

検討した報告³⁾では、基剤との間に有意差を認めなかった（エビデンスレベル II）。

文献

- 1) Domenjoz R: Ueber ein neues Antiscabiosum, *Schweiz Med Wschr*, 1946; 76: 1210-1213.
- 2) Couperus M: The use of N-ethyl-o-crotono-toluidide in the treatment of scabies and various pruritic dermatoses, *J Invest Dermatol*, 1949; 13: 35-42. (エビデンスレベル V)
- 3) Smith EB, King CA, Baker MD: Crotamiton lotion in pruritus, *Int J Dermatol*, 1984; 23: 684-685. (エビデンスレベル II)

⑤紫外線療法は皮膚癢痒症に有効か？

推奨度：B～C1

Broadband UVB に関しては B, narrowband UVB や UVA に関しては C1

推奨文：有用性を解析したエビデンスレベルの高い報告はない。しかし、腎障害を伴う皮膚癢痒症に対する Broadband UVB (BBUVB) 照射の有用性は最近の症例報告から明らかであり、試みてよい治療法といえる。それに対して narrowband UVB (NBUVB) や UVA の有用性を示すエビデンスレベルは低い。また保険適用外である。

解説：皮膚癢痒症に対する様々な治療法の有用性を決めることは極めて難しい。第一は、この疾患の原因として様々な基礎疾患の関与が知られており、しかもその関与の程度も様々であるため、その原因毎に治療の有用性が異なってくる可能性があるからである。第二に、この疾患の症状があくまで自覚症状が主体となるため、治療効果の判定が患者本人の主観に頼らざるを得ないという点である。第三に、本症自体が比較的高齢者に多いため、患者自身が治療行為の主体となる外用療法をどれだけ忠実に行ったかの判断が難しい場合が少なくない点あげられる。以上の問題点があるため、どうしても定期的に通院して行われる治療手段の有用性のみが示されるのは当然かもしれない。その点で、紫外線療法の有用性は少し割り引いて考えねばならないかもしれない。

腎障害を基盤に持つ皮膚癢痒症における紫外線療法の有用性を検討したランダム化比較試験の結果は広く知られている¹⁾²⁾（エビデンスレベル II および III）。この場合有用なのは BBUVB (290～320 nm) であり、そ

れによると週 2 回で 6～8 回行うだけで軽快が得られるという。しかも面白いことに半身に照射するだけで全身性の効果が得られており、照射した部分だけでない全身性の作用が考えられる。

UVB 照射は発癌などの副作用が懸念されるため、NBUVB の効果についても検討されている。これは 10 人の真性多血症に伴う皮膚癢痒症に対する有効性を検討した症例集積研究の結果が報告³⁾されているが（エビデンスレベル V）、完全寛解が 2～10 週間の NBUVB 照射（総照射量；3,271～7,366 mJ/cm²）で得られている。最初は MED 量の 2/3 から始め、週 3 回全身に照射を行っている。副作用としては照射部位の発赤のみであり、治療中止後の再発は 8 カ月後にみられるようで、その場合には週 1 回程度の維持照射が有用のようである。

しかし、一方腎障害に伴う皮膚癢痒症に対しては、BBUVB のみ有用であり NBUVB は無効であったとの症例集積研究の結果が報告⁴⁾されている（エビデンスレベル V）。この症例では、週 5 回照射が基本で、BBUVB で開始し、次いで NBUVB を行い、最後にまた BBUVB に戻るという 3 段階の照射を行っている。最初の BBUVB では 8 回照射（30 mJ/cm² で開始し、100 mJ/cm² まで増量）で 7 カ月間寛解が得られている。次の治療として NBUVB (200 mJ/cm² で開始し、500 mJ/cm² まで増量) 照射に切り換えたところ、全く軽快が見られなかったという。そこで再び BBUVB (40 mJ/cm²) 照射に戻したところ 10 回の照射で寛解が得られ、それが 8 カ月維持されたという。このように BBUVB では、乾癬と比べても低い総照射量で効果が得られていることは特筆すべきであり、これが我々日本人と同じ皮膚の色を持つ台湾からのデータであることを考えると、BBUVB はまず皮膚癢痒症の患者に行うべき治療法と言えるであろう。

文献

- 1) Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA: Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy, *N Engl J Med*, 1977; 297: 136-138. (エビデンスレベル II)
- 2) Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA: Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus: Long-term results and possible mechanism of action, *Ann Intern Med*, 1979; 91: 17-21. (エビデンスレベル III)
- 3) Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, Martinelli V, Mon-

frecola G.: Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polyoythaemia vera, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 979-981. (エビデンスレベル V)

- 4) Hsu M M-L, Yang CC. Uraemic pruritis responsive to broadband ultraviolet (UV) B therapy does not readily respond to narrowband UVB therapy. *Br J Dermatol*, 2003; 149: 885-917. (エビデンスレベル V)

⑥免疫抑制薬外用, 内服は皮膚癢痒症に有効か?

推奨度: 外用, 内服共に C2

推奨文: 根拠がないので勧められない。また保険適用外である。

解説: 透析患者の皮膚癢痒症における免疫抑制薬の外用に関しては, Duque らが 0.1% タクロリムス軟膏外用による止痒効果を randomized, double-blind, controlled study にて 22 症例の透析中の皮膚癢痒症患者で検討した (エビデンスレベル II)¹⁾。この結果タクロリムス軟膏外用とコントロール群の間で痒みの程度の差は認められなかった。一方, 0.03% タクロリムス軟膏外用にて透析患者の重症皮膚癢痒症の痒みが抑制されたとする症例報告²⁾があるがコントロールがなく否定的である。以上より免疫抑制薬の外用に関しては十分な証拠がなく勧められない。また, 免疫抑制薬内服に関しては十分に検討されてなくやはり勧められない。

文 献

- 1) Duque MI, Yosipovitch G, Fleisher AB, Willard J, Freedman BI: Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 519-21. (エビデンスレベル II)
- 2) Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alschner DM, Kuhlmann U, Mettang T: Short term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus, *Perit Dial Int*, 2000; 20: 802-809. (エビデンスレベル V)

⑦カプサイシン軟膏は皮膚癢痒症に有効か?

