

5

特集 アトピー性皮膚炎 ～基礎から最新知見まで～

アトピー性皮膚炎のかゆみの本態

中原真希子

九州大学 皮膚科学 診療講師

皮膚疾患の多くはかゆみを伴い、アトピー性皮膚炎においてはかゆみが診断基準の基本項目にも挙げられる重要な要素である。かゆみに伴う掻破によって皮膚の炎症が増悪しさらにかゆみが強くなるという悪循環 (itch scratch cycle) が生じるため、アトピー性皮膚炎の病態に、かゆみは大きくかかわっている。このかゆみのメカニズムも近年徐々に明らかにされている。アトピー性皮膚炎の炎症に伴い炎症細胞や角質細胞などから産生されるIL-31やTSLPなどは、皮膚の炎症への関与だけでなく、神経を直接刺激してかゆみを起こす。また、アトピー性皮膚炎の病態として重要なIL-4やIL-13は、さまざまなかゆみ刺激の閾値を下げて、通常かゆみを感じない低濃度のかゆみ刺激でかゆみを感じさせる。さらに、アトピー性皮膚炎患者の脊髄後角では、神経周囲のアストロサイトが活性化し、かゆみ刺激を増強させている。このように、アトピー性皮膚炎では、皮膚の炎症に伴い多くのかゆみメディエーターが産生され、さらに、かゆみを増強させる機構も伴い、執拗なかゆみを起こしている。

はじめに

かゆみは、掻きたいとの衝動を起こす不快な感覚と定義される。皮膚疾患の多くはかゆみを伴うが、アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis ; AD) においてはかゆみが診断基準の基本項目にも挙げられる重要な要素となっている¹⁾。執拗なかゆみの持続により、集中力の低下や不眠が生じ日常生活に悪影響を及ぼし、QOLの低下を招く。また、かゆみに伴う掻破によって皮膚の炎症が増悪しさらにかゆみが強くなるという悪循環 (itch scratch cycle) が生じるため、かゆみを伴う皮膚疾患の病態にも大きくかかわっている。そこで本

章では、アトピー性皮膚炎のかゆみのメカニズムについて、種々のかゆみメディエーターの特徴やかゆみの伝達経路、かゆみの増強・抑制機構などを最近のトピックも交えて概説したい。

掻破と皮膚炎

皮膚を掻くとどうなるか？

かゆくて掻くことで皮膚のバリアが壊れ、皮膚の炎症が惹起・増悪し、さらにかゆみが増して掻破してしまうと

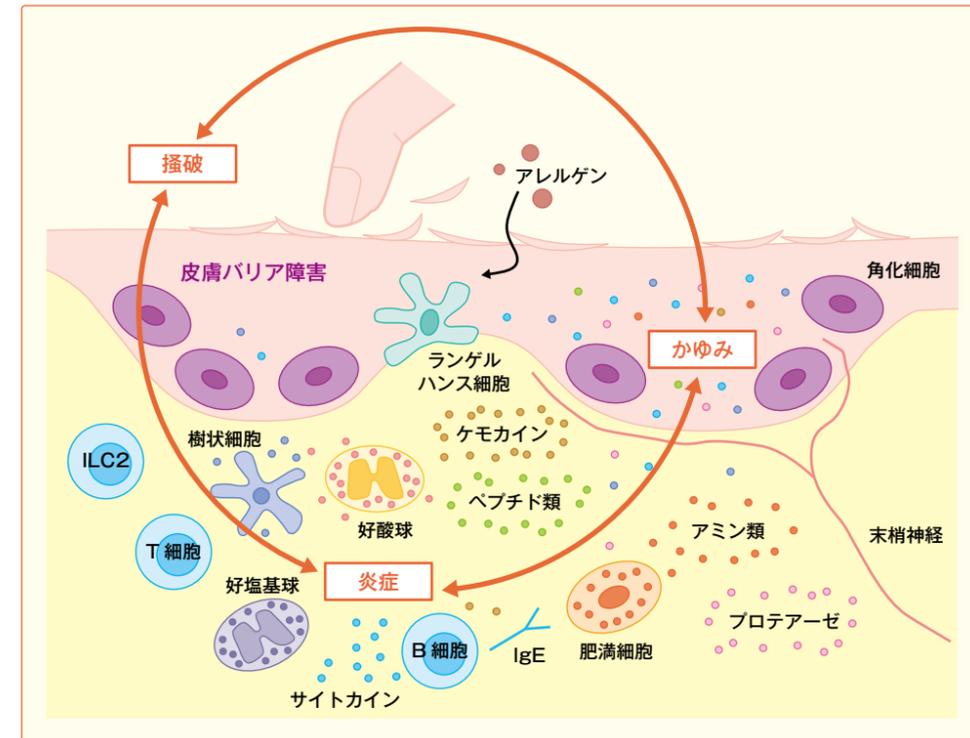


図1 Itch-scratch cycle

かゆくて掻くと、炎症が増悪し、さらにかゆみが強くなるという悪循環が生じる。

いう悪循環が生じることが知られており、「itch-scratch cycle」といわれる (図1)。

激しい掻破により、まず皮膚は物理的に障害を受け皮膚のバリア機構が破壊される。バリアが障害されると、障害を受けた角化細胞からインターロイキン (IL) -1や tumor necrosis factor (TNF) - α , IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) などの炎症性サイトカインが放出される。これらのサイトカインはT細胞や肥満細胞, innate lymphoid cells 2 (ILC2) などの炎症細胞, 血管内皮細胞の活性化を介して炎症を悪化させる。同時に、かゆみのメディエーターもその炎症に伴い種々の細胞より放出されるため、かゆみも増強する。また、バリア破壊が生じた皮膚では外界から容易にアレルゲンが侵入するため、アレルギー性炎症も惹起される。さらに、障害を受けた角化細胞からは神経成長因子 (nerve growth factor ; NGF) も産生されて、多くの神経線維が表皮の上層まで伸びてくるため、かゆみ刺激に敏感な状態となりかゆみも増すと考えられる²⁾。

掻破が皮疹を作る・掻破で皮疹が悪化する

この掻破によって皮膚の炎症が増悪することは臨床ではよく観察される。たとえば、アトピー性皮膚炎患者では肩甲骨間など手が届かない範囲には皮疹が形成されないということや (図2A)、掻破しやすい方向に線状に皮疹が増悪していること (図2B) も、注意深く診察するとしばしば経験する。

Takeuchiらは、掻破が皮膚炎に及ぼす影響を、マウスモデルを用いて検討した³⁾。マウスの首の周りにプラスチックのカラーを装着し、耳がかゆくても掻くことができないようにした。このマウスの耳介に接触皮膚炎を起こすと炎症により耳介は腫脹するが、耳を掻くことができないマウスは、自由に掻くことができるマウスと比較して、耳介の腫脹が有意に減弱していた。掻破を抑えることでitch-scratch cycleの悪循環が止まり、炎症を軽くすることができるこ