

アレルギー性皮膚疾患の犬を対象とした
「黒酵母発酵液 + 機能性乳酸菌 EF-2001」の経口投与
並びに黒酵母発酵液ゲルの皮膚塗布併用における有効性

赤木敏文¹⁾、天野達也²⁾、上原淳宏³⁾、甲斐みちの⁴⁾、岡本 淳⁵⁾、妹尾英明⁶⁾、中地喬⁷⁾、
鳥越秀二⁸⁾、水落晶⁹⁾、森重和久¹⁰⁾、山田誠¹¹⁾、山根辰朗¹²⁾、横畑敏宏¹³⁾、原田康資¹⁴⁾、
岩佐広行¹⁵⁾、赤澤徹於¹⁶⁾

はじめに

犬のアレルギー性皮膚炎にはノミアレルギー性皮膚炎、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎などがあり、診断は通常外部寄生虫、感染症を除外して行うが、症例数から考えるとそれら寄生性、感染性以外の残りのほとんどの痒痒性皮膚疾患がこれに当たると考えられる。これらの疾患の治療には多くの場合、ノミの駆除をはじめとするアレルゲンの除去や合併する感染症の治療が基本であるが、アトピー性皮膚炎などの多くの症例ではハウスダストマイトなど回避不可能と考えられるアレルゲンに感作されていることが多く、副腎皮質ホルモンなどの免疫抑制作用あるいは炎症抑制作用を主体とする薬物療法が用いられている。

しかし、アトピー性皮膚炎などでは若年齢の頃から発症することがほとんどのために、免疫抑制療法が長期間にならざるをえず、その結果、重篤な副作用のリスクが高くなり、新規の有効な薬剤の出現が求められているが、新たに経済的な問題が生じる可能性もある。その一方で、副腎皮質ホルモンの投与量を極力減少させることにより、コンベンショナルな治療をより安全に、そして長期間の治療を継続させるためには、治療をより安価に実施することも飼い主の立場から考えると要求されている。

このような背景の中で、様々な新規の医薬品の他に、医薬品ではないが、免疫系に作用する可能性があり、一方で安全性の高いとされるいわゆる“サプリメント”と呼ばれる物質を、アレルギー性皮膚疾患に用いたときの有効性を評価する必要がある。

EF-2001 は、学名 *Enterococcus faecalis* EF-2001 株（以下 EF-2001 と略す。）の加熱処理後物質であり、いいかえると乳酸菌の細胞壁抽出物である。ヒトのアトピー性皮膚炎にも有効であるという報告がされている。また、この製品はヒトですでに永年にわたって使用されているために、犬においても安全性が高いことが予想されている。一方、黒酵母発酵液 (*Aureobasidium pullulans* FERM P4257 菌株) は、多糖体で乳化作用を兼備する水溶性 -1.3-1.6 グルカン、及び複合オリゴ糖、フラクトオリゴ糖などの糖鎖栄養素の供給源であり、糖鎖の正常化による免疫系の活性化があるといわれている。EF-2001 と黒酵母発酵液は、共にアレルギーモデルマウスの血中 IgE 抗体量を減少させるという報告がある。

この研究ではこれらの物質を犬のアレルギー性皮膚炎に同時に投与、及び黒酵母発酵液ゲルを塗布したときの有効性と安全性について検討した。

目的：

アレルギー性皮膚疾患に罹患した犬に、「黒酵母発酵液 + EF-2001 を配合したもの」(以下、「経口剤」という)を経口投与、および「黒酵母発酵液ゲル」(以下、「塗布剤」という)の塗布を実施し、症状改善効果があるかどうかの有無とその安全性についても評価した。

材料と方法

対象動物

皮膚にアレルギー性疾患を有する体重 20kg 以下の犬を対象とした。アレルギー性皮膚炎は疥癬、毛包虫の寄生、およびマラセチア皮膚炎、膿皮症を除外した瘙痒のある疾患とした。したがって、この定義ではアトピー性皮膚炎、ノミアレルギー性皮膚炎、食物アレルギー性皮膚炎が組み入れられた。

