

慢性掻痒 Chronic Pruritus (Clinical Practice), NEJM, Apr.25, 2013

H25.6 西伊豆早朝カンファランス 西伊豆病院 仲田和正

著者

Gil Yosipovitch, M.D.

Wake Forest University Baptist Medical Center 皮膚科、北カロライナ, 米国

Jeffrey D. Bernhard, M.D.

University of Massachusetts Medical School, 米国

NEJM, Apr.25, 2013 に慢性掻痒の総説がありました。

痒みに何と、抗てんかん薬のガバペン、リリカや、SSRI のパキシル、ジェイゾロフト、デプロメール、NaSSA のリフレックスなども有効なのだそうです。

今まで、こんなものを痒みに使うなんて考えたこともありませんでした。

慢性掻痒は 6 週間以上にわたるものを言います。

今まで小生、痒みに対しての内服は抗ヒスタミン剤しか使ったことがありません。「へー」と思ったのはヒスタミンは蕁麻疹以外では主要な働きをしていないと言うのです。蕁麻疹以外で抗ヒ剤のランダムトリアルはないのだそうです。

痒みに対する抗ヒスタミン剤の効果はその催眠効果 (soporific effect) によります。だから慢性掻痒に対し H1 受容体拮抗剤 (一般の抗ヒ剤) や H2 受容体拮抗剤 (ガスター、ザンタック、タガメットなど) は余り効かないのだそうです。

慢性掻痒を起こす代表的皮膚疾患は、アトピー、乾癬、乾皮症、扁平苔癬、疥癬、接触性皮膚炎、昆虫刺傷があります。

家内が庭仕事で蚊に刺されるとムヒやウナコーワを付けているのですが、ムヒ (池田模範堂) って小生が小さいころからあるけど、一体いつ頃からあるんだろうと調べたところ、何と大正 15 年でした！ そんなに古い薬とは思いませんでした。

ムヒは「天下無比」の無比から名前を取ったのだそうです。

ムヒの成分はジフェンヒドラミン、グリチルリチン、メントール、カンフル、イソプロピルメチルフェノールです。

ムヒ α EX というのはこれにプレドニンが加わります。

一方、ウナコーワ α というのは、デキサメサゾン、ジフェンヒドラミン、リドカイン、メントール、カンフルでした。

天下無比と言えば、「天下布武」は織田信長のキャッチコピーですが、天下を武力で治めることかと思いましたが「七徳の武」(暴を禁じ、戦をやめ、大を保ち、功を定め、民を安んじ、衆を和し、財を豊かにする) で治めることだそうです。

家族旅行で濃尾平野に屹立する山上の岐阜城に登ったのですが、眼下の素晴らしい景色を見て、なぜ「天下布武」の壮大な言葉を思いついたのかよくわかりました。

以前、安土城の麓の安土城考古学博物館を見学したのですが、織田信長の一枚の肖像画を見て仰天しました。信長は 1582 年に本能寺で亡くなりましたが 1583 年にイエズス会の宣教師により描かれた信長の肖像画なのです。極めて写実的でまるで写真のようで 400 年以上の歳月を超えて信長に直接会ったような感動を覚えました。

http://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%95%E3%82%A1%E3%82%A4%E3%83%AB:Oda_Nobunaga-Portrait_by_Giovanni_Nicolao.jpg

(1583 年 イエズス会宣教師により描かれた織田信長の肖像画)

岐阜城の下の公園は板垣退助が暴漢に襲われ「板垣死すとも自由は死せず！」と叫んだところです。近くに歴史博物館がありその「天下布武 T シャツ」を買ってきました。次男が高校生の頃、パジャマ代わりにいつも着てました。

岐阜城は難攻不落に見えるのですが関ヶ原の前哨戦でなぜか、わずか 1 日で落城、21 歳の織田秀信は徳川側に捕まり高野山に幽閉されます。

麓の崇福寺(そうふくじ)には落城の際に兵士の血痕が付着した床板を、供養の為に本堂の天井板としました。「血天井」と呼ばれ今でも見ることができます。

痒みを起こす全身疾患は胆汁鬱滞、慢性腎疾患、ホジキン、皮膚 T 細胞リンパ腫、真性多血症、甲状腺機能亢進、HIV を考えよとのこと。

甲状腺機能亢進が痒みを起こすというのは知りませんでした。

神経疾患でも痒みを起こす場合があります。

帯状疱疹後に患部を痒がる(postherpetic itch)患者さんは時々診ますが、notalgia paresthetica (錯感覚性背痛)、brachioradial pruritus なんてのもあるそうです。Notalgia paresthetica って初めて聞きました。Notalgia ってまるで「野垂れ死に」みたいけど、nota に背中の意味があるのか調べたところ notum がギリシャ語で背中の意味のようです。

Notalgia paresthetica(錯感覚性背痛)は原因不明の肩甲骨間に限局した(T2-T6 領域)耐えがたい痒みを起こす疾患です。これを持つ 80 名ほどの患者さんのグループがネット上にありました。

<http://www.experienceproject.com/groups/Have-Notalgia-Paresthetica/93095>

(I have notalgia paresthetica. Me, too!)

