

減感作療法の実際と最新情報

—動物にやさしいアレルギー疾患の治療オプション—

Up-to-date information on allergen immunotherapy for allergic diseases

—Gentle treatment options for allergic animals—

荒井延明

スペクトラム ラボ ジャパン株式会社 テクニカルディレクター

プログラム協賛



講演の目的

本ランチョンセミナーでは、抗原特異的IgE検査の結果から、減感作療法をオプションとして検討される先生を対象とし、減感作療法に関する技術紹介と最新情報に加えて、症例の紹介、減感作療法と相性の良いサプリメントや、それ以外の薬等、具体的な併用オプションを紹介する。

キーポイント

- 1) アレルギー性疾患のコントロールに安全に使用できるステロイドの年間投与量には限界がある。
- 2) 減感作療法をはじめとした治療オプションの組み合わせによってステロイドは確実に減量できる。
- 3) 欧米では標準的な減感作療法に加え、新たな方法が紹介されて成果をあげつつある。

クライアント指導の要点

- 1) アレルギー性疾患治療の目標は根治ではなく、現在の症状を50%以下に抑え、維持することにある。
- 2) IgE検査によってアレルギーとの診断はできないが、環境管理や食事管理に有用な情報を入手できる。
- 3) 症状別に、より効果的な食事の見直し、シャンプー、日常の手入れ、投薬による治療等で改善が可能である。

要約

どんなに優れた検査系でもその検査結果から治療指針の立案ができなかったり、治療をミスリードしてしまったりしたのでは、臨床上のメリットはないに等しい。抗原特異的IgE検査 (SPOT TEST) の結果からは、ステロイドの長期全身投与に頼らないアレルギー性疾患の治療に役立つ情報を得ることができる。更に結果報告後のテクニカル・サポートで臨床上有益で多様な情報を得ることも可能である。結果からオーダーすることができる減感作薬の個人輸入もオプションの一つである。その技術紹介と最新情報に加えて、症例の紹介、減感作療法と相性の良いサプリメントや、治療薬など具体的な併用オプションを紹介する。

キーワード 抗原特異的減感作療法 アレルギー性皮膚炎
犬 猫 治療オプション

はじめに

全身性のステロイドはアトピー性皮膚炎に対して効果が証明され、最も広く、しかし同時に間違った使われ方をしている薬である。あらゆる痒みの症状を抑えるには非常に効果的で、0.5mg/kgでの「3日を限度の火消し役」としての効果は靨面である。さらに薬価も安いという利点がある。しかし、様々な副作用の原因となる面もある。例えば、高い薬用量で使用したり、頻繁に注射をしたり、連日投与したり、長期間にわたって使用したりした場合に問題が見られる。個体によって効果や副作用の起こりやすさはまちまちである。副作用の例としては脱毛、皮膚が薄くなること、皮膚におけるカルシウムの沈着、多飲多尿、糖尿病、情緒不安定などがある。こうした副作用が見られるにもかかわらず、少量を1日おきに処方することは頻繁に行われている。その他の治療法で十分な効果が得られなかった場合には必要となるケースもあるが、アレルギー疾患においてはステロイドの長期使用を避け、ステロイドに頼らない治療をすることが動物にやさしい治療につながる。

ステロイドの年間投与上限量

2008年の第25回ノースアメリカン獣医年次大会の皮膚科シンポジウムでも皮膚科専門医のDr. John C. Angusがその講演の中で、ステロイドの副作用を避けるための基準を提示されていた。犬の生涯で投与できるステロイド量に上限を定め、目安として1年間(12カ月)の投与上限量は体重1kg当り33mgとするものであった。例として、9kgの柴犬は年間約300mgを越えて投与できないことになる。これによればプレドニゾロン:5mgの錠剤で年間60回の投与が上限となる。1回投与量0.55mg/kgとすると1カ月に5日が限度である。代替として、メチルプレドニゾロンを使えば多飲多尿を避けることができ、当量も80%に落とすことができる。

減感作療法をはじめとした免疫療法の併用や、抗ヒスタミン剤、必須脂肪酸やシャンプー療法を用いることによって、ステロイドの必要量は減らすことができる。ステロイドを投与している犬は、オーナーに対する説明を十分に行い、理解と了承を得た上で、定期的なチェックを欠かさないことが大切である。アトピー性皮膚炎(AD)の治療としては、長期作用型のステロイド注射薬を決して使用するべきではない。

