

## 座談会

# 透析そう痒症

## ～ナルフラフィン塩酸塩への期待と展望～

司会

昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門 教授

秋澤 忠男

討論者

埼玉医科大学 腎臓内科 教授

鈴木 洋通

新潟大学医歯学系 腎膠原病内科（第二内科） 教授

成田 一衛

防衛医科大学校 腎臓内科 准教授

熊谷 裕生

関西看護医療大学 学長

江川 隆子

(2010.12.6 八重洲富士屋ホテルにて)

### ■イントロダクション

秋澤（司会） 本日は「透析そう痒症～ナルフラフィン塩酸塩（レミッチ®）への期待と展望～」をテーマに、先生方から色々とお話を伺いたと思います。

日本の透析患者数は2009年末現在29.1万人と、30万人が目前に迫ってきました。このうち長期に透析を受けている患者は、20年以上の方が約2万人、10年以上の方で約7万人と、年々増えてきています。

こうした長期透析患者は多くの合併症を有していることが知られていますが、その中でもなかなか対策が進まない合併症にそう痒症があげられます。またそう痒症が、ただ単に痒いということではなくて、実は患者の生命予後に大きな影響を与えているということも分かってきました。本日の

座談会では、はじめに、透析そう痒症の現状と臨床的な課題、従来のそう痒症に対する治療効果等、原因を踏まえてお話いただきたいと思います。

次に、2009年1月に承認された、新しい薬剤である「ナルフラフィン塩酸塩」に関して、開発の経緯や使用経験を含め、先生方の期待と展望をお話いただきたいと思います。

### ■QOLに多大な影響を与える透析そう痒症

秋澤 それでは最初に、透析患者におけるそう痒症の現状と課題について、大規模調査をなさった成田先生から疫学データをご紹介下さい。

成田 われわれは2000年に新潟県内の慢性期透析患者2,550名を対象として、かゆみが患者の生活にどのような影響を与えるか、かゆみの実態の断面調査を行いました。さらにその調査から2年



秋澤 忠男 先生

後に生命予後調査を実施しています。

2006年にKidney International誌で報告した通り、1,773名の患者のうち、Visual Analogue Scale(以下、VAS)でかゆみがない481名を除くと、70%以上の患者がなにかしらのかゆみに悩まされている実態が明らかになりました。またその中でも、VAS70mm以上のシビアなかゆみを日常的に訴えている患者が453名確認されています。つまり約30%もの患者がシビアなかゆみを有しているという結果でした(図1)。

また、かゆみの程度と不眠の関係について解析しました。VASを基準にかゆみの程度を3群に分け解析を行っています[70mm以上:重度、40mm以上69mm以下:中等度、40mm未満:軽度]。

その結果、かゆみと不眠はきれいに相関し、特に70mm以上のシビアなかゆみを有する群は不眠の程度がより強いということが分かりました(図2)。

### ■生命予後に関連する透析患者のかゆみ

成田 さらにかゆみの程度と生命予後への影響について解析しました。2年後の生存率に関して、かゆみがシビアな70mm以上の群では、他の群に比べ生命予後が悪くなっていることが明らかになりました(図3)。

なお生命予後に影響し得る他の因子(糖尿病の合併、年齢、 $\beta$ 2-MG34.1mg/L以上、アルブミン3.7g/dL以下)で補正しても、70mm以上の強いかゆみが、生命予後に対する独立したリスク因子(ハザード比1.595)であることも確認しています。

まとめますと、かゆみという症状は透析患者を悩ましQOLを低下させる重大な合併症の一つであり、高い頻度で発現しています。特にシビアなかゆみを感じている人はQOLの低下だけでなく、生命予後が悪くなるという結果でした。

腎機能が低下してくる保存期の腎不全患者においても15～49%の方がかゆみを感じているとい

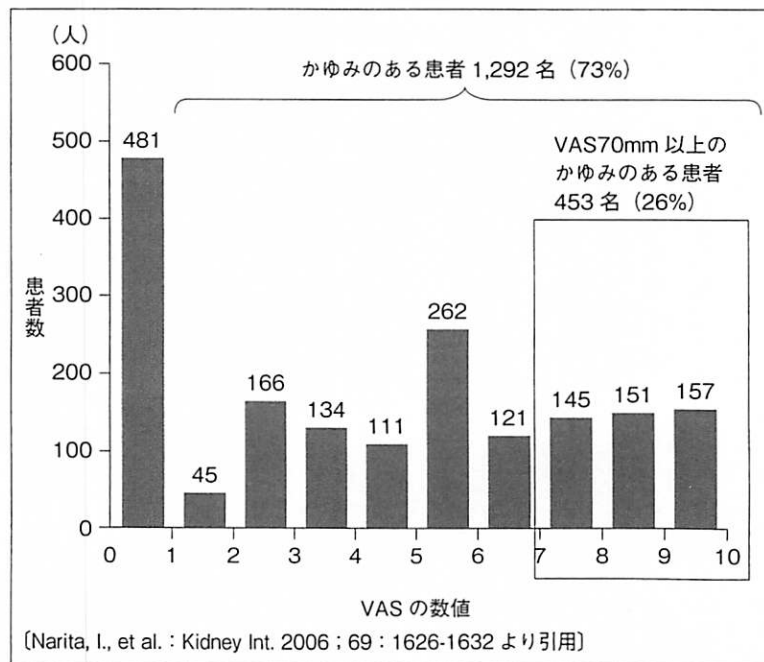


図1 透析患者(1,773名)のかゆみの程度

う報告もあります。また皮膚科的な立場からみても、かゆみを起こす全身性疾患の中で、最も知られている疾患は腎不全、腎機能障害という報告もごございます。このような観点からも、かゆみの研究と対策は今後も重要になってくると考えています。

秋澤 ありがとうございます。新潟県の調査では70%以上の透析患者がかゆみを合併し、約30%が重度な患者であったということ、またかゆみが不眠と大きく関わっており、かゆみが強い患者では生命予後も約1.6倍悪くなっているということです。

続いて、国際的な調査であります Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (以下、DOPPS) のデータでは鈴木先生いかがでしょうか。

