

マルホ皮膚科セミナー

2016年5月12日放送

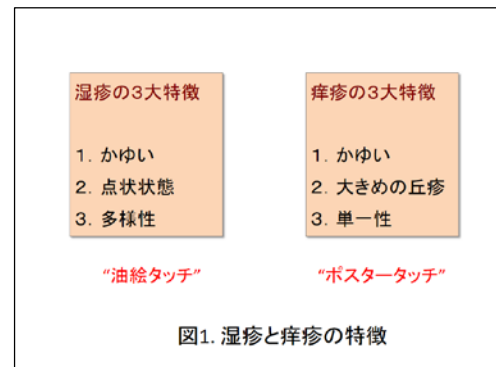
「第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会②

教育講演1 痒疹：便利だが曖昧な診断名と治療抵抗性」

浜松医科大学 皮膚科
教授 戸倉 新樹

はじめに

痒疹の形態的特徴は丘疹です。湿疹の3大特徴が、1)かゆみ、2)点状状態、3)多様性、であるならば、痒疹の3大特徴は、1)かゆみ、2)大きめの丘疹、3)単一性、です。すなわち湿疹が、丘疹、小水疱、鱗屑、痂皮などの要素を混然一体として示しているのに対し、痒疹はほぼ丘疹のみです。それぞれの丘疹がほぼ等間隔に配置するのが痒疹らしい臨床像です。いわば湿疹は油絵タッチ、痒疹はポスタータッチです(図1)。



痒疹の症状的な特徴は痒いことです。痒疹については痒みか皮疹出現が先かという議論が歴史的にありました。どちらが正しいかという結論は下し難いのですが、痒くて搔かないと痒疹はできないという意見をもっている皮膚科医は多いはずで、それほど搔くという行為が痒疹の皮疹形成に重要な意味をもっています。

痒疹の分類

痒疹は日常診療で頻繁に使う用語でありながら、その定義は漠然とした印象があります。また分類も一様ではありません。もちろん痒疹は病名そのものとして使われますが、皮疹の形状を表す用語としても使われます。例えば「アトピー性皮膚炎にみられる痒疹」などという言い方もします。

色素性痒疹など概念が明確な特殊型を除けば、痒疹は、急性、亜急性、慢性、結節性に分けられます（表1）。急性痒疹は虫刺症だとすれば、残り3つが本質的な痒疹となります。診断上、結節性痒疹のコンセンサスは得られていますが、亜急性痒疹と慢性痒疹の定義は皮膚科医の間で温度差があります。痒疹という言葉は便利だと思いながらも、曖昧なイメージをもっている皮膚科医はかなりおり、一抹の不安を抱えながら使っているのは、この亜急性痒疹と慢性痒疹です。

痒疹の種類	特徴
急性痒疹	急性に起こる痒疹。実際は虫刺症。小児に出現すれば、小児ストロフルス。
亜急性痒疹	慢性の経過。均一の大きめの丘疹でほぼ等間隔。最も痒疹らしい痒疹。
慢性痒疹	慢性の経過。典型的には多形慢性痒疹で、股周囲に多様性のある小型の丘疹。
結節性痒疹	慢性の経過。大型の結節性の硬い丘疹。

痒疹の定義に共通認識を得ようとするのは、インターナショナルな規模では至難と言わざるを得ません。例えばドイツ、フランス、米国の認識にはかなりの隔たりがあります。欧州や日本は痒疹について思い入れを持っていますが、米国は結節性痒疹など特殊型に限ってのみ痒疹という言葉を使う気配が感じられます。

亜急性痒疹はその名前とは異なり、慢性の経過を示します。亜急性痒疹は、均一の大きめの丘疹がほぼ等間隔に並び、最も痒疹らしい痒疹といえます（図2）。ここで言う亜急性痒疹を慢性痒疹と診断している皮膚科医は多いと思います。亜急性、慢性という言葉は経過ではなく、むしろ特定の皮疹形態と関わる語と理解していただきたいと思えます。亜急性痒疹は、自家感作性皮膚炎と移行することもあります。自家感作性皮膚炎は、貨幣状湿疹から進行して多発の病変をみたものです。これが慢性化すると個々の皮疹が凝集したようになり、亜急性痒疹ができあがります。



