

<特集「コモンディジーズの診療・最近の話題」>

蕁 麻 疹

益 田 浩 司*

京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学

The Topics of Urticaria as the Common Disease

Koji Masuda

Department of Dermatology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

蕁麻疹は皮膚科領域におけるコモンディジーズのひとつで、約15%の人に罹患経験があるといわれている。その症状は、紅斑・痒みを伴う限局性の皮膚の浮腫で、通常個々の皮疹は24時間以内に消退する特徴があるため、診断は比較的容易である。日本皮膚科学会では2005年にされた「蕁麻疹・血管浮腫の治療ガイドライン」を2011年にEBMを盛り込み全面的に改訂した。そこでは蕁麻疹を救急・臨時の治療、初期・短期的な治療、長期・専門的な治療の3つに大別し、それぞれに応じた診断・治療のアルゴリズムが新しく掲載され、蕁麻疹の診療手順の全体が視覚的に見渡せるように工夫されている。蕁麻疹の薬物療法の中心はヒスタミンH1受容体拮抗薬であるが、特に慢性特発性蕁麻疹の場合は抗ヒスタミン薬の継続的内服が最も有効である。

また近年本邦において、加水分解小麦末（グルパール19S）を含有した石鹸を使用することにより即時型小麦アレルギーを呈する症例が増加しており社会問題となっている。この一連の事象は、経皮・経粘膜的に感作された食物アレルギーとして注目されるだけでなく、化粧品における安全性評価についても改めて考えさせられることとなった。

キーワード：蕁麻疹診療ガイドライン、抗ヒスタミン薬、加水分解小麦。

Abstract

Urticaria is one of the most common dermatological and allergological cutaneous reactions and, compared to other disease, it is easily recognized by patients and physicians alike. Nevertheless, the disease is highly complex regarding its eliciting causes, its clinical manifestations and its therapy. As with all types of urticaria, removal of the eliciting agent is the ideal treatment. And when no specific causal treatment is possible, symptomatic therapy should be instituted, with antihistamines remaining the mainstay of therapy.

Recently, it has become a social problem that hydrolyzed wheat protein (HWP) in facial soap can

平成25年6月5日受付

*連絡先 益田浩司 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地
massan@koto.kpu-m.ac.jp

induce wheat allergy including wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Patients with this new subtype were likely to be sensitized to HWP primarily through percutaneous or rhino-conjunctival routes by using HWP (Glupearl 19S)-supplemented soap (Cha no shizuku). In Japan, this soap was very popular and more than 46 million soaps had been sold from March 2004 to September 2010. More than 1300 individuals who had used the soap developed allergic symptoms after ingesting natural wheat protein.

Key Words: Urticaria, Antihistamine, Hydrolyzed wheat protein.

はじめに

蕁麻疹は皮膚科領域では接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎などの湿疹・皮膚炎群、白癬などの真菌感染症とならぶコモンディーズで、約15%の人に罹患経験があるといわれている。その症状は、紅斑を伴う一過性、限局性の皮膚の浮腫が出没する疾患であり、ほとんどで痒みを伴う。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といった特徴があるため、診断は比較的容易であると思われる。蕁麻疹の病態は、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。

本稿では、この蕁麻疹に関する最近のトピックスにつき解説する。

蕁麻疹診療ガイドライン

2005年に日本皮膚科学会より策定された「蕁麻疹・血管浮腫の治療ガイドライン」が2011年にEBMを盛り込み全面的に改訂された¹⁾。蕁麻疹は緊急性および重症度によって優先すべきことが異なるため、蕁麻疹の治療においてはまずその緊急性・重症度と病型を的確に把握し、これらの視点に基づいて治療することが重要である。ガイドラインでは蕁麻疹を救急・臨時の治療、初期・短期的な治療、長期・専門的な治療の3つに大別し、それぞれに応じた診断・治療のアルゴリズムが新しく掲載され、蕁麻疹の

診療手順の全体が視覚的に見渡せるように工夫されている(図1)。

蕁麻疹には、アレルギーや物理的的刺激などにより皮疹が誘発される「刺激誘発型蕁麻疹」と特定の誘因がなく皮疹が自発的に出現する「特発性蕁麻疹」がある。基本的治療は、刺激誘発型の蕁麻疹では誘発因子の同定と回避が中心であるのに対し、特発性の蕁麻疹では薬物療法が中心となるため、臨床的にその病型を確実に診断することが大切である。

