

●症 例

肺野病変にトラニラストが有効であった皮下型サルコイドーシスの1例

宍倉 裕^a 笹森 寛^a 泉山 典子^a 菊地 正^a
三木 祐^a 飯澤 理^b 菊池 喜博^a

要旨：症例は67歳，女性。両側前腕や臀部などに皮下硬結を自覚し当院皮膚科を受診。両肘関節から前腕伸側，両膝関節から下腿伸側および臀部の皮下に広範な弾性硬の板状皮下結節を触知し，同部の皮下生検による多核巨細胞からなる類上皮細胞肉芽腫を認めサルコイドーシス疑いにて，当科紹介となった。胸部X線写真上，両側にびまん性粒状影を認めたため，気管支肺泡洗浄検査および経気管支肺生検を施行し肺サルコイドーシスと診断した。皮膚サルコイドに対してトラニラスト (tranilast) 300 mg/日の投与を開始したところ，1ヶ月後には皮下硬結は2/3ほどまでに縮小し，触診上も改善を認めた。その後も皮疹は徐々に改善し，約3ヶ月後にはほぼ消退した。また，約5ヶ月後の胸部CTでは，肺のびまん性陰影の改善を認め，血清ACEも正常化した。その後，トラニラストを中止したが再燃を認めていない。

キーワード：サルコイドーシス，トラニラスト，皮下型サルコイドーシス

Sarcoidosis, Tranilast, Extensive subcutaneous sarcoidosis

緒 言

サルコイドーシスは，リンパ節，肺，眼，皮膚，心臓，神経などの臓器を侵す非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形成を病態の主体とする，原因不明の全身性疾患である。そのなかで，extensive subcutaneous sarcoidosis (ESS) とは，1986年 Yamada らにより初めて報告された皮下型サルコイドーシスのうち，広範囲な板状の硬結を示すまれなタイプである¹⁾。一般にサルコイドーシスは自然軽快することが多く，通常積極的治療を行わないが，皮膚サルコイドやESSではトラニラスト (tranilast) 内服の有効性を示す報告がある^{2,3)}。肺病変に対しては広範な病変があり自覚症状のある場合にステロイド全身投与の適応があるが，通常は無治療で経過観察されることが多い。今回我々は，肺病変を合併したESSに対してトラニラストを使用し，皮膚病変とともに肺野病変の改善を認めた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳，女性。

主訴：両側前腕や臀部の硬結。

既往歴：甲状腺手術 (2001年)。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：2007年5月頃より両側前腕や臀部に無症候性の皮下硬結を自覚し，6月15日当院皮膚科を受診した。両肘関節から前腕伸側，両膝関節から下腿伸側および臀部皮下に広範な弾性硬の板状皮下結節を触知，同部の皮下生検により多核巨細胞からなる類上皮細胞肉芽腫を認め，サルコイドーシス疑いにて精査を目的に7月3日当科を紹介受診した。喀痰，咳嗽等の呼吸器症状なし。

初診時現症：身長148cm，体重54kg，体温36.3℃，脈拍73/分・整，呼吸数14回/分，血圧144/74mmHg，SpO₂96%，結膜に貧血(-)・黄疸(-)，頸部リンパ節腫脹(-)，心音異常なし，呼吸音：背部にfine crackleを聴取，神経学的異常所見なし。皮膚表面には異常を認めないが両肘関節から前腕伸側，両膝関節から下腿伸側および臀部の皮下に広範な弾性硬の板状皮下硬結を触知した (Fig. 1)。眼科診察では軽度白内障を認めるのみであった。

検査所見 (Table 1)：白血球は正常，炎症反応は陰性，血小板は $10.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少していた。血清総蛋白は正常範囲であったが， γ グロブリン分画が21%に上昇しており，ACEも28.6IU/Lと上昇を認めた。リウマチ因子 (rheumatoid factor: RF) の上昇は認めなかったが，抗核抗体は45.6と上昇，またKL-6は1,088U/mlと上昇していた。尿検査は正常，ツベルクリン反応は陰性で

