Eicosapentaenoic acid が効奏した

アトピー性皮膚炎の1例

(1989年6月25日受付)

(1989年11月27日受理)

東邦大学第2小児科

笹本明義 松本広伸 内山宏幸
斎藤誠一 諸井孝 小屋二六

Key words: アトピー性皮膚炎, エイコサペンタエン酸, 遅延型反応, プロスタグランディン

要 旨

今回我々は、痒疹を合併した重症アトピー性皮膚炎の36歳男性に、約2年間 eicosapentaenoic acid (EPA) を投与し、その効果を検討した。

その結果は以下にのべるとおりで、

- (1) 投与2か月にて痒疹の改善が認められた。
- (2) 投与前には16-24%あった好酸球が、投与後6-8%と減少した。
- (3) 投与前には常に15,000U/ml以上あったIgE (RIST) 抗体が、8,000IU/mlと、投与後の2年ではじめて測定範囲内となった。
- (4) 気管支喘息発作の数も減少し、投与2か月後から $\dot{V}_{50}$, FEV_{1.0}の改善が認められた。
- (5) 投与前後におけるPG関連物質の変化については、PF₄・6-Keto PG F_{1α}・TXB₂・LTB₄・LTC₄とも上昇傾向をしめした。

はじめに

eicosapentaenoic acid (C₂₀:EPA) は、魚類に多く含まれている必須多価不飽和脂肪酸の一種であり、これらを多量に摂取するグリーンランドのエスキモー人に、動脈硬化・血栓性疾患・喘息・リウマチ・大腸炎などの発生が少ないことから注目されてきた¹⁾。

一方 arachidonic acid (C₂₀:AA) は、肉類に多く含まれており、EPA と非常に近い構造式を有している不飽和脂肪酸である。

近年アレルギー疾患、特に気管支喘息(喘息)とAAおよびprostaglandin (PG) 関連物質との関連については、多くの論文がだされ議論されているが、特に炎

症反応の場としてのlate response(遅延型反応)との関連は重要と考えられている^{2),3)}。

さらに、アトピー性皮膚炎についても「アトピー性皮膚炎はアレルギーか」との議論は別として、即時型皮膚過敏反応とともに遅延型皮膚過敏反応も確認されており、疾患発症・増悪に大きく関与していると思われる^{4),5)}。

そこで今回我々は、痒疹(毛孔一致性の小丘疹)を合併した重症アトピー性皮膚炎の36歳男性に、約2年間EPAを投与しその効果を検討したので報告する。

症 例

症例: 36歳, 男性

主訴: 痒疹を伴ったアトピー性皮膚炎および気管支喘息

家族歴: 父方の祖父が気管支喘息, 3人の子供は全員アトピー性皮膚炎

アレルギー歴: 生後まもなく湿疹出現, 6か月のと

Abbreviations: AA-arachidonic acid Df-dermatophagoides farinae EPA-eicosapentaenoic acid LT-leukotrien PAF-platelet activating factor PF₄-platelet factor 4 PG-prostaglandin RTC-round the clock TX-thromboxan

アトピー性皮膚炎と診断される。

3歳から発症した喘息発作は、高校に入学後ほとんど消失していたが、20歳頃より再発し、約1か月に1回は発作をおこしていた。

その間アトピー性皮膚炎の症状は徐々に悪化し、全身に痒疹を認めるようになったため、昭和61年1月、当科アレルギー外来を受診となった。

来院時皮膚所見(写真1-a)：皮膚は乾燥し、全身に糠癬疹を認める。頸部・四肢屈曲部・そ徑部に著明な苔癬化局面を有し、毛孔一致性の小丘疹が全身に多発している。

来院時検査所見(図1)：IgE(RIST)抗体は15,000 U/ml以上と高値を示し、RAST法にてdermato-

＜血液＞		＜肺機能＞	
IgE(RIST)	15000 U/ml<	F-V曲線	
(RAST)		VCP	4.21 ℓ
mite(D.f.)	892.5 PRU/ml	FEV _{1.0}	2.20 ℓ
H.D.	9.6 "	FVC	3.57 ℓ
egg white	<0.34 "	%FEV	84.7 %
milk	<0.34 "	%FEV _{1.0}	61.6 %
soy bean	7.71 "	MMF	1.24 ℓ
alternalia	<0.34 "	%MMF	24.3 %
candida	1.1 "	V ₅₀	1.48 ℓ
好酸球	18 %	%V ₅₀	25.0
		*OI	2.91
＜皮内テスト＞			
H.D.	16×15 33×31	short ragweed	13×12 22×21
candida	15×13 24×23	alternalia	13×13 23×20
		*OI: obstructive index	

