

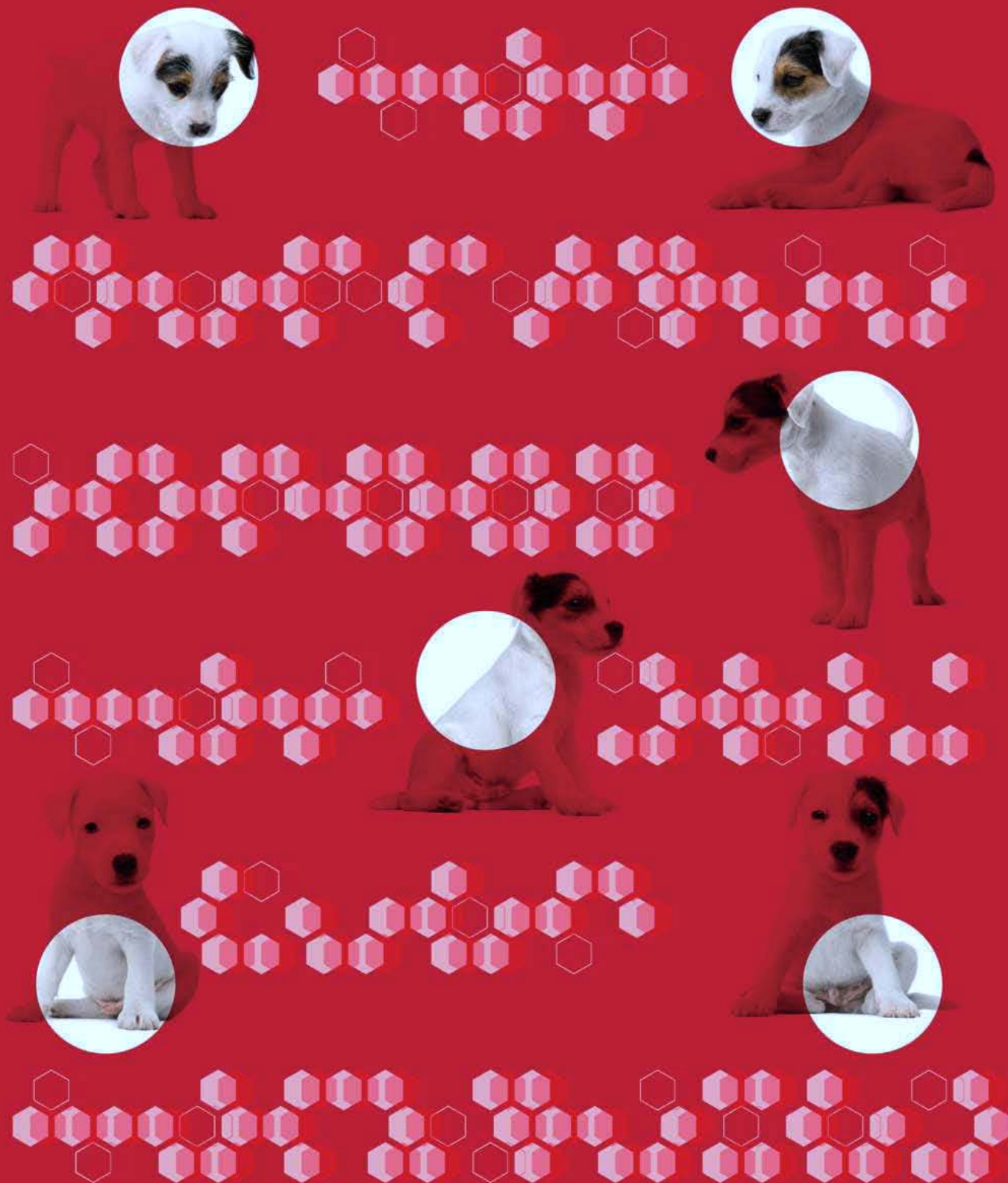
JAAIVM

Journal of Atopy, Allergy, and Immunology in Veterinary Medicine
獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌

Vol.1

No.1

SEPTEMBER 2011



獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌
第1巻 第1号

JAAIVM

**Journal of Atopy, Allergy, and Immunology in Veterinary
Medicine Vol.1 No.1 September 2011**

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌 JAAIVM

第1巻 第1号 2011年9月

目次

巻頭言

会長挨拶 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌の発足にあたり 増田健一 4

総説 1 獣医アレルギーの基礎

Tリンパ球のアレルゲン特異的な反応はどのようにして起こっているか 増田健一 6

総説 2 食物アレルギーの診断方法

食物アレルギーの新しい診断 藤村正人 10

症例報告

食物アレルギーの1症例におけるリンパ球反応検査の値の推移 川野浩志 16

血清アレルゲン特異的IgE 定量検査、リンパ球反応検査、CCR4/CD4 検査による

除外診断が有用であった犬の6例 小沼 守 21

論文要約紹介

論文要約紹介序文 27

Creation of mouse models for human diseases. Ishikawa,F.

Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2010;33 (6):304-11..... 増田健一 28

New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. Olivry,T.

Veterinary Dermatology 2010;21, 124-127..... 増田健一 30

長下村塾

第一回 免疫学の軌跡 長谷川篤彦 32

解明されていない免疫事象を考える

食物アレルギーの病変はなぜ目や口の周囲、背中の皮膚に出るのか 増田健一 33

学生から見た獣医学

第1回 獣医学教育について 水野拓也 35

編集後記

**Journal of Atopy, Allergy, and Immunology in
Veterinary Medicine
Vol.1 No.1 September 2011**

CONTENTS

Preface

Making a start of the Journal of Atopy, Allergy, and Immunology
in Veterinary Medicine..... Kenichi Masuda 4

Review articles 1 Basic veterinary allergy

How does immune system acquire allergen-specific reaction of
T-lymphocytes? Kenichi Masuda 6

Review articles 2 Diagnosis of canine food allergy

New diagnostic approach for food allergy in dogs Masato Fujimura 10

Case report

Fluctuation of lymphocyte proliferation against food allergens in a dog
with food allergy Kouji Kawano 16

Six dogs in which exclusive diagnosis with serum allergen-specific IgE quantification test,
lymphocyte blastogenic responses test (lymphocyte responses test),
and CC chemokine receptor 4 (CCR4)/CD4 tests was useful Mamoru Onuma 21

Recommended articles

Introduction.....27

New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. Olivry,T.
Veterinary Dermatology 2010;21, 124–127..... Kenichi Masuda 28

Creation of mouse models for human diseases. Ishikawa,F.
Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2010;33(6):304–11. Kenichi Masuda 30

**Choukason-juku:Essentials of translational research—motivation,
ability, and responsibility of researchers**

Following the path of immunology Atsuhiko Hasegawa 32

Brainstorming in veterinary allergy

Why do the dogs with food allergy show allergic dermatitis in the region around
eyes and lips as well as dorso-lumber area?..... Kenichi Masuda 33

Opinions from young generation

Education program in veterinary schools Takuya Mizuno 35

Editorial Note

会長挨拶 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌の発足にあたり

増田健一

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会会長

私が獣医師になって初めてアレルギー疾患の患者さんに遭遇したのは、大学卒業後に勤務した動物病院でした。それは、私独りの診察が許されてしばらくした頃でした。毛が抜けて皮膚を掻き壊した、みすぼらしくみえるコリー犬を前に、当時の私は「きっとアレルギーだろう」と勝手に判断し、自信を持って飼い主に少々乱暴だがこう提案した。「できるだけ今まで食べたことが無い食事内容にしてください」。

大学を出たばかりの若い獣医師の診察を疑うことなく、飼い主は鹿児島産のヒエやアワを取り寄せ、それだけを食べさせるようになった（炭水化物以外の栄養分をサプリメント等で補給）。その後、私はそのコリーを診察した記憶がなく、自分の行った大胆な提案も忘れ、きっと定期的に薬だけを取りに来ているのだろうというくらいに思っていた。そして、半年くらいが経過したころ、飼い主が連れて来院したそのコリー犬の毛がふさふさして立派な姿に変貌していたことに驚かされた。もともと血統が良い犬だったらしく、ドッグショーで優勝したという後日談までついていた。当時の私は、不勉強の謗りは免れないが、アレルギーや免疫の知識はほとんどなかったから、そのような偶然の成功にただただ驚くばかりであった。もちろん今では、診断の不確かさや理論の未構築、その指導の危険性や説明不足、未熟な治療…、挙げれば限がないほどの反省と恥ずかしさを隠しえないことを、正直に告白しておく。

その後私は動物病院を辞め、米国イリノイ大学を経て、東京大学大学院でアレルギーの研究を行うようになった。そもそも大学時代からそのときまでしっかりとした免疫学、アレルギー学を勉強したことが無かった。手ぐりぐりで情報を集め、実験する日々が続いた。ようやく論文も多くなり、犬のアレルギーでは何となく自信ができた頃、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターに異動した。日本屈指の免疫学研究者が集まるこの場所では、残念ながら当時の私のそれまでの知識や経験などは全く通用せず、習得していると思っていたはずの免疫の「いろは」を、また一から習得し直すことになった。

私が理化学研究所で気付いたのは、獣医学と医学では免疫・アレルギー学において、掴んでいる情報が異なるということだった。簡単に言えば、根本的な立ち位置の土台が違うと言えよう。だから、獣医大学から異動したばかりの私は通用しなかったのである。それでは何故、免疫学と獣医免疫学との間にそのようなギャップが、しかも世界的にみてもどうして同じ傾向なのか、と疑問が沸き起こる。そしてその疑問が行き着いた先は、やはり教育というところに何らかの問題があるのではないだろうかということであった。とくに免疫学はややこしい言葉や概念が多く、難しく教えると何も伝わらない。また教える方も、何が重要で何が重要でないかを取捨選択する能力がなければ、簡単な教え方であっても情報過多となり処理する術を失う。

そこで、分かりやすい方法で必要な情報だけを効率的に伝える方法はないか、そう思うようになった。免疫学やアレルギー学の知識があれば、きちんと治ることをイメージした診療も可能で、症例の中には私の経験したコリー犬のように驚くほど治療に反応するものがある。そのような症例には、きちんと診断しないかぎりきちんと

飼い主に説明できないし、的確な治療も施せない。よって臨床獣医師は有用で症例に合った検査を選ぶ知識や、アトピー・アレルギーの発生機序を説明できる免疫学の基礎を学ぶことが必要で、そのような情報提供ができる場が欲しいと思ったのである。

このような思いからこの学会は、「臨床で有用な免疫学・アレルギー学の知識を如何に簡単に伝えるか」をテーマに設立された。前会長の林屋牧男先生には設立に関して多大なるご助言、ご支援をいただいた。そしてようやく設立5年目を迎え、学会という体をなす体制が整い始めたところでの学会誌発刊である。この学会誌が臨床現場の先生方に役立つ情報を提供できること、さらにその情報が我々の獣医学分野における次世代の活性化につながることを期待して止まない。

T細胞ができるまで

増田健一

動物アレルギー検査株式会社

はじめに

生体は外来抗原の体内侵入に対して免疫系を使って対処している。この免疫反応においては、まず T 細胞が外来抗原を認識することによりその第一段階を担う。その T 細胞の機能はいくつか存在し、その機能別にヘルパー T 細胞、細胞障害性 T 細胞、ナチュラルキラー T 細胞、制御性 T 細胞、NKT 細胞と分類されている。この中で決まった外来抗原を認識して反応する機能を持つ T 細胞集団がある。本稿ではそれら T 細胞の中で古くから発見されている主要な T 細胞集団、細胞障害性 T 細胞とヘルパー T 細胞がどのようにして生まれてくるかについて解説する。

T細胞の「教育」の場：胸腺

細胞障害性 T 細胞とヘルパー T 細胞は胸腺から出現する。胸腺は心臓左前方の縦隔部分にある免疫系の臓器である（図 1）。

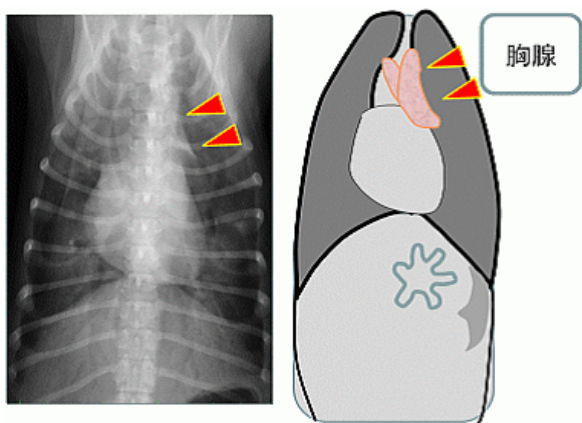


図 1 犬の胸腺のレントゲン像（左）とその模式図（右）
レントゲン像においては胸腺組織は心臓の左前方に三角形の陰影として確認される（赤矢印）。この陰影は生後 1 年以上になると見られなくなる。胸腺組織は二葉に分かれている（右模式図赤矢印）。

胸腺には骨髓から未熟 T 細胞が常に移動して「教育」を随時受ける。胸腺は成獣になると脂肪組織に置

き換わって消失していくため、T 細胞の教育は成獣になるまでに終えなければならない。つまり、将来外来抗原と戦うための T 細胞による免疫系の構築のすべてが幼獣期に終了することになる。一般的には、胸腺における T 細胞の教育は粛々に行われ、ワクチン接種や母乳などの影響を受けないと考えられるが、ヒトでは成人期よりも小児期の方において減感作療法の有効性が比較的高いことは胸腺の存在期間とその T 細胞教育に何らかの関係があるかもしれないと考えている（胸腺での教育が減感作療法の有効性発揮に必要ではないだろうか。著者私見）。

胸腺組織の中には、胸腺上皮細胞と樹状細胞と呼ばれる 2 種類の細胞が存在し、骨髓から移動してきた未熟 T 細胞はこれらの細胞によって「教育」される（図 2）。胸腺の中での「教育」の最終目標は、外来抗原に対して反応し、かつ自己抗原に対して反応しない T 細胞を作ることである。

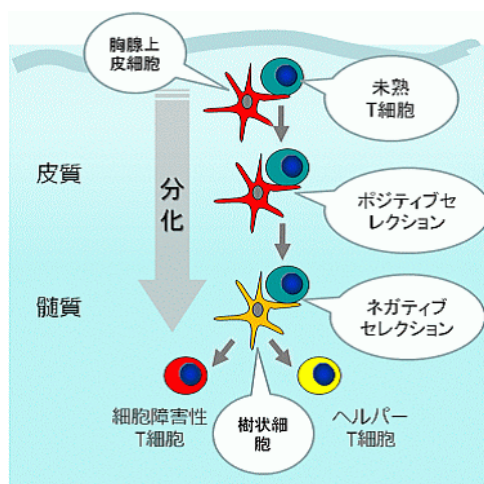


図 2 胸腺における T 細胞の教育
骨髓から胸腺に到達した未熟 T 細胞は、胸腺皮質において胸腺上皮細胞で「教育」の第 1 段階を受ける。このことをポジティブセレクションと呼ぶ。ポジティブセレクションを通過した T 細胞は、次にネガティブセレクションによるさらに「教育」の第 2 段階を受け、最終的に成熟 T 細胞になる。成熟 T 細胞には、細胞障害性 T 細胞とヘルパー T 細胞の 2 つがある。

T細胞の教育その1：

「正の選別、抗原に反応できる T 細胞の選別」(図3)

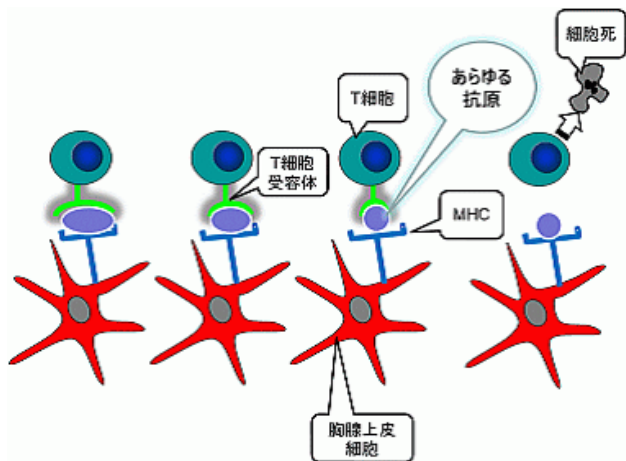


図3 T細胞のポジティブセレクション。

胸腺上皮細胞が、MHCを使ってあらゆる抗原をT細胞に提示する。この結果、抗原認識できるT細胞受容体を持つT細胞だけが生き残る。

胸腺に到着した未熟T細胞の「教育」の第1段階は、外来抗原に対して反応できる能力を持ったT細胞を選ぶ選別試験であり、これは胸腺皮質部分にて行われる。この能力は、外来抗原を認識する「手」のようなもの、すなわちT細胞受容体を未熟T細胞が持っているかどうかにより「選別」される事になるが、これは胸腺上皮細胞の主要組織適合遺伝子複合体 (Major Histocompatibility Complex, MHC) のT細胞受容体と「手をつなぐ」結合ができるかによって見分けられる。この結合により「選別」された未熟T細胞は、MHCとT細胞受容体の結合による刺激を受けて生存しつづけ胸腺髄質へ進み、結合しないことにより「選別」されたT細胞は、この刺激を受けないために生存することができず、そのまま細胞死(アポトーシス)を起こす。この選別作業のことを「正の選別」、ポジティブセレクション (Positive Selection) と呼ぶ。この一連の反応によって、外来抗原に対して正しい反応をするT細胞受容体を持っているT細胞=抗原に反応できるT細胞が生き残ることができる。

T細胞の教育その2：

「負の選別、自己に反応しないT細胞の選別」(図4)

胸腺皮質におけるポジティブセレクションを無事に通過したT細胞は、次に胸腺の髄質に進み、2つめの「教育」を受ける。このことを「負の選別」、ネガティブセレクション (Negative Selection) と呼ぶ。このネ

ガティブセレクションもポジティブセレクション同様にMHCとT細胞受容体の結合によって行われるが、今度は、樹状細胞がMHCに自分自身のタンパク質を乗せてT細胞に提示し、それにT細胞受容体が反応するかどうかを確かめる仕組みになっている。

