

サルコイドーシス診療における皮膚科の役割

岡本祐之

【要旨】

皮膚科におけるサルコイドーシス診療の目標は、皮疹を治療することと、病理所見を得やすい皮疹を発見して組織診断（「確実」診断）へ寄与することである。サルコイドーシスの皮膚病変は結節性紅斑と癬痕浸潤、皮膚サルコイドに分類されている。その中で顔面の結節型や局面型皮膚サルコイド、広範囲の皮膚病変は、QOLの低下が認められており積極的な治療が望まれる。サルコイドーシスの皮膚病変治療の基本は外用治療で、副腎皮質ステロイドとタクロリムス（保険適用外）が用いられている。両薬剤とも、先発医薬品と後発医薬品を比較すると主薬は同一であるが基剤が異なるため、同じ効果を期待できない可能性や、使用感の差、刺激感の出現などの副作用の発現頻度などが両医薬品で異なることを理解して使用する必要がある。

他科から皮膚科に紹介を受けたサルコイドーシス患者と、皮疹を主訴に直接皮膚科を受診した患者それぞれの皮疹を比較すると、紹介患者では目立たない皮疹が多く、皮膚病変を発見するためには全身の皮膚を丁寧診察することが皮膚科医に求められる。また、紹介を受けた時に明らかな皮疹がなくても、異時性に皮疹が出現することがあるため皮膚科的定期診察を行うことが重要である。

[日サ会誌 2016; 36: 59-62]

キーワード：皮膚病変，外用薬，後発医薬品，皮膚生検，皮膚科的診察

Role of The Dermatologist in Examinations of Sarcoidosis

Hiroyuki Okamoto

Keywords: cutaneous lesions of sarcoidosis, topical medication, generic drugs, skin biopsy, dermatological examinations

1. はじめに

サルコイドーシスは多臓器病変を有する肉芽腫性疾患であり、多くの診療科で診察を行っている。罹患臓器として皮膚は胸郭内、リンパ節、眼に次いで頻度が高く、発見動機となる自覚症状の中では眼病変に次いで多い¹⁾。皮膚科医がサルコイドーシスの患者を診察する機会は、皮疹を主訴に直接皮膚科を受診する場合と、他科から紹介を受ける場合がある。そのため、皮膚科におけるサルコイドーシス診療の目標は、QOLを低下させている皮膚病変を治療することと、全身的には病理所見の得やすい病変を発見し診断に寄与することである。

2. 皮膚病変の分類と診断

サルコイドーシスの皮膚病変は非常に多彩であり、わが国では福代の分類²⁾に従って、(1) 非特異的病変の結節性紅斑、(2) 肉芽腫とともに異物が認められる癬痕浸潤、(3) 肉芽腫がありサルコイドーシスの特異的病変である皮膚

サルコイドに分類し、理解を深めている (Figure 1)。

1) 結節性紅斑

皮下脂肪組織を反応の場とする一種の反応性病変で、肉芽腫を伴わないサルコイドーシスの非特異疹である。サルコイドーシス以外にも上気道感染症、Behcet病、Crohn病などに関連して発症する。諸外国では結節性紅斑の原因疾患としてサルコイドーシスの頻度は比較的高く、半数以上がサルコイドーシスであるとの報告もある。しかし、わが

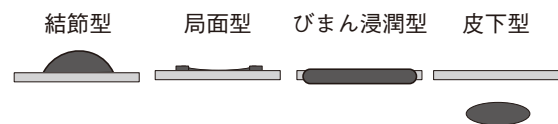


Figure 1. 皮膚サルコイド
4大病型（結節型，局面型，びまん浸潤型，皮下型）で見られる肉芽腫の存在部位。●：病変

関西医科大学 皮膚科

Department of Dermatology, Kansai Medical University

著者連絡先：岡本祐之（おかもと ひろゆき）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
関西医科大学 皮膚科
E-mail : hokamoto@hirakata.kmu.ac.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。



Figure 2. QOLを低下させる皮膚病変

①顔面の結節型皮膚サルコイド、②顔面の局面型皮膚サルコイド、③下腿の多発性局面型皮膚サルコイド、④大腿の苔癬様型皮膚サルコイド。

国での発症例は、結節性紅斑自体は非常にありふれた疾患であるにもかかわらず、サルコイドーシスが原因の例は非常に少なく、各施設からの統計でもサルコイドーシスの皮膚病変の5%以下である³⁻⁵⁾。臨床像は発赤を伴う有痛性の皮下結節～硬結で両側下腿伸側に多発する。

