

FIG E4. Artemin neutralization inhibited the rARTN-induced proliferation of SH-SY5Y cells, whereas an isotype matched control antibody did not. *ARTN*, Artemin; *AARTNAb*, artemin neutralizing antibody. * $P < .05$.

慢性痒疹診療ガイドライン

佐藤貴浩^{1*} 横関博雄^{1**} 片山一朗^{2***} 室田浩之² 戸倉新樹³
 朴 紀央⁴ 椛島健治⁵ 中溝 聡⁵ 高森建二⁶ 塩原哲夫⁷
 三橋善比古⁹ 森田栄伸⁹

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いる。またその発症機序には不明な点が多いこともあり、診断、治療に苦慮する疾患となっている。以上の理由から痒疹の概念と診断基準、分類を確立し、適切な治療法のガイドラインを策定することとした。

ガイドラインの位置づけ

難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症診療ガイドライン作成委員会は平成 21 年度難治性疾患克服事業「難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立」研究班（班長：横関博雄）として発足し、日本皮膚科学会から委嘱された委員によって構成された

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) 鳥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

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。しかし本疾患で見られるものは皮野に拘束されずに丘疹が集簇して形成されるものであり、湿疹反応やヴィダール苔癬などにみる苔癬化が皮野を堅持した多角形の丘疹が皮溝を際立たせているのとは異なる。個疹の寿命は数週間に及ぶ。

注）本疾患に認められる個疹は亜急性の病変であるが、慢性の臨床経過をたどることから慢性痒疹として扱う。また Prurigo chronica multififormis Lutz 1957 と同一のものではない。

(参考)

亜急性痒疹の定義：

急性痒疹・慢性痒疹のいずれにも属さないものの総称。

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，佐野榮春，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 年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）の研究費を用いた。なお、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、虫刺症が原因の一つとされるが、その背景に、ストレス、アトピー素因、アレルギー、感染、肝腎障害などの関与が想定されている。

結節性痒疹の発症機序の詳細は不明であり、原発疹とも続発疹ともいわれている。過去の報告をみると背景に生理学的機能異常、胃腸障害、肝腎障害、病巣感染、内臓悪性腫瘍の存在などの関与が想定されている。生理機能・肝腎障害による微量元素の皮膚への沈着、胃腸障害による腸管バリアの破壊、病巣感染による免疫複合体の皮膚への沈着や病原体そのものに対するアレルギー反応、悪性腫瘍から産生される様々なサイトカインにより痒みを引き起こされ丘疹が形成されるといわれている¹⁾。ただし、結節性痒疹の発症機序についてはいくつか報告がなされており、真皮神経の過形成や増殖過多や、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²⁾、神経系の異常が発症機序に関与することも示唆されている。組織学的には肥満細胞、好酸球、真皮ランゲルハンス細胞や樹状細胞の増加も認め

られる³⁾。肥満細胞は 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³⁾。真皮樹状細胞やランゲルハンス細胞は、痒疹の遷延化に関与するのではないかと考えられている³⁾。

文献

- 1) Lee MR, Shumack S: Prurigo nodularis. A review, *Australasian Journal of Dermatology*, 2005; 46: 211-220.
- 2) Liang Y, Jacobi HH, Reimert CM, Haak-Frendscho M, Marcusson JA, Johansson O: *J Cutan Pathol*, 2000; 27: 359-366.
- 3) Johansson O, Liang Y, Heilborn JD, Marcusson JA: Langerhans cells in prurigo nodularis investigated by HLA-DR and S-100 immunofluorescence double staining. *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¹⁾。1976年、英国ランベスで皮膚疾患の有病率調査が行われ、痒疹の有病率は約8.2%と試算された²⁾。日本皮膚科学会学術委員会による皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査では総皮膚科受診患者数(4季節合計)67,448人のうち、痒疹患者は1,229人(1.82%)であったと報告されている⁴⁾。年齢分布で見ると71~75歳の14.65%、61~65歳の10.9%、66~70歳の10.58%が痒疹と診断されており、高齢者に比較的多く認められた。一方、2008年3月から2009年3月までに大阪大学附属病院および関連施設に痒みを主訴に受診した患者の集計では、206名中8名(約3.9%、年齢(平均±SD): 59.8±16.6)が痒疹であった⁵⁾。

痒疹はHIV感染症においてよく認められる皮膚症状の一つとしても認知されており、最近の報告ではHIV感染者の24%に痒疹が認められたとされている³⁾。

しかし上述した有病率調査では、疾患名は「痒疹」としてのみ記載されており、本ガイドラインで扱われる定義および分類に合致するものかどうかは明らかではない。また誘因となりうる背景疾患についても十分な検証が行われておらず、今後の検討課題といえよう。

なお、本研究班が全国大学病院皮膚科を対象に2009

年に施行したアンケート調査では、回答のあった65施設における慢性痒疹(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痒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痒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痒が生じる¹⁾。内分泌疾患では、痛風や糖尿病患者に痒痒がしばしば発生する¹⁾。血液疾患では、Hodgkin 病、リンパ腫、多血症でしばしば痒痒が生じるため¹⁾、これらの疾患を対象として血液検査を行う。しかし、痒痒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痒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痒，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。

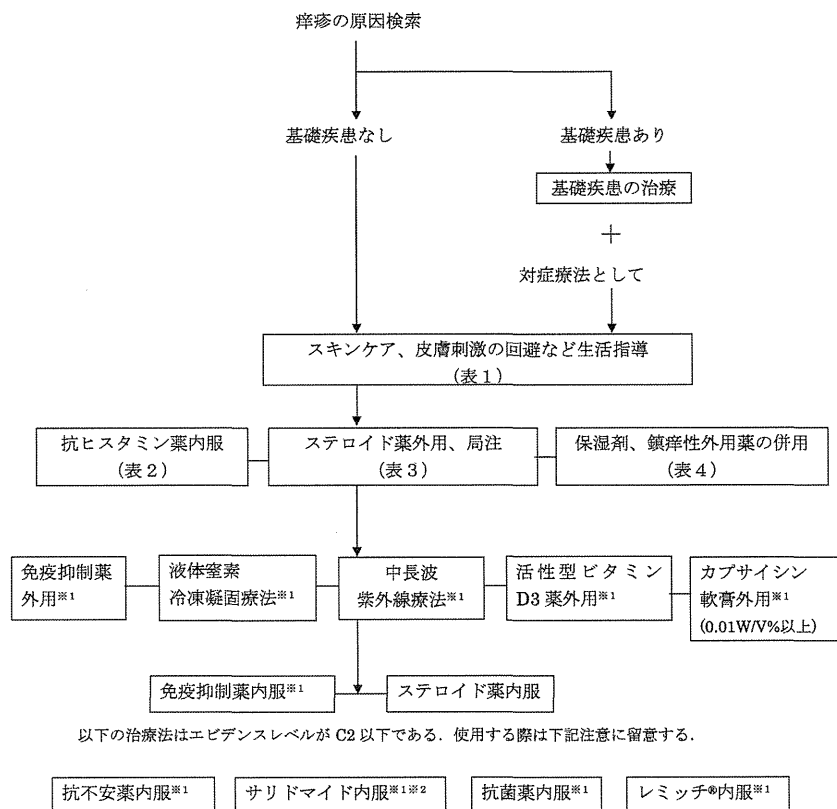
厚生労働科学研究・アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005 河野陽一，山本昇社らから引用，改変。

