

マルホ皮膚科セミナー

2015年12月31日放送

「第114回日本皮膚科学会総会⑫

教育講演 37-1 慢性蕁麻疹—update2015—」

西神戸医療センター 皮膚科
部長 堀川 達弥

はじめに

慢性蕁麻疹はわが国のガイドラインでは、誘発可能な蕁麻疹を除く特発性の蕁麻疹で発症から1ヶ月を経過したものと定義されていますが、海外のガイドラインの定義とは異なります。海外のガイドラインでは、発症から6週間以上経過した蕁麻疹をすべて慢性蕁麻疹と呼びますが、この概念には物理性蕁麻疹などの誘発可能な蕁麻疹も含まれます。わが国のガイドラインで定義される「慢性蕁麻疹」は、欧州では「chronic spontaneous urticaria」または「chronic idiopathic urticaria」と呼ばれています。慢性蕁麻疹の原因と治療についての最新の文献を検索して、まとめたものを報告します。

慢性蕁麻疹の原因 自己抗体、補体

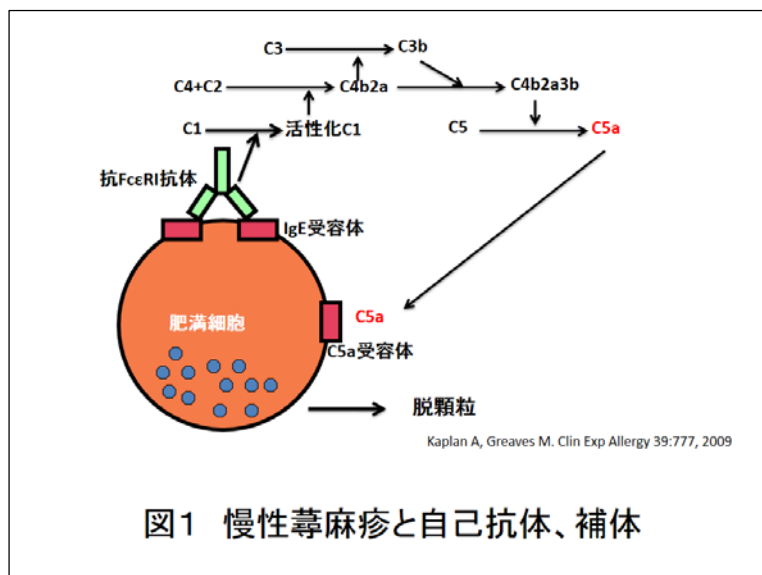
慢性蕁麻疹の原因としては自己抗体、補体、線溶系、MrgX2、ピロリ菌を含む感染症などが指摘されています。慢性蕁麻疹に関与する自己抗体としては抗FcεRI抗体や抗IgE抗体の存在がよく知られていますが、抗FcεRI抗体は慢性蕁麻疹患者の30-50%に見られ、抗IgE抗体は5-10%に見られます(表1)。これらの抗体はマスト細胞のIgE受容体の凝集を介して脱顆粒、すなわちヒスタミン遊離を刺激します。抗FcεRI抗体はIgG1ある

表1 慢性蕁麻疹の原因:自己抗体

抗FcεI(IgE受容体)抗体 (30-50%)	
IgE受容体の凝集	
IgG1, IgG3抗体(補体を活性化)	
抗IgE抗体 (5-10%)	
抗FcεII(IgE受容体)抗体 (70%?)	
好酸球を活性化	
抗TPO-IgE抗体 (0-54%?)	} IgE自己抗体
抗dsDNA-IgE抗体 (?)	

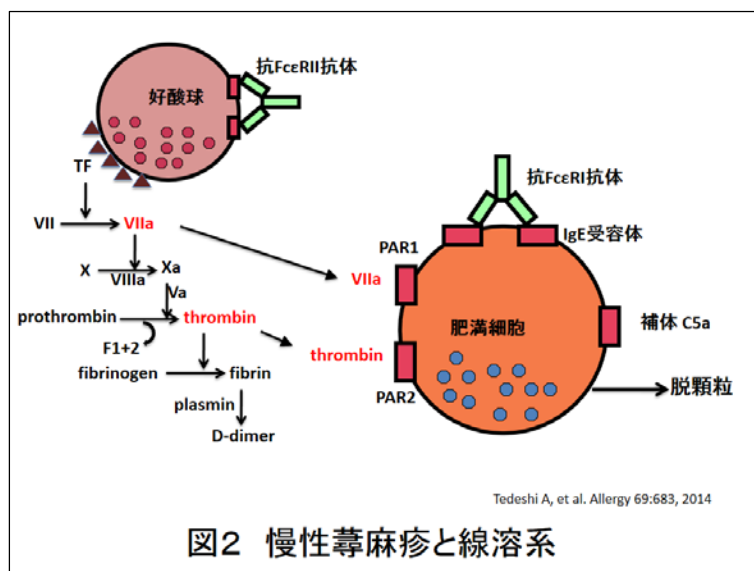
いは IgG3 抗体であるので、抗原である Fc ϵ RI 分子との結合により補体を活性化して C5 の活性化を刺激しますが、活性化した C5a はマスト細胞上の C5a 受容体を刺激して脱顆粒をさらに促進すると考えられています (図 1)。

