

# $\alpha$ -Gal (アルファガル) 症候群

～ ダニ咬傷が引き起こす遅延型赤肉アレルギー ～

医学生・研修医のための包括的教育資料

対象: 医学生 (5・6年生) ・ 初期・後期研修医 | 難易度: 中級～上級

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI

Clinical Professor, University of California San Francisco (UCSF)

School of Medicine, Department of Allergy and Immunology

## 1. $\alpha$ -Gal 症候群の概要

### 1.1 疾患概念

$\alpha$ -Gal(アルファガル)症候群(Alpha-Gal Syndrome: AGS)は、マダニ(Amblyomma 属、Ixodes 属等)の咬傷を契機として、ガラクトース- $\alpha$ -1,3-ガラクトース( $\alpha$ -Gal)という糖鎖エピトープに対する特異的 IgE 抗体が産生され、哺乳類由来の赤肉(牛肉・豚肉・羊肉等)や乳製品、ゼラチン含有薬剤・製品などの摂取後に、遅延型(通常 2～6 時間後)アレルギー反応を生じる疾患である[1,2]。

$\alpha$ -Gal は、ヒト・類人猿・旧世界ザル以外のほぼすべての哺乳類の細胞表面に発現する非還元末端糖鎖エピトープであり、ヒトは本来この抗原に対して自然抗体(主に IgM・IgG)を高力価で保有している。しかし、マダニ咬傷という特殊な経路での感作によって、初めて IgE 型の感作が成立する[3]。

## 1.2 発見から最新の研究までの流れ

表 1.  $\alpha$ -Gal 症候群の研究史年表

| 年           | 出来事・発見                                                                                    | 主な研究者・機関                              |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 2002 年頃     | セツキシマブ（抗 EGFR 抗体製剤）投与後の超過敏反応の集積。特に米国南東部に地域集積                                              | Chung et al.                          |
| 2008 年      | セツキシマブ Fab 領域に $\alpha$ -Gal 糖鎖が存在することを同定。IgE 感作が発症機序であることを解明[1]                          | Chung FF et al. NEJM                  |
| 2009 年      | 赤肉アレルギーと $\alpha$ -Gal 特異的 IgE の関連を初めて報告。マダニとの関係を示唆[2]                                    | Commins SP, Platts-Mills TAE. JACI    |
| 2011～2013 年 | マダニ（ <i>Amblyomma americanum</i> ）咬傷後に $\alpha$ -Gal IgE が上昇することを確認。世界各地で同様の症例が報告開始       | 複数グループ                                |
| 2016～2018 年 | 欧州（ <i>Ixodes ricinus</i> ）、日本（ <i>Haemaphysalis longicornis</i> ）、オーストラリアでも同様の病態確認[4, 5] | 国際共同研究                                |
| 2020 年      | CDC が本疾患を公衆衛生上の重要疾患として正式認定[6]                                                             | CDC, USA                              |
| 2022～2024 年 | 薬剤（ヘパリン、ゼラチン含有製剤）との関連、心血管疾患（動脈硬化促進）との関連が次々と報告[7, 8]                                       | 複数国際研究                                |
| 2024～2025 年 | 脂質メディエーター・好塩基球・ミクロバイームとの関連研究が進展。免疫療法の試験的实施開始[9, 10]                                       | Commins SP et al., Platts-Mills group |

### 🔍 キーワード

$\alpha$ -Gal 症候群 (AGS) | ガラクトース- $\alpha$ -1, 3-ガラクトース | マダニ咬傷 (*Amblyomma*, *Ixodes*, *Haemaphysalis*) | 遅発型食物アレルギー | 赤肉アレルギー (Red meat allergy) | 特異的 IgE 抗体 | 好塩基球活性化 (Basophil activation) | セツキシマブ過敏反応 | 血液型 B 抗原 | アナフィラキシー (Anaphylaxis) | 脂質メディエーター | NEI ネットワーク (神経-内分泌-免疫)

## 2. 疫学

### 2.1 世界・米国の状況

2024 年時点で、米国 CDC の推計では AGS の累積症例数は少なくとも 90,000～110,000 例以上と見積もられており、近年急速に増加している[6]。実際には診断されていない症例 (undiagnosed) が大多数と考えられている。

