

6, 臨床症状

汎発性皮膚癢痒症の症状

痒みを起こしうる器質的な皮膚病変を認めないにもかかわらず全身のいたるところに痒みを訴える。痒みは持続性または発作性であり、夜間の就眠も障害される。腎不全・透析・胆汁鬱滞などによるものでは“体の中から沸くような痒さ”“急に痒みが襲ってくる”などと表現されることもあり、痒みの性状や訴え方は多様である。

7, 検査

汎発性皮膚癢痒症の原因として最も多いのは老人性乾皮症（ドライスキン）によるものである。ドライスキンによる皮膚癢痒症であるかどうかを診断するためには、実際の視診に頼る部分が大きく、また同時に汎発性皮膚癢痒症の原因となる基礎疾患を除外しておく必要がある。汎発性皮膚癢痒症には、肝・胆道疾患、腎疾患、内分泌・代謝疾患（糖尿病、甲状腺機能異常など）、血液疾患（白血病、リンパ腫などの造血系腫瘍）、内臓悪性腫瘍などの基礎疾患を伴うものがある。また、

薬剤、食物が癢痒を誘発することもあるため、内服薬の種類、サプリメントや健康食品などの習慣的な摂取の有無を聴取する。その他多くの薬剤が癢痒を誘発する可能性があるため、薬剤性の皮膚癢痒症も念頭におくべきである。

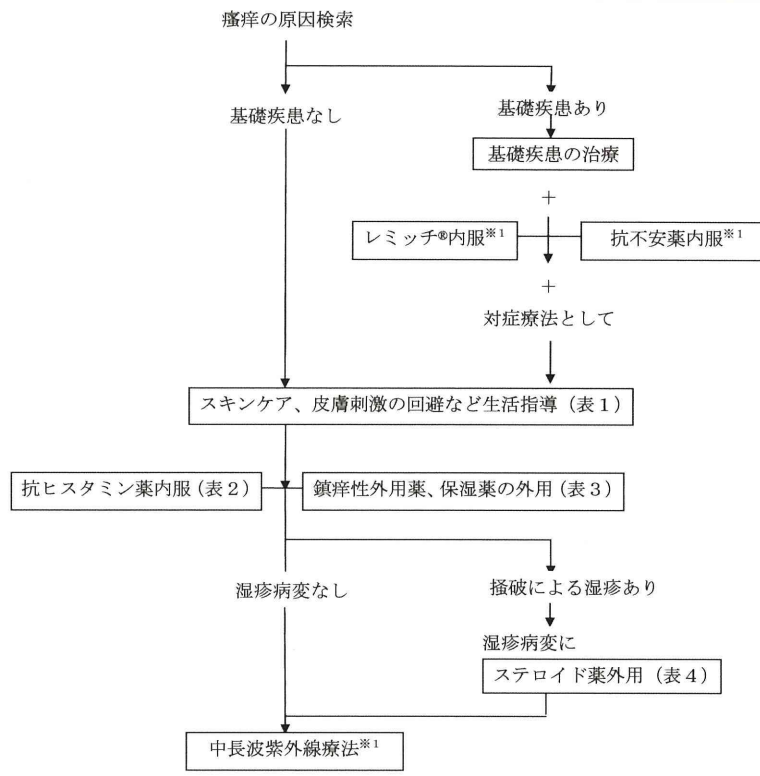
以上より、既往歴、生活歴の詳細な聴取を行った上で、皮膚癢痒症を生じることがある基礎疾患をスクリーニングするために、皮膚癢痒以外の身体所見を参考に、各疾患に応じた検査を行い、患者背景に基礎疾患がないことを確かめる。具体的には、血液検査（血算、白血球分画、BUN、Cre、肝胆道系酵素、甲状腺ホルモン、血糖値）などでそれらの疾患を除外する。

血液検査などで特に異常が見つからず、原因が不明で、頑固な癢痒が長期間続く場合などは、内臓悪性腫瘍の合併も念頭におかねばならない。その精査として、便潜血、腫瘍マーカーの測定、胸部X線、造影CTなどの画像評価を行う必要がある。

以上のような精査を行って、それでも原因が特定できない場合は、精神障害による皮膚癢痒症の可能性も否定できない。実際はかなりの皮膚癢痒症患者が精神障害によるものと考えられる。しかし、その実態は原因と確診する方法に欠けるため、明らかではない。

8, 治療法アルゴリズム

図 汎発性皮膚癢疹症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。

免疫抑制薬内服※1

カプサイシン軟膏外用※1
(0.01W/V%以上)

免疫抑制薬外用※1

注意

※1 難治例では使用して見る価値はあるが保険適用外である。

表 1 スキンケアの例

- 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。
- 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。
- 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。

表 2 主な抗ヒスタミン薬の鎮静作用による分類

- 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®)
- 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®)
- 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。

表3 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, ベナバスタ軟膏) |
| 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) |
| ・ヘ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) |

表5 皮膚癢痒症に用いられる主な漢方薬

温清飲*
黄連解毒湯
牛舎腎気丸
当帰飲子
八味地黄丸*
六味丸
(50音順)

