

# マルホ皮膚科セミナー

2022年8月22日放送

「第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ⑤

シンポジウム1-2 アトピー性皮膚炎の痒み」

防衛医科大学校 皮膚科  
准教授 端本 宇志

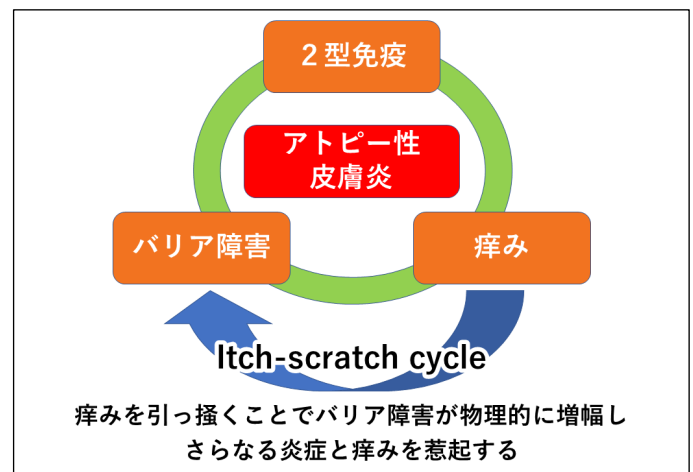
## はじめに

本日は、アトピー性皮膚炎の痒みについてお話しいたします。

痒みとは、「引っ掻きたい、という衝動を催す不快な感覚」と定義される、皮膚科診療で頻出の症状です。アトピー性皮膚炎では痒みの出現率は100%と言っても過言ではなく、この点を指して、アトピー性皮膚炎のことを the itch that rashes、発疹を伴う痒みである、と冗談で言う痒み研究者もいるほどです。

アトピー性皮膚炎の病態として、表皮バリア機能障害、2型免疫応答、そして痒みの三者からなる三位一体説が知られています。痒いという感覚は、その部位を引っ掻くという行為につながります。引っ掻くことは物理的に表皮バリア機能障害をもたらしますし、障害を受けた表皮角化細胞からは TSLP などのタンパク質が放出され、さらに2型免疫応答が増悪し、さらに痒みが増悪します。このような負の悪循環を itch-scratch cycle と呼びますが、痒みを制御してこの悪循環を断ち切ることがアトピー性皮膚炎の治療に重要です。

アトピー性皮膚炎の痒みの特徴として、夜間帯に強くなり、そのために入眠困難や中途覚醒が出現する、痛みを伴うことがある、温もったり汗をかくと悪化する、という特徴があります。このように、アトピー性皮膚炎の痒みは、患者本人の生活の質を損ないます。さらに、多数の調査から、社会生産性に大きな影響を与えることも示されています。アト



ピー性皮膚炎の痒みを治療することは、患者を救うのみならず、社会への貢献にもなる、  
 と言えそうです。

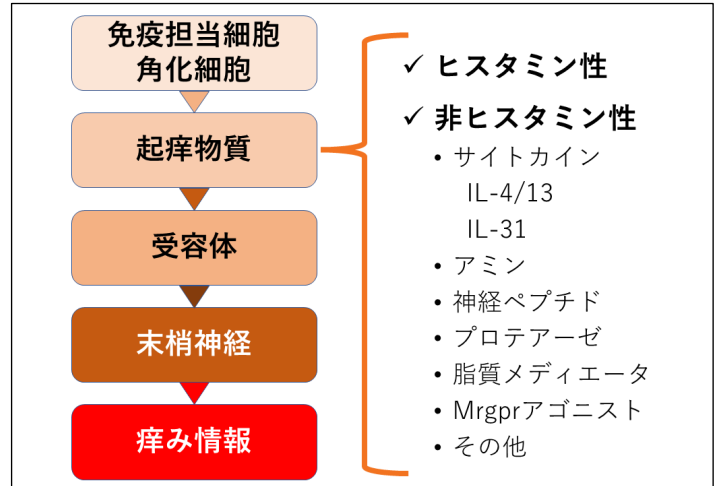
### アトピー性皮膚炎の痒みの病態

痒みの病態生理を見てみましょう。皮膚においてアレルギー炎症が出現すると、免疫担当細胞などから末梢感覚神経を刺激する物質、起痒物質が放出され、神経が発火することで痒み情報が形成されます。

古典的な起痒物質としてヒスタミンが挙げられ、抗ヒスタミン薬はヒスタミンによる痒みをよく抑制します。しかしながら、アトピー性皮膚炎の痒みは、皮膚科医が自家薬籠中のものとする痒み止め、抗ヒスタミン薬が奏効することは少なく、治療に難渋することも

