

2024年9月19日（木）13～14時
総合診療棟 15カンファレンスルーム

肝疾患に伴うかゆみとその対策について

岡山大学 皮膚科
川上 佳夫

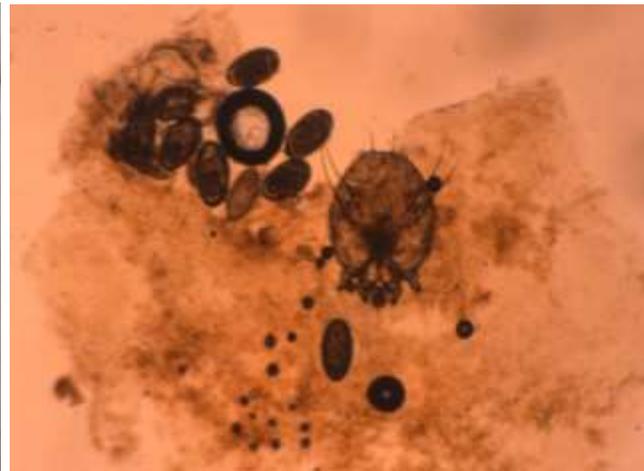
かゆみは何のためにあるのでしょうか？

疥癬（かいせん）でかゆくなるのは、一種の防御反応でしょう。



疥癬はヒゼンダニが皮膚に寄生して発生します。^{私見}

- かゆみがとても強く上の写真のように診察中もかゆみが止まらないことがあります。
- 主に柔らかい部分の皮膚が赤く腫れます。



KOH（苛性カリ）法

- 顕微鏡でヒゼンダニの虫体と虫卵がみつかります。

自験例

かゆみの原因として最も多いのは乾燥肌や湿疹(アトピーなど)です。



皮脂欠乏性皮膚炎

- ・ 秋から冬に主にすねの部分が
- ・ 乾燥してかゆくなります。



アトピー性皮膚炎

- ・ ドライスキンを基本とした皮膚炎
- ・ かゆみが皮膚炎より先に出ることもある。

よくある誤解：かゆい≠じんましんが出た



じんましんの膨疹



紅色皮膚描記症

じんましんの特徴

- わずかに盛り上がった、かゆみがある**膨疹**と**紅斑**が出ます。
- 膨疹は数時間から24時間以内に消えることが多いです。
- 皮ふをこすったところが、1～3分後に赤くなります（紅色皮膚描記症）。
⇒強くこすると、他の病気でも皮ふが赤くなるので注意が必要です。

自験例

皮ふ病変がないのに、かゆみを生じる皮膚疾患が皮膚そう痒症です。

皮膚そう痒症を生じる代表的な病気

- 慢性腎不全
- 肝疾患
- 副甲状腺機能亢進
- 甲状腺機能亢進・低下
- 鉄欠乏症
- 血液疾患（真性多血症、骨髄異形成症候群、リンパ腫など）
- 神経疾患（多発性硬化症、脳腫瘍など）
- 精神・心因的疾患（うつ病、統合失調症、摂食障害など）
- 感染症（HIV感染症、寄生虫感染症など）

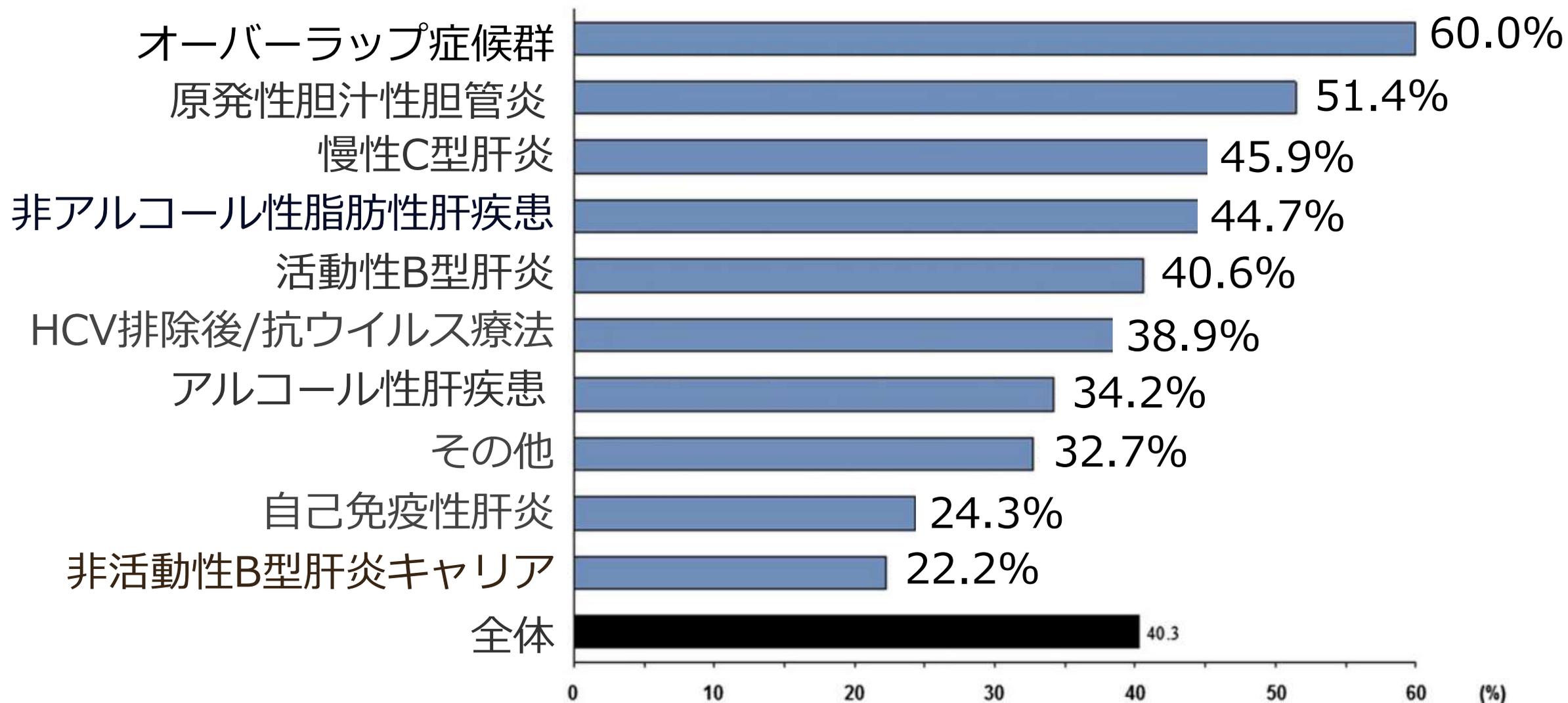
- ① 肝臓がわるいと何故かゆくなるのでしょうか？
- ② 肝疾患がある方に対するかゆみの治療法について
- ③ 抗ヒスタミン剤やステロイド軟膏の使い方、日常生活の注意

