

<特集「サルコイドーシス 診断と治療Update」>

サルコイドーシスの皮膚病変

浅井 純*

京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学

Cutaneous Manifestations of Sarcoidosis

Jun Asai

Department of Dermatology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

サルコイドーシスは全身の様々な臓器に非乾酪壊死性肉芽腫を生じる慢性疾患であり、皮膚は侵される頻度が比較的高い臓器である。サルコイドーシスの皮膚病変には、肉芽腫性炎症を伴う特異疹と肉芽腫性炎症を伴わない非特異疹、そして瘢痕部に肉芽腫性炎症を生じる瘢痕浸潤がある。特異疹はさらに、①結節型、②局面型、③びまん浸潤型、④皮下型、⑤その他の特殊型に分けられ、極めて多彩な臨床像を呈する。皮膚病変は生検による病理検査が他の部位と比較して行いやすく、サルコイドーシスの診断において重要な役割を担っている。そのため皮膚科医はサルコイドーシスに生じる皮膚病変を理解し、見逃すことなく正しく診断する責務がある。本稿では、サルコイドーシスの皮膚病変について臨床像や病理所見を供覧し、サルコイドーシス診断のポイントについて解説する。

キーワード：サルコイドーシス、瘢痕浸潤、サルコイド型肉芽腫。

Abstract

Sarcoidosis is a chronic disease that produces noncaseating granulomas in various organs of the body, with the skin being one of the most frequently affected organ. The skin lesions of sarcoidosis include “specific” eruptions with granulomatous inflammation, “nonspecific” eruptions without granulomatous inflammation, and “scar infiltration”, in which granulomatous inflammation occurs in the scar area. Specific eruption is further divided into (1) nodular, (2) focal, (3) diffuse infiltrative, (4) subcutaneous, and (5) other special types, presenting an extremely diverse clinical picture. Skin lesions play an important role in the diagnosis of sarcoidosis because pathological examination by biopsy is easier than in other parts of the body. Therefore, dermatologists have a responsibility to understand and correctly diagnose the skin lesions that occur in sarcoidosis. This review article describes the clinical and pathological findings of skin lesions in sarcoidosis and explains the key points in the diagnosis of sarcoidosis.

令和5年1月26日受付 令和5年2月9日受理

*連絡先 浅井 純 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

jasai@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.04.223

Key Words: Sarcoidosis, Scar sarcoidosis, Sarcoidal granuloma.

はじめに

サルコイドーシスは、肺、眼、皮膚、リンパ節、心臓などの全身の様々な臓器に非乾酪壊死性肉芽腫を生じる慢性疾患であり、その中で皮膚は侵される頻度が比較的高い臓器である。皮膚病変は体表にあるため、生検による病理検査が他の臓器と比較して行いやすく、サルコイドーシスの診断において重要な役割を担っている。サルコイドーシスの皮膚病変は、肉芽腫性炎症を伴う特異疹と肉芽腫性炎症を伴わない非特異疹、そして癬痕部に肉芽腫性炎症を生じる癬痕浸潤の3つに分類され、特異疹はさらに、①結節型、②局面型、③びまん浸潤型、④皮下型、⑤その他の特殊型に分けられる。これらの皮膚病変はそれぞれ異なる臨床像を呈するため、極めて多彩であり見逃すことなく正しく診断するためには皮膚生検が必須となる。本稿では、サルコイドーシスの皮膚病変について特異疹、非特異疹、癬痕浸潤それぞれの臨床像や病理所見を供覧し、サルコイドーシス診断のポイントを解説する。

サルコイドーシスの特異疹

特異疹は病理組織学的に非乾酪壊死性肉芽腫を認める皮膚病変である。結節型、局面型、びまん浸潤型、皮下型、その他の特殊型に分類される。本邦では結節型と局面型の頻度が高い。

1. 結節型

顔面や四肢に弾性硬の紅色結節として生じる(図1A)。大きさは数mmから1cm程度であることが多く、自覚症状はない。小さいものは多発する場合がある。病理組織学的に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が真皮全層に分布し、結節状を呈する(図1B, C)。サルコイドーシスで出現する類上皮細胞肉芽腫は、一般に周囲のリンパ球浸潤が乏しく、サルコイド型肉芽腫と呼ばれる¹⁾。ただし、初期病変では肉芽腫の周囲

