透析患者の痒痒症に対するラクチュロースの効果について —グアニジノ化合物および AGEs との関連についての検討—

三浦 靖彦 友 雅 司* 若林 良則** 小比木 英男
森 田 隆 中野 広文** 西村 元伸 鈴木 理志
土田 弘基 川口 良人** 細谷 龍男**

国立佐倉病院内科 大分医科大学第2内科* 東京慈恵会医科大学内科学講座第2**

key words: 慢性腎不全, 痒痒症, ラクチュロース, 尿毒症性物質, advanced glycosilation end-products
〈要旨〉

透析患者の皮膚痒痒症は、未だ不明な点が多い。ラクチュロースは、尿素の腸管循環を促進し、血中アンモニアを低下させるが、同様の機序による尿毒症性物質の低下を期待し、透析患者にラクチュロースを投与し、痒痒感に対する効果を見るとともに、血中グアニジノ化合物および AGEs との関連についても検討を加えた。

対象および方法: 白鳥の痒痒症の分類Ⅱ度以上の透析患者 15 名 (男 9, 女 6) に、ラクチュロース 16 g を夕食後、4 週間投与した。次の 4 週間は朝、夕に 16 g を投与した。痒痒感は、自己採点させ、投与前、4 週後、8 週後に、血液一般検査、生化学検査および β_2 マイクログロブリン、メチルグアニジン、グアニジノ酢酸、インドール硫酸、p-クレゾール、ペントシジンを測定した。

結果: 投与前 2.87 ± 0.17 であった痒痒感は、4 週後には 1.87 ± 0.22 点に、8 週後には 1.60 ± 0.25 点へと減少した ($p < 0.05$)。血液一般検査、血液生化学検査においては、クレアチニンのみが投与前 12.2 ± 0.5 mg/dl から、8 週後には 11.4 ± 0.5 と、有意差 ($p < 0.05$) をもって減少したが、他の項目に関しては経過中有意差をもつて変動したものはなかった。 β_2 マイクログロブリン、メチルグアニジン、グアニジノ酢酸、インドール硫酸、p-クレゾール、ペントシジンにおいては、 β_2 マイクログロブリン以外の物質は、投与前に比して有意に減少した。

結論: ラクチュロースの、透析患者の痒痒症軽減効果が認められた。そのメカニズムとして、グアニジノ化合物および AGEs との関連が示唆された。

The effect of lactulose on chronic dialysis patient as an antipruritic agent —Possible relation between pruritis and guanidino compounds and advanced glycosilation end product

Yasuhiko Miura, Masashi Tomo*, Yoshinori Wakabayashi**, Hideo Okonogi, Takashi Morita, Hirofumi Nakano**, Motonobu Nishimura, Satoshi Suzuki, Hiroki Tsuchida, Yoshindo Kawaguchi**, Tatsuo Hosoya**

Department of Internal Medicine, Sakura National Hospital; Second Department of Internal Medicine, Ohita University College of Medicine*; Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine**

To determine the effect of lactulose as an antipruritic agent in chronic dialysis patients with severe pruritus, lactulose was administered to 15 patients (10 hemodialysis, 5 CAPD). Four weeks after administration of 16 g of lactulose at night, itching severity score decreased from 2.87 ± 0.17 to 1.87 ± 0.22 ($p < 0.05$). Over the following four weeks, the dose of lactulose was increased to 32 g (16 g at morning and night). The itching score further decreased to 1.60 ± 0.25 ($p < 0.05$). In biochemical findings, there were no remarkable change in the serum level of BUN, calcium, phosphate, total cholesterol, triglyceride, GOT, or GPT. Only creatinine decreased from $12.2 \pm$

0.5 mg/dl to 11.4±0.5 mg/dl ($p<0.05$) in the eight weeks period. We further examined the serum levels of β_2 -microglobuline, methylguanidine, guanidinosuccinic acid, indoxyl-sulfate and para-cresol as uremic toxins and pentosidine, an advanced glycosylation end product. All serum concentrations of uremic toxins and pentosidine, except β_2 -microglobuline, decreased with the administration of lactulose ($p<0.05$). These results suggest that lactulose may be useful for chronic dialysis patients as an antipruritic agent.

