

乳酸菌加熱死菌体を添加したニゲロオリゴ糖液糖摂取 がアトピー性皮膚炎患者の皮膚症状と 免疫機能に及ぼす影響



Effects of Intake of Syrup Supplemented with Nigeroooligosaccharides and Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 on Skin Symptom and Immune Function in Patients with Atopic Dermatitis



室崎 伸二¹⁾ 四本 秀昭²⁾ 久保 秀徳³⁾
野元 茂⁴⁾ 宇宿 一成⁵⁾ 片平 充彦⁶⁾
島田 辰彦⁷⁾ 西 正行⁸⁾ 久留 博史⁹⁾
四本 信一¹⁰⁾ 山本 佳弘¹¹⁾ 野本亀久雄¹¹⁾

ABSTRACT

Background The increasing prevalence of atopic diseases over the last few decades is thought to be due to reduced exposure to environmental microbes. Improvement of public hygienic environment may reduce type 1 helper T (Th1) response, thereby increasing our risk for developing allergies.

Objective To study the effects of nigeroooligosaccharides (NOS) and heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 (HK-LP), both of which are known to enhance Th1 immune response, on skin symptom and immune function in patients with atopic dermatitis.

Methods A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study comprising 45 patients with atopic dermatitis was carried out for 12 weeks. The subjects were randomized to receive syrup (10g/day) containing NOS (3g) and HK-LP (10mg) or matching syrup. The patients received appropriate therapy during the study. Itching score and clinical usefulness of the syrup were evaluated during and after the study. Cell surface expression of activation marker CD64 on monocytes, total serum IgE level and peripheral blood eosinophil counts were measured for assessing immune function before and after the study.

Results Itching scores and clinical findings were not different between groups. However, in patients with severe dermatitis, itching score was reduced in 6 of 7 patients in NOS and HK-

¹⁾ ハウスウェルネスフーズ株式会社 研究開発部 ²⁾ 四本皮膚科クリニック ³⁾ 久保皮膚科 ⁴⁾ 野元ひふ科クリニック ⁵⁾ 宇宿ひふ科クリニック ⁶⁾ 片平皮膚泌尿器科 ⁷⁾ 島田ひふ科 ⁸⁾ ひふ科形成外科西クリニック ⁹⁾ ひざどめ皮膚科クリニック ¹⁰⁾ 四本信一皮膚科 ¹¹⁾ 九州大学名誉教授

Shinji Murotsuki and Yoshihiro Yamamoto : Research & Development Department, House Wellness Foods Corp. ; Hideaki Yotsumoto : Yotsumoto Dermatology Clinic ; Hidenori Kubo : Kubo Dermatology Clinic ; Shigeru Nomoto : Nomoto Dermatology Clinic ; Kazunari Usuki : Usuki Clinic ; Yoshihiko Katahira : Katahira Dermatology Clinic ; Tokihiko Shimada : Shimada Dermatology Clinic ; Masayuki Nishi : Dermatology and Plastic Surgery, Nishi Clinic ; Hirofumi Hisadome : Hisadome Dermatology Clinic ; Shinichi Yotsumoto : Yotsumoto Shinichi Dermatology Clinic ; Kikuo Nomoto : Professor Emeritus, Kyushu University

LP group while in only 1 of 4 patients in control group ($p = 0.088$). In addition, itching score was also reduced in 7 of 8 patients in NOS and HK-LP group while in 3 of 8 patients in control group ($p = 0.059$), in patients with long history of dermatitis. Proportion of patients with increase in either frequency or intensity of CD64 on monocytes was significantly higher in NOS and HK-LP group than in control group ($p = 0.044$). Seasonal decrease in total serum IgE level was observed in control group but not in NOS and HK-LP group. Peripheral blood eosinophil counts did not change in both groups.

Conclusion In the present study, we could not clearly show the effectiveness of syrup containing NOS and HK-LP on patients with atopic dermatitis. However, the results that subjects taken NOS and HK-LP had increase in activation marker on monocytes in conjunction with trend towards reduction in itching score in patients with either severe dermatitis or long history of dermatitis suggest the usefulness of agents enhancing Th1 response on patients with atopic dermatitis. (Jpn Pharmacol Ther 2006 ; 34 : 1087 - 96)

KEY WORDS Atopic dermatitis, Itching score, Immune function, Nigeroooligosaccharides, *Lactobacillus plantarum*