を取り囲むようにリンパ球浸潤がみられ、晩期にはリンパ球浸潤が減少し、多核巨細胞が増加する。サルコイドーシスでは核が細胞の辺縁に並ぶラングハンス型巨細胞がみられる。

2. 局面型

局面型の典型的な臨床像は、環状を呈し辺縁がやや盛り上がった局面であり、中央部はやや萎縮する(図2A)。結節型と同様、最も頻度の高い皮膚病変である。局面型は心病変との合併例の報告が散見される^{2,4)}。正確な疫学調査はなされていないが他の皮膚病変よりも心病変の合併率が高い可能性がある。局面型では病理組織学的に結節型ほど密な結節状の細胞浸潤はなく、真皮浅層から中層にかけてびまん性にサルコイド型肉芽腫がみられる(図2B, C)。毛包周囲に肉芽腫が形成され強い炎症が起きると、癬痕性脱毛を生じることになる。

3. びまん浸潤型

暗紅色調でびまん性に腫脹し、凍瘡様の皮疹を呈する(図3A)。Lupus pernioとも呼ばれる。後発部位は凍瘡と同様に四肢末端、頬部、耳介などである。凍瘡とは異なり冬季に増悪するということはない。海外と比較して本邦では稀な病型である。病理組織所見では類上皮細胞肉芽腫が真皮内に浸潤するが、表皮と肉芽腫の間に正常の間質が介在し、血管拡張を伴う(図3B, C)。びまん浸潤型では他の病型と比較して全身性強皮症等の膠原病の合併が多いことが報告されており^{5,7)}、自己抗体の検索を始めとした膠原病のスクリーニングをおこなう必要がある。

4. 皮下型

直径数mmから数cmの境界明瞭な皮下結節として、主に四肢に生じる(図4A)。単発、多発、いずれも生じ得る。自覚症状はない。稀に四肢に広範囲に板状硬結として生じることがある。この場合、中年以上の女性に生じ糖尿病を高頻

度に合併する症例が報告されている⁸⁾⁹⁾。皮下型の経過は一般に良好で、1年程度で自然消退する症例が多い。病理組織所見では、皮下に境界明瞭な類上皮細胞肉芽腫を形成する(図4B, C)。皮膚の他の病型とは異なり、内部に壊死を認め

ることがある。

5. その他の特殊型

その他の特殊型として、結節性紅斑様皮疹、苔癬様型、潰瘍型、魚鱗癬様皮疹、乾癬様皮疹

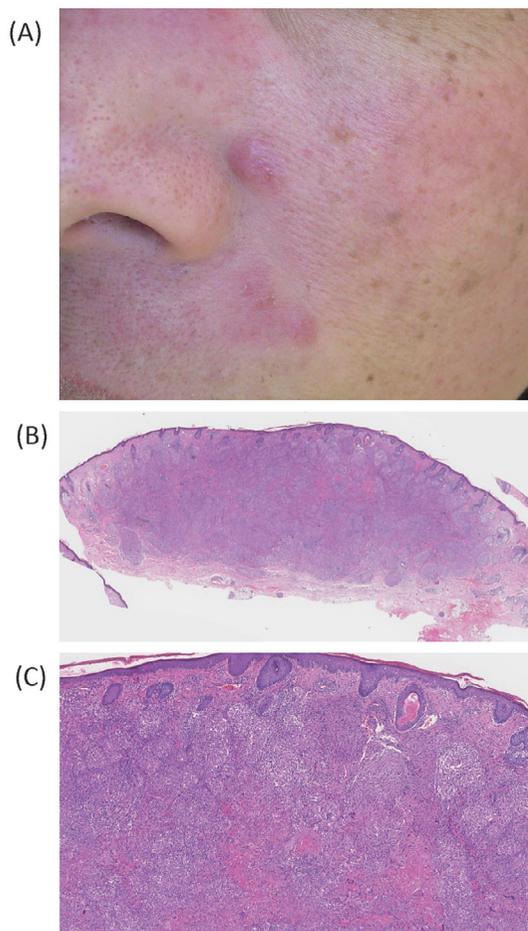


図1 結節型の皮疹

- (A) 典型的な臨床写真。顔面に生じた紅色結節。
- (B) 病理組織写真(弱拡大像)。真皮全層にわたる結節状細胞浸潤。
- (C) 病理組織写真(強拡大像)。結節は乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫(サルコイド型肉芽腫)が集簇して形成されている。

