

200936169A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性慢性痒疹・皮膚そう痒症の病態解析及び

診断基準・治療指針の確立

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成 22年(2010 年) 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性慢性痒疹・皮膚瘙痒症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成22年(2010)年 3月

【目 次】

I. 平成21年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立	3
横関博雄（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野）	
III. 分担研究報告	
1. 難治慢性痒疹診療ガイドライン（案） 汎発性皮膚瘙癢症診療ガイドライン（案）	7
片山一朗（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室）	
2. 痒みが労働／勉学生産性および日常活動性に与える影響について	51
片山一朗（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室）	
室田浩之（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室）	
3. 痒疹病変部におけるサイトカインプロファイルの解析に関する研究	57
戸倉新樹（産業医科大学皮膚科学）	
4. 動物モデルを用いた痒疹の病態解析	61
鳥山 一（東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野）	
5. 難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症に関する疫学調査	63
河原和夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科政策科学） （資料）「かゆみに関するアンケート」用紙	
6. 蚊アレルギー性掻痒反応へのセリンプロテアーゼの関与	87
安東嗣修（富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学）	
7. 好酸球性膿疱性毛包炎におけるプロスタノイドの痒みの解析	93
椛島健治（京都大学医学研究科皮膚科学）	
8. 痒疹およびその他のアレルギー性皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化状態の検討	97
佐藤貴浩（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野）	
9. 全国大学病院皮膚科を対象とした慢性痒疹・汎発性皮膚瘙癢症の疫学調査	101
佐藤貴浩（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野） （資料）「全国大学病院皮膚科かゆみアンケート」用紙	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	105
V. ガイドライン委員会議事録・班会議プログラム	109

I. 平成21年度構成員名簿

難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	横関 博雄	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野	教授
研究分担者	片山 一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	教授
	戸倉 新樹	産業医科大学皮膚科学	教授
	鳥山 一	東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野	教授
	河原 和夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科政策科学	教授
	安東 嗣修	富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学	准教授
	佐藤 貴浩	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野	准教授
研究協力者	高森 建二	順天堂大学浦安病院	院長
	塩原 哲夫	杏林大学皮膚科	教授
	三橋 善比古	東京医科大学皮膚科	教授
	森田 栄伸	島根大学皮膚科	教授
	倉石 泰	富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学	教授
	椛島 健治	京都大学医学研究科皮膚科学	准教授
	室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	助教
	朴 紀央	産業医科大学皮膚科	専修医
	穂山 祐	富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 (現：カルフォルニア大学デービス校)	大学院生 (ポストク)
	榎田 晃久	富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学	大学院生
	伊藤 勇一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野	大学院生

II. 総括研究報告

難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野教授 横関博雄

研究要旨

本年度、本邦における診断基準を作成した(達成度100%)。痒疹の概念に関しては痒疹とは痒疹丘疹を主徴とする反応性皮膚疾患である。慢性痒疹の定義は、充実性の痒疹丘疹からなり、個疹の持続期間が長く、数週間から数ヶ月に及ぶ疾患で、1 結節性痒疹 (Prurigo nodularis Hyde を含む) 2 多形慢性痒疹に分類できる。皮膚瘙癢症の概念は皮膚病変が認められないにもかかわらず瘙癢を生じる疾患であり、1 汎発性皮膚瘙癢症、2 限局性皮膚瘙癢症に分類される。以上の診断基準を策定し、全国大学にアンケート疫学調査を施行し各大学に入院が必要な重症難治性慢性痒疹が平均 9.5 人/年(年間 760 人/全国大学病院)、重症難治性皮膚瘙癢症が平均 1.2 人/年(年間 96 人/全国大学病院)存在する希少性疾患であることが明らかになった。さらに、全国企業、学校の健康診断時に「痒みのため生活に支障を来たすか?」をアンケート用紙による本邦初の「痒み疫学調査」(最終報告: 5325 人達成度 100%以上)を施行、その発症頻度を解析。驚くことに日本人の 34.15%(3 人に 1 人)に痒みにより生活に支障を来たし、さらに 2.5%が常時耐え難い痒みがあるとの重症な皮膚瘙癢症を来たしていた。アンケート調査による重症慢性痒疹の有病率は 0.017%(1.5 万人)、重症皮膚瘙癢症は 0.455 %(39 万人)と希少性疾患であった。また、労働生産性の障害の検討をした。Work Productivity and Activity Impairment questionnaire- Allergy Specific (WPAI-AS)を用い、痒みを主訴に大阪大学附属病院および関連施設皮膚科外来を受診した患者における労働障害率、勉強障害率、日常生活障害率を検証した。有効回答数 206 名のうち、痒疹は 8 例、皮膚瘙癢症は 14 例であった。WPAI-AS を用いた生産性への影響の検証では、痒疹の労働障害率は 36.0%、労働時間損失率は 12.2%、全般労働障害率は 42.9%、日常生活障害率が 46.3%と著しく障害されていることが明らかになった。一方、皮膚瘙癢症では労働障害率が 20.0%、全般労働障害率が 20.0%、日常生活障害率が 37.9%と、むしろ日常生活に多大な影響が及んでいることが判明した。症例数はまだ少ないながらも、痒疹および皮膚瘙癢症は労働生産性や日常生活に多大な影響を及ぼすと思われる。痒疹の病態の解析のため免疫組織学的に 17 疾患 129 症例について、好塩基球を特異的に認識する抗 Basophil 抗体を用いて病変部での好塩基球の分布状態を観察した。痒疹では好塩基球浸潤が顕著 (17/23 例 73%)であった。さらに基礎研究ではマウス好塩基球に特異的な抗 mMCP-8 抗体 TUG8 の樹立に成功できた。この結果で皮膚組織における好塩基球の同定が容易かつ確実に行えるようになり、慢性痒疹のモデルマウスにおける好塩基球の解析が進むものと期待される。その他、蚊アレルギー性瘙癢物質、好酸球性膿疱性毛包炎の機序解析、痒疹病変部のサイトカインプロファイル解析など病態解析も行われた。

