

# 皮膚癢痒症診療ガイドライン 2020

佐藤貴浩<sup>1\*</sup> 横関博雄<sup>2</sup> 室田浩之<sup>3</sup> 戸倉新樹<sup>4</sup> 椛島健治<sup>5</sup> 高森建二<sup>6</sup>  
塩原哲夫<sup>7</sup> 森田栄伸<sup>8</sup> 相場節也<sup>9</sup> 青山裕美<sup>10</sup> 端本宇志<sup>1</sup> 片山一朗<sup>11</sup>

## 1. ガイドラインの背景, 位置づけ

### 1.1 背景

皮膚癢痒症は発疹を認めないにもかかわらず痒みを訴える疾患である。全身に痒みを生じる汎発性皮膚癢痒症は腎不全, 肝障害, 血液疾患をはじめとする種々の基礎疾患に伴うことが多い。長期にわたる強い痒みによって患者が受ける精神的苦痛は非常に大きい。また, 就眠, 就業などの日常生活に支障をきたしQOLを著しく低下させる。

痒みの発症機序はいまだ十分に解明されていない。広く用いられている抗ヒスタミン薬 (H1 受容体拮抗薬) が奏功する症例は汎発性皮膚癢痒症患者の一部にすぎず, その対応や治療に苦慮する疾患となっている。以上の経緯から 2012 年に汎発性皮膚癢痒症ガイドラインを作成した。しかし定義や分類に関して必ずしも実地診療にそぐわない点や海外における動向, さらに新たに試みられてきている治療などを踏まえ, 今回診療ガイドラインを改訂することとした。

### 1.2 ガイドラインの位置づけ

難治性慢性痒疹・皮膚癢痒症診療ガイドライン作成委員会は日本皮膚科学会理事会の承認をえた委員によって構成されたものである。

本委員会で作成されたガイドラインは現時点の我が国における皮膚癢痒症の診断・治療指針を示すもので

ある。

## 2. 定義と分類

### 2.1 皮膚癢痒症の定義・分類

#### 1) 概念:

皮膚癢痒症: 皮膚病変が認められないにもかかわらず痒痒を生じる疾患 (但し搔破により二次的に搔破痕や色素沈着を生じることがある)

#### 2) 分類:

汎発性皮膚癢痒症 Generalized pruritus (without skin inflammation)

広い範囲または体表面の特定の部位に限局せずに痒痒を生じるもの。

特発性皮膚癢痒症 (Idiopathic pruritus)

加齢性皮膚癢痒症 (Pruritus in the elderly)

症候性皮膚癢痒症 (Symptomatic pruritus)

妊娠性皮膚癢痒症 (Pregnancy-associated pruritus)

薬剤性皮膚癢痒症 (Drug-induced pruritus)

心因性疾患による皮膚癢痒症 (Psychogenic pruritus)

限局性皮膚癢痒症 Localized pruritus (without skin inflammation)

体表面の限られた部位に固定して痒痒を生じるもの。

肛囲・陰部癢痒症 (Anogenital pruritus)

頭部癢痒症 (Scalp pruritus)

など

特殊型: Notalgia paresthetica, Brachioradial pruritus

## 3. 疫学

いくつかの疫学調査結果がある。ノルウェーのオスローにおいて成人を対象とした横断的調査が行われ, 皮膚癢痒症罹患者は 8.4% と皮膚疾患の中で最も一般的にみられる症状であるとされた<sup>1)</sup>。ドイツの 200 名を対象とした試験的研究では癢痒症の点有病率は 13.9%, 生涯有病率は 22.6% だった<sup>2)</sup>。ナイジェリア, トルコ, 日本における皮膚科を受診した患者で皮膚癢

1) 防衛医科大学校皮膚科  
2) 東京医科歯科大学医学部皮膚科  
3) 長崎大学医学部皮膚科  
4) 浜松医科大学医学部皮膚科  
5) 京都大学医学部皮膚科  
6) 順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科  
7) 杏林大学医学部皮膚科  
8) 島根大学医学部皮膚科  
9) 東北大学医学部皮膚科  
10) 川崎医科大学医学部皮膚科  
11) 大阪大学医学部皮膚科  
\*汎発性皮膚癢痒症診療ガイドライン策定委員長

痒症の診断率調査では、それぞれ4.2%、11.5%、6.8%であった<sup>3)~5)</sup>。性別でみると女性の方が男性よりも多い傾向にあった<sup>1)2)6)</sup>。本研究班が全国大学病院皮膚科を対象に2009年に施行したアンケート調査では、回答のあった65施設における汎発性皮膚痒症の年間外来患者に占める比率は1.89%（平均値）であった。

汎発性皮膚痒症患者は様々な背景疾患に伴うことがある<sup>7)</sup>。妊婦では1.6~4.6%<sup>8)9)</sup>、HIV感染者の13%<sup>10)</sup>、慢性C型肝炎の21.3%<sup>11)</sup>、尿毒性疾患では10~77%<sup>12)</sup>に皮膚痒症が認められたとされる。

## 文献

- 1) Dalgard F, Svensson A, Holm JO, Sundby J: Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 452-457.
- 2) Mattered U, Strassner T, Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Weisshaar E: Measuring the prevalence of chronic itch in the general population: development and validation of a questionnaire for use in large-scale studies, *Acta Derm Venereol*, 2009; 89: 250-256.
- 3) Ogunbiyi AO, Daramola OO, Aleso OO: Prevalence of skin diseases in Ibadan, Nigeria, *Int J Dermatol*, 2004; 43: 31-36.
- 4) Yalcin B, Tamer E, Toy GG, Oztas P, Hayran M, Alli N: The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients, *Int J Dermatol*, 2006; 45: 672-676.
- 5) 室田浩之, 北場 俊, 谷 守, 金田真理, 梅垣知子, 片山一朗: かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミンH1拮抗薬による改善効果の検討, *Progress in Medicine*, 2009; 29: 1842-1848.
- 6) Rea JN, Newhouse ML, Halil T: Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care, *Br J Prev Soc Med*, 1976; 30: 107-114.
- 7) Beare JM: Generalized pruritus. A study of 43 cases, *Clin Exp Dermatol*, 1976; 1: 343-352.
- 8) Roger D, Vaillant L, Fignon A, et al: Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 734-739.
- 9) Shanmugam S, Thappa DM, Habeebullah S: Pruritus gravidarum: a clinical and laboratory study, *J Dermatol*, 1998; 25: 582-586.
- 10) Akolo C, Ukoli CO, Ladep GN, Idoko JA: The clinical features of HIV/AIDS at presentation at the Jos University Teaching Hospital, *Niger J Med*, 2008; 17: 83-87.
- 11) Raslan HM, Ezzat WM, Abd El, Hamid MF, Emam H, Amre KS: Skin manifestations of chronic hepatitis C virus infection in Cairo, Egypt, *East Mediterr Health J*, 2009; 15: 692-700.
- 12) Weisshaar E, Dalgard F: Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity, *Acta Derm Venereol*, 2009; 89: 339-350.

## 4. 病態、発症機序

汎発性皮膚痒症のかゆみは一般に抗ヒスタミン薬が奏功しにくいかゆみであることが多い。その原因として、ヒスタミン以外の起痒物質（トリプターゼ、サブスタンスP、インターロイキン-1、-2、-6、-31、TSLP (thymic stromal lymphopoietin)、TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )、活性酸素、ECP (eosinophilic cationic protein)、MBP (major basic protein) など)、表皮内神経線維の外部からの直接刺激、オピオイド、ヒスタミンH4R (histamine H4 receptor) の関与などがあり、疾患、状態によりこれらのいずれかがかゆみの原因となっていると考えられる<sup>13)~16)</sup>。以上のごとく汎発性皮膚痒症のかゆみの原因は多岐にわたっているが、臨床的には皮膚の乾燥に由来する場合、服薬している薬剤が原因の場合<sup>17)</sup>、何らかの基礎疾患（主として内臓異常）に伴う場合<sup>17)</sup>の3つに大別される<sup>18)</sup>。しかし、内臓異常に由来するかゆみの場合にはドライスキンを伴っていることが多い。ドライスキンによるかゆみは保湿剤の外用などが奏効することが多く<sup>19)20)</sup>、これらの治療によってもかゆみが改善されない場合には内服している薬剤（表1）や内臓異常（表2）に由来しているかゆみの可能性を考える必要がある。皮膚痒症のかゆみで最も多いのが皮膚の乾燥（ドライスキン）に由来する場合である。ドライスキンは代謝機能の低下に低湿度などの環境要因が加わって生じる場合と種々の基礎疾患に伴う場合がある。ドライスキンとは角層水分量が低下した潤いのない皮膚をいい、乾皮症、老人性皮膚痒症、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患や胆汁うっ滞性肝疾患、腎不全、血液透析、糖尿病、HIV感染症などの患者で見られる<sup>17)</sup>。角層水分保持には皮脂膜、セラミドを中心とする角質細胞間脂質、フィラグリン分解産物からなる天然保湿因子が関与している。近年、フィラグリン遺伝子異常がドライスキン形成に関与していることが報告されている<sup>21)</sup>。これら、保湿因子のうち何れかが減少した皮膚に代謝機能の低下、湿度の低下、過剰洗浄などの環境因子が加わることによりドライスキンが形成される。アトピー性皮膚炎などで見られる通常のドライスキンは皮膚バリア機能の低下、水分蒸散量の増加、角層水分保持能の低下により生じるが、高齢者の皮膚で生じるドライスキン（老人性乾皮症）は天然保湿因（NMF: natural moisturizing factor）の低下、セラミドなど表皮脂質の減少、表皮細胞のターンオーバーの低下により生じ

表 1 汎発性皮膚癢痒症を惹起する内臓疾患

腎疾患：慢性腎不全、血液透析
肝・胆道系疾患：原発性胆汁性胆管炎、閉塞性胆道疾患、肝硬変、慢性肝炎
内分泌・代謝疾患：甲状腺機能異常、糖尿病、妊娠、閉経後、痛風、副甲状腺機能異常
血液疾患：真性赤血球増多症、鉄欠乏性貧血、悪性リンパ腫、ヘモクロマトーシス
悪性腫瘍：悪性リンパ腫、慢性白血病、内臓悪性腫瘍
神経疾患：多発性硬化症、脳血管障害、脳腫瘍、脊髄ろう、進行麻痺
精神障害・心因性：寄生虫妄想、神経症、心因性
その他：AIDS、寄生虫疾患
文献 17 より引用

