



◆特集／こどもの皮膚疾患検査マニュアル こどもの蕁麻疹・血管性浮腫

金澤伸雄*

Key words : 蕁麻疹 (urticaria), 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema), 色素性蕁麻疹 (urticaria pigmentosa), クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome), NLRC4 異常症 (NLRC4-associated autoinflammatory diseases)

Abstract 小児の蕁麻疹・血管性浮腫では成人と異なり, 感染症を契機とした急性蕁麻疹や食物に対するアレルギー性蕁麻疹, コリン性蕁麻疹の頻度が高い。また, 蕁麻疹に関連した遺伝性疾患として, 遺伝性血管性浮腫, 色素性蕁麻疹, クリオピリン関連周期熱症候群, NLRC4 異常症に注意する必要がある。これら小児の蕁麻疹・血管性浮腫の特徴をよく理解し, 特に蕁麻疹と鑑別を要する希少遺伝性疾患を早期に正しく診断することで, 重篤な発作や合併症を未然に防ぐことが重要である。

はじめに

日本皮膚科学会策定の蕁麻疹診療ガイドライン 2018¹⁾によると, 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し, 多くは痒みを伴う」と定義され, 「通常の蕁麻疹に合併して, あるいは単独に, 皮膚ないし粘膜の深部を中心とした限局性浮腫は, 特に血管性浮腫と呼ぶ」と記載されている。血管性浮腫には, 通常の蕁麻疹と同様に肥満細胞が関与するものと, ブラジキニンが関与するものがあり, 前者は通常の表在性の蕁麻疹に伴って, あるいは単独に出現するのに対し, 後者では基本的に表在性の蕁麻疹は伴わない。いずれも基本的には視診にて診断可能な最もありふれた皮膚疾患の1つであるが, いつものように問診と視診のみで安易に診断治療していると, 思わぬ落とし穴にはまることもある。

ガイドラインに示されている蕁麻疹・血管性浮腫の主たる病型(表1)に沿って議論を進める¹⁾。小児の蕁麻疹・血管性浮腫の診療にあたっては, 慢

性蕁麻疹や機械性蕁麻疹の頻度が高い成人と比べ, 急性蕁麻疹やアレルギー性蕁麻疹, コリン性蕁麻疹などの頻度が高いことに留意する²⁾。またガイドラインに記載のある遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema : HAE), 色素性蕁麻疹 (urticaria pigmentosa : UP), クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) と, 遺伝性自己炎症疾患の1つとして難病指定を受けた NLRC4 異常症も, 小児の蕁麻疹・血管性浮腫と鑑別を要する遺伝性疾患として重要である³⁾。

特発性の蕁麻疹・血管性浮腫

個々の皮疹について, 直接の原因や誘因なく自発的に出現し, 数十分から数時間以内に, あるいは2~3日間持続して自然に消退する。皮疹の大きさや形, 分布は様々で, 散在性, 一部集簇性に出現する小型の皮疹と, 融合して地図状に拡大する大型の皮疹が混在することが多いが, 地図状・環状の膨疹はこの病型によることが多いとされる。基本的に毎日, または毎日のように出没するが, 血管性浮腫では毎日ではなく, 数日以上の間隔をあけて出現することが多い。発症してから6週間

* Nobuo KANAZAWA, 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学皮膚科学教室, 主任教授

表 1. 蕁麻疹と血管性浮腫の主たる病型

<p>I. 特発性の蕁麻疹 spontaneous urticaria</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) <p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 food-dependent exercise-induced anaphylaxis 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 <p>III. 血管性浮腫 angioedema</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) <p>IV. 蕁麻疹関連疾患 urticaria associated diseases</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 Schnitzler syndrome and cryopyrin-associated periodic syndrome
--

以内に収束するものを急性蕁麻疹、6 週間を越えて持続するものを慢性蕁麻疹と呼ぶ。発症の誘因や悪化因子として、感染のほか食物、疲労・ストレスなどがあり、虫刺症や多形滲出性紅斑、アレルギー性紫斑病、結節性紅斑、薬疹など、さらに血管性浮腫においては丹毒、蜂窩織炎、episodic angioedema with eosinophilia などの鑑別が必要である。