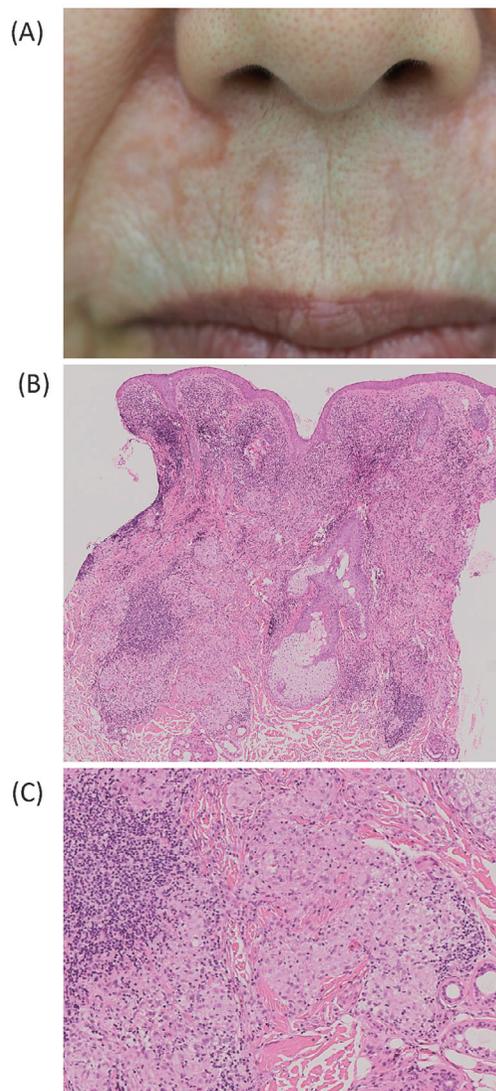


図2 局面型の皮疹

- (A) 典型的な臨床写真。中央がやや萎縮した紅色局面。
- (B) 病理組織写真(弱拡大像)。真皮浅層から中層にかけてのびまん性炎症細胞浸潤。
- (C) 病理組織写真(強拡大像)。浸潤している細胞は主に組織球で、サルコイド型肉芽腫を形成している。リンパ球浸潤も一部で見られる。

などがある。結節性紅斑様皮疹は、臨床像が結節性紅斑に類似するが病理組織学的に類上皮細胞肉芽腫を認めるもので、後述する非特異疹として生じる結節性紅斑とは異なるものである。苔癬様型は小丘疹が集簇性に多発し、病理組織

学的に小型の類上皮細胞肉芽腫が毛包周囲に浸潤する。潰瘍型は下腿に好発する（図5A）。病理組織学的に血管周囲に肉芽腫形成がみられ、血管障害に伴う循環不全が原因であることが推測される（図5B, C）。魚鱗癬様皮疹、乾癬様皮

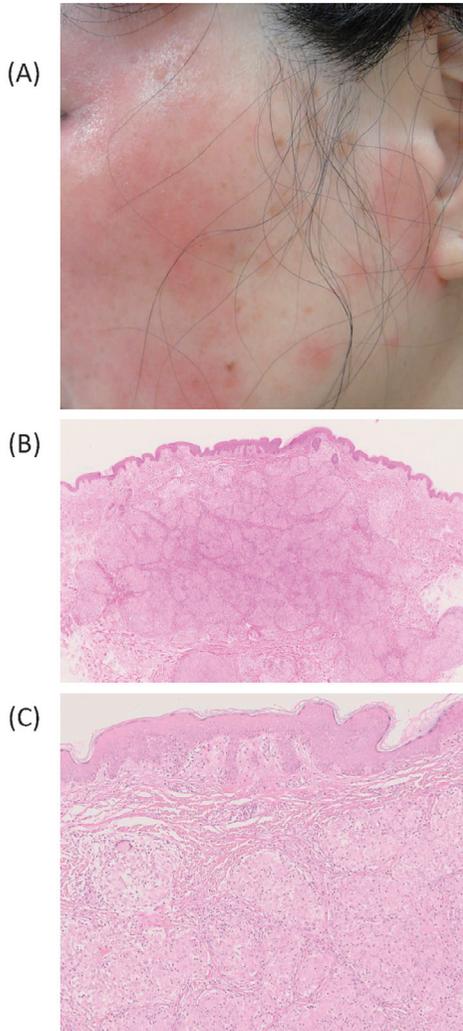


図3 びまん浸潤型の皮疹

- (A) 典型的な臨床写真。凍瘡に類似したびまん性の紅斑。
 (B) 病理組織写真（弱拡大像）。真皮浅層から深層にかけてのびまん性炎症細胞浸潤
 (C) 病理組織写真（強拡大像）。真皮内にサルコイド型肉芽腫を認めるが、表皮の変化はない。

