

マルホ皮膚科セミナー

2020年3月30日放送

「第68回日本アレルギー学会 ⑤

シンポジウム9 - 1 蕁麻疹の病態と治療」

広島大学大学院 皮膚科
教授 秀 道広

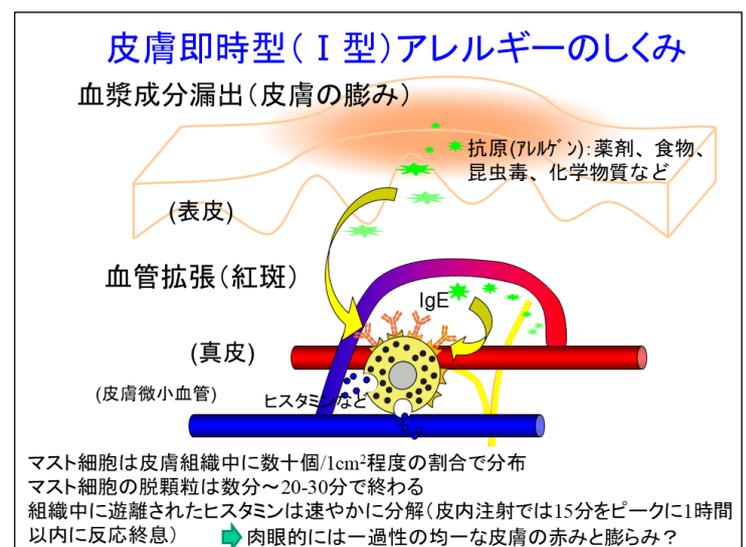
はじめに

蕁麻疹は日常診療においてごくありふれた疾患ですが、その原因と病態は今なお多くが不明です。今日は、蕁麻疹の中でも特に自発的に膨疹が現れる特発性の蕁麻疹の病態について、最近の病態研究と治療の進歩から明らかになりつつあることを紹介します。

蕁麻疹の病型

蕁麻疹は、何らかの機序により皮膚肥満細胞が活性化し、ヒスタミンなどの化学伝達物質が皮膚組織内に放出されて血管の拡張と透過性亢進、痒みを伝える知覚神経が刺激されることにより生じます。蕁麻疹は主として症状を誘発する機序と浮腫の深さにより分類され、大きくは明らかな誘因無く自発的に膨疹が現れる特発性の蕁麻疹、特定の刺激や条件により膨疹が誘発される刺激誘発型の蕁麻疹、血管性浮腫、蕁麻疹関連疾患の4群に分けられます。治療の基本は原因・悪化因子の除去、回避と抗ヒスタミン薬を中心とした薬物療法です。

抗ヒスタミン薬は、一部の血管性浮腫と蕁麻疹関連疾患を除き蕁麻疹には幅広く有効で、特に特発性の蕁麻疹には大きな効果を期待できます。



また、蕁麻疹では様々な原因ないし悪化因子が関与し得ることが知られています。しかし、現在の蕁麻疹の病態理解ではうまく説明できないことが少なくありません。

まず、皮膚肥満細胞が活性化されるしくみです。I型アレルギーは肥満細胞を活性化する機序として良く知られていますが、実際の蕁麻疹の患者さんで特定の外来抗原が同定できることは稀で、特に慢性蕁麻疹では毎日同じ様に体のあちこちに膨疹が現れます。次に、蕁麻疹における皮疹の形です。肥満細胞は皮膚組織内に広く分布しており、これらが一斉に脱顆粒すれば均一な紅斑と浮腫を生じる筈です。事実、アナフィラキシーショックや寒冷、日光蕁麻疹などでは比較的均一な紅斑と膨疹が現れます。しかしながら、慢性蕁麻疹では円形、環状、花卉状など、様々な形の膨疹が現れます。もう一つは、ステロイドの効果です。特に特発性の蕁麻疹では、使用の是非は別として、副腎皮質ステロイドは多くの症例の症状を抑制できます。しかし、ヒトマスト細胞はステロイドで処理しても抗原によるヒスタミン遊離は影響を受けません。このことは、肥満細胞の脱顆粒以外のところに臨床上重要な治療標的があることを示唆します。