1. 急性蕁麻疹

小児では 1 か月以内に収束する急性蕁麻疹が多く、その半数以上が上気道感染や感染性腸炎などの感染症を誘因として発症し、発熱や好中球増多、CRP 上昇などを伴う。治療により感染症が軽快すれば蕁麻疹も消退することで、感染症が原因と判断されるが、感染の原因は細菌とは限らず、ウイルスや真菌の可能性もあり、注意を要する。また特に誘因がない場合でも、適切な抗ヒスタミン薬の内服加療により 1 か月以内に治癒する例が多いとされる⁴⁾。

2. 慢性蕁麻疹

小児では稀であり、適切な抗ヒスタミン薬の内服加療によりやがて治癒する例が多いとされる。難治の場合、12 歳以上の症例にオマリズマブが使

用可能である。

刺激誘発型の蕁麻疹・血管性浮腫

外来抗原および非ステロイド系抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) をはじめとする種々の薬剤、物理的刺激など、特定の刺激あるいは条件が加わったときに皮疹が誘発されるものをいう。皮疹の性状は蕁麻疹の種類によって異なるが、基本的に原因物質への曝露後数時間以内に出現し、個疹は数十分から数時間以内には消退する。皮疹の出現頻度は、刺激によって 1 日に何度も出没することもあれば、数日から数か月間出現しないこともある。

1. アレルギー性の蕁麻疹・血管性浮腫

小児では、食物に対するアレルギー性の蕁麻疹が多くみられる。原因食物を摂取直後から 2 時間以内に、全身性の蕁麻疹、潮紅や血管性浮腫が出現し、ときに呼吸器症状、消化器症状、血圧低下や意識障害を伴いアナフィラキシーショックとなることがある。原因となる食物や臨床的な特徴は患者の年代によって異なり、乳児期から幼児期においてはアトピー性皮膚炎に合併する例が多く、乳児期では鶏卵と牛乳、幼児期では魚卵や木の

表 2. 新規発症食物アレルギーの年齢別原因食物

	0歳 (n=1,356)	1~2歳 (n=676)	3~6歳 (n=369)	7~17歳 (n=246)	18歳以上 (n=117)
1位 (%)	鶏卵 (55.6)	鶏卵 (34.5)	木の実類 (32.5)	果物類 (21.5)	甲殻類 (17.1)
2位 (%)	牛乳 (27.3)	魚卵類 (14.5)	魚卵類 (14.9)	甲殻類 (15.9)	小麦 (16.2)
3位 (%)	小麦 (12.2)	木の実類 (13.8)	落花生 (12.7)	木の実類 (14.6)	魚類 (14.5)
4位 (%)	—	牛乳 (8.7)	果物類 (9.8)	小麦 (8.9)	果物類 (12.8)
5位 (%)	—	果物類 (6.7)	鶏卵 (6.0)	鶏卵 (5.3)	大豆 (9.4)

(各年齢群において5%以上占めるものを上位5位表記)

実、果物類などが主なアレルゲンとなるのに対し、学童期以降においてはアトピー性皮膚炎の既往とは関係なく、果物、甲殻類、木の実、小麦などがアレルゲンとして多くみられる(表2)²⁾⁵⁾。また学童期以降になると、後述する食物依存性運動誘発アナフィラキシー(food-dependent exercise-induced anaphylaxis : FDEIA)や、花粉アレルギーとの交差反応による口腔アレルギー症候群(oral allergy syndrome : OAS)などの特殊な病型の割合が増える。なお、乳児期の主要なアレルゲンである鶏卵と牛乳については、学童期までに多くが耐性を獲得するが、幼児期以降に問題となる魚卵類、木の実、果物、甲殻類、小麦などでは耐性は得られにくいとされる。

食物に対するアレルギー性蕁麻疹が疑われれば、血液検査による特異的IgE検査、プリックテストなどの皮膚テスト、食物経口負荷試験(oral food challenge : OFC)などにより原因となる食物を検索するが、蕁麻疹との因果関係が確定できるのはOFCしかないことに留意する必要がある。CAP-RASTにおいて、鶏卵や牛乳では検査結果と臨床症状の一致率が高いが、小麦や大豆では低いことが知られており、検査結果が臨床症状と一致しない場合は特に慎重な解釈を行い、必要に応じてOFCを考慮する。

患者管理の原則は、正しい診断に基づいた必要最小限の原因食物の除去である。そのために、OFCなどにより原因食物を食べられる範囲を確認し、安全性を確保できる範囲での摂取を指導す

る。食物アレルギー診療ガイドライン2021では、一般診療における経口免疫療法は推奨されていない⁵⁾。

2. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)

