

# **血液透析患者のそう痒症 ～現状と課題、コルスバへの期待～**

**第7回東北サイコネフロジー研究会**

**2025.02.23 仙台市**

**医療法人社団清永会 矢吹病院**

**政金生人**

# Disclosure

- **政金生人, MD. PhD.**
- **勤務先: 医療法人社団清永会 矢吹病院**
- **講演料など**
  - **キッセイ薬品, 協和キリン, 扶桑薬品, カネカ, 小野薬品, 鳥居薬品, TORAY, NIPRO, 日機装, バクスター, バイエル, ノベルファーマ, 三和化学研究所, アステラス製薬, MSD, コビディエンジャパン, 住友ファーマ, EAファーマ, 田辺三菱製薬**

# 患者の訴えを医療の中心に置く



SONG-HD

SONG Initiatives: Standardized Outcome in Nephrology

Patient-reported outcomes

**PRO**

## 1 Core outcomes

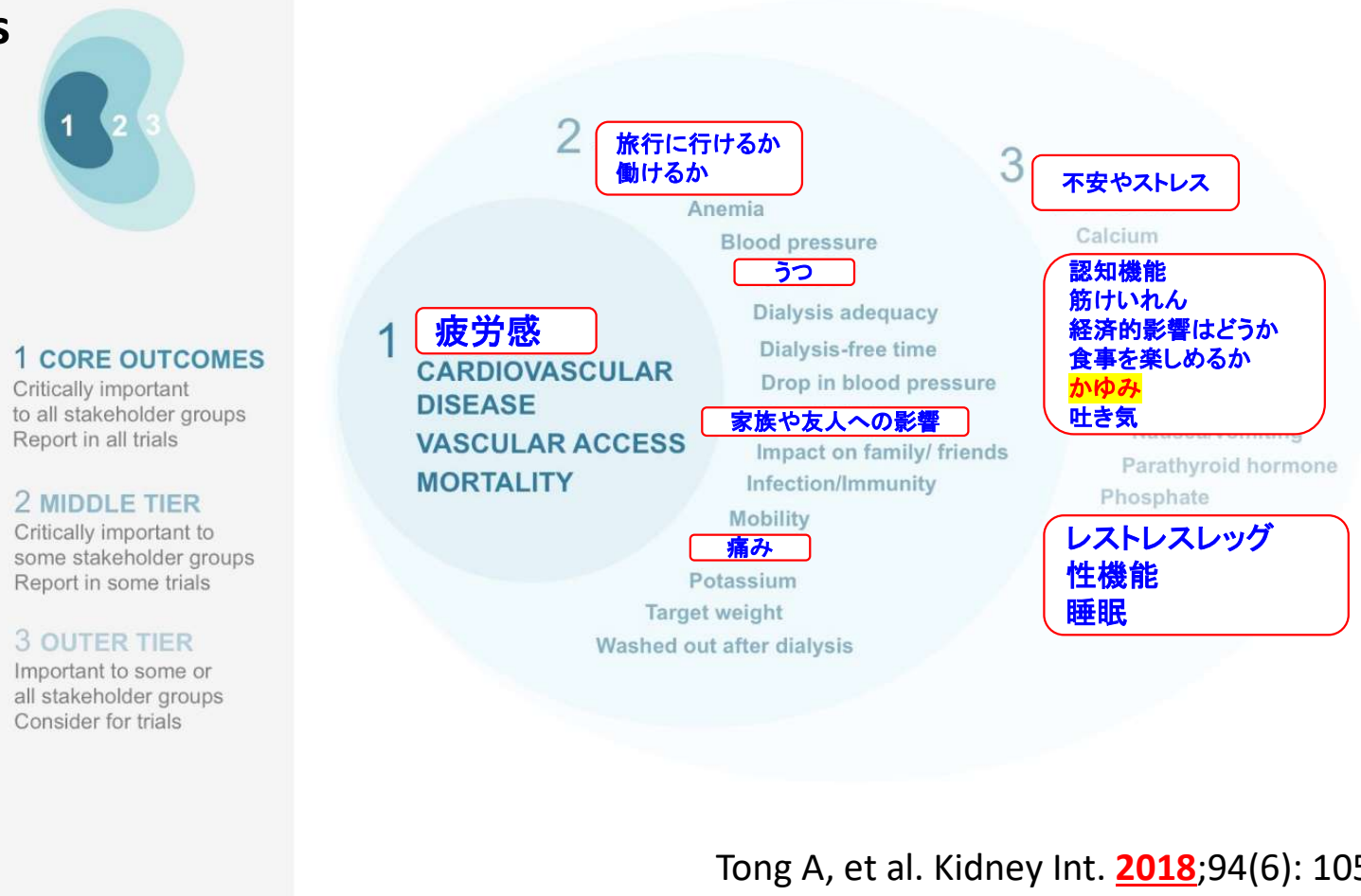
- すべての関係者に対して極めて重要なアウトカム
- すべての試験で報告されている。

## 2 Middle Tier

- ある関係者には極めて重要なアウトカム
- いくつかの試験で報告されている。

## 3 Outer Tier

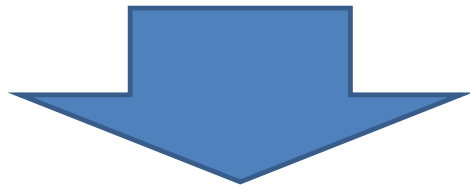
- ある関係者、あるいはすべての関係者に重要なアウトカム
- **今後トライアルが必要**



# 愛Pod計画 (2005)

Pod: Patient-oriented dialysis

- ① 良い透析とは痛み、かゆみ、いらいらなど愁訴のない状態である。
- ② 体格が維持され、活動性が高い状態



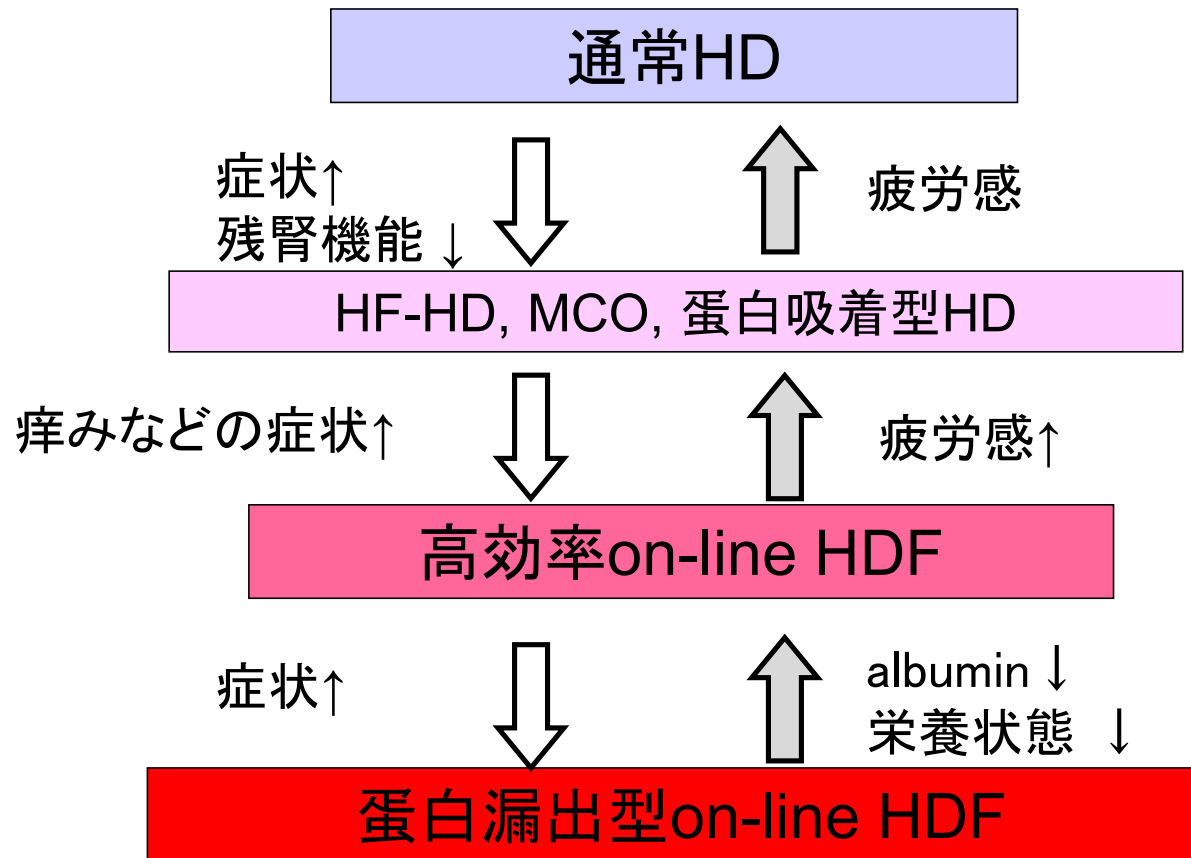
データ至上主義でなく、患者の愁訴  
を最重要視して治療プランをたてる。

演者作成



 **Pod**  
Patient oriented dialysis

# 患者愁訴を中心に据えた臨床パターン



# 透析条件設定の指標

## 時間単位

- 透析中の血圧、透析後の疲労感

## 週単位

- かゆみ、**いらいら**、レストレスレッグ
- 透析アミロイド症による骨関節痛

## 月単位・年単位

- 栄養状態、DW
- 色素沈着



# 愛Pod計画 (2001-2021) の臨床効果

- 透析低血圧の減少

  - 昇圧剤投与が48%からゼロに減少

- **透析掻痒症の減少**、いろいろ、RLSの減少

- 栄養状態の改善

  - BMI (YHG)                      21.1 (2001)    23.0 (2021)

    - 160cmの患者で+4.9Kgに相当

  - BMI (JSDT)                      20.7 (2001)    21.9 (2020)

    - 160cmの患者で+2.8Kgに相当

- QOLの改善

# JSDTによるかゆみの調査(2000)

わが国の慢性透析療法の現況2000, 表621

表 621 かゆみ 治療方法別 (透析患者全体)

Table 621 Distribution of patients by itching sensation and treatment modalities (all dialysis patients)

