

201128138A

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<sup>そ</sup>癢痒症の病態解析及び

診断基準・治療指針の確立

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成 24 年 (2012 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・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成24年（2012）年 3月

## 【目 次】

I. 平成23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	
汎発性皮膚瘙癢症診療ガイドライン	13
片山 一郎 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室)	
2. 温度による痒み誘発メカニズムの解明にむけて	43
片山 一郎 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室)	
3. 内因性アトピー性皮膚炎における痒疹病変の頻度とそのメカニズムに関する研究	49
戸倉 新樹 (浜松医科大学皮膚科学)	
4. 動物モデルを用いた痒疹の病態解析	52
烏山 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への好塩基球の関与とその活性化機構に関する研究	56
安東 嗣修 (富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学)	
6. IL-31とアトピー性皮膚炎の瘙癢の関連	62
宮地 良樹 (京都大学医学研究科皮膚科学)	
7. IgE依存性慢性アレルギー性皮膚炎症の好塩基球浸潤におけるセレクトインの役割	65
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	71
V. ガイドライン委員会議事録・班会議プログラム	81

I. 平成23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 一郎	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	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
	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
	宮地 良樹	京都大学医学研究科皮膚科学	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
	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	講師
研究協力者	椛島 健治	京都大学医学研究科皮膚科学	准教授
	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
	室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	助教
	鬼頭 由紀	浜松医科大学皮膚科学	助教
	高木 あゆ美	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)
	真野 陽介	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)
	岩田 剛	富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学	大学院生
	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

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

### 研究要旨

本年度、痒疹・皮膚瘙癢症の概念、診断基準、治療指針を最終的に策定し、現在日本皮膚科学会誌で掲載中である。痒疹の病態解析のためにモデルマウスであるマウス **IgE 依存性慢性アレルギー性皮膚炎症(IgE-mediated chronic allergic skin inflammation: IgE-CAI)** は慢性皮膚炎症の**好塩基球**の皮膚浸潤が炎症成立に必須とされているが、IgE-CAIにおける好塩基球浸潤は**セレクトインリガンド修飾酵素  $\alpha(1,3)$  fucosyltransferases-IV/VII** に依存性であることを明らかにした。これらの酵素によって好塩基球上の**PSGL-1**が糖鎖修飾を受け**L-セレクトイン**と結合することが好塩基球の浸潤とその後のIgE-CAI誘導に必須な過程と考えられた。また、**マウス好塩基球**の分泌顆粒に選択的に発現しているトリプターゼである**mMCP-11**のリコンビナント蛋白を作製し、その機能を解析した。mMCP-11をマウス皮下に投与したところ、**血管透過性の亢進・組織浮腫**が観察された。血管透過性亢進はインドメタシンで抑制されたことから、**プロスタグランジン**を介するものであることが判明した。この結果から、**好塩基球由来トリプターゼ mMCP-11**が**血管透過性を亢進**させることにより、炎症反応に寄与していることが示唆された。一方、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、**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。アトピー性皮膚炎病変部真皮に蓄積している**神経栄養因子 artemin**が、温度と痒みの受容体**TRPV1**を**強発現**させることを見いだした。このことから**artemin**は**TRPV1**の発現調節あるいは増感因子として「温もると痒い」症状を引き起こしている可能性が示唆される。さらに、**蚊アレルギー性瘙癢反応**の発生への**好塩基球**の関与とその活性化機構に関して検討した。好塩基球の除去を行う**Ba103**抗体の投与により、蚊アレルギー性瘙癢反応は抑制された。好塩基球を活性化する因子の一つに**IL-18**があり、皮膚内におけるその産生細胞の一つに樹状細胞がある。樹状細胞除去および抗**IL-18**抗体の処置により、蚊アレルギーの瘙癢反応は抑制された。**IL-18**の皮内注射によっても痒み反応が認められたことから、**蚊アレルギーによる痒み反応に樹状細胞-IL-18-好塩基球系**が関与している可能性が示唆される。**IL-31**はアトピー性皮膚炎で上昇しており、また、シクロスポリン投与により瘙癢の抑制と共に**IL-31**の血清中の濃度も低下する。以上の結果より、**IL-31**は、アトピー性皮膚炎の**瘙癢誘発**に関与している可能性が示唆される。さらに、アトピー性皮膚炎は、**外因性**と**内因性**に分類される。本研究においては、外因性と内因性アトピー性皮膚炎における皮疹の違いを検討し、痒疹もその違いに含まれるかを検討した。今後、このような**痒疹の発症機序**に基づいた**ピンポイントな新規治療法**を開発する予定である。

