

慢性透析患者の皮膚掻痒症に対する硫酸亜鉛の止痒効果 —特に血清ヒスタミン濃度の変動からみて—

関西電力病院泌尿器科（部長：眞田俊吾）

眞 田 俊 吾

木津屋橋武田病院（院長：久世益治）

久 世 益 治

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

吉 田 修

BENEFICIAL EFFECT OF ZINC SUPPLEMENTATION ON PRURITUS IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH SPECIAL REFERENCE TO CHANGE IN SERUM HISTAMINE LEVELS

Shungo SANADA

*From the Department of Urology, Kansai-Denryoku Hospital
(Chief: Dr. S. Sanada)*

Masuji KUZE

*From Kizuyabashi Takeda Hospital
(Chief: Dr. M. Kuze)*

Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)*

Persistent pruritus is one of the most common symptoms in hemodialysis patients. The cause of pruritus is not known, and conventional treatment for pruritus is rarely helpful. Some authors thought that release of histamine from increased mast cells in uremic patients was the cause of pruritus. On the other hand, there have been a number of reports suggesting that uremic patients are zinc deficient. *In vitro* as well as *in vivo* studies have demonstrated that zinc has an inhibitory effect on various functions of some cells, such as histamine release from mast cells. In this study, we examined the serum zinc and histamine levels in 19 hemodialysis patients with persistent pruritus and the effect of zinc supplementation on the pruritus.

In patients with pruritus, the serum zinc level decreased and serum histamine level increased, showing a negative correlation between them. Oral zinc sulfate, 445 mg daily for two months, relieved pruritus subjectively in 53% of the patients. After treatment, serum histamine levels decreased significantly, as well as serum zinc levels increased significantly. These findings suggest that zinc deficiency participates in increased histamine levels in dialysis patients, and subsequently in the development of uremic pruritus.

Key words: Uremic pruritus, Zinc deficiency, Histamine

緒 言

慢性透析患者に高頻度にみられる皮膚掻痒症は、各種の治療に抵抗し、患者を苦しめる不快な合併症であ

る。その発生機序は不明で、腎不全に基づくものか、透析によって起こるものかも明らかではない。一部の研究者は、透析患者の皮膚や骨髄、脾臓などで肥満細胞が増加していることを認め、これより放出されるヒ

スタミンが掻痒の原因であろうと考えている¹⁻³⁾。

いっぽう、慢性腎不全患者のインポテンス^{4,5)}や味覚障害^{5,6)}が亜鉛投与によって改善されたという報告が少なくなく、これらは腎不全患者が亜鉛欠乏状態にあることを示唆するものである。われわれは、肥満細胞からのヒスタミンの放出が亜鉛によって抑制されるという報告⁷⁾があることから、透析患者の掻痒症に亜鉛欠乏が関与している可能性があると考え、掻痒症患者の血清亜鉛およびヒスタミン濃度を測定し、さらに硫酸亜鉛による治療を試みたので、その結果を報告する。

対象および方法

対象は、木津屋橋武田病院で慢性透析を受けている患者のうち、頑固な掻痒を訴える19症例（男13，女6，平均年齢40.7歳，平均透析期間7.3年）である。なお，血清亜鉛濃度の対照には，正常人75名（男38，女37，平均年齢39.7歳）の空腹時静脈血を用いた。

採血は，治療前に透析開始時（空腹時）と終了時の2回，硫酸亜鉛投与2ヵ月後に透析開始時（空腹時）の1回，計3回行ない，いずれも血液回路動脈側より採取し，血清として測定まで -20°C に冷凍保存した。

亜鉛の測定は原子吸光法（島津原子吸光計 AA-646型，分析波長 213.8 nm）により，ヒスタミンの測定は螢光法（Shore 法）により行なった。

治療に用いた硫酸亜鉛は，催吐作用を考慮して腸溶錠とし，連日 445 mg を2ヵ月間経口投与した。

掻痒の自覚的変化はアンケート調査によった。

統計的解析にはt検定を用い，有意水準は5%を採用した。

成 績

I. 治療前の掻痒症患者の血清亜鉛およびヒスタミン濃度

透析開始時の掻痒症患者の血清亜鉛濃度は正常対照群に比較して有意に低下しており（ $p<0.001$ ）（Fig. 1），ヒスタミン濃度は1例を除いて異常な高値を示した（Fig. 2）。また，これら亜鉛濃度とヒスタミン濃度の間には有意な負の相関が認められた（Fig. 2）。

