

皮膚生検組織において肉芽腫性病変を認めた症例の検討

水野可魚, 岡本祐之

【要旨】

2004年の1年間に当教室で皮膚生検を行い、組織学的に肉芽腫を認めた症例に関して検討した。879例のうち肉芽腫病変を認めた症例は88例（男性35人、女性53人）であった。平均年齢は46.7歳で、皮疹に気付いてから皮膚生検をうけるまで平均24.8ヶ月を経過していた。皮膚構成成分や外来異物に対する異物反応によるものが最も多く、全体の57%を占めていた。以下、サルコイドーシス、結節性紅斑、腫瘍と続いていた。異物反応や腫瘍随伴性のもものでは、肉芽腫以外に各疾患に特徴的な組織所見が見られ鑑別は容易であった。ベーチェット病をはじめとする様々な疾患で出現する結節性紅斑は疾患ごとに特徴的所見はなく、基礎疾患の鑑別には臨床症状や検査所見が重要であると思われる。また、肉芽腫は炎症反応のみでなく、腫瘍に反応して生じることがあり、経過や臨床像が非典型的な場合には精査を進めることが必要である。

[日サ会誌 2006;26:17-22]

キーワード：肉芽腫反応，病理組織検査，皮疹

Analyses of Cases with Histological Granulomas of the Skin

Kana Mizuno, Hiroyuki Okamoto

【ABSTRACT】

We retrospectively examined histological granulomatous lesions of skin biopsy specimens taken in our department in 2004. Eighty-eight (obtained from 35 males and 53 females) of the 879 biopsy specimens showed granulomatous lesions. The average age of the cases was 46.7 years old and the average period between the notice of eruptions and skin biopsies was 24.8 months. The most frequent findings were foreign body reactions against the skin components or exogenous materials (57%), followed by sarcoidosis, erythema nodosum, and tumors. Foreign body reactions and tumors were easily diagnosed, because of their specific histological features in addition to granulomatous reactions. Since erythema nodosum caused by various background diseases including Behçet's disease and sarcoidosis had no characteristic microscopic features, clinical and laboratory findings are important to make a diagnosis of the background diseases. The granulomatous reactions were seen not only in inflammatory disorders but also tumors, suggesting that detailed examinations are necessary in cases with an atypical clinical progress or features of inflammatory granulomas.

[JJSOG 2006;26:17-22]

keywords ; Granulomatous reaction, Histopathological examination, Skin eruption

関西医科大学皮膚科

著者連絡先：水野可魚

〒570-8507 大阪府守口市文園町10-15

関西医科大学皮膚科

TEL : 06-6992-1000 (3304)

FAX : 06-6992-5965

E-mail : mizunok@takii.kmu.ac.jp

Department of Dermatology, Kansai Medical University

はじめに

肉芽腫は外来性あるいは内因性抗原に対する生体の免疫反応の結果生じるものである。その代表的な原因として結核菌やらい菌などの細菌性抗原、シリカなどの外来異物が挙げられる。また、自己の皮膚構成成分や腫瘍細胞に対する免疫反応として肉芽腫が形成されることも知られている。今回、2004年に当科で組織学的に肉芽腫病変を認めた症例を統計学的に解析し、疾患ごとに形成された肉芽腫像に差異が認められるかについて検討した。

対象と方法

2004年に当科で皮膚生検を受けた879例の病理標本を顕微鏡下で観察し、肉芽腫反応の見られた88例について解析を行った。

結果

①年齢・性差 (Table 1)

年齢は4歳から77歳までで、平均年齢は46.7歳であった。10歳以下で5症例見られ、11-20歳の症例はな

かった。21歳以上では41-50歳と71歳以上で症例数が少ない以外は、特に年代別で大きな差はなかった。サルコイドーシスは51-70歳の女性に集中して見られた。

性別では男性35人、女性53人と女性に多く、女性では51-60歳が症例数のピークであった。一方、男性では21-30歳と61-70歳の2峰性にピークを認めた。

②皮疹に気付いてから皮膚生検を受けるまでの期間 (Table 2)