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)を用いて好塩基球、Tリンパ球、artemin,  $\alpha(1,3)$  fucosyltransferases-IV/VII, IL-18, IL-31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(片山一朗、横関博雄、戸倉新樹、佐藤貴浩、梶島健治、室田浩之)

海外の総説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した。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)痒疹モデルマウスを用いた好塩基球の浸潤機序の解析(横関博雄、佐藤貴浩)

セレクトインリガンド機能調節に関わる糖鎖修飾酵素 $\alpha(1,3)$  fucosyltransferase (FT)-IVおよび-VII欠損マウスを用いてIgE-CAIの誘導を試みた。またこれらのマウス由来の好塩基球をWild-type (WT)マウスに移入し、IgE-CAI誘導時の好塩基球浸潤におけるFTsの関与を検討した。

(3)好塩基球由来トリプターゼmMCP-11の機能解析(烏山一)マウス好塩基球選択的に発現するトリプターゼであるmMCP-11遺伝子を昆虫細胞に発現させて、リコンビナント蛋白を精製し、マウス耳介皮内に投与し、生体反応を調べた。

### (4)蚊アレルギー性癢痒反応への好塩基球とIL-18の関与(安東嗣修)

蚊アレルギー性癢痒反応に好塩基球とIL-18が関与する可能性を検討した。雌性ヒトスジシマ蚊の唾液腺を含む胸部よりタンパク質を抽出し、抗原(ESGM)として用いた。感作は、ESGM(10  $\mu$ g/site)をマウス尾側背部に1週間に2回、4週間皮内注射した。チャレンジは、マウス吻側背部にESGM(10  $\mu$ g/site)を50  $\mu$ lの容量で皮内注射した。

### (5)神経栄養因子arteminの役割解析(片山、室田)

arteminを皮下注射した野生型あるいはartemin受容体(GFRa3)KOマウスが温熱刺激によって搔破行動が誘発されるかを検討した。さらにこの現象がTRPV1特異的阻害剤(capsazepine)によって抑制されるかを確認した。

### (6)シクロスポリンの痒みへの影響の解析(梶島)

14歳から82歳(平均40歳)の男性16名ネオオーラル3mg/kgで内服開始した。期間中はステロイド内服をしない。かゆみはVASで表し、0、3、7、14、28日目に評価を行った。また、血清IL-31のレベルを市販のキットを使用し、ネオオーラル治療前と治療後で測定する

### (7)内因性、外因性アトピー性皮膚炎の病型の検討(戸倉)

内因性アトピー性皮膚炎の定義は、外因性のアレルゲンがアトピー性皮膚炎の原因になっていないことであり、ここではIgE値200U/ml以下を内因性アトピー性皮膚炎とした。浜松医科大学附属病院を訪れた内因性アトピー性皮膚炎患者10名、産業医科大学病院皮膚科を受診した内因性アトピー性皮膚炎患者21名を対象とした。患者の年齢、罹患年月、家族歴、アレルギー歴などを詳しく問診し、結節性痒疹または痒疹の有無を検討した。

