

マルホ皮膚科セミナー

2023年7月17日放送

「第71回 日本アレルギー学会 ①

シンポジウム15-3 コリン性蕁麻疹の病態」

中東遠総合医療センター 皮膚科・皮膚腫瘍科
診療部長 戸倉 新樹

はじめに

コリン性蕁麻疹は通常の蕁麻疹と異なり、個疹が点状の膨疹です（図1）。膨疹は通常は30分～1時間で消退します。自覚症状の特徴は、かゆみ以外に種々の程度の痛みを伴うことです。運動や入浴など体が温まる、あるいは緊張する、そうした汗が出るような条件で生じる蕁麻疹です。通常、コリン性蕁麻疹の患者や一部の健常者ではアセチルコリン（Ach）を皮内に投与すると、発汗とともに膨疹と点状の衛星病変が生じるため（図2）、Achを介する蕁麻疹と考えられています。めまい、頭痛、嘔気、下痢、腹痛などを伴うことがあり、時に重症例も報告されています。数年で自然治癒することも多いですが、治療抵抗性の難治例も少なくありません。

一部のコリン性蕁麻疹の患者では発汗低下を伴うことがよく知られており、減汗性コリン性蕁麻疹と呼ばれています¹⁾。これは特発性後天性全身性無汗症（AIGA: acquired idiopathic generalized anhidrosis）と呼ばれる疾患と同じと考えられ²⁾、2015年難治性疾患として認定されました。AIGAはしばしばコリン性蕁麻疹や疼痛を伴います。AIGAも減汗性コリン性蕁麻疹も、若年男性に多く、急性発症し、



図1. コリン性蕁麻疹のピンポイントの膨疹



図2. アセチルコリン皮内投与による膨疹の誘発。点状の衛星病変を伴う。

精神性発汗は保たれ、治療には副腎皮質ステロイドが有効であるという共通点を持っています¹⁾。

Ach 直接関与説と間接関与説

コリン性蕁麻疹の病態を考える上で、まず整理しておきたいことは、Ach が肥満細胞に直接的に働くメカニズムと、発汗を介して間接的に働くメカニズムが存在することです³⁾ (図 3)。

1) 肥満細胞へ Ach が直接的に関与するメカニズム

まず直接的メカニズムです。Ach は肥満細胞に直接働き、脱顆粒を誘導することが古くから知られています⁴⁾。従って、温熱刺激などにより交感神経終末から Ach が分泌されれば発汗が促され、また神経終末の近傍に肥満細胞が存在すれば Ach は直接的に肥満細胞を刺激し、膨疹が形成されることになります。しかし健康皮膚では発汗に伴って膨疹が形成されることはなく、病的状態のみ点状膨疹を生じます。

この Ach が肥満細胞に直接働く考えは、過去、むしろマイナーな説となっていました。直接関与説に陽が当たったのは、減汗性コリン性蕁麻疹あるいは AIGA が注目され、そのメカニズムが Ach の肥満細胞に対する直接関与で起こっていることが提唱されたからです^{1,3)}。それまでは Ach 間接関与説によって説明されることの方が多かったのです。

2) 発汗を介して Ach が間接的に関与するメカニズム

間接的メカニズムは、Ach によって分泌された汗が肥満細胞の脱顆粒を誘導し、膨疹が形成されるという説です。そのためには汗管に閉塞か傷害が起こって、汗が真皮に滲み出し、汗アレルギーの体質によって肥満細胞の脱顆粒を促すことが前提になります^{5,6)}。この説は魅力的な考え方ではありますが、Ach の作用を発汗という事象にすべて置き換えてしまっており、Ach の本来の膨疹形成作用を無視することになってしまっています。

