

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.2

No.1

SEPTEMBER 2012



獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌
第2巻 第1号

JAAIVM

Journal of Atopy, Allergy, and Immunology in Veterinary
Medicine Vol.2 No.1 September 2012

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌 JAAIVM

第2巻 第1号 2012年9月

目次

総説 1

減感作療法の原理と実際.....増田健一 4

総説 2

ダニのアレルギーに対する新しいワクチン療法.....津久井利広 11

総説 3

ワクチンアレルギーを予防するために.....大森啓太郎 14

症例報告

犬の皮内反応試験におけるハウスダストマイトの希釈濃度の検索.....藤村正人 22

炎症細胞浸潤を伴った消化管腺腫性ポリープの病因として食物アレルギーが
疑われた犬の2例.....小沼 守 小野貞治 石田智子 村上彬祥 27

論文要約紹介

Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting
allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy* 67:951-957 2012

C.Rolinck-Werninghaus, B.Niggemann, L.Grabenhenrich, U.Wahn & K.Beyer
.....増田健一 31

長下村塾

第二回 免疫学の曲がり角.....長谷川篤彦 34

解明されていない免疫事象を考える

第2回 猫伝染性腹膜炎は何故発症するのか.....増田健一 35

学生から見た獣医学

第2回 獣医学という学問について.....水野拓也 37

編集後記

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会会則

技能講習制度規程

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌 投稿規程

Journal of Atopy, Allergy, and Immunology in Veterinary Medicine

Vol.2 No.1 September 2012

CONTENTS

Review articles 1

Mechanism and practical use of hyposensitization in veterinary medicine
.....Kenichi Masuda 4

Review articles 2

New immunotherapy for canine atopic dermatitis caused by house dust mite
.....Toshihiro Tsukui 11

Review articles 3

Prevention of allergic reactions after vaccination in dogs.....Keitaro Ohmori 14

Case report

Retrieval of diluted concentration for house dust mite in intradermal skin testing (IDST)
of canineMasato Fujimura 22

Two dogs in which food allergy was suspected as a cause of adenomatous polyps of
the digestive tract accompanied by inflammatory cell infiltration
.....Mamoru Onuma, Sadaharu Ono, Tomoko Ishida, Akiyoshi Murakami 27

Recommended articles

Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting
allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy* 67:951-957 2012
C.Rolinck-Werninghaus, B.Niggemann, L.Grabenhenrich, U.Wahn & K.Beyer
.....Kenichi Masuda 31

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

Turning point of immunology.....Atsuhiko Hasegawa 34

Brainstorming in veterinary allergy

Why is feline infectious peritonitis provoked? Kenichi Masuda 35

Opinions from young generation

Veterinary Medical Science Takuya Mizuno 37

Editorial Note

減感作療法の原理と実際

増田健一

動物アレルギー検査株式会社

はじめに

アレルギーを根本的に治療する方法には減感作療法がある。減感作療法とは、アレルゲンに対する免疫反応を調節することによって、生体内でアレルギー反応が起こらないようにする治療法である。100年前から実施されている治療法であるが、その決定的なメカニズムは明らかにされていない。そのためか、我々の獣医臨床現場でそれを使うとき、獣医師が知っておかなければならない事象があまりに看過され、減感作療法自体が安易に捉えられているように感じる。そこで今回は、減感作療法とはどのような方法で、どのようなメカニズムで効果を発揮し、さらにどうすればさらにその有効性を上げることができるのかについて解説する。

減感作療法の歴史

減感作療法は、1911年に初めて Noon によって実施され、報告されたもので¹⁾、アレルゲンの抽出液を少しずつ体に投与することによってアレルゲンに対する反応を減弱させる治療法である。ちょうど100年前から認知されたこの治療法であるが、その具体的治療法はその当時から大きく変わっておらず、その基本的な部分の進歩、発展の度合いは非常に遅い。とくに小動物臨床においては、減感作療法が開始された当時の方法とほぼ同じ手法を用いているほどである。

犬における減感作療法の報告の中で、きちんと陰性対照をおいて報告したものは1984年のものが最初である²⁾。免疫を増強するアラムアジュバントと一緒にアレルゲンエキスを注射すると犬アトピー性皮膚炎の皮膚症状が改善したというものであるが、アラムア

ジュバントだけでもある程度の臨床症状の改善効果があったとされており、実際にはどれほどの効果があったのかは不明である。その後も、症例報告として急速減感作療法の有効例が報告されているものの³⁾、減感作療法の有効性を明確に示した報告は獣医領域ではみられないままである。

減感作療法の効果発現に必要なもの

アレルゲン抽出液(粗抗原液)にはそもそも多種多様なタンパク質が含まれており、すべてがアレルギーの原因物質とはなっていない。さらに、それらの中で個々の症例でアレルギーの原因タンパク(アレルゲン)が異なっている。免疫反応に作用する原因アレルゲンタンパク質の投与量が減感作療法の有効性に関係しているが、粗抗原液中のその含有量は限られてしまい、粗抗原液を減感作療法に使用する限り期待する十分な効果を得ることは難しい。減感作療法ではアレルギーの原因となっている単一のタンパク質のみを用いた方が理論上の有効性は高くなるが、アレルゲンタンパクだけを高濃度に含むアレルゲン抽出液など存在しないため、一般的なアレルゲン粗抗原液を減感作療法に用いている限り、その治療成功率は低いままである。

例えば、ダニのアレルゲン抽出物には数えきれないほどの数のタンパク質が含まれているはずであり(正確なタンパク質の数は不明)、その中でアレルゲンタンパクとして同定されているものは、現在は22種類である。しかも、個々の症例によって、アレルギーの原因となるアレルゲンタンパクが異なり、たとえばある個体では3種類のアレルゲンタンパクが原因だったり、また別の症例では15種類のアレルゲンタンパクが原因だったりする。理論上は、3種類のアレルゲンタン

パクが原因の症例には、その3種類のアレルゲンタンパクだけを高用量で注射することが必要であり、15種類のアレルゲンタンパクが原因の症例では15種類それぞれのアレルゲンタンパクを高用量準備しなければならないはずである。このように、減感作療法の効果発現に必要なアレルゲンタンパクの種類が個々の症例によって異なることも、粗抗原液を用いて減感作療法の効果を誘導しようとしたときには限界がある。

減感作療法の効果

このような昔ながらの皮下注射による減感作療法の効果であるが、ヒトにおいては50%は有効であると報告されている⁴⁾。しかし、減感作療法の効果判定の客観的基準がなく、臨床的な改善をその効果判定指標にしている限り、その有効性の値は報告によって大きく異なるであろう。犬においても減感作療法の効果については報告によって異なるが、60~75%で何らかの改善効果が得られたとされている⁵⁾。しかし、著者の経験的には臨床的に満足できるほどの効果が得られる症例は、治療例のうち10~20%程度であると思われる。とくに、さまざまな対症療法を実施した後、仕方なく減感作療法を選択するような病変が慢性化した症例では、その効果はほとんど期待できないと言って良いだろう。

減感作療法の原理

減感作療法の原理についてはこれまで様々な推測が行われてきた。減感作療法が成功した患者の体内で起こっている事象を参考にして推測するしかないが、この場合、把握した事象と減感作効果との相関関係を得ることができてもそれが因果関係であるかどうかは不明である。因果関係は実験で証明しなければならないが、これまで相関関係を因果関係と飛躍して捉えてしまったことから、減感作療法の原理の説明には紆余曲折があったことをまずは理解していただき、下記を読み進めていただきたい。

減感作療法でアレルギー反応を抑制する場合のポイントは、①肥満細胞とIgEの反応経路を抑えること、②アレルゲンに反応するT細胞を抑えること、この二

つに集約される(図1)。

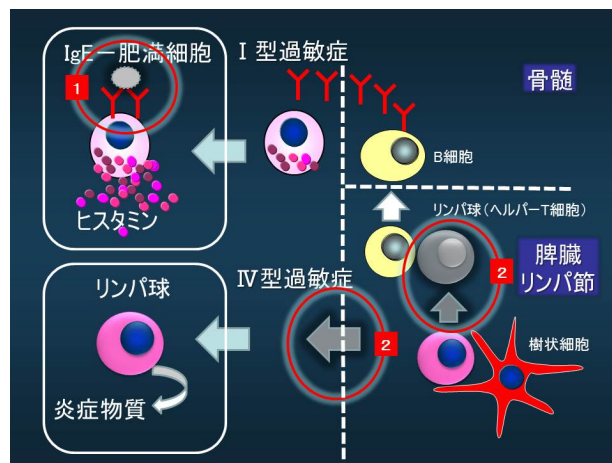


図1 アレルギー反応を抑制するポイント。赤で囲まれた部分は減感作療法で抑えたいアレルギー反応である。肥満細胞表面のIgEによるアレルゲン認識とヘルパーT細胞の活性化の抑制である。

1. 血中のアレルゲン特異的IgGの上昇

ポイント①として、アレルゲン特異的IgG誘導によるブロッキング効果がある(図2)。減感作療法が成功したヒト患者ではアレルゲンエキスの注射によってアレルゲンに対するIgG4の血中の濃度が上昇することが分かっている⁶⁾。しかも、この上昇したIgG4が先にアレルゲンに結合することによってIgEの結合をブロックし(図2)、アレルギー反応を抑制する作用があると考えられた⁶⁾。ただし、この理論では説明できない現象も多く、これは減感作療法が効果を示した時の単なる結果であるとし、その有効性を示す直接的な要因ではないと思われる。

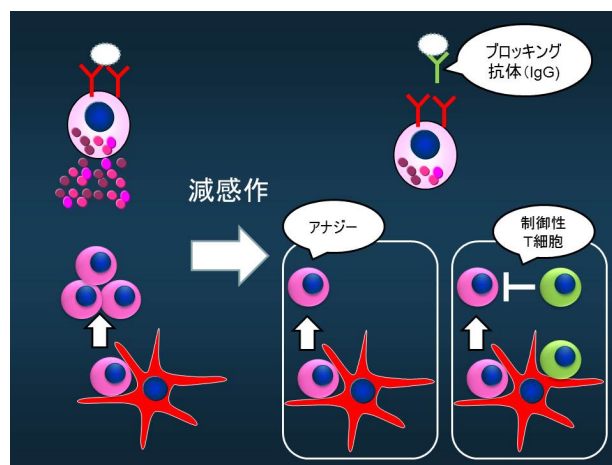


図2 減感作療法の原理で想定される肥満細胞とリンパ球を抑制する仕組み。IgEと同じ部位を認識するIgGが大量にできれば、IgEがアレルゲンに結合することをブロックすると考えられる。また、ヘルパーT細胞の抑制には不活性化(アナジー)と制御性T細胞がある。

2. T 細胞の不应答化

一方、減感作療法が成功した症例では徐々に IgE が低下するため、その効果発現機序としてヘルパー T 細胞の不应答化があるのではないかと考えられた。大量のアレルゲンが一度に B 細胞や樹状細胞などの抗原提示細胞に取り込まれると、MHC II のペプチド提示に共刺激分子の CD40 の発現が間に合わず、MHC II のペプチド提示だけになってしまう現象がある (図 3)。このような共刺激分子の刺激無しの状態で、MHC II の刺激だけをヘルパー T 細胞が受けると、ヘルパー T 細胞は無反応状態になってしまうことが知られている⁷⁾。この現象をアナジーと呼ぶ (図 2)。減感作療法では体内にアレルゲンを、徐々にではあるが最終的には大量に入れることによって、このヘルパー T 細胞のアナジーを誘導することにより、T 細胞が反応なくなり、やがて IgE の産生を下げることにつながると考えられている。しかし、この理論では、アナジー状態を常に誘導しておくために減感作療法を中断することはできない。さらには、減感作療法によって根本的にアレルギーが治癒する患者が存在することを説明することができない。そのため、現在ではあまり取り上げられていない。

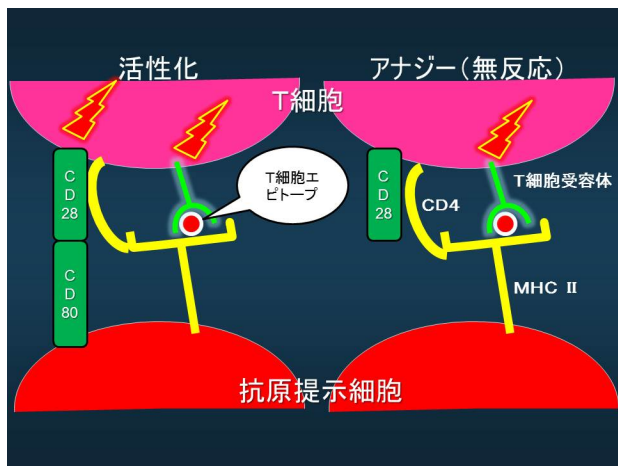


図 3 T 細胞エピトープを介して、樹状細胞側の MHC II と T 細胞側の T 細胞受容体が結合すると T 細胞側に刺激が入るが (第 1 シグナル)、T 細胞が活性化するためにはさらに CD28 と CD80 分子の結合が必要である (第 2 シグナル)。第 1 シグナルだけでは T 細胞はアナジーと呼ばれる無反応状態に陥る。

参考：抗体産生とヘルパー T 細胞の関係

B 細胞が抗体産生するためには通常はヘルパー T 細胞の助けが必要である。B 細胞はその産生する抗体を表面に出して、抗原 (今回はアレルゲン) を待ち伏せしている状態にある。B 細胞がその細胞表面の

抗体によってアレルゲンを捉えると、B 細胞は細胞内にそのアレルゲンを取り込むが、細胞内に取り込まれたアレルゲンは細胞内で消化されてバラバラとなり、一部のペプチドが MHC II の表面に乗って細胞表面へと移動する。MHC II は B 細胞表面で細胞外に出て、それに乗っているアレルゲンのペプチドを T 細胞 (ヘルパー) に提示する (図 4)。ヘルパー T 細胞のうち、B 細胞の MHC II の表面に乗って提示されているペプチドを認識できる T 細胞受容体を持ったものが居れば、途端にそれに結合する (B 細胞-MHC II-ペプチド-T 細胞受容体-T 細胞)。ヘルパー T 細胞はさらに T 細胞受容体の横に共刺激分子である CD28 を出して、これによって B 細胞を刺激する (図 5)。B 細胞は CD28 に対して CD80 を出して結合し、共刺激シグナルを受ける。さらに T 細胞はサイトカインを出して B 細胞が産生する抗体のサブクラス (例: IgG を産生するのか、IgE を産生するのか) を決定する。

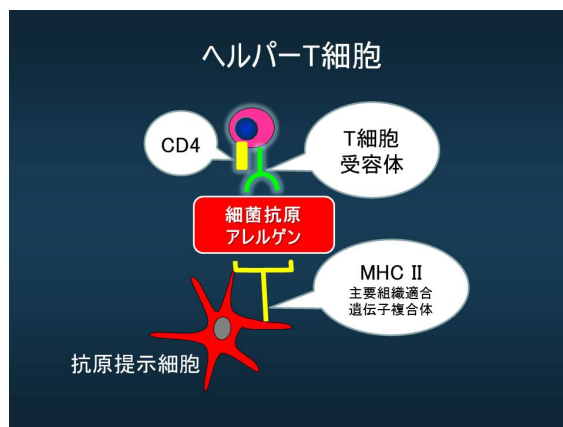


図 4 抗原提示細胞からアレルゲン情報は T 細胞エピトープと呼ばれるアレルゲンの一部分によってヘルパー T 細胞に伝達される。ヘルパー T 細胞はその情報を T 細胞受容体で受け取る。

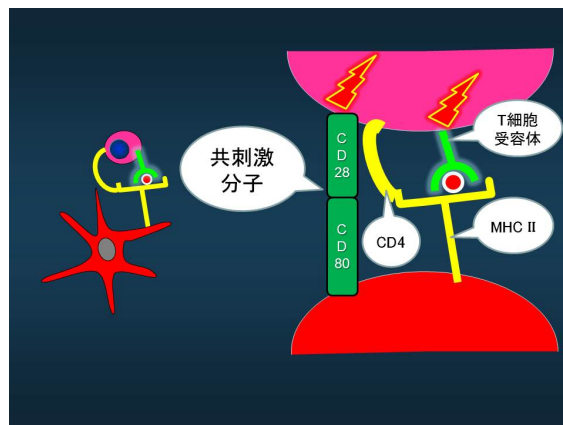


図 5 抗原提示細胞とヘルパー T 細胞は T 細胞エピトープ (赤地白丸) を介してアレルゲンの情報を伝え、刺激を与える (第 1 シグナル)。さらに共刺激分子と呼ばれる CD28 と CD80 の結合による刺激により第 2 シグナルがヘルパー T 細胞に伝わる。この第 1、第 2 シグナルにより T 細胞は活性化する。

3. サイトカイン産生パターンの変化

アレルギー患者のT細胞は、アレルゲンの刺激を受けるとインターロイキン-4やインターロイキン-13などのTh2型のサイトカインを産生する。減感作療法が成功した患者では、同じアレルゲンの刺激をT細胞に与えたとき、Th2型サイトカインではなく、インターフェロン- γ などのTh1型のサイトカインを産生ようになる⁸⁾。Th2型サイトカインは最終的にB細胞に作用して、B細胞の抗体産生をIgEにさせるため、減感作療法でTh2型のサイトカインパターンがTh1型のサイトカインパターンに変化することで、やがてIgEを産生しなくなる、つまり、アレルギーが治癒すると考えられた。しかし、この理論では、新しくIgEが産生されることを防ぐことはできても、すでに存在するIgE産生細胞からのIgE産生を抑える事はできない。IgEが完全に体内から無くなるまでには数カ月以上の日数がかかると考えられるが、その前に減感作療法の臨床効果が出てくる事を考えると、この理論だけで減感作療法の効果を説明する事は困難である。

4. 制御性T細胞の出現

そこで次に考えられた仮説は、制御性T細胞の出現である。制御性T細胞はヘルパーT細胞とほとんど同じで、B細胞や樹状細胞から提示されるアレルゲンを認識し、サイトカインを分泌する。ただし、ヘルパーT細胞と大きく異なる点は、制御性T細胞が分泌するサイトカインはヘルパーT細胞を抑制するインターロイキン-10(IL-10)やTGF- β である。減感作療法によって出現した制御性T細胞は、アレルゲンを認識するたびにこれら抑制性のサイトカインを分泌して、ヘルパーT細胞の活性化を抑制する(図6)。アレルゲンに反応するTh2型のヘルパーT細胞が抑制されるため、B細胞へのTh2型ヘルパーT細胞の働きかけも無くなり、アレルゲン特異的IgEは産生されなくなる。新しくIgEを産生する細胞が出現しないため、現在IgEを産生中のB細胞が自然に死滅してIgEの血中濃度は徐々に低下する。一方、制御性T細胞はIL-10やTGF- β で未熟なB細胞に働きかけてIgG4の産生を誘導するから、減感作療法では徐々にアレルゲン特異的IgG4の血中濃度が上昇してくることも説