① 肝臓がわるいと何故かゆくなるのでしょうか？

② 肝疾患がある方に対するかゆみの治療法について

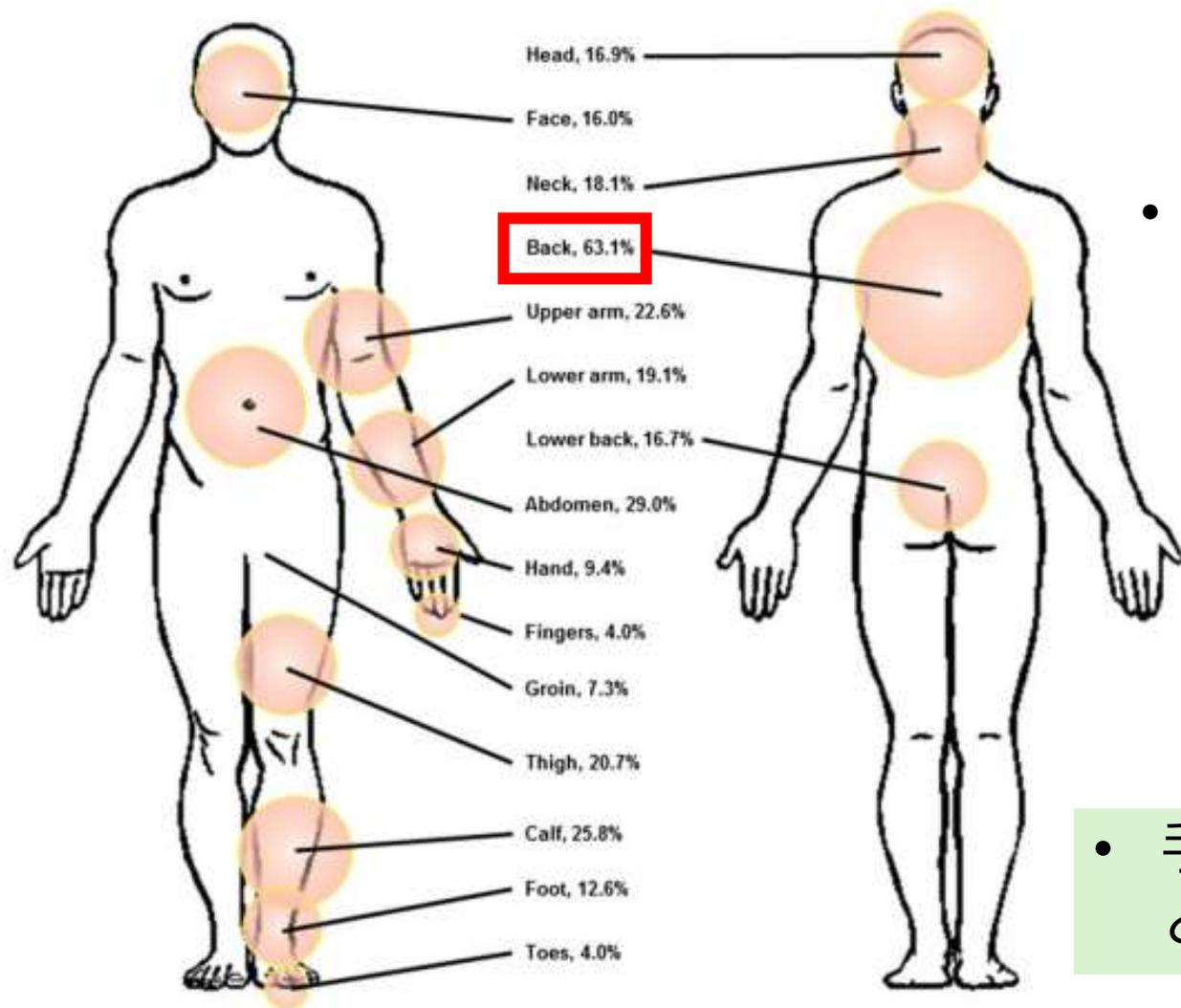
③ 抗ヒスタミン剤やステロイド軟膏の使い方、日常生活の注意

慢性肝疾患をもつ方の約4割に かゆみがあります。



うっ滞性肝障害の方にかゆみが出やすい傾向 Oeda S, et al. *Hepatol Res*, 2018,一部改変

慢性肝疾患をもつ方は、背中のかゆみを持つことが多いです。



Oeda S, et al. *Hepatology Res*, 2018

- 背中がかゆい方の割合：61.3%

- 手のひらや、足の裏のかゆみが強いと記載されている文献も多いです。

Hegade VS, et al. *Clin Med*. 2015

黄疸が出る前に、かゆみを先に訴える方も稀ではありません。



肝疾患のかゆみは、他のかゆくなる病気とは異なり、掻いても楽にならないことが多いです。

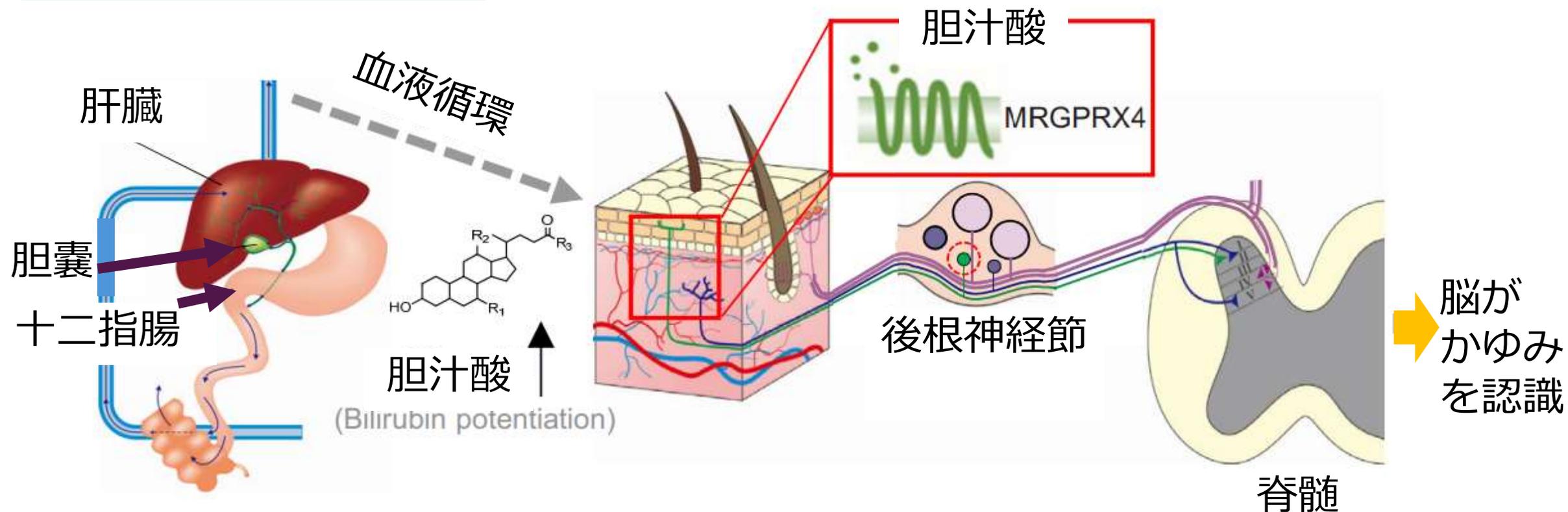


