

# 痒疹診療ガイドライン 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> 片山一郎<sup>11</sup>

## 1. ガイドラインの背景, 位置づけ

### 1.1 背景

痒疹は痒みを伴う孤立性丘疹に特徴づけられる反応性皮膚疾患である。なかでも慢性に経過する痒疹は中高齢者に多い難治性皮膚疾患であり、腎不全、肝障害、悪性腫瘍など種々の基礎疾患を背景として発症することも多い。慢性に経過する痒疹における痒みは患者にとって大きな精神的苦痛となり、また日常生活にも支障をきたす。

痒疹の概念と分類は欧米各国および本邦においても十分に確立されたものがなく現在も混乱を極めている。またその発症機序には不明な点が多いこともあり、診断、治療に苦慮する疾患となっている。以上の経緯から2012年に慢性痒疹診療ガイドラインを発表し、それまでの痒疹の概念に関する混乱の解消と治療の標準化を試みた。しかし時代とともに変化している痒疹の病型や実地診療に必ずしもそぐわない分類、さらに新たに試みられてきている治療などを踏まえ、今回痒疹の診療ガイドラインを改訂した。なお、本改訂ガイドラインでは痒疹を臨床型と原因とにそれぞれ分けて分類している。さらに本邦および海外における歴史的経緯や概念の相違を考慮し、臨床型による病名分類をより単純化した。また、急性、亜急性、慢性といった表現は用いないこととした。

- 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

\*痒疹診療ガイドライン策定委員長

### 1.2 ガイドラインの位置づけ

痒疹・皮膚瘙癢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我が国における慢性に経過する痒疹の概念と現時点における診断・治療指針を示すものである。

## 2. 定義と分類

### 2.1 痒疹の定義と概念

痒疹とは痒疹丘疹または結節を主徴とする反応性皮膚疾患である。

痒疹丘疹とは強い痒みを伴う孤立性の丘疹をいう。搔破により頂部にびらんを生じることがあるが、湿疹丘疹とは異なり他の発疹に変化しない。経過の中で結節性病変となることがある。原発疹として生じるものと、搔破によって二次的に生じるものがある。例外的に集簇したり、局面を形成したりする。病変の臨床型と原因によってそれぞれ分類される。

### 2.2 分類 (図 1)

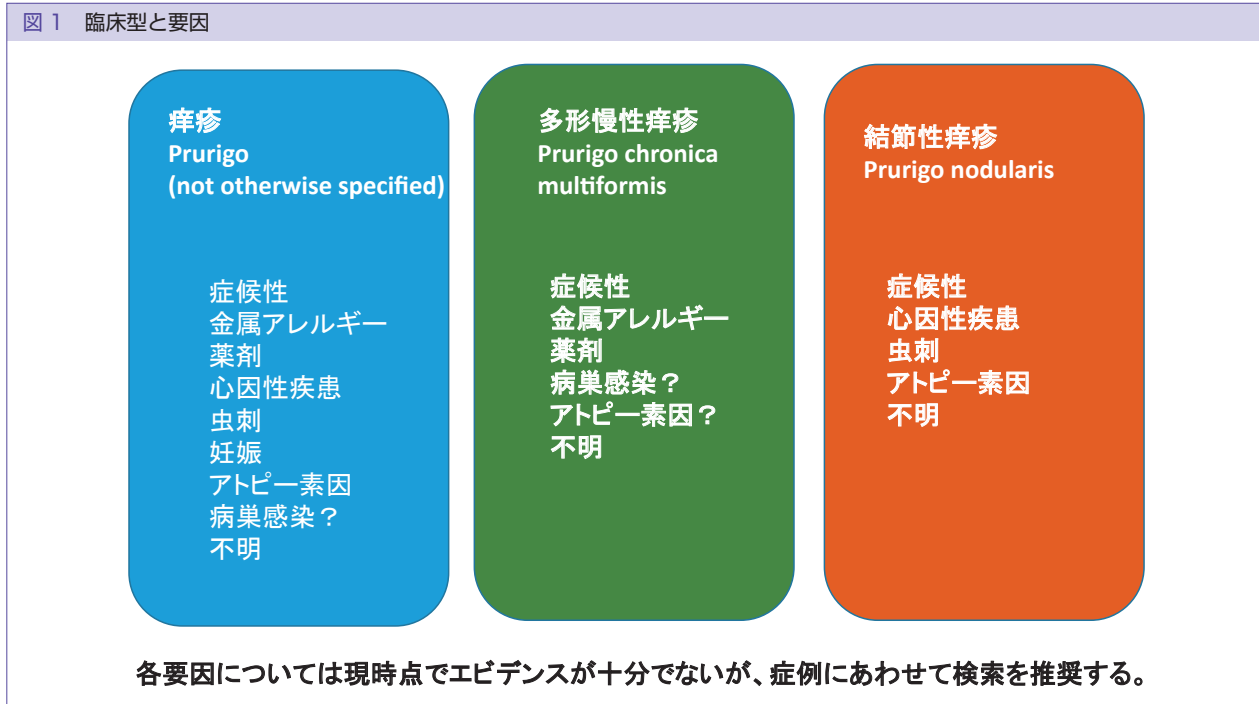
1) 臨床型による分類：後述する臨床症状に基づいて分類される。

- ・結節性痒疹 Prurigo nodularis
- ・多形慢性痒疹 Prurigo chronica multiformis
- ・痒疹 Prurigo (not otherwise specified)：上記いずれにも該当しないもので、従来の急性痒疹、亜急性痒疹などを含む

(特殊型：色素性痒疹 Prurigo pigmentosa：本ガイドラインで扱う痒疹とは病態が異なることが推察されるため特殊型とする。)

2) 原因による分類

- ・虫刺によるもの Arthropod bite reaction
- ・症候性痒疹 Symptomatic prurigo (種々の疾患に関連して生じる痒疹)
- 腎性痒疹 Prurigo in renal dysfunction



肝性痒疹 Prurigo in liver dysfunction  
 糖尿病性痒疹 Prurigo in diabetes  
 悪性リンパ腫 白血病に伴う痒疹 Prurigo in hematological malignancy  
 悪性腫瘍による痒疹 Prurigo in malignancy  
 アトピー性皮膚炎にみられる痒疹 Prurigo in atopic dermatitis  
 湿疹病変に続発して生じる痒疹 Prurigo following eczematous skin lesions  
 HIV感染に伴うもの Prurigo in HIV infection (同義語 Pruritic papular eruption of HIV)  
 など  
 ・心因性疾患による痒疹 Prurigo in psychiatric diseases  
 ・妊娠性痒疹 Prurigo in pregnancy (P. gestationis)  
 特殊型：Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy, Polymorphic eruption of pregnancy  
 ・薬剤性痒疹 Prurigo in drug allergy  
 ・金属アレルギーによる痒疹 Prurigo in metal allergy  
 ・誘因が特定できない痒疹 Idiopathic prurigo

### 3. 疫学

多形慢性痒疹の疫学的な情報は乏しい。結節性痒疹は中年以降に発症しやすい傾向にあり、男性よりも女性に多く認められるとされている<sup>1)2)</sup>。痒疹の有病率は

英国ランベスにおけるコホート調査において約8.2%と試算され<sup>3)</sup>、日本皮膚科学会学術委員会による皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査において総皮膚科受診患者数(季節合計)67,448人のうち、痒疹患者は1,229人(1.82%)であったと報告された<sup>4)</sup>。そのほか、痒みを主訴に皮膚科を受診した患者206名中8名(約3.9%、年齢(平均±SD):59.8±16.6)が痒疹であったとの報告もある<sup>5)</sup>。なお、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施設における慢性痒疹(結節性痒疹および多形慢性痒疹)の年間外来患者に占める比率は1.68%(平均値)であった。

痒疹はHIV感染症においてよく認められる皮膚症状の一つとしても認知されており、HIV感染者の24~36%に痒疹が認められたとの報告もある<sup>6)7)</sup>。そのほか、代謝疾患、*Helicobacter Pylori*感染症、腎透析患者にみられることがある<sup>2)</sup>。

### 文献

- 1) Doyle JA, Connolly SM, Hunziker N, Winkelmann RK: Prurigo nodularis, a reappraisal of the clinical and histologic features, *J Cutan Pathol*, 1979; 6: 392-403.
- 2) Iking A, Grudmann S, Chatzigeorgakidis E, et al: Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiology survey in a consecutive cohort of 108 patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 550-507.

- 3) 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.
- 4) 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一ほか: 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査, 日皮会誌, 2009; 119: 1795-1809.
- 5) 室田浩之, 北場 俊, 谷 守, 金田真理, 梅垣知子, 片山一郎: 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) Monsel G, Ly F, Canestri A, Dioussé P, Ndiaye B, Caumes E: Prevalence of skin disorders in HIV patients in Senegal and relationship to degree of immunosuppression, *Ann Dermatol Venereol*, 2008; 135: 187-193.
- 7) Magand F, Ierna D, D'Amico RA, et al: Predictive values of prurigo nodularis and herpes zoster for HIV infection and immunosuppression requiring HAART in French Guiana, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2011; 105: 401-404.

