

<特集「アレルギー性疾患—最近の話題—」>

アレルギー性皮膚疾患

—最近の話題—

益田 浩司, 加藤 則人

京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学*

The Topics of the Allergic Skin Disease

Koji Masuda and Norito Katoh

Department of Dermatology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

皮膚科で扱うアレルギー性疾患は多岐にわたるが、その中で代表的なアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹について、最近の話題を中心に説明した。アトピー性皮膚炎では、表皮のバリア関連蛋白であるフィラグリンの遺伝子変異がADの重要な発症因子であることが示された。日本人においてはアトピー性皮膚患者の少なくとも27%では、フィラグリン遺伝子変異がその発症因子となっていることが明らかにされた。接触皮膚炎では、2009年に日本皮膚科学会より接触皮膚炎診療ガイドラインが作成された。これは標準的な検査および治療と、多くの原因物質についての詳細な解説よりなり、日常診療において活用しやすく構成されている。本稿では最近注目されているアレルギー性接触皮膚炎の原因物質およびそれらによる臨床症状について述べた。蕁麻疹についても、2005年に日本皮膚科学会より「蕁麻疹・血管浮腫の治療ガイドライン」が発表されており、また近々改定がなされる予定である。この分類では、直接的原因を明らかにできない特発性蕁麻疹、特定刺激により皮疹を誘発できる蕁麻疹、特殊な蕁麻疹または蕁麻疹類似疾患、の3つに大別され、それぞれ治療方針が決定されている。

キーワード：アトピー性皮膚、フィラグリン、接触皮膚炎、蕁麻疹。

Abstract

There are many dermatoses caused by some kind of allergy. We focus on three dermatoses. Atopic dermatitis is a common, inflammatory skin disease that typically runs a chronic course of flares and remissions. Nowadays, mutations in the barrier protein filaggrin are considered as one of the cause of atopic dermatitis. Contact dermatitis is a T cell-mediated immune reaction that occurs after epicutaneous sensitization and challenge with reactive haptens. Here, we introduce some interesting cases which reported recently. Urticaria is a common clinical disorder, pathophysiology based on mediators release from mast cells, predominantly histamine. We elucidate the guide line of urticaria which was made by Japanese Dermatological Association.

Key Words: Atopic dermatitis, Filaggrin, Contact dermatitis, Urticaria.

はじめに

皮膚科で扱うアレルギー性疾患は多岐にわたる。その中でも最近話題となっているいくつかの疾患について以下に解説する。

アトピー性皮膚炎 (AD)

ADは非常に頻度の高い慢性の炎症性皮膚疾患であり、特に先進国では小児の約15~20%に認められる。ADは単一の病因によっておこる疾患ではなくその発症要因としてアレルギー、Th1/Th2細胞のアンバランスに基づくサイトカイン環境の異常やバリア機能障害など多様な病因、増悪因子の関与が考えられていたが、家族性に発症することが多いことから遺伝的要因の発症への関与が以前から指摘されてきた。

その中でも近年では、角層のバリア機能障害についての研究が進んでいる。2006年、英国人で表皮のバリア関連蛋白であるフィラグリンの遺伝子変異がADの重要な発症因子であることが示された¹⁾。フィラグリンとは、filament aggregating proteinの下線部から作られた造語であり、表皮角化細胞の顆粒層の顆粒内に存在する。フィラグリンは表皮角化細胞に存在するケラチンを束ねることにより角層構造を強固に保つのみならず、さらなる分解産物は天然保湿因子として角質水分保持として、皮膚バリア機能の維持に重要な役割を果たす。2007年秋山らは日本人においてフィラグリン遺伝子変異を同定し、それらが日本人でもADの重大な発症因子であることを示した²⁾。その後も彼らはさらに日本人のフィラグリン遺伝子変異を網羅的に同定し、日本人AD患者の少なくとも27%では、フィラグリン遺伝子変異がその発症因子となっていることを明らかにした³⁾。興味深いことに、フィラグリンの遺伝子変異は人種間で大きな差異があり、日本人における変異と欧州人における変異との間にはほとんど同一のものがみられない。また、ADのみにとどまらず、気管

支喘息、アレルギー性鼻炎、金属アレルギー、手湿疹の患者においても、健常人と比べてフィラグリン遺伝子が有意に高く認められることが報告された⁴⁾。フィラグリンは表皮角化細胞と口腔や咽頭の上皮細胞に発現するが、気道上皮には認められないことより、皮膚バリア機能の破壊による抗原暴露による感作が気管支喘息を含めたほかのアレルギー疾患の原因にもなりうる可能性があり興味深い。今後、世界各国でそれぞれの民族に固有のフィラグリン遺伝子変異のスペクトラムが明らかになることにより、ADの要因としてのフィラグリン遺伝子変異解析がさらに進むことが期待される。