約53%の症例が6ヶ月以内に施行されており、疼痛などの自覚症状の強い結節性紅斑や血管炎で比較的早期に施行される傾向にあった。一方、サルコイドーシスでは1ヶ月以内に皮膚生検された例はなく、これは自覚症状に乏しく積極的に受診し検査を受ける症例が少ないためであったと思われる。

③疾患別症例数 (Table 3)

異物反応：皮膚構成成分に対する異物反応(43例)が最も多く、外来異物に対する反応(7例)と合わせると全体の57%を占めていた。代表例は粉瘤(表皮細胞による嚢腫)で、臨床的には正常皮膚色の軽度隆起性病変である。組織学的には、真皮中層から下層にかけて嚢腫が

sex \ age	<11	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	70<
male	2	0	8	6	3	5	8	3
female	3	0	6	9	8	11	9	7
total	5	0	14	15	11	16	17	10

sex \ period	<1 month	~6 months	~1 year	~3 years	~10 years	10 years<
male	7	10	4	9	1	4
female	12	18	3	9	5	6
total	19	28	7	18	6	10

存在し、その周辺に異物型巨細胞を多数含む肉芽腫を形成していた (Figure 1a). また、外来異物に対する反応として手術時の残存と思われる縫合糸の周囲に異物型巨細胞を多数含む肉芽腫を認めた症例があった (Figure 1b).

サルコイドーシス：次に多い症例はサルコイドーシ

ス (10例) であった. サルコイドーシスの皮膚病変は皮膚サルコイド, 癬痕浸潤, 結節性紅斑の3つに分類され, 皮膚サルコイドは臨床的特徴から結節型, 局面型, びまん浸潤型, 皮下型などに分類される¹⁾. Figure 2は顔面の結節型皮膚サルコイドの組織像で真皮上層から下層にかけて多数の肉芽腫巣が存在する.

Foreign body reaction to		Granulomatosis			Erythema nodosum	vasculitis	tumor	others
skin components	exogenous materials	Sarcoidosis	Granuloma annulare	Necrobiosis lipoidica				
43	7	10	2	1	9	5	5	6

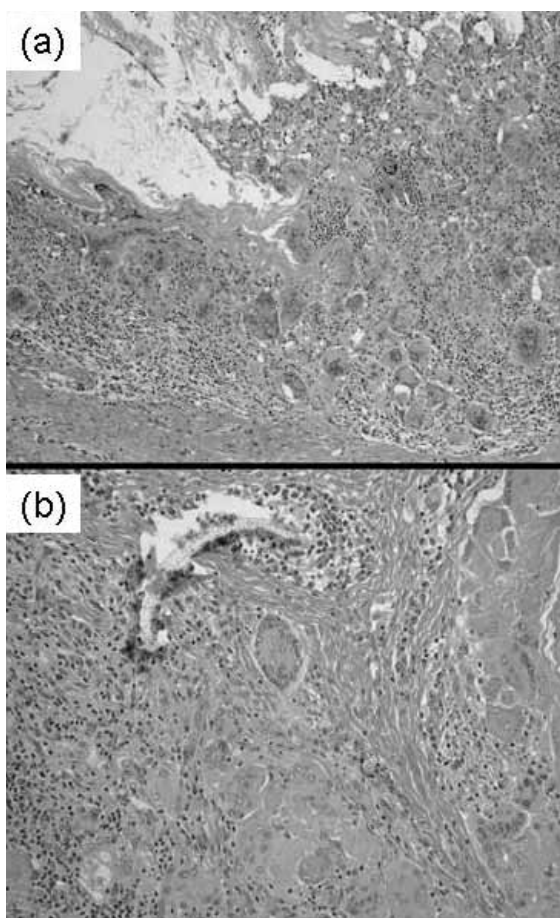


Figure 1. (a) Histopathology of atheroma. Granuloma with many foreign body-type giant cells is present in the dermis. (b) Histopatology of foreign body granuloma. Granuloma with foreign body-type giant cells around a suture thread is shown.