*は皮膚癢痒症の保険適用はない

表4 主なステロイド外用薬の種類

- | |
|---|
| ●ストロングゲスト |
| 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% ジフルブレドナート (マイザー [®]) |
| 0.1% アムシノニド (ビスターム [®]) |
| 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 (パンデル [®]) |
| ●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 (ポアラ [®] , ザルックス [®]) |
| 0.1% ハルシノニド (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% 吉草酸酢酸ブレドニゾン (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% ブレドニゾン (ブレドニゾン [®]) |

9. クリニカルクエスション (CQ)

①保湿剤は皮膚癢痒症に有効か？

推奨度：B

推奨文：ドライスキンを伴う皮膚癢痒症に対しては保湿剤使用により癢痒の軽減が見込まれる。しかしドライスキンのない皮膚癢痒症にたいする効果は不明である。保湿剤外用で効果が見られない場合は他の方法に変更する方がよい。

解説：皮膚癢痒症には老人性皮膚癢痒症や糖尿病、腎不全に合併する皮膚癢痒症があるが、これらはドライスキンを伴うことが多い。保湿剤の使用は、ドライスキンにおける角層のバリアを修復し、痒みなどの皮膚症状を改善させることが知られている¹⁾。ドライスキンにより癢痒を生じるメカニズムについては、ケラチノサイトの活性化や表皮内への神経線維の延長による癢痒閾値の低下が原因とされている²⁾。ドライスキンにおける癢痒を指標とした保湿剤の効果についての報告は乏しい。少ない症例数ながらヘパリン類似物質を2週間使用し、癢痒の改善が見られたとの報告がみられる(エビデンスレベルIV)³⁾。またハーブを用いた保湿剤と、尿素・乳酸・プロピレングリコール配合保湿剤とのランダム化試験を行い、いずれの群も癢痒を軽減する効果が見られたとの報告もある(エビデンスレベルII)⁴⁾。腎不全に合併する皮膚癢痒症では、保湿剤を1日2回2週間外用した患者群では、外用しなかった群に比較し癢痒のVASが大幅に減少したとの報告がある(エビデンスレベルIII)⁵⁾。以上のことから臨床的にドライスキンを生じる皮膚癢痒症に対しては保湿剤使用が勧められる。一方、ドライスキンを伴わない皮膚癢痒症については、有効であるという報告がみられない。従ってドライスキンを伴わない皮膚癢痒症の場合、効果が見られない時は他の方法に変更する

ことが勧められる。

文献

- 1) Loden M: The clinical benefit of moisturizers, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005; 19: 672-688.
- 2) 高森健二: ドライスキンによる痒みのメカニズム, *臨床皮膚*, 2000; 54: 52-56.
- 3) 松葉祥一: 老人性皮膚癢疹症, アレルギー・免疫, 2005; 12: 684-686. (エビデンスレベル IV)
- 4) Chatterjee S: Emollient and antipruritic effect of Itch cream in dermatological disorders: randomized controlled trial, *Indian J Pharmacol*, 2005; 37: 253-254. (エビデンスレベル II)
- 5) Okada K, Matsumoto K: Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus, *Ther Apher Dial*, 2004; 8: 419-422. (エビデンスレベル III)

②抗ヒスタミン薬は皮膚癢疹症に有効か?

推奨度: C1

推奨文: 高いレベルで解析した研究はなく, 使用を考慮してもよいが十分な根拠がない。

解説: 皮膚癢疹症における抗ヒスタミン薬に関しては sulfur mustard 誘発性の皮膚癢疹に関して 4 週間の randomized, double-blind study で cetirizine, doxepine, hydroxyzine がそれぞれ 65%, 75%, 80% の癢疹スコアを抑制する研究報告 (エビデンスレベル II) がある¹⁾が, 汎発性皮膚癢疹症に対する抗ヒスタミン薬の randomized double-blind study は認められない。透析患者の皮膚癢疹症に抗ヒスタミン作用のある抗うつ薬である dexepin の癢疹抑制効果を randomized controlled study で検討して有効性を評価している²⁾。また, その他臨床研究がいくらかあり olopatadine の各種癢疹性疾患の痒みに対する効果を 398 症例での open study で検討した結果, 湿疹群では 74.6% に効果が見られ痒疹では 50.8%, 皮膚癢疹症では 52.8% に効果が認められている³⁾。また, 皮膚癢疹症を含めた癢疹性皮膚疾患に対する抗ヒスタミン薬の臨床試験が多数見られるがエビデンスレベルは低く⁴⁾、皮膚癢疹性皮膚症の review では第一選択薬として推奨されている⁵⁾。アトピー性皮膚炎診療ガイドラインに準じて, 非鎮静性ないし軽度鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬を第一選択とし, 副作用の追加及び癢疹抑制効果などをみながらその他の抗ヒスタミン薬の追加投与を検討すべきである⁶⁾。