連絡先：宍倉 裕

〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野 2-8-8

^a独立行政法人国立病院機構仙台医療センター呼吸器科

^b同 皮膚科

(E-mail: Yutaka.Sisikura@mc2.seikyoku.ne.jp)

(Received 10 Aug 2011/Accepted 6 Oct 2011)

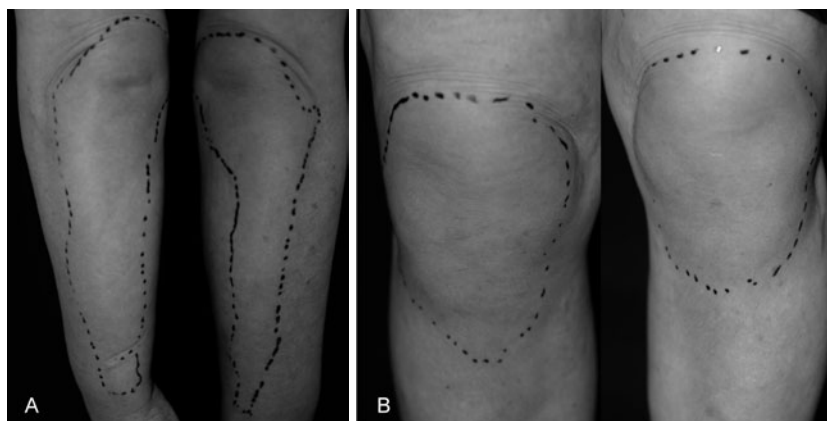


Fig. 1 Indurations are extensively touched under the skin of (A) both extensional forearms and (B) both legs (inside dotted lines).

Table 1 Laboratory data

Hematology		Chemistry		Others	
WBC	6,500/ μ l	TP	7.5 g/dl	ACE	28.6 U/L
Neu	48.6%	α 1-G	3.0%	RF	<5 IU/ml
Lymph	39.8%	α 2-G	9.0%	ANA	45.9 (0.0-19.9)
Mono	5.5%	β -G	11.1%	KL-6	1,088 U/ml
Eosi	2.5%	γ -G	19.8%	Urine test	normal
Baso	0.5%	Alb	4.3 g/dl	Tuberculin reaction	(-)
RBC	418×10^3 / μ l	AST	29 mU/ml	Pulmonary function test	
Hb	13.5 g/dl	ALT	20 mU/ml	VC	2.02 L
Plt	10.5×10^3 / μ l	LDH	239 mU/ml	%VC	91%
		ALP	257 mU/ml	FEV _{1.0}	1.65%
		γ GT	18 mU/ml	FEV _{1.0} %	82%
Serology		BUN	15 mg/dl		
CRP	0.4 mg/dl	Cre	0.64 mg/dl		
CEA	2.4 ng/dl	Na	142 mEq/L		
sIL-2R	1,297 U/ml	K	4.1 mEq/L		
		Cl	105 mEq/L		
ESR	43 mm/h	Ca	9.5 mg/dl		

あった。心電図および心エコーは正常であった。

皮膚生検病理組織像 (Fig. 2A~C) : 前腕伸側より皮膚生検を行った。多核細胞からなる類上皮細胞肉芽腫を認めた。

画像所見 : 胸部 X 線写真および胸部 CT (Fig. 3A, B) にて、両側肺野にびまん性微小粒状影を認めた。肺門部リンパ節の腫大は明らかではなかった。

気管支鏡検査 : 肉眼的観察で異常を認めなかった。気管支肺胞洗浄では、総細胞数 3.8×10^5 /ml (75/150 ml, 回収率 50%), 細胞分画はリンパ球 80.8%, マクロファージ 17.8% とリンパ球の増多を認め、CD4/CD8 比は 6.5 と上昇を認めた。抗酸菌は陰性であった。経気管支肺生検では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められた (Fig. 2D)。

