

マルホ皮膚科セミナー

2023年3月13日放送

「第46回 日本小児皮膚科学会 ④ シンポジウム3

α-Gal syndrome /Pork-cat syndrome 最新情報」

島根大学 皮膚科
准教授 千貫 祐子

はじめに

獣肉によるアレルギーの鑑別診断としては、まず第一に原発性牛肉アレルギーが挙げられます。乳幼児期に発症し、アトピー性皮膚炎の合併が多いことが特徴です。牛の血清アルブミン Bos d 6 による経腸管あるいはミルクによる経皮感作と考えられています。そして、その他に α-Gal syndrome、Pork-cat syndrome を鑑別することとなります (表1)。

| | 原発性牛肉アレルギー | α-Gal syndrome | Pork-cat syndrome |
|------------------|--|--|---|
| 好発年齢 | 乳幼児期 (アトピー性皮膚炎の合併が多い) | 成人～高齢期 | 小児～成人期 |
| ペットの飼育歴 | 特記事項なし | イヌが多い (イヌはマダニの媒介に関与) | ネコが多い (ネコは感作原因) |
| 感作抗原 | Bos d 6 (ウシ血清アルブミン) | α-Gal (マダニ由来) | Fel d 2 (ネコ血清アルブミン) |
| 誘発抗原 | Bos d 6 (ウシ血清アルブミン) | α-Gal (獣肉由来) | Sus s (ブタ血清アルブミン) |
| 推定感作経路 | 経腸管あるいはミルクによる経皮感作 | α-Gal (マダニ由来)による経皮感作 | Fel d 2による経気道感作 |
| 抗原特異的IgE (保険適応) | 牛肉特異的IgE陽性 | 牛肉特異的IgE陽性 (豚肉 < 牛肉) | ネコ皮膚、豚肉特異的IgE陽性 (イヌ皮膚 < ネコ皮膚) (牛肉 < 豚肉) |
| 抗原特異的IgE (保険未適応) | Bos d 6 特異的IgE陽性 | α-Gal 特異的IgE陽性 (牛肉 < α-Gal) | Fel d 2, Sus s 特異的IgE陽性 |
| 症状出現までの時間 | 牛肉摂取後急速に発症 | 3～5時間後 | 30～45分後 |
| 臨床症状 | 嘔吐、蕁麻疹、アナフィラキシー | 蕁麻疹、アナフィラキシー | 蕁麻疹、呼吸困難、アナフィラキシー |
| 食事指導 | 加熱・冷凍処理が不十分な牛肉の摂取を避ける。 羊肉や豚肉、乳製品にも注意を要する。 | 哺乳類肉の摂取を避ける。 カレイ魚卵の摂取を避ける。 | 加熱の不十分な豚肉や豚肉加工食品の摂取を避ける。 |
| 対処法と予後 | アトピー性皮膚炎を合併する場合は皮膚炎の治療を徹底する。 数年で治り得る。 | セツキシマブの投与は原則禁忌。 マダニ咬傷回避の徹底により数年で治り得る。 | ネコとの接触回避により数年で治り得る。 |

千貫祐子:小児内科 53: 991, 2021.

α-Gal syndrome

まずは、α-Gal syndrome の紹介です。私と α-Gal syndrome の出会いは、2007年に遡ります。50代の女性が、2006年9月、焼き肉を食べて3時間後に蕁麻疹が出現しました。10月にはすき焼きを食べて1時間半後に蕁麻疹が出現。12月にはモツ鍋を食べて、やはり3時間後に蕁麻疹が出現しました。蕁麻疹が出る日に必ず獣肉を食べていたため、総合病院で牛肉と豚肉の特異的IgE検査を施行され、陽性でしたので、摂取制限が指導されています。ところが翌年3月、子持ちカレイの煮付けを食べて蕁麻疹が出現し、とうと

うアナフィラキシーショックに陥りました。この一例から私が解析をして、学会の「一例報告」として報告させていただいたこと、それは「牛肉豚肉アレルギーのある方は、交差反応によりカレイの魚卵にもアレルギーを発症するため要注意です」といったものでした。

ちょうどその頃、米国から画期的な報告がありました。抗悪性腫瘍薬のセツキシマブと獣肉とマダニの問題です。セツキシマブは EGFR を標的とした抗体製剤で、頭頸部がんや大腸がんの治療薬として世界中で広く用いられています。マウスとヒトのキメラ型抗体製剤で、マウス由来の Fab 領域には糖鎖 galactose- α -1,3-galactose (以下 α -Gal) が結合しています。2008 年、米国の Chung 先生は、米国でセツキシマブによるアナフィラキシーが一部の地域に多く発生していること、そしてその原因は α -Gal に対する抗糖鎖抗体であることを報告されました。翌年、同じグループの Commins 先生は、これらの糖鎖 α -Gal が、牛や豚や羊など、四脚の哺乳類に豊富に存在するため、これを摂取した時にもアナフィラキシーが生じることを報告されました。そして、このグループの優れたところは、この一連のアレルギーは「マダニ咬傷が原因ではないか？」と疫学的な観点から考察をされました。