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®)
 - ベボ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 (アゼプチン®)
 - 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。

図 慢性痒疹の治療アルゴリズム



注意

※1 難治例では使用してみる価値はあるが保険適用外である。

※2 適用を十分に検討し、副作用に注意して使用する。

表3 主なステロイド外用薬、局所注射薬の種類

<p>①外用薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ストロングゲスト <ul style="list-style-type: none"> 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 (ジフラル®、ダイアコート®) ●ベリーストロング <ul style="list-style-type: none"> 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 (アンデベート®) 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% ジフルプレドナート (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 (バンデル®) ●ストロング <ul style="list-style-type: none"> 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 (ボアラ®, 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 <ul style="list-style-type: none"> 0.3% 吉草酸酪酸プレドニゾン (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 <ul style="list-style-type: none"> 0.5% プレドニゾン (プレドニゾン®) ●テープ剤 <ul style="list-style-type: none"> フルドロキシコルチド (ドレニゾン®) 吉草酸ベタメタゾン (インファナル®, トクダーム®) フルオシノロンアセトニド (フルベアンコーワ®) プロピオン酸デプロドン (エクラー®) <p>②局所注射薬</p> <ul style="list-style-type: none"> トリアムシノロンアセトニド (ケナコルト®) ベタメタゾン (リンデロン懸濁注®) <p>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.</p>
--

表4 代表的な鎮痒性外用薬・保湿剤の例

<p>1. 鎮痒性外用薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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) <p>2. 保湿剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 慢性痒疹に用いられる主な漢方薬*

<p>温清飲 越婢加朮湯 黄連解毒湯 柴芩湯 四物湯 大柴胡湯加減 補中益気湯</p> <p style="text-align: right;">(50音順)</p> <p>*ただし慢性痒疹の保険適用はない。</p>

10) クリニカルクエスチョン (CQ)

①ステロイド外用。内服は慢性痒疹に有効か？

推奨度：

外用：B

局注，亜鉛華（単）軟膏重層，内服：C1

推奨文：ステロイド外用は効果があり，第一選択として使用してよい。ステロイド内服は有効だが，長期間の内服は副作用の観点から推奨できない。

解説：ステロイド外用薬の慢性痒疹に対する改善効果は，ベタメタゾン外用薬，ジフロラゾン外用薬やデプロドン含有テープ剤を用いた二重盲検左右対称比較試験にて明らかにされている^{1)~4)}。一般に慢性痒疹に対してステロイド外用薬が頻用されており，安全性も高いと考えられる。海外のエキスパートオピニオンでも第一選択とされている（エビデンスレベル VI）⁵⁾。しかし，慢性痒疹に対するステロイド外用薬の予後改善についての根拠は乏しい。ステロイドの局所注射は冷凍凝固，リドカインの併用で効果があったという報告があり（エビデンスレベル V）⁶⁾，エキスパートオピニオンでも有効と報告されている（エビデンスレベル VI）⁵⁾。古くから使用されているステロイド・亜鉛華（単）軟膏重層療法については，改善しなかったという報告がみられるが（エビデンスレベル V）⁷⁾，一般的に使用されており，重篤な副作用もみられないことから痒疹の治療として使用してよい。

慢性痒疹に対するステロイド内服は，海外のエキスパートオピニオンでは推奨されていない（エビデンスレベル VI）⁵⁾。ステロイド内服が慢性痒疹に有効であるという報告は海外，本邦ともに見られない。ステロイドの薬理作用から，プレドニゾロン 20mg 以上の内服による慢性痒疹の改善効果は期待されるが，予後改善効果の根拠は乏しく，長期ステロイド内服による副作用を考慮すると，安易な長期間の内服ステロイド治療は避ける必要がある。急性増悪期の短期間だけにステロイド内服を行い，長期間内服が必要な場合は他の治療法へ変更するのが望ましい（エビデンスレベル VI）⁸⁾。

文 献

- 1) Wong SS, Goh CL: Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethason ointment in

the treatment of prurigo nodularis, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 807-808. (エビデンスレベル II)

- 2) Bethamethasone 17, 21-dipropionate 研究班：Bethamethasone 17, 21-dipropionate 外用剤の慢性痒疹群に対する臨床効果の検討，*皮膚*，1983; 25: 875-889. (エビデンスレベル II)
- 3) DDA 研究班：Diflorasone diacetate (DDA) 外用剤の臨床効果の検討，*皮膚*，1984; 26: 374-392. (エビデンスレベル II)
- 4) DP 研究班：苔癬化型湿疹・皮膚炎群，尋常性乾癬および痒疹群に対する Deprodone Propionate 含有テープ剤 (DP テープ) の有用性検討，*臨床医薬*，1989; 5: 1947-1966. (エビデンスレベル II)
- 5) Lee MR, Shumack S: Prurigo nodularis: a review, *Australas J Dermatol*, 2005; 46: 211-220. (エビデンスレベル VI)
- 6) Stoll DM, Fields JP, King LE Jr: Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine, *J Dermatol Surg Oncol*. 1983; 9: 922-924. (エビデンスレベル V)
- 7) 岡 毅：一部に巨大な局面を呈した結節性痒疹，*皮膚科の臨床*，2006; 48: 460-461. (エビデンスレベル V)
- 8) 増澤幹男：痒疹の治療，*皮膚病診療*，1997; 19: 857-861. (エビデンスレベル VI)

