

## 最終製品の届出『ストレスの緩和』【第12回届出News】

ストレス社会と呼ばれる現在では、メンタルヘルスが重要視されています。厚生労働省が推進している「二十一世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次））においても、「社会生活を営む上で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。」としています。このような社会的背景から、ストレス緩和の補助をする目的で機能性表示食品が販売されています。そこで、今回は「ストレスの緩和」に関する届出についての情報をお伝えします。

### ●表示しようとする機能性と主要アウトカム

ストレスに関する最終製品を用いた臨床試験は4件あり、いずれも表示しようとする機能性は、ストレスの他に疲労感や睡眠の質、腸内環境など複数のヘルスクレームを組み合わせていました（表1）。届出D279、E555、E745およびF263の試験では、ストレスを評価する唾液中コルチゾール、クロモグラニンA、心理的アンケート（以上主要アウトカム）の他に、睡眠の質や腸内環境の評価を行っていました。

### ●機能性評価指標

主観的なアンケート調査である Profile of Mood States (POMS) や Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)、Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) を機能性評価指標とした試験では、多様な質問項目から「疲労感」および「ストレス」を評価していました。これら指標の妥当性については[前回の届出 News『疲労感の軽減』](#)の中でご紹介しており

ます。もう一方の試験では、ストレスを評価する指標として主に Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI) や唾液中クロモグラニン A を用いていました。そこで、以下にこれらの指標についてまとめます。

### STAI<sup>1)</sup>

不安を定量的に二つの尺度（状態不安尺度、特性不安尺度）から評価する心理検査方法です。状態不安 (Anxiety State) は、測定時点での不安の強さ・不安状態を示し、特性不安 (Anxiety Trait) は、不安になりやすい性格傾向・比較的安定した不安傾向の個人差を示しています。両尺度とも20項目の質問が設けられており、日本語版も作成されています<sup>2)</sup>。

### 唾液中クロモグラニン A

精神的あるいは身体的なストレスを受けると、コルチゾールやカテコールアミンが血中に分泌され、心拍の亢進や血糖の上昇を促し、ストレスの対処に作用します<sup>3)</sup>。そのため、血中のコルチゾールやノルエピネフリン（カテコールアミンの1種）はストレスのバイオマーカーとして用いられます。クロモグラニン A はカテコールアミンの貯蔵に関与しており、血中にカテコールアミンと共に分泌されることが知られています。クロモグラニン A は血液、尿、および唾液より測定が可能ですが、唾液中のクロモグラニン A はストレスに対して高感度かつ迅速に反応するとされ、一般的な測定方法として用いられています<sup>4, 5)</sup>。唾液での測定は、非侵襲的で簡便であることが利点となります。また、血中ストレスマーカーの測定では採血自体がストレスの原因となるため誤差を生じさせる可能性があります。唾液ではその

リスクが小さいことも利点の一つです<sup>6)</sup>。

コルチゾールについても唾液での分析が可能ですが、精神的なストレスのみならず高強度運動時など身体的なストレスでも分泌が増加するとされています。一方で、唾液中クロモグラニン A は運動負荷時に明確な変化を示さないことから、非侵襲的な精神ストレスの指標として有用であるとされます。

### ●対象者の選定

本ヘルスクレームの中には、学術試験や国家試験を控えた大学生を対象にストレスを評価した試験がありました（表 1）。届出の際の説明資料には、臨床試験方法の科学的合理性や妥当性について、「健常な学生は、学術試験というイベントを前にストレス指標が一時的に増加し、試験終了後は元に戻ることから、学術試験によるストレスは日常的に起こりうる一時的な精神ストレスと判断できる」と記載されており、学術試験はストレス負荷の方法として広く用いられていることが説明されていました。また、本