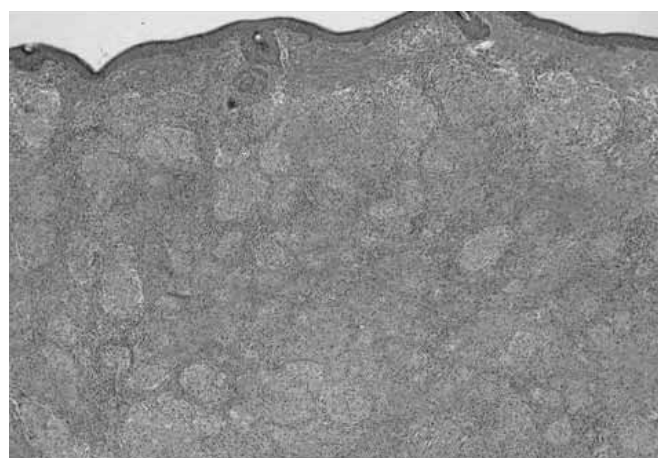


Figure 2. Histopathology of nodular-type skin sarcoid. Many granuloma nests consisting of Langhans-type and foreign body-type multinucleated giant cells are present from the upper to lower dermis.

皮膚肉芽腫症：非感染性皮膚肉芽腫症では，組織学的に柵状肉芽腫を認める環状肉芽腫が2例，リポイド類壊死が1例見られた．柵状肉芽腫は不溶性物質である変性膠原線維関連物質の周囲に柵状に肉芽腫が配列する慢性炎症反応で，それを特徴とする疾患としては環状病変を呈する環状肉芽腫，萎縮局面を呈するリポイド類壊死症やリウマチ結節がある²⁾．Figure 3aは手背に出現した環状肉芽腫の組織像で，真皮中層に変性，膨化した膠原線維をとり囲むようにリンパ球，線維芽細胞が柵状に配列している．Figure 3bは糖尿病関連疾患であるリポイド類壊死症の組織像で，真皮下層に柵状肉芽腫を認める．

結節性紅斑：結節性紅斑は皮下脂肪織における炎症反応で，紅斑を伴う有痛性皮下硬結として下腿に好発する．原因として，特発性（立ち仕事），細菌感染，ベーチェット病，サルコイドーシスなどが挙げられる³⁾．組織学的病変の主座は皮下脂肪織の葉間にあり，リンパ球，組織球が浸潤する．今回，皮膚生検された15例中9例で肉芽腫反応を認めた．Figure 4はベーチェット病患者で見られた結節性紅斑の病理組織であるが，原因疾患不明の結節性紅斑と比較して特徴的所見はなく，組織学的に鑑別することは不可能であった．

