

# マルホ皮膚科セミナー

2020年3月2日放送

「第68回日本アレルギー学会 ①

教育講演12 皮膚のかゆみのメカニズム」

京都大学大学院 皮膚科  
助教 江川 形平

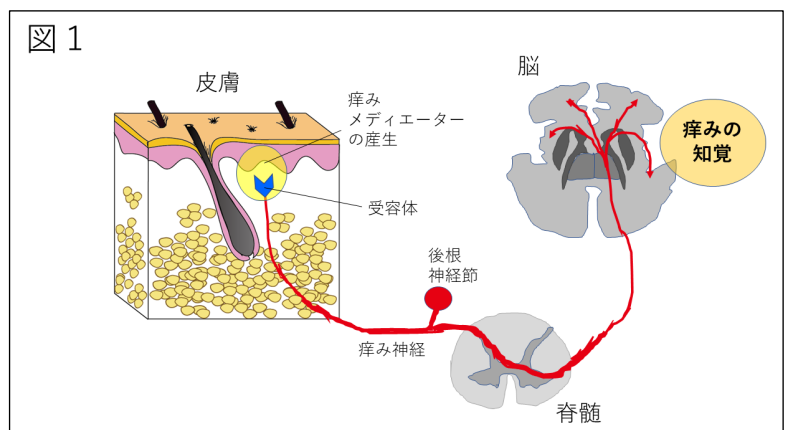
## はじめに

痒みは、「搔破行動を伴う皮膚の不快な感覚」と定義されます。搔破行動は、物理的に皮膚から「異物を取り除いて恒常性を保つ」ための反応であり、免疫応答の一種とも考えることができます。実際、痒みのあるところには多くの場合炎症が生じており、また、免疫細胞が産生する様々なサイトカインが痒みを生じさせることが知られています。本稿では、痒みが生じるメカニズムについて、最新の知見を交えて概説します。

## ヒスタミンか、ヒスタミン以外か

痒みは、まず痒みを引き起こす物質（痒みメディエーター）が皮膚の中で産生され、それが皮膚に分布する末梢神経上の受容体に結合し、神経を活性化することから始まります。痒みのシグナルは脊髄で中継され脳に至り、痒みとして知覚されます（図1）。

痒みメディエーターとして十数種類の分子が知られていますが、臨床的には、「ヒスタミンによる痒み」と「ヒスタミン以外の物質による痒み」の大きく2つに分類することが重要です。言い方を変えれば、「抗ヒスタミン薬が効く痒み」と「抗ヒスタミン薬が効かない痒み」を区別することが重要

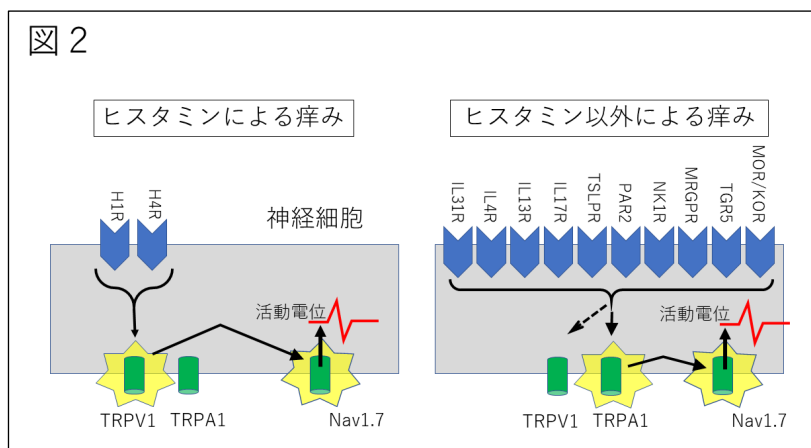


である、と言えます。実はこの2種類の痒みでは、痒みの伝達メカニズムも異なることが知られています(図2)。

痒みメディエーターが受容体に結合すると、まずカルシウムイオンチャンネルが、引き続いてナトリウムイオンチャンネルが活性化されることで神経に活動電位が生じ、痒みのシグナルが発生します。ヒスタミン