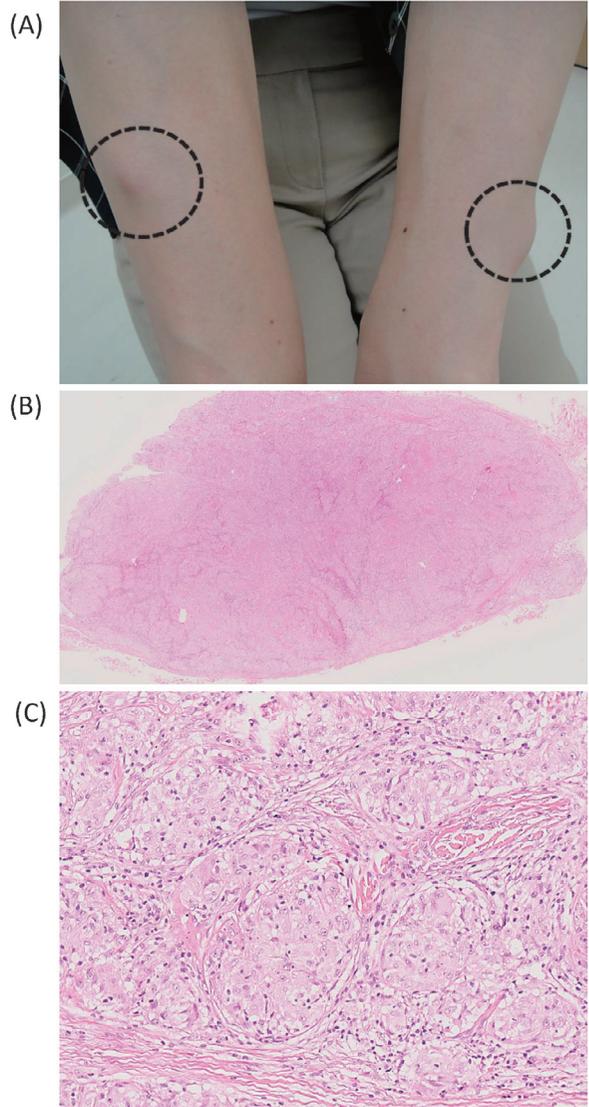


図4 皮下型の皮疹

- (A) 典型的な臨床写真。両側前腕に皮下結節を認める（点線）。
 (B) 病理組織写真（弱拡大像）。類上皮細胞が浸潤し、境界明瞭な結節を形成している。
 (C) 病理組織写真（強拡大像）。結節は小型のサルコイド型肉芽腫が集簇して形成されている。

疹はそれぞれ臨床像が魚鱗癬，乾癬に類似する。いずれも真皮内に類上皮細胞肉芽腫の浸潤をみとめ，診断には病理組織検査が欠かせない。

サルコイドーシスの非特異疹

非特異疹のほとんどは結節性紅斑である。結節性紅斑は下腿に好発する有痛性の紅斑で，サ

ルコイドーシスの他に溶連菌感染症やマイコプラズマといった感染症，潰瘍性大腸炎やベーチェット病などの好中球性疾患，薬剤などが原因となる。サルコイドーシスに伴って生じる結節性紅斑では，90%以上で両側肺門部リンパ節腫脹を認め，70%に関節痛を合併するという報告がある¹⁰⁾。病理組織所見では真皮深層から脂

