n-3 系列多価不飽和脂肪酸強化食のアトピー性皮膚炎に対する効果

— n-3 系列多価不飽和脂肪酸強化食品イパオールを用いた

多施設 placebo controlled cross over trial による検討 —

鳥居新平¹⁾

上田雅乃³⁾

山田政功¹⁾

井口淑子³⁾

山田一恵⁵⁾

菊池哲¹⁾

宇理須厚雄⁴⁾

藤沢隆夫⁶⁾

伊藤浩明¹⁾²⁾

和田映子⁴⁾

1) 名古屋大学医学部附属病院医学部小児科

2) みなみ子ども診療所小児科

3) 国立療養所中部病院小児科

4) 藤田保健衛生大学医学部附属病院小児科

5) 公立尾陽病院小児科

6) 国立療養所三重病院小児科

key words : n-3 polyunsaturated fatty acid, n-6 polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, linoleic acid, α -linolenic acid, atopic dermatitis

要 旨

n-3 系列多価不飽和脂肪酸強化食品“イパオール”4週間、連続投与（1日摂取量；ALA：60mg/kg, EPA：30mg/kg, DHA：18mg/kg）のアトピー性皮膚炎に対する効果をオリーブ油を含む placebo controlled cross over trial により検討した。

対象は6医療施設で加療中の計37例の12.8±4.9歳のアトピー性皮膚炎患者（男 17例, 女 20例, 重症 22例, 中等症 15例）である。

患者は無作為に2群に分けられた。A群は placebo に先行してイパオールを投与した20例であり、B群はイパオールに先行して placebo を投与した17例である。37例中A群から2例、B群から2例が効果判定に際して除外された。

イパオール投与期間中には重症度、炎症の程度に関する総合的な評価、皮膚炎のひろがりなどに有意な改善が見られた（ $P<0.01$ ）。しかし placebo 投与では症状点数の有意な低下はみられなかった。

イパオール投与により治療点数には有意な変化がみられなかった。イパオール投与期間中には血清リン脂質中のEAP, EPA/AA さらに DHA の有意な上昇がみられた（ $P<0.001$, $P<0.01$ ）が、placebo 投与期間中にはみられなかった。

イパオール投与に際して出血時間の軽度の延長をみとめる2例があったが、臨床的には出血傾向はみられなかった。

以上の成績から一部のアトピー性皮膚炎患者に対して n-3 PUFA 強化食療法は有用な治療である。

今回の試みにより n-6/n-3 必須脂肪酸比が炎症の制御因子の一つとして重要であることが明かとなった。

しかしイパオールの長期投与の安全性や適切な投与量に関しては今後ともに検討を重ねる必要がある。

Abbreviations : ALA ; α -linolenic acid, AA ; arachidonic acid, DHA ; docosahexaenoic acid, DGLA ; dihomo- γ -linolenic acid, EPA ; eicos-

apentaenoic acid, GLA ; γ -linolenic acid, LA ; linoleic acid, PUFA ; polyunsaturated fatty acid

はじめに

著者らはすでに n-3 系列必須脂肪酸である α -リノレン酸 (ALA) 含量が多いシソ油と n-6 系列必須脂肪酸であるリノール酸 (LA) 含量が多い紅花油を各々ラットに投与し、シソ油群ではヒスタミンには影響を及ぼさないがロイコトリエン類の合成遊離を有意に抑制することを明らかにし、アレルギー疾患に対する効果を示唆した^{1,2)}。その後 LA 含量が多い食用油を避け、シソ油を用いるという ALA 強化食療法の難治性アトピー性皮膚炎に対する効果を検討し、その有用例の一部に好中球からのロイコトリエン B₄ 遊離の低下をみとめた³⁾。さらに ALA にエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) を強化した健康食品イパオールを用いることにより、ALA 強化食療法よりも明かな、より早期の (およそ 4 週間の投与) 効果が得られた⁴⁾。

そこでその効果を確認するために (株) 三和化学研究所から提供を受けた n-3 系列多価不飽和脂肪酸強化食品“イパオール”を用いて多施設 placebo controlled cross over study を試みた。