食物アレルギーの特殊型であり、学童期以降、原因食物摂取後に運動や疲労、寒冷刺激や非ステロイド系抗炎症薬の内服によって、通常なら吸収されない未消化の食物抗原が吸収されてアレルギーを引き起こすと考えられている。多くは食物摂取後60分以内に運動を開始しており、さらに30分以内に、蕁麻疹に続いて喘鳴、喉頭浮腫、呼吸器困難などの呼吸器症状や悪心、嘔吐などの消化器症状を呈し、さらにショックとなって意識消失することも稀ではない。原因食物としては小麦と甲殻類が多いが、魚介類やナッツ類、ソバなど多岐にわたる。

原因食物が判明すれば、摂取後2~4時間は運動を避けるよう指導し、症状発現時に備えてアドレナリン自己注射剤を携行させ、使用法と使用するタイミングについて指導する。学童期においては、家族や教員への指導も不可欠である。

3. コリン性蕁麻疹

運動や入浴、熱い食物や香辛料の摂取、精神的な緊張や興奮など、身体の中心温度が上がり汗をかくような刺激により誘発され、痒みよりもピリピリ、チクチクした刺激感や灼熱感を伴って、数mm程度の点状の紅斑・膨疹が多発性に出現する。眼瞼や口唇の血管性浮腫を伴うこともある

表 3. 蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患

疾患		原因分子	原因遺伝子		
遺伝性血管性浮腫 (HAE)	HAE I 型	C1 インヒビター (C1-INH)	<i>C1NH</i> (<i>SERPING</i>)		
	HAE II 型				
	C1-INH 正常 HAE (HAE _{nci})	HAE III 型	XII 因子	<i>F12</i>	
			プラスミノゲン	<i>PLG</i>	
アンギオポイエチン-1			<i>ANGPT1</i>		
		キニノゲン-1	<i>KNG1</i>		
肥満細胞症	皮膚肥満細胞症 (CM)	色素性蕁麻疹 (UP)	CD117	<i>KIT</i>	
					皮膚肥満細胞腫
					びまん性皮膚肥満細胞症
	全身性肥満細胞症 (SM)				
クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)	家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS)	NLRP3 (クリオピリン)		<i>NLRP3</i>	
	Muckle-Wells 症候群 (MWS)				
	新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID)/慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群				
NLRC4 異常症	家族性寒冷自己炎症性症候群 4 (FCAS4)	NLRC4		<i>NLRC4</i>	
	Autoinflammation with infantile enterocolitis (AIFEC)				
振動性蕁麻疹・血管性浮腫		Adhesion G protein-coupled receptor 2	<i>ADGRE2</i>		

が、通常は数分から2時間以内に消退する。小児から若年成人に好発し、皮疹のみの軽症例が多いが、稀に頭痛、めまい、悪心、呼吸困難、腹痛、下痢、血圧低下、ショックなどをきたすことがある。発汗異常を伴う場合は、運動や入浴などで徐々に汗をかくよう訓練することで蕁麻疹の症状が改善する可能性があるが、蕁麻疹が重症化するだけでなく、温度管理ができず熱中症をきたす危険もあり、無理は禁物である。コリン性蕁麻疹は病態から汗アレルギー性、毛包一致性、減汗性の3つに分けられ、特に体表の25%以上の発汗異常を伴う場合は、特発性後天性全身性無汗症 (acquired idiopathic generalized anhidrosis: AIGA) と診断する⁶⁾。いずれも抗ヒスタミン薬内服による治療が基本となるが、AIGA に対してはステロイドパルスも行われる。

蕁麻疹・血管性浮腫と鑑別を要する遺伝性疾患

本稿で解説する遺伝性疾患を表3にまとめた。HAEのほとんどはC1インヒビター (C1 inhibitor: C1-INH) をコードする *C1NH* 遺伝子変異による遺伝性補体制御異常症であり、緊急時に正確