明できる。

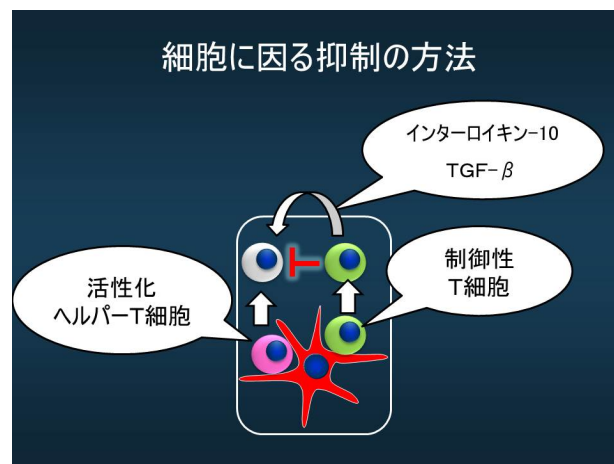


図6 制御性T細胞は抑制性サイトカインと呼ばれるインターロイキン-10やTGF- β を分泌することにより、同じアレルゲンによって活性化するヘルパーT細胞を抑制する。

このように、減感作療法がアレルギー症状発症を抑制し、最終的にアレルゲン特異的IgEの血中濃度を低下させること、アレルゲン特異的IgG4の血中濃度を上昇させること、アレルゲン特異的ヘルパーT細胞の応答を誘導する事を考えると、減感作療法の効果発現機序の説明として現時点においては制御性T細胞の出現が最も辻褄があうと考えられる。しかし、今後、新たに免疫反応の解析が進み、新しい機序が出てくる可能性もあり、注意が必要である。

減感作療法の方法とその進歩

1. 減感作療法におけるアレルゲン投与経路

ヒトにおいては、減感作療法はアレルゲン抽出液を皮下注射することで行われてきたが、その効果を改善する方法として舌下にアレルゲン液を投与する舌下減感作療法が実施されている。注射によるアレルゲン投与では副作用(注射後のアナフィラキシー・ショック)の発現頻度が高い事が問題となっていたため、より安全な投与ルートとして舌下が選択された。

アレルゲンの舌下投与がどのようにして減感作の効果を発揮するかについては、まだ不明な部分が多い。放射性同位元素で標識したアレルゲンを舌下に投与してアレルゲンの体内動態を検討した報告では、口腔粘膜からのアレルゲンの吸収は認められず、アレルゲンを飲み込んだ場合に、血中に放射性同位元素のみが検出された(アレルゲンは血中に検出されない)。そこで、舌下減感作療法の効果発現では、飲み込まれたア

レルゲンが消化管で消化作用を受けることが重要であると推測されている⁹⁾。皮下注射による減感作療法と舌下減感作療法の効果を比較した場合、症状の改善、抗アレルギー剤の投薬量の減少については、皮下注射による減感作療法の方が優れていたとの報告もあるが⁹⁾、アレルギーの皮下注射でアナフィラキシー・ショックという副作用が起こる危険性を考えれば、臨床効果が多少は下がってもその致命的副作用を回避するために舌下経路を選択する意義はある。さらに後述する T 細胞エピトープを用いれば、IgE 介在性の反応が起こす副作用を完全に回避しながら、減感作の効果だけを引き出すことも可能である¹⁰⁾。このようなことから、近年の減感作療法のアレルギー液の投与経路の主流は舌下、経口になってきた。

2. ペプチド療法

減感作療法の効果発現は、その機序を考えると、アレルギー特異的な制御性 T 細胞を誘導することが良いと考えられている。アレルギー特異的制御性 T 細胞を効率よく誘導するためには、その T 細胞が認識するアレルギー部分を大量に投与することが重要である。この T 細胞が認識するアレルギー部分は十数個のアミノ酸が連続したペプチドであり、T 細胞エピトープと呼ばれている。アレルギー液には様々なタンパク質が含まれているが、この T 細胞エピトープ以外は本来、減感作療法の効果誘導には不要である。そのため、この T 細胞エピトープのみを投与することによって効率よく、有効性の高い減感作療法が考えられた。この方法をペプチド療法と呼ぶ。

ペプチド療法は、T 細胞エピトープを同定し、それを大量に注射することによって T 細胞への効果を増す方法である。T 細胞エピトープと IgE が結合する部分 (B 細胞エピトープ) が含まれておらず、大量に投与してもアナフィラキシー・ショックなどのアレルギーの過剰反応が起こらないことが利点である。例えば、スギ花粉症のヒトにおいては T 細胞エピトープとなるペプチド部分が同定され、そのペプチドを人工的に合成したものについて試験管内で検討が行われたが、T 細胞は反応するものの IgE の反応は起こらなかった¹¹⁾。猫のアレルギーでもその T 細胞エピトープが同定され

て、同じように猫上皮に対する喘息患者に投与され、アレルギーの抑制効果があるとされた¹²⁾。

しかし、T 細胞エピトープは患者毎に異なる場合が多いため、個々の患者で T 細胞エピトープを調べなければならず、テーラーメイド医療に近いものになることが難点である (表 1)。

免疫療法の分類		
	利点	欠点
第一世代: 減感作療法	簡便	副作用がある 有効性が低い 注射回数が多い
第二世代: ペプチド療法	副作用がない 有効性が高い	T 細胞決定基同定が必要
第三世代: DNA ワクチン	簡便 投与回数が少ない 有効性が高い	遺伝子治療に関する法 整備が必要
第四世代: アジュバント療法 CpG モチーフ HKL 抗原	有効性が高い 投与回数が少ない	

表 1 各種減感作療法の利点と欠点。

3. DNA ワクチン療法

ペプチド療法では T 細胞エピトープを同定する作業が必要であることが問題点であったことから、患者毎にその数と種類が異なる T 細胞エピトープをわざわざ同定せずに、T 細胞エピトープを全体的に含む単一のアレルギータンパクを利用した方が包括的であると考えられるようになった。しかし、ペプチドは合成することが比較的容易であったが、単一のアレルギータンパクを準備するためには、アレルギーエキスからそのタンパク質のみを精製してくるか、組換えタンパク質を人工的に作製する他になく、非常に手間とコストがかかってしまう。そこで、アレルギータンパク質をコードする遺伝子をそのまま生体に導入し、生体内の細胞にアレルギータンパクを作らせる方法が考えられた。それが DNA ワクチンによる減感作療法である。

DNA ワクチンでは、アレルギー遺伝子を組み込んだベクターと呼ばれるものを減感作療法に使用する。アレルギー遺伝子を持ったベクターを生体に投与すると、ベクターを取りこんだ細胞がアレルギーの遺伝子情報にしたがってアレルギータンパクの産生を開始する。そして、この生体内で産生されたアレルギータンパクは注射されたアレルギータンパクと同様に T 細胞

エピトープ部分も含むため、減感作の効果発現に利用されるであろうと考えられる¹³⁾。ベクターが細胞内に存在する限り、その細胞はアレルゲンタンパクを産生し続けるため、これまでの減感作療法のように頻回の注射は必要ないことがDNAワクチンの大きな利点である(表1)。スギ花粉にアレルギーを起こした犬アトピー性皮膚炎の症例において、その有効性が予備的に検討され、有効的な治療法であることが期待されている¹⁴⁾。

このようにDNAワクチンは、単一のアレルゲンに対するアレルギーにおいては簡便な方法であるが、原因アレルゲンをきちんと同定する検査方法がなければならぬ。また、DNAワクチンによる治療はヒトでは遺伝子治療に相当するため現在の法律では致死的な疾患にしか認められないこと、さらに遺伝子組み換えに相当するために法規的な制約が多いことが難点である。臨床応用されるためには検査方法の開発と法的な整備が必要と、別の課題が出てくる。

4. アジュバント療法

自然免疫のメカニズムが解明されてきたことにより、自然免疫を刺激するアジュバントをワクチンに用いてその効果を上げようと考えられるようになった¹⁵⁾。最初は単純にアジュバントとアレルゲン液を混合して投与することが考えられた。例えば、自然免疫を強力に刺激するリステリア死菌抗原とアレルゲン液を同時に投与することで、減感作の効果が効率よく誘導されることを期待した。

またこの方法では、単一のアレルゲンとアジュバントを結合させたものを投与する方法も考えられた(図7)。それによって減感作の効果を効率良く誘導することはもちろんであるが、アジュバントがアレルゲンに結合するとき、アレルゲンのIgE結合部位にアジュバントが結合して覆うことからIgE介在性アナフィラキシー・ショックの危険性を回避できるような工夫も可能である。例えば、アジュバントとして多糖類のプルラン¹⁶⁾や細菌遺伝子の一部であるCpGモチーフ(シトシンとグアニンの繰り返し配列)¹⁷⁾がこの方法として用いられる。花粉アレルゲンとCpGモチーフを結合させたものをヒトのアレルギー性鼻炎の患者に

投与した場合、鼻粘膜における制御性T細胞の増加が認められたことが報告されている¹⁸⁾。アジュバントの効果によって効率よく制御性T細胞の誘導が行われると考えられる。

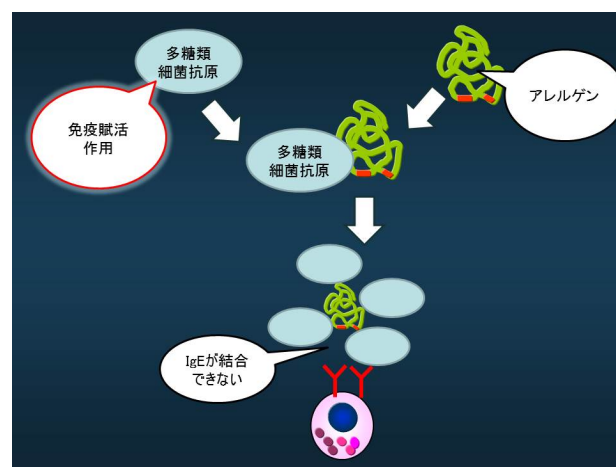


図7 アジュバント療法に使用される製剤の仕組み。
免疫賦活作用を持つアジュバントとアレルゲンを結合させることにより、IgEが結合する部分(赤線部)をアジュバントが覆うことになる。これにより、肥満細胞の表面のIgEがアレルゲンに結合することがなく、副作用を回避することができる。

まとめ

今回、減感作療法の原理に触れながら、使用される薬剤や投与方法の変遷について解説した。症例で減感作療法を考えると、実施するときには、このようなことをしっかりと把握しておき、飼い主から訊ねられたときにすぐに答えることができるようにしておきたい。紹介した薬剤や治療法にはそれぞれ特徴的なメリットとデメリットがあるが、アレルギーは単純な反応ではないため、何かを優先させると一方で不具合が出てくるというジレンマが生じる。実際の現場で減感作療法を成功させるためには、それらのバランスがとれた薬剤や治療法を選択しなければならない点は重要である。

参考文献

1. Noon, L., 1911. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*, i:1572-1573.
2. Willemse, A., Van den Brom, W.E., and Rijnberk, A., 1984. Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 184(10):1277-80.
3. Patterson, R. and Harris, K.E., 1999. Rush immunotherapy in a dog with severe ragweed and grass pollen allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 83(3):213-6.

4. Cox, L. and Cohn, J.R., 2007. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 98(5):416-26.
5. Medleau, L. and Hnilica, K.A., eds., 2006. *Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide. 2nd ed.*, Elsevier Inc.: St. Louis.
6. Shamji, M.H., Ljorring, C., Francis, J.N., Calderon, M.A., Larche, M., Kimber, I., Frew, A.J., Ipsen, H., Lund, K., Wurtzen, P.A., and Durham, S.R., 2012. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy*, 67(2):217-26.
7. Andris, F., Van Mechelen, M., De Mattia, F., Baus, E., Urbain, J., and Leo, O., 1996. Induction of T cell unresponsiveness by anti-CD3 antibodies occurs independently of co-stimulatory functions. *Eur J Immunol*, 26(5):1187-95.
8. Lewis, D.B., 2002. Allergy immunotherapy and inhibition of Th2 immune responses: a sufficient strategy? *Curr Opin Immunol*, 14(5):644-51.
9. Mohapatra, S.S., Qazi, M., and Hellermann, G., 2010. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future. *Curr Opin Pharmacol*, 10(3):276-88.
10. Hirahara, K., Saito, S., Serizawa, N., Sasaki, R., Sakaguchi, M., Inouye, S., Taniguchi, Y., Kaminogawa, S., and Shiraishi, A., 1998. Oral administration of a dominant T-cell determinant peptide inhibits allergen-specific TH1 and TH2 cell responses in Cry j 2-primed mice. *J Allergy Clin Immunol*, 102(6 Pt 1):961-7.
11. Hirahara, K., Tatsuta, T., Takatori, T., Ohtsuki, M., Kirinaka, H., Kawaguchi, J., Serizawa, N., Taniguchi, Y., Saito, S., Sakaguchi, M., Inouye, S., and Shiraishi, A., 2001. Preclinical evaluation of an immunotherapeutic peptide comprising 7 T-cell determinants of Cry j 1 and Cry j 2, the major Japanese cedar pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 108(1):94-100.
12. Alexander, C., Tarzi, M., Larche, M., and Kay, A.B., 2005. The effect of Fel d 1-derived T-cell peptides on upper and lower airway outcome measurements in cat-allergic subjects. *Allergy*, 60(10):1269-74.
13. Raz, E. and Spiegelberg, H.L., 1999. Deviation of the allergic IgE to an IgG response by gene immunotherapy. *Int Rev Immunol*, 18(3):271-89.
14. Masuda, K., 2005. DNA vaccination against Japanese cedar pollinosis in dogs suppresses type I hypersensitivity by controlling lesional mast cells. *Vet Immunol Immunopathol*, 108(1-2):185-7.
15. Fonseca, D.E. and Kline, J.N., 2009. Use of CpG oligonucleotides in treatment of asthma and allergic disease. *Adv Drug Deliv Rev*, 61(3):256-62.
16. Kohno, K., Ohtsuki, T., Suemoto, Y., Inoue, T., Taniguchi, Y., Usui, M., Ikeda, M., and Kurimoto, M., 1996. Regulation of cytokine production by sugi allergen-pullulan conjugate. *Cell Immunol*, 168(2):211-9.
17. Tighe, H., Takabayashi, K., Schwartz, D., Van Nest, G., Tuck, S., Eiden, J.J., Kagey-Sobotka, A., Creticos, P.S., Lichtenstein, L.M., Spiegelberg, H.L., and Raz, E., 2000. Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*, 106(1 Pt 1):124-34.
18. Asai, K., Foley, S.C., Sumi, Y., Yamauchi, Y., Takeda, N., Desrosiers, M., Lavigne, F., and Hamid, Q., 2008. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy increases CD4+CD25+ T cells in the nasal mucosa of subjects with allergic rhinitis. *Allergol Int*, 57(4):377-81.

ダニのアレルギーに対する新しいワクチン療法

津久井利広

ゼノアック日本全薬工業株式会社 中央研究所

アレルゲン

アレルゲンは大きく「環境アレルゲン」と「食物アレルゲン」に分けられる。「環境アレルゲン」は、文字通り環境の中のアレルギーを誘発する因子と考えられる。代表的なものとしてハウスダストマイトが挙げられる。

国際命名法では、アレルゲン名をその由来の学名（属名 3 文字と種小名 1 文字）と番号で表す。番号は原則として報告された順に付けるが、近縁種間の同族のタンパク質には同じ番号が割り当てられる。アレルゲンは、存在が確実に同定され、国際的に認知されると WHO の Allergen Nomenclature System に登録される。

ハウスダストマイトアレルゲン

犬のアレルギー性疾患における感作アレルゲンとして、もっとも反応頻度が高いのがハウスダストマイトである。アトピー性皮膚炎疾患犬を用いたハウスダストマイトアレルゲンの皮内反応及び IgE 反応において、高い反応性が確認されている¹⁾。我々の住居内には多種類のダニが生息しているが、最も数多く見出されるダニはチリダニ科 (*Pyroglyphidae*) に属するダニである。このチリダニ科のダニは通常室内塵中の総ダニ数の 50~90 % を占めており、ハウスダストマイト（室内塵ダニ）といわれている。ヒョウヒダニ属 (*Dermatophagoides*) の 2 種類のダニであるコナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*) とヤケヒョウヒダニ (*D. pteronyssinus*) はチリダニ科の大半を占めている。したがって、ハウスダストマイトのアレルゲンとしてはこの 2 種類のヒョウヒダニのことだけを

考えてまず問題ないと言われている。

ダニの虫体の破片や排泄物がアレルゲンとなるが、その中には数多くの種類のアレルゲンが含まれている。ハウスダストマイト主要感作アレルゲンに関する研究は、免疫化学的および分子生物学的手法を用いて解明されつつある。

グループ 2 アレルゲンは、Der f 2 もしくは Der p 2 と呼ばれる機能が未同定のタンパク質で、それぞれ IgE の交差性があり²⁾、ダニの消化管と排泄物中に局在する。グループ 2 アレルゲンの IgE 結合能は加熱処理によって失われない³⁾。また、遺伝子工学的技術を用いて作製された組換えグループ 2 アレルゲンの IgE 結合性は天然型のものと同様であること⁴⁾ が判明している。グループ 2 アレルゲンは、犬のアトピー性皮膚炎において最も重要なアレルゲンの一つと考えられている。

アレルゲン特異的免疫療法（減感作療法）

アレルゲン特異的免疫療法は最も効果的な治療法とされているが、使用するアレルゲンエキスの品質およびその投与量などで様々な制約を受けることが多い。

一般的な免疫療法としては、週 3 回程度の免疫を実施しながら徐々に接種するエキスの量を増加していき、各エキスを設定されている目標維持量に達してからは、1 回/2 週、1 回/3 週と接種間隔を延長していく。最終的には 1 回/月の接種間隔で数年間持続接種することになる。

免疫療法の問題点として①アナフィラキシー・ショックなどの副作用の危険がある、②接種期間が不明確、③接種のために通院するのが大変等が挙げられる。

ヒトの免疫療法を安全かつ有効に行うための必要事

項が、WHO の見解書に記載されている⁵⁾。アナフィラキシー・ショック対策としては、①non-anaphylactic allergens, allergen fragments, or peptides, ②other routes of immunotherapy の2点に集約される。つまりアナフィラキシー・ショックを起こしにくいワクチンの開発とアナフィラキシー・ショックを起こさない投与経路の選択および改良が重要なわけである。

組換えアレルゲンタンパク質を用いたアレルゲン特異的免疫療法

アレルゲン特異的免疫療法における診断と治療には天然アレルゲンエキスが用いられてきた。しかし、使用するアレルゲンエキスは「標準化」されたロット間のばらつきがないものが必要とされ、当然ながら、天然アレルゲンからの「標準化」エキスの精製は容易ではない。特に、通年抗原として最も重要とされるダニ（ハウスダストマイト）については、その抗原量のばらつきも否定できず、標準化されたダニ治療エキスの開発が望まれている。

一方、遺伝子工学技術の進歩とともに、様々なアレルゲン遺伝子がクローニングされ、高純度かつ大量の組換えアレルゲンの供給が可能となってきている⁶⁾。アレルゲンの免疫によるアナフィラキシーの問題を解決するために、IgE が反応しないように工夫された改変組換えアレルゲン⁷⁾や、アレルゲン断片などを用いたワクチン⁸⁾の検討がされている。