表 2 かゆみを誘発する薬剤

オピオイド：モルヒネ、ヘロイン、コデイン、コカイン
中心系作動薬：ベンゾジアゼピン系、メプロバメート、カルバマゼピン、イミプラミン、バルピタール系
抗マalaria薬：クロロキン
消炎鎮痛薬：フェノプロフェン、アスピリン、他のNSAID、金製剤
化学療法薬：プレオマイシン
心血管作動薬：カプトリル、エナラプリル、クロニジン、アミオダロン、ドブタミン、キニジン、ジギタリス製剤
利尿薬：プロセミド、ヒドロクロロチアジド
抗菌薬：βラクタム系抗生物質、リファンピシン、ポリミキシン B
ホルモン剤：プロゲステロン、エストロゲン、経口避妊薬、デキサメタゾン
その他：ヒドロキシエチルスターチ、rトレンチナート
文献 17 より引用

ると考えられており、TEWL (trans epidermal water loss) を指標としたバリア異常は認められていない<sup>22)</sup>。ドライスキンのかゆみの原因として神経線維 (C 線維) の表皮内侵入と sprouting (表皮内神経伸長) があり<sup>23)</sup>、このためかゆみ閾値の低下が生じ、軽度の刺激により容易にかゆみが惹起される<sup>24)</sup>。C 線維の表皮内侵入には神経伸長因子 (nerve growth factor, amphiregulin, gelatinase, artemin) と神経反発因子 (semaphoring 3A, anosmin) が関与しており<sup>23)~25)</sup>、汎発性皮膚癢痒症などドライスキンを呈する皮膚では神経伸長因子の発現増加と神経反発因子の発現低下が観察される。保湿剤外用や紫外線療法は表皮内神経伸長を抑制し、かゆみを抑制する<sup>19)26)~28)</sup>。薬剤性皮膚癢痒症の頻度は少ないが、高齢者の場合は多種類の薬剤を内服していることが多いことから、かゆみの原因を特定できない場合には薬剤の可能性も考慮する必要がある。オピオイドの関与するかゆみは透析患者や肝疾患で認められる<sup>29)30)</sup>。これら患者ではかゆみ誘発系の  $\mu$ -オピオイド系がかゆみ抑制系の  $\kappa$ -オピオイド系より優位になっているためにかゆみが生じている<sup>31)</sup>。オピオイドは表皮ケラチノサイトにも発現しており<sup>32)</sup>、アトピー性皮膚炎皮膚では  $\mu$ -オピオイド系が  $\kappa$ -オピオイド系より優位

になっていることから、末梢組織でもかゆみ発現にオピオイドが関与している可能性が考えられている。 $\mu$ 拮抗薬のナロキソン軟膏の外用はアトピー性皮膚炎のかゆみを抑制したとの報告<sup>33)</sup>があり、末梢でのかゆみ発現にオピオイドが関与している可能性は高い。このように抗ヒスタミン薬が奏功しにくい汎発性皮膚癢痒症のかゆみには多くのかゆみ誘発因子 (起痒物質) が関与していることが推察される。

## 文献

- 高森建二：難治性かゆみの発現メカニズム；乾燥、透析、アトピー性皮膚炎に伴うかゆみについて、日皮会誌、2008; 118: 1931-1939.
- 高森建二：皮膚癢痒症、置邦彦総編：最新皮膚科学体系特別巻1、新生児・小児・高齢者の皮膚疾患、東京、中山書店、2004、260-263.
- 高森建二：ドライスキンによるかゆみのメカニズム、臨床皮膚科、2000; 54: 52-56.
- Liu T, Ji RR: New insight into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms? *Pfluger Arch*, 2013; 465: 1671-1685.
- 江畑俊哉：皮膚癢痒症、玉置邦彦編：最新皮膚科学体系3、湿疹 痒疹 癢痒症 紅皮症 蕁麻疹、東京、中山書店、2002、133-142.
- 宮地良樹、高森建二、上出良一：皮膚癢痒症治療の実際、

- 今月の治療, 1993; 11: 51-78.
- 19) Izumi R, Negi O, Suzuki T, et al: Efficacy of an emollient containing diethylene glycol/dilinoleic copolymer for the treatment of dry skin and pruritus in patients with senile xerosis, *J Cosmet Dermatol*, 2017; 16: e37-e41.
  - 20) Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Igawa H, Takamori K: Topical application of emollients prevents dry skin-inducibile intraepidermal nerve growth in acetone-treated mice, *J Dermatol Sci*, 2011; 62: 64-66.
  - 21) Sugimoto A, Siriwach R, Thumkeo D, et al: LPA induces keratinocyte differentiation and promotes skin barrier function through the LPAR1/Lpar5-roh-rock-srf axis, *J Invest Dermatol*, 2018; 14.
  - 22) Hara M, Kikuchi K, Watanabe M, et al: Senile xerosis: functional, morphological, and biochemical studies, *J Geriatric Derm*, 1993; 1: 111-119.
  - 23) Tominaga M, Ozawa S, tengara S, Ogawa H, Takamori K: Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice, *J Dermatol Sci*, 2007; 48: 103-111.
  - 24) Tominaga M, Takamori K: An update on peripheral mechanisms and treatment itch, *Biol Pharm Bull*, 2013; 36: 1241-1247.
  - 25) Murota H, Izumi M, Abd EL-Latif Mi, et al: Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 130: 671-682.
  - 26) Fiore R, Puschel AW: The function of semaphorins during nervous system development, *Front Biosci*, 2003; 8: s484-s499.
  - 27) Kamo A, Tominaga M, Kanata Y, et al: The excimer lamp induces cutaneous nerve degeneration and reduces scratching in a dry-skin mouse model, *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 2977-2984.
  - 28) Kamo A, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K: Inhibitory effects of UV-based therapy on dry skin-inducibile nerve growth in acetone-treated mice, *J Dermatol Sci*, 2011; 62: 91-97.
  - 29) Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al: Efficacy and safety of a novel  $\kappa$ -agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients, *Am J Nephrol*, 2012; 36: 175-183.
  - 30) Kumada Y, Miyakawa H, Muramatsu T, et al: Efficacy of nalfurafin hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus; A randomized double-blind trial, *Hepatol Res*, 2017; 47: 972-982.
  - 31) Sagita Moniaga C, Iwamoto S, Kitamura T, et al: Plasma dynorphin A concentration reflects the degree of pruritus in chronic liver disease; A preliminary report, *Acta Derm Veneol*, 2019.
  - 32) Tominaga M, Ogawa H, Takamori K: Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis, *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 2228-2235.
  - 33) Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, Ruffi T, Buchner S, Bigliardi-Qi M: Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 979-988.

## 5. 臨床症状

### 5.1 汎発性皮膚癢痒症の症状

かゆみを起こしうる器質的な皮膚病変を認めないにもかかわらず全身のいたるところに痒みを訴える。痒みは持続性または発作性であり、夜間の就眠も障害される。腎不全・透析・胆汁鬱滞などによるものでは“体の中から沸くような痒さ”“急に痒みが襲ってくる”などと表現されることもあり、痒みの性状や訴え方は多様である。

## 6. 検査

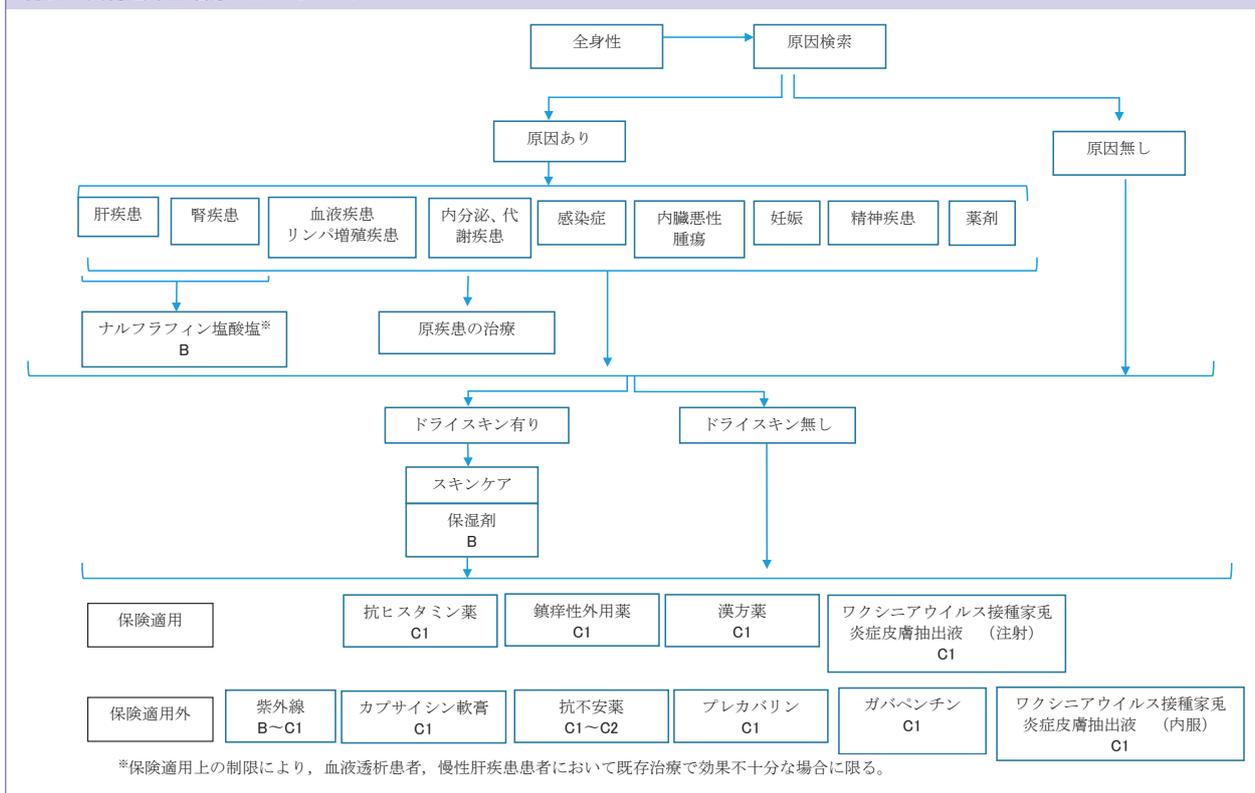
汎発性皮膚癢痒症の原因として最も多いのは老人性乾皮症（ドライスキン）によるものである<sup>34)</sup>。ドライスキンによる皮膚癢痒症であるかどうかを診断するためには、実際の視診に頼る部分が大きく、また同時に汎発性皮膚癢痒症の原因となる基礎疾患を除外しておく必要がある。汎発性皮膚癢痒症には、肝・胆道疾患、腎疾患、内分泌・代謝疾患（糖尿病、甲状腺機能異常など）、血液疾患（白血病、リンパ腫などの造血系腫瘍）、内臓悪性腫瘍などの基礎疾患を伴うものがある。また、薬剤、食物が癢痒を誘発することもあるため、内服薬の種類、サプリメントや健康食品などの習慣的な摂取の有無を聴取する。その他多くの薬剤が癢痒を誘発する可能性があるため、薬剤性の皮膚癢痒症も念頭におくべきである。

以上より、既往歴、生活歴の詳細な聴取を行った上で、皮膚癢痒症を生じることがある基礎疾患をスクリーニングするために、皮膚癢痒以外の身体所見を参考に、各疾患に応じた検査を行い、患者背景に基礎疾患がないことを確かめる。具体的には、血液検査（血算、白血球分画、BUN、Cre、肝胆道系酵素、甲状腺ホルモン、血糖値）などでそれらの疾患を除外する。

血液検査などで特に異常が見つからず、原因が不明で、頑固な癢痒が長期間続く場合などは、内臓悪性腫瘍の合併も念頭におかねばならない。その精査として、便潜血、腫瘍マーカーの測定、胸部X線、造影CTなどの画像評価を行う必要がある。

以上のような精査を行って、それでも原因が特定できない場合は、精神障害による皮膚癢痒症の可能性も否定できない。実際はかなりの皮膚癢痒症患者が精神障害によるものと考えられる。しかし、その実態は原因と確診する方法に欠けるため、明らかではない。

別表 皮膚癢痒症治療アルゴリズム



## 文献

- 34) 高森建二：難治性かゆみの発現メカニズム；乾燥，透析，アトピー性皮膚炎に伴うかゆみについて，日皮会誌，2008；118：1931-1939.