2) 癬痕浸潤

サルコイドーシスに罹患すると過去の傷跡に肉芽腫反応が生じ赤く腫れることがあり、この皮疹を癬痕浸潤と呼んでいる。詳細に診察すると約半数の症例にみられる頻度の高い皮膚病変である。症状は癬痕に応じて種々の像を呈し、目立つ病変もあれば、指摘されて初めて気づく小さな病変もある。多くは赤褐色の丘疹、結節やそれらが融合した病変である。外傷の癬痕部に生じることが多く、傷を受けやすい膝蓋や肘頭、顔面に好発する⁶⁾。

3) 皮膚サルコイド

①結節型

皮膚表面からドーム状あるいは扁平に隆起する病変で、皮膚サルコイドの中で最も頻度が高い。紅色の丘疹、結節で、鱗屑や血管拡張を伴うことが多い。鼻～眼の周囲を中

心に顔面に好発する。

②局面型

隆起しない環状あるいは斑状の病変で、とくに環状病変の例が多い。辺縁はやや堤防状で赤く、中央部は正常皮膚色～脱色素性で、やや萎縮傾向がある。前額部を中心に顔面に好発する。

③びまん浸潤型 (lupus pernio)

暗紅色の色調でび漫性に腫脹する凍瘡様の病変で凍瘡の好発部位に生じる。lupus pernioとSLEにみられる chilblain lupusはともに日本語に訳すと凍瘡様狼瘡であるため、混乱しないようにびまん浸潤型と呼称される。欧米に比べわが国ではまれな皮膚病変である。

④皮下型

皮下の弾性硬の結節、硬結で、表面皮膚は通常、正常皮膚色である。多発する傾向があり、四肢に好発する。大きさは大豆大から鳩卵大が多い。

⑤その他

(1) 苔癬様型

粟粒大から半米粒大の小さな扁平丘疹が、融合せずに、集簇あるいは多発する。全身に播種状に出現したり、毛孔一致性に生じることがある。

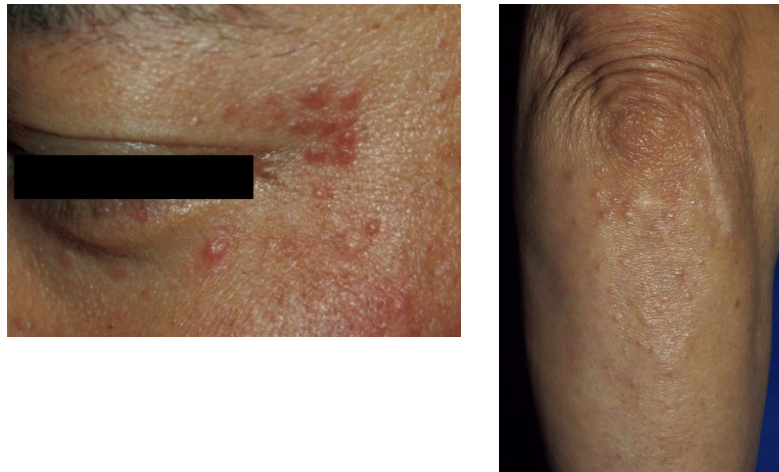


Figure 3. QOLが低下していた小病変
 ①顔面播種状粟粒性狼瘡様皮疹を呈した小さな丘疹状病変.
 ②上肢に多発した丘疹状病変.

(2) 結節性紅斑様皮疹

結節性紅斑に臨床症状が類似するが、病理組織学的に肉芽腫を認める皮疹である。結節性紅斑と比較して、皮下硬結、熱感、自発痛や圧痛が軽度である。

(3) そのほか

皮膚が乾燥して魚の鱗のようにみえる魚鱗様皮疹や、網目状あるいは樹枝状紅斑を呈する網状皮斑（リベド）と呼ばれる皮疹、潰瘍病変、疣状皮疹や乾癬様皮疹、白斑などがまれな病変として報告されている。