推奨度: C1~C2

推奨文: 本疾患における有効性を検討した報告は全く推奨されない。ただし, 他剤が無効な難治性の皮膚癢痒症においては使用を考慮してよい。ただし保険適用外である。

解説: 唐辛子の成分としても知られるカプサイシンは, TRPV (transient receptor potential) の一つであ

る TRPV1 への作用により薬理的効果を発揮する。TRPV1 は, 43°C 以上の温度を知覚するが, TRPV1 は熱刺激だけでなく, 酸刺激やカプサイシンでも活性化されるので, 炎症により pH が低下している患部やカプサイシン刺激も TRPV1 を介してヒリヒリした灼熱感を誘発する。

一方, TRPV1 は, 痒みを伝達するサブスタンス P や CGRP を含有する神経の C 線維にも発現し, また, TRPV1 遺伝子欠損マウスでは, ヒスタミン誘導性の痒みが減弱することが報告され³⁾, TRPV1 を介する神経原性炎症や痒みの存在が明らかになった。ところが, TRPV1 は繰り返し刺激されると, 細胞内 Ca²⁺ とカルモジュリン複合体が TRPV1 に結合してチャネルの不活性化をもたらすことで, TRPV1 の細胞外 Ca²⁺ 依存的な脱感作が起こる。そのため, カプサイシン軟膏による持続的な TRPV1 への刺激は脱感作を誘導することを利用して, 神経障害性疼痛の治療への試みが続けられている。海外では既に, アメリカの市販薬として, Zostrix, Capzasin-P などが存在するが, 国内では, 丸石製薬と持田製薬が, カプサイシンクリームである「MR3H3」を帯状疱疹後の疼痛や糖尿病性神経障害に対して治験が開始されている。

同様な機序で, 痒みにおいても有効性が期待され, 過去にカプサイシン軟膏 (0.025~0.075%) が透析患者の痒みや結節性痒疹に有効であったとする症例数の限られた研究報告 (エビデンスレベル II~III) はあるものの^{2)~5)}, 皮膚癢痒症一般への有効性を検討した報告は現在のところない。大規模な臨床研究も, 犬のアトピー性皮膚炎や腎不全による透析患者の痒みに関するもの (エビデンスレベル II) に限られる⁶⁾。一方, プロトピック軟膏にも, カプサイシン作用があり, プロトピック軟膏をアトピー性皮膚炎の患者に外用すると患者がヒリヒリ感を訴えるのは主にこの作用によると考えられる。従って, 保険適用はないものの, 他剤を用いて無効であった皮膚癢痒症の症例においては, カプサイシン軟膏は選択肢の一つであろう。

文 献

- 1) Imamachi N, Park GH, Lee H, et al: TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms, *Proc Natl Acad Sci, U S A*, 2009; 106: 11330-11335.
- 2) Weisshaar E, Dunker N, Gollnick H: Topical capsaicin therapy in humans with hemodialysis-related pruritus,

- Neurosci Lett*, 2003; 345: 192-194. (エビデンスレベル III)
- 3) Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE: Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 91-94. (エビデンスレベル II)
 - 4) Stander S, Luger T, Metze D: Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 471-478. (エビデンスレベル III)
 - 5) Lee MR, Shumack S: Prurigo nodularis: a review, *Australas J Dermatol*, 2005; 46: 211-18, quiz 9-20.
 - 6) Tarnag DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP: Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream, *Nephron*, 1996; 72: 617-622. (エビデンスレベル II)

⑧抗不安薬は皮膚癢痒症に有効か？

推奨度：C1～C2

推奨文：抗不安薬が本疾患に有効であるという直接的エビデンスは存在しない。海外では抗うつ剤が有効であったとする報告がある(エビデンスレベル II)。効果がリスクを上回ると考えられる場合は使用を考慮してよい。ただし保険適用外である。

解説：原発性皮膚疾患や背景疾患を欠く汎発性皮膚癢痒症では抗不安薬、抗うつ薬、鎮静薬をはじめとする向精神薬が有効な場合がある。向精神薬は癢痒に対する非特異的な治療手段であることに留意しなければならない。皮膚癢痒症は心理社会ストレスによって増悪することが知られており¹⁾、痒みが生じる場所は末梢や中枢だが、その認知は大脳皮質で行われるため、既存の起痒物質の拮抗薬で効果が認められない場合や心因性が疑われる痒みには抗不安薬や抗精神病薬が用いられる²⁾。本邦では向精神薬の皮膚癢痒症を対象とした後ろ向き症例集積研究、ランダム化・非ランダム化プラセボ比較二重盲検試験の報告はない。1例報告として塩酸パロキセチン(SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors)が肝臓がんに伴う皮膚癢痒症を軽減したとの報告がある(エビデンスレベル V)³⁾。アトピー性皮膚炎で見られる癢痒症に対する抗不安薬の効果を検証した結果は散見される。アトピー性皮膚炎患者へのクエン酸タンドスピロン投与群(26例)、非投与群(32例)の間の痒みに対する効果の違いを検証した結果、投与群で中等症の皮膚症状でかつ特性不安度と状態不安度の高い症例で有意な改善が認められた(エビデンスレベル III)⁴⁾。渡辺らはSelf-rating Questionnaire for Depression (SRQ-D) 調査表によるうつ状態

