

原 著

アレルギー児における必須脂肪酸代謝の異常と トランス脂肪酸低減食事療法の効果

角 田 和 彦

かくたこども&アレルギークリニック

Dysfunction of metabolism of essential fatty acid of children with allergic disease and efficacy of trans fatty acid reduction diet therapy

Kazuhiko Kakuta

Kakuta Child & Allergy Clinic

要約

トランス脂肪酸 TFA 摂取とアレルギー疾患増加の関連、TFA 摂取によるリノール酸 LA からアラキドン酸 AA への代謝 (AA/LA 比) 低下が報告されてきた。目的: TFA 摂取低減による AA/LA 比改善、症状改善効果を調査した。対象はアレルギー児45名。A: TFA の摂取を中止した食事療法実施群20例 (2~13歳、平均5.8歳、全例アトピー性皮膚炎、気管支喘息合併9例) と、B: トランス脂肪酸摂取継続群25例 (2~10歳、平均5.9歳、全例アトピー性皮膚炎、気管支喘息合併11例)。結果: A群では AA/LA 比は初診時平均 0.181 ± 0.036 、2回目 0.254 ± 0.060 と改善 (t検定、 $p < 0.001$)、85%で症状改善したが、B群では初診時平均 0.182 ± 0.045 、2回目 0.188 ± 0.043 と改善なく症状改善も40%にとどまった。結論: TFA 摂取低減療法は AA/LA 比と症状を改善させた。TFA は必須脂肪酸代謝障害を生じアレルギー疾患を悪化させていることが示唆された。

(臨床環境18: 35~46, 2009)

《キーワード》トランス脂肪酸、必須脂肪酸、必須脂肪酸欠乏、脂肪酸代謝障害、アレルギー

Abstract

It has been suggested that TFA increase an allergic disease and TFA impair the metabolism from linoleic acid LA to arachidonic acid AA (AA/LA ratio). Objective: To investigate an effect on AA/LA ratio and the improvement of symptoms by the reduction of TFA intake. Object: 45 allergic children.

受付: 平成20年11月5日 採用: 平成21年3月6日

別刷請求宛先: 角田和彦

〒985-0873 多賀城市中央1丁目16番8号 かくたこども&アレルギークリニック

Received: November 5, 2008 Accepted: March 6, 2009

Reprint Requests to Kazuhiko Kakuta, Kakuta Child & Allergy Clinic, 1-16-8 Chuo, Tagajyo-shi, Miyagi 985-0873 Japan

A: 20 cases who decreased an intake of TFA (2-13 years old, an average of 5.8 years old, all cases with atopic dermatitis, bronchial asthma 9 cases). B: 25 cases who were not able to decrease an intake of TFA (2-10 years old, an average of 5.9 years old, all cases with atopic dermatitis, bronchial asthma 9 cases). Result: In A group, AA/LA ratio improved (an average of AA/LA ratio $0.181 \pm 0.036 \rightarrow 0.254 \pm 0.060$) (t-test $p < 0.001$) and in 85% of cases symptoms were improved, but, in B group, AA/LA ratio did not be improved (an average of AA/LA ratio $0.182 \pm 0.045 \rightarrow 0.188 \pm 0.043$), symptoms were improved in only 40% of cases. The reduction of TFA intake improved AA/LA ratio and symptoms. This result suggests that TFA causes an obstacle of the metabolism of essential omega-6 fatty acid and increase an allergic disease.

(Jpn J Clin Ecol 18 : 35~46, 2009)

《Key words》 trans fatty acid, essential fatty acid, defect of essential fatty acid, dysfunction of metabolism of fatty acid, allergy

I. 緒言

近年、小児のアレルギー疾患は増加しており、子供たちの6割以上がアレルギー疾患を有している¹⁾。食品、環境中の多種の抗原にアレルギーを起こすが、なぜ、子供たちがアレルギー疾患を起こしやすくなっているかまだわかっていない。食品、環境中のさまざまな化学物質がアレルギー増加の因子として考えられるが^{2~5)}、その中の1つにトランス脂肪酸がある。

脂肪酸は細胞膜の構成要素である。細胞膜では、リン脂質が2列に並び、細胞膜の内側と外側を形成している。この細胞膜を構成するリン脂質には2つの脂肪酸の足があり、組み込まれた脂肪酸の種類によって細胞膜の流動性や働きが変化する(図1)。不飽和脂肪酸における不飽和結合部分での屈曲構造は、細胞膜の流動性に寄与し細胞膜機能を活発にさせている。

