【解説】

皮膚における痒みのメカニズム

安東嗣修

「痒み」は「引っ掻きたいという欲求をひき起こす不快な感覚」と定義される、皮膚および一部粘膜に特有の感覚であり、また生体防御感覚の一つである。痒みは、痛みに比べ死に直結することが少ないことから、その研究は非常に遅れているのが現状である。しかし近年、様々な痒みの動物モデルが作出されたことから、痒みの発生機序が明らかになってきた。

痒みは、本来、皮膚表面や表層に存在する異物を掻き動作の誘発により除去することである。このような異物除去の役割の一方で、痒みは様々な皮膚病（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、アレルギー性疾患など）や全身性疾患、特に内臓疾患（慢性腎不全、胆汁うっ滞など）の主要な症状の一つである。痒みは、掻くことによってその不快感が和らぐのは誰もが感じている。これは、ある種の快感かもしれない。しかし、痒みに対する皮膚への掻き動作は、皮膚刺激による内因性の起痒因子あるいは増強因子の遊離を促進し、痒みの増加および増強へと導く。多くの皮膚疾患による痒みはこのような悪循環を繰り返しており（itch-scratch cycle：痒みの悪循環）、それに伴って次第に強くなる掻破行動により皮膚が傷つけられ、皮膚症状がさらに悪化する（図1）⁽¹⁾。また、先ほど述べたように、掻破行動は痒

みによるストレスを和らげ快感へ導くことから、その快感を求めてさらに掻くという別のサイクルの存在も考えられる（図1）。いずれにしても、痒みによる掻破行動が皮膚疾患の治療の妨げとなっているのは事実である。それに加え、痒みそのものによる不快感とそれに伴うストレスの増加により「生活の質（Quality of life: QOL）」の低下を招く。したがって、痒みの抑制は、皮膚疾患を治療し、QOLを改善するうえでも重要な課題の一つである。

痒みの発生には、ヒスタミン (histamine) が関与していることが古くから知られており、痒みの治療の第一選択薬には抗ヒスタミン薬（H₁ ヒスタミン受容体遮断薬）

図1 ■ Itch-scratch cycle

Mechanisms of Itch in Skin
Tsugunobu ANDOH, 富山大学大学院医学薬学研究部

が処方される。また、一般のドラッグストアで購入できる痒み止めの多くには抗ヒスタミン薬が含有されている。しかし、抗ヒスタミン薬で抑制できる痒みは急性の蕁麻疹以外にはほとんどない。つまり、臨床問題となるような慢性掻痒症（アトピー性皮膚炎など）の痒みには抗ヒスタミン薬が無効である場合が多い⁽²⁾。このことは、痒みの発生にヒスタミン以外にも内因性痒み因子が存在することを示唆する。したがって、新たな痒み関連因子の同定とそれを基にした痒み止め（鎮痒薬）の開発が待たれているのが現状である。ちなみに、痒み止めとして購入した薬で痒みが一時的に止まったと感じるのは、含有されている局所麻酔薬やメントールなどによる可能性がある。

痒みは、主観的な感覚である。これまで痒みの研究は主にヒトで行われてきており、倫理上の問題から詳細な研究はされておらず、ヒスタミンを軸とした解析が主流であった。そのため、臨床で問題となる痒みの治療方針を立てる上でも、ヒスタミン以外の治療ターゲットの候補を明らかにすることは非常に重要である。このような問題点の解決には、動物モデルやそれを用いた評価法の確立は必須である。最近、ようやく動物を用いた痒みの評価法（掻き動作 [scratching] を指標）が確立された^(3,4)。このことにより、痒みの動物モデルの作出に加え、新たな痒みの発生機序および痒み関連因子が明らかとなってきている。そこで、本稿では、ヒトから得られた知見を含め、動物モデルを用いた研究成果を基にして、皮膚における痒みの発生機序、特に一次感覚神経と痒み関連因子に関して概説する。

一次感覚神経

痒みだけでなく痛みも含め、多くの感覚が一次感覚神経によって皮膚から中枢に伝達される。一次感覚神経には、大きく伝導速度の違いにより、有髄神経である A 線維 (15~100 m/s) および B 線維 (7 m/s)、無髄神経である C 線維 (1 m/s) の 3 群に分類される。さらに A 線維は $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ に分類される。唐辛子の辛味成分カプサイシンは、C 線維の中でもカプサイシン受容体 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)⁽⁵⁾ の発現している神経に作用し、脱感作する。ヒトで実験的に起こした痒