そのほかの慢性蕁麻疹と関連した自己抗体には抗 Fc ϵ R2 抗体や抗 thyroid peroxidase-IgE 抗体、抗 dsDNA-IgE 抗体があります (表 1)。抗 Fc ϵ R2 抗体は好酸球表面にある IgE の低親和性受容体である Fc ϵ R2 に結合して好酸球を活性化するのではないかと考えられています。活性化した好酸球では tissue factor の産生が増加して、後に述べる線溶系を活性化します。抗 thyroid peroxidase-IgE 抗体や抗 dsDNA-IgE 抗体は自己タンパクに対する IgE 抗体であるため、体外からの抗原の侵入がなくとも自己抗原と IgE の反応によってマスト細胞からの脱顆粒が起こると考えられます。



慢性蕁麻疹の原因 線溶系

慢性蕁麻疹の 2 番目の原因としては線溶系の関与が考えられています。慢性蕁麻疹患者の血漿では d-dimer、FDP、Factor VIIa、Factor XIIa などの凝固マーカーの上昇があることが知られていますが、d-dimer は蕁麻疹の重症度と関連します。前述した好酸球の tissue factor が凝固系カスケードを刺激することによって産生された Factor VIIa や thrombin はそれぞれマスト細胞上の PAR1、PAR2 を刺激して脱顆粒を促進するのではないかと考えられています (図 2)。ただし Kaplan らは線溶系の活性化は蕁麻疹の原因ではなく、結果であると考えているようです。



慢性蕁麻疹の原因 MrgX2

3番目の原因として注目されているのが Mas-related gene X2 (MrgX2)です。MrgX2はマスト細胞に発現している受容体で substance P や vasoactive intestinal peptide、compound 48/80 の他に major basic protein や eosinophil peroxidase に反応して脱顆粒を刺激することが報告されました (図3)。Major basic protein や eosinophil peroxidase は好酸球が活性化されて放出される物質ですので、慢性蕁麻疹における好酸球の役割がクローズアップされてきています。実際に難治性慢性蕁麻疹では病変部に好酸球の浸潤が見られることが多いことが示されています。さらに慢性蕁麻疹患者では MrgX2 陽性マスト細胞が増加していることが最近示されました。

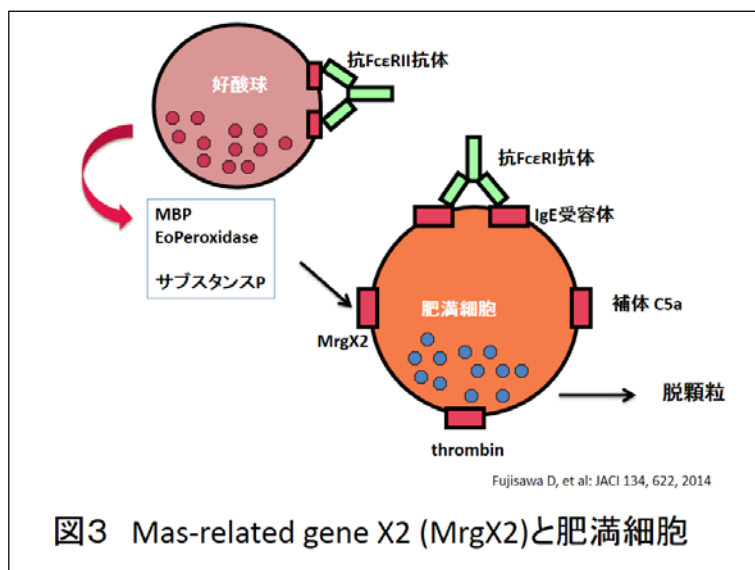


図3 Mas-related gene X2 (MrgX2)と肥満細胞

アップされてきています。実際に難治性慢性蕁麻疹では病変部に好酸球の浸潤が見られることが多いことが示されています。さらに慢性蕁麻疹患者では MrgX2 陽性マスト細胞が増加していることが最近示されました。

慢性蕁麻疹の原因 感染症

慢性蕁麻疹のもう一つの原因として考えられているのが感染症です。ピロリ菌感染は以前から慢性蕁麻疹の原因になるという可能性が指摘されていますが、反対意見もあり、現在のところ結論が出ていません。最近、陰部の単純疱疹を伴う慢性蕁麻疹患者ではアシクロビルの内服が有効であったとの報告があります。以上、慢性蕁麻疹の原因についての仮説について述べましたが、未だにその発症には不明な点が多く今後の研究に期待したいと思います。