研究分担者: 所属施設 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野
氏名 佐藤貴浩
所属施設 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室
氏名 片山一朗
所属施設 産業医科大学皮膚科
氏名 戸倉新樹
所属施設 東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー分野
氏名 鳥山一
所属施設 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科政策科学
氏名 河原和夫
所属施設 富山大学大学院応用薬理学
氏名 安東嗣修
協同研究者 所属施設 京都大学大学院皮膚科学・創薬医学融合拠点
氏名 梶島健治
所属施設 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室
氏名 室田浩之

A. 研究目的

(1) 疫学調査、診療ガイドライン作成

慢性痒疹は、著明な痒みと孤立性の痒疹丘疹の存在で診断され、皮膚瘙癢症は発疹のない著明な痒みで診断されるが本邦においてその診断基準、診療ガイドラインがなく診断、治療に苦慮する疾患の一つである。また、本格的な疫学的調査もなく発症頻度も明らかになっていない。本研究ではまず本邦における診断基準、重症度基準を作成して全国的な疫学調査を施行し発症頻度を明らかにするとともに、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な標準的治療法の確立を目指す。また、「生活に支障を来たす皮膚の非常に強い痒

みのあり発疹のない疾患」を皮膚癢痒症と定義してアンケート用紙による全国疫学調査を施行、その発症頻度を解析する。

(2) 免疫組織学的解析・末梢好塩基球活性化の解析

痒疹・皮膚癢痒症の好塩基球の浸潤についてモノクローナル抗体を用いて解析。抗原特異的 IgE 遺伝子導入マウスを用いた痒疹の病態解析する。今回、東京医科歯科大学烏山一教授のグループと共同研究で抗原特異的 IgE 導入マウスを用いて発症機序、痒疹反応との相違などに関して検討する。好塩基球に特異的モノクローナル抗体を用いて新規治療法の開発。

(3) 痒みモデルマウスによる解析

痒疹モデルマウスを用いて、artemin,セマフォリン3の発現、役割を解析。

B. 研究方法

(1) 疫学調査、診療ガイドライン作成班(片山一朗、横関博雄)

本研究ではまず本邦における全国的な疫学調査を施行し慢性痒疹・皮膚癢痒症の発症頻度を明らかにするとともに海外の診療ガイドライン(Michael RL: Continuing professional development program. Prurigo Nodularis: A review, Aus J of Dermatol,2005)などを参考にして日本人に適した診断基準、重症度基準、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指す。

(2) 疫学調査 (片山一朗、戸倉新樹、横関博雄、河原和夫)

全国の大学医学部皮膚科にアンケート用紙を送り慢性痒疹の発症頻度を解析する。痒疹の定義としては「痒疹の概念に関しては痒疹とは痒疹丘疹を主徴とする反応性皮膚疾患である。慢性痒疹の定義は、充実性の痒疹丘疹からなり、個疹の持続期間が長く、数週間から数ヶ月に及ぶ疾患」。皮膚癢痒症は「皮膚病変が認められないにもかかわらず癢痒を生じる疾患」と定義して全国アンケート調査を施行する。アンケート方法は学校、企業などの健康診断時に 9000 人程度のアンケート用紙を記入してもらう。

(3) 慢性痒疹・皮膚癢痒症の診療ガイドライン作成 (横関博雄、片山一朗、戸倉新樹)

慢性痒疹・皮膚癢痒症の治療に精通した皮膚科専門医を主体として診療ガイドライン作成委員会を発足させ慢性痒疹診療ガイドラインを作成。診断基準、重症度基準、診療指針など EBM を重視して作成する。特に治療指針は EBM を参考にしてアルゴリズムを作成する。

(4) 労働生産性の解析(片山一朗、室田浩之)

Work Productivity and Activity Impairment questionnaire- Allergy Specific (WPAI-AS) を用い、痒みを主訴に大阪大学附属病院および関連施設皮膚科外来を受診した患者における労働障害率、勉学障害率、日常生活障害率を検証した。

慢性痒疹の病態解析班 (横関博雄、佐藤貴浩、烏山一)

(5) 痒疹病変部における好塩基球の分布とサイトカイン・ケモカイン産生の解析 (免疫組織学的研究班)

病変における好塩基球浸潤の有無と程度を免疫組織学的手法で検討するとともに、好塩基球による炎症性サイトカイン・ケモカイン産生を In situ hybridization 法で観察する。

(6) 末梢好塩基球の活性化状態の解析 末梢血好塩基球表面における活性化抗原(CD203c)の発現をフローサイトメトリーにて解析し、活性化状態と病勢との関連について検討。

(7) 抗原特異的 IgE 導入マウスの検討 IgE 依存性慢性アレルギー性皮膚炎症でのマウスの発症機序の解析。好塩基球の表面マーカーのモノクローナル抗体を作成。この抗体を痒疹モデルマウスに用いて好塩基球をターゲットとした新規治療法を開発。

