

慢性腎臓病関連皮膚そう痒症患者における皮膚微量元素の検討

百瀬昭志¹、石村大史¹、成田 知¹、池田裕美²、楠見智巳²、後藤祥子³、世良耕一郎⁴

大館市立総合病院 ¹泌尿器科 ²臨床検査部病理
017-0885 大館市豊町 3-1

³日本アイソトープ協会滝沢研究所
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-1

⁴岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 背景

大館市立総合病院人工透析室における2009年11月の血液透析患者(HD-pt)へアンケート調査を施行した。愁訴のなかでいちばん多かったのは痒みで、47.3%に認められた(図1A)。副甲状腺摘出術¹⁾、低カルシウム(Ca)透析液の使用²⁾、抗アレルギー剤、免疫抑制剤³⁾、カプサイシン⁴⁾、ガバペンチン⁵⁾の使用などの治療に関しても、慢性腎臓病(CKD)関連皮膚そう痒症(CKD-Pr)とCaは密接に関連している。CKD-Prを合併したHD-ptはCKD-PrのないHD-ptと比較して、皮膚表皮深部のカルシウムイオン(Ca²⁺)濃度が有意に高かった⁶⁾(図1B)。この原因を明らかにするためにparticle induced x-ray emission(PIXE)法を用いてCKD-Prと皮膚の総微量元素(特にCa)との関連について検討した。

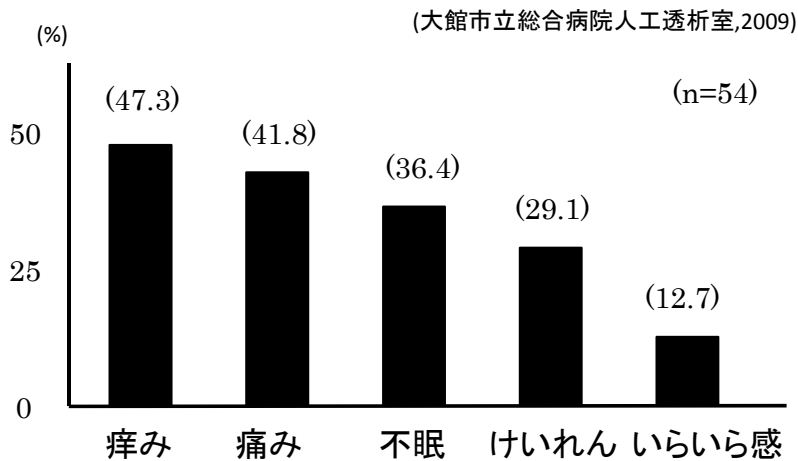


図 1A 血液透析患者の症状

Table 3. Distribution of calcium ion in epidermis of hemodialysis patients with and without pruritus

Layers	extra/intra cell	Organs	Pruritus (n = 11)					Non-Pruritus (n = 11)				
			0~±	1+	2+	3+	4+	0~±	1+	2+	3+	4+
Dermis/basal	Layers interface		9	2	0	0	0	11	0	0	0	0
Basal	Intracellular	Nuclei	4	2	2	3	0	5	5	0	1	0
		Cytoplasma*	2	4	3	2	0	6	5	0	0	0
	Extracellular*		5	6	0	0	0	11	0	0	0	0
Spinous	Intracellular	Nuclei*	1	0	2	8	0	0	4	5	2	0
		Cytoplasma**	1	0	2	8	0	1	5	5	0	0
	Extracellular†		0	2	6	3	0	1	10	0	0	0
Granular	Intracellular	Nuclei	0	2	1	8	0	0	0	0	11	0
		Cytoplasma	0	2	1	8	0	0	0	0	10	1
	Extracellular		0	1	5	5	0	0	0	3	7	1
Granular/cornified	Layers interface		7	1	1	1	1	6	4	0	1	0
Cornified	Intracellular		11	0	0	0	0	11	0	0	0	0
	Extracellular		11	0	0	0	0	11	0	0	0	0

Data are shown number of patients.

Density is from 0 to 4+, with 0 indicating absence of precipitates and 4 indicating highest observed density of precipitates.

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.005$, †: $P < 0.001$, Fisher's exact test.

