

The Vet Allergist

Report



An informational overview on in-vitro allergy testing

過 敏 性 反 応

◆ IgE が介在する I 型過敏性反応

免疫機能は日々数え切れないほどの刺激に対して反応を起こし、数種の抗体を作り出しています。I 型過敏性反応は IgE 抗体 (図 1) によって介在され、多細胞の寄生虫の進入に対する典型的な反応として起こります。しかし、ある個体では不適切な IgE 反応がごく普通環境因子によって引き起こされ、組織の損傷に伴う炎症などの持続的な状態が生じてしまいます。なぜ寄生虫予防のメカニズムが通常は無害な物質に対して不適切な反応を起こしてしまうかについては、まだはっきりとわかっていません。アトピーすなわち無害な物質に対して IgE を産生してしまう遺伝体質は遺伝性の特徴として知られています。

◆ 抗原となるための条件

抗原 (アレルゲン) となるためには、次の 4 つの特徴を有する必要があります。

1. 分子サイズ

それぞれの抗原が反応を誘発するのに十分な分子サイズであること、そのうえ体の免疫バリアを通過できるだけの小さなサイズであることです。分子サイズは

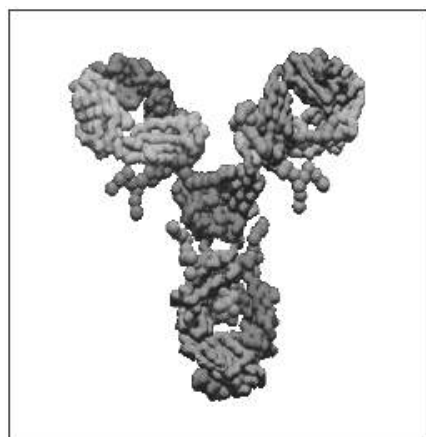


図 1 IgE 抗体

最小で 1,000 ダルトンですが、殆どの抗原は 10,000 ダルトン以上です。

2. 分子構造

抗原はある程度複雑な分子構造をもっていることが必要であり、多分子であるか、または 2 つの IgE 分子に架橋できる場合に限りです。

3. 自己か非自己かの認識

害の有無に関わらず非自己と認識される必要があります。

4. 抗原としての提示

個体によって酵素消化を受け、抗原として提示されなければなりません。

アレルゲンは免疫反応を誘発するだけの複数の抗原決定基 (エピトープ) を持ち合わせるという点で、マルチアレルギー的要素といえます。この複数のアレルギー的特徴は交差反応を一般的に誘発し、同じような抗原決定基は見かけ上、関係のない物質においてもおそらく非常に多く存在するでしょう。

