

# Chronic urticaria and autoimmunity in children

## 小児の慢性蕁麻疹と自己免疫

Kilic G

Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 837–842

It is now established that 30–50% of patients with chronic idiopathic urticaria (CIU) known as chronic autoimmune urticaria (CAU) have circulating autoantibodies directed against epitopes in the  $\alpha$ -chain of the high-affinity receptor (FcRIa) or against IgE.

慢性自己免疫蕁麻疹として知られている慢性特発性蕁麻疹の患者の 30-50% が、IgE 高親和性受容体  $\alpha$  鎖のエピトープまたは IgE に対して循環自己抗体を持っていることは現在確立されている。

### Methods

A total of 40 consecutive patients (28 girls and 12 boys; median age 8.85; range, 3–17 yr) who are admitted with CU between 1 January 2006, and 31 January 2007, to our University hospital, a tertiary center, defined as recurrent, short-lived wheal with or without angioedema and occurring more than 6 wk, were enrolled in the study.

### 方法

2006 年 1 月 1 日から 2007 年 1 月 31 日までの間に慢性蕁麻疹にて入院した合計 40 人の患者 (28 人の女

児と 12 人の男児;年齢中央値 8.85;範囲、3-17 歳)が、血管浮腫を伴うまたは伴わないで、6 週間以上持続する再発性膨疹の患者として登録された。

None was taking steroids or immunosuppressive therapy for at least 3 months before investigation. Antihistamine therapy was stopped at least 2 wk before skin testing was performed and serum sample collected.

調査前に少なくとも 3 か月間、ステロイドまたは免疫抑制療法を受けていた患者はいなかった。抗ヒスタミン薬は、皮膚検査が行われ、血清サンプルが収集される前、少なくとも 2 週間中止した。

Skin prick tests with inhalant (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, birch pollen, hazel pollen, olive pollen, grass pollen mix [Cocksfoot, rye-grass timothy meadow grass, sweet vernal grass, oat grass, wild oat, meadow fescue, bent grass, Yorkshire fog Bermuda grass, bromus, mugwort pollen, stinging nettle pollen, ragweed pollen, fat hen pollen, wall pellitory pollen, cat and dog epithelia, latex, *Cladosporium*, *Aspergillus* and *Alternaria*) and food allergens (egg, fish, meat, fruits, legumes, peanut, hazelnut, nutmeg, milk, sesame, potato, tomato and soy); and provocation tests for physical urticaria (skin stroking for dermatographism, ice cube test for cold urticaria, exercise and hot bath provocation for cholinergic urticaria, pressure provocation for pressure urticaria) were carried out to diagnose allergic and physical urticaria.

吸入抗原 (***Dermatophagoides pteronyssinus*** (チリダニ)、***Dermatophagoides farinae*** (コナヒョウヒダニ)、カバノキ花粉、ヘーゼル花粉、オリーブ花粉、草花粉混合物[カモガヤ、ライグラスチモシー牧草地草、ハルガヤ、オートグラス、野生のオート麦、牧草

地フェスク(ヒロハノウシノケグサ)、ベントグラス、  
ヨークシャーフォグバミューダグラス、ブロムス(ス  
ズメノチャヒキ)、ヨモギ花粉、イラクサ花粉、ブタ  
クサ花粉、白アカザ花粉、壁ペリトリ花粉(カベイラ  
クサ)、猫・犬の上皮、ラテックス、クラドスポリウ  
ム、アスペルギルス、アルテルナリア)による皮膚プ  
リック試験および食品アレルギー(卵、魚、肉、果物)、  
マメ科植物、ピーナッツ、ヘーゼルナッツ、ナツメグ、  
牛乳、ゴマ、ジャガイモ、トマト、大豆)；アレルギー  
一性および物理的蕁麻疹を診断するために、物理的蕁  
麻疹の誘発試験(皮膚描画症の皮膚刺激、寒冷蕁麻疹  
の角氷(ice cube)試験、コリン性蕁麻疹の運動およ  
び温浴誘発、圧迫性蕁麻疹の圧力誘発)を実施した。

(i) blood tests for complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, blood chemistry, liver function tests, serum levels of complement C3, C4 and C1 inhibitor, free thyroxin, thyroid stimulation hormone, serum total IgE;  
(ii) autoimmune panel (antinuclear antibody, antithyroid peroxidase antibodies, antithyroglobulin antibodies).  
(iii) infective panel (hepatitis surface antigen, antibody titers for hepatitis B and C virus, urine analysis and culture, throat culture, H. pylori IgG antibodies, microscopic investigation of stool for parasites ova).

