

減感作療法の評価

ー薬物スコアを用いてステロイドの減量が検証された11例ー

The clinical evaluation of allergen specific immunotherapy:
Eleven cases in which dose repression efficacy of steroid
were verified by using of medication scores

中丸大輔

なかまる動物病院(神奈川県) 院長

プログラム協賛



講演の目的

- 1) 減感作療法実施11症例の臨床症状や薬物治療をスコア化した評価の紹介.
- 2) 治療前1カ月と治療後13カ月の比較で臨床症状とステロイド量の減少効果を検証.

キーポイント

- 1) 減感作療法の導入によってステロイドの投与量を顕著に減らすことが可能であった.
- 2) 減感作療法に対して有効以上の評価を得た症例は11症例中9例(81.8%)であった.

クライアント指導の要点

- 1) 減感作療法は副作用が少なく、比較的安全な治療法である⁶⁾.
- 2) 減感作療法はアレルギーの自然治癒を促す唯一の治療法とされている¹⁾.
- 3) 減感作療法を根幹とした他の対症療法の組み合わせにより、80%程度の症例で効果が期待できる.

要約

2007年から2010年の約3年間で犬のアトピー性皮膚炎(AD: Atopic Dermatitis)と診断した11例に減感作療法を実施した結果、ステロイドの減量、離脱に成功したものなど、様々な結果が得られたので薬物スコアや症状スコアを使用してまとめた. さらに結果から犬ADに対する減感作療法の効果を検討した.

キーワード 減感作療法 ステロイド離脱

ステロイドの減量 アトピー性皮膚炎
薬物スコア 犬

はじめに

伴侶動物の耐えがたい苦痛の1つに「痒み」がある. 痒みを主訴に来院する犬猫は多いが、その中でもアレルギーに起因した痒みを呈する皮膚疾患はかなり多くみられる.

ADと診断される犬は1歳齢から3歳齢までの若齢に多く、ともすると生涯に渡る管理が必要になる⁵⁾. 犬も家族も発症から10数年の間、痒みや皮膚炎と戦っていかねばならないわけである. 治療の柱にステロイドを使用するケースが多い

と思われるが、ステロイドの安全な年間投与上限量の目安は、体重1kgあたり30mgとすることが提唱されている⁴⁾.

ステロイドの痒み止めとしての効果は検証されているが、痒みの程度によりステロイドの投与量は徐々に増えてしまうことが多い. その結果様々な副作用とも付き合わなくてはならず、かねてより病気の犬や家族の悲痛な叫びに何か答える手段はないものかと模索していた. 欧米ではAD治療の選択肢として推奨されている「減感作療法」が、日本の臨床獣医師にも実施可能であるとの情報を得て、“藁をもつかむ気持ち”で、当院でのAD治療オプションに導入することとした.

方法

2007年からの約3年間で、当院においてADと診断した犬のうち、家族から治療の同意と協力の了承を得られた11例について減感作療法を実施した.

導入に先立ち、痒みのある犬のうち、角化症などの先天性疾患の可能性をもつものを除外し、Willemseの診断基準³⁾に合致した個体に対して、細菌、真菌、寄生虫などの感染性皮膚疾患の除外診断と管理を行った. 同時に除去食試験も実施して効果を見た. その結果、ADと診断した個体について、Spectrum lab社の抗原特異的IgE検査(SPOT TEST)を利用して、92種類のアレルゲンに対して陽性の反応があったものだけを濃縮したアレルゲンワクチン作成を依頼した. 順法的な個人輸入の手続きを経て、平均2週間ほどでオーダーメイドのアレルゲンワクチンを入手した.

アレルゲンワクチンの投与プロトコールは図1の通りである. 減感作薬は1セット3本のバイアルからなり、治療初期は低濃度のバイアルからスタートし、徐々に量と濃度を増加しながら進めてゆく. このプロトコールが終了したら、1-2カ月に一度接種を行う維持療法に移行した.

3カ月間維持薬を接種せずに痒みの再燃がない場合は寛解を得たものと判断し、その後の接種は中止した.

