

総 説

## 代謝異常による皮膚疾患 Skin Diseases due to Metabolic Disorders

梅 林 芳 弘  
Yoshihiro UMEBAYASHI

東京医科大学八王子医療センター皮膚科  
Department of Dermatology, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical University

### はじめに

皮膚科受診患者における疾患別頻度は、大きなカテゴリで括ると、アレルギー、感染症、腫瘍、創傷でおおよそ95%を占める<sup>1)</sup>。従って、皮膚科領域の中心的話題は、上記4カテゴリのいずれかにあることがほとんどである。本稿は4カテゴリのいずれにも属さないという意味で“周縁”的な「代謝異常症」を扱うが、全国調査<sup>2)</sup>の対象となった84疾患に含まれる「代謝異常症」は「糖尿病皮膚症」のみであって、それ以外はすべて「その他」という85番目の項目に包摂されてしまっている。すなわち、皮膚科において代謝異常症は稀少な疾患群とすることができる。

一般的に、稀少疾患は診断にてこずることが多いが、それが直ちに治療に難渋することを意味する訳ではない。稀な疾患などで細かい診断がつかなくとも、例えばアレルギーや腫瘍という疾患の属するカテゴリさえ誤らなければ、ステロイド投与や手術によって治療に導くことはしばしば可能である。しかし、4カテゴリの枠外にある代謝異常症については、正しい診断がないままでも偶々治療がうまくいった、ということはあまり期待できそうにない。その意味でも「代謝異常症」はそっくり丸ごと皮膚科領域に

おける pitfall を構成しているといっても過言ではない。本稿では、一般的に皮膚科医の“意識外”にある「代謝異常症」について概説する。紙幅の都合で、糖尿病に伴う皮膚症状、結合組織代謝異常 (Ehlers-Danlos 症候群、弾性線維性仮性黄色腫など) は割愛した。

### 1. 皮膚アミロイドーシス

#### 1.1 アミロイドとは

澱粉のラテン語が *amylum* であり、1854 年 Virchow<sup>3)</sup> は細胞外に沈着する無構造物を澱粉様 (amyloid) と見なして、このように命名した。その実、この物質は炭水化物ではなく蛋白質である。アミロイド蛋白は、単一の物質ではなく、種々の前駆物質 (免疫グロブリン L 鎖、 $\beta 2$  ミクログロブリン、ケラチンなど) から形成される。いずれであれ、本来の構造から逸脱して  $\beta$  シート構造を有する線維 (アミロイド線維) に変化し、これが各種臓器に沈着して機能障害 (アミロイドーシス) を引き起こす。

#### 1.2 アミロイドーシスの病理組織像

アミロイドは、HE 染色では好酸性に淡染する均質無構造物である。Congo red 染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡で緑色～黄色の複屈折を示す。皮膚限局性アミロイドーシスは Congo red 染色では染ま

平成 29 年 3 月 2 日受付、平成 29 年 3 月 21 日受理

キーワード: アミロイドーシス、ムチン沈着症、ポルフィリン症、石灰沈着症、黄色腫

(別冊請求先: 〒193-0998 東京都八王子市館町 1163 東京医科大学八王子医療センター皮膚科)

TEL: 042-665-5611 FAX: 042-665-1796

りにくいため、DFS (direct fast scarlet) 染色 (ダイロン染色) が勧められている<sup>4)5)</sup>。

### 1.3 アミロイドーシスの分類

アミロイドーシスは、アミロイドの沈着が皮膚のみに限局する皮膚限局性アミロイドーシスと全身臓器に及ぶ全身性アミロイドーシスに分けられる。各々に属する病型と沈着するアミロイドのタイプ、前駆物質を表 1 に示す。

### 1.4 皮膚限局性アミロイドーシス

皮膚限局性アミロイドーシスの大部分 (稀な結節性皮膚アミロイドーシスと家族性皮膚限局性アミロイドーシスを除く) は、ケラチンを前駆物質とする。表皮細胞がアポトーシスに陥り、真皮で組織球に貪食され分解されてアミロイド (amyloid cytokeratin : AK) が形成される、と推測されている<sup>6-8)</sup>。

代表的な病型はアミロイド苔癬 (丘疹状アミロイドーシス) と斑状アミロイドーシスである。前者は下腿に好発し、激しい痒みを伴う丘疹が集簇する。後者は上背部に多く見られ、点状・線状・連状・網目状の色素斑を呈する。同一患者にアミロイド苔癬と斑状アミロイドーシスが見られるものを、斑状・丘疹状アミロイドーシス (二相性アミロイドーシス : biphasic amyloidosis) といい、両者は混在することから本質的に同一のものと考えられている<sup>4)</sup>。また、これらの亜型として、入浴時の摩擦が

原因である friction amyloidosis、座位による慢性の刺激が関係していると考えられている肛門・仙骨部皮膚アミロイドーシスがある。いずれも、日本人に見られることが多い。これらの皮膚限局性アミロイドーシスの治療は、掻破や摩擦などの刺激をさけ、湿疹に準じたステロイドの外用や抗ヒスタミン薬の内服を行う。

続発性皮膚限局性アミロイドーシスは、既存の皮膚病変の真皮乳頭層にアミロイドが沈着するものである。特に色素性母斑<sup>9)</sup>、汗腺系腫瘍、毛包系腫瘍、石灰化上皮腫、光線角化症、脂漏性角化症、Bowen 病、基底細胞癌<sup>10)</sup> といった母斑ないし腫瘍で多く見られるが、湿疹、汗孔角化症<sup>11)</sup>、紅斑性狼瘡<sup>12)</sup>、PUVA 治療後<sup>13)</sup> などの非腫瘍系疾患でも認められる<sup>14)</sup>。