の評価結果とアトピー性皮膚炎における夜間の痒みとの間に有意な相関がみられるとし、うつ境界以上の患者に対し塩酸パロキセチンを、不安の強い患者に対してクエン酸タンドスピロンを3カ月間投与した。その結果、前者は7名中5名、後者で5名中2名に痒みの改善が認められている(エビデンスレベル III)⁵⁾。ベンゾジアゼピン系の抗不安薬であるニトラゼパム(5 mg/日)のアトピー性皮膚炎の夜間搔破行動に対する影響を検証した二重盲検プラセボ対照交差研究では、ニトラゼパム内服期間に有意な痒みおよび搔破行動の抑制が認められた(エビデンスレベル II)⁶⁾。海外ではパロキセチンとミルタザピン(NaSSA: nonadrenergic and specific serotonergic antidepressant)といった抗うつ薬の皮膚癢痒症に対する効果が検証されている。Zyliczらは原発性、薬剤性、腫瘍随伴性、胆汁うっ滞性の皮膚癢痒症26例に対するパロキセチン20 mg/日内服の効果を前向き無作為化二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験によって検証し、パロキセチン/プラセボの順序に関わらずパロキセチンは痒みを有意に改善した(エビデンスレベル II)⁷⁾。その他にパロキセチン20 mg/日2週間、30 mg/日3週間の内服で原発性皮膚癢痒症が改善したとする1例報告がある(エビデンスレベル V)⁸⁾。他にミルタザピンの皮膚癢痒症に対する効果の後ろ向き症例集積報告がなされている。腫瘍随伴性皮膚癢痒症4例にミルタザピン15～30 mg/日を2～7日間投与したところ7日以内に痒みは改善した(エビデンスレベル V)⁹⁾。うつ病を伴わない夜間の皮膚癢痒症症例3例にミルタザピン15 mg/日を投与したところ、最短2週間で痒み症状の有意な改善を認めた(エビデンスレベル V)¹⁰⁾。

文献

- 1) Arnold AJ, Simpson JG, Jones HE, Ahmed AR: Suppression of histamine-induced pruritus by hydroxyzine and various neuroleptics, *J Am Acad Dermatol*, 1979; 1: 509-512. (エビデンスレベル IV)
- 2) Hashiro M: Psychological and pathological aspect of itch, *IRYO*, 2004; 58: 538-42. (エビデンスレベル IV)
- 3) Shinjo T, Okada M: Paroxetine for cancer related pruritus: a case report, *Palliative Care Research*, 2006; 1: 317-20. (エビデンスレベル V)
- 4) Hashizume H, Takigawa M: Interventional Stress Management for Atopic Dermatitis, *Jpn J Dermatol*, 2004; 114: 959-966. (エビデンスレベル III)
- 5) 渡辺千恵子, 相原道子, 竹下芳裕, 池澤善郎: 精神的不安およびうつ状態がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響—

- 免疫系および夜間搔破行動について, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2008; 2: 95-106. (エビデンスレベル III)
- 6) Ebata T, Izumi H, Aizawa H, Kamide R, Niimura M: Effects of nitrazepam on nocturnal scratching in adults with atopic dermatitis: a double-blind placebo-controlled crossover study, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 631-634. (エビデンスレベル II)
- 7) Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, Costantini M: Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial, *J Pain Symptom Manage*, 2003; 26: 1105-1112. (エビデンスレベル II)
- 8) Biondi M, Arcangeli T, Petrucci RM: Paroxetine in a case of psychogenic pruritus and neurotic excoriations, *Psychother Psychosom*, 2000; 69: 165-166. (エビデンスレベル V)
- 9) Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S: Mirtazapine for pruritus, *J Pain Symptom Manage*, 2003; 25: 288-291. (エビデンスレベル V)
- 10) Hundley JL, Yosipovitch G: Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 889-891. (エビデンスレベル V)

⑨皮膚癢痒症の痒みに対してナルフラフィン塩酸塩 (レミッチ[®]) の内服は有用か

推奨度: C1~C2

推奨文: 本疾患において有効性を検討した疫学的研究はない。有効なエビデンスがなく推奨されない。また保険適用外である。ただし、腎障害に伴う透析中の患者に対しては、使用を考慮してもよいと思われる。

解説: 中枢性の痒みは、モルヒネに代表される μ 受容体を刺激して痒みを誘導するオピオイドと、 κ 受容体を刺激して痒みの誘導を抑制するオピオイドとのバランスにより制御されると考えられている。ナルフラフィン塩酸塩は κ 受容体を刺激することで中枢性の痒みを抑える新たな薬剤であり、抗ヒスタミン薬の無効な痒みにもその有効性が期待される。実際、ナルフラフィン塩酸塩がモルヒネにより惹起した痒みを抑制するだけでなく、ヒスタミン、サブスタンス P によって惹起した痒みを抑制することがマウスで報告されている¹⁾。

現在のところ、ナルフラフィン塩酸塩は「血液透析患者における癢痒症の改善 (既存治療で効果不十分な場合に限り)」のみが保険適用であるが、モルヒネ使用時や胆汁うっ滞性肝疾患に伴う痒みについても効果があるとの報告がある。また、アトピー性皮膚炎のマウスモデルにおいてナルフラフィン塩酸塩の止痒効果を示