1回の透析（5時間）による影響をみると，透析終了時には，開始時に比較して，亜鉛濃度は上昇し，ヒスタミン濃度は低下していた（いずれも $p<0.001$ ）（Fig. 3）。亜鉛の上昇する理由は不明であったが，ヒスタミンは透析により一部体外へ濾過されるものと考えられた。

II. 硫酸亜鉛投与2ヵ月後の掻痒の自覚的変化と血清

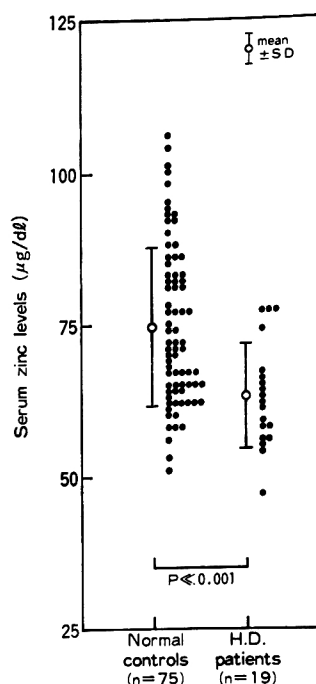


Fig. 1. Serum zinc levels in normal controls and hemodialysis patients with pruritus.

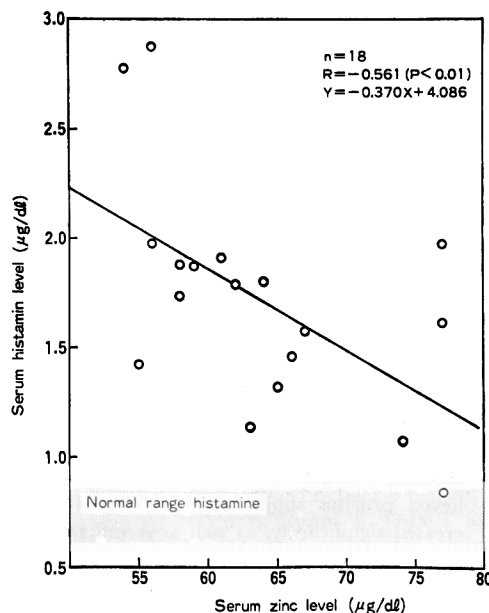


Fig. 2. Correlation between serum zinc and histamine levels in hemodialysis patients with pruritus.

亜鉛およびヒスタミン濃度の変動

アンケートに回答のあった17症例中，1例に掻痒の消失，8例に改善がみられ，53%に有効であった（Ta-

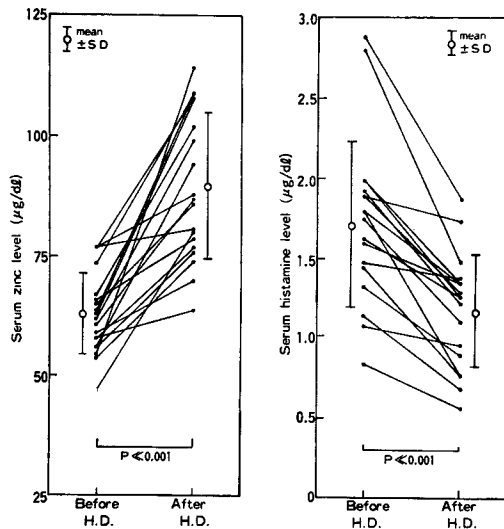


Fig. 3. Influence of a single 5 hr dialysis on serum zinc (left) and histamine (right) levels.

Table 1. Change in itch after oral zinc therapy.

Remarkably improved	1	} (53%)
Improved	8	
No change	8	
Total	17	(100%)

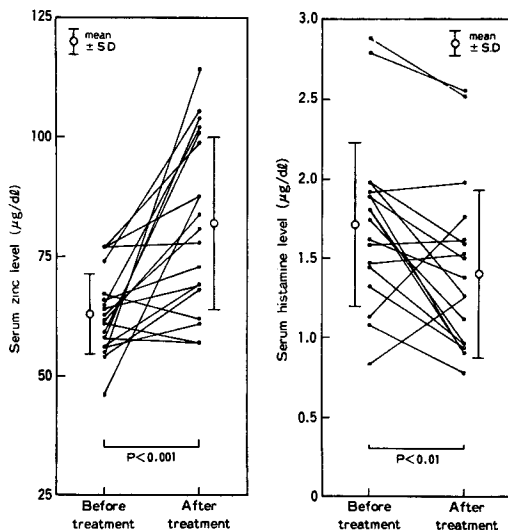


Fig. 4. Effect of oral zinc therapy on serum zinc (left) and histamine (right) levels in hemodialysis patients with pruritus.

ble 1).

