

# マルホ皮膚科セミナー

2018年10月4日放送

「第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会/

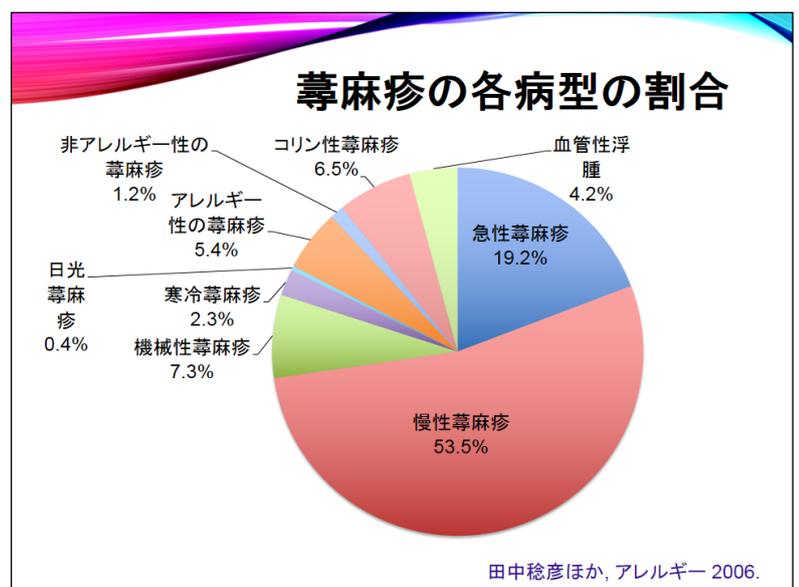
第41回皮膚脈管・膠原病研究会 シンポジウム2-6

蕁麻疹の病態と新規治療法～抗IgE抗体療法～」

島根大学 皮膚科  
講師 千貫 祐子

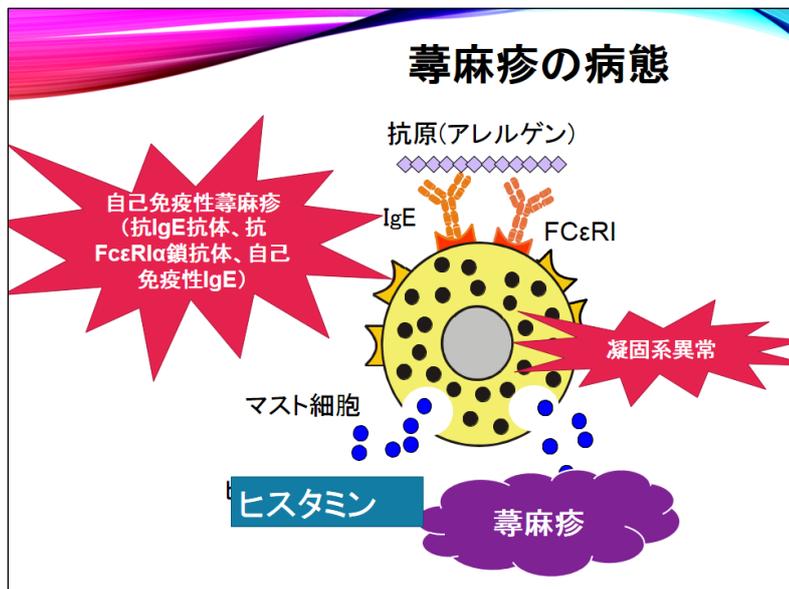
## はじめに

蕁麻疹は膨疹、つまり紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出没する疾患であり、多くは痒みを伴います。日本皮膚科学会の2011年版の蕁麻疹診療ガイドラインでは、蕁麻疹及び血管性浮腫を4グループの16病型に分類していますが、実際には個々の皮疹に関する直接的原因ないし誘因なく自発的に膨疹が出現する特発性の蕁麻疹が蕁麻疹全体の約7割を占めます。虫刺され様、地図状、あるいは環状の膨疹が、毎日あるいは毎日の様に出没する場合は、ほぼ特発性の蕁麻疹と考えて良いでしょう。2011年版のガイドラインでは、発症1ヶ月以内のものを急性蕁麻疹、1ヶ月以上経過したものを慢性蕁麻疹として分類していますが、まもなく発行予定の新しいガイドラインでは6週間で分類される見込みです。