結節性皮膚アミロイドーシスは、免疫グロブリンの L 鎖を前駆物質とする。ケラチンを前駆物質とする大部分の皮膚限局性アミロイドーシスではアミロイドは表皮直下に存在するが、本症では真皮上層から皮下脂肪層にかけてびまん性にアミロイドが沈着する。同時に形質細胞浸潤が特徴的で、これらが産生する免疫グロブリンの L 鎖が AL アミロイドとして沈着するものと考えられている<sup>15)</sup>。全身的には、Sjögren 症候群の合併が多い<sup>16-19)</sup>。全身性アミロイドーシスへの移行も報告されている<sup>20)21)</sup>。

表 1 アミロイドーシスの病型、沈着アミロイド、前駆物質

	病型	沈着アミロイド	前駆物質
皮膚限局性 アミロイドーシス	アミロイド苔癬	AK (amyloid cytokeratin)	サイトケラチン
	斑状アミロイドーシス	AK	サイトケラチン
	続発性皮膚限局性アミロイドーシス	AK	サイトケラチン
	結節性皮膚アミロイドーシス	AL (amyloid from immunoglobulin L chains)	免疫グロブリン L 鎖
	家族性皮膚限局性アミロイドーシス	AApoE4 (amyloid apolipoprotein E4)、AK	アポリポ蛋白 E4、サイトケラチン
全身性 アミロイドーシス	AL アミロイドーシス	AL	免疫グロブリン L 鎖
	反応性 AA アミロイドーシス	AA (amyloid serum amyloid A)	血清アミロイド A 蛋白
	透析アミロイドーシス	Aβ2M (amyloid β2-microglobulin)	β2 ミクログロブリン
	家族性アミロイドニューロパシー	ATTR (amyloid transthyretin)	トランスサイレチン
	家族性 ApoA1 アミロイドーシス	AApoA1 (amyloid apolipoprotein A1)	アポリポ蛋白 A1
	家族性 cystatin C アミロイドーシス	Acys (amyloid cystatin C)	シスタチン C
	家族性 gelsolin アミロイドーシス	Agel (amyloid gelsolin)	ゲルゾリン
	Muckle-Wells 症候群	AA	血清アミロイド A 蛋白
	TNF 受容体関連周期性症候群	AA	血清アミロイド A 蛋白

#### Column 1

#### 肛門・仙骨部皮膚アミロイドーシスと臀部角化性苔癬化皮膚

肛門・仙骨部皮膚アミロイドーシスについては、アミロイドの沈着を本質と捉えず、アミロイドを欠く症例をも含めて「臀部角化性苔癬化皮膚」と呼称する、という考え方<sup>49)</sup>もある。本症は高齢者において日常的に見られる疾患であり、逐一生検してアミロイドの有無を確認するのは現実的でないので、臨床像で「臀部角化性苔癬化皮膚」と診断することが多い。

### 1.5 全身性アミロイドーシス

AL アミロイド（免疫グロブリンのL鎖を前駆物質とする）が沈着するもの（AL アミロイドーシス）が最も多く、その2割が多発性骨髄腫に由来し、8割は原発性である<sup>4)</sup>。形質細胞の異常クローンがL鎖を過剰に産生し、それがAL アミロイドとして組織障害を来す。特にアミロイド沈着により血管が脆弱化し出血を呈することが多く、眼囲や関節部位の紫斑が特徴的である<sup>8)</sup>。その他の皮膚症状として、水疱、丘疹、結節、潰瘍、脱毛症、皮膚萎縮、強皮症様の変化などが知られている。皮膚以外の症状としては、巨舌、腎障害、心不全、神経障害、消化管運動障害、手根管症候群などがある。

診断は、皮疹があれば生検を行う。皮疹がない症例でも、高頻度に皮膚にアミロイドの沈着を見る<sup>14)</sup>ことから、トレパンで5カ所ほど（上背部、腹部、仙骨部、下腿前面、前腕伸側）から皮下脂肪組織を含め生検することが勧められている<sup>5)</sup>。その他、直腸粘膜生検、十二指腸粘膜生検も行われる<sup>4)</sup>。過剰に産生されたL鎖は血中ではM蛋白、尿中ではBence-Jones 蛋白として検出される<sup>4)</sup>ので、それらの検査も行う。

AL アミロイドーシスの予後は不良である。多発性骨髄腫に伴うものでは平均余命5カ月、原発性アミロイドーシスでは13カ月、とされる<sup>4)</sup>。特に心臓、腎臓の障害を来すと予後が悪くなる。治療は、多発性骨髄腫に対する（あるいは準じた）化学療法、心臓に対しては心臓ペースメーカー植え込み術、腎障害に対しては透析や腎移植を行う<sup>5)</sup>。

その他の全身性アミロイドーシスとして、表1に示すものがある。反応性アミロイドーシスでは皮膚症状は稀である<sup>4)5)</sup>。

## 2. 皮膚ムチン沈着症

### 2.1 ムチンとは

ムチンは、粘性を有する細胞外基質の成分で、線維芽細胞から少量産生される。生化学的には、水酸基の代わりにアミノ基が結合した部分を有する糖をアミノ糖といい、アミノ糖を含有する多糖類がムコ多糖（グリコサミノグリカン）である。ムコ多糖にはカルボン酸などの酸性基を有する酸性ムコ多糖と、酸性基を有しない中性ムコ多糖（キチンなど）がある。酸性ムコ多糖には、ヒアルロン酸、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸、ケ

