

# 透析掻痒症治療の現状

鈴木洋通

埼玉医科大学腎臓内科

key words : polymethylmethacrylate 膜, 保湿剤, 紫外線, タクロリムス, ナルフラフィン

## 要 旨

皮膚掻痒症を訴える透析患者は約 3/4 近くあるといわれている。掻痒の頻度、生命予後に関連するとされている QOL と睡眠に対する影響、さらには急速に明らかにされつつある中枢機序、とくに伝達機構の中での末梢および神経細胞での内因性オピオイドを中心とする病態生理、難治性とされている皮膚掻痒症に関して、現在まで試みられている多くの古今東西の治療法を紹介する。

## はじめに

皮膚掻痒症とは透析患者に多くみられることより、従来 Uremic Pruritus という言葉で、外国で論じられてきた。しかしこの Uremic (尿毒症性) という言葉はしばしば誤解を生じる可能性があると考えられるようになってきた。すなわち、この皮膚掻痒症は急性腎臓病ではほとんど見られず、慢性腎臓病 (CKD) で stage 3 (推算糸球体濾過量 (glomerular filtration rate; GFR) : 60~30 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>) 以降でみられることより、むしろ CKD 関連皮膚掻痒症という言葉がより適切であるとされるようになった<sup>1)</sup>。本邦でも以前は透析関連皮膚掻痒症と言われてきたが、より広い意味で考えるほうが病態や治療を考えるうえでわかりやすいと思われる。したがって本稿では、CKD 関連皮膚掻痒症という言葉で統一していきたい。

## 1 CKD 関連皮膚掻痒症はどのくらいみられるのか

従来 CKD 関連皮膚掻痒症の頻度については多くの報告がなされてきた。全世界で協力して行われた The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) の結果からみていきたい。DOPPS では皮膚掻痒症について、①ない、②いくらか、③かなり、④相当、⑤ひどい、とに分けて訊ねている。その結果は図 1 に示したように、ひどく悩まされている割合は 1 回目の検査と 2 回目の検査でともに 10% 前後であった。一方、中等度以上に悩まされている割合は約半数近くであった<sup>2)</sup>。

本邦では、新潟大学の成田ら<sup>3)</sup>が総計 1,773 名の慢性血液透析患者を対象に調査を行っている。その結果は図 2 に示すように、約 2/3 の患者が掻痒感を訴えている。この調査に使用された Visual Analogue Scale (VAS) は、自分が感じる強さを、0 が「ない」から 10 が「最もひどい」として 10 cm の直線に印をつけていく方法を用いている。

この二つの報告はいずれもが透析、とくに血液透析患者を対象としたものである。これらの報告と従来のいくつかの報告を合わせてみると、40~60% 近くの患者が掻痒症を有しているものと考えられる。

## 2 掻痒症とはどのような症状なのか

掻痒症を訴える患者は、その強さも前に述べたが大きくばらついているように、その起こる時間、持続性、

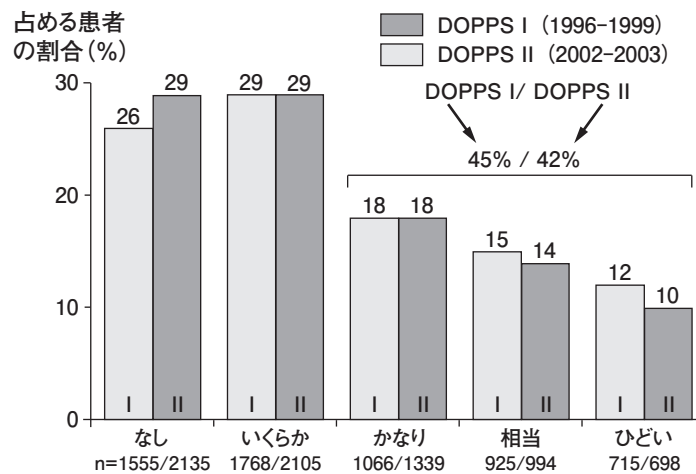


図1 皮膚掻痒症に悩まされている患者の割合  
(文献2より)

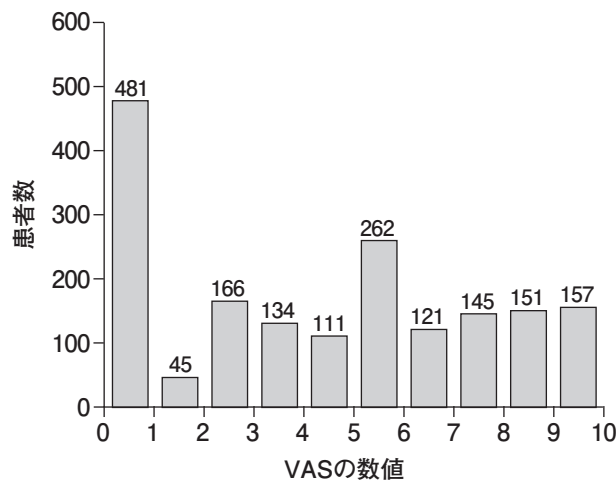


図2 VASを用いた掻痒感の患者分布  
(文献3より)