以上のサルコイドーシスの皮膚病変の中で、結節型や局面型皮膚サルコイドは顔面に好発し、また、局面型や苔癬様型皮膚サルコイドは広範囲に発症することがあるため、患者のQOLを低下させやすい病型と考えられる。皮疹を主訴に皮膚科に来院する患者の多くは、このような皮疹を有する例である（Figure 2）。しかし、皮疹の大きさは様々であり、小さな病変でも遠方から受診される例を経験する（Figure 3）。サルコイドーシス患者において皮膚病変が及ぼすQOLについて調べると、人の目が少しでも気になる例が約半数、服装に影響がある例が約4割にも及んだ。このことから、皮疹を主訴に皮膚科に受診するサルコイドーシス患者では、積極的な治療が望まれる。

3. サルコイドーシスの皮膚病変の外用治療

治療は、外用薬として、副腎皮質ステロイドとタクロリムス（アトピー性皮膚炎治療薬）があげられる。また、内服薬として、ミノサイクリン、トラニラスト（アトピー性皮膚炎治療薬）、副腎皮質ステロイド、MTXなどが投与される。欧米ではTNF α 阻害薬などの生物学的製剤が用いられることもあり、また、光線療法が奏効する例も経験される。ここでは、外用薬治療と後発医薬品について述べる。

サルコイドーシスの皮疹に対する外用治療は副腎皮質ステロイドが第一選択薬である。Very strong以上の効力の薬剤が保険適用されているが、効果が不十分な場合があ

る。この一因として、サルコイドーシスの皮膚病変は、組織学的に見ても外用薬が到達しにくい真皮から下層に肉芽腫性炎症があるためである。外用薬が効力を発揮するためには主薬の抗炎症能とともに薬剤の浸透性が重要である。例えば、単純な外用では効果がなくとも、密封療法をすると浸透性が高くなり効果が増すことが知られている。外用薬は有効成分の主剤と、油性成分であればワセリンや流動パラフィンなど、水性成分であればグリセリン、エタノールなどを含み、さらにモノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、パラオキシ安息香酸メチルなどの保存剤、アスコルビン酸などの抗酸化剤、クエン酸水和物などのpH調整剤などが基剤として含まれている。薬剤の皮膚浸透性は、これら基剤からの主薬成分の放出と、角層脂質への薬物の分配、薬物の拡散の3つの要素が重要と考えられている⁷⁾。すなわち、外用薬がいかにか効果的に病変部に到達し作用するかに、基剤が大きな役割を果たしているといえる。現在、各外用薬に多くの後発医薬品が上市されているが、主薬は同一であっても基剤の同一性は求められていない。和田ら⁸⁾はベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩配合（先発医薬品：リンデロンVG[®]）外用薬の先発医薬品と後発医薬品を調べ、主薬含有量に有意な差はないが、軟膏剤とクリーム剤の粘度、クリーム剤の乳化状態が異なり、有用性に差があることを示唆している。大谷ら⁷⁾はクロベタゾールプロピオン酸エステル（先発医薬品：デルモベート[®]）、酪酸プロピオン酸ベタメサゾン（先発医薬品：パンドル[®]）、プレドニゾロン吉草酸エステル酪酸エステル（先発医薬品：リドメックス[®]）、ヒドロコルチゾン酪酸エステル（先発医薬品：ロコイド[®]）の先発医薬品と後発医薬品を比較すると、皮膚透過実験結果や基剤中の主薬濃度が異なると報告している。また、Stoughtonら⁹⁾は副腎皮質ホルモン外用薬の効果の指標の一つである血管収縮試験では、トリアムシノロンアセトニド（先発医薬品：レダコート[®]）の先発医薬品と後発医薬品の比較で、奏効率はそれぞれ73.2%と37.5%と報告している。

次に保険適用ではないが、タクロリムスもサルコイドーシスの皮膚病変に奏効する例が国内外で報告されている¹⁰⁻¹²⁾。タクロリムスはT細胞選択免疫抑制剤でアトピー性皮膚炎の治療薬であり、湿疹、乾癬、扁平苔癬、円形脱毛症、白斑、膠原病などの種々の炎症性疾患にも奏効することが知られている。治療効果はstrongクラスの副腎皮質ステロイドと同等で、ステロイド皮膚炎の発症しやすい顔面にも使用可能である。タクロリムスは油脂性基剤に溶解しにくいいため、先発医薬品では炭酸プロピレンが溶解剤として使用され、液滴分散法を用いて、薬物を含んだ液滴が基剤中に均一に分散し皮膚移行性が高いように工夫されている。一方、タクロリムスの後発医薬品の基剤成分は先発医薬品とは異なっている。

