

痒みの病理と心理学

羽 白 誠

要旨 痒みの伝導路は痛みとほぼ同じであるが、その神経は異なることがわかってきた。痒みは末梢で炎症などで生じる起痒物質により修飾され、中枢神経でオピオイドなどにより修飾を受けて、大脳で認知される。痒みにつきものの搔破は、行動そのものの中樞は遠位延髄であり、痒みの求心神経とは脊髄レベルの反射を形成せず、大脳皮質からの信号によって起こると考えられている。また痛みは痒みを抑制しており、両者は連携をとっている。大脳での痒みの認知は精神状態によって、あるいは周囲の環境によって変化することがあると報告されている。痒みのコントロールには起痒物質の拮抗薬を用いるのが一般的であるが、抗不安薬や抗精神病薬、オピオイド拮抗薬なども用いることができる。しかし搔破を特異的に抑制する薬剤はいまのところなく、皮膚科医にはなじみがうすいが行動療法が主体となっている。

(キーワード：痒み, 神経生理学, 心理学, 抗精神病薬, 行動療法)

PSYCHOLOGICAL AND PATHOLOGICAL ASPECT OF ITCH

Makoto HASHIRO

Abstract It has become clear that the neuron for itch is different from that of pain, though the conductive way of an itch is about the same as that of a pain. Itch is modified at the peripheral nervous system by pruri-potent materials formed with the inflammation and so on, and at the central nervous system ornamentation is taken by opioids. Finally, itch is recognized in the cerebrum. The scratch behavior, which is usually associated with itch, is governed by the center of the distal medulla. It is suggested that itch does not provoke spinal reflex of scratching but induces scratching by a signal in the associated areas of the cerebral cortex. Pain inhibits itch with both being linked with one another. It is reported that the recognition of itch in the cerebral cortex sometimes changes due to mental condition or by the surrounding environment. Anxiolytics, antipsychotics and opioid antagonists as well can be used in the control of itch, though it is general to have antagonists to pruri-potent materials. However, there is no medicine which specifically controls the scratch behavior at present. The main stream treatment is behavior therapy though it is less popular among dermatologists.

(Key Words : itch, neurophysiology, psychology, antipsychotic, behavior therapy)

痒み (itch, pruritus)」とは、皮膚感覚の代表的なものであり、皮膚疾患における重要な症状のひとつである。その定義は「搔破したいという欲望をおこさせる不快な感覚」とされている¹⁾。痒みのメカニズムについて

は痛みのメカニズムに比べると研究はずいぶん遅れている。痒みは皮膚・粘膜・角膜に特異的な感覚であり、内臓・筋肉・骨などでは生じないことや、痛みのように運動機能が障害されたり内臓病変の重要なサインとなるこ

国立病院大阪医療センター（現：独立行政法人国立病院機構大阪医療センター）Osaka National Hospital 皮膚科

Address for reprints : Makoto Hashiro, Department of Dermatology and Allergology, Osaka National Hospital, 2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka-city, Osaka 540-0006 JAPAN
e-mail : makotan@ki.rim.or.jp

Received March 15, 2004

Accepted April 16, 2004

とがないこと、あるいは痒みが強くてもショックのような重篤な状態を生じることがないことなどが、おそらくその機序の解明や治療の開発を遅らせている一因となっていると思われる。しかしながら近年になって少しずつではあるが痒みについても機序が明らかにされつつある。

痒みの神経生理学

以前から痒みは痛み感覚の弱いものでその求心性神経は同じであるといわれてきた。しかし痒みと痛みは異なった神経線維により伝達されることが明らかになってきた²⁾。求心性神経の自由終末は真皮乳頭層にあるとされていたが、真皮乳頭層だけでなく表皮内にも存在することがわかっている。皮膚感覚のうち侵害刺激と冷感とは比較的伝導速度の早い有髄 A δ 線維によって伝達されるといわれており (10-30m/s)、温覚や痛覚と痒み感覚は伝導速度の遅い無髄 C 線維によって伝達されるといわれている (0.5-2 m/s)。その C 線維の中の一部はヒスタミンやプロスタグランジン E₂ 誘発性の痒みを伝達するとされているが、同じ自由神経終末がさまざまな起痒物質に反応するかどうかは明らかではない。

