原 著

慢性血液透析患者の難治性皮膚掻痒症に対する脂肪乳剤の効果

長宅 芳男 榎野 博史 熊谷 功* 原本 俊則

栗田 敏江* 寺岡 暉* 太田 善介

岡山大学第3内科 寺岡記念病院腎センター*

key words : 慢性腎不全, 皮膚掻痒症, 脂肪乳剤, 血液透析

〈要旨〉

慢性透析患者の合併症の一つである皮膚掻痒症は、いまだに原因は十分に解明されておらず、そのため治療法も確立していない。

そこで、今回我々は、脂肪乳剤の投与条件を設定し、その条件を満たす難治性の皮膚掻痒症を有する慢性血液透析患者7名に対し、脂肪乳剤の投与を行った。その結果、皮膚乾燥に対しても、掻痒感に対しても、同じ5名(71.4%)の有効性を認めた。また脂肪乳剤投与前後における検査値で有意差を認めた検査項目はなく、副作用は認めなかった。しかし投与終了4週間後には、脂肪乳剤の有効性を認めた5名のうち4名が増悪し、再投与により、再び改善を認めた。

このように、適応を十分に考慮すれば、脂肪乳剤が慢性透析患者の難治性皮膚掻痒症に対して有効かつ安全な薬剤であることが確認された。今後、この脂肪乳剤の皮膚掻痒に対する有効性の機序が明らかにされれば、より有効で安全な薬剤の開発や、あるいは新たな透析方法の開発が期待できるものと考えられる。

Effect of a soybean fat emulsion on refractory pruritus cutanea in patients on chronic hemodialysis therapy

Yoshio Nagake, Hirofumi Makino, Isao Kumagai*, Toshinori Haramoto, Toshie Awata*, Akira Teraoka*, Zensuke Ota

Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School ; Renal Center, Teraoka Memorial Hospital*

Pruritus cutanae, a complication often encountered in patients on chronic hemodialysis (HD) therapy, remains to be fully elucidated in terms of the underlying pathogenetic mechanisms and the development of appropriate therapy for this morbid condition.

Seven chronic HD patients with refractory pruritus entered the present study according to our strictly defined criteria for patient inclusion and received a soybean oil emulsion given via the HD circuit's venous side twice or three times per week for 4 to 8 weeks. Five patients (71.4 %) responded to treatment with resolution or improvement of both skin dryness and itching. Monitoring of laboratory parameters revealed no significant differences between pre-and post-medication values. No adverse drug reactions occurred. However, skin dryness and itching reappeared in 4 of the patients 4 weeks after withdrawal of the drug. Readministration of the drug was effective in all 4 patients with this recurrence.

In conclusion, treatment with a soybean oil emulsion was confirmed to be effective and safe in patients manifesting uremic pruritus when given to those with strict indications for the medication. The mechanism of action of this drug remains to be explained, but we anticipate that this will lead to the successful development of a more effective and even safer agent as well as to certain innovations in HD procedures.

表 1 対象患者の背景と脂肪乳剤の投与期間、併用薬および効果判定

患者	年齢 (歳)	性別	透析期間 (か月)	dry weight (kg)	dialyzer	イントラリポス® 投与期間 (週間)	併用薬剤 (1日投与量)	効果判定 (投与終了時) 皮膚乾燥 掻痒感		効果判定 (投与終了4週後)	効果判定 (再投与8週後)
1	57	男	62	38.5	CL-M-12W	週3回×4週間	テルフェナジン120mg	改善	消失	終了4週後に再発	改善(掻痒感消失)
2	84	男	60	59.5	AM-UP-21	週3回×8週間	なし	改善	消失	効果持続	—
3	63	男	77	69.0	KF201-C-2000	週3回×8週間	なし	改善	改善	終了2週後に増悪	改善(掻痒感消失)
4	67	男	271	57.0	KF201-C-1800	週3回×8週間	なし	改善	改善	終了1週後に増悪	改善
5	55	男	57	62.0	KF201-C-2000	週2回×8週間	なし	改善	改善	終了1週後に増悪	改善
6	58	女	15	39.0	CL-M-10W	週3回×6週間	メキタジン6mg	不変	不変	不変	—
7	48	男	89	47.0	CL-SU-18W	週3回×4週間	なし	不変	不変	不変	—