## C. 研究結果

### (1)診断基準・診療アルゴリズム

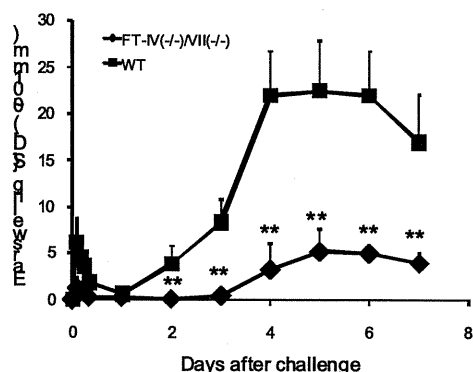
痒疹の概念に関しては痒疹とは痒疹丘疹を主徴とする反応性皮膚疾患である。慢性痒疹の定義は、充実性の痒疹丘疹からなり、個疹の持続期間が長く、数週間から数ヶ月に及ぶ疾患で、1結節性痒疹(Prurigo nodularis Hydeを含む)2多形慢性痒疹に分類できる。皮膚癢痒症の概念は皮膚病変が認められないにもかかわらず癢痒を生じる疾患であり、1汎発性皮膚癢痒症、2限局性皮膚癢痒症に分類される。以上の診断基準を策定した。診療ガイドラインのアルゴリズムも作成日本皮膚科学会誌に発表予定。

### (2)痒疹モデルマウスを用いた好塩基球の浸潤機序の解析

FT-IVおよびFT-VIIの単独欠損はマウスIgE-CAIの成立に影響をおよぼさなかった。しかしFT-IV/VII両欠損マウスではIgE-CAIは全くといっていいほど認められなかった(図1)。病変部では単核細胞、好酸球、好塩基球のいずれの細胞浸潤も顕著に減少していた。



図1: FT-IV/VII欠損マウスにおけるIgE-CAIの減弱



FT-IV/VII欠損マウス由来の好塩基球はWTマウス由来好塩基球と異なってFcRγ欠損マウスに移入してもIgE-CAIを誘導できなかった。好塩基球はFT-IV/VII依存性にE-セレクトリンやP-セレクトリンと結合したが、WTマウスにE-およびP-セレクトリン抗体を投与してもIgE-CAIは抑制されなかった。一方で、IgE-CAIはL-セレクトリン抗体やPSGL-1抗体の投与で部分的に抑制された。好塩基球上のPSGL-1はFT-IV/VII依存性にL-セレクトリンと結合した。

### (3) 好塩基球由来トリプターゼ mMCP-11の機能解析

リコンビナント mMCP-11を投与した皮膚では、投与後4時間をピークとする腫脹が誘導された。組織学的には炎症性細胞の浸潤をほとんどともなわない浮腫の像が認められ、それに一致して血管透過性の亢進が認められた。

### (4) 蚊アレルギー性痒痒反応への好塩基球とIL-18の関与

蚊アレルギー性痒痒反応の発生へのプロテアーゼ及びCD4+T細胞の関与を明らかにしてきた。さらに、本研究では、蚊アレルギー性痒痒反応の発生への好塩基球の関与とその活性化機構に関して検討した。その結果、蚊アレルギーによる痒痒反応にIL-18-好塩基球系が関与している可能性が示唆される。今後、IL-18-好塩基球系の相互作用に関して検討を行う予定である。

### (5) 神経栄養因子arteminの役割解析

arteminの投与を行った野生型マウスを38度の温度環境下においたところ、2-3分後から両前足で頬部をこすり続ける行動を5-6分間持続することが分かった。Artemin投与を行った肩甲骨間の皮膚を搔破する行動は認めなかった。一方、溶媒注射群ではこのような

異常を認めなかった。Arteminの受容体GFRα3欠損マウスは行動の異常をしめさなかった。

(6) シクロスポリンの痒みへの影響の解析  
シクロスポリン投与によりアトピー性皮膚炎患者の痒痒のVASスコアは経時的に減少した。また、投与3日後には有意に痒痒を抑えていた。この時点では皮疹はまだ抑えられていなかった。