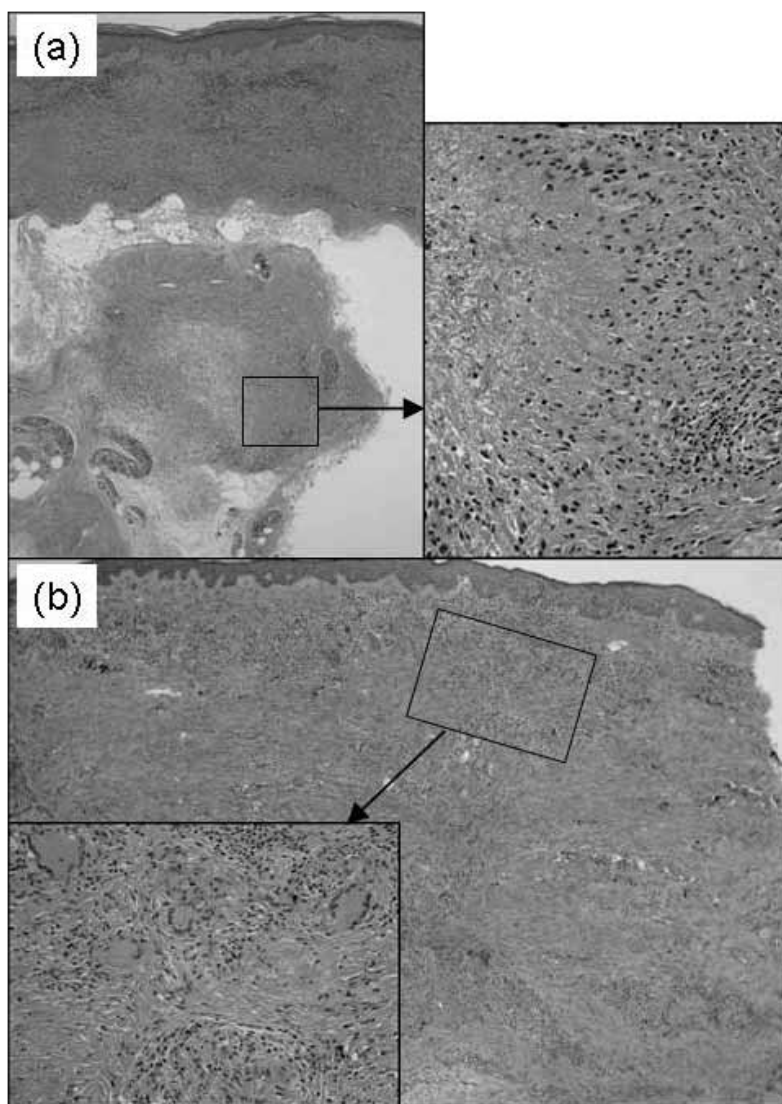


Figure 3. (a) Histopathology of granuloma annulare. A palisade granuloma consisting of epithelioid cells, giant cells, lymphocytes, and fibroblasts around degenerative collagens is seen in the dermis. (b) Histopathology of necrobiosis lipoidica. Large areas of necrobiotic collagens are surrounded by palisading histiocytes and many multinucleated giant cells.

血管炎：血管炎の症例総数から考えると肉芽腫病変を伴う率は低いですが、5例に肉芽腫病変を認めた。Figure 5は臨床的には網状皮斑を基盤とする褐色調の結節を呈する皮膚型結節性動脈周囲炎の組織像で、皮下脂肪織の動脈にフィブリノイド変性を伴う壊死性血管炎とその周囲にリンパ球と類上皮細胞から構成される肉芽腫が認められた。

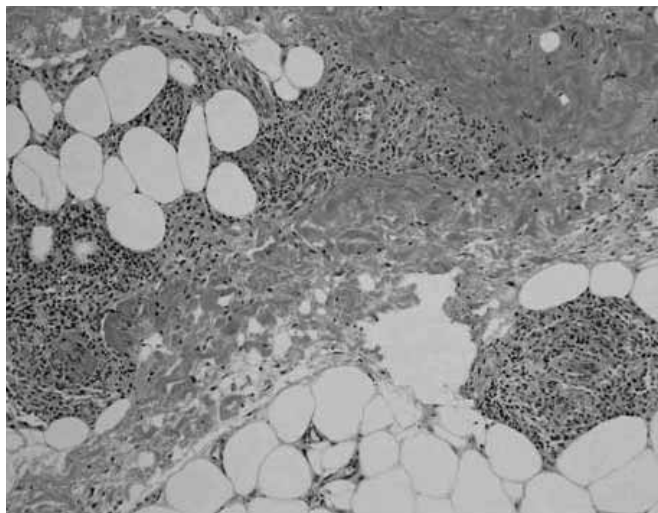


Figure 4. Histopathology of erythema nodosum in Behçet's disease. Mixed inflammatory infiltrations (neutrophils and lymphocytes) are shown in the septa and peripheral fat lobules.