鈴木 本データはDOPPSの報告で、かゆみに悩まされている透析患者の割合を示したグラフです(図4)。

秋澤 この報告でも約70%の患者がかゆみについての訴えがあるという結果ですね。

鈴木 そうです。その中で、中等度以上のかゆみを有する患者割合は45%(DOPPS I)、42%(DOPPS II)に確認されました。

秋澤 DOPPSでもかゆみと生命予後は関連があ



鈴木 洋通 先生

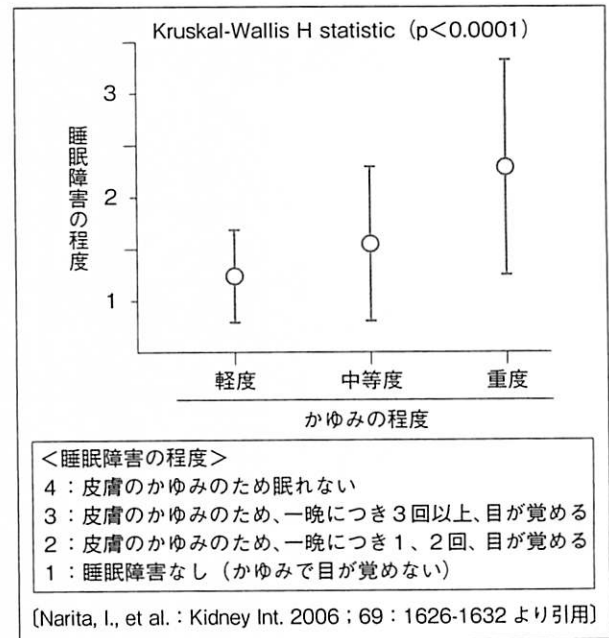


図2 睡眠障害とかゆみの関係

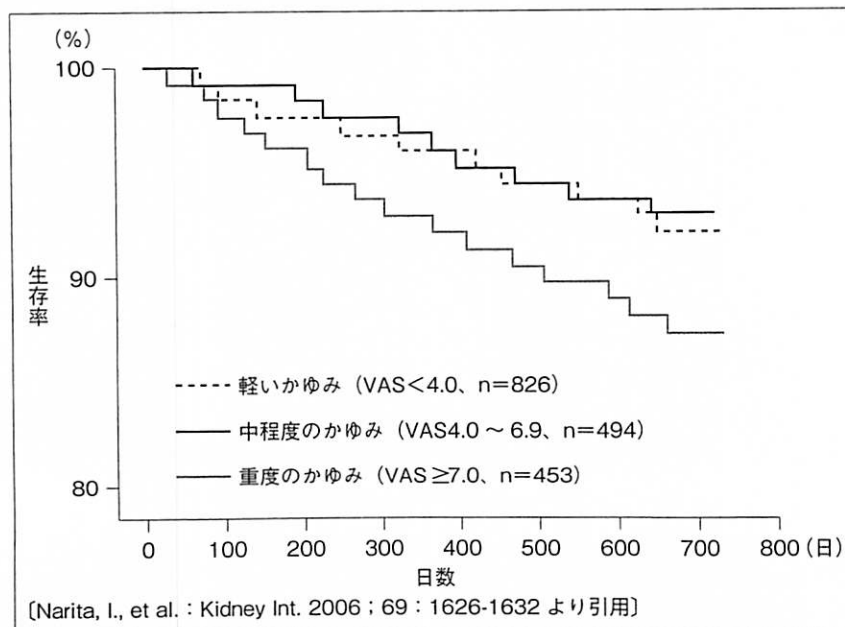


図3 透析患者のかゆみと生存率



成田 一衛 先生

ることが示されています。日本のみならず透析患者のかゆみは、睡眠あるいは患者の生命予後とも密接に関連し発生頻度が高く、治療が求められる合併症であると言えますね。

### ■透析患者におけるそう痒症の実態

秋澤 熊谷先生、透析患者の合併症にはその他色々ございますが、かゆみはどのくらいの位置付けと考えていらっしゃいますか。

熊谷 私は透析患者の合併症としてのかゆみを重要視しています。先ほどお話にもありましたように、国内外のデータにおいて、約40%の患者が中等度以上のシビアなかゆみを有していることが確認されています。私ども医師が日頃感じている以上に透析患者はかゆみに悩まされているだろうと感じています。一方で、直接患者に接する機会が多い看護師や臨床工学技士の方々は医師が思っている以上にかゆみに悩んでいる患者が多いことを実感しているのではないかと思います。

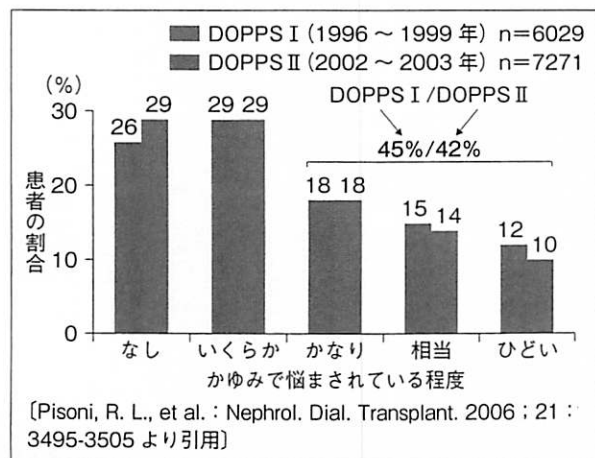


図4 かゆみに悩まされている患者の割合

秋澤 私たちはかゆみを感じた時、単に「痒い」と表現致しますが、江川先生、実際のところ患者は何とおっしゃるのでしょうか。他の表現で症状を訴えることもあるのでしょうか。

江川 かゆみの訴えはさまざまです。感じる部位、強さ、頻度、持続時間や生活への影響などにより異なりますし、感覚として表面的なかゆみとして感じる場合や中から湧いてくるかゆみと表現される場合がみられます。

また、睡眠障害やイライラ感など、原因はかゆみであっても、訴えとしては、眠れないとかイライラするとか、直接かゆみとは結びつかない言葉に表現されることも多いかと思えます。