体の部位なども必ずしも一定していない。患者によっては、掻痒症は一時的であったり、ある患者では1日中であったりしている。また体の部位で最も多いのは背部であるが、上肢、頭部、腹部などの掻痒症を訴える場合もある。掻痒症の中でとくに問題とされるのが睡眠との関係である。その掻痒症によって睡眠が妨げられることが、QOLを大きく低下させる原因となっていると指摘している報告も多い<sup>2,3)</sup>。

### 3 掻痒症の病態生理

CKD 関係の掻痒症の病態生理に関しては、いまだ十分に病態生理が解明されているとは言い難い。掻痒症は感覚であることより、痛みと同様に末梢の感覚受容器を介して中枢に伝えられ、それが掻痒症として認識されると考えられる (図3,4)。掻痒症の受容器が

存在するか否かは不明であるが、最近の研究では痛みを伝えるC線維とは異なる、もしくは同じ上行性の神経線維が関連していると考えられている。このC線維が脊髄に入り上行し、大脳の中のいくつかの部位 (anterior, cingulate cortex, supplementary motor area, interior parietal lobe) に放射していくことが示されている<sup>4-6)</sup>。

このような研究の中で、内因性のオピオイド受容体の果たす役割が最近注目されている。痛覚に関しては $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ などいくつかの受容体が存在し、そのアゴニストとして、 $\mu$ 受容体は $\beta$ エンドルフィンが、 $\kappa$ 受容体はダイノルフィンが、 $\delta$ 受容体ではエンケファリンがそれぞれ知られている。熊谷らは、透析患者では $\beta$ エンドルフィンとダイノルフィンの比が掻痒の強い患者ほど高いことを示した<sup>7)</sup>。

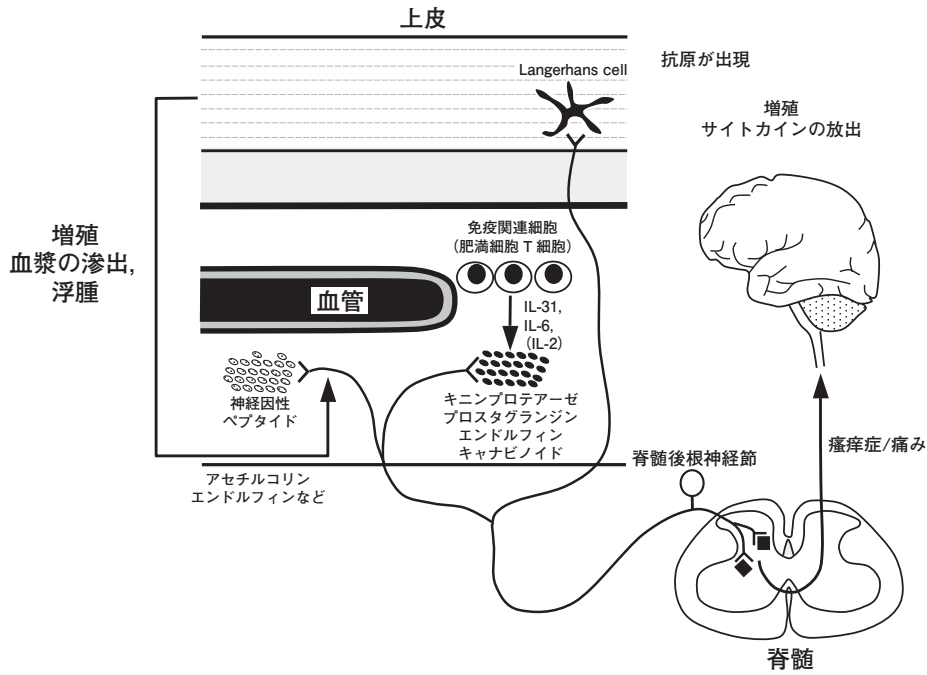


図3 痒痒が皮膚から大脳で感知されるまでの経路

痒痒刺激は様々な形で起こされる。それは皮膚の細胞の増殖であったり、血漿が漏出したり、または浮腫、あるいは免疫関連のT細胞、肥満細胞であったりする。それらが神経ペプチド、プロスタグランジン、キニン、プロテアーゼなどを放出する結果、末梢の知覚線維（おそらくC線維と考えられている）から後根神経節に入り、それが上行して脳へと伝えられる。背髄の痒み伝達ニューロンを上行し、中脳水道周囲灰白質を通り視床に伝えられる。（著者原図）

これらのことより、今後この方面での研究が進められていく可能性が高い。

#### 4 痒痒症に対する様々な治療

透析患者の悩みの一つに痒痒症がある。これは主に自覚症状として取り扱われており、個人差も大きいと思われる。したがって、痒痒症の原因も必ずしも一つではないように思われ、痒痒症候群と考えたほうがよいと思われる。

