

インターフェロン治療後にサルコイドーシスを発症し、広範囲熱傷瘢痕部にサルコイド病変を生じた1例

—異物と *Propionibacterium acnes* の共在について—

高村さおり¹⁾，寺木祐一¹⁾，伊崎誠一¹⁾，穂田真澄²⁾，内田佳介³⁾，江石義信³⁾

【要旨】

62歳女性。22歳時の広範囲熱傷のため皮膚移植の既往あり。C型肝炎のためのペグインターフェロン α -2bとリバビリン併用療法を終了した1ヵ月後より、発熱、全身倦怠感とともに体幹、四肢に浸潤性紅斑が出現した。体幹、四肢の熱傷瘢痕部はびまん性に潮紅し、一部に紅色結節がみられた。皮膚生検にて真皮内に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫があり、偏光顕微鏡で観察した結果、重屈折性を示す異物を多数認めた。ツ反陰性で血清ACE値は29.6 U/Lと上昇していた。胸部CT上びまん性陰影あり。肺生検でも類上皮細胞肉芽腫を認めた。以上より、熱傷瘢痕部に瘢痕浸潤型のサルコイド病変の形成をみたサルコイドーシスと診断した。異物の元素組成解析の結果、ケイ素が最も多く検出され、肉芽腫内の異物の主成分はシリカであることが確認された。さらに、抗*Propionibacterium acnes*抗体（抗PAB抗体）を用いた免疫組織化学染色により、病変を構成する肉芽腫内および間質に多数の菌体成分の存在が証明された。

〔日サ会誌 2015; 35: 85-89〕

キーワード：皮膚サルコイドーシス，インターフェロン，熱傷瘢痕，異物，プロピオニバクテリウムアクネス

A Case of Cutaneous Sarcoidosis Developing on the Severe Burn Scars after Interferon Treatment for Hepatitis C: Co-localization of Foreign Body and *Propionibacterium acnes*

Saori Takamura¹⁾，Yuichi Teraki¹⁾，Seiichi Izaki¹⁾，Masumi Akita²⁾，Keisuke Uchida³⁾，Yoshinobu Eishi³⁾

Keywords: cutaneous sarcoidosis, interferon, burn scar, foreign body, *Propionibacterium acnes*

はじめに

C型肝炎のインターフェロン（IFN）治療に関連したサルコイドーシスはしばしば報告されているが^{1, 2)}，熱傷瘢痕部に皮膚病変が生じた皮膚サルコイド病変の症例は稀である。今回、C型肝炎のインターフェロン治療後にサルコイドーシスを発症し、広範囲熱傷瘢痕部に瘢痕浸潤型皮膚サルコイドが生じたという極めて稀な1例を経験した。さらに、その瘢痕部位にシリカと*P.acnes*の双方の共在を確認したため、サルコイドーシスの病因について若干の考察を加えて報告する。

症例提示

- 症例：62歳，女性
- 主訴：発熱，全身倦怠感，体幹・四肢の紅斑，結節

- 既往歴：22歳時にガスストープによる体幹，四肢の重症熱傷。慢性C型肝炎。
- 家族歴：特記すべきことなし。
- 現病歴：2011年1月から11月まで慢性C型肝炎に対し、ペグインターフェロン α -2b（PEG-IFN）とリバビリン併用療法を施行され、12月より、発熱と全身倦怠感とともに体幹・四肢に紅斑が出現したため、2012年4月当科を受診した。
- 初診時現症：体温37.5度，全身倦怠感があり，体幹では熱傷瘢痕部に，硬結を触知する紅斑を広い範囲に認めた（Figure 1a）。両前腕から手指では熱傷瘢痕部が隆起し，強い潮紅を伴っていた（Figure 1b）。また，熱傷瘢痕部に加えて，左大腿後面の植皮時の採皮部位に一致して辺縁が軽度堤防状に隆起する紅斑も認めた。さらに両前腕では，

1) 埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科
2) 埼玉医科大学中央研究施設 形態部門
3) 東京医科歯科大学 人体病理学

