

マルホ皮膚科セミナー

2020年2月10日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ⑬

教育講演 41 - 4 高齢者の痒み対策」

東京都健康長寿医療センター
皮膚科部長 種井 良二

はじめに

“痒み”は「掻きたい気持ち」、すなわち搔破衝動を起こさせる特殊な皮膚感覚で、その発症メカニズムとして末梢性の痒みと中枢性の痒みの存在が知られています¹⁾。末梢性の痒みは起痒物質などの痒み刺激が表皮真皮境界部に存在するC線維の自由神経終末で受容され、発生した活動電位（痒み神経発火）が脊髄、脊髄視床路、視床を經由して大脳皮質に達して知覚されるものであり、中枢性の痒みはモルフィン類似の内因性活性物質オピオイドペプチドや中枢性痒み伝導路の器質的障害などが痒み刺激となってオピオイド受容体を作動させることで発生します。末梢性の痒みは搔破による搔破衝動の解消と痒みの原因（例えば異物接触など）排除をもたらす合目的な反応である一方で、繰り返される搔破は皮膚のバリア機能の損傷をもたらして痒みを遷延化させます。また、中枢性の痒みでは搔破によっても搔破衝動は解消されないといった特徴があります。

本稿では、第118回日本皮膚科学会総会の教育講演41「痒疹と皮膚瘙癢症をどのように診るか？」において、私に与えられたテーマである『高齢者の乾皮症と皮膚瘙癢症の診かた』を中心として「高齢者の痒み対策」について概説します。

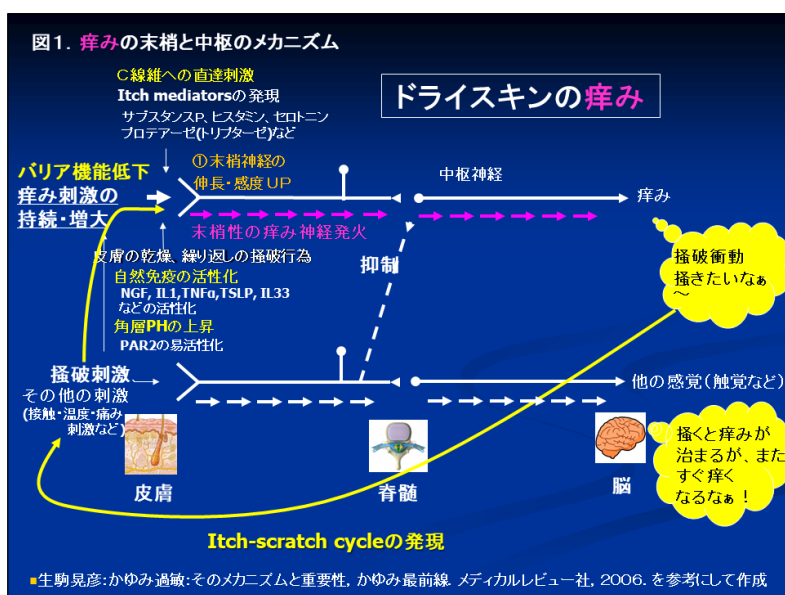
高齢者の乾皮症と皮膚瘙癢症をどのように診るか？

皮膚瘙癢症は搔破痕を伴うものの、一見は正常にみえる皮膚に強い痒みを自覚する状態で、限局性と汎発性に大別されます。高齢者の皮膚瘙癢症の診療では、限局性皮膚瘙癢症（例えば陰部・肛囲の瘙癢症や頸椎症による brachioradial pruritus など）との鑑別後に
①乾皮症の痒み、②老人性皮膚瘙癢症、③その他の原因疾患による汎発性皮膚瘙癢症の順

に鑑別診断を行うと症例の病状が理解しやすいと思います。そのためには各疾患・病態の痒みの特徴に対しての理解が重要となります^{2,3)}。

① 乾皮症の痒みの特徴

老年性のドライスキン(老人性乾皮症)は高齢者の5-9割にみられる生理的老化徴候で、高齢者の四肢伸側や腰背部・腹部などの皮膚が乾燥して表面に微細な鱗屑をつけて細かくひび割れた状態として認められます。老人性乾皮症は加齢性の表皮バリア機能障害に基づく変化であり、痒みは必発症状ではありませんが、空気が乾燥する冬季には症状が顕著となり、痒みを伴うことが多くなります。また、湿疹化(皮脂欠乏性湿疹)や痒みの汎発化(老人性皮膚癢痒症)の発症基盤となることから、高齢者の痒み疾患の影の主役とも言えます。老人性乾皮症が痒くなる理由としては、冬季などにバリア機能障害が顕在化して痒み刺激が皮膚内部に伝わりやすくなること、また、それにより自然免疫、例えばIL1 α 、TSLP (thymic stromal lymphopoietin)、TNF α 、IL33、NGF (Nerve Growth Factor)などの炎症誘発性サイトカインや増殖因子が活性化して炎症が誘導され、また、C線維末端が表皮内に伸長し、さらには角層PHが上昇することでPAR (protease-activated receptor) 2などが活性化して²⁻⁴⁾、末梢性の痒み神経発火が誘発・伝導され易くなることで発生するものと考えられます。この老人性乾皮症の痒みは搔破によっても痒みの原因は除去されず、逆にさらなる皮膚のバリア障害を助長するためにItch-scratch cycleの悪循環が発生して痒みが慢性化しやすくなります(図1)。



