

マルホ皮膚科セミナー

2020年12月14日放送

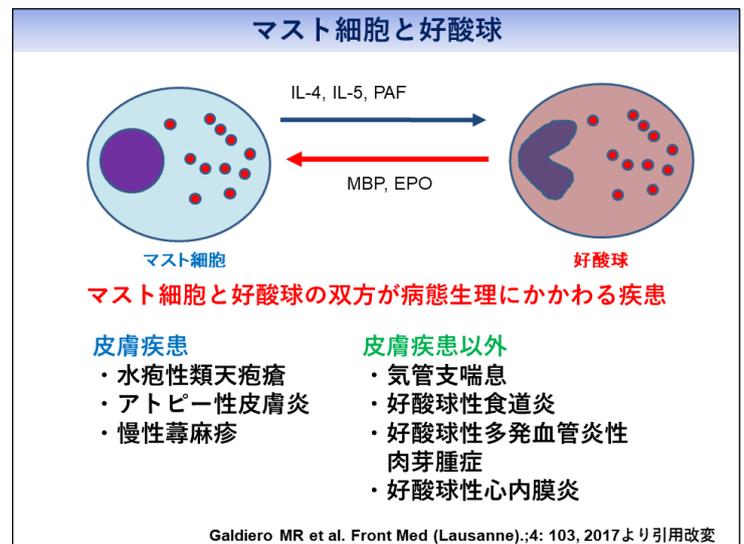
「第119回日本皮膚科学会総会 ⑭

教育講演19-4 蕁麻疹における好酸球の役割

日本大学 皮膚科
助教 葉山 惟大

マスト細胞と好酸球

マスト細胞と好酸球はポール・エーリッヒ博士により1878年と1879年にそれぞれ発見されました。この二種類の細胞は、異なる骨髄系前駆細胞を有し、形態学的、微細構造的、免疫学的、生化学的、および薬理的にも異なります。しかし、マスト細胞と好酸球はいくつかのアレルギー性疾患において重要な役割を果たしていることが知られています。さらに、近年の研究ではアレルギー性疾患のみならず自己免疫疾患、心血管疾患、および癌に関与していることが分かってきました。



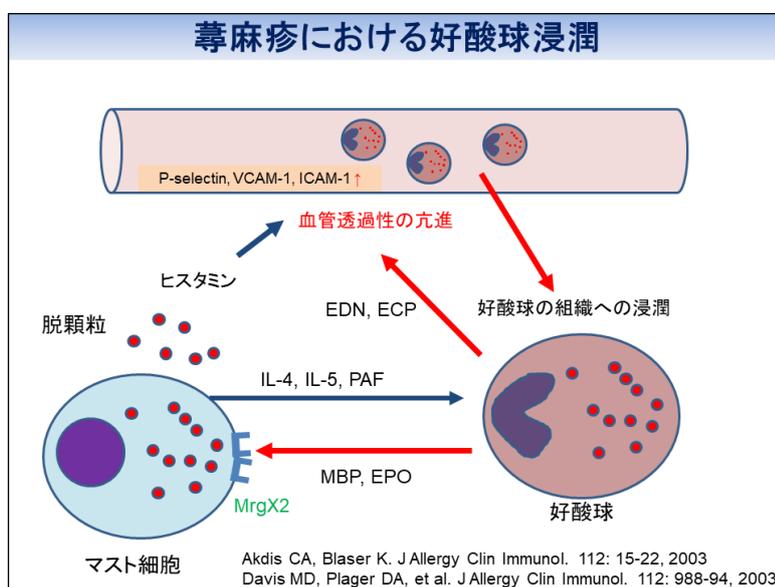
蕁麻疹における好酸球の役割

蕁麻疹の病態は皮膚マスト細胞の活性化と、それにより放出されたメディエーターによる血管拡張と真皮の浮腫です。マスト細胞が蕁麻疹の主役であることは疑う余地はありませんが、一部の蕁麻疹では膨疹部への好酸球の浸潤がみられることがあり、好酸球が何らかの役割を果たしていると考えられています。実際に蕁麻疹の膨疹部を生検して好酸球数を数えるという研究がありますが、12時間以上継続する蕁麻疹では真皮に著明な好酸球の