著者連絡先：高村さおり（たかむら さおり）
〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981
埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科
E-mail: saorins@saitama-med.ac.jp

1) Department of Dermatology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Kawagoe, Saitama, Japan
2) Biomedical Research Center, Saitama Medical University, Moroyama, Saitama, Japan
3) Department of Human Pathology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

*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。

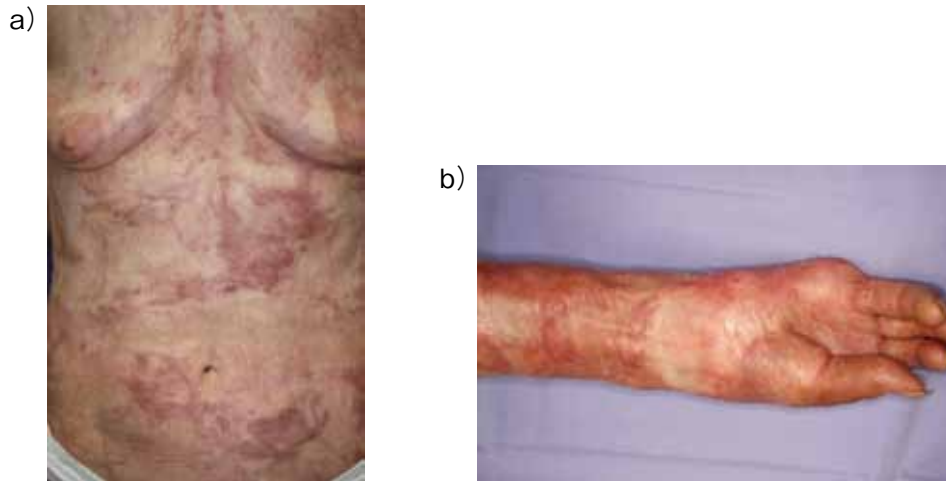


Figure 1. 皮膚所見

- a) 体幹では熱傷瘢痕部に、浸潤を触知する紅斑を広い範囲に認めた。
- b) 両前腕から手指では熱傷瘢痕部が隆起し、強い潮紅を伴っていた。

注射部位と思われる部位に一致して紅色結節がみられた。

- 検査所見**：血算に異常なし。血清ACE 29.6 U/L (正常値8.3-21.4)，リゾチーム22.2 μg/mL (正常値5.0-10.0)，CRP 0.9 mg/dL (正常値0.0-0.3)。ツベルクリン反応は陰性。心電図，心臓超音波，および眼科的に異常所見なし。
- 画像所見**：胸部単純X線写真で明らかなBHLは指摘されなかったが，胸部CTでは両側肺野に気腫性変化があり，両側下葉優位に網状影，粒状影，すりガラス影が混在してみられた。気管支肺胞洗浄液 (BALF) ではBAL中総細胞数 5.9×10^5 /mL (リンパ球比率41%)，CD4/8比は9.17 (基準値 3.5以下) と上昇し，経気管支肺生検にて右肺胞組織に類上皮細胞肉芽腫を認めた。Gaシンチグラフィでは，左上肢の皮膚病変，縦隔，肺門リンパ節に一致した異常集積像がみられた。
- 病理組織学的所見**：2カ所から生検した。左前腕紅斑部の病理組織像では，真皮から皮下組織にかけて島嶼 (とうしょ) 状に細胞集塊が分布した (Figure 2a)。類上皮細胞よりなる非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め，巨細胞

もみられた (Figure 2b)。左前腕結節部も多数の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫からなる同様の組織像を示した。

