

博 士 論 文（2018年3月）内容の要旨および審査結果の要旨

鈴鹿医療科学大学大学院 薬学研究科

氏 名 たかい やすし
高井 靖

学位の種類 博士（薬学）

学位記番号 博（薬）甲第1号

学位授与の日付 平成30年3月14日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目「下肢静脈瘤患者における掻痒発症の機序に関する研究」

論文審査委員 (主査) 教 授 飯田 靖彦 博士（薬学）
(副査) 教 授 半田 哲郎 薬学博士
教 授 鈴木 宏治 薬学博士、医学博士
教 授 三輪 高市 博士（薬学）
助 教 坂 晋 博士（薬学）

論文要旨

氏名	高井 靖
----	------

論文の題名

下肢静脈瘤患者における掻痒発症の機序に関する研究

論文の要旨

【序章】 下肢静脈瘤は、循環器系で罹患率の高い疾患であり、下肢の倦怠感、こむら返り、浮腫など様々な症状を呈するが、特に掻痒から QOL 低下をもたらすことが知られている [1-2]。また下肢静脈瘤の病態の進行に伴い、部位および周辺の色素沈着や、皮膚炎等の皮膚症状を併発する。しかしながら、下肢静脈瘤と皮膚掻痒との関連性についての報告は知られていない。当該研究室では、臓器炎症が乾燥皮膚を発現するという報告をすでに行っており [3-6]、今回我々は、下肢静脈瘤患者における掻痒発症機序の解明を目的とした。

【第1章】

第1節では、下肢静脈瘤部位の皮膚の乾燥と炎症性メディエーターの相関性について解明することを目的とした。ここでは、乾燥皮膚の評価として角層水分量と経表皮水分喪失量 (transepidermal water loss ; TEWL) を測定し、炎症の評価としてサブスタンス P、ヒスタミン、IgE、トリプターゼ、およびマトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) を測定した。対象患者は 27 名 (平均年齢 64.2 ± 10.3 歳) で、女性 19 名、男性 8 名であった。コントロール対象健常人 (疾患を持たないボランティア) は 9 名 (平均年齢 41.0 ± 6.9 歳) であった。下肢静脈瘤の病態は Clinical Etiologic Anatomic Pathophysiologic (CEAP) 分類で行った。掻痒誘発の機序を解析した結果、硬化療法 (静脈に硬化剤を注入し静脈瘤をつぶす治療法) 前に比して、硬化療法後はサブスタンス P、ヒスタミン、IgE、トリプターゼ、および MMP-9 は有意に低下し、掻痒症状の強さと相関した。対象患者 27 名は健常人 9 名に比して、角層水分量については、硬化療法前には有意に低かった。しかし硬化療法後は硬化療法前に比して有意に上昇した。TEWL については、硬化療法前は健常人に比して有意に高かった。しかし硬化療法後は硬化療法前に比して有意に低下した。また掻痒を訴えていた患者は、硬化療法後、掻痒が消失した。すなわち、下肢静脈瘤患者において、硬化療法後では、肥満細胞を介した炎症性メディエーターの減少に伴い、角層水分量の上昇と TEWL の低下がみられ、掻痒の消失と関係していることが明らかとなった。本研究から、下肢静脈瘤患者の掻痒発症においても、肥満細胞を介した炎症が関係していることが明らかとなった。

また、本研究において下肢静脈瘤患者における掻痒発症の頻度は、男性患者の 50% に比して女性患者で 70.4% と高い傾向にあった。そこで第2節では、下肢静脈瘤患者における掻痒発症機序の性差の解明を目的とした。下肢静脈瘤患者は、痛みやかゆみのスト

レスを受けている [7]。ストレスは β -エンドルフィンと副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を介して掻痒を引き起こすことが知られている [8]。またストレスの感受性には男女差があると報告されている [9]。そこで、ストレスによって変動する β -エンドルフィンと ACTH の血中濃度を測定した。皮膚状態は男性女性両群共に、硬化療法前では角層水分量は低値で、TEWL は高値を示し、硬化療法後はともに有意に改善していた。男女の比較において下肢静脈瘤部位では、角層水分量および TEWL とも性差は認められなかった。炎症の評価では、サブスタンス P、ヒスタミン、IgE、および MMP-9 は硬化療法前では男女とも高値を示したが、性差はみられなかった。しかしトリプターゼが硬化療法前では、女性が男性に比して有意に高値であった。硬化療法後では、男女とも健常人と同じレベルに低下していた。 β -エンドルフィンと ACTH については、男性が女性に比して硬化療法前で有意に高値であった。硬化療法後では男女とも健常人と同じレベルに低下していた。本研究により、下肢静脈瘤における掻痒発症の機序には性差があり、女性ではトリプターゼの増加、ストレスの影響を受けやすい男性では、 β -エンドルフィンと ACTH の増加が掻痒発症の原因の一つであることが示唆された。

【第 2 章】

近年、微量必須元素の亜鉛が皮膚の恒常性維持に関与している可能性が示されている [10-11]。また亜鉛は、肥満細胞からのヒスタミンの脱顆粒を抑える働きがあることが報告されている [12]。そこで下肢静脈瘤患者における掻痒発症に亜鉛が関与している可能性を考え、1 章の炎症とストレスに加えて血清亜鉛との関係を解明することを目的とした。対象患者は、下肢静脈瘤のうち掻痒有の群 11 名 (平均年齢 65.9 ± 9.4 歳)、掻痒無の群 13 名 (平均年齢 59.3 ± 9.5 歳) であった。健常人群 (疾患を持たない患者) は 9 名 (平均年齢 41.7 ± 7.0 歳) であった。角層水分量を比較したところ、掻痒有の群は、掻痒無の群より有意に低値を示し、両群とも健常人群に比して有意に低値であった。TEWL については、掻痒有の群は掻痒無の群より有意に高値を示し、両群とも健常人群に比して有意に高値であった。すなわち、下肢静脈瘤患者は乾燥状態にあるが、掻痒感を伴っている患者では、顕著な乾燥皮膚となっていることが示唆された。それに伴い各群における血清亜鉛を調べたところ、掻痒無の群と健常人群では有意差は認められなかったが、掻痒有の群は、掻痒無の群に比して血清亜鉛の有意な低下が観察された。本研究により、下肢静脈瘤患者における掻痒の発症には、血清亜鉛の低下と相関性があることが示唆された。

