



2020年11月16日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ⑩ 教育講演15-3

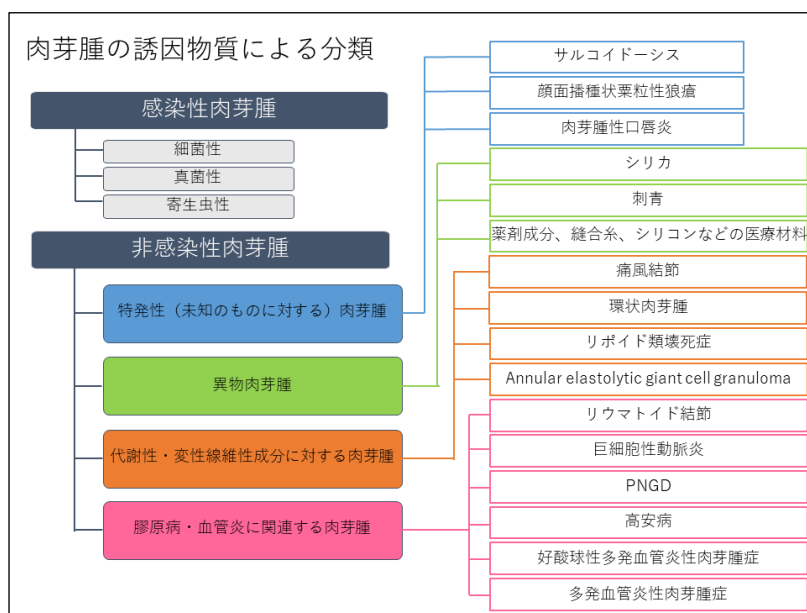
こんな非感染性の肉芽腫性疾患や肉芽腫反応もありますよ」

大阪大学大学院 皮膚科
特任講師 植田 郁子

非感染性肉芽腫の誘因物質による分類

肉芽腫は大きく感染性と非感染性に分けられ、感染性のものとしてはその原因となる病原体により細菌性、真菌性、寄生虫性などによるものがありますが、それらの関与が否定される場合は非感染性肉芽腫に分類されます。

非感染性の場合、その誘因により、特発性、異物に対する肉芽腫、代謝性・変性線維性成分に対する肉芽腫、膠原病・血管炎に関連する肉芽腫に大きく分けられます。それぞれに該当する疾患を説明いたします。



特発性肉芽腫

特発性、すなわち未知のものによる肉芽腫としては、代表的なものがサルコイドーシス、さらに顔面播種状粟粒性狼瘡、肉芽腫性口唇炎などがあげられます。顔面播種状粟粒性狼瘡は主に眼瞼周囲に2～4mm大の黄白色から黄褐色の丘疹が多発し、組織学的に乾酪壊死を伴う肉芽腫がみられます。従来結核疹と考えられていましたが否定され、酒さ性ざ瘡の一型と考えられています。肉芽腫性口唇炎は、口唇の浮腫性腫脹として発症し、腫

脹軽快を繰り返しながら、持続性の腫脹となります。肉芽腫性口唇炎と、反復性の顔面神経麻痺、皺襞（しゅうへき）舌を伴うものはメルケルソンローゼンタール症候群と呼ばれます。

異物肉芽腫

異物肉芽腫の原因としては、シリカや入れ墨、薬剤成分、縫合糸、シリコンなどの医療材料など様々です。

代謝性・変性線維性成分に対する肉芽腫

代謝性・変性線維性成分に対する肉芽腫として、痛風結節、環状肉芽腫、リポイド類壊死症、Annular elastolytic giant cell granuloma 略して AEGCG などがあげられます。痛風結節は、高尿酸血症により尿酸塩が析出することにより起こります。自壊すると黄白色チョーク状物質が排出されます。組織学的に尿酸塩の針状結晶の沈着が確認されます。環状肉芽腫およびリポイド類壊死症は膠原線維、AEGCG は弾性線維の変性が誘因といわれています。膠原線維が変性する原因として、環状肉芽腫の限局型では虫刺症や外傷が原因と考えられているのに対して、汎発型では糖尿病や C 型肝炎ウイルス感染など全身性疾患が関与すると考えられています。リポイド類壊死症では糖尿病の関与が知られています。AEGCG は弾性線維の変性の原因に紫外線があげられています。

