

# ステロイド内服で治療し病理組織学的所見の経時的变化を確認し得た局面型皮膚サルコイドーシスの1例

三井田博

## 【要旨】

症例は37歳、男性。肺病変とACE値の上昇を認め、四肢、体幹に紅褐色調の局面がみられたため当院内科より当科に紹介された。右上腕の局面より皮膚生検し、真皮上層から脂肪織上層にかけてシート状に分布する類上皮細胞肉芽腫を確認し、サルコイドーシスと診断した。患者が皮疹の消退を強く希望し、ステロイド外用やミノサイクリン、ACE阻害薬の内服を試みたが無効のため、プレドニゾロン（PSL）0.5 mg/kg/日で開始した。PSLを漸減しPSL 25 mg/日と7.5 mg/日内服下でそれぞれ皮膚生検を施行したところ、類上皮細胞肉芽腫は著減していたが残存していた。皮膚病変の完全消退を目的としたステロイドの全身投与は慎重に適応すべきであると思われた。一方で1年以上ステロイドを内服しても類上皮細胞肉芽腫が残存している可能性が示唆され、他臓器病変に対して全身投与したステロイドの漸減・中止は慎重に行われるべきと思われた。

[日サ会誌 2015; 35: 79-84]

キーワード：局面型皮膚サルコイドーシス、副腎皮質ホルモンステロイド薬、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫、経時的变化

## Histological Changes During Corticosteroid Treatment in a Case with Plaque Type Cutaneous Sarcoidosis.

Hiroshi Miida

Keywords: plaque type cutaneous sarcoidosis, corticosteroid, noncaseating granuloma, histological changes

### はじめに

サルコイドーシスにおける皮膚病変は発症頻度が10-30%とされ、他臓器に比して生検が容易であり、診断の際に病理組織学的所見が確認しやすい重要な病変と言える<sup>1)</sup>。一方、心病変や一部の肺病変、脳・脊髄病変に対しては副腎皮質ステロイドホルモン薬（以下、ステロイド）の全身投与が行われるが、皮膚病変に対してステロイド全身投与が適応となるのは、その全身的副作用から、びまん浸潤型や整容面で問題となる皮膚病変に限られる<sup>2)</sup>。ステロイド全身投与の治療効果は、標的臓器に対応する臨床所見や血液検査、画像等で評価すると思われるが、肉芽腫の変化など病理組織学的所見で治療効果を確認したとする報告はほとんどみられない。

今回、筆者は局面型の皮膚サルコイドーシス症例に対して、ステロイド全身投与を行い、その治療効果をみるため、診断時の生検に加えて治療開始後2回の皮膚生検を施行した。その病理組織学的所見の経時的变化について、若干の考察を加えて報告する。

### 症例提示

- 症例：37歳、男性
- 主訴：右上腕、右腰部、背部、大腿の紅褐色局面
- 既往歴：特記すべきことなし。
- 家族歴：特記すべきことなし。
- 職業歴：大工
- 生活歴：喫煙：20本/日×20年間、飲酒：機会飲酒
- 現病歴：X年1月頃より時々、微熱が出現することがあった。同年2月、スノーボード中に左手をつき左橈骨遠位端骨折を受傷し、当院整形外科を受診し、3月上旬に入院した。入院時検査の胸部正面単純写真で異常影を指摘され、胸部CTで肺門縦隔リンパ節腫脹、肺野の粒状影、などの異常所見が認められたため、3月下旬、当院呼吸器内科を紹介され初診した。四肢、体幹に局面が認められたため、4月上旬に当科へ紹介され初診した。
- 初診時現症：身長172.4 cm、体重117 kg、血圧193/105 mmHg 脈拍数98回/分、SpO<sub>2</sub> 98%。心、肺雑音を聴取しない。

新潟県立新発田病院 皮膚科

Department of Dermatology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

著者連絡先：三井田博（みいだ ひろし）  
〒957-8588 新潟県新発田市本町1-2-8  
新潟県立新発田病院 皮膚科  
E-mail：hiromii@cameo.plala.or.jp

