

温清飲による痒みの抑制機序

富山大学 大学院医学薬学研究部 応用薬理学研究室 准教授 安東嗣修、教授 倉石 泰

はじめに

痒みとは、掻きたいという衝動を引き起こす皮膚感覚であり、抑制できない痒みは耐え難い不快感を生じる¹⁾。痒みは、皮膚と皮膚に隣接した粘膜の寄生虫や刺激物を除去することを目的とした感覚である。しかし、アトピー性皮膚炎などの痒痒性皮膚疾患の病的な痒みは、QOL(生活の質)の低下に加え、その激しい皮膚の搔爬により皮膚症状の更なる悪化を招き、治療の妨げにもなっている。そこで、痒みの制御は、痒痒性皮膚疾患治療にとって重要な位置を占める。マスト細胞から遊離されるヒスタミンは最初に知られた痒み因子で

あり、ヒスタミンの皮内注射が痒みと血管反応を引き起こすことは1920年代に報告された²⁾。ヒスタミンは古典的な痒み因子であるが、痒みに対する第一選択薬としてH₁ヒスタミン受容体拮抗薬が今日でも処方されている。しかし、アトピー性皮膚炎などの痒みにはH₁ヒスタミン受容体拮抗薬が無効である場合が多く、H₁ヒスタミン受容体拮抗薬でコントロールできない疾患を難治性痒痒と呼ぶ。難治性痒痒に有効な新規鎮痒薬の探索・開発、あるいは既存薬物の難治性痒痒への有効性とその作用機序の解明が望まれている。

温清飲は、明時代の『万病回春』に紹介されている処方であり、四物湯(地黄、芍薬、川芎、

当帰)と黄連解毒湯(黄芩、黄柏、黄連、山梔子)の合方である。構成生薬の特徴から、体力が中程度で、皮膚が乾燥して色つやが悪く、痒みのある場合に用いられる。例えば表に示すように、大部分が皮膚の乾燥を伴うアトピー性皮膚炎、乾癬などの痒痒性皮膚疾患の痒みに対して温清飲単独あるいは他の漢方方剤との併用で処方されている。本稿では、さまざまな痒痒性皮膚疾患への関与が報告されているサブスタンスPをマウスに皮内注射して誘発される痒み反応及び乾燥性皮膚痒痒症マウスの痒み反応に対する温清飲の抑制効果とその作用機序に関する我々の知見を紹介する。

表 痒痒性疾患の痒みに対して著効を示した温清飲の臨床使用報告例

疾患名	漢方方剤	文献
アトピー性皮膚炎	温清飲	高島巖ほか、日本皮膚科学会雑誌 98: 648(1988)
		東一紀、漢方の臨床 42: 1057-1063(1995)
		王晓峰ほか、東洋医学 27: 76-78(1999)
		中村謙介、漢方の臨床 57: 323-324(2010)
		楠本正明ほか、医薬ジャーナル 29: 973-976(1993)
	温清飲合当帰飲子	ヘルムート・パチョフスキー、漢方の臨床 49: 1158-1163(2002)
乾癬	温清飲加荊芥連翹	千田五月ほか、漢方の臨床 52: 708-714(2005)
	温清飲加十味敗毒湯	劉園英、日本東洋医学雑誌 55: 221(2004)
	温清飲	田中敬子ほか、西日本皮膚科 48: 1113-1118(1986)
		金内日出男、日本東洋医学雑誌 45: 156(1995)
痒疹	温清飲	手塚匡哉、漢方研究 383: 14-16(2003)
慢性湿疹	温清飲	手塚匡哉、漢方研究 384: 30-31(2003)
慢性色素性紫斑	温清飲	橋本喜夫、日本東洋医学雑誌 59: 145(2008)
亜急性単純性痒疹	温清飲	手塚匡哉、新薬と臨床 54: 749-753(2005)
皮脂欠乏性疾患	温清飲	楠本正明ほか、医薬ジャーナル 29: 973-976(1993)
接触性皮膚炎	温清飲	楠本正明ほか、医薬ジャーナル 29: 973-976(1993)
脂漏性皮膚炎	温清飲	楠本正明ほか、医薬ジャーナル 29: 973-976(1993)
扁平丘疹様皮疹を伴う難治性痒痒	温清飲加十味敗毒湯	劉園英ほか、日本東洋医学雑誌 58: 153(2007)
外陰痒痒症	温清飲内服と苦参湯外用	星野卓之ほか、漢方の臨床 56: 1900-1904(2009)
全身性エリトマトーデス	温清飲兼用桂枝茯苓丸加薏苡仁	渡辺一幹ほか、日本東洋医学雑誌 41: 185(1991)
腎不全(透析患者)	温清飲	有阪真由美ほか、腎と透析 35: 565-569(1993)
		西田喜代ほか、日本透析医学会雑誌 32: 815(1999)