した報告がある²⁾。

皮膚癢痒症の痒みに対してナルフラフィン塩酸塩が有効かどうかを検討した疫学的研究は存在せず、また症例報告も存在しない。そのため、皮膚癢痒症に対してナルフラフィン塩酸塩の有効性は明らかではないのが現状であるが、 μ 受容体の拮抗薬であるナロキソンが結節性痒疹に奏効したとの研究報告 (エビデンスレベル II)³⁾ もあり今後の検討が待たれる。現時点で有効性のエビデンスはなく、保険適用外使用となるため、一般的な使用は推奨されない。

文献

- 1) Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, et al: Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820, *Eur J Pharmacol*, 2002; 435: 259-64.
- 2) Nakao K, Ikeda K, Kurokawa T, et al: Effect of TRK-820, a selective kappa-opioid receptor agonist, on scratching behavior in an animal model of atopic dermatitis, *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2008; 2: 75-83.
- 3) Metzger D, Reimann S, Beissert S, Luger T: Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41: 533-539. (エビデンスレベル II)

⑩漢方薬は皮膚癢痒症に有効か?

推奨度: C1

推奨文: 本症が治療抵抗性であることを考えれば使用を考慮してよいと思われる。

解説: 老人性皮膚癢痒症については以下に示すランダム化比較試験が報告されている (エビデンスレベル II)。

黄連解毒湯 (中~実証を対象)、牛車腎気丸 (中~虚証を対象) を用いたランダム化比較試験において、両者ともフマル酸クレマスチン (タベジール[®]) と同等の効果がみられている¹⁾。また当帰飲子と甘草エキス配合入浴剤の併用効果を検討し、当帰飲子単独と甘草エキス配合入浴剤単独、両者併用いずれにおいても角層水分量の改善をみている。しかし乾燥が改善した症例において癢痒が軽減したのは半数以下であった²⁾。八味地黄丸とフマル酸ケトチフェン (ザジテン[®]) を用いたクロスオーバー法によるランダム化比較試験で両者とも有意差なく 78% の有効性が確認されている³⁾。さらに八味地黄丸と六味丸との比較試験においても両者

に同等の有効性が示されている⁴⁾。また大熊は皮膚癢痒症患者に対して当帰飲子と黄連解毒湯の併用で抗ヒスタミン薬と同等の効果を示しているが、患者の年齢分布や基礎疾患などの詳細な情報は記載されていない⁵⁾。

腎不全や透析患者の皮膚癢痒症における漢方薬内服療法については記述研究がほとんどである。症例集積研究としてその効果が報告されているものは、黄連解毒湯^{6)~9)}、温清飲⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾、当帰飲子^{7)10)~12)}などである（エビデンスレベル V）。

文献

- 1) 五大学共同研究班：老人性皮膚そう痒症に対する TJ-15, TJ-107 の使用経験, 西日皮膚, 1991; 53: 1234-1241. (エビデンスレベル II)
- 2) 飯田利博, 西山千秋, 鈴木啓之：老人性皮膚そう痒症に対する当帰飲子の内服と甘草抽出エキス配合入浴剤の併用効果, 日本東洋医学雑誌, 1996; 47: 35-41. (エビデンスレベル II)
- 3) 石岡忠夫, 青井礼子：老人性皮膚そう痒症に対する八味地黄丸とフマル酸ケトチフェンの薬効比較, 新薬と臨床, 1992; 41: 2603-2608. (エビデンスレベル II)
- 4) 石岡忠夫：老人性皮膚そう痒症に対する六味丸と八味地黄丸の薬効比較, *Therapeutic Research*, 1995; 16: 1497-1504. (エビデンスレベル II)
- 5) 大熊守也：皮膚そう痒症の漢方薬による治療, 和漢医薬学会誌, 1993; 10: 126-130. (エビデンスレベル II)
- 6) 赤松浩彦, 石井洋光, 石井 澄, ほか：血液透析患者の痒みに対する黄連解毒湯の効果. 漢方と最新治療, 2004; 13: 75-79. (エビデンスレベル V)
- 7) 川嶋 朗, 班目健夫, 小川哲也, 新田孝作, 秋葉 隆：維持透析患者の合併症に対する漢方薬の応用, 日本透析医学会雑誌, 2008; 23: 195-200. (エビデンスレベル V)
- 8) 大和田章, 椎貝達夫：保存期腎不全患者の癢痒症に対する黄連解毒湯の効果, 腎と透析, 1998; 44: 283-286. (エビデンスレベル V)
- 9) 河合弘進, 高木智恵子, 塚田義人, ほか：透析そう痒症に対する黄連解毒湯の効果の検討. 臨床透析, 1995; 11: 389-96. (エビデンスレベル V)
- 10) 北 裕次, 楠見博明, 畑中淳治：透析患者の皮膚そう痒症に対する漢方製剤の効果, 新薬と臨床, 1984; 33: 283-288. (エビデンスレベル V)
- 11) 阿部富弥, 北 裕次, 楠見博明：透析患者の皮膚癢痒症に対する漢方製剤の応用, 医学と薬学, 1983; 9: 1777-1781. (エビデンスレベル V)
- 12) 岩本一郎, 堀内ひろみ, 今田聡雄, 大熊守也：腎疾患と漢方治療 QOL・透析患者の皮膚そう痒症と当帰飲子, 現代医療学, 1994; 9: 63-68. (エビデンスレベル V)

本研究は平成 21 年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)(H-21-難治一般-114：研究課題：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, 研究代表者：横関博雄, 研究分担者：佐藤貴浩, 片山一朗, 戸倉新樹, 烏山一, 河原和夫, 安東嗣修, 梶島健治, 室田浩之)による研究費によって行われたものである。