はじめに

アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、多彩な非特異的刺激性反応および特異的アレルギー反応によって引き起こされる¹⁾。アトピー性皮膚炎を含むアレルギー疾患は、先進国において近年増加しているが、この現象を説明する仮説として衛生仮説 (hygiene hypothesis) が提唱されている。これによると、衛生状態の改善により、種々の微生物へ曝露される機会が減少したために、免疫系の発達に支障をきたし、その結果として免疫疾患の一つであるアレルギーが増加したと考えられている。すなわち、微生物曝露への依存度が高い1型ヘルパーT (Th1) 細胞の機能が低下し、その結果相対的にTh2細胞の機能が亢進し、アレルギーを発症しやすくなったとされている。このような機序から、細菌またはその菌体成分によるアトピー性皮膚炎治療の可能性も考えられている²⁾。

ニゲロオリゴ糖 (NOS) は、D-グルコースが α -1,3-グルコシド結合した二糖類であるニゲロースやニゲロシルマルトオリゴ糖等の総称であり、*Acremonium* 属由来の酵素を用いて工業的に製造されている³⁾。われわれは、NOSがインターロイキン12 (IL-12) およびインターフェロン γ (IFN- γ) の産生を増強することを報告している⁴⁾。IL-12は

Th1型免疫応答を誘導するサイトカインとして中心的役割を果たしており⁵⁾、IFN- γ はTh1型免疫応答において重要な役割を担っている⁶⁾。これらのことから、NOSはTh1型免疫応答をとくに増強させると推察される。

Lactobacillus plantarum L-137の加熱死菌体 (HK-LP) は、IL-12の産生を強力に誘導することを、われわれはすでに報告している⁷⁾。HK-LPは、IL-12依存的にTh1型免疫応答を増強し、Th1型免疫応答の増強により病態の改善が図られる食物アレルギーモデルマウスや担癌マウスにおいて有効であった^{8,9)}。

さらに、健常者を対象とした経口摂取試験において、NOSは末梢血単核球の芽球化反応を有意に上昇させ、ヒトにおける免疫機能増強作用が示されている¹⁰⁻¹²⁾。一方、HK-LPに関しても、健常者を対象とした経口摂取試験において、末梢血CD4陽性T細胞のTh1/Th2比を有意に上昇させ、末梢血単核球の芽球化反応も有意に上昇させており、NOSと同様の作用が示されている¹³⁾。これらの試験では、健康に関連した生活の質 (QOL) の向上も同時に認められており、NOSおよびHK-LPは健康上のアウトカム向上に役立つ食品成分であることが示唆されている。

今回われわれは、Th1型免疫応答の低下がその発症にある程度関与していると予測されるアトピー性

表 1 痒みの評価基準

スコア	日中の痒みの状態	夜間の痒みの状態
1	いてもたってもいられない痒み	痒くてほとんど眠れない
2	かなり痒く、人前でもかく	痒くて目が覚める
3	ときに手がゆき、軽くかく	かけば、眠れる
4	ときにむずむずするが、かくほどではない	かかなくても、眠れる
5	ほとんど痒みを感じない	ほとんど痒みを感じない

皮膚炎患者を対象に、Th1型免疫応答を増強させるNOSおよびHK-LPを含有するシロップを摂取する試験を行い、皮膚症状と免疫機能に及ぼす影響を検討した。

I 試験方法

1 対象

試験は、中等度から高度のアトピー性皮膚炎患者45名(平均年齢31歳, 男性28名, 女性17名)を対象とし、平成16年10月から平成17年7月の期間に、四本皮膚科クリニック、久保皮膚科、野元ひふ科クリニック、宇宿ひふ科クリニック、片平皮膚泌尿器科、島田ひふ科、ひふ科形成外科西クリニック、ひさどめ皮膚科クリニックおよび四本信一皮膚科において倫理的原則を遵守のうえ、多施設共同臨床試験倫理委員会(鹿児島市)の承認のもとに実施した。

被験者には、試験の目的および方法、予測される臨床上の効果および不利益、自由参加であること、参加に同意しても随時撤回できることなどを十分に説明したうえで、自由意思による同意を文書により得た。なお、未成年の被験者の同意については保護者から同意文書を取得した。

2 被験食品

ニゲロオリゴ糖液糖(NOS含有量30%, 日本食品化工(株))10gあたりに乳酸菌加熱死菌体製剤(HK-LP含有量20%, ハウスウェルネスフーズ(株))50mgを添加したものを試験食品とし、対照食品にはハイマルトースシラップMC-45(全糖量71%, 日本食品化工(株))を用いた。両被験食品をそれぞれ同一のアルミ蒸着フィルムチューブ(放出重量10g)に充填し、被験食品間の識別を不能とした。

