

第2章

透析皮膚癢痒症の実態

飯野 則昭 成田 一衛

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎膠原病分野

はじめに

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%に皮膚癢痒症を認める^{1,2)}。皮膚癢痒症の頻度や程度は、血液透析と腹膜透析の間で差はみられない。透析皮膚癢痒症の原因は、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、 β_2 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。

本章では、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癢痒症の疫学研究の結果、The Dialysis Outcomes and Practice Patterns study (DOPPS)の結果、The ITCH National Registry Studyの結果、および今後取り組むべき課題について概説する。

1. 透析皮膚癢痒症の臨床的特徴

透析療法の改良や生体適合性の高い透析膜の開発により、ここ10年で透析皮膚癢痒症の有病率は減少傾向にある。しかしDOPPSの報告では、依然として透析患者の42~52%に皮膚癢痒症を認めた¹⁾。このことから透析皮膚癢痒症は、透析患者の健康状態に及ぼす影響も大きく、解決すべき重要な臨床症状である。

透析皮膚癢痒症の程度は、ある患者ではかゆみが生じて一過性であり、続い

でも数分で消失することもあれば、高度なかゆみが昼夜を問わず持続する例まで認められる。かゆみの部位は背部、大腿、胸部、頭部などが多いが、20~50%の例では全身にかゆみを訴えることもある³⁾。外気温上昇、汗、ストレスなどは透析皮膚癢痒症の症状を悪化させ、寒冷や熱いシャワーは症状を和らげる。生体適合性の高い透析膜は透析皮膚癢痒症の頻度には影響を与えないとの報告が多いが、最近、非比較試験ではあるが、polymethylmethacrylateを用いた high-flux 膜の使用により、皮膚癢痒症のスコアが改善されたとの報告がある⁴⁾。

透析皮膚癢痒症は患者に著しい不快感、不安、うつ傾向、睡眠障害などを起こすことが多く、QOLを著しく低下させる。睡眠障害は慢性疲労の原因になり、さらにサーカディアンリズムを狂わしてしまう原因にもなる。このような状況が続くことで、精神や肉体にネガティブな影響を及ぼし、予後にも悪影響を与えると考えられている。また、慢性的な皮膚搔爬により皮膚は脆弱となり、2次性の感染症の温床となることもある。透析皮膚癢痒症を改善させるために、まずは実態を明らかにすることが重要である。そこからかゆみの軽減、QOL向上・患者の予後改善に結びつく治療方策などが明らかにされると期待している。

2. 新潟県における透析皮膚癢痒症の実態

(1) 対象と方法

筆者らは、1999年11月に同意取得した新潟県内41施設、2,550名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癢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⁵⁾。方法はかゆみの程度(5段階カテゴリ評価と視覚的尺度(visual analogue scale; VAS)による評価)、頻度、部位、時期、睡眠障害の程度および治療内容についてアンケート調査を実施した。さらに、臨床検査値(Ca, P, intact-PTH, BUN, Cr, Ht)および透析膜の種類について各症例のデータを調査し、癢痒症との関連を解析した。

(2) 結果

透析患者2,550名(男性1,532名、女性1,018名・平均年齢60.4歳)中、解析可能であったのは2,474名であった。1,801名(72.8%)にかゆみの経験を認め、そのうち約75%が毎日癢痒感を訴えていた。かゆみを感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性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性の検討では、 $\text{Ca} \geq 9.7 \text{ mg/dL}$, $\text{P} \geq 5.6 \text{ mg/dL}$, $\text{intact-PTH} \geq 360 \text{ pg/mL}$, $\text{BUN} \geq 81.2 \text{ mg/dL}$ 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癢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癢症が高頻度に認められ、睡眠障害などQOLの悪化にも関与していることが明らかになった。さらに、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）に対するさらなる介入の必要性が再認識された⁵⁾。

(3) 経過観察

筆者らは、さら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名について、2000年3月から5月にかけて透析皮膚癢症の程度、頻度、睡眠障害の有無についてアンケート調査を行い、さらにそれらの症例の生命予後を、2002年5月まで追跡して予後調査を行った⁶⁾。

かゆみの強さはVASを用いて、まった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回未満の時は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時を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一晩に数回未満の場合、一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。さらに強いかゆみを示すVAS ≥ 7 の患者が453名もいた。強いかゆみを持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、さらにそのうち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(VAS > 7)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。

(4) 生命予後

24ヶ月の経過観察中に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。さらに、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、透析皮膚癢痒症は、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った。また、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⁶⁾。

