

# 透析患者の皮膚色の定量的検討

柴田昌典\*1 谷口信吉\*2

\*1 光寿会リハビリテーション病院 \*2 和歌山県立医科大学皮膚科学教室

key words : 透析患者の皮膚色, 色素沈着, L\*a\*b\*表色系, 分光測色計

## 要旨

透析患者の皮膚色を、色の定量分析法の国際標準 L\*a\*b\*表色系に基づく分光測色計により精密に測定した。透析患者の皮膚は健常人に比べ5%黒く、7%赤く、11%黄色いことが判明した。また、現在までに確認できた生化学データとの関連からその病態に推論を加えた。透析患者のADLの広義の観点から、今までは閑却されていた代表的な皮膚合併症、色素沈着について考察した。

## はじめに

透析患者の皮膚の臨床的特徴といえば色素沈着<sup>1-4)</sup>とかゆみ<sup>5-8)</sup>であろう。かゆみは、透析患者の皮膚の代謝異常と炎症反応にともなって局所へ集積する多種多様な細胞、あるいは液性成分がもたらす種々の化学物質の作用の総和の発現形の一つとして理解できる。しかし、それ以前に透析患者の皮膚自体が炎症を生じやすく、またいったん炎症が発生すると容易に慢性化、重症化するような悪循環に陥りやすい一種の脆弱性を有していることも確かである。また、この間の病態の解析が一筋縄ではゆかぬことも明らかである。かゆみを客観的な数値データとして測定することは現時点では不可能であり、臨床工学的な論議も容易ではないからである。

一方、皮膚の色調については、1970年代にいかな

る色も三次元座標上の一点として数学的に記述できるという国際標準が制定され、透析患者の皮膚色も三つの構成成分に分解してきわめて再現性よく客観的に定量することが可能となった。しかし、透析患者の皮膚の色素沈着は患者の生命予後と関係するわけでもなく、臨床上の優先度の高い問題とは考えられず今まで等閑視されてきた。近年の、特に工学機器のめざましい技術革新の結果、分光測色計の改良が進み、きわめて高性能でかつ簡便、無侵襲でありベッドサイドにも容易に導入できるモデルが上市されたこと、維持透析患者の予後が大きく改善したこと、さらに、患者のQOLが透析医療現場の大きなテーマとして扱われるような情勢も相まって、当該機器の臨床応用への理解が深まった。しかし、一定期間、継続的に透析患者の皮膚色を精密に定量し、その変動を左右する要因について検討されるようになったのはごく最近のことである。

我々は過去十年以上にわたり、維持透析患者の皮膚色を定期的に測定し、その間に判明した多くの事実について報告してきたが<sup>9-14)</sup>、今回ここに、現在までに得られた結果と今後の課題について述べる。

## 1 いかにして測定するか

臨床現場で透析患者の皮膚色を数値データとして検討するにあたっては、測定にさいしての光源、背景、方向、対象とする皮膚の面積、観察者による差異などの要因を可及的に捨象し、まずは客観的な測定方法を



図1 ハンディタイプの分光測色計 CR-400®  
(コニカミノルタ社製)

確立する必要がある。

色の客観的測定方法の開発に関しては長い歴史的経緯があり、主として工業分野で印刷物の色合わせや自動車の塗料の品質管理などへの技術的根拠の確立へ向けて、20世紀前半から世界的な論議がかわされてきた。最終的に1976年に国際照明委員会が、現在使用されているL\*a\*b\*表色系を国際規格と制定し、日本のJIS規格もこれを使用している。具体的には、あらゆる色を、黒～白を示すL値、明度 (value)、赤～緑を示すa値、色相 (hue)、と黄色～青を示すb値、彩度 (chroma)、の三属性に分解して数値データとして表現するという方法である。この目的で色の測定機器としての分光測色計が開発され、近年の工学的技術進歩の結果、著しく改良が進み、ベッドサイドでも使用できる機器が続々と上市されている。図1にコニカミノルタ社製のハンディタイプの分光測色計CR-400を示す。本機器は片手で容易に操作でき、測定はいわばカメラのシャッターを切る使用感に近い。

皮膚色の測定にあたっては、たとえば顔面とか前腕のようないわゆる被露部では、日焼けなどの影響を受ける可能性が高く不適当と考えられる。我々は測定にさいして腹部正中に限定し、臍上2cmの部分を中心としたが、術創や瘢痕が存在する場合には適宜に左右2cm程度移動させた。また当然ながら、明らかに黄疸を有する患者のみでなく、HBs, HBc, HBe 抗原やHCV抗体の陽性者、高度の貧血患者、あるいは鉄剤の投与歴のある血清フェリチン値が250 mg/dL以上

の患者、副腎腫瘍の存在が疑われる患者など皮膚の色調に影響がありそうな者は除外している。

## 2 どのような測定結果であったか

### 2-1 測定結果

#### (1) 皮膚の明度, L値について

色を三つの属性に分類して定量するとき、明度, L値は黒色の程度を示す指標であり0~100の間の数値で表現される。100が真っ白, 0が真っ黒であり、数値が小さいほど黒いことを定量的に示す。

さて、透析患者の皮膚色のL値は図2に示すように健常人の $66.7 \pm 5.3$ に比べて $63.1 \pm 4.4$ と5%以上低い ( $p < 0.001$ )。すなわち、黒いことが数値的データとしても明らかである。透析患者の皮膚の明度と年齢との間には有意の関係はなかったが (図3上)、図3下に示すように透析歴、すなわち維持透析を継続した期間との間に有意の負の相関がみられた ( $p < 0.01$ )。つまり、透析治療の継続期間が長期にわたる患者ほど皮膚が黒いということである。また皮膚のL値の低下と患者の血清BUN値、尿酸値、Kt/V値との間には図4(a), (c), (d)に示すようにそれぞれまったく関係がなかった。ところが血清クレアチニン値との間には有意の負の相関があり ( $p < 0.01$ , 図4(b))、クレアチニン値が高いほど皮膚のL値が低く、色が黒いということが判明した。ここには明示していないが、血清鉄、アルブミン、総蛋白、無機リンなどとの間にも有意の関係は認められなかった。