② 老人性皮膚癢痒症の特徴

老人性皮膚癢痒症(Senile pruritus, Willan's itch)は、乾皮症も含めてその病因が明らかな症例を除外したGeneralized pruritus of unknown origin in the elderly⁵⁾に限定する考えもありますが、通常は冬季の老人性乾皮症の顕在化と全身皮膚への拡大を起因として四肢・体幹の広い範囲の皮膚に慢性の痒みが発生する高齢者の汎発性皮膚癢痒症がその主たる病態と考えられています^{2,3,6,7)}。また、その発症には加齢による感覚神経の機能低下・異常が関与していることも推定されています⁴⁻⁶⁾。老人性皮膚癢痒症の症例では「搔くと一層痒くなる」や「寝床で身体が温まると痒くなる」といった訴えが多いことより、老人性皮膚癢痒症は軽微な痒み刺激が強い痒みとして感じられるHyperknesisや、接

触・搔破・温度・痛みなど本来は他の感覚として受容される刺激が痒みとして感じられる Alloknesis⁸⁾が関係する末梢性の「痒み過敏」に基づく症状と考えられます(図2)。

③ その他の原因疾患による

汎発性皮膚癢痒症の特徴

一方、その他の原因疾患による汎発性皮膚癢痒症は複数の原因が複合的に関与し(表1)⁹⁾、また、中枢性の痒みもその発症に関与しうるので(図3)、通常は治療抵抗性で難治であることが多いです。このため、老人性皮膚癢痒症に対する一般的な内服・外用治療を行っても治療効果が得られない症例では、その他の原因疾患による汎発性皮膚癢痒症であることを疑ってその精査と治療が必要となります。当科ではIgEアレルギーやTh2型サイトカイン/ケモカインの評価を含めた以下の検査と評価、すなわち基礎疾患と常用薬の確認、末梢血・分画、生化学(肝機能・腎機能)、血糖値・HbA1c、ウイルス性肝炎マーカー、甲状腺ホルモン、抗ミトコンドリア抗体、血清総IgE、特異的IgEスクリーニング検査、TARC(保険的には症状詳記かアトピー性皮膚炎の確定病名が必要)、悪性腫瘍の潜在を鑑別するPSA、CEAなどの腫瘍マーカー等の血液検査、さらには上部消化管内視鏡、胸腹部CTなどを段階的に行っています。

一般的に高齢者の慢性痒疹と汎発性皮膚癢痒症の原因・基礎疾患はほぼ同じであり^{3,10)}、臨床症状の移行もみられますが、これらの疾患群の臨床像の違いは如何なる病態的な違いを反映しているのか

