

マルホ皮膚科セミナー

2015年9月3日放送

「第78回日本皮膚科学会東京支部学術大会④

シンポジウム3-2 蕁麻疹で考えられる好塩基球の役割」

広島大学大学院 皮膚科
教授 秀 道広

蕁麻疹は、皮膚組織内のマスト細胞が脱顆粒することにより、皮膚微小血管の拡張と透過性亢進、痒みを伝える知覚神経の刺激が起こり、紅斑、膨疹、および瘙痒を生じる疾患です。

マスト細胞の活性化は、抗原特異的 IgE を介する I 型アレルギーの他、機械的擦過、温熱、寒冷、日光曝露、発汗刺激などの直接的な刺激のほか、感染、疲労、ストレスなどの間接的刺激が関与することもあります。多くは、それらのいずれでも説明できない、特発性の蕁麻疹です。

なお、末梢血中には、皮膚マスト細胞に結合している IgE と同じ抗原レパトリーの単体の IgE と、高親和性 IgE を発現する好塩基球が、IgE を結合した状態で循環しています。

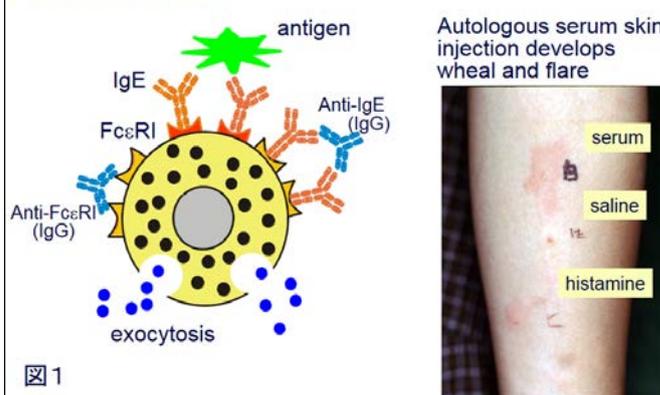
慢性蕁麻疹では、末梢血中の好塩基球は、その数と、細胞中に含まれるヒスタミンの量が低下しており、特に細胞数は蕁麻疹の重症度と負の相関を示すことが報告されています。私達は、慢性蕁麻疹とアトピー性皮膚炎患者の末梢血液中の好塩基球の数と、その細胞表面上の高親和性 IgE 受容体の数を調べたところ、好塩基球の数は慢性蕁麻疹患者でのみ低下し、個々の好塩基球上の高親和性 IgE 受容体の密度は、慢性蕁麻疹とアトピー性皮膚炎のいずれでも増加していることが分かりました。

また、慢性蕁麻疹患者由来の好塩基球は、in vitro で抗 IgE 抗体刺激した際にノンレスポonderであることが多く、好塩基球数の減少と抗 IgE 抗体への反応性の低下は、蕁麻疹の寛解や治療により改善することが報告されています。

さらに、東京医科歯科大学の佐藤らのグループは、慢性蕁麻疹の皮疹部では真皮組織内に好塩基球が浸潤していることを報告しています。

私達は、1990年代に一部の慢性蕁麻疹患者では血液中に IgE または高親和性 IgE 受容体に対する自己抗体が存在し、抗原非依存性に高親和性 IgE 受容体を架橋し、マスト細胞と好塩基球を活性化することを明らかにしました。これらの自己抗体の存在は、患者の自己血清による皮内テストによりスクリーニングし、健康人由来の末梢血を用いた好塩基球からのヒスタミン遊離試験により検出することができます (図1)。

慢性蕁麻疹におけるマスト細胞/好塩基球の活性化機序



それから16年が経過した2006年には、難治性喘息の治療のために使用された抗IgEモノクローナル抗体のオマリズマブが、寒冷蕁麻疹の症状を劇的に改善した症例が報告され、その後、次々と他の蕁麻疹病型におけるオマリズマブの有効性が報告されました。

特発性の蕁麻疹については、2008年、アメリカのKaplanらが12例の難治性の慢性蕁麻疹にオマリズマブを投与し、11例で蕁麻疹のスコアと抗ヒスタミン薬の使用量の低下の効果があつたことを発表しました。そして、昨年2014年には、オマリズマブは米国と欧州で慢性蕁麻疹に対する適応が承認され、現在、アジア地区では、日本と韓国で、抗ヒスタミン薬で十分な効果が得られない慢性蕁麻疹を対象として臨床治験が行われています。