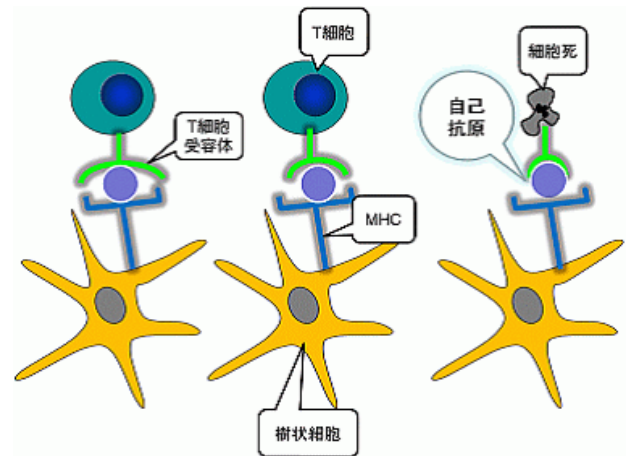


図4 T細胞のネガティブセレクション

MHCによって提示された自己抗原を認識するT細胞受容体を持つT細胞は、死滅する。

この仕組みは、自己のタンパク質に反応するT細胞受容体を選別するために行われる。ポジティブセレクションを通過したT細胞のすべてがT細胞受容体を持っているが、このT細胞受容体の中には自己のタンパク質に反応してしまうものがまだ含まれており、自分自身のタンパク質を認識するT細胞受容体をもつT細胞は、免疫介在性疾患の要因ともなるため、胸腺ではこのT細胞を取り除いておく必要がある。

自己のタンパク質に反応するT細胞受容体をもつT細胞は、自己のタンパク質を提示したMHCとT細胞受容体が結合することによりポジティブセレクションの場合とは逆に、今度は細胞死の刺激を受けて死滅する。これによって反応しないT細胞だけが生き残り、成熟T細胞となる。こうして、ポジティブセレクションとネガティブセレクションを無事に通過したT細胞だけが、胸腺を離れて脾臓やリンパ節に移動し、そこで外来抗原を待ち構えることになる。これらT細胞のT細胞受容体に合う外来抗原が体内に侵入したときに、そのT細胞が反応して身体を外来抗原から守ることになる。

Cluster of Differentiation

MHCとT細胞受容体が手をつなぐためには、Cluster of Differentiation (CD) と呼ばれる分子による補

助が必要である。胸腺内の「教育」において重要な CD は CD4 と CD8 の 2 つである。この CD4 と CD8 によって補助される MHC は別々の型に分類され、CD4 の補助を必要とする MHC の型をタイプ II (MHC II) と呼び、CD8 の補助を必要とする MHC の型をタイプ I (MHC I) と呼んでいる (図 5)。このように、T 細胞と抗原提示細胞の間における抗原情報のやり取りでは、CD4-MHC II、CD8-MHC I のどちらかの組合せを利用することになる。

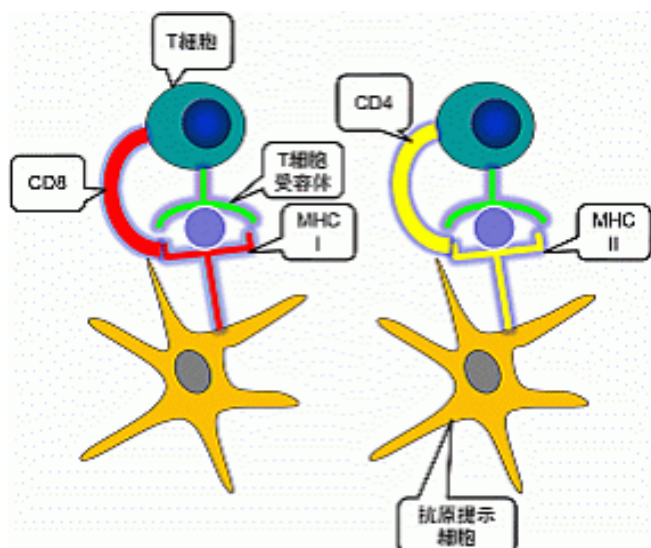


図 5 CD4-MHC II、CD8-MHC I の関係
抗原提示細胞が抗原提示する方法は、MHC の二つの型を利用した方法がある。MHC I による抗原提示を CD 8 陽性 T 細胞が認識し、MHC II による抗原提示は CD4 陽性 T 細胞が認識する。

ひとつの成熟した T 細胞においてこれらの CD は、どちらか一方しか発現せず、CD4 を持っている T 細胞を CD4 陽性 T 細胞、CD8 を持っている T 細胞を CD8 陽性 T 細胞と呼ぶ。この分類により、結果として胸腺におけるポジティブセレクションとネガティブセレクションを通過した T 細胞は、大きく 2 種類に分けられ、生体内での機能も異なる。

抗原認識方法によって反応する T 細胞が決まる

CD4-MHC II、CD8-MHC I の関係は、MHC I と MHC II それぞれに提示される抗原の種類が異なるため非常に重要である。MHC I に提示される抗原は細胞質内に可溶化する抗原で、たとえばウイルス抗原や癌抗原、自己抗原である (図 6)。一方、MHC II に

提示される抗原は、細胞の貪食作用によってエンドソーム*1に取り込まれた抗原であり、それらは主にアレルギーの原因物質となるアレルゲンや細菌などの抗原である (図 6)。ウイルス感染した細胞や癌細胞が、MHC I を使って提示するウイルス抗原や癌抗原は、これらを認識する T 細胞受容体を持つ CD8 陽性 T 細胞に認識され、その結果、認識した T 細胞のみが活性化される。活性化した CD8 陽性 T 細胞は、これらの細胞を死滅させるため CD8 陽性 T 細胞のことを細胞障害性 T 細胞と呼ぶ (図 7)。この細胞障害性 T 細胞の機能によって、ウイルス感染した細胞や癌細胞が身体から排除される。一方、CD4 陽性 T 細胞は、MHC II によって提示されるアレルゲン抗原や細菌抗原のタンパク質を認識して活性化する。

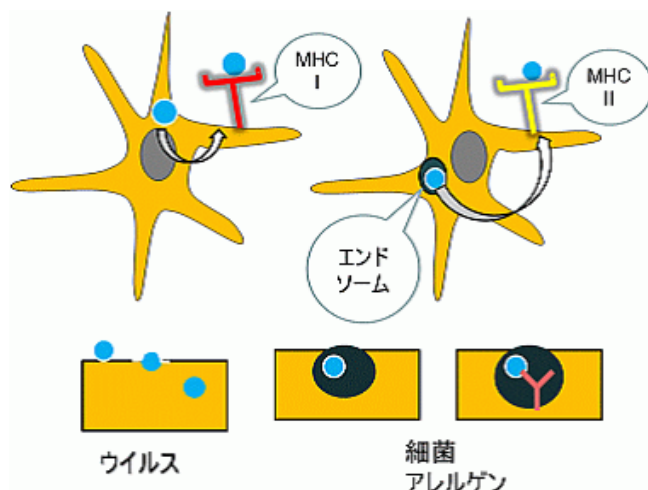


図 6 MHC の型によって提示できる抗原が異なる。ウイルスは、細胞膜とその外殻を融合することにより、細胞質内に侵入する。細胞質内に溶解したような状態で存在するこのウイルス抗原は、MHC I により提示される。一方、細胞の貪食作用によって細胞内エンドソームに取り込まれた抗原は、MHC II により提示される。

体内に侵入した外来抗原はマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞に貪食され、エンドソームに取り込まれた後、その抗原はこれら細胞の MHC II の上に乗せられてヘルパー T 細胞へ提示される。MHC II により提示された抗原を認識した CD4 陽性 T 細胞は活性し、サイトカイン*2を産生して B 細胞を刺激し、その抗体産生を助ける。この能力から CD4 陽性 T 細胞はヘルパー T 細胞と呼ばれる。ヘルパー T 細胞は外来抗原に対して抗体産生を最終的に誘導して身体を守っている。さらにヘルパー T 細胞は、産生する

*1 エンドソーム：細胞外から貪食 (エンドサイトーシス) や貪食 (ファゴサイトーシス) により取り込まれた抗原物質を細胞膜に包むように形成された小胞

*2 サイトカイン：免疫システムの細胞から分泌されるタンパク質で、他の細胞を刺激する。B 細胞を刺激する主なサイトカインにはインターフェロン-ガンマやインターロイキン-4 などがある。

サイトカインの種類によって大きく二つに分類される(図7)。

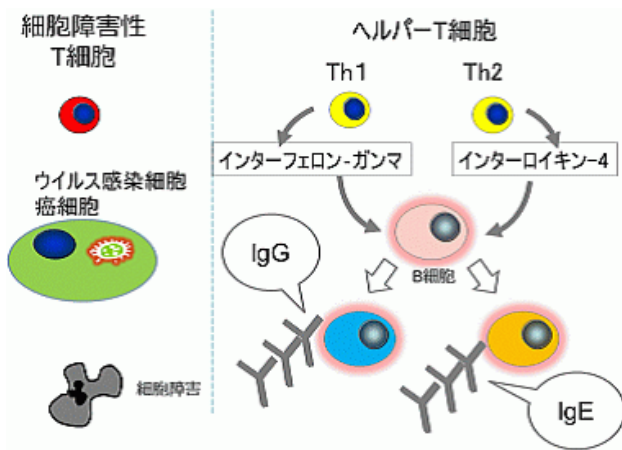


図7 成熟した T 細胞の機能。

細胞障害性 T 細胞は、ウイルス感染細胞や癌細胞に細胞障害を起こして死滅させる。ヘルパー T 細胞は、産生するサイトカインの種類によって、Th1 細胞と Th2 細胞に分類される。Th1 細胞はインターフェロン-ガンマを産生し、B 細胞の IgG 産生を誘導する。Th2 細胞はインターロイキン-4 を産生し、B 細胞の IgE 産生を誘導する。

インターフェロン-ガンマを産生するヘルパー T 細胞は、1 型ヘルパー T 細胞 (Th1 細胞) と呼ばれ、B 細胞に作用して IgG 産生を誘導するため、細菌感染などで抗体価が上昇する場合に役立つ。一方、インターロイキン-4 を産生する T 細胞は、2 型ヘルパー T 細胞 (Th2 細胞) と呼ばれ、IgE 産生を誘導するため、身体にアレルギーを獲得させてしまう問題点がある。

抗原特異性と MHC 拘束性

このように、胸腺で作られる T 細胞の中で抗原を認識する主な T 細胞は、細胞障害性 T 細胞、ヘルパー T 細胞 (Th1、Th2 細胞) である。1 つの T 細胞は 1 種類の T 細胞受容体しか持たないため、認識する抗原が決まっている。このことを T 細胞の抗原特異性と呼ぶ。さらに、MHC の抗原提示を T 細胞受容体で認識するため、MHC の抗原提示に反応できるかどうかによって T 細胞の活性化、増殖が左右される。このことを、MHC 拘束性と呼ぶ。

まとめ

本稿では抗原を認識して反応する、主な T 細胞について解説した。今回解説した T 細胞以外に、抗原特異的に反応する T 細胞も他に存在するが、今回はまずは基本を理解していただくことにとどめ、次の機会にさらに詳細な説明を加えていきたい。

参考文献

1. Charles A. Janeway, Jr., Paul Travers, Mark Walport, J. Donald Capra, *Immunobiology, The Immune System in Health and Disease*, Fourth edition, Current Biology Publications and Garland Publishing. 1999.
2. Kenneth Furphy, Paul Travers, Mark Walport, *Janeway's Immunobiology*, Seventh Edition, Garland Science, Taylor Francis Group, LLC. 2008.

食物アレルギーの新しい診断

藤村正人

ふじむら動物病院

犬の食物アレルギー（FA : Food Allergy）の最も一般的な症状は痒みであり、胃腸障害(GI)も存在する¹⁾。痒みは、一般に非季節性でその強さは年間を通してあまり変化しない。皮膚病変には、丘疹、紅斑、破損痕、色素沈着、足皮膚炎、脂漏、および外耳炎があり、これらの症状の発症部位として、顔、耳、前脚、腋窩、鼠径部、会陰部の領域に痒みが発現する²⁻⁴⁾。このような臨床症状は、膿皮症、外部寄生虫による他の皮膚疾患とよく似ている⁵⁾。特に臨床獣医師にとって外耳炎は、注目すべきポイントであると考えられる。外耳炎の存在はFAにおいて重要な指標であり、FAの犬の中には外耳炎のみを発現するものもいるといわれている³⁾。

臨床家を最も悩ませるケースは、犬アトピー性皮膚炎（CAD : Canine Atopic Dermatitis）とFAの合併症であり、病歴と臨床症状からCADとFAを区別するのは困難である。診察現場でのこれらの疾患の臨床発症部位による分別には、専門の経験が必要であり、それによってある程度の目安となるが、正確な分別は難しいと思われる。最も参考となる臨床徴候は発症年齢であり、CADの症状が1-3歳齢で発現する傾向にあるのに対し、FAは1歳よりも若い犬で時々見られる（症例の33%³⁾、36%⁶⁾）。研究者の大部分は、FAの発症年齢を4カ月から14年というさまざまな期間での報告もある^{1,7)}。その発症平均年齢は、15月⁸⁾、2年⁹⁾、あるいは4-6年¹⁰⁾と異なる。研究者の中には、最初の症状が起こる1-2年前に原因食物抗原との接触を報告しているものもいる^{4,11)}。

FAの正確な発生率は未知である。しかし、数少ない文献の中では、犬のFAの発症比率は多くの犬集団でかなり低いもの（1%以下）であると解釈されていた¹²⁾。発生率の算出は被検頭数の設定により、かなり

変わってくると考えられる。著者は数年前に犬のそう痒性疾患153例において疫学調査を実施した（平成17年5月MVM、平成18年3月NJK、平成20年6月JVMに記載）。その中では、何らかのアレルギー疾患（153例）を有する症例に第一選択食として除去食（ナマズ・ジャガイモ）給与を実施した。153例は皮膚搔爬検査で陰性であり、疥癬に対する診断的治療法と膿皮症に対して抗菌剤投与を実施した。除去食給与期間中（約1か月間）は、症状の改善を正確に判定するためにステロイド剤、抗ヒスタミン剤又はシクロスポリン剤などのアレルギー反応を抑制する薬剤は一切投与しなかった。153例中、判定のために再診に来院しなかったのは、39例（25%）であったため、脱落しなかった114例を用いて除去食試験の効果を継続的に観察した。114例中、21例（18%）は完全に症状の改善（100%改善）を示した。さらに、61例（54%）が50-90%の改善を示した。このことにより、合計82例（21+61、72%）は除去食給与により永続的な対症療法（ステロイド）から離脱することができた。また、これらの除去食試験で改善が見込めなかった症例は、114例中32例（28%）だった。その内訳は、19/32例がCADで、13/32例がFA単独だった。114例中100%改善した症例では、第一選択の除去食が21例で第一選択食以外（第2、第3）での除去食の改善は13例であった。このことから合計の34例は、食物アレルギー単独の疾患であると推測された。その割合は、30%（34/114例）と予測よりかなり多かった。

このように痒みを伴う皮膚疾患の中のFAの罹患率は、犬のそう痒性疾患の中で非常に高い率であることが判明した。このような疫学調査においてさらに重要視される問題は、CADとの合併ではないかと考えられた。ある報告では、CADと診断された犬（58匹の犬）

の1/3(32.7%)に相当する19匹は、FAであったと示された⁷⁾。さらに、2004年の第5回世界獣医皮膚科学会議において、CADとFAの分け隔ては困難があり、かなりの割合で両者が合併しているのではないかという意見も出ている¹³⁾。そこで、興味ある最近の報告が2つある。まず最初に、CADにおける人間のADの診断基準(Japanese Dermatological Association, 2009)が適用できるかどうかを調査した比較研究では、CADの75%はFAであると報告された¹⁴⁾。著者の上記の疫学調査においても、61(部分改善)/80(61(部分改善)+19(CAD単独))例(76%)はCAD+FAとの混合型ではないかと推測され、非常に類似した比率であった。2つめの研究として大規模な調査があるが、CAD(843症例)とCAD以外(253症例)の臨床徴候における診断基準の比較研究がある¹⁵⁾。これがFavrotの臨床基準であるが、ここではFIAD(食物誘発性AD)とNFIAD(非食物誘発性AD)とに分けられ、NFIADは28.1%だった。この報告では、FIADの方がNFIADと比べてステロイドの反応性が低かった。

結論として、FA単独の罹患率は30%(外部寄生虫を除いたそう痒性疾患の内訳)近くあり、さらにCADの内の70%はFAと関連する可能性が高いことになる。つまり、臨床現場において、FAの重要性を把握しない限り、アレルギー診療が間違った方向に進んでしまうことが理解できる。

【FAの診断の進め方】

次のステップとしてこれらのFAの診断をどのように進めていくかになるが、診断を説明する前にこれらの病態をまず理解しなければいけない。犬が食品を食

べて皮膚障害および消化器障害などの症状を示す病態を食物有害反応と表現される。食物有害反応は、免疫性(Immunologic)と非免疫性(Non-Immunologic)とに大きく分かれる。つまり、食物アレルギー反応(FA)は免疫学的機序を介する現象であり、食物過敏症とも表現されるが、これに対して食物不耐性「MSI」は免疫学的機序を介さない現象ということになる(表1)¹⁾。しかし、臨床の現場である動物病院で処方する低アレルギー食で改善する症例が、FAなのかMSIなのか臨床症状で分けることはできない。犬の食物アレルギーの最近の知見では、IgEを介するI型アレルギー以外にIV型アレルギーも関与しているのではないかという報告がある¹⁶⁾(表1では、免疫学的機序を介する現象の内の非IgE介在の部分を目指す)。この報告では、食物有害反応を持った犬11例において、血清特異的IgE検査での診断率は31%で、皮内試験反応の診断率も11%と低かったと記載されている。また、幼弱リンパ球刺激反応試験の誘発試験との一致率は82%と高く、これらの結果から犬のFAは非常に複雑で、単にIgEを介するI型の即時反応型アレルギーの関与以外に、リンパ球を介するIV型の遅延反応型アレルギーがかかわっている可能性があるとされた。もし、犬が何らかの食品で痒みが誘発されたとしても遅延型(細胞性免疫)の反応により症状が起こっている場合、即時型の反応を検査するIgEの検査ではその病態を把握する事ができない。このため、欧米では皮内反応試験や血清特異IgE検査の食物有害反応に対する結果は、満足できるものでないことが常識的になっている^{6,17-19)}。