ここでは、現在痒痒症に対して行われているいくつかの治療について述べていきたい。しかし現時点では

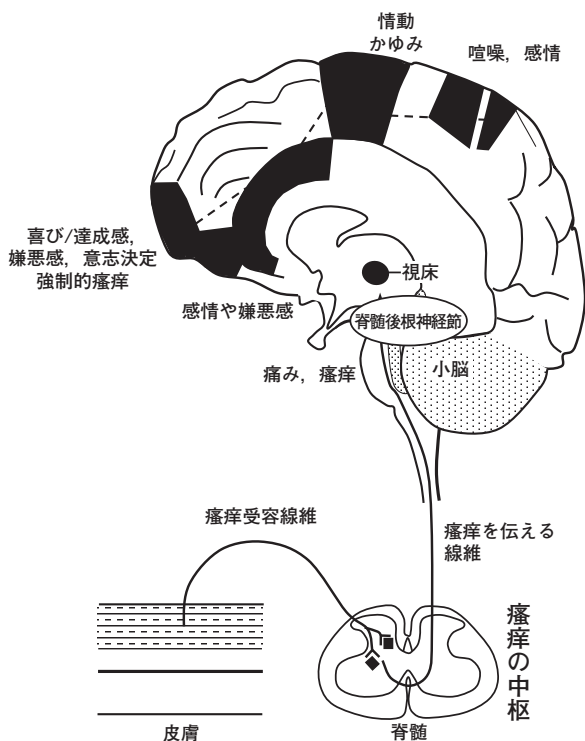


図4 大脳で痒痒を認知する部位

視床からは大脳中の様々な部位にある領域へと伝えられ、そこで痒痒として認識される。ここで注目すべきは、痒痒を認知する部位では同等に喜びや色々な感情も同時に認識する部位となっていることである。（著者原図）

表1 痒痒症の抑制に用いられている方法

1. 透析療法に関連する方法
  - ①透析量の増加
  - ② PMMA 膜・ダイアライザーの使用
2. 皮膚に塗布する方法
  - ①保湿剤
  - ②カプサイシン
  - ③タクロリムス
3. 紫外線を用いる方法
4. 経口薬
  - ①抗ヒスタミン薬
  - ②ナルフラフィン（レミッチ®）

どの治療法に関しても、いわゆるエビデンスレベルの成績が得られているものはほとんどないといっても過言ではない。表1にまとめられているように多岐に亘った治療法についての報告がなされている。

#### 4-1 透析方法の変更

透析効率の変更が癢痒症を改善することは古くより報告されている。Hiroshigeら<sup>8)</sup>は、透析効率を良くすることにより癢痒症が改善するとしたが、現在癢痒症の原因物質とされている多くが中分子であり、単にKt/Vに代表される透析効率をあげることによってのみ、癢痒症が改善するか否かについてはいまだ十分な結論が得られていないといっても過言ではない。しかし、透析患者の一般状態の改善はKt/Vでみる透析効率に依存することは明らかであり、この点をしっかりと是正することは大切である。ついで polymethyl methacrylate (PMMA) 膜のダイアライザーがよいとする報告がいくつかなされている<sup>9,10)</sup>。

Kato と Lin らは共に癢痒とサイトカインとの関連に着目し、サイトカインがPMMA膜により吸着されることが癢痒を減少させたとしている(図5)。しかし必ずしもサイトカインの吸着ということのみ帰せずとも、PMMA膜は他のダイアライザーと比較してサイトカインの発生を防ぐことなども、癢痒症の減少に寄与している可能性がある。このことは、サイトカインの除去が血液透析(HD)よりも大きいとされている腹膜透析(PD)でも癢痒症の頻度には大きな差異がないとする報告<sup>11)</sup>もあることより、この点につい

てもいまだ解決されていないといっても過言ではない。また透析中のCa濃度を1.25 mmol/L未満にすることで、癢痒症が減少したとする報告<sup>12)</sup>もあり、Ca・P代謝が癢痒症に対しても重要な役割を果たしている可能性が高い。

#### 4-2 Ca・P代謝への介入

副甲状腺摘出後に癢痒症が消失するという報告がなされ、副甲状腺ホルモン(PTH)が癢痒症になんらかの関連を有していることが報告された<sup>13)</sup>。しかし、その後いくつかの研究報告は必ずしもPTHが癢痒症と直接関連しているという証拠には乏しいとしている<sup>14-16)</sup>。しかしPTHのみに注目するのではなく、Ca・P積と癢痒症との関連をみた報告では、皮膚への様々な物質の沈着がCa・P積の大きな患者ではみられ、それが癢痒症と関連している可能性が高いと報告している<sup>13)</sup>。さらには、今後リンの制御を行うことがセベラマーやランタンの出現で従来よりもより達成しやすくなることより、癢痒症のコントロールも容易になる可能性があり、今後の研究成果が待たれる。