タラン硫酸がある。皮膚のムチンはヒアルロン酸とデルマタン硫酸が主成分である<sup>22)</sup>。なお、多くのグリコサミノグリカンはコア蛋白と結合しプロテオグリカンとして存在しているが、ヒアルロン酸は蛋白と結合せず単独で存在している。

### 2.2 皮膚ムチン沈着症の病理組織像

皮膚に沈着するムチンは、HE 染色で淡青色に染まり、アルシアンブルー染色、コロイド鉄染色で青く、トルイジンブルー染色で赤紫色になる異染性を示す。PAS 染色は陰性である。皮膚ムチン沈着症で増加するのはほとんどヒアルロン酸であり<sup>22)</sup>、ヒアルロニダーゼで消化される。

### 2.3 皮膚ムチン沈着症の分類

皮膚ムチン沈着症は、原発性と二次性に分ける。病理組織学的にムチン沈着が主たる所見となるものが前者で、従たるものが後者である。甲状腺疾患に伴うムチン沈着症は二次性、と言いたくなるが、上述の定義により前者に含まれる。原発性皮膚ムチン沈着症は表2のように分類されている<sup>23)</sup>。二次性ムチン沈着症を来す疾患には、菌状息肉症、ケラトアkantoma、基底細胞癌、環状肉芽腫、膠原病、Degos 病、遺伝性進行性ムチン沈着性組織球症、肥厚性癬痕、慢性植皮片対宿主病、帯状疱疹、鬱滯性皮膚炎、隆起性皮膚線維肉腫、神経線維腫が挙げられている。

### 2.4 原発性皮膚ムチン沈着症

甲状腺疾患に伴うものには、Graves 病の合併症

表2 原発性皮膚ムチン沈着症の分類

粘液水腫様苔癬（丘疹性ムチン沈着症）
汎発型：硬化性粘液水腫
限局型：APPM、DPLM 等
非定形型
網状紅斑性ムチン沈着症
浮腫性硬化症
甲状腺疾患に伴う粘液水腫
脛骨前粘液水腫← Graves 病
汎発性粘液水腫←甲状腺機能低下症
膠原病に伴う丘疹・結節性ムチン沈着症
自然治癒型皮膚ムチン沈着症
皮膚限局性ムチン沈着症
指趾粘液囊腫
毛包性ムチン沈着症
蕁麻疹様毛包性ムチン沈着症

APPM：acral persistent papular mucinosis

DPLM：discrete papular lichen myxedematosus



である脛骨前粘液水腫と、甲状腺機能低下症に伴う汎発性粘液水腫がある。膠原病に伴うムチン沈着症で、丘疹・結節・局面を呈するものは原発性に含まれている。SLE に伴うものが最も多い<sup>23)</sup>。

甲状腺疾患や膠原病を有さず、丘疹・結節・局面を呈するムチン沈着症は、粘液水腫様苔癬 (lichen myxedematosus；丘疹性ムチン沈着症 papular mucinosis) と総称されている。粘液水腫様苔癬は汎発型、限局型、両者のどちらでもない非定形型に分類されている。汎発型は硬化性粘液水腫といい、組織学的な線維化と単クローン性ガンマグロブリン血症を伴って時に致死的となる全身性の疾患である。治療は免疫グロブリン製剤を第一選択とし、サリドマイドとステロイドを第二選択とする<sup>23)</sup>。限局型は、線維化や単クローン性ガンマグロブリン血症を欠くもので、さらに細かく acral persistent papular mucinosis (APPM)、discrete papular lichen myxedematosus (DPLM)、cutaneous mucinosis of infancy、nodular lichen myxedematosus に分けられている。APPM は手背から前腕伸側を侵すもので、DPLM ではその他の部位にも及ぶ。cutaneous mucinosis of infancy は乳幼児に生じるもので、nodular lichen myxedematosus は丘疹ではなく結節が主体である。

網状紅斑性ムチン沈着症は体幹正中部に好発する網状紅斑、紅斑性丘疹、局面を呈する。lupus erythematosus tumidus とは重なるところがあり、マラリア薬が奏効する<sup>23)</sup>。

浮腫性硬化症は、項部から上背部に好発する。真皮と皮下脂肪組織<sup>24)</sup>の厚さが増し、膠原線維間にムチン沈着による空隙 (fenestration) を生ずる。糖尿病に合併するもの、感染症後に発症するもの、原因不明の3種類がある。

皮膚限局性ムチン沈着症は、単発の丘疹ないし結節として現れる。外傷などに対する反応性のものと考えられている。通常切除が行われる。

指趾の粘液嚢腫は、日常よく見る疾患の1つである。ganglion type と myxomatous type がある。後者は、線維芽細胞によるムチン産生によるものである。穿刺排液後、ムチン産生を抑える目的でステロイドの局注を行う。

毛包性ムチン沈着症は、毛包性の丘疹や紅斑性局面を呈し、有毛部では脱毛を伴う。毛包脂腺上皮にムチン沈着を示す。悪性リンパ腫に合併することがある。蕁麻疹様丘疹・局面を呈する蕁麻疹様毛包性