緒言

慢性透析患者の合併症の一つである皮膚掻痒症は、いまだに原因は十分に解明されておらず、そのため治療法も確立していない。

最近、川端ら¹⁾は、皮膚掻痒症を訴える血液透析患者に対し脂肪乳剤（イントラリポス®，ミドリ十字社）の投与を行ったところ92.5%の有効率が得られたと報告した。しかし腎不全患者には脂質代謝異常を有する者が多く^{2,3)}，そのような患者に脂肪乳剤を投与することが，動脈硬化の進展などの悪影響をもたらす危険性も考えられる。

そこで今回我々は，従来の治療法が無効であった難治性の皮膚掻痒症を有する慢性血液透析患者に対し，十分に適応を考慮したうえで脂肪乳剤の投与を行ったところ，有効性を認めたので若干の考察も加え報告する。

対象・方法（表1）

対象は，寺岡記念病院腎センターにおいて血液透析を施行している患者で，以下の条件を全て満たす7名とした。その条件とは，①皮膚掻痒症に対し抗ヒスタミン剤の投与やローションの塗布などの従来の治療法が無効であったこと，②皮膚が乾燥し皮膚脆弱性を有すること，③高脂血症が存在しないこと，④原疾患に糖尿病がないこと，⑤二次性副甲状腺機能亢進症を有さないこと，⑥著明な高Ca血症を有さないこと，の6項目である。

その対象患者7名の平均年齢は61.7±11.5歳で，男性6名，女性1名であった。原疾患は全て慢性糸球体腎炎（CGN）であり，平均透析期間は90.1±83.0か月で，平均dry weightは53.1±11.8kgであった。

脂肪乳剤としてイントラリポス® 20% 100 mlを用い，毎回の血液透析終了30分前より血液透析回路の静脈側より注入した。4週間で効果判定を行い，さらに投与が必要と判断した場合には8週間まで投与した。併用薬剤は，原則として使用しなかったが，3か月以上前から使用していた抗ヒスタミン剤に限ってはそのまま投与を継続した。

効果判定は，投与終了時と投与終了4週後に行った。

表 2 脂肪乳剤投与前後における検査値の変動

検査項目		投与前	投与後
T-Chol	(mg/dl)	151.8±34.2	149.7±25.6
HDL-Chol	(mg/dl)	44.3±12.7	43.7±14.2
LDL-Chol	(mg/dl)	91.8±29.4	87.5±19.3
TG	(mg/dl)	78.7±21.6	92.3±26.0
β-LP	(mg/dl)	381.5±94.3	409.0±58.0
BUN	(mg/dl) (HD 前値)	77.0±15.2	76.5±9.2
	(後値)	25.2±7.8	25.2±4.8
CRTN	(mg/dl) (HD 前値)	10.9±2.4	11.0±2.1
	(後値)	3.98±0.75	4.15±0.47
UA	(mg/dl) (HD 前値)	7.2±0.70	7.3±0.99
	(後値)	2.3±0.80	2.1±0.57
Ca	(mEq/l)	4.8±0.51	4.8±0.53
P	(mg/dl)	5.7±1.1	5.7±0.93
Mg	(mg/dl)	2.7±0.29	2.1±0.26
GOT	(mIU/ml)	19.0±9.2	16.2±6.8
GPT	(mIU/ml)	10.5±3.4	10.2±4.3
ALP	(K-Au)	4.2±1.4	4.1±1.1
LDH	(mIU/ml)	294.7±50.2	297.0±47.9
TP	(g/dl)	6.5±0.40	6.5±0.31
Alb	(g/dl)	3.7±0.37	3.8±0.24
C-PTH	(ng/ml)	1.9±0.74	1.6±0.82
CTR	(%)	48.8±5.7	49.5±5.4