Brachioradial pruritus はこれも原因不明の前腕の激しい痒みだそうです。

精神疾患では強迫性障害、寄生虫妄想、薬物障害で痒みを訴えます。

このような全身疾患、神経疾患、精神疾患でも、皮膚を搔破しているうちに二次性皮膚変化(擦過症、結節性痒疹、ビダール苔癬、非特異的皮膚炎)を起こしますから、皮膚変化があるからと言って全身疾患を否定できません。

<http://www.mirai.ne.jp/~seisinc5/prurigo.htm>

(結節性痒疹の写真)

<http://ww6.et.tiki.ne.jp/~ksaitof/vidal.html>

(ビダール苔癬の写真)

全身疾患を否定する為に慢性搔痒の検査は、血算、Cr、肝機能、甲状腺、血沈、HIV、胸部 X 線、薬歴を調べよとのこと。

痒みの治療のランダムコントロール研究はほとんどないそうです。

アトピー、乾皮症、皮膚バリア障害の治療には特に emollients (皮膚柔軟剤)が第 1 選択です。Emollients とはワセリン、ヒルドイド、ケラチナミン、パスタロン、亜鉛華軟膏、親水軟膏などです。これらは皮膚角化層の sharp edge を滑らかにして痒みを減じます。

広範なアトピー性皮膚炎の痒みに「濡れパンダ」ならぬ「濡れパジャマ」療法が有効だそうです。これは弱ステロイド軟膏を体に塗り、水に浸してよく絞ったパジャマを着て、布団が濡れないようその上にもう一枚乾いたフリースのパジャマを一晩着るのです。ただし毛のう炎、局所ステロイドの過剰吸収の危険があるので 1 週間以内に留めよとのこと。

<http://www.peoplespharmacy.com/2009/11/26/wet-pajama-treatment-for-eczema/>

(湿疹に対する Wet pajama treatment)

この NEJM 総説によるとアルカリ石鹼は serine protease の分泌を促し痒みを起こすので低 Ph の石鹼を使えとのこと。皮膚の Ph は 5.6 位です。

小生、石鹼ってアルカリ性だとばかり思っていたのですが、酸性の石鹼ってあるんだろうかと、ネットで調べたところ、水酸化ナトリウムにクエン酸を加えることにより石鹼の Ph を調節できるのだそうです。

酸性の石鹼を探してみたところ花王のビオレ U が弱酸性の石鹼でした。

ただネット上では、皮膚に対する弱酸性またはアルカリ石鹼の使用は、賛成、反対いろいろ意見があるようで、何が正しいのか小生には判断できませんでした。

昨年、奈良の「山の辺の道」を歩いたのですが途中でペパーミント入り石鹼を道端で売っていたので買ってきました。家のトイレに置いてるのですが使うととても良い香りです。

山の辺の道の途中、三輪山が見えるところに額田王(ぬかたのおおきみ)の「三輪山をしかも隠すか雲だにも情(こころ)あらなも隠さふべしや」の石碑があり感動しました。天智天皇6年(667年)、飛鳥から大津へ遷都になった時、道中、額田王が歌ったものです。「雲よ、三輪山を見ていたいから隠さないでよ」という意味です。

額田王と言えば、昨年、滋賀県南部の蒲生野(がもうの)を家内と旅行してきました。668年5月5日、宮廷行事として蒲生野で男子は狩猟、女子は薬草採集が行われました。この時に額田王が詠んだのが

「あかねさす紫野(むらさきの)行き標野(しめの)行き野守(のもり)は見ずや君が袖振る」です。「恋人のあなた(大海人皇子)、私に向かって手を振らないでよ、狩場の番人に見られちゃうじゃないの」というような歌です。

小山の上にこの歌を刻んだ石碑があり感動しました。この時の行幸は日本書紀に「五月五日に天皇、蒲生野に縦獵したまふ。時に大皇弟、諸王、内臣及び群臣、皆悉に従なり」と記録されており、実際にこのような行事がこの年、この日に行われたことが確認できます。

局所麻酔剤入りクリームは神経性、顔面、陰部掻痒に有効とのことです。虫刺されに対する市販のウナコーワαの成分は、デキサメサゾン、ジフェンヒドラミン、リドカイン、メントール、カンフルで局麻のリドカインが入っています。

もし患部に氷や、冷シャワーを当てて痒みが治まるなら1から5%のメントールも有用とのことです。メントールはA-delta cold afferents 神経を活性化し寒冷感覚を伝達するのだそうです。ペパーミントはメントールが成分です。

ペパーミントはうっかり庭に植えたりするとスギナ並みに繁殖力が強く(地下茎で繁殖する)、まさに雑草です。我が家の庭には決してペパーミントを入れないよう十分注意しております。

<http://userdisk.webry.biglobe.ne.jp/006/976/72/N000/000/000/IMG1668.JPG>

(ペパーミント)

ステロイドの塗布は炎症性皮膚疾患(アトピー、乾癬、扁平苔癬、硬化性苔癬)で有効ですし、タクロリムス(プロトピック)軟膏は顔面、陰部のアトピー、接触性皮膚炎に有効です。