FAの診断のゴールドスタンダードは除去食試験・食

表1 食物有害反応の分類¹⁾

Classification of adverse reactions to food(adapted from Guilford,1996a;Roudebush et al.,2000)

- 免疫性(Immunologic)
 - 食物アレルギー(食物過敏症) Food allergy(food hypersensitivity)
 - ・IgE介在(IgE-mediated)
 - ・即時型と中間型食物過敏症 immediate and intermediate hypersensitivity to food(anaphylaxis)
 - ・非IgE介在(non-IgE-mediated)
 - ・遅延型食物過敏症 delayed hypersensitivity to food
- 非免疫性(Non-Immunologic)
 - 食物不耐性 food intolerance
 - ・食物特異体質 food idiosyncrasy
 - ・一食物への過敏症反応 anaphylactoid reaction to food
 - ・フードに含まれる添加剤
 - ・食中毒 food poisoning food intoxication
 - ・薬理学と代謝学的食物反応 pharmacologic and metabolic reaction to food

物曝露試験である。つまり、除去食を食べさせて犬の皮膚症状が改善するかどうかと、原因と思われる食物を食べさせて症状が悪化するかどうかを調べることに、確定診断となる。除去食の効果を見る除去試験の期間は論議となっており、明確に設定することは難しいが、これまでの報告では3週間の期間を推薦している^{4,12)}。症例によっては除去食期間が10週間まで長引かなければならない場合がある³⁾。症例の25%だけが3週間で診断され、6週間後に部分的か完全な改善があったことが確認されている³⁾。また、ある症例は、症状の改善を認めるまでに13週間を必要としたと報告した¹⁾。他の研究では、症例の大部分の反応が3-4週以内であると報告したものもある²⁰⁻²²⁾。著者の考えや他の総説などをまとめると、除去食試験の期間に一定の基準を設けることには、明確な回答は依然として出されていないのが現状である。

このような除去食試験期間と同様に注視しなくてはいけない項目として、どのような除去食の種類があるのかということと、最も重要となるのがその除去食の成功率である。除去食の選択肢としては、ホームメイド食(HMDs)、新奇タンパク質食(NPDs)、加水分解タンパク質食(HPDs)、アミノ酸食などがある。HMDsは1つのタンパク質と1つの炭水化物材料から作るのが基本であり、食材の組合せは国の食生活によって異なる。たとえば、ニュージーランドでは羊肉に注意しなければいけないし、日本では米食や大豆を中心に人間が摂取しているのも、これらの食材を第一選択肢とすべきではない。HMDsには、市販のサプリメント、バター、マーガリン、植物油、塩、またはスパイスを本来は加えるべきではないが、必須脂肪酸は必要であるため、希少油(亜麻仁油)かサプリメント(たとえば、オメガ脂肪酸²³⁾)を、除去食に対する反応をある程度の期間観察した後、添加するのが良いであろう。HMDsの利点は飼い主と症例にとって導入しやすい

が、その反面、HMDsの調理には原料が高価な場合と時間と手間がかかることが欠点であるかもしれない(特に大型犬種)^{18,24)}。また、投与開始初期では稀に、嘔吐、下痢または腹部膨満などの消化障害の問題が生じるが、これは徐々にHMDsの給与に慣らすことでクリアできることもある(食品が原因物質である時もある)ので注意が必要である)。また、HMDsの落とし穴は、犬の成長と栄養価の維持に不十分な可能性があることであり、北アメリカの獣医師により推薦されたHMDsは89%の犬と猫の92%において栄養上不適切であったとされる²⁵⁾。HMDsの成功率に関する報告は、残念ながら著者が調べた限り見あたらなかった。著者がお勧めする日本でのHMDsの材料には、じゃがいも、豚肉、魚(鮭、タラ等)などがある。表2は、以前著者が報告した各食材に対する誘発試験の結果を示したが、これらの結果からどのような食材を除去食として選択してよいか推測できるはずである²⁶⁾。この研究では、第一選択食にナマズとジャガイモが原材料の商業用除去食を頻繁に使用したので、ジャガイモに対して陽性比率が高くなり食物アレルギーを獲得させた可能性がある。つまり、症例によっては長年食べているとその食物に感作されるグループと、一生同じ食物でも過敏にならないグループに分かれるようである。しかし、そのような研究を立証する報告はまだ発表されていない。

加水分解タンパク質食(HPDs)は、原材料タンパク質を加水分解することにより、オリジナルのタンパク質の抗原性を減弱する理論から製造されている。犬では、タンパク質分子量が4500Daよりも高いペプチドはアレルギー性反応を起こす免疫反応を開始する可能性があるかもしれない¹⁾。最近書かれた総括論評では、HPDsは免疫学的アレルギー性を消失させるに至らないが、低減させることを示唆したエデンスが数本の論文で見られたとしている²⁷⁾。Loefflerは、46例の

表2 食物アレルギー犬27例における誘発試験の陽性率

食品	牛肉	パン	卵	鶏肉	じゃがいも	米	牛乳	トマト	豚肉	キャベツ
陽性症例数	13/27	13/27	12/27	11/27	11/27	9/27	6/27	6/27	4/27	4/27
陽性比率	48%	48%	44%	40%	40%	33%	22%	22%	14%	14%

症例で HPDs を除去食として使用し、65.2 %の成功率を報告している²⁾。これに対して、日本で開発されたアミノ酸食（アミノプロテクトケア、販売者 ノバルティスアニマルヘルス社；製造元、日本農産工業株式会社）は原材料としてアミノ酸を使用することにより、アレルギー反応を起こさない処方食である。ただし、ジャガイモのタンパク質だけは原材料に入っているため、ジャガイモのアレルギーには使用することはできない。アミノプロテクトケアを使用した場合の除去食療法の成功率は、15例で73.3%であった²⁸⁾。最後に新奇タンパク質食（NPDs）であるが、現在日本において多くの種類の選択肢がある。残念ながら各NPDsの成功率は、著者が上記に示した非公式な報告のみで、ナマズとジャガイモを原材料にした処方食の成功率は72%であった。

これら除去食を使用する上で重要なことは、HPDsやNPDs、さらにアミノ酸食の成功率はほぼ同じであり、決して100%でないことである。つまり、1種類の原材料のみの低アレルギー食を長期間給与しても、それによって完全にFAの症状を改善することができるわけではないことを獣医師が認識しておくことが重要である。このように獣医師がその除去食の成功率を知ることが大切であると同時に、犬の飼い主を納得させるために十分なインフォームドコンセントとそれに同意した飼い主のコンプライアンスが除去食管理に伴わないと、FAは決してその治療が成功しない病気である。上記の著者の疫学調査において除去食療法の高い脱落率から、獣医師と飼い主とのコミュニケーションの重要性は理解していただいたと思う。さらに厄介なことに、CADの診断プロセスの一つとしてのFAの除外診断があるが、インフォームドコンセントとコンプライアンスのミスマッチから益々、我々臨床獣医師は診察室内で袋小路に入ってしまったと言っても過言ではない。結論としてFAの診断における問題点は、除去食試験の長すぎる期間と除去食療法の高脱落率に集約されるだろう。

そのため、除去食の成功率を少しでも上げるために、稟告において犬が以前どのような食材を食べていたかが大切であると推測される。しかし、これらの旧方法も不十分であるため、FAに対するより正確な情報を活

用できる新規診断法が求められてきた。このような状況下の中で、我々は、最近新しく開発された食物抗原に対するアレルギー特異的IgE定量検査（IgE検査）とフローサイトメトリー法による活性化リンパ球の検出方法であるリンパ球反応検査が開発され、それらの検査によって食物アレルギーの症例がどの程度診断できるかを検討した。この報告は、既に第9回国際獣疫学会議（9th International Veterinary Immunology Symposium, 東京, 2010年）での発表および日本獣医学会誌（*Journal of Veterinary Medical Science*, 2011年）において受理された内容である²⁹⁾。

本報告をまとめると下記の4つの点に集約することができる。

1. FA犬において、リンパ球反応検査はIgE検査よりも数多くの食物抗原を検出した。FA犬において、リンパ球反応検査はIgE検査よりも原因食物抗原の決定により役立つと考えられた。
2. リンパ球反応検査による食物抗原の検出数には、FA症例と健常犬との間で統計学的な有意差があったが、FA症例とCAD症例ではなかった。このことから、FA症例とCAD症例を分けるためには、まず検査前の症例の絞り込みが重要であると考えられた。
3. 除去食試験後、IgE検査値の殆どは半分に減少し、リンパ球反応検査の値はゼロ近くに減少した。食物アレルギーの反応は原因食物の摂取によって増減することがわかった。
4. このことから、除去食の選択時にリンパ球反応検査を利用することは除去食の成功率を上げる可能性が高いことがわかった。

しかし、これら検査を使用した診断プロセスにも盲点があるので、注意したい。

1. リンパ球反応検査の陽性結果は、ほぼ臨床症状の誘発結果と一致する可能性が強い。しかし、陰性結果は、その後の食物抗原の摂取で陽転化するかもしれないので経過観察が必要である。

2. 原因食物抗原の経口摂取から末梢血液中の反応リンパ球の出現にタイムラグがある可能性があり、原因食物抗原に持続刺激された状態で検査用の採血を行うべきである。つまり、臨床症状が発現している状況下で数週間か数カ月経過した中で検査すると初診時、治療前に検査する原因食物抗原を検出する確実性が増す。
3. 我々の想像以上にリンパ球反応検査はその感度が高く、除去食の主要タンパク質と炭水化物以外のフード内の成分（油）にも反応する症例を検出できる可能性がある。
4. 検査費用（リンパ球反応検査）が高価であるため、症例と飼い主を選択する必要がある。

犬のFAにおいて、新しい検査系が臨床応用できるかどうかを臨床獣医師に開示することが急務であった。このため、臨床獣医師と検査機関の間でのお互いの情報のキャッチボールが非常に重要であるが、残念ながら過去においてそのような関係はわずかしかなかった。その検査系が臨床獣医師にとって役に立つかどうかを判定するためには、正確な治験結果に委ねられる。それは現場の刑事と科学捜査研との関連のようにお互いが協力しなければいけない。もし、刑事が間違った犯人のサンプルを科捜研に提出してもダメであるし、反対に真犯人を提出しても科捜研があいまいならば、立検できない。本研究における重要なメッセージは、著者の長年の経験から適切なる症例と適切な除去食を選択したので、治療後の両検査の数値が激減し臨床改善と検査値が合致したことである。このことは、この検査系を除去食選択前に活用すれば、除去食の成功率が向上する可能性が大きくなるということを意味する。

今回の結果は、上記の臨床現場における適切な症例を選別する「臨床診断力」以上に検査システム開発の「技術力」が重要であったことは言うまでもない。最後に、この新しい両検査方法は、犬のアレルギー診療における臨床獣医師へ十分に貢献することが期待できる。しかし、この世に100%完全完璧な検査法は存在しないので、たとえこの検査システムでも盲点があることに注意して臨床現場で各獣医師が活用しなければ

いけない。それが臨床である。

参考文献

1. Verlinden A, Hesta M, Milit S & Janssens GPJ. Critical reviews in food science and nutrition. *Food Allergy in Dogs and Cats: A Review*. 2006.46,259-273.
2. Loeffler A, Lloyd DH, Bond R, Kim JY, Pfeiffer DU. Dietary trials with a commercial chicken hydrolysate diet in 63 pruritic dogs. *Vet Rec*. 2004.154,519-522.
3. Rosser EJ. Diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1993.203,259-262.
4. Walton GS. Skin responses in the dog and cat to ingested allergens. Observations on one hundred confirmed cases. *Vet Rec*. 1967.81,709-713.
5. Jackson HA, Jackson MW, Coblenz L, Hammerberg B. Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Vet Dermatol*. 2003.14,181-187.
6. White SD. Food allergy in dogs. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1998.20 261-269.
7. Roudebush P, Guilford WG and Shanley KJ. Advers reactions to food. In: *Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL and Roudebush P, Eds. Small Animal Clinical Nutrition*. Missouri: Mark Morris Institute. 2000.431-453.
8. Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *J Small Anim Pract*. 2002.43,203-207.
9. Rosser EJ. Diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1993.203,259-262.
10. Harver M. Food allergy and dietary intolerance in dogs: A report of 25 cases. *J of Small Ani Prac*. 34.175-179.
11. White SD. Food hypersensitivity in 30 dogs. *Am Vet Med Assoc*. 1986.188,695-698.
12. Mueller GH, Kirk RW and Scott DW. Food Hypersensitivity. In: *Dyson J. ED. Small Animal Dermatology*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1989.470-474.
13. Hilary AJ. (2004) .: 第5回世界獣医皮膚科学会議.(ウィーン, オーストラリア) 卒後教育プログラム (日本語版・日本獣医皮膚科学会), 136-137.
14. Terada Y, Nagata M, Murayama N, Nanko H, Furue M. Clinical comparison of human and canine atopic dermatitis using human diagnostic criteria (Japanese Dermatological Association, 2009): Proposal of provisional diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2011.38, 1-7.
15. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol*. 2010.21,23-31.
16. Ishida R, Masuda K, Kurata K, Ohno K, Tsujimoto H. Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *J Vet Intern Med*. 2004.18,25-30.
17. Lloyd, M.R., William, H. & Miller, J., Ton, Willense.: *Allergic Skin Diseases Dog and Cat*. 2nd ed, W.B. Saunders. 1997.171-188

18. Jeffers JG, Shanley KJ, Meyer EK. Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1991.198.245-250
19. Kunkle G, Horner S. Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1992.200.677-680.
20. Fadok VA. Diagnosing and Managing the Food-Allergic Dog. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1994.16.1541-1544.
21. Harvey RG. Food allergy and dietary intolerance in dogs: A report of 25 cases. *Journal of Small Animal Practice*. 1993. 34.175-179.
22. Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *Journal of Small Animal Practice*. 1995.36.529-534.
23. Mueller RS, Fieseler KV, Fettman MJ et al. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *Journal of Small Animal Practice*. 2004.45.293-297.
24. Hill P. Diagnosing cutaneous food allergies in dogs and cats—some practical considerations. *In Practice*. 1999. 21. 287-294.
25. Roudebush P and Cowell CS. Result of a Hypoallergenic Diet Survey of Veterinarians in North America with a Nutritional Evaluation of Homemade Diet Prescriptions. *Veterinary Dermatology*. 1992.3.23-28.
26. 藤村正人. 皮内反応陽性犬における除去誘発試験. *動物臨床医学*. 2001.10.87-94.
27. Olivry T, Bizikova P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol*. 2010.21.32-41.
28. Kawarai S, Ishihara J, Masuda K, Yasuda N, Ohmori K, Sakaguchi M, Asami Y, Tsujimoto H. Clinical efficacy of a novel elimination diet composed of a mixture of amino acids and potatoes in dogs with non-seasonal pruritic dermatitis. *J Vet Med Sci*. 2010.72.1413-1421.
29. Fujimura M, Masuda K, Hayashiya M, Okayama T. Flow Cytometric Analysis of Lymphocyte Proliferative Responses to Food Allergens in Dogs with Food Allergy. *J.vet.Med.Sci*. 04,2011 accepted.

食物アレルギーの1症例におけるリンパ球反応検査の値の推移

川野浩志

プリモ動物病院 相模原中央

概要

食物アレルギーの1症例において、リンパ球反応検査を生後7ヵ月、生後12ヵ月そして生後16ヵ月の各時点で実施し、その測定値の推移を観察した。生後7ヵ月の時点では陽性抗原として検出されなかった食物が、生後12ヵ月では陽性に変化したため、該当する食物抗原を除去した低アレルギー食を与えたところ、臨床症状の改善が認められた。食物アレルギーの幼犬に対しては、成長に伴ってアレルギー反応が変化することが考えられるため、生後12ヵ月の時点でアレルギー反応をモニタリングする必要があると考えられた。

Abstract

The fluctuation of lymphocyte proliferation has been monitored with the lymphocyte proliferation test in a dog with food allergy at the ages of 7 months, 12 months, and 16 months. The food allergens identified negative with the lymphocyte proliferation test at the age of 7 months turned to be positive at the age of 12 months. When those positive food allergens were eliminated, the clinical signs were improved. Since puppies with food allergy will change culprit food allergens during maturation, allergic reactions should be monitored at the age of 12 months.

