

特集

3 寒冷蕁麻疹を究める

千貫 祐子

島根大学医学部皮膚科 准教授

寒冷蕁麻疹とは

寒冷蕁麻疹とは物理性蕁麻疹の一種で、冷水・寒風などの寒冷刺激への曝露で誘発される蕁麻疹である(表1)¹⁾。有病率は全人口の0.05%程度で、しばしば他の蕁麻疹を合併する²⁾。発症の形態により局所性と全身性に分類され、全蕁麻疹に占める割合は前者が1.9%、後者が0.4%程度で、あわせておおよそ2.3%である(図1)³⁾。病因や症状は、先天性か後天性か、また局所性か全身性かによって大きく異なるため、本稿では寒冷蕁麻疹の病型ごとにその特徴を紹介する。

先天性の寒冷蕁麻疹

1 クリオピリン関連周期熱症候群

クリオピリン(Cryopyrin)の機能異常により、インフラマソーム(inflammasome)を介したプロカスペーゼ-1(procaspase-1)の活性化によるIL-1βの過剰産生を基本病態とする疾患である。軽症型の家族性寒冷蕁麻疹、中等症のマックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells syndrome: MWS)、重症型の慢性乳児神経皮膚関節症候群(chronic infantile neurologic

cutaneous, and articular syndrome: CINCA 症候群) / 新生児期発症多臓器系炎症性疾患(Neonatal onset multisystem inflammatory disease: NOMID)の3病型に分類され、これらは互いにオーバーラップする。わが国では家族性寒冷蕁麻疹約5家系、マックル・

ウェルズ症候群約30例、CINCA 症候群 / NOMID 約30例が報告されている⁴⁾。

1) 病因

炎症性サイトカインIL-1βの活性化を制御するNLRP3遺伝子の機能獲得変異により発症する、常染色体優性遺伝形式の疾患である。重症型のCINCA

- I. 突発性の蕁麻疹 spontaneous urticaria
 - 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)
- 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*
 - 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 FDEIA
 - 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
- III. 血管性浮腫 angioedema
 - 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)
- IV. 蕁麻疹関連疾患 urticaria associated diseases
 - 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

* 国際ガイドラインでは、6週間以上続く蕁麻疹は刺激誘発型の蕁麻疹を含めて chronic urticarialに分類される。

表1 蕁麻疹の主たる病型

秀 道広 ほか: 日皮会誌 128(12): 2503-2624 (2018) ©日本皮膚科学会より引用

症候群/NOMIDでは大部分の患者が孤発例であり、その約3分の1は体細胞モザイクで発症する。

2) 症状

いずれにも共通の症状は、早期に発症する慢性の蕁麻疹様皮疹で、痒みを伴わないのが特徴である。

軽症型の家族性寒冷蕁麻疹は、寒冷刺激により炎症が惹起され、蕁麻疹様皮疹、発熱、関節痛等の症状があらわれる。間欠期には症状を認めないことも多い。皮疹は蕁麻疹に類似するが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体であ

る。一方、重症型のCINCA症候群/NOMIDでは、新生児・乳児期早期から深在性浮腫を特徴とする持続性の蕁麻疹様皮疹があり、関節炎、関節症(長管骨骨幹端過形成が特徴的)、慢性無菌性髄膜炎や、それに伴うと考えられる頭痛・うっ血乳頭・精神発達遅滞・てんかんを認める。マックル・ウェルズ症候群は両者の中間に位置する病型であるが、蕁麻疹様皮疹、関節炎、感音性難聴を合併し、25%の患者がAAアミロイドーシスによる腎不全に至ることが知られている。

蕁麻疹様皮疹は寒冷刺激で誘発されることもあるが、誘因なく起こることも多い。

3) 診断⁵⁾

クリオピリン関連周期熱症候群は、以下の①ないし②を満たした場合に診断する。*NLRP3*遺伝子検査は必須検査である。

①*NLRP3*遺伝子に疾患関連変異を認める。

②*NLRP3*遺伝子に疾患関連変異が同定されないが、以下のa) b) 2項目のいずれも認める。

a) 乳児期発症の持続性の炎症所見

b) 骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状(うっ血乳頭、髄液細胞増多、感音性難聴のいずれか)の3項目のうち2項目を満たす。