また、細胞膜を構成する脂肪酸は遊離してエイ

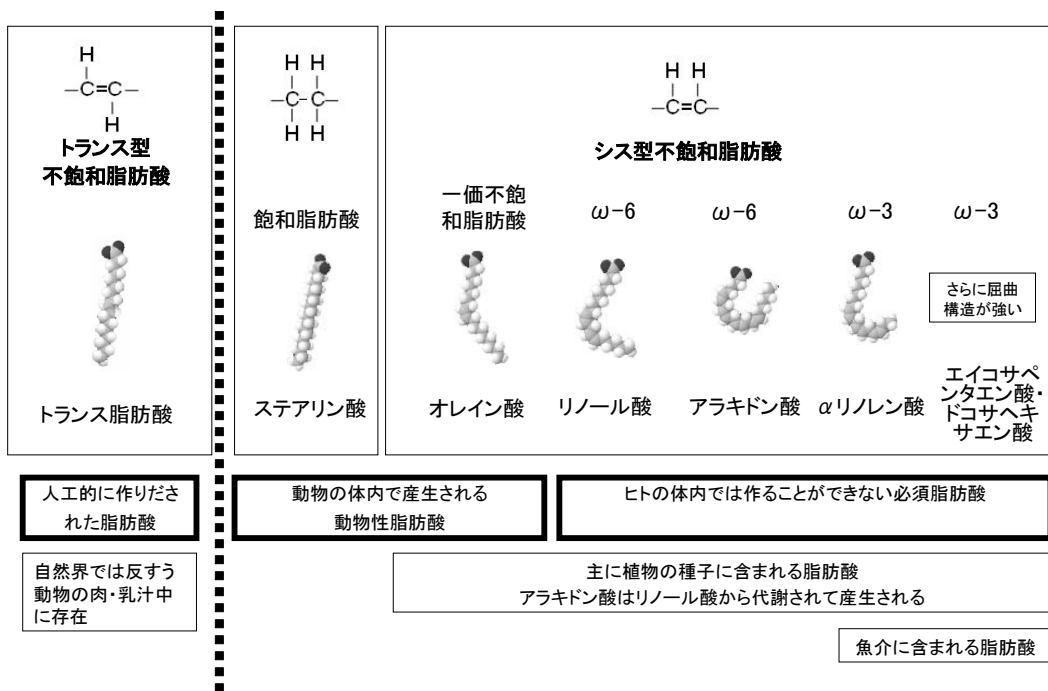


図1 脂肪酸の種類とトランス脂肪酸

コサノイドとなりアラキドン酸カスケードを経て代謝されて様々な生体反応を起こす。必須脂肪酸のリノール酸 LA の代謝物アラキドン酸 (以下 AA) (ω -6系)、および α リノレン酸 (以下 ALA) の代謝物エイコサペンタエン酸 (以下 EPA) (ω -3系) は、エイコサノイド (ロイコトリエン、プロスタグランディン、トロンボキサン等) を産生し生体反応を調節している (図2)。

リノール酸、及びその代謝物であるアラキドン酸 (ω -6系脂肪酸)、 α リノレン酸、及びその代謝物であるエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸 (以下 DHA) (ω -3系脂肪酸) は、動物体内では生成できないため、食事から摂取しなければいけない必須脂肪酸であり (図3)、その欠乏は、細胞膜機能障害、および脂肪酸から産生されるエイコサノイドの産生低下を起こし、様々な病気や発達の障害を起こす^{6,7)}。リノール酸の欠乏は成長障害、免疫力低下、皮膚の障害などを起こし⁷⁾、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン

酸は脳神経系や視力の発達に必須である^{6,7)}。また、アレルギー疾患の発病には、小児期早期の必須脂肪酸摂取が大きな影響を及ぼしていることがわかってきている⁸⁾。

アレルギー疾患、アトピー性皮膚炎症例の中には、必須脂肪酸が低値または欠乏状態の例が存在することが報告されている^{9~11)}。また、アレルギー症例では、リノール酸や α リノレン酸の代謝障害があることが報告されている (図4)^{12~14)}。これらの症例では、リノール酸は高値であるにもかかわらずリノール酸から生成される ω -6系脂肪酸が低下し、 α リノレン酸から生成される ω -3系脂肪酸が低下している。アトピー性皮膚炎例における脂肪酸代謝障害に対し ω -6系脂肪酸を含む月見草油による脂肪酸補充療法が行われてきたが効果や評価は一定していない¹⁵⁾。

不飽和脂肪酸の不飽和結合部分を飽和化させた (人工的または天然に産生) トランス脂肪酸の摂取増加は、アレルギー疾患の増加と関連している

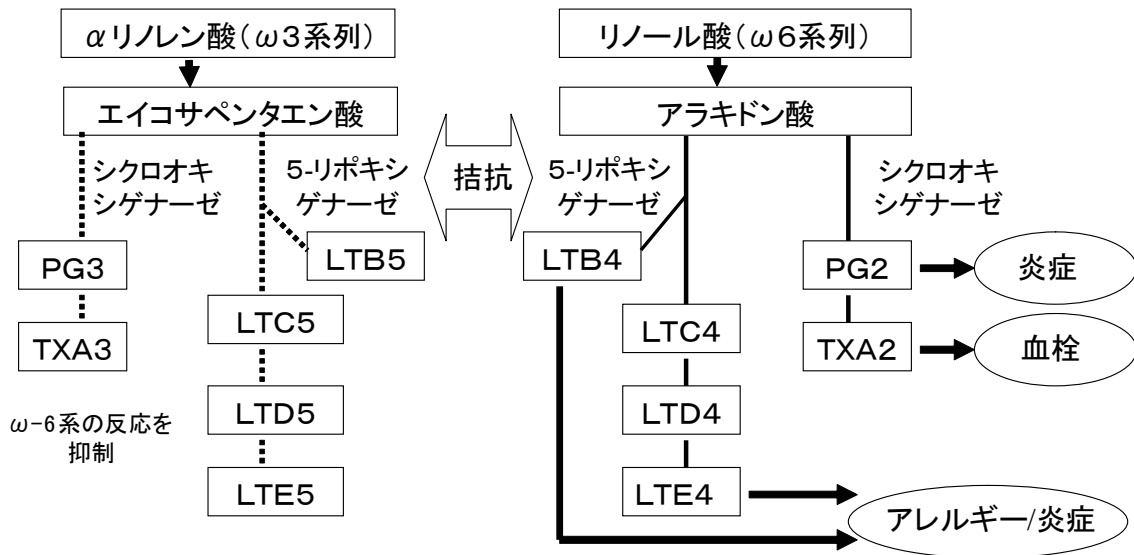


図2 アラキドン酸カスケード

- エイコサノイド：アラキドン酸を骨格に持つ化合物ないしその誘導体の総称で、免疫・炎症、アレルギー、血液凝固、神経系などの生命維持に必要な生理反応を調節する活性物質
- ロイコトリエン LT：免疫・炎症反応、平滑筋収縮、血管収縮、血管透過性など
- プロスタグランディン PG：平滑筋収縮、血小板凝集、血管拡張・収縮、血圧低下など
- トロンボキサン TX：血小板凝集、血管拡張・収縮など
- リポキシリン LX：炎症反応抑制、気管収縮抑制など

