

アレルギー性結膜炎における冷却シートの効果と涙液中ヒスタミン濃度

平川宣幸,^{*,a} 矢ノ下良平,^b 吉井 大,^c 矢野博子^a

Relation between Cooling Sheet Effect and Tear Histamine Concentration in Allergic Conjunctivitis

Nobuyuki HIRAKAWA,^{*,a} Ryohei YANOSHITA,^b Masaru YOSHII,^c and Hiroko YANO^a^aKobayashi Pharmaceutical Co., Ltd., 30-3, 1-Chome, Toyokawa, Ibaraki, Osaka 567-0057, Japan,^bFaculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University, 4-41, 2-Chome, Ebara, Shinagawa-ku,Tokyo 142-8501, Japan, and ^cKamifukuoka Ekimae Eyeclinic, 4-5, 6-Chome,

Kamihukuoka, Fujimino, Saitama 356-0004, Japan

(Received January 6, 2010; Accepted March 9, 2010)

Six allergic conjunctivitis patients (12 eyes) and 4 healthy volunteers (8 eyes) were investigated in terms of the effect of cooling sheets on eye itching and tear histamine concentration, before and 5 min after cooling the eyelids with cooling sheets. The severity of itching was evaluated with a five-level itching score. The combination treatment of levocabastine with cooling sheets significantly reduced eye itching, while no significant change in tear histamine concentration was observed before and after cooling sheet use. The cooling sheets are useful for reducing eye itching in the therapy of allergic conjunctivitis. The tear histamine concentration did not correlate with the antiitching effect of cooling sheets in this study.

Key words—allergic conjunctivitis; cooling sheet; itching; tear histamine

緒 言

アレルギー性結膜炎における痒痒感に対して、ヒスタミン H₁ 拮抗剤点眼薬を始めとする薬物療法の有用性が報告されている。¹⁾しかし、いったん痒痒感が生じた場合、薬物療法だけでは痒痒感の改善に対処できない場合が多く、痒痒感を抑えるために患者は眼を擦る動作を行う。眼を擦ると、その痛みの刺激によって痒痒感が抑制される。痛みの刺激が、痛みの末梢神経である C 神経や A δ 神経を介して、かゆみの C 神経を抑制するためと考えられている。²⁾かゆい部分を擦る行為は、一時的に痛み神経を活動させて痒痒感を抑えるが、擦ることによりさらに痒痒感が増強するため、眼瞼炎や角膜障害を起こす可能性が高くなる。眼を擦り過ぎたために症状を悪化させて、外来を受診する患者が後を絶たない。しかし、痒痒感が生じてしまった時の対処法を適切に指導している臨床医は、非常に少ない。³⁾

冷刺激によっても痒痒感が抑制されることが知られている。²⁾痛みの刺激と同様に、冷覚伝達神経の活動が脊髄レベルでかゆみの神経を抑制するためと考えられている。しかし、冷却は臨床においてはかならずしも積極的に治療に用いられていない。吉井ら⁴⁾は、冷却シートを眼周囲に貼付して眼瞼部皮膚を冷却する方法を考案し、アレルギー性結膜炎の痒痒感を即効的に抑制するのに有効であることを報告した。ヒスタミンはかゆみ神経である C 神経を刺激して、痒痒感が中枢に伝達される。冷覚伝達神経の活動は脊髄レベルでかゆみ神経の活動を抑制すると考えられている。²⁾一方、冷却によって肥満細胞の活性化が抑制されヒスタミン遊離が低下する可能性も考えられるが、この点については全く調べられていない。そこで、アレルギー性結膜炎の涙液中のヒスタミン濃度を測定して検討した。今回、冷却シートを下眼瞼周囲に貼付する前後に、涙液中のヒスタミン濃度を測定し、眼痒痒感との関連性について臨床的に検討した。また、アレルギー性結膜炎の治療によく使用されている抗ヒスタミン薬であるレボカバスタチン点眼投与と冷却シートの併用効果につ

