2019 年 9 月 30 日放送

「第 82 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ①
シンポジウム２-１　慢性痒疹と類縁疾患」

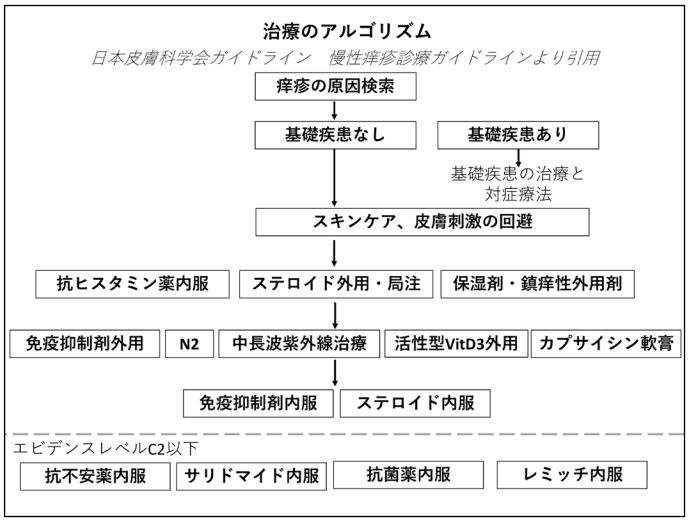
東京医科歯科大学大学院　皮膚科
講師　宇賀神　つかさ

痒疹の分類

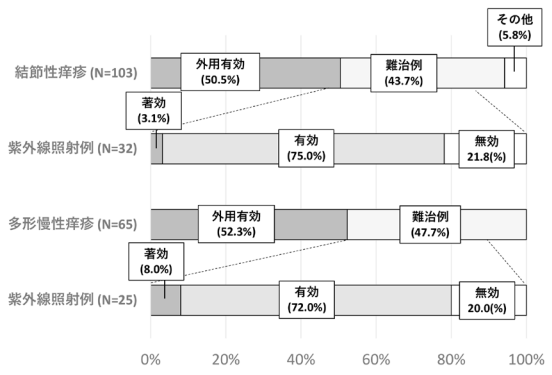
痒疹は痒疹丘疹を主徴とする反応性皮膚疾患です。痒疹丘疹とは強い痒みを伴う孤立性の丘疹を言い、湿疹丘疹とは異なり原則として集簇しても融合しません。個疹の持続期間により急性・亜急性・慢性に分類されます。慢性痒疹は結節性痒疹と多形慢性痒疹に分類され、結節性痒疹は硬いドーム状または疣状の結節となる痒疹で、四肢を主体に生じ、個疹の持続期間は数か月といわれます。一方、多形慢性痒疹は、痒みの強い蕁麻疹様丘疹ではじまり、やがて常色から淡褐色の充実性丘疹となります。個疹の持続期間は数週間といわれます。結節性痒疹は虫刺が誘因になることもあるとされますが、多形慢性痒疹では不明です。両疾患ともに、背景には胃腸障害、肝腎障害、内臓悪性腫瘍、病巣感染、アレルギーや心身症があるとされますが、詳細な病態は不明です。

慢性痒疹の治療

慢性痒疹の治療ですが、病態が不明であるがため、抗炎症や鎮痒を目的に、対症的になされることが主流です。基礎疾患の有無を確認し、まずはスキンケアや皮膚刺激の回避などの指導を行います。1st ラインの治療としましては、抗ヒスタミン剤の内服、ステロイド外用・局注、保湿剤・鎮痒性外用剤の使用がなされます。これらで十分な効果が得られなければ、2nd ラインの治療として中長波紫外線治療、免疫抑制剤



外用などがなされます。当科では、2012 年から 2017 年まで 5 年間に受診した 168 症例について、後ろ向きに調査を行い、こうした従来の治療法のうち、外用療法や紫外線治療がどの程度効果があるのかどうかを検証してみました。168 例の内訳ですが、103 例が結節性痒疹、65 例が多形慢性痒疹になります。103 例の結節性痒疹のうち、男性が 48 例、女性は 55 例と男女差は明らかではありませんでした。一方、多形慢性痒疹は 65 例中、男性が 46 例、女性が 19 例と、男性が多い傾向にありました。まず、外用療法の有効率ですが、結節性痒疹では 50.5%、多形慢性痒疹では 52.3%とほぼ同等でありました。外用療法で効果が不十分であった結節性痒疹 32 例と多形慢性痒疹 25 例で NB-UVB 療法などの紫外線治療を行いました。紫外線治療の有効率は、結節性痒疹では 8 割の患者で、一定の効果を認めましたが著効例は 3.1%でした。多形慢性痒疹も同様で、8 割の症例で、一定の効果を認めるものの、著効例は 8.0%に留まりました。以上の結果より、既存治療の外用療法や紫外線治療によっても 3 割から 4 割の患者においては十分な治療効果が得られていない現状が分かります。病態に即した新規治療法の開発が望まれると思われます。



