

## 皮膚サルコイドーシスにおける肺病変の検討

平松順一<sup>1)</sup>, 中田安成<sup>2)</sup>, 片岡幹男<sup>2)</sup>, 鎌尾高行<sup>1)</sup>, 岡崎和徳<sup>1)</sup>,  
谷本 安<sup>1)</sup>, 平野 淳<sup>1)</sup>, 谷本光音<sup>1)</sup>

### 【要旨】

サルコイドーシスにおいて皮膚病変と肺野病変の関連について検討した。対象症例は肺生検にて病理診断の確定した131例で、そのうち発見時に皮膚病変を有したのは45例(34%)であった。皮膚サルコイドーシス患者(皮膚サ症)の平均年齢は52歳と皮膚病変を伴わない患者(非皮膚サ症)の42歳に比して高齢であった。経気管支肺生検にて類上皮細胞肉芽腫の認められる頻度、ガリウムシンチグラムにて肺への取り込みの陽性率、肺機能の低下の頻度は皮膚病変の有無による差は認められなかった。

胸部X線病型のIV型(肺線維型)の症例が皮膚サ症では7%に認められたが、非皮膚サ症では0%であった。発見より3年以内の胸部異常陰影の消失率は皮膚サ症では50%であったが、非皮膚サ症では68%であった。この事から皮膚病変の存在は予後不良を示していた。

[日サ会誌 2001;21:21-24]

**キーワード：**サルコイドーシス, 皮膚, 肺機能, 気管支肺胞洗浄, 臨床検査

## Relationship of Cutaneous Sarcoidosis to Pulmonary Involvement.

Jun-ichi Hiramatu<sup>1)</sup>, Yasunari Nakata<sup>2)</sup>, Mikio Kataoka<sup>2)</sup>, Takayuki Kamao<sup>1)</sup>,  
Kazunori Okagaki<sup>1)</sup>, Yasusi Tanimoto<sup>1)</sup>, Jun Hirano<sup>1)</sup>, Mitune Tanimoto<sup>1)</sup>

### 【ABSTRACT】

This study was aimed to investigate the relationship between pulmonary and skin lesions in patients with sarcoidosis. Of 131 patients in which diagnosis of sarcoidosis was made by pulmonary biopsy, 45 patients (34%) had various cutaneous manifestations at onset of the disease.

The mean age of onset of patients with skin lesions (52 years) was higher than that of patients without skin lesions (45 years).

Between these two groups, no significant difference was found in frequency of epithelioid cell granulomas in transbronchial lung biopsy specimens, the rate of positive Gallium-67 uptake in lungs and the frequency of decreased pulmonary functions.

In patients with skin lesions, 3 (7%) showed radiographic stage IV (irreversible fibrotic changes) disease, but it was 0% in non-skin sarcoidosis. Radiological clearing of the lungs within 3 years occurred in 50% of patients with skin lesions and 68% of patients without skin sarcoidosis. Skin lesions might predict a poor prognosis in sarcoidosis.

[JJSOG 2001;21:21-24]

**keywords ;** Sarcoidosis, Skin, Pulmonary function, Bronchoalveolar lavage, Clinical laboratory measurement

1) 岡山大学大学院医歯学総合研究科病態制御学専攻

2) 岡山大学医学部保健学科

著者連絡先：〒700-8558 岡山市鹿田町2丁目5-1

岡山大学医学部保健学科

中田安成

TEL: & FAX : 086-235-6882

1) Biopathological Science, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

2) Faculty of Health Sciences, Okayama University Medical School

はじめに

サルコイドーシス（サ症）において皮膚病変の合併は予後不良因子である<sup>1)2)</sup>，皮膚病変を有する症例の予後は良好でも不良でもない，あるいは5年生存率で比較した皮膚病変を有する症例の予後は一般的に良好である<sup>3)4)</sup>，あるいは皮膚病変と肺病変の遷延性とは関係が認められない<sup>5)</sup>等の種々の成績が報告されている．しかし皮膚浸潤の有無と肺病変の関係を検討した報告は少ない．著者らは自験例において発見時に皮膚病変を有していたサ症例（皮膚サ症）について，肺病変を中心とした臨床検査成績，予後について皮膚病変を有さないサルコイドーシス（非皮膚サ症）のそれと比較検討した．

