

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19722

研究課題名(和文) 刺激誘発型蕁麻疹の診断・治療法の確立

研究課題名(英文) Development of diagnostic and therapeutic strategy for inducible urticarias

研究代表者

鷲尾 健 (Washio, Ken)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：80770388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で申請者らは刺激誘発性蕁麻疹の中で特にコリン性蕁麻疹と日光蕁麻疹に焦点を絞って診断及び治療法の確立を目指した。初年度ではコリン性蕁麻疹の中で眼瞼浮腫を伴う1型を報告し、このタイプでは汗アレルギーが原因となり得ることを示した。次年度では汗アレルギーが原因となるコリン性蕁麻疹では従来施行されていたヒスタミン遊離試験を用いる方法よりも、好塩基球刺激試験を用いての検査がより高い診断精度を持って自己汗皮内テストによる結果と相関することを見出した。日光蕁麻疹でも好塩基球刺激試験での診断可能性を示した。刺激誘発型の蕁麻疹において採血検査ベースでの診断手法を確立したことが本研究の一番の知見である。

研究成果の概要(英文)：The investigators sought to develop the diagnostic and therapeutic strategy for inducible urticarias, especially for cholinergic and solar urticaria. During the first year, we have reported that there are specific groups of cholinergic urticaria with palpebral angioedema in which sweat allergy are responsible for disease pathophysiology. Further, we have found that the basophil activation test has higher accuracy for the diagnosis of sweat allergy than the histamine release test. We have also shown the clinical utility of basophil activation test for solar urticaria. Our findings suggested the clinical potency of blood-test based diagnosis of inducible urticarias.

研究分野：皮膚科学

キーワード：蕁麻疹 コリン性蕁麻疹 日光蕁麻疹 採血検査 好塩基球刺激試験

1. 研究開始当初の背景

蕁麻疹は特定の刺激が加わった時に起こる「刺激誘発型の蕁麻疹」と原因不明の「特発性の蕁麻疹」とに分類される(秀ほか, 日皮会誌 2011;121:1339-1388.)。このうち、特発性の蕁麻疹については、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬(以下、抗ヒスタミン薬)が有効である場合が多く、また無効例に対してもオマリズマブ等の抗 IgE 抗体療法の有効性が報告されており、本邦においても難治例において使用が開始となる見込みであった。その一方で、刺激誘発型の蕁麻疹には、日光刺激、温熱負荷、寒冷負荷等で誘発される物理性蕁麻疹や発汗負荷によって誘発されるコリン性蕁麻疹が含まれるが、抗ヒスタミン薬の投与にしばしば治療抵抗性であり、臨床現場で治療に難渋し、原因となる刺激の回避が主な対応方法となる。これらの蕁麻疹については診断方法も特殊で煩雑であり、確立された平易な補助診断方法の確立が望まれており、研究者らは刺激誘発型の蕁麻疹に焦点を絞って診断治療法の確立を試みた。

2. 研究の目的

研究者らはまず物理性蕁麻疹の代表的疾患であるコリン性蕁麻疹と、日光蕁麻疹について、採血ベースでの新たな診断方法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 正確な診断のためにはまずは疾患の詳細な分類が必要と考えた。このため疫学研究として、コリン性蕁麻疹の集積を行い、コリン性蕁麻疹の疾患分類を行った。

(2) コリン性蕁麻疹では、汗アレルギーを合併していることが多いが、従来からの汗アレルギーの診断のゴールドスタンダードとなる検査は患者より自己汗を回収し、それを皮内に注射せしめる皮内テストの手法で、手技の煩雑性が問題となった。このため採血ベースで汗アレルギーを診断する方法の開発を試みた。ヒスタミン遊離試験(HRT)は商業的に利用可能な汗アレルギー診断の手法であったが、採算ベースの問題上平成 30 年 3 月で廃止となっており、またいわゆる low responder の測定不能症例や偽陰性を示す症例も多く存在した。我々はフローサイトメトリー法を使用した好塩基球刺激試験(BAT)の系を用いて、コリン性蕁麻疹患者における汗アレルギーの診断法について探求を行った。実際には患者より全血を採血し、汗抗原と試験管上で混合することでアレルギー反応を起こさせ、好塩基球上の CD203c の活性化を測定した。