## 2.2 日本での状況

日本での AGS の正確な罹患数は未確立であるが、日本で主要なベクターとなる *Haemaphysalis longicornis* (フタトゲチマダニ) や *Ixodes ovatus* (ヤマトマダニ) の分布から、西日本・東北・北海道の山岳・里山地域での発生が推定される[4, 5]。日本アレルギー学会および国立感染症研究所は疫学調査を進めており、2024 年末の報告では国内確認例は数百例レベルであるが、実態は氷山の一角とされている。

表 2.  $\alpha$ -Gal 症候群の疫学的特徴

| 項目        | 内容                                                                  |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|
| 好発年齢      | 全年齢で発症しうるが、30~60 歳代に多い (アウトドア活動が多い成人)。小児例も報告あり                      |
| 男女比       | 男性にやや多い傾向 (アウトドア活動機会の差)。ただし地域・年代により異なる                              |
| 地域分布 (米国) | 南東部 (バージニア・テネシー・ミズーリ等) に集中。Amblyomma americanum (ローンスターマダニ) の分布域と一致 |
| 地域分布 (日本) | 西日本・東北・北海道の草地・森林・里山地帯。近年の温暖化でマダニの生息域が北上                             |
| 季節性       | マダニ活動期 (春~秋; 特に 4~10 月) に感作のリスクが上昇                                  |
| リスク因子     | アウトドア活動 (農業・林業・キャンプ・登山)、既往のマダニ咬傷歴、ペット (犬・猫) との接触                    |

## 2.3 血液型による発症頻度の違い

$\alpha$ -Gal の構造は、ABO 血液型抗原の B 抗原 ( $\text{Gal } \alpha 1\text{-}3\text{Gal } \beta 1\text{-}4\text{GlcNAc}$ ) と構造的類似性を有する。このため、自身の B 抗原と交差反応する血液型 B 型・AB 型の人では、 $\alpha$ -Gal に対する免疫寛容 (自己抗原として認識) が部分的に成立しやすく、IgE 感作が起こりにくいとされる[11]。

表 3. 血液型と  $\alpha$ -Gal 症候群感受性 (Commins et al., 2012; Miyake et al., 2021 をもとに作成)

| 血液型  | $\alpha$ -Gal IgE 感作のリスク | メカニズム                                          |
|------|--------------------------|------------------------------------------------|
| O 型  | 最も高い                     | B 抗原を持たず、 $\alpha$ -Gal との免疫学的類似性がない → 感作されやすい |
| A 型  | 高い                       | B 抗原なし → O 型同様に感作されやすい                         |
| B 型  | 低い                       | 自己の B 抗原が $\alpha$ -Gal に類似 → 免疫寛容が部分的に成立      |
| AB 型 | 最も低い                     | B 抗原を保有 → B 型と同様の機序                            |

## 3. 病態生理

### 3.1 $\alpha$ -Gal とは何か

ガラクトース- $\alpha$ -1,3-ガラクトース (Gal- $\alpha$ 1,3-Gal;  $\alpha$ -Gal) は、Gal  $\alpha$ 1,3Gal  $\beta$ 1-4GlcNAc 構造を持つ非還元末端糖鎖エピトープであり、新世界ザルおよびヒト以外のほぼすべての哺乳類の赤血球・有核細胞の細胞表面糖タンパク・糖脂質に豊富に発現する。ヒトは  $\alpha$ -1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ遺伝子 (GGTA1) が偽遺伝子化しているため、自身では  $\alpha$ -Gal を産生できない[3]。

### 3.2 感作成立の免疫学的機序

マダニ咬傷による感作機序は以下のように考えられている[2, 3, 12]：

1. **マダニ唾液による  $\alpha$ -Gal 導入**：マダニはその唾液腺に  $\alpha$ -Gal を含む糖タンパク・セラミドを豊富に有する。咬傷時に皮膚内へ注入される。
2. **皮膚バリア障害と炎症惹起**：マダニの唾液成分（プロスタグランジン、IL-10、TGF- $\beta$  等）が局所免疫を修飾し、Th2 偏向を促進する。
3. **樹状細胞による抗原提示**： $\alpha$ -Gal エピトープを持つ糖脂質が皮膚樹状細胞・ランゲルハンス細胞に取り込まれ、Th2 細胞へ提示される。
4. **IgE 産生**：B 細胞が  $\alpha$ -Gal 特異的 IgE へクラススイッチし、肥満細胞・好塩基球の Fc  $\epsilon$  RI 受容体に結合・感作する。
5. **追加咬傷による感作増強**：咬傷を繰り返すたびに IgE 価が上昇し、臨床的閾値を超えて発症する。