緒 言

慢性透析患者における皮膚掻痒症は、70～80%の患者に認められるとされ、透析患者のQOLを低下せしめる一因となっている。しかし、そのメカニズムについては、種々の報告があるが¹⁻³⁾、不明な点も多く、治療法についても同様に、確立されたものがないのが現状である⁴⁻⁶⁾。

従来、肝硬変による高アンモニア血症治療薬として広く臨床応用されているラクチュロースは、尿素の腸管循環を促進させることにより血中のアンモニアを低下させることが主作用と考えられているが、同様の機序により尿毒症性物質の低下作用も期待でき、そのことに着目した報告も散見される^{7,8)}。

そこで今回、慢性透析施行中で、強い掻痒感を持つ患者に対しラクチュロースを投与し、掻痒感に対する効果を定量的に判定すると同時に、血中のグアニジノ化合物およびadvanced glycosylation endproducts (AGEs)との関連についても検討を加えたので報告する。

I. 対 象

白鳥の掻痒症の程度分類⁹⁾II度(軽度の痒み)以上を有する慢性透析患者で、十分な説明の後、同意の得られた15名を対象とした。

血液透析 (HD)：10名

連続携行式腹膜透析 (CAPD)：5名

年齢：55.3±3.7歳 (以下 mean±S. E.)

性別：男9名、女6名

透析歴：2.3±1.6年

原疾患：慢性糸球体腎炎13名、腎硬化症1名、糖尿病1名。

II. 方 法

ラクチュロース16g (商品名イツツライト[®] 1包)を夕食後に4週間内服投与した。さらに次の4週間は朝、夕に16gを投与し、1日量を32gとした。掻痒感については、患者に自己採点表(表1)を手渡し、記録させた。また、投与前、4週後、8週後に、血液一般検査、生化学検査および β_2 マイクログロブリン、メチルグアニジン、グアニジノ酢酸、インドール硫酸、p-クレゾール、ペントシジンを測定した。また、 β_2 マイクログロブリン、メチルグアニジン、グアニジノ酢酸、インドール硫酸、p-クレゾール、ペントシジンに関しては、対照として、健常者11名(男5名、女6名、年齢56.0±1.2歳)の濃度を測定した。

採血時期として、CAPD患者は、外来受診時(朝食摂取後2～3時間)、血液透析患者は、最大透析期間の透析開始時(全例週3回であるため、月曜または火曜日の午前中、朝食摂取後2～3時間)に行った。

測定にあたり、インドール硫酸、p-クレゾールについては、Niwaら¹⁰⁾の方法に準じて、高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)で、また、ペントシジンは、Dyer

表1 かゆみ点数表

	日中	夜間
0	ほとんどあるいは全くかゆみを感じない	ほとんどあるいは全くかゆみを感じない
I	時にむずがゆくなるが特にかかなくても我慢できる	就寝時むずかにかゆいが特に意識してかくほどではない
II	時に手が行き、軽かく程度で、あまり気にしない	かゆみがあるが、かけば収まる。かゆみのために眼がさめることはない
III	かなりかゆく、人前でもかく。かゆみのため、イライラしてたえずかいている。	かゆく眼がさめる。無意識のうちにかゆみのために眼がさめることがある。
IV	いても立ってもいられず、かいてもおさまらず、かゆみのため仕事に手につかない。	かゆくてほとんど眠れない。たえずかいているが、かくとますますかゆみが強くなる。

ら¹¹⁾の方法に準じて HPLC で測定した。統計処理においては、掻痒スコアに関しては、Wilcoxon の符号付順位検定を行い、その他の血液データについては *t* 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