対象

1979年から1998年までに岡山大学第2内科を受診したサ症患者255例中，経気管支肺生検，気管支肺胞洗浄を始めとする肺機能検査が施行されたのは146例である．未治療症例は136例で，皮膚サ症は50例，非皮膚サ症は86例であった．このうちサ症発見時に皮膚病変を有した未治療症例の45例について臨床成績と胸部病変の経過について検討した．なお45例中皮膚生検にて病理診断されたのは42例（93%）であった．

皮膚サ症の皮膚病型では結節型23例，皮下型9例，局面型2例，び慢浸潤型1例，結節性紅斑様皮疹1例，苔癬様皮疹1例，局面型と結節型の重複例1例，皮下型と結節型の重複例1例，癬痕浸潤6例であった．

結果

1. 症例（Table 1）：未治療皮膚サ症患者の年齢平均は52歳で非皮膚サ症の43歳に比して有意に高齢であった（ $p<0.01$ ）．性別では女性例が皮膚サ症で28例（62%）と非皮膚サ症の45例（52%）に比較してやや多かった．  
 2. 肺病変に対する検査成績（Table 2）：皮膚サ症の胸部X線病型では0型（肺病変無し）18%，I型（両側肺門リンパ節腫脹のみ）22%，II型（両側肺門リンパ節腫脹と肺野陰影）47%，III型（肺野陰影のみ）7%，IV型（肺線維症）7%で，非皮膚サ症の5%，36%，51%，0%と比較して，皮膚サ症ではIV期の肺線維症例が多く見られた（ $p<0.05$ ）．ガリウムの肺野への取り込み陽性率は皮膚サ症で44%，非皮膚サ症で35%，肺門への取り込み陽性率は69%，86%と両群間に差はなかった．経気管支肺生検による類上皮細胞肉芽腫の陽性率は皮膚サ症で63%，非皮膚サ症で64%と差はなかった．肺機能検査では%DL<sub>CO</sub>が皮膚サ症で94%と全く異常はみられず，非皮膚サ症において87%とやや低下が

見られた．その他，%VC，%FEV1.0や動脈血液中PaO<sub>2</sub>に差は見られなかった．気管支肺胞洗浄液中の有核細胞の検討では総細胞数に差はないが，リンパ球百分率が皮膚サ症で20.9%と非皮膚サ症の30.0%と比較して有意（ $p<0.01$ ）に低率であった．しかしCD3+T-cell，CD4+T-cell，CD8+T-cell，Ia+細胞などのリンパ球サブセット，あるいはCD4/CD8比には差は見られなかった．好中球百分率は皮膚サ症で4.2%と非皮膚サ症の0.8%に比較して高値であった（ $p<0.01$ ）．

Table 1 Patients profiles

	皮膚サルコイドーシス	非皮膚サルコイドーシス	
総症例数	45	86	
性：男	17 (38%)	41 (48%)	
女	28 (62%)	45 (52%)	
年齢：巾	22-77	19-75	
M±SD	52±13	43±16	$p<0.01$

Table 2 Characteristics of sarcoid patients

	皮膚サルコイドーシス		非皮膚サルコイドーシス		
	症例数	異常症例数 (%)	検査症例数	異常症例数 (%)	
経気管支肺生検 (+)	38	24 (63%)	74	47 (64%)	
Gaシンチ：肺野 (+)	36	16 (44%)	63	22 (35%)	
肺門 (+)	36	25 (69%)	63	54 (86%)	
胸部X線病期：	45		80		
0		8(18%)		5(5%)	
I		10(22%)		29(36%)	
II		21(47%)		41(51%)	
III		3(7%)		5(5%)	
IV		3(7%)		0(0%)	$p<0.05$
	症例数	測定値(M±SD)	検査症例数	測定値(M±SD)	
肺機能：%VC	34	98.3±17.5	66	100.1±16.5	
%FEV1.0	32	83.8±8.0	64	84.4±10.5	
%DLCO	29	93.5±28.0	52	86.8±20.6	
血液ガス：PaO <sub>2</sub>	29	82.0±10.5	30	81.3±10.4	
気管支肺胞洗浄液：					
細胞数	42	24.3±17.5	83	24.9±16.7	
リンパ球	43	20.9±13.0	85	30.0±20.4	$p<0.01$
マクロファージ	43	74.2±17.1	85	68.6±20.7	
好中球	43	4.2±11.5	85	0.8±1.0	$p<0.01$
好酸球	43	0.4±0.6	85	0.4±0.7	
CD3	43	84.6±14.2	79	86.7±7.8	
CD4	44	67.4±15.7	85	70.2±12.0	
CD8	44	17.8±9.2	85	17.6±9.6	
CD4/CD8比	45	5.32±3.98	86	5.46±3.68	
Ia	35	51.0±15.7	65	47.2±20.0	

