

学 位 論 文 要 旨

氏名 川野 浩志

題 目 : **Epidemiological studies of food allergy and food-responsive enteropathy in dogs in Japan**
(日本における犬の食物アレルギーと食事反応性腸症に関する疫学研究)

論文要旨：食物アレルギーは、皮膚や消化器症状を伴う非季節性疾患であり、皮膚症状の有無に関わらず食物抗原の摂取により慢性の消化器症状を伴うことがある。食物アレルギーは非免疫介在性の食物不耐性と比較して、抗原-IgE 抗体を介した肥満細胞からのヒスタミン放出に関連する I 型過敏症と、IgE 非介在性に生じるもの (III 型過敏症や IV 型過敏症) に分けられる。犬の食物アレルギーは、犬アトピー性皮膚炎とは異なり、血清中 IgE 濃度の上昇が認められない症例が存在することが報告され、これら症例では、食物アレルゲンに対して増殖反応を示すリンパ球が末梢血中に存在することが明らかにされ、T 細胞が主体となって起こる過敏症である IV 型過敏症が関与している可能性が示唆された。さらにこの末梢血中に存在する食物アレルゲンに反応するリンパ球を確認する方法が、その後日本国内において商業的に利用可能となった。これまでに食物アレルギーの発生率に関する報告は少なく、さらに犬の食物アレルギーにおける IgE 非介在性である IV 型過敏症の発生頻度に関する報告はない。そこで第 1 章では、アレルギー性皮膚炎の犬における食物抗原に対するリンパ球の増殖反応を示す犬の割合を明らかにした。その結果、アレルギー性皮膚疾患に罹患した犬の 70.3%(97/138)が食物抗原に対する T 細胞の増殖反応が認められた。つまり犬の食物アレルギーは抗原-IgE 抗体を介した肥満細胞からのヒスタミン放出に関連する I 型過敏症に比べ、IgE 非介在性の IV 型過敏症の方が罹患している割合が高いことが示された。

慢性腸症(Chronic Enteropathy, CE) は、犬において嘔吐や下痢などの慢性的な消化器症状を示す疾患の総称であり、主な原因として抗菌療法に反応する抗生物質反応性腸症 (Antibiotic-responsive diarrhea, ARD)、食事療法に反応する食物反応性腸症 (Adverse food reaction, ARF)、ステロイドに反応する特発性の炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) を含むステロイド反応性腸症 (Steroid-responsive diarrhea, SRE) に分類される。食物反応性腸症は、免疫学的機序で発生する食物アレルギーや非免疫学的機序で発生する食物不耐症 など食事を変更することによって消化器症状が改善する食物有害反応 (Adverse food reaction, ARF) を含んでいる。すなわち低脂肪食、高繊維食さらには低アレルギー食 (加水分解食、新奇タンパク食、アミノ酸食など) などへの食事の変更によって慢性嘔吐や下痢などの消化器症状が改善される慢性腸疾患といえる。したがって様々な食事を試験的に与えることによって診断する必要がある。しかし、犬の慢性腸症における食物反応性腸症の系統立てた除外診断はなされておらず、犬の慢性腸症における食物有害反応の割合に関するこれまでの報告も少ない。そこで第2章では本邦

(別紙様式第 3 号)

における慢性腸症を示す犬における食物有害反応の割合を検討した。多施設の動物病院で慢性腸症と診断した犬32頭の56.2%(32頭中18頭)が食物反応性腸症であり、43.8%(32頭中14頭)がステロイド反応性腸症であった。本研究では、食事反応性腸症の診断のために、食物抗原に対するアレルギー特異的IgE定量検査およびリンパ球反応試験の結果を参考に低アレルギー食を選択した結果、検出されたI型過敏症およびIV型過敏症に関与する複数の食物抗原を除外した除去食を容易に選択することが可能となり、速やかな臨床症状の改善へと繋がった。

本研究の結果から、消化器症状や皮膚の掻痒など食物アレルギーによる臨床症状をコントロールするためには摂取した食物抗原に対するI型過敏症だけではなくIV型過敏症を念頭に置いた食物除去食試験により食物アレルギーを除外することが必要となる。また食物反応性腸症においてIV型過敏症の関与はこれまでに詳細は検討されていないが、本研究の結果から、リンパ球反応検査において同定された食物を除外することで速やかな症状改善を認めたことから、食物反応性腸症においてもIV型過敏症が関与している可能性が示唆された。

犬の食物アレルギーの除外診断が不十分のまま犬アトピー性皮膚炎に対する治療を実施しても痒みのコントロールは出来ず、本来不必要な薬剤の使用を避けるためにも、適切な低アレルギー食の選択により食物アレルギーを確実に診断することが重要である。また、IBDの診断・治療にあたっては、食事反応性腸症を確実に除外することが重要であり、不必要な免疫抑制剤の使用を減らすことが出来る。従って、皮膚の掻痒に関与する犬の食物アレルギーおよび慢性腸症に関与する消化器型の食物アレルギーの診断および治療には食物によるIV型過敏症を考慮することの重要性が本研究結果から明らかになった。