我々は、アトピー性皮膚炎と診断された犬血清を用いた組換え Der f 2 の IgE 反応性解析を実施したところ、IgE の反応性が保持されていることが判明した。しかし、アレルゲン特異的免疫療法の抗原として用いるためには、IgE の反応を低下させ、安全性を高める工夫が必要であると考えられた。

プルラン結合組換えアレルゲン

プルランとは、グルコースのみからなる多糖類の一種で、グルコース 3 分子が α 1-4 結合したマルトトリオースが α 1-6 結合で繋がった繰り返し構造をもつ高分子である。

プルランと抗原タンパク質の相互作用として、抗原

に対する IgE 抗体産生を抑制すること⁹⁾や抗原に対する IgG 抗体産生を増強させること¹⁰⁾が報告されている。

遺伝子組換え技術によって得られた Der f 2 とプルランの結合体（図 1）を作製し、ELISA にて IgE の反応性を評価したところ、IgE の反応性が低下していることを確認した。さらに、皮内反応においても、IgE の反応性の低下が認められた（図 2）。

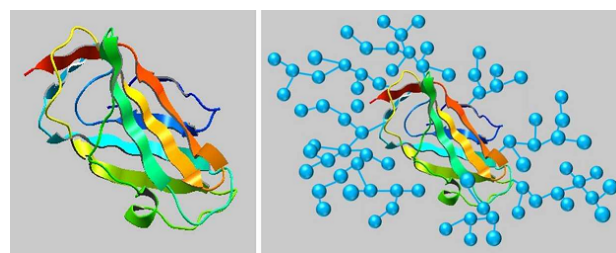


図 1-1 (左) Der f 2 の立体構造図（日本蛋白質構造データバンク PDBj より引用）

図 1-2 (右) Der f 2 プルラン結合体（推定）
Der f 2 プルラン結合体（図 1-2）は、プルランが Der f 2 をコーティングし、IgE と反応しにくくなっているものと考えられる。

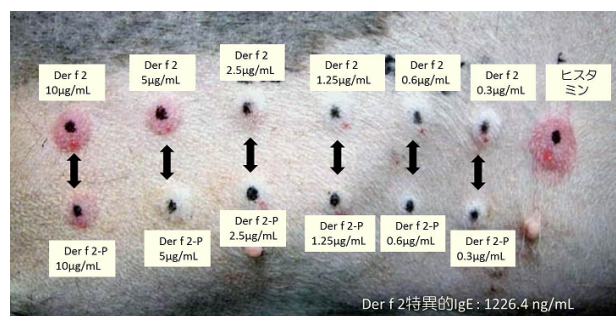


図 2 皮内反応による Der f 2 プルラン (Der f 2-P) の IgE 反応性の確認結果

Der f 2-P はプルランと結合することで、同じ濃度の Der f 2 と比較して皮内反応性が低下していることを確認した。(10 μ g/mL および 5 μ g/mL)

また、Der f 2 にプルランを結合させることにより、Der f 2 特異的 IgG の産生上昇が見られることを犬において確認した。

よって、Der f 2 プルランワクチンは、①IgE の反応性が低下することにより安全性が高まる、②IgG が上昇しやすいため投与回数を従来の減感作療法よりも低減する可能性があるなどのメリットが考えられた。

Der f 2 プルランワクチンの安全性を犬を用いて確認した後、イヌアトピー性皮膚炎症例犬での有効性試験を実施した。選定した症例は、イヌアトピー性皮膚炎に罹患した症例のうち、Der f 2 に対する血清中 IgE 抗体価が高い 9 症例を試験対象とした。Der f 2 プル

ランワクチンを 0.1 μ g から 10 μ g まで 漸増しながら週に 1 回、合計 6 回皮下投与した。初回投与 2 週前から最終投与後 12 週目の合計 20 週間にわたって、定期的に皮膚病変スコア、痒みスコア、ステロイド投与回数、および有害事象について評価した。

9 頭のうち 8 頭で試験を完了することができた。1 頭は 4 回目投与後の一時的な皮膚病変悪化のために試験から離脱したが、感染症の併発も見られたため本ワクチンの影響か否かは不明である。皮膚病変スコアは 9 頭すべてにおいて減少傾向を示した。痒みスコアは、9 頭のうち 8 頭で減少した。ステロイド剤投与回数は、投与を行っていた 5 頭中 4 頭で減少した。試験期間中において有害事象は認められなかった。

症例犬を用いた有効性試験の結果、Der f 2 プルランワクチンは、イヌアトピー性皮膚炎に罹患した犬において、臨床徴候を改善させる可能性があり、その安全性が高いことが示唆された。

最後に

IgE 検出系を応用した感作アレルゲンタンパク質の解析は、新規のアレルゲンワクチン開発という大きな展開となった。従来のアレルゲンエキスをを用いた減感作療法以外にも、次世代ワクチンに関する精力的な研究展開がアレルギー克服に向けた大きな一歩になると考えている。

参考文献

1. Masuda K, Sakaguchi M, Fujiwara S, Kurata K, Yamashita K, Odagiri T, et al., 2000. Positive reactions to common allergens in 42 atopic dogs in Japan. *Vet Immunol Immunopathol*, 73(2):193-204.

2. Yasueda, H., et al., 1996. Species-specific measurement of the second group of Dermatophagoides mite allergens, Der p 2 and Der f 2, using a monoclonal antibody-based ELISA. *Clin Exp Allergy*, 26(2):171-7.
3. Lombardero M, Heymann PW, Platts-Mills TA, Fox JW, Chapman MD., 1990. Conformational stability of B cell epitopes on group I and group II Dermatophagoides spp. allergens. Effect of thermal and chemical denaturation on the binding of murine IgG and human IgE antibodies. *J Immunol*, 144(4):1353-60.
4. Nishiyama, C., et al., 1994. Effects of amino acid variations in recombinant Der fIII on its human IgE and mouse IgG recognition. *Int Arch Allergy Immunol*, 105(1):62-9.
5. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al., 1998. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 81(5 Pt 1):401-5.
6. Kraft D, Ferreira F, Ebner C, Valenta R, Breiteneder H, Susani M, et al., 1998. Recombinant allergens: the future of the diagnosis and treatment of atopic allergy. *Allergy*, 53(45 Suppl):62-6.
7. Takai T, Yokota T, Yasue M, Nishiyama C, Yuuki T, Mori A, et al., 1997. Engineering of the major house dust mite allergen Der f 2 for allergen-specific immunotherapy. *Nat Biotechnol*, 15(8):754-8.
8. Takai T, Mori A, Yuuki T, Okudaira H, Okumura Y, 1999. Non-anaphylactic combination of partially deleted fragments of the major house dust mite allergen Der f 2 for allergen-specific immunotherapy. *Mol Immunol*, 36(15-16):1055-65.
9. Taniguchi, Y., et al., 1989. Biological and immunological properties of Sugi basic protein-pullulan conjugate. I. Suppressive effect on IgE antibody production and on IgE-mediated reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 89(2-3):136-42.
10. Yamaguchi, R., et al., 1985. Conjugation of Sendai virus with pullulan and immunopotency of the conjugated virus. *Microbiol Immunol*, 29(2):163-8.

ワクチンアレルギーを予防するために

大森啓太郎

東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門獣医分子病態治療学教室

はじめに

小動物臨床におけるワクチン接種の普及に伴って、犬および猫の感染症罹患率は減少し、感染症に伴う臨床症状の重篤化も抑制することができるようになった。このようなワクチンの恩恵により、動物病院に来院した犬や猫に対して、健康診断に伴う定期的なワクチン接種が行われるようになった。一方で、ワクチン接種率の増大と定期的なワクチン接種に伴い、犬や猫においてワクチン接種後に様々な副反応が発生するようになった。この中で、犬におけるワクチンアレルギーはその発生率が高く、臨床症状が劇的であることが知られている。特に、アレルギー反応の1つである全身性アナフィラキシーは、適切な処置を怠るとショックにより死亡する場合もある。そのようなワクチンアレルギーに関連した臨床的課題を克服するために、近年、日本を中心としてワクチンアレルギーに関する様々な研究が行われた。その結果、これまで不明であったワクチンアレルギーの発生率や臨床的特徴、発生メカニズムが明らかになった。さらに、ワクチンに含まれる原因アレルゲンも同定され、ワクチン中のアレルゲン量を減らした低アレルゲンワクチンも市販されるようになった。そこで本稿においては、現在までに明らかになっている犬のワクチンアレルギーに関する臨床的および免疫学的事象を解説するとともに、それらを基盤としたワクチンアレルギーの予防法および対処法について概説する。

ワクチンアレルギーとは

ワクチンアレルギーとは、ワクチン接種後に認められる免疫介在性副反応の1つで、免疫学におけるアレルギーの分類に準じて I~IV 型に分類されている

1-3)。ワクチン接種後に起こる II 型アレルギー反応として免疫介在性溶血性貧血や免疫介在性血小板減少症、III 型アレルギー反応としてブドウ膜炎、IV 型アレルギー反応として脳炎や神経根炎などが起こるとされている²⁾。しかし、一般的に「ワクチンアレルギー」と言った場合、ワクチン接種後に発生する I 型アレルギー反応のことを指し、臨床症状として全身性アナフィラキシーである呼吸器・循環器症状や、皮膚症状 (図 1)、消化器症状などが発現する^{4,5)} (表 1)。また、これまで I 型アレルギー反応のみがワクチンアレルギーに関与していると考えられていたが、IV 型アレルギー反応が関与する可能性も示唆されている⁵⁾。そのため、ワクチンアレルギーの定義は曖昧で、世界的に統一された基準はないのが現状である。



図 1 ワクチン接種後に顔面が腫脹したミニチュアダックスフンド (5 歳 5 ヶ月齢)。5 種混合ワクチン接種後、血管性浮腫による顔面の腫脹が認められた。

ワクチンアレルギーの発生率

日本の 573 開業動物病院を対象に、狂犬病以外のワクチン接種 57,300 回における副反応を調査した大規模研究では、1 万回のワクチン接種につき全身性アナフィラキシーの発生が 7.2 頭、皮膚症状が 42.6 頭であ

表1 ワクチンアレルギーの臨床症状

分類	臨床症状
呼吸器・循環器症状	虚脱、チアノーゼ、低血圧、低体温、呼吸困難、呼吸促迫など
皮膚症状	顔面の腫脹、浮腫、痒み、紅斑、蕁麻疹など
消化器症状	嘔吐、下痢など

った⁶⁾。一方、米国で開業医が使用している電子カルテを利用したワクチン接種後副反応に関する調査では、1万回のワクチン接種につき全身性アナフィラキシーの発生が0.65頭、心停止の発生が0.04頭、アレルギー反応（具体的な臨床症状は不明）の発生が12.1頭、蕁麻疹の発生が0.26頭と、1万回のワクチン接種につきアレルギーと考えられる副反応が13.1頭発生していた⁷⁾。また、英国で行われたワクチン接種後副反応に関する大規模調査では、1万回のワクチン接種につき全身性アナフィラキシーの発生が0.018頭、過敏反応（具体的な臨床症状は不明）が0.028頭、蕁麻疹が0.007頭であり、1万回のワクチン接種につきアレルギーと考えられる副反応が0.053頭発生していた⁸⁾。これらの結果から、日本におけるワクチンアレルギーの発生率は、米国および英国における発生率よりも高く、米国の約4倍、英国の約940倍であることが明らかとなった。

ワクチンアレルギー発症時のワクチン接種回数

ワクチンアレルギーを起こした犬85頭について調査した研究⁵⁾では、ワクチン接種回数が増えるにつれて、アレルギー反応の発症頭数が増える傾向が認められている（図2）。特に注目すべきは、初回のワクチン接種時でも、ワクチンアレルギーを起こす犬が存在することである。通常、アレルギー反応は2回目以降のアレルゲン刺激時に発生することから、これら初回ワクチン接種時にアレルギー反応を起こした犬は、後述のように、ワクチン接種前にワクチン中アレルゲンに感作されていたと考えられる。一般的に、初回のワクチンは、移行抗体が消失した数ヶ月齢の犬に対して接種されるが、このような幼若な犬においてもワクチンアレルギーが発症する可能性があることに注意する必要がある。

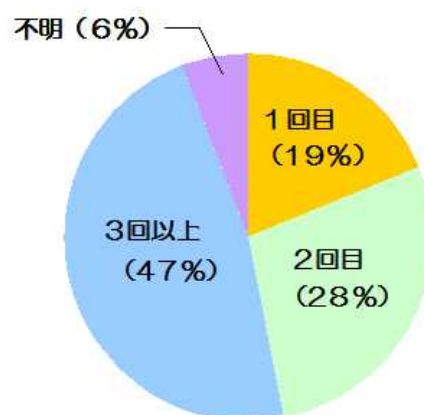


図2 ワクチンアレルギー発症時のワクチン接種回数

ワクチンアレルギーを起こしやすい犬種

日本および諸外国において、以前からミニチュアダックスフンドがワクチンアレルギーを起こしやすい犬種として考えられていた²⁾。日本においてワクチンアレルギーの臨床症状および発現様式を調べた小規模研究では、ワクチンアレルギーを起こした犬の36.5%がミニチュアダックスフンドであった⁵⁾。また、その後に行われた大規模調査においても、ワクチン接種後に全身性アナフィラキシーを起こした犬の約30%がミニチュアダックスフンドであった⁶⁾。しかし、これら日本で行われた調査では、犬種ごとのワクチンアレルギー発生率を算出できていない。そのため、単純に日本におけるミニチュアダックスフンドの飼育頭数が多いことを反映した結果である可能性は否定できない。前述の米国で行われたワクチン接種後副反応に関する調査では、小型犬種にその発生が多い傾向が認められ、なおかつダックスフンドの発生率が最も高かったことが報告されている⁷⁾。一方、英国の調査ではミニチュアダックスフンドにアレルギー反応の発生率が高いことは報告されていない⁸⁾。これら諸外国における調査では、接種したワクチンが日本のものとは異なり、また、アレルギー反応だけではなく、副反応全体として犬種ごとの発生率を算出している。したがって、現在のところワクチンアレルギーを起こしや

すい犬種の特定には至っていない。しかしながら、米国および英国において報告されたワクチン接種後副反応の多くがアレルギー反応であることを考えると、小型犬種にアレルギー反応の発生率が多いことは事実であるかもしれない。小型犬種にワクチン接種後副反応やアレルギー反応が多いメカニズムとして、いくつかの小型犬種がこれらの反応を起こしやすい遺伝的素因を持っている可能性が考えられる。また、小型犬種においては、体重あたりの接種ワクチン量およびアレルゲン量が大型犬種よりも多くなることも原因の1つとして考えられる⁷⁾。

ワクチンアレルギーを起こしやすいリスク要因

日本におけるワクチン接種後副反応に関する大規模調査では、全身性アナフィラキシーを起こしやすい統計学的に有意なリスク要因は検出されなかった。しかしながら、2~9ヶ月齢の若齢犬および5kg未満の小型犬において、全身性アナフィラキシーの発生が多い傾向が認められた⁶⁾。米国における調査では、前述の小型犬に加え、去勢オスや避妊メス、1~3歳齢の若い成犬、および複数のワクチンを同時接種した犬において副反応（アレルギー反応を含む）の発生率が有意に高かったことが報告されている⁷⁾。英国における調査では、混合ワクチン接種群においてアナフィラキシーの発生率が有意に高かったことが報告されている⁸⁾。これら日本および諸外国における疫学調査の結果と、後述の牛肉アレルギーを含め、ワクチン接種後副反応やアレルギー反応の発症リスクをまとめると表2のようになる。

表2 ワクチン接種後副反応（アレルギー反応を含む）のリスク要因

小型犬種（ミニチュアダックスフンド?）
混合ワクチンの接種
複数のワクチンの同時接種
若齢の成犬（1~3歳齢前後）
去勢オスおよび避妊メス
牛肉アレルギーの犬

ワクチンアレルギーの発現パターン

犬のワクチンアレルギーには、2つの発現パターンが存在することが知られている⁵⁾。1つは即時型反応で、ワクチン接種後数分から60分で発現し、全身性ア

ナフィラキシーと考えられる呼吸器・循環器症状と皮膚症状を発症する。特に全身性アナフィラキシーは、ワクチン接種後5分以内に発生するケースが最も多いことが明らかとなっている^{5,6)}。もう1つは非即時型反応で、ワクチン接種後1時間から24時間、あるいはそれ以降の時間で発現し、皮膚症状を主体とする（図3）。非即時型反応では呼吸器・循環器症状は起こらない。消化器症状は呼吸器・循環器症状や皮膚症状と併発することが多いため、即時型および非即時型反応の両方において発現する。臨床上これら2つの発現パターンを理解することは極めて重要である。実際にワクチンを接種する際、ワクチン接種後1時間（特に5分以内）は死に至る可能性のあるアナフィラキシーショックの発現を監視すべきであり、ワクチンを接種した日から少なくとも1日は、顔面の腫脹や皮膚の発赤、痒みといった皮膚症状や消化器症状が発現する可能性があることを飼い主に伝えるべきである。

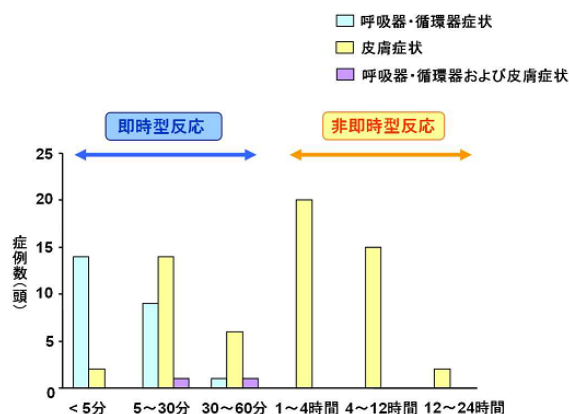


図3 ワクチンアレルギーの2つの発現パターン。即時型反応はワクチン接種後数分から60分で発現し、アナフィラキシーショックと考えられる呼吸器・循環器症状と皮膚症状が現れる。非即時型反応はワクチン接種後1時間から24時間以降に発現し、皮膚症状を主体とする。消化器症状は即時型反応および非即時型反応のいずれのタイプにおいても認められる。

ワクチンアレルギーの発症メカニズム

ワクチンアレルギーの発現パターンから、即時型反応にはIgE介在性のI型アレルギー反応が関与し、非即時型反応にはTリンパ球介在性のIV型アレルギー反応が関与すると考えられている。実際、ワクチン接種後に即時型アレルギー反応を起こした犬の血清中には、ワクチンに対するIgE抗体が検出され、その病態にI型アレルギー反応が関与することが明らかとなっている⁹⁾（図4）。一方、非即時型アレルギー反応を起こした犬において、ワクチンに対するT細胞の増殖反

応を検討した研究はないため、非即時型反応におけるIV型アレルギー反応の関与は証明されていない。しかしながら、ワクチン接種後非即時型アレルギー反応を起こしたヒトにおいては、Tリンパ球がその病態に関与することが報告されている^{10,11)}ことから、犬にも同様の病態が存在することが推測される。興味深いことに、非即時型反応を起こした犬の一部においてもワクチンに対するIgE抗体が検出されている¹²⁾。これらの結果を考慮すると、ワクチンに対するIgE抗体を測定することにより、即時型反応を起こす犬と非即時型反応を起こす犬の一部を、ワクチン接種前のある程度予測できる可能性があり、これらは今後の重要な検討課題である。

