蕁麻疹における炎症とその制御

秀 道広・田中稔彦・高路 修・山本昇壯*

mini review

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION

Regulation of inflammation in urticaria

Urticaria is characterized by wheal and flare, which usually disappear within several hours. However, there are some cases with severe and/or prolonged eruptions lasting more than 24 hours and resistant to treatments by ordinary histamine antagonists. Histology of such cases accompanies various cell infiltrations, such as eosinophils and neutrophils. In order to know the mechanism of such infiltrations, we studied the release of chemotactic activities from skin slices for neutrophils and eosinophils. The factor was identified with LTB₄ by HPLC analysis and released either by antigens or substance P. Moreover, studies with skin chambers on patients with chronic urticaria revealed spontaneous release of substance P, suggesting the involvement of neuropeptides in the pathogenesis of chronic urticaria. Incubation of skin slices with dexamethasone scarcely inhibited histamine release, but almost abolished release of LTB₄ in response to antigens. Recently-developed histamine H₁-antagonists, called anti-allergic drugs, inhibited both degranulation and TNF α releases from rat mast cell (RBL-2H3) line, but concentrations required to inhibit TNF α release was about one tenth of those to inhibit degranulation. Inhibition of LTB₄ and TNF α from mast cells may partially account for clinical efficacy of corticosteroids and some anti-allergic drugs for treatment of chronic idiopathic urticaria.

Rec. 3/19/1998, Acc. 3/25/1998, pp 349~354

Michihiro Hide・Toshihiko Tanaka・Osamu Koro・Shoso Yamamoto*

key words : urticaria, skin mast cells, inflammation, cytokines, neuropeptides

蕁麻疹は痒みを伴う一過性の膨疹と紅斑の出現を特徴とし、皮膚マスト細胞の急激な脱顆粒によりヒスタミンなどの活性物質が遊離されることにより引き起こされる。通常個々の皮疹は数時間以内にあとかたなく消退し、多くの場合は、ヒスタミン H₁拮抗薬の内服によりコントロールが可能である。しかし臨床的には蕁麻疹様の皮疹であっても、症状が激しく、特に個々の皮疹の持続時間が長い場合には、種々の炎症細胞浸潤を伴い、通

常の治療に抵抗することが少なくない¹⁾。そのような症例では、しばしばヒスタミン拮抗薬に加えて少量の副腎皮質ステロイド薬を投与することが有効で²⁾、マスト細胞からのヒスタミン遊離のほか、なんらかの起炎性のメカニズムが関与していると考えられる。

近年広く臨床の場で用いられている抗アレルギー薬は、マスト細胞からのヒスタミン遊離を抑制するが、副腎皮質ステロイドおよびある種の抗アレルギー薬は、おのおのマスト細胞からの LTB₄ および TNF α 遊離をより低濃度で抑制することが明らかとなり、このことが一部の難治性蕁麻疹にみられる炎症の制御に関与している可能性が考えられる³⁾。

* Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine 広島大学医学部皮膚科学教室
Offprint requests to : Michihiro Hide, Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-0037, Japan

蕁麻疹における炎症反応

蕁麻疹の病理組織像は、真皮上層の浮腫と微小血管およびリンパ管の拡張であり、通常はごく軽度のリンパ球浸潤を認めるにすぎない。しかし臨床的に皮疹が長く持続する場合には、中等度のリンパ球浸潤のほか、好中球、好酸球の浸潤を伴うことが多い。また視診による皮疹の性状が蕁麻疹様であっても、個々の皮疹が24時間以上持続し、かつ紅斑内に紫斑を伴う、あるいは皮疹消退後に軽度の落屑や色素沈着を残すなどの症状を伴う場合がある。このような場合には、ヒスタミン H_1 拮抗薬だけでは十分な効果を得られないことが多く、さらに自覚症状として痒みよりもヒリヒリした痛みに近い感覚があるか、逆にまったく自覚がない、発熱や関節痛などの全身症状がある、などの症状を伴うことがある。これらの皮疹は「蕁麻疹様紅斑」として、通常の蕁麻疹とは区別されている⁴⁾。

