症例報告

犬アトピー性皮膚炎の柴犬2例における 酸性キシロオリゴ糖の使用経験

Administration of 4-O-methyl-glucurono-xylooligosaccharides to Two Shiba-inu with Atopic Dermatitis

池水智博^{1)*} 山田一孝²⁾ 安住尚也³⁾
高橋徹成³⁾ 小嶋 靖³⁾ 池水昭一³⁾

¹⁾北条動物病院, ²⁾帯広畜産大学畜産学部獣医学科臨床獣医学講座, ³⁾王子製紙(株)研究開発本部

Tomohiro Ikemizu^{1)*}, Kazutaka Yamada²⁾, Naoya Azumi³⁾,
Tetsunari Takahashi³⁾, Yasushi Kojima³⁾, Shoichi Ikemizu³⁾

¹⁾Hojo Animal Hospital, ²⁾Clinical Veterinary Science, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine,

³⁾Oji Paper Co., Ltd. Research and Development Division

要 約: 犬アトピー性皮膚炎 (Canine Atopic Dermatitis, CAD) と診断した柴犬2例に酸性キシロオリゴ糖 (4-O-methyl-glucurono-xylooligosaccharides, MeG-XOS) を経口投与した。その結果, いずれの症例においても, 投与後に皮膚炎および痒みの改善, 発毛が認められた。また自験例では投与後に, アレルゲン特異的血清IgE抗体検査において陽性項目数の減少が認められたとともに, 投与後も陽性であった項目については, 投与前と比較して抗体価の低下がみられた。さらに自験例では, 投与後においてCADESI-01および痒みスコアの改善がみられた。なお, 観察期間中, 消化器症状等の副作用は認められなかった。今回の使用経験から, 酸性キシロオリゴ糖はCADの症例に使用しうる機能性食品であると考えられた。

キーワード: 犬アトピー性皮膚炎, 酸性キシロオリゴ糖, IgE

Abstract: Two Shiba-inu diagnosed with atopic dermatitis were administrated by oral 4-O-methyl-glucurono-xylooligosaccharide, MeG-XOS. Both two dogs showed improvement of dermatitis and pruritic behavior after administration of MeG-XOS. In addition, serological IgE tests revealed that positive rates and the titer of allergen-specific IgE were decreased after administration of MeG-XOS. Furthermore, Canine Atopic Dermatitis extent severity index and itching score were also improved in the two dogs. No adverse reactions such as gastrointestinal problems were recognized during the study period. Based on our experiences, it is suggested that MeG-XOS is a functional food useful in dogs with atopic dermatitis.

Key words: canine atopic dermatitis, 4-O-methyl-glucurono-xylooligosaccharides, IgE

(Jpn J Vet Dermatol 2009, 15 (4): 191–196)

* 連絡先: 池水智博 (北条動物病院) 〒675-2311 兵庫県加西市北条町横尾 1229 番地の3
TEL/FAX 0790-42-6353 E-mail: tigerprince1215 @ ybb.ne.jp

*Correspondence to: Tomohiro Ikemizu (Hojo Animal Hospital) 1229-3 Yokoo, Hojocho, Kasai-city, Hyogo 675-2311, Japan

緒 言

犬のアトピー性皮膚炎 (Canine Atopic Dermatitis, CAD) は、日常診療においてしばしば遭遇する疾患である。獣医臨床では、CADはステロイドの長期投与やシクロスポリン投与による免疫療法が施行されることも多い。しかし、これらの治療は皮膚の状態改善には効果があるものの、治療が長期になるにつれ副反応の出現が問題になることがある⁸⁾。

獣医領域でも人医学界と同様に、プレバイオティクス糖類やプロバイオティクス生菌を摂取させることで、腸内細菌の活性化を促進し、免疫反応を調節しようという研究が進んでいる。プロバイオティクス生菌等の添加は、犬猫の消化管感染からの回復を補助するだけではなく、液性免疫を増強しうること等の報告がある²⁾。

酸性キシロオリゴ糖 (4-O-methyl-glucuronoxyloligosaccharides, MeG-XOS) は樹木植物細胞壁キシランをキシラナーゼ処理することによって製造されたオリゴ糖類であり、平均重合度2～15のキシロース主鎖に4-O-メチルグルクロン酸側鎖が α -1,2結合した構造を有する⁴⁾。従来利用されてきたオリゴ糖は主に整腸作用が主な生理作用であったことに対し、酸性キシロオリゴ糖は門脈血から重合度2および3の酸性キシロオリゴ糖が検出されており、腸から吸収されることが実験動物で確認されている⁶⁾。また、われわれは、ADのモデルマウスであるNC/Ngaマウスを用い、皮膚炎がMeG-XOSの経口投与により改善することを見出し^{1,5)}。そのため、酸性キシロオリゴ糖は整腸作用以外に皮膚疾患等に対する機能性食品として期待されている。これまで獣医領域では、CADに対してMeG-XOSを使用した治療に関する報告は行われていない。われわれは、CADと診断した柴犬2例に対してMeG-XOSを経口投与したところ、2症例ともに皮膚症状に改善が認められたため、以下にその概要を報告する。

