

# マルホ皮膚科セミナー

2012年7月12日放送

「第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会④

ミニセッション 1-14 島根の冬に多発するアナフィラキシー」

島根大学 皮膚科

助教 千貫 祐子

## はじめに

冬の島根では、アカガレイ、エテガレイ、ベランスガレイなどのカレイが産卵期にあたり、比較的浅瀬にあがってくるため、漁獲量が増えます。子持ちカレイの煮付けは、冬の島根の代表的なご馳走です。ところが、冬の島根の救急外来または皮膚科外来には、子持ちカレイの煮付けを摂取して発症するアナフィラキシー患者さんが増加します。この現象に気付く発端となった患者さんの病歴をご紹介します。

## アナフィラキシー患者の症例

患者さんは50歳代女性。食後のアナフィラキシーショックを主訴に、2007年3月、島根大学医学部皮膚科を紹介受診されました。この患者さんの最初のエピソードは、2006年9月中旬、昼食に焼き肉を食べ、15時に全身に蕁麻疹が出現し、近医で治療されました。その後、同年10月中旬にも何を食べたか覚えておられませんでした。蕁麻疹が出現し、近医で治療されました。10月下旬には、19時にすき焼きを食べ、20時30分に全身に蕁麻疹が出現し、総合病院で治療されました。さらに12月初旬には、19時にもつ鍋を食べ、22時に全身に蕁麻疹が出現し、総合病院で治療されました。この時治療された総合病院で血液検査を受け、血清中抗原特異的 IgE 検査 CAP-RAST で牛肉と豚肉が陽性であったため、牛肉と豚肉の摂取制限を指導されました。しかしながら12月末、19時にハンバーグを食べ、19時30分に全身に蕁麻疹が出現し、再び総合病院で治療されました。

その後は牛肉、豚肉の摂取を一切やめられましたが、翌2007年3月初旬、19時に子持ちカレイの煮付けを食べ、21時に全身に蕁麻疹が出現しました。総合病院の救急外来を受診したところ、その場で血圧が低下し、アナフィラキシーショックの診断で

治療されました。その後、精査目的で当科を紹介されました。

初診時の血液検査では、CAP-RAST で牛肉と豚肉の抗原特異的 IgE がクラス 2 と陽性で、カレイ特異的 IgE は陰性でした。そこで、子持ちカレイを用いてプリックアップリックテストを施行したところ、カレイの魚肉では陰性でしたが、カレイの魚卵で 2 + の陽性反応が見られました。

カレイ魚卵のアレルギーと考え、さらに、患者血清を用いたウェスタンブロット法を施行しました。その結果、患者血清中 IgE は、カレイ魚肉の可溶性、不溶性蛋白質やカレイ魚卵の可溶性蛋白質には反応しませんでした。カレイ魚卵の 100kDa、90kDa、75kDa の不溶性蛋白質に反応しました。牛肉についても検索した結果、患者血清中 IgE は牛肉の可溶性蛋白質にも反応することが分かりました。

従って、本患者さんは牛肉、豚肉アレルギーとカレイ魚卵アレルギーの合併例と診断いたしました。

### アナフィラキシー患者の統計結果

その後、子持ちカレイの煮付けを食べると蕁麻疹やアナフィラキシーショックを発症する患者さんが次々と救急外来や皮膚科外来を受診され、20名集まった時点で統計を行ってみました。20名の内訳は男性12名、女性8名で、年齢は37歳から88歳、平均68歳でした。子持ちカレイ摂取後の症状は、全員が蕁麻疹を発症し、そのうち11名がアナフィラキシー、さらに7名がアナフィラキシーショックを発症していました。この、カレイ魚卵アレルギーで当科を受診された患者さん20名のうち、17名が、牛肉、豚肉アレルギーを合併していました。さらに、この17名のうち、16名で、カレイ魚卵アレルギーよりも牛肉、豚肉アレルギーが先行していました。