対 象

対象は1992年10月から1993年7月までに6医療施設で治療中のアトピー性皮膚炎患者のうち、牛乳、卵、大豆摂取による明らかなアレルギー症状がない37例 (男性17例、女性20例) である。22例が重症であり、15例が中等症であった。年齢構成は4歳から21歳 (平均12.8±4.9歳) であり、罹病期間は平均10.8±5.0年であった。

アトピー性皮膚炎の診断は Hanifin, Rajka の診断基準に準拠して作られた平成4年度アトピー性疾患実態調査の手引きに従い、重症度の判定もこの手引きの判定基準にしたがった⁵⁾。

食品投与法ならびに症状評価法

n-3 系列脂肪酸としてはエゴマ油と EPA, DHA 含有精製魚油を材料とした (株) 三和化学研究所製の健康食品「イパオール」を用いた。placebo としてはエゴマ油、魚油をオリーブ油に置き換えたものを用いた。イパオール1包 (10g) 中には ALA 600mg, EPA 300mg, DHA 180mg 添加物として若干の卵白、大

豆、乳清の蛋白分解物を含有している。また、placebo のオリーブ油の70%は一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸である (表1)。

Table 1 Components of Ipaole (food rich with n-3 polyunsaturated fatty acids) and placebo

	I p a o l e	p l a c e b
protein	22. 6%	17. 8%
lipid	34. 7%	37. 9%
saccharides	39. 4%	39. 7%
main fatty acids included		
C14:0	4. 5%	
C16:0 palmitic acid	13. 0%	11. 7%
C16:1 palmitoleic acid	5. 7%	
C18:0 stearic acid	3. 2%	5. 5%
C18:1 oleic acid	15. 6%	70. 0%
C18:2 n-6 linoleic acid	10. 1%	7. 4%
C18:3 n-3 α -linolenic acid	20. 8%	
C18:4 n-3	1. 2%	
C20:4 n-3	0. 6%	
C20:4 n-6 arachidonic acid	0. 4%	
C20:5 n-3 eicosapentaenoic acid	9. 0%	
C22:5 n-3	1. 2%	
C22:6 n-3 docosahexaenoic acid	5. 5%	
others	9. 2%	5. 4%
polyunsaturated fatty acid P	48. 9%	7. 4%
monounsaturated fatty acid M	29. 7%	70. 0%
saturated fatty acid S	21. 0%	17. 2%
P/S	2. 33	0. 46
n-6 polyunsaturated fatty acid	10. 6%	7. 4%
n-3 polyunsaturated fatty acid	38. 3%	0
n-6/n-3	0. 277: 1	-
main materials	fat	refined fish oil olive oil perilla seed oil
	other	lecithin, lactalbumin, enzyme-treated soybean protein, enzyme-treated egg white albumin, dextrin, sugar

これらの食品は食事中あるいは食直後に摂取すること、治療期間中はできるだけ LA 含量が多い食用油は控えるように指示した。観察期間から投与期間中にかけて外用薬以外の治療に関しては変更しないことを原則とした。

4 週の観察期間後、対象患者を 2 群に分けた。A 群は最初の 4 週間イパオールを与え、次の 4 週間 placebo を与えた 20 例から構成され、B 群は最初の 4 週間 placebo を与え、次の 4 週間イパオールを与えた 17 例である。患者がどの群に属するかは封筒法により決定した。

症状の観察はそれぞれの患者につき同じ医師が 2 週毎に観察し、患者には症状日誌、外用薬使用量 (チューブの本数) を記録させた。

症状点数は次のように定めた。症状の程度については湿疹が四肢及び軀幹のほとんどに存在するもの (3

点), 湿疹が四肢及び軀幹にあるが範囲は広くない (2点), 湿疹が肘窩, 耳介後部, 軀幹の一部などの好発部に限局 (1点), 湿疹なし (0点) とした。

発疹の症状についてはそれぞれの項目について強い (2点), 弱い (1点), なし (0点) の3段階で評価した。

治療点数はステロイド軟膏の薬効分類により点数化した。すなわち strongest: 2.5点/g, very strong: 2.0点/g, strong: 1.5点/g, mild: 1.0点/g, Weak: 0.5点/g のように配点した。