治療方法	かゆみ：なし		かゆみ：あり		合 計	不 明	記載なし	総 計
	治療：なし	治療：あり	治療：なし	治療：あり				
血液透析	70,448	5,899	13,294	34,892	124,533	1,850	55,539	181,922
(%)	(56.6)	(4.7)	(10.7)	(28.0)	(100.0)			
血液濾過透析	3,050	544	586	2,309	6,489	69	2,694	9,252
(%)	(47.0)	(8.4)	(9.0)	(35.6)	(100.0)			
血液濾過	39	3	9	26	77	3	72	152
(%)	(50.6)	(3.9)	(11.7)	(33.8)	(100.0)			
血液吸着透析	96	10	26	96	228	2	73	303
(%)	(42.1)	(4.4)	(11.4)	(42.1)	(100.0)			
家庭血液透析	36	2	11	15	64		10	74
(%)	(56.3)	(3.1)	(17.2)	(23.4)	(100.0)			
CAPD	2,025	76	444	825	3,370	252	4,236	7,858
(%)	(60.1)	(2.3)	(13.2)	(24.5)	(100.0)			
IPD	33	8	3	15	59		108	167
(%)	(55.9)	(13.6)	(5.1)	(25.4)	(100.0)			
総計	75,727	6,542	14,373	38,178	134,820	2,176	62,732	199,728
(%)	(56.2)	(4.9)	(10.7)	(28.3)	(100.0)			

- JSDTによるかゆみの調査は2000年に1度行われたのみ。
- かゆみ（あり・なし）、治療（あり・なし）の選択。
- **かやみあり**（あり+なし（治療あり）含む）**比率は43.9%**であった。
- かゆみに関連する因子（KT/V, アルブミン、除水量等の帳票はあるが、詳しく解析されていない。

数値下のかっこ内は行方向の合計に対する%です。

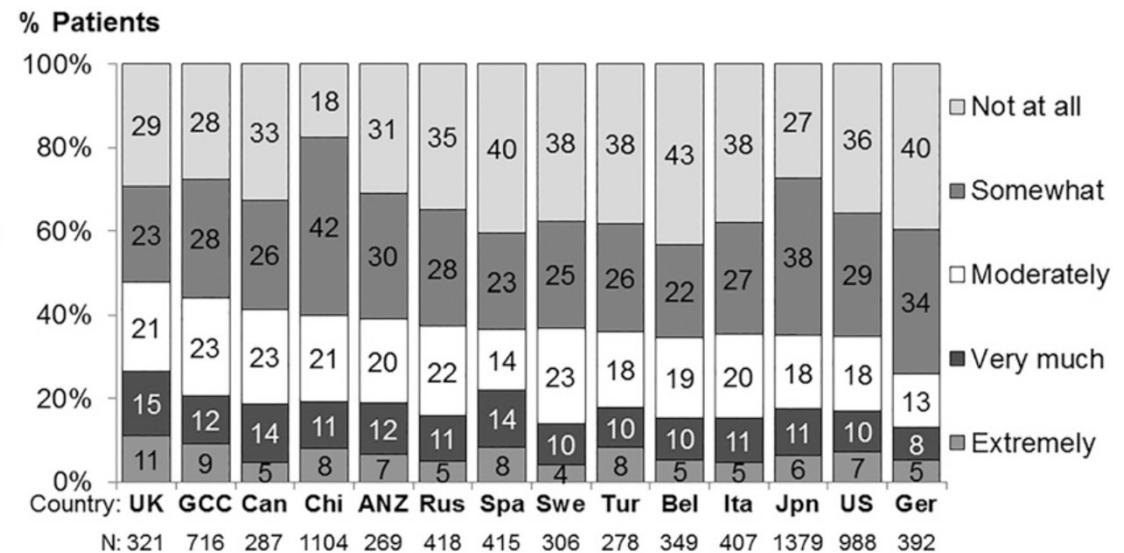
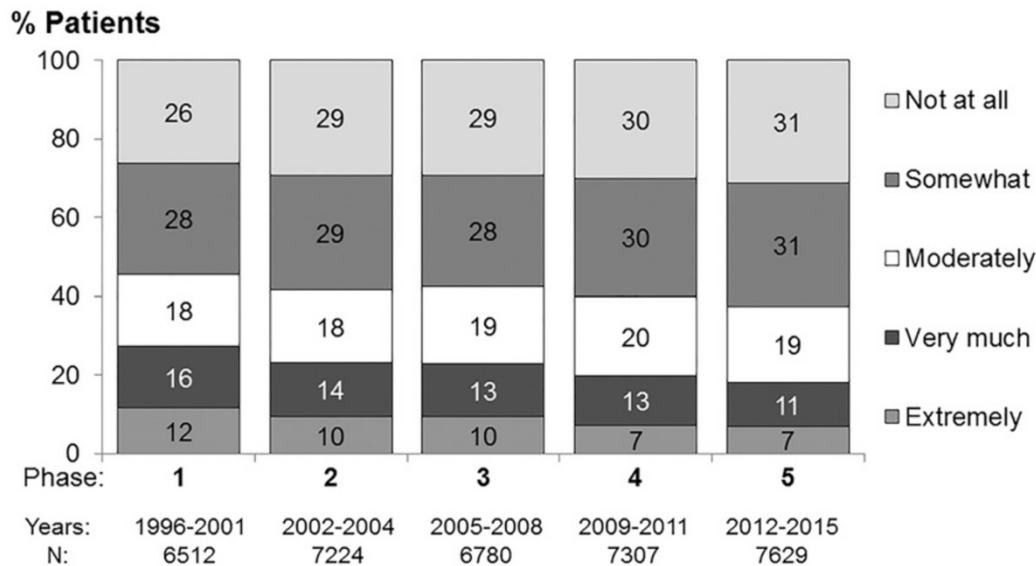
##C3280##



# 透析患者のかゆみの国際比較

Rayner HC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 12: 2000-2007, 2017

- 1996-2015のDOPPSデータ、35,452+6,256人の解析。
- 重度のかゆみは28%から18%に減少、中等度以上のかゆみは46%から36%に減少。
- 日本の重度のかゆみは17%、中等度以上のかゆみは35%であった。
- 69%の医師が患者のかゆみを過小評価している。
- KT/Vを上げて、リンを低下させることが重要。
- 抗ヒスタミン薬使用、ガバペンチンは45%で使用、ナルフラフィン<sup>®</sup>は日本のみ。



# かゆみの状況および治療状況

解析対象：かゆみの経験を有する患者（N=378）

設問項目	区分	症例数	%	
かゆみの程度 <sup>注1)</sup>	かゆみの経験を有する患者	378	100.0	
	日中のかゆみ	症状なし(0点)	20	5.3
		軽微(1点)	67	17.7
		軽度(2点)	190	50.3
		中等度(3点)	79	20.9
		激烈(4点)	22	5.8
	平均スコア(平均±標準偏差)		2.04±0.91	
	夜間のかゆみ	症状なし(0点)	45	11.9
		軽微(1点)	87	23.0
		軽度(2点)	168	44.4
中等度(3点)		61	16.1	
激烈(4点)		17	4.5	
平均スコア(平均±標準偏差)		1.78±1.00		
日中と夜間の比較	日中のかゆみの方に悩まされた	75	19.8	
	夜間のかゆみの方に悩まされた	108	28.6	
	どちらともいえない(同じくらい悩まされた)	102	27.0	
	悩むほどではない	93	24.6	

注1) 白取の重症度基準に従って区分した

設問項目	区分	症例数	%	
	社会生活、日常生活	無	210	55.6
		有	168	44.4
最近2週間のかゆみによるQOLへの悪影響	気分、感情	無	177	46.8
		有	201	53.2
	睡眠	無	171	45.2
		有	207	54.8
	皮膚	無	111	29.4
		有	267	70.6
かゆみの相談経験		無	149	39.4
		有	229	60.6
かゆみの聞き取り経験		無	178	47.1
		有	200	52.9

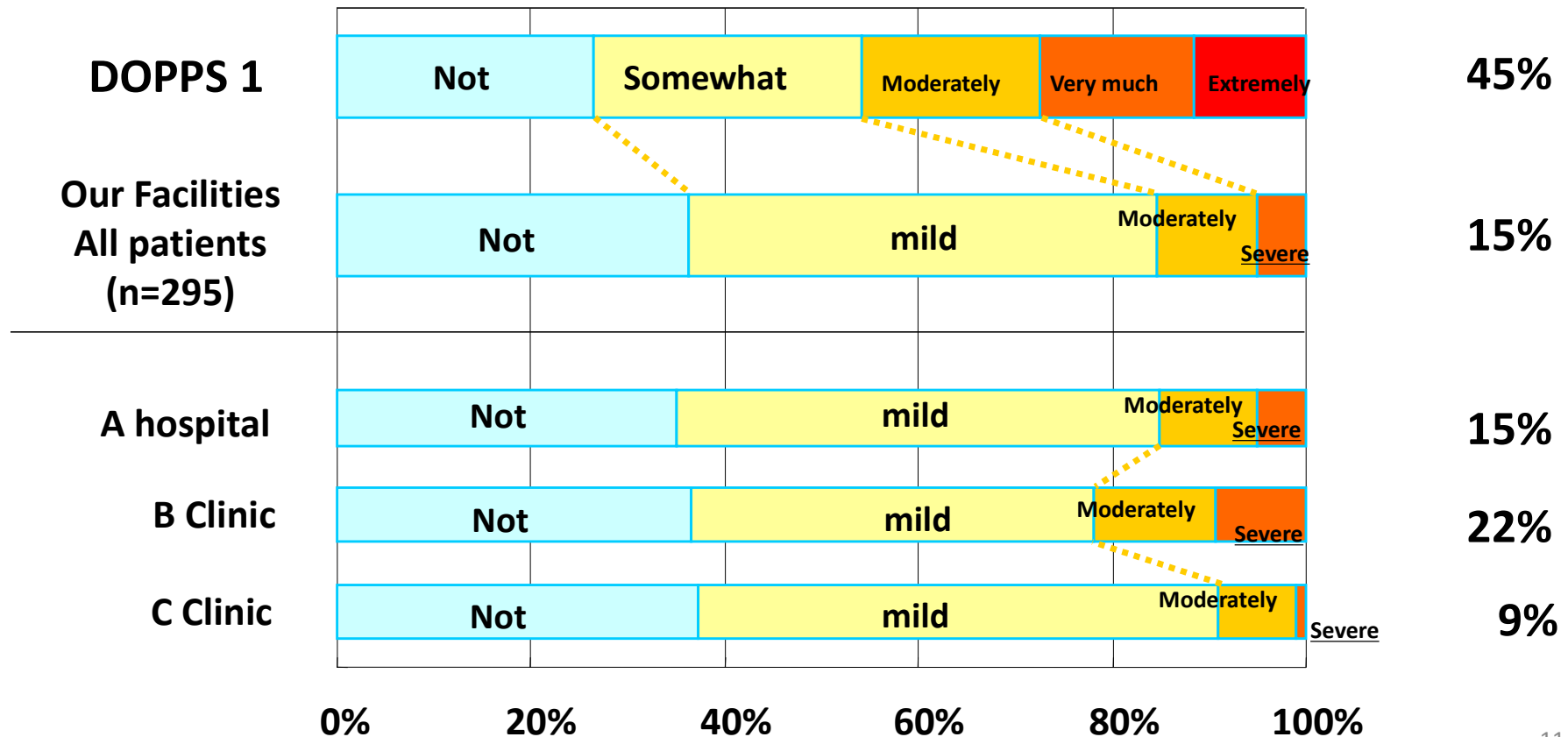
高橋直子, 吉澤拓. 日本透析医学会誌. 2024; 57(3):111-122,2024