(3) 上記(2)で用いた系を用いて、日光蕁麻疹においても患者より採血した血清に可視光線ないし紫外線を照射せしめることで光線テストで誘発したような類似の変化を血清に誘発し、その照射血清を患者血球と混合して好塩基球の活性化を測定することで、日

光蕁麻疹の補助診断法の開発を試みた。

(4) 上記(2)(3)の手法は診断の都度患者からの採血を要し、また血球に依存的な検査であるため血球採血からできる限り早い段階(可能であれば 24 時間以内)での検査が求められる手法である。このため研究者らは保存した血清を使用して、健常者の血球に患者血清を混合して passive transfer の系を用いることでさらに患者負担を軽減した検査が可能かを探求した。

(5) 本研究で得られた知見を元に当科で経験した何らかの刺激によって誘発されたアナフィラキシーの重症症例において原因検索のため好塩基球刺激試験を用いて解析を行った。

4. 研究成果

(1) コリン性蕁麻疹の中でも眼瞼の血管性浮腫を生じる特徴的な病型があることを見出し、Cholinergic Urticaria with Palpebral Angioedema (CholU-PA) として 15 症例を集積し報告した。何らかのアトピー素因(アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎ないし気管支喘息)を有すること、CholU-PA ではアナフィラキシーの合併率が高いこと、また自己汗の皮内テストや汗 HRT などの各種臨床検査から汗アレルギー型のコリン性蕁麻疹の一亜系であることを明らかにした(雑誌論文の)。さらに今回得られた知見と連携研究者である福永らが以前より見出ししていたコリン性蕁麻疹の知見を合わせて、コリン性蕁麻疹の新しい病型分類を提唱するに至った(図 1、雑誌論文の)。コリン性蕁麻疹の系統だった分類をなし得たことは本研究の大きな成果と考えている。

コリン性蕁麻疹(CholU)の新しい病型

1型：汗アレルギー型 汗アレルギー(+) アトピー素因(+)	2型：毛包一致型 汗アレルギー(-) 自己血清皮内テスト(+)
コリン性血管性浮腫 CholU with palpebral angioedema (女性に特徴的) 汗アレルギー(+)重症型 アトピー素因(+)	AIGA (男性に多い) 乏汗症(+) 汗アレルギー(-) ステロイドパルス著効

図 1: コリン性蕁麻疹の新しい病型分類

(2) 上記眼瞼の血管性浮腫を伴う型などコリン性蕁麻疹は汗アレルギーの合併がしばしば見受けられる。コリン性蕁麻疹における汗アレルギー診断をより正確に、より簡便に実施するため BAT を用いて好塩基球上の CD203c の活性化を測定することで評価を行った。皮内テストで汗アレルギーと診断した 24 例及び、汗に対するアレルギーなしと診断した 7 名を対照として、その感度・特異度を従来法である HRT と比較したところ、BAT の