この頃にはもう私は獣肉アレルギーに夢中でした。内科外来、救急外来に食後 3 時間ほど経過して出てくる蕁麻疹の方がいれば紹介していただきたいという願いをして、この 10 年間で約 100 例の獣肉アレルギーを診療しています。

全ての方が牛肉摂取後に蕁麻疹やアナフィラキシーショックを発症していました。そして、ほとんどの方がカレイの魚卵を摂取した後も蕁麻疹やアナフィラキシーを発症していました。そして、Commins 先生がおっしゃった通り、本当にマダニ咬傷から始まっているのかという疑問については、マダニ咬傷の記憶がある方はごく僅かでした。

しかしながら、マダニは咬むと同時に痛みや痒みを感じない物質を注入しますので、通常はマダニに咬まれたことには気づきません。何か媒介者がいるのではないかと考えて、ペットの飼育歴を尋ねたところ、ほとんどの方が屋外で犬を飼育していることがわかりました。つまり、犬の散歩の際に草むらや山でマダニに咬まれている可能性があるわけです。

そして、 α -Gal syndrome の一つの特徴として、 α -Gal syndrome を発症する方々は、ほとんど A 型が O 型であるということが挙げられます。B 型・AB 型が決して発症しないわけではないのですが、ABO 式血液型が糖鎖構造で決まるため、B 抗原を持っている方々の糖鎖構造は α -Gal と極めて類似しています。つまり、自己類似抗原に対しては抗体を産生しにくいことから、B 型・AB 型の方々は α -Gal syndrome を発症しにくいことがわかってきました。

抗原特異的 IgE 検査については、牛肉豚肉は粗抗原を用いた検査となりますが、感度は比較的良いので、皆さんが検出されました。鶏肉は、四脚の哺乳類ではなく α -Gal を持

ちませんので、皆さんが陰性でした。カレイも、身を用いた検査に対しては皆さんが陰性でした。

それでは本当にマダニ咬傷からこのアレルギーが始まるのか？という疑問を解明するために、日本紅斑熱の優勢媒介種フタトゲチマダニの唾液腺を取り出して、抗 α -Gal抗体を用いて検索したところ、唾液腺中にやはり α -Galが存在しました。

以上をまとめますと、血液型は断然A型かO型の方々、そして犬を飼育している方が多く、この方々が牛肉豚肉アレルギーを発症していました。そして、 α -Galが原因の獣肉アレルギーを発症した方々は、交差反応のためにカレイの魚卵にもアレルギーを発症し得ます。カレイの魚卵のアレルゲンは、実は α -Galそのものではなく、 α -Galに交差するZPAXという糖タンパク質であるということも近年報告しました。その構造中に α -Gal糖鎖を持つ抗悪性腫瘍薬のセツキシマブの投与でアナフィラキシーショックを起こすこともわかってきました。

そして、この一連のアレルギーは、実は気づかないうちに繰り返しマダニに咬まれた方々が発症している可能性があることがわかってきました(図1)。マダニ咬傷から始まるこの一連のアレルギーは、経皮感作から始まるアレルギーというようになります。

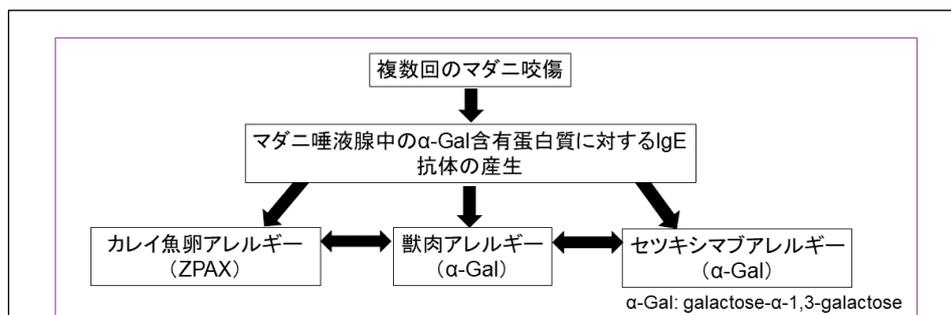


図1. 獣肉・セツキシマブ・カレイ魚卵アレルギーの推定発症機序と交差反応

マダニ咬傷によって、マダニ唾液腺中の α -Gal含有蛋白質に対するIgEが産生され、獣肉、セツキシマブ、カレイ魚卵アレルギーが発症すると考えられる。(演者作成)