ムチン沈着症は、酒皰ないし脂漏性皮膚炎の背景を有する者の顔面に好発する。全身疾患や脱毛は伴わない。

### 3. 皮膚ポルフィリン症

#### 3.1 ポルフィリン症とは

赤血球中のヘモグロビンは、金属錯体ヘムとポリペプチドであるグロビンの結合したものである。前者のヘムは、鉄原子とポルフィリンから構成されている。ヘム代謝系は、ヘモグロビンのみならず、酸素結合、電子伝達、酸化還元反応に必要な蛋白 (ミオグロビン、チトクローム、カタラーゼなど) の生成に関わっている<sup>25)26)</sup>。ヘム合成系の酵素異常によって中間代謝産物が生体内に蓄積し発現する疾患がポルフィリン症である。

#### 3.2 ポルフィリン症の分類

ヘム合成系は8段階の反応に分かれる。ポルフィリン症を発症するのは、第2段階以降であり、皮膚ポルフィリン症を発現するのは第4段階以降である (表3)。

日本のポルフィリン症においては、晩発性皮膚ポルフィリン症 (porphyria cutanea tarda: PCT) が最多であり、急性間欠性ポルフィリン症 (acute intermittent porphyria: AIP)、骨髄性プロトポルフィリン症 (erythropoietic protoporphyria: EPP) がこれに次ぐ<sup>27)</sup>。AIP は消化器症状、神経症状が主で皮膚症状を発症しないため、皮膚科医が光線過敏を手掛かりに診断を進める皮膚ポルフィリン症の頻度としては PCT、次いで EPP、ということになる。

#### 3.3 皮膚ポルフィリン症の病理組織像

アミロイドやムチンと異なり、ポルフィリンの沈着は病理組織学的に直接確認できない。ポルフィリンは光毒性物質であり、日光曝露によって皮膚症状を発現する (日光曝露がなければ病変は現れない<sup>28)</sup>)。病理組織学的に、急性病変は非特異的な炎症であるが、慢性病変では PAS 陽性物質が真皮上層の血管周囲に沈着する。これらの病変は、ポルフィリンによる光毒性反応により小血管が破壊・修復を繰り返した結果、血管基底膜の過剰な産生が生じ、PAS 陽性物質の沈着として表現されている、と考えられている<sup>28)</sup>。

#### 3.4 主な皮膚ポルフィリン症

最も多い PCT の 75～80% は遺伝性のものではなく散発例である<sup>25)29)</sup>。後天的に中年以降、大量飲

表3 ヘム生合成系とポルフィリン症

ヘム生合成の段階	酵素	基質 → 生成物	酵素の障害による疾患	ポルフィリン症を 発症	皮膚 症状を 発症
1	ALA 合成酵素	グリシン・スクシニル CoA → ALA	遺伝性鉄芽球性貧血		
2	ALA 脱水素酵素 (ALAD)	ALA → PBG	ALAD 欠損性ポルフィリン症	○	
3	PBG 脱アミノ酵素	PBG → ヒドロキシメチルピラン	急性間欠性ポルフィリン症	○	
4	UROGENIII 合成酵素	ヒドロキシメチルピラン → UROGENIII	先天性骨髄 (赤芽球) 性ポルフィリン症	○	○
5	UROGEN 脱炭酸酵素	UROGENIII → COPROGENIII	晩発性皮膚ポルフィリン症	○	○
6	COPROGEN 酸化酵素	COPROGENIII → プロトポルフィリノーゲン IX	遺伝性コプロポルフィリン症	○	○
7	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素	プロトポルフィリノーゲン IX → PPIX	異型ポルフィリン症	○	○
8	フェコケタラーゼ	PPIX → ヘム	骨髄性プロトポルフィリン症	○	○

ALA: δ アミノレブリン酸

PBG: ポルフォビリノーゲン

UROGEN: ウロポルフィリノーゲン

COPROGEN: コプロポルフィリノーゲン

PP: プロトポルフィリン

酒・肝炎・薬剤といったさまざまな誘因によって肝臓のウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素が障害され発症する<sup>25)</sup>。臨床的には、皮膚症状 (光線過敏症・水疱・びらん・痂皮・癬痕・色素沈着・癬痕) と肝障害が現れる。一般検査所見では、鉄・フェリチン値が上昇する。尿中にウロポルフィリンが過剰排泄され、コプロポルフィリンも増量する<sup>27)</sup>。治療は、遮光、禁酒、増悪因子となる薬剤 (エストロゲンなど) の中止、肝炎の合併があればその治療、肝炎の合併がなければ瀉血が一般的である。

EPP は皮膚ポルフィリン症では PCT に次ぐ頻度であるが、PCT の大部分は散発例であるから、遺伝性のポルフィリン症の中では最多の疾患である<sup>30)</sup>。幼小児期は光線過敏のみのことが多く、種痘様水疱症に似た小痂皮・小癬痕を呈する。成長に伴ってプロトポルフィリンが肝臓に蓄積し肝障害を合併する頻度が高くなり、本症の予後を左右する<sup>31)</sup>。赤血球、糞便中のプロトポルフィリンは増加するが、尿中のプロトポルフィリンは正常である。

#### 4. 皮膚石灰沈着症

##### 4.1 皮膚石灰沈着症の分類

皮膚石灰沈着症は、① 栄養障害性 (dystrophic)、② 転移性 (metastatic)、③ 特発性 (idiopathic)、④ その他に分ける。① の栄養障害性石灰沈着症は、外傷、炎症 (皮膚筋炎など)、腫瘍 (石灰化上皮腫など)、遺伝性疾患 (弾性線維性仮性黄色腫など) 等、既存の皮膚疾患の部位に石灰沈着を来すものである。② の転移性石灰沈着症は、血中カルシウムないしリン濃度の上昇により皮膚にカルシウムが沈着