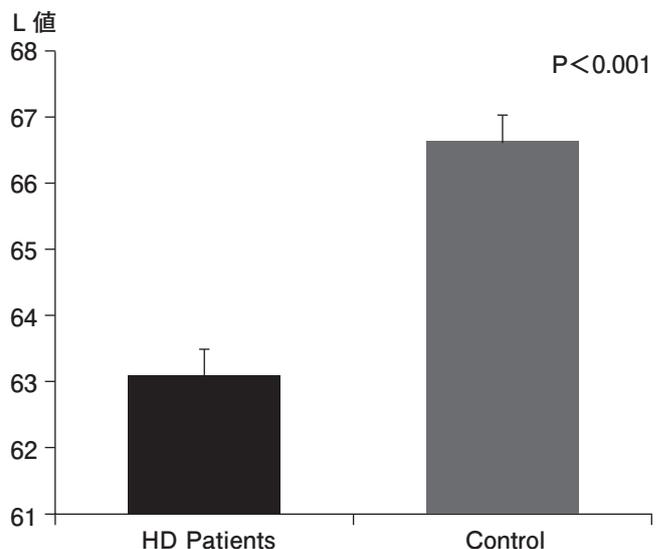


図2 透析患者の明度 (L値)  
(文献12より引用改変)

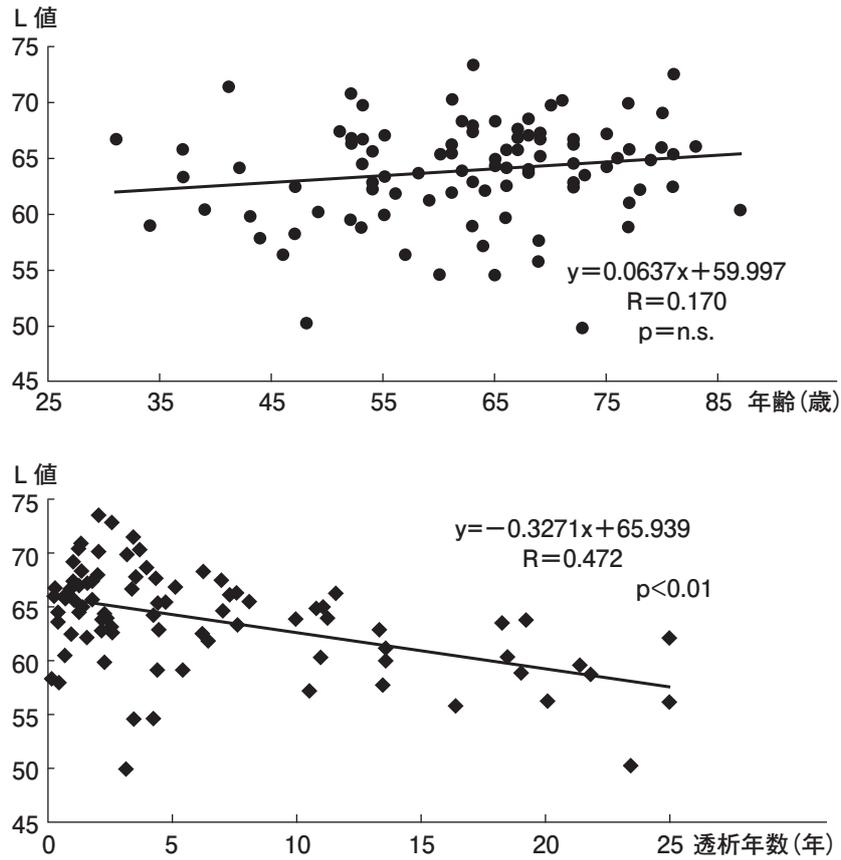


図3 透析歴と皮膚の黒さとの関係  
(文献12より引用改変)