- 偏光顕微鏡所見**：左前腕紅斑部 (Figure 3a) では真皮の下層に，左前腕結節部 (Figure 3b) では真皮全層の巨細胞および類上皮細胞内に重屈折性を示す異物を認めた。以上より，自験例を熱傷瘢痕部位に生じた瘢痕浸潤型のサルコイドーシスと診断した。
- 卓上電子顕微鏡画像所見**：左前腕紅斑部では真皮下層にガラス様に光る異物を認めた (Figure 4a)。
- 元素組成分析結果**：元素組成分析におけるEDSスペクトル測定の結果，異物よりケイ素原子のピークが最も強く検出され，アルミニウム，マグネシウムの検出ピークもみられた (Figure 4a)。
- 抗PAB抗体による免疫組織化学染色所見**：紅斑部 (Figure 5a)，結節部 (Figure 5b) の病変を構成する類上皮細胞ならびに巨細胞内に，小顆粒状陽性物質が認められた。さらに偏光顕微鏡下で同時に観察すると，紅斑部 (Figure 6a)，結節部 (Figure 6b) の双方で異物と*P.acnes*

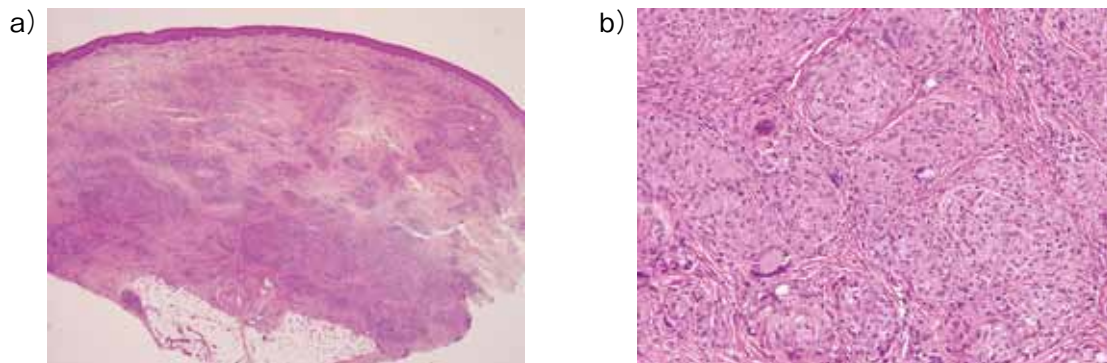


Figure 2. 病理組織所見 (紅斑部)

- a) 真皮から皮下組織にかけて島嶼状に細胞集塊が分布した。(HE染色×20)
- b) 類上皮細胞よりなる非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫を認め，巨細胞もみられた。(HE染色×400)

菌体成分の共在が見られた。さらに詳細に検討すると、異物は肉芽腫内に局在する傾向にあり（赤矢印）、*P.acnes* 菌体成分は肉芽腫の中心のみならず、辺縁あるいは間質にも認められた（黄矢印）。

●臨床経過：当科受診時にはPEG-IFNと、リバビリンに

よる治療が行われ、HCV-RNAは陰性化していたので、プレドニゾロン（PSL）20 mg/日の内服を開始した。1ヵ月後には血清ACE値は正常化し、6ヵ月後には体幹四肢の紅斑および結節は消退、肺野の陰影も軽快した。現在はPSL 1 mg隔日内服を継続中である。

