

診る・わかる・治す
皮膚科臨床アセット

A s s e t

14

肉芽腫性皮膚疾患

サルコイドーシス・他の肉芽腫

総編集●古江増隆
専門編集●岡本祐之

中山書店

序

類上皮細胞は肉芽腫を構成する主要な細胞であり、貪食機能をもつマクロファージや抗原提示機能を有する樹状細胞と同じように単球系細胞であるが、後二者に比較して単球からの分化機構や細胞を同定する表面マーカーについて十分解明されていない。これは個々の感染性あるいは非感染性肉芽腫性疾患の発症頻度がそれほど高いものではなく、類上皮細胞が他の炎症性疾患に大きな関わりをもたないため研究が進んでいないことが一端とも考えられる。しかし、肉芽腫反応を示す疾患はサルコイドーシスや環状肉芽腫などの原発性肉芽腫性疾患だけではなく、悪性腫瘍のように続発的に肉芽腫を生じるものなど数多くある。それぞれの疾患の経験頻度は確かに少ないものの、日常診療で病理組織プレパラートに肉芽腫反応を観察することは時々あり、肉芽腫は決して稀なものではないと考えられる。しかしながら、現在、肉芽腫のみに焦点を当てた書物はほとんどなく、肉芽腫の症例を経験した場合に考察する手段としては、教科書で該当するところを見たり、その疾患に関連した文献を一つ一つ当たって検討するのが一般的のように思われる。

本書は、診断と治療にあたって皮膚科医の果たす役割が大きい全身性肉芽腫性疾患であるサルコイドーシスの病態、および皮膚病変と皮膚外病変の診断・治療に必要なポイントを詳細に解説している。さらに、日常遭遇する可能性のある代表的な皮膚限局性の肉芽腫や感染性肉芽腫の病態と臨床所見、検査・治療についてもまとめている。本書を読んでもいただければ、肉芽腫性疾患の知識の整理とともに新しい知見が理解され、皮膚科の先生方はもとより他科の先生方にも、日常診療に役立てていただけるものと確信している。

最後に、多忙ななか、ご執筆いただきました先生方に心から感謝申し上げます。

2013年3月

専門編集 岡本祐之
関西医科大学皮膚科学教室

Contents ● 目次

I 総論

- | | | |
|-------------|------|---|
| 1. 肉芽腫の形成機序 | 内藤 眞 | 2 |
|-------------|------|---|

II サルコイドーシス

●疫学

- | | | |
|----------------|------|----|
| 2. サルコイドーシスの疫学 | 山口哲生 | 12 |
|----------------|------|----|

●診断

- | | | |
|------------------|------|----|
| 3. サルコイドーシスの診察手順 | 岡本祐之 | 21 |
|------------------|------|----|

●病因・病態

- | | | |
|----------------------|-------------|----|
| 4. サルコイドーシスの病因 | 江石義信 | 26 |
| 5. サルコイドーシスと疾患感受性遺伝子 | 山口悦郎 | 32 |
| 6. サルコイドーシスの病態 | 猪俣 稔, 吾妻安良太 | 36 |
| 7. サルコイドーシスと免疫 | 水野可魚 | 41 |

●皮膚病変

- | | | |
|-------------------|-------|----|
| 8. 皮膚病変の分類 | 澤田美月 | 47 |
| 9. 結節型皮膚サルコイド | 高橋一夫 | 50 |
| 10. 局面型皮膚サルコイド | 三井田 博 | 54 |
| 11. びまん浸潤型皮膚サルコイド | 永井弥生 | 58 |
| 12. 皮下型皮膚サルコイド | 箆井泰江 | 62 |
| 13. その他の皮膚サルコイド | 濱崎洋一郎 | 64 |
| 14. 瘢痕浸潤 | 加藤典子 | 70 |
| 15. 結節性紅斑 | 中村晃一郎 | 74 |
| 16. 皮膚病変の病理組織 | 岡本祐之 | 80 |

