

マルホ皮膚科セミナー

2026年4月27日

「第49回日本小児皮膚科学会 ②

シンポジウム2 「蕁麻疹と鑑別すべき疾患」

京都大学大学院 皮膚科 准教授
神戸 直智

蕁麻疹の病型

本日は「蕁麻疹と鑑別すべき疾患」というテーマでお話しさせていただきます。

現在、蕁麻疹診療ガイドラインは改訂作業中ですが、新しいガイドラインにおいても、蕁麻疹の基本的な病型分類は、大きくは変わらないと考えられます。ガイドラインでは、蕁麻疹を「特発性蕁麻疹」「刺激誘発型蕁麻疹」「血管性浮腫」、そして「蕁麻疹関連疾患」の4つに分類しています。

本日お話しする「蕁麻疹関連疾患」には、蕁麻疹様血管炎、色素性蕁麻疹、いわゆる肥満細胞症ですね、そしてシュニッツラー症候群と、CAPS と略称されるクリオピリン関連周期熱症候群の2つの自己炎症症候群が含まれます。

色素性蕁麻疹

まず、色素性蕁麻疹、つまり皮膚肥満細胞症からお話しします。トルイジンブルーという塩基性色素で組織を染色すると、肥満細胞が多く含むヘパリンなどの酸性ムコ多糖と色素が結合し、本来は青色の色素が赤紫色に染まります。この現象を異染性、あるいはメタクロマジーと呼びます。

表2 蕁麻疹の主たる病型

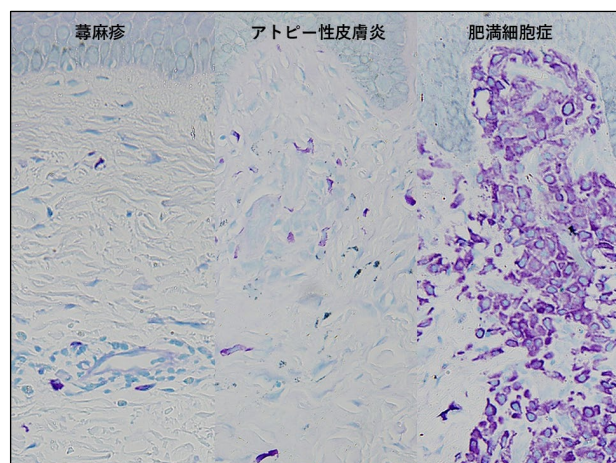
- I. 特発性の蕁麻疹 spontaneous urticaria
 1. 急性蕁麻疹 acute spontaneous urticaria (発症後6週間以内)
 2. 慢性蕁麻疹 chronic spontaneous urticaria (発症後6週間以上)
- II. 刺激誘発型の蕁麻疹 (特定刺激ないし負荷により皮疹を誘発することができる蕁麻疹) inducible urticaria*
 1. アレルギー性の蕁麻疹 allergic urticaria
 2. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー FDEIA
 3. 非アレルギー性の蕁麻疹 non-allergic urticaria
 4. アスピリン蕁麻疹 (不耐症による蕁麻疹) aspirin-induced urticaria (urticaria due to intolerance)
 5. 物理性蕁麻疹 physical urticaria (機械性蕁麻疹 mechanical urticaria, 寒冷蕁麻疹 cold urticaria, 日光蕁麻疹 solar urticaria, 温熱蕁麻疹 heat urticaria, 遅延性圧蕁麻疹 delayed pressure urticaria, 水蕁麻疹 aquagenic urticaria)
 6. コリン性蕁麻疹 cholinergic urticaria
 7. 接触蕁麻疹 contact urticaria
- III. 血管性浮腫 angioedema
 1. 特発性の血管性浮腫 idiopathic angioedema
 2. 刺激誘発型の血管性浮腫 inducible angioedema (振動血管性浮腫 vibratory angioedema を含む)
 3. ブラジキニン起因性の血管性浮腫 bradykinin mediated angioedema
 4. 遺伝性血管性浮腫 hereditary angioedema (HAE)
- IV. 蕁麻疹関連疾患 urticaria associated diseases
 1. 蕁麻疹様血管炎 urticarial vasculitis
 2. 色素性蕁麻疹 urticaria pigmentosa
 3. Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群