抗てんかん剤のガバペン(gabapentin)、リリカ(pregabalin)は慢性腎疾患や神経性の掻痒に有効です。

ガバペンの使用量は100から1200mgを1日3回、最大3600mg使用、慢性腎疾患では100から300mgを週3回、透析後に内服だそうです。

副作用は傾眠、便秘、下肢浮腫です。

日本国内ではガバペン(gabapentin)は抗てんかん薬として 200、300、400 mg/錠で維持量は 1200 mg/日を分 3 で最大 2400 mgです。

このように「抗てんかん剤」のガバペンを「痒み」に使用することを off-label treatment(適応外使用)と言うのだそうです。この言葉は知りませんでした。

当西伊豆病院の近くにスーパーアオキというスーパーマーケットがあるのですが午後 8 時になるとお惣菜、弁当の定価が書き換えられて(off-label !)20%引きから 50%引きになります。以前、当院の若いドクターがいつも午後 8 時以降にスーパーに出没するので職員から「午後 8 時の男」と言われてました。

リリカ (pregabalin) は 25 から 200 mgを 1 日 2 回、副作用は傾眠、下肢浮腫です。日本国内ではリリカは末梢性神経障害性疼痛に対し、25、75、150 mg/錠で 75 mgを 2 回/日、最大 300 mgです。

最近、リリカによる下肢浮腫を経験しました。

ガバペン、リリカは下肢浮腫を起こすことがあります。

今まで小生、浮腫を起こす薬というと NSAIDs、Ca 拮抗剤、アクトス(pioglitazone)位しか思い浮かばなかったのですがガバペン、リリカも覚える必要があります。

SSRI(selective serotonin reuptake inhibitors)のパキシル(paroxetine)、ジェイゾロフト(sertraline)、デプロメール(flvoxamine)も様々な掻痒に有効です。

抗うつ剤の三環系(トフラニール)などだと抗コリン作用、抗 $\alpha 1$ 作用などもあり口渇、尿閉、過鎮静を起こしますが、SSRI はセロトニン選択的なのでそのような副作用が少ない抗うつ薬です。ただセロトニン刺激で消化器症状(嘔吐、下痢)があります。

パキシル(paroxetine)の用量は 10 から 40 mgを 1 日 1 回経口。副作用は不眠、口渇、性機能障害、適応は全般的な痒み、paraneoplastic itch、psychogenic pruritus に有用です。日本国内ではパキシルは 5、10、20 mg/錠で、うつ症状に対し 1 日 1 回 20 から 40 mg夕食後です。1 回 10 から 20 mgで開始し 1 週毎に 10 mg増量して最大 40 mg/日です。

ジェイゾロフト(Sertraline)は胆汁性掻痒に対し 100 mg/日が有効だったそうです。日本国内ではジェイゾロフトはうつ症状に使用し 25、50 mg/錠、1 日 1 回 25 mgで開始して最大 100 mg/日までです。

NaSSA(nonadrenergic and specific serotonergic antidepressant)のリフレックス(mirtazapine)も掻痒に有効です。

NaSSA はセロトニンとノルアドレナリン放出を促進し胃腸症状や性機能障害が少ないのですが過鎮静があります。

リフレックスは 7.5 から 15 mgを 1 日 1 回経口で使用し副作用は傾眠、口渇、霧視、適応は神経的掻痒です。

日本国内ではリフレックスはうつ症状に対し 15 mg眠前を初期量として 30 mgまでです。

この総説によると麻薬選択的 κ 受容体作動薬のレミッチは CKD の痒みに有用ですが米国では手に入らず日本国内でのみ使用されています。

しかし薬価はなんと 1745.10 円/Cap で、透析患者はいくら自己負担がないとはいえ、痒みは毎日有るわけで、この値段はあんまりだと思いました。こういう薬が日本の医療費を押し上げます。

紫外線 UVB は痒みに有用だそうです。

NEJM 慢性搔痒の要点は以下の 33 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

NEJM「慢性搔痒」最重要点

1. 慢性搔痒は 6 週間以上にわたるもの。
2. 皮膚疾患はアトピー、乾癬、乾皮症、扁平苔癬、疥癬、接触性皮膚炎、昆虫刺傷。
3. 全身疾患は胆汁鬱滞、慢性腎疾患、ホジキン、多血症、甲状腺機能亢進、HIV。
4. 神経疾患は notalgia paresthetica、brachioradial pruritus、postherpetic itch
5. 精神疾患は強迫性障害、寄生虫妄想、薬物障害。

6. 搔破で二次性皮膚変化起こるから皮膚変化あっても全身疾患否定できぬ。
7. 痒みは itch-selective unmyelinated C fiber で伝達。
8. 痒みは外側脊髄視床路を上行。
9. itch fiber は侵害刺激 (noxious stimuli) に過剰反応。
10. 検査は血算、Cr、肝機能、甲状腺、血沈、HIV、胸部 X 線、薬歴。

11. 搔破による二次変化は擦過症、結節性痒疹、ビダール苔癬、非特異的皮膚炎。
12. 痒みの治療のランダムコントロール研究はほとんどない。
13. 皮膚柔軟剤 (emollients) は第 1 選択。
14. emollients とはワセリン、ヒルドイト、ケラチナミン、パスタロン、亜鉛華軟膏、親水軟膏。
15. emollients は特にアトピー、乾皮症、皮膚バリア障害に用いる。