●他臓器病変

17. サルコイドーシスの肺病変	杉山幸比古	87
18. サルコイドーシスの眼病変	宮永 将, 望月 學	92
19. サルコイドーシスの心病変	森本紳一郎, 加藤靖周, 依田竜二	99
20. サルコイドーシスの神経病変	西山和利	107
21. サルコイドーシスの筋病変	熊本俊秀	114
22. サルコイドーシスのその他の病変	立花暉夫	121

●特殊なサルコイドーシス

23. Blau 症候群と若年発症サルコイドーシス	金澤伸雄	132
24. Heerfordt 症候群	山崎文和	139
25. Löfgren 症候群	太田洋充, 貫和敏博	145

●治療・臨床経過・予後

26. サルコイドーシスの治療(1) 内科の立場から	長井苑子	149
27. サルコイドーシスの治療(2) 皮膚科の立場から	水野可魚	155
28. サルコイドーシスの臨床経過・予後	榎本紀之, 乾 直輝, 須田隆文, 千田金吾	162

Ⅲ 環状肉芽腫

29. 環状肉芽腫の概念と病因	末木博彦	170
30. 環状肉芽腫の臨床症状	植田郁子	176
31. 環状肉芽腫の病理組織	福本隆也	181
32. 環状肉芽腫の治療と経過	馬淵智生	188

Ⅳ annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG)

33. annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG) の 概念と病因	太田智秋	194
---	------	-----

34. annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG) の 臨床症状と病理組織	浅井 純	199
35. annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG) の 治療と経過	寺木祐一	204
Column【症例紹介】糖尿病患者にみられた AEGCG	寺木祐一	207

V リポイド類壊死症

36. リポイド類壊死症の概念と病因	人見勝博, 伊崎誠一	210
37. リポイド類壊死症の臨床症状と病理組織	新井 達	216
38. リポイド類壊死症の治療と経過	井川 健	221

VI 肉芽腫性口唇炎

39. 肉芽腫性口唇炎の概念と病因	江藤宏光, 勝岡憲生	226
40. 肉芽腫性口唇炎の臨床症状と病理組織	石河 晃	232
Column【症例紹介】肉芽腫性口唇炎	石河 晃	234
41. 肉芽腫性口唇炎の治療と経過	大谷稔男	238

VII その他の肉芽腫

42. リウマトイド結節	山本俊幸	242
43. 異物による肉芽腫	堀口裕治	248
Column【症例紹介】異物肉芽腫	堀口裕治	250
44. 悪性腫瘍による肉芽腫：腫瘍随伴性サルコイド反応	爲政大幾	255
45. 血管炎と肉芽腫	陳 科榮	260
46. 真菌による肉芽腫	望月 隆	268
47. 抗酸菌による肉芽腫	人見勝博, 伊崎誠一	277
48. BCG 接種後の副反応：肉芽腫を中心に	又吉武光	284

49. 顔面播種状粟粒性狼瘡	川名誠司	292
50. 肉芽腫性酒皸	上尾礼子	298
51. 皮膚コレステリン肉芽腫	田嶋安紀	301
52. 帯状疱疹後肉芽腫	稲岡峰幸	304
References		307
Index		339

3

サルコイドーシスの診察手順

サルコイドーシスの診断基準

- サルコイドーシスの疾患概念から診断に求められる点は、①全身性に生じていること、②組織学的に非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫がみられること、③他の疾患を鑑別できること、である。そのため、組織学的所見のある皮膚病変の症例では、もう1つの臓器に臨床的にサルコイドーシスを疑わせる病変があれば、サルコイドーシスと確定診断できる。
- 一方、眼や心臓など、組織所見の得づらい臓器に病変がある場合には確定診断が困難な症例もまれではない。そのため、各臓器病変の臨床診断の精度を向上させることが各診療科に求められている。
- わが国の診断基準（日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会診断基準改訂委員会、2007¹⁾）（**1**）は総合的な診断の必要性を強調するとともに、個々の臓器病変を精度よく診断するために、各臓器病変の「診断の手引き」が付加されている。
- 診断は組織診断群と臨床診断群に分けられる。確定診断群である組織診