環状肉芽腫はその分布により単発型と汎発型に分けられ、皮疹の形態により定型疹である環状型と非定型疹である丘疹型、紅斑型、局面型、穿孔型、皮下型などに分けられます。定型疹では淡紅色で光沢のある結節が環状に分布し、中央はやや陥凹する皮疹を示します。リポイド類壊死症は、下腿に好発する中央が萎縮し陥凹する黄色調の紅色局面です。リポイド類壊死症の本邦報告例を調べてみると、女性に多く、主に下腿にみられています。糖尿病を基礎に発症しやすいことが知られていますが、実際には糖尿病の合併のない症例も多くみられ、非

疾患		変性成分	原因
環状肉芽腫	限局型	膠原線維	虫刺症、外傷
	汎発型		糖尿病、HCV
リポイド類壊死症			糖尿病
Annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG)		弾性線維	紫外線

環状肉芽腫でみられる皮疹の分類

分布による分類

- ・ 単発型
- ・ 汎発型

形態による分類

- ・ 定型疹
 - 環状型
- ・ 非定型疹
 - 丘疹型
 - 紅斑型
 - 局面型
 - 穿孔型
 - 皮下型（深在型）

定型疹では淡紅色で光沢のある結節が環状に分布し、中央はやや陥凹する皮疹を示します。

糖尿病症例が半数以上となっています。AEGCG は紫外線がその誘因とされ、典型例では露光部に環状皮疹としてみられます。

肉芽腫の病理組織学的分類

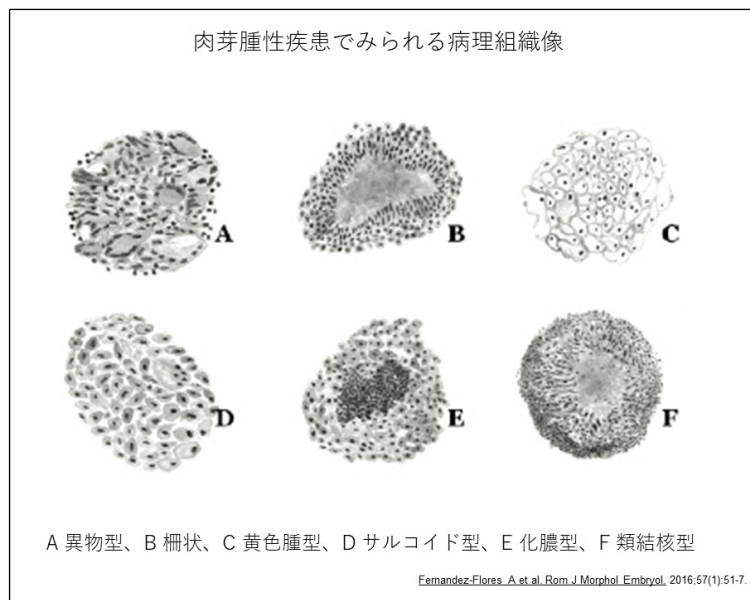
肉芽腫の病理組織学的分類について説明します。肉芽腫は組織学的所見により異物型、柵状型、黄色腫型、サルコイド型、化膿型、類結核型に分けられます。異物型は入れ墨や縫糸による肉芽腫、柵状型として環状肉芽腫やリポイド類壊死症、リウマトイド結節などがあげられます。サルコイド型を示すものとしてはサルコイドーシス以外に肉芽腫性口唇炎、光沢苔癬、酒さ、Hansen 病やクローン病などがあります。化膿型は **ruptured epidermal cyst** など、類結核型では結核、非定型抗酸菌症や BCG 接種、酒さ、顔面播種状粟粒性狼瘡などがあげられます。

異物型では不溶性異物に対する肉芽腫で、異物を貪食した異物型巨細胞が出現します。環状肉芽腫やリポイド類壊死症、リウマトイド結節などでは変性した線維成分を中心にその周囲を放射状に類上皮細胞が取り巻くように集まった構造をもち、柵状型に分類されます。黄色腫型は黄色腫でみられるように脂質を多量に蓄積したマクロファージが多数単状に集簇しています。サルコイド型は類上皮細胞肉芽腫で炎症性細胞浸潤が乏しく、**Naked granuloma** と呼ばれます。化膿型は感染性異物に対する慢性炎症性反応で生じる肉芽腫です。中央に菌体や好中球浸潤を伴います。類結核型は類上皮細胞肉芽腫の周囲に炎症細胞浸潤を伴うものを類結核型と呼び、中心に好酸性壊死を伴うものを特に乾酪壊死といいます。