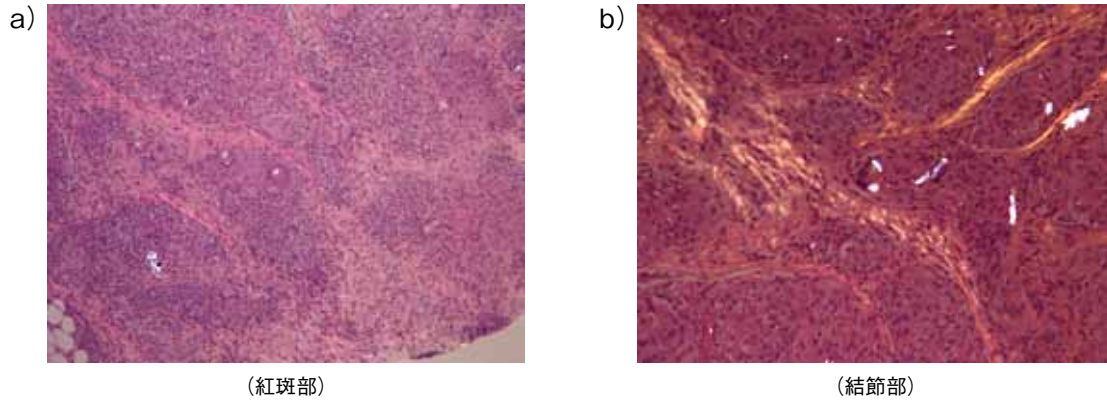


Figure 3. 偏光顕微鏡所見
左前腕紅斑部（a）では真皮の下層，左前腕結節部（b）では真皮全層において巨細胞および類上皮細胞内に重屈折性を示す異物を認めた。

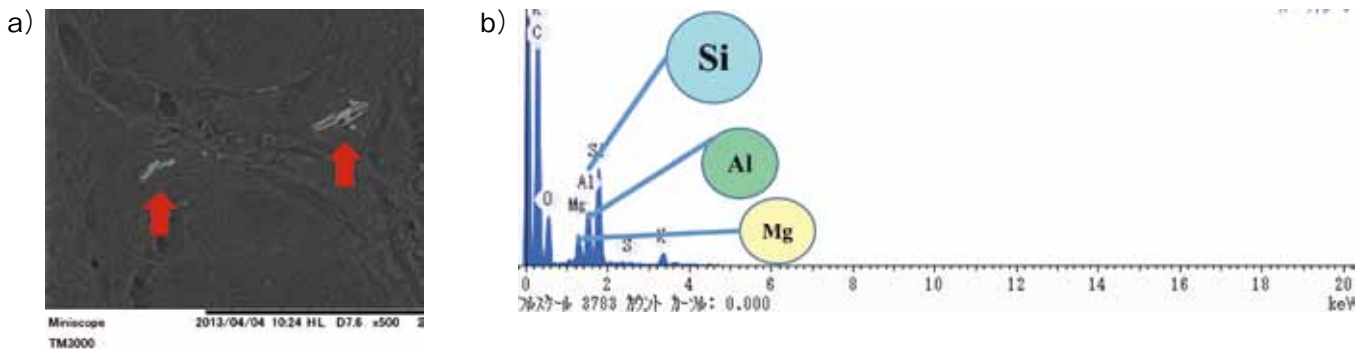


Figure 4. 電子顕微鏡所見および元素組成分析結果
a) 卓上電子顕微鏡画像所見（左前腕紅斑部）
真皮下層にガラス様に光る異物を認めた。
b) 元素組成分析結果
異物よりケイ素原子の検出ピークが最も多く、アルミニウム、マグネシウムの検出ピークもみられた。