### (7) 内因性、外因性アトピー性皮膚炎の病型の検討

対照とした外因性アトピー性皮膚炎46例と比較し、内因性アトピー性皮膚炎では、痒痒が多い傾向があったが、統計的な有意差は認めなかった。

## D. 考察

今回、本研究により慢性痒痒、皮膚痒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痒、皮膚痒痒症に対する安易な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。

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炎症反応がまったく誘導されなかった。さらに、セレクトリンリガンド機能を調節する酵素であるα(1,3)fucosyltransferase (FT)欠損マウスを用いてセレクトリンの好塩基球皮膚浸潤における役割を検討した。その結果、好塩基球上のPSGL-1とL-セレクトリンの結合が好塩基球皮膚浸潤において必須な過程であると推測された。また、好塩基球選択に発現するトリプターゼ mMCP-11がプロスタグランディンを介して血管透過性亢進を誘導し、マスト細胞非依存的に組織の浮腫を引き起こすことも明らかとなった。さらに、蚊アレルギー痒痒反応に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だけでなくIL-18-好塩基球が重要な役割を果たすことを明らかにした。以上の結果より痒痒の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。arteminは皮膚の温度過敏および痒痒の誘発に関与すると考えられた。またarteminを皮下注射したマウスは暖かい環境下で搔破行動と思われる異常を示したことからarteminが「温もるとかゆい」メカニズムにおいて重要な役割を果たしているものと想像された。さらに、アトピー性皮膚炎の解析においてアトピー性皮膚炎の痒痒はシクロスポリンで抑制させる。その際に血清中のIL-31値も抑制される事か

ら、IL-31 がアトピー性皮膚炎の癢疹の形成に関わっている可能性がある。また、今回の検討により、内因性アトピー性皮膚炎と痒疹との関連性が示唆された。統計学的解析に耐えるように症例を蓄積する必要がある。今後、主に好塩基球、セレクチン、IL-18,IL-31などをターゲットとした痒疹の新規治療法の開発が必要である。

#### 倫理面への配慮

本研究は難治性慢性痒疹、皮膚癢疹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. ○Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol*. 2011 Oct;49(1-2):304-10. Epub 2011 Sep 23.
2. ○Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H. FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol*. 2011 179(2):775-82. 2011.
3. ○Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H, Nakamura M, Satoh T. Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol*;179(1):302-14. 2011
4. ○Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy*;66(8):1107-13.2011.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. ○Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Mineg, Yokishi Yokozeki H, Watanabe N, Karasuyama H : Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks : *J Clin Invest*. 2;120(8):2867-75. 2010
9. Karasuyama H, Obata, K., Wada, T., Tsujimura, Y., and Mukai, K.: Newly appreciated roles for basophils in allergy and protective immunity. *Allergy* 66: 1133-1141, 2011.
10. Karasuyama H, Wada, T., Yoshikawa, S., and Obata, K.: Emerging roles of basophils in protective immunity against parasites. *Trends Immunol*. 32: 125-130, 2011.
11. Saito, M., Nagasawa, M., Takada, H., Hara, T., Tsuchiya, S., Agematsu, K., Yamada, M., Kawamura, N., Ariga, T., Tsuge, I., Nonoyama, S., Karasuyama H, and Minegishi, Y.: Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J. Exp. Med*. 208: 235-249, 2011.
12. ○ Karasuyama H, Mukai, K., Obata, K., Tsujimura, Y., and Wada, T.: Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu. Rev. Immunol*. 29: 45-69, 2011.