みはカプサイシンの前処置によって抑制されること⁽⁶⁾、およびマイクロニューログラフィー（タングステン微小電極を用いた末梢神経活動測定法）を用いた研究⁽⁷⁾ から、痒みの感覚は無髄の C 線維を介して伝達されていると考えられている。

カプサイシンを新生児マウスに処置するとカプサイシン感受性一次感覚神経が脱落する⁽⁸⁾。このような処置を施したマウス（成熟）では、蚊アレルギー反応*による痒みはほぼ完全に起こらない⁽⁹⁾。したがって、病態においてもカプサイシン感受性 C 線維が痒みの伝達に重要な役割を担っていると考えられる。また、この蚊アレルギーマウスモデルの痒みは、抗ヒスタミン薬では抑制されない。

最近、ヒスタミンで興奮する神経と蚊アレルギーや proteinase-activated receptor (PAR) 2 受容体活性化ペプチド（後述）で興奮する神経とが異なることが報告された⁽¹⁰⁾。それは、興奮した神経のマーカーである転写因子 c-Fos の発現を指標にした研究から明らかとなった。皮膚へ様々な痒み刺激を与えたマウスの脊髄後角における c-Fos の発現分布を調べると、ヒスタミン刺激では isolectin B4 (IB4: 非ペプチド性神経（グルタミン酸などを含む）) で染色される領域（第 III 層）に c-Fos の発現が認められるが、蚊アレルギーや PAR2 受容体活性化ペプチドによる刺激では IB4 で染色される領域の外側（第 I, II 層）に主に発現が認められる（図 2）。これら刺激を伝達する神経は、calcitonin gene-related peptide (CGRP) やサブスタンス P (substance P) などを含むす

図 2 ■痒み刺激における脊髄後角での c-Fos 発現

*蚊に刺されると紅斑や痒みが生じるが、初めて蚊に刺されたときにはそのような反応は示さない。しかし、繰り返して蚊に刺されると、蚊の唾液腺の内容物に対する抗体ができ、それに伴って紅斑や痒みが生じる。したがって、蚊に刺されることによって生じる反応はアレルギー性である。

るペプチド性神経であろう。したがって、痒みの種類によって伝達する一次感覚神経が異なる可能性がある。

皮膚は、表皮 (epidermis)、真皮 (dermis) および皮下組織 (subcutis) の三層構造となっている (図4参照)。痒み物質を表皮上部に投与すると軽度の痒みが生じ、表皮-真皮接合部 (基底層) に作用させると強い痒みを生じる⁽¹¹⁾。また、表皮を含む真皮-接合部 (神経終末を除く) を除くと、そこに痒み物質を投与しても痒みが生じない⁽¹¹⁾。したがって、表皮-真皮接合部に分布している一次感覚神経が痒みの伝達に関与していると考えられる。掻痒性皮膚疾患患者の皮膚では、皮膚の乾燥、表皮の肥厚、炎症性細胞の浸潤に加え、一次感覚神経終末の表皮内への伸展が観察される。健康な皮膚では、末梢神経終末は基底層直下に広く分布しているが、このような患者皮膚ではその終末が表皮内へ広く分布している。このことは、外界からの刺激や、さらには表皮ケラチノサイトから遊離される起痒物質および増強物質の影響を受けやすくなっている、つまり皮膚が過敏状態 (itchy skin あるいは allokinesis) になっていることから、弱い痒み刺激に対して激しい痒みを誘発するようになる^(11~13)。この表皮内伸展神経は、無髄C線維であり、特にサブスタ

