

小児科診療 UP-to-DATE

2024年1月16日放送

かゆみのメカニズムと治療法

順天堂大学大学院 環境医学研究所

特任教授 高森 建二

かゆみは皮膚および結膜などの粘膜に認められる感覚で、搔破したいという欲望を起こさせる不快な感覚と定義されています。その生物学的意義は、外部異物の侵入から体を守る自己防衛反応であり、からだの異常を知らせる警告反応でもあると考えられています。従来かゆみの主体はヒスタミンであると考えられ、抗ヒスタミン薬が治療として用いられてきましたが、抗ヒスタミン薬などの既存治療が効果を示さない難治性かゆみが明らかになり、メカニズムの解明が急がれています。抗ヒスタミン薬などが効かない難治性かゆみは、患者のQOLを著しく傷害し、集中力低下による勉強・労働意欲の低下を来し、社会全体の生産性を低下させる結果、大きな社会経済の損失をもたらすことが問題となっています。本日は痒みを引き起こす痒みメディエーターを中心にかゆみのメカニズムについてお話いたします。

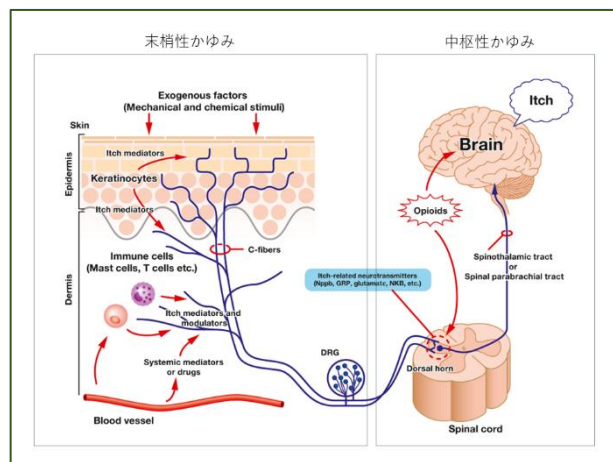
かゆみの研究

1950年代、アメリカのShellyとArthurは熱帯植物のとげを用いて表皮と稜皮の境界部位にかゆみを認識するかゆみレセプターが存在すること、この部位の直下には細い神経線維であるC線維が豊富に存在していることを発見、かゆみ研究の発端となりました。スウェーデンのWahlgrenはかゆみメディエーターの候補物質を自分の皮内に注射し、それらが起痒作用を有するか否かを検討しています。その後、動物を用いる痒みの評価系や動物モデルが日本のKuraishiらにより開発され、痒みの基礎的研究が飛躍的にすすみ、かゆみメディエーターやモデュレーターが同定されるに至りました。1977年、ドイツのMartin Shemelzらはヒスタミンには応答するが、機械的刺激に応答しない神経を発見、かゆみ特異的C線維が存在することを報告しました。2007年、Yan Gan Sunらは脊髄後角において、Gastrin-放出ペプチドが痒み感覚のみを伝達することを発見しました。2015年Tsudaらによる痒み増強に関与する脊髄グリア細胞の発見、Takamori、Tominaga

らのかゆみへのミクログリアの関与の発見などによりかゆみの分子生物学的研究が急速に進展しました。また、痒みと痛みの行動が同一個体で区別できるCheek injectionモデルが開発され、痒みと痛みが異なった感覚で、それぞれ独立した神経を伝達されることが明らかになりました。

かゆみの経路

かゆみは発現経路により末梢性かゆみと中枢性かゆみに大別されます。末梢性かゆみは表皮-真皮境界部に分布する感覚神経線維、特にC線維神経終末が温熱などの物理的刺激やヒスタミンなどの化学的刺激により活性化され、後根神経節、脊髄後角、脊髄視床路を介して脳の碗防核に伝達されることにより生じるかゆみです。中枢性かゆみは脳や脊髄に発現するオピオイドペプチドと受容体により発現、制御される痒みです。オピオイドペプチドは神経線維に存在するオピオイドが μ 、 κ 、 δ 、ノシセプチンなどのレセプターに結合することにより作用を発揮します。 μ -レセプターには β -エンドルフィンが、 κ -レセプターにはダイノルフィンが、 δ -レセプターにはエンケファリンが親和性を有しています。これらのうち、痒みに関係しているのは μ -オピオイド系と κ -オピオイド系です。 β -エンドルフィン μ -レセプターに結合してかゆみを誘発しますが、ダイノルフィンは κ -レセプターに結合してかゆみを抑制します。すなわち、 μ -オピオイド系が κ オピオイド系より優位であればかゆみが誘発され、逆に κ オピオイド系が優位であればかゆみが抑制されることになります。抗ヒスタミン薬が効かない痒みにはこの中枢性機序の関与が推定されています。



