血液透析患者のかゆみの指標としての thymus and activation-regulated chemokine (TARC) の意義

山田 吉広¹ 須澤 大知² 熊藤 公博¹ 袖山 孝徳¹
島村 栄¹ 棚岡 綾乃¹ 浦野 浩明¹ 百瀬 光生³
床尾 万寿雄⁴
安曇野赤十字病院臨床工学課¹ 同腎臓内科⁴
須澤クリニック² 百瀬医院³

キーワード：痒痒症透析患者，TARC，ナルフラフィン塩酸塩

〈要旨〉

慢性血液透析患者ではヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の内服にても痒痒症を訴える既存治療抵抗性皮膚痒痒症透析患者（以下痒痒症透析患者）が認められる。そこで現在の痒みの状態を定量化するため、また、痒みの主観的感覚を客観的な数値に置き換えるために聴覚アナログ尺度（hearing analogous scale : HAS）を考案使用して HAS と、ケモカインの一種である thymus and activation-regulated chemokine (TARC) を検討した。その結果、両者の間で相関が認められ、全身的痒痒症の程度を示していると考えられる HAS は、TARC 値で代用することも可能であることが示唆された。実際にヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬内服に抵抗性の痒痒症透析患者 2 名にナルフラフィン塩酸塩 2.5 μ g を内服したところ、HAS、TARC 値は低下、痒痒感は減少し有用であった。

Significance of TARC as an itch index in hemodialysis patients

Yoshihiro Yamada¹, Taichi Suzawa², Masahiro Kumafuji¹, Takanori Sodeyama¹, Sakae Shimamura¹, Ayano Tanaoka¹, Hiroaki Urano¹, Mitsuo Momose³ and Masuo Tokoo⁴

Clinical Engineering Section¹, Kidney Internal Medicine⁴, Azumino Red Cross Hospital ; Suzawa Clinic² ; Momose Clinic³

Key words : pruritus hemodialysis patients, thymus and activation-regulated chemokine, nalfurafine hydrochloride
〈Abstract〉

Among patients undergoing chronic maintenance hemodialysis, some complain of pruritus despite oral treatment with histamine H₁ receptor antagonists ; these patients are called pruritus hemodialysis patients resistant to existing treatment. The intensity of pruritus was evaluated in 64 hemodialysis patients at our hospital using the Hearing Analogue Scale (HAS) devised at our hospital, as well as by measuring the serum levels of thymus and activation-regulated chemokine (TARC ; a type of chemokine). The HAS score, which may reflect the intensity of generalized pruritus, correlated well with the serum TARC level, suggesting that the serum TARC level can be used as a substitute for the HAS score. Subsequently, nalfurafine hydrochloride (nalfurafine) was orally administered at a dose of 2.5 μ g to 2 pruritus hemodialysis patients. Both the HAS score and the serum TARC level decreased after treatment, and the severity of pruritus also decreased. Thus, both parameters are useful indicators of the severity of pruritus in hemodialysis patients.

図 1 抗 H₁ 受容体拮抗薬内服有無での HAS と TARC 値

はじめに

日本透析医学会統計 2009¹⁾によると全国透析患者は 29 万人余であり、その多くは程度に差はあるが、持続的ならびに全身的な痒みの訴えがみられる²⁾。外用薬使用またはヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬内服にても痒痒症を訴える既存治療抵抗性皮膚痒痒症透析患者（以下痒痒症透析患者）に対してナルフラフィン塩酸塩（以下ナルフラフィン、Remitch[®]）内服薬が 2009 年 3 月臨床使用可能となった。

I. 目的、対象および方法

当院外来通院中の維持透析患者 64 名に当院考案の聴覚アナログ尺度（hearing analogous scale : HAS）、thymus and activation-regulated chemokine (TARC) を測定して、痒痒症の指標である HAS は、TARC 値で代用することが可能か否かを検討した。

また、痒痒症透析患者（痒痒患者 2 名とプレドニゾン内服 1 名）にナルフラフィンを投与して、HAS、好酸球数、TARC よりナルフラフィン内服の有用性を検討した。

