皮膚科からみた透析のかゆみ

江畑俊哉
ちとふな皮膚科クリニック

Uremic pruritus from the viewpoint of a dermatologist

Toshiya Ebata
Chitofuna Dermatology Clinic

＜はじめに＞

演者は、皮膚アレルギーやかゆみの臨床研究を専門とする皮膚科医である。透析のかゆみ治療薬のナルフラフィンの臨床試験の際に医学専門家としてかゆみの評価法の開発に関わって以来、透析患者のかゆみ治療に関心を持っている[1,2]。今回、透析そう痒症の最近の動向について、皮膚科医としての経験をふまえて講演する機会をいただいた。

１．透析そう痒症について

慢性腎不全の患者にかゆみが生じることはすでに９世紀には記載があったとされる。また1960年代に透析療法が導入された当初から透析患者には高頻度にかゆみが生じることが知られていた。透析そう痒症は、維持透析治療を受けている患者に生じる慢性的に持続するかゆみで、合併する既知のそう痒性皮膚疾患を除外したものである。ただし掻破により二次的に生じた湿疹や痒疹はしばしば認められる。

欧米ではuremic pruritus (UP)、すなわち尿毒症性のかゆみという用語が広く用いられているが、腎不全に至るまで進行していない慢性腎臓病でも腎機能障害の進行に伴ってかゆみが生じることから、近年はchronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP) という用語が用いられるようになっている。透析そう痒症の特徴を図１に示した。講演では透析そう痒症の機序と治療法、かゆみの評価法、演者が経験した症例、透析そう痒症の疫学について述べた。

透析患者のかゆみ

- 昔から知られる合併症
- 高頻度　7-8割に合併するといわれていた
  - 中等度以上のかゆみは30～40%に起こり，施設や国により頻度に差がある
- 一般的に難治
  - 発症要因の解明が不十分，複合的要因が存在
  - QOL低下（睡眠障害，作業効率の低下），予後にも影響（うつ，心血管系合併症）
  - 様々な治療法　治療法の進歩　オピオイドκ受容体作動薬など
- 慢性腎臓病関連のかゆみ
  - CKD-associated Pruritus　(CKD-aP)
  - 従来海外では，Uremic Pruritus (UP) という呼称が報告に多かった

図１　透析患者のかゆみの特徴

２．透析そう痒症の発症機序

多数の因子が透析のかゆみに関与している（図２）。患者により各因子の関与の度合いは異なり、保湿外用剤の塗布のみで軽快するものから種々の治療法を試みてもかゆみを抑えられない難治例に至るまでさまざまである。講演では、尿毒症物質、全身の炎症、内因性オピオイドについて触れ､近年病態の解明が急速に進み、ピンポイントで起痒因子に作用する生物学的製剤や低分子化合物の登場によりかゆみの治療に大きな進歩のあったアトピー性皮膚炎との関連についても述べた。

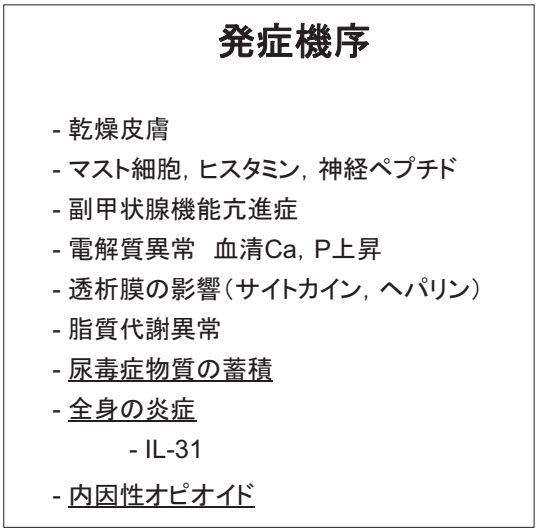


図２　透析そう痒症の発症機序

１）尿毒症物質

透析で除去されにくい大分子量物質やタンパク結合性の小分子量物質がかゆみの原因と推測されている。血清パラクレイン硫酸（PCS）濃度がCKD患者のかゆみの強さと相関する報告[3]や、かゆみを訴える血液透析患者ではタンパク結合性尿毒症物質のスコアが高値を示したとする報告がある[4]。インドキシル硫酸やPCSがCKD患者において、かゆみの発症に深く関与する表皮Protease activator receptor-2（PAR-2）受容体の発現をupregulateするという報告もある[5]。尿毒症物質のかゆみへの関与の詳細の解明とともに、これらの物質の除去を促進する透析方法の開発が待ち望まれる。