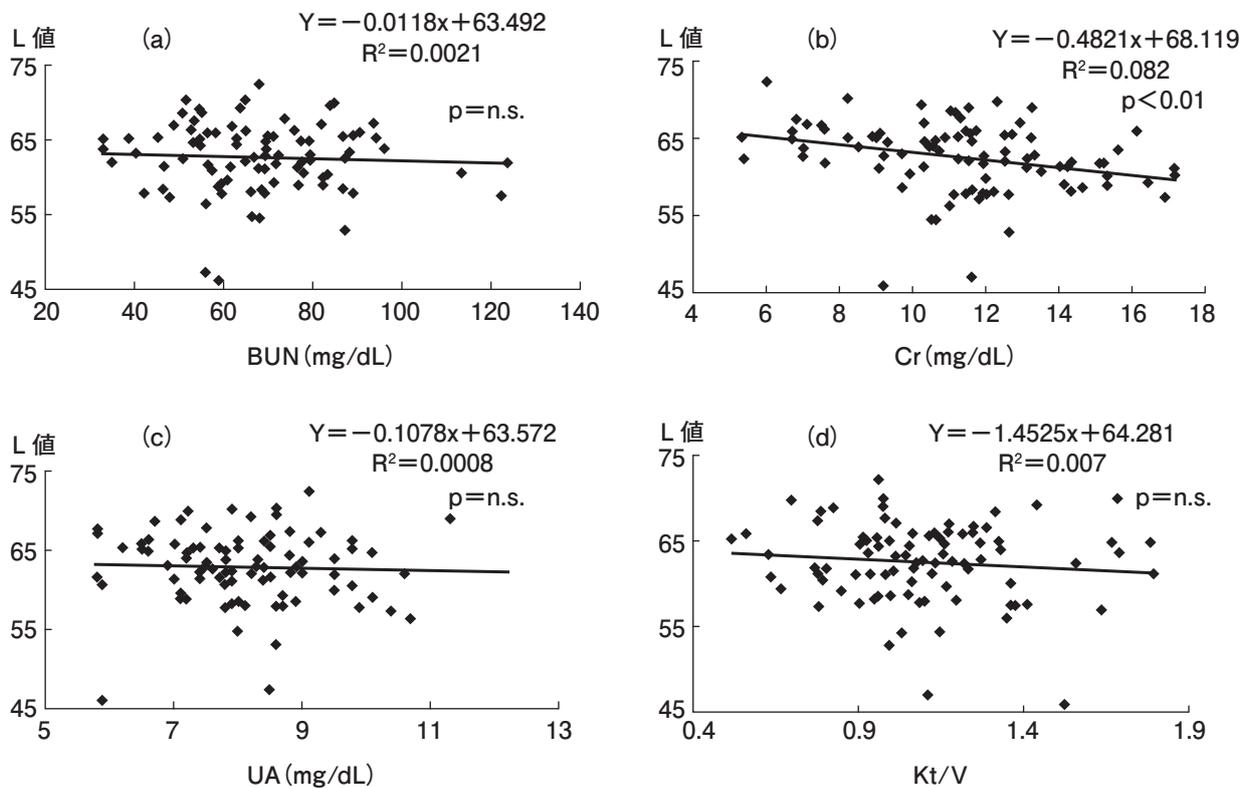


図4 皮膚の黒さと検査データの関係

L 値と (a) BUN, (b) クレアチニン, (c) 尿酸, (d) Kt/V 値との相関

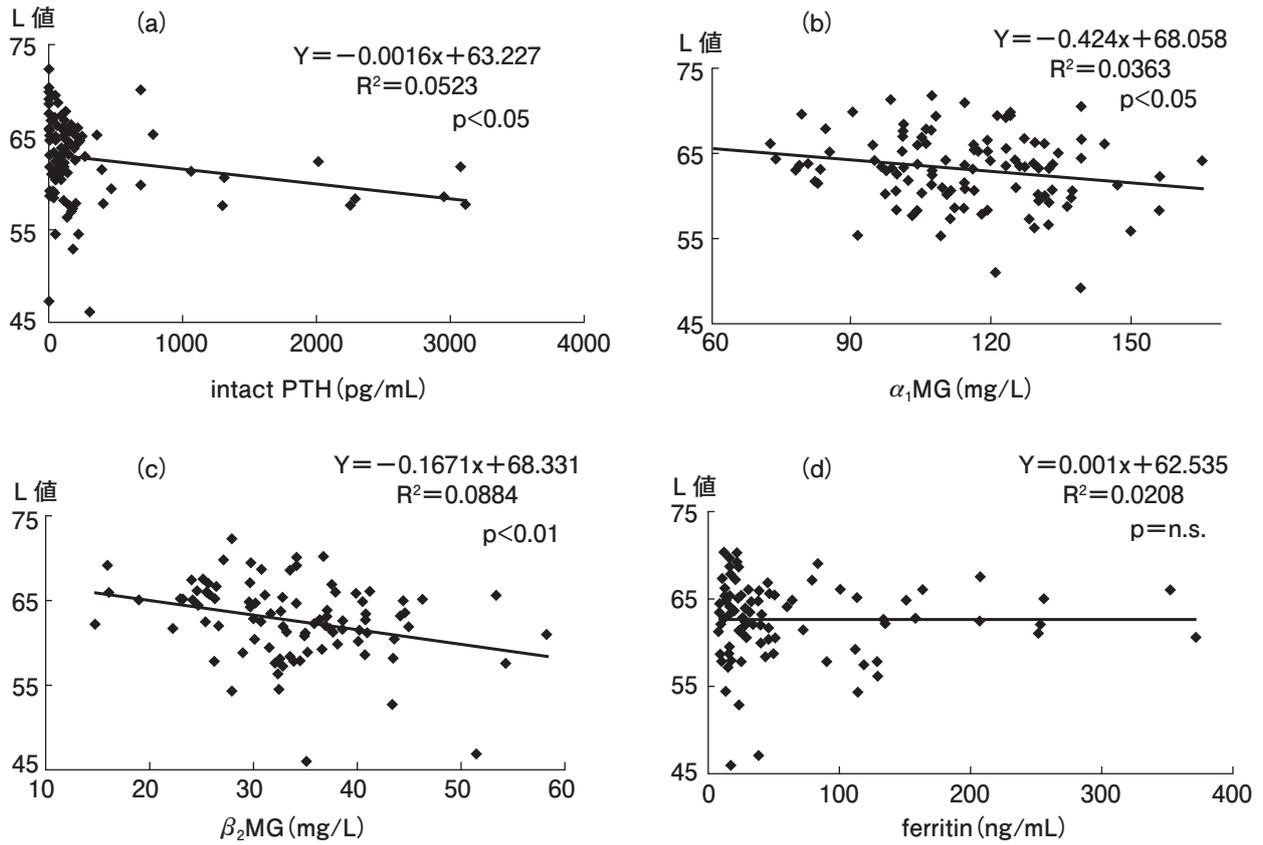


図5 皮膚の黒さと検査データの関係

L値と、(a) 副甲状腺ホルモン (intact PTH), (b)  $\alpha_1$  ミクログロブリン, (c)  $\beta_2$  ミクログロブリン, (d) 血清フェリチン値との相関