な診断により特效薬を投与しないと生命に関わる⁷⁾。近年、C1-INHの異常を伴わないHAEⅢ型の家系に新たな遺伝子の変異が報告され、トピックになっている^{8)~11)}。UPを含む肥満細胞症は *KIT* 遺伝子の機能獲得型体細胞変異が原因であるが、稀な家族例において生殖細胞の *KIT* 変異も報告されている¹²⁾。CAPSはインフラマソームシグナル異常による遺伝性自己炎症性疾患のなかで最もよく研究されているが、やはり早期に正確な診断を行い適切な治療を開始しないと難聴やアミロイドーシスなどの合併症が進行する¹³⁾。NLRC4異常症においても、CAPSの軽症型である家族性寒冷自己炎症性症候群 (familial cold auto-inflammatory syndrome: FCAS) の類縁疾患としての病型も報告されている¹⁴⁾。さらに最近、振動蕁麻疹・血管性浮腫の家族例の原因遺伝子が同定されるなど¹⁵⁾、未だ原因不明の遺伝性血管性浮腫・蕁麻疹の症例が残る可能性がある。

1. 遺伝性血管性浮腫 (HAE)

HAE (OMIM#106100) は、皮下または粘膜下組織の血管漏出により、これらの組織の浮腫を発作性に繰り返す稀な常染色体顕性遺伝性疾患であ

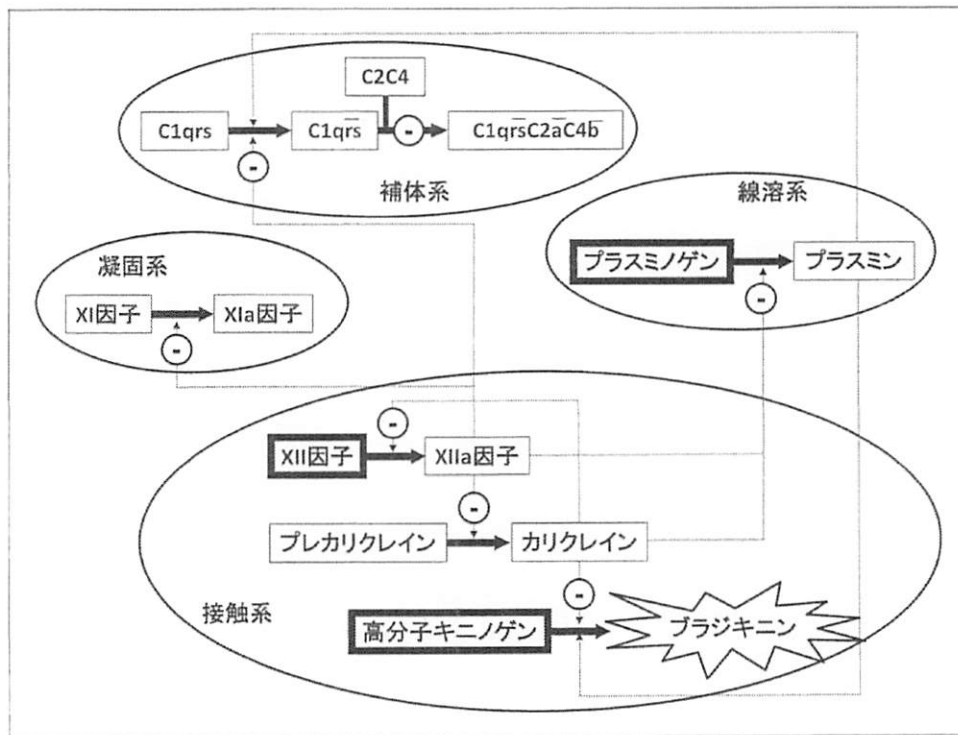


図 1. HAE の発症機序

C1-INH の作用点を⊖で示す。C1-INH の低下により、補体系においては C4 の消費が促進される。HAEnCI の原因となる分子を太字で囲んだ。

る⁷⁾。クインケ浮腫との呼称の由来となった本疾患の最初の報告は19世紀後半に遡るが、原因となる C1-INH の欠損の同定は1960年代になってからである。組織の浮腫は通常の蕁麻疹よりも長く持続し、四肢、顔面、外陰部などの腫れによって日常生活が妨げられる。特に喉頭および上気道の腫れは生命を脅かす可能性があり、緊急対応が必要となる。腸管浮腫による吐き気、嘔吐、下痢を伴う腹痛が急性腹症と誤診され、外科的に治療されることもある。さらに、顔面浮腫によりまぶたや唇が腫れると、患者の身体イメージが傷つき、患者とその家族の生活の質が損なわれる。