症例報告

【症例1】柴犬、5歳齢、去勢雌、体重11.3 kgで、各種予防接種、フィラリア予防、ノミダニ駆除済みであった。自験例は室内および屋外にて飼育されており、ステンレス製の食器を使用、衣服などは着用され

ていなかった。また平成12年7月10日(生後7ヵ月)より毎年、外耳炎、肢端の皮膚の炎症等、CAD特有の臨床症状の発現を繰り返していた。治療には、プレドニゾロン(プレドニン®錠5 mg, 塩野義製薬株式会社, 大阪)1 mg/kg sidを投与してきた。プレドニゾロンの投与により皮膚症状は改善したが、投与をしばらく中断すると皮膚症状の悪化および痒みがみられ、同部位の痒みおよび皮膚炎は年々悪化した。併発する膿皮症に対してはセファレキシン(ラリキシ®錠250 mg, 富士化学工業株式会社, 福島)22 mg/kg bid, マラセチア皮膚炎に対してはイトラコナゾール(イトリゾール®カプセル50, ヤンセンファーマ株式会社, 東京)5 mg/kg sidによる内服投与が行われてきた。平成16年10月8日(4歳齢)より、腋窩部や腹部から鼠径部にかけて皮膚炎がみられ、時間の経過とともに脱毛や色素沈着を伴い始めた。外部寄生虫症を定期的な駆虫薬としてプロボクスルおよびフルメトリン(ボルボ®プラスカラー, バイエル薬品株式会社, 東京), フィプロニル(フロントライン®スポットオンドッグ, 日本全薬株式会社, 福島)により除外するとともに、セファレキシンおよびイトラコナゾールの投与により、膿皮症ならびにマラセチア皮膚炎を除外した。さらに除去食試験として皮膚アシストKOおよびFP(日本全薬工業株式会社, 福島)を2ヵ月以上継続したが、症状の改善はみられなかった。

平成17年4月25日、アレルゲン特異的血清IgE抗体検査(アラセプトパネルテスト®, HESKA社, 株式会社サルーン, 京都)を実施した後、Willemseの診断法^{3,9)}を基準にCADと診断した。全身シャンプー療法は症例が協力的でなかったため実施できなかった。外用療法はオーツアベナンスラマイド(オーツ®コンディショナー, 日本全薬株式会社, 福島), 0.2%フィトスフィンゴシン(デュークソ®スプレー, 日本全薬工業株式会社, 福島)を使用した(表1)。

症例はプレドニゾロンの投与により皮膚炎の改善および痒みの軽減が認められたものの、飼い主が副腎皮質ホルモン以外の治療を希望したために、飼い主の同意を得て、従来の治療を中断し、MeG-XOS(王子製紙株式会社, 東京)を平成17年4月25日から7月8日まで(1回目), 平成17年8月2日から平成19年9月11日まで(2回目)投与した。投与量は、MeG-XOS 1.0～2.0 gを除去食に混入した。治療期間中はMeG-XOS

