

# マルホ皮膚科セミナー

2020年10月26日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ⑦ 教育講演10-3

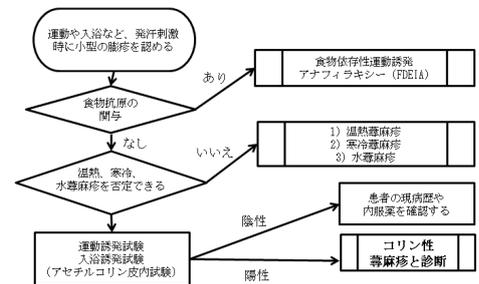
## 汗アレルギーからみたコリン性蕁麻疹とアトピー性皮膚炎」

神戸大学大学院 皮膚科  
講師 福永 淳

### コリン性蕁麻疹患者における汗アレルギーの関与

発汗の異常は、汗に対する反応の異常と汗の量的な異常に分類されますが、汗アレルギーは汗に対する反応の異常に含まれます。汗に対する即時型皮膚反応は1950年にSulzbergerらにより初めて報告され、健常人と比較してアトピー性皮膚炎の患者さんから採取した汗にアトピー性皮膚炎患者が皮内テストでより過敏に反応した現象として報告されました。その後、足立らは1994年にコリン性蕁麻疹患者において、自己汗に対する即時型皮膚反応と患者好塩基球からのヒスタミン遊離を報告しました。この様な背景から我々はコリン性蕁麻疹患者における汗アレルギーの関与について検討を進めてまいりました。当初、一般的なコリン性蕁麻疹の患者で自己の汗に対する過敏性を希釈した汗の皮内テストで確認し、さらに患者好塩基球からのヒスタミン遊離を確認しました。この時点で一般的と我々が考えたコリン性蕁麻疹はのちに分類したコリン性蕁麻疹のサブタイプにおいて汗アレルギー型と呼称しているタイプになります。しかし、一部の患者では汗に対す

### コリン性蕁麻疹の診断のフローチャート



Fukunaga A et al. Clin Auton Res. 2018, 28:103-113 (review)

### 汗アレルギーとコリン性蕁麻疹

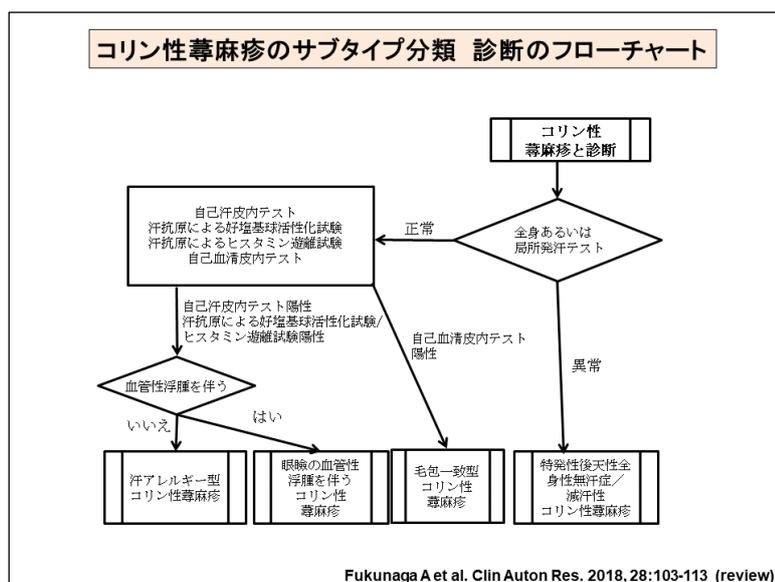
- 1994年、コリン性蕁麻疹(CholU)患者において、自己汗に対する即時型皮膚反応と好塩基球のヒスタミン遊離が報告された。  
Adachi J et al: J Dermatol Sci. 1994;7(2):142

サブタイプ	汗アレルギー	自己血清皮内テスト	性差	アトピー素因	乏汗症	病因	重症度
汗アレルギー型 (血管性浮腫を除く)	+	陰性	なし	ND	なし	汗アレルギー 汗漏出	中等症
血管性浮腫型	+	陰性	女性優位	強い	なし	汗アレルギー 湿疹病変	重症
毛包一致型	-	陽性	なし	ND	ND	血清因子	軽症
乏汗性コリン性蕁麻疹	-	ND	男性優位	弱い	あり	CHRM3の減少に伴うアセチルコリンの過剰発現	重症

ND; not determined

Fukunaga A et al. Clin Auton Res. 2018, 28:103-113 (review)

る過敏性を確認できず、そのタイプでは自己血清皮内テストが陽性を示したこと、皮疹が毛包に一致する傾向があったことから毛包一致型として分類しました。当初はこの2つのサブタイプに分類できると考えておりましたが、その後の検討でコリン性蕁麻疹では汗が少ないタイプがあることが判明し、いわゆる減汗性コリン性蕁麻疹つまり特発性後天性全身性無汗症(AIGA)にコリン性蕁麻疹を合併するタイプとして報告し、このタイプでは汗アレルギーはほとんど合併しないことが判明しました。その後、重症の眼瞼周囲の血管性浮腫を合併するコリン性蕁麻疹のサブタイプについても検討を加え、このタイプは女性に合併しやすくアトピー素因が強いことがわかりました。