起痒物質としてはヒスタミン以外にもたくさんのものが知られている。ヒスタミンのほかには、アセチルコリン、セロトニン、エンドセリン、カプサイシン、トリプターゼ、プロスタグランジン、インターロイキン-2,6、神経成長因子 (NGF)、オピオイド、血管作働性腸管ペプチド (VIP)、サブスタンス P や副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (ACTH 刺激ホルモン) などである。これらのうちヒスタミン [H₁, H₂, H₃ 受容体]、アセチルコリン [ムスカリン 1 から 5 受容体]、セロトニン [HT₃ 受容体]、エンドセリン [エンドセリン A 受容体]、カプサイシン [バニロイド受容-1]、トリプターゼ [蛋白分解酵素により活性化される受容体 (PAR)-2] およびインターロイキン-6 [インターロイキン-6 受容体] については末梢神経のそれぞれの受容体 [] を介した直接刺激による痒みを誘発するとされている。またプロスタグランジンはヒスタミンを介して痒みをおこし、インターロイキン-2 や神経成長因子は末梢神経の痒みに対する感受性を高めて、またオピオイドは末梢および中枢神経の感受性 (μ , δ 受容体) を高めて痒みを起すといわれている。血管作働性腸管ペプチド (VIP) およびサブスタンス P や副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンは肥満細胞の脱顆粒を促すことによって痒みを引き起こすと考えられている。

痒みを受感した求心性神経線維は脊椎の後根神経節を経て対側の脊髄視床路へと伝達され、視床からは大脳皮

質の 1 次感覚野へと伝達される。掻きたいという気持ちは大脳皮質の運動連合野で発生するが、掻く動作は第 4 脳室底部付近の遠位延髄から発するといわれている。痛みとはちがって痒みにおいては脊髄レベルでの反射は生じないとされている³⁾ (Fig. 1)。

痛みと痒みの関係

痒みの神経が痛みの神経と異なることは上述したが、痒みの感覚と痛みの感覚はおたがいに影響しあっている。痒いときに、痛くなるほど掻破すると痒みが減少するのは日常臨床でよく見られる。この現象はどうやら局所ではなく中枢での調節が行われているようである。また、逆に痛みを抑えると痒みが生じるといわれている。臨床においてオピオイドを鎮痛目的で使用するが、その際に痒みがしばしば生じることからも経験的に知られている。このときは末梢の痒みを伝達する求心性神経が活動しているのではなく、中枢神経系で痒みが生じていると考えられている。痛みを伝達する脊髄視床路は、末梢からの痛み刺激がなくても自発的に興奮しているといわれているが、痒みを伝達する脊髄視床路は自発的な興奮はしないことがわかってきた⁴⁾。これらのことより、脊髄視床路においては痛みを伝達する神経が常に興奮することによって、痒みを伝達する神経を抑制している可能性が考えられてきている。オピオイドのなかでも μ オピオイドがこれに関係しているといわれており、近年話題となっている μ オピオイド拮抗剤が痒みを抑えるということを示唆するものといえる。

外傷や炎症などの痛みにおいて外傷部位の周辺にブラシでさする程度で痛みを感じる「アロディニア allodynia」という現象があり、これは痛みの閾値が低下して触覚刺激で痛みを感じる状態と考えられている。もうひとつ少し針で刺しただけで強い痛みを感じる「痛覚過敏 hyperalgesia」という現象も外傷や炎症部位の周辺で生じ、痛みの感度が上昇した状態と考えられている。痒みにお

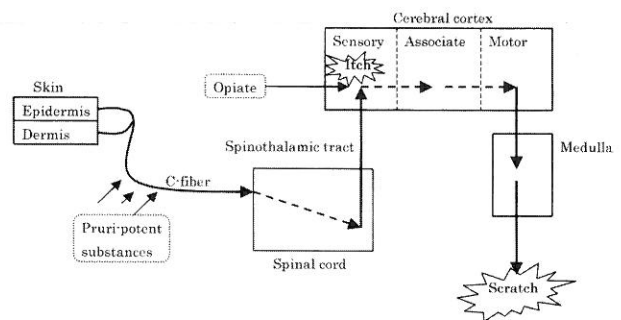


Fig. 1 Neurophysiological pathway of itch and scratch.