【総括】

下肢静脈瘤の患者では、角層水分量の低下と TEWL の上昇がみられ、掻痒の誘発と関係していることが明らかとなり、また掻痒発症の機序には性差があることが示唆された。さらに、下肢静脈瘤患者における掻痒の発症には、血清亜鉛の低下も相関性があることが示唆された。本研究の成果は、下肢静脈瘤に対して、新しい治療法提案を可能としたものと考えられた。

【引用文献】

- [1] Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann. Epidemiol.*, **15**, 175–184 (2005).
- [2] Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PDC, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Mechanism of disease: chronic venous disease. *N Eng J Med.*, **355**, 488-498 (2006).
- [3] Yokoyama S, Hiramoto K, Koyama M, Ooi K. Skin disruption is associated with indomethacin-induced small intestinal injury in mice. *Exp Dermatol.*, **23(9)**: 659-63, (2014). doi: 10.1111/exd.12499.
- [4] Yokoyama S, Hiramoto K, Koyama M, Ooi K. Impairment of skin barrier function via cholinergic signal transduction in a dextran sulphate sodium-induced colitis mouse model. *Exp Dermatol.*, **24(10)**: 779-84, (2015). doi: 10.1111/exd.12775. Epub 2015 Aug 18.
- [5] Yokoyama S, Hiramoto K, Koyama M, Ooi K. Impaired skin barrier function in mice with colon carcinoma induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate. *Biol Pharm Bull.*, **38(6)**: 947-50, (2015). doi: 10.1248/bpb.b15-00208.
- [6] Yokoyama S, Hiramoto K, Koyama M, Ooi K. Chronic liver injury in mice promotes impairment of skin barrier function via tumor necrosis factor- α . *Cutan Ocul Toxicol.*, **35(3)**: 194-203, 82016). doi: 10.3109/15569527.2015.1076433. Epub 2015 Aug 28.
- [7] Snyder RJ. Venous leg ulcers in the elderly patient: associated stress, social support, and coping. *Ostomy Wound Manage.*, **52**, 58–66, 68 (2006).
- [8] Dalgard F¹, Stern R, Lien L, Hauser S. Itch, stress and self-efficacy among 18-year-old boys and girls: a Norwegian population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol.* Sep; **92(5)**: 547-52 (2012). doi: 10.2340/00015555-1309.
- [9] Urbach F, Forbes PD, Davies RE, Berger D. Cutaneous photobiology: past, present and future. *J. Invest. Dermatol.*, **67**, 209–224 (1976).
- [10] Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr.*, Jun; **28(3)**, 257-65 (2009).
- [11] Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr.*, Mar; **4(2)**, 176-90 (2013).
- [12] Sanada S¹, Kuze M, Yoshida O. Beneficial effect of zinc supplementation on pruritus in hemodialysis patients with special reference to changes in serum histamine levels. *Hinyokika Kyo.* Dec; **33(12)**, 1955-60 (1987).

論文審査結果の要旨

【判定結果】

当委員会は、高井靖氏による学位申請論文の審査および口述による諮問を行った結果、博士（薬学）の学位を授与されるに相応しいと判断した。

【判定理由】

申請された論文は、下肢静脈瘤患者において QOL の低下をもたらす皮膚掻痒の発症機序について、臨床研究による解明を試みた成果の報告である。

第一章第一節では、三重ハートセンターにおいて下肢静脈瘤と診断され、硬化療法を受けた 27 名の患者を対象に、下肢静脈瘤部位の皮膚乾燥と炎症メディエーターの変化について調べている。その結果、下肢静脈瘤を原因とする炎症によりマスト細胞からヒスタミン、トリプターゼが放出され、これが神経末端の受容体に結合し、掻痒を誘発するとともに、神経末端から放出されたサブスタンス P がマスト細胞からのヒスタミン遊離を促し、その相互作用により掻痒が悪化する可能性を見出した。

第一章第二節では、下肢静脈瘤患者における掻痒の発症率が女性で高いことに着目し、掻痒発症機序の性差について調べている。その結果から、女性では第一節で示した通り、マスト細胞からのヒスタミン、トリプターゼの放出が掻痒発症の重要な役割を担っていると考えられたのに対し、男性では炎症ストレスによる β -エンドルフィン、ACTH の増加が掻痒を発症し、さらにそのストレスによる相乗効果が掻痒発現に寄与している可能性を示した。

また第二章では、亜鉛が皮膚の恒常性維持に関与するとの報告を基に、下肢静脈瘤患者の掻痒発症と血清亜鉛との関連について調べている。高井氏は、下肢静脈瘤患者の中で掻痒有りの群の血清亜鉛濃度が掻痒無しの群に比して低下していることを示し、血清亜鉛の低下が下肢静脈瘤患者の掻痒誘発の要因の一つとなることを見出した。

以上の研究は、下肢静脈瘤患者における掻痒発症の機序解明の基礎となるとともに、下肢静脈瘤患者の掻痒を改善する効果的治療法の開発に結びつく可能性を示した点で評価でき、博士の学位を授与することに値する。