### コリン性蕁麻疹の病態・診断

コリン性蕁麻疹は1924年にDukeによって初めて報告された疾患で、運動や緊張などの発汗刺激に伴い発症する刺激誘発型の蕁麻疹で、日中の活動時を中心に発汗に伴い1-3mmの小型の膨疹が出現しますが、時に癒合して大型の皮疹を呈することもあり注意が必要です。皮疹は体幹が一番の好発部位で、他の蕁麻疹と比べて自覚症状として痒み以外にチクチクした刺激感や灼熱感を伴うことが多いこと、アトピー性皮膚炎に合併しやすいことは本疾患の特徴です。

コリン性蕁麻疹の診断は、運動や入浴などの体温が上昇した場合に小型の膨疹が出現するという典型的な病歴がある場合には比較的容易ですが、食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA) などの除外診断のためには運動もしくは足浴温熱負荷試験を施行すると診断がより確実となります。また温熱負荷で負荷部位に皮疹が局限して出現する温熱蕁麻疹や水との接触のみで点状の皮疹が出現する水蕁麻疹を除外することも重要です。コリン性蕁麻疹と診断したのちには、我々の施設ではコリン性蕁麻疹のサブタイプを分類することを心がけています。これは特に汗が出にくいタイプつまりAIGAでは一般的な蕁麻疹の治療に特に抵抗性であり、患者さんのQOLが著しく障害されているため、このサブタイプの鑑別は臨床上重要であ



と考えております。発汗低下がない場合は、自己汗の皮内テスト、自己血清皮内テストなどを行い汗アレルギーの有無を確認します。汗アレルギーを有し、発汗時に眼瞼周囲の血管性浮腫を呈するタイプは眼瞼の血管性浮腫を伴うコリン性蕁麻疹であり、気道症状などを伴うことがありコリン性蕁麻疹の症状も重篤であることが多いため、嚴重にフォローアップすることが必要になります。

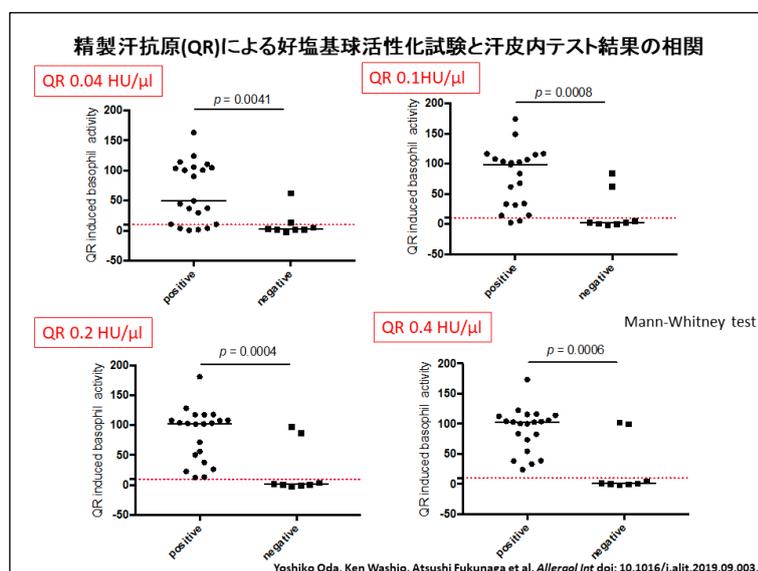
## 汗の回収方法と皮内テスト

それでは当施設で行っております汗の回収方法に関して解説したいと思います。実際にコリン性蕁麻疹を疑う患者さんや汗アレルギーを疑うアトピー性皮膚炎患者さんが来院されると、両腕にビニール袋を密着して巻いた状態でトレッドミルで6・8km/hで15分間走行負荷を加えます。走行時もしくは走行負荷後に点状の膨疹が出現すればコリン性蕁麻疹と確定診断できます。それと同時に前腕から回収した患者さんの汗にフィルターをかけて滅菌し凍結保存しておきます。その後その汗を生食で希釈し自己汗の皮内テストなどで用います。以前の我々の検討で、健常者でも50倍希釈よりも濃い汗では皮内テストが陽性になることがあるため、50倍以上に希釈した汗の皮内テストで陽性反応が得られれば汗アレルギーと判定しています。

## 好塩基球活性化試験

さて、汗アレルギーの診断においてこの様に自己汗を回収し皮内テストを行ってきましたが、より簡便な汗アレルギーの診断方法について、患者さんの好塩基球と汗もしくは精製汗抗原を用いた好塩基球活性化試験を行いその感度について検討を加えました。この研究は当時大学院生であった織田が主に行ってくれました。今回の研究で用いた精製汗抗原 QR はアトピー性皮膚炎患者の好塩基球からヒスタミンを遊離する分画として広島大学皮膚科で精製された抗原を供与してもらいました。