はじめに

犬におけるアレルギー性皮膚疾患は犬アトピー性皮膚炎と食物アレルギーに大別される。犬アトピー性皮膚炎は花粉、ダニ、カビなどの環境アレルゲンにIgEを獲得することによりIgE介在性のアレルギー反応を起こし、掻痒を伴う湿疹を慢性的に繰り返す皮膚炎が特徴であり、一方、食物アレルギーは食物抗原を摂取した後に免疫学的機序を介して痒みを伴う皮膚炎が起る。また食物アレルギーは、摂取後比較的早く発症することが特徴的な、抗原-IgE抗体を介したヒスタミン放出に関連するI型過敏症¹⁻⁴⁾と、摂取後数時間以上経ってから症状が出現し、主にリンパ球の一種であるT細胞の活性化を特徴とするIV型過敏症⁵⁾に区分される。臨床現場において、犬アトピー性皮膚炎と食物アレルギーを併発した症例に遭遇することは少なくないが、臨床症状からこれらの疾患を明確に区別

することはこれまで困難であった^{4,6)}。しかし現在では、日本国内で食物抗原に対するIV型過敏症を診断するための一助となるリンパ球反応検査が実施可能となったため、これまで不可能であったI型アレルギーとIV型アレルギーの両方を臨床獣医師は把握することができ、その原因アレルゲンに応じて皮膚炎をコントロールすることが可能になった。そこで今回食物アレルギーの1症例におけるリンパ球反応検査の値の推移とそれに基づく臨床的対応の結果を観察したので報告する。

症例のプロフィール

トイ・プードル、1歳齢、雌（未避妊）、体重2.06kg（BCS 3/5）、室内飼育（単頭飼育で散歩時に屋外へ出る）。狂犬病ワクチン及び混合ワクチンの接種、さらに犬糸状虫感染および外部寄生虫感染に対する予防は実施済みである。

病歴

5 ヶ月齢時（2010 年 12 月）より全身に痒みを示すようになり動物病院を受診した。担当医から内服薬（ステロイド剤等）の投与を中心とする治療を受けたが、症状が治まった後に投薬量を漸減すると、皮膚症状が再発した。食餌は市販のドライフードに加えておやつが毎日与えられていた。

初診時一般身体検査所見

痒みのレベル：7/10（痒みレベルの 10 段階評価方法：0 痒みなし、3~4 軽度の痒み、6~7 中等度の痒み、10 寝れないほど重度の痒み）

皮疹：腋窩部、肘前部、下腹部、側腹部および大腿外側部においては紅斑性丘疹が多数認められた。さらに、背部には紅斑と鱗屑が認められた。

1 日の排便回数：3 回

その他一般状態は良好であった。

初診時の皮膚科学的検査

皮疹部位における抜毛検査、深層および浅層皮膚掻爬試験を行った結果から、外部寄生虫による感染性皮膚疾患を除外した。ウッド灯検査は陰性で、皮膚押捺検査で真菌（マラセチア）および球菌を認めた。

材料と方法

アレルギー検査：症例から血液 2.0mL を採取し、動物アレルギー検査株式会社にリンパ球反応検査（表 1）を依頼した。リンパ球反応検査では、各種食物アレルギーに反応して活性化されるリンパ球の割合が数値（%）で示され、この検査では活性化リンパ球が 1.2 % 未満ならば陰性、1.2-1.7 % であれば、数値の上昇が認められるが健常犬の 5 % 程度でも検出される可能性がある要注意域、1.8 % 以上が明らかな異常値で陽性域と設定されている。本研究では、1.2 % 以上を数値上昇を認める陽性食物アレルギーとして検査結果の解析を行った。

結果

生後 7 ヶ月の時点でリンパ球反応検査結果（表 2）はすべての食物アレルギーでほぼ陰性であったが、生後

分類	抗原種類
食物抗原	牛肉
	豚肉
	鶏肉
	卵白
	卵黄
	牛乳
	小麦
	大豆
	トウモロコシ
	羊肉
	七面鳥
	アヒル
	サケ
	タラ
	ナマズ
	シシャモ
ジャガイモ	
米	

表 1 リンパ球反応試験 抗原種類

12 ヶ月の時点で再検査を行ったところ（表 2）、食物アレルギー（豚肉・鶏肉・羊肉・サケ・卵白に対するアレルギー）と診断した。これらの食物成分を含まないアイムスベテリナリーフォーミュラ皮膚アシスト FP 犬用（販売者；日本全薬工業株式会社 製造元；P&G 社）を選択し給餌した。食事変更後約 1 ヶ月で痒みレベルはかなり低下し、脱毛も改善された。臨床症状が改善された生後 16 ヶ月の時点で再検査したところ、リンパ球反応が認められていた豚肉、鶏肉、七面鳥、卵白に関しては、除去食の影響で数値が低下した。一方、これまで問題ではなかったジャガイモおよび米のリンパ球反応検査の数値が上昇した（表 2 および図 1）。

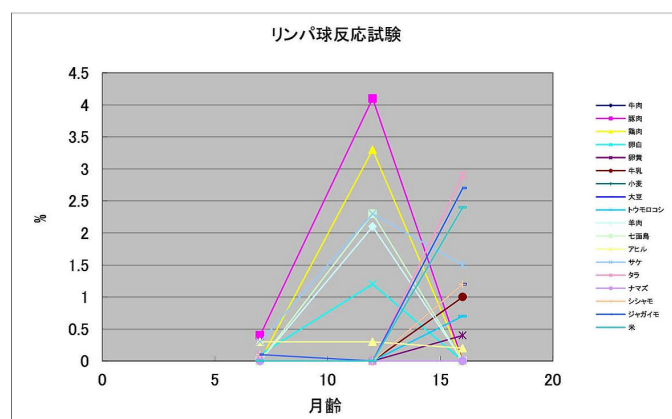


図 1 リンパ球反応検査の値の推移

分類	抗原種類	生後7ヵ月 (%)	生後12ヵ月 (%)	生後16ヵ月 (%)
食物抗原	牛肉	0	0	0
	豚肉	0.4	4.1	0
	鶏肉	0	3.3	0
	卵白	0.1	1.2	0
	卵黄	0	0	0.4
	牛乳	0	0	1
	小麦	0	0	0
	大豆	0	0	1.2
	トウモロコシ	0	0	0.7
	羊肉	0	2.1	0
	七面鳥	0	2.3	0
	アヒル	0.3	0.3	0.2
	サケ	0.3	2.3	1.5
	タラ	0.1	0	2.9
	ナマズ	0	0	0
	シシヤモ	0.1	0	1.2
	ジャガイモ	0.1	0	2.7
	米	0	0	2.4

表2 リンパ球反応検査の値の推移

考察

本症例は、食物アレルギーを強く疑い、生後7ヵ月の時点でアレルゲン特異的IgE検査およびリンパ球反応検査を行った。両検査の結果において強いアレルギー反応は認められなかったため、食事内容を変更することなくステロイド剤により痒みをコントロールした。しかし、生後12ヵ月の時点でふたたびアレルギーを疑い、アレルゲン特異的IgE検査およびリンパ球反応検査を再度行ったところ、アレルゲン特異的IgE検査は前回と同様にすべて陰性であったが、リンパ球反応検査では、前回検出されなかった食物抗原が多数、陽性となり、食物アレルギー（豚肉、鶏肉、羊肉、七面鳥、サケ、卵白）と診断した。そして、それらの感作食物抗原を除去した低アレルギー食を与えたところ、症状が改善され、現時点まで痒みは殆ど認められないことから、これらの食物が慢性の皮膚炎の原因となっていたと考えられた。

生後12ヵ月時のリンパ球反応検査でジャガイモが陽性になった原因は、使用した除去食に原材料としてジャガイモが含まれており、それに反応したことが推測される。本症例は以前から若干ではあるもののジャガイモに対してアレルギーを獲得しており、除去食の原材料のジャガイモ給与によってそれが顕在化したの

か、あるいは新たにアレルギー反応を獲得したのかは不明である。

食物アレルゲンの間にはアレルギー反応の交差性が存在するため、原因食物と類似した食物の給与にも注意が必要である。本症例では生後16ヵ月の時点でナマズに対する反応は認められなかったが、シシヤモおよびタラに対する値が突然上昇した。これは使用した除去食に含まれているナマズに対して交差反応を示したと考えられた。魚の主要アレルゲンは、パルブアルブミンやコラーゲンなどのタンパク質である。アレルゲンのパルブアルブミンは魚の筋肉にある主要タンパクであり、魚種間で強い交差性を有するとされている。検査に用いる魚類のアレルゲンタンパク質中のパルブアルブミンの含有量によっては、交差性による反応の方が検査で強く検出される場合があると推測できる。大豆、とうもろこしも生後16ヵ月の時点で突然上昇したが、これらについては原因は不明であるが、ヒトのアレルギー患者のアレルギー反応においてはトウモロコシと米の間で交差性が認められているため⁷⁾、犬においても植物系の食物間で同様な交差性が存在する可能性が示唆される。同様に、卵に対するリンパ球反応検査の値が生後16ヵ月で検出されたことについても鶏肉のタンパク質と交差性を有する可能性がある

考えられる。

生後 16 週目で検査陽性となる食物が検出されているが、症例は現在、臨床症状が改善されており、これらの値はアレルギーを獲得した証拠といえるものの、症状発現には直結していないと考えられる。リンパ球が上昇してからどのくらいの期間でアレルギーが発症するかについて報告はないが、今後、発症する可能性が示唆される。本症例に対し、今後も治療効果のあった除去食を継続するが、3 ヶ月～半年に一回は定期的なモニタリングを行い、数値に上昇傾向が認められれば、給餌内容を変更する予定である。

人医療分野において食物アレルギーは、1 歳齢未満の乳幼時期に発症する場合は圧倒的に多いとされている。厚生労働省の全国調査（平成 14 年度厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業、「重篤な食物アレルギーの全国実態調査に関する研究」）では 1,546 例の分析結果として 0 歳齢（35.8%）と 1 歳齢（17.7%）で 53.5% を占めると報告⁸⁾されている。その後加齢とともに原因食物を摂取しても症状が出なくなる、いわゆる食物アレルギーのアウトグロウにより耐性を獲得し、3 歳齢以降に劇的な患者数の減少が認められる。しかし、犬のアレルギーではこのような報告は見当たらない。食物アレルギーの犬の野外例においてアレルギー反応を定期的にモニタリングすることにより、その推移を明らかにすることは、犬における食物アレルギーの寛解メカニズムを明らかにする上で重要である。

食物アレルギーの感作成立には、ドッグフード中のタンパク質がアレルゲン性を有したまま抗原として吸収されることが必要である。成犬の腸管粘膜は、通常であれば生理学的には蛋白を透過させないが、生後 12 ヶ月齢未満の幼犬の腸管は発育が未熟で消化力が不十分で蛋白が透過しやすいことが、生後 12 ヶ月齢未満の幼犬で食物アレルギーが起りやすい原因と考えられた。しかし、本症例において、摂取していない米に対し生後 12 ヶ月齢を 1 過ぎてから突然陽性になったことから、交差性によるアレルギー反応の他、生後 12 ヶ月齢を過ぎても食物アレルギーを獲得する可能性もあると考えられた。

犬の食物アレルギーでは、生後 12 ヶ月齢で検査をし

ても今回のように陽性となる食物抗原が変化する危険性がある。そのため、少なくとも 1 歳齢まではスキンケアを中心とした二次感染対策およびステロイド剤によりアレルギー症状を緩和しつつ、成長に伴う腸管の消化能力の発達、腸管内の免疫機構とくに分泌型 IgA の増加などにより、アレルギー反応が起きにくくなることを期待しつつ、生後 12 ヶ月齢の時点でアレルゲン特異的 IgE 検査およびリンパ球反応検査をすることが必要であると考えられた。その理由は、下記のとおりである。本症例のように IgE 検査では検出できない IV 型過敏症が関与している症例は少なくない。そのため、根拠なく低アレルギー食を選択したり、アレルゲン特異的 IgE 値の結果だけを基に低アレルギー食を選択しても、必ずしも治療成績に結びつかない。つまり、食物アレルギーを管理するためには I 型と IV 型過敏症を考慮する必要がある、例えば、同じ鶏肉に対する食物アレルギーであっても I 型と IV 型では選択する食事がまったく異なってくる。このことから、適切な低アレルギー食を選択するためにはアレルゲン特異的 IgE 検査だけではなく、リンパ球反応検査を行い、反応している可能性の高い食物抗原を除去した低アレルギー食を選択することは非常に効率的な診断治療である。

これまで食物アレルギーの診断には、除去食試験を行い、その後に暴露試験を行うことがゴールドスタンダードとされていた。しかし、食物アレルギーと犬アトピー性皮膚炎が併発している場合には、花粉の飛散時期と除去食試験の実施時期が重なるため評価判定が曖昧になること、除去食試験の判定に少なくとも数週間が必要になる等の問題があったが、今や IgE 検査だけではなく、リンパ球反応試験の実施が可能となり、これらの問題が解決されることが期待された。

最後に、どんなにアレルギー検査の精度が向上したとしても、それだけで食物アレルゲンを完璧に特定することは不可能なので、我々臨床家にとって、「どのフードがいけないか？」というより「どのフードであれば大丈夫か？」を追及する心構えが必要になる。

参考文献

1. Okayama, T., et al. Establishment of a quantitative ELISA for the measurement of an allergen-specific IgE in dogs using anti-IgE antibody cross-reactive to mouse and dog IgE. *Vet. Immunol. Immunopathol.* (2010), doi:10.1016/j.vetimm.2010.09.002, In press.
2. Ishida R, Masuda K, Sakaguchi M., et al. (2003): Antigen-specific histamine release in dogs with food hypersensitivity. *J Vet Med Sci.* 65:435-8.
3. Martn A, Sierra MP, Gonzlez JL., et al.(2004): Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse food reactions to lamb, beef and cow's milk. *Vet Dermatol.* 15:349-56.
4. DeBoer DJ, Hillier A. (2001): The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based "allergy" tests. *Vet Immunol Immunopathol.* 81:277-87.
5. Ishida R, Masuda K, Kurata K., et al. (2004): Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *J Vet Intern Med,* 18:25-30.
6. Hillier A, Griffin CE. (2001): The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Vet Immunol Immunopathol.* 81:227-31.
7. Lehrer, S.B., et al., *Int Arch Allergy Immunol,* 1999. 118(2-4): p. 298-9.
8. 海老澤元宏, 飯倉洋治, 今井孝成: 食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究平成 14 年度研究報告書重篤な食物アレルギーの全国調査に関する研究. 厚生労働省, 57, 2003.

血清アレルギー特異的 IgE 定量検査, リンパ球幼若反応試験 (リンパ球反応検査),
CC chemokine receptor 4(CCR4)/CD4 検査を用いた除外診断が有用であった犬の 6 例

小沼 守, 石田智子, 村上彬祥, 小野貞治

大相模動物ケアセンター附属 おぬま動物病院

KEY WORDS : 犬、アレルギー検査、除外診断

概要

犬アトピー性皮膚炎 (CAD) や食物アレルギー (FA) の診断は、問診と系統だった一般身体検査に加え、特異度や感度の高いアレルギー検査として利用可能な血清アレルギー特異的 IgE 定量検査 (IgE 検査) やリンパ球幼若反応試験 (リンパ球反応検査)、CC chemokine receptor 4 (CCR4)/CD4 検査を組み合わせた標準的な利用によりほとんどの症例で確定診断が可能と思われる。しかし、CAD や FA が疑われる犬 6 例において、診断や治療に苦慮したため、CCR4/CD4 検査によるアレルギー状態の有無やステロイドの有効度を評価、IgE 検査によるアレルギーの季節性や交差反応、さらにリンパ球反応検査による交差反応を含めた FA アレルゲンの特定などを組み合わせた検査結果を用い、その結果を踏まえた十分な稟告聴取を行ったところ、確定診断や適切な治療が可能となり良好な経過が得られた。

Abstract

In most cases, a definitive diagnosis of canine atopic dermatitis (CAD) or food allergy (FA) may be made by combining the serum allergen-specific IgE quantification test (IgE test), lymphocyte blastogenic responses test (lymphocyte responses test), and CC chemokine receptor 4 (CCR4)/CD4 tests, which are available as high-specificity/-sensitivity allergy tests, in addition to inquiry and systematic physical examination. However, diagnosis and treatment were difficult in 6 dogs in which CAD or FA was suspected; therefore, we evaluated the presence or absence of allergy and efficacy of steroids using the CCR4/CD4 tests, investigated the seasonal features and cross-reactions of allergens employing the IgE test, and identified FA allergens, involving cross-reactions, using the lymphocyte responses test. Based on the combined test results, an inquiry was made, leading to a definitive diagnosis and facilitating appropriate treatment. A favorable course was achieved.

はじめに

犬アトピー性皮膚炎 (CAD) や食物アレルギー (FA) 含む食物有害反応 (AFR) の診断には皮内反応や除去食/食物負荷試験⁴⁾があるが、我々臨床家には煩雑で応用しにくい。一方比較的臨床応用しやすい血清アレルギー特異的 IgE 検査があるが、感度や特異度に問題があるものが多く、FA に関しては特異度の高い検査は少ない³⁾。しかし近年、感度や特異度が高いアレル

ゲン特異的 IgE 定量検査が可能となった⁹⁾。さらに、CAD の発疹には 2 型ヘルパー T 細胞が関与し^{11,12)}、表皮にはリンパ球などの炎症細胞を遊走させる TARC (ケモカイン) というサイトカインが関与していることが発見され⁵⁾、さらに病変部皮膚には、TARC によって誘引されるリンパ球集団があることも分かったことから⁶⁾、そのアレルギー反応の評価法として末梢血中の CC chemokine receptor 4 (CCR4)/CD4 リンパ球

割合を検査する方法(以下、CCR4/CD4 検査)が臨床応用可能となった¹³⁾。さらに除去食試験/食物曝露試験に近い感度で、検査結果が病態を反映し、主にIV型過敏症である食物アレルギーを鑑別する目的に用いるリンパ球幼若反応試験³⁾もリンパ球反応検査として臨床応用が可能となった²⁾。これら検査は犬アレルギー検査(動物アレルギー検査株式会社、神奈川)として利用できる。しかし、中にはこれら検査の標準的な利用だけでは、診断や治療に苦慮する症例がある。そこで今回、診断に苦慮した犬6例(表1)において、アレルギー検査の視点を変えた引用により、確定診断したのでその経過を報告する。尚IgE検査は、陰性域0-99ng/ml、要注意域100-499ng/ml、陽性域500ng/ml以上、リンパ球反応検査は陰性域1.2%未満、要注意域1.2-1.7%、陽性域1.8%以上が診断基準だが、要注意でも臨床的に問題となった症例が多かったため、本報告においてはこれらの検査値が要注意域以上を異常値とした。CCR4/CD4検査は2歳未満16.3%以下、2歳以上28.7%以下が参考基準値となり、これらの数値以上を異常値とした。

症例1

ミニチュア・ダックスフンド、7歳、去勢雄。4歳を越えた冬から皮疹を発現し、他院にて皮膚生検を行いアレルギー性皮膚炎と診断され、ステロイドで加療していたが、皮疹が改善しないため当院を転院した。皮疹は耳介、趾間(図1)、腹部、肛門周囲とその分布(図2)⁵⁾および強いかゆみ(スコア4)(表2)からAFRま