統計処理は t 検定を用いた。

血清リン脂質脂肪酸の測定にはガスクロマトグラフィー法を用いた^{1,2)}。

成績

有用性の評価の対象は4例を除外したA群16例, B群17例である。

除外例には治療経過中皮膚症状増悪のため近医でステロイドを投与された1例, 改善がみられなかったために2週間で摂取を中止した1例, placebo に変更後来院しなかった2例が含まれる。

ステロイド投与例は増悪時の状態を治験担当医が観察していないので, イパオールとの関連は明かでない。

検査値の評価は治療前後の検体が採取できなかった6例を除外したA群14例, B群17例である。

対象の背景因子

性差, 年齢, 身長, 体重に関しては両群間に有意差を認めなかった。

アトピーの重症度, 合併症にも両群間に有意差を認めなかった。

1日の投与量についてはA群は 4.5 ± 1.5 包, B群は 4.1 ± 1.5 包であり, 両群間に有意差をみとめなかった。

イパオールの1日投与量は体重1kgあたりおよそALAは60mg, EPAは30mg, DHAは18mgになる。

これらの健康食品は食事中か食直後に摂取させた。

投与期間中の多価不飽和脂肪酸の推移

投与期間中は血清リン脂質中の主な脂肪酸の推移を観察した。すなわち n-6 系列多価不飽和脂肪酸 (n-6 PUFA) を代表するものとしてジホモγ-リノレン酸 (DGLA) とアラキドン酸 (AA) を n-6 PUFA

を代表するものとして EPA と DHA の推移を観察した。

イパオール投与期間には EPA, DHA, EPA/AA 比の有意な増加がみられたが, AA はとくに変化はなく, DGLA はB群で placebo に変更した4週目に有意な低下がみられた (図1)。

** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$

Fig.1 Effects of the two treatments on fatty acid composition of serum phospholipid. Group A took n-3 PUFA enriched food for 4 weeks preceding 4 week-intake of placebo, while group B took placebo preceding the food. Significant increase of EPA and EPA/AA was observed after the supplementation of the food comparing with pre-treatment or after placebo intake.

皮膚症状に対する効果について

A群では placebo に変更後, 皮膚症状悪化のために, 2例にイパオールを再投与したところ症状の改善がみられた。

またイパオール服用中に 2 例に悪化がみられ、2 例に出血時間の軽度延長がみられたが、鼻出血などの出血傾向はみられなかった。

医師により観察された症状の推移を症状点数で評価すると次のようになる。

イパオール投与 4 週後には皮膚症状の有意な改善が

みられ、とくに湿疹の範囲、紅斑、丘疹、掻破痕の改善度は placebo 投与期間に比べて有意に優れていた(表 2)。

皮膚症状を総合点数の変化として評価すると図 2 のようになる。

イパオール投与時期に一致して有意な症状点数の低

Table 2 Effects of the two treatments on symptom scores

	Pre-treatment (for 4 ws)	0 W	placebo administration		Ipaole administration	
			2 W	4 W	2 W	4 W
area affected by eczema	2.26±0.51	2.23±0.62	1.81±0.74 **	1.93±0.8 **	1.54±0.84 ***	1.3 ±0.88 ***
erythema	1.77±0.5	1.68±0.48	1.52±0.7 *	1.48±0.74 **	1.17±0.76 *** +	0.9 ±0.66 *** **
papule	1.55±0.51	1.45±0.51	1.52±0.58	1.34±0.61	1.1 ±0.67 ** *	0.9 ±0.61 *** **
lichenification	1.45±0.57	1.32±0.75	1 ±0.73 **	1.07±0.7 **	0.86±0.79 ***	0.77±0.63 *** +
erosion	0.87±0.76	0.87±0.88	0.67±0.83 +	0.62±0.78 *	0.55±0.74 **	0.5 ±0.63 **
'dry' skin	1.35±0.55	1.39±0.56	1.33±0.55	1.34±0.61	1.03±0.68 * +	0.93±0.64 ** *
desquamation furfuracea	1.13±0.62	1.03±0.66 +	1.04±0.65	1.07±0.7	0.66±0.67 ** *	0.53±0.57 *** **
horny papule around pores	0.94±0.63	0.9 ±0.65	0.93±0.73	0.86±0.64	0.72±0.53 +	0.73±0.52 +
scratch	1.71±0.53	1.68±0.54	1.56±0.58	1.45±0.63 *	1.07±0.75 *** **	0.8 ±0.61 *** ***