以上のことから、サルコイドーシスの皮膚病変に有効な副腎皮質ステロイドとタクロリムスはともに先発品と後発品とで同一の薬剤ではないため、同じ効果が期待できない可能性も否定できないことを考慮して治療しなければならない。また、効果の違いとともに、基剤による使用感、アレルギー性接触皮膚炎や刺激感の出現頻度も異なることを理解しておく必要がある。

4. 他科からの紹介例の診断

サルコイドーシスの「確実」診断には組織学的所見が必須であり、皮膚は生検しやすくサルコイドーシスの診断に重要な病変である。そのため、サルコイドーシスと「確実」診断されていない症例では、他科から皮疹の生検目的で紹介を受けることが多い。2014年、当科で他科から紹介を受けたサルコイドーシスあるいはその疑いの患者は15例あり、そのうち皮疹を発見できなかった4例を除く11例中、癬痕浸潤が9例、紅色丘疹が4例（癬痕浸潤を伴った2例を含む）であった。この多くの症例では、患者自身が皮疹に気づいておらず、直接皮膚科を受診した患者の皮疹に比べ、目立たない皮疹が多かった。また、サルコイドーシスの臨床的特徴の一つとして、すべての病変が同一時期に出現するとは限らない（異時性に出現する）ことが挙げられる。2014年の症例でも、初診時に皮疹はなかったが、6か月後に鼻柱に小結節が出現した例があった。

他科から皮膚科に紹介された時には、出現頻度の高い結節型および局面型皮膚サルコイドが生じやすい顔面と、癬痕浸潤の好発部位である膝蓋・肘頭はもちろんのこと、目

立たない皮疹の例があることを念頭に置いて全身の皮膚を丁寧に診察することが皮膚科医に求められる。また、紹介を受けた時に明らかな皮疹がなくても、皮膚科的定期診察を行うことが重要である。

引用文献

- 1) 平賀洋明：第8回全国サルコイドーシス実態調査成績。日本サルコイドーシス学会誌。1994; 13: 3-8.
- 2) 福代良一：サルコイドーシス。山村雄一他（編）：現代皮膚科学大系18。中山書店、東京1984。pp277-357.
- 3) 竹内千尋，坪井良治，田村尚亮，他：サルコイドーシスの皮膚病変と他臓器病変に関する統計学的検討 最近12年間に順天堂大学医学部皮膚科にて経験した53例。皮膚病診療。2000; 22: 782-6.
- 4) 田村政昭，石川 治：過去10年間に群馬大学皮膚科を受診したサルコイドーシス患者の臨床的検討。臨床皮膚科。2000; 54: 781-5.
- 5) 西脇洋子，山本純照，宮川幸子：皮膚サルコイドーシス当科における過去20年間の症例検討。日本皮膚科学会雑誌。2002; 112: 1357-62.
- 6) 岡本祐之：サルコイドーシス一診断における癬痕浸潤の重要性一。Visual Dermatol. 2003; 2: 327-31.
- 7) 大谷道輝，松元美香，山村喜一，他 基剤中に溶解している主薬濃度および皮膚透過性を指標としたステロイド外用薬の先発および後発医薬品の同等性評価。日皮会誌。2011; 121: 2257-64.
- 8) 和田侑子，野澤 充，後藤美穂，他。患者ベネフィットおよび安全性確保のためのジェネリック医薬品選択基準 「ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩配合外用剤」の先発品および後発品における製剤学的特性比較。薬局薬学。2014; 6: 97-105.
- 9) Stoughton RB, Wullich K. The same glucocorticoid in brand-name products. Does increasing the concentration result in greater topical biologic activity? Arch Dermatol. 1989; 125: 1509-11.
- 10) Vano-Galvan S, Fernandez-Guarino M, Carmona LP, et al. Lichenoid type of cutaneous sarcoidosis: great response to topical tacrolimus. Eur J Dermatol. 2008; 18: 89-90.
- 11) 榎本由貴乃，岡島加代子，佐藤佐由里，他。タクロリムス外用が著効した結節型皮膚サルコイドーシスの1例。皮膚臨床。2010; 52: 1077-9.
- 12) 加茂真理子，白樫祐介，藤本篤嗣，他。タクロリムス外用が著効した苔癬様型皮膚サルコイドの1例。臨皮。2011; 65: 235-9.