文献

- 1) Shohrati M, Davoudi SM, Keshavarz S, Sadr B, Tajik A: Cetirizine, doxepine, and hydroxyzine in the treatment of pruritus due to sulfur mustard: a randomized clinical trial, *Cutan Ocul Toxicol*, 2007; 26: 249-55. (エビデンスレベル II)
- 2) Pour-Reza-Gholi F, Nsrollahi A, Firouzan A, Esfahani EN, Farrokhi F: Low-dose doxepin for treatment of pruritus in patients on hemodialysis, *IJKD Dialysis*, 2007; 1: 34-37. (エビデンスレベル II)
- 3) Nishiyama S, Okamamoto S, Ishibashi Y, Nishikawa T, Nishioka K: Clinical study of KW-4679 (plopataidine hydrochloride) on pruritic diseases, *J Clin Ther Med*, 1996; 12: 1615-1640. (エビデンスレベル IV)
- 4) 瀧川雅浩, 戸倉新樹, 古川福実他: そう痒を伴う皮膚疾患患者に対するエバスタチンの効果—長期投与試験—, *臨床医薬*, 2000; 16: 1021-1035. (エビデンスレベル IV)
- 5) Charlesworth EN, Beltrani VS: Pruritic Dermatoses: Overview of etiology and therapy, *Am J Med*, 2002; 113 (9A): 25S-33S. (エビデンスレベル IV)
- 6) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実他: 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009 改訂版, *日皮会誌*, 2009; 119: 1515-1534.

③ステロイド外用は皮膚癢疹症に有効か?

推奨度: C2, ただし湿疹病変を伴う場合には B とする。

推奨文: ヒスタミン誘発性の痒みに対する効果は不定であり, エビデンスレベルの高い報告はない。肛門癢疹症 (pruritis ani) に関してはステロイド外用薬でエビデンスレベル II に相当する報告があるが, 湿疹病変を評価に入れており, 皮膚症状を伴わない皮膚癢疹症とは異なる。二次的に湿疹病変を伴った場合に限りステロイド外用薬が推奨される。

解説: 皮膚病変を認めない痒みに対する外用ステロイドの効果は不定であり, 基本的にはエビデンスレベルの高い報告はない。肛門癢疹症 (pruritis ani) に関してはステロイド外用薬でエビデンスレベルの高い報告があるが (エビデンスレベル II)¹⁾、湿疹病変を評価に入れており, 定義上, 皮膚症状を伴わない皮膚癢疹症とは異なる。

現在, 皮膚癢疹症に保険適用があるステロイド外用薬は吉草酸ベタメタゾン, フルオシノロンアセトニド, デキサメタゾンのみである。アメリカ皮膚科学会は外用グルココルチコステロイド使用法向上のためのガイドラインの中で「外用ステロイドはまた, 灼熱感や癢疹のような皮膚徴候にも効果的なことがある」とのべ

ているが²⁾、明確なエビデンスは示されていない(エビデンスレベル V)。また蕁麻疹への適用のあるステロイド外用薬は吉草酸ベデキサメタゾンがあるが、上記のいずれもが固定蕁麻疹、蕁麻疹様苔癬など痒疹群に属する疾患に対しての効果を基礎としている可能性が考えられ、実際の蕁麻疹などの痒疹や皮膚痒疹者に効果があるかは不明であり、世界の蕁麻疹ガイドラインにも外用ステロイドの使用は記載されていない(エビデンスレベル V)。結論的には蕁麻疹で見られる即時相の痒みに対しては少なくとも外用ステロイド薬(内服剤、注射剤は保険適用がある)が効果を示す明確なエビデンスはない。痒みの重要な惹起因子であるヒスタミンは皮膚や肺、鼻粘膜に広く分布する肥満細胞から遊離され、蕁麻疹や喘息、鼻炎などを誘発する。ステロイドは抗原特異的なマウス、ラット肥満細胞よりのヒスタミンの遊離を抑制するが、その効果発現には time lag があり、即効性の効果はないとされている³⁾。また抗原刺激と Calcium ionophore によるヒスタミン遊離に差のみられることや、ヒト肥満細胞ではヒスタミンの遊離を抑制しないという報告が多い⁴⁾。

厳密な意味で皮膚痒疹症とは異なるがアトピー性皮膚炎や皮脂欠乏性皮膚炎に代表される乾燥肌が基盤となり生じる痒みには有効である。その理由として、アトピー性皮膚炎では皮膚炎の誘導に重要な役割を果たす好酸球やリンパ球の調節分子であるサイトカイン、ケモカインの産生制御を介し、湿疹反応の結果として生じる痒みを抑制していると考えられる⁵⁾。また透析皮膚痒疹症や皮脂欠乏性皮膚炎などでは末梢神経の分布異常や蕁麻疹とは異なる機序で痒みが生じるとされ、ステロイド薬はその過程を抑制することで痒みを押さえると考えられている⁶⁾。実際ステロイドの抗炎症作用に関しては狭義の抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用の3つが挙げられる。抗炎症作用は接触皮膚炎などの皮膚の炎症局所で血管内皮細胞やリンパ球などの細胞膜の障害を抑制するような作用と考えられ、いわゆる膜の安定性に関与する作用で、数秒単位でその効果を発揮する⁷⁾。またフォスホリパーゼ A2 と呼ばれる、細胞膜のリン脂質からロイコトリエンやプロスタグランジンなど種々の炎症惹起物質を誘導する重要な酵素の機能を押さえる作用が知られている。これらの作用は痒み感覚に関与する末梢神経 C 線維の傷害を修復することで痒みに対して効果を示しているのかもしれない。

