

トピックス

小児肥満と黒色表皮腫

東京女子医科大学第二病院小児科

杉原 茂孝

1. 黒色表皮腫(Acanthosis Nigricans ; AN)とは

黒色表皮腫(AN)は皮膚の粗造,肥厚,角質増生,色素沈着を特徴とする皮疹である(図1)。内臓悪性腫瘍や種々の先天性疾患(インスリン受容体異常症, Crouzon症候群), 2型糖尿病や肥満などともなって出現する。

Curthはmalignant AN, 症候群の一部としてのAN, pseudo AN, benign ANと4つに分類している¹⁾。

また, Hernandez-Perezは, 悪性腫瘍に関連のないsimple ANと悪性腫瘍の皮膚症状としてのparaneoplastic ANとに分類している²⁾。ANは従来比較的稀なものと考えられていたが, 近年肥満や2型糖尿病の増加ともない, かなり高頻度にみられるものであ



図1 肥満をともなう2型糖尿病児の頸部にみられた黒色表皮腫(Acanthosis Nigricans)

ることが報告されている³⁻⁶⁾。肥満や2型糖尿病にともなうANは, インスリンの過剰存在下で表皮成長因子が表皮細胞の分裂, 増殖を促進することが成因と考えられている。つまり, 高インスリン血症やインスリン抵抗性と関連が深く, 2型糖尿病のリスクファクターと考えられている⁴⁻⁶⁾。African-AmericanやMexican-Americanの小児期発症2型糖尿病で, 診断時, 67~86%にANが認められたという報告もある。当科の経験でも15歳以下発症2型糖尿病のうち, 肥満度が20%以上のものは12例(10~15歳)であったが, 10例(83.3%)にANが認められている。

ANは頸部, 腋窩, 肘, 膝などに出現するが, 部位によっては客観的評価が難しい。最近, Burkeらは肥満および2型糖尿病の成人を対象として観察者間でのANの評価の誤差を検討し, 客観的に再現性よく評価するには頸部が最も妥当であると報告している⁷⁾。

2. 小児期の肥満と2型糖尿病の増加

本邦においては, ここ25年間に肥満度20%以上の体重を示すいわゆる肥満児がおよそ3倍に増加し, 最近では約10%の学童が肥満を示すといわれている。さらに肥満のある児に発症する2型糖尿病は, 学校検尿からの疫学調査により, 近年急激な増加が報告されている。1982年からの15年間に横浜市学

校検尿で発見された2型糖尿病は3倍以上にも増加したが, 肥満をともなわないものの頻度は変化せず, 肥満をともなう2型糖尿病のみが増加していた⁸⁾。また, 東京都の学校検尿で1974年からの22年間に発見された16歳未満発症の2型糖尿病180例についての解析によると, 男子では発症時の肥満度20%以下のものはわずかに5%であり, 大多数が肥満を呈し, さらに約70%が肥満度40%以上を示した。女子では75%に肥満が認められた⁹⁾。

小児の肥満にも多様性がある。肥満に加えて耐糖能異常, 脂肪肝, 高脂血症, 高血圧などの合併症がみられない場合は, 一律に肥満解消を推し進める必要はないかもしれない。しかし, 将来の糖尿病や動脈硬化発症のリスクが明らかとなれば, その危険因子をもつ肥満児に対しては, 小児期からの生活習慣の改善をより積極的に重点的に行う必要があると思われる。

3. 単純性肥満児におけるANの検討

われわれは, ANに着目し, 単純性肥満児105例についてANの出現率およびANを持つ肥満児の臨床的特徴について検討を行った¹⁰⁾。その結果, 肥満児全体の39%, 男児の42%, 女児の34%にANが認められた。この出現率は予想以上に高いものであった。年齢別にみると, 3~8歳で25%, 8~12歳で40%, 12~14歳で45%, 14~16歳で85%にANが認められており, 思春期以後の急激な陽性率の増加が示された。肥満度との関連をみると, 肥満度20~50%の軽度~中等度肥満の児では約20%にANがみられ, 高度肥満では, 肥満度の上昇にともなってANの出現率もさらに増加した(図2)。また, ANを持つ児ではALTが高く, 脂肪肝