接触皮膚炎

接触皮膚炎は皮膚に外来性の物質が付着して生じる炎症であり、大きく刺激性とアレルギー性に分類される。2009年に日本皮膚科学会より接触皮膚炎診療ガイドラインが作成された⁵⁾。これは標準的な検査および治療と、多くの原因物質についての詳細な解説よりなり、日常診療において活用しやすく構成されている。(図1, 2)

次に最近注目されているアレルギー性接触皮膚炎の原因物質およびそれらによる臨床症状について概説する。

1. 家庭用品による皮膚炎の原因物質

家庭用品による接触皮膚炎はその使用状況(接触時間、温度、発汗など)によりアレルゲンの溶出量や皮膚からの吸収量が異なり、その結果接触部位の症状の重症度も患者により異なる。近年の家庭用品における抗菌・防ダニ物質の使用増加により、報告例がみられるようになった。その一つとして、防かび剤で、ポリ塩化ビニルの抗菌加工に用いられる2,3,5,6-テトラクロロ-4-ピリジンがあげられる⁶⁾。中でもデスクマットによるものが多く、前腕伸側や手尺側に境界明瞭な皮膚炎がみられる。そのほかにはヘルメットベルトや合成皮革に使用された

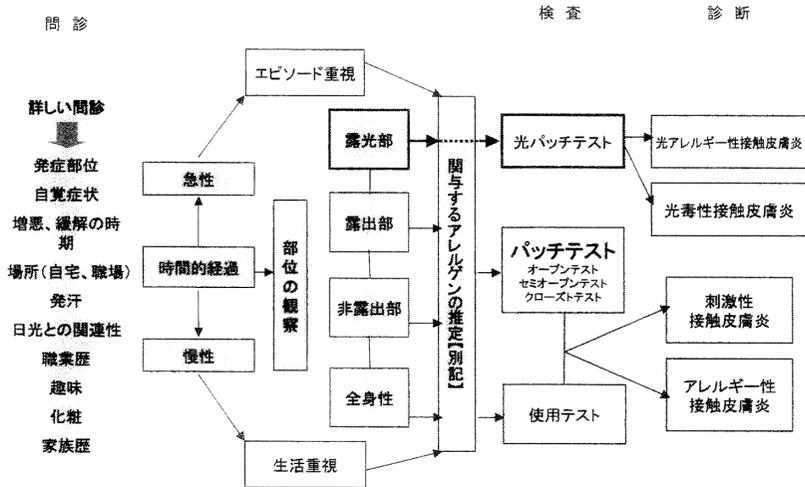


図1 接触皮膚炎の診断手順
文献5より引用

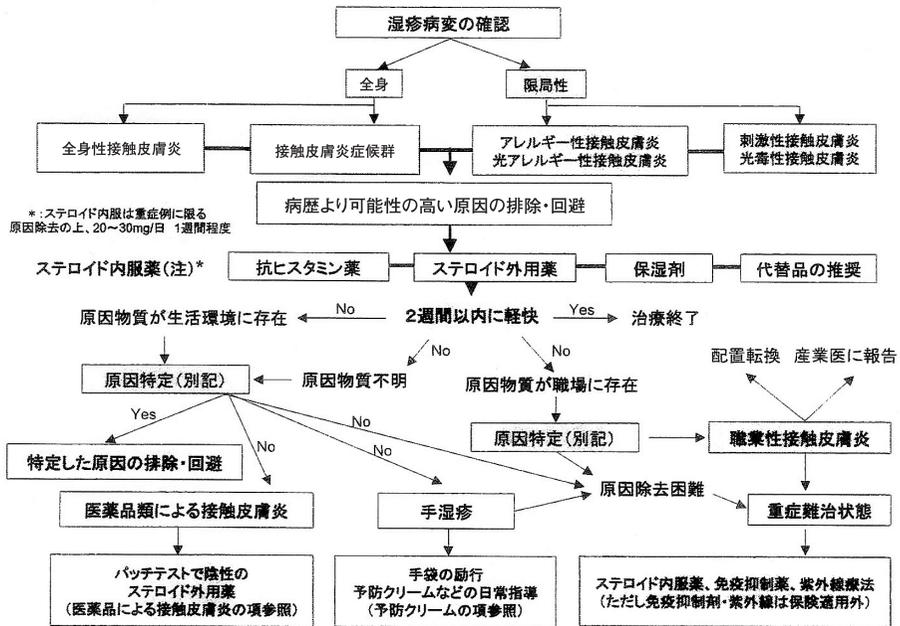


図2 接触皮膚炎治療アルゴリズム
文献5より引用

同薬剤による頭部の皮膚炎が報告されている⁷⁾。いずれも夏季に発症しており、発汗による抗菌物質の溶出が発症に関与していると考えられる。また、最近では敷布団の綿布に使用された衛生加工剤中のセバシン酸ジブチルにより、敷