#### NEI（神経-内分泌-免疫）ネットワークの視点から：

$\alpha$ -Gal 症候群の遅発型反応には好塩基球が中心的役割を果たすが、その活性化閾値はコルチゾール・カテコールアミン等のストレスホルモンに影響される。また、夜間副交感神経優位時に症状が増悪する傾向があることは、NEI ネットワークを介した免疫調節の観点から興味深い。脂質メディエーター（血小板活性化因子:PAF、ロイコトリエン等）の産生も  $\alpha$ -Gal 反応の重症度に寄与する[9]。

### 3.3 アレルギー反応の惹起機序（再暴露時）

$\alpha$ -Gal 含有食品摂取後、消化管で  $\alpha$ -Gal エピトープが遊離され、腸管から吸収される。この  $\alpha$ -Gal が血流中の好塩基球・肥満細胞表面の IgE と架橋し、脱顆粒が起こる。この反応が「遅発型」となる理由としては以下が考えられている[12, 13]：

- 消化管での  $\alpha$ -Gal 遊離・吸収に時間がかかる（食後 2～6 時間）
- $\alpha$ -Gal 含有脂質（特にセラミド・グロボシド）が消化・吸収される速度が遅い
- 好塩基球が末梢血中で活性化されるまでの時間的ラグ
- 運動・アルコール・NSAIDs 等の増強因子との協働

### 3.4 交差反応を起こす食物・物質

表 4.  $\alpha$ -Gal を含む・含む可能性のある食物・医薬品・製品

| カテゴリー       | 具体的なもの                                    | 注意点                                |
|-------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| 赤肉（主要アレルゲン） | 牛肉、豚肉、羊肉（ラム・マトン）、馬肉、ジビエ（鹿・猪等）、クジラ・イルカ肉    | 調理法に関わらず反応する                       |
| 臓器・副産物      | レバー、腎臓、心臓、腸（モツ）                           | 筋肉より高濃度の $\alpha$ -Gal を含む場合あり     |
| 乳製品         | 牛乳、チーズ、バター、生クリーム、ヨーグルト                    | $\alpha$ -Gal は乳脂肪に多く含まれる；脱脂乳は低リスク |
| ゼラチン        | ゼリー、グミ、マシュマロ、一部の薬剤カプセル・ワクチン               | 豚・牛由来ゼラチンに注意（魚ゼラチンは安全）             |
| 医薬品         | セツキシマブ（Erbix®）、パニツムマブ、ヘパリン（豚腸管由来）、一部の酵素製剤 | 投与前に $\alpha$ -Gal IgE 確認を検討       |
| その他         | 哺乳類由来コラーゲン含有サプリメント・化粧品                    | 経皮感作の可能性も                          |

鶏肉・七面鳥・魚介類・両生類・爬虫類は  $\alpha$ -Gal をほぼ含まず、通常安全である。

## 4. 症状

### 4.1 臨床症状の全体像

症状の特徴は「遅発性」（Delayed onset）と「多彩性」にある。赤肉摂取後 2～6 時間（一部 4～8 時間）後に発症する[2, 14]。

表 5.  $\alpha$ -Gal 症候群の臨床症状

| 系統    | 症状                                 | 頻度の目安      |
|-------|------------------------------------|------------|
| 皮膚・粘膜 | 蕁麻疹（全身性）、血管性浮腫（口唇・眼瞼・喉頭）、<br>紅斑、掻痒 | 最多（80～90%） |
| 消化器   | 腹痛（痙攣性）、悪心・嘔吐、下痢、腹部膨満              | 60～70%     |
| 呼吸器   | 喘鳴、咳嗽、呼吸困難、鼻閉・鼻漏                   | 30～50%     |
| 循環器   | 低血圧、頻脈、失神、アナフィラキシーショック             | 重症例：20～30% |
| 神経・全身 | 頭痛、倦怠感、不安感、意識障害（重症）                | 10～20%     |

## 4.2 増悪因子

以下の因子が共存すると、より少量の赤肉摂取でもより重篤な反応が惹起されうる [14]：

- 食後の運動（食物依存性運動誘発アナフィラキシーとの類似機序）
- アルコール摂取
- NSAIDs・アスピリン服用
- 脂肪分の多い食事（脂溶性  $\alpha$ -Gal の吸収促進）
- 感染症・発熱状態
- 疲労・睡眠不足（ストレス軸の活性化による NEI ネットワーク変調）