16. emollients は角化層の sharp edge を滑らかにして痒みを減ずる。
17. 広範なアトピーに濡れパジャマ療法が有効、ただし 1 週以内に留める。
18. 弱ステロイド軟膏を塗り濡れ綿パジャマを良く絞って着、もう 1 枚パジャマを着る。
19. アルカリ石鹼は serine protease 分泌促し痒み起こすので低 Ph の石鹼使え。
20. カプサイシン塗布 (0.025 から 0.1%) は CKD、神経的搔痒で有用。

21. 局麻入りクリームは神経性、顔面、陰部掻痒に有効。
22. 氷、冷シャワーで痒みが治まるなら 1-5%メントールが有用。
23. メントールは A-delta cold afferents を活性化し寒冷感覚を伝達。
24. ステロイド塗布は炎症性皮膚疾患(アトピー、乾癬、扁平苔癬、硬化性苔癬)で有効。
25. タクロリムス(プロトピック)軟膏は顔面、陰部のアトピー、接触性皮膚炎に有効。

26. 抗ヒスタミン剤は催眠(soporific)効果で痒みを減ずる。
27. ヒスタミンは蕁麻疹以外で主要な働きをしない。
28. だから H1,H2 受容体拮抗剤は慢性掻痒に余り効かぬ。
29. 抗てんかん剤のガバペン、リカは慢性腎疾患、神経性掻痒に有効。
30. SSRI のパキシル、ジェゾロフト、デプロメールは種々の掻痒に有効。

31. NaSSA のリフレックスも掻痒に有効。
32. 麻薬選択的 κ 受容体作動薬レミッチは CKD の痒みに有用(国内のみ)。
33. 紫外線 UVB は痒みに有用。

.....

慢性掻痒 Chronic Pruritus (Clinical Practice), NEJM, Apr.25, 2013

H25.6 西伊豆早朝カンファランス 西伊豆病院 仲田和正

著者

Gil Yosipovitch, M.D.

Wake Forest University Baptist Medical Center 皮膚科、北カロライナ, 米国

Jeffrey D. Bernhard, M.D.

University of Massachusetts Medical School, 米国

「取り立てて疾病のない 55 歳男性、6 カ月に亘り全身の掻痒。痒みの為に不眠、夜間何度も覚醒。当初、発疹はなかったが過去 4 カ月、掻痒を伴う結節(nodules)、斑状疹(plaques)が背部、上下肢に出現。経口ヒスタミン剤(鎮静効果(+))または(-))を試したが無効、局所ステロイド剤も無効。あなたはこの患者の評価、治療は？」

1. The Clinical Problem

慢性掻痒は 6 週間以上に亘る掻痒を言うがよく見られるものである。

痒みは全身に及ぶこともあれば局在(頭皮、上背、腕、そけい部)することもある(localized pruritus)。

慢性掻痒の罹患率は年齢と共に増加する。

男性よりも女性に多く、白人よりもアジア人に多い。

慢性掻痒は著しい QOL 低下を起こす。最近の研究では、慢性掻痒は、慢性疼痛と同じ位に人を衰弱させるものである (debilitating)。

睡眠障害や不安、抑うつなどの気分障害 (mood disturbances) を起こした掻痒を悪化させる。

慢性掻痒はいくつかの皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎、乾癬、扁平苔癬、疥癬に特徴的であるが、皮膚疾患がなくても起こりうる。

慢性掻痒の原因は大きく 4 つのグループに分かれる。

- ・皮膚疾患: アトピー性皮膚炎、乾癬、扁平苔癬、疥癬
- ・全身疾患: 胆汁うっ滞、慢性腎疾患、骨髄増殖疾患、甲状腺機能亢進症
- ・神経疾患:

notalgia paresthetica (錯感覚性背痛: 上背部、肩甲骨間のかゆみ)

brachioradial pruritus (手首から肘の間の激しい痒み、脊髄神経圧迫?)

- ・精神疾患

痒みにより掻いたり (scratching)、擦ったり (rubbing)、突いたり (picking) して二次性皮膚変化が起こるので、皮膚変化があるからと言って全身疾患を否定できない。擦過症 (excoriation) や非特異的皮膚変化により掻痒の原因がカモフラージュされ原因がはっきりしないこともある。掻痒の原因が不明のこともある。

様々な慢性掻痒の原因は複雑である。掻痒には多くの媒介物 (mediator) がからんでいる。痒みの感覚は皮膚からの小さな itch -selective unmyelinated C fiber で伝達される。ヒスタミン作動性あるいは非ヒスタミン作動性ニューロンが関わる。これらは二次ニューロンとシナプスを作り、二次ニューロンは、外側脊髄視床路 (lateral spinothalamic tract) を経由して上行、脳の多くのエリア (感覚、evaluative process、情動、報酬、記憶) と関わる。