1 サルコイドーシスの診断基準（2006）

1. 組織診断群（確定）

1 臓器に組織診断された病変があり、次のいずれかがみられる。

- (1) 他の臓器に組織診断された病変がある。
- (2) 他の臓器に「サルコイドーシス病変を示唆する臨床所見」がある。
- (3) 付表に示す検査所見 6 項目中 2 項目以上を認める。

2. 臨床診断群（ほぼ確定）

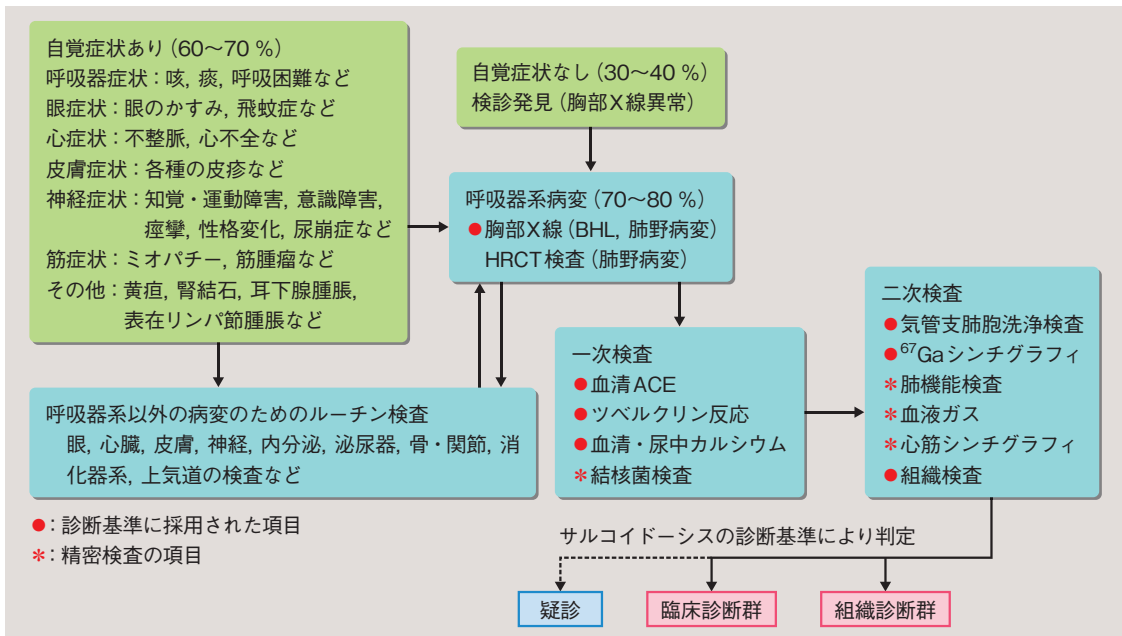
2 つ以上の臓器に「サルコイドーシス病変を示唆する臨床所見」があり、付表に示す検査所見 6 項目中 2 項目以上を認める。

付表 全身反応を示す検査所見

- ① 両側肺門リンパ節腫脹
- ② 血清 ACE 上昇
- ③ ツベルクリン反応陰性
- ④ ⁶⁷Ga 集積像陽性（リンパ節、肺など）
- ⑤ 気管支肺胞洗浄検査でリンパ球増加または CD4/CD8 比高値
- ⑥ 血清あるいは尿中カルシウム高値

（日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会診断基準改訂委員会，編．日サ会誌 2007；27：89-101¹⁾）

2 サルコイドーシス診断の手順



(日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会診断基準改訂委員会，編．日サ会誌 2007；27：89-101¹⁾)

断群は1つの臓器に組織診断された病変がある症例で，①他の臓器に組織診断された病変がある，②他の臓器に「サルコイドーシス病変を示唆する臨床所見」がある，あるいは，③全身反応を示す検査所見6項目中2項目以上を認める，の3つのいずれかで確定診断される。

- ほぼ確定診断群である臨床診断群は組織所見がない症例で，2つ以上の臓器に「サルコイドーシス病変を示唆する臨床所見」があり，さらに，全身反応を示す検査所見6項目中2項目以上を認める場合に臨床診断できる。
- 以上のことから，診断基準に記されている診断の手順（2）で判定されるが，組織所見の得やすい皮膚病変は診断上非常に重要な病変といえる。

