

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2014年7月31日放送

「第63回日本アレルギー学会秋季学術大会① シンポジウム 2-4

抗アレルギー薬：ヒスタミンのあらたな生物作用と

服薬アドヒアランスの重要性」

大阪大学大学院 皮膚科  
教授 片山 一朗

## はじめに

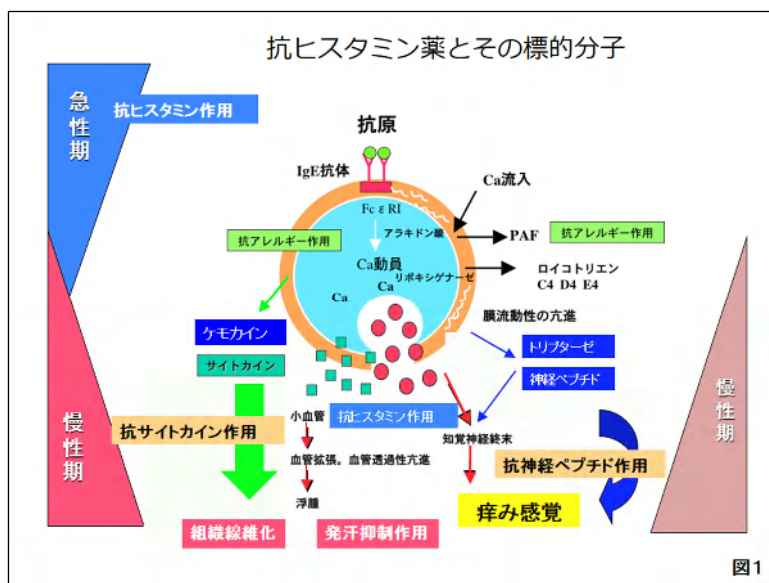
「痒み」の病態研究や治療法の開発は「痛み」と異なり基礎研究や EBM に基づいた研究はまだ少ないのですが、日常生活での痒みをともなう患者さんの QOL を考える時、極めて重要な問題です。日常診療では痒みに対して抗ヒスタミン薬が第一選択されることが多いのですが、アトピー性皮膚炎の痒みへの効果は必ずしも明らかではなく、服薬アドヒアランスが問題になることも多いようです。本日は抗ヒスタミン薬のアレルギー疾患への治療効果の新たな知見を紹介し、患者さんの服薬アドヒアランスをどう向上させるかを中心に述べさせていただきます。

## ヒスタミンの生物作用と抗ヒスタミン薬の作用機序

ヒスタミンの古典的な生物作用と抗ヒスタミン薬の作用機序について、まず述べさせていただきます。

ヒスタミンは皮膚、粘膜組織に広く分布する肥満細胞や血中を循環する好塩基球より、受容体に結合した抗原特異的 IgE が抗原により架橋されることにより遊離されます。ヒスタミンに対するレセプターは H1、H2、H3 および最近明らかにされた H4 の4種類のレセプターが知られており、遊離されたヒスタミンは血管内皮細胞などに多く分布する H1 レセプターに結合することにより、血管透過性の亢進などの作用を示し、臨床的には蕁麻疹で見られる膨疹形成を誘導すると考えられています。ヒスタミンはまた皮膚の自由神経終末（C ファイバーと呼ばれます）に作用し、痒み感覚を中枢に伝えます。抗ヒスタミン剤はヒスタ

ミンと拮抗的に H1 レセプターに作用することによりその薬理作用を發揮すると考えられますが (図 1)、皮膚においてはケラチノサイトや組織肥満細胞、血管内皮細胞にも H1 レセプターあるいは H2 レセプターが存在することが知られており、肥満細胞に対してはヒスタミン遊離を抑制することが知られています。H3 レセプターは神経組織に、また H4 レセプターは肥満細胞や好酸球などの免疫細胞に分布することが知られています。

