維持透析患者の皮膚の色素沈着 —第二報 皮膚の明度の低下と年齢, 透析期間, 基礎疾患との関連—

柴田 昌典^{*1} 太田 匡宣^{*1} 青木 隆成^{*1} 多和田 英夫^{*1}

谷口 信吉^{*2}

光寿会リハビリテーション病院透析センター^{*1} 和歌山県立医科大学皮膚科学教室^{*2}

key words: 維持透析, 色素沈着, 皮膚の明度, 分光測色計, 糖尿病

〈要旨〉

維持透析患者 100 名 (慢性腎炎 55 名, 糖尿病性腎症 45 名) と対照患者 137 名の皮膚の色調をコニカミノルタ社製の分光測色計 CR-400[®] で定量的に測定した。透析患者では有意に皮膚の明度が低く ($p < 0.01$), この低下と年齢とは相関がなかったが, 維持透析の継続期間の長さとは有意の相関がみられた ($p < 0.01$)。糖尿病性腎症による患者にくらべ, 慢性腎炎の患者の皮膚の明度は有意に低かった ($p = 0.0005$)。維持透析患者にみられる皮膚の色素沈着が糖尿病性腎症患者では軽度である理由は不明であるが, インスリンが MSH 代謝へ及ぼす影響の可能性につき述べた。

Cutaneous pigmentation in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis—II. Quantitative analysis of skin lightness and its correlation with age, duration of dialytic treatment, and basic diseases—

Masanori Shibata^{*1}, Masanobu Ohta^{*1}, Takanari Aoki^{*1}, Hideo Tawada^{*1}, Shinkichi Taniguchi^{*2}
Department of Hemodialysis, Koujukai Rehabilitation Hospital^{*1}; Department of Dermatology, Wakayama Medical University^{*2}

Skin lightness was quantitatively determined in 100 patients with chronic renal failure (55 chronic nephritis and 45 diabetic nephropathy) on maintenance hemodialysis and 137 non-dialytic patients, using a spectrophotometer, CR-400[®] (Konica Minolta). Skin lightness decreased significantly in hemodialytic patients ($p < 0.01$), and the decrease correlated with the duration of maintenance hemodialytic treatment ($p < 0.01$), while there was no significant correlation with patient age. Skin lightness in patients with diabetic nephropathy was significantly higher than that in patients with chronic nephritis ($p = 0.0005$). The skin pigmentation was significantly more prominent in patients with chronic nephritis than in patients with diabetic nephropathy remains obscure, however a possible stimulatory effect of insulin on the metabolism of MSH was considered.

はじめに

近年, 透析医療は長足の進歩をとげ, 種々の合併症へも十分な配慮がとられるようになり, また平均余命も大幅に延長してきたのみならず, 患者の QOL も著

しく向上している。しかし, 長期にわたって維持透析を続ける患者の皮膚の色素沈着は周知のことであるにもかかわらず¹⁻⁵⁾, 予後を左右する因子でもないことから, これまで積極的な検討や治療の対象とはされてこなかった。われわれはこれまでに, 維持透析患者の皮膚の色調を色の三要素を含めて定量的に測定し, 皮膚

の明度が有意に減少することを報告した⁶⁾。また、明度の低下が血中クレアチニン、 α_1 および β_2 ミクログロブリン、インタクトPTH値と有意に相関するにもかかわらず、一方血中BUN、尿酸、フェリチン値とは相関しないことを示し、分子量がおよそ1~3万の物質が皮膚の明度の低下の原因物質であろうと考えられることを報告してきた⁶⁾。今回維持透析患者の皮膚の明度の低下と、腎不全の原因疾患や維持透析の継続期間、あるいは患者の年齢とに関して検討を行ったところ、若干の知見を得たのでここに報告する。

I. 方 法

1. 分光測色計による皮膚の色調の定量的測定

皮膚の色調の三要素の定量的測定方法の詳細については、われわれの以前の報告を参照されたいが⁶⁾、国際照明委員会によって規格化され、わが国でもJIS規格に採用されているL*a*b*表色系に従い、コニカミノルタ社製の分光測色計CR-400[®]を使用した。色の数値的定量は具体的には種々の産業現場で、たとえば自動車の塗料の色合わせ、印刷物の色管理、繊維製品の染色にあたっての色管理などに広範囲に応用されているものであり、色の三属性の明度(value)、色相(hue)、彩度(chroma)を数値に置き換え、三次元座標上の一点としてどのような色も数値として記述できるという原理である。なおL*a*b*表色系のうちL値は明度を示す指標であるが、数値100が真っ白、数値0が真っ黒と表現され、0~100の間で数値が小さいほど黒いということを定量的に示すことになる。測定箇所は日光照射の影響を可及的に除外するために、腹部の臍上1cmの部位とし、同部位に術創や瘢痕などが存在する場合には、適宜左右に2cm程度測定箇所を移動し、合計2度測定した。