図1(左)趾間の発赤、脱毛、一部色素沈着が確認される
図2(右)犬アトピー性皮膚炎と食物有害反応性皮膚炎が疑われる皮疹の分布

たはCAD、ノミアレルギー性皮膚炎(FAD)が混合した症例と考え、精査としてアレルギー特異的IgE定量検査とリンパ球反応検査を行ったところ、IgE検査で蚊(387ng/ml)とノミ(140ng/ml)が異常値、リンパ球反応検査では豚肉・卵黄が異常値(1.2%)、大豆は陰性(1.1%)だが異常値に近い数値なので今後の推移に注意が必要と考えられた。これらの結果から、蚊のCAD、FADに豚肉・卵黄のFAと診断した。治療としてセファメジン(15mg/kg、q12hr、PO)とプレドニゾロン(1mg/kg、q24、POで1週間連投後、q48hrで維持)、食事療法(低分子プロテイン、ROYAL CANIN JAPON, Inc, Tokyo)により3ヶ月間にわたり治療したが皮疹が改善しなかったため、CCR4/CD4検査を実施したところ異常値(37.9%)との結果が得られた。よって現時点のステロイドの用量不足が判明したため、プレドニゾロン(1.5mg/kg、q24hr、PO)で3日間投与後、1mg/kg(q24hr、PO)で7日間連投、その後1mg/kg(q48hr、PO)を20日間投与したところで症状は改善した。ただし、低分子プロテイン(ROYAL CANIN JAPON, Inc, Tokyo)の大豆油によるIV型アレルギー発現を懸念し、z/d(Hill's-Colgate JAPAN

表1 症例プロフィール

症例	犬種	性別	年齢	異常値結果		検査結果	確定診断
				IgE ¹⁾	リンパ球 ²⁾		
1	Mダックスフンド	去勢雄	7歳	蚊・ノミ	豚肉・卵黄	37.90%	豚肉・卵黄の食物アレルギー、蚊のCAD、FAD
2	柴犬	去勢雄	6歳	牛肉	陰性	15.80%	精神的要因
3	Mダックスフンド	去勢雄	8歳	ダニ類、牛肉	大豆	26.10%	過敏性腸症候群または食物繊維反応性大腸性下痢
4	シーズー	避妊雌	8歳	カビ類	陰性	—	アスペルギルス、アルナルテリア、ペニシリウムのCAD
5	ボストンテリア	避妊雌	3歳	陰性	羊肉	—	羊肉のFA
6	雑種	避妊雌	6歳	牛肉	小麦	—	小麦のFA

1) IgE: 血清アレルギー特異的IgE定量検査(陰性:0-99ng/ml)、2) リンパ球: リンパ球反応検査(異常値:1.2%以上)、3) CCR4/CD4: CCR4/CD4検査(基準値; 2歳以下16.3%以下、2歳以上28.7%以下)、(-): 未実施

表2 かゆみのスコアリング

1	普通の犬が時々掻く程度で日常生活に支障が無い
2	時々舐めたり掻いたり咬んだりするが、我慢できる程度で日常生活に支障がない
3	舐めたり掻いたり咬んだりして日常生活に支障が出る程度だが、全体的に我慢できる
4	頻繁に掻いたり咬んだりし、激しく動き回り、正常の睡眠パターンを妨げる
5	常に舐めたり掻いたり咬んだりし、極めて具合が悪い。夜の睡眠を妨げる

増田健一 CLINIC NOTE. 4. pp 44.2008^[8] (一部改変)

Ltd, Tokyo) への変更も併せて開始した。

症例 2

柴犬、6 歳、去勢雄。皮疹の分布から CAD を疑う四肢肢端 (図 2、3) に皮疹 (スコア 3)(表 2) が確認された。毛検査では寄生虫や真菌はなく、毛周期異常のない裂毛のみが確認された。そこでアレルギー特異的 IgE 定量検査、リンパ球反応検査、CCR4/CD4 検査を行った。結果、アレルギー特異的 IgE 定量検査で牛肉が異常値 (150ng/ml) を示したが、リンパ球反応検査では陰性 (0.2 %) であったため、牛肉の FA ではないと判断した。また、CCR4/CD4 検査でも参考基準値内 (15.80 %) であったためアレルギーの関与はないと考えられた。その他においても異常が確認されなかったため、現症はアレルギー性疾患ではなく、問題行動による精神的要因から慢性的な外的刺激が加わり脱毛が発生したと考えられた。治療は行動療法を実施し改善が認められている。

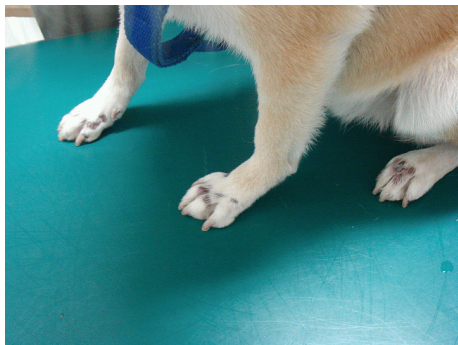


図 3 四肢に自傷性脱毛と色素沈着が確認される

症例 3

ミニチュアダックスフンドロングヘアー、8 歳、去勢雄。若齢時より問題行動を抱え、散発的な消化器症状があり対症療法や食事療法で加療。1 年前より再発性下痢のため、リンパ球プラズマ細胞性腸炎や腫瘍性疾患などを精査により除外されたため、FA を疑い、アレルギー検査を行ったところ、アレルギー特異的 IgE 定量検査では、ヤケヒョウヒダニ (387ng/ml)、コナヒョウヒダニ (209ng/ml)、牛肉 (188ng/ml) が異常値 (要注意)、リンパ球反応検査では大豆 (1.6 %) が異常値であったため、屋内ダニの CAD と大豆の FA と診断した。治療は、食事療法として z/d 低アレルギー (Hill's-Colgate JAPAN Ltd, Tokyo) を導入し、投薬はメトロニダゾール (7.5mg/kg、q12hr、PO)、プレド

ニゾロン (1mg/kg、q48hr、PO) を行ったが、下痢が悪化したため、処方食のみドクターズケア犬用アミノプロテクトケア (Novartis Animal Health K.K, Tokyo) に変更したところ、症状は比較的安定していたが、時に血便を伴っていた。そこで現症がアレルギー主体の病態かを確認するため CCR4/CD4 検査を実施したところ 26.1% と参考基準値内であった。加えてステロイドの反応も悪いことから、現症は非アレルギー性慢性腸症であり、環境要因のストレスが原因による過敏性腸症候群または食物繊維反応性腸症と診断し、治療は行動療法、w/d 缶 (ドライは原材料に大豆が含まれているため不可、Hill's-Colgate JAPAN Ltd, Tokyo)、臭化ブチルスコポラミン (0.5mg/kg、q12hr、PO)、メサラジン (10mg/kg、q12hr、PO) を併用したところ消化器症状が消失した。

症例 4

シーザー、8 歳、避妊雌。6 年前、心不全 (ISAHC Ia) と診断していたが、1 年前に心不全を疑う臨床症状が発現し、心臓超音波、Artial Natriuretic Peptide (ANP) 等により心不全 (ISAHC Ib) と診断され、心臓サポート 1 ドライ (ROYAL CANIN JAPON, Inc. TOKYO) と ACE 阻害剤を開始した。その後、心臓サポート 1 ドライの内容変更時に、h/d ドライ (Hill's-Colgate JAPAN Ltd, Tokyo) に変更した。その時期から重度なかゆみ (スコア 3) (表 2) や皮疹を発現した。心臓サポート 1 に含まれない h/d ドライ中の大豆アレルギーによる AFR (FA) と仮診断したが、皮疹の分布から CAD も疑われたため、アレルギー特異的 IgE 定量検査とリンパ球反応検査を行ったところ、IgE 検査で、アスペルギルス (137n g/ml)、アルナルテリア (129n g/ml)、ペニシリウム (188n g/ml) が異常値 (要注意) となり、リンパ球反応検査で大豆は陰性域 (0.9 %) となり、予想した結果ではなかった。これら結果に加え環境アレルギーカレンダー (表 3) を引用したところ、カビ類の CAD が強く発現する時期に食事を変更しただけであったと判断できた。治療は、大豆に注意をしながら食事療法は変更せず、ステロイドによる後負荷の増大に注意しながらプレドニゾロン (1mg/kg、q24、PO で 1 週間連投後、q48hr で維持) を使用したところかゆみと皮疹は良化した。

アレルギー名/月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ヤケヒョウヒダニ												
コナヒョウヒダニ												
ノミ												
蚊												
ゴキブリ												
ヨモギ												
オオバクサ												
アキノキリンソウ												
タンポポ												
フランスギク												
カモガヤ												
ハルガヤ												
オオアワガエリ												
ホソムギ												
ギョウギシバ												
ニホンスギ												
シラカンバ												
ハンノキ												
アスペルギルス												
アルテルナリア												
クラドスポリウム												
ペニシリウム												

Matsuoka, H. et al. Jpn J Med Sci Biol. 1995, Takatori, M. et al. Arerugi. 1994, Ando, M. et al. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1993を元にして、動物アレルギー検査株式会社のアレルギー特異的IgE値推移データ(2009年)を追加して作成

表 3 環境アレルギーカレンダー

症例 5

ボストンテリア、3歳、避妊雌。生後半年から軟便と皮疹(頭部、耳介、肘、頸部、腹部、趾間)があるため、2歳時にアレルギー特異的IgE定量検査とリンパ球反応検査を実施したところ。アレルギー特異的IgE定量検査は陰性域で、リンパ球反応検査において米が異常値(1.2%)が得られた。よって米のFAと診断し、食事療法としてドクターズケア犬用アミノプロテクトケア(Novartis Animal Health K.K, Tokyo)を選択した。また、ステロイドに関しては、慢性胃炎の既往歴があるため使用をできるだけ控え、頓服的使用のみで比較的臨床症状は安定していた。しかし検査1年後の秋に、発と同部位(特に頭部)に強いかゆみ(スコア4)(表2)による自傷性脱毛と擦過傷を発現した(図4)。皮疹の分布からはAFR(FA)が疑われたが、CADも否定できなかったため、再度アレルギー特異的IgE定量検査とリンパ球反応検査を実施したところ、アレルギー特異的IgE定量検査は陰性域、リンパ球反応検査において羊肉3.4%(牛肉1.0%)と異常値が得られたため、羊肉のFAと診断した。しかし羊肉を含めた処方食以外の食品は与えておらずアレルギーとなった原因食品が特定できなかったため、交差反応のリスト(表4)を用い羊肉に交差をする牛製品などとの接触がないか十分な稟告聴取をしたところ、皮疹の再発頃か

ら牛革靴を噛んで遊んでいたことが判明した。革靴との接触を避け、プレドニゾロン(1mg/kg、q24、PO、3days、その後0.5mg/kg、q24hr、PO、7days)を処方したところ症状は改善した。その後はステロイド使用せず経過は安定している。

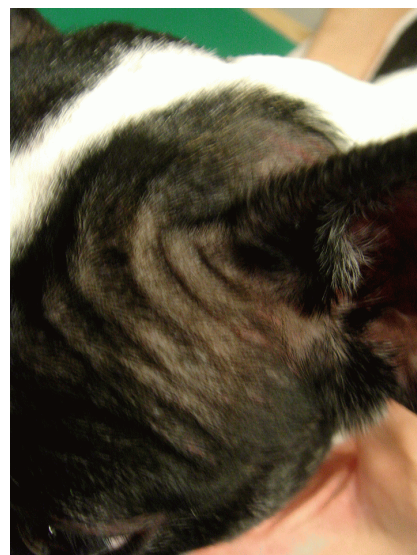


図 4 耳周囲に自傷性脱毛と擦過傷が確認される

症例 6

雑種、6歳、避妊雌。2歳の5月にIgE検査(ALLERCEPT; HESKA, Colorade)にてハウスダストとブタクサのCADと診断し、低分子プロテイン(ROYAL CANIN JAPON, Inc, TOKYO)、免疫抑制剤(ステロ

アレルギー	主な交差反応アレルギー
牛肉	牛乳・牛上皮・羊肉・豚肉・馬肉・鶏肉・鶏肉
鶏肉	アヒル・七面鳥・ウズク(卵)・鶏卵・その他肉類
牛乳	チーズ・山羊乳・ヨーグルト(乳清)
大豆	ピーナッツ・インゲンマメ・エンドウマメ
ドモロシ	サトウキビ・セイバンモロシ
七面鳥	鶏肉
オートミール(燕麦)	ソバ
ポテト	シラカバ・ピーマン・ナス・フトモ科の木(実)
サケ(自身)	マグロ(赤身)・オヒョウ(加レイ目・自身)
タラ	タラ科・ウナギ・サバ
米(イネ)	小麦・メロン・オレンジ・トマト・スイカ
ギョウギシバ	セントオーガステイングラス
セイタカアワダチソウ	バックリス・ヒマワリ
オナモミ	メロン・スイカ・セロリ・バナナ・ヒマワリ
タンポポ	ヒマワリ・レタス
ヨモギ	ニンジン・パセリ・セロリ・リコリン・メロン・キウイ・ゴシヨウ・スイカ・ピーナッツ・ヒマワリ科種
ブタクサ	メロン・スイカ・セロリ・バナナ・ヒマワリ・キュウリ・トマト・レタス・リコリン・スキニー・ニヒキ・カモール・茶葉
カバシ(シラカバ)	リコリン・セロリ・パセリ・ニンジン・ジャガイモ・トマト・ソバ・蜂蜜・ナッツ類・バナナ・ホウレンソウ・アーモンド・クルミ・キウイ・アンスヘー・セルナツク・モロコシ・プラム・サフラン・ホブロン
スギ	トナリヒキ
ハンギ	アーモンド・リコリン・セロリ・サフラン・ホブロン・パセリ・ヘー・セルナツク

Campbell KL. 犬と猫の最新・皮膚科学. 増田隆一監訳. p173. インターズ. 東京. 2006[1] (一部改変)

表 4 主なアレルギーとそれに交差反応するアレルギーリスト

イド、シクロスポリン)で治療し、時に抗菌剤(セファメジン)を用い安定していたが、10月になって強いかゆみ(スコア4)(表2)を伴う皮疹(口囲、肘、腋窩、腹部、肛門周囲)が発現した(図5)。



図5 口唇周辺に発赤、腫脹、脱毛が認められる

環境アレルギーカレンダー(表3)を引用しても、過去の検査で陽性との結果が得られた季節的アレルギーの関与はない時期であった。そこで原因となったアレルギー確定のためアレルギー検査を行ったところ、CCR4/CD4検査で異常値(31.3%)との結果が得られたため、アレルギー特異的IgE定量検査においてはハウスダストやブタクサが異常値になると予測していたのだが、牛肉のみ異常値(220ng/ml)であった。皮疹の分布(図2)からAFR(FA)が疑われ、リンパ球反応検査で小麦の異常値(1.2%)が確認できたため、小麦のFAと診断した。診断は確定したが、原因となる

食材が確定できなかったため、交差反応のリスト(表4)を用い、小麦と交差反応を示すアレルギーとの接触がないか十分な稟告を聴取したところ、症状を発現する時期の飼い主の行動パターンから、頻繁に煎餅(もち米)を食し、その落とした煎餅粉を症例犬が舐めていたことが判明した。そこでアレルギーとの接触を避け、プレドニゾロン(1mg/kg、q24、PO 3days、その後0.5mg/kg、q24hr、PO、7days)と二次的膿皮症のためにセファメジン(15mg/kg、q12hr、PO)を処方したところ症状が改善した。

考察

CADやFAの確定診断には、系統だった一般身体検査と特異度や感度の高いアレルギー特異的IgE定量検査とリンパ球反応検査、CCR4/CD4検査の組み合わせによりあまり苦慮することはない。しかし、本報告のように系統だった一般身体検査を実施しても、時に確定診断や治療、アレルギーの特定に苦慮することがあるため、結果を再考が必要になる。CCR4/CD4検査は、症例1のようにステロイドを使用している途中でもケモカイン抑制程度により、ステロイドの有効度評価が可能であり、さらに症例2、3のような皮疹の分布などの一般身体検査でアレルギー疾患を疑う症例

に用いること、ケモカインの発現の有無でアレルギー状態の指標として利用できる、スクリーニング的な臨床応用が可能な検査であると考えられた。特に症例2のようなすべて口の届く範囲内の脱毛で、一般身体検査、毛検査にCCR4/CD4検査を組み合わせることで現症に感染症やアレルギーか関与していないと判断できれば、精神的要因による脱毛の可能性が高いと考えられる。ただし柴犬などのCAD好発犬種の場合、アトピー素因は乾燥肌を持つため、アレルゲンだけでなく、気候(高温、乾燥、高湿度も関与)、感染(免疫力低下)、外的刺激(精神的要因、痒み閾値の低下など)などが、皮膚バリア機能異常を起し炎症を惹起するので、できる限りIgE検査を実施し、アトピー素因の有無を確認すべきと考えられる¹⁰⁾。また、症例4のように食事療法の変更と共に皮疹が発現した場合など、疑われるアレルゲンが特定しやすい場合、皮疹の分布を含めた一般身体検査やリンパ球反応検査だけで治療を開始してしまう場合がある。しかし、時にアレルゲンの特定に誤りが発生してしまうことがあるため、季節性または急性の皮疹が発現した場合は、できるだけアレルゲンカレンダーを引用しながら、皮疹の発現した時期のアレルゲンを確認し、先入観にとらわれず、アレルゲン特異的IgE定量検査を実施する必要があると考えられた。通年性の皮疹発現の場合でも、季節的にIgEの変動があるので定期的にIgEのモニタリングを実施することも望まれる。リンパ球反応検査は主にFAの確定診断に用いるが、症例4では除外診断として、症例5および症例6では、CADやFAの原因アレルゲンに交差反応するアレルゲン特定に有用であった。特に交差反応によりFAを発現した症例では、陽性となったアレルゲンとの接触がないため、反映していない検査結果だと判断するのではなく、検査結果を踏まえ、そのアレルゲンに交差反応するアレルゲンがないか十分な稟告の聴取を行う必要がある。このようにリンパ球反応検査を標準的な利用だけでなく視点を変えた利用をすることにより、FAの原因となるほとんどのアレルゲンの特定が可能となると考えられる。ただし検査はあくまでも発症時期や背景を探るための十分な問診、皮疹の分布を含めた臨床症状、皮膚科スクリーニング検査を実施した上で用いる除外診断

のためのひとつの手段であると考えべきである。

参考文献

1. Campbell KL: 食物アレルギー: 病院, 診断, 治療の最新情報. In: 犬と猫の最新・皮膚科学, 増田健一訳, pp174-182, インターズー, 東京, 2006.
2. Fujimura M, Masuda K, Hayashiya M, Okayama T: Flow Cytometric Analysis of Lymphocyte Proliferative Responses to Food Allergens in Dogs with Food Allergy 2011. *J. Vet. Med. Sci* (in press).
3. Ishida R, Masuda K, Kurata K, Ohno K, Tsujimoto H. Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *J Vet Intern Med.* 18: 25-30.2004.
4. Jeffers JG, Meyer EK, Sosis EJ. Responses of dogs with food allergies to single-ingredient dietary provocation. *J Am Vet Med Assoc.* 209: 608-611.1996.
5. Maeda, S., et al., Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 103: 83-92. 2005.
6. Maeda S, Okayama T, Omori K, Masuda K, Sakaguchi M, Ohno K, Tsujimoto H. Expression of CC chemokine receptor 4 (CCR4) mRNA in canine atopic skin lesion. *Vet Immunol Immunopathol.* 90: 145-54. 2002.
7. 増田健一. 第17回小動物アレルギー性疾患の基礎と臨床. *Companion Animal Practice.* 233: 41-47.2008
8. 増田健一. アレルギー検査をするということ, In: 特集かゆみとアレルギー検査 CLINIC NOTE.4: 44.2008
9. Okayama T, Matsuno Y, Yasuda N, Tsukui T, Suzuta Y, Koyanagi M, Sakaguchi M, Ishii Y, Olivry T, Masuda K. Establishment of a quantitative ELISA for the measurement of allergen-specific IgE in dogs using anti-IgE antibody cross-reactive to mouse and dog IgE. *Vet Immunol Immunopathol.* 139: 99-106. 2011.
10. 小沼 守, 小野貞治, 上木万里子, 久山昌之. 犬慢性アトピー性皮膚炎における経口グルコシルセラミド使用の1例. *獣医臨床皮膚科.*14: 81-83.2008.
11. Olivry T, Moore PF, Affolter VK, Naydan DK. Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 288: 579-585. 1996
12. Olivry T, Naydan DK, Moore PF. Characterization of the cutaneous inflammatory infiltrate in canine atopic dermatitis. *Am J Dermatopathol.* 19: 477-486. 1997.
13. Yasuda N, Masuda K, Maeda S. CC chemokine receptor 4-positive CD4 (+) lymphocytes in peripheral blood increases during maturation in healthy beagles. *J Vet Med Sci.* 70: 989-992.2008.

