

マルホ皮膚科セミナー

2021年6月21日放送

「第36回日本臨床皮膚科医会 ④

シンポジウム4-1 透析に由来するかゆみの病態と治療」

順天堂大学大学院環境医学研究所
特任教授 高森 建二

はじめに

本日は透析に由来するかゆみの病態と治療についてお話し致します。透析患者は加齢に伴う糖尿病の増加、そして糖尿病性腎症の増加によって、年ごとに増加し、厚労省の報告によると現在約40万人が透析を受けているとのことでもあります。

透析患者に見られる皮膚症状で最も多いのが乾燥性皮膚で全体の90.9%、次いで色素沈着が89.1%、かゆみが3番目で、83.6%、そのほか、発汗異常、爪の異常、脱毛、疣贅などがあります。また、合併症としてはキルレ病、穿孔性毛包炎などの穿孔性皮膚病変、透析皮膚アミロイドーシス、異所性石灰化症、晩発性皮膚ポルフィリン症などがあり、そのほか多く認められる病気に足・爪白癬や胼胝・鶏眼などがあります。

これらの中で最もQOLを低下させるのがかゆみです。透析に伴うかゆみの頻度は研究者の報告により異なりますが、2001年、新潟大学の大森先生らの報告によりますと、2,474人の維持透析患者のうち、73%がかゆみを訴えており、その内、48%が毎日のかゆみを、43%が中等から重度のかゆみを、13%の人は夜も眠れない強いかゆみに悩まされているとのことでもあります。透析に伴うかゆみの特徴は通常用いられる抗ヒスタミン薬が奏功しない難治性のかゆみであることです。このようなかゆみはどのようにして起こるのでしょうか、そのメカニズムについて考えてみたいと思います。

かゆみのメカニズム

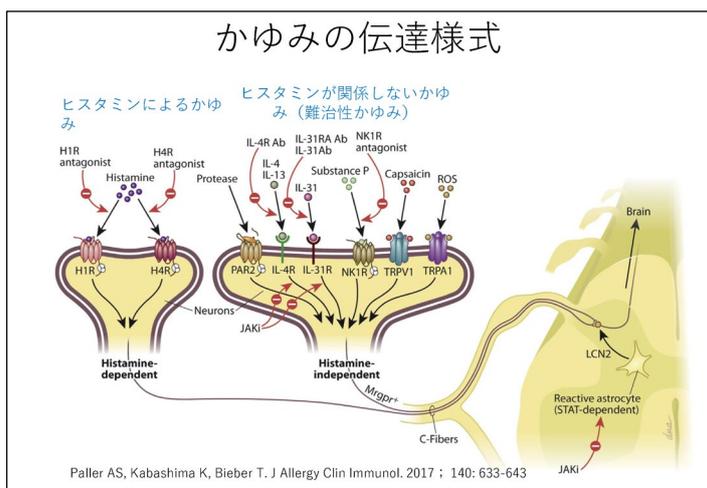
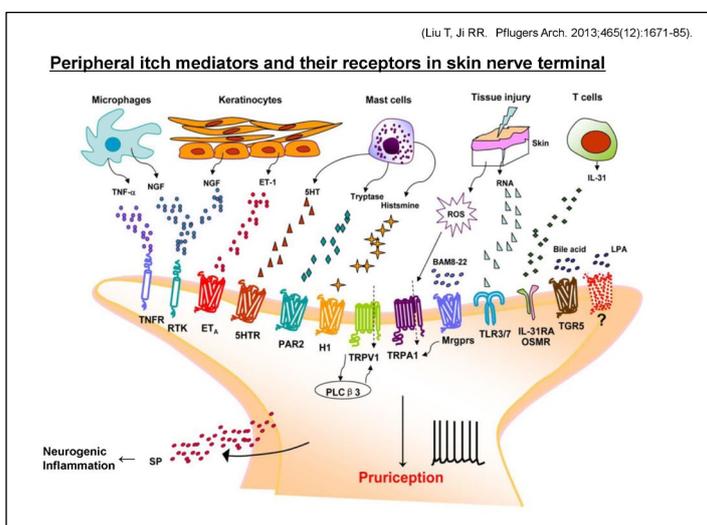
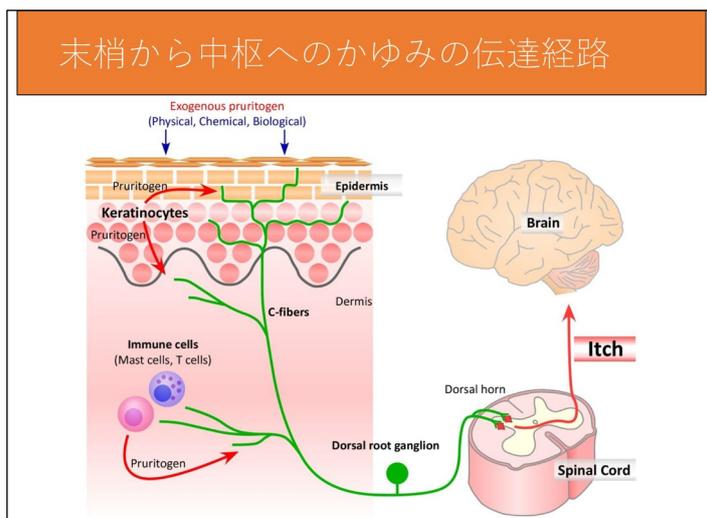
かゆみは末梢性のかゆみと中枢性のかゆみに分けられます。

