



2020年9月28日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ③」

教育講演 3 - 2 蕁麻疹と抗体医薬」

広島大学大学院 皮膚科  
准教授 田中 暁生

### 蕁麻疹とその分類について

蕁麻疹は日ごろの診療で、遭遇する機会の多い疾患です。本邦では、皮膚科を受診する患者のうち、湿疹・皮膚炎群や白癬について多い疾患とも言われています。蕁麻疹は、24時間以内に跡形もなく消えてしまうという特徴から、皮膚科医にとってその診断自体は難しくない疾患だと思います。しかし、実臨床においては、蕁麻疹という診断だけでは不十分で、もう一歩踏み込んでその病型を明らかにすることが求められます(図1)。なぜなら、その病型によ

って治療方法や予後、日常生活における対策が大きく変わってくるからです。蕁麻疹の病型のうち最も多いのは、自発的に皮疹が出没する特発性の蕁麻疹です。特発性の蕁麻疹は蕁麻疹全体の約3/4を占めます。その他、アレルギー性の蕁麻疹やコリン性蕁麻疹など、

蕁麻疹の主たる病型	抗体製剤が保険上使用可能な病型
<b>I. 特発性の蕁麻疹</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>急性蕁麻疹 (発症後6週間以内)</li> <li style="background-color: #ffff00;">慢性蕁麻疹 (発症後6週間以上)</li> </ol>	
<b>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)</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>アレルギー性の蕁麻疹</li> <li>食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA)</li> <li>非アレルギー性の蕁麻疹</li> <li>アスピリン蕁麻疹 (不耐症による蕁麻疹)</li> <li>物理性蕁麻疹 (機械性蕁麻疹, 寒冷蕁麻疹, 日光蕁麻疹, 温熱蕁麻疹, 遅延性圧蕁麻疹, 水蕁麻疹)</li> <li>コリン性蕁麻疹</li> <li>接触蕁麻疹</li> </ol>	
<b>III. 血管性浮腫</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>特発性の血管性浮腫</li> <li>刺激誘発型の血管性浮腫</li> <li>ブラジキニン起因性の血管性浮腫</li> <li>遺伝性血管性浮腫 (HAE)</li> </ol>	
<b>IV. 蕁麻疹関連疾患</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>蕁麻疹様血管炎</li> <li>色素性蕁麻疹</li> <li>Schnitzler症候群および <span style="background-color: #ffff00;">クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)</span></li> </ol>	
蕁麻疹診療ガイドライン2018. 日皮会誌128:2503-2624, 2018より作成	

誘因がはっきりしていて、その刺激によって蕁麻疹の誘発が可能な「刺激誘発型の蕁麻疹」があります。また、日本皮膚科学会の蕁麻疹診療ガイドラインでは「血管性浮腫」、さらには蕁麻疹様血管炎や色素性蕁麻疹などの「蕁麻疹類縁疾患」についても言及しています。

## 蕁麻疹と抗体製剤

さて、蕁麻疹の病型を踏まえて、今回のテーマである蕁麻疹と抗体製剤についてお話をさせていただきます。本邦で現在、保険上で抗体製剤の使用が可能な病型は、特発性の慢性蕁麻疹とクリオピリン関連周期性発熱症候群の2つです。クリオピリン関連周期性発熱症候群はCAPSと略させていただきます。

## CAPS と抗体製剤

まず、CAPS について説明をさせていただきます (図 2)。CAPS は自己炎症性症候群の一つで、慢性蕁麻疹に似た皮疹を生じ、24 時間以内に色素沈着を残さず消褪します。蕁麻疹と違う特徴として、痒みを伴わないことが多いです。CAPS は重症度によって、3 つの分類がなされます。軽症のタイプの家族性寒冷自己炎症性症候群は寒冷刺激によって蕁麻疹が誘発されます。より重症なタイプの Muckle-Wells (マックル・ウェルズ)