図2. 臨床経過

写真1-a

phagoides farinae (D.f.) が著者らの50倍希釈法⁹⁾で892.5 PRU/ml, H.D.9.6PRU/ml, soy bean 7.7PRU/ml, alternalia 1.1PRU/mlと陽性を示した。好酸球(%)は18%と高値であり、皮膚テストにてH.D., short ragweed, candida, alternaliaに対する即時型皮膚反応陽性であった。(遅延型皮膚反応は陰性。)

肺機能検査では、flow-volume 曲線で%FVC84.7%に対して%FEV_{1.0} 61.6%と%FEV_{1.0}が低値であり、obstructive indexも2.91と高値を示す閉塞性パターンを認めた。

臨床経過(図2)：昭和61年1月来院以来、喘息治療とし

図1. 検査所見

て抗アレルギー剤(Ketotifen 2 mg/日), および RTC (round the clock) 療法, アトピー性皮膚炎に対して RinderonVG[®]軟膏塗布を開始したが, 両疾患とも症状改善認められなかったため, 昭和61年5月より H.D・alternalia による減感作療法を併用した。

しかしそれ以降も, 9月になりその年3回目の入院となったこと, アトピー性皮膚炎の改善が認められないことから, 昭和61年12月より EPA1.2gr/日投与を開始した。

投与後2週間で痒痒感の減弱がみられ, 投与後約2か月にて痒疹の改善が認められた。

昭和62年8月, アトピー性皮膚炎・喘息とも症状安定しているため1時EPAを中止したところ, 再び湿疹の増悪・軽い発作が出現した。昭和62年10月再びEPA再開し, 一度肺炎を合併して入院となった以外順調に経過している。

また, 検査所見ではEPA投与前16-24%あった好酸

図3. EPA 投与後の呼吸機能の推移

表1. EPA 投与による検査値の推移

項 目	EPA投与前	1ヵ月後	4ヵ月後
血沈 (mm/hr)	5	6	11
出血時間 (/min)	2	3	7
凝固時間 (/min)	6	5	6
HDL (mg/dl)	48	62	53
T-choi (mg/dl)	151	181	160
TG (mg/dl)	101	69	71
PL (mg/dl)	194	213	188
GOT (U)	13	15	12
GPT (U)	5	5	5
PF-4 (ng/ml)	10	34	50
6keto PGF _{1α} (pg/ml)	<20	26	101
TXB ₂ (pg/ml)	<20	25	63
LTB ₄ (pg/ml)	134	133	490
C ₄ (pg/ml)	18.2	17.2	34.7
D ₄ (pg/ml)	32.7	47.5	<10

球%が, 投与後6-8%と10%以下となり, 常に15,000 U/ml 以上あったIgE (RIST) 抗体が, 投与後2年ではじめて8,000U/ml と測定範囲内になった。

EPA 投与後の呼吸機能の推移(図3): EPA 投与後2か月より FEV_{1.0}・V₅₀の改善が認められ, 特に比較的 small air way を反映しているといわれている V₅₀の改善は著明であった。

EPA 投与後の検査値の推移(表1): 一般検査では, 出血時間の延長・HDL コレステロールの若干の上昇・TGの低下を認め, 総コレステロール・肝機能については変化を示さなかった。PG 関連物質の測定⁷⁾は, 三菱油化の協力を得て platelet factor 4 (PF 4) は硫酸塩析法, leukotrien (LT) B₄・C₄・D₄は dextran coated charcoal 法 (DCC 法), 6 ケト PGF_{1α}・thromboxan (TX) B₂は Polyethylen glycol 法 (PEG 法) にて測定したが, 予想に反し PF₄, 6 ケト PGF_{1α}, TXB₂, LTB₄・C₄については上昇傾向を認め, LTD₄については減少傾向を認めた。