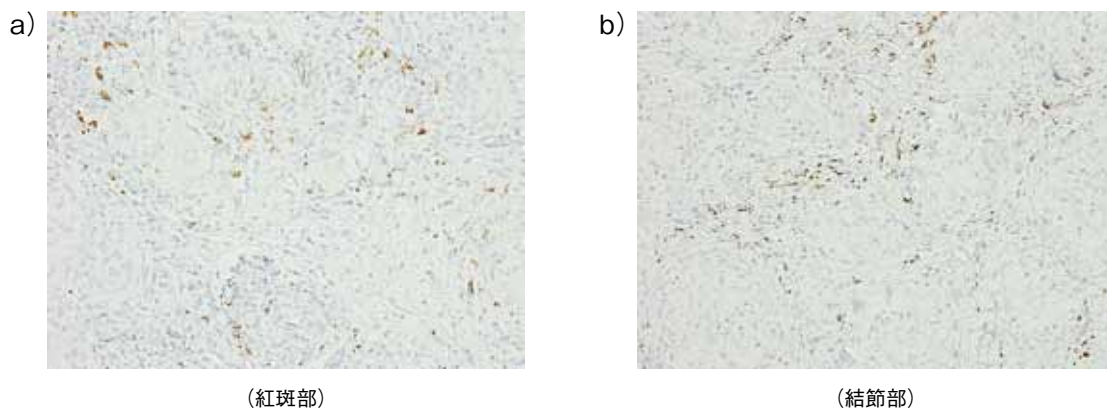


Figure 5. 抗PAB抗体染色による免疫組織化学染色所見
紅斑部（a）、結節部（b）の肉芽腫内に、明瞭な抗原物質が認められた。

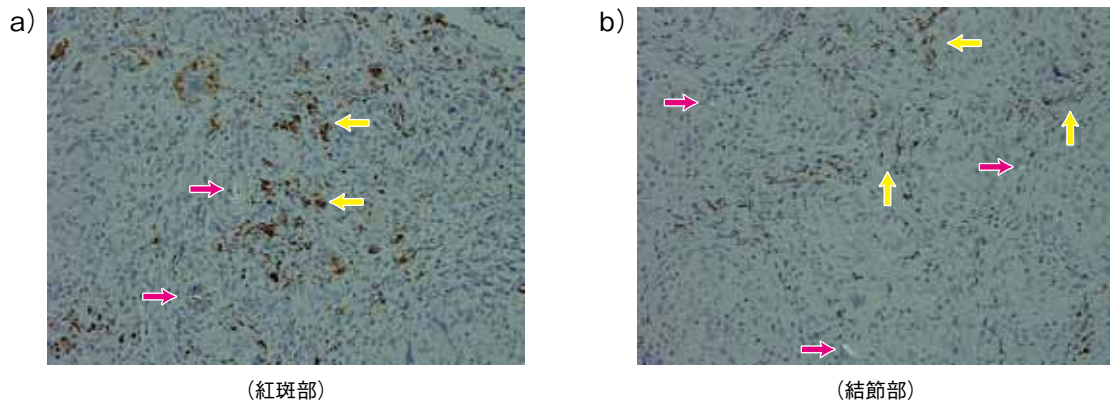


Figure 6. 紅斑部 (a), 結節部 (b)とも異物は肉芽腫内に比較的局在する傾向にあり (赤矢印), *P.acnes*は肉芽腫の中心のみならず, 辺縁あるいは間質にも局在する傾向にあった (黄矢印).

考察

自験例の特徴の1つは, C型肝炎のIFN治療に関連して発症したサルコイドーシスという点である. Lopezら³⁾は海外で報告されたC型肝炎患者におけるIFN治療に関連したサルコイドーシス53症例 (男:女=22:31)を集計し, IFN使用開始時から発現までの期間は1ヵ月~24ヵ月 (平均6.3ヵ月)で, 自験例のごとくIFN終了後に出現した症例も約2割みられたと報告している. 罹患部位としては肺および皮膚の頻度が高く, 皮疹のほとんどは初発症状として見られるのが特徴であり, IFN治療経過中および終了後の皮膚の注意深い観察が必要であると思われた. IFN- α がサルコイドーシスを発症するメカニズムについては未だ不明であるが, IFN- γ の産生増強によってTh1優位となる免疫反応の機序が推察されている¹⁾.

次の特徴は, 熱傷瘢痕部に皮膚サルコイド病変が生じたという点である. このような報告は, 調べ得た限りでは自験例を含め本邦5例, 海外1例であった⁴⁻⁸⁾. 病理組織学的に異物が確認されたのは, 記載のある5例中2例 (自験例を含む)であった⁴⁾. 自験例を含む2例⁵⁾はIFN治療に関連したサルコイドーシスであった. 肺病変⁴⁻⁷⁾とACE上昇がみられたのは自験例を含む5例で⁵⁻⁸⁾, 全例で活動期に皮疹が出現していた.