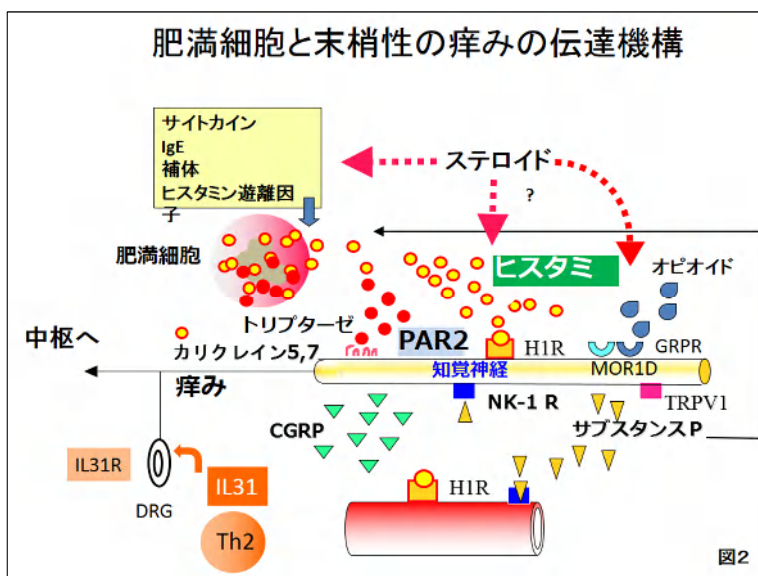


一般的に抗ヒスタミン薬は H1 受容体に拮抗的に作用し、ヒスタミンによる痒みを伴う蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、痒疹などの皮膚疾患に広く使われています。最近では H1 レセプター拮抗薬の中でインバース・アゴニストと呼ばれ、不活性型の H1 受容体に結合し、活性型に移行させない機構の存在することが明らかになってきました。副作用としては抗コリン作用による口の渇きや排尿障害などのほかに、中枢神経抑制作用による眠気、めまい、倦怠感などがよく知られており、服薬コンプライアンスの低下に繋がることより、運転手や学生にはこの点を充分注意しておく必要があります。最近ではインペアードパフォーマンスとよばれる本人が意識しない行動障害や労働生産性の低下が生じうる可能性が指摘されています。

### アトピー性皮膚炎の痒みと抗ヒスタミン薬の評価

次にアトピー性皮膚炎の痒みと抗ヒスタミン薬の現時点での評価についてお話しします。

痒みを主体とする皮膚疾患は多く、日常診療でもその治療に苦慮することはよく経験いたします。アレルギー性皮膚疾患として代表的なアトピー性皮膚炎において、痒みを伴わない嗜癢的な搔破行動が存在することや、本来搔痒をとみなさない疾患とされる乾癬患者において痒みを訴える患者が増加している



ことが報告され、注目されています。痒みのメデイエーターとしてはヒスタミンがよく知られており、抗ヒスタミン薬が治療の第一選択薬となります。実際蕁麻疹などの即時性のアレルギー疾患にはヒスタミン H1 レセプター拮抗薬が優れた効果を示しますが、アトピー性皮膚炎などの湿疹性の病変では抗ヒスタミン薬が無効な例も経験することがあります。その理由として最近、肥満細胞由来のトリプターゼによる PAR2 と呼ばれる受容体を介する痒みの認知機構が存在することや Th2 細胞が産生する IL31 の受容体が脊髄後根神経節に存在し、痒みを中枢に伝えることが明らかにされてきました。実際我が国で IL31 を標的とする抗体療法の臨床試験が始まっています (図 2)。

### アトピー性皮膚炎の慢性化とリモデリングに関わるヒスタミンの新たな生物作用

次にアトピー性皮膚炎の慢性化とリモデリングに関わるヒスタミンの新たな生物作用についてお話しいたします。

アトピー性皮膚炎では慢性の難治性湿疹、苔癬化病巣でリモデリングと呼ばれる表皮の肥厚、真皮のコラーゲンの増生、末梢神経の表皮内への進展、肥満細胞の増加や発汗障害による皮膚の乾燥、バリア障害が見られます。我々の最近の研究成果では、ヒスタミンが新たに同定された細胞外マトリックスであるペリ

