

## 第2回 難治性慢性痒疹・皮膚そう痒症診療ガイドライン作成委員会議事録

日 時：平成21年12月5日（土）午前8時-9時

会 場：JAL リゾートシーホークホテル福岡 3階 「瑤（ヨウ）」

出席者：片山一朗、栴島健治、室田浩之、高森建二、塩原哲夫、

三橋善比古、朴紀央、横関博雄、佐藤貴浩、山本祥大、

佐伯和美

### 議 題

1. 慢性痒疹・汎発性皮膚癢痒症アンケート結果について討議した
2. クリニカルクエスチョン・EBMに関する審議、主にエビデンスレベルについて討議した
3. 次回、委員会日程（予定）  
平成22年1月15日（金）  
東京医科歯科大学病院16階小会議室

### 第3回 難治性慢性痒疹・皮膚そう痒症診療ガイドライン作成委員会議事録

日 時：平成22年1月15日（金）午後3時-4時

会 場：東京医科歯科大学付属病院 16階 小会議室

出席者：片山一朗、椛島健治、室田浩之、高森建二、  
三橋善比古、朴紀央、横関博雄、（佐藤貴浩）

欠席者：塩原哲夫、戸倉新樹

#### 議 題

1. 難治慢性痒疹診療ガイドラインの病態、発症機序、検査に関して一部原稿訂正依頼（椛島、戸倉）。
2. ステロイド薬に関してはステロイド局所注射、ステロイド外用薬ZS重層療法のEBM追加（森田）
3. サリドマイド推奨度：C1-C2に決定（室田）
4. 抗不安薬、抗うつ薬は痒疹においてもEBM検証（室田）
5. カプサイシン検証はメールで書面審議もしくは次回（高森）
6. アルゴリズム：就寝時手袋着用をスキンケアに訂正。下段にエビデンスレベルC2以下ないし重篤な副作用のため推奨できないの説明を加える。\*をつけて表を参照できるようにする（三橋）。
7. 抗ヒスタミン薬、鎮痒性外用剤、保湿剤、抗不安薬（抗うつ薬？精神科に名前確認予定）、スキンケア方法の表を作成（三橋、事務局）
8. 漢方薬、サイコセラピーのEBM検証追加を検討（事務局）
9. 書式、引用文献記載法を一定にする（事務局）
10. 今後の予定：今年の日本皮膚科学会総会（4月）に予定

## 第4回 難治性慢性痒疹・皮膚そう痒症診療ガイドライン作成委員会議事録

日 時：平成22年4月17日（土）午前8時-9時

会 場：大阪国際会議場 8F 803会議室

出席者：片山一朗、戸倉新樹、椛島健治、室田浩之、高森建二、  
塩原哲夫、三橋善比古、森田栄伸、朴紀央、横関博雄、  
佐藤貴浩

### 議事内容

#### 難治性慢性痒疹ガイドライン：

- 1 治療アルゴリズムの修正：カプサイシン軟膏外用の項など（三橋）
- 2 表2 抗ヒスタミン薬のリストについて：鎮静性、非鎮静性に分けて記載（アトピー性皮膚炎ガイドライン参照）（三橋）
- 3 CQ1 亜鉛華軟膏重層療法C2→C1に変更。一般的に用いられている可能性があるため推奨文に但し書きを追加（森田）
- 4 CQ2 抗ヒスタミン薬：非鎮静性薬剤の使用について触れる（横関）
- 5 CQ8 カプサイシン軟膏：濃度と基剤について調査・記載する（高森）

#### 皮膚癢痒症ガイドライン：

- 1 治療アルゴリズムの修正：レミッチ、抗不安薬などについて再検討。基礎疾患の有無にわけて記載を試みる。漢方薬は削除。（三橋）
- 2 表2 抗ヒスタミン薬のリストについて：鎮静性、非鎮静性に分けて記載（アトピー性皮膚炎ガイドライン参照）（三橋）
- 3 表3 漢方薬について：八味地黄丸を追加。各薬剤の記載順について可能であれば検討（三橋）
- 4 CQ2 抗ヒスタミン薬：非鎮静性薬剤の使用について触れる（横関）
- 5 CQ3 ステロイド外用薬：湿疹病変を伴うときには推奨度Bとする。それにともない推奨文を修正（片山）