EPA 投与2年後の皮膚所見(写真1-b): 皮膚の乾燥および秕糠疹は残存するものの改善傾向を示した。また痒疹は一部を除いてほぼ消失した。

写真1-b

考 案

アトピー性皮膚炎は、Wise, Sulzberger⁸⁾が“*Atopy*”の概念をとりいれて提唱した病名であり、現在その診断・食物抗原の関与などで、小児科医と皮膚科医との意見が大きくく違っている疾患である。

しかしアトピー性皮膚炎の皮膚遅延型反応に対するいくつかの免疫学的研究もまただされている。吉田⁹⁾は IgE 抗体による即時型過敏反応、IgG 抗体による III 型反応及び遅延型過敏反応の相互作用を、猿の皮膚を用いて検討し、その結果局所の IgE 抗体による即時型反応、IgG 抗体による III 型反応は、それぞれ遅延型反応を促進することを証明した。

このように、気管支喘息における遅延型反応が近年重要視されているのと同様に、アトピー性皮膚炎についても遅延型反応は重要なものと考えられてきている。

遅延型反応は、AA を基とした粘膜または皮膚の炎症反応であり、chemical mediator として LTC₄・D₄、Platelet activating factor (PAF)、PGF₂α、TXA₂などの関与や、好酸球・好中球・マクロファージの細胞反応が基になっている。

EPA と PG との関係のべた論文は、PGI₂の発見者である Vane らが1978年 Lancet に発表した“EPA and prevention of thrombosis and atherosclerosis?”が最初であるが、この中で著者は、EPA からつくられる type 3 の TX (TXA₃) には AA からつくられる type 2 の TX (TXA₂) と異なり、血小板を凝集する力がなく、塞栓症やアテローム性硬化症の予防に有効であるとしている⁹⁾。さらに1986年頃より、喘息に対する EPA の

効果が検討されるようになった。

表 2 は今までの文献によるアレルギー疾患に関しての EPA の効果を示したものであるが、これらの症例はすべて喘息に関するものであった。杉本¹⁰⁾らは小児アトピー型喘息 6 名に EPA 1.35gr/日を投与し、著効 1 名・有効 3 名・無効 2 名であったと報告し、松澤¹¹⁾らも成人のアトピー型喘息 2 名に対する EPA 強化食は有効であったとしている。一方 Jose¹²⁾らがアスピリン喘息、Arm¹³⁾・Payan¹⁴⁾らが成人喘息に対しておこなった検討 (EPA 0.1gr/日～4.0gr/日) では、いずれも臨床的には無効であった。ただ無効としながらも、検査所見にて ionophore 刺激に対する LTB₄₊₅の抑制、TXB₂低下、4.0gr/日の投与にて LTB₄、PGE₂低下、PHA に対する T リンパ球の反応上昇など興味深い点も多い。

著者らは今回はじめてアトピー性皮膚炎患者に対して EPA を投与し、アトピー性皮膚炎特に痒疹の著明な改善を認めた。しかし検査値の変化については、出血時間の延長・HDL コレステロールの若干上昇・TG の低下を認めたものの、PG 関連物質については、PF₄・6-KetoPGF₁α・TXB₂・LTB₄・C₄とも上昇傾向を示し、我々の予想とはくい違った。

EPA の AA カスケードに対する関与にはいまだ種々の疑問も残っている。例えば、

- (1) EPA が cyclooxygenase の基質となって PGI₃や TXA₃へ変化することができるのか？
- (2) PGI₂が減少したとき、PGI₃でどれ位補うことができるのか？
- (3) EPA は AA の lipoxygenase 代謝にはどう影響