秋澤 私も患者から「痒いというのはただ痒いだけではない。かゆみの種類は7つも8つもあり、温まると出てくるかゆみや、寝ているときに出てくるかゆみ、透析中のかゆみなど様々な様態があって、ひと言でかゆみを表現することは難しい」と伺ったことがあります。

かゆみは1日の中でも色々なタイミングで発現しており、多面的な症状を呈しているのだと思います。かゆみの現状について先生方、何か付け加えることはございますか。

熊谷 成田先生や鈴木先生に教えていただきたいのですが、どうしてかゆみと生存率が関連してくるのでしょうか。やはり透析量不足もベースにあるのでしょうか。

成田 それもあると思います。

秋澤 成田先生の報告では、Kt/V (透析量) で補正なさっているのですよね。

成田 他の生命予後に影響を与える可能性のある因子で補正しても、かゆみは独立した因子でした。カルシウム、リンや副甲状腺ホルモン (以下、int PTH) がかゆみに直接影響していると考えられますので、このような因子のコントロール不良が生命予後に影響している可能性も考えられます。

秋澤 睡眠の質も関連しているかもしれないですね。

鈴木 透析患者の合併症は様々な要素をトータルで考える必要があると思います。またそれぞれの

因子の寄与率も大きいもの小さいもの様々だと思います。

例えば、副甲状腺を摘出するとかゆみが減じるとか、腎臓移植をするとかゆみはほとんど無くなるとか、リンを補正すると状態が良くなるといった報告もあります。

また現在そう痒症の原因物質として考えられている分子はサブスタンスPに代表されるような中分子なので、Kt/Vに代表される透析効率という一つの要素だけで本当に評価できるかという課題も残されていると思います。

その他、PMMA膜でのサイトカイン吸着等、透析膜も複合的に関与してくると思います。結果として患者は「かゆみ」という言葉で訴えていると考えて良いのではと思っております。

秋澤 ありがとうございます。かゆみは症状も原因も多彩であり、それぞれの因子が複雑に影響し合っているのですね。

### 多様な原因から形成される透析そう痒症

秋澤 透析患者のかゆみの原因について、先生方から色々お話をいただきました。鈴木先生少し整理いただけますでしょうか。

鈴木 透析患者のかゆみの原因として、皮膚の乾燥をはじめ、尿毒性物質の蓄積、カルシウムやリンの高値、二次性副甲状腺機能亢進症、透析膜による補体活性化やヘパリンの影響、ヒスタミンやサブスタンスPなどのケミカルメディエーター、免疫系の異常、内因性オピオイドの関与など考えられています(表1)。

表1 透析そう痒症の原因

皮膚の乾燥(乾燥肌)
尿毒症性物質の蓄積
血清Ca・P濃度(CA・P積)の高値
二次性副甲状腺機能亢進症
透析膜による補体活性化やヘパリンの影響
アミン類(ヒスタミン、セロトニン)、神経ペプチド(サブスタンスP)などのかゆみのメディエーターの関与
免疫系(リンパ球)の異常
内因性オピオイドの異常



熊谷 裕生 先生

様々な因子が複雑に関与していて、なかなか特定の因子を決めにくいと私は考えています。

秋澤 原因が多様のため、どれか一つに原因を決められるものではないということですね。先生方、かゆみの原因について何か付け加えることはございますか。

成田 原因は鈴木先生がおっしゃったように多様だと思えます。いったんかゆみが始まると、引っ掻いて皮膚を搔破することがまた別のかゆみを引き起こすという、かゆみの悪循環があると思っています。

熊谷 成田先生が最初にお出しになった新潟の調査では、カルシウムが高すぎるのも良くないもありましたが、数値は基準値内だったのでしょうか。

成田 先程の実態調査では、カルシウムが9.5mg/dL以上、リンが6.6mg/dL以上、intPTHが400pg/mL以上、BUNが81.3mg/dL以上と高値な患者で、中等度以上のそう痒を有する患者が多いという結果でした。

### 原因に応じたかゆみ治療の実際

秋澤 それでは実際に、透析患者のかゆみの管理として従来はどのような治療がされてきたか、臨床医の立場から熊谷先生ご紹介いただけますでしょうか。

熊谷 まず、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の使用があげられると思います。しかし、思ったほどの効果が得られないことが多いように感じます。透析患者のかゆみには、ヒスタミンに特有な反応である、Lewisのトリプルレスポンス(発赤、紅暈、膨疹)を伴わないことが多いことから、



江川 隆子 先生

抗ヒスタミン薬などが効きにくいかゆみだとも言われています。

かゆみが激しく眠れない場合などは、睡眠薬や鎮静剤などが対処療法として使用されてきました。皮膚の乾燥がみられる場合は保湿剤などが塗布されます。

かゆみの原因として、透析量不足の可能性もありますし、カルシウム、リン、intact PTHの高値などの影響もあると思います。シナカルセトで二次性副甲状腺機能亢進症の治療をすることでかゆみがおさまることもあります。

原因に合わせ様々な治療が行われる一方で、既存治療では奏効しないことも多く、このことは、かゆみ治療の難しさを反映しています。

秋澤 鈴木先生、透析療法の工夫としてはいかがでしょうか。

鈴木 一つはカルシウム液の濃度を低くすること、Kt/Vを良くすることが工夫にあげられると思います。それからもう一つ、PMMA膜を使うことも最近かゆみに効果があると言われております。

成田 長時間透析を行うとかゆみが改善するというデータもあります。

鈴木 そうですね。透析療法での試みもあると思います。ただどれも決定因子となりえないのは、先程申し上げたように複合的な原因が組み合わさってかゆみが発生しているからではないかと私は考えております。

#### ■かゆみケアの実際—看護に活かす皮膚の視点—

秋澤 かゆみに関しては皮膚症状として、看護師

を中心に皮膚を観察したり、スキンケアや、塗り薬について色々と工夫されたりしていると思います。江川先生いかがでしょうか。

江川 かゆみは、主観的な人の感覚ですが、専門家として、より客観的な表現ができればと思います。皮膚の観察はそのひとつですが、皮膚の乾燥、湿疹、掻破痕などを一貫した観察手法が用いられれば、皮膚のケアや治療の効果の判定（評価）に結びつけることができます。