\*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. 検査結果

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6,500 / $\mu$ L	TP	7.2 g/dL	CRP	0.5 mg/dl
Neu	65.3 %	Alb	60.8 %	IgG	1477 mg/dL
Ly	19.3 %	$\alpha$ 1	3.3 %	IgA	327 mg/dL
Mo	9.0 %	$\alpha$ 2	5.8 %	IgM	111 mg/dL
Eos	5.8 %	$\beta$	10.6 %	ACE	44.9 IU/L
Ba	0.6 %	$\gamma$	19.5 %		
RBC	$535 \times 10^4$ / $\mu$ L	AST	31 IU/L	Infection	
Hb	17 g/dl	ALT	59 IU/L	HBs抗原	(-)
Plt	$16.3 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALP	271 IU/L	HCV抗体	(-)
		LDH	195 IU/L		
		T-Bil	0.9 mg/dL	Others	
		D-Bil	0.13 mg/dL	blood glucose	133 mg/dL
		BUN	15.9 mg/dL	HbA1c	5.4 %
		Cre	0.92 mg/dL		
		Na	144 mEq/L		
		K	4.3 mEq/L		
		Cl	107 mEq/L		
		Ca	9.4 mg/dL		

●眼科所見：ぶどう膜炎等の異常所見なし。  
 ●血液検査所見：(Table 1)  
 ●心電図所見：異常所見なし。  
 ●画像所見：胸部正面単純写真：右上肺外側寄りに結節影あり。  
 ●胸部CT所見（プレドニゾロン開始1ヵ月前）：肺門縦隔リンパ節腫脹あり。右上葉に12 mm大のspiculaを伴う充実性結節あり。周囲に約6 mm大の充実性結節が散在している。両側胸膜下，両側S6優位の粒状影を認める。両側胸膜の軽度肥厚あり。  
 ●心臓超音波検査（当院初診2年後に施行）：壁運動に異常所見なし。壁の菲薄化や肥厚も認めない。EF 80.8%。  
 ●皮膚所見：右上腕 (Figure 1a, b)，背部，腹部，大腿に小指頭大からコイン大前後の紅褐色局面が多発してみられる。時にそう痒を自覚し，搔爬すると軽度の痛みを伴う。  
 ●初回皮膚生検時の病理組織学的所見（右上腕の局面より生検）(Figure 2a, 2b)：真皮上層から脂肪織上層にかけて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫がシート状に認められる。個々の肉芽腫は周囲のリンパ球浸潤が乏しく，いわゆるnaked granulomaである。  
 ●臨床経過 (Figure 3)：CT所見および皮膚病変と同生検の病理組織学的所見で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme: ACE) も高値であり，サルコイドーシスと診断した。内科では無治療で経過観察の方針となった。当科で皮膚病変に対して酢酸ジフロラゾン軟膏外用，ミノサイクリン<sup>3)</sup> やエナラプリル<sup>4)</sup> 内服，タクロリムス軟膏外用<sup>3)</sup> を試みた。しかし局面は若干退色したが隆起や浸潤の程度はほとんど不変であった。患者は皮疹が完全に消退することを強く希望したため，プレドニゾロン (PSL) 内服を，副作用を説明した上で55 mg/日 (0.5 mg/kg/