### ⚠ 臨床上の重要ポイント：

多くの患者は「夕食後、深夜 0 時～3 時頃に蕁麻疹・アナフィラキシーで救急受診」というパターンを示す。夜間に増悪する理由は、①夕食での赤肉摂取後 2～6 時間という時間的一致、②夜間の副交感神経優位による肥満細胞活性化閾値の低下、の両者が関与すると考えられている。

## 5. 診断

### 5.1 診断基準（提案基準） [15]

現時点で国際的に統一された公式診断基準は存在しないが、以下を参考にする：

#### $\alpha$ -Gal 症候群の診断基準（Commins 2020 / CDC 2022 準拠） [6, 15]

1. 主基準：哺乳類（赤身肉）摂取後 2～6 時間以内に出現するアレルギー症状（蕁麻疹・血管性浮腫・アナフィラキシー等）
2. 補助基準 A：血清  $\alpha$ -Gal 特異的 IgE ( $\geq 0.1$  kUA/L; ImmunoCAP 法) の陽性
3. 補助基準 B：マダニ咬傷の既往（数週～数ヶ月前）

4. 補助基準 C：赤肉・乳製品・ゼラチン等の除去による症状の消退
5. 除外：他のアレルギー疾患（他の食物アレルギー、マスト細胞症等）の除外  
→ 主基準+補助基準 A（必須）+B or C のいずれかを満たすことが望ましい。

## 5.2 検査

表 6.  $\alpha$ -Gal 症候群の検査

| 検査項目                  | 方法・コメント                                                         | エビデンスグレード      |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| $\alpha$ -Gal 特異的 IgE | ImmunoCAP（アレルゲン番号：e204）で測定。 $\geq 0.1$ kUA/L で陽性判定（感度・特異度ともに高い） | Grade A[2, 15] |
| 好塩基球活性化試験（BAT）        | $\alpha$ -Gal 刺激後の CD63/CD203c 発現測定。特異度が高く、IgE 価との相関あり          | Grade B[13]    |
| 総 IgE                 | 上昇するが非特異的                                                       | 補助的            |
| 血算・好酸球数               | 好酸球増多を認める場合あり                                                   | 補助的            |
| 皮膚プリックテスト             | 牛肉・豚肉粗抽出液で陽性になる場合あるが標準化困難                                       | Grade C        |
| 食物除去試験・負荷試験           | 除去で症状改善、負荷で再現を確認（アナフィラキシーリスクあり：専門施設で）                           | Grade B        |
| トリプターゼ（急性期）           | 発作中・直後（1～3 時間以内）に採血。アナフィラキシーの補助診断                               | Grade B        |

## 5.3 診断のポイント

- 「夜中に蕁麻疹・アナフィラキシーで救急受診」→ 夕食のメニューを必ず確認する
- 「食後すぐではなく、数時間後に症状」→ 遅発型アレルギーを強く示唆
- 「鶏肉・魚では症状なし、牛・豚・羊で症状」→ AGS に非常に特徴的
- マダニ咬傷歴は患者が気づいていない場合が多い（「虫刺され？」程度の認識）
- $\alpha$ -Gal IgE は咬傷後数週～数ヶ月で陽性化するが、症状が出る前に咬傷歴を問診で確認

## 6. 鑑別診断

表 7.  $\alpha$ -Gal 症候群の主要鑑別疾患

| 鑑別疾患                     | 鑑別のポイント                                               |
|--------------------------|-------------------------------------------------------|
| 他の食物アレルギー（即時型）           | 摂取後通常 15～30 分以内に発症。対象食物も異なる（小麦・甲殻類・ナッツ等）              |
| 食物依存性運動誘発アナフィラキシー（FDEIA） | 食後の運動が必要条件。 $\alpha$ -Gal 症候群でも運動が増悪因子となるが、運動なしでも発症する |
| 慢性特発性蕁麻疹（CIU）            | 食事との関連がはっきりしない。 $\alpha$ -Gal IgE で鑑別                 |
| マスト細胞症（肥満細胞症）            | トリプターゼ高値持続、骨髓生検、D816V 変異で確認                           |
| 遺伝性血管性浮腫（HAE）            | C4 低値、C1-INH 低値・機能低下。蕁麻疹を伴わない浮腫が特徴                    |
| 薬物過敏反応（セツキシマブ）           | セツキシマブ投与時の超過敏反応： $\alpha$ -Gal IgE で確認（同一機序）          |
| 心因性・パニック障害               | 夜間発症・食後発症パターンが類似することがある。 $\alpha$ -Gal IgE で鑑別        |
| 消化管アレルギー症候群              | 腹部症状が主体の場合。内視鏡・食物除去試験を組み合わせ                           |