(8) 蚊アレルギー性掻痒反応へのセリンプロテアーゼの関与

その他痒疹の皮膚病変部のサイトカインプロファイル、好酸球性膿疱性毛包炎の機序の解析も試みた。

C. 研究結果

(1) 疫学調査

診断基準を策定し、全国大学にアンケート疫学調査を施行し各大学に入院が必要な重症難治性慢性痒疹が平均 9.5 人/年(年間 760 人/全国大学病院)、重症難治性皮膚癢痒症が平均 1.2 人/年(年間 96 人/全国大学病院)存在する希少性疾患であることが明らかになった。さらに、全国企業、学校の健康診断時に「痒みのため生活に支障を来たすか？」をアンケート用紙による本邦初の「痒み疫学調査」(中間報告: 9800 人中 5325 人: 回収率 54.3%)を施行、その発症頻度を解析。驚くことに日本人の 34.15%(3 人に 1 人)に痒みにより生活に支障さらに 2%が常時耐え難い痒みがあるとの重症な皮膚癢痒症を来たしていた。アンケート調査による重症慢性痒疹は 0.017%(1.5 万人)、重症皮膚癢痒症は 0.455 %(39 万人)と希少性疾患で

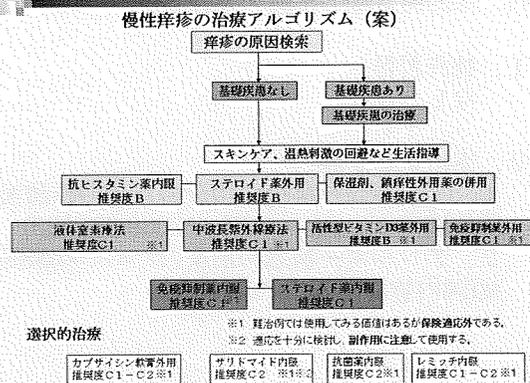
あった。

痒み全国疫学調査結果 (河原班員)

1、生活に支障を来す34.15% (発疹あり:85%、発疹なし:15%) (最終報告9800人中5325人:回収率54.3%)	痒みで生活に支障を来す人の7.56%を重症が占める	重症 2.5%
2、重症度	皮膚癢痒症 6.03%	皮膚癢痒症の重症 0.455%
3、疾患	有病率	
08-アトピー性皮膚炎	378 25.6%	0.7% 0.6%
09-接触皮膚炎	119 7.8%	
09-じんましん	251 16.5%	
09-湿疹	275 18.2%	
09-痒疹	10 0.6%	0.225% 0.017%
08-皮膚欠乏症	114 7.4%	(1.5万人)
08-乾癬	21 1.3%	
09-虫刺症	61 4.4%	
09-水虫	78 5.1%	
08-皮膚癢痒症	39 2.5%	6.03% 0.455%
09-その他	105 7.1%	
重症痒疹有病率: 0.015% (1.5万人)	重症皮膚癢痒症有病率: 0.455% (39万人)	

(2) 診断基準・診療アルゴリズム

痒疹の概念に関しては痒疹とは痒疹丘疹を主徴とする反応性皮膚疾患である。慢性痒疹の定義は、充実性の痒疹丘疹からなり、個疹の持続期間が長く、数週間から数ヶ月に及ぶ疾患で、1 結節性痒疹 (Prurigo nodularis Hyde を含む) 2 多形慢性痒疹に分類できる。皮膚癢痒症の概念は皮膚病変が認められないにもかかわらず痒疹を生じる疾患であり、1 汎発性皮膚癢痒症、2 限局性皮膚癢痒症に分類される。以上の診断基準を策定した。慢性痒疹診療アルゴリズム



(3) 労働生産性

また、労働生産性の障害に関して検討をした。Work Productivity and Activity Impairment questionnaire- Allergy Specific (WPAI-AS)を用い、痒みを主訴に大阪大学附属病院および関連施設皮膚科外来を受診した患者における労働障害率、勉強障害率、日常生活障害率を検証した。有効回答数206名のうち、痒疹は8例(全体の約3.9%、男性:女性=3:1、年齢(平均±SD)59.8±16.6)、皮膚癢痒症は14例(全体の6.8%、男性:女性=9:5、年齢(平均±SD)64.3±18.1)であった。WPAI-ASを用いた生産性への影響の検証では、痒疹の労働障害率は36.0%、労働時間損失率は12.2%、

全般労働障害率は42.9%、日常生活障害率が46.3%と著しく障害されていることが明らかになった。一方、皮膚癢痒症では労働障害率が20.0%、全般労働障害率が20.0%、日常生活障害率が37.9%と、むしろ日常生活に多大な影響が及んでいることが判明した。症例数はまだ少ないながらも、痒疹および皮膚癢痒症は労働生産性や日常生活に多大な影響を及ぼすと思われる。

(4) 痒疹病変部における好塩基球の分布と末梢好塩基球の活性化状態の解析

痒疹の病態の解析のため免疫組織学的に17疾患129症例について、好塩基球を特異的に認識する抗Basogranulin抗体を用いて病変部での好塩基球の分布状態を観察した。痒疹では好塩基球浸潤が顕著(17/23例73%)であった。また、慢性痒疹患者の好塩基球表面には好塩基球の活性化マーカーであるCD203cが強く発現していた。

(5) マウス好塩基球特異的モノクローナル抗体作成

好塩基球の顆粒に存在する好塩基球特異的①プロテアーゼtryptase(mMCP-11)②granzyme-B like (mMCP-8)の好塩基球特異的モノクローナル抗体作成され、免疫組織学的解析が可能となった。その他、蚊アレルギー性そう痒物質が同定されセリンプロテアーゼの一種であることも解明された。また、好酸球性膿疱性毛包炎の機序の解析も試みられプロスタグランジンD2が遷延化に重要な役割を果たすことが明らかになった。痒疹病変部のサイトカインプロファイルをPCR法で解析した結果、Th2サイトカインが有意であることも明らかにされた。このように痒疹モデルマウスを用いた発症機序の解析の研究が順調に進んでいる。