経過 : 以上よりサルコイドーシスと診断した。皮疹は無症候性であったが、座位時に臀部硬結部の疼痛が出現するため治療を希望され、皮膚サルコイドに対して 2007 年 8 月よりトラニラスト 300 mg/日の内服を開始した。皮膚病変は徐々に改善傾向を示し同年 11 月にはほぼ消失した。また、肺野病変は 2008 年 1 月の胸部 CT にてびまん性陰影の改善を認めた (Fig. 3C, D)。血液検査では血清 ACE が 16.6 IU/L と正常化した。2010 年 1 月よりトラニラストを中止したが、以後再燃を認めていない。

考 察

サルコイドーシスは眼、肺、皮膚、神経、心臓、リンパ節、肝臓、脾臓等全身臓器に病変をきたす疾患である。

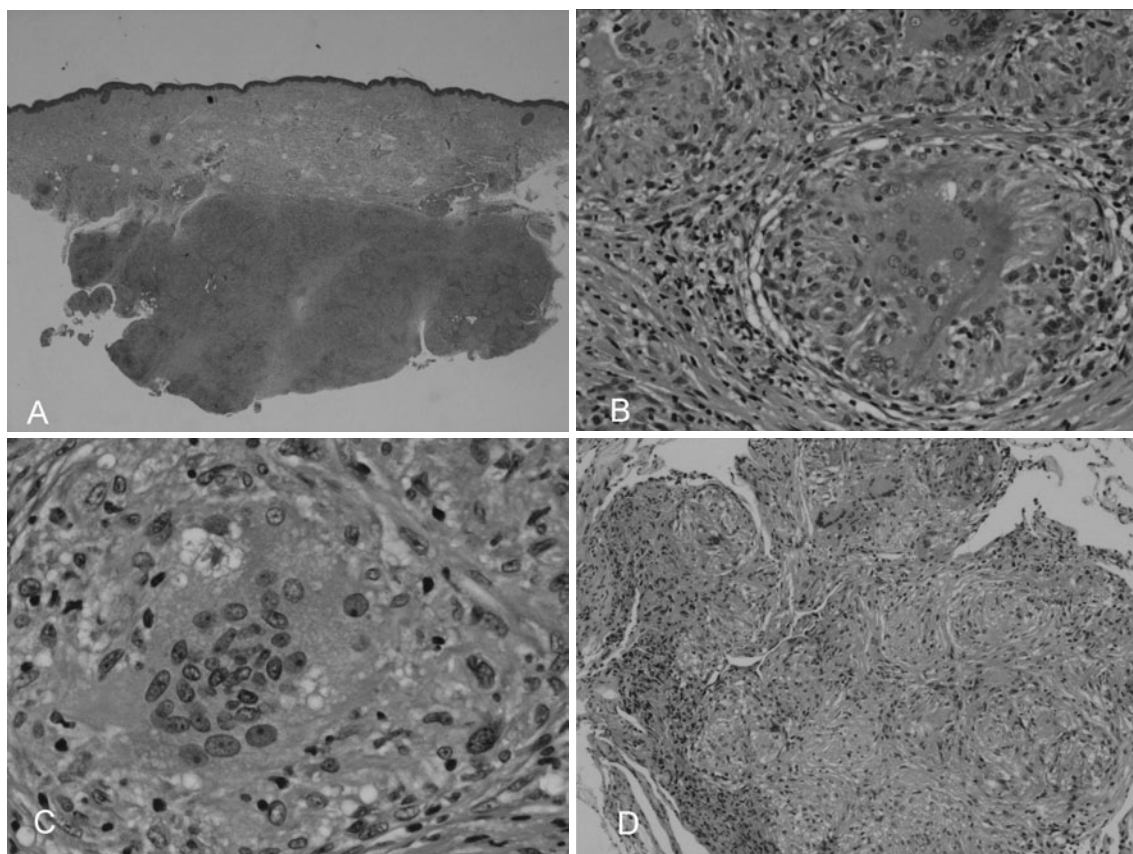


Fig. 2 (A-C) Biopsy specimen of an extensor forearm shows noncaseating epithelioid cell granulomas with giant cells. (D) TBLB specimen shows many noncaseating epithelioid cell granulomas (HE stain).