解説

本報告は2011年1月16日に開催した第5回獣医アトピー・アレルギー・免疫学会シンポジウムにおいて、アレルギー学の臨床応用としての一般講演である「犬アレルギー検査のポテンシャルを引き出す臨床応用変法術」を改変したものである。

論文要約紹介序文

編集委員一同

初回である今回は、免疫に関わる二つの論文を紹介させていただきますが、それぞれ選択した理由として一つはヒトの医学においては基礎医学から臨床医学へどのようなアプローチを取っているかについて参考になる論文であり、もう一つは、我々獣医学の臨床診断法を利用する上での注意点を暗に示した論文であります。

最初の論文は、ヒトの医学で行われているヒト化マウス研究についてまとめられている総説です。ヒト化マウスとはヒトの免疫細胞を持つマウスのことで、研究者はこのマウスをヒトの免疫細胞の解析を行うために利用だけでなく、白血病などの治療法開発にも役立たせています。このような動きは本来、動物の取扱いに精通している獣医学領域において人医学に先立って進んでいて良いと思われそうですが、残念ながら我々はこれまで人医学の後塵を押し続けています。この理由は、獣医学の当初の役目や歴史によるところも多いのですが、厳しく指摘すれば、それは研究者のレベルや研究資金がそもそも大きく違う事が主な原因と思われれます。我々はそのような環境に甘んじてレベルを上げず、研究費がないからという理由を盾に無意識に諦めているのかもしれませんが。人医学の研究者も決して簡単にこれらの研究を進めているのではなく、日々研鑽と努力、反省を繰り返し、大変な苦勞をされています。それでも、一步一步着実に成果をあげる姿勢に、現状に悲嘆するか甘んじる我々は、何を考え、何を学ぶべきか、今一度考えるべきであろうと思います。身近な人医学の研究者の方々の中には、実際に一年中胃

が痛くなるような思いをしながら四苦八苦してデータを出しておられます。研究レベルや研究資金が違うという言い訳が通用しないところが、そもそも人医学が獣医学と異なる点ではないでしょうか。この総説を、論文の向こう側の研究者の苦勞を思い描きながら読んでいただくと、学術的知見以上の何かが得られると信じております。

二つ目の論文では、犬アトピー性皮膚炎の臨床診断基準がここ数年の間に改定されたため、最新の報告について紹介するとともに、それに関わる立ち位置にいる者として何らかの意見を述べたいと考えました。このような臨床診断基準が論文に掲載されると、我々は盲目的に臨床現場で用いるようになりますが、まずはしっかりと新しい基準について考察し、理解しなければ自身の診療に使用してはいけないと考えます。また、場合によっては、その信憑性と精度について論理的に考えるべきでしょう。そのうえで、その利点や欠点を熟知していなければ、その臨床診断基準を盲信するあまり、余計な検査や治療をするなど診療を誤るばかりでなく、誤診や医療過誤の原因にもなりかねません。客観性に乏しい臨床診断とはどういうものかを、少し冷静になって解釈してほしいという思いを含めて、今回紹介する論文として選んでみました。

ここに挙げたポイントは我々獣医学が慢性的に抱かえる大きな課題であると思われれます。そのような視点でこれら論文紹介文を読んでいただくことにより、いつもとは違う何かを得ていただけましたら幸いです。

Creation of mouse models for human diseases

Ishikawa, F.

Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi

2010;33(6):304–11.

増田健一

動物アレルギー検査株式会社

論文要約

臨床や創薬に役立たせるために、我々はヒトの検体を用いた in vivo 研究を行ってきた。ヒトの免疫を構築したマウスを開発することによって、ヒトの in vivo 研究に関連して直面する、技術的および倫理的な課題を克服することができる。このことのために、我々は免疫不全 NOG/SCID/IL2rgKO マウスの新生児に純化したヒト血液幹細胞を静脈移植することによりヒト化マウスを作成した。この異種動物間移植システムでは、移植成功期間が長期になるだけでなく、ヒトの血液幹細胞の多分化能を誘導することができた。ヒトの骨髄およびリンパ系組織由来の細胞が完全に再構築されたヒト化マウスによって、ヒトの免疫機能研究の基盤が整うことが期待されている。

ヒト化マウスを利用することによってヒトの造血および免疫を理解するだけでなく、研究者は治療や薬剤開発へ研究成果を移転することが可能である。そのような橋渡し研究の可能性のひとつとして、我々は多くの患者が再発するヒトの急性骨髄性白血病の in vivo モデルを作成した。そしてこのモデルを利用することによって、我々は急性骨髄性白血病の病態を研究し、さらに白血病の幹細胞が化学療法抵抗性や再発を身につける方法を明らかにする事を試みた。ヒト化マウスモデルは橋渡し研究における新しい時代を拓くことになる。

この論文著者の石川文彦先生はヒト化マウス（ヒトの免疫系をもつマウス）研究の第一人者であり、このヒト化マウスの研究や進捗は、彼の成果にかかっていると言っても過言ではありません。その石川先生がまとめたヒト化マウスの総説を今回は紹介したいと思います。この論文は現在のヒト化マウスの研究状況を把握するためには、最も良い情報源であるばかりでなく、無料ダウンロードが可能な日本語論文である事から、ヒト化マウスに興味を持っている人には効率良い情報収集ができることは間違いありません。

この総説の中で特に私が注目するのは、「マウスの中で、ヒトの免疫反応がどれだけヒトと同じ状態で再現されているか」を証明することに研究者の苦心がうかがえるところです。当然のことながら、いくら免疫不全マウスを使おうとも、マウスの体内ではヒトの免疫系はすんなりと再現されません。最近では、免疫系の発達に関わるヒトの遺伝子を導入した免疫不全マウスを作ることで、ヒトの免疫系がマウスの体内でうまく発達するように工夫しているようです。ヒトの免疫系がマウスに生着したと安易に言うことにとどまらず、ヒト本来の免疫系を再現しようとする、しつこいばか

りの努力の凄さを一番感じて欲しいと思っています。

彼らの努力から我々、いわゆる獣医学分野の人間が学ぶべきことは、動物モデルの位置づけでしょう。ヒト化マウスでは細かいところまでヒトの免疫系の反映を追い求めている現実があります。我々の分野ではヒトの病名を犬や猫の疾患の診断名として安易に用いてはいないでしょうか。もちろん、その診断には細心の注意と正しい診療とアプローチを行っているはずですが、診療上の見目でヒトの疾患モデル動物と成りえたと、安易に宣誓してはいないだろうか。この宣誓も、獣医学の研究者が獣医学分野だけでなく、人医分野への貢献を期すあまりのことと思うのですが、安易な診断名の宣誓は、仮にそれが間違っていた時には、逆に後世に大きな荷物を背負わせることになります。

「モデル動物」と正しく定義するならば、ヒトの疾患や病態をどこまで再現しているか、どこまで反映しているかが問われるのであり、「なんとなく似ている」、「おそらく同じだろう」では、根拠もなければ証明も出来ておらず、受け入れられるはずもありません。病態やメカニズムを完全に把握して、ここが類似しているという裏付けを取った上で「モデル」という言葉を使うべきでしょう。ヒトの疾患の名前を安易に使う獣医学の悪い癖は、そろそろ止めにしたしたいと思います。

また、引用されている彼の論文の中には、白血病患者の癌細胞を移植したマウスを調べ、再発の原因となる癌細胞が身体あるいは組織、器官、細胞のどこに潜むか、そして潜んでいる癌細胞に対して抗ガン剤の有効性を上昇させるにはどうすれば良いかについての研究が紹介されています。この引用論文では、骨内膜に接して存在する白血病幹細胞が細胞周期静止状態に

なることで抗ガン剤から逃れて残存し、再発の原因となっていることがわかりました。そこで、サイトカインなどを用いて、残存した白血病幹細胞の細胞周期を動かして抗ガン剤感受性を高める治療法、Cytokine-combined chemotherapy が考えられました。このようなヒト化マウスを用いた幹細胞の基礎研究と白血病治療の臨床研究を併せることにより、今後の化学療法は大きく変貌し、より安全で有効性の高い抗がん剤が開発されることもそう遠くはないでしょう。

このように患者の白血病が再発する前にマウスで実験し、その原因を究明し、臨床に直接応用しようというダイナミックなアイデアは圧巻で、獣医学分野の人間としては悔しい思いすら持ちます。人医学での基礎医学と臨床医学がタッグを組んだような研究にはただただ脱帽するしかありません。我々の分野でも、このアイデアは応用することができる、あるいはすでに実践されていないといけないと思われませんが、残念なのは獣医療域での研究者の層の薄さと、その数少ない研究者のうち、それらの研究を行うに値するレベルに達している者が、さらに少ないという事実です。

我々は、この総説から知識を得るだけでなく、考える機会を与えられているように感じます。免疫学の基礎を学ぶことはもちろん大切ですが、獣医学の現状を把握し、反省すべきこと、考えるべきこと、研究の姿勢と意識、学ぶべきこと、気づかされることはさらに多いはずです。他の分野の研究進捗の情報を常にアップデートしながら、我々の分野を省みて、その上で信念を持ってコツコツと研究成果を積み上げる姿勢を獣医学研究者に求めたい、私は切にそう思い願います。

New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. Thierry Olivry *Veterinary Dermatology* 2010;21, 124–127.

増田健一

動物アレルギー検査株式会社

Dr. Thierry Olivry が、犬アトピー性皮膚炎の臨床診断の定義について、その歴史を振り返りながら現行の診断基準についてまとめた投書を紹介したいと思えます。犬のアトピー性皮膚炎の定義は、もともとはヒトのアトピー性皮膚炎の臨床診断基準を犬に当てはめようとしたことに始まりますから、まずヒトの診断定義の変遷についてまとめられています。ヒトにおいても、臨床的な診断定義に厳密性を求めるのはそもそも困難であり、主観的な判断による定義に当てはまる疾患の中には、実は病態が違う疾病が誤って当てはまってしまうたり、本来その定義に入らなければならない疾患が抜け落ちたりすることがあります。そのため、対象とする疾患の研究が進めば進むほど、ヒトでも最初の定義にあてはまらない患者が発生し、診断基準の修正を余儀なくされたことがこの投書の前半に記されています。

よって、それらを引用し作られた犬の診断定義も当然のことながら修正が必要となり、この投書の後半部分はその修正経緯がまとめられています。このような診断基準の修正は、我々の分野では決してアトピー性皮膚炎に限られたことではなく、どのような疾患でも大なり小なりこのような変遷を辿っていますが、特にアトピー性皮膚炎のような病態が複雑で、理解に難しく、さらに患者の労苦が大きく難治性に陥りやすい疾患では、尚更定義の修正は頻繁に、大きく行われる事が少なくありません。臨床経験や症例数を積み重ね、研究や研鑽を進め、議論や討論、証明を行うことで定義は確立されてきましたが、より正しい診断定義を策

定するためには、その過程においてヒトと同様に、犬のアトピー性皮膚炎においてもその診断定義がよく変更されるのは、当然のことであり且つ必要なことであると言えます。

ヒトのアトピー性皮膚炎の定義を模倣する形で犬においてもその定義が導入されました。これがあの有名な Willemse の定義です。この定義では、大基準として臨床徴候や病変の特徴を挙げ、小基準として発症年齢や併発疾患、検査結果などを挙げて、それぞれ3項目を満たした場合にアトピー性皮膚炎と診断するというものでした。獣医療においてアトピーという概念がまだまだ周知されずにいた時代にこの診断基準は画期的なものであり、その後臨床の現場や研究でも多く活用されました。ただし、あえてここで厳しく指摘するならば、この診断基準はヒトの模倣でしかないこと、さらに、この診断基準を発表した論文には科学的データは一つもないことに我々は注意する必要がありました。この部分は当初より検討・議論の余地があったにも関わらず、長らく修正されずにいたのは、獣医学研究者の怠慢ともとれます。論文要約の疾患モデルについても書きましたが、研究や証明をせずに、人医領域の考えや考察を簡単に獣医療の理論として単純に外挿してしまう傾向は、そろそろ止めなければならない時代に来ていると強く感じます。

やがて Willemse の定義に合わない犬の症例が示唆されたため、1998年には Dr. Pascal Prelaud らによって新しく改変した定義が発表されました。Dr. Prelaud の改変版では、その診断定義はかなり単純化

され、生後6カ月～3年以内の発症、副腎皮質ステロイドホルモン剤治療への反応、両側趾間背面部の紅斑性趾間皮膚炎、耳介内側部の紅斑、口唇炎のうち、3項目を満たしたときアトピー性皮膚炎と診断するというものでした。この場合、その診断の感度は79%、特異性は81%となり、比較的満足できるものとなったようでしたが、さらに後年、Dr. Claude Favrotらが提唱した定義（下表）により、診断の特異度と感度がさらに上がりました。このFavrotの定義では、5項目を満たした時の診断の感度は85%、特異性は79%で、Dr. Prelaudの定義よりも良好な結果を得ました。ただし、6項目を満たした際には感度は89%に上昇したものの、特異性は58%に低下したため、感度と特異性のバランスから5項目を満たす基準を引用した方が良いと考えられます。

このような経緯から、International Task Force on Canine Atopic Dermatitis (ITFCAD)*¹は、犬におけるアトピー性皮膚炎の定義を次のように提唱しています。臨床現場ではDr. Favrotの定義を実施しますが、この定義では20%の診断漏れがあることから、その診断的特異度を確かにするために、少なくとも感染や外部寄生虫などの疾患との鑑別が重要であると指摘し

ています。臨床治験を行う場合には、Favrotの定義による定型犬アトピー性皮膚炎の診断とともに、その定義に合致しない非定型の犬アトピー性皮膚炎の症例も治験群に入れる方が良いとしています。また、研究材料としては、Favrotの定義による臨床診断で症例を絞り込んだ方が良いとしています。

これらの定義は、臨床的スコアリングをベースに診断基準を設けており、残念ながらスコアリングする獣医師の技量により診断が変わってしまうことは否めません。このような主観的な診断定義に限界があることは明らかですから、別途、2004年のITFCADの会議で決まったように、環境アレルゲン（カビ、ダニ、花粉）に対するIgEの有無を、犬アトピー性皮膚炎の診断基準の主要項目に加えるべきだと個人的には考えています。私の経験では、環境アレルゲンが原因で犬アトピー性皮膚炎が起こる場合には、環境アレルゲンに対するIgEが必ず上昇していました（注：食物アレルギーは別である）。したがって、環境アレルゲンのIgEをきちんと把握するという客観的指標によって、犬アトピー性皮膚炎の臨床診断がより厳格になると思っています。

-
- 1 3歳未満からの発症
 - 2 主に室内飼育
 - 3 副腎皮質ステロイドホルモン剤治療に反応する痒み
 - 4 発症時に痒みだけで皮膚病変部がない
 - 5 前肢の罹患
 - 6 耳介の罹患
 - 7 耳介辺縁部は罹患していない
 - 8 背側腰部は罹患していない
-

Favrotの定義

このうち5項目を満たした場合に犬アトピー性皮膚炎と診断する。ただし、これを厳密に用いたとしても20%の症例は見逃してしまうことに注意する。

*¹ International Task Force on Canine Atopic Dermatitis

ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitisは、米国獣医皮膚科専門医協会（the American College of Veterinary Dermatology, ACVD）より犬アトピー性皮膚炎についての調査を任されたグループで、1999年2000年に8人の皮膚科専門医によって結成されました。2005年までDr. Thierry Olivryが初代会長でしたが、それ以降はDr. Richard Halliwellが会長を務め、会の名前もInternational Task Force on Canine Atopic Dermatitisと改名されました。この会では、犬アトピー性皮膚炎の診断基準、治験結果、検査方法の評価を行っています。この論文が投稿された時点では世界で19名がこの会のメンバーとして所属しており、日本から岩崎利郎教授（東京農工大）、前田貞俊教授（岐阜大学）、増田健一（動物アレルギー検査）がメンバーでした。ちなみに現在では、ITFCADは改編されてInternational Committee of Atopic Diseases in Animals (ICADA)となっています。