組織学的には、ほとんど例外なく中等度の細胞浸潤が認められ、しばしば補体成分や免疫グロブリンの沈着がある。特に組織学的に leukocytoclastic vasculitis の所見が認められ、発熱、低補体血症などを伴う症例は、「蕁麻疹様血管炎 (urticarial vasculitis) として、SLE をはじめとする膠原病の合併を疑う必要がある³⁾。しかし実際には、これらの中の一部のみが認められたり、細胞の浸潤を認める以外は通常の蕁麻疹と変わらない場合もある。そのような症例と、蕁麻疹様血管炎との関係についてはいまだ十分には明らかにされていないが¹⁾、いずれの場合もその病態は、マスト細胞の活性化を中心とし、少なからずオーバーラップすると考えるのが妥当であろう。

Monroe らは、慢性蕁麻疹患者 45 例の組織学的検討を行い、血管拡張と浮腫のほか、少数の好酸球と血管周囲性のまばらなリンパ球浸潤をみるもの 21 例、血管炎はないが中等度から密なリンパ球と好酸球浸潤がみられるもの 15 例、リンパ球および好酸球の浸潤のほかに leukocytoclastic vasculitis の像を認めるもの 9 例が認められたことを報告した⁶⁾。

その後川名らは、個々の皮疹が24時間以上持続

する非定型蕁麻疹 50 例の皮疹を組織学的に検討し、27 例において好中球優位の細胞浸潤を認め、そのうち 10 例が leukocytoclastic vasculitis の像を呈していたことを報告した。この場合は 13 例においてリンパ球、6 例において好酸球優位の細胞浸潤が認められていた⁵⁾。

ところで炎症局所への細胞浸潤には、血管内皮細胞の接着分子の発現が重要であるが、Barlow らは、通常の蕁麻疹と delayed pressure urticaria (DPU) の患者における細胞浸潤と接着分子発現を検討した。その結果、DPU では圧刺激2時間後から明らかな好中球の浸潤が、6時間後から血管内細胞における E-selectin と VCAM-1 の発現が認められたこと、また DPU 症状を伴わない通常の慢性特発性蕁麻疹では、程度は小さいが、DPU の圧刺激6時間後の組織像に似た細胞浸潤と接着分子の発現が認められたことを報告した⁷⁾。

以上の所見はヒスタミンに対する組織反応だけでは説明困難であり、おそらくはほかのメディエーターを介した、細胞浸潤を伴う炎症形成機序の存在を示唆している。

マスト細胞の活性化と細胞浸潤

(1) 皮膚即時型アレルギー反応における遅発相と細胞遊走活性

マスト細胞が抗原などにより活性化されると、ヒスタミンをはじめとする種々の化学伝達物質が遊離され、気道においては気管支平滑筋の収縮や鼻閉、鼻汁など、また皮膚においては痒みを伴う紅斑と膨疹を形成する⁸⁾。この気道閉塞反応は、抗原刺激の数分から数十分後に最大となり、数時間後に再び増大する(遅発アレルギー反応: late phase response: LPR)。この反応は、気道においては主に LTC₄、LTD₄、LTE₄ などのペプチドロイコトリエン (slow reacting substance: SRS-A) により担われると考えられているが、最近、マスト細胞自身が IL-4、IL-5、TNF α などの各種サイトカインを合成・遊離することが明らかになり、それらも直接、間接に局所の炎症成立に関与していると考えられる。

ところでマスト細胞の性質には、種差、臓器差

が大きく、また一つの臓器でも周辺の組織環境によりかなりの違いがあり、したがって気道アレルギーにおける知見が必ずしもすべて皮膚アレルギーにあてはまるとは限らない¹⁰⁾。また皮膚において LTC₄, LTD₄, LTE₄ は、遷延した紅斑と膨疹を引き起こすが、LTD₄ 注射部位の組織学的検討では、抗原刺激に際してみられるような細胞浸潤は認められない¹¹⁾。

そこで筆者らは、受動感作したモルモット皮膚切片を抗原で刺激し、その反応上清中に含まれる好中球および好酸球に対する遊走活性を検討した。その結果、いずれの活性も分子量 1350 以下の低分子分画に溶出され、C18 カラムを用いた HPLC 分析にて、LTB₄ に一致する溶出部位に好酸球遊走活性が認められた。さらにこの遊走活性の大きさは、radioimmunoassay により測定した LTB₄ 濃度と相関した¹²⁾。LTB₄ は好酸球のほか、好中球に対しても強力な細胞遊走活性をもち、皮膚 I 型アレルギーにより引き起こされるこれらの細胞浸潤に大きな役割を果たしていると考えられる。なお抗原刺激による皮膚切片からの LTB₄ 遊離は、モルモットのほか、ヒト皮膚切片を用いた系でも確認した¹³⁾。ただしヒト皮膚切片では、LTB₄ 遊離の程度はヒスタミン遊離に比べて皮膚による差が大きく、このことが慢性蕁麻疹における細胞浸潤に比較的大きな個人差が認められる理由の一つであるのかも知れない(Okabe, et al. 未発表)。

