

## 症例報告

## 糖尿病性浮腫性硬化症の一例

宮崎睦子, 田口昭彦, 櫻木志津, 篠原健次, 井上 康

山口県立中央病院 内科 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

Key words : 浮腫性硬化症, 糖尿病, 肥満

## はじめに

後天的に皮膚硬化をきたす疾患としては全身性強皮症 (systemic sclerosis, scleroderma), 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease, MCTD) などがある。原因不明の皮膚の non-pitting edema を起こす浮腫性硬化症 (Scleredema) は1902年 Buschke により初めて報告され<sup>1)</sup>, その後それらの発症は感染症, 糖尿病や単クローン性ガンマグロブリン血症, 多発性骨髄腫, マクログロブリン血症など paraproteinemia を伴う疾患に合併して認められた<sup>2-7)</sup>。若年者では溶連菌感染症に引き続き発症することが多い。成人 (scleredema adultorum) では糖尿病に伴うもの (diabetic scleredema) が多く<sup>2)</sup> 糖尿病患者において2.5-14%の頻度で合併するとの報告が有るが<sup>6)</sup> 実際的にはその合併に遭遇することは非常に稀である。皮膚硬化は全身性強皮症と異なり項部, 上背部を中心に認める<sup>2-5, 7)</sup>。我々は比較的軽症の糖尿病および肥満を伴う患者において浮腫性硬化症を合併した症例を経験したので報告する。

## 症 例

症 例 : 66歳, 男性

主 訴 : 顔面, 項部, 背部の皮膚発赤, 硬化および発熱

既往歴 : 1年前に糖尿病を指摘されたが放置していた。

平成15年8月12日受理

TP 7.7 g/dl	RBC 451x10 <sup>4</sup> /μl
Alb 4.1 g/dl	Ht 43.5 %
Glb 3.6 g/dl	Hb 11.5 g/dl
T Bil 0.7 mg/dl	Plt 25.1x10 <sup>4</sup> /μl
BUN 17 mg/dl	WBC 13900/μl
Creat 0.8 mg/dl	N Seg 87.0 %
UA 4.7 mg/dl	Eo 0.2 %
AST 38 IU/l	Ba 0.2 %
ALT 72 IU/l	Lympho 9.0 %
LDH 208 IU/l	Mono 3.7 %
Alk P 311 IU/l	
γ GTP 85 IU/l	Ig G 1450 mg/dl
Chol 206 mg/dl	Ig A 331 mg/dl
TG 82.8 mg/dl	Ig M 134 mg/dl
HDL-C 52.1 mg/dl	
LDL-C 137.3 mg/dl	RF (-)
Na 142 mmol/l	ANF (-)
K 4.0 mmol/l	Anti-DNA (-)
Cl 102 mmol/l	Anti-RNP (-)
Ca 9.3 mg/dl	Anti-Sm (-)
CK 213 IU/l	Anti-Scl-70 (-)
CRP 5.0 mg/dl	Anti-Centromere (-)
Ferritin 521 mg/ml (21-350)	CH50 64.0 U/ml
BS 114 mg/dl	
Hb A1C 6.8%(4.3-5.8)	ASO 161 IU/ml(<200)
Insulin 7.6 μU/ml(<17)	ASK x80(<1280)
Urine c-peptide 240 μg/day (20.5-198)	
	VEGF 352 pg/ml(<220)

表1. 入院時の検査所見

家族歴 : 特記すべきものなし

現病歴 : 平成14年10月に食欲低下, 顔面皮膚発赤, 腫脹, 38°Cの発熱が発現し, 近医を受診した。膠原病の疑いにてプレドニソロン, 30mg/日, の処方を受けられ3日後に当科に紹介された。以前にも同様のエピソードを2回繰り返していた。

入院時現症 : 身長166.4cm, 体重88.25kg (BMI 31.8 kg/m<sup>2</sup>, IBW 60.9kg), 脈拍80/min, 整, 体温36.4°C,

血圧140/80mmHg, 意識清明. 口腔内に異常なく舌小体短縮はなかった. 顔面および特に項部, 上背部の皮膚に発赤, 腫脹, 硬化が認められた (図1). 表在リンパ節腫脹は無く, 心, 肺雑音は聴取できなかった. 関節や筋肉の発赤, 腫脹, 疼痛および腕, 手指, 足趾の皮膚硬化は認められなかった.

