

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2011年8月11日放送

第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会②

シンポジウム4「蕁麻疹の秘められた本質に迫る」から

## 「ウイルス/マイコプラズマ感染症と蕁麻疹」

杏林大学大学院 皮膚科教授  
塩原 哲夫

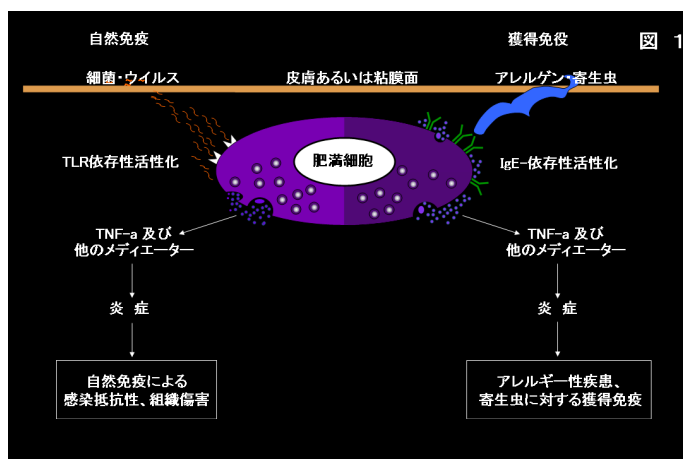
### はじめに

蕁麻疹の原因と言え、多くの人が何らかの抗原に対するアレルギーを考えることでしょう。しかし、蕁麻疹の多く(70-95%)は原因不明で、その多くは対症療法のみで軽快します。生まれてから一度も蕁麻疹を生じたことのない人は殆どいないことを考えると、蕁麻疹というのは生体にとって本当に悪い反応なのだろうか?という疑問がわいてきます。生体にとって好ましくないものが侵入した時、それを効率的に排除する手段なのではないだろうかという想像も出来るように思います。実際、湿疹と違って蕁麻疹の多くは何の跡形も残さず治ります。蕁麻疹を生体防御の最も効率的な方法と考えると、もしかしたら生体は体内に侵入した病原体、異物を蕁麻疹という手段を用いて排除しているのかもしれない。今日のお話はそういう立場にたって、ウイルス(あるいは)マイコプラズマが蕁麻疹の原因となっている場合が少なくないことをお示ししたいと思います。

### 自然免疫と蕁麻疹

肥満細胞の活性化に必要な刺激として、Fc $\gamma$ RI を介した IgE 依存性の経路が良く知られていますが、これのみが唯一の経路ではありません。肥満細胞は温熱刺激や器械的刺激など物理的的刺激によっても、抗原非特異的に活性化されることは広く知られています。とくに最近、自然免疫担当細胞としての肥満細胞の役割が注目されており、Toll-like receptor (TLR) を介した刺激により TNF- $\alpha$  を始めとした様々なサイトカインを産生し、感染に対する生体防御の一翼を担っている(図1)ことが明らかになってきま

した。つまり、従来から研究されてきた IgE/Fc $\cdot$ RI を介した活性化経路は、肥満細胞活性化の一面に過ぎず、むしろ生体防御の見地からすると、感染に対する防御こそ肥満細胞の機能の中心的な役割である可能性も出てきたのです。この一連の研究は、肥満細胞は何もアレルギーを起こすために存在しているのではなく、病原体により活性化されることにより病原体を効率良く排除する役割を果たしている可能性を明らかにしています。以上の事実は、蕁麻疹の生ずる原因としての感染(とくにウイルス感染)に我々はもう少し注目すべきことを示しているように思います。実際、IgE が発見される以前には、蕁麻疹の原因の多くは感染であると信じられていたのです。そこで、今日のお話では、どのようなウイルス感染が蕁麻疹の原因になるのか(表1)について、具体的な症例を示しながら学んでいきたいと思っています。



病原体により活性化されることにより病原体を効率良く排除する役割を果たしている可能性を明らかにしています。以上の事実は、蕁麻疹の生ずる原因としての感染(とくにウイルス感染)に我々はもう少し注目すべきことを示しているように思います。実際、IgE が発見される以前には、蕁麻疹の原因の多くは感染であると信じられていたのです。そこで、今日のお話では、どのようなウイルス感染が蕁麻疹の原因になるのか(表1)について、具体的な症例を示しながら学んでいきたいと思っています。

表 1

蕁麻疹を伴うウイルス感染

1. HAV (HHV?)
2. HCV
3. Parvovirus B19
4. HIV
5. CMV
6. EBV

### EB ウイルスと蕁麻疹

EB ウイルスは自己免疫疾患やリンパ腫の原因として注目されていますが、蕁麻疹の原因にもなり得るのです。この症例は初診の5日前から37 $^{\circ}$ C前後の微熱を認め、その3日後位から全身に膨疹を生ずるようになりました。膨疹は朝軽快し夜著明になり地図状を呈するとのことでした。この時倦怠感を訴えたため各種検査を行いました。治療としては型通りの抗アレルギー剤を投与したところ、1週間後の診察時には多少の倦怠感のみが残ったものの膨疹はすっかり軽快していました。ここまで