3 摂取方法および摂取期間

本試験はNOSとHK-LPを含有する食品摂取群

(試験群)および対照食品摂取群(対照群)の2群からなる二重盲検比較試験とした。被験者の各群への割付けは無作為に行った。被験者に1日あたり、試験群にはHK-LPを添加したニゲロオリゴ糖液糖チューブ1本を、対照群にはハイマルトースシラップMC-45チューブ1本を与え、任意の時間に任意の方法で摂取するよう指示し、12週間の摂取試験を行った。なお、試験期間中の治療は、基本的に従来どおりの治療を続けた。

4 調査項目

1) 被験者背景

試験開始前に被験者イニシャル、性別、年齢、アトピー性皮膚炎の罹患期間、症状および重症度、他のアレルギー疾患の有無および他の疾患の有無を調査した。

2) 治療方法

試験期間中に使用した薬剤は、その名称、使用量、使用期間を記録した。

3) 皮疹重症度判定

皮疹の重症度については、腫脹、浮腫、湿潤・苔癬化、紅斑、鱗屑、丘疹、掻破痕、痒疹結節などの状態およびその範囲を総合的に考慮して、被験食品摂取開始時、摂取4週後、8週後および12週後に担当医師が、5:高度、4:中等度、3:軽度、2:軽微、1:なし、の5段階で評価した。

4) 摂取状況

被験食品の摂取状況は、摂取4週後、8週後および12週後に、「ほぼ指示どおり摂取した」「ときどき忘れた」「半分以上摂取しなかった」「ほとんど摂取しなかった」の4段階で調査した。

5) 臨床有用性

試験期間を通じての全般的改善度を総合して、担当医師が、1:きわめて有用、2:有用、3:やや有用、4:有用とは思われない、5:好ましくない、

の5段階で評価した。

6) 痒み自己評価

被験食品摂取開始時、摂取4週後、8週後および12週後に痒みの評価基準¹³⁾(表1)に基づき、日中および夜間の痒みの程度を被験者が自己評価した。いずれも痒みの少ない順から5点~1点とし、その合計点を求めた。痒みの改善度は摂取前後の合計点の変化が、1点以上を「軽減」、1点未満を「不変」に順位づけした。

7) 臨床検査

被験食品摂取開始時および12週後に採血し、①血清総IgE濃度、②血液好酸球数、③血液単球CD64抗原(FcγR1)発現頻度および強度を測定した。

総IgE濃度は血清を調製し、蛍光酵素免疫測定法により求めた¹⁴⁾。好酸球数はRF/DCインピーダンス方式および鏡検法(間接法)により求めた¹⁵⁾。血液単球のCD64抗原の発現はフローサイトメトリーで調べた。全血をフルオレセインイソチオシアネートで標識した抗ヒトCD64モノクローナル抗体で染色し、FACSCalibur(Becton Dickinson)に供した。単球画分を前方散乱と側方散乱から同定し、単球上のCD64抗原の発現頻度および発現強度を求めた。

総IgE濃度および好酸球数は「上昇または不変」および「低下」に順位づけした。単球CD64抗原発現は、発現頻度の上昇あるいは発現強度の上昇がみられたものを「上昇」に、それ以外を「低下」に順位づけした。

8) QOL

被験食品摂取開始時および12週後に、身体的事項および精神心理的事項に関する25項目の質問に対して3選択肢から回答する自己記入方式の調査書¹⁶⁾(附表)により、被験者の健康関連QOLを調査した。各項目ともQOLがよいと思われる順から3点、2点、1点とし、25質問項目の合計点(最低25点~最高75点)でQOLを評価した。QOLの向上度は摂取前後のQOL合計点の変化が、1点以上増加を「向上」、0点を「不変」、-1点以下を「低下」に順位づけした。

9) 有害事象

被験食品摂取期間中に認めた有害事象は、症状、程度、発現日、処置、経過および被験食品との因果

関係を調査した。因果関係は「なし」「疑いあり」「あり」「不明」の4段階で判定した。

5 中止脱落基準

重篤な症状が発現した場合、被験者から中止の申し出があった場合、あるいはそれ以外の理由で担当医師が中止と判断した場合は、すみやかに当該被験者の摂取を中止できることとした。摂取中止のときは、中止の理由および摂取中止の判断が医師の判断か、被験者の判断によるものであるかを記入することとした。

6 統計解析

1) 解析対象者背景

性別の群間比較はフィッシャーの直接確率計算法により、皮疹重症度の群間比較はマン・ホイットニ検定により、年齢、アトピー性皮膚炎罹患期間、痒みの自己評価合計点、臨床検査値およびQOL合計点の群間比較はt検定により行った。