D. 考察

慢性痒疹、皮膚癢痒症は、現在本邦では「皮膚科特定疾患I」と認定されているが、適切な診断基準、診療ガイドラインが作成され重症度に応じた段階的な治療がなされていない。今回、本研究により慢性痒疹、皮膚癢痒症の発症頻度が明らかにされさらに発症病態も解明されることにより難治性疾患として認識されることにより著明な痒みで精神的に苦しんでいる多くの患者(日本人2.5%が常時痒みで耐えがたい苦痛がある)が精神的苦痛から解放される。アンケート調査による重症慢性痒疹は0.015%(1.5万人)、重症皮膚癢痒症は0.455%(39万人)と希少性疾患であることも明らかになった。また、診療ガイドラインが作成されることによりステロイド外用療法抵抗性の難治性慢性痒疹、皮膚癢痒症に対する

安易な大量のステロイド内服療法、免疫抑制剤内服療法など高額医療費を伴う過剰医療を抑制して重症度に応じた治療指針により医療費削減も期待できる。慢性痒疹・皮膚癢痒症を伴う中高年齢層の著明な痒みによる精神的な不安定な状態を改善し適切に治療することにより、今後活躍が期待できる中高年齢層の勤勉、勤労意欲を高めることが可能であり社会における労働生産性の向上に役立つ。今回の研究では、痒疹の労働障害率は**36.0%**、労働時間損失率は**12.2%**、全般労働障害率は**42.9%**、日常生活障害率が**46.3%**と著しく労働生産性、日常生活が障害されていることが明らかになった。一方、皮膚癢痒症では労働障害率が**20.0%**、全般労働障害率が**20.0%**、日常生活障害率が**37.9%**と、むしろ日常生活に多大な影響が及んでいることが判明した。症例数はまだ少ないながらも、痒疹および皮膚癢痒症は労働生産性や日常生活に多大な影響を及ぼすと思われる。痒みを伴う皮膚アレルギー疾患による労働生産性の低下は約**4,690**億円/月と推定されている。痒疹および皮膚癢痒症は痒みを伴う皮膚アレルギー疾患の**2.4%**を占めることが明らかにされたため、毎月**112**億円の損失が痒疹および皮膚癢痒症で発生することになる。このように痒疹および皮膚癢痒症の根本的な治療法を開発し改善することにより日本社会における労働生産性を向上することにより著明な**経済効果(112億円・月)**が期待できる。

倫理面への配慮

本研究は難治性慢性痒疹、皮膚癢痒症の患者から得られた血液および皮膚組織を解析の対象としているためインフォームドコンセントを取るなどの配慮がなされている。このため東京医科歯科大学倫理委員会に研究計画を提出してすでに承諾されている。また、全国痒みアンケート調査、労働生産性のアンケート調査も倫理委員会の承諾の上施行した。

G、研究発表

1. 論文発表(英文)

1. Igawa K, Satoh T, Yokozeki H. A therapeutic effect of STAT6 decoy oligodeoxynucleotide ointment in atopic dermatitis: a pilot study in adults. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1124-6. 2009 .

2. Niwa H, Satoh T, Matsushima Y, Hosoya K, Saeki K, Niki T, Hirashima M, Yokozeki H. Stable form of galectin-9, a Tim-3 ligand, inhibits contact hypersensitivity and psoriatic reactions: a potent therapeutic tool for Th1- and/or Th17-mediated skin inflammation. *Clin Immunol*. 2009

Aug;132(2):184-94.

3. Okiyama N, Sugihara T, Iwakura Y, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. Therapeutic effects of interleukin-6 blockade in a murine model of polymyositis that does not require interleukin-17A. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2505-12.

○4. Shimura C, Satoh T, Igawa K, Aritake K, Urade Y, Nakamura M, Yokozeki H. Dendritic cells express hematopoietic prostaglandin D synthase and function as a source of prostaglandin D2 in the skin. *Am J Pathol* 2010 Jan;176(1):227-37.

○5. Ugajin T, Kojima T, Mukai K, Obata K, Kawano Y, Minegishi Y, Eishi Y, Yokozeki H, Karasuyama H. Basophils preferentially express mouse mast cell protease 11 among the mast cell tryptase family in contrast to mast cells. *J Leukoc Biol*. 2009 Aug 18. 86(6): 1417-25.

○6. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy*. 2009 Nov 4. [Epub ahead of print.]

H. 知的所有権の出願・登録状況

1、特許習得
なし

2、実用新案登録

- 1、アレルギー疾患の治療のための核酸医薬(国際特許出願中 PCT/JP2009/055383)
- 2、アレルギー疾患の治療のための核酸医薬(国内特許出願中 P08-019)

III. 分担研究報告

難治慢性痒疹診療ガイドライン（案）

1. ガイドラインの背景、位置づけ、概念（佐藤）

背景：

痒疹は痒みを伴う孤立性丘疹に特徴づけられる反応性皮膚疾患である。なかでも慢性痒疹は、中高齢者に多い難治性皮膚疾患であり、腎不全、肝障害、悪性腫瘍など種々の基礎疾患を背景として発症することが多いと考えられている。慢性痒疹における痒みは患者にとって大きな精神的苦痛となり、また日常生活にも支障をきたす。

痒疹の概念と分類は欧米各国および本邦においても十分に確立されたものがなく現在も混乱を極めている。またその発症機序には不明な点が多いこともあり、診断、治療に苦慮する疾患となっている。以上の理由から痒疹の概念と診断基準、分類を確立し、適切な治療法のガイドラインを策定することとした。

ガイドラインの位置づけ：

難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症診療ガイドライン作成委員会は平成 21 年度難治性疾患克服事業「難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立」研究班として発足し、日本皮膚科学会から委嘱された委員によって構成されたものである。本委員会で作成されたガイドラインは我が国における慢性痒疹の概念と現時点における診断・治療指針を示すものである。