かゆみの中でも、乾燥に対するスキンケアは、看護師が直接的にかかわれるかゆみの対策のひとつです。過去5年間でも、看護師が透析患者のかゆみで雑誌に論文（発表は含まない）投稿しているものが100件以上ありました。そして、そのほとんどがかゆみに対する皮膚の保湿ケアをとりあげており、蓬ローション、どくだみローション、セサミオイル、りんご酢などの効果を検証するものでした。しかしながら、研究のなかでも症例数やかゆみの評価が十分でないことなどが結果を一般化することが難しいと述べていました。このことから、観察手法（客観・主観）の確立と一貫した使用が重要であると実感しています。

もちろん、看護師の役割は、かゆみに対する精神的なケアや、特に生活指導を含めたスキンケアが重要であると考えます。

2010年11月に開催された日本腎不全看護学会学術集会・総会における透析そう痒症をテーマとしたセミナーの参加者からの意見として、「今後、かゆみケアに取り組みたい」「塗布指導を実践したい」などの声がよせられ、かゆみケアへの関心の高さを感じる一方、看護の立場からのかゆみケアがまだ十分でないことが浮き彫りになってきました。

施設毎の取り組みも様々で、外用薬を渡すだけの施設もあれば、VASを使ってしっかりと患者の状態を確認してケアをすすめている施設もありました。施設によっては、色々な治療が効かないという繰り返しの中で、ケアを諦めてしまっていることもあるのかもしれませんが。

秋澤 看護師の方々もかゆみ治療が大事だと気が付いていても、有効な治療法がないので諦めてし

表2 オピオイド受容体のサブタイプとその薬理作用

タイプ	$\mu$ (ミュー)	$\kappa$ (カッパ)	$\delta$ (デルタ)
内因性リガンド (アゴニスト)	$\beta$ -エンドルフィン	ダイノルフィン	Leu-エンケファリン
作動薬 (アゴニスト)	モルヒネ フェンタニフ ブプレノルフィン	ナルフラフィン U50448H	DPDPE デルトルフィン
拮抗薬 (アンタゴニスト)	ナロキソン ナルトレキソン	nor-BNI	NTI
主な薬理作用	鎮痛、鎮静、依存性 呼吸抑制、胃腸管運動抑制 かゆみ誘発	鎮痛、鎮静 利尿、依存性なし かゆみ抑制	鎮痛 呼吸抑制

熊谷裕生ほか：日本透析医会雑誌 2009；24：387-395.

まっていたということでしょうか。

江川 患者だけでなく、看護師もかゆみのケアを諦めたり、またケアの方法が正確でない状態で、マンネリ化になっている恐れを皆さん（セミナー参加者）の意見から伝わってきました。

その結果、薬の効果を確実に評価しないままに、次から次に変更してしまうということが起こっていると思います。

秋澤 ありがとうございます。先生方、従来の治療法について付け加えることはありますか。

熊谷 カプサイシンが効果があったという報告もありました。カプサイシンによりかゆみのメディエーターであるサブスタンスPを抑えることがわかっています。

秋澤 サウナ療法も一時行われていました。鈴木先生、何か付け加えることはありますか。  
鈴木 私は細菌が入りにくいと言われている日本手ぬぐいを使った乾布摩擦を、着衣を少なくして日に当たりながら行う方法を薦めておりました。皮膚に紫外線があたるとC線維が伸びないとの話を伺ったこともあるので理にかなっていたと思います。また、擦るという行為は、内因性のステロイドホルモンを出すという報告もありました。つまり日光浴をしながら乾布摩擦をすることは、C線維の伸長を止めて、内因性のステロイドが出ることにつながり、触診でも患者の皮膚がつるつるしてきたことが確認できました。また日本ではあまり行われていない療法ですが、鍼灸がかゆみに対する効果があったとの海外報告もありました。

成田 紫外線照射療法もありますね。

秋澤 このような様々な治療法を考えざるを得ないほど、透析患者のかゆみには有効な治療法がなかったということですね。

## 既存治療抵抗性の透析そう痒症への新たなアプローチ

秋澤 新しい作用機序を持つ治療薬として選択的 $\kappa$ 受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩（レミッチ<sup>®</sup>）が2009年3月に発売されました。熊谷先生、この治療薬はどのような経緯で開発されたのでしょうか。

熊谷 かゆみの原因として私どもが目し、世界でも注目されているのが内因性オピオイドの関与です（表2）。

$\mu$ 受容体作動薬の代表であるモルヒネの鎮痛作用は有用ですが、かゆみを誘発する作用もあることからかゆみ発症機序として内因性オピオイドの関与が注目され始めました。

私どもは、「中枢神経系において、 $\kappa$ オピオイド系が $\mu$ オピオイド系の作用を抑制する」というニューロサイエンス領域の成績に注目し、内因性オピオイドとその受容体の研究に着手しました。

血液透析患者における血中の内因性オピオイドペプチド濃度を測定したところ、非常に興味深いことに、かゆみの強さに応じて $\mu$ アゴニストの血中濃度が高くなっていることが確認されました。また内因性 $\kappa$ アゴニストの血中濃度で内因性 $\mu$ アゴニスト濃度を割ったところ、かゆみが強い人ほど