なお、クリオピリン関連周期熱症候群ではice cube test(後述)は陰性である。

4) 治療

有効な治療として国内で使用可能なものはカナキヌマブ(ヒト型抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体)である。基本的には、マックル・ウェルズ症候群、CINCA症候群/NOMIDがカナキヌマブによる治療の対象となる。家族性寒冷蕁麻疹は軽症例では有症状時にNSAIDsとステロイド短期投与でも治療可能であるが、発作頻度や症状の強い例、アミロイドーシスのリスクのある症例ではカナキヌマブの導入を考慮する。

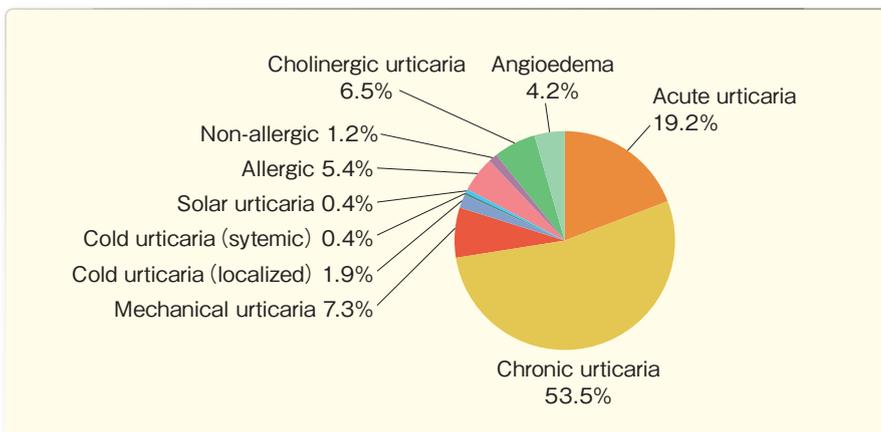


図1 蕁麻疹の各病型の割合

全蕁麻疹に占める割合は、局所性寒冷蕁麻疹が1.9%、全身性寒冷蕁麻疹が0.4%で、あわせておおよそ2.3%である。
田中稔彦 ほか: アレルギー 55(2):134(2006)より引用

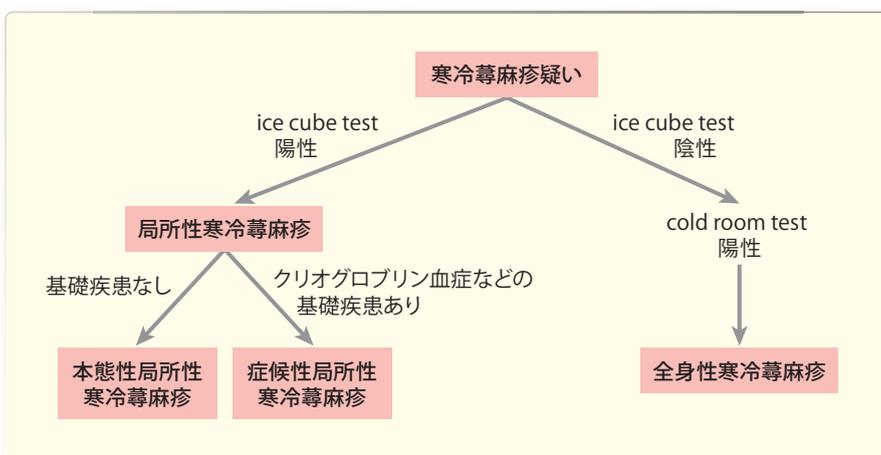


図2 後天性の寒冷蕁麻疹の鑑別診断

後天性の寒冷蕁麻疹は、ice cube testやcold room testの結果によって、局所性と全身性に分類される。

千貫 祐子 先生 ご提供

後天性の寒冷蕁麻疹

後天性の寒冷蕁麻疹では、ice cube testを行い、陽性であれば局所性寒冷蕁麻疹と診断する(図2)。Ice cube testは角水を前腕屈側に5分間置いて