サルコイドーシス患者を診察する機会

- 皮膚科医がサルコイドーシス患者を診察する機会は，皮疹を主訴に直接皮膚科を受診され皮膚生検にてサルコイドーシスに特徴的な非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫がみられる場合と，他科でサルコイドーシスが疑われている症例やすでに診断されている症例を紹介される場合とである。
- 紹介を受ける場合は，明らかな皮疹があり，それがサルコイドーシスの皮膚病変であるのか診断を求められる場合が多いが，主治医と患者が皮疹を認識していない例で，サルコイドーシスの皮膚病変の有無を照会される場合がある。

皮疹を主訴に受診される場合

- 臨床的にサルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患が疑われる皮疹で受診されたときには、皮膚生検の際に、感染性肉芽腫を鑑別できるように生検部位の抗酸菌、真菌培養を行う。臨床的にはサルコイドーシスを考慮せず病理組織所見で初めて肉芽腫性疾患が疑われた場合には、再度組織培養を行うか、抗酸菌染色、真菌染色を実施する。
- 組織切片で異物の確認を行い、異物肉芽腫を除外する。また、環状肉芽腫、annular elastolytic giant cell granuloma、リポイド類壊死症、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒皰などの他の非感染性肉芽腫を鑑別する。
- 次にサルコイドーシスの診断基準に照らし合わせて、サルコイドーシスの全身反応を示す検査項目を調べる。まず、血液・尿検査を行い、血清ACE値*1、血清および尿中カルシウム値*2を測定する。
- 症例により高値を示す検査項目として、 γ グロブリン*3、血清リゾチーム*4、sIL-2R*5、TARCなどがある。また、抗核抗体が陽性を呈する例も散見される*6。
- 次にツベルクリン反応検査を行う。細胞性免疫能が病変局所では亢進しているものの全身的には低下しているため、約60%の例でツベルクリン反応が陰性化する(阿部ら, 2009³⁾)。
- 最も頻度の高い特異的变化は両側肺門リンパ節腫脹(BHL)である。検出率は胸部X線よりもCTのほうが高いため、X線写真で所見がみられない場合には胸部CTを行う。
- さらに Gallium-67 citrate シンチグラムにおける著明な集積所見がないか調べる。本検査は侵襲が少なく、BHLや他のリンパ節病変、脾病変などの自覚症状に乏しい内臓病変や筋肉病変の描出に適している*7。
- 診断基準ではさらに気管支肺泡洗浄検査でのリンパ球増加またはCD4/CD8比高値が挙げられており、呼吸器科に紹介する。
- さらに、他の臓器病変の検索のために、発症頻度の高い眼病変*8と心病変*9の有無をそれぞれの科に紹介し検索する。
- 以上のことから、皮疹で受診されサルコイドーシスが疑われる場合には3の診察手順に沿って診断を確定する。

他科からの紹介患者

- 他科でサルコイドーシスとすでに診断されている症例やサルコイドーシスが疑われている症例では、他の臓器病変に比較すると組織生検を実施しやすいことから、病理組織学的診断の目的で皮膚の診察を依頼されることがある。そのためには、サルコイドーシスで頻度の高い皮膚病変とその好発部位を理解しておくことが肝要である。
- 皮膚サルコイドで最も出現頻度の高い病変は結節型で顔面に好発する。

*1 サルコイドーシス患者の血清ACE値は、主に肉芽腫の単球系細胞から産生されたものが反映すると考えられるが、ACE遺伝子多型により個人差が大きい(Rigatら, 1990²⁾)。

*2 今回の診断基準の改訂により新たに追加された検査項目である。高値となる頻度はそれほど高くない。

*3 以前の診断基準に挙げられていた高 γ グロブリン血症は、わが国では頻度が低いため2006年の診断基準の項目では除外されている。

*4 血清リゾチーム値は血清ACE値よりも高頻度で上昇がみられるものの、サルコイドーシスとの鑑別に重要な疾患である結核やリンパ腫などでも高値を示すことが多く、サルコイドーシスを診断するための検査には適していないため、 γ グロブリンと同様に診断基準から除外された。しかし、サルコイドーシスの病勢をみるのには有用な検査である。

