

## 自己免疫性蕁麻疹の血漿交換療法

山田 裕道

国際親善総合病院皮膚科

### 1. はじめに

蕁麻疹は膨疹，すなわち紅斑を伴う一過性，限局性の皮膚の浮腫が病的に出没する疾患であり，多くは痒みを伴う，と定義されている。

原因不明の蕁麻疹で発症から1ヶ月以上経過したものを特発性慢性蕁麻疹と呼ぶ。近年この特発性慢性蕁麻疹の一部の患者の血清中に，抗IgE自己抗体あるいは抗高親和性IgE受容体自己抗体が存在することが明らかにされ，これら自己抗体が蕁麻疹発症に直接関与していることから，この一群は自己免疫性蕁麻疹と分類されるようになった。

本稿ではこの自己免疫性蕁麻疹における血漿交換療法につき解説する。

### 2. 自己免疫性蕁麻疹の病態と治療

皮膚肥満細胞が脱顆粒し，ヒスタミンを初めとする化学伝達物質が皮膚組織内に放出されると，皮膚微小血管の拡張と血漿成分の漏出が起こり，紅斑および膨疹が生じる。また知覚神経が刺激されて痒みが生じる。蕁麻疹における肥満細胞の活性化機序としては抗原特異的IgEを介したI型アレルギーがよく知られているが，仮性アレルギーによる非アレルギー性も少なくない。自己免疫性蕁麻疹における肥満細胞の活性化機序は以下のように説明される。まず抗高親和性IgE受容体抗体を有する患者の場合であるが，皮膚肥満細胞の表面には高親和性IgE受容体がすでに結合しており，この受容体の2つをクロスリンクする形で抗高親和性IgE受容体抗体が結合すると肥満細胞は脱顆粒を起こす。この反応にはIgEは関与しない。一方抗IgE自己抗体を有する患者の場合では，皮膚肥満細胞表面の高親和性IgE受容体にすでにIgEが結合している際に，このIgEの2つをクロスリンクする形で抗IgE自己抗体が結合すると肥満細胞は脱顆粒を起こす。すなわちこれら自己抗体は蕁麻疹発症のfirst triggerになっているため，血漿交換療法にてこ

れら自己抗体を除去することの治療的意義は極めて高い。

自己免疫性蕁麻疹は基本的に慢性蕁麻疹であり，自己抗体が証明されない蕁麻疹との間で臨床症状に質的違いはない。しかし最重症時の搔痒の強さ，無治療時の膨疹の数や大きさは自己抗体陽性群が有意に高いといわれている<sup>1)</sup>。

自己免疫性蕁麻疹に特異的な検査として自己血清による皮内反応とヒスタミン遊離試験がある。皮内反応は真空ガラス採血管で無菌的に患者採血を行い，遠心分離して得られた患者血清50  $\mu$ lを皮内注射して判定する(図1)。この検査は遠心分離器があれば，どの施設でも実施可能であり，感度70%前後，特異度80%前後といわれており，スクリーニングとしての信頼度は高い<sup>1)</sup>。ヒスタミン遊離試験は健常人末梢血由来の白血球分画に患者血清を添加してインキュベートし，反応上清中に遊離されたヒスタミン量と細胞中に残存するヒスタミン量を測定し，患者血清によるヒスタミン遊離率を算出する。その際好塩基球の細胞表面がIgEで飽和されたものと，IgEの結合していないものと2種類でヒスタミン遊離率を算出すると，そのパターンからヒスタミン遊離物質が抗IgE自己抗体か抗高親和性IgE受容体抗体か鑑別される(図2)<sup>2)</sup>。この試験は特殊な試薬や装置が必要で，特定の施設でしか測定できないが，現時点では自己免疫性蕁麻疹のヒスタミン遊離自己抗体を検出する最も標準的な検査である<sup>1)</sup>。

自己免疫性蕁麻疹の治療は通常の蕁麻疹と同様で抗ヒスタミン剤(H1受容体拮抗剤)の投与である。しかし抗ヒスタミン剤のみでは難治である場合は副腎皮質ステロイド，ロイコトリエン受容体拮抗剤，シクロスポリンAなどの薬剤を併用する。それでも治療に反応しない場合，あるいはこれらの薬剤を投与できない場合は血漿交換療法，免疫グロブリン静注療法が考慮される。われわれは各種薬物治療に抵抗性であった自己免疫性蕁麻疹に血漿交換療法を施行し，治癒せし