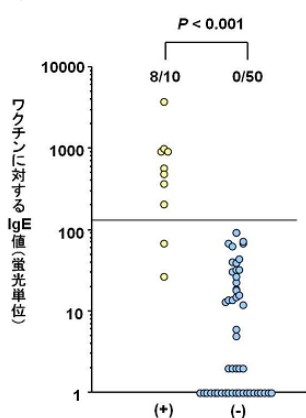


図4 ワクチンに対する特異的IgE抗体値。(+)：ワクチン接種後に即時型アレルギー反応を起こした犬(10頭)、(-)：ワクチン接種後にアレルギー反応を起こさなかった犬(陰性対照、50頭)。ワクチン接種後即時型アレルギー反応を起こした犬10頭中、8頭においてワクチン特異的IgE抗体が検出された。一方、ワクチン接種後にアレルギー反応を示さなかった陰性対照の50頭においては、ワクチンに対するIgE抗体は低値であり、両群に有意差が認められた($P < 0.001$)。

ワクチン中のアレルゲン成分

ワクチン中に含まれるアレルゲン解析から、即時型のワクチンアレルギーを起こした犬の大部分が、ワクチン中に混入している牛胎子血清(FCS)に感作されIgE抗体を産生していることが明らかとなった⁹⁾。さらに、FCS成分中のアレルゲンを詳細に解析した研究では、牛血清アルブミン(BSA)を含む様々なFCS成分がワクチンアレルギーを起こした犬のIgE抗体と結合することが報告されている¹²⁾。また、少数ではあるが、ワクチンに安定化剤として含まれているゼラチンおよびカゼインに対しIgE抗体を産生し、アレルギーを発症した犬も存在する⁹⁾。これらの結果から、BSAを含む様々なFCS成分、そして安定化剤としてワクチン

中に含まれているゼラチンおよびカゼインなど、市販のワクチン中に混入または含有されている牛由来タンパク質が、ワクチンアレルギーを引き起こすワクチン中の主要な原因アレルゲンであると考えられる。

なぜワクチンに牛由来タンパク質が混入しているのか？

ワクチンアレルギーの主要な原因アレルゲンであるFCSは、ウイルスを増殖させるために必要な培養細胞に使用する培養液に含まれている。一方、BSAはFCSの成分の1つであるだけでなく、レプトスピラを増殖させるために用いる培地中に単独でかつ多量に含まれている。したがって、FCSおよびBSAは、これら2つの経路からワクチンに混入しているものと考えられる。市販の犬用ワクチン、特に接種頻度の高い混合ワクチン中には、ワクチン1本あたり約60 μ g~4mgという多量のBSAが含まれていることが明らかとなっている⁹⁾(図5)。ヒト用ワクチンにおいては、WHOによりワクチン中のBSA量を50ng/dose以下にすることが1つの指針として定められている¹³⁾ことから、犬用混合ワクチンにはこの基準をはるかに上回る1200倍~8万倍のBSAが混入していることになる(図5)。ヒト用ワクチンを製造する際は、濾過や遠心などの精製工程を徹底することで、ワクチン中に動物由来タンパク質や不純物が残存しないようにしている。一方、犬用ワクチンにおいては、このような製造過程がないために、FCSやBSAなどの牛由来タンパク質がワクチンに多量に含有されることになる。

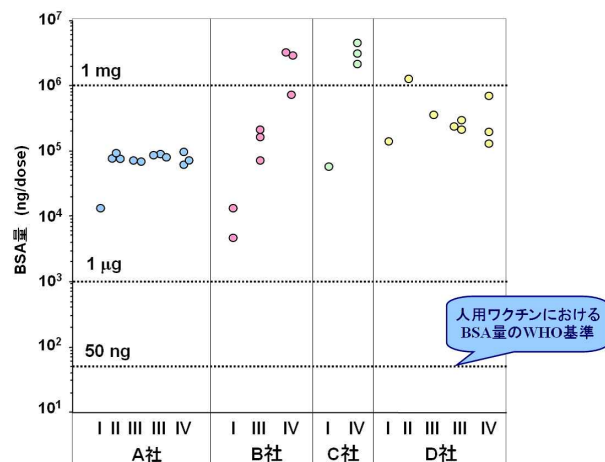


図5 日本において市販されている犬用ワクチン中のBSA量(2001年のデータ)。I：単価生ワクチン、II：単価不活化ワクチン、III：混合生ワクチン、IV：混合生・不活化ワクチン。A-D：ワクチン製造会社

ワクチンアレルギーと食物アレルギーの関係

犬において食物アレルギーを起こす主要な原因食物の1つとして牛肉が挙げられる^{14,15)}。牛肉、ラム肉、牛乳に対し食物アレルギーを発症した犬において、牛由来アレルゲン成分を解析した研究では、牛 IgG が主要なアレルゲンであることが報告されている¹⁶⁾。また、1例ではあるが、牛肉アレルギーの犬において、牛肉に含まれる BSA がアレルゲンであることも報告されている¹⁷⁾。この症例において興味深い事実は、市販のワクチンを用いて皮内反応を行ったところ、ワクチンに対する陽性反応が認められたことである（データ未発表）。さらに、ワクチンを用いた皮内反応実施後に、ワクチン接種後アレルギー反応において発症するような顔面の腫脹も認められた。残念ながら、本症例のワクチン接種歴は不明であったため、皮内反応におけるワクチンに対する陽性反応と皮内反応後の顔面の腫脹が、過去のワクチン接種に起因するものであるかは定かではない。しかしながら、ワクチン中のアレルゲン成分と、牛肉に含まれるアレルゲン成分に関する解析結果から、これまで全く異なるアレルギー反応であると考えられていたワクチンアレルギーと牛肉アレルギーに、何らかの関連性があることが考えられる（図6）。一般的には、健常犬にワクチンを接種することで、ワクチン中アレルゲンに対する感作が成立し、感受性を有する個体において2回目以降のワクチン接種時にワクチンアレルギーが発症すると考えられる。それ以外にも、ワクチン接種により牛由来タンパク質に対する感作が成立し、牛肉を摂取した際にアレルギー反応が起こる可能性が考えられる。また、食物として牛肉を摂取することにより、BSA を含む牛肉成分に対する感作が成立し、牛由来タンパク質を大量に含む市販のワクチンを接種した際に、アレルギー反応が起こる可能性もある（図7）。これらの可能性は未だ推測の段階ではあるが、なぜ初回ワクチン接種の際にアレルギー反応を起こす犬が存在するのか、また、なぜ食物アレルギー、とくに牛肉アレルギーの犬が多いのかという臨床的な疑問に対する答えになる可能性がある。

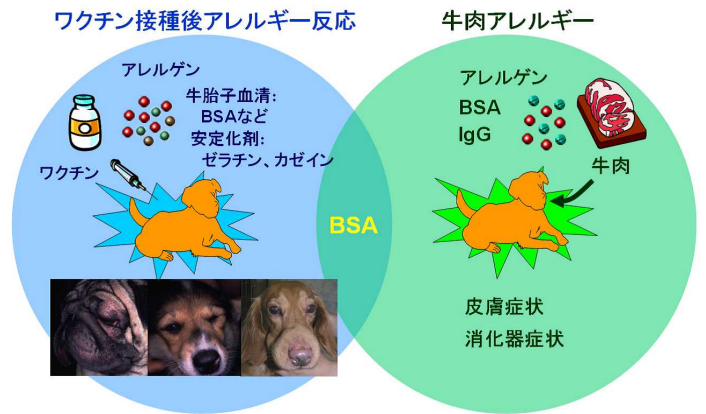


図6 ワクチンアレルギーと牛肉アレルギーの関係。ワクチンアレルギーと牛肉アレルギーは、共通する原因アレルゲンである BSA を介して臨床的に関連している可能性がある。



図7 ワクチンアレルギーと牛肉アレルギーの推測される発現様式。①ワクチン接種によりワクチン中アレルゲンに対する感作が成立し、感受性を有する個体において2回目以降のワクチン接種時にワクチンアレルギーが発症する可能性、②ワクチン接種により牛由来タンパク質に対する感作が成立し、牛肉を摂取した際にアレルギー反応が起こる可能性、③食物として牛肉を摂取することにより、BSA を含む牛肉成分に対する感作が成立し、牛由来タンパク質を大量に含む市販のワクチンを接種した際にアレルギー反応が起こる可能性が考えられる。

ワクチンアレルギーの予防法

ワクチンアレルギーの原因は、ワクチンに含まれる牛由来タンパク質である。したがって、犬用ワクチンからこれら牛由来タンパク質を取り除くことができれば、理論的にワクチンアレルギーの発生率を減少させることができると予想される。実際ヒトにおいては、水痘ワクチンに含まれていたワクチンアレルギーの原因タンパク質であるゼラチンを除去することで、ワクチンアレルギーの発生率が、1万回のワクチン接種につき1.16回であったものが、ゼラチンを含まないワク

表 3 ワクチンアレルギーのリスク要因を持つ犬に対するワクチン接種時の対処法

飼い主に対する十分なインフォームドコンセント
ワクチン接種の必要性の判断
- コアワクチンとノンコアワクチン
- 追加接種の間隔：1年に1回（日本）または3年に1回（WSAVA）
接種ワクチンの選択
- アレルゲン量：低アレルゲンワクチン<不活化レプトスピラを含まないワクチン<不活化レプトスピラ含有ワクチン
ワクチン液を用いた皮内反応
接種後の観察（最低1時間）
アレルギー反応発症後の迅速な対応

チンを接種することで0.038回まで減少したことが報告されている¹⁸⁾。犬においては、(株)微生物化学研究所（京都微研）より、BSA量を1 μ g/ml以下にした低アレルゲンワクチン（キャナイン-6II、キャナイン-9IIなど）が市販されている。これらの低アレルゲンワクチンを初回から接種することで、ワクチン中の牛由来タンパク質に対する感作が制限され、結果としてワクチンアレルギーの発生率が減少することが期待される。しかしながら、これら低アレルゲンワクチンにおいても注意が必要である。以前にワクチンアレルギーまたは牛肉アレルギーを発症し、牛由来タンパク質に対するIgE抗体が産生されているような個体においては、すでに感作が成立し感受性が高まっているため、アレルゲン量が0ではない低アレルゲンワクチンを接種しても、ワクチン中の微量なアレルゲンでワクチンアレルギーを発症する可能性は否定できない。このように、低アレルゲンワクチンはワクチンアレルギーの発症を100%予防するものではないことに留意する必要がある。低アレルゲンワクチンに関する臨床上の有効性に関しては、今後の研究に基づいた詳細な検討が必要である。

ワクチンアレルギーの対処法

実際にワクチンアレルギーを起こした犬に対しては、適切な治療を行う必要がある。ワクチン接種後に全身性アナフィラキシー反応である呼吸器・循環器症状を示した犬に対しては、エピネフリンの投与を中心とする緊急の対応が必要である。全身性アナフィラキ

シーは死に至る可能性があることから、薬剤の投与量の確認を含め、迅速な対応ができるよう病院内における日頃の周知・徹底および訓練が重要である。一方、ワクチンアレルギーとして、皮膚症状や消化器症状を起こした犬に対しては、抗炎症量のグルココルチコイドの投与が有効であると考えられる。

臨床医を悩ませる課題の1つとして、表2に挙げたワクチンアレルギーのリスク要因を持つ個体に対してワクチンを接種する場合や、これまでのワクチン接種時にワクチンアレルギーを起こした犬に対して飼い主がワクチン接種を希望した場合に、どのように対応するかという問題がある。この問題に対する明確な指針は存在しないが、これまでの研究成果やヒトにおける対処法に基づいて、いくつかの対策が考えられる（表3）。まず第1に、ワクチン接種の必要性を考慮する必要がある。日本においては、成犬に対して1年に1回のワクチン追加接種が慣例的に行われている。しかし、世界小動物獣医師会（WSAVA）のワクチネーションガイドライングループは、免疫持続時間に基づいて、コアワクチン*¹であるジステンパーウイルス、パルボウイルス、アデノウイルス生ワクチンの成犬に対する追加接種については、3年（あるいはそれ以上の年数）に1回のワクチン接種を推奨している（不活化ワクチンやノンコアワクチン*¹については1年に1回の追加接種を推奨）¹⁹⁾。そのため、前回のワクチン接種時期や、必要に応じて感染病原体に対する抗体価を測定するなどして、今回のワクチン接種が本当に必要であるか否かを検討する必要がある。次に、実際にワクチンを接種する必要がある場合や飼い主が希望した場

*¹ コアワクチンとノンコアワクチン：コアワクチンとは、全ての犬に接種することが推奨されているワクチンで、犬ジステンパーウイルス、犬パルボウイルス、犬アデノウイルス、狂犬病ウイルスに対するワクチンが該当する。一方ノンコアワクチンとは、コアワクチン以外のワクチンで、必要に応じて接種が選択されるワクチンのことである¹⁹⁾。

合、飼い主に対して、ワクチンアレルギー、特に全身性アナフィラキシーに関する十分なインフォームドコンセントが必要となる。接種するワクチンの種類も臨床医を悩ませる問題であるが、市販の犬用ワクチン中には、前述の低アレルゲンワクチン以外、どのメーカーのワクチンにも多量の牛由来タンパク質が含有されている。そのため、前回接種したワクチンのメーカーとは異なるメーカーのワクチンを接種しても、ワクチンアレルギーの発症リスクは同等であると考えられる。しかしながら、アレルゲンの一つである BSA 量に関しては、低アレルゲンワクチン＜不活化レプトスピラを含有しない混合ワクチン＜不活化レプトスピラを含有する混合ワクチンの順に多くなることから、これを指標に接種するワクチンを選択しても良いと考えられる。ただし、前述のように低アレルゲンワクチンを選択した場合においても、ワクチンアレルギーの発症を 100 % 予防するものではないことに注意が必要である。ヒトにおいては、ワクチン接種前に、ワクチンアレルギーを発症する可能性がある感受性を有する患者（卵アレルギーなど）に対して、ワクチン液の階段希釈液を用いた皮内反応を行い、陽性反応が出ないことを確認してから投与することがある。犬においてもこの方法は有効だと考えられる。今後の検討が必要ではあるが、少なくともワクチン原液を 0.05 ml 皮内に注射し、15 分後に発赤や膨疹の有無を確認して、陰性の場合のみワクチンを接種すれば、安全性は高まるものと考えられる。これら一連の過程を経て実際にワクチンを接種した後は、最低 1 時間動物を観察し、全身性アナフィラキシー等が発生した場合は前述のとおり迅速な対応を行う。小動物臨床においては、ワクチンアレルギー発症予防のため、ワクチンとグルココルチコイドの同時接種やワクチン接種前のグルココルチコイドの投与が慣例的に行われている場合がある。現在のところ、グルココルチコイドの同時または事前投与によるワクチンアレルギーの発症予防に関しては、その有効性を検証した科学的データはない。理論的には、皮膚症状や消化器症状の発症予防に対してグルココルチコイドが有効である可能性はあるが、死に至る可能性のある全身性アナフィラキシー反応に対しては、グルココルチコイド単独での効果は限定的であると推測され

る。さらに最も重要な点として、グルココルチコイドの投与により、生体の免疫反応が抑制され、感染病原体に対する免疫の獲得というワクチン本来の目的が損なわれてしまう可能性がある。これらの理由から、筆者はワクチンアレルギーを予防するためのワクチンとグルココルチコイドの同時接種やワクチン接種前のグルココルチコイドの投与を推奨していない。

おわりに

犬におけるワクチンアレルギーの実態が明らかになり、犬用低アレルゲンワクチンも販売されるに至った。市販の犬用低アレルゲンワクチンをうまく利用して、今後、ワクチンアレルギーの発症を予防していくことが極めて重要であると考えられる。同時に、臨床医はワクチンアレルギーの病態メカニズムや発現パターンを正しく理解して、そこから予想されるリスクを飼い主へ適切に説明し、ワクチン接種後にアナフィラキシーやアレルギー反応が発生した場合は適切に対処できる体制を常に整えておく必要がある。

参考文献

1. Brooks, R., 1991. Adverse reactions to canine and feline vaccines. *Aust Vet J*, 68:342-344.
2. Greene, C.E., 1998. Immunoprophylaxis and Immunotherapy. in *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (ed. Greene, C.E.) :717-750. (WB Saunders, Philadelphia).
3. Roth, J.A., 1999. Mechanistic bases for adverse vaccine reactions and vaccine failures. *Adv Vet Med*, 41:681-700.
4. Ohmori, K., et al., 2002. A retrospective study on adverse reactions to canine vaccines in Japan. *J Vet Med Sci*, 64:851-853.
5. Ohmori, K., et al., 2005. Suspected allergic reactions after vaccination in 85 dogs in Japan. *Vet Rec*, 156:87-88.
6. Miyaji, K., et al., 2012. Large-scale survey of adverse reactions to canine non-rabies combined vaccines in Japan. *Vet Immunol Immunopathol*, 145:447-452.
7. Moore, G.E., et al., 2005. Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 227:1102-1108.
8. Gaskell, R.M., Gettinby, G., Graham, S.J. & Skilton, D., 2002. Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination. *Vet Rec*, 150:126-134.
9. Ohmori, K., et al., 2005. IgE reactivity to vaccine components in dogs that developed immediate-type allergic reactions after vaccination. *Vet Immunol Immunopathol*, 104:249-256.

10. Kumagai, T., et al., 1997. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol*, 100:130-134.
11. Taniguchi, K., Fujisawa, T., Ihara, T. & Kamiya, H., 1998. Gelatin-induced T-cell activation in children with nonanaphylactic-type reactions to vaccines containing gelatin. *J Allergy Clin Immunol*, 102:1028-1032.
12. Ohmori, K., Masuda, K., DeBoer, D.J., Sakaguchi, M. & Tsujimoto, H., 2007. Immunoblot analysis for IgE-reactive components of fetal calf serum in dogs that developed allergic reactions after non-rabies vaccination. *Vet Immunol Immunopathol*, 115:166-171.
13. WHO., 1994. Requirements for measles, mumps, and rubella vaccines and combined vaccine (live). in *WHO Technical Report Series*, Vol.840:109-117.
14. Ishida, R., Masuda, K., Kurata, K., Ohno, K. & Tsujimoto, H., 2004. Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *J Vet Intern Med*, 18:25-30.
15. Jeffers, J.G., Meyer, E.K. & Sosis, E.J., 1996. Responses of dogs with food allergies to single-ingredient dietary provocation. *J Am Vet Med Assoc*, 209:608-611.
16. Martin, A., Sierra, M.P., Gonzalez, J.L. & Arevalo, M.A., 2004. Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse food reactions to lamb, beef and cow's milk. *Vet Dermatol*, 15:349-356.
17. Ohmori, K., et al., 2007. Identification of bovine serum albumin as an IgE-reactive beef component in a dog with food hypersensitivity against beef. *J Vet Med Sci*, 69:865-867.
18. Ozaki, T., et al., 2005. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine*, 23:1205-1208.
19. Day, M.J., Horzinek, M.C. & Schultz, R.D., 2010. WSAVA guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J Small Anim Pract*, 51:1-32.