COI: 本調査はキッセイ薬品工業株式会社の支援により実施された。

また、著者にキッセイ薬品工業株式会社より講演料およびアドバイザー料を受託している者が含まれる。

# 愛Podシステムの掻痒への効果

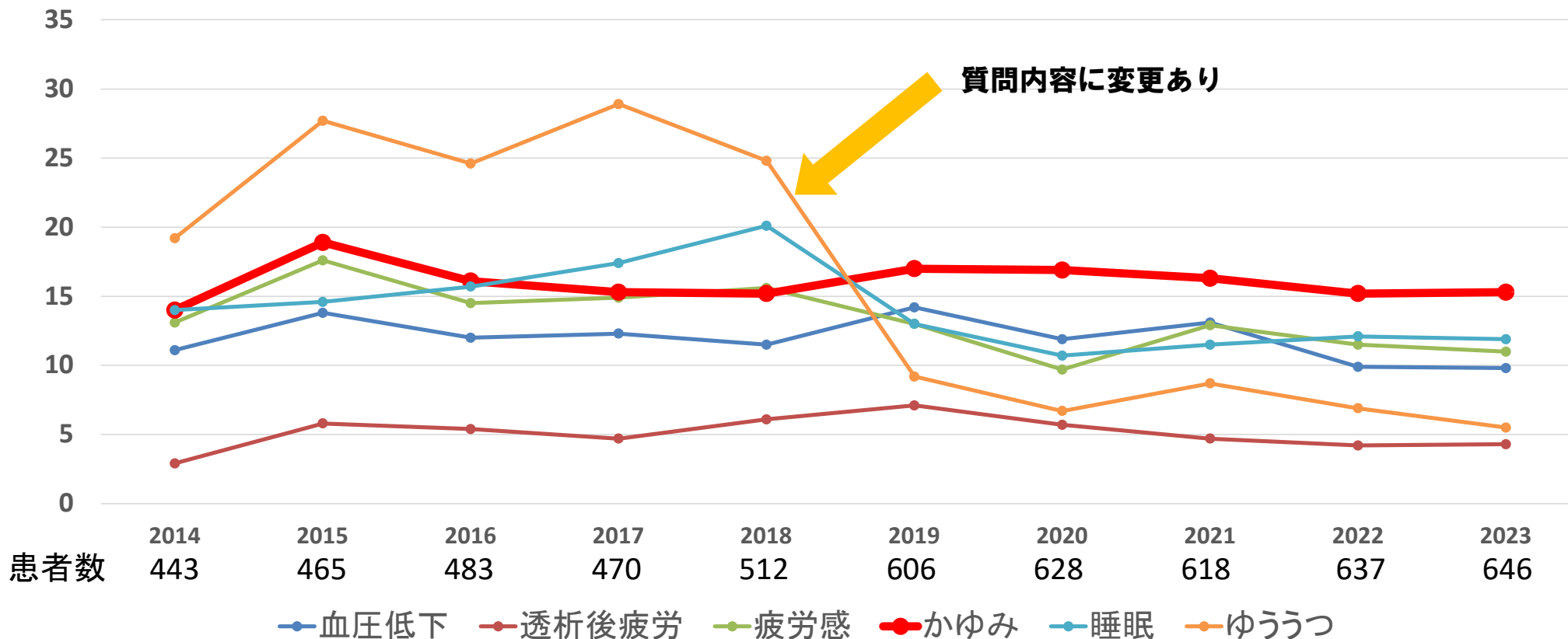
> Moderately



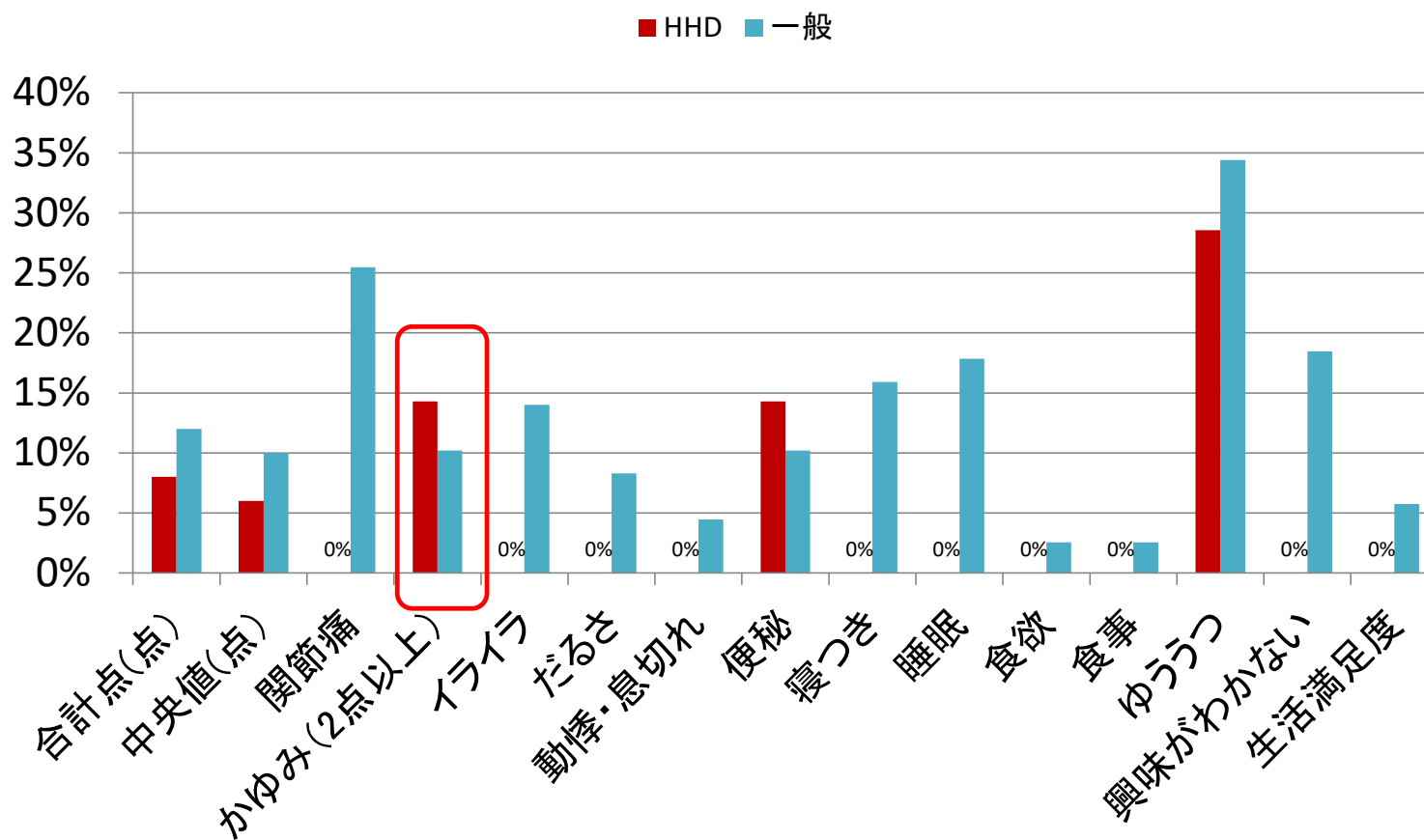
11

# 自施設における各愁訴の頻度の推移

- 年2回実施している愛Pod調査における10月調査時の各愁訴の推移を示す。
- 中等度以上のかゆみの頻度は15%前後でここ10年間はかわりなし。



# 一般高齢者のかゆみは10%ぐらい



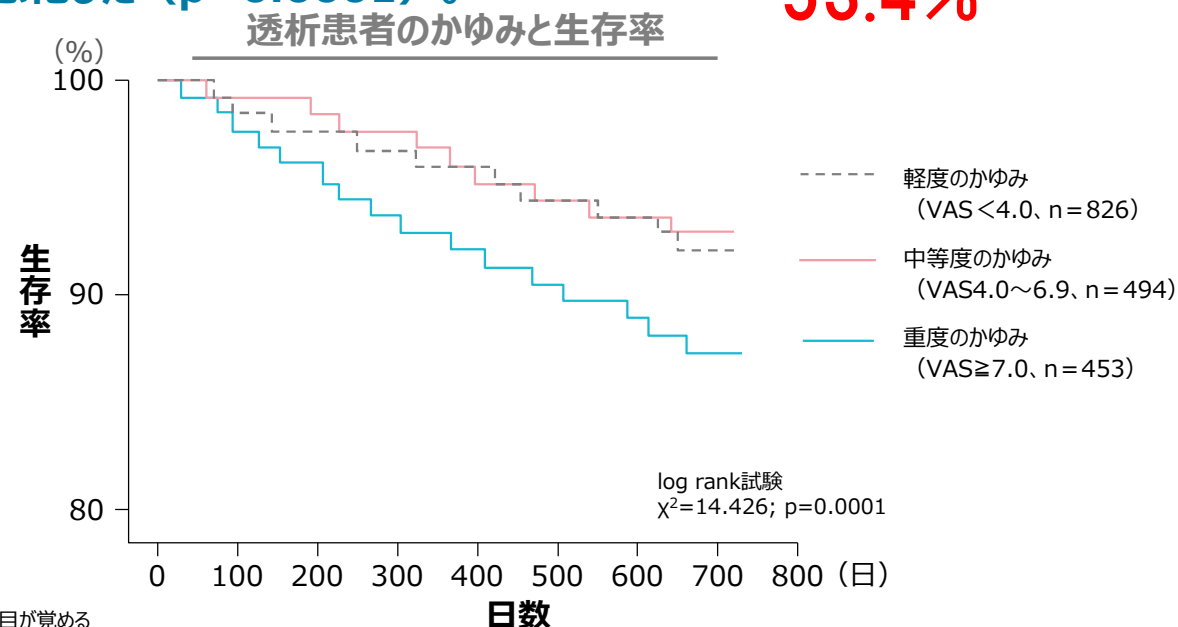
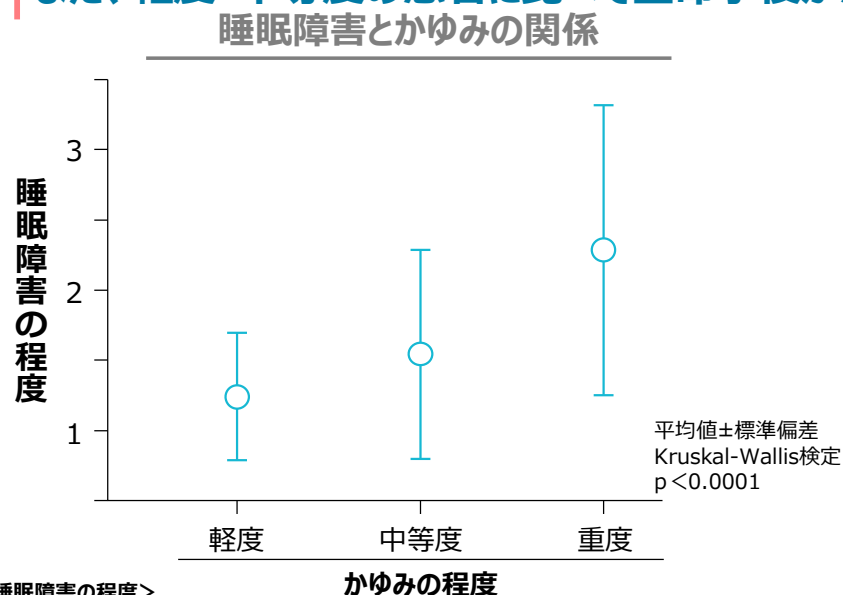
2015年一般人を対象とした愛Pod調査から(非出版データ)

# かゆみの程度と睡眠障害及び生命予後との関連 (国内データ)

かゆみが重度であるほど睡眠障害が重度であった ( $p < 0.0001$ )。

また、軽度・中等度の患者に比べて生命予後が悪化した ( $p = 0.0001$ )。

**中等度以上のかゆみは  
53.4%**



## <睡眠障害の程度>

- 1: 睡眠障害なし (かゆみで目が覚めない)      3: 皮膚のかゆみのため、一晩につき3回以上、目が覚める  
2: 皮膚のかゆみのため、一晩につき1、2回、目が覚める      4: 皮膚のかゆみのため眠れない

## 【試験概要】

**目的** そう痒症の特徴を明らかにし、重度のそう痒症が予後に影響するか評価する。

**対象** 2000年3月～5月に新潟県内の透析施設41施設で血液透析治療を受けた成人透析患者3,840例のうち、本研究への同意を得られた1,773例 (平均年齢: 60.2±12.8歳、平均透析期間: 123.6±90.1ヵ月)。ただし、腎機能の低下前にそう痒症や皮膚疾患を有していた患者、または悪性腫瘍や胆汁うっ滞性肝疾患、精神疾患、血液透析不履行の患者は除外した。