試験デザイン

本試験の試験デザインは 13 の動物病院で構成された研究グループによる多施設共同オープン試験とした。

投与薬剤と投与期間

経口剤は卵白状液体であり、体重 20kg 以下の犬に対し 1 回 1 袋 (黒酵母発酵液 8g に乳酸球菌 EF-2001 5×10^{11} 個 (生菌換算) を添加した混合液) を 1 日 1~2 回経口投与し、投与期間は、8 週間とした。また、塗布剤は適当量を 1 日 1~2 回患部皮膚に塗布した。塗布期間は、8 週間とした。

症状により、経口剤及び塗布剤の使用量を増減した。

黒酵母発酵液の主要成分は、分子量が小~大まで揃った乳化作用を兼備する水溶性-1,3-1,6 グルカン及び複合オリゴ糖、フラクトオリゴ糖などの難消化性の糖鎖からなり、経口摂取後の作用・効果は急には起こらず、免疫賦活・調節のピークは 3 日後で、6 日まで継続するとされている。作用・効果は緩やかで、直接的ではなく免疫細胞を介してのものである。また、黒酵母発酵液は多機能であり、同時に有害物を解毒、排泄するデトックス作用を有している。生体の糖鎖異常を修復するための糖鎖ユニットの供給源でもある。1 包 8g において有効性・安全性が認められているため適切な用法・用量であると判断した。食事の影響を受けないことから、塗布方法並びに投与方法に食前食後の設定は設けないこととした。経口剤中の乳酸球菌について、乳酸球菌の死菌であるために有効性・安全性が認められている。

評価方法

1. 有効性の評価

以下 の方法で担当獣医師により犬の症状を投与前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 4 週間後、投与 8 週間後に評価した。

評価項目

犬の部位を表 1 のように 12 箇所分類し、表 2 に 1 箇所ごとに丘疹、発赤、脱毛、落屑、脂漏の 5 項目について 5 段階のスコアで評価した。症状はそれらの部位ごとにスコアを算出し、12 箇所の総スコアとして算出した。評価は総スコアの各評価日ごとの平均値の比較、および試験開始前の総スコアを 100%としたときの、各評価日におけるスコアの試験開始前に対する割合を改善率として算出した。最終評価日の改善率が 50%以上のものを有効として有効率を算出した。

安全性の評価

有害事象、身体的検査、体重については各評価日に担当獣医師が実施し、投与前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 4 週間後、投与 8 週間後ごとに採血を行い、一般血液検査、血液生化学的検査および抗原特異性 IgE 測定結果について評価した。なお抗原特異性 IgE 測定のみ、試験開始前に実施した。

結果

試験組み入れ動物の背景

本臨床試験に組み入れられた犬は合計 47 例で、その内訳はシーズー 11 例、柴犬 9 例、雑種 8 例、マルチーズ 3 例、フレンチブルドッグ 2 例、キャバリア・キングチャールズスパニエル 3 例、その他の犬種は 1 例ずつであった。雄は 18 例、雌は 29 例で、試験開始日における年齢は 5 ヶ月齢から 15 歳齢であった。初発年齢は 3 歳齢以下 が 33 例、5 歳齢以下が 3 例であり、11 歳齢が 1 例であった。

中止あるいは脱落症例および評価対象例

経口剤を中止した例は全部で 4 例であり、そのうち 1 例 (#6) はプロトコール違反で投与はされず、あとの 1 例は、1 週後に嘔吐のため中止(#46)、2 例は 2 週後に他の疾患で入院、および来院せず中止であった。また、塗布剤では 13 例が投与を中止した。そのうち 1 例はプロトコール違反で投与せず、1 週後には 9 例、2 週後には 2 例、4 週後には 1 例の犬が「塗布剤を嘗める、塗るのを嫌がる。」という理由で投与を中止した。しかし、プロトコール違反と 1 週後に中止した 2 例を除いて、他の 46 例では 2 週間以上投与されたためすべてを評価の対象とした。

試験開始前に実施した抗原特異的 IgE 検査結果からは、47 例中 24 例でコナヒョウヒダニ、ヤケヒョウヒダニのいずれかあるいは両方に様々な程度に陽性を示した。また、2 種類以上の花粉に陽性を示した症例は 8 例で、そのうち 4 例はダニ抗原には反応を示さなかった。また、いずれの抗原にも反応を示さなかったものは 6 例で検査を実施しなかったものが 1 例であった。

