

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (1990.03) 32巻3号:415～420.

高グルカゴン血症を伴った壊死性遊走性紅斑

橋本喜夫、水元俊裕、長谷川貴、真口宏介、広川政己

## ● 特集 / 代謝異常症

## 高グルカゴン血症を伴った壊死性遊走性紅斑

橋本喜夫\* 水元俊裕\* 長谷川 貴\*\*  
真口宏介\*\*\* 広川政己\*\*\*\*

要約: 52歳, 女性。上腹部に癢痒性紅斑が出現し, 徐々に四肢に拡大し, 不整形, 環状を呈して辺縁に鱗屑, 痂皮を付着する。臨床的, 組織学的に壊死性遊走性紅斑と診断した。血中 glucagon 高値, 低アミノ酸血症もあり, アミノ酸補液により皮疹の著明な改善をみた。しかし, 種々の画像診断, 経皮経肝門脈カテーテル採血法 (PTPC) による局在診断を試みるも glucagonoma を認めなかった。過去に報告された glucagonoma を伴わない壊死性遊走性紅斑とは異なり, 自験例では基礎疾患に乏しく, occult glucagon-producing tumor の存在も否定できない。

## I. はじめに

壊死性遊走性紅斑 necrolytic migratory erythema (NME) は腓ラ氏島グルカゴン産生腫瘍 (glucagonoma) に伴う皮膚症状で, 本腫瘍の早期診断に重要なデルマドローームである。今回われわれは臨床的に典型的な NME を呈し, 高グルカゴン血症を認めたものの, 種々の画像診断でも glucagonoma を発見できなかった 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

## II. 症 例

患 者: 52歳, 女性

\* Yoshio HASHIMOTO & Toshihiro MIZUMOTO, 旭川厚生病院, 皮膚科 (主任: 水元俊裕 医長)

\*\* Takashi HASEGAWA, 同, 放射線科 (主任: 鎌田 正 医長)

\*\*\* Kousuke MAGUCHI, 同, 消化器科 (主任: 峯本博正 医長)

\*\*\*\* Masaki HIROKAWA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一 教授)

初 診: 昭和63年9月16日

主 訴: 上腹部の癢痒性皮疹

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 昭和42年, 甲状腺嚢腫の手術をうけた。

現病歴: 昭和63年9月上旬から特に誘因なく, 上腹部に癢痒性紅斑が出現し, 徐々に拡大したため当科を受診した。ステロイド外用剤で経過観察するも, 紅斑は次第に不整形, 環状を呈して四肢, 間擦部にも拡大したため, 10月24日精査のため当科に入院した。

入院時現症: 皮疹は軀幹, 四肢に散在性に認められ, 側腹部では暗紅色不整形, 地図状の紅斑がみられ, 中心部褐色調で治癒傾向があり, 辺縁に鱗屑, 痂皮を伴っている (第1図: a)。右前腕では一部環状を呈して, びらんも認める (第1図: b)。腋窩, 大腿内側の間擦部ではびらん, 痂皮も強く, 疼痛も伴う (第1図: c)。身長 155 cm, 体重 56.5 kg, 最近1年間の体重減少はなく, 全身状態は良好である。全身のリンパ節は触知せず, 毛髪, 陰毛, 舌, 指趾の爪には異常は認められない。

入院時検査所見: 第1表に示したように, 末梢血では白血球が 10,800/u $\ell$  と軽度上昇を認めた以外



第1図

- a : 側腹部の皮疹。暗紅色不整形、地図状紅斑で、鱗屑、痂皮を伴う。
- b : 右前腕の皮疹。一部環状を呈し、びらんも認める。

c : 左腋窩の皮疹。びらんが強く、疼痛もみられる。

に特に異常なく、生化学検査も異常を認めなかった。種々の腫瘍マーカー、血清鉄、亜鉛も正常範囲であった。血中アミノ酸分析(40分画)ではヒドロキシプロリン、シスチン、メチオニン、チロシン、フェニルアラニンなどは著明に低下し、その他の分画も正常域下限を示した。内分泌検査では血中 glucagon (30 K-IRG) が 283 pg/ml と上昇を認める以外は C-peptide, ガストリン, VIP, ソフトスタチンは正常範囲で、甲状腺ホルモンも異常なかった。75g OGTT では境界型パターンを示し、ブドウ糖経口負荷での血中 glucagon paradoxical increase を示さなかった。アルギニン負荷では glucagon の過剰反応を示した。