HAE は、C1-INH の発現量と活性によって3つのタイプに分類される。I型では、C1-INH の発現量と活性がともに低下し、HAE 全体の約85%を占める。II型では、C1-INH の発現量は正常または上昇するも活性低下を認め、残りの約15%に当たる。どちらのタイプも、C1INH(SERPING1とも呼ばれる)遺伝子のヘテロ接合変異によって引き起こされ、C1-INH 活性のハプロ不全を引き起こす。これまでに同定された200以上の疾患関連

変異のうち、C1-INH の産生低下を引き起こす欠失または挿入がI型、C1-INH のプロテアーゼ結合領域の点突然変異がII型と関連する。一方、C1-INH の発現量と活性が正常なHAE III型(OMIM #610618)は稀で、女性に限定される。2006年に、F12遺伝子のヘテロ接合性ミスセンス変異が、ドイツとフランスの家系で同定された⁸⁾。この機能獲得型変異は、キニンの生成に関与し、エストロゲンによって制御されるXII因子(Hageman因子とも呼ばれる)の活性を高めることが示されている。さらに、病因不明のC1-INH 活性正常HAE(HAE with normal activity of C1-INH : HAEnCI)の家系において、2018年に線溶系に関わるプラスミノゲンをコードするPLG、血管透過性を制御するアンジオポイエチン-1をコードするANGPT1、2019年にキニノゲン-1をコードするKNG1遺伝子に新たな変異が報告された^{9)~11)}。

C1-INH は、セリンプロテアーゼインヒビター (serine protease inhibitor : SERPIN)ファミリーに属する血漿蛋白質であり、補体系、接触系(キニン-カリクレイン系)、凝固系および線溶系の複数

のステップで抑制因子として働く(図1)。補体系におけるC1-INH欠乏は血清C4低値をきたし、HAEの診断上重要である。一方、HAEの病因にはキニン-カリクレイン系におけるC1-INH欠乏が重要であり、XII因子とプレカリクレインが活性化することで、強力な血管拡張作用を持ち血管透過性を誘導するブラジキニンの過剰生産につながる。実際にHAE患者において、発作中に血漿ブラジキニン濃度が上昇することが示されている。

HAEの適切な管理には、緊急治療と短期および長期の予防が必要である。急性発作の場合、コルチコステロイドもエピネフリンも無効であり、原因療法として血漿由来C1-INH製剤の補充が有効である。緊急時には新鮮凍結血漿も使用されるが、発作を悪化させるリスクがあり慎重に使用する必要がある。最近、選択的ブラジキニンB2受容体拮抗薬であるイカチバントが承認され、携行し発作時に自己投与することが可能となった。歯科処置や手術前の短期予防のためにも、血漿由来C1-INH製剤の使用が承認された。長期予防にはトラネキサム酸や蛋白同化ホルモンが使用されてきたが、最近、経口カリクレイン阻害剤のベロラルスタットと抗カリクレイン抗体のラナデルマブが承認され、使用されている。

2. 肥満細胞症

肥満細胞症(OMIM#154800)は、皮膚に限定する皮膚肥満細胞症(cutaneous mastocytosis: CM)と皮膚外病変がある全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis: SM)に大きく分類され、CMはさらにUP、皮膚肥満細胞腫とびまん性CMに分けられる¹²⁾。CMは生後6か月齢以内の小児に多くみられ、そのほとんどは思春期前に自然に消退するが、30~40歳代の成人にもみられ、その場合はSMに進行するリスクが高く、悪性化し肥満細胞性白血病などを呈することもある。UPはCMのなかで最も多くみられ、播種状の褐色斑または丘疹を呈し、組織学的には表皮過形成を伴う真皮乳頭への大量の肥満細胞浸潤を認める。病変を掻くと肥満細胞が脱顆粒し局所的な発赤と膨疹反応を

引き起こす現象はダリエ徴候と呼ばれ、機械刺激や熱刺激によっても引き起こされ、UPの診断に役立つ。一方、皮膚肥満細胞腫は直径1cmを超える褐色局面または結節を複数呈するもの、びまん性CMは肥満細胞が全身に浸潤して紅皮症を呈するもので、いずれも非常に稀である。CMにおいては、刺激後または自発的に水疱が出現する可能性があり、特に皮膚肥満細胞腫とびまん性CMによく見られる。さらに、肥満細胞からのメデイエーターの過剰放出によって下痢、喘鳴、失神などの全身症状を呈し、アナフィラキシーとなることがあるので、注意を要する。一方、SMでは半数以上の症例に皮膚症状がみられるが、その存在はむしろ経過がより緩やかであることを示唆するとされる。