試験においてもストレス指標が悪化しており、日常的に起こりうる一時的な精神ストレスのモデルとして妥当であることが確認されています。

一般の健常者を対象とした試験では、継続的・慢性的なストレスを対象としないことの補足説明において、「うつや気分障害の診断を受けていない健常者を対象としている。」と記載されており、慢性的・継続的にストレスを感じている方を除外することで、表示しようとする機能性を「一時的な」と設定していました。

弊社では、対象者の選定に関する不安や悩みなどを出来る限り解消するため、過去の知見や関連する文献を網羅的に調査し、より質の高い臨床試験を目指して適切なプロトコルをご提案します。さらに、消費者庁への届出代行や消費者庁からの問い合わせへの対応など、臨床試験から受理後の関連業務までの「トータルサポート」に取り組んでおりますので、ぜひお気軽にご相談ください。引き続き、皆様に満足いただけるような情報をお伝えしていきますので、今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。

表 1. 最終製品を用いて機能性『ストレスの緩和』の科学的根拠を示した学術論文の試験概要一覧

届出 No.	文献	関与成分	対象者	主要アウトカム	機能性評価指標	表示しようとする機能性
D279	Kato-Kataoka A, et al (2016) <sup>7)</sup>	乳酸菌 シロタ株 (L. カゼイ YIT 9029)	学術試験を控えた徳島大学医学部4年生の健常な医学部生の男女 (摂取開始8週目に1日間の進級試験を受験)	ストレスによる腹部不快感 (リッカートスケール)	VAS (ストレス感) 唾液中コルチゾール	一時的な精神的ストレスがかかる状況でのストレスをやわらげ、また、睡眠の質 (眠りの深さ、すっきりとした目覚め) を高める機能があります。さらに、腸内環境を改善する機能があることが報告されています。
	身体状態アンケート (日誌、STAI)					
D549	Kell G, et al (2017) <sup>9)</sup>	サフラン由来クロシン サフラン由来サフラナル	18~77歳の健常な成人男女 (気分の低下を自覚する方)	POMS	POMS PANAS DASS	一時的なストレスや疲労感を軽減させる機能があります。
D654						
E555	Nishida K, et al (2019) <sup>10)</sup>	CP2305ガセリ菌 (L. gasseri CP2305)	医師国家試験を控えた徳島大学医学部6年生の男女 (摂取開始26週目に2日間の国家試験を受験)	STAI	STAI VAS (イライラ感、腹部不快感) 唾液中クロモグラニン A	健康な方の日常生活における不安感、気分の落ち込み、精神的ストレスを緩和し、睡眠の質 (眠りの深さ) を高め、腸内環境を改善する機能があります。
E745				GHQ-28		
F263				HADS VAS		

【参考文献】

- 1) Kvaal K, et al. The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): The state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(7):629-34.
- 2) 中里ら, 新しい不安尺度 STAI 日本版の作成 - 女性を対象とした成績. *心身医*. 1982;22(2):108-12.
- 3) 中根. 新規精神的ストレス指標としての唾液中クロモグラニン A. *豊田中央研究所 R&D レビュー*. 1999;34(2):17-22.
- 4) 山口. 唾液マーカーでストレスを測る. *日薬理誌*. 2007;129(2):80-4.
- 5) 中村ら, 医師測定による血圧上昇と唾液中クロモグラニン A. *日大医誌*. 2011;70(3):179-85.
- 6) 井澤ら, 唾液を用いたストレス評価 -採取及び測定手順と各唾液中物質の特徴-. *日補完代替医療会誌*. 2007;4(3):91-101.
- 7) Kato-Kataoka A, et al. Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* Strain Shirota Preserves the Diversity of the Gut Microbiota and Relieves Abdominal Dysfunction in Healthy Medical Students Exposed to Academic Stress. *Appl Environ Microbiol*. 2016;82(12):3649-58.
- 8) Takada M, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1027-36.
- 9) Kell G, et al. affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus L.*) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2017;33:58-64.
- 10) Nishida K, et al. Health Benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2019;11(8):1859.