

201024234A

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^{そら}痒症の病態解析及び

診断基準・治療指針の確立

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成 23年(2011 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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成23年（2011年）3月

【目 次】

I. 平成22年度構成員名簿	
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、 およびその誘発メカニズムの検討	61
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	65
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	69
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. 蚊アレルギー性瘙癢反応誘発セリンプロテアーゼ遊離関連細胞に関する研究	73
安東嗣修 (富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学)	
6. 新規瘙癢症モデルマウスの確立と痒みの評価	79
椛島健治 (京都大学医学研究科皮膚科学)	
7. ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化状態の検討	83
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)	
高山かおる (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)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	89
V. ガイドライン委員会議事録・班会議プログラム	95

I. 平成22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	浜松医科大学皮膚科学 (前産業医科大学皮膚科学教授)	教授
	烏山 一	東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野	教授
	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
	栴島 健治	京都大学 医学研究科 皮膚科学	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
	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 (現在奈良県立医科大学皮膚科助教)	専修医
	穂山 祐	カルフォルニア大学デービス校	ポスドク
	岩田 剛	富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学	学部生(卒業研究)
	倉石 泰	富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学	教授
	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、痒疹・皮膚瘙癢症の概念、診断基準、治療指針を策定し、日本皮膚科学会誌で掲載予定(投稿中)である。また、瘙癢を主訴に受診した患者を対象とし、瘙癢が睡眠や日中の活動性、生活の質、労働/勉学障害に与える影響の検討した。Work productivity and activity impairment (WPAI)スコアを用いて、疾患の症状が労働生産性にどのような影響を与えるかを評価するアンケート調査を施行した。その結果、実際にアレルギー性皮膚疾患罹患者の労働生産性が有意に障害されていることが明らかにされた。さらに、24疾患、136症例の皮膚疾患における皮膚局所における好塩基球浸潤を病理学的に検討した。痒疹、持続時間の長い蕁麻疹、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、虫刺症、疥癬、白癬などにおいて病変部への顕著な好塩基球浸潤が確認された。尋常性天疱瘡、乾癬、強皮症、全身性エリテマトーデス、肥満細胞症、腫瘍性病変にはみられなかった。また末梢血中の好塩基球におけるCD203c発現をフローサイトメトリー法で観察したところ、痒疹や蕁麻疹患者において発現上昇が確認され、好塩基球が活性化状態にあることがわかった。痒疹患者皮膚に浸潤するT細胞由来のサイトカインの発現と、末梢血液中のT細胞サブセットを明らかにすることを目的として痒疹病変皮膚をreal-time PCRを用いて、IL-4、IL-31、IL-17、IL-22のmRNA発現を調べた結果、痒疹病変ではこれらサイトカインがすべて高発現を示していた。また末梢血にはIL-17を産生するTh17細胞が高割合で存在した。痒疹は、Th2サイトカイン、かゆみに関わるサイトカイン、表皮肥厚を誘導するサイトカインを表出し、Th17細胞が病態に関わると考えられた。一方、マウスを用いた解析でも、痒疹反応における好塩基球の役割の重要性が目ざされている。今回、マウス好塩基球特異的に発現するmMCP-8をコードするMcpt8遺伝子座にジフテリア毒素受容体遺伝子を挿入したノックインマウスを樹立した。このマウスにジフテリア毒素を投与すると、好塩基球のみが選択的に除去され、IgE依存性慢性皮膚アレルギー炎症の誘導が全く認められなかった。また、温度が瘙癢を誘発する主要因子の一つと考えられているが、そのメカニズムの解明を目的としたモデルの確立を目標としてArteminが皮膚末梢神経のTRPV1発現増加に貢献し温度知覚過敏を引き起こすことを確認した。Arteminを皮下注射したマウスは温度痛覚過敏が生じていることをhargreeves testによって確認した。この現象はArteminの中和抗体で抑制された。Arteminは温度痛覚過敏誘導を介して皮膚瘙癢症の病態に関与する可能性が示唆された。さらに、蚊アレルギー瘙癢反応にCD4陽性T細胞とその遊離因子の一つであるセリンプロテアーゼ granzyme Aが関与する可能性を明らかにした。本研究では、CD4陽性T細胞がどのような機序でセリンプロテアーゼの遊離を促進しているか検討した。また、皮膚炎の発症機序を解明するために、フィラグリニン遺伝子に変異を有するflaky tailマウスを用いて新規マウス皮膚炎モデルの確立を試みた。flaky tailマウスにバリア破壊刺激を行わずにダニ抗原を塗布することにより皮膚炎、高IgE、バリア破綻、重度の皮膚瘙癢を呈する新規マウスモデルを確立した。

