

自家調製ノミアレルゲンによるノミアレルギー性 皮膚炎の減感作療法

早崎峯夫 秋山祐子 紺野克彦 大石 勇

東京農工大学農学部（東京都府中市幸町3-5-8, 〒183）

（平成5年3月11日受付・平成5年6月18日受理）

Immune Treatment of Flea Allergic Dermatitis of Dogs with Flea Extract
Mineo HAYASAKI, Yuhko AKIYAMA, Katsuhiko KONNO and Isamu OHISHI
School of Veterinary Medicine, Tokyo University of Agriculture and Technology,
Fuchu-shi, Tokyo 183, Japan

SUMMARY

Nine dogs with flea allergic dermatitis diagnosed by immediate-type intradermal test, were injected with a self-made allergen, which was prepared from the whole flea by ultrasonication, filtration and incubation at 65 °C. Nine dogs were subcutaneously injected with 1ml of a 1 : 5,000 (W/V) dilution of the allergen once a week. Six and 3 dogs received 12 or more and 4 injections, respectively. Six (66.7%) of 9 dogs responded to the treatment with a mean improvement rate of 73% (33-100%). Slight increases in indirect hemagglutination titers were demonstrated in 3 dogs, whereas 2 dogs showed decreases in Prausnitz-Kustner titers after the treatment. —**Key Words** : allergic dermatitis, desensitization, dog, flea.

-----*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 46, 866~869 (1993)

要 約

皮内反応によってノミアレルギー性皮膚炎と診断した9頭の犬に自家調製ノミアレルゲンによる減感作療法を行った。超音波細胞破碎装置によってノミをhomogenizeし、高速遠沈して回収した上清をフィルター滅菌した後、濾液を滅菌バイアルに移し65°Cに60分間静置し、アレルギーを作製し、その1 : 5,000 W/V希釈1mlを毎週1回皮下注射した。5頭では12回、1頭では18回、3頭では4回注射した。9頭中6頭(66.7%)に皮膚炎の軽減がみられ、6頭の皮膚症状の平均改善率は73% (33~100%)であった。

—キーワード：アレルギー性皮膚炎，減感作療法，犬，ノミ。

-----日獣会誌 46, 866~869 (1993)

アレルギー疾患は人や犬をはじめ猫、羊、馬、牛など多くの動物種に発生し^{1,17)}、犬においてはアレルギー性皮膚炎として認められることが多い^{9,17)}が、十分研究されていない。

本研究では自家調製したノミアレルゲンを用いたアレルギー皮内検査により陽性と判定された患犬について同アレルギーを用いた減感作療法を実施し、その治療効果を検討した。

材料および方法

被 検 犬

自家調製ノミアレルゲンを用いた皮内検査で陽性を示した皮膚病発症犬9頭（雄4頭，雌5頭）に同抗原による減感作療法を実施した。

自家調製ノミアレルゲンとしたノミ抽出アレルギー液は犬から採取したノミ成虫を用いて作製した。採取した

ノミは形態学的にイヌノミとネコノミを確認し、これらが任意に混合していた。抽出はノミの重量に対して1 : 1,000 重量 / 容量 (W/V) 濃度になるように0.5%フェノール加生理食塩液を加え、tissue grinderにて4°C下にて15分間homogenizeした。次いで超音波細胞破碎装置にて、超音波曝射(50W, 15分, 氷冷下)を行った後、12,000rpm, 60分間高速遠心分離で行った。得られた上清は滅菌用フィルター(pore size 0.22μm)で濾過滅菌した。濾液は無菌的に滅菌バイアルに分注し、65°Cに1時間静置した後、4°Cにて保存した。

検 査 方 法

アレルギー皮内検査として被験犬にはノミアレルゲン液(1 : 1,000 W/V)を、陽性対照液(10,000倍リン酸ヒスタミン・0.5%フェノール加生理食塩液)と陰性対照液(0.5%フェノール食塩液)を使用して行った。判定は注射15分後に発赤を伴う膨疹の計測値(長径×短

径)が陰性対照液と陽性対照液の測定値の中間値以上を示した反応を陽性とした⁴⁾。

減感作療法に使用したノミアレルゲン液は1:1,000 W/V液を陰性対照液で5倍(1:5,000 W/V)に希釈して用いた。アレルギー注射は既報¹⁾に準じて1:5,000 W/V液の1mlを背部皮下に3~4カ所に分けて皮下注射し、1週間隔で12回投与を原則とした。アレルギー注射時には全身アナフィラキシーショックの発生に備えてノルエピネフリンやコルチコステロイドを用意した。アレルギー注射後は原則として約30分間動物を観察し、激しい運動は避けるようにした。