*国際ガイドライン⁴⁾では、6週間以上続く蕁麻疹は刺激誘発型の蕁麻疹を含めて chronic urticaria に分類される。

蕁麻疹、アトピー性皮膚炎の苔癬化病変、そして皮膚肥満細胞腫を比べて染色してみると、興味深い違いがみえてきます。

蕁麻疹は肥満細胞の「活性化」が主体ですので、肥満細胞の数そのものは増えていません。むしろ、慢性期のアトピー性皮膚炎の苔癬化病変の方が、肥満細胞数は多いことが分かります。

一方、肥満細胞症では、真皮上層を中心に肥満細胞が著明に増加し、しかも1つ1つの細胞が大きく、細胞質も豊富であることが特徴です。



肥満細胞の分化・増殖に必須なのが、KIT 受容体、CD117 です。

この重要性を非常によく示しているのが、WBB6F1-Kit^{w/wv} マウスです。このマウスは、機能的なKIT 受容体を欠損しているため、被毛は白色で、貧血を呈するとともに、肥満細胞を欠損しています。

KIT 受容体は生殖幹細胞にも重要なため、研究室ではKIT 変異マウスをヘテロ接合体として維持し、それを交配することで肥満細胞欠損マウスを作ります。このヘテロ接合体マウスは、人でいう「ぶち症」あるいは「まだら症」と呼ばれる疾患と同じように、前額部や体幹の中央に白斑を呈します。

KIT の機能が失われると肥満細胞が欠損するのであれば、逆に機能が亢進すれば肥満細胞が増えるはずですが。実際、1995 年に、血液学的異常を伴う肥満細胞症患者において、KIT 受容体の機能獲得変異が初めて報告されました。

さらに 2009 年には、自然寛解することが知られている小児肥満細胞症においても、KIT 受容体の機能獲得変異が関与していることが示されています。

肥満細胞症を診断するうえで、臨床的に重要なのが、ダリエ徴候です。皮疹を擦ると、機械的刺激によって肥満細胞からメディエーターが放出され、膨疹と紅斑が誘発されます。

また、肥満細胞症の多くは、小児にみられる孤立性の肥満細胞腫です。多くは出生時から2歳までに出現し、4歳頃までに自然退縮傾向を示すことが多いため、治療の基本はwait-and-see となります。



蕁麻疹様皮疹を呈する自己炎症症候群

次に、蕁麻疹様皮疹を呈する自己炎症症候群についてお話しします。

自己炎症症候群は、反復または遷延する発熱を特徴とする全身性炎症疾患で、感染症が否定されることが特徴です。1999年にこの概念が提唱された当初は、自己抗体や自己反応性T細胞が検出されない疾患群と定義されていました。

その後、自然免疫の理解が進み、次世代シークエンサーによる遺伝子解析が可能となったことで、現在でも毎年、新しい疾患や原因遺伝子が報告され続けています。

蕁麻疹様皮疹を呈する自己炎症症候群の代表が、クリオピリン関連周期熱症候群、CAPSです。*NLRP3* 遺伝子の機能獲得型変異によりインフラマソームが形成され、*IL-1 β* が過剰に産生されることで発症します。

皮疹は蕁麻疹に似ていますが、「痒みがない」「抗ヒスタミン薬が効かない」という点が、鑑別の上で非常に重要です。

CAPSは重症度によって、寒冷暴露後に蕁麻疹と発熱を来す家族性寒冷蕁麻疹 FCAS、これに感音性難聴や腎障害を伴う中等症の Muckle-Wells 症候群、そして最重症型として出生直後から、寒冷暴露を必要とせず、蕁麻疹や中枢神経系異常を呈する CINCA 症候群、北米では NOMID と呼ばれる疾患に分類されます。

日本では、東京大学皮膚科の前教授である玉置邦彦先生が、まだお若かった1976年に、Muckle-Wells 症候群として、非常に詳細な症例報告をされています。Hal Hoffman によって、FCAS や Muckle-Wells 症候群の家族例から、*NLRP3* 遺伝子の変異が同定されたのは2001年のことです。つまり、この報告は、その25年も前になされたものになります。

