

# マルホ皮膚科セミナー

2020年5月25日放送

## 「第34回日本乾癬学会 ①

### 教育講演 2 乾癬と痒み」

東京慈恵会医科大学 皮膚科  
講師 石氏 陽三

#### 乾癬の痒みとその特徴

乾癬は、全身の皮膚に、痒みを伴う紅斑が出現する慢性炎症性皮膚疾患です。

乾癬は英語で ‘Psoriasis’ と表記されますが、これはギリシャ語から由来した用語で “psora” は “痒み” を意味します<sup>1</sup>。以前は、乾癬は痒みを伴わないと考えられていましたが、実際には約 62～97% の患者に痒みを伴います<sup>2</sup>。乾癬の痒みは、気分障害、集中力低下など生活の質に悪影響を与えます<sup>3</sup>。また、搔破行動は、ケブネル現象と呼ばれるように皮膚炎を誘導・悪化させてしまうため、乾癬の痒みの制御は臨床上、特に重要です。乾癬の痒みは、灼熱感を伴いやすく、頭やすねに多くみられることが特徴的です<sup>4</sup>。また、乾燥やストレスなどで悪化します。

#### 乾癬の痒みの特徴

- 頭, すねに多い (時に全身)
- 顔, 首は少ない
- ストレス, 冬季, 乾燥, 熱湯, 汗, 夜間, 高温環境で悪化
- 冷水で改善
- 皮疹部のみならず無疹部にも生じる
- 皮疹の出現や増悪時に強く感じる
- 痒みの強度と重症度が相関するとの報告あり

Kulsanov A. et al. *Dermatol. Ther.* 8, 581-582 (2018).

#### 乾癬におけるかゆみの発現機序

では、乾癬の痒みはどのようにして生じているのでしょうか？

一般的に痒みは、皮膚の末梢神経から脊髄後角を経由して、脳に伝えられます。最近では、乾癬では、皮膚のみならず、脳でもその伝達機構に異常を来していることが報告されています<sup>5</sup>。様々な研究により乾癬の痒みに関与する因子が報告されていますが、その原因は多彩で、病因は未だに特定されていません。

そのため、複数の要因が複合的に作用して乾癬の痒みを引き起こすと考えられています。今回は、この中で重要なものを、①免疫系、②神経系、③血管系、④内分泌系の4つに分けてお話したいと思います。

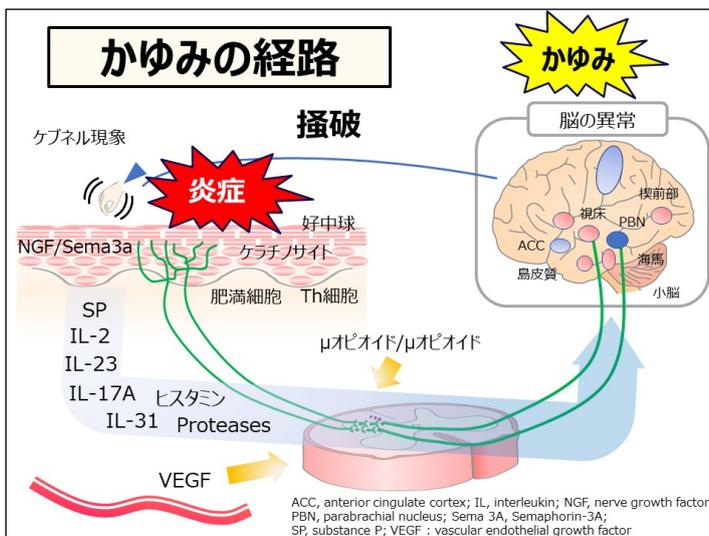
### 1) 免疫系

まず、乾癬の痒みに重要な因子は、免疫に関するものです。中でも **Interleukin (IL) -31 と TSLP (thymic stromal lymphopoietin)** が

重要です。IL-31 は主に **Th2** 細胞より産生されるサイトカインで、直接、神経に作用して痒みを誘発すると同時に神経伸長作用も有します<sup>6</sup>。TSLP は、主に上皮細胞から産生されるサイトカインで、アレルギー性炎症の成立に重要な因子ですが、マウスの実験で直接、痒みを誘発することが報告されています<sup>7</sup>。乾癬の血清や病変部皮膚において、IL-31 と TSLP の両者の増加が報告されており、乾癬の痒みに重要な働きをしていると考えられています<sup>8,9,10,11</sup>。

また、この両者に加えて、直接的に痒みに関連した報告は少ないですが、現在、乾癬に用いられている治療薬の作用機序から、いくつかの因子が乾癬の痒みへの関与が推測されています。