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 浜松医科大学皮膚科
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皮膚科学分野
氏名 高山かおる
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した。

(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でヒト病変部、モデルマウスを用いて解析。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。好塩基球欠損マウスの開発。

(3) 痒みモデルマウスによる解析

痒疹モデルマウス(抗原特異的IgE遺伝子導入マウス、蚊アレルギーモデル、フラグリン欠損マウス)を用いて好塩基球、Tリンパ球、artemin,セマフォリン3、フィラグリ、granzyme Aの発現、役割を解析。

B. 研究方法

(1) 慢性痒疹・皮膚癢痒症の診療ガイドライン作成班(片山、横関、戸倉、佐藤)海外の診療ガイドライン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。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を重視して作成した。特に治療指針はEBMを参考にしてアルゴリズムを作成した

(2) 労働生産性の解析(片山、室田、金田) 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。

(3) 痒疹病変部における好塩基球浸潤の解析(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。

(4) 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。

(5) 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。さらに好塩基球欠損マウスを用いて第3相反応が誘導できるか検討した。

(6) 蚊アレルギー性痒疹反応へのセリンプロテアーゼの関与

蚊アレルギー性痒疹反応にCD4陽性T細胞とその遊離因子の一つであるセリンプロテアーゼ granzyme Aが関与する可能性を検討した。

C. 研究結果

(1) 診断基準、治療アルゴリズム

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。診断基準、治療アルゴリズム(図1、図2)を策定した。

図1：慢性痒疹診療アルゴリズム

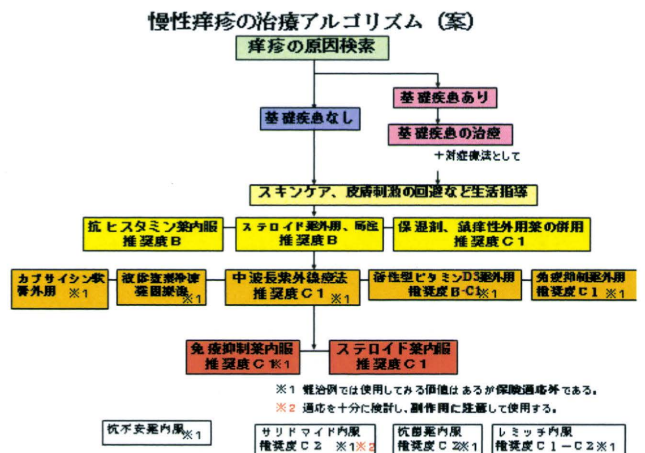
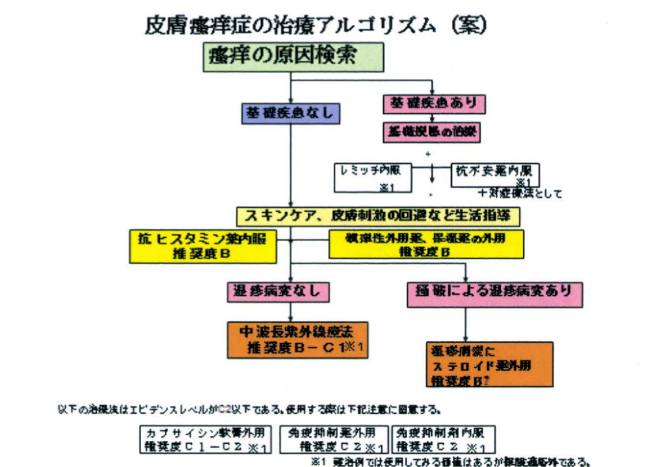


図2：皮膚癢痒症の治療のアルゴリズム



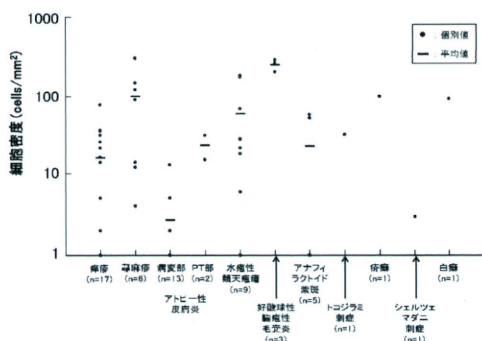
(2) 労働生産性

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。WAPI-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。

