2021 年 11 月 15 日放送

「第 37 回日本臨床皮膚科医会　④

シンポジウム１３－１　難治なかゆみの退治法」

防衛医科大学校　皮膚科
講師　端本　宇志

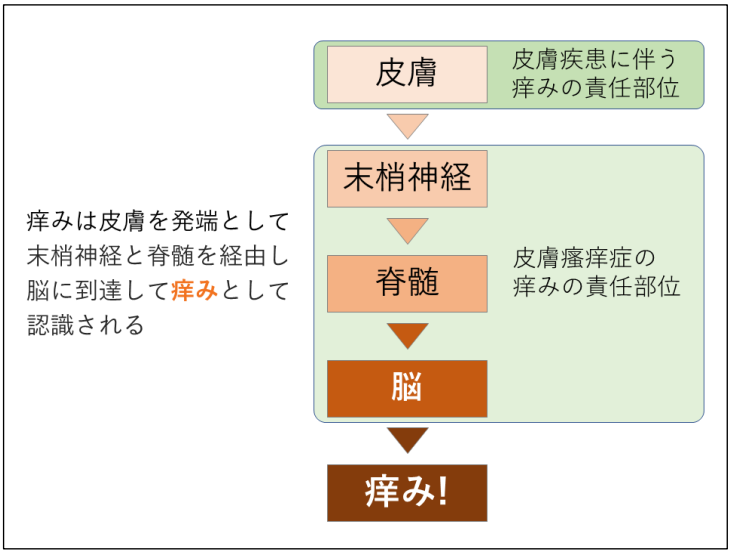
はじめに

本日は日常診療に手こずる痒みの対処法をお話しいたします。

痒みは「引っ掻きたい、という衝動を催す不快な感覚」と定義され、皮膚科診療で頻出の症状です。原因となる皮膚疾患を確認して治療するとともに、ステロイド薬の外用や抗ヒスタミン薬の内服を処方して痒みを治療することが多いと思います。しかしながら、なかなかスッキリと治らない、と感じることも多くあります。

痒みはなぜ生じる？

そもそも、痒みはどのようにして生じるのでしょうか？　皮膚において、アレルギー炎症や虫刺されなどの「痒みイベント」が生じると、起痒物質、あるいは痒みメディエータと呼ばれる物質が、末梢神経上の受容体を刺激し、痒み情報が脊髄に伝達されます。伝達された痒み情報は、脊髄内の複雑な神経回路で処理されて、脊髄中を上行して脳に到達し、痒みとして認識されます。



起痒物質として現在までに多数の物質が報告されていますが、実臨床ではヒスタミンか、ヒスタミンではないか、が重要です。

痒みの分類	カテゴリー	起痒物質
ヒスタミン性痒み	アミン	ヒスタミン
非ヒスタミン性痒み	アミン	セロトニン
	神経ペプチド	サブスタンスP
		エンドセリン
		オピオイド
	プロテアーゼ	カリクレイン
		トリプターゼ
		トリプシン
		カテプシンS
		外因性プロテアーゼ
	脂質メディエータ	血小板活性因子
		リゾフォスファチジン酸
	サイトカイン・ケモカイン	IL-4
		IL-13
		IL-31
		TSLP
	Mrgprアゴニスト	クロロキン
		ビリルビン
	その他	ペリオスチン
		胆汁酸

端本宇志　皮膚病診療 43(6) pp498-503を引用・改変

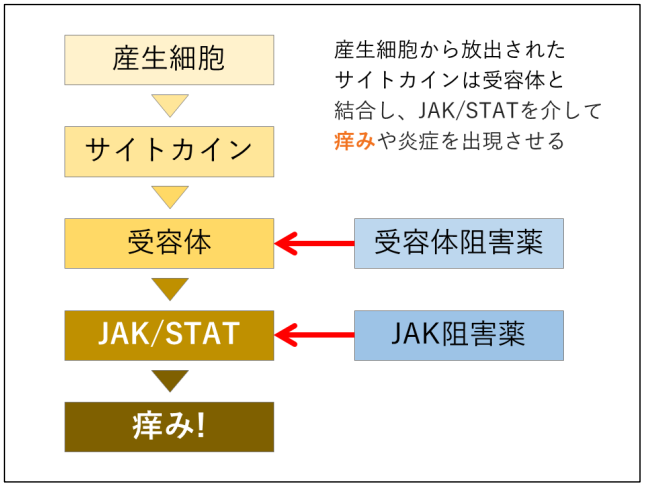
ヒスタミンは古典的な起痒物質です。ヒスタミンを皮内に投与すると、局所の発赤、浮腫、周囲の潮紅、という Lewis の三重反応とともに、痒みが出現します。これは急性蕁麻疹に見られる症状であり、ヒスタミンは急性蕁麻疹の痒みに深く関わっていることがわかります。抗ヒスタミン薬はヒスタミン受容体のうち、痒みにかかわる H1 受容体を阻害することにより、急性蕁麻疹やヒスタミンの関与した痒みを改善させます。