末梢性のかゆみは、かゆみを伝達するC線維神経終末がヒスタミンのようなアミン類、プロテアーゼ、サイトカイン、ペプチド、脂質メディエーターなどのかゆみメディエータ

一や外部刺激などにより活性化され、その電気信号が後根神経節 (DRG)、脊髄後角、脊髄視床路を経由して大脳皮質に伝わり認識されるかゆみであります。

中枢性かゆみはβ-エンドルフィン、エンドモルフィン、ダイノルフィンなどの内因性オピオイドペプチドが中枢神経系に存在するμ-レセプター、κ-レセプターなどのオピオイドレセプターに結合することにより生じるかゆみであります。近年、かゆみを伝えるC線維には、ヒスタミン反応性のC線維とヒスタミンに反応しないヒスタミン非反応性のC線維があることがわかり、透析によるかゆみはヒスタミン非反応性C神経を伝達されていることが推定されております。また、透析やアトピー性皮膚炎のような慢性のかゆみを呈する疾患においては、脊髄後角で活性化したStat3依存性の反応性アストロサイトから遊離したリポカリン2が神経を刺激してかゆみが生じていることが九州大学薬学部の津田教授により報告されました。ヒスタミン非反応性C神経の神経終末を刺激する代表的なかゆみメディエーターには、トリプターゼのようなセリンプロテアーゼ、神経ペプチドのサブスタンスP、脂質メディエーターのロイコトリエンB4、サイトカインのIL-4、IL-13、IL-31、TSLPなどがあります。特にIL-31はアトピー性皮膚炎や結節性痒疹などの難治性かゆみの発現に関与していることで注目されています。

中枢性かゆみ発現に関与しているオピオイドペプチドはそのレセプターに結合して生理作用を発揮します。β-エンドルフィンやエンドモルフィンはμ-レセプターに結合することによりμ-レセプターを活性化、かゆみを誘発します。一方、ダイノルフィンはκ-レセプターに結合して、κ-レセプターを活性化、かゆみを抑制することが知られています。従来、オピオイドレセプターは中枢神経系にし



が存在していないと信じられていましたが、我々は、表皮ケラチノサイトがかゆみを誘発する β -エンドルフィンや μ -レセプターを、また、かゆみを抑制するダイノルフィンや κ -レセプターを発現していることを発見し、末梢においてもオピオイド系がかゆみ誘発に関与していることを報告致しました。

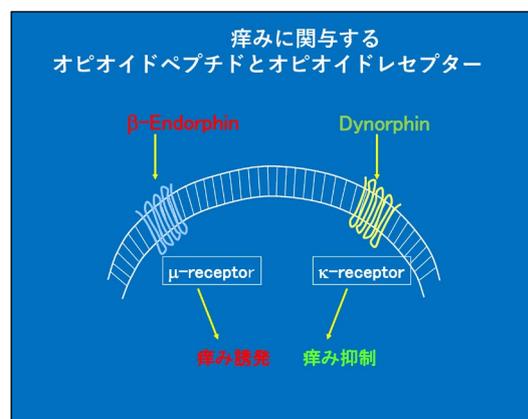
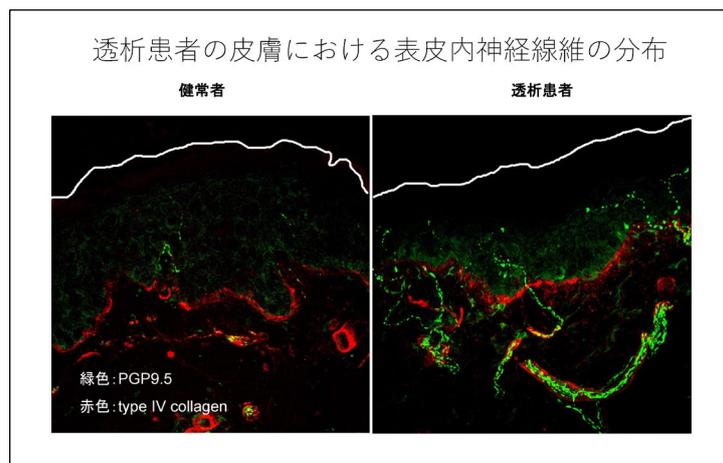
透析に伴うかゆみの原因の検索