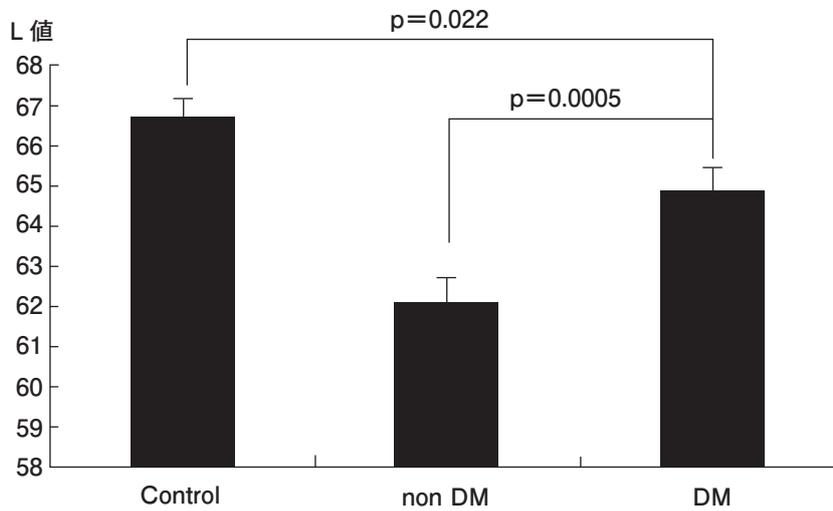


図6 糖尿病と非糖尿病患者の皮膚の黒さ  
(文献 13 より引用改変)

高分子量の物質との関係を検討すると、intact PTH,  $\alpha_1$  ミクログロブリン,  $\beta_2$  ミクログロブリン値との間にそれぞれ負の相関があり (図 5(a), (b), (c),  $p < 0.05$ ,  $< 0.05$ ,  $< 0.01$ ), それぞれの血清濃度が高値の患者ほどL値が低い, つまり皮膚が黒いということが判明した。しかし, 血清フェリチン値との間には有意

の関係はみられなかった (図 5(d)). さらに興味深いことに, 透析患者の皮膚の明度, L値は糖尿病患者よりも非糖尿病患者において有意に低く ( $p < 0.01$ , 図 6), 非糖尿病患者の皮膚は糖尿病患者に比べるとより黒いということが明らかとなった。

このようなL値の低下ないしは皮膚の黒色の増強

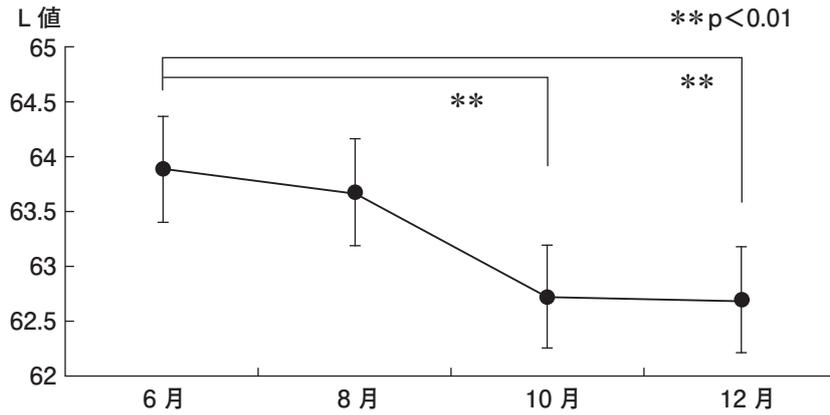


図7 皮膚の黒さの変化 (時間的経過)

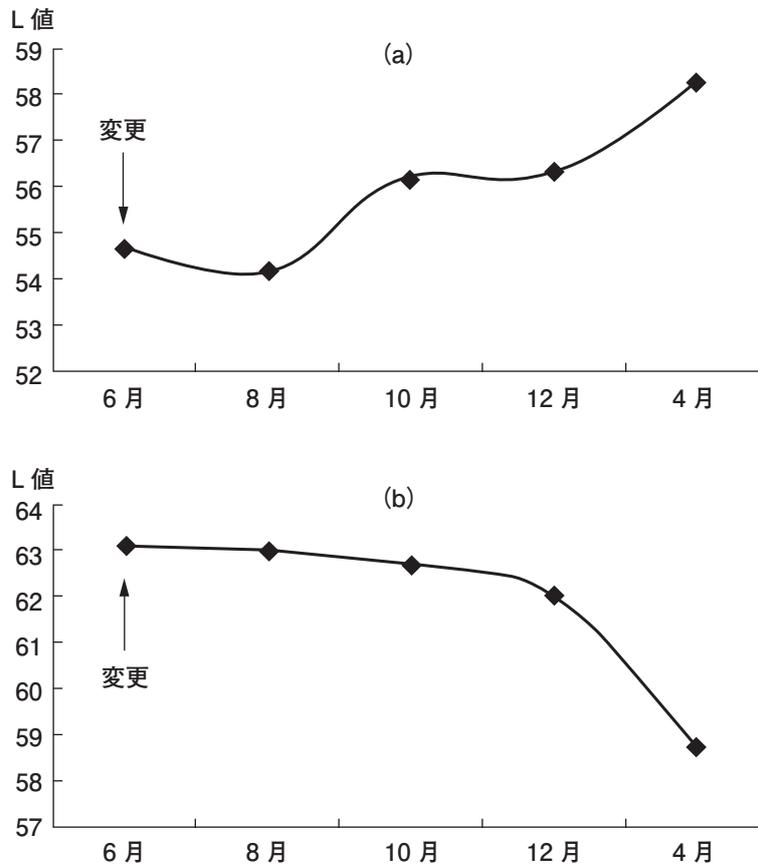


図8 透析効率と皮膚の黒さ

(a) 単針から複針へ変更, (b) 複針から単針へ変更.