付表 1 エビデンスのレベルと推奨度の決定基準（皮膚悪性腫瘍グループ）

A. エビデンスのレベル分類	
I	システマティック・レビュー/メタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究による）
V	記述研究（症例報告や症例集積研究による）
VI	専門委員会や専門家個人の意見 ⁺
B. 推奨度の分類 [#]	
A	行うよう強く勧められる (少なくとも 1 つの有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがあること)
B	行うよう勧められる (少なくとも 1 つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質の IV のエビデンスがあること)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない (質の劣る III~IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI)
C2	根拠*がないので勧められない (有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)
D	行わないよう勧められる (無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

⁺基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

[#]根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

*本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、(エビデンス・レベルを示した上で) 委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

温度による痒み誘発メカニズムの解明にむけて

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 教授

研究協力者 室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 助教

研究要旨:「温もると痒い」という訴えはアレルギー皮膚疾患罹患者および高齢者の皮膚瘙癢症などで頻繁に聞かれる訴えであるにも関わらず難治である。温度が誘発する痒みの分子メカニズムを解明することが新しい痒み治療の開発に貢献すると考えられる。私たちは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。

A. 研究目的

皮膚表面への理学的な刺激は、かゆみを誘発する事も抑制する事もできる。このパラドックスとも思える現象はかゆみの本質のある側面を表しているとも思える。このパラドックスは臨床現場のみならず、実際に誰もが容易に実体験できる事象であり、ともすれば、私たちが当然の事として認識している現象も含まれている。「温度」は日常診療で頻繁に遭遇する瘙癢の誘導因子の一つである。実際に温度は痒みを増強させることが実験的に検証されており、皮膚表面の短時間での急激な温度変化はヒスタミンで誘導されるかゆみを増強する。この現象は疼痛に感じられない程度の温度で生じるため、日常生活環境でも接する機会は多いものと考えられる。他に温度変化の熱源として気温がある。環境因子が皮膚炎に及ぼ

す影響を検証した検討では屋外、あるいは屋内の気温の変化がかゆみや皮膚症状の程度を悪化させるが、湿度は影響を与えなかったとされている。このことから、温度がかゆみに影響を与える事は現象論的に理解できる。ただ、そのメカニズムはいまだよくわかっていないのが現状である。

これまでに私たちはアトピー性皮膚炎の真皮に線維芽細胞に由来する神経栄養因子 *artemin* が蓄積していることを発見した。*Artemin* は皮膚において末梢神経の *sprouting* を誘導する。さらに *artemin* を表皮特異的に強制発現させた *artemin-K14* トランスジェニックマウスは温度痛覚過敏になることも報告されており、*artemin* は温度と痒み感覚に関与すると考えられる。そこで、

1) 温度によって誘発される痒みに

artemin が関与するかの検討。

2) 結節性痒疹、貨幣状湿疹、アトピー性皮膚炎病変部における artemin 発現レベルの検討を行った。

B. 研究方法

1) 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。

2) 結節性痒疹、貨幣状湿疹の皮膚病理サンプルを用いて artemin と PGP9.5 の免疫染色を行った。

C. 研究結果

1) 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 GFRa3 欠損マウスは行動の異常をしめさなかった。

2) アトピー性皮膚炎では真皮の上層に homogenous な artemin の染色像を認めた。貨幣状湿疹でもアトピー性皮膚炎同様に真皮上層に artemin の強い染色が確認された。一方で痒疹では健常コントロールに比し、若干強いものの、アトピー性皮膚炎や貨幣状湿疹よりは染色強度が弱かった (図 1)。

PGP9.5 陽性神経線維の皮膚に置ける分布は artemin の染色強度と関連しており、染色性の強いほど神経線維数の増加、その表皮内への伸長が確認された。

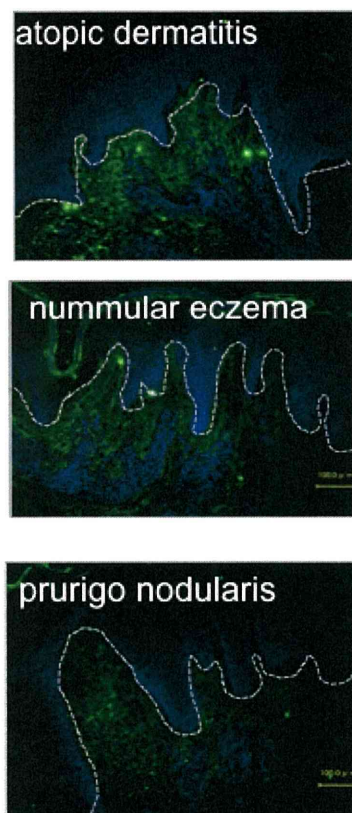


図 1 : artemin の蛍光免疫染色結果：緑が artemin, 青が核染色結果を示す。点線：表皮真皮境界部。

D. 考察

artemin は皮膚の温度過敏および痒み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。しかし、artemin を注射した場所ではなく、顔面付近を搔破したことは

以外な結果であり、現時点でその原因を説明するデータはないが、末梢神経全体あるいは中枢神経系に作用した結果ではないかと推察している。さらに artemin はアトピー性皮膚炎や貨幣状湿疹、痒疹などの瘙癢に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

Artemin は皮膚瘙癢症の新たな標的分子として期待が寄せられる。

F. 研究発表

(英文論文)