布団が長時間接触する背部やパジャマから露出した四肢に強い掻痒を伴う紅斑が生じた例も報告されている⁸⁾。

2. 化粧品中の新しい原因物質

化粧品による接触皮膚炎の原因としては、古

くから香料，色素，基材に含まれるラノリンやセタノール，パラベンなどの防腐剤，光アレルギー接触皮膚炎の原因として para-amino-benzoic acid などが知られている。近年では美容に対する関心が高まり，サンスクリーン剤やアンチエイジング化粧品，美白化粧品の使用が増加している。美白剤の接触皮膚炎ではヒドロキノンやアルブチンによる紅斑や⁹⁾，コウジ酸による皮膚炎が報告されており，今後これらによる接触皮膚炎が増加することが予想される。

植物性染毛剤として使用されるヘナは Lawsonia という灌木の茎や葉を乾燥させパウダー状にしたもので，染料として古代から使用されている。感作力は弱い，染毛効果も弱く，染毛剤として使用される場合ヘナ単独で使用される場合と酸化染料のパラフェニレンジアミンなどを加えて使用される場合がある。そのため，ヘナ製品による接触皮膚炎では少なからず酸化染料による接触皮膚炎が含まれる¹⁰⁾。

3. 薬剤や医薬品による接触皮膚炎

2000年以降わが国で導入された医療用瞬間接着剤ダーマボンド[®]は，ケラチン上に瞬間的に固着するため感作性は極めて低いと報告されているがまれに接触皮膚炎を生じることが報告されている¹¹⁾。本剤は主成分であるオクチルシアノアクリレートほかに可塑剤（アセチルトリブチルシトレイト）と色素添加剤（アリズロールパープル）を含有する製剤であり，通常塗布後5～10分後に自然に脱落する。報告されている腹腔鏡後の接触皮膚炎では，同剤の使用中に感作が成立したものと思われるが，詳細な報告はなく今後の検討が待たれる。

医薬品は接触皮膚炎の原因として頻度が高く，皮膚病変の悪化や難治化の原因としても重要である。特に市販医薬品（OTC薬）による接触皮膚炎では次々と複数のOTC薬にかぶれて皮膚科を受診する患者を経験する。これらは使用感や商品価値を高める目的で複数の成分を含有する物が多いことや，容易に入手できるため自己判断で頻回の外用が可能であることから薬品より感作の機会が多い。これらによる接触皮

膚炎では皮膚科以外に整形外科・眼科・耳鼻科領域の薬剤や痔疾用座薬など様々な剤形のもの原因となりうる。原因物質としては鎮痛・消炎薬，抗生剤や抗真菌薬などの抗菌薬，殺菌・消毒薬などさまざまである。またケトプロフェンを主製剤とする湿布薬は光接触皮膚炎を生じることがあり注意が必要である。同薬は湿布除去後数週間から数か月後でも皮膚に残存するため，紫外線照射により強い皮膚炎を起こすことがある。また，非ステロイド性消炎外用剤として頻用されていたブフェキサマクは，接触皮膚炎を起こす頻度が高く最近製造中止となった。

蕁 麻 疹

蕁麻疹とは，紅斑を伴う一過性，限局性の皮膚の浮腫が病的に出没する疾患であり，多くは痒みを伴う。通常，個々の皮疹は24時間以内に消退し，色素沈着，落屑などを伴わない。また，通常の蕁麻疹に合併して，あるいは単独に皮膚ないし粘膜の深部を中心とした限局性浮腫を特に血管性浮腫と呼び，皮疹も24時間以上持続することも多い。蕁麻疹の反応は，アレルギー性あるいは非アレルギー性の何らかの機序により肥満細胞が脱顆粒し，ヒスタミンを中心としたケミカルメディエーターが放出されることで，皮膚微小血管の拡張とその透過性が亢進することにより引き起こされる。またかゆみは求心性C神経線維によって伝えられる。2005年に日本皮膚科学会より「蕁麻疹・血管浮腫の治療ガイドライン」が発表されておりこれについて解説する¹²⁾。この分類では，直接的原因を明らかにできない特発性蕁麻疹，特定刺激により皮疹を誘発できる蕁麻疹，特殊な蕁麻疹または蕁麻疹類似疾患，の3つに大別できる（表1）。