Ach 間接関与説としての「汗アレルギー説」と「汗管閉塞説」

間接的メカニズムに関連する「汗アレルギー説」と「汗管閉塞説」をもう少し詳しく説明しましょう。汗アレルギーは、コリン性蕁麻疹のメカニズムについて一番有名な考え方です。これは、コリン性蕁麻疹患者は汗に過敏であって、真皮内汗管から漏出した汗の成分に肥満細胞が反応して、膨疹が生じるという考えです。この説が成り立つためには2つの要件が必要になります。1つは、汗の中にはアレルギーなど蕁麻疹を惹起する物質が含まれることです。これはコリン性蕁麻疹患者では、自己汗皮内反応が陽性になることが多いという観察と符合します⁷⁾。もう1つの要件は、真皮内に汗が漏出するためには、汗管

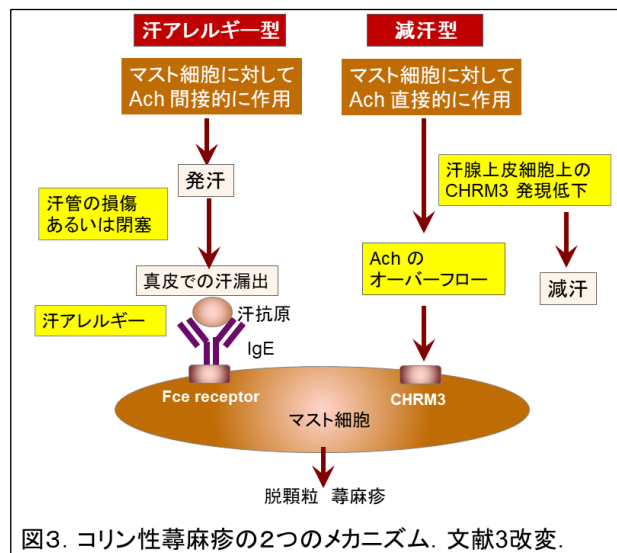


図3. コリン性蕁麻疹の2つのメカニズム. 文献3改変.

の閉塞や傷害などの変化が起こっていないなければならないことです^{6,7)}。この2つについてさらに説明しましょう。

1) 汗アレルギー

汗アレルギーが論じられる疾患には、アトピー性皮膚炎とコリン性蕁麻疹があります。一般に汗アレルギーは、自己汗の皮内反応が陽性であることによって証明されます。自己汗の皮内反応は、汗を採取し、濾過滅菌後希釈し、それを皮内に注射して行います⁷⁾。アトピー性皮膚炎における汗アレルギーのアレルゲンの候補として同定されたマラセチア (*Malassezia globosa*) の菌体成分は⁸⁾、コリン性蕁麻疹の汗アレルギーの原因でもあります。

2) 汗管閉塞・汗管傷害

コリン性蕁麻疹性の皮膚生検において、汗管周囲にリンパ球浸潤を認め、汗管が閉塞していることが報告されました⁶⁾。リンパ球浸潤がすぐさま閉塞に繋がる訳ではなく、汗管壁の損傷によって汗がリークする程度のものかもしれません。また炎症が無くても閉塞が起こる可能性もあります。

Ach 直接関与説を裏付ける減汗性コリン性蕁麻疹の存在

次に Ach の直接的メカニズムに移ります。これは減汗性コリン性蕁麻疹の存在によって注目されました。

1) 減汗性コリン性蕁麻疹とは

発汗が低下することを、減汗あるいは乏汗と呼びます。減汗はさらに完全に発汗がない無汗と、不完全に発汗がある低汗とに分けられます。コリン性蕁麻疹は発汗が低下する患者が相当数おり、減汗性コリン性蕁麻疹と呼称され、AIGA と同一疾患であり、日本人に多いと推定されます¹⁾。

過去の報告を調べてみると、減汗性コリン性蕁麻疹の患者では、自己汗の皮内反応がほとんどの場合陰性となっており、汗アレルギーを持っていません^{3,9,10)}。また、コリン性蕁麻疹は低汗部に生じますが、無汗部位には生じません。もし汗の漏出が機序だとするならば、無汗部位に生じてよいはずで、このことも汗アレルギーではないことを裏づけます。