#### 4. 病態・発症機序

結節性痒疹の発生機序の詳細は不明であり、原発疹とも続発疹ともいわれている。病理組織学的には、リンパ球や好酸球の増加が見られる。好酸球の浸潤により組織中には好酸球カチオンタンパク質 (ECP) などの好酸球由来蛋白質が増加し、痒み神経を活性化させることが想定される<sup>8)</sup>。また、痒疹を誘発する T 細胞由来サイトカインであるインターロイキン (IL)-31 も痒疹病変では増加している<sup>9)</sup>。

結節性痒疹では、神経解剖学的構造の変化に注目されている。近年、免疫組織化学的研究により、表皮角化細胞において神経成長因子 (NGF) の発現が増加することが示された。また、サブスタンス P、カルシトニンなどの他の神経ペプチドも増加していた<sup>8)</sup>。実際、結節性痒疹ではサブスタンス P やカルシトニンに感受性の高い神経が多く存在する事が知られ<sup>10)</sup>、神経系の異常が発症機序に関与することも示唆されている。実際、結節性痒疹患者においてガバペンチンやサブスタンス P 阻害薬が痒疹を抑制するという報告もある<sup>11)12)</sup>。組織学的には肥満細胞、好酸球、真皮ランゲルハンス細胞や樹状細胞の増加も認められる。肥満細胞は細胞質が肥大し、樹枝状などの特徴的な形態をとっている (通常は円形)。脱顆粒しているものが多く、ヒスタミン、トリプターゼ、プロスタグランジンなどにより痒疹が惹起されていると考えられる<sup>8)</sup>。真皮樹状細胞やランゲルハンス細胞は、痒疹の遷延化に関与するのではないかと考えられている<sup>13)</sup>。

#### 文献

- 8) Liang Y, Marcusson JA, Jacobi HH, Haak-Frendscho M, Johansson O: Histamine-containing mast cells and their relationship to NGFr-immunoreactive nerves in prurigo nodularis: a reappraisal, *J Cutan Pathol*, 1998; 25: 189-198.
- 9) Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al: IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation, *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117: 411-417.
- 10) Liang Y, Jacobi HH, Reimert CM, Haak-Frendscho M, Marcusson JA, Johansson O: CGRP-immunoreactive nerves in prurigo nodularis—an exploration of neurogenic inflammation, *J Cutan Pathol*, 2000; 27: 359-366.
- 11) Gencoglan G, Inanir I, Gunduz K: Therapeutic hotline: treatment of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with gabapentin, *Dermatol Ther*, 2010; 23: 194-198.
- 12) Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA: Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy, *PLOS One*, 2010; 5: e10968.
- 13) Johansson O, Liang Y, Heilborn JD, Marcusson JA: Langerhans cells in prurigo nodularis investigated by HLA-DR and S-100 immunofluorescence double staining, *J Dermatol Sci*, 1998; 17: 24-32.

#### 5. 臨床症状

##### 5.1 慢性に経過する主な痒疹の症状

###### 1) 結節性痒疹 (Prurigo nodularis Hyde を含む)

径 1 cm 程度にまでおよぶ暗褐色で角化性の硬いドーム状または疣状の結節。四肢伸側を主体に生じることが、体幹など広範囲にみられることもある。個疹の持続は数カ月に及ぶ。組織学的に不規則な表皮肥厚を伴う。

###### 2) 多形慢性痒疹

高齢者の側腹部、臀部、大腿外側に好発し、ときに前胸部、肩甲部などにもみられる。痒みの強い蕁麻疹様丘疹ではじまり、やがて常色から淡褐色充実性丘疹となる。掻破により周囲に膨疹ないし蕁麻疹様の紅斑を生じることがある。丘疹は孤立性ないししばしば集簇・融合し苔癬化を呈する。個疹の寿命は数週間に及ぶ。Prurigo chronica multififormis Lutz 1957 と同一のものではない。

###### 3) 鑑別を要する疾患

痒疹の診断にあたっては特に以下の疾患との鑑別を臨床および組織学的に行うこと。

疥癬 (Scabies), 一時的棘融解性皮膚症 (transient

acantholytic dermatosis: Grover's disease), 類天疱瘡 (bullous pemphigoid), 結節性類天疱瘡 (pemphigoid nodularis), 痒疹型先天性表皮水疱症 (epidermolysis bullosa pruriginosa), など。

なお, 後天性反応性穿孔性膠原 (線維) 症 (acquired reactive perforating collagenosis), キルレ病 (Kyrle's disease), 穿孔性毛包炎 (perforating folliculitis) と痒疹との異同については議論の余地が残されている。

## 6. 検査

一般臨床検査所見では, 末梢血白血球数に異常はないが, 軽度好酸球が上昇することがある。IgE は正常か軽度上昇することがあり, 著明に上昇している場合は, アトピー性皮膚炎の痒疹型を除外する必要がある。

また痒疹が特に強い例, 皮疹が広範囲に及ぶ例, 治療に抵抗性がある例, 極めて難治で慢性に経過する例では, デルマドロームとして痒疹が出現している可能性を考え, 全身検索を進める。すなわち内分泌疾患, 代謝異常症, 腎障害, 肝・胆道系疾患, 血液疾患, 内臓悪性腫瘍などの全身性疾患を想定し, 詳細な問診を行い, これらの基礎疾患に応じた血液検査, 画像検査などを行う。妊娠前期～中期に現れる妊娠性痒疹はよく知られているが, その他, 排卵誘発剤, プロゲステロン使用中の患者や, 男性におけるアンドロゲン欠乏症の際に痒疹が生じる<sup>14)</sup>。内分泌疾患では, 痛風や糖尿病患者に痒疹がしばしば発生する<sup>14)</sup>。血液疾患では, Hodgkin 病, リンパ腫, 多血症でしばしば痒疹が生じるため<sup>14)</sup>。これらの疾患を対象として血液検査を行う。しかし, 痒疹は中高年に好発する疾患であるため, 程度が軽い場合には, これらの全身性疾患のデルマドロームとして痒疹が出現しているか否かの判断は時に困難である。

## 文献

- 14) 寺木祐一: デルマドロームとしての痒疹, 総編集 玉置邦彦, 最新皮膚科学大系第3巻, 中山書店, 2002, 116-118.

## 7. 痒疹治療アルゴリズム (図2)

### クリニカルクエスト (CQ)

#### CQ1: ステロイド外用, 内服は痒疹に有効か?

推奨度:

外用: B

局注, 亜鉛華 (単) 軟膏重層, 内服: C1

**推奨文:** ステロイド外用は効果があり, 第一選択として使用して良い。ただしステロイド外用に抵抗する例では漫然と使用を継続せず, 保湿剤外用を含めた他の治療法への変更を考慮する。ステロイド内服は有効だが, 長期間の内服は副作用の観点から推奨できない。

**解説:** ステロイド外用薬の痒疹に対する改善効果は, ベタメタゾン外用薬, ジフロラゾン外用薬やデプロドン含有テープ剤を用いた二重盲検左右対称比較試験にて明らかにされている<sup>15)~18)</sup>。一般に痒疹に対してステロイド外用薬が頻用されており, 安全性も高いと考えられる。海外のエキスパートオピニオンでも第一選択とされている (エビデンスレベル VI)<sup>19)</sup>。しかし, 痒疹に対するステロイド外用薬の予後改善についての根拠は乏しい。ステロイドの局所注射は冷凍凝固, リドカインの併用で効果があったという報告があり (エビデンスレベル V)<sup>20)</sup>。エキスパートオピニオンでも有効と報告されている (エビデンスレベル VI)<sup>19)</sup>。古くから使用されているステロイド・亜鉛華 (単) 軟膏重層療法については, 改善しなかったという報告がみられるが (エビデンスレベル V)<sup>21)</sup>。一般的に使用されており, 重篤な副作用もみられないことから痒疹の治療として使用してよい。

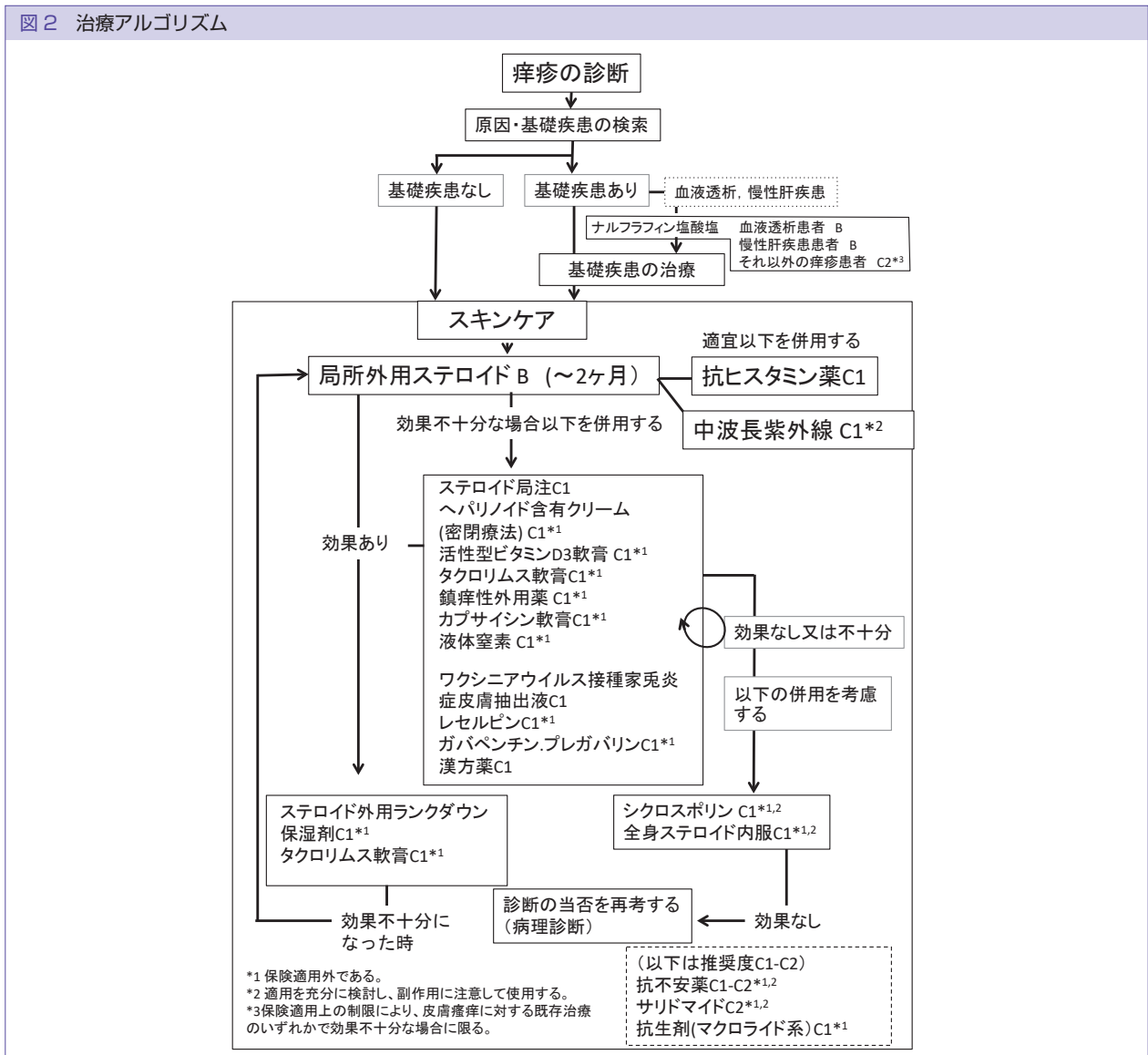
痒疹に対するステロイド内服は, 海外のエキスパートオピニオンでは推奨されていない (エビデンスレベル VI)<sup>19)</sup>。ステロイド内服が痒疹に有効であるという報告は海外, 本邦ともに見られない。ステロイドの薬理作用から, プレドニゾロン 20 mg 以上の内服による痒疹の改善効果は期待されるが, 予後改善効果の根拠は乏しく, 長期ステロイド内服による副作用を考慮すると, 安易な長期間の内服ステロイド治療は避ける必要がある。急性増悪期の短期間のみステロイド内服を行い, 長期間内服が必要な場合は他の治療法へ変更するのが望ましい (エビデンスレベル VI)<sup>22)</sup>。