サブスタンスP誘発痒み反応に対する温清飲の抑制効果と作用機序

サブスタンスPは、一次感覚神経から遊離される神経ペプチドであり、アトピー性皮膚炎や乾癬など痒痒性皮膚疾患に関与すると報告されている。サブスタンスPをヒトの皮膚に皮内注射すると痒みを生じ³⁾、マウスにおいても皮内注射により痒み反応(掻き動作)を誘発する⁴⁾。マウスのサブスタンスP誘発の痒み反応は、サブスタンスPの受容体であるNK₁タキニン受容体の拮抗薬L-668,169によって抑制されるが⁴⁾、H₁ヒスタミン受容体拮抗薬クロルフェニラミンでは抑制されない⁵⁾。したがって、サブスタンスP誘発の痒み反応にはヒスタミンの関与が小さいことが示唆される。そこで、この反応への温清飲の効果を検討した⁶⁾。サブスタンスP皮内注射の30分前に温清飲(300、1,000mg/kg)を経口投与しても痒み反応は抑制されなかった。一方、温清飲(300mg/kg)を予め1日1回7日間経口投与しておくと、サブスタンスP誘発の痒み反応が抑制された。この反応はサブスタンスPが皮膚内のNK₁受容体に作用して生じることから⁴⁾、皮膚内のNK₁受容体の発現に対する温清飲の効果を検討したところ、温清飲の7日間投与がNK₁受容体の発現を抑制した。NK₁受容体は、皮膚では表皮ケラチノサイト⁷⁾と一次感覚神経⁸⁾に主に発現している。したがって、温清飲の反復投与による鎮痒効果の作用機序の一つに表皮ケラチノサイトと一次感覚神経におけ

るNK₁受容体発現の抑制があげられる。

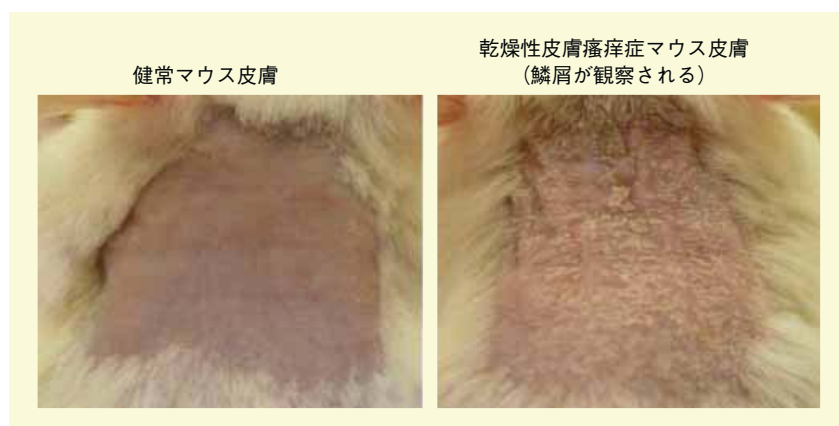
サブスタンスPの皮内注射で産生される一酸化窒素NOは痒みの増強因子として作用する⁹⁾。NO合成酵素(NOS)の非選択的阻害薬L-N^G-ニトロ-L-アルギニンメチルエステルと選択的NOS1(神経型NOS)阻害薬7-ニトロインダゾールを投与してNO産生を抑制すると、サブスタンスPで誘発される痒み反応が抑制される。逆に、NOドナーとNOSの基質L-アルギニンは、単独投与では痒み反応を引き起こさないが、サブスタンスPで誘発される痒み反応を増大させる。サブスタンスPが表皮ケラチノサイトのNK₁受容体に作用しNOS1を活性化してNO産生を増大し、NOが痒み神経の反応性を増強して痒み反応が増大したと考えられる⁹⁾。サブスタンスPによる痒み反応を抑制した温清飲(300mg/kg)の1日1回7日間経口投与は、皮膚におけるNOS1の発現レベルを低下させ、サブスタンスP投与による皮膚内NO濃度の上昇を抑制した¹⁰⁾。サブスタンス