この20名の血液検査では、全員にCAP-RAST で牛肉、豚肉特異的 IgE が検出されましたが、鶏肉特異的 IgE は全員で陰性でした。カレイ特異的 IgE

症例	年齢	性別	子持ちカレイ摂取後の症状	牛肉または豚肉アレルギーの既往
1	72	男	蕁麻疹	あり
2	76	女	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	あり
3	58	女	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	あり
4	47	女	蕁麻疹、呼吸困難	あり
5	70	男	蕁麻疹	あり
6	78	男	蕁麻疹	あり
7	65	男	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	あり
8	69	女	蕁麻疹、手のしびれ	あり
9	58	男	蕁麻疹	あり
10	70	女	蕁麻疹	あり
11	67	男	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	なし
12	88	男	蕁麻疹	あり
13	66	男	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	あり
14	68	男	蕁麻疹	あり
15	76	男	蕁麻疹、下痢、呼吸困難	あり
16	64	女	蕁麻疹、吐気、下痢、めまい	あり
17	82	男	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	あり
18	37	女	蕁麻疹	なし
19	78	男	蕁麻疹	なし
20	74	女	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	あり

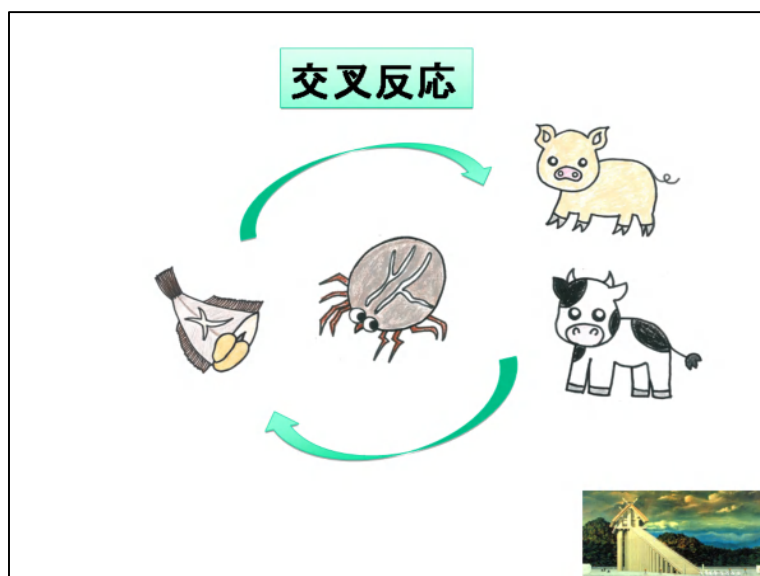
症例	牛肉または豚肉アレルギーの既往	カレイ特異的 IgE(UA/mL)	牛肉特異的 IgE(UA/mL)	豚肉特異的IgE (UA/mL)	鶏肉特異的IgE (UA/mL)
1	あり	<0.35	4.81	3.27	<0.35
2	あり	<0.35	3.29	0.77	<0.35
3	あり	<0.35	1.83	1.28	NT
4	あり	NT	3.35	3.65	<0.35
5	あり	<0.35	20.7	15.3	<0.35
6	あり	<0.35	2.62	1.23	<0.35
7	あり	<0.35	30.0	20.2	<0.35
8	あり	<0.35	5.64	4.10	<0.35
9	あり	NT	32.2	11.9	<0.35
10	あり	NT	12.4	9.12	<0.35
11	なし	<0.35	15.9	8.78	<0.35
12	あり	<0.35	6.27	6.28	NT
13	あり	<0.35	2.70	1.69	<0.35
14	あり	<0.35	8.49	8.17	<0.35
15	あり	<0.35	6.41	3.72	<0.35
16	あり	<0.35	0.94	0.69	<0.35
17	あり	<0.35	6.37	5.32	<0.35
18	なし	<0.35	1.00	0.59	<0.35
19	なし	<0.35	1.42	0.63	<0.35
20	あり	<0.35	39.1	32.6	<0.35