## 文献

- 15) Wong SS, Goh CL: Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethason ointment in the treatment of prurigo nodularis, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 807-808. (エビデンスレベル II)
- 16) Bethamethasone 17,21-dipropionate 研究班: Bethamethasone 17,21-dipropionate 外用剤の慢性痒疹群に対する臨床効果の検討, *皮膚*, 1983; 25: 875-889. (エビデンスレベル II)
- 17) DDA 研究班: Diflorasone diacetate (DDA) 外用剤の臨床効果の検討, *皮膚*, 1984; 26: 374-392. (エビデンスレベ



図2 治療アルゴリズム



- ル II)
- 18) DP 研究班：苔癬化型湿疹・皮膚炎群，尋常性乾癬および痒疹群に対する Deprodone Propionate 含有テープ剤 (DP テープ) の有用性検討，臨床医薬，1989; 5: 1947-1966.(エビデンスレベル II)
  - 19) Lee MR, Shumack S: Prurigo nodularis: a review, *Australas J Dermatol*, 2005; 46: 211-220.(エビデンスレベル VI)
  - 20) Stoll DM, Fields JP, King LE Jr: Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine, *J Dermatol Surg Oncol*, 1983; 9: 922-924. (エビデンスレベル V)
  - 21) 岡 毅：一部に巨大な局面を呈した結節性痒疹，皮膚科の臨床，2006; 48: 460-461.(エビデンスレベル V)
  - 22) 増澤幹男：痒疹の治療，皮膚病診療，1997; 19: 857-861. (エビデンスレベル VI)

## CQ2：抗ヒスタミン薬は痒疹に有効か？

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：ヒスタミンのプリックテスト施行後の膨疹に対してセチリジンの効果がランダム化二重盲検クロスオーバー法で検討された研究報告（エビデンスレベル II）がある<sup>1)2)</sup>が痒疹に対する二重盲検試験は認められない。しかし，臨床研究はいくらかありオロパタジンの各種痒疹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%，皮膚痒疹症では 52.8% に効果が認められているがエビデンスレベルは低い

(エビデンスレベル IV)<sup>3)</sup>。また、慢性痒疹を含めた痒疹性皮膚疾患に対する抗ヒスタミン薬の臨床試験もいくらか見られ (エビデンスレベル IV)<sup>4)</sup>痒疹の review では第一選択薬として推奨されている (エビデンスレベル IV)<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、副作用の追加及び痒疹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も考慮してよいかもしれない<sup>6)</sup>。最近の結節性痒疹

の治療の総説でも結節性痒疹の初期病変では肥満細胞が増加していることが明らかにされており結節性痒疹の初期全身療法は抗ヒスタミンを投与することであると記されている<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、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、臨床上、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>。

表 1 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。
  - ・洗剤はできれば界面活性剤の含有量の少ないものを使用する。
  - ・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。

文献

- 23) Frossard N, Melac M, Benabdesselam O, et al: Consistency of the efficacy of cetirizine and ebastine on skin reactivity, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998; 80: 61-65.(エビデンスレベル II)
- 24) Purohit A, Melac M, Pauli G, et al: Comparative activity of cetirizine and mizolastine on histamine-induced skin wheal and flare responses at 24h, *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 53: 250-254.(エビデンスレベル II)
- 25) Nishiyama S, Okamamoto S, Ishibashi Y, Nishikawa T, Nishioka K: Clinical study of KW-4679 (plopataidine

表 2 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>)
  - レボセチリジン塩酸塩 (ザイザル<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>)
  - セチリジン塩酸塩 (10mg) (ジルテック<sup>®</sup>)
  - オロパタジン塩酸塩 (アレロック<sup>®</sup>)
  - ベ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 (アゼブチン<sup>®</sup>)
  - メキタジン (ニボラジン<sup>®</sup>, ゼスラン<sup>®</sup>)
  - セチリジン塩酸塩 (20mg) (ジルテック<sup>®</sup>)
- (3) 鎮静性
  - d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (ポララミン<sup>®</sup>, ネオマレルミン TR<sup>®</sup>)
  - オキサトミド (セルテクト<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>)
  - ケトチフェンフマル酸塩 (ザジテン<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 3 主なステロイド外用薬、局所注射薬の種類

|  |
|--|
| <p>①外用薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●ストロングゲスト                     <ul style="list-style-type: none"> <li>0.05% クロベタゾールプロピオン酸エステル (デルモベート®)</li> <li>0.05% ジフロラゾン酢酸エステル (ジフラー®、ダイアコート®)</li> </ul> </li> <li>●ベリーストロング                     <ul style="list-style-type: none"> <li>0.1% モメタゾンフランカルボン酸エステル (フルメタ®)</li> <li>0.05% 酪酸プロピオン酸ベタメタゾン (アンテベート®)</li> <li>0.05% フルオシノニド (トプシム®)</li> <li>0.064% ベタメタゾンジフロピオン酸エステル (リンデロン DP®)</li> <li>0.05% ジフルプレドナート (マイザー®)</li> <li>0.1% アムシノニド (ビスダーム®)</li> <li>0.1% 吉草酸ジフルコルトロン (テクスメテン®, ネリゾナ®)</li> <li>0.1% 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン (パンデル®)</li> </ul> </li> <li>●ストロング                     <ul style="list-style-type: none"> <li>0.3% デプロドンプロピオン酸エステル (エクラー®)</li> <li>0.1% プロピオン酸デキサメタゾン (メサデルム®)</li> <li>0.12% デキサメタゾン吉草酸エステル (ボアラ®, ザルックス®)</li> <li>0.1% ハルシノニド (アドコルチン®)</li> <li>0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル (ベトネベート®, リンデロン V®)</li> <li>0.025% フルオシノロンアセトニド (フルコート®)</li> </ul> </li> <li>●ミディアム                     <ul style="list-style-type: none"> <li>0.3% 吉草酸酢酸プレドニゾロン (リドメックス®)</li> <li>0.1% トリアムシノロンアセトニド (レダコート®, ケナコルト A®)</li> <li>0.1% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル (アルメタ®)</li> <li>0.05% クロベタゾン酪酸エステル (キンダベート®)</li> <li>0.1% ヒドロコルチゾン酪酸エステル (ロコイド®)</li> <li>0.1% デキサメタゾン (グリメサゾン®, オイラゾン®)</li> </ul> </li> <li>●ウィーク                     <ul style="list-style-type: none"> <li>0.5% プレドニゾロン (プレドニゾロン®)</li> </ul> </li> <li>●テープ剤                     <ul style="list-style-type: none"> <li>フルドロキシコルチド (ドレニゾン®)</li> <li>吉草酸ベタメタゾン (インファナル®, トクダーム®)</li> <li>フルオシノロンアセトニド (フルベアンコーワ®)</li> <li>プロピオン酸デプロドン (エクラー®)</li> </ul> </li> </ul> <p>②局所注射薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>トリアムシノロンアセトニド (ケナコルト®)</li> <li>ベタメタゾン (リンデロン懸濁注®)</li> </ul> <p>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「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」, 日皮会誌, 126: 121-155, 2016. から引用, 改編.</p> |
|--|

hydrochloride) on pruritic diseases, *J Clin Ther Med*, 1996; 12: 1615-1640.(エビデンスレベル IV)

26) 瀧川雅浩, 戸倉新樹, 古川福実ほか：そう痒を伴う皮膚疾患患者に対するエバスタチンの効果—長期投与試験—, *臨床医薬*, 2000; 16: 1021-1035.(エビデンスレベル IV)

27) Lee MR, Shumarik S: Continuing professional development program. Prurigo nodularis: a review, *Austrasian J Dermatol*, 2005; 46: 211-220.(エビデンスレベル IV)

28) 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.

29) Zeidler C, Ständer S: Therapy of prurigo nodularis, *Hautarzt*, 2014; 65: 709-713.

30) 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：ビタミン D3 外用療法は痒疹に有効か？

推奨度：C1

推奨文：活性化ビタミン D3 外用を評価した研究は少ない。外用ステロイドに対する効果が低く、長期間の治療による副作用が見られる症例では、使用を考慮して良い。しかし十分な根拠はない。また保険適用外である。

#### 1) 解説

活性化ビタミン D3 外用薬が保険適用となる皮膚疾患は乾癬、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症、魚鱗癬、ダリエー病など角化を主体とする皮膚疾患が中心となり剤型や

表4 代表的な鎮痒性外用薬・保湿剤の例

1. 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、ペナバスタ軟膏）
2. 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5 痒疹に用いられる主な漢方薬\*

温清飲  
 越婢加朮湯  
 黄连解毒湯  
 桂枝茯苓丸と桂枝加朮附湯  
 柴芩湯  
 四物湯  
 大柴胡湯加減  
 補中益気湯

(50音順)

\*ただし痒疹の保険適用は無い。

種類により適用疾患は異なる。近年、適用外使用として、尋常性白斑や脂漏性皮膚炎などへの有効性が報告されている。結節性痒疹に関しては、1997年にステロイド抵抗性の難治性痒疹への有効例が報告され（エビデンスレベルIV）<sup>31)</sup>、以後海外からもランダム化比較試験を9例のステロイド低反応性の結節性痒疹に行った1件の報告がある（エビデンスレベルIII）<sup>32)</sup>。いずれも症例数は少ないが、改善率は高い。

この他本邦より、症例報告で有効性を認めた2件の報告がある<sup>33)34)</sup>。

## 2) 活性型ビタミンD3製剤の痒疹での治療効果

現在本邦で使用可能な活性型D3外用薬は3種6剤型である。

A. タカルシトールはクリーム基剤、ローション基剤の剤型が使用可能である。0.0002%のタカルシトール軟膏をステロイド低反応性の痒疹患者11名（亜急性痒疹7名、慢性痒疹4名）に使用し、良好な効果がみられている（無効1名）。アトピー素因の有無や基礎疾患と臨床効果発現に差はなく、外用開始1カ月から痒みの減少と痒疹丘疹の改善を認めている。経過中、特に副作用は認めなかった<sup>31)</sup>。

