

マルホ皮膚科セミナー

2017年6月1日放送

「第80回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ③

ミニシンポジウム2-3

病型分類別のコリン性蕁麻疹の治療方針」

神戸大学大学院 皮膚科
講師 福永 淳

はじめに

コリン性蕁麻疹は1924年にDukeによって初めて報告された疾患で、運動や緊張などの発汗刺激に伴い発症する刺激誘発型の蕁麻疹です。熱い食物・辛い食物の摂取・精神的緊張でも皮疹が出現することがあります。日皮会蕁麻疹診療ガイドラインでは、刺激誘発型の一型に分類されており、一方、ヨーロッパのガイドラインでは慢性刺激誘発型蕁麻疹(chronic inducible urticaria)の中で物理性蕁麻疹(physical urticaria)以外に分類されています。

臨床症状

臨床症状の特徴としては、慢性蕁麻疹が夜間にも皮疹が出現するのに対して、日中の活動時を中心に発汗に伴い1-3mmの小型の膨疹が出現します。皮疹は手掌、足底、腋窩以外のほぼ全身に出現し、体幹が一番の好発部位で、自覚症状としてかゆみ以外にチクチクした刺激感や灼熱感を伴うこ

コリン性蕁麻疹の臨床像

▶運動・入浴・精神的な緊張などの発汗刺激に伴い深部体温の上昇が見られた際に生じる小型の膨疹もしくは紅斑を特徴とする疾患である。

▶小型の膨疹は癒合して大型となることがあるため注意が必要である

▶手掌、足底には生じない。



運動後に誘発された小型の膨疹



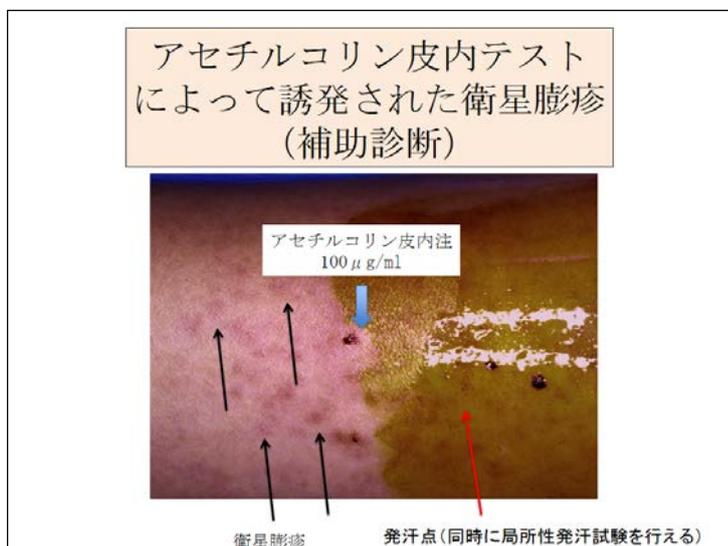
小型の膨疹が癒合した大型の膨疹

とが多いのが他の蕁麻疹との相違点です。難治例ではこの刺激感のために日常生活に支障が生じ、重篤な随伴症状としてはまれに血管性浮腫・気管支喘息・めまい・腹痛・嘔気・アナフィラキシーを伴うことがあります。通常は暑い夏に悪化しますが、一部の症例では冬期の運動、入浴で皮疹が悪化することがあり、温度差や日常の運動不足などの発汗刺激の減少が症状の悪化因子となっている印象があります。アトピー性皮膚炎に合併しやすいことも本疾患の特徴です。

診断

コリン性蕁麻疹の診断は、運動や入浴などの体温が上昇した場合に小型の膨疹が出現するという典型的な病歴がある場合には比較的容易ですが、食物依存性運動誘発アナフィラキシー（FDEIA）などの除外診断のためには負荷試験を施行すると診断がより確実となります。負荷試験としては、発汗を促す程度の15分以上の運動負荷や入浴負荷が適していると考えられており、当科ではトレッドミルでの15分運動負荷を行い典型的な膨疹や紅斑が誘発されればコリン性蕁麻疹と診断しています。1/3 から 1/2 程度の患者でアセチルコリンによる皮内反応で注射部位の周囲に衛星膨疹を認めることがあり、コリン性蕁麻疹の補助診断として利用できます。アセチルコリン皮内テストの利点としては、ミノール法と併用することで注射部位局所の発汗機能を把握できることがあります。