upper * : comparison between before and after the treatment
lower * : comparison between Ipaole-group and placebo-group
* : p < 0.05 , ** : p < 0.01. *** : p < 0.001

fig.2 Effects of the two treatments on overall symptom scores. Significant decrease of overall symptom scores was observed after the intake of n-3 PUFA enriched food(Ipaole) comparing with that of placebo.

下がみられ、A群では4週目で placebo に変更しても6週まではその効果がみとめられた。

治療点数はイパオール投与期間中には減少傾向がみられたが、有意差を認めなかった(表3)。

検査値の推移について

脂質以外の検査値の変化ではイパオール投与後白血球増加と出血時間の延長、血色素、ヘマトクリットの増加に有意差をみとめたが、とくに異常値はみられず、臨床的には出血傾向はみられなかった。

図3はEPA/AA比、出血時間の関係を図示したものである。EPA/AA比と出血時間との間には相

関は見られなかった。

GOTにも有意な増加をみとめたが、placebo群でも同様な傾向がみられ、とくに異常値をしめす例はなかった(表4、表5)。

副作用について

A群ではイパオール投与により2例の症状の増悪がみられ中止せざるをえなかった。そのうちの1例は19歳の女子であり、イパオール摂取後まもなく全身掻痒感と発赤をみとめ、2回目の摂取時には喘息発作を誘発した。

他の1例は一時的に増悪傾向がみられたが、継続投与により軽快した。

一方B群では placebo 摂取により症状増悪のため中止せざるをえなかった1例と増悪はしたが減量により継続可能であった1例がみられた。

総合評価

患者の印象では症状の改善以上が33例中21例(64%)みられ、やや改善以上が23例(70%)みられた。

総合評価では有用以上が23例(70%)、やや有用以上は26例(79%)であった(表6)。

Table 3 Effects of the treatments on treatment scores

	Pre-treatment	after placebo administration	after ipaole supplementation
* mean treatment score/day	1.04±1.31	0.96±0.93	0.88±1.05 ⁺

+ : p < 0.1

* The amount of steroid application was calculated as treatment score.

fig.3 Bleeding time and EPA/AA

Table 4 Laboratory findings I

	pre-treatment	after placebo administration (1 month)	after Ipaole supplementation (1 month)
Bleeding time (min)	2.42 ±1.21	2.98 ±1.69 *	3.4 ±1.78 **
WBC (/μl)	7400 ±2100	7436 ±1967	8611 ±3006 **
RBC (x10 ⁴ /μl)	472 ±39.2	466 ±36.1	463 ±35.5
Hb (g/dl)	13.7 ±1.26	13.5 ±1.21	13.4 ±1.18 *
Ht (%)	41.0 ±3.68	40.5 ±3.14	40.0 ±3.27 *
platelet (x10 ⁴ /μl)	28.9 ±1.62	28.9 ±8.68	27.7 ±8.09
eosinophil (/μl)	379 ±247	399 ±216	417 ±263
(%)	9.17 ±5.86	10.1 ±5.69	8.39 ±6.08
immunoglobulin			
IgE (RIST) (U/ml)	3596 ±4759	3633 ±4567	3278 ±4539 *
serum lipids			
TC (mg/dl)	160 ±19.1	159 ±19.3	171 ±28.6
TG (mg/dl)	95.2 ±56.3	84.9 ±62.1	72.2 ±49.7 *
HDL-cb (mg/dl)	52.7 ±9.79	53.5 ±10.1	55.1 ±9.79
plasma fatty acid in phospholipids			
DGLA (μg/ml)	14.1 ±6.07	14.1 ±3.66	9.83 ±9.04 *
AA (μg/ml)	56.3 ±16.2	56.2 ±11.7	51.4 ±11.7
EPA (μg/ml)	12.6 ±6.74	13.9 ±9.78	40.7 ±15.0 ***
DHA (μg/ml)	34.3 ±15.7	34.5 ±7.17	40.1 ±10.4 *
EPA/AA比	0.24 ±0.13	0.26 ±0.2	0.82 ±0.3 ***