2) 評価項目

各評価項目を2段階あるいは3段階に順位づけし、それぞれフィッシャーの直接確率計算法あるいはマン・ホイットニ検定により群間比較した。

3) 層別解析

解析対象者を、①皮疹重症度が「軽度」、「中等度」および「高度」、②アトピー性皮膚炎の罹患期間が年齢の「75%未満」および「75%以上」、の3段階あるいは2段階に階層化し、臨床有用性および痒みの改善度の群間比較を行った。

解析は統計ソフトウェアStatView(Abacus Concepts, Berkeley, CA)を用いて行い、各検定において、危険率が5%未満の場合を「有意差あり」とし、10%未満の場合は「傾向あり」とした。

II 結 果

1 解析対象および摂取状況

被験者の内訳を図1に示した。本試験において無作為化された被験者は45名で、22名を対照群、23名を試験群に割り付けた。試験の中止脱落例は対照群で1名、試験群で4名だった。これらのうち、対照群1名と試験群3名は来院がないため脱落とし、試験群1名は被験者から中止の申し出があったため中止とした。試験終了者は対照群で21名、試験群

で19名であったが、対照群の3名は幼児であり、痒み自己評価およびQOL評価における信頼性が低いことに加えて、成長に伴う自然治癒と被験食品の効果との区別がつけにくいと解析対象からは除外した。その結果、対照群18名、試験群19名を解析対象者とした。なお、対照群2名、試験群3名において、痒み自己評価申告書およびQOL調査書の回収ができなかったため、痒み改善度およびQOLは対照群16名、試験群16名を対象に解析した。

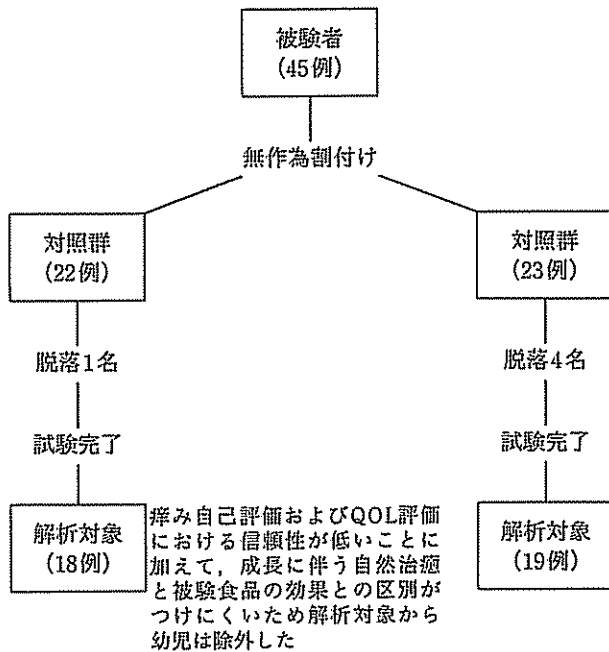


図 1 被験者の内訳

被験食品の摂取状況は、対照群6名および試験群の3名の摂取状況が「ときどき忘れた」だったが、解析には影響なしとした。他の被験者は「ほぼ指示どおり摂取した」だった。また、対照群2名、試験群3名において摂取状況申告書が回収できなかったが、解析対象者とした。

2 被験者背景

解析対象者背景を表2に示した。性別、年齢、皮疹重症度、アトピー性皮膚炎罹患期間、痒み自己評価合計点およびQOL合計点は、2群間に差はなかった。被験食品摂取前の臨床検査値にも群間差はみられなかった。

3 評価項目

1) 有用性評価

各評価項目を2段階あるいは3段階に順位づけし、群間比較した結果を表3に示した。臨床有用性および痒み改善度に、対照群と試験群間の有意差はなかったが、臨床有用性に関しては対照群の成績が、痒み改善度に関しては試験群の成績がわずかに上回っていた。臨床有用性および痒み改善度について、皮疹重症度およびアトピー性皮膚炎の罹患期間による層別解析を行い、その結果を表4および表5に示した。皮疹の程度が高度である患者において、試験群で7例中6例が痒みが軽減したのに対して対照群では4例中1例であり、試験食品摂取による痒みの軽減傾向が認められた ($p = 0.088$)。同様に、アト