長下村塾 第1回 免疫学の軌跡

長谷川篤彦
東京大学 名誉教授

衆知のように、英国の開業医であった Edward Jenner が 1798 年に天然痘に対する予防に成功したことを発表しました。以来、その有効性が検証され、世界各国でその効果発現の機序を解明するための研究が続けられてきた。このことは取りも直さず免疫学の歴史であり、免疫学そのものと言ってよいように感じられる。思いつくままに挙げれば、Louis Pasteur、Elie Metchnikoff、北里柴三郎、Emil v. Behring、Robert Koch、Paul Ehrlich、Richard Pfeifer、Jules Bordet らの業績があり、それに続く研究の流れが物語っている。そして、その研究は最近にまで及び、今なお継続していると言えよう。

要するに、この 200 年余は Jenner の成果を証明するためのものであったと言っても過言ではないと思われる。もっとも、現在の免疫学の領域には種痘と直接関係がないような問題もあるが、今や免疫抜きには物事すべてが展開しないような状況を呈している。アレルギーは勿論、癌も、また肝炎、腎炎などの各種臓器病もその病理発生に免疫が深く関与しているとされている。そして免疫がこれら疾患における予防や治療に大きく影響している。

興味あることは、免疫学が長らく伝染病学（感染症学）の分野のみで扱われてきたことである。従って、生体の形態や構造を扱う解剖学や機能を扱う生理学の領域などでは等閑視されていた点である。免疫と言う機能は感染防御の観点で追究されてきたが、その担当臓器の解明がなされないままにされていた。消化と胃腸、呼吸と肺などのように組み合わせが簡単になされないこともあって、免疫に関与する臓器組織についての問題も未解決であった。

科学の発展に伴い細胞や遺伝子の視点で追究されるようになり、漸く解剖学や生理生化学の領域でも免疫機能が検討されるようになり、生物学の分野で広く研究対象となった。その結果、神経系と内分泌系と共に免疫系は生体の調節機能として極めて重要な機能であることが理解されるようになり、免疫が単に感染との関係のみで語られるものではないことが明白になった。一方では、これまでの免疫の概念が一変し、現在さらに変貌するような事態になっていることに気付く必要がある。

食物アレルギーの病変はなぜ目や口の周囲、背中の皮膚に出るのか

増田健一

動物アレルギー検査株式会社

犬の食物アレルギー（FA）では、犬アトピー性皮膚炎（CAD）と皮疹（湿疹）の分布や痒みの発現が顕著に異なることがあります。CADの皮疹の分布は耳介、肘などの屈曲部や手の甲などに発現しますが、FAでは目や口唇周囲、背中、趾間に皮疹が発現するパターンが多くみられます（CADやFDの混合パターンは除く）。どのような機序でこのような発症部位の相違が出るのかは解明されていませんが、本稿では現在分かっている情報をつなぎあわせて推測してみたいと思います。

ヒトでは食事後に食物アレルギーは腸管から吸収されて、一部が血中に検出されることがわかっており、例えば母親の食べた食物アレルギーが母乳を通して乳幼児の口に入り、食物アレルギーを獲得させる場合があるとも報告されています^[3]。おそらく、食物アレルギーによっては食後にその血中アレルギー濃度が急激に上昇するものがあり、そしてその後身体の各部位に運ばれると考えて良いでしょう。血中アレルギー濃度がある程度まで上昇すれば、皮膚に分布する血管の中にも食物アレルギーが到達すると考えてもおかしくありません。そのようにして皮膚に到達した食物アレルギーが皮膚炎を発現させるわけで、その部位がCADと違うということはこのようなアレルギー侵入経路の違いなどが関係しているのかもしれませんが、しかし、食物アレルギーの血中濃度が全身的に上昇したことで、特定の部位だけに症状がでることを説明できません。発症部位だけに何らかの特殊な事情があり、アレルギー反応が起こる仕組みがあると推察されます。

血中の食物アレルギーには、必ずと言ってよいほどその食物アレルギーに対するIgGが結合しているでしょう。なぜなら、一般に血中には大量のIgGが存在しており、血中のアレルギーがそれらIgGと出会うこ

とを回避し続けることは不可能と考えるからです。したがって、腸管から吸収されて血中に入った食物アレルギーは、その食物アレルギーに対するIgGの結合を受け、抗原抗体複合物となって血液中を循環しているであろうと推測できます。

抗体と抗原が結合した抗原抗体複合物はその分子量が大きくなるため、一般的には血管壁に付着して蓄積することはあっても血管の外へ漏れだすことはないと考えられています。血管外に漏れ出さないかぎり、基本的には組織で食物アレルギーに対するアレルギー炎症は起こることはありません。ところが、循環血液中の抗原抗体複合物が組織によっては血管外に漏れだすことを示すデータがあります。マウスでは、足のパッドと耳介において、抗原抗体複合物が漏れだすデータが示されました^[1]。もちろん同じようなデータは犬では報告されておりませんが、犬の食物アレルギーの発症部位が目や口の周囲、背中の皮膚に限局することから想像すると、これらの部位には抗原抗体複合物が、血中から組織に漏れやすい構造があるのではないかと推測できます。腸管から吸収されて血液の中に入った食物アレルギーがIgGと反応して抗原抗体複合物となり、目や口の周囲、背中の皮膚で組織中に漏れ出てそこに蓄積するのであれば、そしてさらにその食物アレルギーに反応するリンパ球存在していてそれらがその部位に集まれば、限局して食物アレルギーに対するアレルギー炎症が起こってもおかしくないと思うわけです。さらにこのことは、犬のFAの病態がケモカインというサイトカインを呼び、炎症を起こさせるというリンパ球反応が関与していることにつながってきます^[2]。

食物アレルギーに限らず、アレルギーの構造の中でIgGとIgEが結合する箇所は理論上同じです。仮に食物アレルギーに対するIgEを表面に持った肥満細胞

がちょうど食物アレルギーが血管から漏れ出たところに居たとしても、漏れ出した食物アレルギーにはすでにIgGが結合していますから、IgEの結合部位はすでにIgGで覆われています。これではIgEはアレルギーと結合することはできず、IgE-肥満細胞を介したアレルギー反応は起こりません。一方、リンパ球の反応は、アレルギーを貪食した抗原提示細胞が細胞内でのアレルギー分解産物の一部をリンパ球（この場合はT細胞を指す）に知らせることによって起こります。そのため、食物アレルギーにすでにIgGが結合していてもリンパ球の反応は起こります。しかも、IgGが結合したアレルギーは抗原提示細胞に貪食され易いため、リンパ球への抗原提示はより促進されていることとなります。したがって、犬の食物アレルギーのタイプには、IgEで起こるパターン（I型過敏症）よりもリンパ球で起こるパターン（IV型過敏症）の方が多という事実は、これらの関係もあるのではないかと想像が膨らむわけです。

ところで、食物アレルギーが目や口、背中、趾間の皮膚で特異的に漏れ出たことを証明するためには、簡単な実験で事足りるはずで、適当な食物アレルギーを選び、それを標識して（蛍光色素などで目印を付けること）実験犬に大量に動脈注射します。注射後経時的に目や口周囲、背中、趾間の皮膚をバイオプシーしてそれら組織に漏れ出しているであろう食物アレルギーを、その標識物を指標として顕微鏡下で確認すれば良いでしょう。これは獣医大学の卒論レベルの研究テーマとしては簡単で興味深いものになるでしょう。

しかし、実のところこの実験を実際に行うためにはひとつ大きな問題を解決しなければなりません。犬に投与する標識した食物アレルギー量は、マウスの場合と違ってかなり大量に必要です。そうでなければ、濃度が薄まり、明確な結果を得ることができないと思われれます。マウス1匹の体重がおおよそ50g程度です

から、単純に犬の体重に換算すれば、5kgの犬でおおよそ100倍の量の標識食物アレルギーが必要となります。試薬費用が100倍となることは実験費用全体を押し上げますので、何とかして避けたいところです。そのためには、安価な食物アレルギーと安価な標識物質を選ぶこと、さらに小型の犬で実験することがポイントとなるでしょう。研究者はここに頭を使わなければなりません。

本稿で挙げた仮説を誰かが実験で証明してくれれば、犬の食物アレルギーの発症部位が明確になってきます。この仮説が正しければ、食物アレルギーの治療も全身的にステロイド剤を投与するのではなく、目や口の周囲、背中、背中の皮膚に限った局所療法が可能であったり、これらの部位の食物アレルギー蓄積の検査と血中の食物アレルギーに反応するリンパ球を検出する検査（リンパ球反応検査）を合わせることによって、食物アレルギーを早期に適確に診断することができるのではないのでしょうか。このようなことが犬において学術的に今すぐに証明されるとは思えませんが、現時点では飼い主から「食物アレルギーの場合には、どうしてここの皮膚だけ皮膚炎が出るのですか」と問われたら、上記のように推測できますと答えておくくらいは罪がないでしょう。

参考文献

1. Binstadt, B.A., Patel, P.R., Alencar, H., Nigrovic, P.A., Lee, D.M., Mahmood, U., Weissleder, R., Mathis, D. and Benoist, C. 2006 Particularities of the vasculature can promote the organ specificity of autoimmune attack. *Nat Immunol* 7: 284-92.
2. Maeda, S., Okayama, T., Omori, K., Masuda, K., Sakaguchi, M., Ohno, K. and Tsujimoto, H. 2002. Expression of CC chemokine receptor 4 (CCR4) mRNA in canine atopic skin lesion. *Vet Immunol Immunopathol* 90: 145-54.
3. Vance, G.H., Lewis, S.A., Grimshaw, K.E., Wood, P.J., Briggs, R.A., Thornton, C.A. and Warner, J.O. 2005 Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg. *Clin Exp Allergy* 35: 1318-26.

第1回 獣医学教育について

水野拓也

山口大学農学部獣医内科学研究室

昨今のペットブームに乗じ、獣医師、とくに小動物臨床獣医師の志望者が学生の中に毎年確実に増加していると同時に、獣医系大学への入学も以前とは異なり難易度が上がり、結果としていわゆるIQの高い学生たちが入学して来る。まぎれもなく、彼ら彼女らは我々の時代とは異なる人種であるが、同時に我々のこの獣医学という分野の未来を担っていく人材たちでもある。

小動物臨床偏重の学生が増加する一方、ここ数年のうちに、鳥インフルエンザ、口蹄疫など動物の感染症による国家的問題が起こり、産業動物獣医師や公務員獣医師の不足がよりクローズアップされて来ている。また、獣医学教育面では、獣医学教育の内容と質の保証のために獣医学教育モデル・コアカリキュラムがまとめられ、獣医学教育の中でコアとなる教育内容の指針が完成した。また欧米と同等の教育レベルを確立するための一つの手段として、教員人数の増加ならびにその結果得られる教育の充実を目指して、我々の大学を初めとして複数の国立大学法人大学が教育連携、学部連携を実施しようとしている。

こうした、社会からの獣医師のニーズの多様性、学生の小動物臨床志望偏重、獣医学教育システム充実といったこれまでにない獣医学全体の大きな変革の中で、我々の愛してやまない獣医学が今後どのようなようになっていくのか、それを担っていく現在の学生たちが、現在の獣医学という学問、獣医学教育について何を考え、どのような期待、批判、不満をもっているのか、というのは非常に興味深い。こうしたことについて現役の学生たちから意見をもらうことにより、我々大学人が獣医学および獣医学教育について再考するとともに、臨床活動をなさっている先生方にも今後の獣医学について考える機会を提供できるのではないかと考え、こうした連載を行なうことになりました。また、こうした機会を通して、今後の業界の発展のためになれば幸いである。

まず、初回である今回は、「獣医学(学部)教育についてどう思っているのか」ということで、複数の国立大学法人の獣医学部(学科)に所属する複数の学生から意見を書いてもらいました。まったくの自由形式でボランティアで書いてもらっています。本来であれば、匿名の意見というのはよくないのかもしれませんが、何分学生という身分でもありますので個々の大学名、個人名は出さないように、それぞれの内容を水野が吟味した上で、それぞれをかいつまんで紹介しています。

カリキュラムについて

- 授業カリキュラムに問題がある。現在ではだいぶ改善されてきているようにも感じるが、より効率的なカリキュラムの構築にはまだ検討の余地がある。本学では編入制度の関係上、学部後半から専門科目が急増する傾向にある。これは制度ありきのカリキュラムであり、効率的な学習という点に主眼をおいて組まれたカリキュラムであるとは言い難い。カリキュラムについては、一般教養科目と専門科目の配置、講義と実習の関連性、臨床獣医学と応用獣医学のバランス、小動物と大動物のバランスなど、考慮・改善すべき点は多くある。
- 5年生まで獣医学科に在籍して、5年後期からほぼ授業がなくなることを考えると、この獣医学科の6年制のカリキュラムは、濃縮すれば4年間で修了可能なものであろうと思う。6年制を取るならば、もっと授

業あるいは実習を多くし、卒業後に即戦力となる力のある生徒を育てることができる。あるいは、濃縮したことにより、より専門性の高い知識と技術を身につける時間を増やすべきである。

- 早い段階で、研究職あるいは衛生職、公務員等に就く人材と、臨床獣医学を極める人材を分けて教育すべきであり、入学の段階でも生徒はもっと将来の展望に目安をつけておくべきである。
- 獣医学科が、アメリカのように大卒からの入学にすべきとは思わないが、少なくとも、入試時には、面接や経験を重視すべきで、勉強の成績だけで学生を選ぶべきではないと思う。やはり言葉がしゃべれない動物を相手にするにあたって、高い倫理観と人間性が必要とされるし、それをクリアすることで、日本での獣医師の社会的立ち位置も変わってくるのではないかと思う。
- 現在のカリキュラムでは専門科目の開始が遅く、学部1年生は獣医学を学びたいという思いとは反し、教養科目を中心に勉強している。教養科目は当然大切であるが、この学部1-2年生の学習姿勢（テストさえ受ければ良いという考えの上での学習）が、その後の学習に対する意識に根強く残り、悪影響をもたらしていると考え。そのため、学部1年前期から専門科目を開始すると同時に、思考能力や自主性を養うことを目的とした授業を導入すべきである。
- 海外のレジデント制度が万能とは云いませんが、卒業研究と同じくらい臨床実習（ポリクリ）にも力を入れてもらいたい。将来どの分野に進むとしても、臨床を知らずしてレベルの高い研究をすることは出来ないと思う。基礎研究で得られた知見を臨床に還元し、臨床で生じた疑問を基礎研究で解決を図るという interaction が理想的であると考えからである。学生のうちに臨床の場で行われている行為にどのような意義があるのか、その根拠となる背景はどのようなものか等を意識する癖をつけておくことも重要であると思う。基礎医学（生理学・生化学・解剖学）の習得を1年時から開始するなど、獣医教育カリキュラムの検討をしてもらいたい。

教員の質

- 各授業の質が先生の手腕と教育に対する熱意によってかなり左右される。これはある程度仕方の無いことかもしれないが、臨床や研究が忙しく教育にまで手が回らないというのではなく、大学の教授や准教授は、臨床や研究のプロであると同時に、教育者としてもプロでもあってほしい。

学生の姿勢

- 個人差や各学年での差はありますが、全体的に学ぶという行動に積極性を欠く学生が多い。この原因は効果的または効率的な獣医学教育が成されていないことに対する学生の不満と諦めによるものであるように思う。同様の意見を多くの学部生が持っている。この点に関して、教育とは教員側が一方向的に提供するモノではなく、学生と教員の双方で作上げていくモノであるという認識を持つことが重要であると思います。学生は教育に対して受動的な姿勢のまま不満を漏らすのではなく、積極的に授業に対する要望を教員に求めるべきである。
- やはり、進学校を経て受験を経て獣医学科に入学する人が多いせいか、世間知らずな学生が多い。政治や経済、時事問題に全く興味がない人が多い。そういう状況が、卒業してからの、獣医師の一般常識の低さに繋がっているのではないだろうか。

- 大多数の学生は授業中に思考を働かせることなく、受動的な学習のみに収まっている点です。現在の教育では、学生の思考能力が養われないだけでなく、自主的に学習する学生の減少にも関与している。

今回は、以上のような意見を頂きました。

我々教員には耳の痛い意見もたくさんあり、教員個々人の獣医学の教育に対する姿勢も見直す必要があると感じますが、同時にこのように獣医学教育について冷静に真剣に考えている学生がいることもうれしく思います。

これ以外にも様々な意見がありましたが、今回は、初回ということもあり、「獣医学教育」について紹介しました。次回は、もう少し幅を広げて「獣医学」についての意見を紹介しようと思います。読者の方も、何か「学生の意見を聞いてみたい」というものがあれば編集部までご連絡下さい。

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会会則

第1章 名称, 目的, および事業

第1条 本会は獣医アトピー・アレルギー・免疫学会 (Society of Atopy, Allergy, and Immunology in Veterinary Medicine) と称する。

第2条 本会の事務所は, 東京都豊島区北大塚 3-21-10 アーバン大塚 3 F ガリレオ学会業務情報化センター内に置く。

第3条 本会は獣医学におけるアトピー・アレルギー・免疫介在性疾患について研究し, これに関する知識の交流をはかることを目的とする。

第4条 本会は前条の目的を達成するため, 次の事業を行う。

- (1) 学術集会、セミナー・講習会の開催
- (2) 機関誌その他の刊行物の発行
- (3) 共同調査研究
- (4) 内外諸学会との交流
- (5) アトピー・アレルギー・免疫介在性疾患に関する認定資格制度の運営
- (6) その他必要と認める事業

第2章 会員

第5条 本会会員は次の5種類とする。

- (1) 正会員 所定の手続きを経て入会した個人
- (2) 勤務会員 所定の手続きを経て入会した個人の内、動物病院および研究機関に勤務する者
- (3) 学生会員 学部および大学院の学生
- (4) 賛助会員 本会の趣旨に賛同し、賛助会費を納入する個人または団体
- (5) 名誉会員 永年本会の発展に寄与した会員のうち会長の推薦により総会の承認を経た者