②抗ヒスタミン薬は慢性痒疹に有効か？

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：ヒスタミンのプリックテスト施行後の膨疹に対して cetirizine の効果が randomized double-blind crossover 法で検討された研究報告（エビデンスレベル II）がある¹⁾²⁾が慢性痒疹に対する randomized double-blind study は認められない。しかし，臨床研究はいくらかあり olopatadine の各種痒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%，皮膚痒疹症では 52.8% に効果が認められているがエビデンスレベルは低い³⁾。また，慢性痒疹を含めた痒疹性皮膚疾患に対する抗ヒスタミン薬の臨床試験もいくらか見られ⁴⁾慢性痒疹の 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，副作用の追加及び痒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) Frossard N, Melac M, Benabdesselam O, et al: Consistency of the efficacy of cetirizine and ebastine on skin reactivity, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998; 80: 61-65. (エビデンスレベル II)
- 2) Purohit A, Melac M, Pauli G, et al: Comparative activity of cetirizine and mizolastine on histamine-induced skin wheal and flare responses at 24h, *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 53: 250-254. (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 (pilotadine 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 ほか: 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) Lee MR, Shumarik S: Continuing professional development program, Prurigo nodularis: a review, *Austrasian J Dermatol*, 2005; 46: 211-220. (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液体窒素療法は慢性痒疹に有効か?

推奨度: C1

推奨文: 行うこと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: 慢性痒疹の治療としての液体窒素療法に関しては, Graham らは, 液体窒素療法が結節性痒疹の治療法の一つの選択肢として推奨している (エビデンスレベル V)¹⁾。また, 重症の結節性痒疹の患者 1 症例に液体窒素療法を水疱形成ができる程度に施行することにより有効であったとする症例報告もみられる (エビデンスレベル V)²⁾。具体的には 10~30 秒, 2~4 回, 凍結と融解を繰り返し水疱形成が見られる程度に施行することを推奨している³⁾。また, ステロイドとリドカインの局所皮内注射と液体窒素療法の併用療法が効果的であるとの報告もある (エビデンスレベル V)⁴⁾。液体窒素療法の痒疹の治療における機序に関しては, 痒みを引き起こす皮膚の末梢神経の障害と考えられている。液体窒素療法後 3 カ月痒みの訴えがなくなるとされている⁵⁾。

文献

- 1) Graham GF: Cryosurgery in treatment of acne and specific cutaneous neoplasia, In: Zacarian SA, Editor.

Cryosurgical Advances in Dermatology and Tumors of the head and neck. Charles C, Thomas, Springfield, 1977; 74-97. (エビデンスレベル V)

- 2) Waldinger TP, Wong RC, Taylor WB, Voorhees JJ: Cryotherapy improves prurigo nodularis, *Arch Dermatol*, 1984; 120: 1598-1600. (エビデンスレベル V)
- 3) Accily-Filho JW, Nogueira A, Ramos-e-silvia M: Prurigo nodularis of Hyde: an update, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000; 14: 75-82.
- 4) Stoll DM, Field JP, King LE: Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroid plus lidcaine, *J Dermatol Surg Oncol*, 1983; 9: 922-924. (エビデンスレベル V)
- 5) Thai KE, Sinclair RD: Cryosurgery of benign skin lesions, *Australas J Dermatol*, 1999; 40: 175-184.

④ビタミン D3 外用療法は慢性痒疹に有効か?

推奨度: C1

推奨文: 活性型ビタミン D3 外用を評価した研究は少ない。外用ステロイドに対する効果が低く、長期間の治療による副作用が見られる症例では、使用を考慮してよい。しかし十分な根拠はない。また保険適用外である。

1) 解説

活性化ビタミン D3 外用薬が保険適用となる皮膚疾患は乾癬, 掌蹠角化症, 掌蹠膿疱症, 魚鱗癬, ダリエー病など角化を主体とする皮膚疾患が中心となり剤型や種類により適用疾患は異なる。近年, 適用外使用として, 尋常性白斑や脂漏性皮膚炎などへの有効性が報告されている。結節性痒疹に関しては, 1997 年にステロイド抵抗性の難治性痒疹への有効例が報告され¹⁾ (エビデンスレベル IV), 以後海外からもランダム化比較試験を 9 例のステロイド低反応性の結節性痒疹に行った 1 件の報告がある²⁾ (エビデンスレベル III)。いずれも症例数は少ないが, 改善率は高い。

この他本邦より, 症例報告で有効性を認めた 2 件の報告がある³⁾⁴⁾。

2) 活性型ビタミン D3 製剤の痒疹での治療効果

現在本邦で使用可能な活性型 D3 外用薬は 3 種 6 剤型である。

A. タカルシトールはクリーム基剤, ローション基剤の剤型が使用可能である。0.0002% のタカルシトール軟膏をステロイド低反応性の痒疹患者 11 名 (亜急性痒疹 7 名, 慢性痒疹 4 名) に使用し, 良好な効果がみられている (無効 1 名)。アトピー素因の有無や基礎疾患と臨床効果発現に差はなく, 外用開始 1 カ月から痒みの減少と痒疹丘疹の改善を認めている。経過中, 特に

副作用は認めなかった¹⁾。

B. カルシポトリオール軟膏は現在世界的に使用されているビタミン D3 製剤であり、尋常性乾癬のみが適用疾患であり、顔面への使用が制限されている。Wong らはカルシポトリオール軟膏と 0.1% 吉草酸ベタメタゾンとのランダム化左右塗り分け比較試験を 9 例のステロイド低反応性の結節性痒疹に行った。脱落例 1 名を除き、カルシポトリオール軟膏は外用開始 4 週間後より、有意に痒み、皮疹の改善に有効性を示した²⁾。