1. Kitaba S, **Murota H**, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, **Katayama I** : Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol*. 2012; 180:165-76.
2. Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, **Katayama I** : Evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308-nm excimer lamp for vitiligo vulgaris. *J Dermatol*. 2011 Nov.12 [in press]
3. Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, Kimura T, Duncan GS, Nakashima T, Yamamoto K, **Katayama I**, Ma Y, Chua KJ, Suematsu T, Shimokawa I, Akira S, Kubo Y, Mak TW, Matsuyama T: Characterization of dsRNA-induced pancreatitis model reveals the regulatory role of IFN regulatory factor 2 (Irf2) in trypsinogen5 gene transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 31. [in press]
4. Yamamoto T, **Katayama I**: Vascular changes in bleomycin-induced scleroderma. *Int J Rheumatol*. 2011 Oct 19. [in press]
5. Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, Yaegashi N, Okuyama R, McGrath JA, **Katayama I**: The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2011 Oct 18. [in press]
6. Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, Sano S, Nakagiri T, Okumura M, **Katayama I**: Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoimmunity: a newly described paraneoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course. *Clin Exp Immunol*. 2011;166(2):164-70. [in press]
7. Ogata A, Umegaki N, **Katayama I**, Kumanogoh A, Tanaka T: Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine*. 2011 Sep 29. [in press]
8. Terao M, **Murota H**, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, **Katayama I**: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. *PLoS One*. 2011;6(9):e25039
9. **Murota H**, **Katayama I**. Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 ;11(5):428-37.
10. Nishioka M, Tani M, **Murota H**, **Katayama I**: Eosinophilic pyoderma gangrenosum with pulmonary and

- oral lesions preceded by eosinophilic pneumonia: Unrecognized syndromic manifestations? *Eur J Dermatol*. 2011 Jul-Aug;21(4):631-2.
11. Terao M, Ishikawa A, Nakahara S, Kimura A, Kato A, Moriwaki K, Kamada Y, Murota H, Taniguchi N, Katayama I, Miyoshi E: Enhanced Epithelial-Mesenchymal Transition-like Phenotype in N-Acetylglucosaminyltransferase V Transgenic Mouse Skin Promotes Wound Healing. *J Biol Chem*. 2011 Aug 12;286(32):28303-11.
 12. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, Katayama I: Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of erdheim-chester disease complicated by atopic dermatitis. *Case Rep Dermatol*. 2011 May;3(2):107-12.
 13. Murakami Y, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Murota H, Katayama I: Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhino conjunctivitis. *Allergol Int*. 2011 Sep;60(3):397-400.
 14. Kitaba S, Matsui S, Iimuro E, Nishioka M, Kijima A, Umegaki N, Murota H, Katayama I: Four Cases of Atopic Dermatitis Complicated by Sjögren's Syndrome: Link between Dry Skin and Autoimmune Anhidrosis. *Allergol Int*. 2011 Sep;60(3):387-91.
 15. Murota H, Katayama I: Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment. *J Dermatol*. 2011 Aug;38(8):823-5.
 16. Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I: Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol*. 2011 Feb;38(2):179-84.
 17. Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. *J Dermatol Sci*. 2011;64(2):147-9.
 18. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J Dermatol*. 2011 oct;165(4):912-6.
 19. Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y: The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. *Gene Ther*. 2011 Sep 8. [in press]
 20. Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H, Katayama I: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical diphenhydramine. *Eur J Dermatol*. 2011 Aug 20. [in press]
 21. Murota H, Katayama I: Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;11(5):428-37.
 22. Hanafusa T, Igawa K, Takagawa S, Yahara H, Harada J, Tani M, Sawada Y, Katayama I: Erythroderma as a paraneoplastic cutaneous disorder in systemic anaplastic large cell lymphoma. *J*

- Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun 25. [in press]
23. Terao M, Matsui S, Katayama I: Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocoretinate. *Dermatol Online J*. 2011 Apr 15;17(4):15.
 24. Azukizawa H, Döhler A, Kanazawa N, Nayak A, Lipp M, Malissen B, Autenrieth I, Katayama I, Riemann M, Weih F, Berberich-Siebelt F, Lutz MB: Steady state migratory RelB+ langerin+ dermal dendritic cells mediate peripheral induction of antigen-specific CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2011 May;41(5):1420-34.
 25. Tamai K, Yamazaki T, Chino T, Ishii M, Otsuru S, Kikuchi Y, Inuma S, Saga K, Nimura K, Shimbo T, Umegaki N, Katayama I, Miyazaki J, Takeda J, McGrath JA, Uitto J, Kaneda Y: PDGFRalpha-positive cells in bone marrow are mobilized by high mobility group box 1 (HMGB1) to regenerate injured epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 19;108(16):6609-14.
 26. Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeki H, Hearing VJ: AMP kinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Apr 19;108(16):6597-602.
 27. Umegaki N, Nakano H, Tamai K, Mitsuhashi Y, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Vörner type palmoplantar keratoderma: novel KRT9 mutation associated with knuckle pad-like lesions and recurrent mutation causing digital mutilation. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):199-201.
 28. Nakagawa Y, Takamatsu H, Okuno T, Kang S, Nojima S, Kimura T, Kataoka TR, Ikawa M, Toyofuku T, Katayama I, Kumanogoh A: Identification of semaphorin 4B as a negative regulator of basophil-mediated immune responses. *J Immunol*. 2011 Mar 1;186(5):2881-8.
 29. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O: Japanese guideline for atopic dermatitis. Japanese Society of Allergology. 2011 Mar; 60(2):205-20
- (日本語論文)
1. 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.
 2. 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
 3. 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.
 4. 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

5. 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
6. 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
7. 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
8. 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者：戸倉新樹 浜松医科大学皮膚科学 教授

研究協力者：鬼頭由紀 浜松医科大学皮膚科学 助教

研究要旨：痒疹の病態についての詳細は明らかにされていない。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。