## 特発性蕁麻疹の発症機序

蕁麻疹の大半を占める特発性の慢性蕁麻疹の発症機序については、抗IgE抗体や抗FcεRIα鎖抗体、自己免疫性IgEなどが関与する自己免疫性蕁麻疹であるとの報告や、凝固系異常が関与しているとの報告など、諸説ありますが、未だ一元論的には解明されていません。しかしながら、最終的にはなんらかの機序によりマスト細胞が活性化し、ヒスタミンなどの化学伝達物質が遊離されることによって膨疹が形成されます。この様に、特発性の蕁麻疹には明確な直接的原因や誘因がありませんので、特別な検査を要しません。

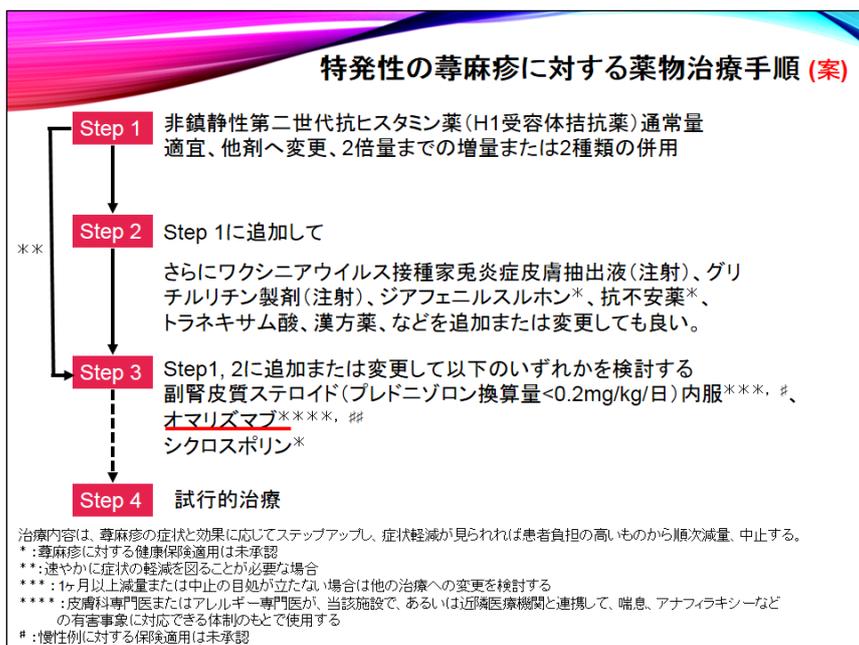


## 慢性蕁麻疹の予後

それでは、特発性の慢性蕁麻疹は、どのくらいの期間で治るのでしょうか。これまでに報告された論文などを勘案しますと、発症後1年以内の治癒率は集計不能で、治癒までの期間は概ね2~6年と考えられます。年余にわたる可能性のある治療期間を、抗ヒスタミン薬を中心とした治療薬によって、まずは薬を使用していれば蕁麻疹が出ないことを目標に、最終的には薬を使用しなくても蕁麻疹が出ないことを目標に、患者さんとの信頼関係を築きながら上手に付き合っていくことが大切です。