^a小林製薬株式会社日用品事業部開発部, ^b星薬科大学生物学研究室, ^c上福岡駅前アイクリニック

*e-mail: no.hirakawa@kobayashi.co.jp

いても検討した。

方 法

1. 対象者 対象者はスギ花粉症の既往を有するアレルギー性結膜炎症例 6 例 12 眼で、インフォームドコンセントのもとに問診と検査を実施した。対象症例は、細隙灯顕微鏡下に上眼瞼を翻転して結膜の乳頭増殖や赤点の存在を確認し、表層角膜炎を認めない症例とした。埼玉県坂戸市のスギ花粉飛散情報（キッセイ薬品ホームページ <http://www.kissei.co.jp>）を参考にして、スギ花粉が飛散している 2008 年 3 月 1 日-3 月 25 日に研究を実施した。アレルギー性結膜炎症例 6 例 12 眼のうち、冷却シートのみ使用は 3 例 6 眼、冷却シートとレボカバステチン点眼併用は 3 例 6 眼であった。健常者 4 例 8 眼をコントロールとした。

2. 冷却シートによる瘙痒感の判定 Figure 1 (A) に示すような形状に加工した冷却シートを使用した。冷却シートの主成分は、ゲル化剤（ポリアクリル酸ナトリウム）、0.01%メントール、多価アルコールで「無添加熱さまシート」®（小林製薬株式会社製）に準拠して作成した。冷却シートを下眼瞼に上から軽く押し当てるようにして貼りつけ、5 分間貼付した [Fig. 1 (B)]。吉井ら⁴⁾の検討では、一部

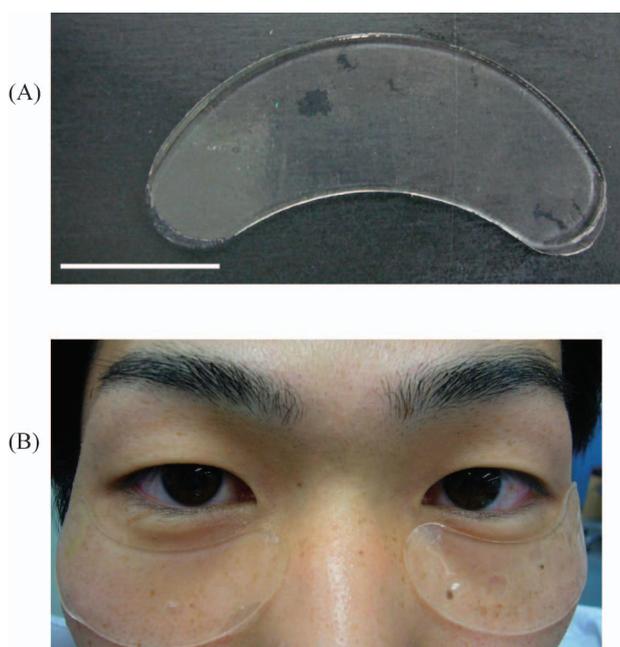


Fig. 1. Cooling Sheet and the Attachment on Eyelid
(A) feature of a cooling sheet. Scale bar, 20 mm. (B) cooling sheets were attached on the lower eyelids.

の症例で上眼瞼への貼付が困難であったため、本研究では前回よりも大きいサイズのシートを下眼瞼へのみ貼付した。貼付が終了して 5 分後に、問診によって、瘙痒感の程度を 5 段階（1：全く何も感じない、2：微妙になにか痒みらしいものを感じる、3：軽い痒みを感じる、4：強い痒みを感じる、5：我慢できないほどの痒みを感じる）にスコア化して判定した。また、スコア 3 以下を軽症例、4 以上を重症例とした。ヒスタミン H₁ 拮抗剤点眼薬「レボカバステチン」と冷却シートの併用については、レボカバステチン点眼薬を 1 日 4 回、両眼に 1 週間点眼し、試験日に瘙痒感を訴えた患者だけを被験者とした。冷却シートによる処置はレボカバステチンによる点眼から 30 分間経ってから、上記の手順にて冷却シートを貼付して評価した。Wilcoxon の符号付順位和検定で有意差の検定を行った。