透析に伴うかゆみの原因として、皮膚の乾燥やヒスタミン・セロトニンなどのアミン類、血清カルシウムやリン、副甲状腺機能亢進、透析膜による補体の活性化、免疫系の異常、内因性オピオイドの異常などが推定されていましたが、これらに対する対策を行ってもかゆみが制御されないことから、長い間かゆみの原因が明らかではありませんでした。そのため、透析を受けている患者さんは夜も眠れないかゆみに悩まされ、自己流のかゆみ対策を行っておられました。

抗ヒスタミン薬抵抗性かゆみの原因として、私達は、①ヒスタミン以外のケミカルメディエーターが関与しているのではないかと、②皮膚の過敏性、即ちかゆみを伝えるC神経が表皮内に侵入し、外部から直接刺激を受けているのではないかと、③オピオイドを介するかゆみが生じているのではないかと、などを考え、皮膚の乾燥と、オピオイドの2点に的を絞り検索を行いました。

皮膚の乾燥はバリア異常、そして皮膚の過敏性を誘導しますので、神経線維の表皮内侵入状況を調べてみたところ、透析の患者さんは、乾皮症やアトピー性皮膚炎と同様に、多数の神経線維の表皮内侵入が認められました。そこで、表皮内神経線維の退縮作用を有する保湿剤の外用やNB-UVBによる紫外線照射を行って見ましたが、かゆみは抑制されませんでした。以上のことより、かゆみの原因は皮膚の過敏性に由来するものではないとの結論に達し、オピオイドの検索に移行しました。

初めに、血中のヒスタミン濃度を測定しましたが正常人と比べて特に高値は認められませんでした。次に、血中オピオイドペプチド濃度と維持透析患者のかゆみの強さとの相関を検討してみました。その結果、かゆみを抑制するダイノルフィンにはかゆみの強さとの明らかな相関は認められませんでした。かゆみを誘発する β -エンドルフィン濃度はかゆみの強さと相関して増加していました。そこで、かゆみの強さと、 β -エンドルフィンとダイノルフィンの濃度の比を調べ



てみたところ、見事な相関が示され、 β -エンドルフィン濃度とダイノルフィン濃度の比が大きい程強いかゆみが惹起されることが示されました。透析患者のかゆみは、かゆみを誘発する μ -オピオイド系、即ち β -エンドルフィンと μ -レセプターが、かゆみを抑制する κ -オピオイド系のダイノルフィンと κ -レセプターより優位となっているため、かゆみが生じていることがわかりました。このことは、 κ -オピオイド系を優位にすればかゆみを抑制できることを示唆しております。

ナルフィラフィンのかゆみ抑制効果

そこで、 κ -オピオイド系を優位にするために κ -レセプターに親和性を有する化合物、ナルフィラフィン塩酸塩を合成して、かゆみのある透析患者に投与してみたところ、ナルフィラフィンの濃度依存的にかゆみが抑制され、内服中止によりかゆみが再発しました。このことは透析によるかゆみがオピオイドのバランス異常により生じていることを示したものであります。

アメリカの Kardon、Ross らは κ -レセプターアゴニスト、ナルフィラフィン塩酸塩のかゆみ抑制メカニズムを分子レベルで明らかにしています。脊髄後角において、痛み伝達神経から分岐する下降性介在ニューロン B5-I ニューロンの活性化により遊離する GABA や Glycine、ダイノルフィンが脊髄後角においてかゆみ伝達神経経路の GRP/GRPR 経路をブロックすることによりかゆみ伝達が遮断され、かゆみが抑制されることを示し、 κ -レセプターアゴニストであるナルフィラフィンは脊髄後角においてダイノルフィンと同様の作用をすることによりかゆみ経路を抑制する、との説を報告致しました。

日本で開発されたナルフィラフィンのかゆみ抑制効果は、臨床的にも分子論的にも明らかにされ、現在レミッチという商品名で使用され、透析患者のかゆみ抑制薬として使用されております。

本日は透析患者のかゆみメカニズムと治療についてお話しさせていただきました。