III. 結 果

1. 掻痒感に対する効果

図に掻痒感の経時的変化を示す。投与前 2.87 ± 0.17 であった掻痒感は、4 週後には 1.87 ± 0.22 点に、さらに投与 8 週後には 1.60 ± 0.25 点へと、ラクチュロースの掻痒感減少効果が確認された ($p < 0.05$)。また、高度掻痒症 (III および IV) を示す患者は、投与前 11 名 (73.3%) であったものが、投与 4 および 8 週後には 2 名 (13.4%) へと減少した。掻痒感が二段階改善するものを [有効]、一段階を [やや有効]、変化しないものを [無効] と定義すると、投与 4 週後では [有効] が 20%、[やや有効] が 60%、[無効] が 20% であったが、投与 8 週後では [有効] が 40%、[やや有効] が 46.7%、[無効] が 13.3% と、有効率が増加した。また、8 週後にも無効であった症例の原疾患は糖尿病と腎硬化症各 1 例であった。

2. 血液一般検査、血液生化学検査

表 2 に血液一般検査、血液生化学検査の結果を示す。血液尿素窒素 (BUN) は投与前 70.3 ± 4.5 mg/dl であったのに対し、4 週後は 69.7 ± 4.5 、8 週後は 67.1 ± 3.9 と減少傾向を示したが、有意差は認めなかった。クレアチニンは投与前 12.2 ± 0.5 mg/dl が、4 週後には 12.0 ± 0.6 、8 週後には 11.4 ± 0.5 と、開始前と 8 週後の間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。Ca (アルブミン補正後) は、投与前 10.3 ± 0.3 mg/dl から、4 週後には 10.2 ± 0.3 、8 週後には 10.4 ± 0.3 と、有意差を認めず、また、リン (I-P) も、投与前 5.73 mg/dl から、4 週後には 5.89 ± 0.27 、8 週後には 5.89 ± 0.37 と有意差を認めなかった。血清総コレステロール値、中性脂肪、GOT、GPT についても、経過中有意差をもって変動し

たものはなかった。

3. β_2 マイクログロブリン、メチルグアニジン、グアニジノ酢酸、インドール硫酸、p-クレゾール、ペントシジンの変化を表 3 に示す。

上記すべてのものが、健常人と比較して、有意差をもって増加していた。

β_2 マイクログロブリンは、投与前 26.3 ± 1.5 mg/l であったのに対して、4 週後は 26.7 ± 2.0 、8 週後は 27.4 ± 1.9 と有意な変化を認めなかった。一方、メチルグアニジンは、投与前 4.41 ± 0.46 nMol/ml から、4 週後は 3.79 ± 0.38 、8 週後には 3.72 ± 0.39 と低下を示した ($p < 0.05$)。また、グアニジノ酢酸は、投与前 16.7 ± 1.6 nMol/ml から、4 週後には 14.9 ± 1.5 、8 週後には 13.9 ± 1.2 と有意に低下した ($p < 0.05$)。インドール硫酸については、投与前 29.4 ± 2.9 μ g/ml であったのに対して、4 週後は 26.1 ± 2.9 ($p < 0.01$)、8 週後には 24.4 ± 3.0 ($p < 0.05$) と有意に低下した。p-クレゾールは、投与前 6.69 ± 1.1 μ g/ml から、4 週後は 5.59 ± 1.23 と有意差を認めなかった ($p = 0.054$)、8 週後は 4.76 ± 0.75 と低下した ($p < 0.05$)。また、AGEs の一種であるペントシジンに関しては、投与前 1.32 ± 0.11 μ g/ml から、4 週後には 1.21 ± 0.09 ($p < 0.01$)、8 週後には 1.15 ± 0.09 ($p < 0.05$) と、こちらも有意差を