現在、乾癬治療に用いられている **IL-17 阻害薬、TNF- $\alpha$  阻害薬、や抗 IL-23/p19 抗体製剤**などの各生物学的製剤や **PDE4 阻害薬**は、乾癬の皮膚病変のみならず、痒みにも有効です<sup>2,12</sup>。さらに近年、炎症性サイトカインのシグナル伝達に関わる **ヤヌスキナーゼ**を抑制する **JAK 阻害薬**が、アトピー性皮膚炎の痒み治療薬として注目されています<sup>12</sup>。この **JAK 阻害薬**は乾癬の痒みにも有効であることがわかっています<sup>2</sup>。これらのことから、**IL-17、TNF- $\alpha$ 、IL-23**や **JAK**などが乾癬の痒みにも関与していることが推測されています。



乾癬の痒みの関連因子		
IL-31	IL-31RA, OSMR, TRPV1, TRPA1	痒み誘発
TSLP	TSLPR (in complex with IL-7Ra) TRPA1	痒み誘発, 神経伸長
LCN2	SLC22A17, LRP2 (megalin)	GRP-GRPRシステムの痒み増強
$\mu$ オピオイド	$\mu$ オピオイド受容体	痒み促進
$\kappa$ オピオイド	$\kappa$ オピオイド受容体	痒み抑制
NGF	Trk A	ヒスタミン非依存性の痒み増強
VEGF	Nrp1, VEGF受容体	血管新生の促進 表皮内神経線維の増生
DPPIV		サブスタンスP誘発性の痒み

GRP:gastrin releasing peptide, Nrp:Neuropilin

## 2) 神経系

次に重要な因子は、神経系です。この中で、重要なものが神経性成長因子、神経反発因子やオピオイドです。

神経成長因子で代表的なものが NGF (Nerve growth factor) です。NGF は神経細胞の生存や神経線維の伸長などに関与しています。乾癬患者の病変部では NGF の発現量が増加しています<sup>13</sup>。また、第 2 相臨床治験において、NGF 高親和性受容体である Trk A の阻害薬が、乾癬患者の痒みに有効であることも報告されています<sup>14</sup>。以上より、NGF は乾癬の痒みに影響を与える重要な因子と考えられています。

一方、動物実験で神経伸長を抑える神経反発因子<sup>15</sup>や、痒み過敏に関与する A $\beta$  線維が皮膚で減少していること<sup>16</sup>も報告されています。このように乾癬では、本来、痒みを抑制すべき因子が減少してしまい、痒みを増強している可能性も示唆されています。

さらにもう一つ神経に作用する要素で重要なものが、オピオイドです。元来、 $\mu$  オピオイドは痒み促進的に、逆に  $\kappa$  オピオイドは痒み抑制的に働くことが知られています。乾癬では、痒みのある乾癬患者の表皮で、痒み抑制系である  $\kappa$ -オピオイド受容体の発現量が低下しています<sup>17</sup>。

また、末梢性および中枢性に作用する  $\mu$ -オピオイド受容体拮抗薬あるいは中枢性に作用する  $\kappa$ -オピオイド受容体作動薬の投与によって、乾癬モデルマウスの痒み行動が抑制されることが報告されています<sup>18</sup>。以上より、末梢と中枢での  $\mu$  および  $\kappa$ -オピオイド受容体が乾癬の痒み制御に関与していることが示唆されています。

## 3) 血管系

3 番目に、乾癬の痒みに影響を与える重要な要素に血管系因子が挙げられます。

もともと、乾癬の皮膚では、血管系の因子も痒みに重要な働きをしていると考えられています。この中で、重要なものが VEGF (vascular endothelial growth factor) です。VEGF は血管新生作用を持ち、乾癬の痒みのある病変部の皮膚で発現が増加しています<sup>19</sup>。また、VEGF 受容体阻害薬 (axitinib) は乾癬モデルマウスの痒み行動を抑制します<sup>1</sup>。そのため、VEGF は少なくとも部分的に、乾癬の痒み発現及び増強に関与することが示唆されています。

## 4) 内分泌系

最後に、内分泌に関する LCN2 (lipocalin 2) と DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) についてお話しします。

LCN2 は、もともとアトピー性皮膚炎モデルマウスの脊髄で、痒み増強因子と報告されました<sup>20</sup>。近年、乾癬患者の血清 LCN2 量が増加していることが明らかにされ、乾癬の痒みへの関与が示唆されています<sup>21</sup>。

また、DPP-IV は、本来、腸管ホルモンであるインクレチンの不活化を行う酵素で、DPP-IV 阻害薬は広く糖尿病治療に用いられています。近年、この DPP-IV が乾癬の痒みに関与していることが示唆されています。乾癬患者の血清中 DPP-IV 量が増加していることや乾癬モデルマウスで DPP-IV が、痒みを誘発する神経ペプチドであるサブスタンス P を切断することで、より強い痒みを誘発することが報告されています<sup>22</sup>。さらに DPP-IV 阻害薬は、この乾癬モデルマウスで痒み行動を抑制します<sup>22</sup>。以上より、DPP-IV は乾癬におけるサブスタンス P 誘発性の痒み制御に関与していることが示唆されています。