Table 5 Laboratory findings II

	pre-treatment	after placebo administration (1 month)	after Ipaole supplementation (1 month)
BUN (mg/dl)	14.1 ±3.37	14.6 ±3.41	14.1 ±3.62
creatinin (mg/dl)	0.64 ±0.18	0.65 ±0.17	0.66 ±0.18
GOT (IU/l)	27.8 ±9.88	25.6 ±10.5 **	26.0 ±8.64 *
GPT (IU/l)	17.2 ±12.2	18.7 ±22.1	18.0 ±17.2
T-Bil (mg/dl)	0.4 ±0.22	0.35 ±0.16	0.37 ±0.21
Ch-E (IU/l)	329 ±62.1	320 ±51.7	320 ±68.3
LDH (IU/l)	486 ±115	476 ±96.4	492 ±107
γGTP (IU/l)	11.3 ±3.58	11.5 ±4.21	12.4 ±4.36 *
LAP (IU/l)	153 ±20.2	151 ±21.9	154 ±21.8
ALP (IU/l)	436 ±231	395 ±230 *	418 ±238
TP (g/dl)	7.3 ±0.36	7.34 ±0.36	7.32 ±0.4
Alb (g/dl)	4.447 ±0.211	4.378 ±0.241	4.478 ±0.249
Na (mEq/l)	139.4 ±2.35	139.0 ±2.79	139.1 ±2.29
K (mEq/l)	4.12 ±0.34	4.06 ±0.26	3.99 ±0.3 *
Cl (mEq/l)	102.2 ±2.11	102.8 ±2.52	102.9 ±1.78
Zn (μg/dl)	77.6 ±14.1	76.0 ±14.6	74.2 ±14.2
CRP (mg/ml)	345 ±892	199 ±3610	1909 ±4832

考 察

アトピー性皮膚炎に対する必須脂肪酸強化食療法については n-6 系列多価不飽和脂肪酸 (n-6 PUFA) 強化食療法の有効性を評価する報告が多い。たとえば n-6 PUFA であるγ-リノレン酸 (GLA) 含量が多い月見油の有用性についてはすでに1981年に Lovell

Table 6 Overall Evaluation of Ipaole

	Ipaole	placebo
Impression (patient)		
markedly improved	6	0
improved	15	2
slightly improved	3	3
unchanged	7	13
aggravated	2	14
total	33	32
Clinical symptom		
markedly improved	9	0
improved	14	3
slightly improved	4	3
unchanged	5	12
aggravated	1	14
total	33	32
Safety		
adverse effects (-)	31	28
adverse effects (+)	2	3
total	33	31
Overall assessment		
usefulness		
very useful	8	
useful	15	
not so useful	3	
not useful	7	
total	33	

らの報告⁶⁾があり、その後 Wright⁷⁾, Moa Schalin-Karrila ら⁸⁾の報告がある。Schallin らの報告⁸⁾ではパラフィンを placebo とした二重盲検法でその効果を明らかにしている。

ところがこれらの奏功機序については不明な点が多い。しかしこれらの治療は次のような報告を根拠としている。すなわちアトピー性皮膚炎患者の血漿リン脂質のリノール酸 (LA) が健康人より高いが、その生合成産物である GLA や DGLA が低いという報告があり、その背景にリノール酸から GLA を合成する酵素である Δ 6 不飽和化酵素の活性低下を示唆している。しかもこれらの生合成産物を正常化することにより、アトピー性皮膚炎が軽快するという報告^{6,7,8)}である。さらにその奏功機序に関しては次のような報告を根拠にした解釈もなされている⁹⁾。

例えば GLA 含量が多い月見油を摂取させると DGLA が増加するとともにこれから合成される PGE₁ の合成も増加するという報告¹⁰⁾、さらに PGE₁ が IL-4 を介する IgE 産生を抑制するという報告¹¹⁾に基づいた解釈である。