表 2 解析対象者背景*

項目	分類	対照群	試験群	p 値
		18 名	19 名	
性別	男	9	12	0.317
	女	9	7	
年齢(歳)		30.8±12.8	32.8±14.2	0.655
皮疹重症度	軽度	1	5	0.754
	中等度	11	6	
	高度	6	8	
皮膚炎罹患期間(歳)		17.0±10.2	16.8±8.6	0.946
痒みの自己評価(合計点)		6.1±1.1	5.7±1.1	0.294
QOL(合計点)		66.9±4.4	66.1±6.1	0.669
総 IgE(IU/mL)		3499±4889	5660±6125	0.245
好酸球(10 ³ /mL)		494±455	431±328	0.628
CD64 発現頻度(%)		84.7±6.2	85.6±6.1	0.645
CD64 発現強度(ch)		348±93	366±148	0.651

*平均値±標準偏差

ピー性皮膚炎の罹患期間の長い患者において、試験群で8例中7例が痒みが軽減したのに対して対照群では8例中3例であり、試験食品摂取による痒みの

軽減傾向が認められた ($p = 0.059$)。一方、臨床有用性に関しては、皮疹重症度および罹患期間に関わらず、群間差はみられなかった。

2) 臨床検査

アレルギー疾患発症の引き金となるIgE抗体は、対照群において18例中14例が低下しており、試験群と比べ有意な低下だった(表3, $p = 0.043$)。試験開始前と終了時の総IgE値の実測値を群内比較しても、対照群では12.8%低下していたのに対して、試験群では2.3%の低下であり、対照群でのみ有意な低下が認められた ($p = 0.002$ および $p = 0.155$, ウィルコクソン符号順位和検定)。

I型アレルギーで増加する炎症細胞の一つである好酸球の数は、両群ともに増減が認められず、群間差もみられなかった(表3)。

単球の活性化マーカーとして調べたCD64抗原は、試験群において18例中14例が上昇しており、対照群と比べ有意な上昇だった(表3, $p = 0.043$)。

3) QOL

身体的事項および精神心理的事項に関する25項目の質問を順位づけし、それらの合計点評価した

表 3 各評価項目の群間比較

評価項目	判定	例数		p 値
		対照群	試験群	
臨床有用性	有用性なし	7	10	0.150
	やや有用	4	7	
	有用	7	2	
痒み改善度	不変	7	4	0.229
	軽減	9	12	
総 IgE 濃度	上昇または不変	4	10	0.043
	低下	14	8	
好酸球数	上昇または不変	9	9	1.000
	低下	9	9	
単球 CD64 発現	低下	10	4	0.043
	上昇	8	14	
QOL	低下	3	4	0.855
	不変	6	5	
	向上	7	7	

表 4 皮疹重症度別有用性の群間比較

評価項目	判定	軽度			中等度			高度		
		例数		p 値	例数		p 値	例数		p 値
		対照群	試験群		対照群	試験群		対照群	試験群	
臨床有用性	なし	1	3	0.480	3	4	0.164	3	3	0.680
	やや有用	0	2		4	1		0	4	
	有用	0	0		4	1		3	1	
痒み改善度	不変	1	1	0.400	3	2	0.861	3	1	0.088
	軽減	0	3		8	3		1	6	

表 5 アトピー性皮膚炎罹患期間別有用性の群間比較

評価項目	判定	年齢の 75%未満			年齢の 75%以上		
		例数		p 値	例数		p 値
		対照群	試験群		対照群	試験群	
臨床有用性	なし	2	4	0.166	5	6	0.445
	やや有用	2	4		2	3	
	有用	5	2		2	0	
痒み改善度	不変	2	3	0.500	5	1	0.059
	軽減	6	5		3	7	

QOL向上度を表3に示した。QOLの低下、不変、向上とも対照群と試験群間に差は認められなかった。

6 有害事象

有害事象は1例報告された。試験食品を摂取した1名(女性, 79歳)の「胃のむかつき」であり、程度は軽度、因果関係は不明とされた。内容は、試験食品開始から7週間経過したころから胃のむかつきがあり、被験者の判断で試食を中止すると症状はやや軽減した。胃粘膜保護剤の投与により症状は消失し、その後の再燃は認められなかった。

III 考 察

NOSおよびHK-LPはTh1型免疫応答を増強させることが認められているので^{4,7)}、今回われわれは、Th1型免疫応答の低下がその発症にある程度関与していると予測されるアトピー性皮膚炎患者にNOSとHK-LPを含有する食品を与え、皮膚症状と免疫機能に及ぼす影響を調べた。全被験者を対象とした解析では、臨床有用性および痒み改善度に及ぼすNOS・HK-LP含有食品の影響は認められなかったが、皮疹の程度が高度な患者あるいはアトピー性皮膚炎の罹患期間が長い患者を対象に解析すると、NOS・HK-LP含有食品による痒みの軽減傾向が認められた。このような対象者は通常の治療に対して抵抗性をもつと考えられるので、NOS・HK-LPによる痒みの軽減が僅かであっても、有用な結果であると考えられる。