コリン性蕁麻疹の鑑別診断としては、運動や温熱負荷で誘発されるといった病歴上の鑑別と点状の小型の皮疹が出現するといった臨床像からの鑑別が必要です。臨床像からの鑑別疾患として、水蕁麻疹、アドレナリン性蕁麻疹、寒冷誘発性コリン性蕁麻疹が挙げられます。水蕁麻疹は温度と無関係に水との接触により生じる小型の膨疹が見られる疾患で、あらゆる温度の水との接触で生じることから鑑別できます。アドレナリン性蕁麻疹はストレス時に生じやすい白暈を伴う点状紅



コリン性蕁麻疹の鑑別疾患

水蕁麻疹、アドレナリン性蕁麻疹、局所性温熱蕁麻疹、FDEIAとの鑑別が必要である。

疾患名	特徴と鑑別点
水蕁麻疹	あらゆる温度の水との接触で生じる点状紅斑
アドレナリン性蕁麻疹	ストレス時に生じやすい白暈を伴う点状紅斑
局所性温熱蕁麻疹	温熱刺激を受けた局所に限局する膨疹
食物依存性運動誘発アナフィラキシー	食物の関与がないと発症しない

斑が特徴であり、ノルアドレナリンの皮内投与で皮疹の再現性を認め、βブロッカーが治療に有効であることから鑑別できます。寒冷誘発性コリン性蕁麻疹は全身性の体温の低下、全身性の寒冷曝露によって出現する小型の膨疹が特徴で、皮疹出現に体温の上昇を伴う発汗刺激を要しないことから鑑別できます。全身への寒冷曝露で蕁麻疹様の皮疹を呈する疾患として、自己炎症性症候群のクリオピリン関連周期性症候群 (CAPS) があるため注意を要します。

運動や温熱負荷で誘発されるといった病歴上からは、局所性温熱蕁麻疹、日光蕁麻疹、FDEIA との鑑別することも重要です。温熱蕁麻疹は熱の負荷にて症状が誘発される点が類似していますが、皮疹の出現部位が体全体ではなく温熱刺激を受けた皮膚局所に局限して生じることから鑑別できます。日光蕁麻疹の膨疹の出現部位は日光曝露部位に局限するため、露光部以外にも膨疹の生じるコリン性蕁麻疹とは鑑別が可能です。FDEIA は原因食物摂取と運動が発症に必要であり、運動や温熱負荷でほぼ毎回皮疹が出現するコリン性蕁麻疹とは異なります。

このような鑑別疾患を除外しコリン性蕁麻疹と確定診断できた後にも、診察上注意すべき点がいくつかあります。コリン性蕁麻疹の病因には、ヒスタミン・アセチルコリン・汗アレルギー・血清因子・乏汗症などが関与していることが報告されており、以上の病因の関与を診察時に意識することで治療方針が大きく変わってきます。特に、発汗機能の異常の有無の検討は治療方針に大きな違いをもたらすため重要なチェックポイントと考えられます。

コリン性蕁麻疹の病因・病態

コリン性蕁麻疹の発症に関与する因子

ヒスタミン
コリン作動性物質(アセチルコリンなど)
汗アレルギー
血清因子
乏汗症

病型分類

発汗低下を有しない群は、その病因から2つのサブタイプに分類することができます。Type1 は汗アレルギー型で、Type2 は自己血清皮内テストが陽性になる毛包一致型です。さらに、我々は昨年 Type1 の汗アレルギー型の中で、特に眼周囲に血管性浮腫症状を合併し気道症状を併発しやすい重篤なタイプのコリン性蕁麻疹の一群があることを報告しました。このタイプのコリン性蕁麻疹は、アトピー素因が強い女

コリン性蕁麻疹の病型分類

1型: 汗アレルギー型

汗アレルギー (+)
アトピー素因 (+)

コリン性血管性浮腫 CholU with palpebral angioedema (女性に特徴的)

汗アレルギー (+)重症型
アトピー素因 (+)

2型: 毛包一致型

汗アレルギー (-)
自己血清皮内テスト(+)