ところが1982年に n-3 PUFA の欠損症が報告され¹²⁾、その意義が明らかにされてから、その機能に関する研究も積極的に行われるようになった。

例えば1985年には、n-3 PUFA である EPA を投与した健康人の好中球、単球の LTB₄ や血小板活性化因子 (PAF) の合成・遊離が抑制されるばかりか、好中球の走化活性が低下するという Tak らの報告^{13,14)}がある。1986年には Payan ら¹⁵⁾が1988年には Arm ら¹⁶⁾が喘息患者に EPA を投与し、同様に LTB₄ 産生や走化能の抑制などの抗炎症効果をみとめているが、いずれも臨床的な効果については明らかでないことを報告している。さらに1989年には Arm ら¹⁷⁾が喘息発作の重要な病態であり、炎症との関わりが深い遅発型気管支反応の程度を抑制することを報告している。

ところがアトピー性皮膚炎 (AD) の EPA 療法に関する placebo-controlled study は著者の知る限りでは Bjorneboe らの報告^{18,19)}があるのみである。

この報告では16~56歳の成人の AD 患者に EPA 製剤 (Max-Epa カプセル) を1日10カプセル (EPA: 1.8g, DHA: 1.2g) 12週にわたり投与し (16例)、対照群 (15例) にはオリーブ油のカプセルを投与する二重盲検法が用いられている。

この結果では患者の印象からみた症状点数は EPA 投与群で有意な改善がみられたが、医師の評価には有意差がみられなかった。

著者らの成績ではこの報告に比べて短期間 (4 週間) で EPA, DHA, EPA/AA 比の上昇に伴う有意な改善効果が cross over study で確認された (表2)。

ところが A 群と B 群ではイバオール摂取による効果の発現のされ方が異なるようである。例えば A 群では投与後 2 週間で有意な症状の改善がみられるが、B 群では効果発現時期が遅れ 2 週間以後 4 週までに有意な効果がみられている (図2)。その理由は明かではないが、placebo 中に僅かではあるが含まれるリノール酸の影響により EPA のリン脂質中への取り込みが遅れたためとも考えられる。

ステロイド外用薬の量を指標とした治療点数では少なくとも増加傾向はみられなかったため、この成績は明らかに健康食品の効果と考えることができる。

研究方法に関して Bjorneboe らの報告と異なるところは対象が主に小児であること、EPA の投与量は体重換算ではほぼ同じであるが、 α -リノレン酸 (ALA) が EPA の倍量含まれていることである。ALA がどの程度 EPA に変換されるかは不明であるので、投与量の比較は難しい面がある。

ALA からの EPA の生合成はヒトでもみとめられることが示唆されており²⁰⁾、すでに著者ら³⁾もシソ油により ALA を投与することにより、EPA の有意な上昇と難治性 AD の症状の改善がみられ、その一部の症例で LTB₄ の産生抑制がみられることを報告している。その奏功機序としては AA カスケードの競り合い阻害の可能性を示唆したが、現在進行中の検討では LTB₄ の抑制よりも LTB₅ の上昇が著しく、LTB₅ の LTB₄ に対する拮抗作用が重要である可能性がある。

出血時間がやや延長する例もみられたが、鼻出血など特に臨床的に問題となるような状態はみられなかった。しかし n-3 PUFA 強化食療法では AA カスケードの抑制による TXA₂ の産生低下による出血傾向は注意しなければならない。

またイバオール投与時期、placebo 投与時期の各々 1 例症状増悪のため中止せざるをえなかったが、その原因は明かでない。

脂肪酸の投与量も当然のことながら患者の脂肪酸組成、あるいは同時に食餌中の n-6 脂肪酸をどの程度抑えられるかにより、決定されるべきものと考えられる。

またこの健康食品では ALA が高率に含まれているので、摂取されてからこれがどの程度生体内で EPA に変換されるかも問題になる。

もちろんこのような量を長期にわたり用いることには今後の検討が必要であるが、著者らの経験では 4 週間の投与期間中に食生活の指導をし、その後は減量あるいは食事の内容に応じて補う程度で維持することにより経過良好な症例を経験している。