抗ヒスタミン薬

蕁麻疹の薬物療法の中心はヒスタミンH1受容体拮抗薬である。特に、慢性特発性蕁麻疹の場合は抗ヒスタミン薬の継続的内服が最も有効である。

現在蕁麻疹の治療に適応のある抗ヒスタミン薬は多数あるが、薬剤の効果には個人差がある。第一世代の抗ヒスタミン薬は、抗コリン、セロトニン作用をもち緑内障や前立腺肥大に対して禁忌であるとともに眠気の副作用も生じやすいため注意が必要である。ガイドラインでは鎮静性の低い第二世代の抗ヒスタミン薬の通常量の投与が第一選択となる。第二世代の抗ヒスタミン薬は種々あるが、最高血中濃度到達時間(T_{max})や血中半減期時間に差があり、どの薬剤を選択するかは指標となる。すなわち、今出現している症状に対して対症的に投与する内服薬としては、できるだけ血中濃度上昇の早いものがよく、T_{max}が小さいことがその指標になり、一方予防的な効果を期待する場合は1回の内服で効果ができるだけ持続するよう、血中半減期時間が長いものが選択の指標となる。

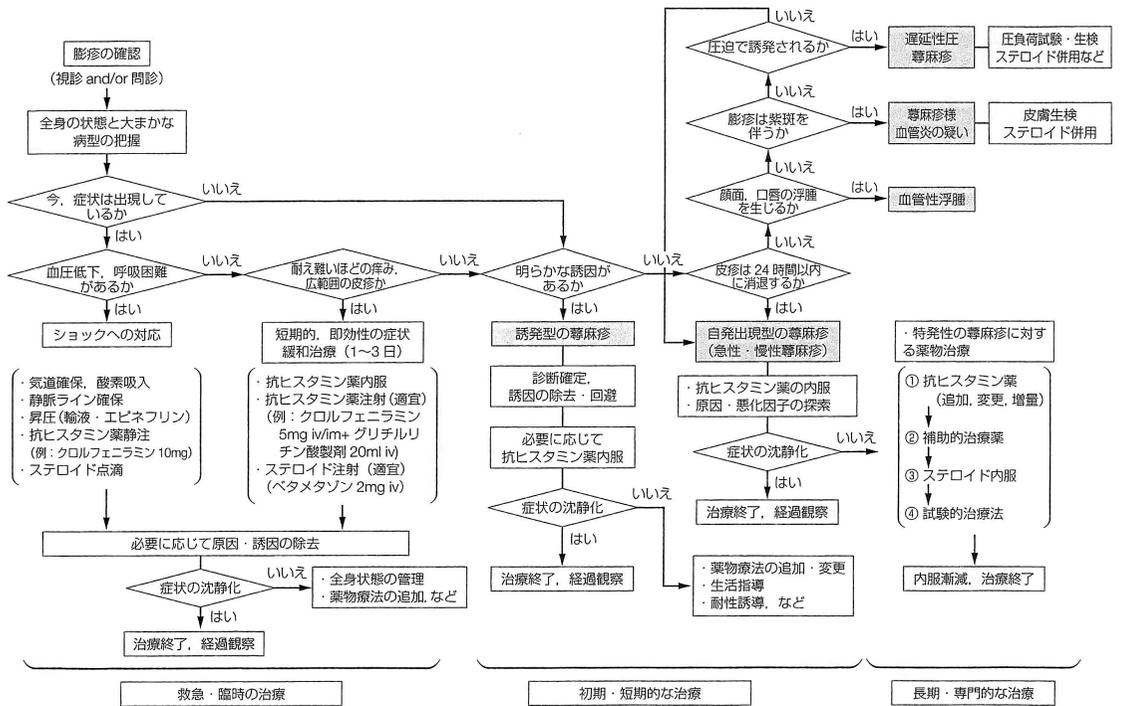


図1 重症度・緊急性に基づく蕁麻疹治療手順 (文献1より引用, 一部改変)