蕁麻疹を起こす自己抗体とヒスタミン遊離因子

長い間原因不明と考えられてきた慢性特発性の蕁麻疹も、1991年にIgE、1993年に高親和性IgE受容体に対する自己抗体がそれぞれ同定され、肥満細胞を活性化する内因として作用し得ることが明らかになりました。また、慢性蕁麻疹患者血清には、これらの自己抗体の他にいわゆるヒスタミン遊離因子と呼ばれる分子群があり、補体の活性化成分であるC3a、C5a、またトロンビンなどの蛋白分解酵素や神経ペプチドなども皮膚肥満細胞を活性化し得ることが明らかにされています。

この様に、皮膚肥満細胞は様々な機序で活性化され、ヒスタミンをはじめとする様々な血管作動性物質を産生、遊離します。問題は、これらの物質が、臨床的に知られている蕁麻疹の原因、悪化因子と関係して肥満細胞の活性化に至るしくみです。自己抗体や補体は基本的に血液の中にあり、皮膚組織に存在する肥満細胞には触れません。また、蕁麻疹の症状は突然現れて数時間で消褪するという時間経過に特徴があり、これらの肥満細胞活性化因子の体内動態も重要です。

これらの疑問が残る中、2006年、喘息に合併した難治性の寒冷蕁麻疹が抗IgE抗体であるオマリズマブにより劇的に消失した症例が報告されました。その後、オマリズマブは蕁麻疹に対して幅広く効果があることが明らかとなり、我が国では2017年より慢性蕁麻疹に対して保険適応が拡大されました。

蕁麻疹に対するオマリズマブの効果

オマリズマブは、IgEの分子構造のうち、高親和性IgE受容体および低親和性IgE受容体の結合に関与するCε3ドメインをエピトープとするヒト化モノクローナル抗体で、血中のフリーのIgEに結合して、IgEが肥満細胞、好塩基球へ結合することを阻害します。肥

満細胞は、IgE 受容体に結合する IgE の数が減ると IgE に結合する抗原に対する反応性が低下するのみならず、徐々に IgE 受容体の数も低下し、慢性蕁麻疹患者で見られる抗 IgE 抗体、抗 IgE 受容体抗体への反応応答性も低下していきます。慢性蕁麻疹に対するオマリズマブの効果の、少なくとも一部はこの様な機序によると考えられます。しかし、それにしては蕁麻疹に対するオマリズマブの効果発現は早く、また大きなものです。ドイツのシャリティ大学の