B. カルシポトリオール軟膏は現在世界的に使用されているビタミンD3製剤であり、尋常性乾癬のみが適用疾患であり、顔面への使用が制限されている。Wongらはカルシポトリオール軟膏と0.1%吉草酸ベタメタゾンとのランダム化左右塗り分け比較試験を9例のステロイド低反応性の結節性痒疹に行った。脱落例1名を除き、カルシポトリオール軟膏は外用開始4週間後より、有意に痒み、皮疹の改善に有効性を示した<sup>32)</sup>。

C. マキサカルシトール軟膏は乾癬以外では魚鱗癬、掌蹠角化症が保険用応となっているが痒疹に用いた報

告はない。

## 3) 使用上の注意

使用開始時ステロイド使用中の患者では1週間程度、左右塗り分けを行い、悪化がないことを確認して使用する。1日1回入浴後に単純塗擦する。活性型ビタミンD3外用への切り替えにより、悪化の見られる症例では、朝ステロイド外用、夜ビタミンD3の外用とし、症状を見ながら、単独使用に切り替えていく。活性型ビタミンD3の全身的な副作用としては高カルシウム血症、腎機能低下などが重要である。アトピー性皮膚炎や透析患者に見られる痒疹に使用する場合、バリア機能の低下した例、腎機能の低下した患者、小児例、外用範囲の多い症例では注意が必要である。使用開始2~4週後に血清カルシウム、尿中カルシウム、BUN、クレアチニンの測定を行い、リスクの高い症例では適宜血液検査を施行する。高濃度製剤では総外用量を遵守させる。異常値が認められた時には速やかに薬剤の中止、輸液などの処置を行うことが推奨されている。

最近上梓された活性型ビタミンD3誘導体であるカルシポトリオール水和物と副腎皮質ホルモンであるベタメタゾンジプロピオン酸エステルを含有する配合剤であるドボベツト軟膏<sup>®</sup>はステロイドあるいは活性型ビタミンD3軟膏のそれぞれの単独使用より良い効果が見られ、今後、多数例での検討が必要かと考える。特に、アトピー性皮膚炎の皮膚症状で最重症とされる痒疹病変は推奨されるストロングストレベルのステロイド外用剤でも効果の見られないことも多く、またステロイドの漸減ないし、ランクダウンにも使用する価値はある。同様の観点からの報告は活性型ビタミンD3の有効性が報告されている白斑での治療の報告がある<sup>35)</sup>。



#### 4) 活性型ビタミン D3 の痒疹への臨床効果発現機序

現在では以下のような薬理作用により痒疹への効果が発現すると考えられている。

1. 炎症性サイトカイン調節作用<sup>36)</sup>
2. アポトーシス誘導作用<sup>37)</sup>
3. 調節性 T 細胞誘導作用<sup>38)</sup>
4. 表皮・真皮リモデリングの制御<sup>39)40)</sup>

#### 文献

- 31) Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K: Topical vitamin D3 (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 237-240.(エビデンスレベル IV)
- 32) Wong SS, Goh CL: Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment in the treatment of Prurigo nodularis, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 807-808.(エビデンスレベル III)
- 33) 片山一朗, 末吉富美子, 田中洋一: 頑固で慢性の痒み, *Visual Dermatology*, 2003; 2: 928-929.
- 34) 曾我部陽子, 安部正敏, 石川 治: 結節性痒疹, *Visual Dermatology*, 2005; 4: 276-277.
- 35) Newman MD, Silverberg NB: Once-daily application of calcipotriene 0.005%-betamethasone dipropionate 0.064% ointment for repigmentation of facial vitiligo, *Cutis*, 2011; 88: 256-259.
- 36) Fukuoka M, Ogino Y, Sato H, et al: (: RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8, production in cultured epidermal keratinocytes by active vitamin D3 (tacalcitol), *Br J Dermatol*, 1998; 138: 63-70.
- 37) Fukuya Y, Higaki M, Higaki Y, Kawashima M: Effect of vitamin D3 on the increased expression of Bcl-xL in psoriasis, *Arch Dermatol Res*, 2002; 293: 620-625.
- 38) Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al: In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4 (+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines, *J Exp Med*, 2002; 195: 603-616.
- 39) Terao M, Yang L, Matsumura S, Yutani M, Murota H, Katayama I: A vitamin D analog inhibits Th2 cytokine- and TGFβ-induced periostin production in fibroblasts: a potential role for vitamin D in skin sclerosis, *Dermatoendocrinol*, 2015; 7: e1010983.
- 40) Fukushi S, Yamasaki K, Aiba S: Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis, *Br J Dermatol*, 2011; 165: 990-996.

#### CQ4 : 液体窒素療法は痒疹に有効か？

推奨度 : C1

推奨文 : 行うことを考慮しても良いが十分な根拠がない。また保険適用外である。

解説 : 痒疹の治療としての液体窒素療法に関しては, Graham らは, 液体窒素療法が結節性痒疹の治療

法の一つの選択肢として推奨している (エビデンスレベル V)<sup>41)</sup>。また, 重症の結節性痒疹の患者 1 症例に液体窒素療法を水疱形成ができる程度に施行することにより有効であったとする症例報告もみられる (エビデンスレベル V)<sup>42)</sup>。具体的には 10~30 秒, 2~4 回, 凍結と融解を繰り返し水疱形成が見られる程度に施行することを推奨している<sup>43)</sup>。また, ステロイドとリドカインの局所皮内注射と液体窒素療法の併用療法が効果的であるとの報告もある (エビデンスレベル V)<sup>44)</sup>。液体窒素療法の痒疹の治療における機序に関しては, 痒みを引き起こす皮膚の末梢神経の障害と考えられている。液体窒素療法後 3 カ月痒みの訴えがなくなるとされている<sup>45)</sup>。

#### 文献

- 41) Graham GF: Cryosurgery in treatment of acne and specific cutaneous neoplasia, In: Zacarian SA (eds): *Cryosurgical Advances in Dermatology and Tumors of the head and neck*. Charles C. Thomas, Springfield, 1977; 74-97.(エビデンスレベル V)
- 42) Waldinger TP, Wong RC, Taylor WB, Voorhees JJ: Cryotherapy improves prurigo nodularis, *Arch Dermatol*, 1984; 120: 1598-1600.(エビデンスレベル V)
- 43) Accily-Filho JW, Nogueira A, Ramos-e-silvia M: Prurigo nodularis of Hyde: an update, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000; 14: 75-82.
- 44) Stoll DM, Field JP, King LE: Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroid plus lidocaine, *J Dermatol Surg Oncol*, 1983; 9: 922-924.(エビデンスレベル V)
- 45) Thai KE, Sinclair RD: Cryosurgery of benign skin lesions, *Australas J Dermatol*, 1999; 40: 175-186.

#### CQ5 : 鎮痒性外用薬 (オイラックス<sup>®</sup> など) は痒疹に有効か？

推奨度 : C1

推奨文 : 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>46)</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>47)</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> は瘙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痒疹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>48)</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

- 46) Domenjoz R: Ueber ein neues Antiscabiosum, *Schweiz Med Wschr*, 1946; 76: 1210-1213.
- 47) 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)
- 48) Smith EB, King CA, Baker MD: Crotaimiton lotion in pruritus, *Int J Dermatol*, 1984; 23: 684-685. (エビデンスレベル II)

## CQ6：紫外線療法は痒疹に有効か？

推奨度：C1

**推奨文：**本症が極めて難治であることを考えれば試行して良い方法と思われる。エキシマライト、bath PUVA、ナローバンド UVB、UVA1 は、有効性が期待できる。ただし保険適用外である。

**解説：**結節性痒疹に対する紫外線療法に関しては、近年数多くの報告があり、多くがその有効性を示している事を考えると、施行して良い治療法と言える。しかし、アトピー性皮膚炎（AD）に合併しているもの以外では、本症は保険適応にならない。その根拠となるべき試験が、多くの患者で長期間詳細な解析を行うことの難しさもあって、必ずしも広く行われていない事が大きいように思われる。

本症に対する紫外線療法は、その歴史とともに変化してきており、PUVA（bath PUVA を含む）、ナローバンド UVB からターゲット型光線療法へとシフトしつつある。Bath PUVA 療法に関しては、1～4 週間連日行った（導入期）後、1～2 カ月毎に 4 日間連続照射するサイクルを 5 カ月間繰り返すという方法が行われ、15 名のうち 8 名で著明な軽快が、7 名で軽快が得られている（エビデンスレベル V）<sup>49)</sup>。ブロードバンド UVB では、難治性 14 名の患者のうち 70% に軽快が得られたとする報告（エビデンスレベル V）<sup>50)</sup>がある。1 例報告であるが、この両者を組み合わせることによって 12 年来の難治性の汎発型の結節性痒疹が 30 回のブ

ロードバンド UVB（総照射量：7,239 mJ/cm<sup>2</sup>）と外用 PUVA（総照射量：240 J/cm<sup>2</sup>）にて殆ど消退し、以後は弱いステロイド外用のみでコントロール可能になった（エビデンスレベル V）<sup>51)</sup>ことが報告されている。長波長 UVA（340～400 nm；UVA1）療法を 17 名の結節性痒疹患者に行った後向き研究結果も報告されている（エビデンスレベル V）<sup>52)</sup>。この研究報告は、他に T 細胞リンパ腫、アトピー性皮膚炎、強皮症、色素性蕁麻疹など計 230 名の患者に対して行われたもののうちのひとつで、これらの疾患の間で有効度の比較をしている。結節性痒疹に対する 1 回の平均照射量は 47.6±9.7 J/cm<sup>2</sup> で平均約 14 回行い、総照射量平均が 650.0±379.1 J/cm<sup>2</sup> で 17 名のうち 14 名（82.4%）に軽快が得られている。とくに著明軽快が 40% で見られており、アトピー性皮膚炎や T 細胞リンパ腫と並んで、結節性痒疹は UVA1 が最も奏効する皮膚疾患の 1 つであることが分かった。