接触させ、その後15分間経過観察を行う。局所性寒冷蕁麻疹では、角氷を置いた部分に紅色膨疹が出現し、陽性と判定する(図3)。全身性寒冷蕁麻疹が疑われる場合は、Cold room testを行う(図2)。cold room testは、4℃の低温室などに数分～30分間在室して全身を冷却し、小型の膨疹が誘発されれば全身性寒冷蕁麻疹と診断する。

1 本態性局所性寒冷蕁麻疹

1) 病因

寒冷蕁麻疹の約70%を占め、日常臨床上、最も遭遇する機会が多い⁶⁾。いずれの年齢でも生じうるが、若年成人に多く生じる。膨疹を誘発する基礎疾患は特になく、寒冷刺激で生じた自己抗原に対するIgE抗体を介した即時型アレルギー反応の関与が想定されているが、詳細な発症機序は不明である。

2) 症状

寒冷刺激に曝露した部位に一致して紅色膨疹が出現する。寒冷刺激が除去されれば、通常2時間以内に消失する。

3) 診断

基礎疾患のない患者がice cube testで陽性を示せば本態性局所性寒冷蕁麻疹と診断する。皮膚が水に接触することによって出現する水蕁麻疹との鑑別を要するが、水蕁麻疹は水温とは関係なく、水に接触した範囲に紅暈を伴う小型の膨疹が毛孔一致性に生じることで鑑別する。

4) 治療

抗ヒスタミン薬が第1選択となる。常用量の有効性が確認されているが、高用量での投与がより有効であることが示されている⁷⁾。難治例では、抗ロイコトリエン薬が奏功することがある⁶⁾。寒冷曝露(冷水シャワーや水浴)による

A. ice cube test 施術前



B. ice cube test 施術後



図3 ice cube test

角氷を前腕屈側に5分間置いて接触させ、その後15分間経過観察を行う。局所性寒冷蕁麻疹では角氷を置いた部分に紅色膨疹が出現し、陽性と判定する。

千貫 祐子 先生 ご提供

hardening療法の有用性も示されているが、中止による再燃やアナフィラキシー発症の危険性があるため注意を要する^{8,9)}。近年では、海外からオマリズマブの有効性が数多く報告されているが¹⁰⁾、わが国では保険適応がない。

2 症候性局所性寒冷蕁麻疹

悪性腫瘍や血管炎、感染症などに関連して生じ、クリオグロブリン血症に伴うものが最も多い。以下、クリオグロブリン血症に伴う症候性局所性寒冷蕁麻疹について述べる。

1) 病因

クリオグロブリンは4℃で白色沈殿し、37℃で再溶解する性質を持つ異常免疫グロブリンである。寒冷曝露により皮膚表面の毛細血管レベルで血液内異常が生じ、その一症状として寒冷蕁麻疹が現れると考えられている¹¹⁾。

2) 症状

中年に好発し、寒冷曝露により下肢などに寒冷蕁麻疹のほか、紫斑やリベドやレイノー現象などを生じる。糸球体

腎炎、関節痛、多発神経炎などの全身症状を伴うこともある。

3) 診断

血液検査でクリオグロブリンを検出する。クリオグロブリンは採血から血清分離まで37℃で行うことが重要であり、外注検査では検出されにくいので、注意を要する。感染症や悪性腫瘍や膠原病など、基礎疾患の検索も重要である。