(i) 全血球計算、赤血球沈降速度、血液化学、肝機能検査、補体 C3、C4 および C1 阻害剤の血清レベ

ル、遊離サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン、血清総IgEの血液検査。(ii) 自己免疫パネル(抗核抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗サイログロブリン抗体)。(iii) 感染性パネル(B型およびC型肝炎ウイルスの表面抗原・抗体価、尿分析および培養、咽頭培養、H.pylori IgG抗体、寄生虫卵)。

Venous blood was taken into sterile glass tubes without clotting accelerator and allowed to clot at room temperature for 30 min. Serum was separated by centrifugation at 500 g for 15 min. Fifty microliters of autologous serum, 0.9% sterile saline (negative control) and histamine (10 lg/ml, positive control) were injected into the dermis of the volar forearm at gaps of 5 cm between injecting sites. Wheal and flare responses were evaluated at 30 min, and previously determined parameters of the ASST with optimal sensitivity and specificity were used to define test positivity: the ASST response was taken to be positive when the serum-induced wheal had a diameter at least 1.5mm greater than the saline-induced wheal.

静脈血を凝固促進剤なしで滅菌ガラス管に取り、室温で30分間凝固させた。500gで15分間の遠心分離後血清を分離した。50マイクロリットルの自己血清、0.9%滅菌生理食塩水(陰性対照)およびヒスタミン(10  $\mu$ g/ml、陽性対照)を、注入部位間の5間隔で掌側前腕の真皮に注入した。膨疹および発赤反応は30分で評価され、最適

な感度と特異性を備えた自己血清皮膚試験（ASST）以前に決定されたパラメーターを使用して、テスト陽性が定義された。**血清誘発膨疹の直径が1.5mm 以上の場合、ASST 反応は陽性と見なされた。**これは生理食塩水によって誘発された膨疹よりも大きい。

#### Results

CU in 13 of 40 children (32.5%): physical urticaria (n = 6; 15%) allergic urticaria (n = 7; 17.5%) if skin prick tests with inhalant and/or food allergens were positive and response to an elimination effort was useful. ASST was positive in seven (25.9%) of 27 children in whom no apparent cause of urticaria was identified.

The prevalence of angioedema was higher in autoimmune group (87.5%) compared to patients in CIU (60%), even if this result was again not statistically significant. Anti-thyroid autoantibodies were detected in four patients, only one of them was in the autoimmune group and the others were in the idiopathic group.

## 結果

40 人中 13 人の子供（32.5%）の慢性蕁麻疹：その内、身体的蕁麻疹（n = 6; 15%）であった。吸入および/または食物アレルギーによる皮膚プリックテストが陽性であり、抗原除去に反応した場合、アレルギー性蕁麻疹（n = 7; 17.5%）とした。自己血清皮膚試験（ASST）は、蕁麻疹の明らかな原因が特定されなかった 27 人の子供のうち 7 人（25.9%）で陽性であ

った。

血管性浮腫の有病率は、この結果が再び統計的に有意でなかったとしても、慢性特発性蕁麻疹（CIU）の患者（60%）と比較して自己免疫グループ（87.5%）で高かった。抗甲状腺自己抗体は4人の患者で検出され、そのうちの1人だけが自己免疫グループであり、他は特発性グループであった。

#### Discussion

As in other studies, we have observed that small children are relatively rare and protected in some way. This may partly be explained with the concept of the pathogenesis of autoimmunity and allergy. In the present study, we have demonstrated a 25.9% prevalence of ASST among CIU patients, which is much lower than reports from Western countries. Also in previous studies a higher prevalence of thyroid autoimmunity is reported in patients with CAU than that in patients with CIU (7, 21). Although statistically insignificant, we found a higher prevalence of antithyroid antibodies in non-autoimmune group.