図2. 亜急性痒疹

慢性痒疹は文字通り慢性の経過を示します。典型的には多形慢性痒疹の形をとり、腹部周囲に比較的多様性があるが、痒疹にしては小型の丘疹を形成します。従って慢性痒疹の丘疹はむしろ亜急性痒疹より小さいと言ってよいでしょう。丘疹が湿疹と似た形で擦れる部位を中心に現れるのが慢性痒疹です。言ってみれば慢性痒疹は湿疹とされていることも多く、両者の境界を線引きするのは困難となります。米国では多形慢性痒疹という言葉は使わず、湿疹性病変に含められていると考えられます。慢性痒疹は蕁麻疹体質の人に多くみられます。腹部は締め付けられるところであり、膨疹の反応から搔破して慢性痒疹になります。



図3. 結節性痒疹

結節性痒疹は、文字通り丘疹というより結節となった大型の痒疹です（図3）。搔破がこの結節を作りあげた訳で、搔きやすい下腿や前腕に好発しま

す。亜急性痒疹がより頑固に慢性に起こったものと解することもできます。

痒疹での T 細胞とサイトカイン

痒疹の病態には、T 細胞とその産生するサイトカインに特徴があります。ここで言う痒疹は亜急性痒疹、慢性痒疹、結節性痒疹です。痒疹は炎症と同時に表皮角化細胞の増殖性変化がみられる疾患です。

痒疹の小結節を 1 個皮膚生検します。そうしてサイトカインの発現を調べると、健常者の皮膚にも発現する IFN- γ 、IL-2、IL-10 に加えて、IL-4 と IL-5 の発現も認められます¹⁾。このことは痒疹病変には特徴的に Th2 細胞が浸潤していることを示唆しています。痒疹の形成にとって Th2 細胞が重要であることを裏付ける傍証はいくつかあります。例えば、痒疹がある部位に溶血性連鎖球菌による丹毒が発症すると、痒疹病変が消失することがあります。痒疹において溶連菌感染が Th1 変調を誘導させ、皮疹が改善したと考えられます。また Th1 サイトカインである IFN- γ の投与は Th2 細胞を抑制し、痒疹に対して治療効果を示します。

加えて痒疹では、IL-4 に加えて IL-31 も高発現しています²⁾。IL-31 は「かゆみサイトカイン」として知られ、その産生細胞は Th2 細胞です。乾癬で Th17 細胞由来のサイトカインである IL-17 と IL-22 が高発現していることはよく知られていますが³⁾、痒疹でも発現しており²⁾、表皮が肥厚することを促すと考えられます。

以上の知見は、痒疹は Th2 細胞と Th17 細胞が浸潤し、IL-31 が痒疹を促し、IL-17 と IL-22 が角化細胞増殖を促進させ、痒疹病変を形成することを示唆しています (表 2)。

このように痒疹は Th2 細胞と Th17 細胞が病変形成に関わると考えられます (表 1)。加えて、好塩基球⁴⁾、好酸球、肥満細胞、線維芽細胞など真皮の細胞の動態も注目されています。過去の観察では、サブスタンス P 陽性神経の数が真皮で増加すると言った神経に関する報告もあります。さらには、精神心理学的な要素も病態に絡みます⁵⁾。

痒疹の治療

痒疹の治療についてお話しします。痒疹は難治です。保険適用の無い治療も含めて、1) 外用・内服ステロイド、2) ビタミン D3 外用、3) 抗ヒスタミン薬内服、4) シクロスポリン内服、5) 光線療法、6) 液体窒素凍結療法、7) ロキシシロマイシン内服、等々いろいろな治療が行われています (表 3)。この他試験的に