4) 治療

寒冷蕁麻疹については寒冷刺激を避けることが重要である。基礎疾患が存在する場合は、その治療を行う。

3 後天性全身性寒冷蕁麻疹

1) 病因

寒冷誘発性コリン性蕁麻疹が同義と考えられるが、発症機序に関する詳細は不明である。

2) 症状

全身性の寒冷曝露により、小型の膨疹が出現する。寒冷負荷により気分不良や血圧低下などの全身症状が惹起されることもあり、誘発試験の際はショッ

大分類	病型	抗ヒ薬		抗LT薬# H2拮抗薬# 漢方薬	トラネキサム酸	DDS#、ノイロトロピン®、グリチルリチン	ステロイド† (連用)	CsA#	オマリズマブ‡	試行的治療#	寛容誘導#
		連用	頓用								
		1	2								
特発性の蕁麻疹	急性蕁麻疹	A	1C	—	—	—	2C	—	2C	—	—
	慢性蕁麻疹	B	1A	—	2B/C	2C	2B/C	—	2B	2C	—
刺激誘発型の蕁麻疹	アレルギー性の蕁麻疹	C	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	食物依存性運動誘発アナフィラキシー	D	—	—	—	—	—	—	—	—	2C
	非アレルギー性の蕁麻疹・NSAIDs以外の特定物質による蕁麻疹(造影剤、その他の薬剤など)	E	—	—	—	—	—	—	—	—	2C
	・アスピリン蕁麻疹	F	2C	—	—	—	—	—	—	—	2C
	物理性蕁麻疹(機械性蕁麻疹、寒冷蕁麻疹、水蕁麻疹)	G	機械1B、寒冷1B、水2C	—	—	—	—	—	—	—	—
	物理性蕁麻疹(日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹)	H	日光1B、温熱2C	—	—	—	—	—	—	—	—
	接触蕁麻疹	I	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	物理性蕁麻疹(遅延性圧蕁麻疹)	J	1B	—	—	—	—	2C	—	2C	2C
	コリン性蕁麻疹	K	1B	—	—	—	—	—	—	2C	—
	特発性の血管性浮腫	L	2B	—	—	2C	—	2C	2C	2B	2C
血管性浮腫	刺激誘発型の血管性浮腫	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	ブラジキニン起因性の血管性浮腫(ACEI、骨髄増殖性疾患など)	N	—	—	—	—	—	—	—	—	—

個々の治療のエビデンスと推奨度の高さは、治療の優先度を示すものではない
 —: 症例報告を含め、これまでに効果を支持または否定する報告がなく、現時点では当該治療の妥当性に言及できない。
 —~2: 病型全体に当てはまるエビデンスはないが、病型、重症度等によっては推奨できる場合がある。
 *: CQ23を参照のこと ** : CQ20を参照のこと † : 蕁麻疹に対する保険適用は未承認 ‡ : 慢性例に対する適用は未承認
 † : 適応は慢性蕁麻疹(既存治療に効果不十分な患者)に限る。

表2 病型別の治療のエビデンス

推奨度は 1: 強い推奨、2: 弱い推奨であらわされる。エビデンスレベルは A: 高い、B: 低い、C: とても低い、であらわされる。

秀 道広 ほか: 日皮会誌 128(12): 2503-2624 (2018) ©日本皮膚科学会より引用

ク症状に対処できる体制下で行う必要がある。寒冷刺激が除去されれば、通常2時間以内に消失する。

3) 診断

Cold room test を行い、小型の膨疹が誘発されれば診断可能である。

4) 治療

抗ヒスタミン薬が第1選択となるが、全身性の寒冷刺激を避けることが重要である。

おわりに

寒冷蕁麻疹は、いまだその発症機序に不明な点が多いが、対処法として、先天性の寒冷蕁麻疹と後天性の症候性

局所性寒冷蕁麻疹を除けば、抗ヒスタミン薬の有効性は比較的高いと考えられる。『蕁麻疹診療ガイドライン2018』でも、抗ヒスタミン薬連用の推奨度とエビデンスは1Bとなっている(表2)¹⁾。また、わが国では保険適応外ではあるがオマリズマブの有効性も多数報告されている(『蕁麻疹診療ガイドライン2018』では、保険適応外であるため推奨度とエビデンスは2A)。罹病期間はおおよそ4.8~7.9年間と報告されており¹²⁾、自然寛解が期待できる疾患でもある。罹病期間中は、寒冷刺激を避けることはもちろんだが、抗ヒスタミン薬をうまく活用して、患者のQOL向上を目指す必要がある。