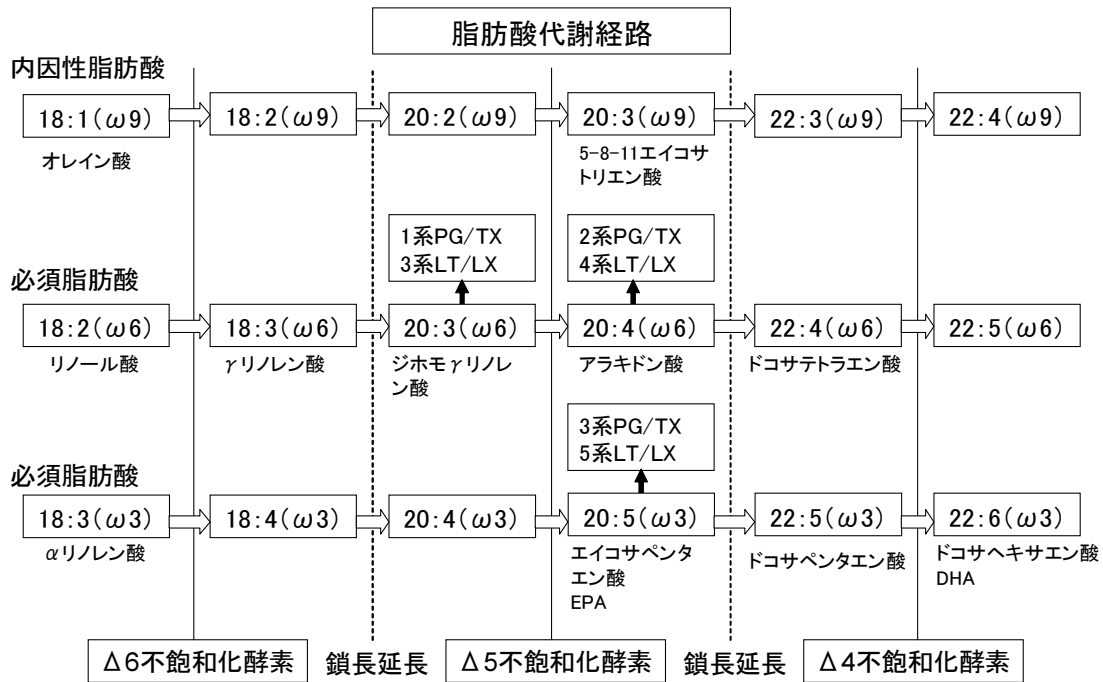


図3 脂肪酸代謝経路

炭素数：2重結合数（ ω カルボキシル基から数えた2重結合の位置）
 PG：プロスタグランジン、TX：トロンボキサン、LT：ロイコトリエン、
 LX：リポキシン

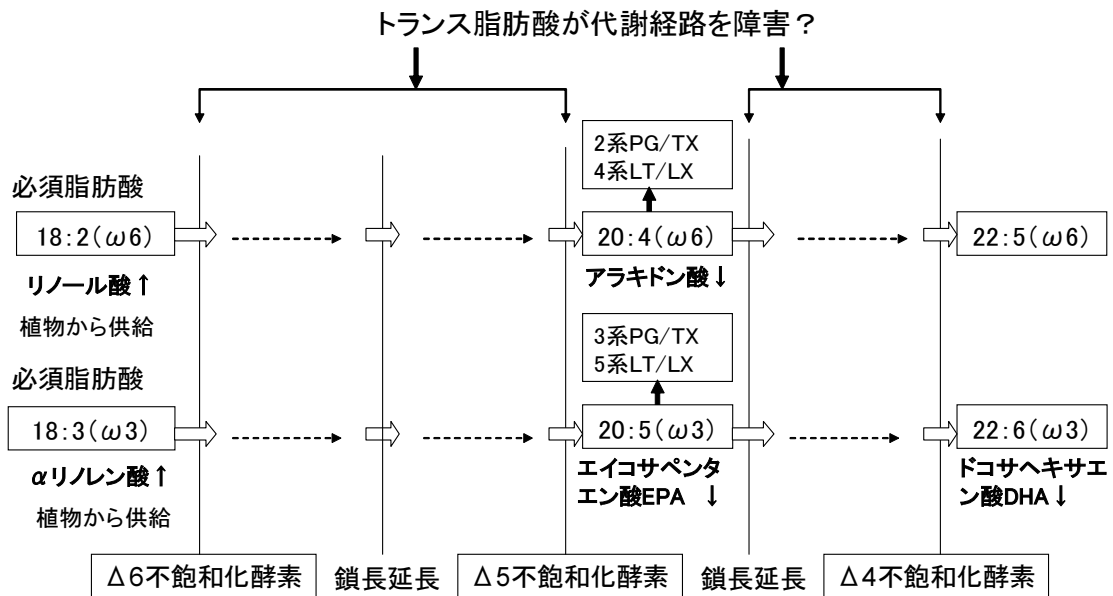


図4 トランス脂肪酸による脂肪酸代謝障害

ことが報告されている^{11,16)}。また、トランス脂肪酸の摂取増加によって、リノール酸からアラキドン酸への脂肪酸代謝が低下することが報告されている^{17,18)}。

したがって、トランス脂肪酸摂取の増加は、必須脂肪酸代謝の障害から、脂肪酸代謝経路の下流にあるアラキドン酸やエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸などの必須脂肪酸欠乏状態を招き、アレルギー疾患の増加、免疫力の低下、視覚や認知機能の低下などを起こす可能性が考えられる。

体を健康に維持するためには、生活環境や体内環境の変化に対して迅速に反応する必要があるが、必須脂肪酸代謝の障害は、これらの生体反応の調節能力を低下させ、環境適応能力の低下を起こす可能性がある。

食品にはその食品独自の脂肪酸組成があるため、血中の脂肪酸値を測定することで、野菜、魚、獣肉、油脂（その種類も含めて）の摂取量の過不足の評価ができる。当クリニックでは、2004年より食事療法の評価を目的に、血清脂質中脂肪酸分画検査（Gas-chromatograph法）をSRL（株）に依頼して実施してきた。2004年より約2400件の脂肪酸分画検査を実施したが、アレルギー児（2006年6月～9月受診の231例中、食事療法未実施の初診患者94例、食事療法実施し治療中の137例）では必須脂肪酸欠乏例が多く、食事療法未実施の初診患者と、食事療法を実施し治療中の例とを比較するとAA/LA比（ ω -6系脂肪酸の代謝率を評価するため、アラキドン酸値をリノール酸値で除した値）に有意の差があることがわかった（食事療法未実施の初診患者 0.18 ± 0.05 、食事療法実施し治療中の例 0.21 ± 0.06 、 t 検定、 $p < 0.01$ ）。

予備調査として、2006年2月より2008年2月までに当クリニックを受診した初診で、かつ、食事療法未実施のアレルギー疾患を有する2歳から13歳までの児童342例を調査した。必須脂肪酸欠乏例はリノール酸0.3%（ $< 399.1 \mu\text{g/ml}$ 、基準値 $399.1 \sim 949.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $949.8 \mu\text{g/ml}$ を超える過剰例は10.2%）、アラキドン酸2.0%（ $< 85.1 \mu\text{g/ml}$ 、基準値 $85.1 \sim 207.8 \mu\text{g/ml}$ 、過剰例1.8%）、 α リ