13. ○ Ishikawa, R., Tsujimura, Y., Obata, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: IgG-mediated systemic anaphylaxis to protein antigen can be induced even under conditions of limited amounts of antibody and antigen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 402: 742-746, 2010.
14. ○ Torrero, M.N., Hubner, M.P., Larson, D., Karasuyama, H., and Mitre, E.: Basophils amplify type 2 immune responses, but do not serve a protective role, during chronic infection of mice with the filarial nematode *Litomosoides sigmodontis*. *J. Immunol.* 185: 7426-7434, 2010.
15. ○ Karasuyama, H., Mukai, K., Obata, K., Tsujimura, Y., Kawano, Y., and Minegishi, Y.: Nonredundant roles for basophils in immediate- and delayed-onset allergic reactions. *The Open Allergy Journal.* 3: 73-80, 2010.
16. ○ Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I. Impact of Sedative and Non-Sedative Antihistamines on the Impaired Productivity and Quality of Life in Patients with Pruritic Skin Diseases. *Allergol Int.* 2010. 25:59(4).
17. ○ Murota H, Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, Katayama I. Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students. *Eur J Dermatol.* 2010 May-Jun;20(3):410-1.
18. Andoh T, Kuwazono T, Lee JB, Kuraishi Y. Gastrin-releasing peptide induces itch-related responses through mast cell degranulation in mice. *Peptides* 32(10):2098-103. 2011.
19. ○ Andoh T, Haza S, Saito A, Kuraishi Y. Involvement of leukotriene B4 in spontaneous itch-related behavior in NC mice with atopic dermatitis-like skin lesions. *Exp. Dermatol.* 20(11):894-8. 2011.
20. ○ Gotoh Y, Omori Y, Andoh T, Kuraishi Y. Tonic inhibition of allergic itch signaling by the descending noradrenergic system in mice. *J. Pharmacol. Sci.* 115(3): 417-20. 2011.
21. ○ Gotoh Y, Andoh T, Kuraishi Y. Noradrenergic regulation of itch transmission in the spinal cord mediated by  $\alpha$ -adrenoceptors. *Neuropharmacol.* 61(4):825-31. 2011.
22. ○ Andoh T, Zhang Q, Yamamoto T, Tayama M, Hattori M, Tanaka K, Kuraishi Y. Inhibitory effects of methanol extract of *Ganoderma lucidum* on mosquito allergy-induced itch-associated responses in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 114(3): 292-97. 2010.
23. ○ Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. *Eur J Dermatol* 21:135-136, 2011.
24. Fukamachi S, Mori T, Sakabe J-I, Shiraishi N, Kuroda E, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y. Topical Cholecystokinin depresses itch-associated scratching behavior in mice. *J Invest Dermatol* 131: 956-961, 2011.
25. ○ Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 58: 1-7, 2010.
26. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J-I, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y. FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late phase skin reaction in mice. *Am J Pathol* 177:1881-1887, 2010.
27. ○ Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of

- atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 162: 83-90, 2010.
28. Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. PGD2 induces eotaxin-3 via PPAR $\gamma$  from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
  29. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26: 114-6
  30. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, Honda T, Ikoma A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 21: 816-7
  31. Otsuka A, Miyagawa-Hayashino A, Walls A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Comparison of basophil infiltration into the skin between eosinophilic pustular folliculitis and neutrophilic folliculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
  32. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased CCR4+ CD8+ T cells in a patient with palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25: 495-6
  33. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased the serum IL-17E level in a patient with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
  34. Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Tanizaki H, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Nakae S, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. *PLoS One* 6: e25538
  35. Otsuka A, Honda T, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. An H1-histamine receptor antagonist decreases serum interleukin-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 164: 455-6
  36. Nakamizo S, Kurosawa M, Sawada Y, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. A case of cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis and reduced acetylcholine receptors: cause and effect? *Clin Exp Dermatol* 36: 559-60
  37. Moniaga CS, Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Histamine modulates the responsiveness of keratinocytes to IL-17 and TNF-alpha through the H1-receptor. *J Dermatol Sci* 61: 79-81
  38. Honda T, OTSUKA A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. *J Dermatol Sci* 61: 144-7
- 2 学会発表
1. Satoh T: Prostaglandin D2 and eosinophilic skin diseases: 22<sup>nd</sup> World congress of Dermatology, Seoul, 2011/05/28.
  2. Imai A, Takayama K, Satoh T, Katho T, Yokozeiki H. Ingrown nail and pachyonychia of great toes cause impaired lower limb functions: Improvement of limb function by medical foot care. 22<sup>nd</sup> World congress of Dermatology. Seoul, 2011/May/27.
  3. 佐藤貴浩:慢性痒疹の考え方と諸問題, 第27回日本臨床皮膚科医会三ブロック合同学術集会 東京 11月23日2011
  4. Yamamoto Y, Satoh T, Nakamura M,

