

# 透析皮膚掻痒症について

百瀬昭志

鷹揚郷腎研究所弘前病院

key words：透析皮膚掻痒症，末梢性の痒み，皮膚表皮，カルシウムイオン，イオン濃度勾配

## 要旨

痒みは，掻痒起因物質が皮膚（末梢性）に存在する痒み受容体に結合し，そのシグナルがc線維，脊髄を通り大脳（中枢性）で痒みとして認知されるが，その各部位における異常について検討してきた。皮膚掻痒症を有する透析患者は表皮浅部だけでなく表皮深部もカルシウムイオン濃度が高く，皮膚表皮におけるカルシウムイオン濃度勾配の乱れていることが，皮膚掻痒症を有さない透析患者との違いであった。

## 1 緒言

透析関連皮膚掻痒症の原因として，乾皮症，末梢神経障害，肥満細胞，オーコタイト（ヒスタミン，セロトニン），二価のイオンの代謝異常，二次性副甲状腺

機能亢進症，オピオイド系の異常（中枢性）などの多くの因子が考えられている。しかし，これらの因子が複合的に関わりあっているということだけでまだ明瞭な原因は解明されていない。そのため，皮膚掻痒症の治療も，アレルギー薬・抗ヒスタミン薬，軟膏（メンソール，カプサイシン，etc），脂肪製剤（ $\gamma$ リノレン酸，イントラリポス<sup>®</sup>）<sup>1)</sup>，副甲状腺摘出術<sup>2)</sup>，低カルシウム透析液<sup>3)</sup>，HDF/push and pull，低温透析，紫外線（UVB）<sup>4)</sup>，鍼治療，タクロリムス軟膏<sup>5)</sup>など多岐にわたるのが現状である。末梢性，中枢性の痒みのメカニズムについて，自験例を中心に報告する（図1）。

## 2 対象・方法・結果

### 1) 中枢性——神経細胞（脳+脊髄）

中枢におけるオピオイドレセプターの $\mu$ レセプター，

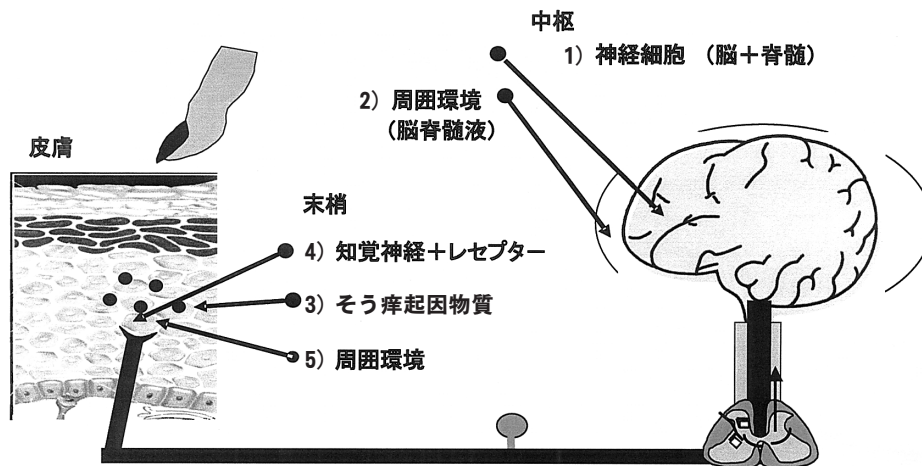


図1 痒みの伝達経路

$\kappa$ レセプターの比の異常が皮膚掻痒症の原因であるという考えから、 $\mu$ レセプターアンタゴニストと $\kappa$ レセプターアゴニストが臨床応用されはじめている。しかし、長期的効果については今後の報告を待たねばならない。

## 2) 中枢性——受容体周囲環境

患者の同意のもとに脳脊髄液を採取し、皮膚掻痒症を有する患者と有さない患者とで、脳脊髄液の生化学的パラメーター（ナトリウム、カリウム、尿素窒素、カルシウム、カルシウムイオン、リン、グルコース、尿酸、鉄、マグネシウム）と神経伝達物質（ $\beta$ エンドルフィン、Met エンケファリン）について比較検討したが有意差を認めなかった<sup>6)</sup>。

## 3) 末梢性——掻痒起因物質

### ① 皮膚の細菌

皮膚の細菌（特に、アトピー性皮膚炎で重要な黄色ブドウ球菌）について、皮膚掻痒症のある血液透析患者とない患者とで比較検討したが、有意差を認めなかった。

### ② 掻痒起因物質

皮膚におけるヒスタミン、サブスタンス P、VIP、NSE、Ach を、免疫染色にて皮膚掻痒症のある患者とない患者とで比較検討したが、有意差を認めなかった。

## 4) 末梢性——知覚神経・受容体

### ① 末梢神経伝導速度

末梢神経伝導速度を、皮膚掻痒症がある血液透析患者とない患者とで比較検討したが、有意差を認めなかった。

### ② 受容体

温度や痛み、カプサイシンの受容体である transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV 1) や、アセチルコリンの受容体である nicotinic acetylcholine receptor と muscarinic 3 acetylcholine receptor を、皮膚染色にて、皮膚掻痒症を有する血液透析患者と有さない患者とで比較検討したが、有意差を認めなかった。