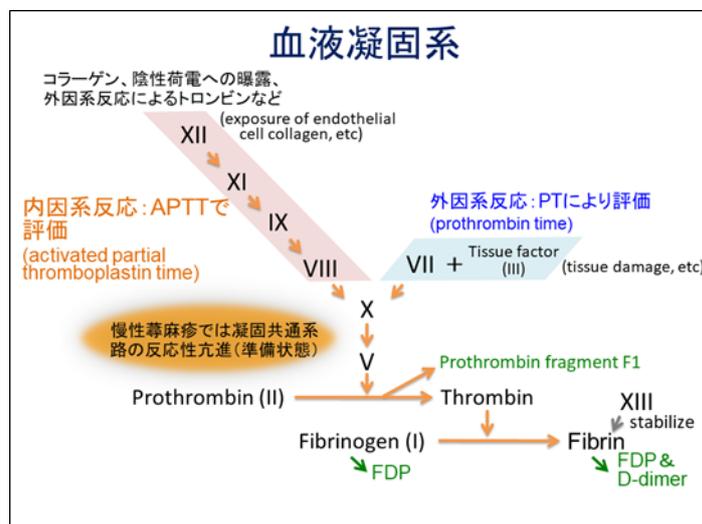
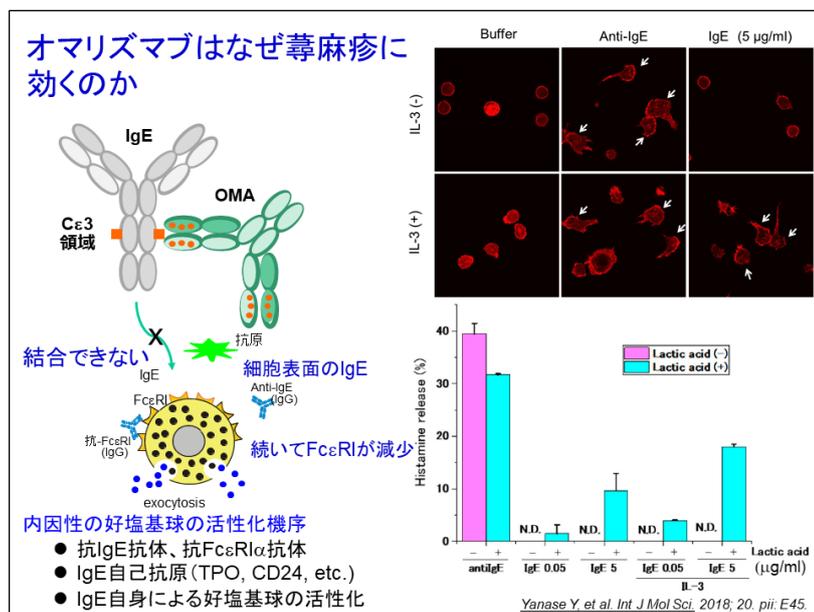
グループは、慢性蕁麻疹患者の血清 IgE の抗原特異性を解析し、多くの自己抗原、中でも IL-24 を抗原とする IgE が多く含まれていることを見出しました。つまり、慢性蕁麻疹では、IgE または IgE 受容体に対する IgG の他、自己抗原に結合して肥満細胞、好塩基球を活性化する IgE が存在します。一方、私達は、IgE 自体による IgE 受容体の活性化能に着目し、表面に IgE が結合していないヒト好塩基球を IgE に曝露させると、それだけでヒスタミンが遊離されること、またその反応は好塩基球を IL-3 で前処理すると大きく増強することを見出しました。オマリズマブの即効性は、おそらくこれらの機序による好塩基球および皮膚肥満細胞の活性化抑制に起因しているものと考えられます。

しかし、これらの因子の肥満細胞活性化の程度はそれほど大きなものではなく、慢性蕁麻疹がアナフィラキシーショックへと移行することはありません。

私達は、臨床的に知られている多様な悪化因子と膨疹出現の間をつなぐ分子機構として血液凝固能と神経ペプチドに着目し、これらが肥満細胞を活性化するしくみについて研究しています。

蕁麻疹と凝固系

蕁麻疹の臨床で、脳梗塞や血栓症等の合併が多い訳ではないのですが、重症ないし中等症の慢性蕁麻疹ではしばしば血液凝固マーカーが上昇します。特に、FDP と D-ダイマーは CRP とも相関して上昇し、蕁麻疹の症状軽減に伴い低下します。血液凝固系路における各凝固因子は活性化されると蛋白分解酵素活性を持ち、慢性蕁麻疹に対する蛋白阻害薬や



でき、また何らかの理由でヒスタミン非依存性に凝固反応が駆動される場合は抗ヒスタミン薬無効となることが予想できます。

蕁麻疹と神経

この他、皮膚肥満細胞は好塩基球や他の組織の肥満細胞と異なり、塩基性の神経ペプチドにより脱顆粒するという特徴があります。私達は、ヒト皮膚表皮を構成する角化細胞が、ニューロメディンという神経ペプチドを産生し、トールライク受容体2やTRPV3という温度センサーを刺激に反応して放出することを見出しました。一つ一つの角化細胞が産生するニューロメディンの量はわずかですが、表皮は多数の角化細胞よりなり、皮膚の機械的、あるいは温度などの物理的刺激がニューロメディンを遊離し、皮膚肥満細胞を活性化することもまた、蕁麻疹を起こす引き金となっている可能性があります。

おわりに

蕁麻疹診療では、何らかの特定の外来抗原、あるいは内臓疾患に原因があると考えられがちですが、今後、より本質的な病態理解と、それに基づくより効果的で安全な治療薬の開発を期待したいと思います。