皮膚症状の推移をHALLIWELL²⁾の方法(表1)によって0~8の9段階に数値化し、分類した。減感作療法後に症状の改善を認めたものを減感作療法に対する応答例とし、応答率を算出した。また、皮膚症状の改善率を下記の式にて算出した。

$$\text{改善率} = (\text{実施後の皮膚症状の等級} / \text{実施前の皮膚症状の等級}) \times 100$$

免疫学的にはノミアレルゲンに対する間接赤血球凝集(IHA)抗体価の変化を観察した。IHA反応はHAYASAKI³⁾の方法によって行った。

表1 皮膚症状の重篤度分類*

等級	症 状
0	正常犬
1	0と2の中間
2	丘疹を伴う軽度の痒痒症
3	2と4の中間
4	痂皮を伴う広範囲の丘疹、発赤と痒痒症による自虐性損傷
5	4と6の中間
6	苔癬化を伴う広範囲の脱毛、発赤と痒痒症による顕著な自虐性損傷
7	6と8の中間
8	全身にわたる病変、激しい痒痒症、広範囲の丘疹、持続性の自虐性損傷

* HALLIWELL (1981) の分類による。

表2 減感作療法の成績

番号	犬種	年齢	性別	注射回数	皮膚症状重篤度*		皮膚症状の改善率(%)
					実施前	実施後	
1	甲斐犬	11	雄	18	4	4	0
2	柴犬	14	雌	4	3	3	0
3	柴犬	5	雌	4	2	0	100
4	雑種	2	雌	12	4	0	100
5	雑種	11	雌	12	5	1	80
6	ビーグル	7	雌	12	6	4	33
7	柴犬	7	雄	12	4	1	75
8	雑種	8	雄	12	2	1	50
9	柴犬	2	雄	4	3	3	0
平均					3.7	1.9	48.6

*: HALLIWELL (1981) の分類による。平均応答率: 67%。

Prausnitz-Kustner (P-K) 反応は減感作療法実施前、および実施後6週の被験血清について測定した。Recipient犬はいずれも試験に用いる前約1年半の間閉鎖環境下の犬舎内で飼育した、外部寄生虫および腸内寄生虫陰性、犬糸状虫未感染で、被毛色が白色または淡黄色の健康な成犬2頭を用いた。Recipient犬はペントバルビタールにて全身麻酔後、背部から腹部にかけて剪毛し、剪毛部に3~4cm間隔で被験血清を0.1mlずつ皮内注射し、さらに72時間後に、無麻酔下にて、ノミアレルゲン液(1:1,000 W/V)を0.1mlずつ血清注射部位に皮内注射した。判定はアレルギー注射15分後の計測値が陽性、陰性対照液の中間値以上を示した反応を陽性とし、抗体価は陽性反応における最大血清希釈倍数をもってあらわした。

成 績

減感作療法の実施状況

アレルギー注射の実施回数は4回が3頭(2, 3, 9号犬)、12回が5頭(4, 5, 6, 7, 8号犬)、18回が1頭(1号犬)であった。1号犬は12回の注射後にも症状の改善が認められなかったため治療を継続したものである。また、2号犬は腫瘍摘出手術のため3, 9号犬は飼主の希望によりそれぞれ4回の注射で治療を中止した。治療期間中の1~9号犬における一般所見の変化として、6号犬で7回注射後に外耳炎を、8号犬で5回注射後に耳血腫の発症を認めたが、両犬とも減感作療法終了時にはほぼ完治した。以上の2頭以外には特記すべき変化は認められなかった。また、アレルギー注射に伴うアナフィラキシーショックなどの副作用は全例に認められなかった。

皮膚炎症状の改善度

減感作療法の前後における皮膚症状の重篤度の変化を表2に示した。治療前の重篤度は平均3.7(2~6)であり、治療後のそれは平均1.9(0~4)であった。減感作療法後症状の改善を示したものは9頭中6頭(応答率67%)であり、これら6頭の平均改善率は73(33~100)%であった。さらに、これら6頭中5頭(83.3%)は改善率50%以上を示した。3頭(1, 2, 9号犬)には症状の改善は認められなかったが、症状が悪化した例はなかった。注射回数による成績では4回注射した3頭では応答率33.3%(1/3)で、この1頭の改善率は100%であった。それに対し12および18回注射した6頭では応答率83.3%(5/6)で、この5頭の平均改善率は67.6(33~100)%であった。年齢による成績では0~5歳の3頭で応答率66.7%(2/3)、この2頭の平均改善率は100%であった。6~10歳の3頭では応答率100%(3/3)、この3頭の平均改善率は52.7(33~75)%であった。11歳以上の3頭では応答率33.3%(1/3)、この1頭の