3. DOPPSによる透析皮膚癢痒症の実態

(1) 対象と方法

透析皮膚癢痒症の実態調査は、1996年から2001年までに行われたDOPPS Iと、2002年から2004年までに行われたDOPPS IIのデータを合わせて評価された⁷⁾。DOPPS Iではフランス、ドイツ、イタリア、日本、スペイン、イギリス、アメリカの7ヶ国、308透析施設から無作為に17,034名の患者が抽出され、実際に癢痒症のデータとして10,810例が登録された。DOPPS IIではオーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ニュージーランド、スペイン、スウェーデン、イギリス、アメリカの12ヶ国から12,839例が抽出され、実際の解析には10,265例が登録された。

主要評価項目は皮膚癢痒による生活障害の程度とした。試験観察期間の4週間のうちで、患者にかゆみのためにどの程度生活が障害されたかを尋ねて、まったく障害されなかった群、いくぶん障害された群、中等度障害された群、高度に障害された群、極度に障害された群に分けて検討した。癢痒症の程度と、患者が睡眠障害や易疲労感、うつ病と診断される状態などとの関連をロジスティック回帰分析により評価した。睡眠の質は、十分な睡眠を得ることができるかという点、日中に覚醒し続けることが可能であるかという点、夜間に覚醒したり寝入ったりを繰り返すことに対する点の、3つの異なった自己申告指標を用いて行った。多変量解析では、年齢、性別、黒人、透析歴、single pool Kt/V、ヘモグロビン濃度、血清アルブミン値、国籍、うつ病、合併症の状況などについて調整を行った。さ

らに、かゆみにより生活が軽度またはまったく障害されない群と、中等度以上障害される群を比較して危険因子を明らかにした。危険因子として年齢、性別、黒人、居住国、喫煙歴、白血球数、B型肝炎ウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、腹水の存在、透析歴、透析歴が3ヶ月未満の例、single pool Kt/V、ヘモグロビン濃度、血清アルブミン値、血清フェリチン値、アルブミン補正カルシウム値、血清リン値、合併症の状況を取り入れた。すべての例はかゆみを訴えた時点でSF-36またはSF-12 QOL質問票を用いてQOLの評価も行った。さらにCox比例ハザードモデルを用いて死亡率とかゆみの程度の間接関係を調査した。

(2) 結果

試験開始時に、かゆみにより生活が中等度以上障害されている群と軽度以下に障害されている群を比較すると、いくつもの要素で有意な差が認められた。特筆すべきは、中等度以上のかゆみを自覚している群では、夜間にかゆみのため眠れないなどの睡眠障害が45%もの例で認められた。一方、軽度以下のかゆみを自覚している群では睡眠障害は29%にとどまった。中等度以上のかゆみを訴える患者の比率は、ある施設では70%を超えることもあるが、他の施設では5~10%にしか認めないなど、施設間における格差が認められた。同様に、中等度以上のかゆみを有する比率は国の違いによっても差が認められた。たとえばフランスでは36%の患者が中等度以上のかゆみを訴えているのに対して、イギリスでは50%もの患者が訴えていた。

中等度以上のかゆみを有する例と軽度以下のかゆみを有する例を比較して、患者の状態と臨床検査値との関連について検討を行った。男性、肺疾患、うっ血性心不全、神経系疾患、血清カルシウム値高値、血清リン値高値、血清アルブミン低値であるかまたは炎症を有する例、腹水やC型肝炎を有する例、白血球数6,700/mL以上の例では明らかに中等度以上のかゆみを有する危険性が高かった。カルシウム・リン積が高値の場合にも、有意に中等度以上のかゆみの危険性が高かった。カルシウム・リン積が50~60 mg²/dL²の群と比較して80 mg²/dL²の群では、中等度以上のかゆみを有する危険性が1.5倍であった。一方、血清フェリチン値高値(≥400 vs 100~400 ng/mL)、透析歴3ヶ月未満、透析開始後10年以上生存している例では、中等度以上のかゆみを発症しづらいことが明らかにされた。国別の比較では、アメリカと比較してイギリスと日本は中等度以上のかゆみを有する危険性が高く、ベルギーは低いことも明らかになった。

DOPPS IとDOPPS IIの間で癢痒に関連する要素で相反する結果が認められた。ヘモグロビン濃度が高い例またはsingle pool Kt/V>1.5の例では、DOPPS Iにおいては中等度以上のかゆみを有する危険性は低いとされたが、DOPPS IIにおいてはこの両者のかゆみに対する保護的な影響は導き出せなかった。さらに、貧血治療に関連して、遺伝子組み換えヒトエリスロポエチンの使用や週あたりの投与量は、

貧血の程度に関係なく、かゆみを発症する可能性とは有意に関連していなかった。DOPPS II においては、若年患者は有意にかゆみを有する危険性が低いことが明らかにされたが、DOPPS I においては同様の傾向は見られなかった。