いてもこの2つと同様の現象があると最近報告されている⁵⁾。前者に相当するものを「そう痒性皮膚 itchy skin, アロキネシス allokinesis」といい、後者に相当するものを「そう痒過敏 hyperkinesis」という。末梢ではなく中枢神経系での痒みの認知に関する修飾がなされていると考えられている。そう痒過敏では通常痛み刺激となる刺激で痒みを生じ、これは正常皮膚でも病的皮膚でも同様な現象がみられるという。しかし同じ刺激に対しても正常な皮膚とアトピー性皮膚炎のような皮膚とで反応が異なる場合もある。アセチルコリンを皮内注射すると、正常皮膚では痛みを生じるが、アトピー性皮膚炎患者では痒みを生じる⁶⁾。このように痛みと痒みはおたがいに影響しあっているが、その影響は皮膚の状態に変化するものと思われる。

痒みの認知

これまでに述べてきたように、痒みは末梢神経レベルだけでなく中枢神経レベルでさまざまな起痒物質の影響を受けたり、痛みの神経などによる調節を受けたりして大脳皮質へ伝達される。しかしここでもさらに痒みは修飾を受けると考えられている。Gupta らは抑うつ状態にあると痒みをより強く感じるという報告をしており、精神状態により痒みの感じ方が異なることを示している⁷⁾。筆者らはアトピー性皮膚炎患者について痒みと搔破に関する調査を以前行った。その調査によると、どのようなときに痒みを強く感じるかという点、「風呂上がり」「睡眠不足」が重症・中等症患者に多くみられ、「花粉の多い日」が幼児期発症型に多くみられたが、こういった身体的な変化も含めた要因の場合のほかに、「怒りを抑えているとき」が軽症患者に多くみられ、「痒み我慢できないと思ったとき」が幼児期発症型に多くみられるなど精神的な要因でも痒みを強く感じているという結果であった。また搔きたくなくなるのはどんなときかという点、「帰宅直後などホッとしたとき」「カサブタが気になるとき」が重症・中等症で多くみられ、「花粉の多いとき」「汗をかいたとき」「空気が乾燥しているとき」「イライラしているとき」「痒み我慢できないと思ったとき」が幼児期発症型に多くみられている。搔きたくなくなる衝動も生理的な要因以外に精神的な要因が挙げられている⁸⁾。

催眠療法が皮膚そう痒症などの痒みをともなう皮膚疾患に有効であるといった報告もあることは、痒みという感覚をトランス状態によって遮断することが可能であることを示している⁹⁾。しかし催眠を実際に行うとなると痒みのコントロールは難しいことが多い。というのは、痛みはあきらかに不快な刺激であり、逃れたいという気

持ちが強いいため、トランス状態に入るのに際して患者の意識集中を別の場所に逃避させることが比較的容易である。それに対して痒みをトランス状態で軽減させるときは、痒みで意識の集中ができないことが多いことや、アトピー性皮膚炎などでは痒みが全身におよんで痒みを身体別の場所に転移させることができないからではないかと考えられる。痒みで意識が集中できないのは、痛みとちがって搔きたいという衝動にかられるからである。痒みの定義からもあるように「搔きたくなる衝動」があるのが痒みの特徴であることを示している。そしてトランス状態に入ると筋肉が弛緩し、血管が拡張して皮膚の血流がよくなり、それが痒みをさらに助長しているという生理学的な現象もトランスへの入りにくさに関わっていると考えられる。

痒みのコントロール

皮膚科医にとっても痒みのコントロールは難しい問題の1つである。現在臨床で行われているのは第2世代ヒスタミン拮抗薬を用いるのが主流である。そのほかに第1世代ヒスタミン拮抗薬を単独であるいは重ねて用いたりすることがある。それでも効果不十分なら副腎皮質ステロイドを用いる場合もある。しかしこれだけで十分に抑えられないケースは多数ある。患者も満足していないと思うが、皮膚科医も十分だとは思っていない。