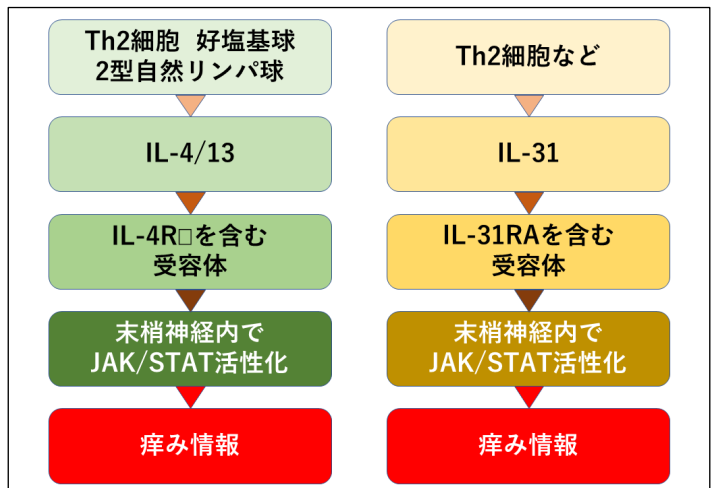
多いと思います。これは、ヒスタミンが主たる起痒物質ではないことを示唆します。アトピー性皮膚炎の痒みの強い病変部での遺伝子発現をみてみると、ヒスタミンや、ヒスタミンの受容体で痒みに関わる H1 受容体の発現は増強しておらず、アトピー性皮膚炎の痒みにおけるヒスタミンの関与は少なそうです。実際に、アメリカの痒みの専門家が提唱しているアトピー性皮膚炎の痒みの治療指針では、抗ヒスタミン薬の記載はありません。

では、どのような遺伝子の発現が増強しているのでしょうか。非ヒスタミン性の起痒物質のうち、IL-4 や IL-31 といった、2 型免疫応答に関与するサイトカインの発現が増強していることがわかりました。これらのサイトカインは、近年使用されている生物学的製剤のターゲット・サイトカインであり、痒みに対するその効果からも、これらのサイトカインの重要性がわかります。



### IL-4 や IL-31 はアトピー性皮膚炎の痒みの核である

IL-4 と IL-13 は、2 型免疫応答における代表的なサイトカインです。IL-4 と IL-13 は、Th2 細胞や好塩基球、2 型自然リンパ球などから産生されます。それぞれに受容体がありますが、共通するサブユニットとして、IL-4R $\alpha$  が挙げられます。受容体が活性化すると、Janus Kinase (JAK) や STAT が活性化し、2 型免疫応答が誘発されます。デュピル



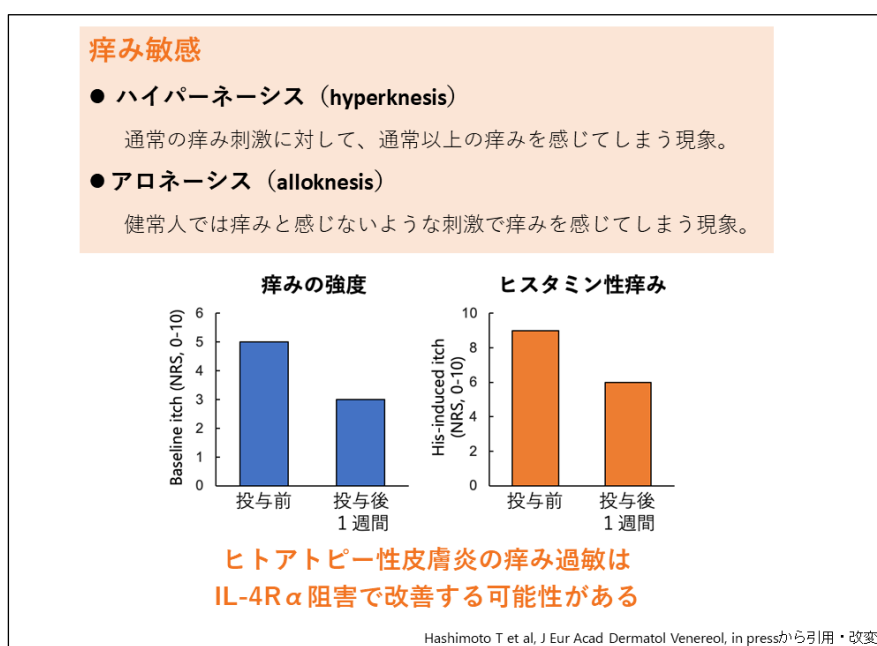
マブは IL-4R $\alpha$  を阻害し、2型免疫応答を抑制する生物学的製剤です。デュピルマブ投与でアトピー性皮膚炎の皮膚症状は改善しますが、それよりも早く、投与2日目ごろから痒みが改善します。このことから、IL-4やIL-13は、皮膚炎症を介して間接的に痒みを生じさせているのではなく、感覚神経に作用して痒みに直接的に関与することが考えられます。