(Momose A: Nephrol Dial Transplant, 2004; 19: 2061-6)

図 1B 皮膚表皮 Ca^{2+}

2 対象と方法

対象はCKD stage4またはstage5（血液透析導入3か月以内）の患者でバスキュラーアクセス造設術を施行した45例。アトピー性皮膚炎や尋常性乾癬などの皮膚疾患を合併した患者は除外された。コントロール5例。そう痒群（中程度～高度：18例）と非そう痒群（ない～軽度：27例）の2群に分けて比較検討した。大館市立総合病院倫理委員会（2010年1月）にて承認後、患者さんに十分に説明後、書面による同意書を得た。皮膚検体はバスキュラーアクセス創部から採取し直ちに凍結した。皮膚表面に平行に20 μ mの厚さに7スライスした。よって皮膚表面から140 μ mの深さまでの皮膚標本で、解剖学的に角質層（0-20 μ m）、顆粒層（20-40 μ m）、有棘層（40-80 μ m）、基底層（80-100 μ m）、真皮（100-140 μ m）となる。それぞれの患者ごとに7スライスについてconventional PIXEにて測定した。測定した元素はNa、Mg、Al、Si、P、S、Cl、K、Ca、Ti、Fe、Ni、Cu、Zn、Ga、Br、Rb、Sr、Y、Nb、Mo、I、Pbである。

3 結果

そう痒群と非そう痒群の間で、年齢、性、原疾患、補正Ca、無機リン、副甲状腺ホルモン、B型・C型肝炎の有無、血清アルブミン値、血清CRP、血清Feの値について有意差を認めなかった(表1)。

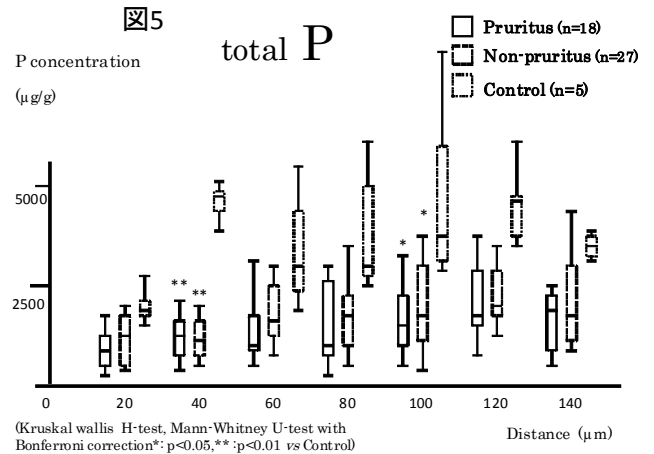
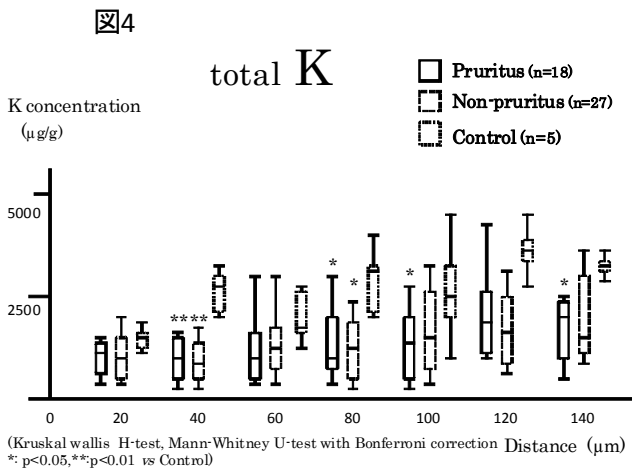
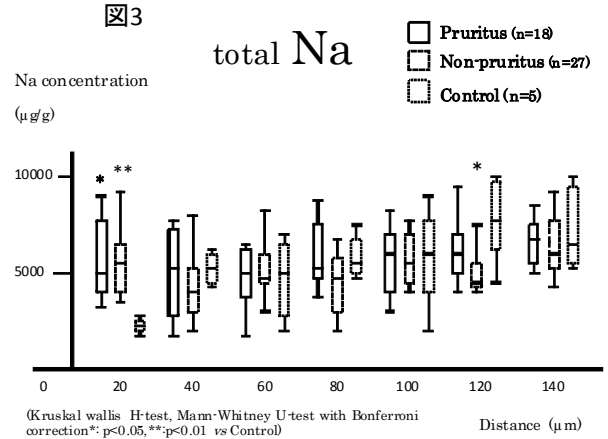
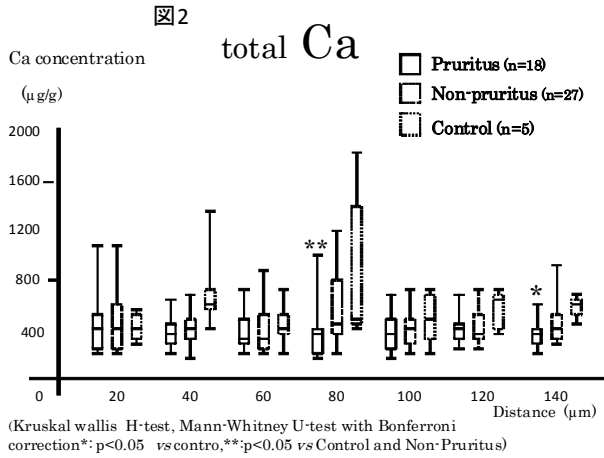
表1 患者背景