#### 4-3 皮膚保湿剤

皮膚の保湿剤が癢痒症に有効であるとするいくつかの報告がみられる<sup>17,18)</sup>。本邦でも岡田ら<sup>19)</sup>は、保湿剤(ADJUPEX社のアンサンプルゲルクリーム)を、2週間、1日2回を塗布するグループと、他のグループには特になにも塗布しないで観察を行った。各群10名ずつで実施し、図6に示すようにVASでみたところ、

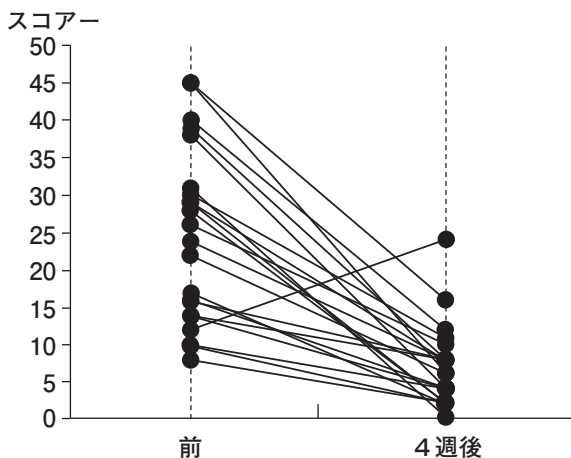


図5 4週間PMMA膜を用いて透析を行ったさいの癢痒症の程度の変化

PMMA膜を用いることにより、24症例のうち1例を除いて全例で癢痒症が軽減している。(文献9より)

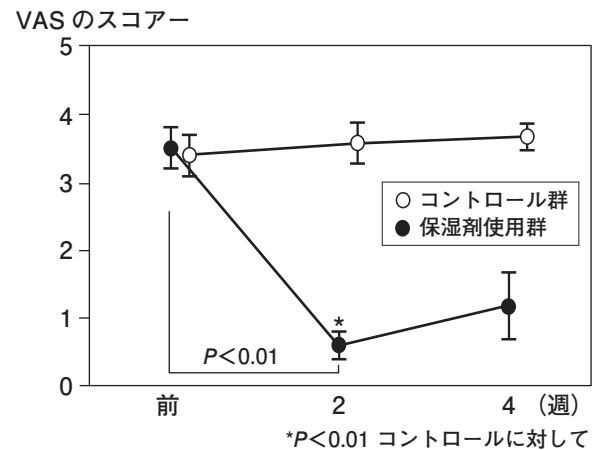


図6 保湿剤による癢痒症の軽減

保湿剤を用いることにより、癢痒症の有意な軽減がVASで示されている。(文献19より)



コントロールは4週間ほとんど変化なしであったが、アンサンプルゲルを使用した群では2週間で著明に改善し、中止後はやや増加傾向となった。さらに保湿剤を使用したグループでは、皮膚の乾燥の度合いおよび引っ掻き傷は有意に減少していた。これらの結果から保湿剤による癢痒症の抑制は有効であるとしている。

#### 4-4 様々な軟膏による試み

##### (1) カプサイシン

カプサイシンはアルカロイドのうちのカプサイシノイドと呼ばれる化合物の一つである。よく知られているように、唐辛子の辛味をもたらす主成分である。これを経口で摂取すると、痛みや癢痒に関与するとされている transient receptor potential cation channel, sub-family V, member 1 (TRPV1) が刺激され、実際には温度が上昇しないのに激しい灼熱感を引き起こすことが知られている。同様な効果はメントールでも認められ、痛覚を刺激したりする。体内に吸収されるとカプサイシンは脳では内臓感覚神経を刺激し、副腎からのアドレナリンの分泌促進、さらには発汗や強心作用をもたらす。また催涙ガスの成分にもなっており、皮膚や粘膜がヒリヒリするという作用をもたらす。

一方、カプサイシンはTRPV1のアゴニストとしても知られ、痛み刺激の伝達が抑制され、痛みを感じなくなるが知られている（最近ではその作用はサブスタンスPを枯渇させることより、もたらされること

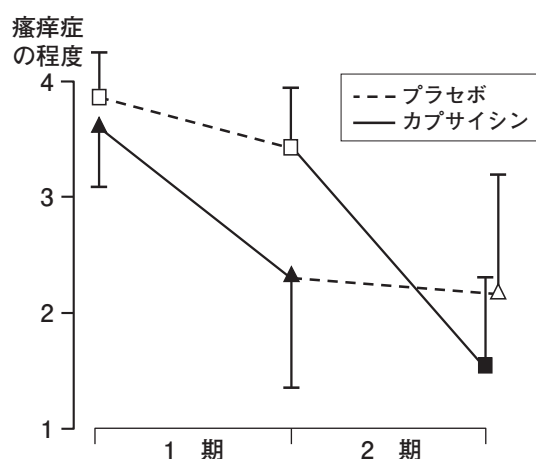


図7 カプサイシン含有クリームによる癢痒症への効果

血液透析患者17名を第1期ではプラセボ (n=7, □) もしくはカプサイシン (n=10, ▲) 投与、第2期では患者を入れ替えてカプサイシン (n=7, ■) もしくはプラセボ (n=10, △) としてみると、いずれもカプサイシンクリームの使用により癢痒症の軽減をみている。(文献22より)