文献

- 1) Al-Ghnam R, Short K, Pullen A, Fuller LC, Rennie JA, Leather AJ: 1% hydrocortisone ointment is an effective treatment of pruritus ani: a pilot randomized controlled crossover trial. *Int J Colorectal Dis*, 2007; 22: 1463-1467. (エビデンスレベル II)
- 2) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al: Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. American academy of dermatology, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 615-619. (エビデンスレベル V)
- 3) 永井博式: グルココルチコイドの抗アレルギー作用, 肥満細胞 黒沢元博編 メディカルレビュー社, 1990; 643-654.
- 4) Cohan VL, Undem BJ, Fox CC, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM, Schleimer RP: Dexamethasone does not inhibit the release of mediators from human mast cells residing in airway, intestine, or skin, *Am Rev Respir Dis*, 1989; 40: 951-954.
- 5) 片山一朗: アトピー性皮膚炎の痒み, 日皮会誌, 2005; 115: 2366-2372.
- 6) 高森建二: ドライスキンによる痒みのメカニズム, 臨床皮膚, 2000; 54 (増): 52-56.
- 7) Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR: A new hypothesis of modular glucocorticoid actions, *Arthritis Rheum*, 1998; 41: 761-767.

④鎮痒性外用薬(オイラックス[®]など)は皮膚痒疹症に有効か?

推奨度: C1

推奨文: 制痒効果を高いレベルで解析した研究はない。使用を考慮してもよいが、十分な根拠がない。また保険適用外である。

解説: 現在本邦で用いられている鎮痒性外用薬の代表は crotamiton 配合薬(オイラックス[®]など)である。Crotamiton (crotonyl-N-ethyl-o-toluidine) は 1946 年 Domenjoz¹⁾により最初に報告された化合物で、当初は疥癬治療薬として報告された。1949 年に Couperus²⁾によって制痒効果が報告されて以降、hydrocortisone に対し高い溶解性を有することから混合薬が製品化され、この混合薬オイラックス H[®]は痒疹性皮膚疾患に盛んに外用されるようになった。現在では鎮痒性外用薬として、オイラックス H[®]の OTC 薬が市販されており、容易に入手できる。

Crotamiton 単独での皮膚痒疹症に対する制痒効果を高いレベルで解析した研究はなく、症例集積研究がいくつかあるのみである(エビデンスレベル V)。また crotamiton 単独での制痒効果をアトピー性皮膚炎と虫刺症の 31 例について、プラセボ対照二重盲検試験で

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疹症に有効か？

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疹症に対する 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：皮膚癢疹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があげられる。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疹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疹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疹症に対しては、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 はまず皮膚癢疹症の患者に行うべき治療法と言えるであろう。

文献

- 1) Gilchrest 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) Gilchrest 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 polyoethaemia 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¹⁾, 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療が開始されている。

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) Tarng 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—

- 免疫系および夜間掻破行動について, *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) Zyllicz 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る)」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) Metze 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, 片山一郎, 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。

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

研究分担者 (氏名) 片山一朝 (所属) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
研究協力者 (氏名) 室田浩之 (所属) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科

研究要旨 皮膚科領域において、「痒み」は特にアレルギー性皮膚疾患において頻繁に聞かれる症状であり、QOLに多大な影響を及ぼす症状としても認知されている。しかも、厚生労働省大臣官房統計情報部保健福祉動向調査によると皮膚のアレルギー様症状の有病率は調査対象者の16.4%を占めていた事から、痒みが上述したような個々の労働生産性の障害を介して社会的に影響を与えている可能性は容易に想像される。しかしこれまでに本邦においてアレルギー性皮膚疾患におけるこのような検証は行われていなかった。また痒みのメカニズムを理解し、その新規対処方法を確立することが急務と考えられる。特に温度は治療抵抗性の癢痒を誘発する主要因子の一つと考えられているが、そのメカニズムは未だ明らかにされていない。

今回私たちは「かゆみ」を伴う皮膚疾患における労働生産性障害率を検証するとともに、抗ヒスタミン薬による治療介入が、患者の労働生産性やQOLなどにどのような影響を及ぼすかについて検討した。さらに温度で誘発される痒みのメカニズム解明を目的としたモデルの確立を試みた。労働生産性の評価結果では、就労者の全般労働障害率が高く、痒みを伴う皮膚疾患が社会経済に与える影響の大きい事が明らかになった。温度と痒みの関係では、サブスタンスPが皮膚真皮線維芽細胞から誘導する神経栄養因子arteminがアトピー性皮膚炎では真皮に蓄積しており、arteminは皮膚神経支配の異常と温度感覚に影響を与える事が明らかになった。さらにarteminを投与したマウスは暖かい環境下で搔破行動を示すことから温度と痒みの接点となりうると考えられた。

A. 研究目的

「痒み」を伴う皮膚疾患が罹患者の仕事、勉学、日常生活、およびQOLに与える影響を調査し、皮膚癢痒症の病態および新規治療戦略の確立を目指す。

B. 研究方法

【痒みが労働／勉学生産性および日常活動性に与える影響の検討】

[対象]かゆみを主訴として大阪大学皮膚科および大阪大学関連施設を受診した8歳以上の皮膚疾患患者(湿疹皮膚炎群、蕁麻疹、皮膚癢痒症など)を対象とした。

[評価方法]インフォームドコンセント:当該施設の倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。15歳以下の未成年の場合は保護者など代諾者から、16歳以上の場合は代諾者とご本人から上述したプロセスで同意を得る。

(評価項目)