入院時検査所見: 表1. CRP上昇, 白血球, 好中球数の増加を認めた. 各種自己抗体は陰性であった. HbA1Cおよび尿中C-peptideの増加を認めた. 血清

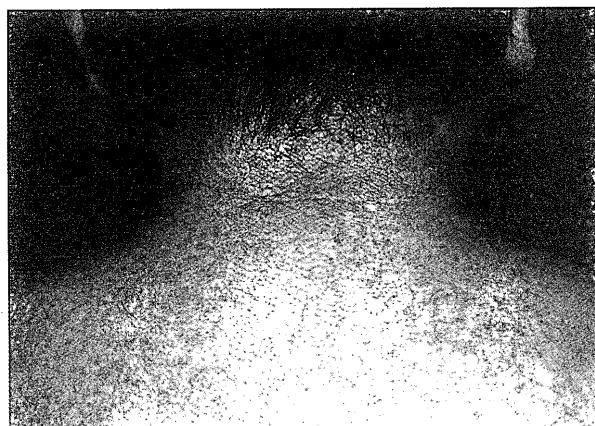


図1. 項部, 背部の浮腫性皮膚肥厚

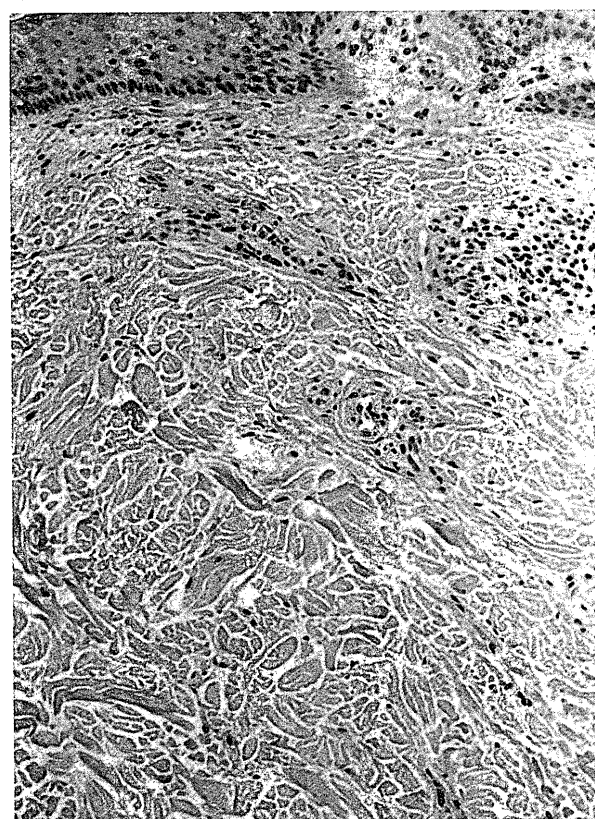


図2. 皮膚顕微鏡所見. 真皮では膠原線維の増生, 同線維束の肥大とその裂隙の拡大, および小血管周囲には中等度のリンパ球の浸潤が認められた.

中のvascular endothelial growth factor (VEGF)は増加していた.

入院後経過: 全身性強皮症に認められる腕, 手指, 足趾などの末梢性皮膚硬化は認められず, またそれらの膠原病における自己抗体が陰性であり, 全身性強皮症の診断には疑問が持たれた. 皮膚生検では真皮では上層より皮下組織において膠原線維の増生, 膠原線維束の肥厚およびその裂隙の拡大を, また小血管周囲に中等度のリンパ球浸潤を認めた (図2). 軽症の糖尿病があり肥満を認め, 浮腫性硬化症と診断した. プレドニソロン, 30mg/日を9日間続けその後減量し20日後に投与を中止した. 顔面の発赤は徐々に軽減しCRP, 白血球数も正常化した. また1600Kcal/日の食事療法を開始した. その後6ヶ月間の観察では体重は6kg減少し, 項部, 上背部の皮膚の浮腫, 硬化は未だ完全ではないが, 徐々に軽減している. VEGFは550 pg/mlとさらに増加していた.