Pの起痒作用に対する温清飲の抑制作用には、NK₁受容体とNOS1の発現レベルの減少が相乗的に関与すると考えられる。NOの痒み増強作用はサブスタンスPに限局しないと考えられるので、温清飲はNOS1活性化作用のある痒み因子による痒みに対しても抑制効果を発揮すると考えられる。

乾燥性皮膚痒痒症の痒み反応に対する温清飲の抑制効果と作用機序

皮膚の乾燥は、アトピー性皮膚炎、老人性乾皮症、乾癬など多くの痒痒性皮膚疾患で認められる皮膚症状の一つである。そこで、乾燥性皮膚痒痒症のマウスモデル¹¹⁾を用いて温清飲の効果を検討した^{12, 13)}。温清飲(300mg/kg)を1日1回7日間経口投与すると、乾燥性皮膚痒痒症のマウスモデル(図1)の皮膚の乾燥は軽減しなかったが、自発的痒み反応を抑制した。このマウスの表皮ケラチノサイトでNOS2(誘導型NOS)が発現誘導されるが、温清飲(300mg/kg)はNOS2の発現誘導を抑制した。表

図1 乾燥性皮膚痒痒症のマウスモデル



皮ケラチノサイトにおけるNOS2の発現誘導を伴う皮膚掻痒症では、温清飲の反復投与による鎮痒効果にNOS2発現抑制が寄与すると推測される。

その他の作用機序の可能性

温清飲がNK₁受容体とNOS1,

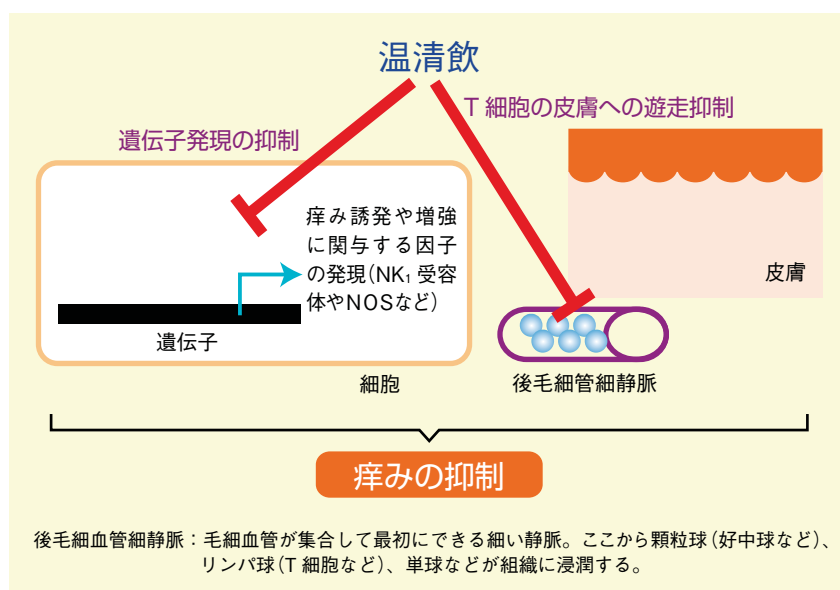
NOS2の遺伝子発現を抑制することが明らかになったが(図2)、遺伝子発現抑制の機序は不明であり、その他の遺伝子発現へも影響を及ぼす可能性は否定できない。臨床で温清飲の鎮痒効果が報告されているアトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎などの病態の成立にはT細胞が重要な役割を担っ