健康食品中に含まれる卵白、大豆、乳清の蛋白分解産物にも抗原性がある程度残存していることは共同研究者の菊池ら⁴⁾が確認している。今回の検討ではみられなかったが、明らかにこれらの食物摂取によりアレルギー症状が誘発される患者ではこの食品でも症状が増悪する症例もあった。

最近大豆と卵白蛋白分解物を除いたイバオールも市販されるようになりその適応の幅も広がってきている。

今回の検討により n-6/n-3 必須脂肪酸が炎症の制御因子の一つとして重要であることが明らかとなった。確かにこの比が 1~2 で著効例が多いが、アトピー性皮膚炎の緩解の維持には最低限どの程度の比で抑えるのが望ましいかは今後の課題である。

またこの研究に用いた健康食品イパオールの長期投与の安全性や抗炎症効果を発揮する適切な投与量についてはさらに症例を重ね検討を加える必要がある。現段階ではこれを用いる場合は必ず医師の指導の下にリン脂質中の n-6/n-3 脂肪酸比、出血時間、肝機能などを経過を追ってチェックしてゆく必要がある。

この治療は栄養素の強化に基づくものである、基本的には食生活の見直しにつながるものである。

n-6 PUFA 系列の食物は鳥獣肉、穀物、一般に用いられている多くの食用油（シソ油を除く）があり、n-3 PUFA 含有量が多い食品は魚肉、海藻類、エゴマ油、シソの実油などがある。このような食品の分類からみても現在の食生活は確かに n-6 PUFA に偏っている。

AD を始めとする炎症性疾患の増加の一因としてこのような食生活の偏りにも注目しなければならないのではないと思われる。

文 献

- 1) Hashimoto, A., Katagiri, M., Torii, S. et al : Effect of the dietary α -linolenate/linoleate balance on leukotriene production and histamine release in rats. *Prostaglandins* 36A(1) : 3-16, 1988.
- 2) 橋本篤司, 片桐雅博, 鳥居新平ほか : ラット好中球のロイコトリエン類産生に及ぼす食餌の α -リノレン酸/リノール酸バランスの影響. *アレルギー* 37 (3) : 157-165, 1988.
- 3) 伊藤浩明, 菊池 哲, 山田政功ほか : アトピー性皮膚炎に対する α -リノレン酸強化食療法の効果について - 6 例の外来通院児によるパイロットスタディー. *小児アレルギー学会誌* 6 (3) : 87-91, 1992.
- 4) 菊池 哲, 伊藤浩明, 林 芳樹ほか : 難治性アトピー性皮膚炎患児への n-3 系多価不飽和脂肪酸補充療法 - イパオールを用いたパイロットスタディー. *日本小児アレルギー学会誌* 18 (1) : 18-26, 1994.
- 5) 厚生省児童家庭局母子衛生課編集 : 平成 4 年度アトピー性疾患実態調査報告書 - 育児不安とアトピー性皮膚炎. 発行 : 母子保健事業団, p36-37, 1993.
- 6) Lavell, CR., Burton, JL., Horrobin, DF. : Treatment of atopic eczema with evening primrose oil. *Lancet* 1 : 278, 1981.
- 7) Wright, S., Burton, JL. : Oral evening-primrose-seed oil improves atopic eczema. *Lancet* ii: 1120-1121, 1982.
- 8) Moa Schalin-Karrila, Leena Mattila, Jansen, CT. et al : Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema : effect on clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins. *Brit. J. Dermatol*: 117: 11-19, 1987.
- 9) Businco, L., Loppi, M., Morse, NL. et al : Breast milk from mothers of children with newly developed atopic eczema has low levels of long chain polyunsaturated fatty acids. *J. Allergy Clin. Immunol*, 91 : 1134-1139, 1993.
- 10) Miler, CC. & Ziboh, VA. : Gammalinolenic acid enriched diet alters cutaneous eicosanoids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 74 : 967-974, 1988.
- 11) Rousset, PJ., Briere, F. : IgE Production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by INF γ . *J. Immunol.* 141 : 1218-1224, 1988.
- 12) Holman, RT., Johnson, SB., Hatch, T : A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am. J. Clin. Nutr.* 35 : 617-623, 1982.
- 13) Lee, TH., Hoover, RL., Williams, JD. et al : Dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid in human subjects impairs in vitro neutrophil and monocyte function and leukotriene generation. *N. Engl. J. Med.* 321 : 1217-1224, 1985.
- 14) Sperling, RI., Robin, JL., Kylander, KA. et al : The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on the generation of platelet-activating factor-acether by human monocytes. *J. Immunol.* 139 : 4186-4191, 1987.
- 15) Payan, DG., Wong, MYS., Chernov-Ro-