AIGA,IPSF
(男性に多い)
乏汗症 (+)
汗アレルギー (-)
ステロイドパルス著効

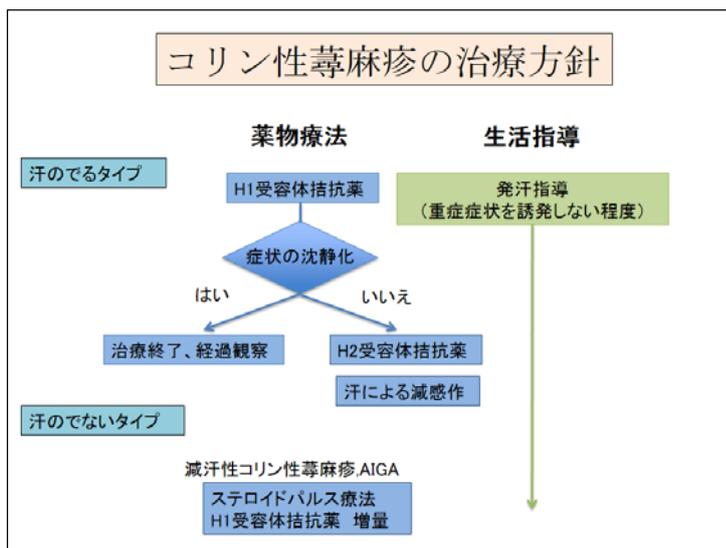
汗ができるかでないかで治療や精査の方向性がかわる!!

性に特徴的で、症状が重篤であり通常の抗ヒスタミン薬に治療抵抗性であることが多く、生活のQOLが著しく害されているため積極的な追加治療が必要と考えられます。Vagasらの昨年の報告でもアナフィラキシーを伴うコリン性蕁麻疹の一群があり、我々の結果と同様に女性に頻度が高いことを報告しています。一方、発汗低下を合併するコリン性蕁麻疹は、皮膚科的には減汗性コリン性蕁麻疹と称され、一方神経内科的にはAcquired idiopathic generalized anhidrosis (AIGA)という概念があり、「AIGAにコリン性蕁麻疹が合併することがある」と評されています。つまり発汗低下からの臨床的観察と、コリン性蕁麻疹からの臨床的観察が合流した形であり、現時点ではAIGAの部分症状としてコリン性蕁麻疹を発症することがあるととらえるのがわかりやすいと思われます。AIGAに伴うコリン性蕁麻疹では発汗低下に伴ううつ熱症状や皮疹出現時の痛みが強いことが特徴的です。うつ熱が主訴でその状態にコリン性蕁麻疹を合併する場合とコリン性蕁麻疹を主訴として発汗低下を伴う場合があり両者を意識して診察することが肝要です。また、AIGAに伴うコリン性蕁麻疹は男性に多く発症し、汗アレルギーを合併しにくいことが知られています。



治療

最後に治療について述べさせていただきます。ここでも発汗異常があるかないかで治療方針が異なるため病型分類を参考に治療の立案を行います。発汗異常のない軽症のコリン性蕁麻疹患者にはまずはH1受容体拮抗薬が有効です。症状は主に活動時に生じるため非鎮静性のH1受容体拮抗薬による治療が望まれます。しかし、中等症から重症のコリン性蕁麻疹患者はしばしば抗ヒスタミン薬に対して治療抵抗性で、常用量の抗ヒスタミン薬が奏効しない時にはまずは倍量への増量を試みます。倍量投与でも症状が鎮静化しないことがあるため、治療に難渋することをよく経験します。我々はH1受容体拮抗薬に抵抗性のコリン性蕁麻疹十数例でH1受容体拮抗薬にH2受容



体拮抗薬であるラフチジンを追加投与し、その追加治療による有効性と安全性を確認しました。また、汗アレルギーを有するコリン性蕁麻疹では、自己汗もしくは精製汗抗原による減感作療法は試みてもよい治療法と考えられます。海外からは抗 IgE 抗体であるオマリズマブの有効性の報告もあります。一方、乏汗症を伴うコリン性蕁麻疹では高容量のステロイドパルス療法が発汗低下の改善、コリン性蕁麻疹の改善に劇的に奏効することが多く、副作用に注意しながら試みるべき治療法と考えられます。生活指導としては、発汗の有無に関わらず重篤な症状を誘発しない程度の発汗刺激を運動や入浴などで持続的に行うことで症状の緩和をみる場合があります。コリン性蕁麻疹は運動や入浴習慣が変化しやすい時期である大学受験前の高校生や大学初年度によく発症することを経験します。運動不足や浴槽につからないシャワーのみの入浴習慣が発症のきっかけとなっているケースが多いため、持続的な発汗刺激を行うことが発汗機能の何らかの異常を改善に向かわせるのではないかと考えています。

最後に、コリン性蕁麻疹の病型を意識することで適切な治療方針の決定に役立てていただければ幸いです。