された。また、自覚する目の周りやまぶたのむくみや目の下のくすみの他、下腿のむくみに対しても効果的である可能性があった。

事前登録 UMIN-CTR: UMIN000031609

資金提供者 サッポロホールディングス(株)

【利益相反】 本試験は、中村寧子、吉川和彦、中村剛の所属するサッポロホールディングス(株)が主宰し、試験の実施および論文執筆にかかわるすべての費用を負担した。星野智宏、山下慎一郎の所属は、サッポロホールディングス(株)が本試験を委託した(株)オルトメディコである。本試験の実施はサッポロホールディングス(株)と(株)オルトメディコが共同で行った。高良毅は、医療法人社団盛心会タカラクリニックに所属する本試験の責任医師であり、試験参加者の健康管理にあたった。

【謝辞】 試験実施および論文作成に協力いただいた早稲田大学 ナノ・ライフ創新研究機構 規範科学総合研究所ヘルスフード科学部門 研究院教授 矢澤一良博士ならびに(有)健康栄養評価センター 柿野賢一博士に深謝いたします。また、素材提供にご協力いただいた東洋精糖(株)、本研究にご協力いただきました試験参加者、測定スタッフに感謝の意を表します。

文 献

- 1) 福田洋之, 安田寿一. むくみ. 現代医療 1988; 20 (1): 21-5.
- 2) 貴邑富久子, 根来英雄. シンプル生理学. 改訂第7版. 南江堂; 2016.
- 3) Taylor AE. Capillary fluid filtration: starling forces and lymph flow. Circ Res 1981; 49 (3): 557-75.
- 4) 玉置清志, 奥田誠也. I. 水・電解質と臨床的把握法 2. ナトリウム代謝調節障害. 日内会誌 2003; 92: 720-7.
- 5) 谷本芳美, 渡辺美鈴, 河野令, 広田千賀, 高崎恭輔, 河野公一. 日本人筋肉量の加齢による特徴. 日老医誌 2010; 47: 52-7.
- 6) 厚生労働省. 平成28年 国民生活基礎調査 [Internet]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/06.pdf>
- 7) 柏智之, 明崎禎輝, 野村卓生, 田岡理佳子, 加藤正広, 中村久子ほか. 女性勤労者における下肢浮腫改善に対する弾力性ストッキングの有用性. 理療科 2010; 25 (3): 443-6.
- 8) Sano A, Tokutaka S, Seo A. Proanthocyanidin-rich grape

