

医薬品の臨床試験の実施基準(GCP)に準拠した治験により ビフィズス菌LKM512が

成人型アトピー性皮膚炎のかゆみを改善することを確認

メタボロミクス解析にて、LKM512摂取によるかゆみ抑制物質産生の可能性を見出す

メイトーブランドの協同乳業株式会社(本社:東京・中央区/社長:尾崎 玲)の松本光晴主任研究員らは、医薬品の臨床試験の実施基準(GCP)^{※1}に準拠した治験^{※2}により、**ビフィズス菌LKM512が、成人型アトピー性皮膚炎の症状(特にかゆみ)およびQOL^{※3}を改善することを確認しました。**この研究の内容は、米国アレルギー・喘息・免疫学会の学術誌 Annals of Allergy, Asthma & Immunology の8月号に掲載されました。

【研究概要】

- ◆研究目的 GCPに準拠した治験により、成人型アトピー性皮膚炎へのビフィズス菌LKM512の効果を検証する。ビフィズス菌LKM512による成人型アトピー性皮膚炎軽減のメカニズムを解明する。
- ◆研究対象 8医療機関に通院する中等症から重症の成人型アトピー性皮膚炎患者44名。
- ◆研究方法 ビフィズス菌LKM512生菌粉末をカプセル化し、LKM512摂取群とプラセボ摂取群による二重盲検並行群間比較試験にて実施、摂取4週および8週後に担当医の診断と被験者の自己評価で効果を判定。なお、試験期間2週間前から終了時まで乳酸菌およびビフィズス菌を含むヨーグルト、サプリメントや腸内菌叢解析に影響を及ぼす納豆の摂取は禁止したが、その他の食事は制限しなかった。
- ◆評価項目 ①かゆみのスコア(VAS^{※4}含む) ②皮疹の程度 ③QOL(Skindex-29)に従い被験者が自己評価)

※本研究は大学病院医療情報ネットワークUniversity Hospital Medical Information Network(UMIN)臨床試験登録システム(Clinical Trials Registry)(UMIN-CTR)(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>)にて試験ID:UMIN000005695として登録されている。

【結果】

<LKM512摂取により、成人型アトピー性皮膚炎患者のかゆみが改善>

医師の診察によるかゆみに関する項目が、ビフィズス菌LKM512摂取8週目にプラセボ群と比較して有意に改善された($p < 0.05$)。また、VASによるかゆみのスコアもLKM512摂取により8週目に顕著に低下した($p < 0.01$)。

<成人型アトピー性皮膚炎患者のQOLを著しく改善>

ビフィズス菌LKM512摂取により、4週目($p < 0.05$)および8週目($p < 0.001$)でQOLに有意な改善が認められた。

<LKM512摂取により、かゆみ抑制物質が腸内で増加>

ビフィズス菌LKM512摂取により顕著な症状改善が認められた患者を選択し、糞便抽出物をメタボロミクス解析^{※5}したところ、204成分が検出された。LKM512投与前後を比較した結果、LKM512投与により、中枢神経系に作用し、かゆみ抑制作用がラットで報告されているキヌレン酸が増加した。これをアトピーモデルマウスに投与した結果、かゆみを示す行動回数が減少した。

【結論】

LKM512はGCPに準拠した治験で成人型アトピーに有効性が示された初めてのプロバイオティクスである。

そのメカニズムとして、かゆみ抑制物質の産生が推測された。

【用語解説】

※1 GCP:医薬品の臨床試験の実施基準。被験者の人権と安全性の確保、臨床試験のデータの信頼性の確保をはかり、適正な臨床試験が実施される、すなわち臨床試験が「倫理的」な配慮のもと「科学的」に実施される事を目的として定めた省令。

※2 治験:薬や健康食品の有効性・安全性を調べるため、人を対象として行う臨床試験。治験を行う病院はGCPに定められた要件を満たす病院だけが選ばれる。

※3 QOL:Quality of life。生活の質。人間らしく、満足して生活しているかを評価する概念。

※4 VAS:Visual analog scale。「0」を「かゆみなし」状態、「100」を「考えられる最大のかゆみ」状態として、現在のかゆみが100mmの直線状のどの位置にあるのかを被験者自信が示し、定量化する方法。