抗原特定の重要性

系統的な診断アプローチをした上で、外部寄生虫など痒みを示す皮膚疾患を除外診断し、獣医師がADの診断をしたならば、感作抗原の特定のために皮内テストもしくはIgEテストの実施が役立つことが2008年に香港で行われた第6回世界獣医皮膚科学会議の中でも認識されている。季節性のない皮膚症状を呈した場合は、適切な除去食によりIgEが関与した食物アレルギーの可能性を探ることがアレルギー治療の基本である。

減感作療法（アレルゲン特異的免疫療法：ASIT）はアトピー性皮膚炎治療の欧米スタンダード

ADに対する新しい治療が紹介される中でも、ASITは依然として最終的に抗炎症治療の必要なく、症状を部分もしくは完全寛解に導くことができる唯一の治療法として認識されている。最近では複数の報告と臨床経験の中で、急速減感作療法の紹介やそれぞれ異なるプロトコルが紹介されている^{3,4)}。使用抗原の種類や、投与量は依然として標準化されていないが、治療成功率には各実施獣医師が一定の好感触を持っているようだ。最近の報告では、複数の抗原に感作されているAD犬に対するコナヒョウヒダニ単独の特異的免疫療法をランダム化2重盲検プラセボコントロール試験で評価したところ、生食コントロールとの比較で有意な効果の差が得られなかったことから、抗原治療液は検査結果に合わせて作製すべきであることが結論付けられている⁵⁾。

日本でも92種類の抗原特異的IgE検査の結果からの減感作薬のオーダーが可能である。順法的な個人輸入の手続きを経て、手元に減感作薬が届くまでに2-3週間かかる。その間、検査結果の解釈から下記の環境抗原対策と食事抗原対策が管理指導できる。

環境抗原対策

散歩後のドライワイプ指導が有効である。ドライワイプとは、吸塵性・多孔性の不織布（使い捨て床拭き用の布など）で動物の被毛を乾拭きすることである。メリットとして

1. 犬でも猫でも毎日、機会毎にできる。
(シャンプーは犬でも毎日できないし、猫ではほとんどできない)
2. 環境抗原と皮膚の接触機会を減らすことができる。
(被毛に付着した環境抗原が皮膚に到達する前に除去することができる)
3. シャンプーのように被毛に付いた抗原を皮膚に流すことがない。
(洗浄の仕方が不十分だと抗原が皮膚に付着したままになる)
4. 不織布は洗って乾かせば何回か使えて経済的である。
(使い捨ての布は安価で購入可能で、数回再利用が可能である)
5. 動物が嫌がることなく、オーナーとのコミュニケーション手段となる。
(毎日の習慣にすることで、病変の観察にも役立つ)

6. 適切なシャンプー療法と併行することができる。

(適切なシャンプー療法を選択し、その併用がより効果的である)

ADと診断した犬の環境抗原対策として指導するようしてから、一定の効果を得ている。効果を定量化することができず残念だが、治療の感触は良いので試してほしい方法である。

食事抗原対策

食事抗原対策では疑わしくは除外するスタンスで、除去食を選択給与する。食物単独でアレルギー症状を示す症例は10%以下という国際的な認識の中、ADのうち食事成分が誘発するアレルギー反応を食物起因性AD (Food Induced Atopic Disease : FIAD) と定義すべきとする論調と、対処療法が異なるので従来のように食物アレルギーとして別々に定義すべきとする論調とに分かれている。定義はどうあれ、食物アレルギーの治療には、疑わしい食材を給与することなく、除外食を一定期間 (6-8週間) 与えて評価する事が依然として世界基準となっている。

更に交差反応を考慮して可能性のある抗原を環境中、おやつも含めた食事中から排除するように指導する。

花粉等の環境抗原と、果物などの食事抗原との交差反応によるオーラル・アレルギー・シンドローム (OAS) の存在が国際的にも認識されつつある。例えばブタクサ陽性であれば、キュウリやメロン、スイカなどの瓜科植物には要注意である。その他、交差反応性に配慮すると以下の指針を立てることができる。ゴキブリ陽性であれば、エビやカニなど甲殻類との交差反応にも配慮する。ペニシリウム陽性であれば、ペニシリン系 (合成も含む) 抗生物質の使用には注意が必要である。ハウスダストマイト陽性であれば、拭き掃除の後の掃除機使用の徹底とクッションや枕などの排除やカバーを検討する。交差反応が疑われる食事中の貯蔵ダニの関与も示唆されているのでその排除も必要である。