Fig. 4 には硫酸亜鉛投与による血清亜鉛、ヒスタミン濃度（いずれも透析開始時）の変動を示してあるが、亜鉛は有意に上昇し（ $p < 0.001$ ）、ヒスタミンは

Table 2. Comparisons of serum zinc (Zn) and histamine (H) levels before and after oral zinc therapy in patients with and without improvement of itching.

		Pruritus		
		Improved	No change	
Zn (before)	($\mu\text{g/dl}$)	59 ± 6 (n=9)	66 ± 11 (n=8)	N.S.
Zn (after)	($\mu\text{g/dl}$)	80 ± 23 (n=9)	88 ± 12 (n=8)	N.S.
Zn (after)/Zn (before)		1.35 ± 0.37 (n=9)	1.37 ± 0.31 (n=8)	N.S.
H (before)	($\mu\text{g/dl}$)	1.94 ± 0.58 (n=9)	1.51 ± 0.42 (n=7)	N.S.
H (after)	($\mu\text{g/dl}$)	1.43 ± 0.71 (n=9)	1.32 ± 0.32 (n=7)	N.S.
H (after)/H (before)		0.72 ± 0.18 (n=9)	0.96 ± 0.40 (n=7)	N.S.

有意に低下していた（ $p < 0.01$ ）。

Ⅲ. 止痒効果と血清亜鉛およびヒスタミン濃度の関係 (Table 2)

亜鉛投与により、自覚的に掻痒が消失または軽減した9例中、無効であった8例の亜鉛およびヒスタミン濃度を比較した。これら両群の間には、治療前 (before)、治療後 (after) の亜鉛、ヒスタミン濃度に有意差を認めず、またそれらの治療前に対する治療後の比 (after/before) にも差がなかった。

考 察

慢性透析患者における皮膚掻痒症の発生率はきわめて高く、半数またはそれ以上にみられる。その発生機序は不明で、腎不全による代謝産物の貯留が原因になっているとも考えられるが、掻痒の出現時期が透析導入後のことが多いことや、導入前から存在した掻痒が透析により軽減することが稀なことから^{8,9)}、透析がその原因になっているとも考えられる。Neiman ら¹⁾、Cawley²⁾、Matsumoto ら³⁾ は、透析患者の皮膚や骨髄、脾臓などで肥満細胞が増加していることを報告し、これによる血中ヒスタミンの上昇が掻痒の原因であろうと想像している。Rockoff らによると、少量の副甲状腺ホルモンは実験動物の骨髄における肥満細胞の増加を惹起するとい¹⁰⁾、また Tsakalos らによれば、副甲状腺ホルモンは肥満細胞からのヒスタミン放出を促進するという¹¹⁾。これらの報告は透析患者の掻痒症に二次性副甲状腺機能亢進症が関与していることを示唆するものであり、副甲状腺亜全摘により掻痒が消失したという報告^{8,12,13)}は、それを裏づけるものであろう。しかし一般には、掻痒の原因は、Ca 代謝異常のほか皮膚の乾燥、発汗低下、末梢神経障害などをふくめた、multifactorial なものと考えられる。

原因が明らかでないため、掻痒症の治療はきわめて困難で、対症的な抗ヒスタミン剤や外用薬は無効のことが多く、透析中のリドカイン静注^{14,15)}、全身の紫外線照射^{16,17)}、活性炭の内服¹⁸⁾、副甲状腺全摘^{9,12,13)}など各種の治療が試みられるが、必ずしも満足な結果は得られていないようである。

いっぽう、亜鉛は生体の必須金属として重視されており、その機能はおもに各種酵素の活性に影響して発現される。carbonic anhydrase, alkaline phosphatase, carboxypeptidase A, B など多数の亜鉛含有金属酵素が知られているが、DNA 合成に亜鉛が必須であることから、DNA 合成にあずかる酵素の活性にも亜鉛が重要な働きをしていることが想像される。亜鉛はまた生体膜安定化作用を有しており、これによって各種細胞の機能に抑制的に作用する。in vitro だけでなく in vivo においても、肥満細胞からのヒスタミンの放出や、血小板からのセロトニンの遊離、白血球や大食細胞の遊走能や食作用などが、亜鉛を添加あるいは投与することにより抑制されるが¹⁹⁾、これらも、亜鉛が生体膜を調節する酵素の活性に影響して、膜をより強固な安定なものにすることによって発現されるものと考えられる。人の亜鉛欠乏症は1961年に初めて報告されて注目されるようになったが¹⁹⁾、生長遅延、性腺機能障害、味覚異常、貧血、食欲不振などがみられる。慢性腎不全患者に類似の症状を示すものがあり、腎不全と亜鉛欠乏の関係について各種の研究がなされているが、諸家によって見方が一致していない。血清または血漿の亜鉛濃度は低下しているという報告が多いが^{5,21-23)}、これが亜鉛欠乏を反映しているものかは疑問であり、血球^{21,23,24)}や一部の組織²³⁾ではむしろ亜鉛含有量は増加しているという報告もある。しかし、インポテンス^{1,5)}や味覚障害^{5,6)}が亜鉛投与によって改善されたという報告があることから、少なくとも一部の腎不全患者には亜鉛欠乏があるものと考えられる。