Tmax が小さいものとしてオロパタジンやレボセチリジンが、また、血中半減期時間が長いものとしてエバスチンやロラタジンがあげられる。

効果が不十分な場合ガイドラインでは、もう1~2種類の他の抗ヒスタミン薬を試してみる、あるいは添付文書にしたがってその薬剤の1日内服量を増量することで十分な効果があるとされる。他剤への変更の場合、森田は抗ヒスタミン薬の構造式に着目した薬剤の選択を推奨している²⁾。それによると、抗ヒスタミン薬は、三環系構造を有するケトチフェン、アゼラスチン、エピナスチン、ロラタジン、オロパタジンとピペリジン・ピペラジン構造を有するエバスチン、フェキサソフェナジン、ベタポスチン、オキサトミド、セチリジンに区分され、薬剤を変更する際、あるいは二種類の薬剤を組み合わせる場合は異なる構造式を持つ群を選択する方が効果を得やすいという考えである。一方増量に関しては二倍量までは保険適応があると考えら

れておりその治療効果に関する報告も多い³⁾。しかしながらどちらの方法を選択するのか明確な指針はなく、今のところその判断は各医師にゆだねられているのが実情である。

加水分解小麦含有石鹼による小麦アレルギー

近年本邦において、加水分解小麦末（グルパール19S）を含有した石鹼を使用することにより即時型小麦アレルギーを呈する症例が急増しており社会問題となっている⁴⁾。加水分解小麦末とは、主に小麦不溶蛋白質のグルテンを酵素や酸、アルカリで分解したものであるが、この処理によって乳化性や保湿性が顕著に増すことから、本邦に限らず化粧品に多用されてきた。また、粘弾性を持つために加工食品にも添加物として用いられており、欧米では時に即時型アレルギーを誘発することが報告されている。本邦においても加水分解小麦を含有する、

旧「茶のしずく石鹸」で洗顔することにより、加水分解小麦が経皮・経粘膜的に吸収され感作が成立し、加水分解小麦に対する特異的 IgE が産生された結果、これと交差反応する小麦摂取時にアナフィラキシーなどの即時型アレルギーを引き起こすこととなった。

2011 年 10 月に日本アレルギー学会より診断基準が作成された。確実例として 1) 加水分解小麦（グルパール 19S）を含有する旧「茶のしずく石鹸」等の使用歴があること、2) 石鹸使用後数分から 30 分以内に痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、膨疹などの症状の出現、または小麦製品摂取後 4 時間以内に痒み、膨疹、呼吸困難、嘔吐、血圧低下などの全身症状の出現のいずれかを認めること、3) グルパール 19S 0.1% 溶液あるいはそれより薄い溶液でプリックテストが陽性、またはウエスタンプロットなどの免疫学的方法により血液中にグルパール 19S に対する特異的 IgE 抗体の存在が証明できること、または

グルパール 19S を抗原とした好塩基球活性化試験が陽性であることの 3 つの検査で少なくとも 1 つ陽性を示すこと、以上の 1) 2) 3) を全て満たすこととされている⁵⁾(表 1)。問題となった石鹸は 2004 年 3 月から 2010 年 9 月 26 日までの間に 4650 万個が製造され延べ 466 万 7 千人に販売された。現在では当科で経験した 45 人も合わせて全国で 1888 人の発症が報告されている。

この一連の事象は、経皮・経粘膜的に感作された食物アレルギーとして注目されるだけでなく、化粧品における安全性評価についても改めて考えさせられることとなった。

蕁麻疹と減感作

減感作療法とは、1911 年に花粉症患者に対し Noon と Freeman により導入されたのを端緒とした、アレルギー性疾患に対して原因となるアレルゲンを少量から徐々に増量しながら反復投

表 1 茶のしずく石鹸などに含まれた加水分解小麦（グルパール 19S）による即時型コムギアレルギーの診断基準

【確実例】

以下の 1, 2, 3 をすべて満たす。

1. 加水分解コムギ（グルパール 19S）を含有する茶のしずく石鹸等を使用したことがある。
2. 加水分解コムギ（グルパール 19S）を含有する茶のしずく石鹸等を使用して、以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。
 - 2-1. 接触蕁麻疹（使用後数分後から 30 分以内に痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、膨疹など）が出現した。
 - 2-2. 小麦製品摂取後 4 時間以内に痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状がでた。
3. 以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す。
 - 3-1. グルパール 19S 0.1% 溶液、あるいは、それより薄い溶液でプリックテストが陽性を示す。
 - 3-2. ドットプロット、ELISA、ウエスタンプロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール 19S に対する特異的 IgE 抗体が存在することを証明できる。
 - 3-3. グルパール 19S を抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。