それにもかかわらず、現在の私たちの知識をもって読み返しても、この疾患の特徴が非常によく捉えられており、目の前の患者さんが示す症状に真摯に向き合うことの大切さ、そして、それをきちんと記録として残すことの重要性を、今もなお教えてくれていると個人的には感じています。



CAPS (クリオピリン関連周期熱症候群)

CAPS (クリオピリン関連周期熱症候群)			疾患活動性
	FCAS	MWS	NOMID/CINCA
皮膚症状:	全身の寒冷暴露により誘発 Ice cube test: 陰性	→	常に出現
神経症状:	寒冷暴露後に発熱を伴い 頭痛, 倦怠感	→	発熱, 頭痛, 倦怠感, 無菌性髄膜炎, 髄圧亢進, 精神発達遅延
聴覚症状:		感音性難聴	感音性難聴
眼症状:	結膜充血	→	鬱血乳頭, ぶどう膜炎, 虹彩炎, 結膜充血
心肺症状:		稀	ときにパチ指, 心膜炎
腹部症状:		ときに腹痛	悪心, 嘔吐, 腹痛
血液症状:		稀	ときに肝脾腫, リンパ節腫大
関節症状:	関節痛	→	大腿骨遠位の腫瘍性増殖, 関節痛, 鞍鼻, 発育遅延
血管症状:			稀
腎症状: (アミロイドーシス)	SAA (serum amyloid A) 上昇	SAA上昇 二次性アミロイド (>25%)	SAA上昇 二次性アミロイド (<2%)
検査異常:	発作時の炎症所見 (ESR, CRP, SAA, 白血球) 上昇	→	常に炎症所見 (ESR, CRP, SAA, 白血球) 上昇

報告された 35 歳男性は、掻痒のない蕁麻疹発作を呈し、冬季に増悪することから、玉置先生は考察の中で、本疾患が現在 FCAS として知られる家族性寒冷蕁麻疹と同一スペクトラム上にある可能性を示唆しています。

蕁麻疹様発疹に加えて、悪寒、発熱、関節痛を伴い、経過中に蛋白尿が出現し、CRP 強陽性、白血球数増多などの異常が持続しました。さらに、第 2 子にも同様の発疹がみられたことが記載されており、顕性遺伝性疾患である可能性が示唆されています。

この報告が当時のものであることを感じさせるのは、「精査のために、当科に入院せしめた」と記載されている、その一文のみです。

CAPS に対しては、IL-1 を標的とした治療が劇的に有効です。日本では現在、抗 IL-1 β 抗体であるカナキヌマブのみが保険適用ですが、2004 年に Hoffman らは、IL-1 β 阻害薬 rilonacept の有効性を Lancet で報告しています。その論文では、真皮血管周囲に IL-1 β 陽性の紡錘形細胞が存在することが示されています。

我々は、これらの細胞が肥満細胞であることを明らかにし、肥満細胞がヒスタミン脱顆粒とは異なる経路で IL-1 β を産生・放出することを報告しました。

一方で最近、Hoffman らは別の *Nlrp3* 変異マウスを用いた研究から、IL-1 β の主な産生細胞が好中球である可能性を示しています。

また、時間の関係で本日は詳しく触れませんが、我々も最近、CAPS とともに蕁麻疹関連疾患に挙げられているシュニッツラー症候群において、IL-1 β の主な産生細胞が好中球である可能性を報告しています。

まとめ

本日紹介した蕁麻疹関連疾患は、頻度こそ高くありませんが、特徴を知っていれば、日常診療の中でも十分に鑑別可能です。蕁麻疹様皮疹をみた際には、

- ・ダリエ徴候の有無
- ・痒みの有無
- ・抗ヒスタミン薬への反応
- ・発熱や関節痛などの全身症状の有無
- ・加えて高齢者の場合には、シュニッツラー症候群を念頭においた、IgM の測定とモノクロナリティの有無

この 5 点を、ぜひ確認していただければと思います。

“痒くない蕁麻疹”や“薬が効かない蕁麻疹”に出会ったときに、本日のお話を思い出していただければ幸いです。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maraho_hifuka/