2. 分類

痒疹の概念（佐藤）

痒疹とは痒疹丘疹を主徴とする反応性皮膚疾患である。

痒疹丘疹とは強い痒みを伴う孤立性の丘疹をいう。掻破により頂部にびらんを生じることがあるが、湿疹丘疹とは異なる。原則として集簇しても融合しない。急性痒疹、亜急性痒疹、慢性痒疹に分けられる。急性期では滲出傾向が目立ち、慢性期では表皮の肥厚を伴う。

慢性痒疹の定義と分類

充実性の痒疹丘疹からなり、個疹の持続期間が長く、数週間から数ヶ月に及ぶもの。

① 結節性痒疹（Prurigo nodularis Hyde を含む）

硬いドーム状または疣状の結節となる痒疹。四肢伸側を主体に生じ、融合することはない。個疹の持続は数ヶ月に及ぶ。組織学的に不規則な表皮肥厚を伴う。

② 多形慢性痒疹

痒みの強い蕁麻疹様丘疹ではじまり、やがて常色から淡褐色充実性丘疹となる。皮内に埋没したような丘疹のことが多く、これらは孤立性ないししばしば集簇・融合し苔癬化を呈する。しかし本疾患でみられるものは皮野に拘束されずに丘疹が集簇して形成されるものであり、湿疹反応やヴィダール苔癬などにみる苔癬化が皮野を堅持した多角形の丘疹が皮溝を際立たせているのとは異なる。個疹の

寿命は数週間に及ぶ。

注：) 本疾患に認められる個疹は亜急性の病変であるが、慢性の臨床経過をたどることから慢性痒疹として扱う。また Prurigo chronica multiformis Lutz 1957 と同一のものではない。

(参考)

亜急性痒疹の定義：

急性痒疹・慢性痒疹のいずれにも属さないものの総称。

癢痒の強い蕁麻疹様丘疹ではじまり、ときに漿液性丘疹となる。体幹、四肢に広範囲、孤立性、かつ散在性にみられる。個疹の持続期間は数週間におよび消長をくりかえす。

従来はから

Prurigo subacuta

Prurigo simplex subacuta

Urticaria papulosa chronica

Lichen urticatus (亜急性型)

Prurigo temporanea subacuta などと呼ばれたものがこれに属する。

【文 献】

1. 入沢該吉：慢性痒疹について。皮膚臨床, 6: 622-635, 1964.
2. 三浦修：痒疹群。皮膚臨床, 10: 1045-1053, 1968.
3. 帷子康雄：痒疹。現代皮膚科学体系 13 湿疹・痒疹・蕁麻疹 山村雄一, 久木田淳, 佐野栄春, 清寺真 編。中山書店：東京 161-190, 1980.
4. 長島正治：痒疹丘疹の特徴。皮膚臨床, 37: 1211, 1995.
5. 旗野 倫：痒疹をめぐる。皮膚病診療, 1: 594-600, 1979.
6. 西山茂夫：痒疹の今昔—伊藤実先生にきく—。皮膚病診療, 1: 642-651, 1979.
7. 西山茂夫, 森俊二, 山本達雄, 西岡清, 栗原誠一：痒疹の諸問題。皮膚病診療, 19: 869-879, 1997.
8. Rowland-Payne CME, Wilkinson JD, Mckee PH, Jurecka W, Black MM : Nodular prurigo—a clinicopathological study of 46 patients. Br J Dermatol, 113: 431-439, 1985.
9. Burton JL, Holden CA : Eczema, Lichenification and prurigo. Textbook of Dermatology 6th edition, Edited by Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Blackwell Science, Oxford. 671-674, 1998.
10. 山本達雄：多形慢性痒疹, 皮膚診療, 7: 1119-1122, 1985.

3. 病態、発症機序 (桃島)

多形慢性痒疹の明らかな誘因は不明であり、背景にアレルギー、生理学的機能異常、胃腸障害、肝腎障害、性ホルモン失調、病巣感染、内臓悪性腫瘍の存在、心身症などの関与が想定されている。

結節性痒疹はブヨ、蚊、ナンキンムシなどの虫刺傷後に発生することが多いため、虫刺症が原因の一つとされるが、その背景に、ストレス、アトピー素因、アレルギー、感染、肝腎障害などの関与が想

定されている。

結節性痒疹の発症機序の詳細は不明であり、原発疹とも続発疹ともいわれている。過去の報告をみると背景に生理学的機能異常、胃腸障害、肝腎障害、病巣感染、内臓悪性腫瘍の存在などの関与が想定されている。生理機能・肝腎障害による微量元素の皮膚への沈着、胃腸障害による腸管バリアの破壊、病巣感染による免疫複合体の皮膚への沈着や病原体そのものに対するアレルギー反応、悪性腫瘍から産生される様々なサイトカインによりかゆみが引き起こされ丘疹が形成されるといわれている¹⁾。ただし、結節性痒疹の発症機序についてはいくつか報告がなされており、真皮神経の過形成や増殖過多や、CGRP (calcitonin gen-related peptide)やサブスタンスPに感受性の高い神経が多く存在する事が知られ²⁾、神経系の異常が発症機序に関与することも示唆されている。組織学的には肥満細胞、好酸球、真皮ランゲルハンス細胞や樹状細胞の増加も認められる³⁾。肥満細胞はNGFを産生し、神経増生に関与している可能性があり、好酸球はECP (eosinophil cationic protein)などを産生し、痒み神経を活性化させることが想定される³⁾。真皮樹状細胞やランゲルハンス細胞は、痒疹の遷延化に関与するのではないかと考えられている³⁾。

【文 献】

1. Lee MR, Shumack S : Prurigo nodularis. A review. Australasian Journal of Dermatology, 46: 211-220, 2005.
2. Liang Y, Jacobi HH, Reimert CM, Haak-Frendscho M, Marcusson JA, Johansson O : CGRP-immunoreactive nerves in prurigo nodularis--an exploration of neurogenic inflammation. J Cutan Pathol, 27: 359-366, 2000.
3. Johansson O, Liang Y, Heilborn JD, Marcusson JA : Langerhans cells in prurigo nodularis investigated by HLA-DR and S-100 immunofluorescence double staining. J Dermatol Sci, 17: 24-32, 1998.