※5 メタボロミクス解析:細胞や生体内に存在するアミノ酸や糖、脂質などの代謝物質を網羅的に測定し、生命現象を総合的に理解しようとする研究分野。

<本件に関するお問い合わせ先>

協同乳業株式会社 LKM事業部 担当:遠藤・大木 TEL:03-5966-2200 FAX:03-5966-3010

【研究の目的】

1990年代から成人型のアトピー患者は世界的に増加しており、日本でも20代、30代の約10%が罹患しているとの調査結果があります。プロバイオティクス摂取によるアレルギー疾患軽減の試みは多数行われており、乳幼児のアトピー性疾患への効果は多くの報告がありますが、難治化した成人型アトピー性皮膚炎への効果に関する報告は殆どありません。

協同乳業では2007年に、漢方薬を服用している重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ビフィズス菌LKM512菌株含有ヨーグルトの有効性を報告しております。今回の研究では、医薬品の臨床試験の実施基準(GCP)に準拠した二重盲検並行群間比較試験を実施し、成人型アトピー性皮膚炎へのビフィズス菌LKM512の効果を検証しました。また、著効症例の糞便代謝産物をメタボロミクス解析し、腸内常在菌の代謝産物の変動を解析しました。

【方法】

本研究はGCPに準拠し実施しました。8医療機関に通院するHanifin and Rajkaの基準で中等症から重症の成人型アトピー性皮膚炎患者44名を対象としました(試験ID:UMIN000005695)。*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512は生菌粉末をカプセル化し(10⁹ cfu/個、2個/日)、LKM512摂取群とプラセボ摂取群による二重盲検並行群間比較試験にて実施しました。LKM512摂取前、摂取4週および8週後に診断し、①かゆみのスコア(VAS含む)、②皮疹の程度、③QOL(Skindex-29に従い被験者が自己評価)を評価しました。また、LKM512摂取により顕著な症状改善が認められた被験者(著効症例)の糞便内代謝物をCE-TOFMS※1にてメタボロミクス解析しました。

【結果】

医師の診察によるかゆみの改善度は、プラセボ摂取群と比較し、LKM512摂取群では8週目に高くなりました(図1)。VASによるかゆみの強さは、摂取前と比較してLKM512摂取群は有意な改善が認められたのに対し、プラセボ摂取群では認められませんでした(図2)。皮疹の程度はLKM512摂取群で投与前と比較して有意な改善を示しましたが、プラセボ群でも効果があり、グループ間では差が認められませんでした。QOLは「感情」、「症状」、「機能」の全てのカテゴリーでLKM512摂取群は有意な($p < 0.01$ あるいは $p < 0.001$)改善が認められましたが、プラセボ摂取群では「症状」カテゴリー以外では認められませんでした。

著効症例の摂取前後の糞便抽出物をメタボロミクス解析した結果、204成分が検出されました。代謝産物パターンは個体差が大きかったにも関わらず、共通してキヌレン酸の増加と3-ヒドロキシプロピオン酸の減少が確認されました。キヌレン酸は複数の論文で中枢神経系に作用し、鎮痛効果が得られることが報告されており、また脊髄内への注入によりかゆみ抑制効果がラットで報告されている成分でした。

アトピー性皮膚炎モデルマウスを作製してキヌレン酸を尾静脈投与した結果、掻痒行動※2の回数が減少傾向を示しました。

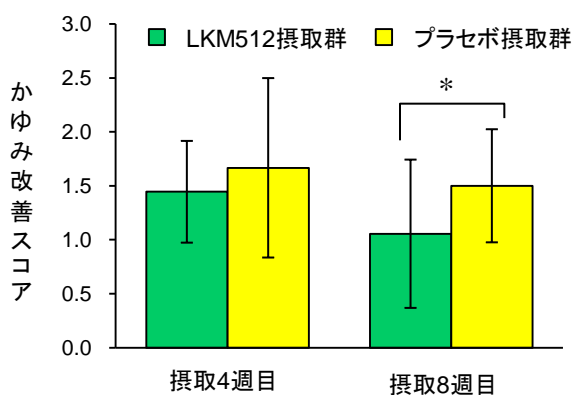


図1. かゆみ改善スコアの比較

スコアが低いほどかゆみ症状が改善されたことを表す。摂取8週目にLKM512摂取群でかゆみのスコアがプラセボ群と比較して有意に改善された。

* $p < 0.05$ (Mann-Whitney U-test)

