

XI 維持透析患者にみられる病態

透析皮膚そう痒症

Uremic pruritus

Key words : 透析そう痒症, 透析効率, カルシウム・リン代謝,
κ受容体作動薬, 皮膚乾燥症

飯野則昭
成田一衛

XI

維持透析患者にみられる病態

1. 概念・疫学・病因

保存期腎不全患者では15-49%に、血液透析および腹膜透析患者では50-90%に皮膚そう痒症を認める^{1,2)}。皮膚そう痒症の頻度や程度は、血液透析と腹膜透析の間では差はみられない。透析皮膚そう痒症の原因は、いまだ特定されていないが、二次性副甲状腺機能亢進症、汗腺の萎縮による皮膚乾燥、皮膚へのカルシウム・リン沈着を伴う高リン血症、カルシウム・リン積の増加、透析効率不良、β₂-ミクログロブリンの増加、エリスロポエチン減少に起因する腎性貧血、末梢神経障害、高アルミニウム血症、高ビタミンA血症、免疫不全など種々の因子が関連することが知られている。

本稿では、新潟県において行われた、血液透析患者を対象とした透析皮膚そう痒症の疫学研究の結果と最近の治療、今後取り組むべき課題について概説する。

2. 新潟県における透析皮膚そう痒症の実態

著者らは、1999年11月に同意取得した、新潟県内41施設2,550人の透析患者に対して、2000年2月から5月にかけて透析皮膚そう痒症の実態調査を行い、背景因子および各臨床検査値との関連性を検討した。透析患者2,550人(男性1,532人、女性1,018人・平均年齢60.4歳)中、解析可能であったのは2,474人であった。1,801人(72.8%)にかゆみの経験を認め、そのうち約75%が毎日そう痒感を訴えていた。かゆみを感じ

じる時間帯は夜間が最も多く、約半数にかゆみによる睡眠障害も認めた。背景因子と中等度以上のかゆみの関係は、女性が男性より中等度以上のかゆみを有する割合が有意に低く、年齢30歳未満、透析歴5年未満の群で、中等度以上のかゆみを有する危険性が有意に低いことが明らかになった。原疾患別にみた場合、糖尿病と非糖尿病患者の間には、中等度以上のかゆみに対する危険率に差はみられなかった。

各臨床検査値と中等度以上のかゆみを有する危険率の検討では、Ca \geq 9.7mg/dL、P \geq 5.6mg/dL、intact-PTH \geq 360pg/mL、BUN \geq 81.2mg/dLの症例で、かゆみを合併する危険率が有意に高かった。また、血液透析に使用している膜の材質による、そう痒症発症の危険率には差はみられなかった。以上から、血液透析患者では皮膚そう痒症が高頻度に認められ、睡眠障害などQOLの悪化にも寄与していることが明らかになった。更に、臨床検査所見から、透析処方の再検討や透析特有の合併症(カルシウム・リン代謝、二次性副甲状腺機能亢進症)に対する更なる介入の必要性が再認識された³⁾。

著者らは、更に上記のアンケート調査に参加し、その後の経過観察に同意した1,773人について、2000年3月から5月にかけて透析皮膚そう痒症の程度、頻度、睡眠障害の有無についてアンケート調査を行い、更にそれらの症例を死亡、または2002年5月まで追跡して予後調査を行った。かゆみの強さはVASを用いて、全くかゆみを感じないを0として、耐えられないかゆみを10として評価した。かゆみの頻度は5

Noriaki Iino, Ichiei Narita: Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata Graduate School of Medical and Dental Sciences 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎膠原病分野

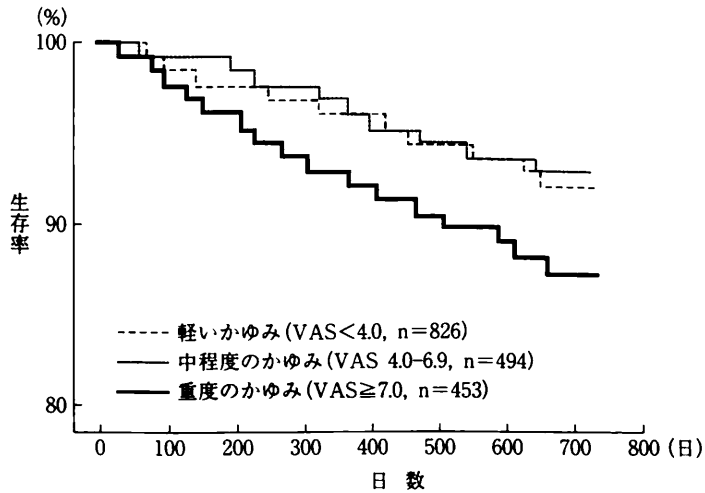


図1 透析患者のかゆみと生存率(文献⁴⁾より引用)