旧・茶のしずく石鹸の事例で学びました、経皮感作の場合であれば、感作経路を断つことができればアレルギーは治り得ます。つまり、マダニに咬まれない徹底的な生活指導を行うことによって、この一連のアレルギーは治りうることもわかってきました。

私は、生活指導には国立感染症研究所のホームページからダウンロードできる「マダニ対策、今できること」のPDFをお渡しして、徹底的な生活指導をしています。その結果、多くの方々は数年かけて α -Gal syndromeを回復してきました。

α -Gal syndromeが見逃されやすい最大の原因は、通常食物アレルギーは食べてから2時間以内に発症することが多いのですが、 α -Gal syndromeは牛肉摂取からアレルギー症状発症まで、多くのエピソードで3時間以上かかっているということが挙げられます。

原因不明の蕁麻疹やアナフィラキシー、もしかすると α -Gal syndromeかもしれませんのでご注意ください。

そして、 α -Gal syndrome の反応系の中で抗悪性腫瘍薬のセツキシマブは直接静脈内に投与します。起こるアレルギーは相当なものと考えられます。

セツキシマブによるアナフィラキシーショック症例、初めは、私の所属する大学病院から報告していましたが、現在では日本全国から解析依頼が参ります。残念ながら初回投与による死亡症例も経験しています。このため、私は現在、予知予防の取り組みを始めています。

それでは、この α -Gal syndrome、島根県だけで起こっているのかと言いますと、そうではありません。牛肉アレルギー以外の主訴で皮膚科外来を受診した成人患者さん 100 名について、島根大学、東京医科歯科大学、東北大学で α -Gal 特異的 IgE 保有率を検索してみました。その結果、島根大学が 7%、東京医科歯科大学が 4%、東北大学が 1% ということで、マダニの分布地域とやや一致した確率かと思いますが、やはりマダニが日本全国に存在する限り、この α -Gal syndrome は日本全国で起こりうる疾患です。

α -Gal が原因の牛肉セツキシマブアレルギーを予防するために私達ができることは、感作原因となりうるマダニに繰り返し咬まれないように注意を促すこと、そして交差反応を知って対策を行うことと考えられます。

Pork-cat syndrome

実は α -Gal syndrome は、成人からやや高齢の方々が多く発症します。それでは、小児達は大丈夫なのか？と言いますと、小児で多く見られるのが Pork-cat syndrome です。猫に経気道感作された方々は、交差反応によって豚肉アレルギーを発症し得ます。

猫の飼育歴がある方がほとんどです。感作抗原は猫の血清アルブミン Fel d 2、誘発抗原は交差する豚の血清アルブミン Sus s、猫皮膚特異的 IgE は通常陽性を示しますし、Pork-cat syndrome の一つの特徴として、牛肉よりも豚肉の特異的 IgE 値が高値をとり得ます。

そして、Pork-cat syndrome が見逃されやすい一つの原因として、十分火の通った豚肉では発症しにくく、加熱の不十分な豚

表2. Pork-cat syndromeの特徴

- ・ネコによる経気道感作成立後、交差反応のために豚肉アレルギーを発症する。
- ・多くの患者にネコの飼育歴がある。
- ・感作抗原はネコの血清アルブミン (Fel d 2) で、誘発抗原は交差する豚の血清アルブミン (Sus s) である。
- ・ネコ皮膚特異的 IgE が陽性を示す。
- ・牛肉特異的 IgE 値よりも豚肉特異的 IgE が高値を示す。
- ・加熱の不十分な豚肉や、ハムやソーセージなどの燻製品を摂取した際に発症しやすい。

(演者作成)

肉であった場合やハムやソーセージなどの燻製品の摂取で発症しています (表2)。このことから、患者さんは通常、十分加熱された豚肉を問題なく食べられてしまうため、見逃されている可能性がありますのでご注意ください。

最近私が解析した **Pork-cat syndrome** を見ていくと、やはり小児や若年齢でやや多く発症していました。そして重要なことは、**Pork-cat syndrome** を発症したほとんどの方がアトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎を基礎疾患として発症していました。やはりアレルギーマーチというのは存在するものと思われます。

それではこの **Pork-cat syndrome** は治るのかと言いますと、実は感作原因となりうる猫との接触回避によって、交差する豚肉アレルギーも治り得ます。

Molecular Allergology の進歩によって食物アレルギーの病態解明や対処法は日進月歩で更新されています。

最新の正しい情報を取り入れた上で、適切な診断、対処に結びつけてまいりましょう。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maraho_hifuka/