

氏 名	い 生 駒 あき 彦 ひこ
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2688 号
学位授与の日付	平 成 16 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	Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: Central sensitization for itch (慢性そう痒症患者での痛み刺激によるかゆみの発生：中枢神経のかゆみへの感作)
論文調査委員	(主 査) 教 授 福 山 秀 直 教 授 三 森 経 世 教 授 宮 地 良 樹

論 文 内 容 の 要 旨

背景：近年、皮膚から脊髄までの末梢神経と脊髄から視床までの中枢神経の両方において、痛みとは異なるかゆみに特異的な経路の存在が明らかになった。痛みを担当する中枢神経の感作（反応閾値の低下）が慢性疼痛患者の痛みにおいて重要な役割を果たしていることはすでに明らかにされている。この研究では、かゆみを担当する中枢神経の感作が慢性そう痒症患者のかゆみに関わっているかが調べられた。

方法：通常は痛みを催すような機械的刺激（針先で皮膚表面をつつくピンプリック刺激）、電気刺激、熱刺激、および化学刺激（酸性液の皮内投与）が、25名の慢性的にかゆみを感じているアトピー性皮膚炎患者の皮疹部と無疹部、9名のかゆみをほとんど感じていない尋常性乾癬患者の皮疹部、および20名の健常者の皮膚に与えられた。刺激を加えた際に生じるかゆみと痛みの程度が10段階（0：感覚なし～10：想像しうる最大の感覚）で評価された。また健常者においては、ヒスタミンを用いて2分間もしくは15分間のかゆみ刺激を与えた皮膚部位に化学刺激を与え、生じる感覚に変化を生じるかも調べられた。

結果：健常者と尋常性乾癬患者においては、全ての刺激において痛みが主に生じた。しかし、アトピー性皮膚炎患者においてはかゆみを感じられ、特に皮疹部においてはかゆみが主要な感覚であった。化学刺激では皮疹部と無疹部の両方で強いのかゆみが生じた（かゆみの曲線下面積：平均値±標準誤差、皮疹部 668 ± 166 ($p < 0.001$)、無疹部 625 ± 192 ($p < 0.01$)、健常者 38 ± 23)。機械的刺激と電気刺激においては、かゆみは刺激後0.5から1秒の時間差を有して感じられた。健常者にヒスタミン刺激で条件付けした場合は、2分間のヒスタミン刺激後では痛みしか生じなかったが、15分間のヒスタミン刺激後には依然として痛みが主要な感覚ではあるものの有意にかゆみも伴った。

結論：アトピー性皮膚炎患者など慢性そう痒症患者では、かゆみの末梢神経からの継続した入力がかゆみの中枢神経を感作させ、通常ならばかゆみを抑制する痛み刺激でさえも、かゆみとして認識されてしまっている可能性がある。かゆみの中枢神経の感作の減少としてこれまで知られていた、触刺激や軽いピンプリックによるかゆみ（アロクネーシスおよびハイパーケネーシス）はA神経線維を介すると考えられているが、この研究で観察された痛み刺激によるかゆみはC神経線維を介すると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、慢性そう痒を伴う病態においては、通常ならばかゆみを抑制するはずの痛みの刺激によってかゆみが生じることが実験的に示された。刺激方法としては、ピンプリックによる機械的刺激、表皮内に挿入した微小電極による電気刺激、加熱した金属板の接触による熱刺激、および真皮内に挿入した透析用半透膜製の細管を通して酸性液を微量ずつ与える皮膚マイクロダイアライシス法による酸刺激が用いられ、生じる痛みとかゆみの強度が Visual Analogue Scale で評価された。健常者の皮膚や尋常性乾癬患者のかゆみをほとんど伴わない皮疹部においては痛みのみが生じたのに対して、アトピー性皮

膚炎患者においては皮疹部では常に、酸の投与では無疹部においても、強いかゆみが生じた。これらのかゆみは近年明らかにされた高閾値を持つかゆみに特異的なC神経だけでは説明がつかない。また、健常者においても、長時間のヒスタミン投与でかゆみが十分に生じた後にはヒスタミン投与部周辺で酸の投与によってかゆみが生じ得た。よって痛覚過敏のメカニズムと同様に、末梢からの継続的な入力による二次ニューロンの閾値の低下、つまり二次ニューロンの感作が関与する慢性そう痒症患者における複雑なかゆみのメカニズムが示唆された。

以上の研究は、病態におけるかゆみのメカニズムの解明に大きく貢献し、今後の止痒法の開発に寄与するところが多い。

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16年1月15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。