C. マキサカルシトール軟膏は乾癬以外では魚鱗癬、掌蹠角化症が保険用応となっているが痒疹に用いた報告はない。

3) 使用上の注意

使用開始時ステロイド使用中の患者では 1 週間程度、左右塗り分けを行い、悪化がないことを確認して使用する。1 日 1 回入浴後に単純塗擦する。活性型ビタミン D3 外用への切り替えにより、悪化の見られる症例では、朝ステロイド外用、夜ビタミン D3 の外用とし、症状を見ながら、単独使用に切り替えていく。活性型ビタミン D3 の全身的な副作用としては高カルシウム血症、腎機能低下などが重要である。アトピー性皮膚炎や透析患者に見られる痒疹に使用する場合、バリア機能の低下した例、腎機能の低下した患者、小児例、外用範囲の多い症例では注意が必要である。使用開始 2~4 週後に血清カルシウム、尿中カルシウム、BUN、クレアチニンの測定を行い、リスクの高い症例では適宜血液検査を施行する。高濃度製剤では総外用量を遵守させる。異常値が認められた時には速やかに薬剤の中止、輸液などの処置を行うことが推奨されている。

4) 活性型ビタミン D3 の痒疹への臨床効果発現機序

現在では以下のような薬理作用により痒疹への効果が発現すると考えられている。

1. 炎症性サイトカイン調節作用⁵⁾
2. アポトーシス誘導作用⁶⁾
3. 調節性 T 細胞誘導作用⁷⁾

文献

- 1) Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K: Topical vitamin D3 (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo. *Br J Dermatol*, 135: 237-40, 1996. (エビデンスレベル IV)
- 2) Wong SS, Goh CL: Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment

in the treatment of Prurigo nodularis. *Arch Dermatol*, 136: 807-8, 2000. (エビデンスレベル III)

- 3) 片山一朗, 末吉富美子, 田中洋一: 頑固で慢性の痒み. *Visual Dermatology*, 2: 928-929, 2003.
- 4) 曾我部陽子, 安部正敏, 石川 治: 結節性痒疹. *Visual Dermatology*, 4: 276-277, 2005.
- 5) Fukuoka M, Ogino Y, Sato H, Ohta T, Komoriya K, Nishioka K, Katayama I. (:RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8. production in cultured epidermal keratinocytes by active vitamin D3 (tacalcitol). *Br J Dermatol*, 138: 63-70, 1998.
- 6) Fukuya Y, Higaki M, Higaki Y, Kawashima M: Effect of vitamin D3 on the increased expression of Bcl-xL in psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 293: 620-625, 2002.
- 7) Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, de Waal-Malefyt R, Coffman RL, Hawrylowicz CM, O'Garra A.: In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med*, 195: 603-616, 2002.

⑤ 鎮痒性外用薬 (オイラックス[®]など) は慢性痒疹に有効か?

推奨度: C1

推奨文: 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 単独での慢性痒疹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。

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: Crodamiton lotion in pruritus, *Int J Dermatol*, 1984; 23: 684-685. (エビデンスレベル II)

⑥紫外線療法は慢性痒疹に有効か？

推奨度：C1

推奨文：本症が極めて難治であることを考えれば試行してよい方法と思われる。Bath PUVA, broadband UVB (BBUVB), UVA1 は、有効性が期待できる。ただし保険適用外である。

解説：結節性痒疹に対する紫外線療法に関する報告はエビデンスレベルとしては V 以下であり、ほとんどが症例報告ないし症例集積研究である。Bath PUVA 療法に関しては、1~4 週間連日行った（導入期）後、1~2 カ月毎に 4 日間連続照射するサイクルを 5 カ月間繰り返すという方法が行われ、15 名のうち 8 名で著明な軽快が、7 名で軽快が得られている¹⁾。Broadband UVB (BBUVB) では、難治性 14 名の患者のうち 70% に軽快が得られたとする報告²⁾がある。1 例報告であるが、この両者を組み合わせることによって 12 年来の難治性の汎発型の結節性痒疹が 30 回の BBUVB（総照射量：7,239mJ/cm²）と外用 PUVA（総照射量：240J/cm²）にてほとんど消退し、以後は弱いステロイド外用のみでコントロール可能になった³⁾ことが報告されている。

長波長 UVA (340~400nm；UVA1) 療法を 17 名の結節性痒疹患者に行った後向き研究結果も報告されている⁴⁾。この研究報告は、他に T 細胞リンパ腫、アトピー性皮膚炎、強皮症、色素性蕁麻疹など計 230 名の患者に対して行われたもののうちの一つで、これらの疾患の間で有効度の比較をしている。結節性痒疹に対する 1 回の平均照射量は 47.6±9.7J/cm² で平均約 14 回行い、総照射量平均が 650.0±379.1J/cm² で 17 名のうち 14 名 (82.4%) に軽快が得られている。とくに著明軽快が 40% で見られており、アトピー性皮膚炎や T 細胞リンパ腫と並んで、結節性痒疹は UVA1 が最も奏効する皮膚疾患の 1 つであることが分かった。1 回の平均照射量や照射回数、総照射量ともアトピー性皮膚

炎と同様であった。

その他、narrowband UVB (NBUVB) とサリドマイドの併用療法の有用性も報告されている⁵⁾。

文献

- 1) Väätainen N, Hannuksela M, Karvonen J: Local photochemotherapy in nodular prurigo, *Acta Derm Venereol*, 1979; 59: 544-547. (エビデンスレベル V)
- 2) Divekar PM, Palmer RA, Keefe M: Phototherapy in nodular prurigo [Letter], *Clin Exp Dermatol*, 2003; 28: 99-100. (エビデンスレベル V)
- 3) Hann SK, Cho MY, Park Y-K: UV treatment of generalized prurigo nodularis, *Int J Dermatol*, 1990; 29: 436-477. (エビデンスレベル V)
- 4) Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazziotin TC, Ring J, Eberlein B: Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases, *Br J Dermatol*, 2008; 24: 19-23. (エビデンスレベル IV)
- 5) Ferrandiz C, Carrascosa JM, Just M, Bielsa I, Ribera M.: Sequential combined therapy with thalidomide and narrow-band (TL01) UVB in the treatment of prurigo nodularis, *Dermatology*, 1997; 195: 359-361. (エビデンスレベル V)

⑦免疫抑制薬外用、内服は慢性痒疹に有効か？

推奨度：

外用：C1

内服：C1

推奨文：いずれも使用を考慮してよいが十分な根拠がない。また、保険適用外である。

解説：免疫抑制薬内服に関しては、重症結節性痒疹の患者 2 症例に cyclosporin をそれぞれ 36 週間、24 週間の期間、3~4.5mg/kg per day 投与して臨床的に効果があるとする報告がある¹⁾が慢性痒疹に対する randomized double-blind study は認められない。本邦でもステロイド外用、ビタミン D3 外用療法に抵抗性の結節性痒疹の中年男性にサイクロスポリン 3mg/kg/日内服後、効果が認められたことが報告されている²⁾。症例報告があるのみで行ってもよいが十分な根拠がない。免疫抑制薬外用に関しては、タクロリムス外用が結節性痒疹に効果があったとする 1 例報告がある³⁾ので行ってもよいが十分な根拠はない。