2) 減汗部位での汗腺上皮細胞における Ach 受容体発現の低下

減汗性コリン性蕁麻疹において、Ach 皮内投与による蕁麻疹の誘発を検討しますと、無汗部位では誘発されず、低汗部位で誘発をみます³⁾。またステロイドパルス療法などで発汗部位が拡大していくと、元々無汗部位だったところが回復し低汗部位となりますが、蕁麻疹はその低汗部位に出現します¹¹⁾。無汗部位と低汗部位を皮膚生検すると、無汗部位では汗管周囲のリンパ球浸潤を認め、低汗部位ではその浸潤が無いか弱くなります。従って無汗はリンパ球浸潤と関わっていると考えられます¹⁰⁾。

Ach 受容体はムスカリン受容体とニコチン受容体の2つに大別されます。発汗に関わる受容体はムスカリン受容体で、M3 受容体(ACHRM3)が代表です。正常皮膚に比べて、無

汗部位では ACHRM3 発現がなく、低汗部位では M3 受容体が低発現です (図 4) 9,10)。無汗部位ではリンパ球浸潤が汗腺周囲にあり、無汗は T 細胞浸潤と関連していると考えられます。つまり無汗は T 細胞浸潤を伴う ACHRM3 の低発現によると思われます 3)。

3) Ach 直接関与による減汗性コリン性蕁麻疹の病態仮説

ACHRM3 の発現は、無汗部位では汗腺上皮と同様に肥満細胞でも無発現で、低汗部位では低発現です 9,10)。Ach 受容体の発現は、汗腺上皮細胞も肥満細胞も同じ態度をとっています 9)。Ach は汗腺上皮細胞上の ACHRM3 受容体に結合しますが、その発現が低下しているために、一部の Ach は結合の行き場を失います。そして過剰の Ach は近傍の肥満細胞を刺激し、膨疹を誘導すると考えられます (図 5)。

コリン性蕁麻疹の二分法

以上の知見から、コリン性蕁麻疹を基本的に二分法することを提唱しています (表 1)。Ach 直接誘導性減汗型 (Ach-directly induced, depressed sweating type) と Ach 間接誘導性汗アレルギー型 (Ach-indirectly induced, sweat allergic type) です 3)。

Ach 直接誘導性減汗型は、Ach が肥満細胞に直接働き膨疹を形成しますが、その背景にはエクリン腺上皮細胞の ACHRM3 受容体の発現低下があり、そのために行き場を失った Ach が肥満細胞にオーバーフローし、膨疹を形成します。AIGA には自己免疫疾患を伴う症例がかなりあります。この点からも T 細胞浸潤と受容体発現低下が自己免疫機序であることを示唆させます 12)。