図3 ■ NC マウス

NC マウスは、ニシキネズミ (N) 群中のシナモン (Cinnamon) の毛色 (C) をもつ系統に由来した近郊系マウスである。NC マウスは、微生物などを制御した (specific pathogen free, SPF) 環境下で飼育した場合、健康状態で発育する。しかし、微生物などを制御していないダニなどのいる (conventional, CV) 環境下で飼育した場合、ヒトのアトピー様の症状 (皮膚炎、血清 IgE 値の上昇、激しい掻き動作 (痒み関連動作) など) を発症する。このマウスは、IgE 産生が他の系統のマウスより優れているため、CV 環境下飼育の自然発症ではなく、SPF 環境下飼育 NC マウスへの塩化ビクリルの塗布によっても同様の症状を誘発することができる。痒みの評価は、後肢による全身への掻き動作回数を数えるのが一般的であるが、マウスの後肢に永久磁石を挿入して掻き動作を磁場の変動としてとらえる。MicroAct という装置を用いて計測する場合が最近よく報告されている。

ス P や CGRP 含有神経である^(14~16)。したがって、掻痒性皮膚疾患の痒みには、ペプチド含有 C 線維が重要な役割を担っていると考えられる。

ところで、一次感覚神経は表皮内にどのような機序で伸展していくのだろうか。現在のところ、完全には解明されていないが、一部アトピー性皮膚炎様症状を示すモデルマウス (NC マウス: 図3) を用いた実験において、ケラチノサイトで産生される神経成長因子 (nerve growth factor, NGF) の関与が示唆されている⁽¹⁷⁾。つまり、皮膚炎の発症している皮膚や血清中の NGF 含有量が増加していること、抗 NGF 抗体の投与によって表皮内への神経伸展と痒みが抑制されることが見いだされている。したがって、神経伸展が痒みの発生に関与することが示唆される。さらに最近では、次のような事柄も明らかになっている。NGF によって誘発される神経伸展を抑制することが知られている semaphorin 3A (Sema3A)⁽¹⁸⁾ がアトピー性皮膚炎患者の皮膚で減少しており⁽¹⁹⁾、NC マウスを用いた実験で Sema3A の投与により一次感覚神経の表皮内神経伸展および痒みの抑制が認められる⁽²⁰⁾。また、皮膚炎を伴う皮膚において、上皮細胞増殖因子ファミリーで神経突起伸長作用を有する amphiregulin の増加とその前駆体分子の切断に関与するゼラチナーゼの活性が増大している⁽²¹⁾。さらに、ケラチノサイトの細胞接着関連分子の E-カドヘリンとタイトジャンクションに関与すると考えられている zona occludens 1 の発現減少や細胞接着関連分子 desmoglein の発現異常により細胞間に隙間ができることから、一次感覚神経の終末が表皮内に伸展しやすい状態となっていることも報告されている⁽²¹⁾。このように、表皮の環境も表皮内神経伸展の重要な要素となっている。

ところで、一部の報告では、NGF 自身は神経伸展を誘導せず、神経伸展を誘導する因子の補助因子として働くらしい。したがって、今後、新たな神経伸展因子が見いだされることが期待される。

痒み関連因子—1. 起痒因子 (図4)

痒みは、皮膚のマスト細胞 (肥満細胞ともいう) から遊離されるヒスタミンが重要であると考えられてきた。確かにヒスタミンを皮膚に投与すると痒みを生じる^(11,22)。しかし、既述のように急性の蕁麻疹以外の慢性掻痒性皮膚疾患の痒みには抗ヒスタミン薬が無効である場合が多い⁽²⁾。これまで、ヒスタミンを中心とした生理学的な研究や痒みを伴う皮膚疾患患者の皮膚病理に関する研究が主であった痒み研究は、最近、ようやく動物を

用いて詳細に解析することが可能となり、徐々に新規内因性起痒因子が明らかにされてきている。

痒みを伴う皮膚疾患では、ヒスタミンの関与は少ないにもかかわらず皮膚内でマスト細胞の増加が観察される^(23, 24)。実は、マスト細胞からは、ヒスタミン以外に様々な痒み関連因子が産生・遊離される⁽²⁵⁾。プロテアーゼは従来、タンパク質やペプチドを切断する酵素としての働きのみが知られていたが、最近、プロテアーゼによって活性化する受容体 (proteinase-activated receptor, PAR) が発見されたことから⁽²⁶⁾、マスト細胞から遊離されるトリプターゼ (tryptase) やチマーゼ (chymase) が注目されるようになった。マウスへのチマーゼの皮内注射は痒み様反応をひき起こさないが、トリプターゼは痒み様反応をひき起こす⁽²⁷⁾。このトリプターゼの作用は、PAR2 受容体の遮断により抑制される⁽²⁷⁾。また、ヒトのアトピー性皮膚炎患者皮膚では、トリプターゼの遊離に加え、PAR2 受容体活性化ペプチドを皮内注射することによって痒みが増大する⁽²⁸⁾。したがって、トリプターゼ-PAR2 系が新たな痒みの発生経路の一つであろう。