も、調べた17名全員で陰性でした。患者血清を用いたウェスタンブロット法では、カレイ魚卵不溶性蛋白質に対する患者血清中 IgE の結合を認め、カレイ魚卵不溶性蛋白質が抗原であると考えられました。20名中7名では、カレイ魚卵を用いたプリック-プリックテストを施行し、全員で陽性が確認出来ました。

さらに、カレイ魚卵と、牛肉の交差反応を確認するために、阻害試験を施行しました。牛肉可溶性蛋白質を阻害剤として用い、患者血清と牛肉可溶性蛋白質をあらかじめ室温にて一定時間反応させた後、前述のウェスタンブロット法と同様に、カレイ魚卵不溶性蛋白質と反応する患者血清中 IgE のバンド強度を判定しました。その結果、患者血清中 IgE が反応したカレイ魚卵のバンド強度は、加えた阻害剤である牛肉可溶性蛋白質の量に依存して減弱しました。すなわち、牛肉可溶性蛋白質とカレイ魚卵不溶性蛋白質に含まれる抗原は、交叉反応を示すことが分かりました。

CAP-RAST でカレイの抗原特異的 IgE 検査が陰性であった理由は、この検査に用いられている抗原にはカレイ魚卵の抗原が含まれていないためと考えられます。従って、現時点における診断には、カレイ魚卵を用いたプリック-プリックテストや、患者血清を用いたウェスタンブロット法が有効であると思われます。さらに、牛肉、豚肉、カレイ魚卵のいずれかに対してアレルギーを呈する患者さんに対しては、交叉反応を考慮した食事指導が必要であると考えます。

また、このアレルギーの交差には続きがあります。2008年に Chung らが、抗がん剤であるセツキシマブの投与によるアナフィラキシーが、アメリカの一部の地域に多く発生することを N Engl J Med に報告しました。さらに彼らは、抗セツキシマブ抗体が、セツキシマブに存在する galactose- $\alpha$ -1, 3-galactose (通称  $\alpha$ -gal) という糖鎖に対する抗体であることをつきとめました。では、それが何故この度当科で経験したアレルギー



ギーと関係するのか、と申しますと、実はこの $\alpha$ -gal という糖鎖は、red meat つまりウシ、ブタ、ヒツジなどの哺乳類に豊富に存在するため、これらを摂取した時にアナフィラキシーを生じることが、2009年、Commins らによって報告されました。すなわち、セツキシマブアレルギーと牛肉アレルギーは、 $\alpha$ -gal という同一の糖鎖が抗原となっているために、両者は交差するということになります。このことは、当科の解析においても証明出来ています。さらに Commins らは、これらのアナフィラキシーは、吸血ダニが原因であることを、2011年に報告しました。彼らは、ロッキー山紅斑熱の好発地域でマダニに咬まれた既往のある人は、マダニ蛋白に対する IgE 抗体と  $\alpha$ -gal に対する IgE 抗体がいずれも高く、両者に相関関係があることをつきとめました。すなわち、アメリカでロッキー山紅斑熱を媒介するマダニに咬まれたことのあるヒトは、牛肉アレルギーやセツキシマブアレルギーを発症する可能性が高いという事になります。

### おわりに

同様に、島根県は日本紅斑熱の好発地域です。患者さんにマダニ咬傷の既往を確認しましたが、自覚しておられる方はわずかでした。しかしながら、マダニは気付かないうちにヒトを咬んで吸血し、離れていくことも多いため、この度の患者さん達が自覚症状はなくてもマダニに咬まれていた可能性は十分に考えられます。アメリカにおいて、ロッキー山紅斑熱の好発地域で牛肉アレルギーやセツキシマブアレルギーが多発していることと、日本紅斑熱の好発地域である島根において、牛肉アレルギーやカレイ魚卵アレルギーが多発していることには、大きな意味があると思われ、現在も解析を進めています。