(1)Pain Vision PS-2100による皮膚の知覚定量

(2)痒みのvisual scale評価(自己記入式)(3)薬の効果に関するアンケート(4)Skindex-16によるQOL評価(19歳以上)(5)Ped's QLによるQOL評価(8歳以上、18歳以下)(6)work productivity and activity impairment (WPAI)による労働／勉学生産性評価、(7)STAI (State-Trait Anxiety Inventory-Form)。

【温もると痒いメカニズムの解明】

温度感覚と痒み感覚の接点は意外にも温度感覚受容器側にあることが近年の報告によって証明されつつある。生体内には温度計の役割をもつ陽イオンチャンネルTRP(transient receptor potential)ファミリーが存在しているが、中でも約42℃以上の活性温度をもち、カプサイシンの受容体としても知られるTRPV1は代表的な起痒因子であるヒスタミンの痒み誘発に関与していると報告されている。ヒスタミンが細胞に作用した際に生じるアラキドン酸カスケード代謝産物の12-Hydroperoxyeicosatetraenoic acid (HPETE)はTRPV1のアゴニストかつ起痒因子となりうる事、またTRPV1ノックアウトマウスではヒスタミン誘導性の痒みが減弱している事

は、TRPV1 が痒みに関与する根拠とされている。私たちはアトピー性皮膚炎病変部の表皮内に侵入した末梢神経に TRPV1 の強い発現を確認しており、炎症に関わるブラディキニンや脂質メディエーターなどの増感作用によって TRPV1 がより低い温度でも活性化されるため、身近な温度でもかゆみが生じる可能性は十分考えられる。さらに artemin と呼ばれる神経栄養因子を表皮細胞特異的に強制発現させたマウスでは、皮膚末梢神経に TRPV1 の発現亢進が導かれ、温度知覚過敏が生じると報告された。本研究では artemin が温度痛覚過敏に与える影響を検討する。

C. 研究結果

【痒みが労働／勉強生産性および日常活動性に与える影響の検討】

2008-2009 年に先行して行われた検討では有効登録総症例数は 206 例(男性 93 例、女性 113 例)であった。平均年齢は 51.8 歳(14~88 歳)で、206 例の疾患の内訳は、湿疹皮膚炎群 75 例、蕁麻疹 50 例、アトピー性皮膚炎 43 例、皮膚瘙癢症 14 例、痒疹 8 例、乾癬 7 例、その他 9 例であった。

また、解析対象患者 206 例を労働生産性から分類すると、就労者が 104 例、授業受講者(学生)が 18 例、その他(高齢者など)が 84 例であった(図 1)。治療開始時における、就労者の全般労働障害率、学生の全般勉強障害率、解析対象患者全体の日常生活障害率は、それぞれ $39.5 \pm 27.6\%$ 、 $45.0 \pm 28.9\%$ 、 $42.3 \pm 25.0\%$ (平均±標準偏差)であった。さらに、これらを疾患別に比較すると、全般労働障害率、全般勉強障害率は蕁麻疹の患者で有意に高く、日常生活障害率はアトピー性皮膚炎の患者で有意に高かった(図 2)。これらの結果から、平均月給 330,800 円(平成 17 年の賃金センサス)、労働者人口 2,187 万人、有病率 16.4%(アレルギー性皮膚疾患)として算出すると、アレルギー性皮膚疾患による労働生産性障害は月間約 4,690 億円であると試算された(図 3)。

2. 調査票の解析

患者自身が記入した調査票に基づき、かゆみ、眠気、満足度、QOL、労働生産性を評価した。抗ヒスタミン薬は添付文書に眠気の注意書きのあるものを鎮静性、ないものを非鎮静性と分類し

た。外用薬単独群を対照とした。(図 4)

かゆみ

いずれの抗ヒスタミン薬群においても、治療開始前と比較して治療 1 ヶ月後の VAS スコアは有意に低下したが、外用薬単独群では有意な改善を示さなかった。(図 4)

QOL: 日常生活の満足度

治療開始前と比較して、鎮静性、非鎮静性いずれの抗ヒスタミン薬群においても治療 1 ヶ月後の Skindex-16 総合スコアは有意に低下した。(図 4)

労働生産性

WPAI-AS スコアに基づき、治療開始前および治療 1 ヶ月後の各薬剤群の全般労働障害率の差を比較すると、非鎮静性抗ヒスタミン薬は有意な改善を示したが、鎮静性抗ヒスタミン薬は有意な改善を示さなかった。

日常生活障害率も、全般労働障害率の改善とほぼ同様の傾向を示した。(図 4)

D. 考察

蕁麻疹、湿疹皮膚炎群、皮膚瘙癢症、痒疹などの皮膚疾患は、皮膚科のみならずプライマリーケア医にとっても日常診療でよく遭遇する疾患である。

今回の検討では、皮膚疾患の症状そのものによる労働生産性障害は、治療開始前の WPAI-AS スコアから約 40%であったが、スギ花粉症患者の労働生産性障害は約 39%と報告されており、皮膚疾患患者においてもスギ花粉症患者と同程度の労働生産性障害が起きていたことになる。