日) で開始した。しかし皮疹は若干退色し，浸潤も軽減したものの，消退するほどの治療効果はみられなかった。再度，別の局面より再生検して，ステロイド全身投与の治療効果を病理組織学的変化から確認してみることを提案したところ同意が得られたため，PSL開始約3ヵ月後，PSL25 mg/日の内服下で初回生検時の局面に近接した別の局面 (Figure 4a) より2回目の皮膚生検を行った。その結果，肉芽腫は減少しており真皮内に散在性に分布する程度であった。個々の肉芽腫内の細胞密度も減少し，周囲にリンパ球の浸潤がみられた (Figure 4b, c)。したがって臨床上皮疹は消退していないがステロイドの全身投与の治療効果はあると考えられたため，さらにPSLを継続し，漸減していった。しかしPSL開始1年2ヵ月目の，PSL 7.5 mg/日内服まで漸減した時点でも皮疹は残存していたため，再度，治療効果を病理組織学的に確認することを提案し同意を得て，右上腕の1，2回目の生検部とは別の局面 (Figure 5a) より3回目の生検を施行した。2回目の所見に比して，肉芽腫は若干減少してはいたが，まだ残存していた。肉芽腫周囲のリンパ球浸潤は軽減し，個々の肉芽腫の細胞密度はわずかに低下していたがほぼ不変であった (Figure 5b, c)。しかし今後このまま皮疹が消退するまでPSLを継続することは，全身的副作用を考慮すると望ましくないと判断し，PSL 5 mgに漸減した後，2週間で投与終了とした。その後，酢酸ジフロラゾン軟膏外用のみを行ったが，皮疹はほぼ不変であった。なお，胸部の画像検査については呼吸器内科に一任したがPSL内服開始後1年時に胸部CTを再検しているが上記の所見と比して著変はなかった (それまでの間に胸部の画像検査は行われておらず，PSL治療中の胸部画像所見の詳細な経過は不明であった)。その後X+2年8月を最後に当院に来院していない。

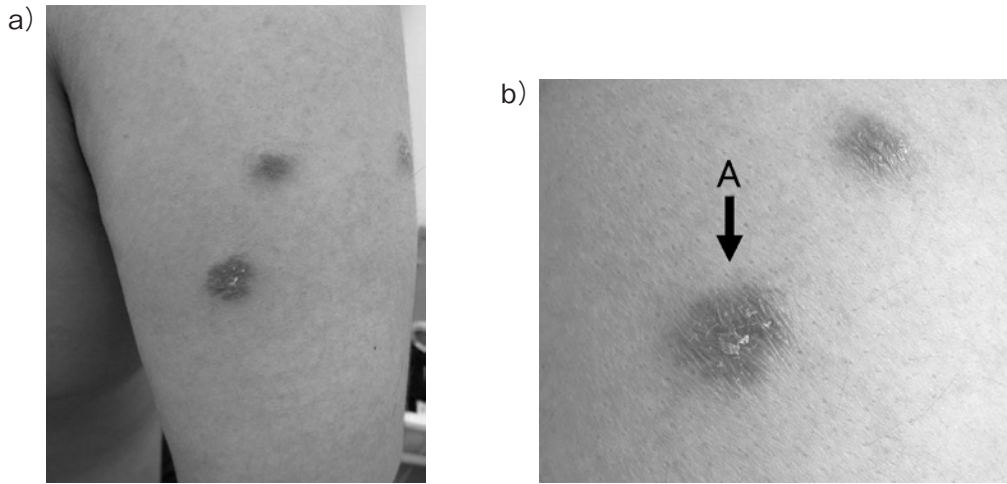


Figure 1. a) 右上腕に小指頭大からコイン大の紅褐色局面を認める。  
 b) Aの局面より初診時(1回目)の生検を施行した。(文献5) 三井田 博.サルコイドーシスの皮膚病変—局面型皮膚サルコイド. 古江増隆総編集, 岡本祐之専門編集 臨床アセット14 肉芽腫性皮膚疾患 中山書店, 東京, 2013; 54-7の図1Bの写真と同一症例のため引用)