オマリズマブは、Cε3と呼ばれる、IgE抗体が高親和性IgE受容体に結合する部分に結合するヒト化モノクローナル抗体で、末梢血液中のIgEに結合して体外に排出するとともに、高親和性IgE受容体に結合したIgEに対しては、IgE受容体を活性化することなく、受容体からIgEを取り除く様に作用し、結果として細胞表面上に発現する高親和性IgE受容体の数も低下させる作用を持ちます。

そのため、当初、慢性蕁麻疹に対するオマリズマブの効果は、マスト細胞上のIgE、そして自己抗体が直接あるいはIgEを介して結合する高親和性IgE受容体そのものの密度が低下することにより発現するものと考えられていました (図2)。

しかし、それではオマリズマブの効果の現れ方にいくつかの矛盾点が出てきました。つまり、オマリズマブを投与しても、マスト細胞表面上の高親和性IgE受容体密度はおおむね数週間後に変化するのに対し、オマリズマブの効果発現はそれより早く、多くの場合、投与数日以内に現れます。また、オマリズマブの効果は、自己血清による皮内反応の有無にかかわ

抗IgEモノクローナル抗体(オマリズマブ)の自己免疫性蕁麻疹への作用機序(仮説)

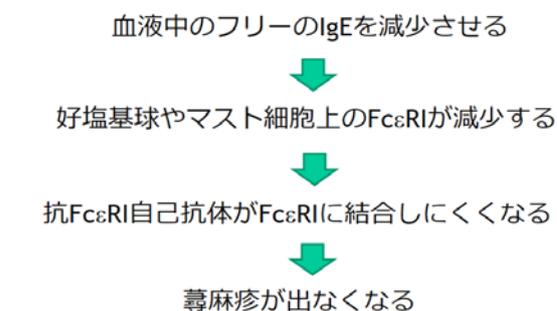


図2

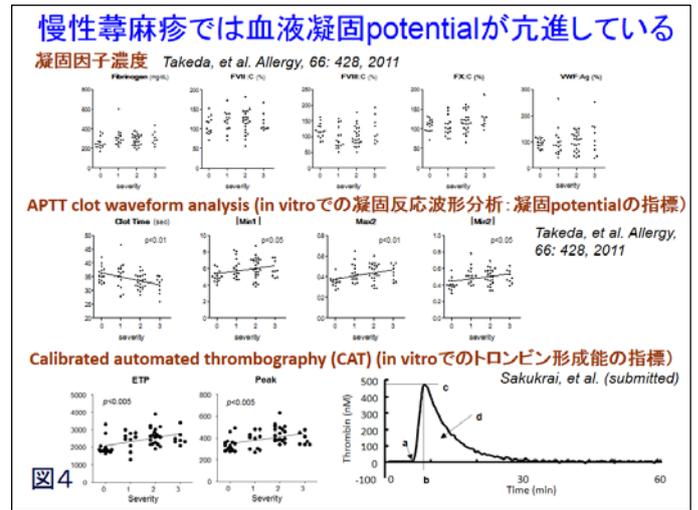
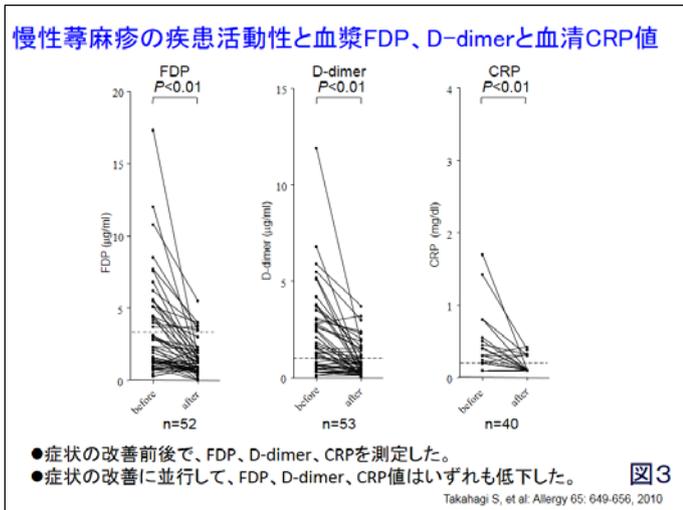
らず現れ、少なくとも皮膚組織におけるマスト細胞の IgE 受容体の数の減少だけでは説明仕切れないことが明らかになってきました。