また、サブスタンス P とその高親和性を持つ NK<sub>1</sub> 受容体は、乾癬の皮膚において、過剰発現しています。この NK<sub>1</sub> 受容体の阻害薬である Serlopitant は乾癬患者の第二相試験で痒みに有効であることが報告されています<sup>23</sup>。これらのことより、サブスタンス P と NK<sub>1</sub> 受容体が乾癬の痒みに重要な役割を果たしていると考えられています。

## 現在の治療

最後に、乾癬の痒みの治療についてお話しします。

今までお話をさせて頂いたように、乾癬の痒みは非常に多くの因子が関与していると推測されていますが、現時点で乾癬の痒みに特化した治療法はありません。しかし、生物学的製剤など乾癬の皮膚病変に対する治療を行うことで、乾癬の痒みも速やかに軽快することが知られているため、現時点で乾癬の痒み治療は、まず皮膚病変の治療を優先させることが重要です。また、掻破行動は、乾癬の皮膚病変を悪化させるため、痒みの悪化因子を避けることも大切です。乾癬は、冬に病変が悪化しやすく、痒みも同様の傾向があります。そのため、冬場は乾燥予防のため、保湿剤を中心としたスキンケアを徹底します。また、乾癬の痒みは、温度感受性受容体の TRP (Transient Receptor Potential) V1 が関与しているため、43℃以上の刺激で、痒みが悪化してしまう可能性があります<sup>9</sup>。そのため、入浴時の温度などにも、注意を要します。逆に患部を冷やすことで、TRPM8 を介して、痒みを抑制することは可能です<sup>24</sup>。

### 乾癬の痒みを取る主な方法

- ①乾癬の皮膚病変治療の優先
- ②シャワー時間の短縮
- ③保湿剤の使用
- ④標準的な痒み治療の徹底
- ⑤高温での入浴回避
- ⑥患部の冷却

## おわりに

以上、簡単ではございますが、乾癬と痒みの特徴や発生機序と治療法についてお話ししました。

乾癬では、様々な痒みの誘発因子が候補として挙げられていますが、未だに決定的な痒みの原因は特定されていません。今後の研究により、乾癬における痒みの詳細なメカニズ

ムの解明が期待されています。そのため、現時点では、しっかりと乾癬の皮膚病変の治療に集中することが乾癬の痒みの制御に重要です。

## 参考文献

1. FRY, L. *British Journal of Dermatology* 119, 445–461 (1988).
2. Elewski, B. et al. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 33:1465-1476 (2019).
3. Patel, N. et al. *Am. J. Clin. Dermatol.* 18, 613–620 (2017).
4. Kubanov, A. A. et al. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 8, 581–592 (2018).
5. Najafi, P. et al. *Eur. Acad. Dermatology Venereol.* (2020).
6. Feld, M. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 138, 500-508.e24 (2016).
7. Wilson, S. R. et al. *Cell* 155, 285–95 (2013).
8. Narbutt, J. et al. *Arch Dermatol Res* ;305:191-5 (2013).
9. Nattkemper, L. A. et al. *J. Invest. Dermatol.* 138, 1311–1317 (2018).
10. Volpe, E. et al. *J Allergy Clin Immunol.* (2014). 134:373-81(2014)
11. El-Ghareeb, et al. *Psoriasis Targets Ther.* Volume 9, 59–63 (2019).
12. Théréné, C., et al. *J. Invest. Dermatol.* 138, 38–45 (2018).
13. Nakamura, et al. *Br. J. Dermatol.* 149, 718–730 (2003).
14. Roblin, D. et al. *Acta Derm. Venereol.* 95, 542–548 (2015).
15. Kou, K. et al. *Acta Derm. Venereol.* 92, 521–528 (2012).
16. Sakai, K. et al. *J. Invest. Dermatol.* 139:1407-1410. (2018).
17. Taneda, K. et al. *Br. J. Dermatol.* 165, 277–284 (2011).
18. Takahashi, N. et al. *Acta Derm. Venereol.* 97, 928–933 (2017).
19. Wong, L. S. et al. *J. Dermatol. Sci.* 83, 148–151 (2016).
20. Shiratori-Hayashi, M. et al. *Nat. Med.* 21, 927–931 (2015).
21. Aizawa, N. et al. *J. Immunol. Res.* 2019, 8171373 (2019).
22. Komiya, E. et al. *J Dermatol Sci.* 86:212-221. (2017).
23. Pariser, D. M. et al. *J. Am. Acad. Dermatol.* 82:1314-1320. (2020).
24. Liu, B. et al. *Journal of Investigative Dermatology* 138, 1254–1256 (2018).