3. 涙液中のヒスタミン濃度の測定 Uchio ら⁵⁾の方法に従って、シルマー試験紙「STANDARDIZED SCHIRMER TEAR TEST STRIPS」（日本アルコン^株製）を用いてシルマー第 1 法に準じて涙液を採取した。採取量は 10 μ l (1 cm) とした。涙液採取は、冷却シート使用前と 5 分間の貼付後に行った。採取後のシルマー試験紙を生理食塩水（大塚製薬^株製）200 μ l に懸濁し、ヒスタミン濃度測定時まで凍結保存した。涙液中のヒスタミン濃度は、ヒスタミン ELISA キット「イムノテック」（^株医学生物学研究所製）を用いて測定した。

結 果

アレルギー性疾患を持たない健常被検者の涙液中ヒスタミン濃度は 2.7 ± 2.4 ng/ml ($n=8$) [Fig. 2 (C)] であった。また、眼瘙痒感が生じていない花粉飛来前の時期に測定したアレルギー性結膜炎患者の涙液中ヒスタミン濃度は 3.2 ± 1.6 ng/ml であった。

アレルギー性結膜炎患者に冷却シートのみを使用した場合、使用後の瘙痒感は、使用前と比較してスコアがおおよそ 1 低下して改善傾向がみられたが、有意差はなかった [Fig. 3 (A)]。その時における冷却シート使用前後の涙液中ヒスタミン濃度はそれぞれ 2.5 ± 1.0 ng/ml, 5.7 ± 6.0 ng/ml で、使用後に約 2 倍に増加したが、有意差は認められなかった [Fig. 2 (A)]。

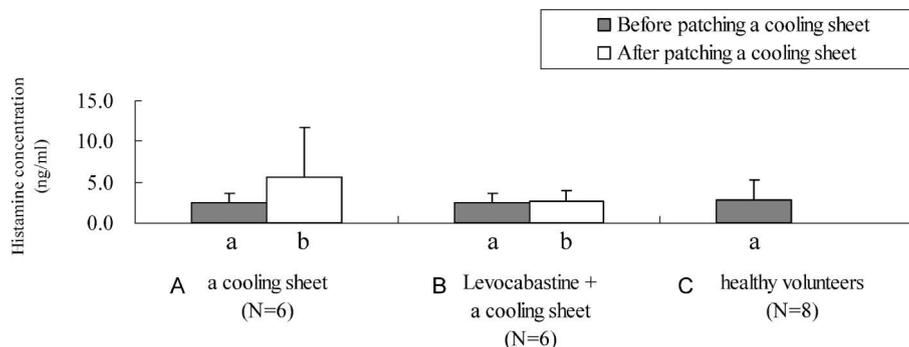


Fig. 2. Tear Histamine Concentration before and after Attaching a Cooling Sheet
(A) a cooling sheet only, (B) combined therapy with levocabastine, allergic conjunctivitis patients; and (C) healthy volunteers.

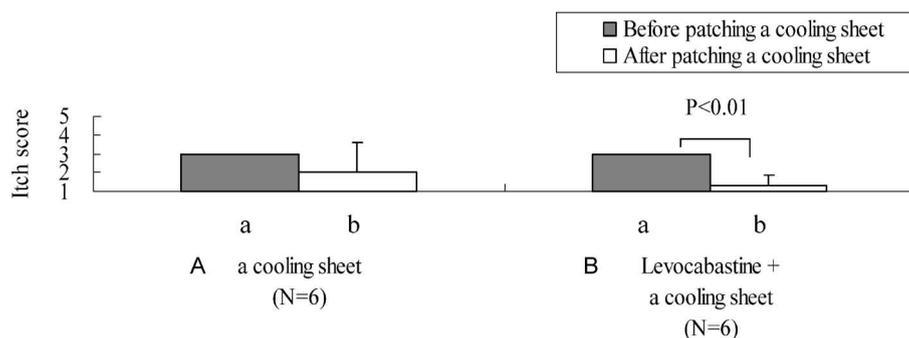


Fig. 3. Itching Score before and after Attaching a Cooling Sheet
(A) a cooling sheet only, (B) combined therapy with levocabastine, in allergic conjunctivitis patients.

レボカバチン[®]を1週間連続点眼投与しても痒痒感がある被験者に対して冷却シートを使用したところ、ほとんど痒痒感を感じない程度までに有意に痒痒感を抑制した [Fig. 3(B)] が、涙液中ヒスタミン濃度は、冷却シートの使用前後で変化はなかった [Fig. 2(B)].