は、[図7](#)に示すように、わずか6カ月間という短期間にも緩徐であるが有意に進行していることが明らかとなった ( $p < 0.01$ )。またL値の変動と透析治療の効率との間にも一定の関係があり、[図8\(a\)](#)に示すように、バスキュラーアクセスの運用上の問題から透析治療にあたって単針から複針へと変更した症例では、10カ月後にはL値が有意に上昇し、皮膚の色が白くなっていた。逆に[図8\(b\)](#)に示すように、複針から単針へと変更した患者では10カ月後にはL値が低下し、皮膚

が黒くなっていることも判明した。このことから、透析患者の皮膚のL値が低下し色が黒くなるという現象は、緩徐進行性ではあるものの決して不可逆的な変化ではないことも明らかになった。また透析治療を通常透析から on line HDF へと変更すると、6カ月後には患者の皮膚のL値が有意に上昇し ( $p < 0.01$ )、皮膚の色がより白くなることが判明した ([図9](#))。

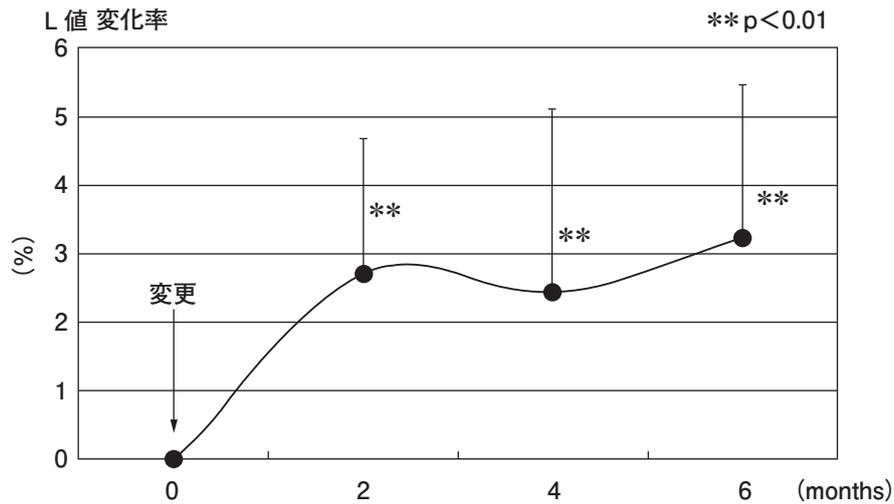


図9 血液浄化法と皮膚の黒さの変化(時間的経過)  
通常透析から on-line HDF. (文献 14 より引用)

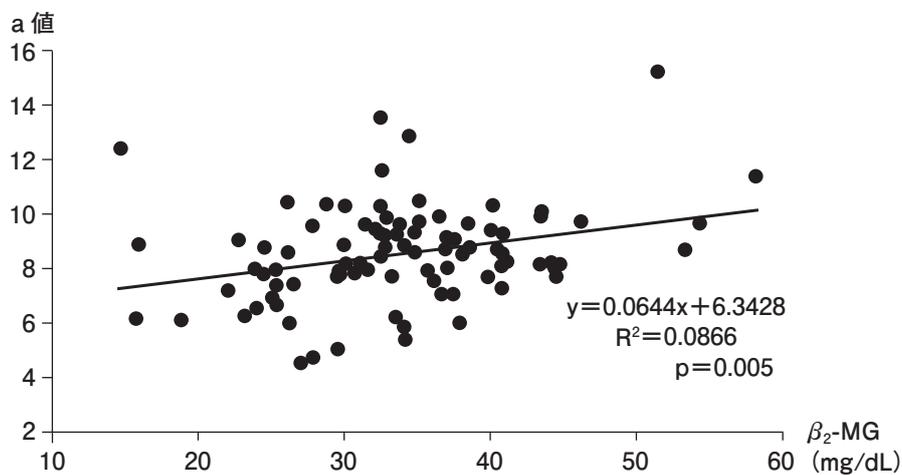


図10 皮膚の赤さ (a 値) と  $\beta_2$  ミクログロブリン

(2) 皮膚の色相, a 値について

色相・a 値は色の様相の傾向を示す指標であるが、+60 から -60 までの正負の数値で表現され、正方向の数値が大きいときは赤みが強く、負方向は緑色となる。透析患者の皮膚の a 値は健常人の  $7.8 \pm 2.3$  に対し  $8.4 \pm 1.8$  と 7% 近く上昇していた ( $p < 0.05$ )。ところが、経時的に測定を続けると Hb と Hct 値の動向と並行して変動することも明らかになり<sup>9)</sup>、当然ながら貧血の改善や悪化と直接関係していると理解された。

a 値は栄養指標の GNRI 値との間に正の相関があり、GNRI 値の上昇、つまり患者の栄養状態の改善に伴って皮膚の赤みが増強することも判明した<sup>9)</sup>。その他にも、血中  $\beta_2$  ミクログロブリン値が高いほど a 値は上昇したが ( $p < 0.01$ , 図 10), 血清  $\alpha_1$  ミクログロブリン値とは関係がなかった。

(3) 皮膚の彩度, b 値について

彩度・b 値は色の鮮やかさの指標であるが、a 値と同じく +60 から -60 の範囲の数値で表現され、正方向の数値が大きいほど黄色調が強くなり、逆に負方向に傾くと青色調が増強する。透析患者の皮膚の b 値は健常人の  $17.1 \pm 3.0$  に対して  $18.9 \pm 2.2$  とおよそ 11% 高値であり ( $p < 0.001$ )、皮膚の黄色調が強いことが明らかとなった。また b 値は血清クレアチニン値、intact PTH 値が高いほど高値であったが ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ )、 $\alpha_1$  および  $\beta_2$  ミクログロブリン値との間には相関がなかった。血清レプチン値との間には強い負の相関があり ( $p < 0.01$ , 図 11), レプチン値が高い患者ほど皮膚の黄色調が低いことも判明した<sup>10)</sup>。