組織所見：右上腕の痂皮を伴った紅斑の HE 染色では、錯角化を伴った角質増生、角層下の好酸性壊死、一部で細胞内および細胞間浮腫が著明で、裂隙形成も認められた。真皮乳頭層では著明な浮腫と血管拡張、血管周囲性のリンパ球様細胞の浸潤が認められた(第2図)。辺縁の組織像では軽度の表皮肥厚を示し、好酸性壊死が著明である(第3図)。

蛍光抗体直接法では Ig G, Ig A, Ig M, C<sub>3</sub> ともに陰性であった。以上より、グルカゴノーマ症候群を疑い、glucagonoma の検索を行なった。

画像診断：腹部超音波検査、腹部 CT にて脾、肝に異常所見なく、bolous injection CT (造影剤急速静注法)により脾尾部に約 1 cm の abnormal density を認めた。また、ERCP (内視鏡的逆行性膵管造影)でも脾尾部に膵管分枝の減少を認めたが、腹腔動脈造影では脾頭部、脾尾部ともに tumor stain は確認できなかった。また、NMR (核磁器共鳴装置)でも脾には異常所見は認めなかった。

ホルモン測定による局在診断：当院消化器科に転科し、経皮経肝門脈カテーテル採血法 (PTPC) を施行した。脾静脈、上腸間膜静脈、門脈本幹など15カ所から採血し、glucagon level を測定した。検査値は 221 (脾門部)~480 (脾静脈水平部) pg/ml と、すべて高めにでたものの、著明なピークが認められず、局在診断に去らなかった。

治療と経過：10月24日の入院時から皮疹に対し、ステロイド外用剤を使用したのが徐々に悪化し、11月

第1表 入院時検査所見のまとめ

末梢血		CRP	(-)
RBC	476万/ $\mu$ l	血清鉄	140 $\mu$ g/dl (100~120)
Hb	14.8 g/dl	血清亜鉛	107 MCG/dl (61~121)
Ht	44.6%	腫瘍マーカー	
WBC	10,800/ $\mu$ l	AFP	2.73 ng/ml (0~20)
seg	38%	CEA	1.11 ng/ml (0~2.5)
band	0%	FER	38.5 ng/ml (15~150)
baso	0%	CA 19-9	12.7 U/ml (0~37)
eosino	11%	ERAS	233.7 ng/dl (0~400)
mono	15%	ANA	(-)
lymph	35%	A-DNA	(-)
atyp. lymph	1%	血中アミノ酸分析	<u>全成分で低下または正常下限</u>
肝機能	異常なし		
電解質	異常なし		
一般尿	異常なし		
内 分 泌 検 査			
血中グルカゴン	283 pg/ml (70~160)	C-peptide	1.8 ng/ml (1.5~3.5)
ガストリン	89 pg/ml (30~140)	T <sub>3</sub>	1.09 ng/ml (0.8~1.4)
VIP	<5 pg/ml (<100)	T <sub>4</sub>	8.49 $\mu$ g/dl (5~13.7)
ソマトスタチン	10.0 pg/ml (1.0~12.2)	TSH	1.62 $\mu$ U/ml (0.5~5.5)

75 g OGTT	BS (mg/dl)	インスリン ( $\mu$ U/ml)	グルカゴン
前	86	6.2	228
30分	180	36.5	210
60分	210	62.2	198
90分	120	65.1	189
120分	95	30.1	205
180分	62	33.2	243

