

マルホ皮膚科セミナー

2019年3月7日放送

「第67回日本アレルギー学会 ③

シンポジウム5-3 刺激誘発型蕁麻疹と乏汗症」

青島皮膚科医院
院長 青島 正浩

はじめに

蕁麻疹は特発性と刺激誘発型に大別される。刺激誘発型の場合、診断、原因を特定するために病歴を詳細に聴取し、その誘発原因を避けることが重要であるが、実際には完全に回避できないことも多い。その場合には対症的な治療として抗ヒスタミン薬を始めとする薬剤の投与を行う。本日は刺激誘発型の蕁麻疹の一つで、病態に汗が重要な役割を果たすコリン性蕁麻疹について概説する。

コリン性蕁麻疹の特徴

コリン性蕁麻疹は10~20歳代の若者に多く、蕁麻疹全体の5%程度を占める。個疹が点状の小さな膨疹、紅斑であり（図1）、運動や入浴、精神的緊張などの発汗刺激で生じる。症状出現時に掻痒の他、ピリピリとした痛みを訴えることも多い。皮疹は汗腺開口部に生じることが多いが、毛孔一致性に生じる例もある。アセチルコリン（Ach）を皮

図1

コリン性蕁麻疹の特徴

- ・運動や入浴、精神的緊張などの**発汗刺激**で生じる
- ・10~20歳代の**若者**に多い
- ・個疹が点状の**小さな膨疹**である
- ・通常は30分~1時間で消退する
- ・出現時にピリピリとした**痛み**を訴えることも多い
- ・稀にショック状態に陥る重症例がある
- ・数年で自然治癒することが多いが、難治例も少なくない
- ・病態的にいくつかの**亜型**を含んでいる



コリン性蕁麻疹の臨床像

内注射すると発汗とともに同様の蕁麻疹が生じるため、Ach を介する蕁麻疹と考えられている。通常は 30 分～1 時間で消褪するが、ごく稀に血圧低下、呼吸困難を来し、ショック状態に陥る重症例が報告されている。数年で自然治癒することも多いが、各種治療に抵抗する難治例も少なくない。

コリン性蕁麻疹の分類 (表 1)

コリン性蕁麻疹は病態的にいくつかの亜型を含んでいる。これまでに様々な分類法が提唱されているが、少なくとも二つの亜型が存在することは間違いない。汗アレルギーを有する群と乏汗症、減汗症を伴う群である。特に減汗型では抗ヒスタミン薬の効果が乏しく治療に難渋することが多いため、コリン性蕁麻疹を分類することは非常に重要である。また、汗アレルギー型の中に眼周囲の血管性浮腫や気道症状を伴う、女性に多い重篤な一群の存在が報告されている¹⁾。

	汗アレルギー型	減汗型
性差	性差なし	男性に多い
痒痒・疼痛	痒痒	痒痒 ピリピリした疼痛
発汗との関連	発汗で悪化	発汗刺激で悪化 発汗すれば改善
血管性浮腫	時にみられる	通常みられない
アナフィラキシー	重症例では出現することあり	通常みられない
主な治療	抗ヒスタミン薬	重症例ではステロイドパルス

コリン性蕁麻疹における汗アレルギー

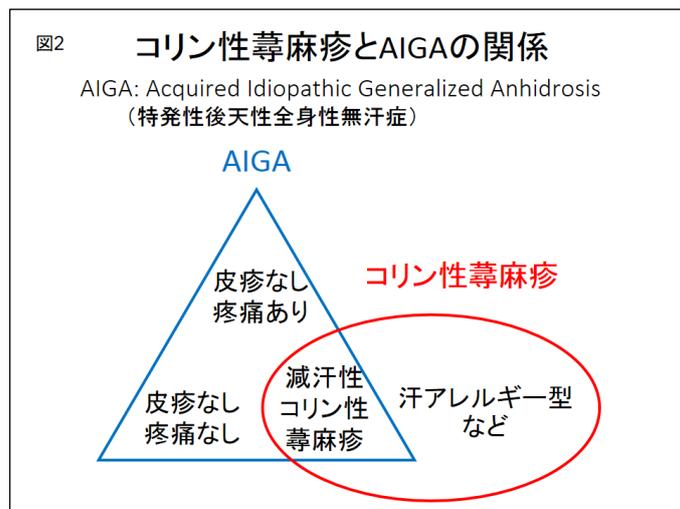
コリン性蕁麻疹患者の多くに汗アレルギーがみられる。汗アレルギーを有するコリン性蕁麻疹患者の膨疹は融合する傾向があり、通常の蕁麻疹に似ることがあるが、臨床所見のみでは汗アレルギーの有無を診断することは困難である。汗アレルギーの診断には患者の自己汗を採取し、濾過滅菌後希釈し皮内注射して行うが、これは繁雑であり実施可能な施設は限られる。