2. 対象患者

2005年4月から2006年6月までの間に光寿会リハビリテーション病院において、少なくとも6か月以上維持透析を続けている慢性腎不全患者100名(男性68名、女性32名、年齢は 63 ± 12 歳)である。このうち慢性腎炎によるものが55名(男39名、女性16名、年齢は 62 ± 13 歳、平均透析期間は 7.5 ± 7.2 年)であり、糖尿病性腎症によるものが45名(男29名、女性16名、年齢は 65 ± 11 歳、平均透析期間は 2.5 ± 2.2 年)であった。なお透析患者群から色素沈着の進行に影響を与えられ慢性肝疾患や糖尿病以外の内分泌疾患を合併している可能性を除外できない患者は今回の検討から除いた。具体的には、明らかな活動性の慢性肝

疾患を合併する患者はなかったもののHBs、HBcあるいはHBe抗原陽性の者、HCV-Ab陽性の患者を除外した。当院では全透析患者に対して腎性骨異常栄養症の進展のチェックのために第3腰椎の骨塩量の定量を行う目的と、透析患者に出現頻度が高いといわれる腎悪性腫瘍、その他の腹部臓器の合併症の有無をチェックするため腹部のCT検査を年に2回行っている。また、たまたま種々の腹部症状を生じたため超音波画像診断などを受けた患者もあり、肝臓のみでなく副腎についても明らかな腫瘍や過形成などの所見がないと確認された者を対象患者とした。糖尿病性腎不全患者のうち1名がいわゆるI型糖尿病の患者であり、44名がII型であった。糖尿病歴は14年から36年にわたり、その平均は 21.3 ± 6.2 年であった。インスリンの使用患者は17名であり(男11名、女6名)でありサルフォニルウレア剤をはじめとする経口糖尿病剤を処方されている者がインスリン使用者と重複はあるが合計21名(男14名、女7名)であった。インスリンも経口糖尿病薬も使用せず食餌と維持透析のみでフォローしている者が10名(男7名、女3名)であった。また輸血や鉄剤の投与により色素沈着が増強する可能性もあるため過去2年間にさかのぼり、輸血を行った患者を除外し、血清フェリチン値が250 ng/mL以上、鉄値250 ug/dL以上の者は今回の検討から除外した。なお嚢胞腎、慢性尿路感染症、多発性骨髄腫、痛風、膠原病などによる腎不全患者は症例も少ないため、今回の検討からは除外した。同時期に受診した非透析患者137名(男性80名、女性57名、年齢は 58 ± 26 歳)を対照としたが、いずれの群の患者にも目的と方法を十分に説明したうえ、同意を得てから皮膚の色調を定量的に測定した。対照群の内訳は療養型病院に入院中、あるいは外来受診者が84名であり(男44名、女40名)その原因疾患は陳旧性脳血管障害による片麻痺などの運動機能障害が33名(男19名、女14名)、骨関節障害による運動機能障害が35名であり、うち大腿骨頭部骨折が21名、変形性膝関節症が13名、脊椎症8名(重複あり)(男19名、女16名)、アルツハイマー型痴呆が16名(男6名、女10名)であった。また、29名は2005年4月から2006年6月にかけて就職、就学あるいは定期検診などのために来院した者である(男21名、女8名)。残りの24名は当院の検査技師、看護師、事務職員である(男15名、女9名)。なお透析患者群の際と同様に糖尿病その他の内分泌疾患、肝疾患などを合併している可能性の除外できぬ者は除いている。

3. 統計処理

統計的解析についてはStudent-*t*-testを用いて有

意差を検討し、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

II. 結 果

加齢により皮膚の状態に種々の変化が生じることは日常的によく知られたことであるが、図1に示すよう

図1 Skin lightness in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis and controls.

