

マルホ皮膚科セミナー

2024年2月12日放送

「第39回日本臨床皮膚科医会 ①

シンポジウム1-2 蕁麻疹様の皮疹を呈する皮膚疾患」

埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科
教授 福田 知雄

はじめに

蕁麻疹は、膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出没する疾患で、多くは痒みを伴います。そして、通常の蕁麻疹に合併して、あるいは単独に、皮膚や粘膜の深い所を中心とした限局性の浮腫を特に血管性浮腫と呼びます。蕁麻疹の紅斑・膨疹・痒みは、通常24時間以内に消退しますが、血管性浮腫の皮疹は2、3日持続します。

蕁麻疹には色々な病型・種類があります。それらの中で圧倒的に多いのが原因の特定できない特発性蕁麻疹で、次に特定刺激あるいは負荷により皮疹を誘発する刺激誘発型の蕁麻疹がそれに続き、更に頻度の低い病型と

表1 蕁麻疹の主たる病型

I. 特発性の蕁麻疹 spontaneous urticaria

1. 急性蕁麻疹 acute spontaneous urticaria (発症後6週間以内)
2. 慢性蕁麻疹 chronic spontaneous urticaria (発症後6週間以上)

II. 刺激誘発型の蕁麻疹 (特定刺激ないし負荷により皮疹を誘発することができる蕁麻疹) inducible urticaria

1. アレルギー性の蕁麻疹 allergic urticaria
2. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー FDEIA
3. 非アレルギー性の蕁麻疹 non-allergic urticaria
4. アスピリン蕁麻疹 (不耐症による蕁麻疹) aspirin-induced urticaria (urticaria due to intolerance)
5. 物理性蕁麻疹 physical urticaria (機械性蕁麻疹 mechanical urticaria、寒冷蕁麻疹 cold urticaria、日光蕁麻疹 solar urticaria、温熱蕁麻疹 heat urticaria、遅延性圧蕁麻疹 delayed pressure urticaria、水蕁麻疹 aquagenic urticaria)
6. コリン性蕁麻疹 cholinergic urticaria
7. 接触蕁麻疹 contact urticaria

III. 血管性浮腫 angioedema

1. 特発性の血管性浮腫 idiopathic angioedema
2. 刺激誘発型の血管性浮腫 inducible angioedema (振動血管性浮腫 vibratory angioedema を含む)
3. ブラジキニン起因性の血管性浮腫 bradykinin mediated angioedema
4. 遺伝性血管性浮腫 hereditary angioedema (HAE)

IV. 蕁麻疹関連疾患 urticaria associated diseases

1. 蕁麻疹様血管炎 urticarial vasculitis
2. 色素性蕁麻疹 urticaria pigmentosa
3. Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群

して血管性浮腫、蕁麻疹関連疾患がそれらに続きます。

第 39 回日本臨床皮膚科医会総会・学術集会のシンポジウム 1 『治らない蕁麻疹をどう扱うか?』において、「蕁麻疹様の皮疹を呈する皮膚疾患」の講演を行いました。その中で、①蕁麻疹様血管炎、②色素性蕁麻疹、③遺伝性血管性浮腫の 3 疾患を取り上げましたので、本日はその概要をお話します。

本題に入る前に、蕁麻疹の病型分類を理解しましょう。蕁麻疹の病型の中で臨床の現場で遭遇する機会が圧倒的に多いのは、原因の特定できない“特発性蕁麻疹”で、その持続期間が 6 週間以内か以上かで急性と慢性に分けられます。そして、特定刺激あるいは負荷により皮疹を誘発する蕁麻疹が“刺激誘発型の蕁麻疹”で、①アレルギー性の蕁麻疹、②食物依存性運動誘発アナフィラキシー、③非アレルギー性の蕁麻疹、④アスピリン蕁麻疹、⑤物理性蕁麻疹、⑥コリン性蕁麻疹、⑦接触蕁麻疹に分けられます。

“血管性浮腫”は、ヒスタミンに起因するものとブラジキニンに起因するものに大別されます。更にヒスタミンに起因するものは特発性の血管性浮腫と刺激誘発型の血管性浮腫に分けられ、ブラジキニンに起因する血管性浮腫も、薬剤もしくは基礎疾患による血管性浮腫と遺伝子の異常による遺伝性血管性浮腫に分けられます。