２）全身性の炎症

血清CRPの高値が透析のかゆみのリスク因子として挙げられており、全身性の炎症のかゆみへの関与が示唆され、CRPとともにインターフェロンγを分泌するリンパ球や血中のIL-6値が、かゆみのある透析患者で高値を示したという報告がある[6]。また最近アトピー性皮膚炎の起痒因子として注目されているIL31が高値を示したとする報告もある[7]。免疫抑制薬であるシクロスポリンが透析患者の痒疹やかゆみを抑制すること[8]、腎移植後に投与が続けられ移植腎の腎機能が低下してもかゆみが生じなかったことなどは､透析のかゆみの要因として炎症の関与を支持する知見である。

３）オピオイドの関与

モルヒネなどのオピオイドμ受容体作動薬はかゆみを誘発することが知られている。特に硬膜外腔やくも膜下腔といった中枢神経系に投与されると高率にかゆみを引き起こし、そのかゆみはナロキソンなどのμ受容体拮抗薬で抑制することができる。透析のかゆみにもμ受容体拮抗薬が試みられたが、その効果は一定していない[9]。μ受容体と同様に鎮痛効果を有するκ受容体は、かゆみに対しては拮抗的に作用することが示唆され、かゆみの強い透析患者では、血中のβエンドルフィン（内因性μオピオイドペプチド）濃度が高く、リンパ球表面のμオピオイド受容体がκオピオイド受容体と比較して優位に発現していることが示された[10]。κ受容体の作動薬であるナルフラフィンが開発されて血液透析患者のかゆみに対して有効であることが示され、2009年より臨床で使用されている。ナルフラフィンの作用機序については中枢神経系である脊髄レベルでの抑制性の介在

ニューロンを介してかゆみの伝達を抑制すると考えられており、シナプスにおける抑制性の伝達物質の１つとして内因性のκオピオイドペプチドのダイノルフィンが挙げられることより、κ受容体作動薬のかゆみ抑制は透析に限らずより普遍性のあるものと考えられた[11]。

近年、血液脳関門を通過しづらい末梢性のκオピオイド作動薬であるディフェリケファリンが欧米で開発され、透析回路内に投与する静注用製剤としてわが国では2023年より臨床で用いられるようになった[12,13]。図３ではディフェリケファリンの透析そう痒症における我が国の実臨床データの報告を示す[14,15]。