浸潤がみられました。興味深いことにマスト細胞に対する自己抗体を有する患者より、有しない患者の方が好酸球の浸潤が多いことが分かりました。また、別の研究では膨疹が24時間以上続く蕁麻疹の病変部では遊離好酸球顆粒数が、持続しない群と比べ有意に多いことが報告されています。さらに好酸球が真皮に浸潤する蕁麻疹は重症度が高いことが報告されています。

それほど多くないタイプの蕁麻疹ですが、遅延圧蕁麻疹においても膨疹部への好酸球の浸潤が報告されています。遅延圧蕁麻疹は持続的な圧迫を受けた部位に30分～1時間ほどのちに膨疹が出現する蕁麻疹です。膨疹が長時間（数時間～3日）持続するのが特徴で、膨疹形成の早期より好酸球の浸潤がみられます。

蕁麻疹における好酸球の役割は最初にマスト細胞が何らかの刺激により脱顆粒しヒスタミンが放出され、血管透過性を亢進させます。血管透過性が亢進することにより、好酸球が皮膚に浸潤しやすくなります。さらにP-selectin, VCAM-1, ICAM-1の発現が誘導され好酸球の浸潤が起こりやすくなります。組織に浸潤した好酸球はマスト細胞から分泌されるIL-4, 5, MIP-1 α により活性化され、好酸球顆粒を放出します。好酸球顆粒であるMBPやEPOはマスト細胞を活性化しますし、EDN, ECPは血管透過性をさらに亢進させます。他にもマスト細胞の分泌する血小板活性化因子も好酸球を活性化することが分かっています。



近年、好酸球顆粒であるMBP, EPOの受容体がMrgX2という受容体であることが分かりました。実際に慢性特発性蕁麻疹の患者さんの皮膚ではこの受容体を発現するマスト細胞の数が増えており、皮膚に好酸球が浸潤していることが報告されています。

好酸球が皮膚に浸潤することにより、末梢血からは好酸球が減ってしまうようです。ヨーロッパで行われた調査において、慢性特発性蕁麻疹患者1,259人のデータを解析にて10.2%の患者に好酸球減少症がみられました。また、この研究では蕁麻疹が重症であればあるほど好酸球減少を伴う患者の割合が大きいと報告されています。このことから重症な慢性特発性蕁麻疹の患者では好酸球が皮膚に浸潤していると考えられます。

凝固系との関与

近年、蕁麻疹の病態には凝固系の異常が関与することが報告されています。例えば重症蕁麻疹ではD-ダイマーが上昇します。また、1950年代から抗凝固薬であるヘパリンは慢

性蕁麻疹に対して有効であることも知られています。さらに、内服の抗凝固薬であるワルファリンは抗ヒスタミン剤抵抗性の慢性蕁麻疹に有効です。

血管内皮細胞はヒスタミンや微生物由来の成分などで刺激されます。すると第3因子としても知られる tissue factor (TF) が発現します。血管内皮細胞上に高発現した TF は、血管内皮細胞の周囲で血液凝固反応を駆動し、活性化凝固因子を産生します。さらに、活性化凝固因子 (Xa 因子、IIa 因子等) はタンパク質を分解するプロ

テアーゼであるため、血管内皮細胞上に発現するプロテアーゼ受容体 (PAR1; Protease Activated Receptor 1) を介して血管内皮細胞同士の結合状態に影響し、血管透過性を高めます。血管外に漏出した血漿成分は小さな膨疹を形成し、さらに血管外に存在するマスト細胞を刺激して大量のヒスタミンを放出させ、蕁麻疹を形成します。このように TF は重要な役割を果たしていますが、近年、好酸球が TF の重要なストレージであることが分かり、凝固系と蕁麻疹の関係に好酸球も関与していることが分かってきました。