【否定できる基準】

4. グルパール 19S 0.1% 溶液でプリックテスト陰性

【疑い例】

1, 2 を満たすが 3 を満たさない場合は疑い例となる。

ただし、1, 2 を満たすが 3 を満たさない場合でも、血液特異的 IgE 抗体価検査やプリックテストでコムギまたはグルテンに対する感作が証明され、かつ ω5 グリアジンに対する過敏性がないか、コムギおよびグルテンに対する過敏症よりも低い場合は強く疑われる例としてよい。

(文献 5 より引用)

与することにより、アレルゲン特異的過敏反応を抑制することを目的とした治療法である。投与経路として皮内や皮下のほか、経口や舌下などがある⁶⁾。

作用機序としてすべてが明らかになっているわけではないが、その1つとしてIgG4抗体をはじめとする抗原特異的な遮断抗体が抗原へのIgE抗体の結合と競合することが考えられている。Jonesは29名のピーナツアレルギーの経口減感作療法において、ピーナツ特異的IgEは治療初期に増加し、12~18カ月後に元の値に戻り、その後減少する一方、IgG4は初期の濃度は低いが治療開始後3カ月で有意な増加を示し、その後もずっと高値を示すという結果を示した⁷⁾。そのほか、制御性T細胞が誘導されIL-10やTGF- β を産生し効率的に免疫応答を抑制する、Th2が優位な状態からTh1が優位な状態へシフトするといったことが挙げられる。抗ヒスタミン薬などの薬物療法が対症療法であるのに対し、減感作療法はより根本的で長期寛解が期待できる治療法と考えられている。

適応となる疾患としては花粉症や喘息が代表的であるが、アレルギー性蕁麻疹においては、ハチアレルギーが最も効果があると考えられる。また近年では、卵、牛乳、ピーナツなどの食物アレルギーに対して経口減感作療法の有効性が相次いで報告されている。その他、インスリン、抗生剤などの薬剤アレルギーやラテックスアレルギーに対しても減感作療法が試みられている。

食物アレルギーに対する経口減感作療法には緩徐法、急速法の2つの方法がある。緩徐法は負荷試験により測定した閾値の1/10~1/2程度から開始し、原則1日1回経口摂取して1週間ごとに30%増量する。増量して症状があったときは以前の量に戻して続ける。急速法は、閾値の1/10から開始し20%ずつ1日5回増量する。これを連日実施し、目標量あるいはアレルギー症状が出現したのちは、維持療法として週2回以上負荷を継続する⁸⁾。免疫療法を終えるには少なくとも月に1度程度の定期的な維持療法を5年続ける必要があるとされるが、症例に

よっては長期にわたって治療が必要な場合もある。

本邦では今のところスギ花粉のみ、保険適応のあるアレルゲンが標準化された治療エキスが販売されている。一方欧米ではハチ毒素、ダニ、イネ科の草の花粉、ブタクサ、ネコといったものが治療用として標準化されている。

ハチアレルギーではほぼ100%、花粉症に対する鼻炎・喘息では80%前後の有効性が証明されている⁹⁾。一方食物アレルギーの経口免疫療法は施設により有効率が約85%から15%まで大きく差があり、2010年に米国立アレルギー感染症研究所から出されたガイドラインにおいても、一定の評価をしているものの長期経過における耐性獲得に関しては不明な点があるとして、エビデンスの高い治療としては推奨されていない¹⁰⁾。

副作用としてアナフィラキシーショック、喘息誘発など重篤なものがあるため患者に十分説明するとともに、速やかに対応ができるようにしておくことが重要である。とくに増量中、濃度が増え変わったときなどは注意が必要である。

蕁麻疹における凝固異常

蕁麻疹の病態においてはマスト細胞の脱顆粒が重要であるが、その活性化には様々な因子が関与すると考えられる。膨疹を誘発可能な蕁麻疹では、I型アレルギー、物理的刺激などの特定の負荷により脱顆粒が生じるが、明らかな誘因なく膨疹の出没を繰り返す特発性の蕁麻疹では、感染や疲労などの増悪因子の関与は知られているものの、マスト細胞を活性化させる直接的な機序は十分明らかにされていない。また、一部の症例ではマスト細胞膜上のIgEまたは高親和性IgE受容体に対する自己抗体が証明されるが、それでも繰り返す膨疹の出没という臨床病態は説明できない。

血液凝固反応では、複数の凝固因子によるカスケード反応が起こり、最終的に安定化フィブリンが生成され血小板血栓が安定化される。このカスケードの駆動機序には、tissue factor (TF) をトリガーとする外因系と、第XII因子の活性