Hegade VS, et al. *Clin Med*. 2015、文章のみ引用
フリー素材

肝疾患で かゆみが生じるメカニズム

Yu H, et al. *eLife* 2019, 一部改変

キーワード：胆汁酸



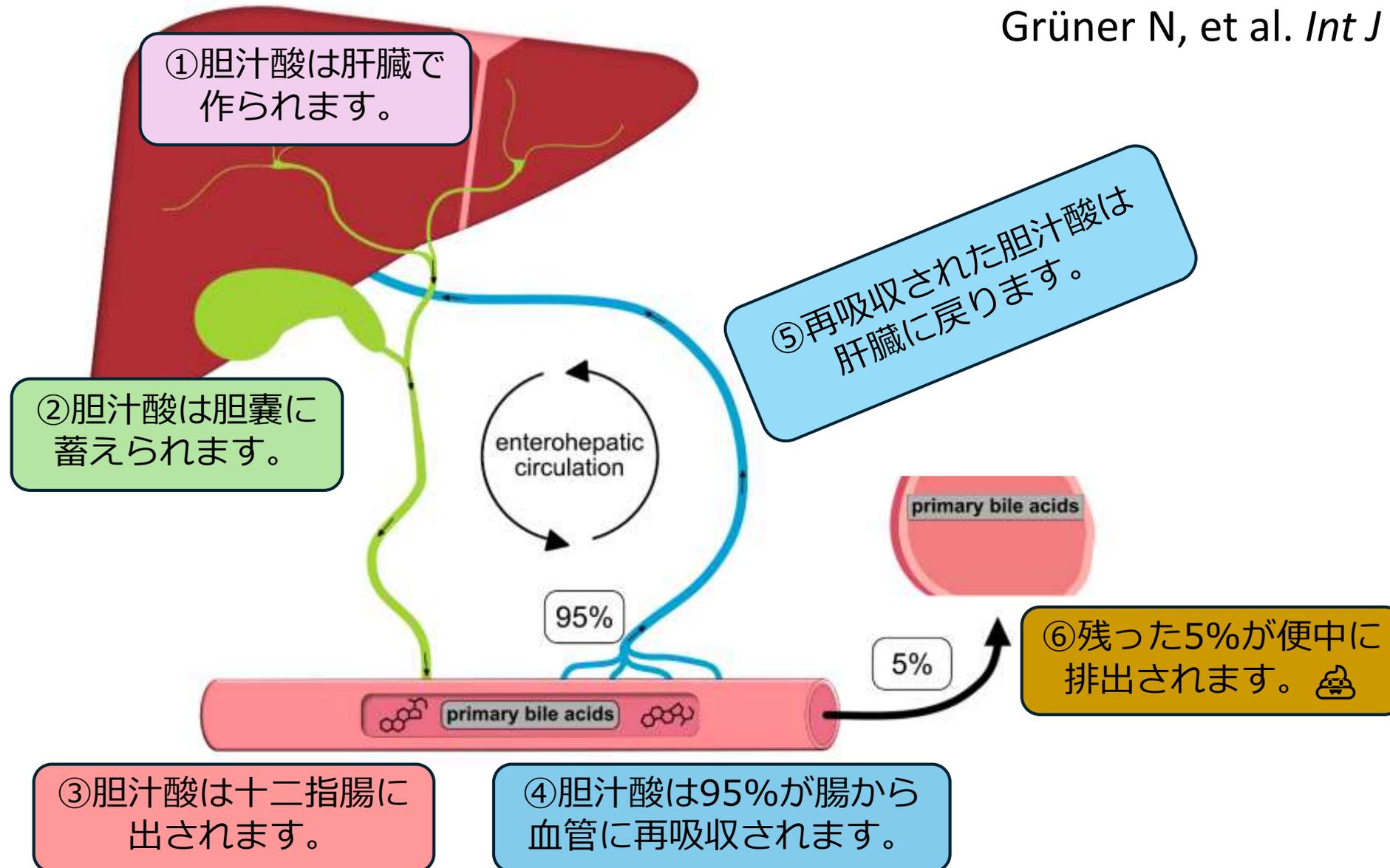
①肝臓・胆道障害で増えた胆汁酸が血液中を流れる

②胆汁酸が皮膚に到達し末梢神経を刺激する。

③末梢神経から脊髄、さらに脳に痒みの信号が伝達される。

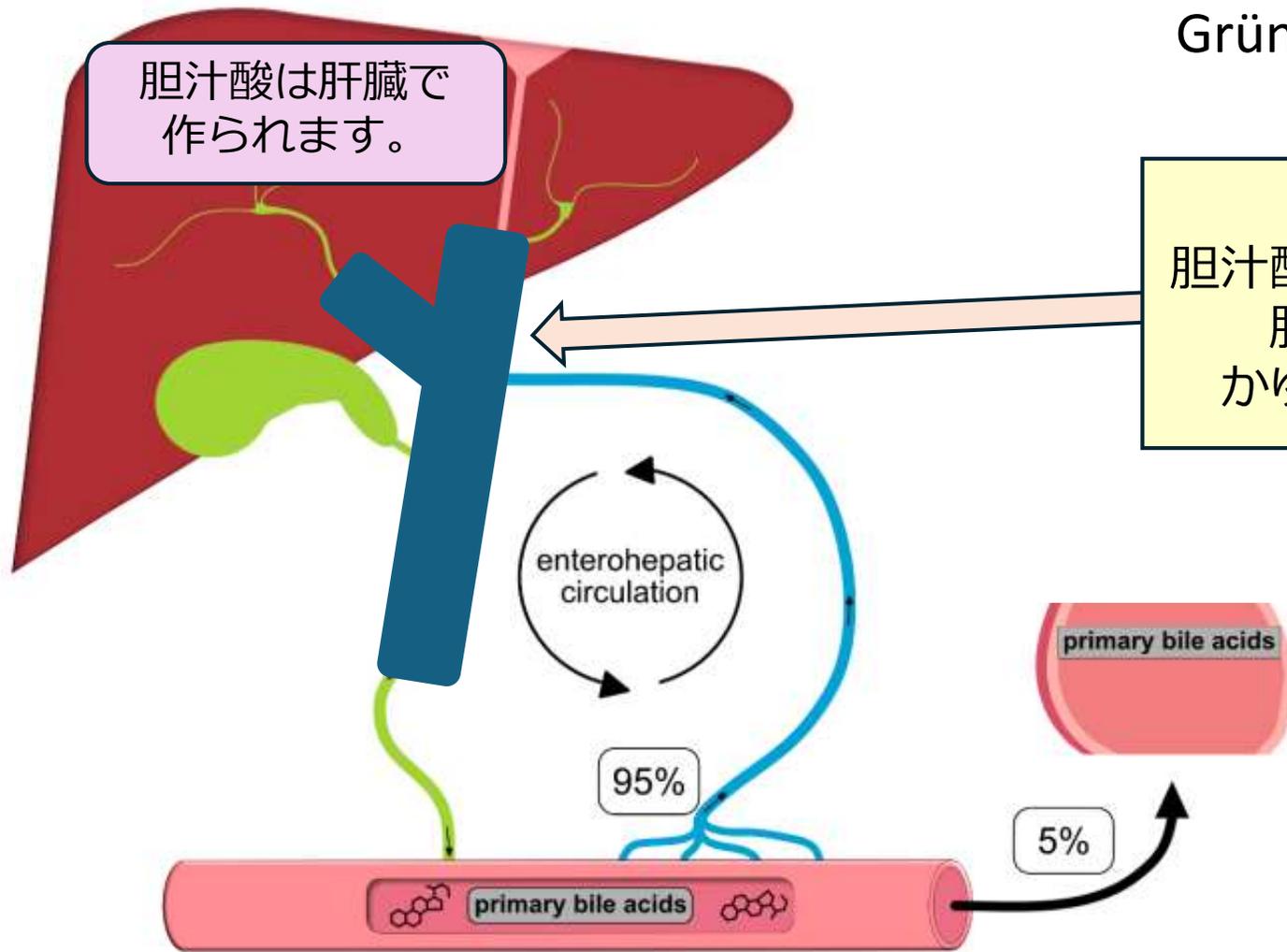
胆汁酸は、肝臓と腸管の間を循環します。

Grüner N, et al. *Int J Mol Sci* 2021
一部改変



うっ滞性肝障害では、胆汁酸がたまり、かゆみが強くなります。

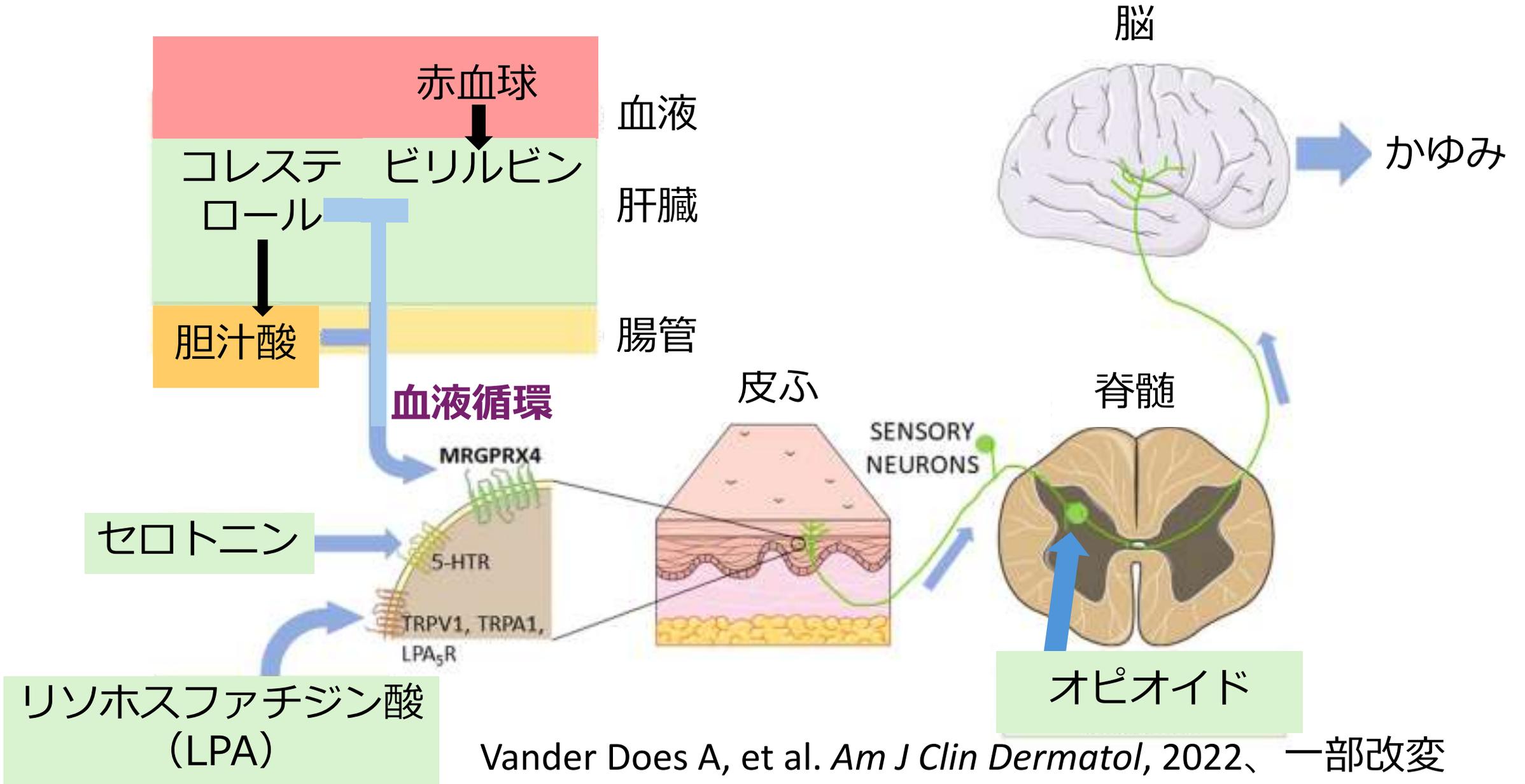
Grüner N, et al. *Int J Mol Sci* 2021
一部改変