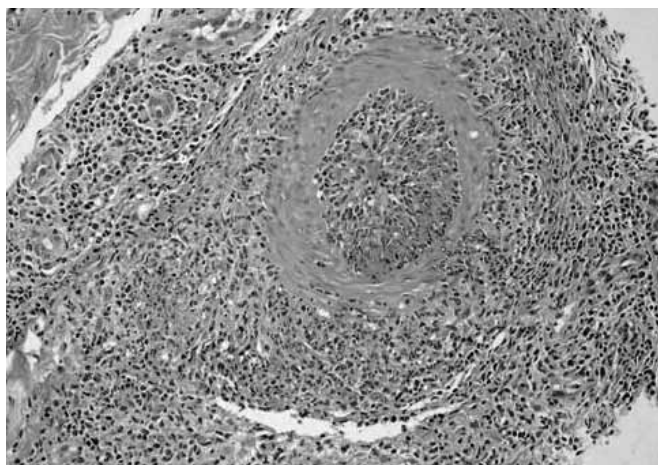


Figure 5. Histopathology of cutaneous periarteritis nodosa. A subcutaneous medium-size artery shows fibrinoid necrosis. Granulomas with lymphocytes and epithelioid cells are present around the vessels.

腫瘍：悪性リンパ腫など腫瘍に随伴して肉芽腫が認められたものは6例であった。Figure 6は環状を呈する皮疹から他院で環状肉芽腫と診断されていた症例の組織像である。真皮に柵状肉芽腫はなく、リンパ球浸潤も稠密で、リンパ節の腫脹があったため、悪性リンパ腫を疑い遺伝子解析検査を行った。皮膚病変とリンパ節病変にてT細胞受容体β鎖cβ領域に遺伝子再構成を認め、皮膚T細胞リンパ腫と診断した。組織学的には真皮浅層から中層にかけてリンパ球、類上皮細胞、多核巨細胞からなる肉芽腫が形成され、リンパ節にも同様の所見が認められた。

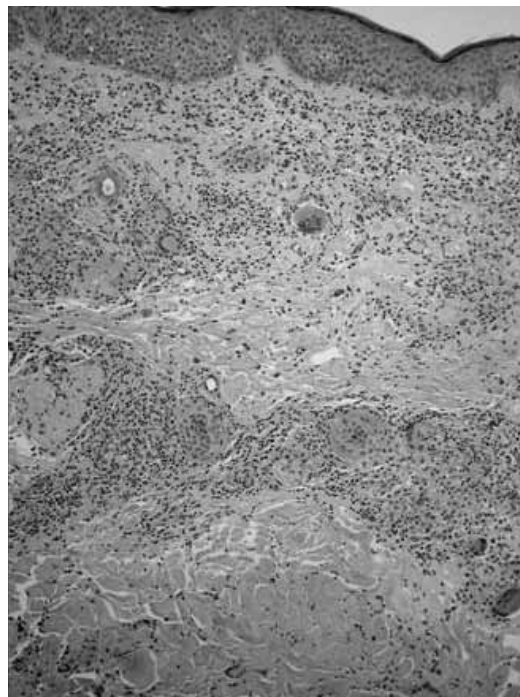


Figure 6. Histopathology of cutaneous T cell lymphoma. Dense infiltrations of epithelioid cells, multinucleated giant cells and mononuclear cells in the dermis are shown. Atypical lymphocytes are unclear.

考察

肉芽腫は感染性・非感染性を問わず、生体にとって刺激となる誘因に対し、その局所に炎症性細胞群が集積する反応である⁴⁾。免疫学的に外来抗原をマクロファージが処理できない場合にTリンパ球が病変部に集積し、リンフォカインを産生し、それにより単球/マクロファージ系細胞の集簇と活性化が生じ、類上皮細胞、多核巨細胞が誘導され、他の炎症性浸潤細胞とともに特徴的な結節が形成される。皮膚科領域における組織学的肉芽腫は大きく2つに分類される。1つは肉芽腫性変化がその主体であるいわゆる肉芽腫症であり、特定されていない原因物質に対して肉芽腫反応を生じるものである。これに属する疾患は、サルコイドーシス、環状肉芽腫、アレルギー性肉芽腫性血管炎などであり、サルコイドーシスに関しては*Propionibacterium acnes*が⁵⁾、環状肉芽腫に関しては変性した膠原線維がその起因物質である可能性が示唆されている⁶⁾。もう1つは細菌感染など既知の物質に対する反応として生じる肉芽腫で皮膚結核を代表とする感染性肉芽腫や、内因性物質および外来異物に対する異物肉芽腫が相当する。今回、我々の検討で観察した肉芽腫性変化にも両群のものが存在した。