二次感染対策

IgE検査でブドウ球菌、マラセチアが陰性であっても、年齢と病歴および臨床症状を配慮する。慢性感作に関連してIgEが陰転しIgGが関与していることも想定できるからである。テープストリップで痒みのある皮膚にそれらの存在が確認されれば、二次感染の管理を徹底する。経験的に二次感染がコントロールされていれば、痒みは現状の50%以下にコントロールできる。ブドウ球菌対策としてはセフェム系の動物薬 (リレキシペット[®]) が第一選択となる。セファレキシンを2-3週間連日投与で改善を得た後、週末療法 (週に2日間だけ通常量の投与を続ける方法) に切り替えることで再発予防と長期コントロールが可能で、耐性菌や不耐症の発生のリスクも少ないとされている。セフェム系の経口投与による副作用が確認されなければ、継続投与の代替として、コンベンニア[®]注 (ファイザー製薬) の選択も可能になった。1度の注射で10日~2週間の効果持続が期待できるため、痒みの

ある皮膚に菌が検出されなくなるまで等間隔で注射することを推奨している。爪床や耳道、皮膚のマラセチア対策として、イトラコナゾール5mg/kgのパルス療法（2日連投，5日休薬を1クールとして3クールごとに判定）が一定の評価を得ている⁶⁾。局所苔癬化病変があれば周辺へのタクロリムス（0.1%プロトピック[®]軟膏）塗布による局所対処が有効である。

適切なシャンプーの選択と、シャンプー間隔、シャンプー法の指導

特にご自宅で薬浴シャンプーをする際には以下の内容をアドバイスする。

- ①シャンプーはスポンジでよく泡立ててから全身に擦り込むように塗布する。身体に直接シャンプー剤をつけない。
- ②泡を塗布した後に、濡れたタオルでくるみ、最低でも5分間、理想的には10分間そのまま薬液がしみこむまで保持する。
- ③人肌以下のぬるま湯（32-33℃）で良くすすぐ。指の間などに薬液が残らないように1本1本丁寧にすすぐ。
- ④吸水性の高いスポンジタオルで水分を吸うように身体を拭く。コットンタオルもコットンにIgE陽性でなければOK。
- ⑤ドライヤーで乾かすときは温風を使用しない。冷風で風乾するだけにする。温水や温風などを使って体表面の温度をあげると血行が良くなり、シャンプー後の痒みが増すことがあるので注意が必要。

以上の実施により減感作スタートまでに少しでも症状が緩和されていればよりスムーズな導入が可能となる。

1年以内のSPOT TEST結果にもとづく減感作薬オーダーには

- ①専用の発注書FAX
- ②先生の獣医師免許A4サイズのコピーFAX
- ③費用の振込み確認

の3点が必要となる。オーダー成立により輸入代行会社が順法的に手続きを行い、手元に減感作薬が届けられる。現状実績ではオーダーから減感作薬到着までの期間は2-3週間である。

減感作療法の副作用

重篤な副作用として最も注意しなければならない問題はアナフィラキシーショック（急性アレルギー）であるが、このような例は稀である。軽い副作用として、30分程で皮膚の発赤、嘔吐、下痢、あるいは「痒み」として発現されることがある。これらは、ステロイドあるいはエピネフリン（ボスミン注射液 1:1000 1mg/mlを生理食塩水で10倍に希釈し、遮光保存）0.1ml/kgの注射でコントロールできる。現在この治療でアナフィラキシー症状がでた割合は、約300 000頭の動物のうち0.005%（USスペクトラム社調査結果）で、死に至ったケースはない。

その他の治療オプション

減感作以外の治療オプションも症状に併せて選択可能である。

シクロスポリンA（アトピカ[®]）は非常に効果があり、特に慢性の苔癬化した皮膚病変の改善に役立っている。一時的な食欲減退や嘔吐は治療開始時のごく数日に起こりうるが、それ以外の副作用（例えば長期的な嘔吐、歯肉の過形成、多毛など）は殆ど現れず、対処可能である。効果判定には3-4週間の連続投与が必要である。ただし、長期投与による安全性の確認はなされていないので若齢犬への第1選択薬には適していない。因果関係は不明だが、投与症例の中には毛包虫、疥癬など外部寄生虫症の増悪例、悪性リンパ腫発症の報告例²⁾がある。大型犬への費用負担は想像以上となる。

インターフェロングamma（インタードック[®]）は日本で世界最初に承認された犬のAD治療薬である。発赤と痒みを主徴とする急性～亜急性病変を対象として季節性のADに期間限定で使っている。実用的な薬用量では、5000U/kgを週2回・皮下注射で効果が得られている。理論上、体内では3日で消失して効果を失う成分なので、中止すると症状再発の場合がある。その対処策の1つとして通年性ADとの判断の上、減感作療法へ移行することがある。その移行期における併用も可能である。大型犬ほど費用負担は大きくなるので、症状の軽減により投与間隔を広げ、3カ月までの投与を目安としている。