バイアルA 1/720 低温度

日	1	3	5	7	9	11	13	15	20
薬用量	0.1mL	0.2mL	0.4mL	0.6mL	0.8mL	1.0mL	1.0mL	1.0mL	1.0mL

バイアルB 1/180 中温度

日	25	30	36	42	48	58	68	78	88
薬用量	0.1mℓ	0.2mℓ	0.4mℓ	0.6mℓ	0.8mℓ	1.0mℓ	1.0mℓ	1.0mℓ	1.0mℓ

バイアルC 1/60 高温度

日	98	112	133	163	193	223	253	283
薬用量	0.1mℓ	0.2mℓ	0.4mℓ	0.6mℓ	0.8mℓ	1.0mℓ	1.0mℓ	1.0mℓ

図1：減感作療法の標準プロトコール

評価法

犬のADにおける臨床評価指標は、過去に主観的な指標の提唱はあるものの客観的なものは殆どない。研究評価に使用されるCADESIなる指標はあるが、臨床治療中での評価には時間も手間もかかり不向きである。そこで今回は、2002年にACVDで発表された論文を参考に、図2、3に示したような基準で臨床的評価を行った²⁾。

a) 治療前後での臨床スコアを図2に示す。

具体的には

スコアAは減感作治療後、除去食や維持薬のみで維持できる状態。

スコアBは治療後、ごくまれに臨床症状が現れた時に単回の投与で維持できる状態。

スコアCは治療後、臨床症状は減少したものの、定期的な投薬が必要な状態。

スコアDは治療前後で症状の変化が殆どみられない状態。

スコアEは治療後に症状が悪化した状態。

として、担当獣医師によるカルテへの記載に基づき評価した。

スコア	評価	状態
A	著効	治療開始前の臨床症状は完全に消失した
B	有効	治療開始前と比較して、臨床症状は明らかに改善した
C	やや有効	治療開始前と比較して、臨床症状は改善したが、治療に対する反応は少ない
D	変化なし	治療開始前と比較して、臨床症状に変化はない
E	悪化	治療開始前と比較して、臨床症状は悪化した

図2：臨床スコアの評価基準

b) 薬物治療スコアとその評定法を図3に示す。

減感作療法を行った11例について、図2に示したスコアをもとに各々の個体ごとに治療前1カ月、治療後4、7、10、13カ月でのスコアを集計した。

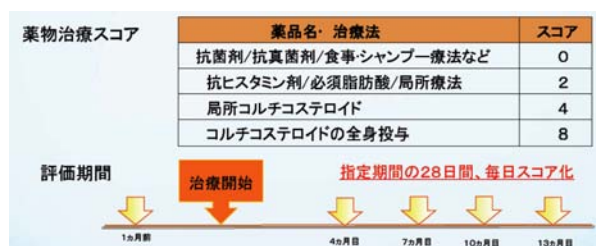


図3：薬物治療スコアの評価基準と評価期間

症例

全11症例の犬種と薬物治療スコアの推移を表1に示す。

表1：減感作療法を実施した11症例と薬物治療スコアの推移

	治療前 1ヵ月	治療後 4ヵ月	治療後 7ヵ月	治療後 10ヵ月	治療後 13ヵ月
mix	136	0	56	0	0
ボストン・テリア	144	4	0	0	0
mix	116	60	60	0	0
柴	280	0	0	0	0
キャバリア	110	56	56	56	56
シー・ズー	196	56	56	0	0
ダックスフンド	136	56	60	80	56
シー・ズー	238	56	56	56	56
ダックスフンド	184	56	56	28	0
柴	280	104	96	80	48
ジャックラッセル	284	56	112	56	24

その中で、代表的な症例について、プロフィールと治療経過を以下に示す。

症例1 不妊手術済み雌 柴犬



図4：症例1：減感作開始前



図5：症例1：減感作開始13ヵ月目

1歳齢から口、眼周囲、腹部に発赤や痒みがあり、セファレキシム、抗ヒスタミン剤、ステロイド等を適宜服用していた。減感作療法開始は4歳から。導入初期に少しの痒みが発現したものの、現在はステロイドの完全離脱に成功し、1ヵ月半に一度の維持ワクチンの接種と除去食のみで良好に維持

している。

症例2 未避妊雌 ポストン・テリア

生後3カ月から口、眼周囲、頸部、後肢に発赤や痒みがあり、セファレキシン、抗ヒスタミン剤、ステロイドを投薬した。後肢の痒みが強く、エリザベスカラーを常につけておかないと掻き壊してしまう程であった。6カ月から減感作療法を開始した。治療開始当初は痒みが強く、治療中に何度かステロイドの単回投与が必要であったが、現在はステロイドの離脱に成功している。

症例3 不妊手術済み雌 キャバリア・キングチャールズ・スパニエル



図6：症例3：減感作開始前



図7：症例3：減感作開始13カ月目

生後5カ月から口周囲、後肢、腹部の発赤、痒みが見られた。また強い痒みからよく舐めていたため、脱毛が広範囲にみられた。その後セファレキシン、抗ヒスタミン剤、ステロイドにより対症療法を行っていたが、1歳齢のときに減感作療法を開始した。現在、ステロイドに頼る事なく、癢痒の大幅軽減がみられた。