アルギニン負荷試験	グルカゴン
前	260
後	532
10分後	406
30分後	355

5日からアミノ酸補液 (5%イスポール S<sup>®</sup> 500 ml) を10日間行なった。補液開始後3日目から新しい皮疹の出現は止まり、10日目にはほとんど消褪した。その時の血中アミノ酸はほとんどの分画で正常化がみられた。しかし、補液中止後4日目位から皮疹が再現し悪化傾向を示したため、11月29日からアミノ酸補液を再開し、12月中旬には色素沈着を残し紅斑はほぼ消褪した。その間、血中 glucagon に著変

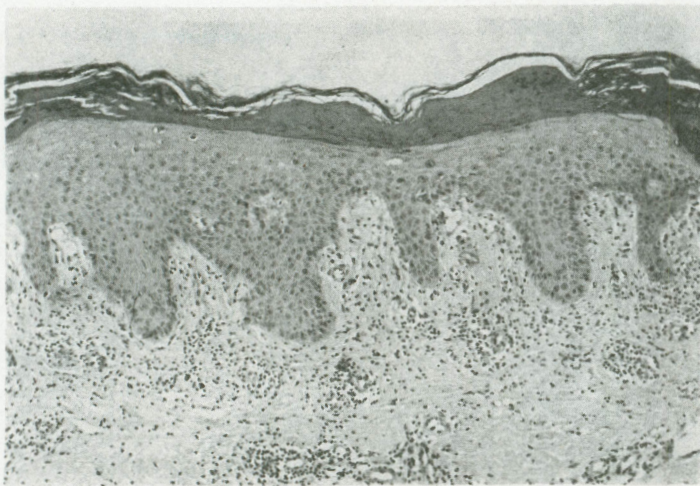
はなかった (第4図)。初診から5カ月すぎた現在、週2回のアミノ酸補液を行ない外来で経過観察中であるが、皮疹は良好な状態を保っている。

### III. 考 按

壊死性遊走性紅斑 necrolytic migratory erythema (以下 NME) は1942年、Becker ら<sup>1)</sup> により腓腫瘍に伴う特異な皮疹として記載