CMの原因として、KIT遺伝子の機能獲得型変異が病変部皮膚の肥満細胞に認められるが、通常は体細胞性変異であり、血液または骨髄では見られない。KITがコードするCD117は、肥満細胞と色素細胞に不可欠な成長因子であるstem cell factor(SCF)の受容体であり、受容体型チロシンキナーゼとして働く。最も一般的なKIT変異であるp.D816Vは、成人SM症例の90%以上に認められるのに対し、小児CM患者においては約1/3にしか認められず、残りの成人SM症例と半数以上の小児CM症例ではほかのKIT変異があると考えられている。なお、p.D816V変異のみでは肥満細胞は悪性化せず、小児CM症例が進行性となる予測因子にはなりえないとされる。患者家系および一卵性双生児における肥満細胞症の検討にて、生殖細胞にKIT変異が同定されていることから、肥満細胞症がKIT変異による遺伝性疾患となり得ることに留意する必要がある。

通常は皮膚の刺激を避けるなどの生活指導を主とし、出現する蕁麻疹やアナフィラキシーショックに対して抗ヒスタミン薬やエピネフリンを用いた対症療法を行う。欧米では悪性例を含むSMに対してチロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブが使用されているが、本邦では適応はない。

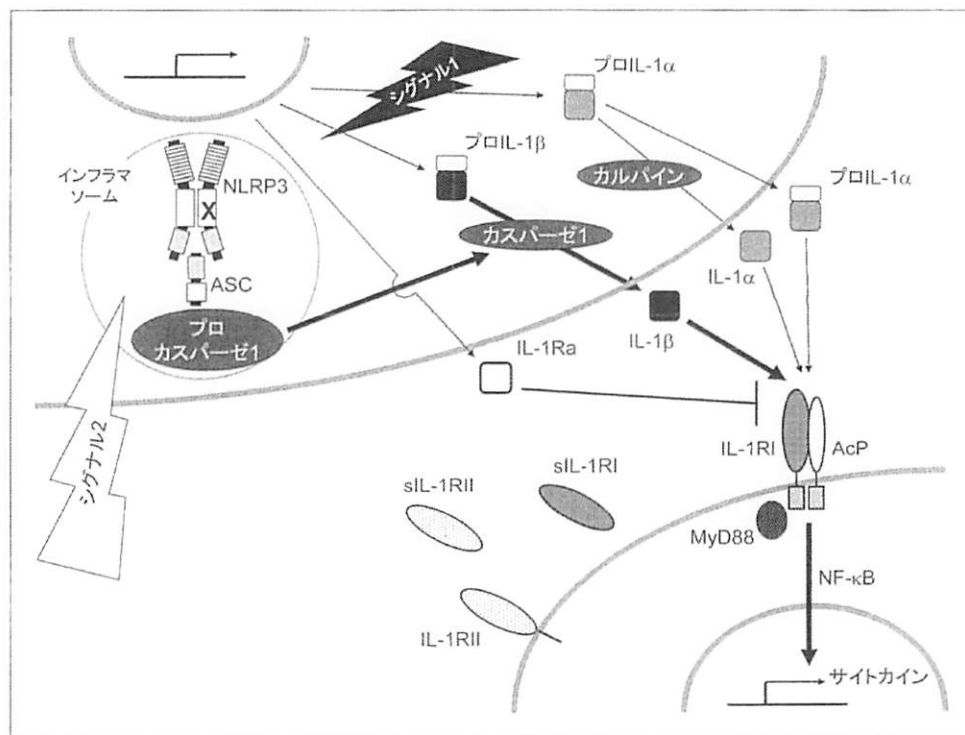


図 2. CAPS の発症機序

NLRP3 のヘテロ変異を X で示す。CAPS においては、シグナル 2 なしでカスパーゼ 1 が活性化し、シグナル 1 のみで IL-1 β が分泌される。

3. クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)