文献

- 1) Berth-Jones J, Smith SG, Graham-Brown RAC: Nodular prurigo responds to cyclosporine, *Br J Dermatol*, 1995;

132: 795-799. (エビデンスレベル V)

- 2) 平嶋海帆, 山田朋子, 大槻マミ太郎: シクロスポリンを使いこなそう. シクロスポリンの他の皮膚疾患への応用 (main therapy として) 結節性痒疹. *Visual Dermatology*, 2006; 5: 982-984. (エビデンスレベル V)
- 3) Edmonds EVJE, Riaz SN, Francis N, Bunker CB: Nodular prurigo responding to topical tacrolimus. *Br J Dermatol*, 2004; 150: 1216-1217.

⑧カプサイシン軟膏は慢性痒疹に有効か?

推奨度: C1

推奨文: カプサイシンの頻回外用は効果があり, 使用を考慮してよい. ただし, 保険適用外である.

解説: カプサイシンは神経終末に存在するパニロイドレセプター (TRPV1) に結合することにより作用を発揮する¹⁾. カプサイシン外用は C 線維神経終末から神経ペプチド (サブスタンス P, CGRP) の遊離を惹起し, 神経線維から神経ペプチドを枯渇させ, 再蓄積を防ぐことにより神経伝達を抑制, 結果として神経原性炎症を抑制し, 痒みを抑制する. カプサイシン軟膏が慢性痒疹, 特に結節性痒疹に効果があるとの報告は数件認められる²⁾⁻⁴⁾が, Randomized double-blind crossover 法で検討された報告はない. Sonja ら³⁾は 33 例の結節性痒疹患者に 0.025~0.3% のカプサイシン軟膏を, 1 日 4~6 回, 2 週間から 10 カ月治療した結果を報告している (エビデンスレベル V). その結果, 0.05%, 0.075%, 0.1% が最も効果があり, 33 例全例とも皮疹消退後 12 日間以内に痒みが完全に消失し, 皮疹も徐々に改善したと報告している. 著者らはカプサイシン濃度を 0.025% から最大 0.3% まで濃度を上昇させ, 痒みが消失した人数と期間を検討した結果, 33 例のうち, 完全に痒みが消失した人数と期間は 0.025% (3 人, 2~4 mo), 0.05% (8 人, 1.5mo), 0.075% (9 人, 2.8mo), 0.1% (10 人, 6.9mo) であり, 0.025% から効果が認められるものの, 0.05% 濃度が最も痒み抑制効果に適していると考えている. 因みに, 日本では通常 0.025~0.05% が使用されている⁵⁾. しかし, 治療を中止すると 33 例中 16 例で 2 カ月以内に痒みが再発したが, カプサイシンの外用は安全で, 効果的な治療法であると結論している. Reimann ら⁶⁾は結節痒疹を含む 40 症例に外用した結果, 全例で痒みが抑制され, 皮疹も著明に改善したと報告している (エビデンスレベル V). Lee ら⁷⁾は総説にて, カプサイシンは痒みを抑制し, 皮疹の完全な消失をもたらすが, 効果を発揮し続けるには 1 日数回外用することが必要であること, 中止により再

発を来たすことが問題であるとしている. しかし, 結節性痒疹に対して, UV 照射, 凍結療法, ビタミン D3 外用と共に第 2 選択剤として推奨している. Panahi ら⁷⁾はマスタードガスにより生じた慢性痒疹に対して 0.025% カプサイシンクリーム外用と 0.1% ベタメサゾンクリーム外用の investigator-blinded, randomized clinical trial を行っている (エビデンスレベル IV). 両群とも 1 日 2 回, 6 週間外用にて, 痒みと鱗屑, ドライスキンの著明な改善が認められ, 両者の比較では, 0.025% カプサイシン濃度ではベタメサゾンの方が高い痒み抑制効果を示したとしている. 今後, カプサイシンの有効濃度, 長期間の外用効果など更なる臨床試験が必要であるとしている. 結論的には, 結節性痒疹に対してカプサイシンの外用は効果があるが, 効果を発揮するためには 1 日数回 (4~6 回) の外用が必要であり, 外用の中断により高頻度に再発を来たすことから実用化には限度があるかもしれない. カプサイシンの基材については, カプサイシンは疎水性であるため無水エタノール, プロピレングリコール, ポリエチレングリコール 400 などに溶解したのち, 親水軟膏⁵⁾や保湿剤³⁾に混合して使用されている.

文献

- 1) Lee MR, Shumack S: Prurigo nodularis: a review. *Australasian J Dermatol*, 2005; 46: 211-220.
- 2) Tupker RA, Coenraads PJ, van der Meer JB: Treatment of prurigo nodularis, chronic prurigo, neurodermatitis circumscripta with topical capsaicin. *Acta Derm Venereol*, 1992; 72: 463-465. (エビデンスレベル V)
- 3) Steander S, Luger T, Metzke D: Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 471-478 (エビデンスレベル V).
- 4) Bakardzhiev I, Pehlivanov G, Gencheva M: Prurigo nodularis Hyde: topical treatment with capsaicin and bella donna- a case report (Abstract). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003; 17: 47-48. (エビデンスレベル V)
- 5) 日本病院薬剤師会監修, 病院薬局製剤第 6 版, 薬事日報社, 2008; p125, pp161-162.
- 6) Reimann S, Luger T, Metzke D: Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain. *Hautarzt*, 2000; 51: 164-172. (エビデンスレベル V)
- 7) Panahi Y, Davoudi SM, Moharamzad Y, Beiraghdar F, Naghizadeh MM: Coparison of topical capsaicin and betamethasone in the treatment of chronic skin lesions due to sulfur mustard exposure. *Cutaneous Ocular Toxicology*, 2008; 27: 203-211. (エビデンスレベル IV)