表2. 痒疹とサイトカイン

痒疹の特徴	推定される高発現サイトカイン
Th2 病	IL-4, IL-5, (IL-17)
表皮肥厚	IL-22, (IL-17)
かゆみ	IL-31

表3. 痒疹の治療

1. 外用・内服ステロイド
2. ビタミンD3外用
3. シクロスポリン内服
4. 抗ヒスタミン薬
5. 光線療法
6. 液体窒素凍結療法
7. ロキシシロマイシン内服

われたものもいくつかあります。

ステロイド外用はごく一般的な治療です。とくにテープ剤による ODT は、古典的ですが未だによく行われます。しっかりやれば掻破を避けることもでき、かなりな効果を上げることが出来ます。

活性型ビタミン D3 外用も、保険適用はありませんが効果的である場合があります⁶⁾。一般に T 細胞サブセットからみた治療薬には、1) Th1 病に効く治療、2) Th2 病に効く治療、3) Th17 病に効く治療、4) 制御性 T 細胞 (Treg) / Th2 誘導治療、に分けることが可能です (表 4)。活性型ビタミン D3 は、Th17 細胞と Treg 細胞のバランスを Treg 細胞側に偏重させますので、乾癬のみならず痒疹にも効果を発揮する可能性があります。

1. Th1病に効く治療	ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、 光線療法、IL-10
2. Th2病に効く治療	ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、 光線療法、IFN- γ 、抗CCR4抗体(Tregも)、IPD、 補中益気湯
3. Th17病に効く治療	TNF- α 阻害薬、抗IL-23抗体、抗IL-17抗体、抗IL-17R抗体、 シクロスポリン、ステロイド、 ビタミンD3
4. Treg/Th2 誘導治療	ビタミンD3

抗ヒスタミン薬も高頻度に痒疹の治療に使われます。抗ヒスタミン薬には、抗アレルギー作用 (あるいは新規作用) と呼ばれる作用があり、T 細胞、肥満細胞、樹状細胞、角化細胞に働いて総合的に効くと考えられます。

シクロスポリン内服も効果を発揮しますが、保険適用がありません。アトピー性皮膚炎でしばしば痒疹の出現を見ますが、こうした状態では適用から言っても有用な治療です。ロキソマイシンなどマクロライドも免疫調整作用があるために、痒疹に用いられることがあります。保険適用のことを考えますと、とくに病巣感染が疑われる例にはいいと思います。

液体窒素凍結療法は、以前よりしばしば用いられる治療です。最近、この治療により樹状細胞を中心とする免疫が賦活化されることが明らかとなりました⁷⁾。

おわりに

痒疹は掻くからできるのか、できてから痒くなるのかという古典的な命題は、今もその病態を考える上で生き続けています。一種の Köbner 現象が点状に多中心性に起こることの意味合いは痒疹の本質であり、その生起に T 細胞を中心とする免疫担当細胞が関わっています。ここを突破口に痒疹を解き明かすことが重要と考えられます。

文献

1) Tokura Y, Yagi H, Hanaoka K, et al: Subacute and chronic prurigo effectively treated with recombinant interferon- γ : implications for participation of Th2 cells in the pathogenesis of prurigo. Acta Derm Venereol 77: 231-234, 1997.

2) 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.

3) Tokura Y, Mori T, Hino R: Psoriasis and other Th17-mediated skin disease. J UOEH 32: 317-328, 2010.

4) Ito Y, Satoh T, Takayama K, et al. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. Allergy. 66:1107-1113, 2011.

5) Raap U, Günther C. Psychosomatic aspects of prurigo nodularis. Hautarzt 65:691-696, 2014.

6) Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K.
Topical vitamin D3 (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo.
Br J Dermatol. 1996;135:237-40.

7) Kasuya A, Ohta I, Tokura Y: Structural and immunological effects of skin cryoablation in a mouse model. PLoS One 10: e0123906, 2015.