かゆみの誘発因子・受容体

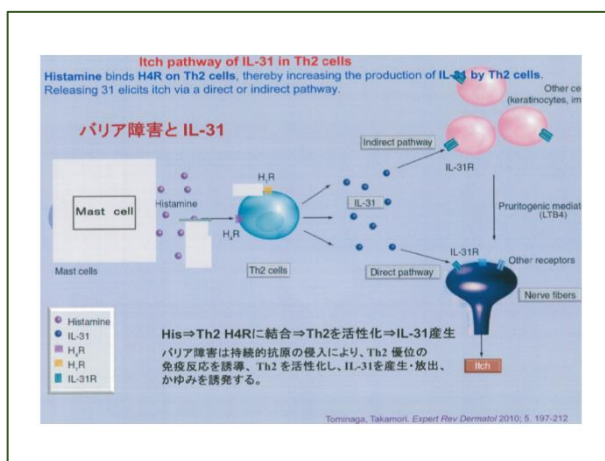
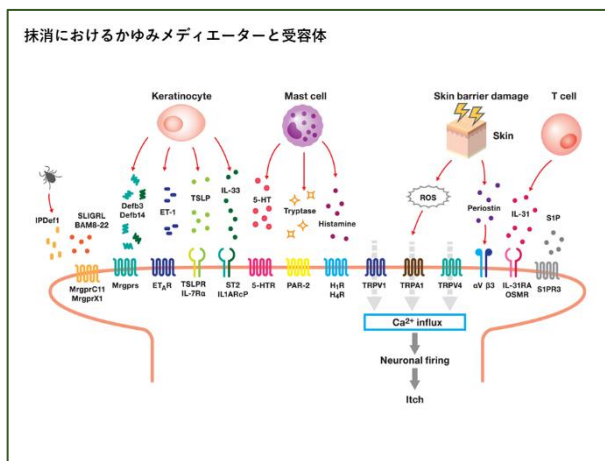
次にかゆみ誘発因子とその受容体について説明いたします。ヒスタミンはかゆみを引き起こすことが古くから知られている物質で、それゆえ、臨床ではかゆみ治療薬の第一選択薬として抗ヒスタミン薬、H1受容体拮抗薬が使用されています。しかし、抗ヒスタミン薬単独で完全にかゆみを止めることのできる病気は蕁麻疹以外には殆どなく、アトピー性皮膚炎などの慢性の痒みに対しては抗ヒスタミン薬が効かないことが多いのが実情です。ヒスタミンはマスト細胞から産生され、運動、発汗、薬剤、ストレスなどの種々の刺激により細胞外に放出され、神経終末に存在するH1リセプターに結合してかゆみを誘発します。紫外線照射や石鹸に含まれる界面活性剤などの刺激により、セラチ

抹消におけるかゆみメディエーターおよびそれらの受容体、チャネル		
	かゆみメディエーター	受容体およびチャネル
アミン	ヒスタミン	H1R, H4R, TRPV1
	5-HT	5-HT2A, 5-HT7, TRPA1, TRPV4
	SLIGRL	PAR-2, MrgprC11
プロテアーゼ (テラーリガンド含む)	AVPGKF	PAR-4
	トリプターゼ	PAR-2
	mucunain	PAR-2, PAR-4
	kalikrein 5, 7, 14	PAR-2
ペプチド	calthosin S	PAR-2, PAR-4, MrgprC11
	サブスタンスP	NK1R, MrgprA1
	エンドルフィン-1	ETA receptor
脂質メディエーター	α -MSH	MC1R, MCSR
	PAF	PAF receptor
	LPA	LPA5, TRPA1
	LTB4	BLT1 receptor, TRPV1, TRPA1
サイトカイン	TXA2	TP receptor
	IL2-HETE	BLT2 receptor
	IL-31	IL-31RA, OSMR, TRPV1, TRPA1
	IL-33	IL-1RAcP/ST2
Mrgprアゴニスト	TSLP	TSLPR(in complex with IL-7R α), TRPA1
	CXCL10(IP-10)	CXCR3
	クロキチン	MrgorX1(human), MrgprA3(mouse), TRPA1
その他	BAM8-22	MrgorX1(human), MrgprC11(mouse), TRPA1
	β -アミン	MrgprD
	胆汁酸	TGR5(mouse), MrgprX4(human), TRPA1
その他	ロイコトリエン	MrgprA1(mouse), MrgprX4(human)
	perioestin	integrin receptor α v β 3, TRPV1, TRPA1
	Poly(I:C)	TLR3
	impuimod	TLR7
oxidative stress, miR-711	TRPA1	

ノサイトからもヒスタミンが遊離されます。マスト細胞やケラチノサイトから遊離したヒスタミンは、知覚神経線維に発現するH1レセプターに結合すると、TRPV1チャネルを介してCaの流入が起こり、神経の興奮が引き起こされます。この神経の興奮が脳に伝わりかゆみが認識されるのです。