図 掻痒スコアの経時的変化

表 2 血液一般検査、生化学検査の推移を示す。

	投与前	4 週後	8 週後	
BUN (mg/dl)	70.3 ± 4.5	69.7 ± 4.5	67.1 ± 3.9	ns
creatinine (mg/dl)	12.2 ± 0.5	12.0 ± 0.6	11.4 ± 0.5	($p < 0.05$: 投与前 vs 8 週後)
Ca (mg/dl)	10.3 ± 0.3	10.2 ± 0.3	10.4 ± 0.3	ns
I-P (mg/dl)	5.73 ± 0.30	5.89 ± 0.27	5.89 ± 0.37	ns
T. Chol (mg/dl)	180.4 ± 13.5	177.4 ± 11.6	173.3 ± 10.2	ns
TG (mg/dl)	133.8 ± 22.7	141.1 ± 32.3	126.5 ± 24.6	ns
GOT (IU/l)	13.3 ± 1.3	13.9 ± 1.2	14.3 ± 1.7	ns
GPT (IU/l)	10.9 ± 1.4	11.8 ± 1.5	10.3 ± 1.0	ns
Ht (%)	30.8 ± 1.1	31.0 ± 1.2	30.9 ± 1.1	ns

表 3 血中尿毒症性成分および AGEs の推移を示す。

	健常者	投与前	4 週後	8 週後
methylguanidine (nmol/ml)	TR	4.41±0.46 #	3.79±0.38*	3.72±0.39*
guanidinosuccinic acid (nmol/ml)	0.32±0.06	16.7±1.6 #	14.9±1.5*	13.9±1.2*
indoxyl sulfate (μg/ml)	2.49±0.46	29.4±2.9 #	26.1±2.9**	24.4±3.0*
p-cresol (μg/ml)	0.91±0.11	6.69±1.1 #	5.59±1.23 (ns)	4.76±0.75*
β ₂ -microglobulin (mg/l)	2.60±0.42	26.3±1.5 #	26.7±2.0 (ns)	27.4±1.9 (ns)
pentosidine (μg/ml)	0.20±0.03	1.32±0.10 #	1.21±0.09**	1.15±0.09*

(# p<0.01; 健常者対0週, * p<0.05, ** p<0.01)

もって減少を示した。

4. その他

8 週間のラクチュロース投与において、下痢を訴えたものは、1 名もいなかった。ただし、従来から使用していた緩下剤の中止または減量を行ったものが 4 名いた。

IV. 考 察

透析患者に合併する癢痒症に関しては、種々の報告があるが、そのメカニズムについては、明らかにされておらず、複数の因子が関与しているものと考えられている。現在までに報告されているものでも、皮膚の乾燥や萎縮、発汗異常など皮膚科領域における原因論や、副甲状腺ホルモンやビタミン D が関与する Ca, リン代謝の関与、ヒスタミン、インターロイキン等のアレルギーの関与などが考えられている。近年においても、塩酸アゼスラン⁴⁾、γ-リノレン酸⁵⁾、アデラビン 9 号⁶⁾などの、透析患者の癢痒症に対する有効性が報告されているが、それぞれが別のメカニズムを有していることも、複数因子によるものであることを物語っている。今回の検討により、ラクチュロースが透析患者の癢痒症を改善することが明らかとされたわけであるが、そのメカニズムについて考察を加えてみる。

宮崎ら⁷⁾、伊藤ら⁸⁾は保存期腎不全患者にラクチュロースを投与し、BUN, Cr, リンの低下、およびグアニジノ酢酸、メチルグアニジンの低下を認め、保存期腎不全患者におけるラクチュロース投与の有用性を報告している。今回の我々の検討において、維持透析中の患者では、Ca, リンに変化は認めなかったが、Cr, グアニジノ酢酸、メチルグアニジンだけでなく、インドール硫酸、p-クレゾールも低下を認め、それと同時に、癢痒の改善が認められたことは、これら尿毒症性物質が透析患者の癢痒症の一因となっていることを強く示唆すると同時に、ラクチュロースが、その治療薬になりうる可能性を示したものと考えられた。

また、ラクチュロース投与前の癢痒感と、今回検討

した投与前生化学的データおよび尿毒素との関連を、重回帰分析により検討すると、クレアチニン、メチルグアニジンが癢痒感と関連する傾向が認められた(p<0.1)。しかし、各因子の改善度を(投与前値-8 週経過時の値)/投与前値で求め、癢痒感の改善度に対する、各因子の改善度の関連を重回帰分析により検討したが、有意な結果は得られなかった。

したがって、現時点では、特に、どの物質の改善が癢痒感の改善に関与しているかは特定できていない。前述のように、特定因子の関与ではなく、複数因子が関与している可能性が高いため、今後の研究が待たれる。