## 7. 皮膚癢痒症治療アルゴリズム（別表）

## クリニカルクエスト（CQ）

## CQ1：保湿剤は皮膚癢痒症に有効か？

推奨度：B

**推奨文：**ドライスキンを伴う皮膚癢痒症に対しては保湿剤使用により癢痒の軽減が見込まれる。しかしドライスキンのない皮膚癢痒症に対する効果は不明である。保湿剤外用で効果が見られない場合は他の方法に変更する方が良い。

**解説：**皮膚癢痒症には老人性皮膚癢痒症や糖尿病，腎不全に合併する皮膚癢痒症があるが，これらはドライスキンを伴うことが多い。保湿剤の使用は，ドライスキンにおける角層のバリアを修復し，かゆみなどの皮膚症状を改善させることが知られている<sup>35)</sup>。ドライスキンにより癢痒を生じるメカニズムについては，ケ

ラチノサイトの活性化や表皮内への神経線維の延長による癢痒閾値の低下が原因とされている<sup>36)</sup>。ドライスキンにおける癢痒を指標とした保湿剤の効果についての報告は乏しい。少ない症例数ながらヘパリン類似物質を2週間使用し，癢痒の改善が見られたとの報告がみられる（エビデンスレベルIV）<sup>37)</sup>。またハーブを用いた保湿剤と，尿素・乳酸・プロピレングリコール配合保湿剤とのランダム化試験を行い，いずれの群も癢痒を軽減する効果が見られたとの報告もある（エビデンスレベルII）<sup>38)</sup>。腎不全に合併する皮膚癢痒症では，保湿剤を1日2回2週間外用した患者群では，外用しなかった群に比較し癢痒のVisual Analogue Scale (VAS) が大幅に減少したとの報告がある（エビデンスレベルIII）<sup>39)</sup>。以上のことから臨床的にドライスキンを生じる皮膚癢痒症に対しては保湿剤使用が勧められる。一方，ドライスキンを伴わない皮膚癢痒症については，有効であるという報告がみられない。従ってドライスキンを伴わない皮膚癢痒症の場合，効果がみられない時は他の方法に変更することが勧められる。

## 文献

- 35) Loden M: The clinical benefit of moisturizers, *J Eur*

- Acad Dermatol Venereol, 2005; 19: 672-688.
- 36) 高森健二：ドライスキンによる痒みのメカニズム, 臨床皮膚, 2000; 54: 52-56.
- 37) 松葉祥一：老人性皮膚癢痒症, アレルギー・免疫, 2005; 12: 684-686.(エビデンスレベル IV)
- 38) Chatterjee S: Emollient and antipruritic effect of Itch cream in dermatological disorders: randomized controlled trial, *Indian J Pharmacol*, 2005; 37: 253-254.(エビデンスレベル II)
- 39) Okada K, Matsumoto K: Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus, *Ther Apher Dial*, 2004; 8: 419-422.(エビデンスレベル III)

## CQ2：抗ヒスタミン薬は皮膚癢痒症に有効か？

推奨度：C1

推奨文：高いレベルで解析した研究は無く，使用を考慮しても良いが十分な根拠が無い。

解説：皮膚癢痒症における抗ヒスタミン薬に関しては sulfur mustard 誘発性の皮膚癢痒症に関して4週間のランダム化二重盲検試験でセチジリン，ドキシペリン，ヒドロキシジンがそれぞれ65%，75%，80%の癢痒スコアを抑制する研究報告（エビデンスレベル II）がある<sup>1)</sup>が，汎発性皮膚癢痒症に対する抗ヒスタミン薬のランダム化二重盲検試験は認められない。透析患者の皮膚癢痒症に抗ヒスタミン作用のある抗うつ薬であるドキシペリンの癢痒抑制効果をランダム化比較試験で検討して有効性を評価している<sup>2)</sup>。また，その他臨床研究がいくらかありオロパタジンの各種癢痒性疾患の痒みに対する効果を398症例でのオープン試験で検討した結果，湿疹群では74.6%に効果が見られ痒疹では50.8%，皮膚癢痒症では52.8%に効果が認められている<sup>3)</sup>。また，皮膚癢痒症を含めた癢痒性皮膚疾患に対する抗ヒスタミン薬の臨床試験が多数見られるがエビデンスレベルは低い<sup>4)</sup>。しかし，皮膚癢痒性皮膚症のreviewでは第一選択薬として推奨されており第一に試みる薬剤の一つである<sup>5)</sup>。アトピー性皮膚炎診療ガイドラインに準じて，非鎮静性ないし軽度鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬を第一選択とし，副作用の追加及び癢痒抑制効果などをみながらその他の抗ヒスタミン薬の追加投与を検討しても良いかもしれない<sup>6)</sup>。最近の皮膚癢痒症に関する総説においてもまだ，皮膚癢痒症に対する抗ヒスタミン薬の二重盲検試験は行われていないが多くの症例報告の結果より抗ヒスタミン薬を初期治療に用いることを考慮すべきとある<sup>7)</sup>。以上，エビデンスに乏しいがほとんどの症例で抗ヒスタミン薬が第一選択のひとつとして投与されているのが現状で，

表3 スキンケアの例

1. 皮膚の清潔～毎日の入浴，シャワー
  - ・汗や汚れは速やかに落とす。しかし，強くこすらない。
  - ・石鹸：シャンプーを使用するときは洗浄力の強いものは避ける。
  - ・石鹸：シャンプーは残らないように十分にすすぐ。
  - ・かゆみを生じるほどの高い温度の湯は避ける。
  - ・入浴後のほてりを感じさせる沐浴剤・入浴剤は避ける。
  - ・ナイロントオルや硬めのタオルの使用を控える。
2. その他
  - ・室内を清潔にし，適温・適湿を保つ。
  - ・新しい肌着は使用前に水洗いする。
  - ・洗剤は十分にすすぎ落とす。
  - ・爪を短く切り，なるべく搔かないようにする。
  - ・手袋や包帯による保護が有用なことがある。

厚生労働科学研究・アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005 河野陽一，山本昇壮らから引用，改編。

ガイドライン委員の総意に基づいたエキスパートオピニオンとして抗ヒスタミン薬が第一選択とした。一方，临床上，本疾患は高齢者が少なくないこと，緑内障や前立腺肥大に留意が必要であること，また肝障害や腎機能低下を伴う症例が非常に多いことから，薬剤の選択には十分な配慮が求められる。抗ヒスタミン薬の添付文書による詳細な副作用はアトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 を参照していただきたい<sup>8)</sup>。

## 文献

- 40) Shohrati M, Davoudi SM, Keshavarz S, Sadr B, Tajik A: Cetirizine, doxepine, and hydroxyzine in the treatment of pruritus due to sulfur mustard: a randomized clinical trial, *Cutan Ocul Toxicol*, 2007; 26: 249-255.(エビデンスレベル II)
- 41) Pour-Reza-Gholi F, Nsrollahi A, Firouzan A, Esfahani EN, Farrokhi F: Low-dose doxepin for treatment of pruritus in patients on hemodialysis, *IJKD Dialysis*, 2007; 1: 34-37.(エビデンスレベル II)
- 42) Nishiyama S, Okamamoto S, Ishibashi Y, Nishikawa T, Nishioka K: Clinical study of KW-4679 (plopataidine hydrochloride) on pruritic diseases, *J Clin Ther Med*, 1996; 12: 1615-1640.(エビデンスレベル IV)
- 43) 瀧川雅浩，戸倉新樹，古川福実ほか：癢痒を伴う皮膚疾患患者に対するエバスチンの効果—長期投与試験—，臨床医薬，2000; 16: 1021-1035.(エビデンスレベル IV)
- 44) Charlesworth EN, Beltrani VS: Pruritic Dermatoses: Overview of etiology and therapy, *Am J Med*, 2002; 113 (9A): 25S-33S.(エビデンスレベル IV)
- 45) 古江増隆，佐伯秀久，古川福実ほか：日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009 改訂版，日皮会誌，2009; 119: 1515-1534.
- 46) Zeidler C, Pfliegerer B, Stander S: New treatment opinion for chronic pruritus, *Hautarzt*, 2016; 67: 627-634.

表4 主な抗ヒスタミン薬の鎮静作用による分類

1) 非鎮静性
フェキソフェナジン塩酸塩 (アレグラ <sup>®</sup> )
エピナスチン塩酸塩 (アレジオン <sup>®</sup> )
オロパタジン塩酸塩 (アレロック <sup>®</sup> )
エバスチン (エバステル <sup>®</sup> )
ロラタジン (クラリチン <sup>®</sup> )
レボセチリジン塩酸塩 (ザイザル <sup>®</sup> )
セチリジン塩酸塩 (10mg) (ジルテック <sup>®</sup> )
ペポタスチンベシル酸塩 (タリオン <sup>®</sup> )
デスロラタジン (デザレックス <sup>®</sup> )
ピラスチン (ピラノア <sup>®</sup> )
ルパタジン (ルパフィン <sup>®</sup> )
2) 軽度鎮静性
アゼラスチン塩酸塩 (アゼプチン <sup>®</sup> )
セチリジン塩酸塩 (20mg) (ジルテック <sup>®</sup> )
メキタジン (ニボラジン <sup>®</sup> , ゼスラン <sup>®</sup> )
3) 鎮静性
ケトチフェンフマル酸塩 (ザジテン <sup>®</sup> )
オキサトミド (セルテクト <sup>®</sup> )
d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (ボララミン <sup>®</sup> , ネオマレルミン TR <sup>®</sup> )
ジフェンヒドラミン塩酸塩 (ベナ <sup>®</sup> , レスタミン <sup>®</sup> )

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会：日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」, 日皮会誌, 126:121-155, 2016. から引用, 改編.