◆ 過敏性反応の段階

過敏性反応は以下の 3 段階を経て起こります。

1. 感作段階
2. 初期段階の反応
3. 後期段階の反応

それぞれの段階は 生物学的な活性メディエーターの放出やその効果によって分類されます。

1. 感作段階

外因性の抗原は摂食や吸入によってもたらされ、特定のマクロファージ、B リンパ球、樹状細胞などに

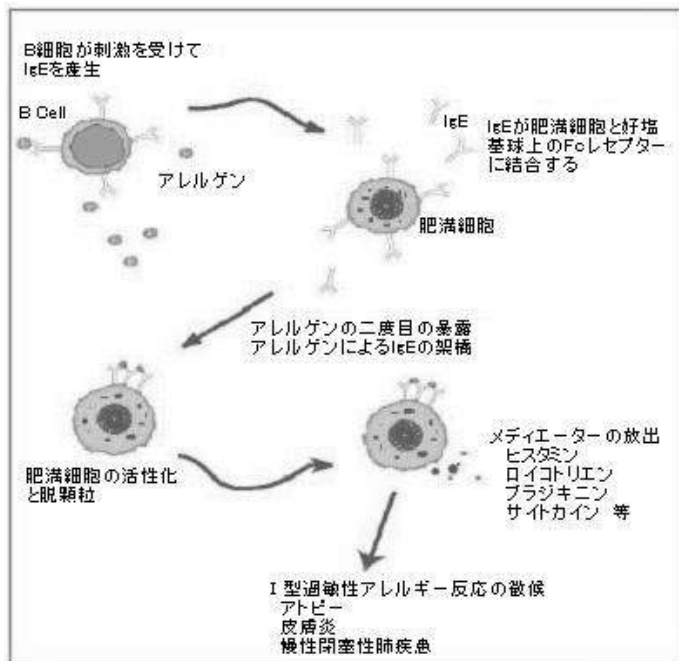


図2 即時型過敏性反応

よって貪食されます。これらの細胞は抗原提示細胞と呼ばれています。

抗原の消化は抗原提示細胞の内部で起こり、抗原決定基は抗原提示細胞の細胞膜上にII型MHC分子を伴って暴露されます。

T細胞は抗原提示細胞の細胞膜に結合している抗原決定基と互いに反応することで、サイトカインを分泌します。これらのサイトカインは液性免疫反応と細胞性免疫反応の双方を引き起こします。この液性反応はBリンパ球の増殖と分化を惹起し、その結果IgE抗体分泌細胞や記憶細胞が産生されます。細胞性反応はT細胞の増殖と分化を惹起し、その結果、メモリーTc細胞、メモリーTh細胞、細胞毒性Tリンパ球が産生されます。

感作はB細胞から分泌されたIgEが、それと高い親和性を有する組織肥満細胞と循環血中好塩基球の各細胞膜上のFcレセプターと結合した際に起こります。循環血中IgEの半減期はおよそ2.5日で、レセプターに結合したIgEの半減期は6～12週間です。循環血中のIgEと、結合しているIgEは均衡状態を保っています。

2. 初期段階の反応 (液性反応)

同じ抗原に再び暴露された場合、感作された肥満細胞や好塩基球の表面にIgEの架橋が起こり、その結果、これらの細胞から脱顆粒が起こります(図2)。

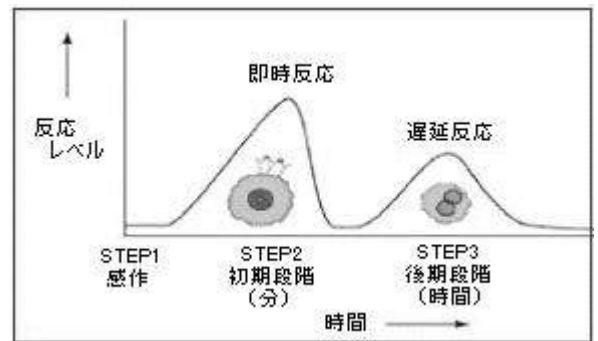


図3 過敏性反応の段階

脱顆粒の際に放出された第一、および第二メディエーターは、局所的に作用した後にエフェクター細胞に作用します。

第一メディエーターは肥満細胞や好塩基球内の顆粒内で産生され、貯蔵されます。これらは脱顆粒に先駆けて産生されるために、非常に早い反応を示し、その効果は脱顆粒後数分以内に見られます(図3)。おそらくヒスタミンが最も知られた第一メディエーターでしょう。

第二メディエーターは脱顆粒の最中か脱顆粒後に産生、放出されるので、その効果は過敏反応の遅い段階で見られ、影響も長く続くこととなります。またエフェクター部分に対して非常に大きな影響を及ぼします。ロイコトリエン、プロスタグランジン、サイトカインがこれらにあたります。

3. 後期段階の反応 (細胞性反応)

初期段階の反応の間に放出されたメディエーターは局所的な炎症をもたらし、それは脱顆粒の4～6時間後に始まり1～2日間続きます。走化性因子は大量の白血球、とりわけ好酸球や好中球を引き寄せます。

初期段階の脱顆粒で放出されたサイトカインは、好酸球の増殖と分化に影響を与えます。これら好酸球は抗体で覆われたアレルギーと直接結合し、好酸球脱顆粒を誘発します。好酸球脱顆粒は強力なメディエーターを放出し、組織に重大な損傷をもたらします。肥満細胞の脱顆粒中に発生するその他のサイトカインは好中球を活性化させ、好中球の脱顆粒を引き起こします。好中球の脱顆粒は溶菌性酵素、血小板活性化因子およびロイコトリエンを作り出し、そのいずれも局所的な組織へ損傷をもたらします。

◆過敏性反応の調整

過敏性反応はアレルゲンの進入経路や暴露される量、個体がどれだけ IgE 反応に対し、準備し持続する遺伝的能力を有するかによって調整されます。

Th 細胞サブセットの相対的レベルがアレルギー反応に影響を与えていると考えられます。個体が非常に高いレベルの Th2 細胞 (Th1 細胞との比較で) を有していた場合、より多くの IgE が産生されるでしょう。Th2 細胞は過敏性を増強し、IgE 産生へのクラス転換を促す物質である IL-4 の分泌や、肥満細胞の産生を高めてしまいます。Th1 細胞は INF- γ を分泌しますが、これはアレルギー反応を抑制する物質です。