4. 疫学 (室田)

難治性痒疹を主眼においた疫学調査の報告は国内外ともに現時点ではない。年齢・性別に関しては、結節性痒疹が中年以降に発症しやすい傾向にあり、男性よりも女性に多く認められるとされている¹⁾。1976年、英国ランベスで皮膚疾患の有病率調査が行われ、痒疹の有病率は約8.2%と試算された²⁾。日本皮膚科学会学術委員会による皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査では総皮膚科受診患者数(4季節合計)67,448人のうち、痒疹患者は1,229人(1.82%)であったと報告されている⁴⁾。年齢分布でみると71-75歳の14.65%、61-65歳の10.9%、66-70歳の10.58%が痒疹と診断されており、高齢者に比較的多く認められた。一方、2008年3月から2009年3月までに大阪大学附属病院および関連施設に痒みを主訴に受診した患者の集計では、206名中8名(約3.9%、年齢(平均±SD) : 59.8±16.6)が痒疹であった⁵⁾。

痒疹はHIV感染症においてよく認められる皮膚症状の一つとしても認知されており、最近の報告ではHIV感染者の24%に痒疹が認められたとされている³⁾。

しかし上述した有病率調査では、疾患名は「痒疹」としてのみ記載されており、本ガイドラインで

扱われる定義および分類に合致するものかどうかは明らかではない。また誘因となりうる背景疾患についても十分な検証が行われておらず、今後の検討課題といえよう。

なお、本研究班が全国大学病院皮膚科を対象に2009年に施行したアンケート調査では、回答のあった65施設にける慢性痒疹(結節性痒疹および多形慢性痒疹)の年間外来患者に占める比率は1.68%(平均値)であった。

【文献】

1. Doyle JA, Connolly SM, Hunziker N, Winkelmann RK: Prurigo nodularis, a reappraisal of the clinical and histologic features. *J Cutan Pathol*, 6:392-403, 1979.
2. Rea JN, Newhouse ML, Halil T: Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med*, 30:107-14, 1976.
3. Monsel G, Ly F, Canestri A, Dioussé P, Ndiaye B, Caumes E: Prevalence of skin disorders in HIV patients in Senegal and relationship to degree of immunosuppression. *Ann Dermatol Venereol*, 135:187-93, 2008.
4. 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, 土田哲也, 天谷雅行, 田中俊宏, 松永佳世子, 武藤正彦, 森田栄伸, 秋山真志, 相馬良直, 照井正, 真鍋求: 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. *日皮会誌*, 119:1795-809, 2009.
5. 室田浩之, 北場俊, 谷守, 金田真理, 梅垣知子, 片山一朗: かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミン H1 拮抗薬による改善効果の検討. *Progress in Medicine*, 29:1842-48, 2009.

5. 臨床症状 (佐藤)

慢性痒疹の症状:

・結節性痒疹

痒疹丘疹が搔破によるびらん、痂皮の形成をくりかえしながら暗褐色で径1cm程度にまでおよぶ角化性の硬いドーム状結節となる。融合することはない。四肢伸側に好発するが、体幹など広範囲にみられることもある。

・多形慢性痒疹

痒みの強い紅色の蕁麻疹様丘疹ではじまり、やがて常色から褐色の皮内に埋没したような丘疹となる。搔破により周囲に膨疹ないし蕁麻疹様の紅斑を生じることがある。丘疹は集簇する傾向があり、痒疹としては例外的に融合して苔癬化を呈する。高齢者の側腹部、臀部、大腿外側に好発し、ときに前胸部、肩甲部などにもみられる。

6. 検査 (戸倉)

一般臨床検査所見では、末梢血白血球数に異常はないが、軽度好酸球が上昇することがある。IgEは正常か軽度上昇であり、著明に上昇している場合は、アトピー性皮膚炎の痒疹型を除外する必要がある。