表5 代表的な鎮痒性外用薬・保湿剤の例

- 鎮痒性外用薬
  - ・クロタミトン含有製剤 (オイラックス軟膏)
  - ・ジフェンヒドラミン含有製剤 (レスタミンコーワ軟膏, ベナバスタ軟膏)
- 保湿剤
  - ・ヘパリン類似物質製剤 (ヒルドイド, ヒルドイドソフト, ヒルドイドローション)
  - ・尿素含有製剤 (ウレパール軟膏, ウレパールローション, ケラチナミン軟膏, パスタロン軟膏, パスタロン 20 軟膏, パスタロンソフトクリーム, パスタロン 20 ソフトクリーム, パスタロン 10 ローション)
  - ・ワセリン
  - ・親水軟膏

表6 皮膚癢痒症に用いられる主な漢方薬

温清飲\*  
 黄連解毒湯  
 牛舎腎気丸  
 当帰飲子  
 八味地黄丸\*  
 六味丸

(50 音順)

\*は皮膚癢痒症の保険適用は無い。

- 47) 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲ほか：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018, 日皮雑誌, 2018; 128: 2431-2502.

### CQ3：ステロイド外用は皮膚癢痒症に有効か？

推奨度：C2, ただし湿疹病変を伴う場合にはBとす

る。

**推薦文：**皮膚癢痒症の痒みに対するステロイド外用薬の効果は不定であり, エビデンスレベルの高い報告はない。肛囲癢痒症 (pruritis ani) に関してはステロイド外用薬でエビデンスレベルIIに相当する報告があるが, 湿疹病変を評価に入れており, 皮膚症状を伴わない皮膚癢痒症とは異なる。二次的に湿疹病変を伴った場合に限りステロイド外用薬が推奨される。

**解説：**皮膚病変を認めない痒みに対する外用ステロイドの効果は不定であり, 基本的にはエビデンスレベルの高い報告はない。肛囲癢痒症 (pruritis ani) に関してはステロイド外用薬でエビデンスレベルの高い報告があるが (エビデンスレベルII)<sup>48)</sup>, 湿疹病変を評価

に入れており、定義状、皮膚症状を伴わない皮膚癢痒症とは異なる。

現在、皮膚癢痒症に保険適用があるステロイド外用薬は吉草酸ベタメタゾン、フルオシノロンアセトニド、デキサメタゾンのみである。アメリカ皮膚科学会は外用グルココルチコステロイド使用法向上のためのガイドラインの中で「外用ステロイドはまた、灼熱感や癢痒のような皮膚徴候にも効果的なことがある」とのべているが<sup>49)</sup>、明確なエビデンスは示されていない（エビデンスレベルV）。また皮膚癢痒症への適用のあるステロイド外用薬は吉草酸ベタメタゾンがあるが、上記のいずれれもが固定蕁麻疹、蕁麻疹様苔癬など痒疹群に属する疾患に対しての効果を基礎としている可能性が考えられ、実際の蕁麻疹などの癢痒や皮膚癢痒者に効果があるかは不明であり、世界の蕁麻疹ガイドラインにも外用ステロイドの使用は記載されていない（エビデンスレベルV）。痒みの重要な惹起因子であるヒスタミンは皮膚や肺、鼻粘膜に広く分布する肥満細胞から遊離され、蕁麻疹や喘息、鼻炎などを誘発する。ステロイドは抗原特異的なマウス、ラット肥満細胞よりのヒスタミンの遊離を抑制するが、その効果発現にはtime lagがあり、即効性の効果はないとされている<sup>50)</sup>。また抗原刺激とcalcium ionophoreによるヒスタミン遊離に差のみられることや、ヒト肥満細胞ではヒスタミンの遊離を抑制しないという報告が多い<sup>51)</sup>。その一方で、16例の健常人において0.05%プロピオン酸クロベタゾール軟膏の外用がヒスタミン皮内注による痒みを有意に軽減したという報告が過去にみられる<sup>52)</sup>。しかし皮膚癢痒症の痒みにはヒスタミン以外の起痒物質も関与している可能性が高く、また長期外用による副作用の観点からもステロイド外用薬を皮膚癢痒症の痒みに適応することは推奨できない。

厳密な意味で皮膚癢痒症とは異なるがアトピー性皮膚炎や皮脂欠乏性皮膚炎に代表される乾燥肌が基盤となり生じる痒みには有効である。その理由として、アトピー性皮膚炎では皮膚炎の誘導に重要な役割を果たす好酸球やリンパ球の調節分子であるサイトカイン、ケモカインの産生制御を介し、湿疹反応の結果として生じる痒みを抑制していると考えられる<sup>53)</sup>。また透析皮膚癢痒症や皮脂欠乏性皮膚炎などでは末梢神経の分布異常や蕁麻疹とは異なる機序で痒みが生じるとされ、ステロイド薬はその過程を抑制することで痒みを押さえると考えられている<sup>54)</sup>。実際ステロイドの抗炎症作用に関しては狭義の抗炎症作用、抗アレルギー作

用、免疫抑制作用の3つが挙げられる。抗炎症作用は接触皮膚炎などの皮膚の炎症局所で血管内皮細胞やリンパ球などの細胞膜の障害を抑制するような作用と考えられ、いわゆる膜の安定性に関与する作用で、数秒単位でその効果を発揮する<sup>55)</sup>。またフォスフォリパーゼA2と呼ばれる、細胞膜のリン脂質からロイコトリエンやプロスタグランジンなど種々の炎症惹起物質を誘導する重要な酵素の機能を押さえる作用が知られている。これらの作用は痒み感覚に関与する末梢神経C線維の傷害を修復することで痒みに対して効果を示しているのかもしれない。最後に現在明らかになりつつある、あるいは今後治療薬として使用が可能になる新たな痒みの病態、新規の治療薬を提示するが、これらの病態あるいは薬剤が外用ステロイドでどのような制御を受けるかの検討が必要と考える。

IL-31が痒みの伝達だけではなく、NGFとは別個に脊髄後角の知覚神経の増生と進展に関与するという新しい知見が報告されている。この反応はSTAT3依存性かつTRPV1非依存性とのことでSTAT3 inhibitorがこの反応を抑制することから炎症で増幅する痒みの制御にIL31抗体やSTAT3阻害薬が効果を示す可能性を報告している<sup>56)</sup>。当然ステロイドがSTAT3を制御する可能性が考えられる。最近IL-4受容体がマウス、ヒトともに脊髄後角(DRG)に存在し、慢性の痒み刺激に反応することが報告されている<sup>57)</sup>。今後のJAK阻害薬やSTAT3、STAT6などの分子標的薬の開発に大きく貢献するかと考える。デュビルマブ(抗IL-4R $\alpha$ 抗体)の標的がTh2細胞や肥満細胞以外、痒み認知に直接関与するDRGのIL-4Rに作用し、痒みに効果を発揮すると考えられるが、IL-31との優先順位やIL-4がどのようにDRGに届くかなど興味深く、TSLP同様IL-4産生がNF- $\kappa$ Bの制御を受けることからステロイドの痒み治療への相乗効果が期待される。内臓悪性腫瘍に伴う痒みは、皮膚癢痒症として発疹を認めない病態から、蕁麻疹様紅斑、痒疹反応、紅皮症など様々な皮膚症状に伴う痒みが見られ、通常痒み、治療に反応しない症例ではその検討が必要であり、内臓悪性腫瘍の治療を行うことで難治性の痒疹が改善することを我々も報告している<sup>58)</sup>。最近McNilhは低分子の薬剤がMrgrb2という痒みセンサーを介してヒスタミン遊離を惹起し、痒みを誘発する新しい機序を報告している<sup>59)</sup>。担癌患者では多くの新規薬剤が登場し、痒みを訴える患者も増加しているが、その一つの理由になるのかもしれない。胆汁鬱滞の痒みにオートタキシンに

よって産生された lysophosphatidic acid (LPA) が関与することが明らかにされ、HIR アンタゴニストが効果を示すことが Hashimoto 等により報告されている。肝疾患にともなう痒みは、過去いくつか報告があるが、抗ヒスタミン薬が効果を示す可能性を述べた検討は少なく、今後の検討が期待される<sup>60)</sup>。従来、サブスタンスPによる痒みは肥満細胞の脱顆粒を介して遊離するヒスタミンが関与すると考えられてきたが、最近サブスタンスPがヒスタミン非依存性の痒みを誘導すること、ヒト MRGPRX2 のリガンドとして作用すること、その拮抗薬がヒスタミン非依存性の搔破行動を抑制すること報告され、サブスタンスP 阻害薬の新しい可能性が報告されている<sup>61)</sup>。Yosipovitch のグループは乾癬のモデルマウスでの痒みの増幅機序や抗 IL-17A 抗体の効果などについて報告しているが、乾癬患者の痒みはサブスタンスPなどが関与するとの報告が以前からあり、IL-17A のシグナルとどう関係するか興味を持たれる。ただネズミの話がどこまでヒトの疾患に適用可能かはむずかしいと考える<sup>62)</sup>。いずれにせよ IL-17A, タキキニン, オートタキシンなど新しい起痒物質産生へのステロイドの関与の検討が必要と考える。最後になるが、Katayama らは以前ステロイドの外用に抵抗性の慢性痒疹に活性型ビタミン D3 外用が効果を示した症例を報告した<sup>63)64)</sup>。ステロイド外用の変更とエキシマランプ照射でも同様の難治例の痒みに効果が見られることより<sup>65)</sup>、逆にステロイドで悪化する痒みの可能性を考え検討していくことが必要と考える<sup>66)</sup>。