今回われわれが掻痒を有する透析患者について検討したところ、血清亜鉛濃度の低下とヒスタミン濃度の上昇がみられ、しかもそれらの間に負の相関が認められた。この結果は血清ヒスタミンの上昇に亜鉛欠乏が関与していることを示唆するものである。硫酸亜鉛の投与により、約半数に掻痒の改善がみられるとともに、ヒスタミン濃度が有意に低下したことはこれを裏づけるものであり、単純に解釈すればそのメカニズムは、亜鉛欠乏によって亢進していた肥満細胞のヒスタミン放出が、亜鉛投与によって抑制されたためと考えられる。

しかし、掻痒のない透析患者については検討しておらず、血清亜鉛濃度の低下やヒスタミン濃度の上昇が掻痒症患者に特有のものか、透析患者一般にあてはまるものかは明らかではなかった。また、亜鉛投与によって掻痒の改善した群と無効であった群の亜鉛とヒスタミンの濃度や変動に差がなかったことや、ヒスタミンが透析によって一部体外へ除去され则认为られるにもかかわらず、掻痒の出現時期が透析導入役に多いことや^{8,9)}、透析直後にしばしば掻痒の増強がみられる^{9,25)}ことなどを考えると、掻痒を単に血清ヒスタミン濃度のみから説明できない点も少なくない。さらに血清ヒスタミンは好塩基球に由来するヒスタミンの影響が強く²⁶⁾、亜鉛投与によるヒスタミン濃度の低下がはたして肥満細胞からのヒスタミン放出抑制の結果なのか不明である。

今回は症例も少なく、二重盲検法も行っていないので、掻痒症と亜鉛欠乏の関係や、硫酸亜鉛の止痒効果についてはさらに検討を要すると思われる。また、全ての透析患者が亜鉛欠乏状態にあるものか否かも明らかでない現在、透析患者に対する亜鉛投与についても十分慎重であらねばならない。われわれの結果でも、透析によって血清亜鉛濃度はむしろ上昇しており、これは除水による濃縮だけでは説明できない。透析液や透析装置より亜鉛が血中に移行する可能性もあり、亜鉛欠乏より亜鉛中毒を警戒する報告さえある²⁷⁾。しかし、亜鉛投与によって血清ヒスタミン濃度が低下したことは、掻痒症の原因を探る一つの手掛りでもあり、また高ヒスタミン血症によって惹起される可能性のある他の合併症（たとえば消化性潰瘍²⁸⁾など）の予防、治療への可能性をも示唆するものと考えられる。

結 語

われわれは、慢性透析患者にみられる原因不明の掻痒症に、肥満細胞からのヒスタミンの放出を介して、亜鉛欠乏が関与している可能性があると考え、掻痒のある透析患者19症例の血清亜鉛濃度、ヒスタミン濃度を測定し、さらに硫酸亜鉛を投与して掻痒に対する治療効果を検討した。

1. 掻痒のある透析患者の血清亜鉛濃度は低値を、ヒスタミン濃度は高値を示した。また亜鉛濃度とヒスタミン濃度の間には、有意な負の相関が認められた。

2. 掻痒患者に連日硫酸亜鉛 445 mg を経口で2ヵ月間投与し、53%に掻痒の改善がみられた。また治療前に比較して、血清亜鉛濃度は有意に上昇し、ヒスタミン濃度は有意に低下した。

以上より、掻痒の一因として高ヒスタミン血症が考えられ、このヒスタミンの上昇には亜鉛欠乏が関与していることが示唆された。

最後に、亜鉛測定に御指導いただいた京都大学医学部衛生学教室糸川嘉則教授、高島眞知子助手、ヒスタミン測定に御協力いただいたシオノギバイオメディカルに謝意を表します。