AD に合併する本症におけるエキシマライトの有効性に関しては、クロベタゾールプロピオン酸エステルに匹敵することが示された（エビデンスレベル II）<sup>53)</sup>。この研究では、前向きランダム化左右比較試験が observer-blinded（色素沈着の差から厳密な blind 化は不可能であったが）で行われた。10 名を対象として、結節の数、紅斑、瘙癢などをスコア化した Physician Assessment of Individual Sign（PAIS）により効果を判定した。クロベタゾールは 1 日 1 回、エキシマライトは週 2 回照射し、10 週後の時点で効果判定しその有効性を比較した。その時点では両者同等の効果を示したが、その後の観察期間においては、エキシマライト群は明らかにクロベタゾール群より長期間効果が維持出来たという点で、極めて有用な治療と考えられた。重要なことは、クロベタゾール群はその著明な臨床効果に反して組織学的な改善が余り見られなかったのに対し、エキシマライト群は組織学的にも軽快が見られたという点で、それが終了後の観察期間での治療効果の持続性に反映されているように思える。エキシマライトは多少の色素沈着はあるものの、副作用の小ささも相俟って、ステロイドが奏効しなかった症例に対して行われるべき治療と考えられた。

エキシマライトとステロイド外用薬の併用についても 2 例で検討され有効であるとの結果が報告されている（エビデンスレベル V）<sup>54)</sup>が、エキシマ単独と比べ優れているかどうかは検討されていない。

エキシマライトと bath PUVA の併用と bath PUVA

単独の比較も検討されている（エビデンスレベル IV）<sup>55)</sup>。エキシマライトを加えることで痒疹に対する PUVA の抑制効果を更に強め、難治性痒疹に対する治療効果を高めようと企図したが、bath PUVA 単独と比べ照射量を 30% 程減らせるものの、最終的な相乗効果は期待した程ではなかったというのが結論である。むしろ UV 照射による紅斑は併用療法の方が著明であり、以上を考えると併用療法のメリットは余りないと言えそうである。

近年の光線療法を総括した Nakamura 等<sup>56)</sup>の報告で述べられているように、PUVA、ブロードバンド UVB、ナローバンド UVB、エキシマライト、UVA のどれが他より優れているという結果は今のところ出ていない。

なお、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、エキシマライトは表皮内に侵入する神経線維を減少させることにより痒疹を防ぐ可能性が示されている<sup>57)</sup>。

## 文献

- 49) Väättäin N, Hannuksela M, Karvonen J: Local photochemotherapy in nodular prurigo, *Acta Derm Venereol*, 1979; 59: 544-547.(エビデンスレベル V)
- 50) Divekar PM, Palmer RA, Keefe M: Phototherapy in nodular prurigo [Letter], *Clin Exp Dermatol*, 2003; 28: 99-100.(エビデンスレベル V)
- 51) Hann SK, Cho MY, Park YK: UV treatment of generalized prurigo nodularis, *Int J Dermatol*, 1990; 29: 436-477.(エビデンスレベル V)
- 52) Rombold S, Lobisch K, Katzer K, et al: Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases, *Br J Dermatol*, 2008; 24: 19-23.(エビデンスレベル IV)
- 53) Brenninkmeijer EE, Spuls PI, Lindeboom R, et al: Excimer laser vs. clobetasol propionate 0.05% ointment in prurigo form of atopic dermatitis: a randomized controlled trial. a pilot, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 823-831.(エビデンスレベル II)
- 54) Nakashima C, Tanizaki H, Otsuka A, et al: Intractable prurigo nodularis successfully treated with combination therapy with a newly developed excimer laser and topical steroids, *Dermatol Online J*, 2014; 20.(エビデンスレベル V)
- 55) Hammes S, Hermann J, Roos S, Ockenfels HM: UVB 308-nm excimer light and bath PUVA: combination therapy is very effective in the treatment of prurigo nodularis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25: 799-803.(エビデンスレベル IV)
- 56) Nakamura M, Koo JY: Phototherapy for the treatment of prurigo nodularis: a review, *Dermatol Online J*, 2016; 22.
- 57) 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.

## CQ7：免疫抑制薬外用、内服は痒疹に有効か？

推奨度：

外用：C1

内服：C1

推奨文：いずれも使用を考慮して良いが十分な根拠がない。また、保険適用外である。

解説：免疫抑制薬内服に関しては、重症結節性痒疹の患者 2 症例にシクロスポリンをそれぞれ 36 週間、24 週間の期間、3~4.5 mg/kg per day 投与して臨床的に効果があるとする報告がある（エビデンスレベル V）<sup>58)</sup>が痒疹に対するランダム化二重盲検試験は認められない。本邦でもステロイド外用、ビタミン D3 外用療法に抵抗性の結節性痒疹の中年男性にサイクロスポリン 3 mg/kg/日内服後、効果が認められたことが報告されている（エビデンスレベル V）<sup>59)</sup>。症例報告があるのみで行っても良いが十分な根拠がない。免疫抑制薬外用に関しては、タクロリムス外用が結節性痒疹に効果があったとする 1 例報告がある<sup>60)</sup>ので行っても良いが十分な根拠はない。最近の結節性痒疹治療の総説でも難治性結節性痒疹の 14 症例にサイクロスポリン A 3~5 mg/kg の経口投与により 40~70% の改善が認められた症例報告が引用され難治性の重症結節性痒疹に対して副作用を十分考慮のうえ免疫抑制剤を投与すべきであるとの述べられている<sup>61)</sup>。

## 文献

- 58) Berth-Jones J, Smith SG, Graham-Brown RA: Nodular prurigo responds to cyclosporine, *Br J Dermatol*, 1995; 132: 795-799.(エビデンスレベル V)
- 59) 平嶋海帆, 山田朋子, 大槻マミ太郎: シクロスポリンを使いこなそう。シクロスポリンの他の皮膚疾患への応用 (main therapy として) 結節性痒疹, *Visual Dermatology*, 2006; 5: 982-984.(エビデンスレベル V)
- 60) Edmonds EV, Riaz SN, Francis N, Bunker CB: Nodular prurigo responding to topical tacrolimus, *Br J Dermatol*, 2004; 150: 1216-1217.
- 61) Zeidler C, Ständer S: Therapy of prurigo nodularis, *Hautarzt*, 2014; 65: 709-713.

## CQ8：カプサイシン軟膏は痒疹に有効か？

推奨度：C1

推奨文：カプサイシンの頻回外用は効果があり、使用を考慮してよい。ただし、保険適用外である。

解説：カプサイシンは神経終末に存在するバニロイ



ドレセプター (TRPV1) に結合することにより作用を発揮する<sup>62)</sup>。カプサイシン外用はC線維神経終末から神経ペプチド (サブスタンス P, CGRP) の遊離を惹起し、神経線維から神経ペプチドを枯渇させ、再蓄積を防ぐことにより神経伝達を抑制、結果として神経原性炎症を抑制し、かゆみを抑制する。カプサイシン軟膏が痒疹、特に結節性痒疹に効果があるとの報告は数件認められる (エビデンスレベル V)<sup>63)~65)</sup>が、ランダム化二重盲検クロスオーバー法で検討された報告は無い。Sonjaら<sup>64)</sup>は33例の結節性痒疹患者に0.025~0.3%のカプサイシン軟膏を、1日4~6回、2週間から10カ月治療した結果を報告している (エビデンスレベル V)。その結果、0.05%、0.075%、0.1%が最も効果があり、「33例全例とも紅斑などの神経原性炎症に由来する症状は消失し、皮疹消退後12日以内に痒みが完全に消失した。カプサイシン外用の継続は徐々に皮疹を改善する」と報告している。著者らはカプサイシン濃度を0.025%から最大0.3%まで濃度を上昇させ、かゆみが消失した人数と期間を検討した結果、33例のうち、完全にかゆみが消失した人数と期間は0.025% (3人、2~4カ月)、0.05% (8人、1.5カ月)、0.075% (9人、2.8カ月)、0.1% (10人、6.9カ月)であり、0.025%から効果が認められるものの、0.05%濃度が最もかゆみ抑制効果に適していると考えている。因みに、日本では通常0.025~0.05%が使用されている<sup>66)</sup>。しかし、治療を中止すると33例中16例で2カ月以内にかゆみが再発したが、カプサイシンの外用は安全で、効果的な治療法であると結論している。Reimannら<sup>67)</sup>は結節性痒疹を含む40症例に外用した結果、全例でかゆみが抑制され、皮疹も著明に改善したと報告している (エビデンスレベル V)。Leeら<sup>62)</sup>は総説にて、カプサイシンはかゆみを抑制し、皮疹の完全な消失をもたらすが、効果を発揮し続けるには1日数回外用することが必要であること、中止により再発を来すことが問題であるとしている。しかし、結節性痒疹に対して、UV照射、凍結療法、ビタミンD3外用と共に第2選択剤として推奨している。Panahiら<sup>68)</sup>はマスタードガスにより生じた慢性痒疹に対して0.025%カプサイシンクリーム外用と0.1%ベタメサゾンクリーム外用のinvestigator-blinded, randomized clinical trialを行っている (エビデンスレベル IV)。両群とも1日2回、6週間外用にて、かゆみと鱗屑、ドライスキンの著明な改善が認められ、両者の比較では、0.025%カプサイシン濃度ではベタメサゾンの方が高いかゆみ抑制効果を示したと

している。今後、カプサイシンの有効濃度、長期間の外用効果など更なる臨床試験が必要であるとしている。結論的には、結節性痒疹に対してカプサイシンの外用は効果があるが、効果を発揮するためには1日数回 (4~6回) の外用が必要であり、外用の中断により高頻度に再発を来すことから実用化には限度があるかもしれない。カプサイシンの基剤については、カプサイシンは疎水性であるため無水エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400などに溶解したのち、親水軟膏<sup>66)</sup>や保湿剤<sup>64)</sup>に混合して使用されている。

## 文献

- 62) Lee MR, Shumack S: Prurigo nodularis: a review, *Australasian J Dermatol*, 2005; 46: 211-220.
- 63) Tupker RA, Coenraads PJ, van der Meer JB: Treatment of prurigo nodularis, chronic prurigo, neurodermatitis circumscripta with topical capsaicin, *Acta Derm Venereol*, 1992; 72: 463-465.(エビデンスレベル V)
- 64) Steander 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 V).
- 65) Bakardzhiev I, Pehlivanov G, Gencheva M: Prurigo nodularis Hyde: topical treatment with capsaicin and bella donna- a case report (Abstract), *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003; 17: 47-48.(エビデンスレベル V)
- 66) 日本病院薬剤師会監修：病院薬局製剤第6版，薬事日報社，2008，125，161-162.
- 67) Reimann S, Luger T, Metzger D: Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain, *Hautarzt*, 2000; 51: 164-172.(エビデンスレベル V)
- 68) Panahi Y, Davoudi SM, Moharamzad Y, Beiraghdar F, Naghizadeh MM: Comparison of topical capsaicin and betamethasone in the treatment of chronic skin lesions due to sulfur mustard exposure, *Cutaneous Ocular Toxicology*, 2008; 27: 203-211.(エビデンスレベル IV)