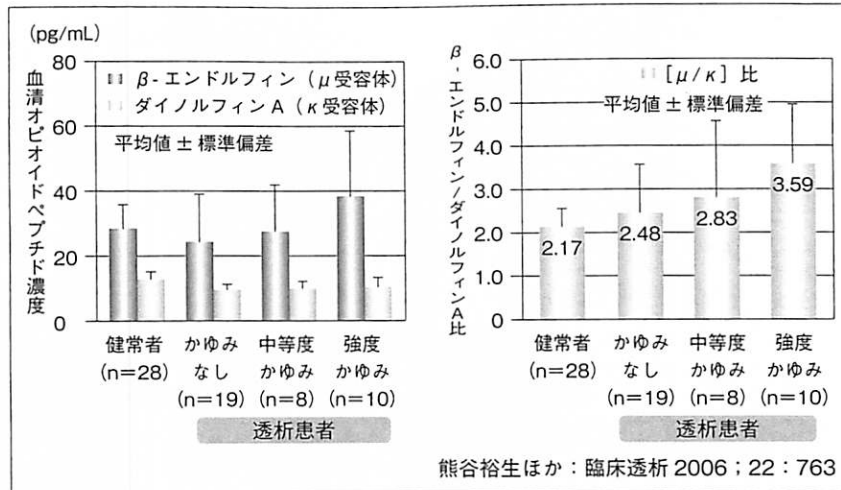


図5 血液透析患者と健常者における血清オピオイドペプチド濃度

κアゴニストに対するμアゴニストの比率が強いことが確認されました(図5)。

そこでκオピオイド系とμオピオイド系の比率のバランス異常がかゆみの原因の一つではないかと考え、内因性のμオピオイド系がかゆみを誘発してκオピオイド系はかゆみを抑制するのではないかと考えました。

### かゆみを抑制する選択的κ受容体作動薬の誕生

熊谷 κ受容体に特異的に結合する作動薬は、世界中で「μアゴニストであるモルヒネから、依存性を分離する鎮痛薬としての開発競争」があったそうですが、成功しませんでした。

その時、東レ株式会社にいた長瀬先生(現:北里大学薬学部 教授)や富樫先生たちが独自の選択的κ受容体作動薬として、世界で初めて作り出したのがナルフラフィン塩酸塩です。マウスで効果を確認したところ、ナルフラフィン塩酸塩には非常に高い止痒効果が認められ、そう痒に対する臨床開発を始めました。

### ナルフラフィン塩酸塩が透析患者の既存治療抵抗性のかゆみを改善

熊谷 そこで、私どもは、ナルフラフィン塩酸塩の有効性を確認するため、既存治療で効果不十分なかゆみを有する血液透析患者337人を対象とし

て、プラセボを対照とした前向き二重盲検比較試験を実施しました。

ナルフラフィン塩酸塩2.5μgおよび5μg、プラセボの3群にランダムに割り付け、1日1回14日間経口投与したところ、ナルフラフィン塩酸塩投与群は、プラセボよりも統計学的に有意にVASを減少させました。なお、ナルフラフィン塩酸塩の投与終了後には、VAS値の上昇が確認されました(図6)。

興味深いことに、プラセボでもVASの減少が得られていますので、先程江川先生がおっしゃったように、“冷やす”“保湿する”というかゆみケアは、プラセボ以上に有効だと考えます。そのような看護ケアはぜひ続けていただきたいと思います。このように、科学的にも効果が確認されたことで、今回の検証的試験の結果はNephrology Dialysis Transplantation誌に掲載されております。

### 長期投与においても有効性と安全性を確認

熊谷 また、1年間の長期投与オープンラベル試験でも非常に効いています(図7)。ナルフラフィン塩酸塩を投与して52週でもまだ平均VASの減少は下げ止まっていませんので、投与を継続するともう少し下がるかもしれません。中枢に作用する薬なので、3ヵ月や半年経ったら効かなくなるのではないかと懸念もありましたが、そのよ



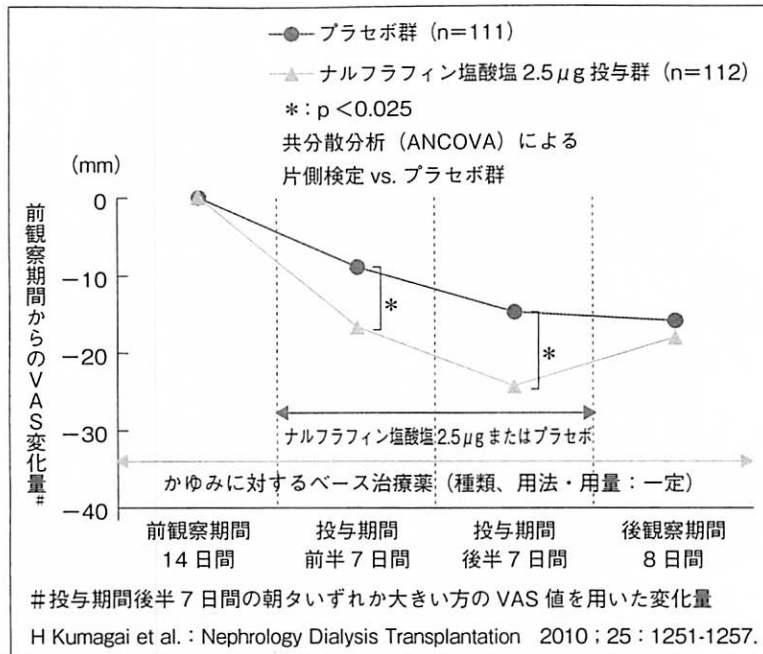


図6 ナルフラフィン塩酸塩の有効性 (VASの推移、検証的試験: プラセボ対照二重盲検比較試験)

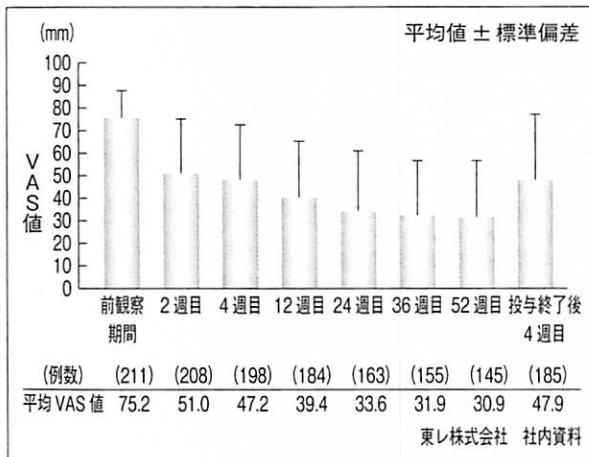


図7 ナルフラフィン塩酸塩の有効性 (VASの推移、長期投与試験: オープンラベル試験)

うなこともなく長く効果が持続しています。また、52週の投与でも投与を止めるとかゆみが戻ってくることも確認されました。

さらに重要な点ですが、依存性に関して世界的な権威である柳田知司先生 (東京慈恵会医科大学客員教授) を中心とする依存性評価小委員会において厳密に検証した結果、精神依存および身体依存ともに認められた症例は211例中1例もなく、依存性がないことが確認されました。