The inflammation, caused by the presence of autoantibodies, disrupts the normal architecture of the gland and leads to cellular disarray and the release of sequestered antigens, which are perceived as non-self and induce a low-grade autoimmune response. Products of this autoimmune response such as thyroid protein immune complexes activate classical complement pathway, leading to generation of C3a and C5a which cause degranulation of mast cells.

#### 考察

他の研究と同様に、**小さな子供は比較的まれであり、**

何らかの方法で予防されていることが解った。これは、「自己免疫とアレルギーの病因の概念」で部分的に説明されるかもしれない。本研究では、慢性特発性蕁麻疹（CIU）患者の自己血清皮膚試験（ASST）の有病率が 25.9%であることを示された。これは、欧米諸国からの報告よりもはるかに低いものです。また、以前の研究では、甲状腺自己免疫の有病率は、CIU の患者よりも慢性自己免疫蕁麻疹（CAU）の患者で高いことが報告されている。統計的に有意ではないが、非自己免疫群では抗甲状腺抗体の有病率が高かった。

自己抗体の存在によって引き起こされる炎症は、腺の正常な構造を破壊し、細胞の破壊と隔離された抗原の放出を引き起こす。これらは非自己として認識され、軽度の自己免疫反応を誘発する。甲状腺タンパク質免疫複合体などのこの自己免疫応答の産物は、古典的補体経路を活性化し、肥満細胞の脱顆粒を引き起こす C3a および C5a の生

## 成をもたらす。

In the present study, we found H. pylori antibody positivity in 6 of the 20 patients with CIU; but none of the autoimmune group had H. pylori antibody positivity.

Although statistically insignificant, we found that two patients with physical urticaria and one patient with allergic urticaria had H. pylori infection.

Helicobacter pylori infection might trigger the production of IgE antibodies or cause an inflammation in gastrointestinal tract, which might facilitate the absorption of antigens

The lower prevalence of the patients with thyroid antibodies and the absence of the patients with H. pylori positivity among ASST positive children, imply that mechanisms which may play a role in the induction of autoantibodies in CAU are different from those that may be involved in CIU. As the autoimmunity is an evolving process, long-term follow-up studies from infancy to adulthood are needed.

本研究では、慢性特発性蕁麻疹（CIU）患者 20 人中 6 人に H.pylori 抗体陽性が認められました。しかし、自己免疫グループのどれも H.pylori 抗体陽性者はいなかった。

物理的蕁麻疹 2 人の患者とアレルギー性蕁麻疹 1 人の患者が H.pylori に感染していること判明した。

ヘリコバクターピロリ感染は、IgE 抗体の産生を引き起こしたり、消化管に炎症を引き起こしたりする可能性があり、これにより抗原の吸収が促進される可能性がある。

自己血清皮膚試験（ASST）陽性の子供た



ちの間で甲状腺抗体を持つ患者の有病率が低く、H.pylori 陽性の患者がいなかったことは、慢性自己免疫蕁麻疹（CAU）での自己抗体の誘導に役割を果たすメカニズムと CIU に関与するメカニズムとは異なることを意味する。自己免疫は進行するプロセスであるため、乳児期から成人期までの長期の追跡調査が必要である。

Score	Number of wheals	Pruritus
0	None	None
1	Mild (<20 wheals/24 h)	Mild
2	Moderate (21–50 wheals/24 h)	Moderate
3	Intense (>50 wheals/24 h)	Intense

スコアの合計：0 から 6。

かゆみ：なし-かゆみなし。

軽症-そう痒症、日常生活に影響を与えません。

中等症 -日常生活に影響を与えるそう痒症；

重症-日常生活と日常生活の活動を変える搔痒

フローチャート：研究に登録された慢性蕁麻疹患者へのアプローチ