犬の皮内反応試験におけるハウスダストマイトの希釈濃度の検索

藤村正人

ふじむら動物病院

KEY WORDS : 犬、皮内反応試験、希釈濃度、ハウスダストマイト

概要

犬においてハウスダストマイト抗原 (*D.farinae* と *D.pteronyssinus* の混合抗原液) を用いた皮内反応を行い、皮内反応が陽性となる抗原濃度の閾値を検討した。グループ I は、ハウスダストマイトが原因の犬アトピー性皮膚炎の症例でハウスダストマイト抗原 (*D.farinae* と *D.pteronyssinus* の混合抗原液) を用いた減感作療法により症状が改善した犬 11 例であり、疾患対照として、グループ II は、食物除去試験により症状が改善し、その後の誘発試験で症状の再燃を確認した食物アレルギーの犬 11 例とした。ハウスダストマイト抗原による皮内反応試験の陽性反応は、グループ I では総ての症例で確認されたが、グループ II では総ての症例で確認されなかった。グループ I でのハウスダストマイト混合抗原の希釈濃度と減感作療法改善症例との関係は、10 倍希釈 (1:1000w/v) 11/11 (100 %)、50 倍希釈 (1:5000w/v) 11/11 (100 %)、100 倍希釈 (1:10000w/v) 9/11 (82 %)、500 倍希釈 (1:50000w/v) 6/11 (55 %) であった。

Abstract

The threshold of the diluted concentration of house dust mite antigen (mixed extract antigen of *D.farinae* and *D.pteronyssinus*) in intradermal skin test was retrieved. Group I were 11 dog's to improved by hyposensitization with house dust mite antigen (mixed extract antigen of *D.farinae* and *D.pteronyssinus*). Control group II were 11 dog's to improved by elimination diet and relapsed by provocation diet. It was not confirmed to all the cases of group II though the positive reactions of in house dust mite antigen that was confirmed to all the cases of group I. All the cases of group I were confirmed to improvement of clinical sign by hyposensitization with house dust mite mixed antigen. The relation of diluted concentration of house dust mite mixed antigen and hyposensitization improvement cases, 10 time of dilution (1:1000w/v) 11/11 (100 %), 50 time of dilution (1:5000w/v) 11/11 (100 %), 100 time of dilution (1:10000w/v) 9/11 (82 %), 500 time of dilution (1:50000w/v) 6/11 (55 %).

はじめに

犬アトピー性皮膚炎 (CAD : Canine Atopic dermatitis) の感作抗原の検査には、皮内反応試験と血清特異的 IgE 検査がある¹⁻⁴⁾。両検査には利点と欠点があるが、欧米の獣医皮膚科専門医には、主として両検査による併用が好まれている¹⁾。CAD の感作抗原とし

てハウスダストマイト (House Dust Mite : HDM) 家ダニが主要であると考えられている^{1,5)}。犬の HDM のメジャーなダニとして *Dermatophagoides farinae* (Df) と *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) の 2 種類がある^{1,5)}。

皮内反応の陽性検出における誤った閾値濃度は、

誤った診断に通じる。それによって選択される減感作療法は、さらに誤った治療となってしまふ。皮内反応試験の陽性閾値の設定は過去にも報告があり、いずれも臨床診断と皮内試験の比較だった。これらの臨床診断は曖昧な面があるため、より正確に HDM が原因である症例を集めるためには、ダニの曝露もしくは、実際にダニ抗原を用いた減感作療法で改善した症例がベストになる。この研究では、減感作療法の改善症例を選択することにより、過去の適正閾値と本研究の閾値を比較した。

材料と方法

1. 症例の選択

症例はアレルギー性皮膚炎を主訴とした犬 22 例で、2001 年 6 月から 2004 年 5 月までの期間、ふじむら動物病院（大阪府箕面市）に来院したもので外部寄生虫の除外診断治療、ノミ駆除、膿皮症、マラセチア等の二次感染が治療されたものである。症例の犬種は表 1 に記載した。その後、低アレルギー食（除去食は市販処方食*¹）で症状の改善を示し元の食事で再燃する食物有害反応をグループ II（11 例）とした。グループ I（11 例）は、Prélaud の診断基準⁶）に合致し、治療過程で副腎皮質ステロイド剤の中止で再燃した。さらに、皮内反応試験から HDM を感作抗原とし、全例減感作療法を実施し臨床症状が改善したことから HDM による CAD と診断された。

2. 皮内反応試験

皮内反応試験は、HDM による減感作療法前に実施された。鎮静（キシラジン 0.15mg/kg 静脈注射、アトロピン 0.004mg/kg 筋肉注射、キシラジン投与 20 分前）下で各抗原（Greer 社、米国）を 0.05ml 皮下に注射した¹⁻³）。ハウスダストマイト抗原は、*Dermatophagoides farinae* と *Dermatophagoides pteronyssinus* の混合液（1:100 w/v）を使用し、上記の陰性対照に使用した希釈液で 10 倍（1:1000 w/v）、50 倍（1:5000 w/v）、

100 倍（1:10000 w/v）、500 倍（1:50000 w/v）に希釈し、皮内反応試験に使用した。犬の胸郭外側の腹側を毛刈りした後に、50 μ l に希釈された各抗原の溶液はツベルクリンシリンジ（Terumo Corporation, Tokyo, Japan）で皮内注射した。皮膚反応の程度は、0.0275mg/ml に希釈したヒスタミン燐酸塩溶液を陽性対照（スコア + 4、膨疹の直径 15mm）として、また 0.9 % 塩化ナトリウムと 0.4 % フェノールを含む希釈液を陰性対照（スコア 0）として反応を 6 段階で示した⁴）。判定は 30 分以内に実施し、膨疹の大きさで陽性対照と陰性対照の中間点より大きいもの（+ 3、+ 4、+ 5）を陽性とし、中間点より小さいもの（-、+ 1、+ 2）を陰性とした。2-3 + は陰性とした。

3. 減感作療法

皮内反応試験で陽性であった HDM 抗原（Df、Dp 混合液）が用いられた。プロトコールと手技および効果判定は過去の報告に準じた⁷）。減感作療法の効果の評価は、臨床症状の改善率を著効（76-100 %）、有効（51-75 %）、効果不十分（26-50 %）、無効（0-25 %）の 4 段階とし簡素化した。効果判定の期間は 1 年間とした¹）。

結果

HDM による CAD グループ I では、各希釈液における陽性率は 10 倍希釈液で 11/11（100 %）、50 倍希釈液で 11/11（100 %）、100 倍希釈液で 9/11（82 %）、500 倍希釈液で 6/11（55 %）であった。10 倍希釈液で陽性反応を示した 11 例では、膨疹の大きさ 5 + が 6 例、4 + が 4 例、3 + が 1 例で 11 例総てが陽性と判断した。2 + 以下の陰性はなかった。50 倍希釈液の 11 例では、5 + が 5 例、4 + が 5 例、3 + が 1 例で 11 例総てが陽性と判断した。2 + 以下の陰性はなかった。100 倍希釈液の 11 例では、5 + が 1 例、4 + が 3 例、3 + が 5 例で 9 例を陽性と判断し、2-3 + が 1 例、1 + が 1 例、合計 2 例を陰性と判断した。500 倍希釈液の

*¹ (1) Aminoprotect Care Nosan Corporation, Tsukuba, Ibaraki, Japan (2) Prescription Diet z/d ULTRA Allergen-Free Canine, Hill's Colgate (JAPAN) Ltd., Tokyo, Japan (3) Egg and RICE, Hill's Colgate (JAPAN) Ltd., Tokyo, Japan (4) SENSITIVITY Control Blue Whiting & Tapioca, Royal Canine Japan, Tokyo, Japan (5) SENSITIVITY Control Cod & Rice, Royal Canine Japan, Tokyo, Japan (6) SENSITIVITY Control Capelin Blue & Tapioca, Royal Canine Japan, Tokyo, Japan または自家製食として単一の成分がコンプレクションで鶏肉、豚肉、米、補助療法として Aminoleban EN, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

11例では、5+が1例、4+が3例、3+が2例で6例を陽性と判断し、2-3+が2例、2+が2例、1+が1例、合計5例を陰性と判断した。

CAD グループ I における減感作療法の効果は、著効 (76-100%) が6例、有効 (51-75%) が5例で11例全例有効と判断した。効果不十分 (26-50%) の無効は0例だった。食物有害反応犬グループ II では、HDM 10~500倍各希釈で総て陰性であった。10倍希釈液の11例では、膨疹の大きさ2+が1例、1+が2例、-が8例で11例総てが陰性と判断した。陽性例はなかった。50倍希釈液の11例では、2+が1例、

1+が2例、-が8例で11例総てが陰性と判断した。陽性例はなかった。100倍希釈液の11例では、1+が3例、-が8例で11例総てが陰性と判断した。陽性例はなかった。500倍希釈液の11例では、2+が2例、1+が3例、-が6例で11例総てが陰性と判断した。陽性例はなかった。

50倍希釈液におけるグループ I とグループ II 間の有意差は、 $P < 0.005$ だった。グループ I における HDM 混合抗原を用いた減感作療法は、全例臨床症状の改善を確認した。上記の結果は表 1 に記載した。

表 1-1 グループ I における HDM 混合抗原を用いた皮内反応試験の希釈濃度の比較

犬種	陰性 対照	ヒスタミン 対照	HDM10 1:1000w/v	HDM50 1:5000w/v	HDM100 1:10000w/v	HDM500 1:50000w/v	減感作効果
1 シーズー	—	5+	5+	5+	4+	4+	有効
2 R・レトリバー	—	3+	5+	4+	3+	2-3+	著効
3 バーニーズ	—	3+	5+	5+	3+	3+	有効
4 マルチーズ	—	3+	4+	4+	5+	5+	著効
5 コーギー	—	3+	5+	5+	4+	2+	著効
6 柴犬	—	4+	4+	3+	2-3+	2-3+	有効
7 ボストン・テリア	—	3+	3+	4+	3+	4+	著効
8 ウェスティー	—	3+	5+	5+	1+	2+	著効
9 柴犬	—	3+	5+	5+	4+	4+	著効
10 ウェスティー	—	4+	4+	4+	3+	1+	有効
11 柴犬	—	3+	4+	4+	3+	3+	有効
陽性数			11/11	11/11	9/11	6/11	
一致比率			100 %	100 %	82 %	55 %	

表 1-2 グループ II における HDM 混合抗原を用いた皮内反応試験の希釈濃度の比較

犬種	陰性 対照	ヒスタミン 対照	HDM10 1:1000w/v	HDM50 1:5000w/v	HDM100 1:10000w/v	HDM500 1:50000w/v
1 A・コッカ	—	4+	2+	2+	—	—
2 フレンチ・ブル	—	4+	1+	—	1+	2+
3 M・ダックス	—	4+	—	—	—	—
4 チワワ	—	4+	—	1+	1+	1+
5 フレンチ・ブル	—	4+	1+	1+	1+	1+
6 ウェスティー	—	4+	—	—	—	—
7 ワイヤー・F・T	—	4+	—	—	—	—
8 M・ダックス	—	4+	—	—	—	—
9 ケアーン・テリア	—	3+	—	—	—	—
10 M・ダックス	—	4+	—	—	—	2+
11 フレンチ・ブル	—	5+	—	—	—	1+
陽性数			0/11	0/11	0/11	0/11
比率			0 %	0 %	0 %	0 %

※ R・レトリバー=ラブラドル・レトリバー A・コッカ=アメリカン・コッカスパニエル
M・ダックス=ミニチュア・ダックスフンド フレンチ・ブル=フレンチ・ブルドッグ

考察

CADには難治性の症例があるが、特にHDMが原因になる場合が多い^{1,7-11)}。高温多湿の環境において、HDMによるAD(人間)とCAD(犬)はダニが発生しやすい梅雨に発症し始めるが、機密性の高い現代住居環境では年中発症していると推測される^{12,13)}。このHDMによるCADの検査の一つとして皮内反応試験があるが、これはあくまでも感作抗原の選択であって確定診断ではない。しかし、CADの組織病理所見¹⁴⁾、CADにおけるHDMの進入経路^{15,16)}や、皮膚表面におけるサイトカインの変化¹⁷⁾の報告から、CADのHDMの進入ルートのひとつとして皮膚表面が重要であることが示唆された。このため、感作抗原の検査に由来から行われてきた皮内反応試験が再評価されるのではないかと考えられた。

皮内反応試験でCADの原因がHDMと推測される症例で、減感作療法の改善からCADの原因がHDMであると確定された症例をグループIとした。本研究の結果からHDM混合抗原(DfとDp)を皮内反応試験に用いる際には、50倍希釈(1:5000w/v)が閾値濃度、つまり適当な希釈濃度であると考えられた。しかし、本研究の結果に対してCondnerらは、HDM混合抗原50倍希釈(1:5000w/v)を使用し、健康犬(N=12)で58%も陽性結果であったことから閾値濃度は500倍希釈(1:50000w/v)が適当ではないかと報告している³⁾。Condnerらの報告では、皮内反応試験にHDM混合抗原50倍希釈(1:5000w/v)を用いた場合、HDMによるCADを診断できるが健康犬に対して約5割も誤った陽性と判断してしまうことになる。また、この研究では使用抗原液のメーカーの記載はなかった。次にHillierらは、DfとDpの個々の抗原で1:50000w/v(500倍希釈)濃度が推薦され、混合抗原1:25000w/v(250倍希釈)の使用は不適當であるとした^{18,19)}。その理由は、臨床診断されたCADグループでのDfとDpの個々の抗原の陽性に対するHDM混合抗原(DfとDp)が感度75%、特異性96%、精度83%で各々の抗原の検査に対して混合抗原が同じくらい正確な方法でなかったからであった。

ACVD task forceでは、CADを診断する臨床基準の定義は存在するがどのシステムも完全ではなく、た

とえPrélaidの基準でも20%は診断を誤ると指摘している⁶⁾。つまり、CondnerらとHillierらの過去2つの報告において選択された症例は臨床的にCADと診断されたグループに対して、本報告での選択症例は実際にHDM抗原による減感作療法で改善を確認した症例を用いたことになった。また、Condnerらに起用された正常犬が環境内においてHDMに感作されていた可能性もあったかも知れない。

最近の報告では、臨床的にCADの症状や病歴のない17例の実験用ビーグル犬で4種類のダニにおける皮内試験とIgEの濃度が評価された²²⁾。この研究の結論では、250PUN/ml(希釈濃度として10倍)が無症候性感作の可能性が強いため適切な閾値は250PUN/ml(希釈濃度として20倍)であるとしている。これらの報告は、本研究の指摘する希釈濃度50倍に近い結果であった。

今回、対照グループとして食物有害反応群が選択されたが、HDMによるCADと食物有害反応犬の臨床診断の分別は困難であると指摘されている²⁰⁾。このことから、この2つのグループは全く違う病態であるが臨床症状と非季節性から診察室内での見分けは困難で、さらに合併している場合は複雑となる。本研究の結果では、グループIIの食物有害反応群では皮内反応試験におけるHDM抗原は全て陰性であった。この結果から皮内反応試験におけるHDM混合抗原50倍希釈(1:5000w/v)の使用は、これらの病態の診断の情報の一助になることが判った。

今回の研究での結果は皮内反応試験に限らず、*in vitro*検査における血清特異的IgE検査でも同様に起きる可能性があると推測する。つまり、感作抗原の選択検査においてアレルギーの確定診断した症例と比較研究し、その検査系が正しいかどうか、さらに検査の閾値を確認する研究は重要であると思われた。皮内反応試験に用いられるHDM抗原の適正閾値と使用方法は今後も論議の的になるだろう。このため、将来の研究において抗原特異性の高いHDMの精製技術が進歩し²¹⁾、さらなる感作抗原診断の向上を期待したい。

参考文献

1. Reedy, L. M., Miller, W. H and Willemse, T., 1997. *Allergic Skin Diseases of Dog and Cats, 2nd edn*:33-44. W. B. Saunders: Philadelphia.

2. Carlotti, D. N. and Costargent, F., 1994. Analysis of positive skin tests in 449 dog with allergic dermatitis. *Eur.J.Comp.Anim. Pract*4:42-59.
3. Codner,E.C. and Tinker,M.K., 1995. Reactivity to inter-adermal injection of extracta of house dust and house dust mite in healthy dogs and suspected of being atopic. *J.Am. Vet.Med.Assoc*, 206:812-816.
4. 長谷川篤彦, 辻本元, 小方宗次, 岩崎利郎, 左向敏紀, 久山登美雄, 米倉忠夫, 橋口衛, 阪口雅弘, 1996. イヌのアレルゲン特異 IgE 抗体測定試薬使用成績. 獣医皮膚科臨床, 4:1341-8017.
5. 永田雅彦, 1999. 犬のアトピー性皮膚炎に関与する抗原. 日獣会誌, 52:658-660.
6. Deboer,D.J.,Hillier,A., 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis(XV):Fundamental concept in clinical diagnosis. *Vet.Immunol and Immunopathol.*, 81:271-276.
7. 信太将幸, 桃井康行, 岩崎利郎, 2006. 犬アトピー性皮膚炎に対する抗原特異的免疫療法の回顧検討. 獣医臨床皮膚, 12:81-86.
8. Swinnen,c. and Vroom,M., 2004. The clinical effect of environmental control of house dust mites in 60 house dust mite-sensitive dogs. *Vet Dermatol.*, 15:31-36.
9. Masuda, K.,Sakaguchi, M., Fujiwara, S., Kurata, K., Yamashita, K., Odagiri, T., Nakao,Y., Matsuki, N., Ono, K., Watari, T., Hasegawa, A., Tsujimoto, H., 2000. Positive reactions to common allergens in 42 atopic dogs in Japan. *Vet Immunol Immunopathol.*, 73:193-204.
10. Nuttal,T.J., Pemberton,A.D., Lamb,J.R., Hill,P.B., 2002. Peripheral blood mononuclear cell responses to major and minor Dermatophagoides allergens in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.*, 84:143-145.
11. Marsella,R.,Olivry,T.,Nickin,C and Lopez,J., 2006. Pilot investigation of a model for canine atopic dermatitis: environmental house dust mite challenge of high-IgE-producing beagles, mite hypersensitive dogs with atopic dermatitis and normal dogs. *Vet Dermatol.*, 17:24-35.
12. Randall,A., Hillier,A., Cole,L.K., Kwochka,K.W., Needham.G., Wassom,D.L., 2003. Quantitation of house dust mites and house dust mite allergens in the microenvironment of dogs. *Am J Vet Res.*, 64:1580-1588.
13. Hesselmar B., Aberg B., Eriksson B., Björkstén B., Aberg N., 2005. Building characteristics affect the risk of allergy development. *Pediatr Allergy Immunol.*, 16:126-131.
14. Olivry,T.Hill,P.B., 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis(XVIII) Histopathology of skin lesions. *Vet. Immunol. Immunopathol*, 81: 305-309.
15. Marsella,R.,Nicklin,C.,Lopez,J., 2005. Atopy patch test reactions in high-IgE beagles to different sources and concentrations of house dust mites. *Vet Dermatol.*, 16:308-314.
16. Marsella,R.,Nicklin,C.,Lopez,J., 2006. Studies on the role of routes of allergen exposure in high Ige-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Vet Dermatol.*, 16:308-314.
17. Marsella,R., Olivry,T and Maeda S., 2006. Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge(atopy patch testing)with house dust mites in high-IgE beagles. *Vet Dermatol.*, 16:308-314.
18. Hiller,A.DeBoer,D.J., 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII)Intradermal testing. *Vet.Immunol.Immunopathol*, 81:289-304.
19. Hillier A, Kwochka KW, Pinchbeck LR., 2000. Reactivity to intradermal injection of extracts of Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus, house dust mite mix, and house dust in dogs suspected to have atopic dermatitis: 115 cases (1996-1998). *J Am Vet Med Assoc.*, 217: 536-540.
20. Hiller,A.Griffin,C.E., 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*, 81:227-231.
21. Stedman, K., Lee, K., Hunter, S., Rivoire, B., McCall, C. and Wassom, D., 2001. Measurement of canine IgE using The alpha chain of the human high affinity IgE reseptor. *Vet. Immunol. Immunopathol*, 78:349-355.
22. Koebrich, S., Nett-Mettler, C., Wilhelm., S, Favrot, C., 2012. Intradermal and serological testing for mites in healthy beagle dogs. *Vet Dermatol.*, 23:192-e39.