表皮内への一次感覚神経終末の伸展が痒みの発生に重

要である可能性をこれまでに述べた。表皮を構成している細胞の大部分がケラチノサイトである。NGF や amphiregulin などの神経伸展因子⁽²¹⁾に加え、ケラチノサイトはサブスタンス P^(22, 29)、ノシセプチン⁽³⁰⁾、ロイコトリエン B₄ (LTB₄)⁽³¹⁾、トロンボキサン A₂ (TXA₂)⁽³²⁾ など、様々な新規起痒因子を産生・遊離することが最近明らかとなっている。これら起痒因子の受容体が一次感覚神経^(30, 32~34)やケラチノサイト^(30, 32, 33, 35)に発現しており、少なくとも直接神経に作用して痒みを起こす経路とケラチノサイトを介して間接的に痒みを起こす経路が示唆される。ケラチノサイトを介する経路では、たとえば、サブスタンス P 誘発の痒みが一部ケラチノサイトから産生される起痒因子 LTB₄⁽³¹⁾ や痒みの増強因子一酸化窒素⁽³⁶⁾ (後述) を介して発生する⁽³⁷⁾。また、最近では、kallikrein-related peptidase 14 (KLK14) の発現がアトピー性皮膚炎皮膚のケラチノサイトで増加しており、PAR2 受容体を活性化することが示された⁽³⁸⁾。KLK14 が痒み発生に関与するという直接的な証明はないが、PAR2 受容体の活性化が痒みを誘発することから、KLK14 も起痒因子の一つと考えられる。PAR2 受容体は、一次感覚神経^(28, 39)、マスト細胞^(26, 28) やケラチノサイトに発

図 4 ■ 掻痒性皮膚疾患皮膚における痒みと表皮内神経伸展の機序

E-Cad: E-カドヘリン, ZO-1: zona occludens 1, Dsg3: desmoglein 3, NGF: nerve growth factor, AR: amphiregulin, Sema 3A: semaphorin 3A, NO: nitric oxide, PGE₂: プロスタグランジン E₂, SP: substance P, NOC: nociceptin, TXA₂: トロンボキサン A₂, LTB₄: ロイコトリエン B₄, KLK14: kallikrein-related peptidase 14

現している^(26, 28)。したがって、起痒因子の多くが産生細胞上に関連受容体を有している場合が多く、一次感覚神経への直接作用に加え、オートクライン的な作用が考えられ、痒みの増強につながっていることが示唆される。

その他、掻痒性皮膚疾患では、マスト細胞やケラチノサイト以外にも、病変部ではランゲルハンス細胞、Tリンパ球、マクロファージなどの炎症性細胞などの浸潤が認められる。これらの細胞からも痒みへの関与が報告されている上記因子に加え、セロトニン、ブラジキニン、VIP (vasoactive intestinal peptide)、各種セリンプロテアーゼや様々なサイトカインなどが産生遊離される。特に、セロトニンやブラジキニンはアトピー性皮膚炎の皮疹部に投与すると痛みより激しい痒みを生じることが報告されている⁽⁴⁰⁾。さらに、これら因子を介した反応だけでなく、一次感覚神経上で抗原-免疫グロブリン複合体の形成が報告されており^(41, 42)、アレルギー性の痒みの発生機序の新たな経路が示唆されている。

痒み関連因子—2. 増強因子 (図4)

皮膚における痒みの発生には、単に起痒物質だけが関与しているだけではなく、起痒物質に対する皮膚(一次感覚神経自身も)の感受性の増大(いわゆる itchy skin あるいは allokinesis といった状態)も重要である。このような状態の詳細な機序は明らかになっていないが、先述の一次感覚神経の表皮内伸展もこのような状態の一つである。また、ヒトで実験的に起こした痒みをアラキドン酸代謝物の一つであるプロスタグランジン E_2 が増強することも知られている^(43~45)。動物を用いた実験でも、ケラチノサイトにおいて一酸化窒素合成酵素によるL-アルギニンの代謝によって産生される一酸化窒素が、それ自身では痒み様動作をひき起こさないが、起痒因子誘発の痒み様動作を増強することが明らかとなった⁽³⁶⁾。このように、痒みの発生には、起痒因子によるものだけでなく、痒みの増強因子も重要な役割を担っている。したがって、痒みの増強因子による作用の一部が itchy skin あるいは allokinesis の機序の一つかもしれない。