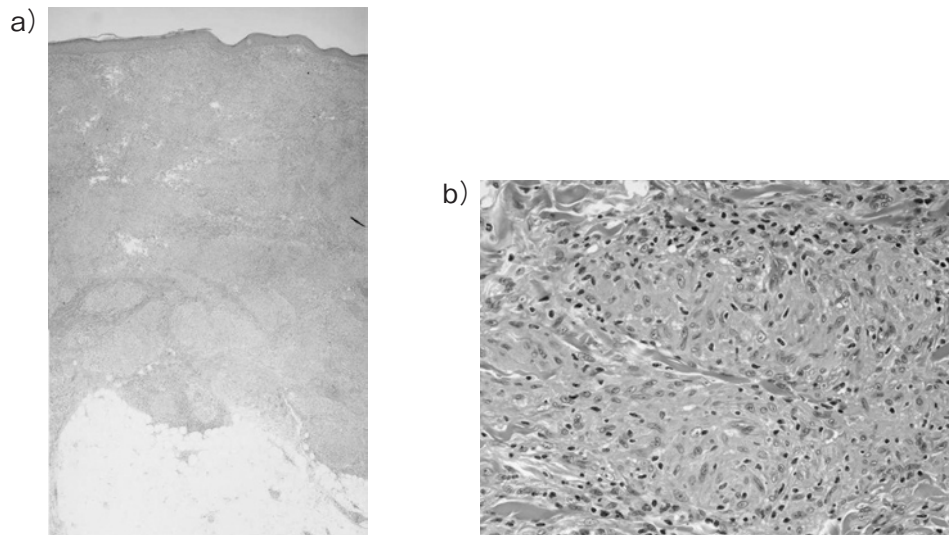


Figure 2. 当科初診時(1回目)の皮膚生検の病理組織学的所見  
 a) (弱拡大像) 真皮上層から脂肪織上層にかけて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫がシート状に分布している。  
 b) (強拡大像) 肉芽腫周囲のリンパ球浸潤は乏しく, いわゆるnaked granulomaである。

