サルコイドーシスに結節性多発動脈炎を合併し、難治性下腿潰瘍を呈した1例

佐竹康臣¹⁾, 中村祐太郎¹⁾, 橋本大¹⁾, 榎本紀之¹⁾, 藤澤朋幸¹⁾, 乾直輝¹⁾, 横村光司²⁾, 須田隆文¹⁾

【要旨】

50歳女性。200X年（39歳時）に胸部X線で両側肺門リンパ節腫脹を指摘。顎部の皮疹の生検より類上皮細胞肉芽腫を認めサルコイドーシスと診断された。200X+11年7月頃から下肢の持続痛が出現。下肢MRIでは両側大腿四頭筋にびまん性の異常信号を認めた。皮膚生検では真皮深部にある小動脈にフィブリノイド壊死を伴う血管炎と皮下に類上皮細胞肉芽腫を認め、筋生検では筋炎の所見を認めた。皮膚型結節性多発動脈炎とサルコイドーシスとの合併と診断し、プレドニゾロン60mgにて治療を開始し症状は改善した。しかしステロイド減量中に両下肢の膝窩動脈以下の高度狭窄を認め、ステロイド、免疫抑制剤の増量を行ったが症状は改善せず、右足は一部壊死し潰瘍化した。血管外科にて経皮的血管形成術を施行した結果、血流の改善を認め、下腿の温存が可能となった。サルコイドーシスに結節性多発動脈炎を合併した報告はなく、稀な症例であり、サルコイドーシスと膠原病の合併、特に血管病変を評価する上で重要な症例と考えられた。

〔日サ会誌 2016; 36: 67-71〕

キーワード：皮膚サルコイドーシス、皮膚型結節性多発動脈炎、難治性下腿潰瘍、経皮的血管形成術

A Case of Sarcoidosis with Polyarteritis Nodosa Showing Refractory Leg Ulcer.

Yasuomi Satake¹⁾, Yutaro Nakamura¹⁾, Dai Hashimoto¹⁾, Noriyuki Enomoto¹⁾, Tomoyuki Fujisawa¹⁾, Naoki Inui¹⁾, Koshi Yokomura²⁾, Takafumi Suda¹⁾

Keywords: cutaneous sarcoidosis, cutaneous polyarteritis nodosa, refractory leg ulcer, percutaneous transluminal angioplasty

はじめに

サルコイドーシスは原因不明の全身性疾患であり、膠原病の合併も報告されているが、結節性多発動脈炎を合併したサルコイドーシス症例の報告は検索した範囲ではこれまでにない。今回我々は皮膚・肺サルコイドーシスに結節性多発動脈炎を合併し、急速に血流不全を呈した極めて稀な症例を経験したので報告する。

症例提示

- 症例：50歳、女性
- 主訴：咳嗽・皮疹・体重減少・下肢筋痛
- 現病歴：200X年（39歳時）に健診の胸部X線で両側肺門部リンパ節腫脹とACE高値を指摘された。200X+1年に顎部の皮疹を認め皮膚生検施行。類上皮細胞肉芽腫を認めサルコイドーシス（皮膚・肺）と診断された。他臓器には病変を認めず、診断後経過観察となっていた。200X+8年

10月に両前腕・下腿の皮疹および皮下結節と把握痛が出現したが、その後症状が自然軽快したため経過観察となった。200X+11年7月頃から下肢の持続痛が再び出現。咳嗽・皮疹・発熱、半年間で約12 kgの体重減少を認めた。下肢MRIではびまん性の異常信号を認めたため、精査加療目的で当院紹介となった。

●検査所見（Table 1）：CRP 6.8 mg/dL, TP 8.9 g/dL, Cre 1.4 mg/dL, Dダイマー 1.6 mg/dLと上昇。KL-6 867 U/mL, 可溶性IL-2レセプター 2070 U/mLと上昇を認めた。抗核抗体は40倍（SPECKLED 40倍）であったがその他の自己抗体は陰性であった。

●画像所見：〔胸部CT〕200X+7年9月に比し肺門・縦隔リンパ節の腫大を認め、両葉に多発するスリガラス影・浸潤影を認める（Figure 1）。

〔Gaシンチ〕肺野に集積を認めるが肺野以外には集積を認めず。

1) 浜松医科大学 第二内科
2) 聖隷三方原病院 呼吸器内科

著者連絡先：佐竹康臣（さたけ やすおみ）
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1
浜松医科大学 第二内科
E-Mail: satake@hama-med.ac.jp

1) Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine
2) Department of Respiratory Medicine, Seirei Mikatahara General Hospital

*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。

Table 1. 初診時の血液検査データ.