表2 蕁麻疹の病型と検査

病型	検査の目的と内容
Ⅲ. 血管性浮腫	
すべての血管性浮腫	病型の確定、原因・増悪・背景因子の検索 通常（特発性、刺激誘発性）の蕁麻疹に準じ、病歴から考えられる病型に応じて検索する。 表在性の蕁麻疹の合併がなく、C1-INH不全が疑われる場合は、補体C3、 C4 、CH50、 C1-INH活性 などを測定する。
Ⅳ. 蕁麻疹関連疾患	
蕁麻疹様血管炎	診断の確定 血液検査（CRP上昇、補体低下、末梢白血球数増加など）と 皮疹部の生検による血管炎の確認
色素性蕁麻疹	診断の確定 皮疹部の擦過（グリジ徴候） 皮疹部の生検によるマスト細胞の過剰な集簇の確認
Schnitzler症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群	診断の確定 血液検査（CRP上昇、単クローン性IgG・IgM増多、末梢白血球数増加など）、皮疹部の生検、骨異常の確認、遺伝子検査など

秀 道広ほか：蕁麻疹診療ガイドライン2018。日皮会誌129：2503-2624，2018。より引用改変

“蕁麻疹関連疾患”は特殊な蕁麻疹であり、これらの中に、①蕁麻疹様血管炎、②色素性蕁麻疹、③Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群が含まれます。

蕁麻疹様血管炎

本題の一つ目、蕁麻疹様血管炎の話に移ります。短時間で出没を繰り返す通常型の蕁麻疹に対し、24 時間以上の長時間個疹が持続する蕁麻疹を蕁麻疹様紅斑と言います。蕁麻疹様紅斑は通常の蕁麻疹の 5～20%と出現頻度は少なく、種々の基礎疾患と関連することが知られています。

蕁麻疹様血管炎は、蕁麻疹様紅斑を主症状とし、組織学的に白血球破碎性血管炎が証明される皮膚血管炎の一型で、蕁麻疹様紅斑全体の 10～20%程度を占めています。基礎疾患

に続発する続発性蕁麻疹様血管炎と、特発性蕁麻疹様血管炎が存在し、続発性蕁麻疹様血管炎の基礎疾患としては、膠原病、感染症、薬剤アレルギー、血液疾患、悪性腫瘍などが挙げられています。症状は、数日間続く蕁麻疹様紅斑が繰り返され、紅斑内に点状または斑状の紫斑を認め、通常蕁麻疹が跡を残さないのに対し、色素沈着や落屑を残します。自覚症状として痒みがあるとは限らず、ピリピリとした痛みや灼熱感を感じることがあります。

治療は、軽症例では抗ヒスタミン薬、ジアフェニルスルホン、コルヒチンなどが用いられ、重症例では副腎皮質ステロイドの全身投与が第一選択となっています。

色素性蕁麻疹

本題の二つ目、**色素性蕁麻疹**の話に移ります。皮膚肥満細胞症は、①maculopapular cutaneous mastocytosis、②diffuse cutaneous mastocytosis、③mastocytoma（肥満細胞腫）の3型に分類され、①の maculopapular cutaneous mastocytosis が色素性蕁麻疹に相当する病型で、淡褐色の斑状の皮疹が多発する、皮膚肥満細胞症の中で最も頻度が高い病型になります。

色素性蕁麻疹には、皮膚型（65%）と全身型（35%）があり、また、発症時期により小児型と成人型に分けられます。小児型の多くは皮膚型で、成長とともに自然消退することが多いものの、消退するまでは入浴や運動などの刺激により発赤、膨疹が出現し、アナフィラキシーを来すこともあるため、過度の運動を避ける、急激な温度変化に注意するなどの生活指導が必要であり、症例により抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬の内服、アナフィラキシーの危険性のある患者ではエピペン®（アドレナリン）を携帯させることが必要となります。一方、成人型は全身型が多いとされ、肝脾腫やリンパ腫、骨浸潤や消化器病変がみられることがあるため、全身精査が必要です。