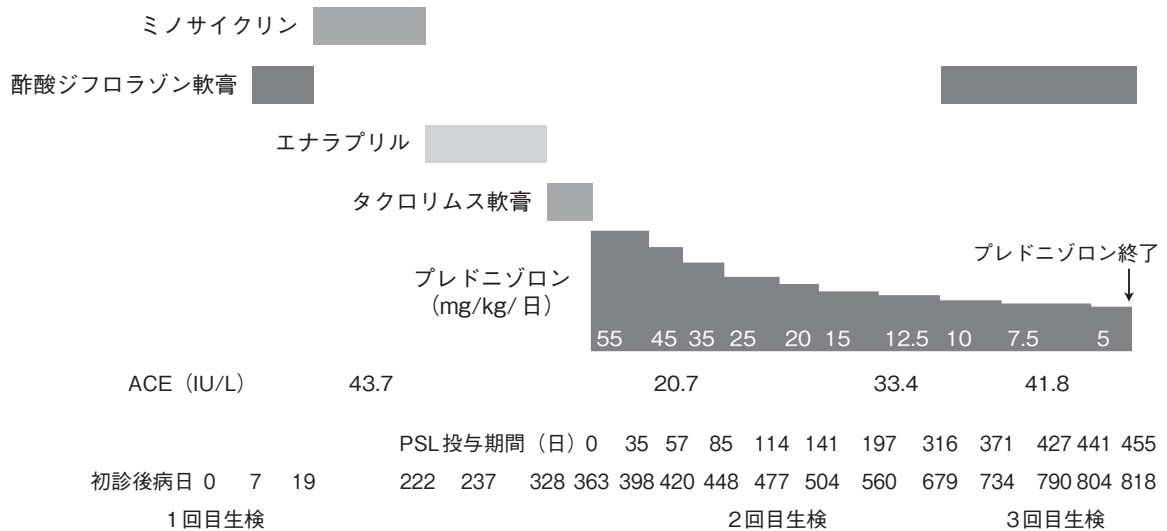


Figure 3. 治療経過表



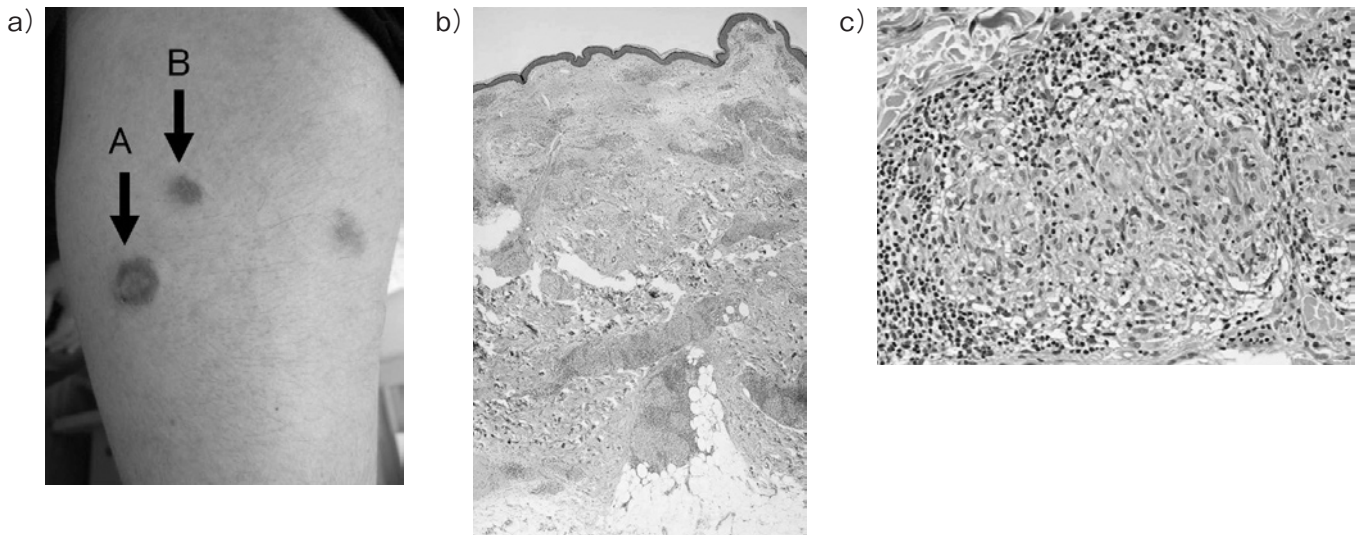


Figure 4. 2回目皮膚生検部の皮疹と病理組織学的所見 (PSL 25 mg/日内服下)  
 a) (局面Aに近接したBの局面より生検) 初診時に比してやや退色し、平坦化している。  
 b) (弱拡大像) 初診時生検所見に比して肉芽腫は著明に減少し、真皮上層から下層にかけて散在性に分布している。  
 c) (強拡大像) 初診時生検所見に比して個々の肉芽腫の細胞密度が若干低下し、周囲にリンパ球浸潤が目立つ。