## 文献

- 48) Al-Ghnam R, Short K, Pullen A, Fuller LC, Rennie JA, Leather AJ: 1% hydrocortisone ointment is an effective treatment of pruritus ani: a pilot randomized controlled crossover trial, *Int J Colorectal Dis*, 2007; 22: 1463-1467. (エビデンスレベル II)
- 49) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al: Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. American academy of dermatology, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 615-619. (エビデンスレベル V)
- 50) 永井博式: グルココルチコイドの抗アレルギー作用, 黒沢元博編: 肥満細胞, メディカルレビュー社, 1990, 643-654.
- 51) Cohan VL, Undem BJ, Fox CC, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM, Schleimer RP: Dexamethasone does not inhibit the release of mediators from human mast cells residing in airway, intestine, or skin, *Am Rev Respir Dis*, 1989; 40: 951-954.
- 52) Yosipovitch G, Szolar C, Hui XY, Maibach H: High-potency topical corticosteroid rapidly decreases histamine-induced but not thermal sensation and pain in human beings, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 118-120.
- 53) 片山一郎: アトピー性皮膚炎の痒み, 日皮会誌, 2005; 115: 2366-2372.
- 54) 高森建二: ドライスキンによる痒みのメカニズム, 臨床皮膚, 2000; 54 (増): 52-56.
- 55) Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR: A new hypothesis of modular glucocorticoid actions, *Arthritis Rheum*, 1998; 41: 761-767.
- 56) A Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, et al: Sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133: 448-460.
- 57) Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al: Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch, *Cell*, 2017 21; 171: 217-228.
- 58) Nakano-Tahara M, Terao M, Nishioka M, Kitaba S, Murota H, Katayama I: T helper 2 polarization in senile erythroderma with elevated levels of TARC and IgE, *Dermatology*, 2015; 230: 62-69.
- 59) McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al: Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions, *Nature*, 2015. 12; 519: 237-241.
- 60) Hashimoto T, Satoh T: Generalized pruritus in primary sclerosing cholangitis: implications of histamine release by lysophosphatidic acid, *Br J Dermatol*, 2015; 173: 1334-1336.
- 61) Erlich TH, Yagil Z, Kay G, Peretz A, Migalovich-Sheikhet H, et al: Mitochondrial STAT3 plays a major role in IgE-antigen-mediated mast cell exocytosis, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 134: 460-469.
- 62) Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, et al: Long-term Impact of Ixekizumab on Psoriasis Itch Severity: Results From a Phase III Clinical Trial and Long-term Extension, *Acta Derm Venereol*, 2017 Sep 20. doi: 10.2340/00015555-2801.
- 63) Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K: Topical vitamin D3 (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 237-240.
- 64) 片山一郎: 痒疹の粘り強い治療. 外用療法: ビタミン D3 外用剤, *Derma*, 2014; 214: 21-28.
- 65) 田原真由子ほか: 痒みを伴う疾患に対するエキシマライト鍼灸. (投稿準備中)
- 66) Katayama I, Bae SJ, Hamasaki Y, et al: Stress response, tachykinin, and cutaneous inflammation, *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2001; 6: 81-86.

#### CQ4：鎮痒性外用薬（オイラックス<sup>®</sup>など）は皮膚癢痒症に有効か？

**推奨度**：C1

**推奨文**：制痒効果を高いレベルで解析した研究は無い。使用を考慮しても良いが、十分な根拠が無い。また保険適用外である。

**解説**：現在本邦で用いられている鎮痒性外用薬の代表はクロタミトン配合薬（オイラックス<sup>®</sup>など）である。クロタミトン(crotonyl-N-ethyl-o-toluidine)は1946年Domenjoz<sup>67)</sup>により最初に報告された化合物で、当初は疥癬治療薬として報告された。1949年にCouperus<sup>68)</sup>によって制痒効果が報告されて以降、ヒドロコルチゾンに対し高い溶解性を有することから混合薬が製品化され、この混合薬オイラックスH<sup>®</sup>は癢痒性皮膚疾患に盛んに外用されるようになった。現在では鎮痒性外用薬として、オイラックスH<sup>®</sup>のOTC薬が市販されており、容易に入手できる。

クロタミトン単独での皮膚癢痒症に対する制痒効果を高いレベルで解析した研究は無く、症例集積研究がいくつかあるのみである（エビデンスレベルV）。またクロタミトン単独での制痒効果をアトピー性皮膚炎と虫刺症の31例について、プラセボ対照二重盲検試験で検討した報告<sup>69)</sup>では、基剤との間に有意差を認めなかった（エビデンスレベルII）。

#### 文献

- 67) Domenjoz R: Ueber ein neues Antiscabiosum. *Schweiz Med Wschr*, 1946; 76: 1210-1213.
- 68) Couperus M: The use of N-ethyl-o-crotono-toluidide in the treatment of scabies and various pruritic dermatoses. *J Invest Dermatol*, 1949; 13: 35-42.(エビデンスレベルV)
- 69) Smith EB, King CA, Baker MD: Crotonamiton lotion in pruritus. *Int J Dermatol*, 1984; 23: 684-685.(エビデンスレベルII)

#### CQ5：紫外線療法は皮膚癢痒症に有効か？

**推奨度**：B, C1 紫外線の種類により異なる。

ブロードバンドUVBに関してはB, ナローバンドUVB, UVAやエキシマライトに関してはC1

**推奨文**：有用性を解析したエビデンスレベルの高い報告はない。しかし、腎障害を伴う皮膚癢痒症に対するブロードバンドUVB照射の有用性は最近の症例報告から明らかであり、試みて良い治療法といえる。それに対してナローバンドUVBやUVAの有用性を示

すエビデンスレベルは低い。また保険適用外である。

**解説**：皮膚癢痒症に対する様々な治療法の有用性を決めることは極めて難しい。第一は、この疾患の原因として様々な基礎疾患の関与が知られており、しかもその関与の程度も様々であるため、その原因毎に治療の有用性が異なってくる可能性があるからである。第二に、この疾患の症状があくまで自覚症状が主体となるため、治療効果の判定が患者本人の主観に頼らざるを得ないという点である。第三に、本症自体が比較的高齢者に多いため、患者自身が治療行為の主体となる外用療法をどれだけ忠実に行ったかの判断が難しい場合が少なくない点があげられる。以上の問題点があるため、どうしても定期的に通院して行われる治療手段の有用性のみが示されるのは当然かもしれない。その点で、紫外線療法の有用性は少し割り引いて考えねばならないかもしれない。

腎障害を基盤に持つ皮膚癢痒症における紫外線療法の有用性を検討したランダム化比較試験の結果は広く知られている<sup>70)71)</sup>（エビデンスレベルIIおよびIII）。この場合有用なのはブロードバンドUVB（290～320 nm）であり、それによると週2回で6～8回行うだけで軽快が得られるという。しかも面白いことに半身に照射するだけで全身性の効果が得られており、照射した部分だけでない全身性の作用が考えられる。

UVB照射は発癌などの副作用が懸念されるため、ナローバンドUVBの効果についても検討されている。これは10人の真性多血症に伴う皮膚癢痒症に対する有効性を検討した症例集積研究の結果が報告<sup>72)</sup>されているが（エビデンスレベルV）、完全寛解が2～10週間のナローバンドUVB照射（総照射量：3,271～7,366 mJ/cm<sup>2</sup>）で得られている。最初は最小紅斑量（MED）の2/3から始め、週3回全身に照射を行っている。副作用としては照射部位の発赤のみであり、治療中止後の再発は8カ月後にみられるようで、その場合には週1回程度の維持照射が有用のようである。

しかし、一方腎障害に伴う皮膚癢痒症に対しては、ブロードバンドUVBのみ有用でありナローバンドUVBは無効であったとの症例集積研究の結果が報告<sup>73)</sup>されている（エビデンスレベルV）。この症例では、週5回照射が基本で、ブロードバンドUVBを開始し、次いでナローバンドUVBを行い、最後にまたブロードバンドUVBに戻るという3段階の照射を行っている。最初のブロードバンドUVBでは8回照射（30 mJ/cm<sup>2</sup>で開始し、100 mJ/cm<sup>2</sup>まで増量）で7

カ月間寛解が得られている。次の治療としてナローバンド UVB (200 mJ/cm<sup>2</sup> で開始し, 500 mJ/cm<sup>2</sup> まで増量)照射に切り換えたところ, 全く軽快が見られなかったという。そこで再びブロードバンド UVB (40 mJ/cm<sup>2</sup>) 照射に戻したところ 10 回の照射で寛解が得られ, それが 8 カ月維持されたという。このようにブロードバンド UVB では, 乾癬と比べても低い総照射量で効果が得られていることは特筆すべきであり, これが我々日本人と同じ皮膚の色を持つ台湾からのデータであることを考えると, ブロードバンド UVB はまず皮膚癢痒症の患者に行うべき治療法と言えるであろう。しかし, 腎障害にともなう癢痒症における最近の報告は, ブロードバンド UVB 単独では 20% 程度の軽快しか得られなかった症例が, Goeckerman 療法としてブロードバンド UVB 後 2% コールタールをラップして日に 4~5 時間塗布とトリアムシノロン軟膏を併用するサイクルを週に五回行い, これを 23 回行う事で消退した一例を報告している<sup>74)</sup>(エビデンスレベル V)。

なお, エキシマライトの本症に対する効果に関しての検討は行われていないが, NC/Nga マウスを用いたドライスキンの動物モデルにおいて, 表皮内に侵入する神経線維を減少させることにより癢痒を防ぐ可能性が示されている<sup>75)</sup>事を考えると, 今後試みられる可能性はあると思われる。

## 文献

- 70) Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA: Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *N Engl J Med*, 1977; 297: 136-138.(エビデンスレベル II)
- 71) Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA: Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus: Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med*, 1979; 91: 17-21.(エビデンスレベル III)
- 72) Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, Martinelli V, Monfrecola G: Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polyoethaemia vera. *Br J Dermatol*, 2002; 147: 979-981.(エビデンスレベル V)
- 73) Hsu M M-L, Yang CC: Uraemic pruritus responsive to broadband ultraviolet (UV) B therapy does not readily respond to narrowband UVB therapy. *Br J Dermatol*, 2003; 149: 885-917.(エビデンスレベル V)
- 74) Nakamura M, Koo J, Bhutani T: Uremic pruritus treated successfully with the Goeckerman Program. *Dermatol Online J*, 2016; 22.(エビデンスレベル V)
- 75) Kamo A, Tominaga M, Kamata Y, et al: The excimer lamp induces cutaneous nerve degeneration and reduces scratching in a dry-skin mouse model. *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 2977-2984.

## CQ6 : 免疫抑制薬外用, 内服は皮膚癢痒症に有効か?

**推奨度** : 外用, 内服共に C2

**推奨文** : 根拠がないので勧められない。また保険適用外である。

**解説** : 透析患者の皮膚癢痒症における免疫抑制薬の外用に関しては, Duque らが 0.1% タクロリムス軟膏外用による止痒効果をランダム化二重盲検試験にて 22 症例の透析中の皮膚癢痒症患者で検討した (エビデンスレベル II)<sup>76)</sup>。この結果タクロリムス軟膏外用とコントロール群の間で痒みの程度の差は認められなかった。一方, 0.03% タクロリムス軟膏外用にて透析患者の重症皮膚癢痒症の痒みが抑制されたとする症例報告<sup>77)</sup>があるがコントロールがなくエビデンスレベルは低い。以上より免疫抑制薬の外用に関しては十分な証拠がなく勧められない。また, 免疫抑制薬内服に関しては十分に検討されてなくやはり勧められない。最近の皮膚癢痒症の治療に関する総説でも重症な皮膚癢痒症に対して副作用に注意しながら免疫抑制剤を考慮してもよいと述べられている<sup>78)</sup>。

## 文献

- 76) Duque MI, Yosipovitch G, Fleisher AB, Willard J, Freedman BI: Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 519-521.(エビデンスレベル II)
- 77) Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alschner DM, Kuhlmann U, Mettang T: Short term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int*, 2000; 20: 802-809.(エビデンスレベル V)
- 78) Zeidler C, Pfeleiderer B, Stander S: New treatment opinion for chronic pruritus. *Hautarzt*, 2016; 67: 627-634.