これらの範囲は疼痛で活性化されるエリアとオーバーラップする。

慢性掻痒ではしばしば末梢あるいは中枢神経の過敏が存在する。

感作された itch fiber は普通、痒みを阻止するような暑さや掻いたりするような侵害刺激 (noxious stimuli) に過剰反応する。

侵害刺激を誤判断してタッチを痒みと感ずることもある。

パジャマを脱いだり着たりすることで痒み発作が誘発されるのも良く見られる。

このような奇妙な症状が、慢性掻痒による抑鬱、不眠、ドクターショッピングなどから精神的掻痒と診断されたりする。

2. Strategies and Evidence

a. 評価

慢性掻痒評価の第一歩は、掻痒の原因が皮膚疾患なのかそれともそうでないのかの決定である。評価は病歴と身体所見で行う。詳細な review of system が全身疾患の否定に必要である。また徹底的な薬歴の聴取(痒みを起こすような opioid など)が欠かせない。

診断が確定できない時は、外来受診毎にこの review を繰り返す。

掻痒は時に全身疾患、例えば Hodgkin's disease や Primary biliary cirrhosis の最初のサインのことがあり他の症状に何カ月も先立つことがある。

慢性掻痒を起こす一次性皮膚疾患としては

- ・アトピー性皮膚炎
- ・乾癬 (psoriasis)
- ・皮膚乾燥症 (xerosis)
- ・疥癬 (scabies)
- ・接触性皮膚炎 (contact dermatitis)
- ・昆虫刺傷 (insect bite)
- ・扁平苔癬 (lichen planus)

慢性掻痒を起こす全身疾患としては以下のようなものがある。

- ・慢性腎疾患
- ・胆汁うっ滞
- ・Hodgkin's lymphoma
- ・Polycythemia vera
- ・HIV
- ・Hyperthyroidism

従って全身疾患を疑った時の検査は

- ・血算、分画
- ・creatinine
- ・肝機能検査
- ・甲状腺機能
- ・血沈
- ・HIV 検査
- ・胸部 X 線
- ・薬歴

慢性搔痒を起こす神経疾患としては

- Brachioradial pruritus
- Notalgia paresthetica
- Postherpetic itch

慢性搔痒を起こす精神疾患としては

- 強迫性障害 (Obsessive-compulsive disorder)
- 寄生虫妄想 (delusions of parasitosis)
- 薬物中毒 (substance abuse)

皮膚は丹念に診て、primary lesion がないか探す。

擦過症 (excoriation)、非特異的皮膚炎 (nonspecific dermatitis)、結節性痒疹 (prurigo nodularis)、慢性単純性苔癬 (ビダール苔癬、lichen simplex chronicus) などは二次性病変であり、その原因を探すべきである。

疥癬 (scabies)、類天疱瘡 (pemphigoid)、疱疹状皮膚炎 (dermatitis herpetiformis) などでは、わずかな primary lesion が二次性変化でマスクされたり診断できないこともある。

疥癬患者は蕁麻疹様だったり、二次性皮膚病変、陰部の結節、指間皮膚炎 (interdigital dermatitis) などを呈することがある。

皮膚乾燥症 (xerosis) では、余り皮膚病変がないが紅斑 (erythema)、鱗状の炎症性皮疹 (scaly inflammatory patches) になることもある。

病歴聴取、身体所見に加えて採血、画像診断 (胸部 X 線) も必要になる。

b. 治療

慢性搔痒の治療は可能な限り原疾患の治療を行う。

甲状腺機能亢進症や皮膚 T 細胞腫では、治療により痒みは消退する。

診断がはっきりしない場合は対症的治療となる。

痒みに対する治療のランダムコントロール研究はほとんどない。

また實際上、治療に対する反応は様々であるし期待ほどの効果のないことも多い。

c. 局所治療

ア) emollients and soaps (皮膚柔軟剤と石鹸)

軽度、局在した搔痒や、乾皮症 (xerosis, winter itch) に対しては局所柔軟剤 (emollients: ワセリン、ヒルドイド、ケラチナミン、パスタロン、亜鉛華軟膏、親水軟膏など) が第一選択である。特にアトピー性皮膚炎、乾皮症、皮膚バリアーの損傷に用いる。

Emollients は乾燥皮膚の表層(角化層:stratum corneum)の鋭い角(sharp edge)を軟化させて痒みを減じ皮膚バリアを改善する。

炎症性皮膚疾患では皮膚バリア不全があり繰り返し掻きむしることで悪化し刺激物侵入が容易となる。

アトピー性皮膚炎のように皮膚炎症が広範な場合、濡れパジャマ療法(wet pajama treatment)は有効で痒みをやわらげる(soothing)。

これは弱いステロイド軟膏(low-potency topical glucocorticoid)を体に塗り、2 対の綿製パジャマを水に浸して十分絞り一晩着用する。

この治療は、毛のう炎、局所ステロイドの過剰吸収の危険があるので短期間(1 週間以内)にとどめる。

高いPhのアルカリ石鹸は serine protease の分泌を促進して痒みを起こすので、低いPh(4.5から6.0)の moisturizer や cleanser を使うべきである。

二次性感染のある場合は治療する。

d. 麻酔剤(anesthetics)

カプサイシン(capsaicin)は局所で末梢神経を脱感作(desensitize)し、様々な局所疾患で掻痒に対し使われてきた。0.025%から0.1%で使用する。