炎症細胞浸潤を伴った消化管腺腫性ポリープの病因として食物アレルギーが疑われた犬の 2 例

小沼 守 小野貞治 石田智子 村上彬祥

大相模動物クリニック

概要

重度の消化器症状を呈した 2 症例に対し、内視鏡による精査をしたところ、症例 1（8 歳、去勢雄のミニチュア・ダックスフンド）は直腸に、症例 2（12 歳、避妊雌のミニチュア・ダックスフンドとシーザーの混合種）は幽門部にポリープが確認され、病理組織学的検査結果により炎症細胞の浸潤を伴った腺腫性ポリープと診断された。さらに治療法の検討や予後判定のためにポリープの病因となる慢性炎症の原因を精査したところ、様々な要因の中、特異的な結果として犬アレルギー検査（動物アレルギー検査株式会社、神奈川）のリンパ球反応の上昇が認められ、2 症例共、食物アレルギーが関与していることが確認された。この結果により、ポリープ発現の病因のひとつに食物アレルギーを加えるべきであると考えられた。

Abstract

Gastrointestinal polyp was confirmed with endoscopic examination in 2 dogs presenting with severe gastrointestinal symptoms. Case 1 was an 8-year-old castrated male miniature dachshund and Case 2 was a 12-year-old neutered female hybrid of a miniature dachshund and Shih Tzu. On histopathological examination, these lesions were diagnosed as adenomatous polyps accompanied by inflammatory cell infiltration. Possible causes of chronic inflammation that might underlay the polyps were investigated and we found an increase in the lymphocyte reaction against food allergens. This would suggest an involvement of food allergy in both dogs. According to those results, it was proposed that food allergy should be included as a differential diagnosis of diseases to cause of gastrointestinal polyp.

はじめに

ポリープは、腫瘍や炎症に起因している消化管粘膜組織の異常な増殖で、胃腸管にしばしば発現する。血便またはしぶりなどの臨床徴候を引き起こす直腸ポリープは、しばしば単発または複数で発現し、直腸遠位端に最も多い^{4,11,13,14}。犬の腺腫性直腸ポリープと直腸腺癌は、多くが大腸ポリープから由来し、中でも炎症性直腸ポリープは炎症性腸疾患（IBD）などの慢性の炎症が関連していることが知られている⁸。また、胃では幽門部に腫瘍が多く、そのうち 10 %が腺腫であり、胃炎との関連性も示唆されている^{7,9,12}。そ

こで今回、炎症細胞浸潤を伴った消化管ポリープを発現した 2 例が、発現に関与する慢性炎症の病因に食物アレルギーが関与していた疑いが示唆されたためその概要を報告する。

症例 1

ミニチュア・ダックスフンド、去勢雄、8 歳、体重 6kg、各種予防済み。既往歴として間欠性の軟便や血便を主訴として来院し、一般的検査に沿って対症療法や精神的要因を考慮し向精神薬の投与を行った。

しかし、2 ヶ月経過しても臨床症状の改善が認めら

れないことから、アレルギー性疾患の関与を疑い、犬のアレルギー検査（動物アレルギー検査株式会社、神奈川）を実施したところ、アレルゲン特異的 IgE 定量検査で、ヤケヒョウヒダニ（387ng/ml）、コナヒョウヒダニ（209ng/ml）が陽性域（参考基準値; 100ng/ml 以下）、リンパ球反応検査では、大豆が 1.6 % と軽度上昇しており（参考基準値; 1.2 % 以下）、アレルギー強度検査では CCR4/CD4 が 26.1 % と低値（参考基準値; 2 歳以上 28 % 以下）との結果が得られた（第 1 病日）。以上により、アレルギー強度検査は低値であったが、本症例の消化器症状は大豆アレルギーが関与していると仮診断し、プレドニゾロン（1mg/kg, q24h, 3days, 0.5mg/kg, q24h, 7days, その後 1mg/kg, q48h）、メトロニダゾール（11mg/kg, q12h）の投薬を行い、食事療法として犬用プリスクリプションダイエット z/d 低アレルゲンドライ（販売元; 日本ヒルズコルゲート株式会社, 東京）を開始した。第 166 病日、血便は認められなくなっていたが、時に軟便が発現していた。この経過に対してアレルギー強度検査が低値であったことを考慮して、食物アレルギー以外の病因の関与を疑い、再度詳細に稟告を聴取したところ、環境要因によるストレスが関与していることが判明したため、現症は食物アレルギーに併発した精神的要因による過敏性腸症候群（Irritable bowel syndrome (IBS) または繊維反応性大腸性下痢）と診断し、上記の治療に加えブチルスコポラミン（0.8mg/kg, q12h）、メサラジン（10mg/kg, q12h）の投薬を行い、新奇蛋白と高繊維食を考えた食事療法として、大豆を含まない犬用処方食のプリスクリプションダイエット w/d 缶（販売元; 日本ヒルズコルゲート株式会社, 東京）に変更したところ、臨床症状が改善し、第 358 病日まではプレドニゾロン休薬時は軟便となる傾向はあったが比較的安定していた。

その後、病態の安定化を考えると同時にプレドニゾロン長期投与による副作用を考慮し、シクロスポリンの併用の投与を開始したところ、メレナ様の血便が発現したため中止した。対症療法により病状は一時安定したが、第 392 病日、東日本大震災を境に IBS を再発し、いきみや血便に加え、脱肛も併発した。直腸触診により、カリフラワー様の腫瘤が直腸全周にわたり確

認されたため、第 405 病日に直腸の内視鏡検査を実施した。この腫瘤は、肛門より 5–6cm の位置にあり（腰下リンパ節正常）、慢性炎症や狭窄を伴う直腸ポリープが疑われたため、内視鏡的ポリペクトミーを実施した。この腫瘤は、病理組織学的検査結果から炎症細胞の浸潤が著しい腺腫性ポリープと診断された（図 1）。その後は、腫瘍性大腸ポリープに対する効果が報告されているピロキシカム⁵⁾と同系統の非ステロイド性鎮痛消炎剤であるメロキシカム（0.1mg/kg, q24h）の投与と、定期的な内視鏡的ポリペクトミーを実施し、消化器症状は安定している。

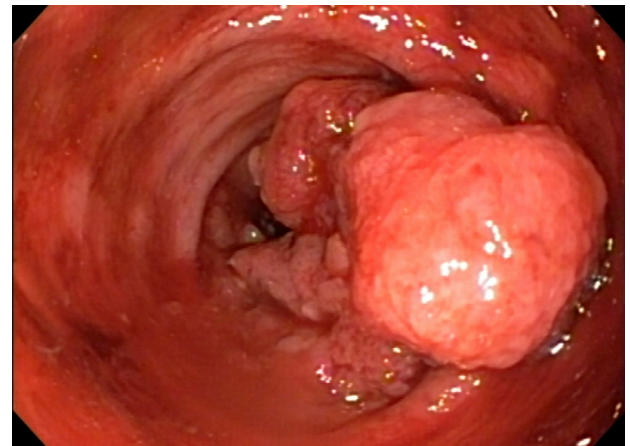


図 1

症例 2

ミニチュア・ダックスフンドとシーズーの混合種、避妊雌、12 歳、体重 5.4kg、各種予防済み。既往歴としては膀胱結石と膀胱炎があり、その治療として平成 14 年 1 月より食事療法の犬用 pH コントロール（販売元; ロイヤルカナンジャパン合同会社, 東京）を使用していた。平成 23 年 3 月より、黒色軟便と出血を伴う嘔吐と活動性の低下を主訴に来院した（第 1 病日）。一般身体検査や血液検査を実施したところ、特記すべき異常所見は認められなかった。腹部 X 線検査にて消化管閉塞や膵炎を疑う所見が認められなかったため、急性胃腸炎と仮診断し、オメプラゾール（2mg/kg, q24h）、アモキシシリン（20mg/kg, q12h）の投薬による内科療法を開始したが、臨床症状は改善せず、第 5 病日より黒色便を呈し、さらに活動性が低下したため、炎症性腸疾患（IBD）を疑い、プレドニゾロン（1mg/kg, q24h）とミソプロストール（5 μ g/kg, q12h）の投薬と、食事療法として犬用消化器サポート低脂肪ドライ

(販売元; ロイヤルカナンジャパン合同会社, 東京) を追加したところ、第 29 病日には時に軟便はあるが嘔吐が軽減した。そこでプレドニゾロンの投与量を減量 (0.5mg/kg, q48h) したが、第 39 病日より嘔吐が再発したため、上部消化管内視鏡検査を実施した。その結果、幽門部に腫瘍が確認され、内視鏡にて切除生検も兼ねた腫瘍の摘出手術を行い、合わせて十二指腸の生検も行った。病理組織学的検査結果から、胃の腫瘍は炎症細胞の浸潤が著しい腺腫性ポリープ、十二指腸は中等度の慢性腸炎と診断された (図 2)。



図 2

なお、十二指腸の生検材料での遺伝子検査に於いて、IgH および TCR γ のクローン性遺伝子再構成は認められなかったため、腫瘍性疾患は除外された。そこで慢性炎症の病因を精査するため犬のアレルギー検査 (動物アレルギー検査株式会社, 神奈川) を実施したところ、アレルギー強度検査では CCR4/CD4 が 32.5 % と陽性域 (参考基準値; 2 歳以上 28 % 以下)、リンパ球反応検査では、卵白、牛乳、小麦、大豆、七面鳥、サケ、タラ、米で強陽性域の 1.8 % 以上 (参考基準値; 1.2 % 以下) となり、豚肉、トウモロコシ、ジャガイモが中等度の陽性域となる 1.2 %-1.7 % との結果が得られた。よって症例 2 は多くのアレルゲンが関与する食物アレルギーが病因として考えられた。治療は、内視鏡処置後、プレドニゾロン (0.5mg/kg, q24h, 30days, その後 q48h, 90days) と、オメプラゾール (1mg/kg, q24h, 90days) を投与し、食事療法としてプリスクリプションダイエット z/d ウルトラドライ (販売元; 日本ヒルズコルゲート株式会社, 東京) に変更したところ、臨床症状は安定している。

考察

人医において、炎症性の大腸ポリープやポリープ状病変は、虚血性または感染性の大腸炎のような炎症性腸疾患 (IBD) やその他の炎症性疾患に関連して起こる。これらの腫瘍は、炎症細胞の浸潤より、むしろ主に広範囲の粘膜損傷と治癒経過に対する反応である^{3,6,10})。ヒトでは炎症細胞の浸潤から発現した炎症性直腸ポリープは珍しく¹⁴)、臨床像を述べた報告はほとんどない。

犬では、Ohmi らの報告⁸) によると多発性炎症性大腸ポリープの 48 % がミニチュア・ダックスフンドに限定されており、75 % の犬が病理組織学的に粘膜上皮の過形成に加え、好中球やマクロファージまたは他の炎症細胞の細胞浸潤が確認された炎症性ポリープであった。また、ミニチュア・ダックスフンドの炎症性大腸ポリープは、一般的に大腸ポリープの治療として報告されている内視鏡処置^{2,3}) やピロキシカム⁵) 投与では治療効果が低く、プレドニゾロンやシクロスポリンによる免疫抑制療法が 80 % と高い有効性を認めた⁸)。これはもう一つの大きな特徴の可能性もある。また、病理組織学的検査では大腸粘膜の炎症を発現させる病因となる感染症や薬剤または異物などを確認できず、抗菌剤やプロバイオティクス、処方食などの効果が低く、免疫抑制療法が有効であったことは、IBD のような免疫介在性疾患が病因である可能性が示唆され⁸)、これもミニチュア・ダックスフンドの炎症性大腸ポリープの特徴と言える。また、胃では幽門部に腺腫も含めた腫瘍が多く、胃炎との関連性も示唆されているため、直腸と同様に慢性炎症が関与している可能性は否定できない^{7,9,12})。

以上により、炎症性のポリープを発現した症例には、慢性炎症の原因として感染症、異物、炎症性腸疾患、腫瘍性疾患、免疫介在性疾患などに加え、食物アレルギーも考慮する必要があると考えられた。また、特にミニチュア・ダックスフンドでは炎症性ポリープの発現率が高いため、重度または難治性の消化器症状を呈した場合は、出来るだけ早期に犬アレルギー検査を用い食物アレルギーを診断し、関与が示唆された場合は、アレルギーに対する適切な治療を実施することで、将

来的なポリープの再発を、減少または予防できる可能性があると考えられた。

今後は炎症性ポリープの症例数を増やし、慢性炎症の中での食物アレルギーの発現率や、食物アレルギー症例中の炎症性ポリープの発現率などの疫学調査、さらに発生機序や適切な診断・治療法などを検討していきたい。

謝辞

本報告にあたり、検査を実施していただいた東京大学大学院農学生命科学研究科、内科学研究室の中島 亘先生、福島建次郎先生、獣医病理学研究室、内田和幸先生に深謝いたします。

参考文献

1. Buck, J. L., Dachman, A. H. and Sobin, L. H., 1991. Polypoid and pseudopolypoid manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics*, 11:293-304.
2. Foy, D. S. and Bach, J. F., 2010. Endoscopic polypectomy using endocautery in three dogs and one cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 46:168-173.
3. Holt, P. E., 2007. Evaluation of transanal endoscopic treatment of benign canine rectal neoplasia. *J. Small Anim. Pract.*, 48: 17-25.
4. Holt, P. E. and Lucke, V. M., 1985. Rectal neoplasia in the dog: a clinicopathological review of 31 cases. *Vet. Rec.*, 116: 400-405.
5. Knottenbelt, C. M., Simpson, J. W., Tasker, S., Ridyard, A. E., Chandler, M. L., Jamieson, P. M. and Welsh, E. M., 2000. Preliminary clinical observations on the use of piroxicam in the management of rectal tubulopapillary polyps. *J. Small Anim. Pract.*, 41:393-397.
6. Levine, D. S., Surawicz, C. M., Spencer, G. D., Rohrmann, C. A. and Silverstein, F. E., 1986. Inflammatory polyposis two years after ischemic colon injury. *Dig. Dis. Sci.*, 31:1159-1167.
7. Murray M, Robinson PB, McKeating FJ, Baker GJ, Lauder IM, 1972. Primary gastric neoplasia in the dog: a clinico-pathological study. *Vet Rec*, 91(20):474-479.
8. Ohmi A Tsukamoto A, Ohno K, Uchida K, Nishimura R, Fukushima K, Takahashi M, Nakashima K, Fujino Y, Tsujimoto H., 2012. A retrospective study of inflammatory colorectal polyps in miniature dachshunds. *J Vet Med Sci.*, 74(1):59-64.
9. Patnaik AK, Hurvitz AI, Johnson GF, 1977. Canine gastrointestinal neoplasms. *Vet Pathol.*, 14(6):547-555.
10. Pidala, M. J., Slezak, F. A. and Hlivko, T. J., 1993. Delayed presentation of an inflammatory polyp following colonic ischemia. *Am. Surg.*, 59:315-318.
11. Seiler, R. J., 1979. Colorectal polyps of the dog: a clinicopathologic study of 17 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 174:72-75.
12. Sautter JH, Hanlon GF, 1975. Gastric neoplasms in the dog: a report of 20 cases. *J Am Vet Med Assoc.*, 166(7):691-696.
13. Valerius, K. D., Powers, B. E., Mcpherron, M. A., Hutchison, J. M., Mann, F. A. and Withrow, S. J., 1997. Adenomatous polyps and carcinoma in situ of the canine colon and rectum: 34 cases (1982-1994). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 33:156-160.
14. Van Der Gaag, I., 1988. The histological appearance of large intestinal biopsies in dogs with clinical signs of large bowel disease. *Can. J. Vet. Res.*, 52:75-82.

Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE

C.Rolinck-Werninghaus, B.Niggemann, L.Grabenhenrich,
U.Wahn & K.Beyer

Allergy 67:951-957 2012

増田健一

動物アレルギー検査株式会社

論文要約

経口食物曝露における、開始投与量、投与量増加、安全性、結果予測の関連性について検討した。本研究の目的は、小児における食物負荷の結果に対して、発症誘発投与量、アレルギー特異的 IgE、予測因子の関係を評価することである。

方法は、869 人の小児（中央値 1.2 歳）において、牛乳（n=633）、鶏卵（n=456）、小麦（n=265）、およびあるいは大豆（n=317）の食物曝露を 3-5mg のタンパク量で開始した。投与量は 30 分毎に 7 段階に分けて片対数増加させた。症状の重症度を I から V 段階にグレード分けした。IgE は投与前に測定した。

結果として、卵または牛乳に対してアレルギーを持つ小児のうち、それぞれ 9 %、10 %において開始投与量で反応が認められた。これらのうち、14 %（卵）と 4 %（牛乳）はグレード IV の反応を示した。対照的に、小麦と大豆に対しては開始投与量で反応を示すものはほとんどおらず、ほとんどの反応は最大投与量で起こった。すべてのアレルギーにおいてグレード V の反応はみられなかったが、グレード IV の反応は認められた。特異的 IgE の上昇、若齢であること、アトピー性皮膚炎の既往歴があることは牛乳あるいは卵の曝露に対する陽性反応と関連があった。IgE 値との関連性は、より低いアレルギー投与量でより重度な症状を発症することであった。

結論として、経口食物負荷はあらゆる投与量でも重症の反応を起こす危険性を持っている。3-5mg のタンパク質の投与で牛乳または卵のアレルギー小児の 10 %までが症状を発症する。しかし、食物特異的 IgE 値は食物負荷による発症の評価としては、その臨床的価値に限界がある。

本報告は、合計 869 人の食物アレルギーの乳幼児に食物アレルギーを摂食させて、アレルギー症状を惹起するアレルギー用量について検討したものです。犬の食物アレルギーにおいても、どの程度の原因食物アレルギーの摂取で発症するのかどうか、臨床家がよく疑

問に思う点であり、参考データになるような論文情報は常に最新にしておきたいと思います。ヒトの食物アレルギーは IgE が関与する I 型過敏症が主体で研究されていますので、リンパ球が関与する IV 型過敏症が主体の犬の食物アレルギーとは大きく異なる可能性も

ありますが、飼い主への説明としては人医学の情報は活用できると思います。

実験の手法は、牛乳、卵、小麦、大豆に対する IgE を持つアレルギー患者にそれぞれの原因食物アレルゲンを経口投与して発症を確認しています。原因食物の投与量は 3-5mg から開始し 30 分毎に徐々に投与量を増加しながら、症状発症を 5 段階のスケールで確かめたものです。結果は、卵アレルギーと牛乳アレルギーの患者では、その約 10 % が開始用量の 3-5mg のアレルゲン摂取ですでに症状を発症し、しかも、発症した患者のうちの 4 % (牛乳)、14 % (卵) はグレード IV^{*1} という比較的重症の症状を示しました。その一方で、小麦あるいは大豆アレルギーの患者では開始用量で症状を発症したものは存在せず、ほとんどの患者は最大用量 (小麦 2.8g、大豆 3.6g) で発症しました。このことから、同じ量であってもアレルゲンの種類によってアレルギー症状を発症する場合としない場合があることがわかります。臨床獣医師が遭遇する食物アレルギーの犬においても、飼い主から「食べさせたけど発症しなかった」あるいは「アレルギー検査の結果が低い値だったので食べさせたら発症した」などと報告がある場合があると思います。このようなときには、食べさせた量が発症させるために十分な量であったかと同時に、食物によってもそれが異なることを説明するのが良いでしょう。

また、本論文においては、牛乳と卵のアレルギー患者でその IgE 値と症状発症と重症度に弱い関連性があることが示されている一方で、小麦と大豆のアレルギー患者ではその関連性が全く無いことが示されています。これは、牛乳と卵のアレルギー患者では IgE 値

が高ければ症状も発症し易いと言えますが、小麦と大豆ではそれらの IgE 値が高くても必ずしも発症するとは言えないということです。もちろん、本論文ではそのメカニズムに言及していませんが、そもそもアレルギーを発症し易い食物と発症し難い食物があるということ以外に、次のことも可能性として考えておかなければなりません。①食べさせた食物と検査に使用した食物のアレルゲン性の違い。②腸管での食物アレルゲンの状態と吸収性の違い。我々獣医学の分野では、犬の食物アレルギーの判定のゴールドスタンダードは除去食試験に続く食物曝露試験による確認であるという人がいますが、本論文の結果を考えれば、とても食物曝露試験が正確な検査手法とは言えないことがわかんと思います。

ちなみに、ヒトにおいては、欧州アレルギー・臨床免疫学会では、牛乳は 3mg、卵は 1 mg、小麦は 100mg、大豆は 1mg から食物曝露を開始することを推奨しています。しかし本報告では、牛乳と卵のアレルギー患者ではその用量で重症の症状を発症してしまう場合があることが分かりました。そのため、牛乳と卵ではさらに低用量からの曝露で開始するのが良いとしています。このように、多くの要因が関係して一定の反応を得ることが困難な食物曝露試験については、一度設定された基準でも大きく変わる可能性があるため、常に最新の情報を入手しておかなくてはならないでしょう。

以上のことから、ヒトの食物曝露試験の手法を犬に外挿する際には、念のため最も低用量の食物曝露から開始することをお勧めします。つまり、いずれの食物アレルゲンも数 mg (耳かき一杯分程度) から開始するのが良いでしょう。また、犬の食物アレルギーはヒト

*1 本論文で使用しているグレード分けは非常に参考になります。なぜなら、アレルギーは臓器横断型の症状発症であるため、既存の臓器別の専門性ではその症状を包括的に捉えることができません。このグレード分けは犬においても活用して良いと思います (患者の申告が必要な症状以外)。

グレード I: 皮膚症状; 局所性の痒み、赤み、蕁麻疹、血管浮腫。消化器症状; 口腔の痒み、口腔の刺すような痛み、軽度の口唇腫脹。呼吸器症状、循環器症状、神経症状; なし。

グレード II: 皮膚症状; 全身性の痒み、赤み、蕁麻疹、血管浮腫。消化器症状; 上記のいずれかおよび/あるいは悪心、一過性の嘔吐。呼吸器症状; 鼻粘膜充血および/あるいはくしゃみ。循環器症状; なし。

グレード III: 上記のいずれか。消化器症状; 上記のいずれか、さらに繰り返しの嘔吐または下痢。呼吸器症状; 鼻汁、著しい鼻粘膜充血、喉の痒みと狭窄感。循環器症状; 頻脈 (15 拍/分の増加)。

グレード IV: 皮膚症状; 上記のいずれか。消化器症状; 上記のいずれか。呼吸器症状; 上記のいずれか、さらに枯れ声、吠えるような咳、嚥下困難、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ。循環器症状; 上記のいずれか、さらに不整脈および/あるいは軽い低血圧症。

グレード V: 皮膚症状; 上記のいずれか。消化器症状; 上記のいずれか、大腸運動の制御不能。呼吸器症状; 上記のいずれか、呼吸停止。循環器症状; 重度除脈および/あるいは低血圧症、あるいは心停止、意識喪失。

と異なり、リンパ球による IV 型過敏症のタイプが非常に多く、今回の報告のように IgE による I 型過敏症のタイプとは反応が異なる可能性もありますので、そ

の辺も注意して少量の食物曝露から開始した方が賢明であると思います。

長下村塾 第二回 免疫学の曲がり角

長谷川篤彦
東京大学 名誉教授

免疫学の歴史を辿ってみると、免疫学が如何に医療や生物学の発展に寄与してきたかに気付くであろう。免疫学はこれからも変貌しつつ進化し文明科学の進展に貢献していくものと予見される。そこで、現在の免疫学が直面している断層を垣間見て、気になるところを若干述べてみたい。

免疫はこれまで体液性免疫と細胞性免疫に大別されてきた。どの教科書にもこのように明記されていたし、そのように教わってきた。しかし、抗体以外にも免疫に関与する成分は多数あることが知られるに至った。補体、急性相蛋白、リソソーム、各種サイトカインなどがそれである。また、細胞性と言っても液性因子の働きによって作用する場合が少なくないし、細胞の分泌成分がこれまでの細胞性免疫の主体であることも明らかになっている。従って、液性と細胞性の区別には分ち難い状況がみられる。果たして、体液性と細胞性とに分けて理解する必要があるのだろうか。

免疫は古くは特異性免疫のみを指していた。何時の頃からか、免疫は大きく特異性免疫と非特異性免疫に分けられてきた。そして何の疑いもなく非特異的免疫の存在が信じられ重視されてきた。しかし、これにも考えさせられる事実がある。Toll-like receptor の機能である。この受容体は所謂パターン認識で、相手の型別を判断して情報を発信するとされている。従って、型特異的免疫応答が成立することになり、これまで非特異的と考えていたものが特異性を帯びることになる。特異性と非特異性の間に曖昧さが存在することになった。特異性免疫と考えているなかに非特異性が混在していないか、また非特異性免疫と見なしているなかに特異性が認められないか検証する必要があるように推測される。今後の研究動向に興味を湧く。

さらに、免疫は自然（先天性）免疫と獲得（後天性）免疫に区別されてきた。何が自然で、何が新たに獲得したものかの識別が果たして可能かどうか疑問である。また、どの時点で先天性から後天性になるのだろうか。誕生を以って区切るのでは多くの問題がありそうである。現在、死亡の決定に難渋しているように生の始まりにも種々の意見がある。このようなことを考慮すると、免疫のこの区分にも多くの研究が将来に残されているものと推察される。

第2回 猫伝染性腹膜炎は何故発症するのか

増田健一

動物アレルギー検査株式会社

獣医師であれば、猫伝染性腹膜炎（Feline Infectious Peritonitis, FIP）ウイルスには誰も馴染みがあると思います。臨床的には根治的治療法がない厄介な疾患で獣医師を悩ませる疾患のひとつでしょう。一方、ネコ腸コロナウイルスによる臨床症状は下痢であり、多くの場合にはそれもすぐに治癒してしまいます。

猫伝染性腹膜炎ウイルスはネコ腸コロナウイルスとウイルス抗原的にも、遺伝子的にも同一のウイルスとされています¹⁾。しかし、猫伝染性腹膜炎の症状を示すものがある一方で、ウイルスを保持していても全く症状を示さない、つまり猫腸コロナウイルスのまま終わる猫もいます。どうしてこのような差が出るのか、多くの研究者が興味を持ってきました。

そのような中、このような違いは、そのウイルスが猫の免疫系に入るか、入らないかで決まるだろうと言われていました。FIP の場合はネコ腸コロナウイルスが変異して猫の免疫細胞に入れるようになったため、免疫の異常亢進が起こってその症状発症につながると考えられるようになりました。しかし、ネコ腸コロナウイルスは比較的多くの猫が持っているウイルスなので、すべての猫が FIP を発症する可能性があるのですが、そうだとするとその発症率が何となく低いような気がしてなりません。ウイルスが遺伝子変異を起こして、猫の免疫系、免疫細胞に入る偶然性に FIP の発症が委ねられているとしたら、その偶然性がそれほど低いのか、あるいはその変異の機序は何なのか、うまい説明がなかなかつきません。

最近、北里大学のグループの報告で²⁾、FIP のウイルス抗原が猫のヘルパー T 細胞の MHC クラス II 分子に提示されることが示されました。通常、ウイルス抗原は MHC クラス I 分子に提示されて、CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞を刺激します。この細胞傷害性 T

細胞がウイルス感染細胞を認識して死滅させることにより、ウイルスを体内から排除することになっています。しかし、FIP ウイルスが MHC クラス II 分子に提示されることになれば、今度はヘルパー T 細胞がそれを認識して、B 細胞からのウイルス抗体の産生を誘導することになります。これは FIP を発症した症例がポリクローナル高グロブリン血症を示すことと通じることになり、より合点がいきます。

そうすると、FIP ウイルス自身が病原性をもって猫の身体を攻撃というよりも、ウイルスが MHC クラス II 分子に提示されて、最終的に抗体価の異常上昇を起こした場合にのみ、高グロブリン血症につながって症状発症となることが FIP の本態ではないかと思うのです。高グロブリン血症を起こせば免疫複合体が血中に大量に生じ、それが血管壁などに沈着することで III 型過敏症が起こるのではないかと考えられます。つまり、FIP ウイルス自体には病原性はそれほどなく、FIP ウイルスを MHC クラス II 分子で提示できる猫だけが FIP を発症するのではないかと考えられます。

そこで次に、MHC クラス II 分子に FIP のウイルス抗原が提示される遺伝子タイプを猫が持っているかどうかが重要になってきます。MHC クラス II 分子の型は遺伝子によって決まっています。例えば、ヒトではスギ花粉症になり易い MHC クラス II の遺伝子型があります³⁾。猫にも FIP のウイルスを提示し易い MHC クラス II 分子の遺伝子型があり、その遺伝子を持つ猫だけが FIP ウイルスの抗原を通じてヘルパー T 細胞を刺激し、最終的に B 細胞からのポリクローナル抗体産生につながるのではないかと考えられるわけです。このように考えると、ネコ腸コロナウイルスと FIP ウイルスが同じなのに、FIP を発症する猫とそうでない猫が存在する理由のひとつとして、その他の要因もお

そらくあるものの、猫の遺伝子型が問題であると考え
ても良いと思います。

参考文献

1. Myrrha LW, Silva FM, Peternelli EF, Junior AS, Resende M, de Almeida MR., 2011. The paradox of feline coronavirus pathogenesis: a review. *Adv Virol*, 2011:109849.
2. Satoh R, Furukawa T, Kotake M, Takano T, Motokawa K, Gemma T, et al., 2011. Screening and identification of T helper 1 and linear immunodominant antibody-binding epitopes in the spike 2 domain and the nucleocapsid protein of feline infectious peritonitis virus. *Vaccine* 2011 Feb 17, 29(9):1791-800.
3. Hori T, Kamikawaji N, Kimura A, Sone T, Komiyama N, Komiyama S, et al., 1996. Japanese cedar pollinosis and HLA-DP5. *Tissue Antigens* 1996 Jun, 47(6):485-91.

第2回 獣医学という学問について

水野拓也

山口大学共同獣医学部獣医内科学研究室

上記の私の所属を見られて気づかれた方もいらっしゃると思うが、この4月より私の所属は、農学部から共同獣医学部にかわった。既にマスコミ報道にあるように、我々の大学の獣医学科と鹿児島大学の獣医学科は、共同獣医学部という形で新たな教育システムを本年4月より実施している。これは全国獣医系大学において初の試みであるが、その他の多くの国立大学法人の獣医系大学も複数の大学間における教育連携というものを準備または実施し始めている。さらに、我々獣医系大学教員は数年後に開始される予定の共用試験（医学部同様の臨床実習開始前の全国統一テスト）の準備を行なっている。このように日本の獣医系大学は、獣医師を作るための学部教育の大きな変革を行なっている過程にあるが、それでは根本的に獣医学とはどういった学問なのであろうか。前回は獣医学教育について学生たちに答えてもらったが、今回は複数の学生たちに「あなたにとって獣医学とはどういう学問か」「獣医学の社会における役割とは何か」「獣医学という学問はどうあるべきか」について聞いてみたので、それについてまとめてみたいと思う。

あなたにとって獣医学とはどういうものか、獣医学の社会における役割とは何か。

- 動物、人獣共通感染症を制圧しようとするれば、必ず耐性、抵抗するものが生じることから、獣医学とはそれらとの共生を考え、道を探る学問だと思う。獣医学とは、ヒトが安心して暮らすために、非常に重要な役割を担っているヒトのための学問である。（昔であれば戦のための軍馬の維持。現在であれば、収入のための産業動物の維持、ヒトを癒すためのコンパニオンアニマルのケア、人獣共通感染症からの防衛など）
- 獣医学は、解剖から正常生理、病態、そして臨床までを網羅する総合生物学である。これほど網羅的に生命を学べる場所は、医学部と獣医学部しか存在しない。確かな総合生物学の理解に基づき、斬新なアイデアを発想できる人材は、停滞が続く日本・混迷が続く世界に広く求められている。我が国の医師不足を考えると、医学部は臨床家を育てなければならない。すなわち現在、この社会のニーズに答えられるのは、獣医学だけである。獣医学は既存のフィールド（開業医、公務員、実験動物管理など）を越え、新たな未来を創造する可能性を秘めた学問である。
- 動物と人をつなぐ学問である。一般に人が思い浮かべる獣医とは、小動物臨床がほとんどであり、それも動物と人をつなぐ学問であるが、それに限らず、畜産もまた、食の観点から人と動物との関係性を適切なものに行っているし、馬などの大動物臨床も、野生動物の病気保有率を調べる病態予防なども、同様である。
- 獣医学の社会における役割とは、人獣共通感染症の予防や食の安全などを確かなものにするということだと思うが、現代社会においては小動物臨床がほとんどであるというイメージがある。小動物臨床も確かに大事な仕事であると思うが、獣医学の社会における役割という点では、畜産関係、検疫、病態予防、公衆衛生の方が重要だと思う。理由としては、その仕事が必要であるかどうかである。乱暴な言い方にはなるが、小動物臨床は金持ちを相手としたサービス業である。そういった職業に6年間も大学に通い、国家資格を得た

人間の大半が進んでいくという現状は、少しおかしくも感じるし、少しもったいないとも思う。

獣医学という学問はどうあるべきか（内容としては昨年の獣医学教育についてと重複する所もあります）

- 他の先進国では獣医師は医師になるより難しいといわれるほどの分野であるにも関わらず、日本の獣医療、獣医師というものの社会的認知度はあまりにも低い。つまり社会からの関心が薄い。その根本の原因に、獣医学教育の質の低さがあると思う。現在の獣医学は単純に獣医師国家試験の予備校と化しているように思う。獣医療の理念、社会的使命に関する大事な道徳教育が抜けているのではないか。また自身の研究に没頭し、教育について考慮し得ない教師陣も多い。人材育成のスペシャリストではないから仕方ない問題なのだろうか。教育の質が低いから学生自身の意識も低い。意識の低い学生が簡単に獣医師になり、いざ社会へ出ても社会貢献にまで意識が及ばない。
- どのような研究にしろ、教育にしろ、社会に認められるよう広くアピールすることが必要な時代になっていると思う。個人でやりたいことをやっていて成果ができれば認められる、という時代は終わった。日本社会全体が疲弊している今、教育者は獣医学だけで考えるのではなく、広く間口を広げて様々な学問とコラボして、より視野の広い獣医師、人材の育成を目指すべきである。大学教育も教育を通して社会に果たす役割を再認識すべきではないか。そうすることで、将来的に社会での獣医学や獣医師の認識も新たになっていくのではないかと考える。
- 現状の獣医学教育には大きく、「基礎学問の空洞化」と「学生の質の低下」といった2つの問題がある。「基礎学問の空洞化」について、特に問題に感じるのは「集中講義」という悪しき慣習である。「遺伝学」「分子生物学」「生物化学」などの基礎となる学問が本学では集中講義として扱われてしまっている（＝時間をかけて学ぶということができない体制）。基礎となる学問の理解なくして、臨床応用の理解は元より、何を生む事が出来るのか。一方で、これらは学生側の自主的学習（学ぼうとする意識）で解決する問題ともいえる。これが「学生の質の低下」である。多くの学生は「考えない」。そもそも何かに「興味を抱かない」「疑問を抱かない」。このような姿勢・思考回路で、新しい物事を創造できるはずがない。獣医学教育には貴重な国家予算が投入されている。獣医学教育が実質的に「国家資格」を与える課程であるとするならば、低質な獣医師を認定すべきではない。それは浪費であり、社会に対する罪である。欧米のMBAスクールでは年度毎に、成績下位の学生を一定率で退学させる学校がある。例えばそういった制度の導入で、学生に「自覚と責任」を叩き込む事も必要なのではないかと感じる事がある。
- 現状の獣医というイメージ、それと社会に求められている獣医学を学んだ人材、その間には大きなギャップがあることは間違いないと思う。現状の大学では、あまりにも未熟な人材が卒業していつているのではないか。なによりも、余程の事がない限り留年しない、単位を落とさない、卒業論文が通る、というのはいくらにも優しすぎる。獣医に入って多少なりとも幻滅したのを覚えている。外国に比べて獣医の地位が低い、といわれるが、現状を考えると仕方がないと思う。もう少し厳しくてもいいのではないかと思う。それが大学受験に落ち、獣医になりたくてもなれなかった人々に対する礼儀であり、誰かを蹴落としてまで獣医になろうとする者の責任である。そうすれば学生も獣医としてのプライドを持ち、おのずと獣医学はいい方向に進んでいくのではないだろうか。

前回に引き続いて、非常に辛辣な学生の意見を感じる事ができたのではないかと思う。少なくともこうやって真剣に獣医学について考えている学生がいることがわかっただけでも少し安堵するが、一方、獣医学教育（臨床

教育も含め)を支えていく人間たちにこれだけの学生側の意見を汲み、それらに応えるべくして獣医学を変革していくという意識も必要である。先述したように、獣医学教育は大きく変革を遂げる過程にあるが、それが単なる獣医学の知識を詰め込むだけの画一化した教育(予備校化)になってはいけないと思う。そのためには、「獣医学」という学問自体のあり方を我々が考えながら、獣医学教育を実施していかなければ、獣医学の学問を修めただけの獣医「士」をつくるのみになってしまい、本当の意味での獣医「師」を教育することにならないのであろう。