⑨ サリドマイドは慢性痒疹に有効か？

推奨度：C1～C2

推奨文：有効性と安全性を検証した十分なエビデンスは存在しない。しかしQOLが著しく損なわれ、他の治療に抵抗性を示す場合に限り、副作用を十分説明し同意を得た上で低容量（50～100mg/日）サリドマイドの使用を考慮してよい。ただし保険適用外である。

解説：1975年にSheskinによって結節性痒疹に対するサリドマイドの著効例が報告されて以来、同様の症例報告が相次いでいる。サリドマイドは多形核白血球の遊走を阻害すること、TNF- α mRNAの分解を促すことでTNF- α 産生を選択的に阻害することによる抗炎症作用¹⁾、また中枢抑制と末梢神経の刺激感覚の減弱による止痒効果が期待される²⁾。Sheskinらは結節性痒疹病変部皮膚に亜鉛と鉄の濃度が上昇しており、サリドマイド（300～400mg/日）の内服はこれらの濃度を正常に近づけるとしている³⁾。しかしその有効性についてのランダム化・非ランダム化比較試験による十分な検討は行われていない。後ろ向き症例集積研究では12例が2～3週間の投与で痒疹改善、数カ月で症状が完全に消失（エビデンスレベルV）⁴⁾、4例が100～300mg/日の投与で1カ月後に改善傾向、4～6カ月後に寛解し、うち2例は3年後も寛解維持したと報告されている（エビデンスレベルV）⁵⁾。サリドマイド200mg/日の内服で痒疹と皮疹の改善が認められたとする報告では、重篤な副作用の出現はなかったとされる（エビデンスレベルV）²⁾⁵⁾。

Johnkeらは結節性痒疹患者22例に対しサリドマイド50～300mg/日を平均して1年間（2週間から5年間まで）投与したところ、投与開始1～2カ月で皮疹の縮小と数の著明な減少を認めたと報告している（エビデンスレベルV）⁶⁾。ところがその内13名（59%）は神経症をはじめとする副作用のために治療を中断されている。他にもサリドマイドを投与された7例の結節性痒疹全例に末梢性感覚ニューロパシーの副作用が生じ、その内3人の神経症状は不可逆性だったとする報告（エビデンスレベルV）⁷⁾や、サリドマイドを投与した結節性痒疹患者の約70%に末梢性ニューロパシーを認めたとする報告もある（エビデンスレベルV）⁸⁾。

このような副作用の出現のリスクは治療期間よりも1日あたりの投与量と関連することから⁹⁾、近年では低用量の内服治療効果の検証が試みられている。Crouchらは5人の結節性痒疹の患者に比較的低用量

（100～200mg/日）のサリドマイドを投与したところ完全寛解は得られず、副作用として2人に末梢性ニューロパシー、1人に糖尿病のコントロール不良が認められたと報告した（エビデンスレベルV）¹⁰⁾。彼らの症例で寛解が得られなかった理由として1日あたりの少ない投与量が影響した可能性が指摘されている¹¹⁾。Lanらは6人の結節性痒疹患者に対して開始用量100mg/日を10日～10週間で投与し、適宜50mg/日に減量し経過をみたところ全例が著明改善し、副作用は2例に鎮静作用を認めるにとどまったと報告した（エビデンスレベルV）¹²⁾。これらの報告から、低用量サリドマイドは少なからず結節性痒疹を改善に向かわせるが、その効果と副作用出現頻度に関しては現時点で統一した見解はないと考えた方がよい。

低用量（100mg/日）サリドマイドとnarrow-band UVB（nb UVB）照射の連続併用療法が効果的に治療効果を得られ副作用は最小限に抑えられたとの報告もある（エビデンスレベルV）¹³⁾。4人の結節性痒疹の患者に対し100mg/日のサリドマイドを平均12週間投与、内服中止と同時にnb UVB照射を開始し、平均8回照射で痒みと皮疹が著明に改善した。

文献

- 1) Wines NY, Cooper AJ, Wines MP: Thalidomide in dermatology, *Australas J Dermatol*, 2002; 43: 229-38, quiz 39-40.
- 2) van den Broek H: Treatment of prurigo nodularis with thalidomide, *Arch Dermatol*, 1980; 116: 571-572.
- 3) Sheskin J, Gorodetzky R, Loewinger E, Weinreb A: In vivo measurements of iron, copper and zinc in the skin of prurigo nodularis patients treated with thalidomide, *Dermatologica*, 1981; 162: 86-90.
- 4) Grosshans E, Illy G: Thalidomide therapy for inflammatory dermatoses, *Int J Dermatol*, 1984; 23: 598-602. (エビデンスレベルV)
- 5) Winkelmann RK, Connolly SM, Doyle JA, Padilha-Goncalves A: Thalidomide treatment of prurigo nodularis, *Acta Derm Venereol*, 1984; 64: 412-7. (エビデンスレベルV)
- 6) Johnke H, Zachariae H: Thalidomide treatment of prurigo nodularis, *Ugeskr Laeger*, 1993; 155: 3028-3030. (エビデンスレベルV)
- 7) Wulff CH, Hoyer H, Asboe-Hansen G, Brodthagen H: Development of polyneuropathy during thalidomide therapy, *Br J Dermatol*, 1985; 112: 475-480. (エビデンスレベルV)
- 8) Stirling DI: Thalidomide and its impact in dermatology, *Semin Cutan Med Surg*, 1998; 17: 231-42. (エビデンスレ

ベル V)

- 9) Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tyring SK: Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects, *Br J Dermatol*, 2005; 153: 254-273. (エビデンスレベル VI)
- 10) Crouch RB, Foley PA, Ng JC, Baker CS: Thalidomide experience of a major Australian teaching hospital, *Australas J Dermatol*, 2002; 43: 278-284. (エビデンスレベル V)
- 11) Lee MR, Shumack S: Prurigo nodularis: a review, *Australas J Dermatol*, 2005; 46: 211-18, quiz 19-20. (エビデンスレベル VI)
- 12) Lan CC, Lin CL, Wu CS, Chai CY, Chen WT, Chen GS: Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patients with low-dose thalidomide, *J Dermatol*, 2007; 34: 237-242. (エビデンスレベル V)
- 13) Ferrandiz C, Carrascosa JM, Just M, Bielsa I, Ribera M: Sequential combined therapy with thalidomide and narrow-band (TL01) UVB in the treatment of prurigo nodularis, *Dermatology* 1997; 195: 359-61. (エビデンスレベル V)

⑩結節性痒疹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：ナルフラフィン塩酸塩が本疾患に有効かどうかを検討した疫学的研究はなくエビデンスが不十分なため推奨されない。ただし、腎障害に伴う透析中の患者における結節性痒疹の痒みに対しては、使用を考慮してよい。

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痒疹の改善 (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⁾。

結節性痒疹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、結節性痒疹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。そのため、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。今後の検討が待たれる。

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: 259-264.
- 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)

⑪抗生剤内服は慢性痒疹に有効か?

