

氏名	ほそぎみわ 細木美和
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第3076号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis : A switch from pain to itch. (アトピー性皮膚炎においてブラジキニン <sup>(主査)</sup> は強力な起痒物質である : 痛みから痒みへの変化)
論文調査委員	教授 中畑龍俊 教授 淀井淳司 教授 坂口志文

### 論 文 内 容 の 要 旨

背景; アトピー性皮膚炎(以下AD)の皮疹部は痒み過敏状態にありヒスタミン刺激によって非常に強い痒みを生じること、本来痒みを抑制するはずの痛み刺激によっても痒みを生じることが明らかとなっている。そこで、炎症の際に生じる内因性のメディエーターのうち起痒物質として知られるヒスタミンとサブスタンスP、および発痛物質として知られるセロトニンとブラジキニンがADの痒み過敏状態で惹起する反応とそれに対する抗ヒスタミン薬の有効性を検討した。

方法; AD患者前腕の無疹部および皮疹部(14名)、健常者の前腕部(15名)にイオントフォレーシス法でヒスタミン、サブスタンスP、セロトニン、ブラジキニンを皮内投与した。投与後痒みの大きさを10段階で評価してもらい、通電終了直後からの10分間、10秒毎に確認し、その推移を記録した。10分間のスコアの総計を、生じた痒みの強さを表す数値とした。また、通電終了5分後の紅斑および膨疹の面積を計測した。その後、抗ヒスタミン薬またはその偽薬の内服3時間後に、同様に痒み、紅斑、膨疹を測定した。なお、この研究は京都大学医学部医の倫理委員会の承認を受け、文書によるインフォームドコンセントを得られた被験者を対象とした。

結果と考察; すべての物質は、AD患者皮疹部において無疹部と比較して有意に強い痒みを引き起こした。

ヒスタミン誘発性反応はAD患者の皮疹部、無疹部、健常者のすべてにおいて通常1回投与量の抗ヒスタミン薬の内服3時間後には完全に抑制された。したがって、ADの痒みに抗ヒスタミン薬が十分に奏功しないのは、痒み過敏状態において増強したヒスタミン誘発性痒みに対する通常投与量の抗ヒスタミン薬の効果が不十分だからではなく、ヒスタミン以外の機序を介して痒みが生じているからだと考えられる。

サブスタンスPは動物実験においてはヒスタミンを介さず痒みを引き起こすことが報告されている。今回の研究でサブスタンスPによる痒みは痒み過敏状態下でも抗ヒスタミン薬によってほぼ完全に抑制された。したがって、サブスタンスPは、ヒトでは、たとえ痒み過敏状態下でもヒスタミンを介してのみ痒みを生じると言える。生理的条件下で皮内に分泌される量のサブスタンスPでは、肥満細胞からヒスタミンが遊離するには到らないことがすでに報告されていることも考慮すると、ヒトにおいて、サブスタンスPは末梢性起痒物質としては機能していないと考えられる。

セロトニンは痛みのC神経だけでなく痒みのC神経も一部活動させると報告されているが、痛みの神経の活動が強いため痒みは生じにくいと考えられている。今回の研究では、AD患者皮疹部では特に強い痒みを生じ、無疹部、健常者においても若干の痒みを惹起した。しかし、これらの痒みは偽薬と比較して抗ヒスタミン薬により有意に抑制されなかった。

ブラジキニンは健常者、無疹部においては痛みも痒みもほとんど惹起しなかったが、皮疹部では強い痒みを惹起した。またこの痒みに対して、抗ヒスタミン薬は無効であった。

結論; 今回の研究で痒み過敏状態では発痛物質として知られているメディエーターまでもが痒みを生じることが明らかになったことから、ADの痒みに無数のメディエーターが関与している可能性が示唆された。したがって、これらすべてのメディエーターに対して個々に拮抗薬を投与する事は現実的ではなく、炎症全体をステロイド外用剤などで抑制することが

ADの痒みのコントロールにおいて必要不可欠であることが再確認された。また、今後の開発が期待されるのは、知覚過敏をターゲットにした薬剤や中枢性に痒みを抑制する薬剤であると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

アトピー性皮膚炎（以下AD）は今日非常に多い慢性そう痒性皮膚疾患である。痒みはQOLを低下させるだけでなく搔破を介して皮膚症状の悪化を招くため、そのコントロールはAD治療において最重要課題の一つである。しかし痒みのメカニズムの解明が遅れ、有効性に関するコンセンサスが乏しいにも関わらず抗ヒスタミン薬がADの痒みに対して漫然と投与されている。申請者らのグループはこれまでの研究により、通常は痒みを生じない刺激により痒みが生じるという痒み過敏現象が、ADの痒みに深く関与することを報告している。今回の研究では、発痛性の炎症性メディエーターのうちセロトニンとブラジキニンがADの痒み過敏状態で惹起する反応とそれに対する抗ヒスタミン薬の有効性が検討された。その結果、それらの物質は痛みよりも痒みを主体に生じる事が明らかにされた。特にヒトにおけるブラジキニンの痒みへの直接的関与はこれが初めての報告である。また、これらの痒みに抗ヒスタミン薬が無効であることも示された。痒み過敏状態では、同様に多数の炎症性メディエーターが痒みを生じると考えられ、炎症全体の抑制がADの痒み治療に最も効果的であることが明確に示された。痒み過敏をターゲットにした薬剤や中枢性に痒みを抑制する薬剤を開発する必要性も示唆される。以上より、この研究は、高い社会的需要にも関わらず遅れている痒み研究の進展に大きく寄与すると考えられる。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成19年1月23日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。