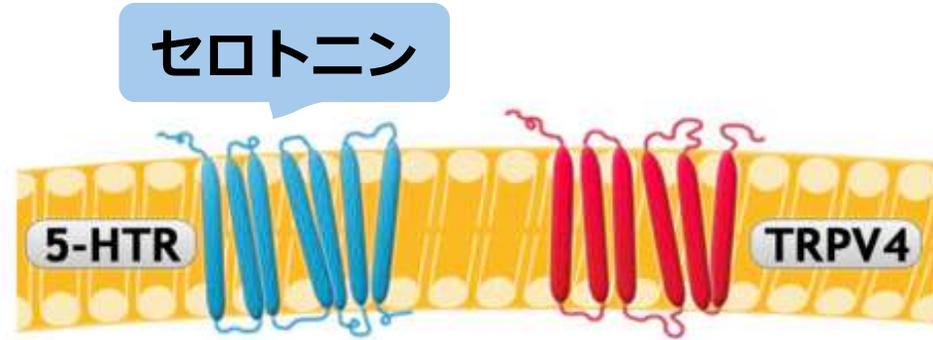
胆汁酸は肝臓で作られます。

うっ滞性肝障害で胆汁酸の流れが悪くなると、胆汁酸がたまって、かゆみが強くなります。

肝疾患では胆汁酸以外にセロトニン、オピオイドも、かゆみを誘発します。



セロトニンによるかゆみは、TRPV4（トリップV4）介します。



クロタミトン（オイラックス®）は、
TRPV4の働きを抑えます。
⇒かゆみが減ります。



脳に向かう神経が刺激されます。

かゆみが生じます

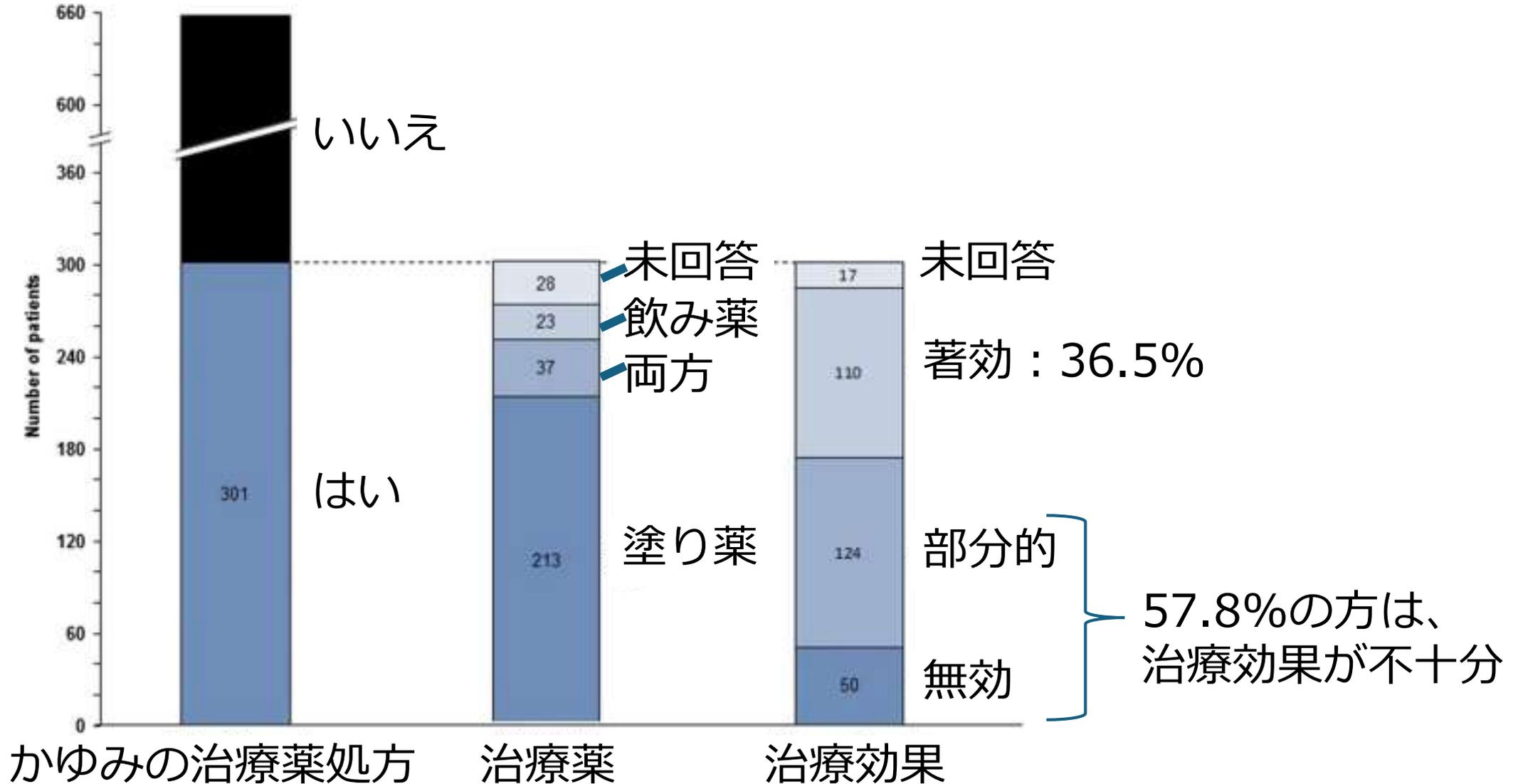
Snyder LM, et al. *J Invest Dermatol*, 2016
Choi DS, et al. *Biomol Ther*, 2020
一部改変