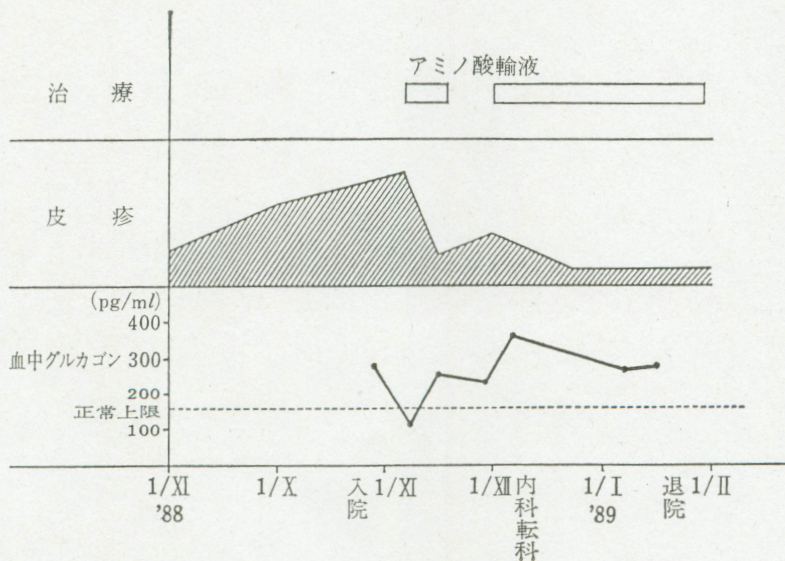
第2図 右上腕の紅斑の組織像



第3図 紅斑の辺縁部の組織像

され、グルカゴノーマ症候群のデルマトロームとして知られている。本症候群は NME のほかに、舌炎、体重減少、糖尿病など種々の症状を伴う。本邦では、われわれの調べた限りでは25例のグルカゴノーマ症候群が報告され、第2表にその臨床所見をまとめた。記載のある所見のうち、糖尿病(境界型も含む)、低アミノ酸血症、体重減少などの頻度が高い。しかし NME を含めた皮疹の頻度が56%と意外に低く、皮疹をみない<sup>2)3)</sup>症例が散見される。これらの症例は内科領域での報告が多く、糖尿病を合併するため、その皮膚症状が糖尿病のデルマトロームとして見逃されている可能性がある。また最近、glucagonoma の血中 glucagon の heterogeneity についても報告<sup>4)</sup>されており、その分画の生物学的活性の異なることが、皮疹を含めた臨床所見と血中 glucagon 値が必ずしも相関しない一因と考えられる。

glucagonoma は膵の  $\alpha$  細胞に由来する腫瘍で約50%は膵尾部に発生し、その大きさは平均 6.4 cm<sup>5)</sup> と、かな



第4図 治療と経過

り大きくなるまで診断がつきにくい腫瘍である。しかも組織学的には75%が悪性<sup>6)</sup>であり、初発症状としての NME の早期診断が予後の上できわめて重要である。自験例では臨床的には典型的な NME を呈したが、種々の画像診断や PTPC による局在診断でも膵の glucagonoma の存在を確認できなかった。異所性 glucagonoma については、十二指腸<sup>7)</sup>、腎<sup>8)</sup>、気管支<sup>9)</sup> で認められたという報告があるが、自験例では小腸造影、CT、超音波検査などで異常所見はみられなかった。

グルカゴノーマ症候群の患者では、アルギニン負荷時の glucagon 過剰分泌と糖負荷時に glucagon の paradoxical increase を示すといわれているが、自験例では前者の所見は認めたが後者は認められなかった。以上の画像診断、局在診断、内分泌検査の結果から、自験例は現時点で detectable な腫瘍が認められないため、高グルカゴン血症を伴った壊死性遊走性紅斑 (NME) と診断した。

最近、NME を呈しながら glucagonoma を伴わない症例が報告されている (第3表)。これらのほとんどは自験例と異なり、血中 glucagon level は正常で小腸疾患に伴う吸収不全、慢性膵炎、肝硬変、重症糖尿病など、いずれも重篤な基礎疾患がある。これらは慢性栄養障害に伴う皮疹と考えられ、下痢、羸瘦などが

第2表 グルカゴノーマの臨床所見  
(本邦報告例のまとめ)

所見	例数 (%)
糖尿病	24/24 (100%)
体重減少	12/14 (86%)
貧血	16/21 (76%)
低アミノ酸血症	7/7 (100%)
舌炎、口角炎	9/18 (50%)
皮疹 (NME)	14/25 (56%)

全く認められなかった自験例とは様相が異なる。

Franchimont ら<sup>10)</sup> は血中アミノ酸値は正常で、glucagonoma も認められない糖尿病患者に NME が出現した症例を報告し、血中に多量に存在した高分子量の glucagon-like polypeptide を皮疹の原因と推測している。しかし、高分子量の "big" glucagon には生物学的活性はなく、皮疹形成にどのように関与するかは不明である。

また、Doyle ら<sup>11)</sup> は血清 glucagon が高値を示したが、剖検では結節性壊死性肝硬変以外に著変のなかった NME を報告し、この場合の高グルカゴン血症は重症肝硬変によって起こった可能性を示唆している。金子ら<sup>12)</sup> の症例も高グルカゴン血症を伴っているが、これは胃切除後のためと推測している。