するものである。腎不全や内分泌異常、悪性腫瘍などに伴う。③ の特発性石灰沈着症は、原因不明のもので陰囊石灰沈着症、tumoral calcinosis, subepidermal calcified nodule, milia-like idiopathic calcinosis cutis in Down syndrome<sup>32)</sup> などがある。④ の外延は分類者によって異なり、カルシウム製剤の投与によるものを医原性として立項するもの<sup>33)</sup> や、subepidermal calcified nodule を独立させるもの<sup>34)</sup>、calciophylaxis を皮膚石灰沈着症に含めるもの<sup>35)</sup> がある。

治療は一般に切除を考慮する。皮膚筋炎に伴う栄養障害性石灰沈着症に対しては、低用量ワルファリン、ジルチアゼム塩酸塩、水酸化アルミニウム、ビスホスホネート、プロベネシド、γ グロブリンの投与が推奨されているが、いずれも強い効果はない、とされている<sup>36)</sup>。

##### 4.2 皮膚石灰沈着症の病理組織像

HE 染色で好塩基性無構造領域を呈し、von Kossa 染色で黒く染まる。

#### 5. 脂質代謝異常による皮膚疾患 (黄色腫)

##### 5.1 黄色腫の病理組織像

脂質を貪食した組織球 (泡沫細胞) が限局性に浸潤するのが、黄色腫の基本像である。各臨床病型により組織像には差があり、発疹性黄色腫では泡沫細胞に炎症細胞浸潤を伴う。結節性黄色腫、腱黄色腫では、経過とともに線維化が目立つようになり、コレステロール裂隙も見られる。眼瞼黄色腫では炎症細胞浸潤は軽度で線維化を伴わない。

##### 5.2 黄色腫の分類

黄色腫は、脂質異常症 (高脂血症) に伴って見ら

れるものと、本来脂質異常症に付随して発症するが正脂血症でも見られうるものがある。脂質異常症に特徴的な黄色腫として、高カイロミクロン血症およびトリグリセリド血症（WHO 分類 I、IV、V 型）で出現する発疹性黄色腫、高コレステロール血症（WHO 分類 IIa、III 型）で現れる腱黄色腫、WHO 分類 III 型高脂血症に特徴的な手掌黄色腫がある<sup>37)38)</sup>。一方、結節性黄色腫・扁平黄色腫・眼瞼黄色腫は高コレステロール血症で出現するが正脂血症でも見られ得る。特に眼瞼黄色腫の約半数においては、高脂血症を認めない<sup>37)</sup>。上記のほか、何らかの皮膚疾患に続発する黄色腫、陰嚢に好発する特殊な疣贅状黄色腫がある。

治療は、脂質異常症の治療を行い、局所は切除ないし凍結療法、電気焼灼、レーザー焼灼などを行う。高コレステロール血症に伴う黄色腫（腱黄色腫、眼瞼黄色腫）にはプロブコールが有効である（1～2 年投与により、66%（25/38 例）に退縮を認める<sup>39)40)</sup>。プロブコールは、正脂血症に伴う眼瞼黄色腫にも効果が期待できる。一方、スタチン系は黄色腫の退縮に関しては無効とされる<sup>41)42)</sup>。

## 6. 遺伝性代謝性疾患、ライソゾーム病、 糖脂質代謝異常（Fabry 病）

「遺伝性代謝性疾患」というカテゴリには、上で述べた遺伝性のポルフィリン症や脂質異常症のほか、膨大な数の疾患が含まれている。その中に、ライソゾームにある酵素活性低下や膜蛋白の機能障害によりライソゾーム内に物質が蓄積して発症する一連の疾患がある。これを「ライソゾーム病」と言っている。ライソゾーム病は、① 糖脂質代謝異常症（リピドーシス）、② ムコ多糖症（ムコ多糖代謝異常症）、③ 糖蛋白代謝異常症、④ ムコリピドーシス、⑤ 糖原病 II 型、⑥ 酸性リパーゼ欠損症、⑦ ライソゾーム膜蛋白異常症に分けられている<sup>43)</sup>。この中で①に属する「Fabry 病」が皮膚科で特に取り上げられるのは、びまん性体幹被角血管腫と言われる皮膚病変が多発することと、欠損している  $\alpha$ -galactosidase の補充療法（ファブラザイム<sup>®</sup>、リブレガル<sup>®</sup>）が最近保険収載され注目されているためである。

## 7. ビタミン代謝異常

ビタミンの種類を表 4 に示す。ビタミン代謝異常

表 4 ビタミンの種類

脂溶性ビタミン
ビタミン A
ビタミン D
ビタミン E
ビタミン K
水溶性ビタミン
ビタミン B1
ビタミン B2
ナイアシン（ビタミン B3）
ビタミン B6
葉酸（ビタミン B9）
ビタミン B12
ビタミン C
パントテン酸
ビオチン

はビタミン欠乏症と過剰症に分けられるが、いずれも稀である。水溶性ビタミンは大量に摂取しても尿に排泄されるため過剰症を起こしにくい、脂溶性ビタミンは肝臓に蓄積され過剰症を起こし得る。脂溶性ビタミン及びその誘導体は薬物として用いられるので、過剰症への注意は必要である（ただし、ビタミン E は例外的に過剰症になりにくい<sup>44)45)</sup>）。