1. 分類

1) 特発性蕁麻疹

直接的原因を明らかにできないもの。発症して1ヶ月以内のものを急性蕁麻疹，それ以上を慢性蕁麻疹と呼ぶ。背景因子として感染，疲労，日内変動などが関与することが多い（表2）。

表1 蕁麻疹の病型分類
文献12より引用，一部改変

- I. 特発性の蕁麻疹
 - 1. 急性蕁麻疹(発症して1カ月以内のもの)
 - 2. 慢性蕁麻疹(1カ月以上持続するもの)
- II. 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
 - 3. 外来抗原によるアレルギー性の蕁麻疹(4を除く)
 - 4. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー(における蕁麻疹)
 - 5. 外来物質による非アレルギー性の蕁麻疹(6を除く)
 - 6. 不耐症(イントレランス)による蕁麻疹
 - 7. 物理性蕁麻疹(機械性，寒冷，日光，温熱，遅延性圧，水)
 - 8. コリン性蕁麻疹
 - 9. 接触蕁麻疹
- III. 特殊な蕁麻疹または蕁麻疹類似疾患
 - 10. 血管性浮腫
 - 11. 蕁麻疹様血管炎
 - 12. 振動蕁麻疹(振動血管性浮腫)
 - 13. 色素性蕁麻疹(肥満細胞症)のダリエ徴候

- 2) 特定刺激ないし負荷によって皮疹を誘発できる蕁麻疹
 - a. 外来抗原によるアレルギー性の蕁麻疹：
(食物，薬剤，植物，昆虫の毒素などによる)
 - b. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー：
(小麦などの摂取後2～3時間後に運動をす

るとアナフィラキシー症状が出現する。食事のみでは生じないのが特徴である。)

- c. 物理性蕁麻疹：(皮膚表面の機械的擦過，寒冷曝露，日光照射，温熱刺激，圧迫などにより生じるもの。)
- d. コリン性蕁麻疹：(入浴，運動，精神的緊張など，発汗が生じるような刺激が加わったときに生じる。)

病型別頻度は特発性73%，物理性10%，コリン性7%，アレルギー性5%との報告がある¹³⁾。

2. 検査

蕁麻疹の診断は症状と経過から容易であるため，診断確定のための検査は基本的には行わない。原因検索については特発性蕁麻疹では表2に挙げた因子との関連を念頭に置いて診察し，関連性が疑われる場合は検査を行う。しかし毎日症状が出没する蕁麻疹において原因といえる明らかな異常を見いだせることは極めて少ない。外来抗原によるアレルギー性が疑われる場合にはRASTの測定，プリックテスト，誘発試験などを行う¹⁴⁾。

3. 管理・治療

1) 管理・治療の目標

蕁麻疹の治療の基本は原因・悪化因子の除去・回避と抗ヒスタミン薬を中心とした薬物療法である。皮疹を誘発できるタイプのもものでは，症

表2 蕁麻疹の病態に関与しうる増悪・背景因子
文献12より引用，一部改変

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 1. 感染(細菌，ウイルス，寄生虫など) 2. 疲労 3. 時刻(日内変動；夕方から明け方にかけて増悪) 4. ストレス 5. IgEまたは高親和性IgE受容体に対する自己抗体(慢性蕁麻疹) 6. アトピー性皮膚炎(コリン性蕁麻疹に対して) 7. 食物中の防腐剤，人工色素，サリチル酸(イントレランスに対して) 8. 食物中のヒスタミン(サバ，マグロなど) 9. 仮性アレルギーを含む食品(豚肉，タケノコ，もち，香辛料など) 10. 薬剤 <ul style="list-style-type: none"> NSAIDs, 防腐剤, コハク酸エステルなど→イントレランス ACE阻害薬, ARB→血管性浮腫 造影剤など 11. 膠原病および類縁疾患(全身性エリテマトーデス，シェーグレン症候群など) 12. 寒冷凝集素(寒冷蕁麻疹に対して) 13. 蕁麻疹を伴う症候群 14. その他の内臓病変 |
|---|

状誘発因子の同定ないし確認とそれらの因子を回避することが大切で、特発性の蕁麻疹では対症的な薬物療法がより重要である。

2) 治療方法

全身の状態および症状の程度を把握し、呼吸困難、血圧低下症状がある場合はアナフィラキシーショックに対する対処を、また全身の膨疹や耐え難い痒みを認める場合は抗ヒスタミン薬、ステロイドの注射を行う。