慢性蕁麻疹の治療

慢性蕁麻疹の治療の基本は非鎮静性抗ヒスタミン薬であり、これが第一選択薬です。多くの場合は抗ヒスタミン薬の内服により蕁麻疹症状の緩和が得られます。通常量の抗ヒスタミン薬の内服で蕁麻疹症状の沈静が得られなかった場合は第二選択薬、第三選択薬を考慮します。第一選択薬についてはわが国も海外も同じで非鎮静性抗ヒスタミン薬ですが、第二選択薬、第三選択薬についてはわが国と海外では異なります。わが国における第二選択薬は抗ヒスタミン薬の倍量までの増量あるいは多くの抗ヒスタミン薬への変更または追加、さらに抗

表2 慢性蕁麻疹の第二選択薬

本邦	欧州
<ul style="list-style-type: none"> 抗ヒスタミン薬増量 - (2倍まで) 抗ヒスタミン薬変更 Add on <ul style="list-style-type: none"> 抗ロイコトリエン拮抗薬 H2拮抗薬 ノイロトピン グリチルリチン レクテゾール 漢方薬 トラネキサム酸 	<ul style="list-style-type: none"> 抗ヒスタミン薬増量 - (4倍まで)

蕁麻疹診療ガイドライン2011. 日皮会誌121:1339, 2011
EAAC/GA2LEN/EDF/WAO guideline. Allergy 69:868, 2014

ヒスタミン薬に追加して抗ロイコトリエン拮抗薬、H2拮抗薬、ノイロトロピン、グリチルリチン、レクチゾール、漢方薬、トラネキサム酸が推奨されています（表2）。一方、欧州では第二選択薬は抗ヒスタミン薬の4倍までの増量が推奨されています。本邦における第三選択薬は抗ヒスタミン薬に追加してプレドニン換算で15mgまでのステロイドの追加が示されていますが、欧州では抗ロイコトリエン拮抗薬、シクロスポリン、抗IgE抗体であるオマリズマブの追加が推奨されています。わが国ではさらに試行的治療としてシクロスポリン、プレドニン換算で20mg以上のステロイドの追加使用が示されていますが、試行的治療は限られた施設で行うべき治療との位置づけがなされています（表3）。ガイドラインにない治療選択肢としては抗凝固剤のワーファリン、メシル酸ナファモスタット、ヘパリンや降圧剤のレセルピン、クロロキン、大量免疫グロブリン静注の有効例の報告があります。

これらの治療法で有望なものはヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体のオマリズマブです。この抗体製剤はIgEと高親和性受容体（FcεRI）の結合を阻害し、IgEを介した肥満細胞の活性化を抑制する薬剤でわが国では気管支喘息に保険適応となっていますが蕁麻疹には適応はありません。オマリズマブの難治性慢性特発性蕁麻疹に対する有効性については海外で多くの治験が行われて、有効であることが示されています。Mauerらによればオマリズマブ 300mg の4週おきの投与は難治性慢性蕁麻疹患者の平均症状スコアを4分の1に減らすことができたと報告しています。われわれも難治性慢性蕁麻疹患者でオマリズマブが有効であった症例を経験しました。この患者さんは抗ヒスタミン薬の倍量投与、抗ロイコトリエン拮抗薬、H2拮抗薬、ノイロトロピン、レクチゾール、ワーファリン、シクロスポリンでは効果がなく、非常に難治な蕁麻疹でした。ところが、喘息を合併していたため呼吸器内科でオマリズマブを開始された6日後に蕁麻疹症状がまったく消失しました。その後オマリズマブが一次中断された11週間後には蕁麻疹が再燃しましたが、オマリズマブの再開後はまったく症状が消失しました。このようにオマリズマブは治療に抵抗性の難治性蕁麻疹の有望な治療法です。またMauerらの治験でもオマリズマブ中止後8-12週で蕁麻疹スコアは悪化しており、その効果の持続は2-3ヶ月程度であると考えられます。オマリズマブの作用機序については不明な点が多いのですが、遊離IgE抗体と結合することによってIgE抗体とマスト細胞のFcεRIの結合を阻害すること、マスト細胞上のFcεRIの発現低下を誘導すること、マスト細胞の脱顆粒閾値を上げること、B細胞上のFcεRIIの発現低下とIgE産生の抑制を誘導することが知られています。現在、わが国でもオマリズマブの適応拡大のために治験が行われていますが、難治性蕁麻疹の治療にオマリズマブが使用できるようになることが望まれます。

表3 慢性蕁麻疹の第三選択薬

本邦	欧州
<ul style="list-style-type: none"> Add on ステロイド内服(15mg以下) 	<ul style="list-style-type: none"> Add on 抗ロイコトリエン拮抗薬 シクロスポリン 抗IgE抗体(オマリズマブ)
(試行的治療)	
<ul style="list-style-type: none"> Add on シクロスポリン ステロイド内服(20mg以上) 	

蕁麻疹診療ガイドライン2011. 日皮会誌121:1339, 2011
EAAC/GA2LEN/EDF/WAO guideline. Allergy 69:868, 2014