今回、単球の活性化マーカーとして調べたCD64抗原の発現がNOS・HK-LP含有食品により有意に上昇していた。CD64抗原(FcγR I)はIgGの高親和性の受容体で、単体のIgG1およびIgG3への結合能を有する。CD64抗原の発現は、以前はマクロファージおよび単球に特異的と考えられていたが、IFN-γで活性化を受けた好中球もCD64抗原を発現することが示されている¹⁷⁾。IFN-γにより単球のCD64抗原も発現が上昇し、同時に生体防御能も上昇することから¹⁸⁾、今回、CD64抗原発現を単球活性化マーカーとして測定した。喘息患者を対象とした試験においては、喀痰中のマクロファージのCD64抗原発現と貪食能が相関することが認められ

ている。同抗原の発現強度が低下すると気道機能が低下し、同時に炎症マーカーも増悪していたので¹⁹⁾、単球系の活性の低下による炎症の悪化が示唆されている。今回、NOS・HK-LP含有食品によりCD64抗原の発現が上昇したことから、単球系活性化による炎症緩和が起こった可能性が考えられ、それにより、痒みが軽減したのかもしれない。単球系の貪食能が向上すると、皮膚炎局所での異物排除能も高まり、その結果過剰な免疫応答が誘導されなくなり、痒みの低減につながるという機序も考えられる。

血清IgE抗体濃度は、対照群において、試験開始前に比べて終了時は有意に低下しており、低下者の割合も対照群が試験群に比べて有意に多かった。その原因として、季節変動による影響が考えられる。ヤケヒョウダニ感受性の喘息患者を対象に、IgE抗体価の季節変動を調べた報告では、9月に比べて6月および12月の総IgEおよび抗ヤケヒョウダニIgEは有意に低値を示しており、ヤケヒョウダニアレルゲン量の季節変動(冬季に低下)との相関が示されている²⁰⁾。また、白樺花粉(飛散時期5月頃から)アレルギー患者を対象に、IgE抗体価の季節変動を調べた報告では、花粉飛散前の4月が総IgEおよび抗白樺花粉IgEがもっとも低値を示し、8月から11月にかけては高値となり、2月には低下しており、明確な季節変動の存在が報告されている²¹⁾。今回の被験者はアトピー性皮膚炎患者であり、感作されている抗原は不明であるが、アトピーとの関連が強いアレルゲンであるハウスダストやヤケヒョウダニに感作されている可能性が考えられ、このような抗原との接触は冬から春にかけて減少し、それに伴い特異的および総IgEが低下することが予測される。実際に、全被験者を対象に、試験終了時期とIgE変化の相関を調べると、1月から4月にかけて試験を終了した被験者でIgEは低下するという有意な相関が得られ、季節変動がみられた(データ示さず)。このような季節変動を受けた可能性のある被験者は、対照群で14名、試験群で11名であり、対照群での割合が高かったことが、総IgE濃度の有意な低下に寄与した可能性が考えられる。

さらに感作抗原について考えると、スギ花粉またはヒノキ花粉は3月頃から増えるので、ハウスダストやヤケヒョウダニの季節変動とは異なり、IgEの

変動も異なることが予測される。実際に、花粉症が疑われる被験者では、ダニアレゲン等の低下に伴う総IgEの低下はみられなかった(データ示さず)。このような被験者を除外し、ダニアレゲン等の季節変動の影響を受けた可能性のある被験者を求めると、対照群で10名、試験群で6名であり、対照群の割合の高さが、総IgE濃度の低下に影響したものと考えられる。

一方で、試験群では単球の活性化を受けた被験者が多かった。単球の活性化とIgE産生との相関については、単球をLPSで活性化するとCD14依存的にIgE産生が促進されることや²⁰⁾、IL-4によるIgEの産生促進に単球の存在が欠かせないことが²¹⁾、報告されている。本試験でも、単球の活性化を受けた被験者では、ダニアレゲン等の低下による総IgEの低下はみられなかった(データ示さず)。このような被験者を除外し、ダニアレゲン等の季節変動の影響を受けた可能性のある被験者を求めると、対照群で9名、試験群で2名であり、このため、対照群では総IgE濃度が低下したのかもしれない。