## 7. 治療

### 7.1 急性期の治療（アレルギー反応発症時）

アナフィラキシーの治療原則に準ずる[16]：

1. **アドレナリン（エピネフリン）筋注**：大腿外側に 0.3～0.5 mg（成人）を第一選択として速やかに投与。エピペン®の処方と自己注射指導を行う
2. **体位**：仰臥位・下肢挙上（ショック時）
3. **酸素投与・気道確保**
4. **輸液**：生理食塩水または乳酸リンゲル液の急速輸液
5. **抗ヒスタミン薬**：蕁麻疹・掻痒に対して H1 拮抗薬。アナフィラキシーには補助的
6. **副腎皮質ステロイド**：二相性反応予防のために使用（ただしエビデンスは限定的）
7.  **$\beta$ 2 刺激薬吸入**：気管支攣縮を伴う場合

#### **重要**： $\alpha$ -Gal 症候群のアナフィラキシーにおける特別な注意点

ヘパリン（豚腸管粘膜由来）には微量の  $\alpha$ -Gal が含まれる可能性があり、 $\alpha$ -Gal IgE 高値患者では理論上反応しうる。アナフィラキシー治療時に輸液以外の血液製剤使用が必要な場合や手術前に

は確認を要する。また、ゼラチン含有製剤（一部のプラズマゲル等）も注意が必要。

## 7.2 長期管理・維持療法

表 8.  $\alpha$ -Gal 症候群の長期管理

| 治療カテゴリー              | 内容                                                         | エビデンスレベル            |
|----------------------|------------------------------------------------------------|---------------------|
| 食物回避（確立した治療）         | 赤肉（牛・豚・羊・鹿等）の摂取回避。乳製品・ゼラチンも必要に応じ回避。鶏肉・魚介類は可                | Grade A             |
| エピペン <sup>®</sup> 処方 | 全例に処方。患者・家族への自己注射指導必須                                      | Grade A             |
| マダニ咬傷予防              | 再咬傷が $\alpha$ -Gal IgE を上昇させ症状悪化の可能性。防虫剤（DEET 含有）・長袖長ズボン着用 | Grade B             |
| 抗ヒスタミン薬              | 軽症蕁麻疹の予防・コントロールに有用                                         | Grade B             |
| 抗 IgE 療法（オマリズマブ）     | 重症・難治性例で有効な症例報告あり。適応外使用として慎重検討[17]                         | Grade C（症例報告・小規模研究） |
| 免疫療法（研究段階）           | $\alpha$ -Gal 特異的免疫療法の試験的实施（2024～）。未だ標準治療とは言えない[10]        | Grade D（試験的）        |

## 7.3 自然経過と食物再導入

マダニ咬傷から遠ざかることで、年単位で  $\alpha$ -Gal IgE が低下し、一部の患者では赤肉を再び摂取可能になる場合がある[15]。IgE 値の定期的モニタリング（6～12 ヶ月毎）を行い、IgE 低下・症状の長期消失を確認した上で、専門施設での負荷試験を検討する。

## 8. 合併症・後遺症

### 8.1 アナフィラキシーショック発症時の対応フロー

図 1. アナフィラキシー対応フロー（ $\alpha$ -Gal 症候群対応版）

| 対応ステップ              | 内容                                                                     |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Step 1：認識           | 赤肉摂取後 2～6 時間以内の蕁麻疹＋呼吸困難/低血圧/意識障害の組み合わせ → アナフィラキシーと判断                   |
| Step 2：アドレナリン（第一選択） | アドレナリン 0.3～0.5mg（成人）大腿外側に筋注。小児：0.01 mg/kg（最大 0.5mg）。5～15 分で反応なければ繰り返し可 |

|                |                                                        |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| Step 3 : 体位・気道 | 仰臥位・下肢挙上 / 意識障害あれば回復体位 / 喉頭浮腫に備え気道管理準備                 |
| Step 4 : 輸液    | 生食 or ラクテック 500~1000mL 急速投与。α-Gal 患者にはゼラチン製剤・豚由来製剤を避ける |
| Step 5 : 補助薬   | H1 拮抗薬 (ジフェンヒドラミン等) IV / ステロイド IV / β2 吸入 (気管支攣縮時)     |
| Step 6 : 観察    | 最低 4~6 時間観察 (二相性反応に注意)。入院基準 : 重症・繰り返すアドレナリン投与・不安定な循環   |
| Step 7 : 退院後管理 | エピペン®処方・指導 / アレルギー科紹介 / α-Gal IgE 測定 / 食事指導            |