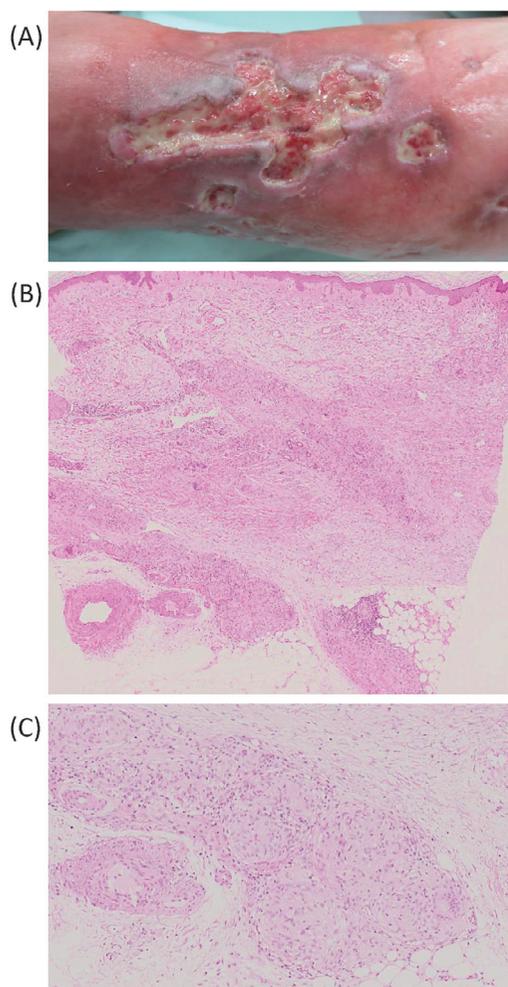


図5 潰瘍型の皮疹

- (A) 典型的な臨床写真。下腿の潰瘍。
 (B) 病理組織写真(弱拡大像)。真皮中層から皮下脂肪層にかけての結節状炎症細胞浸潤。
 (C) 病理組織写真(強拡大像)。サルコイド型肉芽腫が血管を取り囲むように浸潤している。

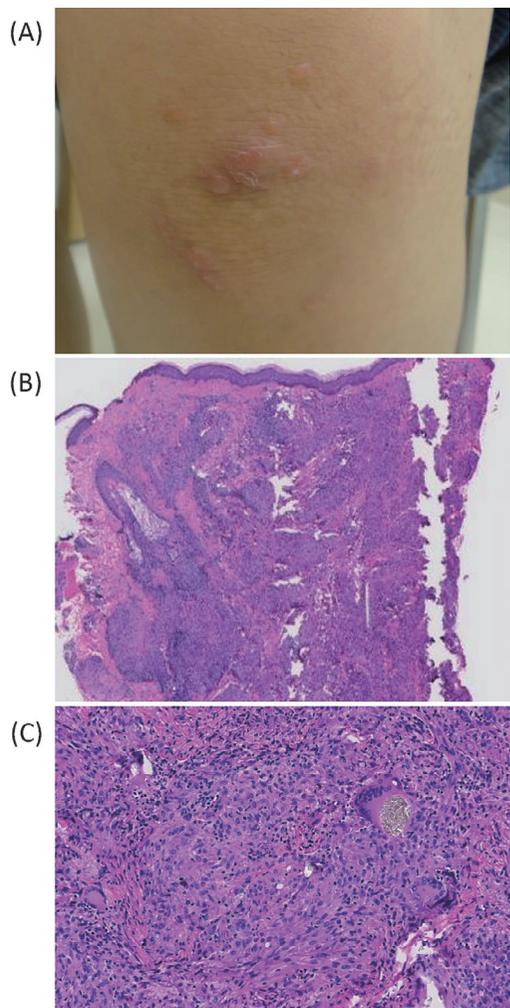


図6 癬痕浸潤の皮疹

- (A) 典型的な臨床写真。膝部のやや隆起した癬痕。
 (B) 病理組織写真(弱拡大像)。真皮浅層から深層にかけてのびまん性炎症細胞浸潤。ナイフマークがみられる。
 (C) 病理組織写真(強拡大像)。浸潤している細胞は組織球で主にサルコイド型肉芽腫を形成している。肉芽腫内には異物を取り込んだ巨細胞がみられる。

肪織にかけての炎症細胞浸潤をみとめ、脂肪織では隔壁性脂肪織炎の像を呈する。類上皮細胞肉芽腫は認めない。類上皮細胞肉芽腫を認めた場合は特異疹の1つである結節性紅斑様皮疹として、結節性紅斑とは区別する。