一方、末梢血中を流れる好塩基球の高親和性 IgE 受容体は数日以内に減少し、オマリズマブの臨床効果発現の経過と一致しています。

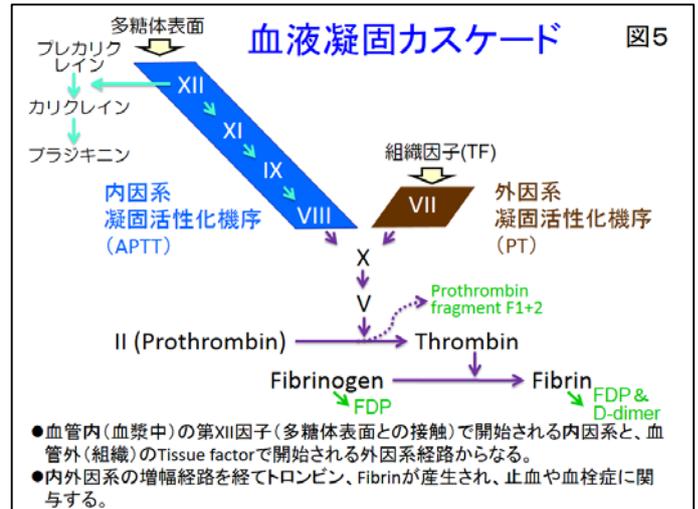
一方、血液凝固の面からも、蕁麻疹における好塩基球の役割が示唆されます。

2006年、イタリアの Asero らは、慢性蕁麻疹において、プロトロンビンフラグメント F1+2 という、トロンビン形成の血中マーカーが上昇していることを報告しました。私達は、2010年に FDP、D ダイマーという別の血液凝固マーカーも上昇し、これらが蕁麻疹の病勢に相関して上下することを報告しました (図3)。

さらには、in vitro での凝固反応の速度解析から、慢性蕁麻疹では、凝固の反応性が亢進していて、一定の凝固刺激が加わった場合により速やかな凝固反応が起こることも明らかになりました (図4)。



血液凝固系は、第 VII 因子に始まる外因系と、第 XII 因子に始まる内因系よりなり、それらの活性化の結果、トロンビンが生じてフィブリンが析出することで血栓が形成されます。プロトロンビンフラグメント F1+2、FDP、D-dimer の上昇は、これらの反応が進行したことを意味します。しかし、慢性蕁麻疹患者で臨床的に問題となる血栓症が見られることはなく、実際には凝固反応の亢進を相殺する線溶系の反応も同時に起きて、血液凝固に関するホメオスタシスが保たれているものと考えられます (図5)。



問題は、これらの反応がどのようにして開始されるかという点です。一般に、内因系は外因系の駆動により引き起こされますから、より重要なのは外因系の駆動因子ということになります。外因系の駆動は、組織因子が第 VII 因子と複合体を形成することで起こり、外傷などにより血液が血管外組織に曝露すると開始されますが、蕁麻疹ではそのような組織障害は起こりませんから、血管の中で何らかの引き金が生じると考えられます。

同様の凝固反応の上昇は、血管性浮腫でも見られ、私達は遺伝性血管性浮腫の症例で発作時に一致して末梢血単核球の組織因子の発現が高まることを報告しました。この症例は、発作の重症度に一致して FDP と D-ダイマーが上昇しますが、末梢血細胞では、無症状の時期から健常人に比べて単球上の組織因子の発現が上昇しており、発作時にはそれがさらに高まることが分かりました (図 6)。

もう一つの組織因子供給源は、血管内皮細胞です。血管内皮細胞は、ヒスタミンなどの刺激により組織因子を発現することが報告されていますが、私達は、血管内皮細胞と好塩基球を共培養し、抗 IgE 抗体により好塩基球を刺激すると血管内皮細胞上の組織因子の発現が誘導されることを見いだしました。しかもこの組織因子の発現は抗ヒスタミン薬で抑制されることから、慢性蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の臨床効果は、組織中のマスト細胞から遊離される大量のヒスタミンではなく、好塩基球から遊離されて血管内皮細胞の組織因子発現を誘導する少量のヒスタミンの作用の抑制に起因することも考えられます(図 7)。

今後、凝固系カスケードの、どの分子がマスト細胞活性化をもたらすかが明らかになることで、慢性蕁麻疹における好塩基球の役割とともに、新たな治療標的が明らかになることが期待されます。