ラクチュロースの作用機序については、おもに腎不全において亢進している窒素化合物の腸肝循環を阻害し、腎外排泄を促進するところにあると考えられるが、永瀬ら¹²⁾は、メチルグアニジン合成において、活性酸素が関与しており、ラクチュロースは活性酸素(hydroxyl radical)の消去剤として作用し、メチルグアニジン産生を阻害することを報告しており、今回の結果において、同様の機序も働いているものと思われる。同時に測定したペントシジンは AGEs の一つであり、carbohydrate に lysine および arginine が反応して生成されると報告されており、その合成には活性酸素の作用が報告されている。Sell ら¹³⁾は、このペントシジンが他の AGEs 同様に高齢者や、腎症合併の糖尿病患者の組織に沈着していることを報告しているが、これら、AGEs の病因論的解析は、未だ不十分である。今回、癢痒症を合併した透析患者血中に増加の認められたペントシジンがラクチュロース投与により低下し、癢痒感が軽減していることを考えると、透析患者の癢痒症においてもペントシジンに代表される AGEs が関与している可能性を示唆すると同時に、透析患者の合併症の一因とも考えられている AGEs の蓄積に関してもラクチュロースが効果を上げることが示唆され、今後の検討が大いに期待される。

文献

- 1) 平野 宏, 石松隆子, 佐藤哲也, 佐々木環, 山田昌彦, 北野裕一, 堅村信介, 橋本 淳, 松谷拓郎, 進藤 享, 大沢源吾, 奥富善吉: 透析患者の汗と痒みに関する研究. 透析会誌 22: 871-875, 1989
- 2) 服部 瑛: 透析患者と皮膚病変. 皮膚病診察 12: 1017, 1990
- 3) 日台英雄, 樋口敏夫: 各感覚器異常. 臨牀透析 7: 1369, 1991
- 4) 安島春洋, 久松真実, 渡辺浩悦, 菅 昇二, 矢野仁雄, 箕輪 久, 常喜信彦, 池田隆徳, 長谷弘記, 千葉彰彦, 吉川昌男, 中村良一, 久保裕一: 透析患者の皮膚癢痒症に関する検討. 臨床と研究 72: 1293-1298, 1995
- 5) 森 功, 岩井哲郎, 森 睦子, 山田恵子, 川岸史和: 透析患者の癢痒症に対する γ -リノレン酸の有効性. 腎と透析 36: 623-628, 1994
- 6) 佐々木環, 笛木久雄, 玉井 仁, 佐藤哲也, 大澤源吾: 維持透析患者の皮膚癢痒に対するアデラビン 9 号® 投与の有用性の検討. 臨牀透析 5: 635-643, 1996
- 7) 宮崎三弘, 青柳一正, 東條静夫: Lactulose による慢性腎不全の保存的療法. 日腎誌 26: 1091-1098, 1984
- 8) 伊藤正典, 紺井一郎, 東福要平: ラクツロース内服療法. 臨牀透析 11: 89-93, 1995
- 9) 白鳥 昭: Mequitazine (LM-209) による癢痒性皮膚疾患の治療効果. 西日本皮膚科 45: 470, 1983
- 10) Niwa T, Takeda N, Tatematsu A, Maeda K: Accumulation of indoxyl sulfate, an inhibitor of drug-binding, in uremic serum as demonstrated by internal-surface reversed-phase liquid chromatography. Clin Chem 34: 2264-2267, 1988
- 11) Dyer D, Blackledge J, Thorpe S, Baynes J: Formation of pentosidine during nonenzymatic browning of proteins by glucose. J Biol Chem 266: 11654-11660, 1991
- 12) Nagase S, Aoyagi K, Narita M, Tojo S: Active oxygen in methylguanidine synthesis. Nephron 44: 299-303, 1986
- 13) Sell D, Monnier M: End-stage renal disease and diabetes catalyze the formation of a pentose-derived crosslink from aging human collagen. J Clin Invest 85: 380-384, 1990