◆過敏性反応の治療

過敏性反応をコントロールするキーポイントは反応の原因特定であり、そしてもし可能であればそうした個体がアレルゲンに暴露されることを避けることです。しかし実際にはそういった方法には限界があるので、減感作療法が治療の選択肢に挙げられるでしょう。

減感作療法は二つの段階を通じて作用します。第一に、少量のアレルゲンを適度な期間を置いて皮下注射することによって個体に繰り返し暴露させ、抗体産生を IgG 抗体の産生へと移行させることです。この段階において IgG はアレルゲン結合部分を IgE と競合することにより、ブロック抗体として働きます (図 4)。次に、T 細胞が Th2 から Th1 へのサブセットの変換や、引き続き起こる INF- γ の産生のような T 細胞による抑制が IgE 反応を制御します (図 5)。減感作療法は慎重に定められた量と期間のプログラムに沿って行うことで成功へと導かれます。

また、アレルギーを持った個体には一定期間に渡って維持容量の継続が必要です。

抗ヒスタミン、グルココルチコイド、テオフィリンや他の抗炎症薬がアレルギー症状をコントロールするために使用されています。

今後の展望としては、最近アメリカ農務省が認可した抗 IgE 薬として Xolair (omalizumab) があります。この Xolair は循環血中の IgE と結合します。現在のところ、Xolair は人医の分野で重度の喘息治療のみに使用されており、価格も非常に高いものです。また、減感作療法の処方と併せて用いられています。他にこのような薬で現在治験段階にあるものとしては TNX-901 があります。

その他に治療ソースとして可能性のあるものとしては、Th2 細胞の出現や IL-4 の分泌を抑えるものがあります。

※Xolair に関しては、

<http://www.nih.gov/dig/sireport/weekly/18030808.pdf> などを参照 (MAY, 2004 検索)。

【引用文献】

Goldsby, Richard A., Thomas J. Kindt, and Barbara A. Osborne. Kuby Immunology. 4th ed. New York: W. H. Freeman and Company, 1999.
Sheehan, Catherine. Clinical Immunology: Principles and Laboratory Diagnosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1997.

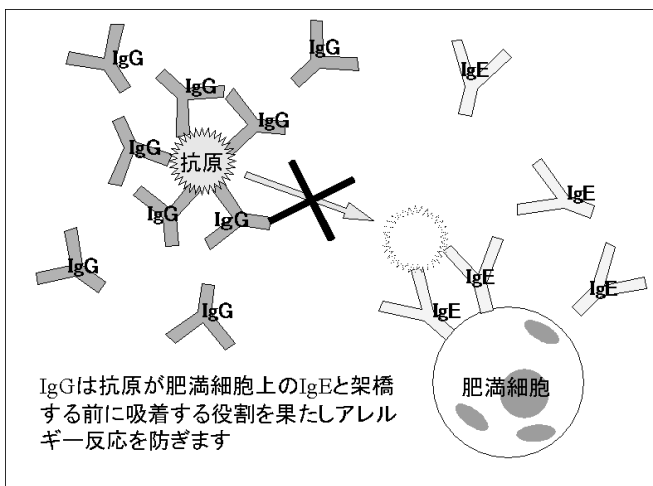


図 4 遮断抗体説

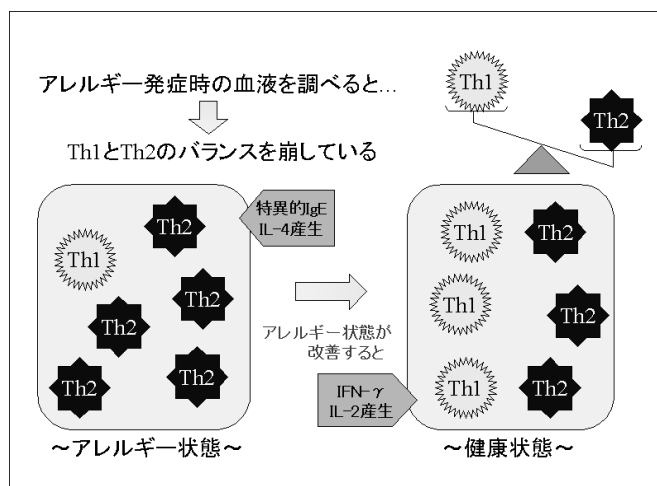


図 5 Th1 から Th2 へのシフト説

“減感作療法を成功に導くために”