**方法** 患者にアンケート調査を実施し、かゆみの程度 (VASスコアによる評価) と睡眠の質 (1: 睡眠障害なし (かゆみで目が覚めない) ~ 4: 皮膚のかゆみのため眠れない、とした4段階評価) について回答を得た。全患者は死亡まで、または2002年5月1日まで追跡調査し、かゆみの程度別に死亡率を評価した。

**解析計画** 群間比較には $\chi^2$ 検定を用いた。連続変数の評価にはMann-WhitneyのU検定またはKruskal-Wallis検定を実施した。全検定は両側検定をし、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

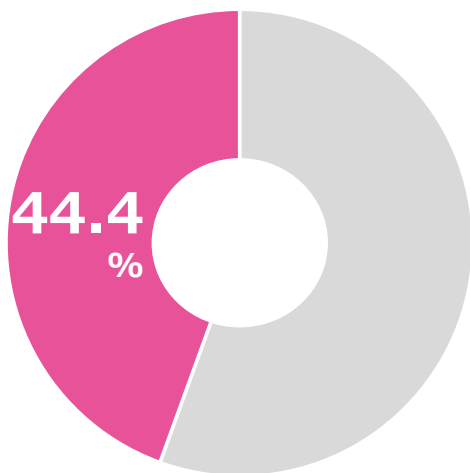
Narita I, et al. Kidney Int. 2006; 69: 1626-1632

Reprinted from Kidney Int., 69(9), Narita I, Alchi B, Omori K, et al., Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients., 1626-1632., Copyright (2006) International Society of Nephrology, with permission from Elsevier.

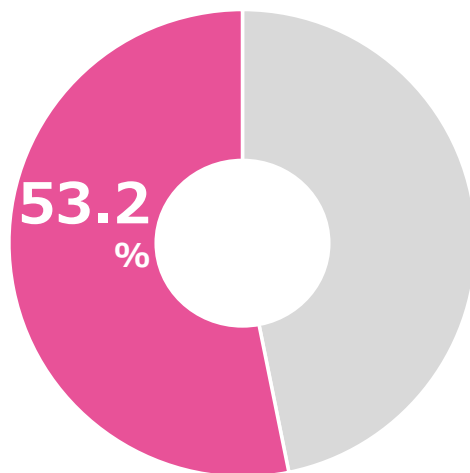
# かゆみの状況 – 最近2週間のかゆみによるQOLへの悪影響 –

解析対象：かゆみの経験を有する患者（N=378）

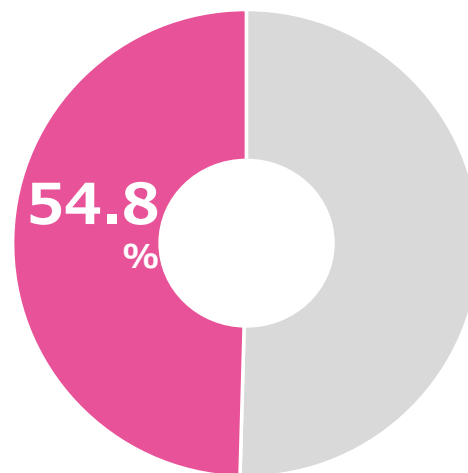
## 社会生活 日常生活



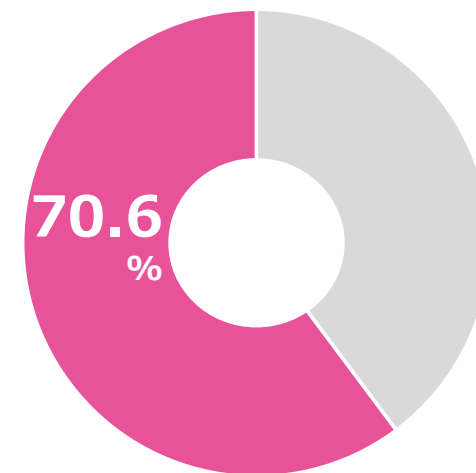
## 気分、感情



## 睡眠



## 皮膚

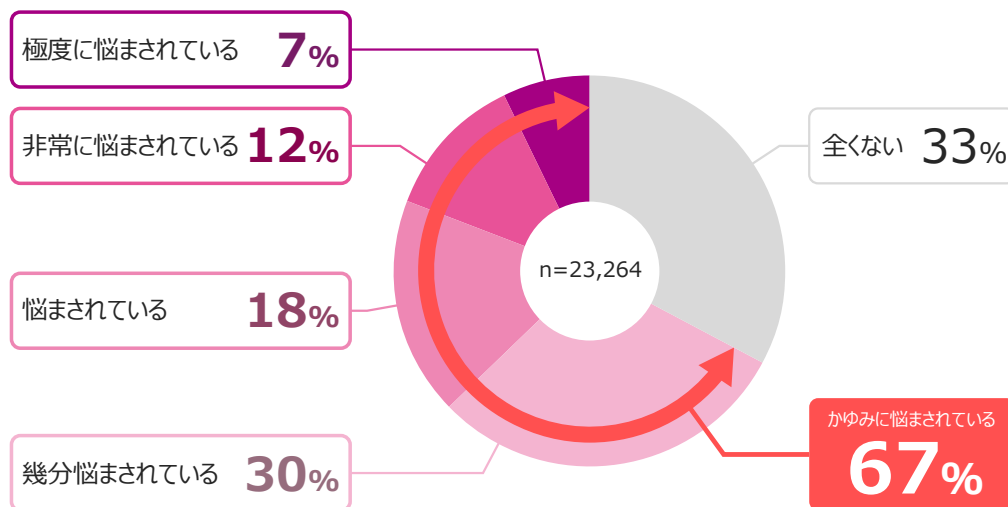


あり なし

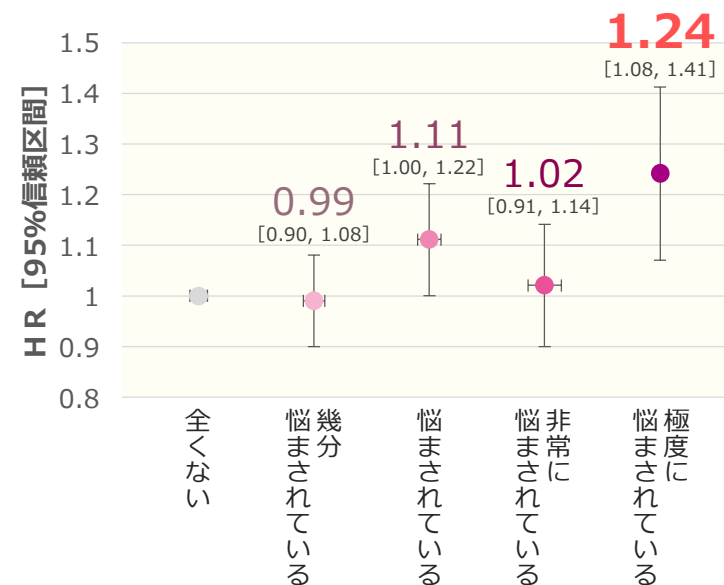
# 透析患者の疫学データ (海外データ)