血算		生化学			
WBC	7420 /mm ³	Na	136 mEq/L	CRP	6.8 mg/dL
Neu	72.3 %	K	4.3 mEq/L	RF	21 Mg/dL
Lym	16.8 %	Cl	98 mEq/L	IgG	2497 mg/dL
Mo	8.5 %	Ca	10 mg/dL	IgA	415 mg/dL
Eo	1.5 %	BUN	19 mg/dL	IgM	170 mg/dL
Ba	0.9 %	Cre	1.4 mg/dL	抗核抗体 (SPECKLED)	40 倍
RBC	392 × 10 ⁴ /mm ³	UA	6.8 mg/dL	抗SS-A抗体	陰性
Hb	11 g/dL	TP	8.9 g/dL	抗SS-B抗体	陰性
Ht	35.4 %	ALB	3.6 g/dL	抗Jo-1抗体	陰性
Plt	52.9 × 10 ⁴ /mm ³	T-Bil	1.1 mg/dL	抗CCP抗体	2.4 U/mL
PT	91 %	AST	23 IU/L	MPO-ANCA	<10 倍
APTT	74 %	ALT	15 IU/L	PR3-ANCA	<10 倍
Fib	547 mg/dL	CPK	18 IU/L	KL-6	867 U/mL
Dダイマー	1.6 mg/dL	LDH	195 IU/L	SP-D	66.4 mg/mL
		γ-GTP	24 IU/L	ACE	17.1 IU/L
		ALP	208 mg/dL	可溶性IL-2レセプター	2070 U/mL
				抗カルジオリピン抗体	<8 U/mL
				ループスアンチコアグラント	1.11 (-)

CRPの上昇, Creの軽度上昇を認める. KL-6, 可溶性IL-2レセプター, 抗核抗体価の上昇を認める.

〔下肢MRI〕 両側大腿四頭筋を主体に広範囲なびまん性の異常信号を認める.

●心臓超音波: 心室中隔の非薄化なし, 心室瘤なし, 右心負荷所見なし.

●気管支鏡: [BAL右B5] 総細胞数 0.46×10^5 /mL, BALF, 分画 (PAM 92.8%, Lym 3.2%, Neu 2.4%, Eo 1.6%), CD4/CD8比 1.17

〔TBLB・細胞診・培養検査〕 有意所見なし.

●臨床経過: 臨床症状, 画像検査より肺サルコイドーシスの増悪と筋サルコイドーシスの出現が考えられた. 右前腕の皮膚生検では真皮深部にある小動脈にフィブリノイド壊死を伴う血管炎所見と周囲に好中球を含む炎症細胞浸潤を認めた. 小動脈周囲に肉芽腫は認めなかったが右大腿の皮膚生検で真皮～皮下にリンパ球浸潤と類上皮細胞からなる小型の肉芽腫を認めた (Figure 2). 筋生検では筋束周囲の血管周囲性に単核球浸潤が目立ち, 筋線維の萎縮を伴っていたが筋線維の変性は比較的軽度であり明瞭な肉芽腫形成は認めず, また血管炎の所見も認めなかった. これらの結果より皮膚型結節性多発動脈炎とサルコイドーシスの合併と考えられた. 入院時Cre値上昇を認めたが補液にて速やかに改善し, 以降悪化も認めなかったことから臓器障害などはなく発熱・食欲低下による一時的な脱水によるものと考えられた.

治療はステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1000 mg×3日間) 後, プレドニゾン 60 mg/日 (1 mg/kg) にて後療法を開始した (Figure 3). 治療開始後咳嗽, 下肢の筋痛, 筋力低下は速やかに改善し, さらに胸部X線及びCTで両側スリガラス影の改善, 下肢MRIで異常信号の消失を認めた. プレドニゾン 60 mg/日を4週間継続した後徐々に漸減, 治療開始7週目に45 mg/日まで漸減したところ右下腿に冷感・疼痛・チアノーゼを認めた. MRA

撮影にて両側の膝窩動脈以下の3分枝の高度狭窄及び途絶を認めた. 結節性多発動脈炎による動脈狭窄・閉塞と考え, プロスタンディン点滴を開始しプレドニゾンを60 mg/日に増量, シクロホスファミドパルス療法 (シクロホスファミド 500 mg/回, 4週間隔で計6回) を施行したが, 右下腿の症状の改善は認められなかった. MRA撮影では一部側副血行路を認めたが, 動脈の血流の再開は認められず右足は一部壊死し潰瘍化した. 薬物治療のみにては改善が困難と考えられたため治療開始24週目に右膝窩動脈の狭窄部位に対して経皮的血管形成術を施行し血流の改善を認めた (Figure 4A). その後壊死した右第4趾のデブリドマンと植皮術を施行したが, 症状は進行せず, 冷感・疼痛・チアノーゼも改善した (Figure 4B). 治療開始第43週目に独歩で退院し, 現在も悪化することなく外来で治療を継続している.