家族性寒冷蕁麻疹 (現在では FCAS (OMIM #120100) と呼ばれる) は、寒冷曝露後に蕁麻疹とともに関節痛、筋肉痛、悪寒、発熱を伴う発作を繰り返す常染色体顕性遺伝性疾患で、1940 年に最初に報告された。一方、寒冷曝露に関係なくこれらの症状を伴う蕁麻疹発作を繰り返し、遅れて感音性難聴および腎アミロイドーシスをきたす遺伝性疾患が 1962 年に最初に報告され、Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome : MWS, OMIM #191900) と名付けられた。2001 年に、両方の疾患に共通な原因として、後に *NLRP3* と命名される新規遺伝子の変異が同定され、家族性地中海熱の原因となるピリンとの相同性から、クリオピリンと名付けられた。2002 年には、*NLRP3* 遺伝子の変異がさらに乳児期発症の蕁麻疹様皮疹、慢性髄膜炎、および関節炎を 3 主徴とする慢性乳児神経皮膚関節 (chronic infantile neurological cutaneous articular : CINCA) 症候群 (OMIM #607115) にも検出され、これら 3 つの疾患を合わせ、同じ遺伝的病因を共有し連続したスペクトル

を有する CAPS との名称が提唱された¹³⁾。臨床的に CAPS と診断されるも *NLRP3* 変異が同定できない症例のなかに、*NLRP3* の体細胞モザイク変異を持つ症例が世界的に報告されている。

クリオピリン (*NLRP3*) は NOD 様受容体 (NOD-like receptor : NLR) ファミリーの 1 つであり、N 末端のピリンドメイン (pyrin domain : PYD)、中央のヌクレオチド結合性重合化ドメイン (nucleotide-binding oligomerization domain : NOD)、および C 末端の leucine-rich repeat (LRR) から構成されている。様々な危険信号によって *NLRP3* が重合し五量体を形成すると、PYD とカスパーゼリクルートドメイン (caspase-recruitment domain : CARD) からなる apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) というアダプター分子を介してさらにプロカスパーゼ 1 と会合し、*NLRP3* インフラマソームを形成する。そこで活性化したカスパーゼ 1 によって、あらかじめ合成されていたプロ interleukin (IL)-1 β から IL-1 β が切り出され、速やかに分泌される。CAPS の場合、*NLRP3* のミ

スセンス変異は、恒常的なインフラマソーム活性化による IL-1 β の過剰分泌を引き起こす(図 2)。単球での NLRP3 の活性化は血清 IL-1 β レベルの上昇をもたらす。真皮肥満細胞におけるその活性化と IL-1 β 分泌は蕁麻疹様皮疹における血管漏出と好中球動員に寄与する。

本邦で保険適用のある抗 IL-1 β 抗体のカナキマブのほか、IL-1 受容体アンタゴニスト(IL-1 receptor antagonist: IL-1Ra)のアナキナラ、細胞外 IL-1RI とアクセサリタンパク質からなるリロナセプトなどの抗 IL-1 療法によって、CAPS のほぼすべての症状が劇的に改善されるが、そのことから、CAPS の病態における IL-1 β の重要性がわかる。

4. NLRC4 異常症

2014 年に、若年発症の周期性発熱や関節痛を伴う寒冷蕁麻疹を 3 世代にわたって顕性遺伝する本邦の家系の解析により、NLR ファミリーの *NLRC4* 遺伝子のヘテロ接合性ミスセンス変異が見い出され、FCAS4(OMIM#616115)と名付けられた¹⁴⁾。*NLRC4* は、*NLRP3* と異なり、PYD の代わりに CARD を持ちプロカスパーゼ 1 と直接会合し得るが、さらに、細菌の鞭毛の成分であるフラジェリンを認識する neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) と ASC との会合を介してインフラマソームを形成し、IL-1 β /IL-18 を活性化・分泌することが知られていた。CAPS と同様、FCAS4 では変異によって *NLRC4* が恒常的に活性化状態にあり、プロ IL-1 β /IL-18 が産生されるとすぐに IL-1 β /IL-18 が切り出され放出されると考えられる。

一方、同年に、新生児期発症の水様便を伴う腸炎と周期性発熱を呈し脾腫や汎血球減少、フェリチン増加を伴う全身性炎症によって生後 23 日で死亡した男児を含む親子例と、同様に乳児期にマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome: MAS)を発症しその後も腸炎と MAS を繰り返す孤発例においても、それぞれ *NLRC4* 遺伝子の異なるミスセンス変異のヘテロ