併用薬

14 例でプレドニゾロン、1 例でインターフェロン が試験期間中を通じて併用されていた。

総症状スコアの推移

評価日ごとの総症状スコアの平均値を図 1 に示した。試験開始前の総症状スコアの平均値は 3828 であり、投与 1 週後は 3227 と低下し、投与 2 週後には 3226 と変化が無かったが、4 週後には再び 2735 と低下し、最終評価日では 2403 とさらに低下した。したがって、最終的な総症状スコアの減少率は 37%であった。

症状改善率

試験開始前の総症状スコアを 100 として最終評価日の総症状スコア減少率を症例ごとに算出し、表 3 に示した。通常“著明改善”と考えられる、総症状スコアが 75%以上減少した症例は 8 例で全体の 18.2%であった。8 例中 1 例は 100%改善した症例であった。次に通常“改善”と評価される症例は 44 例中 7 例で 16%を占めた。“著明改善”と“改善”を併せると“改善”以上が 34.1%であった。また、通常“やや改善”と解される総症状スコア 25%以上減少症例は 44 例中 20 例であり、全体の 45.5%であった。“不変”と考えられる総症状スコア減少率が 25%以下であった症例は 9 例で 20.5%であった。

各症状スコアの変化

本試験において、経口剤と塗布剤の投与が、どの症状に影響を与えたかを知るために症状別のスコア変化を図 2 (総括) に示した。症状別のスコア変化(図 2-1 から図 2-5)は投与 1 週目には落屑のスコアが 22.3%改善し、発赤も 16.5%低下したが、その他の症状については 10~13%程度スコアが低下した。投与 2 週間後には発赤と脱毛のスコアにはほとんど変化がなかったが、丘疹と落屑のスコアは上昇していた。4 週後には発赤のスコアが投与開始時に比べて 33%、落屑、脱毛が 30%、丘疹のスコアが 19%低下していた。最終評価日には発赤のスコアがもっとも低下し、およそ 43%が改善していた。次に脱毛、脂漏と落屑が 35~38%程度の低下であり、丘疹は 28%であった。

有害事象

1 例で投与 1 日目の投与 30 分以内に嘔吐がみられたがその後はみられなかった。1 例が 2

週目に軟便と食欲減退を示した。また、1例で投与22日後に嘔吐がみられた。いずれも本試験薬（経口剤と塗布剤）との因果関係は不明であった。また、試験開始前から終了時の血液学的検査、血液生化学検査において、一部の症例でALP、ALT、ASTの値に本試験薬の投与によると考えられる検査値の変化が認められた。これは、黒酵母における血中の異常を改善する作用によるものと考えられる。

考察

近年、著しく増加してきたと考えられる犬のアトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎は難治性の疾患であり、長期にわたる治療を必要とすることから臨床獣医師を悩ませている疾患である。治療には薬物療法としては副腎皮質ホルモン、シクロスポリンなどの免疫抑制剤を用いるために、それらの長期使用による副作用が懸念されるところである。したがって、アトピー性皮膚炎などでは、免疫抑制剤の減量のために、アレルゲンの調査とその忌避、アレルゲン、汚れなどの洗浄のためのシャンプー、炎症反応の軽減のための必須脂肪酸の摂取などを総合的に行うことが一般的である。そのような総合的な治療の一環として、薬物ではないが、治療を補助する物質の到来も待ち望まれている。補助的な製剤は薬物ほどの効果は望めないにしても、少しでも薬物の減量に寄与し、副作用の少ない治療が行える可能性がある。

EF-2001は乳酸菌を加熱処理し、細胞壁を構成するペプチドグルカンなどの有効成分を抽出した粉末であり、免疫調整作用をもつと考えられている。また、黒酵母発酵液はアレルギーモデルマウスに対して症状抑制効果とIgE低下作用を有している。したがって、これら両成分を併用すると犬のアレルギー性皮膚炎に対しても、症状抑制の補助効果が期待できるのではないかと考えられた。