以上のように、いくつもの臨床試験を経て、承認を得ることができ、2009年3月にレミッチ®

として発売されることとなりました。

### ■ナルフラフィン塩酸塩治療の実際

秋澤 発売後の使用経験はいかがですか。

熊谷 ナルフラフィン塩酸塩発売以来、私が治療に携わっている血液透析患者109名のうち16名に投与し、15名に効果が認められました。そのうちの1例では、かゆみで夜中起きるので飲水でまぎらわしていたが、ナルフラフィン塩酸塩を始めてからかゆみで夜中起きることがなくなったため、飲水が減り、体重増加が4kgから2kgに減った、という副次的な効果が得られた患者も経験しました。

副作用は、1名が食思不振で中止し、3名で「寝付きづらい感じ」、1名で「眠くなる感じ」、1名で「不眠かつ眠くなる感じ」がありました。寝付きづらい患者には、透析のない日は朝、透析日は透析が終わった後に、服薬いただくことも行っています。内服時刻を変えることで、投与が継続できる方も多いと聞いています。

2010年の日本透析医学会学術集会・総会でも、多くの施設からナルフラフィン塩酸塩に関する発表がありました。ナルフラフィン塩酸塩のかゆみ

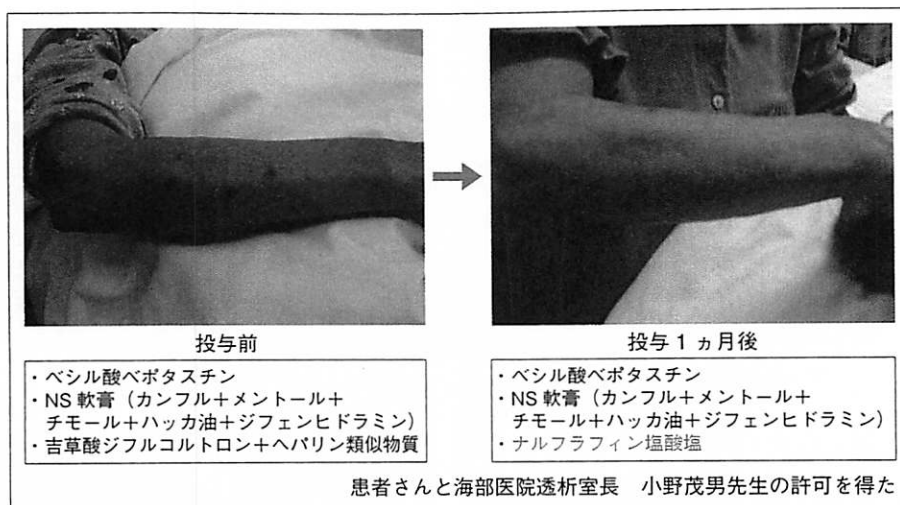


図8 皮膚症状(右前腕)の改善

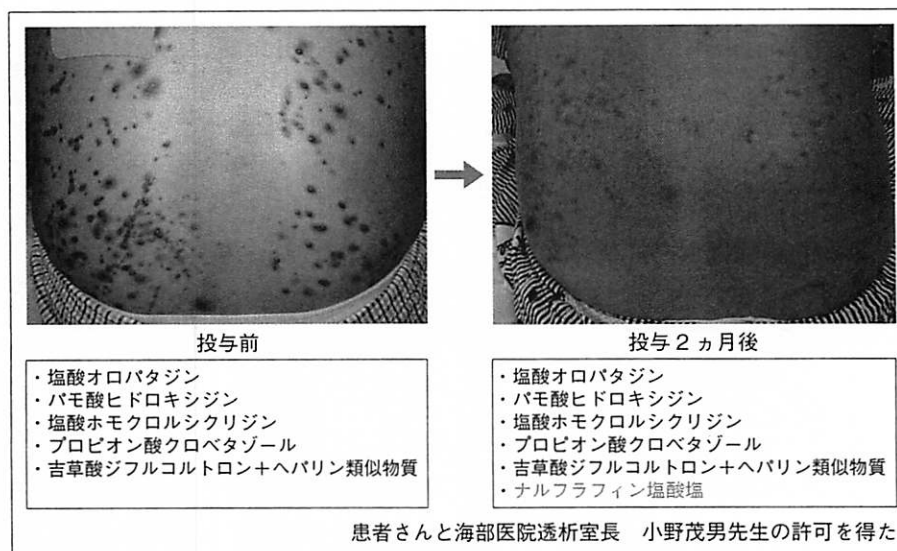


図9 皮膚症状(背部)の改善

改善効果に関し、60～80%くらいの患者に効いていると報告されています。大町土谷クリニックからは、VASによる評価で、約80%の患者がナルフラフィン塩酸塩の効果に満足しているという報告があり、また小笠原クリニック札幌病院からはかゆみが取れた結果、精神的な落ち着きが得られたというQOL改善の発表がありました。また高松市にある海部医院の臨床工学技士の小野先生からは痒疹などの皮膚所見が改善した症例も報告されています(図8、9)。

このように、今のところ約1万8,000人の患者が服用していると想定しており、全国でもナルフラフィン塩酸塩を処方されている方が増えてくると考えております。70～90%くらいの患者さん

でかゆみをおさえていると聞いています。

## 「ナルフラフィン塩酸塩への期待と展望

秋澤 熊谷先生から創薬のエピソード、臨床開発、そして発売後のデータについてお話しいただきました。先生方、実際にこの薬が使えるようになってどのような印象を持っていらっしゃいますでしょうか。

鈴木 私自身の経験ですと、まったく効果が確認できない方もいましたが、7割くらいの患者に効いているという印象を持っています。

興味深いのは、服薬の結果、かゆみが取れて飲むのを止めた患者で、またかゆみが再発し、再度

服薬を開始したらまたかゆみが取れたという方もいました。効く患者には服薬を続けてもらうことが重要かもしれません。また、尿毒症患者の中樞での細胞情報伝達の変化について、メカニズムを脳科学的に解明すると面白いと思います。