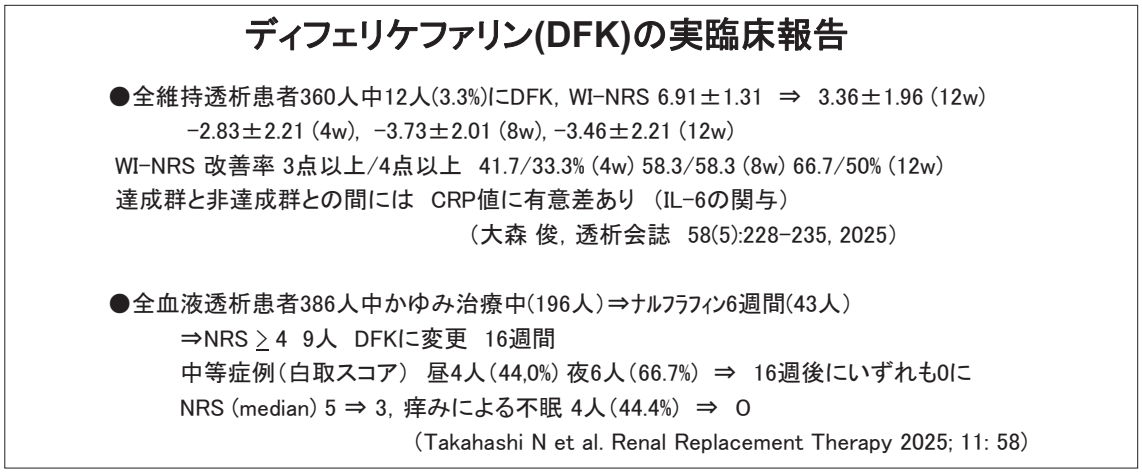


図３　ディフェリケファリンの実臨床報告

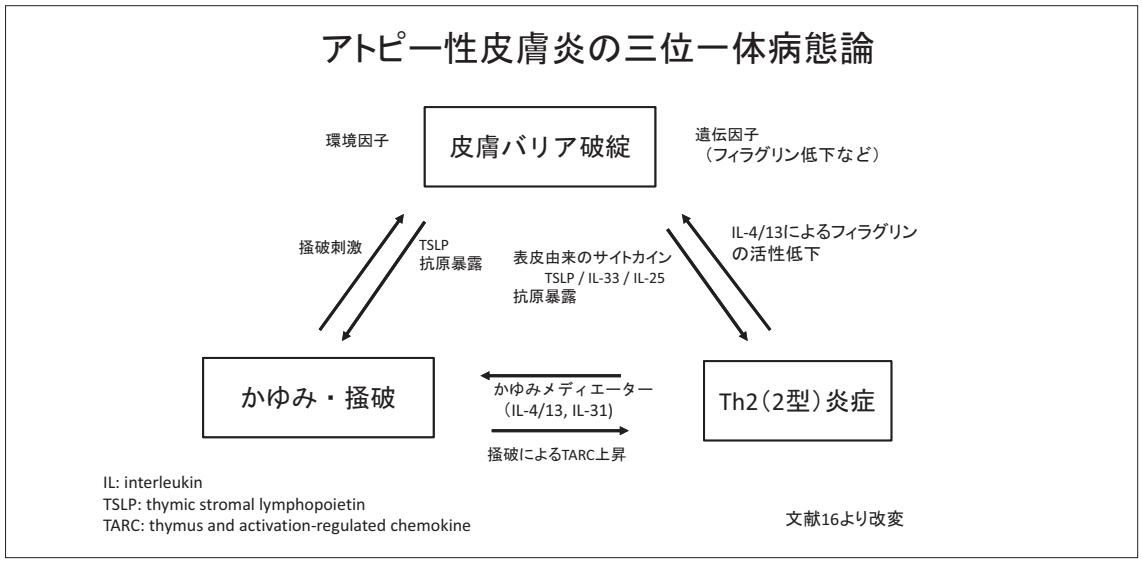


図４　アトピー性皮膚炎の三位一体病態論

４）アトピー性皮膚炎のかゆみとの関連

アトピー性皮膚炎では、２型炎症、かゆみと掻破、皮膚のバリア障害の３者が相互に作用して病態を形成していることが明らかにされている（図４）。掻破刺激等による角層のバリア機能障害は、表皮でのサイトカイン産生を増強し抗原感作や炎症を生じやすくする。TSLP、IL33といったアラーミンと呼ばれる表皮由来のサイトカインは２型自然リンパ球やTh2細胞を活性化して２型炎症を誘導し、IL4、IL13、IL31などのサイトカインを産生させる。IL31、IL4はかゆみを伝達するニュー

ロンを直接刺激して本疾患のかゆみの最も重要な発症因子や増強因子となっている。近年、IL4/13やIL31に対する抗体製剤やJAK阻害薬が開発されアトピー性皮膚炎の炎症やかゆみに対して非常に高い抑制効果を発揮している。それぞれIL4/13とIL31の受容体拮抗薬であるデュピルマブとネモリズマブはアトピー性皮膚炎に加えて結節性痒疹の保険適用が認められ、両疾患のかゆみ治療を著しく発展させた。前述のように透析のかゆみにもIL31の関与を示唆する報告があり[7]、透析のかゆみに対するネモリズマブの治験が行われたが有意差は得られなかった[17]。

3．かゆみの評価法（図５）

かゆみに対する治療を進める上で、かゆみを適切に評価することは大切である。特に透析そう痒症では、皮膚病変を伴わずとも強いかゆみを生じることがあるので、かゆみを評価しながら治療することが必要となる。自覚症状であるかゆみを客観的に評価することは難しいが、かゆみの評価尺度に患者自身が感じるかゆみの程度を当てはめて定量化する方法が臨床試験や日常診療では行われている[18]。種々のかゆみの評価尺度があるが、近年では痒みの程度を０から10の数値で示すNumerical Rating Scale（NRS）が用いられることが多い。透析領域では、抗ヒスタミン薬の開発時に使用された白取分類や川島のかゆみスコア、かゆみの多角的な要素を評価する5D itch scale[19] が用いられている。