も明らかになっている)。この作用からカプサイシンクリームが癢痒症にも用いられ、いくつかの報告がなされている。しかし効果があったとする報告と無いという報告<sup>20)</sup>があり、必ずしも一定のものではない。癢痒に対して効果があったとする報告でも、焼けるような痛みが出現するという一方で、しばしば中止となることがあるともされている<sup>21)</sup>。Tarngら<sup>22)</sup>は、カプサイシンを0.025%含有するクリームを用いて、中等度から重症の痒みのある患者19名に対して、プラセボを対照として二重盲検のクロスオーバー法で比較研究を行っている。結果は図7に示すように、カプサイシンクリームは有意に癢痒を減少させていることがわかる。この報告ではほとんど副作用は無いとしている。

##### (2) 副腎皮質ステロイドホルモン

局所にステロイドホルモンを塗布することは様々な癢痒症を伴った疾患で行われている。それはステロイドホルモンが慢性炎症を抑制する作用が強いことによる。しかし、現時点ではプラセボコントロールをおいた試験の成績は報告されておらず真に有効かどうかは不明である。

##### (3) タクロリムス

タクロリムスはカルシニューリン抑制作用があり、それによりインターロイキン2の合成を抑制することが知られている。症例報告の形ではあるが、0.03%のタクロリムスを含有した軟膏を1日2回、7日間に亘って塗布したところ、3名の患者のいずれかが、VASでみた癢痒症の程度が図8に示すように著明に改善

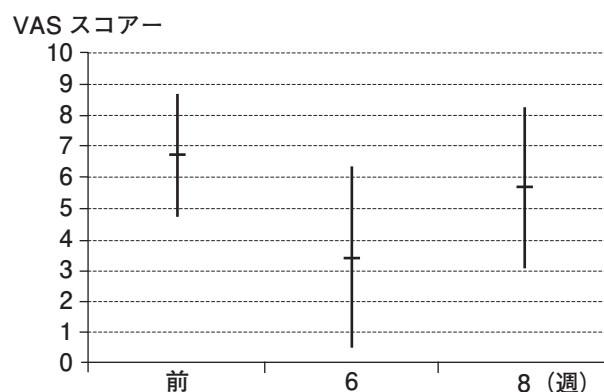


図8 タクロリムス含有軟膏が癢痒症に与える影響

血液透析患者21名にタクロリムス含有軟膏を使用すると、6週間目で有意 (P=0.0002) に改善し、中止により2週間後には有意 (P=0.04) に悪化している。(文献24より)

することが明らかにされた。さらに短期間ではあるが副作用といえるものはほとんど見られなかったとしている<sup>23)</sup>。さらにこの後を受けて Kuypers らは、21名で0.1%のタクロリムスを含む軟膏にて加療を行い、図8に示すように有意にタクロリムスは痒疹症に対して効果のあることを示した。しかしこの試験はコントロールをおいた無作為二重盲検ではないので、今後の検討が必要と思われる<sup>24)</sup>。

(4)  $\gamma$ リノール酸クリーム

$\gamma$ リノール酸クリームが透析患者の痒疹症を軽減することが無作為試験で示されている<sup>25)</sup>。

4-5 紫外線による治療

紫外線が様々な疾患の痒疹に対して有効であることが古くに報告されたことがある<sup>26)</sup>。最近、狭いバンドの紫外線を用いて、尿毒症と一般の痒疹症の患者の二つのグループに対して、1週間に3回、総和の平均で24,540 mJ/cm<sup>2</sup>照射した。図9に示すように、VASで見ると有意に痒疹を減少させることが示された。なぜ紫外線照射が効果があるかについては明確には解明されていないが、次のようないくつかの説が取り上げられている。しかしいずれも決定的ではない<sup>27)</sup>。

- ① 痒疹の基となる循環物質の不活性化
- ② 肥満細胞からのヒスタミン遊出の抑制
- ③ C線維の表皮の侵入阻止
- ④ 肥満細胞のアポトーシスの誘導等

筆者らは以前、乾布摩擦による痒疹症の治療を試みた。その時、日光に曝露されながら乾布摩擦を行うこ

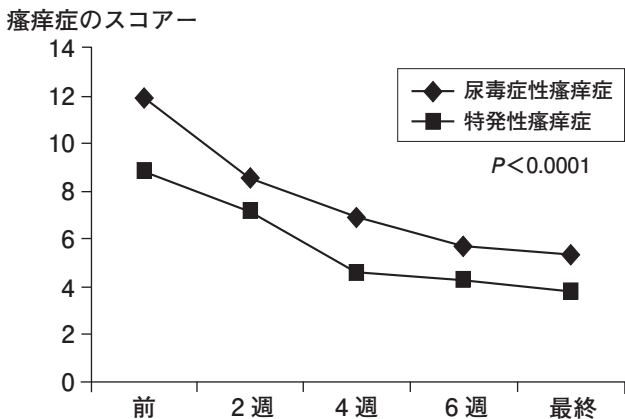


図9 紫外線が痒疹症に与える効果

紫外線照射では、尿毒症性痒疹症および他の原因による痒疹症ともに有意に軽減している。(文献26より)