その他については修正案のまま承認

平成21年度 厚生労働科学研究補助金

(難治性疾患克服研究事業)

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  
班会議

研究費の取組状況 研究費の取組状況 研究費の取組状況 研究費の取組状況 研究費の取組状況

研究費の取組状況 研究費の取組状況 研究費の取組状況 研究費の取組状況 研究費の取組状況

研究費の取組状況

研究費の取組状況

開催日：平成22年1月15日(金)

会 場：東京医科歯科大学医学部付属病院

16F小会議室

平成21年度 厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)

難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立に関する班会議

平成22年1月15日(金)(16:00-18:00) 東京医科歯科大学医学部附属病院 16F小会議室

座長: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

16:00-16:15

1. マウス好塩基球特異抗体の樹立

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 免疫アレルギー分野

烏山 一

16:15-16:30

2. 蚊アレルギー性搔痒反応へのセリンプロテアーゼの関与

富山大学大学院薬学研究部 応用薬理学

安東嗣修

16:30-16:45

3. 好酸球性膿疱性毛包炎におけるプロスタノイドと痒みの解析

京都大学大学院医学研究科 皮膚科学

椛島健治

16:45-17:00

4. 皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化の検討

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

伊藤勇一、佐藤貴浩、横関博雄

17:00-17:15

5. 痒疹病変部におけるサイトカインプロファイルの解析

産業医科大学 皮膚科学教室

朴紀央、戸倉新樹

17:15-17:30

6. 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

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科教室

室田浩之、片山一朗

17:30-17:45

7. 痒みの疫学調査(仮)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 政策科学

河原和夫

## マウス好塩基球特異抗体の樹立

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 免疫アレルギー分野  
鳥山 一

【目的】慢性痒疹・皮膚掻痒症の発症機序解明にはマウスモデルを用いた解析が重要であるが、これまで皮膚組織標本においてマウス好塩基球を同定することは非常に困難であり、皮膚疾患における好塩基球の役割解明が進まない大きな原因となっていた。そこで本研究では、皮膚組織に浸潤している好塩基球を同定できる新たなモノクローナル抗体の樹立をめざした。

【方法】マウス好塩基球の分泌顆粒に存在するプロテアーゼmMCP-8とmMCP-11のリコンビナント蛋白を大腸菌に発現させ、精製蛋白をラットに過免疫することで、それぞれに対するモノクローナル抗体を樹立した。

【結果】ウエスタンブロット法ならびに免疫組織染色法によって、mMCP-8、mMCP-11のそれぞれに特異的なモノクローナル抗体を選別した。抗mMCP-8抗体TUG8は好塩基球を特異的に検出し、抗mMCP-11抗体TUG11は好塩基球と一部のマスト細胞を認識することがあきらかとなった。

【考察】抗mMCP-8抗体TUG8の樹立に成功したことで、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・皮膚掻痒症を含む皮膚疾患における好塩基球の解析が進むものと期待される。

## 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

富山大学 大学院医学薬学研究部 応用薬理学

安東嗣修

近年、アトピー性皮膚炎などの痒みへのセリンプロテアーゼの関与が報告されている。そこで、アレルギー性の痒みへのセリンプロテアーゼの関与を検討した。本実験では、蚊唾液腺抽出物 (ESGM) を抗原として感作したアレルギー性掻痒マウスモデルを用いた。皮膚でのセリンプロテアーゼの活性阻害に加え、セリンプロテアーゼ阻害薬メシル酸ナファモスタットがマウスの痒み反応を抑制した。また、皮膚内灌流法を用いた実験では、ESGM チャレンジにより、セリンプロテアーゼの遊離が観察された。セリンプロテアーゼは多数存在する。ESGM 感作マウス皮膚では、CD4+陽性 T 細胞数の増加が観察されたことから、まず、CD4+陽性 T 細胞から遊離されるセリンプロテアーゼを検討した。T 細胞由来セリンプロテアーゼの一つとしてグランザイム (Gzm) がある。皮膚から単離した CD4+陽性 T 細胞では、Gzm の中でも GzmA が発現していた。さらに、感作マウス皮膚での GzmA の発現は、非感作健常マウス皮膚と比べて有意に増加していた。また、GzmA のマウスへの皮内注射は、痒み反応を惹起した。したがって、GzmA が蚊アレルギー性掻痒反応に関与していることが示唆される。現在、GzmA の痒みの発生機序の解明、並びに、皮膚における他の痒み関連セリンプロテアーゼの探索を行なっている。