編集後記

早くも2回目の学会誌発刊となりました。昨年は、新しい学会誌作成に試行錯誤しましたが、本年は昨年を継承しながらさらにレベルアップした学会誌が完成しました。もちろんそれに満足はしておりません。個人的には今後、免疫学、医学、獣医学のアトピー・アレルギー・免疫分野の情報をできるだけ多く掲載し、この学会誌を見ればこの分野での最新の知見を把握できる、そんな雑誌にしたいと思っております。もちろん本会は私も含め臨床獣医師が中心となっておりますので、あまり基礎研究に傾倒しすぎず、明日から使える臨床分野の情報もできるだけ多く掲載したいと考えております。出来るだけ多くの皆様方からの御意見を頂戴したいと思いますので、事務局への連絡はもちろんのこと、シンポジウムなどでは、お気軽に編集委員にお声をかけていただければ幸いです。また、学会誌に詳細を掲載させていただきましたが、『獣医アトピー・アレルギー・免疫学会 技能講習制度』が始まりました。専門医や認定医を作るのではなく、我々臨床獣医師が、総合診療のひとつの分野であるアトピー・アレルギー・免疫分野を勉強するためのひとつのきっかけ、目標となるのが目的です。技能講習制度を実施することで、多くの先生方が苦手意識を持つこの分野の底上げを目指せればと思っております。それにより飼い主さまに向けた根拠のあるインフォームドコンセントを提供することが可能となり、臨床獣医師として信頼関係が得られ、日々の診療に役立つスキルになると思っております。会員の皆様方にはぜひ積極的に御参加いただくようお願い申し上げます。

編集委員 小沼 守（大相模動物クリニック）

オリンピック予選やサッカーワールドカップアジア最終予選、サッカーだけでなく卓球、マラソン、バレーボール、陸上競技、レスリング・・・、努力の甲斐なく敗れる者、金星を勝ち得る者、順当に勝ち上がる者、思わぬ敗戦に帰す者、歓び、絶望、悲喜交々な結果。

観戦や応援する僕らの落胆や喜びを考えれば、選手のみならず、関係者、ご家族、友人・・・、推して量るべしです。結果に関わらず、彼らの心、身体、努力は称賛に値し、財産となることでしょう。

では僕らの診療はどうでしょう。経過はどうあれ完治すれば良い？経過が良くとも完治できなければ価値がない？診断や治療が正しければ結果は関係ない？そもそも、目指すのは完治？症状の軽減？QOLの向上？

心や身体を蝕み、称賛されないばかりか恨まれたり罵詈雑言、財産にもならない、なんて臨床は絶対に経験したくありません。正しい過程がなければ良い結果は得られず、過程が良くとも必ずしも良い結果になるとは限らない。

医療には模範回答がなく、正答のない問題を解いていく苦しさがあります。金メダルもなければ、予選落ちもない。動物が選手なら僕らは裏方、でも華々しく表舞台に立つことも多く、試合に出場せざるを得ない裏方。でも僕ら以上にいろいろなことを感じ、体験するのは、動物本人とご家族。

過程も結果も最高なものにするには？分かれば苦労はありません。ならば、明確な目標と意志を持ち、最善を尽くす、こだわり続ける、諦めない、プロに徹する、疑問を持ち続ける・・・、そうすれば自ずと。

学会誌第2巻発刊に当たり、昨年の試行錯誤に比べ今回は落ち着いた発刊となりました。それは、明確な目標を持ち、新しい知恵を絞り、と続けることに慣れたからかもしれません。ただし、それは慢心ではないか、惰性ではないか、自問自答しながらの作業でした。でも実際は、まだまだやりたいことがあり、誌面に載せたい内容があり、これからです！

学会の活動やセミナー、シンポジウムの内容も、これからさらに充実させていきたい。その思いが、今回の「技能講習制度」の開始とセミナーでの「CIC」開催です。どちらも、今後じっくり育て上げ、学会の活動の1つの幹に育ってくれればと願っています。

より良い学会となるために、充実した学会誌とするために、皆様の熱意とご意見を、そして厳しい批評と積極的なご参加を、今後ともよろしく願いたします。

編集委員 久山昌之（久山獣医科病院）

今回も「学生から見た獣医学」の中を担当させていただいています。この学会誌の中で唯一学問っぽくない部分ではありますが、長い目で見たときに大事な事がたくさん含まれている部分でもあると勝手に思っています。今回は、「獣医学という学問」について学生から意見を聞きそれをまとめました。本文にも記していますが、獣医学教育が大きく変容していく中で、獣医学という一つの学問のあり方も少しずつ変わっていく過程にあるのかもしれない。その中で読者の方も今回の学生たちの意見を読んでいただき、我々が獣医師として社会においてどういった役割を果たすのか、獣医学という学問はどういった学問であるべきなのか、再度考えていただくきっかけになれば幸いです。また懲りずに次回も何らかの意見を聞きたいと思っておりますので、ご希望などがあれば編集部まで御知らせ下さい。

編集委員 水野拓也（山口大学）

最近、めっきりと怒ることがなくなり、40歳も半ばでようやく「大人になった」と言われるようになったと喜んでいて、それでもまだ怒ってしまうポイントがあることに気が付きました。そのポイント、つまり逆鱗というのでしょうか、とは、自己保身していること、利権を貪っていること、嘘の学術報告をしていること、の3点を目にしたときです。

獣医学界や医学界では、とくに利権と嘘の学術報告は密接に絡まっていることがあります。既得権益を守るために、科学的論理的には間違っていることが優先され、正しいことが世に出ないことがあります。薬などもその影響を受けるものではないでしょうか。既存薬よりもよく効く新薬は既存薬の市場を脅かすため、既存薬の利権を持つ関係者や関係組織が新薬の上市を邪魔するということがあります。こういう話を聞いたり、直面したりすると、本当に腹の底から怒りが湧いてきます。

そもそも我々は何のために仕事をしているかという、その理由の一つには社会貢献があるはずですが、最初は社会貢献を目指して純粋な思いで一心不乱に仕事をしてきた人や組織でも、それが成功すると今度はその成功を守ろうとしてしまいます。こういうのは人間の性なんでしょうか。本来、未来永劫変わらずに存続するものはありませんから、盛者必衰、輪廻転生を受け入れてこそ、常に自分たちの周囲が進歩するのであります。我々の獣医学界の場合も、学問体系が進歩するためには既存のものを守る必要性は全く無いと思っておりますが、現状はどうなっているのでしょうか。

そういう想いもあり、来る8月19日に開催する本学会のベーシックセミナーでは、新しい試みとして技能講習会と臨床免疫検討会という仕組みを立ち上げました。これによってこれまでに無い学会としての進歩を得ることができるのではないかと期待しております。

我々の獣医学の世界だけは利権で学術分野が冒されない状況を作りたいと思っております。本学会の会員の先生方も同じような思いであると思っております。これからも是非お力を貸していただければと思っております。

編集委員長 増田健一（動物アレルギー検査株式会社）

編集委員 小沼 守（大相模動物クリニック）

久山昌之（久山獣医科病院）

水野拓也（山口大学）

増田健一（動物アレルギー検査株式会社）

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。
2. 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（犬アトピー・アレルギー診断学）技能講習制度規程 Attendance Certificate for Training Program on Veterinary Atopy, Allergy, and Immunology

第1章 総則

（目的）

第1条 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会（以下「本学会」）が開催する技能講習制度は、犬アトピー・アレルギー性疾患に根拠をもって診断ができる優れた獣医師の教育と、犬アトピー・アレルギー分野の獣医療向上発展に寄与することを目的とする。

（技能講習制度の概要）

第2条 技能講習履修修了証は、本学会規定の技能講習を履修後、技能講習履修修了試験に合格し、犬アトピー・アレルギー性疾患の診断に対する知識と技術、経験を一定レベル以上に有する獣医師に授与する。詳細は技能講習細則に別途定める。

（技能講習履修獣医師の役割）

第3条 技能講習履修獣医師は、犬アトピーアレルギー性疾患またはその疑いやそれに関連性のある疾患に対し、確固たる科学的根拠の裏付けを有した小動物分野におけるアレルギー検査を的確に実施し、さらに検査結果から適切な考察と診断を行い、適切で質の高い診療を提供する。

（技能講習履修獣医師の認定）

第4条 本学会の会長は、その責任の下に科学的業績や本学会への貢献度、臨床経験、人格など考慮して技能講習制度委員会を編成し、本学会理事会の承認をえるものとする。その技能講習制度委員会が技能講習履修修了試験受験者を審査し、適格と認めた者を技能講習履修獣医師（犬アトピー・アレルギー診断学）と認定する。

第2章 技能講習制度の概要

（履修修了証の授与）

第5条 原則として、アトピー・アレルギーの基礎と臨床、I型アレルギーの診断、IV型アレルギーの診断、アレルギーとサイトカイン、犬アレルギー検査を用いた臨床応用の全般に関して、本学会の会長及び技能講習制度委員会の定める「技能講習ガイドライン」に基づく技能講習の履修、および本学会に3年以上在籍の2つの条件に該当した獣医師を、技能講習制度委員会の定める技能講習履修修了試験有資格者と認め、受験資格を与える。技能講習制度委員会は、技能講習履修修了試験に合格した獣医師に対し、技能講習履修修了証（犬アトピー・アレルギー診断学）を授与する。

第3章 技能講習制度委員会

（委員会の概要）

第6条 技能講習制度運営のための専門事項を審査する機関として、本学会が選出した委員で構成する技能講習制度委員会を置く。

2. 技能講習制度委員会は次の各号の委員をもって組織する。

- (1) 本学会理事会において選出された担当理事（会長含む）または編集委員
- (2) その他、本学会会長が推薦し、本学会理事会で承認を得た者若干名

3. 委員の任期は2年として、再任を妨げない。
4. 技能講習制度委員会に、委員長および副委員長を置く。委員長は本条第2項第1号の担当理事をもって、副委員長は委員長の指名によりこれを定める。
5. 技能講習制度委員会は、委員長が招集するものとする。
6. 技能講習制度委員会は、つぎの各号の業務を行う。
 - (1) 技能講習制度の規程・細則等の制定ならびに変更に関する事
 - (2) 技能講習履修了試験の受験資格の審査に関する事
 - (3) 技能講習履修了試験の作成や実施に関する事
 - (4) 技能講習履修了試験結果の審査や認定、およびこれの公表に関する事
 - (5) 技能講習履修了証の作製や交付に関する事
 - (6) 技能講習履修更新制度に関する事
 - (7) 技能講習履修了証の取り消し、およびこれの公表に関する事
 - (8) その他の技能講習制度に関する事

(小委員会の設置)

第7条 技能講習制度委員会は、業務を円滑に遂行するために、必要な下部組織である小委員会を設置することができる。

第4章 技能講習履修了試験と修了の認定

(受験資格)

第8条 次の各号の条件をすべて満たした者に技能講習履修了試験受験資格を与える。

- (1) 日本国の獣医師免許を取得しているもの
- (2) 受験申請時において、3年以上の本学会（研究会時代も含む）会員であること
- (3) 受験申請時において、犬の（皮膚疾患を含む）一般総合臨床の経験を3年以上有すること。但し、それに相当する経験を有していると技能講習制度委員会が認めたものはその限りではない。
- (4) 定められた講習すべての履修が済んでいること
- (5) 受験申請時において、アトピー・アレルギー診断を30症例以上経験していること（本学会指定診療記録簿の提出）
- (6) 優良な獣医療の知識や技術を習得し、獣医倫理や道徳、動物福祉にも長けた獣医師であること

(受験手続)

第9条 技能講習履修了試験の受験希望者は、技能講習履修了試験受験資格を取得した後、別に定める所定の書類に受験料を添えて、期日までに、本学会事務局に提出しなければならない。

(修了試験の実施)

第10条 本学会会長は、技能講習制度委員会が認めた技能講習履修了試験受験有資格者に対して、技能講習履修了試験を行う。

2. 技能講習履修修了試験は、毎年1回実施（第1回は平成26年実施予定）され、学科試験および面接試験を行う。試験の詳細は、本学会ホームページおよび学会誌に公示されるが、場合によりニュースレターやメール、商業誌などで発表する場合もある。
3. 合格基準は、学科試験と面接試験で一定の成績を収め、技能講習制度委員会が合格に値すると評価した獣医師であることとする。
4. 受験者には、合否のみの最終決定のみが通知される。
5. 技能講習履修修了試験に不合格であった者も、第8条の受験資格を満たしていれば3年間は受験資格を失効とせず、継続する。

（修了の認定および修了証の交付）

第11条 本学会会長は、技能講習制度委員会により技能講習履修を修了したと認められた者に対して、本学会理事会の承認を得たのち、犬アトピー・アレルギー診断学技能講習履修獣医師と認定し、会長名の技能講習履修修了証を交付する。

（修了証の有効期間）

第12条 技能講習履修修了証の有効期間は3年間とし、3年ごとに更新する

第5章 資格更新・取り消し・再認定

（履修修了証の更新手続）

第13条 技能講習履修獣医師は技能講習履修修了証取得の3年後に、別に定める所定の書類に更新料を添えて修了証更新を申請する。

（履修修了証の更新要件）

第14条 更新申請者は、以下の資格要件のすべてを満たさなければならない。但し、更新条件に該当しない技能講習履修修了獣医師の中で、本学会にとって有益な活動実績があると理事会で認められた場合はその限りではない。

- (1) 年1回以上の本学会主催のセミナーおよびシンポジウムへの参加を3年以上している。
- (2) 6年以内に1回以上の本学会での発表または講演、あるいは本学会の認める他の学会にて免疫関連の発表や講演を行っている。または、本学会またはレフリー制度のある学会誌での論文（筆頭者は1報、共著の場合は2報以上）を発表している。あるいは、直近の3年間にアトピー・アレルギー症例の確定診断を30症例以上実施している（本学会指定診療記録簿の提出が必要）。
- (3) 更新までの3年以内に本学会が指定する研究者との面接試験を受け合格している。

（履修修了証の取消）

第15条 技能講習履修修了証を交付された者が、つぎの号のいずれかに該当する場合、本学会会長は技能講習制度委員会および本学会理事会と協議のうえ、登録を取り消すことができる。

- (1) 登録書類の記載事項に事実と重大な相違があったとき
- (2) 獣医師の資格を喪失したとき
- (3) 本学会を退会したとき
- (4) 技能講習履修修了の登録を辞退したとき

(5) 技能講習履修獣医師として体面を汚すようなことがあったとき

(6) その他、本学会への違法行為、技能講習制度委員会および本学会理事会より問題提議があった場合

(履修修了証の再認定)

第 16 条 技能講習履修修了の資格を失った者が失効後 3 年以内に再認定を望む場合には、失効理由を添えて本学会会長へ文章にて再申請を行う。技能講習制度委員会は、会長からの委嘱を受けて再認定に必要なと思われる資料の提出を求め、場合により技能講習履修修了試験を含む審査を行い、結果を会長へ報告する。会長は、技能講習制度委員会の審査結果に基づき、再認定または再認定棄却を決定する。

第 6 章 規程の改廃

(規程の改正)

第 17 条 この規程は、総会の決定により改正をすることができる。

付則

本規程は、平成 24 年 8 月 19 日より施行する。

技能講習細則 1. 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会技能講習会開催について

開催日：年 2 回開催される本学会主催のセミナーまたはシンポジウムと同日

日程：1 科目 60 分、1 日で 2 または 1 講義実施

講習内容：犬アトピー・アレルギー学を中心に以下の内容で実施する。

1、アトピー・アレルギーの基礎と臨床

詳細は各技能講習会資料を参照

2、I 型アレルギーの診断

詳細は各技能講習会資料を参照

3、IV 型アレルギーの診断

詳細は各技能講習会資料を参照

4、アレルギーとサイトカイン

詳細は各技能講習会資料を参照

5、犬アレルギー検査を用いた臨床応用①

詳細は各技能講習会資料を参照

6、犬アレルギー検査を用いた臨床応用②

過去のセミナーおよびシンポジウムの一般口演の中から技能講習制度委員会が選出した内容を実施

例：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

講習会費用：本講習会は、本学会の主旨である犬アトピー・アレルギーの診断教育もかねており、講習会参加料は本学会主催のセミナーまたはシンポジウムの参加費に含まれているものとする。

受講証：講習会受講申し込み時または当日、受講証明となる「獣医アトピー・アレルギー・免疫学会技能講習受講証」（英名：Admission Card of Training Program on Veterinary Atopy, Allergy, and Immunology）を配布する。

その他：上記講習会を直接受講することが困難な場合には、一部を除きレポート提出による受講認定を受けることができるものとする。レポートは講習会開催後に販売される講習会 DVD を購入・視聴のうえ技能講習制度委員会が定めた形式で作成し提出しなければならない。提出されたレポートは、技能講習制度委員会が審査（審査料：5000 円）を行い、一定の基準を満たした場合に技能講習会を受講したものとみなす。この後、「獣医アトピー・アレルギー・免疫学会技能講習受講証」が配布される。ただし、技能講習履修終了試験受験資格を満たすためには、レポートによる受講認定は上記 6 講習のうち 4 講習を限度とし、最低でも 2 講習は講習会に参加し受講しなければならないものとする。なお、上記講習会を最初に受講した（または受講認定をうけた）日から 2 年経過後でなければ受験資格を得ることはできない。また、DVD は必ず受講認定希望者本人が購入することを条件とする。

*ただし、講習会の日程、開催内容等は諸事情により変更する場合がある。

付則

本細則は、平成 24 年 8 月 19 日より施行する。

技能講習細則 2. 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会技能講習履修修了試験と修了証の発行および更新

受験資格：獣医アトピー・アレルギー・免疫学会技能講習制度規程第 8 条の各号の条件をすべて満たしたものの。

日程：詳細は学会誌またはホームページ等に掲載する。

試験方法：筆記試験、面接試験

出題分野：講習会講義内容を参照

合否発表：本学会の学会誌またはホームページ等に合格者を掲載するとともに、電子メールによる合否通知をもって発表とする。

試験手数料：15000 円

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会技能講習履修修了証発行：

技能講習履修修了試験に合格したものは、規定の申請書を期日内に事務局に提出し授与され診断医として本会に技能講習履修修了獣医師として登録される。

発行手数料：10000 円

更新手数料：20000 円

付則

本細則は、平成 24 年 8 月 19 日より施行する。

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌 投稿規程

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人は本学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、それらをまとめたもの。
- 4) その他：上記のいずれにも当てはまらないが、本学会にとって意義のある資料など。学会、学会誌についての意見や要望など。

執筆要項

原稿は Word か 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 判、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、表および写真を含めて原則 12,000 字以内とする。
- 3) 図、表および写真は図 1、表 1、写真 1 とそれぞれ通し番号をつけ、本文とは別に作成し、本文の後ろにつけて投稿するものとする。

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

投稿原稿の著作権は、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 メモリなどに保存して郵送すること。

E-mail 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 学会業務情報化センター内

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

獣医アトピー・アレルギー・免疫学会誌 第2巻 第1号

JAAIVM

Journal of Atopy, Allergy, and Immunology in Veterinary Medicine

Vol.2 No.1 September 2012

発行日 2012年9月30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 株式会社ガリレオ学会業務情報化センター内

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

E-mail : g007saaivm-mng@ml.gakkai.ne.jp