## 5) 末梢性——受容体周囲環境

### ① 血液中のパラメーター

血液中のパラメーター（ナトリウム、カリウム、尿素窒素、カルシウム、カルシウムイオン、無機リン、血糖、尿酸、副甲状腺ホルモン、ヒスタミン、血清鉄、マグネシウム）について、皮膚掻痒症を有する患者と有さない患者とで比較検討したが、有意差を認めなかった。

### ② 血液中の免疫

血液中の免疫に関しては、CD 4 値や CD 4/CD 8 比が、皮膚掻痒症を有する患者のほうが有さない患者よりも高い傾向を認めた。

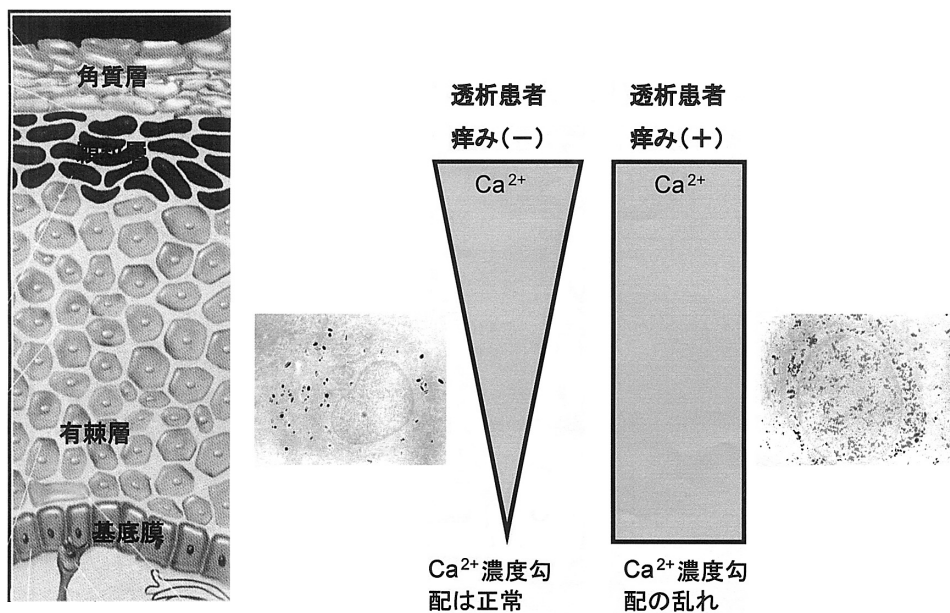


図2 皮膚のカルシウムイオン分布

### ③ 皮膚のカルシウムイオン

皮膚掻痒症を有する患者は有さない患者に比べて、皮膚深部の細胞内外のカルシウムイオン濃度が高く(図2)、カルシウムイオン濃度勾配の乱れが認められた<sup>7)</sup>。

## 3 考察

われわれの研究において、痒みをきたしている透析患者の皮膚においては、皮膚表皮の深部(基底層や有棘層)におけるカルシウムイオン濃度も高くなっており、皮膚表皮の表層(顆粒層)から深部にかけて徐々にカルシウムイオン濃度が低くなるというカルシウムイオン濃度勾配が乱れていた。また、血液透析患者においては、二次性副甲状腺機能亢進症などにより、カルシウムバランスはリンとともに乱れており(図3)、血管石灰化などの異所性石灰化をきたす。これらのことを考え合わせると、カルシウムの骨への沈着や腎臓からの排出に異常が起きている血液透析患者においては、血液のカルシウムイオン濃度を厳密に一定範囲内に保つために、血中の過剰なカルシウムをリン酸カルシウムの形で血液から排出することが異所性石灰化(関節周囲や軟部皮下組織)や血管石灰化であり、さらに皮膚からもまた血液中の過剰なカルシウムを排出しているのではないかと考えられる。

さらに、痛みでは逃避行動、痒みでは掻爬行動を示すが、この掻爬行動の生理学的な意義を考えた場合、

逃避ばかりしていたのでは体が疲弊してしまう。虫さされなどの外的な刺激物とそれによる生体壊死物質に対する debridement, さらに、皮膚の過剰なカルシウムを除去する行動とも考えられた。

慢性腎不全に伴う皮膚掻痒症の原因や治療が、これまで多種多様であったのは明確なメカニズムが不明のためで、このため一元的に痒みの現象や治療を説明する理論の構築が必要となる。今回、今までの皮膚掻痒症の治療をカルシウムイオンの異常ということで総括を試みた。