表 2. アレルギー疾患に対する EPA の効果

研究者	対 象	症例数	投与量	臨床所見	検 査 所 見	副作用
杉本ら	小児 アトピー型喘息	6 例	1.35gr/day	著効 1 名 有効 3 名 無効 2 名		(一)
松澤ら	成人 アトピー型喘息	2 例	EPA 強化食	有効 2 名	EPA/AA 比上昇	(一)
Jose, C.P. et al.	成人 アスピリン喘息	10 例	3.0gr/day	無 効	TXB ₂ 低下	(一)
Orm, J.P. et al.	成人 軽症喘息	8 例	3.2gr/day	変化なし	ionophore 刺激に対する LTB ₄ (4+5) 抑制(+)	(一)
Payan, D.G. et al.	成人 喘 息	12 例	6 名 0.1gr/day 6 名 4.0gr/day	変化なし	High dose のみ LTB ₄ ・PGE ₂ 低下 High dose と PHA に対する T リンパ球の反応上昇(73%)	(一)
笹本ら	重症アトピー性皮膚炎 アトピー型喘息	1 例	1.2gr/day	アトピー性皮膚炎 著効 喘息 有効	出血時間延長 HDL 上昇, TG 低下	(一)

するのか？

などで, Culp¹⁵⁾らはヒツジの精囊腺を用いて検討したが, EPA は cyclooxygenase の基質にはなりにくく, EPA はそのままの形で cyclooxygenase による AA の $\text{PGG}_2 \cdot \text{H}_2$ への変換を阻害するとしている。また Morita¹⁶⁾らは, 逆にヒトにおいて EPA はかなり高率に PGI_3 へ変換することを認めた。このように $\text{EPA} \rightarrow \text{PGI}_3$ への動物種差があるように思われる。さらに EPA は, AA の cyclooxygenase 代謝は強く抑制するのに対して lipoxygenase 代謝はそれほど強く抑制しない¹⁷⁾ことから, AA 代謝が EPA の投与により何らかの変化をもたらす可能性を示唆した。

著者が2年間の EPA 投与の中で最も興味深い所見として,

- (1) 痒疹の著明改善
- (2) IgE 抗体の低下
- (3) 好酸球 (%) の減少

があげられる。毛孔一致性の小丘疹いわゆる痒疹は, アトピー性皮膚炎の終末段階としてよくみられる形であるが, 非常に難治とされている。その発症には, アトピー局面に加えて感染の存在が必要であり, EPA が何らかの役割をしている可能性が考えられる。また投与後2年にて減少した IgE 抗体については, Payan¹⁴⁾らは EPA の投与により, PHA に対する Tリンパ球の反応性が約72%上昇したが, helper T細胞, suppressor T細胞の数は上昇させなかったとしている。今後の follow-up が必要と思われる。最後に好酸球については, 投与後明らかに減少した。好酸球に関する論文は, Frigas, Gleich¹⁸⁾らが好酸球の組織傷害性を提唱して以来数多く出されている。好酸球は, IgE 依存性に肥満細胞などから遊離する $\text{PAF} \cdot \text{LTB}_4 \cdot \text{eosinophil chemotactic factor} \cdot \text{histamine}$ などの遊走因子によって遊走し, 浸潤した好酸球は反応局所で刺激を受けて major basic protein $\cdot \text{eosinophil cationic protein} \cdot \text{eosinophil peroxidase} \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ などの組織傷害物質をだし, 気管支・皮膚・粘膜における遅延型反応や気道過敏性を亢進させるとされている。よってこの好酸球減少は, アトピー性皮膚炎の改善に大きく関与していると考えられる。

以上今回我々は EPA をアトピー性皮膚炎患者に投与し, 著明な改善を認めたが, EPA の AA カスケードに対する関与にはいまだ種々の意見があり, アレルギー疾患の病態自体 AA のみで説明できるものではないため, 症例を吟味して使用する必要があると思われる。