*

痒みは、だれもが経験している不快な感覚である。皮膚疾患の主な症状の中に痒みがあり、掻破行動による皮膚炎の憎悪とともに不快感による精神的ストレスが原因で主病変の治療に障害をもたらす。これまで、マスト細胞から遊離されるヒスタミンが痒みの主要なメディエーターであるという考えから、鎮痒薬として様々な抗ヒス

タミン薬が開発および処方されてきたが、臨床上問題となるような重篤な慢性掻痒性皮膚疾患の痒みには抗ヒスタミン薬が無効である場合が多い。これまで述べてきたように、最近多くの起痒因子および痒みの増強因子が見いだされてきた。特に、マスト細胞のみならずケラチノサイトも重要な痒み関連因子の産生細胞であり、また表皮内神経伸展の誘導に関与する因子の産生も行なっている(図4)。痒みの発生は、単にマスト細胞-ヒスタミン系という単純な経路だけでなく、ケラチノサイトを含む皮膚内の様々な細胞やそこから産生される因子の相互作用によって複雑に絡み合ってひき起こされると考えられる(図4)。今後、多くの掻痒性皮膚疾患における痒みの克服には、起痒物質や痒みの増強因子だけでなく皮膚内細胞自身の制御も重要な課題である。

文献

- 1) C.-F. Wahlgren : *J. Dermatol.*, **26**, 770 (1999).
- 2) C.-F. Wahlgren : *Acta Derm. Venereol. Suppl.*, **165**, 1 (1991).
- 3) Y. Kuraishi, T. Nagasawa, K. Hayashi & M. Satoh : *Eur. J. Pharmacol.*, **275**, 229 (1995).
- 4) 安東嗣修 : 日薬理誌, **130**, 386 (2007).
- 5) M. J. Caterina, M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine & D. Julius : *Nature*, **389**, 816 (1997).
- 6) I. Tóth-Kása, G. Jancsó, A. Bognár, S. Husz & F. Obál Jr. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **6**, 163 (1986).
- 7) M. Schmelz, R. Schmidt, A. Bickel, H. O. Handwerker & H. E. Torebjörk : *J. Neurosci.*, **17**, 8003 (1997).
- 8) G. Jancsó, E. Király & A. Jancsó-Gábor : *Nature*, **270**, 741 (1977).
- 9) T. Nakano, T. Andoh, A. Sasaki, H. Nojima & Y. Kuraishi : *Acta Derm. Venereol.*, **88**, 449 (2008).
- 10) T. Nakano, T. Andoh, J. B. Lee & Y. Kuraishi : *Neuroreport*, **19**, 723 (2008).
- 11) W. B. Shelley & R. P. Arthur : *AMA Arch. Derm.*, **76**, 296 (1957).
- 12) D. A. Simone, M. Alreja & R. H. LaMotte : *Somatosens. Mot. Res.*, **8**, 271 (1991).
- 13) S. B. McMahon & M. Koltzenburg : *Trends Neurosci.*, **15**, 497 (1992).
- 14) H. Sugiura, M. Omoto, Y. Hirota, K. Danno & M. Uehara : *Arch. Dermatol. Res.*, **289**, 125 (1997).
- 15) D. Tobin, G. Nabarro, H. Baart de la Faille, W. A. van Vloten, S. C. van der Putte & H. J. Schuurman : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **90**, 613 (1992).
- 16) R. Urashima & M. Mihara : *Virchows Arch.*, **432**, 363 (1998).
- 17) N. Takano, T. Sakurai & M. Kurachi : *J. Pharmacol. Sci.*, **99**, 277 (2005).
- 18) X. Q. Tang, D. L. Tanelian & G. M. Smith : *J. Neurosci.*, **24**, 819 (2004).
- 19) M. Tominaga, H. Ogawa & K. Takamori : *Br. J. Dermatol.*, **158**, 842 (2008).
- 20) J. Yamaguchi, F. Nakamura, M. Aihara, N. Yamashita, H. Usui, T. Hida, K. Takei, Y. Nagashima, Z. Ikezawa & Y. Goshima : *J. Invest. Dermatol.*, in press (2008). (doi:

- 10.1038/jid.2008.150)
- 21) M. Tominaga, S. Ozawa, H. Ogawa & K. Takamori : *J. Dermatol. Sci.*, **46**, 199 (2007).
 - 22) Ö. Hägermark, T. Hökfelt & B. Pernow : *J. Invest. Dermatol.*, **71**, 233 (1978).
 - 23) T. E. Damsgaard, A. B. Olesen, F. B. Sorensen, K. Thstrup-Pedersen & P. O. Schiotz : *Arch. Dermatol. Res.*, **289**, 256 (1997).
 - 24) H. Matsuda *et al.* : *Int. Immunol.*, **9**, 461 (1997).
 - 25) L. B. Schwartz : *Ann. Allergy*, **58**, 226 (1987).
 - 26) S. R. Macfarlane, M. J. Seatter, T. Kanke, G. D. Hunter & R. Plevin : *Pharmacol. Rev.*, **53**, 245 (2001).
 - 27) H. Ui, T. Andoh, J. B. Lee, H. Nojima & Y. Kuraishi : *Eur. J. Pharmacol.*, **530**, 172 (2006).
 - 28) M. Steinhoff, U. Neisius, A. Ikoma, M. Fartasch, G. Heyer, P. S. Skov, T. A. Luger & M. Schmelz : *J. Neurosci.*, **23**, 6176 (2003).
 - 29) T. Andoh, T. Nagasawa, M. Satoh & Y. Kuraishi : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **286**, 1140 (1998).
 - 30) T. Andoh, Y. Yageta, H. Takeshima & Y. Kuraishi : *J. Invest. Dermatol.*, **123**, 196 (2004).
 - 31) T. Andoh & Y. Kuraishi : *Eur. J. Pharmacol.*, **353**, 93 (1998).
 - 32) T. Andoh, Y. Nishikawa, T. Yamaguchi-Miyamoto, H. Nojima, S. Narumiya & Y. Kuraishi : *J. Invest. Dermatol.*, **127**, 2042 (2007).
 - 33) T. Andoh & Y. Kuraishi : *Mol. Brain Res.*, **137**, 263 (2005).
 - 34) T. Andoh, T. Nagasawa & Y. Kuraishi : *Mol. Brain Res.*, **35**, 329 (1996).
 - 35) H. Koizumi, C. Yasui, T. Fukaya, T. Ueda & A. Ohkawara : *Exp. Dermatol.*, **3**, 40 (1994).
 - 36) T. Andoh & Y. Kuraishi : *Br. J. Pharmacol.*, **38**, 202 (2003).
 - 37) T. Andoh, N. Katsube, M. Maruyama & Y. Kuraishi : *J. Invest. Dermatol.*, **117**, 1621 (2001).
 - 38) K. Stefansson, M. Brattsand, D. Roosterman, C. Kempkes, G. Bocheva, M. Steinhoff & T. Egelrud : *J. Invest. Dermatol.*, **128**, 18 (2008).
 - 39) Y. Dai, T. Moriyama, T. Higashi, K. Togashi, K. Kobayashi, H. Yamanaka, M. Tominaga & K. Noguchi : *J. Neurosci.*, **24**, 4293 (2004).
 - 40) M. Hosogi, M. Schmelz, Y. Miyachi & A. Ikoma : *Pain*, **126**, 16 (2006).
 - 41) T. Andoh & Y. Kuraishi : *FASEB J.*, **18**, 182 (2004).
 - 42) T. Andoh & Y. Kuraishi : *Neuroreport*, **15**, 2029 (2004).
 - 43) B. Fjellner & Ö. Hägermark : *Acta Derm. Venereol.*, **59**, 505 (1979).
 - 44) Ö. Hägermark & K. Strandberg : *Acta Derm. Venereol.*, **57**, 37 (1977).
 - 45) Ö. Hägermark, K. Strandberg & M. Hamberg : *J. Invest. Dermatol.*, **69**, 527 (1977).