改善率は80%であった。

抗体価の推移

減感作療法前後のIHA抗体価は1, 9号犬では1:2倍から1:4倍へ、また3号犬では1:2倍から1:8倍へとわずかな上昇が認められた。いっぽう、4号犬では1:2倍から1:4倍へ、また6号犬では1:4倍から1:8倍へとわずかに上昇したが、治療後には治療前と同一抗体価へ戻った。また、抗体価の変動の認められなかったのは、2(1:2倍)、5(1:4倍)、7(1:16倍)、8(1:4倍)号犬であった。このように、アレルゲン投与によって抗体価の上昇のみられたのは3頭であったが、抗体価の上昇時期と症状の改善時期の間には明確な相関はみられなかった。

P-K抗体価は4号犬では療法前に1:8倍を示したが、5週後に反応陰性となり、この時期に皮膚症状の改善も認められた。6号犬では療法前は反応陰性で5週後には1:128倍と上昇したが皮膚症状の改善は8週後からみられ、以後11週まで漸次改善し11週後の抗体価は1:8倍であった。他の3, 5, 7, 8号犬では減感作療法期間をとおして反応陰性であった。このように2例に皮膚症状の改善に伴いP-K抗体価の減少がみられた。

考 察

今回、減感作療法に用いたノミアレルゲン液は1:5,000W/V濃度と比較的低濃度のものであるが、既報の研究でも同濃度が多く採用されている^{2, 7, 15, 17, 18}。このように、一定濃度を注射する方法の他に、低濃度、少量のアレルゲンから始めて、徐々に高濃度、大量にしつつ注射する低希釈漸増法がある^{7, 17}が、これらはいずれも減感作療法に伴う副作用の発現を避けることを目的としている。

また、アレルゲンの保存液あるいは希釈液としてフェノールかグリセリンが用いられているが、グリセリンを添加したアレルゲンはフェノールを添加したものよりアレルゲン効力がよく維持されるが、局所反応を起こさせることがあるため、本研究ではフェノールを添加しアレルゲン効力の維持には4°C下にて保存することで対処した。

医学領域では症状点数による比較法の導入¹⁶以来、二重盲検法とともに客観的な判定法が使用されており⁹、獣医学分野においても症状の等級化による判定が実施されている^{2, 8, 23}。今回は皮膚症状の重篤度分類はHALLIWELL²の方法に従った。今回の減感作療法に対する応答率、すなわち皮膚炎症状の改善を認めた症例は67%(6/9)であり、治療無効であったものが33.3%であった。既報によればノミアレルギー性皮膚炎に対する減感作療法の効果については論議も多く、減感作療法の有効性を示唆する報告もある^{7, 12, 15, 18}が、吸入性アレル

ギーに対する減感作療法に比べ有効性は低いとする報告もある^{2, 8, 9, 13, 14, 17}。MICHAELIら¹²は、ノミアレルギー性皮膚炎の犬と猫61頭のうち47頭(77%)において毎週3~4回の注射を平均5~6週間持続することにより良好な治療成績を得たと報告した。またKEEPら⁷はノミ全抽出液を用いて週に1回3~4週の注射によって98%が改善を示したと報告している。SAUNDERS¹⁸はグリセリン加ノミ全抽出液を皮内および皮下注射して平均5~7週で良好な成績を得たとし、その後必要に応じてブースター注射を行い症状の再発を抑制したと報じている。これに対して、LORENZ¹⁰はノミ全抽出液による減感作療法を実施し25%の犬にある程度の改善を認めたが、投与中断によって再発を認めている。また、HALLIWELL²はノミ全抽出物を用いて二重盲検法を行いプラシボ群(改善率約13%)とアレルゲン注射群(改善率約22%)とでは類似した成績が得られたことから、ノミ全抽出物による減感作療法の有効性は低いとしている。症状改善はアレルゲン注射回数に大きく関与していることが示されたが、症状の改善した症例の25%は6カ月以降に治療効果が発現したという報告¹⁷もあることから、今回の無効例についてはさらに長期間の継続投与を行ってみなければ最終的な判定は下せないものと思われる。なお、減感作療法が真に無効であるとみなすには1年¹⁷あるいは3年間⁶の継続が必要であるともいわれている。