第3表 グルカゴノーマを伴わない壊死性遊走性紅斑

報告者, 報告年	備考
Thivolet ら (1974) <sup>14)</sup>	膵の線維化, 石灰化, $\alpha$ 細胞の減少
Goodenberger ら (1979) <sup>15)</sup>	Celiac 病と小腸絨毛萎縮あり
Doyle ら (1979) <sup>11)</sup>	肝硬変, 潰瘍性大腸炎, 高グルカゴン血症
Lubetzki ら (1981) <sup>16)</sup>	低アミノ酸血症, PTPC と腹腔動脈造影で異常
Franchimont ら (1982) <sup>10)</sup>	糖尿病, glucagon-like polypeptide 認める
Walker ら (1982) <sup>17)</sup>	血中亜鉛低下, 空腸癌
坂田 ら (1983) <sup>18)</sup>	膵の石灰化, 重症糖尿病, 大酒癖, 脂肪肝
青山 ら (1983) <sup>19)</sup>	慢性膵炎, 胃亜全摘, 吸収不良症候群
Ranchoff ら (1985) <sup>20)</sup>	吸収不良症候群
Bilet ら (1986) <sup>21)</sup>	慢性膵炎, Celiac 病, 吸収不良症候群
金子 ら (1988) <sup>12)</sup>	膵頭・胃十二指腸切除後, 高グルカゴン血症
自験例 (1989)	全身状態良好, 低アミノ酸血症, 高グルカゴン血症

glucagonoma 以外で高グルカゴン血症を伴う病態は、肝硬変、胃切除後のほかに重症糖尿病、火傷、飢餓、急性外傷、菌血症、腎不全、Cushing 症候群、家族性高グルカゴン血症などがあるが、いずれも自験例にはあてはまらな  
いと思われる。したがって自験例では、現在も occult glucagon-producing tumor が存在する可能性は否定できない。

過去の報告例の glucagonoma は血中 glucagon (IRG) が 320~96,000 pg/ml の範囲で、大半は 1,000 pg/ml 以上<sup>5)</sup>であるが、自験例では 280~300 pg/ml を推移しており、今後、画像診断と glucagon 測定による慎重な経過観察が必要と思われる。

最後に NME の皮疹発生機序であるが、glucagon 過剰分泌に伴う肝での糖新生亢進、アミノ酸の取り込み亢進によって血中アミノ酸と表皮アミノ酸プールが低下し、表皮蛋白合成障害を惹起することが主要因といわれている<sup>18)</sup>。これは自験例でもアミノ酸補給によって皮疹が著明に改善したことからも確認された。

本症例の要旨は日皮学会第 288 回北海道地方会で発表した。

(1989年3月9日受理)

#### 文 献

- 1) Becker SW et al: Arch Dermatol Syphil, 45: 1069-1080, 1942
- 2) Yoshinaga T et al: Diabetes, 15: 709-713, 1966
- 3) 米村 豊ほか: 癌の臨, 24: 1273-1274, 1978
- 4) 石田 均ほか: ホルモンと臨, 33: 298-303, 1985
- 5) Stacpoole PW: Endocrine Rev, 2: 347-361, 1981
- 6) 野中共平: 現代皮膚科学体系, 19 B, 山村雄一ほか編, 中山書店, 1981, 161-176頁
- 7) Roggli VL et al: Hum Pathol, 10: 350-353, 1979
- 8) Gleeson MH et al: Gut, 12: 773-782, 1971
- 9) Unger RH et al: J Clin Endocr, 24: 823-831, 1964
- 10) Franchimont C et al: Am J Dermatopathol, 4: 485-495, 1982
- 11) Doyle JA et al: Br J Dermatol, 101: 581-587, 1979
- 12) 金子佳世子ほか: 臨皮, 42: 33-37, 1988
- 13) Mallinson CN et al: Lancet, 2: 1-5, 1974
- 14) Thivolet J et al: Ann Derm Venereol, 101: 415-417, 1974
- 15) Goodenberger DM et al: Arch Dermatol, 115: 1429-1432, 1979
- 16) Lubetzki J et al: Lancet, 2: 316-317, 1981
- 17) Walker NPJ: J Royal Soc Med, 75: 134-135, 1982
- 18) 坂田美緒子, 川津智是: 皮膚, 25: 842-848, 1983
- 19) 青山文代, 北村清隆: 日皮会誌, 93: 66, 1983
- 20) Ranchoff RE et al: Cleve Clin Q, 52: 81-85, 1985
- 21) Bilet F et al: Ann Derm Venereol, 113: 925-927, 1986