① 肝臓がわるいと何故かゆくなるのでしょうか？

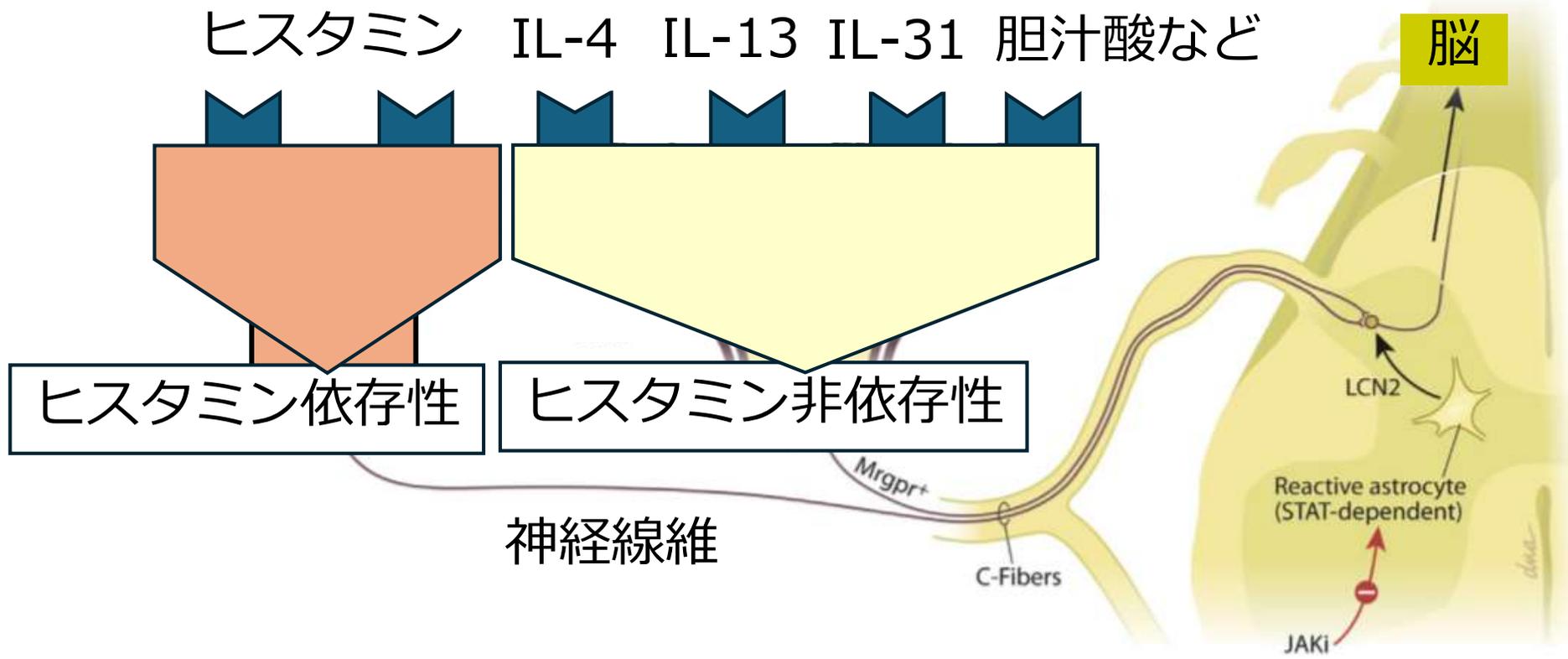
② 肝疾患がある方に対するかゆみの治療法について

③ 抗ヒスタミン剤やステロイド軟膏の使い方、日常生活の注意

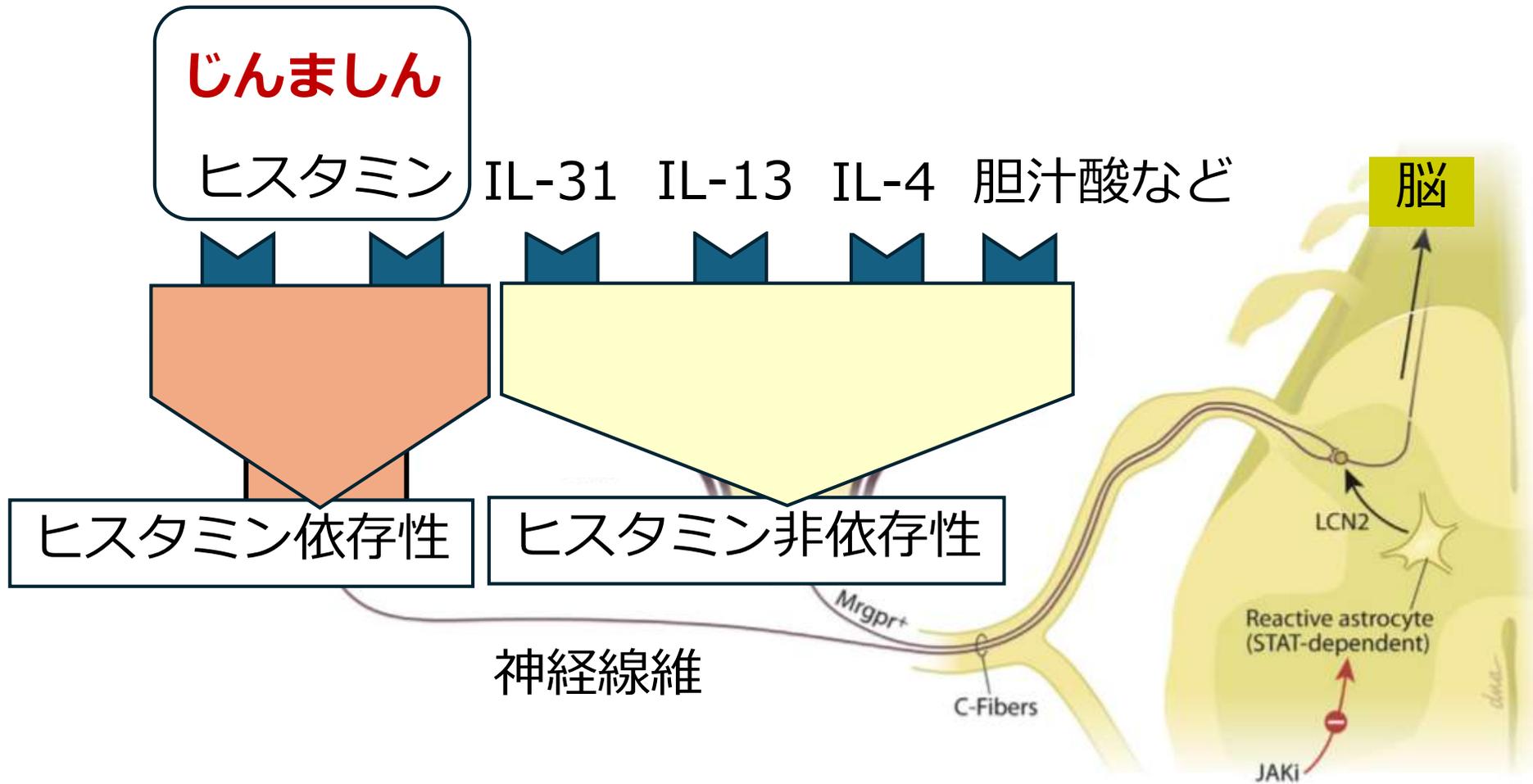
慢性肝疾患のかゆみは、6割近くの方で治療効果が不十分です。



かゆみには、ヒスタミン依存性、ヒスタミン非依存性の神経回路があります。

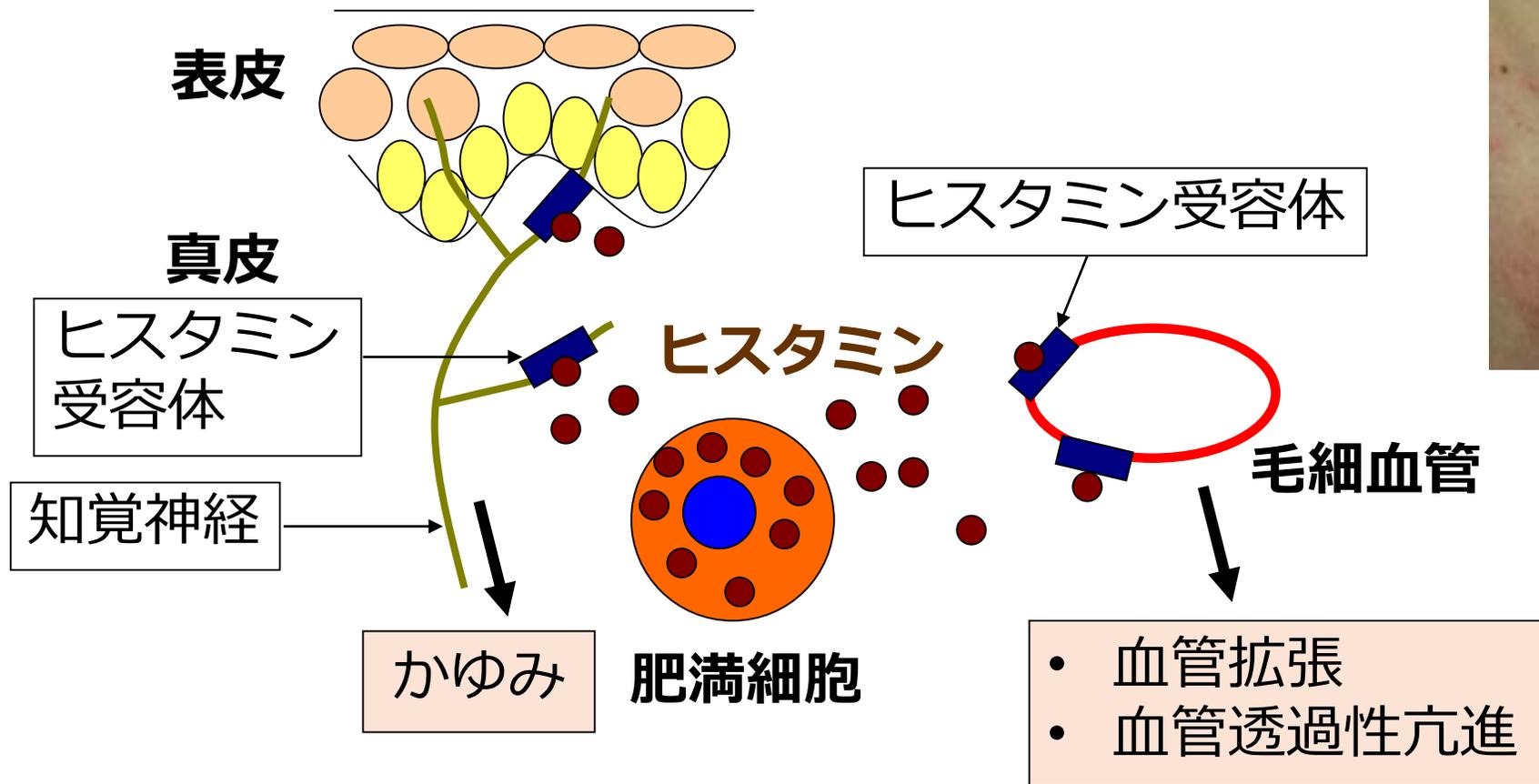


じんましんでは、抗ヒスタミン剤が著効します。