今回の減感作療法によるIHA抗体価の推移を観察した結果、治療の前後でIHA抗体価の上昇が3頭に認められた。前田¹¹や田淵²¹は減感作療法によるIHA抗体価の上昇を確認している。SCHEMMERら¹⁹は減感作療法に伴いアレルゲン特異的IgG抗体価は上昇し治療を中止すると次第に低下することを示した。また、HITESら⁵の報告では、減感作療法を実施した犬のアレルゲン特異的IgG抗体価は無処置の犬に比べ高値を示していた。しかし、今回IHA抗体価が上昇した3頭中、皮膚炎症状の改善を認めたものは1頭だけで、ほとんどの例でIHA抗体価の上昇を認めることはできず、しかも皮膚炎症状改善との関連性を示唆するものとはならなかった。今回のP-K反応は皮内反応陽性群の多くが陰性であった。この矛盾する現象はSCHWARTZMANら²⁰やWILLEMSE²⁴によっても報告されている。

減感作療法に対する副作用は犬では稀であるとされ、その副作用には注射後短時間から2~3日にわたる臨床症状の激化、注射部位の局所反応(疼痛性または無痛性の浮腫や痒痒症)、アナフィラキシーショックがあげられている^{13, 14, 17}が、これらの症状は今回認められなかった。しかし、犬におけるアナフィラキシーショックは食餌中および激しい運動の前後にアレルゲン注射を実施した時に発生したとの報告もある¹⁷ので減感作療法実施時

には注射の前後の注意も必要と思われる。

引用文献

- 1) BAKER E : 実用ガイド, 小動物のアレルギー, 早崎峯夫訳, 学窓社, 東京 (1992)
- 2) HALLIWELL REW : J Am Anim Hosp Assoc, 17, 249-253 (1981)
- 3) HAYASAKI M : Jpn J Vet Sci, 43, 21-26 (1981)
- 4) 早崎峯夫, 松井利依, 紺野克彦ほか : 日獣会誌, 46, 236-240 (1993)
- 5) HITES MJ, KLEINBECK ML, LOKER JL, et al : Vet Immunol Immunopathol, 22, 39-51 (1989)
- 6) 伊藤幸治 : 臨床免疫 20, 330-341 (1988)
- 7) KEEP JM, TAYLOR JH : Aus Vet J, 43, 425-427 (1967)
- 8) KUNKLE GA, MILCARSKY J : J Am Vet Med Assoc, 186, 677 (1985)
- 9) KWOCKKA KW : Dermatology, NESBITT GH ed, 21-55, Churchill Livingstone, New York (1987)
- 10) LORENZ MD : Current Veterinary Therapy VI, KIRK RW ed, 446-450, WB Saunders, Philadelphia (1980)
- 11) 前田克孝 : アレルギー, 20, 169-181 (1971)
- 12) MICHAELI D, GOLDFARB S : Aus Vet J, 44, 161-165 (1968)
- 13) MULLER GH, KIRK RW, SCOTT DV : Small Animal Dermatology, 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia (1983)
- 14) MULLER GH, KIRK RW, SCOTT DV : Small Animal Dermatology, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia (1989)
- 15) NESBITT GH, SCHMITZ JA : J Am Vet Med Assoc, 173, 282-288 (1978)
- 16) NORMAN PS, WINKENWERDER WL, LICHTENSTEIN LM : J Allergy, 42, 93-108 (1968)
- 17) REEDY LM, MILLER Jr WH : 犬と猫のアレルギー-性皮膚疾患, 大島 慧訳, 文永堂出版, 東京 (1989)
- 18) SAUNDERS EB : Vet Med Small Anim Clin, 4, 879-881 (1977)
- 19) SCHEMMER KR, HALLIWELL RE : Seminar in Veterinary Medicine and Surgery Small Animal, 2, 195-198 (1987)
- 20) SHWARTZMAN RM, MASSICOT JG, SOGN DD et al : Int Archs Allergy appl Immun, 72, 97-101 (1983)
- 21) 田淵慶彦 : アレルギー, 22, 214-228 (1973)
- 22) 竹内裕美, 鈴木健男 : アレルギーの臨床, 8, 944-945 (1988)
- 23) WILLEMSE A, VAN DEN BROM WE, RIJNBEEK A : J Am Vet Med Assoc, 184, 1277-1280 (1984)
- 24) WILLEMSE A : Am J Vet Res, 45, 1967-1969 (1984)