## 特発性慢性蕁麻疹の治療

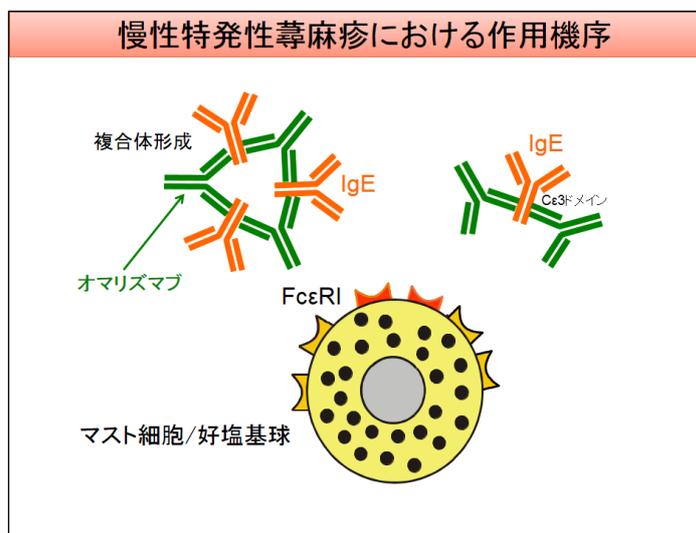
治療の指標としましては、蕁麻疹診療ガイドラインを参考にされると良いでしょう。私は、日本のガイドラインのほか、国際ガイドラインも参考にしています。国際ガイドラインの最新版では、まずは非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬通常量を使用し、それでも蕁麻疹が持続する場合は、抗ヒスタミン薬4倍量までの増量を推奨しています。



さらに症状が持続する場合は、抗ヒスタミン薬にオマリズマブの追加を行い、それでもさらに症状が持続する場合は、抗ヒスタミン薬にシクロスポリンの追加を検討することとなります。日本のガイドラインの治療手順ですが、まもなく発行予定の最新版では、Step 1として、非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬通常量の投与を行い、症状が持続する場合は適宜、他剤へ変更、2倍量までの増量または2種類の併用を推奨しています。それでも症状が持続する場合は、Step 2としてH2-拮抗薬や抗ロイコトリエン薬をはじめとする補助的治療薬を追加します。さらに症状が持続する場合は、Step 3として副腎皮質ステロイド、オマリズマブ、シクロスポリンの追加を検討することとなります。ただし、慢性蕁麻疹が年余にわたる可能性が高い疾患であることを勘案しますと、効果と副作用の観点から、私はこの3種類の薬剤の中では、まずはオマリズマブの投与をお勧めしています。

### 蕁麻疹の新規治療法～抗IgE抗体療法～

オマリズマブは、世界初のヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤で、本邦においては、2009年1月に難治性の気管支喘息の治療薬として承認を取得し、2017年3月に、既存治療で効果不十分な患者さんに限り特発性の慢性蕁麻疹にも適応を取得しました。いわゆる生物学的製剤となりますが、基本的には事前の血液検査や画像検査などの必須検査はなく、また禁忌事項についても、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者さんのみとなりますので、比較的使用しやすい薬剤と考えられます。オマリズマブの作用機序としては、オマリズマブが血中の遊離IgEとCε3ドメインを介して複合体を形成することによって血中の遊離IgEが減少するとともに、マスト細胞や好塩基球上の高親和性IgE受容体(FcεRI)に結合したIgEも徐々に剥脱し、高親和性IgE受容体(FcεRI)の数が減少することによって、マスト細胞や好塩基球のダウンレギュレーションが起こると考えられています。これまでに、ドイツのMaurer先生を中心とした海外第三相検証試験や日韓共同第三相検証試験などにおいて、慢性蕁麻疹



**慢性特発性蕁麻疹に対するオマリズマブ治療**  
Maurer M, et al.  
**Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria.**  
N Engl J Med, 2013.