つぎにこれらの反応を *in vivo* の系で確認するため、ダニに感受性のあるアトピー性皮膚炎患者の皮膚表面を真皮乳頭層の深さまで、出血しない程度に擦過してチェンバー(skin chamber)を設置し、そのなかに抗原液を入れて遊離されてくるメディエーターを解析した。その結果、抗原刺激直後から 1 時間後までの間に明らかな LTB₄ 遊離が認められた¹³⁾。

近年、マスト細胞の活性化により各種サイトカインが合成、遊離されることが知られているが、ヒト由来マスト細胞では、直接炎症細胞に作用して局所への遊離を促す各種ケモカイン(IL-8, MIP-1, RANTES, lymphotactin)、および IL-4,

IL-5, IL-6, IL-13, TNF α , GM-CSF の報告がある^{9,10,14,15)}。TNF α および IL-4 は皮膚マスト細胞からも遊離され、血管内皮細胞に作用するとおのおの炎症細胞浸潤に必要な ELAM-1, および VCAM-1 を発現させ、また線維芽細胞に対しては、RANTES¹⁶⁾および eotaxin¹⁷⁾の産生を誘導し、皮膚反応局所への細胞浸潤に関与すると考えられる。

(2) 慢性蕁麻疹における神経ペプチドの関与と皮膚マスト細胞の活性化

マスト細胞はほぼ全身の組織に分布するが、蕁麻疹の症状は通常皮膚に局限し、まれに気道や消化管に及ぶこともある。いまだその真の理由は不明であるが、いずれにしても慢性蕁麻疹におけるマスト細胞の活性化には、なんらかの皮膚特有のメカニズムが関与している可能性が高い。

皮膚マスト細胞の機能的特徴は、神経ペプチド、オピエート、およびアナフィラトキシン(C3a, C5a)に対する反応性を有することで、このうち特に神経ペプチドは、組織学的に無髄神経終末が皮膚マスト細胞と隣接して分布していることから、生体におけるマスト細胞の生理機能に深く関与していることが推測されている¹⁸⁾。

また最近クローニングされた C5a 受容体は、好塩基球のほか、マスト細胞では皮膚マスト細胞のみに発現していることが明らかになり¹⁹⁾、皮膚特異的なマスト細胞の活性化における補体活性化の関与の可能性を示唆している。

筆者らは難治性の慢性蕁麻疹患者に前述の skin chamber を設置し、30 分ごとに内容液を採取して遊離されたサブスタンス P を測定したところ、皮疹部のみならず無疹部においても不規則で断続的な遊離が認められた²⁰⁾。Iwamoto らは、マウス皮膚へのサブスタンス P の皮内注射により、好酸球と好中球の浸潤が認められ、それらは LTB₄ 拮抗薬により抑制されることを報告した²¹⁾。筆者らはモルモット皮膚切片を用いて *in vitro* での検討を行ったところ、サブスタンス P は経時的かつ濃度依存的に LTB₄ の遊離を誘導した。またヒト皮膚切片を用いた場合でも、少なくとも一部の皮膚材料からは明らかな LTB₄ 遊離

図1 抗原によるモルモット皮膚切片からのヒスタミンおよびNCF活性遊離に及ぼすdexamethasone (10^{-5} M)の影響

が認められた²²⁾。

したがって、特に難治性の特発性蕁麻疹においては、皮膚神経終末から神経ペプチドが遊離され、急激なマスト細胞の脱顆粒を起こすとともに細胞浸潤を誘導している可能性が考えられる。

