

# マルホ皮膚科セミナー

2014年9月11日放送

「第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会④

シンポジウム4 牛肉アレルギーの意外な実態」

島根大学 皮膚科  
講師 千貫 祐子

私達は、島根県において、多数の牛肉アレルギー患者さんを診療しています<sup>1)</sup>。牛肉アレルギーは、発症原因、臨床症状、交差反応など、大変特徴的な点が多く、私達は2007年の解析開始から、現在進行形でこれらの実態を解明し続けています。本日は、現在までに解析した内容をご紹介します。よろしくお願いいたします。

## 牛肉アレルギーの特徴

牛肉アレルギーの特徴の一つとして、牛肉を摂取してからアレルギー症状発症までの時間が長いことが挙げられます。私達が診療している牛肉アレルギー患者さんのうち25名について、時間経過が判明している34回のエピソードをまとめたところ、65%のエピソードで、牛肉摂取から3時間以上経過してからアレルギー症状が発現していました(図1)。さらに、24%のエピソードでは、5時間以上経過してからアレルギー症状が発現しており、牛肉アレルギーに関しては、深夜や早朝の蕁麻疹やアナフィラキシーにも注意が必要と考えられます。ペットの飼育歴を聴取し得た 22

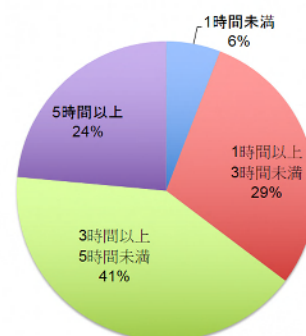


図1. 牛肉摂取からアレルギー症状発症までの時間経過(34回のエピソードについて)

名中 21 名が、ペットとしてイヌを飼育していたことも、大変特徴的な背景でした (表 1)。さらに、血液型を確認し得た 23 名中 14 名が A 型、9 名が O 型で、B 型と AB 型の患者さんはおられませんでした (表 1)。今回の 25 名以外に私達が診療している牛肉アレルギー患者さんの中には、稀ではありますが B 型、AB 型の患者さんもおられますが、B 型、AB 型の方は圧倒的に牛肉アレルギーになりにくいということが分かってきました。このことは、スウェーデンからの報告とも合致しています<sup>2)</sup>。また、25 名中 19 名では、子持ちカレイを摂取した時にも蕁麻疹やアナフィラキシーを発症していました。

表 1. 牛肉アレルギー患者背景

症例	年齢	性別	牛肉摂取後の症状	子持ちカレイ摂取後の症状	ペットの飼育歴	マダニ咬傷の既往	血液型
1	72	男	蕁麻疹、腹痛	蕁麻疹	イヌ	なし	A
2	76	女	蕁麻疹	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	聴取出来ず	聴取出来ず	聴取出来ず
3	58	女	蕁麻疹	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	イヌ、ネコ	なし	O
4	47	女	蕁麻疹	蕁麻疹、呼吸困難	イヌ	なし	O
5	70	男	蕁麻疹	蕁麻疹	聴取出来ず	聴取出来ず	A
6	78	男	蕁麻疹	蕁麻疹	聴取出来ず	聴取出来ず	聴取出来ず
7	65	男	蕁麻疹	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	イヌ	なし	O
8	69	女	蕁麻疹、腹痛、下痢	蕁麻疹、手のしびれ	イヌ	なし	A
9	70	女	腹痛、下痢	蕁麻疹	イヌ	あり	A
10	88	男	蕁麻疹	蕁麻疹	イヌ	なし	A
11	66	男	蕁麻疹	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	イヌ	なし	A
12	68	男	蕁麻疹	蕁麻疹	イヌ、ヒツジ	なし	O
13	76	男	蕁麻疹、下痢	蕁麻疹、下痢、呼吸困難	イヌ	なし	O
14	64	女	蕁麻疹	蕁麻疹、吐気、下痢、めまい	イヌ、ネコ	なし	O
15	82	男	蕁麻疹、血管浮腫	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	なし	なし	A
16	74	女	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	イヌ	なし	A
17	72	男	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	イヌ、ネコ	なし	O
18	66	男	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	蕁麻疹、嘔気	イヌ、ネコ	あり	A
19	78	女	蕁麻疹	蕁麻疹	イヌ	なし	A
20	58	男	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	なし	イヌ、ネコ	なし	A
21	79	男	蕁麻疹	なし	イヌ	あり	O
22	61	男	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	なし	イヌ、ネコ	なし	A
23	64	男	蕁麻疹、アナフィラキシーショック	なし	イヌ、ネコ	なし	O
24	59	男	蕁麻疹、呼吸困難	なし	イヌ、ネコ	なし	A
25	37	男	蕁麻疹	なし	イヌ、インコ	なし	A