皮膚乾燥に対しては担当医の診察による判断とし，掻痒感は問診によった。

なお，投与終了4週後に，皮膚乾燥や掻痒感の増悪を認めた患者に対しては，さらに8週間の追加投与を施行し，再投与の終了時にも効果判定を行った。

また脂肪乳剤投与の脂質代謝，透析効率，肝機能等に及ぼす影響を検討するために，脂肪乳剤投与前の検査値と，投与開始4週後の検査値を比較検討した。その検査項目として，脂質，腎機能，生化学検査，C-PTH，胸部X線の心胸比（CTR）を選び，週の初めの透析前に採血した。検査値の有意差の検定にはWilcoxon検定を用いた。

結果 (表1, 2)

投与終了時に、皮膚乾燥の改善を認めたのは5名(71.4%)であった。掻痒感に関しては、消失したのが2名(28.6%)、改善を認めたのが3名(42.9%)であり、71.4%の有効性を認めた。なお、皮膚乾燥に対し無効であった2名と掻痒感に対し無効であった2名とは同一症例であった。

しかし、投与終了4週後には、投与終了時に脂肪乳剤の有効性を認めた5名のうち、症例2を除く、4名が増悪した。その4名に対し、脂肪乳剤を再投与したところ、再び有効性を認めた。特に、症例1と症例3は皮膚掻痒感が消失した。

脂肪乳剤投与前後における検査値の変動は、表2に示すように、投与前後において有意差を認めた検査項目はなかった。なお、T-Chol はほとんど変動は認めなかったが、TG は投与後が、高値の傾向を示していた。

考察

慢性透析患者に、皮膚掻痒症が多く合併するが、その頻度は平野ら⁴⁾は63.1%と報告し、州協ら⁵⁾は62.9%と報告している。その皮膚掻痒症の原因として種々の説が以前より考えられているが、いずれも確立したものではない。その種々の説に依じて、それぞれの治療法が考えられている⁶⁾。例えば①皮膚の肥満細胞増加に伴うヒスタミン遊離が原因であるという説に対しては、抗ヒスタミン剤の投与、②微量元素の不足が原因であるという説に対しては、その不足した微量元素の補充、③血液透析で十分に除去されない尿毒素が原因であるという説に対しては、尿毒素の除去効率を上げるためダイアライザーとしてハイパフォーマンス膜の使用、④二次性副甲状腺機能亢進症が原因の一つであるという説に対しては、副甲状腺摘出術、⑤高Ca血症により皮膚内にCa沈着が生じるのが原因であるという説に対しては、高Ca血症の是正、などである。また紫外線の全身照射⁷⁾が有効であったという報告もある。実際にこれらの治療法が奏効する患者も多い。しかし十分な効果が得られず、難治性の皮膚掻痒症が持続する患者が多く存在することも事実である。

最近、川端ら¹⁾は、皮膚掻痒症を訴える血液透析患者40名に対し脂肪乳剤としてイントラリポス® 20% 250 mlを週3回、2週間にわたって投与したところ、92.5%にあたる37名に皮膚掻痒症の改善が得られたと報告している。彼ら¹⁾は慢性血液透析患者の皮膚掻痒症は皮膚の脆弱性⁸⁾より生じると考え、皮膚脆弱性を有する一般の栄養失調者に対して脂肪乳剤の投与が皮膚状態の改善に有効であることをヒントとし、皮膚掻痒症を訴える慢性血液透析患者に脂肪乳剤を投与したとしている。しかし

彼らは脂肪乳剤が皮膚の脆弱性に対して有効であった理由は不明とし、皮膚の表皮細胞の膜構成の改善である可能性、あるいは皮膚に対する脂質によるワックス効果である可能性を挙げている。実際、我々の症例でも、脂肪乳剤で皮膚乾燥の改善が得られた患者の皮膚状態は正常人の皮膚の状態とはやや異なり、少しwaxyな感じを受ける皮膚であった。

また、腎不全患者には脂質代謝異常を有する者が多く^{2,3)}、そのような患者に脂肪乳剤を投与することが動脈硬化の進展などの悪影響をもたらす危険性も考えられる。そのため、腎不全患者に脂肪乳剤を投与することは差し控えられてきた。しかし橋本ら⁷⁾は透析導入期の患者に対してではあるが、脂肪乳剤として20%イントラリッピド® 250 mlを毎日1本4週間投与した結果、T-Chol, TGの増加傾向を認めたが有意ではなかったとし、慢性腎不全患者への脂肪乳剤の投与は適量を考えれば安全であったと報告している。