水溶性ビタミンで問題になるのは、上述のごとく欠乏症のほうであるが、現在の日本で通常の食事を摂取していればまず見られない。極端な偏食や不適切な栄養管理を行っている場合には注意する必要がある。ビタミン欠乏症で最も有名なものは、ナイアシン（ニコチン酸、ニコチン酸アミド）欠乏によるペラグラであろう。3D と呼ばれる症状（dermatitis、diarrhea、dementia；通常この順序で出現する<sup>46)</sup>）のうち皮膚症状（dermatitis）は、露光部・露出部の紅斑・鱗屑・痂皮・色素沈着である。頸部では首飾り状を呈し、Casal necklace と呼ばれている。

## 8. 微量元素代謝異常（亜鉛欠乏症）

ここで特に扱いたいのは亜鉛欠乏症であるが、これを包含するカテゴリの名称は「ミネラル（無機質）代謝異常」「微量元素代謝異常」「金属代謝異常」「重金属代謝異常」と成書によりさまざまなので、まず概念の整理を試みたい（表 5）。

ミネラル（無機質）とは、化学的には水素・酸素・炭素・窒素を除いた元素を広く言うが、栄養学的観点からは必須の 16 種類（ナトリウム、マグネシウム、リン、イオウ、塩素、カリウム、カルシウム、クロ



表5 ミネラル、微量元素、金属の種類（それぞれ該当するものに○）

	必須ミネラル	摂取基準*のあるミネラル	微量元素	金属	重金属
ナトリウム	○	○		○	
塩素	○				
カリウム	○	○		○	
カルシウム	○	○		○	
リン	○	○			
マグネシウム	○	○		○	
鉄	○	○	○	○	○
亜鉛	○	○	○	○	○
銅	○	○	○	○	○
マンガン	○	○	○	○	○
ヨウ素	○	○	○		
セレン	○	○	○		
モリブデン	○	○	○	○	○
コバルト	○		○	○	○
クロム	○	○	○	○	○
イオウ	○				

\*厚生労働省による

ム、マンガン、鉄、コバルト、銅、亜鉛、セレン、モリブデン、ヨウ素）、更に厚生労働省が摂取基準を定めている13種類（上記からイオウ、塩素、コバルトを除いたもの）を問題にすることが多い<sup>47)</sup>。皮膚科領域で「無機質（ミネラル）代謝異常」というと、本稿の4で述べた皮膚石灰沈着症も含まれることになるため、これを別にするなら、体内存在量が鉄以下の物質を意味する微量元素の代謝異常＝「微量元素代謝異常」として立項した方が理に適っている。「金属代謝異常」という括り方も可能であるが、ナトリウム・カリウム（アルカリ金属）とカルシウム・マグネシウム（アルカリ土類金属）の異常を除くのなら、「重金属代謝異常」とした方がよい。皮膚科学において本項目で特に問題になる亜鉛欠乏症、加えて鉄、銅の代謝異常程度を扱うのであれば、「微量元素代謝異常」「重金属代謝異常」のいずれでも問題はない。ただし、セレンは金属ではないので、セレン欠乏による爪の変化等についても記述するのであれば、「微量元素代謝異常」とするのがよい。

亜鉛欠乏症は、先天性の腸性肢端皮膚炎と、不適切な栄養管理による後天性のものに分けられる。いずれも、口囲・鼻孔・肛門周囲・陰部や四肢末端に紅斑とびらんを呈する。高カロリー輸液による後天性の亜鉛欠乏症は1970年代に知られるようになり、その後高カロリー輸液製剤のほとんどが亜鉛含有製剤となった。それに伴って亜鉛欠乏症は忘れられた

疾患になりかかっているが、時折いわば自己流の栄養管理により本症の発生を見ることがある<sup>48)</sup>。

## 9. 尿酸代謝異常（痛風）

痛風は、高尿酸血症を背景に、急性期には急性関節炎発作（痛風発作）、慢性期には主として関節周囲への尿酸塩の沈着（痛風結節）を来す。痛風発作は、夜間、母趾中足趾節関節に単発することが多い。時に、発熱や白血球数・CRPの上昇を見るため蜂窩織炎と紛らわしいことがある。そのため、蜂窩織炎の鑑別には壊死性筋膜炎、深部静脈血栓と並んで痛風も念頭に置かなければならない。一方、痛風結節は指趾や肘、耳に好発する。結節から排出された白色物質を顕微鏡で観察すると、針状結晶が見られる。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

## 文 献

- 1) 梅林芳弘：発疹。今日読んで明日からできる診断推論（野口善令編）193-213, 日本医事新報社（東京）2015
- 2) 古江増隆、山崎雙次、神保孝一、土田哲也、天谷雅行、田中俊宏、松永佳世子、武藤正彦、森田栄伸、秋山真志、相馬良直、照井 正、真鍋求：本邦における皮膚科受診患者の多施設横断