表1 CADの柴犬2症例におけるMeG-XOS投与によるCADESIおよび痒みスコアの推移, IgE値の変動

平成・年 月・日 週(w)	症例1							症例2						
	17							18						
	4・25	5・27	8・2	9・17	10・24	11・2	12・5	8・1	9・15	9・11	7・31	9・21	10・9	3・28
	0	5	0	7	12	14	18	52	59	60~110	0	8	10	35
CADESI	51	0	67	19	10	6	0	2	2	0~3	144	4	0	0
痒みスコア	5	1	5	2	2	1	1	1	1	1~2	5	1	1	1
図			1						2		3	4		
併用薬	1							2						
IgE抗原														
室内吸入群														
コナヒョウヒダニ	>2,000	>2,000				>2,000	1,650				—	—		—
ヤケヒョウヒダニ	526	399				265	173				—	—		—
アシプトコナダニ	766	556				391	349				158	—		—
ノミ	>2,000	>2,000				>2,000	>2,000				—	—		—
ゴキブリ	326	189				—	—				—	—		—
ケナガコナダニ	>2,000	>2,000				>2,000	1,201				—	—		—
アルテルナリア	216	182				—	—				1,555	—		—
クラドスポリウム	254	218				—	—				550	—		—
アスペルギルス	276	194				—	—				460	—		—
ベニシリウム	230	182				—	—				747	—		—
蚊	629	598				234	204				—	—		—
サヤアシニクダニ	315	230				—	301				—	—		—
花粉群														
ギョウギシバ	298	167				—	—				—	—		—
ライムギ	323	189				—	232				—	—		—
ヒロハウシノケグサ	430	269				198	203				—	—		—
セイバンモロコシ	305	221				—	225				—	—		—
ブタクサ	260	181				—	—				—	—		—
ヒメスイバ	334	257				171	—				—	—		—
ヨモギ	261	—				—	—				—	—		—
アキノキリンソウ	267	—				—	—				—	—		—
日本スギ	151	—				—	—				—	—		—
シラカバ	399	200				—	—				—	—		—
マツ	299	152				—	—				—	—		—
カエデ	738	439				241	278				—	—		—
陽性項目数	24	21				9	11				5	0		0

単位; EAU, —; 150未満. 1: オーツアベナンスラマイド, 13から14週, 2: フィトスフィンゴシン0.2%, 85から86週, 106から107週.

の臨床効果を観察するために, 抗生物質, 抗真菌剤, 抗ヒスタミン剤, 必須脂肪酸および副腎皮質ホルモンは未使用とした。飼育環境および食器の変更は行わず, また衣服などの着用は行わなかった。

MeG-XOS投与前(平成17年4月25日)において,

腋窩部, 腹部から鼠径部にかけて脱毛, 発赤の皮膚症状がみられた。投与後5週目(5月27日)において, 腋窩部, 腹部から鼠径部の脱毛, 発赤の皮膚症状は改善した。十分な皮膚の症状の改善および維持がみられたために, MeG-XOS投与を11週目の7月8日に中止した。

図1 症例1. 投与前. 腋窩部, 腹部, 鼠径部に脱毛, 発赤, 色素沈着が認められる.

図2 症例1. MeG-XOS 投与後59週目. 臨床症状の改善が認められる.

さらに自験例では, 投与前(平成17年4月25日)におけるCADESI-01[®](獣医師が判定)は51, 痒みスコア(1: 全く搔かない, 2: 時々搔く噛む, 3: しばしば搔く噛む, 4: 頻繁に搔く噛む, 5: 絶えず搔く噛む, の基準で飼い主が痒みの程度を判定)は5であったが, 投与後5週目(5月27日)におけるCADESI-01は51から0に, また痒みスコアは5から1に低下した(表1)。さらに自験例では, 投与前(平成17年4月25日)において血中IgE値の陽性項目数は24であったが, 投与後5週目(5月27日)における陽性項目数は24から21に減少した(表1)。

その後自験例では, MeG-XOS投与を3週間中断したところ症状の再燃および悪化がみられた。そこでMeG-XOSを再投与するとともに, 投与量を4.0 gまで増量した。2回目の投与前(平成17年8月2日)において, 腋窩部, 腹部から鼠径部にかけて脱毛, 発赤, 色素沈着が認められた(図1)。しかし再投与後7週目(9月17日)において, 腋窩部, 腹部から鼠径部にかけて発毛が認められた。再投与後12週目(10月24日)には, 腋窩部, 腹部から鼠径部にかけて発赤, 色素沈着の改善および発毛が認められた。さらに再投与後18週目(12月5日)において, 腋窩部, 腹部から鼠径部の脱毛, 発赤の皮膚症状は改善した。再投与後52週目(平成18年8月1日), 59週目(9月15日)(図2), 110週目(平成19年9月11日)のいずれにおいても, 皮膚の状態は良好に維持されていた。

自験例では, 再投与前(平成17年8月2日)におけるCADESI-01は67, 痒みスコアは5であった。しかし

投与後7週目(9月17日)にはCADESI-01は19, 痒みスコアは2に低下した。再投与後12週目(10月24日)におけるCADESI-01は10, 痒みスコアは2であり, 再投与後14週目(11月2日)におけるCADESI-01は6, 痒みスコアは1であった。さらに再投与後18週目(12月5日)にはCADESI-01は0, 痒みスコアは1まで低下した。再投与後52週目(平成18年8月1日)におけるCADESI-01は2, 痒みスコアは1で, 59週目(9月15日)におけるCADESI-01は2, 痒みスコアは1であった。再投与後60週目から110週目(平成18年9月20日~平成19年9月11日, 月に2回以上の観察)までのCADESI-01は0~3, 痒みスコアは1~2であり, この間臨床症状は良好に維持されていた(表1)。