症例4 不妊手術済み雌 柴犬

生後5カ月ごろから、眼周囲、四肢端、腹部に発赤、丘疹が散在し、強い痒みがあり、全身的に薄毛傾向であった。ステロイドを中止するとすぐに痒みが再燃するため、継続的にステロイドに依存していた。9歳齢から減感作療法を開始した。減感作治療後は、ステロイドの減量もできたが、離脱はできていない。臨床症状は癢痒が軽減した。

症例5 不妊手術済み雌 ジャック・ラッセル・テリア



図8：症例5：減感作開始前



図9：症例5：減感作開始13カ月目

生後6カ月から、口、眼周囲、前胸部、後肢に発赤や脱毛があり、セファレキシン、抗ヒスタミン剤、ステロイド等の対症療法で維持していたが、3歳齢から減感作療法を開始した。減感作治療後、ステロイド量は減量できたが、完全にステロイドは離脱できず、臨床症状も治療前後でさほど変化はない。

結果

a) 臨床的評価

減感作療法後（13カ月目）の臨床的評価のグラフを図10に示した。著効を示したスコアAは11例中4例であった。有効を示すスコアBは5例、やや有効のスコアCは1頭であった。また、変化がなかったスコアDは1例、悪化を示すスコアEは0頭であった。減感作療法に対して有効以上の評価を得た症例は11症例中9例（81.8%）であった。

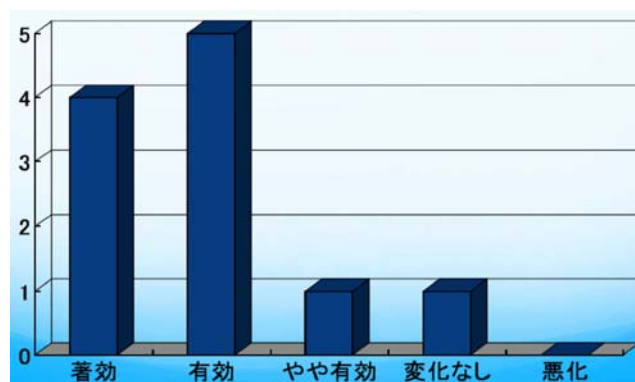


図10：13カ月目の臨床的評価

b) 薬物治療スコア 図10

薬物スコアを集計したものを図10（①スコアの推移②1カ月目と13カ月目の比較）に示した。各々の症例において治療前後の一定期間ごとの合計スコアを表にしたものである。

全体的に治療1カ月前ではスコア合計が100-200がほとんどであるが、開始後は殆どの症例で100以下となっている。また投薬を行わなくても良好な経過を維持している症例が半数以上を示した。

