

## 痒みのメカニズム

鳥取大学獣医学科獣医内科学教室 講師 辻野 久美子

痒みは、皮膚病における最も不快な症状の一つで、稟告でよく聴取される症状です。近年、人だけでなく動物でもアレルギー性疾患が増加傾向にあり、痒みと言え、アトピー性皮膚炎を最初に思いつく人は多いと思います。しかし、痒みはアトピー性皮膚炎以外の皮膚病でもよくみられる症状で、本医療センターに難治性のアトピー性皮膚炎として紹介されてきた症例が、実は他の皮膚病だったということがよくあります。「アトピー性皮膚炎だから痒みがある」は正しいですが、「痒みがあるからアトピー性皮膚炎である」は正しいとは限りません。痒みに対する最も効果的な治療は、痒みの原因を除去することです。したがって、「痒み＝アトピー性皮膚炎」と判断して治療をしてしまうと、痒みの原因が他にある場合、いつまでも痒みは改善せず慢性化していきます。そうならないためにも、まずは痒みを知る必要があります。今回のトピックスでは、痒みのメカニズムについて最近の知見を紹介したいと思います。

本来「痒み」とは、皮膚表面の刺激物を払い落とす行動を誘発させる感覚のことを言い、皮膚からの異物侵入を防ぐ生体防御機構の一つです。したがって、その刺激(刺激物)が取り除かれると、引っ掻き行動は止まります(痒みは治まる)。しかし、いつまでも刺激が取り除かれない場合、ずっと掻き続けることになります(痒みは治まらない)。いつまでも治まらない痒み(慢性掻痒)は、慢性的な痛み匹敵するほどの苦悩をもたらし、生活の質は著しく低下をもたらします。

痒みの感覚は、表皮内に分布する痒みを特異的に伝達する感覚神経(無髄C神経線維)により脳に伝えられます。痒み感覚神経には、痒み誘発物質やそれによって細胞から誘発される物質が結合する様々な受容体と、侵害刺激を受容する陽イオンチャンネルのTRPV1およびTRPA1、そして、神経に活動電位を発生させる電位依存性ナトリウムチャンネルNav1.7が存在します。角化細胞や免疫細胞(肥満細胞・T細胞・好中球・好酸球・好塩基球など)は、痒み誘発物質により活性化され、様々な物質(サイトカイン・ケモカイン・プロテアーゼなど)を分泌します。細胞から分泌されたこれらの物質は、痒み感覚神経に発現する受容体に結合し、受容体からのシグナルによってTRPV1およびTRPA1は活性化されます。TRPV1/TRPA1の活性化により生じた刺激によって、Nav1.7のイオンチャンネルが開いて活動電位が発生します(痒み刺激が脳に伝えられる)。

痒み感覚神経には、完全に独立した2つの神経回路があります。一つはヒスタミン作動性神経、もう一つは非ヒスタミン作動性神経です。これらの神経は、異なる神経回路を伝って異なる脳の部位に痒み刺激を伝えます。ヒスタミン作動性神経には、ヒスタミンの受容体（H1R および H4R）があり、ヒスタミンが受容体に結合することで TRPV1 は活性化し、痒み刺激を脳に伝えます。また、活性化したヒスタミン作動性神経は、神経ペプチド（サブスタンス P とカルシトニン遺伝子関連ペプチド）を分泌し、局所血管拡張、血漿漏出、肥満細胞の脱顆粒を促進します。このように、ヒスタミン作動性神経は、急性搔痒（蕁麻疹など）に関与します。一方、非ヒスタミン作動性神経は、慢性搔痒に関与しています。非ヒスタミン作動性神経は、ヒスタミン以外の痒み誘発物質を受容して痒み刺激を脳に伝える神経で、様々な受容体が発現しています。これらの受容体からのシグナルが TRPV1 と TEPA1 を活性化させ、痒み刺激を脳に伝えます。

このように、痒み刺激を伝える神経回路は1本ではないこと、痒み誘発物質には非常にたくさんの種類があること、さらに痒み誘発物質の受容体も多くの種類が存在することから、単一の治療だけでは痒みをうまく治めることができない可能性が示唆されます。また、痒みの原因に対応した治療を行わなければ、痒みは治らないこともわかります。昔はよく痒み止めとして使用されていたヒスタミンが、アトピー性皮膚炎やその他の痒みを伴う皮膚炎（膿皮症、マラセチア皮膚炎、脂漏症など）などの慢性搔痒には効果がみられないことなどは、その良い例です。今回は、痒みに対する治療について最新の知見を紹介したいと思います。