タクロリムス軟膏（0.1%プロトピック[®]軟膏）は動物用の承認が得られていないが、AD犬への効果を報告した論文¹⁾もあり、臨床実績があがっている。糜爛潰瘍病変、或いは耳や眼周囲に病変がある場合にはその周辺の皮膚に1日1回薄く伸ばして塗布することで強い抗炎症効果と表皮再構築の効果が得られている。

ペントキシフィリン（トレンタール[®]：ジェネリックも可）は、カフェイン、テオフィリンと構造が類似している合成キサンチン誘導体である。フォスフォジエステラーゼおよびTNF α を抑制し、組織への炎症細胞の移行を抑制する。接触性アレルギー性皮膚炎、AD、血管炎、およびその他の免疫介在性疾患の症例に対し25mg/kg 12時間毎の投与が有効で、特にグルココルチコイドの投与量を減量する効果が示されている⁷⁾。獣医師の裁量による人薬の個人輸入により、海外から入手可能である。

ミソプロストール（サイトテック[®]）はプロスタグランジンE1のアナログで、皮膚における遅発型反応を抑制させる作用がある。Th1サイトカインの選択的抑制薬として使用することができるので慢性のAD病変にも有効である⁵⁾。ブドウ球菌過敏性反応を伴う膿皮症にも、抗生物質と併用する。その他、蕁麻疹様の皮膚病変に推奨される。犬での推奨投与量は、5 μ g/kg 1日2-3回である。注意として投薬当初に下痢を起こすことがある。その場合一度中止し、半分量から再開、漸増する。

ロキシシロマイシンは、皮膚免疫担当細胞への影響が報告されているマクロライド系の抗生物質である。人ではADや乾癬の二次感染管理に応用されている。開発時の基礎データから割り出された犬への推奨量は、3-5mg/kg 12時間毎である。1週間で良好な反応が得られた場合は、3週間の連続投与により慢性病変の改善に役立つ。慢性再発性ブドウ球菌

性膿皮症（表皮小環をともなうもの）に対して、表皮免疫変調作用によるブドウ球菌に誘発されたスーパー抗原提示能の抑制が期待される。空腹時の投与で嘔吐がみられることがあるので、食事と同時に投与する。人で、マクロライド系と抗ヒスタミン剤の併用は、QT時間の延長が報告されているので併用は避ける。

抗ヒスタミン剤は概して安全だが、消化器系の副作用が現れることがある。嗜眠状態を導く作用により痒みが軽減される可能性があるものもある。効果は個体ごとに異なるので、何種類かを試験的に処方して適切な薬を見つける必要がある。過去に発表された論文から推計しても、わずか25-50%の犬しか抗ヒスタミン剤は効かないので、最近ではほとんど使用しなくなった。

その他、講演中では、心因性の痒み対策やいくつかの併用効果が報告されているサプリメントを紹介する。

参考文献

- 1) Bensignor E, Olivry T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Vet Dermatol.* 16:52-60, 2005.
- 2) Blackwood L, German AJ, Stell AJ. et al. Multicentric lymphoma in a dog after cyclosporine therapy. *J Small Anim Pract.* 45:259-262, 2004.
- 3) Mueller RS, Bettenay SV. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res.* 62:307-310, 2001
- 4) Mueller RS, Fieseler KV, Zabel S, et al. Conventional and rush immunotherapy in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 15:5, 2004.
- 5) Olivry T, Dunston SM, Rivierre C, et al. A randomized controlled trial of misoprostol monotherapy for canine atopic dermatitis: effects on dermal cellularity and cutaneous tumor necrosis factor-alpha. *Vet Dermatol.* 14: 37-46, 2003.
- 6) Pinchbeck LR, Hillier A, Kowalski J. et al. Comparison of pulse administration versus once daily administration of itraconazole for the treatment of *Malassezia pachydermatis* dermatitis and otitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 220: 1807-1812, 2002.
- 7) Scott DW, Miller WH, Jr. Pentoxifylline for the management of pruritus in canine atopic dermatitis: An open clinical trial with 37 dogs. *獣医臨床皮膚科* 13: 5-11, 2007.
- 8) Willemse T, Bardagi M, Carlotti DN, et al. Dermatophagoides farinae-specific immunotherapy in atopic dogs with hypersensitivity to multiple allergens: A randomised, double blind, placebo-controlled study. *Vet J.* 180:337-342. 2009.