(4) 測定結果の考察

従来から、臨床的に透析患者の皮膚の色調は特有の

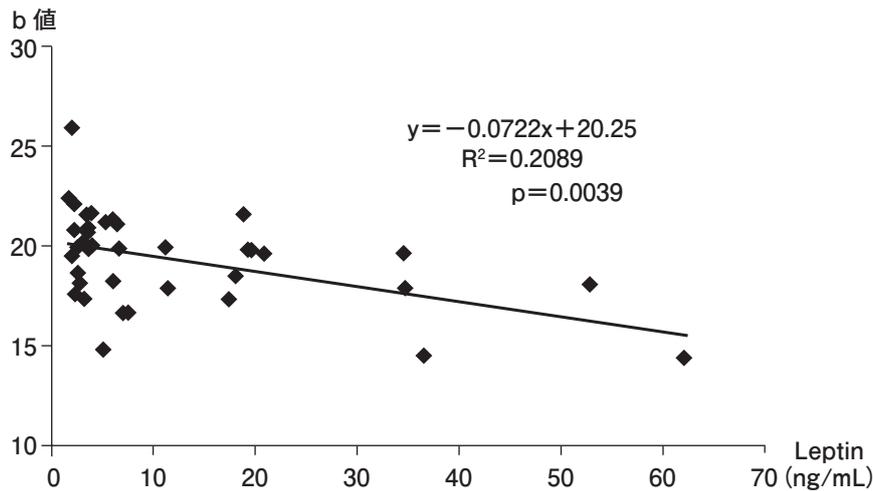


図 11 皮膚の黄色さ (b 値) とレプチン

表 1 透析患者の皮膚色の測定値  
(健常人 100%)

	測定結果	P 値
L*	94.6 ± 7.0%	P < 0.001
a*	106.9 ± 21.4%	P < 0.05
b*	110.8 ± 11.8%	P < 0.001

表 2 透析患者の皮膚色 (三要素) と各種生化学マーカーとの相関の強さ

	Cr	$\beta_2$ -MG	$\alpha_1$ -MG	i-PTH	Hct	Leptin
L*	-2	-3	-1	-1	-3	n.s.
a*	n.s.	+3	n.s.	n.s.	+3	-1
b*	+1	n.s.	n.s.	+1	-1	-3

p < 0.05 : +1 or -1  
 p < 0.01 : +2 or -2  
 p < 0.005 : +3 or -3

蒼白黄褐色から汚い黒褐色と表現され、全般的に黒く、かつやや黄色調が増強し光沢に乏しく、その外観は実年齢よりも高く見るとされていた<sup>1,6,15)</sup>。しかし、これらの記載は人間の視覚に頼らざるをえず、主観的な限界から逃れられない制約があった。

ところで、透析患者の皮膚の色を定量的に測定した結果を総合すると、およそ 5% 余りの L 値の明らかな低下、7% 近い a 値の上昇、11% 近い明らかな b 値の増加がその特徴であることが解明された (表 1)。つまり、視覚による診断に還元すれば、透析患者の皮膚の色は明らかに黒かつ黄色く、また赤いと考えることができる。これは臨床現場における先人たちの視診の結果が正しかったことが、現代的な分析機器による客観な数値データとして帰納されたことを意味する。L 値、a 値、b 値の各々の測定結果と種々の検査データとの間の関係を表 2 に示すが、色の三要素は互いに

並行して変動するものではなく、種々の要因との間に一定の傾向は見いだされなかった。

## 2-2 透析患者の皮膚色の総合所見

透析患者の皮膚の色調の変化については、一般医療に血液透析が普及してから報告が重ねられ、主として皮膚科領域で、いわゆる記載皮膚科学の伝統的手法に立脚して詳細な分析がなされ、前述のようなコンセンサスが得られていた<sup>1,6,15)</sup>。同時にその原因についてもさまざまに言及されてきたが、一定の結論は得られていない。因果律に従えば、およそこの世に生じる事象には固有の原因が存在するはずであるが、具体的な論議を進めるにはいかに精密を極めるとはいえ、視覚に頼るアナログな方法には限界があるのはやむをえない。一方、デジタルな手法による色の客観的分析には二十世紀の初頭から長い歴史を経て、1976 年に国際照

明委員会が決定した国際標準が世界共通として広く普及し、日本のJIS規格もこの基準に従うものである。

我々は临床上、透析患者の皮膚の色を三次元座標上の一点として数学的に記載するという国際基準に従う方法を確立したが<sup>12)</sup>、この分光測色計を用いる手法は患者への侵襲がなくベッドサイドで簡便に施行でき、測定にあたっては面倒な手間もなく習熟に時間を要さず、再現性がよく、また色の経時的変化も感度よく精密な数値として反映できる。透析患者の皮膚の色を客観的に論ずるための科学的方法がここに確立されたのである。この方法を駆使して我々は今までにいくつかの興味深い事実を明らかにしてきたが、その結果を色の三要素の各々につき順次述べる。

### 3 どのように理解できるのか

#### 3-1 L値、明度の低下について

L値の低下は白色が減弱し黒色が増強するということを意味するが、臨床現場で認知されている透析患者の皮膚が黒くなるという変化は、実在の現象としてL値との低下で説明できる。

各々の患者のL値について詳細かつ経時的に検討すると、患者の年齢、たとえば高齢者ほどL値が低く色が黒いという事実はなかったが、患者の透析歴とは明らかに関係があり、維持透析歴の長い患者ほどL値が低く皮膚の色が黒かった<sup>12)</sup>(**図3**)。しかも経時的にL値を追跡すると、数カ月程度の期間でもL値が有意に低下すること、つまり皮膚の黒さが進行することも証明された(**図7**)。

興味深いことに、血液浄化法を通常の血液透析からon line HDFに変更すると、早い者では2カ月程度、平均して6カ月以内にL値は有意に上昇し、患者の皮膚は白くなることが判明した<sup>13)</sup>(**図9**)。逆にon line HDFから通常の血液透析に変更した患者では、4カ月後には明らかにL値が低下し、皮膚は黒くなった<sup>14)</sup>。継続して通常の血液透析を行っている患者でも類似の現象が観察され、バスキュラーアクセスの運用上、透析操作を単針システムから複針へと変更した患者では、6カ月後にはL値が上昇し、皮膚が白くなった(**図8(a)**)。また逆に複針システムから単針へと変更した患者では6カ月後にはL値が低下し、すなわち皮膚が黒くなった(**図8(b)**)。