A 研究目的

痒疹は全身性あるいは限局性に時には極めて激しい瘙痒を伴う孤立性丘疹、結節を主徴とする反応性疾患である。搔破によって頂点に小びらん、血痂を作るドーム状の充実性丘疹を形成するが、これまでその病態についての詳細は明らかにされていない。治療には、局所療法としてステロイド外用薬、紫外線療法、全身療法としてステロイド内服薬、H1受容体阻害薬などが用いられているが、激しい瘙痒を伴いながら慢性に経過し、治療に難渋することが多い。

アトピー性皮膚炎でしばしば痒疹を形成するが、アトピー性皮膚炎の病態形成にIL-17を産生するヘルパーT細胞(Th17細胞)が深く関与していることを当教室で明らかにした¹⁾。すなわち、アトピー性皮膚炎患者では重症な患者ほど末梢血中のTh17細胞が増加し、病変部の真皮にTh17細胞が浸潤し、Th17細胞が産生するIL-17により、表皮ケラチノサイトのさまざまなサイトカイン産生が増強している。

最近、このIL-17の他にIL-22というサイトカインのアトピー性皮膚炎の病態形成における役割が注目されている。またIL-17

を産生せず、IL-22のみを発現するT細胞(T22細胞)がヒトの皮膚に存在することも示唆されている²⁾。このT22細胞は、アトピー性皮膚炎患者皮膚で増加し、病態に深く関与していると報告された³⁾。慢性化した痒疹結節においては表皮が肥厚していることが多く、表皮ケラチノサイトに作用して、その増殖やサイトカイン産生に影響するIL-22が痒疹の病態においても関わっていることを我々は示した。

さらに、最近IL-31もアトピー性皮膚炎や痒疹結節の皮膚病変において高発現し、痒みの機序に重要な役割を果たしていることが提唱されている⁴⁾。我々は、前年度の本研究室において、痒疹患者皮膚に浸潤している細胞を解析し、痒疹の病態にTh17細胞やそのサイトカインであるIL-22がどのように関与しているかを評価した⁵⁾。

アトピー性皮膚炎は外因性と内因性に分けることが出来、前者が約80%、後者が約20%を占める。その臨床的な違いは最近明らかにされつつあるが、痒疹の出来易さに関する知見はない。ここではその点について検討することを試みた。

B 研究方法

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。

(倫理面への配慮)

本研究の内容は、浜松医科大学および産業医科大学内の倫理委員会に申請し承認を得た。研究に参加する患者には文書および口頭で今回の研究内容についての説明を行い、承諾書を得た。承諾書の内容は、ヘルシンキ宣言に準拠し、献体の取り扱い・個人情報保護・解析結果の公表・解析後の検体の取り扱い、協力した場合の利益・不利益などに関しては最大限の配慮を行った。

C 研究結果

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、痒疹が多い傾向があったが、統計的な有意差は認めなかった。しかし典型的な内因性アトピー性皮膚炎患者で SCORAD の高い患者では、痒疹をが見られ、中等症から重症の内因性アトピー性皮膚炎では痒疹が高頻度である可能性がある。これについて、現在この重症度での症例数を増やしてさらに検討することになっている。

E 結論

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だろう。

参考文献

- 1) Koga C et al. J Invest Dermatol 2008; 128: 2625-30
- 2) Duhon T et.al. Nat Immunol 2009; 10: 857-63
- 3) Nograles KE et.al. J Allergy ClinImmunol 2009;123:1244-52
- 4) Sonkoly E et.al. J AllergyClinImmunol 2006;117:411-7
- 5) Tokura. et. Al. Acta DermVenerol 1997; 77: 231-234
- 6) Park K et al. Eur J Dermatol 21: 135-136, 2011.
- 7) Tokura Y. J DermatolSci 58: 1-7, 2010.

F 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematouspustulosis. J EurAcadDermatolVenereol 25: 485-488, 2011.
- 2) 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 Dermatol131: 956-961,

2011.

3) Fukamachi S, Bito T, Shiraishi N, Kobayashi M, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y. Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts. *J DermatolSci*61:118-123, 2011.

4) Hino R, Kabashima R, Kawakami C, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y. Circulating Th17 cell fluctuation in psoriatic patients treated with topical calcipotriol and betamethasone butyrate propionate. *J EurAcadDermatolVnereol* 25:242-244, 2011.

5) Park K, Mori M, 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.

2.学会発表

1) Tokura Y. Atopic dermatitis and skin barrier in the extrinsic and intrinsic types. The 37th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological Association. 2011.11.26. Taipei, Taiwan.

2) Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. Ancillary Meeting on Atopic Dermatitis. 22nd World Congress of Dermatology 2011. 2011.5.24. Seoul, Korea.

3) Tokura Y. Skin barrier impairment is heterogeneous in atopic dermatitis. The 36th Annual Meeting of the Japanese

Society for Investigative Dermatology. 2011.12.10. Kyoto, Japan.

G 知的所有権の出願・登録状況

なし

動物モデルを用いた痒疹の病態解析

分担研究者 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

研究要旨 最近の研究により好塩基球がアレルギー反応や寄生虫感染防御においてマスト細胞とは異なるユニークな役割を果たしていることが明らかになってきたが、その分子機構は不明である。そこで本研究では、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、プロスタグランディ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。

A. 研究目的

従来、好塩基球はマスト細胞のバックアップ的存在であると考えられていたが、最近の研究により好塩基球がアレルギー反応や寄生虫感染防御においてマスト細胞とは異なるユニークな役割を果たしていることが明らかになってきた。しかし、好塩基球がどのようにしてアレルギー反応や寄生虫感染防御に寄与しているのかはよく分かっていない。そこで本研究では、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、マウスに投与することで、生体内での機能を解析した。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）動物実験はすべて東京医科歯科大学動物実験指針に則り、実験動物委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

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。一方、不活性型 mMCP-11 では浮腫・血管透過性の亢進は誘導されな

かった。mMCP-11による血管透過性亢進はインドメタシン投与により抑制されたが、マスト細胞欠損マウスでも観察された。

D. 考察

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が明らかとなった。

E. 結論

好塩基球選択に発現するトリプターゼ mMCP-11 が生体内で炎症促進因子として機能することが判明した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Karasuyama, H., Mukai, K., Obata, K., Tsujimura, Y., and Wada, T.: Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 29: 45-69, 2011.
- ② 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.
- ③ Karasuyama, H., Wada, T., Yoshikawa, S., and Obata, K.: Emerging roles of

basophils in protective immunity against parasites. *Trends Immunol.* 32: 125-130, 2011.