最初の2週間ほど灼熱感の出ることがある。

特に慢性腎疾患、神経的掻痒で使用する。

ランダム、賦形薬をコントロールとしてのトライアル(vehicle-controlled trial)でカプサイシン局所療法は notalgia paresthetica (錯感覚性背部痛)に有効であった。臨床経験では0.1%までの高濃度カプサイシンの方が低いものより有効であった。

局所麻酔剤の pramoxine1%または2.5%のクリームや、lidocaine と prilocaine2.5%の混合(eutectic mixture)が神経性、顔面、陰部の掻痒に短期の効果があつたが、ランダムトライアルのデータは限られる。

慢性腎疾患患者の掻痒に対し、あるランダムトライアルで pramoxine 1%クリームは賦形剤に比し優位に痒みを減じた。これらの薬剤の長期使用、皮膚の広範囲に使用した場合の安全性は不明である。

e. 冷却剤 (coolants)

メントールの局所使用により A-delta cold afferents が活性化される。

この fiber は transient receptor potential cation channel subfamily M member 8 (TRPM8) と言われるイオンチャンネルを活性化して寒冷感覚を伝達する。

寒冷感覚は痒みを減ずる。

特に、氷や冷たいシャワーで痒みが軽快するような患者でメントールが有効である。

臨床経験では局所メントールは 1 から 5% の低濃度で有効で、高濃度では刺激 (irritation) を起こす。

慢性掻痒に対するメントールの長期使用については不明である。

f. Glucocorticoids

局所ステロイドは痒みに対する直接作用はないが抗炎症作用がある。

ランダムコントロールトライアルで glucocorticoids は強力なものも中等度のものも炎症性皮膚疾患例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬、扁平苔癬、陰部の硬化性苔癬などに有効である。

強力なステロイド軟膏は、慢性掻痒の二次性変化である結節性痒疹 (prurigo nodularis) やビダール苔癬 (慢性単純性苔癬, lichen simplex chronicus) に使われる。もともと、これらの治療にはコントロールスタディがなく主に臨床経験に基づくものである。

g. その他の製剤

タクロリムス (tacrolimus) とピメクロリムス (pimecrolimus) は calcineurin inhibitor で、局所の炎症性皮膚疾患、例えば脂漏性湿疹 (seborrheic dermatitis)、乾癬、その他湿疹の掻痒を減ずるに有効である。特にアトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎でとりわけ顔面、肛門陰部の掻痒に使用する。

(日本国内: プロトピック (タクロリムス) 軟膏 0.1%5g)

小規模のコントロールスタディでタクロリムスは抵抗性の肛門陰部掻痒 (anogenital pruritus) に有効であった。

これら製剤は transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) の活性化を介して痒みを抑える。

局所カルシノイリン拮抗剤 (タクロリムス) のよくある副作用は、灼熱感 (burning sensation) で繰り返し使うと数日で消退する。

あるランダムコントロール試験で、doxepin 5%クリーム(三環系抗うつ剤で強い抗 H1 作用をもつ)はアトピー性皮膚炎と接触性皮膚炎患者で局所搔痒を減じた。しかしその他の慢性搔痒の疾患では検証されていない。副作用としては接触性皮膚炎や、皮膚から吸収されて眠気(drowsiness)を起こしたりする。

4. 全身治療(systemic therapy)

a. 抗ヒスタミン剤

臨床では鎮静作用をもつ抗ヒスタミン剤(hydroxyzine, doxepin, diphenhydramine)などは搔痒の第1選択としてよく使われる。

しかし蕁麻疹の痒み以外での抗ヒスタミン剤の効果についてはランダムトリアルはない。

抗ヒスタミン剤の効果は、その催眠効果(soporific properties)によると思われる。催眠効果により日中の痒みを弱めるのである。

鎮静作用のない H1 receptor、H2 receptor の拮抗剤は慢性搔痒には余り有効ではない。ヒスタミンは蕁麻疹以外では主要な働きはしないからである。

b. 神経活性化製剤 (neuroactive medications)

神経伝達物質 γ aminobutyric acid の類似物(analogue)である gabapentin (ガバペン)、pregabalin (リリカ)は痒みのいくつかのタイプに有効である。

慢性腎疾患の痒みに gabapentin (ガバペン、100 から 300 mgを1日3回、日本国内でガバペンの製剤は 200, 300, 400mg/錠)がプラセボに比し有効であった。

•gabapentin (ガバペン):100 から 1200 mgを1日3回、最大 3600 mg使用。
(日本国内では最大 2400 mgまで)副作用は傾眠、便秘、下肢浮腫
神経性搔痒では最大 3600 mg、慢性腎疾患では 100 から 300 mgを週3回、透析後に内服)。

•pregabalin (リリカ):25 から 200 mgを1日2回、副作用は傾眠、下肢浮腫。

これらの薬を神経性搔痒例えば、ヘルペス後搔痒、brachioradial pruritus、結節性痒疹(prurigo nodularis)などに使用したケース報告もあるがコントロールスタディはない。

作用機序は明らかでない。主な副作用は、便秘、体重増加、眠気、失調(ataxia)、霧視(blurred vision)などである。

c. 抗うつ剤 (antidepressants)