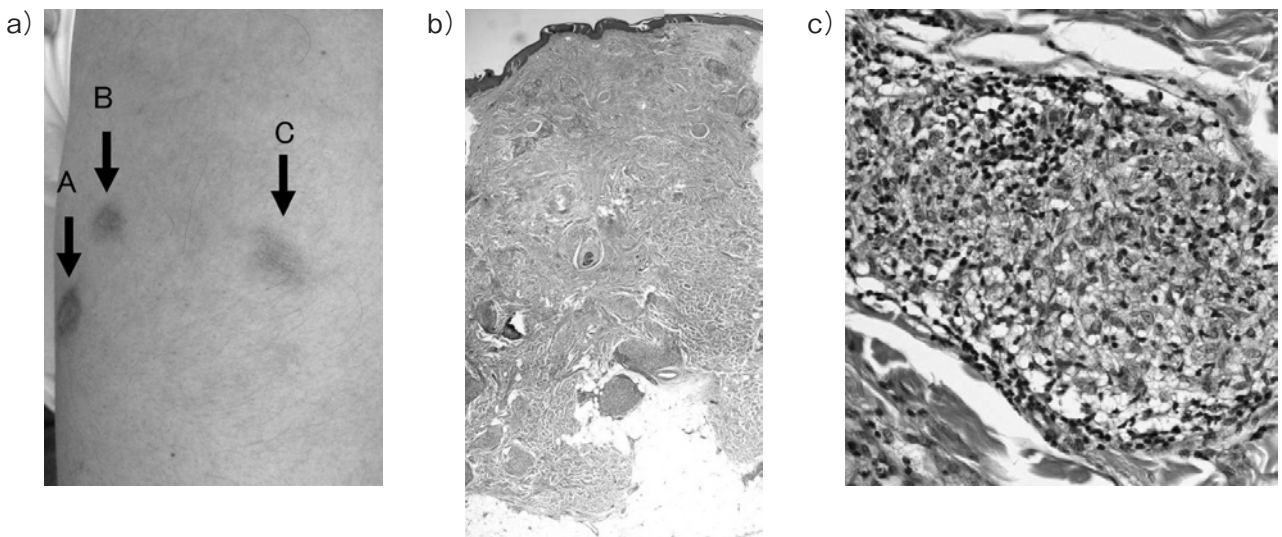


Figure 5. 3回目の皮膚生検部の皮疹と病理組織学的所見 (PSL 7.5 mg/日内服下)  
 a) (Bの局面に近接したCの局面より生検) 局面A, B含めて初診に比して退色している。  
 b) (弱拡大像) 2回目生検所見に比して肉芽腫は若干減少したのみで、真皮上層から下層にかけて散在性に残存している。  
 c) (強拡大像) 2回目生検所見に比して肉芽腫の細胞密度は若干低下しているがほぼ不変で、周囲のリンパ球浸潤は軽減している。

### 免疫組織化学染色所見

初回, 2回目, 3回目の各生検組織のCD4, CD8, CD68, CD20, CD79aの発現について検討した。

CD4は初回生検時には肉芽腫とその周囲ともに陰性であったが, 2回目生検組織では肉芽腫内と肉芽腫周囲に陽性細胞を認めた。3回目生検組織ではリンパ球数の減少を反映して陽性細胞は減少していたが肉芽腫内, 周囲ともに認められた。CD8は初回生検組織ではわずかに肉芽腫周囲に浸潤しているリンパ球のごく一部に陽性細胞がみられたが2回目生検組織では肉芽腫内とその周囲に陽性細胞が多数認められ, 3回目生検組織でも, 陽性細胞は減少していたものの, 肉芽腫内, 周囲ともに認められた。

CD68は肉芽腫を構成する細胞に強陽性であるが, 2回目, 3回目となるにつれ陽性細胞の密度が低下していた。

CD20, CD79aについては肉芽腫内に陽性細胞は見られず, 周囲に浸潤するリンパ球のほとんどが陰性であったが, CD20が2回目の生検組織の真皮下層の肉芽腫周囲リンパ球の一部に, CD79aが2回目, 3回目各生検組織の真皮下層に位置する肉芽腫周囲のリンパ球の一部に陽性であった。

### 考察

サルコイドーシスの皮膚病変として特異的なものである皮膚サルコイドには, 結節型, 局面型, 皮下型, びま

ん浸潤型、その他の病型があり、これらはすべて臨床所見に基づいて分類される<sup>1)</sup>。局面型は結節型と並んで頻度が高い病型の一つである<sup>5)</sup>。局面型は環状の形態を呈する場合と、斑状の病変を呈する場合がある<sup>1)</sup>。いずれも結節型に比してある程度広い面積を有しているが、隆起の程度は軽度であり、周囲の健常皮膚面とほぼ同高のものも含まれる<sup>1)</sup>。病理組織学的所見では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が主に真皮上層に分布する<sup>6,7)</sup>が、筆者が過去に調査した報告では真皮上層にとどまらず、真皮下層、あるいは脂肪織上層までに分布しているものも13例中4例で認められた<sup>7)</sup>。自験例の皮疹は臨床所見から局面型の皮膚サルコイドであり、環状ではなく、斑状のものに該当するが、病理組織学的所見では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が真皮上層から脂肪織上層まで分布していた。