	非搔痒群 (なし～軽度)	搔痒群 (中等度～高度)	<i>p</i>
n	27	18	
年齢(歳)	75 (38-86)	68 (53-86)	n.s
性(女性/男性)	13/12	4/16	n.s
原疾患 (糖尿病/慢性糸球体腎炎/高血圧/その他)	13/5/7/2	8/4/4/2	n.s
補正Ca (mg/dl)	8.9 (7.0-10.5)	9.3 (7.4-10.4)	n.s
無機リン (mg/dl)	4.4 (3.0-7.6)	5.3 (3.3-8.0)	n.s
intact PTH (pg/ml)	190 (49-689)	140 (4-337)	P<0.05
HBV/HCV	4 (16%)	3 (15%)	n.s
血清アルブミン (g/dl)	3.0 (2.1-4.1)	3.1 (1.5-4.1)	n.s
CRP (mg/dl)	0.43 (0-4.03)	0.43 (0.05-6.62)	n.s
血清鉄 (μ g/dl)	54 (11-164)	48 (15-172)	n.s

X²-test, Mann-Whitney U-test

総Ca、総Na、総K、総P、総Fe、総Zn、総S、総Mgに関する値が信頼できる

そう痒群と非そう痒群とで有意差を認めたのは、皮膚表面から80 μ mの深さの部分（有棘層深部）で、総Ca濃度が有意に低かった（図2～5。総Na、総K、総P、総Fe、総Zn、総S、総Mgにおいて、そう痒群はコントロール群と有意差を認めたが、非そう痒群と有意差を認めた元素はなかった（表2）。



4 考察

そう痒群は非そう痒群と比較して、表皮深部における総 Ca は少なかった。これは以前に報告したそう痒群は表皮深部の Ca²⁺が多いという事実と一見矛盾するように考えられる⁶⁾。ところで、Ca は血中においておよそ 50%は Ca²⁺として存在し、残りの 50%はアルブミン(Alb)と結合して存在する。よって、Alb が少なければ、Ca²⁺は増加する。同様のことが皮膚表皮においても存在するとすれば、表皮深部において総 Ca は少ないのに Ca²⁺は多いということになり、研究結果と一致する。また、CKD-Pr を合併した HD-pt においては血清 Alb 値が低いと報告され、このことを裏づけるものと考えられた。

表2 Concentration of elements ($\mu\text{g/g}$)