乾　恵子、宇賀神つかさ、並木剛、横関博雄　過去5年に当科を受診した慢性痒疹患者168例の検討ー好塩基球の組織浸潤を含めてー　ー部改編

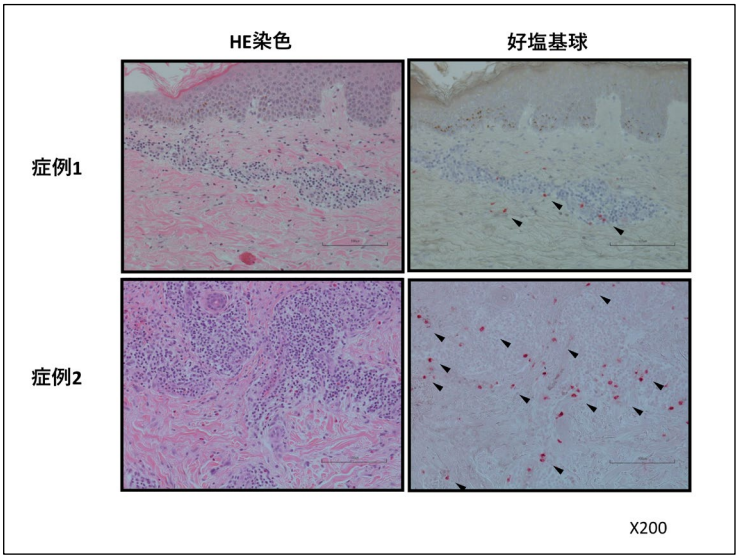
好塩基球と皮膚炎症の関連

さて、好塩基球でありますが、末梢血白血球の 1%に満たない希少な細胞です。近年、当科では好塩基球と皮膚炎症の関連に着目して解析を行っており、慢性痒疹の患者の病変部には高率に好塩基球浸潤を認めること、慢性痒疹の患者においては、末梢血好塩基球が健常人にくらべ、活性化状態にあることを明らかにしております。こうした結果は、好塩基球が慢性痒疹の病態に関与する可能性を示唆するものと考えています。

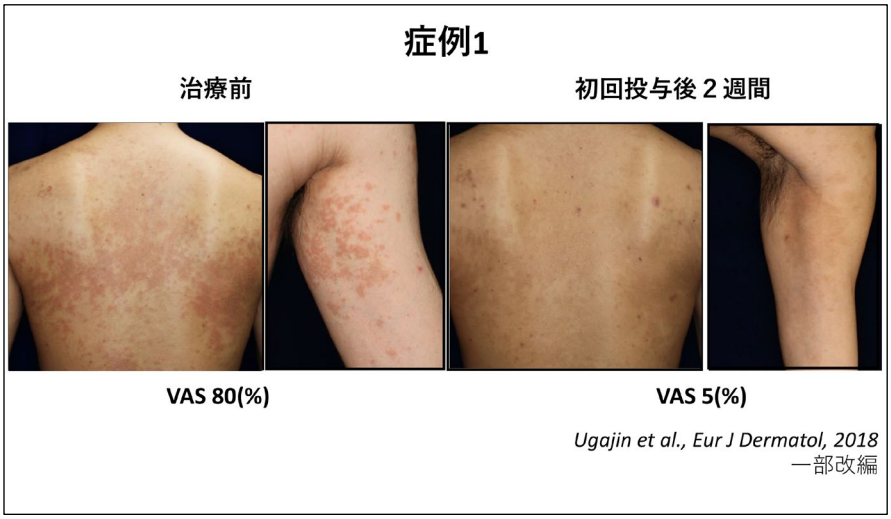
抗 IgE 抗体製剤　オマリズマブ

抗 IgE 抗体製剤、オマリズマブでありますが、皮膚科領域では慢性蕁麻疹の新しい治療薬としても知られております。血中の遊離 IgE に特異的に結合し、IgE と高親和性 IgE 受容体との結合を阻害し、肥満細胞や好塩基球の脱顆粒や炎症性メディエーターの放出を阻害します。また高親和性 IgE 受容体の発現を抑制的に制御し、肥満細胞や好塩基球の機能を阻害する薬剤です。オマリズマブが、肥満細胞と好塩基球の機能に抑制効果を発現するタイミングとしましては、それぞれ投与 70 日目、7 日目との報告があります。