透析患者の67%がかゆみに悩まされており、極度に悩んでいる患者はかゆみの全くない患者に比べて調整死亡率HRが1.24であった。

かゆみに悩まされている患者の重度別割合



かゆみ重度別の調整死亡率



## 【試験概要】

- 対象** 透析転帰と実践パターン研究 (DOPPS) フェーズ4~6 (2009~2018年) において21カ国で治療された18歳以上の透析患者23,264例
- 方法** 観察期間4週間におけるそう痒症の重症度について患者が皮膚のかゆみに悩まされていた自己申告の程度に基づいて集計し、体重、血清アルブミン値、ヘモグロビン値、血清リン値、カテーテル使用有無別に調整死亡率、死因・合併疾患との関連を解析した。
- 結論** 中等度 (Moderately) 以上のかゆみに悩まされている患者は4,258例 (18%) であった。また、非常に悩まされている (Very much) 患者2,711例 (12%) 及び極度に悩まされている (Extremely) 患者1,621例 (7%) が存在した。また、そう痒の全くない対照群と比較して、そう痒症に極度に悩まされている患者の調整死亡率HRは1.24 (95%CI, 1.08-1.41) であった。

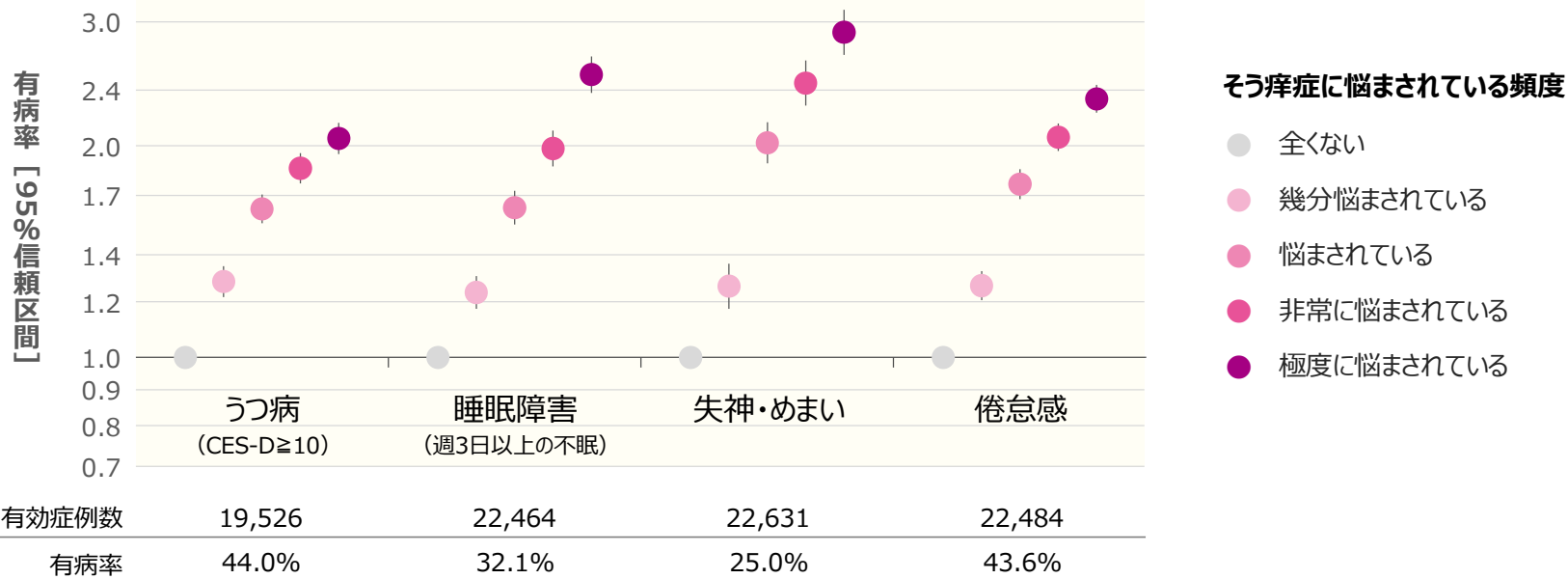
Sukul N, et al. Kidney Med. 2020; 3(1): 42-53. e1より作図



# 透析そ痒症が患者にもたらす影響 (海外データ)

かゆみに全く悩んでいない透析患者に比べ、かゆみに極度に悩まされている透析患者の、うつ病、睡眠障害、失神・めまい、倦怠感の有病率は2～3倍であった。

そ痒症に悩まされている頻度と各疾患の有病率



【試験概要】

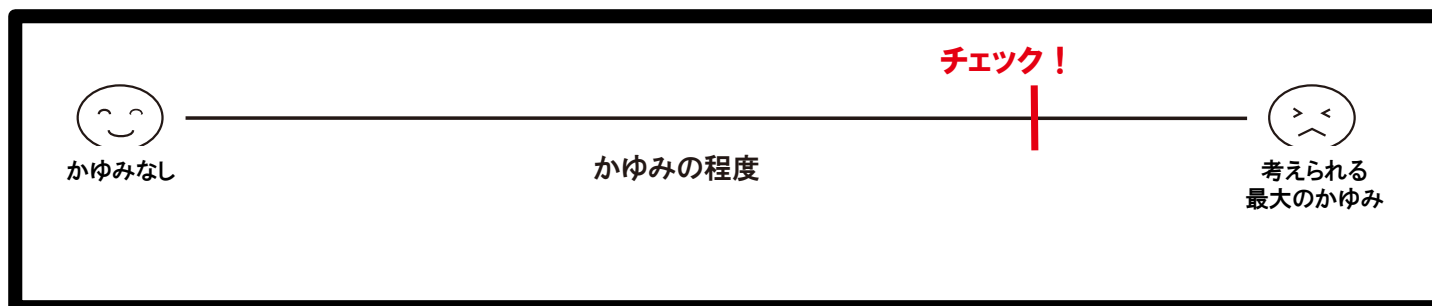
- 対 象** 透析転帰と実践パターン研究 (DOPPS) フェーズ4~6 (2009~2018年) において21カ国で治療された18歳以上の透析患者23,264例。
- 方 法** KDQOL-36に含まれる12の質問を用いて、患者が感じている直近4週間のかゆみによって感じた弊害について、「全くない」「幾分悩まされている」「悩まされている」「非常に悩まされている」「極度に悩まされている」の5段階に分けて評価してもらった。
- 結 論** そ痒症に極度に悩まされてい患者自身がうつ病、睡眠障害、失神・めまい、倦怠感をうたえる頻度は、全く悩んでいない患者の2~3倍であった。

Sukul N, et al. Kidney Med. 2020; 3(1): 42-53. e1

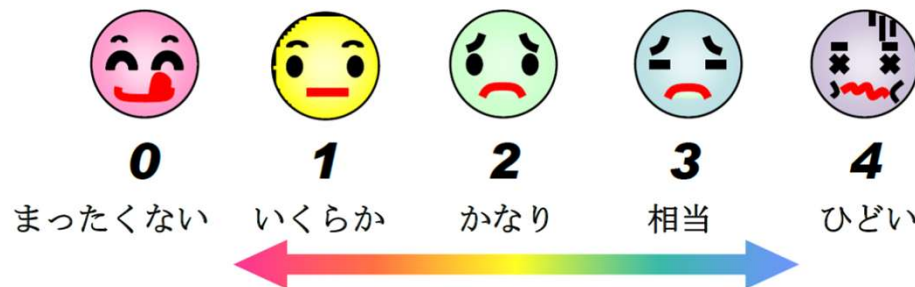
# かゆみの程度の評価1 白取の基準

程度	日中の症状	夜間の症状
4: 激烈なかゆみ	いてもたってもいられないかゆみ。掻いてもおさまらず、ますますかゆくなり仕事も勉強も手につかない。	かゆくてほとんど眠れず、しょっちゅう掻いているが、掻くとますますかゆみが強くなる。
3: 中等度のかゆみ	かなりかゆく、人前でも掻く。かゆみのためにイライラし、たえず掻いている。	かゆくて目が覚める。ひと掻きすると一応眠るが、無意識のうちに眠りながら掻く。
2: 軽度のかゆみ	時に手がゆき、軽く掻く程度で一応おさまり、あまり気にならない。	多少のかゆみはあるが、掻けばおさまる。かゆみのために目が覚めることはない。
1: 軽微なかゆみ	ときにむずむずするが、とくに掻かなくても我慢できる。	就寝時、わずかにかゆいが、とくに意識して掻くほどでない。よく眠れる。
0: 症状なし	ほとんどあるいはまったくかゆみを感じない。	ほとんどあるいはまったくかゆみを感じない。

# かゆみの程度の評価2



2. からだのかゆみはありますか？（シャント周辺は除く）



日本語表記は  
J-DOPPSに一致

## DOPPSにみるかゆみのリスク因子

• 男	1.10	0.005
• 高齢 10歳加齢	1.04	0.002
• 腹水	1.85	<0.000
• 白血球増多 > 8400	1.20	0.0002
• 高リン血症 > 6.7	1.37	<0.0001
• 高Ca血症 > 10.2	1.22	<0.0001
• フェリチン > 800	0.83	0.0007
• 低アルブミン血症 < 3.0	1.17	0.004
• 日本、英国、喫煙歴など		

# 矢吹病院におけるかゆみのリスク因子

因子	オッズ比	有意確率
性別	1.029	n.s
糖尿病	0.501	n.s
透析歴	0.958	n.s
年齢	1.069	<0.01
基礎体重	1.053	n.s
BMI	0.800	n.s
MIS	1.045	n.s
ALB	0.491	n.s
CRP	1.854	n.s
HDF	2.823	n.s