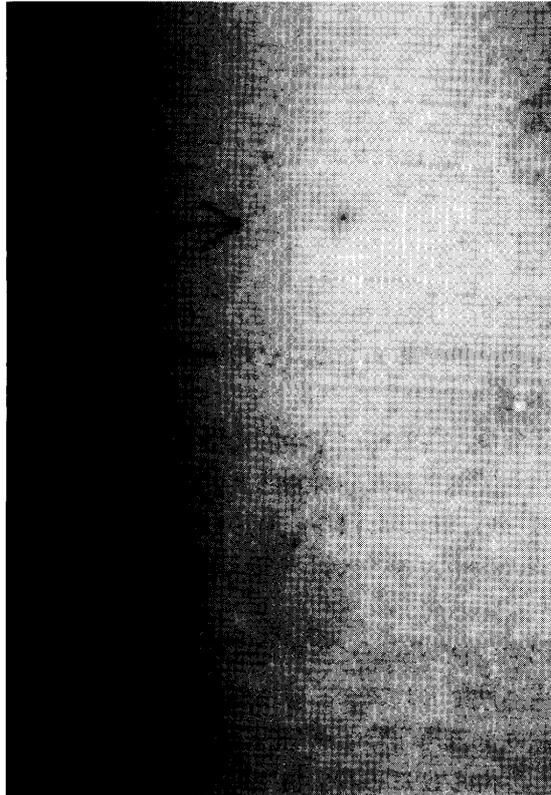


図1 自己血清による皮内反応

50  $\mu$ l の自己血清と生理食塩水を前腕皮膚に皮内注射すると、15分後に自己血清（下の矢印）で膨疹と紅斑を生じた。

めた症例を経験したので以下に提示する。

### 3. 症例提示<sup>3)</sup>

患者：42歳女性。

主訴：略全身に出没する掻痒のある膨疹。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：7年前より蕁麻疹あり。初診の4年前より未治療にて毎日膨疹が生じていた。

治療歴：各種抗ヒスタミン剤（H1拮抗剤単独、後にH2拮抗剤併用）、各種抗アレルギー剤、非特異的脱感作療法などに抵抗性。唯一ステロイド剤に反応するも減量すると再発する。

検査成績：一般臨床検査値に異常なし。血清IgE、血液ヒスタミン値、血漿ヒスタミン値正常。吸入性抗原ヒスタミン遊離テスト、食事性抗原ヒスタミン遊離テストいずれも陰性。自己血清皮内テスト陽性（図1）、自己血清ヒスタミン遊離テスト陽性、そのパターンは抗塩基球膜表面のIgEを除去して活性が上昇している（表1）ので自験例の自己抗体は抗高親和性IgE受容体抗体と判明した。