当院で考案した HAS とは、現在、疼痛患者または痒痒症患者に汎用されている visual analogue scale (VAS) を参考にし、現在の痒みの状態を定量化するため、痒みの主観的感覚を客観的な数値に置き換えるべく、痒痒部位、痒痒面積、夜間の痒痒の有無などを

聴取し、考慮しつつ、痒痒度の比較を激烈（100%）、中程度（75%）、軽度（50%）、軽微（25%）、症状なし（0%）の 5 段階評価の数字にて聞き取りを行った。具体的には、質問①として、現状は、症状なし（0%）、または、軽度（50%）、または激烈（100%）のどれですか？そして、質問②その答えにより、症状なしと軽度の間なら軽微（25%）、激烈と軽度なら中程度（75%）として数値化していく。

TARC は組織における炎症性細胞の活動性を表現するといわれており、Th2 細胞の血液から組織への移行や細胞内移動に関与しているケモカインの一種であり、特にアレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎等）では局所、全身的に TARC の発現が増加している。健康者での TARC 測定値は 213 ± 121 pg/mL といわれている²⁾。現在、Th2 ケモカイン・TARC キット「アラポート(R)TARC」として市販されている。

なお、TARC 測定は透析前の血清を用い、検定は Pearson' 相関を使用した。

【倫理的配慮】

本研究の実施にあたり、安曇野赤十字病院倫理委員会による承認を得た。

II. 結 果

1. 抗 H₁ 受容体拮抗薬内服の有無での HAS と TARC 値（図 1）

抗 H₁ 受容体拮抗薬内服なし群（全患者 64 名中の 45 名）、あり群（全患者 64 名中の 19 名）において

図 2 ナルフラフィン 2.5 µg 内服した症例の好酸球数と TARC の経日的推移

HAS と TARC 値を検討すると $r^2=0.57$ ($p<0.05$), $r^2=0.71$ ($p<0.01$) と相関が認められた。つまり、掻痒症の指標である HAS は、血中 TARC 値で代用することも可能であることが示唆された。

2. 当院透析患者での TARC 値

平均測定値は 525 ± 1600 pg/mL であり、健常者での TARC 測定値 213 ± 121 pg/mL²⁾ より平均値は高値であった。

3. ナルフラフィン 2.5 µg 内服した 2 症例における好酸球数と TARC の経日的推移 (図 2)

93 歳、女性。透析歴 3 年 (図 2 左) において、HAS は激烈 (100%) と掻痒症が認められ (特別な皮膚症状なし) 8 週間エバステン 5 mg × 2 錠/日を内服したが改善が認められないため、ナルフラフィン 2.5 µg 夕食後内服を開始した。内服開始とともに、HAS の低下と、TARC 値 3,500 pg/mL より 500 pg/mL へ低下、それとともに好酸球も 20% より 7% へ減少した。

83 歳、女性。透析歴 1 年 (図 2 右) において、HAS は激烈 (100%) と掻痒症が認められ (特別な皮膚症状なし) 8 週間フェキソフェナジン 60 mg × 1 錠/日を内服したが改善が認められないため、ナルフラフィン 2.5 µg 夕食後内服を開始した。内服開始とともに、HAS の低下と、TARC 値 887 pg/mL より上昇後 350 pg/mL へ低下、それとともに好酸球数も 13% より 3% へ減少した。

4. ANCA 関連血管炎による慢性腎不全でステロイド治療中の掻痒症透析患者

62 歳、女性。透析歴 3 年。MPO-ANCA 値を参考

にプレドニゾロンを 5~10 mg/日内服。2~6 週間周期の全身性びまん紅疹が出現し、HAS 100%。フェキソフェナジン 60 mg × 1 錠/日を内服するが症状は減少しないため、ナルフラフィン 2.5 µg 夕食後内服するも投与 2 日目からイライラ感、不眠が出現。内服を朝食後に変更してもイライラ感、不眠は軽減されなかった。