## Column 2

## 乾癬とメタボリックシンドローム

乾癬は、皮膚科教科書では炎症性角化症に分類され、代謝異常症にカテゴライズされることはない。しかし、以前より、乾癬患者には、肥満・高血圧と並んで、糖尿病・脂質異常症・高尿酸血症といった代謝異常症の合併が多いとされてきた。一方、内科領域では近年、内臓脂肪型肥満を背景として、インスリン抵抗性と耐糖能異常、動脈硬化惹起性の脂質異常症、高血圧を来す病態をメタボリックシンドロームと名付け、心血管系疾患のハイリスク群として捉えられるようになってきている。即ち、今日的な概念で言えば、乾癬はメタボリックシンドロームと関連が深いということになる。乾癬患者においてはメタボリックシンドロームの頻度が有意に高く<sup>49)</sup>、乾癬は心筋梗塞や脳血管障害の独立した危険因子である<sup>50)51)</sup>。また、最近行われている TNF $\alpha$  阻害薬による乾癬治療は、皮疹を改善させると同時に心血管イベントの頻度をも下げることが知られている<sup>52)</sup>。乾癬とメタボリックシンドロームをつなぐ因子として、脂肪細胞から分泌されるサイトカイン (TNF $\alpha$  を含むアディポカイン) が注目されている。

- 四季別全国調査。日皮会誌 **119**: 1795-1809, 2009
- 3) Virchow R: Zur Cellulose-Frage. Virchows Archiv Pathol Anat Physiol Klin Med **8**: 416-426, 1854
  - 4) 宇谷厚志: アミロイドーシス (amyloidosis)。日皮会誌 **117**: 1927-1933, 2007
  - 5) 柳原 誠: アミロイドーシス。最新皮膚科学大系 10 (玉置邦彦編) 32-43, 中山書店 (東京)、2003
  - 6) Kumakiri M, Hashimoto K: Histogenesis of primary localized cutaneous amyloidosis, sequential changes of epidermal keratinocytes to amyloid via filamentous degeneration. J Invest Dermatol **73**: 150-152, 1979
  - 7) Eto H, Hashimoto K, Kobayashi H, Fukaya T, Matsumoto M, Sun TT: Differential staining of cytooid bodies and skin limited amyloids with monoclonal antikeratin antibodies. Am J Pathol **116**: 473-481, 1984
  - 8) Schreml S: Cutaneous amyloidosis. Rook's textbook of dermatology 9<sup>th</sup> ed. (Eds) Griffiths C, Basrker J, Bleiker T, Chalmers R and Creamer D, Wiley Blackwell, Chichester, **58**. 1-58.13, 2016
  - 9) MacDonald DM, Black MM: Secondary localized cutaneous amyloidosis in melanocytic naevi. Br J Dermatol **103**: 553-556, 1980
  - 10) Hashimoto K, Brownstein MH: Localized amyloidosis in basal cell epitheliomas. Acta Derm Venereol **53**: 331-339, 1973
  - 11) Ramírez-Santos A, Suárez-Amor O, Pérez-Pérez L, Loureiro M, Peteiro C, Toribio J: Localized cutaneous amyloidosis secondary to porokeratosis: a retrospective histopathologic study of 30 patients. Acta Dermosifiliogr **99**: 639-643, 2008
  - 12) Powell AM, Albert S, Bhogal B, Black MM: Discoid lupus erythematosus with secondary amyloidosis. Br J Dermatol **153**: 746-749, 2005
  - 13) Hashimoto K, Kumakiri M: Colloid—amyloid bodies in PUVA—treated human psoriatic patients. J Invest Dermatol **72**: 70-80, 1979
  - 14) 柳原 誠: アミロイドーシス—その後の知見。現代皮膚科学大系追補 2 (山村雄一、久木田淳、佐野榮春編) 191-199, 中山書店 (東京)、1987
  - 15) Yoneyama K, Tochigi N, Oikawa A, Shinkai H, Utani A: Primary localized cutaneous nodular amyloidosis in a patient with Sjögren's syndrome: a review of literature. J Dermatol **32**: 120-123, 2005
  - 16) Katsikas GA, Maragou M, Rontogianni D, Gouma P, Koutsouvelis I, Kappou-Rigatou I: Secondary cutaneous nodular AA amyloidosis in a patient with primary Sjögren syndrome and celiac disease. J Clin Rheumatol **14**: 27-29, 2008
  - 17) Meijer JM, Schonland SO, Palladini G, Merlini G, Hegenbart U, Ciocca O, Perfetti V, Leijnsma MK, Bootsma H, Hazenberg BP: Sjögren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis: coincidence or a distinct clinical entity? Arthritis Rheum **58**: 1992-1999, 2008
  - 18) Moon AO, Calamia KT, Walsh JS: Nodular amyloidosis: review and long-term follow-up of 16 cases. Arch Dermatol **139**: 1157-1159, 2003
  - 19) Grattan CE, Burton JL, Dahl MG: Two cases of nodular cutaneous amyloid with positive organ-specific antibodies, treated by shave excision. Clin Exp Dermatol **13**: 187-189, 1988
  - 20) Brownstein MH, Helwig EB: The cutaneous amyloidoses. I. Localized form. Arch Dermatol **102**: 8-19, 1970
  - 21) Trau H, Shpiro D, Schewach-Millet M, Pras M, Prelli F, Frangione B: Nodular amyloidosis. Am J Dermatopathol **13**: 414-417, 1991
  - 22) 多島新吾: ムチン沈着症。皮膚病診療 **29**: 1258-1263, 2007
  - 23) Rongioletti F: Cutaneous mucinoses. Rook's textbook of dermatology, 9<sup>th</sup> ed. (Eds) Griffiths C, Basrker J, Bleiker T, Chalmers R and Creamer D, Wiley Blackwell, Chichester, **59**. 1-59.18, 2016
  - 24) Matsuura K, Umebayashi Y, Otsuka F: Computed tomography reveals thickened subcutaneous tissue in scleroedema. Br J Dermatol **137**: 1015-1016, 1997
  - 25) Sarkany RPE: Cutaneous porphyrias. Rook's textbook of dermatology, 9<sup>th</sup> ed. (Eds) Griffiths C, Basrker J, Bleiker T, Chalmers R and Creamer D,