段階に層別し、かゆみにより皮膚をひっかく頻度が1週間に1回未満のときは1、ひっかく頻度が増すごとに2, 3, と上がり、常にかゆくて落ち着かないときを5として評価した。睡眠障害は睡眠障害がない場合から、皮膚のかゆみにより目を覚ましてしまうのが1晩に数回未満の場合、1晩に数回以上目を覚ましてしまう場合、かゆみにより眠れない場合の4段階に層別してアンケート調査を行った。1,773例中1,292例(72.9%)において最低でも、かゆみのVASが1以上であった。更に強いかゆみを示すVAS>7の患者が453人もいた。強いかゆみをもっている患者の場合、約80%の例で、1日数回以上かゆみを訴え、更にそのうち70%の例が、程度の差はあるものの睡眠障害を訴えていた。一方、VAS<7の患者ではほとんど睡眠障害はみられなかった。

臨床検査値と強いかゆみの関係を検討した結果、男性、高尿素窒素血症、 β_2 -ミクログロブリン高値、高カルシウム血症、高リン血症が独立した強いかゆみ発生の危険因子として同定された。一方、低カルシウム血症とintact-PTH低値は、強いかゆみ発生の危険性を軽減していることが明らかになった。年齢、糖尿病、透析期間、血清クレアチニン値、ヘマトクリット、アルブミン、尿素クリアランス、血圧は、強い

かゆみの発症危険因子としては採択されなかった。

24カ月の経過観察中に171例(9.64%)の患者が死亡した。主な死因は心血管病が51例(29.8%)、感染症が28例(16.4%)、脳血管障害が27例(15.8%)であった。かゆみの程度によって患者を3群に分け、Kaplan-Meier法を用いて生存率を比較したところ、強いかゆみを有する群は軽度・中等度のかゆみを有する群と比較して有意に予後不良であった(図1)。更に、強いかゆみが死亡に対する独立した危険因子であることを確かめるために、多変量cox比例ハザードモデルを用いた検定を行った。このモデルでは糖尿病、年齢、低アルブミン血症は独立した死亡に対する危険因子であること、 β_2 -ミクログロブリン低値は死亡に対して保護的に働くことが判明した。この結果を踏まえて、糖尿病、年齢、 β_2 -ミクログロブリン、アルブミンなどの要素で補正を行ったが、依然として強いかゆみは、独立した死亡に対する危険因子として採択された。

このように、透析皮膚そう痒症は、透析に特有の種々の因子による修飾を受けているが、かゆみの自覚による不快感・不眠など、患者のQOLを低下させるだけでなく、強いかゆみを放置することは、透析患者の生命予後にも関連

することが明らかになり、皮膚科医・腎臓内科医の連携の下、原因究明・治療を行うことの必要性が明らかになった⁴⁾。

3. 透析皮膚そう痒症の一般的な治療 ■

a. 外用治療

透析患者の皮膚は、汗腺の萎縮から乾燥しやすい傾向がある。したがって、適切な皮膚の保湿は、かゆみを抑えるにあたって重要な治療戦略となる。かゆみを抑えるために、抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイドを含有した外用薬を使用しなければならないケースもあるが、適正な使用が望まれる。チリペッパーから発見された自然アルカロイドであるカブサイシンを含有する軟膏は、皮膚にあるC型感覚神経終末でのサブスタンスPレベルを抑制することにより、透析皮膚そう痒症患者のかゆみを軽減する可能性が示唆されている。タクロリムスを含有する軟膏も、透析皮膚そう痒症の治療に用いられている。タクロリムスは、Th1型リンパ球の分化を抑制することで、結果としてIL-2産生を低下させることによりそう痒を軽減すると考えられている。

b. 内服治療

抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の内服も一定の効果が期待できることから広く用いられている⁵⁾。しかし、抗コリン作用を有する場合、緑内障などの合併症がある場合には使用できないので、使用前に十分に患者に確認する必要がある。

c. 光線療法

透析皮膚そう痒症の治療法として、広波長の紫外線B(280-315nm)を用いた光線療法は、時として日焼けを伴うことを除けば忍容性も高く有効である。週3回、計8-10回の光線療法を行うと、抗そう痒効果は症例によりばらつきはあるものの、数カ月持続する⁶⁾。しかし、紫外線による発癌の危険性には十分に配慮する必要がある。

d. 新しい治療薬ナルフラフィン

透析皮膚そう痒症では、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、保湿剤、外用ステロイド剤など

が効きにくい原因として、ヒスタミン以外のケミカルメディエーター、神経線維の表皮内伸長、内因性オピオイドなどが関与することが想定されている。内因性オピオイドの β -エンドルフィン(オピオイドミュー(μ)受容体(以下、 μ 受容体)を作用させる内因性オピオイド)による μ 受容体の活性化は、かゆみの発現と関連していると考えられている。また、この μ 受容体を介して発現するかゆみは、 μ 受容体と相反する薬理作用を示すことが多い κ 受容体の活性化により抑制されることが提唱されている。 κ 受容体作動薬であるナルフラフィンは、選択的に κ 受容体を活性化してかゆみを抑制すると考えられている。実際に、血液透析患者では、血漿中の β -エンドルフィン濃度が高いこと、また、血液透析患者のうちかゆみの強い患者ほど血漿中の β -エンドルフィン濃度が高いことから、血液透析患者のかゆみの発現には、 μ 受容体の活性化が関与していることが示唆されている。