本論文の要旨は、第30、31回日本透析療法学会で発表した。

文 献

- 1) Neiman RS, Bischel MD and Lukes RJ: Uraemia and mast-cell proliferation. *Lancet* 1: 959, 1972
- 2) Cawley EP: A surfeit of mast cells in the skin of patients with uremia. *Arch Dermatol* 111: 1663, 1975
- 3) Matsumoto M, Ichimaru K and Horie A: Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin Nephrol* 23: 285~288, 1985
- 4) Antoniou LD, Shalhoub RJ, Sudhakar T, Smith JC Jr: Reversal of uraemic impotence by zinc. *Lancet* 2: 895~898, 1977
- 5) Mahajan SK, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA and McDonald FD: Zinc deficiency: a reversible complication of uremia. *Am J Clin Nutr* 36: 1177~1183, 1982
- 6) Atkin-Thor E, Goddard BW, O'Nion J, Stephen RL and Kolff WJ: Hypogeusia and zinc depletion in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 31: 1948~1951, 1978
- 7) Chvapil M: Effect of zinc on cells and biomembranes. *Med Clin Nor Am* 60: 799~812, 1976
- 8) Young AW, Sweeney EW, David DS, Cheigh J, Hochgelerent EL, Sakai S, Stenzel KH and Rubin AL: Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *N.Y. State J Med* 73: 2670~2674, 1973
- 9) 浦上芳達・小野利彦・馬杉 好：透析患者に見られる掻痒の臨床統計学的観察。皮膚 25: 939~945, 1983
- 10) Rockoff SD and Armstrong JD Jr: Parathyroid hormone as a stimulus to mast cell accumulation. *Calc Tiss Res* 5: 49~55, 1970
- 11) Tsakalos ND, Theoharides TC, Kops SK and Askenase PW: Induction of mast cell secretion by parathormone. *Biochem Pharmacol* 32: 355~360, 1983
- 12) Hampers CL, Katz AI, Wilson RE and Merrill JP: Disappearance of uremic itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med* 279: 695~697, 1968
- 13) Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH and Kleeman CR: Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *ibid* 279: 697~700, 1968
- 14) Tapia L, Cheigh JS, David DS, Sullivan JF, Saal S, Reidenberg MM, Stenzel KH and Rubin AL: Pruritus in dialysis patients treated with parenteral lidocaine. *N Engl J Med* 296: 261~262, 1977
- 15) 小山年勇・長沢俊彦：慢性透析患者の頑固な掻痒症に対するリドカインの効果—著効を呈した三症例。杏林医会誌 12: 279~283, 1981
- 16) Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI and Arndt KA: Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *N Engl J Med* 297: 136~138, 1977
- 17) Shultz BC and Roenigk HH: Uremic pruritus treated with ultraviolet light. *J Am Med Ass* 243: 1836~1837, 1980
- 18) Pederson JA, Matter BJ, Czerwinski AW and Llach F: Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated oral charcoal. *Ann Intern Med* 93: 446~448, 1980
- 19) Prasad AS, Halsted JA and Nadimi M: Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism, and geophagia. *Am J Med* 31: 532~546, 1961
- 20) Condon CJ and Freeman RM: Zinc metabolism in renal failure. *Ann Intern Med* 73: 531~536, 1970
- 21) Mahajan SK, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD: Zinc metabolism in uremia. *J Lab Clin Med* 94: 693~698, 1979
- 22) Mountokalakis Th, Dakanalis D, Boukis D, Virvidakis K, Voudiklari S and Koutselinis A: Hair zinc compared with plasma zinc in uremic patients before and during regular hemodialysis. *Clin Nephrol* 12: 206~209, 1979
- 23) Sandstead HH: Trace elements in uremia and hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 33: 1501~1508, 1980
- 24) Goriki K, Wada K, Hata J, Kobayashi M, Hirabayashi A, Shigemoto K, Hamaguchi N, Yorioka N and Yamakido M: The relationship between carbonic anhydrases and zinc concentration of erythrocytes in patients under chronic hemodialysis. *Hiroshima J Med Sci* 31: 123~127, 1982
- 25) Gilchrist BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA and Anderson WW: Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch*

- Dermatol 118: 154~156, 1982
- 26) 大和谷厚: ヒスタミン. 日本臨床 43, 秋季臨時増刊号: 1143~1147, 1985
- 27) Bogden JD, Oleske JM, Weiner B, Smith LG Jr, Smith LG and Najem GR: Elevated plasma zinc concentrations in renal dialysis patients. Am J Clin Nutr 33: 1088~1095, 1980
- 28) Szelenyi I, Engler H and Vergin H: Production of gastric and duodenal ulceration in the guinea pig using a long-acting form of histamine. J Pharm Methods 7: 75~82. 1982

(1986年12月1日受付)