3. 血清学的検査成績（Table 3）：血清中のアンジオテンシン変換酵素(ACE)値，リゾチーム量に差は認められなかった．PPD皮膚反応の陰性率は皮膚サ症で59%，非皮膚サ症で70%と皮膚サ症にて低率であったが，有意な差は認められなかった．抗核抗体陽性率は皮膚サ症で31%と非皮膚サ症の16%に比して有意な高率であった（ $p<0.01$ ）．しかし

LE細胞陽性率、血中の免疫複合体量、 $\beta$ 2microglobulin量、immunosuppressive acidic protein (IAP) 量、Coombs試験陽性率等の免疫検査に差は認められなかった。更に血清免疫グロブリンG, A, M量、補体成分C3, C4, CH50に差はなかった。また末梢血液中のT-cell, B-cellあるいはT-cellサブセット、CD4/CD8比には差はなかった。

4. 胸部異常陰影の経過 (Table 4) : 発見から3年間の経過観察が可能であった症例は皮膚サ症32例、非皮膚サ症49例であった。更に発見時に胸部に異常陰影を認めなかった0型症例を除いた、皮膚サ症28例と非皮膚サ症44例について発見より3年経過後の胸部異常陰影の消失率を検討した。皮膚サ症では50%と、非皮膚サ症の68%に比してやや低率であった ( $p<0.10$ )。

Table 3 Laboratory findings

	皮膚サルコイドーシス		非皮膚サルコイドーシス		
	症例数	異常症例数 (%)	症例数	異常症例数 (%)	
PPD皮膚反応 (-)	41	24 (59%)	77	54 (70%)	
CRP (+)	35	2 (6%)	75	2 (3%)	
RA (+)	28	2 (7%)	61	7 (12%)	
抗核抗体(ANF) (+)	29	9 (31%)	56	9 (16%)	$p<0.01$
LE細胞 (+)	20	2 (10%)	39	0 (0%)	
Coombs試験 (+)	22	0 (0%)	43	0 (0%)	
	症例数	測定値(M $\pm$ SD)	症例数	測定値(M $\pm$ SD)	
ACE活性*(IU)	44	21.5 $\pm$ 7.2	83	23.0 $\pm$ 8.0	
リゾチーム値( $\mu$ g/ml)	43	16.9 $\pm$ 5.7	74	17.4 $\pm$ 6.9	
IAP**( $\mu$ g/ml)	28	476 $\pm$ 127	57	430 $\pm$ 149	
免疫複合体( $\mu$ g/ml)	25	2.4 $\pm$ 2.0	37	2.0 $\pm$ 6.9	
血沈(1時間)(mm)	26	17.4 $\pm$ 16.1	49	11.9 $\pm$ 9.6	
血清:総蛋白量(g/dl)	39	7.3 $\pm$ 0.5	74	7.4 $\pm$ 0.5	
IgG(mg/dl)	35	1782 $\pm$ 445	69	1692 $\pm$ 386	
IgA(mg/dl)	35	298 $\pm$ 101	69	296 $\pm$ 122	
IgM(mg/dl)	35	159 $\pm$ 80	69	166 $\pm$ 122	
補体; C3(mg/dl)	21	75.7 $\pm$ 10.6	35	71.2 $\pm$ 14.1	
C4(mg/dl)	21	27.1 $\pm$ 7.3	35	28.3 $\pm$ 6.3	
CH50(%)	23	38.1 $\pm$ 11.3	51	40.6 $\pm$ 7.3	
末梢血リンパ球					
T-cell(%)	17	72.1 $\pm$ 13.6	38	74.5 $\pm$ 13.5	
B-cell(%)	17	10.2 $\pm$ 5.7	40	12.6 $\pm$ 7.4	
CD3(%)	24	61.5 $\pm$ 12.4	52	59.7 $\pm$ 12.5	
CD4(%)	24	40.3 $\pm$ 7.6	55	40.0 $\pm$ 12.5	
CD8(%)	24	27.2 $\pm$ 8.7	55	25.7 $\pm$ 10.5	
CD4/CD8比	24	1.57 $\pm$ 0.64	55	1.96 $\pm$ 1.77	

\*angiotensin converting enzyme

\*\*immunosuppressive acidic protein

Table 4 Number of patients disappeared chest X-ray abnormality without 3 years.