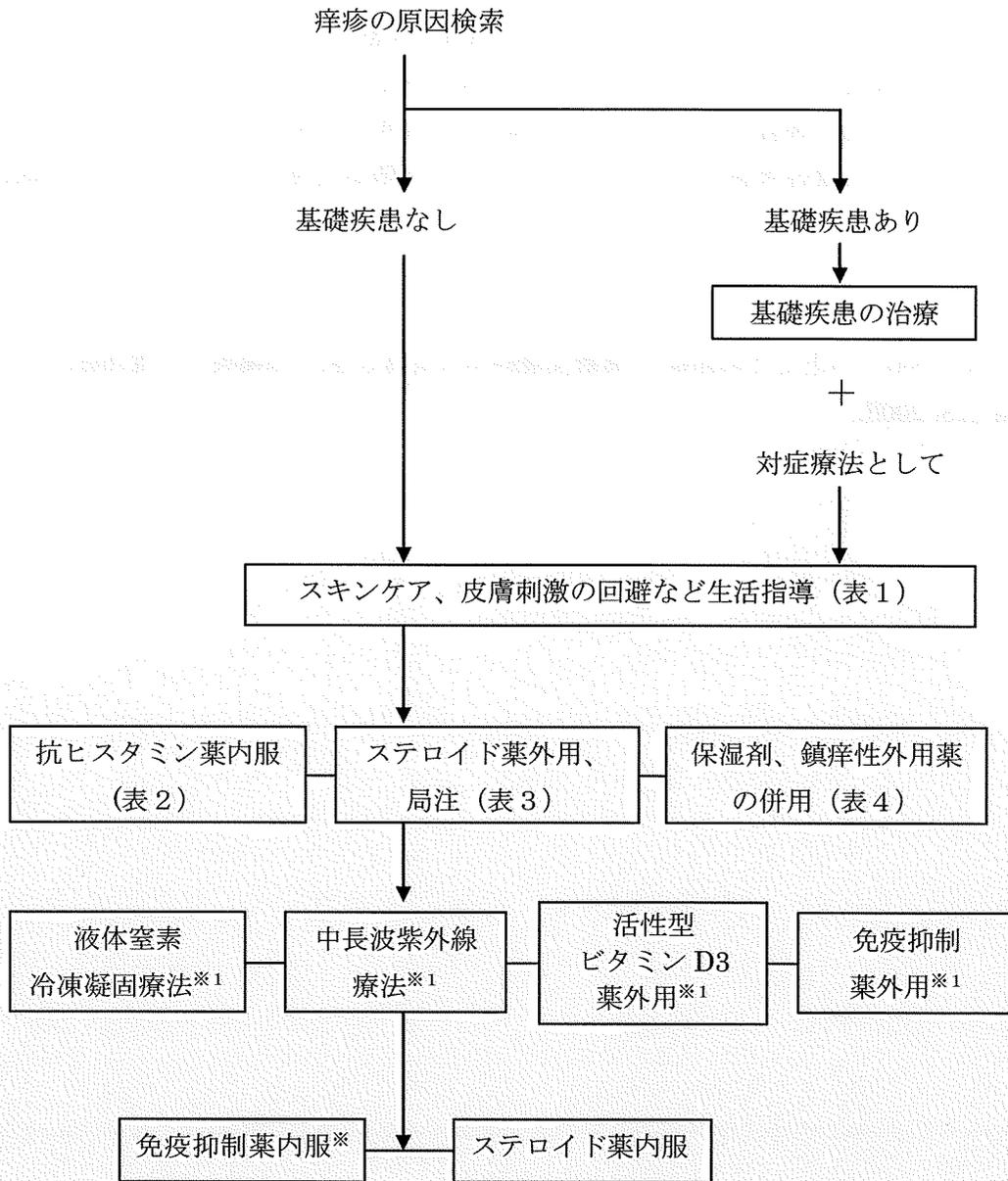
また瘙痒が特に強い例、皮疹が広範囲に及ぶ例、治療に抵抗性である例、極めて難治で慢性に経過する例では、デルマトロームとして痒疹が出現している可能性を考え、全身検索を進める。すなわち内分泌疾患、代謝異常症、腎障害、肝・胆道系疾患、血液疾患、内臓悪性腫瘍などの全身性疾患を想定し、詳細な問診を行い、これらの基礎疾患に応じた血液検査、画像検査などを行う。妊娠前期～中期に現れる妊娠性痒疹はよく知られているが、その他、排卵誘発剤、プロゲステロン使用中の患者や、男性におけるアンドロゲン欠乏症の際に痒疹が生じる¹⁾。内分泌疾患では、痛風や糖尿病患者に痒疹がしばしば発生する¹⁾。血液疾患では、Hodgkin 病、リンパ腫、多血症でしばしば痒疹が生じるため¹⁾、これらの疾患を対象として血液検査を行う。しかし、痒疹は中高年に好発する疾患であるため、程度が軽い場合には、これらの全身性疾患のデルマトロームとして痒疹が出現しているか否かの判断は時に困難である。

【文 献】

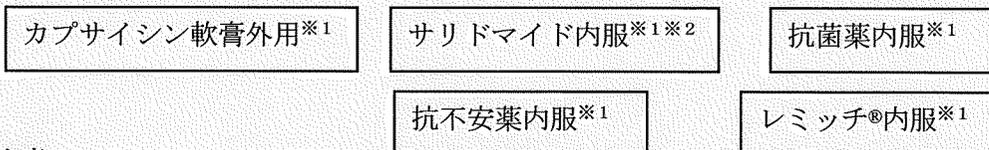
1. 寺木祐一：デルマトロームとしての痒疹．最新皮膚科学大系第3巻，総編集 玉置邦彦，中山書店，pp. 116-118, 2002..

7. 治療法アルゴリズム (三橋)

慢性痒疹の治療アルゴリズム



以下の治療法はエビデンスレベルが C2 以下である。使用する際は下記注意に留意する。



注意

- ※1 難治例では使用してみる価値はあるが保険適応外である。
- ※2 適応を十分に検討し、副作用に注意して使用する。

表1 スキンケアの例

1. 皮膚の清潔～毎日の入浴, シャワー
 - ・汗や汚れは速やかに落とす。しかし、強くこすらない。
 - ・石鹸・シャンプーを使用するときは洗浄力の強いものは避ける。
 - ・石鹸・シャンプーは残らないように十分にすすぐ。
 - ・かゆみを生じるほどの高い温度の湯は避ける。
 - ・入浴後のほてりを感じさせる沐浴剤・入浴剤は避ける。

2. 皮膚の保湿・保護～保湿・保護を目的とする外用薬
 - ・保湿・保護を目的とする外用薬は皮膚の乾燥防止に有用である。
 - ・入浴・シャワー後には必要に応じて保湿・保護を目的とする外用薬を選択する。
 - ・使用感のよい保湿・保護を目的とする外用薬を選択する。