ノレン酸1.2%（ $< 6.6 \mu\text{g/ml}$ 、基準値 $6.6 \sim 36.6 \mu\text{g/ml}$ 、過剰例8.2%）、エイコサペンタエン酸7.0%（ $< 11.6 \mu\text{g/ml}$ 、基準値 $11.6 \sim 107.2 \mu\text{g/ml}$ 、過剰例0.9%）、ドコサヘキサエン酸5.6%（ $< 48.6 \mu\text{g/ml}$ 、基準値 $48.6 \sim 152.4 \mu\text{g/ml}$ 、過剰例1.8%）が存在し、脂肪酸代謝低下例は、AA/LA比0.2以下が60.8%と高値、EPA/ALA比（ ω -3系脂肪酸の代謝率を評価するため、エイコサペンタエン酸値を α リノール酸値で除した値）1.0以下が30.4%と高値であった。

II. 目的

上記をふまえて、トランス脂肪酸低減を目的とした食事療法を実施し、AA/LA比（ ω -6系脂肪酸代謝）の改善、臨床症状改善への効果を調査した。

III. 対象

脂肪酸値は、授乳方法で大きな違いがあるため（母乳栄養児は各脂肪酸値が高く、AA/LA比高値、EPA/ALA比高値例が多いが、人工栄養ではアラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸などの必須脂肪酸は低値、AA/LA比低値、EPA/ALA比低値の例が多い）、調査対象から2歳未満を除外し、2歳以上でも授乳中の幼児は除外した。また、高齢になるとAA/LA比は低下するため、思春期前の小児を対象とした。したがって対象は、2006年2月より2008年2月までに当クリニックを受診し、2回の脂肪酸分画検査を実施したアレルギー疾患を有する初回検査時に2歳から13歳までの小児45名。すべての症例に、患児の病状に応じた投薬、環境整備の実施、除去食の指導を実施した。使用油脂をトランス脂肪酸含有が少ない油脂に変更し、トランス脂肪酸を多く含有する油脂加工品やトランス脂肪酸が増加する高温で過熱する調理方法を避けるように指導し、その実施状況を問診や食物日誌により確認した。トランス脂肪酸のほとんどの摂取を中止した例を食事療法実施群（トランス脂肪酸含有が1%以下の植物性油脂を使用、マーガリン摂取がない、高温で過熱調理した不飽和脂肪酸含有の加工食品の

摂取がない、牛乳・牛肉製品摂取がない例)、トランス脂肪酸の摂取を続けた例をトランス脂肪酸摂取継続群(トランス脂肪酸含有が1%以上の植物性油脂を使用、マーガリン摂取がある、給食の摂取がある、高温過熱調理した不飽和脂肪酸含有の加工食品の摂取がある、牛乳・牛肉製品摂取がある例)とした。食事療法実施例20例(女児10例、男児10例、2歳~13歳、平均年齢5.8歳、全例アトピー性皮膚炎あり、気管支喘息合併9例、アレルギー性鼻炎合併14例、食物IgE陰性7例、1項目陽性2例、多種陽性11例、初診時重症度アトピー性皮膚炎:軽症1例、中等症12例、重症5例、気管支喘息:中等症1例、重症1例)と、トランス脂肪酸摂取継続群25例(女児14例、男児11例、2歳~10歳、平均年齢5.9歳、全例アトピー性皮膚炎あり、気管支喘息合併11例、アレルギー性鼻炎合併22例、食物IgE陰性18例、1項目陽性2例、多種陽性5例、初診時重症度アトピー性皮膚炎:軽症1例、中等症15例、重症3例、気管支喘息:中等症6例)で、AA/LA比の変化(初回検査から2回目検査までの期間は各々10.8、10.9ヶ月)を比較した。総IgE値は0.35IU/ml以上を陽性とした。重症度は、気管支喘息は日本小児アレルギー学会小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(喘息発作重症度とその頻度から重症度を判定-軽症持続型:咳嗽、軽度喘鳴が1回/月以上、1回/週末満・ときに呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常生活が障害されることは少ない。中等症持続型:咳嗽、軽度喘鳴が1回/週以上。毎日持続しない・ときに中~大発作となり日常生活や睡眠が障害されることがある。重症持続型:咳嗽、喘鳴が毎日持続する・週に1~2回、中~大発作となり日常生活や睡眠が障害される)、アトピー性皮膚炎は厚生労働科学研究班によるアトピー性皮膚炎治療ガイドライン(皮疹の範囲で重症度を判定-軽症:面積に関わらず、軽度の皮疹のみみられる。中等症:強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%未満にみられる。重症:強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%以上、30%未満にみられる。最重症:強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる-最重症は重症とした)から判定し、

2回目検査時も同じ疾患で重症度を評価した。重症度1段階以上の改善を症状改善とした。両群間で、年齢、性、検査間隔、初診時重症度に統計学的な差はみられなかった(表1)。

IV. 結果

両群を比較すると、初回検査時の各脂肪酸値、AA/LA比、EPA/ALA比、エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比(ω -3系エイコサノイドと ω -6系エイコサノイドの比を示唆する)、脂質(総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール)、環境抗原IgE陽性数において、食事療法実施群とトランス脂肪酸摂取継続群で有意差はみられなかった(表1)。総IgE値は食事療法実施群で 987.5 ± 1461.0 IU/mlと、トランス脂肪酸摂取継続群の 743.7 ± 99.7 IU/mlに比して高値であった(t検定、 $p < 0.05$)。また、食事療法実施群では食物多種項目IgE陽性例が多かった(χ^2 検定、 $p < 0.01$)。

食事療法実施群では、初回検査時リノール酸値 726.7 ± 156.9 μ g/mlが2回目検査では 578.5 ± 126.1 μ g/mlと低下(t検定、 $p < 0.01$)、AA/LA比は初診時平均 0.181 ± 0.036 に対して、2回目検査時 0.254 ± 0.060 (上昇例19、低下例1)と著明に上昇し改善した(t検定、 $p < 0.001$)。AA/LA比は19例95%で上昇、85%の症例で症状が改善した。さらに、 ω -6系脂肪酸の代謝状態を示唆する γ リノレン酸/リノール酸比(リノール酸から γ リノレン酸への代謝を評価)は 0.011 ± 0.006 から 0.024 ± 0.019 に上昇(t検定、 $p < 0.01$)、ジホモ γ リノレン酸/リノール酸比(リノール酸からジホモ γ リノレン酸への代謝を評価)も、 0.040 ± 0.015 から 0.063 ± 0.018 に上昇し代謝が改善された(t検定、 $p < 0.001$)。また、重症度も改善した(χ^2 検定、 $p < 0.001$)(図5、表1)。