さらに自験例では, 再投与後14週目(平成17年11月2日)において, 血清IgE抗体検査の陽性項目数は21から9まで減少した。再投与後52週目(平成18年8月1日)におけるIgE抗体検査の陽性項目数は11であった(表1)。各種室内ダニにおいてはいずれの項目も陰転化しなかった。ノミに関しては, IgE値は2,000 EAU以上であった。真菌各種では, IgE値の陰転化が認められた。

自験例では, 再投与52週目(平成18年8月1日)に血液検査を実施した。完全血球計算では, WBC 6,000/ μ l, Ht 51%, TP 7.0 g/dl, 血液生化学検査ではBUN 7.6 mg/dl, Glu 96 mg/dl, ALT 42 IU/ml, ALP 182 IU/ml, T-Bil 0.4 mg/dl, NH₃ 30 mg/dl, Alb 3.1 g/dlであった。一方, 再投与後110週目(平成19年9月11日)において, 糞便および身体検査において全身状態に異常がな

図3 症例2. 投与前. 口唇周囲, 腋窩部, 腹部, 鼠径部に脱毛, 発赤, 色素沈着が認められる.

かったため血液検査等は実施しなかった。また試験期間中, 自験例では消化器症状等の副作用は一度も認められなかった。

【症例2】柴犬, 3歳齢, 雌, 体重9.7 kgで, 各種予防接種, フィラリア予防, ノミダニ駆除済みであった。自験例は室内および屋外にて飼育されており, ステンレス製の食器を使用, 衣服などは着用されていなかった。平成17年3月1日(生後1歳)より, 外耳炎, 肢端の皮膚の炎症等のCAD特有の臨床症状がみられた。治療には, プレドニゾロン(プレドニン®錠5 mg, 塩野義製薬株式会社, 大阪)1 mg/kg sidを投与し, 併発する膿皮症に対してはセファレキシン(ラリキシ®錠250 mg, 富山化学工業株式会社, 福島)25 mg/kg bidが使用されてきた。プレドニゾロンの投与に反応は良好であった。シャンプー療法は症例が協力的でなかったため実施できなかった。平成18年5月27日の来院時には, 外耳炎, 口唇周囲, 腋窩部, 腹部から鼠径部にかけて脱毛, 発赤, 色素沈着が認められた。プレドニゾロン(1 mg/kg sid)で治療したところ, 皮膚症状は改善し痒みも軽減したが, 隔日投与にすると皮膚の症状および痒みは悪化した。外部寄生虫症を定期的な駆除薬としてプロボクスルおよびフルメトリン, フィプロニルにより除外し, セファレキシンの投与により膿皮症を治療した。皮膚押捺塗抹細胞診では病変部よりマラセチアは検出されなかった。除去食試験として皮膚アシストFP(日本全薬工業株式会社, 福島), d/dサーモン&ポテトおよびd/dエッグ&ポテト(日本ヒルズ・コルゲート株式会社, 東京)を2ヵ月継続した

図4 症例2. MeG-XOS投与後8週目. 臨床症状の改善が認められる.

が, 皮膚症状に改善が見られなかった。平成18年7月31日の来院時には, 脱毛および色素沈着はさらに悪化していた(図3)。アレルゲン特異的血清IgE抗体検査を実施した後, Willemseの診断法^{3,9)}を基準にCADと診断した(表1)。プレドニゾロンの投与により, 皮膚炎の改善および痒みの軽減が認められたものの, プレドニゾロンの減量が困難であったために, 飼い主の同意を得てMeG-XOSを平成18年7月31日から35週目の平成19年3月28日まで投与した。投与量は, MeG-XOS 2.0~4.0 gを除去食に混入して経口投与を継続した。治療期間中はMeG-XOSの臨床効果を観察するために, 抗生物質, 抗真菌剤, 抗ヒスタミン剤, 必須脂肪酸および副腎皮質ホルモンは未使用とした。飼育環境および食器の変更は行わず, また衣服などの着用は行わなかった。

投与後8週目(平成18年9月21日)において, 外耳炎および口唇周囲, 腋窩部, 腹部, 鼠径部の脱毛, 発赤, 色素沈着の皮膚症状には十分な改善が認められた(図4)。投与後10週目(10月9日)から35週目(平成19年3月28日)において, 皮膚の状態は良好に維持されていた。投与後8週目(9月21日)におけるCADESI-01は144から4に, 痒みスコアは5から1に低下した。投与後10週目(10月9日)におけるCADESI-01は0に減少し, 痒みスコアは1であった。さらに投与後35週目(平成19年3月28日)におけるCADESI-01は0, 痒みスコアは1であり(表1), 皮膚の状態は良好に維持されていた。また投与前(平成18年7月31日)には血清IgE抗体検査により陽性項目数が5項目であった