- Yokozeiki H. Distinct roles of PGD2 receptors in chronic skin inflammation. 第40回日本免疫学会学術集会, 幕張, 2011/11/27
5. Takehara Y, Satoh T, Nakamura M, Yokozeiki H. Inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene exert anti-tumor effects on murine angiosarcoma. 第40回日本免疫学会学術集会, 幕張, 2011/11/29
  6. Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Masuzaya M, Yokozeiki H. Inactivated Sendai Virus particles with and IL-2 gene exert anti-tumor effects on murine angiosarcoma. The 36<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/9
  7. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeiki H., Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of AQ5 water channel in sweat glands. The 36<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/10
  8. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeiki H. Hyperkeratotic type of palmoplantar eczematous reaction: a variant of dyshidrotic eczema? The 36<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/9
  9. Kataoka N, Satoh T, Yokozeiki H. Indomethacin-induced inhibition of eosinophil chemotaxis via CRTH2: proposal of a mechanism of action for eosinophilic pustular folliculitis. The 36<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/10
  10. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeiki H. Repeated induction of IgE-mediated chronic allergic skin inflammation induces prurigo-like reaction. The 36<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/9
  11. Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in protective and pathological immunity. SIgN Seminar, Singapore. 2011.04.18.
  12. Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in protective and pathological immune responses. JSICR-MMCB2011. Osaka, 2011.05.26.
  13. Karasuyama, H.: Pathogenesis of hyper-IgE (Job) syndrome characterized by atopy, immunodeficiency and bone anomaly. 45<sup>th</sup> Joint Working Conference on Immunology and Viral Diseases. Stanford, USA, 2011.06.20.
  14. 鳥山 一: 特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第67回臨床アレルギー研究会 2011.07.23.
  15. 鳥山 一: 「新たなアレルギー発症機構の解明とその制御」CREST シンポジウム 2011.09.30.
  16. 鳥山 一: 特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」東海小児アレルギー懇話会 2011.10.09.
  17. 鳥山 一: 特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第7回中国研究皮膚科セミナー 2011.11.05.
  18. Karasuyama, H.: Newly appreciated roles for basophils in allergy and protective immunity. Japan-Korea-China Joint Symposium 'Inflammatory cells in allergic diseases' 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010. 11.10.
  19. 鳥山 一: 教育講演「好塩基球研究のルネサンス」第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2010. 11.11.
  20. 鳥山 一: 特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第15回栃木県血液疾患講演会 2011.11.17.

21. Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in protective and pathological immune responses. EMBRN-COST International Mast Cell and Basophil Meeting. Southampton, UK. 2011. 11.25
22. 室田浩之, 北場俊, 片山一朗他: 大阪大学関連施設を中心としたアトピー性皮膚炎患者の生活習慣実態調査研究 *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* 5:103-114, 2011.
23. 田村忠史, 室田浩之, 片山一朗: オロパタジンによる痒みと表皮内神経線維の伸長の制御 アレルギーと神経ペプチド 7:32-36, 2011
24. 北場俊, 室田浩之, 熊ノ郷卓之, 他. 【アレルギー疾患と睡眠障害】臨床医学からのアプローチ 蕁麻疹・アトピー性皮膚炎と睡眠障害. アレルギー免疫 18 : 230-235, 2011.
25. 片山一朗: 包括的カユミ対策をスキンケアはアレルギーマーチを阻止できるか? 日本小児皮膚科学会雑誌. 2011; 30 (1) : 1-7
26. 片山一朗: アトピー性皮膚炎の病因. 日本医師会雑誌. 2011; 140 (5) : 978-82
27. 片山一朗: アトピー性皮膚炎の診断と治療. 日本医師会雑誌. 2011; 140 (5) : 945-58
28. 片山一朗, 古江増隆, 川島眞, 他: アトピー性皮膚炎患者における前向きアンケート調査 (第2報) 臨床皮膚科. 2011; 65 (1) : 83-92
29. 片山一朗: アトピー性皮膚炎の診療ガイドライン. アレルギー免疫. 2011; 18 (10) : 10-20
30. 安東嗣修, 穠山祐, 榎田晃久, 倉石泰: 蚊アレルギー性癢疹へのプロテアーゼ活性化受容体2とCD4陽性T細胞由来グランザイムAの関与. 第84回日本薬理学会年会, 2011, 3, 22-24, 横浜. (震災のため誌上開催)
31. 歌大介, 後藤義一, 安東嗣修, 倉石泰, 井本敬二, 古江秀昌: 痒み物質セロトニンの皮膚塗付により誘起される脊髄後角におけるシナプス伝達の in vivo パッチクランプ記録法を用いた解析. 第88回日本生理学会大会 第116回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会, 2011, 3, 28-30, 横浜. (震災のため誌上開催)
32. Andoh T., Akiyama T., Enokida A., and Kuraishi Y.: Granzyme A and proteinase-activated receptor 2 are involved in the induction of itch-associated responses to mosquito allergy in mice. the 6th World Congress on Itch, International Workshop for the Study of Itch, 2011, 9, 4-6, Brest, France.
33. Yamakoshi T., Andoh T., Takayama Y., Lee J.-B., Sano A., Shimizu T., and Kuraishi Y.: Involvements of protease and proteinase-activated receptor 2 in dermatophyte-associated itch. 41st Annual Meeting of European Society for Dermatological Research, 2011, 9, 7-10, Barcelona, Spain.
34. 歌大介, 後藤義一, 安東嗣修, 倉石泰, 井本敬二, 古江秀昌: In vivo パッチクランプ法を用いた膠様質細胞におけるセロトニンにより誘発される痒みのシナプス伝達の解析. 第34回日本神経科学大会, 2011, 9, 14-17, 横浜.
35. 安東嗣修: アレルギー性癢疹と新規疾患分子マーカー. 富山大学コラボフェスタ 2011, 2011, 9, 28, 富山.
36. 山本拓, 安東嗣修, 榎本愛, 倉石泰: マウスにおけるインターロイキン-2による痒み増強作用. 第62回日本薬理学会北部会, 2011, 9, 29-30, 仙台.
37. Andoh T.: Regulation of itch in atopic dermatitis using traditional medicine. 13th International Symposium on Traditional Medicine, 2011, 10, 13-14, Toyama.
38. Andoh T., and Kuraishi Y.: Proteases and itch. 21st International Symposium of Itch, 2011, 10, 29, Toyonaka.
39. Sasaki A., Adhikari S., Shimoda N., and Andoh T., and Kuraishi Y.: Involvement of spinal BB2 receptor-expressing

neurons in the itch-associated behaviors after human herpes virus 1 inoculation in mice. 21<sup>st</sup> 12-16, Washington D.C., USA.