3. その他
 - ・室内を清潔にし、適温・適湿を保つ。
 - ・新しい肌着は使用前に水洗いする。
 - ・洗剤はできれば界面活性剤の含有量の少ないものを使用する。
 - ・爪を短く切り、なるべく搔かないようにする。
 - ・手袋や包帯による保護が有用なことがある。

厚生労働科学研究・アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005 河野陽一、山本昇壮らから引用、改編。

表2 主な抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の種類

(1) 第一世代抗ヒスタミン薬

- ジフェニルピラリン塩酸塩 (ハイスタミン®)
- ジフェンヒドラミン塩酸塩 (ベナ®, レスタミン®)
- シプロヘプタジン塩酸塩水和物 (ペリアクチン®)
- 塩酸トリプロリジン (ベネン®)
- ヒドロキシジン塩酸塩 (アタラックス®)
- プロメタジン塩酸塩 (ヒベルナ®, ピレチア®)
- ホモクロルシクリジン塩酸塩 (ホモクロミン®)
- アリメマジン酒石酸塩 (アリメジン®)
- タンニン酸ジフェンヒドラミン (レスタミンA®)
- クロルフェニラミンマレイン酸塩 (アレルギーン®, クロール・トリメトン®,
マレイン酸クロルフェニラミン®, ネオレスタミン®)
- αクロルフェニラミンマレイン酸塩 (ポララミン®, ネオマレルミンTR®)
- ジフェニルピラリンテオクル酸塩 (プロコン®)
- ヒドロキシジンパモ酸塩 (アタラックスP®)
- クレマスチンフマル酸塩 (タベジール®)

(2) 第二世代抗ヒスタミン薬

エバスチン (エバステル®)
アゼラスチン塩酸塩 (アゼプチン®)
エピナスチン塩酸塩 (アレジオン®)
オロパタジン塩酸塩 (アレロック®)
セチリジン塩酸塩 (ジルテック®)
フェキソフェナジン塩酸塩 (アレグラ®)
オキサトミド (セルテクト®)
フマル酸エメダスチン (ダレン®, レミカット®)
ケトチフェンフマル酸塩 (ザジテン®)
ベポタスチンベシル酸塩 (タリオン®)
メキタジン (ニポラジン®, ゼスラン®)
ロラタジン (クラリチン®)

(3) 抗ヒスタミン作用のないもの

クロモグリク酸ナトリウム (インターール®)
トラニラスト (リザベン®)
トシル酸スプラタスト (アイピーディ®)

古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実ほか: 日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」,
日皮会誌, 119:1515-1534, 2009. から引用

表3 主なステロイド外用薬、局所注射薬の種類

① 外用薬

- ストロンゲスト
0.05% クロベタゾールプロピオン酸エステル (デルモベート®)
0.05% ジフロラゾン酢酸エステル (ジフラー®, ダイアコート®)
- ベリーストロング
0.1% モメタゾンフランカルボン酸エステル (フルメタ®)
0.05% 酪酸プロピオン酸ベタメタゾン (アンテベート®)
0.05% フルオシノニド (トプシム®)
0.064% ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (リンデロンDP®)
0.05% ジフルプレドナート (マイザー®)
0.1% アムシノニド (ビスダーム®)
0.1% 吉草酸ジフルコルトロン (テクスメテン®, ネリゾナ®)
0.1% 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン (パNDER®)
- ストロング
0.3% デプロドンプロピオン酸エステル (エクラー®)
0.1% プロピオン酸デキサメタゾン (メサデルム®)

- 0.12% デキサメタゾン吉草酸エステル (ボアラ®, ザルックス®)
- 0.1% ハルシノイド (アドコルチン®)
- 0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル (ベトネベート®, リンデロンV®)
- 0.025% ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (プロパデルム®)
- 0.025% フルオシノロンアセトニド (フルコート®)

● ミディアム

- 0.3% 吉草酸酢酸プレドニゾロン (リドメックス®)
- 0.1% トリアムシノロンアセトニド (レダコート®, ケナコルトA®)
- 0.1% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル (アルメタ®)
- 0.05% クロベタゾン酪酸エステル (キンダベート®)
- 0.1% ヒドロコルチゾン酪酸エステル (ロコイド®)
- 0.1% デキサメタゾン (グリメサゾン®, オイラゾン®)

● ウィーク

- 0.5% プレドニゾロン (プレドニゾロン®)

● テープ剤

- フルドロキシコルチド (ドレニゾン®)
- 吉草酸ベタメタゾン (インファナル®, トクダーム®)
- フルオシノロンアセトニド (フルバアンコーワ®)
- プロピオン酸デプロドン (エクラー®)

② 局所注射薬

- トリアムシノロンアセトニド (ケナコルト®)
- ベタメタゾン (リンデロン懸濁注®)

古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実ほか: 日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」, 日皮会誌, 119 : 1515-1534, 2009. から引用、改編。

表 4 代表的な鎮痒性外用薬・保湿剤の例

1. 鎮痒性外用薬

- ・クロタミトン含有製剤 (オイラックス軟膏)
- ・ジフェンヒドラミン含有製剤 (レスタミンコーワ軟膏、ベナパスタ軟膏)

2. 保湿剤

- ・ワセリン
- ・親水軟膏
- ・尿素含有製剤 (ウレパール軟膏、ウレパールローション、ケラチナミン軟膏、パスタロン軟膏、パスタロン 20 軟膏、パスタロンソフトクリーム、パスタロン 20 ソフトクリーム、パスタロン 10 ローション)
- ・へパリン類似物質製剤 (ヒルドイド、ヒルドイドソフト、ヒルドイドローション)