第6条 本会に入会を希望する者は所定の用紙または電子フォーマットに必要事項を記入し、年会費を添えて、本会事務所に申し込み、理事会の承認をもって入会とする。

第7条 本会会員は次の諸項について権利を有する。

- (1) 機関誌の配布を受ける
- (2) 本会出版物の実費購入
- (3) 本会主催の各種集会への出席と研究発表
- (4) 総会への出席およびその他本会の運営への参加

第8条 本会会員で退会しようとする者は、その旨を本会事務所に通知し、もし会費に未納がある場合にはこれを完納しなければならない。

第9条 本会会員で会費の滞納が1年以上にわたるときは、機関誌の発送を停止し、かつ会員の権利の行使を停止する。

2. 滞納が2年以上わたる時は退会したものとみなす。その者が再び入会を希望するときは、前の滞納会費を全納しなければならない。
3. 会員が本会の活動を妨げ、あるいは会の名誉を著しく毀損したと認められる場合、理事会にはかり、理事会の議を経て除名することができる。

第3章 役員

第10条 本会に次の役員を置く。

- (1) 会長 1名
 - (2) 理事 6名以内
 - (3) 監事 2名以内
2. 会長、理事、監事は正会員または名誉会員の中から選出する。
 3. 役員を選出は別に定める規定による。

第11条 会長は本会を代表し、会務を総理する。理事は庶務、会計、出版、渉外、企画、広報などに関する会務を分掌する。監事は本会の会計を監査する。

2. 役員は年度ごとに会務について報告しなければならない。
3. 会長に差し支えあるときは会長代理を置き、その職務を代行させることができる。会長代理は理事会の承認により選出されるものとする。理事に差し支えあるときは、会長が理事会の議を経て代理をおくことができる。

第12条 役員任期は、2年間とする。

2. 役員再任は妨げない。
3. 欠員補充による役員任期は前任者の残任期間とする。

第4章 会議

第13条 総会は正会員によって構成される。総会は本会の最高議決機関であり、会長がこれを召集する。

2. 総会においては次の事項を審議し、承認または議決する。
 - (1) 事業報告および収支決算
 - (2) 事業計画および収支予算
 - (3) 役員人事
 - (4) 会則の改正
 - (5) その他理事会が必要と認めた事項

第14条 総会は毎年1回、原則として8月に開催するものとする。総会の運営方法ならびに臨時総会開催については、別に定めるところによる。

第15条 理事会は本会の運営の執行機関であり、会長と理事により構成され随時会長がこれを召集する。

2. 会長は必要と認めた者を理事会に出席させることができる。

第5章 機関誌

第16条 本会は機関誌を刊行する。機関誌の編集ならびに機関誌への投稿に関しては別に定める。機関誌は当面デジタルコンテンツとして制作し電子的に配布するものとする。

第6章 認定資格

第17条 本会はアトピー・アレルギー・免疫介在性疾患に関する認定資格を本会の定める一定条件を満たす者に付与する。認定資格制度の運営に関しては別に定める。

第7章 会計

第18条 本会の経費は会費、寄付金およびその他の収入をもってこれにあてる。会費については別に定める。

第19条 本会の会計年度は毎年4月1日にはじまり翌年3月31日をもって終わる。

第20条 正会員、勤務会員、学生会員、および賛助会員は各会計年度の会費を会計年度の末日までに納付するものとする。一旦納入された会費は一切返還しない。

第8章 雑則

第21条 本会は各種選挙の管理のために選挙管理委員会を置く。選挙管理委員会に関する規定は別に設ける。

第22条 本会は必要に応じて特定の事項に関する委員会を置くことができる。委員会に関する規定は別に設ける。

付則

本会則は平成22年(2010年)8月1日から施行する。

本会則を改正するには、理事会の議を経て総会に付議し、出席会員の3分の2以上の賛成を得なければならない。

本会の規定を改正するには理事会の承認を得なければならない。

諸規定 (平成22年8月1日制定)

会費規定

第1条 会員の会費は年額、正会員12,000円、勤務会員8,000円、学生会員3,000円とする。但し学生は学部学生・大学院生に限られ、学生会員として登録するには在学を証明する書類を必要とする。

第2条 賛助会員の会費は原則として年額一口100,000円とする。

第3条 名誉会員は会費の納入を必要としない。

役員選出規定

第1条 役員選出に伴う選挙の選挙権者および被選挙権者は、選挙実施の年の5月1日に、本規定が定める当該の資格を満たす者とする。

2. 前項に拘わらず、選挙権者は各選挙実施時において日本国内に主たる連絡先を有する者とする。

3. 本会の役員選出選挙はオンライン投票または郵送投票によるものとする。

第2条 本会の会長は下記の手続きにより選出する。

2. 会長選挙は原則として改選の年の6月末までに行う。

3. 選挙へ立候補する者は、改選の年の4月末までに選挙管理委員会に書面で届け出る。選挙管理委員会は、立候補者が被選挙権者資格を満たすことを確認した上で、理事会に報告し理事会で承認を得る。選挙管理委員会は理事会の承認を得た立候補者の氏名を選挙権者に公表しなければならない。
 4. 立候補者が一名の場合は単記無記名投票により信任投票を行う。不信任が選挙権者数の過半数を超える場合は当該立候補者を除く現職会長および理事を被選挙権者とする単記無記名投票を行い、得票最多の者を当選者とする。得票最多の者が複数いる場合は、抽選により当選者を決定する。
 5. 立候補者が複数の場合は当該立候補者を被選挙権者とする単記無記名投票を行い、得票最多の者を当選者とする。得票最多の者が複数いる場合は、抽選により当選者を決定する。
 6. 立候補者がいない場合は現職会長および理事を被選挙権者とする単記無記名投票を行い、得票最多の者を当選者とする。得票最多の者が複数いる場合は、抽選により当選者を決定する。
- 第3条 理事は、会長改選の年の、会長選出後から総会までの間に、選挙および推薦により候補者を選出し、総会の承認を得て就任する。
2. 理事候補者選挙は、正会員を選挙権者とした3名以内の連記無記名投票を行い、得票順に上位3名を当選者とする。得票数が同数の者の中から当選者を定めなければならない場合は、抽選による。
 3. 前条によって当選した会長予定者は、正会員および勤務会員の中から2名以内の理事候補者を推薦できる。
- 第4条 監事は、改選の年の総会までの間に、選挙により候補者を選出し、総会の承認を得て就任する。監事候補者選挙は、正会員を選挙権者とした2名以内の連記無記名投票を行い、得票順に上位2名を当選者とする。得票数が同数者の中から当選者を定めなければならない場合は、抽選による。
- 第5条 選挙に関する業務は選挙管理委員会が管理・運営する。

総会運営規定

- 第1条 総会は正会員現員の15分の1以上(委任状を含む)の出席をもって成立する。
2. 総会には議長を置く。議長は、役員を除く出席正会員の中から選出する。
- 第2条 臨時総会は次の場合に会長が召集する。
- (1) 会長が必要と認めたとき
 - (2) 理事会が議決をもって要請したとき
 - (3) 正会員の3分の1以上が連署して、会議に付すべき事項を示して要請したとき
2. 会長は必要と認めた場合、理事会の議を経て、審議事項を書面をもって会員に送付し、臨時総会の開催に代えることができる。
- 第3条 総会の議決は裁決時の委任状を含む出席者の過半数をもって決する。

選挙管理委員会規定

- 第1条 選挙管理委員会の委員は5名以内とし、正会員の中から理事会の議を経て会長が委嘱する。但し、役員は委員に就任できない。
- 第2条 委員は委員長を互選する。委員長は委員会を召集し業務を総理する。
- 第3条 委員の任期は2年とし、再任を妨げない。委員の任期は委嘱された日から次期委員が委嘱される日の前日までとする。

第4条 委員長は選挙の結果を速やかに会長に報告しなければならない。

特定事項に関する委員会規定

第1条 特定事項に関する委員会の委員長ならびに委員は、正会員の中から理事会の議を経て会長が委嘱する。

2. 委員長は委員会を召集し、会長から委嘱された事項について協議し、その結果を任期中に取りまとめ、会長に報告しなければならない。

第2条 委員の任期は原則として2年とし、再任を妨げない。

編集委員会規定

第1条 機関誌編集委員長は理事会の議を経て会員の中から会長が委嘱する。

2. 編集委員は委員長が推薦し、会長が委嘱する。委員長が必要と認める場合は、その半数以内の範囲で会員以外の者を含めることができる。
3. 委員長の任期は4年分の巻号の編集に携わる期間とし、再任を妨げない。ただし、巻の途中で任期が終了する場合は、その巻または前の巻の最終号までの編集に携わる期間を任期とみなして委嘱することができる。
4. 委員長以外の委員の任期は、委員長がその任を終えるまでの期間とし、委員長が任期途中で辞任した場合は他の委員も委嘱を解かれる。
5. 委員長が任期途中で辞任する時は、止むを得ない事情がある場合を除き、1年以上前に文書で会長に申し出るものとする。

第2条 委員長は編集業務を総理する。

2. 委員長は会長から要請があった場合は理事会に出席し、編集に関する報告を行わなければならない。
3. 委員長は、必要と認めた場合、会長の許可を得て理事会に出席し、編集に関する報告や審議を行うことができる。

第3条 機関誌への投稿に関わる投稿規定は、出版担当理事をまじえて編集委員会において定める。

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌 投稿規定

投稿資格

本誌への投稿資格は獣医アトピー・アレルギー・免疫学会会員であることとする。共著の場合は少なくとも1人は本会会員でなければならない。ただし、編集委員会からの依頼原稿についてはこの限りではない。

原稿の種類

原稿の種類は、原著、総説、症例報告、その他であり、原稿にそのいずれかを明記しなければならない。

- 1) 原著：独創性、新規性があり、主張が明確に表明されていて、研究目的、方法、結果、考察など、論文としての形式が整っているもの。
- 2) 総説：特定の分野や主題について、関連文献、資料に基づいて総括的に論評したもの。
- 3) 症例報告：日常のアレルギー診療において興味深いと思われる症例の診断、治療について症例報告、あるいは、それらのまとめ。
- 4) その他：上記のいずれにも当てはまらないが、当会にとって意義のある資料など。学会、会誌についての意見や要望など。

執筆要項

原稿は Word や Excel で開くことのできるファイル形式で保存すること。写真等図版は jpg か bmp ファイルで保存すること。

- 1) 原稿は A4 版、横書きとし、1 頁 40 字 × 30 行とする。
- 2) 投稿原稿は、種類を問わず図および表を含めて原則 12,000 字以内とする。
- 3) 図、表および写真は図 1、表 1、写真 1 などと番号をつけ、本文とは別に作成し、本文の後ろにつける。

投稿原稿の採否

投稿原稿の審査は本学会の編集委員会が行い、掲載の可否を決定する。

著作権

投稿論文の著作権は、採択された最終原稿が編集委員会に届いた時点より、本学会に帰属する。学会誌掲載後は本学会の承諾なしに他誌に掲載することを禁ずる。

投稿方法

投稿は E-mail または郵送にて受け付ける。本文ファイル、写真図表ファイルのサイズ合計が 4 M を超える場合は CD や USB メモリなどで郵送すること。

電子メール送付先：g007saaivm-mng@ml.gakkai.ne.jp

郵送先住所：〒170-0004 東京都豊島区北大塚 3-21-10 アーバン大塚 3F

株式会社ガリレオ 学会業務情報センター内
獣医アトピー・アレルギー・免疫学会事務局
学会誌投稿原稿係

TEL : 03-5907-3750 FAX : 03-5907-6364

編集後記

今回、本学会誌の第一号を無事に発刊する事ができ、感無量の想いに浸っています。思い起こせばもうかれこれ5年以上も前、獣医学分野におけるアレルギーの理解が大きく間違っていることを嘆いていたところ、林屋牧男先生（初代会長）から研究会を立ち上げて臨床の先生方に情報発信しようご提案いただきました。それからすぐに研究会を立ち上げ、臨床の先生方にアレルギーの情報発信を開始するとともに、免疫分野の著名な先生方を講師としてお招きして、最先端の免疫学の情報を提供してきました。会員数も増えてきたため、昨年には研究会から学会へと改称し、そして今回、学会誌発行という大きな仕事を一つ達成することができました。

私のような未熟者が音頭を取っている会でありますので、会を発展させるにあたり不手際が多々あったと思いますが、少なくともアレルギーや免疫分野において他の学会や研究会では得られない情報を少しずつ発信することができているのではないかと感じています。その一つの方法として学会誌発行は非常に大きな意味を持っていました。今回の学会誌発刊では、その目次の設定、執筆者人選に始まり、原稿の校正や学会誌表紙の選定など、表に出ることのない多くの意見交換と作業が執筆者、編集委員、事務局の間でありました。それらを黙々とこなしていただいた背景には、「獣医学が発展して欲しい」、「獣医師であることを誇りに思いたい」という、執筆者、編集委員、学会事務局の方々の全員の想いがあります。本誌をご覧いただく際にその想いを行間からくみ取っていただければ、本学会誌の内容が他に類をみない、非常に充実したものであると感じていただけるかと思います。

お忙しい中、学会誌発行までの作業を迅速に、かつ適確にこなしていただきました執筆者ならびに編集委員の先生方、学会事務局の方々に改めてお礼申し上げます。

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会会長 増田健一

この度、免疫学の専門家ではなくアトピーやアレルギーに興味のある普通の臨床獣医師が学会誌の編集委員を仰せつかりました。この大役のため少々気おくれしておりますが、臨床獣医師ならではの視点で、臨床獣医師に分かりやすく、臨床現場での生の声を生かす編集を心がけていきたいと考えておりますので何卒ご指導よろしく願いいたします。ところで第1回の学会誌は大変盛りだくさんとなりました。一般的学会誌と同様に、総説や解説、症例報告や論文紹介だけでなく、論文紹介に理解度を高めるための解説を載せ、長谷川篤彦先生の貴重なお言葉を頂戴するコラム、さらに現代の獣医大学の問題点を提示する学生から見た獣医学など、アトピー・アレルギー・免疫分野にとどまらない内容を掲載しております。皆様にとって「どこから読んでも楽しくするための学会誌」となり、これからの何らかのきっかけになれば幸いです。

編集委員 小沼 守（おぬま動物病院）

学会誌編集のお手伝いの依頼をお受けしたのが、昨年11月でした。それからかれこれ8ヶ月、他にない内容で、しかも充実度満点で、さらにで、どのにある先生にも皆が勉強になる、そしてただひたすら熱い想いを伝える、というの元（私の勝手な思い込みかもしれませんが）、諸先生方のご協力と豪華執筆陣の素晴らしい原稿に助けられ、自画自賛ではありますが、良い出来の学会誌を皆様にお届けすることが出来たと、ひとまず肩の荷が下りた思いであります。

今までの学会誌は、体裁が良くても内容が薄かったり、面白みに欠けるものが多く、また現実との距離感を感じたり、読みにくかったり、内容に不親切な印象を受けることが多くありました。これは、私が勉強嫌いであることと、学会誌に面白さを期待するのが端から誤りであるのですが…。学会誌としては合格でも、時間を割いてまでしっかり読破するには何か物足りず、楽しくない。

そこで、編集委員の中にあつて私の役目を考えた時、学術的な部分は諸先生にお任せして、どう読み応えがあり、読みやすい学会誌にするか、より厳しく、より熱くどう語るか、これを提案するのが俺の役目だ！と勝手に思い込み、今に至ります。

中には、文体を論文形式ではなく、分かりやすさや触れやすさを重視して文語調や口語調で記載した原稿もあります。また、論文紹介(批評?)や今後の展望、提言、獣医学生の意見など、他の学会誌ではあまり類を見ない記事も多々あります。この点は、賛否両論いろいろなご意見もあると思いますので、忌憚なくご意見をお寄せ頂くと共に、今後の課題として真摯に受け止める所存であります。

これから先、まだまだ成長し続ける学会、学会誌としてより一層の皆様のご指導ご鞭撻、ご協力をお願い致します。

最後に、今回の学会誌発行に当たり、ご協力ご尽力頂いた皆様に、厚く御礼申し上げます。

編集委員 久山昌之(久山獣医科病院)

本学会誌第一号発刊ということで非常にうれしくおもっております。また、増田会長より学会運営委員会に加えていただき、こうした機会に恵まれたことにも同時に感謝致します。

本学会の名称にもあります「アトピー・アレルギー・免疫」について、私はとくに専門家とよべる程の知識や技術も十分ではありませんが、こうした学問が「好き」というだけで勉強や研究、診療活動をしております(大学人ならばプロであれ、というご批判は謹んでお受け致します)。その中で気付くのは、我々の獣医学の中におけるこうした分野は残念ながら発展途上でもあり、我々がまだまだ開拓していくべき余地がたくさん残された分野でもあります。また、多くの難治性疾患としてこれまで適当に診断・治療されてきた疾患の多くがこの「アトピー・アレルギー・免疫」に関連する疾患であるのも事実です。こうした分野に興味をもたれ、本学会にご賛同頂きます先生方には本当に感謝申し上げますが、同時にこれからも本学会活動を通じて情報発信および情報交換に積極的にご参加いただくことで、多くの疾患の理解と解決を目指す事ができればと考えております。

本学会誌の中で、私は、「学生から見た獣医学」の編集をさせていただきましたが、ここにも見られますように、我々のこの分野を真剣に考えている次世代の人間はたくさんいます。こうした学会誌の発行などを通して我々が現在の獣医学を少しでも発展させることができるように、「アトピー・アレルギー・免疫」疾患が「好き」な先生方と企画運営していければと考えております。

最後に、遠方に住んでおり、編集作業や運営委員会には十分なお協力できていませんことを御詫び申し上げますとともに、学会事務局の方にお礼申し上げます。

編集委員 水野拓也(山口大学)

獣医アトピー・アレルギー免疫学会誌 第1巻 第1号

JAAIVM

Journal of Atopy, Allergy, and Immunology in Veterinary Medicine

Vol.1 No.1 September 2011

発行日 2011年9月15日

ISSN 2186-3458

発行 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会

編集 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会・学会誌編集委員会、株式会社ガリレオ

〒170-0004 東京都豊島区北大塚 3-21-10

アーバン大塚 3F (株)ガリレオ学会業務情報化センター内

TEL:03-5907-3750 FAX:03-5907-6364

メールアドレス: g007saaivm-mng@ml.gakkai.ne.jp