当科では、このオマリズマブを用い、慢性痒疹における、好塩基球を標的とした治療法の有効性につきまして検証を行いました。対象は、既存治療によって改善の得られなかった慢性痒疹の難治例 9 症例です。オマリズマブの投与方法ですが、慢性蕁麻疹に準ずる形で、1 回 300mg を 4 週おきに、計 3 回以上投与を行いました。治療効果の判定は、独自の皮膚スコアを用いて行いました。丘疹、結節、紅斑の個数や浸潤等を 4 段階で評価を行い、これらの合計を皮膚スコアとしました。治療前と治療開始 3 か月後とで、皮膚スコアを比較し、スコアの軽減率から、治療効果を判定しました。70%を超える皮膚スコアの軽減を認めたものを治療効果 high、40%から 70%のものを moderate、10%から 40%のものを mild、10%以下のものを治療効果なしと判定しました。

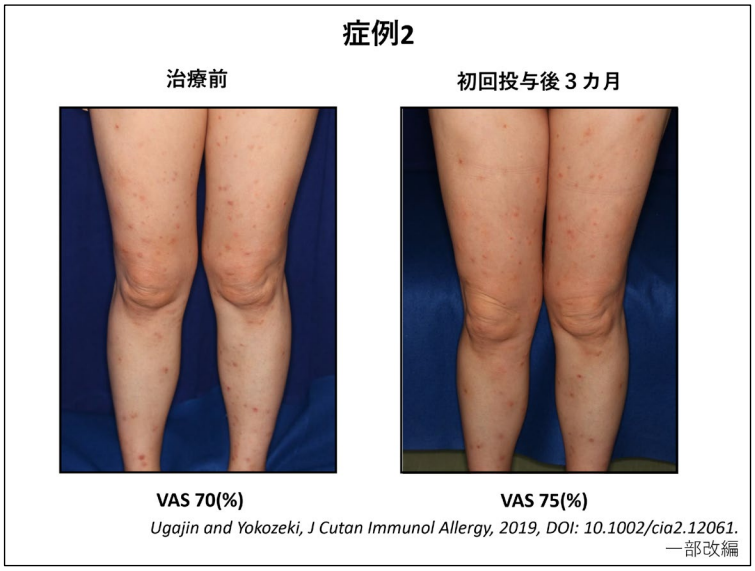


検討した一部の症例をお示します。症例１。47 歳男性。初診の 1 年前、禁煙補助薬の内服を開始したところ、痒みを伴う紅斑が出現。近医にて薬疹が疑われ、同剤を中止。ステロイド内服し軽快するも、ステロイド減量中に再燃し、精査・加療目的にて当科紹介受診となった患者です。体幹・四肢には蕁麻疹様の丘疹、浮腫性の紅斑を認めました。血中総 IgE 値は 192 IU/ml でした。病理組織所見（上腕丘疹）では真皮上層の血管周囲に好酸球と好塩基球を混じる炎症細胞浸潤を認めます。多形慢性痒疹の難治例と診断し、オマリズマブを投与したところ、初回投与 2 週間で皮疹は消退傾向を認め、3 か月後には完全に消退していました。VAS スコアも、治療前 80%から治療後 5%に著明に改善を認めました。



症例２。48 歳女性。初診の 5 年前より四肢に痒みを伴う丘疹が出現。近医皮膚科にてステロイド外用・内服するも改善なく、精査・加療依頼にて当科紹介受診となった患者です。四肢には、頂部にびらん・痂皮を伴う痒疹結節が多発していました。血中総 IgE 値は 66

IU/ml でした。病理組織所見（下肢結節）では過角化、表皮の肥厚、真皮内の血管周囲には好酸球・好塩基球を混じる密な細胞浸潤を認めました。結節性痒疹の難治例と診断し、オマリズマブの投与を行いましたが、3 回の投与後、皮疹の改善は得られませんでした。VAS スコアは、投与前 70 %、投与後 75 %と改善はありませんでした。全症例での治療効果のまとめですが、結節性痒疹は 2 症例で検討をおこないましたが、治療効果は認められませんでした。亜急性痒疹は 1 例で検討をおこない、治療効果は mild でした。多形慢性痒疹は 6 例で検討を行い、うち 4 例の治療効果は high、1 例は moderate、1 例は mild でした。また一部の症例では、オマリズマブの投与後 10 日から 2 週間で治療効果の発現を認め、好塩基球が病態に関与する可能性が考えられました。



まとめ

最後に、本セミナーのまとめをお話します。慢性痒疹は、時に既存治療に抵抗性を示し、治療に難渋することもある疾患です。当科では慢性痒疹の病態における好塩基球の関与に着目し、難治例 9 例で抗 IgE 抗体療法を行いました。全症例で病変部への好塩基球浸潤を認めましたが、抗 IgE 抗体療法の治療効果は、病型により異なる傾向にありました。結節性痒疹は治療効果がなく、亜急性痒疹では mild な治療効果にとどまりましたが、多形慢性痒疹では 6 例中 4 例で高い治療効果を認めました。以上になります。ご清聴をありがとうございました。