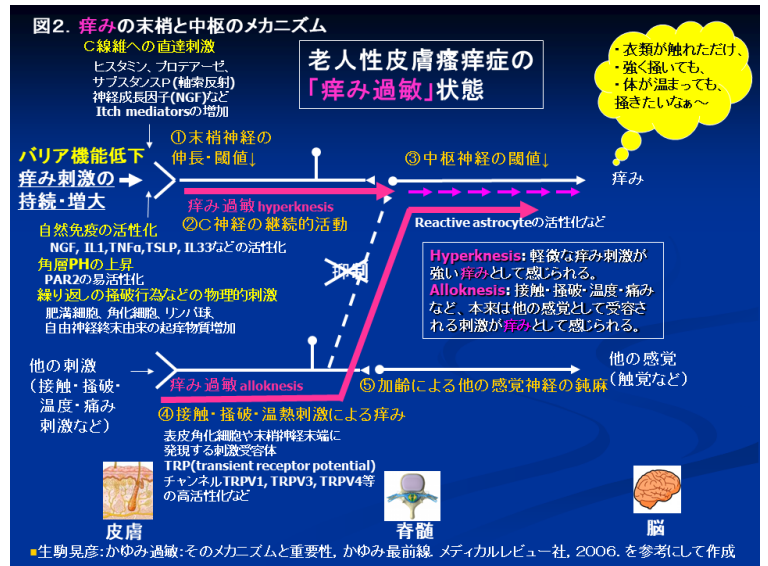
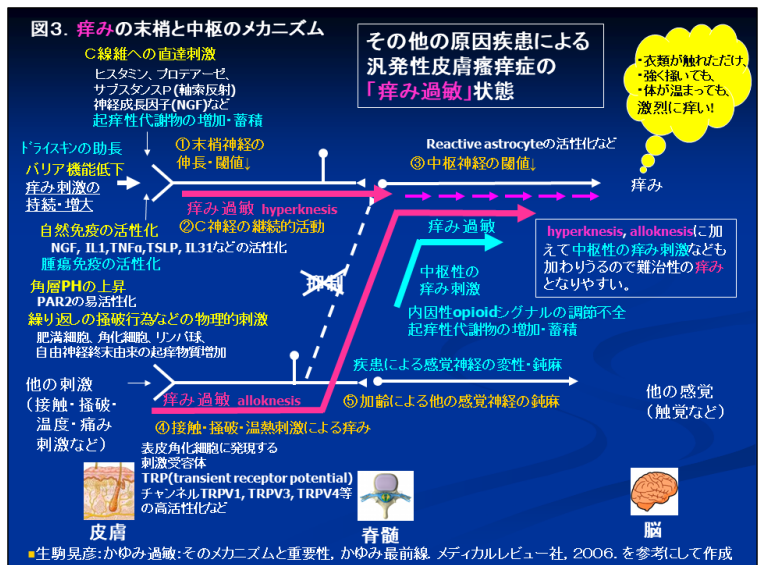


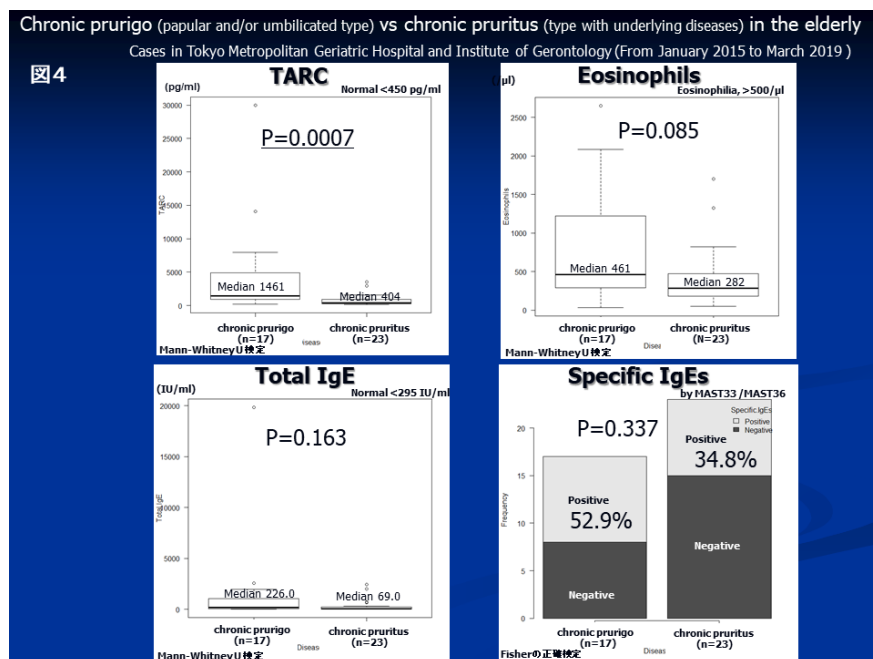
表1. Generalized pruritusの代表的な原因疾患と痒みの発現機序と病態

原因疾患	痒みの発現機序・病態
・老人性	乾皮症による皮膚バリア障害、加齢性の感覚神経の機能低下・異常
・糖尿病	糖尿病性多発神経障害、糖尿病性腎症、乾皮症
・慢性腎臓病・腎透析	内因性opioidシグナルの調節不全、起痒性代謝物の増加・蓄積、炎症誘発性サイトカインの異常活性化、副甲状腺機能異常、乾皮症など
・肝・胆道系疾患・癌	胆汁うっ滞、内因性opioidシグナルの調節不全、起痒性代謝物の増加・蓄積、炎症誘発性サイトカインの異常活性化など
・貧血、多血症	表皮あるいは神経性機能異常
・悪性腫瘍・癌	腫瘍免疫の活性化・炎症誘発性サイトカインの異常活性化?、乾皮症など
・多発性硬化症、脳血管障害後遺症など	Neuropathic itch/ 中枢性痒み伝導路の神経の変性・異常
・薬剤	乾皮症(利尿薬、Ca拮抗薬、スタチン、H2受容体拮抗薬、EGFR抑制薬、抗男性ホルモン薬、プレオマイシンなど)、胆汁うっ滞(ARB製剤、ペニシリン)、起痒物質増加(ACE阻害薬, NSAID), Opioidsなど
・その他	金属やIgEアレルギー、甲状腺機能低下症による乾皮症、Psychogenic itchなど