【参考文献】

- 1) 秀 道広 ほか: 日皮会誌 128(12): 2503 (2018)
- 2) 福永 淳: MB Derma 227: 43(2015)
- 3) 田中 稔彦 ほか: アレルギー 55(2): 134(2006)
- 4) 小児慢性特定疾病情報センターホームページ: クリオピリン関連周期熱症候群 https://www.shouman.jp/disease/details/06_05_016/
- 5) 難病情報センターホームページ: クリオピリン関連周期熱症候群(指定難病106) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3995>
- 6) 牧野 輝彦: 日皮会誌 127(8): 1751(2017)
- 7) Dressler C, et al: J Allergy Clin Immunol 141(5): 1726(2018)
- 8) Bentley-Phillips CB, et al: Lancet Jul 10; 2(7976): 63(1976)
- 9) von Mackensen YA, et al: Br J Dermatol 157(4): 835(2007)
- 10) Maurer M, et al: J Allergy Clin Immunol 141(2): 638(2018)
- 11) 川上民裕: 寒冷蕁麻疹の鑑別診断・治療・臨床経過. 皮膚科臨床アセット 16: 総編集 古江増隆, 専門編集 秀 道広. 中山書店: pp226-230 (2013)
- 12) Magerl M, et al: Allergy 71(6): 780(2016)

皮膚科臨床医からの疑問に対する 千貫先生の回答

Q&A

Question 1

寒冷蕁麻疹の生活指導のコツを教えてください
(プールなども含めて)。

Answer

寒冷蕁麻疹の生活指導について、冷水・寒風などの寒冷刺激への曝露回避が最も重要であることは言うまでもない。ここで重要なポイントとなるのが、寒冷蕁麻疹の出現する温度の閾値と考えられる。温熱勾配発生装置などを用いて、患者の膨疹出現の閾値を測定することができれば生活指導に役立つのだが、実際には日常臨床でそこまで実施するのは困難である。そこで参考になるのが、Mlynekらによる「後天性寒冷蕁麻疹患者における臨界温度閾値試験の結果と関連性」の報告と思われる¹⁾。この論文では、TempTest[®] 2.0(2°C刻みで0~35°Cのなかの4種類の温度設定が可能な温熱勾配発生装置)を用いて、後天性寒冷蕁麻疹45名の膨疹誘発温度閾値を測定している。その結果は $17.4 \pm 6.1^\circ\text{C}$ (平均 \pm 標準誤差、4~27°C)であった。Likertスケールによる重症度分類との関連では、mild(軽症)で $12.3 \pm 8.0^\circ\text{C}$ 、moderate(中等症)で $18.6 \pm 7.1^\circ\text{C}$ 、severe(重症)で $22.0 \pm 2.5^\circ\text{C}$ で、重症度と温度閾値には有意な相関が認められた。一方で、プールの水温についての定めは各省庁の発行している文章によって異なるが、おおよそ22~31°Cが適温とされており、文部科学省がまとめている「水泳指導の手引(三訂版)：第4章：水泳指導と安全」によると、学校水泳における適切な水温は、小学校の低学年で22°C以上、高学年で23°C以上と記載されている²⁾。これらの点を勘

案すると、プールの水温で寒冷蕁麻疹を発症するとすれば、重症患者のみの可能性が高い。また、寒冷蕁麻疹では抗ヒスタミン薬の有効性、特に増量による有効性が多数報告されているため、筆者は抗ヒスタミン薬を活用することによって、患者が可能な限り通常通りの日常生活を送れるよう努めている。オマリズマブの有効性が多数報告されているが、わが国では寒冷蕁麻疹への保険適応が認められていないため、重症患者で抗ヒスタミン薬の増量にても水泳時の膨疹がコントロールできない場合は、一定期間の見学もやむを得ないかもしれない。ただし、後天性の寒冷蕁麻疹の罹病期間はおよそ4.8~7.9年間と報告されており、自然寛解し得る疾患であることを患者に説明することも重要である。