皮膚サルコイドーシス		非皮膚サルコイドーシス	
症例数	消失例 (%)	症例数	消失例 (%)
28	14 (50%)	44	30 (68%)

### 考案

サ症における皮膚病変の合併頻度は4%から76%と幅広く報告されており<sup>6)</sup>、皮膚科の報告は高率で、内科、呼吸器科では低率である。当科のサ症発見時の皮膚病変合併率は16%で、経過中発見例を含めると25%であった<sup>7)</sup>。1991年の全国調査<sup>8)</sup>の新発見患者878例中の18.5%に比較するとやや高率である。発見率は初診時か、経過中発症例を含めるかによって異なるが、一般的には15%から35%程度と考えられる。

皮膚サ症患者の性別は女性が62%とやや多かった。本邦の全国集計<sup>8)</sup>でも162例中女性は78%、James, D.G.<sup>9)</sup>も皮膚サ症は女性が80%と非皮膚サ症の43%に比較しては女性に多いことを報告している。皮膚サ症患者の平均年齢は52歳と非皮膚サ症43歳に比して明らかに高齢であった。しかし、欧米の報告では皮膚サ症患者は比較的若年者に多いと報告<sup>9)10)</sup>されているが、その要因として結節性紅斑症例が多数含まれている事が挙げられる。即ち、結節性紅斑症例の平均年齢は32歳<sup>9)</sup>、30歳<sup>10)</sup>と結節性紅斑症例を除いた皮膚サ症の42歳、48歳よりも若年である。更に後者の報告では結節性紅斑症例を除いた皮膚サ症の42歳に対して非皮膚サ症例では34歳と皮膚サ症の方が高齢であると報告している。

皮膚サ症における肺病変の検討では結節性紅斑を除いた皮膚サ症において呼吸器症状を有する頻度は41%と、非皮膚サ症群の63%に比して少なく、結節性紅斑症例とそれ以外の皮膚サ症とを比較しても差は認められていない<sup>11)</sup>。一般的にサ症における肺への浸潤は80%以上と皮膚浸潤の有無に関わらず高率であり、両群間に差は認められない。著書らの検討においても経気管支肺生検にて類上皮細胞肉芽腫が確認される頻度、あるいはガリウムの肺野、肺門への取り込み陽性率においても両群間に差はなかった。しかし、胸部X線病型別の検討では皮膚サ症においてIV型の肺線維症が多く見られた。Sharma, O.P.<sup>12)</sup>は結節性紅斑症例を含む皮膚サ症41例中、III型34%、IV型27%と肺野病変肺線維症例が多く、2年後の異常陰影消失率は39%と結節性紅斑症例を除いた皮膚サ症の21%に比して皮膚サ症における胸部病変の遷延を報告している。著者らの3年後の胸部異常陰影の消失率においても皮膚サ症50%と非皮膚サ症の68%に比して遷延傾向が見られた。しかしCaruthers, B.<sup>5)</sup>は発見時に皮膚浸潤を有するサ症の胸部X線病型はI型27.5%、II型40.0%、III型12.5%、IV型15.0%との結果から、肺病変の遷延性とは関係が認められないと論じている。しかしこの論文では皮膚生検施行例が少なく、予後の経過観察が行われていないこと、対象症例が無いことなど問題がある。Olive, K.<sup>11)</sup>は皮膚サ症ではIII型が13%と非皮膚サ症の33%に比してむしろ低率であり、肺機能異常発生の頻度は皮膚

浸潤の有無,あるいは結節性紅斑の有無による差は認められていないと報告している。しかし予後良好とされている結節性紅斑症例が含まれており,検討の余地は残る。皮膚浸潤の有無と胸部X線像,肺機能の異常の有無とに相関関係は認めていないとの報告もある<sup>3)</sup>。