薬剤による蕁麻疹の炎症制御のメカニズム

特発性蕁麻疹の治療には、ヒスタミン H_1 拮抗薬、あるいはヒスタミン H_1 拮抗作用のある抗アレルギー薬を用いて皮疹のコントロールを行うが、それらの治療に抵抗する症例に対しては、ほかの抗アレルギー薬への変更や、少量の副腎皮質ステロイド薬の追加がしばしば奏効することは広く知られている。しかし副腎皮質ステロイドは、ラットマスト細胞の脱顆粒を濃度依存性に抑制するが、ヒトマスト細胞からのヒスタミン遊離には影響を与えない²³⁾。また現在用いられている抗アレルギー薬の、マスト細胞に対するヒスタミン遊離抑制作用は、いずれも臨床血中濃度よりもかな

図2 RBL-2 H3細胞からの脱顆粒および $TNF\alpha$ 遊離に及ぼす抗アレルギー薬 (アゼラスチン)の影響
Hex: β -hexosaminidase (ヒスタミン遊離と並行して遊離され脱顆粒の指標となる) (文献⁹⁾より引用改変)

り高い濃度域でないと発現しない。

そこで筆者らは、まず卵白アルブミンで感作したモルモット皮膚を用い、抗原によるヒスタミン遊離と好中球遊走(NCF)活性を指標にデキサメタゾンの影響を検討した。その結果、図1に示すごとくヒスタミン遊離はほとんど影響を受けなかったが、NCF活性はデキサメタゾン処理により著明に抑制され、またこの活性は、上述のごとく

HPLC により解析し, LTB₄ と同定した²⁴⁾.

ところでラットマスト細胞においては, 脱顆粒自体も副腎皮質ステロイドにより抑制されることが知られているが, Beaven らのグループは, ラットマスト細胞(RBL-2H3)株を用いてそのアラキドン酸遊離はより低濃度の副腎皮質ステロイドにより抑制されることを報告した^{25,26)}.

そこで筆者らは, RBL-2H3 細胞を用いてマスト細胞の脱顆粒と TNF α 遊離に及ぼす抗アレルギー薬の影響について検討したところ(図 2), 脱顆粒を抑制する濃度の 10 分の 1 程度の濃度で TNF α 遊離を抑制した. さらにその作用は, 従来マスト細胞からのヒスタミン遊離抑制機序として考えられてきた Ca²⁺シグナルではなく, PKC の活性化抑制を介したものであることが示唆された³⁾. 最近, 田知本らは, ヒト培養マスト細胞において, 副腎皮質ステロイドによる処理が, ヒスタミン遊離に影響することなく GM-CSF の産生を抑制することを見出している²³⁾.

以上のことより, 抗原および神経ペプチドによるマスト細胞の活性化は, ヒスタミン遊離のほか, アラキドン酸代謝産物およびサイトカイン遊離のすべての反応を起こしうが, それらの制御は必ずしも同一ではなく, 慢性蕁麻疹における炎症反応の多様性の一因をなしている可能性が考えられる.

おわりに

蕁麻疹の発症には, 皮膚マスト細胞の活性化が中心的な役割を果たしているが, 一部の症例では, ヒスタミン以外のメディエーターによる細胞浸潤が関与すると考えられる. これらの症例の治療には, ヒスタミンのほか, マスト細胞から遊離される LTB₄ や TNF α などの起炎症性物質の制御が必要と考えられ, 臨床的にはこれらの物質に対する各薬剤の特性をふまえた投薬が必要であろう.

文 献

- 1) Greaves MW : Chronic urticaria. N. Engl. J. Med. 332 : 1767-1772, 1995.
- 2) 古谷喜義, 高路 修, 杉田康志・他 : 慢性蕁麻疹に対する薬物療法の検討. 西日本皮膚科 55 : 67-70, 1993.