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI: selective serotonin-reuptake inhibitor) である paroxetine (パキシル), sertraline (ジェイゾロフト), fluvoxamine (デプロメール), fluoxetine などは精神的搔痒のみでなく様々な種類の搔痒に有効であることが報告されている。

ある小ランダムトリアルで paroxetine (パキシル) のそこそこの (modest) 抗搔痒効果が見られた。

- Paroxetine (パキシル) 10 から 40 mg を 1 日 1 回経口。

副作用は不眠、口渇、性機能障害、

適応は全般的な痒み、paraneoplastic itch、psychogenic pruritus

- Mitrazapine (リフレックス) 7.5 から 15 mg を 1 日 1 回経口。

副作用は傾眠、口渇、霧視、

適応は神経的搔痒

胆汁性の搔痒に対し sertraline (ジェイゾロフト) 100 mg/日 が小規模ダブルブラインドのトリアルで効果があった。

NaSSA (nonadrenergic and specific serotonergic antidepressant) の mitrazapine (リフレックス) 15 mg/日 が癌を含む種々の搔痒に有効だったとする症例報告もある。

皮膚 T 細胞リンパ腫の頑固な (intractable) 痒みに低用量 mitrazapine (リフレックス) と gabapentin (ガバペン) あるいは pregabalin (リリカ) の併用が有効だったという報告がある。

三環系抗うつ薬の amitriptyline も時に神経性あるいは精神性の慢性搔痒に使用されることあるがランダムトリアルはない。

d. 麻薬作動薬と拮抗薬 (Opiate Agonists and Antagonists)

慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、胆汁うっ滞で mu-opioid 拮抗剤 (naltrexone, nalmefene, naloxone) が抗搔痒効果のあることがランダムコントロール試験で示された。これは慢性搔痒、特に慢性腎疾患、胆汁うっ滞で mu-opioid 受容体の内因性の活性化が関係することを裏付けるものである。

しかし mu-opioid 拮抗剤のスタディの結果は慢性腎疾患の搔痒では矛盾するものであった。また吐気、食欲減退、腹痛、下痢などの初期副作用の為、使用が困難であった。

- Mu antagonist (Naltrexone, 12.5 から 50 mg 1 日 1 回経口)

副作用: 吐気、嘔吐、腹痛、下痢、肝障害

適応: 頑固な搔痒、胆汁うっ滞性搔痒、おそらく慢性腎障害にも。

Nalfurafine hydrochloride (レミッチ)は、麻薬の選択的 κ (カッパ) 受容体作動薬でランダム、プラセボ対照トリアルで慢性腎疾患患者の激しい痒みを大幅に減じた。しかしこの製剤は日本のみで使用され米国では手に入らない。主な副作用は眠気である。

Butorphanol は FDA で承認された、麻薬の κ (カッパ) 受容体作動薬兼、mu-opioid 拮抗薬で鼻腔内に投与し、片頭痛に使用されるが、non-Hodgkin's lymphoma、胆汁うっ滞、麻薬使用での耐えがたい痒みに有効だったという事例報告 (anecdotal report) がある。

• Kappa agonist and mu antagonist (Butorphanol 1 から 4 mg 就寝時吸入)

副作用: 傾眠、めまい、吐気、嘔吐、

適応: 頑固な痒み

e. Phototherapy

観察研究で broad あるいは narrow-band ultraviolet B (UVB) ± ultraviolet A (UVA) の照射で慢性腎疾患の掻痒が軽減し、乾癬、アトピー性皮膚炎、皮膚 T 細胞リンパ腫の痒みが改善した。慢性腎疾患の難治性 (refractory) の痒みに対する single-blind のランダムトリアルでは narrow-band UVB と UVA の間に有意な差はなかった。

• Ultraviolet B radiation (broad and narrow)

週 3 回照射

副作用: 灼熱感、初期の掻痒、長期では皮膚がんのリスク

適応: アトピー性皮膚炎、乾癬、慢性腎疾患の痒み

f. 行動療法 (behavioral therapy)

痒み-掻破サイクルを中断するメカニズムを患者に教育することは薬物療法を補完するかもしれぬが、ランダム試験は限られる。(以下省略)

5. まだよく解らないこと

掻痒の病態生理学はほとんど解明されていない。

評価法と費用効果ははっきりしない。

慢性掻痒の薬物あるいは非薬物のランダム、コントロール試験はほとんどない。

6. ガイドライン

慢性搔痒に対するヨーロッパのガイドラインが出版されている。

本論文の推奨は概ねこれらのガイドラインに沿うものであるが、いくつかの薬剤は米国では使用できない。

7. 結論と推奨

さて冒頭症例に戻る。

「取り立てて疾病のない 55 歳男性、6 カ月に亘り全身の搔痒。痒みの為に不眠、夜間何度も覚醒。当初、発疹はなかったが過去 4 カ月、結節性痒疹 (nodules)、斑状疹 (plaques) が背部、上下肢に出現。経口ヒスタミン剤 (鎮静効果 (+) または (-)) を試したが無効、局所ステロイド剤も無効。あなたのこの患者の評価、治療は？」

この患者は原因不明に慢性の激しい全身搔痒を訴えている。

結節性痒疹 (prurigo nodularis) と苔癬 (lichenification: 皮膚が厚くなる) があるがこれは搔破による二次的なものであり一次性の皮膚病変ではない。