## 考 案

本症例においては当初は発熱, CRP高値など炎症所見が認められたが, 皮膚硬化は腕, 手指, 足趾には認められず皮膚硬化の身体分布が全身性強皮症とは異なっており, 舌小体の肥厚, 短縮は認められなかった. また抗RNP抗体, 抗Sm抗体, 抗Scl-70抗体, 抗セントロメア抗体は陰性であり, 膠原病としての全身性強皮症, 混合性結合組織病は否定的であった.

浮腫性皮膚硬化症では頭部, 頸部が最も頻繁に冒される<sup>1-5, 7)</sup>. 組織学的には真皮は肥厚し, 膠原線維は増生し, 同線維束は肥厚し<sup>3-5, 7, 8)</sup>, 本症例では検索は行ってはいないが, その列隙にはglycosaminoglycan<sup>4)</sup>, mucopolysaccharide<sup>5), 7)</sup>の沈着が認められる. 我々は臨床的, 病理組織学的に本症例を浮腫性硬化症と診断した. 同疾患ではまたtype1, 3 collagen, fibronectinの産生の亢進およびそれらのmRNA発現の亢進が認められたとの報告がある<sup>3, 8)</sup>.

本疾患は糖尿病では通常コントロールが不良でインスリンによる治療が必要な症例に合併することが多い<sup>3)</sup>. Insulinomaにおいて浮腫性硬化症が認められたとの報告もある<sup>9)</sup>. これらの事実は高インスリ

ン血症が皮膚のfibroblastによるcollagenおよびglycosaminoglycanの産生を高めることを示唆させる<sup>3)</sup>。本症例では入院当初の検査時にはすでにプレドニソロンが投与されており尿中C-peptide排泄量の高値に影響した可能性は否定できない。しかし過去に糖尿病と診断されたことがあり、今回もHbA1Cの上昇が認められることから本症例は肥満を伴った2型糖尿病であり、インスリン抵抗性の強い症例であると思われる。このような症例では空腹時のインスリンは正常域にあっても食後のインスリン分泌は過剰になり長時間に渡って高インスリン血症が存在すると考えるのが妥当である。本症例では慢性的に繰り返される高インスリン血症が皮膚の線維化の亢進の成因の一つとして関与した可能性が考えられる。

若年者の浮腫性硬化症では溶連菌感染が先行することが多いが、成人では感染症は先行せずその発症の時期には気づかないことが多い<sup>2)</sup>。本症例では今回の症状の開始当初は発熱、CRPの高値を伴っていたが感染巣は明らかではなく、またASO、ASKも陰性で溶連菌の感染は考えられなかった。以前にも同様の症状を数回繰り返しており、皮膚生検ではリンパ球の浸潤が認められ、その原因は不明ではあるが何らかの炎症が本疾患の発症の引き金になったものと思われる。初期の炎症性反応はプレドニソロンの投与により軽快した。しかし成人の浮腫性硬化症では皮膚の線維化に比較して炎症像は見られなく、炎症性サイトカインの関与は無いとの報告もある<sup>3)</sup>。本症例においてはVEGFの上昇が認められ、免疫組織学的検討は行ってはいないが、小血管からの透過性の亢進と浮腫との関係が示唆された。Paraproteinemiaを伴う疾患に於いても浮腫性硬化症の合併が認められるがparaproteinがfibroblastの作用を活性化させ皮膚の線維化を亢進させるとの報告がある<sup>5, 7)</sup>。本症例においてはparaproteinemiaは認められなかった。

本疾患は活動期は数週間でその後数ヶ月から年をかけて徐々に自然に軽快することが多いが難治例や遷延例に対しては種々の治療法が行われている。糖尿病に合併するものには食餌療法や投薬によるコントロールが行われ、またその血管障害のために四肢の皮膚硬化まで進展した症例に対してはprostaglandin E1の投与による血管拡張作用により

効果があったとの報告がある<sup>6)</sup>。その他corticosteroid、シクロスポリンなどの免疫抑制剤<sup>10)</sup>、電子線、psoralen-ultraviolet A (PUVA)<sup>11)</sup>、extracorporeal photopheresis (ECP)<sup>12)</sup>などが行われている。本症例においては当初の皮膚の炎症性発赤はプレドニソロンの投与により軽快しその後の食餌療法による体重の減量により糖尿病はコントロールされ皮膚の浮腫、硬化は軽快したがまだ完全には治っておらずVEGFの値は退院6ヶ月後はさらに上昇していた。VEGFの上昇が本疾患の発症に関連していると我々は考えるが、あるいは増悪因子になっている可能性も否定できない。