したがって、今回の試験で対照群の血清総IgE濃度が有意に低下したのは、ハウスダストやヤケヒョウダニなどの抗原との接触が減少した影響を受けた結果と考えられ、一方、試験群では、これらの抗原との接触が減少しても、花粉への曝露や単球活性化の影響を受けた者が多かったためにIgEは低下しなかったものと推測される。

ま と め

アトピー性皮膚炎患者を対象に、ニゲロオリゴ糖(NOS)と*Lactobacillus plantarum* L-137の加熱死菌体(HK-LP)の混合物が皮膚症状と免疫機能に及ぼす影響を、ハイマルトースシラップを対照として二重盲検法により比較検討した。NOSとHK-LPの混合物は、摂取量をそれぞれ1日あたり3gおよび10mgとし、任意の時間に任意の方法で12週間摂取された。試験期間中、被験者は通常の治療を受け、皮膚症状として、痒みの自己申告を4週ごとに行い、臨床有用性は試験終了時に評価した。免疫機能として、単球CD64抗原発現、血清総IgE濃度および血液好酸球数を試験前後に測定した。

痒みスコアの変化および臨床有用性は群間差がみられなかった。しかしながら、皮疹の程度が高度の患者においては、NOS・HK-LP群で低下者が7名中6名だったのに対して、対照群では4名中1名であった($p = 0.088$)。同様に、皮疹の罹患歴が長い患者においては、NOS・HK-LP群で低下者が8名中7名だったのに対して、対照群では8名中3名であった($p = 0.059$)。単球上のCD64抗原の発現頻度あるいは発現強度が上昇した患者の割合は、NOS・HK-LP群が対照群より有意に高かった($p = 0.044$)。季節変動によると考えられる血清総IgEレベルの低下が対照群では認められたが、NOS・HK-LP群ではみられなかった。好酸球数は両群とも変化しなかった。

本試験では、アトピー性皮膚炎患者に対するNOSとHK-LP混合物の明確な有用性は見いだせなかったが、NOSとHK-LP混合物により単球活性化マーカーが上昇し、同時に、皮疹の高度な患者や罹患歴の長い患者において、痒みの程度が軽減する傾向を示したことは、Th1型免疫応答を上昇させる食品組成物がアトピー患者にとって有用であることを示唆する結果だった。

文 献

- 1) 古江増隆, 古川福実, 秀道広, 竹原和彦. 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004改訂版. 日皮会誌2004; 114: 135-42.
- 2) 須藤信行, 久保千春. Hygiene hypothesisから見たアトピー性皮膚炎の治療. アレルギー・免疫2004; 11: 1112-7.
- 3) Konishi Y, Shindo K. Production of nigerose, nigerosyl glucose, and nigerosyl maltose by *Acremonium* sp. S4G13. *Biosci Biotech Biochem* 1997; 61: 439-42.
- 4) Murosaki S, Muroyama K, Yamamoto Y, Kusaka H, Liu T, Yoshikai Y. Immunopotentiating activity of nigerooligosaccharides for the T helper 1-like immune response in mice. *Biosci Biotech Biochem* 1999; 63: 373-8.
- 5) Trinchieri G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. *Immunol Today* 1993; 14: 335-8.
- 6) Gajewski TF, Schell SR, Nau G, Fitch FW. Regulation of T-cell activation: differences among T-cell subsets. *Immunol Rev* 1989; 111: 79-110.
- 7) Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K, Inokuchi T, Kusaka H, Ikeda H, et al. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by