Ⅲ. 考 察

血液透析患者の合併症として持続的な全身的な痒みの訴えがある。原因として、血液と透析膜等の接触、腎不全に伴う血中起痒因子、痒みのメディエーター、皮膚乾燥などがあり、特に目立った皮膚病変が認められず、ヒスタミン反応に特有の発赤、膨疹などを呈さないでヒスタミンはあまり関与していないとされている^{3,4)}。血液透析患者の持続的な痒みは掻破を誘導し、掻破は炎症性サイトカインの遊離を惹起し、その結果炎症は増大する。痒みは掻破を誘導し掻痒と掻破の悪循環 itch-scratch-cycle の現象となっていく⁵⁾。アトピー性皮膚炎患者において、痒みとサイトカイン (TARC) では掻破回数が減少するにつれて TARC 値は減少するといわれており、この結果は痒みと TARC が関連していることを示していた⁶⁾。健常者より透析患者の方が TARC 平均値は高い傾向にあり、また、TARC 値と HAS ならびに掻破回数と TARC において相関が認められ、透析患者の掻痒症の程度は TARC 値で代用可能な根拠とわれわれは考えた。

痒みは伝達経路より末梢性と中枢性に分けられる。前者の多くは、ヒスタミンが主たるメディエーターであるためヒスタミン H_1 受容体拮抗薬内服が奏効する。後者は内因性オピオイドの関与が考えられており、痒痒症透析患者では血漿中の β エンドルフィン濃度が高く、痒みの発現には μ 受容体の活性化が関与している。 κ 受容体は μ 受容体と相反する薬理作用を持つとともに、 μ 受容体を介した作用を抑制することが知られている^{7,8)}。ナルフラフィン[®]は中枢神経系の κ 受容体の活性化を介して止痒作用を発現しているといわれている^{7,8)}。

今回の当院透析患者の検討では、全身的痒痒症の程度を示していると考えられる HAS は、TARC 値で代用することも可能であり、痒みの主観的感覚を客観的な数値に置き換えられる可能性がある。実際、今回提示の2症例は有用であったが、今後症例を増やしての検討が必要となる。またプレドニゾン内服痒痒症透析患者において内服が長期間できず、臨床症状の出現したことは、プレドニゾン、ナルフラフィンの代謝とともに CYP3A4 酵素代謝でありプレドニゾン内服によりナルフラフィンの代謝が遅延して血中濃度が増加した可能性も考えられた。

現在、透析患者の痒みに対して臨床的印象と経験に基づいて対応している場合が多いが、今回の検討で痒痒症透析患者においてナルフラフィン内服が有用な症例も認められた。今後、個々の患者の痒みについて、VAS、HAS による客観的臨床評価に加えて、TARC などの痒みの状態を定量化する免疫学的観点を指標の一つとすることが望まれる。

本論文の主旨は第 55 回日本透析医学会学術集会（平成 22 年 6 月）において発表した。

文献

- 1) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現状（2009 年 12 月 31 日）
- 2) 秋永良也：アトピー性皮膚炎の重症度を評価する 新しい体外診断用医薬品（アラポート[®] TARC）。日本皮膚科学会 116：27-39, 2006
- 3) 段野貴一郎：透析のかゆみの治療の最前線。Visual Dermatology 3：526-533, 2004
- 4) 熊谷裕生，丸山資郎，高森健二，鈴木洋通：透析患者のかゆみに対するカップアゴニスト TRK-820。透析治療における新しい薬物。臨床透析 22：763-772, 2006
- 5) 木村有太子，松葉祥一，千見寺貴子，春名邦隆，鎌野マヤ，須賀 康，高森健二：“アトピー性皮膚炎患者に対する治療マーカーとしての血清 TARC およびステロイド外用薬とロラタジン併用療法の有用性の検討。皮膚の科学 8：125-131, 2009
- 6) 中村晃一郎：ケモカイン。MEDICO 38：9-13, 2007
- 7) 中尾 薫，安藤晃裕，平形美樹人，安藤直生，竹下浩一郎，宮本庸平，望月英典：新規経口そう痒症改善薬ナルフラフィン塩酸塩（レミッチ[®]カプセル 2.5 μ g）の特徴および臨床試験成績。日薬理誌（Folia Pharmacol. Jpn）135：205-214, 2010
- 8) Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H：Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients：a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Nephrol Dial Transplant 25：1251-1257, 2010