これらの結果を通観すると、L値の低下、黒くなる

という現象は、緩徐進行性あるいは蓄積性であるが必ずしも不可逆的ではなく、同時になんらかの生化学的な原因となる物質が介在する蓋然性を示唆していた。L値と血清 intact PTH,  $\alpha_1$  および  $\beta_2$  ミクログロブリン濃度の間に有意の負の相関があり(**図5(a), (b), (c)**)、これらの物質の血中濃度が高い患者ほど色が黒いことが判明したが、一方、血清フェリチン値との間に関係はなかった。以上のことから、分子量にして9,600から33,000程度の物質が色のL値の低下に関与している可能性が考えられた<sup>11)</sup>。

ところで、血清クレアチニン値とL値の間にも有意の負の相関があり、クレアチニン値が高いほど色が黒いということも明らかになった。分子量がわずか100余のクレアチニンがintact PTH,  $\alpha_1$  および  $\beta_2$  ミクログロブリンなどと同様のメカニズムでL値の低下とかかわっているとは考え難いことである。また血中BUN、尿酸値、Kt/VとL値にはまったく関係がないことも明らかであった<sup>11)</sup>(**図4**)。クレアチニンは蛋白代謝の最終産物であるが、透析患者ではクレアチニンの血中濃度が高く、代謝が進みメチルグアニジンが生成することが知られている<sup>11)</sup>。メチルグアニジンは血中では20%以上が蛋白と結合した状態で存在し、通常の透析操作では除去されにくいという事実がある。したがって、血清クレアチニン値が高い患者ほど蛋白結合型メチルグアニジン濃度が上昇し、一見、クレアチニン濃度と相関するL値の低下は蛋白結合型メチルグアニジン濃度と置き換えて考えることができよう。

透析患者の皮膚のL値は基礎疾患による差異も存在し、非糖尿病では糖尿病患者に比べて有意にL値が低い、つまり黒いということが判明した<sup>12)</sup>。ただ一般に、糖尿病患者は非糖尿病患者に比べると予後不良の者が多いために、非糖尿病患者では結果的に母集団中に透析歴の長い患者が多くなってしまいうという可能性も考慮しておかねばならない。そのため、注意深く透析歴などを合致させて検討したが、やはり糖尿病患者ではL値の低下が非糖尿病患者に比して顕著ではなく、非糖尿病患者ほど黒くないということが証明された<sup>12)</sup>。

それではなぜ、糖尿病患者ではL値が低下しないのであろうか。一般的に皮膚の黒さを左右する物質の筆頭はメラニンであり、その生成を規定するのがmelanocyte stimulating hormone (MSH) である。MSH活性を有する分子には $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ の三種が知られているが、

いずれも脳下垂体で合成された pro-opiomelanocortin (POMC) が視床下部の弓状核で分解されて生じるペプチドホルモンである<sup>16)</sup>。

透析患者における MSH の動向については現在にいたるまでまったく不明であるが、少なくともインスリンは血液脳関門を通過し、また中枢神経系にもインスリン受容体が存在することとあわせ、種々の生理作用を発揮していることが解明されつつある<sup>17,18)</sup>。またインスリンは、レプチンとともに、POMC から  $\alpha$ MSH が生成される反応に促進的に作用することも明らかにされている<sup>19~22)</sup>。一つのモデルとして、肥満と関係する皮膚の色素異常症に黒色表皮腫という疾患があるが、特に小児の本症患者では血中レプチン値が非常に高いことが明らかにされており、このような患者ではインスリンのみならずレプチンが過剰に産生され、皮膚のメラニン合成が促進されているのではないかと考えられている<sup>23)</sup>。

現在までに確証はないが、維持透析を施行している糖尿病患者では、内因性のインスリン分泌は著しく低下、ないしは枯渇していると考えられ、このため視床下部の弓状核における POMC から  $\alpha$ MSH が生成される反応への促進効果が減弱し、メラニンの生成が低下しているのではないかと、あるいはレプチンもなんらかの関与をおよぼしているのではないかと想像している<sup>12)</sup>。

### 3-2 a 値、色相の上昇について

透析患者の皮膚の a 値は健常人に比べて有意に上昇し、つまり皮膚が赤いことが判明した ( $p < 0.05$ )。a 値の上昇には当然ながら Hb と Hct 値と正の相関があり、貧血の改善とともに a 値は上昇し、皮膚はより赤くなった。同時に栄養指標 GNRI が上昇すると a 値も上昇し、皮膚が赤くなることもわかった<sup>9)</sup>。臨床現場で漠然と「血色が良くなる」と表現されている変化を数値として支持するデータであると考えられるが、ひるがえって、本来は健常人に比べて貧血の傾向に陥りやすい透析患者の皮膚の色がわずかとはいえ、なぜ赤いのか現在のところ不明である。

1980 年代以前の皮膚科領域の文献には透析患者の皮膚色の赤みに関する記載は見当たらない。赤さの増強は、透析患者特有の強い貧血にマスクされたために特に取り上げられなかったためと解することも可能で

あろう。エリスロポエチンが実臨床に普及してからは、透析患者の皮膚の赤みの増強について注目する報告があり、ウロクロームやウロエリチンの関与の可能性が論じられている。しかし単なる仮説の域を出ておらず<sup>2,3)</sup>、明確な結論は得られていない。

### 3-3 b 値、彩度の上昇について

透析患者の皮膚の b 値は健常人に比べて明らかに高く、つまり皮膚がより黄色いことが判明した ( $p < 0.001$ )。b 値の上昇と血清クレアチニン、intact PTH 値との間に正の相関があり、レプチン値とは負の関係があった (表 2)。

ところで、メラニンにはチロジンから多段階的で複雑な反応を経て生成されるが、大別すると、黒色を呈するユーメラニンと黄色をもたらしフェオメラニンの二種が存在する。健常人の皮膚にはフェオメラニンは微量しか存在しないとされ、人種間の差についての報告はあるものの<sup>24,25)</sup>、透析患者の皮膚においてどのような状態にあるのかは現在までまったく不明である。透析患者の皮膚の b 値の上昇に二種のメラニンのうちフェオメラニンの関与があると想定すると、レプチンはインスリンと同様、MSH の生成を促進する作用を有することから<sup>19~22)</sup>、血清レプチン値と b 値との間に強い負の関係を認めたことは一見矛盾するようにも思える。しかし、メラニンの生合成には MSH 以外に紫外線照射、インスリン様増殖因子、肝細胞増殖因子、ビタミン D<sub>3</sub> なども促進的に作用することが知られており<sup>24,25)</sup>、また透析患者の皮膚色の変化がメラニン単独で生じると短絡することにも問題がある<sup>1)</sup>と考えるべきであろう。