4．透析そう痒症の治療

治療の基本は、保湿外用薬の塗布と抗ヒスタミン薬の内服・外用であり、さらに掻破痕、湿疹病変、痒疹などの炎症性の変化を伴っている場合には、ステロイド外用薬を追加する。ヒスタミンの透析のかゆみへの関与は限定的であるが、かゆみを評価しながら試みて効果があれば投与を継続する。かゆみが十分に軽快しない場合はナルフラフィンやディフェリケファリンの投与、透析法の変更を検討する。骨ミネラル代謝異常に対しては、CKD-MBDの治療により、リン、カルシウム、PTHの管理を行う。透析に関しては、十分な透析量を確保し、生体適合性の良好なハイパフォーマンスの透析膜への変更、血液透析濾過の導入などを考慮する。

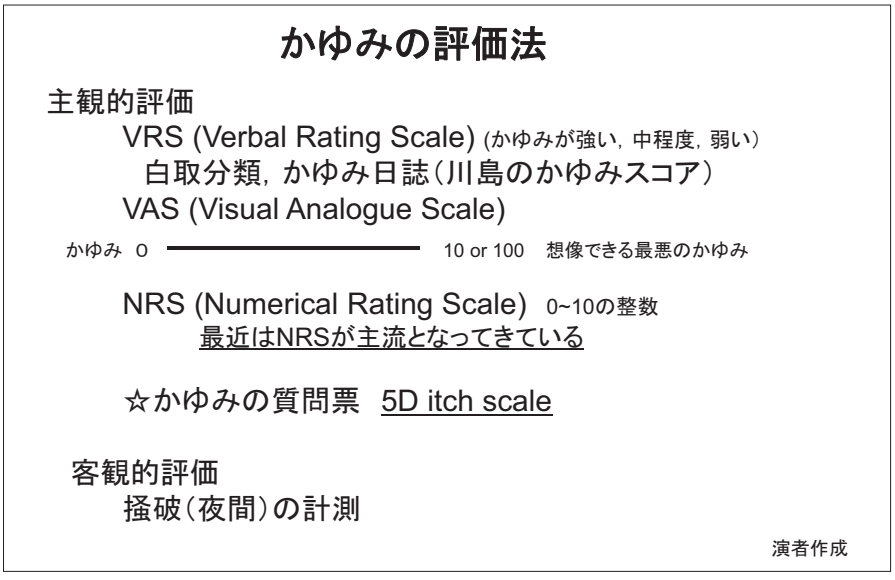


図５　かゆみの評価法

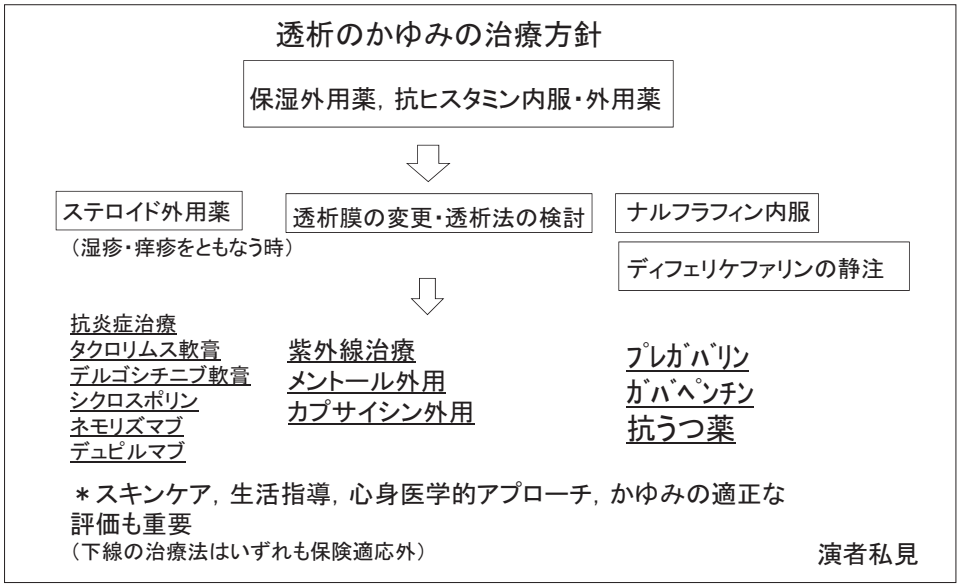
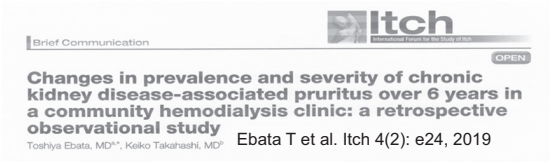