文 献

- 1) 室田誠逸, 森田育男: エイコサペンタエン酸, 医学のあゆみ130: 787-797, 1984.
- 2) Nagy, L., Lee, T. H. and Kay, A. B.: Neutrophil chemotactic activity in antigen-induced late asthmatic reactions. N. Engl. J. Med. 306: 497-501, 1982
- 3) Vargaftig, B. B., Lefort, J., Chignard, M. and Benveniste, J.: Platelet-activating factor induced a platelet-dependent bronchoconstriction unrelated to the formation of prostaglandin derivatives. Eur. J. Pharmacol. 65: 185-192, 1980.
- 4) Robertson, D. G., Kerigan, A. T., Hargreave, F. E., Chalmers, R. & Dolovich, J.: Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 45: 244-254, 1974.
- 5) 吉田隆実: IgE と遅延反応, 皮膚科 MOOK, No. 1: 59-68, 1985.
- 6) 笹本明義: Dermatophagoides farinae の気管支喘息児に及ぼす影響について, アレルギー37: 364-370, 1988.
- 7) 栗本文彦, 桜井兵一郎: アラキドン酸カスケード代謝産物のラジオイムノアッセイ測定法, 医学のあゆみ143: 323-325, 1987.
- 8) Wise, F., Sulzberger, M. B.: Editorial comment on Ormsby "Neurodermatitis and lichenification" Year Book of Dermatology and Syphilology. Year Book Publishers, 1961.
- 9) Dyerberg, J., Bang, H. O. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? Lancet II, 117-119, 1978.
- 10) 杉本和夫, 鳥羽 剛, 浜崎智仁: EPA (エイコサペンタエン酸) が著効した難治性喘息児の1例, アレルギーの臨床, 6: 210-212, 1986.
- 11) 松澤健夫, 三島一巳, 伊藤 圓, 末次 勤: "EPA 強化食事療法による気管支喘息発作予防" に成功した2症例のエイコサペンタエン酸代謝像の変化, 炎症4: 68-71, 1984.
- 12) Jose, C. P., Castillo, J. A., Schinca, N., Rejades, M., Ordinas, A., Agusti-Vidal, A.: Effects of a fish oil enriched diet on aspirin intolerant asthmatic Patients: a pilot study. Thorax 43: 93-97, 1988.
- 13) Arm, J. P., Horton, C. E., Mencia-huerta, J.,

- House, F., Eiser, N. M., Clark, T. J., Lee, T. H. : Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 43 : 84-92, 1988.
- 14) Payan, D. G., Wong, M. Y., Chernov-Rogan, T., valone, F. H., Pickett, W. C., Blake, V. A., Gold, W. M., Goetzl, E. J. : Alternation in human leukocyte function induced by ingestion of eicosapentaenoic acid. *J. Clinical Immunol.* 6 : 402-410, 1986.
- 15) Culp, B. R., Titus, B. G., Rands, W. E. : Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic acid. *Prostaglandins Med.* 3 : 269-278, 1979.
- 16) Morita, I., Takahashi, R., Saito, Y., Murota, S. : Effects of eicosapentaenoic acid on arachidonic acid metabolism in cultured vascular cells and platelets. *Thromb. Res.* 31 : 211-217, 1983.
- 17) 斎藤博幸, 平山愛山, 寺野 隆 : エイコサペンタエン酸のラット腹腔マクロファージによるアラキドン酸代謝に及ぼす影響, *炎症* 4 : 25-30, 1984.
- 18) Fairfax, A. J., Hanson, J. M., Morley, J. : The late reaction following bronchial provocation with house dust mite allergen. *Clin. Exp. Immunol.* 52 : 393-398, 1983.
- 19) Frigas, E., Gleich, G. J. : The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77 : 527-537, 1986.

A CASE OF ATOPIC DERMATITIS WITH PRURIGO TREATED BY EICOSAPENTAENOIC ACID.

Akiyoshi Sasamoto, Hironobu Matsumoto, Hiroyuki Uchiyama Seiichi Saito Taka Moroi Niroku Koya
Department of Padiatrics, Toho University

A 36-year-old male patient with serious atopic dermatitis and prurigo was treated with eicosapentaenoic acid (EPA) for a period of 2 years.

The results were as follows.

The symptoms were improved within 2 months after the treatment with EPA.

The number of eosinophiles declined from 16-24 % to 6-8 % after the treatment with EPA.

Serum IgE (RIST) level dropped from 15,000 U/ml or higher to 8,000 U/ml within 2 years.

The frequency of the asthmatic attack also decreased and the respiratory function such as $\dot{V}_{50}$ and FEV 1.0 was improved within 2 months after the treatment with EPA.