皮膚サ症の気管支肺胞洗浄液中リンパ球比率は非皮膚サ症と比較して低率であったが,リンパ球CD4/CD8比やCD3+T-cell陽性率に差はなかった。気管支肺胞洗浄液中リンパ球の増加は肺病変の活動性を反映するとすれば,皮膚サ症の肺病変の活動性は非皮膚サ症に比して低いと考えられた。皮膚サ症にて好中球百分率が高値であったのは胸部X線IV型の肺線維症例が多かったことを反映している可能性がある。皮膚サ症に抗核抗体陽性例が多く見られたが,抗体価は低く,特異的な染色パターンを認めず,補体などの液性免疫に異常は見あらず,その意義は見いだし得なかった。

皮膚サ症の予後についてはSones, M.<sup>1)</sup>は寛解例では皮膚サ症は20.7%に対して,悪化例では44.4%で皮膚浸潤は予後不良因子としている。そしてその論文中にJames, D.G.<sup>13)</sup>の成績に対する私信を紹介して皮膚サ症33例の死亡率12.1%に対して非皮膚サ症の167例では6.5%と皮膚サ症における予後不良を報告している。皮膚サ症の肺病変あるいは予後を検討するにあたっては,皮膚病型を考慮する必要がある。びまん浸潤型では上気道病変が強く,肺線維症を始めとする全身臓器の線維化を来し予後が不良であり,結節性紅斑型,皮下型の予後は良好であることは一般に認められている<sup>6)10)13)</sup>。今回は皮膚病型別に検討するには対象症例が少なく,十分な検討は出来なかった。今後更に多くの症例の集計による検討が必要である。

## 結論

皮膚病変を有するサ症は女性の高齢者に多く見られる。経気管支肺生検陽性率,ガリウムの肺への取り込み陽性率,肺機能の異常の頻度あるいは各種の血清学的検査所見等に皮膚病変の有無による差は認められなかった。しかし皮膚サ症では胸部X線病型のIV型が多く,発見より3年以内の肺異常陰影の消失率は遷延傾向が見られたことから,皮膚病変の存在は肺病変の遷延化を示唆している。

## 引用文献

- 1) Sones, M and Israel, HL: Course and prognosis of sarcoidosis. *Am J Med* 1960; 29: 84-93
- 2) Yamamoto M, Kosuda T, Yamagawa H et al: Factors affecting the course of sarcoidosis. In Japan Medical Research Foundation eds, *Sarcoidosis. Proceedings of the international symposium on sarcoidosis*, University of Tokyo Press, Tokyo, 1981; 273-284
- 3) Callen JP: Relationship of cutaneous sarcoidosis to systemic disease. *Clin Dermatol* 1986; 4: 46-53
- 4) Keller AZ: Anatomic sites, age attributes, and rates of sarcoidosis in U.S.Veterans. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 615-620,
- 5) Caruthers B, Day TB, Minus HR et al: Sarcoidosis; a comparison of cutaneous manifestations with chest radiographic changes. *J Natl Med Assoc* 1975; 67: 364-367
- 6) Samtsov AV: Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 1992; 31: 385-391
- 7) 中田安成, 片岡幹男, 平松順一 他: 皮膚サルコイドーシスの臨床—最近20年間に岡山大学第2内科にて経験した65症例について—。岡山大学医療技術短期大学部紀要 1998; 9: 49-57
- 8) 平賀洋明: サルコイドーシス分科会報告, 厚生省特定疾患慢性肺疾患調査研究班平成5年度研究報告書, 厚生省特定疾患慢性肺疾患研究班, 熊本, 1994; 17-22
- 9) James DG: Dermatological aspects of sarcoidosis. *Q J Med* 1959; 28:109-124
- 10) Veien NK, Stahl D and Brodhagen H: Cutaneous sarcoidosis in Caucasians. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 534-540
- 11) Olive KE and Kataria YP: Cutaneous manifestations of sarcoidosis. Relationship to other organ system involvement, abnormal laboratory measurements and disease course. *Arch Inter Med* 1985; 145: 1811-1814
- 12) Sharma OP: Cutaneous sarcoidosis: Clinical features and management. *Chest* 1972; 61: 320-325
- 13) James DG: Sarcoidosis of the skin. *Semin Respir Med* 1992; 13: 432-441