さらに、いくつかの他の因子についても透析皮膚癢症との関連について検討を行った。血清アルミニウム値や過去の副甲状腺摘出術の既往は明らかに中等度以上の癢症とは関連していなかった。C型肝炎ウイルスは強い癢症の危険因子であったが、一方B型肝炎ウイルスは癢症との関連を明らかにすることはできなかった。さらに、中等度以上の癢症と血清副甲状腺ホルモン値、血清クレアチニン、BMI、トランスフェリン飽和度、好中球分画、好中球数、透析膜の種類、透析膜の物質透過性の違い、透析時間、人種差（白人と黒人）、リン吸着薬の種類（sevelamer とカルシウム含有リン吸着薬）の間には有意な関連は認められなかった。また、透析癢症と残存腎機能の間にも有意な関連はみられなかった。

(3) 透析皮膚癢症と患者の予後の関連

死亡率やいくつかの側面からみた QOL を含む患者の予後と、透析皮膚癢症の程度との関連について調査を行った。

癢症による生活障害の程度が増すごとによって、身体的および精神的な QOL スコアの低下がみられた。中等度以上の癢症を有する例では、かゆみにより生活が障害されない例と比べて 2.3~5.2 倍、疲労を感じやすく、1.3~1.7 倍うつ病と診断されていた。癢症により生活が障害される程度と患者の睡眠の質は強い関連を持っていた。中等度以上の癢症感を呈する透析患者では、癢症により生活が障害されない例と比べて夜間に覚醒してしまったり、日中傾眠状態になったり、熟睡感が得られなかったりするなどの危険性が 1.4~4.0 倍にも達していた。

死亡率と癢症の程度の関連を検討した結果、DOPPS I においては癢症によって生活が障害されない群と比較して、中等度以上の癢症を有する群では死亡の危険性が有意に 13% 増加した。DOPPS II においてはその危険性は有意に 21% にもなり、DOPPS I と DOPPS II を複合して検討した結果でも危険性は有意に 17% 増加していた。しかし、この結果は、DOPPS I において聴取した睡眠に関連する自覚症状調査の結果を用いて調整を行うと、死亡率と癢症の程度との関連はほぼ消失し有意差もみられなくなった。このことは、透析患者において、中等度以上の癢症を有する群での死亡率が高い原因の 1 つとして、睡眠障害の関与が強いことを示唆しているのではないかとと思われる。

4. The ITCH National Registry Study による透析皮膚癢痒症の実態

(1) 対象と方法

The ITCH National Registry Study はアメリカで行われた前向き・多施設・縦断・観察研究である⁷⁾。13の透析施設から、状態の落ち着いた103名の患者をエントリーした。患者のエントリー基準として、18歳以上の成人であること、週3回から4回の血液透析を受けていること、VAS scoreで10mm以上の癢痒を自覚していること、また質問票を理解して回答可能な症例とした。癢痒症を有する患者でも、慢性腎不全以外の理由による癢痒症やそれらの合併症によるものは除外した。慢性腎不全の合併症と考えられる二次性副甲状腺機能亢進症や貧血を有する場合には、この研究へのエントリーを認めた。

患者は透析中または透析施設にいる間に、スタッフのサポートの下に質問票に回答した。質問票にはかゆみの程度を表す指標としてVAS, 11-point numerical rating scale (NRS), Skindex-10, brief itching inventory, itch medical outcome study of sleep, かゆみの重症度の自己評価基準(表1)を用いた。さらに Beck Depression Index も評価に用いた。本研究は12週間の初期研究と2週間の経過観察の2つのパートにより構成された。初期研究ではかゆみの程度を長期間または短期間で評価することを目的として、経過観察研究では本研究で用いたかゆみの指標が、かゆみの程度を表す指標として適切であるかを検定した。

(2) 結果

ベースラインの調査では、うつ病の既往(38.5%)、不安(25.6%)、不眠(25.6%)が多く認められた。一方で、皮膚炎の既往(3.6%)や皮膚乾燥症(1.3%)

表1 かゆみの自己評価基準

下記の状態の中で最も自分が当てはまるものを1つ選べ

Patient A (type A)

皮膚にかき傷があることはほとんど無い
かゆみが原因で眠れないことはほとんど無い
かゆみからいらいらしたり悲しくなったりすることはない

Patient B (type B)

皮膚にかき傷ができてしまうことが時々ある
かゆみが原因で眠れないことが時々ある
かゆみからいらいらしたり悲しくなったりすることが時々ある

Patient C (type C)