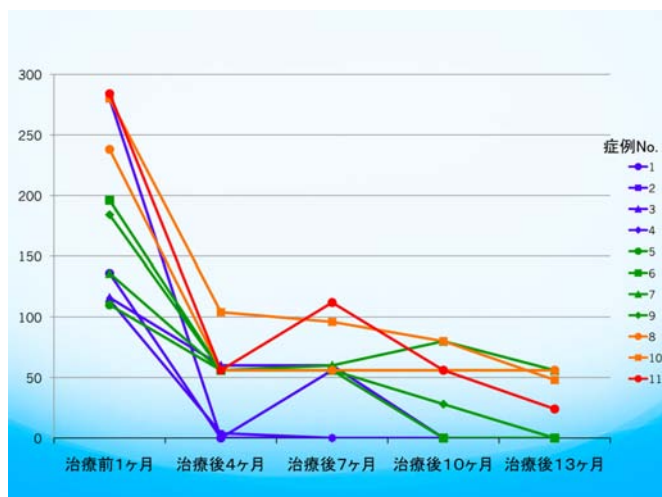


図10-①：薬物治療スコアの推移

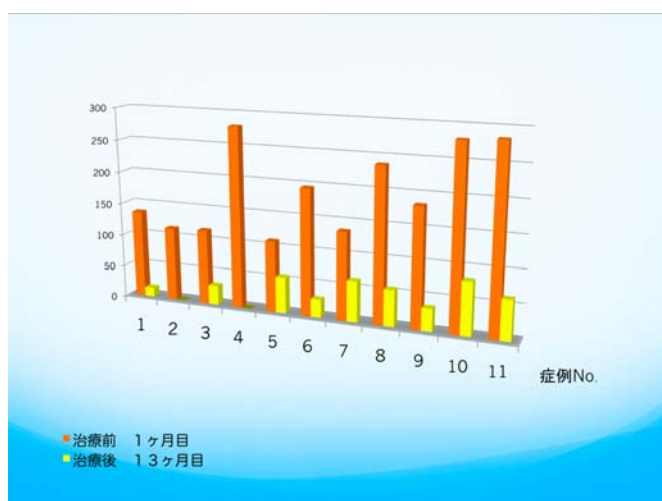


図10-②：治療前1カ月目と治療後13カ月目の薬物治療スコアの比較

考察

現在の犬ADに対する中心的な治療は、ステロイドの内服、シクロスポリンの内服、インターフェロンγの注射等である^{3, 7)}。特に殆どの病院では、ステロイド内服に頼らざるを得ない現状があるのではと推察される。犬のADは年々悪化傾向になることが多いので、ステロイドの投薬量も少しずつ増えてしまうこともしばしばである。当院でもそのような治療が主体であった。減感作療法は、アレルゲンを少ない量から接種し、当該アレルゲンに対して抵抗できる免疫状態を誘導するというもので、体質改善の1種であると考えている。副作用の心配があまりなく、体質を変えることでアレルギーに対抗できるのであればと始めてみたが、治療初期は、明確な効果の発現が得られないので、家族とのコミュニケーションの中で不安を感じていた。しかし、家族の協力のもと根気良く継続し、その経過を評価してみると結果で示した通り、治療開始後に脱ステロイドに成功した例は、11例中9例（81.8%）で全体の80%を超える結果となっていた。

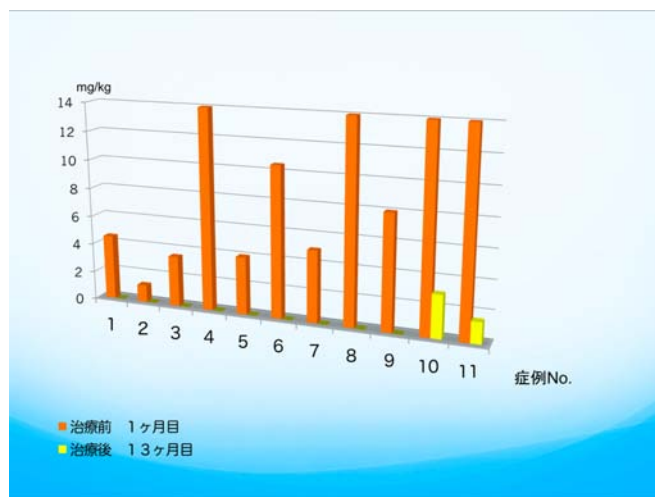


図11：ステロイド量の変化

症例4では、減感作療法前のステロイドへの依存度が非常に高く、また長年にわたっていた。減感作開始年齢が9歳齢と遅くなっているのも他の症例との比較の上で特徴的であった。このようなケースでは目立ったステロイドの減量には成功していない。このことは、ステロイドの依存度と年数が治療後の効果に影響を与える可能性を示唆している。

症例の集計と評価を終えて、減感作療法のメリットとデメリットを考えると次のようになる。

メリット

- ・ステロイド投薬量の減量
- ・臨床症状の軽減
- ・副作用が少ない
- ・大型犬でもコストは同じ

デメリット

- ・国内外に共通して、スタンダード化された治療データの統計的評価が不十分である。
- ・免疫学的メカニズムが完全に解明されていない。
- ・費用がかかる。長期間かかる。

まとめ

- ・当院で実施した減感作療法において、殆ど副作用なしに臨床症状が改善され、ステロイド投与量を減らせる可能性が示唆された。
- ・症例報告が増えて、結果が良好なら、本邦でも今後犬のADに対する治療の柱に充分なりうる可能性があると思われた。
- ・通院負担やコスト面も課題だが、急速減感作療法の報告⁹⁾もあるので、当院でも導入に向けて検討している。

参考文献

- 1) Bousquet J, Locky R, Malling HJ. WHO見解書 Japanese Journal of Allergy . 47, 1987.

- 2) Hillier A, Kwochka KW. Allergen-specific immunotherapy in dogs with atopic dermatitis and house dust mite hypersensitivity: use of symptom/medication scores. *Vet Dermatol.* 13: 211- 229, 2002.
- 3) Marsella R, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX II): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 81:331-345, 2001.
- 4) Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 81:317-322, 2001.
- 5) Olivry T, Mueller RS, and the international task force on canine atopic dermatitis. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 14:121-146, 2003.
- 6) Raymond GS, Robert ER. Expert Guide to Allergy and Immunology. American College of Physicians; 1 edition. 1999.
- 7) Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Skin immune system and allergic skin disease. *Small Anim Dermatol.* Philadelphia. WB Saunders. 2001, pp543-666.
- 8) Willemse T. Atopic skin disease, a review and reconsideration of diagnostic criteria, *J Small Anim Pract.* 27:771-778, 1986.
- 9) 牛草貴博, 中村孝行, 野田正志ほか. 急速減感作療法を行った15症例について –飼い主様の感想を交えて– 第30回動物臨床医学会年次大会プロシーディング. No.3:5-8, 2009.