ほうが HRT よりも感度・特異度ともに優れていることが見出し、高い陽性的中率と優れた ROC curve を描くことが明らかとなった (図2、学会発表の)。

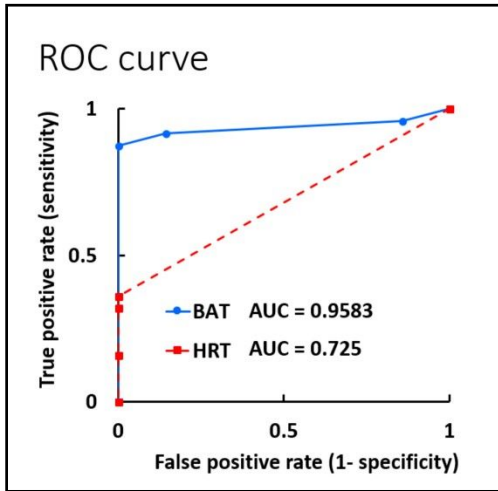


図2：汗アレルギーをBAT及びHRTを用いた際の感度と1-特異度とのプロット図 (ROC曲線)。BATのほうが診断効率が低い

(3) (2)で得られた方法を用いて、日光蕁麻疹においても ex vivo でも診断方法を確立するため、図3に示すBATを応用した手法にて日光蕁麻疹患者で採血による診断を試みた。

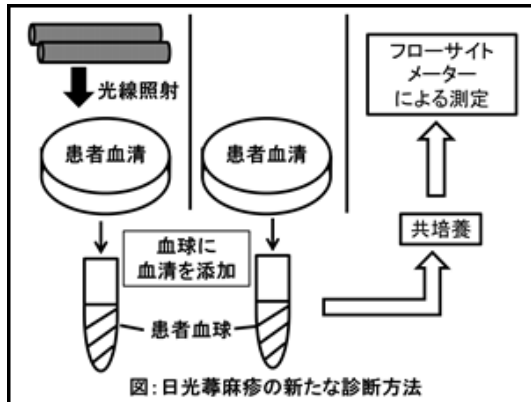


図3：日光蕁麻疹におけるBATを用いた診断

結果、光線を照射した血清と患者血球を組み合わせた場合に好塩基球上の CD203c の活性上昇がみられることを見出した (論文投稿準備中、図4)。

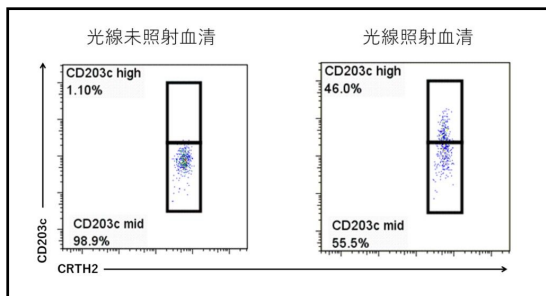


図4：日光蕁麻疹におけるBAT検査

(4) 上記コリン性蕁麻疹や日光蕁麻疹の診断においては、BATの系が血球依存性の検査であるため、検査にあたっては採血後24時間以内の患者血球が必要となる。このため遠方の医療施設からの診断依頼に応じ、また時間が経った後の診断には不向きである。これらの課題を解決するために研究者らは凍結血清を用いた診断方法を模索した。結果、健康者の血球に患者から採取した血清を一定時間作用させた後に、汗抗原と反応させることで好塩基球上の CD203c の活性化を得られることを見出した (図5)。しかしこの方法は血球を分離する手技の間で好塩基球がある程度自然活性してしまう問題と、そもそもの手技が煩雑という欠点があり、臨床的な応用に当たってはこれらの課題の解決が必要と考えている。

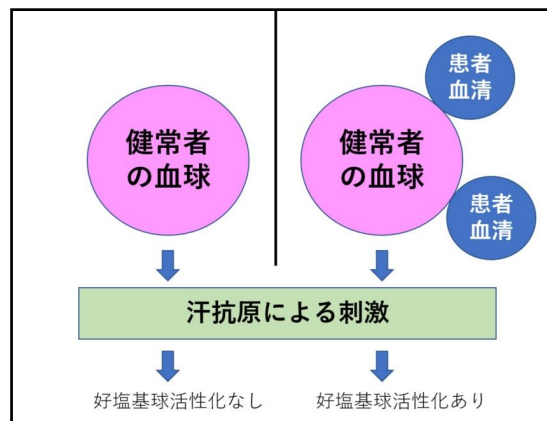


図5：血清移植 (passive transfer) の系を用いたBAT検査

本研究において、研究者らはコリン性蕁麻疹の病型分類及び新しい診断手法の開発に成功したと考えている。日光蕁麻疹におけるこれらの手法の応用や、さらに患者血清を用いた診断手法の確立、さらには細胞培養などを組み合わせた研究モデルの開発については今後の課題と考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