- Wiley Blackwell, Chichester, 60.1-60.20, 2016
- 26) Bickers DR, Frank J: The porphyrias. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 8<sup>th</sup> ed. (Eds) Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ and Wolff K, McGrawHill, New York, 1538-1576, 2012
  - 27) 野中薫雄、三浦 隆: ポルフィリン症。光線過敏症、3 版 (市橋正光、堀尾 武編) 148-158, 金原出版 (東京)、2002
  - 28) 野中薫雄: ポルフィリン症。日皮会誌 **110**: 1974-1977, 2000
  - 29) 野中薫雄: ポルフィリン症。最新皮膚科学大系 10 (玉置邦彦編) 81-94, 中山書店 (東京)、2003
  - 30) 中野 創: 骨髄性プロトポルフィリン症の遺伝子診断。日皮会誌 **119**: 1225-1230, 2009
  - 31) 野中薫雄: ポルフィリン症。最新皮膚科学大系 16 (玉置邦彦編) 278-285, 中山書店 (東京)、2003
  - 32) 梅林芳弘、伊藤周作、長山 賢: Milia-like idiopathic calcinosis cuts in Down syndrome。西日本皮膚 **62**: 466-468, 2000
  - 33) Fairley JA: Cutaneous mineralization and ossification. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 8<sup>th</sup> ed. (Eds) Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ and Wolff K, McGrawHill, New York, 1649-1654, 2012
  - 34) Maize SR JC, Ralston JS: Calcinosis cutis. Lever's histopathology of the skin, 11<sup>th</sup> ed. (Eds) Elder DE, Wolters Kluwer, Philadelphia, 514-518, 2015
  - 35) Bourke J: Calcification of the skin and subcutaneous tissue. Rook's textbook of dermatology, 9<sup>th</sup> ed. (Eds) Griffiths C, Basrker J, Bleiker T, Chalmers R and Creamer D, Wiley Blackwell, Chichester, 61.1-61.10, 2016
  - 36) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 自己免疫疾患に関する調査研究班 多発性筋炎・皮膚筋炎分科会編: DM 患者の石灰沈着に対する治療法は何か。多発性筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン。45-46, 診断と治療社 (東京)、2015
  - 37) 池田光徳: 脂質代謝異常。最新皮膚科学大系 10 (玉置邦彦編) 50-66, 中山書店 (東京)、2003
  - 38) Flynn PD: Xanthomas and abnormalities of lipid metabolism and storage. Rook's textbook of dermatology, 9<sup>th</sup> ed. (Eds) Griffiths C, Basrker J, Bleiker T, Chalmers R and Creamer D, Wiley Blackwell, Chichester, 62.1-62.12, 2016
  - 39) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Kishino B, Hayashi R, Hirobe K, Kikkawa T: Effects of probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis **48**: 157-166, 1983
  - 40) 渡辺 彰、坂井健志、若杉隆伸: ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症に対する Probuco の長期投与効果。動脈硬化 **11**: 597-602, 1983
  - 41) Fujita M, Shirai K: A comparative study of the therapeutic effect of probucol and pravastatin on xanthelasma. J Dermatol **23**: 598-602, 1996
  - 42) 立花隆夫: 黄色腫。今日の皮膚疾患治療指針 4 版 (塩原哲夫、宮地良樹、渡辺晋一、佐藤伸一編) 511-512, 医学書院 (東京)、2012
  - 43) 難病情報センター (<http://archive.fo/jDjZK>)
  - 44) 糸川嘉則: ビタミンと微量元素。内科学 2 版 (黒川 清、松沢佑次編) 1015-1018, 文光堂 (東京)、2003
  - 45) 津田謹輔、清野 裕、糸川嘉則: ビタミン代謝異常。内科学 (金澤一郎、北原光夫、山口 徹、小俣政男編) 2430-2435, 医学書院 (東京)、2006
  - 46) 北村啓次郎: ビタミン代謝異常。全身性疾患・内臓疾患の皮膚病変。87-88, 医学書院 (東京)、1989
  - 47) 農林水産省ホームページ (<http://www.maff.go.jp/j/fs/diet/nutrition/mineral.html>)
  - 48) 梅林芳弘、小笠原理雄: 口唇・陰囊・四肢の紅斑・びらん。皮膚科医の「見る技術」! 一瞬で見抜く疾患 100 (梅林芳弘編) 63-64, 秀潤社 (東京)、2014
  - 49) 山本達雄: 殿部角化性苔癬化皮膚。皮膚科診療カラーアトラス大系 2 (鈴木啓之、神崎 保編) 43, 講談社 (東京)、2008
  - 50) Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. Br J Dermatol **157**: 68-73, 2007
  - 51) Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA **296**: 1735-1741, 2006
  - 52) Prodanovich S, Shelling ML, Federman DG, Kirsner RS: Cytokine milieu in psoriasis and cardiovascular disease may explain the epidemiological findings relating these 2 diseases. Arch Dermatol **144**: 1518-1519, 2008
  - 53) Wu JJ, Poon KY, Channal JC, Shen AY: Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. Arch Dermatol **148**: 1244-1250, 2012