VAS によるかゆみの評価および skindex-16 による QOL 評価では、鎮静性・非鎮静性いずれの抗ヒスタミン薬群も治療開始前と比較して有意な改善を示した。一方、労働生産性の評価として用いた WPAI-AS の改善率では、非鎮静性抗ヒスタミン薬でのみ有意な改善を示した。したがって、かゆみによる労働生産性障害が同様であっても、中枢抑制作用がみられる薬剤においては、労働生産性などのパフォーマンスが十分には改善されていない可能性が否定できない。抗ヒスタミン薬であっても、薬剤によっては中枢抑制作用に十分配慮して処方することが必要であるということが再確認できたといえる。

今回、アレルギー性皮膚疾患の症状および治療介入が労働生産性におよぼす影響についての検

討を行った。これらの社会的影響についての考察は今後さらなるエビデンスの蓄積が求められるが、アレルギー性皮膚疾患治療において治療方法の選択が、労働生産性に極めて大きな影響を与えているのは間違いない事実であると考えられる。

E. 結論

アレルギー性皮膚疾患患者を診療するにあたっては、症状の改善だけでなく、QOL、さらには労働生産性の改善など医療経済的な側面も考慮した薬剤選択を行っていくことが、今後さらに重要になってくると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol.* 2012; 148(1):138-9.
- 3) Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012; 25(2): 219-30.
- 4) 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
- 5) Murota H, Katayama I: Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11(5): 428-37.
- 6) 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; 21(4): 631-2.
- 7) 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; 286(32): 28303-11.
- 8) 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; 3(2): 107-12.
- 9) 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; 60(3): 397-400.
- 10) 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; 60(3): 387-91.
- 11) Murota H, Katayama I: Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment. *J Dermatol.* 2011; 38(8): 823-5.

- 12) Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I. Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol.* 2011; 38(2): 179-84.
- 13) 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. doi: 10.1038/gt.2011.123. [Epub ahead of print])
- 14) 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
- 15) 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; 108(16): 6597-602
- 16) 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; 65(4): 912-6
- 17) Arase A, 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; 58: 147-9
- 18) 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; 3(2): 107-12
- 19) Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, Katayama I: Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts. *Br J Dermatol.* 2010; 163(4): 881-4
- 20) Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I: Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol.* 2011; 38(2): 179-84.
- 21) Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I: Effects of non-sedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy.* 2010; 65(7): 929-30
- 22) Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, Tomura M, Taniguchi M, Friedel RH, Rayburn H, Tessier-Lavigne M, Yoshida Y, Okuno T, Mizui M, Kang S, Nojima S, Tsujimura T, Nakatsuji Y, Katayama I, Toyofuku T, Kikutani H, Kumanogoh A: Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. *Nat Immunol.* 2010; 11(7): 594-600
- 23) Shimbo T, Tanemura A, Yamazaki T, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y: Serum anti-BPAG1 auto-antibody is a novel marker for human melanoma. *PLoS One.* 2010; 5(5): e10566.
- 24) 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; 59(4): 345-54.
- 25) Murota H, Katayama I: Emedastine difumarate: are view of its potential ameliorating effect for tissue remodeling in allergic diseases. *Exp Opin Pharmacother.* 2009; 10:1859-67.
- 26) Murota H, Shoda Y, Ishibashi T, Sugihara H, Matsumura I, Katayama I : Improvement of recurrent urticaria in a patients with Schnitzler syndrome associated with B-cell lymphoma with combination rituximab and radiotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:1070-1075.
- 27) Terao M, Murota H, Kitaba S, Katayama I. Tumor necrosis factor-alpha processing inhibitor-1 inhibits skin fibrosis in a bleomycin-induced murine model of scleroderma. *Exp Dermatol.* 2009; 19: 38-43.
- 28) Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of non-sedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy.* 2009;4:Epub ahead of print.
- 29) Kitaba S, Murota H, Yahata Y, Azukisawa H, Katayama I: Novel functional aspect of antihistamines: The Impact of Bepotastine Besilate on substance P induced Events. *J Allergy.* 2009; doi: 10.1155/2009/853687.
- 30) Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Myoui A, Sakata Y, Katayama I: Case of schwannomatosis. *J Dermatol.* 2009, 36:508-511.
- 31) Nishimura Y, Yamaguchi Y, Tomita Y, Hamada K, Maeda A, Morita A, Katayama I: Epithelioid sarcoma on the foot masquerading as an intractable wound for > 18 years. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Jun 17. [Epub ahead of print]
- 32) Inui S, Azukizawa H, Katayama I: Recurrent contact cheilitis because of glyceryl isostearate, dilsostearyl malate, oleyl alcohol, and lithol rubine BCA in lipsticks. *Contact Dermatitis.* 2009, 60:231-231.
- 33) 室田浩之、北場 俊、片山一朗:アトピー性皮膚炎患者のQOL～汗対策／痒み対策を中心に～. *アレルギー・免疫* 2009.11 : 1908-15.
- 34) 北場 俊、室田浩之、中村敏明、片山一朗:アトピー性皮膚炎のインターネット利用の実態調査. *J Env Dermatol Cutan Allergol.*3:423-428.
- 35) 室田浩之:【痒みのメカニズムと制御】TRPチャンネルと痒みの関連. *アレルギーの臨床* 2009. 29 : 777-781.
- 36) 室田浩之、北場俊、谷守、金田眞理、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, 29:1842-1848.
- 37) 片山一朗、室田浩之:アレルギー疾患と炎症・リモデリング】アトピー性皮膚炎とリモデリング. *臨床免疫・アレルギー科.* 2009, 52 : 78-85.
- 38) 室田浩之、片岡葉子、幸野健、佐藤健二、谷口彰治、猿喰浩子、庄田祐紀子、園田早苗、滝尻珍重、土居敏明、羽白誠、片山一朗: 皮膚科医と内科医を対象にした蕁麻疹治療に関する実態調査. 2009, 3 : 153-160.
- 39) 室田浩之: 痒みの新しいメカニズム／温度から痒みを考える. 2009, 3 : 146-152.
- 40) 片山一朗、室田浩之、Zuberbier Torsten : 欧州国際ガイドライン(EAACI)と日本の蕁麻疹治療ガイドラインとの比較 抗ヒスタミン薬の使い方. *皮膚アレルギーフロンティア.* 2009, 7:134-139.
- 41) 室田浩之:痒みの新しいメカニズム 温度と痒みの接点. *臨床免疫・アレルギー科.* 2009, 51:628-631.
- 42) 室田浩之:痒みはからだか温まるとどうして増強するのですか? Q&Aでわかるアレルギー疾患. 2009, 5 : 61-63.
- 43) 室田浩之:【患者さんの背景・病態で考える薬の選び方・使い方のエッセンス】皮膚 蕁麻疹. 治療. 2009, 91 : 1376-1379.
- 44) 片山一朗: Sjogren症候群の環状紅斑. *皮膚病診療.* 2009, 31 : 1372-1378.
- 45) 片山一朗:病態からみた正しいアトピー性皮