じんましんでは、抗ヒスタミン剤が著効します。

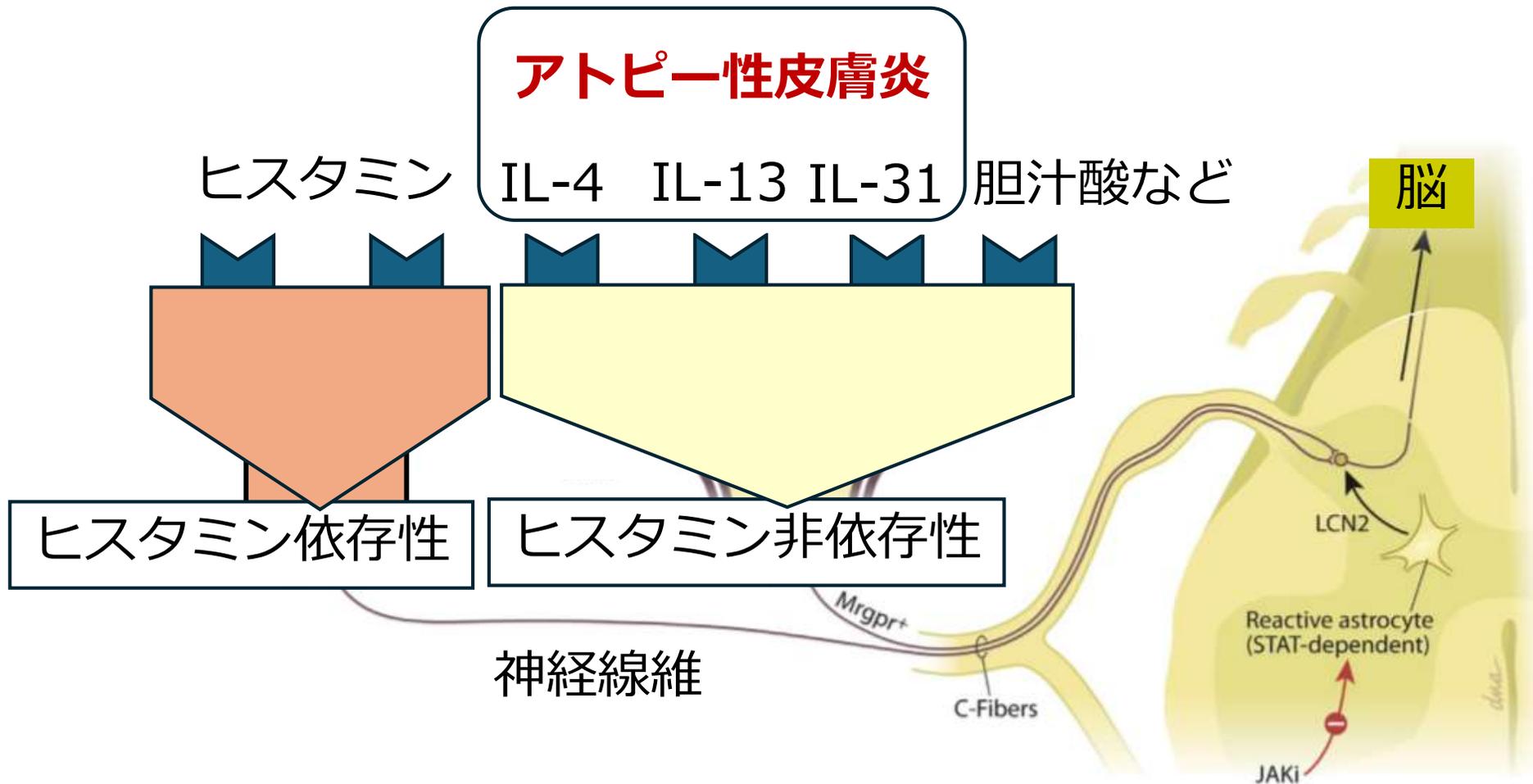
抗ヒスタミン薬の作用機序



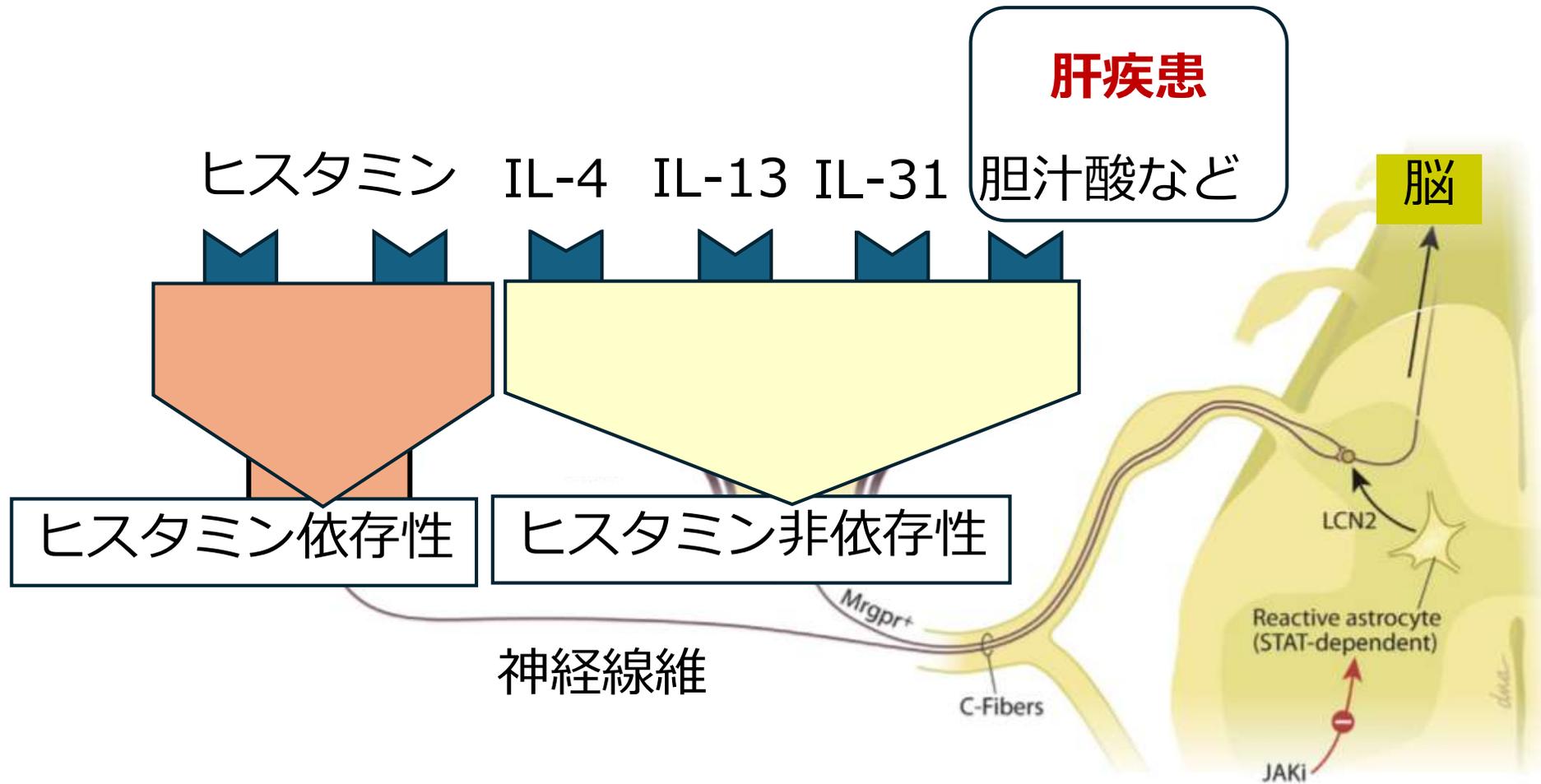
じんましんの膨疹

自験例、演者作成

アトピー性皮膚炎では、IL-4, IL-13, IL-31の働きを抑える薬が出ています。



肝疾患のかゆみを改善するためには胆汁酸による神経回路を抑える必要があります。



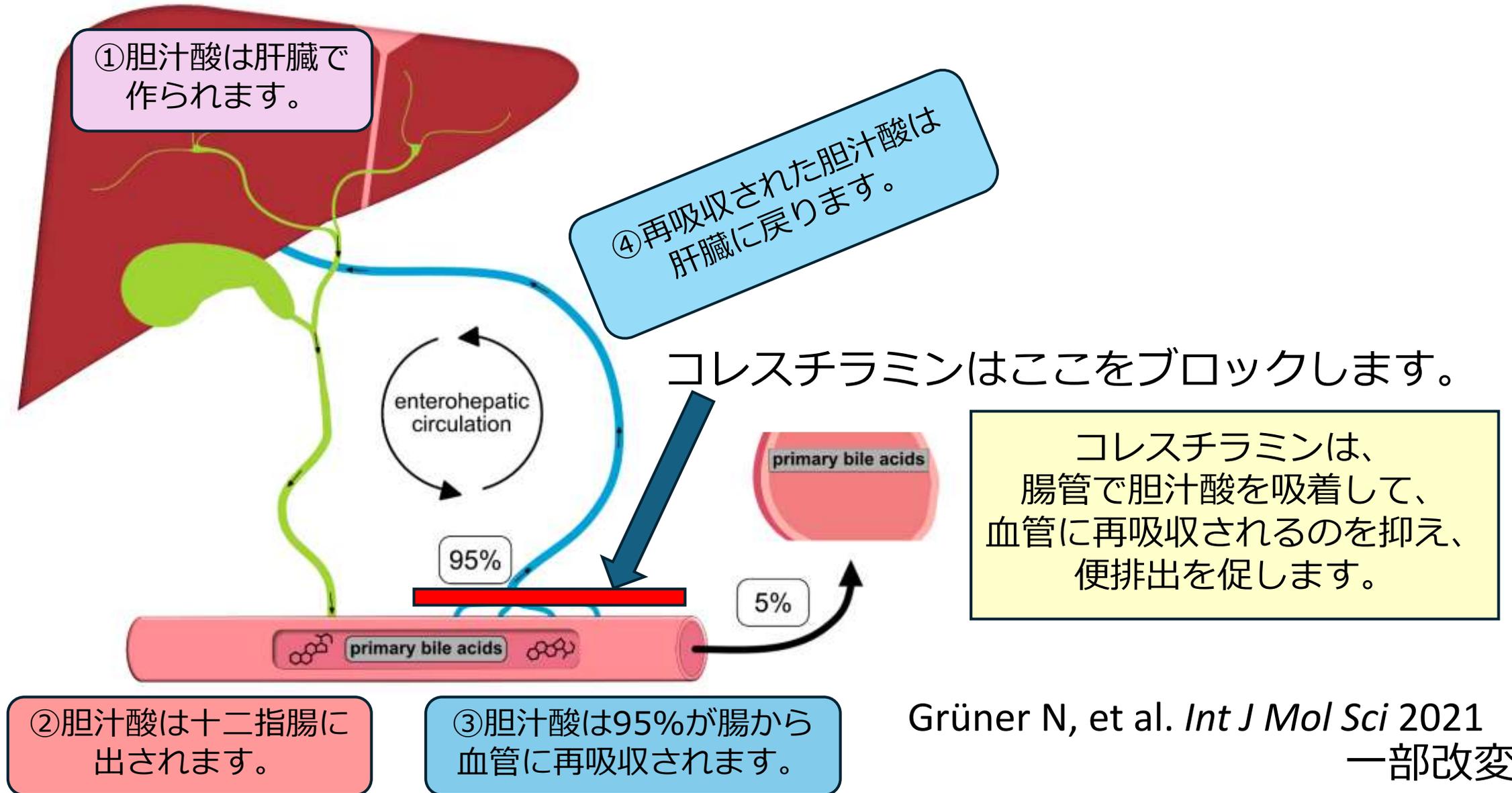
肝疾患のかゆみの治療（確立されたものではありません）