に維持透析患者の皮膚の明度は非透析患者に比し明らかに低下していた ($p < 0.01$)。図2に示すように維持透析患者の皮膚の明度は年齢との間に有意の相関を認めなかった。ところが、図3に示すように維持透析の継続期間と患者の皮膚の明度の低下の間には明らかな正の相関がみられ、維持透析の期間が長ければ長いほど皮膚の明度が低い、すなわち皮膚の色が黒いことがわかった ($p < 0.01$)。図4は腎不全の基礎疾患による皮膚の明度の相違を示したものであるが、慢性腎炎による透析患者では明らかに糖尿病性腎症による患者に比して皮膚の明度が低下していた ($p = 0.0005$)。糖尿病性腎症の患者も対照群にくらべて有意に皮膚の明度の低下がみられたが ($p = 0.022$)、その程度は慢性腎炎の患者群に比して軽かった。ところで、一般に糖尿病性腎症による透析患者の予後は慢性腎炎による患者にくらべると不良であり、平均余命も短いと報告されている。図3に示すように、維持透析期間が長いほど皮膚の明度の低下が顕著であるということは、より予後の良い慢性腎炎患者の場合は単に糖尿病性腎症の患者

図2 Relationship between skin lightness and age in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis.

図3 Relationship between skin lightness and duration of maintenance hemodialysis.

図 4 Skin lightness in patients with chronic renal failure due to non-diabetic origin and diabetic nephropathy, and controls.

図 5 Skin lightness in patients with chronic renal failure due to non-diabetic origin and diabetic nephropathy, and controls.

Note ; duration of maintenance hemodialysis is less than 10 years.

に比して長期間維持透析を継続している患者がより多いため、という可能性を除外する必要がある。

そこで、図 5 に示すように慢性腎炎による患者と糖尿病性腎症による患者の両群から十年以上の長期にわたり維持透析を継続している患者を除外してみたが、やはり慢性腎炎による患者では糖尿病による患者群にくらべて有意に皮膚の明度の低下が強かった ($p=0.017$)。また糖尿病性腎症による患者も対照群にくらべると有意に皮膚の明度は低下していたが ($p=0.022$)、その程度は軽かった。

III. 考 察

慢性腎不全患者において維持透析を継続するとともに、患者の皮膚の色調が徐々に黒くなってくることは、臨床現場ではよく知られた事実であり¹⁻⁵⁾、10 年以上前にすでに維持透析患者の皮膚の色素沈着を定量的に測定した報告があるものの⁵⁾、その発生機序などにつ

いては全く不明のままであった。しかし、生命を左右し得る合併症の管理に常に細心の注意を払わねばならない透析医療の現場では、このような美容的な問題は今まで積極的に検討されてこなかった。色素沈着という問題を考えるうえで重要なことは、それが単にメラニンの表皮内での量的増加によるものと一元的に短絡できないということである⁴⁾。血流障害による鬱血⁴⁾、かゆみを伴う皮膚病変と繰り返す掻破による色素沈着⁴⁾、近年はエリスロポエチンの実用化により頻度は大幅に減少したものの、合併症としての貧血に対して繰り返される輸血あるいは鉄剤の投与によるヘモジデリンの沈着⁷⁾、あるいは維持透析患者に必発の合併症であるアミロイドーシスの影響⁵⁾、あるいは全身状態が悪化し低栄養状態や脱水状態にある患者の皮膚に比較的急速に色素沈着が増強することも臨床的に経験されることである⁵⁾。われわれは維持透析患者の皮膚の色調を色の三要素を含めて定量的に測定し、実際に皮膚の明度が低下し色が黒くなることと、血中クレアチ

ニン、 α_1 および β_2 ミクログロブリン、インタクトPTH値との間に有意の相関があるのに対して、血中BUN、尿酸、フェリチン値とは相関しないことを以前に報告した⁶⁾。また、色素沈着の程度と血中の種々の蛋白～ポリペプチド値が相関し、一方低分子であるクレアチニン値とも相関するの、BUNとは有意の相関がなかった点については、透析患者の血中にはクレアチニンの代謝産物であるメチルグアニジンが増加しており、メチルグアニジンのおよそ20%が血中で蛋白と結合した形態で存在し、通常の透析操作では除去されないことから、クレアチニンの増加が結果的に蛋白とポリペプチドの増加をもたらしている可能性について述べた⁶⁾。そして、おそらく分子量が1～3万程度の範囲に皮膚の色素沈着を進行させる原因物質が存在するのではなかろうかと推論した⁶⁾。今回の検討で明らかになったのは、維持透析患者の年齢によって皮膚の色素沈着に有意の差はないものの、維持透析の継続期間が長ければ長いほど皮膚の明度の低下が顕著であるという事実である。このことはたとえば特定の物質が体内で徐々に蓄積、あるいは作用するなどの、透析患者に特有の何らかの持続性の要因が根底に存在することを示すと考えられる。