秋澤 効かない方には具体的にどのような対応をされてますでしょうか。例えば増量するののも一つの方法かもしれませんね。

成田 かゆみには他の機序もあると思いますので、心理学的なアプローチも良い方法と思います。

江川 看護師の立場から見ると、かゆみ治療が奏功しない患者はもうできることはないのではと怖がっているように思います。その一方でこれが治療効果のある最後の薬だと思うとよく効くという心理的な効果もあるみたいです。ナルフラフィン塩酸塩のようなそう痒症治療薬とあわせて、スキンケアなどの看護指導を行うことも重要です。

熊谷 ウレパールやワセリンといった保湿剤や塗り薬との併用はぜひ続けていただきたいと思います。

秋澤 効果が確認できない患者には他の原因を考え、他のかゆみの機序を検討していかなければいけないということですね。

また最も多く発現する副作用の「不眠」については、夜寝る前ではなくて、朝飲む、あるいは透析後に飲むことで、結構対処できるのですね。

熊谷 はい。私の患者も乗り切ることができていますし、他の先生方からもそう伺っています。

秋澤 これはぜひ試みるべき対処法ということですね。またその他かゆみが減った、あるいは皮膚の症状がよくなったということで、患者のQOLが向上したという話が出てきましたが、ナルフラフィン塩酸塩の処方前に既存のかゆみに対して使用していた薬は、減量できたということによろしいでしょうか。

熊谷 私はそう思います。成田先生はいかがでしょう。

成田 やはりあれだけ掻破行為が減って、皮膚の炎症そのものがよくなりますので、既存薬等のケアによるコストは減るのではないかと期待されます。これは今後長期的に見ていく必要があると思っています。

秋澤 抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬ですか、睡眠薬もだいたい出番が減ってきたということになるのかもしれませんが。

ナルフラフィン塩酸塩が使われるようになって、約1年9ヵ月経ち、かゆみが軽減したという喜びの声がよせられています。この薬のこれからについて、そう痒症治療に対する第一選択薬になるとか、この薬が生命予後を改善するといった期待が皆様にもおありだと思います。そんなお話を皆様からいただいてこの座談会を終了したいと思います。まず成田先生からお願いします。

成田 シビアなかゆみが生命予後を悪くするという事実を報告した者として、ナルフラフィン塩酸塩でかゆみを治したときに、生命予後が本当に改善

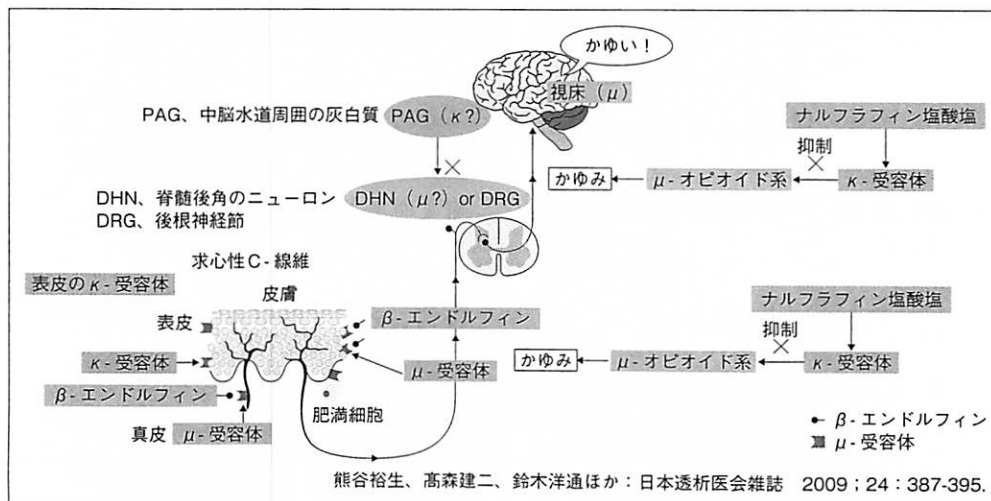
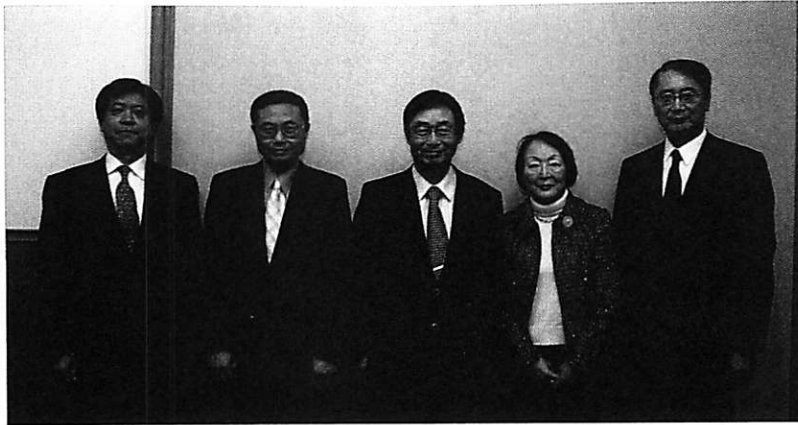


図10 かゆみの伝達経路とナルフラフィン塩酸塩の作用機序



するのか非常に興味があります。今後明らかになることを期待します。もう一つは、ナルフラフィン塩酸塩のおかげで内因性オピオイドというかゆみの共通経路が明らかになった面もあり、透析患者以外の皮膚のかゆみにも、この薬は効果があるのではないかと期待されます。是非そういう面での開発も進めていただきたいと思います。

**熊谷** 自分の患者や、全国の医師や日本透析医学会の先生方に伺ってみると、かゆみが治まったので眠れるようになった、という声を聞いています。それは非常に患者に対して福音といいますか、開発に携わった者としてお役に立てたなと思っております。それから成田先生がおっしゃったように、使う薬が減れば、薬剤費を減らすことにもつながるのではないかと思います。