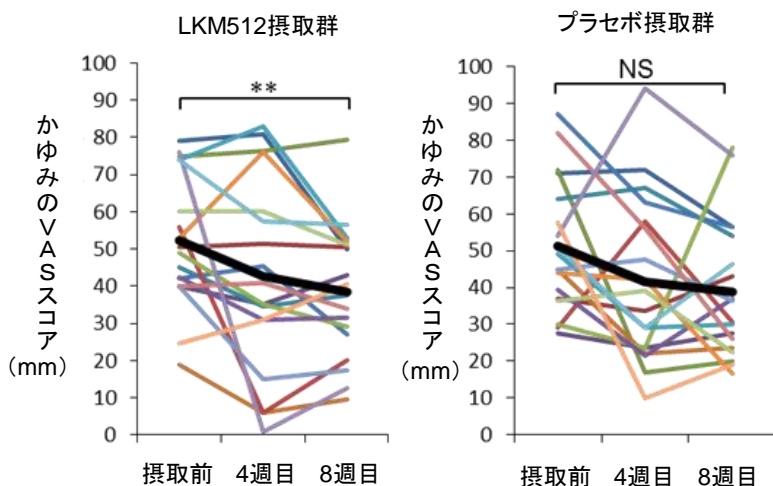


図2. かゆみのVASスコアの変動(昼間)

スコアが低いほどかゆみ症状が改善されたことを示す。カラーの線は各被験者のスコアの変動を示し、黒い太線は平均値を表す。摂取前と比較してLKM512摂取群は4週目および8週目で有意な改善が認められた。

** $p < 0.01$, NS : not significant (Wilcoxon signed-ranks test)

【結論】

成人型アトピー性皮膚炎患者がLKM512を8週間摂取することで、かゆみの軽減およびQOLの改善効果が認められました。ビフィズス菌LKM512は、成人型アトピー性皮膚炎において、GCPに準拠した治験によって有効性が確認された唯一のプロバイオティクスです(2014年7月時点)。今後更なる実験が必要ですが、LKM512のアトピー性皮膚炎軽減メカニズムとして、腸管内で産生されるキヌレン酸がかゆみ抑制に関与している可能性が示唆されました。

【用語解説】

※1 CE-TOFMS: キャピラリー電気泳動 (Capillary Electrophoresis; CE) と飛行時間型質量分析計 (Time-of-Flight Mass Spectrometer; TOFMS) を組み合わせた分析装置で、高分離能と高感度を併せ持つ質量分析計。広範囲の成分分析が可能。

※2 掻痒行動: かゆいところを掻く行動。本研究では、マウスが後脚を用いて皮膚炎部位を掻いた直後にその足を舐めるまでの一連の行動を1回とした。

【研究組織】

松本 光晴 (協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)

江畑 俊哉 (ちとふな皮膚科クリニック)

弘岡 順子 (医療法人社団 順正会ヒロオカクリニック)

細谷 律子 (細谷皮膚科)

井上 奈津彦 (医療法人社団 慈井会井上医院)

伊丹 聡己 (伊丹皮膚科クリニック)

辻 和男 (つじ醫院)

八木沼 健利 (八木沼皮膚科)

村松 幸治 (協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)

中村 篤央 (協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)

藤田 絢子 (協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)

永倉 俊和 (用賀アレルギークリニック)

【論文情報】

Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis

Mitsuharu Matsumoto, Toshiya Ebata, Junko Hirooka, Ritsuko Hosoya, Natsuhiko Inoue, Satomi Itami, Kazuo Tsuji, Taketoshi Yaginuma, Koji Muramatsu, Atsuo Nakamura, Ayako Fujita, Toshikazu Nagakura

Annals of Allergy, Asthma & Immunology Vol. 113 Iss. 2, August 2014, p209–216

成人型アトピー性皮膚炎患者におけるプロバイオティクスLKM512の痒み抑制効果