- 膚炎のマネージメント. アレルギー. 2009, 38 : 4-10.
- 46) 片山一朗 : 労働生産性が危ない! アレルギー疾患に対する抗ヒスタミン薬の適正使用. 皮膚アレルギーフロンティア. 2009, 7 : 204-207.
- 47) 横関博雄, 片山一朗, 高山かおる, 西岡清 : 「接触皮膚炎診療ガイドライン」について. 皮膚病診療. 2009.31 : 1325-1334.
- 48) 片山一朗 : 臨床最前線 日中(日本・中国)の学童におけるアトピー性皮膚炎. Allergia Trends. 2009,11:21.
- 49) 片山一朗 : 皮膚科セミナーウム 膠原病シェーグレン症候群. 日本皮膚科学会雑誌. 2009, 119 : 1823-1828.
- 50) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子, 片山一朗, 相場節也, 伊藤正俊, 池澤善郎, 足立厚子, 戸倉新樹, 夏秋優, 古川福実, 矢上晶子, 幸野健, 乾重樹, 池澤優子, 相原道子 : 日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会. 接触皮膚炎ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 2009, 119 : 1757-1793.
- 51) 片山一朗 : アレルギー性皮膚疾患と環境因子. 日皮協ジャーナル. 2009, 32:3-13.
- 52) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, 秀道広, 大槻マミ太郎, 片山一朗, 佐々木りか子, 須藤一, 竹原和彦 : 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 2009, 119 : 1515-1534.
- 53) 片山一朗 : 【皮膚の病気のすべて】 皮膚の異常と病気 膠原病の皮膚症状と病診連携. からだの科学. 2009. 262 : 85-89.
- 54) 片山一朗 : 【ステロイド療法の実際】 ステロイドの使い方 アトピー性皮膚炎. Modern Physician. 2009, 29:651-655.
- 55) 古江増隆, 川島眞, 古川福実, 飯塚一, 伊藤雅章, 中川秀己, 塩原哲夫, 島田眞路, 瀧川雅浩, 竹原和彦, 宮地良樹, 片山一朗, 岩月啓氏, 橋本公二 : アトピー性皮膚炎患者における前向きアンケート調査の開始時基礎情報(第1報). 臨床皮膚科. 2009, 63: 433-441.
- 56) 片山一朗 : 小児アトピー性皮膚炎の最近の治療】 アトピー性皮膚炎の外用療法 ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏. 小児科. 2009, 50 : 423-431.

- 57) 片山一朗 : 患者さんの背景・病態で考える薬の選び方・使い方のエッセンス】 皮膚 湿疹. 治療. 2009, 91 : 1370-1374.

2. 学会発表

- 1) 室田浩之, 片山一朗 : アレルギー疾患における労働生産性への影響 日本アレルギー学会秋季大会
- 2) 室田浩之 : 温まると痒いのは何故? 国際痒みシンポジウム
- 3) 室田浩之, 片山一朗 : 痒みを伴う皮膚疾患が労働生産性に与える影響と治療介入による改善効果の検討 日本アレルギー学会秋季総会

H. 知的財産権の出願・登録状況 ; 該当なし

図

患者背景



総 数 (症例登録数)		216
有効回答数 (解析症例数)		206
性 別	男 性	93 (45.1%)
	女 性	113 (54.8%)
年 齢	平均±SD	51.8±19.5
職 業	会社員・パート	104 (50.4%)
	学 生	18 (8.7%)
	その他 (高齢者など)	84 (40.9%)

図 1 : 患者背景。症例登録数と職業別の内訳。

WPAI-AS (開始時・全症例)