今回の冷却シートの使用対象となった症例において、冷却シート使用の経過中、眼瞼部皮膚に湿疹や発赤を認めた症例は存在しなかった。細隙灯顕微鏡検査において、前眼部・中間透光体及び眼底に異常所見を認めなかった。また、冷却シート使用前後で、結膜充血や浮腫について有意な変化は認められなかった。

考 察

アレルギー性疾患では、マスト細胞がIgE依存型アレルギー反応において中心的な役割を演じていると考えられている。ヒスタミンは活性化マスト細胞から放出されるメディエーターの1つであり、好酸球・好中球の遊走作用、血管内皮細胞への白血球

の接着、血管内皮細胞におけるサイトカインの産生、線維芽細胞の増殖とコラーゲン産生の促進、毛細血管透過性亢進、分泌亢進及び発痛作用の生物活性を有する。⁶⁾ また、ヒスタミンは強い起痒作用を示し、花粉症などのアレルギー性疾患では、抗ヒスタミン薬が痒痒感の治療薬として使用されている。しかし、アレルギー性結膜炎で痒痒感が強い時に、眼を擦って眼障害を引き起こす症例を臨床現場ではしばしば経験する。このような場合、抗ヒスタミン薬を点眼しても即座に薬効が発現しないので、即効性のある処置が望まれているが、有効な手段がないのが現状である。以前より、冷却が痒痒感を抑制することが知られており、アトピー性皮膚炎など皮膚科領域で研究が進められている。しかし、眼科領域のアレルギー性疾患の痒痒感についてはほとんど調べられていない。今回、アレルギー性結膜炎において、冷却法が痒痒感抑制に有効であるかを臨床的に調べた。

今回の研究で得られた健常者及び花粉症患者の涙液中ヒスタミン濃度は、過去の報告⁷⁾ とほぼ同等な

数値であった。また、花粉飛来のない時期に花粉症患者の涙液中ヒスタミン濃度測定を行ったところ 3.2 ± 1.6 ng/ml で、花粉症発症時期の濃度 (2.5 ± 1.0 ng/ml) と同程度であった。したがって、花粉症患者の涙液中ヒスタミン濃度は、花粉が飛散していない時期や健常者と比べて、有意な増加は認められなかった。今回の被験者のように軽度から中程度のかゆみを訴える患者では、ヒスタミン濃度の有意な増加は観察されないようである。Leonard ら⁸⁾ は、アレルギー患者にアレルゲンを眼に投与して惹起した急性期のアレルギー反応においてヒスタミンは一過性に上昇するが、その後、低下することを報告しており、今回の結果と矛盾しない。本研究では被験者のヒスタミン遊離量は健常者と同程度であったため、冷却のヒスタミン遊離に対する影響については、明確な結論が得られなかった。今後、アレルゲン暴露の条件下でヒスタミン濃度の変動を調べる必要があると考えられる。最近、ヒスタミン H_4 受容体、トロンボキサン A_2 さらに IL-2 や IL-31 などのサイトカインも痒感に関与していることが報告されている。⁹⁾ 今後、ヒスタミン以外のケミカルメディエーターについても検討する必要がある。

レボカバスチンは花粉症のようなアレルギー性結膜炎とアレルギー性鼻炎に処方される抗ヒスタミン薬である。アレルギー性結膜炎患者において、痒感、結膜充血、浮腫が改善されることが報告されている。¹⁰⁾ また、モルモット及びラットのアレルギー性結膜炎モデルにおいてヒスタミン及び抗原誘発による結膜炎症状（充血及び浮腫）、結膜の血管透過性亢進を抑制することが報告されている。¹¹⁾ ヒスタミンはアトピー性皮膚炎の痒感には関与が低いという報告もあるが、¹²⁾ 今回抗ヒスタミン薬を点眼しておいた方が冷却の効果が大きかったことから、アレルギー性結膜炎では従来報告されているように、ヒスタミンが一定の作用をしていると考えられる。

冷却刺激は、痛み刺激と同様に、冷覚伝達神経の活動が脊髄レベルでかゆみ神経の活動を抑制すると考えられている。冷覚伝達神経の活動には、冷却刺激に反応する transient receptor potential melastatine family member 8 (TRPM8) 受容体が重要な役割を担っている。TRPM8 受容体は 8–28°C の冷却刺激とメントールにより活性化する受容体で冷感に関与し、脊髄レベルでかゆみを抑制する。^{2,13)} また、冷