(3) 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24疾患136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。皮膚病変に好塩基球浸潤が目立った疾患は、痒疹、水疱性類天疱瘡、持続時間の長い蕁麻疹、好酸球性膿疱性毛包炎、アナフィラクトイド紫斑などであった(図3)。アトピー性皮膚炎では好塩基球浸潤が確認された標本は多かったが、予想に反してその浸潤密度は低かった。しかしながらダニ抗原貼付24時間後の反応部位では顕著な浸潤が確認された(図3)。末梢血好塩基球の活性化状態をフローサイトメトリー法で検討したところ、痒疹や皮膚症状発症中の蕁麻疹患者において健常人より高いレベルのCD203C発現が観察された。

図3: 種々疾患での皮膚内好塩基球密度



(4) 好塩基球欠損マウス作成

マウス好塩基球特異的に発現する mMCP-8 をコードする *Mcpt8* 遺伝子座にジフテリア毒素受容体遺伝子を挿入したノックインマウスを樹立した。*Mcpt8*^{TR}マウスでは、好塩基球特異的にジフテリア毒素受容体が発現するため、ジフテリア毒素投与によって、好塩基球のみが除去された。アレルゲン投与前にあらかじめ好塩基球を除去しておく、IgE 依存性慢性皮膚アレルギー炎症反応がまったく誘導されなかった。

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。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。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が算出された。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。

一方、今回の研究では痒疹の病態解析も進展した。皮膚病変に好塩基球浸潤が目立った疾患は、痒疹、水疱性類天疱瘡、持続時間の長い蕁麻疹、好酸球性膿疱性毛包炎、アナフィラクトイド紫斑などであった。アトピー性皮膚炎ではダニ抗原貼付24時間後の反応部位では顕著な浸潤が確認された。末梢血好塩基球の活性化状態をフローサイトメトリー法で検討したところ、痒疹や皮膚症状発症中の蕁麻疹患者において健常人より高いレベルのCD203C発現が観察された。一方、好塩基球欠損マウスモデルを用いた解析ではアレルゲン投与前にあらかじめ好塩基球を除去しておく、IgE 依存性慢性皮膚アレルギー

一炎症反応がまったく誘導されなかった。以上の結果より痒疹発症に好塩基球が重要な役割を果たすことが明らかになった。また、mRNAレベルでの解析で痒疹は、Th2 サイトカイン、かゆみに関わるサイトカイン、表皮肥厚を誘導するサイトカインを表出し、Th17 細胞が病態に関わると考えられた。その他にマウスモデルを用いた解析で CD4 陽性 T 細胞とその遊離因子の一つであるセリンプロテアーゼ granzyme A 及び Artemin、フィラグリンが発症に関与する可能性も示唆される結果が得られた。

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 Yahara H, Satoh T, Miyagishi C, Yokozeki H: Increased expression of CRTH2 on eosinophils in allergic skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24: 75-76, 2010.
- ② 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* 176: 227-237, 2010.
- ③ Satoh T, Shimura C, Miyagishi C, Yokozeki H. Indomethacin-induced reduction of CRTH2 in eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): A proposed mechanism of action. *Acta Derm Venereol* 90: 18-22, 2010.
- ④ Kato K, Satoh T, Tanaka T, Ueda N, Yokozeki H. Systemic nickel allergy presenting as papuloerythroderma-loke eruptions. *Acta Derm Venereol* 90: 655-656, 2010.
- ⑤ Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H. Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy* 66: 124-131, 2011.
- ⑥ Satoh T, Ito Y, Miyagishi C, Yokozeki H.

Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease). *Acta Derm Venereol* (in press) (Corresponding author).

- ⑦ Igawa K, Satoh T, Yokozeki H. Anaphylactoid purpura in adults associated with odontogenic infection. *Int J Dermatol* (in press).
- ⑧ Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy*. 2011(in press).

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

難治性慢性痒疹診療ガイドライン及び汎発性皮膚瘙癢症診療ガイドライン策定の経緯

難治性慢性痒疹は、著明な痒みを主訴として腎不全、肝障害などを基礎疾患として孤立性丘疹が見られる疾患で中高齢者に多い難治性疾患である。一方、皮膚瘙癢症は発疹を認めず、日常生活に支障をきたす強い痒みを訴える病気で腎不全、肝不全などによく伴うことが多い。著明な痒みはQOL、労働生産率を著しく低下させる。痒疹の診断は特徴的な痒疹丘疹の存在で、皮膚瘙癢症は発疹を伴わない痒みで診断されるが、その診断基準、治療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。本邦における診断基準を作成して全国的な疫学調査を施行し慢性痒疹・皮膚瘙癢症の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応じた適切な治療法の確立を目指すため平成21年度厚労省難治疾患克服事業にて「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」研究班を立ち上げ、診療ガイドラインを策定するに至った。