*5 sIL-2Rは高値を示すことが多い。リゾチームと同様に非特異的であるため診断には有用でないが、サルコイドーシスの病勢をみるのに参考となる。

*6 抗核抗体が陽性であれば詳細な各種抗体を検索する。抗SSA/SSB抗体、抗セントロメア抗体の陽性率が高い。

*7 画像検査ではfluorine-18 fluorodeoxyglucose PETも有用な検査である。

*8 「18. サルコイドーシスの眼病変」の項を参照。

*9 「19. サルコイドーシスの心病変」の項を参照。

16

サルコイドーシスの皮膚病変の病理組織

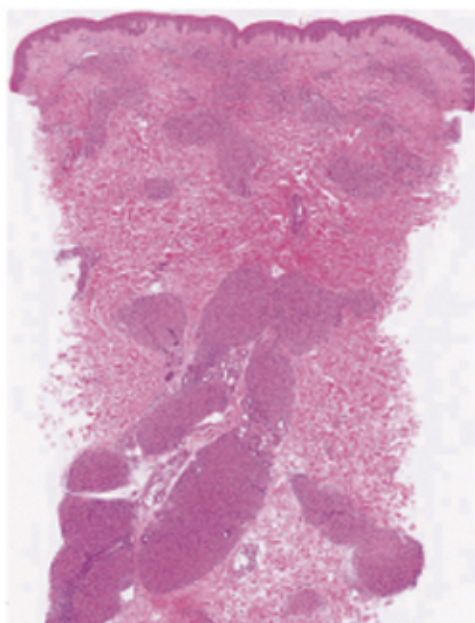
基本的病理組織像

- サルコイドーシスの皮膚病変は非特異的病変である結節性紅斑と肉芽腫を伴う2つの病変（瘰癧浸潤と皮膚サルコイド）に分類される。結節性紅斑は他の原因による結節性紅斑と同様に隔壁脂肪膜炎である。
- 瘰癧浸潤は肉芽腫内に異物を伴い、その多くは硝子様の物質で偏光顕微鏡にて確認される。
- 皮膚サルコイドの組織像は、臨床症状を反映して病型により多様である。その要因として、肉芽腫の大きさ、分布、肉芽腫構成細胞、血管、間質および表皮の変化などが症例によって異なることが挙げられる。
- 基本構造は、類上皮細胞が集合して種々の大きさの肉芽腫を形成し（1）、真皮、時に皮下組織に不規則に分布する。重要な鑑別疾患である結核が乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫を示すのに対して、サルコイドーシスは通常明らかな壊死像がないことから、非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫が特徴的病理組織所見とされる。
- 肉芽腫の構成細胞（2）は単球系の類上皮細胞とその融合細胞である多核巨細胞が主体である。類上皮細胞は大型の類円形の核と好酸性の胞体をもつ細胞で、互いに密に集簇し細胞境界は不明瞭である。
- リンパ球浸潤が少ないため naked granuloma（3）とも表現されるが、外的刺激を受けやすい皮膚では、内臓病変に比較するとある程度のリンパ球浸潤は認められる（Cardoso ら、2009¹³）。
- 気管支肺生検で約半数に観察される肉芽腫性血管炎（Takemura ら、1992²⁷）は皮膚病変ではほとんどみられない。