痒疹症スコア

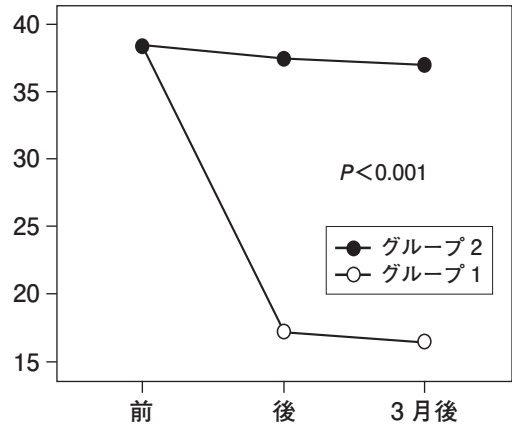


図10 鍼が痒疹症に与える影響

鍼をトリガーポイントに行った群(グループ1)では、外れで行った群(グループ2)に比して痒疹症は有意に軽快した。(文献28より)

とが有効であることを示したが、日光(紫外線)には特別な作用がある可能性が高い。

4-6 鍼灸による治療

鍼による尿毒症性痒疹症の治療は比較的古くより試みられてきた。事実、効果があるとする報告がいくつかなされてきた。Che-Yi ら<sup>28)</sup>は、週3回1カ月間、鍼治療を痒疹症に効果あるとされるポイントに行う群と、2cm離れたところに鍼を打つコントロール群とで比較した。その結果は図10に示すように有意にポイントに打たれた鍼が有効であることを示した。同様な成績が報告されている<sup>29)</sup>。

4-7 経口薬による治療

経口薬による治療は本邦では主として、抗ヒスタミン薬が用いられている。欧米ではいくつかの薬剤を用いた報告もあるが、必ずしもその効果に関しては一定の成績が得られていない。抗ヒスタミン薬は尿毒症による痒疹症に対して有効であるか否かは現在でも必ずしも結論が得られていない。それは一つには、抗ヒスタミン薬が奏功する肥満細胞からヒスタミンが放離されて痒疹が起こるものとは、尿毒症による痒疹は異なるとされていることによる。

(1) ナルフラフィン(レミッチ<sup>®</sup>)

2009年に世界で初めて治療抵抗性の痒疹症に対して効果があるとする薬剤(ナルフラフィン(レミッチ<sup>®</sup>))が上市され注目を集めている。この薬剤はκオ

|          |   |   |  |
|----------|---|---|--|
| $\mu$    | <p><math>\mu</math> 受容体作動薬</p> <p><chem>CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@@H]1CC[C@@H]2[C@@]3(O)C=C5C(=C(O)C=C(O)C5</chem></p> <p>モルヒネ</p> <p>↑<br/>相反する作用<br/>↓</p> | <p>《適応》<br/>鎮痛、鎮静<br/>鎮咳、腸管運度の抑制</p> <p>《主な副作用》<br/>依存性、便秘、眠気、<br/>癢痒<br/>☆麻薬指定あり</p> | <p><math>\mu</math> 受容体拮抗薬</p> <p><chem>CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@@H]1CC[C@@H]2[C@@]3(O)C=C5C(=C(O)C=C(O)C5</chem></p> <p>ナルトレキソン</p>             |
| $\kappa$ | <p><math>\kappa</math> 受容体作動薬</p> <p><chem>CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@@H]1CC[C@@H]2[C@@]3(O)C=C5C(=C(O)C=C(O)C5</chem></p> <p>ナルフラフィン</p>                     | <p>《適応》<br/>血液透析患者における<br/>癢痒症の改善</p> <p>《主な副作用》<br/>不眠</p> <p>☆麻薬指定あり</p>            | <p>←</p> <p>nor-BNI</p> <p><math>\kappa</math> 受容体拮抗薬</p> <p><chem>CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@@H]1CC[C@@H]2[C@@]3(O)C=C5C(=C(O)C=C(O)C5</chem></p> |

図 11  $\mu/\kappa$  受容体作動薬と拮抗薬  
(著者原図)