とヒスタミン以外の痒みメディエーターでは、それぞれ TRPV1 と TRPA1 という異なるカルシウムイオンチャンネルが活性化されることが知られています。また、脳の functional MRI を用いた研究で、ヒスタミンとヒスタミン以外の痒みメディエーターを用いて痒みを引き起こした場合には、活性化される脳の部位が異なることが報告されており、このことから痒みの伝達経路が別であることが示唆されています。

図2



### ヒスタミン以外の痒みメディエーター

蕁麻疹や花粉症に伴う痒みでは、ヒスタミンが主たる痒みメディエーターとして働いており、これらの疾患では痒みに対して抗ヒスタミン薬が著効します。しかし一方で湿疹や痒疹、類天疱瘡や乾癬の患者に生じる痒み、あるいは肝不全や透析患者に生じる慢性的な痒みには抗ヒスタミン薬は部分的にしか効果がありません(図3)。これらの疾患ではヒスタミン以外の痒みメディエーターが

主として働いていると考えられ、ヒスタミン以外にどのような物質が痒みを引き起こすのかを知っておくことは、痒みをマネジメントする上でとても重要です。

ここではヒスタミン以外の痒みメディエーターとして10種類の分子を取り上げます(図2右)。5つの炎症性サイトカインと PAR2、Substance P、MRGPR、および2つの中枢性の痒みメディエーターです。

### 炎症性サイトカインによる痒み

最初に述べた通り、痒みのある皮膚では多くの場合炎症が生じており、いくつかの炎症性サイトカインが直接神経細胞上の受容体に結合し痒みを引き起こすことが報告されています。

図3

疾患名	抗ヒスタミン薬の有効性
蕁麻疹	◎
アトピー性皮膚炎	△~×
湿疹・痒疹	△~×
虫刺され	△~×
好酸球性膿疱性毛包炎	△~×
類天疱瘡	△~×
菌状息肉症	△~×
乾癬(の一部)	△~×

最初に痒みを誘導するサイトカインとして同定されたのが IL-31 です。IL-31 は主に Th2 細胞から産生されるサイトカインです。IL-31 の受容体が神経細胞上にも発現しており、特にアトピー性皮膚炎や痒疹の患者に生じる痒みで中心となって働いているメディエーターであると考えられています。IL-31 の受容体を標的とした抗体製剤であるネモリズマブの治験がアトピー性皮膚炎患者を対象として進んでおり、近い将来の臨床応用が期待されます。

また、同じ Th2 細胞が産生するサイトカインである、IL-4 と IL-13 の受容体も神経終末上に発現し、痒みを直接引き起こしていることが報告されました。IL-31 が急性期に、IL-4 と IL-13 が慢性期の痒みに関与しているとされています。IL-4 と IL-13 の受容体を標的とするデュピルマブがすでに重症アトピー性皮膚炎患者を対象として臨床応用されていますが、デュピルマブは炎症を抑制するだけでなく、痒みの抑制にも直接作用することが期待されます。

この他にも、乾癬の病態形成に重要な働きを担う IL-17 も直接痒み神経を活性化するメディエーターであることが知られています。このことから、痒みが強い乾癬患者では IL-17 を直接ブロックする抗体製剤を用いる、といった考え方もできるかもしれません。

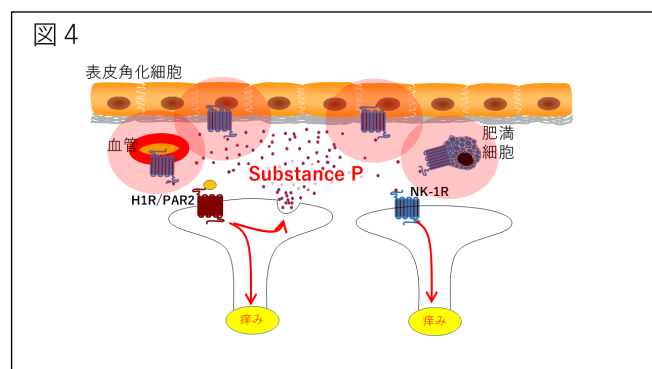
また T 細胞が産生するサイトカインだけではなく、表皮角化細胞から産生される TSLP も痒みのメディエーターとして報告されています。TSLP はアトピー性皮膚炎の患者の表皮において高発現していることが知られており、Th2 型の炎症を誘導するサイトカインと考えられています。TSLP の表皮での発現はビタミン D3 の外用によっても誘導されることから、乾癬患者で生じる痒みの一端を TSLP が担っている可能性もあります。