経口剤の投与と塗布剤の外用により、犬のアレルギー性皮膚炎と考えられる44頭の臨床的な評価を行った。副腎皮質ホルモン、シクロスポリンなどの薬剤を併用した症例も14頭存在したが、皮膚の総臨床スコアは2週間後には16%減少し、さらに8週間後には37%低下した。また、症状の変化を改善率でみると、投与終了時の50%以上の症状改善率は34%であった。したがって、他の薬剤を併用した症例もあるが、黒酵母発酵液とEF-2001の併用は犬のアレルギー疾患の症状を改善するのに役立つのではないかと考えられた。

また、これらの改善作用を症状別に観察すると、犬のアレルギー疾患では発赤と脱毛の減少にもっとも大きな影響を与えていることから、炎症を抑制する作用が症状の改善と関連するのではないかと考えられた。

以上、黒酵母発酵液とEF-2001の経口投与と黒酵母発酵液の外用を犬のアレルギー性皮膚炎に投与すると、補助療法としての有効性が認められ、かつ十分に安全な治療法である可能性が示唆された。

表 1：本試験における犬の体表部位の分類

解剖学的分類	部位
頭部・頸部	1 眼窩周辺
	2 口周周辺&頸部腹側
	3 耳介&頸部背側
背側・ラテラル（側部）	4 体幹・背部・腰部・尾部・横腹
陰部	5 肛門～会陰部～陰部
手足部	6 手根部～肘部
	7 足根部～膝部
腹側頭部（前半）	8 腋下（左右）、胸骨部
腹側尾部（後半）	9 鼠径部（左右）腹部
四肢	10 左前
	11 右前
	12 後ろ（左右）

表 2：臨床評価 皮膚所見を 5 段階評価とする。

丘疹	1	2	3	4	5
発赤	1	2	3	4	5
脱毛	1	2	3	4	5
落屑	1	2	3	4	5
脂漏	1	2	3	4	5

表 3：症状改善率 50%改善率は 15/44 例

100%改善	> 75%改善	> 50%改善	> 25%改善	<25%改善	合計
1 例	7 例	7 例	20 例	9 例	44 例

図1: 黒酵母発酵液 + EF-2001 経口投与及び黒酵母発酵液塗布
総症状スコアの経時的な減少率

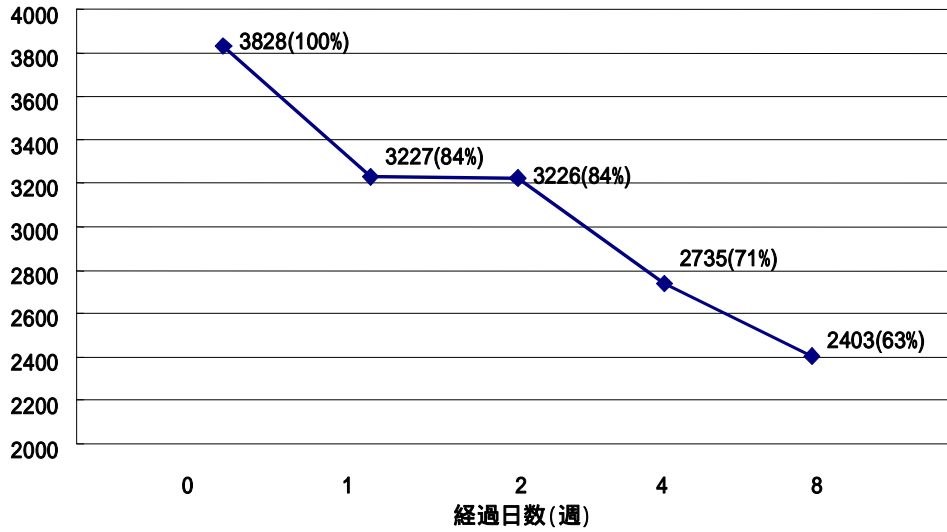


図2: 症状別スコア変化(総括)

