

《世界初》
犬アトピー性皮膚炎治療は次世代へ。



Allermmune

動物用医薬品 **劇** 要指示

アレルミューン® HDM

アレルミューンHDMの特長

- 1** 世界初、犬アトピー性皮膚炎の主要アレルゲン Der f 2抗原を使用した次世代減感作療法薬

遺伝子組換え技術を用いて作製、精製した単一抗原に中性単純多糖であるプルランを結合した、次世代減感作療法薬。
- 2** 組換え型Der f 2-プルラン結合体により、有効性と安全性の向上を実現

組換え型Der f 2にプルランを結合させることにより、IgE抗体産生抑制とIgG抗体産生増強を確認。
- 3** 臨床試験において、高い有効性と安全性を確認

臨床試験では臨床症状の改善が認められるとともに、アナフィラキシーショックなど重篤な副作用は観察されず、有効性及び安全性を確認。
- 4** 簡便な投薬プログラムにより、高い利便性を実現

週1回、計5回ないし6回投与というプロトコールで、従来の減感作療法における、頻回投与、長期治療という煩雑さを克服。

VIP

VIP 症例報告

再発性アレルギー性 皮膚炎において減感作療法が 著効した犬の一例

鶏徳 友、飯島淳志
(ひの動物病院)

VIP 症例報告

再発性アレルギー性皮膚炎において減感作療法が著効した犬の一例

鶏徳 友、飯島淳志
(ひの動物病院)

はじめに

アレルギー性皮膚炎の診療は、犬においても毎年進歩してきている。検査と治療について常に最新のものを診療に取り入れていかなくてはならない。今回、従来の検査結果による治療法選択では再発を繰り返していたが、最新の検査及び減感作療法にて著効した犬の一例を紹介する。

症例

ミニチュア・ダックスフント、去勢雄、9歳10カ月齢（2016年2月時）。

臨床経過

2歳ごろよりしばしば眼瞼周囲、耳介、頸部腹側の痒痒が認められていた。症状は夏期に悪化する傾向があるが、冬期も無症状ではなかった。時期によっては体幹腹側面広範囲の発赤を伴う皮膚炎を起こしていた。また、衣替え時やほこりの多い場所に行った時に明らかな痒痒を示していたとのことだった。治療としては、炎症量量のプレドニゾロンとセファレキシンの内服による対症療法を行っていた。

3歳5カ月齢時に従来のIgE検査を実施し、その結果に基づいてフードをセレクトスキンケア[®]やスキンサポート[®]（ロイヤルカナンジャパン合同会社）からクリニカルダイエットA/Aライト[®]（株式会社森乳サンワールド）に変更し、おやつもフィッシュ&ポテト[®]（株式会社森乳サンワールド）のみとした。フードの変更により、一時的に皮膚症状が改善したかと思われたが、再

び肛門周囲の発疹、発赤が生じたため、プレドニゾロンおよびセファレキシンの内服、副腎皮質ステロイドホルモン剤入りの軟膏による対症療法を開始し、約2カ月間継続した。その後、約1年間はプレドニゾロン（約0.7 mg/kg）を一日おき（EOD）もしくは頓服で使用していた。

4歳6カ月齢時に、これまでの治療に対して反応が弱くなったためシクロスポリン約3.5 mg/kg（アトピカ[®]、ノバルティスアニマルヘルス株式会社）の投薬を開始した。最初の4週間は1日1回（SID）、その後4週間はEODとし、その後さらに3日に1回投与へと漸減した。約2年間は、EOD～4日に1回のシクロスポリンの投薬で維持することができていたが、夏期になると症状の悪化が認められていた。その後、飼い主の都合によりシクロスポリンの内服を中止していたが、症状はある程度落ち着いていた。

8歳3カ月齢時に眼周囲と口唇の痒痒が発現し、頸部～体幹腹側面の痒痒も再発したため、動物アレルギー検査株式会社にてリンパ球反応検査およびアレルギー特異的IgE検査を実施した。食物アレルギーではリンパ球反応検査においてジャガイモに陽性、アレルギー特異的IgE検査において牛肉、小麦、トウモロコシ、タラ、米に要注意の検査結果を得た。環境アレルギーでは、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、ペニシリウムにおいて要注意という検査結果であった（表1）。検査結果に基づいてフードをセレクトプロテインダック&タピオカ[®]（ロイヤルカナンジャパン合同会社）に変更し、フマル酸クレマスチン（タベジール[®]、ノバルティスファーマ株式会社）の内服を開始した。それから約2カ月後、眼周囲および口唇の激しい痒痒は減少した。