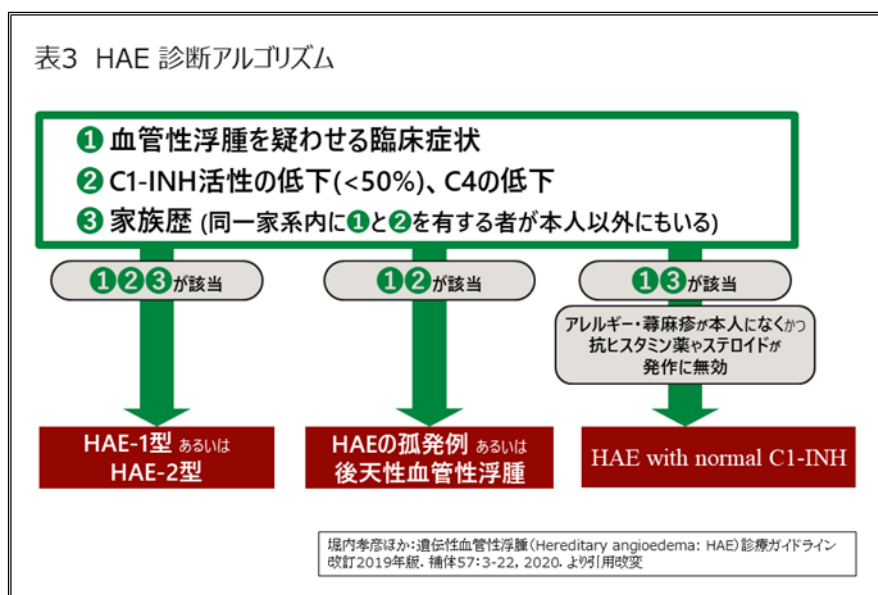
Diffuse cutaneous mastocytosis は、小児皮膚肥満細胞症の2~8%を占め、多くは生後6カ月までに発症します。一般的には予後良好な病型で、多くは他臓器病変を伴わず、皮膚病変も思春期までに消退します。しかしながら、アナフィラキシーを起こした症例、全身型肥満細胞症への移行により不幸な転帰を辿った症例の報告もあるため、注意は必要です。

遺伝性血管性浮腫

本題の三つ目、遺伝性血管性浮腫の話に移ります。遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema: 以下、HAE）は、C1インヒビター（C1-INH）遺伝子（*SERPINC1*）の異常による遺伝性疾患で、皮膚、咽頭、喉頭、消化管などに発作性に浮腫を繰り返すことを特徴とします。遺伝形式の多くは常染色体優性遺伝ですが、25%は孤発例で、必ずしも家族歴があるとは限らず、約5万人に1人の発症という希少性から見逃されやすく、初発症状の出現から診断に至るまでの期間が15年以上との報告もあります。

初発症状は学童期～思春期に皮下浮腫として現れます。部位は四肢、顔面、陰部、体幹と様々で、浮腫は24時間をピークに72時間ほどで消退します。HAEの浮腫を引き起こすメディエーターはブラジキニンで、肥満細胞を介さないため通常は蕁麻疹を伴いません。腸管浮腫では腹痛、嘔気、下痢などを生じ、原因不明の急性腹症として誤診から開腹手術に至ることがあります。HAEの診断未確定の

表3 HAE 診断アルゴリズム



喉頭浮腫では気道閉塞から窒息、致命的経過を辿る確率が高くなるとの報告があります。重症になりやすい腸管浮腫と喉頭浮腫には特に注意が必要です。発作の誘因は、外傷、外科治療、精神的ストレス、感染、月経、食事、薬剤などが知られていますが、些細な刺激で発作が起こるため、いつ発作が起こるか予測困難なこともHAEの疾患コントロールを難しくしている一因になっています。

HAEの病型は、C1-INHの濃度の低下があるものをHAE-1型、C1-INH濃度は正常ながら活性が低下しているものをHAE-2型、C1-INH濃度、活性ともに正常なHAE with normal C1-INH (HAE-3型)の3型に分類されており、HAE-1型、2型が大多数を占めています。HAEの1～3型は類似の臨床症状を呈するため、視診のみで鑑別はできず、鑑別には補体C4とC1-INH濃度や活性の測定、時に遺伝子検査が必要になります。HAE-1型、2型では、発作時・非発作時ともに血清C4が基準値以下に下がり、特に発作時に低下することが知られています。