MAUペットクリニック（札幌市）院長 志尾 大一 先生

アトピー性皮膚疾患（以下 AD）の機序解明により DNA ワクチン、ペプチド療法などの新たな治療法が開発されている。しかしながら一般の開業医では、粗抗原を用いる従来の減感作療法ですら、現状では導入するのが難しい。

近年、血清特異的 IgE 抗体を測定するサービスが普及し、成果を上げている。賛否のある方法ではあるが、雲を掴むようなアレルギー特定作業の、頼もしい道標となっている。この普及が、一般開業医でも AD 治療メニューに減感作療法を加える契機となっているのは間違いないだろう。

では減感作療法を成功に導くために最も重要なことは何か？ **インフォームドコンセント** に他ならない。AD 治療は長期ケアが必要となり、飼い主の方々の理解と協力が、治療成功への鍵を握っている。アトピーは治らない病気である。そのゴールは症状の緩和であって、完治ではない。治療に対する期待度の差が大きいほど、治療中断の事例も多くなると感じる。当院で診察する転院症例の多くはこの相互理解不足がほとんどである。

次に重要なことは、**治療対象の見極め** である。本当に AD なのか？を何度も再確認する必要がある。特異的 IgE 抗体の陽性反応でアトピーと診断してしまうケースがあるようだが、これは誤りである。陽性反応は症状のない個体でも出現する。また各ラボによる閾値設定が異なり、陽性反応にばらつきもある。ましてや反応数が重症度の指標ではない。AD 診断は今でも、十分な経過（発症年齢など）の聴取、臨床症状、鑑別診断をもって行い、診断後の次なる段階が特異的 IgE 抗体測定や皮内試験である。また、治療を行う際は二次感染の治療を最初に行うべきである。AD と診断し、二次感染を治療しないまま減感作療法では診断が正しくとも、症状の改善は期待できず、飼い主の信頼を失うことになる。事実、二次感染の治療のみで十分な改善が認められる例が多い。

減感作療法を AD 治療の最後の切り札と認識している方もいるが、これは誤解である。ステロイドなどによる症状緩和の治療とは異なる治療で、より勝っているわけではない。減感作療法に全く反応せず、ステロイドによく反応する例もある。飼い主にもこの点は **十分にご理解いただく必要** がある。

実際に減感作療法を行うにあたり、治療用抗原が一般開業医では選択、調整および維持が難しいため、海外から購入した治療用抗原を用いることになる。現状では、単独抗原を用いるケースと複数混合抗原を用いるケースがあり一長一短である。複数抗原はヒットする確率は高くなるものの、不必要な抗原を感作させている可能性もある。**減感作プログラム** は千差万別であるが、ある会社を例に挙げると、3 段階の希釈抗原を用い、2 日～1 ヶ月間隔の投与で 9 ヶ月の治療プログラムが提示されている。実際に治療を行うと、当院ではこのプログラムの通りに進行できた例は少なかった。通説では、減感作療法開始初期は症状の増悪が認められ、治療が進むに従い症状の緩和が認められるとされているが、我々の経験では、半数以上の症例で治療開始直後（高希釈の抗原）から症状の緩和が認められ、抗原濃度が上がると後負荷症状の出現が多かった。このようなケースではあえて抗原濃度を上げず、ステロイドや抗ヒスタミン薬を短期間使用したり、セロトニン拮抗薬、抗不安薬を併用しながら、**最も症状が軽減する濃度** を用い、投与間隔延長することで、満足な結果を得ている。

また、減感作療法を行う上で注意を要することの一つに、抗原接種後アナフィラキシーショックが起こりうると考えられるが、当院を含め減感作療法を実際に行っている獣医師によると、その発生はほとんど報告されていない。

減感作療法の浸透で、多くのケースレポートがなされることにより、徐々にそのテクニックが確立されることを希望する。繰り返しになるが、AD は完治しない病気である。獣医師の十分な理解と飼い主への説明、両者の信頼関係の確立が治療を成功へと導く唯一の方法である。

< 日本総代理店 >

SPECTRUM LAB.JAPAN

Veterinary Allergy Diagnostics
& Management

スペクトラム ラボ ジャパン 株式会社

〒152-0034 東京都目黒区緑が丘 1-5-22-201

TEL 03-5731-3630 FAX 03-5731-3631

E-mail: info@SLJ.co.jp

http://www.SLJ.co.jp