## CQ7 : カプサイシン軟膏は皮膚癢痒症に有効か?

**推奨度** : C1

**推奨文** : 本疾患における有効性を検討した報告はなく推奨されない。ただし, 他剤が無効な難治性の皮膚癢痒症においては使用を考慮してよい。ただし保険適用外である。

**解説** : 唐辛子の成分としても知られるカプサイシンは, TRPV (transient receptor potential) の一つである TRPV1 への作用により薬理的効果を発揮する。TRPV1 は, 43° C 以上の温度を知覚するが, TRPV1 は熱刺激だけでなく, 酸刺激やカプサイシンでも活性

化されるので、炎症により pH が低下している患部やカプサイシン刺激も TRPV1 を介してヒリヒリした灼熱感を誘発する。

一方、TRPV1 は、痒みを伝達するサブスタンス P や CGRP を含有する神経の C 線維にも発現し、また、TRPV1 遺伝子欠損マウスでは、ヒスタミン誘導性の痒みが減弱することが報告され<sup>79)</sup>、TRPV1 を介する神経原性炎症や痒みの存在が明らかになった。ところが、TRPV1 は繰り返し刺激されると、細胞内 Ca<sup>2+</sup> とカルモジュリン複合体が TRPV1 に結合してチャンネルの不活性化をもたらすことで、TRPV1 の細胞外 Ca<sup>2+</sup> 依存的な脱感作が起こる。そのため、カプサイシン軟膏による持続的な TRPV1 への刺激は脱感作を誘導することを利用して、神経障害性疼痛の治療への試みが続けられている。海外では既に、アメリカの市販薬として、Zostrix, Capzasin-P などが存在する。

同様な機序で、痒みにおいても有効性が期待され、過去にカプサイシン軟膏 (0.025~0.075%) が透析患者の痒みや結節性痒疹に有効であったとする症例数の限られた研究報告 (エビデンスレベル II-III) がある<sup>80)~83)</sup>。腎不全による透析患者や乾癬痒疹に関するもの (エビデンスレベル II) もみられる<sup>84)85)</sup>。限局性皮膚瘙癢症の特殊型 notalgia paresthetica において 0.025% カプサイシンクリームの有効性を示した報告があり<sup>86)</sup> (エビデンスレベル II)、近年では 8% カプサイシンパッチによる notalgia paresthetica や brachioradial pruritus の治療効果も報告されている<sup>87)</sup> (エビデンスレベル V)。皮膚瘙癢症一般に関してその効果を示した報告はなくまた保険適用もないものの、他剤を用いて無効であった皮膚瘙癢症の症例においては、カプサイシン軟膏を選択肢の一つとしてよい。

## 文献

- 79) Imamachi N, Park GH, Lee H, et al: TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106: 11330-11335.
- 80) Weisshaar E, Dunker N, Gollnick H: Topical capsaicin therapy in humans with hemodialysis-related pruritus, *Neurosci Lett*, 2003; 345: 192-194. (エビデンスレベル III)
- 81) Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE: Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 91-94. (エビデンスレベル II)
- 82) Stander S, Luger T, Metzger D: Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 471-478. (エビデンスレベル III)
- 83) Lee MR, Shumack S: Prurigo nodularis: a review, *Australas J Dermatol*, 2005; 46: 211-218, quiz 9-20.
- 84) Tarnag DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP: Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream, *Nephron*, 1996; 72: 617-622. (エビデンスレベル II)
- 85) Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, et al: A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 1993; 129: 438-442. (エビデンスレベル II)
- 86) Wallengren J, Klinker M: Successful treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin: vehicle-controlled, double-blind, crossover study, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 32: 287-289. (エビデンスレベル II)
- 87) Steinke S, Gutknecht M, Zeidler C, et al: Cost-effectiveness of an 8% capsaicin patch in the treatment of brachioradial pruritus and notalgia paresthetica, two forms of neuropathic pruritus, *Acta Derm Venereol*, 2017; 97: 71-76. (エビデンスレベル V)

## CQ8 : 抗不安薬・抗うつ薬は皮膚瘙癢症に有効か?

**推奨度**：投与方法に習熟している場合：C1 投与方法に習熟していない場合：C2

**推奨文**：既存治療に抵抗性を示す症例では抗不安薬、抗うつ薬の投与を考慮しても良い。投薬方法に習熟していない場合は投与するべきではない。

**解説**：セロトニンは慢性の痒みに関わることが知られている。抗うつ薬である選択的セロトニン阻害剤 (SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor) は瘙癢症の治療に試みられ、その効果が検証されてきた。末期癌患者、真性赤血球増加症、心理的不安に伴った皮膚瘙癢症の痒みがパロキセチンによって改善したとする症例集積報告がある (エビデンスレベル V)<sup>88)~90)</sup>。原発性、薬剤性、腫瘍随伴性、胆汁うっ滞性の皮膚瘙癢症 26 例に対するパロキセチン 20 mg/日内服の効果をも前向き無作為化二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験においてもパロキセチンは痒みを有意に改善した (エビデンスレベル II)<sup>91)</sup>。緩和ケアを受けている患者の痒みに対する薬物療法の効果を検証した cochrane の系統的レビューによると、選択的セロトニン取り込み阻害剤であるパロキセチンのランダム化プラセボ対照二重盲検試験 (n=48) において、パロキセチン痒み改善効果がプラセボに比し有意であったことから有用な治療選択肢であるとした<sup>92)</sup>。SSRI が痒みを抑制するメカニズムは明らかではなく、シナプス後膜の 5-HT<sub>3</sub> 受容体発現減少によると想像されている。マウスでは SSRI が末梢神経のセロトニン受容体 (例:

HTR7) を介して TRPA1 を活性化し痒みを惹起するとの報告があり<sup>93)</sup>、ヒトとマウスではその作用が異なる可能性が示唆される。その他の抗うつ薬としてミルタザピン (NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant) を用いた皮膚癢痒症症例の集積報告がある。腫瘍随伴生皮膚癢痒症、うつ病を伴わない夜間の皮膚癢痒症で痒み症状の有意な改善を認めた (エビデンスレベル V)<sup>94)</sup>。

本邦ではパロキセチンが肝臓がんに伴う皮膚癢痒症、うつ傾向のあるアトピー性皮膚炎患者の痒みを軽減したとの症例報告がある (エビデンスレベル V, エビデンスレベル III)<sup>95)96)</sup>。皮膚癢痒症とは異なるものの、アトピー性皮膚炎では抗不安薬であるタンドスピロンが中等症の皮膚症状かつ特性不安度と状態不安度の高い症例で痒みを有意に改善した<sup>96)</sup>。ベンゾジアゼピン系の抗不安薬であるニトラゼパムのアトピー性皮膚炎の夜間掻破行動に対する影響を検証した二重盲検プラセボ対照交差研究において、ニトラゼパムは痒みおよび夜間の掻破行動を有意に抑制した (エビデンスレベル III)<sup>97)</sup>。海外ではパロキセチンとミルタザピン (NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant) といった抗うつ薬の皮膚癢痒症に対する効果が検証されている。以上より抗不安薬、抗うつ薬は治療反応性の乏しい癢痒症について有用と考えられる。ただし保険適用外であること、副作用として吐き気、嘔吐、食欲不振、便秘などの消化器症状、循環器症状、中枢神経抑制、皮膚症状等に留意する (エビデンスレベル II)<sup>98)99)</sup>。投与を考慮する際、向精神薬の使用に習熟していない場合は適宜専門家(精神科医)に相談するなど配慮が必要である。

## 文献

- 88) Zyllicz Z, Smits C, Krajnik M: Paroxetine for pruritus in advanced cancer, *J Pain Symptom Management*, 1998; 16: 121-124.(エビデンスレベル V)
- 89) Tefferi A, Fonseca R: Selective serotonin re uptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus, *Blood*, 2002; 99: 2627.(エビデンスレベル V)
- 90) Biondi M, Arcangeli T, Petrucci RM: Paroxetine in a case of psychogenic pruritus and neurotic excoriations, *Psychother Psychosom*, 2000; 69: 165-166.(エビデンスレベル V)
- 91) Zyllicz Z, Krajnik M, Sorge AA, Costantini M: Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial, *J Pain Symptom Manage*, 2003; 26: 1105-1112.(エビデンスレベル II)

- 92) Siemens W, Xander C, Meerpohl JJ, et al: Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 11: CD008320.(エビデンスレベル II)
- 93) Morita T, McClain SP, Batia LM, et al: HTR7 Mediates Serotonergic Acute and Chronic Itch, *Neuron*, 2015; 87: 124-138.
- 94) Hundley JL, Yosipovitch G: Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 889-891.(エビデンスレベル V)
- 95) Shinjo T, Okada M: Paroxetine for cancer related pruritus: a case report, *Palliative Care Research*, 2006; 1: 317-320.(エビデンスレベル V)
- 96) 渡辺千恵子, 相原道子, 竹下芳裕, 池澤善郎: 精神的不安およびうつ状態がアトピー性皮膚炎に及ぼす影響—免疫系および夜間掻破行動について, *J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 2008; 2: 95-106.(エビデンスレベル III)
- 97) Hashizume H, Takigawa M: Interventional Stress Management for Atopic Dermatitis, *Jpn J Dermatol*, 2004; 114: 959-966.(エビデンスレベル III)
- 98) Ebata T, Izumi H, Aizawa H, Kamide R, Niimura M: Effects of nitrazepam on nocturnal scratching in adults with atopic dermatitis: a double-blind placebo-controlled crossover study, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 631-634.(エビデンスレベル II)
- 99) Krasowska D, Szymanek M, et al: Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin re uptake inhibitors, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 848-853.