皮膚病変は、①結節性紅斑、②癬痕浸潤、③皮膚サルコイドに分類される。皮膚サルコイドはさらに結節型、局面型、びまん浸潤型、皮下型、その他に分類され⁴⁾、皮下型のうち広範な板状の硬結をきたす症例を、Yamadaらは extensive subcutaneous sarcoidosis (ESS) と命名した¹⁾。ESSは1975～2007年に、本邦では33例が報告されている^{5)～9)}。その特徴としてはほぼ90%が女性であり、50歳以上が80%を占めている。好発部位は前腕、下腿伸側、上腕、大腿、臀部などの四肢に集中している。また、血清ACE高値は80%に認められ、合併症としては糖尿病が多い(50%)。

サルコイドーシスの多くは自然治癒し(28～70%)¹⁰⁾、両側肺門リンパ節腫脹(bilateral hilar lymphadenopathy: BHL)は5年間で約7割が消失する¹¹⁾。皮膚病変もその病型に違いはあるものの、結節性紅斑、癬痕浸潤、皮下型は自然消失し、通常は積極的治療を必要としない¹²⁾。サルコイドーシスのなかでステロイドの全身投与治療の適応となるのは、心病変、神経病変、局所治療抵抗性の眼病変、高Ca血症を認める症例、肺で広範な病変があり自覚症状のある症例である¹⁰⁾。また、ステロイドで効果を認めない場合や減量時に悪化・再燃を繰り返

す場合はメトトレキサート(methotrexate)やアザチオプリン(azathioprine)などの免疫抑制剤を使用する。しかし、ステロイドや免疫抑制剤の長期投与については糖尿病の悪化や感染症の増悪などの副作用の問題がある。

皮膚病変においてもステロイドの全身投与は積極的には行われず、一般的にはステロイド剤外用やステロイド剤局注などが行われている。その他の治療として、Yamadaら²⁾は皮膚病変に対するトラニラスト内服の有効性を報告している。また、新井³⁾は皮膚サルコイドーシスに対してトラニラスト治療施行10例と未治療の8例を比較し、病初期に投与すれば有効な薬剤であり、皮疹消退後も少なくとも4ヶ月以上継続投与すれば再燃を予防できると報告している。

本症例は、皮膚病変と肺病変でありステロイド内服治療の適応はないと判断した。しかし、座位による臀部の疼痛および違和感が強く、患者自身が治療を強く希望したため、Yamadaらの報告²⁾を参考にトラニラスト内服による治療を行った。その後、約3ヶ月という短期間で皮下硬結の消退を認め、内服5ヶ月後に施行した胸部CTでは肺野に認めたびまん性粒状影はほぼ消失し、血