近年、汗アレルギーの原因抗原の一つとして *Malassezia globosa* の分泌蛋白である MGL_1304 が同定された²⁾。コリン性蕁麻疹患者においても MGL_1304 特異的 IgE が高値を示すことが報告された³⁾。このため実臨床においては、精度は劣るもののマラセチアの特異的 IgE 抗体価を汗アレルギーの参考にすることもある。

減汗性コリン性蕁麻疹と AIGA

コリン性蕁麻疹は無汗、あるいは低汗を伴うことがあり、減汗性コリン性蕁麻疹と呼ばれている。重要なこととして、減汗性コリン性蕁麻疹患者の大多数は汗アレルギーを有していない。一方、特発性後天性全身性無汗症 (acquired idiopathic generalized anhidrosis: AIGA) の概念があり、AIGA の一部はコリン性蕁麻疹を伴うとも言える。無汗症は先天性と後天性に分類され、先天性無汗症には遺伝性無汗性外胚葉形成不全症、

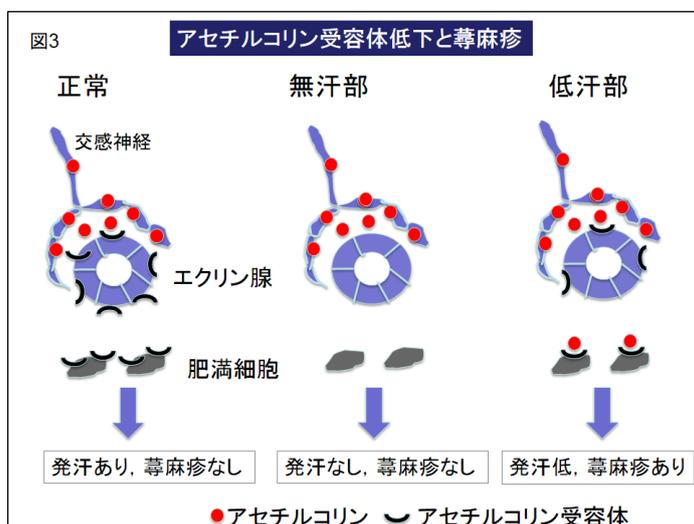
先天性無痛汗症、Fabry 病などがある。特に Fabry 病は減汗に四肢末端の疼痛発作を伴うことがあり、AIGA の鑑別疾患として重要である。診断には α ガラクトシダーゼ A 活性の測定が有用である。後天性全身性無汗症は特発性の AIGA の他、続発性として交感神経障害、シェーグレン症候群などの自己免疫性疾患、薬剤などがある。更に AIGA の中でも、減汗性コリン性蕁麻疹の他、皮疹は伴わずピリピリした疼痛のみ生じるタイプや、皮疹・疼痛ともにみられないタイプも存在する (図 2)。



AIGA の診断にはヨードデンプン反応を利用したミノール法による温熱発汗試験を行うことが一般的であり、この試験は保険収載されている。また、各種検査によって Fabry 病、交感神経障害や自己免疫疾患を除外する。最近、AIGA では血清 CEA 値が上昇し、病勢を反映することが報告されており⁴⁾、診断の一助となる。明らかに男性に多いことも AIGA の特徴である。なお AIGA の中でも全身の 75%以上が無汗または低汗である重症のものは、平成 27 年 7 月より医療費助成対象となった。

減汗性コリン性蕁麻疹の機序

減汗性コリン性蕁麻疹患者の汗腺上皮において、Ach 受容体の中で最も重要な Ach 受容体 M3 (CHRM3) の発現は低下している⁵⁾。この発現低下によって、発汗刺激が十分に伝達されず、汗が出にくくなると考えられる。また、Ach は直接、肥満細胞に働き、ヒスタミン分泌を刺激する作用を有する。これらの知見から、減汗性コリン性蕁麻疹について次のような機序が考えられる。減汗性コリン性蕁麻疹患者では、何らかの機序で CHRM3 発現が減弱する。この状態下で、交感神経終末から放出された Ach は汗腺に結合する。しかし汗腺上皮細胞上の受容体発現が低下しているために、一部の Ach は結合の場を失い、近傍の肥満細胞を脱顆粒させヒスタミンを放出させる (図 3)。また、Ach が周囲に存在する末梢の知覚神経に作用し、特有のピリピリとした痛みを生じさせている可能性がある。ただしこの痛みの機序は十分に解明されていない。症例によっては発汗能が回復した後も痛みのみ遷延することがあり⁶⁾、中枢神経系をも含む複雑な機序も想定される。