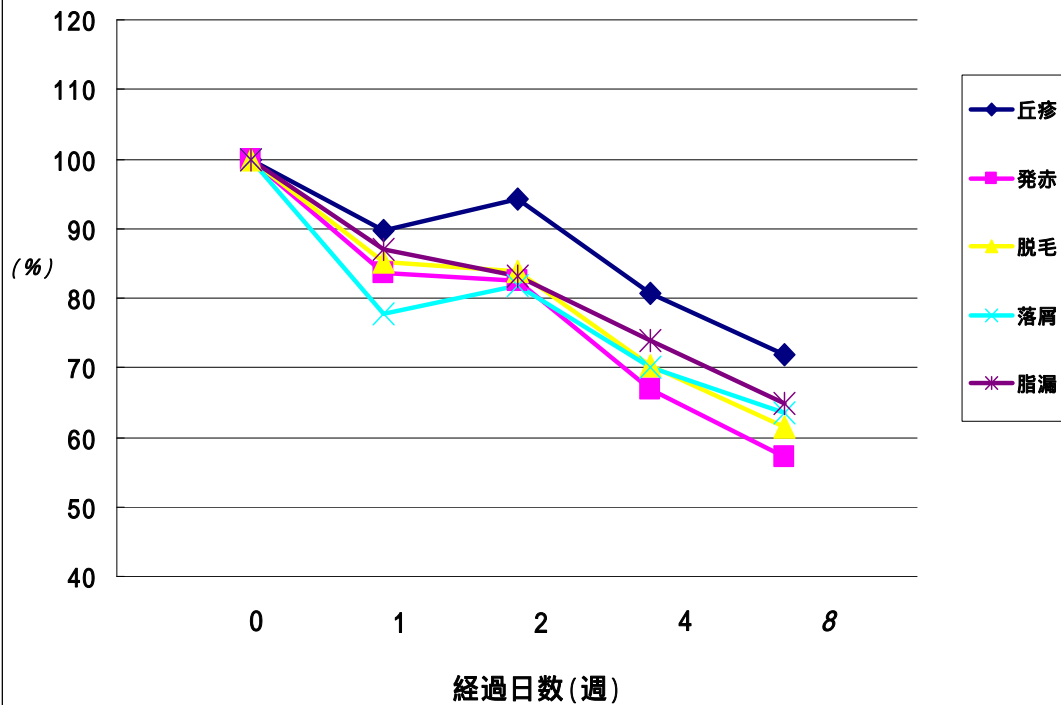


図2-1: 丘疹 スコア変化

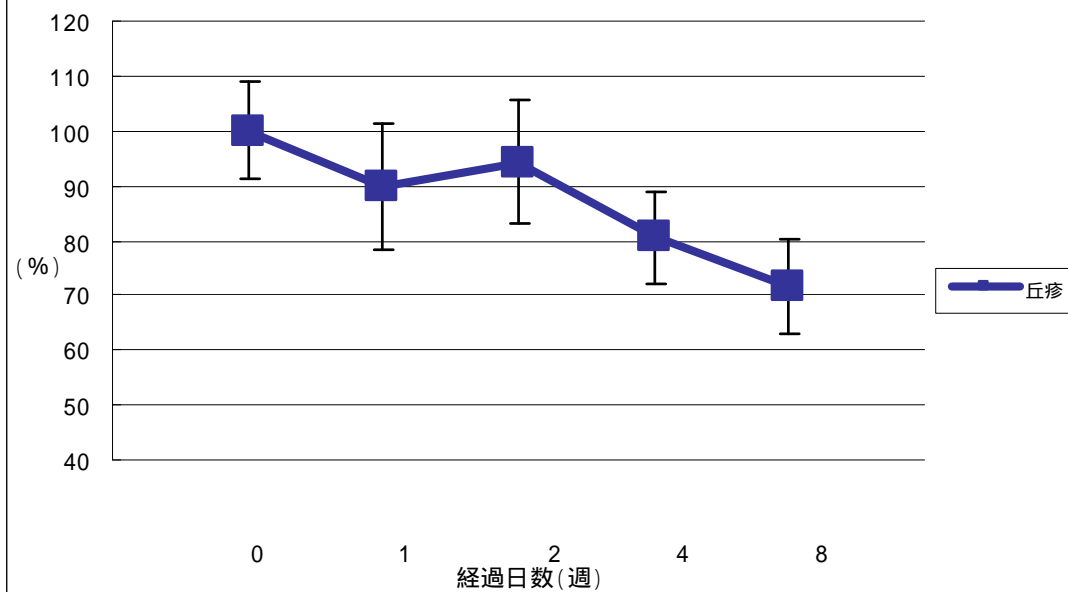


図2-2: 発赤 スコア変化

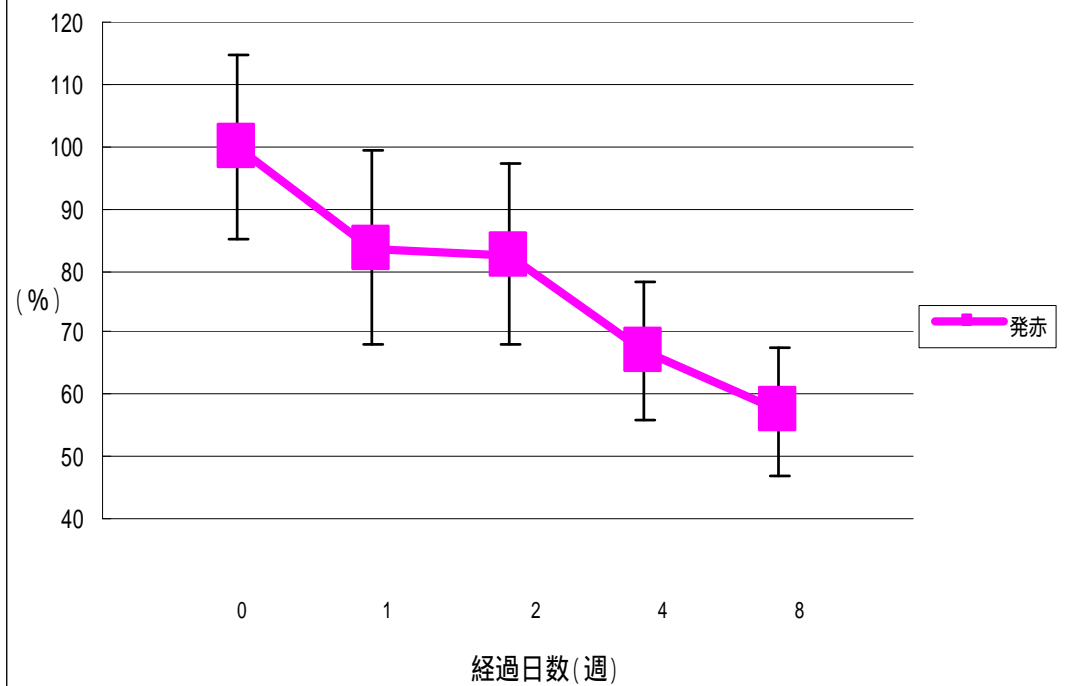


図2-3: 脱毛 スコア変化



図2-4: 落屑 スコア変化