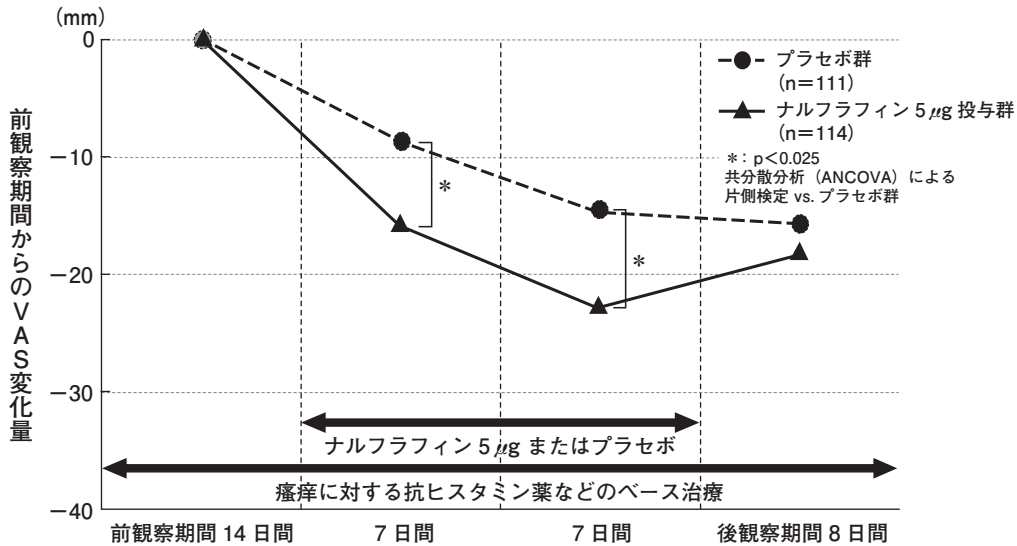


図 12 ナルフラフィンとプラセボとの二重盲検比較試験の結果  
VAS の変化量で見ると、ナルフラフィン 5 $\mu$ g/日でプラセボと比較して有意に改善していることが示されている。(文献 30 より)

ピオイドアゴニスト (図 11) であり、臨床現場で最も確実に癢痒を抑制する薬剤として広く使われるようになってきている。

治療抵抗性、すなわち既存の様々な癢痒症治療に対して治療効果がもたらされない慢性血液透析患者 337 人を、2.5 $\mu$ g/日、5 $\mu$ g/日のナルフラフィンおよびプラセボの 3 群に割付け、その二重盲検比較試験を日本全国の透析施設で行った。ナルフラフィンまたはプラセボは連日夕食後もしくは帰宅後に経口投与で行った。その結果、図 12 に示すように、5 $\mu$ g/日とほぼ同様に VAS 値をプラセボと比較して有意に減少させた。この試験ではプラセボでも VAS は減少したが、実薬群では服用後は再度上昇を示した。さらにこれを

1 年間にわたってナルフラフィン 5 $\mu$ g/日を服用したところ、しっかりと癢痒感は抑制された (図 13)<sup>30)</sup>。さらに耐性を認めることはなかった。さらに重要なことは、1 年に 3 回、身体的依存および精神的依存が一例も認められなかったことである。

エビデンスについては、現時点では大規模臨床試験によりしっかりと有用性が示された試験は行われていない。また発売後いくつかの報告がなされているが、学術誌にしっかりと報告されているものは少ない。

山田らは、東海地区 17 施設における 1,936 例のアンケート調査の結果を報告している。それによると 1,289 例 (66.9%) が癢痒症で悩んでいることが明らかにされた。さらに癢痒症の強い人ほどその頻度は高

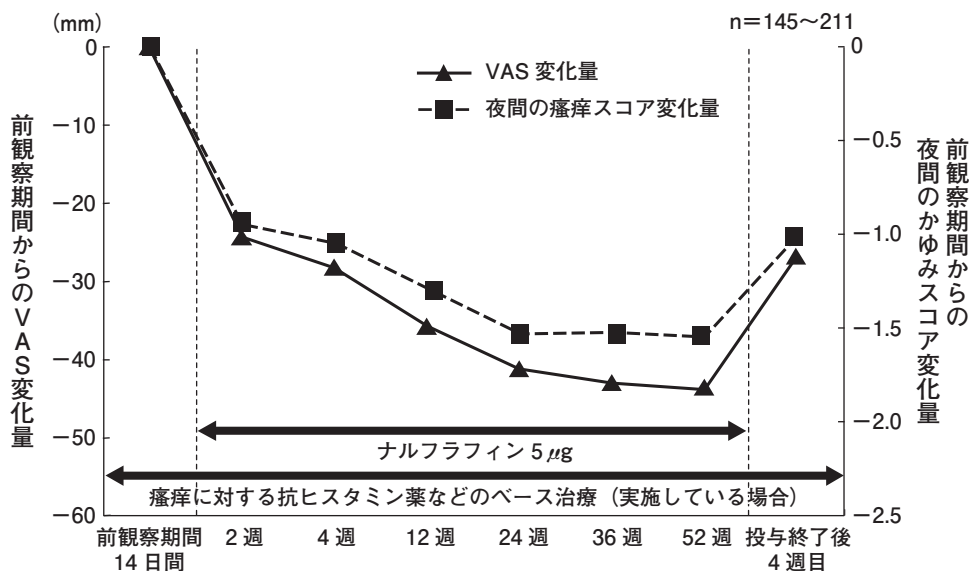


図 13 ナルフラフィン投与による長期投与試験の結果

ナルフラフィンは1年にわたる長期投与でも安定して痒痒症を抑制していることが示されている。(文献30より)