(和文 2,000 字又は英文 800 語程度)

学位論文審査の結果の要旨

氏名	川野浩志
審査委員	主査：山口大学 教授 水野 拓也
	副査：山口大学 教授 奥田 優
	副査：鹿児島大学 教授 桃井 康行
	副査：山口大学 准教授 谷 健二
	副査：山口大学 准教授 馬場 健司
題目	Epidemiological studies of food allergy and food-responsive enteropathy in dogs in Japan (日本における犬の食物アレルギーと食事反応性腸症に関する疫学研究)

審査結果の要旨：

犬のアレルギー性皮膚炎の一つである食物アレルギーおよび慢性腸症の一病型である食物反応性腸症は、食物によって生じる皮膚および消化器症状を起こす疾患であり、その罹患率が多いだけでなく、臨床上その診断に苦慮することが多い。本学位論文では、これらの2つの疾患について、その罹患率をはじめとして臨床上の特徴を明らかにすることを目的として実施した。

第1章では、日本における食物アレルギーに着目した。犬の食物アレルギーは IgE が関与する I 型過敏症と IgE が関与しない IgE 非介在性の IV 型過敏症の2つのタイプの病態があることが報告されており、とくに IgE 介在性より IgE 非介在性の過敏症の方が重要である可能性がこれまでに示唆されている。しかしその機序で生じる食物アレルギーの正確な罹患率などは不明なままである。したがって、本章においては、IgE 非介在性食物アレルギーについて IgE 非介在性の過敏症を同定可能なリンパ球反応検査を用いて、効率よく同定することでその罹患率を明らかにした。アレルギー性皮膚炎の犬 138 頭において血清アレルギー特異的 IgE 検査と食物抗原に対するリンパ球の増殖反応を検査することにより、各アレルギーに対する陽性率について明らかにした。その結果、アレルギー性皮膚疾患に罹患した犬の 70.3% (97/138) が食物抗原に対するリンパ球の増殖反応を示した。またその一部の犬は環境アレルギーに対する血清アレルギー特異的 IgE も陽性を示していることが明らかとなった。またリンパ球反応検査結果から、大豆、米、ジャガイモの順で陽性を示す割合が多いことが明らかとなった。さらにそれら症例のなかの代表例として 12 頭の犬については、検査結果に基づいて食物アレルギーを除去した食物に変更することにより、掻痒スコアの顕著な減少を認め、リンパ球反応検査によって同定した食物抗原を除去することの有用性が示された。つま

り犬の食物アレルギーは抗原-IgE 抗体を介した肥満細胞からのヒスタミン放出に関連する I 型過敏症に比べ、IgE 非介在性の IV 型過敏症の方が罹患している割合が高いことが示唆された。

第 2 章では、本邦における慢性腸症を示す犬における食物有害反応の割合を検討するため、多施設の動物病院で慢性腸症と診断した犬 32 頭について、より詳細な検討を行った。すなわち慢性の消化器症状を示した 32 頭のうち、寄生虫などによる消化器症状、抗生剤反応性腸症を厳密に除外した後、食物除去試験を用いて食物反応性腸症を診断もしくは除外するとともに、内視鏡検査によって消化管の病理組織学的検査を実施した。また、食物除去試験によって症状の改善が認められたものを食物反応群、食物除去試験によっても症状の改善が認められない場合をステロイド治療群とした。その結果、56.2%(32 頭中 18 頭) が食物反応性腸症であり、43.8%がステロイド治療群であった。また内視鏡検査を実施した 32 頭のうち、25 頭がリンパ球形質細胞性腸炎、3 頭が好酸球性腸炎、4 頭が正常と診断された。さらに正常と診断された 4 頭はすべて食物反応性腸症であったが、一方、リンパ球形質細胞性腸症と診断されたうちの 13 頭がステロイド治療群であったのに対し、12 頭は食物反応群であった。すなわちこのことは内視鏡検査結果が正常である場合は、食物反応性腸症の可能性が高く、一方内視鏡検査においてリンパ球形質細胞性腸症と診断されても、厳密な除去食によって食物反応性腸症を正確に除外できていない場合、ステロイド治療群と判断されてしまう可能性を示唆する結果となった。さらに 32 頭中 10 頭が低アルブミン血症を示し、そのうち 8 頭がステロイド治療群であった。このことは低アルブミン血症が存在することは、ステロイド治療群である可能性が高いことを示唆していた。

本論文の結果から、食物によって生じる 2 つの疾患、食物アレルギーと食物反応性腸症は、リンパ球反応検査によって効率よく診断できることがわかり、またそれによってこれら 2 つの疾患の罹患率も明らかとなった。これまで除去食によってのみ診断されてきたこれら 2 つの疾患が、臨床検査と組み合わせることでより簡便に正確に診断できることが示されたことは、臨床獣医学の発展に貢献するものと考えられる。以上により、本論文は博士(獣医学)の学位に値するものと判定した。