推奨度：C2

推奨文：マクロライド系抗生剤であるロキシシロマイシンやクラリスロマイシンには、抗炎症作用や免疫調整作用があり、慢性痒疹の病態を考慮すると臨床的効果が期待される。しかしエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていない。また保険適用外である。

解説：ロキシシロマイシンやクラリスロマイシンなどの 14 員環マクロライドには抗菌作用以外に、抗炎症作用、免疫調整作用などの新規作用がある。マクロライドの標的細胞としては、好中球、表皮角化細胞、Langerhans 細胞、脂腺細胞、神経と多岐に及ぶ。また各細胞を抑制・調整させる機能としても、貪食・遊走、サイトカイン・ケモカイン産生、神経ペプチド産生、角化調整、など種々である¹⁾。痒疹を念頭に置くと、T 細胞の IL-2、IL-4 産生抑制、単球・マクロファージの TNF- α や IL-8 産生抑制、肥満細胞のヒスタミン産生抑制、皮膚樹状細胞の抗原提示能抑制、角化細胞のサイトカイン・神経成長因子の産生抑制、神経のサブスタンス P 発現抑制が治療効果機序となろう²⁾。

これらの作用を期待して、マクロライドを慢性痒疹の治療に応用する試みがなされている。慢性痒疹に対して有効とされるマクロライドは、ロキシシロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン³⁾などが挙げられる。投与量は、ロキシシロマイシンであれば300mg/日、クラリスロマイシンであれば200mg/日を分2で内服する。他の疾患、例えば慢性副鼻腔炎やびまん性汎細気管支炎などの呼吸器疾患では長期にわたり内服することを考慮すると、慢性痒疹のような難治の疾患では数カ月間の投与もありえる。様々な治療が試された症例で、マクロライド投与後、数日から1カ月程度で改善を認めたという報告（エビデンスレベルIV）もある⁴⁾。なお症状改善があれば、減量または中止する。

しかし慢性痒疹に対しての抗生剤内服の有効性については、エビデンスレベルの高い臨床試験は行われておらず、症例報告（エビデンスレベルIV）にとどまる²⁾⁴⁾⁵⁾。このレベルにおいて効果があったとする報告はみられるが、推奨度はC2と判断される。

文 献

- 1) 戸倉新樹：マクロライド、皮膚科診療プラクティス、ニキビ治療の技法、文光堂、2005;132-136。
- 2) 立花隆夫：すぐに役立つ外来皮膚病診療のコツ 慢性よう疹：困ったときに試す治療法、*MB Derma*, 2005; 101: 39-44. (エビデンスレベルV)
- 3) Jorizzo JL, Gatti S, Smith EB: Prurigo: a clinical review, *J Am Acad Dermatol*, 1981; 4: 723-728.
- 4) 岡野星子, 奥中麻起子, 島田英幹, ほか：ロキシシロマイシンによりそう痒の軽減した痒疹の三例. *皮膚の科学*, 2004; 3: 156-159. (エビデンスレベルIV)
- 5) Tamaki K: Antipruritic effect of macrolide antibiotics, *J Dermatol*, 2000; 27: 66-67. (エビデンスレベルIV)

⑫保湿剤の外用は慢性痒疹に有効か？

推奨度：C1

推奨文：保湿剤の単独外用が本疾患に有用であるとのエビデンスはない。しかし、本疾患に対して単にラップをするのみで有効であるとの報告があることから、保湿剤を用いてラップ療法を行えば今後有用性を明らかにできる可能性はある。

解説：保湿剤はモイスチャライザー moisturizer と同意語と考えられ、水分を保持する機能を持つ薬剤（ヘパリノイドや尿素）を配合した製剤を指す。エモリエント（emollient）も同義とみなされる場合があるが、これは物理的に角層内に水分を密封する作用を有する

製剤を指す。ここでは保湿剤イコール moisturizer として話をすすめることにする。その場合、保湿剤単独で結節性痒疹に有用であるとするエビデンスは存在しない。

しかし、慢性痒疹の65～80%にADが存在する¹⁾ことを考えると、現在のところADや一次刺激性皮膚炎に対する本剤の効果을参考にして考える以外になさそうである。例えば、明らかにADにおける皮膚の再燃の防止に保湿剤（尿素軟膏）が有用とのランダム化比較試験の結果が報告²⁾されている（エビデンスレベルII）。この研究ではベタメサゾンクリーム外用3週間で軽快が得られた44名の患者を2群に分け、一方は保湿剤、一方は無治療で30日間経過をみて、再燃までの日数を比較しているが、明らかに保湿剤外用群では再燃が起こりにくいという結果になっている。再燃までの時間は保湿剤外用群が平均180日なのに対し、無治療群では30日であった。一次刺激性皮膚炎に対する効果をみるため、sodium lauryl sulfate (SLS)により皮膚に傷害を与え、それに対して様々な保湿剤の効果をみたコホート研究の報告がある。それによると毎日3回の外用5日間で有用性が確認される³⁾という（エビデンスレベルIV）。

保湿剤の外用に関しては、一般に入浴後の外用が勧められている。これに関して、保湿剤をいつ外用したらよいかの検討（症例対照研究）が、健常人とAD患者各々22名の前腕皮膚を用いて行われ、その結果が報告されている（エビデンスレベルIV）⁴⁾。

この報告では、保湿剤と入浴の関係について検討されており、興味深い結果となっている。保湿剤の単独外用と、入浴単独、入浴直後の外用、入浴後30分しての外用の4つの条件で、角層水分量に与える影響をみている。入浴単独では健常人、ADとも水分量が最も低かったのは当然であるにしても、入浴後に外用するより、いきなり保湿剤を単独使用した方がAD、健常人とも水分量が最も高かったのは意外な結果であった。これは前腕だけを10分間お湯に浸けるという入浴法自体に問題があった可能性があるが、さらに検討すべき問題と思われる。