### PAR2 が引き起こす痒み

PAR2 はプロテアーゼを認識する細胞膜上の受容体で、表皮角化細胞や神経細胞に発現しています。花粉やダニ抗原などの様々な外来抗原がプロテアーゼ活性を持っており、PAR2 が活性化されると Th2 型の炎症が誘導されます。プロテアーゼを皮膚でセンサーすることは生体防御に重要であり、PAR2 が直接痒みを誘導することは合目的的と言えます。

### Substance P が引き起こす痒み

Substance P は神経末端から分泌される神経ペプチドです。神経細胞上のヒスタミン受容体や PAR2 が活性化されると、神経細胞から Substance P が分泌されます。Substance P の受容体である NK1-R は表皮角化細胞や血管内皮、肥満細胞、さらには神経細胞上に発現しており、皮膚炎や痒みの増幅に働くことが知られています (図4)。



## MRGPR が引き起こす痒み

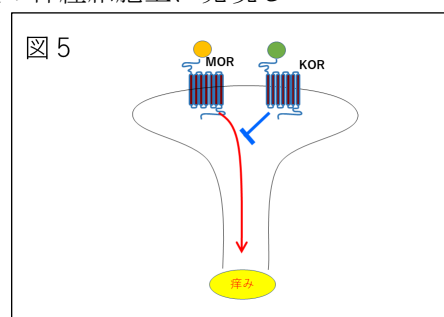
MRGPR は細胞膜上の受容体で、肥満細胞と神経細胞上に選択的に発現しています。ヒスタミン非依存性の痒みに関連する分子として、現在注目を集めています。リガンドとしてクロロキンが知られていますが、内因性のリガンドはまだ明らかになっていません。肥満細胞上には IgE 受容体と MRGPR の両方を発現していますが、それぞれが活性化されたときに引き起こされる痒みの性質が異なることが報告されています。IgE 受容体が活性化された場合にはヒスタミンが分泌され、立ち上がりの速い、持続時間の短い痒みが引き起こされます。一方、肥満細胞上の MRGPR が活性化されるとトリプターゼなどが分泌され、これにより今度は神経細胞上に存在する MRGPR が活性化され痒みが発生すると考えられています。この時の痒みは立ち上がりが遅く、持続する痒みであると報告されています。

## 中枢性の痒み

中枢性の痒みとは、痒みメディエーターが皮膚に分布する末梢神経上の受容体ではなく、脊髄や脳などの中枢側にある神経細胞の受容体に直接結合することで生じる痒みを言います。すなわち中枢性に生じる痒みでは通常皮膚の炎症を伴っていません。肝不全や腎不全に合併する痒みがこれに該当します。

中枢性の痒みを引き起こす痒みメディエーターとして、ここでは胆汁酸とオピオイドを取り上げます。胆汁酸のうっ滞で痒みが生じることは古くから知られていますが、胆汁酸の受容体である TGR5 は末梢神経のみならず、脊髄の神経細胞やマクロファージに発現しています。胆汁酸は神経細胞を直接活性化し痒みを生じさせると共に、組織中のマクロファージにも作用しオピオイドを産生させます。すなわち、胆汁酸はオピオイドを介した中枢性の痒みも誘導します。

オピオイドはオピオイド受容体に結合する物質の総称ですが、内因性オピオイドはエンドルフィンなどの神経ペプチドです。オピオイド受容体は脳や脊髄の神経細胞上に発現しており、これが活性化されると中枢性の痒みが引き起こされます。透析患者や肝疾患患者で生じる痒みにオピオイドの関与が指摘されています。オピオイド受容体には  $\mu$  オピオイド受容体 (MOR) と  $\kappa$  オピオイド受容体 (KOR) の 2 種類があり、MOR の活性化が痒みの誘導に、KOR の活性化が痒みの抑制に働くことが知られています (図 5)。これを臨床応用したのが MOR の作動薬であるナルフラフィンになります。



## おわりに

痒みは他覚的には評価が難しい身体症状ですが、患者の QOL を大きく低下させます。皮膚科医は痒みの治療において中心的な役割を担っており、病態に即した痒みのマネジメントが求められています。