急性蕁麻疹における白血球の推移 表2A

症例: 30/F

	初診時 (皮疹出現3日目)	1週後 (皮疹認めず)	2週後	3週後
WBC	8,000	6,900	3,500	3,900
Band.	6.5(520)	5.0(345)	4.0(140)	2.0(78)
Seg.	11.5(920)	11.5(794)	24.5(858)	38.5(1,501)
Eos.	0	1.0	0.5	0.5
Bas.	1.0	0	0.5	0
Mon.	2.0	9.0(621)	5.0(175)	6.0(234)
Lym.	26.0(2,080)	13.5(932)	20.0(700)	53.0(2,067)
Aty-lym.	53.0(4,240)	60.0(4,140)	45.5(1,593)	0

なら通常の蕁麻疹と何ら変わる  
ところがないように見えます。し  
かし、この時の検査成績を見て驚  
いてしまったのです。表2に示す  
ように何と異型リンパ球が 53%  
を占め、EB ウイルス抗体価で IgM  
が陽性となったのです。つまりこ  
の症例は EB ウイルスによる伝染  
性単核球症に伴って発症した急  
性蕁麻疹だったのです。結局、こ

ウイルス抗体価の推移 (30/F) 表2B

	6/30	8/4	9/18	12/11	2/7	3/16
EBV VCA IgM	40	—	<10	<10	<10	—
VCA IgG	160	—	320	320	160	—
EBNA	<10	—	<10	<10	<10	—
CMV IgM	0.76	—	—	—	—	—
IgG	<2.0	<2.0	—	<2.0	<2.0	<2.0
CF	<4	—	—	—	<4	<4
HHV-6 IgM	<10	—	—	—	—	—
IgG	640	640	640	640	640	—
HHV-7 IgG	—	—	160	—	—	—
Parvo B19 IgG	<1.0	<1.0	—	—	<1.0	<1.0
Rubella IgM	0.16	—	—	—	—	—
IgG	127.0	—	—	100.0	—	114.0
HI	512	512	—	512	512	256
CF	8	—	—	—	<4	4

この症例はその後も各種ウイルス検査を行いつつ9ヶ月後まで経過をみましたが、蕁麻疹を生じたのは初診の時だけで、これだけの異常データがありながら、経過中自覚症としては軽度の倦怠感だけだったのです。つまり、この症例はこれだけの検査をしたのでEB ウイルス感染症による蕁麻疹と判明したけれど、通常の外来診療では単なる特発性蕁麻疹と片付けられかねなかった症例といえるのです。

### パルボウイルス B19 と蕁麻疹

次の症例は、初診の8日前にハワイに行き、その2日後より上肢に痒痒性皮疹を生じたことを訴えて来院しました。受診時にはごく軽度の手の腫れがあっただけでしたが、夜になるとさらに手の腫れが著明になり痒くなるとの訴えでした。この経過で注目したのは、ハワイ旅行という点と、夜になると生じてくる手の腫れに加えて、関節痛だったのです。この3つのポイントは、この症例がパルボウイルス B19 感染症である可能性を示しています。パルボウイルス B19 感染症は伝染性紅斑、俗にリンゴ病といわれ、頬部の発赤のみが注目されていますが、それは小児に認められる症状であり、成人ではむしろ認められないことの方が多いのです。夜になると痒みのある腫れを手足に生ずるとするのはパルボウイルス B19 感染症の際に特徴的にみられる症状であり、関節痛を伴っていることもこの可能性を強く示唆しました。

### C 型肝炎と蕁麻疹

C 型肝炎ウイルス (HCV) と蕁麻疹との関連は以前より指摘されています。しかし、蕁麻疹を生ずる症例は、HCV 感染患者の一部にしか過ぎません。この症例は初診の4日前に歯科治療後、眼瞼、舌に腫脹を生じ、翌日から全身に膨疹を生ずるようになったとの訴えで来院されました。全身の著明な膨疹であり既に他院でステロイドが少量投与されていたこともあり、ステロイドを使わなければ抑えられないようにも思われました。しかし、彼女の既往歴がそれを思い止まらせたのです。彼女は28歳時に胃潰瘍の手術をし、その際輸血を受けていました。その後より歯科治療のたびに内服する鎮痛解熱剤に