保湿剤をどのように外用したら最も効果的かという検討は全くなされていないが、痒疹に対し単に4週間ラップするだけで皮膚が軽快するとともに、神経線維の延長もみられなくなるという報告¹⁾がある。経験的にも保湿剤を用いてラップ療法を行えば、さらに著明な効果が得られるはずであり、今後検討すべきではない

かと考える。

文献

- 1) Wallengren J: Prurigo: diagnosis and management, *Am J Clin Dermatol*, 2004; 5: 85-95. (エビデンスレベル V)
- 2) Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F, et al: Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial, *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 1267-1272. (エビデンスレベル II)
- 3) Yokota M, Maibach HI: Moisturizer effect on irritant dermatitis. an overview, *Contact Dermatitis*, 2006; 55: 65-72. (エビデンスレベル IV)
- 4) Chiang C, Eichenfield LF: Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis, *Pediat Dermatol*, 2009; 26: 273-278. (エビデンスレベル IV)

⑬ 漢方薬は慢性痒疹に有効か？

推奨度：C1

推奨文：本症が極めて難治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：慢性痒疹または亜急性性痒疹における漢方薬の治療効果に関する報告はエビデンスレベルとしてはV以下であり、ほとんどが症例報告ないし症例集積研究である。大柴胡湯加減¹⁾、黄連解毒湯^{2)~4)}、四物湯²⁾、補中益気湯³⁾、温清飲⁵⁾、柴苓湯⁶⁾、越婢加朮湯⁷⁾などによる治療が有効であった例が報告されている。

文献

- 1) 田原英一, 新谷卓弘, 中尾紀久世, 森山健三: 大柴胡湯加減が奏効した結節性痒疹の1例, 漢方の臨床, 2007; 54: 1107-1110. (エビデンスレベル V)
- 2) 手塚匡哉: 亜急性単純性痒疹に対する四物湯と黄連解毒湯の使用経験, 新薬と臨床, 2005; 54: 749-753. (エビデンスレベル V)
- 3) 手塚匡哉: Bednar's アфтаを合併した多形慢性痒疹の女性例に対する補中益気湯と黄連解毒湯の使用経験, 漢方研究, 2004; 388: 15-17. (エビデンスレベル V)
- 4) 水島宣昭: 多形慢性痒疹に奏効した黄連解毒湯, 老化と疾患, 1995; 8: 1649-1651. (エビデンスレベル V)
- 5) 手塚匡哉: 痒疹に対する温清飲の使用経験, 漢方研究, 2003; 383: 14-16. (エビデンスレベル V)
- 6) 田中哲二: 月経時に増悪する難治性全身性痒疹に柴苓湯が著効した1例, *Progress in Medicine*, 2000; 20: 2275-2277. (エビデンスレベル V)
- 7) 三田哲郎, 安江厚子: 汎発性皮膚そう痒症に対する越婢加朮湯の使用経験, 漢方診療, 1987; 6: 41-44. (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・皮膚痒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。	

V. 班会議プログラム

アトピー性皮膚炎の難治性皮膚病変の病態解析と病態に基づいたピンポイント
な新規治療の開発研究班

第1回班会議

会 場：東京ステーションコンファレンス 4階 401号室

日 時：2012年5月26日（土曜日）14時00分より

出席予定者：横関博雄、佐藤貴浩、片山一朗、戸倉新樹、烏山 一、安東嗣修、
中島沙恵子（宮地良樹代理）

【議 題】

- 1、委員長、各委員紹介
- 2、アトピー性皮膚炎の病変別ガイドライン作成と新規治療班の説明（横関）
- 3、アトピー性皮膚炎の難治性病変である痒疹病変、顔面紅斑、紅皮症など病変ごとの
発症頻度、診療ガイドライン作成（横関）
- 4、アトピー性皮膚炎難治性病変の新規治療法：痒疹病変（烏山、横関、佐藤、戸倉、安
東）、顔面病変（横関、佐藤、片山、室田、金田）、紅皮症病変
- 5、各個研究（各班員1分程度で発表）

アトピー性皮膚炎の難治性皮膚病変の病態解析と病態に基づいたピンポイントな新規治療の開発研究班

第1回班会議 議事録

会 場：東京ステーションコンファレンス 4階 401号室

日 時：2012年5月26日（土曜日）14時00分より

出席者：横関博雄、佐藤貴浩、片山一朗、戸倉新樹、鳥山 一、安東嗣修、中島沙恵子（宮地良樹代理）

・疫学調査、診療ガイドライン作成(平成24年)

重症型アトピー性皮膚炎における難治性皮膚病変（痒疹、紅皮症、顔面紅斑）などの発症頻度及び難治性皮膚病変の診療ガイドラインを作成して適切な標準的治療法の確立を目指す。

・アトピー性皮膚炎の難治性皮膚病変の既存治療法の効果の検証

難治性皮膚病変である痒疹、顔面紅斑、紅皮症に対する各種既存の治療法をEBMレベルの高い臨床研究として行う

・今年度の研究班の研究目的

- ・アトピー性皮膚炎の病型（外因性、内因性）と皮膚症状の関連性に関するアンケート調査
- ・ADに対する新規治療法の臨床研究（抗NGF抗体、TRPV1 antagonist：アボット）（山口研究協力者）
- ・結節性痒疹の臨床研究（京都大、大阪大学、医科歯科大学）：ヒルドイドクリームの外用密封療法

・各個研究

- ・横関 痒疹モデルマウス作成、機所の解析と各種薬剤の効果判定
- ・安東 自然発症アトピー性皮膚炎マウスにおける①自発的搔痒反応への好塩基球除去抗体の効果、②皮膚内好塩基球の分布、③好塩基球遊走因子と痒みの関係
- ・片山 Artemin を抑制する薬剤の検討、NGF との関係について
- ・戸倉 アトピー性皮膚炎とコレシストキニン(CCK)・痒疹との関連について、アトピー性皮膚炎の CCK 測定、各疾患の組織での CCK 染色、各細胞における CCK2R の発現
- ・中島(宮地) アトピー性皮膚炎における IL-17A の果たす役割の検討

■事務連絡■

次回アレルギー研究班会議班会議

平成24年12月14日金曜日 14時～16時

東京医科歯科大学 M&D タワー（予定）