しかしながら、抗ヒスタミン薬のみでは、急性蕁麻疹以外の皮膚疾患の痒みを改善させることは困難です。例えば、アトピー性皮膚炎では、抗ヒスタミン薬のみでは、痒みはほとんど改善しません。これはすなわち、起痒物質として、ヒスタミン以外の物質が関与していることを示唆します。

ヒスタミン以外の起痒物質として多数のものが知られており、しかも、疾患によりそれぞれ異なります。例えば、アトピー性皮膚炎では、アレルギー炎症に関わる IL-4 や IL-13、IL-31 というサイトカインが痒みをもたらしている、と報告されています。

サイトカインと痒み

サイトカインは産生細胞から放出された後、標的細胞上の受容体に結合し、ヤーヌスカイネース（JAK）や STAT といった物質を活性化します。活性化された JAK や STAT は細胞の核内に移行し、痒み情報を伝達したり、炎症を惹起します。



アトピー性皮膚炎では、IL-4 や IL-13 の受容体を阻害する dupilumab という薬が用いられています。この薬剤は IL-4 や IL-13 のシグナル伝達を特異的に

阻害しますが、皮膚症状を改善するよりも早くに痒みを抑えることから、サイトカインが痒みに直接関わっている、ということがわかります。

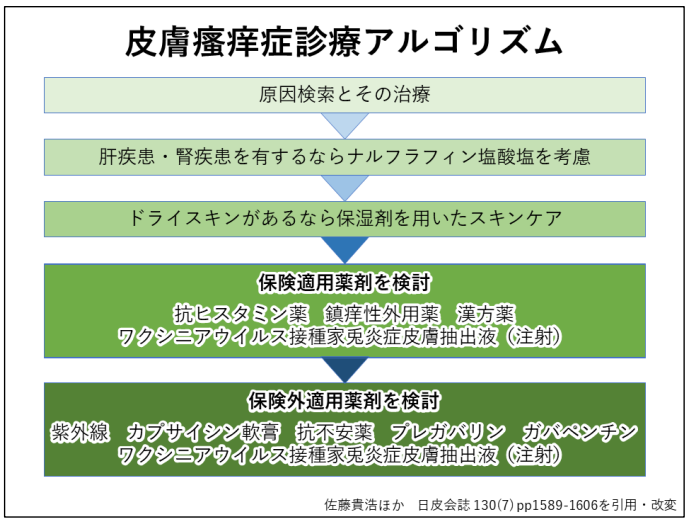
ごく最近では、JAK 阻害薬の外用や内服がアトピー性皮膚炎の治療に使用されています。これらも皮膚症状とともに痒みをよく抑えます。さらに、旧来からよく用いられているステロイド薬や免疫抑制剤は、これらの伝達経路をすべて抑制します。

いずれも痒みの治療効果は高いのですが、とくに JAK 阻害薬や免疫抑制剤、ステロイド薬の全身投与は、炎症反応全般を抑えてしまうため、感染症などの副作用に注意が必要です。

もちろん、皮膚疾患に伴う痒みの一番の治療は、皮膚疾患そのものを改善させることです。その患者さんの病態を把握し、適切に皮膚病を治療することが重要であることは言うまでもありません。

皮膚瘙痒症

さて、痒みは皮膚疾患に伴って出現することが多いのですが、原因となる皮膚病変を伴わずに痒みが出現することも多く経験されます。このような状態を「皮膚瘙痒症」と呼んでいます。2020 年に、「皮膚瘙痒症診療ガイドライン 2020」が出版されました。このガイドラインには、皮膚瘙痒症の診療と治療のアルゴリズムが記載されています。このアルゴリズムは、皮膚瘙痒症のみならず、皮膚疾患に伴う難治な痒みの対処としても有用であります。



皮膚瘙痒症の診療アルゴリズム

痒みは最初にお話ししました通り、皮膚から末梢神経を経て、脊髄、脳、の順で情報が伝達されます。皮膚に異常がなくとも、内臓疾患や神経疾患により末梢神経、脊髄、脳のいずれかに異常や刺激が加われば、痒みが出現することは理解しやすいと思います。

皮膚瘙痒症、あるいは難治な痒みの対応として、一番に大事なことは、基礎疾患の有無の確認です。痒みをきたす内臓疾患として、胆汁うっ滞、腎機能障害、内分泌・代謝疾患、骨髄増殖性