40. Andoh T.: Mechanisms of itch in atopic dermatitis and the therapy using Traditional Kampo Medicine. Symposium in Research Institute of Korean Oriental Medicine in Sunchon National University, 2011, 11, 22, Suncheon, Korea.
41. 高木あゆ美, 安東嗣修, 原田絢子, 倉石泰: 蚊アレルギー性癢痒反応への langerin 陽性樹状細胞と IL-18 の関与. 日本薬学会北陸支部第 123 回例会, 11, 27, 金沢. (優秀ポスター賞受賞)
42. 高山祐輔, 安東嗣修, 山腰高子, 清水忠道, 佐野文子, 倉石泰: 皮膚糸状菌誘発癢痒反応へのプロテアーゼとプロテアーゼ活性化受容体 2 の関与. 日本薬学会北陸支部第 123 回例会, 2011, 11, 27, 金沢.
43. The 41th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2011, 11, 12-16, Washington D.C., USA.
44. Uta D., Gotoh Y., Andoh T., Kuraishi Y., Imoto K., and Furue H. In vivo patch-clamp analysis of pruriceptive and nociceptive synaptic transmission in the adult rat spinal dorsal horn. The 41th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2011, 11,

#### 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 P08-01)

### III. 分担研究報告



## 慢性痒疹診療ガイドライン

佐藤貴浩<sup>1\*</sup> 横関博雄<sup>1\*\*</sup> 片山一朗<sup>2\*\*\*</sup> 室田浩之<sup>2</sup> 戸倉新樹<sup>3</sup>  
 朴 紀史<sup>4</sup> 梶島健治<sup>5</sup> 中溝 聡<sup>5</sup> 高森建二<sup>6</sup> 塩原哲夫<sup>7</sup>  
 三橋善比古<sup>8</sup> 森田栄伸<sup>9</sup>

## 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。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・皮膚癢痒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・皮膚癢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：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、数週間から数カ月に及ぶもの。

## 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。個疹の持続は数カ月に及ぶ。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 multififormis Lutz 1957 と同一のものではない。

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) 浜松医科大学皮膚科

4) 奈良県立医科大学皮膚科

5) 京都大学医学部皮膚科

6) 順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科

7) 杏林大学医学部皮膚科

8) 東京医科大学皮膚科

9) 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

(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。

痒疹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繰り返す。

従来は

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：痒疹をめぐる，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）の研究費用を用いた。なお，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。これ以外に各委員は，ガイドライン策定にあたって明らかにすべき利益相反はなかった。また本ガイドラインは，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，虫刺傷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痒みが引き起こされ丘疹が形成されるといわれている<sup>1)</sup>。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，calcitonin gene-related peptide (CGRP) 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<sup>2)</sup>，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<sup>3)</sup>。肥満細胞は nerve growth factor (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 eosinophil cationic protein (ECP) 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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。

## 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. *J Dermatol Sci*, 1998; 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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施設における慢性痒疹(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, Diousse 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、痂皮の形成を繰り返しながら暗褐色で径1cm程度にまで及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は正常か軽度上昇することがあり、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。

また痒痒が特に強い例、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<sup>1)</sup>。内分泌疾患では、痛風や糖尿病病者に痒疹がしばしば発生する<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>、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

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。
  - ・痒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，山本昇社らから引用，改変。

表2 主な抗ヒスタミン薬の鎮静作用による分類

- (1) 非鎮静性
  - フェキソフェナジン塩酸塩 (アレグラ®)
  - エピナスチン塩酸塩 (アレジオン®)
  - エバスチン (エバステル®)
  - セチリジン塩酸塩 (ジルテック®)
  - オロパタジン塩酸塩 (アレロック®)
  - ベポタスチンベシル酸塩 (タリオン®)
- (2) 軽度鎮静性
  - アゼラスチン塩酸塩 (アゼブチン®)
  - メキタジン (ニボラジン®, ゼスラン®)
- (3) 鎮静性
  - d-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®)
  - オキサトミド (セルテクト®)
  - ジフェンヒドラミン塩酸塩 (ベナ®, レスタミン®)
  - ケトチフェンフマル酸塩 (ザジテン®)

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，改変。