- ④ Jönsson, F., Mancardi, D.A., Kita, Y., Karasuyama, H., Iannascoli, B., Van Rooijen, N., Shimizu, T., Daéron, M., and Bruhns, P.: Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* 121: 1484-1496, 2011.
- ⑤ Nishikado, H., Mukai, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: NK cell-depleting anti-asialo GM1 Ab exhibits a lethal off-target effect on basophils *in vivo*. *J. Immunol.* 186: 5766-5771, 2011.
- ⑥ Ishikawa, Y., Kobayashi, K., Yamamoto, M., Nakata, K., Takagawa, T., Funada, Y., Kotani, Y., Karasuyama, H., Yoshida, M., and Nishimura, Y.: Antigen-specific IgG ameliorates allergic airway inflammation via Fcγ receptor IIB on dendritic cells. *Respir. Res.* 12: 42, 2011.
- ⑦ 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.
- ⑧ Porcherie, A., Mathieu, C., Peronet, R., Schneider, E., Claver, J., Commere, P-H., Kiefer-Biasizzo, H., Karasuyama, H., Milon, G., Dy, M., Kinet, J-P., Louis, J., Blank, U., and Mecheri, S.: Critical role of the neutrophil-associated high-affinity receptor for IgE in the pathogenesis of

- experimental cerebral malaria. *J. Exp. Med.* 208: 2225-2236, 2011.
- ⑨ Yamagishi, H., Mochizuki, Y., Hamakubo, T., Obata, K., Ugajin, T., Sato, S., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-independent manner. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415: 709-713, 2011.
- ⑩ Sawaguchi, M., Tanaka, S., Nakatani, Y., Harada, Y., Mukai, K., Matsunaga, Y., Ishiwata, K., Oboki, K., Kambayashi, T., Watanabe, N., Karasuyama, H., Nakae, S., Inoue, H., and Kubo, M.: Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J. Immunol.* 188:, 2012.
- ⑪ 烏山 一:「最近クローズアップされた好塩基球の重要性」 感染・炎症・免疫 (医薬の門社) 40 (4): 12-21, 2011.
- ⑫ 烏山 一:「アレルギーと生体防御における好塩基球の新たな役割」 アレルギー・免疫 (医薬ジャーナル社) 18 (4): 42-49, 2011.
- ⑬ 小畑一茂、石川亮、烏山 一:「慢性アレルギーと好塩基球」慢性炎症—多様な疾患の基盤病態 実験医学増刊号 29 (10): 151-155, 2011.
- immunity. SIGN Seminar, Singapore. 2011.04.18.
- ② Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in protective and pathological immune responses. JSICR-MMCB2011. Osaka, 2011.05.26.
- ③ Karasuyama, H.: Pathogenesis of hyper-IgE (Job) syndrome characterized by atopy, immunodeficiency and bone anomaly. 45th Joint Working Conference on Immunology and Viral Diseases. Stanford, USA, 2011.06.20.
- ④ 烏山 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.
- ⑤ 烏山 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.
- ⑥ 烏山 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.
- ⑦ 烏山 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.
- ⑧ 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.

2. 学会発表

- ① Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in protective and pathological

- ⑨ 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.
- ⑩ 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.
- ⑪ 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

蚊アレルギー性痒痒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

研究分担者 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
研究協力者 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
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）
倉石 泰 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 教授
鳥山 一 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
教授

研究要旨 我々は、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 陽性 T 細胞の関与を明らかにしてきた。さらに、蚊由来抗原で感作したマウスの皮膚では、非感作マウスと比べて明らかに好塩基球が増加することを見出した。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。好塩基球の除去を行う Ba103 抗体の投与により、蚊アレルギー性痒痒反応は抑制された。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。エトレチネート処置による樹状細胞除去および抗 IL-18 抗体の処置により、蚊アレルギーの痒痒反応は抑制された。IL-18 自身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。

A. 研究目的

多くの皮膚疾患の主な症状の一つとして「痒み」がある。一般的には、痒みの第一選択薬として H₁ histamine 受容体拮抗薬が処方されることが多い。しかしながら、アトピー性皮膚炎などの痒痒性皮膚疾患の痒みは、H₁ histamine 受容体拮抗薬では制御できない場合が多く、また、有用な治療薬がないのが現状である。したがって、新たな痒みの発生機序の解明、並びに新規鎮痒薬の開発が望まれている。

我々は、蚊唾液腺抽出物（ESGM: Extract

of the Salivary Gland of Mosquito）を抗原として感作した蚊アレルギー性痒痒マウスモデルを用いて、これまでに、マスト細胞—histamine 系の関与が小さく、新たに CD4 陽性 T 細胞—セリンプロテアーゼ（特に granzyme A）系やマクロファージが関与していることを示してきた。さらに、感作マウスで好塩基球の増加も見出された。しかしながら、本モデルの痒痒反応への好塩基球の関与に関して不明である。

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