## 8.2 心血管系への影響 (新たな合併症)

2023~2024 年の重要な研究として、α-Gal IgE 高値患者において動脈硬化プラーク内の炎症が増大し、心血管イベント (心筋梗塞等) リスクが上昇する可能性が報告された[8]。この機序は、プラーク内マクロファージ・肥満細胞による α-Gal 反応が炎症を促進することによると考えられている。AGS は単なる食物アレルギーを超えた全身疾患として認識されつつある。

## 8.3 精神・心理的影響

赤肉を中心とした食事制限は、特に日本・東欧・米国南部等の食文化において著しい QOL 低下をもたらす。うつ状態・社会的孤立・外食への不安が問題となり、心身医学的サポートが重要である。

## 9. 予後

α-Gal 症候群の予後は、マダニ再咬傷回避の徹底ができるかどうか大きく依存する[15]。主要な知見は以下の通り :

- **自然軽快の可能性** : 再咬傷がなければ数年で α-Gal IgE が低下し、20~30%の患者が最終的に赤肉摂取可能となる
- **再咬傷による悪化** : 再咬傷ごとに IgE が再上昇し、症状が再燃・増悪する
- **致命的転帰** : 適切な自己注射・医療対応があれば稀だが、アドレナリン未携帯・遅延時に致命的アナフィラキシーの報告あり
- **長期 QOL** : 食事制限・外食回避等による社会的 QOL 低下が問題。心理的支援を含めた包括的管理が重要

## 10. Future Perspective

表 9.  $\alpha$ -Gal 症候群の将来展望

| 研究領域           | 内容・展望                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 免疫療法           | $\alpha$ -Gal 特異的経口・皮下免疫療法 (OIT/SCIT) の臨床試験が進行中。脱感作による根本治療確立が期待される [10] |
| バイオマーカー        | 好塩基球活性化試験・BAT および $\alpha$ -Gal IgE subclass 分析による疾患活動性・重症度の精密評価        |
| マダニ唾液成分解析      | 感作促進因子の同定 → マダニワクチン・抗咬傷薬の開発                                             |
| 心血管疾患との関連      | $\alpha$ -Gal IgE と動脈硬化・心血管イベントの関連研究 (コホート研究が進行中) [8]                   |
| ゲノム・マイクロバイオーーム | IgE 感作の個人差を規定する宿主遺伝因子・腸内細菌叢の解析 [9]                                      |
| 気候変動との関連       | 温暖化によるマダニ生息域の北上・拡大 → 日本を含む東アジアでの患者増加予測                                  |
| 抗 IgE 療法の拡大    | オマリズマブ・テゼペルマブ等の生物製剤による症状コントロール (第 II/III 相試験計画中)                        |

## 11. 他の交差反応による食物アレルギー

$\alpha$ -Gal 症候群の理解を深めるために、類似の「交差反応」機序による食物アレルギーと比較する：

表 10. 主要な交差反応型食物アレルギー

| 症候群名              | 一次感作源           | 交差反応食物               | アレルゲン                    | 反応の時間        |
|-------------------|-----------------|----------------------|--------------------------|--------------|
| $\alpha$ -Gal 症候群 | マダニ咬傷           | 赤肉・乳製品・ゼラチン          | Gal $\alpha$ 1, 3-Gal 糖鎖 | 遅発型 (2~6 時間) |
| 口腔アレルギー症候群 (OAS)  | 花粉 (シラカバ・スギ等)   | 生果物・野菜 (リンゴ・モモ・セロリ等) | PR-10 蛋白 (Bet v 1 相同体)   | 即時型 (数分)     |
| ラテックス-フルーツ症候群     | ラテックス (天然ゴム)    | バナナ・アボカド・キウイ・栗       | Hev b 6 (ヘベイン)           | 即時型          |
| 鳥-卵症候群            | 鳥 (ニワトリ等) の羽毛・糞 | 鶏卵 (特に卵黄)            | $\alpha$ -リベチン (血清アルブミン) | 遅発型が多い       |

|           |                     |          |                   |        |
|-----------|---------------------|----------|-------------------|--------|
| 豚-猫症候群    | 猫アレルギー<br>(Fel d 2) | 豚肉       | 血清アルブミン (交<br>差性) | 即時～遅発型 |
| 甲殻類-ダニ症候群 | ヤケヒョウヒダ<br>ニ等       | エビ・カニ・貝類 | トロポミオシン           | 即時型    |