接合が見い出された。いずれの症例においても、単球・マクロファージからの IL-1 β /IL-18 の産生とパイロトーシスと呼ばれる細胞死の亢進を認め、FCAS4 に見られた変異と同様に機能獲得型変異と考えられた。Autoinflammation with infantile enterocolitis(AIFEC, OMIM#616050)との疾患名が与えられたが、*NLRC4* が鞭毛の成分によって活性化され、腸管の常在菌と病原菌の区別に重要であるとの報告とよく合致する。本邦では、FCAS4 と AIFEC を合わせて *NLRC4* 異常症と名付けられ、遺伝性自己炎症疾患の 1 つとして指定難病に登録されている。

5. 振動蕁麻疹・血管性浮腫

振動蕁麻疹・血管性浮腫は、皮膚の局所の振動によって誘発される蕁麻疹・血管性浮腫で、1972 年にスウェーデンの 4 世代にわたる家系が報告された(vibratory urticaria/angioedema, OMIM #125630)。激しい振動により頭痛や顔面・全身の潮紅をきたすこともある。さらに 1981 年に、反復性の皮膚の振動・進展刺激後に痒い紅斑が数分で出現し 1 時間以内に消失するレバノンの家系が報告され、皮膚の歪みによる蕁麻疹(dermodistortive urticaria)と呼ばれた。皮疹における肥満細胞の脱顆粒と血中ヒスタミンの増加を認めたが、皮膚描記症は陰性であった。2012 年に、この家系を含むレバノンの 3 家系の解析によって、*ADGRE2* 遺伝子にヘテロ接合性ミスセンス変異が原因として同定された¹⁵⁾。*Adhesion G protein-coupled receptor 2*(*ADGRE2*) は epidermal growth factor(EGF)-like module-containing mucin-like hormone receptor 2(*EMR2*)とも呼ばれ、CD97 ファミリーに属する 7 回膜貫通型 G 蛋白質共役型受容体である。各種肥満細胞に強い発現が見られ、デルマタン硫酸をリガンドとする。変異細胞においては、シェイカーによる振動刺激によって、*ADGRE2* のサブユニットの会合が阻害されその不安定性が増すことにより、カルシウム依存性脱顆粒がより顕著となることが示された。最近、本邦でも孤発例が報告されており、その遺

伝的背景に興味を持たれる。

おわりに

こどもの蕁麻疹・血管性浮腫の代表的な病型について解説するとともに、見落としてはならない遺伝性疾患として、HAE、肥満細胞症、CAPS、NLRC4異常症、振動蕁麻疹・血管性浮腫を選び、解説した。蕁麻疹という病名は非常にありふれているために、患者や紹介医に安易に使用され、また出没を繰り返すことが特徴であるために診察の際には消失していることも多く、意外と慎重に診断すべき疾患である。「見慣れない」、「どこかひっかかる」症例については、経過をみながら可能な限り病態の解明に努めることが重要である。本稿がそのための一助となれば幸いである。

文 献

- 1) 秀 道広ほか：蕁麻疹診療ガイドライン2018. 日皮会誌, **128** : 2503-2624, 2018.
- 2) 猪又直子：【実践 子ども皮膚科外来】小児の蕁麻疹の原因と治療. *MB Derma*, **236** : 21-26, 2015.
- 3) 金澤伸雄：蕁麻疹と鑑別を要する遺伝性疾患. 日小ア誌, **34** : 253-263, 2020.
- 4) 田中稔彦ほか：特発性蕁麻疹の初期治療と病悩期間に関する解析. *アレルギー*, **64** : 1261-1268, 2015.
- 5) 海老原元宏ほか監修：食物アレルギー診療ガイドライン2021. 協和企画, 2021.
- 6) 水野真由子ほか：コリン性蕁麻疹の多様性. *J Visual Dermatol*, **20** : 634-637, 2021.
- 7) 堀内孝彦ほか：遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema : HAE)診療ガイドライン 改訂2019年版. 補体, **57** : 3-22, 2020.
- 8) Cichon S, et al : Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*, **79** : 1098-1104, 2006.
- 9) Bork K, et al : Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, **73** : 442-450, 2018.
- 10) Bafunno V, et al : Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, **141** : 1009-1017, 2018.
- 11) Bork K, et al : Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*, **74** : 2479-2481, 2019.
- 12) Fuller SJ : New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am*, **26** : 1143-1168, 2012.
- 13) Yu JR, et al : Cryopyrin-associated periodic syndrome : an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep*, **22** : 12-20, 2011.
- 14) Kitamura A, et al : An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*, **211** : 2385-2396, 2014.
- 15) Boyden SE, et al : Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J Med*, **374** : 656-663, 2016.