血流障害によるうっ血<sup>1)</sup>、かゆみを伴う炎症性病変と繰り返すそう破による組織反応<sup>1)</sup>、また最近ではエリスロポエチンの実用化によって大幅に減少したものの、輸血あるいは鉄剤の投与によるヘモジデリンの沈着<sup>3)</sup>、透析患者に合併するアミロイドーシスの影響<sup>4)</sup>、あるいは全身状態が悪化し低栄養や脱水状態の患者に比較的急速に色素沈着が進行する<sup>4)</sup>ことがあるなどの点も臨床的には考慮せねばならない。我々は、透析患者の皮膚の色を客観的な数値データとして定量、検討する方法を開発したが解決すべき問題は山積しており、今後も研究を継続する必要がある。

#### 4 今後さらに進めるべきことは

我が国では透析患者は増加の一途をたどり、また全国的に洗練された治療法が普及したこともあって、長期生存例はもちろん、元気に社会生活を送る患者も激増した。臨床現場では個々の患者と長くお付き合いすることが一般的となったのである。皮膚色の変化についても、従来は生命予後と直接関係するわけではなく大問題ではないとみなされてきたが、実臨床では決して些細な問題ではない。皮膚の色の精密な定量法を確立できたことから、今後も積極的に研究を集積し、透析患者の広い意味でのADL向上に寄与すべきと考えている。

もう一つ付け加えておきたいのは、血液浄化という治療法の特長上、患者の血液が常に体外循環経路を流れているが、我々の手法を応用すると、皮膚のみでなく血液の色を精密に測定することも可能である。我々はすでに血液のa値（赤さ）を測定すると血清CRP値とよく相関することを明らかにした<sup>26)</sup>。この方法はまったく無侵襲で簡便に測定でき、再現性がよく患者のモニタリング法の一つとして好適ではないかと考えている。今後もこの方面でさらなる研究を展開したいと考えている。

#### 文 献

- 1) 戸田 淨：透析患者の皮膚病変，II各論，(4)色素沈着。臨牀透析 1995；11：1899-1904.
- 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 1986；2：1040-1041.
- 3) 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）2000；895-897.
- 4) 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（増刊号）1992；50：879-883.
- 5) 田口修之，服部 瑛，鍋木 豊，他：透析患者と皮膚病変について。臨牀透析 1986；2：741-744.
- 6) 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 1990；12：1017-1024.
- 7) 服部 瑛：特集 尿毒症・慢性透析にみられる合併症と関連する諸物質 X皮膚障害。臨牀透析 2005；21(9)：1237-1242.
- 8) 木嶋祥磨：特集 透析患者の皮膚病変II各論(2)癢痒症。臨牀透析 1995；11(13)：1887-1893.
- 9) 柴田昌典，河渡恒延，伊藤 功：透析患者の栄養状態と皮膚色との関係～特にa値（赤色調）との相関について～。日血浄化技術会誌 2015；23(3)：552-556.
- 10) 柴田昌典，福田 嵩氏，太田匡宣，他：透析患者の皮膚の彩度（黄色さの指標）について～レプチンとの関係～。透析会誌 2013；46（Supplement 1）：747.
- 11) 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 2006；16：95-101.
- 12) 柴田昌典，太田匡宣，青木隆成，他：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—。透析会誌 2007；40(7)：589-594.
- 13) Shibata M, Nagai K, Usami K, et al. : The quantitative evaluation of on-line hemodiafiltration effect on skin hyperpigmentation. Nephrol Dial Transplant 2011；26：988-992.
- 14) 柴田昌典，多和田英夫：透析患者の皮膚の明度に対するon-line HDFの効果。腎と透析 2009；67(別冊)：49-51.
- 15) 西山茂夫：腎疾患に伴う皮膚症状。臨床医 1977；3：22-24.
- 16) Tanaka K, Nicholson WE, Orth DN : The nature of the immunoreactive lipotropins in human plasma and tissue extracts. J Clin Invest 1978；62：94-104.
- 17) Porte Jr D, Baskin DG, Schwartz MW : Leptin and insulin action in the central nervous system. Nutr Rev 2002；60：S20-S87.
- 18) van Houten M, Posner BI, Kopriwa BM, et al. : Insulin binding sites localized to nerve terminals in rat median eminence and arcuate nucleus. Science 1980；207：1081-1083.
- 19) Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, et al. : Leptin inhibits hypothalamic neurons by ATP-sensitive potassium channels. Nature 1997；390：521-525.
- 20) Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, et al. : Key enzyme in leptin-induced anorexia. Nature 2001；413：794-795.
- 21) Porter JrD, Baskin DG, Schwartz MW : Leptin and insulin action in the central nervous system. Nutr Rev 2002；60：s20-s87.
- 22) Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi S, et al. : Insulin activates ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. Nat Neurosci 2000；3：757-758.
- 23) 岩間彩香，伊藤けい子，池崎綾子，他：単純性肥満児における黒色表皮腫とインスリン抵抗性，アディポサイトカインとの関連。日小児会誌 2003；107：893-897.
- 24) 橋本 健：講座 皮膚病理のみかた(15)。メラノサイトとその病変(1)—メラノサイトの生物学—。皮膚の科学 2008；7：547-555.
- 25) 神保孝一：加齢に伴う色素異常とその対策。Frangrance J 2008；9：17-25.
- 26) Shibata M, Nagai K, Doi T, et al. : Blood color is influenced by inflammation and independently predicts survival in hemodialysis patients : Quantitative Evaluation of blood color. Artif Organs 2012；36：992-998.