一方、トランス脂肪酸摂取継続群では、AA/LA比は14例56%で上昇したが、初診時平均 0.182 ± 0.045 、2回目検査時 0.188 ± 0.043 (上昇例14、低下例11)と変化はみられなかった(t検定、 $p > 0.05$)。 γ リノレン酸/リノール酸比、ジホモ γ リノレン酸/リノール酸比も初回と2回目

表1 食事療法実施群とトランス脂肪酸摂取継続群の比較

	食事療法実施群 20例			トランス脂肪酸摂取継続群 25例				
平均年齢	5.8			5.9			単位：歳	
性 比	男10：女10			男11：女14				
アトピー性皮膚炎	20			25				
気管支喘息	9			11				
アレルギー性鼻炎	14			22				
食物 IgE (0.35IU/ml 以上陽性)	陰 性	1種陽性	多種陽性	陰 性	1種陽性	多種陽性	単位：人	
	7	2	11	18	2	5		
ダニ、花粉、動物上皮、カビなど環境抗原 IgE (0.35IU/ml 以上陽性)	陰 性	陽 性		陰 性	陽 性			
	6	14		10	15			
初診時重症度別人数	重 症 度	軽 症	中等症	重 症	軽 症	中等症	重 症	
	アトピー性皮膚炎	1	12	5	1	15	3	
	気管支喘息	0	1	1	0	6	0	
食事療法実施期間	10.8			10.9			単位：月	
症状の改善	17 (85%)			10 (40%)				
2回目検査時重症度別人数	重 症 度	軽 症	中等症	重 症	軽 症	中等症	重 症	
	アトピー性皮膚炎	12	6	0	5	10	3	
	気管支喘息	1	1	0	3	4	0	
アラキドン酸/リノール酸 比 (AA/LA 比)	初 回 検 査	0.181±0.036			0.182±0.045			
	2 回 目 検 査	0.254±0.060			0.188±0.043			
アラキドン酸/リノール酸 比 (AA/LA 比)	上 昇 例	19 (95%)			14 (56%)			単位：人
	低 下 例	1 (5%)			11 (44%)			
アラキドン酸/リノール酸 比 (AA/LA 比) <0.2	初 回 検 査	16 (80%)			17 (68%)			単位：人
	2 回 目 検 査	4 (20%)			16 (64%)			
γリノレン酸/リノール酸 比	初 回 検 査	0.011±0.006			0.011±0.006			単位：μg/ml
	2 回 目 検 査	0.024±0.019			0.016±0.012			
ジホモγリノレン酸/リノール酸 比	初 回 検 査	0.040±0.015			0.039±0.012			単位：μg/ml
	2 回 目 検 査	0.063±0.018			0.045±0.013			
エイコサペンタエン酸/αリノレン酸 比 (EPA/ALA 比)	初 回 検 査	1.582±1.252			1.832±1.182			単位：μg/ml
	2 回 目 検 査	1.497±0.948			2.331±2.212			
リノール酸	初 回 検 査	726.7±156.9 (欠乏0例、過剰3例)			743.7±99.7 (欠乏0例、過剰0例)			単位：μg/ml
	2 回 目 検 査	578.5±126.1 (欠乏0、過剰0)			707.2±135.2 (欠乏0、過剰1)			
アラキドン酸	初 回 検 査	128.6±24.3 (欠乏0、過剰0)			133.5±30.3 (欠乏1、過剰0)			単位：μg/ml
	2 回 目 検 査	144.2±33.5 (欠乏1、過剰1)			130.5±34.0 (欠乏0、過剰2)			
αリノレン酸	初 回 検 査	21.7±8.3 (欠乏0、過剰2)			18.0±7.2 (欠乏0、過剰1)			単位：μg/ml
	2 回 目 検 査	17.3±7.2 (欠乏1、過剰0)			17.9±9.7 (欠乏0、過剰2)			
エイコサペンタエン酸	初 回 検 査	28.0±14.2 (欠乏2、過剰0)			29.4±18.6 (欠乏3、過剰0)			単位：μg/ml
	2 回 目 検 査	21.8±10.4 (欠乏1、過剰0)			36.0±33.2 (欠乏2、過剰1)			
ドコサヘキサエン酸	初 回 検 査	83.8±24.2 (欠乏2、過剰0)			83.6±23.5 (欠乏2、過剰0)			単位：μg/ml
	2 回 目 検 査	62.5±25.3 (欠乏7、過剰0)			88.9±60.4 (欠乏3、過剰1)			
エイコサペンタエン酸/アラキドン酸 比 (EPA/AA 比)	初 回 検 査	0.229±0.141			0.215±0.116			単位：IU/ml
	2 回 目 検 査	0.153±0.063			0.285±0.247			
総 IgE 値	初 回 検 査	987.5±1461.0			288.7±448.9			単位：IU/ml
	2 回 目 検 査	1204.6±1738.7			320.3±406.0			
総 IgE 変化率 (2回目総 IgE 値/初回総 IgE 値)	1.2±0.58			6.94±28.81				
総コレステロール	初 回 検 査	149.8±21.2			158.9±20.4			単位：mg/dl
	2 回 目 検 査	127.1±30.9			148.1±22.1			
中性脂肪	初 回 検 査	93.0±55.0			77.7±39.0			単位：mg/dl
	2 回 目 検 査	98.7±51.7			87.2±54.2			
HDL-コレステロール	初 回 検 査	48.0±11.6			53.5±11.2			単位：mg/dl
	2 回 目 検 査	45.0±9.6			50.8±10.5			
LDL-コレステロール	初 回 検 査	87.4±14.9			91.1±16.9			単位：mg/dl
	2 回 目 検 査	73.9±16.3			84.6±20.1			

食事療法実施群では、重症度 ($p<0.001$)、アラキドン酸/リノール酸比 ($p<0.001$)、γリノレン酸/リノール酸 比 ($p<0.01$)、ジホモγリノレン酸/リノール酸 比 ($p<0.001$)、リノール酸 ($p<0.01$)、ドコサヘキサエン酸 ($p<0.01$)、エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比 ($p<0.05$)、総コレステロール ($p<0.05$)、LDL-コレステロール ($p<0.01$) において、初回と2回目検査の値に有意差あり。20例中11例が魚アレルギーあり、初診時より魚を除去。そのため、ドコサヘキサエン酸が低下したと思われる。