[参考文献]

- 1) Mlynek A, et al : Br J Dermatol 162(1) : 198(2010)
- 2) 文部科学省ホームページ：学校体育実技指導資料第4集：水泳指導の手引(三訂版)
https://www.mext.go.jp/a_menu/sports/jyujitsu/1348589.htm

Question 2

寒冷蕁麻疹の抗ヒスタミン薬の投与のコツを
教えてください。

Answer

寒冷蕁麻疹については、これまでの比較試験で治療の有効性が検討されており、これら比較試験のシステムティック・レビューでは、第2世代抗ヒスタミン薬が有効で、さらに通常量よりも4倍量で効果が高いことが示唆

されている¹⁾。わが国では、保険診療にて2倍量までが許容されると考えられる。このため、第2世代抗ヒスタミン薬通常量で効果が不十分な場合は、増量を試みるのもよいと思われる。『蕁麻疹診療ガイドライン2018』でも、寒冷蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬連用の推奨度は1(強い推奨)となっている(表2)²⁾。筆者は、患者の重症度に応じて、冬季のみ第2世代抗ヒスタミン薬を定期内服処方することもあれば、夏季でも冷房(過度の冷風)や運動時のアイシングなどで症状が出現する患者では1年を通しての定期内服処方も行っている。なお、寒冷蕁麻疹を含めた物理性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬頓用の推奨度とエビデンスは-~2Cではあるが、筆者は患者の重症度に応じて寒冷刺激の前後に適宜頓用することも勧めている。

[参考文献]

- 1) Dressler C, et al : J Allergy Clin Immunol 141(5) : 1726(2018)
- 2) 秀 道広 ほか : 日皮会誌 128 : 2503(2018)

Question 3

現実的にすべての患者にice cube testはできないと思いますが、どのような患者を優先して試験したらよいですか。

Answer

前述の通り、ice cube testは前腕屈側に角氷を5分接触させるだけの、簡便な検査である。寒冷蕁麻疹の多くは局所性であるため、確定診断、鑑別診断のためにも、ぜひ実施していただきたい。

Question 4

抗ヒスタミン薬で効果不十分な症例の場合はどうしたらよいでしょうか。

Answer

第2世代抗ヒスタミン薬通常量で効果不十分な場合は増量を試みるとよいが、増量や併用にて効果も不十分な場合は対応がやや困難となる。オマリズマブの有効性が多数報告されており、『蕁麻疹診療ガイドライン2018』におけるエビデンスもA(高いエビデンスレベル)とされているが、わが国では保険適応外となるため、使用は困難である。『蕁麻疹診療ガイドライン2018』の「特発性の蕁麻疹に対する薬物治療手順」におけるstep 2の補助的治療薬(H2拮抗薬、抗ロイコトリエン薬など)の追加は、試してみる価値はあると考えるが、推奨度とエビデンスレベルは低く、保険適応の問題もある。寒冷曝露(冷水シャワーや水浴)によるhardening療法の有用性も示されているが、中止による再燃やアナフィラキシー発症の危険性があるため推奨し難い。これらの点を勘案すると、現時点では、内服薬(抗ヒスタミン薬の増量や併用を含む)でコントロール不良な寒冷蕁麻疹の最善の対応は、寒冷刺激回避の指導を徹底することになるであろう。ただし、この際も、寒冷蕁麻疹が自然寛解し得る疾患であること、罹病期間はおおよそ4.8~7.9年間であることを患者に説明し、内服薬を活用しながら、治癒(自然寛解)までの期間、患者が可能な限り通常の日常生活を送れるよう、主治医として寄り添うことが重要と考える。



アレルギー性疾患治療剤

薬価基準収載

ルパフィン[®]錠10mg

RUPAFIN[®] Tablets 10mg (ルパタジンフマル酸塩錠)

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

※効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。



販売(文献請求先及び問い合わせ先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ
TEL: 0120-753-280 (くすり相談センター)
販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-268-571



製造販売元
帝國製薬株式会社
香川県東かがわ市三本松567番地

2020年12月作成