かった。さらに痒みによる睡眠障害は41.2%にみられ、痒みの程度と相関していた。このうちナルフラフィン酸が52例に投与され、VASでは $70.9 \pm 22.2$ から $39.5 \pm 29.8$ へと有意に低下し、睡眠障害も著明に改善した。

## まとめ

腎不全患者の痒痒症の治療には従来多くの方法が試されてきているが、ナルフラフィンの出現により、大きな変換がもたらせられようとしている。しかし、臨床現場では従来の方と新薬とのよりよい組み合わせにより、痒痒症を改善させることが重要であると考えている。

## 文 献

- 1) Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G : An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis*, 50(1); 11-20, 2007.
- 2) Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, et al. : Pruritus in haemodialysis patients : International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 21(12); 3495-3505, 2006.
- 3) Narita I, Alchi B, Omori K, et al. : Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 69(9); 1626-1632, 2006.
- 4) Hsieh JC, Hagermark O, Stahle-Backdahl M, et al. : Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol*, 72(6); 3004-3008, 1994.
- 5) Darsow U, Drzezga A, Frisch M, et al. : Processing of his-

mine-induced itch in the human cerebral cortex : a correlation analysis with dermal reactions. *J Invest Dermatol*, 115(6); 1029-1033, 2000.

- 6) Drzezga A, Darsow U, Treede RD, et al. : Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H<sub>2</sub>O positron emission tomography studies. *Pain*, 92(1-2); 295-305, 2001.
- 7) Kumagai H, Saruta T, Matsukawa S, et al. : Prospects for a novel kappa-opioid receptor agonist, TRK-820, in uremic pruritus. *Itch, Basic Mechanisms and Therapy*, Yosipovitch G, Greaves M, Fleischer JA, et al. (eds.), New York, NY, Dekker, pp. 279-286, 2004.
- 8) Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, et al. : Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis*, 25(3); 413-419, 1995.
- 9) Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. : Polymethylmethacrylate efficacy in reduction of renal itching in hemodialysis patients : crossover study and role of tumor necrosis factor-alpha. *Artif Organs*, 25(6); 441-447, 2001.
- 10) Lin HH, Liu YL, Liu JH, et al. : Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif Organs*, 32(6); 468-472, 2008.
- 11) Mistik S, Utas S, Ferahbas A, et al. : An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20(6); 672-678, 2006.
- 12) Kyriazis J, Glotsos J : Dialysate calcium concentration of  $\leq 1.25$  mmol/l : is it effective in suppressing uremic pruritus? *Nephron*, 84(1); 85-86, 2000.
- 13) Robertson KE, Mueller BA : Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm*, 53(18); 2159-70; quiz 215-6, 1996.
- 14) Leong SO, Tan CC, Lye WC, et al. : Dermal mast cell density



- and pruritus in end-stage renal failure. *Ann Acad Med Singapore*, 23(3); 327-329, 1994.
- 15) Subach RA, Marx MA : Evaluation of uremic pruritus at an outpatient hemodialysis unit. *Ren Fail*, 24(5); 609-614, 2002.
  - 16) Akhyani M, Ganji MR, Samadi N, et al. : Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol*, 5; 7, 2005.
  - 17) Morton CA, Lafferty M, Hau C, et al. : Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 11(10); 2031-2036, 1996.
  - 18) Szepietowski JC, Reich A, Szepietowski T : Emollients with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus : discussion of the therapeutic options. *Ther Apher Dial*, 9(3); 277-279, 2005.
  - 19) Okada K, Matsumoto K : Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther Apher Dial*, 8(5); 419-422, 2004.
  - 20) Weisshaar E, Dunker N, Gollnick H : Topical capsaicin therapy in humans with hemodialysis-related pruritus. *Neurosci Lett*, 345(3); 192-194, 2003.
  - 21) Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, et al. : Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 130(6); 753-758, 1994.
  - 22) Tarng DC, Cho YL, Liu HN, et al. : Hemodialysis-related pruritus : a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron*, 72(4); 617-622, 1996.
  - 23) Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alscher DM, et al. : Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int*, 20(6); 802-803, 2000.
  - 24) Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. : A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 19(7); 1895-1901, 2004.
  - 25) Chen YC, Chiu WT, Wu MS : Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis*, 48(1); 69-76, 2006.
  - 26) Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, et al. : Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med*, 91(1); 17-21, 1979.
  - 27) Seckin D, Demircay Z, Akin O : Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol*, 46(4); 367-370, 2007.
  - 28) Che-Yi C, Wen CY, Min-Tsung K, et al. : Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi (LI11) acupoint for refractory uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant*, 20(9); 1912-1915, 2005.
  - 29) Gao H, Zhang W, Wang Y : Acupuncture treatment for 34 cases of uremic cutaneous pruritus. *J Tradit Chin Med*, 22(1); 29-30, 2002.
  - 30) Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al. : Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients : a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*, 25(4); 1251-1257, 2010.