却により皮膚温を低下させることで、かゆみ神経の閾値を上昇させて痒感抑制効果を発揮する。²⁾ 温度が低すぎると、刺激後に血管拡張が強まり、痒感が増強される。冷却シート貼付によって眼周囲の温度が約 4°C 下がることから、⁴⁾ 冷却シートによって TRPM8 受容体が活性化したことが考えられた。本研究では、レボカバスチン処置群の方が、レボカバスチン非処置群より冷却の痒感抑制効果が大きかった。アトピー性皮膚炎患者では、ヒスタミンに対して過敏になっていることが報告されている。¹⁴⁾ また、ラットアレルギー結膜炎モデルにおいて、ヒスタミン感受性が亢進していることが報告されている。¹⁵⁾ 今回のアレルギー性結膜炎の被験者でもヒスタミンに対する感受性が亢進している可能性が考えられる。レボカバスチンの 1 週間の処置によってかゆみ神経の閾値が上がり、かゆみの感受性が正常の方へ低下したため、冷却に対する痒感抑制効果が大きかったことが考えられるが、さらにメカニズムの解明が必要であろう。また、今回の試験で実施した症例数は少なかったため、今後さらに症例数を増やして詳細に検討していくことが必要であると考えられる。

抗ヒスタミン薬を投与されていても、痒感が発生し、眼を擦って症状が悪化する場合は臨床現場でよくみられる。この場合、すぐに抗ヒスタミン薬を使用しても効果が発現するまで時間を要するので、即効性のある対症療法が必要であるが、臨床の現場では適切な指導がされていないのが現状である。本研究は、冷却がアレルギー性結膜炎に対して有効な対症療法であることを示唆している。今後、臨床の現場でも冷却法を薬物療法に併用することによって、痒感やそれに伴う眼瞼炎の悪化を防止できることが期待できる。

REFERENCES

- 1) Ono S. J., Abelson M. B., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **115**, 118–122 (2005).
- 2) Ikoma A., “Kayumi Saizensen,” eds. by Miyachi Y., Ikoma A., Medical Review Co., Ltd., Tokyo, 2006, pp. 38–41.
- 3) Ikoma A., “Kayumi Saizensen,” eds. by Miyachi Y., Ikoma A., Medical Review Co., Ltd., Tokyo, 2006, pp. 106–109.
- 4) Yoshii M., Yanashima K., Konishi H., Yano

- H., *Rinsho Ganka*, **61**, 515–517 (2007).
- 5) Uchio E., Miyakawa K., Ikezawa Z., Ohno S., *Br. J. Ophthalmol.*, **82**, 82–87 (1998).
 - 6) Kurosawa M., Morioka J., Inamura H., Suzuki K., *Nippon Rinsho*, **63**, 21–29 (2005).
 - 7) Sakuma Y., Mita H., *Allergy*, **35**, 1158–1162 (1986).
 - 8) Leonard A. A., Smiyh L. M., Fregona I. A., Salmaso M., Secchi A. G., *Eur. J. Ophthalmol.*, **6**, 106–112 (1996).
 - 9) Yosipovitch G., *J. Invest. Dermatol.*, **127**, 1857–1859 (2007).
 - 10) Sawa M., Masuda K., Kitano S., Uchida Y., Kogure F., Owasawa M., Ogawa N., *Atarasi Ganka*, **12**, 317–332 (1995).
 - 11) Kamei C., Izushi K., Tasaka K., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **14**, 467–473 (1991).
 - 12) Ikoma A., *J. Pharmacol. Sci.*, **110**, 265–269 (2009).
 - 13) Gerhold K. A., Bautista D. M., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1170**, 184–189 (2009).
 - 14) Ikoma A., Rukwied R., Stander S., Steinhoff M., Miyachi Y., Schmelz M., *Arch. Dermatol.*, **139**, 1455–1458 (2003).
 - 15) Minami K., Kamei C., *Int. Immunopharmacol.*, **4**, 101–108 (2004).