○慢性特発性蕁麻疹患者にオマリズマブを4週間毎に計3回投与したところ、用量依存性に痒みと蕁麻疹が改善した。

注：国内での承認用量は300mgです。

疹患者さんにおけるオマリズマブの有効性が証明され、またとりわけ頻度の高い副作用は認められていません。ただし、検証試験の結果からは、投与を中止すると蕁麻疹が再燃することも確認されています。

## オマリズマブによる蕁麻疹治療の実際

それでは、どのような患者さんにオマリズマブを投与すべきでしょうか？一つは、蕁麻疹のコントロールのために副腎皮質ホルモンやシクロスポリンを内服している患者さん、あるいは内服を検討している患者さんは、オマリズマブの適応と考えられます。また、増量や併用を含む抗ヒスタミン薬を中心とした、副作用の少ない薬剤で十分治療を行っても、痒みや皮疹のために日常生活に支障のある患者さんもオマリズマブの適応と考えられます。

オマリズマブの使用方法は、通常、成人及び12歳以上の小児に、オマリズマブとして1回300mgを4週間毎に皮下注射します。

そして、オマリズマブの効果ですが、島根大学病院で初期に投与を行なった7名の慢性特発性蕁麻疹患者さんの経過を追ってみました。評価方法として、urticaria control test (UCT) を用いました。UCTは、過去4週間の蕁麻疹の状態を4つの質問で評価できる質問票で、16点が完全にコントロールできている状態、12点以上でコントロールできている状態と捉えます。質問項目が少なく簡便なため、忙しい日常診療での評価方法に向いていると思います。その結果、7名中3名は1回の注射で蕁麻疹が著明改善し、UCT満点となりました。3名は3~4回注射を行なった後で、UCT満点となりました。このようにオマリズマブにはearly responderとlate responderが存在すると言われていしますので、少なくとも3~4回は治療を行なって、経過を観察するのが良いと思います。そして、残りの1名はオマリズマブ投与にてもなかなかスコアが改善せず、最終的に投与開始3ヶ月半後に、膨疹多発のために脱落となりました。つまり、全ての患者さんに効果があるわけではない薬剤でもあります。オマリズマブは薬価の高い薬剤でもあるため、投与開始前に、効果が出やすい患者さん、出にくい患者さんを見分ける方法が必要と思われます。その一つの指標として、Ertas先生たちが2018年に報告された論文が参考となります。Ertas先生たちは論文の中で、オマリズマブ開始時の血中総IgE値が43 IU/mL以上の患者さんは効果が出やすく、43 IU/mL以下の患者さんは効果が出にくい旨を報告しておられます。確かに、先ほどご紹介した7名の患者さんのうち、UCT満点となった6名は開

### 開始時IgE値とオマリズマブへの反応

開始時IgE	n	NR	PR	CR	PR+CR
≤43 IU/mL	33	11 (33%)	11 (33%)	11 (33%)	22 (66%)
43< IU/mL	63	3 (5%)	37 (59%)	23 (37%)	60 (95%)

NR: nonresponder  
PR: partial responder  
CR: complete responder

Ertas R, et al. Allergy 73, 2018.

始時の血中総 IgE 値が 175～285 IU/mL であったのに対し、膨疹多発のために脱落した 1 名は開始時の血中総 IgE 値が 4.8 IU/mL と著明低値でした。血中総 IgE 値は効果の予測に有効な可能性がありますので、開始前に測定しておくことをお勧めします。

### オマリズマブ治療における今後の課題

オマリズマブは既存治療で効果不十分な慢性蕁麻疹患者さんの多くにとって、高い効果が期待できる薬剤です。ただし、添付文書上、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の 12 週以降の使用経験は無いため、12 週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること、と記載されています。つまり、現時点でやめるタイミングが決まっていません。この点についての一つの考え方として、臨床試験の結果から、投与を中止すると蕁麻疹が再燃することが確認されていますが、慢性蕁麻疹が自然寛解すること、オマリズマブは抗オマリズマブ抗体が産生され難いこと、また多くの症例で再投与にても効果がみられることから、3 回以上投与した後一旦休薬して、自然寛解の有無を確認することも、選択肢の一つであると思います。

### おわりに

私達臨床医は、難治性蕁麻疹の新規治療法として、抗 IgE 抗体療法、オマリズマブ、を手に入れました。上手に活用して、蕁麻疹患者さん達の治療満足度を上げていきましょう。