- 3) Hide I, Toriu N, Nuibe T et al. : Suppression of tumor necrosis factor- α (TNF- α) secretion by azelastine in a rat mast (RBL-2H3) cell line : Evidence for differential regulation of TNF- α release, transcription and degranulation. J. Immunol. 159 : 2932-2940, 1997.
- 4) 川名誠司 : 蕁麻疹様紅斑. 皮膚病診療 20 : 105-110, 1998.
- 5) 川名誠司 : 好中球優位の細胞浸潤を伴う蕁麻疹様紅斑. 日皮会誌 101 : 951-957, 1991.
- 6) Monroe EW, Schulz CI, Maize JC, Jordan RE : Vasculitis in chronic urticaria : an immunopathologic study. J. Invest. Dermatol. 76 : 103-107, 1981.
- 7) Barlow RJ, Ross EL, MacDonald D et al. : Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. Br. J. Dermatol. 131 : 341-347, 1994.
- 8) 福田健夫 : ヒスタミンと抗ヒスタミン薬. 現代の薬理学. 田中 潔編, 改定第 10 版, 金原出版, 東京, 1979, p 237-243.
- 9) Bradding P : Human mast cell cytokines. Clin. Exp. Allergy 26 : 13-19, 1996.
- 10) Bradding P, Okayama Y, Howarth PH et al. : Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. J. Immunol. 155 : 297-307, 1995.
- 11) Soter NA, Lewis RA, Corey EJ et al. : Local effects of synthetic leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄, and LTB₄) in human skin. J. Invest. Dermatol. 80 : 115-119, 1983.
- 12) 山田 悟 : I 型アレルギー反応によるモルモット皮膚からの好酸球遊離因子の遊離に関する研究—特にロイコトリエン B₄ の遊離について—. 広島大学医学雑誌 40 : 307-318, 1992.
- 13) 高路 修, 古谷喜義, 山田 悟・他 : アトピー性皮膚炎のメディエーター. ライフサイエンス・メディカ, 東京, 1992, p 43-55.
- 14) Selvan RS, Butterfield JH, Krangel MS : Expression of multiple chemokine genes by a human mast cell leukemia. J. Biol. Chem. 269 : 13893-13898, 1994.
- 15) Rumsaeng V, Vliagoftis H, Oh CK et al. : Lymphotactin gene expression in mast cells following Fc ϵ receptor I aggregation : modulation by TGF- β , IL-4, dexamethasone, and cyclosporin A. J. Immunol. 158 : 1353-1360, 1997.
- 16) Noso N, Sticherling M, Bartels J et al. : Identification of an N-terminally truncated form of the chemokine RANTES and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as major eosinophil attractants released by cytokine-stimulated dermal fibroblasts. J. Immunol. 156 : 1946-1953, 1996.
- 17) Mochizuki M, Bartels J, Mallet AI et al. : IL-4 induces eotaxin : A possible mechanism of selective eosinophil recruitment in helminth infection and atopy. J. Immunol. 160 : 60-68, 1998.
- 18) Marshall JS, Wasserman S : Mast cells and the nerves-potential interactions in the context of chronic disease. Clin. Exp. Allergy 25 : 102-110, 1995.
- 19) Füreder W, Agis H, Willheim M et al. : Differential expression of complement receptors on human

- basophils and mast cells. Evidence for mast cell heterogeneity and CD88/C5aR expression on skin mast cells. *J. Immunol.* 155 : 3152-3160, 1995.
- 20) 秀 道広, 高路 修, 金子 栄, 森田栄伸, 岡原佳代, 新見直正, 山本昇壯: 慢性蕁麻疹患者の皮膚における突発的サブスタンス P 遊離. *アレルギー* 46 : 843, 1997. (抄録)
- 21) Iwamoto I, Tomoe S, Tomioka H et al.: Leukotriene B₄ mediates substance P-induced granulocyte infiltration into mouse skin. Comparison with antigen-induced granulocyte infiltration. *J. Immunol.* 151 : 2116-2123, 1993.
- 22) 山本昇壯, 高路 修, 秀 道広: 皮膚におけるアレルギーと神経との相互作用. *アレルギー科* 5 : 61-67, 1998.
- 23) 田知本寛, 海老澤元宏, 斉藤博久: ステロイド・免疫抑制剤とマスト細胞. *アレルギーの領域* 4 : 1213-1234, 1997.
- 24) 沼田恒美, 山田 悟, 木村 勇・他: 皮膚 I 型アレルギー反応におけるケミカルメディエーターに関する研究, ステロイド剤によるアレルギー性皮膚炎症の抑制について. *日本リディアオリリー協会, 62 年度年報*, 1987, p 39-42.
- 25) Collado ED, Cunha MJ, Beaven MA : Treatment with dexamethasone down-regulates IgE-receptor-mediated signals and up-regulates adenosine-receptor-mediated signals in a rat mast cell (RBL-2H3) line. *J. Immunol.* 144 : 244-250, 1990.
- 26) Zhang C, Hirasawa N, Beaven MA : Antigen activation of mitogen-activated protein kinase in mast cells through protein kinase C-dependent and independent pathways. *J. Immunol.* 158 : 4968-4975, 1997.