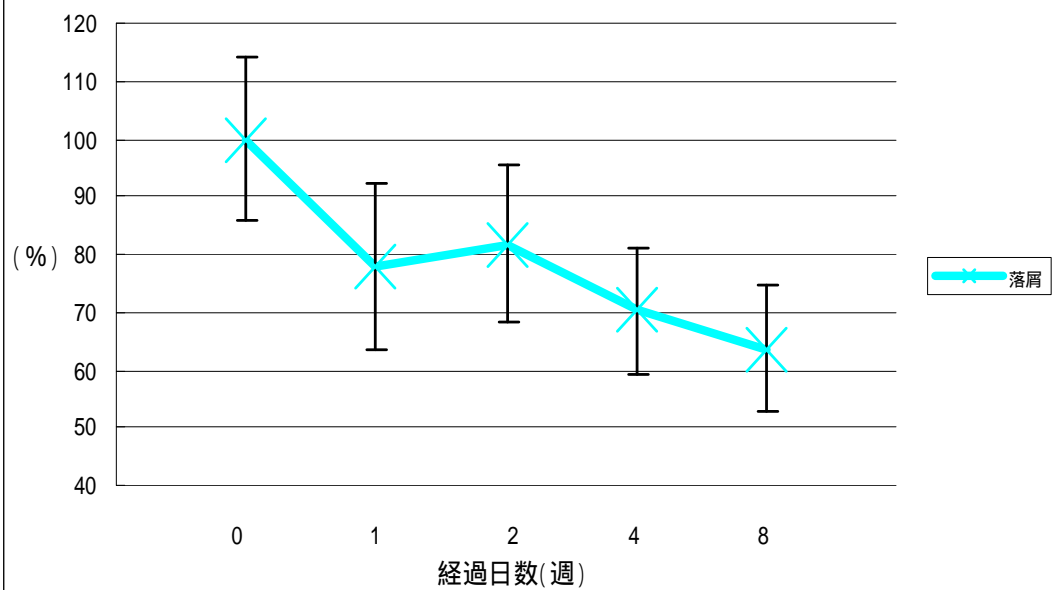
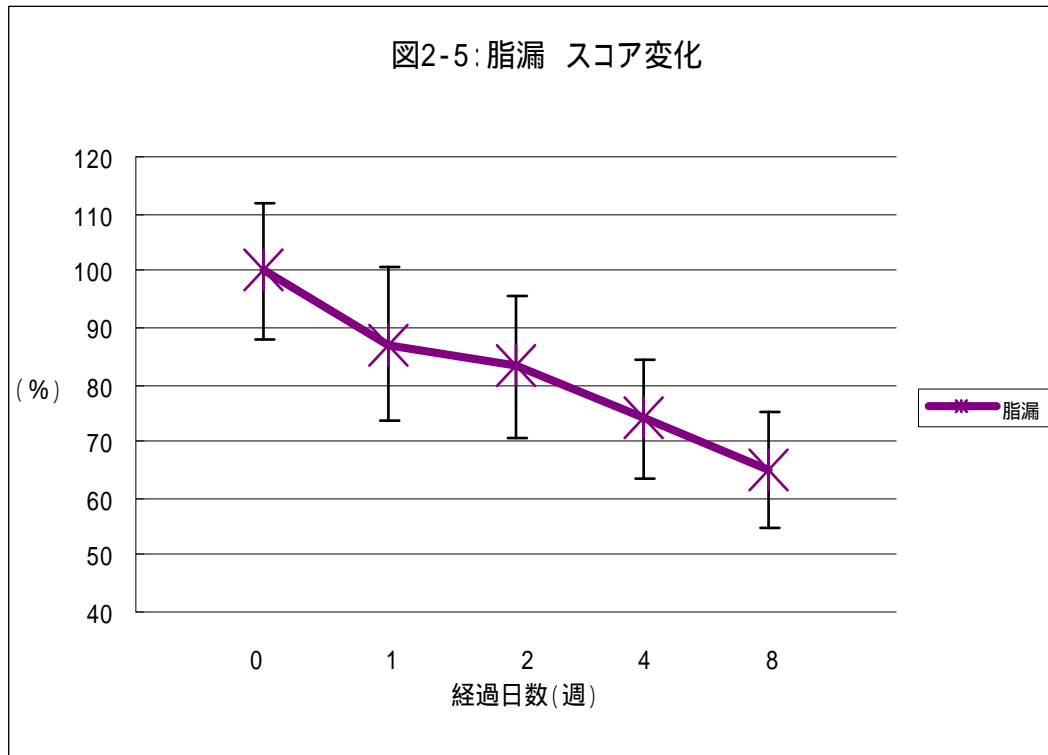


図2-5:脂漏 スコア変化



- 所属 1) 児島動物病院 2) アマノ動物病院 3) 上原動物病院 4) やさか動物病院
 5) ジュンペットクリニック 6) 妹尾動物病院 7) ダクターリ動物病院 8) 鳥越動物病院
 9) せのお動物病院 10) 井上獣医科 11) 山田獣医科病院 12) やまね動物病院
 13) 横畑動物病院 1)~13) 獣仁会
 14) 一光化学 株式会社 15) 日本ベルム 株式会社
 16) 株式会社 レオ・コーポレーション

監修：東京農工大学農学部 獣医内科学教室 岩崎利郎

内容の一部は、第28回 動物臨床獣医学会（2007.11 大阪）で、発表されました。