それからも一つ、ナルフラフィン塩酸塩は、 $\kappa$ 受容体を活性化することでかゆみを抑制しますが、皮膚にも $\kappa$ 受容体が存在することがわかってきましたので、ナルフラフィン塩酸塩が中枢神経だけでなく末梢でもかゆみを抑制していると考えています（図10）。今後の研究が期待されます。

**江川** 生命予後改善の可能性についてお聞きしたので、この薬について、看護師もしっかりと理解した上で積極的に患者に紹介する必要があると思えました。また、今までやってきた保湿と皮膚等のケアについては看護師がきちん行うことで患者のかゆみに確実に対処していくことが重要であると考えます。

**鈴木** 米国で週6回2時間の透析と、週3回4時間の透析を比較したトライアルがあり、わずか

1年間で生命予後に差が出ました。（The New England Journal of Medicine 誌より）この試験では、左心室肥大の改善とQOLの改善効果も検討しており、QOLの改善と生命予後が密接に関係していることが確認されています。

先程成田先生からもお話ありましたが、高血圧や高脂血症の患者のQOL改善は生命予後改善に直接結びついた報告は非常に少ないといわれている中、透析患者のQOL改善は生命予後の改善に直接結びつく可能性が高いと考えられます。

ナルフラフィン塩酸塩のQOLを改善する効果が明らかになれば、透析患者の生命予後の改善に寄与する可能性が高くなると考えております。今後の展開に期待したいと思います。

**秋澤** ありがとうございます。

私が透析医療に携わり始めた頃の患者に、透析室に洋服ブラシを持ちこんで、透析中に一所懸命皮膚を掻いていた方がおりました。それだけ痒かったのだと思うのですが、皮膚がぼろぼろになってしまい、最終的にはこの患者は感染症で亡くなってしまいました。患者の苦しみを救うという意味でも、新しい薬のこれからの期待されると考えております。

また、ナルフラフィン塩酸塩は透析患者のかゆみだけでなく、ほかの疾患のかゆみについても現在開発治験が進んでいると聞いております。日本発のこの薬が、世界のそう痒症の患者に役立つ日がくることをお祈りいたしまして、座談会を終了したいと思います。本日はどうもありがとうございました。

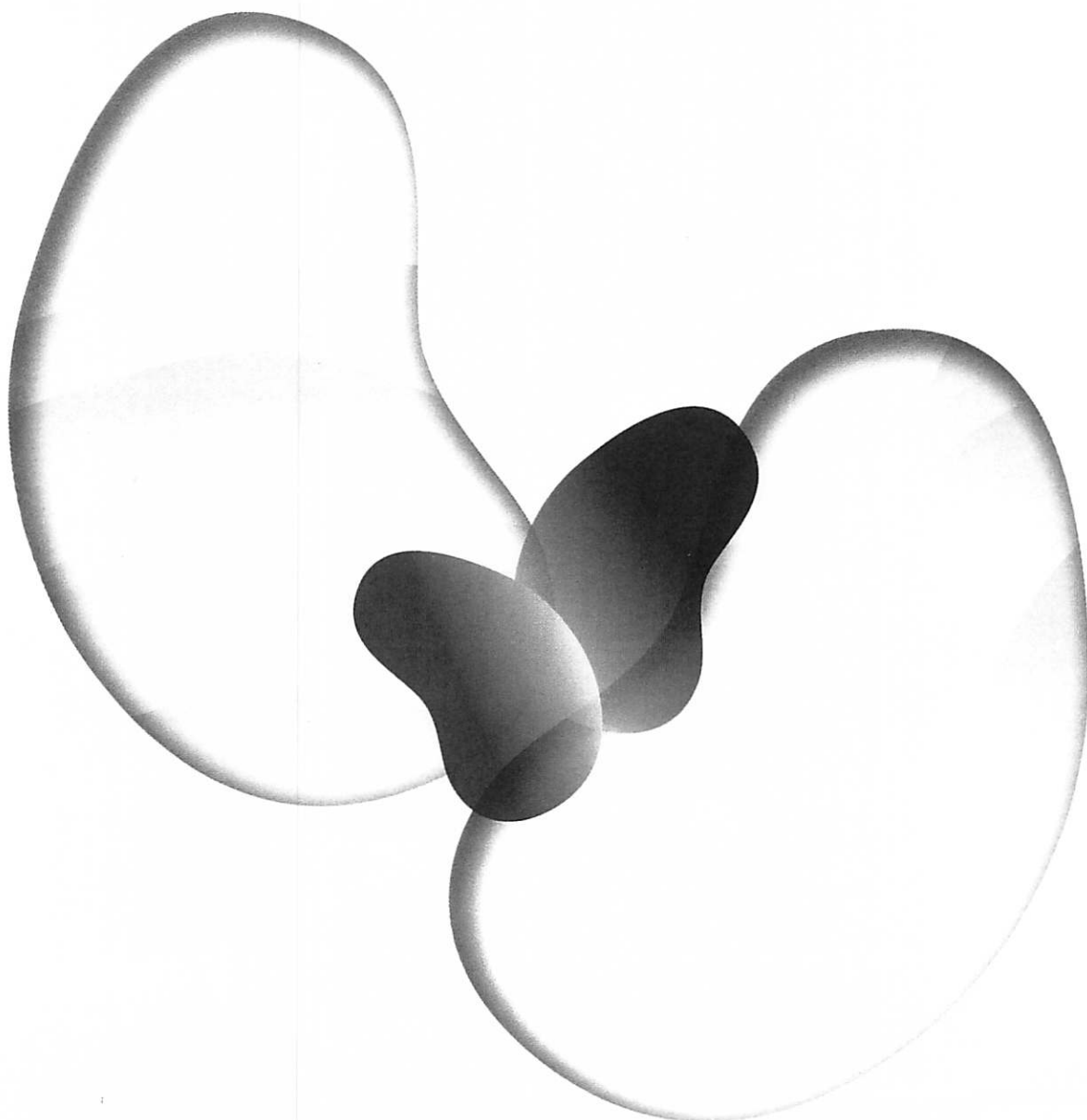
# 透析療法ネクスト

# XII

編集 秋葉 隆 (東京女子医科大学教授)

秋澤忠男 (昭和大学医学部教授)

## 透析そう痒症の最前線



医学図書出版株式会社