上述のように痒みは末梢神経レベルと中枢神経レベル、さらに認知のレベルで修飾を受けている。そのため本当は痒みの病態を知った上で、それぞれのレベルに応じた治療が望ましい。ヒスタミンが関与する痒みにはヒスタミン拮抗薬をもちいて、トリプターゼなどの関与する痒みはその阻害剤を、アセチルコリンによる痒みはアセチルコリン拮抗薬をもちいる。そのほかの起痒物質による痒みにはそれぞれの拮抗薬がある場合はそれをもちいるのが理想である。しかしながら実際の炎症反応は複数の起痒物質が働いており、それぞれの関与の程度も明らかでないことが多い。さらに起痒物質でも拮抗薬が存在する方が少ないのである。そのためヒスタミン拮抗薬やアセチルコリン拮抗薬などで効果がみられない場合は副腎皮質ステロイドをもちいて全体の炎症を抑えることで痒みを制御している。オピオイドの関与した中枢神経レベルの痒みはオピオイド拮抗薬が有効と思われるが、まだ一般的には使用されていない。痒みをターゲットにしたオピオイド拮抗薬が開発されつつあるという。

痒みは末梢や中枢で生じるが、その認知は大脳皮質で行われる。上述のような起痒物質の拮抗薬で効果不十分な場合や心因の関与が強い痒みは、抗不安薬を用いるこ

とが多く、抗精神病薬を用いることもある。本邦の皮膚科医では一般的ではないが、欧米の精神皮膚科医 psychodermatologist はよく使用している¹⁰⁾。筆者は皮膚科医であり精神皮膚科医でもあり、痒みの抑制に向精神薬を用いている。抗不安薬は脳幹網様体から大脳辺縁系への抑制経路を賦活し、抗精神病薬は中脳から大脳辺縁系への興奮経路を抑制することによって、痒みによるイライラを抑制すると考えられる。また抑うつ状態では痒みをより敏感に感じているため、抗うつ薬によって抑うつ状態を改善させると痒みの認知は軽減する。

痒みにつきものの搔破についてのコントロールは、痒みのコントロールの方法では不十分であることをわれわれは経験している。神経生理学的にも痒みを感じる経路と搔破を行う経路は脳幹以下のレベルでは連動していないことはすでに述べたとおりである。痒みを感じてから搔破を行うには大脳皮質の連合野を介する必要があると考えられている。しかし痒みがないと搔破はあり得ないかというところでもないようである。搔破は痒みを必ずしもともなっていないという経験をしている。たとえばアトピー性皮膚炎患者などでは皮膚症状が軽度であっても搔破が激しいことがある。よく観察してみると搔破は習慣的なようにみえることがある。搔破の信号を発する中枢が延髄にあり、痒みの伝達経路とは異なっていることはこれらの裏付けになるように思われる。

では実際に搔破のコントロールはどのようにするのだろうか。いまのところ搔破を特異的に抑制する薬剤はみつかっていない。薬理的には、末梢での痒みを抑えることで搔破を間接的に抑えるという方法をとっている。これは従来からある方法で、現在でも皮膚科医のなかで主流となっている。しかし大脳での興奮を抑制することによって搔破を抑制することも方法として考えられ、筆者を含めて精神皮膚科医は痒みのコントロールと同様に向精神薬を用いている。抗不安薬や抗精神病薬のほか抗うつ薬のなかの選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) などが用いられる。また搔破は行動パターンのひとつであり、心理療法の対象にもなっている (Fig. 2)。手法としてはおもに行動療法を用いている。筆者も行動療法を用いているひとりである。搔破の日記をつけるセルフモニタリング法、搔破と拮抗する行動を行うハビットリバーサル法、搔破をしなければ報酬を与えるオペラント条件付け、搔きたいだけ搔かせて (皮膚科的に許容できる範囲で) 皮膚が痛くなるのを経験させてやめさせる苦行療法などがある¹¹⁾。また家族が不安定な関係にあたり、強固すぎる場合は、患者の搔破が激しくなることもあり、そういった場合は家族を含めた心