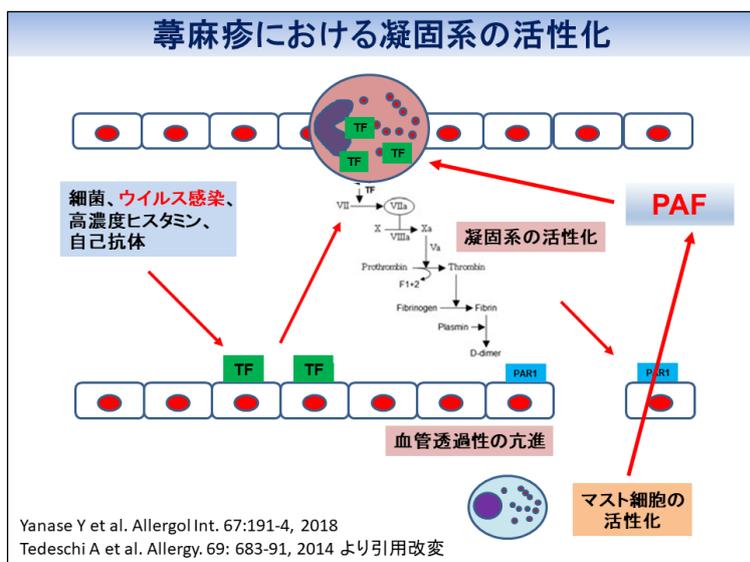
これらマスト細胞と好酸球の相互作用が慢性蕁麻疹の重症化因子となることが推測されます。

好酸球が関与する蕁麻疹の治療

蕁麻疹治療の第一選択は抗ヒスタミン薬です。どのようなタイプの蕁麻疹でも抗ヒスタミン薬が第一選択となります。蕁麻疹の中で最も多数を占める慢性特発性蕁麻疹では抗ヒスタミン薬が効きにくいことがあります。特に好酸球が皮膚に浸潤するタイプの蕁麻疹では抗ヒスタミン薬が効きにくいと報告されています。近年の報告では抗ヒスタミン薬、オマリズマブが効きにくい慢性特発性蕁麻疹患者は末梢血好酸球数が少ないことが分かっています。このことから抗ヒスタミン薬抵抗性の蕁麻疹では局所に好酸球が浸潤しており、通常の治療が効きにくいことが示唆されます。

近年、好酸球をターゲットとした生物学的製剤の開発が進んでおり、一部は慢性特発性蕁麻疹にも有効であると報告されています。開発中の薬剤を含め、いくつかを紹介いたします。

アトピー性皮膚炎に対して保険適用のあるデュピルマブはヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体です。IL-4 を抑えることで好酸球の活性化を抑え、蕁麻疹を改善させると考えられます。2020年11月現在では症例報告レベルのエビデンスしかありませんが、抗ヒスタミン薬が無効の慢性特発性蕁麻疹に対して治験が進んでいます。その他にも



IL-5 をターゲットにしている Mepolizumab、Reslizumab、Benralizumab などの慢性特発性蕁麻疹に対する有効性が症例報告レベルですが報告されています。Mepolizumab と Benralizumab は本邦において難治性の気管支喘息に保険適用があり、慢性特発性蕁麻疹に対する適応拡大が望まれます。

活性化マスト細胞の産生物であるプロスタグランジン D2 は CRTH2 を介して好酸球や好塩基球を活性化します。選択的 CRTH2 阻害薬である AZD1981 は抗ヒスタミン薬抵抗性の難治性蕁麻疹患者の痒みを減らし、末梢血好酸球数を増加させることが報告されています。このようにマスト細胞だけでなく、好酸球をターゲットにした治療も開発が進んでいます。

すでに使用可能な薬剤としてルパタジンがあげられます。新規開発された抗ヒスタミン薬であるルパタジンは抗ヒスタミン作用だけでなく、血小板活性因子（PAF）阻害作用を併せ持ちます。PAF は血小板凝集や脱顆粒、炎症、アナフィラキシーを含む多くの白血球機能の強力なリン脂質活性化剤・メディエーターであり、活性化されたマスト細胞からも分泌されます。PAF は PAF 受容体を介して好酸球を活性化します。このように PAF は蕁麻疹においても重要な役割を果たしていることが想定されています。実際に難治性の蕁麻疹患者では血清 PAF が増加していることが報告されています。ルパタジンは PAF 阻害作用があるため、既存の抗ヒスタミン薬よりも強い作用が期待されます。

まだ開発中の薬剤も多いのですが、既存の治療で無効の蕁麻疹の場合は好酸球の局所への浸潤を意識して治療薬を選択するのも一考の価値があるかもしれません。