しかし、翌年の2月～7月の間に再び体幹腹側面の痒

表1 アレルギー特異的IgE検査およびリンパ球反応検査の結果

食物アレルギー

主要食物アレルギー	IgE (ng/ml)	リンパ球反応 (%)
牛肉	282	0.1
豚肉	40	0.1
鶏肉	58	0.1
卵白	0	0.3
卵黄	48	0.1
牛乳	30	0.3
小麦	129	0.5
大豆	93	0.1
トウモロコシ	106	0

* 要注意域はオレンジ、陽性域は赤で示す

除去食アレルギー	IgE (ng/ml)	リンパ球反応 (%)
羊肉	90	0.4
七面鳥	61	0.3
アヒル	69	0.5
サケ	69	0
タラ	128	0.3
ナマズ	94	0.1
シシャモ	13	0.2
ジャガイモ	57	5.1
米	110	0.9

環境アレルギー

節足動物	IgE (ng/ml)
ヤケヒョウヒダニ	141
コナヒョウヒダニ	118
ノミ	29
蚊	97
ゴキブリ	32

カビ	IgE (ng/ml)
アスペルギルス	88
アルテルナリア	29
クラドスポリウム	8
ペニシリウム	128

牧草	IgE (ng/ml)
カモガヤ	58
ハルガヤ	29
オオアワガエリ	55
ホソムギ	46
ギョウギシバ	16

雑草	IgE (ng/ml)
ヨモギ	19
オオブタクサ	62
アキノキリンソウ	46
タンポポ	33
フランスギク	19

樹木	IgE (ng/ml)
ニホンスギ	0
シラカンバ	78
ハンノキ	42

表2 アレルミューンHDM[®]による治療経過

投与回数	治療開始後の日数	投与量 (μg)	症状の変化
1回目	0日目	0.1	
2回目	7日目	0.5	
3回目	16日目	1	長年の痒痒でほぼ無毛だった頸部腹側に発毛が認められた。
4回目	22日目	2	明らかに痒痒が減少した。
5回目	29日目	5	さらに改善傾向であった。
6回目	37日目	10	頸部はさらに育毛あり。胸部の毛量も増え始めた。
7回目	70日目	10	頸部の毛は生えそろうた。
8回目	98日目	10	
9回目	126日目	10	一旦、追加投与を休止することにした。

治療開始188日目において状態は良好に維持されており、内服としてアタラックス[®]投与のみを継続中である。



図1 アレルミューン投与時の頸部腹側脱毛部の変化
脱毛していた頸部腹側に発毛が認められた



図2 アレルミューン投与時の体幹腹側の変化
脱毛部に発毛が認められた

痒が発現し、外用のヒドロコルチゾンアセボン酸エステル（コルタバンス[®]、株式会社ビルバックジャパン）や内服のプレドニゾロン、シクロスポリンを症状にあわせて使用したが、満足できる改善は得られなかった。フマル酸クレマスチンをヒドロキシジン（アトラックス[®]、ファイザー株式会社）に変更し、継続とした。

9歳3カ月齢の時、日本全薬工業株式会社にて、チリダニグループ2アレルゲン（Der f 2）IgE抗体検査を実施し、陽性の結果を得た。そこでアレルミューンHDM[®]（日本全薬工業株式会社）の治療対象になると判定し、アレルミューンHDM[®]による減感作療法を実施することとした。治療経過は表2、症例の写真は図1および2の通りである。

考察

1. 本症例のアレルギー病態の解釈について

本症例は3歳5カ月齢時と8歳3カ月齢時の2回、アレルギー検査を実施したが、検査結果は必ずしも一致せず、1回目の結果に基づいた除去食療法は効果が認められなかったものの、2回目の結果に基づいて実施した除去食療法は奏功した。最初の検査で除去食療法が奏功しなかった理由として、近年のアレルギー検査系の進歩が関係していると考えられた。