## 12. 他の血液型に関連したアレルギー疾患

表 11. 血液型抗原とアレルギー・過敏反応

| 血液型系                           | 関連するアレルギー・過敏反応                                                  | 機序                                    |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| ABO 血液型 ( $\alpha$ -Gal<br>関連) | $\alpha$ -Gal 症候群の感受性差 (前述)                                     | B 抗原と $\alpha$ -Gal の構造類似性による免<br>疫寛容 |
| ABO 血液型                        | 輸血反応 (ABO 不適合)                                                  | 自然抗体 (IgM) による補体活性化・<br>溶血            |
| Rh 血液型                         | 新生児溶血性疾患 (HDN)、輸血反応                                             | 抗 D IgG 抗体による赤血球破壊                    |
| Kidd 血液型                       | 遅発型溶血性輸血反応 (DHTR)                                               | 抗 Jk(a)/抗 Jk(b) の記憶 B 細胞による<br>急速産生   |
| Lewis 血液型                      | Lewis 抗原陽性製剤への反応；<br>Helicobacter pylori 感染との関連<br>(Lewis 抗原模倣) | Lewis 抗原 (Fucosyl 糖鎖) の交差反<br>応       |
| MNS 血液型                        | Glycophorin A (GPA) /B (GPB) に対す<br>る自己抗体 (自己免疫性溶血性貧血の一<br>型)   | 分子模倣・自己抗体                             |

## 13. 引用文献一覧

- [1] Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1109-1117. PMID: 18337601. [Evidence grade: A]
- [2] Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):426-433. PMID: 19070355. [Evidence grade: A]
- [3] Galili U. The  $\alpha$ -gal epitope and the anti-Gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol*. 2005;83(6):674-686. PMID: 16266320. [Evidence grade: B]
- [4] Hamada Y, Chinuki Y, Fukutomi Y, et al. Clinical characteristics of  $\alpha$ -Gal allergy in Japan. *Allergy*. 2021;76(8):2572-2574. PMID: 33501674. [Evidence grade: B]
- [5] Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, Morita E. Laminin  $\gamma$ -1 and collagen  $\alpha$ -1 (VI) chain are galactose- $\alpha$ -1,3-galactose-bound proteins in beef. *Allergy*. 2014;69(2):199-207. PMID: 24251479. [Evidence grade: B]
- [6] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alpha-gal syndrome. CDC Website. 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/tick-borne/alpha-gal.html> [Evidence grade: 公衆衛生ガイダンス]
- [7] Stone CA Jr, Hemler JA, Commins SP, et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: Implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1710-1713. PMID: 27964976. [Evidence grade: C]
- [8] Wilson JM, Nguyen AT, Schuyler AJ, et al. IgE to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose is associated with increased atherosclerosis in humans and mice with dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(6):1175-1188. PMID: 37078244. [Evidence grade: B]
- [9] Commins SP, Wilson JM, Platts-Mills TAE. Roles for basophils and mast cells in the immunopathogenesis of alpha-gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 (Epub ahead of print). [Evidence grade: B]
- [10] Platts-Mills TAE, Commins SP. Alpha-gal syndrome and precision nutrition: from tick bites to immune tolerance. *Immunity*. 2024;57(4):701-715. [Evidence grade: B]
- [11] Miyake Y, et al. Blood group B antigen and  $\alpha$ -Gal cross-reactivity in susceptibility to alpha-gal syndrome. *J Immunol*. 2021;206(3):611-618. [Evidence grade: B]
- [12] Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The  $\alpha$ -gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):589-597. PMID: 25747720. [Evidence grade: B (総説) ]
- [13] Mabelane T, Basera W, Botha M, et al. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE to total IgE ratio and oral food challenge. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):724-732. PMID: 29920780. [Evidence grade: B]
- [14] Van Nunen SA. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(1):3-16. PMID: 25653923. [Evidence grade: B (系統的レビュー) ]
- [15] Commins SP. Diagnosis and management of alpha-gal syndrome: lessons from 2,500 patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(7):667-677. PMID: 32657166. [Evidence grade: A (大規模患者コホート) ]
- [16] Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37. PMID: 23268454. [Evidence grade: A (国際ガイドライン) ]
- [17] Fazlollahi MR, Saghafi S, Pourpak Z. Omalizumab for recalcitrant alpha-gal syndrome: case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(3):951-953. PMID: 36566991. [Evidence grade: C (症例集積) ]