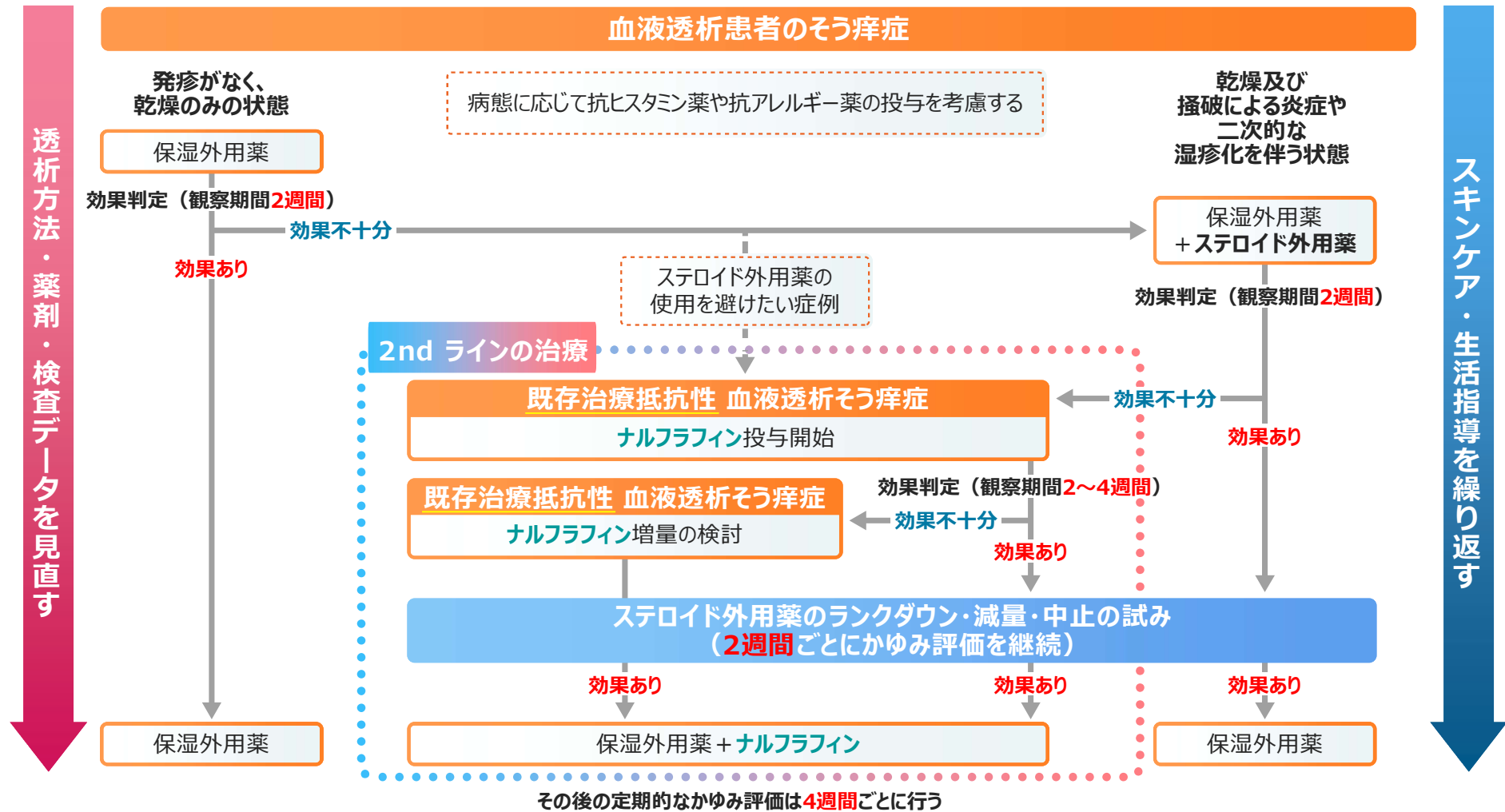
因子	オッズ比	有意確率
KT/V	6.486	n.s
NPCR	0.825	n.s
Ca	1.554	n.s
P	0.979	n.s
PTH	1.004	<0.001
BUN	0.989	n.s
Cr	1.054	n.s
B2MG	0.952	n.s
K	1.555	n.s

矢吹病院未発表データ(2010)

# 透析掻痒症に対する対策

- **透析の工夫**
  - 透析量を増やす。(時間・回数)
  - ダイアライザ変更・HD
- **CKD-MBDの管理**
  - 血清Ca・リン値、PTHレベル、FGF23
- **局所処置**
  - 軟膏処置・保湿
  - 生活習慣改善、入浴指導
- **内服治療**
  - レミッチや抗ヒスタミン剤、ステロイド剤

# 血液透析そ痒症の治療アルゴリズム



# 透析の工夫によるかゆみ対策

1. **透析時間延長・透析回数を増やす**
  - 最も確実性が高い
2. **蛋白漏出型透析**
  - 吸着メカニズム: PMMA膜、AN69膜
  - 濾過メカニズム: V型ダイアライザ、オンラインHDF
3. **生体適合性のよいダイアライザの使用**
  - PMMA膜、AN69膜、ATA膜  
ビタミンEコーティングPS
4. **その他: 低温透析など**



# 透析患者の掻痒にPMMA-HDFが有効である

Takahashi N, et al., Renal Repl Ther 2023: 9, 39

- 単施設での介入試験: 20人の維持透析患者をATA-HDF(Pre14人、Post6人)からPMMA-HDF(Post)に切り替え、VAS,白鳥スコアともに優位に改善した。
- PMMA-HDFはβ2MG, α1MGの除去ともATA-HDFより低く、掻痒改善のメカニズムはこれらのLMWPの除去を介しない可能性を示唆した。

**Table 3** Comparison of removal rates for different solutes (n = 20)

	FIX-210E eco (n = 9)	PMF-21A	p value	FIX-210S eco (n = 11)	PMF-21A	p value
BUN	79.7 ± 5.3	80.2 ± 4.2	0.674	74.1 ± 3.3	74.9 ± 3.8	0.284
Cr	71.7 ± 4.5	72.2 ± 4.0	0.608	67.3 ± 3.9	68.9 ± 3.5	0.155
IP	64.0 ± 6.0	63.6 ± 7.2	0.864	64.1 ± 4.3	63.6 ± 5.0	0.728
β <sub>2</sub> -MG	78.8 ± 5.5	73.7 ± 3.8	<0.001	74.8 ± 4.8	67.6 ± 6.9	<0.001
α <sub>1</sub> -MG	22.6 ± 3.8	18.8 ± 5.2	<0.05	33.2 ± 7.4	15.4 ± 4.0	<0.001

Data (%) are presented as mean ± standard deviation. P values were calculated using paired t-test

α<sub>1</sub>-MG α<sub>1</sub>-microglobulin, β<sub>2</sub>-MG β<sub>2</sub>-microglobulin, BUN blood urea nitrogen, Cr creatinine, IP inorganic phosphorus, PMF-21A Filtrizer® PMF™-A

**Table 4** Comparison of removal amounts for different solutes and albumin leakage (n = 20)

	FIX-210E eco (n = 9)	PMF-21A	p value	FIX-210S eco (n = 11)	PMF-21A	p value
BUN, mg	11,783.3 ± 1438.9	10,483.3 ± 2216.4	0.198	13,813.6 ± 2667.6	13,540.9 ± 2213.0	0.744
Cr, mg	1275.0 ± 404.4	1318.3 ± 370.0	0.482	1659.5 ± 464.9	1682.7 ± 317.2	0.733
IP, mg	623.3 ± 146.0	643.3 ± 205.1	0.593	867.3 ± 158.3	842.7 ± 146.8	0.584
β <sub>2</sub> -MG, mg	190.9 ± 43.5	3.9 ± 1.7	<0.001	198.6 ± 51.8	3.6 ± 1.6	<0.001
α <sub>1</sub> -MG, mg	75.8 ± 18.2	6.0 ± 13.3	<0.001	154.4 ± 47.7	1.2 ± 3.9	<0.001
Alb, g	2.3 ± 0.5	1.6 ± 0.6	<0.01	5.7 ± 1.0	1.5 ± 0.4	<0.001

Data (mg or g) are presented as mean ± standard deviation. P values were calculated using paired t-test

α<sub>1</sub>-MG α<sub>1</sub>-microglobulin, Alb albumin, β<sub>2</sub>-MG β<sub>2</sub>-microglobulin, BUN blood urea nitrogen, Cr creatinine, IP inorganic phosphorus, PMF-21A Filtrizer® PMF™-A

# 透析患者の掻痒にPMMA-HDFが有効である

Takahashi N, et al., Renal Repl Ther 2023; 9, 39

- 単施設での介入試験: 20人の維持透析患者をATA-HDF(Pre14人、Post6人)からPMMA-HDF(Post)に切り替えた。
- PMMA-HDFでは、QFは10L/sessionで様子を見ながら2週ごと2Lずつ上げて20Lを目標
- VAS,白鳥スコアともに優位に改善した。

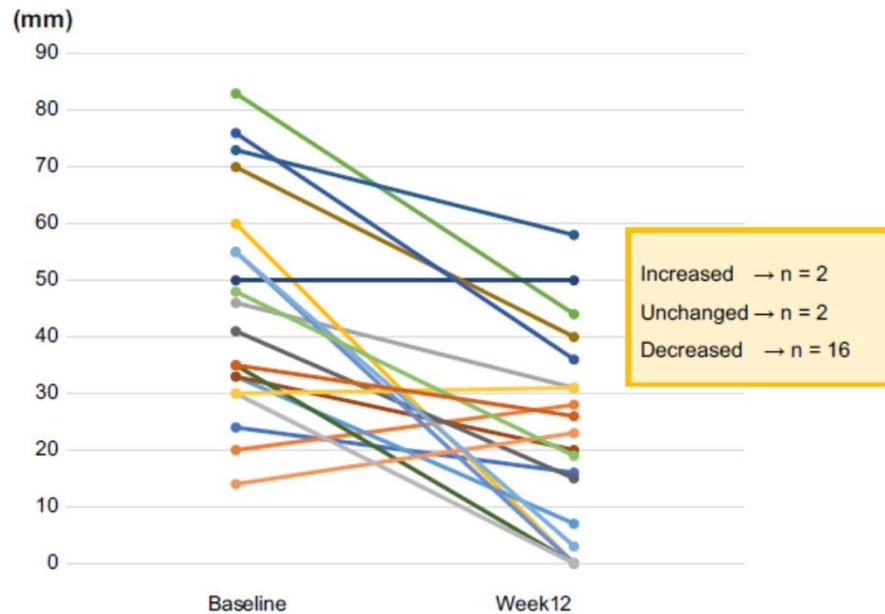


Fig. 3 Individual changes in visual analogue scale (VAS) score (n=20)