より蕁麻疹を生ずるようになったというのです。この経過を考えると、輸血の際に HCV 感染を受けたのかもしれないという可能性が考えられたのです。今回も同様の膨疹であり、それだけを考えればアスピリン蕁麻疹という診断も出来るかもしれませんが、しかし、それが輸血後から生じていることを考えれば HCV 感染を疑う必要があるのです。HCV 感染が基盤にあると考えればステロイド投与は好ましくありません。この症例は症状の激烈さにもかかわらず抗アレルギー剤のみしか処方しませんでした。3 日間のみ著明であっただけでその後蕁麻疹は著明に軽快しました。

この症例の検査データ(表 3) を見ても白血球が多いこと位で取り立てて異常がないように見えます。この白血球の増多は蕁麻疹の際に良く見られる所見です。この所見はしばしば細菌感染が関与している証拠と見なされがちですが、それは正しくありません。多くの蕁麻疹でみられる白血球増多は膨疹を全身に生じた結果、と考えると良いのです。つまり、血管から液体成分がどんどん皮膚の間質に出ているわけで、このような状態は血液中の血球成分の増多、ことに白血球成分の増多を招くのです。白血球の増加は、膨疹の程度とある程度と比例すると考えると良いのです。

以上述べてきたウイルス感染に伴う蕁麻疹を見逃さないためのポイントを、まとめてみましょう。まず第一に、白血球の核の左方移動や異型リンパ球の出現は、ウイルス性を考えさせる特徴的な所見と言えます。しかもその異型リンパ球出現のピークは、しばしば肝障害に先行するのが特徴なのです。リンパ球の分画をさらに細かく調べてみると、しばしば CD4/8 比が逆転することもウイルス感染の特徴と言えます。蕁麻疹の出現時期を良く調べて見ると、感染から 2 週間程たった時期、すなわちウイルスに対する抗体の出現時期に一致して出現しやすい傾向にあるようです。

ウイルス感染に伴う蕁麻疹の多くは自然に消退する傾向が強い、という共通点があります。しかし、これはあくまでステロイドを使わなかった場合です。こういう症例にステロイドの全身投与をしてしまうと極めて難治になるだけでなく、長期化してしまう傾向があるため、極力ステロイドは使うべきではないと思います。同じ免疫抑制剤であってもシクロスポリンはウイルス感染の場合にも使えるのではないかと考えています。

ウイルス感染に伴う蕁麻疹の多くは自然に消退する傾向が強い、という共通点があります。しかし、これはあくまでステロイドを使わなかった場合です。こういう症例にステロイドの全身投与をしてしまうと極めて難治になるだけでなく、長期化してしまう傾向があるため、極力ステロイドは使うべきではないと思います。同じ免疫抑制剤であってもシクロスポリンはウイルス感染の場合にも使えるのではないかと考えています。

### マイコプラズマと蕁麻疹

一般に、マイコプラズマ感染は、必ず呼吸器症状を伴うと考えられています。しかし、マイコプラズマ感染に伴って生じた蕁麻疹の場合、呼吸器症状を伴わないことが少なく

急性蕁麻疹における白血球の推移 表 3

症例: 64/F

	初診時 (皮疹出現4日目)	3日後 (皮疹軽快時)	1ヶ月後 (皮疹認めず)
WBC	9,200	5,400	3,900
Seg.	72.3 (6,651)	64.9 (3,504)	62.0 (2,418)
Eos.	0.6	0.9	3.4
Bas.	0.4	1.0	1.0
Mon.	9.1 (837)	9.2 (497)	8.5 (332)
Lym.	17.6 (1,619)	24.0 (1,296)	25.1 (979)

ないのです。一般的にマイコプラズマ感染に伴って生じやすいのは多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群であり、この場合には紅斑の形をとることが多いようです。しかし、蕁麻疹の形で発症することもあり、その場合ウイルス性のものより長期化する傾向があります。マイコプラズマ感染は喘息の誘因にもなります。それでは何故マイコプラズマ感染は、このようなアレルギー反応を起こしやすいのでしょうか？ 我々の研究によると、マイコプラズマ感染は免疫反応を抑制する作用を持つ regulatory T cell(いわゆる Treg)の機能を長期にわたって抑制してしまうからなのです。つまりマイコプラズマ感染を受けた個体では、Treg の機能低下のために、投与された薬剤や身のまわりのアレルゲンに対し極めてアレルギー反応を起こしやすい状況になってしまうようなのです。

### おわりに

蕁麻疹はアレルギー性疾患という思い込みが医師の方にもあるため、不必要なアレルギー検査をしがちになります。しかし、その気になって調べてみると、ウイルスやマイコプラズマ感染に伴って生じていると思われる蕁麻疹は決して少なくないのです。感染に伴って生じた蕁麻疹と診断すれば、その場合の蕁麻疹は病原体を排除するための一種の生体防御反応と捉えられることが出来るように思います。