## CQ9：サリドマイドは痒疹に有効か？

推奨度：C2

推奨文：治療に抵抗性を示し、症状によって日常生活に支障が生じている場合に限り、サリドマイドの低容量投与を考慮してもよい (保険適用外)。ただし有効性と副作用を十分に説明し、インフォームドコンセントが得られた場合に限る。

解説：まず、薬害の歴史に残る「サリドマイド事件」の概要について触れておきたい。サリドマイドは20世紀中頃、睡眠・鎮静薬として世界各国で発売、わが国では市販薬として販売され、妊婦の悪阻を含め広く用いられた。しかし、サリドマイドを妊娠初期に内服す



ると胎児の四肢や耳など様々な部位に奇形（サリドマイド胎芽病）を生じることが判明し、その被害者は世界で1万人以上にも及んだ<sup>69)</sup>。この事件を起点としサリドマイドの詳細な薬理作用の解析がすすみ、新たな抗炎症・免疫調整作用、血管新生抑制による抗腫瘍作用が確認されている。近年ではサリドマイドの薬理作用が難病治療に応用され、難治性多発性骨髄腫や5番染色体長腕部欠失骨髄異形成症候群に対し処方されるようになった。

痒疹の病態を改善する特異的な薬理作用はないものの、TNF $\alpha$ 阻害による免疫調節作用のほか、温痛覚の感受にかかわるTRPV1を阻害することで体性感覚に影響することで治療効果を発揮すると想像されている<sup>70)~72)</sup>。

これまでに後ろ向き症例集積研究においてサリドマイドあるいはレナリドミド（2つの1例報告）の効果を評価した18の集積研究（106症例）がある<sup>72)~76)</sup>。開始投与量はサリドマイドが200 mg/日以上あるいは50~200 mg/日（4）、レナリドミドは5~10 mg/日であった（エビデンスレベルV）<sup>72)~74)</sup>。投与期間はサリドマイドが1カ月から約12年間、レナリドミドが3~24カ月以上であった<sup>72)~74)</sup>。106例中76例（71.6%）は痒みと痒疹の消退において著効していた。11例（10.3%）は軽微な改善にとどまり、15例（13.3%）は無効であった。有効例では投与開始後2~4週間後に痒みの減弱、平均して2カ月後には痒疹の平坦と掻破痕の改善をみとめた<sup>72)</sup>。完全緩解例の投与期間は1~8カ月であった<sup>72)</sup>。すべての研究に共通して見られた副作用は末梢神経障害であり、少なくとも106例中39例（36.8%）で報告されている<sup>72)</sup>。神経障害が発症するまでの投与期間は1週間から7.5年と幅がみられ、その出現頻度は1日当たりの投与量と相関していた<sup>70)72)</sup>。副作用としての神経障害はその多くが数カ月で改善していたが、改善の見られなかった症例も報告されている（エビデンスレベルV）<sup>72)75)</sup>。他の副作用として眠気、倦怠感、胃腸症状などが高頻度に見られた。サリドマイドとレナリドミドの有効性と副作用出現頻度は、後者に関する報告が少ないため比較できない。

以上より、エビデンスレベルは低いもののサリドマイドの有効な症例の多い事が伺える。投与量の増加に応じて末梢神経障害などの副作用発生頻度が上昇し、一部の症例では不可逆性の神経障害を生じている。Lanらは6人の結節性痒疹患者に対して開始用量100 mg/日を10日~10週間で投与し、適宜50 mg/日

に減量しながら経過をみたところ全例が著明改善し、2例に鎮静作用の副作用を認めたと報告している（エビデンスレベルV）<sup>76)</sup>。サリドマイドの投与を検討する際は50~100 mg/日が目安になると考えられる。

ただし、上述したような本剤の薬害の歴史を踏まえ、その投与は慎重に検討されなくてはならない。

## 文献

- 69) 笹栗俊之：臨床薬理のトピックス サリドマイド，日本医事新報，2004，4204，23-25.(エビデンスレベルVI)
- 70) Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK: Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects, *Br J Dermatol*, 2005; 153: 254-273.(エビデンスレベルVI)
- 71) Song T, Wang L, Gu K, et al: Involvement of peripheral TRPV1 channels in the analgesic effect of thalidomide, *Neurochem Int*, 2015; 85-86: 40-45.
- 72) Lim VM, Maranda EL, Patel V, et al: A review of the efficacy of thalidomide and lenalidomide in the treatment of refractory prurigo nodularis, *Dermatol Ther* 2016; 6: 397-411.(エビデンスレベルV)
- 73) Kanavy H, Bahner J, Korman NJ: Treatment of refractory prurigo nodularis with lenalidomide, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 794.(エビデンスレベルV)
- 74) Liu H, Gaspari AA, Schleichert R: Use of lenalidomide in treating refractory prurigo nodularis, *J Drugs Dermatol*, 2013; 12: 360-361.(エビデンスレベルV)
- 75) Wulff CH, Hoyer H, Asboe-Hansen G, Brodthagen H: Development of polyneuropathy during thalidomide therapy, *Br J Dermatol*, 1985; 112: 475-480.(エビデンスレベルV)
- 76) Lan CC, Lin CL, Wu CS, Chai CY, Chen WT, Chen GS: Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patients with low-dose thalidomide, *J Dermatol*, 2007; 34: 237-242.(エビデンスレベルV)

## CQ10：抗不安薬・抗うつ薬は痒疹に有効か？

**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べきではない。

**解説**：痒疹の抗うつ薬、向精神薬による治療効果を検証した質の良いエビデンスはない。セロトニン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）は癢疹の治療に試みられ、その効果が検証されてきた。代表的なSSRIであるパロキセチン、フルボキサミンが結節性痒疹を呈する症例（n=50）を含む皮膚疾患（total n=72）の痒みに及ぼす

効果がオープンラベル試験で検討されている（エビデンスレベル III）<sup>77)</sup>。全症例の約 55% に 31% 以上の痒みの軽減を認め、結節性痒疹 50 例中 14 例は痒疹が完全に消退、17 例は部分的に改善を認めた<sup>77)</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。その他、統合失調症及び双極性障害における躁症状及びうつ症状の治療に用いられるオランザピン（向精神薬）を 4 例の治療抵抗性亜急性痒疹に投与した症例集積報告がある（エビデンスレベル V）<sup>78)</sup>。全例に神経症的傾向とうつ症状を認め、亜急性痒疹は抗ヒスタミン薬、紫外線治療、ステロイド外用・内服、ダブソン、ロラゼパム、ピモジドによる治療に抵抗性を示した。オランザピン投与開始後 1 カ月で痒疹と痒みが改善した。痒疹治療の参考になるアトピー性皮膚炎のエビデンスとして、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（エビデンスレベル III）<sup>79)</sup>。

エビデンスは低いものの抗うつ薬、向精神薬に反応する難治な痒疹性の症状を改善する症例集積報告が 2 件あった。向精神薬は精神科疾患の経過中に痒疹を認めた症例の集積研究で用いられており、痒疹治療に安易に用いられるべきではない。抗うつ薬は治療反応性に乏しい痒疹への投与を考慮しても良いが、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<sup>80)</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

- 77) Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, Schneider G: Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin reuptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study, *Acta Derm Venereo*, 2009; 89: 45-51. (エビデンスレベル III)
- 78) Hyun J, Gambichler T, Bader A, Altmeyer P, Kreuter A: Olanzapine therapy for subacute prurigo, *Clin Exp Dermatol*, 2006 May; 31: 464-465. (エビデンスレベル V)
- 79) 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)
- 80) Krasowska D, Szymanek M, et al: Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin reuptake inhibitors, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 848-853. (エビデンスレベル VI)

## CQ11：痒疹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，それ以外の痒疹患者 C2

**推奨文：**ナルフラフィン塩酸塩が本疾患に有効かどうかを検討した疫学的研究はなくエビデンスが不十分なため推奨されない。ただし、血液透析患者、慢性肝疾患患者における結節性痒疹の痒みに対しては、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>81)</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疹の改善（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疹に対しナルフラフィンを投与したところ皮膚痒疹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>82)83)</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>84)85)</sup>。

結節性痒疹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、結節性痒疹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疹に奏効したとの研究報告（エビデンスレベル V）<sup>86)</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

- 81) 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.
- 82) 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)
- 83) Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, et al: Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial, *Hepatol Res*, 2017; 47: 972-982.(エビデンスレベル II)
- 84) 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.
- 85) 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.
- 86) Metze 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)

## CQ12：抗生剤内服は痒疹に有効か？

**推奨度：**C1

**推奨文：**マクロライド系抗生剤であるロキシシロマイシンやクラリスロマイシンには、抗炎症作用や免疫調整作用があり、痒疹の病態を考慮すると臨床的效果が期待される。エビデンスレベルの高い臨床試験は行われていないが、本疾患が難治であることを考慮すれば使用を試みてよい。また保険適用外である。

**解説：**ロキシシロマイシンやクラリスロマイシンなどの14員環マクロライドには抗菌作用以外に、抗炎症作用、免疫調整作用などの新規作用がある。マクロライドの標的細胞としては、好中球、表皮角化細胞、Langerhans細胞、脂腺細胞、神経と多岐に及ぶ。また各細胞を抑制・調整させる機能としても、貪食・遊走、サイトカイン・ケモカイン産生、神経ペプチド産生、角化調整、など種々である<sup>87)</sup>。痒疹を念頭に置くと、T細胞のIL-2、IL-4産生抑制、単球・マクロファージのTNF- $\alpha$ やIL-8産生抑制、肥満細胞のヒスタミン産生抑制、皮膚樹状細胞の抗原提示能抑制、角化細胞のサイトカイン・神経成長因子の産生抑制、神経のサブスタンスP発現抑制が治療効果機序となろう<sup>88)</sup>。

これらの作用を期待して、マクロライドを痒疹の治療に応用する試みが為されている。痒疹に対して有効とされるマクロライドは、ロキシシロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン<sup>89)</sup>などが挙げられ