Garibyan L et al. Advanced aging skin and itch: addressing an unmet need. Dermatol Ther. 2013 Mar-Apr;26(2):92-103. より引用、改変



は興味深いところです。今回の講演にあたり当科の症例で、慢性痒疹症例(丘疹型 and/or 臍窩型¹⁰⁾: n=17)と基礎疾患を原因とする汎発性皮膚瘙癢症症例(n=23)の末梢血の好酸球数、血清のTARC値、総IgE値の各平均値と、特異的IgEスクリーニング検査での陽性率を比較したところ、慢性痒疹(丘疹型・臍窩型)症例ではTARC値が有意に高値を示し、末梢血好酸球数の増加傾向もみられました(図4)。このことよりTh2型炎症の関与が推定される慢性痒疹(丘疹型・臍窩型)と比べて、基礎疾患を原因とする汎発性皮膚瘙癢症の痒みにはTh2型サイトカイン/ケモカインの活性化はあまり関係していないことが示唆されます。ちなみに結節性痒疹症例は貨幣状湿疹などからの移行例もあることより、慢性痒疹の丘疹型や臍窩型とは異なった病態を反映している可能性があるために、今回の慢性痒疹の比較症例には含めませんでした。



高齢者の乾皮症と皮膚瘙癢症の治療

高齢者の乾皮症と皮膚瘙癢症の治療では、前述した各疾患の痒みの特徴を踏まえての治療が必要となります。

老人性乾皮症と老人性皮膚瘙癢症の痒み治療では、外用治療としてはヘパリン類似物質や尿素配合薬が必須であり、強い痒みや湿疹化を伴う場合はこれにステロイド外用薬の併用塗布を行います。また、老人性皮膚瘙癢症の痒み対しては鎮静効果の少ない第二世代抗ヒスタミン薬内服併用が一般的です。さらには生活指導やスキンケア指導を行うことも重要で、①水仕事後の保湿外用剤塗布の励行や、②入浴時の擦り洗いの禁止や入浴直後の保湿剤塗布、③冬季室内の適度な加温・加湿(相対湿度 45-60%)などの指導が有用です^{2,3)}。

その他の原因疾患による汎発性皮膚瘙癢症の治療では、これらの乾皮症と痒みに対する標準治療に加えて痒みの原因疾患の特定(特に内科疾患やその治療薬あるいは悪性腫瘍との関連性に注意)とその是正が必要となります。しかしながら、これが容易に実施できない症例も稀ではありません。そのような症例では基礎疾患の病態に合わせた追加の対症療法、例えば中枢性の痒み治療を目的として内因性オピオイドのκ受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩の内服や、炎症誘発性サイトカインや起痒性代謝物の活性を全身性に抑

制する目的で内服ステロイドの少量投与(ベタメサゾン 0.25~0.75mg/日、PSL 5mg/日)などを副作用に注意して併用することで、痒みの消失や良好な痒みコントロールが可能となり得ます。

文献

- 1) 生駒晃彦: かゆみ過敏: そのメカニズムと重要性, かゆみ最前線. メディカルレビュー社, pp.42-45, 2006.
- 2) 種井良二: Skin aging-乾皮症に対するケア-. MB Derma, 267:42-50, 2018.
- 3) 種井良二: 皮膚そう痒症. 高齢者の感覚障害: 慢性疼痛を中心に Advances in Aging and Health Research 2015、財団法人長寿科学振興財団、pp.183-190, 2016.
- 4) Valdes-Rodriguez R, Stull C, Yosipovitch G. Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management. Drugs Aging. 2015; 32: 201-215.
- 5) Ward JR, Bernhard JD. Willan's itch and other causes of pruritus in the elderly. Int J Dermatol. 2005; 44: 267-273.
- 6) Millington GWM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. Br J Dermatol. 2018; 178: 34-60.
- 7) Long CC, Marks R. Stratum corneum changes in patients with senile pruritus. J Am Acad Dermatol. 1992; 27: 560-564.
- 8) 生駒晃彦: 痒みの神経生理学的側面. 日皮会誌. 2008; 118: 1925-1930.
- 9) Garibyan L, Chiou AS, Elmariah SB. Advanced aging skin and itch: addressing an unmet need. Dermatol Ther 2013. 26: 92-103.
- 10) Pereira MP, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32:1059-1065.