類上皮細胞肉芽腫の分布

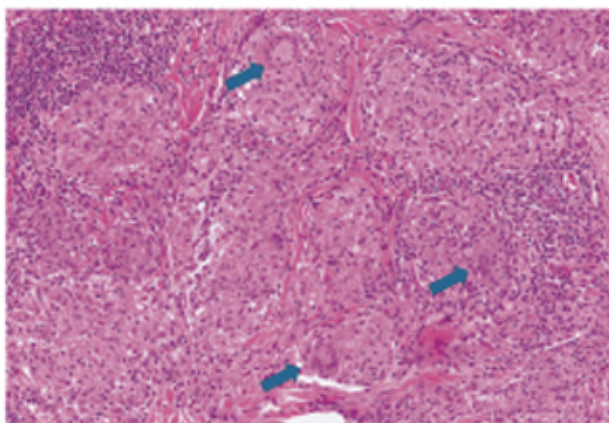
- 皮膚サルコイドは臨床的に結節型、局面型、びまん浸潤型、皮下型、その他のまれな病型に分けられるが、その臨床症状を反映して肉芽腫結節の大きさ、数、分布は異なる。
- 結節型では真皮全層に大型の肉芽腫結節が多数存在する（4A）。

1 類上皮細胞肉芽腫の病理組織像



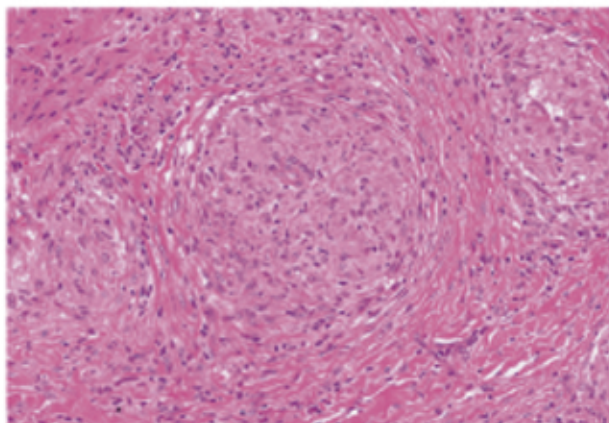
真皮全層に境界明瞭な肉芽腫結節が多数存在する。

2 類上皮細胞と多核巨細胞



肉芽腫を構成する細胞は類円形の類上皮細胞と多核巨細胞(矢印)である。

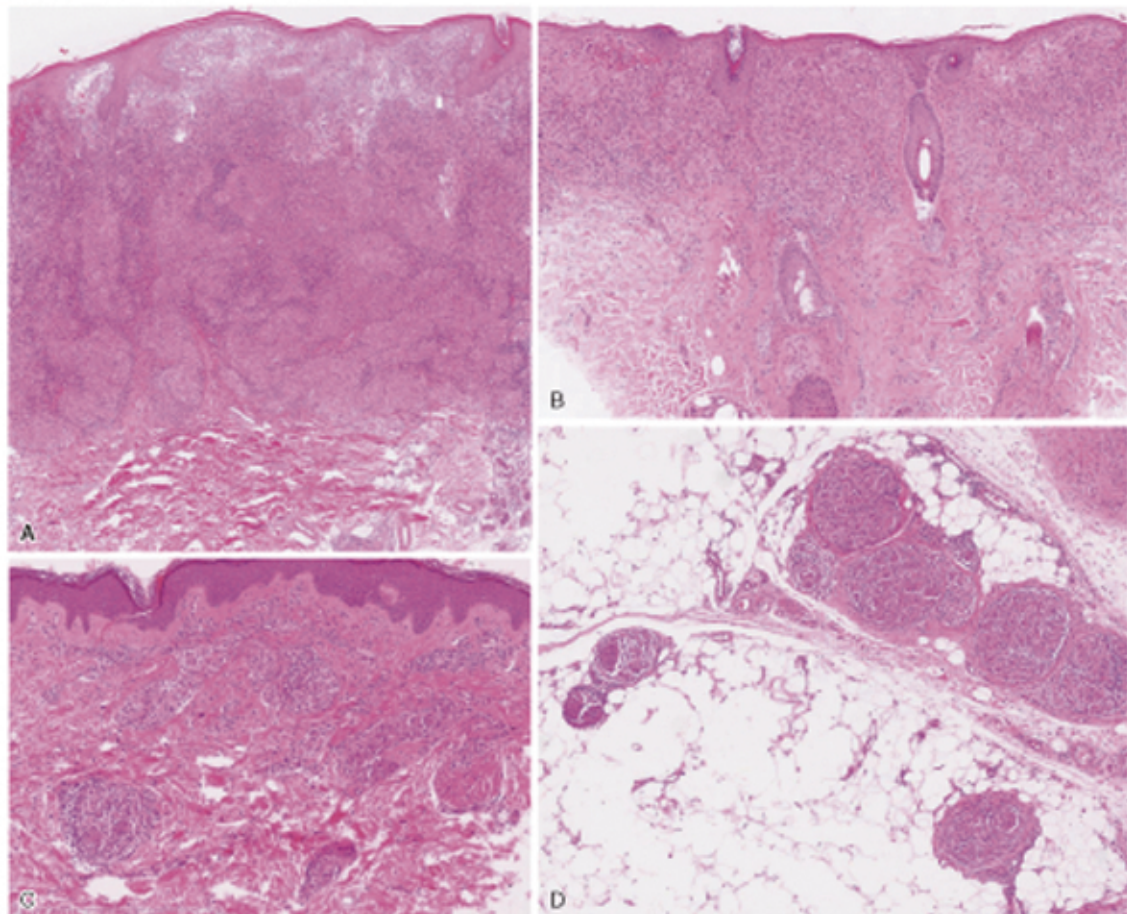
3 naked granuloma



肉芽腫にはリンパ球浸潤が少ない。

- 局面型では真皮上層に比較的小さな肉芽腫がみられる (4 B)。
- びまん浸潤型では真皮全層に散在する小型の肉芽腫に加え、血管拡張を伴う (4 C)。
- 皮下型では肉芽腫が皮下脂肪組織中に局在する (4 D)。時に真皮内にも存在することがある。
- まれな皮膚病型のなかで比較的頻度の高い結節性紅斑様皮疹では、真皮中層から脂肪組織まで小型の肉芽腫が散在する (5 A)。
- 苔癬様型では小さな肉芽腫が表皮直下から真皮上層にかけて存在し、毛孔一致性病変では毛包周囲に限局して分布する (Fujii ら, 2000²⁾) (5 B)。
- 瘰癧浸潤は異物の質と量により組織像も異なる。概して大きな肉芽腫が密に存在し、リンパ球浸潤や核数の多い多核巨細胞が目立つ (6 A)。また、異物の存在によるメスマークがみられることが多い (6 B)。

4 皮膚サルコイドの病理組織像



A: 結節型。真皮の広範囲に肉芽腫。
B: 局面型。真皮上層に小型の肉芽腫が分布。
C: びまん浸潤型。真皮上層から中層にかけての肉芽腫と血管拡張。