のに対し、投与後8週目（9月21日）ならびに投与後35週目（平成19年3月28日）には真菌各種に関する陽性項目の全てが陰転化した（表1）。

自験例では投与後8週目（平成18年9月21日）および35週目（平成19年3月28日）に血液検査を実施した。投与後8週目における血液生化学検査では、BUN 10.8 mg/dl、CREA 0.8 mg/dl、Glu 118 mg/dl、ALT 30 IU/ml、ALP 88 IU/ml、T-Bil 0.2 mg/dl、NH₃ 95 mg/dlであった。投与後35週目における完全血球計算では、WBC 8,800/ μ l、RBC 5,870,000/ μ l、ヘモグロビン量11.9 g/dl、Ht 36.1%、MCV 61.5 fl、MCH 20.3 pg、MCHC 33.0%、血小板数362,000/ μ l、好中球73.6%、好塩基球0.1%、リンパ球21.7%、単球4.6%であった。また自験例では試験期間中において、一過性の軟便や排便量の増加がみられたが、他の消化器症状等の副作用は認められなかった。

考 察

今回、CADの好発犬種である柴犬2例に対してMeG-XOSを投与し、その治療効果について観察を行った。試験期間中において、シャンプー療法や抗菌薬、抗真菌薬、ステロイド薬の併用は行わなかった。その結果、CADの柴犬2症例において、MeG-XOS投与後に皮膚の状態が改善し、また血清IgE抗体検査の陽性項目数が投与前より減少した。

症例1において、陽性検査項目のIgE抗体価は低下したものの、各種室内ダニにおいてはいずれの項目も陰転化しなかった。ノミに関しては駆除薬を投与しているにもかかわらずIgE値は2,000 EAU以上であった。CADESIおよび痒みスコアが減少した理由については、各種室内ダニに対するIgE値の低下および真菌各種に対するIgE値の陰転化との関連も考慮されたものの、これらの現象と臨床症状の改善とが偶然の一致である可能性も否定できないと思われた。MeG-XOSの投与

後における臨床症状の変動や、血清IgE値の陽性項目数の変動については、今後さらに症例数を増やして十分な検証を行う必要があると思われた。

MeG-XOSは、側鎖に4-O-メチルグルクロン酸を表とするウロン酸を1つ以上持つキシロオリゴ糖であり、平均重合度2～15のキシロースが直線状に結合した構造をしている⁴⁾。また、門脈血から酸性キシロオリゴ糖が検出されており、腸から吸収されることが実験動物で確認されている⁶⁾。CADに対してのMeG-XOSの作用機序は、酸性キシロオリゴ糖のユニークな構造や吸収に関与している可能性があるが、現時点では不明である。このメカニズムについては今後の研究が期待されるところである。

今日では、多くのペットフードに整腸作用を目的としたオリゴ糖等が使用されている。今後はMeG-XOS等のプレバイオティクス糖類を用いたCADの補助治療用ペットフードの開発や、ヒト用の機能性食品への応用が期待される。

引用文献

- 1) Azumi, N., Oi, K., Ohbuchi, T. and Ikemizu, S. 2005. 生化学 1058: 77-78.
- 2) Baillon, M.L., Marshall-Jones, Z.V. and Butterwick, R.F. 2003. *J. Vet. Internal. Med.* 17: 443.
- 3) DeBoer, D.J. and Hiller, A. 2001. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 81: 271-276.
- 4) Ishihara, M., Nojiri, M., Hayashi, N. and Shimizu, K. 1996. *Mokuzai Gakkaishi* 42: 1212-1220.
- 5) Izumi, Y., Ohbuchi, T., Nakabou, Y. and Kido, Y. 2005. 生化学 1057: 77-78.
- 6) 大淵貴之, 泉 可也, 木戸康博, 志塚ふじ子. 2005. *J. Appl. Glycosci.* 52: 37.
- 7) Olivry, T., Guaguere, E. and Heripret, D. 1997. *J. Dermatol. Treat.* 8: 243-247.
- 8) Rosenkrantz, W.S., Griffin C.E. and Barr, R.J. 1989. *J. Am. Anim. Assoc.* 25: 377-384.
- 9) Willemse, T. 1986. *J. Small Anim. Pract.* 27: 771-778.