サルコイドーシスの癬痕浸潤

癬痕浸潤は、外傷や手術痕などの癬痕部に類上皮細胞肉芽腫が生じたものである。外傷部では、外傷時に組織内に微細な砂やガラス片といった異物が混入する。健常人ではそれらに対する生体防御反応として異物型の肉芽腫性炎症が生じるが、サルコイドーシス患者では、集簇したマクロファージが過剰に活性化して類上皮細胞肉芽腫を形成していることが機序として推察される。典型的な癬痕浸潤の皮疹は癬痕部が隆起し、紅斑を伴うが、あまり目立たない癬痕部の中にも類上皮細胞肉芽腫が形成されることがある(図6A)。そのため、サルコイドーシスが疑われた患者において、典型的な皮疹がない場合に肘や膝のわずかな癬痕部を生検することで類上皮細胞肉芽腫の存在を確認できることがある。癬痕浸潤の病理組織所見では、類上

皮細胞肉芽腫のほかに砂やシリカといった異物の存在、切片作成時に生じたナイフマーク、癬痕組織であることを示す線維化がみられる(図6B, C)¹¹⁾。

さいごに

サルコイドーシスの診断に病理組織学的検査による類上皮細胞肉芽腫の検出は欠かせない。体表に位置し、生検の実施が容易な皮膚病変は、サルコイドーシスの診断において極めて重要な役割を担っている。結節型や局面型の特異疹や癬痕浸潤といった頻度が高く、皮膚科医以外でも認知されている皮疹があれば、診断は容易であるが、それ以外の頻度が低い皮疹については、皮膚科医の中でも十分な認識がなされておらず、見逃される危険性がある。サルコイドーシスでは非常に多彩な皮膚病変を生じることを念頭におき、全身の皮疹を注意深く観察し、非常に小さな病変も見逃さずに皮膚生検を施行することが早期の診断に重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 浅井純. 肉芽腫のすべて 総論 肉芽腫 臨床を中心に. *Derma*, 204: 1-7, 2013.
- 2) Okamoto H, Mizuno K, Ohtoshi E. Cutaneous sarcoidosis with cardiac involvement. *Eur J Dermatol*, 9: 466-469, 1999.
- 3) Miida H, Ito M. Cutaneous sarcoid with varied morphology associated with hypercalcemia and renal impairment. *Clin Exp Dermatol*, 34: e656-659, 2009.
- 4) 谷村裕嗣, 水野可魚, 山崎文和, 杉原昭, 岡本祐之. 心病変の発見に¹⁸F-FDG PETが有用であった局面型サルコイドーシスの1例. *皮膚科の臨床*, 52: 1061-1064, 2010.
- 5) 斧山淳子, 幸野健, 石井正光. びまん浸潤型皮膚サルコイドーシス. *皮膚病診療*, 22: 725-728, 2000.
- 6) 新田悠紀子, 原真由, 大野稔之, 嘉陽織江. びまん浸潤型皮膚サルコイドーシスを併発した limited cutaneous systemic sclerosis の2例. *臨床皮膚科*, 64: 380-384, 2010.
- 7) 石田勝英, 笹橋真紀子, 是枝哲, 錦織千佳子, 宮地良樹, 安田義. 抗セントロメア抗体陽性を示したびまん浸潤型皮膚サルコイドーシス (lupus pernio) の1例. *皮膚の科学*, 2: 23-27, 2003.
- 8) 木村未夏, 石川晶, 新田悠紀子. 四肢に板状硬結を呈した皮下型サルコイドーシスの1例. *皮膚科の臨床*, 42: 1995-1997, 2000.
- 9) 石黒恵美子, 濱崎洋一郎, 石川里子, 簗持淳, 山崎雙次. 糖尿病を合併し四肢の板状硬結を示した皮下型サルコイドーシス. *皮膚科の臨床*, 51: 733-736, 2009.
- 10) James DG. Clinical concept of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*, 84: 14-16, 1961.
- 11) 浅井 純. 組織球/マクロファージやランゲルハンス細胞が主体をなす皮膚疾患. *Derma*, 177: 144-152, 2011.