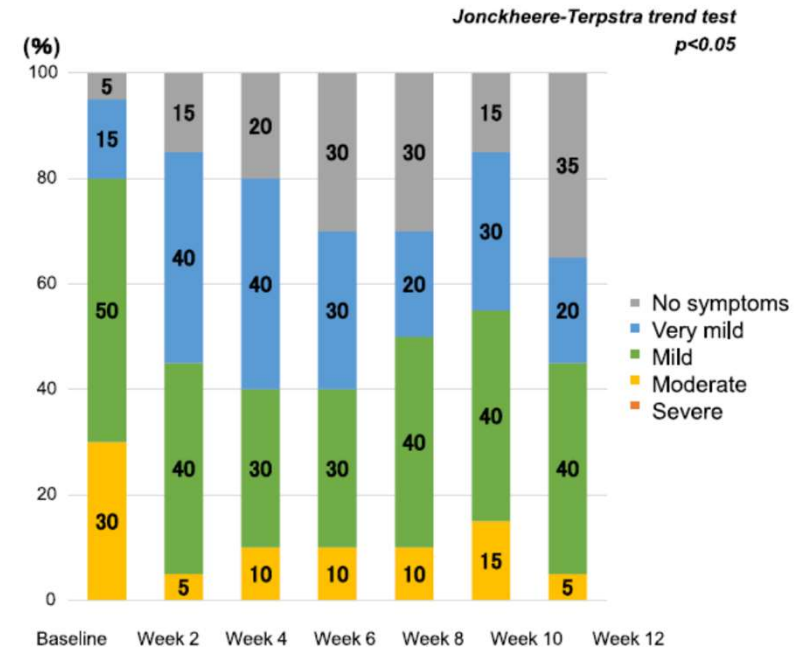


Fig. 4 Changes in Shiratori severity score for daytime pruritus (n=20)

# Membrane Materials

- **Cellulosic**

- Regenerative cellulose (RC)
- Cellulose acetate, diacetate, triacetate (CA,CDA,CTA)

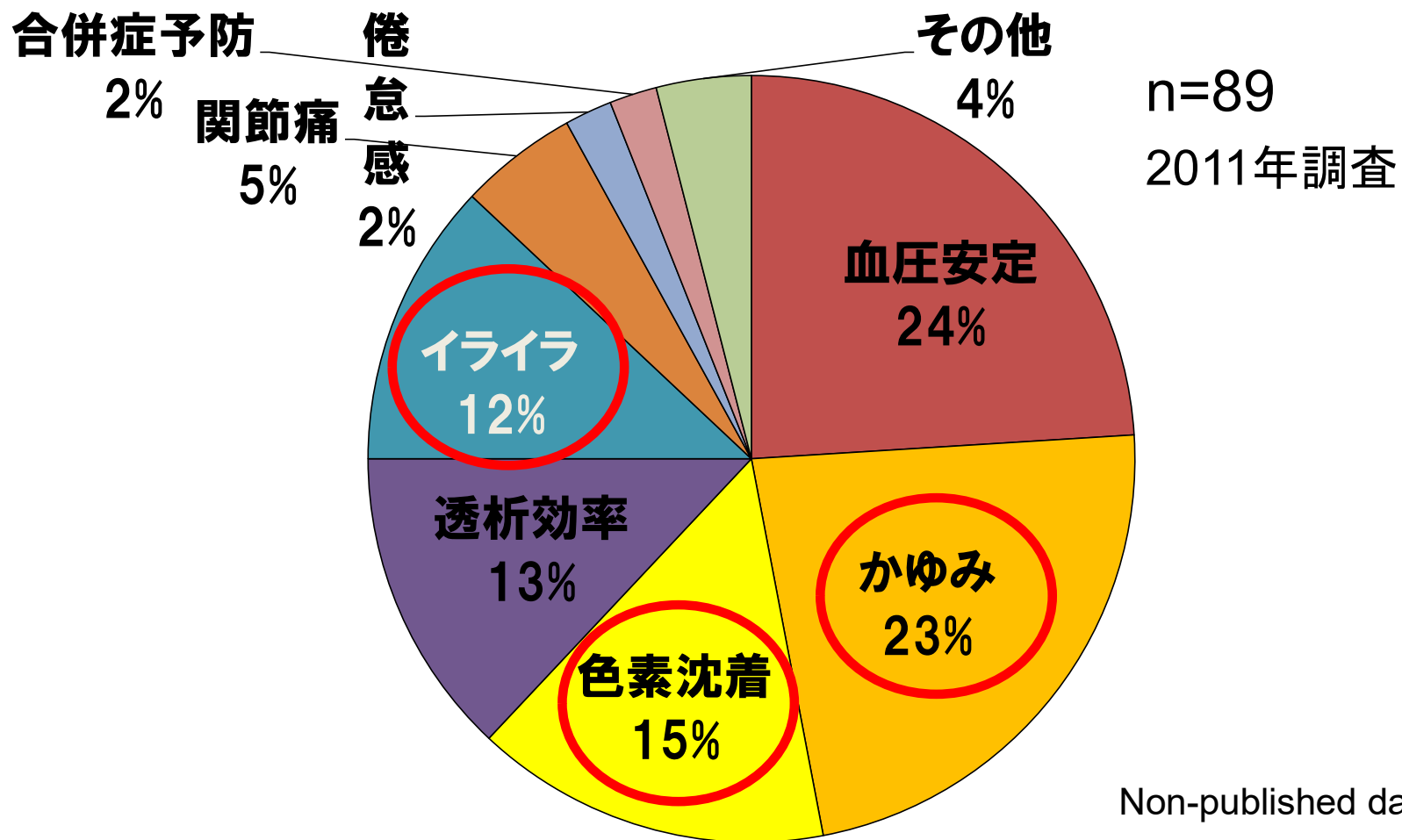
- **Synthetic, PVP(-)**

- Ethylene vinyl alcohol (EVAL) BPA(-)
- **Polymethylmethacrylate (PMMA) BPA(-)**
- Polyacrylonitrile (PAN) BPA(-)
- Polyamide (PA)

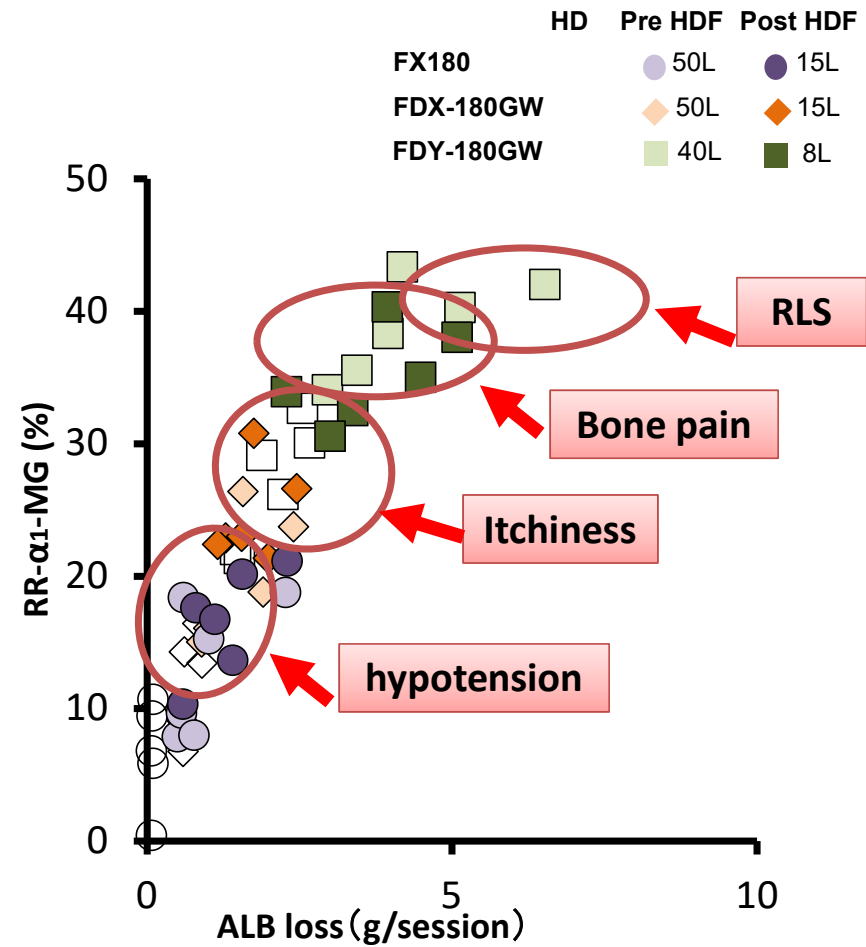
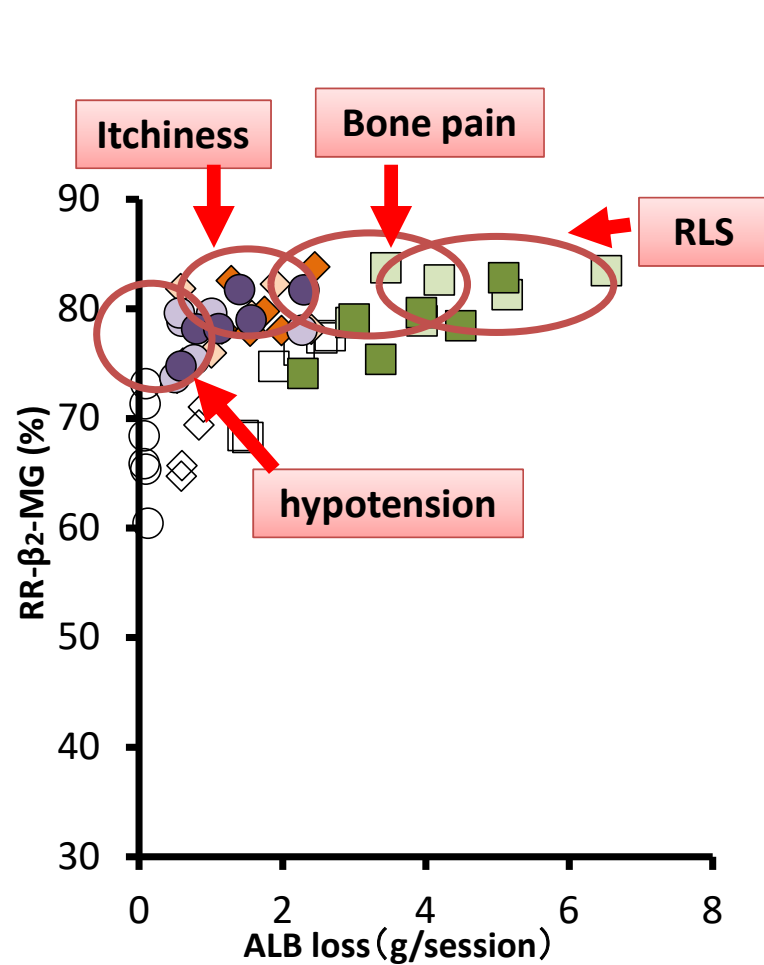
- **Synthetic, PVP(+)**