## CQ9: 皮膚癢痒症の痒みに対してナルフラフィン塩酸塩 (レミッチ<sup>®</sup>) の内服は有用か?

**推奨度:** 血液透析患者 B, 慢性肝疾患患者 B, それ以外の皮膚癢痒症患者 C2

**推奨文:** 血液透析, 慢性肝疾患を伴わない本疾患において有効性を検討した疫学的研究はない。有効なエビデンスがなく推奨されない。また保険適用外である。血液透析患者, 慢性肝疾患患者に対しては, 使用が勧められる。

**解説:** 中枢性の痒みは, モルヒネに代表される  $\mu$  受容体を刺激して痒みを誘導するオピオイドと,  $\kappa$  受容体を刺激して痒みの誘導を抑制するオピオイドとのバランスにより制御されると考えられている。ナルフラフィン塩酸塩は  $\kappa$  受容体を刺激することで中枢性の痒みを抑える新たな薬剤であり, 抗ヒスタミン薬の無効な痒みにもその有効性が期待される。実際, ナルフラフィン塩酸塩がモルヒネにより惹起した痒みを抑制するだけでなく, ヒスタミン, サブスタンス P によって惹起した痒みを抑制することがマウスで報告されている<sup>100)</sup>。

現在のところ、ナルフラフィン塩酸塩は「血液透析患者、慢性肝疾患患者における痒痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」のみが保険適用である。血液透析患者および慢性肝不全患者の皮膚痒痒症に対しナルフラフィンを投与したところ皮膚痒痒症が改善したというランダム化比較試験がある（エビデンスレベルII）<sup>101)102)</sup>。また、アトピー性皮膚炎のマウスモデルにおいてナルフラフィン塩酸塩の止痒効果を示した報告がある<sup>103)104)</sup>。

結節性痒痒の痒みに対してナルフラフィン塩酸塩が有効かどうかを検討した疫学的研究は存在せず、また症例報告も存在しない。そのため、結節性痒痒に対してナルフラフィン塩酸塩の有効性は明らかではないのが現状であるが、 $\mu$ 受容体の拮抗薬であるナロキソンが結節性痒痒に奏効したとの研究報告（エビデンスレベルV）<sup>105)</sup>もあり今後の検討が待たれる。そのため、現時点で有効性のエビデンスはなく、保険適用外使用となるため、一般的な使用は推奨されない。今後の検討が待たれる。

## 文献

- 100) Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, et al: Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820, *Eur J Pharmacol*, 2002; 435: 259-264.
- 101) Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al: Efficacy and safety of a novel  $\kappa$ -agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients, *Am J Nephrol*, 2012; 36: 175-183. (エビデンスレベル II)
- 102) Kumada H, Miyasaka H, Muramatsu T, et al: Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial, *Hepato Res*, 2016. (エビデンスレベル II)
- 103) Nakao K, Ikeda K, Kurokawa T, et al: Effect of TRK-820, a selective kappa-opioid receptor agonist, on scratching behavior in an animal model of atopic dermatitis, *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2008; 2: 75-83.
- 104) Elliott G, Vanwersch R, Soeberdt M, et al: Topical nalfurafine exhibits anti-inflammatory and anti-pruritic effects in a murine model of AD, *J Dermatol Sci*, 2016; 84: 351-354.
- 105) Metz D, Reimann S, Beissert S, Luger T: Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41: 533-539. (エビデンスレベル V)

## CQ10：レセルピンは皮膚痒痒症に有効か？

推奨度：C2

推奨文：皮膚痒痒症に対して有効性と安全性を十分

に検討した十分なエビデンスは存在せず、また保険適用外である。薬理効果からは痒痒抑制作用を有する可能性もあるが、現段階ではレセルピン投与は推奨されない。

**解説**：レセルピンは、*R. serpentina* (インド蛇木) から単離されたラウオルフィア・アルカロイドである。シナプス小胞へのカテコールアミンの取り込みを阻害し、シナプス小胞のノルアドレナリンを枯渇させることにより、アドレナリン作働性シナプスでの興奮伝達を阻害され、降圧薬を示す。また、中枢神経系のセロトニン及びカテコールアミンを遊離・放出させ、再取り込みを抑制し枯渇させる効果もあり、静穏作用も併せ持つ。そのことから、レセルピンの効能・効果は高血圧症、悪性高血圧、フェノチアジン系薬物の使用困難な統合失調症である。重大な副作用としてうつ状態があり、投与中止後も数カ月間続くことがあるうつ病・うつ状態及びその既往のある患者や、消化性胃潰瘍、潰瘍性大腸炎患者などには禁忌である<sup>106)107)</sup>。

脊髄中の下降性ノルアドレナリン経路は痒痒を抑制することが知られている<sup>108)</sup>。レセルピンの投与によりノルアドレナリン再取り込みが阻害され、シナプス間隙でのノルアドレナリン濃度が上昇し、痒痒を抑制する可能性はある。また、T細胞の活性化を抑制する作用<sup>109)</sup>や、肥満細胞由来のセロトニンの枯渇作用を有する<sup>106)107)</sup>、とされており、これらも皮膚痒痒症に効果を示す可能性はある。実際に多形慢性痒痒や難治性蕁麻疹、蕁麻疹様血管炎に効果を示した、というエビデンスレベルVの症例報告<sup>106)</sup>や症例集積研究<sup>107)110)</sup>があるが、皮膚痒痒症とは異なる。

## 文献

- 106) 白井 明, 新妻厚子, 朝比奈昭彦: 【体幹の皮膚病—炎症性】〈臨床例〉レセルピン (アポプロロン) 内服が奏効した多形慢性痒痒, 皮膚病診療, 2013; 35: 453-456. (エビデンスレベル V)
- 107) 岡本祐之, 上津直子: 【最近のトピックス 2009 Clinical Dermatology 2009】皮膚疾患治療のポイント 難治性蕁麻疹とレセルピン治療, 臨床皮膚科, 63: 78-81. (エビデンスレベル V)
- 108) Andoh T, Gotoh Y, Kuraishi Y: Milnacipran inhibits itch-related responses in mice through the enhancement of noradrenergic transmission in the spinal cord, *J Pharmacol Sci*, 2013; 123: 199-202.
- 109) Mekori YA, Blickstein D, Baram D, et al: Characterization of the interference of T cell activation by reserpine, *Cell Immunol*, 1989; 124: 308-319.
- 110) Demitsu T, Yoneda K, Kakurai M, et al: Clinical efficacy

of reserpine as “add-on therapy” to antihistamines in patients with recalcitrant chronic idiopathic urticaria and urticarial vasculitis, *J Dermatol*, 2010; 37: 827-829. (エビデンスレベル V)

## CQ11：プレガバリンは皮膚癢痒症に有効か？

推奨度：C1

**推奨文：**プレガバリンは、透析にともなう皮膚癢痒症に効果を示す良質のエビデンスが存在し、他が原因の皮膚癢痒症においても有効性を示した症例報告・症例集積研究があることから、使用を考慮して良い治療法と言える。ただし、保険適用外である。

**解説：**ガバペンチンとプレガバリンは類似の構造を取っており、その効果も類似している。中枢・末梢神経系に存在する電位依存性カルシウムチャンネルに作用し、神経過興奮状態でのグルタミン酸、サブスタンス P, CGRP などの神経伝達物質の分泌を抑制する。そのために痒み刺激に対する閾値が上昇する、と考えられている<sup>111)</sup>。プレガバリンの効能・効果は「神経障害性疼痛、繊維筋痛症に伴う疼痛」である。癢痒や痒疹に対する保険適用はない。

透析患者の皮膚癢痒症におけるプレガバリンの有効性は、179 例のランダム化比較試験で示されており、Visual Analogue Scale (VAS) がプラセボやオンダンセトロンに比べて有為に減少した、と報告されている (エビデンスレベル II)<sup>112)</sup>。また、オープンラベル試験でも VAS が減少したという 2 報告がある (エビデンスレベル V)<sup>113)114)</sup>。

真性多血症の患者では、プレガバリンを投与して VAS が 70% 以上減少した 3 例の症例報告がある (エビデンスレベル V)<sup>115)</sup>。

神経原性の癢痒では、外傷後の Brown-Séquard 症候群で痒みが半減した症例報告がある (エビデンスレベル V)<sup>116)</sup>。

このように、とくに透析に伴う皮膚癢痒症には良質のエビデンスがあり、他の原因を有する皮膚癢痒症にも有効である可能性があるが、保険適用外であることから十分な注意が必要である。

投薬にあたり、初期用量と用量増加方法、1 日最高投与量が設定されている。投与中に傾眠やふらつきなどの症状が出現することがあり、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する必要がある。さらに、投与中に体重増加や眼障害などの副作用が出現することもあり、適切に対処する必要がある。

また、これらの薬剤を急激に減量ないし投与中止することで重篤な副作用が出現する可能性があるため、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量する必要がある。

## 文献

- 111) Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG: Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus, *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75: 619-625.
- 112) Yue J, Jiao S, Xiao Y, Ren W, Zhao T, Meng J: Comparison of pregabalin with ondansetron in treatment of uraemic pruritus in dialysis patients: a prospective, randomized, double-blind study, *Int Urol Nephrol*, 2015; 47: 161-167. (エビデンスレベル II)
- 113) Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivannis P: The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients, *J Ren Care*, 2010; 36: 180-185. (エビデンスレベル V)
- 114) Shavit L, Grenader T, Lifschitz M, Slotki I: Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus, *J Pain Symptom Manage*, 2013; 45: 776-781. (エビデンスレベル V)
- 115) Ehrchen J, Ständer S: Pregabalin in the treatment of chronic pruritus, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58 (2 Suppl): S36-S37. (エビデンスレベル V)
- 116) Thielen AM, Vokatch N, Borradori L: Chronic hemicorporal prurigo related to a posttraumatic Brown-Séquard syndrome, *Dermatology*, 2008; 217: 45-47. (エビデンスレベル V)

## CQ12：ガバペンチンは皮膚癢痒症に有効か？

推奨度：C1

**推奨文：**特定の原因疾患を有する皮膚癢痒症では良質なエビデンスを有する原因疾患もあり、使用を考慮して良いと思われる。ただし、保険適用外である。

**解説：**ガバペンチンとプレガバリンは類似の構造を取っており、その効果も類似している。中枢・末梢神経系に存在する電位依存性カルシウムチャンネルに作用し、神経過興奮状態でのグルタミン酸、サブスタンス P, CGRP などの神経伝達物質の分泌を抑制する。そのために痒み刺激に対する閾値が上昇する、と考えられている<sup>117)</sup>。ガバペンチンの効能・効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法」であり、癢痒や痒疹に対する保険適用はない。

透析患者の皮膚癢痒症に対する効果をみた 2 つのランダム化比較試験があり、それぞれ 25 例、34 例の、抗ヒスタミン薬経口投与や保湿薬外用で効果のないか

ゆみを有する透析患者を対象としている（エビデンスレベル II）<sup>118)119)</sup>。透析ごとにガバペンチンを投与することで、visual analogue scale (VAS) 値の有意な改善が見られたと報告されている。非透析患者でも、ガバペンチンが腎性癢痒症のかゆみを改善させたというコホート研究がある（エビデンスレベル IV）<sup>120)</sup>。

神経原性のかゆみに関しては、brachioradial pruritus では症例報告・症例集積研究が主体であるが、高用量の維持量（900～1,800 mg/day）でかゆみの改善が見られている<sup>117)</sup>。Notalgia paresthetica については、20 例の非盲検化・非ランダム化比較試験で、カプサイシン軟膏外用療法よりもガバペンチン内服（300 mg/day）で高いかゆみ抑制効果が得られている（エビデンスレベル III）<sup>121)</sup>。