好塩基球活性化試験について簡単に説明します。患者好塩基球と汗などのアレルゲンを加えて、好塩基球上の活性化マーカーである CD203c の発現上昇を観察しました。この研究としては、抗原として精製汗抗原を用いても全汗の粗抗原を用いても、汗の皮内テストの陽性と陰性群を判別することができることを証明しました。つまり、精製汗抗原を用いた好塩基球活性化試験が汗の皮内テストの結果をほぼ模倣しており、汗アレルギー診断に



有用であることがわかりました。ただし、日常診療の現場で好塩基球活性化試験を行う検査体制は現状組まれていませんので、今回の研究の患者背景を見直してみると、皮内テストで汗アレルギーと判定した群では汗アレルギーがない群と比べて、マラセチア特異的 IgE が有意に高く、マラセチア特異的 IgE を測定することが汗アレルギーの補助的代替的診断となり得る可能性を示唆していると考えました。

汗アレルギーの有無による臨床的背景の比較

特徴	汗アレルギーあり (n=35)	汗アレルギーなし (n=12)	p値
平均年齢(歳)	25	43	0.0552
女性の人数(%)	22人(62.8%)	2人(16.6%)	0.0078*
アトピー性皮膚炎	15人(42.8%)	0	0.0048*
コリン性蕁麻疹	31人(88.5%)	10(83.3%)	0.6503*
Total RAST (IU/ml)	911	78.1	<0.0001
slgE to Malassezia (UA/ml)	2.705	0.1	0.0024
slgE to Candida (UA/ml)	0.48	0.1	0.0157
slgE to Pityrosporum (UA/ml)	0.68	0.1	0.0089

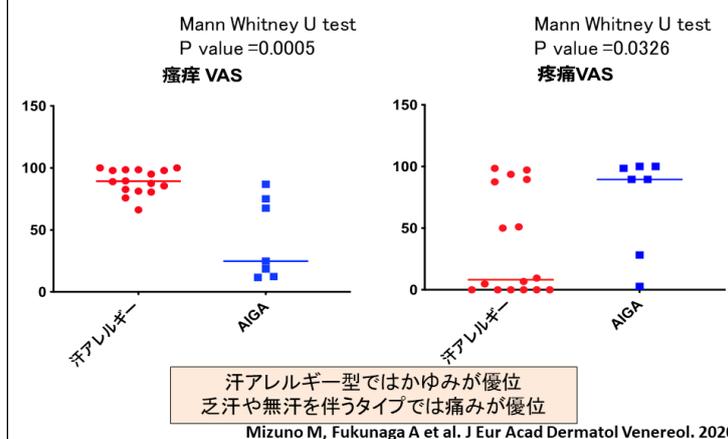
Mann-Whitney test  
#Fisher's exact test

Yoshiko Oda, Ken Washio, Atsushi Fukunaga et al. Allergol Int doi: 10.1016/j.allt.2019.09.003

### 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)

次に AIGA は、後天的な明確な原因がなく、発汗量が低下し、発汗以外の自律神経異常および神経学的異常を伴わない疾患として定義されています。AIGA の診断を行う際には温熱発汗試験を行うように指定難病の様式やガイドラインにも記載がありますが、その具体的な方法や条件については未だ共通したものはありません。ちなみに当科では、43 度、30 分、下腿負荷、室温 25 度前後、相対湿度 50%程度でミノール法を用いて発汗を捉えておりますが、この方法の標準化は乏汗症の診断のための重要課題と思われま

### 汗アレルギー型コリン性蕁麻疹とコリン性蕁麻疹を伴うAIGAの自覚症状に関する特徴



### 治療

最後に治療について述べさせていただきます。ここでは発汗異常があるかないかで治療方針が大きく異なるため、病型分類を参考に治療の立案を行います。発汗異常のないコリン性蕁麻疹患者には H1 受容体拮抗薬を中心とした蕁麻疹に準じた治療を行います。しかし、中等症から重症のコリン性蕁麻疹患者はしばしば抗ヒスタミン薬に対して治療抵抗性で、このような症例では H2 受容体拮抗薬であるラフチジン追加投与が有効であることを我々は報告しました。また抗 IgE 抗体であるオマリズマブの有効性の報告もありますが、治療中止後の数週で症状が再燃する傾向があります。一方、乏汗症を伴うコリン性蕁麻疹では高用量のステロイドパルス療法が発汗低下の改善、コリン性蕁麻疹の改善に劇的に奏効することが多いですがそれでも不応例もあり、副作用に注意しながら試みるべき治療法と考えられます。

最後に我々は AIGA と AIGA 以外の主に汗アレルギー型のコリン性蕁麻疹の自覚症状に着目して、最近調査を加えました。この検討では、汗アレルギー型では痛みより痒みが優位で、乏汗や無汗を伴うタイプでは痒みより痛みが優位に自覚していることが判明しました。つまり痛痒い蕁麻疹と言われるコリン性蕁麻疹ですが、痛みと痒みの自覚症状に着目するとコリン性蕁麻疹のサブタイプを類推することができる可能性があり、自覚症状に関する問診がコリン性蕁麻疹の診察を行う上で有用であると考えております。