ヒスタミン以外の痒みを起こす物質としては、アミン類のセロトニン、トリプターゼなどのプロテアーゼ、サブスタンスPなどの神経ペプチド、ロイコトリエンB4などの脂質メディエーター、IL-2、IL-31、TSLPなどのサイトカインなどがあります。その他、胆汁酸もTRPA1を活性化することによりCaの流入を介して痒みを引き起こします。

最近話題のかゆみ惹起因子としてIL-31、TSLPなどのサイトカインがあります。マスト細胞から遊離したヒスタミンはTh2細胞上のH4Rに結合、IL-31の産生、遊離を起こします。またバリア障害があると、持続的な抗原侵入によりTh2優位の免疫反応が誘導され、Th2細胞の活性化が生じ、IL-31の産生・遊離が起こります。遊離したIL-31は2つの方法、1つは神経終末に存在するIL-31レセプターに結合して直接神経を興奮させかゆみを起こします。もう1つはケラチノサイトに存在するIL-31レセプターを介して、LTB4のようなカクミメディエーターを産生、これが神経終末のかゆみレセプターに結合して神経を興奮させるという間接的方法でかゆみを誘導します。アト



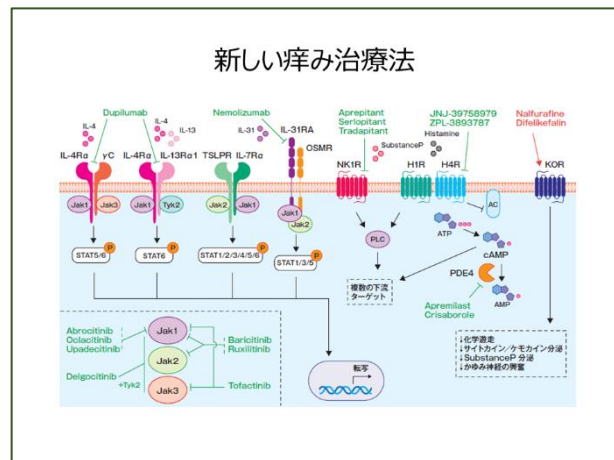
ピー性皮膚炎の病変部や血清中ではIL-31が増加しており、アトピー性皮膚炎や結節性痒疹における痒み誘発に関与していることが知られています。新しく開発されたIL-31抗体であるNemolizumabはアトピー性皮膚炎のかゆみや結節性痒疹の痒みを抑制することから、これら難治性かゆみの治療薬として使用されています。IL-31はかゆみ誘発のほかに、神経線維の伸長作用を介して痒み過敏を誘導する作用があります。また、フィラグリンの発現を抑制する作用により皮膚のバリアの脆弱性を引き起こす作用もあります。

表皮ケラチノサイトから産生されるTSLPは神経線維上のTSLP受容体に結合して痒みを誘発します。TSLPやIL-33はバリア破壊時にケラチノサイトから遊離してかゆみ発現に関与しており、アラミンとも呼ばれています。

最近の治療法

最後にかゆみの最近の治療法についてお話いたします。近年、抗体医薬、生物製剤などアトピー性皮膚炎の治療薬が続々と開発され、痒みに対する抑制効果も認められています。IL-4受容体 α を標的とする抗体医薬のDupilumabはアトピー性皮膚炎の臨床症状だけでなく痒みに対しても有効であることが示されています。また、痒みメディエーターであるIL-31受容体 α に対する抗体医薬のNemolizumabもアトピー性皮膚炎の痒みを強く抑制します。また、細胞内シグナル分子であるJAK、ヤヌスキナーゼを標的とする治療薬も次々と開発され、本邦ではPan-JAK阻害剤であるDelgocitinib軟膏（コレクチム軟膏）が開発され、アトピー性皮膚炎の臨床症状を改善することが認められています。最近ではJAK1の選択的阻害薬である経口薬のAbrocitinib（サイバインコ）やUpadacitinib（リンボック）が、JAK1/JAK2の選択的阻害剤であるBaricitinib（オルミエント）が、そしてJAK3の選択的阻害剤のTofacitinib（ゼルヤンツ）が開発されており、それぞれ速やかなかゆみ抑制効果が報告されています。その他、NK1レセプター阻害剤のAprepitant、ヒスタミンH4レセプター阻害剤、 κ -オピオイドレセプターアゴニストのNalfurafine、PDE 4阻害薬のApremilastなどがかゆみの治療薬として臨床応用されています。特に注目されるのは、難治性かゆみを呈する神経誘発性かゆみがJAK1阻害剤により速やかに抑制されることから、多くの難治性かゆみに対してJAK阻害剤の臨床応用が期待されます。

以上、痒みのメカニズムと最新の治療法について紹介いたしました。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>