症候群は、寒冷刺激とは無関係に蕁麻疹様の紅斑や関節炎が出現します。進行性の感音性難聴やアミロイドーシスによる腎不全を生じることもあります。最も重症なタイプの慢性乳児神経皮膚関節症候群は Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular の頭文字をとって CINCA 症候群と呼ばれますが、蕁麻疹様紅斑や関節炎に加え、無菌性髄膜炎や眼症状などがみられます。

CAPS の原因遺伝子として *NLRP3* が同定されています。常染色体優性遺伝です。*NLRP3* が関与する *NLRP3* インフラマソームはウイルスや細菌などのストレスに反応して活性化します。そして、その結果、IL-1 $\beta$  や IL-18 が産生されます。CAPS では *NLRP3* 遺伝子の変異によって、自発的に *NLRP3* インフラマソームが活性化します。その結果、過剰な IL-1 $\beta$  が産生され、周期性あるいは持続性に全身性の炎症が起こる

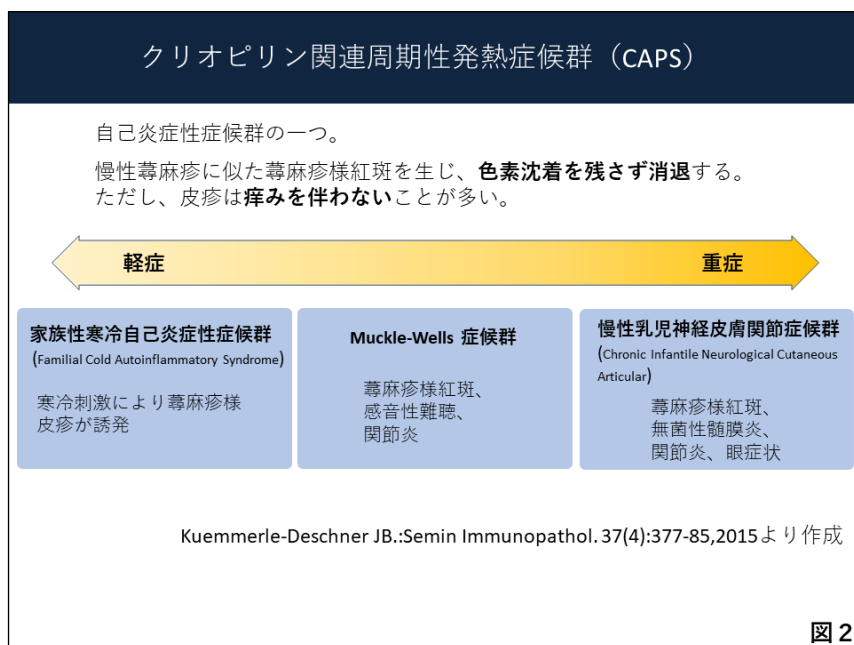


図 2

と考えられています。CAPSは特発性の蕁麻疹に似た皮疹を生じますが、抗ヒスタミン薬は無効です（図3）。ステロイドの全身投与が有効な症例もありますが中等量以上の投与を要するため、副作用の点から症状悪化時のみの短期間にとどめます。CAPSは抗IL-1製剤が有効です。本邦では保険上、カナキマブ皮下注の投与が可能であり、症状の程度によって投与を考慮します。カナキマブはヒト型抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体で、8週おきに皮下投与する注射製剤です。