- seed extract reduces leg swelling in healthy women during prolonged sitting. *J Sci Food Agric* 2013; 93 (3): 457-62.
- 9) Murata J, Murata S, Ohyama M, Kogo H, Matsubara S. Effect of a dynamic air cushion on the development of leg edema during wheelchair sitting. *J Phys Ther Sci* 2014; 26 (6): 911-3.
 - 10) 村田伸, 中野英樹, 安彦鉄平, 岩瀬弘明, 豊西孝嘉, 松倉祥子ほか. 下肢がむくみ難いパンプスの開発. *ヘルスプロモーション理療研* 2017; 7 (3): 109-13.
 - 11) Rizza S, Muniyappa R, Iantorno M, Kim JA, Chen H, Pullikotil P, et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (5): 782-92.
 - 12) 吉谷佳代, 南利子, 宅見央子, 鏡義明, 白石浩荘, 米谷俊. 冷えを訴える女性に及ぼす酵素処理ヘスペリジンの効果. *日栄・食糧会誌* 2008; 61 (5): 233-9.
 - 13) Mezesova L, Bartekova M, Javorkova V, Vlkovicova J, Breier A, Vrbjar N. Effect of quercetin on kinetic properties of renal na, k-atpase in normotensive and hypertensive rats. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61 (5): 593-8.
 - 14) Javkhedkar AA, Banday AA. Antioxidant resveratrol restores renal sodium transport regulation in SHR. *Physiol Rep* 2015; 3 (11): 1-9.
 - 15) Li C, Schluesener H. Health-promoting effects of the citrus flavanone hesperidin. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57(3): 613-31.
 - 16) 吉川和彦, 中村寧子, 星野智宏, 山下慎一郎, 中村剛. “αG ヘスペリジン PA-LE” がヒト臍帯静脈内皮細胞およびヒト近位尿管上皮細胞に与える影響. *薬理と治療* 2018; 46 (10): 1665-74.
 - 17) 風間亜紀, 藤井文隆, 橋本俊嗣, Verbruggen M, 鈴木直子, 市川周平ほか. 赤ブドウ葉乾燥エキス含有製剤の経口摂取による下肢のむくみ軽減効果. *応用薬理* 2012; 83 (1/2): 1-7.
 - 18) 則松 (田村) 亜紀子, 森浩. 与那国島産ボタンボウフウを含有する飲料摂取による下肢むくみ改善効果. *日食科工会誌* 2012; 59 (10): 509-14.
 - 19) Chan A-W, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013; 346: e7586.
 - 20) Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2012; 10 (1): 28-55.
 - 21) IBM Corporation. IBM SPSS Advanced Statics 20. 2011. 72-73p.
 - 22) Verma AK, Garg A, Xu D, Bruner M, Fazel-Rezai R, Blaber AP, et al. Skeletal muscle pump drives control of cardiovascular and postural systems. *Sci Rep* 2017; 7: 1-8.
 - 23) Furuuchi R, Shimizu I, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Suda M, et al. Boysenberry polyphenol inhibits endothelial dysfunction and improves vascular health. *PLoS One* 2018; 13 (8): 1-16.
 - 24) 村上泉子, 遠藤真由美, 新井清一, 飯塚幸子, 栃原裕. 成人女性の身体形状に関する研究: 下肢部, 手指部および顔面部形状の日内変化. *日生理人類会誌* 1998; 3 (3): 109-18.
 - 25) Oyagbemi A, Omobowale T, Adedapo A, Yakubu M. Kola-viron, biflavonoid complex from the seed of garcinia kola attenuated angiotensin II- and lypopolysaccharide-induced vascular smooth muscle cell proliferation and nitric oxide production. *Pharmacogn Res* 2016; 8 (1): S50-5.
 - 26) 金子治, 弘行塚田., 石川好江, 川口由起子. 肌のくすみの計測(第1報). *日本化粧品技術者会誌* 1997; 31(1): 44-51.
 - 27) 松本雅之, 小林紀子, 保科蔵, 新井清一. “くま” 発生要因に関する研究. *日本化粧品技術者会誌* 2000; 34(2): 152-9.
 - 28) 宅見央子, 中村弘康, 釜阪寛, 米谷俊, 灘本智憲, 寺尾純二ほか. 糖転移ヘスペリジンの血流改善作用. *応用糖質科* 2011; 1 (2): 186-93.
 - 29) Pittayapruek P, Meehansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (6): 868.
 - 30) 三宅義明. カンキツ果実の三宝柑に含まれるフラボノイドとその抗酸化性. *日本食生活学会誌* 2017; 28 (1): 7-12.
 - 31) Matsui Y, Sugiyama K, Kamei M, Takahashi T, Suzuki T, Katagata Y, et al. Extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) seed containing high amounts of piceatannol inhibits melanogenesis and promotes collagen synthesis. *J Agric Food Chem* 2010; 58 (20): 11112-8.
 - 32) Jang J, Kim T-S, Cai J, Kim J, Kim Y, Shin K, et al. Perilla oil improves blood flow through inhibition of platelet aggregation and thrombus formation. *Lab Anim Res* 2014; 30 (1): 21-7.
 - 33) Kim TH, Kim HM, Park SW, Jung YS. Inhibitory effects of Yuzu and its components on human platelet aggregation. *Biomol Ther (Seoul)* 2015; 23 (2): 149-55.

受理日 (2018-12-26), 採択日 (2019-2-1)