2005年に κ 受容体作動薬であるナルフラフィンが透析皮膚そう痒症に対して有効であることを判定する目的に、合計144人の透析患者に対して、2つの二重盲検無作為比較試験が行われた。ナルフラフィンを2週間投与したところ、かゆみの強度、皮膚搔爬、睡眠障害は、プラセボ群と比較してナルフラフィン群において、中等度であったが有意に改善し、プラセボと比べて副作用も同程度であった⁷⁾。ナルフラフィンは、かゆみのメカニズムに迫った新しい κ 受容体作動薬であり、従来の抗ヒスタミン薬などで効果が十分に認められなかった難治例に対して、追加投与することで、そう痒感の軽減が図れることが期待される。

4. 透析皮膚そう痒症の透析面からの治療介入 ■

a. 至適透析の追求

透析皮膚そう痒症患者では、種々の報告から透析不足の関与が指摘され、透析効率の改善によりかゆみなどの症状軽減が図れる可能性がある⁸⁾。血液透析における透析効率は、尿素クリアランスなどで表されている。透析効率を上げ

る方法として、透析時間延長と、単位時間あたりの血流量を増加させることが有効である。更に、透析膜の膜面積を増加させることも一つの方法である。今後も生体適合性の優れた高性能な透析膜を使用することで、そう痒症発症リスクが軽減されることを期待したい。

b. カルシウム・リン代謝の適正化

カルシウム、リンおよびマグネシウムなどの二価のイオン濃度と皮膚そう痒症に関しては、高カルシウム血症、高リン血症、高マグネシウム血症と関連があるという報告がある^{9,10}。一方で、これらの二価のイオン濃度との関連を否定する報告もある¹¹。更に、血中濃度ではなく、皮膚局所でのカルシウムやリンなどの蓄積を重視する報告もあり、見解は一定していない。一般に、透析皮膚そう痒症の予防や、症状の改善のためにはカルシウム・リン積<55となるように治療する必要があるといわれている。また慢性腎不全による二次性副甲状腺機能亢進症と皮膚そう痒症に関しては、高intact-PTH血症を呈している場合、そう痒の合併頻度が高く、更に高intact-PTH血症および高カルシウム血症を有する透析患者に副甲状腺摘出術を行ったところ、多くの例でintact-PTHとカルシウム値が低下し、そう痒も軽減したとの報告もある。

5. 透析皮膚そう痒症に対する今後の展望

透析皮膚そう痒症を発症する背景因子の検討は、著者らの疫学調査を含めて多く報告されている。しかしながら、発症メカニズムの出発点である原因物質の同定はいまだなされていない。血液透析患者と腹膜透析患者に共通してそう痒症が発症すること、腎移植を受けるとそう痒症が改善することなどから、透析では除去しづらい中から大分子の尿毒症物質が透析皮膚そう痒症の原因物質として関与していることが想定されている。透析患者の血清から質量分析などを用いたタンパク分析や代謝産物からのメタボローム解析などを通じて、原因検索が精力的に行われている。これらの成果を基に、原因が特定されることを大いに期待したい。

著者らの研究から、そう痒症の存在は透析患者の予後規定因子であることが明らかになった。更に、そう痒症を発症しやすい背景因子も明らかになった。皮膚そう痒症により睡眠障害を有する透析患者に対しては、是正可能な何らかの異常を認めた場合には、危険因子の一つでも軽減できるように集学的な治療を行うことが、患者の予後改善の面からも望まれる。

■ 文 献

- 1) Pisoni RL, et al: Pruritus in hemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 21: 3495-3505, 2006.
- 2) Schwartz IF, Iaina A: Uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 14: 834-839, 1999.
- 3) 大森健太郎ほか: 透析皮膚搔痒症の実態—新潟県内41施設2474名の調査報告—。日透析医学会誌 34(12): 1469-1477, 2001.
- 4) Narita I, et al: Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 69: 1626-1632, 2006.
- 5) Charlesworth EN, Beltrani VS: Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy. *Am J Med* 113(Suppl 9A): 25S-33S, 2002.
- 6) Gilchrist BA, et al: Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 91: 17-21, 1979.
- 7) Wikström B, et al: Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 16: 3742-3747, 2005.
- 8) Hiroshige K, et al: Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 24: 413-419, 1995.
- 9) Massry SG, et al: Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med* 279: 697-700, 1968.

- 10) Carmichael AJ, et al: Serological markers of renal itch in patients receiving long-term haemodialysis. *Br Med J* 296: 1575, 1988.
- 11) Ostlere LS, et al: Relationship between pruritus, transepidermal water loss, and biochemical markers of renal itch in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1302-1304, 1994.

XI

維持透析患者にみられる病態