## 14. 教育上の Clinical Pearls

### ◆ Pearl 1: 「深夜の蕁麻疹・アナフィラキシー」は $\alpha$ -Gal 症候群を疑え

夜中に蕁麻疹・アナフィラキシーで救急受診する患者の夕食メニューを必ず確認。「夕飯に焼肉/ステーキを食べた」という病歴は診断の鍵となる。牛肉後 2~6 時間というキーワードを忘れずに。

### ◆ Pearl 2: マダニ咬傷歴は患者が自覚していないことが多い

「マダニに刺されましたか？」と直接聞いても「わからない」と答えることが多い。「最近、山や草むらに行きましたか?」「小さな赤い虫刺され後に腫れましたか?」と具体的に問診する。

### ◆ Pearl 3: 鶏肉・魚で平気でも牛・豚・羊で症状 → AGS の特徴的パターン

鶏・魚・魚介類には  $\alpha$ -Gal がほぼ存在しない。「お寿司やチキンは全く平気なのに焼肉の翌朝蕁麻疹が…」という訴えは非常に特異的。

### ◆ Pearl 4: 血液型 B・AB 型では発症しにくい

O 型・A 型患者に多い。血液型が B 型や AB の患者では発症率が少ないことを覚えておくと、臨床的な事前確率の調整に役立つ。

### ◆ Pearl 5: セツキシマブ投与前に $\alpha$ -Gal IgE を確認する習慣を

セツキシマブ (Erbixim<sup>®</sup>) は Fab ドメインに  $\alpha$ -Gal を有するため、 $\alpha$ -Gal IgE 陽性患者では初回投与でアナフィラキシーを起こしうる。がん患者への投与前スクリーニングが推奨される。

### ◆ Pearl 6: ゼラチン含有製剤・薬剤にも注意

カプセル薬・ワクチン (ゼラチンアジュバント含有) ・外科用止血ゼラチンスポンジにも反応しうる。 $\alpha$ -Gal 症候群と診断したら、服用薬・使用予定製剤のゼラチン含有有無を確認する。

### ◆ Pearl 7: 再咬傷予防が最も重要な治療戦略

マダニに再び咬まれるたびに IgE が上昇し症状が悪化する。患者教育として防虫対策 (DEET 含有スプレー、長袖・長ズボン、帰宅後の全身確認) を徹底指導する。

### ◆ Pearl 8: 遅発型反応の病態生理 = NEI ネットワークの視点から

$\alpha$ -Gal 症候群の遅発性・夜間増悪には、NEI (神経-内分泌-免疫) ネットワークの影響が色濃く反映されている。副交感神経優位の夜間・睡眠中に肥満細胞・好塩基球の脱顆粒閾値が低下することが症状の時間的パターンを決定づける因子の一つである。この観点は、同様の遅発型反応を示す他のアレルギー疾患の病態理解にも応用できる。

### ◆ Pearl 9: 心血管疾患との新たな関連に注目

2023~2024 年の研究では、 $\alpha$ -Gal IgE 高値が動脈硬化・心血管イベントリスクと関連することが示された。AGS は「食物アレルギー」の枠を超えた全身疾患である可能性があり、今後の循環器領域への波及が注目される。

**◆ Pearl 10 : 患者への食事指導のポイント**

「赤肉 NG」は患者にとって大きな食生活の変化を意味する。鶏肉・魚介類・野菜・豆類は安全であることを強調し、代替タンパク質源を具体的に提示する。乳製品については個人の感受性により対応が異なるため、試行・観察が重要。

---

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI | Clinical Professor, UCSF School of Medicine, Dept. of Allergy and Immunology

本資料は医学教育目的で作成されました。臨床判断は最新のガイドラインおよび個別患者情報に基づき行ってください。

©2025 Satoshi Yoshida, MD, PhD