## 牛肉アレルギーの原因抗原と交差反応

アメリカからの報告によって、牛肉アレルギーの主要原因抗原が糖鎖 galactose- $\alpha$ -1, 3-galactose (以下  $\alpha$ -gal) であり、同じく  $\alpha$ -gal を有するその他の哺乳類肉にも交差反応を示すことが分かっています<sup>3)</sup>。さらに、上皮細胞増殖因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor: 以下 EGFR) モノクローナル抗体製剤である抗悪性腫瘍薬のセツキシマブによるアナフィラキシーの主要原因抗原も糖鎖  $\alpha$ -gal であることが知られています<sup>4)</sup>。先にご紹介した牛肉アレルギー患者さん 25 名の血清解析を行ったところ、全員の血清中に、牛肉、豚肉、セツキシマブの特異的 IgE が検出され、患者血清中 IgE が反応する主要な抗原は、これらに共通する糖鎖  $\alpha$ -gal であることが推察されました (表 2)。つまり、本邦においても牛肉アレルギーの主要原因抗原は糖鎖  $\alpha$ -gal であり、同じく  $\alpha$ -gal を持つ豚肉などの哺乳

乳類肉、抗悪性腫瘍薬のセツキシマブにもアレルギー反応を示すことが分かりました。さらに、牛肉アレルギー患者さんの多くがカレイ魚卵を摂取した際にもアレルギー症状を示していたため、抗原解析を行った結果、カレイ魚卵水不溶性蛋白質がアレルギーの原因であること、また牛肉抗原とカレイ魚卵抗原が交差反応することが判明しました<sup>1)</sup>。

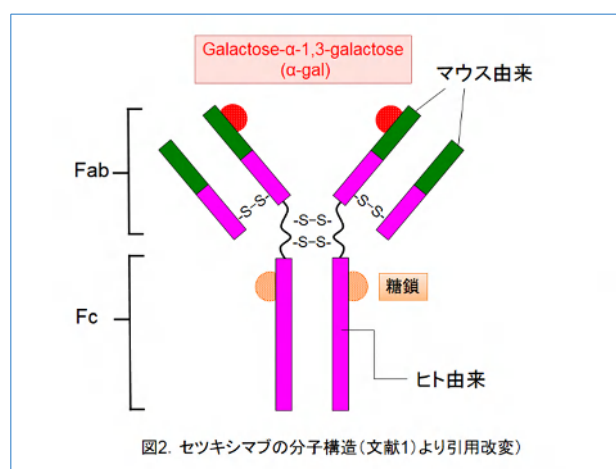
表2. 抗原特異的IgE検査結果(CAP-FEIA法)

症例	牛肉特異的IgE (UA/mL)	豚肉特異的IgE (UA/mL)	鶏肉特異的IgE (UA/mL)	カレイ特異的IgE (UA/mL)	セツキシマブ特異的IgE (UA/mL)	α-gal特異的IgE (UA/mL)
1	4.81	3.27	<0.35	<0.35	48.8	100<
2	3.29	0.77	<0.35	<0.35	26.3	21.2
3	1.83	1.28	NT	<0.35	16.8	16.8
4	3.35	3.65	<0.35	NT	8.07	8.33
5	20.7	15.3	<0.35	<0.35	75.5	100<
6	2.62	1.23	<0.35	<0.35	NT	NT
7	30	20.2	<0.35	<0.35	122	100<
8	5.64	4.1	<0.35	<0.35	65.8	100<
9	12.4	9.12	<0.35	NT	75.3	100<
10	6.27	6.28	NT	<0.35	10	15.0
11	2.7	1.69	<0.35	<0.35	30	50.2
12	8.49	8.17	<0.35	<0.35	13.8	15.8
13	6.41	3.72	<0.35	<0.35	20.3	28.4
14	0.94	0.69	<0.35	<0.35	18.1	25.3
15	6.37	5.32	<0.35	<0.35	10	11.6
16	39.1	32.6	<0.35	<0.35	60.7	92.1
17	6.46	3.93	<0.35	<0.35	NT	34.5
18	3.24	1.06	<0.35	<0.35	NT	NT
19	7.23	5.55	<0.35	<0.35	NT	NT
20	32.2	11.9	<0.35	NT	67.6	100<
21	6.38	3.16	<0.35	<0.35	12.6	89.4
22	0.54	0.51	<0.35	<0.35	6.13	18.0
23	20.5	13.3	<0.35	NT	100<	100<
24	26.9	23.7	NT	NT	86.4	100<
25	1.8	1.21	<0.35	<0.35	26.2	100<