トランス脂肪酸摂取継続群では、重症度で初回と2回目検査時に有意差あり ($p<0.05$)。その他の脂肪酸、脂肪酸比、IgE、脂質検査では初回と2回目検査間で有意差なし。25例中1例のみで魚アレルギーあり、初診時より魚除去を実施。

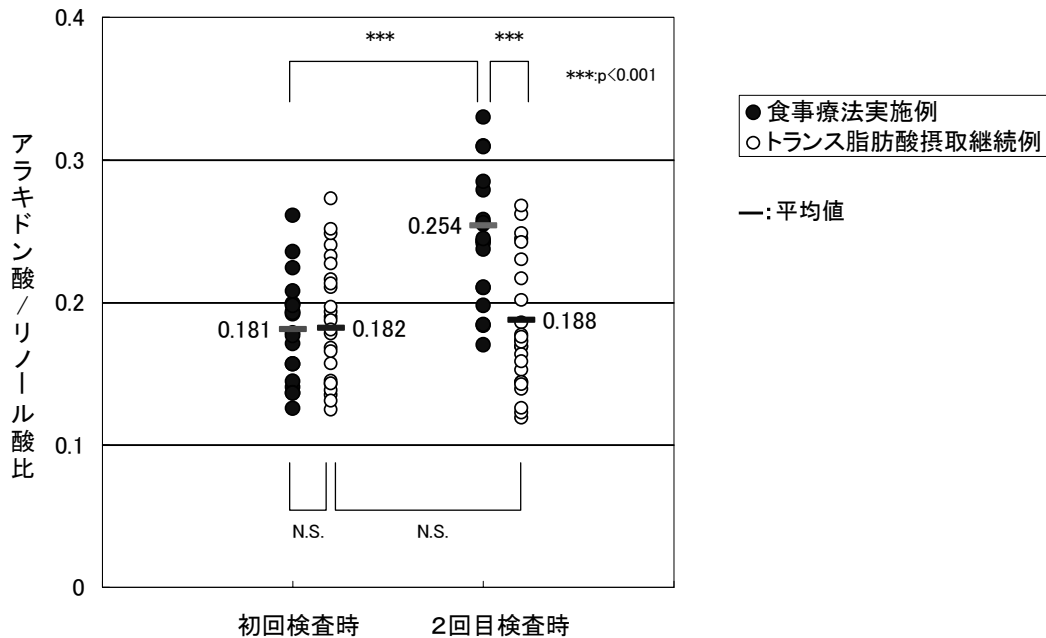


図5 トランス脂肪酸低減食事療法の効果－食事療法実施20例 トランス脂肪酸摂取継続25例のアラキドン酸/リノール酸比の変化

2006年2月より2008年2月までに当クリニックを受診し、2回の脂肪酸分画検査を実施したアレルギー疾患を有する2歳から13歳までの小児45名

検査結果に有意差がなかった。重症度は改善したが (χ^2 検定、 $p < 0.05$)、症状の改善は40%にみられたのみであった。各脂肪酸値、総IgE値、脂質検査では、初回と2回目検査間で統計学的な有意差がある項目はなかった。

総IgE平均値は、食事療法実施群で 987.5 ± 1461.0 IU/ml から 1204.6 ± 1738.7 に上昇したが有意差はなく、総IgE変化率(2回目総IgE値/初回総IgE値)の平均値は 1.2 ± 0.58 であった。トランス脂肪酸摂取継続群では総IgE平均値は 288.7 ± 448.9 IU/ml から 320.3 ± 406.0 IU/ml に上昇したが、有意差はなかった。総IgE変化率平均値は、有意差はなかったが (t 検定、 $p > 0.05$)、食事療法実施群に比して 6.94 ± 28.81 と高値であった。

食事療法実施群では、総コレステロールが 149.8 ± 21.2 mg/dl から 127.1 ± 30.9 mg/dl へ低下し (t 検定、 $p < 0.05$)、LDL-コレステロールも 87.4 ± 14.9 mg/dl から 73.9 ± 16.3 へ低下した (t

検定、 $p < 0.01$)。これらの変化は、トランス脂肪酸摂取継続群ではみられなかった。

また、両群でEPA/ALA比の大きな変化はみられなかった (t 検定)。

以上より、トランス脂肪酸摂取低減食事療法は、リノール酸からアラキドン酸への脂肪酸代謝を改善し、アレルギー症状を軽減させたと思われる。

ドコサヘキサエン酸値が食事療法実施群において 83.8 ± 24.2 μ g/ml から 62.5 ± 25.3 μ g/ml に低下しているが (t 検定、 $p < 0.01$)、20例中11例において魚アレルギーが見つかり初診時から魚を除去した結果と考えられる。魚アレルギー症例では野菜の摂取が少なく (α リノレン酸が低値)、かつ、魚を多量に摂取していた例では α リノレン酸からエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸への代謝が悪い例が多いため、魚摂取制限によってドコサヘキサエン酸が低下したと思われる。ドコサヘキサエン酸の補充は、魚アレルギーのために魚を除去した食事療法実施時の大きな課題であ

る。脂肪酸測定により、食事療法における課題が明確になったことも今回の調査における重要な点であった。

ω -3系脂肪酸から産生されるエイコサノイドは、 ω -6系脂肪酸から産生されるエイコサノイドに比して活性が低いため、 ω -3系脂肪酸/ ω -6系脂肪酸比が高ければアレルギー性炎症が軽減できると考えられている。しかし、今回の調査では、初回検査時は両群で差はなく、食事療法実施群では初回エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比0.229 \pm 0.141から2回目検査時0.153 \pm 0.063と低下した(t検定、 $p < 0.05$)。この変化は、トランス脂肪酸摂取継続群ではみられなかった。

V. 考案

リノール酸から代謝されて産生されるアラキドン酸は、強い活性作用を有するエイコサノイドを生成するため、アラキドン酸の過剰状態は、アレルギー炎症の悪化、炎症反応の悪化を招く。今までは、高リノール酸血症がある場合は、食事指導によって、その低下を図ることで、アラキドン酸産生が低下し、臨床症状改善が望めると考えられてきた。