難治性慢性痒疹診療ガイドライン策定委員会
皮膚瘙癢症診療ガイドライン策定委員会
委員長 横関博雄

難治慢性痒疹診療ガイドライン

著者名

佐藤貴浩^{1)*}、横関博雄^{1)**}、片山一朗^{2)***}、室田浩之²⁾、戸倉新樹³⁾、朴 紀央³⁾、椛島健治⁴⁾、中溝 聡⁴⁾、高森建二⁵⁾、塩原哲夫⁶⁾、三橋善比古⁷⁾、森田栄伸⁸⁾

- 1) 東京医科歯科大学医学部皮膚科
- 2) 大阪大学医学部皮膚科
- 3) 産業医科大学皮膚科
- 4) 京都大学医学部皮膚科
- 5) 順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科
- 6) 杏林大学医学部皮膚科
- 7) 東京医科大学皮膚科
- 8) 島根大学医学部皮膚科

*難治性慢性痒疹診療ガイドライン策定副委員長

**厚生労働省「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」研究班班
長

***難治性慢性痒疹診療ガイドライン策定委員長

1. ガイドラインの背景、位置づけ、概念

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（班長：横関博雄）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

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。搔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。しかし本疾患で見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 multififormis 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，1964；6：622-635.
2. 三浦修：痒疹群，皮膚臨床，1968；10：1045-1053.
3. 帷子康雄：痒疹，山村雄一，久木田淳，佐野栄春，清寺真 編，現代皮膚科学体系 13 湿疹・痒疹・蕁麻疹，中山書店：東京 1980；161-190.
4. 長島正治：痒疹丘疹の特徴，皮膚臨床，1995；37：1211.
5. 旗野 倫：痒疹をめぐって，皮膚病診療，1979；1：594-600.
6. 西山茂夫：痒疹の今昔—伊藤実先生にきく—，皮膚病診療，1979；1：642-651.
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，1997；19：869-879.
8. Rowland-Payne CME, Wilkinson JD, Mckee PH, Jurecka W, Black MM : Nodular prurigo—a clinicopathological study of 46 patients, Br J Dermatol, 1985; 113: 431-439.
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. 1998; 671-674.
10. 山本達雄：多形慢性痒疹，皮膚診療，1985；7：1119-1122.

3. 免責条項

本ガイドラインは報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、今後の研究の結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱がすることも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえある。従って治療を施した医師は、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

4. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は、平成21年度厚労省科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）の研究費を用いた。なお、上記の委員が関連特定薬剤の開発に関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、今後の研究の結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。

5. 病態、発症機序

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*, 2005; 46: 211-220.
2. Liang Y, Jacobi HH, Reimert CM, Haak-Frendscho M, Marcusson JA, Johansson O : , *J Cutan Pathol*, 2000; 27: 359-366.
3. Johansson O, Liang Y, Heilborn JD, Marcusson JA : Langerhans cells in prurigo nodularis investigated by HLA-DR and S-100 immunofluorescence double staining. 1998; *J Dermatol Sci*, 17: 24-32.

6. 疫学

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*, 1979; 6:392-403.
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*, 1976; 30:107-114.
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*, 2008; 135:187-93.
4. 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一ほか: 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*, 2009; 119:1795-809.
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*, 2009; 29:1842-48.

7. 臨床症状

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。

8. 検査

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²⁾。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³⁾、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, 総編集 玉置邦彦, 最新皮膚科学大系第3巻, 中山書店, 2002; 116-118.

9. 治療法アルゴリズム

慢性痒疹の治療アルゴリズム

痒疹の原因検索

基礎疾患なし

基礎疾患あり

基礎疾患の治療

+

対症療法として

スキンケア、皮膚刺激の回避など生活指導
(表1)

抗ヒスタミン薬内服
(表2)

ステロイド薬外用、局注
(表3)

保湿剤、鎮痒性外用薬の併用
(表4)

免疫抑制薬
外用*1

液体窒素
冷凍凝固療法*1

中長波
紫外線療法*1

活性型ビタミン
D3 薬外用*1

カプサイシン
軟膏外用*1
(0.01W/V%以上)

免疫抑制薬内服*1

ステロイド薬内服

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。

抗不安薬内服*1

サリドマイド内服*1*2

抗菌薬内服*1

レミッチ®内服*1

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。