また、一般的にサルコイドーシスの肉芽腫周囲には通常、リンパ球浸潤が乏しくnaked granulomaとも称される<sup>6)</sup>が、時にリンパ球浸潤を伴うことがあり<sup>6-8)</sup>、その一つの要因として、外的刺激が考えられている<sup>6,7)</sup>。今回の検討では、初回の生検では肉芽腫のほとんどが典型的なnaked granulomaであったが、ステロイド内服後の残存した肉芽腫周囲には、比較的多数のリンパ球浸潤が認められた。そして肉芽腫を構成する細胞の密度は低下していた。このことについて免疫組織化学染色の結果に基づいて考察すると推測の域はでないが、ステロイドの治療は、類上皮細胞から肉芽腫を存続させるために分泌される何らかのサイトカインの産生を抑制し、その結果CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞の両者が肉芽腫内とその周囲に浸潤し始め、種々のサイトカインを分泌し、類上皮細胞をアポトーシスへ導き、肉芽腫の縮小、細胞密度の低下を引き起こすのかもしれない。そのサイトカインの候補の一つとしてはTh1型免疫反応を抑え肉芽腫消退に関与し、マクロファージのアポトーシスの誘導作用もあるIL-10<sup>9)</sup>などが推測される。また真皮下層の肉芽腫周囲のリンパ球の一部にはB細胞のマーカーが陽性であった。これについての理由は不明と言わざるを得ないが、ごく一部の限られた肉芽腫への浸潤であるため、肉芽腫消退への関与は乏しいと思われる。

皮膚病変のステロイド全身投与の適応については、びまん浸潤型 (lupus pernio) が美容上問題となる皮膚病変に対して行うとされている<sup>2)</sup>。実際、そのような患者は限られており、その治療効果に対するエビデンスも不明であるため、皮膚病変のみに対してステロイド全身投与を行うことは全身的副作用からも慎重にすべきである。自験例では、ステロイドの全身投与前に、ある一定の効果があるとされて副作用も比較的少ない外用剤と内服薬を試みたが、皮疹の軽快には至らなかった。しかし患者は皮疹の消退を強く希望したため、ステロイド全身投与の副作用を説明して患者の同意を得て、PSLを0.5 mg/kg/日の中等量で開始した。皮疹は徐々に退色し、浸潤も軽減しつつあったが完全には消退せず、病理組織学的所見の経時的变化からも肉芽腫は著減したが残存していた。

以上の経過より、皮膚病変の完全消退を目的としたステロイド全身投与は慎重に適応すべきであると思われた。

医学中央雑誌で「サルコイドーシス」と「経時的变化」のキーワードで検索すると、気管支肺胞洗浄液中のリンパ球CD4/8比<sup>10)</sup>や、肺野病変の胸部CT所見<sup>11)</sup>、気管支鏡所見<sup>12,13)</sup>についての報告がみられたが、自験例のように病理組織学的所見の経時的变化について検討した報告はなかった。PubMedでも「sarcoidosis」、「histology」、「change」、または「sarcoidosis」、「histological change」で検索したが同様に病理組織学的所見の変化を検討したものはみられなかった。自験例により、ステロイド内服中の病理組織学的な経時的变化の一つのパターンを確認できたと思われる。一方、小林らは胸部画像所見I期で、眼病変に対してステロイドが全身投与された2例において、合併した肺癌切除時の郭清リンパ節のほぼすべてにサルコイドーシスとしての肉芽腫を認めたと報告している<sup>14)</sup>。ステロイドの全身投与を長期に行っても病理組織学的に肉芽腫の完全消退は困難である可能性を示唆していると思われ、自験例はそれを支持し、今回の病理組織学的な経時的变化は他臓器病変においても同様のパターンをとる可能性があると考えられる。それを仮定すれば、生命予後を左右するような標的臓器に対してのステロイド全身投与は、より長期間継続することが重要であると思われた。自験例はPSLを5 mg/日に漸減後に中止としたが、その理由としては1年以上ステロイドを継続しても皮疹は完全消退せず、標的臓器は皮膚のみであったことからステロイドの全身的副作用を考慮したためである。しかし生命予後に関わる臓器が標的である場合にはステロイドの漸減・中止は肉芽腫の残存と、それが標的臓器の機能に何らかの影響を与える可能性を考慮して、慎重に行われるべきであると考えられた。実際、心病変、脳脊髄病変、高度な高カルシウム血症などに対しては、ステロイドは高用量でかつ漸減しながらも4-5年以上継続する、あるいは終了することが難しいなど、かなり長期に内服すべきとされている<sup>2)</sup>。今回の皮膚病変の経過や病理組織学的所見の経時的变化からも妥当な方針であると思われた。