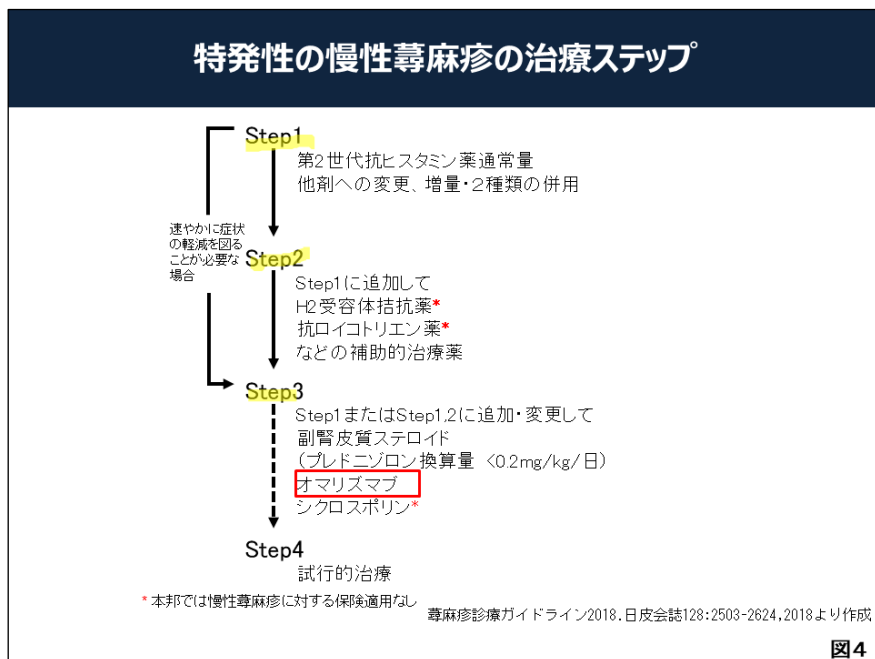
クリオピリン関連周期性発熱症候群の治療

- 抗ヒスタミン薬は無効
- ステロイドが有効な症例もあるが中等量以上の投与を要するため、副作用が問題となる
- 抗IL-1製剤が有効  
カナキマブ（イラリス®）皮下注の保険適応があり、症状の程度によって投与を考慮する

図3

### 特発性の慢性蕁麻疹に対する抗体製剤について

次に特発性の慢性蕁麻疹に対する抗体製剤についてお話をします。特発性の慢性蕁麻疹に対する治療薬の選択は、段階を踏んで行うことが推奨されます（図4）。まず第1段階では、通常量の第2世代抗ヒスタミン薬で治療を行い、効果が不十分な場合は他剤への変更、増量・2種類の併用を行います。それでも効果が不十分な場合は、第2段階として、第1段階の治療に追加して、H2受容体拮抗薬、抗ロイコトリエン薬などの補助的治療薬を併用します。それでも効果が不十分な場合は第3段階として、少量の副腎皮質ステロイドの内服、オマリズマブ皮下注、シクロスポリンの内服を考慮します。IgEに対するモノクローナル抗体であるオマリズマブは、海外では寒冷蕁麻疹やコリン性蕁麻疹などの刺激誘発型の蕁麻疹にも効果があったという報告もあります。しかし、本邦における保険上の適応疾患は蕁麻疹の中では特発性の慢性蕁麻疹のみです。オマリズマブは効果の発現が割と早い薬剤です。広島大学病院の蕁麻疹患者のうちオマリズマブの投与で効果があった患者を調査すると、その多くは1週間未満で効果が見られていました。逆に3ヶ月以上経って効果が出現した症例はありませんでした。



### 特発性の慢性蕁麻疹に対する現在開発中の抗体製剤

最後に特発性の慢性蕁麻疹に対する現在開発中の抗体製剤について、簡単にご紹介をさせていただきます。蕁麻疹の病態形成には、肥満細胞をはじめ、好塩基球、B細胞、T細胞、好酸球などが関与しており、それぞれの細胞膜上の受容体、そのリガンドが新たな治療のターゲットになっています。現在、本邦で第3相の臨床試験を行っている薬剤に、**Ligelizumab**、**Dupilumab**、**LOU064**があります。**Ligelizumab**はオマリズマブの後継薬で、IgE親和性が向上した薬剤です。**Dupilumab**はヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体で、我々皮膚科医にとってはアトピー性皮膚炎の治療薬として広く知られています。**LOU064**は抗体製剤ではない、内服薬になります。ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬で、FcεR1を通じた肥満細胞の活性化を阻害します。