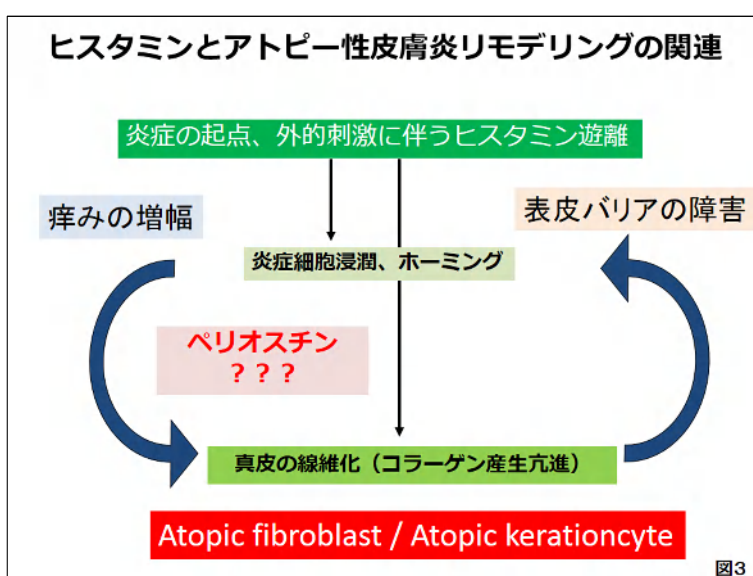


図3

オスチンの誘導を介してコラーゲン産生を増加させることや、アトピー性皮膚炎の慢性病巣部表皮では角層と表皮の肥厚、TSLP、TARC などの Th2 サイトカイン、ケモカイン産生の亢進、フィラグリンやセラミドなど上皮のバリア機能の維持に関与する分子の減少が観察され、その結果としてアレルギー性鼻炎や喘息などの発症や進展が誘導される可能性が報告されています (図 3)。さらに皮膚の感染防御に関与する抗菌ペプチドが Toll like recetor2/6 とビタミン D3 の活性化を介して創傷治癒に関与することが報告され、注目されています。最近ドイツのグループより、ヒスタミンが表皮ケラチノサイトに作用してフィラグリンやインボルクリンの発現を低下させることで表皮の分化を抑制することや、オクルドイン、クラウデインなどの皮膚の物質透過性を制御するタイトジャンクション蛋白分子の発現を低下させることで皮膚のバリア機能を障害させることが報告され、注目されています。このことはヒスタミンが従来考えられていた以上に、アトピー性皮膚炎の難治化や慢性化に深く関与し、抗ヒスタミン薬の継続的な内服の重要性を示唆すると考えられます。

## ヒスタミンの発汗機能への影響

最後にヒスタミンが発汗機能に与える影響についてお話いたします。

インターロイキン 4 は線維芽細胞よりのエオタキシンなどの好酸球遊走性ケモカイン産生を介して炎症反応を増幅させることが知られています。アレルギー炎症の慢性の病変部ではコラーゲンや細胞外マトリックスなどの結合織の増生が見られます。非アレルギー的な機序やストレスなどで遊離されたヒスタミンやサブスタンス Pはこのエオタキシンなどのアレルギー惹起に関わる物質の産生を増幅し、アトピー性皮膚炎の慢性化、難治化に向かわせると考えられるようになり、このような組織学的な変化をリモデリングと呼びます。

我々はアトピー性皮膚炎患者、特に難治性患者では発汗機能が低下していることを報告いたしました。特にストレスなどに対する不安の強い方で発汗が低下することや、治療により改善した方では健常部皮膚でも発汗機能の改善が見られることから、精神的な要因の関与なども考えて検討しています。最近我々はヒスタミンがアセチルコリン誘導性の発汗を抑制すること、さらに抗コリン作用のない抗ヒスタミン薬が発汗機能を改善させ、結果として皮膚のバリア機能の回復に繋がることを見いだし、教室の松井が報告いたしました(図4)。これらのヒスタミンの新たな生物作用は、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性皮膚疾患の慢性、難治性病変部では従来明らかではなかった、あらたな難治化病態の成立にヒスタミンが深く関与すること、痒みの制御に加え、新たな抗ヒスタミン薬のアドヒアランスの重要性を示唆すると思えます(図5)。

最初に申し上げましたようにヒスタミンは皮膚以外にも広く分布する肥満細胞や好塩基球がその産生細胞としてよく知られています。このことはアトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患においても抗ヒスタミン薬の内服指導が重要であることを示唆しています。