著者プロフィール



浅井 純 Jun Asai

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学・講師

略歴：2001年3月 京都府立医科大学 卒業

2001年4月 京都府立医科大学附属病院研修医 皮膚科勤務

2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学

2004年4月 アメリカ合衆国, ボストン, タフツ大学 Research fellow

2006年6月 医学博士(京都府立医科大学大学院医学研究科 甲第1134号)

2006年7月 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚病態制御学助手

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学助教(改称)

2009年4月 京都府立与謝の海病院皮膚科医長

2010年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学助教

2012年4月 同学内講師

2016年4月～現職

専門分野：皮膚腫瘍・皮膚外科

主な業績：(*; corresponding author)

1. Asai J*. The role of podoplanin in skin diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 **23**: 1310
2. Cho Z, Konishi E, Kanemaru M, Isohisa T, Arita T, Kawai M, Tsutsumi M, Mizutani H, Takenaka H, Ozawa T, Tsuruta D, Katoh N, Asai J*. Podoplanin expression in peritumoral keratinocytes predicts aggressive behavior in extramammary Paget's disease. *J Dermatol Sci.* **87**: 29-35, 2017.
3. Asai J*. What's new in the histogenesis of granulomatous skin disease? *J Dermatol.* **44**: 297-303, 2017.
4. Asai J*, Hirakawa S, Sakabe J, Kishida T, Wada M, Nakamura N, Takenaka H, Mazda O, Urano T, Suzuki-Inoue K, Tokura Y, Katoh N. Platelets regulate the migration of keratinocytes via podoplanin/CLEC-2 signaling during cutaneous wound healing in mice. *Am J Pathol.* **186**: 101-108, 2016.
5. Asai J*, Ohyama M. Human papillomavirus and cutaneous squamous cell carcinoma - does ethnicity matter? *Br J Dermatol.* **171**: 689, 2014.
6. Kan S, Konishi E, Arita T, Ikemoto C, Takenaka H, Yanagisawa A, Katoh N, Asai J*. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts predicts aggressive behavior in melanoma. *J Cutan Pathol.* **41**: 561-567, 2014.
7. Asai J*, Harada Y, Beika M, Takenaka H, Katoh N, Takamatsu T. Photodynamic diagnosis of metastatic lymph nodes using 5-aminolevulinic acid in mouse squamous cell carcinoma. *J Dermatol Sci.* **74**: 171-173, 2014.
8. Hagura A, Asai J (co-first author)*, Maruyama K, Takenaka H, Kinoshita S, Katoh N. The VEGF-C/VEGFR3 signaling pathway contributes to resolving chronic skin inflammation by activating lymphatic vessel function. *J Dermatol Sci.* **73**: 135-141, 2014.
9. Asai J*, Takenaka H, Hirakawa S, Sakabe J, Hagura A, Kishimoto S, Maruyama K, Kajiya K, Kinoshita S, Tokura Y, and Katoh N. Topical simvastatin accelerates wound healing in diabetes by enhancing angiogenesis and lymphangiogenesis. *Am J Pathol.* **181**: 2217-2224, 2012.
10. Maruyama K, Asai J (co-first author), Li M, Thorne T, Losordo DW, D' Amore PA. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *Am J Pathol.* **170**: 1178-1191, 2007.
11. Asai J, Takenaka H, Kusano KF, Li M, Luedemann C, Curry C, Eaton E, Iwakura A, Tsutsumi Y, Hamada H, Kishimoto S, Thorne T, Kishore R, Losordo DW. Topical sonic hedgehog gene therapy accelerates wound healing in diabetes by enhancing endothelial progenitor cell-mediated microvascular remodeling. *Circulation.* **23**; **113**: 2413-2424, 2006.
12. Asai J*, Takenaka H, Katoh N, Kishimoto S. Dibutyl cAMP Influences Endothelial Progenitor Cell Recruitment during Wound Neovascularization. *J Invest Dermatol.* **126**: 1159-1167, 2006.
13. Wilson BD, Li M, Park KW, Suli A, Sorensen LK, Larrieu-Lahargue F, Urness LD, Suh W, Asai J, Kock GA, Thorne T, Silver M, Thomas KR, Chien CB, Losordo DW, Li DY. Netrins promote developmental and therapeutic angiogenesis. *Science.* **4**; **313**: 640-644, 2006.
14. Kusano KF, Pola R, Murayama T, Curry C, Kawamoto A, Iwakura A, Shintani S, Li M, Asai J, Tkebuchava T, Thorne T, Takenaka H, Aikawa R, Goukassian D, Samson P, Hamada H, Yoon SY, Silver M, Eaton E, Ma H, Heyd L, Kearney M, Munger W, Porter JA, Kishore R, Losordo DW. Sonic hedgehog myocardial gene therapy: tissue repair through transient reconstitution of embryonic signaling. *Nat Med.* **11**: 1197-1204, 2005.