コリン性蕁麻疹の治療 (表 2)

(1) 汗アレルギー型の治療

汗アレルギー型に対しては抗ヒスタミン薬が治療の基本となるが、その効果は限定的であることも多い。その場合、蕁麻疹治療ガイドラインに準じ、抗ヒスタミン薬の増量やH2拮抗薬の併用が試みられることが一般的である。漢方薬や抗ロイコトリエン薬の有効例も報告されている。2017年に難治な特発性慢性蕁麻疹に対しての保険適用を認められたヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤であるオマリズマブは、コリン性蕁麻疹に対しての保険適用はない。しかしながら難治なコリン性蕁麻疹に対してオマリズマブが有効であったとの複数の報告があり、我々も汗アレルギーを有する各種治療抵抗性のコリン性蕁麻疹患者に対するオマリズマブ著効例を経験している。従ってオマリズマブの使用については、その特徴を十分理解した上で慎重に検討すべきである。

その他、精製汗抗原や自己汗による減感作療法が奏功したとの報告がある。入浴や運動による発汗を繰り返すことで、症状が軽快したとの観察もあり、発汗によって減感作が成立するためとも推察されている。ただし汗アレルギーを有する患者に発汗を促すよう生活指導を行う際は、アナフィラキシーなど重篤な症状が誘発されないよう十分な注意が必要である。

その他、精製汗抗原や自己汗による減感作療法が奏功したとの報告がある。入浴や運動による発汗を繰り返すことで、症状が軽快したとの観察もあり、発汗によって減感作が成立するためとも推察されている。ただし汗アレルギーを有する患者に発汗を促すよう生活指導を行う際は、アナフィラキシーなど重篤な症状が誘発されないよう十分な注意が必要である。

(2) 減汗性コリン性蕁麻疹の治療

減汗性コリン性蕁麻疹に対しては、蕁麻疹としてだけではなく減汗を意識して治療にあたる必要がある。具体的には、軽症例に対しては抗ヒスタミン薬や葛根湯などの漢方薬が発汗亢進作用を有するため一定の効果を示す。重症例に対してはステロイドパルス（メチルプレドニゾロン1000mg/日、3日間）が有効であることが多い。効果が不十分であれば1か月～1か月半の間隔で繰り返し実施する。3回の治療で無効であれば、以後は他の治療を選択する。効果がない症例に対し漫然と繰り返すことは避けなければならない。また、温浴療法が有効であったとする症例報告がある。温熱や運動によって一時的に疼痛が増悪するものの発汗すれば疼痛は改善することが多い。比較的安かつ簡便に実施できるため、積極的に汗をかかせることは試みて良い方法である。

表2 コリン性蕁麻疹の治療

汗アレルギー型	減汗型
抗ヒスタミン薬	ステロイドパルス
H2拮抗薬 抗ロイコトリエン薬	抗ヒスタミン薬 漢方薬
オマリズマブ 減感作療法	発汗訓練

おわりに

コリン性蕁麻疹は未だその機序が十分に解明されていない疾患であり、難治症例に遭遇することも多い。汗アレルギーや減汗の有無を評価し症例を分類した上で、適切な治療を勘案、選択することが重要である。

- 1) Washio K, Fukunaga A, Onodera M, et al: Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: Report of 15 cases. *J Dermatol Sci* **85** (2): 135-137, 2017
- 2) Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, et al: Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* **132** (3): 608-615, 2013
- 3) Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, et al: Elevated serum IgE against MGL_1304 in patients with atopic dermatitis and cholinergic urticarial. *Allergol Int* **63** (1): 83-93, 2014
- 4) Honma M, Inuma S, Kanno K, et al: Serum carcinoembryonic antigen (CEA) as a clinical marker in acquired idiopathic generalized anhidrosis: a close correlation between serum CEA level and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **30** (8): 1379-1383, 2016
- 5) Sawada Y, Nakamura M, Bito T et al: Cholinergic urticarial: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol* **130** (11): 2683-2686, 2010
- 6) Aoshima M, Suzuki Y, Masuda Y, et al: Successful treatment of chronic intractable pain with risperidone in a patient with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *J Dermatol* **45** (7): e189-e190, 2018