1. コレスチラミン（クエストラン®）：陰イオン交換樹脂
2. リファンピシン：抗結核薬
3. セロトニン受容体拮抗薬（セルトラリン：ジェイゾロフト®)抗うつ薬
4. ナルフラフィン塩酸塩（レミッチ®）：オピオイド（κ）受容体作動薬
5. ステロイド、シクロスポリン内服（難治例のみ、副作用に注意）

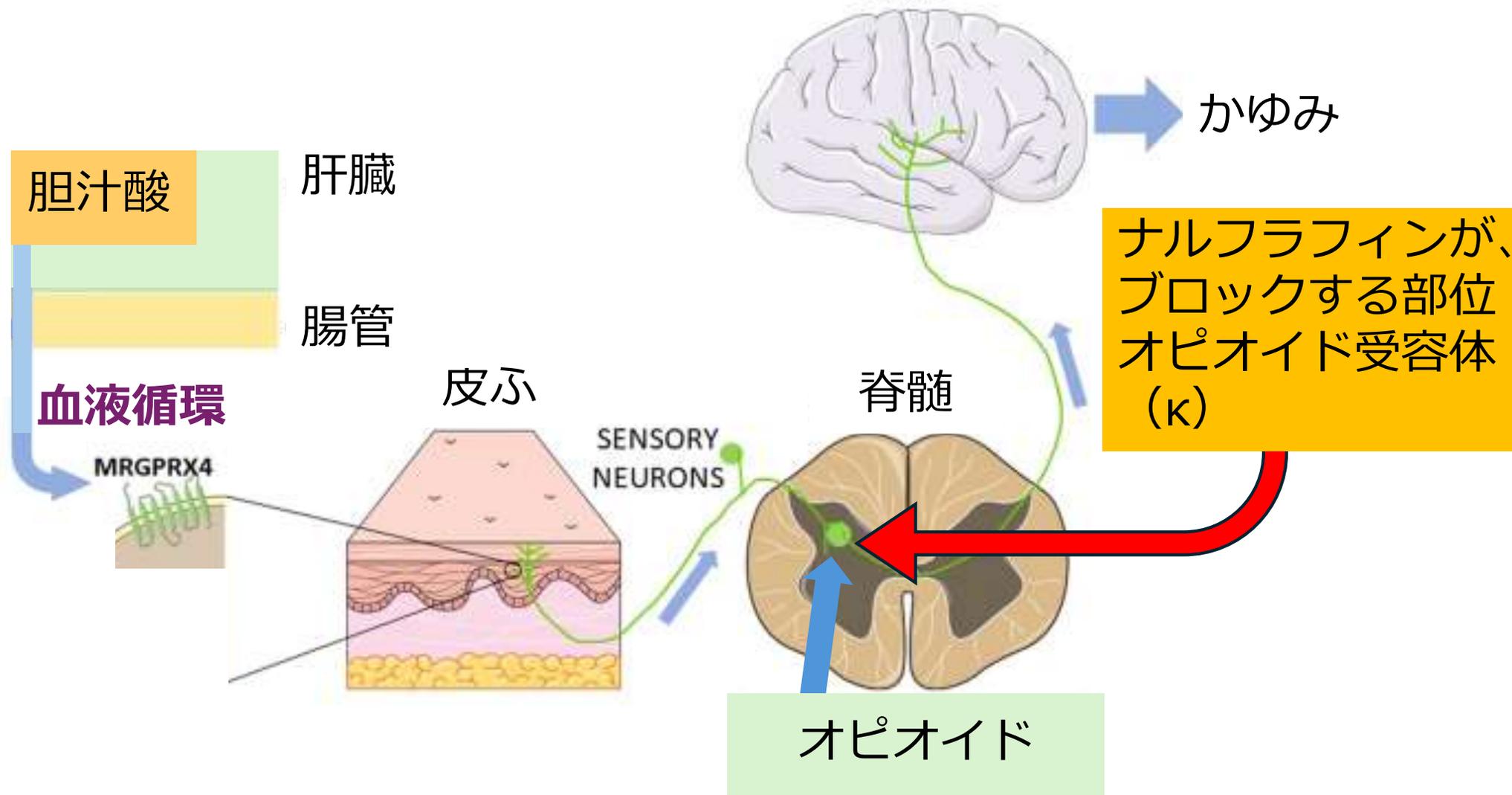
- ・慢性肝疾患に保険適応があるのは、レミッチ®のみです。
- ・胆汁うっ滞でよく処方されるウルソデオキシコール酸（ウルソ®）や、抗ヒスタミン剤は、肝疾患のかゆみに対して十分な効果がありません。