さて、皮膚に色素沈着をもたらすことが知られている生理活性物質といえばMSH (melanocyte stimulating hormone) である。MSHには α 、 β 、 γ のいずれもが、脳下垂体で合成されたpro-opiomelanocortin (POMC) が視床下部の弓状核で蛋白分解酵素によって生成するペプチドホルモンである⁸⁾。MSHの血中レベルはAddison病や異所性ACTH産生腫瘍などの際に測定されることがあるものの⁹⁾、ルーチンの検査ではなく、維持透析患者の血中の β MSH値が有意に高いという報告が30年以上前になされてはいるが¹⁰⁾、 α MSHについて検討した結果は報告されていない。従って、透析患者における血中の α MSH値の詳細な検討が、今後考慮されるべきと考えられる。

ところで最近、インスリンが血液脳関門を通過し、中枢神経系においてもインスリン受容体が存在し^{11,12)}、種々の生理作用を発揮していることが示され、brain/neuron-specific insulin receptor knockout (NIRKO) miceという遺伝子改変マウスも作製され、インスリンと各種変性神経疾患との関連について検討されつつある¹³⁻¹⁵⁾。またインスリンはレプチンと同様に、視床下部弓状核において α MSHがPOMCから生成される際に促進的に作用することが明らかにされている¹⁶⁻¹⁸⁾。維持透析を行っている糖尿病性腎不全患者においては、内因性のインスリン分泌はすでに低下

～枯渇していることが多いと想像されるし、このため脳内で α MSHの生合成が低下して、そのため慢性腎炎による透析患者に比して色素沈着の程度が軽いのではないかという可能性を考えることもできようが、この点も含め維持透析患者の皮膚の色素沈着の問題の解明には、 α MSHの動向が第一の検討課題であろう。

文献

- 1) 田口修之, 服部 瑛, 鎗木 豊, 高橋 修, 斉藤義雄: 透析患者と皮膚病変について. 臨牀透析 2: 741-744, 1986
- 2) 荻原洋子: 合併症と偶発症, XI 皮膚異常, VI色素沈着. 臨牀透析 2: 1040-1041, 1986
- 3) 服部 瑛: 腎と皮膚<臨床例>9, 透析患者と皮膚病変. 皮膚病診療 12: 1017-1024, 1990
- 4) 戸田 淨: 透析患者の皮膚病変, II各論, (4) 色素沈着. 臨牀透析 11: 1899-1904, 1995
- 5) 古川俊隆, 小池 勝: 合併症とその対策, 皮膚疾患, 皮膚色調の変化. 日本臨牀 50(増刊号): 879-883, 1992
- 6) 谷口信吉, 柴田昌典, 宇佐美一政: 維持透析患者の皮膚の色素沈着, 皮膚の明度の定量的解析と尿毒症物質との関連. Aesthet Dermatol 16: 95-101, 2006
- 7) 石崎純子, 原田敬之: 長期透析合併症, 偶発症の病態と治療, 皮膚疾患, 241 色素沈着. 腎と透析(臨時増刊号): 895-897, 2000
- 8) Tanaka K, Nicholson WE, Orth DN: The nature of the immunoreactive lipotropins in human plasma and tissue extracts. J Clin Invest 62: 94-104, 1978
- 9) Ueda M, Takeuchi T, Abe K, Miyakawa S, Ohnami S, Yanaihara N: β -melanocyte-stimulating hormone immunoreactivity in human pituitaries and ectopic adrenocorticotropin-producing tumors. J Clin Endocrinol Metab 50: 550-556, 1980
- 10) Gilkes JJH, Eady RAJ, Rees LH, Munro DD, Moorhead JF: Plasma immunoreactive melanotrophic hormones in patients on maintenance hemodialysis. Br Med J 22: 656-657, 1975
- 11) Porte Jr D, Baskin DG, Schwartz MW: Leptin and insulin action in the central nervous system. Nutr Rev 60: S 20-S 87, 2002
- 12) van Houten M, Posner BI, Kopriwa BM, Brawer JR: Insulin binding sites localized to nerve terminals in rat median eminence and arcuate nucleus. Science 207: 1081-1083, 1980
- 13) Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Müller-Wieland D, Kahn CR: Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science 289: 2122-2125, 2000
- 14) Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D, Kondo T, Alber J, Galldiks N, Küstermann E, Arndt S, Jacobs AH, Krone W, Kahn CR,

- Brüning JC : Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci* 101 : 3100-3105, 2004
- 15) Fisher SJ, Brüning JC, Lannon S, Kahn R : Insulin signaling in the central nervous system is critical for the normal sympathoadrenal response to hypoglycemia. *Diabetes* 54 : 1447-1451, 2005
- 16) Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford MLJ : Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 390 : 521-525, 1997
- 17) Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi S, Routh VH, Ashford MLJ : Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat Neurosci* 3 : 757-758, 2000
- 18) Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers Jr MG, Schwartz MW : Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature* 413 : 794-795, 2001