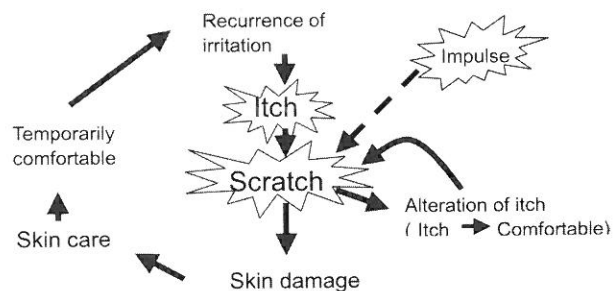


Fig. 2 Behavior pattern of itch and scratch in patients with atopic dermatitis.

理療法を行う必要がある。筆者らの調査ではアトピー性皮膚炎患者の搔破抑制にセルフモニタリングを施行したが、これのみでは搔破の抑制には不十分であり、セルフモニタリングを行うに際してのさらなる工夫や他の治療法との併用などが必要であると考えられた⁹⁾。

心理療法の薬物療法以上に動機付けが重要であり、成功のカギを握っている。そのため皮膚科医にとって心理療法の難しいもの、手間のかかるものにとらえてしまいがちになる。皮膚科医の多くはできれば薬物でコントロールをしたいと思っている。

今後の期待

痒みの認知は、やはり末梢神経レベルや中枢神経レベルでの起痒物質の拮抗剤の開発が望まれる。近年、抗精神病薬では非定型薬剤が主流になり、ターゲットを絞った拮抗薬もあるが、多種類の拮抗作用を持つ薬剤も開発されている。皮膚科では副腎皮質ステロイドが古くから使用されているが、作用だけでなく副作用も多彩であるため、できれば多種類の起痒物質に拮抗作用を持つ副作用の少ない薬剤が望まれる。また搔破に関しては搔破を特異的に抑制する薬剤の開発が望まれる。心理療法という視点からすれば、搔破行動を特異的に感知し、不快な電気刺激などを手に送るような装置ができれば、行動療法的に抑制することが期待できる。

文 献

- 1) Rothman S : Physiology of itching. *Physiol Rev* 21 : 357-381, 1941
- 2) Schmelz M, Schmit R, Bickel A et al : Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 17 : 8003-8008, 1997
- 3) Stander S, Steinhoff M, Schmelz M et al : Neurophysiology of pruritus. *Arch Dermatol* 139 : 1463-1470, 2003
- 4) Andrew D, Craig AD : Spinothalamic lamina 1

- neurons selectively sensitive to histamine : a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* **4** : 72-77, 2001
- 5) Heyer G, Ulmer FJ, Schmitz J et al : Histamin-induced itch and allokinesis (itchy skin) in atopic eczema patients and controls. *Acta Derm Venereol (Stockh)* **75** : 348-352, 1995
- 6) Groene D, Martus P, Heyer G : Doxipin affects acetylcholine induced cutaneous reactions in atopic eczema. *Exp Dermatol* **10** : 110-117, 2001
- 7) Gupta M, Gupta A, Schork N et al : Depression modulates pruritus perception. : A study in pruritus in psoriasis, atopic dermatitis and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med* **56** : 36-40, 1994
- 8) 羽白 誠 : アトピー性皮膚炎患者のストレスと搔破行動. *皮膚の科学 suppl* **2** : 19-22, 2002
- 9) Shenefelt PD : Biofeedback, cognitive-behavioral methods, and hypnosis in dermatology : is it all in your mind? *Dermatol Ther* **16** : 114-122, 2003
- 10) Lo RS, Koo JYM : Cutaneous sensory disorder. In *Psychocutaneous medicine*, Koo JYM, Lee CS ed, Marcel Dekker, NY, 321-338p, 2003
- 11) 羽白 誠 : 行動療法の適応と留意点—皮膚科における行動療法—. *日本心療内科学会誌* **3** : 159-161, 1999

(平成16年 3月15日受付)

(平成16年 4月16日受理)