痒みをきたす内臓疾患

腎疾患	慢性腎不全、血液透析など
胆汁うっ滞性疾患	原発性胆汁性胆管炎、肝硬変、慢性肝炎など
内分泌・代謝疾患	糖尿病、甲状腺機能亢進症など
血液疾患	骨髄増殖性疾患、リンパ腫など
悪性腫瘍	内臓悪性腫瘍など
神経疾患	多発性硬化症、脳血管疾患、末梢神経障害など
精神障害・心因性	寄生虫妄想、神経症、心因性など
その他	AIDS、寄生虫疾患など

佐藤貴浩ほか　日皮会誌 130(7) pp1589-1606を引用・改変

疾患やリンパ腫などの血液疾患が挙げられます。これらの原疾患の治療により、痒みは改善します。

また、胆汁うっ滞や腎機能障害に伴う痒みの原因の一つとして、内因性オピオイドの不均衡が知られています。これらを是正する薬剤にナルフラフィン塩酸塩（レミッチ®）があります。

他に、薬剤性や末梢神経障害に伴う痒みにも注意が必要です。痒みを引き起こす薬剤はオピオイドだけではなく心血管作動薬や抗菌薬など多岐にわたります。薬剤性の痒みの場合には、薬剤の中止・代替が一番の治療になります。

痒みをきたす薬剤

オピオイド	モルヒネ、ヘロイン、コデイン、コカイン
中心系作動薬	ベンゾジアゼピン系、メプロバメート、カルバマゼピン、イミプラン、バルビタール系
抗マラリア薬	クロロキン
消炎鎮痛薬	フェノプロフェン、アスピリン、他のNSAIDsなど
化学療法薬	ブレオマイシン
心血管作動薬	カプトリル、エナラプリル、クロニジン、アミオダロン、ドブタミン、キニジン、ジギタリス製剤
利尿薬	フロセミド、ヒドロクロロチアジド
抗菌薬	βラクタム系抗生物質、リファンピシン、ポリミキシンB
ホルモン剤	プロゲステロン、エストロゲン、経口避妊薬、デキサメサゾン
その他	ヒドロキシエチルスターチ、エトレチナート

佐藤貴浩ほか　日皮会誌 130(7) pp1589-1606を引用・改変

痒みの主たる原因となる皮膚症状がなく、部位が限局している痒みの場合には、末梢神経障害に由来する痒みも考えなくてはいけません。神経根症状や椎間板ヘルニアなどにより末梢神経が圧迫されると、感覚異常が生じて痒みが出現することがあります。頚椎レベルでの異常は、上腕伸側に痒みが好発する brachioradial pruritus、上部胸椎レベルでの異常は、上背部に痒みが好発する notalgia paresthetica と呼ばれる痒みが出現します。この病態には、整形外科的な治療とともに、後で述べるガバペンチノイドや抗不安薬・抗うつ薬が効果を示します。

次に、ドライスキンがないかどうかの確認も重要です。保湿剤によりドライスキンを治療することで、痒みが改善する症例も多く経験します。

これらを踏まえた上で、痒みを抑える更なる治療を行うわけですが、ガイドラインに記載の治療法は保険適用外のものもあり、注意が必要です。

皮膚瘙痒症に保険適用がある治療薬として、抗ヒスタミン薬、鎮痒性外用薬、漢方薬、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物注射液が挙げられます。抗ヒスタミン薬については、その作用機序を踏まえても、効果が十分でない可能性を念頭におく必要があります。

保険適用外の薬剤・治療法として、紫外線療法、抗不安薬・抗うつ薬、プレガバリン・ミロガバリンなどのガバペンチノイド、などが挙げられています。ガバペンチノイドや抗不安薬・抗うつ薬は、神経の伝達を阻害し、過剰な活動を抑える作用があります。帯状疱疹後神経痛を適用にもつ抗うつ薬やガバペンチノイドもあり、我々皮膚科医でも使用しやすい薬剤もあります。興味深いことに、神経障害に伴う痒みだけではなく、皮膚疾患に伴

う痒みにも有効だ、という報告が主に海外からなされています。保険適用に気をつけて使用すれば、有用な治療となります。

おわりに

まとめますと、皮膚疾患に由来する痒みであれば、ステロイド薬や抗ヒスタミン薬で皮膚疾患を治療するとともに、免疫抑制薬やJAK阻害薬、生物学的製剤の使用を考慮します。効果がなければ、基礎疾患がないか診断を見直し、追加補助療法として保険適用に気をつけながら抗不安薬・抗うつ薬やガバペンチノイドなどを検討します。これにより、難治な痒みを退治することができる、と考えます。