実際にアレルギー症例で血中脂肪酸を測定すると、リノール酸含有食品摂取抑制の効果やロイコトリエン受容体拮抗剤の効果が見られるリノール酸過剰・アラキドン酸過剰例もあるが、これらのリノール酸過剰かつアラキドン酸過剰例より、リノール酸高値かつアラキドン酸低値の症例、 α リノレン酸低値、エイコサペンタエン酸低値、ドコサヘキサエン酸低値例が多く存在することがわかった^{8~14}。

アレルギー症例には必須脂肪酸低値または欠乏状態の例が存在し^{9~11}、リノール酸や α リノレン酸の代謝障害があること^{12~14}、トランス脂肪酸の摂取がアレルギー疾患を増加させ^{11,16}、トランス脂肪酸がリノール酸からアラキドン酸への脂肪酸代謝を障害する^{17,18}ことから、トランス脂肪酸摂取を減らすことで、臨床症状改善効果が期待できると考えられるが、いまだ、その実施の報告はない。

アラキドン酸を多く含む食品は存在せず、必要なアラキドン酸は摂取した食品中のリノール酸から脂肪酸代謝経路を経て産生されるため、リノール酸からアラキドン酸への代謝は評価しやすい。

AA/LA比を使って調査した今回の結果では、トランス脂肪酸含有食品の摂取を制限した食事療法実施例ではAA/LA比は初診時平均0.181 \pm 0.036、2回目検査時0.254 \pm 0.060(上昇例19、低下例1)と著明に改善し(t検定、 $p < 0.001$)、85%の症例で、症状が改善した(図5)。

一方、トランス脂肪酸摂取継続群では初診時平均0.182 \pm 0.045、2回目検査時0.188 \pm 0.043(上昇例14、低下例11)と改善はみられず、症状の改善も40%にみられたのみであった。

従来、アトピー性皮膚炎の ω -6系脂肪酸代謝障害^{12~14}に対して、 ω -6系脂肪酸である γ リノレン酸を補充する試みが実施されていたが、評価がさまざまである¹⁵。この療法では、脂肪酸代謝そのものの改善を得ることができない。

今回の調査では、脂肪酸代謝を障害するトランス脂肪酸の摂取を減らす食事療法を指導することで、脂肪酸代謝そのものが改善し、臨床症状の改善が得られた。したがって、トランス脂肪酸で障害された必須脂肪酸代謝^{17,18}が、何らかの病態でアレルギー疾患を悪化させている可能性が示唆され、その状態を改善することで、症状が軽快したと考えられる。

アトピー性皮膚炎例において、 ω -6系脂肪酸代謝の障害の程度は、皮膚のバリア機能障害(皮膚の水分喪失率)と、アトピー性皮膚炎重症度(臨床スコア)に関連することが2008年に報告された²²。 ω -6系脂肪酸代謝の障害はエイコサノイド産生の変調による炎症反応の悪化、免疫力の調節障害などに加えて、細胞膜機能障害から粘膜機能障害やセラミドの変性を起こし皮膚のバリア機能障害を生じる可能性がある。皮膚や粘膜のバリア機能障害は環境中の抗原や食物抗原の体内侵入を容易にさせ、アレルギー反応を激化させる可能性がある。

野菜(α リノレン酸を多く含む)の摂取不足によるエイコサペンタエン酸の低下は、 ω -3系エイ

コサノイドの産生低下を生じ、 ω -3系脂肪酸の代謝障害は、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸の低下を招くと考えられている。この状態は、代謝が拮抗する ω -6系エイコサノイドの作用を増加させて炎症反応を増強させる可能性がある。しかし、今回の調査では、 ω -3系エイコサノイド/ ω -6系エイコサノイド比を反映していると考えられるエイコサペンタエン酸/アラキドン酸比が食事療法実施群で低下したにもかかわらず、臨床症状は改善した。この結果は、食事療法実施群で ω -6系脂肪酸代謝が改善しアラキドン酸が上昇したこと、魚を除去した例が多かったため、エイコサペンタエン酸が減少したためと考えられた。 ω -3系脂肪酸の減少による効果より、魚除去による臨床症状改善効果のほうが有効であった可能性、または、ある時点で ω -3系エイコサノイド/ ω -6系エイコサノイド比よりも、体内環境や体外環境の変化に応じて脂肪酸代謝が適切に調節され必要なエイコサノイドが産生されることのほうが健康を維持するためには必要である可能性が考えられる。今回の調査で ω -6系脂肪酸においても、AA/LA比が上昇・改善し生理活性が強いエイコサノイドを産生するアラキドン酸が増加したにもかかわらず、臨床症状は改善している。

今回の調査では、両群で α リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸の低値例が存在したが、 α リノレン酸値やエイコサペンタエン酸値、EPA/ALA比では、両群間で大きな変化は観察されなかった。エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸は、野菜を摂取しなくても、魚介類を摂取することで容易に補充できるため、 α リノレン酸から下流への代謝状態を評価することが難しい。しかし、魚アレルギーがあり魚の摂取を中止している症例で検討すると、トランス脂肪酸摂取例では、 α リノレン酸→エイコサペンタエン酸→ドコサヘキサエン酸の代謝経路の障害が観察される（未発表）。

喘息治療で使用されるロイコトリエン受容体拮抗剤（プラシルカストやモンテルカストなど）は、システニルロイコトリエンタイプ1-受容体（CysLT1-受容体）に選択的に結合し、炎症を引

起しているメディエータであるロイコトリエン（LTD4やLTE4）による病態生理学的作用（気管支収縮、血管透過性の亢進、および粘液分泌促進）を抑制し喘息性炎症の種々の因子を改善する。したがって、アラキドン酸産生亢進、アラキドン酸由来のエイコサノイド産生亢進状態、CysLT1-受容体へのロイコトリエンの親和性増加状態で、効果が期待される。当院ではアラキドン酸が低値のアレルギー症例にロイコトリエン受容体拮抗剤を投与した結果、皮膚感染症の頻発、呼吸器感染症の頻発、情緒障害を起こし、使用中止で改善した例を数例経験しており、ロイコトリエン受容体拮抗剤の長期投与時には、脂肪酸測定が必須と思われる。