る。投与量は、ロキシシロマイシンであれば300 mg/日、クラリスロマイシンであれば200 mg/日を分2で内服する。他の疾患、例えば慢性副鼻腔炎やびまん性汎細気管支炎などの呼吸器疾患では長期にわたり内服することを考慮すると、痒疹のような難治の疾患では数カ月間の投与もありえる。様々な治療が試された症例で、マクロライド投与後、数日から1カ月程度で改善を認めたという報告（エビデンスレベル IV）もある<sup>90)</sup>。なお症状改善があれば、減量または中止する。

しかし痒疹に対しての抗生剤内服の有効性については、エビデンスレベルの高い臨床試験は行われておらず、症例報告（エビデンスレベル IV）にとどまる<sup>88)90)91)</sup>。このレベルにおいて効果があったとする報告はみられるが、推奨度はC2と判断される。

## 文献

- 87) 戸倉新樹：マクロライド。皮膚科診療プラクティス、ニキビ治療の技法、文光堂、2005、132-136。
- 88) 立花隆夫：すぐに役立つ外来皮膚病診療のコツ 慢性よう疹：困ったときに試す治療法, *MB Derma*, 2005; 101: 39-44.(エビデンスレベル V)
- 89) Jorizzo JL, Gatti S, Smith EB: Prurigo: a clinical review, *J Am Acad Dermatol*, 1981; 4: 723-728.
- 90) 岡野星子, 奥中麻起子, 島田英幹ほか：ロキシシロマイシンによりそう痒の軽減した痒疹の三例。皮膚の科学, 2004; 3: 156-159.(エビデンスレベル IV)
- 91) Tamaki K: Antipruritic effect of macrolide antibiotics, *J Dermatol*, 2000; 27: 66-67.(エビデンスレベル IV)

## CQ13：保湿剤の外用は痒疹に有効か？

**推奨度：**C1

**推奨文：**保湿剤の単独外用が本疾患に有用であるとのエビデンスはない。しかし、本疾患に対して単にラップをするのみで有効であるとの報告があることから、保湿剤を用いてラップ療法を行えば今後有用性を明らかに出来る可能性はある。

**解説：**保湿剤はモイスチャライザー moisturizer と同意語と考えられ、水分を保持する機能を持つ薬剤（ヘパリノイドや尿素）を配合した製剤を指す。エモリエント（emollient）も同義とみなされる場合があるが、これは物理的に角層内に水分を密封する作用を有する製剤を指す。ここでは保湿剤イコール moisturizer として話をすすめることにする。その場合、保湿剤単独で結節性痒疹に有用であるとするエビデンスは存在しない。

しかし、慢性痒疹の65~80%にADが存在する<sup>92)</sup>ことを考えると、現在のところADや一次刺激性皮膚炎



に対する本剤の効果を参考にして考える以外になさそうである。例えば、明らかに AD における皮疹の再燃の防止に保湿剤（尿素軟膏）が有用とのランダム化比較試験の結果が報告<sup>93)</sup>されている（エビデンスレベル II）。この研究ではベタメサゾンクリーム外用3週間で軽快が得られた44名の患者を2群に分け、一方は保湿剤、一方は無治療で30日間経過をみて、再燃までの日数を比較しているが、明らかに保湿剤外用群では再燃が起りにくいという結果になっている。再燃までの時間は保湿剤外用群が平均180日なのに対し、無治療群では30日であった。一次刺激性皮膚炎に対する効果をみるため、sodium lauryl sulfate (SLS)により皮膚に傷害を与え、それに対して様々な保湿剤の効果をみたコホート研究の報告がある。それによると毎日3回の外用5日間で有用性が確認される<sup>94)</sup>という（エビデンスレベル IV）。

保湿剤の外用に関しては、一般に入浴後の外用がすすめられている。これに関して、保湿剤をいつ外用したら良いかの検討（症例対照研究）が、健常人とAD患者各々22名の前腕皮膚を用いて行われ、その結果が報告されている（エビデンスレベル IV）<sup>95)</sup>。この報告では、保湿剤と入浴の関係について検討されており、興味深い結果となっている。保湿剤の単独外用と、入浴単独、入浴直後の外用、入浴後30分しての外用の4つの条件で、角層水分量に与える影響をみている。入浴単独では健常人、ADとも水分量が最も低かったのは当然であるにしても、入浴後に外用するより、いきなり保湿剤を単独使用した方がAD、健常人とも水分量が最も高かったのは意外な結果であった。これは前腕だけを10分間お湯に浸けるという入浴法自体に問題があった可能性があるが、さらに検討すべき問題と思われる。

保湿剤をどのように外用したら最も効果的かという検討は全くなされていないが、痒疹に対し単に4週間ラップするだけで皮疹が軽快するとともに、神経線維の延長もみられなくなるという報告<sup>92)</sup>がある。本症に対する保湿剤の有用性は症例報告レベルでは散発的になされていた<sup>96)</sup>が、宇都宮らは三例の難治例に対して左右比較試験を行い、ストロングクラスのステロイド外用剤と比べ、ヘパリン類似物質含有クリームの明らか有用性を明らかにした<sup>97)</sup>。この際、可能な場合には夜間のみサランラップによるODT療法を併用しており、このラップ療法をどれだけ熱心に行えるかが、この療法が成功するか否かの鍵と言えるかもしれな

い。なお、奏効した症例を詳細に検討してみると、長期ステロイド外用が逆に新たなステロイド抵抗性の結節性痒疹を作り出している可能性<sup>98/99)</sup>があり、その場合にはステロイド外用を中止し、保湿剤外用に変更してみることで軽快が見られる<sup>99)</sup>という。片山らもステロイド抵抗性痒疹の存在を以前から報告<sup>99)</sup>しており、本症に対する治療として専らステロイド外用薬が使われている現状を考えると、ステロイド抵抗性結節性痒疹の臨床的、組織学的特徴を明らかにし、それに対する治療の開発は急務と考える<sup>98)</sup>。この点に関し、最近筆者らは、本症との類似点のある難治性アミロイド苔癬患者12例に対し、ヘパリン類似物質含有クリームの外用療法を行い、単純塗布でも著明な効果を得ている<sup>100)</sup>。とくにそのうち9例に対しラップ療法を行い、6例の完治例を確認したことは、結節性痒疹に対する保湿剤の有用性の検討を多数例を用いて行うべき事を示唆している。

## 文献

- 92) Wallengren J: Prurigo: diagnosis and management, *Am J Clin Dermatol*, 2004; 5: 85-95.(エビデンスレベル V)
- 93) Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F, et al: Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial, *Eur Acad Dermatol Venerol*, 2009; 23: 1267-1272.(エビデンスレベル II)
- 94) Yokota M, Maibach HI: Moisturizer effect on irritant dermatitis. an overview, *Contact Dermatitis*, 2006; 55: 65-72.(エビデンスレベル IV)
- 95) Chiang C, Eichenfield LF: Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis, *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 273-278.(エビデンスレベル IV)
- 96) 塩原哲夫: 外用療法: 保湿剤など, *MB Derma*, 2014; 214: 29-34.(エビデンスレベル V)
- 97) 宇都宮綾乃, 室田浩之, 片山一朗: 保湿剤で痒疹が改善する, 宮地良樹編: そこの知りたい達人が伝授する日常皮膚診療の極意と裏ワザ, 全日本病院出版会, 2016, 281-286.(エビデンスレベル IV)
- 98) Katayama C, Hayashida Y, Sugiyama S, Shiohara T, Aoyama Y: Corticosteroid-resistant prurigo nodularis: a rare syringotropic variant associated with hypohidrosis, *Eur J Dermatol* (in press) doi: 10.1684/ejd.2019.3498. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30827950.(エビデンスレベル IV)
- 99) Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K, et al: Topical vitamin D<sub>3</sub> for steroid-resistant prurigo, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 237-240.
- 100) Shimoda Y, Shiohara T, Aoyama Y, et al: Lichen amyloidosis as a sweat duct/gland-related disorder: resolution associated with restoration of sweating disturbance, *Br*



*J Dermatol*, 2017; in press. (エビデンスレベル IV)

## CQ14: レセルピンは痒疹に有効か?

**推奨度:** C1

**推奨文:** 症例報告により多形慢性痒疹に対する有効性が報告されており、使用を考慮しても良い。ただし、保険適用外である。

**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が阻害され、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>101)102)</sup>。

脊髄中の下降性ノルアドレナリン経路は痒疹を抑制することが知られている<sup>103)</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、痒疹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>104)</sup>や、肥満細胞由来のセロトニンの枯渇作用<sup>101)102)</sup>も有する、とされており、これらも皮膚そう痒症に効果を示す可能性はある。これらの効果が実際にどの程度、痒疹の病態に影響しているかは不明である。

多形慢性痒疹に関してはエビデンスレベル V の奏効例の症例報告がある<sup>101)</sup>。また、痒疹ではないが類縁疾患として、難治性蕁麻疹や蕁麻疹様血管炎に効果を示したエビデンスレベル V の症例集積研究がある<sup>102)105)</sup>。結節性痒疹に関してレセルピンの有用性を検討した報告はない。

## 文献

- 101) 白井 明, 新妻厚子, 朝比奈昭彦: 【体幹の皮膚病一炎症性】〈臨床例〉レセルピン (アポプロン) 内服が奏効した多形慢性痒疹, *皮膚病診療*, 2013; 35: 453-456. (エビデンスレベル V)
- 102) 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*, 2009; 63: 78-81. (エ

ビデンスレベル V)

- 103) 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.
- 104) Mekori YA, Blickstein D, Baram D, et al: Characterization of the interference of T cell activation by reserpine, *Cell Immunol*, 1989; 124: 308-319.
- 105) 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)

## CQ15: ガバペンチン・プレガバリンは痒疹に有効か?

**推奨度:** C1

**推奨文:** 使用を考慮しても良いが、十分な根拠がない。また、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>106)</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、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。両者ともに痒疹や痒疹に対する保険適用はない。

ガバペンチンが効果を示した報告では、非透析患者の結節性痒疹にガバペンチンを初期投与量 300 mg/day から維持量 1,200 mg/day まで増量して投与して特に副作用がなく、1週間で痒疹は消失し、3カ月で皮膚症状も消退したという 1例の症例報告<sup>107)</sup> (エビデンスレベル V) や、他薬に治療抵抗性でガバペンチンを初期投与量 300 mg/day から維持量 900 mg/day まで増量して著効を示した結節性痒疹 4例の症例集積報告<sup>108)</sup> (エビデンスレベル V) がある。多形慢性痒疹におけるガバペンチンの有効性を検討した報告例はない。