- gan, T. et al : Alterations in human leukocyte function induced by ingestion of eicosapentaenoic acid. *J. Clin. Immunol.* 6(5) : 402-410, 1986.
- 16) Arm, J.P., Holton, C.E., Mencia-Huerta, J.M. et al : Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 43 : 84-92, 1988.
- 17) Arm, J.P., Holton, C.E., Spur, B.W. et al : The effect of dietary supplementation with fish oil lipids on airways response to inhaled allergen in bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139 : 1395-1400, 1989.
- 18) Bjorneboe, A., Soyland, E., Bjorneboe, GEA. : Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *Brit. J. Dermatol.* 117 : 463-469, 1987.
- 19) Bjorneboe, A., Soyland, E., Bjorneboe, GEA. et al : Effect of n-3 fatty acid supplement to patients with atopic dermatitis. *J. Intern. Med.* 225(suppl.) : 233-236, 1989.
- 20) Sanders, T.A., Younger, K.M. : The effect of dietary of ω 3 polyunsaturated fatty acid on the fatty acid composition of platelets and plasma choline phosphoglycerides. *Br. J. Nutr.* 45 : 613-617, 1981.

THE EFFECTS OF DIETARY SUPPLEMENTATION
WITH n-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS
(n-3 PUFA) ON ATOPIC DERMATITIS
— A MULTICENTER PLACEBO CONTROLLED TRIAL USING
n-3 PUFA ENRICHED FOOD (IPAOLE) —

Shinpei Torii¹⁾, Masanori Yamada¹⁾, Satoshi Kikuchi¹⁾, Koumei Itoh¹⁾²⁾, Masano Ueda³⁾,
Toshiko Iguchi³⁾, Atsuo Urisu⁴⁾, Eiko Wada⁴⁾, Kazue Yamada⁵⁾, Takao Fujisawa⁶⁾
1) Nagoya Medical University, 2) Minami Children's Clinic, 3) National Chubu Hospital
4) Fujita Medical College, 5) Biyo Hospital, 6) National Mie Hospital

In a multi-center placebo controlled cross over trial, We compared the efficacy of continuous n-3 PUFA enriched food "Ipaole" supplementation (daily intake dose ; ALA : 60mg/kg, EPA : 30mg/kg, DHA : 18mg/kg) for atopic dermatitis to that of a isonergic placebo containing olive oil for 4 weeks.

A total of 37 patients with atopic dermatitis, aged 12.8 ± 4.9 years, from 6 investigative centers (male : 17, female : 20 ; severe : 22, moderate : 15) were employed.

The patients were randomly divided into two groups : A group consists of 20 patients receiving Ipaole preceding placebo ; B group 17 patients receiving placebo preceding Ipaole.

Of the 37 patients who started the trial 2 from A group and 2 from B group dropped out.

During Ipaole supplementation a statistically significant improvement was observed in the overall severity and grade of inflammation, and in the percentage of the body surface involved by ezema ($p < 0.01$).

But during placebo administration no significant reduction of symptom score was shown. During Ipaole supplementation the treatment score also significantly decreased ($p < 0.1$) but does not significantly reduced during placebo intake.

During Ipaole supplementation a statistically significant rise of EPA, EPA/AA and DHA of serum phospholipids was observed ($p < 0.001$, $p < 0.01$), but not observed during placebo intake.

Bleeding time prolonged slightly in some patients, but any clinical sign of bleeding was not observed.

These results suggest that the supplementation of n-3 PUFA enriched food is useful in the treatment of some patients with atopic dermatitis.

(Accepted : November 11, 1994)