今回、組織学的に肉芽腫を認めた症例の年齢別では、20歳以下の若年層で少なく、その他の年齢層では頻度に多少の差はあるものの大きな差は認めなかった。性別では女性に多く、これは女性の方が整容的に気になるため、積極的に受診し、検査を受ける機会が多いためと思われる。

皮疹に気付いてから生検までの期間は、急性炎症症状を伴う疾患では短く、サルコイドーシスなど慢性に経過する疾患では、自覚症状に乏しいため早期に積極的に検査を受ける症例が少ないため長い傾向にあった。今回、早期に生検されたものと長期間経過してから生検されたものとの間で組織学的に明らかな差を認めることはできなかった。それは肉芽腫の時間的推移が疾患ごとに異なる可能性があることや、肉芽腫が形成されるはじめてから患者が皮疹に気付くまでの時間が同じではないことなどが大きな要因と思われる。

疾患別症例数で最も多かったのは異物肉芽腫であり、その中でも表皮嚢腫に対する異物反応として見られたものが最多であった。この理由として、①表皮嚢腫は皮膚疾患で比較的高頻度に認められる疾患であり、②整容的に患者が意識しやすく、また、二次感染による疼痛などの自覚症状が出現するため、患者が切除を希望することが多いためと考えられる。他には、手術時に使用された縫合糸や毛母腫（皮下に石灰化を

きたす腫瘍）に対する反応などで肉芽腫形成が見られた。異物肉芽腫では異物型多核巨細胞が著しく多いのに対して、サルコイドーシスではLanghans型多核巨細胞が有意に多かった。このように、疾患により多く出現している多核巨細胞が異なることはそれぞれの多核巨細胞が異なる働きをすることを示唆していると思われる。

腫瘍に対する反応として肉芽腫が生じる症例を6例観察した。腫瘍性病変が主体でその周囲に肉芽腫反応が見られる場合には診断は容易であるが、Figure 6に示した症例のように、基礎疾患である腫瘍性病変が病理組織学的に明瞭でなく、肉芽腫病変が主体である場合には診断に苦慮することになる。しかし、このような場合、治療抵抗性で経過や組織所見が炎症性肉芽腫疾患としては非典型的であることが多い。そのため、非典型的の症例を経験した場合、悪性腫瘍に関連している可能性を考慮し、積極的に精査を勧めるべきである。

結論

皮膚生検を行った症例の約10%で組織学的に肉芽腫変化を認めた。

その中で最多のものは異物反応で、サルコイドーシスがその次に多かった。様々な疾患で生じる結節性紅斑の組織所見は基礎疾患ごとに特徴的所見はなく、組織像から基礎疾患を診断することは不可能であった。また、肉芽腫は炎症反応のみでなく腫瘍に反応して生じることもあり、経過や臨床像が非典型的な場合には精査を進めることが必要であると考えた。

引用文献

- 1) 福代良一: 肉芽腫症. 山村雄一, 久木田淳, 佐野榮春他編 現代皮膚科学大系, 18巻, 中山書店, 東京, 1984; 277-304.
- 2) 柳原 誠: 肉芽腫症 (非感染性). 植木宏明, 富田 靖, 玉置邦彦他編 皮膚科専門医テキスト, 2版, 南江堂, 東京, 2002; 368-384.
- 3) 東條理子, 金子史男: 皮膚からのサイン この疾患を疑え! 下腿の痛性紅斑 結節性紅斑 (Behçet病). 医学のあゆみ 2003; 205: 1006-1007.
- 4) 米山博之: 肉芽腫形成機序. Molecular Medicine 2004; 41: 958-964.
- 5) Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 1999; 354: 120-123.
- 6) 朴 順華, 新藤季佐, 鈴木伸典: 糖尿病に併発した汎発性環状肉芽腫. 臨床皮膚科 2003; 57: 75-77.