プレガバリンに関する報告では、結節性痒疹患者 30名を対象にした非盲検試験 (open-label trial) がある<sup>109)</sup>。プレガバリンを 3カ月間内服したところ、76%の患者で症状が消退するなど治療に成功したという。また、症例報告レベルでも有効性が報告されている<sup>110)</sup>。多形慢性痒疹にプレガバリンが有効である、いう文献

報告はない。

ガバペンチン、プレガバリンの両者ともに、初期用量と用量増加方法が設定されている。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に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

- 106) 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.
- 107) Dereli T, Karaca N, Inanir I, Oztürk G: Gabapentin for the treatment of recalcitrant chronic prurigo nodularis. *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 85-86.(エビデンスレベル V)
- 108) Gencoglan G, Inanir I, Gunduz K: Therapeutic hotline: Treatment of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with gabapentin. *Dermatol Ther*, 2010; 23: 194-198.(エビデンスレベル V)
- 109) Mazza M, Guerriero G, Marano G, Janiri L, Bria P, Mazza S: Treatment of prurigo nodularis with pregabalin. *J Clin Pharm Ther*, 2013; 38: 16-18.(エビデンスレベル V)
- 110) Imai K, Kishimoto M, Tsujimoto T, et al: Successful treatment of chronic intractable itching using oral pregabalin in a patient with diabetes and systemic prurigo nodularis: a case report of an iliopsoas muscle abscess. *Intern Med*, 2013; 52: 2629-2633.(エビデンスレベル V)

## CQ16：漢方薬は痒疹に有効か？

**推奨度：**C1

**推奨文：**本症が極めて難治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：**痒疹における漢方薬の治療効果に関する報告はエビデンスレベルとしてはV以下であり、殆どが症例報告ないし症例集積研究である。大柴胡湯加減<sup>111)</sup>、黄連解毒湯<sup>112)~114)</sup>、四物湯<sup>112)</sup>、補中益気湯<sup>113)</sup>、温清飲<sup>115)</sup>、柴苓湯<sup>116)</sup>、越婢加朮湯<sup>117)</sup>、桂枝茯苓丸と桂枝加朮附湯<sup>118)</sup>などによる治療が有効であった例が報告されている。

## 文献

- 111) 田原英一，新谷卓弘，中尾紀久世，森山健三：大柴胡湯加減が奏効した結節性痒疹の1例，漢方の臨床，2007; 54:

1107-1110.(エビデンスレベル V)

- 112) 手塚匡哉：亜急性単純性痒疹に対する四物湯と黄連解毒湯の使用経験，新薬と臨床，2005; 54: 749-753.(エビデンスレベル V)
- 113) 手塚匡哉：Bednar's アфтаを合併した多形慢性痒疹の女性例に対する補中益気湯と黄連解毒湯の使用経験，漢方研究，2004; 388: 15-17.(エビデンスレベル V)
- 114) 水島宣昭：多形慢性痒疹に奏効した黄連解毒湯，老化と疾患，1995; 8: 1649-1651.(エビデンスレベル V)
- 115) 手塚匡哉：痒疹に対する温清飲の使用経験，漢方研究，2003; 383: 14-16.(エビデンスレベル V)
- 116) 田中哲二：月経時に増悪する難治性全身性痒疹に柴苓湯が著効した1例，*Progress in Medicine*, 2000; 20: 2275-2277.(エビデンスレベル V)
- 117) 三田哲郎，安江厚子：汎発性皮膚そう痒症に対する越婢加朮湯の使用経験，漢方診療，1987; 6: 41-44.(エビデンスレベル V)
- 118) 吉村和弘，橋本 隆：桂枝茯苓丸と桂枝加朮附湯が有効であった結節性痒疹の2例，漢方医学，2013; 37: 149-152.(エビデンスレベル V)

## CQ17：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>）は痒疹に有効か？

**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>119)</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>120)121)</sup>。

透析患者の皮膚痒疹 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>122)</sup>。また老人性皮膚痒疹症患者 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>123)</sup>。他の報告においても皮膚痒疹症患者 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>124)</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>125)</sup>。また老人性皮膚痒疹症患者 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>126)</sup>。したがって痒疹に伴う痒みに対しても有効である可能性を期待できる。ただし皮膚疾患に伴う痒疹に対して内服製剤は保険適用となっていない。

## 文献

- 119) Taneda K, Tominaga M, Tenggara S, et al: Neurotropin 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.
- 120) Kamo A, Tominaga M, Taneda K, et al: Neurotropin inhibits the increase in intraepidermal nerve density in the acetone-treated dry-skin mouse model, *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38: 665-668.
- 121) Kamo A, Tominaga S, Matsuda H, et al: Neurotropin suppresses itch-related behavior in NC/Nga mice with atopic dermatitis-like symptoms, *J Dermatol Sci*, 2016; 81: 203-215.
- 122) 吉川康行, 金川誠一, 板倉行宏ほか: 血液透析患者の皮膚痒疹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. (エビデンスレベル III)
- 123) 阿南貞雄, 山浦英明, 松尾富美子: 皮膚痒疹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. (エビデンスレベル V)
- 124) 吉田彦太郎, 田中正和, 廣瀬察二ほか: 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. (エビデンスレベル V)
- 125) ノイロトロピン錠研究班: 痒疹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. (エビデンスレベル II)
- 126) 阿南貞雄, 本田哲三, 笹岡和夫: 皮膚痒疹症に対するノイロトロピン錠®の治療効果, 現代の臨床, 1981; 23: 697-699. (エビデンスレベル V)

## CQ18 : 創傷被覆材は痒疹に有効か

推奨度 : C1

**推奨文 :** 被覆療法 (ポリエチレンフィルムによる密閉療法, 筒型包帯によるウェットドレッシング, テープ剤, 創傷被覆剤) は, 質の高いエビデンスにかけるものの症状改善に有効と考えられるため, 考慮してもよい。ただし, 局所外用薬と併用する場合は, 薬剤の経皮吸収が高まることに留意する必要がある。

**解説 :** ポリエチレンフィルムや布などを用いた被覆療法は皮膚表面への直接的な刺激 (搔破など) を回避する, あるいは外用薬の吸収を高めることにより痒疹を改善に導くとの記述がある<sup>127)128)</sup>。ステロイド (全身および局所) 治療に抵抗性を示すアトピー性皮膚炎

(n=5) と結節性痒疹 (n=2) に対して筒型包帯 (チュービファースト®) によるウェットドレッシングを適用し, その効果を検討した症例集積報告がある。0.05% フルチカゾン を 1/10 (重量比) 含有するワセリンを患部に塗布し, 病変を含む四肢・体幹全体に湿らせた筒型包帯を装着した上から乾いた筒型包帯を重ねる処置を就寝前まで実施した。皮膚と直接触れる包帯は 2~3 時間おきに加湿した。7 日間毎日同処置を行ったところ, 全例で臨床症状の著明な改善を認めた (エビデンスレベル V)<sup>129)</sup>。0.1% 吉草酸ベタメタゾン含有テープと鎮痒外用薬が痒疹の痒みに与える影響を左右比較試験によって検証し, 4 週間後に前者で有意な痒みの軽減を認めていた (エビデンスレベル VI)<sup>130)</sup>。ポリエチレンフィルムを用いた密封療法が有効とする記述もある。痒疹部にヘパリン類似物質を外用残渣が残る程度十分な量を塗布し, その後ポリエチレンフィルムで密封療法を行い改善した痒疹 3 例の症例集積結果と (エビデンスレベル V)<sup>131)</sup>。痒疹の多発している部位に入浴後ヘパリン類似物質製剤 0.3% クリーム 3FTU\* を塗布し, 1 日 14 時間程度ポリエチレンフィルムで持続密閉したところ約 2 週間で痒疹の平坦化が観察されたとする記載がある (エビデンスレベル VI)<sup>132)</sup>。そのほか, 創傷被覆剤 (デュオダーム®) による患部の被覆が痒疹症状の改善につながった 4 症例が報告されている (エビデンスレベル V)<sup>133)</sup>。被覆療法と因果関係のある合併症として体部白癬や汗による刺激性皮膚炎などがある<sup>132)</sup>。痒疹の他に, ケロイドや肥厚性瘢痕に対する密閉療法が病変の平坦化, 痒みの改善につながったとする報告もある (エビデンスレベル III)<sup>134)~136)</sup>。以上より, 被覆療法は外用薬の経皮吸収率を高めることと合併症の発生に留意した上で, 通常の治療に反応性の低い痒疹症例への施行を考慮してよい治療と考えられる。

## 文献

- 127) Thomas P, et al: Cryotherapy Improves Prurigo Nodularis, *Arch Dermatol*, 1984; 120: 1598-1600.
- 128) Jorizzo JL, Gatti S, Smith EB: Prurigo: A clinical review, *J Am Acad Dermatol*, 1981; 4: 723-728.
- 129) Albarran-Planelles C, et al: Our Experience With Wet Wrap Treatment, *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 105; e18-e21. (エビデンスレベル V)
- 130) Saraceno R, et al: An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis, *J Dermatol Treat*, 2010; 21: 363-366. (エビデンスレベル III)
- 131) 宇都宮綾乃ほか: 保湿剤で痒疹が改善する? 達人が伝授



- する日常診療の極意と裏ワザ, 全日本病院出版会, 2016.  
(エビデンスレベル VI)
- 132) 青山裕美: 保湿剤を用いた痒疹の治療, 臨床皮膚科, 2017;  
71: 109-113.(エビデンスレベル VI)
- 133) Meyers LN: Use of occlusive membrane in the treat-  
ment of prurigo nodularis, *Int J Dermatol*, 1989; 28: 275-  
276.(エビデンスレベル V)
- 134) Bieley HC, Berman B: Effects of a water-impermeable,  
non-silicone-based occlusive dressing on keloids, *J Am  
Acad Dermatol*, 1996; 35: 113-114.(エビデンスレベル V)
- 135) Gold MH: A controlled clinical trial of topical silicone gel  
sheeting in the treatment of hypertrophic scars and  
keloids, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 506-507.(エビデ  
ンスレベル III)
- 136) Sawada Y, Sone K: Hydration and occlusion treatment  
for hypertrophic scars and keloids, *Br J Plast Surg*,  
1992; 45: 599-603.(エビデンスレベル III)

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<br>(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<br>(少なくとも 1 つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II が良質のレベル 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<br>(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。