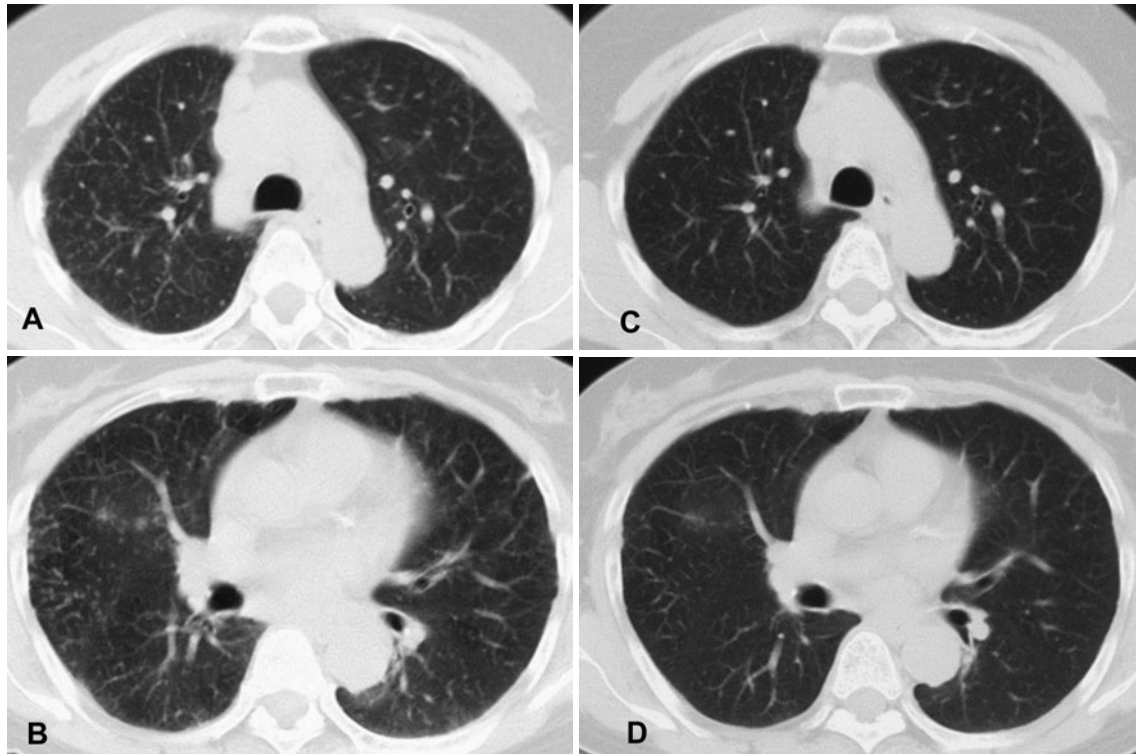


Fig. 3 (A, B) A chest CT on her first visit shows a bilateral diffuse granular shadow in the lung fields. (C, D) A chest CT after treatment with tranilast shows improvement in her bilateral diffuse granular shadow in the lung fields.

清 ACE も正常化した。したがって本症例では、皮膚病変および肺病変の両者に対しトラニラスト内服が有効であったと考えられた。

皮膚病変と肺病変に対してトラニラストを使用して評価を行った報告は 3 例あり¹³⁾¹⁴⁾、そのうち 2 例では肺病変の縮小を認めたと報告されているが詳細なデータは報告されていない。サルコイドーシスの病態は、疾患感受性のある宿主が環境中の何らかの抗原物質に曝露されて誘導される、ヘルパー T 細胞 (Th1) 型の細胞性免疫反応の亢進に起因するとされている。Th1 はインターフェロン γ を産生してマクロファージを活性化する。そして tumor necrosis factor- α (TNF- α)、インターロイキン (interleukin : IL) -12, IL-15 などの炎症性サイトカインを産生する。これらにより局所に集積した幼若マクロファージは、炎症性サイトカインや、活性化細胞より産生される macrophage inhibitory factor (MIF), macrophage activating factor (MAF), macrophage chemotactic factor (MCF) により活性化されて類上皮細胞を形成し、抗原を肉芽腫内に閉じ込めて処理する¹⁵⁾。また、トラニラストの作用として炎症部位におけるマクロファージからの TNF- α などのサイトカイン遊離抑制、単核球の増殖抑制、細胞傷害性 T 細胞の動員抑制など

が知られている¹⁶⁾¹⁷⁾。トラニラストはこれらの炎症性サイトカインの産生を抑制することで肉芽腫の形成、増殖を阻止する可能性があると考えられる⁸⁾。

トラニラストは抗アレルギー剤として、アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎などに広く使用されている。また、外科領域では術後のケロイドや肥厚性瘢痕に対して使用されている、ユニークな薬剤である。自然経過による軽快の可能性も否定できないが、本症例では内服開始後、短期間で胸部 X 線写真の改善を認めており、トラニラストは肺サルコイドーシスの改善に有効である可能性がある。本剤は現在のところサルコイドーシスに対する適応は通っていないが、ステロイドや免疫抑制剤の長期投与と比較して副作用の問題がほとんどないため、全身ステロイド投与の適応とはならないものの、咳嗽、息切れなどの自覚症状を有する肺サルコイドーシスに対する治療薬となりうると思われる。今後、さらに症例を重ねることが必要と思われる。

引用文献

- 1) Yamada S, Yagi A, Shiraishi S, et al. A case of extensive subcutaneous sarcoidosis. J Dermatol 1986; 13: 217-21.