最後の重要な特徴として, 瘢痕浸潤部位に異物 (シリカ) と *P.acnes* の双方が共存した点である. これまで瘢痕浸潤サルコイドーシスの誘因としては, 過敏性肉芽腫の原因となりうるシリカが強く考えられていたが⁴⁾, *P.acnes* の関与も考慮する必要がある. *P.acnes* については, *P.acnes* の肉芽腫形成能⁹⁾ や, 肺, リンパ節, 皮膚における *P.acnes* の存在が指摘されている¹⁰⁾ ことから, どちらも病因として働く可能性がある. 江石¹¹⁾ は, 肺, リンパ節, 皮膚のサルコイドーシス肉芽腫病変内での抗PAB抗体染色陽性率はそれぞれ77%, 94%, 83%と高率であることを報告し, *P.acnes* は皮膚以外のサルコイドーシス病変でもその存在と病因的意義が広く認められつつある. また, 瘢痕浸潤型のサルコイドーシス病変でもその存在が確認されつつあり¹²⁾, しかも今回の症例では, 一見して病変内にシリカよりも多量に存在していた. これについては, 胸郭

内病変から血行性もしくはリンパ行性に運ばれてきたのか, 外傷により接種され増殖したものかは不明であるが, *P.acnes* が瘢痕浸潤型のサルコイドーシスでもその病変形成に関与していることが示唆された. 自験例では, 肉芽腫の構造の中心に異物が認められ, その辺縁および間質には *P.acnes* が分布しており局在の違いが示された. これらの局在の違いから, 瘢痕浸潤型サルコイドーシスでは, まず異物に対する肉芽腫反応が誘導されて, それに加えて *P.acnes* による肉芽腫形成の増強作用が働いた可能性が考えられる. 今後症例を蓄積し, 更なる検討が必要である.

結論

C型肝炎のインターフェロン治療後にサルコイドーシスを発症し, 広範囲熱傷瘢痕部に瘢痕浸潤型サルコイド病変が生じた1例を経験した. このような皮疹は初発症状として見られることが多いため, IFN治療経過中および終了後の皮膚の注意深い観察が必要であると思われた. 加えて病変内にシリカを主成分とする異物と *P.acnes* 抗原の両者が共存することが確認された.

引用文献

- 1) 光井千穂, 水野可魚, 岡本祐之, 他. C型肝炎に対するインターフェロン治療後に発症したサルコイドーシス. 皮膚臨床. 2010; 52: 1073-6.
- 2) 熊田朗子, 袖本衣代, 西島千博, 他. 慢性C型肝炎に対するPegylated Interferon- α -2bとリバビリン併用療法中にサルコイドーシスを発症した1例. 皮膚臨床. 2009; 51: 1759-63.
- 3) Lopez V, Molina I, Monteagudo C, et al. Cutaneous sarcoidosis developing after treatment with pegylated interferon and ribavirin: a new case and review of the literature. Int J Dermatol. 2011; 50: 287-91.
- 4) 格谷敦子, 北島淳一, 濱田稔夫, 他. 熱傷瘢痕部に生じたサルコイドーシスの瘢痕浸潤. 臨皮. 1987; 41: 455-8.
- 5) 川口雅一, 安孫子孝宏, 小関伸, 他. 肝炎に対するインターフェロン β 療法後に再燃したと考えられたサルコイドーシス. 日皮会誌. 1999; 109: 641-4.

- 6) 栗木安弘, 紺田貴子, 喜多野征夫. 熱傷瘢痕部に生じたサルコイドーシスの1例. 日皮会誌. 2001; 111: 991.
- 7) 太田 馨, 水野可魚, 岡本祐之, 他. 熱傷瘢痕部に生じた皮膚サルコイドーシス. 臨皮. 2004; 58: 628-30.
- 8) Usmani N, Akhtar S, Long E, et al. A case of sarcoidosis occurring within an extensive burns scar. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007; 60: 1256-9.
- 9) Yoneyama H, Matsuo K, Zhang Y, et al. Regulation by chemokines of circulating dendritic cell precursors, and the formation of portal tract-associated lymphoid tissue, in a granulomatous liver disease. J Exp Med 2001; 193: 35-49.
- 10) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. Mod Pathol. 2012; 25: 1284-97.
- 11) 江石義信. サルコイドーシス病因論 - 感染症との関連 - *P.acnes* について. 日サ会誌. 2011; 31: 81-3.
- 12) 三浦圭子, 飯田忠恒, 江石義信. サルコイドーシス. Visual Dermatol. 2011; 10: 1072-7.