胆汁うっ滞性の皮膚癢痒症については 16 例の患者を対象にした二重盲検化ランダム化比較試験があり、100～2,400 mg/day の高用量の維持量で、プラセボと比較して VAS 値が有意に減少した、と報告されている（エビデンスレベル II）<sup>122)</sup>。

投薬にあたり、初期用量と用量増加方法、1 日最高投与量が設定されている。投与中に傾眠やふらつきなどの症状が出現することがあり、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する必要がある。さらに、投与中に体重増加や眼障害などの副作用が出現することもあり、適切に対処する必要がある。

また、これらの薬剤を急激に減量ないし投与中止することで重篤な副作用が出現する可能性があるため、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量する必要がある。

## 文献

- 117) Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG: Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus, *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75: 619-625.
- 118) Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H: Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial, *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 3137-3139. (エビデンスレベル II)
- 119) Naini AE, Harandi AA, Khanbabapour S, Shahidi S, Seirafiyani S, Mohseni M: Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus, *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2007; 18: 378-381. (エビデンスレベル II)
- 120) Cheikh Hassan HI, Brennan F, Collett G, Josland EA, Brown MA: Efficacy and safety of gabapentin for uremic pruritus and restless legs syndrome in conserva-

tively managed patients with chronic kidney disease, *J Pain Symptom Manage*, 2015; 49: 782-729. (エビデンスレベル IV)

- 121) Maciel AA, Cunha PR, Laraia IO, Trevisan F: Efficacy of gabapentin in the improvement of pruritus and quality of life of patients with notalgia paresthetica, *An Bras Dermatol*, 2014; 89: 570-575. (エビデンスレベル III)
- 122) Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, Engler D: Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Hepatology*, 2006; 44: 1317-1323. (エビデンスレベル II)

## CQ13：漢方薬は皮膚癢痒症に有効か？

推奨度：C1

推奨文：本症が治療抵抗性であることを考えれば使用を考慮して良いと思われる。

解説：老人性皮膚癢痒症については以下に示すランダム化比較試験が報告されている（エビデンスレベル II）。

黄連解毒湯（中～実証を対象）、牛車腎気丸（中～虚証を対象）を用いたランダム化比較試験において、両者ともフマル酸クレマスチン（タベジール®）と同等の効果がみられている<sup>123)</sup>。また当帰飲子と甘草エキス配合入浴剤の併用効果を検討し、当帰飲子単独と甘草エキス配合入浴剤単独、両者併用いずれにおいても角層水分量の改善をみている。しかし乾燥が改善した症例において癢痒が軽減したのは半数以下であった<sup>124)</sup>。八味地黄丸とフマル酸ケトチフェン（ザジテン®）を用いたクロスオーバー法によるランダム化比較試験で両者とも有意差なく 78% の有効性が確認されている<sup>125)</sup>。さらに八味地黄丸と六味丸との比較試験においても両者に同等の有効性が示されている<sup>126)</sup>。また大熊は皮膚癢痒症患者に対して当帰飲子と黄連解毒湯の併用で抗ヒスタミン薬と同等の効果を示しているが、患者の年齢分布や基礎疾患などの詳細な情報は記載されていない<sup>127)</sup>。

腎不全や透析患者の皮膚癢痒症における漢方薬内服療法については記述研究がほとんどである。症例集積研究としてその効果が報告されているものは、黄連解毒湯<sup>128)～131)</sup>、温清飲<sup>129)132)133)</sup>、当帰飲子<sup>129)132)～134)</sup> などである（エビデンスレベル V）。

## 文献

- 123) 五大学共同研究班：老人性皮膚癢痒症に対する TJ-15、TJ-107 の使用経験、*西日皮膚*, 1991; 53: 1234-1241. (エビデンスレベル II)

- 124) 飯田利博, 西山千秋, 鈴木啓之: 老人性皮膚癢痒症に対する当帰飲子の内服と甘草抽出エキス配合入浴剤の併用効果, 日本東洋医学雑誌, 1996; 47: 35-41.(エビデンスレベル II)
- 125) 石岡忠夫, 青井礼子: 老人性皮膚癢痒症に対する八味地黄丸とフマル酸ケトチフェンの薬効比較, 新薬と臨床, 1992; 41: 2603-2608.(エビデンスレベル II)
- 126) 石岡忠夫: 老人性皮膚癢痒症に対する六味丸と八味地黄丸の薬効比較, *Therapeutic Research*, 1995; 16: 1497-1504.(エビデンスレベル II)
- 127) 大熊守也: 皮膚癢痒症の漢方薬による治療, 和漢医薬学会誌, 1993; 10: 126-130.(エビデンスレベル II)
- 128) 赤松浩彦, 石井洋光, 石井 澄ほか: 血液透析患者の痒みに対する黄連解毒湯の効果, 漢方と最新治療, 2004; 13: 75-79.(エビデンスレベル V)
- 129) 川嶋 朗, 班目健夫, 小川哲也, 新田孝作, 秋葉 隆: 維持透析患者の合併症に対する漢方薬の応用, 日本透析医学会雑誌, 2008; 23: 195-200.(エビデンスレベル V)
- 130) 大和田章, 椎貝達夫: 保存期腎不全患者の痒痒症に対する黄連解毒湯の効果, 腎と透析, 1998; 44: 283-286.(エビデンスレベル V)
- 131) 河合弘進, 高木智恵子, 塚田義人ほか: 透析痒痒症に対する黄連解毒湯の効果の検討, 臨床透析, 1995; 11: 389-396.(エビデンスレベル V)
- 132) 北 裕次, 楠見博明, 畑中淳治: 透析患者の皮膚癢痒症に対する漢方製剤の効果, 新薬と臨床, 1984; 33: 283-288.(エビデンスレベル V)
- 133) 阿部富弥, 北 裕次, 楠見博明: 透析患者の皮膚癢痒症に対する漢方製剤の応用, 医学と薬学, 1983; 9: 1777-1781.(エビデンスレベル V)
- 134) 岩本一郎, 堀内ひろみ, 今田聡雄, 大熊守也: 腎疾患と漢方治療 QOL・透析患者の皮膚癢痒症と当帰飲子, 現代医療学, 1994; 9: 63-68.(エビデンスレベル V)

#### CQ14: ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン<sup>®</sup>) は皮膚癢痒症に有効か?

推奨度: C1

推奨文: 本症が治療抵抗性であることを考えれば使用を考慮して良いと思われる。

解説: ノイロトロピン<sup>®</sup>は *in vitro* 実験系において, 培養ラット脊髄後根神経節ニューロンのカプサイシン誘発サブスタンス P 放出抑制作用や nerve growth factor 誘発性神経線維伸長抑制作用を有する<sup>135)</sup>。また *in vivo* においてはアセトンによるドライスキンマウスモデルにおける表皮内神経伸長抑制や NC/Nga マウスを用いたアトピー性皮膚炎様モデルにおける搔破行動抑制作用が示されている<sup>136)137)</sup>。

透析患者の皮膚癢痒症 112 名を対象としたプラセボ

対照試験では, 痒みの有意な改善がみられている (エビデンスレベル III)<sup>138)</sup>。また老人性皮膚癢痒症患者 26 名を対象にノイロトロピン<sup>®</sup>を投与し, 著効・有効例が 53.8%であったという症例報告もみられる (エビデンスレベル V)<sup>139)</sup>。他の報告においても皮膚癢痒症患者 45 名のうち約 40%程度の患者で中等度以上の改善がみられている (エビデンスレベル V)<sup>140)</sup>。これらはいずれも注射製剤を用いた臨床データである。一方, 内服投与に関しては, 慢性蕁麻疹, 湿疹・皮膚炎群に対して特に止痒効果の客観的評価を目的としたプラセボ対照二重盲検比較試験が実施され, プラセボに比べ有意に優れていたとする結果が報告されている (エビデンスレベル II)<sup>141)</sup>。また老人性皮膚癢痒症患者 21 名に内服投与してその止痒効果を確認した臨床試験の報告もある (エビデンスレベル V)<sup>142)</sup>。ただし皮膚疾患に伴う痒痒に対して内服製剤は保険適用となっていない。

#### 文献

- 135) Taneda K, Tominaga M, Tenggara S, et al: Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal ganglion neurons, *Clin Exp Dermatol*, 2009; 35: 73-77.
- 136) Kamo A, Tominaga M, Taneda K, et al: Neurotrophin inhibits the increase in intraepidermal nerve density in the acetone-treated dry-skin mouse model, *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38: 665-668.
- 137) Kamo A, Tominaga S, Matsuda H, et al: Neurotrophin suppresses itch-related behavior in NC/Nga mice with atopic dermatitis-like symptoms, *J Dermatol Sci*, 2016; 81: 203-215.
- 138) 吉川康行, 金川誠一, 板倉行宏ほか: 血液透析患者の皮膚癢痒症に対するノイロトロピンの臨床効果—多施設群間比較試験法による検討, 腎と透析, 1987; 23: 1149-1155.
- 139) 阿南貞雄, 山浦英明, 松尾富美子: 皮膚癢痒症に対するノイロトロピン特号の治療効果, 基礎と臨床, 1977; 11: 3569-3571.
- 140) 吉田彦太郎, 田中正和, 廣瀬寮二ほか: 難治性の相溶性皮膚疾患に対するノイロトロピン特号 3CC の臨床的有用性について, 皮膚紀要, 1990; 85: 153-159.
- 141) ノイロトロピン錠研究班: 痒痒性皮膚疾患に対するノイロトロピン錠の二重盲検法による臨床評価, 基礎と臨床, 1982; 16: 844-864.
- 142) 阿南貞雄, 本田哲三, 笹岡和夫: 皮膚癢痒症に対するノイロトロピン錠<sup>®</sup>の治療効果現代の臨床, 1981; 23: 697-699.

付表 1 エビデンスのレベルと推奨度の決定基準（皮膚悪性腫瘍グループ）

A. エビデンスのレベル分類	
I	システマティック・レビュー/メタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究による）
V	記述研究（症例報告や症例集積研究による）
VI	専門委員会や専門家個人の意見+
B. 推奨度の分類#	
A	行うよう強く勧められる (少なくとも 1 つの有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがあること)
B	行うよう勧められる (少なくとも 1 つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質の IV のエビデンスがあること)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない (質の劣る III - IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI)
C2	根拠*がないので勧められない (有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)
D	行わないよう勧められる (無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

+基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする.  
\*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す.  
#本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある. 国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況. また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し, さらに実用性を勘案し, (エビデンス・レベルを示した上で) 委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである.  
なお B-C1, C1-C2 は臨床の場で個々の症例に応じて判断がなされるものとする.