Hegade VS, et al. *Clin Med*. 2015, 一部改変 レミッチ®は添付文書参照

コレスチラミンは、胆汁酸の再吸収を抑えて、便への排出を促します。

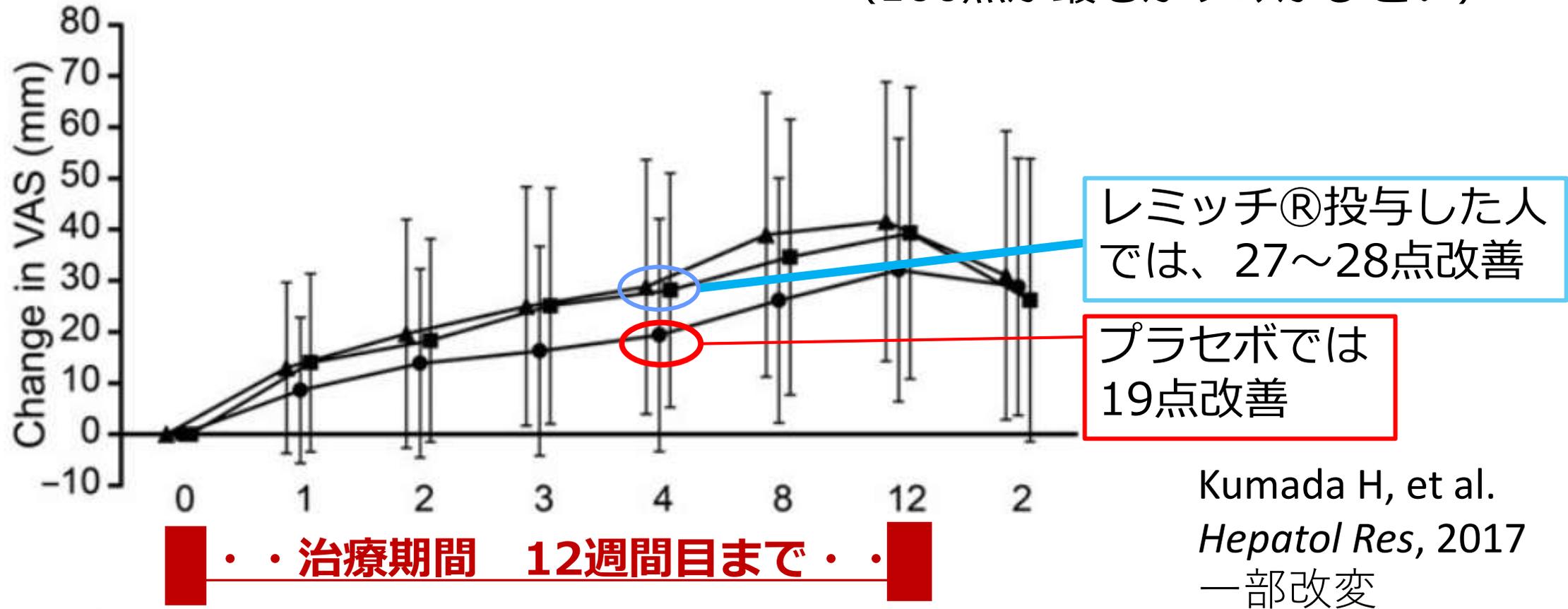


ナルフラフィンは、かゆみ神経上流の脊髄などにある、オピオイド受容体κに作動して、かゆみを抑えます



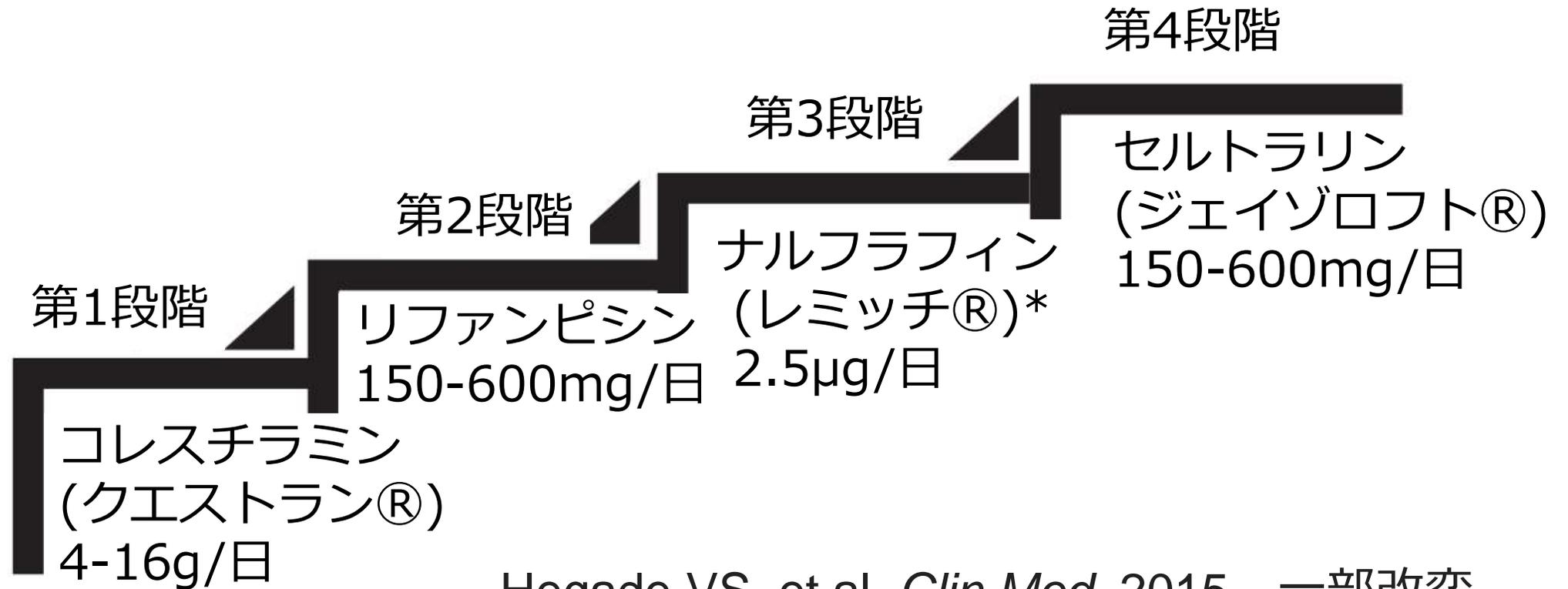
ナルフラフィンを投与すると、1ヶ月後にかゆみの点数が27~28点改善しました。
⇔プラセボでは19点改善

患者さんの、治療前のかゆみの点数の平均はVAS 77.29点
(100点が最もかゆみがひどい)



ナルフラフィンは効きますが、かゆみが残りますので補助療法が必要です（私見）。

肝疾患に伴うかゆみの治療は、第1-4段階の治療を上手く組み合わせることがイギリスで提案されていますが、確立されたものではありません。



Hegade VS, et al. *Clin Med*. 2015、一部改変
*原文に記載されていた第3段階のナルトレキソンは日本で採用がありませんので、レミッチに記載を変更しています (演者の私見)

紫外線療法が肝疾患に伴うかゆみ治療の選択肢の1つとなります。

- ・ 頻回の通院が必要です。
- ・ 保険適応はありませんので、二次性皮膚疾患への治療として実施します。



岡山大学皮膚科外来にある
ブロードバンドUVBの機器
(検査目的の使用が多いです。)



ナローバンドUVBの機器
(乾癬などの皮膚病治療に頻用しています。)