また標的臓器の治療効果の判定が、臨床所見や血液検査、画像等では困難な場合や難治な症例などに対しては、治療効果を病理組織学的に評価するために生検を考慮してよいのかもしれない。特に自験例のように生検しやすい皮膚が標的臓器である場合には、外用治療やステロイド以外の内服治療においても患者の同意が得られれば、その有効性を生検で評価することは有用であると考えられる。さらに前述の小林らの報告<sup>14)</sup>のように他疾患での手術等でサルコイドーシスの罹患臓器の検体が得られた際には、詳細な検討が望まれ症例の蓄積が重要と思われる。

謝辞：免疫組織化学染色の施行と御助言を賜りました当院検査科病理の若木邦彦先生に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) 岡本祐之. 皮膚. 安藤正幸, 四元秀毅監修. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編. サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患学会編. 東京: 克誠堂出版, 2006; 108-16.
- 2) 津田富康. サルコイドーシスの治療. 安藤正幸, 四元秀毅監修. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会編. サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患学会編. 東京: 克誠堂出版, 2006; 190-202.
- 3) 岡本祐之. 皮膚科領域のトピックス. 日サ会誌. 2013; 33: 47-51.
- 4) 水野淳子, 佐々木哲雄, 長谷哲男, 他. カプトプリル, エナラプリルが有効と思われたサルコイドーシスの2症例. 皮膚紀要. 1992; 87: 543-8.
- 5) 三井田博. サルコイドーシスの皮膚病変-局面型皮膚サルコイド. 古江増隆総編集, 岡本祐之専門編集. 皮膚科臨床アセット14, 肉芽腫性皮膚疾患. 東京: 中山書店, 2013; 54-7.
- 6) 岡本祐之. サルコイドーシスの皮膚病変の病理組織. 古江増隆総編集, 岡本祐之専門編集. 皮膚科臨床アセット14, 肉芽腫性皮膚疾患. 東京: 中山書店, 2013; 80-6.
- 7) Miida H, Ito M. Tuberculoid granulomas in cutaneous sarcoidosis: a study of 49 cases. J Cutan Pathol. 2010; 37: 504-6.
- 8) Cardoso JC, Cravo M, Reis JP, et al. Cutaneous sarcoidosis: a histological study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23: 678-82.
- 9) 水野可魚. サルコイドーシスと免疫. 古江増隆総編集, 岡本祐之専門編集. 皮膚科臨床アセット14, 肉芽腫性皮膚疾患. 東京: 中山書店, 2013; 41-6.
- 10) 谷本高男, 小林英夫, 元吉和夫. 気管支肺胞洗浄液中リンパ球CD4/8比が低値を示すサルコイドーシスについて. 日呼吸会誌. 2002; 40: 463-7.
- 11) 齋藤 渉, 小林英夫, 新海正晴, 他. サルコイドーシスの肺野病変: 胸部CT所見とその経時的検討. 日呼吸会誌. 2002; 40: 210-4.
- 12) 松岡緑郎, 小林英夫, 北村 諭. サルコイドーシスの気管支鏡所見およびその経時的变化の検討. 気管支学. 1988; 9: 340-5.
- 13) 岡田光子, 松岡緑郎, 高橋英気, 他. 気道粘膜に著しい結節性変化を認めたサルコイドーシスの3例. 気管支学. 1986; 8: 114-21.
- 14) 小林英夫, 叶宗一郎, 元吉和夫, 他. ステロイド薬投与後に切除され, 組織学的残存を認めたサルコイドーシス2例の検討. 日呼吸会誌. 2007; 45: 598-603.