- 2) Yamada H, Ide A, Sugiura M, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with tranilast. *J Dermatol* 1995; 22: 149-52.
- 3) 新井春枝. 皮膚サルコイドの治療. *皮膚診療* 2000; 22: 775-80.
- 4) 濱崎洋一郎. サルコイドーシスの皮膚病変と治療. *日皮会誌* 2010; 120: 2991-6.
- 5) 国定 充, 足立厚子, 林 一弘. 両下腿の板状硬結を呈した皮下型サルコイドーシスの1例. *皮膚臨床* 2002; 44: 781-6.
- 6) 石橋正史, 杉 俊之. 皮膚に板状硬結を呈した皮下型皮膚サルコイドの1例. *臨皮* 2003; 57: 808-10.
- 7) 山本純照, 宮川幸子. 板状硬結を呈しムチン沈着を伴った皮下型サルコイドーシスの1例. *臨皮* 2004; 58: 632-4.
- 8) 岸本和裕, 山崎啓二. 板状硬結を呈した皮下型サルコイドーシス. *皮膚臨床* 2005; 47: 1767-71.
- 9) 藤川沙恵子, 米澤理雄, 谷岡未樹, 他. 両側下腿に板状硬結を呈した皮下型サルコイドーシスの1例. *臨皮* 2007; 61: 343-5.
- 10) サルコイドーシス治療ガイドライン策定委員会. サルコイドーシス治療に関する見解-2003. *日呼吸会誌* 2003; 41: 150-9.
- 11) 山本正彦, 高田勝利. サルコイドーシスの予後と治療. *医学のあゆみ* 1991; 156: 62-6.
- 12) 福代良一, 西山茂夫. サルコイドーシスの治療をめぐって. *皮膚診療* 1986; 8: 377-84.
- 13) 秋山史朗, 岡本 潔, 石塚敦子, 他. トラニラスト治療を試みたサルコイドーシスの3例. *臨皮* 1997; 51: 280-3.
- 14) 堀口裕治, 三木真理, 坂谷光則, 他. トラニラスト(リザベン)により皮膚病変, 肺病変共に改善したサルコイドーシスの1例. *皮紀* 1998; 93: 81-5.
- 15) Suga M, Yamasaki H, Nakagawa K, et al. Mechanisms accounting for granulomatous responses in hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 131-8.
- 16) 柳 忠道, 渡辺幹生, 福田晋平, 他. Tranilastのヒト単核球に及ぼす抑制効果. *炎症* 1987; 7: 169-73.
- 17) 黒川博一, 三浦一樹, 鹿島正行, 他. トラニラストおよびウリナスタチンが肺胞マクロファージのサイトカイン産生と肺線維芽細胞増殖に及ぼす影響. *アレルギー* 1993; 42: 1462.

Abstract

A case of extensive subcutaneous sarcoidosis for which tranilast is effective for the lung lesion

Yutaka Shishikura^a, Kan Sasamori^a, Noriko Izumiyama^a, Tadashi Kikuchi^a,
Hiroshi Miki^a, Osamu Iizawa^b and Yoshihiro Kikuchi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Sendai Medical Center

^bDepartment of Dermatology, National Hospital Organization, Sendai Medical Center

A 67-year-old woman visited the Department of Dermatology with asymptomatic subcutaneous indurations on both extensional forearms, both knee joints, and hip. A biopsy specimen of an extensional forearm showed non-caseating epithelioid cell granulomas with giant cells. She was referred to our department on suspicion of sarcoidosis. We performed bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy, and we made a diagnosis of sarcoidosis. We started 300 mg/day tranilast for cutaneous sarcoidosis. About 1 month later these indurations were reduced two-thirds, and the next 2 months later they were nearly diminished. After about 5 months of treatment with tranilast, a chest CT showed improvement in her bilateral diffuse shadow in the lung fields, and serum ACE fell to normal. These lesions have not relapsed after the withdrawal of tranilast.