NT: not tested

## 牛肉アレルギーと交差反応するセツキシマブアレルギー

セツキシマブはEGFRを標的とするIgG1サブクラスのヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体製剤で、頭頸部癌とEGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して使用されており、奏効率の上昇および無増悪生存期間の延長などが確認されています。抗体の可変部はマウス由来、定常部はヒト由来であり、マウス抗体とヒト抗体の割合は、マウス由来が約30%、ヒト由来が約70%です。糖鎖α-galは、マウス由来のFab領域に存在します(図2)。先にご紹介



した 25 名の牛肉アレルギー患者さんのうち 20 名について、CAP-FEIA 法で測定した牛肉特異的 IgE 値とセツキシマブ特異的 IgE 値を比較したところ、両者に有意な正の相関関係があることが分かりました (図 3)。セツキシマブは直接静脈内投与するために重篤なアレルギー症状を発現する可能性があることから、私達はその発症を危惧しており、啓発の必要性を訴えてきました。そして、2013 年、 $\alpha$ -gal が原因と思われるセツキシマブによるアナフィラキシーショックが、実際に島根大学病院で 1 名、松江赤十字病院で 4 名発症していたことが分かりました<sup>5)</sup>。この 5 名の患者さんについて、牛肉アレルギーの既往があった方は 1 名、牛肉特異的 IgE が検出された患者さんは 4 名でした。つまり、牛肉アレルギーの間診や血液検査のみではセツキシマ

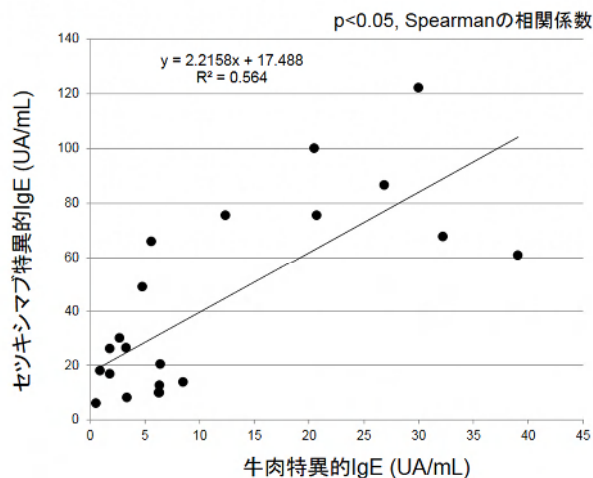


図3. 牛肉特異的IgE値とセツキシマブ特異的IgE値の相関関係

表3 セツキシマブによるアナフィラキシーショック症例

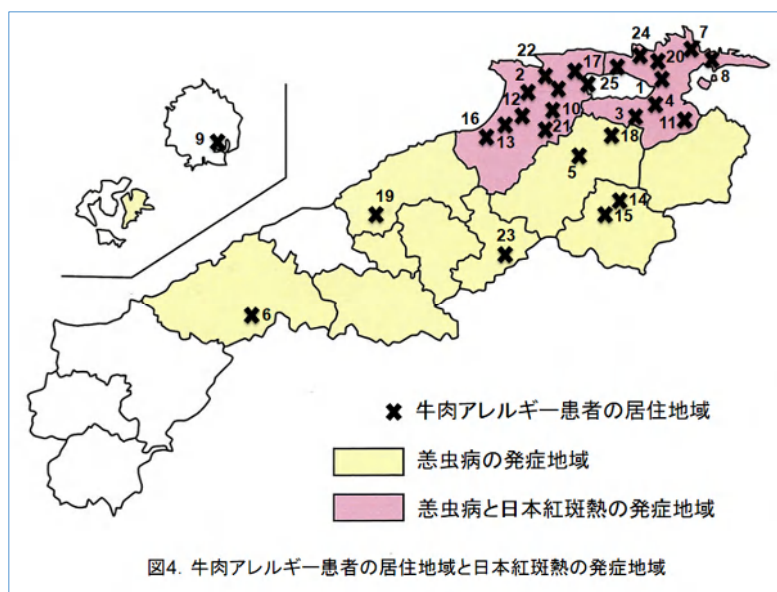
症例	牛肉アレルギーの既往	カレイ魚卵アレルギーの既往	牛肉特異的IgE (UA/mL)	$\alpha$ -gal特異的IgE (UA/mL)
62歳男性	あり	あり	8.11	16.4
66歳女性	なし	なし	<0.34	1.33
81歳男性	なし	あり	2.14	6.19
60歳男性	なし	なし	0.48	6.62
67歳男性	なし	なし	1.34	3.30

ブアレルギーは完全には予測出来ないということが分かりました。一方で、ウシサイログロブリンを抗原とした  $\alpha$ -gal 特異的 IgE 検査 (CAP-FEIA 法) は、5 名全員で陽性を示し、この検査は検出感度が高いことが分かり、セツキシマブのアレルギーを事前に予測し、その発症を予防するために有用な検査法であると考えられます。このため、この検査法の早期の保険適用が望まれます。