ているが、アレルギー性の痒みの発生にT細胞が大きく関与することが明らかにされつつある。温清飲はT細胞の遊走を抑制することが報告されている¹⁴⁾ことから、今後、温清飲の鎮痒効果へのT細胞への作用の関与を検討する必要があると思われる(図2)。

まとめ

今回紹介した動物実験の結果と臨床報告を勘案すると、温清飲は種々の掻痒性皮膚疾患の痒みに対して鎮痒効果を有すると考えられる。鎮痒効果は、起痒因子の受容体遮断などの急性作用によるのではなく、痒みに関連した因子の遺伝子発現の抑制の関与が大きいと思われる。温清飲の鎮痒効果の発現には反復投与が必要と考えられることから、掻痒性皮膚疾患の治療における服薬コンプライアンスを維持するためには、急性の鎮痒効果が期待される他の鎮痒薬との併用が必要であろう。

図2 温清飲の抗掻痒作用機序



参考文献

- 1) Rothman S : Physiology of itching. *Physiol Rev* 21 : p357-381, 1941.
- 2) Lewis T : The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses (London: Shaw) p17, 1927.
- 3) Hägermark O et al. : Flare and itch induced by substance P in human skin. *J Invest Dermatol* 71 : p233-235, 1978.
- 4) Andoh T et al. : Substance P induction of itch-associated response mediated by cutaneous NK₁ tachykinin receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 286 : p1140-1145, 1998.
- 5) Andoh T et al. : Inhibitory effects of azelastine on substance P-induced itch-associated response in mice. *Eur J Pharmacol* 436 : p235-239, 2002.
- 6) Andoh T et al. : Inhibitory effect of the repeated treatment with Unsei-in on substance P-induced itch-associated responses through the downregulation of the expression of NK₁ tachykinin receptor in mice. *Biol Pharm Bull* 26 : p896-898, 2003.
- 7) Andoh T et al. : Involvement of leukotriene B₄ in substance P-induced itch-associated response in mice. *J Invest Dermatol* 117 : p1621-1626, 2001.
- 8) Andoh T et al. : Expression of tachykinin NK₁ receptor mRNA in dorsal root ganglia of the mouse. *Brain Res Mol Brain Res* 35 : p329-332, 1996.
- 9) Andoh T et al. : Nitric oxide enhances substance P-induced itch-associated responses in mice. *Br J Pharmacol* 138 : p202-208, 2003.
- 10) Andoh T et al. : Repeated treatment with the traditional medicine Unsei-in inhibits substance P-induced itch-associated responses through downregulation of the expression of nitric oxide synthase 1 in mice. *J Pharmacol Sci* 94 : p207-210, 2004.
- 11) Miyamoto T et al. : Itch-associated response induced by experimental dry skin in mice. *Jpn J Pharmacol* 88 : p285-292, 2002.
- 12) 山本えりか ほか : 乾燥性皮膚掻痒症のマウスモデルの自発的掻き動作に対する温清飲の効果. *J Trad Med* 23 : p120, 2006.
- 13) Yamamoto E et al. : The traditional Chinese medicine Unsei-in inhibits spontaneous itch-associated behavior through the down-regulation of nitric oxide synthase 2 in a mouse model of xerosis. *J Pharmacol Sci* 106 : p107, 2008.
- 14) 森 裕志 ほか : IV型アレルギー反応と漢方方剤. *和漢医薬学雑誌* 12 : p281-283, 1996.