このような患者では原疾患探索の為、注意深い診察が必要である。

全身疾患、例えば慢性腎疾患、胆汁うっ滞、甲状腺機能亢進、リンパ腫などのルールアウトの為、詳細な病歴聴取、身体診察、基本的な血液生化学検査を行う。原因がわからぬ場合、定期的な再評価が必要である。

皮膚の乾燥は軽度かもしれぬが、痒みの原因が何であれ皮膚乾燥は痒みを悪化させるので、それ以上の刺激を避ける為、emollients (皮膚柔軟剤: ワセリン、ヒルドイド、ケラチナミン、パスタロン、亜鉛華軟膏、親水軟膏など) を推奨する。痒みを誘発させるような因子、例えば、厚い夜具などを避ける。

局所に Pramoxine (痒みに使う局所麻酔剤) を使用するのも良い。

原疾患を治療しても激しい搔痒が治まらぬ場合、局所療法や、ライフスタイルの変更だけでは不十分で全身療法を考慮する。

搔痒のランダム研究は少ない為、治療は主に臨床経験と事例報告に依る。

鎮静効果のある抗ヒスタミン剤は、第 1 選択であるが実際には効果はそこそこである。抗ヒスタミン剤の効果は主に催眠効果 (soporific property) による。

実際、この患者では抗ヒスタミン剤は効かなかった。

我々は、まず適応外の使用 (off-label treatment) ではあるがガバペンチン (ガパペン) を 300 mg/日から始め 2400 mg/日まで増量する。

(日本国内ではガパペンは、200、300、400 mg/錠、600 mg/日で開始して最大 2400 mg/日まで使用可能、仲田)

これでコントロールできぬ場合、これも適応外使用ではあるが、mirtazapine (リフレックス) の低用量 (7.5 から 15 mg 眠前) を追加する。しかし、このランダム試験はない。

(日本国内では、リフレックスは 15 mg/錠、15 mg を初期量として 30 mg 眠前まで増量)

.....

NEJM「慢性掻痒」最重要点

1. 慢性掻痒は 6 週間以上にわたるもの。
2. 皮膚疾患はアトピー、乾癬、乾皮症、扁平苔癬、疥癬、接触性皮膚炎、昆虫刺傷。
3. 全身疾患は胆汁鬱滞、慢性腎疾患、ホジキン、多血症、甲状腺機能亢進、HIV。
4. 神経疾患は notalgia paresthetica、brachioradial pruritus、postherpetic itch
5. 精神疾患は強迫性障害、寄生虫妄想、薬物障害。

6. 掻破で二次性皮膚変化起こるから皮膚変化あっても全身疾患否定できぬ。
7. 痒みは itch-selective unmyelinated C fiber で伝達。
8. 痒みは外側脊髄視床路を上行。
9. itch fiber は侵害刺激 (noxious stimuli) に過剰反応。
10. 検査は血算、Cr、肝機能、甲状腺、血沈、HIV、胸部 X 線、薬歴。

11. 掻破による二次変化は擦過症、結節性痒疹、ビダール苔癬、非特異的皮膚炎。
12. 痒みの治療のランダムコントロール研究はほとんどない。
13. 皮膚柔軟剤 (emollients) は第 1 選択。
14. emollients とはワセリン、ヒルドイト、ケラチナミン、パスタロン、亜鉛華軟膏、親水軟膏。
15. emollients は特にアトピー、乾皮症、皮膚バリア障害に用いる。

16. emollients は角化層の sharp edge を滑らかにして痒みを減ずる。
17. 広範なアトピーに濡れパジャマ療法が有効、ただし 1 週以内に留める。
18. 弱ステロイド軟膏を塗り濡れ綿パジャマを良く絞って着、もう 1 枚パジャマを着る。
19. アルカリ石鹼は serine protease 分泌促し痒み起こすので低 Ph の石鹼使え。
20. カプサイシン塗布 (0.025 から 0.1%) は CKD、神経的掻痒で有用。

21. 局麻入りクリームは神経性、顔面、陰部掻痒に有効。
22. 氷、冷シャワーで痒みが治まるなら 1-5% メントールが有用。

23. メントールは A-delta cold afferents を活性化し寒冷感覚を伝達。
24. ステロイド塗布は炎症性皮膚疾患(アトピー、乾癬、扁平苔癬、硬化性苔癬)で有効。
25. タクロリムス(プロトピック)軟膏は顔面、陰部のアトピー、接触性皮膚炎に有効。
26. 抗ヒスタミン剤は催眠(soporific)効果で痒みを減ずる。
27. ヒスタミンは蕁麻疹以外で主要な働きをしない。
28. だから H1,H2 受容体拮抗剤は慢性掻痒に余り効かぬ。
29. 抗てんかん剤のガバペン、リカは慢性腎疾患、神経性掻痒に有効。
30. SSRI のパキシル、ジェイゾロフト、デプロメールは種々の掻痒に有効。

31. NaSSA のリフレックスも掻痒に有効。
32. 麻薬選択的 κ 受容体作動薬レミッチは CKD の痒みに有用(国内のみ)。
33. 紫外線 UVB は痒みに有用。