皮膚にかき傷をしばしば作り、出血や感染を合併したりしなかったりする
かゆみが原因で眠れないことがたびたびある
かゆみからいらいらしたり悲しくなったりすることがたびたびある

(文献6, p. 1412 Figure 4を改題して引用)

はごく少数に認めるのみであった。27% に神経症の既往があり、13.2% に脳卒中や一過性脳虚血発作の既往があった。エントリーした患者において、最も強くかゆみを感じた時の VAS score の平均は 59.9 mm であった。84% の例で日中またはほぼ日中にかゆみを自覚し、59% の例ではその状態が 1 年以上も持続していた。

初期研究の 12 週間を通じて、かゆみの強度は変動し、ある患者では周期性に変化しているかのように見えた。しかし、1 人としてかゆみが消失する例はみられなかった。一般的に、最もかゆみを感じるのは昼間ではなく夜間であった。身体図を用いた痒痒部位の定量評価では、83% の例で、痒痒は広範囲、非連続性、皮節分布に従わない分布をとるが、はっきりとした左右対称性を示した。初期研究開始直後と 12 週間後では痒痒部位は変化した。左右対称性は維持されていた。人種や透析歴、腎不全の原疾患などの要因から、透析皮膚痒痒症の重症度を鑑別することは困難であった。カルシウム・リン積、副甲状腺ホルモン、ヘモグロビン濃度、透析効率、Kt/V などの検査所見も痒痒症の重症度を鑑別するには役立たなかった。かゆみの程度を自己評価し type B または type C と分類された例は、type A と分類された例に比べて 10 歳若かった。かゆみの程度の自己評価分類とかゆみの VAS score はともに、健康関連 QOL における身体機能、日常的役割、全体健康観、活力、社会的な生活機能、日常役割機能、心の健康などすべてのドメインにおいて低値となることと関連していた。

67% の例がかゆみに対してなんらかの治療を受けていた。かゆみの重症度によって治療の頻度は増加していた (type A : 56%, type B : 74%, type C : 70%)。Type C の例では全例が、治療はまったく効果がないかまたはほんのわずかな効果しかないと答えており、type A または type B の例では 2/3 で効果がないと答えているのに比べて頻度が多かった。Type C の例では 70% がなんらかの治療を受けていたが、夜間のかゆみの VAS score は平均 72.5 mm であり、93% の例は日中にもかゆみを感じ、37% の例では昼夜を問わずかゆみが持続していた。さらに type C の患者のうち治療を受けていない理由は、前述したように治療がまったく効果がないためであった。

おわりに

透析皮膚痒痒症を発症する背景因子の検討は、筆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痒痒症が発症すること、腎移植を受けると痒痒症が改善することなどから、透析では除去しづらい中～大分子の尿毒症物質が透析痒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蛋白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。これらの成果を元に、原因が特定されることを大いに期待したい。

筆者らの研究から、瘙癢症の存在は透析患者の生命予後予測因子でもあることが明らかになった。また、瘙癢症を発症しやすい背景因子も明らかになり、なんらかの異常を有する例に対しては、危険因子を1つでも軽減できるように集学的な治療を行うことが望まれる。さらに、腎移植で症状が軽減することから、透析療法のさらなる発展により、より正常の腎臓に近い機能を有する透析が提供できるようになれば、透析瘙癢症の軽減も期待できる。実際、埋め込み型人工腎臓の開発や豚をドナーとする異種移植、ES細胞やiPS細胞を用いた腎臓再生の試み、そのほか遺伝子工学を利用して他の臓器に腎臓の機能の一部を代替させることなどが試みられており、実用化が望まれる。

治療に関してはナルフラフィンなど、かゆみの知覚に直結する新規の薬剤が開発され、高い有効率が報告されている。しかし、少数ながら無効症例も経験され、その病態に応じた治療薬の選択に関する知見とともに、今後も新たな作用機序からのかゆみ治療薬の登場も期待したい。

文 献

- 1) Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, 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 : Uremic pruritus. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 834-839, 1999.
- 3) Robinson-Bostom L, DiGiovanna JJ : Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol*, 43; 987-990, 2000.
- 4) Lin HH, Liu YL, Liu JH, et al. : Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artificial Organs*, 32; 468-472, 2008.
- 5) 大森健太郎, 青池郁夫, 青柳春樹, 他 : 透析皮膚瘙癢症の実態—新潟県内 41 施設 2474 名の調査報告—, *透析会誌*, 34(12); 1469-1477, 2001.
- 6) Narita I, Aichi B, Omori K, et al. : Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 69; 1626-1632, 2006.
- 7) Mathur SV, Lindberg J, Germain M, et al. : A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Nephrol*, 5; 1410-1419, 2010.