犬の食物アレルギーのアレルゲン検査においては、従来ではIgEタイプ（I型）の食物アレルギーしか検出できなかったが、新しい検査系としてリンパ球が反応するタイプ（IV型）の食物アレルギーが検出できるようになったことが、大きな進歩である¹⁾。イヌの食物アレルギーは約80%がリンパ球反応タイプの食物アレルギーであり、IgEタイプの食物アレルギーは約30%を占めると報告されている¹⁾。これは、ヒトの食物アレルギーでたびたび報告されるようなアナフィラキシー様の症状を呈す症例（I型過敏症）は、獣医の臨床現場においてはまず出会うことがないということとも一致している。本症例のリンパ球反応検査では、ジャガイモに5.1%と高い数値が検出されていたことから、リンパ球反応性のジャガイモアレルギーを発症しており、これが最初のIgE検査だけでは検出できなかったと考えられた。アレルゲン特異的IgE検査とリンパ球反応検査の結果に基づき、陽性反応を示したジャガイモを除いた除去食療法を実施することによって、発症原因となっていたジャガイモに対するリンパ球反応が治まり、その結果、症状が改善したと考えられた。以上のことから、過去に従来のアレルギー検査を実施している症例であっても、症状の

改善が乏しい場合には新しい検査を実施する価値があると考えられた。

2. 食物アレルギーとハウスダストマイトアレルギーの併発について

本症例は、新たに実施したアレルギー検査結果に基づいた除去食療法により開始後2カ月で症状が明らかに改善し、その後しばらくは良好に維持されていたが、その約4カ月後に体幹腹側の痒痒が再発した。問診にて夏場に症状が悪化する傾向があり、衣替え時やほこりの多い場所に行った際に明らかな痒痒を示したとの稟告を得ていたこと、また、アレルゲン特異的IgE検査において、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニに対するIgEの血中濃度が100 ng/mlを超えていたことから、食物アレルギーに加えてハウスダストマイトに対するアレルギーを併発している可能性が考えられた。人医療の分野では、アレルギー疾患が次から次へと発症していく「アレルギーマーチ」という現象が知られている。この現象は、一患者においてアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症と年齢とともにアレルギー症状が変化していくことを指す。アトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関連を調査した報告として、3カ月齢時において、アトピー性皮膚炎の患者は健康な乳幼児と比較して6倍の頻度で食物アレルギーを併発する可能性があるとの報告²⁾や、アトピー性皮膚炎の患者のうち53%は食物に感作されており、15%は食物経口負荷試験で食物アレルギーの徴候を示したという報告³⁾がある。これは、最初に発病したアレルギーが原因で皮膚バリア機能が低下し、さらなるアレルゲンの侵入を許すという悪循環に陥っているため生じると考えられており、犬のアレルギー性皮膚炎においても同様の状況が起こる可能性が考えられる。獣医療の分野での報告においても、アレルギー性皮膚炎と診断した犬138症例のうち、リンパ球反応性の食物アレルギーと犬アトピー性皮膚炎を併発していた症例は67例であったとの報告がある⁴⁾。その割合は48%を占めることから、両者を併発している症例は少なくなく、一つのアレルギーがあることによって、さらに別のアレルギーを獲得するケースがあると考えられる。

このように、食物アレルギーと犬アトピー性皮膚炎を併発している症例では、診断および治療が困難になることが多いが、それらを見分けるポイントとして、まず、症状発現に明らかな季節性があるかどうかを確認することが重要である。明らかな季節性が認められる場合には、犬アトピー性皮膚炎単独の可能性が高いとして良

いであろう。明らかな季節性が認められず、一年中症状が続いている場合には、食物アレルギー単独もしくは食物アレルギーと犬アトピー性皮膚炎の併発の可能性がある。症例の中には、一年中なんとなく症状はあるが、特にある季節になると症状が悪化するという本症例のような稟告を得られる場合がある。このような場合には、一年中続く食物アレルギーに加えて、特定の季節に悪化する犬アトピー性皮膚炎を併発している可能性が高いと考えるべきである。この可能性は飼主との問診から得られる情報で判断でき、そして、稟告から食物アレルギーの疑いが少しでもある場合には、アレルゲン特異的 IgE 検査とリンパ球反応検査の両方を実施することが望ましい。検査結果から食物アレルゲンと環境アレルゲンの両方に反応が認められた場合、優先して行うべきは食物アレルギーの治療、すなわち除去食療法である。なぜなら、食物アレルギーの症状は強く、それを治療しないまま他のアレルギー治療を行っても見かけ上効果が分からないためである。そこで、まずは除去食療法を確実にを行い、食物アレルギーを治療したうえで、残っている症状について犬アトピー性皮膚炎に対する治療を行うほうが良いといえる。犬アトピー性皮膚炎に関しては、本症例のようにダニに対するアレルギーであれば、アレルミューン HDM[®] による減感作療法の適用になる。花粉やカビのアレルギーの場合には、減感作療法の適用ではないが、これらのアレルゲンが飛散する時期の1カ月前から抗ヒスタミン薬を投与し、ヒスタミン受容体をブロックする早期介入療法を行うことによって、特定の季節における症状の悪化を予防できると考える。