IL-31も2型免疫応答に関連したサイトカインで、痒みに密接に関連しています。アトピー性皮膚炎では、産生細胞は主としてTh2細胞と言われており、病変部ではIL-31の発現が増強しています。IL-31の受容体は、IL-31RAとOSMRからなる二量体です。IL-31が結合し受容体が活性化すると、やはりJAKやSTATが活性化します。IL-31受容体は神経に発現しており、IL-31をマウスや健常人の皮内に投与すると、神経が興奮し、数時間持続する痒みが出現します。加えて、アトピー性皮膚炎の患者の皮膚に投与すると強い痒みが出現することが知られています。ごく最近上市された生物学的製剤に、ネモリズマブがあります。この薬剤はIL-31RAを阻害するものですが、これをアトピー性皮膚炎患者に投与すると、翌日から痒みの改善が見られます。IL-31はアトピー性皮膚炎の痒みの原因として重要であり、かつ有用な治療ターゲットになる、と考えられています。

## アトピー性皮膚炎の痒み過敏と2型免疫応答

アトピー性皮膚炎などの慢性的な痒みでは、痒み過敏という現象をよく伴います。痒み過敏には、通常では痒みと感じない刺激を痒みと感じしてしまう「アロネーシス」や、軽微な痒み刺激を強い痒みと誤認してしまう「ハイパーネーシス」という二つの現象があります。実験的に、アトピー性皮膚炎の患者では、アロネーシスもハイパーネーシスも存在することが示されています。純粋な痒みに加えて、これらの痒み過敏現象も患者の生活の質を損なうことから、その対処は重要です。

痒み過敏を生じる原因として、皮膚や末梢神経、脊髄神経回路、痒みを認知する脳の領域、これらの機能や構造の変容が考えられています。アトピー性皮膚炎で見られる2型免疫応答は、末梢感覚神経を過敏状態にすることで、ハイパーネーシスやアロネーシスを誘導していると考えられています。実際に、IL-4やIL-13のシグナル伝達を阻害するデュピ



ルマブをアトピー性皮膚炎患者に投与すると、ベースにある痒みが減少するだけではなく、プリックランセットにより皮内に投与したヒスタミンによる痒みも減少します。これは、アトピー性皮膚炎患者ではヒスタミン性痒みに対するハイパーネーシスが存在すること、このハイパーネーシスには IL-4 や IL-13 が深く関与すること、を示しています。

動物実験では IL-31 も痒み過敏を生じさせる可能性が報告されており、2型免疫応答は、痒みそのもののみならず、痒み過敏という状態にも深く関わっていることがわかります。2型免疫応答を抑えること、あるいは、関連したサイトカインをターゲットとすることは、アトピー性皮膚炎の痒みと痒み過敏の治療としても有用と言えます。

## アトピー性皮膚炎の痒みと表皮内神経

アトピー性皮膚炎と末梢感覚神経との関連は、痒み研究において現在ホットな話題の一つです。痒みを感じる末梢感覚神経は無髄 C 線維であり、無髄 C 線維は表皮内に神経線維を多数伸ばしています。加えて、表皮を物理的に剥いでしまうと、痛みが出現しますが、痒みは消失します。このようなことから、表皮内に伸長した神経線維が痒み感覚に重要な役割を果たしていると考えられます。そうすると、表皮内神経の数が増加していれば痒みも増強する、と考えられます。しかしながら、アトピー性皮膚炎の病変部では、表皮内神経は減少している、という報告が近年相次いでいます。これはどのように説明されるのでしょうか。

神経生理学的な研究から、**spatial and temporal pattern theory** という学説が提唱されています。表皮内神経にはさまざまなサブタイプがあります。これらがまるでオルゴールの櫛歯のように、時間的、空間的にそれぞれが発火することで、痛みパターンや痒みパターンが出現する、という学説です。表皮内神経が少なくなると、痒みの神経発火パターンが強調され、痒みが増強する、と考えられています。

## おわりに

まとめますと、アトピー性皮膚炎の痒みや痒み過敏現象は、病態を悪化させ、患者の生活の質を損ない、社会生産性にも影響します。2型免疫応答に伴うサイトカインが重要な役割を果たしており、有用な治療ターゲットとなります。