図６　透析のかゆみの治療方針

週に数回の透析治療を受けている患者が自発的に当院を受診することは稀で、当院で経験する透析そう痒症のほとんどは上記の対応にてもかゆみが十分にコントロールできずに透析の施設から紹介いただいた症例である。肉眼的に皮膚炎が目立たなくても、サブクリニカルな炎症が残っていることがアトピー性皮膚炎ではよく経験されプロアクティブな外用治療が行われていることから、透析患者においても図６に示す抗炎症外用薬を試みる。さらにかゆみの抑制作用が検証されているメントール、カプサイシンの外用、紫外線治療を加える。講演では、乾燥皮膚、湿疹、痒疹丘疹、痒疹結節、いわゆる皮膚そう痒症の難治例を供覧した。透析医の間ではしばしば使われ、また海外のガイドラインでも推奨されているガバペンチノイドについて、演者もプレガバリンの奏効例を経験したので供覧した[20,21]。ご紹介いただいてから可能な限りの治療を１年間試みて改善せず、紹介元にお返しした痒疹結節が多発している症例を過去に経験したが、現在であれば結節性痒疹の適応を取得したデュピルマブ、ネモリズマブの効果が期待できる[22]。最近では透析そう痒症におけるバリア障害を指摘する報告もあり、アトピー性皮膚炎の治療が透析そう痒症の難治例の治療にも応用できる可能性がある。

５．おわりに

最後に透析そう痒症の疫学に触れた。かつては透析患者の７～８割がかゆみに悩まされてるといわれており、報告によりその頻度には大きなばらつきがあったが、DOPPSでは「１か月を振り返り透析のかゆみにより悩まされる程度として中等症以上の割合」と定義して統計を取っている。当院においても同じ基準を用いて、近隣の透析ご施設で2008年と2014年にかゆみの有症率の調査を行った（図７）。中等症以上のかゆみが48.5%から29.0%に低下し、かゆみに対する治療満足度は22.6%から68.0%に向上していた[23]。透析そう痒症の頻度には、国別、施設別に大きな差があり、かゆみがつらくても見過ごされることの少なくない患者に対して適切に対応することが望まれる（図８）。



・喜多見東山クリニックとの共同研究
・2008年と2014年に同一の質問票を用いて，かゆみの疫学調査を行った

患者数は，2008年70人，2014年78人
・透析開始以来かゆみの経験ありは，2008年68.6%，2014年74.3%
・この1週間にかゆみありは，2008年58.6%，2014年50%
・中等症以上のかゆみは，2008年48.5%，2014年29.0% (P<0.01)
・かゆみの治療満足度は，2008年22.6%，2014年68.0% (P<0.01)

・2008年と比較して，2014年ではかゆみのある患者数に変化はなかったが，かゆみの強い患者が減少し，治療に対する満足度が上昇していた。

・かゆみが改善した要因として，1）血清リン，カルシウム濃度管理の向上，2）透析量の増加，3）ナルフラフィンの導入，4）積極的なフットケア・スキンケアへの取り組み，5）皮膚科医との連携などが考えられた。

図７　近隣の透析施設と共同で行った疫学調査

・ 透析のかゆみの決定的な規定因子はいまだ不明である。多種多様の要因が複合的に関与していると思われる。

・ 透析方法，かゆみの病態の理解，スキンケアの進歩や新規薬剤の開発により透析そう痒症は減少傾向にある。

・ オピオイドκ受容体作動薬の有効性を示す報告が増えている。

・ 施設により透析瘙痒症の頻度には差がみられる。

・ いまだに種々の治療に抵抗する難治症例が存在し，心理的サポートも含めたさらなる治療法の開発が望まれる。

図８　まとめ

＜利益相反＞

キッセイ薬品　講演料

マルホ株式会社　講演料

＜文献＞

1）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: 1251–1257, 2010.