		平均値	AD	湿疹 皮膚炎	蕁麻疹	皮膚 癢痒症	痒疹	乾癬
就労者 (104人)	労働時間損失率	3.49	2.35	0.58	8.74	0	2.1	2.44
	労働能率低下率	36.5	39.7	36.2	38.7	32.5	36.0	26.7
	全般労働障害率	39.5	41.1	36.5	44.1*	32.5	37.2	28.5
授業 受講者 (18人)	勉強時間損失率	8.9	0	0	18.1*	DIV	DIV	DIV
	勉強能率低下率	42.8	41.2	30	63.3*	DIV	DIV	DIV
	全般勉強障害率	47.8	41.2	30	69.9*	DIV	DIV	DIV
全員 (206人)	日常生活障害率	42.6	50.7*	40.8	38.5	41.3	46.2	44.3

(*は平均値に対して有意差を認めたもの)

図 2 : 痒みを伴う皮膚疾患が労働生産性に与える影響 : ベースライン値。(t-test. *p<0.05)。

全般労働障害率

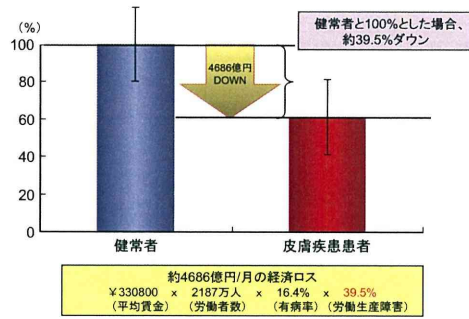


図 3：経済損失の試算結果。約 4686 億円／月の経済損失があると判明した。

治療選択によってはかゆみを伴う皮膚疾患の労働／日常活動障害が改善しない

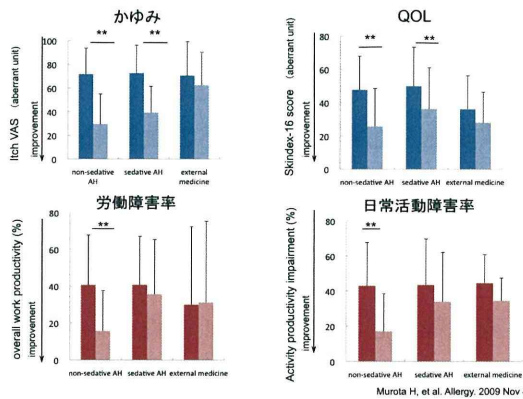


図 4：抗ヒスタミン薬による介入が痒み、QOL、労働障害率、日常活動性障害率に与える影響。

T-test.**p<0.001.

痒疹病変部におけるサイトカインプロファイルの解析及び 内因性アトピー性皮膚炎との関連に関する研究

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：朴 紀央 奈良県立医科大学皮膚科 助教

研究協力者：鬼頭由紀子 浜松医科大学皮膚科 助教

研究要旨：痒疹は全身性あるいは限局性に、極めて激しい瘙癢を伴う丘疹、結節を主徴とし、治療に難渋することが多い疾患であるが、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。本研究において、痒疹患者皮膚浸潤細胞の性質ならびに患者血液中のリンパ球のサブセットを明らかにした。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。また内因性アトピー性皮膚炎との関連性についても検討した。

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癢を伴う孤立性丘疹、結節を主徴とする反応性疾患である。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。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。**IL-22**は**Th17**細胞やナチュラルキラー細胞などで産生されると考えられていたが、**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が明らかにされた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可能性が十分予想される。

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⁾。

本研究は、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 T22 細胞がどのように関与しているかを評価することを目的とした。さらに痒疹と内因性アトピー性皮膚炎の関連性を検討した。

B 研究方法

- 1) 痒疹におけるサイトカインプロファイル: 産業医科大学病院皮膚科を受診した痒疹患者を対象とした。痒疹患者の年齢、罹患年月、家族歴、アレルギー歴などを問診し、結節性痒疹、多形慢性痒疹など、痒疹のタイプを分類した。患者の同意を得て、痒疹結節についての組織学的検討を行った。痒疹結節部より径 6mm 大の皮膚組織を採取した。摘出組織を半切し、病理組織診断を行うとともに、残りの半分の皮膚組織を用いて mRNA を抽出した。real-time PCR 法により IL-4 mRNA、IL-17 mRNA、IL-22 mRNA、IL-31 mRNA、IFN- γ mRNA の発現を定量し、組織内サイトカイン発現の差異を調べた。
- 2) 痒疹と内因性アトピー性皮膚炎との関わり: 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、産業医科大学内あるいは浜松医科大学内の倫理委員会に申請し承認を得た。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・個人情報の保護・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

- 1) 痒疹におけるサイトカインプロファイル: 2008 年 4 月から 2009 年 9 月に産業医科大学皮膚科を受診した慢性痒疹患者について検討した。同意が得られた痒疹患者 7 例について痒疹結節から皮膚生検を行った。対象として尋常性乾癬皮膚病変 (7 例)、正常皮膚 (5 例) を用いた。痒疹結節から 6mm 大の皮膚生検を行った。得られた皮膚組織を半切し、一方については病理組織診断を行い痒疹病変であることを確認した。残りの皮膚組織については、mRNA を抽出し、real-time PCR 法で IL-4、IFN γ 、IL-17、IL-22、IL-31 の mRNA 発現量を測定した。

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⁶⁾。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。

- 2) 痒疹と内因性アトピー性皮膚炎との関わり: 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