治療と経過：薬物治療に抵抗する自己免疫性蕁麻疹のため抗高親和性IgE受容体抗体除去を目的として二重膜濾過血漿交換療法（DFPP）を施行した。その

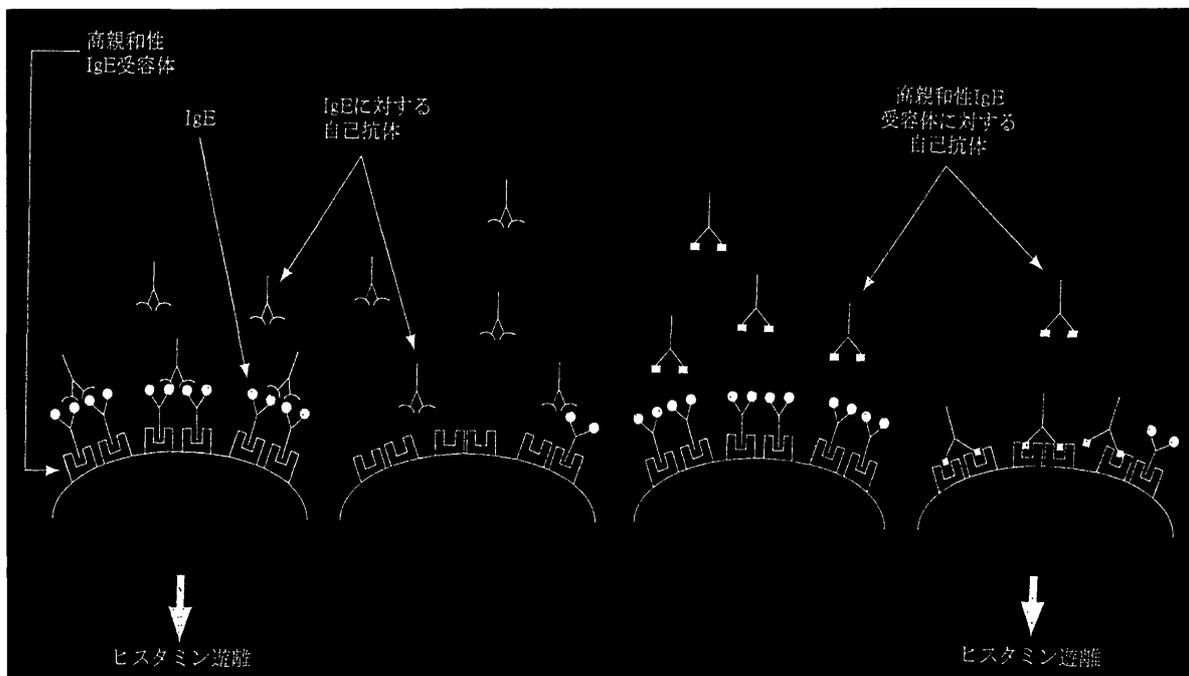


図2 ヒスタミン遊離試験における自己抗体の鑑別

抗塩基球膜表面には高親和性IgE受容体が結合している。高親和性IgE受容体にIgEが結合している場合には患者血清中の抗IgE自己抗体がIgEと結合して脱顆粒を起こす（左端）。一方高親和性IgE受容体にIgEが結合していない場合には患者血清中の抗高親和性IgE受容体自己抗体が結合して脱顆粒を起こす（右端）。（文献2）より許可を得て改変引用）

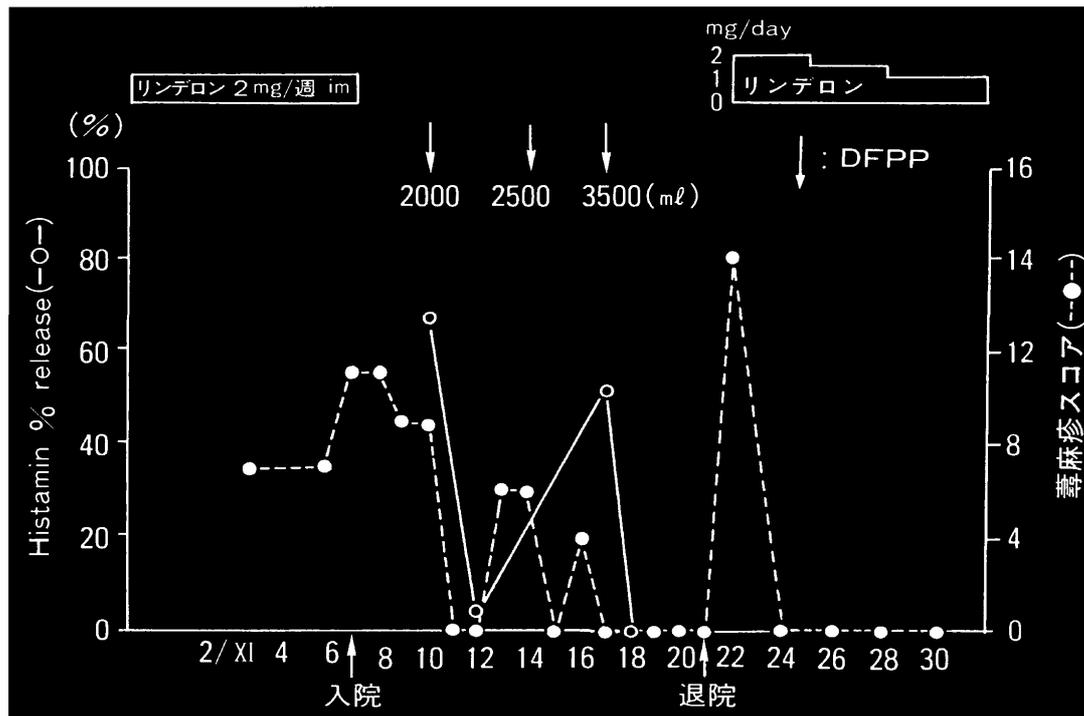


図3 臨床経過と患者血清中のヒスタミン遊離活性

表1 患者血清を用いたヒスタミン遊離テスト (Histamin % release)

Sample	好塩基球膜表面にIgE 付着	好塩基球膜表面のIgE を除去
コントロール		
①抗IgE 抗体	55.72%	17.13%
②抗IgE 受容体抗体	2.25%	40.76%
③C <sub>5a</sub>	36.47%	24.74%
患者血清 (DFPP 前)	4.88%	26.81%

表2 膜濾過前後および廃液分画におけるヒスタミン遊離活性の変動 (n=3)