トランス脂肪酸は、人間が人工的に作り出した化学物質中、現在も摂取している物質としては大量の物質であり、次のような食品に多く含まれる。

1. 人工的な操作によって発生したトランス脂肪酸を多く含むもの；植物性油脂（不飽和脂肪酸）に人工的に水素を添加して液状の油脂を固化させた硬化油脂（マーガリン、ショートニングなど）、高温で精製された植物性油脂（市販大豆油、コーン油、米油、ナタネ油、キャノーラ油、綿実油、これらを原料として作られた人工油脂）など、高温の植物性油脂を使って調理した食品（揚げ物、フライ、天ぷらなど）、植物性油脂を含み高温で調理された食品（スナック菓子、冷凍食品、チョコレート菓子など）
2. 反すう動物の腸内細菌によって作られ天然に存在するもの：反すう動物（牛、羊、山羊など）の肉や乳脂肪

トランス脂肪酸の摂取と病気との関連では、アレルギー疾患だけでなく、虚血性心疾患の罹患率上昇（LDL-コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下）²⁰⁾、発達への影響²¹⁾、認知症の頻度の増加²²⁾、糖尿病発症²⁰⁾などと関連していることが疫学調査で報告されている。AA/LA比が低下した症例では、必須脂肪酸であるアラキドン酸が低値であるため、体は脂肪の摂取を求めており、

油脂食品を多食してリノール酸高値、高脂血症となる。ヨーロッパやアメリカでは虚血性心疾患発病予防の観点から、トランス脂肪酸含有量の規制や表示義務化が実施されてきているが、日本においては、日本人全体の平均摂取量が少ないということで、規制や表示の義務はまだない。アレルギー症例では、心疾患を発症させる摂取量に比べてはるかに低量の摂取での影響があると思われる。今回の調査でも、食事療法実施群では、総コレステロール値、特に LDL-コレステロール値が有意差を持って低下しており、アレルギー疾患軽減と同時に、虚血性心疾患など血管病変の進展阻止にも効果を期待できると思われる。

必須脂肪酸代謝の障害は、エイコサノイド関連の健康維持に必要な生体反応の障害を生じ、免疫力低下、血管障害、神経機能や適応能力障害などを起こしアレルギー疾患を悪化させる可能性がある。この状況はアレルギー疾患例のみならず、小児全般に起きていると思われ、免疫、血管、脂質などがかわる疾患の増悪・増加、成長障害と関連する可能性がある。今後、更なる調査、研究が必要と思われる。

今回の症例では、一般臨床施設、検査施設では測定手段がないため、血中のトランス脂肪酸を測定できていないが、今後、測定が可能となった場合は、測定を実施したいと考えている。

VI. 結論

食事療法実施群ではトランス脂肪酸摂取低減によって、AA/LA 比は初診時平均 0.181 ± 0.036 、2回目検査時 0.254 ± 0.060 (上昇例19、低下例1)と著明に改善し (t 検定、 $p < 0.001$)、85%の症例で症状が改善した。トランス脂肪酸摂取継続群では初診時平均 0.182 ± 0.045 、2回目検査時 0.188 ± 0.043 (上昇例14、低下例11)と改善はみられず、症状の改善も40%にみられたのみであった。したがって、トランス脂肪酸摂取を減らすことによって、リノール酸代謝は改善し、アレルギー症状は改善した。

トランス脂肪酸の摂取は必須脂肪酸代謝障害を起こし、エイコサノイド関連の健康維持に必要な

生体反応の障害により、免疫力低下、血管障害、神経機能障害、環境適応能力障害などを起こしアレルギー疾患を悪化させている可能性がある。

文献

- 1) 北條祥子、吉野博、他：宮城県の児童の生活環境と健康に関する実態調査—児童の生活環境と呼吸器・アレルギー性疾患有病率の地域差. 環境科学会誌14: 451-463, 2001
- 2) 角田和彦：環境ホルモンとアレルギー. 小児科46: 429-438, 2005
- 3) 角田和彦：環境ホルモンと小児アレルギー疾患. アレルギー科18: 402-411, 2004
- 4) 角田和彦、吉野博、他：新築・リフォームに伴って室内で使用された化学物質が小児のアレルギー疾患の病態に及ぼす影響. 臨床環境医学13: 26-34, 2004
- 5) Kazuhiko Kakuta: Hypothetical Thinking on Influences of Chemicals in the Environment and Female Sex Hormones in Food on Japanese Children. Environmental Sciences 12: 177-193, 2005
- 6) Innis SM.: Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. Adv Exp Med Biol 554: 27-43, 2004
- 7) Larque E, Demmelmair H, et al: Perinatal supply and metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids: importance for the early development of the nervous system. Ann N Y Acad Sci 967: 299-310, 2002
- 8) Calder PC, Krauss-Etschmann S, et al: Early nutrition and immunity - progress and perspectives. Br J Nutr 96: 774-790, 2006
- 9) Hoff S, Seiler H, et al: Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes. Eur J Clin Nutr 59: 1071-1080, 2005

- 10) Prescott SL, Calder PC: N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7: 123-129, 2004
- 11) Weiland SK, von Mutius E, et al: Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. ISAAC Steering Committee. *Lancet* 353: 2040-2041, 1999
- 12) Horrobin DF: Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr* 71: 367S-372S, 2000
- 13) Focke M, Sesztak-Greinecker G, et al: Plasma levels of polyunsaturated fatty acids in children with atopic dermatitis and in atopic and nonatopic controls. *Wien Klin Wochenschr* 117: 485-491, 2005
- 14) Yu G, Björkstén B: Serum levels of phospholipid fatty acids in mothers and their babies in relation to allergic disease. *Eur J Pediatr* 157: 298-303, 1998
- 15) Takwale A, Tan E, et al: Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 327 (7428): 1385, 2003
- 16) Salam MT, Li YF, et al: Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma. *J Asthma*. 42: 513-518, 2005
- 17) Decsi T, Koletzko B: Do trans fatty acids impair linoleic acid metabolism in children?. *Ann Nutr Metab* 39: 36-41, 1995
- 18) Koletzko B: Trans fatty acids may impair biosynthesis of long-chain polyunsaturates and growth in man. *Acta Paediatr Apr* 81: 302-306, 1992
- 19) Yen CH, Dai YS, et al: Linoleic acid metabolite levels and transepidermal water loss in children with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100: 66-73, 2008
- 20) 前田和久：メタボリックシンドロームを防ぐ 栄養・食事戦略5 ニューヨークの決断—超悪玉脂肪酸の禁止。 *臨床栄養*110：525-531、2007
- 21) Mojska H.: Influence of trans fatty acids on infant and fetus development. *Acta Microbiol Pol* 52: 67-74, 2003
- 22) Morris MC, Evans DA, et al: Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 62: 1573-1579, 2004