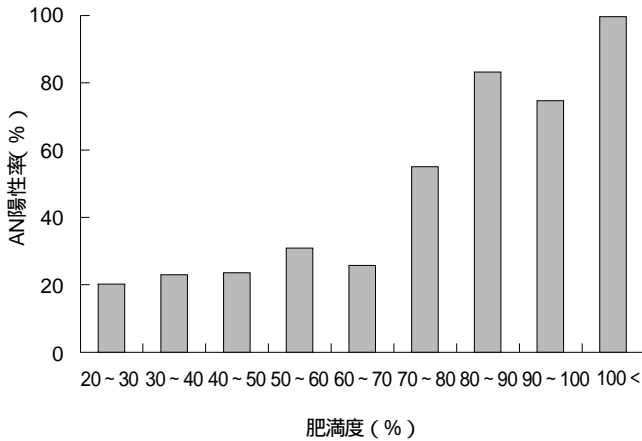


図2 単純性肥満児における肥満度とAN出現率との関係

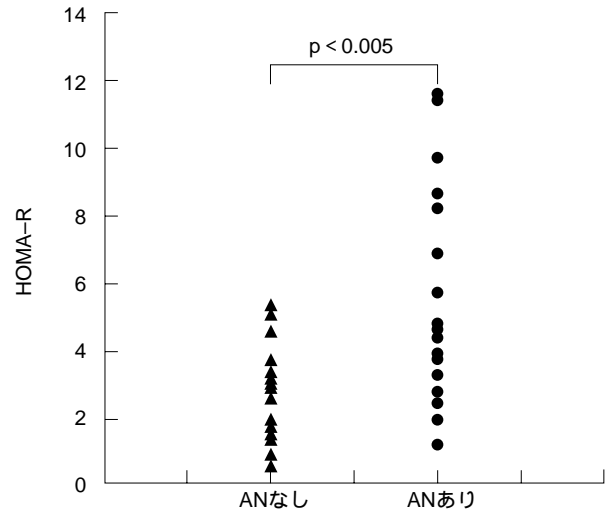


図3 ANとHOMA-R

を有する可能性が高いことが示された。一方、ANの有無で児の出生体重、糖尿病の家族歴に有意差を認めなかった。

一部の例についてさらに詳細な検討を加えたところ、ANの有無で生体電気インピーダンス(BI)法による体脂肪率に差がなかったが、AN陽性例の方が有意に腹囲が大きかった。AN陽性例では陰性例に比し血中インスリン値は高く、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rも有意に高い(図3)。

さらに、HOMA-Rはレプチンと相関せず、PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)と正の相関を示した。レプチンは皮下脂肪から主に産生され、一方、PAI-1は主に内臓脂肪から産生されるといわれている。PAI-1は線溶系に抑制的に働くことから、成人では冠動脈疾患の危険因子であるといわれており、小児期のANと将来の動脈硬化の関連も示唆される。

4. 結語

ANの存在は、インスリン抵抗性に基づく2型糖尿病や動脈硬化という、生活習慣病の発症を予測する重要な身体所見である可能性が示唆された。今後、ANが実際にどの程度、これら生活習慣病発症の予測因子として重要なものか、肥満治療の支援を行いながら、注意深く検討する必要がある。

参考文献

- 1) Curth HO : Acanthosis nigricans : Birth defects. Orig Art Ser 1971, 3 : 31 39.
- 2) Hernandez-Perez E : On the classification of acanthosis nigricans. Int J Dermatol 1994, 23 : 605-606.
- 3) Hud JA, Cohen JB, Wagner JM, et al. : Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. Arch Dermatol 1992, 128 : 941 944.
- 4) Gilkison C, Stuart CA : Assessment of patients with acanthosis nigricans skin lesion for hyperinsuline-

mia, insulin resistance and diabetes risk. Nurse Pract 1992, 17 : 26 44.

- 5) Stuart CA, Smith MM, Gilkison CR, et al. : Acanthosis nigricans among Native Americans : An indicator of high diabetes risk. Am J Public Health 1994, 84 : 1839 1842.
- 6) Stuart CA, Gilkison CR, Smith MH, et al. : Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. Clin Pediatr 1998, 37 : 73 80.
- 7) Burke JP, Hazuda HP, Hale DE, et al. : A quantitative scale of acanthosis nigricans. Diabetes Care 1999 22 : 1655 1659.
- 8) 菊地信行, 志賀健太郎, 徳弘悦郎 : 小児内分泌学の進歩'97, 小児期発症NIDDMの疫学 . ホルモンと臨床 1997, 45 : 823 827 .
- 9) 大和田操, 似鳥嘉一, 北川照男 : 我が国における小児期発症NIDDMの実態 . 小児内科 1996, 28 : 823 828.
- 10) Ikezaki A, Miura N, Kikuoka N, et al. : Clinical characteristics of obese Japanese children with acanthosis nigricans. Clin Pediatr Endocrinol 2001, 10 : 47 52.