考察

サルコイドーシスと膠原病の合併に関しては, 井上ら¹⁾の報告ではサルコイドーシスの約8.6%に膠原病の合併を認めるとされ, 関節リウマチ²⁾, シェーグレン症候群^{1,3)}, 強皮症^{1,4)}, 全身性エリテマトーデス¹⁾等の合併報告がある. 一方サルコイドーシスと血管炎の合併については, 肉芽腫性血管炎の合併⁵⁻⁷⁾や, 大動脈炎症候群の合併例^{8,9)}などが報告されている. 肉芽腫性血管炎に関しては皮膚サルコイドーシスの30.8%に認めたと報告されている⁶⁾が, 本症例のようにサルコイドーシスと皮膚型結節性多発動脈炎の合併をきたした報告は今回検索した限りでは認められず, 稀な病態と考えられた. また, 肉芽腫の鑑別として悪性疾患やシェーグレン症候群に伴うサルコイド反応があげられるが, 血管炎によるサルコイド反応を示した報告も検索した限りでは認められず, 本症例においてはやはり

200X年+7年9月

200X年+11年10月

Figure 1. 上：200X+7年の胸部CT. 両側にすりガラス影と斑状影を認める.
中下：200X+11年の胸部CT. 両側の陰影の悪化を認め、造影CTではBHLを認める.

右前腕

右大腿

Figure 2. (左) 真皮深部に周囲に肉芽腫を伴わないフィブリノイド壊死を伴う血管炎を認める.
(右) 皮下にリンパ球浸潤と類上皮細胞からなる小型の肉芽腫を認める.

Figure 3. 治療経過

Figure 4. (A) 経皮的血管形成術時の血管造影画像。術後には前脛骨動脈及び後脛骨動脈の血流の改善が認められる。
(B) 経皮的血管形成術前後の右下肢。潰瘍、皮膚の色調の改善を認める。

サルコイドーシスと皮膚型結節性多発動脈炎の合併と考えられた。

皮膚型結節性多発動脈炎は1931年にLindbergにより提唱^{10,11)}され、特徴としては①皮膚に局限した血管炎を認める、②皮膚生検で結節性多発動脈炎と同様の病理組織所見を認める、③臓器病変を認めないことなどが挙げられる。皮膚型結節性多発動脈炎の発症機序は不明であるが、近年サルコイドーシスと抗リン脂質抗体症候群の合併例についての症例報告^{12,13)}が散見され、抗リン脂質抗体の一つである抗フォスファチジルセリン・プロトロンビン複合体が発症に関与している可能性が報告¹⁴⁾されている。しかし合併の機序や誘因などは明らかでなく、抗リン脂質抗体を介してのサルコイドーシスと皮膚型結節性多発動脈炎の関連についても明らかになっていない。

本症例においては血管炎の所見は皮膚組織のみで認められ筋組織からは認められず、他に血管炎を示唆する所見を認めなかったことから当初、皮膚型結節性多発動脈炎とサルコイドーシスとの合併と診断した。筋痛・筋力低下に関しては、皮膚型結節性多発動脈炎の皮膚外症状としての筋炎¹¹⁾との鑑別が検討されたが、筋生検で肉芽腫や血管炎の所見が得られなかったものの、ステロイド治療により速やかに症状が改善し、下肢MRIでも両側大腿四頭筋のびまん性異常信号が消失したことから筋炎型の筋サルコイドーシスと考えられた。

その後下肢血管に病変が進展したことから、通常型の結節性多発動脈炎の病態と考えられた。結節性多発動脈炎の動脈閉塞症状に対しては血管拡張薬や抗凝固療法、抗血小板療法などが行われるが¹⁵⁾、壊死に至る場合には下肢切斷

などが行われる。これまでも皮膚型結節性多発動脈炎から下肢の中動脈の血管閉塞に進展し下肢切断に至った報告がある。既報ではステロイド・免疫抑制薬・抗凝固薬などの集学的治療が行われたがおよそ3ヵ月～5年の経過で下腿切断に至っている^{16,17)}。本症例においても膝窩動脈の閉塞を認めたことから同様の病態が考えられた。