3. ハウスダストマイト (ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ) に対するアレルギーについて

ハウスダストマイトのアレルゲンが飛散するピークは夏から秋にかけてである。ハウスダストマイトアレルギーの症例はこの時期に発症することが多い。発症時期である夏から秋にかけて、アレルゲン特異的 IgE 検査を実施すると、ハウスダストマイトアレルギーの患者では、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニの IgE 値の上昇を捉えることができる。本症例では夏期に症状が悪化する傾向があり、8月下旬に実施したアレルゲン特異的 IgE 検査におけるハウスダストマイトの IgE 値はヤケヒョウヒダニ 141 ng/ml、コナヒョウヒダニ 118 ng/ml であったことから、これら IgE 値 100 ng/ml 以上の項目はアレルギー症状の原因となる可能性が考えられた。また、本症例では除去食療法で症状が改善した後、体幹腹側の痒痒が再発した時期は2月～7月であった。

2～4月頃は、比較的ハウスダストマイトの暴露が少ない時期であり、ハウスダストマイトアレルギーは発症しにくい時期である。それにも関わらず症状が再発した理由として、ハウスダストマイトの生息場所が関連していると考えた。ハウスダストマイトは、高温多湿の状況を好み、主に畳、絨毯、寝具、衣類などに生息する。本症例は、稟告で衣替え時やほこりっぽい所に行ったときに明らかな痒痒を示したとの情報が得られており、冬の時期に絨毯や寝具などとの接触が多くなったためにそこに生息しているハウスダストマイトやそのアレルゲンに暴露される機会が増え、痒痒が再発した可能性が考えられた。

4. アレルミューン HDM[®] の効果について

本症例は、チリダニグループ2アレルゲン IgE 抗体検査を実施し、陽性の結果を得たため、アレルミューン HDM[®] による治療を実施したところ、明らかに症状の改善が認められた。アレルミューン HDM[®] は単一抗原であるため、従来の粗抗原を用いた減感作療法と違って減感作誘導効果が高い、いわゆる治療薬である。従来の減感作療法では、アレルゲン物質からの抽出液(粗抗原)を長期間に注射する方法が行われてきた。しかし、粗抗原液には様々なアレルゲンタンパクが様々な量で含まれている。減感作療法はアレルゲン特異的な反応を利用するため、アレルギーの原因となるアレルゲンタンパクを注射しなければそもそもその効果を惹起することができず、有効性は得られない。よって、個々のタンパクの含有量が不明な粗抗原液を用いた減感作療法では、各症例において減感作に必要な個々のアレルゲンタンパクの含有量が少なく、アレルゲン特異的な反応を十分に誘導できない状況がしばしば生じる。それに対して、アレルミューン HDM[®] は粗抗原ではなく、コナヒョウヒダニの主要アレルゲンの一つである Der f 2 の単一抗原を注射する方法である。アレルミューン HDM[®] は、Der f 2 タンパク以外の余計なタンパクを含まないため、Der f 2 に対するアレルゲン特異的な反応を確実に誘導することができる。さらに、アレルミューン HDM[®] はアナフィラキシーを生じる可能性が極力少なくなっているため、大量投与が可能であり、減感作効果を誘導しやすい。従来の減感作療法は、注射で粗抗原液を投与することによって IgE 介在性アレルギー反応が急激に起き、アナフィラキシーが生じる危険性があった。これを回避するために少量の粗抗原液を少しずつ用量増加させて注射する方法がとられてきた。一方、アレルミューン HDM[®] は、Der f 2 タンパクに多糖類のプルランを結合