## 好酸球性膿疱性毛包炎におけるプロスタノイドと痒みの解析

京都大学大学院医学研究科 皮膚科学  
梶島健治

強いそう痒を来す疾患の一つに、好酸球性膿疱性毛包炎という好酸球が毛包周囲に強く浸潤する疾患が存在する。この疾患は脂質メディエーターの一群であるプロスタノイドファミリーの合成を阻害する非ステロイド系抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) により治癒することより、プロスタノイドが本疾患に深く関与していることが推測される。そこで、好酸球性膿疱性毛包炎患者の組織切片の免疫染色により、PGD<sub>2</sub> を合成する酵素の発現が上昇していること、好酸球のケモタキシスアッセイにより、PGD<sub>2</sub> の好酸球の皮膚への浸潤促進作用を見出した。以上の結果より、好酸球の痒みへの関与やプロスタノイドのそう痒形成における役割を見出した。

## 皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化の検討

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

伊藤勇一、佐藤貴浩、横関博雄

目的) 慢性アレルギー炎症の発症における好塩基球の関与が注目されている。しかしヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤についてはこれまで十分な検討がなされてきていない。今回種々の炎症性皮膚疾患における好塩基球の病変部での存在及び血中での活性化を検討した。方法) 16 疾患 127 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。また 5 疾患の血中好塩基球の CD203c 発現を調べた。結果) アトピー性皮膚炎では、病変部の真皮上層への好塩基球浸潤が軽度に認められた。痒疹、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、好酸球性膿疱性毛包炎、アナフィラクトイド紫斑では好塩基球浸潤が顕著な例が多かった。尋常性乾癬、強皮症、SLE、肥満細胞症等では認められなかった。痒疹や蕁麻疹患者末梢好塩基球では CD203c 発現が上昇しており活性化がみられた。結論) 好塩基球は従来考えられていた以上に多くの皮膚疾患において認められ、今後その重要性について検討が必要である。

## 痒疹病変部におけるサイトカインプロファイルの解析

産業医科大学 皮膚科学教室

朴紀央、戸倉新樹

目的：痒疹は炎症と表皮角化細胞変化が同時にみられる疾患である。この機序に迫る目的で、痒疹形成における T 細胞とサブセットとサイトカイン・ケモカインの関与を検討した。

方法：産業医科大学倫理委員会の承認を得た後、慢性痒疹の患者から痒疹結節を生検し、その免疫学的性格を real-time PCR 法にて検討した。

結果及び考察：痒疹結節において、IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-5、IL-10 の発現を認めた。通常の皮膚では、IL-2、IFN- $\gamma$  の発現をほぼ 100% 認め、IL-10 の発現は 50% に認められるのみであり、IL-4、IL-5 の発現はみられない。従って、痒疹結節には Th2 細胞が浸潤していることが明らかとなった。さらに IL-17、IL-22 の発現もあり、Th17 細胞も浸潤して病変形成に作用していることが考えられた。特に IL-22 は表皮角化細胞の増殖サイトカインとして知られ、痒疹においても表皮肥厚のメディエーターとして作用していることが示唆された。さらに IL-8 の発現も亢進しており、時に痒疹結節で認められる好中球浸潤機序についても示唆的知見が得られた。

## 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

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科教室

室田浩之、片山一朗

昨今、アレルギー性鼻炎をはじめとするアレルギー疾患の諸症状が労働生産性を障害することで社会経済に多大な影響を与えていると認識されつつあるが、皮膚疾患での検証は進んでいない。今回私たちは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するとともに、痒みをvisual analogue scale、QOLをskindex16によって評価した。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、すべての痒みを伴う皮膚疾患全体の平均で、就労者の全般労働障害率は39.3%、学生の全般勉学障害率は45.0%、日常生活障害率は42.3%にも昇ることが明らかになった。これらは痒みの強さやQOLの低下との間で有意な相関を示した。この中で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。しかしながら世界的にみてもこれら疾患に対する適切な対応についてのコンセンサスは未だなく、さらなるエビデンスの確立が患者のQOLおよび社会経済に対する悪影響の改善の為に必須と考えられた。