Fukunaga Atsushi、Washio Ken、Hatakeyama Mayumi、Oda Yoshiko、Ogura Kanako、Horikawa Tatsuya、Nishigori Chikako、Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. Clinical Autonomic Research、査読有、28巻、2017、103-113
DOI: 10.1007/s10286-017-0418-6

Washio Ken、Fukunaga Atsushi、Onodera Minako、Hatakeyama Mayumi、Taguchi Kumiko、Ogura Kanako、Horikawa Tatsuya、Nishigori Chikako、Clinical

characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: Report of 15 cases、Journal of Dermatological Science、査読有、85 巻、2017、135-137

DOI: 10.1016/j.jderm.2016.11.001
Washio Ken、Ijuin Keiko、Fukunaga Atsushi、Nagai Hiroshi、Nishigori Chikako、Contact anaphylaxis caused by Basic Blue 99 in hair dye、Contact Dermatitis、査読有、77 巻、2017、122-123
DOI: 10.1111/cod.12740

Miki Yasuko、Washio Ken、Masaki Taro、Nakata Kaori、Fukunaga Atsushi、Nishigori Chikako、A case of eperisone hydrochloride-induced anaphylaxis: A true type I reaction? Allergology International、査読有、2017、152-153
DOI: 10.1016/j.alit.2016.07.004
Washio Ken、Taro Masaki、Fujii Shotaro、Mayumi Hatakeyama、Yoshiko Oda、Atsushi Fukunaga、Natsuaki Masaru、Anaphylaxis caused by a centipede bite: A "true" type-I allergic reaction. Allergology International、査読有、2018、epub ahead of print
DOI: 10.1016/j.alit.2018.01.005

Washio Ken、Sumi Mayuko、Kaori Nakata、Atsushi Fukunaga、Yamana Keiji、Koda Tsubasa、Morioka Ichiro、Nishigori Chikako、Yamanishi Kiyofumi、Case of harlequin ichthyosis with a favorable outcome: Early treatment and novel, differentially expressed, alternatively spliced transcripts of the ATP-binding cassette subfamily A member 12 gene、Journal of Dermatology、査読有、44 巻、2017、950-953
DOI: 10.1111/1346-8138.13823

〔学会発表〕(計 4 件)

鷺尾健、藤井翔太郎、堀川達弥、正木太朗、血管性浮腫の症例集積による検討、第 116 回日本皮膚科学会総会、平成 29 年 6 月 2-4 日、仙台国際センター(宮城)

鷺尾健、織田好子、正木太朗、藤井翔太郎、畠山真弓、福永淳、高齢者の皮膚疾患における汗の関与の検討、第 4 回汗と皮膚疾患の研究会、平成 29 年 8 月 19 日、ハイアットリージェンシー東京(東京)
織田好子、鷺尾健、畠山真弓、福永淳、錦織千佳子、汗アレルギー患者における汗による BAT の有用性について、第 47 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会・第 41 回皮膚脈管・膠原病研究会、平成 29 年 12 月 8-10 日、かごしま県民交流センター(鹿児島)

鷺尾健、正木太朗、藤井翔太郎、畠山真弓、福永淳、夏秋優、ムカデ咬症によるアナフィラキシーの 1 例、第 47 回日本皮

膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会・第 41 回皮膚脈管・膠原病研究会、平成 29 年 12 月 8-10 日、かごしま県民交流センター(鹿児島)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鷺尾 健(WASHIO, Ken)
神戸大学・大学院医学研究科・医学研究員
研究者番号: 80770388

(2) 研究分担者

()
研究者番号:

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

()