数週～数カ月に一度間歇的に症状が出現する場合は、症状の程度に応じて①予防的に毎日内服を行う、②症状が出始めた時に対症的に内服する、③経過を観察することのいずれかを選択

する。慢性蕁麻疹は長期間継続的な内服が必要であるが1種類の抗ヒスタミン薬では効果が不十分なときも多い。その場合増量や他剤への変更をおこなう。副腎皮質ステロイドは、特発性の蕁麻疹に有効なことが多いが漫然と投与し続けることのない様注意が必要である。

終 わ り に

アレルギー性皮膚疾患の最近の話題として、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹を取り上げた。これらはアレルギー性皮膚疾患の中でも特に研究が進んでおり、今後も新しい発見が期待される。

文 献

- 1) Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Nat Genet 2006; 38: 337-342.
- 2) Nomura T, Sandilands A, Akiyama M et al. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 434-440.
- 3) Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T et al. Br J Dermatol 2009; 161: 1387-1390.
- 4) Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Nat Genet 2006; 38: 441-446.
- 5) 日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会. 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌 2009; 119: 1757-1793.
- 6) 井上智子, 矢上晶子, 佐々木和実, 松永佳世子. 抗菌デスクマットによる接触皮膚炎. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2008; 2: 147-153.
- 7) 藤原 進, 山田陽三, 堀川達弥ほか. デスクマットとヘルメットベルトに含有された抗菌材の2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-ピリジンによる接触皮膚炎の1例. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2008; 2: 25-32.
- 8) 近藤 恵, 相原道子, 池澤善郎, 敷き布団の綿布に用いられた衛生加工剤中のセバシン酸ジブチルによる接触皮膚炎の1例. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2008; 2: 45-53.
- 9) Hizawa T. Research group of Japanese Society for Contact Dermatitis (JSCD): group study of the optimum patch testing concentrations of skin whitening agents and the results of patch testing with standard allergens of the Japanese Society for Contact Dermatitis in 2003. J Environ Dermatol 2005; 12: 137-142.
- 10) 福田英嗣, 漆畑 修, 斎藤隆三ほか. 植物染毛剤ヘナによる接触皮膚炎. 皮膚病診療 2009; 31: 1287-1290.
- 11) 古田加奈子, 溝上景子, 三浦麻衣子, 鈴木加与子, 松永佳世子. ダーマボンドHVによる接触皮膚炎の2例. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2008; 2: 385.
- 12) 日本皮膚科学会蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン作成委員会. 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン. 日皮会誌 2005; 115: 703-715.
- 13) 田中稔彦 他. 広島大学皮膚科外来での蕁麻疹の病型別患者数. アレルギー 55: 134, 2006.
- 14) 平成17・18年度厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究推進事業. プライマリケア版蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン 2007.

著者プロフィール



益田 浩司 Koji Masuda

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学・講師

略 歴：1996年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1996年4月 京都府立医科大学皮膚科

1998年4月 社会保険神戸中央病院皮膚科

2000年9月 京都府立医科大学皮膚科学教室助手

2004年4月 福知山市民病院皮膚科

2005年4月 京都府立医科大学皮膚科学教室助手

2008年5月 京都府立医科大学皮膚科学教室学内講師

2010年4月 京都府立医科大学皮膚科学教室講師

専門分野：アレルギー性皮膚疾患，レーザー治療

- 主な業績：1. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S. Platelet-derived microparticles and soluble P-selectin as platelet activation markers in patients with atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2009; 131: 495-500.
2. Masuda K, Katoh N, Mizutani H, Kishimoto S. Anaphylaxis to vitamin B2 added to an energy drink. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 263-264.
3. Masuda K, Katoh N, Fukuba K, Shimakura K, Kishimoto S. A case of anaphylaxis to fish and shellfish. *J Dermatol* 2008; 35: 181-182.
4. Katoh N, Soga F, Nara T, Tamagawa-Mineoka R, Nin M, Kotani H, Masuda K, Kishimoto S. Effect of serotonin on the differentiation of human monocytes into dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 354-361.
5. Masuda K, Katoh N, Soga F, Kishimoto S. The role of interleukin-16 in murine contact hypersensitivity. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 213-219.
6. Katoh N, Soga F, Nara T, Masuda K, Kishimoto S. Histamine induces the generation of monocyte-derived dendritic cells that express CD 14 but not CD1a. *J Invest Dermatol*. 2005; 125: 753-60.
7. Masuda K, Katoh N, Kishimoto S. Increased levels of serum interleukin-16 in adult type atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 2003; 83: 249-253.