Histamin % release	
濾過前	47.8±9.5
濾過後	1.0±0.3
廃液	43.6±2.3

経過を図3に示す。DFPP 施行後ヒスタミン遊離活性は低下し、蕁麻疹スコアも8日後には0になった。

3回のDFPP 施行時に採取した濾過前分画、濾過後分画、廃液分画の各血清中のヒスタミン遊離活性を表2に示す。濾過後血清にはヒスタミン遊離活性が消失し、廃液でヒスタミン遊離活性を認めたことより、患者血清中に存在した抗高親和性IgE 受容体抗体はDFPP によって除去されたことが示唆された<sup>4)</sup>。なお患者はDFPP 終了後1年間は抗ヒスタミン剤と少量の免疫抑制剤の投与にて蕁麻疹はよくコントロールされていた。2年後薬剤投与なしでも蕁麻疹の出現はなく、DFPP 終了後6年後に別件で来院、自己血清皮内反応およびヒスタミン遊離試験ともに陰性であった。

#### 4. 本邦における自己免疫性蕁麻疹の血漿交換療法の報告

自己免疫性蕁麻疹の症例報告は極めて少ない。その

表3 本邦において血漿交換療法を施行した自己免疫性蕁麻疹

No.	年齢	性	自己抗体の種類	方法	回数	結果	DFPP 後検査	報告者	報告年	文献
1	61	M	抗FcεIR 抗体	DFPP	2	良好	記載なし	秀	1997	5)
2	34	M	抗IgE 抗体	DFPP	2	良好	皮内テスト陰性化	新見	2000	2)
3	42	F	抗FcεIR 抗体	DFPP	3	良好	皮内テスト陰性化 自己抗体陰性化	自験例	2000	3)
4	66	F	抗FcεIR 抗体	DFPP	不明	良好	自己抗体陰性化	本田	2003	6)
5	67	M	抗IgE 抗体	DFPP	3	良好	皮内テスト陰性化	石地	2007	7)

抗FcεIR 抗体：抗高親和性IgE 受容体抗体。

うち血漿交換療法が行われた症例は、筆者が狛歩した限りでは5例であった(表3)。年齢は34~67歳,男女比3:2。自己抗体の種類は抗高親和性IgE受容体抗体を有するもの3例,抗IgE抗体を有するもの2例であった。血漿交換の方法はすべてDFPPで治療回数は2回が2例,3回が2例,不明1例であった。DFPP後の臨床経過はすべての症例で良好であった。DFPP終了後の検査では自己血清の皮内テスト陰性化症例が3例,自己抗体陰性化症例が2例あった。以上より全例においてDFPPの有効性が示された。

## 5. ま と め

薬物治療に抵抗性の自己免疫性蕁麻疹に対しDFPPを行ったところ著明な改善がみられ2年の経過にて治癒に至った。自験例においてはDFPPによって患者血清中より抗高親和性IgE受容体抗体が除去された結果と思われた。既知の治療薬が無効,あるいは投与できない自己免疫性蕁麻疹においてはDFPPが有効な治療法になる可能性が示唆された。

ヒスタミン遊離試験を行って下さった広島大学大学院医歯薬総合研究科皮膚科教授の秀道広先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) 秀道広: 自己免疫性蕁麻疹, 最新皮膚科学大系第3巻, 玉置邦彦編, 中山書店, 東京 2002, 211-217
- 2) 新見直正, 秀道広, 山本昇壯: 自己免疫性蕁麻疹とアフエレスシス. 日アフエレスシス会誌 **19**: 209-215, 2000
- 3) 山田裕道, 秀道広, 高森建二, 小川秀興: 難治性慢性蕁麻疹に対する二重膜濾過血漿交換療法の試み. 日アフエレスシス会誌 **19**: 80, 2000
- 4) 山田裕道, 秀道広, 高森建二: 難治性慢性蕁麻疹に対するDFPP-DFPPで除去された蕁麻疹惹起物質の検討一. 日アフエレスシス会誌 **20**: 72, 2001
- 5) 秀道広, 山村有美, 新見直正, 山本昇壯: 二重膜濾過法による血漿交換療法を試みた難治性蕁麻疹の一例. 日アレルギー会誌 **5**: 61, 1997
- 6) 本田 栄, 森田栄伸, 出来尾哲, 他: 血漿交換と免疫グロブリン静注療法の併用が奏功した自己免疫性蕁麻疹の1例. 日皮会誌 **113**: 777, 2003
- 7) 石地尚興, 谷野千鶴子, 上出良一, 他: 自己免疫性皮膚疾患に対する血漿交換療法. 臨床皮膚科 **61**: 1017-1020, 2007