表3 考察のポイントと注意点

考察のポイント	注意点
1. アレルギー病態の解釈	I型およびIV型過敏症を検査で捉える
2. アレルギーの併発	症状の季節性により区別する
3. ハウスダストマイトアレルギー	ハウスダストマイトの生息場所に注意して問診をとる
4. アレルミューン HDM [®] の効果	即効性と根治的効果の2つがある

させることにより、Der f 2 中の IgE が結合する部位を覆うことで、アナフィラキシーが起こりにくくなるように設計されている。プルランをアレルゲンに結合させる方法は、これまでにスギ花粉を用いての研究がヒトにおいて既に実施されており、プルラン結合アレルゲンによる減感作では天然のスギ花粉と比較して有害事象の発生率が有意に低かったと報告されている⁵⁾。よって、プルランを結合した Der f 2 タンパクを用いた減感作療法は従来の方法と比較して安全性が高いと言えよう。このように、アレルミューン HDM[®] はアナフィラキシーの発生を抑制し、高用量のアレルゲンタンパクを注射することが可能となったため、従来の減感作療法よりもアレルゲン特異的な免疫反応を惹起しやすく、効果が発現しやすいと考えられている。

アレルミューン HDM[®] の効果発現には2つのパターンがある。1つ目は、投与を開始して2～3週間という短期間で効果が出るパターンである。この機序としては、アレルミューンに含まれる Der f 2-プルランに対して、これまで症例の体内に存在しなかった新しい IgG が作られ、この IgG が肥満細胞上の IgE 受容体に結合し、Der f 2-IgE による肥満細胞の脱顆粒を抑制することが考えられる。これによって、新しく作られた IgG が上昇してくる期間内で痒痒などの症状を改善する効果が期待できる。コナヒョウヒダニアレルギーのうち、Der f 2 に対して特に反応が高くコナヒョウヒダニのほかの主要アレルゲンタンパクには反応しない症例、つまり、Der f 2 にのみアレルギーを起こしている症例ほど、このような機序によって投与開始後2～3週間で症状の改善が認められる。2つ目としては、投与開始後6カ月程度から初めて症状が改善するパターンである。この場合には、Der f 2-プルランによって誘導された制御性 T 細胞 (regulatory T cell, Treg) が関連していると考えられる。Treg が産生、放出する抑制性のサイトカインであるインターロイキン-10 (IL-10) や TGF- β によって活性化 T 細胞が抑制されると、B 細胞に刺激が入らず IgE の産生が起こらなくなるため、徐々

に IgE は低下し、やがてアレルギー症状は改善すると考えられる。この理論であれば、Der f 2 以外のコナヒョウヒダニのタンパクに対して IgE を獲得している症例においても Der f 2 による減感作がなぜ有効かを説明することができる。先述のような Der f 2-プルランに対して IgG が産生されるだけでは他のコナヒョウヒダニアレルゲンタンパクへの反応は抑制できず、症状の改善には至らない。しかし、Treg が誘導されるようになると、抑制性サイトカインが周囲の活性化 T 細胞 (Der f 2 以外のアレルゲンタンパクに対する IgE 産生に関与) も抑制するという副産物的な効果が発現するため、コナヒョウヒダニ中の Der f 2 以外のアレルゲンタンパクに対する IgE も産生されなくなり、やがては症状が改善することが期待できる。

考察のポイントと注意点を表3にまとめた。

まとめ

本症例は、食物アレルギーとハウスダストマイトに反応する犬アトピー性皮膚炎を併発している症例であった。今回、アレルギー検査を実施したことによって、本症例のアレルギーの原因となっている食物アレルゲンおよび環境アレルゲンを明らかにし、それに対する適切な治療を実施することができたため、長年の皮膚炎症状を改善することができた。このように、アレルギー検査を実施することは、症例ごとの適切な治療を組み立てるうえで有用であると考えられた。

参考文献

- Ishida R., et al. (2004): *J Vet Intern Med.*, 18: 25-30.
- Flohr C., et al. (2014): *J Invest Dermatol.*, 134: 345-350.
- Eller E., et al. (2009): *Allergy*, 64: 1023-1029.
- Kawano K., et al. (2013): *Pol J Vet Sci.*, 16: 735-739.
- Okuda M., et al. (2002): *耳鼻と臨床*, 48: 99-116.