経皮的血管形成術は1964年にDotterらにより初めて報告¹⁸⁾され、四肢の末梢動脈、冠動脈、内頸動脈等の動脈、下大静脈、門脈等様々な血管へ応用されている¹⁹⁾。結節性多発動脈炎に対してはOsadaらによる報告²⁰⁾では前脛骨動脈閉塞に対し経皮的血管形成術を施行し血流の改善を認めている。膝窩動脈閉塞を呈した本症例においても経皮的血管形成術にて改善を認めており、その有用性が確認された。一方サルコイドーシスの動脈閉塞合併例に対する経皮的血管形成術の有用性については、今後更なる症例の集積と検討が必要である。

結語

サルコイドーシスに結節性多発動脈炎を合併し、難治性下腿潰瘍に対し経皮的血管形成術により改善した稀な1例を経験した。サルコイドーシスを評価する上において、結節性多発動脈炎の存在にも注意が必要であると考えられた。

引用文献

- 1) 井上千鶴, 曾我部陽子, 永井弥生, 他. 群馬大学皮膚科における膠原病とサルコイドーシス合併例の検討. 日皮会誌. 2012; 122: 607-11.
- 2) 岡元昌樹, 古賀英之, 竹下盛重, 他. 慢性関節リウマチに合併したサルコイドーシスの1例. 気管支学. 2004; 26: 438-42.
- 3) Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. Clin Epidemiol. 2014; 30: 247-55.
- 4) Senda S, Igawa K, Nishioka M, et al. Systemic sclerosis with sarcoidosis: case report and review of the published work. J Dermatol. 2014; 41: 421-3.
- 5) 白石礼子, 三砂範幸, 井上卓也, 他. 肉芽腫性血管炎を認めた潰瘍型皮膚サルコイドの1例. 西日本皮膚科. 2013; 75: 499-503.
- 6) Takemura T, Shishiba T, Akiyama O, et al. Vascular involvement in cutaneous sarcoidosis. Pathol Int. 1997; 47: 84-9.
- 7) 清水純子, 澁谷倫子, 竹内綾乃, 他. 下肢の皮下結節と神経症状で発症したサルコイドーシスの1例. 臨皮. 2011; 65: 135-9.
- 8) Izumikawa K, Motoi N, Takaya H, et al. A Case of concurrent sarcoidosis, aortitis syndrome and Crohn's disease. Intern Med. 2011; 50: 2915-7.
- 9) Nakamichi S, Abe K, Tatsuya Y, et al. Concurrent sarcoidosis and Takayasu's arteritis: Case report and review of the literature. Acta Med Nagasaki. 2012; 57: 93-7.
- 10) Lindberg K. Ein beitrag zur kenntnis der periarteritis nodosa. Acta Med Scand. 1931; 76: 183-225.
- 11) 古川福実. 皮膚型結節性多発動脈炎. 脈管学. 2009; 49: 87-91.
- 12) Takahashi F, Toba M, Takahashi K, et al. Pulmonary sarcoidosis and antiphospholipid syndrome. Respiriology. 2006; 11: 506-8.
- 13) Carragoso A, Silva J. R, Capelo J, et al. A patient with sarcoidosis and antiphospholipid syndrome. Eur J Intern Med. 2008; 19: e80-1.
- 14) 若林奈津子, 石黒直子, 葉山愛弥, 他. 皮膚型結節性多発動脈炎とリベド血管症患者における抗リン脂質抗体. 東京女子医科大学雑誌. 2013; 83: 86-94.
- 15) 日本循環器学会. 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン2009.
- 16) 厨 源平, 和泉泰衛, 佐藤 剛, 他. 急速な前脛骨動脈閉塞により左下腿切断に至った皮膚型結節性多発動脈炎の1例. 日内会誌. 2006; 95: 739-41.
- 17) 西澤 綾, 佐藤貴浩, 横関博雄, 他. 皮膚型結節性多発動脈炎—急速に壊疽が進行し下腿切断に至った例—. 皮膚病診療. 2011; 33 (6): 601-604.
- 18) Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of Its application. Circulation. 1964; 30: 654-70.
- 19) 森田 穰. IVRの歩んできた道, 進む道. IVR会誌. 2008; 23: 285-99.
- 20) Osada S, Akiyama M, Takasaki M, et al. Revascularization by percutaneous transluminal angioplasty improved abruptly deteriorated ischaemic symptoms in cutaneous polyarteritis nodosa. Clin Exp Dermatol. 2011; 36: 502-5.