2）Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al.: Efficacy and safety of a novel κ-agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients. Am J Nephrol 36: 175–183, 2012.

3）Wang CP, Lu YC, Tsai IT, et al.: Increased levels of total p-cresylsulfate are associated with pruritus in patients with chronic kidney disease. Dermatology 232: 363–370, 2016.
4）Yamamoto S, Tanaka T, Omori K, et al.: Pruritus and protein-bound uremic toxins in patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. Clin Kidney J 17: 1–7, 2024.
5）Kim S, Zhang X, Cho S, et al.: Uremic solutes of indoxyl sulfate and p-cresol enhance protease-activated receptor-2 expression in vitro and in vivo. Hum Exp Toxicol 40: 113–123, 2021.
6）Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, et al.: The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 21: 749–755, 2006.
7）Ko MJ, Peng YS, Chen HY, et al.: Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. J Am Acad Dermatol 71: 1151–1159, 2014.
8）Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, et al.: Regression of uraemic pruritus by cyclosporine treatment in a haemodialysis patient. Nephrol Dial Transplant 19: 1338–1339, 2004.
9）Paul-Magnus C, Mikus G, Alscher DM, et al.: Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. J Am Soc Nephrol 11: 514–519, 2000.
10) Kumagai H, Saruta T, Matsukawa S, et al.: Prospects for a novel κ-opioid receptor agonist, TRK-820, in uremic pruritus. Itch basic mechanisms and therapy (Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer AB, McGlone F), p279–286, Marcel Dekker Inc, New York, 2004.
11) Kardon AP, Polgar E, Hachisuka J, et al.: Dynorphin acts as a neuromodulator to inhibit itch in the dorsal horn of the spinal cord. Neuron 82: 573–586, 2014.
12) Narita I, Tsubakihara Y, Takahashi N, et al.: Difelikefalin for hemodialysis patients with pruritus in Japan. NEJM Evid 2(11): doi:10.1056/EVIDoa2300094, 2023.
13) Narita I, Tsubakihara Y, Takahashi N, et al.: Long-term efficacy and safety of difelikefalin in moderate-to-severe pruritus in Japanese hemodialysis patients: a 52-week open-label extension period of a phase 3 trial. Ren Replace Ther 10: 42, 2024.
14) 大森　俊：慢性腎臓病関連瘙痒症に対するジフェリケファリン酢酸塩の有効性に関する検討、透析会誌 58: 228–235、2025.
15) Takahashi N, Yoshizawa T, Kumagai J, et al.: Effectiveness of switching from nalfurafine to difelikefalin in patients with hemodialysis-associated pruritus: a prospective interventional study within a new treatment algorithm. Ren Replace

Ther 11: 58, 2025.
16) Nomura T, Honda T, Kabashima K: Multipolarity of cytokine axes in the pathogenesis of atopic dermatitis in terms of age, race, species, disease stage and biomarkers. Int Immunol 30: 419–428, 2018.
17) Kinugasa E, Igawa K, Shimada H, et al.: Anti-pruritic effect of nemolizumab in hemodialysis patients with uremic pruritus: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Clin Exp Nephrol 25: 875–884, 2021.
18) 江畑俊哉：ヒトにおけるかゆみの評価、医学のあゆみ 197: 581–585、2001.
19) 江畑俊哉、石氏陽三、佐伯秀久、他：5D itch scale 日本語版の作成、日皮会誌125: 1035–1040、2015.
20) 江畑俊哉：かゆみにも奏効する鎮痛薬？プレガバリンとガバペンチン、MB Derma 212: 31–35、2013.
21) 江畑俊哉：痒みの治療薬の選び方、使い方　ガバペンチノイド、J Visual Dermatol 24: 644–646、2025.
22) 大森　俊：維持透析患者に生じた結節性痒疹に対しデュピルマブが奏効した３例、透析会誌 58: 154–159、2025.
23) Ebata T, Takahashi K: Changes in prevalence and severity of chronic kidney disease-associated pruritus over 6 years in a community hemodialysis clinic: a retrospective observational study. Itch 4: e24, 2019.