化により開始される内因系がある。一方、血管壁が修復されると線溶系が亢進し、プラスミンによってフィブリン血栓は分解され、単量体の fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) と二量体の D-dimer が生成される。近年、慢性蕁麻疹の病態に血液凝固系が関与していることが指摘されている。Asero らは、慢性蕁麻疹の患者血漿ではトロンビンの産生が亢進し、フィブリンの分解により生じる D-dimer が上昇することを報告し、外因系の活性化により凝固系が駆動され、生じたトロンビンが血管透過性を亢進させたり、マスト細胞の活性化や脱顆粒を促進すると考察している¹¹⁾。

しかし、凝固系の最終産物であるフィブリンの増加自体が蕁麻疹における膨疹形成に重要とは考えにくく、むしろこれらのカスケードを構成する分子群がマスト細胞の活性化や脱顆粒に関与している可能性が高い。高萩らは、慢性蕁麻疹の患者から得た血漿中の FDP, D-dimer, CRP を測定し、それらは慢性蕁麻疹の重症度や病勢

を反映することを報告した¹²⁾。これらの事実は、凝固系の活性化状態が慢性蕁麻疹の重症度を反映し、その値は疾患活動性に伴って変動すること示すと考えられる。また、これらのマーカーが、慢性蕁麻疹の病勢を客観的に把握できるバイオマーカーとして活用できる可能性があるとともに新たな治療法をもたらす可能性がある。

お わ り に

蕁麻疹の診断・治療そして研究の点から最近のトピックスにつき解説した。コモンディーズとして、蕁麻疹は抗ヒスタミン薬で軽快する例が多くその病態は一見単純に思えるが、ヒスタミン遊離だけではすべての病型と病態が説明できず、まだまだ不明な点が多い。本稿が蕁麻疹の診療に関わる読者の皆様のお役に立てれば幸いである。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 秀 道広, 森田栄伸, 古川福実ら. 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌 2011; 121: 1339-1388.
- 2) 森田栄伸. 蕁麻疹と類症. 皮膚診療 2009; 31: 101-105.
- 3) Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 803-4.
- 4) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi MS et al. Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 531-533.
- 5) 矢上晶子, 松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹸によるコムギアレルギーの疫学と社会的意義. *アレルギー・免疫* 2013; 20: 224-232.
- 6) 益田浩司. アレルギー性の蕁麻疹に対する減感作療法. 古江増隆編. 皮膚科臨床アセット 16「蕁麻疹・血管浮腫パーフェクトマスター」. 東京: 中山書店, 2013; 186-188.
- 7) Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 292-300.
- 8) 栗原和幸. 食べて治す食物アレルギー. 東京: 診断と治療社, 2010; pp56-89.
- 9) 西原冬実, 永田 真. アレルゲン免疫療法が有効なアレルギーは何か?. *小児内科* 2006; 38: 109-12.
- 10) Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105-18.
- 11) Asero R, Tedeschi A, Riboldi P et al. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1113-1117.
- 12) Takahagi S, Mihara S, Swamoto k et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2009; 65: 649-656.

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 現職

専門分野：アレルギー性皮膚疾患、炎症性皮膚疾患

- 主な業績：1. Sano Y, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Matsunaka H, Murakami Y, Yamashita R, Morita E, Katoh N. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2012; 171: 330-337.
2. Masuda K, Tashima S, Katoh N. Anaphylaxis to abalone that was diagnosed by prick test of abalone extracts and immunoblotting for serum immunoglobulin E. *Int J Dermatol* 2012; 51: 359-60.
3. Kotani H, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Nomiyama T, Soga F, Nin M, Asai J, Kishimoto S, Katoh N. Increased plasma LIGHT levels in patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2012; 168: 318-24.
4. 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.
5. Masuda K, Katoh N, Mizutani H, Kishimoto S. Anaphylaxis to vitamin B2 added to an energy drink. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 263-264.
6. Masuda K, Katoh N, Fukuba K, Shimakura K, Kishimoto S. A case of anaphylaxis to fish and shellfish. *J Dermatol* 2008; 35: 181-182.
7. 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.
8. Masuda K, Katoh N, Soga F, Kishimoto S. The role of interleukin-16 in murine contact hypersensitivity. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 213-219.
9. 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.
10. Masuda K, Katoh N, Kishimoto S. Increased levels of serum interleukin-16 in adult type atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 249-253.