本症例では発熱を伴って発症していること、比較的経過が良好であること、糖尿病が軽症であることなどより、scleredema adultorumとの鑑別が必要である。糖尿病性浮腫性硬化症とは別の病態とする意見もある。

この点に関し更なる症例の蓄積および病因の解析が必要である。

## ま と め

肥満を伴う軽症の糖尿病において項部、上背部を主とする浮腫性皮膚硬化症の一例を経験した。

## 文 献

- 1) Buschke A. Ueber scleroedem. *Bert Klin Wochenschr* 1902; **39**: 955-956.
- 2) Sibbald RG, Landolt S J, Toth D. Chronic complications of diabetes. *Skin and diabetes. Endocrinology and metabolism, Clinics of North America* 1996; **25**: 463-472.
- 3) Varga J, Gotta S, Li L, Sollberg S, Leonardo D I. Scleredem adultorum: case report and demonstration of abnormal expression of extracellular matrix genes in skin fibroblasts in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1995; **132**: 992-999.
- 4) Kobayashi T, Yamasaki Y, Watanabe T. Diabetic scleredema: a case report and biochemical analysis for glycosaminoglycans. *J Dermatol* 1997; **24**: 100-103.

- 5) Basarab T, Burrows N P, Munn S E, Russel Jones R. Systemic involvement in scleredema of Buschke associated with IgG-kappa paraproteinemia. *Br J Dermatol* 1997 ; **136** : 939-942.
- 6) Ikeda Y, Suehiro T, Abe T, Yoshida T, Shiinoki T, Tahara K, Nishiyama M, Okabayashi T, Nakamura T, Itoh H, Hashimoto K. Severe diabetic scleredema with extension to the extremities and effective treatment using prostagrandin E<sub>1</sub>. *Internal Medicine* 1998 ; **37** : 861-864.
- 7) Ratip S, Akin H, Ozdemirli M, Yucelten D, Kus S, Ekenel M, Bayik M. Scleredema of Buschke associated with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Br J Dermatol* 2000 ; **143** : 450-452.
- 8) Tasanen K, Palatsi R, Oikarinen A. Demonstration of increased levels of type I collagen mRNA using quantitative polymerase chain reaction in fibrotic and granulomatous skin diseases. *Br J Dermatol* 1998 ; **139** : 23-26.
- 9) Matsunaga J, Hara M, Tagami H. Scleredema of Buschke associated with malignant insulinoma. *Br J Dermatol* 1992 ; **126** : 527-528.
- 10) Mattheou-Vakali G, Ioannides D, Thomas T, Lazaridou E, Tsogas P, Minas A. Cyclosporine in scleredema. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; **35** : 990-991.
- 11) Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner T M, Spieth K, Kaufmann R, Podda M. Cream PUVA therapy for scleredema adultorum. *Br J Dermatol* 2000 ; **142** : 1058-1059.
- 12) Stables G I, Taylor P C, Highet A S. Scleredema associated with paraproteinemia treated by extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2000 ; **142** : 781-783.

## A Case of Scleredema Associated with Diabetes Mellitus

Mutsuko MIYAZAKI, Akihiko TAGUCHI, Shizu SAKURAGI,  
Kenji SHINOHARA, Yasushi INOUE

*Department of Medicine, Yamaguchi Prefecture Central Hospital,  
Oosaki 77, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan*

### SUMMARY

A 66-year-old male complained of thickening of the skin at the face, posterior neck and back after a febrile episode. The patient had obesity, elevated levels of HbA1C and urinary C-peptide. The serological tests for collagen diseases were negative. The serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) was elevated. The biopsied skin specimen revealed the thickening of the dermis by the increased proliferation of collagen fibers, thickening of collagen bundles with fenestrations and infiltration of lymphocytes. Scleredema caused by diabetes mellitus and obesity was diagnosed, accompanied with insulin resistance. The patient was initially treated with administration of prednisolone, followed with diet therapy. Scleredema ameliorated partially, however elevated level of VEGF persisted after 6 months of discharge. It is unclear whether elevated level of VEGF may be related to the pathogenesis of the disease or may be an aggravating factor.