今回の検討では、従来の治療法が無効であった難治性の皮膚掻痒症を有する慢性血液透析患者を対象としたが、脂肪乳剤の投与による脂質代謝に対する悪影響の危険性を少しでも排除するため、脂肪乳剤の投与条件を設定した。原疾患が糖尿病の患者は脂質代謝異常を合併していることが多いため対象には加えなかった。二次性副甲状腺機能亢進症や著明な高Ca血症を有する患者は、その治療を優先すべきと考え対象には加えなかった。

また一時的にせよ、患者を高脂血症状態におくことを避けるために、脂肪乳剤の投与量は川端らの投与量よりも少量に設定した。その代わり、投与期間はやや長めに設定した。

その結果、投与終了時には、皮膚乾燥に対しても、掻痒感に対しても、同じ71.4%の有効性を認めた。また脂肪乳剤投与前後における検査値で有意差を認めた検査項目はなく、高脂血症の合併の危険性は認めなかった。しかし、投与終了4週後には、脂肪乳剤の有効性を認めた5名のうち、4名が増悪したが、再投与により、再び全例に有効性を認めた。

このように、適応を十分に考慮すれば、脂肪乳剤が慢性透析患者の難治性皮膚掻痒症に対して有効かつ安全な薬剤であることが確認された。今後、この脂肪乳剤の皮膚掻痒に対する有効性の機序が明らかにされれば、より有効で安全な薬剤の開発や、あるいは新たな透析方法の開発が期待できるものと考えられる。

まとめ

従来の治療法が無効であった難治性の皮膚掻痒症を有する慢性血液透析患者に、脂肪乳剤を投与したところ皮膚掻痒症の改善が得られ、有効性を認めた。適応を十分

に考慮すれば、脂肪乳剤の投与は安全かつ有効な治療法であると考えられた。

文献

- 1) 川端良樹, 峯玉哲詞, 笹田純司, 前田充可, 中尾数昭, 野下正代, 薮野恵美子: 慢性腎不全患者における皮膚掻痒症に対するイントラリポスの使用経験—皮膚脆弱性と脂質代謝異常の関連性—. *Medical Postgraduates* 29: 308-310, 1991
- 2) Bagdade JD, Porte D Jr, Beiman EL: Hypertriglyceridemia: A metabolic consequence of chronic renal failure. *N Engl J Med* 297: 181-185, 1968
- 3) 松信精一, 飯野靖彦: 慢性腎不全に合併する高脂血症とその対策. *腎と透析* 30: 371-374, 1991
- 4) 平野 宏, 石松隆子, 佐藤哲也, 佐々木環, 山田昌彦, 北野裕一, 野村信介, 橋本 淳, 松谷拓郎, 進藤 亨, 大沢源吾, 奥富善吉: 透析患者の汗と痒みに関する研究 第1報アンケート調査結果の検討. *透析会誌* 22: 871-875, 1989
- 5) 州脇正雄, 広畑 衛: 透析患者にみられる皮膚掻痒症—統計による観察—. *西日皮膚* 49: 864-870, 1987
- 6) 日台英雄, 樋口敏雄: II 各感覚器異常(7) 掻痒感. *臨床透析* 7: 1369-1373, 1991
- 7) 芳形家山, 味埜泰明, 高橋香代, 太田善介: 透析患者の皮膚掻痒症に対するノイロトロピン®の臨床効果. *新薬と臨床* 36: 1965-1971, 1987
- 8) 筒井信博, 沼田 明, 古川敦子, 今川章夫, 中北 隆: 透析患者の皮表角層インピーダンスの測定. *透析会誌* 22: 417-420, 1989
- 9) 橋本敏博, 小栗正光, 小林快三, 奥山牧夫: 透析導入期慢性腎不全に対する脂肪乳剤の投与について. *透析会誌* 22: 511-516, 1989