### 牛肉アレルギー発症原因としてのマダニ咬傷

2011 年、アメリカの Commins らにより糖鎖  $\alpha$ -gal に対する IgE 抗体産生の誘因はマダニ咬傷と関連しているという報告がなされました<sup>6)</sup>。アメリカにおいて牛肉アレルギーやセツキシマブアレルギーが多発したテネシー州近辺は、ロッキー山紅斑熱という、キララマダニ *Amblyomma americanum* が媒介するリケッチア感染症が多い地域であるとの疫学的観

察によります。彼らはさらに、3例のマダニ咬傷を受けた患者さんを追跡し、マダニ咬傷の後に糖鎖 $\alpha$ -gal に対する IgE 抗体が上昇することを示し、マダニ咬傷が牛肉アレルギーの原因であると推定しました。その後の調査で *Amblyomma americanum* は米国東南部に広く分布することが明らかになり、これは牛肉アレルギーやセツキシマブによるアナフィラキシーの多発地域の分布とよく一致していました。さらにその後、スウェーデンの研究グループは、*Ixodes ricinus* 虫体の免疫染色により、マダニの消化管に糖鎖 $\alpha$ -gal が存在することを明らかにしました<sup>7)</sup>。島根県では、主としてフタトゲチマダニ (*Haemophysalis longicornis*) によって媒介されるリケッチア感染症である日本紅斑熱が島根半島を中心に多発しています<sup>8)</sup>。先にご紹介した 25 名の牛肉アレルギー患者さんの多くが日本紅斑熱の多発地域に居住していることが分かっています (図 4)。この事情は、アメリカにおいてロッキー山紅斑熱の多発地域に牛肉アレルギー患者が多発していることと酷似しており、島



根県においてもマダニ咬傷が牛肉アレルギーやセツキシマブアレルギー発症の原因となっていることを示唆しています。このため、私達は日本紅斑熱を媒介するフタトゲチマダニに $\alpha$ -gal が存在するか否かを検索する目的で、抗 $\alpha$ -gal 抗体を用いたウェスタンブロット法を行ったところ、フタトゲチマダニ成ダニの唾液腺から抽出した蛋白質中に $\alpha$ -gal を検出しました (データ非開示)。さらに、牛肉アレルギー患者血清中 IgE のマダニ唾液腺抽出蛋白質への反応性と糖鎖の関与を検索する目的で、牛肉アレルギー患者血清中 IgE を用いたウェスタンブロット法を施行したところ、牛肉アレルギー患者血清中 IgE はフタトゲチマダニ唾液腺抽出蛋白質に結合しました。また、この結合は過ヨウ素酸処理によって減弱したことより、フタトゲチマダニ唾液腺抽出蛋白質に結合した糖鎖が、牛肉アレルギー患者血清中 IgE によって認識されることが示唆されました。つまり、本邦においてもマダニ咬傷によってマダニ唾液腺中の $\alpha$ -gal 含有蛋白質に対する IgE が産生され、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あることが判明しました。言い換えれば、マダニ咬傷回避の対策をすることによって、牛肉アレルギーやセツキシマブアレルギーの発症を回避することが出来る可能性があると考えられます。フタトゲチマダニを含めて、マダニは日本全国に分布していることから、牛肉アレルギーは全国で発症する可能性があり、注意を要します。

## 参考文献

- 1) 千貫祐子, 高橋 仁, 森田栄伸 : 牛肉アレルギー患者 20 例の臨床的および血清学的解析. 日皮会誌 123: 1807-1814, 2013.
- 2) Hamsten C, Tran TA, Starkhammar M et al: Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups. J Allergy Clin Immunol 132: 1431-1434, 2013.
- 3) Commins SP, Satinover SM, Hosen J et al: Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticarial after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 123: 426-433, 2009.
- 4) Chung CH, Mirakhur B, Chan E et al: Cetuxima galactose-alpha-1,3-galactose.b-induced anaphylaxis and IgE specific for N Eng J Med 358: 1109-1117, 2008.
- 5) 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子ほか: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの 4 例— $\alpha$ -gal 特異的 IgE 検出による回避の可能性—日皮会誌 124: 179-183, 2014.
- 6) Commins SP, James HR, Kelly LA et al: The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 127: 1286-1293, 2011.
- 7) Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA et al: Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. Allergy 68: 549-552, 2013.
- 8) Tabara K, Kawabata H, Arai S et al: High incidence of Rickettsiosis Correlated to Prevalence of *Rickettsia japonica* among *Haemophysalis longicornis* Tick. J Vet Med Sci 73: 507-510, 2011.