距離 (μm)	群	Fe	Zn	S	Mg
0-20	P	61 (7-141)	40 (5-82)	1831 (121-3939)	322 (201-979)
	N-P	52 (16-868)	40 (19-313)	2071 (525-9310)	226 (112-1940)
	C	48 (31-101)	57 (51-78)	2815 (2327-4274)	286 (276-297)
20-40	P	52 (7-159)**	45 (22-132)**	1973 (130-5881)**	313 (80-506)
	N-P	32 (13-329)**	51 (20-2766)	1782 (313-4132)**	256 (85-521)**
	C	126 (62-298)	78 (55-229)	6144 (3465-6714)	426 (239-585)
40-60	P	52 (7-159)	47 (19-156)	1851 (372-4997)**	314 (153-398)
	N-P	59 (10-433)	46 (14-358)	2736 (328-5382)*	303 (105-626)
	C	69 (22-193)	61 (17-97)	5053 (1450-7347)	503 (111-596)
60-80	P	57 (13-177)	38 (14-111)	1681 (102-5344)**	268 (90-425)
	N-P	58 (11-450)	48 (22-183)	2265 (92-7441)*	277 (154-580)
	C	72 (44-112)	49 (27-68)	5077 (2584-7099)	460 (152-720)
80-100	P	55 (20-236)*	48 (26-532)	2481 (468-5375)*	314 (98-524)**
	N-P	56 (14-382)*	48 (12-104)	3277 (109-7480)	254 (106-501)**
	C	188 (23-248)	56 (22-82)	5062 (115-8164)	586 (469-826)
100-120	P	52 (33-136)	48 (16-163)	2566 (205-6446)**	318 (214-722)
	N-P	59 (11-380)	49 (16-126)	3390 (1778-6549)**	279 (151-676)**
	C	86 (77-248)	59 (39-80)	6441 (5343-7670)	527 (280-578)
120-140	P	47 (16-248)	34 (16-81)	1746 (683-5505)**	253 (118-408)*
	N-P	61 (26-285)	52 (22-101)	2855 (1309-6697)*	261 (77-777)
	C	105 (69-171)	49 (46-69)	6181 (4571-6521)	464 (244-661)

Date=median (range). 距離: 皮膚表面からの距離, 0-20 μm : 角質層, 20-40 μm : 顆粒層, 40-80 μm : 有棘層, 80-100 μm : 基底層, 120-140 μm : 真皮, P: そう痒群, N-P: 非そう痒群, C: コントロール群, Mann-Whitney U-test, *: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

参考文献

- 1) Hampers CL, Katz AI, Wilson RE, et al. Disappearance of uremic itching after subtotal parathyroidectomy. N Engl J Med 1968; 279: 695-697
- 2) Kyriasis J, Glotsos J. Dialysate calcium concentration of = or < 1.25 mmol/l: Is it effective in suppressing uremic pruritus? Nephron 2000; 84: 85-86
- 3) Fusao M, Munaretto G, Spinello M, et al. Regression of uraemic pruritus by cyclosporine treatment in a haemodialysis patient. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1338-1339
- 4) Makhloogh A, Ala S, Haj-Heydari, et al. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. Iran J Kidney Dis 2010; 4: 137-140
- 5) Manenti L, Vaglio A, Costantino E, et al. Gabapentin in the treatment of uremic itch. J Nephrol 2005; 18: 86-91
- 6) Momose A, Kudo S, Funyu T, et al. Calcium ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uraemic pruritus. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2061-2066
- 7) Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3495-3505

PIXE analysis of trace elements in the skin of hemodialysis patients with and without uremic pruritus

A. Momose¹, H. Ishimura¹, S. Narita¹, H. Ikeda², T. Kusumi², S. Goto³ and K. Sera⁴

¹Department of Urology, ²Department of Pathology, Odate municipal Hospital
3-1, Yutakatyou, Ohdate, Akita, 020-0173, Japan

³Takizawa Laboratory, Japan Radioisotope Association
348-1 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

⁴Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

The aim of this study was determined the relationship between the uremic pruritus and the trace elements in the skin. The study included 45 chronic kidney disease (CKD) patients of stage4 or 5 within three months after the induction of hemodialysis. Patients with concomitant psoriasis or atopic dermatitis were excluded. Subjects were divided into two groups based on grading of pruritus. The pruritus group consisted of patients with moderate or severe pruritus and the non-pruritus group consisted of patients with mild or no pruritus. The study was approved by the ethics committee of Odate municipal Hospital and each patients gave informed consent by writing. The skin samples were taken at the forearm or elbow when vascular access operation. The skin biopsies were immediately quench-frozen and cut 20 μ m thickness horizontal to the skin surface, and seven sheets of cryosection samples were sectioned. The elements were measured by the method of particle induced X-ray emission (PIXE). The concentration of total calcium in the deeper spinous layer (i.e., 80 μ m) of CKD patients with uremic pruritus was lower than those of CKD patients without pruritus.