- Polyether sulfone (PES) BPA(-)
- Polyarylether sulfone (PAES) BPA(-)
- **Polysulfone (PS) BPA(+)**
- Polyether polymer alloy (PEPA) BPA(+)

# オンラインHDF導入理由



# Clinical symptoms and LMWPs removal



*Sakurai Blood Purif 2015; 35 suppl: 64-68.*

# 痒みの有無と関連する因子 (2項ロジスティック解析)

従属変数: 痒みの有無

独立変数: 年齢、性別、透析歴、DMの有無、水分量、透析後Ca、透析後P、透析後Ca×P、Mg、Log PTH、血糖

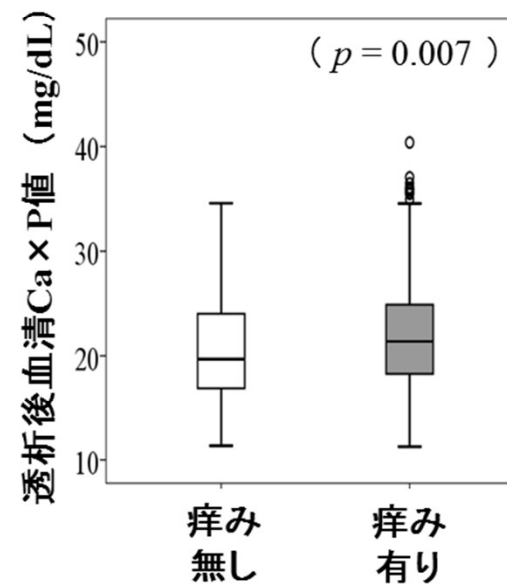
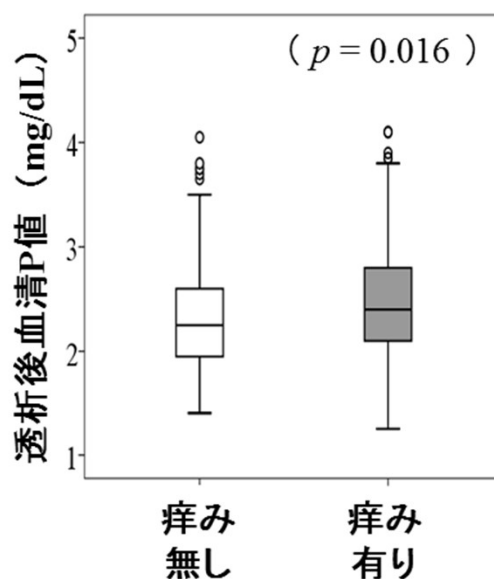
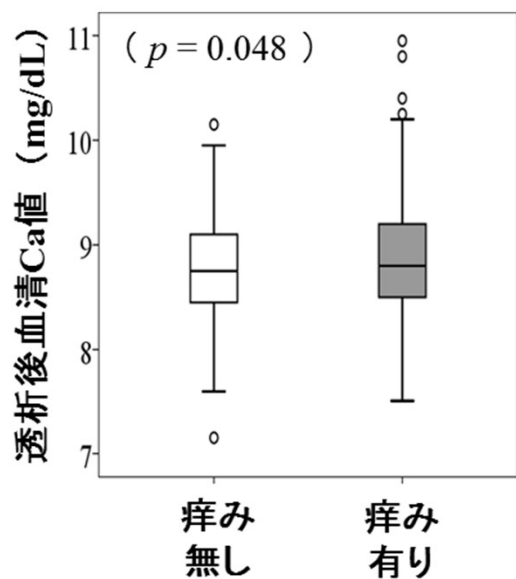
## 血清Ca高値が痒みと関連する理由

- 皮膚へのリン酸Ca塩の微小沈着
- 感覚神経に作用し痒みの閾値を低下
- 肥満細胞、Mφ、角化細胞からの炎症性物質の分泌

未補正Ca (透析後) (1 mg/dL増加)	1.811	1.216	2.696	0.003
----------------------------	-------	-------	-------	-------

( 判別的中率; 69.7% )

# 痒みの有無群間で差の見られた血清生化学値



血清Ca値は透析後の未補正值  
(Mann-Whitney U検定)

# かゆみとCKD-MBD

- かゆみのリスクは、高Ca血症、高リン血症、高PTH血症が報告されている。
- VitDはPTHは下げるが、高Ca血症、リン血症を惹起してかゆみ悪化のリスクとなる。
- Ca受容体作動薬はCa, リンを低下させ、かゆみのリスクを低下させる可能性がある。



# 透析患者に多い皮膚疾患

- 乾皮症・皮脂欠乏
- 皮膚掻痒症・痒疹・穿孔性毛包炎
- 色素沈着
- 発汗異常
- 爪の異常
- 脱毛

# 皮脂欠乏症・乾皮症の治療

- **保湿剤**
  - ヘパリン類似物質・・・ヒルドイド
  - ワセリン
- **抗炎症作用**
  - ステロイド含有軟膏(白癬を除外する)
- **掻痒が強い場合は内服薬を併用**
- **UV治療**

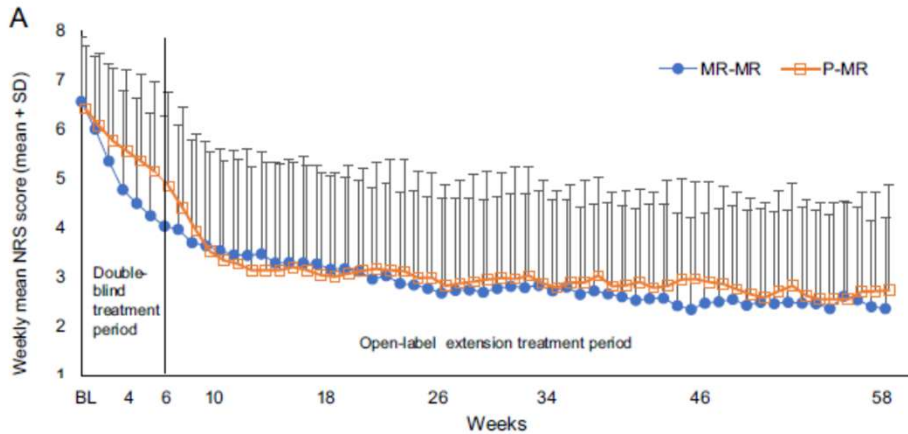
# 掻痒症の薬物治療

- 抗ヒスタミン剤
- ステロイド含有抗ヒスタミン剤
  - セレスタミン: 1錠にベータメサゾン0.25mgを含む。
- 中枢性掻痒治療薬
  - ナルフラフィン(経口)、ジフェリケファリン(注射)
- ガバペンチン, プレガバリン

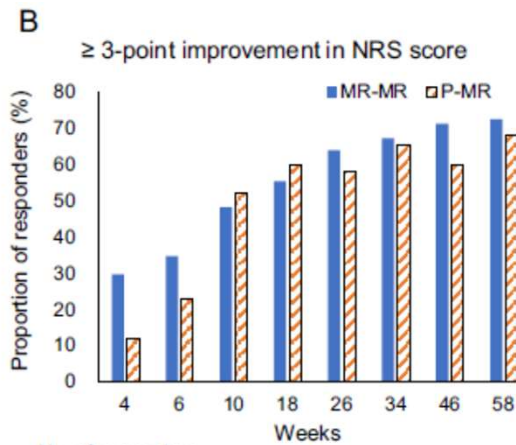
# Difelikefalinは長期に透析患者の掻痒を抑制する

*Narita I, et al., Renal Repl Ther 2024: 10, 42*

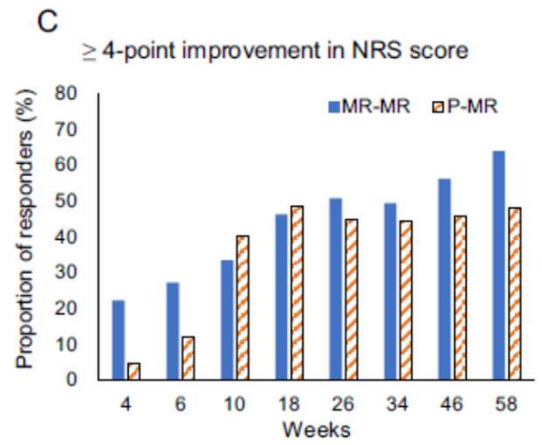
- わが国におけるDifelikefalinの第3相試験。実薬-実薬群85例、プラセボ-実薬群83例
- Difelikefalinは52週にわたって、掻痒と掻痒関連QOLを改善した。
- 重篤な副作用はなく、忍容性も良好であった。



No. of patients									
Weeks	BL	4	6	10	18	26	34	46	58
MR-MR	81	81	81	81	76	69	67	66	58
P-MR	83	83	83	77	70	67	63	57	50



No. of responders								
Weeks	4	6	10	18	26	34	46	58
MR-MR	24	28	39	42	44	45	47	42
P-MR	10	19	40	42	39	41	34	34



No. of responders								
Weeks	4	6	10	18	26	34	46	58
MR-MR	18	22	27	35	35	33	37	37
P-MR	4	10	31	34	30	28	26	24

# 透析患者のかゆみ対策

- 掻痒症など尿毒症症状は透析不足のサインであり、様々な精神症状に関連し、QOLを低下させ、予後を悪化させる。
- 掻痒症は週単位で反応する患者にとってメリットのある治療目標である。
- 様々な愁訴は、まず透析治療で改善を試みる。
- 掻痒症は、透析の工夫、スキンケア、薬物治療で総合的に押さえ込む。絶対に掻かせない。
- かゆみのリスクを低減させるために、Ca受容体作動薬を有効に使用してCaXPを上げずにPTHをコントロールする。
- コルスバは透析掻痒症に対する効果的で安全な治療オプションの一つである。