D: 皮下型。脂肪組織に肉芽腫が散在。

多核巨細胞

- 初期の病変には肉芽腫内に多核巨細胞は少なく、単核球が肉芽腫を取り囲むようにみられる。陳旧化するに従って巨細胞数が増加し、単核球浸潤は減少すると考えられている。
- サルコイドーシスにみられる巨細胞 (7) は核が細胞質の辺縁を縁取るように配列する Langhans 型巨細胞と、核が無秩序に存在する異物型巨細胞で、Langhans 型巨細胞の出現頻度が異物型巨細胞よりも高い (Okamoto ら, 2003⁴⁾) (8)。皮膚サルコイドに比べ瘰癧浸潤では多核巨細胞数が有意に多く、Langhans 型/異物型の比率もやや大きい。一般に核数は異物型が多い傾向にある。

ひ ふ か りんしょう
皮膚科臨床アセット 14

にく げ しゅ せい ひ ふ しつ かん
肉芽腫性皮膚疾患 サルコイドーシス・他の肉芽腫

2013 年 4 月 25 日 初版第1刷発行 © 〔検印省略〕

総 編 集 ふ る え ますたか
古江増隆

専門編集 お か も と ひ ろ ゆ き
岡本祐之

発 行 者 ひ ら た 直
平田 直

発 行 所 株 式 会 社 中 山 書 店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン・装丁 花本浩一 (麒麟三隻館)

印刷・製本 三松堂株式会社

ISBN978-4-521-73351-7

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

• 本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

• **JCOPY** < (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

• 本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。