HAEの治療は、急性発作時のオンデマンド治療、発作の誘発が予想される手術や検査などに際しての短期予防、発作頻度を減らす目的の長期予防の三本柱となっています。2021年4月以降に、それまで無かった長期予防薬が3剤次々に上市され、HAEの治療環境が大幅に改善されてきました。

HAEは発作早期に治療を開始することで症状の重症化を防ぐことができるため、患者自身に自分の初期症状を把握させ、重症化の危険性を認識させた上で、発作時に速やかな行動がとれるように患者教育、指導をする必要があります。具体的には、自己注射薬の常備、携帯を指示し、不意の発作時に速やかに自己注射ができるようにしておきます。そして、必要時には躊躇うことなく病院を受診することができるように、普段からしっかりと信頼関係を築いておくことが重要です。

表4 本邦でHAEに保険適用のある薬剤一覧

	発売開始1990年9月	発売開始2018年11月	発売開始2021年4月	発売開始2022年5月	発売開始2022年11月
	ペリナート®P静注用	イカチバント酢酸塩皮下注	ペロトラルスタット塩酸塩カプセル	ラナデルマブ（遺伝子組換え）皮下注	ペリナート®皮下注用
薬効分類	血漿分画製剤 (乾燥凍結人C1-インアクチベーター製剤)	遺伝性血管性浮腫(HAE)治療用選択的ブラジキニン ₂ 受容体ブロッカー	遺伝性血管性浮腫発作抑制用血漿カリクレイン阻害剤	遺伝性血管性浮腫発作抑制用血漿カリクレイン阻害剤(ヒト完全モノクローナル抗体)	血漿分画製剤(乾燥凍結人C1-インアクチベーター製剤)
効能又は効果	・遺伝性血管性浮腫の急性発作 ・保眠を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
用法及び用量	本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。 ・遺伝性血管性浮腫の急性発作 通常、成人には1,000～1,500国際単位を投与する。本剤投与後、数時間以内に効果の発現が認められないか、あるいは、不十分な場合には、500～1,000国際単位を追加投与する。また、24時間後でも症状の改善が不十分な場合には、その症状に応じて繰り返し投与する。 ・保眠を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制 通常、成人には保眠を伴う処置前の6時間以内に1,000～1,500国際単位を投与する。	通常、成人にはイカチバントとして1回30mgを皮下注射する。 通常、2歳以上の小児には体重に応じてイカチバントとして1回10～30mgを皮下注射する。 効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔をおいて同用量を追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。	通常、成人及び12歳以上の小児には、ペロトラルスタットとして150mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。	通常、成人及び12歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを2週間隔で皮下注射する。 なお、確率的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回300mgを4週間隔で皮下注射することもできる。	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。 通常、1回体重1kg当たり60国際単位を週2回投与する。
作用機序	HAE I 型/II 型患者では、「C1-INH」が欠損または機能障害を起こしているため、C1-INHを補充し、ブラジキニン産生に関わるすべてのカスケードの活性化を抑制する。	ブラジキニン ₂ 受容体に選択的に結合し、ブラジキニンによる血管拡張や血管透過性の亢進を抑制する。	血漿カリクレインを阻害し、高分子キノーゲンの開裂によるブラジキニンの生成を阻害する。	血漿カリクレインを阻害し、高分子キノーゲンの開裂によるブラジキニンの生成を阻害する。	HAE I 型/II 型患者では、「C1-INH」が欠損または機能障害を起こしているため、C1-INHを補充し、ブラジキニン産生に関わるすべてのカスケードの活性化を抑制する。

各種製品添付文書より作成

おわりに

「蕁麻疹様の皮疹を呈する皮膚疾患」の代表として、①蕁麻疹様血管炎、②色素性蕁麻疹、③遺伝性血管性浮腫の3疾患を取り上げ、その特徴を纏めてみました。蕁麻疹は皮膚科医にとってポピュラーな疾患ですが、時に診断が難しく、治療にも難渋することがあります。この放送内容が、聴講された先生方の一助になれば幸いです。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/