- stimulation of IL-12 production in mice. J Allergy Clin Immunol 1998 ; 102 : 57-64.
- 8) Murosaki S, Muroyama K, Yamamoto Y, Yoshikai Y. Antitumor effect of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 through restoration of impaired interleukin-12 production in tumor-bearing mice. Cancer Immunol Immunother 2000 ; 49 : 157-64.
 - 9) 室崎伸二, 池松秀之, 山本佳弘, 湯上進, 野本亀久雄. ニゲロオリゴ糖液糖摂取が健常高齢者の免疫機能とQOLに及ぼす影響. 薬理と治療 2001 ; 29 : 815-26.
 - 10) 室崎伸二, 池松秀之, 広瀬義隆, 山本佳弘, 湯上進, 野本亀久雄. 青壮年の免疫機能とQOLに及ぼすニゲロオリゴ糖液糖摂取の影響. 薬理と治療 2002 ; 30 : 81-90.
 - 11) Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Ikematsu H, Nomoto K. Nigeroooligosaccharides augments mitogen-induced proliferation and suppresses activation-induced apoptosis of human peripheral blood mononuclear cells. Immunopharmacol Immunotoxicol 2004 ; 26 : 387-99.
 - 12) Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Yoshikai Y, Tsuru T. Daily intake of heat-killed *lactobacillus plantarum* L-137 augments acquired immunity in healthy adults. J Nutr (in press).
 - 13) 川島眞, 中川秀己, 原田昭太郎. 皮膚癌痒症に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討. 臨床医薬 2002 ; 18 : 319-34.
 - 14) 島津伸一郎, 榎本雅夫. 小児期の血清総IgE値の正常値についてキャップIgE FEIA (ファルマシア) による検討. アレルギーの領域 1995 ; 2 : 920-5.
 - 15) 日野志郎. 臨床検査講座 15 血液学. 第3版. 医歯薬出版 ; 1977. p. 140-2.
 - 16) 池松秀之. 高齢者における免疫ミルク錠の使用経験. 診断と治療 2000 ; 88 : 1945-8.
 - 17) Shen L, Guyre PM, Fanger MW. Polymorphonuclear leukocyte function triggered through the high affinity Fc receptor for monomeric IgG. J Immunol 1987 ; 139 : 534-8.
 - 18) Schiff DE, Rae J, Martin TR, Davis BH, Curnutte JT. Increased phagocyte Fc γ RI expression and improved Fc γ -receptor-mediated phagocytosis after *in vivo* recombinant human interferon-gamma treatment of normal human subjects. Blood 1997 ; 90 : 3187-94.
 - 19) Alexis NE, Soukup J, Nierkens S, Becker S. Association between airway hyperreactivity and bronchial macrophage dysfunction in individuals with mild asthma. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001 ; 280 : L369-75.
 - 20) Nahm DH, Park HS, Kang SS, Hong CS. Seasonal variation of skin reactivity and specific IgE antibody to house dust mite. Ann. Allergy Asthma Immunol 1997 ; 78 : 589-93.
 - 21) Möller C, Elsayed S. Seasonal variation of the conjunctival provocation test, total and specific IgE in children with birch pollen allergy. Int Arch Allergy Appl Immunol 1990 ; 92 : 306-8.
 - 22) Vercelli D, Baldini M, Martinez F. The monocyte/IgE connection : may polymorphisms in the CD14 gene teach us about IgE regulation? Int Arch Allergy Immunol 2001 ; 124 : 20-4.
 - 23) Punnonen J, de Waal Malefyt R, van Vlasselaer P, Gauchat JF, de Vries JE. IL-10 and viral IL-10 prevent IL-4-induced IgE synthesis by inhibiting the accessory cell function of monocytes. J Immunol 1993 ; 151 : 1280-9.

附表 健康関連 QOL 調査書

質問事項	スコア		
	3	2	1
次のような症状がありますか？			
1. 頭痛・頭重	ない	かるい	つよい
2. めまい・立ちくらみ	ない	かるい	つよい
3. 肩こり	ない	かるい	つよい
4. 動悸	ない	かるい	つよい
5. 顔面紅潮	ない	かるい	つよい
6. しびれ感	ない	かるい	つよい
7. むくみ	ない	かるい	つよい
8. 息切れ	ない	かるい	つよい
9. 下痢	ない	かるい	つよい
10. 便秘	ない	かるい	つよい
11. 関節の痛み・腫れ・強ばり	ない	かるい	つよい
12. 風邪引きやすい	ない	すこし	ある
身体の調子についてお聞かせ下さい。			
13. 一寸歩いたりするとすぐ疲れますか	ない	少し	よくある
14. のどがよく乾きますか	ない	少し	よくある
15. 食欲はありますか	ある	少し	ない
16. 食べ物はおいしいですか	うまい	まあまあ	まずい
17. 朝起きた時疲れが残っていますか	ない	少しある	ある
睡眠についてお聞かせ下さい。			
18. 寝つきはよいですか	よい	あまり良くない	悪い
19. 夜間排尿(小便)に起きますか	起きない	時々	よく起きる
20. 寝てもすぐ目が覚めますか	ない	時々	よく覚める
21. 悪い夢をよく見ますか	見ない	たまに	よく見る
日頃の気分についてお聞かせ下さい。			
22. 気分爽快ですか	はい	ふつう	爽快でない
23. いらいらすることがありますか	ない	時々	よくある
24. 何となく不安に駆られることがありますか	ない	時々	よくある
25. 気分が落ち込むことがありますか	ない	時々	よくある

* * *