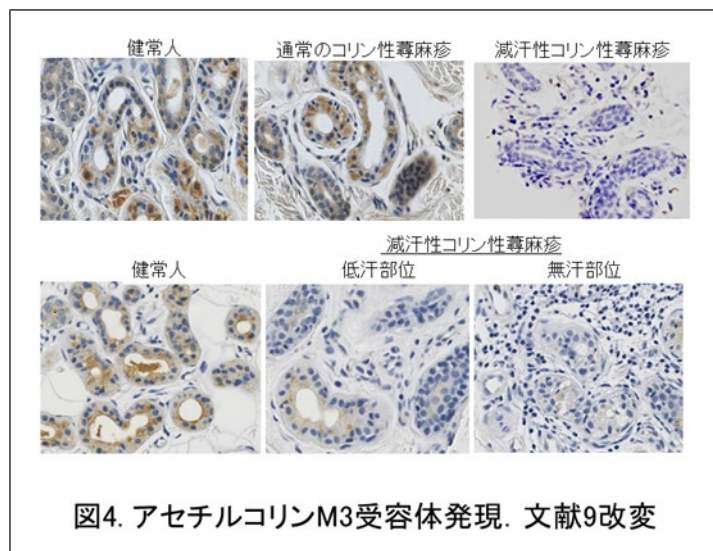


図4. アセチルコリンM3受容体発現. 文献9改変

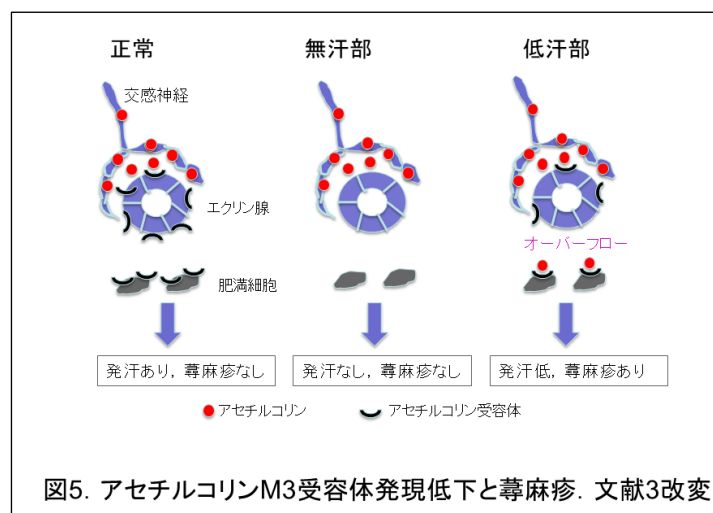


図5. アセチルコリンM3受容体発現低下と蕁麻疹. 文献3改変

表1. 2つのタイプのコリン性蕁麻疹

タイプ	Achの関わり	発汗	汗アレルギー	CHRM3発現	考えられる機序
Ach-indirectly induced, sweat allergic type 汗アレルギー型	間接的に汗を介してマスト細胞に作用	正常	高頻度	正常	汗管損傷・障害
Ach-directly induced, depressed sweating type 減汗型	直接的にマスト細胞に作用	低下	低頻度	低下	Achのマスト細胞へのオーバーフロー

文献3改変

Ach 間接誘導性汗アレルギー型は、汗管閉塞・汗管傷害によって汗が真皮に漏れ出し、汗中のアレルギーに反応して肥満細胞が脱顆粒する機序です。

コリン性蕁麻疹は非常に不思議な疾患です。その病態についてはいずれの考えも説の段階です。汗アレルギー説、汗管閉塞説、それにアセチルコリン受容体発現低下説が現在まで提唱されました。それらを統合する仮説として、コリン性蕁麻疹を二大分別することを将来的な研究の進展の踏み台にしたいと思います。

文献

1. 戸倉新樹：コリン性蕁麻疹に伴う発汗異常とアセチルコリン受容体発現異常，発汗学, 2013; 20: 29.
2. Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, et al: Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission, *Neurology*. 2004; 63: 1476.
3. Tokura Y: Direct and indirect action modes of acetylcholine in cholinergic urticaria. *Allergol Int* 2021; 70: 39.
4. Fantozzi R, Masini E, Blandina P, et al. Release of histamine from rat mast cells by acetylcholine. *Nature* 273: 473, 1978.
5. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994; 7: 142.
6. Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, et al.: Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin. *Dermatology* 2002; 204: 173.
7. Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int*. 2012; 61: 539.
8. 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* 2013; 132: 608.
9. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 276.
10. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, et al: Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2683.
11. 栗山幸子, 青島正浩, 戸倉新樹：特発性後天性全身性無汗症/減汗性コリン性蕁麻疹 7 例に置ける減汗状態およびステロイドパルス療法による発汗回復の部位別検討. *日皮会誌* 2016; 126: 1263.

12. Kageyama R, Honda T, Tokura Y. Acquired idiopathic generalized anhidrosis and its complications: Implications for AIGA as an autoimmune disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 8389.

「マルホ皮膚科セミナー」

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