- ① アレルギー薬は、肥満細胞へのカルシウムイオンの流入をブロックすることで、ヒスタミンなどの分泌を抑制し痒みを抑制する。
- ② カプサイシンやメンソールの受容体は、それぞれ TRPV 1, TRPM 8 でカルシウムイオンも通過するイオンチャンネルである。
- ③ タクロリムスは、カルシウムイオンとカルシニューリンとの結合をブロックすることで、免疫抑制作用を発現する。
- ④ 副甲状腺摘出術にて血中のカルシウムイオンが低下する。
- ⑤ 低カルシウム透析液の使用にて血液中のカルシウムが低下する。
- ⑥ HDF/push and pull は、血清カルシウムの半分が結合しているアルブミンの除去量が多い。
- ⑦ 低温透析により、カルシウムイオン通過チャン

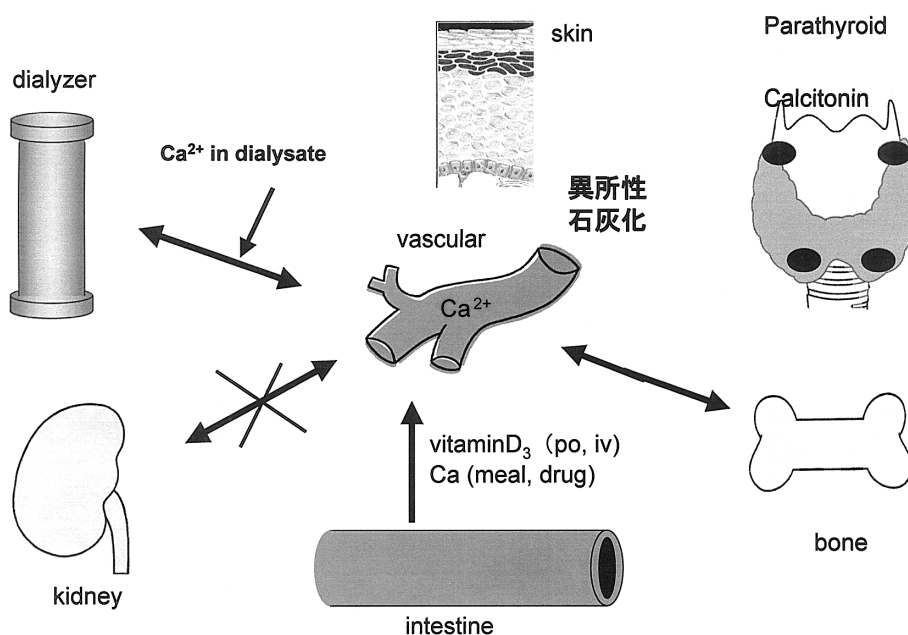


図3 血液透析患者におけるカルシウムバランス

ネルの TRPM 8 が関与する可能性がある。

⑧ 紫外線照射により皮膚のリンが低下する<sup>4)</sup>。

このように、皮膚搔痒症の治療とカルシウムイオンとの関連を考えてみた。

以上より、現時点でのカルシウムイオンを介した皮膚搔痒症のメカニズムとしては、

- ① カルシウムイオンそのものが搔痒起因物質である可能性
- ② 角質細胞内外のカルシウムイオン濃度が高いことが刺激になり、角質細胞から搔痒起因物質が分泌される可能性
- ③ 痒みのレセプターが TRPV 1 に類似したカルシウムイオンチャンネルで、レセプター周囲のカルシウムイオン濃度が高いことで痒みの閾値が低下する可能性

が考えられた。

#### 文 献

- 1) Tamimi NA, Mikhail AI, Stevens PE: Role of gamma-linolenic acid in uraemic pruritus. *Nephron*, 83; 170-171, 1999.
- 2) Kleeman CR, Massry SG, Popovtzer MM, et al.: The disappearance of intractable pruritus after parathyroidectomy in uremic patients with secondary hyperparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians*, 5; 90-105, 1968.
- 3) Kyriazis J, Glotsos J: Dialysate calcium concentration of  $\leq 1.25$  mmol/l: is it effective in suppressing uremic pruritus?. *Nephron*, 84; 85-86, 2000.
- 4) Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, et al.: Uremic pruritus. Skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Med*, 5; 237-241, 1986.
- 5) Magnus CP, Klumpp S, Alscher DM, et al.: Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int*, 20; 802-809, 2000.
- 6) 百瀬昭志, 岩渕郁哉, 舟生富寿, 他: 脳脊髄液からみた透析患者の皮膚搔痒症に関する検討. 第8回国際痒みシンポジウム; メディカル・ジャーナル社, 東京, pp.12-13, 1999.
- 7) Momose A, Saito H, Funyu T, et al.: Calcium ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 2061-2066, 2004.

(平成18年6月4日/青森県  
「第30回青森人工透析研究会」)