柵状肉芽腫を呈する疾患において、環状肉芽腫では変性した膠原線維とともにムチンの沈着がみられ、リポイド類壊死症では、ムチン沈着がないといわれています。リウマトイド結節ではフィブリンが変性し、ムチン沈着がないことなどで組織学的に鑑別します。

膠原病・血管炎に関連する肉芽腫

膠原病や血管炎に関連する肉芽腫としては、関節リウマチ患者でみられるリウマトイド結節、主に膠原病患者にみられる **palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis** 以下 PNGD、そのほか巨細胞性動脈炎、高安病、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症などの血管炎に関連して起こります。



関節リウマチでみられる肉芽腫病変がリウマトイド結節です。成人関節リウマチ患者の20-30%に認められ、肘や手足など機械的な刺激を受ける部位に好発します。

PNGDは1994年にChuらによって、病理組織学的に何らかの原因で変性した膠原線維を中心に、活性化した組織球による肉芽腫と好中球の浸潤を伴う疾患として提唱されました。基礎疾患として関節リウマチや全身性エリテマトーデス、好酸球性多発肉芽腫性血管炎などの自己免疫性疾患を有する患者に多いことが報告されています。PNGDの本邦の報告例をまとめると、全て中年の女性で、上肢に生じることが多く、皮疹の形態は紅斑が最多で、丘疹、結節の報告もありました。基礎疾患として、全身性エリテマトーデスが半数以上でしたが、そのほかに潰瘍性大腸炎や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の報告もありました。

PNGDと類似する病理組織学的所見を示すものに、Interstitial granulomatous dermatitis、以下IGDがあります。IGDは1993年にAckermanらにより初めて報告され、もともとは線状に分布する皮疹でロープサインを示すといわれていましたが、その後、色素沈着を伴う例や紅色丘疹、結節など様々な臨床像を示すことが報告されています。共通点は膠原線維の変性と、組織球を主とする細胞浸潤がみられることですが、PNGDでは初期に白血球破砕性血管炎を呈し、一方でIGDでは血管炎像はなく、好中球浸潤は少ないとされています。

血管炎はその病理組織像により肉芽腫性血管炎、壊死性血管炎、白血球破砕性血管炎に大きく分けられます。肉芽腫性血管炎は血管壁を侵す炎症組織が、多核巨細胞や類上皮細胞の出現を伴う肉芽腫性炎症によるものを意味し、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、サルコイド血管炎で見られます。

汎発性の肉芽腫をみた場合に検討すべき疾患

最後に全身性の汎発性の肉芽腫をみた場合に検討すべき疾患をあげます。まず炎症性疾患として、サルコイドーシス、膠原病、炎症性腸疾患など、さらにホジキン、非ホジキンリンパ腫や骨髄異形成症候群、固形癌などの悪性腫瘍、代謝性として糖尿病や脂質異常、甲状腺機能異常など、薬剤性として高血圧、高脂血症、てんかん、高尿酸血症などの治療薬に加えて、インターフェロン α や抗TNF α 阻害薬が原因となることがあります。また免疫不全症などの可能性を検討する必要があります。

汎発性の肉芽腫をみた場合に検討すべき疾患	
全身性炎症性疾患	サルコイドーシス 膠原病 (SLE, RA) 炎症性腸疾患 自己免疫性肝炎
悪性腫瘍	リンパ腫 皮膚：菌状息肉症 全身性：ホジキンリンパ腫、および非ホジキンリンパ腫 骨髄異形成症候群 固形腫瘍：肺癌、乳癌、子宮癌、前立腺癌
代謝性	糖尿病、脂質異常、甲状腺機能異常
薬剤性	薬剤：高血圧薬、高脂血症薬、抗てんかん薬 (トピラマート) 金製剤、高尿酸血症治療薬 (アロプリノール)、 インターフェロン α 、G-CSF、抗TNF α 阻害薬
免疫異常症	先天性：Common Variable immunodeficiency Wiskott-Aldrich syndrome 後天性：医原性
特発性	